

·综述·

## 长链非编码 RNA 在甲状腺癌中的研究进展

李宁 孟召伟 谭建

天津医科大学总医院核医学科 300052

通信作者: 谭建, Email: [tanpost@163.com](mailto:tanpost@163.com)

**【摘要】** 甲状腺癌是近年来发病率快速增长的内分泌肿瘤。人类恶性肿瘤与环境因素密切相关, 环境改变可诱导机体内某些致病基因发生变化, 从而促进了疾病的发生。在对人类的基因转录组的研究过程中, 发现了一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 即长链非编码 RNA(LncRNAs), 其通过调节基因表达参与细胞分化、增殖、凋亡、迁移和侵袭等肿瘤的发生发展。越来越多的研究发现 LncRNAs 与甲状腺癌关系密切, 许多 LncRNAs 对甲状腺有致癌或抑癌作用, 但其具体功能和作用机制尚不明确。笔者对 LncRNAs 在甲状腺癌中的最新研究进展进行综述, 为探讨 LncRNAs 在甲状腺癌中的作用机制及其临床应用价值提供依据。

**【关键词】** RNA, 长链非编码; 甲状腺肿瘤; 生物标志物; 诊断; 预后

**基金项目:** 国家自然科学基金(81571709)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.012)

### Research progress of long non-coding RNAs in thyroid cancer

Li Ning, Meng Zhaowei, Tan Jian

Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Tan Jian, Email: [tanpost@163.com](mailto:tanpost@163.com)

**【Abstract】** Thyroid cancer is an endocrine tumor with a rapid increase in prevalence in recent years. Human malignant tumors are closely related to environmental factors. Environmental changes can induce changes in certain pathogenic genes in the body, thus promoting the occurrence of diseases. A class of non-coding RNAs over 200 nucleotides in length, known as long non-coding RNAs (LncRNAs), has been found in human transcriptomes. LncRNAs are non-coding RNAs over 200 nucleotides in length that are involved in tumorigenesis, cell proliferation, proliferation, apoptosis, migration, and invasion by regulating gene expression. More and more studies have found that LncRNAs are closely related to thyroid cancer. Many LncRNAs have carcinogenic or tumor suppressive effects on the thyroid gland, but its function and mechanism are still unclear. This article reviews the recent research progress of LncRNAs in thyroid cancer, and provides a basis for exploring the mechanism of LncRNAs in thyroid cancer and its clinical application.

**【Key words】** RNA, long noncoding; Thyroid neoplasms; Biomarkers; Diagnosis; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81571709)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.012)

甲状腺癌是常见的内分泌肿瘤, 其发病率增长迅速<sup>[1]</sup>。90% 以上的甲状腺癌为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC)<sup>[2]</sup>, 主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC) 和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC) 两种病理类型。DTC 患者接受手术切除、<sup>131</sup>I

消融和 TSH 抑制治疗后预后通常较好, 绝大多数患者 10 年生存率可达 85% 以上。甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC) 是恶性程度最高的甲状腺癌, 约为 3%, 患者总生存率仅为 3~5 个月<sup>[3]</sup>。

甲状腺癌的发生发展与丝裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein-serine-threonine kinase, AKT)通路信号传导失调密切相关<sup>[4]</sup>,某些基因遗传失调导致上述两条信号通路过度活化,使甲状腺癌细胞过度增殖、转移且不受控制。其中,BRAF<sup>V600E</sup>基因突变和RET/PTC等基因重排是最常见的遗传改变<sup>[4]</sup>。近年来,长链非编码RNA(long non-coding RNAs, LncRNAs)受到研究者的极大关注,越来越多的研究发现<sup>[5]</sup>LncRNA与甲状腺癌的发生发展密切相关,其可在转录、转录后以及表观遗传水平调控基因的表达,对甲状腺癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移等方面具有重要的调节功能。这揭示了LncRNAs参与甲状腺癌的发生发展,可为甲状腺癌的分子诊断和判断预后提供新思路,为难治性甲状腺癌寻找治疗新靶点。现将LncRNAs在甲状腺癌中的最新研究进展综述如下。

## 1 LncRNAs的生物学特性和功能

LncRNAs是长度超过200个核苷酸、本身不参与蛋白质编码但在多层面(表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等)参与基因表达调控的一类RNA<sup>[6]</sup>,约占非编码RNA的80%。与编码RNA不同,LncRNAs保守性较低,呈时间和空间特异性表达。已有研究结果表明,LncRNAs参与染色质的修饰、转录激活、核内运输等多个重要调控过程。一般来说,LncRNAs主要从以下3个层面实现对基因表达的调控,第一,对基因组表观遗传的调控:LncRNAs招募染色质重构复合体到特定位点进而介导相关基因的表达沉默。第二,转录水平的调控:  
①LncRNAs转录可干扰相邻基因的表达;  
②LncRNAs能通过封阻启动子区域干扰基因的表达;  
③LncRNAs可与RNA结合蛋白作用,并将其定位到基因启动子区从而调控基因表达;  
④LncRNAs也可通过调节转录因子的活性实现基因表达调控。第三,转录后水平的调控:LncRNAs能够在转录后水平通过与互补的mRNA形成双链RNA(dsRNA),影响mRNA的加工、剪接、转运、翻译和降解等过程,从而调控基因的表达<sup>[7]</sup>。在肿瘤组织中,LncRNAs可作为癌基因或肿瘤抑

制因子与染色质修饰酶和组蛋白相互作用,也可以通过PI3K/Akt和Wnt/β-catenin通路诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transdifferentiation, EMT)<sup>[8]</sup>,在肿瘤血管生成、增殖、转移中起重要作用<sup>[9]</sup>。

## 2 甲状腺癌中异常表达的LncRNAs及其功能

### 2.1 致癌作用的LncRNAs

现已发现多种LncRNAs在甲状腺癌中表达升高,并可能通过不同的分子机制在甲状腺癌的发生发展过程中起致癌作用。

#### 2.1.1 核富集转录本1(nuclear enrichment abundant transcript 1, NEAT1)

NEAT1位于染色体11q13.1,有报道NEAT1与前列腺癌、肝癌、卵巢癌、急性早幼粒细胞白血病等多种恶性肿瘤的进展密切相关。Li等<sup>[10]</sup>报道NEAT1在甲状腺癌中表达增高,强烈促进癌细胞生长和侵袭,而在PTC细胞系TPC-1中下调NEAT1表达能显著抑制细胞的生长、侵袭和转移。动物实验显示敲低NEAT1可抑制裸鼠肿瘤细胞的存活、侵袭和致瘤潜力。研究结果表明,作为一种致癌LncRNAs,NEAT1与miRNA-214结合可抑制后者功能,通过对miRNA靶标基因进行转录后调节进而驱动甲状腺癌的恶性进展<sup>[11]</sup>。Zhang等<sup>[12]</sup>研究结果表明,NEAT1在PTC组织中的表达显著高于癌旁组织,并通过调控miR-129-5p/激肽释放酶7通路影响PTC细胞的增殖、凋亡和侵袭。Sun等<sup>[13]</sup>研究结果发现,NEAT1可以通过竞争性结合miR-106b-5p,调控三磷酸腺苷酶家族蛋白2(ATAD2)的表达,在PTC中发挥抗凋亡及促侵袭转移的作用。

#### 2.1.2 转移相关肺腺癌转录本1(metastasis-related lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)

MALAT1位于染色体11q13.1,是一种参与细胞周期和迁移调节的LncRNAs,在肺癌、结肠癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、膀胱癌<sup>[14]</sup>等多种恶性肿瘤中表达失调。Huang等<sup>[15-16]</sup>研究结果表明,FTC细胞系FTC133比ATC细胞系SW1736表达更高水平的MALAT1。MALAT1可通过调控成纤维细胞生长因子2的分泌而阻止免疫系统释放炎性因子,促进肿瘤增殖、侵袭、转移和血管生成。Zhang等<sup>[17]</sup>对195例良性和恶性甲状腺肿瘤患者的

研究结果显示, MALAT1 在 PTC 中的表达显著高于正常甲状腺组织, 并参与肿瘤的侵袭和转移, 但在低分化癌和未分化癌中 MALAT1 的表达则显著低于正常组织, 这提示 MALAT1 在不同病理类型的甲状腺癌中作用各异。

在小鼠乳腺癌和肺癌模型中, 通过基因敲除或反义寡核苷酸敲减 MALAT1 后可抑制肿瘤生长和转移<sup>[18]</sup>。此外, MALAT1 被证明通过表观遗传沉默 E-钙粘蛋白表达来促进 EMT<sup>[19]</sup>。甲状腺癌细胞中, 转化生长因子  $\beta$ (TGF $\beta$ )介导的 EMT 可明显上调 MALAT1 的表达<sup>[17]</sup> 并增强细胞的侵袭能力<sup>[20]</sup>。

### 2.1.3 H19

H19 位于染色体 11p15.5, 长度约为 2.3 kb, 在乳腺癌、宫颈癌、膀胱癌、肝癌等肿瘤中表达增高。Liu 等<sup>[21]</sup> 研究报道, 与正常甲状腺细胞系和组织相比, H19 在甲状腺癌组织和甲状腺癌细胞系中高表达, 其可以结合 miR-17-5p 并上调下游靶基因 YES1, 促进甲状腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 而敲减 H19 可导致甲状腺癌细胞生长停滞, 减缓肿瘤在体内外的恶性进展。有研究发现高表达的 H19 与肿瘤直径、淋巴结转移和 TNM 分期显著相关, 而且是生存率的独立危险因素<sup>[22]</sup>。

Wang 等<sup>[23]</sup> 报道 H19 能通过负向调控胰岛素受体底物-1(IRS-1), 使 PI3K/AKT 信号通路和核因子  $\kappa$ B 失活, 抑制细胞侵袭和转移并诱导凋亡。Lan 等<sup>[24]</sup> 研究也表明, H19 在 PTC 中有抑癌作用, 其在 PTC 组织中呈显著低表达并通过调控下游蛋白肿瘤坏死因子受体 2, 抑制 PTC 细胞的增殖和侵袭。

### 2.1.4 BRAF 激活的非编码 RNA (BRAF-activated non-coding RNA, BANCR)

BANCR 是长度为 693 bp 的 LncRNAs, 因其被 BRAF 激活在黑素瘤中高表达并刺激细胞迁移而被首次发现并命名<sup>[25]</sup>。BANCR 既是癌基因又是肿瘤抑制因子。Wang 等<sup>[26-27]</sup> 研究结果发现, BANCR 在 PTC 中高表达并通过刺激自噬从而促进 PTC 细胞增殖, 抑制细胞凋亡。也可以通过激活 Raf/MEK/ERK 通路增强 EMT, 促进肿瘤的侵袭和转移。Zheng 等<sup>[28]</sup> 报道, 在 PTC 中 BANCR 表达高于正常甲状腺组织, BANCR 可激活 TSH 受体转录, 显著促进 PTC 细胞系 IHH-4(BRAF 野生型)增殖。然而 Liao 等<sup>[29]</sup> 研究结果发现, BANCR 在

PTC 组织中表达下调, 在 PTC 细胞系 K1(BRAF<sup>V600E</sup> 突变型)中过表达 BANCR 可显著降低细胞增殖, 并通过抑制 MAPK/ERK 通路促进细胞凋亡, 因此认为 BANCR 在 PTC 中发挥抑癌基因的作用。上述差异可能与这些细胞系的 BRAF 基因状态不同有关。

此外, 还有一些 LncRNAs 高表达与甲状腺癌有关, 例如: HIT000218960 表达增加与 PTC 淋巴结转移、多灶性和 TNM 分期显著相关<sup>[30]</sup>, 其可能通过调节高移动性 A2 蛋白的表达而起致癌作用<sup>[31]</sup>。NR\_036575.1 的高表达与甲状腺外侵犯和肿瘤大小相关<sup>[32]</sup>。

## 2.2 抑癌作用的 LncRNAs

### 2.2.1 NAMA

NAMA 是与 MAPK 通路和生长抑制相关的非编码 RNA, 也是甲状腺癌中发现的第一个 LncRNAs<sup>[33]</sup>。NAMA 在包括甲状腺癌在内的多种肿瘤中表达下降<sup>[28, 33]</sup>。用 MAPK/ERK 激酶抑制剂 U0126 处理甲状腺癌细胞后 NAMA 显著上调, 这提示 NAMA 可能是 MAPK/ERK 通路的下游靶标, 并且可以通过该通路进行负向调节。此外, 用阿霉素和依托泊苷处理甲状腺癌细胞, NAMA 被上调后出现细胞生长停滞和 DNA 损伤<sup>[33]</sup>。上述结果表明 NAMA 在甲状腺癌中发挥抑制肿瘤的作用。

### 2.2.2 母系表达基因 3 (maternal expression gene 3, MEG3)

MEG3 是一种在某些正常组织中表达但在肿瘤中表达缺失的 LncRNAs。MEG3 表达下降常见于非小细胞肺癌、胶质瘤、前列腺癌、膀胱癌、胃癌和甲状腺癌等<sup>[34]</sup>。Wang 等<sup>[35]</sup> 研究发现, MEG3 在合并淋巴结转移的 PTC 中比无淋巴结转移的 PTC 显著下调, 其表达水平与淋巴结转移密切相关。PTC 中 MEG3 表达水平与 Rac1 呈负相关, MEG3 通过靶向结合 3'非翻译区(3'UTR)下调 Rac1 蛋白, 从而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。上述结果表明, MEG3 作为肿瘤抑制因子通过分子靶向 Rac1 参与甲状腺癌细胞的迁移和侵袭的调节。

### 2.2.3 GAS8-ASI

GAS8-ASI 位于 GAS8 基因的第二个内含子中。最近的研究结果表明, GAS8-ASI 是我国 PTC 患者仅次于 BRAF 基因突变的第 2 位常见的突变基因(9.2%), GAS8-ASI 突变与肿瘤分期密切

相关<sup>[36]</sup>。*GAS8-ASI* 在 PTC 组织中呈低表达，可显著抑制 PTC 细胞增殖。Zhang 等<sup>[37]</sup>发现低表达的 *GAS8-ASI* 与淋巴结转移相关，*GAS8-ASI* 诊断 PTC 淋巴结转移的灵敏度为 61.7%、特异度为 90%。Qin 等<sup>[38]</sup>对 *GAS8-ASI* 作用机制的研究发现，*GAS8-ASI* 在 PTC 细胞系中通过调控自噬相关基因 5(*ATG5*)激活细胞自噬，抑制肿瘤细胞增殖。

#### 2.2.4 甲状腺乳头状癌易感候选基因 3 (papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate gene 3, *PTCSC3*)

*PTCSC3* 位于染色体 14q.13.3，长度为 1154 bp，*PTCSC3* 导致 PTC 的易感性，其在甲状腺中的表达具有高度组织特异性。*PTCSC3* 在 PTC 中低表达，能抑制甲状腺癌细胞的生长并调控 DNA 的复制和修复；也可通过抑制 S100 钙结合蛋白 A4(S100A4) 及其下游靶基因血管内皮生长因子(VEGF) 和基质金属蛋白酶(MMP-9) 的表达，导致细胞迁移性和侵袭性降低<sup>[39]</sup>。功能研究结果表明<sup>[40]</sup>，*PTCSC3* 通过调控 miR-574-5p 抑制 Wnt 通路，抑制甲状腺癌细胞生长并诱导凋亡。

### 3 LncRNAs 在甲状腺癌诊疗中的应用前景

许多 LncRNAs 与肿瘤的发生发展及转移密切相关，其表达有一定的组织特异性且能在组织和血液样本中进行检测，这为进一步探讨 LncRNAs 在甲状腺癌诊断和预后中的临床应用价值提供了可能性，但目前尚处于初始探索阶段，缺乏大量临床样本的验证。

目前，有学者尝试并探讨使用 LncRNAs 做为甲状腺癌诊断和预后的新指标。NONHSAT037832 在 PTC 组织中低表达且与淋巴结转移和肿瘤大小相关，Lan 等<sup>[41]</sup>通过受试者工作特征曲线(ROC) 评价 NONHSAT037832，其诊断 PTC 的灵敏度为 80%、特异度为 86.2%，诊断淋巴结转移的灵敏度为 58.5%、特异度为 70.4%。NONHSAT076754 是纤连蛋白 1 转录产物。Xia 等<sup>[42]</sup>在 72 例 PTC 样本(37 例有转移、35 例无转移) 中发现转移灶有 NONHSAT076754 上调，并且是甲状腺癌淋巴结转移的独立危险因素。NONHSAT076754 结合甲状腺超声检查能将 PTC 淋巴结转移的诊断准确率提高至 87.5%，其灵敏度为 91.9%、特异度为 82.9%。Qiu 等<sup>[43]</sup>在 <sup>131</sup>I 治疗 PTC 肺转移患者的研究中发

现，<sup>131</sup>I 摄取良好和不摄取<sup>131</sup>I 的 PTC 患者血清中存在差异表达的 LncRNAs，其中 ENST00000462717、ENST00000415582、TCONS\_00024700 和 NR\_028494 对于 PTC 肺转移患者<sup>131</sup>I 抵抗的发生有较高的诊断价值。Li 等<sup>[44]</sup>通过癌症基因组图谱数据库发现 AC026150.8、CTD-2139B15.2、RP11-508M8.1、RP11-536N17.1 表达量与患者术后生存时间密切相关，是预后的独立危险因素，基于这 4 种 LncRNAs 构建的生存模型可较好地评价患者生存状况，评分较高的患者术后生存率更低。该模型也可有效评价 PTC 的复发，准确率为 91.7%、灵敏度为 87.5%、特异度为 92.3%。

综上所述，目前甲状腺癌中 LncRNAs 的研究尚处于初始探索阶段，LncRNAs 在甲状腺癌发生发展中的作用、调控方式及具体机制仍不明确。随着新一代测序和基因芯片技术的广泛应用，加之 LncRNAs 与甲状腺癌关系研究的不断深入，将有助于更加全面地揭示其在甲状腺癌中的功能和作用机制，LncRNAs 将有望成为甲状腺癌诊断和预后评估新的生物标志物及难治性甲状腺癌药物治疗的潜在新靶点。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展，不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 李宁负责文献的查阅、论文的撰写；孟召伟、谭建负责思路的提出、论文的审阅。

### 参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7–30. DOI: [10.3322/caac.21387](https://doi.org/10.3322/caac.21387).
- [2] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(4): 252–271. DOI: [10.3322/caac.21235](https://doi.org/10.3322/caac.21235).
- [3] Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2307. DOI: [10.1056/NEJMci1613118](https://doi.org/10.1056/NEJMci1613118).
- [4] Landa I, Ibrahimasic T, Boucail L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3): 1052–1066. DOI: [10.1172/JCI85271](https://doi.org/10.1172/JCI85271).
- [5] Klinge CM. Non-coding RNAs: long non-coding RNAs and microRNAs in endocrine-related cancers[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(4): R259–282. DOI: [10.1530/ERC-17-0548](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0548).
- [6] Wang XM, Liu Y, Fan YX, et al. LncRNA PTCSC3 affects drug

- resistance of anaplastic thyroid cancer through STAT3/INO80 pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(7): 590–597. DOI: [10.1080/15384047.2018.1449610](https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1449610).
- [7] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(28): 11667–11672. DOI: [10.1073/pnas.0904715106](https://doi.org/10.1073/pnas.0904715106).
- [8] Xu S, Sui S, Zhang J, et al. Downregulation of long noncoding RNA MALAT1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K-AKT pathway in breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4881–4891.
- [9] Di Gesualdo F, Capaccioli S, Lulli M. A pathophysiological view of the long non-coding RNA world[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 10976–10996. DOI: [10.18632/oncotarget.2770](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2770).
- [10] 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. DOI: [10.3892/ijo.2016.3803](https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3803).
- [11] Salmena L1, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language?[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353–358. DOI: [10.1016/j.cell.2011.07.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.014).
- [12] Zhang H, Cai Y, Zheng L, et al. Long noncoding RNA NEAT1 regulate papillary thyroid cancer progression by modulating miR-129-5p/KLK7 expression[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6638–6648. DOI: [10.1002/jcp.26425](https://doi.org/10.1002/jcp.26425).
- [13] Sun W, Lan X, Zhang H, et al. NEAT1\_2 functions as a competing endogenous RNA to regulate ATAD2 expression by sponging microRNA-106b-5p in papillary thyroid cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 380. DOI: [10.1038/s41419-018-0418-z](https://doi.org/10.1038/s41419-018-0418-z).
- [14] Ma XY, Wang JH, Wang JL, et al. Malat1 as an evolutionarily conserved lncRNA, plays a positive role in regulating proliferation and maintaining undifferentiated status of early-stage hematopoietic cells[J/OL]. *BMC Genomics*, 2015, 16(1): 676 [2019-04-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559210/>. DOI: [10.1186/s12864-015-1881-x](https://doi.org/10.1186/s12864-015-1881-x).
- [15] Huang JK, Ma L, Song WH, et al. MALAT1 promotes the proliferation and invasion of thyroid cancer cells via regulating the expression of IQGAP1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 1–7. DOI: [10.1016/j.biopha.2016.05.039](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.039).
- [16] Huang JK, Ma L, Song WH, et al. LncRNA-MALAT1 Promotes Angiogenesis of Thyroid Cancer by Modulating Tumor-Associated Macrophage FGF2 Protein Secretion[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4821–4830. DOI: [10.1002/jcb.26153](https://doi.org/10.1002/jcb.26153).
- [17] Zhang R, Hardin H, Huang W, et al. MALAT1 Long Non-coding RNA Expression in Thyroid Tissues: Analysis by In Situ Hybridization and Real-Time PCR[J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28(1): 7–12. DOI: [10.1007/s12022-016-9453-4](https://doi.org/10.1007/s12022-016-9453-4).
- [18] Arun G, Diermeier S, Akerman M, et al. Differentiation of mammary tumors and reduction in metastasis upon Malat1 lncRNA loss[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(1): 34–51. DOI: [10.1101/gad.270959.115](https://doi.org/10.1101/gad.270959.115).
- [19] Hirata H, Hinoda Y, Shahryari V, et al. Long Noncoding RNA MALAT1 Promotes Aggressive Renal Cell Carcinoma through Ezh2 and Interacts with miR-205[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1322–1331. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-14-2931](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2931).
- [20] Chu YH, Hardin H, Schneider DF, et al. MicroRNA-21 and long non-coding RNA MALAT1 are overexpressed markers in medullary thyroid carcinoma[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 103(2): 229–236. DOI: [10.1016/j.yexmp.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.10.002).
- [21] Liu L, Yang J, Zhu X, et al. Long noncoding RNA H19 competitively binds miR-17-5p to regulate YES1 expression in thyroid cancer[J]. *FEBS J*, 2016, 283(12): 2326–2339. DOI: [10.1111/febs.13741](https://doi.org/10.1111/febs.13741).
- [22] Liu N, Zhou Q, Qi YH, et al. Effects of long non-coding RNA H19 and microRNA let7a expression on thyroid cancer prognosis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 103(1): 71–77. DOI: [10.1016/j.yexmp.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.06.004).
- [23] Wang P, Liu G, Xu W, et al. Long Noncoding RNA H19 Inhibits Cell Viability, Migration, and Invasion Via Downregulation of IRS-1 in Thyroid Cancer Cells[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2017, 16(6): 1102–1112. DOI: [10.1177/1533034617733904](https://doi.org/10.1177/1533034617733904).
- [24] Lan X, Sun W, Dong W, et al. Downregulation of long noncoding RNA H19 contributes to the proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma[J]. *Gene*, 2018, 646: 98–105. DOI: [10.1016/j.gene.2017.12.051](https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.051).
- [25] Flockhart RJ, Webster DE, Qu K, et al. BRAF<sup>V600E</sup> remodels the melanocyte transcriptome and induces BANCR to regulate melanoma cell migration[J]. *Genome Res*, 2012, 22(6): 1006–1014. DOI: [10.1101/gr.140061.112](https://doi.org/10.1101/gr.140061.112).
- [26] Wang Y, Guo Q, Zhao Y, et al. BRAF-activated long non-coding RNA contributes to cell proliferation and activates autophagy in papillary thyroid carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(5): 1947–1952. DOI: [10.3892/ol.2014.2487](https://doi.org/10.3892/ol.2014.2487).
- [27] Wang Y, Gu J, Lin X, et al. lncRNA BANCR promotes EMT in PTC via the Raf/MEK/ERK signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5865–5870. DOI: [10.3892/ol.2018.8017](https://doi.org/10.3892/ol.2018.8017).
- [28] Zheng H, Wang M, Jiang L, et al. BRAF-Activated Long Noncoding RNA Modulates Papillary Thyroid Carcinoma Cell Proliferation through Regulating Thyroid Stimulating Hormone Receptor[J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(2): 698–707. DOI: [10.4143/crt.2015.118](https://doi.org/10.4143/crt.2015.118).
- [29] Liao T, Qu N, Shi RL, et al. BRAF-activated LncRNA functions as a tumor suppressor in papillary thyroid cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 238–247. DOI: [10.18632/oncotarget.10825](https://doi.org/10.18632/oncotarget.10825).
- [30] Li T, Yang XD, Ye CX, et al. Long noncoding RNA HIT000218960 promotes papillary thyroid cancer oncogenesis and tumor progression by upregulating the expression of high mobility group AT-hook 2 (HMGA2) gene[J]. *Cell Cycle*, 2017,

- 16(2): 224–231. DOI: [10.1080/15384101.2016.1261768](https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1261768).
- [31] D'Angelo D, Esposito F, Fusco A. Epigenetic Mechanisms Leading to Overexpression of HMGA Proteins in Human Pituitary Adenomas[J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2015, 2: 39 [2019-04-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469109/>. DOI: 10.3389/fmed.2015.00039.
- [32] Sun W, Lan X, Wang Z, et al. Overexpression of long non-coding RNA NR\_036575.1 contributes to the proliferation and migration of papillary thyroid cancer[J]. *Med Oncol*, 2016, 33(9): 102. DOI: [10.1007/s12032-016-0816-y](https://doi.org/10.1007/s12032-016-0816-y).
- [33] Yoon H, He H, Nagy R, et al. Identification of a novel noncoding RNA gene, NAMA, that is downregulated in papillary thyroid carcinoma with BRAF mutation and associated with growth arrest[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(4): 767–775. DOI: [10.1002/ijc.22701](https://doi.org/10.1002/ijc.22701).
- [34] Balik V, Srovnal J, Sulla I, et al. MEG3: a novel long noncoding potentially tumour-suppressing RNA in meningiomas[J]. *J Neurooncol*, 2013, 112(1): 1–8. DOI: [10.1007/s11060-012-1038-6](https://doi.org/10.1007/s11060-012-1038-6).
- [35] Wang C, Yan G, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA MEG3 suppresses migration and invasion of thyroid carcinoma by targeting of Rac1[J]. *Neoplasma*, 2015, 62(4): 541–549. DOI: [10.4149/neo\\_2015\\_065](https://doi.org/10.4149/neo_2015_065).
- [36] Pan W, Zhou L, Ge M, et al. Whole exome sequencing identifies lncRNA GAS8-AS1 and LPAR4 as novel papillary thyroid carcinoma driver alterations[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(9): 1875–1884. DOI: [10.1093/hmg/ddw056](https://doi.org/10.1093/hmg/ddw056).
- [37] Zhang D, Liu X, Wei B, et al. Plasma lncRNA GAS8-AS1 as a Potential Biomarker of Papillary Thyroid Carcinoma in Chinese Patients[J/OL]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 2645904 [2019-04-06]. <https://www.hindawi.com/journals/ije/2017/2645904/>. DOI: 10.1155/2017/2645904.
- [38] Qin Y, Sun W, Zhang H, et al. LncRNA GAS8-AS1 inhibits cell proliferation through ATG5-mediated autophagy in papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2018, 59(3): 555–564. DOI: [10.1007/s12020-017-1520-1](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1520-1).
- [39] Jendrzejewski J, Thomas A, Liyanarachchi S, et al. PTCSC3 Is Involved in Papillary Thyroid Carcinoma Development by Modulating S100A4 Gene Expression[J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(10): E1370–1377 [2019-04-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596031/>. DOI: 10.1210/jc.2015-2247.
- [40] Wang X, Lu X, Geng Z, et al. LncRNA PTCSC3/miR-574-5p Governs Cell Proliferation and Migration of Papillary Thyroid Carcinoma via Wnt/β-Catenin Signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4745–4752. DOI: [10.1002/jcb.26142](https://doi.org/10.1002/jcb.26142).
- [41] Lan X, Sun W, Zhang P, et al. Downregulation of long noncoding RNA NONHSAT037832 in papillary thyroid carcinoma and its clinical significance[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6117–6123. DOI: [10.1007/s13277-015-4461-4](https://doi.org/10.1007/s13277-015-4461-4).
- [42] Xia S, Wang C, Ni X, et al. NONHSAT076754 aids ultrasonography in predicting lymph node metastasis and promotes migration and invasion of papillary thyroid cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2293–2306. DOI: [10.18632/oncotarget.13725](https://doi.org/10.18632/oncotarget.13725).
- [43] Qiu ZL, Shen CT, Sun ZK, et al. Circulating Long Non-Coding RNAs Act as Biomarkers for Predicting 131I Uptake and Mortality in Papillary Thyroid Cancer Patients with Lung Metastases[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6): 1377–1390. DOI: [10.1159/000453190](https://doi.org/10.1159/000453190).
- [44] Li Q, Li H, Zhang L, et al. Identification of novel long non-coding RNA biomarkers for prognosis prediction of papillary thyroid cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46136–46144 [2018-04-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28545026>. DOI: 10.18632/oncotarget.17556.

(收稿日期: 2019-04-07)

欢 迎 投 稿、欢 迎 订 阅