

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.07.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230208.1650.010.html\(2023-02-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230208.1650.010.html(2023-02-09))

微 RNA-182 在前列腺癌中的研究进展*

闫九松,张俊勇 综述,徐光勇[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院泌尿外科 400010)

[摘要] 前列腺癌(PCa)是世界上第二常见的恶性肿瘤。近年来我国 PCa 发病率呈上升趋势,PCa 的早期发现、诊断和治疗非常重要。微 RNA(miRNA)是由 19~23 个核苷酸组成的保守的单链非编码小分子 RNA,其被证实在 PCa、宫颈癌、膀胱癌等许多人类恶性肿瘤中异常表达,并在恶性肿瘤的发生、发展和转移中起着重要作用。微 RNA-182(miR-182)位于人 7q32.2 染色体,目前已被证实其在 PCa 中表达上调,并通过多种途径参与 PCa 的发生发展过程。此外,血清 miR-182 对于 PCa 的诊断也有一定的参考价值。同时,结合 miR-182 表达水平与 Gleason 评分能更好地评估 PCa 的进展风险。本文对 miR-182 参与 PCa 发生发展的相关机制及其在临床诊断、治疗和预后预测方面的研究进展进行综述,旨在为 PCa 的早期精准治疗提供新靶点。

[关键词] 前列腺癌;微 RNA-182;Gleason 评分;综述

[中图分类号] R773.25

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)07-1066-06

Research progress of microRNA-182 in prostate cancer*

YAN Jiulong, ZHANG Junyong, XU Guangyong[△]

(Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Prostate cancer (PCa) is the second most common malignant tumor in the world. In recent years, the incidence of PCa in China is also on the rise. Therefore, early detection, diagnosis and treatment of PCa is very important. MicroRNA (miRNA) is a kind of conservative single-stranded non-coding small molecule RNA composed of 19–23 nucleotides, which has been proved to be abnormally expressed in many human malignant tumors such as PCa, cervical cancer and bladder cancer, and plays an important role in the occurrence, development and metastasis of malignant tumors. MicroRNA-182 (miRNA-182), located on human chromosome 7 (7q32.2), has been proved to be up-regulated in PCa and involved in the development of PCa through a variety of pathways. In addition, serum miR-182 also has certain reference value for the diagnosis of PCa, and the combination of miR-182 expression level and Gleason score can better assess the risk of PCa progression. This article reviewed the relevant mechanism of miR-182 involved in the occurrence and development of PCa, and its research progress in clinical diagnosis prediction, treatment and prognosis prediction, aiming to provide a new target for the early accurate treatment of PCa.

[Key words] prostate cancer; micro-RNA-182; Gleason score; review

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全球第二大最常见癌症。2020 年的数据显示,PCa 是世界上大多数国家男性最常见的癌症,它也是 46 个国家男性癌症死亡的主要原因^[1]。血清总前列腺特异性抗原(TP-SA)和直肠指诊(DRE)是常用的 PCa 筛查手段,但其

诊断 PCa 的敏感度和特异度较低^[2]。而直肠指诊更强调患者的配合,同时依赖检查者的临床经验及水平。

微 RNA(microRNA, miRNA)是一种内源性的非编码小分子 RNA,通过转录后调控信使 RNA 改变

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81803057)。 作者简介:闫九松(1997—),在读硕士研究生,主要从事泌尿系肿瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail:300453@hospital.cqmu.edu.cn。

基因表达^[3]。越来越多的证据表明,miRNA是癌症生物学中潜在的诊断、预后预测作用的生物标志物^[4]。微RNA-182(microRNA-182,miR-182)的异常表达被证实与PCa有关^[5],但其参与PCa发生发展的机制尚不完全清楚。现对miR-182在PCa发生发展中的调控机制及在临床应用中的研究进展进行综述。

1 miR-182的生物学功能

miR-182是一种位于人7q32.2染色体上的miRNA,其通过靶向调控不同的基因或蛋白,在多种肿瘤的形成过程中发挥着癌基因或抑癌基因的重要作用^[6]。例如,在胶质瘤中上调miR-182的水平可以抑制肿瘤细胞的增殖和转移能力^[7]。在非小细胞肺癌中miR-182通过靶向调节N-肉豆蔻酰基转移酶的水平来影响肿瘤细胞的表型^[8]。近年来越来越多的研究表明,miR-182在PCa中的表达上调,并通过多种信号通路参与PCa的增殖、侵袭与转移。因此,研究miR-182在恶性肿瘤中的异常表达及其致癌机制,对于恶性肿瘤的诊断和治疗及预后非常重要。

2 miR-182参与PCa发生的机制研究

miR-182在PCa中表达上调,其作为癌基因,通过影响细胞增殖、侵袭、转移等能力发挥致癌作用。ROA等^[9]、NAYAK等^[10]研究证实:与良性前列腺增生比较,miR-182在PCa中表达上调。有人对前列腺癌及其癌旁组织中包含miR-182-5p、miR-31、miR-96等在内的65对miRNA进行测序,发现miR-182-5p是PCa组织中表达水平最高的miRNA,体外分析证实miR-182-5p可促进PCa细胞增殖、侵袭和迁移,抑制细胞凋亡^[11-13]。这些研究证实了miR-182在PCa中的致癌作用,其高表达可促进肿瘤进程。

2.1 miR-182与靶基因

为了进一步了解miR-182在PCa中是如何发挥致癌作用的,有研究探索了miR-182的下游靶基因,发现一些差异表达基因受到miR-182的调控,例如程序化细胞死亡分子4(programmed cell death 4, PDCD4)^[14]、腺苷酸环化酶2(adenylyl cyclase 2, ADCY2)、巨噬细胞激活因子(macrophage activating factor, MAF)、SH3结构域结合蛋白4(SH3-domain binding protein 4, SH3BP4)和原钙黏蛋白17(proto-cadherin 17, PCDH17)^[15]。

肿瘤的转移是PCa患者死亡的主要原因,而钙离子(Ca^{2+})是细胞迁移的关键调节因子。研究发现ADCY2受到miR-182的调控,而其在 Ca^{2+} 信号通路中富集,细胞内 Ca^{2+} 水平升高可能通过激活Akt信

号通路促进PCa细胞(PC3)附着从而促进PCa转移^[16]。过表达miR-182可促进 G_1/S 细胞周期过渡,减少PC3细胞早期凋亡,从而促进PC3细胞增殖,增加侵袭力。miR-182能够通过直接靶向N-myc下游调控基因1(N-myc downstream-regulated gene 1, NDRG1)-3'-UTR抑制抑癌基因的表达^[17]。MAF作为巨噬细胞激活因子,由Gc蛋白的前体蛋白产生^[17]。研究表明,对转移性PCa患者给予具有MAF前体活性的Gc蛋白,其血清 α -N-乙酰半乳糖胺酶活性水平与健康对照组相当,提示这些患者的“无瘤”状态^[18]。SH3结构域存在于多种蛋白中,并参与胞吞作用、细胞内分选和细胞周期^[19]。研究发现SH3BP4在临床局限性PCa和转移性PCa中均表达,其表达下调与细胞周期相关,并受到miR-182的调控^[15]。PCDH17甲基化是PCa中一种常见的肿瘤特异性事件,与PCa根治术后较低的无生化复发生存率和总生存率相关^[20]。研究发现PCDH17在PCa中表达下调,并与miR-182和miR-30相互作用有关^[15]。细胞周期蛋白D2(cyclin D2, CCND2)是一个关键的细胞周期调控蛋白,在PCa和许多其他癌症中异常表达^[21]。而研究发现CCND2和PDCD4也是miR-182的靶基因之一^[4,14]。此外,研究表明上调CCND2的表达可抑制PCa细胞生长,而下调CCND2的表达可促进PCa细胞增殖,并与肿瘤进展至更高的Gleason评分和前列腺特异性抗原(PSA)水平升高相关^[22]。

2.2 miR-182与锌离子

细胞内锌稳态是由14个锌铁调控蛋白(ZRT and IRT-like protein, ZIP)/SLC39A(solute-linked carrier 39A)和10个锌转运蛋白(zinc transporter)/SLC30A(solute-linked carrier 30A)构成调控的,它们存在于细胞膜和细胞内的细胞器膜上^[23-24]。人锌转运蛋白1(human ZRT and IRT-like protein 1, hZIP1)是前列腺中锌积聚的主要蛋白。在PCa细胞中,hZIP1 mRNA和蛋白表达下调。锌离子通过阻断 G_2/M 细胞周期检查点抑制增殖,并通过增加Bax/Bcl-2比率和降低核因子- κ B(NF- κ B)表达导致caspase 3/7激活等多种机制促进凋亡^[25]。研究数据表明miR-182靶向hZIP1,其在PCa中高表达,从而确立了miR-182在锌离子转运中的作用^[26]。MIHELICH等^[27]也发现,与正常前列腺比较,PCa组织中的miR-183、miR-96和miR-182表达水平更高。整个miR-183-96-182簇的过表达抑制了5个锌转运蛋白。单独或成簇表达miR-183、miR-96和miR-182减少了不稳定的锌离子

库,并减少了锌离子的吸收,这表明该 miR-183-96-182 簇可作为锌离子稳态的调节剂。进一步研究发现在 miR-183-96-182 簇的基因间区发现了一个活跃的二级转录起始位点,该位点可能调控 miR-182 的表达^[28]。

2.3 miR-182 的其他相关机制

研究还发现 miR-182 和 miR-203 在 PCa 中的双重作用,一方面可以通过抑制 PCa 细胞 Snail 家族转录抑制因子 2(Snail family transcriptional repressor 2, SNAI2)诱导间质细胞向上皮细胞转化,另一方面还可以为 PCa 细胞提供生长信号^[29]。刘云等^[30]的研究表明,通过增加叉头转录因子 1(forkhead box transcription factor 1, FOXO1)的表达并减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 p53 的表达,可下调 miR-182 的表达,抑制 PCa 细胞增殖并诱导细胞凋亡。赵兴亮等^[31]发现 miR-182 可能通过靶向果蝇同源序列蛋白 4(SMAD family member 4, SMAD4)调控 PC3 的增殖。有研究表明,雄激素受体调控的 miR-182-5p 通过靶向含抑制蛋白结构域整合素 $\beta 4$ (ARRDC3/ITGB4)通路促进 PCa 进展^[11]。此前的一项研究表明,miR-182 在 PC3 细胞中的异位表达显著降低了鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α 亚基 13(Guanine nucleotide binding protein alpha 13, GNA13)蛋白表达水平、GNA13-3'-UTR 活性和 PC3 细胞的体外侵袭^[32]。RASHEED 等^[33]研究发现将 PCa 细胞 LnCAP 细胞(具有最低的 GNA13 蛋白表达水平)和 PC3 细胞(具有最高的 GNA13 水平)用作模型,miR-182 与 LnCAP 和 PC3 细胞中的 GNA13 蛋白表达均呈负相关。miR-182 在 PC3 细胞中的异位表达显著降低了 GNA13 mRNA 和蛋白水平,以及 GNA13-3'-UTR 的活性。而使用特定的 miRNA 抑制剂(抗 miRs)抑制 LnCAP 细胞中的 miR-182 表达可提高 GNA13 的表达并增强 LnCAP 细胞的基础侵袭。这表明 GNA13 的表达受 miR-182 的转录后调控。缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α)可调控肿瘤发生过程中缺氧条件下血管生成基因的转录。在正常或缺氧条件下,PCa 细胞中 miR-182 的过表达导致脯氨酸羟化酶结构域 2(prolyl-hydroxylase domain 2, PHD2)和缺氧诱导因子抑制因子(factor inhibiting HIF1, FIH1)的表达降低,HIF1 α 水平升高。同样,抑制 miR-182 表达可以增加 PHD2 和 FIH1 的表达,从而降低 HIF1 α 的表达。研究发现 miR-182 可以通过靶向 PHD2 和 FIH1,提高

HIF1 α 及其靶基因 VEGF 的表达水平^[34]。

3 miR-182 在 PCa 诊断方面的研究

PSA 是目前诊断 PCa 最常用的非侵入性生物标志物。然而,由于前列腺炎、尿路感染、前列腺增生等良性疾病患者的 PSA 水平也经常升高,故将其作为筛查工具存在很多争议^[35-36]。此外,PSA 特异度较差,可能会导致过度诊断和过度治疗^[35-36]。因此,前列腺穿刺活检仍然是 PCa 诊断的金标准^[37]。但是,可能会导致出血、尿潴留、感染和脓毒症等^[38]。所以,需要找到一种更具特异性的非侵入性诊断标志物。

自首次报道使用来自患者血清的生物标志物诊断 PCa 以来^[39],miRNAs 显示出了作为癌症生物标志物的巨大潜力。研究发现,与对照组(良性前列腺增生)比较,PCa 组组织中 miR-182 的表达水平显著升高且具有不错的诊断效能^[40]。进一步研究发现,在 PCa 中,包括 miR-182 在内的 10 种 miRNA 表达水平升高。它们具有较好的诊断和预测潜力,以区别 PCa 和良性前列腺增生^[41]。更有研究显示 miR-182 在区分 PCa 和良性前列腺增生方面的性能优于 PSA^[42]。因此血清 miR-182 检测可以补充其他常规检测方法,增加血清 PSA 检测的特异度,减少潜在不必要的活组织穿刺检查。

4 miR-182 在 PCa 预后方面的研究

PCa 经过治疗后,其预后存在显著的差异,与临床分期、是否转移及手术方式等均有关系。郭晓刚等^[43]对 72 例 PCa 患者的研究表明,在 PCa 患者中,不同 TNM 分期(高级别、低级别),同一患者治疗前、后 miR-182 值比较,差异均有统计学意义。也有研究发现结合 miR-182 表达水平与 Gleason 评分能更好地评估 PCa 进展风险^[44]。并且 miR-182 可作为判断 PCa 根治术后复发的一个可能指标^[45]。此外,GORDANPOUR 等^[46]发现 miR-182 在 PCa 中高表达,并且其升高与 Gleason 评分升高、精囊浸润和生化复发有关。另一方面,也有研究发现 miR-182 的阳性率与 PCa 的 Gleason 评分显著相关,但与患者的年龄和血清 PSA 水平无关^[47]。CASANOVA-SALAS 等^[44]对行根治性 PCa 切除术后的患者长期随访,证实 miR-182 在 PCa 中表达上调,且 miR-182 的表达与 PCa 患者生化无进展生存时间(BPFS)和临床无进展生存时间(PFS)间存在可靠且独立的相关性。将 miR-182 表达与 Gleason 评分相结合,对疾病进展风险的评估同样得到了显著优化。PUDOVA 等^[48]对局部晚期 PCa 组织研究发现,相较于无淋巴结转移的 PCa 组

织,发生淋巴结转移的 PCa 组织中 miR-182 的表达水平更高。此外,其表达水平与 Gleason 评分呈正相关。综上所述,miR-182 可作为评估 PCa 预后的潜在生物标志物。

5 结 语

PCa 严重威胁着广大男性的健康,随着 miRNA 在肿瘤中的研究不断增多,可以发现 miR-182 与 PCa 的发生发展密切相关。miR-182 在 PCa 中高表达,miR-182 的表达水平也能够为 PCa 的早期诊断提供新的思路。此外,miR-182 也可为 PCa 的预后评价提供参考。随着科学的发展和医学的不断进步,miRNA 有望成为 PCa 的预防、诊断和治疗的新靶点。

参考文献

- [1] CARLSSON S V, VICKERS A J. Screening for prostate cancer[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(6):1051-1062.
- [2] WALSH P C. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U. S. prostate cancer incidence trends [J]. *J Urol*, 2003, 170(1):313-314.
- [3] URH K, ZIDAR N, TOMAZIC A, et al. Intra-tumor heterogeneity of cancer stem cell-related genes and their potential regulatory microRNAs in metastasizing colorectal carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2022, 48(5):193.
- [4] CISZKOWICZ E, PORZYCKI P, SEMIK M, et al. MiR-93/miR-375: diagnostic potential, aggressiveness correlation and common target genes in prostate cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5667.
- [5] SOUZA M F, CÔLUS I M S, FONSECA A S, et al. MiR-182-5p modulates prostate cancer aggressive phenotypes by targeting emt associated pathways[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2):187.
- [6] BAI L, LUO L, GAO W, et al. miR-182 modulates cell proliferation and invasion in prostate cancer via targeting ST6GALNAC5 [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(8):e9695.
- [7] SU H, HAILIN Z, DONGDONG L, et al. Long non-coding RNA LINC01018 inhibits human glioma cell proliferation and metastasis by directly targeting miRNA-182-5p [J]. *J Neurooncol*, 2022, 160(1):67-78.
- [8] ZHANG T, GOEL A, XU X, et al. N-myristoyl-transferase 1 and 2 are potential tumor suppressors and novel targets of miR-182 in human non-small cell lung carcinomas [J]. *Lung Cancer*, 2022, 171:70-81.
- [9] ROA W, BRUNET B, GUO L, et al. Identification of a new microRNA expression profile as a potential cancer screening tool [J]. *Clin Invest Med*, 2010, 33(2):E124-132.
- [10] NAYAK B, KHAN N, SINGH P, et al. MiRNA-182 and miRNA-187 as potential biomarkers in prostate cancer patients [J]. *Int Braz J Urol*, 2020, 46(4):614-623.
- [11] YAO J, XU C, FANG Z, et al. Androgen receptor regulated microRNA miR-182-5p promotes prostate cancer progression by targeting the ARRDC3/ITGB4 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(1):213-219.
- [12] 甘卓, 李艳平, 史冰, 等. miR-182 对前列腺癌 PC-3 细胞增殖凋亡迁移的影响及机制研究 [J]. *河北医学*, 2022, 28(3):353-357.
- [13] WANG D, WANG X, HUANG B, et al. MET-TL3 promotes prostate cancer progression by regulating miR-182 maturation in m6A-dependent manner [J]. *Andrologia*, 2022, 54(7):1581-1591.
- [14] SHIINA M, HASHIMOTO Y, KULKARNI P, et al. Role of miR-182/PDCD4 axis in aggressive behavior of prostate cancer in the African Americans [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1028.
- [15] ZHANG X, YAO X, QIN C, et al. Investigation of the molecular mechanisms underlying metastasis in prostate cancer by gene expression profiling [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2):925-932.
- [16] LIAO J, SCHNEIDER A, DATTA N S, et al. Extracellular calcium as a candidate mediator of prostate cancer skeletal metastasis [J]. *Cancer research*, 2006, 66(18):9065-9073.
- [17] LIU R, LI J, TENG Z, et al. Overexpressed microRNA-182 promotes proliferation and inva-

- sion in prostate cancer PC-3 cells by down-regulating N-myc downstream regulated gene 1 (NDRG1)[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68982.
- [18] YAMAMOTO N, SUYAMA H, YAMAMOTO N. Immunotherapy for prostate cancer with Gc protein-derived macrophage-activating factor, GcMAF[J]. *Transl Oncol*, 2008, 1(2): 65-72.
- [19] DUNLEVY J R, BERRYHILL B L, VERGNES J P, et al. Cloning, chromosomal localization, and characterization of cDNA from a novel gene, SH3BP4, expressed by human corneal fibroblasts[J]. *Genomics*, 1999, 62(3): 519-524.
- [20] LIN Y L, XIE P G, WANG L, et al. Aberrant methylation of protocadherin 17 and its clinical significance in patients with prostate cancer after radical prostatectomy[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1376-1382.
- [21] ZHU H, XU X, ZHENG E, et al. LncRNA RP11-805J14. 5 functions as a ceRNA to regulate CCND2 by sponging miR-34b-3p and miR-139-5p in lung adenocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2022, 48(3): 161.
- [22] CHEN Y, ZHANG Q, WANG Q, et al. Genetic association analysis of the RTK/ERK pathway with aggressive prostate cancer highlights the potential role of CCND2 in disease progression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4538.
- [23] FRANKLIN R B, FENG P, MILON B, et al. hZIP1 zinc uptake transporter down regulation and zinc depletion in prostate cancer[J]. *Mol Cancer*, 2005, 4: 32.
- [24] KAMBE T, TSUJI T, HASHIMOTO A, et al. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(3): 749-784.
- [25] KOLENKO V, TEPER E, KUTIKOV A, et al. Zinc and zinc transporters in prostate carcinogenesis[J]. *Nat Rev Urol*, 2013, 10(4): 219-226.
- [26] ARVA N C, KHRAMTSOVA E A, VAISHNAV A, et al. MiR-182 is increased in prostate cancer and regulates prostatic zinc transporter 1[J]. *Lab Invest*, 2010, 90: 176A.
- [27] MIHELICH B L, KHRAMTSOVA E A, ARVA N, et al. miR-183-96-182 cluster is overexpressed in prostate tissue and regulates zinc homeostasis in prostate cells[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(52): 44503-44511.
- [28] DAMBAL S, BAUMANN B, MCCRAY T, et al. The miR-183 family cluster alters zinc homeostasis in benign prostate cells, organoids and prostate cancer xenografts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7704.
- [29] QU Y, LI W C, HELLEM M R, et al. MiR-182 and miR-203 induce mesenchymal to epithelial transition and self-sufficiency of growth signals via repressing SNAI2 in prostate cells[J]. *Int J Cancer* 2013, 133(3): 544-55.
- [30] 刘云, 甘为, 张正龙, 等. miR-182 在前列腺癌组织中的表达及其对前列腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(9): 1674-1678, 1693.
- [31] 赵兴亮, 张帆, 史晓宇. miR-182-5p 靶向 SMAD4 对前列腺癌 PC-3 细胞增殖的影响[J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(5): 587-590.
- [32] RASHEED S A K, TEO C R, BEILLARD E J, et al. MicroRNA-182 and MicroRNA-200a control G-protein subunit α -13 (GNA13) expression and cell invasion synergistically in prostate cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(11): 7986-7995.
- [33] RASHEED S A, TEO C R, BEILLARD E J, et al. MicroRNA-31 controls G protein alpha-13 (GNA13) expression and cell invasion in breast cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 67.
- [34] LI Y, ZHANG D, WANG X, et al. Hypoxia-inducible miR-182 enhances HIF1 α signaling via targeting PHD2 and FIH1 in prostate cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12495.
- [35] ADHYAM M, GUPTA A K. A Review on the clinical utility of PSA in cancer prostate[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2012, 3(2): 120-129.
- [36] BOKHORST L P, VALDAGNI R, RANNIKKO A, et al. A decade of active surveillance in

- the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(6): 954-960.
- [37] MOTTET N, VAN DEN BERGH R C N, BRIERS E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(2): 243-262.
- [38] TOKUDOME S, ANDO R, KODA Y. Discoveries and application of prostate-specific antigen, and some proposals to optimize prostate cancer screening[J]. *Cancer Manag Res*, 2016, 8: 45-47.
- [39] GOTO Y, KOJIMA S, NISHIKAWA R, et al. The microRNA-23b/27b/24-1 cluster is a disease progression marker and tumor suppressor in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17): 7748-7759.
- [40] LIN Y, MIAO Z, ZHANG X, et al. Identification of key microRNAs and mechanisms in prostate cancer evolution based on biomarker prioritization model and carcinogenic survey[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 596826.
- [41] SONG C J, CHEN H, CHEN L Z, et al. The potential of microRNAs as human prostate cancer biomarkers: a meta-analysis of related studies[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(3): 2763-2786.
- [42] ABRAMOVIC I, VRHOVEC B, SKARA L, et al. MiR-182-5p and miR-375-3p have higher performance than psa in discriminating prostate cancer from benign prostate hyperplasia[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2068.
- [43] 郭晓刚, 胡萍萍, 鲁海洋, 等. 血清 MiR-1825 在前列腺癌患者中的研究[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2019, 39(5): 795-798.
- [44] CASANOVA-SALAS I, RUBIO-BRIONES J, CALATRAVA A, et al. Identification of miR-187 and miR-182 as biomarkers of early diagnosis and prognosis in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy[J]. *J Urol*, 2014, 192(1): 252-259.
- [45] PETROS J A, LAI Y H, SETH A, et al. Protein-coding and microRNA biomarker gene panels predictive of clinical recurrence in prostate cancer[J]. *J Urol*, 2009, 181(4): 776.
- [46] GORDANPOUR A, AMEMIYA Y, NAM R, et al. Aberrant MIR-182 expression enhances the metastatic potential of prostate cancer and is associated with clinical recurrence[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(10): 5804.
- [47] 尹玉, 李明, 李昊, 等. 6 种 microRNAs 在前列腺癌组织中的表达[J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(7): 599-605.
- [48] PUDOVA E A, KRASNOV G S, NYUSHKO K M, et al. MiRNAs expression signature potentially associated with lymphatic dissemination in locally advanced prostate cancer[J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(Suppl 8): 129.

(收稿日期: 2022-12-20 修回日期: 2023-01-29)