

• 论著-临床研究 •

# ARID1A 及 PIK3CA 在膀胱尿路上皮癌中的表达及临床病理意义\*

王晨静<sup>1</sup> 李超<sup>2</sup> 咸娟<sup>3</sup> 王胜<sup>2</sup> 何雷<sup>4</sup> 范多娇<sup>5</sup>

**【摘要】** 目的:探讨膀胱尿路上皮癌(BUC)组织中 ARID1A 及 PIK3CA 的表达及意义。方法:采用免疫组化 EnVision 法检测 107 例膀胱尿路上皮癌(BUC 组)及 28 例癌旁组织(癌旁组)中 ARID1A、PIK3CA 及 Ki-67 的表达水平,并将 BUC 组按照临床病理特征进行分组,统计分析 ARID1A、PIK3CA 在各组间表达的差异及相关性。结果:ARID1A 在 BUC 组中有 42.06%呈缺失表达,而在癌旁组中仅 7.14%呈缺失表达,二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PIK3CA 在 BUC 组中有 74 例(69.16%)表达显著增强,而在癌旁组中仅 7 例(25%)呈强阳性表达,两组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结合患者的临床病理特征进行分析,发现 ARID1A 的缺失表达与肿瘤的浸润深度、分级及 Ki-67 增殖指数有关( $P < 0.05$ ),PIK3CA 的阳性表达与肿瘤的浸润深度有关( $P < 0.05$ ),与分级、Ki-67 增殖指数无关( $P > 0.05$ )。相关性分析结果显示 ARID1A 与 PIK3CA 之间的表达无明确相关性( $r = -0.062, P > 0.05$ ),复发与否与年龄、病变级别、浸润深度、PIK3CA 蛋白阳性表达率呈正相关。结论:ARID1A 及 PIK3CA 在 BUC 患者癌组织中的表达明显增强,且与病变级别、肿瘤浸润密切相关,但两种蛋白间并无相关性,二者可能通过不同的途径参与 BUC 的发生、进展。并且 PIK3CA 蛋白阳性表达可明显增加 BUC 的复发率,进一步为探究 BUC 提供了新的思路。

**【关键词】** 膀胱肿瘤;尿路上皮癌;AT 丰富结合域 1A;磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基;免疫组织化学

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2021.06.001

**【中图分类号】** R737.11 **【文献标志码】** A

## Expression and significance of ARID1A and PIK3CA in bladder urothelial carcinoma

WANG Chenjing<sup>1</sup> LI Chao<sup>2</sup> XIAN Xian<sup>3</sup> WANG Sheng<sup>2</sup> HE Lei<sup>4</sup> FAN Duoqiao<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pathology, Baoding Second Hospital, Baoding, Hebei, 071051, China; <sup>2</sup>Department of Pathology, Dingzhou People's Hospital; <sup>3</sup>Department of Urology, Baoding Second Hospital; <sup>4</sup>General Surgery and Oncology Department, Xushui District People's Hospital; <sup>5</sup>Department of Science and Education, Baoding Second Hospital)

Corresponding author: WANG Chenjing, Email: 496437376@qq.com

**Abstract Objective:** To investigate the expression and significance of ARID1A and PIK3CA in bladder urothelial carcinoma (BUC). **Methods:** Immunohistochemical methods were employed to evaluate protein level of ARID1A and PIK3CA in 107 cases of BUC and 28 cases of adjacent tissues. The BUC tissues were grouped by clinical and pathological features, and the difference and relations of ARID1A and PIK3CA in each group were analyzed. **Results:** The loss rate of ARID1A was 42.06% in BUC, but only 7.14% in adjacent tissues. The positive rate of PIK3CA in BUC (69.16%) was significantly higher than that in adjacent tissues (25%) ( $P < 0.05$ ). The clinical features of 107 cases of BUC were retrospectively analyzed, which showed that the expression of ARID1A was significantly associated with histopathology grading, depth of invasion and Ki-67 index. The expression of PIK3CA was significantly associated with depth of invasion, but not related to age, sexuality, recurrence or Ki-67 index ( $P > 0.05$ ). The results of correlation analysis showed that there was no clear correlation between ARID1A and PIK3CA ( $r = -0.062, P > 0.05$ ). The recurrence was positively correlated with age, histopathology grading, depth of invasion and PIK3CA. **Conclusion:** ARID1A and PIK3CA play an important role in the development and progression of BUC through different pathways. The expression of PIK3CA maybe increase the recurrence of

\*基金项目:保定市科学技术研究与发展计划项目(No:2041ZF021)

<sup>1</sup>保定市第二医院病理科(河北保定,071051)

<sup>2</sup>定州市人民医院病理科

<sup>3</sup>保定市第二医院泌尿外科

<sup>4</sup>徐水区人民医院普外肿瘤科

<sup>5</sup>保定市第二医院科教科

通信作者:王晨静, E-mail: 496437376@qq.com

BUC. It will provide a new idea for exploring the prevention and treatment of urothelial carcinoma of the bladder.

**Key words** bladder tumor; urothelial carcinoma; the AT-rich interactivedomain 1A; phosphoinositide 3 kinase catalytic alpha polypeptide; immunohistochemistry

膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BUC)是膀胱恶性肿瘤最常见的病理类型,其发病率居全球男性恶性肿瘤的第 6 位<sup>[1]</sup>。膀胱癌的发生、发展受多种基因的调控。近来有研究发现 AT 丰富结合域 1A(the AT-rich interactivedomain 1A, ARID1A)基因及磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基(phosphoinositide 3 kinase catalytic alpha polypeptide, PIK3CA)基因突变参与了 BUC 的发生和进展<sup>[2]</sup>,并且在胃腺癌中 ARID1A 缺失与 PIK3CA 突变呈正相关<sup>[3]</sup>,但是二者在 BUC 发生、进展及复发中的作用及相互关系尚未见报道。本组实验采用免疫组织化学方法检测 ARID1A 蛋白及 PIK3CA 蛋白在 BUC 组织及正常膀胱黏膜组织中的表达,同时评估二者与 BUC 临床病理特征的关系及两种蛋白之间的相关性,初步探讨 ARID1A 及 PIK3CA 蛋白在 BUC 中的生物学作用及相互关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集保定市第二医院病理科 2015 年 2 月—2020 年 2 月经膀胱镜活检或手术切除病理诊断为 BUC 的标本 107 例(BUC 组)。患者年龄 28~83 岁,平均(59.97±13.37)岁,≥60 岁者 62 例, <60 岁者 45 例;男 64 例,女 43 例。所有标本组织学分型参照 WHO(2016)泌尿及男性生殖系统肿瘤分类标准。其中低级别尿路上皮癌 66 例,高级别尿路上皮癌 41 例;非浸润性尿路上皮癌 71 例,浸润性尿路上皮癌 36 例。所有患者参照中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《膀胱癌诊疗规范(2018 年版)》给予治疗,治疗后随访 6 个月,根据是否复发进行分组,其中 27 例患者随访期间复发(复发组),80 例患者未复发(未复发组)。同时收集癌旁组织标本 28 例(距癌旁>2 cm)作为对照(癌旁组)。由两位有经验的高年资病理医师采用双盲法对全部病例的所有切片进行复阅,并复习其临床病理资料。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** 本次研究所有患者所取标本均经影像学诊断、实验室诊断、组织病理学确诊,临床资料完整,所有患者术前均未行放化疗、基因治疗及免疫治疗。患者均签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** 所有标本均已排除:①转移性膀胱癌;②合并其他部位恶性肿瘤;③既往曾行放化疗或免疫治疗者;④合并自身免疫功能缺陷症患者。

### 1.3 方法

所有标本均经 10% 中性甲醛溶液固定、常规脱水、石蜡包埋、3 μm 连续切片,分别进行苏木精-伊红染色及免疫组化染色,光镜下观察。一抗 PIK3CA 购自美国 Abcam 公司,ARID1A、Ki-67 及试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。免疫组化采用 EnVision 法,操作严格按照说明书进行;经 DAB 显色;苏木精对比染色;逐级脱水、透明;中性树胶封固;光镜下观察。以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。

### 1.4 结果判定

光镜下观察 ARID1A 及 Ki-67 蛋白阳性表达均位于细胞核,PIK3CA 蛋白阳性表达于细胞质,均呈棕色或棕褐色颗粒。ARID1A 蛋白的缺失表达表现为肿瘤细胞呈斑片状表达缺失或者几乎所有肿瘤细胞均不着色。染色结果的判定采用半定量方法,每张切片随机观察 10 个 400 倍视野。根据细胞阳性表达程度及免疫组化染色阳性细胞百分率对免疫组化的表达进行分级评分<sup>[4]</sup>。①根据阳性表达程度评分:基本不着色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄色为 2 分,深棕色或棕褐色为 3 分;②根据阳性细胞百分率评分:阳性细胞数≤5%为 0 分,6%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分。将两项评分结果相乘进行判定:0~3 分为阴性(-),4~5 分为阳性(+),6~8 为中等阳性(++),9~12 分为强阳性(+++)。Ki-67 阳性表达为细胞核内出现棕黄色颗粒,Ki-67 计数热点区域的数值,以≥30%作为高增殖指数,<30%作为低增殖指数。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,ARID1A 及 PIK3CA 在 BUC 和癌旁组织中的表达差异及其与 BUC 病理分级、分期,复发与否等临床病理参数间的关系采用  $\chi^2$  检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析,均以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ARID1A 的表达及其与 BUC 临床病理参数间的关系

ARID1A 在 BUC 组组织中呈缺失表达(图 1),缺失率为 42.06%,显著高于癌旁组组织(7.14%)(图 2),差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。结合临床病理学特征分析,发现 ARID1A 的缺失表达在膀胱高级别尿路上皮癌中高于低级别尿路上皮癌( $P<0.05$ ),并且与肿瘤的浸润深度有

关( $P < 0.05$ ),Ki-67 增殖指数  $\geq 30\%$  组 ARID1A 缺失率明显高于低增殖指数组( $P < 0.05$ );不同性别及不同年龄组 BUC 组织中 ARID1A 缺失率差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.2 PIK3CA 的表达及其与 BUC 临床病理参数间的关系**

PIK3CA 在 BUC 组组织中表达明显增强(图 3),强阳性率为 69.16%,显著高于癌旁组组织(25%)(图 4),二者差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。结合临床病理学特征分析,发现 PIK3CA 在浸润性尿路上皮癌的表达水平明显高于非浸润性尿路上皮癌( $P < 0.05$ ),而与性别、年龄、分化程度、是否复发病例及 Ki-67 增殖指数无关( $P > 0.05$ ),见表 4。

**2.3 复发组与未复发组临床病理特征及 ARID1A、PIK3CA、Ki-67 蛋白表达情况比较**

复发组与未复发组的年龄、病变级别、浸润深度、PIK3CA 蛋白阳性表达率相比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );年龄  $\geq 60$  岁、高级别尿路上皮癌、浸润性尿路上皮癌及 PIK3CA 蛋白高表达者更易复发。两组 ARID1A、Ki-67 蛋白阳性表达率相比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

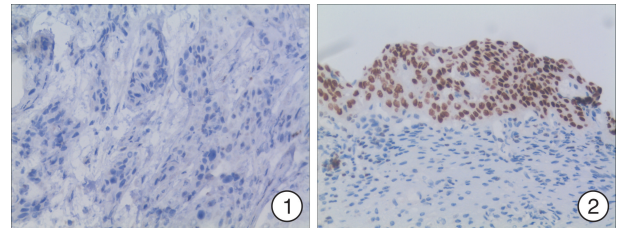


图 1 BUC 组组织中 ARID1A 蛋白缺失表达,EnVison 法( $\times 400$ ); 图 2 癌旁组组织中 ARID1A 蛋白阳性表达,EnVison 法( $\times 400$ )

表 1 ARID1A 在 BUC 组和癌旁组组织中的表达情况比较

组别	例数	-	+	++	+++	缺失率/%	P
BUC 组	107	45	62	0	0	42.06	0.001
癌旁组	28	2	12	11	3	7.14	

表 2 BUC 组组织中 ARID1A 的表达与临床病理特征间的关系

临床病理参数	例数	ARID1A			$\chi^2$	P
		-	+	缺失率/%		
年龄/岁					0.001	0.976
<60	45	19	26	42.22		
$\geq 60$	62	26	36	41.94		
性别					2.661	0.103
男	64	31	33	48.44		
女	43	14	29	32.56		
Ki-67 指数					4.831	0.028
$\geq 30\%$	68	34	34	50.00		
$< 30\%$	39	11	28	28.21		
病理学分级					5.378	0.020
低级别	66	22	44	31.82		
高级别	41	23	18	58.54		
是否肌层浸润					5.899	0.015
肌层浸润	36	21	15	58.33		
非肌层浸润	71	24	47	33.80		

**2.4 相关性分析**

在 BUC 组织中,ARID1A 与 PIK3CA 的表达无明确相关性( $r = -0.062, P > 0.05$ )。ARID1A 与 Ki-67 的表达呈负相关( $r = -0.212, P < 0.05$ )。PIK3CA 与 Ki-67 的表达无明确相关性( $r = -0.049, P > 0.05$ )。病变级别、浸润深度、PIK3CA 蛋白阳性表达程度及年龄均与 BUC 的复发呈正相关( $r = 0.295, 0.406, 0.202, 0.233$ , 均  $P < 0.05$ )。

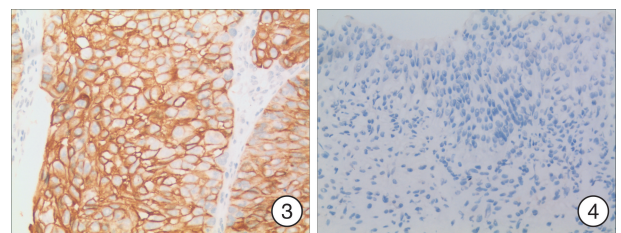


图 3 BUC 组组织中 PIK3CA 强阳性表达,EnVison 法( $\times 400$ ); 图 4 癌旁组组织中 PIK3CA 阴性表达,EnVison 法( $\times 400$ )

表 3 PIK3CA 在 BUC 组织和癌旁组织中的表达情况比较

组别	例数	-	+	++	+++	强阳性率/%	P
BUC 组	107	0	2	31	74	69.16	0.000
癌旁组	28	1	12	8	7	25	

表 4 BUC 组织中 PIK3CA 的表达与临床病理特征间的关系

临床病理参数	例数	PIK3CA				强阳性率/%	$\chi^2$	P
		-	+	++	+++			
年龄/岁							0.139	0.710
<60	45	0	0	13	32	71.11		
≥60	62	0	2	18	42	67.74		
性别							0.012	0.911
男	64	0	1	19	44	68.75		
女	43	0	1	12	30	69.77		
Ki-67 指数							0.200	0.655
≥30%	68	0	0	22	46	67.65		
<30%	39	0	2	9	28	71.79		
病理学分级							2.463	0.117
低级别	66	0	2	22	42	63.64		
高级别	41	0	0	9	32	78.05		
是否肌层浸润							5.110	0.024
肌层浸润	36	0	0	6	30	83.33		
非肌层浸润	71	0	2	25	44	61.97		

表 5 复发组和未复发组临床病理特征及 ARID1A、PIK3CA、Ki-67 指数表达情况比较

指标	例数	复发组(n=27)	未复发组(n=80)	$\chi^2$	P
年龄/岁				5.830	0.016
<60	45	6(22.22)	39(48.75)		
≥60	62	21(77.78)	41(68.75)		
性别				0.272	0.602
男	64	15(55.56)	49(61.25)		
女	43	12(44.45)	31(38.75)		
病理学分级				9.280	0.002
低级别	66	10(37.04)	56(70.00)		
高级别	41	17(62.96)	24(30.00)		
浸润深度				17.639	0.000
非肌层浸润	71	9(33.33)	62(77.50)		
肌层浸润	36	18(66.67)	18(22.50)		
ARID1A 蛋白				2.701	0.100
阳性	62	12(44.44)	50(62.50)		
阴性	45	15(55.56)	30(37.50)		
PIK3CA 蛋白				4.349	0.037
强阳性	74	23(85.19)	51(63.75)		
弱阳性	33	4(14.81)	29(36.25)		
Ki-67 指数				3.155	0.076
≥30%	68	21(96.30)	47(91.25)		
<30%	39	6(3.70)	33(8.75)		

### 3 讨论

BUC 是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,易复发且具有多灶性发生的特点,对人类身体健康造成严重危害。早期诊断、早期治疗能够有效降低死亡率。近年来随着分子生物学技术的发展,基因诊断及靶向治疗在恶性肿瘤的诊疗中越来越发挥着重要的作用。因此,寻找 BUC 相关的肿瘤标记物对其

早期诊断、评估预后及靶向治疗具有重要意义。

ARID1A 基因是染色质重塑酵母交换型转换和蔗糖不发酵复合物(SWI/SNF 复合物)家族的一个重要亚基。研究提示 ARID1A 是一种肿瘤抑制基因,其缺失性突变是许多肿瘤发生的重要原因<sup>[3,5]</sup>。Dugas 等<sup>[6]</sup>采用免疫组化及二代测序法检测 ARID1A 在膀胱癌患者尿液细胞学和组织学上



的表达,发现 ARID1A 蛋白免疫组化阴性表达与 ARID1A 基因缺失性突变具有一致性,研究表明 BUC 中 ARID1A 蛋白表达的缺失是 ARID1A 突变的指征。有研究发现与正常膀胱组织相比,BUC 组织中 ARID1A 表达明显下调( $P < 0.05$ )<sup>[7]</sup>,并且 ARID1A 突变均发生在高级别非浸润性 BUC 和浸润性 BUC,ARID1A 的免疫组化表达缺失随着分期或分级的增加而增加<sup>[8]</sup>。本组免疫组化结果显示 ARID1A 在 BUC 中的缺失率显著高于癌旁组织( $P < 0.05$ ),并且高级别尿路上皮癌的缺失表达显著高于低级别尿路上皮癌,有肌层浸润者明显高于非肌层浸润者,与上述研究结果一致,提示 ARID1A 参与了 BUC 的形成,可作为诊断 BUC 的生物学标记物,并且 ARID1A 蛋白低表达不但可以预测 BUC 具有更强的侵袭行为,还可以协助膀胱低级别尿路上皮癌与高级别尿路上皮癌的鉴别诊断。

研究发现沉默 ARID1A 基因能够促进细胞增殖,而过表达 ARID1A 则会抑制细胞的增殖<sup>[9]</sup>。Ki-67 是一种肿瘤增殖核抗原,是常用的细胞增殖标记物,其阳性表达可以准确反映细胞的增殖状况。本组实验结果显示 Ki-67 高增殖指数组 ARID1A 的缺失表达明显高于低增殖指数组,并且 ARID1A 的阳性表达与 Ki-67 呈负相关,ARID1A 蛋白缺失表达越显著,肿瘤细胞的增殖指数越高,进一步提示 ARID1A 蛋白参与了调控 BUC 肿瘤细胞的增殖,ARID1A 蛋白低表达能够促进细胞增殖。ARID1A 作为肿瘤抑制基因,可能通过各种途径发生缺失性突变导致肿瘤细胞增殖进而肿瘤形成。但 ARID1A 与 Ki-67 之间的具体作用机制以及 ARID1A 如何调控肿瘤细胞增殖的分子机制尚不清楚。

PIK3CA 基因作为一种癌基因参与调控体细胞增殖、分化、存活等生物学行为,生理情况下多以非激活状态存在,但突变后 PIK3CA 基因及其编码蛋白均会过度表达,进而激活 PI3K/AKT 信号通路,促进肿瘤的形成<sup>[10-11]</sup>。研究发现在 BUC 组织中常常检测到 PI3K3CA 基因突变,提示 PI3K3CA 基因参与了 BUC 的形成<sup>[12]</sup>。Ousati 等<sup>[13]</sup>研究发现 PIK3CA 基因突变多发生在膀胱癌的早期,且随着肿瘤分级和分期的增加而降低。但钟健等<sup>[10]</sup>研究发现 PIK3CA 突变与肿瘤分级和分期等无关,PIK3CA 在膀胱癌的形成中并没有扮演重要角色。而本组实验结果显示 PIK3CA 蛋白在 BUC 组表达明显高于癌旁组( $P < 0.05$ ),并且 PIK3CA 的表达水平在浸润性尿路上皮癌中明显高于非浸润性尿路上皮癌( $P < 0.05$ ),提示 PIK3CA 突变可能会增强肿瘤的侵袭能力。与 Ousati 及钟健等研究结果均不一致。分析其原因可能与检测方法、抗体敏感

性、样本的种族差异及病例数等有关。本组实验结果还显示 PIK3CA 与 Ki-67 的表达无明确相关性,提示 PIK3CA 可能并不是通过调控细胞增殖参与 BUC 的形成。也有研究发现 PI3K3CA 突变更易发生在 FGFR3 突变型膀胱癌中,PI3K3CA 可能会促进 FGFR3 突变型膀胱癌的恶性行为,并不是膀胱癌的主要发病机制<sup>[10]</sup>。目前 PIK3CA 在膀胱癌的发病机制尚不明确,不同的实验研究结果也存在着差异,PIK3CA 在膀胱癌的作用尚需要更多病例及更深入的研究探索。单独的 PI3K3CA 基因突变可能只是促进 BUC 的侵袭能力或恶性行为,但并不是 BUC 发病的关键因素。

研究发现在卵巢子宫内膜样癌和卵巢透明细胞癌中,ARID1A 缺失突变的同时发生了 PI3K3CA 突变,且 ARID1A 缺失与 PIK3CA 突变正相关,提示 ARID1A 与 PI3K3CA 的突变在肿瘤的发生中存在协同效应<sup>[14]</sup>。Zeng 等<sup>[15]</sup>研究发现脑胶质瘤细胞中 ARID1A 过表达引起 p-Akt 及 pS6K 下调,提示 ARID1A 可能通过 PI3K-Akt 通路调节细胞增殖参与肿瘤的形成。有学者在对子宫内膜癌的研究中也发现 ARID1A 突变可以引起与 PI3K/Akt 信号通路相关的细胞转化<sup>[16]</sup>。但国内尚缺乏 ARID1A 与 PIK3CA 在 BUC 中的相关研究。本组实验结果显示,在 BUC 组织中,ARID1A 与 PIK3CA 的表达无明确相关性,提示 ARID1A 及 PIK3CA 可能通过不同的途径参与 BUC 的形成与进展。

研究发现,影响患者预后的主要原因之一是 BUC 存在较高的复发率<sup>[17]</sup>。本实验通过对比分析发现 BUC 复发患者的 PIK3CA 蛋白阳性表达程度明显高于未复发患者,且相关性分析显示 PIK3CA 蛋白阳性表达与患者复发率呈正相关,提示 PIK3CA 蛋白可能与 BUC 复发有关,PIK3CA 蛋白阳性表达越高,复发风险越高。本研究还发现,年龄越大、病变级别越高及出现肌层浸润者,BUC 患者复发的风险越高。因此对于存在上述危险因素的患者应足够重视,给予相应的治疗措施,从而降低复发风险,改善预后。

综上所述,BUC 的发生与 ARID1A 及 PIK3CA 基因突变相关,但二者可能通过不同的途径参与 BUC 的形成。ARID1A 蛋白可作为 BUC 的生物学标记物,并可协助高级别 BUC 的诊断。PIK3CA 蛋白在 BUC 中可能起到促进侵袭及复发的作用。但由于本研究样本量较少(尤其手术切除标本较少)、随访时间较短,导致有效样本量欠缺,后续工作中仍需持续纳入更多样本量,以期进一步探讨 ARID1A 及 PIK3CA 参与 BUC 的分子机制,为探寻预防和治疗 BUC 的新思路和新方法提供一定的理论依据。

## 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30.
- [2] Kim PH, Cha EK, Sfakianos JP, et al. Genomic Predictors of Survival in Patients with High-Grade Urothelial Carcinoma of the Bladder [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(2):198-201.
- [3] Ibarrola-Villava M, Llorca-Cardenosa MJ, Tarazona N, et al. Deregulation of ARID1A, CDH1, cMET and PIK3CA and target-related microRNA expression in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29):26935-26945.
- [4] 章萍萍, 黄文斌, 王晓蕾, 等. 膀胱尿路上皮癌中碳酸酐酶 IX 的表达及意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(3):317-318.
- [5] 姜家利, 夏玉军. 甲状腺癌组织中 PI3Kp85 $\alpha$ 、EZRIN 和 ARID1A 表达检测及作用探讨 [J]. *医学检验与临床*, 2019, 30(2):5-9.
- [6] Dugas SG, Müller DC, Magnen CL, et al. Immunocytochemistry for ARID1A as a Potential biomarker in Urine Cytology of Bladder Cancer [J]. *Cancer Cytopathol*, 2019, 127(9):578-585.
- [7] Cao Q, Wang C, Ding Y, et al. ARID1A upregulation predicts better survival in patients with urothelial bladder carcinoma [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4):300060519895687.
- [8] Balbás-Martínez C, Rodríguez-Pinilla M, Casanova A, et al. ARID1A alterations are associated with FGFR3-Wild type, Poor-Prognosis, Urothelial Bladder Tumors [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e62483.
- [9] 张倩, 颜海波, 刘锋. ARID1A 对乳腺癌生长的抑制及潜在调控机制 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2015, 42(4):427-434.
- [10] 钟键, 金正贤, 卞卫星, 等. FGFR3 和 PIK3CA 基因突变影响膀胱癌的预后 [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(11):880-886.
- [11] 王忠禹. PIK3CA 促进膀胱癌生长, 侵袭和转移的机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [12] Rodriguez Pena MDC, Tregnago AC, Eich ML, et al. Spectrum of Genetic Mutations in De Novo PUNLMP of the Urinary Bladder [J]. *Virchows Arch*, 2017, 471(6):761-767.
- [13] Ousati Ashtiani Z, Mehrsai AR, Pourmand MR, et al. High Resolution Melting Analysis for Rapid Detection of PIK3CA Gene Mutations in Bladder Cancer: A Mutated Target for Cancer Therapy [J]. *Urol J*, 2018, 15(1):26-31.
- [14] Wiegand KC, Hennessy BT, Leung S, et al. A functional proteogenomic analysis of endometrioid and clear cell carcinomas using reverse phase protein array and mutation analysis: protein expression is histotype-specific and loss of ARID1A/BAF250a is associated with AKT phosphorylation [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:120.
- [15] Zeng Y, Liu Z, Yang J, et al. ARID1A is a tumour suppressor and inhibits glioma cell proliferation via the PI3K pathway [J]. *Head Neck Oncol*, 2013, 5(1):6.
- [16] Takeda T, Banno K, Okawa R, et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2):607-13.
- [17] 戴维, 梁朝朝, 张力, 等. TPD52 L1(D53) 蛋白在膀胱尿路上皮癌中的表达和预后 [J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(4):635-639.

(收稿日期:2020-10-22)