

# Research on the Application of Exosomal Cargos in Bladder Cancer Diagnosis

Caisen Cai Zhiyong Wang\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Bladder cancer is one of the most common malignant tumors of the urinary system globally, characterized by high incidence and a tendency to recur after treatment. Early diagnosis is crucial for improving patient prognosis. Currently, the gold standard for diagnosing bladder cancer is cystoscopy combined with tissue biopsy, but this **method** is invasive, carries the risk of complications, and is less sensitive to carcinoma in situ. Therefore, there is a need to explore non-invasive biological diagnostic markers to reduce the reliance on cystoscopy and make early diagnosis and recurrence monitoring of bladder cancer more non-invasive, efficient, and accurate. Exosomes are nanoscale vesicles widely present in body fluids such as urine and blood, carrying biologically active molecules such as proteins and nucleic acids, and are involved in the development and progression of bladder cancer. This article outlines the biological characteristics of exosomes and focuses on the potential of exosomal contents (proteins, RNAs) as non-invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of bladder cancer.

## Keywords

Bladder cancer; Exosomes; RNA; Protein; Tumor markers

## 外泌体内容物在膀胱癌诊断中的应用研究

蔡财森 王志勇\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

膀胱癌是全球泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,其发病率较高且治疗后易复发。早期诊断对于改善患者预后至关重要。目前,膀胱癌诊断的“金标准”是膀胱镜检查联合组织活检,但具有侵入性、存在并发症且对原位癌不敏感。因此探索一种无创的生物学诊断标志物,以减少膀胱镜的使用,使膀胱癌的早期诊断和复发监测更为无创、高效、准确。外泌体是广泛存在于尿液、血液等体液中的纳米级囊泡,携带蛋白质、核酸等生物活性分子,参与膀胱癌的发生与发展。本文概述外泌体的生物学特性,并重点讨论外泌体内容物(蛋白、RNA)作为无创生物标志物在膀胱癌诊断与预后中的应用潜力。

## 关键词

膀胱癌; 外泌体; RNA; 蛋白质; 肿瘤标志物

## 1 引言

膀胱癌(Bladder Cancer, BC)是全球第九大常见恶性肿瘤,死亡率居第十三位,男性发病率和疾病负担显著高于女性<sup>[1]</sup>。目前,膀胱癌的临床诊断主要依据膀胱镜检查、尿脱落细胞学分析及影像学评估。然而,作为重要检查手段的膀胱镜属于侵入性操作,存在并发症风险且对原位癌检出能力有限;尿细胞学对低级别肿瘤敏感性低,这些局限均制约了其临床应用<sup>[2]</sup>。膀胱癌在首次确诊时,病理类型以

尿路上皮癌为主。其中,非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)约占72%,肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)约占28%,相较于NMIBC, MIBC的临床预后通常较差<sup>[3]</sup>。液体活检作为一种非侵入性检测手段,通过分析血液等体液中的循环肿瘤DNA(ctDNA)、循环肿瘤细胞(CTC)及外泌体等,可以连续全面反映肿瘤异质性和遗传特征,优于仅反映局部信息的组织活检<sup>[4]</sup>。其中,外泌体近年来已成为肿瘤标志物研究的热点,在膀胱癌的早期诊断与复发监测中展示出重要价值。

## 2 外泌体

外泌体(exosomes),作为细胞释放的一类独特囊泡,其直径大约处于30-200纳米的范围,由脂质双分子层构成。这一特殊的结构从生物学机制上为外泌体内部的内容物

【作者简介】蔡财森(1998-),男,中国贵州遵义人,在读硕士,住院医师,从事泌尿外科研究。

【通讯作者】王志勇(1966-),男,中国河北承德人,教授,主任医师,从事泌尿系肿瘤方向研究。

提供了有效的保护,使其在体液环境中能够抵御酶解等多种降解因素,降低了被降解的可能性。外泌体中蕴含着丰富的肿瘤衍生物,包括DNA、RNA、蛋白质、脂肪、糖结构以及各种代谢产物等,提供了多维度的疾病信息。将来有可能通过其表面携带的分子对囊泡类型进行分类,并对特定组织的起源进行深度追溯<sup>[5]</sup>;其特异性标志蛋白如CD63、TSG101和ALIX常用于相关的研究与鉴定工作中<sup>[6]</sup>。自2013年诺贝尔奖表彰囊泡研究以来,外泌体领域发展迅速。肿瘤细胞通过分泌大量外泌体影响微环境,促进血管生成、免疫调节和转移等恶性进程<sup>[7]</sup>。外泌体作为细胞间通讯的重要介质,近年来在生物医学领域备受瞩目。研究发现,外泌体能够在血液、尿液等多种体液中稳定存在<sup>[5]</sup>,这一特性赋予了它在疾病早期诊断和预后评估方面的巨大潜力。

### 3 外泌体内容物作为膀胱癌诊断或预后的生物学标志物

#### 3.1 尿液外泌体 mRNA

在膀胱癌诊断中,多种尿液外泌体 mRNA 表现出良好的诊断潜力。膀胱癌患者尿液外泌体中 CA9 mRNA 的表达量显著高于健康对照人群 ( $p < 0.001$ ),其受试者工作特征曲线下面积为 0.837;当选取 0.418 作为阈值时,该标志物诊断膀胱癌的灵敏度为 85.18%,特异度为 83.15%。但是对于不同分期和分级的膀胱癌尿液外泌体 CA9mRNA 的表达量无统计学意义 ( $p > 0.05$ )<sup>[8]</sup>。与健康对照组相比,膀胱癌患者尿液外泌体中 KLHDC7B 显著增加,并且 KLHDC7B 在高级别肿瘤中的表达量明显高于低级别肿瘤,在验证队列中,尿液外泌体 mRNA 中 KLHDC7B 的表达水平在 T2-T4 期患者中显著高于 T1 期患者,且在 T1 期患者中的表达水平也显著高于 Ta 期患者。这表明 KLHDC7B 可能与膀胱尿路上皮癌肿瘤的进展存在潜在关联 KLHDC7B 的过表达可能促进膀胱癌细胞的增殖和迁移,并抑制膀胱癌细胞的凋亡<sup>[9]</sup>。Huang 等人提出一个包含三种 mRNA (KLHDC7B、CASP14、PRSS1) 和两种 lncRNA (MIR205HG、GAS5) 的组合模型,可有效区分膀胱癌与健康人群,且表达水平与肿瘤分期、分级和血尿程度相关<sup>[10]</sup>。尿液外泌体中的 3 个 mRNAs (SRGN、F11 和 MACROH2 A2) 为膀胱癌的诊断提供了 0.973 的受试者工作特征曲线下的区域。此外还可以区分早期膀胱癌患者和健康对照组, AUC 值为 0.969。且膀胱癌患者术后尿样中 mRNAs 的表达显著下调<sup>[11]</sup>。研究显示, KRT17、GPCR5A 和 DUSP5 在区分膀胱癌患者与健康个体方面具有良好的鉴别效能, KRT17 与 GPCR5A 联合诊断效能优于单一或其他组合,具有较高价值<sup>[12]</sup>。此外,研究发现尿液外泌体 mRNAs (TMEFF1、SDPR、ACBD7、SCG2、COL6A2) 在实验组与对照组样本中表达有统计学意义。膀胱癌患者尿液外泌体中 SDPR 的表达水平与肿瘤的组织学类型、TNM 分期及病理分级及存在相关性,而与患者性别、

年龄、肿瘤大小及肿瘤数量无明显关系<sup>[13]</sup>。综上,尿液外泌体 mRNAs 在膀胱癌无创诊断、分级分期及疗效监测方面显示出广阔前景,但其临床转化仍需更大样本的验证和标准化分析流程的建立。

#### 3.2 血清外泌体 RNA

多项研究聚焦于血清外泌体中的非编码 RNA,并显示出良好的诊断和预后价值。研究报道,在训练阶段,基于 NMIBC 患者与健康对照组相比上调的 3 个外泌体 LncRNAs ((G023016, RP11-553N19.1, 和 LINC0087)) 构建了一个诊断小组,得到了 0.827 的 ROC 曲线下面积。该组合在 NMIBC 患者的诊断中表现良好,在随后的扩展验证阶段和双盲期分别显示 AUC 值为 0.809 和 0.812,显著优于双盲期的尿细胞学 AUC 值 (AUC = 0.630)。此外, G023016 与肿瘤分级和 TNM 分期显著相关, LINC0087 与 TNM 分期显著相关<sup>[14]</sup>。通过多因素 Logistic 回归分析,筛选出由 PCAT-1、UBC-1 与 SNHG16 组成的三种 LncRNAs 联合检测标志物。该组合在训练集与验证集中的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.857 和 0.826,显著优于尿细胞学检测的诊断效能。在不同分期患者中,该标志物对应 Ta、T1 及 T2-T4 期膀胱癌的曲线下面积分别为 0.760、0.827 和 0.878。Kaplan-Meier 生存分析表明, UBC-1 高表达的非肌层浸润性膀胱癌患者,其无复发生存率显著下降 ( $P = 0.01$ )。进一步的多因素 COX 回归分析证实, UBC-1 是影响肿瘤复发的独立危险因素 ( $P = 0.018$ )<sup>[15]</sup>。膀胱癌患者血清中外泌体 H19 的表达水平,与其匹配的癌组织中 H19 总量呈正相关关系,且术后样本中外泌体 H19 表达较术前明显下降。此外,膀胱癌患者血清外泌体 H19 的表达也显著高于健康对照及泌尿系统良性疾病患者。值得注意的是, Kaplan-Meier 生存分析结果显示,血清外泌体 H19 高表达的膀胱癌患者,其生存预后相对更差<sup>[16]</sup>。

#### 3.3 血浆外泌体 RNA

膀胱癌患者组中 lncRNAH19、MALAT1 的表达水平显著高于健康对照组,且 lncRNAH19、MALAT1 的表达水平与年龄,性别,临床病理分级,临床病理分期,有无转移,均无相关性。lncRNA H19 与 MALAT1 的诊断效能评估显示,其曲线下面积 (AUC) 分别为 0.971 和 0.878。就单项标志物而言, lncRNA H19 的特异性为 72%,敏感性为 98%; MALAT1 的特异性为 84%,敏感性为 92%。而将两者联合诊断后, AUC 值提高至 0.994,诊断特异性和敏感性分别达到 94% 与 96%<sup>[17]</sup>。复发术前血浆外泌体 circCEP128 表达明显高于未复发组,术后两组血浆外泌体 circCEP128 表达量均不同程度地降低,且未复发组降低更明显。受试者工作特征曲线分析显示,术前血浆外泌体 circCEP128 预测复发的灵敏度和特异度分别为 94.1% 和 59.0%。术前血浆外泌体 circCEP128 高表达组患者年龄偏大,且肿瘤直径更大。低表达组无复发生存期明显长于高表达组。多因素 Cox 回

归分析显示,术前血浆外泌体 circCEP128 表达 > 2.32 是 NMIBC 患者复发的独立危险因素<sup>[18]</sup>。患者组血浆外泌体 lncNORAD 的表达水平高于对照组和炎性对照组,且其高表达与 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分级和核基质蛋白 22 (nuclear matrix protein22, NMP22) 密切相关;ROC 分析表明,血浆外泌体 lncNORAD 诊断 BCa 的曲线下面积(AUC)为 0.828,当外泌体 lncNORAD 与 NMP22 联合检测时诊断效能进一步提高<sup>[19]</sup>。与对照组相比,膀胱癌患者尿和血浆外泌体中 lncRNA RMRP 的表达水平均升高,且 RMRP 与膀胱癌患者的肿瘤分期、预后不良、肿瘤分级密切相关<sup>[20]</sup>。此外,血浆外泌体 miRNA 表达模式也具有预后意义:miR-4508 在 MIBC 中下调而 miR-126-3p 在世界卫生组织(WHO)3 级(G3)膀胱癌中上调,且 miR-185-5p、miR-106a-5p 低表达及 miR-10b-5p 高表达与患者较短生存期显著相关<sup>[21]</sup>。

### 3.4 外泌体蛋白

外泌体中的多种蛋白表达水平在膀胱癌诊断中显示出潜力。尿液外泌体  $\alpha$ -2 巨球蛋白 ( $\alpha$ -2-macroglobulin, a2M) 的表达相对于对照组显著上调,但膀胱癌患者的全尿 a2M 水平与对照组相比无显著差异。高级别膀胱癌患者尿液外泌体 a2M 的表达明显高于低级别膀胱癌患者。并且 a2M 以 0.035 为界值可区分膀胱癌与对照组,敏感性达 93.3%,特异性为 34.8%,其约登指数高于尿细胞学<sup>[22]</sup>。基于高质量质谱数据的系统性分析表明,在初诊膀胱癌患者的尿液外泌体中,共有 69 种蛋白质的表达水平与健康对照相比存在显著差异。而这些蛋白标志物 MASP2、C3、A2M、CHMP2A 和 NHE-RF1,具备一定区分健康人和初诊患者的能力。此外,两种蛋白(HBB 和 HBA1)在复发诊断的膀胱癌患者和无肿瘤膀胱癌患者之间存在差异表达,但它们的生物学相关性非常有限<sup>[23]</sup>。对尿液外泌体进行蛋白分析发现,C1S、ITIH2、PON1、C1QA 与 K1C20 在膀胱癌组中表达显著上调。将这五种分子联合作为诊断标志物时,其诊断灵敏度为 88%,特异度为 90%,受试者工作特征曲线下面积为 0.89<sup>[24]</sup>。

## 4 结语

膀胱癌是泌尿系统最常见肿瘤,患者的预后和肿瘤的分期至关重要的,因此需要早发现、早诊断、早治疗。膀胱癌诊断的“金标准”——膀胱镜检查联合组织活检,其对低级别肿瘤敏感性不足和伴有侵入性检查带来并发症风险。因此当前需要寻找一种高效无创的诊断方法。然而液体活检的问世将对肿瘤的诊断带来一种新的方法。目前膀胱癌外泌体 RNA 的研究较少,需要大量的研究对膀胱癌的诊断和治疗提供数据支撑。但我们相信未来外泌体作为生物标志物对肿瘤的诊断及治疗的研究会有质的飞跃。

### 参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer

Journal for Clinicians, 2024, 74(3): 229-263.

[2] ZHU C-Z, TING H-N, NG K-H, et al. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods[J]. Journal of Cancer, 2019, 10(17): 4038-4044.

[3] JONOSKY J, ADAM A, WADEE R. A histopathological snapshot of bladder cancer: a Johannesburg experience of 1480 histopathology reports[J]. World Journal of Urology, 2025, 43(1)

[4] NIKANJAM M, KATO S, KURZROCK R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2022, 15(1)

[5] YU W, HURLEY J, ROBERTS D, et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer: opportunities and challenges[J]. Annals of Oncology, 2021, 32(4): 466-477.

[6] AHANGAR M, MAHJoubi F, MOWLA S J. Bladder cancer biomarkers: current approaches and future directions[J]. Frontiers in Oncology, 2024, 14

[7] KALLURI R. The biology and function of exosomes in cancer[J]. Journal of Clinical Investigation, 2016, 126(4): 1208-1215.

[8] WEN J, YANG T, MALLOUK N, et al. Urinary Exosomal CA9 mRNA as a Novel Liquid Biopsy for Molecular Diagnosis of Bladder Cancer[J]. International Journal of Nanomedicine, 2021, Volume 16: 4805-4811.

[9] HOU J, HUANG H, XIE J, et al. KLHDC7B as a novel diagnostic biomarker in urine exosomal mRNA promotes bladder urothelial carcinoma cell proliferation and migration, inhibits apoptosis[J]. Molecular Carcinogenesis, 2023, 63(2): 286-300.

[10] HUANG H, DU J, JIN B, et al. Combination of Urine Exosomal mRNAs and lncRNAs as Novel Diagnostic Biomarkers for Bladder Cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11

[11] SUN N, ZHANG Z, YANG X, et al. Unveiling urinary extracellular vesicle mRNA signature for early diagnosis and prognosis of bladder cancer[J]. Theranostics, 2025, 15(4): 1272-1284.

[12] 徐稳.基于尿液外泌体mRNA的膀胱癌诊断标志物的研究[D].安徽医科大学,2023.DOI:10.26921/d.cnki.ganyu.2023.000838.

[13] WANG X, SONG D, ZHU B, et al. Urinary exosomal mRNA as a biomarker for the diagnosis of bladder cancer[J]. Anti-Cancer Drugs, 2024, 35(4): 362-370.

[14] ZHAO L, TIAN G, WANG X, et al. Clinical significance of a new early diagnostic model for bladder cancer based on genome-wide microarray profiling of serum exosomal lncRNAs[J]. International Urology and Nephrology, 2025, 57(6): 1771-1783.

[15] ZHANG S, DU L, WANG L, et al. Evaluation of serum exosomal LncRNA-based biomarker panel for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2018, 23(2): 1396-1405.

[16] WANG J, YANG K, YUAN W, et al. Determination of Serum

- Exosomal H19 as a Noninvasive Biomarker for Bladder Cancer Diagnosis and Prognosis[J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24: 9307-9316.
- [17] 王彤,李升,黄立娟. 血浆外泌体源性 lncRNA H19 和 lncRNAMALAT1 与膀胱癌的相关性研究[J]. *黑龙江医药科学*, 2020, 43(03):48-50.
- [18] 田莽,岳翔,白建辉,等. 非肌层浸润性膀胱癌患者围手术期血浆外泌体 circCEP128 水平与复发的关系 [J/OL]. *肿瘤学杂志*, 1-7[2025-12-14]. <https://link.cnki.net/urlid/33.1266.R.20250508.0955.004>.
- [19] 高玉婷,李冬,孙祖俊. 血浆外泌体 lncNORAD 在膀胱癌中的表达水平及其在诊断中的临床应用价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47(8):872-878. DOI:10.3760/ema.j.cn114452-20240117-00029.
- [20] GAO Y, WANG X, LUO H, et al. Exosomal Long Non-Coding Ribonucleic Acid Ribonuclease Component of Mitochondrial Ribonucleic Acid Processing Endoribonuclease Is Defined as a Potential Non-Invasive Diagnostic Biomarker for Bladder Cancer and Facilitates Tumorigenesis via the miR-206/G6PD Axis[J]. *Cancers*, 2023, 15(21)
- [21] SABO A A, BIROLO G, NACCARATI A, et al. Small Non-Coding RNA Profiling in Plasma Extracellular Vesicles of Bladder Cancer Patients by Next-Generation Sequencing: Expression Levels of miR-126-3p and piR-5936 Increase with Higher Histologic Grades[J]. *Cancers*, 2020, 12(6)
- [22] LEE J, PARK H S, HAN S R, et al. Alpha-2-macroglobulin as a novel diagnostic biomarker for human bladder cancer in urinary extracellular vesicles[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12
- [23] JORDAENS S, OEYEN E, WILLEMS H, et al. Protein Biomarker Discovery Studies on Urinary sEV Fractions Separated with UF-SEC for the First Diagnosis and Detection of Recurrence in Bladder Cancer Patients[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(6)
- [24] 徐希. 尿液中外泌体糖蛋白检测在膀胱癌无创诊断中的前瞻性对照研究[D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2024. DOI:10.26998/d.cnki.gjyuy.2024.000154.