

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.013

甲状腺结节穿刺物中 miRNA-221 和 miRNA-125 的表达及意义*

张双元¹,梅士娟¹,孔令达¹,张晨如²,措羊¹,张易青³,马淑梅⁴

(1. 青海大学附属医院肿瘤外科二科,西宁 810001;2. 青海大学医学院临床医学系,西宁 810001;3. 青海大学附属医院病理科,西宁 810001;4. 青海大学附属医院超声科,西宁 810001)

[摘要] **目的** 探讨甲状腺结节穿刺物中 miRNA-221、miRNA-125 的表达及意义。**方法** 2016 年 6 月至 2018 年 8 月收集青海大学附属医院肿瘤外科二科收治的 138 例经细针穿刺细胞学检查(FNAB)后仍不确定良恶性的甲状腺结节患者,采用 TaqMan 荧光探针检测甲状腺结节穿刺物中 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 的表达。所有患者进行甲状腺结节切除手术,明确病理学诊断。**结果** 138 例甲状腺结节穿刺物中 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 均有表达。miRNA-221-3p 表达量良性组 0.825,恶性组 4.305;miRNA-125b-5p 表达量良性组 1.085,恶性组 2.690;恶性组表达量较良性组均明显上调($P < 0.01$)。检测 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的临界值分别为 1.445 0、1.845 0,miRNA-221-3p 或 miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的灵敏度分别为 0.864、0.750,特异度分别为 0.745、0.777,miRNA-221-3p 联合 miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的灵敏度为 0.705,特异度为 0.904。**结论** miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 的检测有助于评估甲状腺结节的良恶性。

[关键词] 微 RNAs;细针穿刺细胞学检查;甲状腺结节

[中图分类号] R447

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)21-3654-04

Expression and significance of miRNA-221 and miRNA-125 in thyroid nodule puncture samples*

ZHANG Shuangyuan¹,MEI Shijuan¹,KONG Lingda¹,ZHANG Chenru²,
CUO Yang¹,ZHANG Yiqing³,MA Shumei⁴

(1. Second Department of Oncology Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China; 2. Faculty of Clinical Medicine, Medical College of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China; 3. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China; 4. Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression and significance of miRNA-221 and miRNA-125 in the puncture samples of thyroid nodules. **Methods** One hundred and thirty-eight patients with thyroid nodules who were still unclearly diagnosed by fine needle aspiration biopsies (FNAB) in the second department of oncology surgery of the Affiliated Hospital of Qinghai University from June 2016 to August 2018 were collected, and the expression levels of miRNA-221-3p and miRNA-125b-5p in fine needle aspiration samples of thyroid nodule were detected by adopting the TaqMan fluorescent probe. All patients conducted the resection operations of thyroid nodules for clearing the pathological diagnosis. The patients were divided into the benign group ($n=94$) and malignant groups ($n=44$), and the statistical analysis was performed by using the Mann-Whitney test. **Results** Both miRNA-221-3p and miRNA-125b-5p in fine needle aspiration samples were expressed. The expression level of miRNA-221-3p was 0.825 in the benign group and 4.305 in the malignant group, while the expression level of miRNA-125b-5p was 1.085 in the benign group and 2.690 in the malignant group. Compared with the benign group, the expression levels in the malignant group were significantly up-regulated ($P < 0.01$). The cut-off values by testing miRNA-221-3p and miRNA-125b-5p to diagnose malignant thyroid nodule were 1.445 0 and 1.845 0 respectively. The sensitivities for diagnosing malignant thyroid nodule simply according to miRNA-221-3p and miRNA-125b-5p were 0.864 and 0.750 respectively, the specificity were 0.745 and 0.777 respectively, while the sensitivity and the specificity of miRNA-221-3p combined

* 基金项目:青海省科技厅基础研究项目(2016-ZJ-703)。 作者简介:张双元(1968—),主任医师,硕士,主要从事甲状腺疾病的临床和基础研究。

with miRNA-125b-5p for diagnosing malignant thyroid nodule were 0.705 and 0.904 respectively. **Conclusion**

The test of miRNA-221-3p and miRNA-125b-5p is helpful for evaluating the benign or malignant nature of thyroid nodules.

[Key words] microRNAs; fine needle aspiration biopsy; thyroid nodule

随着超声检查的普及和诊断技术的提高,甲状腺结节成为最常见的内分泌疾病和临床难题^[1-2]。如何在术前快速、有效地明确甲状腺结节的良恶性困扰着外科医生。细针穿刺细胞学检查(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)是术前评估甲状腺结节灵敏度、特异度最高的方法^[3-4],但仍有 20%~30%的病例不能明确诊断^[5]。已有研究发现甲状腺癌组织中 miRNAs 表达紊乱^[6],本文选择 FNAB 后良恶性未能明确的甲状腺结节患者,检测穿刺物中 miRNA-221、miRNA-125 的表达量,研究其与甲状腺结节良恶性诊断的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 6 月至 2018 年 8 月青海大学附属医院肿瘤外科二科收治的 138 例经 FNAB 后良恶性不明确的甲状腺结节患者。入组标准:(1)甲状腺结节经超声引导下 FNAB 提示甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统中 III 类或 IV 类;(2)穿刺物足够检测 2 种微小核糖核酸;(3)无其他肿瘤性疾病;(4)全身麻醉下进行甲状腺结节切除手术;(5)组织病理学资料及病历资料完整。排除标准:(1)凝血功能障碍;(2)细胞学诊断考虑甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统中 I 类、II 类、VI 类;(3)伴有其他肿瘤性疾病;(4)穿刺物不能满足检测 2 种微小核糖核酸;(5)未进行手术,组织病理学资料不完整;(6)病历资料不完整。

1.2 实验试剂与仪器 RNA 保存溶剂 Trizol(美国 Invitrogen 公司,货号:15596026),总 RNA 提取试剂盒 miRNeasy Mini Kit(德国 QIAGEN 公司,货号:217004),反转录试剂盒 TaqMan MicroRNA(美国 ABI 公司,货号:4366596),荧光定量 PCR 扩增试剂盒 TaqMan™ Universal Master Mix II, no UNG(美国 ABI 公司,货号:4440043),Mastercycler® ep real-plex 型实时荧光定量 PCR 仪(德国 Eppendorf 公司),miRNA 定量扩增试剂盒 TaqMan® MicroRNA assays(美国 ABI 公司),无 RNA 酶、无 DNA 酶、无热源的枪头、离心管等(美国 Axygen 公司)。

1.3 方法

1.3.1 穿刺物 2%利多卡因局部麻醉下进行穿刺操作。在实时超声引导下采用细针(22~25G)进行甲状腺结节穿刺,显示针尖在实性病灶内后重复提插数次完成取材,每个结节穿刺 2~3 次。拔出穿刺针后,立即将细针穿刺物涂于载玻片上制作薄层涂片 2 张,固定,送细胞学检查。剩余穿刺物直接置入 RNA 保

存溶剂 Trizol 中保存,放入-80℃超低温冰箱保存。

1.3.2 检测 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 的表达 按照文献提供的标准方法对甲状腺结节穿刺物进行 RNA 提取,反转录,每个样本均应用 TaqMan 荧光探针检测 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 的表达量。

1.3.3 病理学诊断 在气管插管全身麻醉下施行手术。患者仰卧、取颈部过伸位。先进行甲状腺结节切除手术,根据术中冰冻病理诊断结果确定原发病灶手术范围:单侧甲状腺腺叶次全切除术、单侧甲状腺腺叶切除术或全甲状腺切除术。病理科医生将手术切除的甲状腺结节制作成石蜡切片,包括取材、固定、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、烤片和脱蜡、染色、封片等步骤。两名副主任医师以上职称的病理科医师进行诊断。其中良性甲状腺结节 94 例,恶性甲状腺结节 44 例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以中位数(四分位数间距)表示,采用 Mann-whitney 秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 在甲状腺结节中的表达 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 的表达在恶性组中相对于良性组均明显上调,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。

表 1 良恶性甲状腺结节中 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 的表达量 [$M(Q_{25}, Q_{75})$]

| 组别 | <i>n</i> | miRNA-221-3p | miRNA-125b-5p |
|----------|----------|--------------------|--------------------|
| 良性组 | 94 | 0.825(0.520,1.735) | 1.085(0.570,1.793) |
| 恶性组 | 44 | 4.305(1.985,8.365) | 2.690(1.665,3.970) |
| <i>Z</i> | | -6.378 | -5.542 |
| <i>P</i> | | <0.001 | <0.001 |

2.2 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的灵敏度和特异度 miRNA-221-3p 诊断恶性甲状腺结节的 CUT-OFF 值为 1.445 0, miRNA-221-3p 表达量低于 1.445 0 认为是良性结果,高于 1.445 0 则认为是恶性结果,灵敏度为 0.864,特异度为 0.745,约登指数为 0.609, AUC 为 0.804,见表 2、图 1。miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的 CUT-OFF 值为 1.845 0, miRNA-125b-5p 表达量低于 1.845 0 认为是良性结果,高于 1.845 0 则认为是恶性结果,灵敏度为 0.750,特异度为 0.777,约登指数

为 0.527, AUC 为 0.763, 见表 3、图 2。

表 2 miRNA-221-3p 诊断恶性甲状腺结节的灵敏度和特异度 (n)

| 金标准 | miRNA-221-3p | | 合计 |
|-----|--------------|----|-----|
| | - | + | |
| - | 70 | 24 | 94 |
| + | 6 | 38 | 44 |
| 合计 | 76 | 62 | 138 |

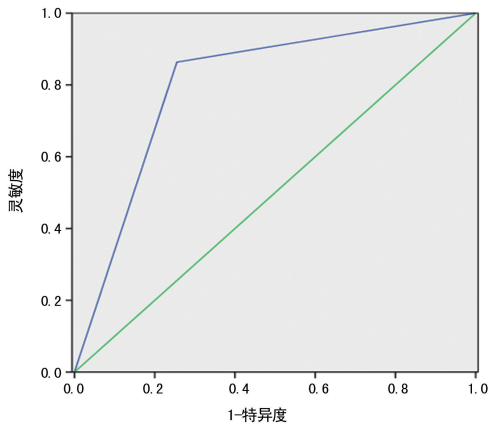


图 1 miRNA-221-3p 诊断恶性甲状腺结节的 ROC 曲线

表 3 miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的灵敏度和特异度 (n)

| 金标准 | miRNA-125b-5p | | 合计 |
|-----|---------------|----|-----|
| | - | + | |
| - | 73 | 21 | 94 |
| + | 11 | 33 | 44 |
| 合计 | 84 | 54 | 138 |

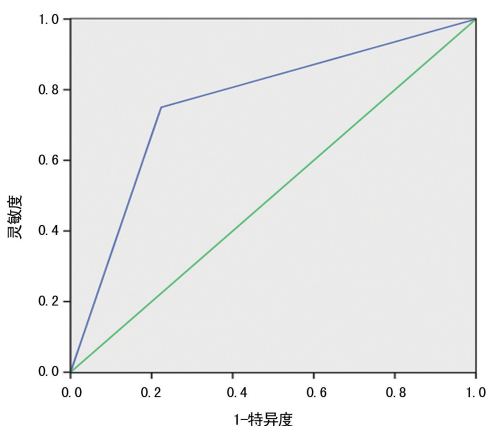


图 2 miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的 ROC 曲线

2.3 miRNA-221-3p 联合 miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的灵敏度和特异度 联合检测 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 进行诊断, 即 miRNA-221-3p 表达量高于 1.445 0 且 miRNA-125b-5p 表达量高

于 1.845 0, 甲状腺结节为恶性。灵敏度为 0.705, 特异度为 0.904, 约登指数为 0.609, AUC 为 0.804, 见表 4、图 3。

表 4 miRNA-221-3p 联合 miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的灵敏度和特异度 (n)

| 金标准 | miRNA-221-3p 联合 miRNA-125b-5p | | 合计 |
|-----|-------------------------------|----|-----|
| | - | + | |
| - | 85 | 9 | 94 |
| + | 13 | 31 | 44 |
| 合计 | 98 | 40 | 138 |

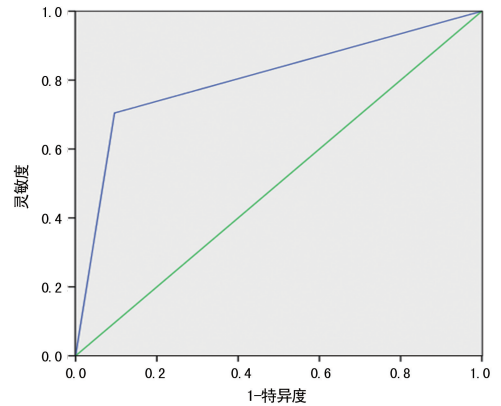


图 3 miRNA-221-3p 联合 miRNA-125b-5p 诊断恶性甲状腺结节的 ROC 曲线

3 讨论

FNAB 是甲状腺结节术前最精准的病理诊断方式, 灵敏度 89%~98%, 特异度 92%^[7], 用于术前鉴别甲状腺结节的性质。诊断标准采用甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统。FNAB 后仍有 20%~30% 不能明确诊断。FNAB 诊断不明确甲状腺结节是指甲状腺细胞病理学 Bethesda 评分系统中 III 类意义不明的细胞非典型性病变或意义不明的滤泡性病变及 IV 类滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤。因存在恶性风险, 对于这部分甲状腺结节, 临床医生均会建议患者进行甲状腺结节切除手术。然而, 手术切除的甲状腺病变经组织病理学证实 84% 为良性^[8]。因此, 临床需要新的诊断技术提高 FNAB 后良恶性诊断不明确甲状腺结节的确诊率, 从而减少未明确甲状腺结节的良恶性而进行的诊断性甲状腺切除手术。高分辨率超声能够确定甲状腺结节的囊实性质、个数、大小、纵横比、硬度、包膜是否完整、有无血流信号及淋巴结的状态。本文甲状腺结节 FNAB 在超声实时引导下进行。对于囊实性甲状腺结节, 依靠触诊引导进行的穿刺检查不能准确刺入实性部分, 获得的细胞数目少, 诊断价值不高; 而超声引导下甲状腺结节 FNAB 使穿刺目标更为准确, 提高囊实性病变实性部分的取材成功率, 同时有利于穿刺过程中对重要组织结构的保护、判断穿刺后有无血肿。与触摸甲状腺结节穿刺相比, 超声引导下能获得更好的代表性样本, 诊断准

确率高^[9]。

近年来,采用细针穿刺获取物检测分子标记物进行甲状腺结节诊断取得了很大进步。已有研究显示^[10-12],分析 BRAF、RAS、TERT、TP53 等基因的突变可预测甲状腺恶性病变。但 2015 版甲状腺癌 ATA 指南并未推荐用于细针穿刺后未能明确良恶性的甲状腺结节患者^[3]。miRNA 是一类由 19~25 个核苷酸组成的细胞内源性表达的非编码小分子 RNA,广泛存在于脊椎动物、果蝇、线虫等各种生物中,具有高度保守性。CASTAGNA 等^[13]分析了甲状腺结节细针穿刺物中 11 种微小核糖核酸的表达,认为 miRNA146b、miRNA-221、miRNA-222 在恶性或可疑恶性甲状腺结节中的表达高于良性甲状腺结节。DETTMER 等^[14]应用 miRNA 芯片检测发现,在滤泡状甲状腺癌(FTC)肿瘤组织中 miR-182/-183/-221/-222/-125a-3p 的表达增加,miR542-5p/-574-3p/-455/-199a 的表达下降。AGRETTI 等^[15]报道,miR-30d、miR-125b、miR-26a、miR-30a5p 在未分化甲状腺(ATC)组织中的表达明显低于正常对照甲状腺组织,miR-146b、miR-221、miR-222 在 ATC 组织中的表达明显高于多结节甲状腺肿组织,且 miR-221 和 miR-222 在石蜡包埋 PTCs、FTCs、ATCs 等甲状腺肿瘤组织中明显高表达。因此,了解甲状腺癌中特异性 miRNAs 表达谱的变化,有望应用于甲状腺癌的诊断、高危人群的普查、肿瘤预后评价、预测肿瘤转移和复发。

本研究发现,miRNA-221-3p 良性组表达量为 0.825,恶性组表达量为 4.305;miRNA-125b-5p 良性组表达量为 1.085,恶性组表达量为 2.690。恶性组中 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 的表达量相对于良性组均明显上调。miRNA-221-3p 诊断的灵敏度 0.864,特异度 0.745;miRNA-125b-5p 诊断的灵敏度 0.750,特异度 0.777;miRNA-221-3p 联合 miRNA-125b-5p 诊断时灵敏度 0.705,特异度 0.904。这提示甲状腺结节患者在 FNAB 后不能判定良恶性的情况下,进一步检测 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 的表达量有助于评估甲状腺结节的良恶性,减少不必要的诊断性甲状腺手术,可以避免患者额外承受的病痛,有利于减少医疗资源的浪费。

本研究的不足:(1)研究的微小核糖核酸的种类少,增加种类是否有助于确定甲状腺结节的良恶性有待于进一步研究;(2)细针穿刺物中 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 检测与患者的病理学特征结合是否能够进一步提高术前评估甲状腺结节的良恶性有待于下一步研究;(3)研究病例数少,诊断甲状腺结节恶性的阈值需进一步确定。

综上所述,在 FNAB 不能确定甲状腺结节的良恶性时,进一步检测 miRNA-221-3p、miRNA125b-5p 的

表达量有助于临床医生评估甲状腺结节良恶性,减少不必要的诊断性甲状腺手术。但 miRNA-221-3p、miRNA-125b-5p 的表达量达到多少阈值具有最佳的灵敏度和特异度需要增大病例数进一步研究。

参考文献

- [1] NEGRO R, ATTANASIO R, FRANCO G, et al. A 2016 Italian survey about guidelines and clinical management of thyroid nodules[J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(1): 75-81.
- [2] FISHER S B, PERRIER N D. The incidental thyroid nodule[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(2): 97-105.
- [3] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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.
- [4] GHARIB H, PAPINNI E, GARBER J R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American college of Endocrinology, and Association Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update[J]. *Endocr pract*, 2016, 22(5): 622-639.
- [5] CIBAS E S, ALI S Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology[J]. *Thyroid*, 2017, 27(10): 1341-1346.
- [6] HSIAO S J, NIKIFOROV Y E. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(5): T301-313.
- [7] COOROUGH N, HUDAK K, JAUME J C, et al. Nondiagnostic fine-needle aspirations of the thyroid: is the risk of malignancy higher? [J]. *J Surg Res*, 2013, 184(8): 746-750.
- [8] SANTOS M T D, BUZOLIN A L, GAMA R R, et al. Molecular Classification of Thyroid Nodules with indeterminate cytology: development and validation of a highly sensitive and specific new miRNA-based classifier test using fine-needle aspiration smear slides[J]. *Thyroid*, 2018, 28(12): 1618-1626.
- [9] PURUSHOTHAM K, SOWMYA R, MOHAN H. Comparison of free hand versus ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid with histopathological correlation [J]. *Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2013, 32(2): 149-155.
- [10] DURANTE C, GRANI G, LAMARTINA L, et al. The Diagnosis and management of thyroid nodules-a review [J]. *JAMA*, 2018, 319(10): 914-924.
- [11] POOLER D N, GLAYSHER S. Molecular pathology and thyroid FNA[J]. *Cytopathology*, 2017, 28(6): 475-481.
- [12] DE NAPOLI L, BAKKAR S, AMBROSINI C E, et al. Indeterminate single thyroid nodule: synergistic impact of mutational markers and sonographic features in triaging patients to appropriate surgery[J]. *Thyroid*, 2016, 26(5): 390-394.

本研究存在一定的局限性:(1)研究排除了有心血管疾病、肾病及糖尿病史的患者,其普遍性及适用性受到限制。(2)DASH 饮食采用非控制式干预,个体差异较大,且膳食资料为患者口述或问卷调查,真实性及准确性不足。(3)膳食干预持续时间较短,缺乏 DASH 膳食对 SUA 长期影响的结论。(4)未研究 DASH 膳食对痛风患者的影响,因此不能明确观察到的亚组效应是否适应于痛风患者。后期将继续扩大样本量,采用多中心随机对照交叉设计,在严格控制基线水平及误差的基础上,多层次深入探讨 DASH 膳食对 SUA 的影响。

参考文献

- [1] JURASCHEK S P, TUNSTALL-PEDOE H, WOODWARD M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 623-629.
- [2] NDREPEPA G, BRAUN S, KING L, et al. Uric acid and prognosis in angiography-proven coronary artery disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(3): 256-266.
- [3] SOLETSKY B, FEIG D I. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents[J]. *Hypertension*, 2012, 60(5): 1148-1156.
- [4] CHOI H K, CURHAN G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2008, 336(7639): 309-312.
- [5] SACKS F M, SVETKEY L P, VOLLMER W M, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-sodium collaborative research group[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(1): 3-10.
- [6] VAN H L, PEACEMAN A, KWASNY M, et al. Dietary approaches to stop hypertension diet and activity to limit gestational weight: maternal offspring metabolics family intervention trial, a technology enhanced randomized trial[J]. *Am J Prev Med*, 2018, 55(5): 603-614.
- [7] SANEI P, SALEHI-ABARGOUEI A, ESMAILZADEH A, et al. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(12): 1253-1261.
- [8] ERLINGER T P, VOLLMER W M, SVETKEY L P, et al. The potential impact of nonpharmacologic population-wide blood pressure reduction on coronary heart disease events: pronounced benefits in African-Americans and hypertensives[J]. *Prev Med*, 2003, 37(4): 327-333.
- [9] SHARAF EL DIN U A A, SALEM M M, ABDULAZIM D O. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review[J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 537-548.
- [10] LI L, MA Y, SHANG X M, et al. Hyperuricemia is associated with short-term outcomes in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(10): 1211-1215.
- [11] DESSEIN P H, SHIPTON E A, STANWIX A E, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(7): 539-543.
- [12] ZHANG C S, WANG L X, WANG R, et al. The correlation between circulating ghrelin and insulin resistance in obesity: a meta-analysis[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1308.
- [13] JURASCHEK S P, MILLER E R, GELBER A C. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arthritis Care Res*, 2011, 63(9): 1295-1306.
- [14] DALBETH N, AMES R, GAMBLE G D, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(16): 929-934.
- [15] KANBARA A, HAKODA M, SEYAMA I. Urine alkalization facilitates uric acid excretion[J]. *Nutr J*, 2010, 9: 45.

(收稿日期:2019-04-02 修回日期:2019-08-16)

(上接第 3657 页)

- [13] CASTAGNA M G, MARZOCCHI C, PILLI T, et al. MicroRNA expression profile of thyroid nodules in fine-needle aspiration cytology: a confirmatory series[J]. *Endocrinol Invest*, 2019, 42(1): 97-100.
- [14] DETTMER M, VOGETSEDER A, DURSO M B, et al. MicroRNA expression array identifies novel diagnostic markers for conventional and oncocytic follicular thyroid carcinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): E1-7.
- [15] AGRETTI P, FERRARINI E, RAGO T, et al. MicroRNA expression profile helps to distinguish benign nodules from papillary thyroid carcinomas starting from cells of fine-needle aspiration[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(3): 393-400.

(收稿日期:2019-04-10 修回日期:2019-06-05)