

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.05.022

膀胱癌患者癌组织中 USP8、USP15、USP18 水平与临床病理特征的关系

贡 勉, 齐良波

盘锦辽油宝石花医院病理科, 辽宁盘锦 124010

摘要:目的 探讨泛素特异性蛋白酶(USP)8、USP15、USP18 在膀胱癌患者癌组织和癌旁组织中的水平, 并分析其与膀胱癌患者临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在该院接受膀胱手术切除的 200 例膀胱癌患者作为研究对象。采用免疫组织化学法检测 USP8、USP15、USP18 水平。采用多因素 Cox 回归分析膀胱癌患者死亡的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 USP8、USP15、USP18 单独及联合检测对膀胱癌患者死亡的预测价值。结果 癌组织中 USP8、USP15、USP18 水平均明显高于癌旁组织, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。癌组织中 USP8、USP15、USP18 高表达患者有淋巴结转移、TNM 分期为 T2~T3 期、世界卫生组织(WHO)组织学分级为高级别患者比例均明显高于 USP8、USP15、USP18 低表达患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。癌组织中 USP8、USP15、USP18 高表达患者 5 年累计生存率均明显低于低表达患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, TNM 分期为 T2~T3 期、有淋巴结转移、WHO 组织学分级为高级别, 以及 USP8、USP15、USP18 高表达均为膀胱癌患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, USP8、USP15、USP18 联合检测预测膀胱癌患者死亡的曲线下面积为 0.948, 大于 USP8、USP15、USP18 单独检测的 0.790、0.828、0.831。结论 USP8、USP15、USP18 在膀胱癌组织中水平升高, 且与淋巴结转移、TNM 分期和 WHO 组织学分级均有关, USP8、USP15、USP18 高表达是膀胱癌患者死亡的独立危险因素。

关键词:膀胱癌; 泛素特异性蛋白酶; 临床病理特征; 预后; 癌组织; 癌旁组织

中图法分类号:R737.14; R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)05-0683-07

Relationship between USP8, USP15, and USP18 levels in bladder cancer tissues and clinicopathological features

GONG Mian, QI Liangbo

Department of Pathology, Liao You Baoshihua Hospital, Panjin, Liaoning 124010, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of ubiquitin-specific protease (USP) 8, USP15 and USP18 in bladder cancer tissues and adjacent tissues, and to analyze their relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of patients with bladder cancer. **Methods** A total of 200 patients with bladder cancer who underwent bladder surgery in this hospital from January 2017 to January 2019 were selected as the research objects. Immunohistochemical method was used to detect the levels of USP8, USP15 and USP18. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the risk factors of death in patients with bladder cancer. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of USP8, USP15, and USP18 alone and in combination for the death of patients with bladder cancer. **Results** The levels of USP8, USP15, and USP18 in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportions of patients with lymph node metastasis, TNM stage T2—T3, and WHO histological grade high in cancer tissues with high expression of USP8, USP15 and USP18 were significantly higher than those in patients with low expression of USP8, USP15 and USP18, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The 5-year cumulative survival rate of patients with high expression of USP8, USP15, and USP18 in cancer tissues was significantly lower than that of patients with low expression, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that TNM stage T2—T3, lymph node metastasis, high grade WHO histological grade and high expression of USP8, USP15 and USP18 were all independent risk factors for death in patients with bladder cancer ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of USP8, USP15 and USP18 combined detection for predicting the death of patients with bladder cancer was 0.948, which was greater than 0.790,

0.828 and 0.831 of USP8, USP15 and USP18 alone. **Conclusion** The levels of USP, USP15 and USP18 in bladder cancer tissues are increased, and are related to lymph node metastasis, TNM stage and WHO histological grade. The high expression of USP8, USP15 and USP18 is an independent risk factor for the death of patients with bladder cancer.

Key words: bladder cancer; ubiquitin-specific protease; clinicopathological features; prognosis; cancer tissue; adjacent to cancer tissue

膀胱癌是一种泌尿系统恶性肿瘤,其发病率和病死率在全球最常见的癌症中居第 10 位^[1]。膀胱癌可能发生于任何年龄阶段,包括儿童,并且其发病率随年龄增长而增加,50~70 岁发病率最高,且男性患者明显多于女性患者(男女比例为 3 : 1)^[2]。膀胱癌可分为肌层浸润性膀胱癌和非肌层浸润性膀胱癌 2 种类型。非肌层浸润性膀胱癌占膀胱癌的 70%,肌层浸润性膀胱癌占 30%,其中约 80% 的非肌层浸润性膀胱癌会在晚期发展为肌层浸润性膀胱癌,而肌层浸润性膀胱癌患者预后较差,5 年生存率不足 50%^[3]。尽管近年来膀胱癌的诊断和监测策略有了很大的进步和改善,但其仍表现出较高的转移率和复发率,患者预后较差^[4]。因此,探讨与膀胱癌发生和进展有关的预后标志物及治疗靶点具有重要临床意义。去泛素化酶(DUB)家族参与了调控多种细胞过程,包括蛋白质降解、转录激活或抑制及免疫信号传导途径,其中泛素特异性蛋白酶(USP)是 DUB 的最大亚家族,占 DUB 的 60% 以上,与多种癌症的发生和发展密切相关,例如结肠癌^[5]、前列腺癌^[6]、肝癌^[7]和乳腺癌^[8]。有研究表明,多种 USP 在包括膀胱癌在内的多种癌症中均有差异表达,且与患者预后有关^[9]。因此,USP 可能成为多种人类癌症的诊断生物标志物和潜在的治疗靶点。USP 成员众多,多种 USP 在膀胱癌中的研究十分缺乏。本研究探讨了 USP8、USP15、USP18 在膀胱癌患者癌组织和癌旁组织中的水平,并分析其与膀胱癌患者临床病理特征和预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月于本院接受膀胱手术切除的 200 例膀胱癌患者作为研究对象,收集所有患者临床资料和癌组织标本,以经过病理检查证实为正常组织的相邻癌旁组织(距离肿瘤边缘超过 3 cm)作为对照。200 例患者中男 144 例,女 56 例;年龄 36~79 岁,平均(55.33±8.12)岁;其中 136 例患者接受了根治性膀胱切除术,33 例患者接受了膀胱部分切除术,31 例患者接受了电切术。根据美国癌症联合委员会第七版癌症 TNM 分期手册^[10]分期:非肌层浸润性膀胱癌 T1 期患者 112 例,T2~T3 期患者 88 例。根据世界卫生组织(WHO)的膀胱肿瘤组织学分类^[11]:低级别膀胱癌患者 142 例,高级别膀胱癌患者 58 例。通过对膀胱癌手术后切除组织和切除淋巴结进行病理诊断,确认有淋巴结转移

患者 58 例,无淋巴结转移患者 142 例。纳入标准:(1)经病理检查确诊为膀胱癌;(2)经充分的影像学和临床检查确诊;(3)临床及随访资料完整。排除标准:(1)接受化疗、放疗或生物治疗的患者;(2)合并其他肿瘤的患者;(3)治疗前有远处转移的患者。所有患者均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20160011)。

1.2 随访 所有患者出院后通过电话或者门诊随访 5 年(第 1 年每月 1 次,第 2~5 年每 6 个月 1 次),随访时间截至 2024 年 1 月 31 日,随访终止事件为患者死亡或随访时间结束。记录患者 5 年总生存期(OS)。OS 为随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。

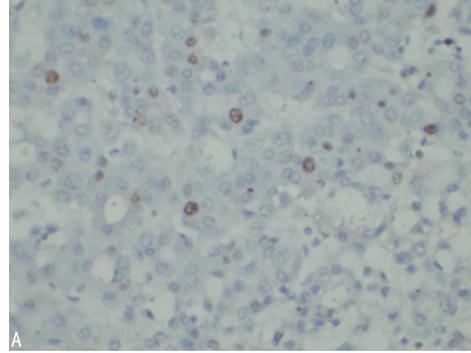
1.3 免疫组织化学(IHC)法及评分 采用 IHC 法 SP 三步法检测膀胱癌组织和癌旁组织 USP8、USP15、USP18 蛋白表达。以正常膀胱组织切片作为阳性对照,以磷酸盐缓冲液(PBS)代替第一抗体作为阴性对照,使用 Histostain™ SP-9000 染色试剂盒(美国 Zymed Laboratories Inc, South San Francisco 公司)进行染色。对石蜡切片进行常规脱蜡,然后用微波加热进行抗原修复。煮沸后停止加热 5 min,再次加热组织切片,然后冷却至室温。切片用 PBS 洗涤后加入正常山羊血清,然后在 4 ℃ 下加入第一抗体过夜。组织切片复温后用 PBS 冲洗,37 ℃ 下加入第二抗体(生物素标记的山羊抗兔 IgG)工作液 30 min。组织切片用 PBS 冲洗后用辣根过氧化物酶标记的工作液孵育,3,3'-二氨基联苯胺染色 5~10 min,显微镜(400×)下调整染色时间,苏木精染色 1 min 后胶封好,拍照打印后保存。采用双盲法由 2 名有经验的病理科医生根据染色强度和程度计算 IHC 法评分,根据染色强度分为 4 类:0 分(无染色)、>0~1 分(弱染色)、>1~2 分(中度染色)和 >2~3 分(强染色);根据阳性染色面积百分比分为 5 类:0 分(0%)、>0~1 分(>0%~25%)、>1~2 分(>25%~50%)、>2~3 分(>50%~75%)、>3~4 分(>75%~100%);IHC 法评分为染色强度记分和阳性染色面积百分比记分的乘积。IHC 评分 >3 分定义为高表达,≤3 分定义为低表达^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对样本比较采用配对 t 检验;不同临床病理特征膀胱癌患者存活组和死亡组分布情况比较采用 χ^2 检验进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 曲线进行生

存分析。采用多因素 Cox 回归分析膀胱癌患者死亡的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 USP8、USP15、USP18 单独及联合检测对膀胱癌患者死亡的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

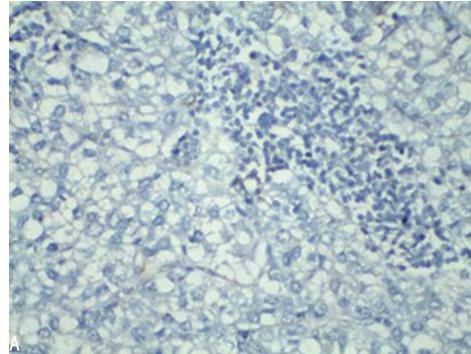
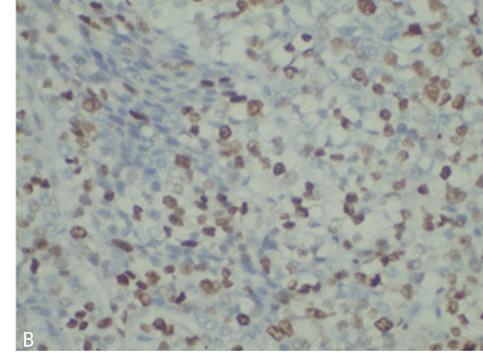
2 结 果

2.1 膀胱癌组织及癌旁组织 USP8、USP15、USP18



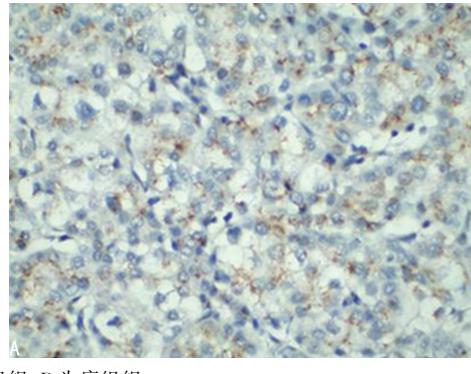
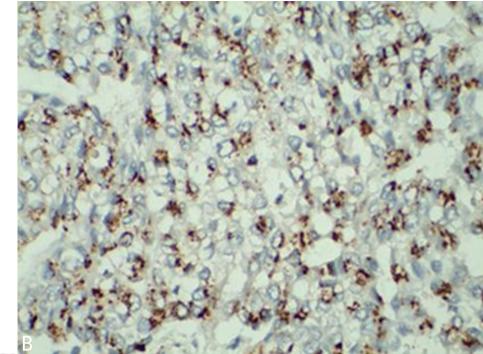
注:A 为癌旁组织;B 为癌组织。

图 1 IHC 法检测 USP8 在癌组织及癌旁组织中的水平($400\times$)



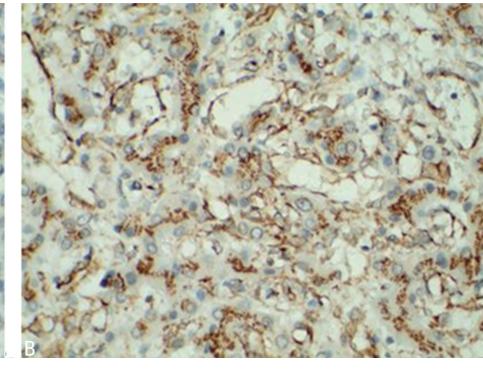
注:A 为癌旁组织;B 为癌组织。

图 2 IHC 法检测 USP15 在癌组织及癌旁组织中的水平($400\times$)



注:A 为癌旁组织;B 为癌组织。

图 3 IHC 法检测 USP18 在癌组织及癌旁组织中的水平($400\times$)



2.2 不同临床病理特征膀胱癌患者 USP8、USP15、USP18 水平分布情况比较 根据 IHC 评分将膀胱癌患者分为高表达(IHC 评分 >3)和低表达(IHC 评分 ≤ 3)。USP8、USP15、USP18 高表达患者有淋巴结转移、TNM 分期为 T2~T3 期、WHO 组织学分级为高级别比例均明显高于 USP8、USP15、USP18 低表达患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

水平比较 癌组织中 USP8、USP15、USP18 呈强或弱染色,主要定位于细胞核和细胞质中,呈棕黄色或棕褐色。癌组织 USP8、USP15、USP18 水平均明显高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1~3、表 1。

表 1 癌组织和癌旁组织 USP8、USP15、USP18 水平比较($\bar{x} \pm s$, 分, $n=200$)

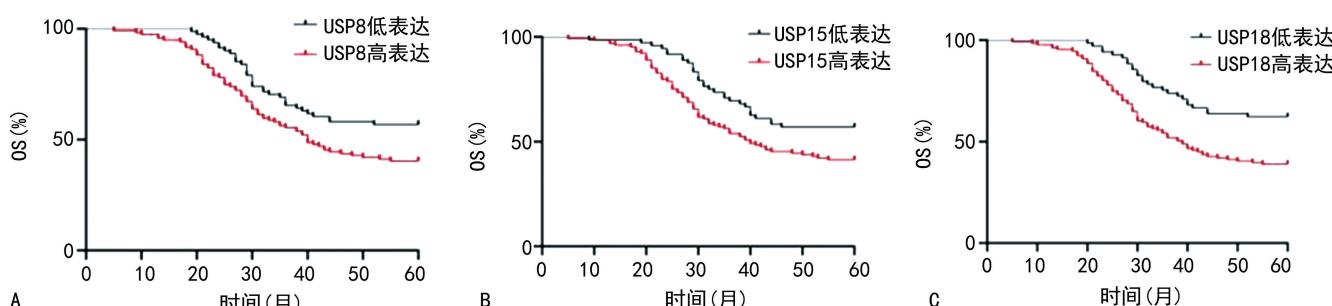
组织	USP8 蛋白 IHC 评分	USP15 蛋白 IHC 评分	USP18 蛋白 IHC 评分
癌旁组织	1.03 ± 0.11	1.95 ± 0.21	1.11 ± 0.33
癌组织	5.33 ± 0.84	4.86 ± 0.65	5.28 ± 0.71
<i>t</i>	71.781	60.247	75.322
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同临床病理特征膀胱癌患者 USP8、USP15、USP18 水平分布情况比较[n(%)]

病理特征	n	USP8		USP15		USP18		χ^2	P
		低表达 (n=81)	高表达 (n=119)	低表达 (n=72)	高表达 (n=128)	低表达 (n=69)	高表达 (n=131)		
年龄(岁)				0.137	0.711	0.320	0.571		0.209 0.648
<50	103	43(53.09)	60(50.42)	39(54.17)	64(50.00)	34(49.28)	69(52.67)		
≥50	97	38(46.91)	59(49.58)	33(45.83)	64(50.00)	35(50.72)	62(47.33)		
性别				0.290	0.590	0.076	0.783		0.788 0.375
男	144	60(74.07)	84(70.59)	51(70.83)	93(72.66)	47(68.12)	97(74.05)		
女	56	21(25.93)	35(29.41)	21(29.17)	35(27.34)	22(31.88)	34(25.95)		
淋巴结转移				5.650	0.020	12.476 <0.001			3.882 0.049
无	142	65(80.25)	77(64.71)	62(86.11)	80(62.50)	55(79.71)	87(66.41)		
有	58	16(19.75)	42(35.29)	10(13.89)	48(37.50)	14(20.29)	44(33.59)		
WHO 组织学分级				11.090 <0.001		10.288 0.001			6.895 0.009
低级别	142	68(83.95)	74(62.18)	61(84.72)	81(63.28)	57(82.61)	85(64.89)		
高级别	58	13(16.05)	45(37.82)	11(15.28)	47(36.72)	12(17.39)	46(35.11)		
TNM 分期				43.160 <0.001		14.161 <0.001			9.638 0.002
T1 期	112	68(83.95)	44(36.97)	53(73.61)	59(46.09)	49(71.01)	63(48.09)		
T2~T3 期	88	13(16.05)	75(63.03)	19(26.39)	69(53.91)	20(28.99)	68(51.91)		

2.3 癌组织中 USP8、USP15、USP18 水平与生存预后的关系 对 200 例膀胱癌患者随访 60 个月,死亡 106 例,生存 94 例,5 年累积生存率为 47.00%。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,癌组织 USP8 高表达患者 5 年累积生存率 [40.34% (48/119)] 低于 USP8 低表达患者 [56.79% (46/81)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.799, P = 0.016$); 癌组织 USP15 高表达

患者 5 年累积生存率 [41.41% (53/128)] 低于 USP8 低表达 [56.94% (41/72)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.871, P = 0.009$); 癌组织 USP18 高表达患者 5 年累积生存率 [38.93% (51/131)] 低于 USP8 低表达 [62.32% (43/69)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.410, P = 0.001$)。见图 4。



注:A 为 USP8;B 为 USP15;C 为 USP18。

图 4 不同 USP8、USP15、USP18 水平膀胱癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

2.4 不同临床病理特征膀胱癌患者在存活组和死亡组中分布情况比较 存活组与死亡组年龄、性别比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。死亡组有淋巴结转移、WHO 组织学分级为高级别、TNM 分期为 T2~T3 期、USP8 高表达、USP15 高表达、USP18 高表达患者比例均明显高于存活组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同临床病理特征膀胱癌患者在存活组和死亡组中分布情况比较[n(%)]

临床病理特征	n	存活组 (n=94)	死亡组 (n=106)	χ^2	P
年龄(岁)				2.511	0.113
<50	103	54(57.45)	49(46.23)		
≥50	97	40(42.55)	57(53.77)		

续表 3 不同临床病理特征膀胱癌患者在存活组和死亡组中分布情况比较[n(%)]

临床病理特征	n	存活组 (n=94)	死亡组 (n=106)	χ^2	P
性别				0.281	0.596
男	144	66(70.21)	78(73.58)		
女	56	28(29.79)	28(26.42)		
淋巴结转移				10.262	0.001
无	142	77(81.91)	65(91.32)		
有	58	17(18.09)	41(38.68)		
WHO 组织学分级				8.359	0.004
低级别	142	76(80.85)	66(62.26)		
高级别	58	18(19.15)	40(37.74)		
TNM 分期				10.513	0.001
T1 期	112	64(68.09)	48(45.28)		
T2~T3 期	88	30(31.91)	58(54.72)		
USP8				5.238	0.022
低表达	81	46(48.94)	35(33.02)		
高表达	119	48(51.06)	71(66.98)		
USP15				4.466	0.035
低表达	72	41(43.62)	31(29.25)		
高表达	128	53(56.38)	75(70.75)		
USP18				9.924	0.002
低表达	69	43(45.74)	26(24.53)		
高表达	131	51(54.26)	80(75.47)		

表 5 多因素 Cox 回归分析膀胱癌患者死亡的危险因素

变量	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
淋巴结转移(有)	1.111	0.203	29.934	3.037(2.040~4.523)	<0.001
WHO 组织学分级(高级别)	0.420	0.203	4.292	1.522(1.023~2.266)	0.038
TNM 分期(T2~T3 期)	0.535	0.201	4.791	1.707(1.065~2.457)	0.024
USP8 高表达	0.511	0.206	4.833	1.667(1.039~2.627)	0.017
USP15 高表达	0.473	0.218	4.708	1.604(1.047~2.458)	0.030
USP18 高表达	0.680	0.228	8.872	1.974(1.262~3.089)	0.003

表 6 USP8、USP15、USP18 单独及联合检测对膀胱癌患者死亡的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
USP8	IHC 评分 4 分	0.790(0.724~0.844)	82.08	59.57	0.417	<0.001
USP15	IHC 评分 4 分	0.828(0.768~0.878)	68.87	89.36	0.582	<0.001
USP18	IHC 评分 4 分	0.831(0.772~0.880)	86.79	67.02	0.538	<0.001
3 项联合	IHC 评分 4 分	0.948(0.907~0.974)	84.04	92.45	0.765	<0.001

3 讨 论

膀胱癌是一种起源于膀胱黏膜的恶性肿瘤,是人类十大常见肿瘤之一。尽管膀胱癌的诊治取得了明显进步,但由于高复发率和高转移率,膀胱癌患者预

后仍然较差。寻找更多新的候选靶点和改善治疗决策是亟待解决的问题。近年来,利用泛素化和去泛素化机制的组成部分作为治疗靶点受到广泛关注。泛素化修饰是最重要的翻译后修饰之一,对维持细胞稳

表 4 赋值表

变量	赋值
生存状况	存活=0,死亡=1
淋巴结转移	无=0,有=1
WHO 组织学分级	低级别=0,高级别=1
TNM 分期	T1 期=0,T2~T3 期=1
USP8	低表达=0,高表达=1
USP15	低表达=0,高表达=1
USP18	低表达=0,高表达=1

2.6 USP8、USP15、USP18 单独及联合检测对膀胱癌患者死亡的预测价值 以死亡组作为阳性样本,以存活组作为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,USP8、USP15、USP18 联合检测预测膀胱癌患者死亡的 AUC 为 0.948,明显大于 USP8、USP15、USP18 单独检测的 0.790、0.828、0.831,差异均有统计学意义($Z=6.139,5.003,5.200, P<0.001$)。见表 6。

态至关重要,在细胞蛋白质降解机制中起核心作用^[12]。USP 作为最大的 DUB 亚家族,目前共有 58 个成员,其中多个 USP 已被发现参与了膀胱癌的发生和进展,如 USP2a 在膀胱癌组织中的表达降低,可作为膀胱癌的潜在诊断标志物^[13];USP5 在膀胱癌组织中表达升高,可通过稳定 c-Jun 蛋白促进膀胱癌的进展^[14];USP11 可通过促进膀胱癌细胞的增殖和迁移在膀胱癌中充当癌基因^[15]。因此,探讨不同 USP 在膀胱癌发生和发展中的作用可能为膀胱癌新药物治疗靶点的探索提供新视角。

USP8 又被称为 UBPY,是 USP 亚家族的成员之一,在控制内吞和蛋白质运输方面发挥重要作用,主要是通过其去泛素化活性调节运输所需的内体分拣复合物^[16]。USP8 在多种癌症类型中经常呈过度表达,包括肺癌、乳腺癌、胆管癌、胃癌和黑色素瘤,因而被认为是肿瘤增殖和转移的增强因子^[17]。临床研究发现,USP8 高表达的肺癌、肝细胞癌患者预后较差^[18]。有研究发现,USP8 可重塑炎症肿瘤微环境,从而降低抗细胞程序性死亡-配体 1(PD-L1)/细胞程序性死亡受体-1(PD-1)免疫疗法的疗效^[19]。在几种小鼠肿瘤模型中发现,USP8 抑制剂与抗 PD-L1/PD-1 免疫疗法相结合,通过增加 CD8⁺ T 淋巴细胞的浸润,有效抑制了肿瘤的生长并提高了生存率^[20]。此外,敲低 USP8 还能抑制肿瘤细胞的上皮-间质转化、侵袭和转移^[21],表明 USP8 可能成为人类癌症的潜在治疗靶点。然而,USP8 在膀胱癌中的研究较少见。

人类 USP15 基因位于染色体 12q14.1,在内分泌组织、胃肠道、肝脏、胆囊、骨髓、淋巴组织中呈高表达。USP15 参与多种细胞过程,如细胞增殖、侵袭、凋亡、自噬及细胞周期、基因组完整性、转录调控、免疫应答等,其复杂多样的生物学功能表明 USP15 是一个有必要全面研究的关键蛋白。USP15 在多种癌症中表达上调,包括胶质母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、胃癌、胰腺导管腺癌和慢性髓性白血病^[22],提示其可能作为致癌基因参与癌症的发生和进展。然而,LIAO 等^[23]研究发现,USP15 通过拮抗发育下诱导 4 诱导的胰岛素受体底物 2 泛素化来抑制胰岛素样生长因子信号传导,从而抑制前列腺癌细胞的增殖。此外,USP15 基因在 25.37% 的胰腺癌和 10.90% 的胶质母细胞瘤中缺失^[24]。USP15 在文献[22-24]报道的癌症中具有潜在的肿瘤抑制功能。在胃癌中发现,USP15 表达上调与临床特征,如肿瘤大小、浸润深度、淋巴结受累、肿瘤一结节一转移分期、神经周围浸润和血管浸润等均呈正相关^[25]。然而,USP15 在膀胱癌中的表达及其与临床病理特征的关系尚不清楚。

USP18 又被称为干扰素刺激基因 15 异肽酶,负调控干扰素介导的信号传导^[26]。有研究发现,USP18

参与了多种恶性肿瘤的发生和发展,USP18 在宫颈癌中呈高表达,过表达 USP18 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶蛋白激酶 B 信号通路促进宫颈癌细胞增殖,并抑制细胞凋亡^[27];USP18 通过增强 FTO/PYCR1 通路明显促进膀胱癌细胞的增殖和迁移^[28];沉默 USP18 可抑制胰腺癌细胞的增殖并促进其凋亡^[29]。KIM 等^[30]通过微阵列分析发现,USP18 基因在肌层浸润性膀胱癌患者癌组织中表达上调,且 USP18 高表达是癌症特异性死亡的明显危险因素,可作为肌层浸润性膀胱癌中癌症特异性生存的可靠预后标志物。然而,关于膀胱癌组织中 USP18 的表达情况尚少见文献报道。

本研究结果显示,USP8、USP15、USP18 在膀胱肿瘤组织中均呈高表达,且肌层浸润性膀胱癌患者肿瘤组织 USP8、USP15、USP18 水平均高于非肌层浸润性膀胱癌患者,有淋巴结转移患者 USP8、USP15、USP18 水平均高于无淋巴结转移患者。约 90% 的原发性膀胱肿瘤为移行细胞癌,起源于膀胱黏膜,然后进行性侵犯固有层,并进入固有肌层、膀胱周围脂肪和邻近的盆腔结构,且随着进展其淋巴结转移发生率增加^[31]。因此,USP8、USP15、USP18 可能作为肿瘤促进因子参与膀胱癌的进展。此外,本研究发现,癌组织 USP8、USP15、USP18 高表达均与膀胱癌患者预后不良有关,并且是患者死亡的独立危险因素。本研究 ROC 曲线分析结果显示,USP8、USP15、USP18 单独检测预测膀胱癌患者死亡的 AUC 均 > 0.700,提示其作为临床预测指标具有一定预测效能。USP8、USP15、USP18 联合检测预测膀胱癌患者死亡的 AUC > 0.900,大于单独检测的 AUC。因此,肿瘤组织 USP8、USP15、USP18 可能成为判断膀胱癌患者死亡的生物标志物。

综上所述,USP、USP15、USP18 在膀胱癌组织中水平均升高,且与淋巴结转移、TNM 分期和 WHO 组织学分级均有关。USP、USP15、USP18 高表达是膀胱癌患者死亡的独立危险因素。因此,USP8、USP15、USP18 可能成为预测膀胱癌进展和死亡的潜在生物标志物,为膀胱癌患者的诊治提供了一个有前景的策略。在今后的研究中仍需要进一步研究其他未知 USP 在膀胱癌中的变化及作用。

参考文献

- [1] 鄂天娇,冯峰,徐海飞.两种膀胱准备方式在膀胱癌磁共振成像及术前鉴别肿瘤肌层浸润效能中的探索研究[J].CT 球理论与应用研究,2023,32(4):501-508.
- [2] 杨佳健,盖年鑫,林宇鑫,等.膀胱癌化疗耐药机制的研究进展[J].中华实验外科杂志,2022,39(10):2046-2049.
- [3] CAO R, YUAN L, MA B, et al. An EMT-related gene signature for the prognosis of human bladder cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1):605-617.

- [4] LI M,ZHANG N,SHAN W M,et al. ALG3 is a potential biomarker for the prognosis of bladder cancer[J]. Ann Clin Lab Sci,2022,52(1):117-125.
- [5] LI X,KONG L M,YANG Q H,et al. Parthenolide inhibits ubiquitin-specific peptidase 7 (USP7), Wnt signaling, and colorectal cancer cell growth[J]. J Biol Chem,2020,295(11):3576-3589.
- [6] LIAO Y N,LIU Y,SHAO Z L,et al. A new role of GRP75-USP1-SIX1 protein complex in driving prostate cancer progression and castration resistance [J]. Oncogene, 2021, 40 (25):4291-4306.
- [7] DU L T,LI Y,KANG M,et al. USP48 is upregulated by mettl14 to attenuate hepatocellular carcinoma via regulating SIRT6 stabilization[J]. Cancer Res, 2021, 81 (14):3822-3834.
- [8] MA A,TANG M,ZHANG L,et al. USP1 inhibition destabilizes KPNA2 and suppresses breast cancer metastasis [J]. Oncogene, 2019,38(13):2405-2419.
- [9] 周子敬,郭亚东,单泽志,等. USP35 促进膀胱癌细胞的恶性亚型转变[J]. 中国细胞生物学学报,2023,45(6):844-853.
- [10] EDGE S B,COMPTON C C. The American joint committee on cancer:the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010,17(6):1471-1474.
- [11] MOHANTY S K,LOBO A,CHENG L. The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs:advances and challenges[J]. Hum Pathol, 2023, 136: 123-143.
- [12] 郭江,张克勤. 基于生物信息学筛选非肌层浸润性膀胱癌复发关键基因并验证[J]. 重庆医学,2022,51(21):3726-3733.
- [13] JEONG P,HA Y S,YUN S J,et al. Assess the expression of ubiquitin specific protease USP2a for bladder cancer diagnosis[J]. BMC Urol,2015,15(1):80.
- [14] ZHANG H H,ZHANG A Q,PENG P,et al. USP5 facilitates bladder cancer progression by stabilizing the c-Jun protein[J]. Cancer Cell Int,2024,24(1):32.
- [15] ZHOU F F,DENG Z,SHEN D X,et al. DLGAP5 triggers proliferation and metastasis of bladder cancer by stabilizing E2F1 via USP11[J]. Oncogene,2024,43(8):594-607.
- [16] LIU L H,ZHENG B R,LUO M H,et al. Suppression of USP8 sensitizes cells to ferroptosis via SQSTM1/p62-mediated ferritinophagy[J]. Protein Cell, 2023, 14 (3): 230-234.
- [17] ZHANG L S,LIU J Z. USP8 mitigates cognitive dysfunction of mice with sepsis-associated encephalopathy [J]. Psychogeriatrics,2023,23(4):713-724.
- [18] BYUN S,LEE S Y,LEE J,et al. USP8 is a novel target for overcoming gefitinib resistance in lung cancer[J]. Clin Cancer Res,2013,19(14):3894-3904.
- [19] TANG J N,LONG G,XIAO L,et al. USP8 positively regulates hepatocellular carcinoma tumorigenesis and confers ferroptosis resistance through β -catenin stabilization[J]. Cell Death Dis,2023,14(6):360.
- [20] XIE F,ZHOU X X,LI H Y,et al. USP8 promotes cancer progression and extracellular vesicle-mediated CD8 + T cell exhaustion by deubiquitinating the TGF- β receptor T β RII[J]. EMBO J,2022,41(16):e108791.
- [21] ISLAM M T,CHEN F Z,CHEN H C,et al. Knockdown of USP8 inhibits prostate cancer cell growth, proliferation, and metastasis and promotes docetaxel's activity by suppressing the NF- κ B signaling pathway[J]. Front Oncol,2022,12:923270.
- [22] LI Y C,CAI S W,SHU Y B,et al. USP15 in cancer and other diseases: from diverse functions to therapeutic targets[J]. Biomedicines,2022,10(2):474.
- [23] LIAO Y N,LIU N N,HUA X A,et al. Proteasome-associated deubiquitinase ubiquitin-specific protease 14 regulates prostate cancer proliferation by deubiquitinating and stabilizing androgen receptor[J]. Cell Death Dis,2017,8 (2):e2585.
- [24] OIKONOMAKI M,BADY P,HEGI M E. Ubiquitin specific peptidase 15 (USP15) suppresses glioblastoma cell growth via stabilization of HECTD1 E3 ligase attenuating WNT pathway activity [J]. Oncotarget, 2017, 8 (66): 110490-110502.
- [25] ZHONG M,ZHOU L,FANG Z,et al. Ubiquitin-specific protease 15 contributes to gastric cancer progression by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. World J Gastroenterol,2021,27(26):4221-4235.
- [26] LI G C,SHI W,XU Y X,et al. The USP18-FBXO6 axis maintains the malignancy of ovarian cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun,2022,593:101-107.
- [27] DIAO W J,GUO Q S,ZHUC Y,et al. USP18 promotes cell proliferation and suppressed apoptosis in cervical cancer cells via activating AKT signaling pathway[J]. BMC Cancer,2020,20(1):741.
- [28] SONG W,YANG K,LUO J J,et al. Dysregulation of USP18/FTO/PYCR1 signaling network promotes bladder cancer development and progression[J]. Aging (Albany NY),2021,13(3):3909-3925.
- [29] FENG L,WANG K,TANG P,et al. Deubiquitinase USP18 promotes the progression of pancreatic cancer via enhancing the notch1-c-myc axis [J]. Aging (Albany NY),2020,12(19):19273-19292.
- [30] KIM Y H,KIM W T,JEONG P,et al. Novel combination markers for predicting survival in patients with muscle invasive bladder cancer:USP18 and DGCR2[J]. J Korean Med Sci,2014,29(3):351-356.
- [31] 郭俊婷,王效春. 磁共振多模态功能成像在膀胱癌分期及分级中的应用研究进展[J]. 磁共振成像,2024,15(2):229-234.