

膀胱癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003316

生物标志物炎症因子、细胞焦亡因子和铁死亡因子在膀胱癌治疗与预后中的价值

裴夏明¹,李 鸿²,梁 宇³,谢 宇¹

(1. 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院泌尿外科,长沙 410013;
2. 衡阳市南华大学附属第二医院泌尿外科,衡阳 421001;3. 萍乡市人民医院泌尿外科,萍乡 337000)

【摘要】根据 2020 年全球癌症统计,膀胱癌(bladder cancer, BC)是全球诊断率第十高的癌症,是男性第六常见的癌症和第九大癌症死因。尽管膀胱癌的确切原因尚不清楚,但已经确定了一些因素与膀胱癌风险增加相关,如吸烟、化学物质暴露、年龄、性别、遗传因素、环境因素等。BC 会导致疼痛、尿路感染、尿失禁和死亡等,对患者的健康情况及经济造成巨大的影响。为了更好地预防和治疗 BC,生物标志物的检测可以被用来监测或预测 BC 的存在、进展或治疗效果。近年来,研究表明,BC 的发展与炎症、细胞焦亡、铁死亡等分子机制密切相关。越来越多的研究也关注到这些分子机制相关的生物标志物在 BC 中的应用。本综述将探讨这些新型生物标志物在 BC 诊断、治疗与预后中的价值,为进一步在膀胱癌治疗的不同阶段有针对性地靶向上述分子,以达到控制疾病、延长无病间期、抑制肿瘤复发和转移的目的。

【关键词】膀胱癌;生物标志物;预后;炎症因子;细胞焦亡因子;铁死亡因子

【中图分类号】R692

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-05-17

Value of inflammatory, pyroptosis, and ferroptosis biomarkers in the treatment and prognosis of bladder cancer

Pei Xiaming¹, Li Hong², Liang Yu³, Xie Yu¹

(1. Department of Urology, Hunan Cancer Hospital/The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University; 2. Department of Urology, The Second Hospital, University of South China;
3. Department of Urology, Pingxiang People's Hospital)

【Abstract】According to Global Cancer Statistics 2020, bladder cancer is the tenth most commonly diagnosed cancer worldwide, which is the sixth most common cancer and the ninth leading cause of cancer-related death in men. Although the exact pathogenesis of bladder cancer is unclear, certain factors have been demonstrated to be associated with an increased risk of bladder cancer, such as smoking, chemical exposure, age, sex, genetic factors, and environmental factors. Bladder cancer can cause pain, urinary tract infection, urinary incontinence, and death, which can impose a huge health and economic burden on patients. To better prevent and treat bladder cancer, the detection of biomarkers can help monitor or predict the development, progression, or treatment of bladder cancer. In recent years, studies have shown that the development of bladder cancer is closely related to various mechanisms including inflammation, pyroptosis, and ferroptosis, and these molecular mechanisms-related biomarkers have been increasingly applied in the research of bladder cancer. This review focuses on the value of these novel biomarkers in the diagnosis, treatment, and prognosis of bladder cancer, which can be potential targets at different treatment stages of bladder cancer for controlling the disease, prolonging disease-free interval, and inhibiting tumor recurrence and metastasis.

【Key words】bladder cancer; biomarker; prognosis; inflammatory factor; pyroptosis factor; ferroptosis factor

作者介绍:裴夏明,Email:peixiaming@hnca.org.cn,

研究方向:泌尿系统肿瘤。

通信作者:谢 宇,Email:xieyu@hnca.org.cn。

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(编号:2021JJ70030)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230824.0908.002>

(2023-08-25)

根据 2020 年全球癌症统计,膀胱癌(bladder cancer, BC)是全球诊断率第十高的癌症,每年约有 573 000 个新病例和 213 000 个死亡病例。男性比女性更容易患上 BC,男性的发病率和病死率分别为每 10 万人口 9.5 和 3.3,是女性的大约 4 倍。因此,BC 在男性中更为常见,是第六常见的癌症和第九

大癌症死因^[1]。关于 BC 的流行病学,不同的地区存在一定差别。年龄标准化的发病率和病死率差异很大,最高率发生在欧洲和北美,以及北非和西亚部分国家,而最低率发生在拉丁美洲、撒哈拉以南非洲和东南亚^[2]。根据五大洲癌症发病率第十一卷(CI5 Vol XI)中发表的来自 65 个国家的 343 个癌症登记处的最新观察数据,男性的年龄标准化 BC 发病率(世界标准人口)在癌症登记处中从>30/100 000 的意大利和西班牙的癌症登记处到来自印度、中国和撒哈拉以南非洲的多个登记处的<3/100 000^[3]。在欧盟(27 个国家),BC 死亡率(年龄标准化,世界标准人口)在 20 世纪 90 年代初稳定在 7/10 万男性和 1.5/10 万女性,此后男性下降了 16%,女性下降了 12%,在本世纪初分别达到 6 和 1.3/10 万的数值^[4]。在美国,近 30 年来,BC 的发病率从 21.0 增加到 25.5/100 000 人年,2019 年有超过 80 000 个新诊断的 BC 病例和超过 17 000 人死亡,约占美国所有新诊断癌症的 5%^[5-6]。而在我国,最近的研究显示,1990~2017 年,男性的年龄标准化发病率明显上升(AAPC=0.72%,95%CI=0.5%~0.9%),而女性则下降(-1.25%:-1.6%~-0.9%),此外,男性(-1.09%:-1.2%~-0.9%)和女性(-2.48%:-2.8%~-2.2%)的年龄标准化死亡率均下降^[7]。

上皮性 BC 是最常见的亚型。约 75% 的患者表现为非肌层浸润性疾病,局限于膀胱黏膜/黏膜下层。这个阶段通常通过局部治疗和监测进行管理,并且由于该疾病的非侵袭性自然史,具有特别高的流行率^[8]。其余 25% 患有肌层浸润性疾病,通常接受膀胱切除术,多模式治疗[经尿道切除术、化疗、放射治疗、保膀胱三联治疗(trimodality therapy, TMT)、免疫治疗以及靶向治疗]或缓解治疗^[9-12]。尽管 BC 的确切原因尚不清楚,但已经确定了一些与 BC 风险增加相关的因素。吸烟是 BC 最重要的风险因素,其可归因风险约为 50%^[13]。烟草是已知的致癌化合物,如芳香胺和 N-亚硝化化合物的丰富来源。这些化合物会导致脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)损伤,包括双链断裂、碱基修饰和致密加合物形成^[14]。一项对 83 项研究进行的荟萃分析显示,吸烟者与从未吸烟者相比,BC 的相对风险(relative risk, RR)为 3.47(95%CI=3.07~3.91),前吸烟者为 2.04(95%CI=1.85~2.25)^[13]。职业相关导致的化学物质暴露也是 BC 的重要风险因素,Cumberbatch MGK 等^[15]回顾了 263 篇论文发现在 61 个职业中,有 42 个职业的 BC 发病率增加,其中在烟草工人和染料工人中最高的汇总风险比,职业致瘤物暴露占 BC 可归因风险的 5%~6%。此外,BC 还与年龄、性别、遗传因素、环境因素等有一定关联^[16-17]。BC 的危害包括导致疼痛、尿路感染、尿失禁和死亡等,对患者的健康情况及经济造成巨大的影响^[18]。为了更好地预防和治疗 BC,生物标志物的检测变得越来越重要。一些血液和尿液中的标志物可以被用来监测或预测 BC 的存在、进展或治疗效果。在先前的报道中,传统的

肿瘤标志物,如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、膀胱肿瘤相关抗原(bladder tumor associated antigen, BTA)、核基质蛋白 22(nuclear matrix protein, NMP22),以及肿瘤相关的透明质酸,透明质酸酶等^[19-23]在 BC 中的临床作用已被证实。近年来,研究表明,BC 的发展与炎症、细胞焦亡、铁死亡等分子机制密切相关^[24-26]。越来越多的研究也关注到这些分子机制相关的生物标志物在 BC 中的应用^[27]。本综述将探讨这些新型生物标志物在 BC 诊断、治疗与预后中的价值。

1 炎症因子

炎症是正常的生理反应,但如果无法被控制,会对组织造成损伤。通常在组织再生和修复后,炎症反应会结束。然而,如果损伤无法得到修复,慢性炎症就会开始。在富含炎症细胞和因子的微环境中,细胞增殖可能会增加癌症(特别是 BC)的风险。相反,肿瘤微环境涉及 BC 细胞的增殖、迁移、存活和转移,可能是由于细胞因子和趋化因子的存在^[28]。近年来,人们对细胞因子在癌症形成中的作用的兴趣正在迅速增加。细胞因子在癌症中的功能模式非常复杂,因为它们与其他信号通路相关联。然而,针对肿瘤环境中的炎症细胞和介质是一种抑制癌细胞生长和进展的策略^[29]。因此,了解细胞因子在 BC 形成和进展中的作用可能是开发治疗方法的重要一步。Yang G 等^[30]检查了 113 例 BC 患者和 20 名健康志愿者的外周血中的髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)标志物后发现,在 MDSCs 数量较多的 BC 患者中,血清 IL-6 水平下降。白细胞介素(interleukin, IL)-6 阻断会增加 MDSCs 在体外的诱导。低 IL-6 水平抑制了 Stat3 的激活,导致 BC 中 MDSCs 的形成增加,而 MDSCs 数量与临床等级、阶段和不良预后相关。另一项研究发现,与非恶性组织相比,IL-6 在 BC 标本的 mRNA 和蛋白水平上都有过量表达。IL-6 的阳性染色与较高的临床分期、治愈性治疗后较高的复发率和较低的生存率明显相关。当 IL-6 被阻断时,肿瘤的生长和侵袭能力被削弱。其基本变化包括细胞增殖减少,上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)减少,DNA 甲基转移酶 1 表达减少和血管生成减弱^[31]。这表明,靶向 IL-6 可能是治疗 BC 的一个策略。

除了 IL-6、IL-23R 和 IL-17 的高表达水平也提示预后不良。IL-23R 和 IL-17 高表达显著缩短 OS 和 DFS($P<0.05$)^[32]。Liu J 等^[32]研究了白细胞介素-23 受体(IL-23R)和 IL-17 在尿路膀胱癌(urothelial bladder carcinoma, UBC)中的表达,结果显示 UBC 组织中 IL-23R 和 IL-17 mRNA 的水平分别是邻近组织的 3.26 和 2.65 倍($P<0.05$),患者血清中 IL-23R 和 IL-17

蛋白的水平明显高于正常对照组并与临床分期和淋巴结转移相关($P<0.05$)，Cox 危险模型显示 IL-23R 和 IL-17 的表达可能是 UBC 的独立因素($P<0.05$)。这些研究结果都表明，与炎性相关细胞因子 IL-6、IL-23R 和 IL-17 对 BC 的诊断和预后有重要的临床意义。靶向或抑制 IL-6、IL-23R 和 IL-17 可能为治疗 BC 提供方向。

此外，Reis ST 等^[33]的临床研究还发现高等级肿瘤的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 和 IL-8 水平明显较高($P=0.012, 0.003$)，最重要的是肿瘤复发与 MMP-9 ($P=0.003$) 和 IL-8 ($P=0.005$) 的高水平有关。除了 MMP-9 和 IL-8，具有肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\beta 1$ 等位基因的患者的膀胱内复发率明显高于没有 TNF- $\beta 1$ 等位基因的患者^[34]。这也证实了 TNF- β 基因的这种多态性与肿瘤的发生和疾病状态有关。TNF 多态性在 BC 风险中的作用及对肿瘤阶段、等级和进展的影响后发现 TNF 多态性 TNF+488A 和 TNF-859T 与 BC 风险之间存在明显关联。这两种多态性与发病时的肿瘤等级有关，尽管对随后的肿瘤行为没有显著影响^[35]。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号传导在血管的形成和生长过程中起着重要作用。在新生血管形成过程中，VEGF 会诱导基因表达，调控血管通透性并促进细胞的迁移、增殖和存活。Kopparapu PK 等^[36]发现 VEGF、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)1 和 VEGFR2 水平较高的患者往往比水平较低的患者有较差的无复发生存率，VEGF 和 VEGFR 表达的改变与疾病分期和复发有关。还有研究发现趋化因子在膀胱癌的发生和发展中起着重要作用。它们可以诱导膀胱癌细胞的迁移和侵袭，并促进肿瘤转移。CXCL12、CCL2 和 CCL5 等趋化因子的表达水平明显升高，与 BC 的临床分期和转移相关^[37-38]。

总之，细胞因子在 BC 的诊断、治疗和预后中起着重要作用。单个细胞因子和多种细胞因子的联合检测可以提高 BC 的诊断准确性和预测患者的预后。细胞因子 IL-6、IL-23R 和 IL-17 是预后不良的炎性因子；MMP-9、IL-8 和 TNF- $\beta 1$ 与肿瘤复发相关；VEGF 信号通路和趋化因子配体[chemokine(C-X-C motif) ligand 12, CXCL12]、趋化因子配体[chemokine(C-C motif) ligand, CCL2] 和 CCL5 等趋化因子与肿瘤转移相关。因此，在未来的研究中，应在肿瘤治疗的不同阶段有针对性地靶向上述分子，以达到控制疾病、延长无病间期、抑制肿瘤复发和转移的目的。

2 细胞焦亡因子

细胞凋亡是一个重要的生物学过程，是维持组织稳态和机体健康的关键。然而，在一些情况下，细胞凋亡的过程被

中断，导致了细胞焦亡的发生。细胞焦亡是一种形态和机制不同于细胞凋亡的程序性死亡方式，大约 30 年前被发现^[39]。细胞焦亡的主要执行者属于 gasdermin 家族。其中一个形成孔道的代表，gasderminD，必须通过炎性半胱氨酸蛋白酶的剪切和激活，使细胞经历细胞焦亡^[40]。细胞焦亡在癌症免疫治疗中被广泛研究。研究表明，细胞焦亡以不同方式影响各种肿瘤；它可以阻止癌细胞的生长(表现出抗肿瘤活性)，也可以在细胞焦亡期间产生炎性成分，激活促炎症细胞因子，从而提供肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)以促进适当的生长^[41]。其他证据表明，在细胞焦亡期间释放的细胞因子[例如高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein, HMGB1)、IL-1 β 和 IL-18]可以影响 TME。癌细胞(或癌相关细胞)与 TME 组分之间存在动态和相互联系，影响癌细胞的生存、局部侵袭和转移^[42]。作为 TME 的关键细胞组分，中性粒细胞，它们可以通过产生活性氧化物(在抗肿瘤微环境中)来抑制肿瘤形成，也可以通过释放 MMP-9 和血管内皮生长因子(在免疫抑制微环境中)来促进肿瘤发生^[43]。

细胞焦亡相关因子作为生物标志物在 BC 中治疗及预后的研究已经被越来越多的关注。Zhao J 等^[44]从 The Cancer Genome Atlas(TCGA)获得 BC 患者的基因表达和相应的临床数据，并研究了 BC 患者中细胞焦亡因子的具体功能和预后预测分析，发现细胞焦亡因子 HMGB1 的风险特征与免疫细胞浸润、肿瘤突变负担(tumor mutation burden, TMB)和 TME 相关。Yang GL 等^[45]发现 HMGB1 蛋白在 164 例 BC 中的 87 例(53%)有高表达，HMGB1 过表达与肿瘤分级($P<0.001$)和分期($P=0.001$)显著相关。Kaplan-Meier 生存分析表明，HMGB1 的表达与较短的无病生存期和总生存期显著相关(均为 $P<0.001$)。多变量分析进一步表明，HMGB1 可能是预测 BC 患者预后的一个新的分子标志物。Wu T 等^[46]的 18 项涉及 11 种不同肿瘤类型研究的 meta 分析评估 HMGB1 的表达与癌症患者预后的关系。在 BC 中，HMGB1 过表达与较差的 OS[风险比(hazard ratio, HR)=1.99；95%CI=1.71~2.31]和无进展生存(progression-free survival, PFS) (HR=2.26；95%CI=1.65~3.10) 相关。因此，靶向焦亡因子 HMGB1 可能是治疗 BC 的策略。

此外，香烟暴露后，膀胱组织中 caspase-1 的活性增加了 50% 并导致氧化应激损伤和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症体的激活，香烟烟雾通过激活细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)/NLRP3/caspase-1 信号通路诱发了膀胱组织的细胞焦亡。这也表示，抑制膀胱尿道上皮细胞的细胞焦亡可能是缓解吸烟引起的膀胱损伤的一种新方法^[47]。

总的来说，细胞焦亡作为一种新的细胞死亡方式，近年来在 BC 的诊断、治疗及预后方面得到了广泛的关注和研究。

在未来的研究中,需要进一步深入探究细胞焦亡的机制及影响因素,以便更好地应用于BC的临床治疗和预后评估中。同时,还需要寻求新的治疗策略,如通过调节细胞焦亡通路,从而实现对BC的治疗和预防。这些研究的深入开展将为BC的治疗和预后提供更为有效的手段,为患者带来更多的希望。

3 铁死亡因子

铁死亡是另一种程序性的细胞死亡,由于有毒的脂质过氧化产物在细胞膜上的积累而发生。这一过程由各种因素调节,如称为脂氧化酶的铁依赖性酶和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)^[48]。传统治疗旨在通过激活某种调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)来抑制肿瘤细胞^[49]。而铁死亡是这种独特的细胞死亡途径,是由铁依赖性脂质过氧化引发^[50]。越来越多的证据确定了铁死亡调节基因TP53^[51]、CDGSH铁硫域蛋白1(CDGSH iron sulfur domain protein 1, CISD1)^[52]、GPX4^[53]、FINO2^[54]在多种癌症类型的肿瘤进展中的关键作用。溶质载体家族7成员11(recombinant solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)为谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成提供底物,主要参与氧化还原状态和细胞间信号的调控,是抑制铁死亡过程的一个关键途径蛋白^[55]。近年研究表明肾癌对铁死亡有较高的敏感性铁死亡调控的一些关键因子如谷胱甘肽过氧化物酶4、VHL、核受体共激活因子4、TAZ等,可以通过靶向诱导或者抑制铁死亡,进而调控肾癌的发生发展^[56]。

通过研究脂质过氧化和p53/SLC7A11依赖性的铁死亡在BC的发生和发展中的作用和内部机制,发现脂氧酶ALOX15B的敲除促进了BC细胞的生长,这也被发现可以保护膀胱癌细胞免受p53诱导的铁死亡。p53通过抑制SLC7A11激活ALOX15B脂氧酶的活性,从而诱导BC细胞发生铁死亡^[57]。microRNA-27a在顺铂耐药的BC中对SLC7A11有负向调节作用,并有望成为可能受益于顺铂化疗的患者的标志。用磺胺类药物抑制SLC7A11铁死亡途径可能是治疗顺铂耐药性疾病的一种前途的治疗方法^[58]。此外,还有研究证实上调SLC7A11的表达,抑制了铁蛋白的形成,促进了BC的恶性进展,SLC7A11水平与患者的预后明显相关^[59]。

在铁死亡相关因子的研究中,Sun Y等^[60]发现Fin56这种铁死亡诱导剂,通过促进GPX4蛋白降解来触发BC细胞中的铁死亡。不同阶段对自噬的抑制能减弱Fin56诱导的氧化应激和GPX4的降解。此外,他们还发现,Fin56与Torin 2对BC细胞的细胞毒性有协同作用,这意味着铁死亡诱导剂和mTOR抑制剂的联合应用是改善BC治疗方案的一种有希望的方法。

另一则关于铁萎缩相关因子在BC中的预后价值的研究

中,从The Cancer Genome Atlas(TCGA)下载BLCA患者的相应临床数据和mRNA表达谱,并使用单变量Cox回归提取与生存时间相关的铁萎缩相关因子,通过Cox回归确定了15个预后相关的FRG。结果发现,CISD1、GCLM、CRYAB、SLC7A11、TFRC、ACACA、ZEB1、SQLE、FADS2、ABCC1、G6PD和PGD的高表达与BC患者的不良生存有关^[61]。

综上所述,靶向铁死亡相关因子可能是BC的一种治疗选择。然而,关于铁死亡相关因子在BC中标志物的应用研究大多还是基础研究,未来还需要设计更多前瞻性临床研究来证实这种分子机制在治疗BC中的应用。

4 总结与展望

BC这种常见的泌尿系统恶性肿瘤,由于其易于复发和转移的特点,治疗和预后管理一直是一个挑战。生物标志物的应用往往可以为患者的治疗和预后管理提供更准确、个性化的指导。本文探讨了炎症因子、细胞焦亡因子、铁死亡因子这些与BC关系密切的分子机制相关生物标记物在BC中的应用。大量研究证实,炎症、细胞焦亡及铁死亡相关因子在BC的治疗和预后中都扮演着重要角色。但这仍需要进行更广泛的研究以验证其在BC治疗和预后预测中的实用性和可靠性。另外,还需要进一步研究发现新的膀胱癌生物标志物,并开发更为敏感和特异的检测方法。随着分子生物学和基因组学技术的不断发展,未来还需要开展更多的基础和临床研究为这些新型脂肪因子的临床应用提供更加科学的理论基础,这将为膀胱癌的早期诊断和治疗提供更好的机会。此外,通过研究这些因子,将为进一步探讨在膀胱癌治疗的不同阶段有针对性地靶向这些因子,以达到控制疾病、延长无病间期、抑制肿瘤复发和转移的目的。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209–249.
- [2] Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends[J]. Eur Urol, 2017, 71(1):96–108.
- [3] Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018[J]. Eur Urol, 2018, 74(6):784–795.
- [4] Ferlay J, Randi G, Bosetti C, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe[J]. BJU Int, 2008, 101(1):11–19.
- [5] Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis[J]. Cancer Epidemiol, 2013, 37(3):219–225.

- [6] Mossanen M. The epidemiology of bladder cancer[J]. *Oncol Clin N Am*, 2021, 35(3):445-455.
- [7] Liu X, Jiang J, Yu C, et al. Secular trends in incidence and mortality of bladder cancer in China, 1990-2017: a joinpoint and age-period-cohort analysis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 61:95-103.
- [8] van Kessel KEM, van der Keur KA, Dyrskjøt L, et al. Molecular markers increase precision of the European association of urology non-muscle-invasive bladder cancer progression risk groups[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(7):1586-1593.
- [9] Konieczkowski DJ, Efstathiou JA, Mouw KW. Contemporary and emerging approaches to bladder-preserving trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35(3):567-584.
- [10] Song D, Powles T, Shi L, et al. Bladder cancer, a unique model to understand cancer immunity and develop immunotherapy approaches[J]. *J Pathol*, 2019, 249(2):151-165.
- [11] Casadei C, Dizman N, Schepisi G, et al. Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11:1758835919890285.
- [12] Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: American urological association/american society of clinical oncology/american society for radiation oncology/society of urologic oncology clinical practice guideline summary[J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(9):621-625.
- [13] Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, et al. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(3):458-466.
- [14] Stern MC, Lin J, Figueroa JD, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (17) : 6857-6864.
- [15] Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, et al. Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9):1282-1290.
- [16] Janković S, Radosavljević V. Risk factors for bladder cancer[J]. *Tumori*, 2007, 93(1):4-12.
- [17] Letašiová S, Medve'ová A, Šovčíková A, et al. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors[J]. *Environ Health*, 2012, 11 (Suppl 1):S11.
- [18] Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10061):2796-2810.
- [19] Wang Z, Que H, Suo C, et al. Evaluation of the NMP22 BladderChek test for detecting bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59):100648-100656.
- [20] Washino S, Hirai M, Matsuzaki A, et al. Clinical usefulness of CEA, CA19-9, and CYFRA 21-1 as tumor markers for urothelial bladder carcinoma[J]. *Urol Int*, 2011, 87(4):420-428.
- [21] Thomas L, Leyh H, Marberger M, et al. Multicenter trial of the quantitative BTA TRAK assay in the detection of bladder cancer[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(4):472-477.
- [22] Lokeshwar VB, Obek C, Soloway MS, et al. Tumor-associated hyaluronic acid: a new sensitive and specific urine marker for bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(4):773-777.
- [23] Wahren B, Nilsson B, Zimmerman R. Urinary CEA for prediction of survival time and recurrence in bladder cancer[J]. *Cancer*, 1982, 50 (1):139-145.
- [24] Lu Z, Tang F, Li Z, et al. Prognosis risk model based on pyroptosis-related lncRNAs for bladder cancer[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:7931393.
- [25] Kong N, Chen X, Feng J, et al. Baicalin induces ferroptosis in bladder cancer cells by downregulating FTH1[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12):4045-4054.
- [26] Gakis G. The role of inflammation in bladder cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 816:183-196.
- [27] 陈怡, 陈沛林, 吕晓磊, 等. 膀胱癌尿路感染患者免疫和炎症因子的表达及临床诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(1): 80-84.
- Chen Y, Chen PL, Lü XL, et al. Expression of immune and inflammatory factors in bladder cancer patients with urinary tract infection and clinical diagnostic values[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2022, 32(1):80-84.
- [28] Shadpour P, Zamani M, Aghalikhani N, et al. Inflammatory cytokines in bladder cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9):14489-14499.
- [29] Green J, Fuge O, Allchorne P, et al. Immunotherapy for bladder cancer[J]. *Res Rep Urol*, 2015:65.
- [30] Yang G, Shen W, Zhang Y, et al. Accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) induced by low levels of IL-6 correlates with poor prognosis in bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38378-38388.
- [31] Chen MF, Lin PY, Wu CF, et al. IL-6 expression regulates tumorigenicity and correlates with prognosis in bladder cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e61901.
- [32] Liu J, Wang L, Wang T, et al. Expression of IL-23R and IL-17 and the pathology and prognosis of urinary bladder carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4):4325-4330.
- [33] Reis ST, Leite KRM, Piovesan LF, et al. Increased expression of MMP-9 and IL-8 are correlated with poor prognosis of bladder cancer [J]. *BMC Urol*, 2012, 12:18.
- [34] Nonomura N, Tokizane T, Nakayama M, et al. Possible correlation between polymorphism in the tumor necrosis factor-beta gene and the clinicopathological features of bladder cancer in Japanese patients[J]. *Int J Urol*, 2006, 13(7):971-976.
- [35] Marsh HP, Haldar NA, Bunce M, et al. Polymorphisms in tumour necrosis factor (TNF) are associated with risk of bladder cancer and grade of tumour at presentation[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89 (6) : 1096-1101.

- [36] Kopparapu PK, Boorjian SA, Robinson BD, et al. Expression of VEGF and its receptors VEGFR1/VEGFR2 is associated with invasiveness of bladder cancer[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(6):2381-2390.
- [37] Nazari A, Khorramdelazad H, Hassanshahi G. Biological/pathological functions of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axes in the pathogenesis of bladder cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6):991-1000.
- [38] Huang CP, Liu LX, Shyr CR. Tumor-associated macrophages facilitate bladder cancer progression by increasing cell growth, migration, invasion and cytokine expression[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(5):2715-2724.
- [39] Lu H, Wu J, Liang L, et al. Identifying a novel defined pyroptosis-associated long noncoding RNA signature contributes to predicting prognosis and tumor microenvironment of bladder cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:803355.
- [40] Broz P, Pelegrín P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3):143-157.
- [41] Wang Q, Wang Y, Ding J, et al. A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis[J]. *Nature*, 2020, 579(7799):421-426.
- [42] Du T, Gao J, Li P, et al. Pyroptosis, metabolism, and tumor immune microenvironment[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(8):e492.
- [43] Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(16):R921-R925.
- [44] Zhao J, Wu C, Wang Y, et al. Identification of a pyroptosis related gene signature for predicting prognosis and estimating tumor immune microenvironment in bladder cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(7):1865-1879.
- [45] Yang GL, Zhang LH, Bo JJ, et al. Increased expression of HMGB1 is associated with poor prognosis in human bladder cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(1):57-61.
- [46] Wu T, Zhang W, Yang G, et al. HMGB1 overexpression as a prognostic factor for survival in cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31):50417-50427.
- [47] Wu Z, Liu Q, Zhu K, et al. Cigarette smoke induces the pyroptosis of urothelial cells through ROS/NLRP3/caspase-1 signaling pathway[J]. *Neurorour Urodyn*, 2020, 39(2):613-624.
- [48] Li P, Jiang M, Li K, et al. Glutathione peroxidase 4-regulated neutrophil ferroptosis induces systemic autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(9):1107-1117.
- [49] Stockwell BR, Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2):273-285.
- [50] Yang L, Li C, Qin Y, et al. A novel prognostic model based on ferroptosis-related gene signature for bladder cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:686044.
- [51] Xie Y, Zhu S, Song X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7):1692-1704.
- [52] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. CISD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2):838-844.
- [53] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172(3):409-422.
- [54] Gaschler MM, Andia AA, Liu H, et al. FINO₂ initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation[J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(5):507-515.
- [55] Zhang L, Hobeika CS, Khabibullin D, et al. Hypersensitivity to ferroptosis in chromophobe RCC is mediated by a glutathione metabolic dependency and cystine import via solute carrier family 7 member 11[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(28):e2122840119.
- [56] 吴明哲, 潘浩杰, 周安安, 等. 铁死亡调控的关键因子在肾癌中的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(3):472-476.
- Wu MZ, Pan HJ, Zhou AA, et al. Research progress of key factors of ferroptosis regulation in kidney cancer[J]. *China Medicine*, 2023, 18(3):472-476.
- [57] Li X, Xiong W, Wang Y, et al. p53 activates the lipoxygenase activity of ALOX15B via inhibiting SLC7A11 to induce ferroptosis in bladder cancer cells[J]. *Lab Invest*, 2023, 103(5):100058.
- [58] Drayton RM, Dudziec E, Peter S, et al. Reduced expression of miRNA-27a modulates cisplatin resistance in bladder cancer by targeting the cystine/glutamate exchanger SLC7A11[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7):1990-2000.
- [59] Shen L, Zhang J, Zheng Z, et al. PHGDH inhibits ferroptosis and promotes malignant progression by upregulating SLC7A11 in bladder cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(14):5459-5474.
- [60] Sun Y, Berleth N, Wu W, et al. Fin56-induced ferroptosis is supported by autophagy-mediated GPX4 degradation and functions synergistically with mTOR inhibition to kill bladder cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):1028.
- [61] Yan Y, Cai J, Huang Z, et al. A novel ferroptosis-related prognostic signature reveals macrophage infiltration and EMT status in bladder cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:712230.

(责任编辑:冉明会,曾玲)