

·综述·

前列腺癌 miRNA 生物标志物及其与辐射敏感性的研究进展

刘谦 白志杰 伊晓勇

300192, 天津市第一中心医院泌尿外科

通信作者: 刘谦, Email: simonlq@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.03.013

【摘要】 前列腺癌是男性泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一。miRNA 是近年来发现的一类长度为 19~23 bp 核苷酸的非编码小分子 RNA, 参与调节许多重要的细胞生物学行为, 甚至在肿瘤的发生中发挥关键作用。前列腺癌基于血液 miRNA 生物标志物的研究不断涌现, 但未发现特异性细胞外 miRNA 标志物。研究前列腺癌 miRNA 表达规律、作用机制, 对深入探讨前列腺癌的发病机制、探索新的诊断和治疗途径意义重大。笔者主要综述针对健康人群、前列腺癌患者、转移性前列腺癌患者中不同 miRNA 丰度的不同, 及前列腺癌 miRNA 对辐射敏感性的调节作用, 试图探索 miRNA 作为前列腺癌生物标志物的线索。

【关键词】 前列腺肿瘤; 微 RNAs; 生物学标记; 辐射敏感性

基金项目: 国家自然科学基金(51673150)

Research progress in miRNA biomarkers of prostate cancer and radiosensitivity Liu Qian, Bai Zhijie, Yi Xiaoyong

Urology Surgery, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Liu Qian, Email: simonlq@163.com

【Abstract】 Prostate cancer is the most common malignant tumor in the male urinary system. miRNA is a newly discovered small non-coding RNA of 19-23bp nucleotides, which was involved in regulating many important biological functions, even play a key role in tumor development. The blood research has indicated miRNA in blood could be a biomarker for diagnosis of prostate cancer but did not find specific extracellular miRNA as a prostate cancer biomarkers. Investigate the expression and the action mechanism of miRNA of prostate cancer have a great meaning to further discuss the pathogenesis of prostate cancer, search for new diagnostic and therapeutic method. This review focuses on the different abundance of miRNA among healthy population, patients with prostate cancer, patients with metastatic prostate cancer and moderating effect of miRNA of prostate cancer on tumor radiosensitivity, try to explore the clues of miRNA as biological markers for prostate cancer.

【Key words】 Prostatic neoplasms; MicroRNAs; Biological markers; Radiosensitivity

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(51673150)

miRNA 是长 19~23 bp 的非编码单链小分子 RNA, 起着重要的基因调控作用。这些小分子 RNA 可特异性识别靶 mRNA 的 3' 非翻译区的部分互补的位点并与之结合, RNA 诱导沉默复合物, 引起靶 mRNA 的降解或翻译抑制, 从而对基因进行转录后表达调控^[1]。在极少数情况下, 一些 miRNA 通过结合 5' 非翻译区或开放阅读框来调节其靶 mRNA 的翻译^[2]。miRNAs 参与调节许多重要的细胞生物学行为, 包括细胞增殖、分化和凋亡, 甚至在肿瘤的

发生中发挥关键的作用。miRNA 可以同时充当致癌基因和抑癌基因, 进而参与肿瘤的进展。

前列腺癌是威胁男性健康的常见肿瘤之一, 在欧美为仅次于肺癌的最常见的恶性肿瘤, 近年来, 我国前列腺癌的发病率也呈逐年上升趋势。近几十年来, 前列腺特异性抗原(PSA)已被作为前列腺癌的一个基于血液的生物标志物。但是前列腺特异性抗原缺乏特异性, 不是最佳的生物标志物。因此, 前列腺癌诊断需要新的特异性高的标志物。

2007年, Porkka等^[3]首次系统分析了miRNA在前列腺癌患者中的特异性表达,其通过抑制细胞凋亡促进前列腺癌的形成,miRNA表达谱在前列腺癌组织中和对照组织中的表达水平不同。因此,miRNA有望成为前列腺癌诊断、治疗及预后的重要靶点。本文主要综述miRNA与前列腺癌发生的关系,以及其作为前列腺癌生物标志物的潜在用途,通过对前列腺癌miRNA与辐射敏感性关系等方面的进一步研究,为前列腺癌的早期诊断、治疗及预后判断开辟一条新途径。

1 miRNA的生物合成

miRNA的合成是一个复杂的过程,在细胞核内,编码miRNA的基因在RNA转录酶(RNA聚合酶II)作用下转录生成含数百到数千个碱基对的原始miRNA(pri-miRNA),然后pri-miRNA在RNA内切酶III(*Drosha*酶)的作用下,剪切为具有发夹结构的单链miRNA前体(pre-miRNA),在转运蛋白Exportin5的作用下转移至胞质,通过*Dicer*酶将其剪切成19~23bp的成熟miRNA,成熟的miRNA结合到RNA诱导沉默复合物而被激活,从而发挥生物功能^[4]。

2 miRNA的生物学特点

成熟的miRNA主要是通过2种机制调节基因的表达,即对靶mRNA的剪切或对靶mRNA翻译的阻遏,其调控基因表达的主要机制为:当与靶mRNA完全或几乎完全互补时,会引导靶mRNA的特异性切割;当不完全互补时,对靶基因mRNA无影响,但可负向调控翻译过程,阻碍蛋白质翻译^[5]。在各种小分子RNA中,miRNA具有最广泛的基因调节功能,包括生长、分化、凋亡及应激反应等基因活动的各个层面。

3 miRNA的命名规则

miRNA的命名依照发现的先后顺序,在miR-的后面加一个阿拉伯数字(如:miR-1),不同物种中,相同序列的miRNA采用相同的数字。如果同一个基因具有不同的转录本,则在其后面加一个小写的字母或数字,如miR-5-1、miR-5-2;当两条序列极其相似,则给予相同数字,但加上a、b加以区分(如:miR-13a和miR-13b);两个miRNA来

源于同一个转录本,则被命名为miR-序号-5p和miR-序号-3p,或者miR-序号和miR-序号*(如:miR-199a-5p和miR-199a-3p,或miR-199a和miR-199a*);将物种缩写置于miRNA之前,如:hsa-miR-1。

4 miRNA作为前列腺癌及转移性前列腺癌的标志物

从Porkka等^[3]首次分析了前列腺癌中miRNA的表达,至今已有百余篇文献报道了在前列腺癌中发现有miRNA的表达,这表明miRNA作为组织源性的生物学标志物具有很好的应用前景^[6]。因此,采用非侵入性方法从生物体液中获得细胞外miRNA用于前列腺癌患者检测是可行的。事实上,一些研究已探明前列腺癌患者血浆中的miRNA结构,提示miRNA可以作为血液生物学标志物^[7-9]。

Mitchell等^[7]首先对25例转移性前列腺癌患者和25名健康对照者的血清样本中的6种miRNA的水平进行了分析,结果显示,与对照组相比,前列腺癌组的miR-141过度表达,而且在6种被检测的miRNA中miR-141的差异性表达最明显。随后,对转移性前列腺癌组($n=7$)或局限性前列腺癌组($n=14$)患者的血清样本中的667种miRNA进行了筛选,发现69种miRNA在转移前列腺癌组的表达高于原位癌组。上调的miRNA中的5种miRNA(miR-375、miR-9*、miR-141、miR-200b和miR-516a-3 β)得到了进一步验证,从而确定了miR-375和miR-141成为高风险前列腺癌的最佳标志物^[8]。另一项研究分析了局限性/局部进展($n=26$)或转移性($n=25$)前列腺癌患者和健康对照者($n=20$)血浆的miR-21,miR-141和miR-221的表达水平,与对照组相比,前列腺癌患者血浆的miR-21和miR-221的表达水平较高,但miR-141的差异无统计学意义;在转移性前列腺癌的患者中,miR-21、miR-141和miR-221的表达水平均明显高于局限性/局部进展的患者^[9]。Lodes等^[10]筛选了547种miRNA,结果显示,与8个健康对照组($n=5$)相比,15种miRNA(miR-16、-92a、-103、-107、-197、-34B、-328、-485-3P、486-5P、92b、-574-3P、-636、-640、-766、-885-5P)在第III、IV期的前列腺癌患者血清中高表达,同时发现miR-141的表达水平在第III、IV期的前列腺癌患者血清中略有升高。

Selth 等^[11]分析了已失去手术机会的转移性前列腺癌组($n=25$)和健康对照组($n=25$)血清中的 10 种 miRNA 的表达水平,结果显示,与对照组相比,前列腺癌患者血清中 miR-141、miR-298、miR-346 和 miR-375 的表达上调。虽然这些独立的研究均将血浆/血清源性的 miR-141 和 miR-375 作为生物标志物,但 Mahn 等^[12]并没有在血清样本中成功地检测到 miR-141。

Mahn 等^[12]对 37 例局部前列腺癌、8 例转移性前列腺癌、18 例良性前列腺增生症患者和 20 名健康对照者血清中 4 种 miRNA 的表达水平进行了分析,与良性前列腺增生症患者相比,miR-26a、miR-195 和 let-7i 在前列腺癌患者中表达水平上调,此外,miR-26a 水平可以区分前列腺癌与良性前列腺增生症患者。另一项研究报道了在 36 例前列腺癌患者和 12 名健康者血清中筛选出 384 种 miRNA,与对照组相比,前列腺癌患者有 5 种 miRNA (miR-874、-1274a、-1207-5p、-93、-106a)表达水平上调,而 4 种 miRNA (miR-223、-26b、-30c、-24)表达水平下调^[13]。2010 年, Heneghan 等^[14]对 7 种 miRNA 的表达水平进行了分析,与健康对照组($n=63$)相比,前列腺癌患者($n=20$)的全血样本中 miR-145 和 miR-155 水平下降,而 let-7a 水平升高。

虽然 Yaman 等^[9]检测到前列腺癌患者血浆的 miR-21 水平比健康对照组高,但 Zheng 等^[15]并没有发现血源性 miR-21 水平在良性前列腺增生症患者组($n=6$)、局限组($n=20$)和雄性激素依赖性前列腺癌组($n=20$)有显著区别,在激素难治性前列腺癌组($n=10$),尤其是在以耐多西紫杉醇为基础的化疗患者中检测到更高表达的 miR-21,提示 miR-21 可能成为判断前列腺癌的进展、评价治疗效果的标志物。另一项研究对健康对照组($n=20$)、雄性激素依赖组($n=15$)、非雄性激素依赖性前列腺癌患者组($n=8$)血浆 miR-221 的水平进行了分析,按照 Yaman 等^[9]研究结果显示,前列腺癌患者与健康对照组相比血浆样本中的 miR-221 的表达水平增高,而雄性激素依赖性前列腺癌患者血浆样本中 miR-221 的水平比非依赖性前列腺癌患者高^[16]。

Chen 等^[16]进行了一个较大的独立队列研究(其中包括 80 例前列腺癌患者、44 例良性前列腺增生症患者和 54 名健康对照者),研究结果证实候选者的 miRNA 检测结果的有效性,从中筛选了 25 例前

列腺癌患者和 17 例良性前列腺增生患者并检测血浆中 miRNA 表达水平,结果发现有 5 种 miRNA (let-7c、let-7e、miR-30c、miR-622 和 miR-1285)可以将良性前列腺增生症患者和健康对照者与前列腺癌患者区分出来,在鉴别诊断方面,由上述 5 种 miRNA 联合诊断比单一 miRNA 具有更高的灵敏度和特异度。另一项研究在对 82 例具有不同的侵袭性前列腺癌患者血浆 miRNA 水平进行分析后,也提出将多种 miRNA 联合作为生物标志物,将 miR-20a、miR-21、miR-145 和 miR-221 联合分析可以区分侵袭性风险高与低的前列腺癌患者^[17]。

但是,上述的研究都没有对胞外 miRNA 进行组合分析。只有一项研究对血浆和血清来源的微粒中的 miRNA 进行了分析,虽然这些微粒没有很好的特征性,与健康对照组相比,前列腺癌患者中有 11 种 miRNA 的表达水平差异有统计学意义(miR-107、-130b、-141、-181a-2*、-2110、-301、-326、-331-3P、-432、-574-3P、-625*);发生转移的与无转移的前列腺癌患者相比,有 16 种 miRNA 表达上调,目前 miR-141 和 miR-375 与转移性前列腺癌的关系也已被证实^[18]。该研究还对尿液样本中的 5 种 miRNA 进行了分析,与健康对照组相比,miR-107 和 miR-574-3P 在前列腺癌男性患者的尿液中浓度较高,然而,由于样本中含有从尿液中排出的细胞颗粒,使得这些 miRNA 不完全存在细胞外。Hessvik 等^[19]研究转移性前列腺癌的 PC-3 细胞株中外来体的 miRNA 结构,并已经确定了 36 种 PC-3 细胞的胞外 miRNA(miR-141、-9*、200b、-21、-221、-16、-92a、-103、-107、-197、-92b、-574-3p、885-5p、-298、-26a、-1274a、-106a、-26b、30c、-24、let-7i、let-7a、let-7c、let-7e、miR-1285、-20a、-107、-130b、301a、-331-3P、-625、-485-3p、-874、-155、-181a-2*、-326)。在临床研究中可以将上述提及的 miRNA 作为候选的生物标志物。

5 前列腺癌 miRNA 与辐射敏感性的关系

许多研究发现,经辐射诱导的前列腺癌中 miRNA 有异常表达^[20-22]。Leung 等^[22]对电离辐射后前列腺癌细胞的 miRNA 进行分析,当辐射剂量在 10 Gy 时,PC3 细胞的生长显著降低;与正常组织细胞相比,辐射诱导的前列腺癌细胞 miRNA,如:miR-25、miR-30a 和 miR-550a 的表达水平显著上

调, 而 let-7d、miR-15a、miR-17、miR-30d、miR-92a、miR-197、miR-221、miR-320b、miR-342、miR-361、miR-501 和 miR-671 被抑制表达, 这些功能失调的 miRNA 有潜力作为前列腺癌预后或诊断的生物标志物。

5.1 miR-21

前列腺癌患者中, 高表达的 miR-21 是公认的致癌性的 miRNA^[23], 虽然在前列腺癌中 miR-21 的研究还没有针对放疗敏感性的评价, 但在其他肿瘤中, 包括乳腺癌、脑胶质瘤在内的 miR-21 高表达的肿瘤, 往往与放疗后的预后不良相关。miR-21 高表达的肿瘤细胞具有明显的放疗抗性^[24]。miR-21 可以作为潜在的肿瘤辐射敏感性调节靶点, 改善肿瘤放疗疗效^[25]。

5.2 miR-205

另外一种在前列腺癌患者肿瘤中低表达的 miR-205, 也被证实与多种肿瘤的发生发展相关。miR-205 的低表达也与肿瘤细胞对放疗的抵抗相关联。在具有辐射抗性并且低表达 miR-205 的肿瘤细胞中, 过表达 miR-205 可抑制 ZEB1 和 Ubc13 的表达, 从而抑制 DNA 损伤的修复, 使得肿瘤细胞对辐射敏感^[26]。

5.3 miR-145

miR-145 的低表达可作为潜在的前列腺癌的标志物。此外, miR-145 也与前列腺癌患者接受放疗后的预后相关。前列腺癌患者肿瘤组织中 miR-145 的低表达, 患者接受放疗后的预后更差, 但在这些肿瘤组织中如果高表达 miR-145, 会显著增强辐射对肿瘤的伤害作用, 放疗后具有更多的 rH2AX Foci 的形成, 提示增强了辐射介导的 DNA 损伤^[27]。

表观遗传修饰在癌症发生和发展中起作用, miRNA 和 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)都是表观遗传调节因子。Xue 等^[28]研究发现, miR-145 通过直接靶向 DNMT3b mRNA 的 3'-UTR 并通过 CpG 岛启动子低甲基化抑制 DNMT3b、增加 miR-145 的表达, 下调 DNMT3b 的表达, 通过双负反馈环路, miR-145 和 DNMT3b 对照射的反应呈负相关。同时还发现 miR-145 的过表达或 DNMT3b 的敲降使前列腺癌细胞对 X 射线敏感。揭示了在前列腺癌治疗中电离辐射和表观遗传调控的关系。

5.4 miR-449a

miR-449a 是一种新型肿瘤抑制因子, 包括前列腺癌在内的各种恶性肿瘤。miR-449a 的过表达诱导细胞周期阻滞、细胞凋亡和衰老。miR-449a 通过调节 *pRb/E2F1* 增强辐射诱导的 G2/M 期细胞周期停滞和细胞凋亡, 并使前列腺癌细胞对 X 射线辐射更敏感; 在野生型 Rb PC-3 细胞中, miR-449a 的过表达增强了辐射诱导的 G2/M 期细胞周期阻滞和细胞凋亡, 并促进了对 X 射线辐射的敏感性; 通过靶向参与调控 *pRb/E2F1* 基因, miR-449a 调节细胞周期进程和细胞凋亡, 从而增强 PC-3 细胞的辐射敏感性^[29]。Mao 等^[30]研究发现, 在体内和体外 miR-449a 通过靶向前列腺癌 (LNCaP) 细胞中的 *c-Myc* 增强了辐射敏感性; miR-449a 的过表达或 *c-Myc* 的敲降促进了 LNCaP 细胞对辐射诱导的敏感性。此外, miR-449a 通过直接下调 *c-Myc* 增强辐射诱导的 G2/M 期细胞周期停滞, 其通过调节 *Cdc25A* 对 *Cdc2/CyclinB1* (细胞周期蛋白 B1) 细胞周期信号进行调控。这些结果可能为前列腺癌的治疗提供了新策略。

6 小结与展望

综上所述, 这些研究表明血液源性的 miRNA 具有成为前列腺癌诊断和预后等方面的生物标志物的潜能, 但从临床研究中得到的数据并不一致, 因为这些研究在实验设计和患者队列方面是不同的, 即研究大多是小规模的, 患者的恶性程度不同, 且很少以癌症相关的死亡或无瘤生存为终点。miRNA 的变化情况是否由于化疗或由于肿瘤本身因素导致的还不确定^[10]。此外, 用来量化 miRNA 水平的平台不同, 这也可以解释一些数据的差异。高通量平台存在偏倚, 所以应该进行二次分析确保使用正确的方法, 如使用 RT-qPCR 等方法再次对结果进行验证^[31-35]。由于某些种类的 miRNA 回收率低, 用不同的方法分离细胞外 miRNA 可以导致结果发生改变, 并且, 由于缺乏质量控制的标准、标准化和统计分析, 定量细胞外的 miRNA 是存在挑战性的。总之, 这些因素或许可以解释大多数结果的矛盾。

血液是体液, 在传统意义上是癌症生物标志物的主要来源, 但尿液在癌症的诊断和预后判断的使用日益增多。与血液相比, 选择尿液作为生物标志物的来源有以下几个优点: 非侵入性, 容易大量获

得,而且尿液的组成相对简单,在前列腺癌中尤其重要的是尿液组成的变化反映了泌尿生殖系统的改变。但是,miRNA在尿液中被稀释可能是把尿液作为生物标志物来源的一个缺点^[18]。

进一步的研究将投入到寻找新的前列腺癌诊断和治疗的工具,一些有代表性的无创的手段包括:血液、尿液和其他生物体液中细胞外miRNA的测定。前列腺癌基于血液miRNA生物标记物的研究不断涌现,但大部分仍为小样本且方法各异,另外未发现特异性细胞外miRNA标志物^[36-38]。今后,在研究用于诊断的特异性miRNA,需要建立标准的miRNA质量系统和实施大样本有效的研究。无论是用于诊断还是研究其可能的生物学功能,区别不同形式的细胞外miRNA是很重要的。因此,需要更多大规模的关于健康对照组和前列腺癌患者生物体液外来体miRNA的研究,虽然目前对于细胞外miRNA和囊泡的作用的认识有限,但其现在已发展成为重要生物标志物的来源。前列腺癌中的miRNA对辐射敏感性具有调节作用,有望作为潜在的肿瘤辐射敏感性调节靶点,从而改善肿瘤放疗疗效,但其作用机制还不明确需要进一步研究。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 刘谦负责论文的撰写及修订;白志杰、伊晓勇负责数据的收集与整理。

参 考 文 献

- [1] Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer[J]. *Mol Oncol*, 2012, 6(6): 590-610. DOI: 10.1016/j.molonc.2012.09.006.
- [2] Leidinger P, Hart M, Backes C, et al. Differential blood-based diagnosis between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: miRNA as source for biomarkers independent of PSA level, Gleason score, or TNM status[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 10177-10185. DOI:10.1007/s13277-016-4883-7.
- [3] Porkka KP, Pfeiffer MJ, Waltering KK, et al. MicroRNA expression profiling in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(13): 61306135. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0533.
- [4] Sylvestre Y, De Guire V, Querido E, et al. An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(4): 2135-2143. DOI: 10.1074/jbc.M608939200.
- [5] Zeng Y. Principles of micro-RNA production and maturation[J]. *Oncogene*, 2006, 25(46): 6156-6162. DOI: 10.1038/sj.onc.1209908.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.044.
- [7] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(30): 10513-10518. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.
- [8] Brase JC, Johannes M, Schlomm T, et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(3): 608-616. DOI: 10.1002/ijc.25376.
- [9] Yaman Agaoglu F, Kovancilar M, Dizdar Y, et al. Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer[J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(3): 583-588. DOI: 10.1007/s13277-011-0154-9.
- [10] Lodes MJ, Caraballo M, Suci D, et al. Detection of cancer with serum miRNAs on an oligonucleotide microarray[J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6229[2016-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704963/>. DOI:10.1371/journal.pone.0006229.
- [11] Selth LA, Townley S, Gillis JL, et al. Discovery of circulating microRNAs associated with human prostate cancer using a mouse model of disease[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(3): 652-661. DOI: 10.1002/ijc.26405.
- [12] Mahn R, Heukamp LC, Rogenhofer S, et al. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer[J]. *Urology*, 2010, 77(5): 1265.e9-1265.e16. DOI: 10.1016/j.urology.2011.01.020.
- [13] Moltzahn F, Olshen AB, Baehner L, et al. Microfluidic-based multiplex qRT-PCR identifies diagnostic and prognostic microRNA signatures in the sera of prostate cancer patients[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(2): 550-560. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1229.
- [14] Heneghan HM, Miller N, Kelly R, et al. Systemic miRNA-195 differentiates breast cancer from other malignancies and is a potential biomarker for detecting noninvasive and early stage disease[J]. *Oncologist*, 2010, 15(7): 673-682. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0103.
- [15] Zheng C, Yinghao S, Li J. MiR-221 expression affects invasion potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting DVL2[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 815-822. DOI: 10.1007/s12032-011-9934-8.
- [16] Chen ZH, Zhang GL, Li HR, et al. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer[J]. *Prostate*, 2012, 72(13): 1443-1452. DOI: 10.1002/pros.22495.
- [17] Shen J, Hruby GW, Mckiernan JM, et al. Dysregulation of circulating microRNAs and prediction of aggressive prostate cancer[J]. *Prostate*, 2012, 72(13): 1469-1477. DOI: 10.1002/pros.22499.
- [18] Bryant RJ, Pawlowski T, Catto JW, et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(4): 768-774. DOI: 10.1038/bjc.2011.595.
- [19] Hessvik NP, Phuyal S, Brech A, et al. Profiling of microRNAs in exosomes released from PC-3 prostate cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1819(11/12): 1154-1163. DOI: 10.1016/j.bbarm.2012.08.016.
- [20] Liao H, Xiao Y, Hu Y, et al. microRNA-32 induces radioresistance by targeting DAB2IP and regulating autophagy in prostate cancer

- cells[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(4): 2055–2062. DOI: 10.3892/ol.2015.3551.
- [21] Hatano K, Kumar B, Zhang Y, et al. A functional screen identifies miRNAs that inhibit DNA repair and sensitize prostate cancer cells to ionizing radiation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(8): 4075–4086. DOI: 10.1093/nar/gkv273.
- [22] Leung CM, Li SC, Chen TW, et al. Comprehensive microRNA profiling of prostate cancer cells after ionizing radiation treatment [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1067–1078. DOI: 10.3892/or.2014.2988.
- [23] Tong AW, Nemunaitis J. Modulation of miRNA activity in human cancer: a new paradigm for cancer gene therapy?[J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15(6): 341–355. DOI: 10.1038/cgt.2008.8.
- [24] Griveau A, Bejaud J, Anthiya S, et al. Silencing of miR-21 by locked nucleic acid-lipid nanocapsule complexes sensitize human glioblastoma cells to radiation-induced cell death[J]. *Int J Pharm*, 2013, 454 (2): 765–774. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.05.049.
- [25] 刘佳, 高刚, 朴春南, 等. 调节肿瘤放射敏感性的 miRNAs 研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2016, 40(2): 159–164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.015.
- Liu J, Gao G, Piao CN, et al. Progress of microRNAs in regulating tumor radiation sensitivity[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2016, 40 (2):159–164.
- [26] Zhang P, Wei Y, Wang L, et al. ATM-mediated stabilization of ZEB1 promotes DNA damage response and radioresistance through CHK1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(9): 864–875. DOI: 10.1038/ncb3013.
- [27] Gong P, Zhang T, He D, et al. MicroRNA-145 modulates tumor sensitivity to radiation in prostate cancer[J]. *Radiat Res*, 2015, 184(6): 630–638. DOI: 10.1667/RR14185.1.
- [28] Xue G, Ren Z, Chen Y, et al. A feedback regulation between miR-145 and DNA methyltransferase 3b in prostate cancer cell and their responses to irradiation[J]. *Cancer Lett*, 2015, 361(1): 121–127. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.046.
- [29] Mao A, Liu Y, Wang Y, et al. miR-449a enhances radiosensitivity through modulating pRb/E2F1 in prostate cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 4831–4840. DOI: 10.1007/s13277-015-4336-8.
- [30] Mao A, Zhao Q, Zhou X, et al. MicroRNA-449a enhances radiosensitivity by downregulation of c-Myc in prostate cancer cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27346[2017-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890029/>. DOI: 10.1038/srep27346.
- [31] Weber JA, Baxter DH, Zhang SL, et al. The MicroRNA spectrum in 12 body fluids[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(11): 1733–1741. DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405.
- [32] Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(4): 423–433. DOI: 10.1038/ncb2210.
- [33] Tavosoidana G, Ronquist G, Darmanis S, et al. Multiple recognition assay reveals prostasomes as promising plasma biomarkers for prostate cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(21): 8809–8814. DOI: 10.1073/pnas.1019330108.
- [34] Sørensen KD, Ørntoft TF. Discovery of prostate cancer biomarkers by microarray gene expression profiling[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2010, 10(1): 49–64. DOI: 10.1586/erm.09.74.
- [35] Ozen M, Creighton CJ, Ozdemir M, et al. Widespread deregulation of microRNA expression in human prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2008, 27(12): 1788–1793. DOI: 10.1038/sj.onc.1210809.
- [36] Rice MA, Ishteiwy RA, Magani F, et al. The microRNA-23b/-27b cluster suppresses prostate cancer metastasis via Huntingtin-interacting protein 1-related[J]. *Oncogene*, 2016, 35(36): 4752–4761. DOI:10.1038/onc.2016.6.
- [37] Fabris L, Ceder Y, Chinnaiyan AM, et al. The Potential of MicroRNAs as Prostate Cancer Biomarkers[J]. *Eur Urol*, 2016, 70 (2):312–322. DOI:10.1016/j.eururo.2015.12.054.
- [38] Leidinger P, Hart M, Backes C, et al. Differential blood-based diagnosis between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: miRNA as source for biomarkers independent of PSA level, Gleason score, or TNM status[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(8):10177–10185. DOI: 10.1007/s13277-016-4883-7.

(收稿日期:2016-11-03)