

· 标准与共识 ·

非编码 RNA 在肾细胞癌液体活检中的应用 专家共识

《非编码 RNA 在肾细胞癌液体活检中的应用专家共识》编写组

【摘要】肾细胞癌（RCC）是泌尿系统常见恶性肿瘤，其早期症状隐匿、异质性强，部分患者术后易复发转移。传统组织活检和影像学检查在动态监测及肿瘤异质性评估方面存在局限性，液体活检具有无创、可重复和可动态检测等优势，已成为精准诊疗的重要研究方向。循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA、外泌体及非编码 RNA 均为 RCC 液体活检的重要标志物。其中，环状 RNA、长链非编码 RNA 和微小 RNA 因稳定性较高、调控功能明确，在 RCC 诊断、疗效监测及预后评估中显示出较好的应用前景。本文结合国内外最新循证医学证据及临床实践探索，重点围绕非编码 RNA 在 RCC 液体活检中的研究现状及临床价值进行梳理和总结，形成 5 点共识意见，旨在为我国泌尿外科医师防治 RCC 提供更明确的参考和更规范化的建议，以期进一步提高患者获益。

【关键词】液体活检；肾细胞癌；非编码 RNA；生物标志物

Expert consensus on the application of noncoding RNAs in liquid biopsy for renal cell carcinoma Expert consensus writing group on the application of noncoding RNAs in liquid biopsy for renal cell carcinoma

Corresponding author: Ping Wang, 311121 Hangzhou, Department of Urology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Email: wpyyy@zju.edu.cn

【Abstract】Renal cell carcinoma (RCC) is a common malignancy of the urinary system, characterized by insidious early manifestations, marked heterogeneity, and a high risk of postoperative recurrence or metastasis in some patients. Current expert consensus indicates that conventional tissue biopsy and imaging modalities have inherent limitations in dynamic disease monitoring and the assessment of tumor heterogeneity. Due to its minimal invasiveness, repeatability, and capacity for real-time dynamic evaluation, liquid biopsy has become an important focus in precision oncology. Circulating tumor cells, circulating tumor DNA, exosomes, and non-coding RNAs are regarded as key liquid biopsy biomarkers in RCC. Among these, circular RNAs, long non-coding RNAs, and microRNAs have attracted increasing attention because of their relative stability and well-characterized regulatory functions, demonstrating considerable potential in the diagnosis, treatment monitoring, and prognostic assessment of RCC. Based on the latest evidence-based evidence and clinical practice from China and abroad, this consensus summarizes the current research and clinical utility of noncoding RNAs in liquid biopsy for RCC, and formulates five key consensus statements. These are intended to offer Chinese urologists more explicit references and standardized advice for the prevention and treatment of RCC, thereby further enhancing patient benefit.

【Key words】Liquid biopsy; Renal cell carcinoma; ncRNA ; Biomarker; Expert consensus

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2026.02.002

基金项目：浙江省“尖兵”“领雁”科技计划项目（2024C03165）

通信作者：王平，311121 杭州，浙江大学医学院附属第一医院泌尿外科，Email：wpyyy@zju.edu.cn



中华医学电子音像出版社
CHINESE MEDICAL MULTIMEDIA PRESS

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 约占全球所有癌症病例的 3.0%, 是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一^[1]。据统计, 2025 年预计新增 RCC 病例 80 980 例, 死亡 14 510 例, 5 年相对生存率为 78.6%, 且其全球发病率呈现持续上升趋势^[2]。在各年龄段, 男性 RCC 发病率均高于女性, 尤其在 50 岁后差异更加显著, 而且随着年龄增长, RCC 总体发病率呈指数性上升^[3-4]。虽然 RCC 发病高峰集中于 75 ~ 80 岁^[5], 但 20 ~ 39 岁青年群体的发病增速已在所有年龄段中位列第二^[6], 提示 RCC 年轻化趋势不容忽视。

RCC 大多起源于近端肾小管上皮细胞, 异质性较高, 常在被诊断前已发生转移^[7]。透明细胞肾细胞癌 (clear cell RCC, ccRCC) 是 RCC 最常见的病理学亚型, 约占 70% ~ 80%^[8]。由于早期症状隐匿, 约 60% 的 RCC 是通过腹部超声或 CT 检查偶然发现, 出现临床症状时大多已属晚期, 约 30% 的患者确诊时已发生转移, 可见其早期检测手段缺乏^[9-11]。局限性 RCC 可采用部分肾脏切除术或根治性肾脏切除术进行治疗, 但仍有 20% ~ 40% 的患者在术后出现局部复发或远处转移等情况^[12-13]。在此背景下, 液体活检作为一种非侵入性检测技术, 其在精准医疗和个体化治疗方案中的潜力引起了广泛关注^[14-15]。目前, 尚无基于液体活检的生物标志物被批准用于 RCC 的临床诊断, 但伴随医疗技术的不断进步, 液体活检有望成为 RCC 无创诊断、预后判断和治疗决策的重要工具^[16]。

为进一步推动非编码 RNA 在 RCC 液体活检中的早期诊断、疗效监测、复发预警和预后评估的标准化研究与临床转化, 《非编码 RNA 在肾细胞癌液体活检中的应用专家共识》编写组结合国内外最新循证医学证据及临床实践, 经过反复讨论和全面修订, 本着科学化、规范化、透明化和制度化原则制定了本共识, 旨在为我国泌尿外科医师防治 RCC 提供更明确的参考和更规范化的建议, 以期进一步提高患者获益。

一、共识制定方法

本专家共识循证医学证据主要来源于中国知网、万方数据知识服务平台、维普资讯以及 PubMed 数据库。采用主题词与自由词相结合的方式系统检索, 检索时限为建库至 2025 年 12 月 20 日。中文检索词包括“肾细胞癌”“非编码 RNA”“液体活检”

等; 英文检索词包括“renal cell carcinoma”“non-coding RNA”“microRNA”“lncRNA”“circular RNA”“liquid biopsy”等。检索结果经去重后由 2 名研究者独立筛选, 并结合“exosome”“ctDNA”“CTC”等相关术语, 纳入文献类型主要包括指南、专家共识、系统评价/Meta 分析、随机对照研究、队列研究、病例对照研究、诊断研究及高质量基础与转化研究。

证据质量与推荐强度采用 GRADE 分级系统进行评定: 证据质量分为高、中、低和极低 4 个等级, 推荐强度分为强推荐 (即明确显示干预措施利大于弊) 和弱推荐 (即利弊不确定或证据显示利弊相当)。

由共识编写组成员对文献进行筛选、整理与评价, 并结合证据质量、研究一致性及临床适用性形成初步意见。在此基础上, 经多轮专家讨论、意见征集和反复修订, 最终形成本共识推荐意见。共识意见采用专家一致性原则, 经专家投票表决形成共识, 达到 75% 及以上的共识率才可确定为最终的共识意见。

二、液体活检概述

液体活检是一项前沿检测技术, 通过采集体液 (如血液、尿液或唾液) 作为样本, 提取与疾病相关的关键生物信息^[17]。由于肾脏位于腹膜后不易穿刺活检, 因此与传统的组织活检相比, 液体活检具有无创、可实时动态监测、敏感度和特异性高等优势, 更易于监测治疗反应^[18-19]。液体活检依赖于体液中特有的生物标志物, 不仅可以快速重复采样, 还可以对肿瘤生长动力学进行实时监测和研究。液体活检能捕获来自多个转移灶的肿瘤释放物质, 反映肿瘤的异质性, 不同于单一肿瘤区域的组织活检, 有助于减少单点取样导致的检测偏倚^[20]。

目前, 液体活检已广泛应用于肝癌、肺癌、卵巢癌、膀胱癌等的诊断^[21-24]。迄今为止, 与其他癌症类型相比, 液体活检在临床实践中对 RCC 的作用相对有限。RCC 液体活检的主要样本来源为血液和尿液, 检测对象包括循环肿瘤细胞、核酸、外泌体以及肿瘤相关的代谢产物和蛋白质等关键生物标志物, 其中基于 RNA 的生物标志物因表达差异显著且与癌症密切相关而备受关注。随着医疗技术的不断改进, 液体活检或将成为个性化肿瘤学的重要评估技术, 有助于改善 RCC 患者的预后。

共识意见 1: 鉴于现有非编码 RNA 的液体活检技术检测指标多处于临床研究阶段, 建议在有条

件的医疗中心或通过多中心临床研究项目进一步探索其在 RCC 术后复发预测中的价值与临床算法。(强推荐;证据质量:中等)

推荐将基于非编码 RNA 的液体活检技术应用于 RCC 诊治的临床实践前,优先解决各中心实验室检测流程的规范化、样本的前处理标准化以及数据分析的统一性问题。(强推荐;证据质量:高)

三、非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA) 概述

ncRNA 是指来源于基因组非编码区的转录产物,不参与蛋白质编码,但通过调控基因表达或信号通路在肿瘤的发生、发展中起重要作用^[25]。ncRNA 主要分为管家型 ncRNA 和调控型 ncRNA^[26]。管家型 ncRNA 为细胞生存所必需,具有基本的细胞功能,含量丰富且功能保守,可以在不同细胞类型中以相对稳定的浓度呈组成型表达,包括核糖体 RNA、转运 RNA、小核 RNA 和小核仁 RNA。调控型 ncRNA 广泛参与细胞功能,涉及转录调控、RNA 加工和修饰、信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 稳定性和翻译调节,其主要包括环状 RNA (circular RNA, circRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和微小 RNA (microRNA, miRNA)^[27]。

近年来,ncRNA 在多种疾病(特别是癌症)中的生理及病理作用引起了广泛关注。与蛋白质和 DNA 等其他生物分子相比,ncRNA 分子更小且稳定,高通量测序技术检测也更容易,特异性、灵敏度也更高。而且 ncRNA 还直接参与基因表达调控,可以更精确地反映细胞状态和疾病进展。部分 ncRNA 可释放至生物体液中,以循环 ncRNA 形式存在,该类 ncRNA 可被包装于细胞外囊泡或与核糖核蛋白复合物结合,这些结构可有效抑制 RNA 酶的降解作用,保障其在循环系统中的稳定性。越来越多的研究显示,循环 ncRNA 可用于 RCC 的早期诊断、治疗反应监测和预后评估,是一种基于血液的具有较大潜力且易于获取的生物标志物^[28-30]。

共识意见 2: 建议将循环 ncRNA 的特异性、敏感性、准确性与国际转移性肾细胞癌数据库联盟评分(简称 IMDC 评分)、纪念斯隆·凯特林癌症中心评分(简称 MSKCC 评分)等现有标准进行比较研究,并优先解决样本处理与数据分析的标准化问题,从而确定 ncRNA 诊断与评估 RCC 的可行性。

(强推荐;证据质量:高)

四、circRNA 在 RCC 液体活检中的应用

circRNA 是通过剪接体介导的反向剪接过程形成的,这些分子不具备 5' 末端帽子和 3' 末端 polyA 尾巴,而是具有一个共价连接的闭环结构^[31]。这种特殊的闭环式结构,使得 circRNA 在血液中表现出比线性 RNA 更高的生物稳定性和特异性,对核酸外切酶具有非常稳定的抗性^[32]。

circRNA 作为关键调控因子,其潜在功能已被广泛探索。研究表明, circRNA 能够作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 与 miRNA 结合,在细胞内充当“miRNA 海绵”,从而减弱 miRNA 对靶基因的抑制作用,促进靶基因的表达^[33-34];亦可与 RNA 结合蛋白形成复合物,充当诱饵或支架分子,调控蛋白功能与亚细胞定位^[35-36]。此外, N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 参与 circRNA 代谢, circRNA 可以由 YTHDC 蛋白介导的 m6A 依赖性方式易位至细胞质^[37]。circRNA 也可通过内部核糖体进入位点或 m6A 修饰直接翻译蛋白,如含有 m6A 的 circRNA 可以被 YTHDF3 识别, YTHDF4 招募 eIF2G3,从而触发翻译^[38]。circRNA 功能多样,不仅在基因表达调控中发挥多重作用,参与生命体生理过程的精密调控,还在癌症等多种人类疾病中发挥关键作用。尽管 circRNA 的功能和作用机制仍在不断探索与揭示中,但目前的研究多提示其可能参与了 RCC 的发病过程,正逐渐成为探索癌症发病机制的重要靶点。

circRNA 的内在稳定性及其在各种组织中的广泛分布,决定了其作为液体活检生物标志物的合理性及诊断价值^[39]。大量研究证实,体液中的 circRNA 在监测治疗效果和评估胃癌、非小细胞肺癌、肝癌、结直肠癌、卵巢癌等的预后方面显示出广泛的应用前景^[40-44]。最近的研究表明, circSAF2 在 RCC 组织衍生的外泌体中高表达,可通过 miR-620/JAK1/STAT3 信号通路介导 M2 巨噬细胞的极化,进而促进 RCC 转移^[45]。Wang 等^[46]鉴定出一种与 ccRCC 相关的新型 circRNA circDVL1,发现 ccRCC 患者血清与肿瘤组织中的 circDVL1 表达均显著低于健康对照者,且表达水平与 Fuhrman 分级呈负相关;功能实验表明,过表达 circDVL1 可有效抑制 ccRCC 细胞的增殖、迁移与侵袭,并诱

导细胞周期阻滞和凋亡；在机制层面，上述抑癌功能涉及 circDVL1/miR-412-3p/PCDH7 调控轴，其作用机制为：circDVL1 作为 miR-412-3p 的分子海绵，通过解除 miR-412-3p 对下游靶基因 PCDH7 的抑制，从而上调 PCDH7 的表达，最终发挥抑癌作用。

近年来，越来越多的研究证实，circRNA 通过介导癌症生长、转移和侵袭参与 RCC 的发生和发展。研究表明，沉默 circ_000926 可抑制 RCC 细胞的生长、迁移和侵袭^[47]。circ-SCARB1 已被验证在 30 对 RCC 组织和多个 RCC 细胞系中表达增高，而敲低 circ-SCARB1 不仅可以抑制细胞增殖、迁移和侵袭，同时还能诱导细胞凋亡^[48]。Liu 等^[49]从 5 对 RCC 组织的微阵列分析中，挖掘出一种新的 circRNA-circPTCH1，发现 circPTCH1 能通过 ceRNA 机制促进 RCC 的增殖、侵袭和转移；在分子机制方面，circPTCH1 与 miR-485-5p 结合后促进 RCC 的迁移和侵袭，这源于 MMP14 基因表达的增加。同时，miR-485-5p/MMP14 轴通过 circPTCH1 的激活可诱导上皮-间质转化。同年，Feng 等^[50]在 RCC 组织和细胞系中发现 circ_001287 和 CEP5 表达升高，miR-144 表达降低。此外，circRNA circSDHC 作为 miR-127-3p 的“海绵”，可以通过 CDKN3/E2F1 信号轴促进 RCC 的增殖与转移，其高表达与 RCC 患者晚期 TNM 分期及较低生存率密切相关^[47]。进一步研究发现，无论在体内还是体外，circSDHC 均能增强肿瘤细胞的生长和侵袭性；机制方面，circSDHC 可通过与 miR-127-3p 竞争结合，解除其对下游靶基因 CDKN3 和 E2F1 的抑制作用，从而推动 RCC 的恶性进展^[51]。与 circRNA 的上述作用相反，circRNA circMTO1 被报道在 RCC 的发病过程中发挥着有益作用。该研究揭示，circMTO1 可作为 miR-9 和 miR-223 的海绵并抑制其表达，导致 LMX1A 表达增加，从而抑制 RCC 细胞的增殖和侵袭^[52]。

共识意见 3：circRNA 作为一种新兴的液体活检生物标志物，因其稳定性、高丰度和特异性，在多种疾病尤其是癌症的诊断和治疗中展现出巨大潜力。（证据质量：中等）

RCC 的临床应用仍面临多重挑战，包括缺乏灵敏、特异且快速的 circRNA 定量分析方法，缺乏诊断敏感性与特异性的验证研究，以及对 circRNA 调控网络的理解尚不深入等。（证据质量：高）

如何在避免免疫排斥的前提下，将 circRNA 稳定导入靶细胞并实现对癌症进展的长期调控，是该领域亟待突破的关键技术瓶颈，系统性地探索和鉴定液体活检中具有潜力的 circRNA 标志物，是成为该领域的重要研究方向。（证据质量：高）

五、lncRNA 在 RCC 液体活检中的应用

lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA 分子，具有细胞或组织特异性、保守性差、表达水平低等特点，在包括细胞增殖、分化、凋亡及周期调控等多种生物学过程中扮演着重要角色^[53]。lncRNA 参与基因表达的多水平调控，如通过招募染色质修饰复合物进行转录调控，或通过与 miRNA、mRNA 和蛋白质相互作用进行转录后调控，从而参与调控细胞增殖、凋亡、迁移、免疫逃逸、代谢重编程等关键生物过程^[54]。同时，lncRNA 还可以包装成细胞外囊泡并传递到周围的肿瘤细胞^[55]。目前，癌症液体活检中评估第二丰富的 ncRNA 来源于 lncRNA。lncRNA 在人血清或血浆样本中具有较高的抗 RNA 酶降解能力，可稳定存在。与 miRNA 类似，可能通过细胞外囊泡与特定蛋白质的相互作用来阻止 RNA 酶降解，可以作为非侵入性生物标志物的适宜候选对象。lncRNA 的表达失调可导致癌基因或抑癌基因的异常调控，从而促进肿瘤的发生，近年来已成为包括 RCC 在内的癌症研究领域极具前景的生物标志物，具有预后评估或诊断价值。

有研究表明，与健康对照组相比，RCC 患者治疗前血浆 lncARSR 水平显著升高；进一步分析发现，接受舒尼替尼治疗的 RCC 患者，治疗期间发生疾病进展者的基线血浆 lncARSR 水平高于未发生疾病进展者；而且可检测的血浆 lncARSR 水平在肿瘤切除后下降，复发时回升^[56]。同年，Wu 等^[57]对 RCC 患者的血清样本进行分析，共纳入 71 例 ccRCC 患者、62 例健康对照者以及 8 例良性肾肿瘤患者，共评估 82 个癌症相关 lncRNA，并鉴定出 5 个在肿瘤中显著下调的 lncRNA (lncRNA-LET、PVT1、PANDAR、PTENP1 和 LINC00963)，其可成功鉴别健康对照者和 ccRCC 患者 [曲线下面积 (area under curve, AUC) = 0.823]，该预测因子在不同的临床 TNM 分期中均具有诊断价值，显示出了作为 RCC 生物标志物的早期诊断作用。之后，He 等^[58]报道了单血清来源的 lncRNA

GIHCG, 研究表明血清 GIHCG 水平可以鉴别 RCC 患者和健康个体, 其灵敏度和特异性分别为 87.0% 和 84.8%。Xie 等^[59]的研究发现, 早期 RCC 患者癌组织和血清中的 LINC00887 水平均较正常组织和健康受试者血清显著增加, 且与 RCC 细胞增殖有关, 提示 lncRNA 可能是检测早期 RCC 的潜在生物标志物。

另有研究证实, 尿液来源的 lncRNA GAS5 具有卓越的诊断性能 (AUC=0.868) 和临床可及性, 可作为诊断肾纤维化的无创生物标志物^[60]。从肾母细胞瘤患者的原代组织培养物上清、尿液和血浆样本中分离外泌体, 均可检测到 lncRNA MALAT1, 而且 MALAT1 表达水平在肾母细胞瘤样本中显著下调^[61], 提示外泌体 MALAT1 可作为液体活检监测肾母细胞瘤的候选标志物。近年来的研究也揭示了 lncRNA IGFL2-AS1 驱动 RCC 舒尼替尼耐药的作用机制。一方面, IGFL2-AS1 通过竞争性结合 hnRNPC 调控 TP53INP2 mRNA 的选择性剪接, 导致 TP53INP2 上调, 进而激活自噬并诱导舒尼替尼耐药; 另一方面, IGFL2-AS1 还可以通过与 hnRNPC 结合被包装到细胞外囊泡中, 从而将舒尼替尼耐药性传递给敏感的 RCC 细胞^[62]。这些结果共同提示, lncRNA 有可能成为 RCC 液体活检中的重要研究与检测靶点。

共识意见 4: 循环 lncRNA 在 RCC 的早期诊断和预后评估中展现出潜在的临床价值, 部分候选标志物已进入独立队列验证及前瞻性临床研究探索阶段。(证据质量: 中等)

循环 lncRNA 的临床应用仍面临分析检测技术缺乏标准化与可重复性的问题, 缺乏前瞻性研究和多中心外部验证, 目前尚无获批检测方法进入临床实践。(证据质量: 高)

未来需优先推进以下方向: 推动检测流程与分析方法的标准化 (包括样本收集预处理、RNA 提取、归一化及数据分析流程的标准化共识建立); 开展系统性筛查与大样本量、多中心、前瞻性队列研究; 重点筛选可整合进精准医疗体系的循环 lncRNA, 作为预测抗癌治疗敏感度的有效工具。(强推荐; 证据质量: 中等)

六、miRNA 在 RCC 液体活检中的应用

miRNA 是一类长度约 20 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 通过与靶向 mRNA 的 3'UTR 结合来

调控基因表达, 阻止 mRNA 翻译成蛋白质, 可以有效抑制基因的表达。miRNA 在癌症研究中较为广泛, 也是液体活检中研究最多的 ncRNA。miRNA 对于研究 RCC 的生物学过程至关重要, 如调节细胞的增殖和凋亡、血管的生成和转移等^[63]。miRNA 可以在血液、尿液和唾液等多种体液中被检测到, 尤其在血液和尿液等体液中更为稳定, 是非侵入性诊断测试的理想候选。近年来, 越来越多的实验室方法被用于 miRNA 检测, 如实时荧光定量 PCR、非损伤性基因取样和 miRNA 阵列等技术, 这些方法极大地促进了 miRNA 的研究进程^[64]。因此, 了解肿瘤的 miRNA 谱及其在液体活检 miRNA 谱中的应用方式至关重要。

众多研究表明, 血清或血浆中的 microRNA 具有作为 RCC 患者无创性筛查、诊断、疾病监测及预后评估的潜力。由于其在血液中稳定性较高, 血清 miRNA 被认为是较为理想的检测指标之一。miR-210 在 RCC 患者的肿瘤组织及血清中均呈高表达, 可促进 RCC 的增殖与侵袭, 抑制细胞凋亡。此外, miR-122-5p 和 miR-206 也被证实可作为预测 RCC 预后的潜在无创性生物标志物^[65]。另有研究发现, miR-21 和 miR-106a 在 30 例 ccRCC 患者的血清中显著过表达, 在根治性手术后降低, 可以鉴别 ccRCC 患者和对照组, 但该结果需在更大的研究队列中进行验证^[66]。Xue 等^[67]通过高通量筛选方法发现, 血清细胞外囊泡来源的 hsa-miR-320d 在晚期 ccRCC 中高表达; 体外实验结果显示, 过表达 hsa-miR-320d 不影响细胞增殖, 但可以显著促进 ccRCC 细胞的迁移和侵袭能力, 可作为鉴别 ccRCC 不同阶段预后的液体生物标志物。

此外, 有关 miRNA 作为液体活检标志物的研究显示, 数种 miRNA 的组合在 RCC 诊断中的敏感性和特异性均较高, 可以辅助鉴别 RCC 和良性肾肿瘤。有研究发现, 由 miR-145-5p、miR-146a-5p、miR-15-5p 和 miR-21-5p 构成的 miRNA 组合有望成为血清标志物, 更适合 RCC 的筛查和诊断; 该组合的 AUC 为 0.938 (95%CI: 0.889-0.971; 灵敏度: 90.79%, 特异性: 93.75%)^[68]。在联合分析中, miR-210 和 miR-378 组合的诊断效能可在 RCC 病例中表现最佳, 能清晰地鉴别出 RCC 患者和健康对照者, 根治性肾切除后 3 个月内其水平明显降低, 再次证实了血清 miR-210 的诊断潜力^[69]。另有研究表明,

RCC 患者血清 miR-193a-3p、miR-362 以及 miR-572 的水平明显高于非癌症组患者, 而 miR-28-5p 和 miR-378 水平则显著降低, 即使是 I 期患者也是如此 ($P < 0.01$); 验证结果表明该组合能够将 I 期 RCC 与对照加以鉴别, AUC 为 0.807 (95%CI: 0.731-0.871, 灵敏度: 80%, 特异性: 71%)^[70]。

miR-144-3p 是一种有潜力的血浆生物标志物。研究表明, miR-144-3p 在 ccRCC 患者血浆和组织中显著上调, 尤其是在晚期 pT 分期, 其鉴别 ccRCC 患者与健康个体的灵敏度为 87.10%, 特异性为 83.02%, AUC 为 0.82, 而且术后血浆 miR-144-3p 水平显著降低^[71]。但该研究在验证阶段缺乏对 miRNA 选择的解释, 因此存在较高的偏倚风险。研究表明, 血清外泌体中的 microRNA, 尤其是 miR-210 和 miR-1233, 未来可能作为 RCC 的诊断标志物^[72]。He 等^[73]的研究发现, 在接受索拉非尼治疗期间出现疾病进展的 RCC 患者血清中, 细胞外囊泡内 miR-31-5p 表达水平较治疗前明显升高。

miR-210 家族是研究最多的 miRNA 家族之一, 也是文献报道中较为常见的血清生物标志物之一^[74]。数据显示, ccRCC 患者尿液中游离的 miR-210 水平较对照组明显提高, 其在鉴别 ccRCC 患者与对照受试者时诊断效能如下: AUC 为 0.76, 灵敏度为 57.8%, 特异性为 80.0%, 且该标志物在患者术后 1 周的表达水平显著下降, 进一步显示出与肿瘤的相关性^[75]。另有研究发现, ccRCC 患者的尿液样本中 miR-122 过表达^[76]。有关 let-7 家族 miRNA 的研究发现, 与健康对照者相比, RCC 患者尿液中的所有 let-7 miRNA 水平均显著升高^[77]。由此可见, 尿液中的游离 miR-210 是一种潜在的 ccRCC 液体活检诊断标志物。

2023 年的一项研究发现, pT3 期 ccRCC 患者尿液中的 miR-191-5p、miR-324-3p、miR-186-5p 与肿瘤转移风险高度相关, 患者术后 miRNA 水平降低与转移风险增高相关^[78]。miR-30a-5p 已被报道在细胞分化和发育中发挥作用。研究发现, 与无症状对照者相比, ccRCC 患者尿液中的 miR-30a-5p 水平显著升高, 其识别恶性肿瘤的敏感度为 83%、特异性为 53%。miR-30a-5p 水平在鉴别有转移患者(同步性和异时性)和无转移患者方面的敏感度 80%、特异性为 71%、准确率为 73%^[79]。尿液

外泌体(hsa-miR-143-3p_R+1、hsa-miR-183-5p、hsa-miR-126-3p、mmu-miR-5106_R-4_1ss1AG、hsa-miR-126-5p 和 hsa-miR-199b-3p_R-1)也被报道是肾纤维化的新型液体活检标志物^[80]。以上研究均提示, miRNA 作为创新分子生物标志物, 在液体活检中的应用价值不断凸显, 既可用于癌症的诊断, 也可用于癌症的术后管理。

共识意见 5: 在 RCC 液体活检领域, miRNA 的相关研究较 lncRNA 更成熟, 展现出明确的早期诊断、亚型鉴别及预后评估应用潜力。(证据质量: 中等)

目前, miRNA 的研究面临检测结果异质性大、方法与数据标准化严重不足、循环 miRNA 与肿瘤组织表达谱存在固有差异, 以及高等级前瞻性临床证据匮乏等核心挑战。(证据质量: 高)

突破 miRNA 临床应用瓶颈的关键在于推进标准化操作流程与大规模前瞻性多中心临床研究的协同实施, 重点在于明确具体临床应用路径和诊断效能, 以及联合多种标志物的检测策略。(强推荐; 证据质量: 中等)

七、展望

液体活检凭借其无创、可重复及可实时监测等优势, 正逐步成为肿瘤学领域的重要工具。其中, 循环 ncRNA 易于从体液中获取, 具有高丰度和高稳定性, 在基因调控(如表观遗传修饰与转录后调控等)中具有关键作用, 使其成为 RCC 诊断与治疗中极具潜力且备受关注的生物标志物。尽管液体活检前景广阔, 但其检测分析技术尚缺乏统一标准与可重复性, 临床转化仍有待进一步验证。此外, RCC 的液体活检需要满足诊断、治疗、复发预测等多场景需求, 这就要求检测/监测手段和相关生物标志物应兼具高灵敏度与稳定性, 而且研究范围也将覆盖蛋白质分子与表观遗传学等多个层面。目前临床上尚无获批用于 RCC 诊断的液体活检检测方法, 因此加快推进大规模临床研究、完善证据等级体系建立以及鉴定高效生物标志物, 是实现液体活检在 RCC 精准医疗中广泛应用的关键。

专家组成员: 王平(浙江大学医学院附属第一医院), 王声政(郑州大学附属第一医院), 王宗平(浙江省肿瘤医院), 王海峰(昆明医科大学附属第二医院), 白宇(云南省肿瘤医院), 任尚青(四川省人民医院), 李源(中南大学附属湘雅二医院), 吴开杰(西安交通大学医学院附属第

一医院), 陈艺成(浙江大学医学院附属邵逸夫医院), 陈伟(温州医科大学附属第一医院), 陈善闻(复旦大学附属华山医院), 杨璐(四川大学华西医院), 张哲伟(浙江大学医学院附属第二医院), 张涛(安徽医科大学第二医院), 张墨(中国医科大学附属第一医院), 林伟强(浙江大学医学院附属第四医院), 郭炬(南昌大学医学院附属第一医院), 黄斌(中山大学附属第一医院), 谌诚(北京大学第一医院), 鲁雄兵(南昌大学医学院附属第二医院), 翟炜(上海交通大学医学院附属仁济医院), 魏雪栋(苏州医科大学附属第一医院), 彭克松(浙江大学国际健康医学研究院), 蒋磊(温州医科大学附属第一医院)

利益冲突声明: 所有作者申明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cochetti G, Guadagni L, Paladini A, et al. An evaluation of serum mirna in renal cell carcinoma: A systematic review[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(5):816.
- [2] NCI. Cancer stat facts: Kidney and renal pelvis cancer[EB/OL]. [2025-09-26]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
- [3] King SC, Pollack LA, Li J, et al. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010[J]. *J Urol*, 2014, 191(6):1665-1670.
- [4] Kadeerhan G, Jiang Z, Guo H, et al. Incidence, mortality, and risk factors of bladder, kidney, prostate and testicular cancers in China and comparisons with the United States, the United Kingdom, Japan, and the Republic of Korea: An up-to-date overview based on the Global Burden of Disease 2021[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1):103.
- [5] Zhou N, Bai H, Zhang Z, et al. Global, regional, and national burden of kidney cancer and attributable risk factors in adults aged 65 years and older from 1990 to 2021 and projections to 2040[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 481.
- [6] Hu M, Li Z, Niu Z, et al. Rapidly increasing kidney cancer burden among young adults: Insights from the 1990-2021 Global Burden of Disease Study[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 1748
- [7] Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17009.
- [8] Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: Renal, penile, and testicular tumours[J]. *Eur Urol*, 2022, 82(5):458-468.
- [9] Powles T, Albiges L, Bex A, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(8):692-706.
- [10] Mao X, Wang G, Wang Z, et al. Theranostic lipid nanoparticles for renal cell carcinoma[J]. *Adv Mater*, 2025, 37(31):e2306246.
- [11] Motzer RJ, Rane PP, Saretsky TL, et al. Patient-reported outcome measurement and reporting for patients with advanced renal cell carcinoma: A systematic literature review[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(4):406-417.
- [12] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5):706-720.
- [13] Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(4):354-366.
- [14] Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic-implementation issues and future challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5):297-312.
- [15] 朱泓宇, 陈露. 泌尿系肿瘤液体活检技术新突破 [J]. *上海医学*, 2025, 48 (11): 677-682.
- [16] 蒋营军, 朱绍兴. 循环游离 DNA 在肾细胞癌诊断和预后判断中的作用研究进展 [J]. *浙江临床医学*, 2020, 22 (8): 1227-1229.
- [17] 来东. 基于尿液游离 mtDNA 的肾细胞癌液体活检应用研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2020.
- [18] Hayden JP, Wiggins A, Sullivan T, et al. Use of droplet digital polymerase chain reaction to identify biomarkers for differentiation of benign and malignant renal masses[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(4):787.
- [19] Guo W, Chen W, Zhang J, et al. High-throughput methylation sequencing reveals novel biomarkers for the early detection of renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1):96.
- [20] Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: Current technology and clinical applications[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):131.
- [21] Ye Q, Ling S, Zheng S, et al. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):114.
- [22] Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A statement paper from the IASLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9):1248-1268.
- [23] Zhu JW, Charkhchi P, Akbari MR. Potential clinical utility of liquid biopsies in ovarian cancer[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):114.
- [24] Crocetto F, Barone B, Ferro M, et al. Liquid biopsy in bladder cancer: State of the art and future perspectives[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 170:103577.
- [25] Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al. Reassessment of Exosome Composition [J]. *Cell*, 2019, 177(2):428-445.
- [26] Shah A. The primary role of noncoding RNA in the pathogenesis of cancer[J]. *Genes (Basel)*, 2025, 16(7):771.
- [27] Zhang Q, Fan X, Zhang X, et al. Ferroptosis in tumors and its relationship to other programmed cell death: role of non-coding RNAs[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):514.
- [28] Barth DA, Drula R, Ott L, et al. Circulating non-coding RNAs in renal cell carcinoma-pathogenesis and potential implications as clinical biomarkers[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:828.
- [29] Ellinger J, Gevensleben H, Muller SC, et al. The emerging role

- of non-coding circulating RNA as a biomarker in renal cell carcinoma[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2016, 16(10):1059-1065.
- [30] Krishnan S, Kanthaje S, Rekha PD, et al. Expanding frontiers in liquid biopsy-discovery and validation of circulating biomarkers in renal cell carcinoma and bladder cancer[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2025, 391:135-197.
- [31] Bolha L, Ravnik-Glavac M, Glavac D. Circular RNAs: Biogenesis, function, and a role as possible cancer biomarkers[J]. *Int J Genomics*, 2017, 2017:6218353.
- [32] Wang Y, Zhang Y, Wang P, et al. Circular RNAs in renal cell carcinoma: Implications for tumorigenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):149.
- [33] Panda AC. Circular RNAs act as miRNA sponges[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087:67-79.
- [34] Han D, Li J, Wang H, et al. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4):1151-1164.
- [35] Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: Functions, mechanisms, and identification[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8):3503-3517.
- [36] Du WW, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6):2846-2858.
- [37] Song M, Yao H, Sun Z, et al. METTL3/YTHDC1-mediated m6A modification of circRNA3634 regulates the proliferation and differentiation of antler chondrocytes by miR-124486-5-MAPK1 axis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):101.
- [38] Yang Y, Fan X, Mao M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N(6)-methyladenosine[J]. *Cell Res*, 2017, 27(5):626-641.
- [39] Zhang Y, Wang Y, Su X, et al. The value of circulating circular RNA in cancer diagnosis, monitoring, prognosis, and guiding treatment[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:736546.
- [40] Lu J, Wang YH, Yoon C, et al. Circular RNA circ-RNA GAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2020, 471:38-48.
- [41] Zhang N, Nan A, Chen L, et al. Circular RNA circSATB2 promotes progression of non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):101.
- [42] Huang XY, Huang ZL, Huang J, et al. Exosomal circRNA-100338 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via enhancing invasiveness and angiogenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):20.
- [43] Yang H, Zhang H, Yang Y, et al. Hypoxia induced exosomal circRNA promotes metastasis of colorectal cancer via targeting GEF-H1/RhoA axis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18):8211-8226.
- [44] Sheng R, Li X, Wang Z, et al. Response to comments on "Circular RNAs and their emerging roles as diagnostic and prognostic biomarkers in ovarian cancer"[J]. *Cancer Lett*, 2020, 476:183-184.
- [45] Huang X, Wang J, Guan J, et al. Exosomal circsaab2 reshaping tumor environment to promote renal cell carcinoma progression by mediating M2 macrophage polarization[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:808888.
- [46] Wang Y, Zhang Y, Su X, et al. Circular RNA circDVL1 inhibits clear cell renal cell carcinoma progression through the miR-412-3p/PCDH7 axis[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4):1491-1507.
- [47] Sun J, Pan S, Cui H, et al. CircRNA SCARB1 Promotes Renal Cell Carcinoma Progression Via Mir- 510-5p/SDC3 Axis[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2020, 20(6):461-470.
- [48] Zhang D, Yang XJ, Luo QD, et al. Down-Regulation of circular RNA_000926 attenuates renal cell carcinoma progression through miRNA-411-Dependent CDH2 Inhibition[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(12):2469-2486.
- [49] Liu H, Hu G, Wang Z, et al. circPTCH1 promotes invasion and metastasis in renal cell carcinoma via regulating miR-485-5p/MMP14 axis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(23):10791-10807.
- [50] Feng J, Guo Y, Li Y, et al. Tumor promoting effects of circRNA_001287 on renal cell carcinoma through miR-144-targeted CEP55[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):269.
- [51] Cen J, Liang Y, Huang Y, et al. Circular RNA circSDHC serves as a sponge for miR-127-3p to promote the proliferation and metastasis of renal cell carcinoma via the CDKN3/E2F1 axis[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):19.
- [52] Li K, Wan CL, Guo Y. Circular RNA circMTO1 suppresses RCC cancer cell progression via miR9/LMX1A axis[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19:1533033820914286.
- [53] Zhou H, Sun L, Wan F. Molecular mechanisms of TUG1 in the proliferation, apoptosis, migration and invasion of cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5):4393-4402.
- [54] Chen T, Lu J, Fan Q. lncRNA TUG1 and kidney diseases[J]. *BMC Nephrol*, 2025, 26(1):139.
- [55] Chen C, Luo Y, He W, et al. Exosomal long noncoding RNA LNMAT2 promotes lymphatic metastasis in bladder cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1):404-421.
- [56] Qu L, Ding J, Chen C, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(5):653-668.
- [57] Wu Y, Wang YQ, Weng WW, et al. A serum-circulating long noncoding RNA signature can discriminate between patients with clear cell renal cell carcinoma and healthy controls[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(2):e192.
- [58] He ZH, Qin XH, Zhang XL, et al. Long noncoding RNA GIHCG is a potential diagnostic and prognostic biomarker and therapeutic target for renal cell carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(1):46-54.
- [59] Xie J, Zhong Y, Chen R, et al. Serum long non-coding RNA LINC00887 as a potential biomarker for diagnosis of renal cell carcinoma[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(9):1802-1809.

- [60] Yu Y, Niu YY, Zhang YY, et al. Urinary long non-coding RNA GAS5 as a noninvasive diagnostic biomarker for renal fibrosis[J]. Ren Fail, 2025, 47(1):2534493.
- [61] Sharma D, Singh A, Wilson C, et al. Exosomal long non-coding RNA MALAT1: A candidate of liquid biopsy in monitoring of Wilms' tumor[J]. Pediatr Surg Int, 2024, 40(1):57.
- [62] Pan Y, Lu X, Shu G, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of lncRNA IGFL2-AS1 confers sunitinib resistance in renal cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2023, 83(1):103-116.
- [63] Miranda-Poma J, Trilla-Fuertes L, Lopez-Camacho E, et al. MiRNAs in renal cell carcinoma[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(11):2055-2063.
- [64] Ma L, Guo H, Zhao Y, et al. Liquid biopsy in cancer current: Status, challenges and future prospects[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):336.
- [65] Heinemann FG, Tolkach Y, Deng M, et al. Serum miR-122-5p and miR-206 expression: Non-invasive prognostic biomarkers for renal cell carcinoma[J]. Clin Epigenetics, 2018, 10:11.
- [66] Tusong H, Maolakuerban N, Guan J, et al. Functional analysis of serum microRNAs miR-21 and miR-106a in renal cell carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2017, 18(1):79-85.
- [67] Xue Y, Chen T, Hou N, et al. Serum extracellular vesicles derived hsa-miR-320d as an indicator for progression of clear cell renal cell carcinoma[J]. Discov Oncol, 2023, 14(1):114.
- [68] Chen X, Li R, Li X, et al. Identification of a four-microRNA panel in serum for screening renal cell carcinoma[J]. Pathol Res Pract, 2021, 227:153625.
- [69] Redova M, Poprach A, Nekvindova J, et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma[J]. J Transl Med, 2012, 10:55.
- [70] Wang C, Hu J, Lu M, et al. A panel of five serum miRNAs as a potential diagnostic tool for early-stage renal cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2015, 5:7610.
- [71] Lou N, Ruan AM, Qiu B, et al. miR-144-3p as a novel plasma diagnostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma[J]. Urol Oncol, 2017, 35(1):36.e7-36.e14.
- [72] Zhang W, Ni M, Su Y, et al. MicroRNAs in serum exosomes as potential biomarkers in clear-cell renal cell carcinoma[J]. Eur Urol Focus, 2018, 4(3):412-419.
- [73] He J, He J, Min L, et al. Extracellular vesicles transmitted miR-31-5p promotes sorafenib resistance by targeting MLH1 in renal cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2020, 146(4):1052-1063.
- [74] Aveta A, Cilio S, Contieri R, et al. Urinary microRNAs as biomarkers of urological cancers: A systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13):10846.
- [75] Li G, Zhao A, Peoch M, et al. Detection of urinary cell-free miR-210 as a potential tool of liquid biopsy for clear cell renal cell carcinoma[J]. Urol Oncol, 2017, 35(5):294-299.
- [76] Cochetti G, Cari L, Nocentini G, et al. Detection of urinary miRNAs for diagnosis of clear cell renal cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):21290.
- [77] Fedorko M, Juracek J, Stanik M, et al. Detection of let-7 miRNAs in urine supernatant as potential diagnostic approach in non-metastatic clear-cell renal cell carcinoma[J]. Biochem Med (Zagreb), 2017, 27(2):411-417.
- [78] Borges Dos Reis R, Shu X, Ye Y, et al. Urinary miRNAs predict metastasis in patients with clinically localized clear cell renal cell carcinoma treated with nephrectomy[J]. Clin Genitourin Cancer, 2024, 22(1):e156-e162.
- [79] Outeiro-Pinho G, Barros-Silva D, Aznar E, et al. MicroRNA-30a-5p(me): A novel diagnostic and prognostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma in tissue and urine samples[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):98.
- [80] Lv C, Zhong Y, Hu Y, et al. Potential liquid biopsy markers of exosomal microRNAs in renal interstitial fibrosis blood and urine[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2025, 68(2):279-286.

(收稿日期: 2026-02-20)

(本文编辑: 欧阳卿)

《非编码 RNA 在肾细胞癌液体活检中的应用专家共识》编写组. 非编码 RNA 在肾细胞癌液体活检中的应用专家共识 [J/CD]. 中华老年病研究电子杂志, 2026, 13 (2): 10-18.