

前列腺癌患者血清 miR-138-5p, miR-212-5p 水平表达及与临床预后价值

张 琰, 李月峰, 吴 涛, 朱琳杰, 王海东 (邯郸市第一医院泌尿二科, 河北邯郸 056002)

摘要: **目的** 探究前列腺癌 (prostate cancer) 患者血清 miR-138-5p, miR-212-5p 水平表达及与临床预后价值。**方法** 选择 2020 年 7 月 ~ 2021 年 6 月邯郸市第一医院收治的 95 例前列腺癌患者, 根据术后两年的随访记录分为预后不良组 (复发或死亡, $n=52$) 和预后良好组 (未复发或好转, $n=43$), 另选同期 48 例健康体检志愿者为健康对照组。实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time fluorescence-PCR, qRT-PCR) 检测血清 miR-138-5p 和 miR-212-5p 相对表达水平, 收集并分析患者临床资料, 多因素 COX 回归分析影响前列腺癌患者预后的因素; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-138-5p 和 miR-212-5p 对前列腺癌患者预后情况的预测价值; Pearson 分析 miR-138-5p, miR-212-5p 与 Gleason 评分的相关性。**结果** 与健康对照组相比较, 预后良好组、预后不良组患者血清 miR-138-5p (0.88 ± 0.10 , 0.83 ± 0.09 vs 1.01 ± 0.10), miR-212-5p (0.75 ± 0.09 , 0.71 ± 0.08 vs 1.02 ± 0.11) 水平显著降低, 差异具有统计学意义 ($t=14.021$, 22.275 ; 9.825 , 18.063 , 均 $P < 0.05$); 前列腺癌患者预后情况与 TNM 分期、骨转移、组织分化程度、术前 PSA 水平以及 Gleason 评分有关 ($\chi^2=4.417 \sim 7.187$, $t=14.235$, 均 $P < 0.05$); 血清 miR-138-5p [HR (95%CI): 0.871 ($0.785 \sim 0.966$)], miR-212-5p [HR (95%CI): 0.822 ($0.725 \sim 0.932$)] 为预后不良的保护因素 (均 $P < 0.05$)。Gleason 评分 [HR (95%CI): 1.253 ($1.026 \sim 1.530$)], TNM 分期 [HR (95%CI): 1.224 ($1.024 \sim 1.463$)], 骨转移 [HR (95%CI): 1.398 ($1.036 \sim 1.887$)], 组织分化程度 [HR (95%CI): 1.520 ($1.146 \sim 2.016$)] 和 PSA 水平 [HR (95%CI): 1.426 ($1.094 \sim 1.858$)] 为预后不良的危险因素 (均 $P < 0.05$); 血清 miR-138-5p, miR-212-5p 预测的曲线下面积 (95% 置信区间) [AUC(95%CI)] 分别为 0.883 (95%CI: $0.801 \sim 0.940$), 0.863 (95%CI: $0.777 \sim 0.925$); 血清 miR-138-5p, miR-212-5p 与 Gleason 评分均呈负相关 ($r=-0.610$, -0.420 , 均 $P < 0.05$)。**结论** 前列腺癌患者血清 miR-138-5p 和 miR-212-5p 水平显著降低, 且对前列腺癌患者预后具有一定辅助预测价值。

关键词: 前列腺癌; 微小 RNA-138-5p; 微小 RNA-212-5p

中图分类号: R737.25; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 05-030-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.006

Expression of Serum miR-138-5p and miR-212-5p Levels and Clinical Prognosis Value in Prostate Cancer

ZHANG Long, LI Yuefeng, WU Tao, ZHU Linjie, WANG Haidong

(the Second Department of Urology, the First Hospital of Handan, Hebei Handan 056002, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical prognosis value of serum microRNA (miR) -138-5p and miR-212-5p levels in prostate cancer. **Methods** A total of 95 cases of prostate cancer patients admitted to the First Hospital of Handan from July 2020 to June 2021 were collected. Based on follow-up records for two years after surgery, these patients were separated into a poor prognosis group ($n=52$) and a good prognosis group ($n=43$), and 48 healthy volunteers who underwent a physical examination at the hospital were collected as the healthy control group. In addition, quantitative real-time fluorescence-PCR (qRT-PCR) was applied to detect the relative expression levels of miR-138-5p and miR-212-5p in the serum of study subjects, and the clinical data of the patients were collected and analyzed. Multivariate COX regression was applied to analyze factors that affected the prognosis of prostate cancer patients. The predictive value of serum miR-138-5p and miR-212-5p for the prognosis of prostate patients was tested, and receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted. Pearson method was applied to analyze the correlation between the expression of serum miR-138-5p and miR-212-5p and the Gleason score. **Results** Compared to the healthy control group, the serum levels of miR-138-5p (0.88 ± 0.10 , 0.83 ± 0.09 vs 1.01 ± 0.10), and miR-212-5p (0.75 ± 0.09 , 0.71 ± 0.08 vs 1.02 ± 0.11) were lower in the good prostate cancer prognosis group and poor prostate cancer prognosis group, and the differences were significant ($t=14.021$, 22.275 ; 9.825 , 18.063 , all $P < 0.05$). The prognosis of prostate cancer

基金项目: 河北省 2023 年度医学科学研究课题计划 (编号: 20231915)。

作者简介: 张琰 (1979-), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 泌尿系肿瘤, E-mail: cpsbue@163.com。

patients was related to TNM staging, bone metastasis, tissue differentiation degree, preoperative PSA level, and Gleason score ($\chi^2=4.417 \sim 7.187$, $t=14.235$, all $P<0.05$). Serum miR-138-5p [HR(95%CI): 0.871(0.785 ~ 0.966)], and miR-212-5p [HR(95%CI): 0.822(0.725 ~ 0.932)] were protective factors for poor prognosis (all $P<0.05$). While Gleason score [HR(95%CI): 1.253(1.026 ~ 1.530)], TNM stage [HR(95%CI): 1.224(1.024 ~ 1.463)], bone metastasis [HR(95%CI): 1.398(1.036 ~ 1.887)], tissue differentiation degree [HR(95%CI): 1.520(1.146 ~ 2.016)] and PSA level [HR(95%CI): 1.426(1.094 ~ 1.858)] were all risk factors for poor prognosis (all $P<0.05$). The AUC (95%CI) of serum miR-138-5p and miR-212-5p were 0.883 (95%CI: 0.801~0.940) and 0.863 (95%CI: 0.777~0.925), respectively. Serum miR-138-5p and miR-212-5p were negatively correlated with the Gleason score ($r=-0.610$, -0.420 , all $P<0.05$). **Conclusion** Serum miR-138-5p and miR-212-5p levels are elevated in patients with poor prostate cancer prognosis and may have a certain auxiliary predictive value for prostate cancer patient prognosis.

Keywords: prostate cancer; miR-138-5p; miR-212-5p

前列腺癌 (prostate cancer) 是一种高度异质性的癌症, 是男性的主要健康问题, 其死亡率仅次于肺癌^[1]。标准治疗方法以手术和放疗为主, 但术后易复发转移^[2], 且复发的前列腺癌可能具有侵袭性。前列腺癌患者中, 约有 5% 确诊为远处转移。若被诊断为晚期前列腺癌 (远处转移), 其五年总生存率仅为 30%^[3]。虽然前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 仍是前列腺癌检验金标准, 但其价值有限, 导致假阳性率较高, 用于评估前列腺癌预后情况的 Gleason 评分基于活检组织, 对患者具有一定危害。因此需要更准确的预测标志物, 提高转移性肿瘤的疗效, 并减少对良性肿瘤的过度治疗。

失调的微小 RNA (microRNA, miRNAs) 在各种癌症的恶性进展中至关重要^[4-5]。miR-138-5p 被认为是一种重要的肿瘤抑制剂, 它可靶向下游基因以抑制膀胱癌的恶性进展^[6]和神经胶质瘤血管生成^[7], 并参与多种肿瘤的化疗耐药^[8]。miR-212-5p 也被证实在多种人类肿瘤中失调, 如乳腺癌、结直肠癌和肾细胞癌, 并与肿瘤细胞的生长和转移有关^[9-10]。但目前血清 miR-138-5p, miR-212-5p 与前列腺癌相关的报道较少, 本研究通过实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time fluorescence-PCR, qRT-PCR) 检测血清 miR-138-5p 和 miR-212-5p 相对表达水平, 并分析两者与前列腺癌患者预后之间的关系, 以期为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 7 月 ~ 2021 年 6 月邯郸市第一医院收治的前列腺癌患者 95 例, 年龄

45 ~ 72 (59.68 ± 6.72) 岁。纳入标准: ①经临床病理诊断为前列腺癌患者; ②年龄 > 18 岁; ③临床资料完整。排除标准: ①并发慢性基础病 (糖尿病、高血压等); ②并发其他部位恶性肿瘤; ③肝肾功能障碍患者; ④免疫性疾病患者。另选取同期在本院体检的健康志愿者 48 例为健康对照组, 年龄 40 ~ 67 (56.29 ± 6.13) 岁, 所有研究对象及其家属知情同意; 该研究经医学伦理委员会批准 (伦理批号: 2020-L-016)。

1.2 仪器与试剂 RNA 提取试剂盒 (上海海方生物技术有限公司), Thermoc 超微量核酸蛋白浓度测定仪 NanoDrop ONEC (上海聚慕医疗器械有限公司), 逆转录试剂盒 (杭州铭特生物科技有限公司), ABI 7500 型 qRT-PCR 仪 (美国 ABI 公司), SYBR Green Master Mix (2×) (上海一基实业有限公司), 引物合成 (上海生工生物工程有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 样品制备: 于入组次日, 所有入选者清晨空腹采集静脉血 5 ml, 5 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, -20°C 保存备用。

1.3.2 qRT-PCR 检测 miR-138-5p 和 miR-212-5p 的相对表达量: 取 1.3.1 制备的血清样本, 参考 RNA 提取试剂盒说明书提取总 RNA, 检测 RNA 的浓度和纯度 (合格标准: $A_{260\text{nm}/280\text{nm}}=1.9 \sim 2.0$), 参考逆转录试剂盒说明书逆转录合成 cDNA, qRT-PCR 检测 miR-138-5p 和 miR-212-5p 相对表达水平, 以 U6 为内参, 引物序列见表 1。使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法 (C_t 为循环阈值) 计算目的基因 miR-138-5p 和 miR-212-5p 的相对表达量。

引物序列

基因	上游引物	下游引物
miR-138-5p	5'-AGTCTGGTGTGTGA ATCAGGC-3'	5'-AACATGTACAGTCCATGGATG-3'
miR-212-5p	5'-CAGTCTCCAGTCACGG-3'	5'-GAACATGTCTGCGT TCTC-3'
U6	5'-GTGCTCGCTTCGGCAGCACATATAC-3'	5'-AAAAATATGGAACGCTCACGAATTTG-3'

1.3.3 随访: 通过电话及门诊复查的方式对所有前

列腺癌患者进行为期二年的随访, 当患者死亡或随

访时间截止时随访结束,患者随访率为100%。生存时间为术后日期至患者死亡时间或最终随访截止时间。根据患者术后两年内是否复发、转移或死亡将其分为预后不良组($n=52$,两年内患者术后复发、病灶转移或者死亡)及预后良好组($n=43$,两年内患者病情稳定未复发、转移或病情好转)。

1.4 统计学分析 采用SPSS25.0软件进行统计学分析,计数资料以“ $n(\%)$ ”表示,采用 χ^2 检验;计量资料经正态性检验,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,三组间比较采用 F 检验,进一步两两比较采用SNK- q 检验;多因素COX回归分析前列腺癌预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清miR-138-5p和miR-212-5p对前列腺癌患者预后的预测价值;Pearson分析血清miR-138-5p,miR-212-5p与Gleason评分的相关性。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 预后良好组、预后不良组、健康对照组血清

miR-138-5p和miR-212-5p水平的变化 见表2。单因素方差分析显示,与健康对照组相比,预后良好组、预后不良组的血清miR-138-5p和miR-212-5p水平显著降低($t=14.021, 22.275; 9.825, 18.063$),预后不良组的血清miR-138-5p和miR-212-5p水平较预后良好组显著降低($t=9.077, 8.860$),差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表2 不同组别血清miR-138-5p和miR-212-5p水平的变化($\bar{x}\pm s$)

项目	预后良好组 ($n=52$)	预后不良组 ($n=43$)	健康对照组 ($n=48$)	F	P
miR-138-5p	0.83 ± 0.09	0.71 ± 0.08	1.01 ± 0.10	126.990	<0.001
miR-212-5p	0.88 ± 0.10	0.75 ± 0.09	1.02 ± 0.11	81.824	<0.001

2.2 不同预后前列腺癌患者的临床资料分析 见表3。单因素方差分析以及 χ^2 检验分析显示,预后良好组与预后不良组比较TNM分期、骨转移、组织分化程度、术前PSA水平以及Gleason评分等差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),其他指标组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表3 不同预后前列腺癌患者的临床资料分析 [$n(\%)$, $\bar{x}\pm s$]

类别	n	预后良好组($n=52$)	预后不良组($n=43$)	t/χ^2	P
年龄(岁)					
> 60	50	29 (58.00)	21 (42.00)	0.454	0.501
≤ 60	45	23 (51.11)	22 (48.89)		
TNM分期					
I~II期	49	32 (65.31)	17 (34.69)	4.563	0.033
III~IV期	46	20 (43.38)	26 (56.52)		
骨转移					
是	44	19 (43.18)	25 (56.82)	4.417	0.036
否	51	33 (64.71)	18 (35.29)		
组织分化程度					
低	48	20 (41.67)	28 (58.33)	6.690	0.010
高	47	32 (68.09)	15 (31.91)		
术前PSA水平(ng/ml)					
> 4	41	16 (39.02)	25 (60.98)	7.187	0.007
≤ 4	54	36 (66.67)	18 (33.33)		
肿瘤直径(cm)					
> 3	45	21 (46.67)	24 (53.33)	2.248	0.134
≤ 3	50	31 (62.00)	19 (38.00)		
Gleason评分(分)	95	4.24 ± 0.85	7.32 ± 1.25	14.235	<0.001

2.3 多因素COX回归分析前列腺癌患者预后不良的影响因素 见表4。以前列腺癌患者的预后为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以TNM分期(I~II期=0,III~IV期=1)、骨转移(否=0,是=1)、组织分化程度(高=0,低=1),术前PSA水平(>4 ng/ml=0, ≥ 4 ng/ml=1)以及Gleason评分,miR-138-5p和miR-212-5p表达水平(均为实测值)为自变量进行,多因素COX回归分析,结果显示血清miR-138-5p和miR-212-5p表达水平,Gleason评分、TNM分期、骨转移、组织分化程度、术前PSA水平均为预后不良的独立影

响因素,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.5 血清miR-138-5p,miR-212-5p对前列腺癌预后情况的预测价值 见表5。以前列腺癌患者的预后情况为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以患者血清miR-138-5p,miR-212-5p表达水平为自变量,绘制ROC曲线,结果显示,血清miR-138-5p预测前列腺癌预后的AUC为0.883,特异度、灵敏度分别为82.69%,83.72%,miR-212-5p预测前列腺癌预后的AUC为0.863,特异度、灵敏度分别为73.08%,83.72%。

表4 多因素 COX 回归分析前列腺癌患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald	P	HR	95%CI
Gleason 评分	0.226	0.102	4.889	0.027	1.253	1.026 ~ 1.530
TNM 分期	0.202	0.091	4.933	0.026	1.224	1.024 ~ 1.463
骨转移	0.335	0.153	4.795	0.029	1.398	1.036 ~ 1.887
组织分化程度	0.419	0.144	8.455	0.004	1.520	1.146 ~ 2.016
术前 PSA 水平	0.355	0.135	6.910	0.009	1.426	1.094 ~ 1.858
miR-138-5p	-0.138	0.053	6.791	0.009	0.871	0.785 ~ 0.966
miR-212-5p	-0.196	0.064	9.380	0.002	0.822	0.725 ~ 0.932

表5 血清 miR-138-5p, miR-212-5p 诊断前列腺癌患者预后情况的预测价值

项目	AUC	特异度 (%)	灵敏度 (%)	截断值	约登指数	95%CI
miR-138-5p	0.883	82.69	83.72	0.74	0.664	0.801 ~ 0.940
miR-212-5p	0.863	73.08	83.72	0.82	0.568	0.777 ~ 0.925

2.6 血清 miR-138-5p, miR-212-5p 与 Gleason 评分相关性 Pearson 法进行相关性分析, 结果显示血清 miR-138-5p, miR-212-5p 与 Gleason 评分均呈负相关 ($r=-0.610, -0.420$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

前列腺癌是全球男性第二大常见癌症, 也是第五大癌症死亡原因, 多发于 45 ~ 60 岁的男性。遗传、环境和社会影响之间的相互作用导致前列腺癌存活率降低^[11]。局部前列腺癌前期无临床症状, 由于发现晚和转移率高的特点, 前列腺癌较难成功治愈, 并且许多前列腺癌患者会对雄激素产生耐药性, 并发展为转移性去势抵抗性疾病, 临床治疗难度增大^[12]。前列腺癌诊断和监测的黄金标准包括 PSA 检测、直肠指检和前列腺穿刺活检, 但 PSA 筛查仍然存在较大隐患, 可能会导致过度诊断, 而直肠指检和前列腺穿刺活检也会导致感染性并发症发生。临床用于预后评估的 Gleason 评分以病理组织活检为基础, 对患者身体具有创性损伤, 并且会造成过度预测, 从而影响患者心理健康和生活质量^[13]。因此, 临床上非常需要更特异、敏感和可靠的生物标志物, 这将有助于预后评估, 特别是更好地区分恶性与非恶性疾病, 减少过度治疗, 促进有效治疗, 维护患者身心健康。

肿瘤细胞可以分泌不同的 miRNA 进入邻近细胞或血液循环, 从而促进肿瘤的进展^[14]。miR-138-5p 作为一种肿瘤抑制因子, 在多种癌症的致癌过程中发挥重要作用^[15]。有研究表明, 通过外泌体介导 miR-138-5p 向巨噬细胞的递送, 从而影响巨噬细胞中关键表观遗传调节因子 KDM6B 的表达和活性, 进一步影响肿瘤进展, 并将外泌体 miR-138-5p 作为肿瘤进展的预后生物标志物^[16]。在本研究中, 前列腺癌预后不良患者的血清 miR-138-5p 水平显著降低, 表明在癌因子的诱导下, miR-138-5p 水平

降低, 推测 miR-138-5p 与前列腺癌的发生发展具有密切联系。进一步分析发现 miR-138-5p 为影响患者预后的保护因素。表明 miR-138-5p 与前列腺癌病情发展有一定相关性, 与 ZHANG 等^[17]研究结果具有一致性, 推测 miR-138-5p 可以通过靶向 SIRT1 和下调 FOXC1 来抑制前列腺癌的恶性进展, 经 ROC 曲线分析发现, 血清 miR-138-5p 对前列腺癌患者预后具有一定预测价值, 可以作为前列腺癌临床评估相关靶点研究。

miR-212-5p 也参与调节某些细胞生物学功能和多种器官的发育以及各种癌症的侵袭、迁移和生长^[18-19]。miR-212-5p 可以靶向 SIRT2 抑制结肠癌细胞的增殖和转移^[8]。miR-212 过表达还抑制肝癌细胞的迁移, 被认为是肝癌潜在的预后生物标志物^[20-21]。本研究结果显示, 前列腺癌预后不良患者的血清 miR-212-5p 水平显著降低, 与 HU 等^[22]研究结果具有相似性, 推测 miR-212 可能抑制癌症相关因子表达, 调节免疫细胞、炎症因子水平, 参与前列腺癌的病理生理过程。进一步分析发现, 血清 miR-212-5p 为其预后不良保护因素。推测 miR-212-5p 可能通过调节丝裂原活化蛋白激酶 1 在前列腺癌中发挥肿瘤抑制作用。除此之外, ROC 曲线结果分析表明, miR-212-5p 对前列腺癌患者预后具有一定预测价值, 可以作为评估前列腺癌预后的血清标志物进行开发研究。Gleason 评分升高与前列腺癌的生化复发、远处转移和死亡显著相关^[23]。在本研究中, 血清 miR-138-5p 和 miR-212-5p 与 Gleason 评分均呈负相关, 进一步表明 miR-138-5p, miR-212-5p 对前列腺癌患者预后不良具有一定预测价值。

综上所述, 在前列腺癌患者中, 血清 miR-138-5p 和 miR-212-5p 表达水平均降低, 且预后不良患者血清 miR-138-5p 和 miR-212-5p 表达水平更低,

均为患者预后不良的独立影响因素,对评估前列腺癌患者预后具有一定辅助预测价值。但血清 miR-138-5p 和 miR-212-5p 对前列腺癌的具体调控机制尚不清楚,需进一步研究。

参考文献:

- [1] DESAI K, MCMANUS J M, SHARIFI N. Hormonal therapy for prostate cancer[J]. *Endocrine Reviews*, 2021, 42(3): 354-373.
- [2] 阴铭迪, 李林. 前列腺癌实验室诊断的最新进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 194-198.
YIN Mingdi, LI Lin. Recent advances in laboratory diagnosis of prostate cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(5): 194-198.
- [3] WASIM S, LEE S Y, KIM J. Complexities of prostate cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(22): 14257.
- [4] KABEKKODU S P, SHUKLA V, VARGHESE V K, et al. Clustered miRNAs and their role in biological functions and diseases[J]. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 2018, 93(4): 1955-1986.
- [5] SENGUPTA D, DEB M, KAR S, et al. Dissecting miRNA facilitated physiology and function in human breast cancer for therapeutic intervention[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2021, 72: 46-64.
- [6] HSIEH T H, LIU Yunru, CHANG Tingyu, et al. Global DNA methylation analysis reveals miR-214-3p contributes to cisplatin resistance in pediatric intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors[J]. *Neuro-oncology*, 2018, 20(4): 519-530.
- [7] WANG Xinyi, ZHANG Haiyang, BAI Ming, et al. Exosomes serve as nanoparticles to deliver anti-miR-214 to reverse chemoresistance to cisplatin in gastric cancer[J]. *Molecular Therapy*, 2018, 26(3): 774-783.
- [8] PAN Xufeng, CHEN Yong, SHEN Yuzhou, et al. Knockdown of TRIM65 inhibits autophagy and cisplatin resistance in A549/DDP cells by regulating miR-138-5p/ATG7[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(6): 429.
- [9] DU Feng, LI Zhijun, ZHANG Guohua, et al. SIRT2, a direct target of miR-212-5p, suppresses the proliferation and metastasis of colorectal cancer cells[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(17): 9985-9998.
- [10] DENG J H, ZHENG G Y, LI H Z, et al. MiR-212-5p inhibits the malignant behavior of clear cell renal cell carcinoma cells by targeting TBX15[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(24): 10699-10707.
- [11] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2019, 69(1): 7-34.
- [12] 冷俊, 周晔, 施利琴, 等. 环靶明对前列腺癌 PC3 细胞株生长的影响及其作用机制研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 100-103.
LENG Jun, ZHOU Ye, SHI Liqin, et al. Study on the effect and mechanism of Cyclopamine on proliferation of PC3 prostate cancer cell line[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(2): 100-103.
- [13] ZHANG Ning, HUANG Da, RUAN Xiaohao, et al. CRISPR screening reveals gleason score and castration resistance related oncodriver ring finger protein 19 A (RNF19A) in prostate cancer[J]. *Drug Resistance Updates*, 2023, 67: 100912.
- [14] QIAN Mingyu, WANG Shaobo, GUO Xiaofan, et al. Hypoxic glioma-derived exosomes deliver microRNA-1246 to induce M2 macrophage polarization by targeting TERF2IP via the STAT3 and NF- κ B pathways[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 428-442.
- [15] WU Jiaen, HAN Xuejia, YANG Xiancong, et al. MiR-138-5p suppresses the progression of lung cancer by targeting SNIP1[J]. *Thoracic Cancer*, 2023, 14(6): 612-623.
- [16] XUN Jing, DU Lingfang, GAO Ruifang, et al. Cancer-derived exosomal miR-138-5p modulates polarization of tumor-associated macrophages through inhibition of KDM6B[J]. *Theranostics*, 2021, 11(14): 6847-6859.
- [17] ZHANG Dapeng, LIU Xiaodong, ZHANG Qingwei, et al. MiR-138-5p inhibits the malignant progression of prostate cancer by targeting FOXC1[J]. *Cancer Cell International*, 2020, 20: 297.
- [18] JIA Qin, CHANG Jing, HONG Qing, et al. MiR-212-5p exerts a protective effect in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Discovery Medicine*, 2018, 26(144): 173-183.
- [19] ZHENG Tianlei, LI Yan, ZHANG Xiaozai, et al. Exosomes derived from miR-212-5p overexpressed human synovial mesenchymal stem cells suppress chondrocyte degeneration and inflammation by targeting ELF3[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, 10: 816209.
- [20] JIA Pengbo, WEI Guangbing, ZHOU Cancan, et al. Upregulation of miR-212 inhibits migration and tumorigenicity and inactivates Wnt/ β -Catenin signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2018, 17: 1533034618765221.
- [21] HAN Ruiyang, LI Yazhou, CAO Wei. The overexpression of miRNA-212-5p inhibited the malignant proliferation of liver cancer cells HepG2 and the tumor formation in nude mice with transplanted tumor through down-regulating SOCS5[J]. *Translational Cancer Research*, 2020, 9(6): 3986-3997.
- [22] HU Bo, JIN Xunbo, WANG Jianbo. MicroRNA-212 targets mitogen-activated protein kinase 1 to inhibit proliferation and invasion of prostate cancer cells[J]. *Oncology Research*, 2018, 26(7): 1093-1102.
- [23] WANG Xiaochuan, ZHANG Yu, JI Zhengguo, et al. Old men with prostate cancer have higher risk of Gleason score upgrading and pathological upstaging after initial diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2021, 19(1): 18.

收稿日期: 2023-10-31

修回日期: 2024-03-06