

• 论 著 •
f

miR-1296、miR-1243 在甲状腺癌中的表达及其
与术后复发、转移的关系*

刘海楠¹,冯玉俊²,郭连峰²,王林娜²,赵正历²

1. 河北省残疾人康复中心,河北石家庄 050081;2. 衡水市人民医院,河北衡水 053000

摘 要:**目的** 探讨微小 RNA(miR)-1296、miR-1243 在甲状腺癌(TC)中的表达及与其术后复发、转移的关系。**方法** 将 2020 年 3 月至 2021 年 3 月于河北省残疾人康复中心和衡水市人民医院治疗的 85 例 TC 患者纳入研究,取患者术中 TC 癌组织及癌旁组织(癌旁 2 cm)。比较癌组织、癌旁组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平,比较不同临床病理特征患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平。分析 miR-1296、miR-1243 表达水平与 TC 临床病理特征的相关性。随访 1 年,统计术后复发、远处转移情况,比较复发与未复发患者、远处转移与无远处转移患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平,分析 miR-1296、miR-1243 表达水平与 TC 患者术后复发、远处转移的交互作用。**结果** TC 患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平均低于癌旁组织($P<0.05$);临床分期Ⅲ~Ⅳ期者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平低于Ⅰ~Ⅱ期者($P<0.05$);有颈部淋巴结转移者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平低于无转移者($P<0.05$)。TC 癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平与临床分期、颈部淋巴结转移呈负相关($r<0, P<0.05$);复发者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平低于未复发者,远处转移者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平低于无远处转移者($P<0.05$);癌组织中 miR-1296 低表达和 miR-1243 低表达与 TC 术后复发、远处转移中均呈正向交互作用($r=2.034、1.718, P<0.05$),且均为超相乘模型。**结论** TC 癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达下调,且与 TC 临床分期、颈部淋巴结转移及术后复发转移密切相关,可作为评估 TC 临床病理特征及预后的生物标志物。

关键词: 甲状腺癌; 微小 RNA-1296; 微小 RNA-1243; 转移; 复发

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.003 **中图法分类号:**R446.8

文章编号:1673-4130(2023)03-0268-05 **文献标志码:**A

Expression of miR-1296 and miR-1243 in thyroid cancer and their relationship
with postoperative recurrence and metastasis*

LIU Hainan¹,FENG Yujun²,GUO Lianfeng²,WANG Linna²,ZHAO Zhengli²

1. Hebei Rehabilitation Center for the Disabled,Shijiazhuang,Hebei 050081,China;

2. Hengshui People's Hospital,Hengshui,Hebei 053000,China

Abstract: Objective To investigate the expression of microRNA(miR)-1296 and miR-1243 in thyroid cancer(TC) and their relationship with postoperative recurrence and metastasis. **Methods** A total of 85 TC patients in Hebei Rehabilitation Center for the Disabled and Hengshui People's Hospital from March 2020 to March 2021 were enrolled in the study,and intraoperative TC cancer tissues and paracancerous tissues(2 cm adjacent to the cancer) were collected. The expression levels of miR-1296 and miR-1243 in cancer tissues and adjacent tissues were compared,and the expression levels of miR-1296 and miR-1243 in cancer tissues of patients with different clinicopathological characteristics were compared. The correlation between the expression levels of miR-1296 and miR-1243 and the clinicopathological characteristics of TC was analyzed. After 1 year of follow-up,the postoperative recurrence and distant metastasis were counted,the expression levels of miR-1296 and miR-1243 in cancer tissues of patients with recurrence and without recurrence,distant metastasis and without distant metastasis were compared,and the interaction between the expression levels of miR-1296 and miR-1243 and postoperative recurrence and distant metastasis of TC patients was analyzed. **Results** The expression levels of miR-1296 and miR-1243 in cancer tissues of TC patients were lower than those in adjacent tissues($P<0.05$). The expression levels of miR-1296 and miR-1243 in cancer tissues of clinical stage Ⅲ—Ⅳ

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20220471)。
作者简介:刘海楠,女,主管技师,主要从事免疫学的相关研究。

were lower than those of clinical stage I—II. The expression levels of miR-1296 and miR-1243 in cancer tissues with cervical lymph node metastasis were lower than those without metastasis ($P < 0.05$). The expression levels of miR-1296 and miR-1243 in TC cancer tissues were negatively correlated with clinical stage and cervical lymph node metastasis ($r < 0, P < 0.05$). The expression levels of miR-1296 and miR-1243 in cancer tissues of patients with recurrence were lower than those in patients without recurrence, and the expression levels of miR-1296 and miR-1243 in cancer tissues of patients with distant metastasis were lower than those in patients without distant metastasis ($P < 0.05$). The low expression of miR-1296 and miR-1243 in cancer tissues had a positive interaction with postoperative recurrence and distant metastasis of TC ($r = 2.034, 1.718, P < 0.05$), and both were hyper-multiplicative models. **Conclusion** The expressions of miR-1296 and miR-1243 are down-regulated in TC cancer tissues, and are closely related to the clinical stage, cervical lymph node metastasis and postoperative recurrence and metastasis of TC, which can be used as biomarkers to evaluate the clinicopathological characteristics and prognosis of TC.

Key words: thyroid cancer; microRNA-1296; microRNA-1243; metastasis; recurrence

甲状腺癌(TC)是头颈部常见的恶性肿瘤,其中80%~90%为甲状腺乳头状癌(PTC),多数患者术后预后良好,但仍有30%的患者术后出现复发、远处转移,导致患者预后较差^[1-2]。因此,积极寻找TC病情评估及监测术后复发、远处转移的标志物具有重要意义。研究发现,微小RNA(miRNA)参与恶性肿瘤的发生、进展,可为临床有效治疗癌症提供新的策略^[3]。miR-1296被证实实在三阴性乳腺癌中具有巨大的治疗功效,且在胶质瘤等多种癌症中发现了miR-1296表达异常减少^[4-5]。此外,miR-1243也是与恶性肿瘤密切相关的miRNA,具有调控肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的作用^[6]。目前国内外关于miR-1296、miR-1243在TC中表达情况的研究较少,本研究重点探讨TC癌组织中miR-1296、miR-1243表达水平及其与术后复发转移的关系,初步探讨二者对TC发生发展及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经河北省残疾人康复中心和衡水市人民医院伦理委员会审批通过,选取2020年3月至2021年3月于河北省残疾人康复中心和衡水市人民医院治疗的85例TC患者,男33例、女52例,年龄26~75岁、平均(54.89±9.37)岁,病理类型:乳头状癌72例、滤泡状癌13例,病灶数目:单发50例、多发35例,肿瘤最大径:≤2 cm 46例、>2 cm 39例;临床分期:I~II期53例、III~IV期32例,有颈部淋巴结转移者30例,分化程度:低分化42例、中分化26例、高分化17例。纳入标准:(1)符合TC诊断标准^[7];(2)首次检出;(3)术前未进行放化疗;(4)无手术禁忌;(5)对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)术前已发生其他脏器转移者;(2)合并严重感染或其他恶性肿瘤者;(3)精神疾病患者。

1.2 仪器与试剂 RNA提取试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,批号20191226。反转录试剂盒购自美国Promega公司。SYBR Premix Ex Taq II试剂盒购自武汉科昊佳生物科技有限公司。miR-1296、

miR-1243、U6引物均购自上海生工生物工程股份有限公司。

1.3 方法 所有患者均取术中TC癌组织及癌旁组织(癌旁2 cm),即刻送检,采用实时荧光定量PCR检测miR-1296、miR-1243表达水平。取100 mg组织标本,采用RNA提取试剂盒以Trizol法提取总RNA,采用反转录试剂盒反转录合成cDNA,参照SYBR Premix Ex Taq II试剂盒说明书设计反应体系和反应条件,进行PCR,反应步骤:95℃ 15 min,95℃ 15 s,55℃ 30 s,70℃ 30 s,共40个循环;miR-1296正向引物为5'-ATGGACTTCCGGTCAGGTTC-3',反向引物为5'-GCCCTTGCCAGTAGCTTCA-3';miR-1243正向引物为5'-CAGGCATGGAGACGTACTGA-3',反向引物为5'-TCCGATCGCAGGTGACTGA-3';以U6为内参基因,U6正向引物为5'-CTCGCTTCCGGCAGCACATATACT-3',反向引物为5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC-3'。应用公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-1296、miR-1243的相对表达水平。

1.4 观察指标 (1)癌组织、癌旁组织中miR-1296、miR-1243表达水平。(2)不同临床病理特征(性别、年龄、病理类型、病灶数目、肿瘤最大径、临床分期、颈部淋巴结转移、分化程度)患者癌组织中miR-1296、miR-1243表达水平。(3)随访1年,统计患者术后复发、远处转移情况^[8],比较复发与未复发患者、远处转移与无远处转移患者癌组织中miR-1296、miR-1243表达水平。

1.5 统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计分析。呈正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。采用Spearman相关系数模型分析miR-1296、miR-1243表达水平与TC临床病理特征的相关性。通过交互作用分析miR-1296、miR-1243表达水平对TC患者术后复发、远处转移的影响,交互作用系数 $\gamma = \beta_{eg} / \beta_e$, β_{eg} 表示交互作用的回归系数, β_e 表示单独

因素的回归系数,当 $\gamma < 1$ 时呈负向交互作用,当 $\gamma > 1$ 时呈正向交互作用,当 $\gamma = 1$ 时无交互作用;当交互作用 OR 大于两单独因素 OR 值的乘积时为超相乘模型,小于两单独因素 OR 值的乘积时为次相乘模型,等于两单独因素 OR 值的乘积 -1 时为相加模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癌组织、癌旁组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平比较 TC 患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平均较癌旁组织低($P < 0.05$),见表 1。

表 1 癌组织、癌旁组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组织类型	<i>n</i>	miR-1296	miR-1243
癌组织	85	0.59±0.14	1.24±0.22
癌旁组织	85	1.57±0.42	1.85±0.18
<i>t</i>		20.408	19.785
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同临床病理特征患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平比较 不同性别、年龄、病理类型、病灶数目、肿瘤最大径、肿瘤分化程度患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);临床分期Ⅲ~Ⅳ期者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平较Ⅰ~Ⅱ期者低($P < 0.05$),有颈部淋巴结转移者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平较无转移者低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)			
临床病理特征	<i>n</i>	miR-1296	miR-1243
性别			
男	33	0.61±0.14	1.26±0.23
女	52	0.58±0.15	1.23±0.22
<i>t</i>		0.922	0.602
<i>P</i>		0.359	0.549
年龄(岁)			
<60	49	0.60±0.15	1.25±0.23
≥60	36	0.58±0.16	1.23±0.21
<i>t</i>		0.591	0.411
<i>P</i>		0.557	0.682
病理类型			
乳头状癌	72	0.60±0.15	1.25±0.22
滤泡状癌	13	0.53±0.14	1.18±0.23
<i>t</i>		1.563	1.049
<i>P</i>		0.122	0.297
病灶数目			
单发	50	0.61±0.16	1.26±0.24
多发	35	0.56±0.13	1.21±0.20
<i>t</i>		1.528	1.011
<i>P</i>		0.130	0.315
肿瘤最大径(cm)			
≤2	46	0.61±0.15	1.28±0.25
>2	39	0.57±0.13	1.19±0.22

<i>t</i>		1.302	1.747
<i>P</i>		0.197	0.084

续表 2 不同临床病理特征患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)			
临床病理特征	<i>n</i>	miR-1296	miR-1243
临床分期(期)			
Ⅰ~Ⅱ	53	0.65±0.18	1.33±0.27
Ⅲ~Ⅳ	32	0.49±0.11	1.09±0.20
<i>t</i>		4.537	4.355
<i>P</i>		<0.001	<0.001
颈部淋巴结转移			
有	30	0.50±0.12	1.09±0.21
无	55	0.64±0.16	1.32±0.28
<i>t</i>		4.189	3.932
<i>P</i>		<0.001	<0.001
分化程度			
低分化	42	0.56±0.13	1.21±0.21
中分化	26	0.61±0.15	1.25±0.23
高分化	17	0.63±0.16	1.30±0.25
<i>F</i>		1.669	0.872
<i>P</i>		0.195	0.422

2.3 miR-1296、miR-1243 表达水平与 TC 临床病理特征的相关性 Spearman 相关性分析显示,TC 组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平与临床分期、颈部淋巴结转移(无 = 0,有 = 1)均呈负相关($r < 0, P < 0.05$),见表 3。

表 3 miR-1296、miR-1243 表达水平与 TC 临床病理特征的相关性		
指标	miR-1296	miR-1243
临床分期		
<i>r</i>	-0.512	-0.496
<i>P</i>	<0.001	<0.001
颈部淋巴结转移		
<i>r</i>	-0.480	-0.417
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.4 不同预后患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平 随访 1 年,所有患者均完成随访,复发 14 例,发生远处转移 10 例。复发者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平较未复发者低,远处转移者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平较无远处转移者低($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平($\bar{x} \pm s$)			
临床病理特征	<i>n</i>	miR-1296	miR-1243
复发			
是	14	0.41±0.10	0.97±0.16
否	71	0.63±0.16	1.29±0.25
<i>t</i>		4.944	4.595
<i>P</i>		<0.001	<0.001

远处转移

是	10	0.39±0.09	0.95±0.15
续表 4 不同预后患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平($\bar{x}\pm s$)			
临床病理特征	<i>n</i>	miR-1296	miR-1243
否	75	0.62±0.15	1.28±0.24
<i>t</i>		4.722	4.226
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 miR-1296、miR-1243 表达情况与 TC 术后复发、远处转移的交互作用 以 TC 患者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平平均值为界,分为低表达(<均值)和高表达(≥均值)。交互作用分析显示,癌组织中 miR-1296 低表达、miR-1243 低表达与 TC 术后复发、远处转移中呈正向交互作用($\gamma=2.034、1.718, P<0.05$),且均为超相乘模型。见表 5、6。

表 5 癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达情况与 TC 术后复发的交互作用分析

miR-1296	miR-1243	复发(<i>n</i> =14)	未复发(<i>n</i> =71)	OR(95%CI)	<i>P</i>	β		γ
						β_e	β_{eg}	
高表达	高表达	1	38	1.000	—	—	—	—
低表达	高表达	2	13	5.846(0.489~69.928)	0.133	1.766	—	—
高表达	低表达	2	12	6.333(0.527~76.132)	0.114	1.846	—	—
低表达	低表达	9	8	42.750(4.727~386.658)	<0.001	—	3.755	2.034

注:—表示该项无数据。

表 6 癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达情况与 TC 术后远处转移的交互作用分析

miR-1296	miR-1243	有远处转移(<i>n</i> =10)	无远处转移(<i>n</i> =75)	OR(95%CI)	<i>P</i>	β		γ
						β_e	β_{eg}	
高表达	高表达	1	47	1.000	—	—	—	—
低表达	高表达	1	12	3.917(0.228~67.263)	0.161	0.322	1.365	—
高表达	低表达	2	10	9.400(0.775~114.014)	0.043	2.241	—	—
低表达	低表达	6	6	47.000(4.802~460.036)	<0.001	—	3.850	1.718

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

TC 是起源于甲状腺滤泡上皮或滤泡旁上皮细胞的恶性肿瘤,细针穿刺活检是临床诊断 TC 的重要方法,但穿刺活检结果易受肿瘤大小、位置等因素影响,导致部分患者不能确诊^[9]。越来越多的研究显示,miRNA 可作为 TC 诊断的标志物^[10-11]。

miR-1296 是一种参与多种肿瘤发生发展的标志物,如 ZANG 等^[12]认为 miR-1296 能抑制乳腺癌细胞的生长、迁移和侵袭。DENG 等^[13]研究显示 miR-1296 表达与非小细胞肺癌预后相关,并通过 Wnt 信号抑制细胞增殖和侵袭。但 miR-1296 在 TC 中的研究较少。本研究结果显示,TC 患者癌组织中 miR-1296 表达水平明显低于癌旁组织,且随着 TC 患者临床分期的增加、发生颈部淋巴结转移,癌组织中 miR-1296 表达水平降低更明显。可见,癌组织中 miR-1296 表达水平与 TC 的发生有关,并参与了 TC 肿瘤增殖及转移。目前已知的 miR-1296 靶基因包括 SRPK1、KEGG 等,但 miRNA 的调节网络相当复杂,miR-1296 被证实与 MAP17 存在结合位点,二者表达呈负相关,其可能通过靶向调控 MAP17 参与 TC 的发生、发展^[14]。而 MAP17 能通过降低 p53 的稳定性

促进 PTC 的发生^[15]。本研究还发现,TC 癌组织中 miR-1296 表达水平与临床分期、颈部淋巴结转移呈负相关,进一步说明 miR-1296 低表达与 TC 进展有关。但季昶弛等^[14]的研究结果显示,癌组织中 miR-1296 相对表达量与 PTC 患者肿瘤最大径密切相关。而本研究中不同肿瘤最大径 TC 患者癌组织中 miR-1296 表达水平无明显差异,与上述研究结果存在一定差异,这可能与研究对象、样本量不同有关,仍需通过大样本的前瞻性研究进一步验证。

此外,有报道指出 PTC 患者癌组织中 miR-1243 表达下调,与 PTC 的进展呈负相关,可能具有抑癌作用,但其机制尚未明确^[16]。本研究结果显示,TC 患者癌组织中 miR-1243 表达水平均低于癌旁组织,且 TC 癌组织中 miR-1243 表达水平与临床分期、颈部淋巴结转移呈负相关,与上述研究结果基本一致,说明 miR-1243 参与 TC 的发生,并可能发挥抑制 TC 进展的作用。miR-1243 具有靶向抑制 Akt1、Akt2 表达的作用,而 Akt1、Akt2 则能促进肿瘤细胞增殖、转移,miR-1243 表达下调导致对 Akt1、Akt2 的抑制作用降低,从而促进 PTC 的发生发展^[17-18]。但 miR-1243 是否能通过其他途径调节 TC 的发生发展尚未可知。本

研究结果显示,复发、远处转移者癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达水平明显低于未复发、无远处转移者,提示癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达与 TC 患者预后有关。本研究进一步分析了 TC 癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达与术后复发转移的关系,结果发现癌组织中 miR-1296 低表达与 miR-1243 低表达均会明显增加术后复发、远处转移风险,且二者在 TC 术后复发、远处转移中均呈超相乘模型的正向交互作用,即 miR-1296 与 miR-1243 同时低表达会增加各自对预后的作用效应。分析其原因可能在于,miR-1296 能抑制肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭,其表达致使其上述抑制作用减弱,而 miR-1243 表达水平降低导致其靶向抑制 Akt1、Akt2 表达的作用减弱,证实 Akt1、Akt2 表达及活性增加,因此 miR-1296 与 miR-1243 同时低表达会促进肿瘤细胞增殖、转移,增加术后复发、远处转移风险。由此可见,采用 miR 技术调控癌组织中 miR-1296、miR-1243 表达可影响 TC 恶性生物学特征即预后,可为 TC 的靶向治疗提供新思路。

综上所述,miR-1296、miR-1243 在 TC 癌组织中的表达明显降低,二者表达水平与 TC 临床分期、颈部淋巴结转移呈负相关,且在 TC 术后复发转移中发挥负向调控作用,可作为评估 TC 临床病理特征及预后的生物标志物。但本研究仍存在一定局限性,未探究 TC 患者血清中 miR-1296、miR-1243 水平及临床意义,未来工作中仍需进一步深入探讨。

参考文献

[1] FILETTI S, DURANTE C, HARTL D, et al. Thyroid cancer: esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856-1883.

[2] 荀延萍,姜燕平,傅佳仪,等. 探针扩增阻滞突变法与数字 PCR 法检测甲状腺乳头状癌 BRAF 基因突变[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(2): 227-229.

[3] 冯燕枝,张景臣,刘薇. 三阴性乳腺癌中 miR-135b、LZTS1 表达水平对评估新辅助化疗疗效的价值[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(4): 525-529.

[4] ALBAKR L, ALQAHTANI F Y, ALEANIZY F S, et al. Improved delivery of mir-1296 loaded cationic nanoliposomes for effective suppression of triple negative breast cancer[J]. *Saudi Pharm J*, 2021, 29(5): 446-455.

[5] ZHANG G, XIA M, GUO J, et al. microRNA-1296 inhibits glioma cell growth by targeting ABL2[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20(1): 1533033821990009.

[6] QIAN C, YANG Y, LAN T, et al. Hsa_circ_0043265 re-

strains cell proliferation, migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma via targeting the mir-1243/sall1 axis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27(1): 587130.

[7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2019, 13(1): 1-15.

[8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会甲状腺癌专家委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(12): 1051-1079.

[9] ROSSI E D, PANTANOWITZ L, FAQUIN W C. The role of molecular testing for the indeterminate thyroid FNA[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(10): 736.

[10] BARROS-FILHO M C, PEWARCHUK M, MINATEL B C, et al. Previously undescribed thyroid-specific mirna sequences in papillary thyroid carcinoma[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(5): 505-508.

[11] KONDROTIENE A, DAUKSA A, PAMEDYTYTE D, et al. Plasma-derived mirna-222 as a candidate marker for papillary thyroid cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6445.

[12] ZANG H, LI Y, ZHANG X, et al. Blocking circ_0000520 suppressed breast cancer cell growth, migration and invasion partially via mir-1296/sp1 axis both in vitro and in vivo[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(1): 7783-7795.

[13] DENG H, XIE C, Y E Y, et al. MicroRNA-1296 expression is associated with prognosis and inhibits cell proliferation and invasion by Wnt signaling in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 623-630.

[14] 季昞弛,乔德辉,周翔宇,等. 甲状腺乳头状癌患者肿瘤组织及血清中 miR-1296 表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2019, 59(8): 54-57.

[15] YU K, LU H, CHEN Y, et al. 80MAP17 promotes the tumorigenesis of papillary thyroid carcinoma by reducing the stability of p53[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(10): 777-788.

[16] 底旺,冀宏,李清怀. 微小 RNA-1243 在甲状腺乳头状癌组织的表达及其对人甲状腺癌细胞株 TPC-1 增殖和迁移的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(11): 2125-2127.

[17] 冀宏,底旺,李清怀. 微小 RNA-1243 直接靶向丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 2 调节甲状腺乳头状癌 TPC-1 细胞迁移[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(11): 2048-2050.

[18] 游庆华,叶慧英,王佳,等. 组织 miR-1243、LGR5、miR-146a 在 PTC 肿瘤恶性生物学特征评估中价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(4): 573-576.