

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.15.013
文章编号: 1005-8982 (2021) 15-0074-07

综述

长链非编码RNA在子宫内膜异位症发病机制中的研究进展*

王焱, 张宗峰

(哈尔滨医科大学附属第二医院 妇科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 子宫内膜异位症是一种女性的常见疾病, 其特征为子宫内膜组织在子宫外出现生长和浸润现象。虽然子宫内膜异位症的病因学有很多理论, 但子宫内膜异位症的发病机制仍不明。近年来长链非编码RNA(lncRNAs)被证实在多种疾病中发挥重要的调控作用。由于lncRNAs在多个层面上影响基因表达, 故笔者围绕不同种类的长链非编码RNA, 如lncRNA印记基因H19、lncRNA CHL1-AS2、lncRNA MALAT-1、lncRNA AC002 454.1、lncRNA类固醇受体RNA激活物(SRA)、长基因间非编码RNA(lincRNAs)、lncRNA HOXA11-AS1等在子宫内膜异位症发病机制中的研究进展进行综述。

关键词: 子宫内膜异位症; 长链非编码RNA; 发病机制

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

Research progress of lncRNA in pathogenesis of endometriosis*

Han Wang, Zong-feng Zhang

(Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Endometriosis (EMs) is a common disease of women, which is characterized by the growth and infiltration of endometrial tissue outside the uterus. Although there are many theories on the etiology of EMs, the pathogenesis of EMs is still unknown. In recent years, long non-coding RNAs (lncRNAs) have been shown to play an important regulatory role in various diseases. Since lncRNAs affect gene expression on multiple levels, the author reviews the research progress of different types of lncRNAs in the pathogenesis of EMs, such as lncRNA imprinted gene H19, lncRNA CHL1-AS2, lncRNA MALAT-1, lncRNA AC002454.1, lncRNA steroid receptor RNA activator (SRA), long intergenic noncoding RNAs (lincRNAs), lncRNA HOXA11-AS1, and etc

Keywords: endometriosis; RNA, long noncoding; pathogenesis

子宫内膜异位症是一种雌激素依赖性疾病^[1], 其特征为子宫内膜组织在子宫外出现生长和浸润^[2], 主要分布于盆腔腹膜、卵巢和直肠阴道隔, 可造成盆腔疼痛、不孕等不良影响^[3]。子宫内膜异位症作为女性常见疾病, 其发病率不断上涨。虽然关于子宫内膜异位症的病因学有很多理论, 但

子宫内膜异位症的发病机制仍未有一致观点。长链非编码RNA(lncRNAs)是一类转录本长度>200 nt、不编码蛋白质的RNA分子。其作用广泛, 在多个层面上影响基因表达, 如转录前调控, 转录后翻译等。大量研究发现lncRNA引起了子宫内膜异位症多种生物学行为, 可能为子宫内膜异位症发

收稿日期: 2021-01-05

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 81671430; No: 82071619)

[通信作者] 张宗峰, E-mail: viaac1973@163.com; Tel: 15046075747

病机制的探索、诊治提供新方向。本文就近 5 年的 lncRNAs 与子宫内膜异位症发病机制关系的研究做一简要综述。

1 长链非编码 RNA 概述

长链非编码 RNA (lncRNAs) 是一类转录本长度 > 200 nt、不编码蛋白质的 RNA 分子。与 mRNA 一样, 大多数 lncRNA 都是通过加帽、加尾和结合(加帽、聚腺苷酸和剪接)来修饰的^[4]。在非编码 RNA 超家族中, lncRNAs 是最常见的非编码 RNA。由于缺乏开放的阅读框架和生物学功能, lncRNAs 最初被认为是基因转录过程中的“转录噪声”。随着全基因组转录组测序的发展和测序深度的增加, 在生物体内发现数万种非编码 RNA (ncRNAs)。最近研究表明, 在哺乳动物中编码基因仅占 2%, 而 ncRNAs 比例高达 75% ~ 90%。目前已在人类基因组中鉴定出 8 801 个小 ncRNAs (<30 nt) 和 9 640 个长 ncRNAs (>200 nt)^[5]。非编码 RNA 主要功能如下: RNA 修改、信使 RNA 加工、转座子的镇压和维护生殖细胞系稳定性、调节基因表达、及染色质修饰和沉默^[6]。lncRNAs 占 ncRNAs 的比例最高。虽然没有证据证明这些 RNA 具有直接的生物学功能, 但是大多数 lncRNAs 都可以通过与 microRNAs 互补配对来调控 DNA 复制、RNA 转录和蛋白质翻译。lncRNAs 存在功能局限性, 表达具有细胞选择性, 同时其表达水平通常低于编码蛋白的基因。lncRNA 分类繁多复杂, 如根据其在基因组中的位置, lncRNAs 可以分为: 长基因间非编码 RNA (lincRNAs)、自然反义转录本 (NATs) 及 RNA 聚合酶 II^[7] 从基因组基因间区域转录的内含子 lncRNAs。lncRNAs 不仅参与个体生长发育的生理过程, 而且在疾病的发病、发展过程中发挥重要作用。

2 与子宫内膜异位症发病机制相关的 lncRNAs

2.1 lncRNA 印记基因 *H19*

印记基因 *H19* 是长度为 2.3 KB 的 lncRNA, 置于人类染色体 11p15.5 区域。其表达主要局限于子宫内膜组织和卵巢, 在月经周期和增殖期时

上调, 分泌期无差异。*H19* 基因可以转录但不能翻译, 与胰岛素样生长因子 2 (Igf2) 一起形成一对印记基因^[8]。在胚胎组织中 *H19* 转录水平较高, 但出生后显著降低, 在多种肿瘤细胞中均存在此现象。*H19* 具有致癌和抑癌双重作用。*H19* 致癌作用表现在肝癌、膀胱癌及乳腺癌中, 而在结肠癌中表现为抗癌作用^[9]。近年来, 研究人员对 *H19* 的异常印记与子宫内膜异位症是否相关进行广泛研究。GHAZAL 等^[10] 发现在子宫内膜异位症患者的异位子宫内膜和正常子宫内膜中检测 *H19* 水平发现, 与正常对照组比较, 子宫内膜异位症妇女在位子宫内膜中 *H19* 的表达明显降低, 降低的 *H19* 增加 let-7 活性, 抑制 IGF1R 表达, 减少子宫内膜基质细胞的增殖。由此可见, *H19* / Let-7 / IGF1R 调节途径的干扰可能会导致子宫内膜异位症患者的子宫内膜准备性下降和不孕症。LIU 等^[11] 发现, 取自子宫内膜异位症妇女的异位子宫内膜细胞显示出升高的 lncRNA-*H19* 水平, 敲除异位子宫内膜细胞中的 *H19*, 引起 microRNA-124-3p (miR-124-3p) 的增加和整联蛋白 beta-3 (ITGB3) 水平的降低, 同时抑制细胞增殖和侵袭。结果推断出 miR-124-3p 和 ITGB3 均作为 *H19* 信号通路中的下游效应蛋白。lncRNA-*H19* 的下调可通过调节 miR-124-3p 和 ITGB3 抑制异位子宫内膜细胞的增殖和侵袭。LIU 等^[12] 也发现过表达的 lncRNA *H19* 通过调节 miR-342-3p / IER3 抑制 Th17 分化和子宫内膜间质细胞 (ESC) 增殖。XU 等^[13] 通过体外研究也发现子宫内膜异位症妇女的异位子宫内膜间质细胞 (euESC) 原代细胞培养中 *H19* 和 ACTA2 水平较高, 通过荧光素酶测定表明, *H19* 通过 miR-216a-5p 来调节 ACTA2 表达, 从而促进 euESC 的侵袭和转移。综上所述, *H19* 对子宫内膜异位症生物学行为的影响, 可能成为治疗的潜在靶点。

2.2 lncRNA *CHL1-AS2*

ZHANG 等^[14] 利用 qRT-PCR 技术检测 lncRNA *CHL1-AS2* 在子宫内膜异位症患者中的表达。实验结果表明, lncRNA *CHL1-AS2* 在子宫内膜异位组织中表达较低, 但在异位病变及邻近组织中表达较高。月经周期不影响 lncRNA *CHL1-AS2* 的表达比例, 推测子宫内膜异位症的发病机制与 lncRNA

CHL1-AS2的异常表达存在关联。

2.3 lncRNA MALAT-1

MALAT1是一种新发现的、在非小细胞肺癌中表达的lncRNA,与肺癌的转移有关。近年来相关研究也证实该基因与肿瘤多种生物学行为,如肿瘤的增殖、侵袭转移及上皮-间质转化息息相关^[15]。尽管lncRNA MALAT1参与各种生物学活动,但对子宫内膜异位症的生物学功能是否有影响尚不清楚。LIANG等^[16]通过定量逆转录酶-聚合酶链反应确定原代子宫内膜基质细胞(HESC)中miR-200c的差异表达,通过荧光素酶活性确定miR-200c结合位点,经表型实验发现外源性过表达的miR-200c通过下调MALAT1抑制了HESC的增殖、迁移和上皮-间质转化。得出结论: MALAT1/miR-200c海绵可能是子宫内膜异位症的潜在治疗靶标。YU等^[17]也通过荧光定量PCR检测发现, MALAT1在正常和异位子宫内膜组织中的差异表达。经Western blotting检测lncRNA MALAT1可影响NF- κ B/iNOS和MMP9蛋白的表达。得出结论MALAT1可通过NF- κ B/iNOS途径促进子宫内膜细胞凋亡并调节MMP-9表达,抑制细胞的增殖和侵袭。LI等^[18]发现在体外实验中,敲除MALAT-1可上调P21和P53的表达,使ERK 1/2磷酸化。因此, MALAT-1可能通过p21/p53依赖性细胞周期调控颗粒细胞的增殖,进而激活ERK/MAPK信号通路参与子宫内膜异位症的进展。有报道称在视网膜母细胞瘤中MALAT1参与自噬的调控^[19], LIU等^[20]发现,子宫内膜异位症患者异位子宫内膜中lncRNA MALAT1和自噬表达上调,且上调水平与缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)呈正相关。在体外模型中, lncRNA MALAT1的上调依赖于HIF-1 α 信号传导;当lncRNA MALAT1敲除后可抑制缺氧诱导的自噬。证实lncRNA MALAT1介导低氧诱导的自噬参与子宫内膜异位症的进展。综上所述, MALAT1通过多种机制诱导子宫内膜异位症细胞增殖、侵袭转移与自噬的调控,可为治疗提供了新方向。

2.4 lncRNA AC002454.1

lncRNA AC002454.1位于人类染色体7:92465802-92546437上,与重要细胞周期调节因子CDK6是邻近基因^[21]。WANG等^[22]研究结果发现, lncRNA AC002454.1和CDK6均表达异常,且呈正向趋势。

这样可以得出结论lncRNA AC002454.1通过调节CDK6的表达改变细胞周期,可能与分泌期子宫内膜异位细胞的增殖密切相关,也存在潜在调节迁移、侵袭的可能性,从而参与子宫内膜异位症的发生、发展。

2.5 lncRNA 类固醇受体RNA激活物

类固醇受体RNA激活物(SRA)位于人类染色体5q31.3上,转录本长度为883 nt,特性表现为物种间高度保守,并有5个独立的外显子。SRA是类固醇激素转录的激动剂,可调节类固醇激素受体,在与激素相关的肿瘤中异常表达。通过不同的分子剪接方式, SRA前体分子分别产生lncRNA SRA和mRNA, mRNA可以翻译出类固醇受体激活蛋白(SRAP)^[23]。LIN等^[24]发现,正常子宫内膜组织中lncRNA SRA与SRAP的比值低于子宫内膜异位症组织中lncRNA SRA与SRAP的比值。SRA基因可以降低lncRNA SRA与SRAP在不同疾病发展中的比例。SRA lncRNA和ER- α 在卵巢子宫内膜异位组织表达与正常子宫内膜组织比较呈现低表达水平,而SRAP和ER- β 则呈现高表达。经过类固醇受体RNA激活剂1(SRA1)治疗显著增加了子宫内膜异位基质细胞(ESC)中的ER- α 水平,降低了ER- β 水平。此外治疗还可以降低这些细胞的增殖并促进其早期凋亡。在卵巢子宫内膜异位症中SRA通过调节ER可能对ESC的生长中起关键调节作用。

2.6 lincRNAs

lincRNAs作为lncRNAs的重要亚型之一,近年来也得到广泛研究。SHA等^[25]用CCK-8测定、Transwell测定、流式细胞仪分别检测了细胞表型。最后结果表明, linc00261不仅可以抑制子宫内膜异位症细胞的增殖转移,还可以诱导细胞凋亡。因此得出结论linc00261可以抑制子宫内膜异位细胞的生长和迁移。此外, WANG等^[26]通过RIP、RNA pull down和荧光素酶分析,证实了linc00261通过直接结合miR-132-3p来充当调节BCL2L11表达的分子海绵。推测linc00261 / miR-132-3p / BCL2L11调控网络的数据可能是子宫内膜异位症的新型治疗靶标。LIU等^[27]发现, linc01279在子宫内膜异位症患者中表达异常,且与细胞周期蛋白依赖性激酶14和CXC基序趋化因子配体12密切相关。根据这些结果,证明linc01279可能参与子宫内膜异位症

相关子宫内膜异位症的发病机制。这可能代表 linc01279 成为子宫内膜异位症治疗的目标之一。MAI 等^[28]用 17 β -雌二醇 (17 β -E2) 刺激人子宫内膜基质细胞, 以模拟子宫内膜异位症中发现的异位细胞。在上皮-间质转化, 细胞侵袭和转移相关的蛋白质水平上研究 linc01541 对子宫内膜异位症的影响。研究表明, linc01541 可以通过调节 Wnt / β -catenin 途径来抑制 EMT 过程, 子宫内膜基质细胞的转移和 VEGFA 的表达。得出结论, linc01541 对子宫内膜异位症的生物学行为产生了广泛的影响。

2.7 lincRNA HOXA11-AS1

已知 lincRNA 同源盒 (HOX) 转录反义 RNA (HOTAIR) 普遍过度表达, 并与各种人类癌症 (包括乳腺癌) 的肿瘤的增殖、侵袭转移和不良预后相关。进一步的研究表明, HOTAIR 水平的高表达与细胞的迁移和预后不良相关^[29]。除乳腺癌外, 高水平 HOTAIR 也与结直肠癌、肝癌、胰腺癌、胃癌和胃肠道间质瘤相关, 但在子宫内膜异位症中并未得到重视。WANG 等^[30]发现采用实时逆转录-聚合酶链反应检测异位子宫内膜和在位子宫内膜的 lincRNA 表达水平。LncRNA HOXA11-AS1 同源盒和 HOXA9、HOXA10、HOXA11 和 HOXA13 在位子宫内膜的表达水平明显低于异位子宫内膜, 即在腹膜子宫内膜异位症妇女中的表达水平。HOXA10 和 HOXA11 在子宫内膜异位症患者异位组织中与对照组比较表达水平明显降低, 然而 lincRNA HOXA11-AS1、HOXA9 和 HOXA13 的表达水平在两组间无差异。总之, 研究结果表明, 在腹膜子宫内膜异位症中 HOXA11-AS1 lincRNA 对其生物学进展发挥作用, 但 HOXA11-AS1 对子宫内膜异位症相关不孕症的子宫内膜容受性并未产生明显影响。

2.8 其他 lincRNAs

2.8.1 lincRNA 反义的缺氧诱导因子 与血管新生相关的 lincRNA 反义的缺氧诱导因子 (aHIF)^[31]被认为是影响癌症进展的因素, 但未确定是否在子宫内膜异位症中也发挥作用。QIU 等^[32]通过透射电子显微镜观察到子宫内膜异位症患者血清中细胞外囊泡来源 lincRNA aHIF 上调, 并促进子宫内膜异位症的血管生成。

2.8.2 lincRNA TC0101441 QIU 等^[33]也发现细胞

外囊泡来源的 TC0101441 促进了子宫内膜异位症囊胚基质细胞 (ECSCs) 的迁移、侵袭能力。两者研究结论阐明了子宫内膜异位症中通过细胞外囊泡在 ECSC 之间的潜在的细胞-细胞通讯, 从“lincRNA 的细胞外囊泡转移”的角度提出了子宫内膜异位症发展的新机制。

2.8.3 lincRNA 尿路上皮癌相关蛋白 1 lincRNA 尿路上皮癌相关蛋白 1 (UCA1) 在各种卵巢疾病的发病机制中起关键作用^[34]。HUANG 等^[35]应用 qRT-PCR 检测 lincRNA UCA1 在子宫内膜异位症患者表达水平较对照组高。经过临床治疗后发现 lincRNA UCA1 水平明显下降, 结果表明 lincRNA UCA1 的下调可能与子宫内膜异位症的发病机制相关, 可能有助于该疾病诊断和预后。

2.8.4 BRAF 激活的 lincRNA ZHU 等^[36]通过大鼠自体移植建立 EM 模型, 研究 BRAF 激活的非编码 RNA (lincRNA BANCR) 在子宫内膜异位症中的作用。结果显示, lincRNA BANCR 干预组大鼠子宫内膜异位量明显减少, 病理形态明显改善, 血清 VEGF, MMP-2 和 MMP-9, ERK 和 MAPK mRNA 含量以及子宫内磷酸 ERK 和 MAPK 蛋白含量明显降低。得出结论, LncRNA BANCR 抑制剂可通过抑制子宫内膜异位症灶内血管生成因子的产生而抑制异位子宫内膜组织的发育, 其机制可能与抑制 ERK / MAPK 信号通路有关。

2.8.5 lincRNA 前列腺癌相关转录本 1 lincRNA 前列腺癌相关转录本 1 (PCAT1) 以前被报道在抑制细胞凋亡的同时促进前列腺癌细胞的生长^[37]。PCAT1 可作为 miR-145 的海绵发挥作用。而 miR-145 可抑制肿瘤的侵袭性、增殖, 子宫内膜异位症中的干细胞表型^[38]。WANG 等^[39]通过荧光素酶测定发现 PCAT1 小干扰 RNA (siRNA) 明显增加 miR-145 的表达, 同时 Matrigel 侵袭室分析和 MTT 分析结果表明同时减少子宫内膜异位干细胞的侵袭性、增殖。结果表明, PCAT1 表达确实存在降低子宫内膜异位的风险的可能。

2.8.6 LncRNA 母体表达基因 3 LncRNA 母体表达基因 3 (MEG3) 是一种抑癌基因, 在各种癌细胞和组织中均被下调, 并调节多种生物学过程。新兴研究表明, MEG3 对蛋白质的调控与疾病的发展有关^[40]。Galectin-1 影响细胞运动, 信号转导和血

管生成,并且在子宫内膜异位症中过表达^[41]。LIU等^[42]采用qRT-PCR检测MEG3-210在子宫内膜和子宫内基质细胞中的表达。同时进行了CCK-8测定,Transwell测定,流式细胞仪和动物模型以评估MEG3-210在体外和体内的功能。利用生物信息学、Western blotting、RNA pulldown分析及RNA免疫沉淀探讨MEG3-210在子宫内膜异位症中的潜在机制。结果表明,MEG3-210在子宫内膜异位症妇女的异位子宫内膜中的表达较低。MEG3-210的下调促进ESC的迁移,侵袭,体外抗凋亡以及体内子宫内膜异位病变的生长。此外,MEG3-210的下调可以激活由Galectin-1介导的p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)并抑制cAMP依赖性蛋白激酶A/肌浆网Ca²⁺ ATPase 2(PKA/SERCA2)信号传导。子宫内膜异位症患者Galectin-1的蛋白水平升高,并且Galectin-1 siRNA可以缩小病变的大小。得出结论:MEG3-210通过与Galectin-1相互作用,通过p38 MAPK和PKA/SERCA信号传导调控ESC。这种新颖的调节机制可以为药物治疗和子宫内膜异位症的诊断提供新的见解。

2.8.7 lncRNA CCDC144NL-AS1 ZHANG等^[43]进行了微阵列分析,比较来自卵巢子宫内膜异位症患者的4对异位子宫内膜组织和在位子宫内膜组织的lncRNAs表达谱。与在位子宫内膜和正常子宫内膜组织比较,子宫内膜组织中的CCDC144NL-AS1表达上调。高级别的子宫内膜异位症病例较低级别的表现出较高的CCDC144NL-AS1水平。亚细胞分级显示CCDC144NL-AS1位于人类子宫内膜异位症衍生的永生化学子宫内膜基质细胞系hEM15A的细胞质和细胞核中。CCDC144NL-AS1耗竭抑制了hEM15A细胞的迁移和侵袭,但对细胞黏附,增殖,凋亡或细胞周期没有影响。CCDC144NL-AS1改变了细胞骨架丝状肌动蛋白(F-actin)应力纤维的分布。Western blotting显示,敲低CCDC144NL-AS1会减弱波形蛋白细丝和MMP-9的蛋白质水平,但不会减弱N-钙黏着蛋白或 β -连环蛋白。最后得出结论,CCDC144NL-AS1可能参与了子宫内膜异位症的发病机制,并为其提供了新的靶标。

2.8.8 lncRNA ENST00000433673 LI等^[44]发现3种候选lncRNAs,即ENST00000414116、ENST00000433673和ENST00000448179,其在正常

患者的子宫内膜组织中均高表达。通过生信分析结果表明,lncRNA ENST00000433673的靶基因与生物黏附有关。进一步的研究发现,靶基因整合素亚单位 α L(ITGAL)和相互作用的细胞间黏附分子1(ICAM1)在正常人子宫内膜组织和子宫内膜上皮细胞(EEC)中高表达。ICAM1是靶基因ITGAL相互作用的mRNA,为胚胎着床的重要调节因子。最后得出结论lncRNA ENST00000433673可介导靶基因ITGAL的高表达,从而促进相互作用的ICAM1的表达和EEC的黏附,从而促进胚胎与母体之间的黏附和植入。

3 小结

lncRNAs在子宫内膜异位症中的研究表明,lncRNAs对子宫内膜异位症产生诸多方面的影响,如子宫内膜异位症细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡、自噬等。由于近年来高通量测序和基因芯片技术的不断地提高,lncRNAs在子宫内膜异位症发病机制中的作用还有待进一步深入研究。随着lncRNAs的研究深入,其有望成为诊断、治疗或评估患者预后的潜在靶点,为提高育龄期子宫内膜异位症妇女的生活质量具有非常高的临床价值。

参 考 文 献 :

- [1] ROSSI A C, PREFUMO F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(3): 647-655.
- [2] PARKIN K L, FAZLEABAS A T. Uterine Leukocyte Function and Dysfunction: A Hypothesis on the Impact of Endometriosis[J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 75(3): 411-417.
- [3] 黄诗敏. 子宫内膜异位症合并子宫腺肌症相关不孕患者的临床特点分析[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(23): 60-61.
- [4] RINN J L, CHANG H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81(1): 145-166.
- [5] MORAES F, GOES A. A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge[J]. Biochem Mol Biol Educ, 2016, 44(3): 215-223.
- [6] BACKOFEN R, VOGEL T. Biological and bioinformatical approaches to study crosstalk of long-non-coding RNAs and chromatin-modifying proteins[J]. Cell Tissue Res, 2014, 356(3): 507-526.
- [7] WU T, DU Y T. LncRNAs: from basic research to medical application[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(3):295-307.

- [8] PANIR K, SCHJENKEN J E, ROBERTSON S A, et al. Non-coding RNAs in endometriosis: a narrative review[J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(4): 497-515.
- [9] SUN H, WANG G, PENG Y, et al. H19 lncRNA mediates 17 β -estradiol-induced cell proliferation in MCF-7 breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 3045-3052.
- [10] GHAZAL S, MCKINNON B, ZHOU J, et al. H19 lncRNA alters stromal cell growth via IGF signaling in the endometrium of women with endometriosis[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(8): 996-1003.
- [11] LIU S P, QIU J J, TANG X Y, et al. LncRNA-H19 regulates cell proliferation and invasion of ectopic endometrium by targeting ITGB3 via modulating miR-124-3p[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 381(2): 215-222.
- [12] LIU Z Y, LIU L Y, ZHONG Y, et al. LncRNA H19 over-expression inhibited Th17 cell differentiation to relieve endometriosis through miR-342-3p/IER3 pathway[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 84.
- [13] XU Z, ZHANG L P, YU Q, et al. The estrogen-regulated lncRNA H19/miR-216a-5p axis alters stromal cell invasion and migration via ACTA2 in endometriosis[J]. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25(9): 550-561.
- [14] ZHANG C, WU W, YE X, et al. Aberrant expression of CHL1 gene and long non-coding RNA CHL1-AS1, CHL1-AS2 in ovarian endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 236: 177-182.
- [15] BROCK M, SCHUOLER C, LEUENBERGER C, et al. Analysis of hypoxia-induced noncoding RNAs reveals metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 as an important regulator of vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(5): 487-496.
- [16] LIANG Z W, CHEN Y J, ZHAO Y, et al. miR-200c suppresses endometriosis by targeting MALAT1 in vitro and in vivo[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 251.
- [17] YU J, CHEN L H, ZHANG B, et al. The modulation of endometriosis by lncRNA MALAT1 via NF- κ B/iNOS[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10): 4073-4080.
- [18] LI Y, LIU Y D, CHEN S L, et al. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway[J]. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25(1): 17-29.
- [19] HUANG J, YANG Y T, FANG F, et al. MALAT1 modulates the autophagy of retinoblastoma cell through miR-124-mediated stx17 regulation[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 3853-3863.
- [20] LIU H W, ZHANG Z B, XIONG W Q, et al. Long non-coding RNA MALAT1 mediates hypoxia-induced pro-survival autophagy of endometrial stromal cells in endometriosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 439-452.
- [21] TIGAN A S, BELLUTTI F, KOLLMANN K, et al. CDK6-a review of the past and a glimpse into the future: from cell-cycle control to transcriptional regulation[J]. *Oncogene*, 2016, 35(24): 3083-3091.
- [22] WANG Y, LI Y, YANG Z, et al. Genome-wide microarray analysis of long non-coding RNAs in eutopic secretory endometrium with endometriosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(6): 2231-2245.
- [23] ZHAO Y, GONG P, CHEN Y, et al. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(271): 271ra9.
- [24] LIN K Q, ZHAN H, MA J Y, et al. Silencing of SRA1 regulates expression and attenuates the growth of stromal cells in ovarian endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(6): 836-843.
- [25] SHA L X, HUANG L X, LUO X S, et al. Long non-coding RNA LINC00261 inhibits cell growth and migration in endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(10): 1563-1569.
- [26] WANG H C, SHA L X, HUANG L X, et al. LINC00261 functions as a competing endogenous RNA to regulate BCL2L1 expression by sponging miR-132-3p in endometriosis[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2269-2279.
- [27] LIU J, WANG Q, ZHANG R R, et al. Identification of LINC01279 as a cell cycle-associated long noncoding RNA in endometriosis with GBA analysis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3850-3858.
- [28] MAI H, WEI Y, YIN Y, et al. LINC01541 overexpression attenuates the 17 β -Estradiol-induced migration and invasion capabilities of endometrial stromal cells[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2019, 65(3): 214-222.
- [29] BAYRAM S, SUMBUL AT, DADAS E. A functional HOTAIR rs12826786 C> T polymorphism is associated with breast cancer susceptibility and poor clinicopathological characteristics in a Turkish population: a hospital-based case-control study[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 5577-5584.
- [30] WANG M M, HAO C F, HUANG X, et al. Aberrant expression of lncRNA (HOXA11-AS1) and homeobox A (HOXA9, HOXA10, HOXA11, and HOXA13) genes in infertile women with endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(5): 654-661.
- [31] LI L J, WANG M Y, MEI Z J, et al. lncRNAs HIF1A-AS2 facilitates the up-regulation of HIF-1 α by sponging to miR-153-3p, whereby promoting angiogenesis in HUVECs in hypoxia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 165-172.
- [32] QIU J J, LIN X J, ZHENG T T, et al. The Exosomal Long Noncoding RNA aHIF is Upregulated in Serum From Patients With Endometriosis and Promotes Angiogenesis in Endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(12): 1590-1602.
- [33] QIU J J, LIN Y Y, TANG X Y, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of the lncRNA-TC0101441 promotes endometriosis migration/invasion[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 388(1): 111815.
- [34] YANG Y J, JIANG Y, WAN Y C, et al. UCA1 functions as a competing endogenous RNA to suppress epithelial ovarian cancer metastasis[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 10633-10641.

- [35] HUANG H, ZHU Z Y, SONG Y. Downregulation of lncrna uca1 as a diagnostic and prognostic biomarker for ovarian endometriosis[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2019, 65(3): 336-341.
- [36] ZHU M B, CHEN L P, HU M, et al. Effects of lncRNA BANCRCR on endometriosis through ERK/MAPK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(16): 6806-6812.
- [37] WEN J F, XU J, SUN Q F, et al. Upregulation of long non coding RNA PCAT-1 contributes to cell proliferation, migration and apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(5): 4481-4486. -
- [38] XU W B, CHANG J K, DU X Y, et al. Long non-coding RNA PCAT-1 contributes to tumorigenesis by regulating FSCN1 via miR-145-5p in prostate cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1112-1118.
- [39] WANG L M, XING Q, FENG T F, et al. SNP rs710886 A> G in long noncoding RNA PCAT1 is associated with the risk of endometriosis by modulating expression of multiple stemness-related genes via microRNA-145 signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(2): 1703-1715.
- [40] GHAFOURI-FARD S, TAHERI M. Maternally expressed gene 3 (MEG3): A tumor suppressor long non coding RNA[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109129.
- [41] CHETRY M, THAPA S, HU X, et al. The role of galectins in tumor progression, treatment and prognosis of gynecological cancers[J]. J Cancer, 2018, 9(24): 4742-4755.
- [42] LIU Y, MA J Y, CUI D, et al. LncRNA MEG3-210 regulates endometrial stromal cells migration, invasion and apoptosis through p38 MAPK and PKA/SERCA2 signalling via interaction with Galectin-1 in endometriosis[J]. Mol Cell Endocrinol, DOI: 10.1016/J.MCE. 2020. 110870.
- [43] ZHANG C, WU W, ZHU H L, et al. Knockdown of long noncoding RNA CCDC144NL-AS1 attenuates migration and invasion phenotypes in endometrial stromal cells from endometriosis[J]. Biol Reprod, 2019, 100(4): 939-949.
- [44] LI D, JIANG W H, JIANG Y Q, et al. Preliminary functional inquiry of lncRNA ENST00000433673 in embryo implantation using bioinformatics analysis[J]. Syst Biol Reprod Med, 2019, 65(2):164-173.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 王焱, 张宗峰. 长链非编码RNA在子宫内膜异位症发病机制中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(15): 74-80.

Cite this article as: WANG H, ZHANG Z F. Research progress of lncRNA in pathogenesis of endometriosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(15): 74-80.