

LncRNA AP000472.2 在甲状腺乳头状癌细胞中的表达情况分析

蒋烈浩¹,殷珂欣²,谭卓¹,黄煜庆¹,温庆良¹,朱欣¹,葛明华¹

(1. 浙江省肿瘤医院,浙江省头颈肿瘤转化医院研究重点实验室,浙江 杭州 310022;

2. 浙江中医药大学第二临床医学院,浙江 杭州 310053)

摘要: [目的] 通过检测甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)及癌旁正常组织中长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) AP000472.2 的相对表达量,分析其与 PTC 临床病理特征的关系。[方法] 采用 qRT-PCR 技术检测 lncRNA AP000472.2 在 60 例新鲜冰冻 PTC 组织及配对癌旁组织的表达水平,并分析其与 PTC 各临床因素之间的相关性。[结果] lncRNA AP000472.2 在 PTC 肿瘤组织中表达水平明显高于癌旁正常组织,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 存在包膜侵犯或淋巴结转移的甲状腺乳头状癌组织中 lncRNA AP000472.2 表达水平明显高于无包膜侵犯或无淋巴结转移的甲状腺乳头状癌组织,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 而不同性别、年龄、腺内播散、砂粒体、肿瘤大小、肿瘤数量之间 lncRNA AP000472.2 表达水平无明显统计学差异 ($P > 0.05$)。[结论] lncRNA AP000472.2 高表达可能与 PTC 的发生、发展存在密切联系,且在 PTC 包膜侵犯和颈部淋巴结转移中发挥着一定的作用。

关键词: 甲状腺乳头状癌;长链非编码 RNA AP000472.2;侵袭;转移

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2018)10-0801-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.10.A011

Expression of Long Non-coding RNA AP000472.2 in Papillary Thyroid Carcinoma

JIANG Lie-hao¹, YIN Ke-xin², TAN Zhuo¹, HUANG Yu-qing¹, WEN Qing-liang¹, ZHU Xin¹, GE Ming-hua¹

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Head & Neck Cancer Translational Research, Hangzhou 310022, China; 2. School of Stomatology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression of long-coding RNA(lncRNA) AP000472.2 in papillary thyroid carcinoma(PTC)and its relation to clinicopathologic factors. [Methods] The expression of lncRNA AP000472.2 was detected by RT-PCR in 60 fresh frozen PTC tissues and its matched pericancerous tissues. [Results] The expression of lncRNA AP000472.2 significantly up-regulated in PTC tissues compared with pericancerous tissues ($P < 0.05$). The expression of lncRNA AP000472.2 was significantly associated with capsular invasion and lymph node metastasis, while not associated with gender, age, lobe dissemination, psammoma body, tumor size and tumor number. [Conclusion] The high-expressed lncRNA AP000472.2 may lead to the development of PTC, and involve in the capsular invasion and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma.

Key words: papillary thyroid carcinoma; long non-coding RNA AP000472.2; invasion; metastasis

LncRNA 是一类长度超过 200bp 的非编码

RNA,曾经被认为是无生物学功能的“垃圾基因或噪音序列”^[1],但越来越多的证据显示 lncRNA 在基因转录、表观修饰及转录后调节过程都发挥着重要的作用,部分 lncRNA 可能通过调节染色体结构的改变或调控下游基因的表达来发挥抑癌基因或癌基

收稿日期:2018-04-02;修回日期:2018-06-30

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81702644);国家自然科学基金面上项目(81672642);浙江省自然科学基金面上项目(LY17H070003)

通讯作者:葛明华, E-mail: gemh@zjcc.org.cn

因的作用。目前已有多项研究表明,lncRNA 可能在胃癌、结肠癌、肾癌、胰腺癌、甲状腺癌等多种实体肿瘤的发生发展过程中发挥着重要作用^[2-6]。

甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤,近年来甲状腺癌的发病率快速上升,已排入恶性肿瘤的前 10 位^[7]。根据 2016 年美国国家癌症署数据显示,全世界新发的甲状腺癌以平均每年大于 5% 的速度递增,其中增长最快的是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)。目前确诊 PTC 的方式主要是对结节本身进行穿刺或者活检,而对于小于 0.5cm 的结节,穿刺活检阳性率显著下降;并且这种有创检查直接刺激原发灶,若穿刺结果阳性,短期内不进行手术根治者,有可能造成甲状腺癌沿穿刺窦道腺内播散。而 lncRNA 已被发现在血浆中大量存在,如果能直接从血浆中检测 lncRNA 用于疾病的诊断评估,将可有效避免进行穿刺或者活检等直接刺激原发灶的检查,更加适合术前诊断及风险分层评估^[8]。而且依赖于 RT-PCR 检测技术的 lncRNA 检测,具有时间短、灵敏度高、特异性好、人为因素影响小等优点,可促使甲状腺乳头状癌术前诊断与风险分层评估的顺利进行。在前期研究中,我们已利用基因芯片成功筛选出甲状腺乳头状癌转移相关的 lncRNA 差异表达谱,并采用生物信息方法,结合 RT-PCR 法确定了 lncRNA AP000472.2 为候选研究对象。目前,lncRNA AP000472.2 在肿瘤中的生物学功能尚未见报道,在本文中,我们将通过实时荧光定量 PCR 技术(real-time fluorescence quantitative PCR, qRT-PCR) 对人 PTC 组织标本中 lncRNA AP000472.2 的表达状况进行研究,并进一步探讨其临床意义。

1 材料与方法

1.1 材料

本实验入组人 PTC 组织及其对应的癌旁组织标本 60 对,均提取自浙江省肿瘤生物样本库。本研究经浙江省肿瘤医院伦理审核批准,所有患者术前均签署知情同意,所有样本采集自 2014 年 11 月至 2015 年 1 月在浙江省肿瘤医院行外科手术切除的患者。所有患者均经术后病理检查明确诊断。组织标本在离体后立即置入液氮冷冻,后转入-80℃低温保存。

1.2 主要试剂和仪器

总 RNA 提取试剂盒 NucleoSpin® miRNA 购于德国 MACHEREY-NAGEL 公司;mRNA 及 lncRNA 逆转录试剂盒 PrimeScript® RT reagent Kit 购于日本 TaKaRa 公司;Real-time PCR 试剂盒 SYBR Premix Ex Taq 购于日本 TaKaRa 公司;7500 实时荧光定量 PCR 仪购于美国 Applied Biosystems 公司;逆转录 PCR 仪 S1000 Thermal Cycler 购于美国 BIO-RAD 公司;组织研磨器 Tissue lyser- II 购于德国 Qiagen 公司;微量移液器购于德国 Eppendorf 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 总 RNA 提取、cDNA 合成及 RT-PCR 检测

用 DEPC 水处理所有试验用品、试剂,常规灭菌,并预冷处理。从-80℃冰箱中取出 37 例新鲜冰冻组织样本,切取绿豆大小组织(约 0.25~0.5g)置于特定 EP 管内。向 EP 管内加入灭菌小钢珠及 NucleoSpin® miRNA 试剂盒中的 ML 裂解液,将所有 EP 管依次放入 TissueLyser II (Qiagen)破碎 2min,再冰上静置裂解 15min。继而严格按照 NucleoSpin® miRNA 试剂盒说明书操作提取总 RNA。采用 Nano Drop ND-1000(紫外分光光度计)对 RNA 浓度及纯度进行检测,所有标本提取的总 RNA 均符合要求,并用 DEPC 水将所有标本总 RNA 稀释到 100ng/μl。取稀释好的总 RNA 100ng,严格参照 PrimeScript® RT reagent Kit 试剂盒操作说明,采用 10μl 逆转录体系,反应条件为:37℃ 15min(反转录反应),85℃ 5s(反转录酶的失活反应),向得到的逆转录反应液中添加 DEPC 水稀释至 100μl。

1.3.2 PCR 引物设计与 PCR 实时荧光定量

实时荧光定量 PCR 使用 GAPDH 作为内参,引物序列如下:lncRNA AP000472.2 引物序列:5'-AAGCAGAGTGTCAAGCAGCA-3'(F);5'-TCACCCAT-TCCCTGAGAGTC-3'(R)。GAPDH 引物序列:5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3'(F);5'-GAAGATGG-TGATGGGATTTC-3'(R),所有引物均由 TaKaRa 公司合成。取 1.3.1 步骤的逆转录稀释液 2μl 进行实时荧光定量 PCR,所有的操作均按照 SYBR Premix Ex Taq 试剂盒说明书严格进行,反应条件为:①预变性,95℃,30s,循环数 1 次;②PCR 反应,95℃,5s,60℃,34s,循环数 40 次;③溶解曲线绘制:95℃,15s,60℃,60s,95℃,15s,循环 1 次。PCR 扩增完成后,使用 7500 system SDS software 检查扩增曲线和溶解

曲线,并自动分析 Ct 值,每个样本做 3 个复孔,实验重复 3 次。按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行数据分析,以 *GAPDH* 为内参,计算目的 lncRNA AP000472.2 在不同组织内的相对表达差异。 $\Delta Ct = \text{lncRNA AP000472.2 Ct 均值} - \text{GAPDH Ct 均值}$, $\Delta\Delta Ct = \text{癌组织 } \Delta Ct - \text{癌旁组织 } \Delta Ct$, $2^{-\Delta\Delta Ct} < 0.5$ 定义为低表达, $0.5 \sim 2.0$ 定义为正常表达, > 2.0 定义为高表达。

1.4 统计学分析

采用 SPSS18.0 统计软件(SPSS Inc.,Chicago,IL,USA)进行统计分析,计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 定义为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA AP000472.2 在甲状腺癌组织及癌旁组织中的表达水平

本实验中所有的病例均经术后病理证实为甲状腺乳头状癌(Figure 1)。分别提取 60 对新鲜冰冻甲状腺乳头状癌组织及癌旁对照正常组织总 RNA,经过逆转录、RT-PCR,实验结果显示,以各配对的癌旁正常组织的表达水平作为参照,lncRNA AP000472.2 在癌旁组织中的表达量为 0.98 ± 0.27 ,而在 PTC 肿瘤组织中的表达量为 11.27 ± 1.61 ,两组间具有显著的统计学差异($P < 0.01$)(Figure 2)。

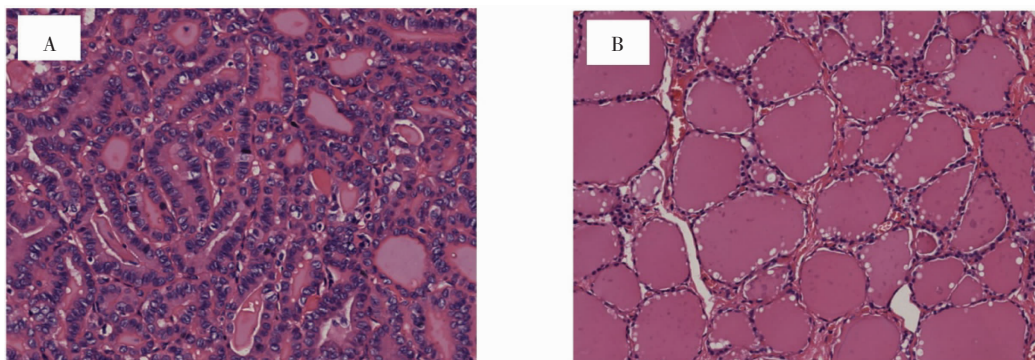
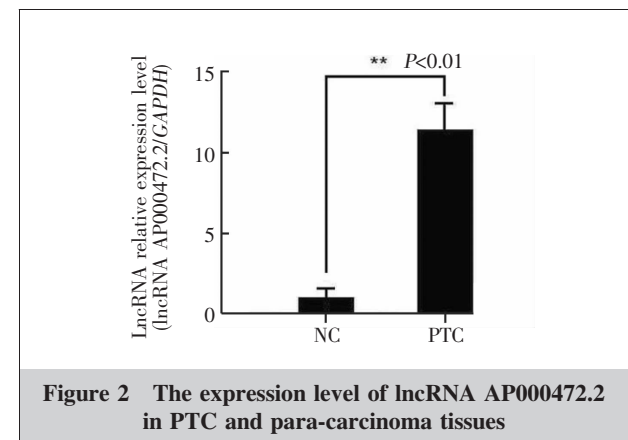
2.2 lncRNA AP000472.2 表达与 PTC 患者临床病理特征的关系

结合 60 例 PTC 患者的临床病理特征,进一步分析 lncRNA AP000472.2 与甲状腺乳头状癌各临床

因素之间的相关性(Table 1),结果显示,有包膜侵犯的甲状腺乳头状癌组织中 lncRNA AP000472.2 表达水平(16.88 ± 2.94)明显高于无包膜侵犯的甲状腺乳头状癌组织(6.02 ± 0.65),差异具有统计学意义($P = 0.001$);有淋巴结转移的甲状腺乳头状癌组织中 lncRNA AP000472.2 表达水平(15.22 ± 2.96)明显高于无淋巴结转移的甲状腺乳头状癌组织(7.32 ± 0.83),差异具有统计学意义($P = 0.015$);而不同性别、年龄、肿瘤大小、腺叶有无播散、有无砂粒体、肿瘤数量及 TNM 分期之间 lncRNA AP000472.2 表达水平无明显统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

根据 2012 年杭州地区疾病统计数据及 2016 年美国国家癌症署数据显示,浙江省乃至全世界甲状腺癌发病率都在逐年递增^[9-11]。有研究显示,目前甲状腺癌发病率的上升主要是因为甲状腺乳头状癌发



Note: A: thyroid papillary carcinoma tissue; B: normal thyroid tissue.

Figure 1 HE staining of thyroid papillary carcinoma and normal thyroid tissues

Table 1 The relationship between lncRNA AP000472.2 expression level and clinicopathologic factors of thyroid papillary carcinoma

Variables	No. of cases	$\bar{x} \pm s$	t	P
Gender				
Male	14	14.79±3.81	-1.21	0.232
Female	46	11.85±1.74		
Age(years)				
≤45	35	12.87±2.37	1.18	0.244
>45	25	9.03±1.95		
Tumor size (cm)				
≤1.0	45	10.17±2.03	-1.12	0.243
>1.0	15	14.55±1.88		
Lobe dissemination				
-	53	10.99±1.63	-0.47	0.636
+	7	13.39±6.50		
Psamoma body				
-	58	7.22±0.51	0.46	0.645
+	2	11.41±1.66		
Tumor number				
Solitary	51	8.39±2.56	0.74	0.458
Multifocality	9	11.78±1.84		
Capsule invasion				
-	31	6.02±0.65	-3.71	0.001
+	29	16.88±2.94		
Lymph node metastasis				
-	30	7.32±0.83	-2.56	0.015
+	30	15.22±2.96		
TNM				
I ~ II	45	11.21±1.91	-0.06	0.950
III ~ IV	15	11.44±3.04		

病率的上升,尤其是甲状腺微小乳头状癌发病率的上升^[12,13]。虽然绝大多数 PTC 预后优异,10 年生存率可达 90%以上,但约有 50%患者在发现时已经存在颈部淋巴结转移,约有 10%~20%的病例会出现反复复发及远处转移,一旦发生远处转移,10 年生存率降至 40%左右^[14,15]。近年来,有报道显示 *BRAF*、*TERT*、*PTEN*、*Runx2*、*S100A4*、*RAS*、*AKT1*、*ALK*、*RET*、*PAX8*、*PPARγ*、*galectin3* 等基因在 PTC 的局部侵犯、淋巴结转移甚至远处转移的过程中发挥着一定的作用^[11,16-18]。*BRAFV600E* 突变一度被认为是 PTC 中最经典的基因突变,与 PTC 的淋巴结转移、复发以及对腺外组织的侵犯有一定的相关性^[19]。虽然其中的部分标志物曾被尝试用于甲状腺癌的辅助诊断,但至今仍无有效突破,尤其是大部分标志物的检测依赖于手术标本的获取,对术前患者的危险分层仍缺

乏十分显著的指导意义。使得目前对 PTC 进行危险分成诊治仍然存在较大的困难。我们进行此项研究旨在希望能初步阐明部分调节基因,如 lncRNA 等,在 PTC 侵袭转移中的作用,以期待为今后高危型 PTC 患者的筛查和危险分层诊治提供一定的分子研究基础。

LncRNA 曾经被认为是基因组转录的“噪音”,然而现在越来越多的科学家认识到其在细胞增殖、分化及恶性转化过程中都发挥着重要作用^[20]。和 microRNA 类似,lncRNA 在体内可能通过调节目标基因的表达进而发挥癌基因或抑癌基因的作用^[21]。目前,在 PTC 中关于 lncRNA 的研究并不多。Wang 等^[22]研究发现 lncRNA BANCER 与 PTC 细胞的增殖和自噬有关。通过 qRT-PCR 对 40 对 PTC 及其配对的正常组织进行分析,与邻近的正常组织相比,PTC 中的 BANCER 表达显著上调。在 PTC 细胞株 IHH4 中敲除 BANCER 表达后,IHH4 细胞增殖能力减弱,凋亡增加,反之,过表达 BANCER 后,IHH4 细胞凋亡受到抑制。Zhang 等^[23]研究显示在 IHH-4 细胞中敲减 BANCER 后 TSHR 显著下调,肿瘤细胞增殖活力下降,并且于 mRNA 和蛋白质水平平均观察到细胞周期蛋白 D1 的表达显著降低。后续研究表明 BANCER 可能通过与 EZH2 结合来增强 TSHR 表达。Li 等^[24]通过芯片筛查发现 lncRNA HIT000218960 在 PTC 组织中表达明显高于正常甲状腺组织,且通过进一步 RT-PCR 研究发现其高表达与 TNM 分期,淋巴结转移及肿瘤多灶性显著相关。并通过基因敲减实验证实,在 PTC 细胞株 (TPC1 和 BCPAP) 敲除 HIT000218960 表达后,HMGA2 基因表达显著下调,体外证实肿瘤细胞增殖、侵袭和转移能力显著下降。这表明在 PTC 中,HIT000218960 可能通过调节 HMGA2 的表达而促进其增殖、侵袭和转移。Lan 等^[25]研究发现与正常甲状腺组织相比,lncRNA NONHSAT037832 在 PTC 组织中下调。与正常的甲状腺细胞株 Nthy-ori-3-1 相比,在两种 PTC 细胞株 (K1 和 IHH4)中,NONHSAT037832 也显著降低,但 BCPAP 和正常细胞株之间没有差异。此外, NONHSAT037832 下调与颈部淋巴转移 (lymph node

metastasis, LNM)和肿瘤大小显著相关,但与其他临床特征无关。这表明 NONHSAT037832 可能在 PTC 中发挥着抑癌基因的效果,但其中的详细机制尚不清楚,仍需进一步研究。这些研究提示 lncRNA 的表达异常可能在 PTC 中发挥着重要作用,但目前的研究不管是在数量上还是深度上仍十分有限,有待于进一步的深入研究。

本实验以之前的研究成果为基础,已成功筛选出甲状腺乳头状癌转移相关的 lncRNA 差异表达谱和 mRNA 差异表达谱,采用生物信息方法,结合 RT-PCR 法确定了 lncRNA AP000472.2 为候选研究对象,目前为止,关于 lncRNA AP000472.2 的具体生物学功能尚未见报道。

我们通过逆转录和 RT-PCR 技术在 60 例新鲜冰冻甲状腺乳头状癌组织与癌旁对照正常组织中检测 lncRNA AP000472.2 的表达水平,实验结果显示, lncRNA AP000472.2 在甲状腺乳头状癌组织中表达水平明显高于癌旁正常组织,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。继而通过与上述标本临床病理数据统计分析发现, lncRNA AP000472.2 的表达水平与甲状腺乳头状癌有无包膜侵犯及淋巴结转移密切相关,甲状腺乳头状癌合并包膜侵犯或淋巴结转移者, lncRNA AP000472.2 表达水平显著上升 ($P<0.05$),而不同性别、年龄、肿瘤大小、有无腺内播散、有无砂粒体、肿瘤数量之间 lncRNA AP000472.2 表达水平无明显统计学差异 ($P>0.05$)。这一结果提示 lncRNA AP000472.2 可能在 PTC 的发生发展、局部侵犯及转移过程中发挥重要作用。但 lncRNA AP000472.2 在合并包膜侵犯或淋巴结转移的患者中表达明显升高,而在 TNM 分期 I、II 期患者和 III、IV 期患者中无明显差别,可能是因为高分化甲状腺癌 TNM 分期中年龄因素影响分期比重太高,亦可能是本研究中样本数量相对较少,我们将在后续研究中继续扩大样本量。目前为止我们仅仅研究了 lncRNA AP000472.2 在 PTC 肿瘤组织及其对应的癌旁正常组织中的表达情况及其与各临床病理因素之间的相关性。因生物样本的问题, lncRNA AP000472.2 在血浆中表达情况的研究尚未完成,我们将在后续的实验继续完善。并且,关于 lncRNA AP000472.2 促进 PTC 侵袭转移能力的相关分子机制实验正在研究中,我们将在后续报道中继续完善。

综上所述, lncRNA AP000472.2 表达水平的升高在甲状腺乳头状癌发生发展过程中可能发挥着一定作用,且与甲状腺乳头状癌的局部侵犯、颈部淋巴结转移密切相关。 lncRNA AP000472.2 将来可能为 PTC 高危患者的早期诊治提供新的生物预警标志物或药物干预靶点。

参考文献:

- [1] Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(13):2491-2509.
- [2] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2009, 136(4):629-641.
- [3] Sun W, Wu Y, Yu X, et al. Decreased expression of long noncoding RNA AC096655.1-002 in gastric cancer and its clinical significance[J]. Tumour Biol, 2013, 34(5):2697-2701.
- [4] Sun M, Jin FY, Xia R, et al. Decreased expression of long noncoding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14:319.
- [5] Ge X, Chen Y, Liao X, et al. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(2):588.
- [6] Qiao HP, Gao WS, Huo JX, et al. Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2):1077-1082.
- [7] Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 140(4):317-322.
- [8] Chandra GS, Nandan TY. Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: from biomarkers to therapeutic targets[J]. Int J Cancer, 2017, 140(9):1955-1967.
- [9] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [10] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [11] Joung JY, Kim TH, Jeong DJ, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma; major genetic alterations and prognostic implications [J]. Histopathology, 2016, 69(1):45-53.
- [12] Meulmeester E, Ten DP. The dynamic roles of TGF- β in cancer[J]. J Pathol, 2011, 223(2):205-218.
- [13] Li D, Gao M, Li X, et al. Molecular aberrance in papillary thyroid microcarcinoma bearing high aggressiveness: iden-

- tifying a “tibetan mastiff dog” from puppies [J]. J Cell Biochem, 2016, 117(7): 1491–1496.
- [14] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8): 2892–2899.
- [15] Qu N, Zhang L, Wu WL, et al. Bilaterality weighs more than unilateral multifocality in predicting prognosis in papillary thyroid cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37(7): 8783–8789.
- [16] Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer [J]. Lancet, 2013, 381(9871): 1058–1069.
- [17] Liu R, Bishop J, Zhu G, et al. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality [J]. JAMA Oncol, 2016. [Epub ahead of print]
- [18] Carr FE, Tai PW, Barnum MS, et al. Thyroid hormone receptor- β (TR β) mediates runt-related transcription factor 2 (Runx2) expression in thyroid cancer cells: a novel signaling pathway in thyroid cancer [J]. Endocrinology, 2016, 157(8): 3278–3292.
- [19] Sidaway P. Thyroid cancer: BRAF and/or TERT mutations increase mortality [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(11): 652.
- [20] Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas [J]. Mol Cancer, 2011, 10: 38.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Zhang XF, Ye Y, Zhao SJ. LncRNA Gas5 acts as a ceRNA to regulate PTEN expression by sponging miR-222-3p in papillary thyroid carcinoma [J]. Oncotarget, 2018, 9(3): 3519–3530.
- [24] 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.
- [25] 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.

致作者/通讯作者

本刊对所有来稿不收任何形式的审稿费,同行评议审稿费用由本刊承担。来稿刊登后即给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志2册,如未能及时收到,请登录 <http://www.chinaoncology.cn> 在所在杂志页面信息公告栏目中查询该期杂志作者邮寄名单,凭“挂刷号”可在当地邮局查询。因办刊经费困难,从2016年起稿酬改为给作者/通讯作者寄赠当期杂志以后的12期杂志或合订本,每期1册。在此期间,如您的邮寄地址有变化,请及时联系本刊:QQ:729586420,电话/传真:0571-88122280, E-mail:zgzl_09@126.com