

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.04.012

miRNA-146b 在甲状腺癌中的表达及其诊断价值*

梁 婷 陈 明 戴 晨 马 艳 高 一 刘 怡 董 云 崔 峥[△]

(同济大学附属东方医院医学超声科 上海 200120)

摘要 目的: 探讨 miRNA-146b 在甲状腺癌中的表达及其诊断价值。**方法:** 选取于我院行甲状腺结节超声引导下细针抽吸 (Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration Biopsy, US-FNAB) 活检检查并经手术病理确诊的甲状腺结节患者 160 名 (甲状腺良性结节组 (A 组, n=123) 和甲状腺癌组 (B 组, n=37)), 然后应用反转录 - 聚合酶链反应 (Reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 测定 US-FNAB 样本中 miRNA-146b 水平, 同时对样本行细胞学检查。分析 A、B 组及不同临床病理参数的甲状腺癌组织中 miRNA-146b 水平, 应用受试者操作特性曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 曲线分析 miRNA-146b、细胞学、细胞学与 miRNA-146b 水平联合诊断甲状腺癌的 ROC 曲线下面积 (Area Under Curve, AUC)、最佳界值、敏感度和特异度。**结果:** B 组 miRNA-146b (4.88 ± 2.59 HU) 水平显著高于 A 组 miRNA-146b (3.46 ± 1.25 HU) 表达水平, 差异有统计学意义 ($t=4.609$; $P=0.000$)。以 4.64 作为最佳界值, miRNA-146b 诊断甲状腺癌的敏感度为 62.2%, 特异度为 99.2%, AUC 为 0.828。有淋巴结转移的甲状腺癌组织中 miRNA-146b 水平显著高于无淋巴结转移的甲状腺癌组织, 差异有统计学意义 ($t=2.553$; $P=0.015$)。以 3.99 作为最佳界值, miRNA-146b 诊断甲状腺癌伴淋巴结转移的敏感度为 83.3%, 特异度为 58.3%, AUC 为 0.745。US-FNAB 细胞学与 miRNA-146b 水平联合诊断甲状腺癌的敏感度 96.7%, 特异度 97.3%, 均高于 US-FNAB 细胞学或者 miRNA-146b 水平的单独诊断。**结论:** 甲状腺癌组织中 miRNA-146b 表达显著高于甲状腺良性结节, 其不仅有助于鉴别诊断良恶性甲状腺结节, 而且可用于预测甲状腺癌的淋巴结转移, 与 US-FNAB 细胞学结果联合诊断甲状腺癌的能力显著高于单纯使用 miRNA-146b 水平或者 US-FNAB 细胞学。

关键词: 超声引导下细针抽吸; miRNA-146b; 甲状腺癌; 淋巴结转移

中图分类号: R445.1; R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)04-649-05

Diagnostic Value of miRNA-146b Expression in Thyroid Carcinoma*

LIANG Ting, CHEN Ming, DAI Chen, MA Yan, GAO Yi, LIU Yi, DONG Yun, CUI Zheng[△]

(Department of Ultrasonography, Shanghai East Hospital of Tongji University, Shanghai, 200120, China)

ABSTRACT Objective: To explore the diagnostic value of miRNA-146b expression in thyroid carcinoma. **Methods:** One hundred and sixteen patients with pathological diagnosis of thyroid nodules who received ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (US-FNAB) were involved. They were divided into the thyroid nodules group (group A, n=123) and the thyroid carcinoma group (group B, n=37). Then, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was performed to test the level of miRNA-146b, and cytological examination was performed with the sample of US-FNAB. MiRNA-146b level in thyroid carcinoma tissue between group A and group B and different clinicopathological parameters were analyzed. Receiver operator characteristic (ROC) curves were used to evaluate the area under curve (AUC), sensitivity, specificity and the best critical value of miRNA-146b, cytology level and the combined method. **Results:** Compared with group A (3.46 ± 1.25 HU), the miRNA-146b expression of group B (4.88 ± 2.59 HU) was significantly higher ($p=0.000$). When the threshold of ROC Curve in diagnosing thyroid carcinoma was 4.64, the sensitivity was 62.2%, specificity was 99.2% and AUC was 0.828. Compared with the thyroid carcinoma without lymph node metastasis, those with lymph node metastasis showed significantly higher levels of miRNA-146b ($t=2.553$; $P=0.015$). When the threshold of ROC Curve in diagnosing lymph node metastasis was 3.99, the sensitivity was 83.3%, specificity was 58.3% and AUC was 0.745. When combined with miRNA-146b and cytological, the sensitivity and specificity of the diagnose of thyroid carcinoma was 96.7% and 97.3%, which showed significantly higher level than the single method. **Conclusion:** The miRNA-146b level in thyroid carcinoma was significantly higher than benign thyroid nodules. It was hopefully to diagnose the thyroid nodules, furthermore, it might be useful in predicting lymph node metastasis of thyroid carcinomas. The diagnose ability of miRNA-146b combined with cytological diagnoses showed significantly higher levels than the single method.

Key words: Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration Biopsy; miRNA-146b; Thyroid Carcinoma; Lymph node metastasis

Chinese Library Classification (CLC): R445.1; R736.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)04-649-05

* 基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题面上项目 (201440335); 东方启航计划科研项目青年基金项目 (DFQH-Q16)

作者简介: 梁婷 (1984-), 主治医师, 硕士研究生, 研究方向: 甲状腺及血管超声造影, 电话: 15800336451

[△] 通讯作者: 崔峥 (1974-), 副主任医师, 本科, 研究方向: 超声引导下介入诊断及治疗, 电话: 18916291273

(收稿日期: 2016-09-26 接受日期: 2016-10-16)

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,由于甲状腺疾病类型较多,如何更好的对良恶性甲状腺肿瘤进行鉴别一直是临床研究热点^[1]。经超声引导下细针抽吸甲状腺活检(ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, US-FNAB)因可以获得细胞组织学信息,极大提高了甲状腺癌的诊断准确率^[2]。然而,抽吸活检部位偏差、钙化、纤维化、坏死、囊性病变等病理改变以及操作医师技术限制,涂片方法不当等诸多因素导致结果存在部分假阳性和假阴性的可能^[3-6]。目前,已有研究表明 miRNA-146b 在甲状腺癌(TC)组织中呈低表达,与 TC 的发生发展及侵袭转移关系密切^[7]。本研究旨在进一步探究 miRNA-146b 在甲状腺结节中的表达情况和与淋巴结转移之间的联系,以及联合 miRNA-146b 和 US-FNAB 对良恶性甲状腺结节的鉴别诊断价值。

表 1 两组病例临床资料的比较

Table 1 Comparison of the clinical data between two groups

Items	Group A(n=123)	Group B(n=37)	t value / χ^2 value	P value
Age	53.9± 5.4	55.2± 6.2	-1.239	0.217
Men	27	7	0.156	0.693
Women	96	30		
Node Size(cm)	2.53± 1.48	2.60± 1.46	-0.301	0.764

1.2 方法

1.2.1 收集一般临床资料 采集符合纳入标准的患者年龄、性别、甲状腺结节大小 (cm)、肿瘤大小、有无淋巴结转移以及 TNM 分期的相关临床参数资料。

1.2.2 US-FNAB 检查 采用彩色多普勒超声诊断仪,常规扫描颈部,观察甲状腺结节及颈部淋巴结情况(位置、形态、大小、边界、内部回声情况)。对颈前区常规消毒,如存在多个结节,选取直径最大者,于超声引导下注射器进针(见图 1 箭头处),针尖达病灶区后负压抽吸 5-8 次,多角度反复穿刺 2-5 次,取组织涂片行细胞学检查,其余穿刺物于溶剂 Trizol 中保存,放入 -80℃ 冷藏。

1.2.3 总 RNA 的提取 在液氮中磨碎组织,每 50~100 mg 组织加入 1 mL Trizol 试剂混匀,提取组织中的 miRNA,分光光度计测定 miRNA 浓度和质量。

1.2.4 miRNA cDNA 合成 取经提取后的 5 μ L miRNA,依据 miRNA cDNA 第一链合成试剂盒说明书进行加尾法反转录 miRNA(反应条件为 42℃ 反应 15 min、85℃、5 s、4℃、15 min)。

1.2.5 miRNA-146B 表达水平测定 依照 miRNA 荧光定量试剂盒说明书配制 20 μ L 反应体系 (包含:miRNA cDNA 模板 2 μ L,上、下游引物各 200 nM,2 $\times$ miRcute miRNA premix10 μ L),置于 real-time PCR 中,反应条件为:95℃ 预变性 10 min,95℃、15 s,60℃、1 min,40 个循环,重复 3 次。最终数据用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行分析。

1.2.6 实验仪器与试剂 本实验所采用的仪器与试剂情况详见表 1。

1.3 统计学方法

1 材料和方法

1.1 研究对象

纳入 2014 年 1 月 -2015 年 6 月于我院行 US-FNAB 检查并经手术病理确诊的甲状腺结节患者 160 例,其中男性 34 例,女性 126 例,年龄 42~60 岁,平均年龄 54.14± 4.50 岁。研究对象纳入标准:既往未行甲状腺手术者;既往未服用抗甲状腺药物或其他影响甲状腺功能药物者;无其他恶性肿瘤病史者。排除标准:无颈部手术史;无身体其他的基础疾病史。依照手术后病理结果将其分为甲状腺良性结节组 (A 组) 和甲状腺癌组 (B 组),其中根据有无淋巴结转移,将 B 组分为有淋巴结转移组 12 例,无淋巴结转移组 25 例。A、B 两组患者年龄、性别、结节大小等临床一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性 (表 2)。本研究获本院伦理委员会批准。



图 1 甲状腺 US-FNAB 检查,箭头所指处为超声引导下注射器进针的位置

Fig. 1 Thyroid US-FNAB test, arrow showed the insertion position of needle under the guidance of ultrasound

采用 SPSS 17.0 软件,计量资料以均数± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,首先将 miRNA-146b 水平与一般临床资料进行组间比较,然后将不同临床病理参数的甲状腺癌组织中 miRNA-146b 水平进行组间比较,两者均采用 t 检验和卡方检验,最后根据 miRNA-146b 水平诊断良恶性甲状腺癌、有无淋巴结转移的甲状腺癌组织中的 miRNA-146b 水平构建 ROC 曲线利用剪切波值计算曲线下面积,进而得出最佳界值、敏感度、特异度及 AUC。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 实验所用仪器及试剂

Table 2 Equipments and reagents used in the experiment

Instrument/Reagents	Parameter	Suppliers
RNA Isolation Reagent: Trizol		invitrogen Company
miRNACDNA the first strand synthesis kit		BeiJing Tian Gen-Chem Technology Group Company Ltd
miRNA fluorescence biotin quantitation kit		BeiJing Tian Gen-Chem Technology Group Company Ltd
hsa-miRNA-146b primer		RiboBio Company
β -actin	U6-snRNA	Applied Biosystems Company
real-time PCR kit		TakaRa Company
Color Doppler Ultrasonic Diagnosis Apparatus	high frequency linear ultrasound probe frequency 5-13 MHz	Siemens AG
Full-Auto-spectrophotometer	U-1800 type	Hitachi Ltd
Real Time PCR Biometra	7500 Real Time PCR System	Applied Biosystems Company

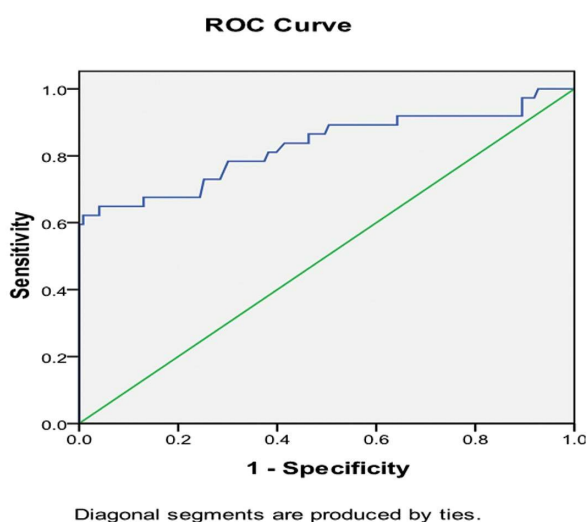


图 2 miRNA-146b 诊断甲状腺癌的 ROC 曲线

Fig. 2 Receiver Operating Characteristic of miRNA-146b in the diagnosis of thyroid carcinoma

2 结果

2.1 良恶性甲状腺结节中 miRNA-146b 水平比较

B 组 miRNA-146b (4.88 ± 2.59 HU) 水平显著高于 A 组 miRNA-146b (3.46 ± 1.25 HU), 差异有统计学意义 ($t=8.836; p=0.000$)。根据两组 miRNA-146b 水平, 以 4.64 作为最佳界值, 诊断甲状腺癌的敏感度为 62.2%, 特异度为 99.2%, AUC 为 0.828 (图 2)。

2.2 不同临床病理参数的甲状腺癌组织中 miRNA-146b 水平比较

有淋巴结转移的甲状腺癌组织中 miRNA-146b 水平显著高于无淋巴结转移的甲状腺癌组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。根据有无淋巴结转移的甲状腺癌组织中的 miRNA-146b 水平制作 ROC 曲线, 以 3.99 作为最佳界值, 甲诊断甲状腺癌伴淋巴结转移的敏感度为 83.3%, 特异度为 58.3%, AUC 为 0.745 (图 3)。

2.3 US-FNAB 细胞学与 miRNA-146b 水平联合诊断甲状腺癌的价值

A 组中细胞学提示良性结节 108 例, 恶性 15 例; B 组中细胞学提示恶性结节 31 例, 良性 6 例, 诊断敏感度为 83.8%, 特异度 87.8%。A 组中 miRNA-146b 水平阳性 111 例, 阴性 12

表 3 不同临床病理参数的甲状腺癌组织中 miRNA-146b 水平比较

Table 3 Comparison of the miRNA-146b levels between thyroid carcinoma with different clinical pathologic parameters

Clinic pathologic parameters	cases	miRNA-146b	t value/ χ^2 value	P value
Age ≥ 45	24	5.12 ± 2.45	0.603	0.550
Age < 45	13	4.60 ± 2.60		
Men	11	5.09 ± 2.61	0.432	0.668
Women	26	4.69 ± 2.56		
Lymph node metastasis	12	5.71 ± 2.60	2.553	0.015
No lymph node metastasis	25	3.74 ± 2.50		
Tumor size ≥ 2 cm	16	5.06 ± 2.35	0.424	0.674
Tumor size < 2 cm	21	4.66 ± 2.80		

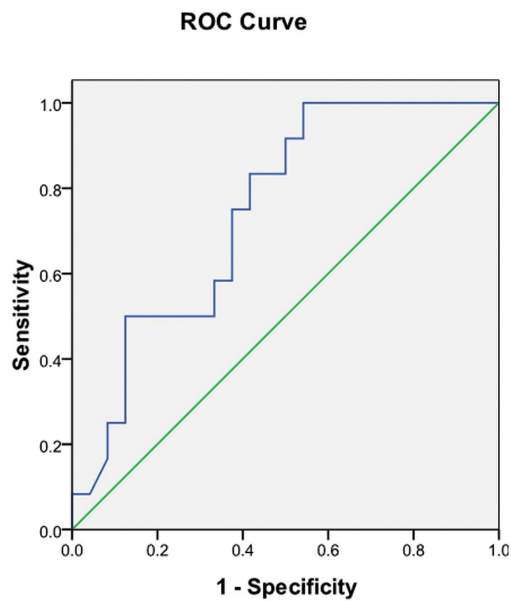


图 3 miRNA-146b 诊断甲状腺癌伴淋巴结转移的 ROC 曲线

Fig.3 Receiver Operating Characteristic of miRNA-146b in diagnosis of thyroid carcinoma with lymph node metastasis

例, B 组 miRNA-146b 水平阳性 33 例, 阴性 4 例, 敏感度 89.1%, 特异度 90.2%。A 组中 US-FNAB 细胞学与 miRNA-146b 水平阳性 119 例, 阴性 4 例, B 组中 US-FNAB 细胞学与 miRNA-146b 水平阳性 36 例, 阴性 1 例, 敏感度 96.7%, 特异度 97.3%(表 4)。

表 4 甲状腺结节 US-FNAB 细胞学结果与手术病理结果对比

Table 4 Comparison of US-FNAB cytology results of thyroid nodules with surgical pathologic findings

			Pathologic analysis	Sensitivity	specificity
Group A			Group B		
Cytology of US-FNAB	benign	108	6	83.8%	87.8%
	malignant	15	31		
miRNA-146b	positive>0.775	111	4	89.1%	90.2%
	negative<0.775	12	33		
Cytology of US-FNAB					
combined with miRNA-146b	positive	119	1	96.7%	97.3%
	negative	4	36		

3 讨论

US-FNAB 是目前鉴别甲状腺良恶性结节较为有效的方法, 然而依然存在误诊的可能性^[9]。在这种背景下, 亟待需要一种新指标协助鉴别诊断良恶性结节, 同时提示肿瘤侵袭性。miRNA 与细胞的增殖、分化、凋亡等多种生物学过程有关, 参与肿瘤的发生、发展^[9-11]。目前已有大量与甲状腺癌相关的 miRNA 被发现, miRNA-146b 是其中之一^[12-14]。多项研究表明 miRNA-146b 在甲状腺癌中表达上调, 并可能与甲状腺癌的外浸润有关^[15, 16]。因而本研究首先分析了 miRNA-146b 在甲状腺

结节组织中的表达情况, 旨在为甲状腺癌早期诊断及病情评估提供新思路。

研究结果显示: 甲状腺恶性结节的 miRNA-146b 水平显著高于甲状腺良性结节, 以 0.64 作为最佳界值, miRNA-146b 诊断甲状腺良恶性结节的敏感度为 62.2%, 特异度为 99.2%, AUC 为 0.828, 说明 miRNA-146b 对诊断甲状腺癌具有较好的特异性。miRNA-146b 可能通过介导甲状腺癌 TPC-1 细胞进入 S 期, 进而促进癌细胞增殖^[17]; 甲状腺癌组织可分别通过染色体水平、点突变或单核苷酸多态、转录因子水平调控 miRNA-146b 表达^[18, 19], 导致甲状腺癌 miRNA-146b 水平表达上调。此外, 有淋巴结转移的甲状腺癌组织中 miRNA-146b 水平显著高于无淋巴结转移的甲状腺癌组织的 miRNA-146b 水平, 以 3.99 作为最佳界值, 敏感度为 83.3%, 特异度为 58.3%, AUC 为 0.745, 说明 miRNA-146b 在诊断转移后的甲状腺癌更加具有较好的敏感性。考虑原因可能为 miRNA-146b 能够通过上皮生长因子及其受体促进癌细胞的侵袭及发生上皮间质转化^[13]。将 US-FNAB 细胞学与 miRNA-146b 水平联合诊断甲状腺癌, 敏感度 96.7%、特异度 97.3%, 均高于 US-FNAB 细胞学或者 miRNA-146b 水平的单独诊断, 说明若是将 US-FNAB 细胞学与 miRNA-146b 水平联合诊断甲状腺癌, 将会很大程度提高临床甲状腺癌的诊断率。

综上所述, miRNA-146b 表达不仅仅有助于甲状腺癌的鉴别诊断, 还能作为预测甲状腺癌淋巴结转移的参考指标, 将 US-FNAB 细胞学联合 miRNA-146b 表达检测将会显著提高甲状腺癌的检出率。然而, 本研究仍存在一些不足。首先, 选择样

本量较小, 范围局限, 有可能造成研究的差异性较大。miRNA-146b 表达在甲状腺癌中的诊断价值的研究仍需在以下方面继续深入: ① ROC 曲线做的最佳诊断点是基于小样本计算得到的, 因此临床推广价值不足, 所以应该扩大范围, 建立多中心的研究, 力求减少误差; ② 尽量及时收集样本数据和分析样本, 以减少样本间的误差。

参考文献(References)

- [1] 张文翠, 高晓丽, 曹建滨, 等. 超声弹性成像对甲状腺结节良恶性诊断价值的 Meta 分析 [J]. 中华地方病学杂志, 2014, (4): 437-441
Zhang Wen-cui, Gao Xiao-li, Cao Jian-bin, et al. Diagnostic value of

- ultrasonic elastography in benign and malignant thyroid nodules: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Endemiology, 2014, (4): 437-441
- [2] 施秉银, 赵媛. 甲状腺细针抽吸细胞学检查及临床应用评价[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(2): 180-182
- Shi Bing-yin, Zhao Yuan. Fine needle aspiration cytology of thyroid and evaluation of its clinical application [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2004, 20(2): 180-182
- [3] Moon HJ, Son E, Kim EK. The diagnostic values of ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration in subcentimeter-sized thyroid nodules[J]. Annals of Surgical Oncology, 2012, (01): 52-59
- [4] Shrestha M, Crothers BA, Burch HB. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration: a 10-year study from a single institution [J]. THYROID, 2012, (12): 1251-1256
- [5] 许立龙, 李世岩, 徐海珊, 等. 高频超声引导下细针抽吸活检结合细针抽吸洗脱液甲状腺球蛋白检测对甲状腺乳头状癌术后颈部淋巴结转移的诊断价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2014, 23(8): 679-682
- Xu Li-long, Li Shi-yan, Xu Hai-shan, et al. Clinical value of high frequency ultrasound guided fine needle aspirates (FNA) and FNA-thyroglobulin detection for diagnosing cervical metastatic lymph nodes in patients underwent thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma [J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2014, 23(8): 679-682
- [6] 李墨林, 贾婷婷, 白晗, 等. MicroRNA 与甲状腺癌发生、发展关系的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, (7): 794-797, 798
- Li Mo-lin, Jia Ting-ting, Bai Han, et al. The advances of development and nephropathy between MicroRNA and thyroid cancer[J]. J Clin Exp Pathol, 2015, (7): 794-798
- [7] 杨明, 于春晓. 甲状腺腺瘤患者 miR-146b 的表达及与 BRAF 突变的相关性研究 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, (13): 5827-5830
- Yang Ming, Yu Chun-xiao. Expression of the thyroid adenoma miR-146b and BRAF mutation [J]. The Chinese journal of clinicians (electronic edition), 2013, (13): 5827-5830
- [8] 周伟, 倪晓枫, 叶廷军, 等. 超声引导下小于 5 mm 甲状腺结节细针穿刺细胞学检查与超声评估的应用价值 [J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(1): 7-10
- Zhou Wei, Ni Xiao-feng, Ye Ting-jun, et al. 5 mm Sonographic Evaluation and Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules Smaller than 5 mm in the Maximum Diameter [J]. Chin J Ultrasound Med, 2014, 30(1): 7-10
- [9] Guo Y, Ying L, Tian Y, et al. miR 144 downregulation increases bladder cancer cell proliferation by targeting EZH2 and regulating Wnt signaling[J]. FEBS Journal, 2013, 280(18): 4531-4538
- [10] Shenoy A, Blueloch R H. Regulation of microRNA function in somatic stem cell proliferation and differentiation[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2014, 15(9): 565-576
- [11] 王文兰, 王萍, 赵世华, 等. BRAF1799A 突变、RET/PTC 重排对术前诊断甲状腺乳头状癌的作用 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(16): 3028-3033, 3064
- Wang Wen-lan, Wang Ping, Zhao Shi-hua, et al. Detection of BRAF1799A and RET/PTC Rearrangements in Preoperative Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(16): 3028-3033, 3064
- [12] 张亚楠, 田园, 张媛媛, 等. miRNA 在甲状腺癌中的作用及研究进展[J]. 医学临床研究, 2014, (11): 2273-2275
- Zhang Ya-nan, Tian Yuan, Zhang Yuan-yuan, et al. The affect and research progress about miRNA in the research progress [J]. Journal of Clinical Research, 2014, (11): 2273-2275
- [13] 卢秀波, 徐红伟, 刘洋, 等. miRNA-21 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及其意义[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(11): 1873-1876
- Lu Xiu-bo, Xu Hong-wei, Liu Yang, et al. miRNA-21 Expression of miRNA-21 in papillary thyroid carcinoma [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2011, 28(11): 1873-1876
- [14] 王培松, 张文天, 李晨姚, 等. miRNA 在甲状腺滤泡细胞源性肿瘤中的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 3129-3133
- Wang Pei-song, Zhang Wen-bing, Li Chen-yao, et al. Research progress about miRNA in the thyroid tumor [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(14): 3129-3133
- [15] Lee Y S, Lim Y S, Lee J C, et al. Differential expression levels of plasma-derived miR-146b and miR-155 in papillary thyroid cancer[J]. Oral oncology, 2015, 51(1): 77-83
- [16] Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer[J]. Cancer, 2013, 119(24): 4358-4365
- [17] Xu J, Zhang D, Niu Q, et al. Value of distinguishing differentiated thyroid carcinoma by miRNA[J]. Oncology Letters, 2016, 12(1): 79-82
- [18] 李燕云, 唐伟. 微小 RNA 与甲状腺肿瘤关系的研究进展[J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(7): 541-544
- Li Yan-yun, Tang Wei. Research progress about the relationship between MR and thyroid tumor [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2013, 12(7): 541-544
- [19] 魏宁, 王萍, 王斐, 等. 微小 RNA-205 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(11): 2141-2144
- Wei Ning, Wang Ping, Wang Fei, et al. Expression of microRNA-205 in Papillary Thyroid Carcinoma and Its Clinical Significance [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(11): 2141-2144