

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.017

论著·临床

# 膀胱移行细胞癌患者血 cGAS、STING 基因表达与癌组织 CD44 阳性的剂量—效应关系

胡婉彦, 汪溢, 秦晓燕, 郑志昂



基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(22A200298)

作者单位: 572022 三亚中心医院/海南省第三人民医院检验科(胡婉彦、秦晓燕、郑志昂), 泌尿外科(汪溢)

通信作者: 胡婉彦, E-mail: g42685@163.com

**【摘要】目的** 探讨膀胱移行细胞癌(UCB)患者血环鸟苷酸—腺苷酸合成酶(cGAS)、干扰素基因刺激蛋白(STING)的基因表达与癌组织 CD44 阳性的剂量—效应关系。**方法** 选取 2022 年 10 月—2024 年 5 月海南省三亚中心医院/海南省第三人民医院泌尿外科诊治的 UCB 患者 60 例作为研究组, 同期膀胱内翻性乳头状瘤患者 60 例作为对照 I 组, 体检健康者 60 例作为对照 II 组。比较 3 组血 cGAS、STING mRNA 表达及研究组、对照 I 组癌组织肿瘤干细胞标志物 CD44 表达情况。Spearman 秩相关系数分析研究组、对照 I 组血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 表达的相关性。研究组根据组织 CD44 表达分为阳性患者、阴性患者, 多因素 Logistic 回归分析组织 CD44 阳性的独立危险因素。限制性立方样条图分析血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 阳性的剂量—效应关系。**结果** 血 cGAS、STING mRNA 表达比较, 研究组 > 对照 I 组 > 对照 II 组 ( $F/P = 194.740 / < 0.001, 142.937 / < 0.001$ ); 研究组癌组织肿瘤干细胞标志物 CD44 积分、阳性表达率高于对照 I 组 ( $t/\chi^2/P = 18.463 / < 0.001, 67.222 / < 0.001$ ); 研究组血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 积分呈中度负相关 ( $r/P = -0.638 / < 0.001, -0.717 / < 0.001$ ); 对照 I 组血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 积分呈低度负相关 ( $r/P = -0.299 / 0.020, -0.291 / 0.024$ ); 研究组 CD44 阳性患者体质量指数、低分化比率、浸润深度 T3~4 比率、淋巴结转移比率大于阴性患者, 血 cGAS、STING mRNA 表达低于阴性患者; 浸润深度 T3~4、淋巴结转移是组织 CD44 阳性的独立危险因素 [ $OR(95\% CI) = 2.558(1.289 \sim 5.076), 2.870(1.313 \sim 6.275)$ ], 血 cGAS、STING mRNA 升高是组织 CD44 阳性的独立保护因素 [ $OR(95\% CI) = 0.673(0.518 \sim 0.874), 0.696(0.529 \sim 0.915)$ ]; 血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 阳性间存在非线性剂量—效应关系, 当血 cGAS mRNA  $> 2.15$ 、血 STING mRNA  $> 1.75$  时, 组织 CD44 阳性的风险显著降低。**结论** UCB 患者血 cGAS、STING mRNA 表达增加, 二者显著增加时对 UCB 组织 CD44 表达具有抑制作用。

**【关键词】** 膀胱移行细胞癌; 环鸟苷酸—腺苷酸合成酶; 干扰素基因刺激蛋白; CD44; 剂量—效应关系**【中图分类号】** R737.14 **【文献标识码】** A**Dose-effect relationship between blood cGAS and STING expression and CD44 positivity in cancer tissues of patients with bladder transitional cell carcinoma** Hu Wanyan\*, Wang Yi, Qin Xiaoyan, Zheng Zhiang. \* Department of Laboratory, Sanya Central Hospital/Hainan Third People's Hospital, Hainan, Sanya 572022, China

Funding program: Hainan Province Health Industry Research Project (22A200298)

Corresponding author: Hu Wanyan, E-mail: g42685@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the dose-effect relationship between the expression of cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) and stimulator of interferon genes (STING) in the blood of patients with urothelial carcinoma of the bladder (UCB) and the positivity of CD44 in cancer tissues. **Methods** Sixty patients with UCB in our hospital from October 2022 to May 2024 were selected as the study group, 60 patients with inverted papilloma of bladder during the same period were selected as control group I, and 60 healthy patients were selected as control group II. The expression of cGAS and STING in blood of the 3 groups and the expression of CD44, a tumor stem cell marker, in the study group and control group I were compared. Spearman rank correlation coefficient was used to analyze the correlation between blood cGAS and STING expression and tissue CD44 expression in study group and control group I. The study group divided CD44 expression into positive patients and negative patients and analyzed the independent risk factors of CD44 positive tissues by multiple Logistic regression. The dose-effect relationship between expression of cGAS and STING in blood and positive CD44 in tissue was analyzed by restricted cubic spline diagram. **Results** The expression of cGAS and STING in the study group was high-

er than that in control group I and control group II, and that in control group I was higher than that in control group II ( $F/P=194.740/ <0.001, 142.937/ <0.001$ ). The score and positive expression rate of CD44 of tumor stem cells in the study group were higher than those in the control group I ( $t/\chi^2/P=18.463/ <0.001, 67.222/ <0.001$ ). The expressions of cGAS ( $r= -0.638, P<0.001$ ) and STING ( $r= -0.717, P<0.001$ ) in the study group were moderately negatively correlated with the scores of CD44 in tissues. The expressions of cGAS ( $r= -0.299, P=0.020$ ) and STING ( $r= -0.291, P=0.024$ ) expression had low correlation with tissue CD44 score. Lymph node metastasis and depth of tumor invasion were independent risk factor for CD44 positive tissue, and cGAS mRNA and STING mRNA were independent protective factors for CD44 positive tissue [ $OR(95\% CI)=2.558 (1.289 - 5.076), 2.870 (1.313 - 6.275), 0.673 (0.518 - 0.874), 0.696 (0.529 - 0.915)$ ]. There was a nonlinear dose-effect relationship between expression of cGAS and STING in blood and CD44 positive in tissue. When cGAS mRNA  $> 2.15$  and STING mRNA  $> 1.75$ , the risk of CD44 positive in tissue significantly reduced. **Conclusion** In UCB patients, the expression of cGAS and STING in the blood increases, and when both of them increase significantly, they have an inhibitory effect on the expression of CD44 in UCB tissues.

**【Key words】** Transitional cell carcinoma of bladder; Cyclic guanylate adenylate synthetase; Interferon gene stimulating protein; CD 44; Dose-response relationship

膀胱移行细胞癌(urothelial carcinoma of bladder, UCB)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤。尽管近年随着诊疗技术进步,越来越多 UCB 患者获得了早期诊疗机会,但约 70% 肌层浸润性 UCB 患者复发时出现远处转移,甚至有 10% ~ 15% 的患者初诊时已存在远处转移<sup>[1]</sup>。当前临床已证实,肿瘤的放化疗抗性及其复发转移均与耐辐射肿瘤干细胞存在密切关系<sup>[2-3]</sup>,而 CD44 是肿瘤干细胞标志物,临床常通过检测 CD44 表达情况评估 UCB 患者预后<sup>[4]</sup>。研究者发现环鸟苷酸—腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)信号通路的重要性已超出普通天然免疫通路的范畴,其在自身免疫反应、病原免疫识别、抗肿瘤免疫等诸多方面均具有重要功能。目前已有研究表明, cGAS/STING 信号通路的激活具备通过促进 I 型干扰素的生成而强化抗肿瘤免疫的巨大潜力<sup>[5]</sup>。但也有研究显示,不同肿瘤中 cGAS/STING 信号通路也可能发挥促肿瘤转移作用,其慢性激活在肿瘤微环境中存在互相矛盾的免疫抑制作用<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨 UCB 患者血 cGAS、STING mRNA 表达与癌组织 CD44 阳性的剂量—效应关系,为临床进一步完善治疗方案提供循证依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 10 月—2024 年 5 月海南省三亚中心医院/海南省第三人民医院泌尿外科诊治的 UCB 患者 60 例作为研究组,同期膀胱内翻性乳头状瘤患者 60 例作为对照 I 组,体检健康者 60 例作为对照 II 组。研究组:男 46 例,女 14 例,年龄 48 ~ 73 (61.68 ± 5.33) 岁;体质量指数 18 ~ 29 (23.68 ± 1.38) kg/m<sup>2</sup>;合并高血压 15 例,高脂血症 13 例,糖尿病 4

例;吸烟 26 例,饮酒 31 例。对照 I 组:男 44 例,女 16 例,年龄 49 ~ 75 (62.12 ± 5.46) 岁;体质量指数 18 ~ 29 (24.35 ± 1.72) kg/m<sup>2</sup>;合并高血压 13 例,高脂血症 14 例,糖尿病 5 例;吸烟 24 例,饮酒 30 例。对照 II 组:男 48 例,女 12 例,年龄 47 ~ 75 (61.83 ± 5.91) 岁;体质量指数 18 ~ 30 (24.67 ± 1.81) kg/m<sup>2</sup>;合并高血压 14 例,高脂血症 15 例,糖尿病 3 例;吸烟 22 例,饮酒 31 例。3 组性别、年龄、体质量指数、合并症、吸烟、饮酒比例比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (K20220920362),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:研究组根据《膀胱癌诊疗规范(2018 年版)》<sup>[7]</sup> 诊断标准确诊 UCB,对照 I 组根据《实用泌尿外科学(第 3 版)》<sup>[8]</sup> 诊断标准确诊膀胱内翻性乳头状瘤;首次确诊,入组前未经放化疗、手术治疗。(2) 排除标准:合并其他肿瘤、感染性疾病、免疫系统疾病、膀胱鳞癌、膀胱腺癌等;卡氏评分  $< 70$  分。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血 cGAS、STING mRNA 表达检测:研究组、对照 I 组入组未治疗前/对照 II 组体检当天均采用抗凝真空管采集空腹肘静脉血 4 ml,离心留取中间悬浮单个核细胞,Trizol 法提取总 RNA,PCR 逆转录合成 cDNA,实时荧光定量 PCR 法分别检测 cGAS、STING mRNA。反应体系 (20 μl): 2 × Quantifast SYBRGreen、反应混合物 (10 μl, 终浓度 1 ×)、引物 A (1 μl, 终浓度 1 μmol/L)、引物 B (1 μl, 终浓度 1 μmol/L)、双蒸水 (7.5 μl)、cDNA 模板 (0.5 μl)。反应条件:95℃ 5 min (预变性),95℃ 10 s,60℃ 30 s,60℃ 1 min,95℃ 15 s,60℃ 15 s,共计 40 个循环。β-actin 作为内参。采用

2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算 cGAS、STING mRNA 的相对表达量。cGAS mRNA 引物:上游 5'-GGTTTCCAAGAAGAAA-CATGGC-3', 下游 5'-GGGTTCTGGGTACATACGTGA-3'; STING mRNA 引物:上游 5'-ACCCCTTG-CAGACTTTGTT-3', 下游 5'-ATCTGCAGGTTCTGG-TAGG-3'; β-actin 引物:上游 5'-AGAGCTACGAGCTGC-CTGAC-3', 下游 5'-AGCACTGTGTTGGCGTACAG-3'。试剂盒由德国 Qiagen 公司提供。

1.3.2 肿瘤干细胞标志物 CD44 表达检测: 研究组、对照 I 组患者取手术切除后的瘤组织用甲醛溶液 (10%) 固定, 采用免疫组织化学法检测肿瘤干细胞标志物 CD44 表达。免疫组织化学法试剂盒由北京梦怡美生物科技公司提供, 操作均参照试剂盒说明书步骤规范完成。CD44 显色主要集中于细胞膜、细胞质, 呈棕黄色颗粒。高倍镜 (×400) 随机取 5 个视野, 根据染色强度评分: 弱阳性 (浅黄色) 记 1 分, 中度阳性 (棕黄色) 记 2 分, 强阳性 (棕褐色) 记 3 分; 根据染色范围评分: 无染色记 0 分, 染色细胞数 < 25% 记 1 分, 25% ~ 50% 记 2 分, > 50% 记 3 分。染色强度与染色范围之积 4 ~ 9 分为阳性, 不足 4 分为阴性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK-*q* 检验, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验, 等级资料采用秩和检验; Spearman 秩相关系数分析非参数指标相关性; 多因素 Logistic 回归分析独立影响因素; R 语言 (rms 包) 绘制限制性立方样条图分析剂量—效应关系。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组血 cGAS、STING mRNA 表达比较 血 cGAS、STING mRNA 表达比较, 研究组 > 对照 I 组 > 对照 II 组 (P < 0.01), 见表 1。

表 1 对照 I 组、对照 II 组、研究组血 cGAS、STING mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of cGAS and STING mRNA expression in blood between control group I, control group II, and study group

组别	例数	cGAS mRNA	STING mRNA
对照 I 组	60	1.73 ± 0.35	1.54 ± 0.26
对照 II 组	60	1.02 ± 0.12	1.01 ± 0.14
研究组	60	2.26 ± 0.47	1.89 ± 0.40
F 值		194.740	142.937
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 瘤组织肿瘤干细胞标志物 CD44 表达比较 研究组瘤组织肿瘤干细胞标志物 CD44 积分为 (6.82 ± 1.58) 分, 高于对照 I 组的 (2.87 ± 0.50) 分, 研究组 CD44 阳性表达率为 76.67% (46/60), 高于对照 I 组的 3.33% (2/60), 差异有统计学意义 (*t*/P = 18.463 / < 0.001,  $\chi^2$ /P = 67.222 / < 0.001)。

2.3 血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 表达的相关性 研究组血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 积分呈中度负相关 (*r*/P = -0.638 / < 0.001, -0.717 / < 0.001); 对照 I 组血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 积分呈低度负相关 (*r*/P = -0.299 / 0.020, -0.291 / 0.024)。

2.4 研究组 CD44 阳性、阴性患者临床资料比较 研究组 60 例 UCB 患者中, CD44 阳性 46 例, CD44 阴性 14 例。CD44 阳性、阴性患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、肿瘤数量、肿瘤最大直径、合并高血压、合并高血脂症、合并糖尿病、合并贫血比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。CD44 阳性患者体质量指数、低分化比率、浸润深度 T3 ~ 4 比率、淋巴结转移比率大于阴性患者, 而血 cGAS、STING mRNA 表达低于阴性患者 (P < 0.05 或 P < 0.01), 见表 2。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 UCB 组织 CD44 阳性的独立影响因素 以 UCB 组织 CD44 阳性为因变量 (赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以体质量指数、分化程度、浸润深度、淋巴结转移及 cGAS、STING mRNA 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 浸润深度 T3 ~ 4、淋巴结转移是组织 CD44 阳性的独立危险因素, 血 cGAS、STING mRNA 高是组织 CD44 阳性的独立保护因素 (P < 0.05), 见表 3。

表 3 UCB 组织 CD44 阳性的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of CD44 positivity in UCB tissues

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	3.659	5.326	11.167	0.001	0.371	—
体质量指数高	0.560	0.431	1.681	0.816	1.750	1.138 ~ 2.691
分化程度低	0.540	0.349	2.394	0.720	1.716	0.654 ~ 4.502
浸润深度 T3 ~ 4	1.054	0.498	4.483	0.034	2.870	1.313 ~ 6.275
淋巴结转移	0.939	0.342	7.542	0.011	2.558	1.289 ~ 5.076
cGAS mRNA 高	-0.396	0.139	8.126	0.008	0.673	0.518 ~ 0.874
STING mRNA 高	-0.363	0.132	7.554	0.005	0.696	0.529 ~ 0.915

2.6 血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 阳性的剂量—效应关系分析 经限制性立方样条图分析显示, 血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 阳性间存在非线性剂量—效应关系, 曲线大致呈“L”型, 拐点

表 2 研究组 CD44 阳性、阴性 UCB 患者临床资料比较

Tab. 2 Clinical data comparison of CD44 positive and negative UCB patients in the study group

项 目		CD44 阴性(n=14)	CD44 阳性(n=46)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	11(78.57)	35(76.09)	0.028	0.866
	女	3(21.43)	11(23.91)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		59.57 $\pm$ 5.26	62.33 $\pm$ 5.58	1.629	0.109
体质指数( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		22.99 $\pm$ 1.26	23.89 $\pm$ 1.40	2.152	0.036
吸烟史[例(%)]		3(21.43)	23(50.00)	3.568	0.059
饮酒史[例(%)]		6(42.86)	25(54.35)	0.568	0.451
肿瘤数量[例(%)]	单发	6(42.86)	22(47.83)		0.744
	多发	8(57.14)	24(52.17)		
肿瘤最大直径[例(%)]	$\leq 3$ cm	5(35.71)	15(32.61)	0.012	0.914
	$> 3$ cm	9(64.29)	31(67.39)		
分化程度[例(%)]	高分化	5(35.71)	4( 8.70)	2.115	0.035
	中分化	8(57.14)	30(65.22)		
	低分化	1( 7.14)	12(26.07)		
浸润深度[例(%)]	T1~2	9(64.29)	12(26.09)	5.308	0.021
	T3~4	5(35.71)	34(73.91)		
合并高血压[例(%)]		3(21.43)	12(26.67)	0.002	0.967
合并高脂血症[例(%)]		3(21.43)	10(21.74)	0.120	0.730
合并糖尿病[例(%)]		2(14.29)	2( 4.35)	0.003	0.958
合并贫血[例(%)]		1( 7.14)	15(32.61)	2.376	0.123
淋巴结转移[例(%)]		5(35.71)	31(67.39)	4.488	0.034
cGAS mRNA( $\bar{x} \pm s$ )		2.69 $\pm$ 0.46	2.13 $\pm$ 0.48	3.858	<0.001
STING mRNA( $\bar{x} \pm s$ )		2.22 $\pm$ 0.40	1.79 $\pm$ 0.41	3.455	0.001

分别位于 2.15、1.75 处,当血 cGAS mRNA > 2.15、血 STING mRNA > 1.75 时,组织 CD44 阳性的风险显著降低,见图 1、2。

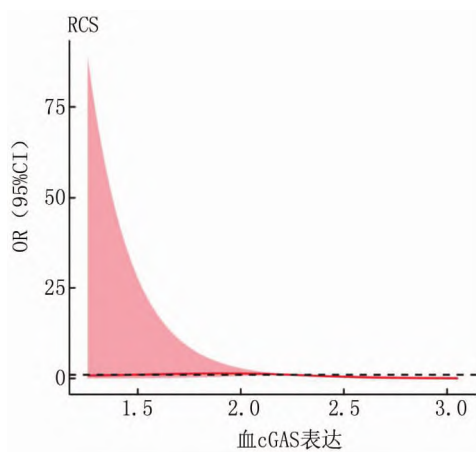


图 1 cGAS 与 CD44 阳性的剂量—效应关系

Fig. 1 Dose effect relationship between cGAS and CD44 positivity

### 3 讨论

UCB 即膀胱尿路上皮癌,属于一种常见的下尿路上皮癌。目前 UCB 主要治疗方法包括手术及放化疗等,但无论是非肌层浸润性 UCB,还是肌层浸润性 UCB,肿瘤细胞出现放化疗耐药及远处转移均是造成

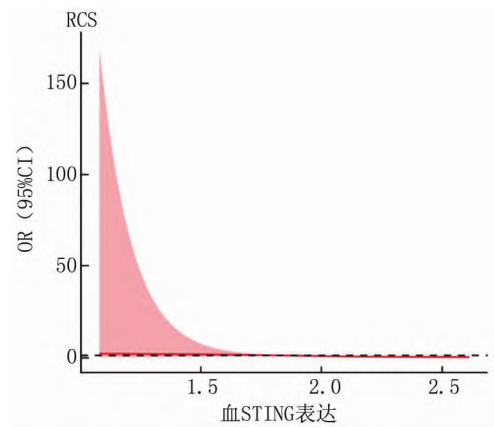


图 2 STING 与 CD44 阳性的剂量—效应关系

Fig. 2 Dose effect relationship between STING and CD44 positivity

UCB 治疗效果不理想的重要原因<sup>[9]</sup>。因此,深入探究 UCB 的相关分子机制,对指导临床积极完善干预方案具有重要意义。

肿瘤干细胞是肿瘤组织内的一小部分具备自我更新能力及分化生成多种子代肿瘤细胞能力的细胞,多项研究已证实,肿瘤干细胞造成了肿瘤内异常高程度的细胞异质性,不仅调节肿瘤的可塑性且决定其耐药、远处转移等恶性行为<sup>[10-11]</sup>。CD44 是一种跨膜糖蛋白,主要参与细胞的异质性黏附,即肿瘤细胞与宿主细

胞及宿主基质间的黏附,生命科学对有关 CD44 的研究时间较长,目前 CD44 常被作为膀胱癌干细胞的标志物。多项研究证实,CD44 在膀胱癌组织中高表达,且阳性表达率随肿瘤的进展而增加,是此类患者预后不良的关键风险因素<sup>[12-13]</sup>。本研究通过半定量法检测 UCB 患者病灶组织 CD44 表达发现,研究组肿瘤干细胞标志物 CD44 积分显著高于对照 I 组,此与上述研究一致,但相关的分子机制研究较少。cGAS 是分布在胞浆中的一种环二鸟苷酸—腺嘌呤核糖核苷酸合成酶,主要依靠氨基端 DNA 结合位点及羧基端锌指结构识别 dsDNA 磷酸核糖骨架,与细胞质内其他 DNA 模式识别受体比较,cGAS 的激活效应更强<sup>[14]</sup>。Fu 等<sup>[15]</sup>研究表明,顺铂能通过激活 cGAS 表达而抑制膀胱癌细胞增殖,并促进移植小鼠肿瘤模型中 CD8<sup>+</sup>T 细胞和树突状细胞的浸润活性。本研究发现,研究组血 cGAS mRNA 高表达,但与瘤组织肿瘤干细胞标志物 CD44 积分呈负相关。分析相关机制可能是通常情况下,肿瘤干细胞处于相对静止的细胞周期,具有较强的免疫系统隐藏及逃逸能力,其能通过上皮—间充质转化和免疫逃逸转移至远端致使肿瘤转移<sup>[16]</sup>,而 cGAS 在无 dsDNA 刺激时处于自抑制状态,与正常细胞不同,肿瘤细胞胞质内 dsDNA 含量丰富,cGAS 作为机体先天免疫防御的重要“哨兵”,与 dsDNA 结合可激活机体免疫力,通过增强肿瘤干细胞的识别能力而阻止其远端转移<sup>[17]</sup>。上述研究提示 UCB 的发生发展可能与 cGAS 活性有关。

STING 是 cGAS 的下游因子,其与 cGAS 类似,静息状态下以蝴蝶状二聚体的形式处于自抑制无活性状态。黄远玲等<sup>[18]</sup>研究指出,cGAS/STING 通路持续活化可提高染色体不稳定和突变率,引起非典型核因子- $\kappa$ B 信号通路异常活化继而抑制下游 I 型干扰素的产生,促使肿瘤细胞侵袭及转移。本研究结果显示,研究组血 STING mRNA 表达高于对照 I 组、对照 II 组,与瘤组织肿瘤干细胞标志物 CD44 表达呈负相关,与上述研究结果不同,但与 Zhuo 等<sup>[19]</sup>在前列腺癌中的研究结果近似。同时 Chin 等<sup>[20]</sup>报道证实,cGAS/STING 通路是 I 型干扰素信号转导的必需的主要调节通路,靶向 STING 可促进抗肿瘤免疫,在啮齿动物模型中全身给予 STING 激动剂可引发强烈的抗肿瘤作用。由此分析 cGAS、STING 在不同肿瘤中所起的作用可能不尽相同。多因素 Logistic 回归分析显示,血 cGAS、STING mRNA 升高是组织 CD44 阳性的独立保护因素,且血 cGAS、STING mRNA 表达与组织 CD44 阳性间存在大致呈“L”型的非线性剂量—效应关系

( $P < 0.05$ )。结合现有研究分析相关机制可能是 cGAS 结合 dsDNA 后可在催化结构域内发生实质性构象改变以强化由三磷酸腺苷和三磷酸鸟苷合成的第二信使 cGAMP 活性,与 cGAMP 结合后,内质网所结合 STING 二聚体从自抑制状态发生激活封闭型的实质构象改变,同时触发其从内质网向高尔基体易位,STING 被募集至 Tank 结合激酶 1 磷酸化,继而驱动 I 型干扰素表达,发挥抗肿瘤作用<sup>[21]</sup>。上述研究说明,血 cGAS、STING mRNA 表达与 UCB 发生发展关系密切。但受限于肿瘤的异质性,cGAS、STING 发挥生物学功能的过程中任意环节偏差均可能会造成 cGAS、STING mRNA 在肿瘤发生发展中所起的作用不尽相同。

综上所述,UCB 患者血 cGAS、STING mRNA 表达增加,二者显著增加时对 UCB 转移等恶性行为具有抑制作用。本研究作为临床观察研究受限于样本量选取及客观条件限制,未针对 cGAS、STING mRNA 在 UCB 不同阶段所起作用进一步探讨,后期有待继续研究,为临床完善治疗方案提供更详细的理论依据。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

胡婉彦:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;汪溢:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;秦晓燕:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;郑志昂:进行统计学分析

**参考文献**

- [1] Cathomas R, Lorch A, Bruins HM, et al. The 2021 updated European Association of Urology Guidelines on metastatic urothelial carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2022, 81 (1): 95-103. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.09.026.
- [2] 白晓静,蒋玉梅,张静,等. 干扰长链非编码 RNA CCAT2 对膀胱癌细胞 J82 线粒体功能和肿瘤干细胞特性的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56 (2): 221-226. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.02.010.
- [3] 植曦,周俊豪,田湖,等. SHOX2 体外增强膀胱癌细胞的迁移、侵袭和干细胞特性[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41 (7): 995-1001. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2021.07.05.
- [4] Bacha D, Ben Rejeb S, Saidani A, et al. Prognostic value of CD44s expression in urothelial bladder tumors [J]. *Tunis Med*, 2020, 98 (11): 816-822.
- [5] 何丽婷,罗婷,于杰,等. 基于 cGAS/STING 信号通路的肿瘤治疗研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44 (12): 1410-1414. DOI:10.12435/j.issn.2095-5227.2023.109.
- [6] Kwon J, Bakhroum SF. The cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway in cancer [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10 (1): 26-39. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-0761.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 膀胱癌诊疗规范 (2018 年版) [R/OL]. (2018-12-21). <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>.
- [8] 侯建全. 实用泌尿外科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社,

- 2019;7-8.
- [9] 马兰,杨汝春. 膀胱灌注治疗对 T1 期非肌层浸润性膀胱移行细胞癌患者经尿道膀胱肿瘤切除术术后癌症特异性生存率的影响[J]. 肿瘤防治研究,2022,49(12):1269-1275. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0297.
- [10] 廖林辉,陈华平,范国斌,等. lncRNA NNT-AS1 对膀胱癌细胞增殖、转移及肿瘤干细胞干性的影响与机制研究[J]. 局解手术学杂志,2023,32(2):106-114. DOI:10.11659/jjssx.06E022051.
- [11] 王晓寒,叶云林,肖康华,等. 敲减免疫调节蛋白 B7-H3 基因对膀胱癌细胞恶性增殖、侵袭和干细胞样特性的影响[J]. 上海交通大学学报:医学版,2021,41(11):1454-1460. DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2021.11.008.
- [12] 刘璐,杨宇明,商艾晨,等. CD44<sup>+</sup> 膀胱癌干细胞中角蛋白 6B 的表达和调控(英文)[J]. 中国组织工程研究,2022,26(1):76-83. DOI:10.12307/2022.013.
- [13] Grunewald CM, Haist C, König C, et al. Epigenetic priming of bladder cancer cells with decitabine increases cytotoxicity of human EGFR and CD44v6 CAR engineered T-Cells[J]. Front Immunol,2021,12(1):782448. DOI:10.3389/fimmu.2021.782448.
- [14] Samson N, Ablasser A. The cGAS-STING pathway and cancer[J]. Nat Cancer,2022,3(12):1452-1463. DOI:10.1038/s43018-022-00468-w.
- [15] Fu G, Wu Y, Zhao G, et al. Activation of cGAS-STING signal to inhibit the proliferation of bladder cancer;The immune effect of cisplatin[J]. Cells,2022,11(19):3011. DOI:10.3390/cells11193011.
- [16] Wu M, Zhang X, Zhang W, et al. Cancer stem cell regulated phenotypic plasticity protects metastasized cancer cells from ferroptosis[J]. Nat Commun,2022,13(1):1371. DOI:10.1038/s41467-022-29018-9.
- [17] Lei C, Tan Y, Ni D, et al. cGAS-STING signaling in ischemic diseases[J]. Clin Chim Acta,2022,531(1):177-182. DOI:10.1016/j.cca.2022.04.003.
- [18] 黄远玲,黄涛,王少雄,等. 急性淋巴细胞白血病化疗后感染外周血 cGAS/STING 信号通路因子表达[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(21):3254-3258. DOI:10.11816/en.ni.2022-220589.
- [19] Zhuo X, Dai H, Yu S. The cGAS-STING pathway-related gene signature can predict patient prognosis and immunotherapy responses in prostate adenocarcinoma[J]. Medicine (Baltimore),2022,101(50):e31290. DOI:10.1097/MD.00000000000031290.
- [20] Chin EN, Sulpizio A, Lairson LL. Targeting STING to promote antitumor immunity[J]. Trends Cell Biol,2023,33(3):189-203. DOI:10.1016/j.tcb.2022.06.010.
- [21] Zhang X, Bai XC, Chen ZJ. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway[J]. Immunity,2020,53(1):43-53. DOI:10.1016/j.immuni.2020.05.013.
- (收稿日期:2024-08-29)
- 
- (上接 213 页)
- [16] 俞立萍,陈颖,苏明琪,等. miR-497-5 p 在肝细胞癌组织中的表达水平及其对肝癌细胞增殖的影响[J]. 广西医学,2023,45(11):1310-1315,1325. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2023.11.10.
- [17] Pei L, Song X, Liang X, et al. Circular RNA dipeptidyl peptidase 4 (circDPP4) stimulates the expression of glutamate dehydrogenase 1 to contribute to the malignant phenotypes of prostate cancer by sponging miR-497-5p[J]. Mol Biotechnol,2024,66(2):241-253. DOI:10.1007/s12033-023-00750-x.
- [18] Huang Y, Zhang K, Li Y, et al. The DLG1-AS1/miR-497/YAPI axis regulates papillary thyroid cancer progression[J]. Aging (Albany NY),2020,12(22):23326-23336. DOI:10.18632/aging.104121.
- [19] Cunningham R, Hansen CG. The Hippo pathway in cancer: YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer[J]. Clin Sci (Lond),2022,136(3):197-222. DOI:10.1042/CS20201474.
- [20] Huang T, Guan S, Wang C. CERS6-AS1 facilitates oncogenesis and restrains ferroptosis in papillary thyroid carcinoma by serving as a ceRNA through miR-497-5p/LASP1 axis[J]. Ann Clin Lab Sci,2022,52(3):426-438.
- [21] Gao C, Zhu H, Gong P, et al. The functions of FOXP transcription factors and their regulation by post-translational modifications[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech,2023,1866(4):194992. DOI:10.1016/j.bbgrm.2023.194992.
- [22] Ji J, Qian Q, Cheng W, et al. FOXP4-mediated induction of PTK7 activates the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and promotes ovarian cancer development[J]. Cell Death Dis,2024,15(5):332. DOI:10.1038/s41419-024-06713-7.
- [23] Shi J, Wang J, Cheng H, et al. FOXP4 promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression through directly targeting LEF-1[J]. Mol Med Rep,2021,24(6):831. DOI:10.3892/mmr.2021.12471.
- [24] 张淑莲,马军,齐宝华,等. FOXP4 的表达及其对  $\beta$ -catenin 转录的调控在结直肠癌中的作用[J]. 中国普通外科杂志,2020,29(4):429-439. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.006.
- [25] Zhou T, Zhao DW, Ma N, et al. The essential role of forkhead box P4 (FOXP4) in thyroid cancer: A study related to The Cancer Genome Atlas and experimental data[J]. Endocr Connect,2023,12(4):e220390. DOI:10.1530/EC-22-0390.
- [26] Zhou T, Ma N, Zhang YL, et al. Transcription factor FOXP4 inversely governs tumor suppressor genes and contributes to thyroid cancer progression[J]. Heliyon,2024,10(2):e23875. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e23875.
- [27] Luo X, Gao Q, Zhou T, et al. FOXP4-AS1 inhibits papillary thyroid carcinoma proliferation and migration through the AKT signaling pathway[J]. Front Oncol,2022,6(12):900836. DOI:10.3389/fonc.2022.900836.
- [28] 潘轲,向春晖,周龙,等. miR-497-5p 靶向叉头蛋白 4 基因对星形胶质细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2021,48(5):419-424. DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.05.002.
- (收稿日期:2024-10-14)