

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.12.005

· 基础研究 ·

## miR-141-3p 靶向 *TGF-β2* 对人前列腺癌 C4-2B 细胞恶性生物学行为的影响

王寓<sup>1</sup>, 邱明星<sup>1,2</sup>, 熊国兵<sup>2</sup> (1. 西南医科大学附属医院 泌尿外科, 四川 泸州 646000; 2. 四川省医学科学院附属四川省人民医院 泌尿外科, 四川 成都 610072)

**[摘要]** **目的:**探讨 miR-141-3p 与转化生长因子-β2(transforming growth factor β2, *TGF-β2*)基因的靶向关系及其对人前列腺癌细胞株 C4-2B 恶性生物学行为的影响。**方法:**转染 miR-141-3p mimic 后, qRT-PCR 检测 C4-2B 细胞 miR-141-3p 和 *TGF-β2* mRNA 的表达水平, 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-141-3p 与 *TGF-β2* 的靶向关系。miR-141-3p mimic 与 *TGF-β2* 过表达载体单独或共转染 C4-2B 细胞后, Western blotting 检测转染 C4-2B 细胞中 *TGF-β2* 蛋白的表达水平, Hoechst33258 染色检测细胞凋亡情况, Transwell 实验检测各组细胞的侵袭能力。**结果:**miR-141-3p mimic 转染后, C4-2B 细胞 miR-141-3p 的相对表达水平明显提高、*TGF-β2* mRNA 的相对表达水平明显降低(均  $P < 0.01$ )。miR-141-3p mimic 与野生型报告载体共转后, 荧光素酶的活性显著降低( $P < 0.01$ ); miR-141-3p mimic 与突变型报告载体共转后, 荧光素酶的活性没有明显变化( $P > 0.05$ ); miR-141-3p mimic 添加到 pc-TGF-β2 转染的 C4-2B 细胞后, 细胞增殖倍数明显降低、凋亡细胞数目显著增加、细胞侵袭能力显著降低(均  $P < 0.01$ )。**结论:**miR-141-3p 与 *TGF-β2* 存在靶向关系, 且两者协同影响人前列腺癌 C4-2B 细胞增殖、侵袭能力并诱导其凋亡。

**[关键词]** 前列腺癌; C4-2B 细胞; miR-141-3p; 转化生长因子-β2; 增殖; 凋亡; 侵袭

**[中图分类号]** R730.51; R737.45 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)12-1237-07

## Effect of miR-141-3p targeting *TGF-β2* on malignant biological behaviors of human prostatic cancer C4-2B cells

WANG Yu<sup>1</sup>, QIU Mingxing<sup>1,2</sup>, XIONG Guobing<sup>2</sup> (1. Department of Urology Surgery, the Affiliated Hospital of Southwestern Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China; 2. Department of Urology Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610072, Sichuan, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the relationship between miR-141-3p and transforming growth factorβ2 (*TGF-β2*), and its effects on the malignant biological behaviors of human prostate cancer cell line C4-2B. **Methods:** After the transfection of miR-141-3p mimic, the mRNA expression of miR-141-3p and *TGF-β2* in C4-2B cells was detected by qRT-PCR. Bioinformatics method validated the relationship between miR-141-3p and *TGF-β2*. miR-141-3p mimic alone or with *TGF-β2* over-expression vector was transfected into C4-2B cells, and then Western blotting was used to detect the expression of *TGF-β2* protein in C4-2B cells, Hoechst33258 staining was used to detect cell apoptosis, and Transwell assay was used to detect the invasion ability of cells in each group. **Results:** After the transfection of C4-2B cells with miR-141-3p mimic, the level of miR-141-3p increased significantly, and the level of *TGF-β2* mRNA decreased significantly (all  $P < 0.01$ ). The activity of luciferase was significantly reduced after the co-transfection with miR-141-3p mimic and wild type report plasmid ( $P < 0.01$ ); However, the activity of luciferase was not obviously changed after co-transfection with miR-141-3p mimic and mutant type report plasmid ( $P > 0.05$ ). After co-transfection with miR-141-3p mimic and pc-TGF-β2, the proliferation of C4-2B cells decreased significantly, the number of apoptotic cells increased significantly, and the cell invasion ability decreased significantly (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** miR-141-3p inhibits the proliferation and invasion of human prostate cancer C4-2B cells and induces cell apoptosis by targeting *TGF-β2*.

**[Key words]** prostate cancer; C4-2B cell; miR-141-3p; transforming growth factor-β2 (*TGF-β2*); proliferation; apoptosis; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(12): 1237-1243. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.12.005]

**[基金项目]** 四川省科技厅资助项目(No. 2014JY0187)。Project supported by the Department of Science and Technology of Sichuan Province (No. 2014JY0187)

**[作者简介]** 王寓(1985-), 女, 本科, 医师, 主要从事泌尿系统肿瘤的外科治疗研究, E-mail: mouxiao20818@sina.com

**[通信作者]** 邱明星(QIU Mingxing, corresponding author), 本科, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事泌尿系统肿瘤外科的治疗研究, E-mail: 1303624874@qq.com

前列腺癌是发生于前列腺的上皮恶性肿瘤,在全球范围内,其是第二常见的癌症类型,也是导致男性癌症相关死亡的第五大原因<sup>[1]</sup>。近年来,中国前列腺癌的发病率呈现逐年上升的趋势,99%以上的患者年龄大于50岁,其早期症状不明显,在后期会导致患者排尿困难、尿血或骨盆疼痛等<sup>[2-3]</sup>。前列腺癌容易向身体的其他部分扩散,尤其是骨和淋巴结。对于低危前列腺癌根治手术能取得较好的治疗效果,而对高危前列腺癌的根治性手术和放疗治疗存在很大争议,大部分高危患者转变为去势抵抗性前列腺癌<sup>[4]</sup>。microRNA是细胞内普遍存在的长为18~25个核苷酸的非编码小分子RNA,通过介导mRNA降解影响转录后基因表达<sup>[5]</sup>。大量证据<sup>[6-11]</sup>表明,miRNA的异常表达与肿瘤的发生和发展密切相关,miR-141-3p在多种癌症中低表达,在前列腺癌中低表达促进癌细胞的骨转移;miR-141-3p靶向转化生长因子- $\beta$ 2 (transforming growth factor- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 2)对胃癌和神经胶质瘤细胞均有抑制作用。TGF- $\beta$ 2能调节下游多种蛋白的表达,在细胞的增殖、分化、胚胎发育和细胞外基质的形成等过程中发挥着重要的作用;同时TGF- $\beta$ 2能影响免疫细胞的活力,降低IL-2、IL-6、IL-8等细胞因子的表达水平,在肿瘤发生时起抑制作用。本研究以体外培养的人前列腺癌细胞株C4-2B为实验对象,探讨miR-141-3p与TGF- $\beta$ 2的靶向关系以及对C4-2B细胞增殖、凋亡和侵袭的影响,为前列腺癌发病机制研究及临床靶向治疗提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞株及主要试剂

人前列腺癌细胞株C4-2B购自中国科学院上海生命科学研究所以。miR-138-5p mimic和mimic-scramble由广州瑞博生物科技有限公司合成和纯化。RPMI 1640培养基、0.25%胰酶和胎牛血清购自Hyclone公司,脂质体转染试剂Lipofectamine<sup>TM</sup>2000和TRIzol试剂购自Invitrogen公司,双荧光素酶检测试剂盒购自Promega公司,Hoechst33258染色液购自北京索莱宝公司,Transwell小室购自Corning公司,SYBR premix EX TaqII试剂盒购自天根生化科技有限公司,TGF- $\beta$ 2、miR-141-3p相关引物由上海生工合成,兔抗人TGF- $\beta$ 2抗体购自Abcam公司。

### 1.2 细胞的培养

将人前列腺癌细胞C4-2B接种于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基,于37℃、5%CO<sub>2</sub>的培养箱中培养。取对数生长期的细胞用于实验。

### 1.3 qRT-PCR检测细胞中miR-141-3p和TGF- $\beta$ 2 mRNA的相对表达水平

取对数生长期C4-2B细胞,接种于6孔板内培养,当细胞覆盖率达40%左右时,将50  $\mu$ mol/L的miR-141-3p模拟物(mimic)和模拟物对照(mimic-scramble)混合Lipofectamine<sup>TM</sup>2000转入C4-2B细胞。培养48 h后,收集细胞,用TRIzol试剂裂解并抽提总RNA,取1  $\mu$ g的样品逆转录为cDNA。取2  $\mu$ l逆转录样品,加相应的引物,用SYBR premix EX Taq II试剂盒进行扩增反应。反应条件为:50℃ 2 min,95℃ 5 min后,以95℃ 30 s、55℃ 30 s、72℃ 30 s,共40个循环;60℃ 30 min溶解曲线分析。实验重复3次。

### 1.4 双荧光素酶报告基因实验验证miR-141-3p与TGF- $\beta$ 2的靶向关系

利用TargetScan和OncomiR数据库预测miR-141-3p潜在的靶向基因,根据系统评分和数据库结果分析对比,获得miR-141-3p与TGF- $\beta$ 2 3' UTR的结合位点。构建TGF- $\beta$ 2 3' UTR结合位点上下游各200 bp的野生型和突变型的荧光素酶报告载体。取对数生长期的C4-2B细胞,接种于12孔板,当细胞汇合度约70%时对细胞进行分组,每组设置3个复孔,携带报告基因的载体和表达载体共转。质粒共转后36 h弃培养基,用PBS洗3次后,加裂解液震荡30 min至细胞完全裂解,加LARIID检测萤火虫荧光素酶活性,检测海肾荧光素酶活性,计算荧光素酶/海肾荧光素酶比值。实验重复3次。

### 1.5 Western blotting检测C4-2B细胞中TGF- $\beta$ 2蛋白的表达水平

收集转染48 h后的各组C4-2B细胞,加含PMSF的裂解液冰上超声裂解,4℃下15 000 $\times$ g离心20 min后取上清,BCA法测定蛋白浓度。各组样品上样量为30  $\mu$ g,12% SDS-PAGE分离、转膜;含5%脱脂牛奶的封闭液室温下封闭1 h,加一抗4℃孵育过夜;TBST洗3次,每次10 min,加二抗,室温下孵育2 h, TBST洗膜后显影,Image J分析条带灰度值。相对蛋白含量(%)=(待测蛋白灰度值/GAPDH灰度值) $\times$ 100%。实验重复3次。

### 1.6 CCK-8法检测C4-2B细胞的增殖活性

收集转染后的各组细胞消化的单细胞悬液,将细胞的密度调整为 $5 \times 10^4$ /ml,取100  $\mu$ l细胞悬液至培养孔中,设置空白对照组,每组设置3个复孔,预培养24、48、72、96 h后,每隔1 d更换新鲜培养基,向每孔中加10  $\mu$ l的CCK-8液,培养箱中孵育2 h,酶标仪下检测450 nm处的光密度(D)值,计算增殖倍数。增殖倍数=(D<sub>实验</sub>-D<sub>空白</sub>)/(D<sub>对照</sub>-D<sub>空白</sub>)。实验重复3次。

### 1.7 Hoechst33258染色检测C4-2B细胞的凋亡情况

取无菌的盖玻片于无菌操作台,用PBS洗3次

后,再用培养基洗,将洗净后的盖玻片置于6孔板,接种 miR-141-3p mimic 或 pc-TGF-β2 转染后的细胞。培养 48 h 后,细胞用醋酸乙醇固定后,PBS 漂洗除固定液,加 Hoechst33258 染色液,室温下染色 15 min;PBS 洗 3 次,每次 5 min,滴加抗荧光淬灭剂的封片液封片,荧光显微镜下观察,随机选择 5 个视野计数并拍照。实验重复 3 次。

### 1.8 Transwell 实验检测 C4-2B 细胞的侵袭能力

将 Matrigel 按比率稀释后,取 200 μl 至上室,4 °C 风干。转染后 24 h,0.25% 胰酶消化细胞,采用无血清培养基调整细胞密度为  $1 \times 10^5$  个/ml,取 200 μl 的细胞悬液接种于 Transwell 上层小室,下层小室加含 10% 胎牛血清的完全培养基。在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养 24 h 后取出小室,用棉签擦去基质和上层细胞。4% 多聚甲醛固定 15 min,在滤膜上加几滴吉姆萨染液,反应 10 min,蒸馏水洗后,倒置显微镜下

随机选择 5 个( $\times 400$ )视野观察计数并拍照。实验重复 3 次。

### 1.9 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件,GraphPad Prism 7 对实验数据进行相关图片的绘制。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间的均数比较采用单因素方差分析,多组内的两两比较采用 SNK-*q* 检验。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-141-3p mimic 转染下调 C4-2B 细胞中 *TGF-β2* mRNA 表达水平

qRT-PCR 检测结果(图 1)显示,miR-141-3p mimic 转入 C4-2B 细胞后,miR-141-3p 的相对表达水平明显提高,*TGF-β2* mRNA 的相对表达水平明显降低(均  $P < 0.01$ )。

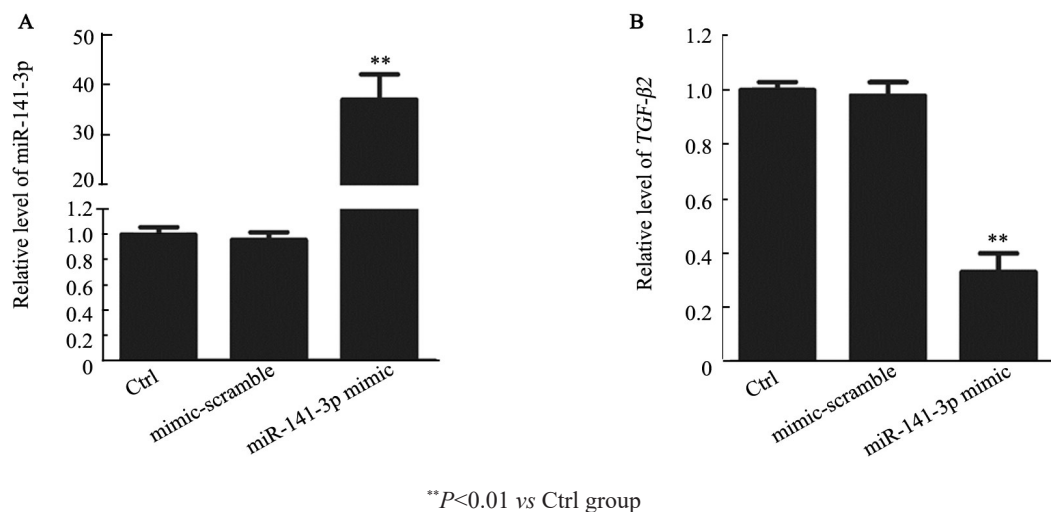


图 1 miR-141-3p mimic 转染对 C4-2B 细胞中 miR-141-3p(A) 和 *TGF-β2*(B) mRNA 表达水平的影响

Fig. 1 Effect of miR-141-3p (A) mimic transfection on the expression level of miR-141-3p and *TGF-β2* (B) mRNA in C4-2B cells

### 2.2 miR-141-3p 与 *TGF-β2* 存在靶向关系

生物学数据库 TargetScan 预测结果显示,miR-141-3p 与 *TGF-β2* 的 3' UTR 有连续的配对区域;双荧光素酶报告基因实验验证结果(图 2)显示,miR-141-3p mimic 与野生型 *TGF-β2* 报告载体共转后,与野生型 *TGF-β2* 报告载体单转相比,荧光素酶活性明显降低( $P < 0.01$ );miR-141-3p 与结合位点突变的报告载体共转后,荧光素酶活性没有明显变化( $P > 0.05$ ),表明 miR-141-3p 与 *TGF-β2* 存在靶向关系。

### 2.3 miR-141-3p mimic 转染 C4-2B 细胞中 *TGF-β2* 蛋白的表达水平

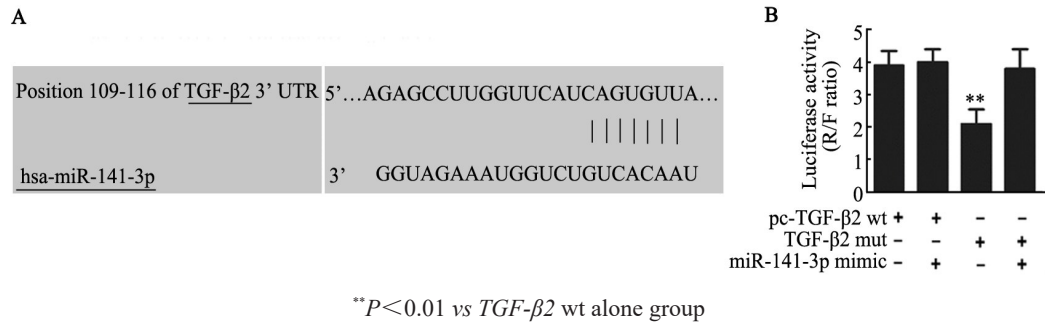
Western blotting 检测结果(图 3)显示,C4-2B 细胞转染 miR-141-3p mimic 后,*TGF-β2* 蛋白的表达水平显著降低;pc-TGF-β2 转染 C4-2B 细胞后,*TGF-β2*

蛋白的表达水平显著上升(均  $P < 0.01$ ),提示 *TGF-β2* 过表达成功。将 miR-141-3p mimic 添加到 pc-TGF-β2 转染的 C4-2B 细胞后,*TGF-β2* 蛋白表达水平明显降低( $P < 0.01$ )。

### 2.4 miR-141-3p 通过抑制 *TGF-β2* 过表达诱导 C4-2B 细胞增殖

CCK-8 检测结果(图 4)显示,转染 miR-141-3p mimic 后,C4-2B 细胞增殖倍数明显降低( $P < 0.01$ ),且随着时间的增长,变化越明显;pc-TGF-β2 转染到 C4-2B 细胞后,细胞增殖倍数显著升高;miR-141-3p 添加至 pc-TGF-β2 转染的细胞后,C4-2B 细胞增殖倍数显著降低(均  $P < 0.01$ ),表明 miR-141-3p 通过下调 *TGF-β2* 过表达抑制 C4-2B 细胞的增殖能力。





A: Prediction of relationship between miR-141-3p and *TGF-β2* by biological information;  
B: The targeted relationship between miR-141-3p and *TGF-β2* was confirmed by luciferase assay

图2 miR-141-3p与*TGF-β2*的靶向关系

Fig.2 Targeted relationship between miR-141-3p and *TGF-β2*

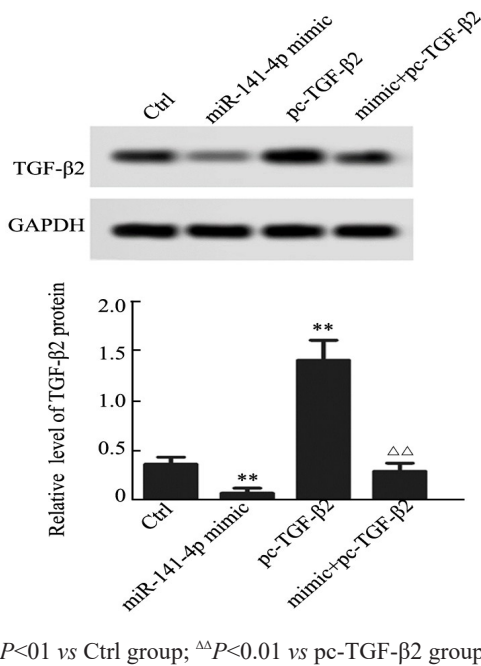


图3 转染miR-141-3p mimic对C4-2B细胞*TGF-β2*蛋白表达水平的影响

Fig. 3 Effect of miR-141-3p mimic transfection on the expression of *TGF-β2* protein in C4-2B cells

Transwell 实验检测结果(图6)显示,miR-141-3p mimic 转染至 C4-2B 细胞后,单视野下侵袭细胞数目明显减少(*P*<0.01);pc-TGF-β2 转染 C4-2B 细胞后,侵袭细胞数目明显增加(*P*<0.01);将 miR-141-3p mimic 添加到 *TGF-β2* 过表达的 C4-2B 细胞后,单视野下侵袭细胞数目明显减少(*P*<0.01)。

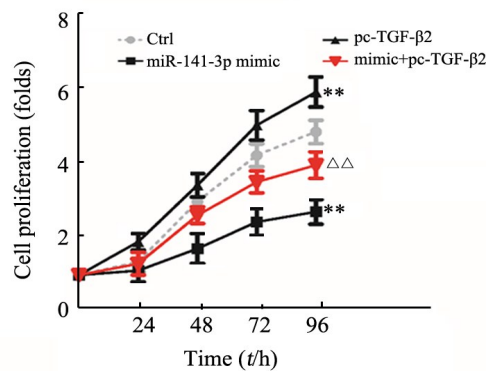


图4 miR-141-3p mimic对C4-2B细胞增殖的影响

Fig. 4 Effect of miR-141-3p mimic on proliferation of C4-2B cells

### 2.5 miR-14-3p mimic 协同 pc-TGF-β2 促进 C4-2B 细胞的凋亡

Hoechst33258 染色观察结果(图5)显示,与对照组相比,miR-141-3p mimic 组细胞核深染数目多,细胞核固缩,且部分出现新月状核,细胞凋亡的数目明显增加(*P*<0.01);pc-TGF-β2 转染 C4-2B 细胞后,发生凋亡的细胞数目明显减少(*P*<0.01),提示 *TGF-β2* 过表达抑制 C4-2B 细胞凋亡;当 miR-141-3p 添加至 pc-TGF-β2 转染的 C4-2B 细胞后,细胞凋亡率明显增高(*P*<0.01)。

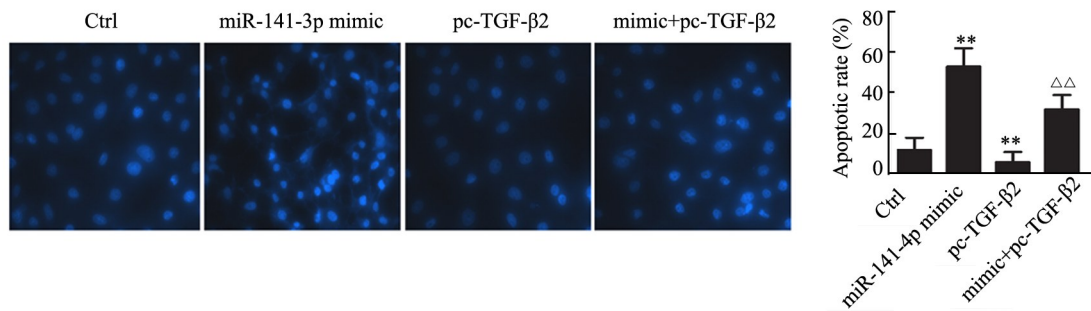
### 2.6 miR-141-3p mimic 协同 pc-TGF-β2 降低 C4-2B 细胞的侵袭能力

## 3 讨论

前列腺癌是男性中仅次于肺癌第二常见的癌症类型。在男性癌症患者中,前列腺癌约占28%,并导致10%左右的癌症相关死亡<sup>[12]</sup>。前列腺癌主要发生于老年群体,随着中国人口老龄化,前列腺癌患者呈现逐年增长的趋势。随着诊断、手术和放疗技术的发展,以及雄性激素剥夺技术的应用,能有效延缓癌症的进程和降低患者的病死率<sup>[13-14]</sup>。尽管如此,仍有部分患者在上述治疗手段后发展为去势抵抗性前列腺癌。去势抵抗性前

列腺癌治疗的主要障碍在于肿瘤细胞对雄激素剥夺疗法和化疗的抵抗<sup>[15-16]</sup>。TGF-β 是一类超家族细胞因子中的多功能肽, 调控多种细胞类型的增殖、凋亡、分化和迁移, 因此 TGF-β 信号通路作为前列腺癌潜在

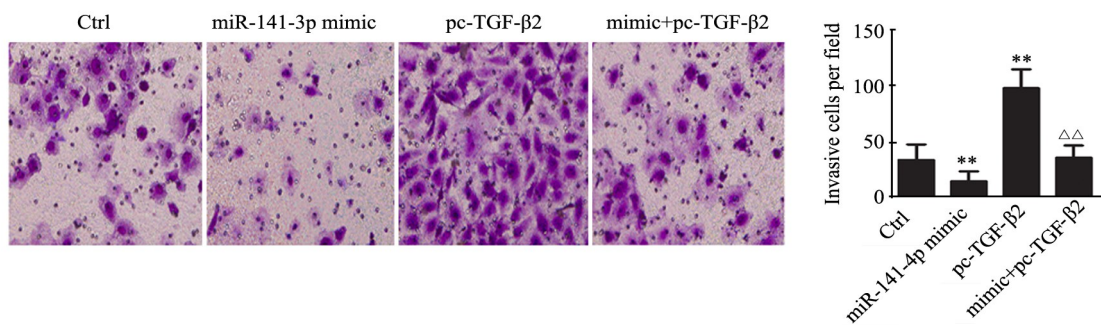
的治疗靶点被广泛地研究<sup>[17-19]</sup>。TGF-β 通过诱导 miR-96 的表达和激活 mTOR 信号通路, 促进前列腺癌骨转移<sup>[20]</sup>。目前以 TGF-β 为靶向的反义寡核苷酸 AP-12009 已进入临床 I/II 期试验<sup>[21]</sup>。



\*\* $P < 0.01$  vs Ctrl group,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs pc-TGF-β2 group

图5 miR-141-3p mimic 协同 pc-TGF-β2 对 C4-2B 细胞凋亡的影响( $\times 60$ )

Fig. 5 Effect of co-transfection with miR-141-3p mimic and pc-TGF-β2 on apoptosis of C4-2B cells( $\times 60$ )



\*\* $P < 0.01$  vs Ctrl group,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs pc-TGF-β2 group

图6 miR-141-3p mimic 协同 pc-TGF-β2 对 C4-2B 细胞侵袭能力的影响( $\times 200$ )

Fig. 6 Effect of co-transfection with miR-141-3p mimic and pc-TGF-β2 on invasion of C4-2B cells( $\times 200$ )

miRNA 在前列腺癌的发生和诊断预后中均发挥着重要的作用。如野生型 p53 通过调节 miR-145 的表达, 抑制前列腺癌细胞上皮间质转化<sup>[22]</sup>。miR-34a 通过靶向抑制 CD44, 抑制前列腺癌干细胞和转移<sup>[23-24]</sup>。本研究在此基础上, 通过生物信息学手段预测 TGF-β2 靶向的 miRNA。TargetScan 和 OncomiR 预测结果显示, miR-141-3p 与 TGF-β2 3' UTR 有保守结合区域。双荧光素酶报告基因实验进一步验证 miR-141-3p 与 TGF-β2 的靶向关系, miR-141-3p mimic 与 TGF-β2 野生型载体共转后, 荧光素酶活性降低; 结合位点突变后, 荧光素酶活性没有明显的变化。另外 C4-2B 细胞中转染 miR-141-3p mimic 后, miR-141-3p 的水平显著上升, 而 TGF-β2 mRNA 的水平显著降低, 表明 miR-141-3p 与 TGF-β2 的靶向关系。

在晚期前列腺癌中, TGF-β2 处于过表达状态, miR-141-3p mimic 与 TGF-β2 过表达载体共同转染

C4-2B 细胞后, TGF-β2 蛋白表达水平与单转 pc-TGF-β2 相比明显降低。TGF-β2 通过与其受体结合, 作用于 Smad2、Smad3、Smad 进入核内促进前列腺癌细胞增殖、EMT 和抑制细胞增殖, 进而促进肿瘤的发展<sup>[11]</sup>。miR-141-3p 在多种肿瘤中被广泛研究, 研究<sup>[25-26]</sup>显示, miR-141-3p 参与多种肿瘤发展和转移的调控, 抑制子宫内膜癌、骨肉瘤细胞的增殖。本研究显示, TGF-β2 过表达后, C4-2B 细胞的增殖倍数明显增加, 当转染 miR-141-3p mimic 后, C4-2B 细胞的增殖倍数明显减小, 提示 miR-141-3p 能抵消 TGF-β2 对 C4-2B 细胞增殖的诱导作用。

细胞凋亡是多基因控制的细胞程序性死亡过程。在正常生理状态下, 机体内细胞增殖和凋亡处于动态平衡, 共同维持机体的正常运转, 而在肿瘤细胞中, 凋亡受到抑制。miR-141-3p mimic 添加到 TGF-β2 过表达的 C4-2B 细胞后, 细胞凋亡的数目显著减少, 表明 miR-141-3p 促进 C4-2B 细胞的

凋亡。

中晚期肿瘤细胞难以治愈的主要原因是肿瘤容易发生转移。前列腺癌细胞容易发生骨转移和淋巴转移。研究<sup>[26]</sup>显示,miR-141-3p能抑制肿瘤细胞的侵袭能力,如miR-141通过靶向转录共激活体,抑制胃癌细胞的生长和转移。本研究结果显示,miR-141-3p mimic 转染至C4-2B细胞和TGF- $\beta$ 2高表达的C4-2B细胞中,均能使发生侵袭的细胞数目明显减少。TGF- $\beta$ 2可抑制淋巴细胞增殖,并抑制细胞因子的产生,使肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[28]</sup>;另外TGF- $\beta$ 2是诱导EMT的关键蛋白,miR-141-3p靶向TGF- $\beta$ 2 mRNA,降低TGF- $\beta$ 2蛋白的表达水平,进而降低TGF- $\beta$ 2对前列腺癌细胞增殖和侵袭的促进作用<sup>[29-30]</sup>。

综上所述,本研究通过生物信息学软件预测和双荧光素酶报告基因实验证明miR-141-3p与TGF- $\beta$ 2的靶向关系,miR-141-3p mimic降低TGF- $\beta$ 2 mRNA和蛋白表达水平,并抵消TGF- $\beta$ 2过表达对人前列腺癌C4-2B细胞增殖、侵袭的诱导作用和凋亡的抑制作用,表明miR-141-3p靶向TGF- $\beta$ 2对人前列腺癌细胞株C4-2B增殖、凋亡和侵袭具有调控作用,但miR-141-3p靶向调控TGF- $\beta$ 2的上下游作用机制仍需要进一步的实验研究。

## [参 考 文 献]

- [1] MCGUIRE S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, international agency for research on cancer, WHO press, 2015[J]. Adv Nutr, 2016, 7(2): 418-419. DOI: 10.3945/an.116.012211.
- [2] GOMELLA L G. Prostate cancer statistics: anything you want them to be[J]. Can J Urol, 2017, 24(1): 8603-8604.
- [3] BAADE P D, YOULDEN D R, KRNIACKI L J. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends[J]. Mol Nutr Food Res, 2009, 53(2): 171-184. DOI:10.1002/mnfr.200700511.
- [4] XU J, DAILEY R K, EGGLEY S, et al. Men's perspectives on selecting their prostate cancer treatment[J]. J Natl Med Assoc, 2011, 103(6): 468-478. DOI:10.1016/s0027-9684(15)30359-x.
- [5] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233. DOI:10.1016/j.cell.2009.01.002.
- [6] HUANG S, WA Q, PAN J, et al. Downregulation of miR-141-3p promotes bone metastasis via activating NF- $\kappa$ B signaling in prostate cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 173-179. DOI: 10.1186/s13046-017-0645-7.
- [7] LEI K, LIANG X, GAO Y, et al. Lnc-ATB contributes to gastric cancer growth through a MiR-141-3p/TGF $\beta$ 2 feedback loop[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(3): 514-521. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.01.094.
- [8] PENG T, ZHANG S, LI W, et al. MicroRNA-141 inhibits glioma cells growth and metastasis by targeting TGF- $\beta$ 2[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(8): 3513-3521.
- [9] RIDER C C. Heparin/heparan sulphate binding in the TGF- $\beta$ cytokine superfamily[J]. Biochem Soc Trans, 2006, 42(3): 458-463. DOI:10.1042/bst0340458.
- [10] KOMAI T, OKAMURA T, YAMAMOTO K, et al. The effects of TGF- $\beta$ s on immune responses[J]. Jpn J Clin Immunol, 2016, 39(1): 51-58. DOI:10.2177/jsci.39.51.
- [11] CAO Z, KYPRIANOU N. Mechanisms navigating the TGF- $\beta$  pathway in prostate cancer[J]. Asian J Urol, 2015, 2(1): 11-18. DOI: 10.1016/j.ajur.2015.04.011.
- [12] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013 [J]. J Cancer Clin, 2013, 63(1): 11-30. DOI:10.3322/caac.21166.
- [13] STIEF C. Men are not dying with, but from prostate cancer[J]. MMW Fortschr Med, 2014, 156(21-22): 66-71.
- [14] MANICKAVASAGAR T, GILSON C, CHOWDHURY S, et al. New developments in metastatic prostate cancer therapy[J]. Practitioner, 2015, 259(1781): 21-24.
- [15] NOMIYA T, TSUJI H, TOYAMA S, et al. Management of high-risk prostate cancer: radiation therapy and hormonal therapy[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(8): 872-878. DOI:10.1016/j.ctrv.2013.04.003.
- [16] 吴侃, 卢一平. 个体化多肽疫苗在去势抵抗性前列腺癌免疫治疗中应用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(7): 747-751. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.07.016.
- [17] HERPIN A, LELONG C, FAVREL P. Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans[J]. Dev Comp Immunol, 2004, 28(5): 461-485. DOI:10.1016/j.dci.2003.09.007.
- [18] MASSAGUÉ J. TGF- $\beta$  signalling in context[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(10): 616-630. DOI:10.1038/nrm3434.
- [19] JONES E, PU H, KYPRIANOU N. Targeting TGF- $\beta$ 2 in prostate cancer: therapeutic possibilities during tumor progression[J]. Expert Opin Ther Targets, 2009, 13(2): 227-234. DOI:10.1517/14728220802705696.
- [20] SIU M K, TSAI Y C, CHANG Y S, et al. Transforming growth factor- $\beta$  promotes prostate bone metastasis through induction of microRNA-96 and activation of the mTOR pathway[J]. Oncogene, 2015, 34(36): 4767-4776. DOI:10.1038/ncr.2014.414.
- [21] FLAVELL R A, SANJABI S, WRZESINSKI S H, et al. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGF $\beta$ [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(8): 554-567. DOI:10.1038/nri2808.
- [22] REN D, WANG M, GUO W, et al. Wild-type p53 suppresses the epithelial-mesenchymal transition and stemness in PC-3 prostate cancer cells by modulating miR-145[J]. Int J Oncol, 2013, 42(4): 1473-1481. DOI:10.3892/ijo.2013.1825.
- [23] LI J, LAM M. Registered report: the microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44 [J/OL]. Elife, 2015, 4: e06434[2018-09-11]. <https://elifesciences.org/articles/06434>.DOI:10.7554/eLife.06434.
- [24] 王勇, 郭永连, 陈琳, 等. miR-1180-5p通过激活CDKN1A基因表达抑制前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(7): 698-703. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.07.007.
- [25] ZUO Q F, ZHANG R, LI B S, et al. MicroRNA-141 inhibits tumor growth and metastasis in gastric cancer by directly targeting transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ[J/OL]. Cell

- Death Dis, 2015, 6(11): e1623[2018-09-11]. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fcds.2015.297>. DOI:10.1038/cdds.2014.573.
- [26] WANG N, LI P, LIU W, et al. miR-141-3p suppresses proliferation and promotes apoptosis by targeting *GLI2* in osteosarcoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 747-754. DOI:10.3892/or.2017.6150.
- [27] CUI Z, AN X, LI J, et al. LncRNA *MIR22HG* negatively regulates miR-141-3p to enhance *DAPK1* expression and inhibits endometrial carcinoma cells proliferation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104(3): 223-228. DOI:10.1016/j.biopha.2018.05.046.
- [28] BECK C, SCHREIBER H, ROWLEY D. Role of *TGF-beta* in immune-evasion of cancer[J]. *Microsc Res Tech*, 2001, 52(4): 387-395. DOI:10.1002/1097-0029(20010215)52:4<387::aid-jemt1023>3.0.CO;2-W.
- [29] 周欣亮, 赵日阳, 韩晶, 等. miR-141-3p 在胃癌组织和患者血浆中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(10): 1112-1117. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.10.012.
- [30] BIOLOGY C T, USA C A. *TGF-β* induced epithelial to mesenchymal transition[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(12): 1866-1870.
- [收稿日期] 2018-09-13 [修回日期] 2018-11-11  
[本文编辑] 王映红