

microRNAs 在甲状腺癌中的异常表达和功能研究进展

毛君¹, 付琚²

1. 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院甲状腺乳腺外科, 湖北 武汉 430000;

2. 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院胸外科, 湖北 武汉 430000

摘要: 甲状腺癌是一种非常常见的内分泌肿瘤,近年来其发病率显著上升。虽然大多数甲状腺癌发展缓慢,生存率相对较高,但仍有一些病例有发展为更具侵袭性和致命性甲状腺癌的风险。因此,阐明甲状腺癌的发生机制是治疗甲状腺癌的迫切需要。甲状腺癌的发生是一个非常复杂的过程,涉及到大量的遗传和分子机制的改变,而微小核糖核酸(microRNA, miRNAs)参与了多种癌症的进展,在甲状腺癌的发生和发展中也发挥着重要的作用。本文对 miRNAs 在甲状腺癌中的调控异常及其在甲状腺癌中的功能和机制方面的最新研究做一综述。

关键词: 甲状腺癌; 微小核糖核酸; 异常表达

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)01-0126-04

甲状腺癌是一种比较常见的内分泌肿瘤,其发病率在近年来显著上升^[1]。从组织学上,甲状腺癌分为以下四种病理类型:乳头状甲状腺癌,滤泡性甲状腺癌,甲状腺髓样癌和未分化甲状腺癌。乳头状甲状腺癌和滤泡性甲状腺癌统称为高分化甲状腺癌,占有甲状腺癌病例数的 90% 左右,其恶性度较低,预后较好,最为常见,但是仍然有约 10% 的病例可以分化为具侵袭性和致命性的甲状腺癌^[2-3]。甲状腺癌的确切发病机制在很大程度上仍不清楚。因此,更好地阐明甲状腺癌的发病机制对指导其治疗、开发新的诊断和预防策略、改善预后等具有重要的临床意义。微小核糖核酸(microRNAs, miRNAs)是一类调节基因表达的内源性非编码小 RNA,能够调控多种肿瘤的发生与发展,其几乎参与了肿瘤进展的所有过程,包括肿瘤生长、侵袭和转移。近年来,许多研究发现 miRNAs 在甲状腺癌中异常表达,并且对甲状腺肿瘤的发生及发展具有重要的调控作用。本篇综述总结 miRNAs 在甲状腺癌中的异常表达及其作用机制的最新研究进展。

1 miRNAs

miRNAs 是一类调节基因表达的内源性非编码短链 RNA,大小一般为 22 nt 左右,其通过与靶基因的 3'-UTR 结合从而导致靶基因 mRNA 的降解或阻断靶基因 mRNA 的翻译,起到基因表达的负调控作用以发挥其生物学功能^[4-6]。自发现以来,miRNAs 已被证明在各种肿瘤的生物学和病理学过程中发挥着重要的调节作用,并且参与肿瘤发生、发展和转移的各个方面^[7]。大量研究显示 miRNA 是各类肿瘤发生和发展的重要调节因子,miRNAs 对肿瘤发生及发展中经典信号通路具有调控作用,在肿瘤研究中受到广泛欢迎,并且大量 miRNAs 被确定为肿瘤治疗的潜在靶标,以及肿瘤诊断和预后的潜在生物

标记物。

miRNAs 在甲状腺癌中上调或下调,通过调控不同的信号通路导致甲状腺癌的发生与发展,且各种 miRNA 在甲状腺癌中发挥的作用以及信号通路各不相同^[8],笔者对其中部分 miRNAs 的生物学功能以及可能的调控机制进行总结。

2 miRNAs 在甲状腺癌中的异常表达

2.1 在甲状腺癌中表达下调的 miRNAs MiR-497 是 miR-15 家族的成员,许多报道显示其在各种肿瘤中表达下调,被用作肿瘤抑制剂^[9-12]。然而,另有两篇研究则显示 miR-497 在胶质瘤和结肠直肠癌中的表达上调,并作为致癌基因发挥作用^[13-14]。这些研究表明 miR-497 的失调可能在不同的肿瘤中发挥不同的作用,这取决于肿瘤类型和肿瘤微环境^[15]。在甲状腺癌中,有研究检测 48 例甲状腺癌肿瘤标本和匹配的邻近正常组织中的 miR-497 水平,发现与正常组织相比,甲状腺癌组织中的 miR-497 表达下调,且还发现 miR-497 表达与晚期临床分期和淋巴结转移呈负相关,细胞实验发现 miR-497 过表达抑制甲状腺癌细胞增殖、迁移和侵袭,进一步荧光素酶活性测定显示 miR-497 通过抑制脑源性神经营养因子(BDNF)表达抑制甲状腺癌,提示 miR-497 是甲状腺癌的潜在治疗靶点^[16]。

miR-150 位于染色体 19q13 的基因组区域。miRNA 表达谱突出显示 miR-150 下调是人类恶性肿瘤的常见表现。有研究表明与邻近的正常组织相比,甲状腺癌组织中的 miR-150 表达显著下调,通过细胞实验发现 miR-150 能够抑制细胞增殖,并且该研究找到了 miR-150 的直接作用靶基因 RAB11A,然而 RAB11A 能够促进甲状腺癌细胞的恶性表型,通过动物实验研究发现 miR-150 在体内能够抑制肿瘤的生长,该研究

表明 miR-150 可通过抑制 Rab11A/Wnt/ β -catenin 途径在甲状腺癌细胞中起抑制基因的作用^[17]。

miR-144 是一种肿瘤抑制性 miRNA, 研究表明 miR-144 在乳头状甲状腺癌中表达下调, 其表达与 E2F8 表达成反比, E2F8 是 miR-144 的直接功能靶标, 通过体内诱导 G1 期阻滞进而抑制乳头状甲状腺癌细胞增殖, 且在体外抑制肿瘤生长, miR-144/E2F8/CCND1 信号途径可能是乳头状甲状腺癌发展过程中调节肿瘤细胞增殖的关键机制^[18]。

Gu 等^[19]的研究发现 miR-539 在甲状腺癌细胞迁移和侵袭中起抑制作用, 与对照组相比, miR-539 在甲状腺癌细胞系和甲状腺癌组织中表达下调, 该研究通过荧光素酶报告基因检测证实 miR-539 与鸟苷酸激酶蛋白 1 (CARMA1) 的 3'-UTR 区结合从而抑制甲状腺癌细胞中 CARMA1 的表达, CARMA1 可以显著促进甲状腺癌细胞的迁移和侵袭, 表明 miR-539 通过靶向 CARMA1 从而抑制甲状腺癌细胞的迁移和侵袭。

miR-125b 在各种类型的肿瘤中表达下调, 并被证实是包括甲状腺癌在内的各种肿瘤的抑制因子。有研究显示 miR-125b 在未分化甲状腺癌组织和细胞系中的表达水平下调, 而磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 δ (PIK3CD) 的表达水平则呈现相反的结果, 荧光素酶测定法证实 PIK3CD 为 miR-125b 的直接靶标, 该研究显示 miR-125b 通过下调 PIK3CD 的表达从而抑制未分化甲状腺癌细胞的迁移和侵袭^[20]。

miR-212 可能在甲状腺癌中通过靶向 Sirtuin1 (SIRT1) 发挥肿瘤抑制因子的作用。Li 等^[21]的研究显示与邻近的正常组织和正常甲状腺细胞系相比, 甲状腺癌标本和甲状腺癌细胞系中 miR-212 的表达显著降低, 且 miR-212 在甲状腺癌组织中的表达下调与甲状腺癌的淋巴结转移和晚期临床分期呈负相关; 功能研究显示, miR-212 能够显著抑制甲状腺癌细胞系的增殖、迁移和侵袭; 此外, SIRT1 被鉴定为 miR-212 的直接靶标, 其表达与甲状腺癌组织中的 miR-212 表达呈负相关; 在体内实验研究显示, miR-212 过表达显著抑制甲状腺癌裸鼠模型的肿瘤生长。

miR-577 在多种肿瘤中异常表达。有研究显示 miR-577 在乳头状甲状腺癌组织和细胞系中显著下调; miR-577 的上调在体外抑制乳头状甲状腺细胞的增殖、迁移和侵袭; 荧光素酶报告基因测定证实鞘氨醇激酶 2 (SphK2) 是 miR-577 的直接靶标, 而 SphK2 的敲低则显著抑制乳头状甲状腺细胞的增殖、迁移和侵袭; 该研究结果表明 miR-577 是乳头状甲状腺癌中潜在的肿瘤抑制因子^[22]。

miR-217 的表达在甲状腺癌组织及细胞系中显著降低, 有研究表明甲状腺癌中 miR-217 表达下降与临床分期和淋巴结转移有关; 功能研究表明, miR-217 在甲状腺癌细胞中过表达可抑制体外增殖, 迁移和侵袭, 并抑制体内肿瘤生长; 蛋白激酶 B (AKT3) 被鉴定为甲状腺癌中 miR-217 的靶标, miR-217 通过靶向 AKT3 在甲状腺癌发展和进展中的肿瘤抑制作用, 表明 miR-217 可能是甲状腺癌的潜在靶标^[23]。

综上所述, 大量的 miRNA 在甲状腺癌组织中表达下调, 并通过不同的作用通路和不同的分子机制在甲状腺癌的发生

及发展中发挥其抑癌作用。

2.2 在甲状腺癌中表达上调的 miRNAs 在甲状腺癌中, miR-146b 是最显著上调表达的 miRNA, 多个研究报道其在甲状腺癌的发生及进展中发挥核心作用^[24-26]。磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 信号传导途径是许多类型甲状腺癌的基本致癌机制。有研究显示 miR-146b 及其靶基因在 PI3K/AKT 信号通路的激活中发挥重要作用^[24]。Ramírez-Moya 等^[24]的研究显示, miR-146b 通过直接靶向 PTEN 基因促进 PI3K/AKT 信号活化, 进而导致甲状腺癌细胞增殖和侵袭; 进一步的分析还表明 miR-146b 通过与 3'-UTR 结合直接抑制 E-cadherin 的表达, 调节上皮-间充质转化 (EMT) 过程。另一研究也证明 miR-146b-5p 在乳头状甲状腺癌中过表达, miR-146b-5p 能够与 SMAD4 的 3'-UTR 的直接结合, 而 SMAD4 是转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 信号通路的重要成员, 该研究显示 miR-146b-5p 通过靶向 SMAD4 来调节 TGF- β 通路促进甲状腺癌的发生^[25]。Deng 等^[26]的研究也显示 miR-146b-5p 通过下调锌环指蛋白 3 (ZNF3) 激活 Wnt/ β -catenin 信号进而诱导甲状腺癌的 EMT, 并促进乳头状甲状腺癌细胞的迁移和侵袭。

Zhang 等^[27]的研究显示, 与邻近的非肿瘤组织相比, miR-483-3p 在 80 个甲状腺肿瘤样本中上调, 而分离缺陷基因 3 (Pard3) 的表达下调; miR-483 的过表达诱导细胞增殖、迁移和侵袭, 然而敲低 miR-483-3p 则导致体外和体内细胞侵袭和活力丧失; 荧光素酶报告基因检测确定 miR-483-3p 靶向 Pard3 使其表达下调, 而 Pard3 的下调通过激活 TGF- β 1 信号转导途径从而导致甲状腺未分化癌细胞迁移、侵袭并诱导 EMT。

近期有研究显示, 与正常组织相比, miR-340-5p 在甲状腺癌样本中过表达, 并且病理等级越高的肿瘤 miR-340-5p 表达水平越高; 进一步研究显示, 甲状腺癌组织中 miR-340-5p 和 BMP4 水平之间呈负相关, miR-340-5p 能够降低骨形态发生蛋白 4 (BMP4) 的表达促进甲状腺癌的增殖; 此外, 小鼠模型实验也证明降低 miR-340-5p 的表达能够抑制肿瘤生长^[28]。

miR-222 在乳头状甲状腺癌中表达上调, 并且与侵袭性肿瘤表型相关。有研究结果表明, miR-222 的异常表达增强了体外甲状腺癌细胞的迁移和侵袭, 以及体内远处肺转移; 蛋白磷酸酶 2A 调节亚基 β (PPP2R2A) 是一种肿瘤抑制因子, 被鉴定为 miR-222 的直接靶标; 该研究显示 miR-222 通过靶向 PPP2R2A 促进甲状腺癌中的肿瘤侵袭和转移^[29]。

miR-181a 在甲状腺癌中起致癌作用, 研究显示 miR-181a 在甲状腺癌组织中的表达显著上调, miR-181a 过表达可减少细胞凋亡并促进细胞增殖, miR-181a 直接抑制视网膜母细胞瘤基因 1 (RB1) 表达, 通过靶向 RB1 促进细胞增殖并抑制细胞凋亡^[30]。

另一篇文献报道, miR-9-3p 表达在甲状腺髓样癌组织中表达上调; 通过生物信息学预测和荧光素酶报告基因检测实验鉴定出膀胱癌相关蛋白 (BLCAP) 是 miR-9-3p 的靶标, miR-9-3p 通过靶向 BLCAP 促进细胞增殖并抑制甲状腺髓样癌细胞凋亡^[31]。

Liu 等^[32]的研究显示与邻近正常组织相比, miR-197-3p

在甲状腺癌组织中表达上调;研究表明 P120 是 miR-197-3p 的靶标,而下调 miR-197-3p 能够抑制甲状腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移。

综上所述,大量的 miRNA 在甲状腺癌组织中表达上调,并通过不同的作用通路和不同的分子机制在甲状腺癌的发生及发展中发挥其致癌作用。

3 结 语

miRNA 能够调控基因的表达,并且一个 miRNA 分子可以调控多个靶基因,因此,miRNAs 在各种生物学过程包括肿瘤的发生与发展中能够发挥重要的调控作用。目前已经发现了大量与癌症进展相关的 miRNAs,其通过调控多种分子机制从而参与不同分子水平的肿瘤发生,其中一些很可能作为各类肿瘤包括甲状腺癌诊断和预后的生物标志物。本文总结了在甲状腺癌中异常表达的 miRNAs,它们通过调控不同的信号通路从而影响甲状腺癌的进展,其中在甲状腺癌中上调表达的 miRNAs 作为致癌因子能够促进甲状腺癌的进展,而在甲状腺癌中下调表达的 miRNAs 作为抑癌因子能够抑制甲状腺癌的进展,这些 miRNAs 的发现对更好的阐明甲状腺癌的发病机制具有重大意义,很可能作为治疗甲状腺癌的潜在靶标。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.

[2] Burns WR, Zeiger MA. Differentiated thyroid cancer[J]. *Semin Oncol*, 2010, 37(6): 557-566.

[3] Sui F, Ji M, Hou P. Long non-coding RNAs in thyroid cancer: Biological functions and clinical significance[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 469: 11-22.

[4] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.

[5] Fabian MR, Sonenberg N, Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs[J]. *Annu Rev Biochem*, 2010, 79: 351-379.

[6] Kloosterman WP, Plasterk RHA. The diverse functions of MicroRNAs in animal development and disease[J]. *Dev Cell*, 2006, 11(4): 441-450.

[7] Kabekkodu SP, Shukla V, Varghese VK, et al. Clustered miRNAs and their role in biological functions and diseases[J]. *Biol Rev*, 2018, 93(4): 1955-1986.

[8] Ramírez-Moya J, Santisteban P. miRNA-directed regulation of the main signaling pathways in thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 430.

[9] Li WD, Jin XJ, Deng XB, et al. The putative tumor suppressor microRNA-497 modulates gastric cancer cell proliferation and invasion by repressing eIF4E[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(2): 235-240.

[10] Shao XJ, Miao MH, Xue J, et al. The down-regulation of MicroRNA-497 contributes to cell growth and cisplatin resistance through PI3K/

Akt pathway in osteosarcoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(5): 2051-2062.

[11] Xie Y, Wei RR, Huang GL, et al. Checkpoint kinase 1 is negatively regulated by miR-497 in hepatocellular carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3): 844.

[12] Du ML, Shi DN, Yuan L, et al. Circulating miR-497 and miR-663b in plasma are potential novel biomarkers for bladder cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10437.

[13] Lan J, Xue Y, Chen H, et al. Hypoxia-induced miR-497 decreases glioma cell sensitivity to TMZ by inhibiting apoptosis[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(18): 3333-3339.

[14] Jiang Y, Meng Q, Qi J, et al. MiR-497 promotes metastasis of colorectal cancer cells through Nrdp1 inhibition[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 7641-7647.

[15] Yang G, Xiong G, Cao Z, et al. miR-497 expression, function and clinical application in cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55900-55911.

[16] Wang PS, Meng XY, Huang Y, et al. MicroRNA-497 inhibits thyroid cancer tumor growth and invasion by suppressing BDNF[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2825-2834.

[17] Bai D, Sun H, Wang X, et al. MiR-150 inhibits cell growth in vitro and in vivo by restraining the RAB11A/WNT/ β -catenin pathway in thyroid cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4885-4894.

[18] Sun J, Shi R, Zhao S, et al. E2F8, a direct target of miR-144, promotes papillary thyroid cancer progression via regulating cell cycle[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 40.

[19] Gu L, Sun W. MiR-539 inhibits thyroid cancer cell migration and invasion by directly targeting CARMA1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(4): 1128-1133.

[20] Bu Q, You F, Pan G, et al. MiR-125b inhibits anaplastic thyroid cancer cell migration and invasion by targeting PIK3CD[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 443-448.

[21] Li D, Bai L, Wang T, et al. Function of miR-212 as a tumor suppressor in thyroid cancer by targeting SIRT1[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 695-702.

[22] Xue KC, Hu DD, Zhao L, et al. MiR-577 inhibits papillary thyroid carcinoma cell proliferation, migration and invasion by targeting SphK2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17): 3794-3800.

[23] Lin Y, Cheng K, Wang T, et al. miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion via targeting AKT3 in thyroid cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1718-1724.

[24] Ramírez-Moya J, Wert-Lamas L, Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN[J]. *Oncogene*, 2018, 37(25): 3369-3383.

[25] Geraldo MV, Yamashita AS, Kimura ET. MicroRNA miR-146b-5p regulates signal transduction of TGF-beta by repressing SMAD4 in thyroid cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 31(15): 1910-1922.

- 用临床医药杂志,2015,19(s1):135-136.
- [9] 宋昕. WHO 公布全球十大死亡原因[J]. 中华灾害救援医学, 2018,6(11):661.
- [10] 赵娜,吕晓濛,曲文彦,等. 从脾论治冠心病名老中医经验汇集[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(3):51-55.
- [11] 张秀. 从脾论治功能性消化不良、冠心病近10年中医现代文献研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2015.
- [12] 孔德昭,张哲,王洋,等. “从脾论治”法对冠心病稳定型心绞痛患者生存质量的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(7):1345-1350.
- [13] 王锐,陈乃明. 辨证针刺治疗冠心病心绞痛42例[J]. 中国针灸, 2003,23(5):280.
- [14] 李燕梅. 调脾升清法治疗中老年眩晕[J]. 河南中医,2002,22(5):30.
- [15] 于颂华,吉学群,薛莉,等. “调理脾胃”针法治疗颈性眩晕33例疗效观察[J]. 天津中医药,2005,22(3):211-212.
- [16] 张建平,张森,王焕玲,等. 田芬兰教授谈从脾论治失眠[J]. 云南中医中药杂志,2014,35(5):9-10.
- [17] 沈浩,刘红权. 从脾论治难治性不寐探析[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(21):2364-2366,2394.
- [18] 陈丽仪,郭元琦. 不寐证针灸治疗新思路[J]. 针灸临床杂志, 2004,20(10):21-22.
- [19] 付冰. 心脾同治慢性心衰[J]. 实用中医内科杂志,2013,27(10):49-51.
- [20] 张凤,戴小华. 调脾护心方治疗心脾两虚证慢性心力衰竭疗效观察[J]. 中医药临床杂志,2014,26(5):482-483.
- [21] 祝德伟. 调脾护心方防治慢性心力衰竭及对炎症因子影响的临床及实验研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2018.
- [22] 李锦鸣,吕允,郝敬红,等. 吕光荣教授针药并用治疗慢性心衰临床经验探析[J]. 针灸临床杂志,2013,29(5):75-76.
- [23] 刘涵容. 从脾论治高脂血症研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2014,35(3):64-66.
- [24] 周佳,陈娇,韦双双. 从脾论治高脂血症[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(2):309-312.
- [25] 肖艳皎,刘延祥. 试析高脂血症从脾论治[J]. 甘肃科技纵横, 2007,36(4):194.
- [26] 程为平,郭继承,叶宁. 针刺治疗高脂蛋白血症36例临床观察[J]. 针灸临床杂志,1994,10(2):25-26.
- [27] 于薇,张艳. 论从脾论治心悸临床经验[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(2):210-211.
- [28] 霍桦. 中药结合针刺治疗心悸的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报,2008,14(16):95-96.
- [29] 高伟. 王孟英神昏医案研究[D]. 北京:北京中医药大学,2006.
- [30] 孙文军,唐启盛. 张锡纯思想中的心脑相通理论[J]. 中华中医药杂志,2011,26(3):427-429.
- [31] 刘晓岚. 中医“脾主智”的理论探讨及强脾益智法对AD大鼠行为学影响的实验研究[D]. 福州:福建中医学院,2007.
- [32] 刘清国,汤立新,贺江宁,等. 针刺治疗多发脑梗塞性痴呆46例临床观察[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(2):81-85.
- [33] 郭静. 醒脾开郁方治疗抑郁症的临床及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2005.
- [34] 牛晓曼,李海昌,邵铁娟. 从肠道菌群失调探讨抑郁症从脾论治的机理[J]. 江西中医药大学学报,2016,28(1):1-3.
- [35] 杨丹. 脾胃为五脏藏神关键及针刺足三里干预抑郁症的理论及实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.

收稿日期:2020-06-04 编辑:王娜娜

(上接第128页)

- [26] Deng X, Wu B, Xiao K, et al. MiR-146b-5p promotes metastasis and induces epithelial-mesenchymal transition in thyroid cancer by targeting ZNRF3[J]. Cell Physiol Biochem,2015,35(1):71-82.
- [27] Zhang XP, Liu L, Deng XZ, et al. MicroRNA 483-3p targets Pard3 to potentiate TGF- β 1-induced cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells[J]. Oncogene,2019,38(5):699-715.
- [28] Zhao P, Ma W, Hu Z, et al. Up-regulation of miR-340-5p promotes progression of thyroid cancer by inhibiting BMP4[J]. J Endocrinol Invest,2018,41(10):1165-1172.
- [29] Huang Y, Yu S, Cao S, et al. MicroRNA-222 promotes invasion and metastasis of papillary thyroid cancer through targeting protein phosphatase 2 regulatory subunit B alpha expression[J]. Thyroid,2018, 28(9):1162-1173.
- [30] Le F, Luo P, Yang QO, et al. MiR-181a promotes growth of thyroid cancer cells by targeting tumor suppressor RB1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(24):5638-5647.
- [31] Chen Y, Zhang S, Zhao R, et al. Upregulated miR-9-3p promotes cell growth and inhibits apoptosis in medullary thyroid carcinoma by targeting BLCAP[J]. Oncol Res,2017,25(8):1215-1222.
- [32] Liu K, Huang W, Yan DQ, et al. Overexpression of long intergenic noncoding RNA LINC00312 inhibits the invasion and migration of thyroid cancer cells by down-regulating microRNA-197-3p[J]. Biosci Rep,2017,37(4):BSR20170109.

收稿日期:2020-02-24 编辑:石嘉莹