



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.011
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(11):1370-1375.

· 文献综述 ·

环状 RNA 与甲状腺癌关系的研究进展

陈松, 高庆军, 赵代伟

(贵州医科大学附属医院 甲状腺外科, 贵州 贵阳 550000)

摘要

环状 RNA (circRNA) 是新近发现的一种内源性非编码 RNA, 在多种哺乳动物组织或细胞中广泛表达, 且与传统线性 RNA 相比, circRNA 为闭环结构, 对 RNA 外切酶和终止子核酸外切酶降解无效, 稳定性好, 能在血清、尿液、唾液等体液中检测到。大量文献报道 circRNA 通过 circRNA-microRNA (miRNA)-mRNA 网络参与生物的胚胎发育及细胞的增殖、分化、凋亡等多种生物学过程, 且与肿瘤的发生, 侵袭和转移有关。近年研究证实, 甲状腺癌组织中存在 circRNA 的表达失调, 表达失调的 circRNA 通过充当 miRNA 的“分子海绵”, 调节下游靶基因的表达参与甲状腺癌的发生发展。笔者通过收集 circRNA 的研究进展, 对 circRNA 在甲状腺癌中的表达及其在甲状腺癌发生、发展、转移过程中的作用及其机制进行综述。

关键词

甲状腺肿瘤; 环状 RNAs; 微 RNAs; 综述
中图分类号: R736.1

Research progress of the relationship between circular RNAs and thyroid cancer

CHEN Song, GAO Qingjun, ZHAO Daiwei

(Department of Thyroid Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China)

Abstract

Circular RNAs (circRNAs) are a class of newly discovered endogenous non-coding RNAs and are widely expressed in various mammalian tissues or cells. Compared to traditional linear RNAs, circRNAs have strong stability due to the closed-loop structures which are resistant to RNA exonuclease and terminator exonuclease mediated degradation, and can be detected in the serum, urine, saliva and other body fluids. A large number of reports have reported that circRNAs participate in various biological processes such as embryonic development of organisms and cell proliferation, differentiation, and apoptosis through the circRNA-microRNA (miRNA)-mRNA network, and are also related to the occurrence, invasion and metastasis of tumors. Recent studies have confirmed that there is dysregulation of circRNA expressions in thyroid cancer tissue. The dysregulated circRNAs participate in the occurrence and development of thyroid cancer by acting as a molecular sponge of miRNAs to regulate the expression of downstream target genes. Here, the authors based on review of the research progress of circRNAs, address the expression of circRNAs in thyroid cancer and their roles and action mechanisms in the occurrence, development and metastasis of thyroid cancer.

Key words

Thyroid Neoplasms; Circular RNAs; MicroRNAs; Review
CLC number: R736.1

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81860478)。

收稿日期: 2020-03-24; 修订日期: 2020-05-20。

作者简介: 陈松, 贵州医科大学附属医院住院医师, 主要从事甲状腺癌方面的研究。

通信作者: 赵代伟, Email: zhaodw@hotmail.com

甲状腺癌 (thyroid carcinoma) 是内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 约占全身恶性肿瘤的1%, 近年来其发病率在世界各地稳步增长, 其中甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 发病率的增长速度最快, 平均发病年龄更年轻^[1-2]。PTC是起源于甲状腺滤泡上皮细胞的分化型甲状腺癌, 是甲状腺癌的最常见病理类型, 占有甲状腺癌的85%~95%^[3-4]。目前PTC的诊断主要依靠病史、专科查体、颈部超声及超声引导下细针穿刺细胞学活检 (fine needle aspiration, FNA) 等检查^[5]。PTC大致可分为惰型和侵袭型两种类型, 惰型病程进展缓慢, 表现高度惰性, 5年生存率>95%, 预后良好, 但侵袭型PTC, 例如伴有高龄, 多灶性肿瘤, 腺外侵犯, 淋巴结转移和远处转移特征的PTC可分化为更具致命性的甲状腺癌, 对手术、¹³¹I治疗及术后TSH抑制治疗等传统治疗效果不理想^[6]。目前研究认为, PTC的发生与BRAF基因、RAS基因等癌基因的异常激活及P53抑癌基因失活密切相关, 近年来因高通量RNA测序的出现, 发现一些非编码RNA, 如微小RNA (microRNA, miRNA)、环状RNA (circular RNA, circRNA) 在甲状腺癌中表达异常。

1 circRNA 概述

circRNA是一类非编码RNA, 最初认为mRNA前体剪接错误产生的无功能副产物, 然而随着RNA测序技术的发展及高通量RNA测序的出现, 发现其在多个细胞系中以及不同生物物种中存在, 并根据不同的细胞类型, 组织和发育阶段显示特定的表达模式, 于1976年Sanger首次在病毒中发现^[7-8]。circRNA是通过一种名为从“尾”到“头”的反剪接机制产生的, 即将基因3'端的外显子反剪接到基因5'端的外显子上, 结合形成连续闭环的单链非编码RNA分子^[9]。根据circRNA来源, 可大致分为3类, 包括外显子circRNA, 内含子circRNA以及外显子和内含子基因间circRNA^[10-11]。与传统的线性RNA相比, circRNA是共价闭合的连续环, 没有5'-3'端极性, 无5'端帽子结构和3'端聚腺苷酸尾巴, 也没有蛋白质编码能力^[12-13]。circRNA参与疾病调控的机制通常包括: (1) 作为内源性RNA的一部分即“miRNA海绵”调节靶基因表达; (2) 调节RNA聚合酶II转录

物的活性; (3) 调节RNA结合蛋白; (4) 与核糖体结合参与蛋白质的翻译^[14-15]。

2 circRNA 与甲状腺癌的关系

2.1 circRNA 在甲状腺癌发生、发展中的作用及机制

circRNA_RAPGEF5主要位于细胞核的7号染色体上, 基因组长度为26 863 bp, 剪接后的成熟序列长度为516 bp, 由RAPGEF5基因的5个外显子组成。circRNA_RAPGEF5在PTC组织和细胞系中表达上调, 表达上调的circRNA_RAPGEF5通过与下游靶标miRNA-198结合使miRNA-198表达受抑, 进而上调下游靶基因成纤维细胞生长因子受体1 (FGFR1) 的表达, 促进上皮间质转换 (epithelial mesenchymal transition, EMT), 从而促进细胞的增殖, 迁移和侵袭而抑制细胞凋亡^[16]。circRNA_0025033位于12号染色体上, 是转录因子叉头框1 (FOXM1) 基因的转录产物, circRNA_0025033在PTC组织和细胞中表达增加, 而下游靶标miRNA-1231和miRNA-1304则表达减少, 进一步研究发现, circRNA_0025033通过与miRNA-1231和miRNA-1304靶向结合使其表达下调, 从而促进PTC细胞的增殖, 迁移并抑制细胞凋亡^[17]。

circRNA_0004458位于8号染色体上, 由PSD3-mRNA的第5外显子和第8外显子剪接形成, 基因组长度为448 bp, 最佳转录本为NM_015310, 最早在胃癌中发现^[18], circRNA_0004458在PTC组织和细胞中表达上调且miRNA-885-5p是circRNA_0004458的直接靶标, 而RAC1蛋白是miR-885-5p的下游靶标, RAC1蛋白是一种细胞内信号分子, 属于Rho家族小G蛋白, 在各种蛋白激酶的细胞生长, 骨架形成, 迁移, 侵袭和激活中起着关键作用^[19]。circRNA_0004458通过靶向结合miRNA-885-5p上调RAC1的表达, 从而促进PTC的增殖, 并抑制细胞周期停滞和凋亡, 相反circ_0004458的沉默则抑制PTC的生长并诱导PTC细胞周期阻滞和凋亡, 且circRNA_0004458的表达水平与肿瘤大小、浸润程度、淋巴结转移、远处转移、和TNM分期密切相关^[20]。circRNA-NEK6是一种编码NEK6-mRNA的外显子circRNA, MiRNA-370-3p和人类

卷曲蛋白8 (FZD8) 是其下游通路中的靶基因, circRNA-NEK6通过减少MiRNA-370-3p的表达而增加FZD8的表达并激活Wnt信号通路, 进而促进肿瘤细胞的增殖和侵袭, 而抑制凋亡^[21]。

2.2 circRNA在甲状腺癌中的表达及其与临床病理的关系

2.2.1 表达上调的 circRNA

Wei等^[22]采用qRT-PCR技术检测了41对PTC组织及癌旁正常组织的circ_ZFR表达, 发现circ_ZFR在PTC组织中表达上调, 其中III~IV期标本的circ_ZFR的表达显著高于I~II期的标本, 伴有转移标本的circ_ZFR表达比非转移样本的表达高, 因为circ_ZFR通过充当下游靶基因miRNA-1261的“miRNA海绵”, 靶向结合C8ORF4蛋白的3'-非翻译区, 使C8orf4蛋白表达上调, 从而促进PTC细胞的增殖, 迁移和侵袭, 因此, circ_ZFR在PTC的发生发展中起致癌基因的作用。Wang等^[23]报道发现circ_0067934在甲状腺癌组织和细胞中表达上调, 且circ_0067934的表达水平与肿瘤大小, 淋巴结转移、AJCC分期呈正相关, 而与患者生存率呈负相关, 和年龄、性别没有相关性, circRNA_0067934通过激活EMT和PI3K/Akt信号通路, 调控细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡, 是甲状腺癌预后的独立危险因素。Liu等^[24]分析发现, circ_0011385在PTC组织中表达上调, circ_0011385通过与miRNA-204-CDH2或miRNA-6777-VC靶向结合, 在此基础上通过参与p53信号通路, 细胞黏附分子途径等方式参与甲状腺癌的发生发展。

血清外泌体呈囊状, 带有双膜, 直径约100 nm, 内含转运蛋白, 主要存在于大多数细胞的小内分泌囊泡内^[25]。相关研究发现外泌体中circRNA的浓度高于正常细胞的circRNA浓度, 且外泌体中的circRNA可以反映细胞和组织中circRNA的水平^[26]。Yang等^[27]应用高通量测序从PTC患者血清中筛选出22个差异表达的circRNA, 其中3个circRNA表达上调, 19个circRNA表达下调, 这些差异表达的circRNA通过参与甲状腺激素信号通路、PI3K/Akt信号通路、5'-单磷酸腺苷AMPK信号通路和磷脂酰肌醇信号通路等16条信号通路参与PTC的发生发展。因此对血清外泌体中circRNA的表达进行检测, 有望成为PTC的潜在诊断及治

疗的分子生物标志物。Lan等^[28]从90对PTC及癌旁正常甲状腺组织行微阵列分析, 发现87个显著差异性表达的circRNA, 其中41个表达上调, 46个表达下调; 在这些差异表达的circRNA中, 外显子circRNA 70个, 内含子circRNA 7个; 基因间circRNA 1个, 其余9个来自转录重叠区域, 并且这些差异表达的circRNA通过调控亲本基因的表达参与PTC的发生发展。甲状腺球蛋白(TG)是甲状腺激素合成的基质, 对甲状腺激素的合成和分泌具有调节作用, TG的突变是导致先天性甲状腺功能减低症的重要原因之一。Teng等^[29]研究了circRNA与TG之间的关系, 发现在TG中circTG1-circTG6等6个circRNA的突变与PTC的不良预后显著相关, 且同一供体circRNA具有不同的受体, 同一宿主基因的不同环状RNA其表达谱具有差异性。

2.2.2 表达下调的 circRNA

circ_0137287基因位于8号染色体上, 长度为284 bp, 基因符号为SLC26A7, 主要存在于哺乳动物的大脑中^[30]。Lan等^[31]报道circ_0137287在PTC组织及细胞中表达下调, 且表达下调的circ_0137287与PTC的腺外侵犯, 淋巴结转移, 晚期T期和肿瘤大小等侵袭性临床病理特征密切相关, 尤其与肿瘤大小之间呈负相关, 但与其他临床病理参数(例如年龄, 性别, TNM分期和肿瘤数量)之间没有相关性, circ_0137287可作为PTC的诊断、腺外侵犯及淋巴结转移的标志物, 其敏感度和特异度分别为79.2%、90.0%、64.1%和65.4%、89.3%、38.9%。Ren等^[32]对PTC和与之相匹配的非癌甲状腺组织进行了circRNA微阵列分析, 共鉴定出206个上调的circRNA和177个下调的circRNA, 其中上调和下调最明显的是circRNA_007148和circRNA_047771, 且circRNA_047771的低表达与BRAFV600突变, 淋巴结转移以及晚期TNM分期呈负相关, 而其他临床病理因素(包括年龄, 性别, 桥本甲状腺炎的病史), 甲状腺影像报告和数据系统(TI-RAIDS), 肿瘤大小和多灶性无关, 相反circRNA_007148的高表达与淋巴结转移呈正相关。Peng等^[33]通过微阵列分析和qRT-PCR验证发现, 与良性甲状腺组织相比, PTC组织中circRNA_104566等12个circRNA表达明显上调, 而circRNA_100777、circRNA_104348、circRNA_103454、circRNA_100395等4个

circRNA 表达显著下调,进一步研究发现表达下调的 circRNA_100395 通过与下游靶标 miR-141-3p/miR-200A-3p 相互作用参与 PTC 的发生发展。

2.3 circRNA 通过调控相关信号通路中的靶基因的表达、参与甲状腺癌的发生发展

Wnt/ β -catenin 信号传导通路是涉及肿瘤发生的经典途径, Wnt/ β -catenin 通路的异常激活通常会导致多种癌症的发展,例如重组人 β -连环素蛋白互作蛋白 1 (CTNNBIP1) 是 β -连环蛋白 (β -catenin) 的相互作用蛋白,对 Wnt/ β -catenin 通路具有负调控的作用^[34]。Bi 等^[35]发现 circRNA_102171 在 PTC 组织和细胞中高表达, circRNA_102171 通过与 CTNNBIP1 相互作用,阻止 CTNNBIP1 与 β -catenin/TCF3/TCF4/LEF1 复合物的结合,而促进 β -catenin 与 TCF 蛋白结合形成 β -catenin/TCF 复合物启动转录,从而激活 Wnt/ β -catenin 通路,促进甲状腺甲状腺癌的进展。敲除 circRNA_102171 能促进 β -catenin 与 CTNNBIP1 之间的相互作用,抑制 Wnt/ β -catenin 通路的靶基因 CCND1, CCND2, MYC 和 SOX4 的表达,抑制 PTC 细胞的增殖、迁移和侵袭,同时诱导细胞凋亡。Wang 等^[36]报道发现 circRNA-ITCH 在 PTC 组织和细胞中表达下调,且 miR-22-3p 是 circRNA-ITCH 和 CBLmRNA 的共同靶基因, circRNA-ITCH 通过与 miR-22-3p 靶向结合后促使核 β -连环蛋白的 E3 连接酶 (CBLmRNA) 表达上调,从而抑制 Wnt/ β -catenin 通路的靶基因 (MYC、CCND1、SOX4) 的表达并促进 β -catenin 的降解,抑制 PTC 的侵袭和转移,在甲状腺癌的进展中扮演着抑癌基因的作用。

单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是一种重要的细胞内信号通路,主要通过 p53 依赖方式对细胞周期进行调控,是一种肿瘤抑制激酶,对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 起负调控作用^[37]。mTOR 是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是调节细胞生长、存活和运动的重要调节因子, mTOR 的异常激活能抑制细胞自噬并增强细胞生长和增殖^[38]。circRNA_0008274 位于 11 号染色体上,基因符号为 UGGT2。circRNA_0008274 在 PTC 组织和细胞系中表达上调, circRNA_0008274 通过抑制 p-AMPK 信号通路的激活并促进 p-mTOR

的表达,激活 AMPK/mTOR 信号通路,进而促进 PTC 细胞的增殖、侵袭及转移并抑制凋亡,此外 circRNA_0008274 的表达与 TNM 分期和淋巴结转移呈正相关,而与年龄,性别,甲状腺腺外侵犯,原发肿瘤位置和肿瘤大小无关^[39]。由 notch 受体、notch 配体及 notch 的调节分子等组成的 notch 通路在生物进化中高度保守,能通过对肿瘤微环境、血管生成、上皮间质转换、侵袭转移等的调控参与肿瘤的发生进展^[40]。circRNA_0058124 位于 2 号染色体上,长度为 864 bp,由纤连蛋白 1 基因组的 5 个外显子组成,在肿瘤较大、甲状腺腺外侵犯、淋巴结转移或远处转移的 PTC 患者中的表达水平显著增高,而与年龄、性别及病灶数量之间没有相关性, circ_0058124 通过作为 miRNA-218-5p 的“miRNA 海绵”上调靶基因 numb 的表达,而 numb 是 notch 通路的一个强有力的抑制因子,因此上调的 numb 抑制 notch3/gatad2A 通路的激活,增强 PTC 细胞的增殖,迁移和侵袭并抑制凋亡,在甲状腺癌的进展中扮演着癌基因启动子的作用^[41]。

3 展 望

circRNA 在甲状腺癌中表达紊乱。了解甲状腺癌中特异性 circRNA 表达谱的变化及其生物学功能的差异,有望应用于甲状腺癌的早期诊断、鉴别诊断、高危人群的普查、肿瘤预后评价、预测肿瘤转移和复发。相信随着新一代测序技术与基因芯片技术的广泛应用,将有助于更加全面真实地揭示 circRNA 的功能和作用机制,也为甲状腺癌的无创诊断、靶向治疗提供新的思路及依据。

参考文献

- [1] Zheng HT, Wang M, Jiang LX, 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.
- [2] Gong L, Chen P, Liu XJ, et al. Expressions of D2-40, CK19, galectin-3, VEGF and EGFR in papillary thyroid carcinoma[J]. Gland Surg, 2012, 1(1):25-32. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2012.03.02.
- [3] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic

- characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3):676–690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050.
- [4] La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid Cancer Mortality and Incidence: A Global Overview[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(9):2187–2195. doi: 10.1002/ijc.29251.
- [5] 边学海, 张广, 张纯海, 等. 超声介入微创组织病理活检在甲状腺结节诊断中的临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(5):450–452.
- Bian XH, Zhang G, Zhang CH, et al. Value of ultrasound-guided minimally invasive biopsy in diagnosis of thyroid nodules[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2011, 20(5):450–452.
- [6] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1):1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
- [7] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976, 73(11):3852–3856. doi:10.1073/pnas.73.11.3852.
- [8] Starke S, Jost I, Rossbach O, et al. Exon circularization requires canonical splice signals[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(1):103–111. doi:10.1016/j.celrep.2014.12.002.
- [9] Cocquerelle C, Mascres B, Hétauin D, et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules[J]. *FASEB J*, 1993, 7(1):155–160. doi:10.1096/fasebj.7.1.7678559.
- [10] Salzman J, Chen RE, Olsen MN, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(9):e1003777. doi:10.1371/journal.pgen.1003777.
- [11] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6):792–806. doi:10.1016/j.molcel.2013.08.017.
- [12] Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4):381–388. doi:10.1080/15476286.2015.1020271.
- [13] Haque S, Harries LW. Circular RNAs (circRNAs) in Health and Disease[J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(12):353. doi:10.3390/genes8120353.
- [14] Liang HF, Zhang XZ, Liu BG, et al. Circular RNA circ-ABC10 promotes breast cancer proliferation and progression through sponging miR-1271[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(7):1566–1576.
- [15] Huang YS, Jie N, Zou KJ, et al. Expression profile of circular RNAs in human gastric cancer tissues[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):2469–2476. doi:10.3892/mmr.2017.6916.
- [16] Liu W, Zhao J, Jin MM, et al. circRAPGEF5 Contributes to Papillary Thyroid Proliferation and Metastasis by Regulation miR-198/FGFR1[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 14:609–616. doi:10.1016/j.omtn.2019.01.003.
- [17] Pan YH, Xu TT, Liu YZ, et al. Upregulated circular RNA circ_0025033 promotes papillary thyroid cancer cell proliferation and invasion via sponging miR-1231 and miR-1304[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2):334–338. doi:10.1016/j.bbrc.2019.01.108.
- [18] Shao YF, Li JY, Lu RD, et al. Global circular RNA expression profile of human gastric cancer and its clinical significance[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6):1173–1180. doi:10.1002/cam4.1055.
- [19] Becker MS, Müller PM, Bajorat J, et al. The anticancer phytochemical rocaglamide inhibits Rho GTPase activity and cancer cell migration[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32):51908–51921. doi:10.18632/oncotarget.10188.
- [20] Jin XY, Wang ZY, Pang WY, et al. Upregulated hsa_circ_0004458 Contributes to Progression of Papillary Thyroid Carcinoma by Inhibition of miR-885–5p and Activation of RAC1[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:5488–5500. doi:10.12659/MSM.911095.
- [21] Chen FK, Feng ZP, Zhu JL, et al. Emerging roles of circRNA_NEK6 targeting miR-370–3p in the proliferation and invasion of thyroid cancer via Wnt signaling pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(12):1139–1152. doi:10.1080/15384047.2018.1480888.
- [22] Wei H, Pan L, Tao DY, et al. Circular RNA circZFR contributes to papillary thyroid cancer cell proliferation and invasion by sponging miR-1261 and facilitating C8orf4 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(1):56–61. doi:10.1016/j.bbrc.2018.05.174.
- [23] Wang HH, Yan XG, Zhang HJ, et al. CircRNA circ_0067934 Overexpression Correlates with Poor Prognosis and Promotes Thyroid Carcinoma Progression[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:1342–1349. doi:10.12659/MSM.913463.
- [24] Liu Q, Pan LZ, Hu M, et al. Molecular Network-Based Identification of Circular RNA-Associated ceRNA Network in Papillary Thyroid Cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 26(9): 1293–1299. doi: 10.1007/s12253–019–00697-y. [Online ahead of print]
- [25] Hadifar S, Fateh A, Yousefi MH, et al. Exosomes in tuberculosis: Still terra incognita?[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2104–2111. doi:10.1002/jcp.27555.
- [26] Dai X, Chen C, Yang QL, et al. Exosomal circRNA_100284 from arsenite-transformed cells, via microRNA-217 regulation of EZH2, is involved in the malignant transformation of human hepatic cells by accelerating the cell cycle and promoting cell proliferation[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5):454. doi:10.1038/s41419–018–0485–1.
- [27] Yang CJ, Wei YC, Yu LT, et al. Identification of Altered Circular RNA Expression in Serum Exosomes from Patients with Papillary

- Thyroid Carcinoma by High-Throughput Sequencing[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:2785–2791. doi:10.12659/MSM.915658.
- [28] Lan XB, Xu JJ, Chen C, et al. The Landscape of Circular RNA Expression Profiles in Papillary Thyroid Carcinoma Based on RNA Sequencing[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3):1122–1132. doi:10.1159/000490188.
- [29] Teng HJ, Mao FB, Liang JL, et al. Transcriptomic signature associated with carcinogenesis and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma[J]. *Theranostics*, 2018, 8(16):4345–4358. doi:10.7150/thno.26862.
- [30] Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, et al. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(5):870–885. doi:10.1016/j.molcel.2015.03.027.
- [31] Lan XB, Cao J, Xu JJ, et al. Decreased expression of hsa_circ_0137287 predicts aggressive clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(8):e22573. doi:10.1002/jcla.22573.
- [32] Ren H, Liu Z, Liu S, et al. Profile and clinical implication of circular RNAs in human papillary thyroid carcinoma[J]. *PeerJ*, 2018, 6:e5363. doi:10.7717/peerj.5363.
- [33] Peng N, Shi L, Zhang Q, et al. Microarray profiling of circular RNAs in human papillary thyroid carcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0170287. doi:10.1371/journal.pone.0170287.
- [34] Fu XM, Zhu XY, Qin FJ, et al. Linc00210 drives Wnt/ β -catenin signaling activation and liver tumor progression through CTNNBIP1-dependent manner[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):73. doi:10.1186/s12943-018-0783-3.
- [35] Bi W, Huang JY, Nie CL, et al. CircRNA circRNA_102171 promotes papillary thyroid cancer progression through modulating CTNNBIP1-dependent activation of β -catenin pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):275. doi:10.1186/s13046-018-0936-7.
- [36] Wang MN, Chen B, Ru ZX, et al. CircRNA circ-ITCH suppresses papillary thyroid cancer progression through miR-22-3p/CBL/ β -catenin pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(1):283–288. doi:10.1016/j.bbrc.2018.08.175.
- [37] Jhaveri TZ, Woo J, Shang X, et al. AMP-activated kinase (AMPK) regulates activity of HER2 and EGFR in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17):14754–14765. doi:10.18632/oncotarget.4474.
- [38] Cargnello M, Tcherkezian J, Roux PP. The expanding role of mTOR in cancer cell growth and proliferation[J]. *Mutagenesis*, 2015, 30(2):169–176. doi:10.1093/mutage/geu045.
- [39] Zhou GK, Zhang GY, Yuan ZN, et al. Has_circ_0008274 promotes cell proliferation and invasion involving AMPK/mTOR signaling pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(24):8772–8780. doi:10.26355/eurrev_201812_16644.
- [40] Zanolini S, Canalis E. Notch Signaling and the Skeleton[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(3):223–253. doi:10.1210/er.2016-1002.
- [41] Yao Y, Chen X, Yang H, et al. Hsa_circ_0058124 promotes papillary thyroid cancer tumorigenesis and invasiveness through the NOTCH3/GATAD2A axis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):318. doi:10.1186/s13046-019-1321-x.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陈松, 高庆军, 赵代伟. 环状RNA与甲状腺癌关系的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(11):1370–1375. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.011

Cite this article as: Chen S, Gao QJ, Zhao DW. Research progress of the relationship between circular RNAs and thyroid cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(11):1370–1375. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.011



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部