

◇ 综述 ◇

小分子核糖核酸在前列腺癌中的表达及作为诊疗和预后标志物的研究

郭伟,张茨,史振雷

(武汉大学人民医院泌尿外科,湖北 武汉 430060)

摘要:目前,前列腺癌(PCa)的诊断都是把血清前列腺特异性抗原(PSA)和数字直肠检查(DRE)两项指标做为诊断依据。然而这种方法存在较低的阳性率和较高的误诊率等缺陷,近年来,新的诊断标志物已经应用于临床诊断中,如前列腺癌抗原3(PCa-3)和融合基因TMPRSS2-ETS等还处在试验阶段,所以发现可用于诊断和预后新的标志物仍然是必要的。最近的研究表明,小分子核糖核酸(miRNA)的表达有反向调控基因表达的作用,与PCa在内的多个肿瘤的生物行为相关联,而且miRNA在不同肿瘤中表达存在差异,因而miRNA可以作为肿瘤潜在的诊断、预后及治疗的工具。该文通过回顾各种与PCa相关的miRNA的表达和研究进展,以阐明其在PCa诊断及治疗中的作用。

关键词:前列腺癌;标志物;小分子核糖核酸

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.001

miRNA as diagnostic and prognostic biomarkers for patients with prostate cancer

GUO Wei,ZHANG Ci,SHI Zhenlei

(Department of Urology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Current prostate cancer (PCa) diagnosis is based on the serum prostate-specific antigen biomarker and digital rectal examination. However, these methods are limited by a low predictive value and a high risk of mistaken results. In recent years, new promising biomarkers such as prostate cancer antigen 3 (PCa-3) and TMPRSS2-ETS fusion genes have been used in clinical diagnosis. However, the search of new biomarkers that could be used for PCa diagnosis and prognosis is still needed. Recent studies have demonstrated that the aberrant expression of microRNA (miRNA), small non-coding RNA that negatively regulate gene expression, is related with the development of several cancers, including PCa. Since miRNA serve as phenotypic signatures of different cancers, they appear as potential diagnostic, prognostic and therapeutic tools. Here, we review the current knowledge of miRNA expression patterns in PCa and their role in PCa prognosis and therapeutics.

Key words: Prostate cancer; Biomarker; miRNA

根据国家癌症中心的最新数据,前列腺癌(PCa)自2008年起成为泌尿系统中发病率最高的肿瘤之一,在男性恶性肿瘤发病率排名第六位,病死率在所有男性恶性肿瘤中排第九位^[1],虽然PCa的恶性程度没有像其他普通肿瘤一样具有强侵袭性和高病死率,但是对一些恶性程度较高的PCa也容易出现转移和致命性。因而对泌尿外科医生来讲存在一种能识别恶性程度高低的PCa的生物标志物是非常有必要的。当前PCa的主要诊断方法包括血清前列腺特异性抗原(PSA)和数字直肠检查(DRE)^[2]。血清PSA水平 $4\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上或DRE存在异常感觉行诊断性活检后表明PCa的存在,然而这些方法的阳性

预测值只有24%~37%^[2-3]。同时良性前列腺炎、良性前列腺增生(BPH)及其他一些泌尿系的检查操作都可能会使血清PSA升高,导致较高的假阳性率^[4]。而且大规模普遍的血清PSA筛查使得每年行组织活检的人数大大增加,这对患者来说是非常不利的^[5],同时在临床中存在对于一些血清PSA低于 $4\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 同样患有PCa存在漏检而导致误诊的,比例约为20%~30%^[6]。虽然对于根治性前列腺切除术后患者PSA监测是一个很好的标志,但它并不是最好的诊断工具。其他一些新型的诊断标志,如前列腺癌抗原3(PCa-3)和融合基因TMPRSS2-ETS等,正处在临床测试阶段。因此新型PCa标志物的研究是非常有必要的,另外关于小分子核糖核酸(miRNA)的研究对于患者的治疗及预后也有至关重要的作用。

近年来 miRNA 作为新兴的研究领域越来越受到人们的重视,miRNA 是一种很小的(17~27 个核苷酸)非编码 RNA,并能与被调控的 RNA 或 DNA 互补的小分子 RNA,miRNA 与相应的信使 RNA (mRNA)相结合与它本身的前段的(2~7 个核苷酸)碱基以及侧翼区有关^[7],每一个 miRNA 可以与 200 个目标 mRNA 相结合,反之每一个 mRNA 结合位点可有不同的 miRNA 相结合调控^[8]。通过碱基的互补配对与目标 mRNA 或 DNA 形成配对复合物,影响 RNA 的修饰、翻译、转录等过程,即封闭或抑制基因的正常表达。近年来关于 miRNA 的调控路径以及它与肿瘤之间的关系已经有明确的结论^[9],即 miRNA 可以对多种肿瘤的生长、发育、迁移、侵袭以及肿瘤的预后产生影响,其中也包括 PCa^[10],而且研究证明有些 miRNA 的表达可以作为临床肿瘤诊断、治疗和预后评估的有效工具^[11]。本文研究目的是证明与 PCa 相关的 miRNA 的表达及作用并讨论其在 PCa 患者中作为检测指标的可能性。

1 miRNA 在肿瘤中的表达

第一个关于 miRNA 和肿瘤之间关系研究是由 Calin 等^[9]通过下调和删除白血病细胞中 miR-15a 和 miR-16-1 进行的,他们证实经过对 miRNA 的处理之后可以诱导细胞的凋亡从而影响细胞的生长、分化及迁移。在此之后又有更多学者对其他肿瘤与 miRNA 的关系做了大量的研究,Volinia 等^[12]通过大量数据的分析发现 miR-21,miR-19 和 miR-17-5p 在大多数实体瘤中都呈过表达状态,说明这些 miRNA 有促进肿瘤发生的作用。同时他们还验证了某些 miRNA 在特定的肿瘤中的表达特性,如 miR-125b,miR-145 和 miR-21 在乳腺癌中,miR-103,miR-155 和 miR-204 胰腺癌中的表达。在肺癌^[13],结肠癌^[14],多形性成胶质细胞瘤^[15],淋巴瘤^[16],肝癌细胞瘤^[17]等肿瘤类型中也都有特殊 miRNA 的表达。Lu 等^[18]在多个标本中分析了 miRNA217-334 的表达发现不同起源的肿瘤之间、肿瘤与正常组织之间的 miRNA 都存在表达差异。对多个肿瘤中相应 miRNA 行功能研究时发现,大多是 miRNA 是通过沉默与之相关的抑癌基因改变细胞正常的周期及凋亡机制进而导致肿瘤的发生。另一方面,还有一些 miRNA 的表达有抑制肿瘤发生的作用,它们起到类似抑癌基因的作用促进肿瘤细胞的凋亡,并防止肿瘤细胞发展与分化^[19]。

2 miRNA 在 PCa 中的表达

关于 miRNA 表达谱的研究是由 Porkka 等^[10]

首先开展的,他们用寡核苷酸阵列杂交方法研究 319 例实验标本的 miRNA 的表达进行分析,发现有 51 个 miRNA 在 PCa 中存在差异表达,之后 Porkka 等^[10]及其他一些研究学者用同样的方法发现了更多在 PCa 中存在表达差异的 miRNA,如 miR-4534^[20]在 PCa 组织中存在过表达,miR-26a 和 miR-138^[21]在 PCa 中存在下调等。相关 miRNA 及作用见表 1。因为 miRNA 表达谱可以分析出健康和肿瘤组织间 miRNA 的表达差异,其作为潜在的临床生物标志物的研究也越来越多且深入,例如 Mitchell 等^[22]研究发现血清中 miR-141 水平在 PCa 患者和健康人之间存在明显差异。而且 Lodes 等^[23]发现在患者的血液中 miR-21,miR-141,miR-200,miR-200c,miR-200b,miR-203,miR-205 和 miR-214 含量均升高。其他的一些曾经证实存在于细胞和组织中的 miRNA,现在发现它们同样存在于细胞之外的体液中,如唾液和尿液等^[24]。miRNA 在体液中发现展现了其在临床中的应用前景。

3 miRNA 与 PCa 的治疗

因为 miRNA 参与肿瘤的起始、发展和迁移等这些肿瘤发生的重要环节,所以以 miRNA 为目标将成为癌症治疗的一种可能的治疗选择。抑制肿瘤生长的 miRNA 体内大多为低表达状态,而促进肿瘤生长的 miRNA 体内通常是过表达状态,因此,了解其功能并促进抑制效应的 miRNA 或抑制有促进效应的 miRNA 将是一种可行的治疗方法。要实现目的 miRNA 的下调或上调目前有多种方法,例如引入对抗 miRNA 寡聚核苷酸的方法可以以竞争性抑制的形式有效沉默目标 miR-21 而抑制细胞的生长^[25],其他研究显示动物血清内注射这种寡聚核苷酸可以实现 miR-16,miR-122,miR-192 and miR-194 有效沉默^[26],同样证明了这种方法的有效性。另外通过一种叫做 miRNA 海绵的东西,该方法是在目的 miRNA 存在的环境中注入与该 miRNA 有多个结合位点的 mRNA,降低 miRNA 的有效活性数量,同样被证实有较高的有效性^[27]。最新的研究表明一些合成的无活性的 miRNA 以及一些天然的小分子化合物(如二苯基二氮烯可以抑制 miR-21 的功能)可以与目标 miRNA 形成配对复合物从而降低其活性^[28]。虽然目前将 miRNA 用作治疗手段的形式距离临床应用还很遥远,但是在灵长类动物身上做的关于肝脏相关的 miR-21 的一期临床试验显示了良好的治疗效果^[29],这为以后应用在 PCa 及其他一些疾病提供了良好的范例。

表 1 PCa 中差异表达的 miRNA

miRNA 型别	表达	位置	靶基因	相关功能
miR-10a	上调	17q21.32	<i>HOXA1</i>	细胞分化
miR-21	上调	17q23.1	<i>MARCKS, PDCD4, PTEN, TPM1, SPRY2, TIMP3, RECK</i>	凋亡, 去势抵抗
miR-24	上调	9q22.32/19p13.13	<i>FAF1</i>	凋亡
miR-25	上调	7q21.11	<i>PTEN</i>	细胞增殖, 周期
miR-31	上调	9p21.3	<i>Bcl-w, E2F6</i>	凋亡, 周期
miR-32	上调	9q31.3	<i>O9orf5, Bim</i>	凋亡
miR-34b	上调	11q23.1	<i>CDK6, CREB, c-MYC, MET</i>	周期, 增殖
miR-96	上调	7q32.2	<i>FOXO1, hZIPs</i>	凋亡
miR-106a	上调	Xq26.2	<i>RB1</i>	周期
miR-125b	上调	11q24.1/21q21.1	<i>BAK1</i>	周期, 去势抵抗, 远处转移
miR-141	上调	12p13.31	<i>Clock</i>	去势抵抗, 远处转移
miR-148a	上调	7p15.2Cell	<i>CAND1, MSK1</i>	周期, 增殖
miR-181a-1	上调	1q31.3	<i>RB1, RBAK</i>	周期, 肿瘤生长
miR-182	上调	7q32.2	<i>FOXO1, FOXO3, BRCA1, hZIP1</i>	凋亡
miR-194	上调	1q41/11q13.1	<i>DNMT3a, MeCP2</i>	基因组不稳定性
miR-200a/b	上调	1p36.33	<i>b-catenin, SIRT1</i>	间质细胞转化, 细胞生长
miR-200c	上调	12p13.31	<i>SEC23A, JAGGED1</i>	细胞生长, 凋亡, 远处转移
miR-210	上调	11p15.5 cell proliferation, migration	<i>EFNA3, MNT, HOXA1, APC, ELK3 Hypoxia</i>	增殖, 迁移
miR-214	上调	1q24.3	<i>EZH2, N-Ras, PTEN</i>	周期, 增殖
miR-218	上调	4p15.31/5q34	<i>RAS, c-myc, Laminin 5 b3, THAP2, SMARCA5, BAZ2A</i>	增殖, 凋亡
miR-296	上调	20q13.32	<i>HMGAI</i>	增殖, 侵袭
miR-345	上调	14q32.2	<i>BAG3</i>	凋亡, 侵袭, 远处转移
miR-375	上调	2q35	<i>Sec23A</i>	增殖
miR-521	上调	19q13.42	<i>CSA</i>	DNA 修复
miR-4534	上调	22q13.1	<i>PI3K/AKT, PTEN</i>	增殖, 迁移, 血管生成
miR-26a	上调或下调	3p22.2	<i>PLAG1, EZH2</i>	凋亡, 增殖, 侵袭
miR-30c	上调或下调	1p34.2/6q13	<i>BCL-9, MTA1</i>	远处转移
miR-100	上调或下调	11q24.1	<i>RAS, c-myc, Laminin 5 b3, THAP2, SMARCA5, BAZ2A</i>	增殖, 凋亡
miR-125a	上调或下调	19q13.41	<i>ERBB2, ERBB3</i>	增殖, 凋亡
miR-195	上调或下调	4p16.1	<i>CDK4, GLUT3, WEE1, CDK6, Bcl-2</i>	周期, 增殖, 凋亡
miR-221	上调或下调	Xp11.3	<i>p27kip1</i>	周期
miR-222	上调或下调	Xp11.3	<i>p27kip1</i>	周期
miR-30b	上调或下调	8q24.22	<i>GalNAc, Snail1</i>	侵袭, 免疫抑制
et-7-family	下调	9q22.32	<i>Ras, Cdc25A, Cyclin D1</i>	凋亡, 增殖, 周期
miR-1	下调	20q13.33/18q11.2	<i>Exportin-6, Tyrosine kinas 9, PNP</i>	增殖, 侵袭
miR-7	下调	9q21.32/15q26.1	<i>ERBB2</i>	增殖
miR-16	下调	13q14.2	<i>Bcl-2, cyclin D1 and D3, CDK1, CDK2</i>	凋亡, 周期, 远处转移
miR-22	下调	17p13.3	<i>PTEN</i>	增殖, 周期
miR-23a/b	下调	19p13.13/9q22.32	<i>Mitochondrial glutaminase</i>	优势增长
miR-27b	下调	9q22.32	<i>CYP1B1, Notch1 Hormone</i>	远处转移, 增殖
miR-29a	下调	7q32.3	<i>Dkk1, Kremen2, sFRP2, B7-H3</i>	细胞分化, 免疫应答
miR-34a	下调	1p36.22	<i>BCL-2, SIRT1, E2F3, N-MYC, MET, CDK4-6, DLL1</i>	凋亡, 增殖
miR-34c	下调	11q23.1	<i>CDK4, E2F3, MET, c-MYC</i>	凋亡, 增殖
miR-92	下调	13q31.3/Xq26.2	<i>Bim</i>	凋亡
miR-99a	下调	21q21.1	<i>SMARCA, SMARCD1, mTOR</i>	凋亡, 周期
miR-101	下调	1p31.3/9p24.1	<i>EZH2</i>	增殖, 侵袭
miR-106b-25	下调	7q22.1	<i>MCM7</i>	周期, 增殖
miR-107	下调	10q23.31	<i>Granulin</i>	增殖
miR-126	下调	9q34.3	<i>CRK, Spred1, PIK3R2/p85-beta Cell</i>	增殖, 侵袭, 肿瘤生长
miR-126 *	下调	9q34.3	<i>Protein</i>	远处转移
miR-128a	下调	2q21.3	<i>GOLM1, PHB, TROVE2, TMSB10</i>	侵袭
miR-138	下调	5p22	<i>EZH2</i>	周期
miR-143	下调	5q32	<i>MYO6, ERK5, KRAS</i>	增殖, 迁移, 远处转移
miR-145	下调	5q32	<i>MYO6, MYC, BNIP3</i>	迁移, 转移, 凋亡
miR-146a	下调	5q34	<i>CXCR4, ROCK1</i>	去势抵抗, 远处转移
miR-203	下调	14q32.33	<i>ZEB2, Bmi, survivin, Runx2</i>	间质化, 远处转移
miR-205	下调	1q32.2	<i>ErbB3, E2F1, E2F5, ZEB2, Protein Kinase Ce, IL24, IL32</i>	周期, 增殖, 凋亡, 间质化
miR-223	下调	Xq12	<i>NFI-A</i>	细胞分化
miR-301a	下调	17q22	<i>FOXF2, BBC3, PTEN, COI2A1</i>	增殖
miR-320a	下调	8p21.3	<i>ETS2</i>	肿瘤生长
miR-330	下调	19q13.p32	<i>E2F1</i>	凋亡
miR-331-3p	下调	12q22	<i>ERBB2</i>	周期
miR-449a	下调	5q11.2	<i>HDAC-1</i>	周期, 凋亡

4 miRNA 与 PCa 的预后

对于早期 PCa 患者,根治性前列腺癌切除术及早期放疗化疗是最佳有效的治疗方法。而对于晚期患者雄激素阻断疗法是主要的治疗手段,该方法对 70% ~80% 的患者有效,但大多数患者都会在 2 年内出现药物抵抗而导致复发^[11],因此对于特定的 PCa 患者选择最佳的治疗方式是有必要的。目前 PCa 分期的标准主要依据血清中的 PSA 含量,肿瘤大小及 Gleason 评分不能完全准确的区分个体间肿瘤属性的差异,只有使用个体特征性的分子标记检测手段才能将肿瘤的属性区分开来以便选择最佳的治疗手段,miRNA 是其中最佳的选择。不同的 miRNA 与 PCa 生物学行为密切相关。研究发现一些 miRNA 可以调节雄激素信号通路并且区分前列腺癌去势抵抗,例如, miR-125b^[24], miR-21^[30] 和 miR-141^[31]与雄激素应答元件存在相关关系并抑制其结合靶点。miR-331-3p 也有类似的调控作用^[32]。其他一些 miRNA 如 miR-141, miR-143, miR-132/212^[33]和 miR-145 可以调控肿瘤细胞的迁移效应,有研究者^[11,34-37] 研究发现 PCa 中上调的 miR-141、miR-20a 与肿瘤远处转移及 Gleason 评分^[38]密切相

关。其他学者^[10,39-40] 发现 PCa 的远处转移同样与 miR-16, miR-34a, miR-126 *, miR-205, miR-146a 的下调及 miR-301 和 miR-125b 的上调有关,PCa 细胞中 miR-200 家族下调可以促进细胞的间质转化进而更容易远处转移。晚期转移 PCa 患者中 miR-203 含量逐渐降低,表明 miR-203 具有一定的抗转移作用。另外一些 miRNA,如 miR-1, miR-31 及 miR-205 与 Gleason 评分有关, miR-125b, miR-205 和 miR-222 与肿瘤分期存在相关,miR-224^[41]与肿瘤复发有关,miR-1, miR-10, miR-30c, miR-100, miR-125b 和 miR-224 与肿瘤的周围神经侵犯有关等,具体见表 2。

5 结论

虽然到目前为止尚没有一种特定 miRNA 与 PCa 存在独立的相关性,但是一些在 PCa 中上调和下调的 miRNA 所引起 PCa 的分期、迁移及侵袭等能力的变化已经被证明,这些研究都为 PCa 新的诊断及治疗提供了一种新的发展方向,我们应该研究获得更多相关 miRNA 与 PCa 的特定功能的知识,并寻找高度相关性的生物标记及治疗手段,为 PCa 的诊断、预后及治疗开辟新的方向。

表 2 与 PCa 预后相关的 miRNA

miRNA 型别	表达	靶基因	预后参数
miR-21	上调	<i>MARCKS</i>	去势抵抗
miR-331-3p	下调	<i>ERBB2</i>	去势抵抗
miR-141	上调	<i>Clock</i>	去势抵抗,Gleason 评分
miR-20a	上调	<i>E2F1-3</i>	凋亡,转移,Gleason 评分
miR-146	下调	<i>CXCR4,ROCK1</i>	去势抵抗,远处转移
miR-125b	上调	<i>BAK1</i>	远处转移,肿瘤分期,周围神经侵犯
miR-224	上调	<i>KLK1,API-5</i>	凋亡,细胞增殖,侵袭,肿瘤复发
miR-96	上调	<i>FOXO1,hZIPs</i>	肿瘤复发
miR-132/212	上调	<i>SOX4</i>	迁移,侵袭,远处转移
miR-1	下调	<i>XPO6,PTK9,PNP</i>	Gleason 评分,肿瘤分期,复发
miR-143	下调	<i>MYO6</i>	远处转移
miR-145	下调	<i>MYO6,MYC</i>	远处转移
miR-16	下调	<i>Bcl-2</i>	远处转移
miR-34a	下调	<i>CD44</i>	远处转移
miR-126 *	下调	<i>Prostein</i>	远处转移
miR-301	下调	<i>FOXF2,BBC3,PTEN,COL2A</i>	远处转移
miR-200 family	下调	<i>ZEB2,Bmi,survivin,Runx2,ErbB3,2F1,E2F5,PKCe</i>	远处转移,Gleason 评分,肿瘤分期
miR-221	下调	<i>p27kip</i>	远处转移
miR-10	上调	<i>HOXA1</i>	周围神经侵犯
miR-100	上调	<i>c-myc,Laminin 5 b3,RAS,THAP2,SMARCA5,BAZ2A</i>	周围神经侵犯
miR-30c	上调	<i>BCL-9,MTA1</i>	周围神经侵犯
miR-224	上调	<i>KLK1,API-5</i>	周围神经侵犯

参考文献

- [1] 叶章群. 中华泌尿外科疾病诊断治疗指南手册[M]. 14版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 829.
- [2] BUNTING PS. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: beware the biases[J]. Clin Chim Acta, 2002, 315(1/2): 71-97.
- [3] THOMPSON IM, ANKERST DP, CHI C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(8): 529-534.
- [4] STAMEY TA, YANG N, HAY AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate[J]. N Engl J Med, 1987, 317(15): 909-916.
- [5] TRICOLI JV, SCHOENFELDT M, CONLEY BA. Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(12 Pt 1): 3943-3953.
- [6] SCHRÖDER FH, VAN DER CRUIJSEN-KOETER I, DE KONING HJ, et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen[J]. J Urol, 2000, 163(3): 806-812.
- [7] RYAN BM, ROBLES AI, HARRIS CC. Genetic variation in microRNA networks: the implications for cancer research[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(6): 389-402.
- [8] PANG Y, YOUNG CY, YUAN H. MicroRNAs and prostate cancer[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2010, 42(6): 363-369.
- [9] CALIN GA, DUMITRU CD, SHIMIZU M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(24): 15524-15529.
- [10] PORKKA KP, PFEIFFER MJ, WALTERING KK, et al. MicroRNA expression profiling in prostate cancer[J]. Cancer Res, 2007, 67(13): 6130-6135.
- [11] SAINI S, MAJID S, DAHIYA R. Diet, microRNAs and prostate cancer[J]. Pharm Res, 2010, 27(6): 1014-1026.
- [12] VOLINIA S, CALIN GA, LIU CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(7): 2257-2261.
- [13] JOHNSON SM, GROSSHANS H, SHINGARA J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family[J]. Cell, 2005, 120(5): 635-647.
- [14] MICHAEL MZ, O' CONNOR SM, VAN HOLST PELLEKAAN NG, et al. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia[J]. Mol Cancer Res, 2003, 1(12): 882-891.
- [15] CIAFRÈ SA, GALARDI S, MANGIOLA A, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 334(4): 1351-1358.
- [16] EIS PS, TAM W, SUN L, et al. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(10): 3627-3632.
- [17] MURAKAMI Y, YASUDA T, SAIGO K, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues[J]. Oncogene, 2005, 25(17): 2537-2545.
- [18] LU J, GETZ G, MISKA EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. Nature, 2005, 435(7043): 834-838.
- [19] ZHANG B, PAN X, COBB GP, et al. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors[J]. Dev Biol, 2007, 302(1): 1-12.
- [20] NIP H, DAR AA, SAINI S, et al. Oncogenic microRNA-4534 regulates PTEN pathway in prostate cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(42): 68371-68384.
- [21] ERDMANN K, KAULKE K, RIEGER C, et al. MiR-26a and miR-138 block the G1/S transition by targeting the cell cycle regulating network in prostate cancer cells[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(11): 2249-2261.
- [22] MITCHELL PS, PARKIN RK, KROH EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [23] LODES MJ, CARABALLO M, SUCIU D, et al. Detection of Cancer with Serum miRNAs on an Oligonucleotide Micro array[J]. PLoS One, 2009, 4(7): e6229.
- [24] SHI XB, XUE L, YANG J, et al. An androgen-regulated miRNA suppresses Bak1 expression and induces androgen-independent growth of prostate cancer cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(50): 19983-19988.
- [25] SI ML, ZHU S, WU H, et al. miR-21-mediated tumor growth[J]. Oncogene, 2007, 26(19): 2799-2803.
- [26] KRÜTZFELDT J, RAJEWSKY N, BRAICH R, et al. Silencing of microRNAs *in vivo* with antagomirs[J]. Nature, 2005, 438(7068): 685-689.
- [27] EBERT MS, NEILSON JR, SHARP PA. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells[J]. Nat Methods, 2007, 4(9): 721-726.
- [28] GUMIREDDY K, YOUNG DD, XIONG X, et al. Small-molecule inhibitors of microRNA miR-21 function[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2008, 47(39): 7482-7484.
- [29] ARUN B, SEEMA S, Singh AP. MicroRNA-based Cancer Therapeutics: Big Hope from Small RNAs[J]. Molecular and Cellular Pharmacology, 2011(5): 213-219.
- [30] RIBAS J, NI X, HAFFNER M, et al. miR-21: an androgen receptor-regulated microRNA that promotes hormone-dependent and hormone-independent prostate cancer growth[J]. Cancer Res, 2009, 69(18): 7165-7169.
- [31] CATTO JW, ALCARAZ A, BJARTELL AS, et al. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: a systematic review[J]. Eur Urol, 2011, 59(5): 671-681.
- [32] EPIS MR, GILES KM, BARKER A, et al. miR-331-3p regulates ERBB-2 expression and androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. J Biol Chem, 2009, 284(37): 24696-24704.
- [33] FU W, TAO T, QI M, et al. MicroRNA-132/212 upregulation inhibits TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition of prostate cancer cells by targeting SOX4[J]. Prostate, 2016, 76(16): 1560-1570.
- [34] WATAHIKI A, WANG Y, MORRIS J, et al. MicroRNAs associated with metastatic prostate cancer[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24950.
- [35] SZCZYRBA J, LÖPRICH E, WACH S, et al. The microRNA profile of prostate carcinoma obtained by deep sequencing[J]. Mol Cancer Res, 2010, 8(4): 529-538.