

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.012

论著·临床

甲状腺癌组织中 DGCR8 与 DICER1 基因表达及临床意义

张莉, 王亮, 王俊, 程艳荣, 王琳

基金项目: 陕西省科技计划青年项目(2021JQ-920)

作者单位: 710065 西安, 西北大学附属西安高新医院检验科(张莉、王俊), 内分泌科(王亮、程艳荣, 王琳)

通信作者: 王亮, E-mail: 63570826@qq.com

【摘要】目的 探讨甲状腺癌组织中微加工处理器复合子亚单位 8(DGCR8)和核糖核酸酶 III(DICER1)基因表达及临床意义。**方法** 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月西北大学附属西安高新医院内分泌科行手术治疗的甲状腺癌患者 90 例为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测甲状腺癌组织和癌旁组织中 DGCR8、DICER1 基因表达水平。Pearson 相关分析 DGCR8 和 DICER1 基因表达的相关性,分析 DGCR8、DICER1 基因表达与临床病理特征及预后的关系,多因素 COX 回归分析影响甲状腺癌患者复发的危险因素。**结果** 与癌旁组织比较,甲状腺癌组织中 DGCR8 基因表达升高,而 DICER1 基因表达显著降低($t/P=26.458/ <0.001$, $15.019/ <0.001$)。与 AJCC 分期 I ~ II 期甲状腺癌比较, AJCC 分期 III ~ IV 期患者病灶组织中 DGCR8 基因表达升高, DICER1 基因表达降低($t/P=7.160/ <0.001$, $17.441/ <0.001$)。Pearson 相关分析显示,甲状腺癌组织 DGCR8 基因与 DICER1 基因的表达呈显著负相关($r=-0.662$, $P <0.001$)。DGCR8 基因高表达、DICER1 基因低表达甲状腺癌患者 3 年复发率分别显著高于 DGCR8 基因低表达、DICER1 基因高表达患者($\chi^2/P=13.580/ <0.001$, $27.889/ <0.001$)。DGCR8 基因高表达、DICER1 基因低表达患者无瘤中位生存时间分别短于 DGCR8 基因低表达、DICER1 基因高表达患者($Z/P=3.425/ <0.001$, $3.589/ <0.001$)。DGCR8 基因高表达、DICER1 基因低表达和 AJCC 分期 III ~ IV 期是影响甲状腺癌术后复发的独立危险因素[OR(95% CI)=2.537(1.411 ~ 4.463)、1.659(1.119 ~ 2.576)、1.628(1.032 ~ 2.497)]。**结论** 甲状腺癌组织中 DGCR8 基因表达升高、DICER1 基因表达降低,两者与甲状腺癌患者 AJCC 分期相关,可辅助临床评估患者疾病预后。

【关键词】 甲状腺癌;微加工处理器复合子亚单位 8;核糖核酸酶 III;基因表达;预后**【中图分类号】** R736.1 **【文献标识码】** A

Gene expression and clinical significance of DGCR8 and DICER1 in thyroid cancer tissue Zhang Li*, Wang Liang, Wang Jun, Cheng Yanrong, Wang Lin. *Department of Laboratory, Xi'an High Tech Hospital Affiliated to Northwest University, Shaanxi Province, Xi'an 710065, China

Corresponding author: Wang Liang, E-mail: 63570826@qq.com

Funding program: Shaanxi Science and Technology Plan Youth Project (2021JQ-920)

【Abstract】 Objective To investigate the gene expression and clinical significance of microprocessor complex subunit 8 (DGCR8) and ribonuclease III (DICER1) in thyroid cancer tissue. **Methods** A total of 90 patients with thyroid cancer who underwent surgery in the Department of Endocrinology, Xi'an High-tech Hospital Affiliated to Northwestern University from January 2015 to January 2017 were selected as the research objects. The gene expression levels of DGCR8 and DICER1 in thyroid cancer tissues and adjacent tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation between the gene expressions of DGCR8 and DICER1, and to analyze the relationship between the gene expressions of DGCR8 and DICER1 with clinicopathological characteristics and prognosis. Multivariate COX regression analysis was used to analyze the risk factors of recurrence in patients with thyroid cancer. **Results** Compared with adjacent tissues, the gene expression of DGCR8 in thyroid cancer tissues was increased, while the gene expression of DICER1 was decreased ($t/P=26.458/ <0.001$, $15.019/ <0.001$). Compared with AJCC stage I-II thyroid cancer, the gene expression of DGCR8 in lesions of patients with AJCC stage III-IV was increased, and the gene expression of DICER1 was decreased ($t/P=7.160/ <0.001$, $17.441/ <0.001$). Pearson correlation analysis showed that the gene expressions of DGCR8 and DICER1 in thyroid cancer tissues were significantly negatively correlated ($r=-0.662$, $P <0.001$). The 3-

year recurrence rate of thyroid cancer patients with high gene expression of DGCR8 and low gene expression of DICER1 was higher than that of patients with low gene expression of DGCR8 and high gene expression of DICER1 ($\chi^2/P=13.580/ <0.001$, $27.889/ <0.001$). The median tumor-free survival time of patients with high gene expression of DGCR8 and low gene expression of DICER1 was shorter than that of patients with low gene expression of DGCR8 and high gene expression of DICER1 ($Z/P=3.425/ <0.001$, $3.589/ <0.001$). High gene expression of DGCR8, low gene expression of DICER1 and AJCC stage III-IV were independent risk factors for postoperative recurrence of thyroid cancer [$OR(95\% CI)=2.537(1.411-4.463), 1.659(1.119-2.576), 1.628(1.032-2.497)$]. **Conclusion** The increased gene expression of DGCR8 and the decreased gene expression of DICER1 in thyroid cancer tissue are related to the AJCC staging of thyroid cancer patients, which can assist in the clinical evaluation of the prognosis of thyroid cancer patients.

【Key words】 Thyroid cancer; Microprocessor complex subunit 8; Ribonuclease III; Gene expression; Prognosis

全世界甲状腺癌每年新发约 56.7 万例,严重威胁人类健康^[1]。甲状腺癌根据肿瘤分化程度可分为分化型和未分化型,除未分化癌和髓样癌预后较差外,乳头状癌、滤泡状癌患者预后较好,5 年生存率可超过 90%^[2]。目前甲状腺癌的治疗以手术切除联合术后促甲状腺激素抑制治疗为主。但部分患者确诊时肿瘤已发生远处转移,导致术后复发^[3]。微加工处理器复合子亚单位 8 (microprocessor complex subunit 8, DGCR8) 是基因编码微处理器复合体的一个亚基,介导初级微小 RNA (microRNA, miRNA) 的转录,编码蛋白是双链 RNA 结合蛋白,作为微处理器复合体的非催化亚基发挥作用^[4]。近年来发现, DGCR8 表达上调参与了乳腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤的疾病过程,参与促进肿瘤的恶性进展^[5-6]。核糖核酸酶 (DICER1) 又称 DCR1, 该基因编码蛋白具有 RNA 解旋酶基序,发挥核糖核酸酶的作用^[7]。研究表明, DICER1 基因在肉瘤、内分泌系统肿瘤中异常表达,下游微小 RNA 表达失常,细胞增殖及凋亡相关基因调控失常,促进肿瘤的发生发展^[8-9]。本研究通过检测甲状腺癌组织中 DGCR8、DICER1 基因表达,探讨两者在甲状腺癌中的临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月西北大学附属西安高新医院内分泌科经手术治疗的甲状腺癌患者 90 例为研究对象。男 25 例,女 65 例,年龄 32~67 (48.3 ± 5.7) 岁;肿瘤直径: ≤ 2 cm 者 52 例, > 2 cm 者 38 例;病理类型:乳头状癌 70 例,滤泡状癌 20 例;AJCC 分期: I ~ II 期 51 例, III ~ IV 期 39 例;淋巴结转移 26 例,无淋巴结转移 64 例;均无家族遗传史,高血压史 18 例,糖尿病史 11 例,吸烟史 20 例,饮酒史 21 例。本研究符合赫尔辛基宣言原则,医院伦理委员会审核通过 (2014-022), 患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经病理学检查

明确为甲状腺癌; ②首次确诊; ③手术前患者无放、化疗治疗病史; ④患者精神状况良好,能配合检查和随访。(2) 排除标准: ①妊娠期或哺乳期妇女; ②临床病理资料不完整; ③同时伴有其他恶性肿瘤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 DGCR8、DICER1 基因表达: 留取术中新鲜获取 (离体 30 min 内) 的甲状腺癌组织和癌旁组织 (距癌灶边缘 > 5 cm), 迅速放入无 RNA 酶的冻存管中,液氮中冻存,实验室 -20℃ 保存。应用 Trizol 法提取甲状腺癌组织和癌旁组织总 RNA,紫外分光光度法检测 RNA 纯度, OD260/280 比值介于 1.9 ~ 2.1。然后将 RNA 反转录为 cDNA。采用荧光定量 PCR 对组织中 DGCR8、DICER1 mRNA 的表达水平进行检测 (仪器为 ABI7500, 购自美国 ABI 公司)。DGCR8 上游引物引物为: 5'-GCAGAGGTAATGGACGTTGG-3', 下游引物引物为: 5'-AGAGAAGCTCCGTAGAAGTTGAA-3'; DICER1 上游引物为: 5'-GAGCTGTCCTATCAGATCAGGG-3', 下游引物为: 5'-ACTTGTGAGCAACCTGTTT-3'; 内参 GAPDH 上游引物为: 5'-GCCTCCTCATAGACCCGAAGT-3', 下游引物为: 5'-CGGTAAGCTCAGGCTAATCTT-3'。引物由北京华大公司合成。荧光定量 PCR 试剂盒购自日本 TAKARA 公司。荧光定量 PCR 总体体系为 20 μl: SYBR Green preMix 10 μl, 引物 2 μl, Rox II 0.4 μl, cDNA 1 μl, 蒸馏水 6.6 μl。反应条件为: 95℃ 预变性 30 s, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火 30 s, 循环 40 次。DGCR8、DICER1 基因表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示。分别以癌组织中 DGCR8、DICER1 表达水平的平均数 (2.133、0.832) 为临界值, 分为 DGCR8 高表达组 48 例和低表达组 42 例; DICER1 高表达组 44 例和低表达组 46 例。

1.3.2 随访: 用电话或门诊复查方式对患者进行随访, 术后第 1 年每 2 个月随访 1 次, 1 年后每 3 个月随访 1 次, 随访内容包括肿瘤复发进展情况。随访截至 2020 年 1 月, 随访终点为患者出现肿瘤进展死亡或随

访时间结束。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或率(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 线性相关分析癌组织中 DGCR8 与 DICER1 表达的相关性;Kaplan-Meier 生存分析比较癌组织中 DGCR8、DICER1 不同表达程度之间 3 年复发率和中位无瘤生存时间的差异;多因素 COX 回归分析影响肿瘤复发的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺癌组织和癌旁组织 DGCR8、DICER1 基因表达比较 甲状腺癌组织中 DGCR8、DICER1 的相对表达量分别为 (2.133 ± 0.552) 、 (0.832 ± 0.251) ,癌旁组织分别为 (0.561 ± 0.114) 、 (1.769 ± 0.536) ,甲状腺癌组织中 DGCR8 相对表达量明显高于癌旁组织, DICER1 相对表达量明显低于癌旁组织,差异有统计学意义($t/P = 26.458 / < 0.001$ 、 $15.019 < 0.001$)。

2.2 DGCR8、DICER1 在不同临床病理特征中表达比较 AJCC 分期 III ~ IV 期的甲状腺癌患者病灶组织中 DGCR8 表达水平高于 I ~ II 期, DICER1 表达水平低于 I ~ II 期($P < 0.01$);不同性别、年龄、肿瘤直径、病理类型和淋巴结转移甲状腺癌患者病灶组织中 DGCR8、DICER1 表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 甲状腺癌组织中 DGCR8 与 DICER1 基因表达相关性分析 Pearson 相关分析显示,甲状腺癌组织中 DGCR8 与 DICER1 的表达呈显著负相关($r = -0.662$, $P < 0.001$)。

2.4 DGCR8、DICER1 基因表达与甲状腺癌患者术后复发的关系 90 例患者随访过程中无失访,3 年复发

率为 44.4% (40/90)。DGCR8 高表达患者 3 年复发率 62.5% (30/48),明显高于 DGCR8 低表达的 23.8% (10/42) ($\chi^2 = 13.580$, $P < 0.001$); DICER1 低表达患者 3 年复发率 72.7% (32/44),明显高于 DICER1 高表达的 17.4% (8/46) ($\chi^2 = 27.889$, $P < 0.001$)。

DGCR8 高表达患者无瘤中位生存时间为 29.63 个月(95% CI 28.14 ~ 30.21),短于 DGCR8 低表达患者的 32.83 个月(95% CI 30.85 ~ 34.12) ($Z = 3.425$, $P < 0.001$); DICER1 低表达患者为 28.87 个月(95% CI 27.32 ~ 31.41),短于 DICER1 高表达患者的 33.12 个月(95% CI 29.34 ~ 34.78) ($Z = 3.589$, $P < 0.001$)。

2.5 影响甲状腺癌患者术后复发的多因素 COX 回归分析 以甲状腺癌患者随访过程中的疾病复发情况为因变量(1 = 复发, 0 = 无复发),纳入肿瘤 AJCC 分期(0 = I ~ II 期, 1 = III ~ IV 期)、DGCR8(1 = 高表达, 0 = 低表达)、DICER1(1 = 低表达, 0 = 高表达)为自变量。多因素 COX 回归分析结果显示,癌组织中 DGCR8 高表达、DICER1 低表达、肿瘤 AJCC 分期 III ~ IV 期是影响甲状腺癌患者复发的独立危险因素,见表 2。

表 2 多因素 COX 回归分析影响甲状腺癌患者术后复发的因素

Tab. 2 Multivariate COX regression analysis of factors influencing postoperative recurrence in patients with thyroid cancer

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
DGCR8 高表达	0.909	0.278	9.665	0.001	2.537	1.411 ~ 4.463
DICER1 低表达	0.566	0.232	6.694	0.005	1.659	1.119 ~ 2.576
AJCC III ~ IV 期	0.479	0.234	4.374	0.033	1.628	1.032 ~ 2.497

3 讨论

甲状腺癌是常见的头颈部恶性肿瘤,发病率呈逐渐上升的趋势,以每年 4% 的速度增长^[10]。乳头状和

表 1 甲状腺癌组织中 DGCR8、DICER1 基因表达水平在不同临床病理特征中比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The expression levels of DGCR8 and DICER1 in thyroid cancer tissues were compared in different clinicopathological features

项目	例数	DGCR8	t 值	P 值	DICER1	t 值	P 值
性别	男	25	2.305 ± 0.581	1.953	0.054	0.905 ± 0.276	1.809
	女	65	2.067 ± 0.492		0.804 ± 0.221		
年龄(岁)	≤ 50	47	2.057 ± 0.672	1.260	0.211	0.851 ± 0.262	0.745
	> 50	43	2.216 ± 0.505		0.811 ± 0.246		
肿瘤直径(cm)	≤ 2	52	2.104 ± 0.430	0.644	0.581	0.852 ± 0.233	0.902
	> 2	38	2.173 ± 0.587		0.804 ± 0.270		
病理类型	乳头状癌	70	2.102 ± 0.442	1.094	0.277	0.841 ± 0.230	0.647
	滤泡状癌	20	2.242 ± 0.686		0.801 ± 0.289		
AJCC 分期	I ~ II 期	51	1.763 ± 0.650	7.160	< 0.001	1.232 ± 0.234	17.441
	III ~ IV 期	39	2.617 ± 0.415		0.309 ± 0.267		
淋巴结转移	有	26	2.303 ± 0.742	1.860	0.066	0.810 ± 0.277	0.531
	无	64	2.064 ± 0.456		0.841 ± 0.240		

滤泡状甲状腺癌分化程度较好,恶性程度相对低,属于低风险肿瘤,5 年生存率超过 90%,对病死率影响很小^[11]。然而,肿瘤复发和远处转移的发生率仍然不可忽略,往往需通过反复手术治疗,给患者造成严重的身心健康损伤^[12]。因此,寻找有效的分子标志物,用于甲状腺癌早期诊断、评估疾病复发进展,具有重要临床价值。

MiRNAs 是内源性表达的非编码 RNA,长度为 18~25 个核苷酸,可在转录后调节基因表达。研究发现,miRNA 在结合酶等辅助作用下,不仅参与正常细胞的增殖、分化、衰老等生理学过程,还参与感染免疫、心血管疾病、恶性肿瘤等病理过程的发生发展^[13]。DGCR8 基因位于 22q11.21。研究表明,在细胞核中,由 RNase Drosha 及其结合配体 DGCR8 组成的微处理器复合体切割 miRNA 的初级转录本,生成 miRNA 前体^[14]。miRNA 前体转运到细胞质后,被 RNA 酶 DICER1 切割,最终形成成熟的 miRNA。近年来发现,在人类前列腺癌等多种肿瘤中均存在 DGCR8 异常表达的现象,并促进恶性肿瘤的进展^[15]。本研究结果显示,甲状腺癌组织中 DGCR8 表达上调,提示 DGCR8 表达上调可能参与甲状腺癌的发病过程。研究显示,肿瘤中 DGCR8 的表达受到长链非编码 RNA 如 LncRNA TUG1 的表达调控,LncRNA TUG1 通过诱导 DGCR8 的表达,促进肿瘤细胞的侵袭和转移,进而促进甲状腺癌发生^[6]。目前临床上主要根据患者年龄、肿瘤分化程度、肿瘤分期、淋巴结转移等综合判断预测患者预后。本研究显示,甲状腺癌组织中 DGCR8 表达与肿瘤分期有关,提示 DGCR8 参与促进甲状腺癌疾病进展。研究表明,DGCR8 和 ZFAT 反义 RNA 1 以 PRC2 复合物依赖性方式促进尾端型同源框 2 转录,促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭并抑制细胞凋亡^[16]。此外,肿瘤中 DGCR8 的过度表达能够通过表观遗传学调控促进转化生长因子 β 的表达,转化生长因子 β 通过激活下游细胞转分化及信号蛋白 SMAD2/3 的磷酸化,促进肿瘤的侵袭及转移^[5]。本研究中,DGCR8 高表达患者 3 年复发率较高并且无瘤中位生存时间较短,表明 DGCR8 是一种能够判断甲状腺癌患者预后的分子指标。临床医师可根据癌组织中 DGCR8 的表达情况,对甲状腺癌患者的复发情况进行预测,对于高危复发患者应积极予以相应诊治,降低肿瘤复发的发生率。

DICER1 编码基因位于 14q32.13,该基因编码蛋白质氨基末端有 DEXH 盒,羧基末端含有 RNA 解旋酶基序。DICER1 作为一种核糖核酸酶,参与 miRNA 的

合成,进而调控下游靶基因的表达。近年来发现,肿瘤中存在 DICER1 基因失活性突变与肿瘤的发生发展关系密切,对于 DICER1 基因突变的人群,肿瘤易感性较高^[17]。本研究发现,甲状腺癌中 DICER1 表达水平下调,提示甲状腺癌中 DICER1 可能发挥肿瘤抑制的功能。Ramírez 等^[18] 研究发现,miR-146b-5p 通过靶向 DICER1 mRNA 并降低 DICER1 的表达,减弱 DICER1 的 miRNA 生物合成能力,促进甲状腺细胞的侵袭性表型。此外,甲状腺癌中 DICER1 表达的下调可能与转录调控异常有关。研究发现,转录因子 GABPA 能够结合到 DICER1 的启动子区域,促进 DICER1 的表达,当肿瘤发生时,由于 GABPA 表达下调,导致 DICER1 的表达明显受到抑制^[19]。本研究发现,甲状腺癌中 DICER1 的表达降低与肿瘤 AJCC 分期密切相关,提示 DICER1 的低表达参与促进甲状腺癌的进展过程。研究表明,DICER1 的表达缺失导致其下游具有促癌作用的微小 RNA,如 miR-146b-5p 等表达显著上调,导致下游上皮间质转化及丝裂原活化的蛋白激酶显著激活,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的恶性生物学行为,导致肿瘤的恶性进展^[18,20]。本研究亦证实,DICER1 低表达的甲状腺癌患者术后易发生复发,是甲状腺癌患者术后复发的独立危险因素。既往研究亦表明,伴有 DICER1 基因的胚系突变的人群甲状腺癌、Wilms 瘤等的发生率及复发率显著升高,对于 DICER1 基因表达失调的高危肿瘤患者,临床建议密切随访,并予以术后辅助治疗,减少肿瘤术后复发进展的发生^[21-22]。因此,甲状腺癌中 DICER1 作为一种抑癌基因,发挥抑制肿瘤的功能,是一种新的评估甲状腺癌患者术后复发的肿瘤标志物。此外,本研究中 DGCR8 与 DICER1 的表达呈显著负相关。研究发现,DGCR8 在细胞核中参与构成微处理器复合体,合成 miRNA 前体,而在敲低 DGCR8 表达后,位于细胞质中的下游分子 DICER1 表达升高^[23],但两者在甲状腺癌中的具体作用机制尚不清楚,值得深入研究。

综上所述,DGCR8 表达上调,DICER1 表达下调参与甲状腺癌的发生发展过程,两者表达与甲状腺癌 AJCC 分期密切相关,是影响甲状腺癌患者肿瘤复发的独立危险因素。但本研究为单中心回顾性研究,病例数较少,可能存在一定的偏倚,尚需前瞻性临床队列研究进一步验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张莉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王亮:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王俊:实施研究过程,资料

搜集整理, 论文修改; 程艳荣: 进行统计学分析; 王琳: 课题设计, 论文撰写

参考文献

- [1] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 225-234. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
- [2] 杨雷, 郑荣寿, 王宁, 等. 2013 年中国甲状腺癌发病与死亡情况[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(11): 862-867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.11.010.
Yang L, Zheng RS, Wang N, et al. Incidence and mortality of thyroid cancer in China in 2013[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2017, 39(11): 862-867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.11.010.
- [3] 田文, 李晨, 姚京. 关于甲状腺癌术后复发几点思考[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(8): 849-852. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.08.02.
Tian W, Li C, Yao J. Some thoughts on postoperative recurrence of thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2021, 41(8): 849-852. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.08.02.
- [4] Guo WT, Wang Y. Dgcr8 knockout approaches to understand microRNA functions in vitro and in vivo[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(9): 1697-1711. DOI: 10.1007/s00018-019-03020-9.
- [5] Cui CY, Pan QW, Wang MH, et al. DGCR8 promotes the metastasis in triple-negative breast cancer by epigenetically regulating TGF- β [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2557-2563. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20523.
- [6] Yang XL, Wei C, Zhang YB, et al. Long noncoding RNA TUG1 promotes progression via upregulating DGCR8 in prostate cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(14): 7554-7562. DOI: 10.26355/eurrev_202007_22201.
- [7] Yang CH, Li HC, Ku TS, et al. MicroRNA-independent modulation of DICER1 expression by hAgo2[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(20): e00221-20. DOI: 10.1128/MCB.00221-20.
- [8] Warren M, Hiemenz MC, Schmidt R, et al. Expanding the spectrum of dicer1-associated sarcomas[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(1): 164-174. DOI: 10.1038/s41379-019-0366-x.
- [9] Dobrijevic Z, Matijasevic S, Isic Dencic T, et al. Association between genetic variants in DICER1 and cancer risk: An updated meta-analysis[J]. *Gene*, 2021, 766(5): 145132-145142. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145132.
- [10] Seib CD, Sosa JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 23-35. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.10.002.
- [11] 陈肖玥, 孙健雯, 张国强, 等. 免疫检查点 IDO-1、LAG-3、TIM-3 与分化型甲状腺癌临床病理特征及预后的相关性[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200609-00227.
Chen XY, Sun JW, Zhang GQ, et al. Correlation of immune checkpoints IDO-1, LAG-3, TIM-3 with clinicopathological features and prognosis of differentiated thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2021, 41(4): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200609-00227.
- [12] Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis[J]. *Surgery*, 2020, 167(1): 46-55. DOI: 10.1016/j.surg.2019.03.040.
- [13] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-1207. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034.
- [14] Alarcon CR, Lee H, Goodarzi H, et al. N⁶-methyladenosine marks primary microRNAs for processing[J]. *Nature*, 2015, 519(7544): 482-485. DOI: 10.1038/nature14281.
- [15] Dong JS, Wu B, Chen XH. Circ PSMC3 inhibits prostate cancer cell proliferation by downregulating DGCR8[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2264-2270. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20492.
- [16] Zhang F, Ruan X, Ma J, et al. DGCR8/ZFAT-AS1 promotes CDX2 transcription in a PRC2 complex-dependent manner to facilitate the malignant biological behavior of glioma cells[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(2): 613-630. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.015.
- [17] Schultz K, Rednam SP, Kamthara J, et al. PTEN, DICER1, FH, and their associated tumor susceptibility syndromes: Clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): e76-e82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0629.
- [18] Ramirez MJ, Wert LL, Riesco EG, et al. Impaired microRNA processing by DICER1 downregulation endows thyroid cancer with increased aggressiveness[J]. *Oncogene*, 2019, 38(27): 5486-5499. DOI: 10.1038/s41388-019-0804-8.
- [19] Paulsson JO, Wang N, Gao J, et al. GABPA-dependent down-regulation of DICER1 in follicular thyroid tumours[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2020, 27(5): 295-308. DOI: 10.1530/ERC-19-0446.
- [20] Pfaff E, Aichmüller C, Sill M, et al. Molecular subgrouping of primary pineal parenchymal tumors reveals distinct subtypes correlated with clinical parameters and genetic alterations[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(2): 243-257. DOI: 10.1007/s00401-019-02101-0.
- [21] 黄甜甜, 段碧晗, 叶迎春, 等. M6a RNA 甲基化调控因子对甲状腺癌进展及预后的影响[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(5): 481-487. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.05.010.
Huang TT, Duan BH, Ye YC, et al. The impact of m6A RNA methylation modulators on the progression and clinical prognosis of thyroid carcinoma[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(5): 481-487. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.05.010.
- [22] Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J, et al. DICER1 and associated conditions: Identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(10): 2251-2261. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.
- [23] 郭明月, 刘臻. 分化型甲状腺癌上皮间质转化相关信号通路的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(7): 740-743. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.07.022.
Guo MY, Liu Z. Research progress on the signal pathways related to epithelial-mesenchymal transition in differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(7): 740-743. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.07.022.