泌尿系统疾病

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003646

膀胱癌液体活检的研究进展

刘培华，张炳楠，范本祎
（中南大学湘雅医院泌尿外科/老年疾病国家临床研究中心，长沙 410008）

【摘 要】膀胱癌是最常见的泌尿系统肿瘤，其治疗依赖准确的检测和长期随访。这两者对于提高患者预后至关重要。目前膀胱癌的诊断与监测的主要手段是膀胱镜检查，但它的侵入性给患者带来了很大的困扰。液体活检是一种非侵入性的生物标志物检测方法，利用体液中的DNA、RNA、蛋白质等生物标志物来获取相关疾病状态。近年来，液体活检在肿瘤无创检测中的作用越来越受到关注，液体活检有希望成为诊断和检测膀胱癌的新方法。

【关键词】液体活检；膀胱癌；生物标志物；循环肿瘤细胞；脱氧核糖核酸；核糖核酸；外泌体；蛋白质组
【中图分类号】R69 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-04-12

Research advances in liquid biopsy for bladder cancer

Liu Peihua, Zhang Bingnan, Fan Benyi
(*Department of Urology, Xiangya Hospital, Central South University/National Clinical Research Center for Geriatric Disorders*)

【Abstract】Bladder cancer is the most common malignancy of the urinary system, and its treatment relies on accurate detection and long-term monitoring, which are crucial for improving patient's prognosis. Currently, cystoscopy is the primary method for diagnosing and monitoring bladder cancer, but its invasive nature poses significant discomfort to patients. Liquid biopsy, which non-invasively detects biomarkers such as DNA, RNA, and proteins in body fluids for information no disease status, has gained increasing attention in recent years for its potential in invasive tumor detection. Liquid biopsy holds promise as a novel approach to diagnosing and monitoring bladder cancer.

【Key words】liquid biopsy; bladder cancer; biomarker; circulating tumor cell; deoxyribonucleic acid; ribonucleic acid; exosome; proteomics

膀胱癌是泌尿系最常见的肿瘤，也是全球第十大恶性肿瘤。2015年，我国新增膀胱癌病例82 300例，并有膀胱癌死亡病例33 700例[1]。20世纪90年代开始，我国居民膀胱癌发病率整体呈上升趋势[2]。膀胱癌根据进展程度的不同，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）[3]。NMIBC的特点是癌细胞仅限于膀胱内黏膜或黏膜下层，未侵犯膀胱壁的肌层。而MIBC癌细胞已经侵入膀胱壁的肌层或更深层，往往具有更高的复发率和更差的预后，其发病率约占膀胱癌的25%[4]。

目前膀胱癌诊断的金标准是膀胱镜检查[5]。然而膀胱镜检查具有侵入性，会给病人带来明显的痛苦，与感染、血尿等风险相关，并且检查昂贵，这影响了患者接受检查或监测的意愿[6]。因此，需要开发高度准确、经济高效、快速和无痛的方法来诊断和检测膀胱癌。液体活检是一种非侵入性检测，在体液（例如尿液、血液等）中检测生物标志物，分析这些物质的特征来获取有关疾病状态的信息，被广泛应用于癌症的早期检测和监测[7]。液体活检操作简单方便，能减少患者痛苦、降低患者的就医成本[8]。本文概述了液体活检在膀胱癌诊断和监测的新进展。

作者介绍：刘培华，Email：4011164@csu.edu.cn，研究方向：泌尿系统疾病。
通信作者：范本祎，Email：fanbenyi2009@yeah.net。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82103298）；湖南省重点领域研发计划资助项目（编号：2023SK2016）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241210.1341.006（2024-12-11）

1 膀胱癌液体活检的标志物

1.1 循环肿瘤细胞（circulating tumor cell，CTC）

CTC是一种罕见的细胞类型，它们是从原发肿瘤中脱落的癌细胞，在体液中（通常是血液）流动，定植于其他器官，从而促成肿瘤的转移。CTCs在健康人的体液中很少出现，却能够在有实体肿瘤患者中被找到，所以CTCs对于癌症的诊断、预后评估和治疗监测都具有重要意义[9]。CTCs的检测和分离是一项技术挑战，因为它们在血液中的数量非常稀少，而且它们的特性（如表面标志物）与周围正常细胞相似，因此难以将它们从血液中准确地鉴定和捕获。然而，随着技术的发展，已经有一些高灵敏度的方法可以检测和分离CTCs，例如细胞表面标志物的免疫磁珠分选、微流控技术和微小装置的使用等。通过在磁珠上装载CTCs对应的特异性抗体、微流控和针对细胞大小的过滤来富集CTCs，被富集的CTCs将用免疫荧光染色检测或单细胞测序分析所以CTCs成为膀胱癌液体活检有潜力的标志物[10]。

Yang X 等[11]采用 SE-iFISH 方法富集和鉴定了 CTCs，在 196 例膀胱癌患者中，有 163 例患者检测到阳性 CTCs（83.2%），表明 CTCs 有希望用于膀胱癌的诊断。研究还发现在患者接受新辅助化疗之前患者循环中四倍体 CTC 和小细胞 CTC 数量与患者对新辅助治疗的敏感性呈正相关，这表明 CTCs 能指导患者治疗方案的选择。另外，Carrasco R 等[12]在对进行了 MIBC 根治性手术的患者的研究中发现，16 名患者经历了复发，CTCs 计数在 10 例中比影像学更早地预测到了复发（63%），表明 CTCs 可用于膀胱癌复发的监测。此外，与影像技术相比，CTCs 的复发中位时间为 120 d，而影像技术为 255 d。Fu GH 等[13]开发了一种微流控方法，用于检测膀胱癌患者外周血中的 CTCs。在涉及 48 名膀胱癌患者（33 例 NMIBC；15 例 MIBC）的队列研究中，用于区分 MIBC 和 NMIBC 队列的 AUC、敏感性和特异性分别为 0.707、80.0% 和 66.7%。因此，本研究认为 CTCs 的微流控分析是膀胱癌风险评估中有用的辅助手段。

1.2 循环肿瘤 DNA

人体内所有细胞都会排出 DNA 片段，这些排出细胞的 DNA 片段被称为细胞游离 DNA（cell free DNA，cfDNA），循环系统中的 cfDNA 则被称为循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）[14]。肿瘤细胞会将 ctDNA 释放到血液中，通过检测这些 ctDNA，可以揭示肿瘤的基因构成。ctDNA 分析具有高灵敏度和特异性，能够实时检测肿瘤特异性突变和修饰，因此已成为一种有望用于非侵入性癌症诊断、监测和治疗反应评估的方法[15]。

ctDNA 可以在各种体液中检测到，如血液、尿液和脑脊液，可以使用多种方法进行分离和分析，包括下一代测序（next generation sequencing，NGS）和数字 PCR（digital polymerase chain reaction，dPCR），NGS 是一种高效率的分析方法，能够同时运行数百万个序列以全面检测突变，而 dPCR 针对特定引物，相较于 NGS 更准确[16-17]。ctDNA 分析可以提供有关肿瘤的遗传异质性、克隆演变和耐药机制的信息，有助于指导个性化和靶向治疗的选择。因此，ctDNA 分析在膀胱癌研究中引起了相当大的关注。目前，研究人员用于检测膀胱癌的 ctDNA 生物标志物包括 DNA 突变和 DNA 甲基化[14,18]。

Jain M 等[19]进行了 1 项在尿液中检测 TERT 启动子突变的诊断效能的研究，该研究包括 60 例参与者，其中包括 27 例组织学确认的膀胱癌患者，23 例对照组中无症状的个体，以及在提供尿液样本前 3~6 个月接受经尿道膀胱肿瘤切除术的 10 例“复查”患者。数据分析显示 AUC 为 0.768，敏感性为 55.56%，特异性为 100%。值得注意的是，“复查”亚组中有 4 例患者检测到肿瘤 DNA。因此，该研究表明利用尿液中的 TERT 启动子突变进行液体活检具有重要的诊断和监测膀胱癌的潜力。Ward DG 等[20]通过深度测序验证了使用尿液 DNA 分析检测膀胱癌的能力。尿液 DNA 突变分析对 2 个不同的血尿症状队列进行膀胱癌诊断，显示敏感性为 87.3%，特异性为 84.8%。此外，研究人员还检查了 NMIBC 患者的尿液 DNA，能够以 86.2% 的敏感性和 62.5% 的特异性检测到膀胱癌复发。尽管团队在本研究中膀胱癌复发检测的特异性相对较低，但不能否认检测尿液 DNA 仍然是检测和监测膀胱癌的有效手段。Ruan WM 等[21]通过尿液 DNA 甲基化测试探讨了膀胱癌的检测和术前分层。在 1 项涵盖前瞻性和回顾性分析的单中心研究中，研究人员设置了 3 个患者队列：队列 1（n=192；疑似膀胱癌患者）和队列 2（n=98；疑似膀胱癌患者）作为试验队列，队列 3（n=174；血尿患者）作为验证队列。结果显示，双标记检测在队列 2 中表现出 88.1% 和 91.2% 的敏感性，在队列 3 中的特异性分别为 89.7% 和 85.7%。此外，在队列 2 中，模型在检测高风险 NMIBC 和 MIBC 方面表现出 90.5% 的敏感性和 86.8% 的特异性。这表明 DNA 甲基化检测在膀胱癌的诊断、危险分层方面都有良好的表现。

1.3 细胞游离 RNA

RNA 在细胞内发挥着各种重要的生物学作用，是蛋白质合成、基因表达和遗传信息传递等过程的关键组成部分。细胞游离 RNA（cfRNA）是脱离于细胞而存在于体液中的各种 RNA 分子，它们通过细胞代谢被释放入循环中。许多不同类型的 cfRNA 被认为是膀胱癌潜在的非侵入性液体活检生物标志物，包括 mRNA、miRNA 和 lncRNA 等。

mRNA 是一种关键的单链核糖核酸分子，在蛋白质合成中发挥着重要作用。mRNA 的变化可能导致细胞产生的蛋白质发生改变，这些变化可能与癌症的发展和进展有关，特定 mRNA 分子的表达谱在癌细胞和正常细胞之间存在差异[22]。因此，在血液或尿液样本中检测 mRNA 可能作为膀胱癌的诊断工具。Xpert 膀胱癌监测测试是一种基于 mRNA 的液体活检测试，采用 PCR 来测量在膀胱癌患者中经常过度表达的 5 个 mRNA 靶点（ABL1、CRH、IGF2、UPK1B 和 ANXA10）的水平。有研究人员使用 Xpert 分析了 828 名患者的尿液样本[23]。结果显示，Xpert 的总体敏感性为 78%，对高级别肿瘤的敏感性为 90%，总体阴性预测值为 98%。Xpert 表现出 84% 的特异性，在具有微观血尿的患者中，只有 1 个高级别患者被漏诊（阴性预测值为 99%）。

miRNA 是一类短的非编码 RNA 分子，通常约有 18 到 25 个核苷酸的长度。miRNA 作为转录后调节因子，结合目标信使 mRNA 分子的 3′非翻译区域（UTR），引起翻译抑制或 mRNA 的降解[24]，对于肿瘤的发展、扩散和转移是至关重要的。通过采用 qRT-PCR、NGS 和 FISH 等技术，可以在血液和尿液中检测到 miRNA[25]。Li XJ 等[26]确定了 1 个包括 miR-181b-5p、miR-183-5p、miR-199-5p 和 miR-221-3p 的诊断标志物组合，其 AUC 为 0.893，敏感性为 82.14%，特异性为 83.33%。在另一项研究中，研究人员利用来自血清样本的 miR-125b-5p、miR-182-5p 和 miR-200c-3p 形成了 1 个诊断标志物组合，曲线下面积为 0.959，敏感性为 91.67%，特异性为 92.5%[27]。还有研究人员构建了 1 个由 miR-27b-3p、miR-381-3p 和 miR-451a 组成的诊断标志物[28]，这 3 个 miRNA 标志物的曲线下面积为 0.894，具有 86.90% 的敏感性和 77.38% 的特异性。

长链非编码 RNA（lncRNA）是一类 RNA 分子家族，它们不编码蛋白质，长度超过 200 个核苷酸[29]。尽管不编码蛋白质，但 lncRNA 可通过干扰转录、翻译等方式在细胞内发挥着关键的调节作用，并被证明在癌症发展中起到了重要的作用[30]。Wang JR 等[31]确定了 7 个与免疫相关的 lncRNAs（Z84484.1、AC009120.2、AL450384.2、AC024060.1、TNFRSF14-AS1、AL354919.2、OCIAD1-AS1），ROC 曲线显示其在预测生存结果方面具有高准确性（AUC=0.734），表明 lncRNA 在膀胱癌预后分析中具有较高价值。

1.4 外泌体

外泌体，或称细胞外囊泡，是一种由细胞释放的小型膜

包囊，直径通常在30~150 nm[32]。它们的生成是通过细胞胞吐的过程进行的，涉及多囊体与细胞膜的融合，导致它们的内容物释放到细胞外环境[33]。外泌体充当各种分子的载体，包括DNA、RNA、蛋白质和脂质，其载荷直接反映了其起源细胞的代谢状态。外泌体具有双层脂质膜，保证了它们的内容物不受体液酸性条件的影响[34]。因此，外泌体的内容物具有潜在的生物标志物价值。目前分离外泌体的主要方法为超速离心和密度梯度离心，但在临床应用中存在太过复杂的问题。

Qiu TT等[35]使用尿液外泌体的RMRP、UCA1和MALAT1 lncRNA建立了支持向量机（SVM）模型，其ROC曲线下面积为0.875，灵敏度为80.0%，特异性为81.4%。在另一项研究中，研究人员发现在膀胱癌患者的尿液细胞外囊泡中，Ephrin A受体2（EphA2）是唯一明显升高的蛋白质，敏感性为61.1%，特异性为97.2%[36]。此外，Lin H等[37]在临床试验中发现，miR-93-5p等外泌体中的miRNAs有望作为早期膀胱癌检测和了解其发展机制的非侵入性工具。Tomiyama E等[38]对膀胱癌患者和健康对照组的尿液样本中的外泌体进行了蛋白质组学分析，其中，HSP90具有最大的AUC值（0.813），敏感性和特异性分别为82.5%和70.0%。

1.5 蛋白质组

蛋白质组是所有蛋白质在生物体、特定细胞、组织或生物体液中的集合，涵盖了这些蛋白质的种类、数量、结构、作用以及相互影响的信息。分析蛋白质的主要方法有酶联免疫吸附测定、Western blot、免疫组化和质谱等。血浆中蛋白质成分更复杂，所以大部分蛋白质标志物都是针对尿液。蛋白质是最早用于膀胱癌液体活检的生物标志物，包括NMP22在内的多个膀胱癌液体活检产品已获得美国FDA的批准上市。得益于蛋白质组学的发展，研究人员通过对膀胱癌患者进行蛋白质组学分析，不断发现新的生物标志物。

在1项涉及732个尿液样本的多中心研究中，研究人员评估了NMP22和BTA作为膀胱癌诊断生物标志物的性能[39]。对于低级别NMIBC，BTA和NMP22的诊断敏感性分别为13.4%和62.4%；对于高级别NMIBC，BTA和NMP22的诊断敏感性分别为49.5%和83.4%；而对于所有NMIBC，BTA和NMP22的诊断敏感性分别为35.2%和95.8%，特异性分别为95.5%和67.9%。在另一项研究中，研究人员发现Survivin、BTA和细胞学的三重组合是区分膀胱癌和对照组的最有前景的模型，其敏感性为67%，特异性为96%，AUC为0.86[40]。

Oncuria™是一种用于诊断膀胱癌的多重免疫测定方法。在1项多机构队列研究中，研究人员评估了362个样本中10种不同蛋白质生物标志物（A1AT、APOE、ANG、CA9、IL8、MMP9、MMP10、PAI1、SDC1和VEGFA）的量[41]。ROC曲线显示该方法具有93%的总体敏感性，93%的特异性，65%的PPV和99%的NPV。

ADXBLADDER是一种新型的尿液生物标志物检测方法，可检测尿沉淀中MCM5蛋白。研究人员进行了一项前瞻性、双盲、多中心研究来评估ADXBLADDER尿液测试对膀胱癌复发的监测能力[42]。ADXBLADDER对于识别HG/CIS复发具有99.15%的NPV和66.7%的敏感性。ADXBLADDR呈阳性的个体复发风险为5.0%，而在ADXBLADDER呈阴性状态的患者中，HG/CIS复发仅为0.85%。

2 局限性

正如前文所述，液体活检在膀胱癌的诊断、监测领域已经有了较多的研究，但其在临床应用中还存在一定的局限性。首先，不同实验室处理体液样本之间的均质化很难实现统一，这导致了标志物性能验证的偏差，同时，不同地区或实验室之间存在技术差距，这也影响了液体活检在临床上的应用。其次，之前的大部分研究中只设置了健康人群的对照组而忽视了其他非肿瘤疾病的影响，这可能导致标志物的低特异性。因此，还需要大量的前瞻性、多中心、大样本研究来进一步验证液体活检的临床价值，减少病例对照研究可能带来的偏倚。

不同液体活检标志物也有各自的局限性。CTC在血液和尿液中数量较少，可能存在漏检的情况，其临床应用有赖于捕获和识别CTC技术的更新。ctDNA在体液中半衰期较短，相关突变及甲基化检测也较困难，同样，cfRNA也面临着不稳定和半衰期短的问题，这对临床上标本的储存、运输及有效成分分离提出了挑战。不同的外泌体分离技术对外泌体数量及其内容物数量有较大影响，所以对外泌体分离方法进行标准化非常重要。且外泌体分析成本较高，需要改进现有的外泌体分析方法。

3 总结与展望

膀胱癌液体活检已经取得了明显的进步，尤其是在DNA、RNA、蛋白质等生物标志物的检测和分析方面取得了重大突破，CTC和外泌体的分离与检测技术也在不断进步，使得其在膀胱癌早期诊断、疾病监测和治疗反应评估方面的应用逐渐成为可能。在膀胱癌液体活检研究中出现的新趋势是采用多个生物标记的组合来进行诊断，这一策略使诊断准确性和监控膀胱癌的能力得到了提高。然而，尽管液体活检在膀胱癌领域显示出巨大的潜力，但仍然存在一些挑战和限制，包括标志物的选择、相应标志物特异性低、检测方法的标准化、技术的成本和复杂性等。虽然目前还没有完全替代膀胱镜检查的液体活检方法，但作为一种宝贵的辅助工具，液体活检可以指导患者的诊治。但可以预见的是随着技术的不断进步，在临床治疗膀胱癌的过程中，液体活检手段将发挥更为关键的作用。未来还需要大量的前瞻性、多中心研究来验证液体活检的诊断效能，从而弥补现在的研究多为回顾性病例对照分析所带来的偏倚，同时还要注意与其他良性泌尿系统疾病的对比，以降低假阳性率。在对膀胱癌转移与进展的监测中，可能需要开发血液与尿液联合检查的液体活检方法。

参 考 文 献

[1] 李辉章，郑荣寿，杜灵彬，等. 中国膀胱癌流行现状与趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志，2021，43(3)：293-298.
Li HZ，Zheng RS，Du LB，et al. Bladder cancer incidence，mortality and temporal trends in China[J]. Chin J Oncol，2021，43(3)：293-298.

[2] 季新灿，郭浩阳，汪 伟，等. 1990—2019年中国膀胱癌发病率趋势[J]. 济宁医学院学报，2023，46(2)：90-95.
Ji XC，Guo HY，Wang W，et al. Incidence trend of bladder cancer in China from 1990 to 2019：an age-period-cohort analysis[J]. J Jining Med Univ，2023，46(2)：90-95.

[3] Berdik C. Unlocking bladder cancer[J]. Nature, 2017, 551(7679): S34-S35.
[4] Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer(Ta, T1, and carcinoma in situ)[J]. Eur Urol, 2022, 81(1): 75-94.
[5] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines[J]. Eur Urol, 2021, 79(1): 82-104.
[6] Matuszczak M, Kiljańczyk A, Salagierski M. A liquid biopsy in bladder cancer-the current landscape in urinary biomarkers[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8597.
[7] Zhu ZQ, Hu EY, Shen H, et al. The functional and clinical roles of liquid biopsy in patient-derived models[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 36.
[8] Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 131.
[9] Lin DF, Shen LS, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 404.
[10] Mentis AA, Grivas PD, Dardiotis E, et al. Circulating tumor cells as Trojan Horse for understanding, preventing, and treating cancer: a critical appraisal[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(18): 3671-3690.
[11] Yang X, Lü J, Zhou Z, et al. Clinical application of circulating tumor cells and circulating endothelial cells in predicting bladder cancer prognosis and neoadjuvant chemosensitivity[J]. Front Oncol, 2021, 11: 802188.
[12] Carrasco R, Ingelmo-Torres M, Gómez A, et al. Prognostic implication of TERT promoter mutation and circulating tumor cells in muscle-invasive bladder cancer[J]. World J Urol, 2022, 40(8): 2033-2039.
[13] Fu GH, Cheng KS, Chen AQ, et al. Microfluidic assaying of circulating tumor cells and its application in risk stratification of urothelial bladder cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 701298.
[14] Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics[J]. Nat Med, 2008, 14(9): 985-990.
[15] Pessoa LS, Heringer M, Ferrer VP. ctDNA as a cancer biomarker: a broad overview[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 155: 103109.
[16] Tivey A, Church M, Rothwell D, et al. Circulating tumour DNA-looking beyond the blood[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(9): 600-612.
[17] Lin C, Liu XZ, Zheng BY, et al. Liquid biopsy, ctDNA diagnosis through NGS[J]. Life (Basel), 2021, 11(9): 890.
[18] Stadler JC, Belloum Y, Deitert B, et al. Current and future clinical applications of ctDNA in immuno-oncology[J]. Cancer Res, 2022, 82(3): 349-358.
[19] Jain M, Kamalov D, Tivtikyan A, et al. Urine TERT promoter mutations-based tumor DNA detection in patients with bladder cancer: a pilot study[J]. Mol Clin Oncol, 2021, 15(6): 253.
[20] Ward DG, Baxter L, Ott S, et al. Highly sensitive and specific detection of bladder cancer via targeted ultra-deep sequencing of urinary DNA[J]. Eur Urol Oncol, 2023, 6(1): 67-75.
[21] Ruan WM, Chen X, Huang M, et al. A urine-based DNA methylation assay to facilitate early detection and risk stratification of bladder cancer[J]. Clin Epigenetics, 2021, 13(1): 91.
[22] Fabbri L, Chakraborty A, Robert C, et al. The plasticity of mRNA translation during cancer progression and therapy resistance[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(9): 558-577.
[23] van Valenberg FJP, Hiar AM, Wallace E, et al. Validation of an mRNA-based urine test for the detection of bladder cancer in patients with haematuria[J]. Eur Urol Oncol, 2021, 4(1): 93-101.
[24] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
[25] di Meo A, Bartlett J, Cheng YF, et al. Liquid biopsy: a step forward towards precision medicine in urologic malignancies[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 80.
[26] Li XJ, Chen WK, Li RK, et al. Bladder cancer diagnosis with a four-miRNA panel in serum[J]. Future Oncol, 2022, 18(29): 3311-3322.
[27] Wen Z, Huang G, Lai Y, et al. Diagnostic panel of serum miR-125b-5p, miR-182-5p, and miR-200c-3p as non-invasive biomarkers for urothelial bladder cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(5): 909-918.
[28] Yu ZH, Lu C, Lai YQ. A serum miRNAs signature for early diagnosis of bladder cancer[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 736-745.
[29] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. J Cell Biol, 2021, 220(2): e202009045.
[30] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm[J]. Cancer Res, 2017, 77(15): 3965-3981.
[31] Wang JR, Shen CQ, Dong DH, et al. Identification and verification of an immune-related lncRNA signature for predicting the prognosis of patients with bladder cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107146.
[32] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.
[33] Yu D, Li YX, Wang MY, et al. Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 56.
[34] Yu W, Hurley J, Roberts D, et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer: opportunities and challenges[J]. Ann Oncol, 2021, 32(4): 466-477.
[35] Qiu TT, Xue M, Li X, et al. Comparative evaluation of long non-coding RNA-based biomarkers in the urinary sediment and urinary exosomes for non-invasive diagnosis of bladder cancer[J]. Mol Omics, 2022, 18(10): 938-947.
[36] Tomiyama E, Fujita K, Matsuzaki K, et al. EphA2 on urinary extracellular vesicles as a novel biomarker for bladder cancer diagnosis and its effect on the invasiveness of bladder cancer[J]. Br J Cancer, 2022, 127(7): 1312-1323.
[37] Lin H, Shi XJ, Li HR, et al. Urinary Exosomal miRNAs as biomarkers of bladder Cancer and experimental verification of mechanism of miR-93-5p in bladder Cancer[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1293.
[38] Tomiyama E, Matsuzaki K, Fujita K, et al. Proteomic analysis of urinary and tissue-exudative extracellular vesicles to discover novel bladder cancer biomarkers[J]. Cancer Sci, 2021, 112(5): 2033-2045.
[39] Ecke TH, Meisl CJ, Schlomm TP, et al. BTA stat®, NMP22® BladderChek®, UBC® Rapid Test, and CancerCheck® UBC® rapid VISUAL as urinary marker for bladder cancer: final results of a German multicenter study[J]. Urol Oncol, 2023, 41(12): 484.
[40] Gong YW, Wang YR, Fan GR, et al. Diagnostic and prognostic role of BTA, NMP22, survivin and cytology in urothelial carcinoma[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(7): 3192-3205.
[41] Hirasawa Y, Pagano I, Chen RP, et al. Diagnostic performance of Oncuria™, a urinalysis test for bladder cancer[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 141.
[42] Rouprêt M, Gontero P, McCracken SRC, et al. Reducing the frequency of follow-up cystoscopy in low-grade pTa non-muscle-invasive bladder cancer using the ADXBLADDER biomarker[J]. Eur Urol Focus, 2022, 8(6): 1643-1649.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
刘培华，张炳楠，范本祎. 膀胱癌液体活检的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(2)：171-174.