

· 论 著 ·

膀胱癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平及与患者预后的关系*

郭雪娇, 路志民, 刘文艳, 李雅珍, 张 婧

邯郸市第一医院泌尿一科, 河北邯郸 056000

摘要:目的 探讨膀胱癌组织微小 RNA-99a-5p(miR-99a-5p)、微小 RNA-380-3p(miR-380-3p)表达水平及与患者预后的关系。方法 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月于该院就诊的 147 例膀胱癌患者为研究组,另选取 147 例体检健康者为对照组。统计患者术后 3 年内生存情况,将其分为预后不良组(38 例),预后良好组(109 例)。采用实时荧光定量 PCR 检测膀胱癌和癌旁组织及血清 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线分析膀胱癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平与患者生存的关系,采用多因素 Cox 回归分析膀胱癌患者预后影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平对患者预后不良的预测价值。结果 与癌旁组织比较,膀胱癌组织 miR-99a-5p 表达水平降低($P < 0.05$),miR-380-3p 表达水平升高($P < 0.05$)。与对照组比较,研究组血清 miR-99a-5p 表达水平降低($P < 0.05$),miR-380-3p 表达水平升高($P < 0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组 TNM 分期为 III~IV 期、低分化、有淋巴结转移、根治性膀胱切除术、无辅助放疗比例、癌组织及血清 miR-380-3p 表达水平较高($P < 0.05$),miR-99a-5p 水平较低($P < 0.05$)。膀胱癌患者 3 年生存率为 74.15%,Kaplan-Meier 生存曲线表明,miR-99a-5p 高表达组 3 年生存率为 86.30%,高于低表达组的 62.16%($\chi^2 = 12.775, P < 0.001$),miR-380-3p 低表达组 3 年生存率为 82.67%,高于高表达组的 65.28%($\chi^2 = 7.006, P = 0.008$)。Cox 回归分析结果表明,TNM 分期、miR-99a-5p 和 miR-380-3p 表达水平是膀胱癌患者预后不良影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线表明,miR-99a-5p、miR-380-3p 联合预测膀胱癌患者预后不良的曲线下面积为 0.944,大于 miR-99a-5p($Z = 2.075, P = 0.038$)和 miR-380-3p($Z = 2.428, P = 0.015$)单独预测。结论 膀胱癌患者癌组织及血清 miR-99a-5p 表达水平降低,miR-380-3p 表达水平升高,二者联合对患者预后预测效能较高。

关键词:膀胱癌; 微小 RNA-99a-5p; 微小 RNA-380-3p; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.016 **中图法分类号:**R737.14

文章编号:1673-4130(2026)04-0474-06 **文献标志码:**A

Expression levels of miR-99a-5p and miR-380-3p in bladder cancer tissues and their relationship with prognosis of patients*

GUO Xuejiao, LU Zhimin, LIU Wenyang, LI Yazhen, ZHANG Jing

First Department of Urology, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of microRNA-99a-5p (miR-99a-5p) and microRNA-380-3p (miR-380-3p) in bladder cancer tissues and their relationship with the prognosis of patients. **Methods** A total of 147 patients with bladder cancer who were treated in the hospital from October 2019 to October 2021 were selected as the study group, and 147 healthy people were selected as the control group. The patients were divided into poor prognosis group (38 cases) and good prognosis group (109 cases) according to the survival situation within 3 years after operation. The expression levels of miR-99a-5p and miR-380-3p in bladder cancer tissues, adjacent tissues and serum were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Kaplan-Meier survival curve was drawn to analyze the relationship between the expression levels of miR-99a-5p and miR-380-3p in bladder cancer tissues and the survival of patients. Multivariate Cox regression was used to analyze the prognostic factors of patients with bladder cancer, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of miR-99a-5p and miR-380-3p expression levels in cancer tissues for poor prognosis of patients. **Results** Compared with the adjacent tissues, the expression level

* 基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(23422083049ZC)。

作者简介:郭雪娇,女,医师,主要从事泌尿肿瘤相关研究。

of miR-99a-5p was decreased ($P < 0.05$), and the expression level of miR-380-3p was increased in bladder cancer tissues ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expression level of serum miR-99a-5p was decreased ($P < 0.05$), and the level of miR-380-3p was increased in the study group ($P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly higher proportion of patients with TNM stage III-IV, lower differentiation, lymph node metastasis, radical cystectomy, no adjuvant radiotherapy and chemotherapy, and expression level of miR-380-3p in cancer tissues and serum ($P < 0.05$), and a significantly lower level of miR-99a-5p ($P < 0.05$). The 3-year survival rate of patients with bladder cancer was 74.15%. Kaplan-Meier survival curve showed that the 3-year survival rate of the miR-99a-5p high expression group was 86.30%, which was higher than 62.16% of the low expression group ($\chi^2 = 12.775, P < 0.001$). The 3-year survival rate of patients in the miR-380-3p low expression group was 82.66%, which was higher than 65.27% in the high expression group ($\chi^2 = 7.006, P = 0.008$). Cox regression analysis showed that TNM stage, miR-99a-5p and miR-380-3p expression levels were poor prognostic factors for patients with bladder cancer ($P < 0.05$). ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of miR-99a-5p and miR-380-3p combined in predicting poor prognosis of bladder cancer patients was 0.944, which was greater than that of miR-99a-5p ($Z = 2.075, P = 0.038$) and miR-380-3p ($Z = 2.428, P = 0.015$) alone. **Conclusion** The expression level of miR-99a-5p is decreased and the expression level of miR-380-3p is increased in bladder cancer tissues and serum. The combination of miR-99a-5p and miR-380-3p has a high prognostic value in patients with bladder cancer.

Key words: bladder cancer; microRNA-99a-5p; microRNA-380-3p; prognosis

膀胱癌是来自膀胱壁上皮和间质组织的三大泌尿系统恶性肿瘤疾病之一,患者表现为无痛性、间歇性肉眼血尿,随着病情进展出现尿频、尿急、排尿疼痛、困难等症状^[1]。据统计 2020 年全球膀胱癌新发病例 57.3 万例,死亡病例 21.3 万例,2020 年近 5 年全球患病人数约为 172.1 万例,其发病率和死亡率在全球范围内均居高不下,对公共健康造成严重威胁^[2]。近年来随着分子生物学的快速发展,非编码 RNA 尤其是微小 RNA(miRNA)在肿瘤发生发展中的作用逐渐被发现,其表达水平异常与肿瘤侵袭性、转移能力及患者生存预后密切相关^[3]。因此,找到与膀胱癌相关的血清标志物对提高治疗水平,改善预后具有积极作用。微小 RNA-99a-5p(miR-99a-5p)参与细胞生长、增殖、胆固醇代谢和炎症反应等多种生物过程^[4]。BORKOWSKA 等^[5]研究发现肌层浸润性膀胱癌组织 miR-99a-5p 表达水平降低。微小 RNA-380-3p(miR-380-3p)通过调控分子途径和信号通路,影响细胞增殖、凋亡和代谢,参与神经系统疾病和癌症发生^[6]。WU 等^[7]研究发现膀胱癌组织标本和细胞中 miR-380-3p 表达水平上调。目前膀胱癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平变化与患者预后相关性研究较少。基于此,本研究旨在探讨膀胱癌组织中 miR-99a-5p 和 miR-380-3p 表达水平,并分析它们与患者预后的关系,以期为膀胱癌临床治疗及改善患者预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院伦理委员会审批同意(批号:

2019-K-108),选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月本院的 147 例膀胱癌患者为研究对象,其中男 82 例,女 65 例;平均年龄(63.40 ± 10.19)岁;肿瘤最大径 ≥ 3 cm 72 例;有血管侵犯 67 例;有浸润性 40 例;TNM 分期: I~II 期 73 例, III~IV 期 74 例;低分化 56 例;有淋巴结转移 57 例;病理类型:膀胱尿路上皮癌 129 例,鳞状细胞癌 14 例,腺癌 4 例;手术方式:根治性膀胱切除术 110 例、部分膀胱切除术 37 例;辅助放化疗 123 例。另选取 147 例体检健康者为对照组,其中男 80 例、女 67 例,平均年龄(62.44 ± 8.79)岁,两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。

纳入标准:(1)经病理检测诊断为膀胱癌,并且符合指南相关标准^[8]。**排除标准:**(1)非首次确诊膀胱癌或术前接受任何抗肿瘤治疗者;(2)合并其他原发性恶性肿瘤及家族肿瘤史者;(3)合并自身免疫、严重心脑血管疾病、严重感染等疾病患者;(4)合并肝、肾等重要器官功能障碍者;(5)长期服用免疫增强或抑制药物者。

1.2 方法

1.2.1 膀胱癌及癌旁组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平检测 手术过程中收集患者膀胱癌组织及距肿瘤边缘超过 > 3 cm 癌旁组织,随后储存于 -80 °C 保存备用,其中癌旁组织经病理学诊断未发现癌细胞。采用实时荧光定量 PCR 对冻存组织标本 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平进行检测,将膀胱癌组织和癌旁组织进行物理研磨,按照 RNA 提取试

试剂盒说明书操作流程提取总 RNA, 将组织标本与 TRIzol 试剂混合, 经过匀浆、离心等步骤, 分离出 RNA(完整性和纯度符合要求)。随后, 取 1 μg RNA、10 μL 反应缓冲液、1 μL 反转录酶及 1 μL dNTPs 进行反应, 反应体系总体积为 20 μL, 具体反应条件: 42 °C 孵育 60 min, 95 °C 加热 5 min 终止反应。将合成 cDNA 稀释后加入含 SYBR Green 荧光染料和特异性引物反应体系中, 95 °C 预变性 10 min, 40 个循环 (95 °C 变性 10 min, 60 °C 退火和延伸 1 min)。以 U6

基因作为参照, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法来计算组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 相对表达水平。具体计算方法: 计算目标 miR-99a-5p、miR-380-3p 和 U6 在每个样本中循环阈值(Ct 值)差(ΔCt)后计算实验组与对照组 ΔCt 值的差($\Delta\Delta Ct$), 通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式得出 miR-99a-5p、miR-380-3p 的相对表达水平。每个标本进行至少两次重复检测, 检测试剂盒均购买自德国凯杰公司(货号为 217004), 实时荧光定量 PCR 仪为德国凯杰公司型号为 Rotor-Gene 6000, 引物由上海生工合成, 序列见表 1。

表 1 引物及序列(5'-3')

名称	正向引物	反向引物
miR-99a-5p	GATAACCCGTAGATCCCGAT	GTGCGTGTCTGGAGTGC
miR-380-3p	CGTATGTAATGTGGTCCACGTCT	AGAAGCTAAACAGGGTCC
内参 U6	CGTCGACGTGCATGCACG	GCTTAAGCTA GCTAGCGC

1.2.2 血清 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平检测 研究组患者入院后术前、对照组人员为体检当天, 分别采集外周静脉血 5 mL, 4 °C, 3 000 r/min 离心 10 min 收集上清液即为血清标本, 采用德国凯杰公司(货号为 217184)提取试剂盒提取血清中的 miR-99a-5p、miR-380-3p, 再按照 1.2.1 中的实时荧光定量 PCR 法检测 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平。

1.2.3 随访及预后评估 通过电话、门诊复诊等方式对膀胱癌患者进行为期 3 年的随访, 随访频率为第 1 年每季度门诊复查, 第 2、3 年每半年复查, 每 3 个月进行电话随访, 随访截至日期为 2024 年 10 月或患者死亡, 统计患者术后 3 年内生存情况, 患者死亡纳入预后不良组(38 例), 存活则纳入预后良好组(109 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线分析膀胱癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平与患者生存率的关系, 采用多因素 Cox 回归模型分析患者预后影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平对患者预后不良的预测价值, 其中联合预测概率模型基于 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 膀胱癌及癌旁组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平比较 与癌旁组织比较, 膀胱癌组织 miR-99a-5p 表达水平降低($P < 0.05$), miR-380-3p 表达水平升高($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组血清 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平比

较 与对照组比较, 研究组血清 miR-99a-5p 表达水平降低($P < 0.05$), miR-380-3p 表达水平升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 膀胱癌及癌旁组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-99a-5p	miR-380-3p
癌旁组织	147	1.01 ± 0.19	1.00 ± 0.20
膀胱癌组织	147	0.52 ± 0.12	2.16 ± 0.42
<i>t</i>		26.437	30.233
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 血清 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-99a-5p	miR-380-3p
对照组	147	1.00 ± 0.22	0.99 ± 0.21
研究组	147	0.61 ± 0.11	1.62 ± 0.31
<i>t</i>		10.464	13.962
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同预后膀胱癌患者临床资料比较 与预后良好组比较, 预后不良组 TNM 分期为 III~IV 期、低分化、有淋巴结转移、根治性膀胱切除术、无辅助放疗比例、癌组织及血清 miR-380-3p 表达水平较高($P < 0.05$), miR-99a-5p 表达水平较低($P < 0.05$), 两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、肿瘤最大径、血管侵犯、浸润性、病理类型比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 膀胱癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平与患者生存率关系 以膀胱癌患者癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 平均值 0.52 和 2.16 为界限, miR-99a-5p ≥ 0.52 为高表达组(73 例), miR-99a-5p < 0.52

为低表达组(74 例);miR-380-3p \geq 2.16 为高表达组(75 例),miR-380-3p $<$ 2.16 为低表达组(72 例)。结果显示,膀胱癌患者 3 年生存率为 74.15%(109/147),Kaplan-Meier 生存曲线表明,miR-99a-5p 高表达组 3 年生存率为 86.30%(63/73),明显高于低表达组的 62.16%(46/74),差异有统计学意义($\chi^2 = 12.775, P < 0.001$);miR-380-3p 低表达组 3 年生存率为 82.67%(62/75),明显高于高表达组的 65.28%(47/72),差异有统计学意义($\chi^2 = 7.006, P = 0.008$)。见图 1。

表 4 不同预后膀胱癌患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	预后良好组 (n=109)	预后不良组 (n=38)	χ^2/t	P
性别			0.468	0.494
男	59(54.13)	23(60.53)		
女	50(45.87)	15(39.47)		
年龄(岁)			0.328	0.567
<60	43(39.45)	13(34.21)		
\geq 60	66(60.55)	25(65.79)		
吸烟史			1.326	0.250
无	77(70.64)	23(60.53)		
有	32(29.36)	15(39.47)		
饮酒史			2.385	0.122
无	70(64.22)	19(50.00)		
有	39(35.78)	19(50.00)		
肿瘤最大径(cm)			2.734	0.098
<3	60(55.05)	15(39.47)		
\geq 3	49(44.95)	23(60.53)		
血管侵犯			1.938	0.164
无	63(57.80)	17(44.74)		
有	46(42.20)	21(55.26)		
浸润性			2.400	0.121
无	83(76.15)	24(63.16)		
有	26(23.85)	14(36.84)		
TNM 分期			23.518	<0.001
I~II 期	67(61.47)	6(15.79)		
III~IV 期	42(38.53)	32(84.21)		
分化程度			8.519	0.004
中高分化	75(68.81)	16(42.11)		

续表 4 不同预后膀胱癌患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

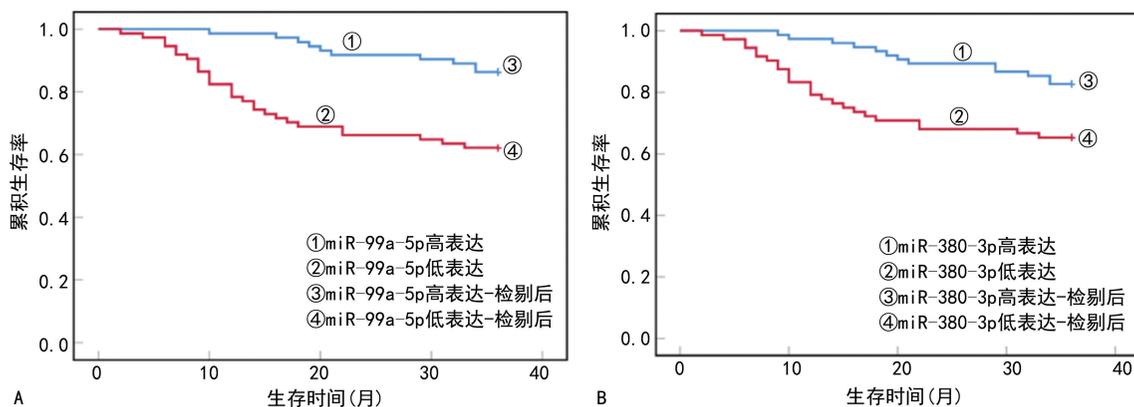
项目	预后良好组 (n=109)	预后不良组 (n=38)	χ^2/t	P
低分化	34(31.19)	22(57.89)		
淋巴结转			26.306	<0.001
无	80(73.39)	10(26.32)		
有	29(26.61)	28(73.68)		
病理类型			0.710	0.701
膀胱尿路上皮癌	98(89.91)	31(81.58)		
鳞状细胞癌	9(8.26)	5(13.16)		
腺癌	2(1.83)	2(5.26)		
手术方式			5.835	0.016
根治性膀胱切除术	76(69.72)	34(89.47)		
部分膀胱切除术	33(30.28)	4(10.53)		
辅助放疗			5.975	0.015
有	96(88.07)	27(71.05)		
无	13(11.93)	11(28.95)		
癌组织 miR-99a-5p	0.58 \pm 0.14	0.35 \pm 0.10	9.323	<0.001
癌组织 miR-380-3p	1.96 \pm 0.44	2.73 \pm 0.62	8.343	<0.001
血清 miR-99a-5p	0.67 \pm 0.11	0.54 \pm 0.09	6.556	<0.001
血清 miR-380-3p	1.53 \pm 0.32	1.89 \pm 0.35	5.282	<0.001

2.5 多因素 Cox 回归分析膀胱癌患者预后影响因素 以膀胱癌患者预后情况为因变量(预后不良=1, 预后良好=0),以表 3 中差异有统计学意义的指标为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果表明 TNM 分期、miR-99a-5p 和 miR-380-3p 表达水平是患者预后不良影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 膀胱癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平对患者预后不良预测价值分析 以膀胱癌患者预后情况为因变量(预后不良=1, 预后良好=0),检验变量为癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 水平,绘制 ROC 曲线。结果表明,癌组织 miR-99a-5p 表达水平预测膀胱癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.868, miR-380-3p 表达水平预测的 AUC 为 0.819,二者联合预测的 AUC 为 0.944,明显大于 miR-99a-5p($Z = 2.075, P = 0.038$)和 miR-380-3p($Z = 2.428, P = 0.015$)单独预测。见表 6。

表 5 多因素 Cox 回归分析膀胱癌患者预后影响因素

因素	赋值方式	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
TNM 分期	I~II 期=0, III~IV 期=1	0.680	0.248	7.520	1.974	1.214~3.210	0.006
miR-99a-5p	连续变量	-1.112	0.359	9.589	0.329	0.163~0.665	0.002
miR-380-3p	连续变量	0.987	0.294	11.277	2.684	1.508~4.776	0.001



注: A、B 分别为膀胱癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平与患者生存率关系。

图 1 膀胱癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平与患者生存率关系

表 6 膀胱癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 表达水平对患者预后不良预测价值分析

项目	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
miR-99a-5p	0.868	0.464	81.60	81.70	0.808~0.927	0.633
miR-380-3p	0.819	2.303	76.30	80.70	0.727~0.910	0.570
联合预测	0.944	—	86.80	92.70	0.903~0.985	0.795

注: — 为此项无数据。

3 讨 论

膀胱癌作为全球范围内常见的泌尿系统恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居高不下,由于膀胱癌患者确诊时往往已处于疾病晚期,治疗效果不佳且伴随预后不良发生,因此对膀胱癌预后早期评估可提高患者生存率^[9]。近年来,随着分子生物学的快速发展,miRNA 作为参与调控膀胱癌基因表达的重要分子,在疾病发生发展中的作用逐渐显现,具有潜在预后预测功能^[10]。但现阶段与膀胱癌疾病相关 miRNA 研究仍不够多,需要更多与预后相关 miRNA 的研究以膀胱癌提高预后预测准确性^[11]。

miR-99a-5p 在调控肿瘤细胞增殖代谢、血管生成、侵袭转移和凋亡等过程中发挥重要作用^[12]。FANG 等^[13]研究发现,茄碱通过提高 miR-99a-5p 在内的多种 miRNA 水平对膀胱癌发挥抑制作用。TAMAI 等^[14]研究发现,miR-99a-5p 通过靶向 SMARCD1 基因降低膀胱癌细胞吉西他滨耐药性,促进癌细胞衰老。在本研究中膀胱癌患者癌组织 miR-99a-5p 表达水平低于癌旁组织,并且血清 miR-99a-5p 表达水平降低,提示 miR-99a-5p 低表达水平与膀胱癌发生有关,推测 miR-99a-5p 可能通过卷曲蛋白 8-wnt/ β -连环蛋白轴抑制膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭^[15-16],同时靶向向哺乳动物雷帕霉素靶蛋白诱导膀胱尿路上皮癌细胞凋亡,发挥抑癌作用^[17-18]。膀胱癌是一种与慢性炎症相关的疾病,miR-99a-5p 可通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路减缓炎症反应过程^[19],此外氧化应激环境中 miR-99a-5p 表达水平下调,与癌细胞化疗耐药性增加有关^[20],这些因素

共同促进膀胱肿瘤发展。

miR-380-3p 是一种在癌症及神经系统疾病中调控特定分子途径和信号通路,影响细胞增殖、凋亡和代谢的重要因子,是新生物标志物^[21]。WU 等^[7]研究发现在膀胱癌细胞株中 miR-380-3p 靶向叉头框蛋白 O1 抑制癌细胞线粒体呼吸及凋亡。在本研究中膀胱癌患者癌组织 miR-380-3p 表达水平高于癌旁组织,并且血清 miR-380-3p 表达水平升高,提示 miR-380-3p 参与膀胱癌发生过程,推测 miR-380-3p 激活张力蛋白同源物/蛋白激酶 B 信号通路促进胰腺癌细胞侵袭,推测在膀胱癌发生过程中可能具有相同机制^[22]。此外,miR-380-3p 靶向脑和急性白血病胞质通路促进癌细胞增殖、侵袭和上皮-间充质转化过程,导致膀胱癌发生^[23]。

本研究中膀胱癌患者 3 年生存率为 74.15%,Kaplan-Meier 生存曲线表明 miR-99a-5p 高表达组 3 年生存率高于低表达组,miR-380-3p 低表达组 3 年生存率高于高表达组,提示 miR-99a-5p 和 miR-380-3p 可能为膀胱癌预后重要生物标志物,具有潜在的临床应用价值;多因素 Cox 回归分析结果表明,TNM 分期、miR-99a-5p 和 miR-380-3p 表达水平是膀胱癌患者预后不良影响因素,提示在临床实践中,通过对特定 miRNA 表达水平和 TNM 分期监测,可以更准确地评估患者的预后并调整治疗方案;ROC 曲线表明癌组织 miR-99a-5p、miR-380-3p 二者联合预测膀胱癌患者预后不良的 AUC 为 0.944,高于单独预测,提示联合检测方法能显著提高预测膀胱癌患者预后的准确性和可靠性,具有较高的应用潜能。

综上所述,膀胱癌患者癌组织及血清 miR-99a-5p 表达水平降低,miR-380-3p 表达水平升高,二者联合对患者预后预测效能较高。但本研究具有一定的局限性,如纳入病例数较少,未能探究 miR-99a-5p、miR-380-3p 具体作用机制,未来研究需要进一步扩大样本量,并深入探讨这两种 miRNA 在膀胱癌发展中具体调控网络,如何影响膀胱癌生物学行为及患者预后。

参考文献

- [1] 徐芝立,王会朋,刘巍,等.老年非肌层浸润性膀胱癌患者血清和组织中 B7-H3、COL7A1、IFI6 表达及其与临床病理特征和术后复发的关系[J].中国老年学杂志,2025,45(8):1822-1827.
- [2] JUBBER I, ONG S, BUKAVINA L, et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors[J]. Eur Urol, 2023, 84(2): 176-190.
- [3] 李俊,熊鹰,赵琪,等.外泌体 microRNA 在膀胱癌发生发展中的生物学功能和临床意义[J].现代肿瘤医学,2023, 31(23): 4449-4455.
- [4] WANG G, LU Y, DI S, et al. miR-99a-5p inhibits glycolysis and induces cell apoptosis in cervical cancer by targeting RRGD[J]. Oncol Lett, 2022, 24(1): 228.
- [5] BORKOWSKA E, KUTWIN P, ROLECKA D, et al. Clinical value of microRNA-19a-3p and microRNA-99a-5p in bladder cancer[J]. Arch Med Sci, 2019: 112438.
- [6] SONG N, LUO J, HUANG L, et al. miR-380-3p promotes β -casein expression by targeting α S1-casein in goat mammary epithelial cells[J]. Anim Biosci, 2023, 36(10): 1488-1498.
- [7] WU S, DENG H, HE H, et al. The circ_0004463/miR-380-3p/FOXO1 axis modulates mitochondrial respiration and bladder cancer cell apoptosis[J]. Cell Cycle, 2020, 19(24): 3563-3580.
- [8] KAMAT A M, HEGARTY P K, GEE J R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers [J]. Eur Urol, 2013, 63(1): 4-15.
- [9] 殷桂草,郑生旗,张伟,等.基于免疫细胞浸润评分实现膀胱癌分型及预后风险评估[J].浙江大学学报(医学版), 2024, 53(1): 47-57.
- [10] 庞明睿,杜洋,喻希,等.长链非编码 RNA-微小 RNA-mRNA 调控网络在晚期膀胱癌的发展中的作用[J].中华实验外科杂志,2021, 38(6): 1018-1022.
- [11] 陈华,于海涛,梅宇华,等.膀胱癌 m6A 相关长链非编码 RNA 预后模型的构建和免疫分析[J].重庆医科大学学报, 2024, 49(6): 718-729.
- [12] GU A, BAO X. MiR-99a-5p constrains epithelial-mesenchymal transition of cervical squamous cell carcinoma via targeting CDC25A/IL6[J]. Mol Biotechnol, 2022, 64(11): 1234-1243.
- [13] FANG K, FANG D L, YU H, et al. Exploring the microRNA-mRNA regulatory network associated with solasonine in bladder cancer[J]. Transl Androl Urol, 2024, 13(5): 812-827.
- [14] TAMAI M, TATARANO S, OKAMURA S, et al. miRNA-99a-5p induces cellular senescence in gemcitabine-resistant bladder cancer by targeting SMARCD1 [J]. Mol Oncol, 2022, 16(6): 1329-1346.
- [15] LIU Y, ZHANG K, YANG X. CircMCTP2 enhances the progression of bladder cancer by regulating the miR-99a-5p/FZD8 axis[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2024, 36(1): 8.
- [16] KUMAR P, ZADJALI F, YAO Y, et al. Tsc gene locus disruption and differences in renal epithelial extracellular vesicles[J]. Front Physiol, 2021, 12: 630933.
- [17] TSAI T F, LIN J F, CHOU K Y, et al. miR-99a-5p acts as tumor suppressor via targeting to mTOR and enhances RAD001-induced apoptosis in human urinary bladder urothelial carcinoma cells[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 239-252.
- [18] QI T, HE F, WU S, et al. 2'-Hydroxyflavanone inhibits bladder cancer cell proliferation and angiogenesis via regulating miR-99a-5p/mTOR signaling[J]. Am J Clin Exp Urol, 2025, 13(1): 20-32.
- [19] ZHANG J, ZHENG K, WU Y, et al. The experimental study of mir-99a-5p negative regulation of TLR8 receptor mediated-mediated innate immune response in rabbit knee cartilage injury[J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(4): e1211.
- [20] PANDEY P, SUYAL G, APRAJITA, et al. NGS-based profiling identifies miRNAs and pathways dysregulated in cisplatin-resistant esophageal cancer cells[J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(2): 111.
- [21] LIU X, DU B, ZHANG P, et al. miR-380-3p regulates melanogenesis by targeting SOX6 in melanocytes from alpacas (*Vicugna pacos*) [J]. BMC Genomics, 2019, 20(1): 962.
- [22] JIANG Z, SONG X, WEI Y, et al. N(6)-methyladenosine-mediated miR-380-3p maturation and upregulation promotes cancer aggressiveness in pancreatic cancer[J]. Bioengineered, 2022, 13(6): 14460-14471.
- [23] LI S, WU D, JIA H, et al. Long non-coding RNA LRRC75A-AS1 facilitates triple negative breast cancer cell proliferation and invasion via functioning as a CeRNA to modulate BAALC[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 643.

(收稿日期:2025-07-12 修回日期:2025-11-02)