

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.020

综 述

# 血清 miRNAs 在甲状腺乳头状癌诊断和预后评估中的研究进展

马震综述 王薇审校

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01C146)

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属中医医院普外二科

通信作者: 王薇, E-mail: hhlpwe@163.com



**【摘要】** miRNAs 是具有 21~23 个核苷酸的非编码 RNA, 在进化过程中高度保守, 被认为是基因表达、细胞凋亡、癌症以及细胞生长和分化的调节因子。血清 miRNA 水平可作为甲状腺癌诊断及预后的分子标志物。鉴于大多数筛查甲状腺癌的常用方法不能在疾病的早期阶段检测, 而检测血液中的 miRNAs 被认为是甲状腺癌早期诊断的关键方法。文章就血清 miRNAs 作为甲状腺乳头状癌诊断和预后的生物标志物研究进行阐述。

**【关键词】** 甲状腺乳头状癌; 血清 miRNAs; 生物标志物

**【中图分类号】** R736.1 **【文献标识码】** A

**Research progress of serum miRNAs in the diagnosis and prognosis of papillary thyroid carcinoma** Ma Zhen, Wang Wei. Second Department of General Surgery, Affiliated Hospital of traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830011, China

Corresponding author: Wang Wei, E-mail: hhlpwe@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region Project(2020D01C146)

**【Abstract】** MiRNAs are non coding RNAs with 21-23 nucleotides, which are highly conserved in the process of evolution. They are considered to be regulators of gene expression, apoptosis, cancer, and cell growth and differentiation. Serum miRNA level can be used as a molecular marker for the diagnosis and prognosis of thyroid cancer. Since most common methods for screening thyroid cancer cannot be detected in the early stage of the disease, the detection of miRNAs in blood is considered to be the key method for the early diagnosis of thyroid cancer. This article reviews the research on serum miRNA as a biomarker for the diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer.

**【Key words】** Thyroid papillary carcinoma; Serum miRNAs; Biomarkers

全球甲状腺癌发病率逐年上升, 甲状腺癌的总发病率为 3.1/10 万, 中国甲状腺癌的发病率为 1.4/10 万<sup>[1]</sup>。分化型甲状腺癌包括甲状腺乳头状癌(PTC)和滤泡癌, 其中 PTC 占甲状腺癌的 85%<sup>[2]</sup>。PTC 是一种恶性程度低、进展缓慢、复发率低、生存率高的惰性肿瘤。但在肿瘤发展的早期<sup>[3]</sup>, 仍存在一些影响 PTC 预后的高危因素, 如肿瘤侵袭、淋巴结转移等。目前还没有有效的方法在早期将其与低风险 PTC 区分开来<sup>[4]</sup>。因此, PTC 的术前诊断、疾病进展及预后评估一直是国内外学者研究的热点和难点。随着分子遗传学的发展, 甲状腺癌分子机制逐渐被阐明, 其分子变化主要包括 miRNAs 的异常表达、基因突变、基因扩增、基因易位、表观遗传改变等<sup>[5]</sup>。其中 miRNAs 在甲状腺癌的发生发展中发挥着重要作用, 在甲状腺癌的诊断、疾病进展和预后评估中具有重要价值。这些分子标志物产生于血液、尿液或身体组织中, 可通过分子实验室检测进行鉴定<sup>[6-7]</sup>。文章对血清 miRNAs 在 PTC 诊断和预后判断中的价值

进行综述。

## 1 miRNAs 概述

miRNAs 是一组长度为 21~23 个核苷酸的非编码 RNA, 与其专有的 mRNA 相互作用, 从而破坏 mRNA 并且抑制翻译。miRNA 基因在不同物种中约占基因组的 1%, 每个物种中有数百个靶基因。miRNA 在基因的细胞核中转录并产生 pri-miRNA, 然后通过核内切核酸酶(RNase III Drosha)产生前 miRNA, 前 miRNA 通过 Exportin 5 蛋白转运至细胞质, 而后被一种 Dicer 酶破坏, 最终产生一个 21~23 的双链核苷酸序列。其中一条链被分解, 另一条被置于沉默复合物(RNA-RISC)中。miRNA 通过抑制 mRNA 的蛋白翻译或去整合位来发挥其调节基因表达的作用<sup>[8-10]</sup>。

## 2 miRNA 与肿瘤的关系

在人类基因组中已经鉴定出超过 2 500 种 miRNAs, 它们调节 30% 的编码蛋白质的基因。这些小的调节分子在 1993 年首

次被发现。其中大多数位于染色体脆性部位,包括癌症在内的各种疾病中易于发生染色体去除、移动和表观变化。miRNAs 同时靶向多个基因,因此靶基因有时可以达到 100 个以上<sup>[11-12]</sup>。2002 年研究发现 miRNA 失调与肿瘤之间的关系<sup>[13]</sup>。miRNAs 及其在癌症中的表达模式为肿瘤学提供了一个新的广泛的论点。最近的研究表明,miRNAs 在癌症中是成对的,在癌症的发生和发展中起着重要的作用<sup>[14-18]</sup>。因此,寻找此类分子作为癌症诊断、治疗或预后的靶点可以提供一种途径<sup>[19-20]</sup>,认为这些 miRNAs 的鉴定可作为癌症治疗和预后策略。MRX34 药物是一种 miRNA 模拟物,目前正在进行 I 期临床试验,用于治疗癌症<sup>[21]</sup>。迄今为止已鉴定出的许多 miRNAs 在癌症治疗中发挥作用。将肿瘤组织与正常组织进行比较表明,miRNAs 位于人类基因组的脆弱位点,并可能在染色体重排过程中增加或去除。此外,遗传机制可能导致 miRNA 基因表达异常,从而导致靶 mRNA 表达调控发生重大变化。部分 miRNA 在癌症表型中具有致癌作用,且这些 miRNA 的调控缺陷常见于多种癌症中<sup>[22]</sup>。非共源性 miRNA 包括 miRNA-155 和 miRNA-21, Let-7 和 miRNA-34 家族成员即是抑制性 miRNA<sup>[23]</sup>。不同的 miRNAs 影响癌症的不同阶段,如 miRNA-10b 在晚期恶性肿瘤中调节转移并显示高表达水平,miRNA-10b 的抑制可以阻止一种新的癌症转移。miRNA-335 的表达可抑制转移,但不能阻断肿瘤细胞增殖,对细胞凋亡率无影响。但可能有多种 miRNAs 能够抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[24]</sup>。在多种人类癌症中报道了 miRNA 表达水平的变化,包括表达的增加和减少<sup>[25-26]</sup>。

### 3 miRNAs 与甲状腺癌

近年来,人们对 miRNA 或 miRNA 组合作为诊断甲状腺癌的生物标志物的可行性非常感兴趣。最近的研究表明,miRNA 在甲状腺癌中表达异常,并在疾病的发展和进程中发挥重要作用。在以前的研究中,对细针穿刺抽吸(FNA)样本中的 miRNA 进行了研究,最终认为一些 miRNA 在甲状腺癌的发病机制中发挥效应<sup>[27]</sup>。miRNA 表达检测有潜力作为甲状腺癌中甲状腺球蛋白测量的替代方法。目前,正在对 miRNAs 进行研究,可将其作为癌症诊断、复发、生存评估和癌症分级的生物标记,以及监测病理进展的标记。

在许多与甲状腺癌相关的 miRNA 中,miRNA-221、miRNA-222 和 miRNA-181b 已被深入研究。在甲状腺癌患者的 miRNA 表达谱中,miRNA-221、miRNA-222 和 miRNA-146 的表达水平上调,是正常甲状腺组织的 11 ~ 19 倍<sup>[28]</sup>。miRNAs 对甲状腺癌的术前诊断、肿瘤侵袭评估、淋巴结转移预测和预后具有重要意义。尤其是作为甲状腺癌分子标志物,miRNA 对提高 FNA 的诊断率具有重要价值。

#### 3.1 独立 miRNA 与甲状腺乳头状癌

3.1.1 miRNA-34a: 甲状腺癌细胞中 miRNA-34a 表达的增加会导致 PI3K/AKT/Bad 通路的活性增加。实际上,它具有抗凋亡作用,其靶基因为 GAS1 蛋白,起肿瘤抑制基因的作用。该癌基因 miRNA 增加甲状腺癌细胞增殖,抑制细胞凋亡<sup>[29]</sup>。癌症基因组图谱数据库中的计算机生物信息学研究表明,miRNA-34a 在甲状腺乳头状癌中过度表达<sup>[30]</sup>。

3.1.2 miRNA-Let-7: 关于 Let-7 作用的研究表明,它降低 Ras 水平并作为肿瘤抑制因子。在具有 RET 突变的 TPC-1 细胞系中转染 Let-7 导致 MAPK 途径的抑制,阻止细胞增殖,并增加 P21。由于 Let-7 是一种抑制肿瘤的 miRNA,它在甲状腺癌中的表达可能减少<sup>[31]</sup>。Rs712 序列位于 KRAS 基因 3'-UTR 突变体上,该突变体被 Let-7 靶向。已证实该区域的多态性与甲状腺癌的发病风险相关<sup>[32]</sup>。位于 Let-7 启动子区的 rs10877887 多态性可能存在患甲状腺癌的风险,位于 Let-7 启动子区的 rs13293512 多态性可能与甲状腺癌的淋巴结转移有关<sup>[33]</sup>。一项研究测量了 106 例甲状腺癌患者血清中 Let-7 的表达,并与 95 例良性腺体患者和 45 例无甲状腺问题的患者进行了比较,结果发现甲状腺癌中 Let-7 血清水平的表达与无甲状腺问题的良性腺体中的表达显著不同<sup>[34]</sup>。

3.1.3 miRNA-222-3p: Yu 等<sup>[35]</sup>研究了中国南方人群中 miRNA-222、miRNA-151-5p 和 let-7e 的表达水平,发现 PTC 患者血清中 3 种 miRNA 的表达水平高于对照组。基于微阵列筛选的结果,Wang 等<sup>[36]</sup>使用 qRT-PCR 研究了 79 例甲状腺乳头状癌患者和 42 例良性甲状腺疾病患者的血清 miRNA 水平,结果表明,PTC 组血清中最有价值的 miRNA-222-3p 表达上调。

3.1.4 miRNA-155: miRNA-155 在甲状腺癌细胞系和体外动物模型中的表达增加会增加肿瘤生长,表明这些 miRNAs 具有致癌作用。miRNAs 靶向 APC,其表达减少导致细胞生长增加。该 miRNA 激活  $\beta$ -catenin 途径,进而激活下游途径,如 C-MYC 和 TCF。miRNA-155 似乎有潜力用于甲状腺癌的诊断,需要进一步研究<sup>[37]</sup>。

3.1.5 miRNA-375: 2 项独立的研究检测了 FNA 样本中 miRNA-375 的表达状态,结果表明 miRNA-375 表达增加抑制了乳头状癌细胞的增殖,并诱导细胞系凋亡。对动物模型和细胞系的研究表明,这种 miRNA 水平的增加会减少癌细胞的迁移和侵袭。当 Ras MAPK 和 PI3K-AKT 通路被激活时,ERBB2 分子被激活,该分子的表达增加促进细胞增殖并减少凋亡。ERBB2 被 miRNA-375 靶向,当它被该 miRNA 分解时,增殖受到抑制;因此,这种 miRNA 可能在其表达降低的甲状腺癌中发挥肿瘤抑制作用<sup>[38]</sup>。

3.1.6 miRNA-146b: 对 miRNA-146b 在甲状腺乳头状癌细胞系(TPC1 和 BCPAP)中的活性和功能的研究表明,当其被抑制时,细胞系中的迁移和侵袭显著减少;当其表达增加时,迁移和侵袭也增加<sup>[39]</sup>。SMAD4 是靶向和分解 TGF- $\beta$ (细胞迁移的抑制物)信号通路中的关键蛋白质。一种名为 P27(kip1)的细胞周期调节蛋白通过与细胞周期蛋白的相互作用抑制细胞周期 G1 期的进展;该蛋白与 miRNA-146b 的表达水平之间存在负调节作用<sup>[40]</sup>。在 BRAFT1799A 突变的肿瘤中,这种 miRNA 的表达增加导致甲状腺癌周围组织的侵袭发生率增加。其过度表达与侵袭性甲状腺癌呈正相关,是甲状腺癌细胞迁移和侵袭的积极调节因子<sup>[41]</sup>。目前,肿瘤增大的常见预后因素包括肿瘤大小、淋巴结转移、甲状腺外侵,以及最近发现的 BRAFT1799A 突变。测量 miRNA-146b 的表达可以很好地替代甲状腺癌侵袭性测量方法。

3.2 miRNA 组合与甲状腺乳头状癌 Yu 等<sup>[35]</sup> 研究了中国南方的 PTC 患者和良性甲状腺结节患者,发现检测 miRNA-222、miRNA-151-5p 和 let-7e 组合对甲状腺结节的敏感度为 0.878。PTC 的诊断特异度为 0.884,联合的受试者工作特征曲线下面积 AUC 高达 0.917。Zhang 等<sup>[42]</sup> 比较了东北地区 106 例 PTC 患者和 35 例良性甲状腺结节患者血清中 miRNA-222、miRNA-221 和 miRNA-146b 的表达水平,发现 3 种 miRNA 结合诊断 PTC 的能力增强,敏感度为 0.800,特异度为 0.975, AUC 为 0.903。在 Zhang 等<sup>[42]</sup> 研究中,血清 miRNA 组合检测可作为甲状腺乳头状微癌的诊断和预后标志物。结果表明,联合检测血清 miRNA-222、miRNA-221、miRNA-146b 和 miRNA-21 后, AUC 高达 0.972,敏感度为 0.868,特异度为 0.943,高于检测单个独立的 miRNA。3 项研究都表明,miRNA 组合在诊断甲状腺乳头状癌方面比单个 miRNA 更准确。在未来的研究中,可尝试探索特定的 miRNA 组合,以提高甲状腺乳头状癌的诊断效率,减少甲状腺癌不必要的手术创伤。

#### 4 小结

目前甲状腺癌的诊断技术通常包括组织活检和 FNA 检查。但由于 FNA 和组织活检技术采样相对不方便,所以针对血液中的生物标志物研究将成为下一步的重点。miRNA 等分子肿瘤标志物研究的目的是通过血液检查来诊断不同的癌症。这种简单的血液检查不仅能在早期诊断癌症,而且还能降低病死率<sup>[43]</sup>。研究认为 miRNAs 可用于识别有肿瘤演化风险的患者。它们可以在其中一小部分组织受损的样本以及处于疾病早期阶段的样本中进行检测<sup>[44]</sup>,因此,miRNAs 被认为是合适的肿瘤标志物。可通过检查血清标志物的表达水平来诊断肿瘤或隐匿性转移。考虑到筛选甲状腺癌的最常用方法不能在早期诊断该疾病,鉴定血液中 miRNAs 水平成为早期诊断癌症的关键方法<sup>[45]</sup>。

综上所述,miRNAs 在癌症的发生和发展中发挥重要作用,检测血清 miRNAs 水平可用作甲状腺癌诊断和预测预后的分子标志物,通过测定和比较甲状腺疾病患者血清样本中 miRNA (miRNA-375、34a、146b、155、222、Let-7) 的水平,可以预测甲状腺的多样性。这些 miRNAs 也可用作生物标志物,用于检查癌症复发、生存率、癌症分级以及甲状腺癌的浸润情况。

#### 参考文献

[1] Li XJ, Yuan M, Song L, et al. Silencing of microRNA-210 inhibits the progression of liver cancer and hepatitis B virus-associated liver cancer via targeting EGR3 [J]. BMC Med Genet, 2020, 21 (1) : 48. DOI: 10.1186/s12881-020-0974-9.

[2] Qu YJ, Zhang HY, Sun W, et al. MicroRNA-155 promotes gastric cancer growth and invasion by negatively regulating transforming growth factor- $\beta$  receptor 2 [J]. Cancer Science, 2018, 109 (3) : 618-628. DOI:10.1111/cas.13472.

[3] 陈鑫,吴诚义,张政. 甲状腺乳头状癌 microRNA 差异表达谱分析[J]. 重庆医学, 2010, 39 (10) : 1188-1189. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.10.005.

[4] Molteni G, Bonali M, Mattioli F, et al. Central compartment revision surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma: Analysis of sur-

vival and complication rate [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276 (2) : 551-557. DOI:10.1007/s00405-018-5239-2.

[5] 张辉挺,邱昌洪,马德奎,等. 甲状腺癌细胞增殖分化中 miR-142 的影响机制分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25 (S1) : 6-7. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2018.S1.004.

[6] Sun M, Fang S, Li W, et al. Associations of miR-146a and miR-146b expression and clinical characteristics in papillary thyroid carcinoma [J]. Cancer Biomarkers, 2015, 15 (1) : 33-40. DOI:10.3233/CBM-1404310.

[7] Dai M, Li L, Qin X. Clinical value of miRNA-122 in the diagnosis and prognosis of various types of cancer [J]. Oncol Lett, 2019, 17 (4) : 3919-3929. DOI:10.3892/ol.2019.10024.

[8] 郭辉,张斌,胡利民. MicroRNA-214 在甲状腺乳头状癌患者血清中的表达水平及临床意义 [J]. 癌症进展, 2018, 16 (4) : 480-483, 498. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.04.24.

[9] 龚晓宇. 血清微小 RNA-451 在甲状腺肿瘤中的表达及临床意义 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2018.

[10] Visone R, Russo L, Pallante P, et al. MicroRNAs (miR)-221 and miR-222, both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas, regulate p27Kip1 protein levels and cell cycle [J]. Endocrine-related Cancer, 2007, 14 (3) : 791-798. DOI:10.1677/ERC-07-0129.

[11] 王伟斌,苏星韵,阮佳莹,等. 2682 例甲状腺乳头状癌临床病理及预后分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33 (5) : 393-397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.05.009.

[12] Al-Ammar Y, Al-Mansour B, Al-Rashood O, et al. Impact of body mass index on survival outcome in patients with differentiated thyroid cancer [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2018, 84 (2) : 220-226. DOI:10.1016/j.bjorl.2017.02.002.

[13] Huang J, Borchert GM, Dou D, et al. MicroRNAs: Biomarkers, Diagnostics, and Therapeutics [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1617 (chapter 4) : 57-67. DOI:10.1007/978-1-4939-7046-9-4.

[14] Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs [J]. Nature, 2005, 433 (7027) : 769-773. DOI:10.1038/nature03315.

[15] Jin H, Liang Y, Wang X, et al. Association between a functional polymorphism rs712 within let-7-binding site and risk of papillary thyroid cancer [J]. Medical Oncology, 2014, 31 (10) : 1-5. DOI:10.1007/s12032-014-0221-3.

[16] Zhao L, Yan L, Song X, et al. Upregulation of miR-181c inhibits chemoresistance by targeting STSIA4 in chronic myelocytic leukemia [J]. Oncotarget, 2016, 7 (37) : 60074-60086. DOI:10.18632/oncotarget.11054.

[17] Jin L, Chen E, Dong S, et al. BRAF and TERT promoter mutations in the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma: A study of 653 patients [J]. Oncotarget, 2016, 7 (14) : 18346-18355. DOI:10.18632/oncotarget.7811.

[18] Yip L, Kelly L, Shuai Y, et al. MicroRNA signature distinguishes the degree of aggressiveness of papillary thyroid carcinoma [J]. Annals of Surgical Oncology, 2011, 18 (7) : 2035-2041. DOI:10.1245/s10434-011-1733-0.

[19] 许建华. 血浆 miR-663 和 sHLA-G 在甲状腺乳头状癌中的表达水平及其诊断价值 [J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34 (4) : 332-336. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.04.010.

[20] 王伟斌,苏星韵,阮佳莹,等. 2682 例甲状腺乳头状癌临床病理及

- 预后分析[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33 ( 5 ) : 393-397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.05.009.
- [21] Silvia C, Tania P, Guido S, et al. Circulating miRNA95 and miRNA190 are sensitive markers for the differential diagnosis of thyroid nodules in a caucasian population[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014, 99 ( 11 ) : 4190-4198. DOI: 10.1210/jc.2014-1923.
- [22] Diao Y, Fu H, Qian W. MiR-221 exacerbate cell proliferation and invasion by targeting TIMP3 in papillary thyroid carcinoma[J]. American Journal of Therapeutics, 2017, 24 ( 3 ) : e317-e328. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000420.
- [23] Chapelle A, Jazdzewski K. Review: microRNAs in thyroid cancer[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 96 ( 11 ) : 3326. DOI: 10.1210/jc.2011-1004.
- [24] Fils-Aime N, Dai M, Guo J, et al. MicroRNA-584 and the protein phosphatase and actin regulator 1 ( PHACTR1 ), a new signaling route through which transforming growth factor- $\beta$  mediates the migration and actin dynamics of breast cancer cells[J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288 ( 17 ) : 11807-11823. DOI: 10.1074/jbc.M112.430934.
- [25] Taton M, Lamy F, Roger PP, et al. General inhibition by transforming growth factor beta 1 of thyrotropin and cAMP responses in human thyroid cells in primary culture[J]. Molecular & Cellular Endocrinology, 1993, 95 ( 1-2 ) : 13-21. DOI: 10.1016/0303-7207(93)90024-E.
- [26] Angelica G, Francesco P, Luigina M, et al. Mitochondrial (Dys) function in inflammaging: Do mitomiRs influence the energetic, oxidative, and inflammatory status of senescent cells[J]. Mediators of Inflammation, 2017, 2017 : 1-11. DOI: 10.1155/2017/2309034.
- [27] Wang DP, Tang XZ, Liang QK, et al. microRNA-599 promotes apoptosis and represses proliferation and epithelial-mesenchymal transition of papillary thyroid carcinoma cells via downregulation of Hey2-dependent Notch signaling pathway[J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235 ( 3 ) : 2492-2505. DOI: 10.1002/jcp.29154.
- [28] Tomasz S, Danuta G, Bartosz W. Differences in miRNA and mRNA profile of papillary thyroid cancer variants[J]. International Journal of Endocrinology, 2016, 2016 : 1427042. DOI: 10.1155/2016/1427042.
- [29] Powers MP, Alvarez K, Kim HJ, et al. Molecular classification of adult renal epithelial neoplasms using microRNA expression and virtual karyotyping[J]. Diagnostic Molecular Pathology the American Journal of Surgical Pathology Part B, 2011, 20 ( 2 ) : 63-70. DOI: 10.1097/PDM.0b013e3181efe2a9.
- [30] Zhang Y, Xu D, Pan J, et al. Dynamic monitoring of circulating microRNAs as a predictive biomarker for the diagnosis and recurrence of papillary thyroid carcinoma [ J ]. Oncology Letters, 2017, 13 ( 6 ) : 4252-4266. DOI: 10.3892/ol.2017.6028.
- [31] Mei JY, Zhang MJ, Wang YY, et al. The positive clinical therapeutically effects of Escin on advanced thyroid cancer[J]. Cancer Medicine, 2017, 6 ( 5 ) : 937-943. DOI: 10.1002/cam4.1031.
- [32] Lima CR, Geraldo MV, Fuziwara CS, et al. MiRNA-146b-5p upregulates migration and invasion of different papillary thyroid carcinoma cells[J]. BMC Cancer, 2016, 16 ( 1 ) : 108. DOI: 10.1186/s12885-016-2146-z.
- [33] Geraldo MV, Yamashita AS, Kimura ET. MicroRNA miR-146b-5p regulates signal transduction of TGF- by repressing SMAD4 in thyroid cancer[J]. Oncogene, 2012, 31 ( 15 ) : 1910. DOI: 10.1038/onc.2011.381.
- [34] Gutermann H, Roy BV, Meersseman W, et al. Correlations between the expression levels of micro-RNA146b, 221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122 ( 3 ) : 137-143. DOI: 10.1055/s-0034-1367025.
- [35] Yu S, Liu Y, Wang J, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012, 97 ( 6 ) : 2084-2092.
- [36] Wang Y, Wei T, Xiong J, et al. Association between genetic polymorphisms in the promoter regions of Let-7 and risk of papillary thyroid carcinoma: A case-control study [ J ]. Medicine, 2015, 94 ( 43 ) : e1879. DOI: 10.1097/MD.0000000000001879.
- [37] Hui S, Cong D, He M, et al. Expression profiles of pivotal microRNAs and targets in thyroid papillary carcinoma: An analysis of The Cancer Genome Atlas [ J ]. Oncotargets & Therapy, 2015, 8 : 2271-2277. DOI: 10.2147/OTT.S85753.
- [38] Marques JC, Ricarte-Filho, Fuziwara CS, et al. Effects of let-7 microRNA on cell growth and differentiation of papillary thyroid cancer[J]. Translational Oncology, 2009, 2 ( 4 ) : 236-241. DOI: 10.1593/tlo.09151.
- [39] Wang XZ, Hang YK, Liu JB, et al. Over-expression of microRNA-375 inhibits papillary thyroid carcinoma cell proliferation and induces cell apoptosis by targeting ERBB2 [ J ]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016, 130 ( 2 ) : 78-84. DOI: 10.1016/j.jpshs.2015.12.001.
- [40] Rossi L, Bonmassar E, Faraoni I. Modification of miR gene expression pattern in human colon cancer cells following exposure to 5-fluorouracil in vitro[J]. Pharmacological Research the Official Journal of the Italian Pharmacological Society, 2007, 56 ( 3 ) : 248-253. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.07.001.
- [41] Eloubeidi MA, Mason AC, Desmond RA, et al. Temporal trends (1973-1997) in survival of patients with esophageal adenocarcinoma in the United States: A glimmer of hope [ J ]. The American Journal of Gastroenterology, 2003, 98 ( 7 ) : 1627-1633. DOI: 10.1016/S0002-9270 ( 03 ) 00228-4.
- [42] Zhang Y, Pan J, Xu D, et al. Combination of serum microRNAs and ultrasound profile as predictive biomarkers of diagnosis and prognosis for papillary thyroid microcarcinoma [ J ]. Oncol Rep, 2018, 40 ( 6 ) : 3611-3624. DOI: 10.1126/S0001-9214(04)00212-6.
- [43] Shiri S, Montazeri V, Halimi M. Study of expression pattern of eIF4E gene as a molecular marker in thyroid cancer [ J ]. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences, 2011, 16 ( 2 ) : 16-26.
- [44] Graham MER, Hart RD, Douglas S, et al. Serum microRNA profiling to distinguish papillary thyroid cancer from benign thyroid masses [ J ]. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 2015, 44 ( 1 ) : 1-9. DOI: 10.1186/s40463-015-0083-5.
- [45] Meijnen P. Changing patterns in diagnosis and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast and consequences for clinical outcome [ J ]. European Journal of Surgical Oncology ( EJSO ), 2005, 31 ( 8 ) : 833-839. DOI: 10.1016/j.ejso.2005.03.016.

(收稿日期: 2022-12-26)