

# 复发性流产和长链非编码RNA的相关性分析

张倩<sup>1</sup>, 陈秀娟<sup>2</sup>, 张雪妍<sup>1</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古医科大学附属医院生殖医学中心, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月21日

## 摘要

复发性流产(RSA)是女性不孕症中的一种复杂类型, 其病因复杂, 约50%的RSA患者病因不明, 由于蜕膜化异常所致的反复流产成为学者关注的焦点。近年来长链非编码RNA (lncRNA)的研究快速兴起, 由于其作用机制多样, 且生物学功能更加强大, 已成为表观遗传学领域一个新的研究热点。越来越多的研究报告lncRNA可通过调控靶基因的表达, 从而参与女性生殖疾病的发生与发展。其中lncRNA与流产相关疾病机制的关系也逐渐受到学者的重视。本文就lncRNA与RSA之间的关系进行综述。

## 关键词

复发性流产, 长链非编码RNA, 蜕膜化, 基因

# Correlation Analysis of Recurrent Abortion and Long Non-Coding RNA

Qian Zhang<sup>1</sup>, Xiujuan Chen<sup>2</sup>, Xueyan Zhang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Center for Reproductive Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Recurrent abortion (RSA) is a complex type of female infertility with a complex etiology, about 50% of RSA patients have unknown causes. Repeated abortions due to abnormal decidualization have become the focus of scholars. In recent years, the research of long non-coding RNA (lncRNA) has risen rapidly. It has become a new research hotspot in the field of epigenetics due to its diverse action mechanisms and more powerful biological functions. A growing number of studies

have reported that lncRNA can participate in the occurrence and development of female reproductive diseases by regulating the expression of target genes. Among them, the relationship between lncRNA and abortion-related disease mechanism has been gradually valued by scholars. This review summarizes the relationship between lncRNA and RSA.

## Keywords

Recurrent Abortion, Long Non-Coding RNA, Decidualization, Gene

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

复发性自然流产(RSA)是一种高度异质性的妊娠并发症,是育龄期妇女常见的不良妊娠结局,其潜在机制目前仍未确定,严重影响着女性生殖健康,给社会和家庭带来巨大的压力与痛苦。RSA的病因复杂,研究表明,与正常流产患者相比,RSA患者更多见的是子宫内膜基质细胞蜕膜化过程异常,从而导致子宫内膜对胚胎的选择能力受损。约三分之二左右的胚胎植入失败可归因于子宫内膜容受性的降低,而蜕膜化过程异常是导致内膜容受异常的最主要原因[1]。既往研究多关注于蜕膜化过程中蛋白编码基因的功能和机制,不足以解释子宫内膜基质细胞蜕膜化的复杂变化和周期差异。近年来许多研究表明,长链非编码RNA(lncRNA)在绒毛膜及蜕膜中差异表达,在RSA患者的绒毛和蜕膜组织中多种lncRNA与正常人工流产患者是有显著差异的。为了了解RSA背后的分子因素,学者们探索了lncRNA在蜕膜微环境中的作用,从多维度探讨和揭示子宫内膜蜕膜化的分子机制。

## 2. RSA 概述

RSA是指与同一性伴侣连续发生2次及2次以上的自然流产,包括连续发生的生化妊娠,其在育龄期妇女中的发病率为1%~5% [2]。研究表明,有3次以上连续自然流产史的患者再次妊娠后胚胎丢失率可高达40% [3]。近年来,其发病率呈显著上升趋势。RSA之后再次怀孕会增加妊娠并发症的风险,如先兆子痫,胎儿生长受限,早产和死产等,还会导致子宫内膜损伤、子宫内膜炎、盆腔炎,甚至不孕[4]。RSA疾病非常复杂,目前已知的病因包括染色体异常、子宫形态异常与内分泌异常、传染病、自身免疫性疾病和环境因素等,但仍有约50%~60%的患者检测不到任何病因[5],这表明人们对于该疾病的认知存在重大的局限。

## 3. lncRNA 概述

在真核生物基因组中,虽然有90%以上的DNA发生转录,但最终只有1%~2%的基因组转录本被翻译为蛋白质,这些不被翻译的转录本被称为非编码RNA(ncRNA)。根据分子链长短差异可进一步分为短链非编码RNA(sncRNA)和lncRNA [6]。lncRNA主要是是一类转录本超过200 bp、缺乏蛋白质编码能力但具有调控功能的RNA分子,在多种病理生理过程中发挥着复杂而精密的调控作用,进而促进生物学表型改变[7]。研究证明它们参与人类疾病的生理和病理过程,包括癌症,这在早期研究中,由于lncRNA的转录水平较低及研究技术的限制,所以lncRNA常被认为是转录的“噪音” [8]。随着实验技术的进步,lncRNA已被证明在各种细胞功能中起重要作用,包括影响胚胎干细胞的多能性和分化,调节细胞凋亡和

细胞周期, 以及在人类生命的起源, 生长, 进化, 选择和其他方面执行重要功能[9]。LncRNA 具有组织特异性, 并且同一 lncRNA 的表达在同一组织或器官的不同发育阶段差异很大, 因此, lncRNA 逐渐成为各领域研究热点, 目前在肿瘤机制方面的研究展现出良好的诊断和治疗前景, 但在病理妊娠及生殖疾病方面 lncRNA 的研究相对较少。

## 4. 不同 LncRNA 对 RSA 的作用机制

尽管 lncRNA 的编码区很短或不存在, 并且在细胞中的表达水平较低, 但它们不仅可以从基因组的任何部分转录, 而且在细胞各种生物活动中发挥着至关重要的作用。LncRNA 不仅在转录和转录后水平上调节蛋白质编码基因的表达, 而且还是较小的调节 RNA 的前体。LncRNA 也可以通过修饰靶 mRNA 来调节细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡[10]。

### 4.1. H19

作为最早分离和被报道的 lncRNA 之一, H19 可在胚胎发生、发育、肿瘤发生、成骨和代谢等生理及病理过程中发挥重要作用, 因此也受到广泛关注。H19 属于自身免疫抗体, 也是当前孕妇出现流产、早产、胎儿宫内窘迫以及死胎的主要抗体之一。若 H19 表达水平暴露, 会对机体造成刺激, 使之生成一种自身免疫性抗体, 但是属于烈性的凝血活性物质, 致使患者出现血管内皮细胞的损伤以及其他一系列相关表现, 学者将其统称为 lncRNA-H19 表达水平综合征[11]。

复发性流产的细胞机制是细胞滋养层和人蜕膜细胞的增殖和凋亡。我们知道 Bcl-2 是一种抗凋亡基因, 在一项纳入了 30 例流产患者的临床研究中得出[12], H19 表达与 Bcl-2 水平呈正相关, 但 H19 在流产病例中显著下调, 而且在体外分析时, 沉默 H19 的表达会降低蛋白质水平的 Bcl-2, 与其他致病机制共同作用而导致流产。H19 基因同时也是一种母源性印记基因, 它以游离 RNA 的形式对诸多蛋白编码基因的表达水平进行调控, 同时还参与染色体的沉默、修饰以及基因的转录和激活等, H19 的异常表达常与流产相关[13]。已有研究表明, H19 是影响胚胎着床的关键基因之一, 主要在内胚层和中胚层的衍生组织中表达, 出生后下调[14], 在胚胎发育与胎儿生长过程中起重要的调控作用。

在一项基础研究发现 H19 可以通过 H19/let-7/ITGB3 轴来发挥作用, Zeng [15]等发现 H19 可以通过吸附一种被称为 Let-7 的分子海绵, 来调节整合素  $\beta 3$  (ITGB3)的转录和翻译, 在流产患者中可检测到 H19 和整合素  $\beta 3$  的表达降低, 从而降低子宫内膜容受性, 这与流产发生率呈正相关。同样在韦[11]等人的一项包含了 50 例 RSA 患者的临床实验中也证实了二者的相关性, 对 RSA 患者胚胎组织中的 H19 表达水平进行检测, 结果发现 RSA 患者胚胎组织中的 H19 表达水平远高于正常流产手术患者( $P < 0.05$ )。

### 4.2. 肺癌转移相关转录本 1 (MALAT1)

MALAT1 同样也是最早被发现且是被研究的最多的 lncRNA 之一。MALAT1 最初发现于早期非小细胞肺癌。MALAT1 由来自人类染色体 11q13 的 RNA 聚合酶 II 转录。目前已经有研究发现 MALAT1 可以调控许多生物过程并参与到疾病的发生发展中。MALAT1 可以调控许多生物过程以参与到疾病的发生发展并且存在 MALAT1 表达的组织较多, 即在肿瘤组织中, MALAT1 可以通过影响细胞的增殖、侵袭及血管生成等生物学行为促进肿瘤的发生发展[16]。子宫内膜组织中 MALAT1 表达的增加会进一步促进子宫内膜生长, 降低子宫内膜容受性, 从而影响受孕过程, 导致患者不孕[17]。

P53 是一种负调节因子, 而上调 P53 的表达可促进细胞凋亡, 降低滋养层的存活率。在一项研究中 [6], Wang 等人通过研究绒毛滋养层的 P53-MALAT1 轴发现 RSA 患者绒毛中的 P53 表达上调, MALAT1 表达水平下调。二者共同作用于滋养层细胞, 从而导致流产等不良妊娠结局。已有研究证实[18], RSA 患者绒毛样本中 MALAT1 表达水平比正常流产患者更低, MALAT1 的异常调控是 RSA 发病机制的促成

因素之一。MALAT1 在调节滋养层细胞的迁移性中起着关键作用。敲低人胚胎滋养细胞中 MALAT1 的表达后,细胞侵袭也会被抑制,从而导致细胞活力降低和细胞凋亡增加,而 MALAT1 的过表达对滋养层细胞有相反的作用,可能导致滋养层细胞的过度侵袭,从而导致母胎界面免疫耐受性失衡,最终导致不良妊娠结局。在一项检测正常流产与稽留流产患者两组的血清孕酮水平的研究中得出[19],与健康对照组相比,稽留流产组的血清孕酮水平显著降低。黄体酮是调节子宫内膜细胞蜕膜化的重要激素,这是建立和维持怀孕的重要步骤,结果表明 MALAT1 表达增加与血清孕酮水平呈负相关。

### 4.3. 长链非编码 RNA 核副斑点组装转录本 1 (NEAT1)

NEAT1 是由 RNA 聚合酶 II 转录,并已被证明参与炎症和肿瘤等各种病理生理过程[20]。HOXA10 基因是一类控制胚胎发育和细胞分化的转录调控基因,主要在子宫内膜表达,在子宫内膜基质细胞的增殖和分化、子宫内膜容受性的建立、胚胎的着床发育等方面起着重要作用。有研究指出 NEAT1 可能通过调控 TLR2 信号通路下游相关炎症因子表达参与反复不明原因自然流产的发生[21]。最近的一项研究再次证实[22],NEAT1 可能作用于 miRNA 来调节子宫内皮容受性,学者们首先发现 NEAT1 在不孕症患者和胚胎植入功能障碍的小鼠模型中表达增加,而下调 NEAT1 可抑制转录调节因子(CTCF)的蛋白表达,进一步提高 HOXA10 启动子的活性及其基因表达水平,从而增强子宫内膜细胞的增殖和容受性的建立,最终促进小鼠胚胎的植入。

在另一项研究中发现 NEAT1 在 RSA 患者绒毛中的 mRNA 表达显著低于正常妊娠妇女绒毛,而 NEAT1 过表达可以通过增强细胞活力和抑制细胞凋亡来保护患者免受 RSA 的侵害[23]。上调 NEAT1 的表达可诱导胎盘滋养层细胞凋亡,与女性滋养层细胞功能紊乱和不良妊娠相关。NEAT1 也可能通过调控 TLR2 信号通路下游相关炎症因子的表达参与 RSA 的发生[21]。另有学者研究发现,NEAT1 在子痫前期大鼠胎盘组织中表达增强,敲低 NEAT1 表达可以上调 miR-103a-3p 的表达,抑制基质细胞衍生因子 2 (SDF2)的表达,促进滋养层细胞增殖与侵袭;而过表达 NEAT1 后,细胞增殖活性、迁移和侵袭能力显著降低,细胞凋亡率升高,由此得出 NEAT1 通过调节 miR-373/fms 样酪氨酸激酶-1 (FLT1)加速滋养层细胞凋亡,抑制滋养层细胞的增殖和迁移侵袭,最终导致不良妊娠结局[24]。

## 5. 展望

由于 RSA 病因特征复杂,目前临床上对此类疾病的诊疗水平较前没有明显提高。因此,明确 RSA 的发病机制、寻找潜在治疗靶点与新型诊断标志物,对于解决育龄女性妊娠问题具有非常重要的意义。随着研究技术的进步,长链非编码 RNA 越来越成为近几年的研究热点,这将为治疗不孕症提供强有力的科学依据,进而达到优生优育、全面提高人口素质的战略要求。

## 参考文献

- [1] Lu, H., Yang, H.L., Zhou, W.J., *et al.* (2021) Rapamycin Prevents Spontaneous Abortion by Triggering Decidual Stromal Cell Autophagy-Mediated NK Cell Residence. *Autophagy*, **17**, 2511-2527. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1833515>
- [2] Barbaro, G., Inversetti, A., Cristodoro, M., Ticconi, C., Scambia, G. and Di Simone, N. (2023) HLA-G and Recurrent Pregnancy Loss. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 2557. <https://doi.org/10.3390/ijms24032557>
- [3] 陈建明, 牟方祥, 纪亚忠, 等. 复发性流产病因检查专家共识[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(2): 3-9.
- [4] Cozzolino, M., Rizzello, F., Riviello, C., *et al.* (2019) Ongoing Pregnancies in Patients with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: Adverse Obstetric Outcomes. *Human Fertility (Cambridge)*, **22**, 219-225. <https://doi.org/10.1080/14647273.2018.1475754>
- [5] Liu, M., Sun, X., Zhu, L., *et al.* (2021) Long Noncoding RNA RP11-115N4.1 Promotes Inflammatory Responses by

- Interacting with HNRNP3 and Enhancing the Transcription of HSP70 in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 717785. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717785>
- [6] Zhang, Y. and Wang, S. (2022) The Possible Role of Long Non-Coding RNAs in Recurrent Miscarriage. *Molecular Biology Reports*, **49**, 9687-9697. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07427-9>
- [7] Park, H.W., Kim, Y.R., Lee, J.Y., et al. (2022) Association of Polymorphisms in the Long Non-Coding RNA *HOTAIR* with Recurrent Pregnancy Loss in a Korean Population. *Genes (Basel)*, **13**, Article No. 2138. <https://doi.org/10.3390/genes13112138>
- [8] Ping, G., Xiong, W., Zhang, L., et al. (2018) Silencing Long Noncoding RNA *PVT1* Inhibits Tumorigenesis and Cisplatin Resistance of Colorectal Cancer. *American Journal of Translational Research*, **10**, 138-149.
- [9] Kopp, F. and Mendell, J.T. (2018) Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding NAs. *Cell*, **172**, 393-407. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>
- [10] Gan, J., Gu, T., Yang, H., et al. (2022) Non-Coding RNAs Regulate Spontaneous Abortion: A Global Network and System Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 4214. <https://doi.org/10.3390/ijms23084214>
- [11] 韦桂喜, 李伟, 莫武宁, 等. 复发性流产与 LncRNA-H19 表达升高的关联性研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(36): 10-12.
- [12] Bai, R.X. and Tang, Z.Y. (2021) Long Non-Coding RNA *H19* Regulates *Bcl-2*, *Bax* and Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase Expression in Spontaneous Abortion. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 41. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9473>
- [13] 肖南松, 宁安凤, 王瑚, 等. LncRNA *H19* 和 *HIF-1 $\alpha$*  及与其相关的 miRNAs 在稽留流产胎盘绒毛组织中表达模式的研究[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(5): 740-746.
- [14] Garcia-Padilla, C., Lozano-Velasco, E., Muñoz-Gallardo, M.D.M., et al. (2022) LncRNA *H19* Impairs Chemo and Radiotherapy in Tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 8309. <https://doi.org/10.3390/ijms23158309>
- [15] He, D., Zeng, H., Chen, J., et al. (2019) *H19* Regulates Trophoblastic Spheroid Adhesion by Competitively Binding to *let-7*. *Reproduction*, **157**, 423-430. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0339>
- [16] 张立阳. LncRNA *MALAT1*/miR-216a-5p/*HK2* 轴在胎盘植入中的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [17] 李霞, 梁海珊, 杨飞飞. 不孕症患者孕激素水平与子宫内膜组织中肺癌转移相关转录本 1 表达的相关性[J]. 中国性科学, 2022, 31(6): 38-42.
- [18] Luo, M., Xiao, H., Wang, L., et al. (2021) The Expression and Clinical Significance of Three lncRNAs in Patients with a Missed Abortion. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 8. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9440>
- [19] Okada, H., Tsuzuki, T. and Murata, H. (2018) Decidualization of the Human Endometrium. *Reproductive Medicine and Biology*, **17**, 220-227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12088>
- [20] 李海英, 吴涛, 乔宠. 长链非编码 RNA *NEAT1* 在妇产科疾病中的研究进展[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(4): 366-370+378.
- [21] Wang, Y., Liu, H.Z., Liu, Y., et al. (2018) Downregulated *MALAT1* Relates to Recurrent Pregnancy Loss via Sponging miRNAs. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **34**, 503-510. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.04.006>
- [22] Geng, J., Cui, C., Yin, Y., et al. (2022) LncRNA *NEAT1* Affects Endometrial Receptivity by Regulating *HOXA10* Promoter Activity. *Cell Cycle*, **21**, 1932-1944. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2075198>
- [23] Liu, X., Su, L., Xu, B., et al. (2022) Overexpression of Long Non-Coding RNA *NEAT1* Enhances Cell Viability and Inhibits Apoptosis in Recurrent Spontaneous Abortion by Targeting the miR-125b/*BCL-2* Axis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **23**, Article No. 392. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11319>
- [24] 纪龙花, 韩毓, 陈莲芳, 等. LncRNA *NEAT1* 通过靶向 miR-103a-3p/*SDF2* 轴调节滋养层细胞增殖、凋亡和侵袭[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(3): 171-176.