【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.011

论著 · 临床

非肌层浸润性膀胱癌中 PRMT6、UPP1 表达与临床病理特征及术后复发转移的关系

曹健,李光耀,耿新龙,高璐,韩鹏飞

基金项目: 山西省卫生健康科研课题(2022038)

作者单位: 041000 山西省临汾市中心医院泌尿外科
通信作者: 李光耀,E-mail: 451566327@qq.com

【摘 要】 **目的** 探讨蛋白质精氨酸甲基转移酶 6(PRMT6)、尿苷磷酸化酶 1(UPP1)在非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)中的表达水平,分析其与临床病理特征的关系及对术后复发转移的评估价值。**方法** 选取 2019 年 2 月—2022 年 2 月山西省临汾市中心医院泌尿外科治疗的 NMIBC 患者 134 例的癌组织及癌旁组织样本。利用 TCGA 数据库,采用 qPCR 和免疫组织化学法检测 PRMT6、UPP1 表达水平;Spearman 秩相关分析 PRMT6、UPP1 蛋白表达与临床病理参数的相关性;通过 Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 回归分析 PRMT6、UPP1 表达对 NMIBC 患者术后无进展生存预后的影响。**结果** TCGA 数据库分析结果显示,NMIBC 癌组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 表达高于癌旁组织($P<0.01$);NMIBC 患者癌组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 相对表达量高于癌旁组织($t/P=28.590/<0.001$、$35.150/<0.001$);癌组织 PRMT6、UPP1 蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P=80.289/<0.001$、$93.748/<0.001$);肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别的 NMIBC 患者癌组织中 PRMT6、UPP1 蛋白阳性率高于肿瘤分期 Ta/Tis 期、病理分级低级别者(PRMT6:$\chi^2/P=16.181/<0.001$、$14.074/<0.001$;UPP1:$\chi^2/P=7.370/0.007$、$14.183/<0.001$);NMIBC 癌组织中 PRMT6、UPP1 蛋白表达与肿瘤直径、肿瘤数目、肿瘤分期、病理分级均呈正相关(PRMT6:$r_s/P=0.512/<0.001$、$0.604/<0.001$、$0.578/<0.001$、$0.553/<0.001$;UPP1:$r_s/P=0.623/<0.001$、$0.715/<0.001$、$0.588/<0.001$、$0.521/<0.001$);PRMT6、UPP1 阳性患者 3 年无进展生存率低于 PRMT6、UPP1 阴性患者(Log-rank $\chi^2=19.210$、16.580,P 均<0.001);肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别、PRMT6 阳性、UPP1 阳性是 NMIBC 患者预后不良的独立危险因素[HR(95%CI)=1.464(1.164~1.841),1.385(1.070~1.794),1.287(1.066~1.553),1.267(1.079~1.488)]。**结论** PRMT6、UPP1 在 NMIBC 患者癌组织中高表达,二者均与不良临床病理特征及不良预后相关,可为临床干预策略的制定提供理论依据。

【关键词】 非肌层浸润性膀胱癌;蛋白质精氨酸甲基转移酶 6;尿苷磷酸化酶 1;预后;相关性
【中图分类号】 R737.14 【文献标识码】 A

The relationship between the expression of PRMT6 and UPP1 in non-muscle invasive bladder cancer and clinicopathological features and postoperative recurrence and metastasis

Cao Jian, Li Guangyao, Geng Xinlong, Gao Lu, Han Pengfei. Department of Urology, Linfen Central Hospital, Shanxi, Linfen 041000, *China*

Funding program: Health Research Project of Shanxi Province (2022038)

Corresponding author: Li Guangyao, E-mail: 451566327@*qq.com*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the expression levels of protein arginine methyltransferase 6 (PRMT6) and uridine phosphorylase 1 (UPP1) in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), and to analyze their relationship with clinicopathological features and the evaluation value of postoperative prognosis. **Methods** The clinical data of 134 patients with NMIBC who were treated in the Department of Urology, Linfen Central Hospital of Shanxi Province from February 2019 to February 2022 were collected (cancer tissue and paracancerous tissue samples of patients with pathologically confirmed NMIBC). The expression levels of PRMT6 and UPP1 were detected using TCGA database analysis, qPCR, and immunohistochemistry. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between PRMT6, UPP1 protein expression and clinicopathological parameters. Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional hazard regression model were used to evaluate the effect of PRMT6 and UPP1 expression on postoperative progression-free survival. **Results** TCGA database analysis showed that the expression of PRMT6 and UPP1 mRNA in NMIBC cancer tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues (both $P<0.001$). qPCR results showed that the relative expression levels of PRMT6 and UPP1

中国知网 https://www.cnki.net

mRNA in NMIBC cancer tissues were (2.35 ± 0.49) and (2.87 ± 0.56), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tissues (0.98 ± 0.26) and (1.02 ± 0.24) (t =28.590, 35.150, both P <0.001). PRMT6 and UPP1 proteins were localized in the cytoplasm and cell membrane. The positive rates of PRMT6 and UPP1 in cancer tissues were 61.19% (82/134) and 64.18% (86/134), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tissues (8.96% [12/134] and 7.46% [10/134]) (χ^2 = 80.289, 93.748, both P <0.001). The positive rates of PRMT6 and UPP1 in tumor stage T1 and high-grade pathological grade were significantly higher than those in Ta/Tis stage and low grade (χ^2 =16.181/<0.001, 14.074/<0.001, 7.370/0.007, 14.183/<0.001). The expression of PRMT6 and UPP1 in NMIBC cancer tissues was correlated with tumor diameter, tumor number, tumor stage, and pathological grade (r_s/P =0.512/<0.001, 0.604/<0.001, 0.578/<0.001, 0.553/<0.001; r_s/P =0.623/<0.001, 0.715/<0.001, 0.588/<0.001, 0.521/<0.001). During follow-up, there were 28 cases of recurrence, 16 cases of distant metastasis, and 6 cases of death. The 3-year progression-free survival rate was 62.69% (84/134). The 3-year progression-free survival rate of PRMT6-positive and UPP1-positive patients was 47.56% (39/82) and 50.00% (43/86), respectively, which were significantly lower than that of PRMT6-negative (87.50% [45/52]) and UPP1-negative patients (85.42% [41/48]) (Log-rank χ^2 =19.210, 16.580, both P <0.001). NMIBC T1 stage, high pathological grade, PRMT6 positivity, and UPP1 positivity were independent risk factors for poor prognosis of NMIBC [HR (95%CI) = 1.464 (1.164-1.841), 1.385 (1.070-1.794), 1.287 (1.066-1.553), 1.267 (1.079-1.488)]. **Conclusion** Both PRMT6 and UPP1 are highly expressed in NMIBC, which are associated with poor clinicopathological features and poor prognosis, and provide a theoretical basis for the formulation of clinical intervention strategies.

【Key words】 Non-muscle invasive bladder cancer; Protein arginine methyltransferase 6; Uridine phosphorylase 1; Prognosis; Correlation

膀胱癌是全球常见的泌尿系统恶性肿瘤，2020 年全球癌症统计数据显示，全球膀胱癌每年新发 57 万例，死亡 21 万例[1]。非肌层浸润性膀胱癌（non-muscle invasive bladder cancer，NMIBC）约占初诊膀胱癌的 75%，其标准治疗方式为经尿道膀胱肿瘤切除术，但术后肿瘤易复发转移[2]。蛋白质精氨酸甲基转移酶 6（protein arginine methyltransferase 6，PRMT6）是 PRMT 家族成员，能够催化组蛋白和非组蛋白的精氨酸甲基化，参与表观遗传调控、DNA 损伤修复及细胞增殖等过程[3]。研究表明，PRMT6 在乳腺癌、白血病中高表达，通过调控 p53、核因子 κB 等关键信号通路，促进肿瘤发生发展[3-4]。尿苷磷酸化酶 1（uridine phosphorylase 1，UPP1）是嘧啶代谢途径的关键酶，催化尿苷转化为尿嘧啶和核糖-1-磷酸，影响肿瘤细胞的核苷酸合成代谢[5]。研究表明，UPP1 在肝癌、胰腺癌中高表达，可通过激活核苷酸代谢，增强肿瘤对化疗的耐药性[6]。然而，PRMT6 与 UPP1 在 NMIBC 中的表达及其与术后进展的关系尚未见系统报道。本研究旨在分析 PRMT6 和 UPP1 在 NMIBC 组织中的表达水平，探讨其与临床病理特征及预后的相关性，报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2022 年 2 月山西省临汾市中心医院泌尿外科治疗的 NMIBC 患者 134 例的癌组织及癌旁组织样本，其中男 88 例，女 46 例；年龄 34～79（64.17±8.23）岁；病程 3～62（16.12±4.23）d；均无明显诱因；高血压 24 例，糖尿病 11 例；均无膀胱癌家族遗传史；吸烟史 38 例；肿瘤最大径：≥2 cm 50 例，<2 cm 84 例；肿瘤单发 81 例，多发 53 例；Ta/Tis 期 74 例，T1 期 60 例；病理分级（参考 2016 版 WHO 膀胱肿瘤分级标准[7]）：低级别 63 例，高级别 71 例。本研究已获得医院伦理委员会批准（2019-K-Y-102-01），患者和/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：①经病理学确诊为 NMIBC，且病理分期为 Ta、Tis 或 T1 期；②接受经尿道膀胱肿瘤切除术治疗，且术后病理证实无肌层浸润；③临床资料完整，包括术前影像学检查、术后病理报告及随访数据；④未接受术前新辅助化疗或放疗。（2）排除标准：①合并其他恶性肿瘤病史；②合并严重心、肝、肾功能不全或其他系统性疾病，预期生存期<1 年；③术后未接受标准辅助治疗；④病理类型为非尿路上皮癌（如鳞癌、腺癌等）。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR 检测 PRMT6、UPP1 mRNA 相对表达量：取新鲜冷冻癌组织及癌旁组织约 30 mg，液氮研磨后采用 TRIzol 法（InvitrogenUSA）提取总 RNA。使用 NanoDrop2000（Thermo Fisher USA）测定 RNA 浓度，A260/A280 比值 1.8～2.0 视为合格。采用 PrimeScript™ RT 试剂盒（Takara，Japan）进行逆转录。引物设计由上海华大公司设计合成，PRMT6 上游引物：5′-CAGGTGCTGAAGGAGATGGT-3′，下游引物：5′-TGGTGGTAGGCGTAGTTGTC-3′；UPP1 上游引物：5′-

中国知网 https://www.cnki.net

GCTGGACCTCAACCTCAATG-3′，下游引物：5′-CAGC-CACAGTCATCCACATC-3′；GAPDH 上游引物：5′-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3′，下游引物：5′-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3′。反应体系（20 μl）：SYBR Premix Ex Taq™ Ⅱ 10 μl，cDNA 2 μl，上、下游引物各 0.5 μl，ddH$_2$O 7 μl。扩增程序（StepOnePlus 系统，美国 ABI 公司）：95℃ 5 min、95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 34 s。以 GAPDH 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 PRMT6、UPP1 mRNA 相对表达量。

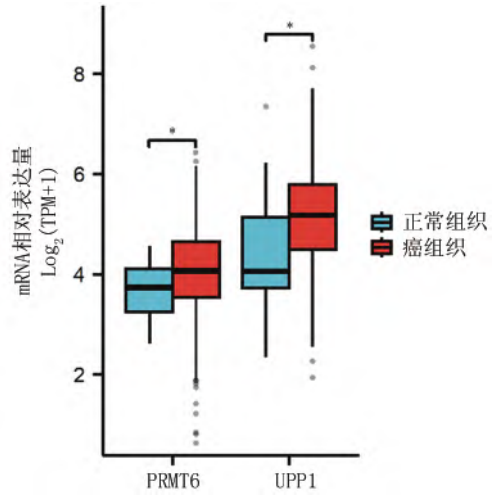
1.3.2　免疫组化检测 PRMT6、UPP1 蛋白表达：将癌组织和癌旁组织石蜡包埋，组织连续切片（层厚 4 μm），60℃烘烤 2 h，常规脱蜡、水化。柠檬酸钠缓冲液（pH 6.0）高压修复（121℃，2 min），3% H_2O_2 室温孵育 10 min，5%BSA 封闭 30 min。一抗孵育：PRMT6（1∶200，Abcam ab72205），UPP1（1∶150，Abcam，b185680），4℃过夜孵育。二抗孵育：HRP 标记二抗室温孵育 30 min。DAB 显色，苏木素复染细胞核，中性树胶封片。强度评分：无染色 0 分，弱（浅黄色）1 分，中等（棕黄色）2 分，强（棕色）3 分。阳性细胞比例评分：<5%0 分，5%～25% 1 分，26%～50% 2 分，51%～75% 3 分，>75% 4 分。染色强度×阳性细胞比例的乘积>2 分为阳性，≤2 分为阴性。

1.3.3　随访情况：患者术后第 1 年每 3 个月随访 1 次，第 2～3 年每 6 个月随访 1 次，采用电话、门诊复查等随访方式，随访终点定义为肿瘤进展或随访结束（2025 年 5 月），随访内容包括病史采集、体格检查、腹部超声及膀胱镜检查等。肿瘤进展定义为肿瘤复发，进展为肌层浸润性膀胱癌，远处转移或死亡。

1.4　统计学方法　应用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 t 检验；Spearman 秩相关分析 PRMT6、UPP1 蛋白表达与临床病理参数的相关性；通过 Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 回归分析 PRMT6、UPP1 表达对 NMIBC 患者术后无进展生存预后的影响。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　NMIBC 患者癌组织与癌旁组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 表达比较　TCGA 数据库分析结果显示，NMIBC 癌组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 表达高于癌旁组织（P<0.01），见图 1。采用实时荧光定量 PCR 进一步验证，NMIBC 患者癌组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 的相对表达量分别为（2.35±0.49）、（2.87±0.56），高于癌旁组织的（0.98±0.26）、（1.02±0.24），差异有统计学意义（t/P=28.590/<0.001、35.150/<0.001）。



注：* P<0.001。

图 1　TCGA 数据库中 NMIBC 癌组织与癌旁组织 PRMT6、UPP1 mRNA 表达比较

Fig. 1　Comparison of PRMT6 and UPP1 mRNA expression in NMIBC cancer tissues and adjacent tissues in TCGA database

2.2　NMIBC 患者癌组织与癌旁组织中 PRMT6、UPP1 蛋白表达比较　PRMT6、UPP1 蛋白定位于细胞质和细胞膜，见图 2。癌组织 PRMT6、UPP1 蛋白阳性率分别为 61.19%（82/134）、64.18%（86/134），高于癌旁组织的 8.96%（12/134）、7.46%（10/134），差异有统计学意义（χ^2/P=80.289/<0.001、93.748/<0.001）。

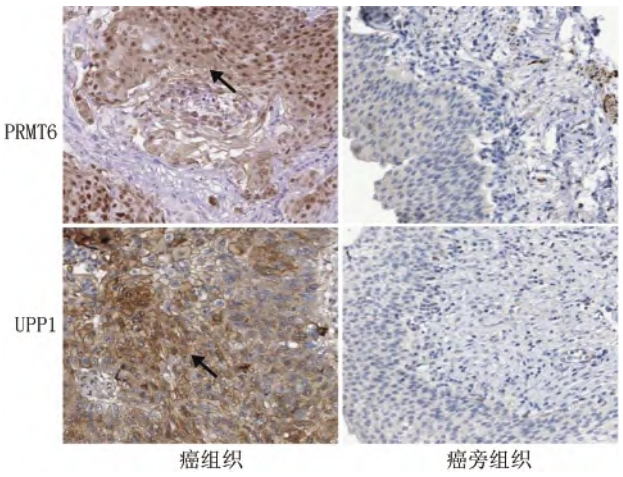


图 2　NMIBC 患者癌组织与癌旁组织中 PRMT6、UPP1 蛋白表达比较（免疫组化，×200）

Fig.2　Protein expression of PRMT6 and UPP1 in NMIBC (Immunohistochemistry, ×200)

中国知网　https://www.cnki.net

2.3　PRMT6、UPP1 蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较　肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别的 NMIBC 患者癌组织中 PRMT6、UPP1 蛋白阳性率高于肿瘤分期 Ta/Tis 期、病理分级低级别者（$P<0.01$）；2 组其他临床/病理特征的蛋白阳性率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

2.4　PRMT6、UPP1 蛋白表达与临床病理参数的相关性分析　Spearman 秩相关分析显示，NMIBC 癌组织中 PRMT6、UPP1 蛋白表达与肿瘤直径、肿瘤数目、肿瘤分期、病理分级均呈正相关（$P<0.01$），见表 2。

表 2　PRMT6、UPP1 蛋白表达与临床病理参数的相关性分析

Tab.2　Correlation analysis between PRMT6, UPP1 expression and clinicopathological features

指　标	PRMT6		UPP1	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
肿瘤直径	0.512	<0.001	0.623	<0.001
肿瘤数目	0.604	<0.001	0.715	<0.001
肿瘤分期	0.578	<0.001	0.588	<0.001
病理分级	0.553	<0.001	0.521	<0.001

2.5　PRMT6、UPP1 蛋白表达对 NMIBC 患者预后的影响　截至随访结束，NMIBC 患者 134 例中复发 28 例、远处转移 16 例、死亡 6 例，3 年无进展生存率为 62.69%（84/134）。PRMT6、UPP1 阳性患者 3 年无进展生存率分别为 47.56%（39/82）、50.00%（43/86），低于 PRMT6、UPP1 阴性患者的 87.50%（45/52）、85.42%（41/48），差异有统计学意义（Log-rank χ^2 = 19.210、16.580，P 均<0.001），见图 3。

2.6　多因素 Cox 回归分析 NMIBC 患者预后不良的影响因素　以 NMIBC 患者预后不良为因变量（赋值：是为“1”；否为“0”），以肿瘤分期（赋值：1 = T1 期，0 = Ta/Tis 期）、病理分级（赋值：1 = 高级别，0 = 低级别）、PRMT6（赋值：1 = 阳性，0 = 阴性）、UPP1（赋值：1 = 阳性，0 = 阴性）为自变量，进行多因素 Cox 回归分析，结果显示：肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别、PRMT6 阳性、UPP1 阳性是 NMIBC 患者预后不良的独立危险因素（$P<0.01$），见表 3。

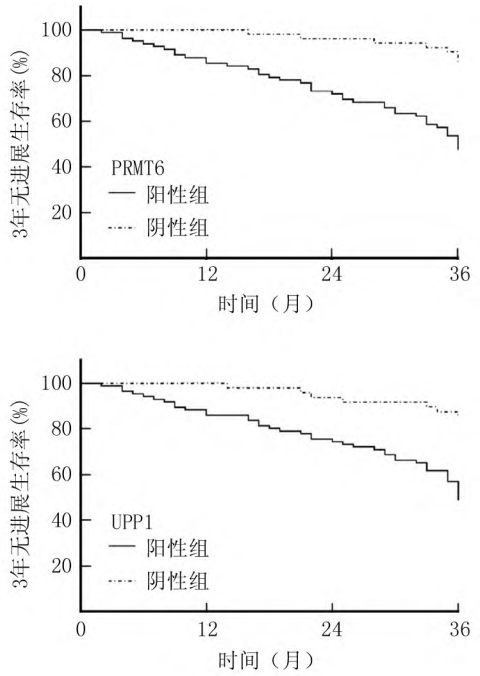


图 3　Kaplan-Meier 生存分析 PRMT6、UPP1 蛋白表达对 NMIBC 患者预后的影响

Fig.3　Effect of PRMT6 and UPP1 protein expression on poor prognosis of NMIBC patients

表 1　PRMT6、UPP1 蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较　[例（%）]

Tab.1　Comparison of PRMT6 and UPP1 protein expression in different clinical/pathological features

项　目		例数	PRMT6 阳性（n=82）	χ^2 值	P 值	UPP1 阳性（n=86）	χ^2 值	P 值
性别	男	88	51（57.96）	1.133	0.287	56（63.64）	0.033	0.856
	女	46	31（67.39）			30（65.22）		
年龄	<60 岁	59	31（52.54）	3.323	0.068	34（57.63）	1.968	0.161
	≥60 岁	75	51（68.00）			52（69.33）		
吸烟史	是	38	26（68.42）	1.667	0.280	27（71.05）	1.090	0.296
	否	96	56（58.33）			59（61.46）		
肿瘤最大径	≥2 cm	50	34（68.00）	1.556	0.212	35（70.00）	1.176	0.278
	<2 cm	84	48（57.14）			51（60.71）		
肿瘤数目	单发	81	46（56.79）	1.673	0.196	51（62.96）	0.132	0.717
	多发	53	36（67.93）			35（66.04）		
肿瘤分期	Ta/Tis 期	74	34（45.95）	16.181	<0.001	40（54.05）	7.370	0.007
	T1 期	60	48（80.00）			46（76.67）		
病理分级	低级别	63	28（50.79）	14.074	<0.001	30（47.62）	14.183	<0.001
	高级别	71	54（70.42）			56（78.87）		

中国知网　https://www.cnki.net

表 3 多因素 Cox 回归分析 NMIBC 患者预后不良的影响因素

Tab.3 Influencing factors of poor prognosis in NMIBC patients by multivariate Cox regression analysis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
肿瘤分期 T1 期	0.381	0.117	10.604	<0.001	1.464	1.164~1.841
病理分级高级别	0.326	0.132	6.099	<0.001	1.385	1.070~1.794
PRMT6 阳性	0.252	0.096	6.981	<0.001	1.287	1.066~1.553
UPP1 阳性	0.237	0.082	8.354	<0.001	1.267	1.079~1.488

3 讨 论

NMIBC 患者整体预后尚可，但术后肿瘤复发率高达 50%~70%，部分患者可进一步进展为肌层浸润性膀胱癌甚至转移性膀胱癌，显著影响患者远期生存预后[8]。目前临床多依据肿瘤病理分级、临床分期、肿瘤数目及肿瘤大小等常规临床病理指标开展预后评估，但该评估体系仍存在明显局限：其一，形态学病理分级存在一定主观判读差异；其二，即便处于同一风险分层的患者，临床转归与预后结局仍存在明显异质性[9]。近年来，随着分子病理学研究不断深入，表观遗传调控与肿瘤代谢重编程在膀胱癌发生、进展中的调控作用逐渐被阐明，为筛选 NMIBC 新型预后分子标志物、优化风险分层体系及制定个体化治疗方案提供了新的研究方向，临床亟须发掘更为精准的分子标志物，以辅助预后评估与靶向治疗[10]。

PRMT6 属于Ⅰ型 PRMT 家族成员，分子结构中包含保守甲基转移酶结构域与 N 端延伸区段，可通过 S-腺苷甲硫氨酸结合口袋催化精氨酸残基甲基化修饰，广泛参与基因转录调控、RNA 加工及 DNA 损伤修复等生物学进程。已有研究证实，PRMT6 在乳腺癌等多种恶性肿瘤中呈异常高表达，可通过介导信号转导与转录激活因子 3 精氨酸 729 位点不对称二甲基化修饰，促进肿瘤细胞增殖与远处侵袭转移[11]。本研究发现，NMIBC 中 PRMT6 mRNA 和蛋白表达水平较癌旁组织显著升高，推测其表达上调可能与表观遗传调控紊乱密切相关。研究表明，结直肠癌中 PRMT6 启动子区 CpG 岛呈现显著低甲基化状态，相比于正常组织，癌组织甲基化水平降低 35%~48%，从而激活 PRMT6 的转录，上调 PRMT6 mRNA 和蛋白表达[12]。本研究中，PRMT6 表达与肿瘤直径、数目、分期、分级相关。研究表明，PRMT6 的表达上调通过组蛋白 H3 上精氨酸的甲基化修饰，促进细胞周期蛋白 D1 的表达，促进肿瘤细胞由 G0 期向 G1 期转化，进而导致癌细胞的恶性增殖[13]。同时，PRMT6 可上调 YTH 结构域家族蛋白 2 表达，抑制 Wnt 通路拮抗因子，诱导上皮间质转化，共同增强肿瘤细胞增殖、侵袭能力。这一调控通路在脑胶质瘤、前列腺癌中存在组织特异性差异，体现了膀胱癌中 PRMT6 的独特作用模式[14]。本研究中，PRMT6 阳性组 NMIBC 患者表现出更差的临床结局，3 年无进展生存率降低，这与前列腺癌中的研究结果一致[15]，但在作用机制上存在组织特异性：在膀胱癌中 PRMT6 更倾向于通过 EMT 途径促进侵袭，而在前列腺癌中 PRMT6 主要调控雄激素受体信号。此外，PRMT6 的表达还可增强癌细胞干性特性，增强癌细胞的化疗耐药性，导致患者不良预后。研究表明，PRMT6 能够促进脂质过氧化因子花生四烯酸-15-脂氧合酶的 H3R2me2a 修饰和转录，增强线粒体氧化磷酸化，抑制化疗介导的活性氧和脂质过氧化的积累，从而抑制氧化应激诱导的癌细胞死亡[16]。

UPP1 是嘧啶核苷酸代谢途径中的关键酶，分子结构中含保守 Arg91 与 Asp94 功能残基，可催化尿苷分解生成尿嘧啶与核糖-1-磷酸，主要参与嘧啶补救合成、核苷类似物代谢及细胞能量代谢调控等生物学过程。已有研究证实，UPP1 在胃癌、肝癌等多种实体肿瘤中异常高表达，可通过激活核因子 κB 信号通路促进巨噬细胞浸润与迁移，进而推动肿瘤微环境重塑及疾病进展[17]。本研究发现，NMIBC 中 UPP1 mRNA 和蛋白表达水平较癌旁组织升高，这与既往研究报道的结果一致[18]，推测其表达上调主要源于转录水平的异常调控。研究表明，结直肠癌中核心结合因子 β 能够在转录水平结合 UPP1 启动子区，上调 UPP1 的表达，促进癌细胞增殖、迁移、侵袭，抑制细胞凋亡[19]。本研究发现 UPP1 表达与 NMIBC 肿瘤直径、数目、分期、分级相关。有研究证实，UPP1 的表达上调能够通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路，上调程序性死亡配体 1 的表达，抑制 $CD8^+$T 细胞的浸润，同时促进转化生长因子 β 等免疫抑制细胞因子的释放，从而促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展[20]。本研究中，UPP1 阳性 NMIBC 患者预后较差，多因素分析证实 UPP1 是独立的预后影响因素，提示 UPP1 的表达有助于评估 NMIBC 患者的预后。与其他肿瘤不同，NMIBC 中 UPP1 还可直接增强膀胱癌细胞对吉西他滨的耐药性，这一特征与临床化疗失败密切相关。研究表明，膀胱癌细胞中 UPP1 能促进 AKT 与丙酮酸脱氢酶激酶 1 的结合，激活 AKT 信号通路，促进膀胱癌细胞增殖、迁移、侵袭，增加癌细胞对吉西他滨耐药性，导致患者不良预后[18]。

4 结 论

综上所述，PRMT6 与 UPP1 在 NMIBC 组织中均

中国知网 https://www.cnki.net

呈高表达，且二者异常表达均与肿瘤临床分期、病理分级及术后不良预后密切相关。本研究结果为阐释 NMIBC 肿瘤异质性提供了新的分子依据，PRMT6、UPP1 有望成为 NMIBC 潜在预后标志物与临床治疗新靶点，可为优化临床治疗方案及制定个体化随访策略提供理论支撑。本研究仍存在一定局限性：首先，研究为单中心临床研究，纳入病例存在一定选择偏倚，后续需开展多中心前瞻性队列研究进一步验证结论；其次，本研究仅从临床层面分析 PRMT6、UPP1 的表达及预后价值，未深入开展分子机制体外及体内实验，后续可通过构建 PDX 模型等方式，进一步明确二者调控 NMIBC 进展的具体分子机制，为精准医疗临床实践提供新的理论基础。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

曹健：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写；李光耀：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；耿新龙：进行统计学分析；高璐：实施研究过程，资料搜集整理，论文修改；韩鹏飞：实施研究过程，资料搜集整理

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. DOI：10.3322/caac.21660.

[2] 王青兵，王丽娜，程继强，等. 光动力治疗联合膀胱灌注化疗在非肌层浸润膀胱癌复发中的疗效研究 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志，2025，17(4)：230-232，259. DOI：10.3870/j.issn.1674-4624.2025.04.004.

[3] 韩依杉，徐梓淇，陶梦玉，等. PRMT6 促进乳腺癌细胞的增殖和迁移 [J]. 上海交通大学学报：医学版，2024，44(8)：999-1010. DOI：10.3969/j.issn.1674-8115.2024.08.009.

[4] 黄惠燕，吴艳芳，王爱伟，等. 灵芝多糖肽通过调控 PRMT6 表达影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞增殖、迁移和凋亡的研究 [J]. 中国临床药理学杂志，2024，40(15)：2187-2191. DOI：10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.15.008.

[5] Fan J，Shi S，Qiu Y，et al. Analysis of signature genes and association with immune cells infiltration in pediatric septic shock [J]. Front Immunol，2022，13(7)：1056-1062. DOI：10.3389/fimmu.2022.1056750.

[6] Nwosu ZC，Ward MH，Sajjakulnukit P，et al. Uridine-derived ribose fuels glucose-restricted pancreatic cancer [J]. Nature，2023，618(7963)：151-158. DOI：10.1038/s41586-023-06073-w.

[7] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [M]. 5th ed. Lyon：IARC Press，2022.

[8] Teoh JY，Kamat AM，Black PC，et al. Recurrence mechanisms of non-muscle-invasive bladder cancer - a clinical perspective [J]. Nat Rev Urol，2022，19(5)：280-294. DOI：10.1038/s41585-022-00578-1.

[9] 彭世波，杨登峰，龚燕飞，等. 非肌层浸润性膀胱癌 PDX/PDXO 配对模型的构建及鉴定 [J]. 临床泌尿外科杂志，2025，40(9)：806-810. DOI：10.13201/j.issn.1001-1420.2025.09.009.

[10] 何丹，石艳宏，王峥，等. 非肌层浸润膀胱癌组织中核糖核酸结合蛋白 15 及泛素特异性肽酶 24 表达的临床预后意义 [J]. 疑难病杂志，2023，22(10)：1027-1031，1038. DOI：10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.004.

[11] Chen Q，Hu Q，Chen Y，et al. PRMT6 methylation of STAT3 regulates tumor metastasis in breast cancer [J]. Cell Death Dis，2023，14(10)：655-664. DOI：10.1038/s41419-023-06148-6.

[12] Li K，Xia Q，Li K，et al. The role of protein arginine methylation as a post-translational modification in cellular homeostasis and disease [J]. Biology (Basel)，2025，14(10)：1370-1381. DOI：10.3390/biology14101370.

[13] Schneider L，Herkt S，Wang L，et al. PRMT6 activates cyclin D1 expression in conjunction with the transcription factor LEF1 [J]. Oncogenesis，2021，10(5)：42-60. DOI：10.1038/s41389-021-00332-z.

[14] Yu P，Xu T，Ma W，et al. PRMT6-mediated transcriptional activation of YTHDF2 promotes glioblastoma migration，invasion，and EMT via the wnt-beta-catenin pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res，2024，43(1)：116-125. DOI：10.1186/s13046-024-03038-3.

[15] Grypari IM，Pappa I，Papastergiou T，et al. Elucidating the role of PRMTs in prostate cancer using open access databases and a patient cohort dataset [J]. Histol Histopathol，2023，38(3)：287-302. DOI：10.14670/HH-18-513.

[16] Yang X，Liu J，Liu W，et al. circFAM193B interaction with PRMT6 regulates AML leukemia stem cells chemoresistance through altering the oxidative metabolism and lipid peroxidation [J]. Leukemia，2024，38(5)：1057-1071. DOI：10.1038/s41375-024-02189-8.

[17] Chen X，Zhou B，Wang S，et al. Intestinal metaplasia key molecules and UPP1 activation via Helicobacter pylori /NF-kB：Drivers of malignant progression in gastric cancer [J]. Cancer Cell Int，2024，24(1)：399-407. DOI：10.1186/s12935-024-03598-6.

[18] Du W，Tu S，Zhang W，et al. UPP1 enhances bladder cancer progression and gemcitabine resistance through AKT [J]. Int J Biol Sci，2024，20(4)：1389-1409. DOI：10.7150/ijbs.83774.

[19] Wang C，Shi Z，Zhang Y，et al. CBFbeta promotes colorectal cancer progression through transcriptionally activating OPN，FAM129A，and UPP1 in a RUNX2-dependent manner [J]. Cell Death Differ，2021，28(11)：3176-3192. DOI：10.1038/s41418-021-00810-2.

[20] Li Y，Jiang M，Aye L，et al. UPP1 promotes lung adenocarcinoma progression through the induction of an immunosuppressive microenvironment [J]. Nat Commun，2024，15(1)：1200-1212. DOI：10.1038/s41467-024-45340-w.

（收稿日期：2026-01-31）

中国知网　https://www.cnki.net