

非编码 RNA 作为子宫内膜异位症生物学标记物的研究进展

于楠, 高倩倩, 邱晓红

哈尔滨医科大学附属第二临床医院妇产科, 黑龙江 哈尔滨 150081

摘要: 子宫内膜异位症是由于子宫腔外存在子宫上皮和基质组织引起的, 影响全世界约 5% ~ 10% 的妇女的一种良性妇科疾病。其临床症状主要表现为痛经、慢性盆腔痛、性交痛和不孕症等。虽然目前有糖类抗原 125 (CA125)、超声等辅助检查方法, 且腹腔镜检查是临床诊断的金标准, 但仍无特别行之有效的非侵入性的诊断方法。人类基因组计划发现人类大约 80% 的 DNA 转录为 RNA 分子, 而其中只有 2% 的信使 RNA (mRNA) 被翻译成蛋白质, 其余大部分称为非编码 RNA (ncRNA) 的分子。ncRNAs 分子是细胞功能的重要调节剂, 广泛参与许多慢性疾病进程。在子宫内膜异位症中, 组织样本的转录组分析以及体内和体外功能研究表明, ncRNAs 是疾病进程中的关键因素。因此, 诊断性生物标记物的开发对于尽早诊断和治疗罹患子宫内膜异位症的女性至关重要。本综述将分析与子宫内膜异位症进展显著相关的 ncRNAs 在组织和血液的表达水平, 以突出 ncRNAs 作为子宫内膜异位症潜在诊断生物标志物来源的重要性。此外, 还就 ncRNAs 作为子宫内膜异位症潜在的诊断生物标志物面临的困难与挑战做一概述。

关键词: 子宫内膜异位症; 非编码核糖核酸; 生物学标记物; 不孕症; 诊断

中图分类号: R 711.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)10-1410-04

子宫内膜异位症是一种常见的良性妇科疾病, 其特征是子宫腔外存在子宫上皮和基质组织^[1]。理论上它源于子宫内膜碎片经血逆流的过程进入腹腔, 从而导致子宫内膜异位症患者生活质量明显下降^[2]。在世界范围内, 它已导致 5% ~ 10% 的妇女发生痛经和不孕, 这给卫生保健服务带来沉重的负担。患者主要临床症状表现为痛经、慢性盆腔痛、性交困难和不孕^[3]。腹腔镜检查是目前诊断子宫内膜异位症的金标准, 但作为有创方法, 会给患者带来巨大的创伤、经济负担和精神压力^[4]。为此, 寻找子宫内膜异位症的非侵入性生物标志物一直是一个持续且具有挑战性的问题。世界子宫内膜异位症研究基金会在 2014 年发布的一系列指南中提出, 促使内科医生、妇科医生和研究人员对样本采集和数据分析的方法进行了标准化, 并在 2016 年进一步强调了子宫内膜异位症的研究重点^[5-6]。同年, 欧洲五家医院和门诊部建立一个在线多中心文档系统, 以优化数据收集和共享, 改善非侵入性生物标志物发现的分子和临床评估^[7]。

人类基因组计划发现人类大约 80% 的 DNA 转录为 RNA 分子, 而其中只有 2% 的信使 RNA (mRNA) 被翻译成蛋白质, 其余大部分称为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 的分子。根据它们的长度, 它们被分为小型非编码 RNA (如 microRNA) 以及较长的非编码 RNA (如 lncRNA、circRNA), 或者根据其功能分为持家非编码 RNA 和调节性非编码 RNA^[8]。ncRNAs 分子是细胞功能的重要调节剂, 广泛参与许多慢性疾病进程^[9]。此外, 由于 RNA 聚合酶的转录、聚腺苷酸化和剪接主要发生在核内, 再加上次级结构的稳定性, 可以定量检测血浆或血清中的 ncRNA 基因的表达^[10]。在子宫内膜异位症

中, 组织样本的转录组分析以及体内和体外功能研究表明, ncRNAs 是疾病进程中的关键因素^[11-13]。本文就 ncRNAs 作为子宫内膜异位症潜在的诊断生物标志物的研究进展做一综述。

1 子宫内膜异位症概述

子宫内膜异位症是一种由子宫腔外部存在功能性子宫内膜腺体和间质而引发的、具有慢性炎症特征的衰弱性疾病。其好发于直肠子宫陷窝、卵巢、宫骶韧带等部位。子宫内膜异位症在某些方面类似于恶性肿瘤, 如其呈现进行性和浸润性生长或者雌激素依赖性生长, 具有复发和转移等特性^[14]。根据子宫内膜腺体和间质侵入子宫内膜层数量、位置、深度和大小, 将子宫内膜异位症分为四个阶段, 即 I 期 (轻微疾病)、II 期 (轻度疾病)、III 期 (中度疾病) 和 IV 期 (严重疾病)^[15]。然而, 这种分类不能很好地预测和反映疾病的临床结果, 包括症状和疼痛程度^[16]。目前, 子宫内膜异位症的生物学机制及病因学仍不清楚, 但在其进程中被广泛接受的理论是经血逆流学说。有研究认为, 在正常的月经期间, 包括异位子宫内膜细胞、生长因子和细胞因子在内的月经碎片可能会逆行地通过输卵管进入盆腔, 侵入组织并在周围组织中扩散^[17]。但经血逆流学说不能够解释盆腔外部的内膜异位症, 为此, 其他一些机制还包括在位内膜决定论, 肠上皮化生、免疫系统异常以及遗传、环境和不良生活方式因素等。Gruenwald 在 1942 年提出, 任何器官的间皮细胞, 包括盆腔, 尤其是卵巢, 都可能分化为功能性子宫内膜, 即为腔肠上皮化生理论^[18]。这一理论可

以很好地解释,通过循环系统或淋巴系统转移的子宫内膜细胞诱发盆腔外部位子宫内膜异位症的症状^[19]。研究还表明,子宫内膜异位症患者的免疫应答反应也会发生改变。Shigesaki 等^[20]认为免疫监视缺陷可能会降低月经倒流碎屑物质的清除率,从而使盆腔内异位子宫内膜细胞持续存在。另外,还认为观察到的异常免疫反应可以促进异位子宫内膜细胞的持久性生长。流行病学研究结果表明,人类和灵长类动物的子宫内膜异位症发展有家族性聚集的现象,提示遗传因素在子宫内膜异位症进程中占有重要地位^[21]。此外,流行病学研究结果还发现,高果蔬饮食和低肉制品饮食可以预防子宫内膜异位症的发展。而未生育或体重指数较低的妇女罹患子宫内膜异位症的风险更高^[22-23]。

尽管大部分患有子宫内膜异位症的女性可能未表现出明显的临床症状,但子宫内膜异位症患者通常伴有严重的痛经、慢性盆腔痛、月经不调、性交痛及不孕等症状^[24]。由于子宫内膜异位症通常在晚期被诊断出,因此其发病率很高。目前,子宫内膜异位症主要通过临床表现、妇科彩超、腹腔镜检查和病理结果来进行诊断,而血清 CA125 的测量并不能作为有效的诊断依据,因此,目前尚无具有高灵敏度及特异性的、可以诊断子宫内膜异位的、非侵入性的血液检查指标^[25]。

2 ncRNAs 参与子宫内膜异位症进程

在子宫内膜异位症患者中,异位子宫内膜和血液的 ncRNAs 图谱可能为确认患有不同阶段子宫内膜异位症妇女的诊断提供有用的信息。作为转录调节因子,ncRNAs 的异常表达可能会转化为患者在位子宫内膜的基因表达失调。因此,对子宫内膜异位症患者在位子宫内膜的 ncRNAs 谱进行分析,可以提供病理生理分子印迹,可用于进一步了解疾病的发病机理,并作为子宫内膜异位症的潜在非侵入性生物标志物。

2.1 lncRNA 与子宫内膜异位症

相对较新的生物标志物是长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)。lncRNA 是一个长度超过 200 nt 的小 RNA 分子,在疾病生物学的领域发挥着重要作用^[26]。一些研究分析了 lncRNA 在子宫内膜异位症中的表达谱,为影响子宫内膜容受性的发病机制提供了新的实验证据。Wang 等^[27]在 2015 年通过全基因组微阵列方法发现,与对照组的月经期相匹配的子宫内膜相比,子宫内膜异位症患者的分泌期子宫内膜中有 1 277 个 lncRNA 失调,结果提示,包括 NR_038395、NR_038452、ENST00000482343、ENST00000544649 和 ENST00000393610 在内的 5 种循环 lncRNA 是子宫内膜异位症潜在的非侵入性生物标志物。Wang 等^[28]2016 年在 110 例子宫内膜异位症患者血清和 24 个组织样品的验证队列中验证了一组异常差异表达的 lncRNA,结果显示,血清和异位子宫内膜组织中发现了 1 682 和 1 435 个 lncRNA 表达失调;他们进一步鉴定了 1 557 个针对血清的 lncRNA 和 1 310 个针对子宫内膜异位症患者子宫内膜异位症组织的 lncRNA,表明 lncRNA 在血清中的功能可能与组织中发现的 lncRNA 不同,这与血清和组织中的 miRNA 表达模式相似。全基因组的人类转录研究表明,大量 lncRNA 在疾病过程中被解除控制。许多失调的 lncRNA 已被发现存在

于组织或体液中,这些 lncRNA 被报道在疾病发展中起重要作用或作为非侵入性生物标志物^[26]。此外,Wang 等^[29]研究表明 lncRNA-LINC00261 能够抑制子宫内膜细胞的生长和迁移。在子宫内膜异位症中重要的另一个 lncRNA 是 MALAT1。近期研究显示,子宫内膜异位症期间 MALAT1 的表达显著增加,而受 MALAT1 调控的 miR-200c 显著下调,并且它们之间呈显著负相关关系^[30]。

2.2 microRNA 与子宫内膜异位症

microRNA 是内源性的 20~22 nt 的非编码 RNA。它们可以降解或阻断目标 mRNA 的翻译,通常作为基因表达的转录后调节因子。有证据表明,血清 microRNA 标志物是一种非编码 RNA,能够有效地维持细胞内环境,反映肿瘤的发生发展,且具有很好的特异性、检测方便、低成本、稳定等特点,可以在循环血浆和血清中得到稳定的检测^[31]。与子宫内膜异位症密切相关的 miRNA 是 miR-200 家族,包括 miR-200a、miR-200b 和 miR-141。这些 miRNAs 在子宫内膜异位症患者的血液和组织中均表达失调^[32]。Teague 等^[33]研究发现,miRNA 在子宫内膜异位症中的差异表达以及由其靶标构成的推定分子途径表明,miRNA 在子宫内膜异位病变的发展进程,包括与缺氧、炎症、组织修复、TGF β 调节的通路、细胞生长、细胞增殖、凋亡、细胞外基质重塑和血管生成有关的事件中发挥关键作用,具有成为生物标志物的潜力。Hawkins 等^[34]检测了 19 例子宫内膜异位症患者临床组织的 miRNA 的水平,结果显示,与正常子宫内膜组织相比,异位的子宫内膜组织中发现了 10 个上调的 microRNA (miR-202、193a-3p、29c、708、509-3-5p、574-3p、193a-5p、485-3p、100 和 720) 和 12 种下调的 microRNA (miR-504、141、429、203、10a、200b、873、200c、200a、449b、375 和 34c-5p)。Jia 等^[35]研究提示血浆 miR-17-5p、miR-20a 和 miR-22 在子宫内膜异位症患者中表达下降,具有很好的特异性与敏感性。miR-20a 作用于 TGF- β 和 IL-8,其表达下调导致 TGF- β 和 IL-8 浓度的增加,TGF- β 和 IL-8 可诱导促炎作用而针对这些因素的组织修复,miR-20a 的下调可能可以解释子宫内膜异位病变的生长。miR-20a 在患者卵巢组织中也被发现上调,伴随着卵巢子宫内膜异位症的生成及对新血管的形成有促进作用^[36]。miR-143 在子宫内膜异位症患者的血清中表达上调,与细胞的侵袭和超强的迁移能力相关,这也是子宫内膜异位症的特点。miR-143 的高表达抑制靶基因 FNDC3B 的转录,从而促进细胞侵袭和迁移^[37]。Wang 等^[38]研究发现,与健康组相比,子宫内膜异位症患者的 miRNA-19 和 miR-122 表达较高,而 miR-145、miR-141、miR-542-3p 和 miR-9 表达较低,miRNA-19、miR-122、miR-145 和 miR-542-3-p 可联合检测子宫内膜异位症。Ramon 等^[39]研究指出,患有子宫内膜异位症的患者体内 miR-222 的表达与 VEGF-A 呈负相关关系,miR-17-5p 与凝血酶敏感蛋白 1 同样有负相关关系,提示这两种 miRNAs 可用于检测子宫内膜异位症的发生。同样,其他研究指出,miRNA-135a 也可诱导子宫内膜异位症患者体内的激素表达发生变化。Grechukhina 等^[40]报道 31% 的子宫内膜异位症病例中 LCS6 let-7 miRNA 结合位点 KRAS 30-UTR 的多态性被检测到且明显高于正常水平,在存在 KRAS 突变的女性患者中,miRNA 的改变

导致了子宫内膜间质细胞的增殖、侵袭能力的失控,最终导致了子宫内膜异位症的发展。

2.3 环状非编码 RNA (circRNA) 与子宫内膜异位症 新一代测序技术迅速发展,已经鉴定出子宫内膜异位症中存在大量表达异常的循环非编码 RNA^[41]。近几年新发现的 circRNA,由前体 mRNA 反向剪接产生,存在于多种物种中,各领域研究结果均提示其可能参与广泛的病理生理功能调节,被认为是基因表达的调节因子,在子宫内膜异位症的发生发展中起重要作用。circRNA 可以很容易地通过非侵入性的方式进入人类的体液(如血浆、血清、尿液和分泌物)。因此,越来越多的证据提示 circRNA 可能是潜在的新的非侵入性的生物标志物,可以用来检测和诊断子宫内膜异位症^[42]。Zhang 等^[43]研究表明 circRNA-0067301/miR-141-5p/Notch-1 轴在子宫内膜异位症 EMT 过程中起重要的调节作用。Li 等^[44]开展了 circRNA 在非侵袭性子宫内膜异位症检测和诊断中的整体临床潜力,该研究汇总的 circRNA 的总体敏感性和特异性分别为 0.81 和 0.77,最终得出循环 circRNA 具有强大的诊断子宫内膜异位症的能力,可以作为无创性标志物进行可靠而准确的诊断的结论。

3 ncRNAs 作为子宫内膜异位症非侵入性标志物的机遇与挑战

循环 ncRNAs 作为子宫内膜异位症的非侵入性生物标记物的潜在用途是一个持续的研究领域,并且其治疗和诊断意义已得到广泛研究。研究 ncRNAs 功能作用的研究团队正在阐明某些 ncRNAs 基因在子宫内膜异位症发病机制中的意义,特别是在卵巢激素引起的子宫内膜功能失调、细胞凋亡调节、细胞黏附和增殖方面的研究。另外,在临床试验中,将 ncRNAs 用作生物标记物的一个限制因素是患者的样本量小以及缺乏子宫内膜异位症所有阶段的代表性,这也与月经阶段有关^[45]。此外,在组织和血液中的 ncRNAs 表达水平之间似乎存在差异。因此,未来将 ncRNAs 用作子宫内膜异位症生物标志物的研究需要考虑到不同类型的生物样品之间的差异以及月经期的差异^[46]。

4 小结与展望

子宫内膜异位症是一种发病机制复杂的妇科疾病。面对其在育龄妇女中如此高的患病率,相关研究正在不断进行以揭示其复杂的病因,但在诊断和治疗领域的改进策略发展缓慢。然而,近年来,令人感到欣慰的是,研究人员通过研究罹患子宫内膜异位症妇女的血液、腹腔积液和异位子宫内膜,在理解控制子宫内膜异位症发展的特定的分子途径方面取得了长足进步。对受炎症和免疫系统影响的子宫内膜碎片的表现遗传修饰进行研究,加深对于子宫内膜异位症的病理生理学的了解,将利于新的治疗和诊断措施的开发。

除了需要更好地了解子宫内膜异位症的病理生理学外,对于子宫内膜异位症的诊断生物标志物的需求也得到广泛重视。由于子宫内膜异位症严重地影响了育龄期妇女的生活质量,因此必须通过可靠的诊断标记物来鉴定子宫内膜异位症。

更有可能的是,一组生物标志物将代替单个生物标志物,从而提供更好的诊断性能,并最大限度地减少差异诊断期间的假阳性和假阴性结果。随着全基因组关联性研究领域的到来以及对单核苷酸多态性功能重要性和与子宫内膜异位症风险相关的遗传变异之间理解的进一步加深,由子宫内膜甲基化组和 circRNA 的表达模式组成的一组诊断性生物标志物很有潜力,甚至可以通过子宫内膜活检获得合理的特异性和敏感性。

参考文献

- [1] Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome [J]. Indian J Med Res, 2011, 133(6): 581-593.
- [2] Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(6): 659-667.
- [3] Fourquet J, Gao X, Zavala D, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life [J]. Fertil Steril, 2010, 93(7): 2424-2428.
- [4] Soliman AM, Du EX, Yang H, et al. Retreatment rates among endometriosis patients undergoing hysterectomy or laparoscopy [J]. J Womens Health (Larchmt), 2017, 26(6): 644-654.
- [5] Becker CM, Laufer MR, Stratton P, et al. World endometriosis research foundation endometriosis phenome and biobanking harmonisation project: I. surgical phenotype data collection in endometriosis research [J]. Fertil Steril, 2014, 102(5): 1213-1222.
- [6] Rahmioglu N, Fassbender A, Vitonis AF, et al. World endometriosis research foundation endometriosis phenome and biobanking harmonization project: III. fluid biospecimen collection, processing, and storage in endometriosis research [J]. Fertil Steril, 2014, 102(5): 1233.
- [7] Burghaus S, Fehm T, Fasching PA, et al. The international endometriosis evaluation program (IEEP study)-a systematic study for physicians, researchers and patients [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016, 76(8): 875-881.
- [8] Yang JX, Rastetter RH, Wilhelm D. Non-coding RNAs: an introduction [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 886: 13-32.
- [9] Yang X, Wu YZ, Zhang B, et al. Noncoding RNAs in multiple sclerosis [J]. Clin Epigenetics, 2018, 10(1): 1-12.
- [10] Foye C, Yan IK, David W, et al. Comparison of miRNA quantitation by Nanostring in serum and plasma samples [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189165.
- [11] Zhang Y, Zhang L, Wang Y, et al. KCNQ1OT1, HIF1A-AS2 and APOA1-AS are promising novel biomarkers for diagnosis of coronary artery disease [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2019, 46(7): 635.
- [12] Huang H, Zhu ZY, Song Y. Downregulation of lncrna ucsl as a diagnostic and prognostic biomarker for ovarian endometriosis [J]. Revista Da Assoc Med Brasileira, 1992, 2019, 65(3): 336-341.
- [13] Lin DC, Huang QS, Wu RF, et al. Long non-coding RNA AFAP1-AS1 promoting epithelial-mesenchymal transition of endometriosis is correlated with transcription factor ZEB1 [J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 81(1): e13074.
- [14] Czyzyk A, Podfigurna A, Szeliga A, et al. Update on endometriosis pathogenesis [J]. Minerva Ginecologica, 2017, 69(5): 447-461.
- [15] Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis

- [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(6): 872–885. e1.
- [16] Psaroudakis D, Hirsch M, Davis C. Review of the management of ovarian endometriosis: paradigm shift towards conservative approaches [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014, 26(4): 266–274.
- [17] Yovich JL, Rowlands PK, Lingham S, et al. Pathogenesis of endometriosis; Look no further than John Sampson [J]. *Reproductive Biomed Online*, 2020, 40(1): 7–11.
- [18] Barcena de Arellano ML, Gericke J, Reichelt U, et al. Immunohistochemical characterization of endometriosis-associated smooth muscle cells in human peritoneal endometriotic lesions [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(10): 2721–2730.
- [19] Gruenewald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the colonic walls [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1942, 44: 470–474.
- [20] Shigesi N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases; a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(4): 486–503.
- [21] Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, et al. The international endo-gene study; a collection of families for genetic research in endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(4): 679–685.
- [22] Zondervan KT, Weeks DE, Colman R, et al. Familial aggregation of endometriosis in a large pedigree of rhesus macaques [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(2): 448–455.
- [23] Fjerbaek A, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhea and diet-what is the evidence? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2007, 132(2): 140–147.
- [24] ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(10): 2698–2704.
- [25] D’Hooghe TM, Mihalyi AM, Simsa P, et al. Why we need a noninvasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis with a high sensitivity? [J]. *Gynecol Obstet Investig*, 2006, 62(3): 136–138.
- [26] 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 Reproductive Biol*, 2019, 236: 177–182.
- [27] 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.
- [28] Wang WT, Sun YM, Huang W, et al. Genome-wide long noncoding RNA analysis identified circulating lncRNAs as novel noninvasive diagnostic biomarkers for gynecological disease [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23343.
- [29] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904–914.
- [30] Liang Z, Chen Y, 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.
- [31] Moga M, Bălan A, Dimienescu OG, et al. Circulating miRNAs as biomarkers for endometriosis and endometriosis-related ovarian cancer—an overview [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 735.
- [32] Rekker K, Saare M, Roost AM, et al. Circulating miR-200 – family micro-RNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(4): 938–946. e2.
- [33] Teague EM, Print CG, Hull ML. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions [J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(2): 142–165.
- [34] Hawkins SM, Creighton CJ, Han DY, et al. Functional microRNA involved in endometriosis [J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(5): 821.
- [35] Jia SZ, Yang YP, Lang JH, et al. Plasma miR-17-5p, miR-20a and miR-22 are down-regulated in women with endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(2): 322–330.
- [36] Zhao M, Tang QQ, Wu W, et al. miR-20a contributes to endometriosis by regulating NTN4 expression [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(9): 5793–5797.
- [37] Zheng BB, Xue XY, Zhao YP, et al. The differential expression of microRNA-143, 145 in endometriosis [J]. *Iran J Reproductive Med*, 2014, 12(8): 555–560.
- [38] Wang WT, Zhao YN, Han BW, et al. Circulating MicroRNAs identified in a genome-wide serum MicroRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 281–289.
- [39] Ramon LA, Braza-Boils A, Gilabert-Estelles J, et al. microRNAs expression in endometriosis and their relation to angiogenic factors [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(5): 1082–1090.
- [40] Grechukhina O, Petracco R, Popkhadze S, et al. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(3): 206–217.
- [41] Cui D, Ma JY, Liu Y, et al. Analysis of long non-coding RNA expression profiles using RNA sequencing in ovarian endometriosis [J]. *Gene*, 2018, 673: 140–148.
- [42] Xu XX, Jia SZ, Dai Y, et al. The relationship of circular RNAs with ovarian endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(8): 1292–1300.
- [43] Zhang M, Wang S, Tang L, et al. Downregulated circular RNA hsa_circ_0067301 regulates epithelial-mesenchymal transition in endometriosis via the miR-141/Notch signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(1): 71–77.
- [44] Li YH, Chen QH. Circulating non-coding RNAs as non-invasive diagnostic markers of endometriosis; a comprehensive meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(5): 1099–1112.
- [45] Cho S, Mutlu L, Grechukhina O, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(5): 1252–1260.
- [46] Nothnick WB, Al-Hendy A, Lue JR. Circulating micro-RNAs as diagnostic biomarkers for endometriosis; privation and promise [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(5): 719–726.