

非肌层浸润性膀胱癌微小 RNA-138、微小 RNA-143 表达与患者预后的相关性分析

张刚, 任衢军, 成泽民

(四川省达州市中心医院 泌尿外科, 四川 达州, 635000)

摘要: 目的 探讨非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)组织中微小RNA-138(miR-138)、微小RNA-143(miR-143)表达情况与预后的相关性。方法 选取124例NMIBC患者作为研究对象,其中68例患者同时取癌组织与癌旁组织(距离病灶约3cm)。采用实时逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测NMIBC组织、癌旁组织中miR-138、miR-143表达水平。术后随访36个月,分析NMIBC患者的预后情况,应用多元Cox回归模型分析预后的危险因素。采用Log-rank χ^2 检验比较miR-138、miR-143不同表达量患者的生存率,并采用Kappa检验分析NMIBC组织中miR-138与miR-143表达的一致性。结果 NMIBC组织中miR-138、miR-143表达量低于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元Cox回归分析显示,肿瘤T₁期、肿瘤直径 ≥ 3 cm、多发肿瘤、高级别乳头状尿路上皮癌(UPC)是预后的危险因素($P < 0.05$),而miR-138高表达、miR-143高表达是预后的保护因素($P < 0.05$)。miR-138、miR-143高表达患者的无瘤生存率与累积生存率均高于miR-138、miR-143低表达患者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。Kappa检验结果提示,NMIBC组织中miR-138表达与miR-143表达具有高度一致性($P < 0.01$)。结论 NMIBC组织中miR-138、miR-143表达均下调,而miR-138、miR-143表达降低可增加NMIBC患者预后不良风险,降低无瘤生存率与累积生存率。

关键词: 非肌层浸润性膀胱癌; 预后; 微小RNA-138; 微小RNA-143; 危险因素; 无瘤生存

中图分类号: R 737.14; R 699.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)08-086-05 DOI: 10.7619/jcmp.20214765

Correlations of microRNA-138 and microRNA-143 expression with prognosis in patients with non-muscle invasive bladder cancer

ZHANG Gang, REN Qujun, CHENG Zemin

(Department of Urological Surgery, Dazhou Central Hospital of Sichuan Province, Dazhou, Sichuan, 635000)

Abstract: Objective To investigate correlations of expressions of microRNA-138(miR-138) and microRNA-143(miR-143) with prognosis in patients with non-muscle invasive bladder cancer(NMIBC). **Methods** A total of 124 patients with NMIBC were included as research objects, and tumor tissue and adjacent tissue(about 3 cm away from the lesion) were taken from 68 patients simultaneously. The expression levels of miR-138 and miR-143 in cancer tissues and adjacent tissues were detected by real-time reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR). NMIBC patients were followed up for 36 months after surgery. Multivariate Cox regression model was used to analyze the prognostic risk factors. Log-rank chi-square test was used to analyze the correlation of miR-138 and miR-143 expression with prognosis. Kappa test was used to analyze the consistency of miR-138 and miR-143 expression in NMIBC tissues. **Results** The expressions of miR-138 and miR-143 in NMIBC were lower than those in adjacent tissues($P < 0.05$). Cox multiple regression analysis showed that tumor in T₁ stage, tumor diameter ≥ 3 cm, multiple tumors and high-grade papillary urothelial carcinoma(UPC) were prognostic risk factors, while the high expressions of miR-138 and miR-143 were prognostic protective factors($P < 0.05$). The tumor free and cumulative survival rates in patients with high expression of miR-138 and miR-143 were higher than those with low expressions of miR-138 and miR-143($P < 0.01$). Kappa test showed that the expression of miR-138 in NMIBC

was highly consistent with that of miR-143 ($P < 0.01$). **Conclusion** The expressions of miR-138 and miR-143 in NMIBC are down regulated, while decreased expressions of miR-138 and miR-143 could increase the risk of poor prognosis and reduce the tumor-free and cumulative survival rate of NMIBC.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer; prognosis; microRNA-138; microRNA-143; risk factors; tumor-free survival

膀胱癌是临床常见的恶性肿瘤,多发于50~70岁人群,其中约75%为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)^[1]。目前,经尿道膀胱肿瘤电切术被广泛应用于NMIBC的治疗中,其能将肉眼所见病灶切除,对NMIBC具有一定的治疗价值,但仍有50%~80%患者肿瘤复发,且约30%患者伴有肿瘤进展,严重影响预后^[2]。相关研究^[3]指出,膀胱癌发生与进展的机制非常复杂,筛选潜在肿瘤标记物以进一步明确膀胱癌的发病机制是临床研究的重点与难点,这对于膀胱癌的早期诊疗具有重要意义。微小核糖核酸(miRNA)是非编码RNA分子,这类分子能调控靶基因表达,参与细胞代谢、发育、凋亡、更新等过程,其异常改变与肿瘤疾病有关^[4]。黄卓雅等^[5]指出,微小RNA-138(miR-138)能对沉默信息调节因子1进行靶向调控,从而调节膀胱癌细胞凋亡与增殖。另有研究^[6]提示,微小RNA-143(miR-143)基因多态性与膀胱癌发生风险有关,表明miR-143基因在膀胱癌中可能发挥重要的调节作用。miR-138、miR-143表达与NMIBC患者预后的关系目前尚未完全明确,本研究选取124例NMIBC患者为研究对象,探讨NMIBC组织中miR-138、miR-143表达与患者预后的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取达州市中心医院2015年6月—2018年6月收治的124例NMIBC患者作为研究对象,其中68例患者同时取癌组织与癌旁组织(距离病灶约3cm)。纳入标准:①经病理诊断证实为NMIBC的成年患者;②既往无化学治疗、放射治疗、免疫治疗等干预史者;③近期末使用过激素、免疫抑制剂者;④能接受随访者;⑤遵循自愿原则,签署同意书者。排除标准:①有恶性血液疾病或其他部位原发性肿瘤者;②伴尿出血、泌尿系统感染者;③心、肝、肾等脏器功能不全者;④因肿瘤复发入院者;⑤既往有精神病史

者。124例患者中,男101例,女23例;年龄40~75岁,平均(60.15±12.86)岁;有饮酒史33例,无饮酒史91例;肿瘤分期为T₀期89例,T₁期35例;肿瘤直径≥3cm者41例,<3cm者83例;高血压者21例,无高血压者103例;单发肿瘤96例,多发肿瘤28例;病理分级为高级别乳头状尿路上皮癌(UPC)26例、低级别UPC42例、低度恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤(PUNLMP)56例。本研究方案获得达州市中心医院伦理委员会审核批准。

1.2 检测方法

通过手术获取患者膀胱癌组织、癌旁组织,采用实时逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法测定miR-138、miR-143表达水平。主要仪器为分光光度计(U-T9型,屹谱仪器制造有限公司)、荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪(MA-688型,江苏迅睿生物技术有限公司)、低温冰箱(DW-86L390型,南京贝登医疗股份有限公司)和高速离心机(TGL-16M型,博科集团)。主要材料为无水乙醇、三氯甲烷、琼脂糖、异丙醇、逆转录试剂盒,试剂盒购于美国Invitrogen公司。采用Trizol试剂提取总RNA,取少量RNA液测定纯度及浓度。使用逆转录试剂行反转录,合成cDNA。取5μL cDNA行RT-PCR扩增,并使用荧光定量PCR仪与配套试剂进行检测。miR-138上游、下游引物序列分别为5'-AGCTGCTGTTGTGAATCAGGCCG-3'、5'-TGGTGTCTGGAGTCG-3'; miR-143上游、下游引物序列分别为5'-TGAGATGAAGCACTGT-3'、5'-ACATCGACTGTAGCATA-3';内参引物U6的上游、下游引物序列分别为5'-CAGGGCCATGCTAAATCTTC-3'、5'-CTTGGCAGCACATATAC-TAAAAT-3'。反应条件:95℃预变性15min;94℃变性15s,55℃退火30s,70℃延伸34s,40个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法表示miR-138、miR-143相对表达量。

1.3 随访方法

NMIBC患者术后均随访36个月,随访方式

包括门诊随访、电话随访,且患者均遵医嘱定期门诊复查。观察并分析患者的无瘤生存率与累积生存率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,计数资料、计量资料分别以 $[n(\%)]$ 、 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,比较分别行 χ^2 检验、独立样本 t 检验。采用多元 Cox 回归模型分析 NMIBC 患者预后的危险因素。采用 Log-rank χ^2 检验比较 miR-138、miR-143 不同表达量患者的无瘤生存率和累积生存率。采用 Kappa 检验分析 NMIBC 组织中 miR-138 表达与 miR-143 表达的一致性,Kappa 范围为 $-1 \sim 1$,通常为 $0 \sim 1$,该值为 $0.10 \sim 0.20$ 、 $>0.20 \sim 0.40$ 、 $>0.40 \sim 0.60$ 、 $>0.60 \sim 0.80$ 、 >0.81 分别表示一致性极低、一致性一般、中度一致性、高度一致性、完全一致。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NMIBC 组织、癌旁组织 miR-138、miR-143

表达情况比较

NMIBC 组织中 miR-138、miR-143 表达量均

低于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 NMIBC 组织、癌旁组织 miR-138、miR-143

| 组织类型 | n | 表达量比较($\bar{x} \pm s$) | |
|----------|-----|--------------------------|--------------|
| | | miR-138 | miR-143 |
| NMIBC 组织 | 124 | 3.42 ± 0.76* | 0.51 ± 0.17* |
| 癌旁组织 | 68 | 7.19 ± 2.25 | 0.99 ± 0.34 |

NMIBC: 非肌层浸润性膀胱癌; miR-138: 微小 RNA-138; miR-143: 微小 RNA-143。与癌旁组织比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 预后情况及预后单因素分析

本研究以术后出现复发、转移、死亡事件为预后不良,以无事件生存为预后良好。124 例患者中,预后不良者 38 例、预后良好者 86 例,将其分别纳入预后不良组、预后良好组。miR-138、miR-143 表达量以癌组织中表达量均值为界分成高表达($>$ 均值)与低表达(\leq 均值)。预后不良组肿瘤 T₁ 期、肿瘤直径 ≥ 3 cm、多发肿瘤、高级别 UPC 占比均高于预后良好组,miR-138 高表达率、miR-143 高表达率均低于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 124 例 NMIBC 患者预后的单因素分析 [$n(\%)$]

| 因素 | n | 预后不良组(n=38) | 预后良好组(n=86) | χ^2 | P | |
|---------|------------------|-------------|-------------|-----------|--------|-----------|
| 性别 | 男 | 101 | 30(78.95) | 71(82.56) | 0.227 | 0.633 |
| | 女 | 23 | 8(21.05) | 15(17.44) | | |
| 年龄 | ≥ 60 岁 | 69 | 21(55.26) | 48(55.81) | 0.003 | 0.955 |
| | < 60 岁 | 55 | 17(44.74) | 38(44.19) | | |
| 饮酒史 | 有 | 33 | 9(23.68) | 24(27.91) | 0.241 | 0.624 |
| | 无 | 91 | 29(76.32) | 62(72.09) | | |
| 肿瘤分期 | T ₀ 期 | 89 | 17(44.74) | 72(83.72) | 19.771 | < 0.001 |
| | T ₁ 期 | 35 | 21(55.26) | 14(16.28) | | |
| 肿瘤直径 | ≥ 3 cm | 41 | 20(52.63) | 21(24.42) | 9.479 | 0.002 |
| | < 3 cm | 83 | 18(47.37) | 65(75.58) | | |
| 高血压 | 有 | 21 | 7(18.42) | 14(16.28) | 0.086 | 0.769 |
| | 无 | 103 | 31(81.58) | 72(83.72) | | |
| 肿瘤数目 | 单发 | 96 | 20(52.63) | 76(88.37) | 19.257 | < 0.001 |
| | 多发 | 28 | 18(47.37) | 10(11.63) | | |
| 病理分级 | 高级别 UPC | 26 | 14(36.84) | 12(13.95) | 12.689 | 0.002 |
| | 低级别 UPC | 42 | 15(39.47) | 27(31.40) | | |
| | PUNLMP | 56 | 9(23.68) | 47(54.65) | | |
| 术后即刻灌注 | 是 | 70 | 23(60.53) | 47(54.65) | 0.370 | 0.543 |
| | 否 | 54 | 15(39.47) | 39(45.35) | | |
| miR-138 | 高表达 | 69 | 12(31.58) | 57(66.28) | 12.857 | < 0.001 |
| | 低表达 | 55 | 26(68.42) | 29(33.72) | | |
| miR-143 | 高表达 | 64 | 10(26.32) | 54(62.79) | 14.040 | < 0.001 |
| | 低表达 | 60 | 28(73.68) | 32(37.21) | | |

NMIBC: 非肌层浸润性膀胱癌; UPC: 乳头状尿路上皮癌; PUNLMP: 低度恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤;

miR-138: 微小 RNA-138; miR-143: 微小 RNA-143。

2.3 预后的多元 Cox 回归分析

采用多元 Cox 回归模型对单因素分析中差异有统计学意义的变量进行量化赋值,并将其设为自变量 X , 同时以预后为因变量 Y (预后良好 = 0, 预后不良 = 1)。多元 Cox 回归分析结果显示, 肿

瘤 T_1 期、肿瘤直径 ≥ 3 cm、多发肿瘤、高级别 UPC 是预后的危险因素 ($P < 0.05$), 而 miR-138 高表达、miR-143 高表达是预后的保护因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 NMIBC 患者预后的多元 Cox 回归分析

| 变量 | HR | 95% CI | P | 变量赋值说明 |
|---------|---------|---------------|---------------|--------------------------------------|
| 肿瘤分期 | 1.985 | 1.362 ~ 2.893 | <0.001 | T_0 期 = 0, T_1 期 = 1 |
| 肿瘤直径 | 2.845 | 1.252 ~ 6.465 | 0.013 | <3 cm = 0, ≥ 3 cm = 1 |
| 肿瘤数目 | 2.912 | 1.602 ~ 5.293 | <0.001 | 单发 = 0, 多发 = 1 |
| 病理分级 | PUNLMP | — | — | PUNLMP = 0, 低级别 UPC = 1, 高级别 UPC = 2 |
| | 低级别 UPC | 2.476 | 0.968 ~ 6.333 | 0.058 |
| | 高级别 UPC | 3.545 | 1.312 ~ 9.579 | 0.013 |
| miR-138 | 0.965 | 0.946 ~ 0.984 | <0.001 | 低表达 = 0, 高表达 = 1 |
| miR-143 | 0.981 | 0.972 ~ 0.990 | <0.001 | 低表达 = 0, 高表达 = 1 |

NMIBC: 非肌层浸润性膀胱癌; PUNLMP: 低度恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤; UPC: 乳头状尿路上皮癌; miR-138: 微小 RNA-138; miR-143: 微小 RNA-143。

2.4 不同 miR-138、miR-143 表达患者的无瘤生存及累积生存情况

根据 NMIBC 组织中 miR-138 表达量的不同, 将 124 例患者分成 miR-138 高表达组 ($n = 69$)、miR-138 低表达组 ($n = 55$)。miR-138 高表达组的无瘤生存率、累积生存率分别为 82.61% (57/69)、88.41% (61/69)。miR-138 低表达组的无瘤生存率、累积生存率分别为 52.73% (29/55)、47.27% (26/55)。miR-138 高表达组的无瘤生存率、累积生存率均高于低表达组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.652, 14.911, P < 0.01$), 见图 1。

根据 NMIBC 组织中 miR-143 表达量的不同, 将 124 例患者分成 miR-143 高表达组 ($n = 64$)、miR-143 低表达组 ($n = 60$)。miR-143 高表达组的无瘤生存率、累积生存率分别为 84.38% (54/64)、87.50% (56/64)。miR-143 低表达组无

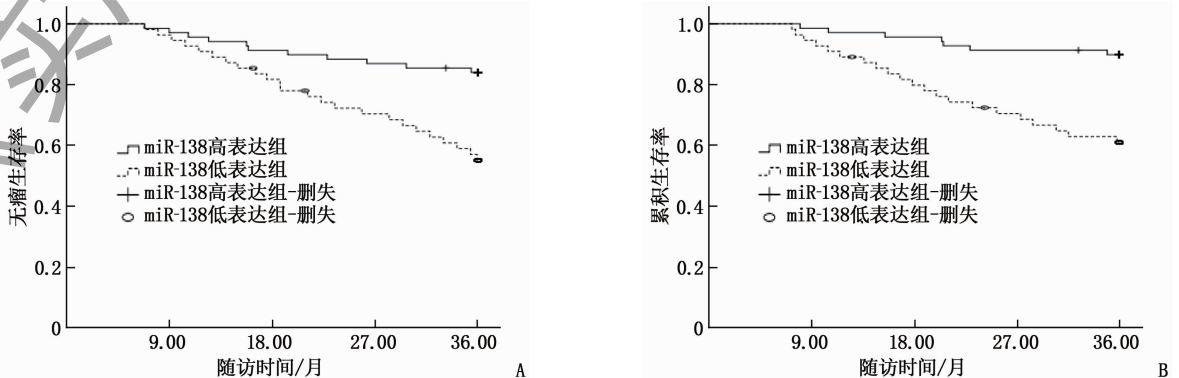
瘤与累积生存率分别为 53.33% (32/60)、61.67% (37/60)。miR-143 高表达组的无瘤生存率、累积生存率均高于低表达组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 13.968, 11.022, P < 0.01$), 见图 2。

2.5 NMIBC 组织中 miR-138 与 miR-143 表达的一致性

Kappa 检验结果显示, NMIBC 组织中 miR-138 表达与 miR-143 表达具有高度一致性 ($Kappa = 0.790, P < 0.01$), 见表 4。

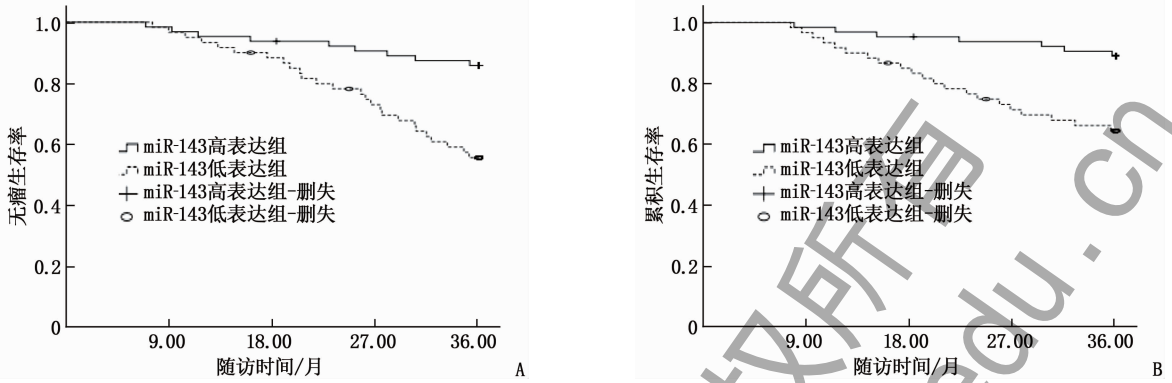
3 讨论

NMIBC 是临床较常见的一种膀胱癌类型, 多采用手术切除治疗, 但这类肿瘤主要呈中心性生长, 术后仍有部分患者出现复发、转移, 导致死亡风险增加^[7]。NMIBC 的发病机制比较复杂, 临床亟需进一步探索其发生与进展机制并寻找更好的预后评估指标, 以便更有效地分析病情, 改善患者



A: 无瘤生存函数图; B: 累积生存函数图。

图 1 不同 miR-138 表达量患者的无瘤生存函数图与累积生存函数图



A: 无瘤生存函数图; B: 累积生存函数图。

图 2 不同 miR-143 表达量患者的无瘤生存函数图与累积生存函数图

表 4 NMIBC 组织中 miR-138 表达与 miR-143 表达的一致性

| miR-138 | miR-143 | | 合计 |
|---------|---------|-----|-----|
| | 高表达 | 低表达 | |
| 高表达 | 60 | 9 | 69 |
| 低表达 | 4 | 51 | 55 |
| 合计 | 64 | 60 | 124 |

NMIBC: 非肌层浸润性膀胱癌; miR-138: 微小 RNA-138; miR-143: 微小 RNA-143。

预后。相关研究^[8]证实, miRNA 与肿瘤的发生和进展有关,其能通过对肿瘤微环境进行调控,参与肿瘤细胞分化、分泌、转移等过程,并调节肿瘤免疫系统,促进或抑制肿瘤进展。YANG R 等^[9]研究显示, miR-138-5p 能靶向 Survivin 促进膀胱癌细胞的侵袭和增殖。WANG Y 等^[10]则认为, miR-138-5p 表达下调与膀胱癌预后不良密切相关。由此推测, miR-138 可能在膀胱癌中发挥重要调节作用,其表达异常或与患者病情进展有关。LI M S 等^[11]指出, Circ_0006332 可通过调控 miR-143 表达对 MYB 家族成员 MYBL2 基因表达进行调节,参与膀胱癌进展,间接提示 miR-143 表达与膀胱癌有关。

miR-138 在多种恶性肿瘤中呈异常表达,包括结直肠癌、鼻咽癌、膀胱癌等,其对肿瘤细胞的调控机制较复杂,在多数肿瘤中具有抑癌作用,能促进癌细胞凋亡,抑制其增殖^[12]。王秋爽等^[13]指出, miR-138 能靶向细胞周期蛋白 1 对结肠癌患者肿瘤细胞增殖进行抑制,提示其具备抑癌功能。p53 对 miRNA 表达有调控作用,其也受相关 miRNA 表达调控, p53 介导的信号通路能促进癌细胞凋亡,而 miR-138 能靶向 p53 的 3'-UTR 区,致 p53 表达上调,诱导细胞凋亡,这可能是 miR-138 重要的抗癌机制^[14]。动物实验^[15]结果提示, miR-143 位于染色体 5q32 处,具有抑癌作用,

其表达受缺氧诱导因子-1 α 、p53 蛋白调节,此外, miR-143 还可能通过靶向大鼠肉瘤相关信号通路达到抑制癌症进展的目的。本研究结果显示, NMIBC 组织中 miR-138、miR-143 表达量显著低于癌旁组织,表明患者机体的抗癌能力不足,会促进 NMIBC 癌细胞增殖与进展。

NMIBC 患者的中远期预后情况已引起广泛关注,相关研究^[16]提示, NMIBC 患者预后大多与肿瘤分期、肿瘤数目、病理分级等有关。本研究结果显示, NMIBC 患者预后与肿瘤分期、肿瘤直径、肿瘤数目、病理分级有关,与既往研究^[17-18]结论相符。本研究还显示, miR-138 高表达、miR-143 高表达对患者预后具有保护性作用,可提高患者无瘤生存率与累积生存率,且 miR-138、miR-143 在 NMIBC 组织中的表达存在高度一致性。SEGOVIA C 等^[19]指出,磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位 α 的改变可致 miR-138 表达增加,有利于对 NMIBC 细胞进行抑制,进而可改善患者预后。KAMAL M T 等^[20]发现,膀胱癌患者血浆 miR-143 表达低于健康者,与本研究结论吻合,进一步提示低表达 miR-143 可能促进膀胱癌进展。本研究观察 miR-138、miR-143 在 NMIBC 组织中的表达情况,并分析二者与预后的关系以及二者表达的一致性,发现 miR-138、miR-143 在 NMIBC 中均有抑癌作用,且二者低表达可能共同促进癌细胞增殖。但本研究存在一定局限性,如样本选取范围偏小,且纳入患者大多来自当地,未来还需扩大病例选取范围,进一步分析不同地区患者间的 miR-138、miR-143 表达情况。

综上所述, miR-138、miR-143 在 NMIBC 组织中均表达下调,二者低表达可导致患者预后不良, miR-138、miR-143 有望成为 NMIBC 诊疗的新靶标。

(下转第 94 面)

- ly invasive surgery for rectal cancer: a single-center cohort study on 237 consecutive patients[J]. *Updates Surg*, 2019, 71(3): 493–504.
- [7] DAVIS H, GAGLANI T, MOOREL W, *et al.* Trends and outcomes in laparoscopic versus open surgery for rectal cancer from 2005 to 2016 using the ACS-NSQIP database, a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2019, 63: 71–76.
- [8] YAMAGUCHI T, KONISHI T, KINUGASA Y, *et al.* Laparoscopic versus open lateral lymph node dissection for locally advanced low rectal cancer: asubgroup analysis of a large multicenter cohort study in Japan[J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(9): 954–964.
- [9] KANEMITSU Y, HIRAI T, KOMORI K, *et al.* Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(5): 609–615.
- [10] CHINC C, YEHC Y, TANG R, *et al.* The oncologic benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in the surgical treatment of rectal or sigmoid colon cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(8): 783–788.
- [11] YASUDA K, KAWAI K, ISHIHARA S, *et al.* Level of arterial ligation in sigmoid colon and rectal cancer surgery[J]. *World J SurgOncol*, 2016, 14: 99.
- [12] VEENHOFA A, VANDER PEETD L, MEIJERINKW J, *et al.* Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial[J]. *Ann Surg*, 2008, 247(4): 718–719; authorreply719–20.
- [13] JUNGS H, YUC S, CHOIP W, *et al.* Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery[J]. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51(6): 902–908.
- [14] PHITAYAKORN R, DELANEYC P, REYNOLDSDH L, *et al.* Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery[J]. *World J Surg*, 2008, 32(6): 1147–1156.
- [15] PAUNB C, CASSIE S, MACLEANA R, *et al.* Postoperative complications following surgery for rectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(5): 807–818.
- [16] FUJII S, ISHIBE A, OTA M, *et al.* Randomized clinical trial of high versus low inferior mesenteric artery ligation during anterior resection for rectal cancer[J]. *BJS Open*, 2018, 2(4): 195–202.
- [17] LANGEM M, BUUNEN M, VANDE VELDEC J, *et al.* Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low Tie preferred over high Tie. A review[J]. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51(7): 1139–1145.

(本文编辑: 吕振宇)

(上接第 90 面)

参考文献

- [1] KAMAT A M, BAGCIOGLU M, HURI E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016[J]. *Turkish J Urol*, 2017, 43(1): 9–13.
- [2] 王华, 李方印, 章伟. 非肌层浸润性膀胱癌治疗现状及进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(7): 578–586.
- [3] MARCQ G, HÉNON F, OUZAID J, *et al.* Active surveillance for non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8(1): 54–60.
- [4] 周致远, 唐旭东. 外泌体源性 miRNA 在肿瘤发生发展中作用的研究进展[J]. *生命科学*, 2019, 31(6): 551–557.
- [5] 黄卓雅, 缪伟贤, 王晓冰, 等. miR-138 靶向调控 SIRT1 表达及其对膀胱癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(4): 298–302.
- [6] 刘孝德, 张鹏. miR-143/145 启动子区 rs4705341 多态性与膀胱癌的关联[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2018, 10(2): 107–110.
- [7] 王金华, 吴小候. 非肌层浸润性膀胱癌预后相关分子标志物的研究进展[J]. *重庆医学*, 2018, 47(17): 2344–2346.
- [8] 李欣, 罗小玲. miRNA 调控肿瘤微环境的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2019, 39(3): 245–248.
- [9] YANG R, LIU M H, LIANG H W, *et al.* miR-138-5p contributes to cell proliferation and invasion by targeting Survivin in bladder cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 82.
- [10] WANG Y, WANG G, JI L, *et al.* Downregulation of miR-138-5p is associated with poor prognosis in human bladder cancer[J]. *Int J Exp Pathol*, 2017, 10(5): 5624–5629.
- [11] LI M S, LIU Y L, LIU J, *et al.* Circ_0006332 promotes growth and progression of bladder cancer by modulating MYBL2 expression via miR-143[J]. *Aging*, 2019, 11(22): 10626–10643.
- [12] 程鸣佳, 储飒婷, 沈刚. miR-138 与肿瘤的研究进展[J]. *肿瘤*, 2017, 37(12): 1334–1338.
- [13] 王秋爽, 王琦, 孙华文, 等. microRNA-138 通过靶向作用于 CCND1 抑制结肠癌细胞增殖[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(7): 733–737.
- [14] SÁNCHEZ-GONZÁLEZ Á, BLANCA-PEDREGOSA A, CARRASCO-VALIENTE J, *et al.* Expression of the microRNAs miR-100, miR-138 y miR-let-7c in non-muscle invasive bladder cancer: clinicopathological significance and prognostic value[J]. *Eur Urol Suppl*, 2018, 17(14): e3002–e3003.
- [15] TOKUMARU Y, TAKABE K, YOSHIDA K, *et al.* Effects of MIR143 on rat sarcoma signaling networks in solid tumors: a brief overview[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1076–1083.
- [16] 薛伟, 邱建新, 桑楠, 等. 影响非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的相关因素分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(5): 30–33.
- [17] 申龙, 连帆, 范文哲, 等. 非肌层浸润性膀胱癌 TURBT 术后髂内动脉灌注化学治疗疗效的影响因素分析[J]. *新医学*, 2018, 49(2): 99–104.
- [18] 叶俊兵, 李王坚, 万俊彦, 等. 非肌层浸润性膀胱癌治疗的研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2020, 40(5): 938–941.
- [19] SEGOVIA C, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ M, DUEÑAS M, *et al.* Opposing roles of *PIK3CA* gene alterations to *EZH2* signaling in non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10531–10542.
- [20] KAMAL M T, MAHER R S, MAHMOUD I T, *et al.* Circulating microRNAs, miR-92a, miR-100 and miR-143, as non-invasive biomarkers for bladder cancer diagnosis[J]. *Cell Biochem Funct*, 2016, 34(3): 142–148.

(本文编辑: 陆文娟)