

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002394

LncPANDAR通过靶向 miR-637 调控 甲状腺癌增殖、转移的机制研究

张 超, 李拓键

(陆军军医大学第一附属医院健康管理中心, 重庆 400038)

【摘要】目的:探究长链非编码 RNA PANDAR(long-chain non-coding RNA PANDAR, PANDAR)促进甲状腺癌生长转移的分子机制。**方法:**首先运用实时荧光定量 PCR 测定甲状腺癌患者血清和癌组织中 PANDAR 表达情况,再通过 MTT、流式、Transwell 等方法测定 PANDAR 对甲状腺癌细胞生长、凋亡、迁移能力的影响,通过双荧光素酶报告基因实验确定 PANDAR 的作用靶点为 miR-637,最后再测定 miR-637 在 PANDAR 对甲状腺癌细胞生长、凋亡和迁移能力中的作用。**结果:**PANDAR 在甲状腺癌患者血清和癌组织中表达明显升高,且 PANDAR 能明显促进细胞生长和迁移,并抑制细胞凋亡,且 PANDAR 的作用靶点为 miR-637,miR-637 能逆转 PANDAR 诱导的细胞增殖、转移和凋亡减少。**结论:**PANDAR 通过靶向 miR-637 调节甲状腺癌的增殖和转移。

【关键词】甲状腺癌;长链非编码 RNA PANDAR;微小 RNA-637

【中图分类号】R736.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-05-07

Long-chain non-coding PANDAR regulates proliferation and metastasis of thyroid carcinoma by targeting miR-637

Zhang Chao, Li Tuojian

(Health Management Center, the First Affiliated Hospital to Army Military Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the molecular mechanism of long-chain non-coding RNA PANDAR(LncRNA PANDAR) to promote the growth and metastasis of thyroid cancer. **Methods:** Firstly, real-time quantitative PCR was used to detect the expression of PANDAR in serum and cancer tissues of patients with thyroid cancer; measures like MTT, flow cytometry and Transwell were used to detect the effect of PANDAR on growth, apoptosis and migration of thyroid cancer cells. The dual luciferase reporter gene assay was used to determine that miR-637 was the target of PANDAR and to determine the role of miR-637 in PANDAR on growth, apoptosis and migration of thyroid cancer cells. **Results:** Expression of PANDAR was significantly increased in serum and cancer tissues of patients with thyroid cancer, and PANDAR was able to significantly promote cell growth and migration, and inhibit apoptosis. The target of PANDAR was miR-637 and miR-637 was able to reverse PANDAR-induced cell proliferation, metastasis and apoptosis. **Conclusion:** PANDAR regulates proliferation and metastasis of thyroid cancer by targeting miR-637.

【Key words】thyroid cancer; long-chain non-coding RNA PANDAR; miR-637

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)起源于滤泡或滤泡旁甲状腺细胞,是最常见的内分泌器官恶性肿瘤之一,多年来发病率和死亡率稳步上升^[1]。从 2007 年到 2011 年,甲状腺癌的发病率在美国平均每年增加 4.5%,在中国居癌症发病率第八位。甲状腺癌发病率的快速增加造成了相当大的医疗负担^[2-4]。之前的研究表明,手术、放射治疗和化疗是甲状腺癌的常用治疗方法,但它们都会产生较差的满意度^[5-6]。除

了环境和遗传易感因素外,越来越多的研究表明表观遗传改变可能在包括甲状腺癌在内的多种肿瘤发生发展中起关键作用^[7-8]。因此,研究表观遗传改变对甲状腺癌发生发展影响可能为其治疗提供新思路。

LncRNA 作为肿瘤生物学的重要组成部分,参与许多调节功能,包括调节肿瘤细胞凋亡和侵袭,诱导多能干细胞的重编程^[9-10]。LncRNA 的一些异常表达经常与癌症发病机制相关^[11-13]。PANDAR 是位于 CDKN 1A 反义 DNA 损伤激活 RNA 启动子区的一种新的非编码 RNA。Han L 等^[14]报道 PANDAR 以 p53 依赖性方式诱导并与转录因子 NF- κ B 相互作

作者简介:张 超, Email: 3042565813@qq.com,

研究方向:内分泌系统肿瘤。

通信作者:李拓键, Email: 36912565@qq.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1426.020.html>

(2020-03-25)

用以限制促凋亡基因的表达。此外,PANDAR 通过抑制 p16(INK4A)的表达调节乳腺癌细胞的 G₁/S 转换^[15]。PANDAR 在膀胱癌中起着癌基因的作用,促进细胞增殖、迁移和凋亡^[16]。最近报道称,PANDAR 在甲状腺癌中高表达,促进肿瘤增殖并抑制凋亡,然而 PANDAR 如何调控增殖、凋亡仍需进行研究。

miRNA 是近年来研究较多的一类内源性小分子非编码 RNA。研究证实,多种 miRNAs 在恶性肿瘤中发挥重要作用。miRNAs 可以通过调节转录后水平参与肿瘤的进程,可能参与调控许多重要的肿瘤相关基因表达及多条信号通路活性^[17]。miR-637 已经被报道在乳腺癌、胶质瘤、前列腺癌等肿瘤中异常表达,并与肿瘤的增殖及转移密切相关^[18-20],目前尚无研究探讨其对甲状腺癌的作用。

本研究探讨了 PANDAR 在甲状腺癌组织和甲状腺癌细胞系中的表达情况。在体外检测了 PANDAR 通过 miR-637 调控甲状腺癌细胞增殖和转移的作用,为 PANDAR 作为甲状腺肿瘤的治疗和预防分子标志物提出理论依据。

1 材料与方法

从陆军军医大学西南医院体检中心及门诊检查并接受手术的患者中获得 30 对甲状腺肿瘤和相邻非肿瘤组织(离肿瘤超过 5 cm)的成对样本及血清样本。收集组织样品,立即在液氮中快速冷冻并储存在-80℃直至进一步分析。在本实验所用临床材料用于研究之前,所有患者都签署知情同意书,并获得陆军军医大学西南医院伦理委员会批准。实验方案经临床实验室伦理委员会批准。

1.1 细胞培养和 siRNA 转染

从美国典型培养物保藏中心(ATCC)购买的正常人甲状腺滤泡上皮细胞 Nthy-ori3-1,人甲状腺癌细胞 K-1、TPC-1、SW579、FTC133 和 XTC-1,以 RPMI 1640 培养基(含有 10% 胎牛血清(FBS)、0.1 mmol/L 非必需氨基酸、1 mmol/L 丙酮酸钠和 1%青霉素-链霉素(Sigma,USA))培养,培养条件为 5% CO₂,恒温 37℃。细胞以单层生长,当细胞附着率达到 90%时常规传代。

基于 Genechem Biotech(中国上海)的野生型 lncRNA-PANDAR 编码序列的全长构建 PANDAR-siRNA 表达载体。siRNA-PANDAR 载体构建的靶序列是反义的:PANDAR-1: 5'-GCAATCTACAACCTGTCTT3',PANDAR-1:5'TTTCGAAC-GGAACAGAGACUUAUACAGATT-3'。将无意义序列(si-NC)载体转染到甲状腺癌细胞中作为对照。将细胞接种并在生长培养基中培养直至细胞密度达到 70%,然后进行 siRNA 转染,并基于制造商的方案(Invitrogen,USA)用 Lipofectamine 2000 试剂进行细胞转染。48 h 后收获细胞用于 qRT-PCR 和 Western blot。

1.2 MTT 测定细胞活力

在用 siRNA-PANDAR 或对照 siRNA 载体转染细胞 24 h

后,将甲状腺癌细胞用胰蛋白酶消化并以 5×10^3 细胞/孔的密度接种在 96 孔板中。培养 24 h 后,弃去上清液,加入 20 μ L MTT,在补充有 10%FBS 的 RPMI 1640 中再培养 4 h。然后,将 150 μ L 二甲基亚砜(DMSO)与细胞混合 10 min。在吸收分光光度计(Olympus,Japan)下在 570 nm 处观察每个孔中细胞的光密度,用于数据计算。

1.3 Transwell 实验

将细胞用含有 0.1%牛血清白蛋白的培养基接种在上室中,而将含有 30%FBS 的培养基置于下部孔中。37℃温育 24 h 后,用棉签刮擦非侵入细胞。膜底部的侵入细胞用 4%多聚甲醛固定,并用 0.1%结晶紫染色。使用连接到 OLYMPUS 倒置显微镜的拍摄图像,并通过手动计数来量化侵入细胞。

1.4 双荧光素酶报告基因实验

构建 PANDAR 野生型和突变型萤火虫荧光素酶质粒,并将萤火虫荧光素酶质粒、海参荧光素酶质粒和 miR-637 共转染到 293T 细胞中 72 h 后,加入 100 μ L 专用裂解液,收集裂解产物,将 50 μ L 裂解产物加入白板中,加入 50 μ L 萤火虫荧光素底物,上机读数,然后再加入海参荧光素底物,上机读数,进行 3 次独立实验。

1.5 细胞凋亡测定

用 siRNA 转染后,将细胞在含有 10%FBS 的 RPMI 1640 中再培养 48 h,然后用胰蛋白酶消化细胞,用 Annexin V-FITC 凋亡检测试剂盒(BD,USA)检测细胞凋亡。将细胞沉淀并用冷 PBS 悬浮的冷 PBS 洗涤。根据制造商的说明在室温下在黑暗中用膜联蛋白 V-碘化丙啶(PI)处理 TPC1 和 K1 细胞。将细胞在黑暗中保持在冰上并立即通过流式细胞术(FAC-SCalibur,BD Biosciences)分析,并使用 Cell Quest 软件分析数据。

1.6 统计学处理

以 GraphPad 8.0 软件版本进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组计量资料比较采用单因素方差分析,组间两两比较使用 Tukey's post hoc test 分析;2 组间均数比较采用 *t* 检验;Pearson 相关分析用于评估 PANDAR 和 miR-637 表达情况的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 PANDAR 表达在甲状腺组织、血清和细胞系中上调

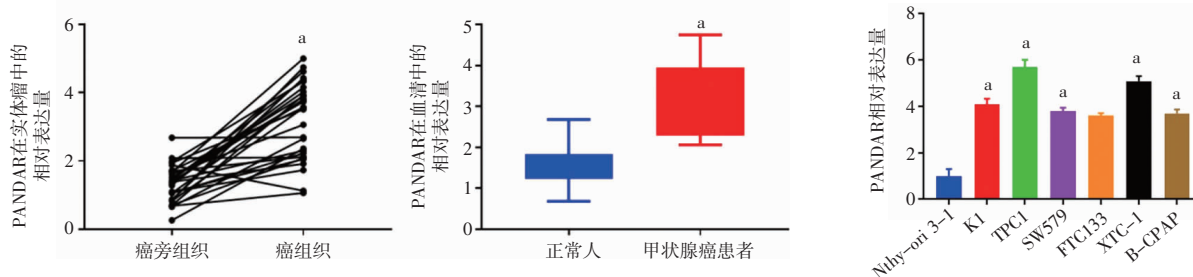
研究 lncRNA-PANDAR 在甲状腺发病机制中的作用,使用 qRT-PCR 检测甲状腺癌组织和 7 种细胞系中 lnc-PANDAR 的表达(图 1)。结果显示,在 30 对样本中癌旁表达量为 1.320 ± 0.510 ,癌组织表达量为 3.160 ± 1.120 ,甲状腺癌组织中 PANDAR 明显升高($t=8.168, P=0.000$;图 1A),且在 30 个甲状腺癌患者(3.150 ± 0.890)血清中 PANDAR 的表达量也明显高于正常人(1.520 ± 0.490)($t=9.107, P=0.000$;图 1B)。有趣的是,分析 4 组甲状腺细胞系 K1(4.100 ± 0.230)、TPC1(5.700 ± 0.310)、SW579(3.800 ± 0.140)、FTC133(3.600 ± 0.110)、XTC-1(5.100 ± 0.210)、B-CPAP(3.700 ± 0.170)中 PANDAR 的相对表达均明显高于正常细胞系 Nthy-ori 3-1(1.000 ± 0.300)($F=180.000, P=0.000$;K1 vs. Nthy-ori 3-1; $P=0.000$;

TPC1 vs. Nthy-ori 3-1; $P=0.000$; 图 1C)。

2.2 敲低 lnc-PANDAR 对 TPC1 和 K1 细胞体外增殖和侵袭的影响

如图 1B 所示,TPC1 和 K-1 中的 PANDAR 表达相对高于其他 3 种细胞系。因此,本研究选择 TPC-1 和 K-1 细胞系作为模型来研究 PANDAR 对细胞增殖和凋亡的影响。如图 2A 所示,在 K1 细胞中 NC 组 PANDAR 的表达量为 1.000 ± 0.100 ,过表达组 PANDAR 的表达量为 1.100 ± 0.170 ,干扰组 PANDAR 的表达量为 0.330 ± 0.090 ;在 TPC-1 细胞中 NC 组 PANDAR 的表达量为 1.000 ± 0.130 ,过表达组 PANDAR 的表达量为 3.500 ± 0.200 ,干扰组 PANDAR 的表达量为 0.410 ± 0.110 。分析 4 组数据,与 NC 组相比,siPANDAR 能明显抑制 PANDAR 表达而 PANDAR 过表达质粒也能明显促进 PANDAR 的表达(TPC-1: $F=533.300$, $P=0.000$; siPANDAR vs. NC: $P=0.000$; PANDAR vs. NC: $P=0.000$; K1: $F=468.000$, $P=0.000$;

siPANDAR vs. NC: $P=0.000$; PANDAR vs. NC: $P=0.000$; 图 2A)。MTT 实验表明,相对于对照组,PANDAR 的敲低明显抑制了 TPC-1 ($F=8.425$, $P=0.001$; siPANDAR vs. NC: $P=0.000$; PANDAR vs. NC: $P=0.000$; 图 2B)和 K-1 ($F=10.410$, $P=0.000$; siPANDAR vs. NC: $P=0.000$, PANDAR vs. NC: $P=0.000$; 图 2C)的细胞增殖,PANDAR 过表达能明显促进细胞增殖。在 K1 细胞中 NC 组的凋亡率为 4.230 ± 0.120 ,干扰组的凋亡率为 14.000 ± 0.470 ,过表达组的凋亡率为 2.900 ± 0.170 ;在 TPC-1 细胞中 NC 组的凋亡率为 4.110 ± 0.200 ,干扰组的凋亡率为 12.300 ± 0.670 ,过表达组的凋亡率为 3.110 ± 0.170 。分析 4 组数据,敲低 PANDAR 后,TPC-1 和 K1 细胞凋亡明显增加而 PANDAR 则明显抑制两者的凋亡(TPC1: $F=1252.000$, $P=0.000$; siPANDAR vs. NC: $P=0.000$; PANDAR vs. NC: $P=0.000$; K1: $F=463.300$, $P=0.000$; siPANDAR vs. NC: $P=0.000$; PANDAR vs. NC: $P=0.000$; 图 2D); PANDAR 也能促进 K1 和



A. 甲状腺实体瘤中 PANDAR 的表达量 B. 甲状腺肿瘤患者血清中 PANDAR 的表达量 C. 不同甲状腺癌细胞系中 PANDAR 的表达量
注: a, $P<0.001$

图 1 LncRNA PANDAR 在甲状腺肿瘤和细胞系中的表达情况

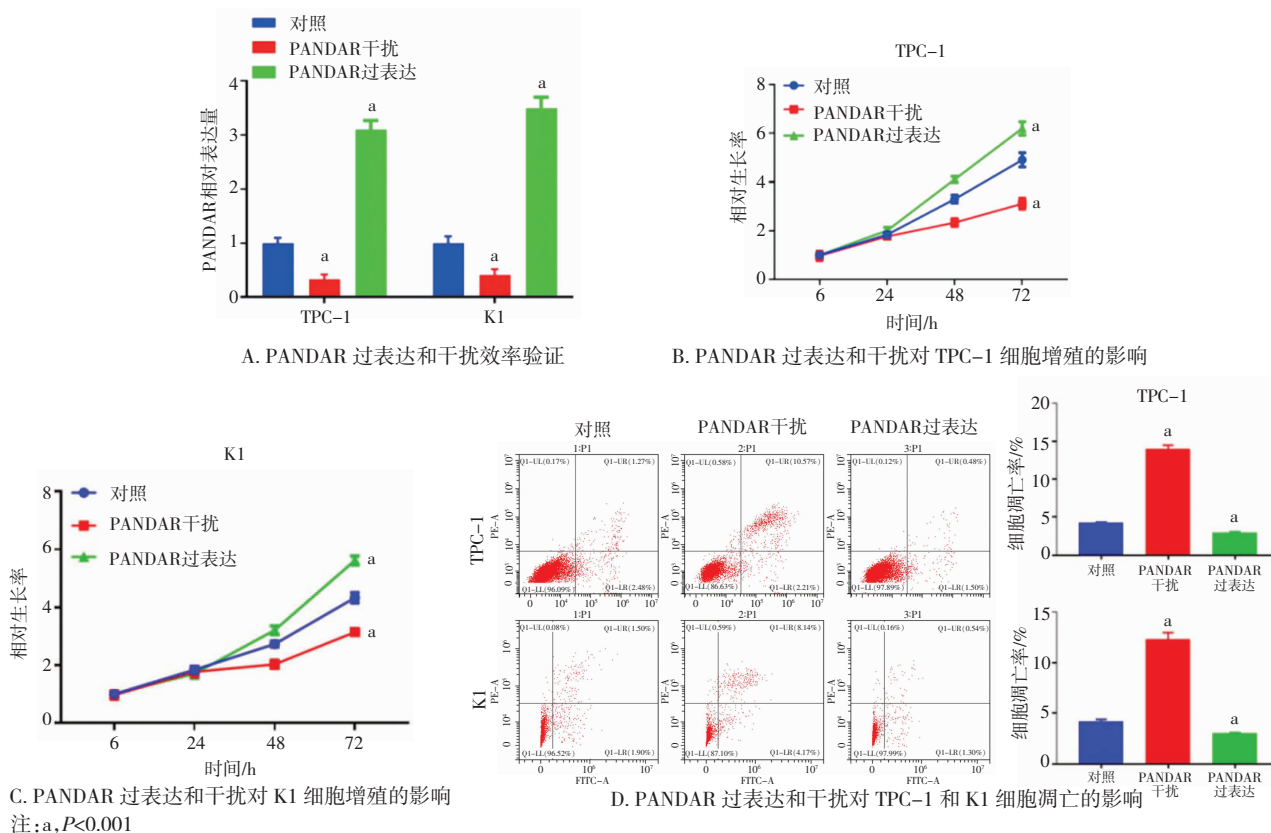


图 2 PANDAR 对甲状腺癌细胞凋亡、增殖的影响

TPC-1 细胞的迁移能力(图 3)。这些结果表明,PANDAR 对甲状腺癌细胞的生长具有明显的促进作用。

2.3 miR-637 是 PANDAR 的直接靶点

为了研究 PANDAR 如何调节甲状腺癌中的增殖和转移,搜索 PANDAR 的靶基因候选物(mirdb.org)并鉴定了 miR-637 作为 PANDAR 的候选物(图 4A)。为了研究 PANDAR 是否参与调控 miR-637,荧光素酶报告基因证实 PANDAR 通过测定直接靶向 miR-637 的 3'UTR。结果显示,相对于 miR-637 突变型,miR-637 野生型能明显抑制萤火虫荧光素酶的表达($F=7.872, P=0.004$; PANDARwt vs. Control: $P=0.001$; 图 4B);通过对甲状腺肿瘤中 PANDAR 和 miR-637 的线性回归分析发现两者呈明显负相关($R=-0.660, P=0.000$; 图 4C)。这些发现表明 PANDAR 通过直接靶向其 3'UTR 抑制 miR-637 表达。

2.4 PANDAR 可逆转 miR-637 过度表达导致的甲状腺癌进展

转染 miR-637 特异性的抑制剂或模拟物,并在转染后

72 h 检测 miR-637 的表达水平。NC 组 miR-637 的表达量为 1.000 ± 0.100 ,过表达组 miR-637 的表达量为 4.110 ± 0.300 ,NC 组 miR-637 的表达量为 1.000 ± 0.170 ,干扰组 miR-637 的表达量为 0.300 ± 0.070 ,分析 4 组重复可见干扰或过表达都具有明显的作用(inhibitor: $t=10.080, P=0.000$; mimics: $t=18.570, P=0.000$; 图 5A)。miR-637 抑制剂促进甲状腺癌细胞增殖,同时 miR-637 模拟物可抑制甲状腺癌细胞增殖。相对于未处理对照组,这些过程可以通过 lnc-PANDAR 逆转(TPC1: $F=285.900, P=0.000$, inhibitor vs. NC: $P=0.000$, mimics vs. NC: $P=0.000$, mimics+PANDAR vs. mimics: $P=0.000$; 图 5B; K1: $F=17.890, P=0.000$, inhibitor vs. NC: $P=0.000$, mimics vs. NC: $P=0.000$, mimics+PANDAR vs. mimics: $P=0.000$; 图 5C),细胞凋亡检测结果显示在 K1 细胞中 NC 组的凋亡率为 3.900 ± 0.170 ,miR-637 干扰组的凋亡率为 2.450 ± 0.110 ,miR-637 过表达组的凋亡率为 11.120 ± 0.560 ,miR-637 和 PANDAR 共表达组的凋亡率为 6.560 ± 0.230 ;在 TPC-1 细胞中 NC 组的凋亡率为 4.400 ± 0.300 ,miR-637 干扰组的凋亡率为 $3.110 \pm$

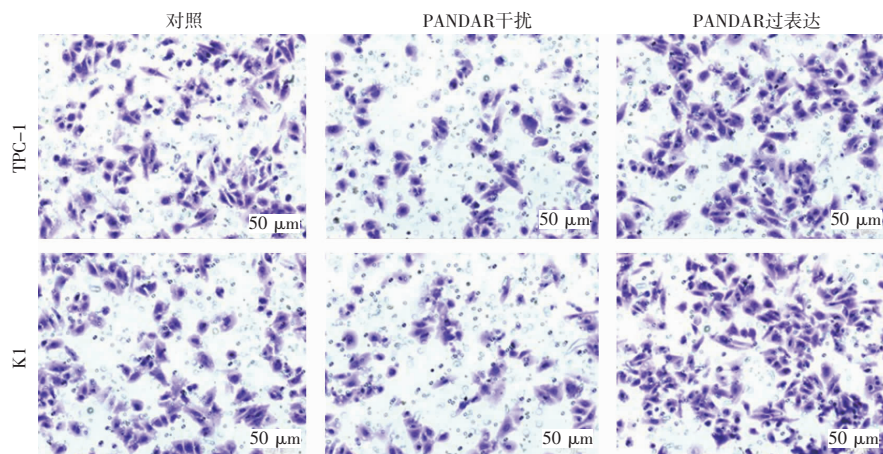
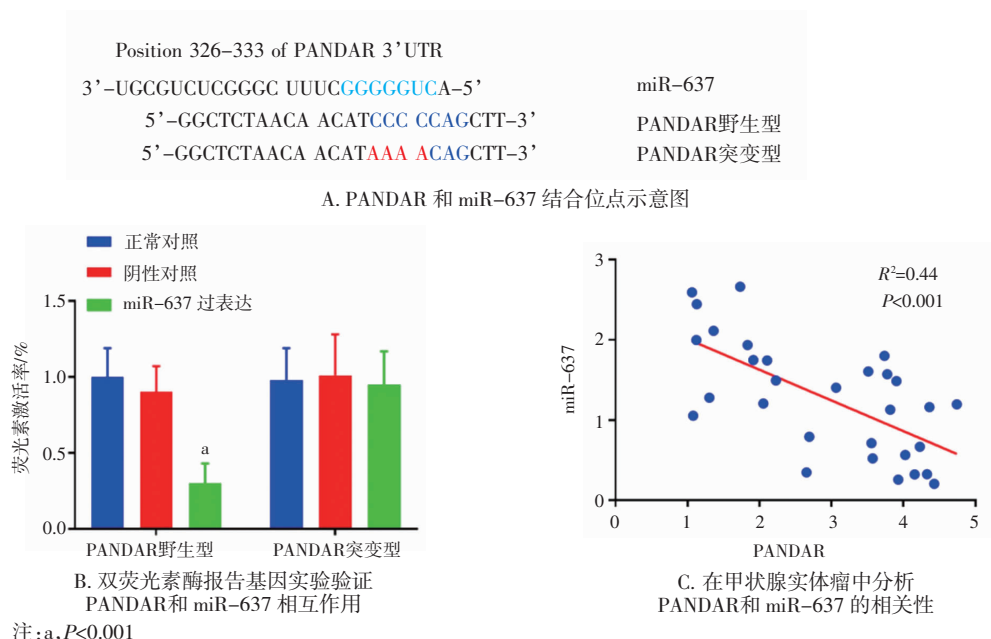


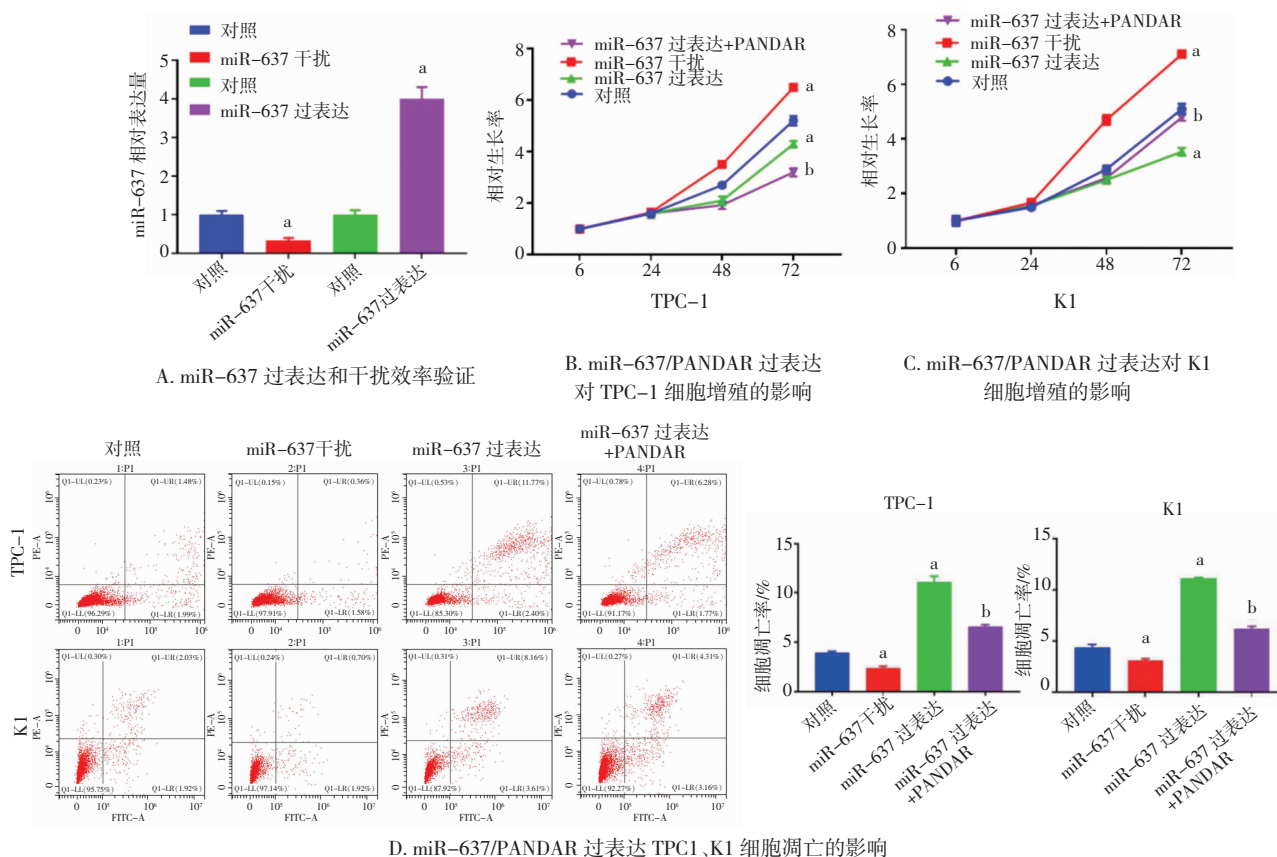
图 3 PANDAR 对甲状腺癌细胞侵袭的影响



0.160, miR-637 过表达组的凋亡率为 11.200 ± 0.100 , miR-637 和 PANDAR 共表达组的凋亡率为 6.200 ± 0.230 。分析 4 组数据,其结果与细胞增殖一致($TPC1: F=558.100, P=0.000$, inhibitor vs. NC: $P=0.000$, mimics vs. NC: $P=0.000$, mimics+PANDAR vs. mimics: $P=0.000$; 图 4B; $K1: F=179.000, P=0.000$, inhibitor vs. NC: $P=0.000$, mimics vs. NC: $P=0.000$, mimics+PANDAR vs. mimics: $P=0.000$; 图 5D)。当 miR-637 过表达时细胞凋亡率较高,但 miR-637 被抑制时细胞凋亡率较低。miR-637 抑制剂促进甲状腺癌细胞迁移,同时 miR-637 模拟物可抑制甲状腺癌细胞迁移,并且这些过程可以通过 PANDAR 逆转(图 6)。

3 讨论

越来越多的证据表明 lncRNAs 可能在各种类型的癌症发展中发挥重要调节作用^[11-12]。许多研究表明 PANDAR 在各种癌症中异常表达^[16,21-22]。然而,很少有人报道 PANDAR 在甲状腺癌中的潜在作用。本研究发现,PANDAR 在甲状腺癌组织和细胞系中高度表达。功能测试显示 PANDAR 的敲低明显抑制了增殖和侵袭。PANDAR 可诱导甲状腺细胞凋亡。



注:a, $P<0.001$; b: $P<0.05$

图 5 MiR-637 过表达抑制甲状腺癌的进展

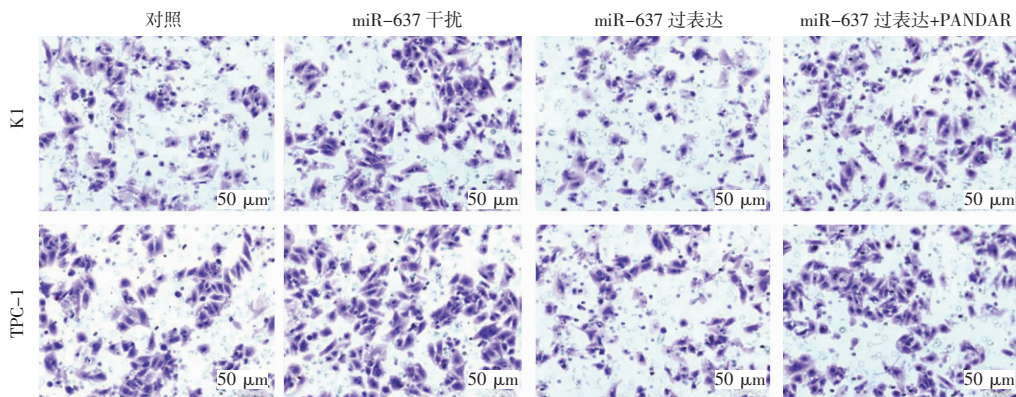


图 6 MiR-637/PANDAR 过表达对 TPC-1、K1 细胞迁移的影响

PANDAR 影响多种肿瘤的发展,包括结直肠癌,其中 PANDAR 的高表达表明预后不良并通过 EMT 途径促进转移,PANDAR 的表达增加预示胃癌的预后不良^[23]。此外,长链非编码 RNA PANDAR 的低表达预示非小细胞肺癌预后不良,并通过调节 Bcl-2 影响细胞凋亡。本研究显示 PANDAR 在甲状腺癌组织与其邻近的正常组织及 5 种肿瘤细胞系中明显上调,因此推测 PANDAR 过表达可能与甲状腺癌的发病机制有关。使用 siRNA 介导的基因沉默进一步分析 PANDAR 表达对甲状腺癌细胞增殖的影响,结果显示 si-PANDAR 转染明显抑制甲状腺癌细胞增殖、凋亡和转移。双荧光素酶报告基因实验结果表明 PANDAR 能靶向调控 miR-637,PANDAR 影响甲状腺肿瘤增殖与转移可能是通过调控 miR-637 实现的。本研究还发现 miR-637 能够解除 PANDAR 介导的凋亡抑制、促转移和促增殖作用。目前研究认为,分化型甲状腺癌的发生与染色体重组导致癌基因酪氨酸激酶受体(RET)、BRAF 与 RAS 基因突变有关,也存在 MAPK、PI3K、p53、NF- κ B 信号通路异常改变^[23]。而 miR-637 可以通过 AKT1 通路调控卵巢癌的增殖与转移^[23]。miR-637 也可能通过该信号通路来调控甲状腺癌增殖与转移,当然也需要后期进一步实验证实。

综上所述,下调 PANDAR 的表达可抑制甲状腺癌细胞增殖与转移,是通过促进 miR-637 来实现的。因此,PANDAR 可能是一种有前途的治疗靶点和甲状腺癌的新型分子生物标志物。

参 考 文 献

- [1] Vuong HG, Altibi AM, Abdelhamid AH, et al. The changing characteristics and molecular profiles of papillary thyroid carcinoma over time: a systematic review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10637–10649.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A, Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7–30.
- [4] Wang Y, Wang W. Increasing incidence of thyroid cancer in Shanghai, China, 1983–2007[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27(2): 223–229.
- [5] Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, et al. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected “recurrent” neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and ¹³¹I therapy[J]. *Surgery*, 2013, 154(6): 1448–1454.
- [6] Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment[J]. *J Oncol*, 2011, 2011: 542358.
- [7] Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer[J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(1): 21–33.
- [8] Zhang L, Volinia S, Bonome T, et al. Genomic and epigenetic alterations deregulate microRNA expression in human epithelial ovarian cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(19): 7004–7009.
- [9] Halley P, Kadakkuzha BM, Faghihi MA, et al. Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA[J]. *Cell Rep*, 2014, 6(1): 222–230.
- [10] Li X, Wang Z. The role of noncoding RNA in thyroid cancer[J]. *Gland Surg*, 2012, 1(3): 146–150.
- [11] Hu JJ, Song W, Zhang SD, et al. HBx-upregulated lncRNA UCA1 promotes cell growth and tumorigenesis by recruiting EZH2 and repressing p27Kip1/CDK2 signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23521.
- [12] Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(8): 742–749.
- [13] Wang C, Yan G, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA MEG3 suppresses migration and invasion of thyroid carcinoma by targeting of Rac1[J]. *Neoplasma*, 2015, 62(4): 541–549.
- [14] Han L, Zhang EB, Yin DD, et al. Low expression of long noncoding RNA PANDAR predicts a poor prognosis of non-small cell lung cancer and affects cell apoptosis by regulating Bcl-2[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1665.
- [15] Sang Y, Tang J, Li S, et al. LncRNA PANDAR regulates the G₀/S transition of breast cancer cells by suppressing p16(INK4A) expression[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22366.
- [16] Zhan Y, Lin J, Liu Y, et al. Up-regulation of long non-coding RNA PANDAR is associated with poor prognosis and promotes tumorigenesis in bladder cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 83.
- [17] Xu XW, Zheng BA, Hu ZM, et al. Circular RNA hsa_circ_000984 promotes colon cancer growth and metastasis by sponging miR-106b[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 91674–91683.
- [18] Stokowy T, Wojtas B, Fajurewicz K, et al. miRNAs with the potential to distinguish follicular thyroid carcinomas from benign follicular thyroid tumors: results of a meta-analysis[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(3): 171–180.
- [19] Leivonen SK, Sahlberg KK, Makela R, et al. High-throughput screens identify microRNAs essential for HER2 positive breast cancer cell growth[J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(1): 93–104.
- [20] Zhang JF, He ML, Fu WM, et al. Primate-specific microRNA-637 inhibits tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by disrupting signal transducer and activator of transcription 3 signaling[J]. *Hepatology*, 2011, 54(6): 2137–2148.
- [21] Lu M, Liu Z, Li B, et al. The high expression of long non-coding RNA PANDAR indicates a poor prognosis for colorectal cancer and promotes metastasis by EMT pathway[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(1): 71–81.
- [22] Peng W, Fan H. Long non-coding RNA PANDAR correlates with poor prognosis and promotes tumorigenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 72: 113–118.
- [23] Ma P, Xu T, Huang M, et al. Increased expression of LncRNA PANDAR predicts a poor prognosis in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 78: 172–176.

(责任编辑:冉明会)