

# 前列腺癌的早期诊断和预后评估的研究进展

达尼亚尔·努尔德别克, 木拉提·热夏提, 张炜杰, 乔炳璋, 阿卜杜热合曼·则比布拉\*  
新疆医科大学第一附属医院泌尿外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月14日; 录用日期: 2023年11月8日; 发布日期: 2023年11月15日

## 摘要

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在我国呈快速上升的趋势, 早期精准诊断及预后评估是前列腺癌重要的研究热点。作为具有基因表达调控功能的非编码RNA, 微核糖核酸(miRNAs)在前列腺癌中研究不断。近年来研究表明, 前列腺癌中异常表达的miRNAs可通过调控癌基因、抑癌基因等方式在前列腺癌的发生发展过程中起到关键作用。其中, 部分miRNAs可作为前列腺癌的非侵入性生物标记物, 对前列腺癌的早期精准诊断及预后评估有重要的研究及临床应用价值。本文总结前列腺癌患者血液、尿液和肿瘤组织中特异性表达且可用作生物标志物的miRNA, 并综述其在前列腺癌的早期诊断和预后评估中的相关基础和临床研究工作。

## 关键词

前列腺癌, 微小RNA (miRNA), 肿瘤

# Research Progress in Early Diagnosis and Prognostic Evaluation of Prostate Cancer

Daniyaer Nuerdebieke, Mulati Rexiati, Weijie Zhang, Bingzhang Qiao, Abudurehman Zebibula\*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 15<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Prostate cancer is one of the most common malignant tumors in men, and its incidence is rapidly

\*通讯作者。

文章引用: 达尼亚尔·努尔德别克, 木拉提·热夏提, 张炜杰, 乔炳璋, 阿卜杜热合曼·则比布拉. 前列腺癌的早期诊断和预后评估的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17676-17684. DOI: 10.12677/acm.2023.13112479

increasing in China. Early precise diagnosis and prognosis evaluation are important research hotspots in prostate cancer. As a kind of non-coding RNAs possessing gene expression regulation functions, microRNAs (miRNAs) have been continuously studied in prostate cancer. Recent studies show that abnormally expressed miRNAs in prostate cancer can play key roles in occurrence and progress of prostate cancer by regulating oncogenes and oncogenes. Among them, some miRNAs can be used as non-invasive biomarkers for prostate cancer, which have important research and clinical application value for early and accurate diagnosis and prognosis evaluation. This work summarizes the miRNAs that can be used as biomarkers and specifically expressed in the blood, urine and tumor tissues of patients with prostate cancer, and further reviews their related basic and clinical research work in the early diagnosis and prognosis evaluation of prostate cancer.

## Keywords

Prostate Cancer, MicroRNA (miRNA), Tumor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

在世界范围内恶性肿瘤中，前列腺癌(prostate cancer, PCa)发病率居高不下，在西方发达国家，前列腺癌发病率位于男性恶性肿瘤第一位[1]。我国前列腺癌发病率较西方国家低，但近几年，我国前列腺癌发病率呈明显上升的趋势，2020年中国PCa发病率约为10.2/10万，中国的PCa新发病例数占全球的8.2%，死亡人数病例数占全球的13.6% [2]。前列腺癌的筛查方法通常依赖于血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)检测及直肠指诊(DRE) [3]。PSA对前列腺癌早期诊断有重要意义，且在临床上已普遍用于前列腺癌的筛查。但PSA水平升高并不是PCa所特有的，在良性前列腺增生症(Benign Prostate Hyperplasia, BPH)和前列腺炎等非癌性疾病患者中PSA也会有不同程度的升高。PSA筛查的假阳性结果可能会导致不必要的穿刺活检，导致过度诊断和过度治疗，进而增加患者心理压力及治疗费用[4]。

前列腺癌的诊断可用经直肠超声引导下的前列腺穿刺活检和组织病理学检查明确，Gleason评分能够反映PCa的恶性程度，可以作为并作为PCa预后的重要指标[5]。然而，Kurhanewicz等人[6]的随机对照试验认为组织病理学结果高度依赖于活检时的针头放置，导致显著的抽样误差。另外，在我国首次确诊时多数前列腺癌患者处于中晚期，这不仅给疾病的治疗带来困难，同时给患者带来一定的经济负担[7]。因此临床上亟需特异度高，且无创的早期诊断前列腺癌的诊断方法，从而指导前列腺癌的精准治疗。

有些研究认为癌症可以运用新的生物基因标志物进行筛查，这种对生物体液(如血液、血浆、尿液、和唾液等)中的生物标志物进行非侵入性分析过程称为“液体活检”(liquid biopsy)技术，是癌症研究的新前沿[8]。与组织活检相比，这种液体活检通过一种不依赖于活检组织进行基因组分析，在提供关于肿瘤更全面的生物学概况方面具有巨大的信息潜力[9]。目前，液体活检技术中的标志物已经用于多种肿瘤的筛查及诊断[10]。其中微核糖核酸(Micro-ribonucleic acids, miRNAs)是一种由18~25核苷酸组成的内源性表达的非编码RNA，迄今为止，已经鉴定出1400多个人类miRNA序列，其中许多与癌症发病机制有关。它们在癌症中与肿瘤发生、细胞增殖、分化和凋亡等重要过程有关[11]。miRNAs在各种癌症中都有异常表达，包括肺癌、乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌等[12]。Volinia等[13]分析了来自六种类型肿瘤的540个样本的miRNA图谱，结果提示PCa样本中有39个miRNA表达上调，而6个miRNA表达下调。因此，

这项研究认为 miRNAs 在 PCa 患者中表达失调。此后，许多关于循环 miRNAs 已显示出作为前列腺癌诊断和预后的生物标志物的潜力。大量实验研究了 miRNAs 在前列腺癌诊断、治疗和预测预后的潜在用途 [14] [15]。因此，通过对前列腺癌患者尿液和血液/血清标本中特定 miRNAs 表达水平的检测，可能对提高 PCa 诊断准确率具有重大意义。

理想的早期检测生物标记物应该能够在癌症早期的时候识别潜在的侵袭性肿瘤，且具有较高的灵敏度及特异性，并且能够用现有的技术进行分离提纯进行检测，这会使其更加容易的过渡到临床。而 miRNAs 是这种生物标记物的候选者，因为血清中的 miRNAs 较为稳定，且可以直接在血清中检测 [16]。此外，通过各种广泛使用的标准技术，如 qRT-PCR、微阵列和 miRNA 测序，miRNAs 可以很容易地被检测到并准确地定量 [17]。尽管一些研究将 miRNAs 改变作为潜在的诊断和预后工具进行了研究，但描述差异表达的 miRNAs 的仍然缺乏特异性。主要问题与研究设计的差异、患者治疗的信息不完整、样本收集方法、污染细胞的存在、所使用的分析平台的敏感性和特异性以及在许多情况下患者样本量有限有关 [18]。

## 2. 前列腺癌中 miRNAs 的表达变化

最近，研究者们花费大量时间研究利用患者尿液或血液中的 miRNAs 来诊断前列腺癌，并预测患者的预后。一些研究已经确定了血液、尿液或精液特定的 miRNAs 可以作为前列腺癌的有前景的诊断生物标志物，可将前列腺癌与前列腺增生和健康个体区分开来。

Volinia 等人 [13] 自 2006 年首次尝试研究前列腺癌特异性 miRNAs 表达特征以来，随后的实验中，只有其中的 8 个 miRNAs 在前列腺癌患者中被证实 [19]。而 Porkka 等人 [20] 通过结合分析 51 个在临床样本之间差异表达的 miRNAs 中，37 个在 PCa 组织中显著下调。这 37 个 miRNAs 中有 22 个在所有癌症样本中表达降低，而 15 个 miRNAs 仅在去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC) 中表达下调。还有 14 个 miRNAs 上调。与之前 miRNA 在前列腺癌普遍上调形成对比，分析可能与提取方法及纯化分析有关。

尽管每个研究中间有较大的差异，且每项研究的样本量都很小，只有少数有独立验证，但是仍有一些 miRNA 被多个研究共同验证 (如表 1)。

**Table 1.** The expression profile of certain miRNAs in prostate cancer

**表 1.** 部分 miRNA 在前列腺癌中的表达情况

miRNA	取样	表达情况	靶点	生物学表现
miR-141	血清/血浆	上调	SHP	转移
miR-375	血清/血浆	上调	MYC, CCND2	增殖, 扩散
miR-221	血浆	上调	P27kip1	细胞周期
miR-21	尿液/血浆	上调	p57kip2, PTEN	增殖, 扩散
miR-125	血浆	上调	Bak1	细胞凋亡
miR-25	血浆/尿液	上调	PTEN	增殖扩散
miR-93	血浆	上调	LATS2	转移
miR-20a	血浆	上调	PTEN, ABL2	增殖扩散, 转移
miR-16a	血浆	上调	FGF2, FGF9	增殖发展
miR-32	血浆	上调	MYC	增殖
miR-373	血浆	下调	CD44	侵袭转移

## Continued

miR-23a	血浆	下调	PAK6	侵袭转移
miR-15a	血浆	下调	Bcl-2, c-Myb	增殖、侵袭
miR-146a	血浆	下调	ROCK1	细胞凋亡
miR-143	血浆	下调	KRAS, c-Myc, Erk5	细胞增殖、侵袭和转移
miR-17	血浆	下调	Vimentin	侵袭能力
miR-126	血浆	下调	Prostein	增殖
miR-145	血浆	下调	MYC, MYO6	转移、细胞凋亡
miR-205	血浆	下调	E2F1	细胞增殖
miR-222	血浆	下调	P27kip1	细胞周期
miR-181a	血浆	下调	LEF1, BCL	转移, 细胞凋亡
miR-183	前列腺组织	上调	CAND1, TPM1	细胞增殖、迁移
miR-299-5p	前列腺组织	下调	Bcl-2, PC3	增殖、侵袭、迁移
miR-212	前列腺组织	下调	EMT	增殖、侵袭、转移
miR-92a	前列腺癌细胞	上调	STARD13	细胞侵袭和迁移

### 3. miRNAs 在前列腺癌中的诊断预测

在前列腺癌中, 诊断和治疗后的随访监测是其临床管理的一些主要挑战。目前临床上前列腺癌的筛查预测主要依靠检测血液中 PSA, 因其方便快捷, 在国内乃至世界范围普遍推广。尽管 PSA 筛查提高了前列腺癌的早期检测, 但其水平与肿瘤的侵袭与转移之间的相关性较低。前列腺癌诊断的准确性, 特别是在风险分层、初期分期、主动监测和治疗方面, 是该领域的主要问题之一[21]。

#### 3.1. 血浆 miRNA 在前列腺癌诊断作用

近年来, 人们投入了大量精力研究尝试用患者血清或血浆中的 miRNA 分析替代病理活检来早期诊断前列腺癌。随后的研究中, 血液中的几个 miRNA 经常被研究。Moltzahn 等[22]于 2011 年根据前列腺癌风险评估评分, 比较了健康男性和 PCa 患者的血清 miRNA 水平, 这些患者根据前列腺癌风险评估评分分为低、中、高风险组, 发现有 10 个 miRNA 在健康和恶性样本中有显著差异, 其中, 有 3 个 miRNA 水平与癌症风险呈线性相关, 特别是 miR-106 和 miR-1274 呈正相关; miR-24 呈负相关。单个 miRNA 的曲线表明 miR-106a 和 miR-1274 具有显著的诊断潜力(AUC = 0.928)。之后的研究中, Bryant 等[23]比较了复发性 PCa 患者(n = 47)和未复发患者(n = 72)血浆中 miR-141 和 miR-375 的表达, 结果表明复发转移性 PCa 患者 miR-141 和 miR-375 的表达均高于未复发患者(AUC = 0.8)。miR-141 在随后的研究中进一步证实可作为 PCa 与 BPH 和健康对照的鉴别诊断标志物, 且可作为肿瘤分期和转移相关的预后标志物[24]。而在随后中的研究中 miR-375 也被证实可以区分 PCa 与 BPH [25]。Chen 等[26]使用前列腺癌和 BPH 患者的血浆中进行了 miRNA 分析, 并制作了 miRNA 模型, 该模型可以将前列腺癌与 BPH 区分开来(AUC = 0.924), 并证实这些 miRNA 可以改善 PSA 的诊断性能。其他研究中用于前列腺癌诊断的 miRNAs 还包括 miR-19、miR-145、miR-2909 和血清外泌体中的 miR-1246 等[9]。而在最新的研究中提示, miR-182 联合 miR-187 与 miRNA-24-3p 联合 miRNA-222-3p 检测可提高 PCa 诊断效能[27] [28]。而 miRNA 的联合检测也给前列腺癌的诊断提供了新的思路。

### 3.2. 尿液 miRNA 对前列腺癌的诊断作用

由于解剖学特征,检测尿液中的 miRNAs 可能更能体现前列腺中 miRNAs 的表达情况。通过分析前列腺癌和对照组尿液中外泌体 miRNAs,发现 miRNA-107 和 miRNA-574-3p 在前列腺癌组的表达明显高于对照组[23]。Llorente 等[29]的研究表明,PCa 患者尿液中 miR-145-5p、miR-141-5p 和 miR-572 显著升高,其中 miR-145-5p 与 Gleason 评分呈正相关。之后的研究也通过检测分析尿液中的 miR-196-5p 与 miR-501-3p,发现其在 Pca 患者中明显降低,可以作为敏感的诊断指标[30]。Pellegrini 等[31]研究证明直肠指诊(DRE)后尿液中的 miRNA 会更加丰富,可为前列腺癌患者检测 miRNA 提供更有靠的来源。尿液中 miRNAs 的检测方法很多,其中 McKiernan 等[32]提出尿液外泌体基因表达测试(EPI),通过检测尿液中 miRNA 表达水平来预测高危 PCa,证明 EPI 对预测高危 PCa、指导前列腺穿刺活检具有临床价值,可为前列腺癌患者尿液中检测 miRNAs 提供一个可靠的标准。

### 3.3. 前列腺组织 miRNA 对前列腺癌的诊断作用

当然,通过检测前列腺组织也可以筛选表达异常的 miRNAs,为前列腺癌的诊断提供参考意义。如前列腺癌组织中的 miR-183 明显高于正常前列腺组织[33]。总而言之,不管是血液还是尿液中的 miRNA 可能会部分表达异常,给前列腺癌的早期诊断提供一个具有潜力的非侵入性的检测手段,在准确诊断前列腺癌的同时,减轻患者不必要的痛苦。

## 4. miRNA 在前列腺癌进展预后中作用

对于早期前列腺癌患者,临床上给予的手术治疗、内分泌治疗、放疗或辅助性化疗均可以取得较好的疗效,但许多患者确诊时已发生转移或进入晚期,给其治疗带来困难[34]。此类患者预后差,是当前前列腺癌治疗的重点。通过筛查分析癌症基因组图谱数据库(TCGA)中前列腺癌患者的 miRNA,发现 miR-19a-3p、miR-144-3p、miR-223-5p 和 miR-483-3p 这 4 种 miRNA 与前列腺癌患者总生存期密切相关,且其潜在的靶基因可用于评估前列腺癌的预后情况[35]。

而有些 miRNAs 在肿瘤的侵袭和转移中起着重要的作用,可用于诊断 CRPC 并且预测前列腺癌患者的预后情况。Huang 等[36]观察到 miR-1290 和 miR-375 的组合与生存率显著相关,能够预测 CRPC 患者的总生存期。其中高水平的 miR-1290 和 miR-375 与较差的生存率相关,在 20 个月的随访期间中,两种 miRNAs 水平高的患者总死亡率为 80%,而两种 miRNAs 水平正常的患者死亡率为 10%。不过作者表示仍需更大的前瞻性验证来进一步评估。Wani 等人[37]发现尿液中的 miR-2909 与前列腺癌的发生和侵袭性直接相关。Foj 等[38]研究表明尿液中 miR-141 的表达水平与 Gleason 评分显著相关。Albino 等[39]发现 miR-424 在前列腺癌患者表达水平高于前列腺增生患者,而且与正常和原发性肿瘤相比,CRPC 患者具有更高水平的 miR-424,且证明了其具有使前列腺上皮细胞致瘤化的作用。Larne 等[40]在 49 名 PCa 患者和 25 名正常男性,从 PCa 样本中差异表达的 4 个 miRNAs 能够高准确率地区分 PCa 和非癌样本并能够显著预测肿瘤的侵袭性和转移状态。Hasegawa 等[41]实验通过体外及体内的实验均证实前列腺癌患者外泌体中 miR-888 可以促进前列腺癌细胞增殖,迁移,侵袭和集落形成。同样的,Dai 等人[42]的实验发现前列腺癌患者外泌体中 miR-183 通过下调 TPM1 的表达促进癌细胞的增殖、侵袭和转移。后来的研究发现前列腺癌组织中过表达的 miR-183 能抑制 CAND1 而促进前列腺癌的发展[33]。而 miR-92a 通过靶向调控 STARD13 表达促进前列腺癌细胞侵袭和迁移[43]。另一项研究通过检测前列腺癌患者前列腺组织中的 miR-449a、miR-493-5p 的表达水平,发现与癌旁组织相比,其在前列腺癌组织中的表达下调,且表达水平与 Gleason 评分、骨转移及肿瘤 TNM 分期有关,对前列腺癌的预测有一定价值[44]。相反的,Jiang 等人[45]实验发现人骨髓间充质干细胞(hBMSC)携带外泌体中的 miR-205 有助于抑制前列腺癌细胞增殖,

侵袭和迁移以及增强细胞凋亡。而 miR-299-5p 过表达可抑制 PC-3 细胞增殖、侵袭、迁移进程，促进凋亡[46]。

## 5. miRNAs 在前列腺癌放化疗敏感中的作用

前列腺癌的放射抗性可能由许多过程引起，包括癌基因或抑癌基因的突变、失调等，前列腺癌放化疗中的敏感性下降，是其治疗中的一个难点。miRNA 在前列腺癌耐药中也起着重要的作用。近年来，许多研究表明 miRNAs 在前列腺癌中的耐药起介导的作用[47]。Zhang 等[48]发现 miR-146a-5p 可通过 EGFR/ERK 途径诱导前列腺癌细胞发生转移并诱导肿瘤耐药，使其有望成为前列腺癌治疗的靶点。Li 等人[49]通过培养紫杉醇耐药的前列腺癌细胞系上清液中的外泌体 miRNAs，发现紫杉醇耐药的细胞系上有 19 个 miRNA 表达上调，有 10 个表达下调，作者得出 miRNAs 可通过调控 AR、PTEN 和 TCF4 基因的表达导致肿瘤化疗耐药。同时也有研究证明外泌体源性 miR-34a 可以通过调控 Bcl-2 进而使前列腺癌对多西他赛治疗耐药[50]。许多研究表明 miRNAs 影响前列腺癌对放射治疗的反应，从而降低前列腺癌对放疗的敏感性。如 miR-106a 在放疗耐药的前列腺癌患者细胞中高表达，而过表达 miR-106a 可以通过促进细胞增殖、延缓细胞衰老而增强放疗抗性[51]。Duan 等[52]研究证明 miR-498 可以通过抑制 PTEN 表达，从而降低前列腺癌患者对放疗敏感性。而一项研究发现抑制 miR-155 可通过 Caspase-3 和 Caspase-9 参与细胞凋亡的途径增加前列腺癌的放疗敏感性，提高放疗对前列腺癌细胞的治疗效果[53]。这些研究工作提示可以利用这些 miRNA 作为靶标，进而提升前列腺癌患者对放化疗的敏感性，为将来前列腺癌耐药的治疗提供一个新的思路与研究方向。

## 6. 总结与展望

多种 miRNAs 在前列腺癌的发生发展过程中发挥着重要作用，通过检测患者尿液、血液及前列腺组织，有望作为前列腺癌早期诊断及判断预后的指标，为开发前列腺癌的生物标志物和治疗靶点提供新的方向。本文总结了 miRNAs 在前列腺癌诊断和预后中的研究进展，在前列腺癌的研究中展现了其潜力。尽管如此，但是很多问题有待研究及探讨。如 miRNA 在前列腺癌中的分离和应用方法的标准化具有挑战性，其在前列腺癌位置靶点也未研究透彻，因此还需要在临床试验和广泛的前瞻性研究中进一步评估。miRNAs 在前列腺癌及其他癌症中诊断治疗方面仍有很大的潜力，相信在 miRNAs 研究的不断深入中，其在前列腺癌的应用会得到推广应用。

## 基金项目

国家自然科学基金青年基金(82001874)；新疆维吾尔自治区自然科学基金青年基金(2022D01C763)。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., et al. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [2] Liu, J., Dong, L., Zhu, Y., et al. (2022) Prostate Cancer Treatment—China's Perspective. *Cancer Letters*, **550**, Article ID: 215927. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215927>
- [3] 雷海科, 宋彦平, 李小升, 等. 前列腺癌患者生存随访调查及预后影响因素研究[J]. 中国男科学杂志, 2020, 34(2): 8-14.
- [4] Rao, K., Liang, S., Cardamone, M., et al. (2018) Cost Implications of PSA Screening Differ by Age. *Bmc Urology*, **18**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0344-5>
- [5] 雷银, 吴汶钊, 李天杰, 等. 前列腺穿刺与前列腺癌根治术后 Gleason 评分的比较[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2020, 12(6): 338-342.
- [6] Kurhanewicz, J., Jung, A.J. and Vigneron, D.B. (2013) Role of Imaging as an Adjunct or Replacement for Biopsy:

- American Experience. In: Jones, J. Ed., *Prostate Cancer Diagnosis. Current Clinical Urology*. Humana Press, Totowa. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-188-2\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-188-2_23)
- [7] 任秀娟, 红华, 周亮强, 等. 超声影像组学联合临床指标预测前列腺癌[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(2): 196-200.
- [8] Lone, S.N., Nisar, S., Masoodi, T., *et al.* (2022) Liquid Biopsy: A Step Closer to Transform Diagnosis, Prognosis and Future of Cancer Treatments. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01543-7>
- [9] Li, W., Liu, J.B., Hou, L.K., *et al.* (2022) Liquid Biopsy in Lung Cancer: Significance in Diagnostics, Prediction, and Treatment Monitoring. *Molecular Cancer*, **21**, 25.
- [10] Yu, W., Hurley, J., Roberts, D., *et al.* (2021) Exosome-Based Liquid Biopsies in Cancer: Opportunities and Challenges. *Annals of Oncology*, **32**, 466-477. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.074>
- [11] Coradduzza, D., Cruciani, S., Arru, C., *et al.* (2022) Role of miRNA-145, 148, and 185 and Stem Cells in Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 1626. <https://doi.org/10.3390/ijms23031626>
- [12] Menon, A., Abd-Aziz, N., Khalid, K., Poh, C.L., Naidu, R. (2022) miRNA: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11502. <https://doi.org/10.3390/ijms231911502>
- [13] Volinia, S., Calin, G.A., Liu, C.G., *et al.* (2006) A microRNA Expression Signature of Human Solid Tumors Defines Cancer Gene Targets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 2257-2261. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510565103>
- [14] Groen, L. and Schalken, J. (2022) Liquid Biopsy for Prostate and Bladder Cancer: Progress and Pitfalls. *European Urology Focus*, **8**, 904-906. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.08.013>
- [15] Crocetto, F., Russo, G., Di Zazzo, E., *et al.* (2022) Liquid Biopsy in Prostate Cancer Management-Current Challenges and Future Perspectives. *Cancers*, **14**, Article 3272. <https://doi.org/10.3390/cancers14133272>
- [16] Chen, X., Ba, Y., Ma, L., *et al.* (2008) Characterization of microRNAs in Serum: A Novel Class of Biomarkers for Diagnosis of Cancer and Other Diseases. *Cell Research*, **18**, 997-1006. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.282>
- [17] Lan, H., Lu, H., Wang, X. and Jin, H. (2015) MicroRNAs as Potential Biomarkers in Cancer: Opportunities and Challenges. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 125094. <https://doi.org/10.1155/2015/125094>
- [18] Fabris, L., Ceder, Y., Chinnaiyan, A.M., *et al.* (2016) The Potential of MicroRNAs as Prostate Cancer Biomarkers. *European Urology*, **70**, 312-322. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.054>
- [19] Ambs, S., Prueitt, R.L., Yi, M., *et al.* (2008) Genomic Profiling of MicroRNA and Messenger RNA Reveals Deregulated MicroRNA Expression in Prostate Cancer. *Cancer Research*, **68**, 6162-6170. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0144>
- [20] Porkka, K.P., Pfeiffer, M.J., Waltering, K.K., *et al.* (2007) Research Article MicroRNA Expression Profiling in Prostate Cancer. *Cancer Research*, **67**, 6130-6135. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0533>
- [21] 黄俊, 王清华, 郭佳. 前列腺癌诊断和预后相关生物标志物的研究进展[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2021, 13(6): 375-378.
- [22] Moltzahn, F., Olshen, A.B., Baehner, L., *et al.* (2011) Microfluidic-Based Multiplex qRT-PCR Identifies Diagnostic and Prognostic microRNA Signatures in the Sera of Prostate Cancer Patients. *Cancer Research*, **71**, 550-560. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1229>
- [23] Bryant, R.J., Pawlowski, T., Catto, J., *et al.* (2012) Changes in Circulating microRNA Levels Associated with Prostate Cancer. *British Journal of Cancer*, **106**, 768-774. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.595>
- [24] Li, Z., Ma, Y.Y., Wang, J., *et al.* (2015) Exosomal microRNA-141 Is Upregulated in the Serum of Prostate Cancer Patients. *Oncotargets and Therapy*, **9**, 139-148. <https://doi.org/10.2147/OTT.S95565>
- [25] Endzeliņš, E., Berger, A., Melne, V., *et al.* (2017) Detection of Circulating miRNAs: Comparative Analysis of Extracellular Vesicle-Incorporated miRNAs and Cell-Free miRNAs in Whole Plasma of Prostate Cancer Patients. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 730. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3737-z>
- [26] Chen, Z.H., Zhang, G.L., Li, H.R., *et al.* (2012) A Panel of Five Circulating microRNAs as Potential Biomarkers for Prostate Cancer. *Prostate*, **72**, 1443-1452. <https://doi.org/10.1002/pros.22495>
- [27] 史浩天, 范学武, 田龙, 胡逸民. miRNA-182 与 miRNA-187 联合检测对前列腺癌诊断的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(6): 759-762.
- [28] 任超. 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[J]. 天津医科大学学报, 2022, 28(2): 181-185.
- [29] Llorente, A., Skotland, T., Sylv?Nne, T., *et al.* (2013) Molecular Lipidomics of Exosomes Released by PC-3 Prostate Cancer Cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) —Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1831**, 1302-1309.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2013.04.011>
- [30] Rodríguez, M., Bajo-Santos, C., Hessvik, N.P., *et al.* (2017) Identification of Non-Invasive miRNAs Biomarkers for Prostate Cancer by Deep Sequencing Analysis of Urinary Exosomes. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0726-4>
- [31] Pellegrini, K.L., Patil, D., Douglas, K.J.S., *et al.* (2017) Detection of Prostate Cancer-Specific Transcripts in Extracellular Vesicles Isolated from Post-DRE Urine. *Prostate*, **77**, 990-999. <https://doi.org/10.1002/pros.23355>
- [32] McKiernan, J., Donovan, M.J., O'Neill, V., *et al.* (2016) A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncology*, **2**, 882-889. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0097>
- [33] 张国颖, 李俊, 白宇, 等. miR-183 通过抑制 CAND1 促进前列腺癌病理进程[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 698-701.
- [34] Konoshenko, M.Y., Bryzgunova, O.E. and Laktionov, P.P. (2021) miRNAs and Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) —Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188625. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188625>
- [35] 张泉波, 李玉莲, 陈绮, 张艳艳, 陈国荣. 基于 TCGA 数据库构建前列腺癌相关 miRNA 预后模型[J]. 浙江医学, 2021, 43(18): 1971-1978+2049-2050.
- [36] Huang, X., Yuan, T., Liang, M., *et al.* (2015) Exosomal miR-1290 and miR-375 as Prognostic Markers in Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology*, **67**, 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.035>
- [37] Wani, S., Kaul, D., Mavuduru, R.S., Kakkar, N. and Bhatia, A. (2017) Urinary-Exosomal miR-2909: A Novel Pathogenic Trait of Prostate Cancer Severity. *Journal of Biotechnology*, **259**, 135-139. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.07.029>
- [38] Foj, L., Ferrer, F., Serra, M., *et al.* (2017) Exosomal and Non-Exosomal Urinary miRNAs in Prostate Cancer Detection and Prognosis. *Prostate*, **77**, 573-583. <https://doi.org/10.1002/pros.23295>
- [39] Albino, D., Falcione, M., Uboldi, V., *et al.* (2021) Circulating Extracellular Vesicles Release Oncogenic miR-424 in Experimental Models and Patients with Aggressive Prostate Cancer. *Communications Biology*, **4**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01642-5>
- [40] Larne, O., Martens-Uzunova, E., Hagman, Z., *et al.* (2013) miQ—A Novel microRNA Based Diagnostic and Prognostic Tool for Prostate Cancer. *International Journal of Cancer*, **132**, 2867-2875. <https://doi.org/10.1002/ijc.27973>
- [41] Hasegawa, T., Glavich, G.J., Pahuski, M., *et al.* (2018) Characterization and Evidence of the miR-888 Cluster as a Novel Cancer Network in Prostate. *Molecular Cancer Research*, **16**, 669-681. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0321>
- [42] Dai, Y. and Gao, X. (2021) Inhibition of Cancer Cell-Derived Exosomal microRNA-183 Suppresses Cell Growth and Metastasis in Prostate Cancer by Upregulating TPM1. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01686-x>
- [43] 辛以军, 徐蓬永, 栾建波. miR-92a 靶向调控 STARD13 表达促进前列腺癌 DU145 细胞侵袭和迁移的实验研究[J]. 河北医药, 2021, 43(15): 2260-2264.
- [44] 刘绍祖, 黄晓华. 前列腺癌组织中 miR-449a、miR-493-5p 表达与临床病理参数及预后的关系[J]. 中国性科学, 2021, 30(7): 33-36.
- [45] Jiang, S., Mo, C., Guo, S., *et al.* (2019) Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Derived microRNA-205-Containing Exosomes Impede the Progression of Prostate Cancer through Suppression of RHPN2. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 495. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1488-1>
- [46] 李正平, 翟高杰. miR-299-5p 在前列腺癌中的表达及对细胞生物行为学的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(9): 1088-1093.
- [47] Guo, C., Liu, J., Zhou, Q., *et al.* (2020) Exosomal Noncoding RNAs and Tumor Drug Resistance. *Cancer Research*, **80**, 4307-4313. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-0032>
- [48] Zhang, Y., Zhao, J., Ding, M., *et al.* (2020) Loss of Exosomal miR-146a-5p from Cancer-Associated Fibroblasts after Androgen Deprivation Therapy Contributes to Prostate Cancer Metastasis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01761-1>
- [49] Li, J., Yang, X., Guan, H., *et al.* (2016) Exosome-Derived microRNAs Contribute to Prostate Cancer Chemoresistance. *International Journal of Oncology*, **49**, 838-846. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3560>
- [50] Corcoran, C., Rani, S. and O'Driscoll, L. (2014) miR-34a Is an Intracellular and Exosomal Predictive Biomarker for Response to Docetaxel with Clinical Relevance to Prostate Cancer Progression. *Prostate*, **74**, 1320-1334. <https://doi.org/10.1002/pros.22848>



- [51] Hoey, C., Ray, J., Jeon, J., *et al.* (2018) miRNA-106a and Prostate Cancer Radioresistance: A Novel Role for LITAF in ATM Regulation. *Molecular Oncology*, **12**, 1324-1341. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12328>
- [52] Duan, X.M., Liu, X.N., Li, Y.X., *et al.* (2019) MicroRNA-498 Promotes Proliferation, Migration, and Invasion of Prostate Cancer Cells and Decreases Radiation Sensitivity by Targeting PTEN. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **35**, 659-671. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12108>
- [53] 董青川, 张治国, 程继, 等. miR-155 对前列腺癌放射治疗的增敏作用[J]. 武警医学, 2017, 28(1): 60-63, 67.