

长链非编码RNA介导的ceRNA网络在膀胱癌中的作用

赵红丽¹, 丁佳君², 李晓霞^{1*}

¹牡丹江医科大学公共卫生学院, 黑龙江 牡丹江

²牡丹江医科大学基础医学院, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘 要

膀胱癌(Bladder Cancer, BC)位列全球最常见的十种癌症之中, 其患病率与致死率均处于较高水平。长链非编码核糖核酸(lncRNAs, 即Long non-coding RNAs)指的是那些核苷酸数量在200至100,000个之间的核糖核酸分子, 这类分子几乎不编码蛋白质或仅有极低的编码潜力, 并且近年来已经成为了研究热点。近年来, lncRNA逐渐被发现参与到多种生理病理过程之中, 并与多种疾病的发生发展有关, 其中尤其以癌症为甚。在膀胱癌中, lncRNA同样起到了关键的作用。它既可作为肿瘤抑制基因, 也可能成为肿瘤促进基因。有充分证据表明, lncRNA能作为竞争性内源RNA (Competing endogenous RNA, ceRNA)与微小RNA (microRNA, miRNA)结合, 进而调控靶基因的表达。这已被认为在许多类型的肿瘤中发挥着不可或缺的作用。本文就lncRNA在膀胱癌中的ceRNA机制作一综述。

关键词

膀胱癌, 长链非编码RNA, 竞争性内源RNA

The Role of Long Chain Non Coding RNA Mediated ceRNA Network in Bladder Cancer

Hongli Zhao¹, Jiajun Ding², Xiaoxia Li^{1*}

¹School of Public Health, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

²School of Basic Medical Sciences, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 赵红丽, 丁佳君, 李晓霞. 长链非编码 RNA 介导的 ceRNA 网络在膀胱癌中的作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1369-1376. DOI: 10.12677/acm.2025.152485

Abstract

Bladder cancer (BC) ranks among the top ten most prevalent cancers globally, characterized by high incidence and mortality rates. Long noncoding RNAs (lncRNAs) are a class of RNA molecules with transcript lengths ranging from 200 to 100,000 nucleotides; they either lack or have minimal protein-coding capacity. In recent years, lncRNAs have garnered significant attention due to their involvement in various physiological and pathological processes, and they are increasingly recognized as being closely associated with the pathogenesis of numerous diseases, particularly in oncology. Within the context of bladder cancer, lncRNAs play a pivotal role, functioning both as tumor suppressors and oncogenes. Mounting evidence suggests that lncRNAs can act as competitive endogenous RNAs (ceRNAs) by binding to microRNAs (miRNAs), thereby influencing and modulating the expression of target genes, a role considered essential in multiple types of tumors. This review examines the role of the lncRNA ceRNA mechanism in bladder cancer.

Keywords

Bladder Cancer, Long Non-Coding RNA, ceRNA

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 膀胱癌的概述

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性疾病之一，并且在全球范围内也是发病率较高的癌症类型。根据统计数据，它是全球男性中第四大最常见的恶性肿瘤。而对于女性而言，其排名第八。主要的危险因素是吸烟，其次是在工作场所或环境中接触致癌物质[1][2]。早期膀胱癌指的是表浅型的膀胱癌、原发性膀胱癌以及局限于黏膜内的非肌层浸润性膀胱肿瘤。膀胱癌的早期肿瘤生长速度比较快，癌症组织本身就可以发生破裂出血，而且癌细胞还可以对膀胱黏膜造成破坏，导致患者发生血尿的症状[3]。在普通人群中，膀胱癌每年约有 11,000 例新病例[4]。在中国，膀胱癌的发病率一直维持在高位水平。而相比之下，在国际范围内，该病的发病率仅低于前列腺癌，位列第二[5]。因此，对膀胱癌的发病机制、诊断和治疗等方面的研究具有重要的现实意义。

2. 长链非编码 RNA 的概述

lncRNA 是一类真核生物的非编码 RNA，其长度超过 200 个核苷酸，主要存在于基因间的区域或是位于蛋白质编码基因的反义方向[6]。尽管不具备编码潜力，但它们的基因结构却与 RNA 聚合酶 II 的产物类似[7]。lncRNA 可以与 DNA、RNA 或蛋白质分子相互作用，从而调节基因表达，并通过多种机制发挥细胞效应。lncRNA 参与基因表达调控的三个水平包括转录水平调控、表观修饰水平调控和转录后水平调控。据估计，人类基因组内包含了超过 23,000 种 lncRNA [8]。lncRNA 可以与 DNA、RNA 或蛋白质分子相互作用，从而调节基因表达，并通过多种机制发挥细胞效应。lncRNA 参与基因表达调控的三个水平包括转录水平调控、表观修饰水平调控和转录后水平调控。已有众多研究指出，lncRNA 在生物过程中有重要功能，特别是与癌症进展、细胞增殖、分化和转移相关的过程[9]。lncRNA 或成肿瘤标志物及治疗靶标，为癌症诊疗带来新契机。

3. ceRNA 概述

2011 年, Salmena 等人首先提出了竞争性内源性 RNA (ceRNA)理论。该理论表明某些 RNA 分子能够通过相同的 miRNA 结合来调控下游 mRNA 的表达。这一理论解释了 ceRNAs 如何通过与 miRNA 的结合位点相竞争, 进而影响 miRNA 对 mRNA 的调控作用[10]。近年来, 随着高通量测序技术的发展, 越来越多的 ceRNA 被发现和研究。这些研究不仅揭示了 ceRNA 在生物体内的广泛存在和重要功能, 也为我们提供了更多的疾病治疗和药物研发的思路。越来越多的研究证实, ceRNA 调控网络在多种肿瘤的发展及发病机制中扮演核心角色, 并有望成为肿瘤诊疗的新靶点[11]。尽管 ceRNA 研究取得了一些重要进展, 但仍存在许多未知领域。未来的研究需要更深入地了解 ceRNA 的调控机制, 探索其在各种生理和病理过程中的作用, 以期对疾病诊断和治疗提供更多有效的策略。

4. ceRNA 在膀胱癌不同发展阶段中的作用变化

在膀胱癌的早期阶段, ceRNA 网络主要通过调节细胞增殖和凋亡来影响肿瘤的发展。例如, 长非编码 RNA GAS5 在膀胱癌早期阶段表现出显著的抑癌作用。GAS5 通过海绵吸附 miR-221, 减少 miR-221 对 CDK6 的抑制, 从而促进细胞凋亡[12]。此外, GAS5 还可以通过抑制 EZH2 的转录, 进一步促进膀胱癌细胞的凋亡[13]。

随着膀胱癌的发展进入进展期, ceRNA 网络的作用逐渐转向促进肿瘤的侵袭和转移。例如, circRNA cTFRC 通过海绵吸附 miR-107, 促进膀胱癌的进展[14]。ceRNA 网络的变化有助于肿瘤细胞突破基底膜, 进入周围组织和血管, 从而促进肿瘤的转移。

在膀胱癌的晚期阶段, ceRNA 网络的作用更加复杂, 不只关联肿瘤的扩增与迁移, 也包含对化疗药抗性的调整。例如, 长非编码 RNA HOTAIR 在膀胱癌晚期表现出显著的促癌作用[15]。此外, HOTAIR 还可以通过抑制化疗药物多柔比星的敏感性, 导致肿瘤对化疗药物的耐药性增加[16]。

5. 长链非编码 RNA 调控的 ceRNA 网络

5.1. 长链非编码 RNA 在 ceRNA 网络中的作用

在 ceRNA 网络里, lncRNA 起着至关重要的作用。它能与 miRNA 进行竞争性结合, 进而调控基因的表达, 构建起一个错综复杂的调控体系。lncRNA 作为 ceRNA 时, 可吸附 miRNA, 解除其对靶 mRNA 的抑制, 实现对基因表达的调节[17]。例如, 在胰腺癌中, lncRNA HOTAIR 通过与 miR-106b 和 miR-93 竞争, 抑制 PTEN 的表达, 促进肿瘤的增殖和转移[18]。lncRNA 在 ceRNA 网络里的功能并非只与肿瘤相关, 其在诸多疾病中都有显著影响。以神经退行性疾病为例, 借助构建 lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA 网络, 研究人员得以洞察此类疾病的调控原理[19]。在缺血性脑卒中场景下, 由 lncRNA 主导的 ceRNA 调控网络于病理生理进程中扮演着核心角色, 对疾病的诊断、治疗及预后改善有着显著助力[20]。此外, lncRNA 作为 ceRNA 的调控机制还广泛关联到细胞凋亡、血管生成、炎症反应等诸多生物学环节[21]-[23]。相关研究揭示, lncRNA 在 ceRNA 网络里靠和 miRNA 竞争结合, 调节下游基因表达, 进而对疾病的演进及治疗成效产生影响。

5.2. 不同 lncRNA 调控的 ceRNA 轴之间的相互作用

5.2.1. 竞争性结合 miRNA

各类 lncRNA 所调控的 ceRNA 轴会通过竞相结合同一种 miRNA 来调控基因表达。以胃癌为例, 当 CircHIAT1 表达增多时, 会对 miR-21 产生负向调控作用, 使得 miR-21 的靶向基因 PTEN 表达上升, 从

而抑制 PI3K/AKT 信号通路的活性,发挥出抗癌效果[24];而 CIRS-7 高表达则会海绵吸附 miR-7,阻断 miR-7 的抑癌效果,上调 PTEN/PI3K/AKT 信号通路,促进胃癌侵袭[25]。这两个 ceRNA 轴通过与不同 miRNA 的相互作用,分别在胃癌的发生发展中发挥着相反的调控作用。

5.2.2. 影响 miRNA 的可用性

lncRNA 作为 ceRNA,能够改变 miRNA 的活性和可用性,进而影响其他 ceRNA 轴的功能。如在胰腺癌中,GAS5 通过海绵吸附 miR-221,减少了 miR-221 对 SOCS3 的抑制,激活了 SOCS3-JAK2/STAT3 信号通路[26]。这不仅影响了 GAS5/miR-221/SOCS3 轴本身的功能,也可能间接影响其他以 miR-221 为调控中心的 ceRNA 轴,改变细胞内 miR-221 的分布和靶向情况。

5.2.3. 协同或拮抗作用

不同 lncRNA-ceRNA 轴之间可能存在协同或拮抗作用,共同参与疾病的发生发展。在结直肠癌研究中,发现多种表达异常的 lncRNA 与 miRNA、mRNA 构成复杂 ceRNA 调控网[27]。部分 lncRNA 或许能协作调控某信号通路或生物过程,像细胞增殖、凋亡、侵袭等;而另一些 lncRNA 则可能发挥拮抗作用,相互制衡,维持细胞内基因表达的稳态。

6. 长链非编码 RNA 通过 ceRNA 机制调控膀胱癌的发生发展

最近,人们对长非编码 RNA 在各种不同疾病中的关键角色产生了广泛的关注。尤其是在膀胱癌的发生机制中,lncRNA 扮演的角色已经得到了许多研究所明确确认。多项研究揭示了 lncRNA 可以通过竞争性内源性 RNA 机制作为 miRNA 海绵发挥作用,在膀胱癌里参与细胞周期和死亡调控,影响其侵袭转移[28]。通过以往的一些研究我们总结了几个常见的促进和抑制膀胱癌症发展和转移的 lncRNA,就它们对膀胱癌的 ceRNA 调控作用做一描述。

6.1. 长链非编码 RNA 通过介导 ceRNA 网络促进膀胱癌发展

6.1.1. 长链非编码 RNA 19 (H19)通过 ceRNA 机制促进膀胱癌发展

H19 属于上调的长链非编码 RNA,并参与膀胱癌的增殖、转移和侵袭[29]。H19 启动子区能够与 CCCTC 结合因子和胰岛素样生长因子 2 结合,从而影响膀胱癌的发展[30]。此外,H19 的过度表达也与膀胱癌的转移有关[31]。Lv 等人的研究发现,H19 通过 miR-29b-3p 担任 ceRNA,进而调节膀胱癌的上皮间质转化和转移[32]。在这个研究中,研究人员依据微阵列和 QRT-PCR 的数据证明了 H19 的调节与膀胱癌患者侵袭和转移的能力有关,这显示出 H19 调节在肿瘤进展中的病理意义。然后,研究人员探究了 H19 作为 miR-29b-3p 的 ceRNA 对 DNMT3b 3' UTR 的调控作用,从而在功能上解除了对该靶基因的内源性抑制。研究人员发现 H19/miR-29b-3p/DNMT3B 轴在体外和体内都可以刺激细胞增殖、迁移、侵袭、EMT 和转移能力,而 H19 的下调则会对膀胱癌细胞产生抑制效果。总而言之,H19 利用 ceRNA 机制干扰 miR-29b-3p,影响膀胱癌进程中 EMT 与 MET 的调控,发挥关键作用。H19 利用 ceRNA 机制抑制 miR-29b-3p,影响膀胱癌进程中 EMT 与 MET 的调控,发挥关键作用。

6.1.2. 尿路上皮癌胚抗原 1 (UCA1)通过 ceRNA 机制促进膀胱癌发展

尿路上皮癌胚抗原 1 (Urothelial cancer associated 1, UCA1)是非编码 RNA 中的一种致癌基因,在许多类型的癌症中都有异常表现[33],而且它在膀胱癌中的作用也受到了许多研究者的关注。

Wu 研究小组通过 qRT-PCR、WB、transwell 迁移和侵袭、荧光素酶报告基因等实验证明了长非编码 RNA UCA1 靶向 miR-582-5p,通过 aTg7 介导的自噬抑制作用促进膀胱癌细胞的进展和耐药性[34]。Luo 等人的研究同样表明,UCA1 可提升膀胱癌细胞侵袭力并促进 EMT 进程。过程,其机制是对 miR-

143 及 HMGB1 信号通路的调节[35]。Pan 等人的研究揭示了 UCA1 在膀胱癌化疗过程中可促进细胞增殖并减少化疗药物顺铂/吉西他滨诱导的细胞凋亡, miR-196a-5p 可以在一定程度上缓解 UCA1 的这种作用[36]。Xue 等人的另一个研究表明, 可能通过调节 hsa-miR-145/ZEB1/2/FSCN1 这一信号通路来实现对膀胱癌的影响[37]。Li 等人通过实验得出的一些数据表明, 在实验室条件下(包括体外和体内实验), UCA1 经由调节 UCA1/miR-195/ARL2 通路, 增强了线粒体功能及细胞存活力。此信号网络的发现, 为膀胱癌分子病理机制的理解及 UCA1 作为潜在诊断标志物和治疗靶点的应用提供了坚实基础[38]。综上所述, UCA1 通过 ceRNA 机制促进膀胱癌的发生发展, 有望成为膀胱癌的新型诊断手段与治疗靶点。

6.1.3. 牛磺酸上调 1 (TUG1)通过 ceRNA 机制促进膀胱癌的发展

Yuan 等人通过一系列实验对预测的 lncRNA-TUG1/miR-140-3p 轴调控的 Annexin A8 对膀胱癌的影响的研究, 研究结果表明 TUG1 通过吸附 miR-140-3p 激活 ANXA8 来促进膀胱癌的进展和转移, 这揭示了膀胱癌的发病机制[39]。Tan 研究团队了解到 TUG1 参与人类恶性肿瘤的发展, 但是 TUG1 在膀胱癌中的内在和具体分子机制在很大程度上仍然未知。所以 Tan 等人对 TUG1 在膀胱癌中发生发展的分子机制进行进一步的研究, 研究显示 TUG1 经调控 miR-320a/FOXQ1 轴, 使膀胱癌恶性程度加重[40]。当然, TUG1 促进膀胱癌发生发展的机制远不止这些, Yu 等人也探讨长非编码 RNA TUG1 对癌症细胞迁移和侵袭的影响机制。本研究通过人群验证及细胞功能实验, 确认 miR-29c-3p 影响膀胱癌迁移与侵袭。研究发现, 该因素通过与 TUG1 相互作用并调节 CAPN7 的表达, 从而对膀胱癌细胞的迁移和侵袭产生影响。这为膀胱癌分子机制的研究带来了新视角, 也为临床治疗提供了新的潜在靶点[41]。

6.2. 长链非编码 RNA 通过介导 ceRNA 网络抑制膀胱癌发展和转移

6.2.1. 生长抑制特异性基因(GAS5)通过 ceRNA 机制抑制膀胱发展

lncRNA 生长停滞特异性 5 (Growth Arrest Specific 5, GAS5)在多种生物进程中, 其关键作用已被证实, 包括肿瘤调控与基因转录。然而, 尽管 GAS5 已被证实是一种多效的抑癌基因, 但它在膀胱癌中的具体作用机制尚未完全明了。一项由 Zhang 等人开展的研究试图了解 GAS5 在膀胱癌中的具体生物学性质及其作用机制。在本研究中, 他们团队对 50 对膀胱癌组织及其对应的正常黏膜组织进行了 GAS5 表达水平的检测。实验结果表明, 在膀胱癌组织中, GAS5 的表达显著低于正常黏膜组织。为了进一步探究 GAS5 的功能, 研究人员实施了细胞培养与动物模型实验, 后续研究显示 GAS5 对膀胱癌细胞增殖与迁移有重要调节作用。主要机制是 GAS5 通过调控 miR-18a-5p/AXIN2/GSK3 β 轴来控制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性, 从而影响膀胱癌的发展进程[42]。另一项由 Chen 等人开展的研究利用双荧光素酶报告方法, 从膀胱癌样本中收集数据, 证明了 GAS5 与 miR-21 存在负相关的关系。数据显示 GAS5 表达水平较高的患者, 其生存期较长, 同时 miR-21 的表达水平较低。研究进一步证实, GAS5 抑制了膀胱癌细胞的增殖, 促进了细胞凋亡, 而 miR-21 则有相反的作用。miR-21 是 GAS5 直接的靶标, 且磷脂酶和张力同源物 (Phosphatase and Tensin Homolog, PTEN)是 miR-21 的直接目标基因。当 miR-21 表达水平降低时, GAS5 沉默引起的增殖和抗凋亡效应会被逆转。GAS5 高表达及 miR-21 低表达可能与 BC 患者的高生存率有关, 而 GAS5 通过 miR-21 和 PTEN 对膀胱癌细胞发挥抗增殖和促凋亡作用[43]。此外, Cao 等人的研究进一步证实, GAS5 可以通过抑制 CCL1 的表达来阻止膀胱癌细胞的增殖。上述研究充分说明了 GAS5 在膀胱癌发展中的调控作用, 并为膀胱癌的治疗提供了新的潜在策略[44]。

6.2.2. 母系表达基因 3 (MEG3)通过 ceRNA 机制抑制膀胱癌发展

在各种肿瘤中, 长非编码 RNA MEG3 是一种重要的肿瘤抑制基因。但它在膀胱癌中的生物学作用尚未得到研究。Shan 等人为了研究 MEG3 在膀胱癌中的生物学机制, 实验证实 MEG3 调控 miR-494 及

PTEN, 有效阻碍膀胱肿瘤增殖。提示 MEG3 可以与 miR-494 相互作用以调节 PTEN 在膀胱癌症发展中的作用[45]。Hong 等人通过生物信息学分析预测了 MEG3 在膀胱癌中的表达以及与其结合的 miR-21-5p, 从数据库中预测 miR-21-5p 的下游靶点 SPRY2, 并根据进一步的研究得出 lncRNA MEG3 通过与 miR-21-5p 竞争性结合来促进 SPRY2 的表达, 从而抑制 BC 细胞的增殖并促进其凋亡[46]。

7. 总结

尽管已有大量研究揭示了 lncRNA 在膀胱癌中的关键角色及其机制, 但在该领域仍有许多未解之谜, 尤其是在 lncRNA 的异常表达、其作为 ceRNA 的角色以及相关调控机制方面。这些未解决的问题为深入研究 lncRNA 在膀胱癌中的作用及其在诊断和治疗中的潜在应用提出了挑战和机遇, 旨在更好地理解该疾病的病理状态并推进新疗法的研发。例如, 一些 lncRNA 已被认为有可能作为有效的生物标记物, 用于预测膀胱癌的发展进程或治疗反应。然而, 仍需更多研究来探索如何针对这些 lncRNA 的功能开发出针对性的治疗方案或预防措施, 以有效应对这一疾病带来的威胁。在膀胱癌的诊断和治疗领域, 迫切需要更深入地理解 lncRNA 及其相互关系, 以及它们与其他基因之间的交互, 特别是在 ceRNA 领域的深入解析, 这可能带来极大的临床价值。

参考文献

- [1] Matuszczak, M., Kiljańczyk, A. and Salagierski, M. (2022) A Liquid Biopsy in Bladder Cancer—The Current Landscape in Urinary Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 8597. <https://doi.org/10.3390/ijms23158597>
- [2] Lobo, N., Afferi, L., Moschini, M., Mostafid, H., Porten, S., Psutka, S.P., *et al.* (2022) Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *European Urology Oncology*, **5**, 628-639. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.10.003>
- [3] 姜庆, 徐苓, 杨洋. 早期膀胱癌的手术治疗进展研究[J]. 中国临床医生杂志, 2024, 52(6): 642-644.
- [4] Phé, V. (2022) Bladder Cancer in Neurogenic Patients. *World Journal of Urology*, **40**, 1895-1896. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04089-x>
- [5] Babjuk, M., Böhle, A., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E.M., *et al.* (2017) EAU Guidelines on Non-muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *European Urology*, **71**, 447-461. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>
- [6] Zhao, X., Lan, Y. and Chen, D. (2022) Exploring Long Non-Coding RNA Networks from Single Cell Omics Data. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **20**, 4381-4389. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.08.003>
- [7] Choi, S., Kim, H. and Nam, J. (2019) The Small Peptide World in Long Noncoding RNAs. *Briefings in Bioinformatics*, **20**, 1853-1864. <https://doi.org/10.1093/bib/bby055>
- [8] 牛春阳, 薛琳琳, 计红, 等. lncRNA 生物学功能研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2019, 32(2): 228-232+237.
- [9] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [10] Choudhari, R., Sedano, M.J., Harrison, A.L., Subramani, R., Lin, K.Y., Ramos, E.I., *et al.* (2020) Long Noncoding RNAs in Cancer: From Discovery to Therapeutic Targets. In: *Advances in Clinical Chemistry*, Elsevier, 105-147. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.08.003>
- [11] Wu, X., Sui, Z., Zhang, H., Wang, Y. and Yu, Z. (2020) Integrated Analysis of LncRNA-Mediated Cerna Network in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 554749. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.554759>
- [12] Liu, Z., Wang, W., Jiang, J., Bao, E., Xu, D., Zeng, Y., *et al.* (2013) Downregulation of GAS5 Promotes Bladder Cancer Cell Proliferation, Partly by Regulating CDK6. *PLOS ONE*, **8**, e73991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073991>
- [13] Wang, M., Guo, C., Wang, L., Luo, G., Huang, C., Li, Y., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA GAS5 Promotes Bladder Cancer Cells Apoptosis through Inhibiting EZH2 Transcription. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 238. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0264-z>
- [14] Su, H., Tao, T., Yang, Z., Kang, X., Zhang, X., Kang, D., *et al.* (2019) Circular RNA cTFRC Acts as the Sponge of MicroRNA-107 to Promote Bladder Carcinoma Progression. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0951-0>
- [15] 刘泓键, 奉友刚, 余周, 等. 沉默长链非编码 RNA HOTAIR 对膀胱癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制[J]. 山东

- 医药, 2018, 58(48): 37-40.
- [16] Shang, C., Guo, Y., Zhang, H. and Xue, Y. (2016) Long Noncoding RNA HOTAIR Is a Prognostic Biomarker and Inhibits Chemosensitivity to Doxorubicin in Bladder Transitional Cell Carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **77**, 507-513. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2964-3>
 - [17] Gao, L., Zhao, Y., Ma, X. and Zhang, L. (2021) Integrated Analysis of LncRNA-miRNA-mRNA Cerna Network and the Potential Prognosis Indicators in Sarcomas. *BMC Medical Genomics*, **14**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00918-x>
 - [18] Xu, J., Xu, J., Liu, X. and Jiang, J. (2022) The Role of LncRNA-Mediated Cerna Regulatory Networks in Pancreatic Cancer. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01061-x>
 - [19] 赵丽, 马慧, 孙艳. 竞争性内源性 RNA 在神经退行性疾病中作用的研究进展[J]. 癌变 畸变 突变, 2020, 32(3): 238-240.
 - [20] 郑继青, 刘云, 龙耀斌, 等. lncRNA 介导 ceRNA 调控网络作用于缺血性脑卒中的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(11): 1160-1166.
 - [21] Shahpari, M., Hashemi, M., Younesirad, T., Hasanazadeh, A., Mosanne, M.M. and Ahmadifard, M. (2024) The Functional Roles of Competitive Endogenous RNA (ceRNA) Networks in Apoptosis in Human Cancers: The circRNA/miRNA/mRNA Regulatory Axis and Cell Signaling Pathways. *Heliyon*, **10**, e37089. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37089>
 - [22] 陈欣欣, 陈晓隆. 长链非编码 RNA 与微 RNA 相互作用在血管生成中的研究进展[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(5): 457-460.
 - [23] 钱锺元, 修光辉, 孙洁, 等. lncRNA-miRNA-mRNA 轴在脓毒症炎症免疫机制中的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(1): 117-122.
 - [24] Quan, J., Dong, D., Lun, Y., Sun, B., Sun, H., Wang, Q., et al. (2020) Circular RNA Circhat1 Inhibits Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition of Gastric Cancer Cell Lines through Downregulation of miR-21. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **34**, e22458. <https://doi.org/10.1002/jbt.22458>
 - [25] Zeng, X., Xiao, J., Bai, X., Liu, Y., Zhang, M., Liu, J., et al. (2022) Research Progress on the circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA Axis in Gastric Cancer. *Pathology—Research and Practice*, **238**, Article 154030. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154030>
 - [26] Liu, B., Wu, S., Ma, J., Yan, S., Xiao, Z., Wan, L., et al. (2018) LncRNA GAS5 Reverses EMT and Tumor Stem Cell-Mediated Gemcitabine Resistance and Metastasis by Targeting miR-221/SOCS3 in Pancreatic Cancer. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **13**, 472-482. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.09.026>
 - [27] Zhang, L., Li, Y., Fu, C., Yang, L., Li, G., Wu, Y., et al. (2024) Exploration and Validation of Cerna Regulatory Networks in Colorectal Cancer Based on Associations Whole Transcriptome Sequencing. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 20446. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71465-5>
 - [28] Luo, Y., Li, H., Huang, H., Xue, L., Li, H., Liu, L., et al. (2021) Integrated Analysis of Cerna Network in Hepatocellular Carcinoma Using Bioinformatics Analysis. *Medicine*, **100**, e26194. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026194>
 - [29] Zhou, Y., Zhan, Y., Jiang, W., Liu, H. and Wei, S. (2022) Long Noncoding RNAs and Circular RNAs in the Metabolic Reprogramming of Lung Cancer: Functions, Mechanisms, and Clinical Potential. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2022/4802338>
 - [30] Li, H., Gong, X., Li, Z., Qin, W., He, C., Xing, L., et al. (2021) Role of Long Non-Coding RNAs on Bladder Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 672679. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672679>
 - [31] Takai, D. (2001) Large Scale Mapping of Methylcytosines in CTCF-Binding Sites in the Human H19 Promoter and Aberrant Hypomethylation in Human Bladder Cancer. *Human Molecular Genetics*, **10**, 2619-2626. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.23.2619>
 - [32] Lv, M., Zhong, Z., Huang, M., Tian, Q., Jiang, R. and Chen, J. (2017) LncRNA H19 Regulates Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis of Bladder Cancer by miR-29b-3p as Competing Endogenous RNA. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1864**, 1887-1899. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.08.001>
 - [33] Yang, A., Liu, X., Liu, P., Feng, Y., Liu, H., Gao, S., et al. (2021) LncRNA UCA1 Promotes Development of Gastric Cancer via the miR-145/MYO6 Axis. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **26**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s11658-021-00275-8>
 - [34] Wu, J., Li, W., Ning, J., Yu, W., Rao, T. and Cheng, F. (2019) Long Noncoding RNA UCA1 Targets miR-582-5p and Contributes to the Progression and Drug Resistance of Bladder Cancer Cells through ATG7-Mediated Autophagy Inhibition. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 495-508. <https://doi.org/10.2147/ott.s183940>
 - [35] Luo, J., Chen, J., Li, H., Yang, Y., Yun, H., Yang, S., et al. (2017) LncRNA UCA1 Promotes the Invasion and EMT of Bladder Cancer Cells by Regulating the miR-143/HMGB1 Pathway. *Oncology Letters*, **14**, 5556-5562.

- <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6886>
- [36] Pan, J., Li, X., Wu, W., Xue, M., Hou, H., Zhai, W., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNA UCA1 Promotes Cisplatin/Gemcitabine Resistance through CREB Modulating miR-196a-5p in Bladder Cancer Cells. *Cancer Letters*, **382**, 64-76. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.08.015>
- [37] Xue, M., Li, X., Li, Z. and Chen, W. (2014) Urothelial Carcinoma Associated 1 Is a Hypoxia-Inducible Factor-1 α -Targeted Long Noncoding RNA That Enhances Hypoxic Bladder Cancer Cell Proliferation, Migration, and Invasion. *Tumor Biology*, **35**, 6901-6912. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1925-x>
- [38] Li, H., Sun, X., Li, Z., Yin, Q., Pang, H., Pan, J., *et al.* (2017) LncRNA UCA1 Promotes Mitochondrial Function of Bladder Cancer via the miR-195/ARL2 Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **43**, 2548-2561. <https://doi.org/10.1159/000484507>
- [39] Yuan, J., Gu, L., Chen, L., Yin, Y. and Fan, B. (2021) Annexin A8 Regulated by LncRNA-TUG1/miR-140-3p Axis Promotes Bladder Cancer Progression and Metastasis. *Molecular Therapy—Oncolytics*, **22**, 36-51. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.04.008>
- [40] Tan, J., Liu, B., Zhou, L., Gao, J., Wang, X., Liu, Y., *et al.* (2022) LncRNA TUG1 Promotes Bladder Cancer Malignant Behaviors by Regulating the miR-320a/FOXQ1 Axis. *Cellular Signalling*, **91**, Article 110216. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110216>
- [41] Yu, G., Zhou, H., Xu, K., *et al.* (2020) miR-29c-3p Targeting TUG1 Affects Migration and Invasion of Bladder Cancer Cells by Regulating CAPN7 Expression. *Journal of Southern Medical University*, **40**, 1325-1331.
- [42] Zhang, Z., Liu, T., Cheng, C., Wang, J., Wang, C., Huang, H., *et al.* (2022) LncRNA GAS5 Regulates the Wnt/ β -Catenin Pathway through the miR-18a-5p/AXIN2/GSK3 β Axis to Inhibit the Proliferation and Migration of Bladder Cancer Cells. *Carcinogenesis*, **43**, 1176-1189. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgac087>
- [43] Chen, D., Guo, Y., Chen, Y., Guo, Q., Chen, J., Li, Y., *et al.* (2020) LncRNA Growth Arrest-Specific Transcript 5 Targets miR-21 Gene and Regulates Bladder Cancer Cell Proliferation and Apoptosis through PTEN. *Cancer Medicine*, **9**, 2846-2858. <https://doi.org/10.1002/cam4.2664>
- [44] Cao, Q., Wang, N., Qi, J., Gu, Z. and Shen, H. (2015) Long Non-Coding RNA-GAS5 Acts as a Tumor Suppressor in Bladder Transitional Cell Carcinoma via Regulation of Chemokine (C-C Motif) Ligand 1 Expression. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 27-34. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4503>
- [45] Shan, G., Tang, T., Xia, Y. and Qian, H. (2019) MEG3 Interacted with miR-494 to Repress Bladder Cancer Progression through Targeting PTEN. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 1120-1128. <https://doi.org/10.1002/jcp.29025>
- [46] Hong, Y., Li, Z., Su, Y., Pu, H. and Zhang, X. (2024) The Cerna Mechanism of LncRNA MEG3/miR-21-5p/SPRY2 in Cell Proliferation and Apoptosis in Bladder Cancer. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, **34**, 55-68. <https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2023048011>