



**肖海鹏**，医学博士、教授、博士生导师，中山大学附属第一医院院长、党委书记，中山大学附属第一医院内分泌科学科带头人、首席专家。现任中国医师协会内分泌代谢科分会副会长、甲状腺疾病学组主任委员，中国医师协会全国医师定期考核内分泌专业编委会副主任委员，广东省医师协会内分泌科医师分会主任委员，广东省医师协会第三届理事会常务理事，中华医学会广东省内分泌学会副主任委员，美国甲状腺学会(ATA)委员，美国内分泌学会继续教育委员会(CME)委员，欧洲医学教育联盟(AMEE)委员。同时担任SCI 学术期刊Cardiovascular Endocrinology审稿专家，《中华医学杂志》《中华内分泌代谢杂志》《中国糖尿病学杂志》及《中华健康管理学杂志》等多

家国内核心期刊的编委和特约审稿专家。主持和参与“循环microRNA和甲状腺癌”及“甲状腺疾病诊治”等多项国家自然科学基金和广东省科技计划课题。近5年，以第一或通信作者在JACC、JCEM等权威杂志发表SCI文章10余篇，参与编写著作10余部。其领导的团队在甲状腺肿瘤的诊治和机制方面研究达国际先进水平，例如首次报道了血清miRNA鉴别甲状腺结节良恶性的诊断价值，提出miRNA的差异表达与BRAF基因突变相互作用于甲状腺乳头状癌的发生、发展，深入探讨miR-20b、miR-218-2与甲状腺肿瘤的发生的机制等，这些创新性的研究使该课题组在甲状腺肿瘤分子标志物的研究方面处于国内外领先地位。

## 甲状腺肿瘤与循环RNA研究进展

肖海鹏，喻爽

中山大学附属第一医院内分泌科，广东广州 510080

**[摘要]** 甲状腺癌是内分泌系统最常见的肿瘤。研究发现，外周血循环RNA含量在多种恶性肿瘤患者血清中特异性表达，是潜在的肿瘤诊断的生物学标志和药物治疗靶点。血清甲状腺特异mRNA(包括促甲状腺受体mRNA和甲状腺球蛋白mRNA)被报道在甲状腺肿瘤患者中异常表达，可以作为肿瘤诊断及其复发转移的分子标志物。近年研究显示，非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在细菌、真菌和哺乳动物等多种生物体的活动中可作为癌基因或抑癌基因，对肿瘤的发生、发展发挥调控作用，并且在循环血中稳定存在，ncRNA有望成为肿瘤诊断的新型无创标志物。该研究介绍与甲状腺肿瘤相关的循环RNA最新研究进展，并着重讨论循环mRNA、微小RNA(miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding, lncRNA)及环状RNA(circRNA)在甲状腺肿瘤发生、转移中的作用。

**[关键词]** 甲状腺肿瘤；循环RNA；信使RNA；非编码RNA

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.004

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)01-0025-06

**Circulating RNA in thyroid cancer** XIAO Haipeng, YU Shuang (Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China)

Correspondence to: XIAO Haipeng E-mail: xiaohp@mail.sysu.edu.cn

**[Abstract]** Thyroid cancer is the most common endocrine gland malignancy tumor. Numerous studies have found that the content of peripheral blood circulating RNA in various cancer types is aberrantly expressed, which could

be a potential biological diagnostic marker and therapeutic target. Tissue-specific messenger RNA has a dysregulated expression and may be used for the diagnosis and residual/metastatic detection of thyroid cancer. Recent studies have showed that non-coding RNA (ncRNA) could act as oncogene or tumor suppressor gene in bacteria, fungi and mammals. It plays a regulatory role in occurrence and development of tumors and stably exists in peripheral blood. It is hopeful that it will become a new marker for diagnosis of tumors. This review introduces some latest research progress on circulating RNA associated with thyroid cancer; and emphatically discuss the role of mRNA, microRNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA) and circular RNA (circRNA) in thyroid tumorigenesis and metastasis

[ **Key words** ] Thyroid tumor; Circulating RNA; mRNA; Non-coding RNA

甲状腺癌是内分泌系统最常见的肿瘤, 其发病率占全身恶性肿瘤的2%, 占内分泌系统恶性肿瘤的95%<sup>[1]</sup>。2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南指出甲状腺癌呈逐年上升趋势, 每年新诊断的甲状腺癌由2009年的37 200例增长至2014年的63 000例, 发病率由1975年的4.9/10万增长到2009年的14.3/10万, 其中甲状腺癌的增长几乎均由甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)的发生率增加所致<sup>[2]</sup>。甲状腺乳头状癌属于分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC), 约占所有甲状腺癌的90%。PTC生长缓慢, 预后良好; 然而, 由于其发病率及复发率(20%~40%)高, 死亡率占甲状腺癌总死亡率的50%以上<sup>[3]</sup>。此外, 至2019年, PTC将成为女性的第三大肿瘤, 其国家医疗支出将达190亿~210亿美元, 给家庭和社会带来巨大的经济负担<sup>[2]</sup>。

目前对于甲状腺肿瘤鉴别诊断常见方法包括临床检查、甲状腺核素扫描、甲状腺B超和细针抽吸活检(fine needle aspiration, FNA)等<sup>[4]</sup>。其中FNA是最重要的检查项目, 但是FNA仅能进行细胞学检查, 而且这项技术与穿刺者的经验以及标本量直接相关, 可漏诊1/3的甲状腺恶性肿瘤, 其中包括甲状腺乳头状癌与甲状腺滤泡状腺癌的鉴别, 给临床的诊断和治疗带来了不利<sup>[5]</sup>。再者, FNA为有创检查, 患者接受程度较低, 故存在较大的局限性, 临床迫切需要寻找一种新的无创诊断生物学标志物。

随着对肿瘤相关基因研究的深入, 目前人们对PTC发病的分子机制有了进一步认识。研究表明, *BRAF*基因、*RAS*基因的突变及*RET/PTC*

基因重排与PTC的发生及其侵袭性等均存在不同程度的相关性<sup>[6]</sup>, 其中*BRAF*基因突变与PTC关系最为密切。*BRAF*<sup>V600E</sup>突变与PTC的多灶性、淋巴结转移及较高的临床病理分期密切相关, 从而预示较差的肿瘤预后<sup>[7-8]</sup>。然而, 由于该基因突变仅存在于40%~45%的PTC患者中<sup>[7]</sup>, 其作为诊断及预后标志具有一定的局限性。此外, 由于利用组织样本进行分子生物学检测也存在着一定的局限性, 如标本来源的限制、无法连续检测及随访等, 因此肿瘤患者外周血核酸分子检测成为医务工作者关注的热点。

### 1 肿瘤循环RNA

血浆、血清中游离RNA的发现是科学发展史上的一个重大突破。传统观念一直认为, 游离RNA不可能稳定存在于血浆、血清中, 因为RNA本身极不稳定且血液循环中存在的大量核酸酶也会影响其稳定性。直到20世纪80年代末, 几篇报道清楚地阐明了可扩增的循环RNA的存在<sup>[9-10]</sup>, 并且几个研究小组检测到恶性黑色素瘤、乳腺癌和肺癌患者的血清中和肿瘤相关RNA<sup>[11-13]</sup>。在此研究的基础上, 2000年Poon等<sup>[14]</sup>在孕男胎的孕妇血浆中发现了Y染色体特异性锌指蛋白(Y chromosome specific zinc finger protein, ZFY)mRNA, 自此开辟了孕妇血浆血清中游离RNA的研究, 也进一步证实循环RNA的存在。

目前对于肿瘤RNA在循环血中能稳定存在及来源还未完全阐明, 有研究指出血浆RNA可以通过与DNA形成杂交体而免受Rnase的降解。El-Hefnawy等<sup>[15]</sup>通过实验发现Rnase-H对于RNA的回收无效, 但是Rnase-H可以降解RNA-DNA杂交体, 所以推测杂交体这种假说

不是保护RNA免遭RNase降解的机制；另一方面El-Hefnawy等<sup>[15]</sup>的研究提示，内源性RNA在体内能稳定存在数小时，推测可能由于循环RNA与脂质结合，形成囊泡或脂蛋白，防止核糖核酸酶降解。既往研究推测循环RNA的来源包括被动过程和主动过程，被动过程即肿瘤细胞坏死后游离RNA进入循环血中；主动过程指循环RNA通过以凋亡小体或者微粒体形式从细胞中释放。García等<sup>[16]</sup>的研究提示，在不同的疾病中，不同的RNA从囊泡中释放至循环血中，并且推测RNA的富集与其特定的序列有关。Bolukbasi等<sup>[17]</sup>发现在恶性胶质细胞瘤中，被富集的RNA均有一长度为25 bp的茎环结构，其具有miR-1289和CTGCC序列结合位点，并发现该囊泡的形成与miR-1289在细胞中表达水平相关。

## 2 循环mRNA与PTC

随着分子生物技术发展，甲状腺相关mRNA被报道作为肿瘤诊断及其预后的分子标志物，尤其是甲状腺特异性mRNA，主要包括促甲状腺激素受体(thyroid-stimulating hormone receptor, TSHr)mRNA和甲状腺球蛋白(thyroglobulin)mRNA。Wagner等<sup>[18]</sup>利用quantitative RT-PCR检测72例患者术前TSHr mRNA的表达(36例DTC和36例甲状腺良性结节)，其研究结果提示，在FNA细胞学检测为不确定的患者中，TSHr mRNA灵敏度和特异度分别为75%和78%，并指出TSHr mRNA结合FNA将提高检测的灵敏度和特异度，分别达到95%和89%。同样，Chia等<sup>[19]</sup>研究检测60例FNA不能确诊的甲状腺肿瘤样本，与术后病理比较，其TSHr mRNA检测的准确率达68%。因此，虽然FNA仍有不可替代的地位，但TSHr mRNA可能可以作为FNA不能确诊患者的补充诊断方法。

血清甲状腺球蛋白是目前临床用于甲状腺肿瘤预后和复发的监测因子，血清甲状腺球蛋白水平术后监测肿瘤术后复发具有较高的灵敏度，但是仍存在一定的缺陷：对于甲状腺肿瘤术后TSH抑制治疗的患者监测甲状腺球蛋白缺乏灵敏度；此外，在甲状腺球蛋白抗体阳性的患者中，血清甲状腺球蛋白水平下降<sup>[20-21]</sup>。

研究提示，循环甲状腺球蛋白mRNA在评估PTC复发及转移具有一定作用，可能可以弥补甲状腺球蛋白检测的缺陷。Chinnappa等<sup>[22]</sup>检测19例病理提示转移DTC患者甲状腺球蛋白mRNA的表达，其灵敏度达到100%，同时随访48例甲状腺球蛋白mRNA阴性DTC患者，其中44例在术后随访中均无复发，其特异度达到94%，并提出与血清甲状腺球蛋白水平有较好的相关性。然而，Elisei等<sup>[23]</sup>随访9例甲状腺球蛋白mRNA为阳性DTC患者4年，在随访期间9例患者均未发生复发，提示甲状腺球蛋白mRNA作为肿瘤复发因子缺乏一定的准确性。对于甲状腺球蛋白mRNA在甲状腺肿瘤的术后评估的作用，目前文献报道缺乏一致性，可能由于检测引物设计与不同实验条件所致<sup>[24]</sup>。此外，TSHr mRNA不仅可以作为PTC诊断的标志，而且其作为评估PTC复发及转移也有一定的作用。Barzon等<sup>[25]</sup>的研究提示，TSHr mRNA在PTC复发及转移评估中有较高的特异度(80.6%)及较低的灵敏度(40%)。Chia等<sup>[26]</sup>研究术前及术后TSHr mRNA的表达，发现在术后第一天TSHr mRNA持续高表达，提示肿瘤有转移及未切除病灶的可能。Milas等<sup>[27]</sup>指出，在甲状腺球蛋白抗体阳性的患者中，检测TSHr mRNA表达的意义高于血清甲状腺球蛋白水平的鉴定。

## 3 非编码RNA与PTC

在哺乳动物基因组中，有70%~90%的序列可被转录，而仅1%~2%的序列可编码蛋白。那些不编码蛋白的RNA序列，即非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)<sup>[28]</sup>。根据转录本的序列长度，ncRNA可分为长度小于200 bp的短链非编码RNA，如微小RNA(microRNA, miRNA)、与PIWI蛋白相互作用的piRNA(PIWI-interacting RNA)、转录本长度超过200 bp的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)，以及新近发现的环状RNA(circular RNA, circRNA)。由于缺少有效的开放阅读框，ncRNA不具备蛋白编码功能，曾一度被认为是基因组转录过程中产生的废物。然而，近年来的研究表明，ncRNA可参与染色质修饰和转录调节等，从多个层面调控基因的表达，与细胞、组织乃至整个生物

体的诸多生物学行为有密切联系。

miRNA是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码单链小分子RNA, 长为20~25个核苷酸<sup>[29]</sup>。人类超过半数miRNA位于与肿瘤相关的基因区域或脆性位点, miRNA与甲状腺肿瘤的关系引起了人们高度的重视。有关PTC的多个研究结果显示, 肿瘤组织的miR-221、miR-222、miR-146b基因表达水平呈一致性增高<sup>[30-32]</sup>, 虽然甲状腺肿瘤组织的miRNA表达谱与甲状腺肿瘤发病相关, 但是检测技术复杂、创伤大, 极大地限制了其临床应用。相对而言, 外周血容易获得和检测, 便于临床应用和推广。在血浆或血清中miRNA以相当稳定的形式存在, 不受内源性RNase活性的影响。2012年, 我们课题组首次探讨利用高通量的测序技术, 建立甲状腺乳头状癌、甲状腺良性结节和正常对照者血清miRNA表达谱, 分析血清miRNA的表达差异, 探讨可能区分甲状腺癌与甲状腺良性结节和正常对照者的血清miRNA诊断分子标志物<sup>[33]</sup>。

我们的研究提示, 不同的miRNA在血清和组织中表达呈现出不一致, 血清let-7e可能是由于机体循环免疫细胞对肿瘤的反应, 而miR-151-5p和miR-222可能是由于肿瘤细胞的凋亡或肿瘤细胞的主动分泌过程所致。因此, 对于血清miRNA的来源, 可能是由于机体对于疾病状态的整体调节, 是由多条途径导致的, 而非单一因素导致血清miRNA的差异表达<sup>[33]</sup>。在我们研究的基础上, Lee等<sup>[34]</sup>研究术后有复发和无复发PTC患者, 提示miR-222和miR-146b在复发的PTC患者中明显升高; 相比于正常对照, 血浆miR-222和miR-146b在PTC中明显升高, 并且在肿瘤切除后其血浆表达水平显著下降, 提出miR-222和miR-146b与PTC肿瘤的复发密切相关, 可能可以作为肿瘤复发的预测因子。

lncRNA是长度大于200个核苷酸的非编码RNA, 其本身缺乏明显的开放阅读框, 不参与蛋白质编码功能, 以RNA形式在多种层面上调控基因的表达水平<sup>[35]</sup>。近年有研究表明, lncRNA参与了X染色体沉默、基因组印记、染色质修饰、转录激活、转录干扰和核

内运输等多种重要的调控过程<sup>[36]</sup>。随着对lncRNA研究的深入, 发现在肿瘤细胞中某些特定的lncRNA的表达水平会发生明显改变, 这可能与许多生物学过程有密切联系。lncRNA在甲状腺癌中的作用机制的研究尚处于起步阶段。Jendrzejewski等<sup>[37]</sup>研究认为一个名为乳头状甲状腺癌易感候选基因3(papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3, *PTCSC3*)的lncRNA基因位于下游3.2 kb的rs94428914q.13.3基因位点。*PTCSC3*的表达被认为有甲状腺特异性, 并且在甲状腺瘤组织和甲状腺细胞系中大幅下调。Yoon等<sup>[38]</sup>报道了一种新的下调基因, NAMA(non-coding RNA associated with MAP kinase pathway and growth arrest)非编码RNA与MAP激酶信号通路和生长阻滞相关, 它与PTC活化BRAF突变V600E高度关联。

由于lncRNA片段大于200 bp, 对于在循环血中稳定存在的可能性一直被质疑, 但近期有相关的文献报道在循环血中稳定存在并作为肿瘤特异分子标志物。Zhou等<sup>[39]</sup>检测70例GC患者和70例正常对照组血浆中8个既往被报道lncRNA的表达, 其中H19在血浆中稳定表达, 在GC组中水平明显升高, 其灵敏度和特异度分别达到82.9%和72.9%, 提示其作为诊断标志物的可能性。Li等<sup>[40]</sup>的研究显示, 血清HOTAIR在宫颈癌中表达升高, 并且与淋巴结转移及肿瘤分期密切相关。我们课题组前期通过芯片筛查PTC中lncRNA的表达谱, 也正在进行血清lncRNA的检测, 试图为甲状腺肿瘤的分子诊断标志物提供新的思路。

circRNA是新近确认的一类特殊的非编码分子, 是继miRNA和lncRNA后RNA家族的一颗极具发展潜力的新星, 也是RNA领域最新的研究热点。与传统的线性RNA(linear RNA, 含5'和3'末端)不同, circRNA分子呈封闭环状结构, 不受RNA外切酶影响, 表达更稳定, 不易降解。circRNA具有在细胞质中含量丰富、结构保守并且能稳定存在的特点。目前在功能上研究提示有3种可能机制: circRNA分子富含miRNA结合位点, 在细胞中起到miRNA海绵的作用, 进而解除miRNA对其靶基因的抑制作用, 升高靶

基因的表达水平。这一作用机制被称为竞争性内源RNA机制。通过与疾病关联的miRNA相互作用, circRNA在疾病中发挥着重要的调控作用<sup>[41]</sup>。此外, 有研究提出, circRNA可能通过RNA-binding protein与蛋白相结合形成RNA-protein complex而发挥功能; 另外, circRNA可能含有内部核糖体进入序列, 从而参与蛋白质的翻译过程<sup>[41-42]</sup>。研究提示circRNA在细胞质中稳定存在, 在血清中由于内源性核酸酶的作用, 存在的时间小于15 s<sup>[42]</sup>, 但是这一说法目前也受到了质疑, Li等<sup>[43]</sup>的研究提示与正常组织相比, Hsa\_circ\_002059在胃癌组织中显著下降, 并且血浆中的Hsa\_circ\_002059表达在肿瘤切除后与术前差异有统计学意义, 提出Hsa\_circ\_002059在循环血中存在并作为分子标志物的可能性。目前对于circRNA的研究尚处于起步的阶段, 对于其来源、作用机制等需要进一步的探讨。

#### 4 总结

迄今为止, 虽然肿瘤相关RNA释放入人体外周血形成循环RNA以及它们在血液中的存在形式尚未完全清楚, 但其在临床上的应用价值正在逐步被人们所了解。随着越来越多的研究者投身到ncRNA与甲状腺肿瘤研究领域中, 发现各类ncRNA作用机制的多样和复杂, 因此目前对ncRNA功能的认识仍然只是冰山一角。循环ncRNA作为研究热点处于起步阶段, 其能否成为甲状腺肿瘤早期诊断的分子标志, 能否预测肿瘤预后, 与肿瘤个体化治疗是否有关, 以及能否作为肿瘤分子靶向治疗的有效靶标, 诸多问题仍有待通过研究获得答案。相信随着生命科学技术的不断进步, 特别是新一代测序技术与基因芯片技术的广泛应用, 将有助于我们更加全面真实地揭示各类RNA的功能和作用机制, 也为甲状腺肿瘤的无创诊断、靶向治疗提供新的思路及依据。

#### [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 A

- merican Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2015. [Epub ahead of print].
- [3] SAMPSON E, BRIERLEY J D, LE L W, et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis [J]. *Cancer*, 2007, 110(7): 1451-1456.
- [4] GUPTA M, GUPTA S, GUPTA V B. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology in the diagnosis of solitary thyroid nodule [J]. *J Thyroid Res*, 2010: 379051.
- [5] CIBAS E S, ALI S Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1159-1165.
- [6] YIP L. Molecular markers for thyroid cancer diagnosis, prognosis, and targeted therapy [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(1): 43-50.
- [7] LI F, CHEN G, SHENG C, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(2): 159-168.
- [8] KIM T H, PARK Y J, LIM J A, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis [J]. *Cancer*, 2012, 118(7): 1764-1773.
- [9] BAZANOVA N V, SEĪTS I F. Can the presence of an RNA-lipoprotein complex in human blood serum give evidence of a cancerous disease? [J]. *Eksp Onkol*, 1989, 11(2): 37-39.
- [10] CHOMCZYNSKI P, SACCHI N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction [J]. *Anal Biochem*, 1987, 162(1): 156-159.
- [11] KOPRESKI M S, BENKO F A, KWAK L W, et al. Detection of tumor messenger RNA in the serum of patients with malignant melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(8): 1961-1965.
- [12] CHEN X Q, BONNEFOI H, PELTE M F, et al. Telomerase RNA as a detection marker in the serum of breast cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(10): 3823-3826.
- [13] FLEISCHHACKER M, BEINERT T, ERMITSCHE M, et al. Detection of amplifiable messenger RNA in the serum of patients with lung cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 945: 179-188.
- [14] POON L L, LEUNG T N, LAU T K, et al. Presence of fetal RNA in maternal plasma [J]. *Clin Chem*, 2000, 46(11): 1832-1834.
- [15] EL-HEFNAWY T, RAJA S, KELLY L, et al. Characterization of amplifiable, circulating RNA in plasma and its potential as a tool for cancer diagnostics [J]. *Clin Chem*, 2004, 50(3): 564-573.
- [16] GARCÍA J M, GARCÍA V, PEÑA C, et al. Extracellular plasma RNA from colon cancer patients is confined in a vesicle-like structure and is mRNA-enriched [J]. *RNA*, 2008, 14(7): 1424-1432.
- [17] BOLUKBASI M F, MIZRAK A, OZDENER G B, et al.

- miR-1289 and “Zipcode”-like sequence enrich mRNAs in microvesicles [ J ] . *Mol Ther Nucleic Acids*, 2012, 1: e10.
- [ 18 ] WAGNER K, ARCIAGA R, SIPERSTEIN A, et al. Thyrotropin receptor/thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood and fine-needle aspiration cytology: diagnostic synergy for detecting thyroid cancer [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 1921-1924.
- [ 19 ] CHIA S Y, MILAS M, REDDY S K, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor messenger ribonucleic acid measurement in blood as a marker for circulating thyroid cancer cells and its role in the preoperative diagnosis of thyroid cancer [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 468-475.
- [ 20 ] HAUGEN B R, PACINI F, REINERS C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(11): 3877-3885.
- [ 21 ] SPENCER C A, BERGOGLIO L M, KAZAROSYAN M, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(10): 5566-5575.
- [ 22 ] CHINNAPPA P, TAGUBA L, ARCIAGA R, et al. Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and specific markers for thyroid cancer [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8): 3705-3709.
- [ 23 ] ELISEI R, VIVALDI A, AGATE L, et al. Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 33-39.
- [ 24 ] GUPTA M, TAGUBA L, ARCIAGA R, et al. Detection of circulating thyroid cells by reverse transcription PCR for thyroid-stimulating hormone receptor and thyroglobulin: the importance of primer selection [ J ] . *Clin Chem*, 2002, 48(10): 1862-1865.
- [ 25 ] BARZON L, BOSCARO M, PACENTI M, et al. Evaluation of circulating thyroid specific transcripts as markers of thyroid cancer relapse [ J ] . *Int J Cancer*, 2004, 110(6): 914-920.
- [ 26 ] CHIA S Y, MILAS M, REDDY S K, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor messenger ribonucleic acid measurement in blood as a marker for circulating thyroid cancer cells and its role in the preoperative diagnosis of thyroid cancer [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 468-475.
- [ 27 ] MILAS M, MAZZAGLIA P, CHIA S Y, et al. The utility of peripheral thyrotropin mRNA in the diagnosis of follicular neoplasms and surveillance of thyroid cancers [ J ] . *Surgery*, 2007, 141(2): 137-146.
- [ 28 ] ESTELLER M. Non-coding RNAs in human disease [ J ] . *Nat Rev Genet England*, 2011, 12(12): 861-874.
- [ 29 ] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [ J ] . *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [ 30 ] HE H, JAZDZEWSKI K, LI W, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(52): 19075-19080.
- [ 31 ] NIKIFOROVA M N, TSENG G C, STEWARD D, et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1600-1608.
- [ 32 ] WEBER F, TERESI R E, BROELSCH C E, et al. A limited set of human microRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3584-3591.
- [ 33 ] YU S, LIU Y, WANG J, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 2084-2092.
- [ 34 ] LEE J C, ZHAO J T, CLIFTON-BLIGH R J, et al. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer [ J ] . *Cancer*, 2013, 119(24): 4358-4365.
- [ 35 ] CALEY D P, PINK R C, TRUJILLANO D, et al. Long noncoding RNAs, chromatin, and development [ J ] . *Sci World J*, 2010, 10: 90-102.
- [ 36 ] MERCER T R, DINGER M E, MATTICK J S. Long non-coding RNAs: insights into functions [ J ] . *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3): 155-159.
- [ 37 ] JENDRZEJEWSKI J, HE H, RADOMSKA H S, et al. The polymorphism rs944289 predisposes to papillary thyroid carcinoma through a large intergenic noncoding RNA gene of tumor suppressor type [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(22): 8646-8651.
- [ 38 ] 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.
- [ 39 ] ZHOU X, YIN C, DANG Y, et al. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer [ J ] . *Sci Rep*, 2015, 5: 11516.
- [ 40 ] LI J, WANG Y, YU J, et al. A high level of circulating HOTAIR is associated with progression and poor prognosis of cervical cancer [ J ] . *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1661-1665.
- [ 41 ] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a larger class of animal RNAs with regulatory potency [ J ] . *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338.
- [ 42 ] LI J, YANG J, ZHOU P, et al. Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications [ J ] . *Am J Cancer Res*, 2015, 5(2): 472-480.
- [ 43 ] LI P, CHEN S, CHEN H, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer [ J ] . *Clin Chim Acta*, 2015, 444: 132-136.

(收稿日期: 2015-12-21)