

• 论 著 •

膀胱癌患者血清 miR-124、miR-320a 水平与临床病理特征及生存预后的关系*

王丹¹, 张前进², 吴娟^{1△}

宿迁市第一人民医院; 1. 医学检验科; 2. 泌尿外科, 江苏宿迁 223800

摘要:目的 探讨膀胱癌患者血清 miR-124、miR-320a 水平与临床病理特征及生存预后的关系。方法 将该院 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的 100 例膀胱癌患者纳入研究作为研究组, 另选取 100 例同期体检的健康志愿者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR (qPCR) 检测血清 miR-124 和 miR-320a 水平。比较研究组和对照组血清 miR-124 和 miR-320a 水平。对膀胱癌患者随访 3 年, 记录生存情况。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 miR-124 和 miR-320a 水平对膀胱癌患者生存预后的评估价值。采用 Spearman 法分析膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 水平高低的相关性。采用 Kaplan-Meier 法分析血清 miR-124 和 miR-320a 水平与患者生存预后的关系。采用多因素 Cox 回归分析膀胱癌患者生存预后的影响因素。结果 研究组血清 miR-124 和 miR-320a 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-124 和 miR-320a 联合检测评估膀胱癌患者生存预后的曲线下面积 (AUC) 大于单独检测 ($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示, 膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 水平高低呈正相关 ($r = 0.432, P < 0.05$)。TNM 分期为 $T_a + T_1$ 期、肿瘤最大径 ≤ 3 cm、淋巴结未转移的膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 高水平比例分别高于 TNM 分期为 $T_2 \sim T_4$ 期、肿瘤最大径 > 3 cm、淋巴结转移患者 ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 法分析表明, miR-124 高水平患者 3 年累积生存率高于 miR-124 低水平患者; miR-320a 高水平患者 3 年累积生存率高于 miR-320a 低水平患者 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析表明, miR-124、miR-320a、TNM 分期、淋巴结转移是膀胱癌患者生存预后的影响因素 ($P < 0.05$)。结论 血清 miR-124 和 miR-320a 水平在膀胱癌患者中下调, 二者联合检测对评估膀胱癌生存预后具有重要价值。

关键词:膀胱癌; miR-124; miR-320a; 生存预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.020

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2024)05-0608-06

文献标志码: A

The relationship between serum miR-124 and miR-320a levels and clinicopathological characteristics and survival prognosis in patients with bladder cancer*

WANG Dan¹, ZHANG Qianjin², WU Juan^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Urological Surgery, Suqian First People's Hospital, Suqian, Jiangsu 223800, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum miR-124 and miR-320a levels and clinicopathological features and survival prognosis in patients with bladder cancer. **Methods** A total of 100 patients with bladder cancer admitted to the hospital from February 2018 to February 2020 were enrolled in the study as the study group, and 100 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were enrolled as the control group. The serum levels of miR-124 and miR-320a were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qPCR). The serum levels of miR-124 and miR-320a were compared between the study group and the control group. The patients with bladder cancer were followed up for 3 years, and their states of survival was recorded. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum miR-124 and miR-320a levels in evaluating the survival prognosis of patients with bladder cancer. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum miR-124 and miR-320a levels (high or low) in patients with bladder cancer. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between serum miR-124 and miR-320a levels and the survival prognosis of patients. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the influencing factors of survival prognosis of patients with bladder

* 基金项目: 宿迁市科技计划项目 (K202105)。

作者简介: 王丹, 女, 技师, 主要从事医学生化、免疫检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: tenb87181@163.com。

cancer. **Results** The serum levels of miR-124 and miR-320a in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of combined detection of serum miR-124 and miR-320a in predicting the survival prognosis of patients with bladder cancer was larger than that of single detection ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of serum miR-124 and miR-320a in patients with bladder cancer were positively correlated ($r = 0.432, P < 0.05$). The proportion of high levels of serum miR-124 and miR-320a in bladder cancer patients with TNM stage $T_a + T_1$, maximum diameter of tumor ≤ 3 cm, and no lymph node metastasis was higher than those in patients with TNM stage $T_2 + T_4$, maximum diameter of tumor > 3 cm, and lymph node metastasis, respectively ($P < 0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that the 3-year cumulative survival rates of patients with high level of miR-124 were higher than those of patients with low level of miR-124. The 3-year cumulative survival rates of patients with high miR-320a level were higher than those of patients with low miR-320a level ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that miR-124, miR-320a, TNM stage and lymph node metastasis were the influencing factors for the survival and prognosis of patients with bladder cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum miR-124 and miR-320a are down-regulated in patients with bladder cancer, and the combined detection of the two has important value in evaluating the survival and prognosis of bladder cancer.

Key words: bladder cancer; miR-124; miR-320a; prognosis

膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,在发展中国家/地区病死率较高,主要症状为镜下血尿或肉眼血尿,复发率较高^[1]。微小 RNA(miRNA)的相互作用是机体的一种自我调节机制,在癌症发展过程中具有重要作用,能影响细胞的增殖、分化和凋亡^[2]。miR-124 主要存在于大脑中,能参与神经系统内神经元发育、神经传递等,调节骨髓细胞活性,在癌组织中水平较低,能抑制癌细胞的迁移和侵袭^[3]。曾有研究表明,miR-124 能通过调节 DNA 甲基转移酶抑制膀胱癌的迁移和侵袭^[4]。miR-124 在膀胱癌、胃癌等癌组织中下调,可作为膀胱癌、胃癌等癌症进展的肿瘤抑制因子^[5]。miR-320a 在乳腺癌、前列腺癌等癌症中常表现为下调,其与肿瘤分期有关,miR-320a 缺失会导致肿瘤相关促进因子被激活,从而促进癌细胞发展和侵袭^[6]。曾有研究表明,与正常膀胱细胞相比,miR-320a 在膀胱癌细胞中下调,其过表达能抑制膀胱癌侵袭^[7-8]。膀胱癌细胞中 miR-124 下调,miR-124 能通过抑制 STAT3 表达减少肿瘤生长^[9]。miR-124-3p 能靶向抑制内皮素受体 B 型表达来调节膀胱癌细胞的增殖和凋亡^[10]。miR-124^[11]、miR-320a^[7] 可通过调节 FOXQ1 影响膀胱癌的进展,但二者是否与膀胱癌患者生存预后有关尚不明确,而且目前关于 miR-124、miR-320a 联合评估膀胱癌生存预后的研究相对较少。因此,本研究主要分析膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 水平变化,并探讨其在膀胱癌患者生存预后评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的 100 例膀胱癌患者纳入研究作为研究组,男 64 例、女 36 例,年龄 34~75 岁、平均(62.16±8.74)岁。纳入标准:(1)经病理检查确诊,符合膀胱癌诊断标

准^[12];(2)患者临床资料完整;(3)未进行过放疗、化疗等抗肿瘤治疗;(4)随访资料完整。排除标准:(1)合并其他部位肿瘤;(2)其他脏器功能严重损伤;(3)具有血液或免疫系统疾病;(4)近期接受过激素治疗;(5)有急性泌尿系统感染。参照国际抗癌协会 TNM 分期标准^[13],将患者分为 $T_a + T_1$ 期 41 例、 $T_2 \sim T_4$ 期 59 例。另外,选取 100 例同期体检健康者作为对照组,男 60 例、女 40 例,年龄 35~73 岁、平均(62.58±9.21)岁。研究组与对照组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入研究者对本研究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通过。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测血清 miR-124 和 miR-320a 水平 收集研究组入院时及对照组体检时采集的空腹外周静脉血标本,采用 RN4601 型血清 RNA 快速提取试剂盒(北京艾德莱生物)提取血清总 RNA,再使用 miRcute miRNA 第 1 链 cDNA 合成试剂盒(德国 Qiagen 公司)得到 cDNA。以 U6 作为内参,引物经设计软件设计后由上海真固生物科技有限公司合成。PCR 反应条件:95 °C 5 min,95 °C 30 s,60 °C 30 s,72 °C 10 s,共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-124 和 miR-320a 的相对表达水平(下称水平)。引物序列见表 1。

1.2.2 随访 对研究组的膀胱癌患者以电话或门诊复查方式进行为期 3 年随访,随访截止时间为 2023 年 2 月,记录患者生存状况,计算生存率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理。计数资料以频数或百分率表示,组间比较选用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线

评估血清 miR-124 和 miR-320a 水平对膀胱癌患者生存预后的评估价值。采用 Spearman 相关分析膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 水平高低的相关性。采用 Kaplan-Meier 法分析血清 miR-124 和 miR-320a

水平与患者生存预后的关系,多因素 Cox 回归分析膀胱癌患者生存预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 miR-124、miR-320a qPCR 检测的引物序列(5'-3')

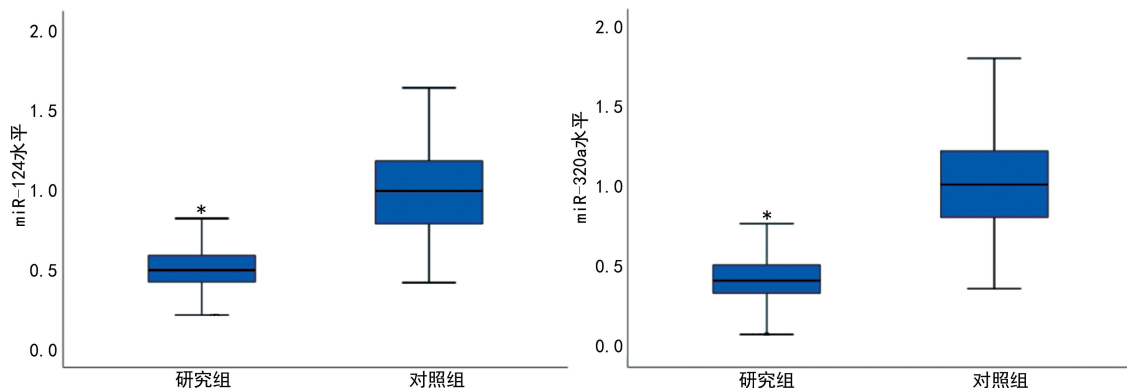
| 目的基因 | 正向引物 | 反向引物 |
|----------|------------------------------|-----------------------------|
| miR-124 | GCTAAGGCACGCGGTG | GTGCAGGGTCCGAGGT |
| miR-320a | GTTGGATCCGCGCTTTCCTTCCGACATG | GCTGAATTCGTCCACTGCGGCTGTTCC |
| 内参 U6 | CTCGCTTCGGCAGCACATATACT | ACGCTTCACGAATTTGCGTGTGC |

2 结 果

2.1 两组血清 miR-124 和 miR-320a 水平比较 研究组血清 miR-124、miR-320a 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

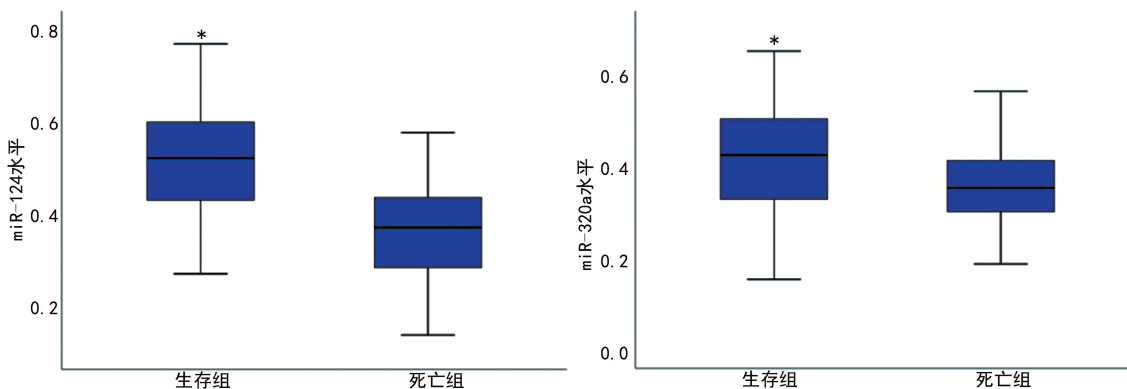
2.2 不同生存预后的膀胱癌患者血清 miR-124、miR-320a 水平比较 对研究组的膀胱癌患者随访 36 个月后(无失访患者),共死亡 27 例(死亡组),生存 73 例(生存组)。对不同生存预后的患者血清 miR-124 和 miR-320a 水平进行比较,生存组血清 miR-124、miR-320a 水平高于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 miR-124 和 miR-320a 用于评估膀胱癌患者生存预后的价值 ROC 曲线分析显示,miR-124 评估膀胱癌患者生存预后的 AUC 为 0.823,截断值为 0.46,灵敏度为 97.00%,特异度为 69.86%;miR-320a 评估膀胱癌患者生存预后的 AUC 为 0.785,截断值为 0.40,灵敏度为 88.89%,特异度为 60.27%;二者联合评估的 AUC 为 0.880,灵敏度为 92.57%,特异度为 73.97%。联合评估的效能优于单一指标($Z_{miR-124 vs. 联合} = 2.087, P = 0.037; Z_{miR-320a vs. 联合} = 2.489, P = 0.013$)。见表 2、图 3。



注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

图 1 两组血清 miR-124、miR-320a 水平比较



注:与死亡组比较,* $P < 0.05$ 。

图 2 生存组和死亡组患者血清 miR-124、miR-320a 水平比较

表 2 血清 miR-124 和 miR-320a 水平用于膀胱癌患者生存预后评估的价值

| 项目 | AUC | 95%CI | P | 截断值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|----------|-------|-------------|--------|------|--------|--------|
| miR-124 | 0.823 | 0.734~0.892 | <0.001 | 0.46 | 97.00 | 69.86 |
| miR-320a | 0.785 | 0.691~0.861 | <0.001 | 0.40 | 88.89 | 60.27 |
| 联合检测 | 0.880 | 0.799~0.936 | <0.001 | — | 92.57 | 73.97 |

注：—表示该项无数据。

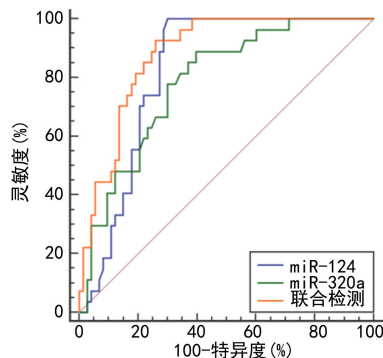


图 3 血清 miR-124、miR-320a 水平用于评估膀胱癌患者生存预后的 ROC 曲线分析

2.4 血清 miR-124 和 miR-320a 水平的相关性分析

以 ROC 曲线分析中获得的 miR-124、miR-320a 截断值(0.46、0.40)的作为分界值,分别将膀胱癌患者分为 miR-124 高水平(43 例)、低水平(57 例),miR-320a 高水平(45 例)、低水平(55 例)。由 Spearman 相关性分析可知,膀胱癌患者血清 miR-124 水平高低

和 miR-320a 水平高低呈正相关($r = 0.432, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 miR-124 和 miR-320a 水平高低的相关性

| 项目 | miR-320a | | 合计 |
|-------------|----------|-----|-----|
| | 高水平 | 低水平 | |
| miR-124 高水平 | 30 | 13 | 43 |
| miR-124 低水平 | 15 | 42 | 57 |
| 合计 | 45 | 55 | 100 |

2.5 血清 miR-124 和 miR-320a 水平与临床病理特征的关系

膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 水平与性别、年龄以及是否吸烟无关($P > 0.05$)。TNM 分期为 $T_a + T_1$ 期、肿瘤最大径 ≤ 3 cm、淋巴结未转移的膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 高水平比例分别高于 TNM 分期为 $T_2 \sim T_4$ 期、肿瘤最大径 > 3 cm、淋巴结转移患者($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 血清 miR-124 和 miR-320a 水平与临床病理特征的关系[n(%)]

| 项目 | n | miR-124 | | | | miR-320a | | | |
|----------------|----|-----------|-----------|----------|--------|-----------|-----------|----------|--------|
| | | 高水平(n=43) | 低水平(n=57) | χ^2 | P | 高水平(n=45) | 低水平(n=55) | χ^2 | P |
| 性别 | | | | 1.089 | 0.297 | | | 2.532 | 0.112 |
| 男 | 64 | 30(46.88) | 34(53.12) | | | 25(39.06) | 39(60.94) | | |
| 女 | 36 | 13(36.11) | 23(63.89) | | | 20(55.56) | 16(44.44) | | |
| 年龄 | | | | 0.823 | 0.364 | | | 2.694 | 0.101 |
| >65 岁 | 60 | 28(46.67) | 32(53.33) | | | 23(38.33) | 37(61.67) | | |
| ≤65 岁 | 40 | 15(37.50) | 25(62.50) | | | 22(55.00) | 18(45.00) | | |
| 吸烟 | | | | 2.942 | 0.086 | | | 1.876 | 0.171 |
| 是 | 65 | 32(49.23) | 33(50.77) | | | 26(40.00) | 39(60.00) | | |
| 否 | 35 | 11(31.43) | 24(68.57) | | | 19(54.29) | 16(45.71) | | |
| TNM 分期 | | | | 25.808 | <0.001 | | | 26.307 | <0.001 |
| $T_a + T_1$ | 41 | 30(73.17) | 11(26.83) | | | 31(75.61) | 10(24.39) | | |
| $T_2 \sim T_4$ | 59 | 13(22.03) | 46(77.97) | | | 14(23.73) | 45(76.27) | | |
| 肿瘤最大径 | | | | 7.681 | 0.006 | | | 13.584 | <0.001 |
| >3 cm | 62 | 20(32.26) | 42(67.74) | | | 19(30.65) | 43(69.35) | | |
| ≤3 cm | 38 | 23(60.53) | 15(39.47) | | | 26(68.42) | 12(31.58) | | |
| 淋巴结转移 | | | | 17.074 | <0.001 | | | 13.580 | <0.001 |
| 是 | 47 | 10(21.28) | 37(78.72) | | | 12(25.53) | 35(74.47) | | |
| 否 | 53 | 33(62.26) | 20(37.74) | | | 33(62.26) | 20(37.74) | | |

2.6 血清 miR-124 和 miR-320a 水平与膀胱癌患者生存预后的关系 100 例膀胱癌患者 3 年总生存率为 73.00%(73/100)。miR-320a 高水平患者 3 年总生存率为 88.89%(40/45),miR-320a 低水平患者 3 年总生存率为 60.00%(33/55);miR-124 高水平患者 3 年总生存率为 88.37%(38/43),miR-124 低水平患者 3 年总生存率为 61.40%(35/57)。Kaplan-Meier 法分析显示,miR-124 高水平患者 3 年累积生存率高于 miR-124 低水平患者(Log-rank $\chi^2 = 9.314, P < 0.05$);miR-320a 高水平患者 3 年累积生存率高于 miR-320a 低水平患者(Log rank $\chi^2 = 10.827, P < 0.05$)。见图 4、5。

2.7 多因素 Cox 回归分析膀胱癌患者生存预后的影响因素 以血清 miR-124 水平(低水平=0,高水平=1)、miR-320a(低水平=0,高水平=1)、TNM 分期($T_a + T_1 = 0, T_2 \sim T_4 = 1$)、淋巴结是否转移(是=0,否=

1)、肿瘤最大径($\leq 3 \text{ cm} = 0, > 3 \text{ cm}$ 赋值 1)为自变量,以患者生存预后(生存=0,死亡=1)为因变量,进行 Cox 回归分析,结果显示,miR-124、miR-320a、TNM 分期、淋巴结转移是膀胱癌患者生存预后的影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

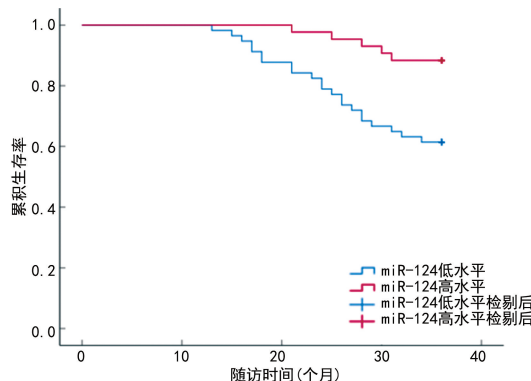


图 4 血清 miR-124 水平高低与膀胱癌患者 3 年累积生存率的关系

表 5 膀胱癌患者生存预后影响因素分析

| 影响因素 | β | SE | Wald χ^2 | P | HR | 95%CI |
|----------|---------|-------|---------------|--------|-------|-------------|
| miR-124 | -1.123 | 0.382 | 8.657 | 0.003 | 0.325 | 0.154~0.687 |
| miR-320a | -2.145 | 0.798 | 7.229 | 0.007 | 0.117 | 0.024~0.560 |
| TNM 分期 | 0.195 | 0.058 | 11.274 | <0.001 | 1.215 | 1.084~1.361 |
| 淋巴结转移 | 1.050 | 0.301 | 12.172 | <0.001 | 2.858 | 1.584~5.156 |
| 肿瘤最大径 | 0.248 | 0.427 | 0.338 | 0.561 | 1.282 | 0.555~2.960 |

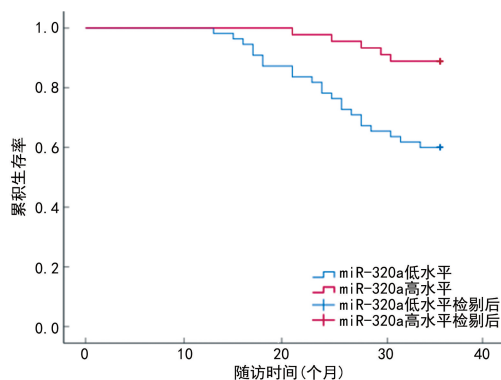


图 5 血清 miR-320a 水平与膀胱癌患者 3 年累积生存率的关系

3 讨 论

膀胱癌是常见的恶性肿瘤之一,吸烟是其主要危险因素,此外多种致癌物的暴露也是其发病的危险因素,对膀胱癌高危人群针对性地进行筛查可能会降低其病死率^[13]。膀胱癌的发病机制复杂,涉及基因表达、蛋白功能障碍及多种信号通路,但具体的作用机制尚不明确^[14]。miRNA 能与 mRNA 结合,调节 mRNA 的翻译和转录,从而控制基因的表达,miRNA 与肿瘤关系密切,能参与前列腺癌、肺癌等肿瘤细胞侵袭和转移^[15-16],可作为肿瘤抑制因子或癌基因在机

体内发挥作用^[17]。因此,miRNA 对膀胱癌的作用逐渐受到重视。

有研究表明,miR-320a 在乳腺癌、结肠癌、膀胱癌等癌细胞系和组织中显著下调^[18]。ZHANG 等^[19]报道,miR-124 在膀胱癌细胞系和组织中表达水平明显较正常细胞/组织低,提高 miR-124 表达水平能抑制膀胱癌细胞的增殖和发展,促使其凋亡。CAO 等^[20]报道,miR-124 在膀胱癌细胞中呈低表达,其过表达能抑制癌细胞活力,可能作为治疗膀胱癌的靶向位点。在本研究中,膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 水平低于健康志愿者,Spearman 分析显示,膀胱癌患者血清中 miR-124 和 miR-320a 水平高低呈正相关,提示 miR-124 和 miR-320a 可能通过某种相互的正反馈机制抑制膀胱癌的发生。

ROC 曲线分析表明,血清 miR-124 和 miR-320a 联合检测评估膀胱癌患者生存预后的效能优于单一指标,而且 TNM 分期为 $T_a + T_1$ 期、肿瘤最大径 $\leq 3 \text{ cm}$ 、淋巴结未转移的膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 高水平比例分别显著高于 TNM 分期为 $T_2 \sim T_4$ 期、肿瘤最大径 $> 3 \text{ cm}$ 、淋巴结转移患者,提示 miR-124 和 miR-320a 与膀胱癌患者临床病理特征及生存预后有关。承丽萍等^[21]报道,胃癌组织中

miR-320a 水平明显低于癌旁组织, miR-320a 水平与淋巴结转移、肿瘤最大径有关, 与本研究结果具有一致性。本研究多因素 Cox 回归分析显示, miR-124、miR-320a、TNM 分期、淋巴结转移是膀胱癌患者生存预后的影响因素, 而且 Kaplan-Meier 法分析表明, miR-124、miR-320a 高水平患者 3 年累积生存率高于 miR-124、miR-320a 低水平患者, 这与王适等^[22]和董奇观等^[23]的研究结果一致, 提示血清 miR-124、miR-320a 对膀胱癌患者生存预后具有一定的评估价值, 可作为评估膀胱癌患者生存预后的参考指标。

综上所述, 膀胱癌患者血清 miR-124 和 miR-320a 呈低水平, 与 TNM 分期、肿瘤最大径、淋巴结转移有关, miR-124 和 miR-320a 联合检测对评估患者生存预后具有重要价值。但是, 本研究尚存在不足之处, 如纳入的样本例数较少, 样本范围单一等, 而且关于 miR-124、miR-320a 影响膀胱癌的具体机制的研究较为缺乏, 后续会采用多中心大样本试验, 对本研究结果进行验证。

参考文献

[1] DOBRUCH J, OSZCZUDLOWSKI M. Bladder cancer: current challenges and future directions [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(8): 1-10.

[2] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): 1-27.

[3] GHAFOURI-FARD S, SHOOREI H, BAHROUDI Z, et al. An update on the role of miR-124 in the pathogenesis of human disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135(9): 1-13.

[4] ZO R B, LONG Z. MiR-124-3p suppresses bladder cancer by targeting DNA methyltransferase 3B [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1): 464-474.

[5] LI Q, LIU S, YAN J, et al. The potential role of miR-124-3p in tumorigenesis and other related diseases [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(4): 3579-3591.

[6] ZHANG W, YANG H, WANG Z, et al. miR-320a/SP1 negative reciprocal interaction contributes to cell growth and invasion in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 1-13.

[7] TAN J, LIU B, ZHOU L, et al. LncRNA TUG1 promotes bladder cancer malignant behaviors by regulating the miR-320a/FOXQ1 axis [J]. *Cell Signal*, 2022, 91: 110216.

[8] SHANG C, ZHANG H, GUO Y, et al. MiR-320a down-regulation mediates bladder carcinoma invasion by targeting ITGB3 [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4): 2521-2527.

[9] WANG S, WU G, HAN Y, et al. miR-124 regulates STAT3-mediated cell proliferation, migration and apoptosis in bladder cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 5875-5881.

[10] FU W, WU X, YANG Z, et al. The effect of miR-124-3p

on cell proliferation and apoptosis in bladder cancer by targeting EDNRB [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(5): 1154-1162.

- [11] JIAO D, LI Z, ZHU M, et al. LncRNA MALAT1 promotes tumor growth and metastasis by targeting miR-124/foxq1 in bladder transitional cell carcinoma (BTCC) [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(4): 748-760.
- [12] BELLMUNT J, ORSOLA A, LEOW J J, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(3): 40-48.
- [13] CHENG L, MONTIRONI R, DAVIDSON D D, et al. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(2): 70-95.
- [13] LOBO N, AFFERI L, MOSCHINI M, et al. Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer [J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(6): 628-639.
- [14] 曾爱兵, 刘华, 冯霞, 等. miR-411-3p 靶向 MLK4 对膀胱癌细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26(2): 151-156.
- [15] BOZGEYIK E, ARSLAN A, TEMIZ E, et al. miR-320a promotes p53-dependent apoptosis of prostate cancer cells by negatively regulating TP73-AS1 invitro [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 619: 130-136.
- [16] ZHU Q, ZHANG Y, LI M, et al. MiR-124-3p impedes the metastasis of non-small cell lung cancer via extracellular exosome transport and intracellular PI3K/AKT signaling [J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 1-17.
- [17] BUDAKOTI M, PANWAR A S, MOLPA D, et al. MicroRNA: the darkhorse of cancer [J]. *Cell Signal*, 2021, 83(5): 1-22.
- [18] WANG J, SHI C, WANG J, et al. MicroRNA-320a is downregulated in non-small cell lung cancer and suppresses tumor cell growth and invasion by directly targeting insulin-like growth factor 1 receptor [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3247-3252.
- [19] ZHANG T, WANG J, ZHAI X, et al. MiR-124 retards bladder cancer growth by directly targeting CDK4 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(12): 1072-1079.
- [20] CAO Z, XU L, ZHAO S, et al. The functions of microRNA-124 on bladder cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12(1): 3429-3439.
- [21] 承丽萍, 谭潭. 胃癌组织中 miR-320a 表达水平与临床病理特征及预后的关系 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(1): 176-179.
- [22] 王适, 杨琨. miR-124 和 Capn4 在喉癌组织中表达及其与预后的关系 [J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(6): 46-50.
- [23] 董奇观, 杨玉超, 朱瑞武, 等. miR-320a, FOXQ1 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征及预后的关系 [J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(1): 11-15.