

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.06.009  
文章编号: 1005-8982 (2022) 06-0049-07

妇科疾病专题·综述

## MicroRNA 早期诊断子宫内膜异位症的研究进展\*

陈渝, 夏晓梦

(中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

**摘要:** MicroRNA(miRNA)是一类非编码RNA分子, 被公认为是一种与人类多种疾病相关的转录后调节因子。目前研究发现了数百种在疾病中表达失调的miRNA, 其中不少可以作为有前景的生物标志物。子宫内膜异位症(EMT)影响全球大约1.9亿育龄女性, 是一种可导致痛经、慢性盆腔疼痛、不孕症等的慢性疾病。与其他慢性病比较, EMT的确诊时间往往延迟, 目前还没有准确、容易获得、非侵入性的诊断工具。一些miRNA已被确定为EMT的潜在生物标志物, 并且能够将EMT病理生理学的目标基因与功能途径联系起来。该文通过总结组织和循环中的miRNA在EMT中的表达差异, 对miRNA中可作为早期诊断EMT的生物标志物的研究进展进行综述。

**关键词:** 子宫内膜异位症; microRNA; 生物标志物, 诊断

**中图分类号:** R713.4

**文献标识码:** A

## Research progress in microRNAs for early diagnosis of endometriosis\*

Yu Chen, Xiao-meng Xia

(The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

**Abstract:** MicroRNAs (miRNAs) are a class of non-coding RNAs that are widely recognized as post-transcriptional regulators associated with a variety of human diseases. Current studies have identified hundreds of miRNAs that are dysregulated in diseases and many of them could serve as promising biomarkers. Endometriosis (EMT), which affects approximately 190 million women of reproductive age worldwide, is a chronic disease that may cause dysmenorrhea, chronic pelvic pain, infertility, and other disorders. Compared to other chronic diseases, the diagnosis of EMT is often delayed due to the lack of accurate, easily accessible, and non-invasive diagnostic tools. In multiple studies, several miRNAs have been identified as potential biomarkers of EMT, and are able to link target genes and functional pathways involved the pathophysiology of EMT. This review analyzes the types of miRNAs that can be used as biomarkers for early diagnosis of EMT by summarizing the differences in the expression of miRNAs in tissues and the circulation in EMT.

**Keywords:** endometriosis; microRNA; biomarker; diagnosis

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是一种以子宫腔外存在子宫内膜(覆盖子宫腔的黏膜)样组织为特征的疾病<sup>[1]</sup>。其能够引起慢性炎症反应, 导致盆腔内或其他部位形成瘢痕样组织<sup>[2]</sup>。最新研究

统计, EMT影响着全球大约10%的育龄女性<sup>[3]</sup>。该病为慢性疾病, 常伴有严重的痛经、性交痛、排便痛、排尿痛和慢性盆腔疼痛等临床症状, 严重降低了患者生活质量<sup>[4]</sup>。EMT的症状多样、发病部

收稿日期: 2022-02-14

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No: 81771558); 湖南省自然科学基金面上项目(No: 2020JJ4814)

[通信作者] 夏晓梦, E-mail: xiaxiaomeng@csu.edu.cn

位广泛,很多患者对病情的认知也十分有限,往往在临床症状出现较长时间后才做出诊断。目前,EMT 尚无有效的治愈方法,治疗手段通常旨在去除病灶,控制症状<sup>[5]</sup>。因此,EMT 的早期诊断对疾病的后续治疗非常关键。

诊断 EMT 的金标准为探查性腹腔镜,这是一种侵入性检查方法<sup>[6]</sup>。因此,找到非侵入性或无创的诊断方法,实现 EMT 的早期诊断非常必要。学者们逐渐认识到非编码 RNA 分子在人类健康和疾病病理生理过程中发挥关键作用。在这些非编码 RNA 中, MicroRNA (miRNA) 是真核生物中广泛存在的一种由 21~23 个核苷酸组成的 RNA 分子,可调节其他基因表达<sup>[7]</sup>。miRNA 从 DNA 转录而来,但无法进一步翻译成蛋白质。miRNA 通过与目标 mRNA 结合,进而抑制转录后的基因表达,在调控基因表达和细胞周期方面起着重要作用。miRNA 被认为是一种广泛的转录后调节分子<sup>[8]</sup>。每个单独的 miRNA 分子都可能影响细胞途径中的多种 mRNA 靶点,目前已经有超过 2 600 个成熟的 miRNA 被研究<sup>[9]</sup>。大多数细胞和体液中都发现了 miRNA,其具有意想不到的高稳定性。健康人群与患者循环中的 miRNA 表达谱有明显差异。在各种疾病如肿瘤、炎症、心血管疾病、代谢和生殖系统疾病中,都观察到特定的 miRNA 表达水平差异<sup>[10]</sup>。目前,miRNA 被提议作为临床诊断工具,用于识别和监测各种恶性肿瘤,并有可能为其他疾病提供无创诊断。在女性生殖系统疾病中,如妇科恶性肿瘤(如宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌)、妊娠期相关疾病(如先兆子痫、早产等)、子宫肌瘤及 EMT,都已经发现了 miRNA 表达失调<sup>[11-13]</sup>。

## 1 早期诊断 EMT 的困境

根据病变部位的不同,EMT 主要分为 4 种病理类型:浅表型、卵巢型、深部浸润型及其他部位 EMT,其临床症状多种多样,且随着病灶对盆腔、卵巢、输卵管或子宫的作用还会导致不孕。此外,子宫内膜异位病变的程度与症状的严重性或持续时间几乎没有相关性。一些病灶明显的患者,症状反而较轻;而病灶很小的患者,却可能出现严重症状<sup>[14]</sup>。通常 EMT 引起的疼痛会在绝经后得到改善,但在某些情况下,慢性疼痛在绝经后仍长

时间持续存在。对患者和医生来说,EMT 最大的挑战之一是早期诊断。据报道,EMT 确诊时间一般延迟 6~12 年<sup>[15]</sup>,这种延迟是由社会和临床因素造成的。例如,患者即使出现 EMT 的症状,考虑到隐私问题,往往推迟就医。目前 25%~50% 不孕症由 EMT 引起<sup>[16]</sup>,一些女性尽管已经有多年的慢性盆腔疼痛和不适,但是只有在妊娠失败时,才首次确诊为 EMT。因为 EMT 的症状可能是非特异性,可以与其他盆腔疾病重叠,对临床医生鉴别诊断经验要求更高。值得注意的是,由于临床专业知识,以及适合筛查、简便的无创性诊断方法缺乏,在贫困及医疗条件较差的地区,EMT 的诊断时间往往会更长。

在腹腔镜检查明确诊断前,临床医生会根据患者症状进行经验性治疗。EMT 的一线药物包括非甾体抗炎药,口服避孕药、地诺孕素、促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)<sup>[17]</sup>。然而,这些药物都不能根除 EMT,服药期间还会产生一定的副作用。当治疗停止后,EMT 相关症状还会重现,即使进行手术,EMT 复发也很常见,50% 患者在 5 年后需要再次手术<sup>[18]</sup>。

## 2 miRNA 在 EMT 中的生物学作用

miRNA 可以通过抑制翻译或刺激 mRNA 降解来下调基因表达。在某些情况下,miRNA 还可以上调靶基因的表达。miRNA 影响从发育到致癌的多种细胞途径。miRNA 参与多种人类疾病,使其成为潜在的诊断和预后生物标志物。与肿瘤转移类似,异位子宫内膜具有黏附、增殖及浸润细胞外基质的能力。EMT 是一种多因素和多基因疾病,其病理机制涉及血管生成和蛋白水解,miRNA 表达失调可能与这些过程有关。在子宫内膜基质细胞(endometrial stromal cell, ESC)和上皮细胞中,LOGAN 等<sup>[19]</sup>发现与正常样本比较,异位 ESC 和上皮细胞有 9 个和 16 个差异表达的 miRNA。有研究发现,与 EMT 有关的 mRNA 靶点是血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A),其受 5 种 miRNA 的调节。这些信号蛋白能够刺激血管生成,并参与 EMT 病灶的血管生成<sup>[20]</sup>。不同部位病灶中 VEGF-A 表达水平有区别,腹膜和

直肠阴道结节中表达水平比卵巢高,表明前者血管生成更为活跃。VEGF受体拮抗剂和其他抗血管生成药物是治疗EMT的药物<sup>[21]</sup>。动物模型证明,抗血管生成药物可抑制异位内膜的生长,减少或缩小异位病灶的数量和体积。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)也被证实为EMT相关的miRNA靶点,而且组织金属蛋白酶抑制剂也受miRNA的调节<sup>[22]</sup>。这些蛋白水解酶降解细胞外基质,有助于组织重塑和异位内膜侵入腹膜。对分离培养的ESC进行mRNA的表达分析,发现在EMT患者中有几个相同的mRNA靶点被改变,即ZEB1、MMP-7和TGF- $\beta_1$ <sup>[19]</sup>,后者参与了EMT上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程。总之,细胞增殖、血管生成、细胞外基质重塑、炎症信号传导及激素调节等过程在EMT失调的miRNA功能研究中均有涉及。

### 3 子宫内膜组织中的miRNA表达差异

miRNA的全局分析方法可以用来比较组织间所有miRNA的表达。EMT中最常见的是比较同一患者的在位内膜与异位内膜miRNA的表达差异,但也有研究将异位内膜与健康人群子宫内膜进行对照分析。通常通过实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)等技术确认候选miRNA的表达差异,不过即使miRNA表达差异微小也可能产生不同的生物学的效应。WEI等<sup>[23]</sup>对2007年—2013年发表的12项miRNA表达谱研究进行了荟萃分析,发现了134个不同调控功能的miRNA。虽然个例通常只说明实验中的一组上调或下调的miRNA,但在多个研究中发现的miRNA分子的数量正在增加,并逐步形成miRNA调控网络。miRNA在EMT中的表达研究结果发现,卵巢异位内膜和在位内膜活检样本中miR-200b的关注度最高<sup>[24]</sup>。其他有关miR-200家族的研究也表明,miR-200在EMT发病机制中起着关键调控作用<sup>[25]</sup>。还有一些研究报道miRNA在子宫内膜病灶中上调或下调,如miR-1、miR-29c、miR-34c、miR-100、miR-141、miR-145、miR-183、miR-196b、miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-202、miR-365和miR-375<sup>[26]</sup>。ZHAO等<sup>[27]</sup>通过高通量测序技术在8例EMT患者中确定了

异位子宫内膜与在位子宫内膜中miRNA的差异,鉴定出107个差异表达的miRNA和6112个差异表达的mRNA,并确定了一些参与EMT发病的关键miRNA。RAJA等<sup>[28]</sup>总结发现,EMT病灶中一系列功能失调的miRNA-126、miRNA-210、miRNA-21、miRNA-199a-5p和miRNA-20A参与了血管生成、细胞增殖、细胞黏附和侵袭,以及EMT过程。

为了探究miRNA调控细胞的机制,研究者使用生物信息学工具识别每个miRNA序列的靶标,并将这些目标基因的功能映射到细胞途径中<sup>[23,29]</sup>。WEI等<sup>[23]</sup>使用4种miRNA靶点预测工具(TargetScan、PicTar、miRanda和miRDB),对几项研究中一致发现的miRNA进行预测,然后通过GeneCodis网络工具预测这些基因参与的生物过程和途径。该研究分析出9882个有关的miRNA靶基因,通过KEGG和Panther路径富集分析,得出了主要的EMT相关路径、内吞作用、Wnt信号通路和血管生成靶基因<sup>[23]</sup>。QI等<sup>[29]</sup>用Ingenuity Pathway Analysis和Gene Ontology等生物信息学软件分析了EMT中差异表达的miRNA,共鉴定了17个显著差异表达的miRNA和4343个参与EMT的潜在miRNA。这些生物信息学分析为细胞培养的功能研究的实验设计提供信息,并能帮助EMT患者确定新的治疗方法。

### 4 循环miRNA谱系研究

细胞外miRNA可以从大多数体液中分离出来。miRNA参与体内细胞与组织的压力信号传递和交流。细胞外miRNA要么被动释放,要么通过外泌体或微囊泡主动从细胞中分泌出来,并与脂蛋白或RNA结合蛋白结合。这些脂质和蛋白质复合物可以保护miRNA不被内源性RNAs降解<sup>[30]</sup>。循环miRNA可能介导异位内膜的基因表达改变,也可能通过介导异位内膜与周围组织的交流来影响EMT的发展。最新研究显示,循环miRNA,如Let-7家族的miRNA,与EMT的炎症信号改变之间存在关联<sup>[31-32]</sup>。为进一步探索EMT中循环miRNA潜在的作用,迄今已报道6项有关EMT患者与不同对照组的血液样本全局基因表达谱分析结果;其中3项研究采用血清miRNA微阵列,2项研究采用血浆miRNA微阵列,另外1项采用深度测序方法检测血清miRNA的差异表达<sup>[33]</sup>。除了分析来自不同血清

与血浆的 miRNA, miRNA 表达检测在实验设计上具有巨大差异, 使这些研究结果的比较变得复杂。这些差异包括 miRNA 分析方法、受试者遗传背景、EMT 所处的临床阶段、EMT 病理类型, 以及对照组的设置。由于 miRNA 在细胞中有许多靶点, 而一个特定的 mRNA 转录会受到各种 miRNA 的调控, 同一途径可能受到不同的 miRNA 的调控, 所以没有检测到一个特定的分子并不排除其参与 EMT 的进展。Solexa 测序技术研究报道失调 miRNA 有 108 个候选 miRNA, 不过这些结果与其他报告的血清结果有大量重叠<sup>[34]</sup>。也有研究对 EMT 患者腹腔液中的 miRNA、细胞因子及其他蛋白质进行分析, 确定了 126 个不同表达的 miRNA, 其中 6 个通过 qRT-PCR 验证。跨独立数据集的表达水平变化的交叉验证结果表明, 这 6 个 miRNA 与 EMT 关系密切<sup>[35]</sup>。因此推测, 这些在血液和子宫内膜组织中表达改变的 miRNA 有可能作为早期诊断 EMT 的生物标志物。

## 5 循环 miRNA 可作为潜在的早期诊断 EMT 的生物标志物

研究发现 5 个 miRNA 经过多次筛选被确定有异常表达, 体外实验也证明了其在 EMT 中的作用<sup>[33-35]</sup>。目前, miR-125b、miR-451 和 Let-7 家族被认为最适合作为 EMT 潜在的循环生物标志物, 而 miR-199a 和 miR-145 也有作为早期诊断 EMT 的生物标志物的潜力。

### 5.1 miR-125b

在 EMT 中, miRNA 的一个主要功能是参与炎症反应。Let-7b 和 miR-125b 均能调节炎症细胞因子信号, 影响 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  表达水平, 这些因子在 EMT 患者血液中明显增加。一项前瞻性研究结果显示, IL-1 $\beta$  升高与 EMT 患病风险增加有关; IL-6 在 EMT 相关的巨噬细胞中高度表达, 影响了 EMT 进展时的细胞迁移。伴随着 Let-7 与 miRNA-125b 在炎症信号传导中的互补作用, 这些 miRNA 也因其位于 21 号染色体长臂 (21q21.1) 上的基因组位置而聚在一起<sup>[36]</sup>。Let-7、miR-125b 及 miR-200 都参与了癌症进展, 其中 miR-125b 可以调控细胞凋亡和增殖。MOUSTAFA 等<sup>[37]</sup>使用 miRNA 测试板作为检测 EMT 的非侵入性诊断方法, 发现 miR-125b 在 EMT 受试者血清中表达水平显著升高。据报道, 在 GnRH-a (醋酸亮丙瑞林) 治疗后, EMT 中 miR-125b 转录发生改变, 表明其有可能成为监测

疗效的生物标志物<sup>[38]</sup>。

### 5.2 miR-145

CHENG 等<sup>[39]</sup>选择 47 例 EMT 患者, miR-145 的表达水平高于对照, 并且在非妊娠患者子宫内膜组织中的表达水平显著高于妊娠患者, 其研究表明 miR-145 表达上调可能在 EMT 不孕症患者中发挥重要作用。YANG 等<sup>[40]</sup>报道与在位内膜比较, 同一患者的异位内膜 miR-145-5p 表达水平更高, 该过程伴随 VEGF-A 上调和 EGFR2、PTEN 和 CXCR4 水平下降。有研究发现, I/II 期 EMT 患者的 miR-145 水平明显高于 III/IV 期。陶中娥等<sup>[41]</sup>通过对 122 例 EMT 合并不孕患者的研究发现, 术前 miR-145 表达水平对术后妊娠结局有一定的临床预测价值。BASHTI 等<sup>[42]</sup>收集了 55 例 EMT 患者, 结果发现 miR-145 在 I/II 期 EMT 患者中过度表达。

### 5.3 Let-7 家族

Let-7 是第一个被发现的人类 miRNA。Let-7 家族的 miRNA 由 8 个相关序列 (Let7a-i) 组成, 已知其参与人类和其他动物的早期发育事件。Let-7 调控细胞分化的许多基本过程, 并能抑制细胞的重新编程。由于对 Ras 家族致癌基因的负向调控, 其被归类为肿瘤抑制因子, 许多恶性肿瘤中都出现 let-7 miRNA 家族表达下调。最近在 EMT 患者中观察到 KRAS 的激活, 并与 EMT 发病和孕酮抵抗有关<sup>[41]</sup>。黄俊花等<sup>[43]</sup>分析文献后也发现 EMT 患者血清 Let-7 表达降低可作为临床诊断标志物。从切除的 EMT 样本中获取总 RNA, 分析发现 EMT 患者与正常对照组的 Let-7 表达存在显著差异, 表明 Let-7 具有最佳的参数 (敏感性、特异性、阳性和阴性结果的预测值), 可用于 EMT 的早期诊断<sup>[44]</sup>。

### 5.4 miR-199a

与 miR-145 相似, miR-199a 过度表达降低了 ESC 的黏附性、迁移性和侵袭性。目前学术界提出了一种机制, 即在 EMT 组织中下调这种 miRNA, 通过抑制 PAK4、IKK/NF- $\kappa$ B 途径和下调 IL-8 来减弱细胞侵袭性。ZHU 等<sup>[45]</sup>研究发现, miR-199a 在子宫内膜异位囊肿基质细胞中的表达减弱, 进一步使用 Transwell 实验、体外伤口愈合试验评估转染 miR-199a 对 ESC 迁移、侵袭和收缩性的影响, 结果表明 miR-199a 通过抑制 PAK4 mRNA 表达来抑制 ESC 的迁移和侵袭, miR-199a 可能在 EMT 中发挥肿瘤抑制因子的作用<sup>[45]</sup>。也有学者发现, 在来自卵巢的 en-MSCs 中加入合成类固醇激素时, miR-199a

表达上调,表明 miR-199a 的作用与达那唑药物相似,即破坏雌激素的信号传导并抑制 EMT 进程;进一步研究显示,在缺氧条件下,miR-199a 能抑制 ESC 中 VEGF-A 和缺氧诱导因子 1 $\alpha$ ,并减少血管生成<sup>[35]</sup>。在另一份报告中也发现,中、重度 EMT 患者血清 miR-199a 表达水平高于轻症患者。袁琳等<sup>[46]</sup>研究发现 EMT 患者血清 miR-199a 表达显著升高,提示 miR-199a 具有成为诊断 EMT 生物标志物的潜力。

### 5.5 miR-451

WANG 等<sup>[47]</sup>采用 qRT-PCR 检测 EMT 和不孕症患者血清、组织和细胞系中 miR-451 和巨噬细胞抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)表达水平,结果发现与健康人群相比,EMT 合并不孕症患者组织和细胞系中 miR-451 异常低,而 MIF 异常高;miR-451 表达水平与 EMT 患者并发不孕症呈负相关。LI 等<sup>[48]</sup>通过抑制 miR-451 治疗 EMT 小鼠,结果发现 miR-451a 抑制剂可减少 EMT 病变大小,表明 miR-451 抑制剂进行全身治疗是一种很有前景的治疗方法。采用小鼠进行研究后发现 miR-451 下调是通过抑制 Wnt 信号通路来实现的,表明 miR-451 在辅助生殖治疗中可作为判断卵母细胞和胚胎质量的新型生物标志物<sup>[48]</sup>。GAO 等<sup>[49]</sup>研究发现,EMT 患者 miR-451 表达水平低于健康对照组,并且 miR-451 可诱导细胞凋亡并抑制细胞增殖。石瑾秋等<sup>[50]</sup>选取 54 例 EMT 患者,采用 qRT-PCR 检测发现 EMT 患者血浆 miR-451 水平减低,miR-451 可能通过抑制异位内膜基质细胞增殖和迁移发挥作用。

## 6 小结与展望

miRNA 成为 EMT 循环生物标志物需要符合以下标准:①在体液(血液、唾液等)中表达稳定且具有十分明显的表达差异;②存在于 EMT 的不同亚型,并且参与支撑该病所有临床表现的共同过程;③不受一天中取样时间或月经周期阶段性的影响;④在不同种族背景的女性中表现出一致的表达模式。因此,建立这些循环生物标志物的有效性仍旧需要从大量患者群体中获得可重复的结果,并尽可能了解其表达与 EMT 进展的关系;同时开展纵向的临床研究,进一步分析哪些 miRNA 与 EMT

病情进展程度最相符,哪些与疗效或复发明确相关。因此,通过对与 EMT 病理生理相关的 miRNA 进行研究,找到合适的生物标志物作为早期诊断、预测疗效的工具,以指导治疗仍是临床医生未来努力的方向。

### 参 考 文 献 :

- [1] BENAGIANO G, GUO S W. Age-dependent phenotypes of ovarian endometriomas[J]. *Reprod Med Biol*, 2022, 21(1): e12438.
- [2] SIMMEN R C M, QUICK C M, KELLEY A S, et al. Endometriosis and endometriosis-associated tumors[M]//ZHENG W X, FADARE O, QUICK C M, et al. *Gynecologic and Obstetric Pathology, Volume 2*. Singapore: Springer Singapore, 2019: 405-426.
- [3] HUAN Q, CHENG S C, DU Z H, et al. LncRNA AFAP1-AS1 regulates proliferation and apoptosis of endometriosis through activating STAT3/TGF- $\beta$ /Smad signaling via miR-424-5p[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(7): 2394-2405.
- [4] MISSMER S A, TU F F, AGARWAL S K, et al. Impact of endometriosis on life-course potential: a narrative review[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 9-25.
- [5] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(12): 812-824.
- [6] KIESEL L, SOUROUNI M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century[J]. *Climacteric*, 2019, 22(3): 296-302.
- [7] O'BRIEN J, HAYDER H, ZAYED Y, et al. Overview of MicroRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 402.
- [8] PU M F, CHEN J, TAO Z T, et al. Regulatory network of miRNA on its target: coordination between transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 441-451.
- [9] SINGH G, STOREY K B. MicroRNA cues from nature: a roadmap to decipher and combat challenges in human health and disease[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3374.
- [10] MALKANI S, CHIN C R, CEKANAVICIUTE E, et al. Circulating miRNA spaceflight signature reveals targets for countermeasure development[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(10): 108448.
- [11] CONDRAT C E, THOMPSON D C, BARBU M G, et al. miRNAs as biomarkers in disease: latest findings regarding their role in diagnosis and prognosis[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 276.
- [12] WANG Z H, DONG S Y, CHEN Q, et al. Analysis of the MicroRNA profile by sequencing in ovarian granular cells from women suffering fluorosis with reproductive dysfunction[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 197(1): 101-106.
- [13] 马兰芳,曹莉莉,吴章颖,等.异位子宫内膜组织差异 miRNAs 的生物信息学分析[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(36): 81-84.
- [14] CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B, et al.

- Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11): 666-682.
- [15] KOTOWSKA M, URBANIAK J, FAŁĘCKI W J, et al. Awareness of endometriosis symptoms-a cross sectional survey among Polish women[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(18): 9919.
- [16] WARZECHA D, SZYMUSIK I, WIELGOS M, et al. The impact of endometriosis on the quality of life and the incidence of depression-a cohort study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(10): 3641.
- [17] KALAITZOPOULOS D R, SAMARTZIS N, KOLOVOS G N, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines[J]. *BMC Womens Health*, 2021, 21(1): 397.
- [18] MATHIASSEN M, EGEKVIST A G, KESMODEL U S, et al. Similar evolution of pain symptoms and quality of life in women with and without endometriosis undergoing assisted reproductive technology (ART)[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(1): 77-85.
- [19] LOGAN P C, YANGO P, TRAN N D. Endometrial stromal and epithelial cells exhibit unique aberrant molecular defects in patients with endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(1): 140-159.
- [20] HOSSEIN RAZI M, EFTEKHAR M, GHASEMI N, et al. Expression levels of circulatory mir-185-5p, vascular endothelial growth factor, and platelet-derived growth factor target genes in endometriosis[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2020, 18(5): 347-358.
- [21] BRICHANT G, LARAKI I, HENRY L, et al. New therapeutics in endometriosis: a review of hormonal, non-hormonal, and non-coding RNA treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10498.
- [22] QUINTERO-FABIÁN S, ARREOLA R, BECERRIL-VILLANUEVA E, et al. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1370.
- [23] WEI S Y, XU H, KUANG Y. Systematic enrichment analysis of microRNA expression profiling studies in endometriosis[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(5): 423-429.
- [24] COLÓN-CARABALLO M, FLORES-CALDERA I. Chapter 23 - translational aspects of the endometriosis epigenome[M]// TOLLEFSBOL T O. *Epigenetics in Human Disease*. 2nd ed. Birmingham: Academic Press, 2018: 717-749.
- [25] HU W X, XIE Q, XU Y C, et al. Integrated bioinformatics analysis reveals function and regulatory network of miR-200b-3p in endometriosis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3962953.
- [26] SAARE M, REKKER K, LAISK-PODAR T, et al. Challenges in endometriosis miRNA studies - from tissue heterogeneity to disease specific miRNAs[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(9): 2282-2292.
- [27] ZHAO L Y, GU C L, YE M X, et al. Integration analysis of microRNA and mRNA paired expression profiling identifies deregulated microRNA-transcription factor-gene regulatory networks in ovarian endometriosis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 4.
- [28] RAJA M H R, FAROOQUI N, ZUBERI N, et al. Endometriosis, infertility and MicroRNA's: a review[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(9): 102157.
- [29] QI H, LIANG G L, YU J, et al. Genome-wide profiling of miRNA expression patterns in tubal endometriosis[J]. *Reproduction*, 2019, 157(6): 525-534.
- [30] O'BRIEN K, BREYNE K, UGHETTO S, et al. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 585-606.
- [31] ZUBRZYCKA A, MIGDALSKA-SĘK M, JĘDRZEJCZYK S, et al. Circulating miRNAs related to epithelial-mesenchymal transitions (EMT) as the new molecular markers in endometriosis[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2021, 43(2): 900-916.
- [32] SEIFER B J, SU D, TAYLOR H S. Circulating miRNAs in murine experimental endometriosis: decreased abundance of let-7a[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(3): 376-381.
- [33] NAKAMURA N, TERAJ Y, NUNODE M, et al. The differential expression of miRNAs between ovarian endometrioma and endometriosis-associated ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 51.
- [34] BJORKMAN S, TAYLOR H S. Erratum: MicroRNAs in endometriosis biological function and emerging biomarker candidates[J]. *Biol Reprod*, 2019, 101(6): 1179.
- [35] HSU C Y, HSIEH T H, TSAI C F, et al. miRNA-199a-5p regulates VEGFA in endometrial mesenchymal stem cells and contributes to the pathogenesis of endometriosis[J]. *J Pathol*, 2014, 232(3): 330-343.
- [36] TRUINI A, COCO S, NADAL E, et al. Downregulation of miR-99a/let-7c/miR-125b miRNA cluster predicts clinical outcome in patients with unresected malignant pleural mesothelioma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68627-68640.
- [37] MOUSTAFA S, BURN M, MAMILLAPALLI R, et al. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(4): 557.e11-557.e11.
- [38] MA Z, ZHAO H S, ZHANG Y, et al. Novel circular RNA expression in the cumulus cells of patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(6): 1715-1725.
- [39] CHENG F, LU L Y, WANG H X, et al. Expression and significance of miR-126 and miR-145 in infertility due to endometriosis[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(6): 585-587.
- [40] YANG R Q, TENG H, XU X H, et al. Microarray analysis of microRNA deregulation and angiogenesis-related proteins in endometriosis[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): 15027826.
- [41] 陶中娥, 张晔. 子宫内膜异位症合并不孕患者血清 miR-145 表达及与临床病理类型及妊娠结局关系[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(6): 1266-1269.
- [42] BASHTI O, NORUZINIA M, GARSHASBI M, et al. miR-31 and miR-145 as potential non-invasive regulatory biomarkers in patients with endometriosis[J]. *Cell J*, 2018, 20(1): 84-89.
- [43] 黄俊花, 段华, 汪沙. MicroRNA let-7 在子宫内膜异位症发病机

- 制中的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(9): 14-16.
- [44] POKROVENKO D A, VOZNIUK V, MEDVEDIEV M V. MicroRNA let-7: a promising non-invasive biomarker for diagnosing and treating external genital endometriosis[J]. Turk J Obstet Gynecol, 2021, 18(4): 291-297.
- [45] ZHU R F, NASU K, HIJYIYA N, et al. hsa-miR-199a-3p inhibits motility, invasiveness, and contractility of ovarian endometriotic stromal cells[J]. Reprod Sci, 2021, 28(12): 3498-3507.
- [46] 袁琳, 张建洁, 陈雪, 等. MicroRNA-122-5p 与 MicroRNA-199a-5p 在 EMS 患者血清的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(7): 48-52.
- [47] WANG L, ZHANG J, SUN H R, et al. Effect of miR-451 on IVF/ICSI-ET outcome in patient with endometriosis and infertility[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(11): 13051-13058.
- [48] LI M H, ZHOU Y P, TAYLOR H S. miR-451a inhibition reduces established endometriosis lesions in mice[J]. Reprod Sci, 2019, 26(11): 1506-1511.
- [49] GAO S, LIU S, GAO Z M, et al. Reduced microRNA-451 expression in eutopic endometrium contributes to the pathogenesis of endometriosis[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(16): 2155-2164.
- [50] 石瑾秋, 卢健翔, 李宝艳. 血浆 miR-451 水平与子宫内膜异位症的关系[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(4): 282-284.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 陈渝, 夏晓梦. MicroRNA 早期诊断子宫内膜异位症的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(6): 53-59.

Cite this article as: CHEN Y, XIA X M. Research progress in microRNAs for early diagnosis of endometriosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(6): 49-55.