

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.05.0595

microRNA 在前列腺癌中的研究进展

赵琳, 朱亚生, 孙颖浩*

第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

[摘要] 前列腺癌是男性泌尿生殖系最常见的恶性肿瘤之一, 日益成为人类男性健康的威胁。microRNA 由于其特异性的转录后调节作用, 在生命进化、发育以及肿瘤的发生、进展中都发挥着重要作用。研究表明, 前列腺癌中异常表达的 microRNA 在前列腺癌的发生和发展中起到了重要作用。本文就 microRNA 在前列腺癌中的表达谱改变、与去势抵抗性前列腺癌的进展和化疗药耐药的关系以及临床应用等方面作一综述。

[关键词] 微 RNAs; 前列腺肿瘤; 去势抵抗性前列腺肿瘤

[中图分类号] R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)05-0595-06

Research progress of microRNA in prostate cancer

ZHAO Lin, ZHU Ya-sheng, SUN Ying-hao*

Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant tumors in the male genitourinary system and it increasingly poses a threat to men's health. As a post-transcriptional regulator, microRNAs (miRNAs) play important roles in the evolution and development of life and the occurrence and progress of tumor. Researches have shown that the abnormal expression of miRNAs exerts an indispensable part in the initiation and progression of PCa. In this review we summarized the changes of the miRNAs expression profiling in PCa, the progression of castration resistant PCa, and chemotherapeutic drug resistance and its clinical application.

[Key words] microRNAs; prostatic neoplasms; castration resistant prostate cancer

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(5): 595-600]

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 据欧美国家的数据显示, 其发病率居男性恶性肿瘤的首位, 死亡率仅次于肺癌而排在第二位^[1]。美国癌症协会预测, 2015 年全美将有 220 800 例新发前列腺癌患者, 占有所有男性新增癌症患者(848 200 例)的 26%。同年预期有前列腺癌相关死亡病例 27 540 例, 占有所有新增癌症死亡患者(312 150 例)的 9%^[1]。由于人种和社会生活的差异, 我国的前列腺癌发病率明显低于西方国家。但是随着生活水平的提高和生活方式的改变以及前列腺癌筛检手段的普及, 发病率和检出率逐年升高, 并且呈现显著的低龄化趋势^[2]。前列腺癌已经成为威胁世界老年男性健康的重要杀手之一。

研究发现, 人类和其他高级真核生物的基因组中只有一小部分基因编码蛋白质, 而超过 97% 的转录产物是非编码 RNA(non-coding RNA)。非编码 RNA 一度被认为是基因组中的“暗物质(dark matter)”, 但是越来越多的研究表明这些非编码 RNA 在生物进化、发展以及很多疾病的发生和发展过程中发挥了重要作用^[3]。

非编码 RNA 分为两大类, 包括短链非编码 RNA 和长链非编码 RNA。短链非编码 RNA 长约 20 ~ 30 nt, 主要包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、小干扰 RNA (small interfering RNAs, siRNA) 和 piwi-相关 RNA (piwi-interacting RNA, piRNA) 等, 近来的工作又发现一些与转录起始位点相关的小 RNA, 包括 PASR (promoter-associated

[收稿日期] 2015-09-07 **[接受日期]** 2015-12-10

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会项目(2013ZYJB0101), Supported by Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (2013ZYJB0101).

[作者简介] 赵琳, 硕士生, 住院医师. E-mail: yszhaolin@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161718, E-mail: sunyh@medmail.com.cn

small RNA)、tRNA(transcription initiation RNA)等。

近年来,miRNA 与肿瘤的关系成为研究热点,而 miRNA 与癌症之间的关系更是“明星”热点,异常表达的 miRNA 往往与肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭有关。现就 miRNA 与前列腺癌的相关研究进展作一综述。

1 miRNA 的产生和作用机制

miRNA 是一类长度约为 20~24 nt 的具有调控功能的单链非编码 RNA。miRNA 主要参与基因转录后水平的调控。这些 miRNA 基因首先在细胞核内转录成原始 miRNA 转录本(primary transcripts miRNA, pri-miRNA),在核糖核酸酶 Droscha 的作用下剪切形成约 60~70 nt 的发卡状 miRNA 前体(pre-miRNA),然后通过 Ran-GTP 和 Exportin5 将 pre-miRNA 转运到细胞质,随后可被另一种核糖核酸酶 Dicer 剪切成长度约为 20~24 nt 的双链。这种双链很快被载入 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)中,之后其中一条单链被降解,而成熟的 miRNA 通过和靶基因 mRNA 碱基配对引导 RISC 降解 mRNA 或阻碍其翻译。成熟的 miRNA 在 5' 端有一个磷酸基团,3'端为羟基,不具有蛋白质编码基因和开放阅读框。目前认为与 RISC 结合的 miRNA 可以通过完全或不完整的匹配方式识别、结合靶基因的 3' UTR,实现对靶基因表达水平的转录后调控,参与细胞生命活动^[4]。

2 miRNA 在前列腺癌组织中的表达谱变化

miRNA 的表达谱在肿瘤中发生改变,同样在前列腺癌中也有很多差异表达的 miRNA,这些 miRNA 常作用在癌变的关键途径上,通过抑制细胞凋亡等促进前列腺癌的形成,但也有一些 miRNA 起到抑癌基因的作用^[5]。同时,有文献报道处于不同的肿瘤病理分级或分期时,miRNA 表达也可能会有明显的差异^[6]。目前,根据“京都基因与基因组百科全书”(KEGG 数据库)显示,很多 miRNA 在前列腺癌中的表达情况已经明确(表 1),提示 miRNA 在前列腺癌细胞凋亡抵抗、上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)以及雄激素抵抗等方面均有可能发挥重要作用。

表 1 部分 miRNA 在前列腺癌中的表达情况和作用靶点

Tab 1 The expression and targets of miRNA in prostate cancer

miRNA	Expression	Target
miR-20a	Up-regulation	E2F1, E2F2, E2F3
miR-106a	Up-regulation	P21, E2F1
miR-221	Up-regulation	P27
miR-222	Up-regulation	P27
miR-32	Up-regulation	Biml
miR-449a	Down-regulation	HDAC1
miR-101	Down-regulation	EZH2
miR-23	Down-regulation	GLS
miR-34a	Down-regulation	CDK6, SIRT1
miR-15a	Down-regulation	Bcl2, CCND1, WNT3A
miR-330	Down-regulation	KIF23
miR-331	Down-regulation	CDCA5, KIF23, ERBB2
miR-21	Up-regulation	MAPCKS, BMPRII
miR-373	Down-regulation	CD44
miR-520c	Down-regulation	CD44
miR-146a	Down-regulation	ROCK1
miR-205	Down-regulation	ZEB2, ERBB3, PKCε
miR-126	Down-regulation	Prostein
miR-17	Down-regulation	Vimentin
miR-125b	Up-regulation	Bak1
miR-143	Down-regulation	Erk5

Porkka 等^[7]首次系统分析了前列腺癌中 miRNA 的表达谱情况,通过使用含 319 种已知 miRNA 序列的芯片,在前列腺癌中发现 51 种 miRNA 表达改变,其中 37 种表达下调,14 种表达上调,并且这种差异可以用来鉴别前列腺癌和良性前列腺增生以及激素敏感和激素抵抗性前列腺癌,表明 miRNA 可以作为诊断前列腺癌和判断预后的标志。

通过比较一些已知的 miRNA 与 Gleason 评分系统的关系,发现某些 miRNA 的表达与 Gleason 评分相关^[8]。如 miR-182-5p 可以作为诊断高级别前列腺癌的标志物,miR-20 在前列腺癌的发生中起到了重要作用并且可以单独或联合其他指标诊断前列腺癌^[9]。

在对前列腺癌组织或细胞 miRNA 表达谱的研究中,发现一些 miRNA 表达上调,如前列腺癌组织中 miR-21 表达含量升高^[10],功能研究发现其可以促进细胞增殖以及诱导激素非依赖过程。miR-32 和 miR-148a 在去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)的临床样本中可以检测到高表达,而在普通前列腺癌中没有检测到高表达^[11]。此外,一些 miRNA 的表达含量降低,而当

其正常表达时能发挥抑癌基因的作用,如 miR-132 在前列腺癌尤其是高 Gleason 评分的前列腺癌中表达下调,从而降低对下游分子的抑制作用,促进前列腺癌激素非依赖性转化和肿瘤转移。Gandellini 等^[12]研究发现,与正常前列腺上皮细胞系相比,miR-205 在前列腺癌细胞系中表达明显下降,在前列腺癌组织中表达也较癌旁组织下调,并且发现 miR-205 可以作用于蛋白激酶 C ϵ (protein kinase C ϵ , PKC ϵ) 等相关基因,其中 PKC ϵ 在 EMT 中发挥重要作用,提示 miR-205 可能通过调控 EMT 来抑制前列腺癌。其他如 miR-143、miR-145^[13]、miR-203^[14]、miR-99 家族^[15]、miR-1^[16] 等,都在前列腺癌临床标本或相应细胞系中表达下调,从而导致相应的功能缺失。近来的动物实验也表明通过注射人工合成的 miR-16 可以控制转移性前列腺癌生长^[17],为前列腺癌治疗提供了新的思路。

研究发现 miRNA 内部的单核苷酸多态性也可以帮助判断患者预后^[18]。miRNA 表达谱的改变同前列腺癌的生物学行为密切相关,这些可以作为前列腺癌诊断和预后判断的重要分子标记物。随着对 miRNA 功能研究的深入以及测序和检测手段的改进^[19],人们对 miRNA 与疾病关系的认识也将更加深刻,这能更好地帮助人们了解基因表达的调控网络,同时利用 miRNA 的选择性抑制作用调节 miRNA 或利用 miRNA 的功能间接调节相关基因的表达,为治疗前列腺癌提供新的靶点和思路。

3 miRNA 在 CRPC 转化过程中的作用

对于早期前列腺癌患者,临床上给予的前列腺癌根治术、内分泌治疗、放疗或辅助性化疗均可以取得较好的疗效,治愈率显著提高,但相当一部分患者确诊时已发生转移或进入晚期,对于晚期前列腺癌治疗通常采用内分泌治疗等综合治疗方法。内分泌治疗起初对多数前列腺癌患者有效,但经过中位 30 个月,几乎所有患者都将发展为内分泌治疗无效的前列腺癌,即激素抵抗性前列腺癌 (hormone refractory prostate cancer, HRPC) 或雄激素非依赖性前列腺癌 (androgen independent prostate cancer, AIPC)。随着发病机制研究的不断进展以及新治疗药物的不断出现,HRPC 和 AIPC 已经统称为 CRPC。患者进展到 CRPC 阶段后,预后较差,是前

列腺癌研究的重点,研究发现 miRNA 在 CRPC 的进展中也发挥着重要的作用。

对激素依赖性前列腺癌标本的测序分析发现 miR-146 表达下调,从而导致对 ROCK1 (Rho-activated protein kinase) 的抑制作用减弱^[20],而 ROCK1 正是激素非依赖转化过程中的关键分子,提示 miR-146 表达下调可能会促进激素非依赖转化的过程。Boll 等^[21] 研究发现,将前列腺癌细胞系 LNCaP、PC3 和 Du-145 同正常前列腺上皮细胞系相比,有 30 种 miRNA 表达发生变化,其中 miR-130a^[22]、miR-203 和 miR-205 在 LNCaP 细胞和前列腺癌组织中表达均有降低。同时研究发现它们可以通过影响促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和雄激素受体 (androgen receptor, AR) 途径,起到抑制肿瘤生长和干扰激素非依赖过程的作用,提示当它们在肿瘤中表达下降时,可以促进激素非依赖转化的过程。

Sun 等^[23] 在 CRPC 的研究中也发现,与激素依赖的 LNCaP 细胞系 (LNCaP) 相比,miR-221 和 miR-222 在激素非依赖的 LNCaP 细胞系 (LNCaP-Abl) 中表达上调,同时在 LNCaP 细胞中过表达 miR-221 还可以明显增加神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 的表达,即诱导前列腺癌细胞的神经内分泌化,促进激素非依赖的过程。此外研究表明 miR-221 还可以通过调控 Wnt 信号途径中的 DVL-2 来调节肿瘤细胞侵袭和迁移能力^[24]。

表观遗传学的调节方式也在 CRPC 进程中发挥重要的作用。Formosa 等^[25] 通过甲基化特异性 PCR (methylation-specific PCR, MS-PCR) 检测技术,发现前列腺癌中 miR-18b、miR-132、miR-34b/c、miR-148a、miR-450a 和 miR-542-3p 由于 DNA 甲基化状态发生改变而表达下降。其中 miR-132 在 42% 的前列腺癌标本中的甲基化改变与前列腺癌的 Gleason 评分和肿瘤分期呈正相关关系。miR-132 可以作用于肝素结合性表皮生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF) 和踝蛋白 2 (TALIN2)。HB-EGF 在激素非依赖性前列腺癌中表达增高,促进激素非依赖过程的转化^[26],而 TALIN2 在肿瘤细胞黏附和凋亡抑制中发挥作用^[27],这提示可以通过甲基化沉默 miR-132 削弱其

抑制 HB-EGF 对激素非依赖转化和 TALIN2 对肿瘤凋亡的抑制作用,从而促进激素非依赖转化和肿瘤转移。

在激素依赖和非依赖前列腺癌细胞中 miRNA 的不同表达可能与其雄激素非依赖进程有关,异常表达的 miRNA 可能会参与前列腺肿瘤的发生发展,而 AR 及表观遗传学的调节方式也会参与其中,这为更加深刻地认识 CRPC 的发生机制、寻找治疗方法提供了新的途径。

4 miRNA 在前列腺癌化疗药耐药中的机制和作用

多西他赛(docetaxel)是一种半合成的紫杉烷类药物,主要作用于肿瘤细胞的微管,可与游离的微管蛋白结合,促进微管蛋白装配成稳定的微管,同时抑制其解聚从而阻碍肿瘤细胞有丝分裂,进而引起细胞凋亡^[28]。美国 FDA 批准多西他赛联合泼尼松作为 CRPC 的一线治疗方案,但化疗提高患者生存率的效果却并不令人满意。一项Ⅲ期临床试验发现这个联合方案治疗后患者的中位生存期仅为 18.9 个月,其中一个主要的原因是肿瘤细胞存在的多药耐药性(multidrug resistance,MDR)降低了肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[29]。因此寻找针对难治性前列腺癌的治疗靶点,研究其耐药机制以及寻找新的有效药物就显得至关重要^[30]。

研究表明,miRNA 在 CRPC 患者对多西他赛的耐药机制中可能具有重要作用。在诱导建立的对多西他赛耐药的前列腺癌 PC3 细胞中,miR-21 表达上调^[31]。miR-21 可以作用于肿瘤抑制基因,促进肿瘤细胞的转移和侵袭。在非耐药 PC3 细胞中过量表达 miR-21 可以提高细胞对多西他赛的耐药性,而在耐药细胞中沉默 miR-21 则可以提高 PC3 细胞的药物敏感性。进一步的研究表明程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death protein 4,PDCD4)^[32] 和豆蔻酰化的富含丙氨酸的蛋白激酶 C 的底物(myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate,MARCKS)^[33] 可能是 miR-21 的靶基因。研究表明前列腺癌对多西他赛的耐药过程也可以被逆转。在恶性程度较高的前列腺癌细胞系中 miR-205 和 miR-31 表达降低(这一过程与其启动子区域甲基化有关),对凋亡基因 BCL2L2 和 E2F6 的抑制作用减弱,导致细胞对多西他赛耐药,但是甲基化抑

制剂 5-杂氮-2'-脱氧胞苷则可以逆转这一过程^[34]。新的研究表明,miRNA 通过与 AR 通路、凋亡逃避、多药耐药基因转运因子、EMT 或肿瘤干细胞等相互作用参与前列腺癌耐药的发生。

miRNA 在前列腺癌化疗药耐药中具有重要作用,深入认识这一机制有助于寻找耐药相关的靶基因,此外研究表明一些表观遗传学的方法可以帮助逆转耐药过程,为治疗化疗药耐药的晚期前列腺癌提供了新的思路。

5 循环血 miRNA 可以作为前列腺癌诊断和判断预后的良好标记物

在临床和科研工作中,可在血液中检测的标记物往往具有良好的应用前景。尽管 RNA 容易受到环境中存在的 RNA 酶的污染,但是研究发现,miRNA 可以以稳定的形式在血浆和血清中存在,如在很多常见的上皮来源肿瘤(如乳腺癌、肺癌等)中均有表达的 miR-141,其血清水平还可以用于鉴别前列腺癌患者和正常组,曲线下面积(AUC)可以达到 0.907^[35]。除了血液以外,检测尿液(尿沉渣)中的 miRNA 如 miR-107 和 miR-574-3p 也可以帮助前列腺癌的诊断和鉴别^[36]。但是 miRNA 在体液中稳定存在的具体机制仍需要进一步研究和探索。

在前列腺癌诊断中,多种血清 miRNA 联合应用诊断效果要优于单个使用,联合使用 5 种 miRNA(let-7c、let-7e、miR-30c、miR-622、miR-1285)可以很好地鉴别前列腺癌及良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia,BPH),AUC 分别达到 0.924 和 0.860^[37]。但是血清 miRNA 检测涉及的环节很多,每一步都需要严格质控,才能够得到较好的结果^[38]。

血清 miRNA 不仅可用于前列腺癌诊断,还可用于临床预后判断,如血清 miR-141 和 miR-375 在前列腺癌术后复发和非复发组有明显差异,血清 miR-26、miR-195、miR-26a 与肿瘤切缘阳性率相关,miR-195 和 miR-let7i 与肿瘤 Gleason 评分相关^[39]。研究也发现 miR-21^[40] 在转移性激素依赖性前列腺癌患者血清中含量上升,尤其是在对多西他赛耐药的的患者中更高,因此有可能作为多西他赛耐药的血清分子标记物,帮助观察化疗疗效,及时调整治疗方案。

随着研究人员发现更多的可在前列腺癌患者血清中检测出的 miRNA 以及检测技术的进步,血清

miRNA在前列腺癌的临床和科研中必将会更广泛的应用。

6 总结和展望

目前miRNA与肿瘤尤其是前列腺癌的研究越来越多,在前列腺癌的早期诊断和预后判断中均有很大帮助,同时也为我们寻找肿瘤发生的原因和治疗肿瘤提供了新的靶点和思路。但是在目前研究当中,所涉及的miRNA数量较多,调控miRNA表达谱变化的机制不尽相同,miRNA所调控的下游基因涉及的通路也较多,如何更好地深入认识miRNA在基因组表达调控中的作用,联合应用不同miRNA和其他指标帮助前列腺癌的诊断、治疗,以及优化miRNA的检测手段和方法,标准化临床检验流程,同时利用生物信息学加速研究进程,可能是未来miRNA与前列腺癌研究的重点。

[参考文献]

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 5-29.
- [2] Center M M, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. *Eur Urol*, 2012, 61: 1079-1092.
- [3] Taft R J, Pang K C, Mercer T R, Dinger M, Mattick J S. Non-coding RNAs: regulators of disease[J]. *J Pathol*, 2010, 220: 126-139.
- [4] Gregory R I, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis and cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 3509-3512.
- [5] Di Leva G, Croce C M. Roles of small RNAs in tumor formation[J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16: 257-267.
- [6] Ozen M, Creighton C J, Ozdemir M, Ittmann M. Widespread deregulation of microRNA expression in human prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2008, 27: 1788-1793.
- [7] Porkka K P, Pfeiffer M J, Waltering K K, Vessella R L, Tammela T L, Visakorpi T. MicroRNA expression profiling in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 6130-6135.
- [8] Tsuchiyama K, Ito H, Taga M, Naganuma S, Oshinoya Y, Nagano K, et al. Expression of microRNAs associated with Gleason grading system in prostate cancer: miR-182-5p is a useful marker for high grade prostate cancer[J]. *Prostate*, 2013, 73: 827-834.
- [9] Liu D F, Wu J T, Wang J M, Liu Q Z, Gao Z L, Liu Y X. MicroRNA expression profile analysis reveals diagnostic biomarker for human prostate cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 3313-3317.
- [10] Ribas J, Ni X, Haffner M, Wentzel E A, Salmasi A H, Chowdhury W H, et al. miR-21: an androgen receptor-regulated microRNA that promotes hormone-dependent and hormone-independent prostate cancer growth[J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 7165-7169.
- [11] Jalava S E, Urbanucci A, Latonen L, Waltering K K, Sahu B, Jänne O A, et al. Androgen-regulated miR-32 targets BTG2 and is overexpressed in castration-resistant prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 31: 4460-4471.
- [12] Gandellini P, Folini M, Longoni N, Pennati M, Binda M, Colecchia M, et al. MiR-205 exerts tumor-suppressive functions in human prostate through down-regulation of protein kinase Cepsilon[J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 2287-2295.
- [13] Szczyrba J, Loprich E, Wach S, Jung V, Unteregger G, Barth S, et al. The microRNA profile of prostate carcinoma obtained by deep sequencing[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8: 529-538.
- [14] Saini S, Majid S, Yamamura S, Tabatabai L, Suh S O, Shahryari V, et al. Regulatory role of mir-203 in prostate cancer progression and metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 5287-5298.
- [15] Sun D, Lee Y S, Malhotra A, Kim H K, Matecic M, Evans C, et al. MiR-99 family of microRNAs suppresses the expression of prostate-specific antigen and prostate cancer cell proliferation[J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 1313-1324.
- [16] Hudson R S, Yi M, Esposito D, Watkins S K, Hurwitz A A, Yfantis H G, et al. MicroRNA-1 is a candidate tumor suppressor and prognostic marker in human prostate cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 3689-3703.
- [17] Takeshita F, Patrawala L, Osaki M, Takahashi R U, Yamamoto Y, Kosaka N, et al. Systemic delivery of synthetic microRNA-16 inhibits the growth of metastatic prostate tumors via downregulation of multiple cell-cycle genes[J]. *Mol Ther*, 2010, 18: 181-187.
- [18] Bao B Y, Pao J B, Huang C N, Pu Y S, Chang T Y, Lan Y H, et al. Polymorphisms inside microRNAs and microRNA target sites predict clinical outcomes in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 928-936.
- [19] Schaefer A, Jung M, Miller K, Lein M, Kristiansen G, Erbersdobler A, et al. Suitable reference genes for relative quantification of miRNA expression in prostate

- cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42: 749-758.
- [20] Lin S L, Chiang A, Chang D, Ying S Y. Loss of mir-146a function in hormone-refractory prostate cancer [J]. *RNA*, 2008, 14: 417-424.
- [21] Boll K, Reiche K, Kasack K, Mörbt N, Kretzschmar A K, Tomm J M, et al. MiR-130a, miR-203 and miR-205 jointly repress key oncogenic pathways and are downregulated in prostate carcinoma [J]. *Oncogene*, 2013, 32: 277-285.
- [22] Fujita Y, Kojima T, Kawakami K, Mizutani K, Kato T, Deguchi T, et al. MiR-130a activates apoptotic signaling through activation of caspase-8 in taxane-resistant prostate cancer cells [J]. *Prostate*, 2015, 75: 1568-1578.
- [23] Sun T, Wang Q, Balk S, Brown M, Lee G S, Kantoff P. The role of microRNA-221 and microRNA-222 in androgen-independent prostate cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 3356-3363.
- [24] 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: 815-822.
- [25] Formosa A, Lena A M, Markert E K, Cortelli S, Miano R, Mauriello A, et al. DNA methylation silences miR-132 in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2013, 32: 127-134.
- [26] Adam R M, Kim J, Lin J, Orsola A, Zhuang L, Rice D C, et al. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor stimulates androgen-independent prostate tumor growth and antagonizes androgen receptor function [J]. *Endocrinology*, 2002, 143: 4599-4608.
- [27] Sakamoto S, McCann R O, Dhir R, Kyprianou N. TALIN1 promotes tumor invasion and metastasis via focal adhesion signaling and anoikis resistance [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 1885-1895.
- [28] O'Neill A J, Prencipe M, Dowling C, Fan Y, Mulrane L, Gallagher W M, et al. Characterisation and manipulation of docetaxel resistant prostate cancer cell lines [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 126.
- [29] Marin-Aguilera M, Codony-Servat J, Kalko S G, Fernández P L, Bermudo R, Buxo E, et al. Identification of docetaxel resistance genes in castration-resistant prostate cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11: 329-339.
- [30] Madan R A, Pal S K, Sartor O, Dahut W L. Overcoming chemotherapy resistance in prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 3892-3902.
- [31] Shi G H, Ye D W, Yao X D, Zhang S L, Dai B, Zhang H L, et al. Involvement of microRNA-21 in mediating chemo-resistance to docetaxel in androgen-independent prostate cancer PC3 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31: 867-873.
- [32] Shiota M, Izumi H, Tanimoto A, Takahashi M, Miyamoto N, Kashiwagi E, et al. Programmed cell death protein 4 down-regulates Y-box binding protein-1 expression via a direct interaction with Twist1 to suppress cancer cell growth [J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 3148-3156.
- [33] Li T, Li D, Sha J, Sun P, Huang Y. MicroRNA-21 directly targets MARCKS and promotes apoptosis resistance and invasion in prostate cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 383: 280-285.
- [34] Bhatnagar N, Li X, Padi S K, Zhang Q, Tang M S, Guo B. Downregulation of miR-205 and miR-31 confers resistance to chemotherapy-induced apoptosis in prostate cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1: e105.
- [35] Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M, Fritz B R, Wyman S K, Pogosova-Agadjanyan E L, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 10513-10518.
- [36] Bryant R J, Pawlowski T, Catto J W, Marsden G, Vessella R L, Rhee S B, et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106: 768-774.
- [37] Chen Z H, Zhang G L, Li H R, Luo J D, Li Z X, Chen G M, et al. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer [J]. *Prostate*, 2012, 72: 1443-1452.
- [38] Kroh E M, Parkin R K, Mitchell P S, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR) [J]. *Methods*, 2010, 50: 298-301.
- [39] Mahn R, Heukamp L C, Rogenhofer S, von Ruecker A, Muller S C, Ellinger J. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer [J]. *Urology*, 2011, 77: e9-e16.
- [40] Zhang H L, Yang L F, Zhu Y, Yao X D, Zhang S L, Dai B, et al. Serum miRNA-21: elevated levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer and potential predictive factor for the efficacy of docetaxel-based chemotherapy [J]. *Prostate*, 2011, 71: 326-331.