

• 临床研究 •

# 长链非编码 RNA ITGB-1 对甲状腺乳头状癌细胞侵袭、迁徙与增殖能力的影响\*

张荣嘉, 乔德辉, 唐悦, 邓显, 程炼, 杨辉<sup>△</sup>

646000 四川 泸州, 西南医科大学附属医院 甲状腺外科

**[摘要]** 目的: 探究长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) ITGB-1 在甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)中的表达水平及对 PTC 细胞侵袭、迁徙与增殖能力的影响。方法: 收集 34 例 2018 年 9 月~2020 年 1 月于西南医科大学附属医院甲状腺外科手术切除的 PTC 标本以及对应的癌旁正常组织, 采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测样本中 lncRNA ITGB-1 的表达情况并分析临床病理的相关性。通过 qRT-PCR 检测 ITGB-1 在 PTC 细胞 TPC-1 和正常甲状腺细胞 Nthy-ori3-1 的表达水平。通过 transwell 实验、划痕实验和 CCK8 实验分别探究 siRNA 技术下调 ITGB-1 对侵袭、迁徙和增殖能力的影响。结果: lncRNA ITGB-1 在 PTC 癌组织中的表达水平高于癌旁正常组织, 并且在 PTC 癌组织中的表达水平与淋巴结转移、被膜及腺体外侵犯有关。ITGB-1 在 PTC 细胞 TPC-1 中的表达高于正常甲状腺细胞 Nthy-ori3-1。下调 ITGB-1 表达后, TPC-1 的侵袭、迁徙和增殖能力均受到明显抑制。结论: lncRNA ITGB-1 在 PTC 中表达增高且与其发生发展相关, 下调 ITGB-1 表达可抑制 PTC 细胞 TPC-1 的侵袭、迁徙与增殖能力。

**[关键词]** 甲状腺乳头状癌; lncRNA ITGB-1; 侵袭; 迁徙; 增殖

**[中图分类号]** R736.1; R73.37 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.03.006

**引文格式:** Zhang RJ, Qiao DH, Tang Y, et al. Effects of long non-coding RNA ITGB-1 on the invasion, migration and proliferation in papillary thyroid carcinoma cells [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(3):235-241. [张荣嘉, 乔德辉, 唐悦, 等. 长链非编码 RNA ITGB-1 对甲状腺乳头状癌细胞侵袭、迁徙与增殖能力的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(3):235-241.]

## Effects of Long Non-Coding RNA ITGB-1 on the Invasion, Migration and Proliferation in Papillary Thyroid Carcinoma Cells

Zhang Rongjia, Qiao Dehui, Tang Yue, Deng Xian, Cheng Lian, Yang Hui

Department of Thyroid Surgery, The Affiliated Hospital of Southwestern Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

**Corresponding author:** Yang Hui, E-mail: yh65011@163.com

This study was supported by grants from The Affiliated Hospital of Southwestern Medical University (NO. 2017LZXNYD-Z01).

**[Abstract]** **Objective:** To explore the expression level of long non-coding RNA ITGB-1 (lncRNA ITGB-1) in papillary thyroid carcinoma (PTC) and its effects on invasion, migration and proliferation of PTC cells. **Methods:** A total of 34 cases of PTC specimens and adjacent normal tissue were collected after surgery in the Affiliated Hospital of Southwestern Medical University from September 2018 to January 2020. The expression level of lncRNA ITGB-1 and its relation with clinical pathology were analyzed by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). qRT-PCR was used to detect the expression level of ITGB-1 in TPC-1 (PTC cells) and Nthy-ori3-1 (normal thyroid cells). The effects of down-regulated ITGB-1 on invasion, migration and proliferation ability of TPC-1 were investigated by transwell migration assay, scratch assay and

Cell Counting Kit-8 assay. **Results:** The expression level of lncRNA ITGB-1 in PTC tissue was higher than that in adjacent normal tissue, which was related to lymph node metastasis, basement membrane invasion and extraglandular invasion. The expression level of ITGB-1 in TPC-1 was higher than that in

**[收稿日期]** 2019-11-06 **[修回日期]** 2020-02-06

**[基金项目]** \*泸州市-西南医科大学联合重点课题项目 (编号:2017LZXNYD-Z01)

**[通讯作者]** <sup>△</sup>杨辉, E-mail: yh65011@163.com

Nthy-ori3-1. Down-regulation of ITGB-1 could suppress the invasion, migration and proliferation of TPC-1 cells. **Conclusion:** LncRNA ITGB-1 highly expresses in PTC cells and is associated with the development of PTC. Down-regulation of ITGB-1 expression could inhibit the invasion, migration and proliferation of TPC-1 cells.

[**Key words**] Papillary thyroid carcinoma; Long non-coding RNA ITGB-1; Invasion; Migration; Proliferation

甲状腺癌是头颈部最常见的内分泌恶性肿瘤,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是其最常见的病理类型。研究发现,PTC 的发病率正呈逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)由 200 多个核苷酸残基组成,研究表明 lncRNA 参与了 X 染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、转录干扰、转录激活、核内运输等多种重要的调控过程,并且 lncRNA 与肿瘤的关联也越发引人关注<sup>[2-3]</sup>。ITGB-1 是 lncRNA 家族中的一员,目前研究者们已经在多种癌症中发现其与癌细胞的侵袭、迁徙及增殖能力相关,但在 PTC 领域尚未见明确报道<sup>[4]</sup>。本文以 PTC 癌组织及癌旁正常组织、TPC-1 细胞为研究基础,探讨 ITGB-1 在 PTC 中的表达情况,并分析下调 ITGB-1 对 TPC-1 细胞侵袭、迁徙及增殖能力的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 组织样本 34 例患者的组织标本来源于 2018 年 9 月~2020 年 1 月在西南医科大学附属医院甲状腺外科接受手术切除的 PTC 患者的癌组织以及对应的癌旁正常组织(定义为与肿瘤的距离大于 1 cm 以上)。本实验纳入的所有患者均由 2 位本院病理科医师明确诊断为 PTC,所有患者术前均未接受其他治疗。34 例患者年龄在 20~73 岁之间,平均年龄为(41.88 ± 12.97)岁;男性 12 例,女性 22 例,其中 8 例患者年龄大于 55 岁,20 例有淋巴结转移,6 例患者存在多发癌灶,17 例患者属于微小乳头状癌,11 例见被膜或腺体外侵犯。参考美国癌症联合会指南第 8 版,Ⅰ期患者 30 例,Ⅲ期和Ⅳ期患者各 2 例。本实验经西南医科大学附属医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.1.2 细胞株及来源 人甲状腺乳头状细胞癌细胞株 TPC-1 和人正常甲状腺滤泡上皮细胞株 Nthy-ori3-1 均来自中国科学院干细胞库。

1.1.3 主要试剂及来源 本研究使用的试剂和材料有:RPMI 培养基 1640(Hyclone);Gibco 胎牛血清、F12K 培养基(Thermo Fisher);RT 试剂盒 ReverTra Ace qPCR RT Kit(TOYOBO);QuantiNova SYBR Green PCR Kit 购(Qiagen);细胞、动物 RNA 提取试剂盒(成

都福际生物公司);siRNA 序列、阴性对照序列、转染试剂(广州锐博公司);lncRNA ITGB-1 序列、内参 GAPDH 序列(上海生工生物工程公司);细胞消化胰酶、结晶紫溶液、组织固定液、CCK8(Cell Counting Kit-8)试剂盒(上海碧云天生物技术公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 组织样本 所有新鲜组织均于液氮中速冻 24 h 后,放入 -80℃ 冰箱储存。

1.2.2 组织样本 RNA 提取、逆转录及实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 采用动物 RNA 提取试剂盒分别提取 PTC 组织和癌旁正常组织的总 RNA,使用分光光度计检测总 RNA 浓度及纯度(A260/A280 在 1.8~2.0, RNA 浓度在 300~500 ng 之间),琼脂凝胶电泳成像检测 RNA 完整性;采用逆转录试剂盒对所提取的 RNA 进行逆转录得到 cDNA。利用 QuantiNova SYBR Green PCR Kit 将所得到的 cDNA 及目的基因 ITGB-1、内参 GAPDH 配成实时荧光定量的反应体系后,于 qRT-PCR 仪上检测。所涉及的引物序列如下:ITGB-1 上游引物:5'-CCTCTCAGCCTCCAGCGTTG-3',下游引物:5'-TGCTCTTGCTCACTCACACTCC-3';GAPDH 上游引物:5'-CAAATGACCCCTTCATTGACC-3',GAPDH 下游引物:5'-GACAAGCTTCCCGTTCTCAG-3'。

1.2.3 细胞培养 TPC-1 细胞采用 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基进行培养,置于 5% CO<sub>2</sub>、37℃ 恒温培养箱;Nthy-ori3-1 细胞采用 10% 胎牛血清的 F12K 培养基进行培养,置于 5% CO<sub>2</sub>、37℃ 恒温培养箱。

1.2.4 细胞 RNA 提取、逆转录及 qRT-PCR 采用细胞 RNA 提取试剂盒分别提取 TPC-1 细胞、Nthy-ori3-1 细胞的总 RNA,余步骤同上述组织提取部分。

1.2.5 细胞分组及培养试剂差异 以 TPC-1 细胞设置空白对照组、阴性对照组和目的基因组,于空白对照组加入常规细胞培养基,阴性对照组加入含有无意义序列的 siRNA 的转染体系培养基,目的基因组加入含 siRNA 序列的转染体系培养基,每组均 3 个副孔。

1.2.6 转染效率测定 消化培养瓶中均匀生长且细胞密度大约为 80% 的 TPC-1 细胞后均匀种植于 6 孔板中,待细胞完全贴壁且密度大约为每孔面积

50% 左右进行转染,根据分组配置培养基,培养 24 h 提取细胞 RNA,并逆转录为 cDNA 后行 qRT-PCR 检测。所涉及的基因序列如下:siRNA 靶序列为 5'-GCAGCTGTTTCCAGAATATTGC-3',si-Ctrl 的靶序列 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'。

1.2.7 Transwell 实验检测侵袭能力 消化培养瓶中均匀生长且细胞密度大约为 80% 的 TPC-1 细胞后均匀种植于 24 孔板中,待细胞完全贴壁且每孔密度约 50% 左右进行转染,根据分组配置培养基,培养 24 h 后经消化、终止消化、洗涤、离心后,于每个 transwell 小室内接种 40 000 个细胞,内层加入无血清的培养基,外层加入含 10% 胎牛血清的培养基,继续培养 24 h 后取出,磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 清洗小室内外,棉签轻柔擦拭小室内层,重复 3 次,用组织固定液固定细胞 10 min,0.1% 的结晶紫染色 10 min, PBS 漂洗、晾干后于显微镜下拍照并计数穿过小室的细胞个数。

1.2.8 划痕实验检测迁徙能力 消化培养瓶中均匀生长且细胞密度大约为 80% 的 TPC-1 细胞后均匀种植于已标记观察点的 12 孔板中,待细胞完全贴壁且每孔密度约 50% 左右进行转染,根据分组配置培养基,培养 24 h 后,用 20 μL 加样枪尖在每个细胞培养孔内划痕 (作为 0 h); 磷酸盐缓冲液小心洗涤细胞三次清除划下的细胞,加入无血清的培养基,继续培养细胞 24 h; 在显微镜下观察细胞的划痕愈合能力,计算划痕愈合率,公式:(0 h 划痕距离-24 h 划痕距离)/0 h 划痕距离。

1.2.9 CCK8 实验检测增殖能力 消化培养瓶中均匀生长且细胞密度大约为 80% 的 TPC-1 细胞后均匀种植于 24 孔板中,待细胞完全贴壁且每孔密度约 50% 左右进行转染,根据分组配置培养基,培养 24 h 后经消化、终止消化后接种于 96 孔板中,每孔细胞数约 3 000 个,并于 24 h、48 h、72 h 分别向孔中加入 10 μL CCK 溶液和 100 μL 无血清培养基混合液,37℃ 避光孵育 1.5 h 后检测吸光度 (optical density, OD 值)。

1.3 统计学及图片处理

用 SPSS 23.0 对数据进行统计分析,S-W 检验测试数据是否符合正态分布,如果数据符合正态分布,两组间运用 t 检验,多组间采用单因素方差分析;如数据不符合正态分布,则使用非参数检验,P < 0.05 为差异有统计学意义 (\* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001)。Graph PAD 8.0、Image J 软件辅助做图。

2 结果

2.1 ITGB-1 在 PTC 组织和癌旁正常组织中的表达情况

通过 qRT-PCR 实验分析,我们发现 ITGB-1 在 PTC 组织中的表达水平高于癌旁正常组织,差异有统计学意义 (P < 0.05) (图 1)。

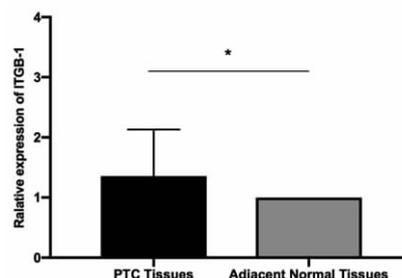


图 1 ITGB-1 在 PTC 组织和癌旁正常组织中的表达差异 (\* : P < 0.05)

Figure 1. Relative Expression of ITGB-1 in PTC Tissues and Adjacent Normal Tissues (\* : P < 0.05)

PTC: Papillary thyroid carcinoma.

2.2 ITGB-1 的表达与 PTC 组织的临床病理相关性

与无淋巴结转移的患者相比,有淋巴结转移的患者癌组织中 ITGB-1 的表达显著更高,差异有统计学意义 (P < 0.001); 与无被膜或腺体外侵犯的患者相比,有被膜或腺体外侵犯的患者癌组织中 ITGB-1 的表达水平也显著更高,差异有统计学意义 (P < 0.01)。另外,ITGB-1 的表达与患者性别、年龄、肿瘤大小、是否为多灶癌无确切关系 (表 1)。

表 1 临床病理特征与甲状腺乳头状癌中 ITGB-1 的表达关系 Table 1. Relationship between Clinicopathological Features of Patients and Expression of ITGB-1 in Papillary Thyroid Carcinoma

Clinicopathological feature	N	Expression level (interquartile range)	P
Gender			0.200
Male	12	1.21 (2.21 - 0.65)	
Female	22	1.36 (1.80 - 0.55)	
Age			0.310
<55	26	1.08 (1.71 - 0.55)	
≥55	8	1.86 (2.21 - 0.96)	
Multiple foci			0.700
Yes	6	1.28 (1.99 - 0.47)	
No	28	1.36 (1.87 - 0.65)	
Microcarcinoma			0.770
Yes	17	0.91 (1.86 - 0.48)	
No	17	1.55 (2.06 - 0.83)	

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Clinicopathological feature	N	Expression level (interquartile range)	P
Lymph node metastasis			<0.001
Yes	20	1.74(2.24 - 1.29)	
No	14	0.67(0.96 - 0.46)	
Membrane/extracellular invasion			<0.01
Yes	11	1.87(2.45 - 1.55)	
No	23	0.84(1.58 - 0.48)	

### 2.3 ITGB-1 在 TPC-1 细胞和 Nthy-ori3-1 细胞中的表达情况

通过 qRT-PCR 实验分析,我们发现 ITGB-1 在 TPC-1 细胞中的表达水平高于 Nthy-ori3-1 细胞,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (图 2)。

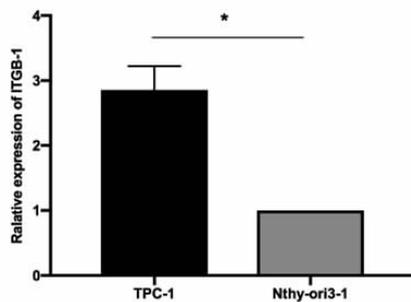


图 2 ITGB-1 在 TPC-1 和 Nthy-ori3-1 细胞中的表达差异 (\* :  $P < 0.05$ )

Figure 2. Relative Expression of ITGB-1 in TPC-1 and Nthy-ori3-1 Cells (\* :  $P < 0.05$ )

### 2.4 转染效率的测定

通过 qRT-PCR 实验我们发现,加入无意义序列的 siRNA 的阴性对照组相比,加入针对 ITGB-1 序列的 siRNA 的目的基因组中 ITGB-1 的表达明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),故 siRNA 可促使 ITGB-1 在 TPC-1 中表达降低 (图 3)。

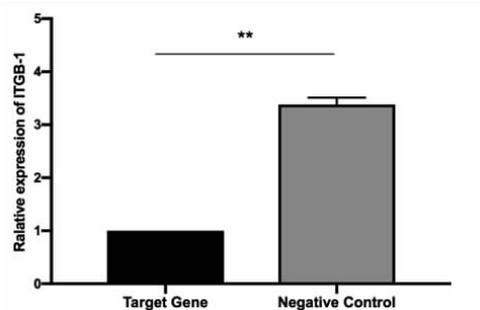


图 3 检测 siRNA 的转染效率 (\*\* :  $P < 0.01$ )

Figure 3. Relative Expression of ITGB-1 in Target Gene Group and Negative Control Group (\*\* :  $P < 0.01$ )

### 2.5 Transwell 检测细胞侵袭能力

目的基因组、阴性对照组、空白对照组中,TPC-1 细胞个数分别为 ( $171.33 \pm 20.79$ ) 个、( $471.33 \pm 24.09$ ) 个、( $514.67 \pm 41.79$ ) 个。目的基因组与阴性对照组的差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),目的基因组与空白对照组的差异亦有统计学意义( $P < 0.001$ ),而阴性对照组与空白对照组的差异则无统计学意义( $P = 0.124$ ),故下调 ITGB-1 可抑制 TPC-1 细胞的侵袭能力 (图 4)。

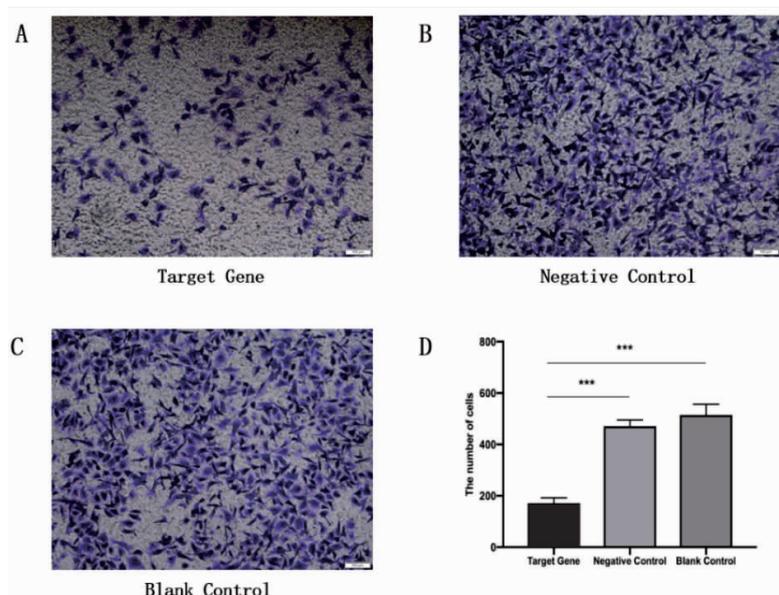


图 4 Transwell 实验三组细胞数目差异 (结晶紫染色,  $40 \times 10$ )

Figure 4. Number of Cells in Three Groups in Transwell Migration Assay (Crystal Violet Staining,  $40 \times 10$ )

Panel A: Target gene group; Panel B: Negative control group; Panel C: Blank control group; Panel D: The number of cells in three groups; \*\*\*  $P < 0.001$ .

### 2.6 划痕实验检测细胞迁徙能力

在目的基因组、阴性对照组、空白对照组中,TPC-1 细胞 24 h 的迁徙率分别为  $26.01\% \pm 2.29\%$ 、 $40.40\% \pm 2.88\%$ 、 $40.60\% \pm 4.07\%$ 。目的基因组与阴性对照组的差异有统计学意义( $P < 0.01$ )，目

的基因组与空白对照组的差异亦有统计学意义( $P < 0.01$ )，而阴性对照组与空白对照组的差异则无统计学意义( $P = 0.942$ )，故下调 ITGB-1 可抑制 TPC-1 细胞的迁徙能力(图 5)。

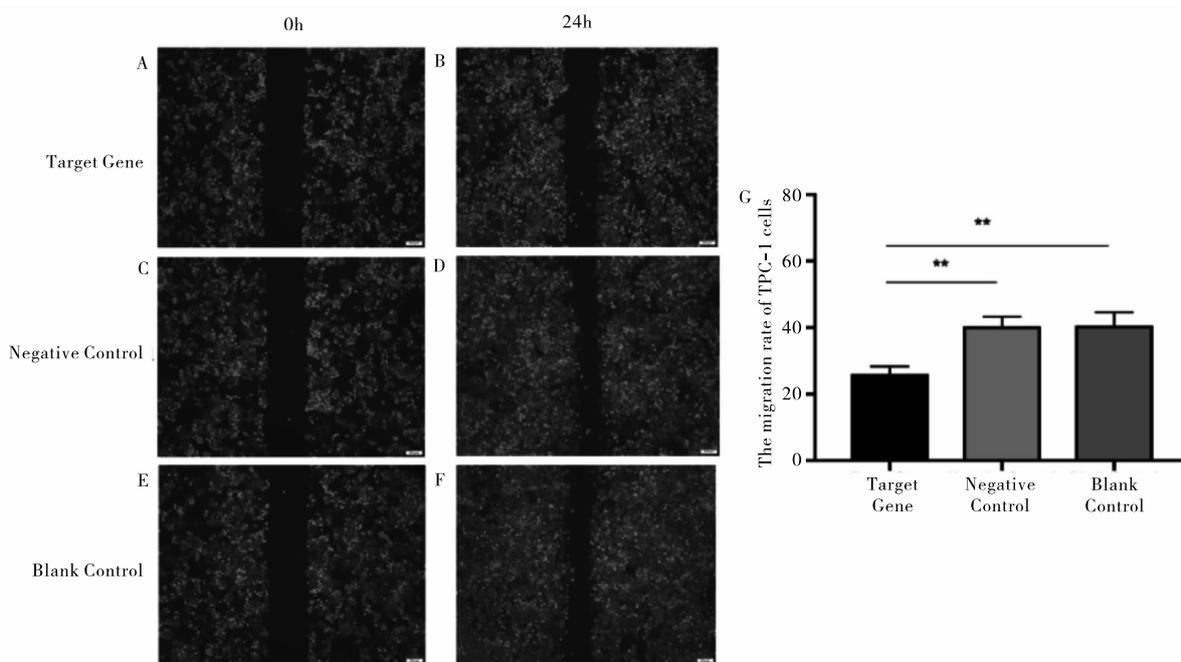


图 5 划痕实验中三组细胞迁徙率的差异 (\*\* :  $P < 0.01$ )

Figure 5. Migration Rate of TPC-1 Cells in Three Groups in Scratch Assay (\*\* :  $P < 0.01$ )

Panel A, C and E show results of the target gene group, the negative control group and the blank control group at 0h respectively; Panel B, D and F show results of the target gene group, the negative control group and the blank control group at 24h respectively; Panel G; The migration rate of TPC-1 cells; \*\* :  $P < 0.01$ .

### 2.7 CCK8 实验检测细胞增殖能力

在目的基因组、阴性对照组、空白对照组中,TPC-1 细胞 24 h 的 OD 值分别为  $0.30 \pm 0.01$ 、 $0.50 \pm 0.05$ 、 $0.63 \pm 0.05$ ;48 h 的 OD 值分别为  $0.71 \pm 0.02$ 、 $0.97 \pm 0.04$ 、 $1.05 \pm 0.01$ ;72h 的 OD 值分别为  $1.36 \pm 0.06$ 、 $2.04 \pm 0.21$ 、 $2.02 \pm 0.01$ 。24 h 时,目的基因组与阴性对照组的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，目的基因组与空白对照组的差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ )，而阴性对照组与空白对照组的差异则无统计学意义( $P = 0.127$ )；48 h 时,目的基因组与阴性对照组的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，目的基因组与空白对照组的差异亦有统计学意义( $P < 0.01$ )，而阴性对照组与空白对照组的差异则无统计学意义( $P = 0.126$ )；72 h 时,目的基因组与阴性对照组的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，目的基因组与空白对照组的差异亦有统计学意义( $P < 0.01$ )，而阴性对照组与空白对照组的差异则无统计学意义( $P = 0.925$ )。可见,下调 IT-

GB-1 可抑制 TPC-1 细胞的增殖能力(图 6)。

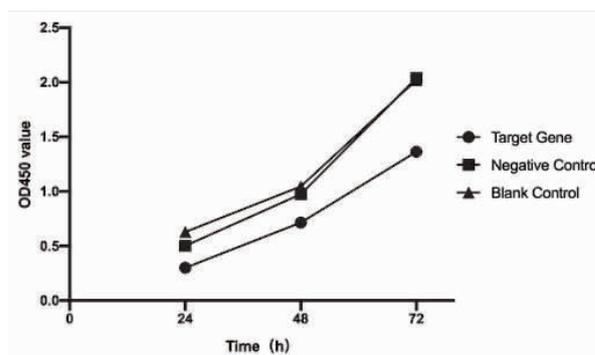


图 6 CCK8 实验中 3 组在 24、48、72 h 下的 OD 值差异

Figure 6. OD450 Values in Three Groups at 24, 48, and 72 Hours in CCK8 Assay

## 3 讨论

近年来,随着医疗技术的发展及人类健康意识的增强,甲状腺癌发病检出率逐年递增,有报告指出其可能成为全球第四大癌症<sup>[5]</sup>,并且呈现年轻化趋

势<sup>[6]</sup>。PTC 是最常见的甲状腺癌类型,约占 85%~90%<sup>[7]</sup>。根据研究报道,30%~70% 的 PTC 患者会出现颈部淋巴结转移,且预后相对较差<sup>[8]</sup>;而癌灶突破甲状腺包膜生长或形成腺体外侵犯,其预后也相对较差<sup>[9-10]</sup>。故而对 PTC 侵袭、迁移和增殖能力的调控就颇显重要。

目前分子标记物已被广泛用于多种疾病的临床诊断和预后判断过程。作为近几年的肿瘤与分子生物学的研究热点<sup>[11-12]</sup>,越来越多研究表明 lncRNA 与 PTC 的发生发展密切相关<sup>[13]</sup>。比如,Xia 等<sup>[14]</sup>发现 CCND2-AS1 促进 PTC 的增殖、迁移和侵袭;Wang 等<sup>[15]</sup>发现 PTCS3 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号影响 PTC 的增殖和迁移;Zhang 等<sup>[16]</sup>发现 RGMB-AS1 被 E2F1 激活并促进 PTC 增殖和侵袭。与此同时,ITGB-1 已经被验证在诸多癌症的发展过程中起一定作用。例如,Huang 等<sup>[17]</sup>发现 ITGB-1 可通过上调 ROCK1 促进人肝癌细胞增殖、迁移和侵袭;Shang 等<sup>[18]</sup>发现 ITGB-1 能促进人肝癌细胞的细胞增殖和迁移;Dai 等<sup>[19]</sup>发现 ITGB-1 可通过调节 microRNA-10a 表达促进膀胱癌的发展;Zheng 等<sup>[20]</sup>发现 ITGB-1 通过下调 Me1-1 促进透明细胞肾细胞癌的迁移和侵袭。

本研究通过检测 34 对 PTC 组织及相应的癌旁正常组织标本中 ITGB-1 的表达情况,发现 ITGB-1 在 PTC 组织中呈现相对较高的表达水平,提示 ITGB-1 或许参与了 PTC 的发生发展,这种差异性可为今后 PTC 与正常甲状腺组织的初步鉴别提供另一种可能性。局部侵犯及远处转移是恶性肿瘤常见的特征。PTC 虽然被公认为“惰性”的恶性肿瘤,常常表现出轻度的临床行为及良好的预后,但目前手术切除仍旧是治疗 PTC 的主要手段<sup>[21]</sup>。病灶突破甲状腺被膜向腺体外生长,可能导致周围结构受侵,如嵌入气管、食道,包绕颈部大血管,累及喉返神经、甲状旁腺等,常常增加手术难度,甚至无法全部切除;而术前已经存在局部转移的淋巴结,往往需要面临扩大手术范围及存在术中未切净转移灶导致术后易出现复发可能;术前评估发现远处转移,如肺、脑、骨等情况,至今尚无公认的有效治疗方案。目前很多专家学者将淋巴结转移及被膜或腺体外侵犯视为评估 PTC 的独立危险因素。术前良好的评判有无淋巴结转移或被膜及腺体外侵犯能够更好行术前准备,提高手术成功率。术后利用有效的手段对存在淋巴结转移或被膜及腺体外侵犯的患者的监控能够及时评估复发转移的出现。结合临床病理分析,

ITGB-1 在有淋巴结转移或存在被膜及腺体外侵犯的 PTC 患者中的表达显著高于无淋巴结转移或不存在被膜及腺体外侵犯的 PTC 患者。ITGB-1 可能可以作为示警淋巴结转移或被膜及腺体外侵犯的 PTC 的分子标记物。目前对于一些常见的、恶性程度高、临床分期较晚的恶性肿瘤,在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点进行特异性的靶向治疗已经逐渐增多。虽然由于 PTC 被视“惰性”肿瘤,且远处转移发生率极少,靶向治疗的研究尚有欠缺,但精确化的靶向治疗仍旧是目前及未来所需要的治疗手段。本研究依托 TPC-1 细胞为基础,在细胞学功能实验中,我们发现通过下调 ITGB-1 的表达可以显著抑制 TPC-1 细胞的侵袭、迁徙和增殖能力。这提示 ITGB-1 在 PTC 细胞层面抑制了其生长、运动。我们推测通过下调 ITGB-1 的基因治疗手段,也许未来可能成为 PTC 靶向治疗的一项潜在选择。

综上所述,本研究通过临床与基础实验的结合,初步探讨了 ITGB-1 在 PTC 组织和 TPC-1 细胞中的作用,结合结果推测 ITGB-1 能很可能在 PTC 的发生发展中起着正性调控,且 ITGB-1 对 PTC 细胞的迁移、增殖能力具有促进效应。其更进一步作用机制是我们下一步的研究重点。

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

#### [参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Pan YF, Feng L, Zhang XQ, et al. Role of long non-coding RNAs in gene regulation and oncogenesis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(15): 2378-2383.
- [3] Maass PG, Luft FC, Bähring S. Long non-coding RNA in health and disease [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(4): 337-346.
- [4] Yan M, Zhang LN, Li GQ, et al. Long noncoding RNA linc-ITGB1

- promotes cell migration and invasion in human breast cancer[J]. *Biotechnol Appl Biochem*,2017,64(1):5-13.
- [5] Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2020,16(1):17-29.
- [6] 任艳军,刘庆敏,葛明华,等. 2010—2014 年浙江省肿瘤登记地区甲状腺癌发病和死亡情况分析[J]. *中华预防医学杂志*,2019,53(10):1062-1065.
- [7] Grant CS. Papillary thyroid cancer: Strategies for optimal individualized surgical management[J]. *Clin Ther*,2014,36(7):1117-1126.
- [8] Shah JP. Re:Extent of surgery affects papillary thyroid cancer[J]. *Ann Surg*,2008,247(6):1082-1083.
- [9] Wang CY, Chen XH, Wei XY, et al. Recurrence factors and prevention of complications of pediatric differentiated thyroid cancer[J]. *Asian J Surg*,2017,40(1):55-60.
- [10] 黄璐,李超,王薇,等. 甲状腺癌腺外侵犯的意义及最新研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2019,54(9):717-720.
- [11] Lv XR, Li Y, Li YH, et al. FAL1: A critical oncogenic long non-coding RNA in human cancers[J]. *Life Sci*,2019,236:116918.
- [12] Vance J, Gilani SM. Thyroid cytopathology: Updates and molecular testing[J]. *Pathologica*,2019,111(2):51-57.
- [13] Wang J, Zhang X, Chen W, et al. Regulatory roles of long noncoding RNAs implicated in cancer hallmarks[J]. *Int J Cancer*,2020,146(4):906-916.
- [14] Xia E, Bhandari A, Shen YY, et al. LncRNA CCND2-AS1 promotes proliferation, migration, and invasion in papillary thyroid carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2018,496(2):628-632.
- [15] Wang XM, Lu XB, Geng ZS, et al. LncRNA PTCSC3/miR-574-5p governs cell proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma via Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling[J]. *J Cell Biochem*,2017,118(12):4745-4752.
- [16] Zhang Z, Li SY, Zhang LB. LncRNA RGMB-AS1 is activated by E2F1 and promotes cell proliferation and invasion in papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2018,22(7):1979-1986.
- [17] Huang L, Li XY, Gao WJ. Long non-coding RNA linc-ITGB1 promotes cell proliferation, migration, and invasion in human hepatoma carcinoma by up-regulating ROCK1[J]. *Biosci Rep*,2018,38(5):BSR20181289.
- [18] Shang ML, Xu XH, Zhang M. Long non-coding RNA linc-ITGB1 promotes cell proliferation and migration in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Exp Ther Med*,2017,14(5):4687-4692.
- [19] Dai L, Chai CM, Shen TY, et al. LncRNA ITGB1 promotes the development of bladder cancer through regulating microRNA-10a expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2019,23(16):6858-6867.
- [20] Zheng XL, Zhang YY, Lv WG. Long noncoding RNA ITGB1 promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by downregulating Mcl-1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2019,23(5):1996-2002.
- [21] 李超,蔡永聪,孙荣昊. 甲状腺微小乳头状癌:选择手术还是非手术主动监测?[J]. *肿瘤预防与治疗*,2019,32(12):1045-1050.