

文章编号 1006-8147(2022)02-0181-05

论 著

## 尿液中 miRNA-24-3p 联合 miRNA-222-3p 检测 在前列腺癌中的诊断及临床意义

任超<sup>1,2</sup>

(1.天津医科大学人民医院临床学院,天津 300121;2.天津市滨海新区大港医院检验科,天津 300270)

**摘要** 目的:建立尿液 miRNA 检测板,作为诊断前列腺癌(PC)的无创性生物标志物。方法:采用 miRNAs 芯片分析对照 1 组(6名)及 PC<sub>1</sub> 组(18 例)中 miRNAs 表达,并进一步利用 qRT-PCR 对 20 名对照 2 组及 59 例 PC<sub>2</sub> 组(GS<sub>2</sub> 6 组 22 例,GS<sub>2</sub> 7 组 19 例,GS<sub>2</sub> 8 组 18 例)尿液、血清标本进行差异基因的进一步验证。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析组合诊断模型的准确真实性。结果:获得在 PC<sub>1</sub> 组中 20 个 miRNAs 差异表达谱,与对照 1 组相比,miRNA-24-3p 及 miRNA-222-3p 显著表达下调( $T=5.79, 4.59$ , 均  $P<0.05$ ),用于 PC 诊断检测。在扩大样本量的 PC 患者尿液及血清样本中,根据 GS 分组的 GS<sub>2</sub> 6、GS<sub>2</sub> 7 及 GS<sub>2</sub> 8 组中,与对照 2 组相比,miRNA-24-3p 联合 miRNA-222-3p 表达水平也都显著下调( $t=3.89, P<0.05$ ),ROC 分析联合诊断模型具有较高的准确度(曲线下面积为 0.93,  $OR=1.37, 95\% CI: 0.92\sim 1.76, P=0.02$ )。结论:在尿液、血清样本中建立了 miRNA-24-3p 联合 miRNA-222-3p 组合模型,可作为诊断 PC 的无创性生物标志物。

**关键词** miRNAs; 前列腺癌; 生物标志物; qRT-PCR

中图分类号 R447

文献标志码 A

### Diagnosis and clinical significance of miR-24b-3p combined with miR-222-3p in urinary in prostate cancer

REN Chao<sup>1,2</sup>

(1. Tianjin Union Medical Center, Tianjin Medical University, Tianjin 300121, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Dagang Hospital of Tianjin Binhai New Area, Tianjin 300270, China)

**Abstract Objective:** To establish a urine miRNA detection panel as a non-invasive biomarker helping diagnosing prostate cancer (PC).

**Methods:** A total of 18 PC<sub>1</sub> group patients and 6 normal control group 1 urinary samples were analyzed through a miRNA microarray process, and further using quantitative real-time polymerase chain reaction, differentially expressed miRNAs were detected in urinary and serum of the PC<sub>2</sub> patients ( $n=59$ ), including 22 GS<sub>2</sub> 6, 19 GS<sub>2</sub> 7 and 18 samples of GS<sub>2</sub> 8, 20 normal samples as the control group 2. The accuracy and authenticity of the combined diagnostic model should be analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve.

**Results:** The differential expression profiles of 20 miRNAs in PC<sub>1</sub> group were identified, including miR-24b-3p and miR-222-3p for PC detection, compared with control group 1 ( $T=5.79, 4.59$ , all  $P<0.05$ ). Moreover, in the urine and serum samples of PC samples with expanded samples, the expression of miR-24b-3p combined with miR-222-3p in GS<sub>2</sub> 6, GS<sub>2</sub> 7 and GS<sub>2</sub> 8 groups grouped according to GS score were significantly decreased than those in the control group 2 ( $t=3.89, P<0.05$ ). The combined diagnostic model of ROC analysis has high accuracy (area under curve=0.93,  $OR=1.37, 95\% CI: 0.92\sim 1.76, P=0.02$ ). **Conclusion:** A combined model of miR-24-3p and miR-222-3p in urinary and serum samples are established, which can be acted as a non-invasive biomarker helping diagnosing PC.

**Key words** miRNAs; prostate cancer; diagnostic biomarker; qRT-PCR

前列腺癌是男性第二常见的恶性肿瘤,也是第五大致死癌症。目前,血清前列腺特异性抗原(PSA)水平升高( $\geq 10$  ng/mL)和(或)可疑直肠指检(DRE)进行前列腺活检和组织病理学评估,可对前列腺癌做出诊断<sup>[1]</sup>。但 PSA 对前列腺癌的特异性较低,导致许多不必要的前列腺活检和前列腺癌的过度治疗<sup>[2]</sup>。因此,迫切需要一种新的无创性分子生物标志物来准确诊断前列腺癌并预测其预后,以提高临床诊断水平及做出治疗决定。MicroRNAs(miRNAs)是

一类小的非编码 RNA<sup>[3]</sup>,已发现超过 2 500 个成熟的 miRNA<sup>[4]</sup>,每个 miRNA 都有可能调控数百个基因<sup>[5]</sup>,miRNAs 因其检测的稳定性好,被认为是很好的生物标志物。研究表明,前列腺癌患者组织和血液(血清/血浆)样本中的 miRNAs 表达发生改变,可作为前列腺癌分期或诊断、预后的标志分子<sup>[7-10]</sup>。miRNA-24 与 miRNA-223、-375 表达差异的变化联合可作为前列腺癌患者的诊断分子标志物<sup>[11]</sup>。此外,miRNA-222-3p 可能通过负调控 SNAP91 的表达在转移性前列腺癌中发挥重要作用<sup>[12]</sup>,但其是否可作为前列腺癌诊断或预后的标志分子尚无报道。本研究

作者简介 任超(1987-),女,技师,硕士在读,研究方向:临床检验诊断;通信作者:刘蕊,E-mail:renchao417@126.com。

联合检测 miRNAs 在不同前列腺癌分期患者尿液中的表达。通过进一步分析差异表达的 miRNAs, 寻找稳定、可靠的前列腺癌诊断标志分子, 同时通过比较不同 Gleason 分级组间的表达差异, 以期改善前列腺癌的危险分层, 指导个性化的治疗决策。

## 1 对象及方法

**1.1 研究对象及分组** 收集 2016 年 1 月—2021 年 12 月在天津市滨海新区大港医院检验科因排尿困难、尿失禁等临床症状接受检查且 PSA(4~25 ng/mL) 中度升高患者的尿液和血清, 初步进行 miRNAs 芯片筛选组的样本分为两组: 对照 1 组(6 例良性前列腺增生患者)及 PC<sub>1</sub> 组(18 例, 根据 Gleason 评分进一步分为 3 组, 即 GS<sub>1</sub>6 组、GS<sub>1</sub>7 组、GS<sub>1</sub>8 组, 各 6 例)。另外, miRNAs 表达验证时样本组分为 4 组: 对照 2 组(20 例良性前列腺增生患者), PC<sub>2</sub> 组 59 例, PC<sub>2</sub> 组根据 Gleason 评分进一步分为 3 组: GS<sub>2</sub>6 组 22 例, GS<sub>2</sub>7 组 19 例及 GS<sub>2</sub>8 组 18 例。PC 组患者纳入标准: 经病理切片证实; 首次诊断。排除标准: 他处具有原发性肿瘤; 术前具有放化疗治疗; 不配合试验者。所有受试者在参加本研究之前均知情同意。

**1.2 miRNA 提取及逆转录** 收集的血清和首次排尿样本最初储存在 4℃, 在 6 h 内将其等分并转移至 -80℃ 冰箱储存。所有患者均行经直肠超声引导活检。用差速离心法从 38.5 mL 的尿液获得无细胞尿液, 在 4℃, 13 000 ×g 离心 10 min, 去上清以去除碎屑和盐。进一步将上清液超速离心 13 000 ×g, 10 min, 最终获得的颗粒再用 250 μL PBS 悬浮, 然后储存在 -80℃ 供以后使用。患者血清在 30℃ 静置 10 min, 去除剩余细胞和细胞碎片。在 13 000 ×g, 10 min 进一步超速离心上清液后并用 PBS 洗涤, 重复两次, 最终获得的颗粒 100 μL PBS 再悬浮, 然后储存在 -80℃ 供以后使用。用 miRNeasy 小试剂盒(Qiagen, Venlo, Netherlands)和净化试剂盒(Qiagen)分离 miRNA 和 mRNA, Nanodrop 紫外吸收测定法测定 RNA 在波长 260 nm 和 280 nm 的吸收值, 获得 RNA 的浓度并通过 A260/280 及 A260/230 的吸收比值判断 RNA 的纯度。

**1.3 人类 miRNA 芯片检测 miRNA 表达水平** 利用人类 miRNA Microarray, Release 21.0(G4872A, Agilent)芯片检测技术, 制备荧光标记探针, miRNA 3'端进行 Cy 荧光标记, 采用 SurePrint 原位喷墨合成技术合成 60-mer 用于与芯片杂交的荧光探针。芯片杂交, 取约 100 ng 量的质检达标样本, 与 miRNA 芯片进行杂交, 检测 miRNA 的表达。

**1.4 qRT-PCR 验证候选 miRNA 标志分子的表达**

水平 利用 Arraystar SYBR® Green qPCR Master Mix(ROX-)(AS-MR-005-5, 康成生物)进一步验证 miRNA 的表达水平, 反应体系为: 样本 200 ng(2 μL), 上下游引物(10 μmol/L, 1.5 μL), SYBR® Green(10 μL), DERC 水(6.5 μL)。反应程序为: 95℃ 20 s, 随之进行 40 个循环: 95℃ 10 s, 60℃ 20 s, 70℃ 10 s, 并在 7900 real-time PCR 仪上进行检测。以稳定表达的 miRNA-200b-3p, miRNA-27b-3p 做内参<sup>[13]</sup>。引物序列如下: miRNA-200b-3p: 上游: 5'-GCT-GCTGAATTCCATCTAATTTCCAAAAG-'; 下游: 5'-TATTATGGATCCGCCCCCAGGGCAATGGG-3'; miRNA-27b-3p: 上游: 5'-AGCGTTCACAGTGGCTAAG-3', 下游: 5'-TCCTCCTCTCCTCTCCTCTC-3'; miRNA-24-3p: 上游: 5'-ACAGCAGGCACAGAGAGGGG-3', 下游: 5'-CTGGCTCAGTTCAGCAGG AACAG -3'; miRNA-222-3p: 上游: 5'-GGGGAGCTACATCTG-GCT-3', 下游: 5'-TGCGTGTCTGCTGGAGTC-3'。miRNAs 表达量计算公式为: 差异倍数 =  $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ , 其中  $\Delta Ct = Ct(miRNA) - Ct(miR-200b-3p, miR-27b-3p)$ ,  $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(病例组) - \Delta Ct(对照组)$

**1.5 统计学处理** 利用 SPSS 16.0 软件进行 Student *t* 检验用以组间差异统计学分析, 正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。计量资料采用 *n*(%) 表示, 频数小于 5 的数据采用 Fisher 精确概率法。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 计算曲线下面积(AUC)。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 尿液中 miRNAs 差异表达** 针对 miRNAs 筛选组样本进行 miRNA 芯片检测(表 1), 结果发现, 与对照 1 组相比, PC<sub>1</sub> 组(包括 GS<sub>1</sub>6、GS<sub>1</sub>7、GS<sub>1</sub>8 组)年龄差异均无统计学意义(P>0.05); GS<sub>1</sub>8 组 PSA ≥ 10 ng/mL 者的例数更多(P=0.03)。与对照 1 组相比, 各 miRNAs 均一化表达量(1±0.07), 共有 20 个 miRNAs 表达发生显著差异性改变, 其中 11 种 miRNAs 显著性下调, 9 种 miRNAs 显著性上调(表 2), 其中, 表达差异最为显著的两个 miRNAs: miRNA-24-3p(-2.58±0.022)及 miRNA-222-3p(-2.89±0.029)表达比对照 1 组显著下调。

**2.2 RT-PCR 验证差异 miRNA 的表达水平** 利用 RT-PCR 在验证样本组(表 3)中进一步验证这些差异 miRNAs 基因的表达水平, 结果提示, 与对照 2 组相比, GS<sub>2</sub>7 组 miRNA-24-3p 显著下调, 与 GS<sub>2</sub>7 组相比, GS<sub>2</sub>8 组 miRNA-24-3p 显著下调。与对照 2 组相比, PC<sub>2</sub> 组中 miR-222-3p 都显著下调。与 GS<sub>2</sub>6 组、GS<sub>2</sub>7 组相比组, GS<sub>2</sub>8 组显著下调(图 1)。

表1 临床样本信息表( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )Tab 1 Clinical sample information form( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )

组别	年龄(岁)	PSA ( $<10$ ng/mL)	PSA ( $\geq 10$ ng/mL)	GS
对照1组( $n=6$ )	65.5 $\pm$ 1.5	6(100)	0(0)	
PC <sub>1</sub> 组 GS <sub>6</sub> ( $n=6$ )	66.4 $\pm$ 1.2	5(83)	1(17)	3+3
GS <sub>7</sub> ( $n=6$ )	74.0 $\pm$ 2.3	3(50)	3(50)	3+4
GS <sub>8</sub> ( $n=6$ )	78.2 $\pm$ 2.5	1(17)	5(83) <sup>a</sup>	4+4
$\chi^2/F$	10.61	10.27	21.56	
$P$	0.09	0.07	0.03	

注:GS:Gleason 评分;PC:前列腺癌;PSA:血清前列腺特异性抗原

表2 PC 组中显著下调的 miRNAs

Tab 2 Significantly down-regulated miRNAs in PC group

	倍数	$P$	$T$
表达下调 miRNAs			
miR-23b-3p	-2.4	0.000 4	4.49
miR-24-3p	-2.58	0.001 5	5.79
miR-31-5p	-1.54	0.004 6	2.45
miR-125b	-2.69	0.003 2	3.56
miR-141-3p	-1.98	0.005 1	2.51
miR-145	-1.54	0.001 1	2.16
miR-146a-5p	-1.65	0.004 4	2.29
miR-181b	-1.82	0.005 9	2.38
miR-205	-1.63	0.001 6	3.50
miR-221	-1.76	0.011 4	3.15
miR-222-3p	-2.89	0.002 2	4.59
表达上调 miRNAs			
miR-21	2.12	0.000 4	5.94
miR-25	2.27	0.001 5	4.71
miR-30b-3p	1.72	0.004 6	3.92
miR-93	1.84	0.003 2	2.23
miR-126-3p	1.63	0.005 1	3.67
miR-151a-5p	1.83	0.001 1	3.78
miR-204-5p	1.77	0.004 4	2.67
miR-331-3p	1.97	0.005 9	3.49
miR-375	1.61	0.001 6	3.05

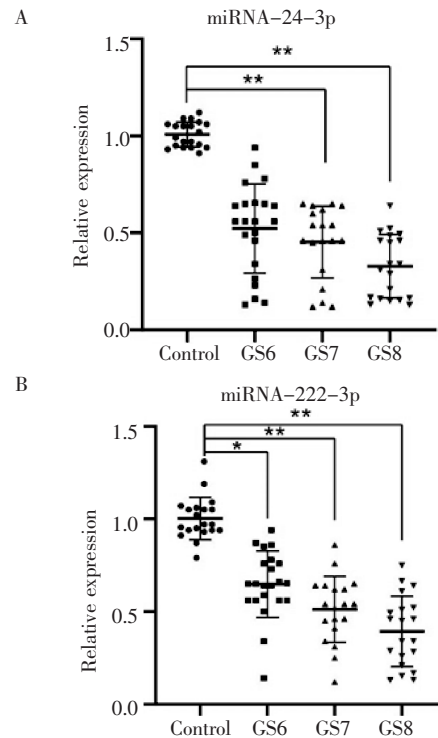
表3 验证 miRNAs 表达的样本信息( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )Tab 3 Samples clinical characteristics for miRNAs expression validation( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )

组别	年龄 (岁)	PSA ( $<10$ ng/mL)	PSA ( $\geq 10$ ng/mL)	GS
对照2组( $n=20$ )	62.5 $\pm$ 0.5	20(100)	0(0)	
PC <sub>2</sub> 组 GS <sub>6</sub> ( $n=22$ )	65.5 $\pm$ 1.5	18(82)	4(18)	3+3
GS <sub>7</sub> ( $n=19$ )	68.6 $\pm$ 2.2	6(33)	13(67)	3+4
GS <sub>8</sub> ( $n=18$ )	80.5 $\pm$ 3.4	1(5)	17(95)	4+4
$\chi^2/F$	6.43	11.45	19.01	
$P$	0.04	0.07	0.04	

注:GS:Gleason 评分;PC:前列腺癌;PSA:血清前列腺特异性抗原

在血清样本中,利用 RT-PCR 进一步检测差异 miRNAs 基因的表达水平,结果表明,与对照2组相比,GS<sub>8</sub>组 miRNA-24-3p 及 miR-222-3p 显著下调(图2)。根据 miRNA-24-3p 及 miRNA-222-3p 作为联合诊断指标绘制 ROC 曲线。如图3所示,AUC 值为 0.93( $OR=1.37, 95\% CI:0.92\sim 1.76, P=0.02$ ),提示 miRNA-24-3p 及 miRNA-222-3p 表达量改变联

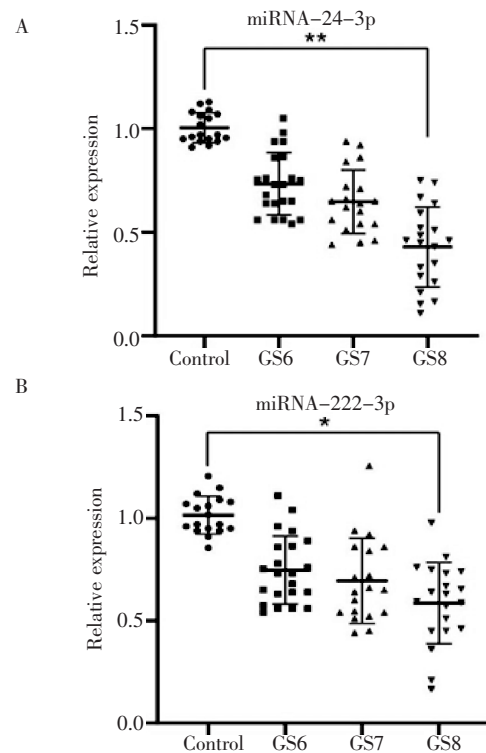
合诊断前列腺癌的应用价值较高。

注:与对照2组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;Control:对照2组;GS:

Gleason 评分;PC:前列腺癌

图1 RT-PCR 验证各组尿液样本中 miRNAs 表达水平

Fig 1 Validation of miRNAs expression levels in urine samples by RT-PCR

注:与对照2组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;Control:对照2组;GS:

Gleason 评分;PC:前列腺癌

图2 RT-PCR 验证各组血清样本中 miRNAs 表达水平

Fig 2 Validation of miRNAs expression levels in serum samples by RT-PCR



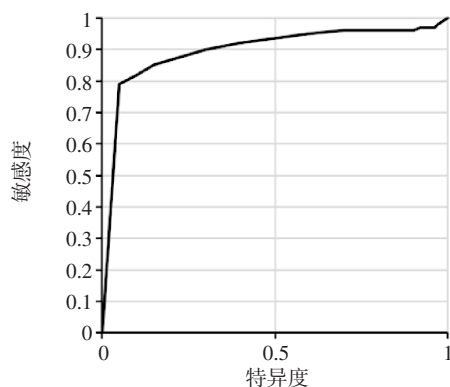


图3 miRNA-24-3p及miRNA-222-3p联合诊断前列腺癌的受试者工作特征曲线

Fig 3 Receiver operating characteristic curve of the combination of miRNA-24-3p and miRNA-222-3p model as diagnostic subjects for prostate cancer

### 3 讨论

本研究在筛选阶段,筛选到20个差异表达的miRNAs后,进行了第二阶段的验证,最终鉴定出2种稳定下调的尿液、血清miRNAs(miR-24a-3p、miR-222-3p),同时比较不同GS其表达差异,证明其在前列腺癌诊断及GS危险分层中具有较高的准确性,可能成为未来前列腺癌诊断的分子特征。

迄今为止,越来越多miRNAs被认为可作为前列腺癌诊断、分级、预后的标志分子。2017年,丹麦奥胡斯大学医院研究团队针对第一组样本:20例良性前列腺增生(BPH)及188例前列腺癌患者的无细胞尿液,应用qRT-PCR检测92种miRNAs的表达水平,结果显示,相比BPH组,前列腺癌组14种miRNAs表达水平显著升高,30种miRNAs表达水平显著下降。进一步在第二组样本:20例BPH及197例前列腺癌患者中,检测该92种miRNAs的表达水平,发现在前列腺癌组中,有6种miRNAs表达水平显著升高,22种miRNAs表达水平显著下降。合并分析两组样本中存在表达差异的miRNAs,筛选到miRNA-222-3p、miRNA-24-3p及miRNA-30c-5p这一差异表达的miRNAs组合,在第一组中鉴别诊断前列腺癌的准确率达95%,在第二组中诊断前列腺癌准确率为89%。且在PSA<15 ng/mL的患者中,对第一组及第二组样本队列中前列腺癌组的确诊率也可高达97%与89%,提示该miRNAs组合可作为前列腺癌患者早期诊断的标志物<sup>[10]</sup>。在该组合中,miRNA-222-3p、miRNA-24-3p在前列腺癌组中显著下调,而miRNA-30c-5p则显著上调。该研究团队于2019年,利用类似的方法分析得到包含miRNA-151a-5p、miRNA-204-5p、miRNA-222-3p、miRNA-23b-3p和miRNA-331-3p的组合多标志物

模型,该模型与前列腺癌根治性手术后是否生化复发,及前列腺癌患者的危险分级显著相关<sup>[14]</sup>。日本大阪大学医学研究院研究团队于2021年针对PSA水平升高的直肠指检阳性患者及阴性患者尿液细胞外小泡,进行芯片检测分析miRNAs表达水平,发现miRNA-30b-3p和miRNA-126-3p在前列腺癌患者中显著高表达,其预测前列腺癌发生的敏感性和特异性分别为46.4%和88.0%、60.7%和80.0%,优于血清PSA(分别为53.5%和64.0%),可作为预测前列腺癌的分子标志物<sup>[7]</sup>。同年,韩国一项研究对149例前列腺癌患者尿液外体miRNA表达谱进行鉴定,发现miRNA-21、miRNA-16、miRNA-142-3p、miRNA-451在前列腺癌中表达显著上调,而miRNA-636显著下调。当综合评估临床因素时,miRNA-21、miRNA-451、miRNA-636,及术前PSA水平在多因素分析中仍有显著性差异。在此基础上,该研究团队建立了前列腺癌转移风险评分(PCa-MRS)模型。PCa-MRS显示出优于术前PSA或临床GS的分层能力(AUC=0.925)。得分高的患者生化无复发生存率明显低于得分低的患者<sup>[8]</sup>。此外,扬州大学研究团队检测前列腺癌患者及正常对照组外周血血清中168种miRNAs,发现miRNA-146a-5p、miRNA-24-3p及miRNA-93-5p水平显著升高,可作为前列腺癌患者无创性诊断标志物<sup>[15]</sup>。

本研究提出miRNA-24-3p可作为前列腺癌患者鉴定标志分子,其机制被认为是通过调节细胞因子通路,进而影响前列腺癌细胞的迁移、侵袭、增殖<sup>[16]</sup>。另有研究发现,miRNA-24-3p可通过调控fascin1(FSCN1),影响前列腺癌的耐药性<sup>[17]</sup>。在高危的前列腺癌患者中,miRNA-222-3p可靶向调控血管内皮生长因子受体2/KDR蛋白<sup>[18]</sup>。但这两种miRNAs具体的机制及是否存在协同靶向作用需进一步明确。

综上所述,本课题组确定了一个用于前列腺癌诊断、分层的miRNA组,今后将进一步在更大的样本中验证及统计,以期在未来的临床中准确应用。

### 参考文献:

- [1] KOMURA K, SWEENEY C J, INAMOTO T, et al. Current treatment strategies for advanced prostate cancer[J]. Int J Urol, 2018, 25(3): 220-231.
- [2] HEIDENREICH A, BELLMUNT J, BOLLA M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease[J]. Actas Urol Esp, 2011, 35(9): 501-514.
- [3] KLOTZ L, ZHANG L, LAM A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(1): 126-131.
- [4] HE L, HANNON G J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation[J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(7): 522-531.

- [5] KOZOMARA A, GRIFFITHS-JONES S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue): D68-D73.
- [6] HA M, KIM V N. Regulation of microRNA biogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8): 509-524.
- [7] MATSUZAKI K, FUJITA K, TOMIYAMA E, et al. MiR-30b-3p and miR-126-3p of urinary extracellular vesicles could be new biomarkers for prostate cancer [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(4): 1918-1927.
- [8] SHIN S, PARK Y H, JUNG S H, et al. Urinary exosome microRNA signatures as a noninvasive prognostic biomarker for prostate cancer [J]. *NPJ Genom Med*, 2021, 6(1): 45.
- [9] FABRIS L, CEDER Y, CHINNAIYAN A M, et al. The potential of microRNAs as prostate cancer biomarkers [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2): 312-322.
- [10] FREDSE J, RASMUSSEN A K I, THOMSEN A R, et al. Diagnostic and prognostic microRNA biomarkers for prostate cancer in cell-free urine [J]. *Eur Urol Focus*, 2018, 4(6): 825-833.
- [11] LIU R S C, OLKHOV-MITSEL E, JEYAPALA R, et al. Assessment of serum microRNA biomarkers to predict reclassification of prostate cancer in patients on active surveillance [J]. *J Urol*, 2018, 199(6): 1475-1481.
- [12] SUN Y, CHEN G, HE J, et al. Clinical significance and potential molecular mechanism of miRNA-222-3p in metastatic prostate cancer [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 325-340.
- [13] ANDERSEN C L, JENSEN J L, ORNTOF T F. Normalization of real-time quantitative reverse transcription-PCR data: a model-based variance estimation approach to identify genes suited for normalization, applied to bladder and colon cancer data sets [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5245-5250.
- [14] FREDSE J, RASMUSSEN A K I, MOURITZEN P, et al. A five-microRNA model (pCaP) for predicting prostate cancer aggressiveness using cell-free urine [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(9): 2558-2567.
- [15] ZHANG S, LIU C, ZOU X, et al. MicroRNA panel in serum reveals novel diagnostic biomarkers for prostate cancer [J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11441.
- [16] LIN Y, CAO H, TIAN Y, et al. MiR-24-3p stimulates migration, invasion and proliferation of prostate cancer cells by targeting suppressor of cytokine signaling 6 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(3): 1803-1810.
- [17] LI X, HAN X, WEI P, et al. Knockdown of lncRNA CCAT1 enhances sensitivity of paclitaxel in prostate cancer via regulating miR-24-3p and FSCN1 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(5): 452-462.
- [18] KREBS M, SOLIMANDO A G, KALOGIROU C, et al. MiR-221-3p regulates VEGFR2 expression in high-risk prostate cancer and represents an escape mechanism from sunitinib *in vitro* [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 670-677.

(2021-08-05 收稿)

(上接第 150 页)

- sion of non-small-cell lung cancer through suppressing miR-152 [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20(6): 629-636.
- [14] SAHORES A, FIGUEROA V, MAY M, et al. Increased high molecular weight FGF2 in Endocrine-Resistant breast cancer [J]. *Horm Cancer*, 2018, 9(5): 338-348.
- [15] YUAN H, LI Z M, SHAO J, et al. FGF2/FGFR1 regulates autophagy in FGFR1-amplified non-small cell lung cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 72.
- [16] CHEN Y, ZHU G D, WU K J, et al. FGF2-mediated reciprocal tumor cell-endothelial cell interplay contributes to the growth of chemoresistant cells: a potential mechanism for superficial bladder cancer recurrence [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 4313-4321.
- [17] SUGARBAKER D J, DASILVA M C. Diagnostic workup of lung cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2011, 20(4): 667-679.
- [18] PLANCHARD D, POPAT S, KERR K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4): iv192-iv237.
- [19] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. *Lancet*, 2017, 389(1006): 299-311.
- [20] LANGER R, NEPL C, KELLER M D, et al. Expression analysis of autophagy related markers LC3B, p62 and HMGB1 indicate an Autophagy-independent negative prognostic impact of high p62 expression in pulmonary squamous cell carcinomas [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9): 281.
- [21] GOZUACIK D, AKKOC Y, OZTURK D G, et al. Autophagy-regulating microRNAs and cancer [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 65.
- [22] KANEKURA K, NISHI H, ISAKA K, et al. MicroRNA and gynecologic cancers [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42(6): 612-617.
- [23] YOU W, ZHANG X, JI M, et al. MiR-152-5p as a microRNA passenger strand special functions in human gastric cancer cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(6): 644-653.
- [24] ZHOU J, ZHANG Y, QI Y, et al. MicroRNA-152 inhibits tumor cell growth by directly targeting RTKN in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 1227-1234.
- [25] LI L W, XIAO H Q, MA R, et al. miR-152 is involved in the proliferation and metastasis of ovarian cancer through repression of ERBB3 [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3): 1529-1535.

(2021-06-15 收稿)