

- Chinese patient [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (29) : e16457. DOI: 10.1097/MD.00000000000016457.
- [19] 石秀锦, 胡志旭, 彭文星, 等. GPⅢa PLA2、PEAR1、PTGS1 基因多态性与阿司匹林临床抗血栓疗效关联性研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(1): 1-4.
- [20] FISCH AS, YERGES-ARMSTRONG LM, BACKMAN JD, et al. Genetic variation in the platelet endothelial aggregation receptor 1 gene results in endothelial dysfunction [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138795. DOI: 10.1371/journal.pone.0138795.
- [21] XU ZH, JIAO JR, YANG R, et al. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(1): 282-292.
- [22] WEI W, LI S, SAN F, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (15) : e0412. DOI: 10.1097/MD.00000000000010412.
- [23] 周英, 朱荣志, 檀国祥, 等. 卒中前血糖水平对急性缺血性脑卒中早期神经功能缺损严重程度及预后的影响[J]. *安徽医药*, 2019, 23(7): 1437-1441.

(收稿日期: 2020-06-16, 修回日期: 2020-07-12)

引用本文: 李路鹏, 李晓光, 刘棚越, 等. 微小RNA-202和转录因子性别决定区Y框蛋白9在膀胱癌组织中表达与临床病理特征及预后的关系[J]. *安徽医药*, 2021, 25(10): 2008-2012. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.023.

◇ 临床医学 ◇



微小RNA-202和转录因子性别决定区Y框蛋白9在膀胱癌组织中表达与临床病理特征及预后的关系

李路鹏, 李晓光, 刘棚越, 刘敬涛, 焦志灵, 徐国良, 王连渠

作者单位: 河南大学第一附属医院泌尿外科, 河南 开封 475000

通信作者: 王连渠, 男, 主任医师, 研究方向为泌尿系肿瘤诊治及微创外科治疗, Email: wlq925071@126.com

基金项目: 河南大学科研基金项目(2012YBZR019)

摘要: **目的** 探讨微小RNA 202(miR-202)和转录因子性别决定区Y框蛋白9(Sox9)在膀胱癌中的表达及与临床预后的关系。**方法** 选取2012年6月至2013年12月河南大学第一附属医院肿瘤科收治的120例行切除术的膀胱癌病人作为研究对象, 收集癌组织($n=120$)及癌旁正常组织($n=120$), 采用免疫组化检测组织中Sox9蛋白表达, 采用荧光定量PCR(qRT-PCR)检测癌组织及癌旁组织中miR-202和Sox9表达量, 观察两组组织中miR-202、Sox9表达水平、与临床病理参数关系、二者相关性以及与病人预后关系。**结果** 膀胱癌组织中Sox9阳性表达率为70.83%, 癌旁组织为31.67%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 膀胱癌组织中miR-202水平低于癌旁组织($P<0.05$), Sox9水平高于癌旁组织($P<0.05$); miR-202、Sox9表达与年龄、性别、肌层浸润无关($P>0.05$), 与病理分级及淋巴结转移相关($P<0.05$); 膀胱癌组织中miR-202和Sox9表达呈负相关性($r=-0.835, P=0.000$); 膀胱癌组织中miR-202高表达病人中位生存时间为(48.61±1.82)个月, 高于低表达组的(37.99±2.47)个月($P<0.05$), miR-202高表达病人预后5年生存率为52.94%, 高于低表达组的30.77%($P<0.05$); Sox9高表达病人中位生存时间为(39.78±2.60)个月, 低于低表达组的(49.62±1.90)个月($P<0.05$), Sox9高表达病人预后5年生存率为38.18%, 低于低表达组的60.00%($P<0.05$); TNM分期、淋巴结转移、Sox9是影响病人预后的独立危险因素, miR-202是影响膀胱癌病人预后的保护因素。**结论** 膀胱癌组织中miR-202低表达, Sox9高表达, 二者表达呈正相关, 与病人病理分级及淋巴结转移相关, miR-202低表达与Sox9高表达生存期短, 预后差, 可能作为膀胱癌预后评估的潜在标记物。

关键词: 膀胱肿瘤; 微小RNA-202; 性别决定区Y框蛋白9; 相关性; 预后

The relationship between the expression of microRNA-202 (miR-202) and transcription factor sex-determining region Y-box protein 9 (Sox9) and clinicopathological features and prognosis in bladder cancer

LI Lupeng, LI Xiaoguang, LIU Pengyue, LIU Jingtao, JIAO Zhiling, XU Guoliang, WANG Lianqu

Author Affiliation: Department of Urology, First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expressions of microRNA-202 (miR-202) and transcription factor sex-determining region Y-box protein 9 (Sox9) in bladder cancer and their relationships with clinical prognosis. **Methods** A total of 120 patients with bladder cancer who underwent resection in Oncology Department of First Affiliated Hospital of Henan University from June 2012 to December 2013 were selected as the study subjects, cancer tissues ($n = 120$) and normal adjacent tissues ($n = 120$) were collected, immunohisto-

chemistry was used to detect the expression of Sox9 protein in tissues, quantitative fluorescence PCR (qRT-PCR) was used to detect the expressions of miR-202 and SOX-9 in cancer tissues and adjacent tissues. The expressions of miR-202 and Sox9 in the tissues, their relationships with clinicopathological parameters, the correlation between them, and their relationships with prognosis of the patients in the two groups were observed. **Results** The positive expression rate of Sox9 in bladder cancer tissues was 70.83%, and that in adjacent tissues was 31.67%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the level of miR-202 in bladder cancer tissues was lower than that in adjacent tissues ($P < 0.05$), and the level of Sox9 was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$); the expressions of miR-202 and Sox9 were not correlated with age, sex and muscle invasion ($P > 0.05$), but were correlated with pathological grade and lymph node metastasis ($P < 0.05$); there was a negative correlation between the expressions of miR-202 and SOX-9 in bladder cancer ($r = -0.835$, $P = 0.000$); the median survival time of patients with miR-202 high expression in bladder cancer tissue was (48.61 ± 1.82) months, which was higher than (37.99 ± 2.47) months of patients with low expression ($P < 0.05$), the 5-year survival rate of patients with miR-202 high expression was 52.94%, which was higher than 30.77% of patients with miR-202 low expression ($P < 0.05$); the median survival time of patients with Sox9 high expression was (39.78 ± 2.60) months, which was lower than (49.62 ± 1.90) months of patients with Sox9 low expression ($P < 0.05$), the 5-year survival rate of patients with Sox9 high expression was 38.18%, which was lower than 60.00% of patients with Sox9 low expression ($P < 0.05$); TNM staging, lymph node metastasis, and Sox9 were independent risk factors for the prognosis of patients. miR-202 was a protective factor affecting the prognosis of patients with bladder cancer. **Conclusions** The expression of miR-202 is low and Sox9 is high in bladder cancer tissues, and they are positively correlated and related to pathological grade and lymph node metastasis. The low expression of miR-202 and high expression of Sox9 correlate with short survival time and poor prognosis, which may be potential markers for prognosis evaluation of bladder cancer.

Key words: Urinary bladder neoplasms; miR-202; Sex-determining region Y-box protein 9; Correlation; Prognosis

膀胱癌是临床最常见泌尿生殖系统恶性肿瘤疾病之一,存在性别差异,男性发病率高于女性^[1-2]。全球范围内,膀胱癌发病率位于恶性肿瘤第11位,死亡率位于第14位,在国内其发病率居恶性肿瘤第8位,居泌尿生殖系统恶性肿瘤第1位,并以每年3.9%增长率升高,且趋于年轻化,严重威胁病人生命健康^[3-4]。微小RNA(miRNA)在多种疾病中异常表达,参与疾病的发生、发展,微小RNA-202(miR-202)在多种恶性肿瘤疾病中低表达,而在膀胱癌组织中表达情况研究报道较少^[5]。转录因子性别决定区Y框蛋白9(Sox9)在胚胎期参与胃、肠、胆管等多种器官定向分化过程,近年来研究发现Sox9在多种恶性肿瘤中过表达,在肿瘤发生、发展中发挥重要作用^[6]。因此,本研究旨在探讨miR-202和Sox9在膀胱癌中的表达及与临床预后的关系,为膀胱癌预防、治疗及预后评估提供参考资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年6月至2013年12月河南大学第一附属医院肿瘤科收治的120例行切除术的膀胱癌病人作为研究对象,其中膀胱全切除21例,膀胱部分切除术48例,经尿道膀胱肿瘤电切除51例,淋巴结转移者行淋巴结清扫,术中分别收集病人癌组织($n=120$)及癌旁正常组织($n=120$)。纳入标准:(1)经组织病理学确诊为膀胱癌者;(2)治疗前无手术、放化疗史者;(3)病人对本研究知情,并签署知情同意书;(4)本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。排除标准:(1)膀胱癌复发病人;(2)非本院手术者;(3)预测生存期 < 3 个月

者;(4)原位癌者;(5)合并严重慢性病及实质器官功能障碍者;(6)血小板凝集障碍者;(7)自身免疫功能异常者;(8)合并其他器官恶性肿瘤者;(9)依从性差者。病人男82例,女38例;年龄范围41~78岁,年龄 (58.73 ± 4.28) 岁;病理类型:膀胱尿路上皮癌109例,膀胱腺癌7例,膀胱鳞状细胞癌5例;肿瘤临床分期采用国际抗癌联盟(UICC)(2002)肿瘤-转移-淋巴结分类(TNM)分期系统,其中肌层浸润病人(T_2a 期27例, T_2b 期30例, T_3a 期17例, T_3b 期4例)78例,非肌层浸润者(T_1 期15例, T_1 期27例)42例;病理分级按照WHO(2004年)分级标准:低级(G1+G2)54例,高级(G3)66例;影像学与病理学诊断为淋巴结转移者21例,无淋巴结转移者99例。

1.2 试剂与仪器 兔抗人Sox9抗体购自英国abcam公司,SP法蛋白提取试剂盒购自上海康成生物工程公司,Trizol购自Invitrogen公司,PrimeScript[™] RT reagent Kit、SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II购自大连Takara公司,Nanodrop 2000核酸检测仪购自美国Thermo公司,C1000[™] Thermal Cycler PCR仪、Gel Doc XR+凝胶成像系统均购自美国bio-rad公司,7500Fast Real-time PCR仪购自美国ABI公司,引物序列由上海生工公司合成。

1.3 方法 采用免疫组化(SP法)检测病人组织中Sox9表达,以PBS作为阴性对照,待测组织4%多聚甲醛固定,包埋,切片,脱蜡、水化,抗原修复,操作步骤按照SP试剂盒说明书执行,Sox9染色定位于细胞核;采用荧光定量PCR(qRT-PCR)检测组织中miR-202、Sox9水平,首先根据试剂使用说明,取待

测组织加液氮研磨成粉末状,置于离心管中,加 Trizol 1 mL,提取总 RNA,核酸检测仪检测 RNA 浓度和纯度,符合要求方可进行逆转录;cDNA 合成:参照 SYBR Green RCR master mix 试剂(宝生物(大连)工程有限公司生产)说明加配荧光定量反应体系。引物由北京六合华大基因科技有限公司合成,引物序列见表 1。荧光定量反应体系加配完成后,放入 Bio-Rad 荧光定量 PCR 仪进行反应,反应结束后收集数据。miR-202 以 U6 为内参基因, Sox9 以 β -actin 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算 miR-202、Sox9 相对表达量,引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 扩增引物序列

基因	正向引物 5'-3'
miR-202	正向引物 5'-3' GCTGGAGAGGTATAGGGCA 反向引物 5'-3' GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	正向引物 5'-3' CTCGCTTCGGCAGCACATATACT 反向引物 5'-3' ACGCTTCACGAATTTGCCGTGTC
Sox9	正向引物 5'-3' CTCGGACACCCGAGAACACGCCG 反向引物 5'-3' CAGAAGTCTCCAGAGCTTGCCACGC
β -actin	正向引物 5'-3' CCTCGCCTTTGCCGATCCGC 反向引物 5'-3' CCACCATCACGCCCTGCTGC

注:miR-202 为微小 RNA-202,U6 为内参基因,Sox9 为转录因子性别决定区 Y 框蛋白 9, β -actin 为肌动蛋白。

1.4 统计学方法 采用统计软件 SPSS 19.0 处理研究数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用配对样本 t 检验,计数资料用例(%)描述,采用 χ^2 检验,采用 Pearson 进行相关性分析,采用 Kaplan-Meier 法来衡量生存时间。采用 COX 比例回归模型分析影响预后的独立因素,首先通过单因素分析自变量与因变量间的关系,然后将单因素分析差异有统计学意义的变量以及临床上认为与因变量关系密切的自变量纳入逐步回归模型进行分析 COX 回归分析(选标准为 0.05,剔除标准为 0.10),最终筛选出有统计学意义的变量即为 COX 多因素分析结果。

2 结果

2.1 膀胱癌组织及癌旁组织中 Sox9 蛋白表达 膀胱癌组织中 Sox9 阳性表达率为 70.83%(85/120),高于癌旁组织的 31.67%(38/120)($P < 0.05$),见图 1。

2.2 膀胱癌组织及癌旁组织中 miR-202 和 Sox9 表达 膀胱癌组织中 miR-202 水平低于癌旁组织($P < 0.05$),Sox9 水平高于癌旁组织($P < 0.05$),见表 2。

2.3 miR-202 和 Sox9 表达与病人临床病理参数关系 以膀胱癌病人组织中 miR-202 和 Sox9 表达中位数(0.63、7.92)为界值分为 miR-202 高表达组($n=68$)和低表达组($n=52$),Sox9 高表达组($n=55$)和低表达组($n=65$)。miR-202、Sox9 表达与年龄、性别、肌层

浸润无关($P > 0.05$),与病理分级及淋巴结转移相关($P < 0.05$),见表 3。

表 2 膀胱癌组织及癌旁组织中 miR-202 和 Sox9 表达比较

组别	例数	miR-202/ $\bar{x} \pm s$	Sox9/ $\bar{x} \pm s$
癌旁组织	120	1.38 \pm 0.41	5.23 \pm 1.02
膀胱癌组织	120	0.79 \pm 0.24	8.75 \pm 2.14
t 值		13.604	16.265
P 值		0.000	0.000

注:miR-202 为微小 RNA-202,Sox9 为转录因子性别决定区 Y 框蛋白 9。

表 3 膀胱癌 120 例 miR-202 和 Sox9 表达与临床病理参数关系/例

参数	例数	miR-202 表达		Sox9 表达		χ^2 值	P 值
		高	低	高	低		
例数	68	52		55	65		
年龄						0.905	0.341
<60 岁	45	28	17	19	26		
≥ 60 岁	75	40	35	36	39		
性别						1.885	0.170
男	82	43	39	40	42		
女	38	25	13	15	23		
TNM 分期						2.631	0.105
肌层浸润	78	40	38	39	39		
非肌层浸润	42	28	14	16	26		
病理分级						9.675	0.002
低	54	39	15	32	22		
高	66	29	37	23	43		
淋巴结转移						11.19	0.001
是	21	5	16	15	6		
否	99	63	36	40	59		

注:miR-202 为微小 RNA-202,Sox9 为转录因子性别决定区 Y 框蛋白 9,TNM 为肿瘤-转移-淋巴结分类。

2.4 膀胱癌组织中 miR-202 和 Sox9 表达相关性 Pearson 相关性分析显示,膀胱癌组织中 miR-202 和 Sox9 表达呈负相关性($r = -0.835, P < 0.001$),见图 2。

2.5 miR-202、Sox9 表达与膀胱癌病人预后关系 术后随访 5 年,膀胱癌组织中 miR-202 高表达病人中位生存时间为 48.61 个月,高于低表达组的 37.99 个月($P < 0.05$),miR-202 高表达病人预后 5 年生存率为 52.94%,高于低表达的 30.77%($P < 0.05$),见图 3; Sox9 高表达病人中位生存时间为(39.78 \pm 2.60)个月,低于低表达组的(49.62 \pm 1.90)个月($P < 0.05$),Sox9 高表达病人预后 5 年生存率为 38.18%,低于低表达组的 60.00%($P < 0.05$),见图 4。

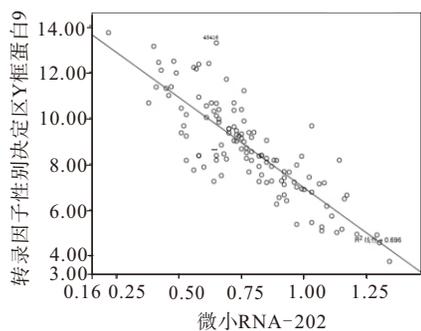


图2 膀胱癌 120 例癌组织中 miR-202 和 Sox9 表达相关性

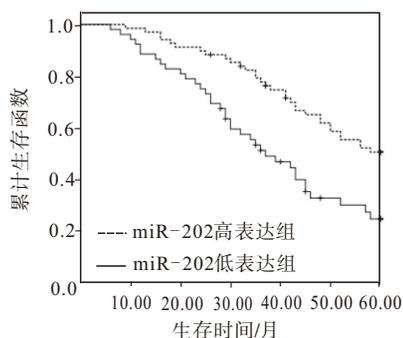


图3 膀胱癌 120 例癌组织中 miR-202 高表达与低表达生存曲线分析

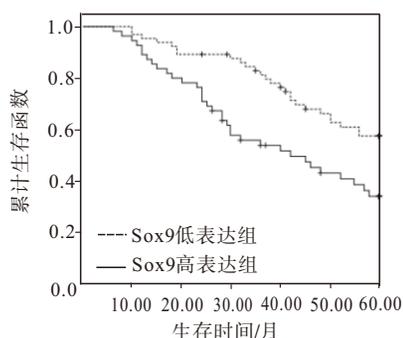


图4 膀胱癌 120 例癌组织中 Sox9 高表达与低表达生存曲线分析

2.6 膀胱癌预后影响因素分析 先对病人年龄、性别、肿瘤数目、病理分级、TNM 分期、淋巴结是否转移、miR-202、Sox9 表达进行 COX 单因素回归分析，采用 LR 法进行回归变量筛选，再对有统计学差异

的变量进行 COX 多因素回归分析，结果显示，病理分级与膀胱癌病人预后无影响，TNM 分期、淋巴结转移、Sox9 是影响病人预后的独立危险因素，miR-202 是影响膀胱癌病人预后的保护因素，见表 4。

3 讨论

miRNA 是一类高保守非编码单链小 RNA，广泛存在于各种生物体中，发挥基因调控功能^[7-9]。近年来，越来越多研究发现 miRNA 在膀胱癌发生、发展中发挥重要作用^[10]。陈玉锦等^[11]研究发现 miR-20a 在膀胱癌组织中高表达，与肿瘤临床分期、病理分级、转移及复发相关，体外转染其模拟物能提高肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移能力。Ganji 等^[12]发现 miR-99a 在膀胱癌组织中表达水平低于癌旁正常组织，并与肌层浸润相关，检测灵敏度为 91%，特异性为 97%，可作为膀胱癌诊断标记物。miR-202 属于 miRNA，在多种肿瘤疾病中异常表达，於琳等^[13]发现 miR-202 在原发性肝癌组织及血清中均低表达，发挥抑癌基因作用，并与肿瘤数目相关，并能影响肿瘤细胞增殖，在原发性肝癌发生、发展中发挥重要作用。Zhang 等^[14]研究发现 miR-202 在前列腺癌组织及细胞系中表达下调，其高表达可抑制肿瘤增殖、迁移及侵袭，并能通过调控其靶基因 PIK3CA 发挥肿瘤抑制剂作用。本研究结果显示，膀胱癌组织中 miR-202 水平低于癌旁正常组织，与上述研究结果基本相似，提示 miR-202 在膀胱癌组织中低表达。通过与临床病理参数关系研究显示，miR-202 表达与病理分级及淋巴结转移相关，与 Zhang 等^[15]研究结果基本相似，提示 miR-202 参与膀胱癌发生、发展。研究中发现 miR-202 表达与临床分期无关，可能于本研究样本量少有关。

Sox 是一类与胚胎发育密切相关的转录因子，Sox9 是 Sox 家族重要成员之一，在多种肿瘤组织中高表达，尤其在恶性肿瘤中多发挥促癌基因作用。Link 等^[16]研究发现 Sox9 在胃癌组织中过表达，与淋巴结转移的囊外生长相关，Sox9 高表达促进肿瘤发展，并与病人预后不良相关。Francis 等^[17]研究发现 Sox9 在前列腺癌组织中高表达，与肿瘤细胞侵袭、转移相关，体外细胞实验发现 Sox9 可改变细胞骨架及细胞间粘附性，增强肿瘤细胞侵袭能力，为促进

表 4 膀胱癌 120 例影响预后的 COX 多因素回归分析

因素	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	HR 值	95% CI	P 值
病理分级(高、低)	0.058	0.193	0.090	1.059	0.892~1.258	0.537
TNM 分期(肌层浸润、非肌层浸润)	0.893	0.415	4.630	2.444	1.834~3.256	0.000
淋巴结转移(是、否)	1.032	0.437	5.577	2.808	1.936~4.072	0.000
miR-202(高表达、低表达)	-0.299	0.253	1.397	0.742	0.629~0.875	0.026
Sox9(高表达、低表达)	0.644	0.382	2.842	1.904	1.223~2.964	0.021

注：miR-202 为微小 RNA-202，Sox9 为转录因子性别决定区 Y 框蛋白 9，TNM 为肿瘤-转移-淋巴结分类。

前列腺癌进展的驱动因素。本研究结果显示,膀胱癌组织中 Sox9 阳性表达率为 70.83%,高于癌旁组织的 31.67%,膀胱癌组织中 Sox9 水平高于癌旁正常组织,并与病理分级及淋巴结转移相关,这与万颂等^[18]研究结果基本相似,提示 Sox9 在膀胱癌组织中高表达,并与疾病发生和发展密切相关。

Wainwright 等^[19]研究发现在 Sox9 基因缺失小鼠模型中微小 RNA-202-5p/3p(miR-202-5p/3p)在男性性腺中表达降低,miR-202 前体为 Sox9 的下游靶基因,而 Sox9 与类固醇生成因子-1(SF1)结合位点突变可减少 miR-202 前体启动子离体反式激活,进一步证明 miR-202 前体是 Sox9 在睾丸分化期的直接转录靶点。

本研究通过相关性分析显示,膀胱癌组织中 miR-202 和 Sox9 表达呈负相关,与上述研究结果具有相似性,提示 miR-202 和 Sox9 可能通过负向调控参与膀胱癌发生、发展,其具体机制还需进一步研究。通过 miR-202 和 Sox9 对膀胱癌病人预后相关分析显示,膀胱癌组织中 miR-202 高表达病人中位生存时间高于低表达组,miR-202 高表达病人预后 5 年生存率为 52.94%,高于低表达的 30.77%;Sox9 高表达病人中位生存时间低于低表达组,Sox9 高表达病人预后 5 年生存率为 38.18%,低于低表达的 60.00%,与 Wan 等^[20]研究结果基本相似,提示 miR-202 低表达、Sox9 高表达膀胱癌病人生存时间短,预后较差,有可能成为其预后评估的潜在生物标记物。最后通过预后影响因素分析显示,TNM 分期、淋巴结转移、Sox9 是影响病人预后的独立危险因素,miR-202 是影响膀胱癌病人预后的保护因素,进一步提示 miR-202、Sox9 表达与膀胱癌预后相关。

综上所述,膀胱癌组织中 miR-202 低表达,Sox9 过表达,二者表达呈正相关,与病人病理分级及淋巴结转移相关,miR-202 低表达与 Sox9 高表达病人生存期短,预后较差,可作为病人预后评估的检测指标。由于本研究样本量有限,且为单中心选择,可能会造成一定结果误差,在后期研究中尽可能扩展样本量,开展多中心研究,减少误差,提高研究的准确性。

(本文图 1 见插图 10-1)

参考文献

[1] WONG M C S, FUNG F D, LEUNG C, et al. The global epidemiology of bladder cancer: A joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection[J]. *Scientific Reports*, 2017, 8(1):1129-1141.

[2] 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.

[3] ANTONI S, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends[J]. *European Urology*, 2017, 71(1):96-108.

[4] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.

[5] 卢振, 王瑜芬, 田爱霞. 肝癌患者血清中 miR-202 表达量与肿瘤标志物含量、癌基因表达量的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(7):793-796.

[6] 刘贵生, 周子涵, 郭雪艳, 等. 同源盒转录因子 CDX2 与 Y 染色体决定因子 SOX9 在肠上皮化生及胃癌组织中的表达[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(5):760-765.

[7] LI KW, LIN TX, XUE W, et al. Current status of diagnosis and treatment of bladder cancer in China—analyses of Chinese bladder cancer consortium database[J]. *Asian Journal of Urology*, 2015, 2(2):63-69.

[8] 黄健, 陈旭, 林天歆. 膀胱癌精准治疗现状与展望[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(7):484-486.

[9] 杨鑫苗, 张永强. miRNA 调控实体肿瘤发生发展机制研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(9):1587-1589.

[10] 李荣迪. 非编码 RNA 在膀胱癌中的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(6):565-570.

[11] 陈玉锦, 王剑松, 颜汝平, 等. miRNA-20a 在膀胱癌中的表达及其机制研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(20):1014-1018.

[12] GANJI S M, SAIDIJAM M, AMINI R, et al. Evaluation of microRNA-99a and microRNA-205 expression levels in bladder cancer[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2017, 6(2):87-95.

[13] 於琳, 张开炯, 柴利, 等. 原发性肝癌患者癌组织、血清 miR-202 表达变化及其意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(7):1-4.

[14] ZHANG S, CAI J, XIE W, et al. miR-202 suppresses prostate cancer growth and metastasis by targeting PIK3CA[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2):1499-1504.

[15] ZHANG L, XU J, YANG G, et al. miR-202 inhibits cell proliferation, migration, and invasion by targeting EGFR in human bladder cancer[J]. *Oncology Research*, 2018, 26(6):949-957.

[16] LINK H, ANGELE M, SCHÜLLER M, et al. Extra-capsular growth of lymph node metastasis correlates with poor prognosis and high SOX9 expression in gastric cancer[J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1):483-493.

[17] FRANCIS J C, CAPPER A, NING J, et al. SOX9 is a driver of aggressive prostate cancer by promoting invasion, cell fate and cytoskeleton alterations and epithelial to mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(7):7604-7615.

[18] 万颂, 习明, 华伟, 等. SOX9 在膀胱癌中的表达和分析[J]. *海军医学杂志*, 2017, 38(4):310-312.

[19] WAINWRIGHT EN, JORGENSEN J S, KIM Y, et al. SOX9 regulates microRNA miR-202-5p/3p expression during mouse testis differentiation[J]. *Biology of Reproduction*, 2013, 89(2):34-46.

[20] WAN YP, XI M, HE HC, et al. Expression and clinical significance of SOX9 in renal cell carcinoma, bladder cancer and penile cancer[J]. *Oncology Research & Treatment*, 2017, 40(1/2):15-20.

(收稿日期:2019-10-23,修回日期:2019-12-03)