

本文引文格式:韦柳兴,李杨宏,卢冠铭.长链非编码 RNA 在甲状腺乳头状癌发生机制及临床应用的研究进展[J].右江民族医学院学报,2020,42(4):504-508.

【综述与讲座】

长链非编码 RNA 在甲状腺乳头状癌发生机制及临床应用的研究进展

韦柳兴¹,李杨宏¹,卢冠铭²

(1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院腺体外科,广西 百色 533000)

摘要:长链非编码(long noncoding RNA, LncRNA)是一种几乎没有蛋白质编码功能的特殊类型 RNA 分子。越来越多的证据表明,LncRNA 可参与基因的表达调控,从而影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移,与甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)的发生、发展的病理生理机制及患者预后密切相关。此文将总结近年来 LncRNA 在 PTC 中发生机制及临床应用的研究进展,以期为 PTC 的诊断、预防和治疗策略提供新的临床思路。

关键词:甲状腺乳头状癌;LncRNA;发生机制;临床应用

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2020)04-0504-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.04.023

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)是头颈部内分泌器官中最常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率逐年增加^[1],其 5 年死亡率不到 2%,但是定期追踪发现超过 25%的 PTC 患者在很长一段时间内会复发^[2]。长链非编码(long noncoding RNA, LncRNA)是从一组不完全注释的基因转录而来的非蛋白质编码 RNA 转录物,它是一类相对知之甚少的 RNA,几乎没有编码能力^[3]。最近几年,随着基因芯片和高通量测序技术的发展,越来越多研究^[4]证实 LncRNA 在 PTC 的增殖、侵袭和迁移过程中发挥重要作用。为深入了解 LncRNA 与 PTC 的内在关系,本文就 LncRNA 在 PTC 中的作用及发生机制、临床应用(诊断、治疗作用和预后价值判断)综述如下。

1 LncRNA 在 PTC 发生发展中的作用及作用机制

目前对于 LncRNA 在 PTC 中的作用的相关研究尚处于起步阶段,但随着基因芯片和高通量的测序技术的发展,研究者们^[2-3]在 PTC 及癌旁组织中发现多种 LncRNA,包括抑癌性 LncRNA(MEG3、NAMA)、致癌性 LncRNA(CCAT1、PVT1)、致癌和抑癌双重作用的 LncRNA(BANCR、H19)等,它们在 PTC 的发生与发展中发挥着肿瘤抑制或致癌作用。

1.1 MEG3 LncRNA MEG3(long non-coding RNA maternally expressed 3)位于人类染色体 14q32.3 区

域的印迹 DLK1-MEG3 基因座上,由 10 个外显子组成,长度约为 1,600 nt。MEG3 在脑、胃、肝、胰腺和卵巢等多个器官中正常表达,在一些肿瘤组织中表达水平丧失或降低,在各类型的癌症中 MEG3 启动子的基因组织缺失和异常甲基化,导致肿瘤组织中 MEG3 下调^[5]。Wang C 等^[6]通过 qrT-PCR 检测 PTC 每个 LncRNA 的表达、构建 MEG3 过度表达载体及用 MEG3-MSCV 病毒或阴性对照(NC)感染 TPC-1 和 HTH83 细胞进行评估,最终证实了 MEG3 的过度表达抑制 PTC 细胞的迁移和侵袭。此外,通过双荧光素酶测定 3UTR 内的特定靶位点表明 Rac1 的表达与 PTC 组织中的 MEG3 表达呈负相关,表明 MEG3 通过靶向 Rac1 基因作为迁移和侵袭的新型抑制剂。研究表明^[7]在¹³¹I 抗性 FTC-133 和 TPC-133 细胞中 MEG3 的表达下降,而 miR-182 表达明显增加;此外,MEG3 过表达抑制¹³¹I 抗性细胞的活性,促进细胞凋亡并诱导 DNA 损伤,最后证实 MEG3 通过海绵吸附 miR-182 使 PTC 对¹³¹I 的敏感性增强。可见 MEG3 对 PTC 具有抑制作用,可作为 PTC 治疗的靶点,但其具体分子通路、作用机制尚未明确,还需进一步探索与证实。

1.2 NAMA LncRNA NAMA(long non-coding RNA associated with MAP kinase pathway and

基金项目:广西自然科学基金面上项目(2019JJA140071);右江民族医学院附属医院 2019 年度第一批高层次人才科研项目(R20196307);右江民族医学院科研项目(2019002);2014 年广西医药卫生自筹经费计划课题项目(Z2014518)

第一作者简介:韦柳兴(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:腺体外科学,E-mail:weiliuxing1234@163.com

通讯作者简介:卢冠铭(1979-),男,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:腺体外科学,E-mail:luguanming@yeah.net

growth arrest)是一种与MAPK激酶途径和生长停滞有关的LncRNA,是2007年首次发现的PTC中第一个LncRNA。NAMA在人体组织中几乎不表达,因缺乏显著的ORF,并且大多数外显子在人和小鼠之间显示出非常低的序列同一性,故其被认为不是编码蛋白质的基因,而是非编码RNA^[8]。Yoon H等^[9]发现在带有BRAF(V600E)突变的PTC组织中NAMA低表达后,进一步测试NAMA是否受MAPK途径的调控,结果证明NAMA不仅被BRAF或MEK抑制剂诱导,也可由NPA87细胞中的血清耗竭诱导,而不是由突变型BRAF的K1细胞来诱导。因此认为,通过MAPK途径调节NAMA的表达并非只针对甲状腺细胞。Zheng H等^[10]通过RT-PCR分析了40对PTC组织及相邻的正常组织中NAMA的表达情况,发现与正常组织相比,PTC中的NAMA表达显著下调。由于甲状腺细胞的增殖和功能是通过TSH与其受体的相互作用介导的,因此使用PTC的IHH-4细胞系来研究沉默的NAMA对TSH表达的影响,结果NAMA并未对IHH-4细胞系中TSH的表达产生显著的影响。综合以上研究:对于PTC,可通过MAPK途径调控降低NAMA水平浓度,从而达到抑制PTC的进一步发展的目标,但具体方案及机制仍需广大科研工作者进一步研究与探索。

1.3 CCAT1 LncRNA CCAT1(long non-coding RNA colon cancer-associated transcript 1)又称为CARLo-5或CCAT1-S,其基因定位于染色体8q24.21上,长度为2826 nt^[11]。刘丽云等^[12]通过检测人正常甲状腺细胞Nthy-ori3-1及PTC TPC-1中CCAT1的表达水平,发现人PTC TPC-1中CCAT1的表达水平明显高于人正常甲状腺细胞Nthy-ori3-1,并且在PTC中下调表达CCAT1可抑制癌细胞的侵袭、迁移能力,能通过影响BRAF、MUC15、RKIP蛋白的表达发挥上述功能。Boloix A等^[13]研究显示CCAT1在FTC-133细胞上表现的促进细胞活力、增殖、迁移和侵袭功能是通过抑制miR-143激活PI3K/AKT和MAPK信号通路。此外,CCAT1通过下调miR-143可促进FTC-133细胞中血管内皮生长因子的表达,其可作为miR-143的竞争性内源RNA。可见,我们可通过调节BRAF、MUC15、RKIP等相关蛋白,抑制PI3K/AKT和MAPK信号通路,降低CCAT1的表达水平,从而抑制PTC的发展。

1.4 PVT1 LncRNA PVT1(long non-coding RNA plasmacytoma variant translocation 1)是由浆细胞瘤变种1基因编码的一个LncRNA,它由1716个碱基组成,具有9~12个外显子,位于8q24.21染色体上,该染色体区域因缺乏蛋白质编码基因被称为基因沙漠,

是包括易位、扩增、病毒整合的多重风险位点,与癌症的易感性及进展密切相关^[14]。Zhang R等^[15]的研究发现PVT1在从NT到PTC过程中均高度表达,其在PTC的发生发展中具有重要的调节作用。Feng K等^[16]研究发现在PTC组织中PVT1高度表达,其表达与PTC的TNM分期、预后密切相关。该团队进一步研究其机制发现,LncRNA PVT1可通过与miR-30a竞争性结合来增强IGF1R的表达,从而增强PTC细胞的侵袭力和活力。以上研究说明LncRNA PVT1与PTC密切相关,我们可通过慢病毒转染、抑制LncRNA PVT1与miR-30a竞争性结合来降低PVT1的表达水平,抑制PTC细胞增殖、减弱其侵袭力和活力,从而延缓PTC的进展。

1.5 BANCR LncRNA BANCR(BRAF-activated long non-coding RNA)是由BRAF基因发生BRAFV600E位点基因突变后激活产生的非蛋白质编码RNA,其基因位于9号染色体上且有4个外显子,全长为693 bp^[17]。最初于2012年由Flockhart RJ等^[18]在具有BRAFV600E突变的黑色素瘤组织中发现,BANCR在黑色素瘤组织中高表达,并且与黑色素瘤的增殖、侵袭和转移能力密切相关。研究表明^[19],BANCR可通过调节各种机制(包括改变细胞的增殖和迁移)来促进或抑制肿瘤的发生,其表达和功能具有组织特异性,既可以作为癌基因,又可以作为肿瘤抑制剂。Wang Y等^[20]研究发现,BANCR在PTC组织和BCPAD细胞系中过表达,并且BANCR的过表达上调了c-Raf、MEK1/2和ERK1/2的表达,通过U0126的处理可抑制其作用。Zhou Q等^[21]通过RT-PCR分析40对PTC组织及相邻的正常组织相比BANCR表达明显上调,PTC衍生细胞系(IHH-4)中的沉默BANCR通过EZH2染色质募集减少导致TSHR表达的显著抑制。结果表明,BANCR可通过调节细胞周期蛋白和TSHR来促进PTC的发生。然而,Liao T等^[22]通过RT-PCR评估92例患者PTC组织和其他正常甲状腺组织中BANCR的表达水平,同时使用慢病毒载体建立PTC细胞系来研究BANCR过表达对癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭的影响,结果表明,PTC组织中BANCR的表达水平明显低于正常组织,BANCR的过表达减少了PTC细胞的增殖并促进了细胞的凋亡,抑制了转移。Zhang J等^[23]的研究发现BANCR在PTC中的异常表达与肿瘤的大小、淋巴结的转移呈负相关,BANCR的过表达抑制了癌细胞的增殖和转移,并且BANCR通过激活ERK-MAPK和PI3K-Akt通路调节PTC细胞的增殖和转移。综上所述,BANCR通过调节细胞周期的枢纽节点和相关信号通路,影响PTC细胞的增殖和转移,说明了BANCR同细胞周期调控

机制、信号通路机制密切相关,将为 PTC 的诊治提供重要参考。

1.6 H19 LncRNA H19(long non-coding RNA imprinted maternally expressed transcript)位于人类染色体 11p15.5 上,长度约为 2.3kb 核苷酸,在胚胎前组织、胚胎本身和大多数胎儿组织中均高表达,但产后 H19 的表达出现大水平下降^[24]。LncRNA H19 在多种人类癌症中均出现表达异常,致癌机制错综复杂,并且 H19 的过表达在不同肿瘤中作用不同,例如:在食管癌、胃癌、乳腺癌中,H19 过表达促进癌症的发生和发展,然而,H19 过表达在骨肉瘤和肾细胞癌中,具有抑制肿瘤的作用。LncRNA H19 具有完全相反的功能,很大程度上取决于癌症的类型、细胞环境和分子伴侣^[25]。同样,LncRNA H19 在 PTC 中的作用也存在争议。Jiao X 等^[26]研究发现 H19 在 PTC 中低表达,并与患者年龄、肿瘤大小、病理类型、转移密切相关。Liang WQ 等^[27]研究发现,PTC 组织中的 H19 表达水平明显高于癌旁或正常组织,可促进甲状腺乳头状癌上皮-间质的转化过程,并促进 PTC 细胞的转移和侵袭。然而,有其他研究者得出了相反的结论。Lan X 等^[28]研究发现 H19 在 PTC 组织和细胞系中下调,并且与淋巴结转移密切相关,H19 的过表达可抑制 PTC 细胞的增殖和转移,同时抑制蛋白肿瘤坏死因子受体 2 的表达。H19 在 PTC 中的表达及作用差异可能与肿瘤直径、淋巴结转移、肿瘤分期和样本例数有关,具体有待进一步研究。以上研究提示 LncRNA H19 可能与 PTC 细胞的转移和增殖相关,但目前研究结论尚不一致,若能进一步研究明确 LncRNA H19 与 PTC 细胞的转移和增殖的关系,将对 PTC 的早期诊断产生重要意义。

2 LncRNA 在 PTC 中的临床应用

2.1 LncRNA 作为 PCT 的诊断生物学标志物 在甲状腺疾病中最重要的是将甲状腺良性疾病和恶性肿瘤区分开来,但仅仅凭临床表现难以区分,还需要依靠辅助检查,例如放射性核素扫描、高分辨率超声检查、细针穿刺细胞学检查(FNAB)等。目前 FNAB 是甲状腺结节术前诊断最重要的方法,因为它具有较高的诊断可靠性和较低的并发症风险。尽管大多数甲状腺病变可以通过 FNAB 识别,但由于受肿物大小、病理类型和穿刺技术等各方面的影响,仍有部分甲状腺结节不能得到准确的诊断^[29]。LncRNA 的表达模式具有组织特异性,这使它们成为高度特异性诊断标记物的编码 RNA。Zhang K 等^[30]通过对 76 例 PTC 患者的研究发现,DANCR 在 PTC 组织中表达下降,其表达与临床分期和浸润程度呈负相关,并且 DANCR 可以将 PTC 与正常组织区分开来,其诊断 PTC 的灵敏度为

85.29%,特异性为 66.18%。这项研究为 DANCR 作为新型诊断标记检测 PTC 提供了证据。另外一研究^[31]发现,血浆中的 LncRNA GAS8-AS1 是诊断 PTC 的潜在重要生物标志物,PTC 患者血浆中 GAS8-AS1 表达下调,其低水平表达与淋巴结转移密切相关,在 LNM 预测中,GAS8-AS1 的接收器工作特性曲线下的面积为 0.746。Liu J 等^[32]研究报道,与配对的非癌组织相比,MALAT1 在 PTC 中表达上调,并且和肿瘤大小、淋巴结转移、疾病的相关阶段密切相关。MALAT1 在淋巴结转移、甲状腺外扩展、疾病分期预测的曲线下面积分别为 0.6320、0.7192、0.7089 和 0.7000。淋巴结转移是 PTC 最主要的挑战,复发性癌淋巴结转移需要反复手术,这就增加手术并发症的风险,影响患者的预后。超声检查对淋巴结转移的识别灵敏度非常低,这就需要 LncRNA 在 PTC 的淋巴结转移诊断中发挥重要的作用。以上研究表明,通过对 LncRNA 及其相关靶向调控通路的研究,有望为 PTC 的发生发展提供新的早期诊断标志物及治疗方案。

2.2 LncRNA 作为 PCT 的治疗靶标 PCT 是最常见的甲状腺恶性肿瘤,与其他亚型相比,其患者预后相对较好,然而对于远处转移或复发性 PTC 患者,目前常用的治疗方案临床效果仍不理想。因此,弄清 LncRNA 与 PTC 发病的相关机制可有助于改善 PTC 患者的治疗现状。研究^[33]发现,ASMTL-AS1 通过调节 miR-93-3p/miR-660/FOXO1 途径在 PTC 中起着新型的抑癌作用。靶向 ASMTL-AS1 及其下游途径成为甲状腺癌患者的潜在治疗靶标。另有研究^[34]发现 LINC00460 通过调节 LINC00460/miR-485-5p/Raf1 轴诱导 PTC 细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT,表明 LINC00460 是 PTC 的潜在生物标志物和治疗靶标。综上所述,以上总结和讨论的 LncRNA(MEG3、NA-MA、CCAT1、PVT1、BANCR、H19、ASMTL-AS1、LINC00460)及其他具有致癌或抑癌性的 LncRNA 均有可能称为 PTC 的潜在的新型治疗靶标。

2.3 LncRNA 作为 PCT 的预后生物标志物 许多研究^[34-35]已经证实 LncRNA 的表达异常与 PTC 的发生、发展、转移过程和预后密切相关,LncRNA 为 PTC 的预后生物标志物。Gu Y 等^[35]分析 TCGA 基因数据库发现 EMX2OS 在 PTC 中显著下调,并且可独立预测经典 PCT 的无复发生存期,是 PTC 中有价值的预后生物标志物。若在未来能通过检测特异性 LncRNA 精确判断或预测 PTC 患者的预后情况,必将会对临床诊治方案产生重要指导意义。

3 结语

PTC 和其他恶性肿瘤一样,其发生、发展也是一个多基因综合改变的复杂过程,尽管目前对 LncRNA

与 PTC 的作用机制和调控方式仍不完全明确,但上述多数研究均发现 LncRNA 浓度降低和人群 PTC 发病相关,且具有预测 PTC 是否复发的价值,是 PTC 治疗的靶标,因此,LncRNA 可作为评估 PTC 病情变化情况的标志物之一,在临床上应逐渐重视 LncRNA 对 PTC 防治的价值。但后续在 PTC 病因、早期诊断、分子靶向治疗和预测预后 LncRNA 靶点或靶点组合等方面仍需要更多的动物和临床实验加以验证。若能阐明 LncRNA 水平和 PTC 的因果关系,通过检测特异性 LncRNA 判断 PTC 的病情及预后情况,并制定公认的与 PTC 直接相关的浓度参考值,探究一种安全有效的防治策略,降低 PTC 的发生率,延缓其发展速度,改善患者的临床预后,达到提高患者生活质量的目的,最终减轻患者自身与社会经济负担,必将会对临床治疗起重要指导意义。

参考文献:

- [1] Wang X,Huang S,Li X,et al. A potential biomarker hsa-miR-200a-5p distinguishing between benign thyroid tumors with papillary hyperplasia and papillary thyroid carcinoma[J]. PLoS One,2018,13(7):e0200290.
- [2] Abdullah MI,Junit SM,Ng KL,et al. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations[J]. Int Med Sci,2019,16(3):450-460.
- [3] Sun M,Kraus WL. From Discovery to Function: The Expanding Roles of Long Noncoding RNAs in Physiology and Disease[J]. Endocrine Reviews,2015,36(1):25-64.
- [4] Feng J,Zhou Q,Yi H,et al. A novel LncRNA n384546 promotes thyroid papillary cancer progression and metastasis by acting as a competing endogenous RNA of miR-145-5p to regulate AKT3[J]. Cell Death & Disease,2019,10(6):433.
- [5] Zhu Y,Chen P,Gao Y,et al. MEG3 Activated by Vitamin D Inhibits Colorectal Cancer Cells Proliferation and Migration via Regulating Clusterin[J]. EBioMedicine,2018,30:148-157.
- [6] 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.
- [7] Liu Y,Yue P,Zhou T,et al. LncRNA MEG3 enhances¹³¹I sensitivity in thyroid carcinoma via sponging miR-182[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2018,105:1232-1239.
- [8] Murugan AK,Munirajan AK,Alzahrani AS. Long noncoding RNAs: emerging players in thyroid cancer pathogenesis[J]. Endocr Relat Cancer,2018,25(2):R59-R82.
- [9] 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]. International Journal of Cancer,2007,121(4):767-775.
- [10] 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 Research and Treatment,2016,48(2):698-707.
- [11] Wang N,Yu Y,Xu B,et al. Pivotal prognostic and diagnostic role of the long non coding RNA colon cancer associated transcript 1 expression in human cancer (Review)[J]. Molecular Medicine Reports,2019,19(2):771-782.
- [12] 刘丽云,龚健,徐晋珩,等. 长链非编码 RNA CCAT1 对人乳头状甲状腺癌侵袭和迁移能力的影响[J]. 中国比较医学杂志,2017,27(7):81-86.
- [13] Boloix A,Masanas M,Jiménez C,et al. Long Non-coding RNA PVT1 as a Prognostic and Therapeutic Target in Pediatric Cancer [J]. Frontiers in Oncology,2019,9:1173.
- [14] Jin K,Wang S,Zhang Y,et al. Long non-coding RNA PVT1 interacts with MYC and its downstream molecules to synergistically promote tumorigenesis[J]. Cellular and Molecular Life Sciences,2019,76(21):4275-4289.
- [15] Zhang R,Hardin H,Huang W,et al. Long Non-coding RNA Linc-ROR Is Upregulated in Papillary Thyroid Carcinoma[J]. Endocrine Pathology,2018,29(1):1-8.
- [16] Feng K,Liu Y,Xu LJ,et al. Long noncoding RNA PVT1 enhances the viability and invasion of papillary thyroid carcinoma cells by functioning as ceRNA of microRNA-30a through mediating expression of insulin like growth factor 1 receptor[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2018,104:686-698.
- [17] Zhang G,Cai J. Evaluation of prognostic value of LncRNA BANCR in tumor patients: A systematic review and meta-analysis[J]. J BUON,2019,24(6):2553-2559.
- [18] Flockhart RJ,Webster DE,Qu K,et al. BRAFV600E remodels the melanocyte transcriptome and induces BANCR to regulate melanoma cell migration[J]. Genome Research,2012,22(6):1006-1014.
- [19] Yu X,Zheng H,Chan MT,et al. BANCR: a cancer-related long non-coding RNA[J]. Am J Cancer Res,2017,7(9):1779-1787.
- [20] Wang Y,Lin X,Fu X,et al. Long non-coding RNA BANCR regulates cancer stem cell markers in papillary thyroid cancer via the RAF/MEK/ERK signaling pathway [J]. Oncology Reports,2018,40(2):859-866.
- [21] Zhou Q,Chen J,Feng J,et al. Long noncoding RNA PVT1 modulates thyroid cancer cell proliferation by recruiting EZH2 and regulating thyroid-stimulating hor-

- mone receptor (TSHR)[J]. *Tumour Biology*, 2016, 37(3):3105-3113.
- [22] 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.
- [23] Zhang J, Du Y, Zhang X, et al. Downregulation of BAN-CR Promotes Aggressiveness in Papillary Thyroid Cancer via the MAPK and PI3K Pathways[J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(7):1318-1328.
- [24] Yu H, Li S, Wu SX, et al. The prognostic value of long non-coding RNA H19 in various cancers: A meta-analysis based on 15 studies with 1584 patients and the Cancer Genome Atlas data[J]. *Medicine*, 2020, 99(2):e18533.
- [25] Ghafouri-Fard S, Esmaili M, Taheri M. H19 LncRNA: Roles in tumorigenesis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 123:109774.
- [26] Jiao X, Lu J, Huang Y, et al. Long non-coding RNA H19 may be a marker for prediction of prognosis in the follow-up of patients with papillary thyroid cancer[J]. *Cancer Biomarkers*, 2019, 26(2):203-207.
- [27] Liang WQ, Zeng D, Chen CF, et al. Long noncoding RNA H19 is a critical oncogenic driver and contributes to epithelial-mesenchymal transition in papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 11:2059-2072.
- [28] 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.
- [29] Hasukic B, Jakubovic-Cickusic A, Sehanovic E, et al. Fine Needle Aspiration Cytology and Thyroglobulin Antibodies in Preoperative Diagnosis of Thyroid Malignancy[J]. *Medical Archives*, 2019, 73(6):382-385.
- [30] Zhang K, Lv J, Peng X, et al. Down-regulation of DAN-CR acts as a potential biomarker for papillary thyroid cancer diagnosis[J]. *Bioscience Reports*, 2019, 39(4):BSR20181616.
- [31] Zhang D, Liu X, Wei B, et al. Plasma LncRNA GAS8-AS1 as a Potential Biomarker of Papillary Thyroid Carcinoma in Chinese Patients[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2017, 2017:2645904.
- [32] Liu J, Dong H, Yang Y, et al. Upregulation of long non-coding RNA MALAT1 in papillary thyroid cancer and its diagnostic value[J]. *Future Oncology*, 2018, 14(29):3015-3022.
- [33] Feng Z, Chen R, Huang N, et al. Long non-coding RNA ASMTL-AS1 inhibits tumor growth and glycolysis by regulating the miR-93-3p/miR-660/FOXO1 axis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Life Sciences*, 2020, 244:117298.
- [34] Li G, Kong Q. LncRNA LINC00460 promotes the papillary thyroid cancer progression by regulating the LINC00460/miR-485-5p/Raf1 axis[J]. *Biological Research*, 2019, 52(1):61.
- [35] Gu Y, Feng C, Liu T, et al. The downregulation of LncRNA EMX2OS might independently predict shorter recurrence-free survival of classical papillary thyroid cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12):e0209338.

收稿日期:2020-03-27;修回日期:2020-06-15

【读者·作者·编者】

本刊关于加注“通讯作者”的说明

为更好体现科研论文中作者的分工协作关系,根据国际医学期刊编辑委员会《学术研究实施与报告和医学期刊编辑发表的推荐规范》中的标准要求,本刊决定对论文标注通讯作者作如下要求:为研究工作的选题、实验设计和数据的获得、分析和解释做出了实质贡献;撰写或者修改了论文关键的重要内容并最终同意发表该论文;同意对论文全面负责,保证对涉及研究工作内容的准确性。加注通讯作者需附作者简介,即姓名(出生年—),性别,学历,职称,是否为研究生导师,研究方向,E-mail。

《右江民族医学院学报》编辑部

2020 年 7 月