

miRNAs 与泌尿系肿瘤关系的研究进展

熊波波,张劲松,王海峰,左毅刚,王剑松

(昆明医科大学第二附属医院泌尿外科一病区,云南 昆明 650000)

摘要:近年来泌尿系肿瘤呈现逐年递增的模式,肾癌、膀胱癌、前列腺癌为泌尿系常见肿瘤,随着人们生活水平的不断提高及生活习性的改变,其死亡率与发病率亦逐年增加,具体发病机制尚未明确。死亡率和发病率增加也迫使泌尿系恶性肿瘤成为生物分子研究的热门话题。最近研究发现 miRNAs 与泌尿系肿瘤的发生、发展及预后具有重要的价值,可作为泌尿系肿瘤的早期诊断、治疗及预后监测的途径。本文对其近期国内外研究作一综述,以便提供给相关研究人员为参考。

关键词:微小 RNA 泌尿系肿瘤;膀胱癌;前列腺癌;肾癌;miRNAs

中图分类号:R737.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.04.013

文章编号:1006-1959(2019)05-0035-04

Research Progress on the Relationship between miRNAs and Urinary Tumors

XIONG Bo-bo,ZHANG Jin-song,WANG Hai-feng,ZUO Yi-gang,WANG Jian-song

(Department of Urology,the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University,Kunming,650000,Yunnan,China)

Abstract:In recent years, urinary tract tumors have been increasing year by year. Kidney cancer, bladder cancer and prostate cancer are common urinary tumors. With the improvement of people's living standards and changes in living habits, the mortality and morbidity rate have increased year by year. The pathogenesis is not yet clear. Increased mortality and morbidity also force urinary malignancies to become a hot topic in biomolecular research. Recent studies have found that miRNAs have important value in the occurrence, development and prognosis of urinary tumors, and can be used as a way to diagnose, treat and prognose urinary tumors. This article will review its recent research at home and abroad for reference to relevant researchers.

Key words:MicroRNA urinary tumor;Bladder cancer;Prostate cancer;Kidney cancer;miRNAs

泌尿系肿瘤是泌尿外科常见疾病,其发生率每年呈递增趋势,严重影响着患者生活质量,早期诊治相当关键,一旦肿瘤转移,可能失去手术机会,威胁患者生命。近年来有大量关于泌尿系肿瘤早期诊断的有效生物标志物和治疗的靶点,其中 miRNAs 在泌尿系肿瘤中的研究也在迅速发展,并取得了巨大的成就^[1]。已有研究证实 miRNAs 在泌尿系肿瘤中表达失调,是肿瘤的发生发展中重要的调控因子,包括细胞生长、细胞周期控制、细胞凋亡逃避、组织侵袭转移、血管生长和无限复制潜能^[2]。miRNAs 可能成为新的泌尿系肿瘤诊治和判断预后的标志物。

1 miRNAs 基因结构的简述

第 1 个 miRNA 是 30 多年前 Lee 等在研究秀丽隐杆线虫体中发现的^[3]。随着研究深入,目前为止,几乎在所有植物和动物物种中都发现了 miRNAs,人体中已发现的有 2042 个成熟 miRNA,而在小鼠已发现的 miRNA 约有 1281 个^[4]。miRNAs 是一类短的非编码的 RNA,是一类在真核生物体内表达的的长度为 19~25 核苷酸长度的非蛋白质编码的 RNA,其主要通过与 mRNA 互补结合并参与基因调控表达,调节其翻译和稳定性,发挥着转录后调节的作用^[5]。是蛋白质翻译的关键调节剂,其在细胞的许多关键过程中起重要作用,包括分化、增殖、凋亡和自噬,它们还参与肿瘤发生的各个阶段^[6]。新出现的证据表明 miRNAs 调节参与干细胞功能的关键途径^[6]。

2 miRNAs 基因与肿瘤的生物学特性

miRNAs 由非编码基因转录,它们的主要作用机制是结合信使 RNA (mRNA) 的 3' 非翻译区 (UTR),从而阻断翻译或者它们可以增加 mRNA 不稳定性,促进其降解^[7]。随着国内外研究机构对 miRNAs 的不断深入研究,发现部分 miRNAs 功能与肿瘤的发生密切相关,它们已被证明在肿瘤的发展中具有重要作用。众多研究显示 miRNAs 与肿瘤的发生存在密切关联。Asangani IA 等^[8]的研究显示,miR-21 能引诱结肠癌细胞的侵袭和转移本领。Calin GA 等^[9]发现,约 68% 的慢性淋巴细胞性白血病患者存在 miR-16-1 和 miR-15-a 缺失或表达显著降低,首次证明了 miRNAs 异常表达在肿瘤发生中的重要。Akkafa F 等^[10]在随后的研究中发现约一半被注解的 miRNAs 定位在肿瘤的相关脆性位点上,进一步阐述了肿瘤的发生与 miRNAs 有直接关系,并证实了 miRNAs 作为非编码 RNA 普遍介入肿瘤的产生、成长、侵袭和转移等进程,可作为一种抑癌基因和原癌基因介入肿瘤的产生成长。miRNAs 作为抑癌基因在可抑制胃肠道肿瘤及泌尿系肿瘤等的发生。Han X 等^[11]研究发现肝癌中 miR-187 可靶向作用于胰岛素样生长因子 1 受体,可导致肝癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的显著降低。Mir-145 在多种肿瘤如膀胱癌 (BCa)、前列腺癌、结直肠癌、宫颈癌等发挥重要的抑癌基因作用,可明显抑制肿瘤细

基金项目:1.国家自然科学基金(编号:81660423、81660422);2.云南省科技厅-昆明医科大学联合基础研究面上项目(编号:2017FE468-059)

作者简介:熊波波(1988.9-),男,江西九江人,硕士研究生,主要从事泌尿外科微创治疗方面的研究

通讯作者:张劲松(1972.2-),男,云南昆明人,硕士,副教授,副主任,主要从事泌尿外科微创治疗方面的研究

胞的侵袭等活性^[7,12-15]。另外相关研究^[16]表明 miR-92a 充当 oncomi 并直接靶向 Wnt/ β 连环蛋白, PTEN/Akt/FoxO 和 BMP /Smads 相关基因,因此参与结直肠癌的进展。

3 miRNAs 基因在泌尿系肿瘤表达

3.1 BCa 相关 miRNAs miRNAs 在 BCa 发生发展的病理过程中发挥重要的调节作用。可作为抑癌基因经由过程负性调理癌基因而施展抑癌效果,也可作为原癌基因施展促癌效果。研究^[17]发现,miR-3619-5p 在 BCa 细胞中外源性过表达抑制增殖,迁移和侵袭。此外,裸鼠异种移植模型显示 miR-3619-5p 抑制 BCa 细胞生长。并且证明了 miR-3619-5p 通过在 BCa 细胞中靶向其启动子而导致 p21 的活化、miR-3619-5p 诱导的生长停滞和转移抑制在 BCa 细胞中是 p21 依赖性的。Zhao F 等^[18]研究 miR-133b 在 BCa 中的潜在生物学作用时,发现了 miR-133b 的表达在 BCa 组织和细胞系中显著下调(5637 和 T24),并且与较差的总体存活率相关。研究还发现 transgelin 2 (TAGLN2) 在 BCa 中被广泛上调,并且 TAGLN2 的过表达也显著增加了晚期 TMN 阶段的风险,进一步研究确定 miR-133b 的上调抑制葡萄糖摄取,侵袭,血管生成,并通过靶向 TAGLN2,使集落形成并增强 BCa 细胞系中的吉西他滨化学敏感性,故结果表明一种新的 miR-133b/TAGLN2/细胞周期途径轴控制 BCa 进展,可能提供潜在治疗靶点的分子机制。Li J 等^[19]研究显示 Gli3 对细胞增殖,迁移和 EMT 进展具有抑制作用,而 miR-7-5p 通过下调 Gli3 在 BCa 中充当肿瘤抑制因子。国外学者研究^[20]进一步指出了,miR-302b 可作为预测 BCa 复发的潜在生物标志物,根据 RT-qPCR 的结果表明 miR-302b 的表达水平在 BCa 组织和细胞系中显著降低,用 miR-302b 模拟物转染后的细胞表现出较低的迁移率,较低的增殖和增加的细胞凋亡,而在抑制 miR-302b 的表达后获得了相反的结果,预后分析表明,miR-302b 低表达的患者复发风险高。Feng C 等^[21]发现膀胱癌细胞 miRNA-556-3p 的过表达不仅降低了 DAB2IP 的表达,而且显著提高了 Ras GTP 酶活性和 ERK1/2 磷酸化水平,表明 DAB2IP 是 miRNA-556-3p 的直接靶标,miRNA-556-3p 通过靶向 DAB2IP 在 BC 的肿瘤发生和转移中起肿瘤启动子的作用。此外,miRNA-556-3p 介导的 DAB2IP 抑制通过 Ras-ERK 途径的部分激活而发挥致癌作用。

3.2 前列腺癌相关 miRNAs 前列腺癌(PCa)是世界上男性最常见的癌症类型之一,也是全球男性死亡的第 5 大疾病。miRNA 在 PCa 的发展中起关键作用,是 PCa 的潜在标志物。Dybos SA 等^[22]研究诊断 PCa 更精确诊断的标志物时,通过血清样品的 miR-

NA 测序,检测到 PCa 和健康对照患者中一些 miRNA 的显著表达,显示 miR-148a-3p 在患有 PCa 的男性中上调,并且与健康对照相比,miRNA 在 PCa 患者中差异表达,结果还显示 miR-148a-3p 位于前列腺组织中。miRNA 是小的非编码 RNA,其负调节基因表达并影响 PCa 的生长和进展。Meng FJ 等^[23]研究发现 miR-564 在 PCa 细胞中失调,并在 PCa 细胞增殖、细胞周期进程、细胞侵袭和迁移中起到抑制剂的作用,此外,在研究中首次报道,表明 MLLT3 是 miR-564 的直接靶,MLLT3(也称为 Af9)是一种原癌基因,最初报道在白血病中,其表达的调控仍未完全阐明,MLLT3 的上调减弱了 miR-564 对 PCa 细胞能力的影响,故 miR-564 通过靶向 MLLT3 抑制 PCa 的增殖和转移。Zhiping C 等研究^[24]提出 miR-181a 的过表达促进了 PCa 细胞的迁移和侵袭。此外,观察到 miR-181a 的过表达有助于前列腺癌细胞的上皮至间充质转换表型:上皮标记物,E-钙粘蛋白被下调,并且间充质标记物,N-钙粘蛋白,波形蛋白和蜗牛被上调。相关研究^[25]指出,来自 PCa 患者的血清中 miR-9-3p,miR-330-3p-3p 和 miR-345-5p 显著过表达,在不同疾病类别之间未观察到差异性表达。然而,与其他组相比,雄激素剥夺治疗(ADT)后缓解的患者似乎具有显著更低的 miR-345-5p 水平。上述研究表明 miRNAs 可能调控着 PCa 的发生。另外 Magee RG 等^[26]研究指出,前列腺癌中 miRNA 异构体 somiRs 能在大量前列腺癌患者中检测到,miRNA 异构体 somiRs 是否能作为前列腺癌患者的生物学标志物,仍需要通过更多的研究加以证明。

3.3 肾细胞癌相关 miRNAs 肾细胞癌(RCC)是成人肾脏中最常见的实体癌,其中大多数 RCC 病例被意外检测到。miRNAs 在调节基因表达方面已被确定为关键的生物调节剂^[27]。其在调控肾细胞癌的产生和发展过程当中,可抑制肾细胞癌的发展及转移。Wang M 等^[28]应用 qRT-PCR 测量透明细胞肾细胞癌(ccRCC)和邻近非癌组织中 miR-137 的表达,研究结果发现相对于相应的非癌组织,ccRCC 组织中 miR-137 显著下调,同时 ccRCC 细胞中的异位 miR-137 表达导致细胞生长和侵袭以及凋亡诱导的抑制,相反,miR-137 的敲低增强了增殖和侵袭,抑制了细胞凋亡。Wang C 等^[29]研究指出,miR-30a-5p 是 microRNA-30 家族(miR-30)的成员,通过负向调节葡萄糖调节蛋白 78(GRP78),可抑制肾细胞癌的生长和存活。Song H 等^[30]研究提出,miR-613 作为肿瘤抑制剂起作用,通过靶向和抑制 FZD7 抑制 RCC 细胞增殖和侵袭,提供对 RCC 发病机理和 RCC 潜在治疗靶标的新见解。与此同时,miRNAs 也可促进肾细胞癌的增值及侵袭。Yang F 等^[31]新研究描述了

miR-543 的过表达促进了 RCC 的增殖和侵袭,而 miR-543 的抑制具有相反的作用,表明 miR-543 可作为治疗 RCC 的潜在治疗靶标。Lai Y 等^[32]研究使用逆转录-定量聚合酶链反应(RT-qPCR)分析了 RCC 组织和细胞系中 miR-181a-5p 的表达水平,与邻近的正常肾组织和正常肾细胞系相比,miR-181a-5p 的表达在 RCC 组织和细胞系中上调,此外 miR-181a-5p 过表达可抑制 786-O 和 ACHN 细胞的凋亡,此外还能增强体外 786-O 和 ACHN 细胞的增殖,迁移和侵袭能力,从而提示 miR-181a-5p 可能在 RCC 中起癌基因的作用。

4 miRNAs 基因在泌尿系肿瘤诊断、治疗及预后监测

BCa 是最常见的泌尿生殖系肿瘤,发病率高,复发率高,死亡率高,故早期诊治很重要,可提高患者存活率。研究^[33]显示,通过使用定量实时 PCR 方法检测膀胱肿瘤患者血标本 3 种靶 miRNA(miR-92a, miR-100 和 miR-143)的表达,发现其水平叫正常降低,进一步证实了这 3 种 miRNA 可能是临床检测 BC 的新型循环生物标志物。Feng Y 等^[34]研究指出, miR-19a 在膀胱癌组织中显著上调,高水平的 miR-19a 与更具侵袭性的膀胱癌表型相关。同时,miR-19a 功能的获得或丧失表明 miR-19a 可促进膀胱癌细胞的细胞生长,此外,对膀胱癌患者血浆中 miR-19a 表达的研究表明 miR-19a 在膀胱癌患者血浆中也增加,强烈支持 miR-19a 可被发展为膀胱癌的潜在诊断标志物,提示 miR-19a 对膀胱癌具有潜在的诊断及预后监测价值。

PCa 是泌尿常见的恶性肿瘤之一,提高精准诊断及治疗仍是临床研究的热点。Zheng H 等^[35]研究中从 PCa 患者血清和肿瘤样品中提取 miRNA,进行 RT-qPCR 以检测 miR-301a,为了解 miR-301a 的分子作用,研究者在 BPH 和 DU-145 细胞系中进行了细胞活力、Western 印迹、启动子分析、过表达和沉默研究,miR-301a 在 CaP 患者的血清和肿瘤组织中均显示出更高的表达,从而得出 miR-301a 可作为前列腺癌的诊断及预后监测的标志物。有研究提出了 PCa 患者和健康对照的血清样品中 miRNA 表达的差异,通过原位杂交在前列腺组织中尝试检测感兴趣的 miRNA,监测到 miR-148a-3p 在患有 PCa 的男性中表达上调,故 miR-148a-3p 同样可作为前列腺癌的诊断及预后监测的标志物。

RCC 同样为泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,有研究显示^[36],肾细胞癌细胞中 miR-29 家族调节的 47 种可能的靶基因。在 miR-29 家族的靶标中,10 个基因(ADAMTS14,TRIB13,SERPINH1,FCGR1B,COL1A1,LAIR2,WISP2,TREM1,TNKS1BP1 和 GBP2)的高表达预测患者预后不良。SERPINH1 接受 miR-

29 家族调控,其在肾细胞癌手术标本和酪氨酸激酶抑制剂失败尸检标本中检测到其过表达。SERPINH1 的高表达与肿瘤分期,病理分级和预后不良显著相关。Pan X 等研究^[37]提示在 RCC 组织和 RCC 细胞系中观察到 miR-572 的表达上调,miR-572 促进 786-O 和 ACHN 细胞增殖和迁移,抑制早期凋亡,在 Cox 比例风险回归分析中,单变量和多变量分析的结果表明,与高表达 miR-572 的患者相比,下调 miR-572 的患者的总生存期更长。提示肿瘤致癌基因 miR-572 是 RCC 诊断,治疗和预后的潜在生物标志物。Pan X 等^[38]研究发现 miR-566 在 RCC 组织样品和肾癌细胞系中表达上调,促进细胞增殖,迁移并抑制 786-O 和 ACHN 细胞系中的细胞凋亡,通过 Cox 比例风险回归分析和 Kaplan-Meier 生存曲线表明 miR-566 患者的低表达具有显著更长的总体存活,从而提出癌基因 miR-566 不仅是诊断的潜在生物标志物,也是 RCC 预后的潜在生物标志物。

5 总结与展望

miRNAs 作为基因表达的重要调节因子,在泌尿系肿瘤中存在表达,具有潜力成为新的肿瘤生物标志物和治疗靶点。但仍有许多机制尚未清楚,需要破解,如许多 miRNAs 的结构功能及作用机制尚不清楚,miRNAs 与目标基因的调控途径,miRNAs 与泌尿系肿瘤的转移、侵袭之间的关系等都需进一步研究。未来仍需通过大量研究探索 miRNAs 在调控不同种类的泌尿系肿瘤发生与发展中的信号通路及相互作用的机制,miRNAs 有望在泌尿系肿瘤的早期诊断、基因治疗及预后评估方面发挥重要作用。

参考文献:

- [1]Berindan - Neagoe I,Monroig PC,Pasculli B,et al.MicroRNAome genome:a treasure for cancer diagnosis and therapy[J]. CA Cancer J Clin,2014,64(5):311-336.
- [2]Liu X,Liu X,Wu Y,et al.MicroRNAs in biofluids are novel tools for bladder cancer screening [J]. Oncotarget,2017,8 (19): 32370-32379.
- [3]Horvitz HR,Sulston JE.Isolation and genetic characterization of cell-lineage mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans* [J].Genetics,1980,96(2):435-454.
- [4]Di LG,Garofalo M,Croce CM.MicroRNAs in cancer[J].Annu Rev Pathol,2014(9):287-314.
- [5]Bartel DP.MicroRNAs:target recognition and regulatory functions[J].Cell,2009,136(2):215-233.
- [6]MMJ M,Ghanbari M.Cell Cycle Regulation of Stem Cells by MicroRNAs[J].Stem Cell Rev,2018,14(3):309-322.
- [7]Monroig PD,Calin GA.MicroRNA and Epigenetics:Diagnostic and Therapeutic Opportunities[J]. Curr Pathobiol Rep,2013, 1(1):43-52.
- [8]Asangani IA,Rasheed SA,Nikolova DA,et al.MicroRNA - 21 (miR - 21)post - transcriptionally downregulates tumor suppressor

Pdcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2008, 27(15): 2128–2136.

[9] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(24): 15524–15529.

[10] Akkafa F, Koyuncu I, Temiz E, et al. miRNA-mediated apoptosis activation through TMEM 48 inhibition in A549 cell line [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(1): 323–329.

[11] Han X, Wang X, Zhao B, et al. MicroRNA-187 inhibits tumor growth and metastasis via targeting of IGF-1R in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 2241–2246.

[12] Minami K, Taniguchi K, Sugito N, et al. MiR-145 negatively regulates Warburg effect by silencing KLF4 and PTBP1 in bladder cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33064–33077.

[13] Zhou X, Yue Y, Wang R, et al. MicroRNA-145 inhibits tumorigenesis and invasion of cervical cancer stem cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(3): 853–862.

[14] Sheng N, Tan G, You W, et al. MiR-145 inhibits human colorectal cancer cell migration and invasion via PAK4-dependent pathway[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6): 1331–1340.

[15] Mei LL, Wang WJ, Qiu YT, et al. miR-145-5p Suppresses Tumor Cell Migration, Invasion and Epithelial to Mesenchymal Transition by Regulating the Sp1/NF- κ B Signaling Pathway in Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9).

[16] Chen E, Li Q, Wang H, et al. MiR-92a promotes tumorigenesis of colorectal cancer, a transcriptomic and functional based study[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(106): 1370–1377.

[17] Zhang Q, Miao S, Han X, et al. MicroRNA-3619-5p suppresses bladder carcinoma progression by directly targeting β -catenin and CDK2 and activating p21 [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 960.

[18] Zhao F, Zhou LH, Ge YZ, et al. MicroRNA-133b suppresses bladder cancer malignancy by targeting TAGLN2-mediated cell cycle[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4910–4923.

[19] Li J, Qiu M, An Y, et al. miR-7-5p acts as a tumor suppressor in bladder cancer by regulating the hedgehog pathway factor Gli3 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 2101–2107.

[20] Li Z, Zhou L, Lin C, et al. MiR-302b regulates cell functions and acts as a potential biomarker to predict recurrence in bladder cancer[J]. *Life Sci*, 2018(209): 15–23.

[21] Feng C, Sun P, Hu J, et al. miRNA-556-3p promotes human bladder cancer proliferation, migration and invasion by negatively regulating DAB2IP expression[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(6): 2101–2112.

[22] Dybos SA, Flatberg A, Halgunset J, et al. Increased levels of serum miR-148a-3p are associated with prostate cancer[J]. *APMIS*, 2018, 126(9): 722–731.

[23] Meng FJ, Meng FM, Wu HX, et al. miR-564 inhibited metastasis and proliferation of prostate cancer by targeting MLLT3 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(21): 4828–

4834.

- [24] Zhiping C, Shijun T, Linhui W, et al. MiR-181a promotes epithelial to mesenchymal transition of prostate cancer cells by targeting TGIF2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(21): 4835–4843.
- [25] Tinay I, Tan M, Gui B, et al. Functional roles and potential clinical application of miRNA-345-5p in prostate cancer [J]. *Prostate*, 2018, 78(12): 927–937.
- [26] Magee RG, Telonis AG, Loher P, et al. Profiles of miRNA Isoforms and tRNA Fragments in Prostate Cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5314.
- [27] Nogueira I, Dias F, Teixeira AL, et al. miRNAs as potential regulators of mTOR pathway in renal cell carcinoma[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(3): 249–261.
- [28] Wang M, Gao H, Qu H, et al. MiR-137 suppresses tumor growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(5): 963–971.
- [29] Wang C, Cai L, Liu J, et al. MicroRNA-30a-5p Inhibits the Growth of Renal Cell Carcinoma by Modulating GRP78 Expression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2405–2419.
- [30] Song H, Nan Y, Wang X, et al. MicroRNA-613 inhibits proliferation and invasion of renal cell carcinoma cells through targeting FZD7[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4279–4286.
- [31] Yang F, Ma J, Tang Q, et al. MicroRNA-543 promotes the proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells by targeting Krüppel-like factor 6 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(97): 616–623.
- [32] Lai Y, Zhao L, Hu J, et al. microRNA-181a-5p functions as an oncogene in renal cell carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8510–8517.
- [33] Motawi TK, Rizk SM, Ibrahim TM, et al. Circulating miRNAs, miR-92a, miR-100 and miR-143, as non-invasive biomarkers for bladder cancer diagnosis [J]. *Cell Biochem Funct*, 2016, 34(3): 142–148.
- [34] Feng Y, Liu J, Kang Y, et al. miR-19a acts as an oncogenic microRNA and is up-regulated in bladder cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014(33): 67.
- [35] Zheng H, Guo Z, Zheng X, et al. MicroRNA-144-3p inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis in prostate cancer by targeting CEP55 [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(8): 2457–2468.
- [36] Yamada Y, Arai T, Sugawara S, et al. Impact of novel oncogenic pathways regulated by anti-tumor miR-451a in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Science*, 2018, 109(4): 1239.
- [37] Pan X, Li Z, Zhao L, et al. microRNA-572 functions as an oncogene and a potential biomarker for renal cell carcinoma prognosis[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 3092–3101.
- [38] Pan X, Quan J, Li Z, et al. miR-566 functions as an oncogene and a potential biomarker for prognosis in renal cell carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(102): 718–727.

收稿日期: 2018-12-10; 修回日期: 2018-12-23

编辑/肖婷婷