

TERT启动子突变和膀胱癌临床病理特征关系的Meta分析

郭 瑞, 居红格, 马 强*

内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年4月16日; 录用日期: 2025年5月9日; 发布日期: 2025年5月20日

摘 要

目的: 采用Meta分析评价TERT启动子突变和膀胱癌临床病理特征的关系。方法: 检索Cochrane Library、Embase、PubMed、Web of Science、万方全文数据库、中国知网数据库, 搜索与TERT启动子突变相关的膀胱癌的病例对照研究, 检索截至2024年11月。两名研究人员独立筛选文献、提取信息、整理数据、评估纳入研究的偏倚风险, 然后使用Review Manager 5.3进行汇总分析。结果: 经数据库检索后, 共检索到1575篇文献, 排除综述论文、会议论文和无关研究等文献后, 最终共纳入8篇文献, 共1130例患者。Meta分析结果表明, TERT启动子突变与性别之间存在关联, 男性患者比女性患者更易发生TERT启动子突变。结论: 与女性膀胱癌患者相比, 男性膀胱癌患者更容易出现TERT启动突变, 这暗示了膀胱癌中存在与性别相关的潜在分子机制, 为实验室和临床肿瘤研究提供了新的方向。

关键词

TERT, 膀胱癌, Meta分析

Association Between TERT Promoter Mutations and Clinicopathological Characteristics in Bladder Cancer: A Meta-Analysis

Rui Guo, Hongge Ju, Qiang Ma*

Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

Received: Apr. 16th, 2025; accepted: May 9th, 2025; published: May 20th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 郭瑞, 居红格, 马强. TERT 启动子突变和膀胱癌临床病理特征关系的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1045-1054. DOI: 10.12677/acm.2025.1551465

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between TERT promoter mutations and clinical pathological features of bladder cancer using a Meta-analysis. **Methods:** We searched PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wanfang databases for case-control studies on TERT promoter mutations in bladder cancer, with data up to November 2024. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias in the included studies. Meta-analysis was conducted using Review Manager 5.3. **Results:** A total of 1575 studies were identified through database searches. After excluding review articles, conference papers, and irrelevant studies, 8 studies with a total of 1130 patients were included. The Meta-analysis results showed that TERT promoter mutations are somewhat related to gender, with males being more likely to have TERT promoter mutations than females. **Conclusion:** Male bladder cancer patients are more likely to experience TERT promoter mutations compared to female bladder cancer patients. This suggests the presence of gender-related potential molecular mechanisms in bladder cancer, providing new insights for laboratory and clinical cancer research.

Keywords

TERT, Bladder Cancer, Meta-Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

全世界每年新诊断膀胱癌超过 30 万例[1]。现有研究表明,膀胱镜检查是诊断膀胱癌的最佳方法,但其检查方式具有侵入性且费用相对较高[2]。随着我们对膀胱癌发生发展相关分子机制的研究的深入,越来越多在膀胱癌风险分级和预后评估中具有重要价值的分子标记物被识别出来。TERT 基因是编码端粒酶复合体的重要基因之一,也是膀胱癌中较常见的分子标志物,全名为端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)。肿瘤细胞能够通过 TERT 基因的异常表达来维持端粒的长度并促进细胞永生,从而促进肿瘤的发生发展[3][4]。随着分子生物学领域的不断进步和深入研究,已经有大量研究表明 TERT 启动子突变与膀胱癌临床特性之间存在相关性。然而,由于不同研究之间在样本量、实验方法等方面存在差异,得出的研究结论有一定的差异。本次 Meta 分析全面系统地收集了有关 TERT 启动子突变与膀胱癌临床特征之间关系的研究,并对其进行了科学系统的评估,旨在阐明 TERT 启动子突变与膀胱癌之间的关系,并提供循证医学证据并帮助评估预后。

2. 资料与方法

2.1. 纳入标准

(1) 研究类型为病例对照研究;(2) 所有膀胱癌样本均进行了 TERT 启动子突变的检测;(3) 研究包括了需要分析的研究指标。

2.2. 排除标准

(1) 文献类型为会议摘要、Letter、综述、病例报告、评论、动物研究等;(2) 非英文或中文文献;(3)

基于同一个研究发表的多篇文献；(4) 无法获得 Meta 分析中所需数据的文献；(5) 同一人群的不同研究的文献。

3. 文献检索

3.1. 文献检索数据库

对中文数据平台：万方数据知识服务平台、维普中文期刊服务平台、中国知网；以及英文数据平台：Web of Science、PubMed、Embase 行在线检索，检索时间限定为自建库起至 2024 年 11 月。查找对 TERT 启动子突变与膀胱癌临床病理特征关系进行研究的所有文献。

3.2. 文献检索策略

采用主题词和自由词联合检索的方法进行检索，同时检索已有文献中的参考文献，以扩大检索范围。中文检索主题词：膀胱肿瘤。中文检索自由词：膀胱癌、膀胱肿瘤、膀胱癌症、TERT、tert 基因、tert 启动子、tert 启动子突变、tert 突变。英文检索主题词：Urinary Bladder Neoplasms。英文检索自由词：Neoplasm, Urinary Bladder、Urinary Bladder Neoplasm、Bladder Neoplasms、Bladder Neoplasm、Neoplasm, Bladder、Bladder Tumors、Bladder Tumor、Tumor, Bladder、Tumors, Bladder、Neoplasms, Bladder、Urinary Bladder Cancer、Cancer, Urinary Bladder、Bladder Cancer、Bladder Cancers、Cancer, Bladder、Cancer of Bladder、Cancer of the Bladder、Malignant、Tumor of Urinary Bladder、TERT、telomerase reverse transcriptase、tert promoter。

知网之检索式为：(主题：TERT + TERT 基因 + TERT 启动子 + TERT 启动子突变 + TERT 突变) AND (主题：膀胱癌 + 膀胱肿瘤 + 膀胱癌症)。

3.3. 文献筛选过程

从文献检索数据库中检索出相关文献后，通过标题和摘要对文献进行初步阅读，并剔除重复文献。通过阅读文献的标题、摘要和全文对文献进行再次阅读，确定最终纳入分析的文献。

3.4. 数据提取及质量控制

由两名研究人员进行独立的数据提取。审阅了包括标题、作者、发表日期、样本量和性别在内的全部文献后，提取纳入研究的关键信息，包括性别、TNM 分期、肿瘤分级、淋巴结转移和膀胱癌患者的复发率，当两位研究者的研究结果存在冲突时，考虑第三位研究者的意见。将纳入文献的关键信息和研究结果数据输入计算机，并使用 Review Manager 5.3 进行分析。

3.5. 统计分析方法

由两名研究员独立分析，如果 $I^2 \leq 50\%$ ，则认为异质性较低，可使用固定效应模型对数据进行汇总；如果 $I^2 > 50\%$ ，则认为异质性较高，可使用随机效应模型对数据进行汇总并分析异质性的原因；在适当的情况下，删除异质性高的文献。合成分析后，利用分析结果绘制森林图、漏斗图，并估算发表误差。

3.6. 文献检索结果

初步检索到文献 1280 篇，对检索到的文献进行仔细阅读其摘要和标题，剔除重复文献及明显不符合的文献，与本课题相关的文献阅读全文，严格按照制定的文献纳入及排除标准，共筛选出 8 篇文献，其中英文文献 6 篇，中文文献 2 篇。文献的检索流程如下(图 1)。

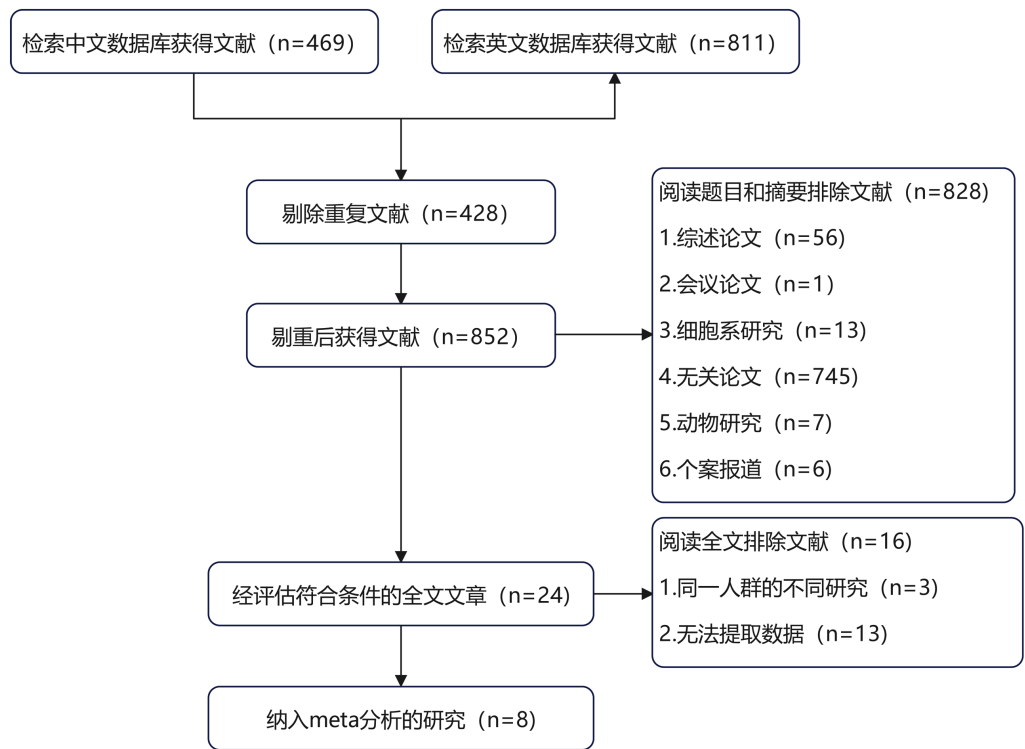


Figure 1. Literature screening flow diagram
图 1. 文献筛选流程图

3.7. 文献质量评估

入选的 8 篇文献均采用 Newcastle-Ottawa (NOS)文献质量评价量表进行评估, 分别从以下三个方面进行评估: (1) 研究对象的代表性; (2) 研究组和对照组的比较性, 有无混杂因素的影响; (3) 研究对象的暴露情况。其中 3 篇文献为 8 分, 4 篇文献为 7 分, 1 篇文献为 6 分, 均 ≥ 5 分, 说明所纳入文献均为高质量研究, 具体评分见表 1。

Table 1. Characteristics of included studies and methodological quality assessment
表 1. 纳入文献的基本特征及文献质量评价

作者及发表年	国家	研究类型	样本总数	性别 (男/女)	TNM 分期	肿瘤分级	淋巴结转移	肿瘤复发	NOS 评分
谭卿 2016 [5]	中国	病例对照研究	28	19/9	Y	Y	Y	N	7
刘扬 2017 [6]	中国	病例对照研究	71	58/13	Y	Y	N	Y	8
Franc oise Descotes 2017 [7]	法国	病例对照研究	348	296/52	N	Y	N	N	7
Ismail Hosen 2015 [8]	瑞典	病例对照研究	327	221/106	Y	Y	Y	N	6
Meryem El Azzouzi 2024 [9]	摩洛哥	病例对照研究	100	97/3	Y	Y	N	Y	7
Jenny Roggisch 2020 [10]	德国	病例对照研究	75	59/16	Y	Y	N	N	7
Sonia Pérez González 2024 [11]	西班牙	病例对照研究	29	21/8	Y	Y	N	N	8
Kun Wang 2015 [12]	中国	病例对照研究	183	154/29	Y	Y	Y	Y	8

Y: 研究对象评估了该指标; N: 研究对象没有对该指标进行评估。

3.8. 数据提取

提取文献基本信息数据及分析指标数据，包括：第一作者及时间、性别、样本量、TNM 分期、肿瘤分级、淋巴结转移、复发情况等(见表 1)。

4. 结果

4.1. 性别

在所纳入的研究中，有 7 个研究分别报告了男性膀胱癌标本和女性膀胱癌标本 TERT 启动子的突变情况。OR = 1.48，5% CI [1.07, 2.0]，异质性检验结果 $I^2 = 30\%$ ，异质性较小(见图 2)。漏斗图未见明显发表偏倚。则采用固定效应模型重新计算，OR = 1.35，95% CI [0.96, 1.90](见图 3)。分析结论：TERT 启动子共突变与性别有一定相关性，男性比女性更容易发生 TERT 启动子突变。

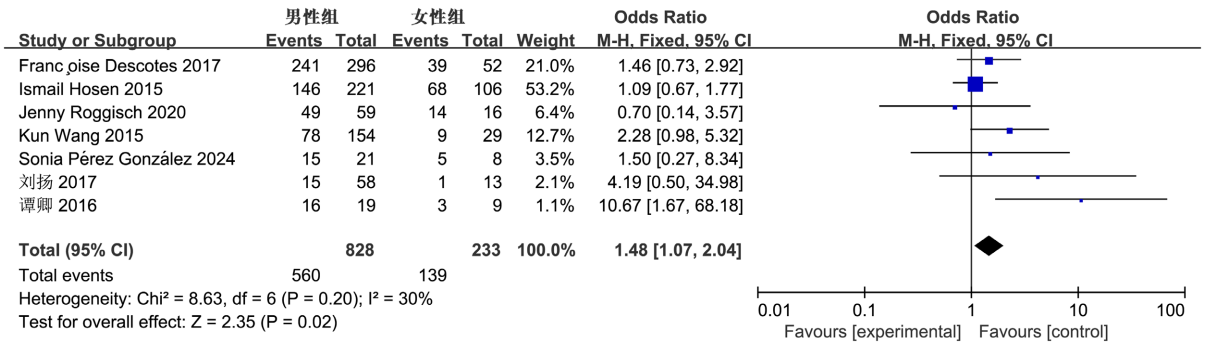


Figure 2. Forest plot of the association between gender and TERT promoter mutation frequency
图 2. 性别与 TERT 启动子突变频率关系的森林图

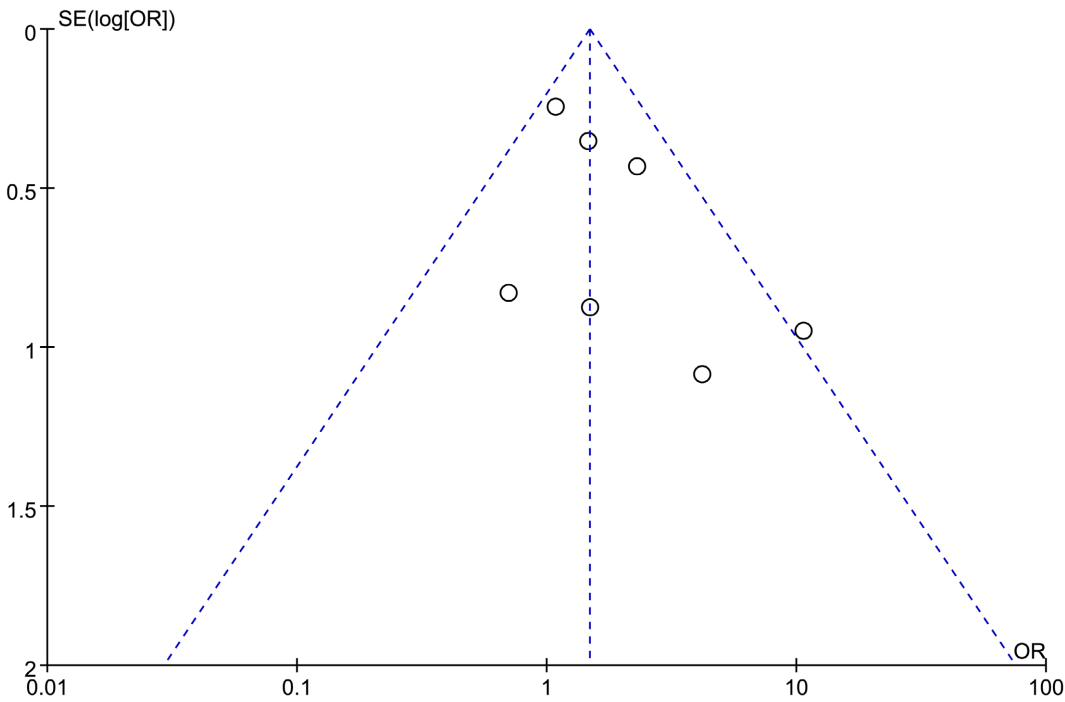


Figure 3. Funnel plot of the association between gender and TERT promoter mutation frequency
图 3. 性别与 TERT 启动子突变频率关系的漏斗图

4.2. 肿瘤分期

在所纳入的研究中，对肿瘤分期和 TERT 启动子突变关系进行研究的文献共 7 篇，OR = 1.07，95% CI [0.75, 1.53]，异质性检验结果 $I^2 = 0\%$ ，无明显异质性(见图 4)。做漏斗图(见图 5)，漏斗图分布不对称，提示存在一定的发表偏倚。分析结论：TERT 启动子突变频率和膀胱癌肿瘤分期无明显相关性。

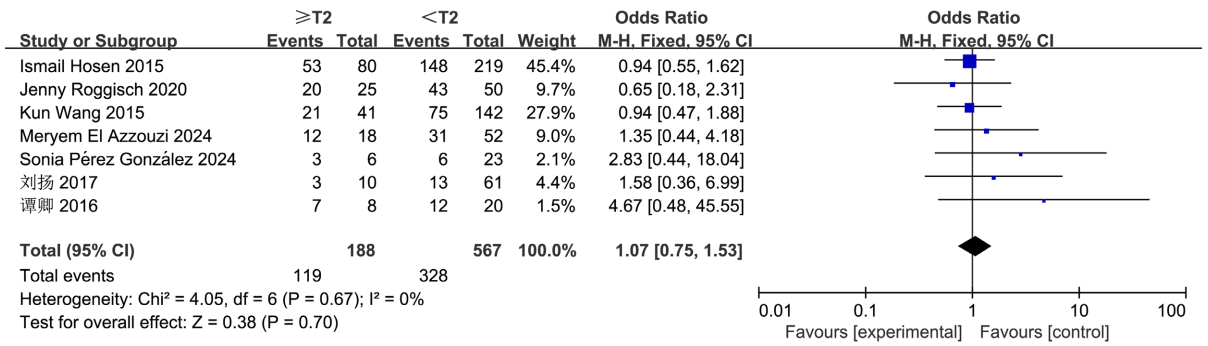


Figure 4. Forest plot of the association between tumor stage and TERT promoter mutation frequency

图 4. 肿瘤分期与 TERT 启动子突变频率关系的森林图

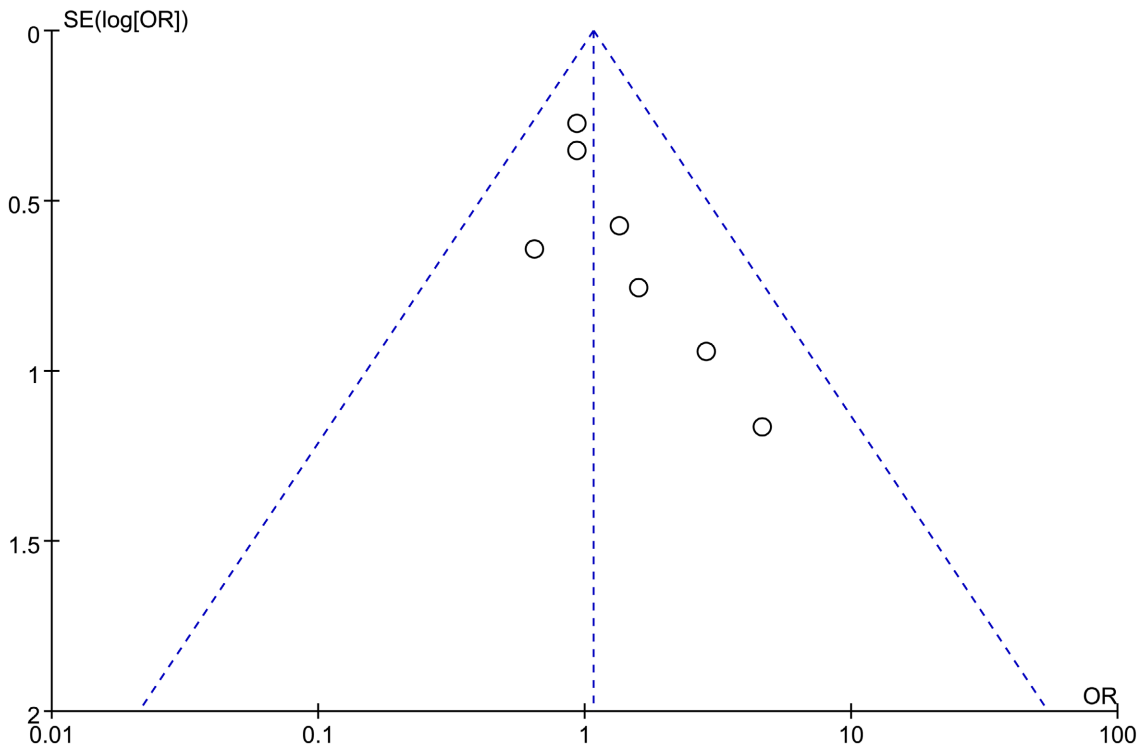


Figure 5. Funnel plot of the association between tumor stage and TERT promoter mutation frequency

图 5. 肿瘤分期与 TERT 启动子突变频率关系的漏斗图

4.3. 肿瘤分级

在所纳入的研究中，对肿瘤分级和 TERT 启动子突变关系进行研究的文献共 8 篇，OR = 1.28，95% CI [0.97, 1.68]，异质性检验结果 $I^2 = 27\%$ ，无明显异质性(见图 6)。漏斗图分布不对称，提示存在一定程度的发表偏倚(见图 7)。分析结论：TERT 启动子突变频率和膀胱癌肿瘤分级无明显相关性。

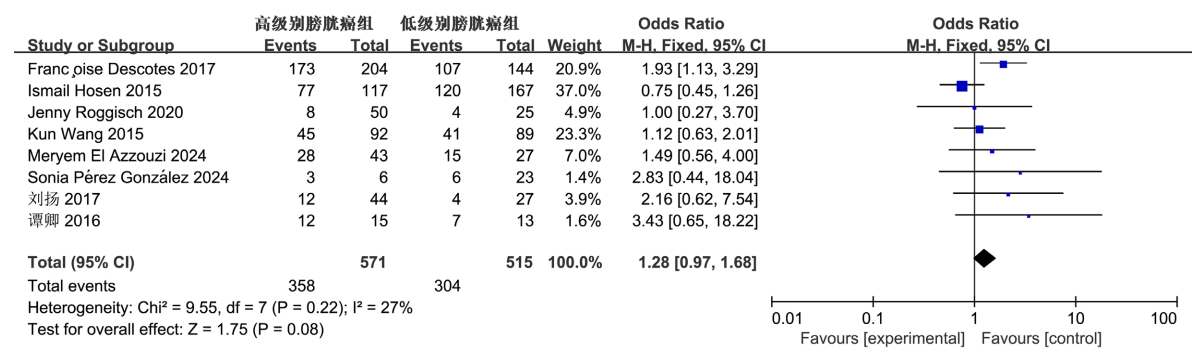


Figure 6. Forest plot of the association between tumor grade and TERT promoter mutation frequency
图 6. 肿瘤分级与 TERT 启动子突变频率关系的森林图

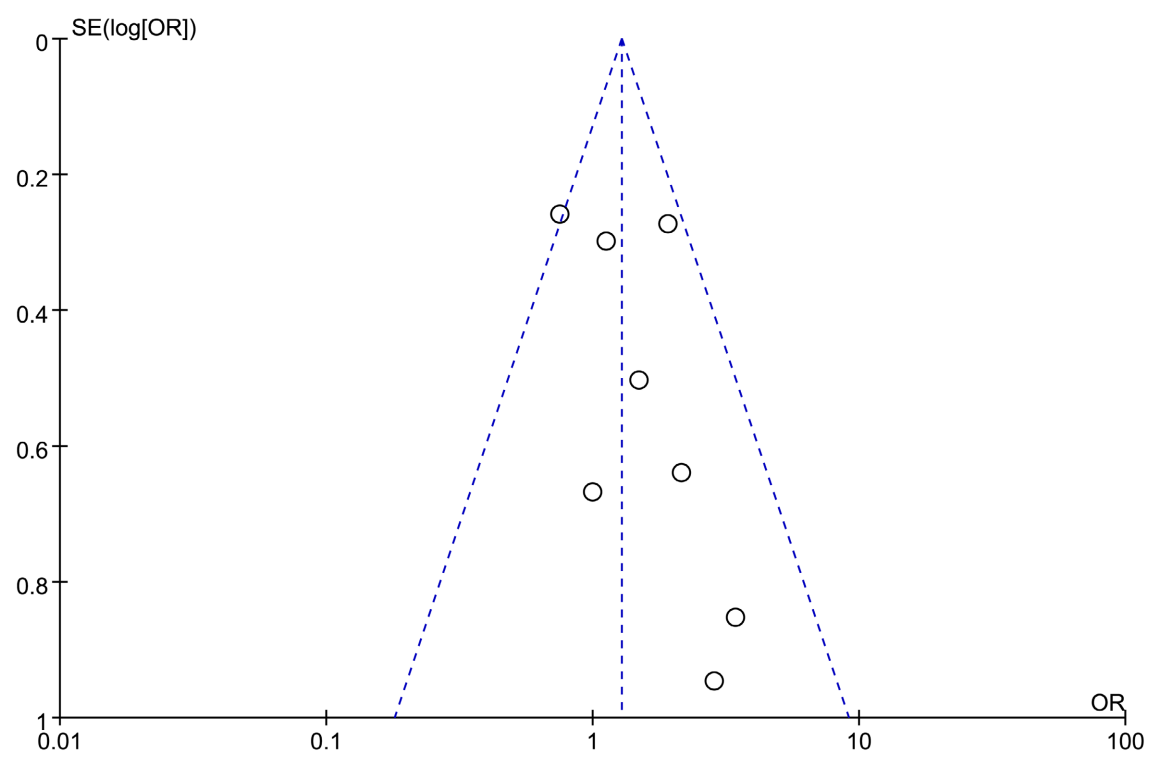


Figure 7. Funnel plot of the association between tumor grade and TERT promoter mutation frequency
图 7. 肿瘤分级与 TERT 启动子突变频率关系的漏斗图

4.4. 淋巴结转移

在所纳入的研究中，对淋巴结转移情况和 TERT 启动子突变频率关系进行分析的文献共 3 篇，OR = 0.44，95% CI [0.18, 1.08]，异质性检验结果 $I^2=0$ ，无明显异质性(见 图 8)，由于该组分析仅仅纳入了 3 个实验，故而不行发表偏倚合成。分析结论：TERT 启动子突变频率与淋巴结转移情况无明显的相关性。

4.5. 肿瘤复发

在所纳入的研究中，对 TERT 启动子突变频率和膀胱癌肿瘤复发的关系进行报告的文献共 3 篇，OR = 1.24，95% CI [0.67, 2.31]，异质性检验结果 $I^2=0\%$ ，无明显异质性(见 图 9)，由于该组分析仅仅纳入了 3 个实验，故而不行发表偏倚合成。分析结论：TERT 启动子突变频率与肿瘤复发情况无明显的相关性。

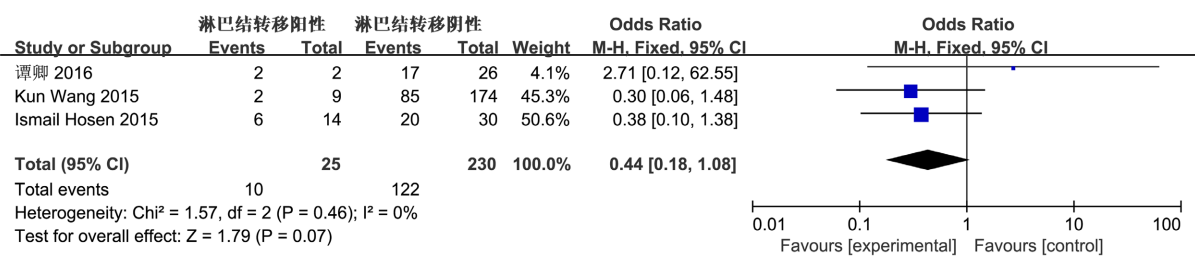


Figure 8. Forest plot of the association between lymph node metastasis status and TERT promoter mutation frequency
图 8. 淋巴结转移情况与 TERT 启动子突变频率关系的森林图

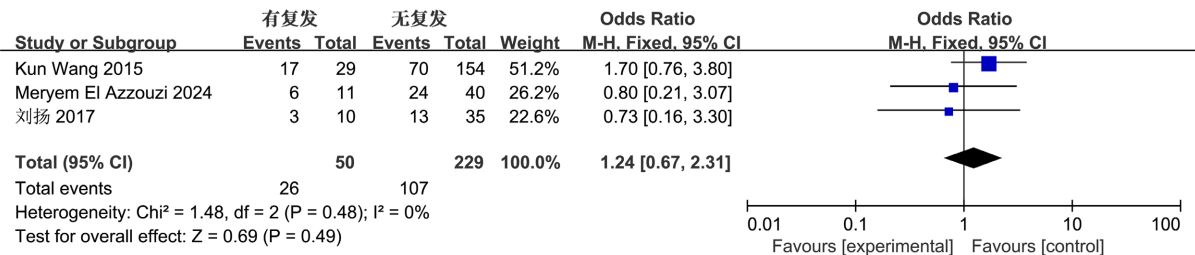


Figure 9. Forest plot of the association between tumor recurrence status and TERT promoter mutation frequency
图 9. 肿瘤复发情况与 TERT 启动子突变频率关系的森林图

5. 讨论

既往研究表明，恶性肿瘤的发病率、临床结果和癌症生物学行为方面存在着巨大的性别差异，在大多数癌症类型中，男性患者的预后可能比女性患者差[13]。并且，男性的恶性肿瘤发病率比女性高 61%，某些肿瘤的性别差异是女性的 3.19 倍[14] REF_Ref198632338\`r\`h [15]。据 1998 年~2015 年国家癌症中心的膀胱癌登记数据，膀胱癌居中国恶性肿瘤发病谱第 13 位，其中男性膀胱癌的发病率和死亡率和女性存在明显的性别差异：男性膀胱癌发病率为女性的 3.8 倍，男性死亡率为女性的 4.0 倍[16]。这种显著的性别差异提示我们，膀胱癌的发病机制可能涉及与性别相关的生物学过程。经尿道膀胱肿瘤电切术是非肌层浸润性膀胱癌最常用的手术方式，接受此手术的患者通常会进行术后膀胱内的药物灌注治疗；而肌层浸润性膀胱癌的治疗方式通常为根治性膀胱切除术[17]，经尿道行膀胱癌根治术后，膀胱癌患者的五年平均生存率达 90%，但是肿瘤复发率高达 70%~80% [18]。

TERT 基因是编码端粒酶复合体的关键基因之一，其全称是端粒酶反转录酶(telomerase reverse transcriptase)。该基因定位于 5 号染色体的短臂区域，包含 16 个外显子、15 个内含子，以及一个具有 330 个碱基对长度的启动子序列。在正常体细胞内，端粒酶的活性受到严格的调控，TERT 的表达是缺失的；相反，多数肿瘤细胞通过异常地增强 TERT 表达来保持其端粒长度，从而维持细胞的增殖能力[19]。TERT 基因突变的形式包括 TERT 启动子突变、基因易位和 DNA 拷贝数扩增等。常见的 TERT 突变发生在某些热点区域，如 C228T 点突变、C250T 点突变、以及 LPCAT1-TERT 融合和 RETREG1-TERT 融合[20]，这些改变均可促使 TERT 基因表达量升高，从而增强端粒酶活性。TERT 启动子突变通常发生在自我更新率较低的恶性肿瘤中。研究显示：在胶质母细胞瘤、恶性黑色素瘤、膀胱尿路上皮细胞癌、黏液样脂肪肉瘤及一些皮肤癌和髓母细胞瘤中，hTERT 启动子突变率最高(80%~90%)；在甲状腺癌、肝细胞癌、膀胱癌、头颈癌和卵巢透明细胞癌中，hTERT 启动子突变率居中(15%~50%)；在肺癌、乳腺癌、胃肠肿瘤、前列腺癌、肾癌及几乎所有血液系统恶性肿瘤中，均缺乏 hTERT 启动子突变或突变率最低(<10%) [21]。

本次 Meta 分析结果表明，TERT 启动子突变膀胱癌患者中存在明显的性别差异，男性 TERT 启动子突变频率显著高于女性。而 Talal El 等[22]的研究表明 TERT 启动子突变率在多种癌症中有性别差异，如

黑色素瘤、甲状腺癌和胆管癌,且男性突变率高于女性。综上所述,男性在多种癌症中的 TERT 启动子突变率均更高。但是关于膀胱癌中不同性别 TERT 启动子突变的潜在机制的研究文献和实验证据较为有限。因此深入研究膀胱癌的性别差异不仅有助于揭示疾病发病的本质,亦可以为更有效的预防和治疗策略提供重要线索。

参考文献

- [1] Atala, A. (2015) Re: TERT Promoter Mutations and Telomerase Reactivation in Urothelial Cancer. *Journal of Urology*, **194**, 848-849. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.021>
- [2] Stasik, S., Salomo, K., Heberling, U., Froehner, M., Sommer, U., Baretton, G.B., *et al.* (2019) Evaluation of TERT Promoter Mutations in Urinary Cell-Free DNA and Sediment DNA for Detection of Bladder Cancer. *Clinical Biochemistry*, **64**, 60-63. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.11.009>
- [3] Zvereva, M., Pisarev, E., Hosen, I., Kisil, O., Matskeplishvili, S., Kubareva, E., *et al.* (2020) Activating Telomerase TERT Promoter Mutations and Their Application for the Detection of Bladder Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6034. <https://doi.org/10.3390/ijms21176034>
- [4] Yang, C., Hung, W., Wang, S., Kang, W., Chen, W., Huang, Y., *et al.* (2008) Immunoeexpression and Prognostic Role of HTERT and Cyclin D1 in Urothelial Carcinoma. *APMIS*, **116**, 309-316. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2008.00905.x>
- [5] 谭卿. 尿路上皮肿瘤 TERT 启动子突变的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [6] 刘扬, 邢雪莎, 王贺意, 罗阳, 王侠. 膀胱癌中 TERT 启动子突变分析及其复发的意义[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(3): 176-180.
- [7] Descotes, F., Kara, N., Decaussin-Petrucci, M., Piaton, E., Geiguer, F., Rodriguez-Lafrasse, C., *et al.* (2017) Non-Invasive Prediction of Recurrence in Bladder Cancer by Detecting Somatic TERT Promoter Mutations in Urine. *British Journal of Cancer*, **117**, 583-587. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.210>
- [8] Hosen, I., Rachakonda, P.S., Heidenreich, B., de Verdier, P.J., Ryk, C., Steineck, G., *et al.* (2015) Mutations in TERT Promoter and FGFR3 and Telomere Length in Bladder Cancer. *International Journal of Cancer*, **137**, 1621-1629. <https://doi.org/10.1002/ijc.29526>
- [9] El Azzouzi, M., El Ahanidi, H., Hassan, I., Tetou, M., Ameer, A., Bensaid, M., *et al.* (2024) Comprehensive Behavioural Assessment of TERT in Bladder Cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **42**, 451.e19-451.e29. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.06.024>
- [10] Roggisch, J., Ecke, T. and Koch, S. (2020) Molecular Identification of Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Promotor Mutations in Primary and Recurrent Tumors of Invasive and Noninvasive Urothelial Bladder Cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **38**, 77.e17-77.e25. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.08.007>
- [11] Pérez González, S., Heredia-Soto, V., Girón de Francisco, M., Pérez-Fernández, E., Casans-Francés, R., Mendiola Sabio, M., *et al.* (2024) Telomerase Reverse Transcriptase-Promoter Mutation in Young Patients with Bladder Tumors. *Current Issues in Molecular Biology*, **46**, 2845-2855. <https://doi.org/10.3390/cimb46040178>
- [12] Wang, K., Liu, T., Liu, C., Meng, Y., Yuan, X., Liu, L., *et al.* (2015) TERT Promoter Mutations and TERT mRNA but Not FGFR3 Mutations Are Urinary Biomarkers in Han Chinese Patients with Urothelial Bladder Cancer. *The Oncologist*, **20**, 263-269. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0391>
- [13] Dong, M., Cioffi, G., Wang, J., Waite, K.A., Ostrom, Q.T., Kruchko, C., *et al.* (2020) Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **29**, 1389-1397. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-0036>
- [14] 韩仁强, 郑荣寿, 张思维, 等. 1989 年-2008 年中国肺癌发病性别、城乡差异及平均年龄趋势分析[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(9): 445-451.
- [15] 贺宇彤, 郑荣寿, 孙喜斌, 等. 中国恶性肿瘤性别发病差异分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(3): 174-179.
- [16] 李辉章, 郑荣寿, 杜灵彬, 等. 中国膀胱癌流行现状与趋势分析. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 293-298.
- [17] 张志凌, 周芳坚. 膀胱癌的诊断和治疗进展[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(2): 91-92.
- [18] Netto, G.J. (2011) Molecular Biomarkers in Urothelial Carcinoma of the Bladder: Are We There Yet? *Nature Reviews Urology*, **9**, 41-51. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.193>
- [19] Cong, Y. (1999) The Human Telomerase Catalytic Subunit hTERT: Organization of the Gene and Characterization of the Promoter. *Human Molecular Genetics*, **8**, 137-142. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.1.137>

- [20] Hafezi, F. and Perez Bercoff, D. (2020) The Solo Play of TERT Promoter Mutations. *Cells*, **9**, Article 749. <https://doi.org/10.3390/cells9030749>
- [21] Killela, P.J., Reitman, Z.J., Jiao, Y., *et al.* (2013) TERT Promoter Mutations Occur Frequently in Gliomas and a Subset of Tumors Derived from Cells with Low Rates of Self-Renewal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 6021-6026.
- [22] El Zarif, T., Machaalani, M., Nawfal, R., Nassar, A.H., Xie, W., Choueiri, T.K., *et al.* (2023) *TERT* Promoter Mutations Frequency across Race, Sex, and Cancer Type. *The Oncologist*, **29**, 8-14. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad208>