

MEIS1 基因甲基化检测在膀胱癌尿液无创诊断中的价值



张振威, 佟智超, 王剑威, 李浩楠, 胡 胜, 王子琦

哈尔滨医科大学附属肿瘤医院泌尿外科 (哈尔滨 150081)

【摘要】目的 分析尿液髓系生态型病毒插入位点 1 (myeloid ecotropic viral integration site 1, *MEIS1*) 基因甲基化在膀胱癌早期诊断中的应用价值。**方法** 选取 2023 年 8 月至 2024 年 5 月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院膀胱癌患者及非肿瘤患者作为建模队列, 使用尿液及组织样本, 联合癌症基因组图谱 (TCGA)、基因表达综合数据库 (GEO) 中数据进行基因甲基化差异性分析, 确定膀胱癌特异性甲基化标志物。选取 2024 年 6 月至 2024 年 10 月的膀胱癌患者及非肿瘤患者作为验证队列, 通过与术后病理结果比较分析 *MEIS1* 的诊断价值。**结果** 共纳入 297 例研究对象, 其中建模队列中膀胱癌患者 94 例、非肿瘤患者 83 例, 验证队列中膀胱癌患者 90 例、非肿瘤患者 30 例。建模队列、TCGA 和 GEO 数据分析筛选出 *HOXA9*、*CRTR*、*TWIST1*、*MEIS1*、*IFR8* 5 个基因, 以甲基化背景低且癌旁、癌组织甲基化差异程度高为标准进一步筛选 ($AUC \geq 0.9$), 确定 *MEIS1* 基因作为验证位点。验证队列中, *MEIS1* 基因甲基化区分膀胱癌和正常患者的准确性、敏感度、特异度分别为 89.2%、91.1%、83.3%, 与金标准的阳性检出率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 尿液 *MEIS1* 基因甲基化检测在膀胱癌的无创尿液诊断领域具有重要的临床价值。

【关键词】 膀胱癌; 甲基化; 液体活检; *MEIS1* 基因; 无创诊断

【中图分类号】 R 737.14 **【文献标识码】** A

The value of *MEIS1* gene methylation assay in the noninvasive diagnosis of bladder cancer in urine

ZHANG Zhenwei, TONG Zhichao, WANG Jianwei, LI Haonan, HU Sheng, WANG Ziqi

Department of Urology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China

Corresponding author: WANG Ziqi, Email: wangziqi@hrbmu.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze the value of *MEIS1* gene methylation in the early diagnosis of bladder cancer (BCa). **Methods** From August 2023 to May 2024, BCa patients and non-tumor patients in the Harbin Medical University Cancer Hospital were selected as the modeling cohort. Urine and tissue samples were used to analyze the difference of methylation genes in combination with the data in the Cancer Genome Atlas (TCGA) and the Gene Expression Omnibus (GEO) to determine the specific methylation markers of BCa. BCa patients and non-tumor patients from June 2024 to October 2024 were selected as the validation cohort, and the diagnostic value of *MEIS1* was analyzed by comparing with the pathological gold standard. **Results** A total of 297 subjects were included, including 94 BCa patients and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411183

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82171999)

通信作者: 王子琦, 博士, 教授, 副主任医师, 博士研究生导师, Email: wangziqi@hrbmu.edu.cn

83 non-tumor patients in the modeling cohort, 90 BCa patients and 30 non-tumor patients in the validation cohort. Analysis of the modeling cohort, TCGA, and GEO data screened out 5 methylation sites, including *HOXA9*, *CRTR*, *TWIST1*, *MEIS1*, and *IFR8*. *MEIS1* gene was identified as the validation site after further screening conducted based on low methylation background and high degree of differential methylation between adjacent and cancerous tissues ($AUC \geq 0.9$). In the validation cohort, the accuracy, sensitivity and specificity of *MEIS1* gene methylation in distinguishing BCa patients from normal patients were 89.2%, 91.1% and 83.3%, respectively, and there was no significant difference with the positive detection rate of the gold standard ($P > 0.05$). **Conclusion** *MEIS1* gene methylation in urine has important clinical value in non-invasive urine diagnosis of BCa.

【Keywords】 Bladder cancer; Methylation; Liquid biopsy; *MEIS1* gene; Noninvasive diagnosis

膀胱癌 (bladder cancer, BCa) 作为全球第二大最常见的泌尿系统恶性肿瘤^[1], 每年约有 55 万例新发病例^[2], 同时也是导致男性癌症死亡的主要原因之一。BCa 的高复发性同样受到广泛关注, 数据表明 BCa 术后五年复发率为 50%~70%^[3], 且尿路上皮癌早期症状相对不明显, 许多患者就诊时多已浸润肌层, 预后相对较差^[4], 这对患者的日常生活质量及整个医疗体系构成了沉重负担。传统的 BCa 诊断手段包括膀胱镜检查、肿瘤标志物及尿液细胞学检查, 但这些检查不可避免地存在操作侵入性强、易引发患者不适及阴性结果无法排除诊断等问题^[5-6]。有文献表明, BCa 被认为是治疗成本最高的恶性肿瘤^[7]。

近年来, 液体活检作为一种新兴的非侵入性检测技术, 逐渐崭露头角并受到了广泛关注^[8]。该技术通过对血液或尿液中的循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs)、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 及外泌体等生物标志物进行深入分析以期达到肿瘤的早诊早筛。尿液富含肿瘤相关蛋白质、DNA 和 RNA^[9], 可以提供 BCa 中发现的多种分子物质, 能够揭示肿瘤的分子特征及其动态变化信息, 在肿瘤的早期筛查、诊断、疗效监测及预后评估等多个方面展现出巨大潜力。

DNA 甲基化作为一种重要的表观遗传修饰, 逐渐显露出其在癌症诊断中的潜力。这种修饰不仅影响基因的表达, 还与肿瘤的发展密切相关。研究表明特定基因的甲基化状态在 BCa 患者的尿液样本中具有显著变化, 通过分析这些变化能够识别潜在的生物标志物, 从而为早期诊断提供新的思路^[10]。因此, 本研究通过对哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 BCa 和泌尿系统良性病患者

组织和尿液进行甲基化差异表达分析, 同时结合数据库筛选 BCa 特异性甲基化标志物, 确定髓系生态型病毒插入位点 1 (myeloid ecotropic viral integration site 1, *MEIS1*) 基因作为关键基因, 并在前瞻性队列中进一步验证, 旨在探讨 *MEIS1* 作为 BCa 早期无创检查标志物的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2023 年 8 月至 2024 年 10 月就诊于哈尔滨医科大学附属肿瘤医院的 BCa 患者作为肿瘤组, 同期非癌症患者为对照组, 包括泌尿系结石、泌尿道感染、前列腺增生和其他泌尿系统良性疾病。其中, 2023 年 8 月至 2024 年 5 月的两组患者作为建模队列, 2024 年 6 月至 2024 年 10 月的两组患者作为验证队列。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁, 性别不限; ②同意参加本研究并自愿签署知情同意书; ③经病理确诊为 BCa 且为初次诊断 (肿瘤组); 临床确诊为泌尿系结石、前列腺增生、泌尿道感染等非肿瘤良性疾病 (对照组); ④取样前 1 个月内未接受过任何治疗, 即未接受过任何针对本次确诊疾病的治疗。排除标准: ①当前或先前有其他恶性肿瘤史; ②合并其他严重肝肾功能损害、糖尿病、严重感染以及心功能不全; ③妊娠妇女。本研究已获得哈尔滨医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批 (批号: KY2023-63)。

1.2 样本收集

尿液样本的收集采用无菌尿液收集杯, 要求参与者在早晨空腹状态下自取尿液。受检者签署知情同意书后如实填写样本信息登记表 (是否空腹、晨尿等), 然后自行采集尿液样本, 收集后

放至 4℃ 冰箱；4 h 内进行离心。离心前先预冷离心机，待离心机温度降到 4℃ 后方可使用；先将尿液从尿杯移入 15 mL 离心管中，在 4℃ 条件下将样本以 3 000 rpm 离心 10 min。将离心后的上清倒入新的 15 mL 离心管中，每管不超过 8 mL，管上贴好条码；沉渣保留在原管中。将分离得到的上清和沉渣放置于 -80℃ 冰箱保存。

组织样本为接受根治膀胱全切术并经过病理证实的 BCa 组织及其配对的癌旁组织，癌旁组织的选择标准为距癌灶边缘 5 cm 以上。

1.3 表达数据下载和处理

基于癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas, TCGA）和基因表达综合（Gene Expression Omnibus, GEO）数据库的 450 K 数据进行差异化甲基化位点的筛选，同时使用高通量 DNA 亚硫酸氢盐靶向测序技术对 BCa 和正常癌旁组织进行 DNA 甲基化分析。为了减少该分析中的统计偏差，排除性别、年龄、病理分级等临床信息缺失的 BCa 患者。

1.4 标志物筛选及验证

使用 DSS 包进行差异甲基化分析，根据严格的筛选标准（AUC ≥ 0.9，甲基化率差异 > 0.3）对上述数据进行筛选，随后采用 Lasso 回归对筛选后的高差异甲基化位点进行特征选择。使用 Primer Premier 5.0 设计甲基化特异性 PCR（MSP）引物。采用荧光定量 PCR 测定样本的甲基化率，以基因（CT 值）和内参基因（CT 值）计算得到

Δ CT 值判定阳性或阴性结果，以膀胱镜或手术后病理活检为金标准，分析基因在尿上清 cfDNA 及尿沉渣 gDNA 中的阳性率，对选择出的位点进行进一步扩大样本量进行验证。

1.5 统计学分析

通过 R 3.1.4 软件进行统计学分析，使用 DSS 包进行差异基因分析，使用 Lasso 回归对筛选后的差异甲基化位点进行特征选择。符合正态分布的计量资料以均数和标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示；计数资料采用频数及百分比（ $n, \%$ ）描述。临床特征的组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

在建模队列中，肿瘤患者 94 例，其中男性 64 例，女性 30 例，年龄 33~88 岁，平均年龄（ 64.98 ± 10.63 ）岁。同期非癌症对照组患者 83 例，其中男性 55 例，女性 28 例，年龄 30~85 岁，平均年龄（ 60.19 ± 8.86 ）岁。在验证队列中，肿瘤患者 90 例，非癌症患者 30 例，肿瘤与非癌症患者的年龄、性别、学历、婚姻状况及是否吸烟等一般资料比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），流程见图 1。

2.2 PCa与正常组织DNA甲基化标志物差异分析

收集来自公开数据库（TCGA 和 GEO）的

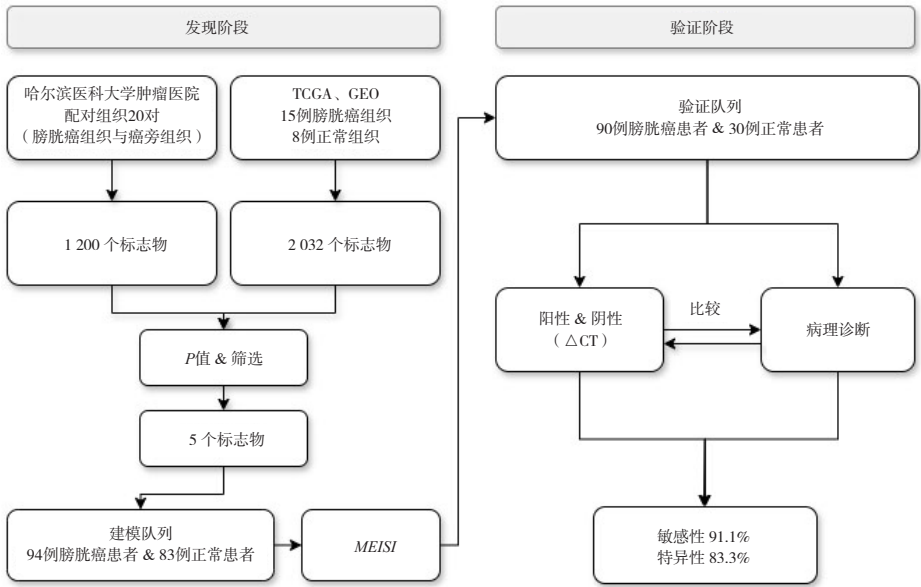


图1 研究工作流程

Figure 1. Workflow of the study

450K 数据进行差异化甲基位点的筛选，下载了 15 例 BCa 患者组织和 8 例正常膀胱组织 DNA 甲基化数据。随后通过高通量 DNA 亚硫酸氢盐靶向测序对本研究队列的 20 对 BCa 和正常癌旁组织进行 DNA 甲基化分析。通过差异甲基化分析，队列中的 1 200 个标志物和 TCGA 和 GEO 联合队列中的 2 032 个标志物在 BCa 和正常组织之间发生显著变化。根据筛选标准，最终鉴定出 5 个标志物 (*HOXA9*、*CRTR*、*TWIST1*、*MEIS1*、*IFR8*)，这些标志物在肿瘤中显示出高且稳定的甲基化水平。

2.3 构建并寻找最佳标志物

为了找寻最佳标志物，本研究使用建模队列中的 94 例肿瘤患者和 83 例对照组患者的尿液，用荧光定量 PCR 得到 Δ CT 值判定结果，并与病理情况进行比对，发现 *MEIS1* 等基因在尿上清 cfDNA 和尿沉渣 gDNA 中表现出较好的诊断性能，见表1 及表 2，选取 *MEIS1* 基因继续扩大样本量进行验证。

2.4 *MEIS1*和病理结果的一致性分析

使用验证队列中的 90 例肿瘤患者和 30 例非肿瘤患者，以膀胱镜及术后病理结果为金标准，测得 *MEIS1* 基因甲基化灵敏度 91.1%、特异度 83.3%、阳性预测值 94.2%、阴性预测值 75.8%。*MEIS1* 基因甲基化阳性率与性别、年龄、吸烟史、是否出现血尿无关 ($P > 0.05$)，与 TNM 分期、组织学分级有关 ($P < 0.001$)，见表 3。采用配对 χ^2 检验分析 *MEIS1* 与病理金标准对 BCa 的阳性检出率差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 4。

表1 基于尿液cfDNA的膀胱癌甲基化标志物筛选

Table 1. Screening of bladder cancer methylation markers based on urinary cfDNA

标志物	内参CT	阈值	阳性率(%, n)	
			肿瘤组	对照组
<i>HOXA9</i>	≤33	12	60 (12/20)	0 (0/10)
<i>CRTR</i>	≤33	6	58 (11/19)	15 (2/13)
<i>TWIST1</i>	≤33	10	50 (10/20)	0 (0/15)
<i>MEIS1</i>	≤33	10	80 (20/25)	0 (0/25)
<i>IFR8</i>	≤33	10	65 (13/20)	15 (3/20)

表2 基于尿沉渣gDNA的膀胱癌甲基化标志物筛选

Table 2. Screening of bladder cancer methylation markers based on urinary sediment gDNA

标志物	DNA投入量 (ng)	内参CT	阈值	检出率(%, n)	
				肿瘤组	对照组
<i>HOXA9</i>	200	≤26	9.73	70 (14/20)	0 (0/10)
<i>CRTR</i>		≤26	12.55	68 (13/19)	15 (2/13)
<i>TWIST1</i>		≤26	10.94	60 (12/20)	0 (0/15)
<i>MEIS1</i>		≤26	12.62	88 (22/25)	0 (0/25)
<i>IFR8</i>		≤26	6.25	70 (14/20)	15 (3/20)

表3 临床病理特征与*MEIS1*甲基化的关系 (n, %)

Table 3. Relationship between clinicopathologic features and *MEIS1* methylation (n, %)

特征	患者数 (n=120)	<i>MEIS1</i>		χ^2 值	P值
		阳性 (n=87)	阴性 (n=33)		
性别				3.65	0.056
男性	94	72 (76.6)	22 (23.4)		
女性	26	15 (57.7)	11 (42.3)		
年龄 (岁)				1.91	0.167
≤60	36	23 (63.9)	13 (36.1)		
>60	84	64 (76.2)	20 (23.8)		
TNM分期				62.92	<0.001
非肿瘤	30	5 (16.7)	25 (83.3)		
I~II期	70	65 (92.9)	5 (7.1)		
III~IV期	20	17 (85.0)	3 (15.0)		
组织学分级				62.45	<0.001
非肿瘤	30	5 (16.7)	25 (83.3)		
低级别	65	59 (90.8)	6 (9.2)		
高级别	25	23 (92.0)	2 (8.0)		

续表3

特征	患者数 (n=120)	MEIS1		χ^2 值	P值
		阳性 (n=87)	阴性 (n=33)		
吸烟史				0.65	0.420
不吸烟	76	57 (75.0)	19 (25.0)		
吸烟	44	30 (68.2)	14 (31.8)		
血尿				1.34	0.248
有	31	20 (64.5)	11 (35.5)		
无	89	67 (75.3)	22 (24.7)		

表4 MEIS1甲基化和病理结果的一致性分析 (n, %)
Table 4. Concordance analysis of MEIS1 methylation and pathological findings (n, %)

病理	MEIS1		合计	χ^2 值	P值
	阳性	阴性			
阳性	82 (91.1)	8 (8.9)	90	0.31	0.581
阴性	5 (16.7)	25 (83.3)	30		
合计	87	33	120		

3 讨论

本研究探索了 DNA 甲基化作为 BCa 尿液无创检测手段的潜力，并揭示了 MEIS1 与 BCa 发病之间的紧密联系。这一发现不仅为 BCa 的早期诊断开辟了新的生物标志物途径，同时也为临床实践带来了新的启示。

既往已有研究应用 mRNA^[11]、微管相关蛋白^[12]、拷贝数变异^[13]、突变^[14]等相关分析预测 BCa 的发生^[15]。传统的 BCa 诊断方法，诸如膀胱镜检查，尽管诊断准确性高，但其侵入性操作往往给患者带来不适与痛苦，同时患者需要花费大量的治疗费用来应对 BCa 的诊断、复发和治疗，这导致 BCa 被认为是治疗成本最高的恶性肿瘤^[16]。除此之外还有尿脱落细胞学检查和荧光原位杂交^[17-18]等检查方法，但都有其局限性。尿液作为非侵入性样本来源，在癌症检测领域的应用价值日益凸显。本研究表明，通过检测尿液中 DNA 的甲基化状态，能够实现对 BCa 的无创筛查，这一方法不仅显著提升了患者的接受度，为大规模的人群筛查提供了现实可行的途径，还为后续进一步监测 BCa 复发相关研究提供了科学依据。

MEIS1 作为三重氨基酸环延伸家族的成员，在细胞发育与增殖的过程中起着重要作用^[19]。已有研究证实，MEIS1 在白血病中发挥着癌基因的功能，驱动疾病的进展，包括促进白血病的发生、白血病细胞的归巢，以及增强细胞间的相互

作用和迁移能力^[20]。然而在其他类型的癌症中，MEIS1 则作为肿瘤抑制因子发挥作用。有研究表明 MEIS1 在前列腺癌中展现出显著的肿瘤抑制作用，该研究发现 MEIS1 的表达水平在从良性上皮细胞向原发性肿瘤乃至转移组织的演变过程中逐渐下降，这种表达的降低与促癌基因 *c-MYC* 和 *CD142* 的表达上调密切相关^[21]。值得注意的是，MEIS1 的基因表达与细胞周期蛋白 A 和 D1 的表达水平呈现出了明显的负相关关系，而与细胞促凋亡因子呈正相关，这表明 MEIS1 可能通过诱导细胞凋亡来发挥其肿瘤抑制作用^[22]。此外，MEIS1 还能诱导细胞周期阻滞于 G1/S 期，从而减弱高侵袭性肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[23]。尽管 MEIS1 在多种癌症类型中的功能已经得到了一定程度的揭示，但关于其在 BCa 中的作用及其分子机制，目前仍缺乏详细的文献报道。因此，对于 MEIS1 在 BCa 中的功能进行深入的研究和阐述，将为该疾病的预防、诊断和治疗提供新的思路和策略。

本研究首先通过在医院、TCGA 和 GEO 队列样本的联合分析中发现了 BCa 特异性甲基化标志物。然后，研究团队在 94 例肿瘤及 83 例良性疾病的队列中进一步筛选出诊断性能最佳的标志物，并在 120 个样本中对基于 MEIS1 甲基化诊断模型和病理结果进行了一致性分析，该甲基化位点灵敏度 91.1%、特异度 83.3%、阳性预测值 94.2%、阴性预测值 75.8%，这充分展示了其在临床应用中的广阔前景。然而也必须认识到，当前研究的样本量相对有限，未来开展大规模前瞻性队列研究对于验证该标志物在 BCa 早期检测中的有效性至关重要。同时，甲基化的动态变化提供了一个全新的视角。随着 BCa 的发展，DNA 甲基化模式可能会发生变化，这种变化不仅能够反映肿瘤的进展阶段，还可能在治疗监测中发挥重要作用^[24]。因此，将甲基化分析与其他生物标志物

(如拷贝数变异、mRNA 等)相结合,进行多重检测,有望进一步提升诊断的准确性。

本研究仍存在一定的局限性。首先,甲基化检测的标准化流程尚未完全建立,实验方法的细微差异可能导致结果的可重复性受到影响。此外,职业暴露、吸烟、不同地理区域人群的甲基化特征可能存在差异^[25-26]。因此,进一步开展多中心研究对于验证本研究的发现具有重要意义。随着 DNA 甲基化研究的深入和技术的不断进步,未来有望将这一方法广泛应用于临床实践,实现 BCa 的早期诊断、个体化治疗及预后评估目标,从而为 BCa 患者提供更加精准、有效的医疗服务。

伦理声明: 本研究已获得哈尔滨医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批(批号: KY2023-63)

作者贡献: 研究设计: 王子琦、佟智超、张振威; 实验操作: 张振威、胡胜; 数据采集: 张振威、王剑威、胡胜、李浩楠; 数据分析: 佟智超、张振威; 论文撰写: 张振威; 论文审定: 王子琦、佟智超

数据获取: 本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- Comp rat E, Amin MB, Cathomas R, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments[J]. *Lancet*, 2022, 400(10364): 1712-1721. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01188-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01188-6).
- Richters A, Aben KKH, Kiemeny LALM. The global burden of urinary bladder cancer: an update[J]. *World J Urol*, 2020, 38(8): 1895-1904. DOI: [10.1007/s00345-019-02984-4](https://doi.org/10.1007/s00345-019-02984-4).
- Jin YH, Zeng XT, Liu TZ, et al. Treatment and surveillance for non-muscle-invasive bladder cancer: a clinical practice guideline (2021 edition)[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 44. DOI: [10.1186/s40779-022-00406-y](https://doi.org/10.1186/s40779-022-00406-y).
- 李志勇, 刘卓炜. 上尿路尿路上皮癌的围手术期治疗现状[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2020, 14(5): 326-329. [Li ZY, Liu ZW. Status of perioperative treatment of urothelial carcinoma of upper urinary tract[J]. *Chinese Journal of Endourology (Electronic Edition)*, 2020, 14(5): 326-329.] DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2020.05.002](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2020.05.002).
- Gontero P, Birtle A, Capoun O, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ)-a summary of the 2024 guidelines update[J]. *Eur Urol*, 2024, 86(6): 531-549. DOI: [10.1016/j.eururo.2024.07.027](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.07.027).
- Ruan W, 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. DOI: [10.1186/s13148-021-01073-x](https://doi.org/10.1186/s13148-021-01073-x).
- Wang Z, Chen J, Yang L, et al. Single-cell sequencing-enabled hexokinase 2 assay for noninvasive bladder cancer diagnosis and screening by detecting rare malignant cells in urine[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(24): 16284-16292. DOI: [10.1021/acs.analchem.0c04282](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04282).
- Urabe F, Matsuzaki J, Ito K, et al. Serum microRNA as liquid biopsy biomarker for the prediction of oncological outcomes in patients with bladder cancer[J]. *Int J Urol*, 2022, 29(9): 968-976. DOI: [10.1111/iju.14858](https://doi.org/10.1111/iju.14858).
- Lopez-Beltran A, Cheng L, Gevaert T, et al. Current and emerging bladder cancer biomarkers with an emphasis on urine biomarkers[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(2): 231-243. DOI: [10.1080/14737159.2020.1699791](https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1699791).
- Li F, Zheng Z, Chen W, et al. Regulation of cisplatin resistance in bladder cancer by epigenetic mechanisms[J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 68: 100938. DOI: [10.1016/j.drug.2023.100938](https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100938).
- Meng XY, Shi MJ, Zeng ZH, et al. The role of COL5A2 in patients with muscle-invasive bladder cancer: a bioinformatics analysis of public datasets involving 787 subjects and 29 cell lines[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 659. DOI: [10.3389/fonc.2018.00659](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00659).
- Lyu XY, Qiang YJ, Zhang B, et al. Identification of immuno-infiltrating MAPIA as a prognosis-related biomarker for bladder cancer and its ceRNA network construction[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1016542. DOI: [10.3389/fonc.2022.1016542](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1016542).
- Deng LH, Chao HC, Deng HH, et al. A novel and sensitive DNA methylation marker for the urine-based liquid biopsies to detect bladder cancer[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 510. DOI: [10.1186/s12885-022-09616-y](https://doi.org/10.1186/s12885-022-09616-y).
- Tran L, Xiao JF, Agarwal N, et al. Advances in bladder cancer biology and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2): 104-121. DOI: [10.1038/s41568-020-00313-1](https://doi.org/10.1038/s41568-020-00313-1).
- 胡彬, 袁东波, 宋具昆, 等. TIA1 在膀胱癌中的表达及对膀胱癌发生发展和预后的影响[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2021, 15(3): 203-208. [Hu B, Yuan DB, Song JK, et al. Expression of TIA1 in bladder cancer and its effect on the occurrence, development and prognosis of bladder cancer[J]. *Chinese Journal of Endoscopic Urology (Electronic Edition)*, 2021, 15(3): 203-208.] DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2021.03.006](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2021.03.006).
- Lobo N, Afferi L, Moschini M, et al. Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(6): 628-639. DOI: [10.1016/j.euo.2022.10.003](https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.10.003).
- Chen X, Zhang J, Ruan W, et al. Urine DNA methylation assay enables early detection and recurrence monitoring for bladder cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(12): 6278-6289. DOI: [10.1172/jci](https://doi.org/10.1172/jci)

- JCI139597.
- 18 Zheng J, Lu S, Huang Y, et al. Preoperative fluorescence in situ hybridization analysis as a predictor of tumor recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a bi-institutional study[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 685. DOI: [10.1186/s12967-023-04528-2](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04528-2).
- 19 Li Y, Gan Y, Liu J, et al. Downregulation of MEIS1 mediated by ELFN1-AS1/EZH2/DNMT3a axis promotes tumorigenesis and oxaliplatin resistance in colorectal cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 87. DOI: [10.1038/S41392-022-00902-6](https://doi.org/10.1038/S41392-022-00902-6).
- 20 Yokoyama T, Nakatake M, Kuwata T, et al. MEIS1-mediated transactivation of synaptotagmin-like 1 promotes CXCL12/CXCR4 signaling and leukemogenesis[J]. J Clin Invest, 2016, 126(5): 1664-1678. DOI: [10.1172/JCI81516](https://doi.org/10.1172/JCI81516).
- 21 Bhanvadia RR, VanOpstall C, Brechka H, et al. MEIS1 and MEIS2 expression and prostate cancer progression: a role for HOXB13 binding partners in metastatic disease[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(15): 3668-3680. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3673](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3673).
- 22 Song F, Wang H, Wang Y. Retraction: myeloid ecotropic viral integration site 1 inhibits cell proliferation, invasion or migration in human gastric cancer[J]. Oncotarget, 2024, 15: 634. DOI: [10.18632/ONCOTARGET.28649](https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.28649).
- 23 Zhu J, Cui L, Xu A, et al. MEIS1 inhibits clear cell renal cell carcinoma cells proliferation and in vitro invasion or migration[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 176. DOI: [10.1186/s12885-017-3155-2](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3155-2).
- 24 Beukers W, van der Keur KA, Kandimalla R, et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a urinary biomarker combination for surveillance of patients with bladder cancer in a large prospective multicenter study[J]. J Urol, 2016, 197(6): 1410-1418. DOI: [10.1016/j.juro.2016.12.096](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.12.096).
- 25 Jubber I, Ong S, Bukavina L, et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors[J]. Eur Urol, 2023, 84(2): 176-190. DOI: [10.1016/j.eururo.2023.03.029](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.029).
- 26 Kwan ML, Haque R, Young-Wolff KC, et al. Smoking behaviors and prognosis in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in the be-well study[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(11): e2244430. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.44430](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.44430).
- 收稿日期: 2024 年 11 月 22 日 修回日期: 2025 年 03 月 05 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 张振威, 佟智超, 王剑威, 等. *MEIS1* 基因甲基化检测在膀胱癌尿液无创诊断中的价值[J]. 医学新知, 2025, 35(5): 520-526. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411183.
Zhang ZW, Tong ZC, Wang JW, et al. The value of *MEIS1* gene methylation assay in the noninvasive diagnosis of bladder cancer in urine[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(5): 520-526. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411183.