

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.019

❖ 临床研究 ❖

# 血清 miR-144 水平在膀胱癌诊断及预后评价中的价值分析

徐峰<sup>1</sup>, 杨勇<sup>2</sup>, 付斌<sup>1</sup>

(1. 航天中心医院泌尿外科, 北京 100049; 2. 解放军总医院第四医学中心泌尿外科, 北京 100037)

**【摘要】目的:** 分析血清微小 RNA(miR)-144 水平在膀胱癌诊断及预后评价中的价值。**方法:** 选取手术治疗的 96 例膀胱癌患者作为病例组, 选取同期 100 名健康体检者作为对照组。采用实时聚合酶链式反应(RT-PCR)法对两组研究对象血清 miR-144 水平进行检测和对比, 并分析不同临床特征膀胱癌患者血清 miR-144 水平的差异, 采用受试者工作特征(ROC)曲线针对血清 miR-144 水平在膀胱癌诊断中的价值进行分析; 对患者进行为期 36 个月的术后随访, 对其总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)进行随访, 并分析影响患者预后的相关因素。**结果:** 病例组患者的血清 miR-144 水平低于对照组, 肿瘤分期 T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 患者的血清 miR-144 水平低于肿瘤分期 T<sub>0</sub>~T<sub>1</sub> 患者, 有淋巴结转移患者的血清 miR-144 水平均低于无淋巴结转移患者 ( $P < 0.05$ )。血清 miR-144 水平在诊断膀胱癌、T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 期膀胱癌、膀胱癌淋巴结转移中的 ROC 曲线下面积(AUC)均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中在诊断膀胱癌中的 AUC 最高, 为 0.896。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 低血清 miR-144 水平组患者的 OS、PFS 估计值均低于高 miR-144 水平组 ( $P < 0.05$ )。Cox 风险回归模型分析结果显示, 膀胱癌患者术后 OS 和 PFS 与血清 miR-144 水平和肿瘤类型均具有相关性 ( $P < 0.05$ ), 其中肌层浸润性膀胱癌(MIBC)可提升患者不良预后风险, 高血清 miR-144 水平可降低患者不良预后风险。**结论:** 膀胱癌患者表现为血清 miR-144 水平的降低, 其水平与患者的预后具有相关性, 可用于辅助膀胱癌的早期诊断和预后评价。

**【关键词】** 膀胱癌; 微小 RNA-144; 血清; 诊断; 预后

**【中图分类号】** R699.5; R737.14 **【文献标志码】** A

## Values of serum miR-144 level in diagnosis and prognosis evaluation of bladder cancer

XU Feng<sup>1</sup>, YANG Yong<sup>2</sup>, FU Bin<sup>1</sup>

(Department of Urology, 1. Aerospace Center Hospital, Beijing 100049; 2. The Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100037, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the values of serum microRNA (miR)-144 level in the diagnosis and prognosis evaluation of bladder cancer. **Methods:** 96 patients with bladder cancer who underwent surgical treatment were selected as the case group, and 100 healthy people were selected as the control group. The serum miR-144 levels of the subjects in the two groups were detected and compared by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), and the differences of serum miR-144 levels in patients with bladder cancer with different clinical characteristics were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to analyze the value of serum miR-144 level in the diagnosis of bladder cancer, the patients were followed up for 36 months, their overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were followed up, and the related factors affecting the prognosis of patients were analyzed. **Results:** The serum miR-144 level of the patients in the case group was lower than that in control group, the serum miR-144 level of the patients with tumor stage T<sub>2</sub>-T<sub>4</sub> was lower than that of the patients with tumor stage T<sub>0</sub>~T<sub>1</sub>, and the serum miR-144 level of the patients with lymph node metastasis was lower than that of the patients without lymph node metastasis, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC<sup>ROC</sup>) of serum miR-144 level in the diagnosis of bladder cancer, T<sub>2</sub>-T<sub>4</sub> bladder cancer and lymph node metastasis of bladder cancer was statistically significant ( $P < 0.05$ ), among them, AUC<sup>ROC</sup> was the highest in the diagnosis of bladder cancer, which was 0.896. Kaplan Meier survival analysis showed that the OS and PFS estimates of the patients with low serum miR-144 level were lower than those of the patients with high miR-144 level, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Cox risk regression model analysis results showed OS and PFS of bladder cancer patients after operation were correlated with serum miR-144 level and tumor type ( $P < 0.05$ ), the incidence of muscle invasive bladder cancer (MIBC) could increase the risk

基金项目: 北京市科技计划项目(No. 2016010214)

作者简介: 徐峰(1966-), 男, 副主任医师。E-mail: 13701258521@139.com

of poor prognosis, while high serum miR-144 level could reduce the risk of poor prognosis. **Conclusion:** The level of serum miR-144 is decreased in patients with bladder cancer, which is correlated with the prognosis of patients, and can assist the early diagnosis and prognosis evaluation of bladder cancer.

**【Key words】** Bladder cancer; microRNA-144; Serum; Diagnosis; Prognosis

膀胱癌的死亡率一直位列全部恶性肿瘤的前十位<sup>[1]</sup>, 在我国的发病率位列男性恶性肿瘤的第八位<sup>[2]</sup>。膀胱癌主要分为非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 和肌层浸润性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer, MIBC), NMIBC 患者占绝大多数且恶性程度相对较低, 而 MIBC 通常恶性程度较高, 预后较差<sup>[3]</sup>。虽然, 近年来针对膀胱癌的新型治疗方法不断涌现<sup>[4]</sup>, 但患者预后并未得到有效改善, 其主要原因是其早期诊断率较低且术后复发转移率较高, 提高膀胱癌的早期诊断和术前危险度评价效率具有重要的临床意义。目前临床上针对膀胱癌的术前诊断主要依靠膀胱镜检查及病理组织活检, 此类检查不仅具有依从性差、并发症多、费用高的局限性, 而且难以发现早期的微小肿瘤病灶<sup>[5]</sup>。因此, 寻找可靠的新型膀胱癌肿瘤标志物以提高诊断效率成为了该领域的焦点。微小 RNA (microRNAs)、长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 等非编码 RNA (non-coding RNAs, ncRNAs) 能够通过影响细胞的生长周期和各种信号通路参与肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭和迁移, 在膀胱癌研究领域也受到了广泛的关注, 微小 RNA-144 (microRNA-144, miR-144) 是近年来发现的一种在多种肿瘤组织中异常表达的 microRNAs, 但能否通过检测外周血 miR-144 水平来辅助膀胱癌的早期诊断和预后预测, 仍然存在着较大的争议。基于此, 本研究针对血清 miR-144 水平在膀胱癌诊断及预后评价中的价值进行了分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

连续选取 2015 年 8 月至 2017 年 8 月在航天中心医院泌尿外科行手术治疗的 96 例膀胱癌患者作为病例组, 选取同期 100 名健康体检者作为对照组。两组研究对象均签署知情同意书并自愿参与本研究, 研究方案经医院医学伦理委员会审批通过。

纳入标准: (1) 膀胱癌的诊断标准参照美国国家综合癌症网络 (national comprehensive cancer network, NCCN) 制订的《膀胱癌临床实践指南 (2016)》<sup>[6]</sup>, 具体诊断标准为: 患者早期出现血尿症状, 可伴有尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征或盆腔疼痛, 晚期查体可触及盆腔包块, 术前均经尿脱落细胞检查、膀胱镜检查及超声、X 线、静脉尿路造影、核磁

共振成像等影像学检查证实, 并经术后病理检查确诊; (2) 均于同一医院择期行手术治疗, 其中 NMIBC 患者采用经尿道膀胱肿瘤电切术 (transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 联合术后卡介苗或蒽环类化疗药物局部灌注, MIBC 患者采用膀胱根治性切除联合盆腔淋巴结清扫术、术后放疗; (3) 术后对患者进行随访。病例组患者入院病历资料完整。对照组研究对象均经临床检查排除泌尿系统疾病。排除标准: (1) 合并心脑血管意外、肾功能不全、血液系统疾病、肺部急性感染、慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、神经系统疾病及膀胱外其它部位恶性肿瘤的患者; (2) 复发性膀胱癌病例或术前已接受抗肿瘤治疗的患者; (3) 年龄 < 18 岁者; (4) 妊娠期或哺乳期患者。

通过查阅病案资料对两组研究对象的年龄、性别构成、合并基础疾病等基线资料进行调查和对比, 同时, 对病例组患者的肿瘤类型、肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴细胞转移等临床特征进行调查。两组研究对象在基线资料方面比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。在病例组中, 68 例为 NMIBC 患者, 28 例为 MIBC 患者, 临床分期为  $T_0 \sim T_1$  期 32 例,  $T_2 \sim T_4$  期 64 例, 52 例患者肿瘤直径  $\geq 3$  cm, 40 例患者存在淋巴结转移。

表 1 两组研究对象基线资料对比 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

指标	病例组 (n=96)	对照组 (n=100)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)	66.16 ± 6.18	65.42 ± 8.39	0.701	0.305
男/女	58 (60.42) / 38 (39.58)	62 (62.00) / 38 (38.00)	0.052	0.820
糖尿病	24 (25.00)	21 (21.00)	0.443	0.506
高血压	28 (29.17)	25 (25.00)	0.431	0.511
冠心病	20 (20.83)	16 (16.00)	0.763	0.382

### 1.2 观察指标

血清 miR-144 相对表达量: 采集两组研究对象的空腹外周静脉血样本 4 mL, 病例组采血时间为入院次日, 对照组采血时间为体检当日。血样于室温下静置 2 h 后以 3 000 rpm 的速度 (离心半径 10 cm) 离心 10 min, 以微量加样器吸取血清样本 500  $\mu$ L 置于  $-18$   $^{\circ}$ C 中保存待测。采用 Trizol reagent RNA 提取试剂盒 (美国 Invitrogen 公司) 提取血清总 RNA, 采用实时聚合酶链式反应 (real time polymerase chain reaction, RT-PCR) 法, 检测仪器为 ABI 7 500 型荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司), RNA 催化合成采用 cDNA: PrimerScript<sup>TM</sup> RT 试剂盒, RNA 扩

增采用 SYBR Premix Ex Taq™ q<sup>RT</sup>-PCR 试剂盒。以 U6 为内参,miR-144 和 U6 的 PCR 扩增引物序列见表 2,反应体系为 20 μL,包括 SYBR Premix Ex Taq™ II 10 μL、PCR Forward Primer 0.8 μL、Uni-miR qPCR Primer 0.8 μL、ROX Reference Dye II 0.4 μL、cDNA 模板 2 μL、dH<sub>2</sub>O 6 μL。反应条件为:95 °C 变性 5 min,95 °C 10 s,60 °C 20 s,72 °C 20 s,78 °C 20 s 采集荧光,共反应 40 个循环,采用熔解曲线和 3.5% 的 NuSieve 琼脂糖凝胶电泳对扩增产物进行分析,采用 Opticon Monitor 软件分析 PCR 反应结果并计算循环阈值(cycle threshold,Ct),采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算目标 RNA 的相对表达量,其中  $\Delta Ct = Ct_{\text{目标基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$ , $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{检测样品}} - \Delta Ct_{\text{基准样品}}$ 。

表 2 miR-144 及内参的 PCR 扩增引物

目的 RNA	引物类别	序列	片段大小(bp)
miR-144	Forward	5'-ATCCAGTGCCTGTCGTG-3'	21
	Reverse	5'-TGCTTATACAGTATAGATG-3'	
U6	Forward	5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'	35
	Reverse	5'-CGCTTACGCAATTTGCGTGTCTAT-3'	

### 1.3 膀胱癌患者术后生存期随访

所有患者术后均给予跟踪随访,最长随访期为 36 个月,随访方式为每 4 周至少进行 1 次电话微信随访,每 3 个月至少进行 1 次门诊随访,对患者的总生存期(overall survival,OS)和无进展生存期(progression free survival,PFS)进行随访。其中,OS 的终点事件为患者全因死亡,PFS 的终点事件为肿瘤进展或复发,如患者生存期长于末次随访,其生存数据记为删失数据。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。正态计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以  $[n(\%)]$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法;血清 miR-144 诊断膀胱癌的价值采用受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线分析,以 ROC 曲线下面积(area under ROC curve,AUC)作为主要评价依据;OS、PFS 的比较采用 Kaplan-Meier 生存分析法,采用 log-rank 法对不同血清 miR-144 水平患者的 OS 和 PFS 差异进行分析;采用 Cox 风险回归模型对影响患者 OS 和 PFS 的因素进行多因素分析。 $P < 0.05$  为差异有

统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组研究对象及不同临床特征膀胱癌患者血清 miR-144 水平的比较

病例组患者的血清 miR-144 水平低于对照组,肿瘤分期 T<sub>2</sub> ~ T<sub>4</sub> 患者的血清 miR-144 水平低于肿瘤分期 T<sub>a</sub> ~ T<sub>1</sub> 患者,有淋巴结转移患者的血清 miR-144 水平低于无淋巴结转移患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-144 水平在诊断膀胱癌、T<sub>2</sub> ~ T<sub>4</sub> 期膀胱癌、膀胱癌淋巴结转移中的 AUCROC 均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中血清 miR-144 水平在诊断膀胱癌中的 AUCROC 最高,为 0.896。见表 4 及图 1。

表 3 两组研究对象及不同临床特征膀胱癌患者血清 miR-144 水平的比较( $\bar{x} \pm s, 2^{-\Delta\Delta Ct}$ )

指标	miR-144	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
组别		-12.926	<0.001
病例组( <i>n</i> = 96)	0.51 ± 0.15		
对照组( <i>n</i> = 100)	0.91 ± 0.26		
年龄(岁)		0.951	1.000
≥65( <i>n</i> = 55)	0.54 ± 0.22		
<65( <i>n</i> = 41)	0.50 ± 0.18		
性别		0.603	0.389
男( <i>n</i> = 58)	0.52 ± 0.26		
女( <i>n</i> = 38)	0.49 ± 0.20		
糖尿病		0.456	0.547
是( <i>n</i> = 24)	0.52 ± 0.25		
否( <i>n</i> = 72)	0.50 ± 0.16		
高血压		0.576	0.432
是( <i>n</i> = 28)	0.53 ± 0.28		
否( <i>n</i> = 68)	0.50 ± 0.21		
冠心病		-0.661	0.342
是( <i>n</i> = 20)	0.48 ± 0.28		
否( <i>n</i> = 76)	0.52 ± 0.23		
肿瘤类型		1.409	0.081
NMIBC( <i>n</i> = 68)	0.55 ± 0.29		
MIBC( <i>n</i> = 28)	0.46 ± 0.27		
肿瘤直径(cm)		-1.557	0.075
≥3( <i>n</i> = 52)	0.48 ± 0.19		
<3( <i>n</i> = 44)	0.55 ± 0.25		
肿瘤分期		-3.601	0.001
T <sub>a</sub> ~ T <sub>1</sub> ( <i>n</i> = 32)	0.59 ± 0.15		
T <sub>2</sub> ~ T <sub>4</sub> ( <i>n</i> = 64)	0.48 ± 0.14		
淋巴结转移		-3.561	0.001
有( <i>n</i> = 40)	0.45 ± 0.13		
无( <i>n</i> = 56)	0.56 ± 0.15		

表 4 血清 miR-144 水平诊断膀胱癌的 ROC 曲线分析

病例	对照	AUC	标准误	<i>P</i> 值	AUC 的 95% CI	Cuto-ff 值	灵敏度	特异度
病例组	对照组	0.896	0.021	<0.001	0.855 ~ 0.938	0.803	0.620	1.000
肿瘤分期 T <sub>0</sub> ~ T <sub>1</sub>	肿瘤分期 T <sub>2</sub> ~ T <sub>4</sub>	0.708	0.055	0.001	0.599 ~ 0.816	0.462	0.813	0.516
有淋巴结转移	无淋巴结转移	0.712	0.053	<0.001	0.608 ~ 0.815	0.492	0.679	0.650

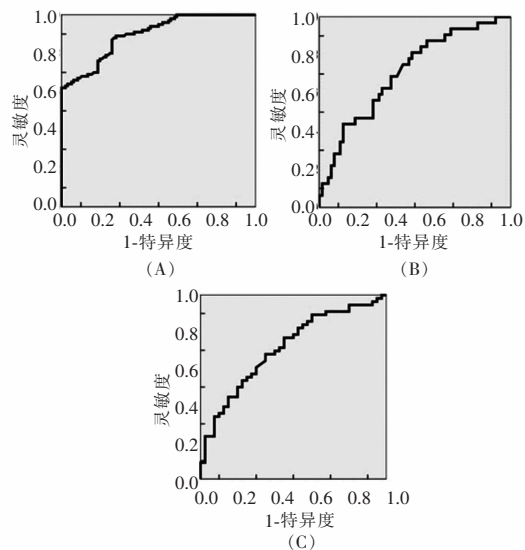


图 1 血清 miR-144 水平诊断膀胱癌、T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 期膀胱癌、膀胱癌淋巴结转移的 ROC 曲线

A. 血清 miR-144 水平诊断膀胱癌的 ROC 曲线; B. 血清 miR-144 水平诊断 T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 期膀胱癌的 ROC 曲线; C. 血清 miR-144 水平诊断膀胱癌淋巴结转移的 ROC 曲线。

## 2.2 血清 miR-144 水平与膀胱癌患者预后的相关性分析

随访期截止 2020 年 8 月 31 日,以病例组血清 miR-144 水平均数为划分界值,将病例组分为高血清 miR-144 水平组(血清 miR-144 相对表达量 > 0.51, 46 例)和低血清 miR-144 水平组(血清 miR-144 相对表达量 ≤ 0.51, 50 例)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,低血清 miR-144 水平组患者的 OS、PFS 估计值均低于高 miR-144 水平组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5、图 2。Cox 风险回归模型分析结果显示,膀胱癌患者术后 OS 和 PFS 与血清 miR-144 水平和肿瘤类型均具有相关性 ( $P < 0.05$ ),其中 MIBC 可提升患者不良预后风险,高血清 miR-144 水平可降低患者不良预后风险。见表 6、表 7。

表 5 不同血清 miR-144 水平膀胱癌患者术后 OS 和 PFS 的比较

指标	估计值(月)	标准误(月)	估计值的 95% CI(月)	log-rank $\chi^2$ 值	P 值
OS				34.256	<0.001
高血清 miR-144 水平组	31.600	1.259	29.133 ~ 34.067		
低血清 miR-144 水平组	15.847	1.064	13.760 ~ 17.933		
总体	24.395	1.219	22.006 ~ 26.783		
PFS				33.013	<0.001
高血清 miR-144 水平组	30.848	1.460	27.986 ~ 33.709		
低血清 miR-144 水平组	13.360	1.268	10.875 ~ 15.845		
总体	22.729	1.387	20.010 ~ 25.448		

表 6 膀胱癌患者术后 OS 相关因素的 Cox 风险回归模型分析

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	HR 值	HR 的 95.0% CI
血清 miR-144 水平(高)	-1.774	0.368	23.200	<0.001	0.170	0.082 ~ 0.349
肿瘤分期(T <sub>2</sub> ~T <sub>4</sub> )	0.163	0.411	0.158	0.691	1.177	0.526 ~ 2.635
淋巴结转移(有)	0.101	0.368	0.076	0.783	1.107	0.538 ~ 2.277
MIBC	1.165	0.223	12.064	<0.001	1.718	1.281 ~ 2.155

表 7 膀胱癌患者术后 PFS 相关因素的 Cox 风险回归模型分析

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	HR 值	HR 的 95.0% CI
血清 miR-144 水平(高)	-1.709	0.368	21.611	<0.001	0.181	0.088 ~ 0.372
肿瘤分期(T <sub>2</sub> ~T <sub>4</sub> )	0.092	0.411	0.050	0.823	1.096	0.489 ~ 2.455
淋巴结转移(有)	0.163	0.367	0.198	0.657	1.177	0.573 ~ 2.419
MIBC	1.208	0.329	16.064	<0.001	1.807	1.162 ~ 2.452

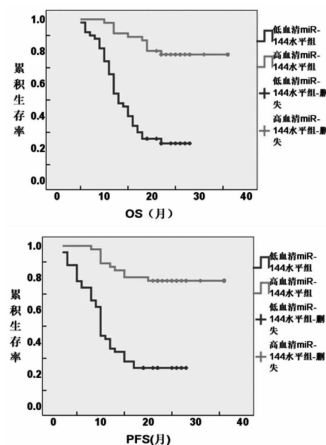


图 2 不同血清 miR-144 水平膀胱癌患者术后 OS 和 PFS 的 Kaplan-Meier 生存分析曲线

## 3 讨论

在本组接受手术治疗的膀胱癌病例中, NMIBC 和肿瘤分期为 T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 的患者比例较高,部分患者出现了淋巴结转移。早期诊断和及时治疗是改善膀胱癌患者预后的有效手段,据调查<sup>[7]</sup>早期膀胱癌术后 5 年生存率可达到 94%,但患者的整体 5 年生存率不足 50%<sup>[8]</sup>,低早期诊断率和高复发率一直是影响患者预后的主要因素。约有 5% 的膀胱癌患者在确诊时已发生转移,如不能得到及时诊治,有 10%~30% 的 NMIBC 患者可发展为预后不佳的 MIBC,而 NMBIC 患者在手术和灌注化疗后的 5 年复发率仍为 30%~80%,约有 30% 的复发病例会出现肿瘤的恶性度增加<sup>[9]</sup>。仅依靠传统的膀胱镜检查,会有 10% 的膀胱癌病灶被漏诊,对于原位癌的诊断敏感度较低<sup>[10]</sup>。因此,肿瘤标志物成为了在膀胱癌早期诊断、复发监测及预后评估中应用较多的辅助诊断指标,但至今尚未寻找到能够适应临床需求的理想肿瘤标志物,这仍然是一项重要的临床科研任务。

血清 miR-144 水平对于膀胱癌的辅助诊断具有

一定的价值,且与患者的术后生存期具有相关性,较低的血清 miR-144 水平可提示膀胱癌的发生和预后不良。膀胱癌的发病机制十分复杂,多种 microRNAs 与膀胱癌发生风险、临床特征及预后相关。miR-144 前体就是以 miR-144/miR-451 簇的形式存在,且在红细胞中呈现高表达,能够对红系分化发育发挥重要的调节作用,在  $\beta$  珠蛋白合成障碍性贫血红系疾病的发生、发展中扮演着重要角色。近年来的研究证实,miR-144 与肿瘤、心脑血管病、肺部炎症性疾病、神经系统疾病等的相关性也被逐渐揭示<sup>[11]</sup>,其在肿瘤发生和发展中的作用机制主要是通过糖皮质激素调节蛋白激酶 3、细胞周期蛋白 B1、酪氨酸激酶受体/丝苏氨酸蛋白激酶、果蝇蛋白激酶、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白等多种信号通路对恶性肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭等生物学行为进行负向调控,其上游调控基因包括了 lncRNA HCG11、lncRNA SNHG14、lncRNA MEG3 等<sup>[12]</sup>。但在膀胱癌的研究报道中则存在着一定的争议,有报道<sup>[13]</sup>称,膀胱癌组织中 miR-144 阳性表达率要高于癌旁对照组织,且其表达水平随着肿瘤的临床分期进展而提升,存在盆腔淋巴结转移的肿瘤组织 miR-144 表达显著高于无淋巴结转移者,肿瘤组织中高表达的 miR-144 可能提示了膀胱癌的转移和病情进展;但另外有研究<sup>[14]</sup>显示,膀胱癌患者的血清 miR-144 水平明显低于健康人群,其水平与肿瘤分期、淋巴结转移具有相关性,而且血清 miR-144 低表达患者的 3 年总生存率要低于血清 miR-144 高表达患者,与本研究结果基本一致。上述研究结论的差异可能与研究样本的异质性有关,也可能是缘于 miR-144 在膀胱癌组织和患者外周血中变化机制的差异,这需要进一步的研究予以讨论。本研究认为,血清 miR-144 水平的下降可提示膀胱癌的发生,并与患者的不良预后有关,故可将其作为一种新型血清标志物用于辅助膀胱癌的早期诊断和预后评价。但是,相关研究<sup>[15]</sup>证实,骨质疏松、活动期肺结核、脑胶质瘤等良性疾病也能够导致患者血清 miR-144 水平降低,因此,在应用血清 miR-144 针对膀胱癌进行早期诊断和预后评价时,应注意对患者的基础疾病进行诊断和识别,以减少混杂因素的影响。

综上所述,膀胱癌患者表现为血清 miR-144 水平的降低,其水平与患者的预后具有相关性,较低的血清 miR-144 水平提示着患者不良预后的出现,血清 miR-144 可作为一种潜在的肿瘤标志物以用于辅助膀胱癌的早期诊断和预后评价。

## 参考文献

- [1] Cai Q, Chen Y, Xin S, *et al.* Temporal trends of bladder cancer incidence and mortality from 1990 to 2016 and projections to 2030 [J]. *Translational Andrology and Urology*, 2020, 9(2): 153 - 165.
- [2] Yang Y, Cheng Z, Jia X, *et al.* Mortality trends of bladder cancer in China from 1991 to 2015: an age-period-cohort analysis [J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 8(11): 3043 - 3051.
- [3] Ralph DVW, Lara PN, Black PC, *et al.* Framing Pragmatic Strategies to Reduce Mortality From Bladder Cancer: An Endorsement From the Society of Urologic Oncology [J]. *Journal of Clinical Oncology*; official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2020, 38(16): 1760 - 1762.
- [4] 曾世平, 李宁, 王海峰, 等. 膀胱癌原位新膀胱术后切口相关并发症预防与干预的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(12): 637 - 639.
- [5] Ding C, Wu K, Wang W, *et al.* Synthesis of a cell penetrating peptide modified superparamagnetic iron oxide and MRI detection of bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 4718 - 4729.
- [6] Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 2. 2016 [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2016, 14(10): 1213 - 1224.
- [7] Hautmann RE, Bolenz C, Volkmer B. Unexpected Early Oncologic Mortality after Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Who Is to Be Blamed [J]. *Urologia International*, 2020, 104(1): 10 - 15.
- [8] Haque W, Verma V, Aghazadeh M, *et al.* Short-term Mortality Associated with Definitive Chemoradiotherapy Versus Radical Cystectomy for Muscle-invasive Bladder Cancer [J]. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2019, 17(5): 1069 - 1079.
- [9] Zattoni F, Morlacco A, Nehra A, *et al.* Vaginal cuff recurrence after radical cystectomy: an under-studied site of bladder cancer relapse [J]. *International Braz J Urol*, 2018, 44(3): 491 - 499.
- [10] Fan J, Wu K, Zhang P, *et al.* Green-laser assisted laparoscopic partial cystectomy for selective muscle-invasive bladder cancer: technique and initial outcome [J]. *World Journal of Urology*, 2019, 37(12): 2671 - 2675.
- [11] Mu Y, Wang Q, Tan L, *et al.* microRNA-144 inhibits cell proliferation and invasion by directly targeting TIGAR in esophageal carcinoma [J]. *Oncology Letter*, 2020, 19(4): 3079 - 3088.
- [12] Li J, Wang AS, Wang S, *et al.* LncSNHG14 promotes the development and progression of bladder cancer by targeting miRNA-150-5p [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Science*, 2019, 23(3): 1022 - 1029.
- [13] Baumgart S, Meschkat P, Edelmann P, *et al.* MicroRNAs in tumor samples and urinary extracellular vesicles as a putative diagnostic tool for muscle-invasive bladder cancer [J]. *Journal of Cancer Research Clinical Oncology*, 2019, 145(11): 2725 - 2736.
- [14] 陈铁定, 张鹏. 膀胱癌患者血清 miR-144 水平及其临床意义分析 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(7): 1145 - 1148.
- [15] 葛萌. miR-144 在骨质疏松患者护理过程中的变化和对骨质疏松的作用研究 [J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17(6): 128 - 131.

(收稿日期: 2021-01-09)

修回日期: 2021-03-01)