

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202003026

· 综述 ·

微小 RNA 在甲状腺乳头状癌中的作用及其研究现状

秦小静¹, 薛刚^{1,2}, 吴靖芳¹

(河北北方学院 1. 形态学实验教学中心; 2. 耳鼻咽喉头颈外科教研室, 河北 张家口 075000)

摘要: 微小 RNA (micro RNA, miRNA) 是一类长度范围为 18~22 个核苷酸的单链内源性非编码 RNA 分子。MiRNA 在调节基因表达中发挥着重要作用, 通过诱导翻译抑制或靶向 mRNA 的互补结合以达到沉默的效果。他们可能作为抑癌基因或致癌基因参与癌症的生物学调控。其中一些 miRNA 也参与了甲状腺乳头状癌(PTC) 患者的基因调控。MiRNA 可能对 PTC 的诊断、预后判断和预测 PTC 的复发有重要意义。本文就 miRNA 的生物起源、生物功能以及他们在 PTC 中的表达模式、作用靶点、分子调控机制和临床价值作一综述。

关键词: 微小 RNA; 甲状腺乳头状癌; 非编码 RNA; 3'-非翻译区

中图分类号: R739.91

Role and research progress of microRNA in papillary thyroid carcinoma

QIN Xiaojing¹, XUE Gang^{1,2}, WU Jingfang¹

(1. Center of Morphology, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: Micro RNA(miRNA) is a kind of endogenous noncoding single-stranded RNA with about 22 nucleotides length. The miRNA plays a critical role in regulating gene expression by inducing translation suppression or targeting complementary binding of mRNA to achieve silencing effects. The genes may be involved in the biological regulation of cancer as a tumor suppressor gene or oncogene. Some of these miRNA are also related to the regulation of gene expressions in patients with thyroid papillary carcinoma (PTC). MiRNA may play an important role in the diagnosis and prognosis of PTC, and also the prediction of PTC recurrence. This paper reviewed the origin and the biological function of miRNAs and its expression pattern, targeting genes, mechanism of molecular regulation and clinical value in PTC.

Keywords: Micro RNA(miRNA); Papillary thyroid carcinoma(PTC); non-coding RNAs(ncRNAs); 3'-Untranslated Region(3'-UTR)

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是内分泌系统常见的恶性肿瘤,发病率呈逐年上升趋势。甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)主要起源于甲状腺滤泡细胞和甲状腺 C 细胞,来源于甲状腺滤泡细胞的 TC 主要分为 3 种类型:PTC、甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)和甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)。来源于甲状腺 C 细胞的是甲状腺髓样细胞癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)。临床上,PTC 和 FTC 最为多见,分别占甲状腺恶性肿瘤的 75%~80% 和 15%~20%,因其分化程度高而称为分化型甲状腺癌。

目前,甲状腺癌的发病机制尚不清楚,其发病与性别、年龄、地域、种族差异等多种因素有关,其病因主要包括:电离辐射、碘摄入量异常、遗传因素等。探索与 TC 相关的发病机制,有利于对 PTC 的早期诊断与治疗。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 在不同种属中有高度的保守性,是基因表达的一种重要调节分子,主要参与转录后基因表达调控。据估计,miRNA 可以调节超过 1/3 的人类基因。推测 miRNA 的失调是肿瘤形成过程的重要事件。特异 miRNA 过表达抑制抑癌基因,下调导致癌基因上调,最终导致细胞

基金项目:河北省财政厅专科能力建设和专科带头人培养项目(361009);张家口市科技计划项目(172006D)。

第一作者简介:秦小静,女,在读硕士研究生。

通信作者:薛刚,Email:xgwj@163.com;吴靖芳,Email:641426737@qq.com

存活、增殖和凋亡失调,导致恶性肿瘤形成^[1]。

1 MiRNA 的生物学合成和功能

MiRNA 广泛存在于真核细胞中,是一类非编码单链小 RNA 分子,1993 年 Lee 等^[2]在秀丽隐杆线虫首次描述。其在内源性、进化上高度保守,70% 哺乳动物 miRNA 是位于 TUs 区(transcription units, TUs),且其中大部分是位于内含子区^[2]。迄今为止,miRNA 的公共存储库-miRBase 中已经超过 2 800 个 miRNA 序列^[3]。MiRNA 的生物发生是从 DNA 上编码 miRNA 的初级转录产物(pri-miRNA)开始的^[4-5]。首先,细胞核 RNA 聚合酶 II 将 miRNA 基因转录为初级 miRNA 转录产物(pri-miRNA)(图 1),并由 Drosha 加工成 60~70 个核苷酸的发夹状 RNA 的前体 miRNA(miRNA precursor, pre-miRNA)^[1]。随后,位于细胞核内的 pre-miRNA 通过 exportin-5 输出到细胞质中并被 Dicer 酶切割成双链 miRNA。其中一条链是引导链,而互补链是伴随链。引导链被整合到 miRNA 效应器中,称为 RNA 诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC),伴随链被降解。RISC 由 miRNA 链、Argonaute (AGO) 蛋白家族成员和其他结构促进蛋白组成,它指导 miRNA 链识别靶 mRNA 转录物,而 AGO 蛋白(与其他促进蛋白质)介导相应的作用^[1,5]。介导作用的性质取决于 miRNA 和 mRNA 之间的互补程度。成熟的 miRNA 可以通过靶向 3' 非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)的精确互补序列以促进或抑制 mRNA 的翻译和降解^[5]。MiRNA 除参与基因的转录后调节外,还作为细胞信使,miRNA 被包装在囊泡或外泌体中形成蛋白质复合物,随囊泡运输到或分泌到邻近或远处的细胞外基质,在不同的生物学过程中发挥调节作用^[6]。在同一个 miRNA 中存在着 2 条部分互补的双链,根据成熟 miRNA 来自在前体 pre-miRNA 上的 5' 端臂和 3' 端臂位置将 2 条双链分别命名为 5p 和 3p,分别与不同的 mRNA 结合参与调节细胞增殖、分化及细胞凋亡、免疫应答、应激反应和肿瘤发生、发展等多个生物学过程^[1]。

2 MiRNA 与 PTC

MiRNA 失调与肿瘤的关系在 2002 年即被认可,但直到 2005 年 He 等^[7]第一次报道 miRNA 与甲状腺肿瘤发生有关。研究发现 miRNA 与 TC 密切相关,如 miRNA-21/31/183/187/155/224/595/584/146-5p/221/

222/let-7b 在 TC 中高表达,而 miRNA 200s/7/126/29a/137/206/101/613/539/205/9/195/199a/204/218/300 的表达却下调。已有研究表明,miRNA 表达失调与 TC 细胞的增殖、迁移和远处转移有关^[8]。目前 miRNA 在甲状腺中的主要临床应用包括甲状腺肿瘤良恶性的鉴别、淋巴结转移预测、监测复发、预后评估等。

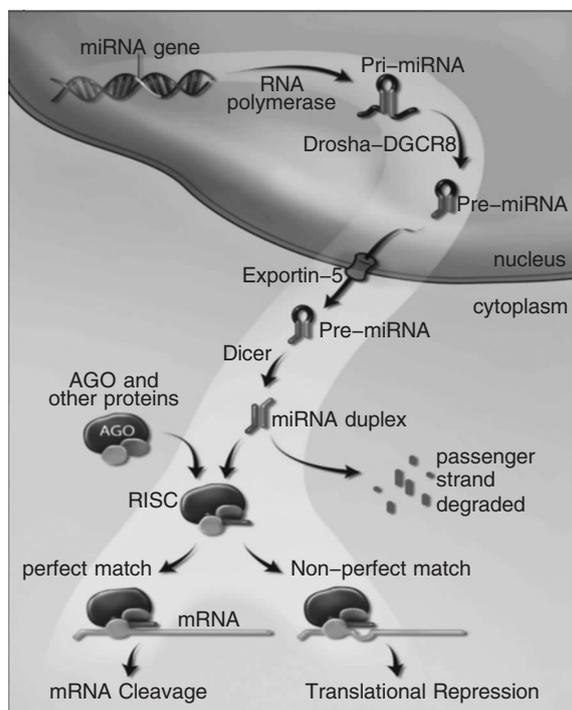


图 1 MiRNA 产生示意图, pri-miRNA 从细胞核内的 miRNA 基因转录,并被切割成 pre-miRNA 输出到细胞质。Dicer 将 pre-miRNA 加工为成熟 miRNA 双链体。引导链被整合到 RNA 诱导的 RISC,伴随链降解^[5]

2.1 上调的 miRNAs 与 PTC

2.1.1 MiRNA-21 与 PTC MiRNA-21 参与体内多种生理病理过程,如心肌缺血后再灌注损伤、肺癌、TC、胃癌、宫颈癌、肝癌、乳腺癌和胰腺癌的发生、发展等。Huang 等^[9]对 69 例 miRNA 的表达及联合丝/苏氨酸特异性激酶基因 V600E (BRAF^{V600E}) (BRAF^{V600E}) 突变对 PTC 患者的作用做了研究,结果显示:在 47.8% 的 (BRAF^{V600E}) 突变的 PTC 中,有 12 种 miRNA 表达上调,6 种 miRNA 则表达下调,其中 BRAF 基因突变导致 miRNA-21 和 miRNA-203 的表达显著上调 ($P < 0.05$), BRAF 突变与 miRNA-21 过表达与 PTC 高侵袭性和转移(TNM 分期、淋巴结转移)密切相关 ($P < 0.05$)。吴夕等^[10]通过 qRT-PCR 方法检测了 12 例 PTC 组织与癌旁正常组织中 miRNA-21 的表达,显示 miRNA-21 在 PTC 中呈明显

高表达,两者差异具有统计学意义。Ortiz 等^[11]发现 PTC 中 miRNA-21 和 miRNA-146b DNA 甲基化缺失导致其高表达,进而引起磷酸酶张力蛋白基因 (PTEN)/磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)、细胞程序性死亡基因 4 (PDCD4) 等转录机制破坏,PTC 形成与进展。此外,Wu 等^[12]发现从低氧状态的 TC 细胞 BCPAP 和 TPC-1 中分离出的外泌体中 miRNA-21-5p 显著上调,直接靶向和抑制转化生长因子- β 诱导基因 (TGFBI) 和 IV 型胶原蛋白基因 $\alpha 1$ (COL4A1),促进人脐静脉内皮细胞的血管生成。此外,在 PTC 患者血清中外泌体 miRNA-21-5p 水平升高,也能促进人脐静脉内皮细胞的血管生成,证实 PTC 外泌体 miRNA-21-5p/TGFBI 和 miRNA-21-5p/COL4A1 促进血管生成机制。

2.1.2 MiRNA-146、miRNA-221/222 与 PTC 定位于人类第 5 号染色体的 miRNA-146a 和 10 号染色体的 miRNA-146b 都属于 miRNA-146 家族,具有高度的保守性和同源性。有文献报道了 PTC 患者手术标本中几种 miRNA 分子的特异性模式与肿瘤的大小、多灶病变的状态、包膜和血管的浸润、TNM 分期,在某些情况下还与肿瘤的侵袭性有关^[13]。Palante 等^[7,14]证实 miRNA-146b-5p、miRNA-221-3p、miRNA-222-3p 在 PTC 中高表达。Chou 等^[15]发表了关于 miRNA 在 TC 侵袭性中的作用,证明 miRNA-146b、miRNA-221 和 miRNA-222 的表达与甲状腺包膜外侵犯有关,高危 PTC 组比低危组水平高。此外,他们还证明,与未突变的 PTC 相比,BRAF 突变的 PTC 中 miRNA-146b 的表达要更高。PTC 伴包膜及血管浸润或淋巴结转移时,miRNA 过表达^[16]。Acibucu 等^[17]研究结果显示 miR146b-5p、miRNA-221、miRNA-222 在远处转移和低 p27Kip1 水平患者中高表达,与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂家族的成员 p27Kip1 呈负相关。miRNA-221 和 miRNA-222 是两种高度同源的 miRNA,在人类,小鼠和大鼠等脊椎动物中高度保守,共享一个种子序列。阻断这些 miRNA 导致 PTC 细胞系生长减慢,过表达集落形成能力增加^[14]。Visone 等^[18]将 miRNA-221 和/或 miRNA-222 或其抑制剂转入 PTC 细胞系 TPC-1 细胞和宫颈癌 HeLa 细胞,二者通过与 p27mRNA 3'-UTR 区种子序列结合抑制 p27 翻译,降低 TPC-1 和 HeLa 细胞中的 p27 (Kip1) 蛋白水平,促进细胞周期。Cao 等^[19]发现,过度表达 miRNA-128 通过与控鞘氨醇激酶 1 (SPHK1) 3'-UTR 结合抑制其表达,通过诱导乳头状癌和滤泡癌细胞 G0/

G1 期阻滞和凋亡,抑制细胞生长,降低了异种移植肿瘤模型体内肿瘤生长速度和肿瘤重量,因此认为 miRNA-128 是 TC 的抑制因子。MiRNA-96-5p 通过抑制卷曲螺旋结构域蛋白 67 表达在 PTC 组织和细胞系明显上调,促进细胞生长、迁移和侵袭^[20]。Zhou 等^[21]报道了 miRNA-296-5p 通过调节 Polo-like kinase 1 (PLK1) 影响 PTC 的生物学行为。这些发现为认识 PTC 发病的分子机制提供了前景,同时,也有助于开发 PTC 的靶点药物。

2.2 下调的 miRNA 与 PTC

2.2.1 Let-7 家族与 PTC Let-7 家族是一组 miRNA 前体。研究表明 Let-7 家族 (Let-7a、Let-7b、Let-7c、Let-7d、Let-7e、Let-7f、Let-7g、Let-7i) 在多种肿瘤 (包括 TC) 的发生中均表现出重要的抑癌活性^[22]。它可以抑制原癌基因的表达,如抑制甲状腺组织本身以及血液 (血清或血浆) 中肾素-血管紧张素系统 (RAS)、原癌基因蛋白质 (C-myc)、高迁移率蛋白 A2 (HMGA2) 的表达^[23-25]。其中,Zhou 等^[24]表明 Let-7a 在 PTC 和 TC 细胞系患者组织均显著下调。另外,Let-7a 的过表达抑制 PTC 细胞的增殖、迁移和远处转移,磷酸化蛋白激酶 B-2 (AKT2) 是 Let-7a 的直接靶点,其表达水平与 Let-7a 在 PTC 组织中的表达呈负相关。Li 等^[25]研究了 Let-7b 和 HMGA2 在不同 PTC 组织和细胞系中的表达,显示 Let-7b 表达下调,HMGA2 则在甲状腺组织和细胞中的表达较正常组织和细胞上调。Let-7b 过表达或 HMGA2 的下调均可以抑制 PTC 细胞的增殖、迁移和侵袭。此外,Let-7b 诱导 HMGA2 下调,HMGA2 可影响 Let-7b 在 PTC 细胞中的生物学功能,提示 Let-7b 可能在 PTC 中发挥抑癌作用。

2.2.2 其他下调的 miRNA 与 PTC MiRNA-126 下调与 TC 的侵袭行为有关,而其过表达抑制了 TC 细胞的增殖,并显著抑制了肿瘤在体内的生长和转移^[26]。Mancikova 等^[27]发现,BRAF 突变的 PTC 中 miRNA-7 和 miRNA-204 的极端下调。MiRNA-7 的下调与肿瘤的侵袭性相关。同样,波兰的一个研究小组发现甲状腺球蛋白基因中编码的一种微 RNA (miRNA-TG) 下调,通过靶向 MAPK4 活化 MAPK 信号通路,促进癌细胞增殖,可能是 PTC 的一个潜在的生物标志物^[28]。Han 等^[29]证实 PTC 组织 miRNA-148a 下调,是肿瘤抑制因子,细胞模型证实 miRNA-148a 通过与 CDK8 基因的 3'-UTR 结合,显著抑制 CDK8 的表达,负调节 PTC 细胞增殖,迁移,侵袭和肿瘤生长。科学家对中国人群中侵袭性 TC 与非侵袭

性 TC 或正常组织中的 miRNA 表达数据显示:29 种与 TC 相关的 miRNA 表达异常^[30]。

PTC 中上调或下调的 miRNA 分子是甲状腺细胞功能的关键调节因子,影响甲状腺激素的产生和细胞增殖。MiRNA 的表达具有严格的组织特异性,在病理条件下,miRNA 表达的改变可导致甲状腺细胞功能缺失和肿瘤形成。综上所述,某些 miRNA 的过表达可导致部分抑癌基因受到抑制,一些下调的 miRNA 可导致癌基因的表达,促进肿瘤在 PTC 中的生长和进展。

2.3 单核苷酸多态性对 PTC 的影响

2005 年,He 等^[7]首次证实单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)在 PTC 进展中发挥重要作用。他通过对 PTC 患者干细胞生长因子受体基因(KIT)基因中 miRNA-221/222 和 miRNA-146a/146b 结合位点的区域进行了测序,发现 KIT 基因与 miRNA-221/222 种子区域互补的 3'-UTR 内存在 G > A SNP,而外显子 G > C SNP(rs3733542)位于 miRNA-146a 和 miRNA-146b 结构域的关键区域内。这两个 SNP 与 KIT 蛋白的表达失调有关,可能在 PTC 的发展中起着致病作用。SNP 可以极大地影响 miRNA 的功能,这些变异可以改变 miRNA 对特定转录物的亲和力、产生新 miRNA 特异性结合位点或破坏它们^[31]。Jazdzewski 等^[32]发现 pre-miRNA-146a 序列中常见的 SNP 削弱了其成熟并导致 mRNA 靶识别降低。这种与 SNP 相关的 miRNA-146a 表达减少与 PTC 有关,并在北美和欧洲人群中均证实了其与 PTC 的高发风险有关。类似研究发现人 TC 细胞系(PTC-1, BC-PAP, FRO 和 8505c)和 ATC 样本中 miRNA 合成相关基因(DICER1)表达的上调与 DICER1 基因内的体细胞突变(C. 5438A > G; E1813G)有关。Wen 等^[33]发现,与 miRNA 相关的输出蛋白(XPO5)基因在 TC 组织中的表达明显低于正常组织,其功能障碍可能导致 miRNA 失调并导致癌变;而 XPO5 低表达与 XPO5 基因的 rs11077 位点的 G 等位基因密切相关,为 TC 的诊断提供了潜在的标志物。

2.4 MiRNA 与 PTC 诊断及预后

大量研究表明,循环 miRNA 水平与甲状腺功能障碍有关。2012 年,Yu 等^[23]证实 PTC 组血清 miRNA 前体 Let-7e, miRNA-151-5p 和 miRNA-222 水平显著高于健康对照组或良性结节组,其水平监测有助于 PTC 诊断和进程监测价值。甲状腺切除术后血清中 miRNA-151-5p、miRNA-222 和 miRNA-25-

3p、miRNA-451a 水平明显下降。此外,他们还证实了这些 miRNA 分子的水平与癌症多灶性和肿瘤大小以及晚期 TNM 分期相关^[23,34]。目前,已有许多研究关注 miRNA-221/222 表达与 TC 之间的关系以及作为 TC 鉴别诊断的生物标志物。Yoruker 等^[35]表明 PTC 组织中 miRNA-221、miRNA-222 表达水平的变化与甲状腺包膜侵犯、转移和肿瘤复发的风险有关,动态监测血清 miRNA-221、miRNA-222 有助于及早发现 PTC 的复发。Kitano 等^[36]通过细针穿刺甲状腺活检技术,识别出 4 种在良性和恶性肿瘤中表达差异的 miRNA 分子,其中低水平的 miRNA-7 是 TC 最准确的诊断标志物。MiRNA-31 是一类在 PTC 中表达上调且与其侵袭性密切相关的 miRNA 分子,Samsonov 等^[37]证明术前 PTC 患者外泌体中含有高水平的 miRNA-31,术后外泌体含量显著降低。miRNA-151 与之类似,在 PTC 患者的血液(血清和血浆)中发现了 miRNA-151 的高表达。Dai 等^[38]发现组织 miRNA-221 和 miRNA-222 表达与 PTC 复发显著相关,其中 miRNA-221 的组织表达是 PTC 复发的唯一独立危险因素。Mancikova 等^[27]发现 Let-7a 的高表达与 miRNA-192 低表达的组合增加了 PTC 的复发风险,并校正了亚型、分期等临床特征。并最终指出,作为 PTC 诊断和预后复发的预测因子,microRNA 具有重要的意义。Zhang 等^[39]发现 3 个 miRNA 分子(miRNA-222、miR-221、miR-146b)的表达水平在 PTC 患者中高于健康对照组和良性甲状腺结节患者,这些 miRNA 的高表达与 PTC 较差的预后以及复发相关。血浆外泌体 miRNA-21 和 miRNA-181a 有助于鉴别 FTC 与 PTC^[37]。对 11 个 PTC 血清中 754 个 miRNA 术前和术后 30 d 的比较发现 miRNA-146a-5p 和 miRNA-221-3p 可以作为 PTC 术后检测生物标记物,尤其当结果没有提示的情况下更有意义^[40]。

3 MiRNA 与其他非编码 RNA 在 TC 中的关系

表 1 中概述了 TC 中 miRNA 的变化及意义。非编码 RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)主要包括 miRNA、长链非编码 RNA(Long non-coding RNAs, lncRNA)和环状 RNA(circular RNAs, circRNA)。lncRNA 是一类长度 > 200 个核苷酸,占总 RNA 0.03% ~ 0.2% 的非编码 RNA。lncRNA 不仅调节 mRNA 的翻译、稳定和降解过程,并可以作为竞争性内源 RNA,充当“分子海绵”靶向作用于 miRNA 和蛋白因子,抑制它们的活性,还能通过与 RNA、DNA

表 1 TC 中 miRNA 的变化及意义

miRNA	样品类型	变化	意义及功能
miRNA-21/31/183/187/155/ 224/595/584/146-5p/	PTC	上调	与 PTC 高侵袭性和转移(TNM 分期、淋巴结转移)密切相关。
miRNA146b-5p, miRNA-221/222	PTC-1	上调	降低 TC 细胞中的 p27(Kip1)蛋白水平,促进细胞周期;miRNA-221/222 与甲状腺外的转移和肿瘤复发的风险增加相关
miRNA-21-5p	血浆、外泌体、细胞系	上调	抑制 TGFBI 和 COL4A1,促进血管生成
miRNA-128	FTC	下调	与 SPHK1 3'-UTR 结合,诱导 PTC 和 FTC 细胞 G0/G1 期阻滞和凋亡,抑制细胞生长。
miRNA-96-5p	组织、细胞系	上调	通过抑制卷曲螺旋结构域蛋白 67 表达在 PTC 组织和细胞系明显上调,促进细胞生长、迁移和侵袭。
miRNA-296-5p	PTC	下调	通过调节 polo-like kinase 1(PLK1)影响 PTC 的生物学行为。有助于开发 PTC 治疗的新靶点和方法。
Let-7(Let-7a/7b/7e)家族	PTC	下调	Let-7a/7b 下调促进 PTC 细胞的增殖、迁移和远处转移;血清 Let-7e 水平监测有助于 PTC 诊断和进程监测价值。
miRNA -7/miRNA-126/204	PTC	下调	下调与肿瘤的侵袭性相关。
miRNA -148a	PTC	下调	通过与 CDK8 基因的 3'-UTR 结合,显著抑制 CDK8 的表达,负调节 PTC 细胞增殖,迁移,侵袭和肿瘤生长
miRNA-21, miRNA-181a, miRNA-31, miRNA-146a-5p, miRNA-221-3p	血浆外泌体	上调	与 PTC 较差的预后以及复发相关;有助于鉴别 FTC 与 PTC;可作为 PTC 术后检测生物标记物

以及蛋白质复合物相互作用,参与转录、转录后和表观遗传水平的基因表达调控^[41]。Li 等^[42]研究发现 lncRNA NEAT1 表达上调与肿瘤发生和进展紧密相关,NEAT1 的上调降低了 miRNA-214 的表达,促进 TC 的恶性进展。CircRNA 是由真核生物中的前体 mRNA 反向剪接产生的环状内源性 RNA 分子,具有结构稳定、序列保守、细胞和组织特异性等特点。CircRNA 主要以竞争性内源性 RNA 方式调控亲本基因的转录,参与调控包括癌症在内的多种生物学过程。Ren 等^[43]通过构建 circRNA-miRNA-mRNA 相互作用的网络发现 PTC hsa_circRNA_007148 上调和 hsa_circRNA_047771 下调可作为 PTC 患者的潜在诊断生物标志物和预后预测因子。Chen 等^[44]发现环状 RNA circNEK6 通过靶向 miRNA-370-3p 激活 Wnt 信号通路,促进 TC 的进展。

4 结论与展望

MiRNA 通过调控其靶基因参与肿瘤的发生和发展,miRNA 基因的多态性可以影响 miRNA 的表达,进而影响其靶基因的表达。临床检测血浆或血清等标本 miRNA 对 PTC 诊断,预后和预测 PTC 复发有重要意义。因此,深入研究甲状腺中特异性 miRNA 表达,将为 PTC 诊断、预测提供新的靶标。

参考文献:

[1] Winter J, Jung S, Keller S, et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(3):228-234.

[2] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. Cell, 1993, 75(5):843-854.

[3] miRBase: the microRNA database website[EB/OL]. Available: <http://www.mirbase.org/>.

[4] Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(2):126-139.

[5] Lee JC, Gundara JS, Glover A, et al. MicroRNA expression profiles in the management of papillary thyroid cancer[J]. Oncologist, 2014, 19(11):1141-1147.

[6] Simons M and Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(4):575-581.

[7] He H, Jazdzewski K, Li W, et al. The role of micro RNA genes in papillary thyroid carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(52):19075-19080.

[8] 李安妮,鲁明骞. microRNA 在甲状腺癌中的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(5):397-400.

[9] Huang Y, Liao D, Pan L, et al. Expressions of miRNAs in papillary thyroid carcinoma and their associations with the BRAFV600E mutation[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(5):675-681.

[10] 吴夕. 微小 RNA 的表达变异在甲状腺乳头状癌发生机制中的作用[D]. 南京:南京医科大学, 2014.

[11] Ortiz IMDP, Barros-Filho MC, Dos Reis MB, et al. Loss of DNA methylation is related to increased expression of miRNA-21 and miR-146b in papillary thyroid carcinoma[J]. Clin Epigenetics, 2018, 10(1):144.

[12] Wu F, Li F, Lin X, et al. Exosomes increased angiogenesis in papillary thyroid cancer microenvironment[J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(5):525-538.

[13] Marilena C, Francesca R, Valentina M, et al. MicroRNAs as biomarkers in thyroid carcinoma[J]. Int J Genomics, 2017, 2017:6496570.

[14] Pallante P, Visone R, Ferracin M, et al. MicroRNA deregulation

- in human thyroid papillary carcinomas[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(2):497-508.
- [15] Chou CK, Chen RF, Chou FF, et al. miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAF(V600E) Mutation [J]. *Thyroid*, 2010, 20(5):489-494.
- [16] Yip L, Kelly L, Shuai Y, et al. MicroRNA signature distinguishes the degree of aggressiveness of papillary thyroid carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(7):2035-2041.
- [17] Acibucu F, Dökmeta HS, Tutar Y, et al. Correlations between the expression levels of micro-RNA 146b,221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(3):137-143.
- [18] 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]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(3):791-798.
- [19] Cao XZ, Bin H, Zang ZN. miR-128 suppresses the growth of thyroid carcinoma by negatively regulating SPHK1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:1960-1966.
- [20] Liu ZM, Wu ZY, Li WH, et al. miR-96-5p promotes the proliferation, invasion and metastasis of papillary thyroid carcinoma through down-regulating CCDC67 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(8):3421-3430.
- [21] Zhou SL, Tang QL, Zhou SX, et al. miR-296-5p suppresses papillary thyroid carcinoma cell growth via targeting PLK1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(5):2084-2091.
- [22] Perdas E, Stawski R, Nowak D, et al. The Role of miRNA in papillary thyroid cancer in the context of miRNA Let-7 family [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6):909.
- [23] Yu S, Liu Y, Wang J, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6):2084-2092.
- [24] Zhou B, Shan H, Su Y, et al. Let-7a inhibits migration, invasion and tumor growth by targeting AKT2 in Papillary thyroid carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):69746-69755.
- [25] Li H, Zhao L, Zhang Z, et al. Roles of microRNA let-7b in papillary thyroid carcinoma by regulating HMGA2 [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10):1010428317719274.
- [26] Xiong Y, Kotian S, Zeiger MA, et al. miR-126-3p inhibits thyroid cancer cell growth and metastasis, and is associated with aggressive thyroid cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0130496.
- [27] Mancikova V, Castelblanco E, Pineiro-Yanez E, et al. MicroRNA deep-sequencing reveals master regulators of follicular and papillary thyroid tumors [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(6):748-757.
- [28] Kolanowska M, Wójcicka A, Kubiak A, et al. Functional analysis of a novel, thyroglobulin-embedded microRNA gene deregulated in papillary thyroid carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9942.
- [29] Han C, Zheng W, Ge M, et al. Downregulation of cyclin-dependent kinase 8 by microRNA-148a suppresses proliferation and invasiveness of papillary thyroid carcinomas [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(10):2081-2090.
- [30] Wang T, Xu H, Qi M, et al. miRNA dysregulation and the risk of metastasis and invasion in papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(4):5473-5479.
- [31] Beretta S, Maj C, Merelli I. Rank miRNA: a web tool for identifying polymorphisms altering miRNA target sites [J]. *Procedia Computer Science*, 2017, 108:1125-1134.
- [32] Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, et al. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(20):7269-7274.
- [33] Wen J, Gao Q, Wang N, et al. Association of microRNA-related gene XPO5 rs11077 polymorphism with susceptibility to thyroid cancer [J]. *Medicine*, 2017, 96(14):6351.
- [34] Li M, Song Q, Li H, et al. Circulating miR-25-3p and miR-451a may be potential biomarkers for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135549.
- [35] Yoruker EE, Terzioglu D, Teksoz S, et al. MicroRNA expression profiles in papillary thyroid carcinoma, benign thyroid nodules and healthy controls [J]. *J Cancer*, 2016, 7(7):803-809.
- [36] Kitano M, Rahbari R, Patterson EE, et al. Expression Profiling of difficult-to-diagnose thyroid histologic subtypes shows distinct expression profiles and identify candidate diagnostic microRNAs [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(12):3443-3452.
- [37] Samsonov R, Burdakov V, Shtam T, et al. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9):12011-12021.
- [38] Dai L, Wang Y, Chen L, et al. miR-221, a potential prognostic biomarker for recurrence in papillary thyroid cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1):11.
- [39] 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]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6):4252-4266.
- [40] Rosignolo F, Sponziello M, Giacomelli L et al. Identification of thyroid-associated serum microRNA profiles and their potential use in thyroid cancer follow-up [J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(1):3-13.
- [41] Andersson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, et al. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues [J]. *Nature*, 2014, 507(7493):455-461.
- [42] Li JH, Zhang SQ, Qiu XG, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes malignant progression of thyroid carcinoma by regulating miRNA-214 [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2):708-716.
- [43] Ren H, Liu Z, Liu S, et al. Profile and clinical implication of circular RNAs in human papillary thyroid carcinoma [J]. *PeerJ*, 2018, 6:5363.
- [44] Chen F, Feng Z, Zhu J, et al. Emerging roles of circR-NEK6 targeting miRNA-370-3p in the proliferation and invasion of thyroid cancer via Wnt signaling pathway [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(12):1139-1152.

(收稿日期:2019-06-15)

本文引用格式:秦小静,薛刚,吴靖芳.微小RNA在甲状腺乳头状癌中的作用及其研究现状[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(3):349-354. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202003026

Cite this article as: QIN Xiaojing, XUE Gang, WU Jingfang. Role and research progress of microRNA in papillary thyroid carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2020, 26(3):349-354. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202003026