

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.09.005

· 基础研究 ·

POLD1 在膀胱癌细胞增殖和迁移中的作用机制及其临床应用潜力

张华俊¹, 周艳^{1△}, 杨彬¹, 杨晓峰²[1. 山西白求恩医院(山西医学科学院), 山西医科大学第三医院; 同济山西医院, 山西 太原 030032; 2. 山西医科大学第一医院 泌尿外科, 山西 太原 030000]

[摘要] **目的:** 探究DNA聚合酶 δ 催化亚基1(POLD1)在膀胱癌组织中的表达,并探讨其与患者临床病理特征及预后的关系; POLD1对膀胱癌5637细胞增殖、迁移和侵袭的影响。**方法:** 收集2021年1月至2021年6月在山西白求恩医院病理科保存的60例膀胱癌组织及相应的癌旁组织,免疫组化法检测POLD1蛋白在膀胱癌组织中的表达,根据POLD1表达水平将患者分为高表达和低表达组,分析其表达水平与患者临床特征及预后的关系。常规培养5637细胞,随机分为对照组(不转染)、sh-NC组(转染sh-NC-GFP慢病毒载体)和sh-POLD1组(转染sh-POLD1-GFP慢病毒载体)。荧光显微镜和WB法验证其转染效率。CCK-8法、划痕愈合实验和Transwell实验分别检测各组细胞的增殖、迁移和侵袭能力。5637细胞移植瘤实验检测敲减POLD1对移植瘤生长的影响。**结果:** 膀胱癌组织中POLD1呈高表达($P < 0.05$),POLD1高表达与临床分期和病理分级均有明显关联(均 $P < 0.05$),POLD1高表达患者的无进展生存期、总生存期和3年生存率均明显缩短或降低(均 $P < 0.05$),复发率和转移率均更高(均 $P < 0.05$)。在5637细胞中成功地敲减了POLD1的表达,敲减POLD1表达能明显抑制5637细胞的增殖、迁移和侵袭能力(均 $P < 0.05$)。敲减POLD1能明显抑制移植瘤的生长($P < 0.05$)。**结论:** POLD1在膀胱癌组织中呈高表达,其高表达与肿瘤临床分期、病理分级和患者预后有关联,敲减其表达可抑制膀胱癌细胞的恶性生物学行为。

[关键词] 膀胱癌; DNA聚合酶 δ 催化亚基1; 预后; 增殖; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R737.14; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 09-0927-07

Mechanistic role and clinical potential of POLD1 in bladder cancer cell proliferation and migration

ZHANG Huajun¹, ZHOU Yan^{1△}, YANG Bin¹, YANG Xiaofeng² (1. Department of Thoracic Oncology, Shanxi Bethune Hospital [Shanxi Academy of Medical Sciences], The Third Hospital of Shanxi Medical University, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi, China; 2. Department of Urology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of DNA polymerase δ catalytic subunit gene 1 (POLD1) in bladder cancer tissues and its correlation with patients' clinicopathological characteristics and prognosis, and to explore its effect on the proliferation, migration, and invasion of bladder cancer 5637 cells. **Methods:** Sixty cases of bladder cancer tissues and paired adjacent noncancerous tissues preserved in the Department of Pathology, Shanxi Bethune Hospital, from January to June 2021 were collected. Immunohistochemistry was performed to detect POLD1 protein expression in bladder cancer tissues. Patients were divided into high- and low-expression groups according to POLD1 levels, and the correlations between POLD1 level with clinicopathological characteristics and prognosis were analyzed. Bladder cancer 5637 cells were cultured routinely and divided into a control group (untransfected), a sh-NC group (transfected with sh-NC-GFP lentivirus vector), and a sh-POLD1 group (transfected with sh-POLD1-GFP lentiviral vector). Transfection efficiency was validated using fluorescence microscopy and WB method. Cell proliferation, migration, and invasion were assessed using CCK-8, wound-healing, and Transwell assays. 5637 cell-transplanted tumor experiment was performed to detect the effect of POLD1 knockdown on the growth of transplanted tumors. **Results:** POLD1 was highly expressed in bladder cancer tissues ($P < 0.05$). High POLD1 expression was significantly associated with advanced clinical stage and pathological grade (all $P < 0.05$). Patients with high POLD1 expression exhibited shorter progression-free survival, reduced overall survival, lower 3-year survival rate, and higher recurrence and metastasis rate (all $P < 0.05$). The expression of POLD1 was successfully knocked down in 5637 cells, which significantly inhibited the proliferation, migration, and invasion abilities of 5637 cells (all $P < 0.05$). *In vivo*, POLD1 knockdown significantly inhibited the growth of transplanted tumors ($P < 0.05$). **Conclusion:** POLD1 is highly expressed in

[基金项目] 山西省基础研究计划(No.202203021221242)

[作者简介] 张华俊(1978—),男,博士生,副主任医师,主要从事泌尿外科膀胱癌的研究;周艳(1977—),女,硕士生,主管护师,主要从事肿瘤内科方向的研究。△共同第一作者

[通信作者] 杨晓峰(扫码获取作者联系方式)



bladder cancer tissues, and its upregulation is associated with tumor stage, pathological grade, and patient prognosis. POLD1 knockdown can inhibit the malignant biological behaviors of bladder cancer cells.

[Key words] bladder cancer; DNA polymerase delta catalytic subunit gene 1 (POLD1); prognosis; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(9): 927-933. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.09.005]

膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤,以尿路上皮癌为主。在全球范围内,膀胱癌的发病率与病死率逐年上升,每年新增病例高达约43万例,死亡约17万例,对全球公共卫生构成重大威胁^[1-2]。因此,对膀胱癌发病机制及其进展过程进行深入研究,对于制定更为精准有效的治疗方案、改善患者预后,具有极其重要意义。DNA聚合酶 δ 催化亚基1(DNA polymerase delta catalytic subunit gene 1, POLD1)基因编码p125亚基,与POLD2、3、4紧密结合,协同复制因子C及增殖细胞核抗原,共同形成功能完备的聚合酶全酶系统^[3]。p125亚基的3'~5'核酸外切酶活性,在保障DNA复制的高保真性和促进DNA损伤后快速有效修复的过程中,发挥着不可或缺的作用^[4]。研究^[5]表明,POLD1在细胞生物学领域内扮演着多重调控角色,其表达异常或功能缺陷已被确认为多种癌症,特别是乳腺癌与宫颈癌等恶性肿瘤发生发展的关键因素之一。但POLD1在膀胱癌中具体表达模式及其潜在功能机制尚未清晰揭示,本研究将研究膀胱癌组织中POLD1的表达和其与患者临床病理特征和患者预后之间的关系,POLD1如何调控膀胱癌细胞恶性生物学行为,旨在为膀胱癌治疗领域开辟新的分子靶向途径提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 膀胱癌组织和患者一般资料

收集2021年1月至2021年6月山西白求恩医院病理科保存的60例膀胱癌组织和相应的癌旁组织(距离癌组织周围 ≥ 2 cm的癌旁组织),所以患者术前均未经放化疗治疗及其他影响肿瘤生物学特性的综合治疗,确诊时无转移,且术后完成3年随访。年龄在50~68岁,平均 (59 ± 9) 岁。TNM分期:T1(非肌层侵袭)40例、T2-T4(肌层侵袭)20例;病理分级参照WHO标准:低级别25例,高级别35例。本研究方案获本院伦理委员会审批通过(SBQDL-2022-097),所有患者及家属均充分知情并签署了知情同意书。

1.2 动物、细胞与主要试剂

人膀胱癌细胞5637购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。BALB/c品系的裸鼠购自山西实验动物中心[SYXK(晋)2024-0002]和山西白求恩医院(山西医学科学院)实验动物福利伦理委员会编号(No.SBQDL-2022-097)。sh-NC-GFP慢病毒载体和sh-POLD1-GFP慢病毒载体购自上海汉恒生物

有限公司,抗POLD1和GAPDH抗体购自美国Abcam公司,RPMI 1640培养基、DMEM高糖培养基和胎牛血清均购自美国Gibco公司,CCK-8细胞增殖检测试剂盒、PCR试剂盒和BCA蛋白定量试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司,Transwell小室购自美国BD公司。凝胶图像分析系统购自美国Bio-Rad公司,倒置荧光显微镜购自日本Nikon公司,酶标仪购自美国赛默飞公司。

1.3 免疫组化法检测膀胱癌组织中POLD1蛋白的表达

膀胱癌和癌旁组织石蜡切片脱蜡水化,枸橼酸钠微波抗原修复,3% H_2O_2 封内源性酶,羊血清封闭,4℃下处理抗POLD1一抗(1:100稀释),生物素标记二抗(1:200稀释)室温下处理1 h,辣根过氧化物酶标记链霉亲和素(1:200稀释)室温下处理30 min,DAB显色液显色10 min,苏木精复染,脱水封片,镜下观察拍照。采用以下分级标准对免疫组织结果进行评分:染色强度评分为0、1、2和3分(阴性、弱、中等和强阳性);阳性细胞比例评分0、1、2、3和4分($\leq 5\%$ 、 $>5\% \sim \leq 25\%$ 、 $>25\% \sim \leq 50\%$ 、 $>51\% \sim \leq 75\%$ 、 $>75\%$),最终评分为染色强度和阳性细胞比例评分的乘积, ≤ 7 分为低表达, >7 分为高表达^[6]。根据POLD1在癌组织中的表达水平将膀胱癌患者分为POLD1低表达组和POLD1高表达组,用于后续对比分析。

1.4 患者预后分析

术后随访3年:第1~2年每3个月复查1次,第3年每6个月复查1次。比较POLD1低表达组和高表达组患者在复发(原病灶重现)、转移(原病灶外出现新病灶)及生存情况(进展生存期、总生存期与3年生存率)上的差异。

1.5 细胞培养、感染染与分组

5637细胞培养于10% RPMI 1640培养基中,置于37℃、5% CO_2 恒温培养箱中培养。细胞汇合度90%时进行传代培养,选对数期细胞进行后续实验。将对数生长期的5637细胞以 5×10^4 个/孔接种至12孔板中,至细胞汇合度至30%~50%时进行感染,实验设3组:对照组(不感染)、sh-NC组(感染sh-NC慢病毒)和sh-POLD1组(感染sh-POLD1-GFP慢病毒)。用Lipofectamine 3000将sh-NC-GFP和sh-POLD1-GFP病毒载体分别感染至各组5637细胞中,向培养体系中加入5 $\mu g/mL$ 的聚凝胺以促进病毒对细胞的

感染过程,持续作用24 h。感染48 h后,用5 $\mu\text{g/mL}$ 嘌呤霉素筛选细胞最终获得sh-NC-GFP和sh-POLD1-GFP慢病毒载体的5637细胞,进行后续实验。

1.6 感染效率验证

倒置荧光显微镜下检测各组细胞绿色荧光蛋白表达:感染后第4天,在倒置荧光显微镜下进行观察计算绿色荧光细胞占总细胞的比例,要求绿色荧光细胞占比 $\geq 80\%$ 。

WB法检测各组细胞POLD1表达情况:收集细胞,用RIPA裂解液裂解各组细胞,BCA法检测各组蛋白浓度及纯度,加缓冲液煮沸变性,10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,转至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭90 min,抗POLD1抗体(1:1 000)4 $^{\circ}\text{C}$ 下处理过夜,辣根过氧化物酶标记二抗(1:1 000)室温下处理1 h, ECL显影, Bio-Rad凝胶图像分析系统成像, ImageJ软件分析蛋白质条带的灰度值。

1.7 CCK-8法检测各组细胞的增殖活力

将各组5637细胞以 3×10^3 个/孔接种于96孔板中,分别培养24、48、72 h,每孔加入10 μL CCK-8溶液,继续培养4 h。用酶标仪在450 nm波长处检测各孔的光密度(D)值。以“[(对照组 D 值 - 实验组 D 值)/对照组 D 值] $\times 100\%$ ”计算各组细胞的增殖抑制率。

1.8 划痕愈合实验检测细胞的迁移能力

将各组细胞以 5×10^6 个/mL接种于6孔板,待汇合度达100%后,用200 μL 吸头划两条垂直线, PBS冲洗游离细胞,加入无血清RPMI 1640继续培养,在0和24 h时显微镜下观察拍照,记录划痕宽度。

1.9 Transwell实验检测细胞的侵袭能力

用Matrigel基质胶与无血清RPMI 1640按2:3比例混匀后铺于Transwell小室中,37 $^{\circ}\text{C}$ 静置2 h。上下室分别加入100 μL 细胞悬液(5×10^4 个细胞)和500 μL 含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基,培养48 h。每孔加入1 mL 4%多聚甲醛固定30 min,0.1%结晶紫染色30 min, PBS洗涤3次。棉签去除非侵袭细胞后晾干,显微镜下随机选5视野计数穿膜细胞。

1.10 5637细胞移植瘤实验检测敲减POLD1对移植瘤生长的影响

将15只裸鼠按数字表法随机划分为3组,每组5只。将对数生长期的对照、sh-NC和sh-POLD1组5637细胞分别接种于各组裸鼠右侧背部皮下(2×10^6 个细胞/只)。饲养5周,每周使用游标卡尺测量肿瘤长径和宽径,计算肿瘤体积。5周后行安乐死,剥离移植瘤组织并称量其质量。

1.11 统计学处理

用SPSS26.0进行数据分析处理。符合正态分布

的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用单因素方差分析或 t 检验,计数资料以频数和%表示,采用 χ^2 检验,等级资料Ridit检验,生存期用Log-Rank检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 POLD1在膀胱癌组织中呈高表达

免疫组化法检测结果(图1)显示,膀胱癌组织中POLD1高表达率高于癌旁组织[43.33%(26/60) vs 16.67%(10/60), $\chi^2 = 10.159$, $P < 0.05$]。

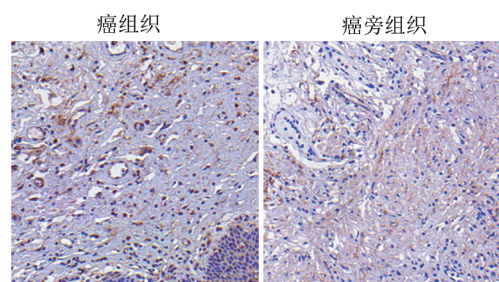


图1 免疫组化法检测POLD1蛋白在膀胱癌组织中的表达($\times 100$)

2.2 POLD1高表达患者肿瘤的TNM分期更晚病理分级更高

POLD1蛋白表达水平与患者临床病理特征的关系的分析结果(表1)显示,与POLD1低表达组比较, POLD1高表达组肿瘤的TNM分期更晚、病理分级更高(均 $P < 0.05$)。

2.3 POLD1表达与膀胱癌患者预后的关系

60例患者术后进行不同辅助治疗:POLD1高表达组中,放化疗18例,免疫治疗5例,无辅助治疗3例;POLD1低表达组中,放化疗20例,免疫治疗6例,无辅助治疗8例。两组术后辅助治疗情况比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.428$, $P = 0.490$)。Kaplan-Meier生存分析结果(表2、图2)显示,与POLD1低表达组比较,高表达患者的无进展生存期、总生存期和3年存活率明显短于或低于低表达患者(均 $P < 0.05$),复发率和转移率均更高(表2, 均 $P < 0.05$)。多因素Cox回归分析结果显示,在调整其他变量影响后,POLD1表达水平仍是影响患者预后的独立因素[95% $CI = 2.314(1.240, 4.306)$, $P < 0.01$]。

2.4 5637细胞中成功地敲减了POLD1的表达

荧光显微镜观察分析结果(图3A)显示,sh-NC组和sh-POLD1组均显示绿色荧光,转染效率分别为(92.36 ± 10.25)%、(89.62 ± 12.18)%。WB法检测结果(图3B)显示,与sh-NC组或对照组比较, sh-POLD1组细胞POLD1蛋白表达水平均明显下降

[(1.00 ± 0.15) vs (1.38 ± 0.16)、(1.40 ± 0.18)], 均 $P < 0.05$ 。实验结果说明, 5637 细胞中成功地敲减了 POLD1 的表达。

表1 POLD1的表达与膀胱癌患者病理特征的关系

临床病理特征	POLD1 高表达($n = 26$)	POLD1 低表达($n = 34$)	χ^2	P
年龄/岁			0.268	0.604
< 60($n = 23$)	9(34.62)	14(41.18)		
≥ 60($n = 37$)	17(65.38)	20(58.82)		
性别			2.867	0.090
男($n = 39$)	20(76.92)	19(55.88)		
女($n = 21$)	6(23.08)	15(44.12)		
TNM分期			5.735	0.017
T1($n = 40$)	13(50.00)	27(79.41)		
T2~T4($n = 20$)	13(50.00)	7(20.59)		
病理分级			4.848	0.028
低级别($n = 25$)	15(57.69)	10(29.41)		
高级别($n = 35$)	11(42.31)	24(70.59)		
肿瘤直径/cm			0.629	0.428
≤ 3 ($n = 38$)	15(57.69)	23(67.65)		
> 3 ($n = 22$)	11(42.31)	11(32.35)		

表2 POLD1表达与膀胱癌患者预后的关系[n(%)]

组别	复发	转移	无进展生存期/月	总生存期/月	3年生存率
POLD1 高表达($n = 26$)	15(57.69)	15(57.69)	13.10 ± 1.02	20.23 ± 2.38	14(53.85)
POLD1 低表达($n = 34$)	8(23.53)	10(29.41)	17.04 ± 2.11	24.86 ± 3.14	28(82.35)
χ^2/t	7.274	4.848	8.758	7.616	5.701
P	0.007	0.028	< 0.001	< 0.001	0.017

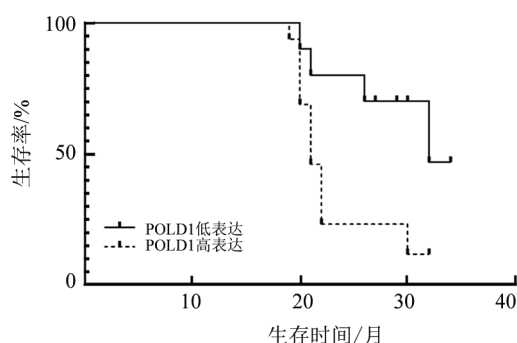


图2 POLD1高/低表达膀胱癌患者生存曲线图

2.5 敲减POLD1明显抑制5637细胞的增殖能力

CCK-8法检测结果显示, 与对照或 sh-NC 组比较, sh-POLD1 组 5637 细胞的增殖抑制率明显升高 [(1.51 ± 0.18)% vs (1.08 ± 0.15)%、(1.09 ± 0.14)%], 均 $P < 0.05$ 。

2.6 敲减POLD1表达明显抑制5637细胞的迁移能力

划痕愈合实验检测结果(图4)显示, 与对照或 sh-NC 组比较, sh-POLD1 组 5637 细胞的迁移抑制率明显降低 [(38.45 ± 4.39)% vs (73.78 ± 8.36)%、(75.91 ± 8.41)%], $P < 0.05$ 。

2.7 敲减POLD1表达明显抑制5637细胞的侵袭能力

Transwell 实验检测结果(图5)显示, 与对照或 sh-NC 组比较, sh-POLD1 组 5637 细胞的侵袭细胞数明显减少 [(126.36 ± 18.85) vs (297.78 ± 30.25)、(301.23 ± 31.48)个], $P < 0.05$ 。

2.8 敲减POLD1表达抑制移植瘤的生长

5637 细胞移植瘤实验检测结果(图6)显示, 与对照或 sh-NC 组比较, sh-POLD1 组移植瘤体积明显下降 [(403.24 ± 53.97) vs (769.46 ± 86.27)、(778.53 ± 85.32) mm³], $P < 0.05$ 。

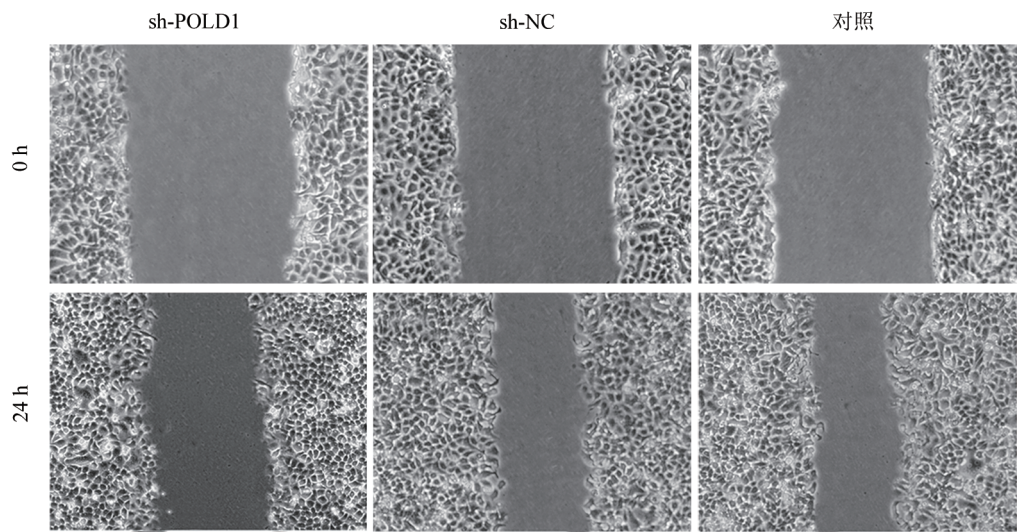
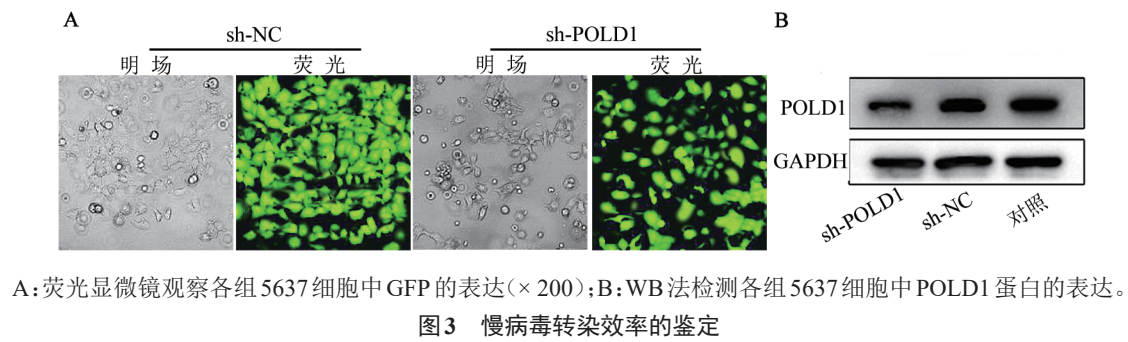


图4 划痕实验检测细胞的迁移能力($\times 100$)

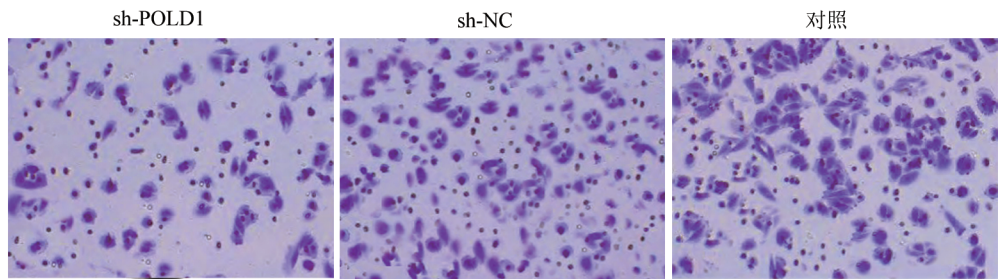
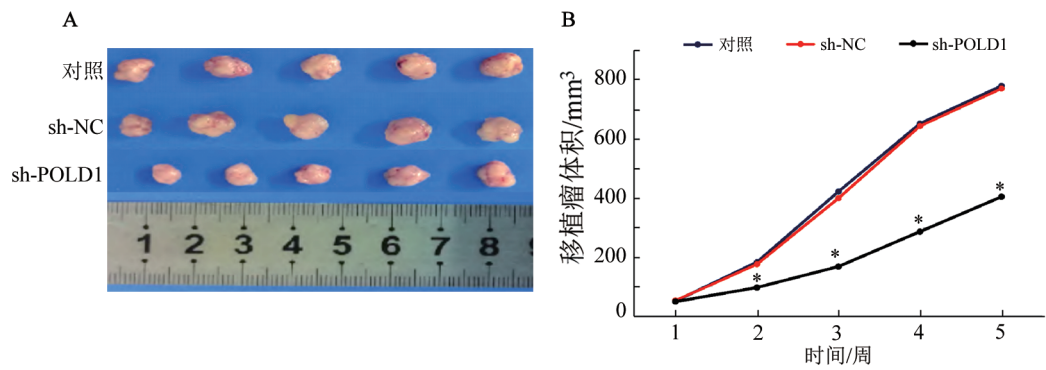


图5 Transwell 实验检测 5637 细胞的侵袭能力($\times 100$)



A: 各组移植瘤实物图; B: 移植瘤肿瘤生长曲线。与对照或 sh-NC 组比较, $^*P < 0.05$ 。

图6 移植瘤实验检测敲减 POLD1 对移植瘤生长的影响

3 讨论

膀胱癌作为中国泌尿生殖系统中常见的恶性肿瘤类型,其发病率在男性泌尿系统肿瘤中占据首位。膀胱癌患者在接受手术治疗后,其2年内复发率高达50%~70%,术后5年生存率低于50%^[7]。本课题组聚焦于分子领域,旨在发掘膀胱癌治疗的新靶点,并识别一种对高危患者筛查具有临床应用价值的生物标志物。POLD1基因在DNA复制与修复中扮演重要角色,对维护基因组稳定性具有不可替代的作用。POLD1的异常高表达与多种癌症关系密切。研究^[8]表明,通过调节POLD1基因的表达水平,能够显著调控乳腺癌细胞的恶性生物学特性,进而对疾病进程产生深远影响。另有研究^[9]表明,POLD1高表达不仅会促进非小细胞肺癌细胞的增殖与侵袭,还是预测患者不良预后的重要指标,说明POLD1在肿瘤进展过程中具有核心调控作用。

为深入探究POLD1在膀胱癌病理机制中的角色,本研究对60例膀胱癌患者的肿瘤组织及其癌旁组织进行免疫组织化学染色,POLD1表达水平与患者临床病理特征关系的分析结果显示,膀胱癌组织中POLD1呈高表达,且与患者的TNM分期及病理分级之间存在紧密相关性,即膀胱癌的临床分期越高,病理分级越高,POLD1的表达水平也越高。恶性肿瘤的组织学分级及TNM分期历来被视为评估患者预后的重要参考指标,从宏观层面为预测患者的复发与转移风险提供初步依据。本研究采用Kaplan-Meier生存分析法,探究POLD1表达水平与患者生存率之间的关联。生存曲线直观展示POLD1高表达患者的3年生存率显著降低,且此类患者更易出现肿瘤复发或远处转移,从而预示着更为不利的预后结局。提示POLD1可被视为评估膀胱癌不良预后风险的一个关键生物标志物。

DNA异常复制是驱动细胞恶性增殖的核心机制之一,其涉及肿瘤细胞的生长、侵袭、浸润及血管生成等多个关键过程^[10]。确保DNA复制的精确性与校对能力是维护遗传信息高密度传递及预防肿瘤发生的重要基石。DNA聚合酶 δ 是由p12、p68、p50及p125(POLD1编码)构成的复合体,在DNA复制与修复中发挥着不可或缺的作用,以其5'→3'聚合酶活性推动DNA链的合成^[11-12]。POLD1作为p125的编码基因,不仅与增殖细胞核抗原协作调控细胞周期与增殖,其表达水平还可能与肿瘤的恶性转化紧密相关^[13]。为了深入探究POLD1在膀胱癌进展过程中的具体作用机制,本研究利用慢病毒介导的基因转染技术,成功构建了稳定敲减POLD1表达的5637细

胞,WB法检测细胞POLD1的表达情况,结果显示,在5637细胞中成功地敲减了POLD1的表达。通过CCK-8法、划痕愈合实验和Transwell实验证实,敲减POLD1表达能有效抑制5637细胞的增殖、迁移及侵袭能力。裸鼠移植瘤实验检测结果亦显示,敲减POLD1表达能明显抑制移植瘤的生长。POLE与POLD1分别编码pol ϵ 与pol δ 酶复合物中的关键催化与校对亚基,两者协同作用,分别主导DNA前导链与后滞链的合成,同时具备3'~5'核酸外切酶活性,极大地提升DNA复制的精准度^[14-15]。POLD1的核酸外切酶活性尤为关键,其能将DNA复制的准确性提升百倍,是维持基因组稳定性的重要防线。研究^[16]表明,pol δ 基因的变异可削弱基因组稳定性,加速突变累积,进而促进肿瘤形成;此外,POLD1还参与调控细胞周期,促进癌细胞增殖^[17]。POLD1启动子的独特结构,富含GC二核苷酸而缺乏TATA盒,并含有多个转录因子潜在结合位点,使得其表达受到复杂而精细的调控。其中,CpG二核苷酸的甲基化状态是调控POLD1表达的关键因素之一,CpG岛的去甲基化通常预示着转录活性的增强,而甲基化则导致基因沉默^[18]。在肿瘤发生过程中,常伴随CpG岛的异常甲基化现象。POLD1启动子区域富含CpG岛,且包含p53转录因子的结合位点,提示P53可能通过调控POLD1启动子甲基化来影响其表达,进而在细胞增殖与DNA修复过程中发挥肿瘤抑制作用^[19-20]。可见POLD1作为P53的转录靶标,在P53的监管下,参与调控细胞增殖与DNA修复,是肿瘤细胞恶性增殖过程中的关键分子,抑制其表达可使其功能异常,进而影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等生物学行为。

综上所述,本研究通过临床标本和细胞学研究证实,膀胱癌组织中POLD1呈高表达,且与肿瘤临床分期和肿瘤分化密切相关,可作为评估患者预后的一项重要生物学指标。抑制POLD1表达可显著抑制膀胱癌细胞的恶性生物学行为。POLD1可作为分子标志物用于膀胱癌早期筛查和预后评估,有望成为膀胱癌潜在生物治疗靶点。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参考文献]

- [1] COMPÉRAT E, AMIN M B, CATHOMAS R, *et al.* Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments[J]. *Lancet*, 2022, 400(10364): 1712-1721. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01188-6.
- [2] LOBO N, AFFERI L, MOSCHINI M, *et al.* Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(6): 628-639. DOI: 10.1016/j.euo.2022.10.003.
- [3] WEI C H, WANG E W, MA L Z, *et al.* POLD1 DEDD motif

- mutation confers hypermutation in endometrial cancer and durable response to pembrolizumab[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(23): 5674[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38067377/>. DOI: 10.3390/cancers15235674.
- [4] MUR P, MAGRANER-PARDO L, GARCÍA-MULERO S, *et al*. Solving the enigma of POLD1 p.V295M as a potential cause of increased cancer risk[J]. *Eur J Hum Genet*, 2022, 30(4): 485-489. DOI: 10.1038/s41431-021-00926-6.
- [5] 梁至洁, 周晓, 黄东琳, 等. POLD1增强三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-231对紫杉醇耐药性的作用研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(19): 1383-1390. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2022.19.03.
- [6] 赵英帅, 张建国, 张城栋, 等. 赖氨酸甲基转移酶2D在膀胱癌中的表达水平及对细胞增殖和侵袭的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(20): 3736-3741. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.20.020.
- [7] 崔俊鹏, 陆艳, 王临池, 等. 2009—2019年江苏省肿瘤登记地区膀胱癌发病趋势和年龄变化特征分析[J/OL]. *中国肿瘤*, 2024, 12(1): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20240930-00784.
- [8] SALIH A I, AL-SUDANI B T, MSHIMESH B A. Targeting POLD1 to suppress the proliferation and migration of breast cancer MDA-MB-231 cell lines by downregulation of SIRT1[J/OL]. *Toxicol Res (Camb)*, 2024, 13(4): tfae111[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39036524/>. DOI: 10.1093/toxres/tfae111.
- [9] 何梦钰, 陈玲, 李南, 等. POLD1基因在非小细胞肺癌中表达的生物信息学分析及相关性研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2023, 22(2): 104-110. DOI: 10.7507/1671-6205.202301026.
- [10] GOLA M, STEFANIAK P, GODLEWSKI J, *et al*. Prospects of POLD1 in human cancers: a review[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6): 1905[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36980791/>. DOI: 10.3390/cancers15061905.
- [11] ZHU M Y, CUI H Y, ZHANG L, *et al*. Assessment of POLE and POLD1 mutations as prognosis and immunotherapy biomarkers for stomach adenocarcinoma[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(1): 193-205. DOI: 10.21037/tcr-21-1601.
- [12] 周越, 苑珩珩, 韩宇, 等. POLE/POLD1突变在肿瘤免疫治疗预后中的价值[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(3): 215-220.
- [13] 侯永波, 张虎, 王势震, 等. 基于在线数据库和真实世界样本探讨肺癌患者POLE/POLD1突变的临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(21): 4185-4189. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.21.034.
- [14] ANDRIANOVA M A, SEPLYARSKIY V B, TERRADAS M, *et al*. Discovery of recessive effect of human polymerase δ proofreading deficiency through mutational analysis of POLD1-mutated normal and cancer cells[J]. *Eur J Hum Genet*, 2024, 32(7): 837-845. DOI: 10.1038/s41431-024-01598-8.
- [15] MURDOCCA M, SPITALIERI P, D'APICE M R, *et al*. From cue to meaning: The involvement of POLD1 gene in DNA replication, repair and aging[J/OL]. *Mech Ageing Dev*, 2023, 211: 111790[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36764464/>. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111790.
- [16] MA X T, DONG L, LIU X, *et al*. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 216[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35780178/>. DOI: 10.1186/s13046-022-02422-1.
- [17] SHIMIZU D, ISHIBASHI M, YAMADA T, *et al*. POLD1 is required for cell cycle progression by overcoming DNA damage in malignant pleural mesothelioma[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2024, 21(2): 158-165. DOI: 10.21873/cgp.20437.
- [18] HO D W, LAM W M, CHAN L K, *et al*. Investigation of functional synergism of CENPF and FOXM1 identifies POLD1 as downstream target in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 860395[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35865168/>. DOI: 10.3389/fmed.2022.860395.
- [19] 阮细玲, 黄幼生, 翁阳, 等. p21调控胃癌POLD1基因的初步机制探究[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(4): 404-409. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2022.04.005.
- [20] 吴琼, 安娜, 廖柳凤, 等. POLD1基因反义RNA对人肝癌细胞SMMC-7721的抑制作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(16): 2148-2151. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.16.011.

[收稿日期] 2025-05-08

[修回日期] 2025-08-04

[本文编辑] 向正华