doi:10.11659/jjssx.05E022110

·基础研究·

雌激素调控子宫内膜异位症基质细胞侵袭和迁移的机制研究

廖 源,王开举,李浩傃,陈惠萍,李选逸 (海南医学院第二附属医院生殖医学科,海南 海口 570311)

[摘 要] **目的** 探讨雌激素调节长链非编码RNA-339(lncRNA-339)对子宫内膜异位症(EMs)基质细胞侵袭和迁移的作用机制。**方法** 观察EMs子宫内膜中lncRNA-339的表达。用雌激素受体拮抗剂ICI、白细胞介素-1β(IL-1β)抑制剂ACZ885分别处理经雌二醇(E_2)刺激的人子宫内膜基质细胞系ThESCs。另外,E_2处理条件下对ThESCs细胞进行过表达或沉默lncRNA-339,并且过表达lncRNA-339后用ACZ885处理ThESCs细胞。用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测lncRNA-339的水平。Western blot检测ThESCs中IL-1β的水平,Transwell法检测ThESCs细胞的迁移率和侵袭率。**结果** lncRNA-339在EMs子宫内膜中表达增加($P<0.05$)。E_2或者过表达lncRNA-339都能促进ThESCs细胞中lncRNA-339和IL-1β的表达($P<0.05$),促进细胞的迁移和侵袭($P<0.05$)。而当抑制E_2、沉默lncRNA-339及抑制IL-1β时,细胞迁移率和侵袭率降低($P<0.05$),IL-1β的表达明显降低($P<0.05$)。**结论** E_2刺激lncRNA-339表达升高,并通过上调IL-1β促进EMs基质细胞迁移与侵袭。

[关键词] 长链非编码RNA-339;白细胞介素-1β;子宫内膜异位症;子宫内膜基质细胞;侵袭;迁移
[中图分类号] R711.71 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-05-30

Mechanism of estrogen regulating the invasion and migration of endometriosis stromal cells

LIAO Yuan, WANG Kai-ju, LI Hao-hui, CHEN Hui-ping, LI Xuan-yi (Department of Reproductive Medicine, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of estrogen regulating long non-coding RNA-339 (lncRNA-339) on the invasion and migration of stromal cells in endometriosis (EMs). **Methods** The expression of lncRNA-339 in endometrium of EMs was observed. Human endometrial stromal cell lines ThESCs stimulated by estradiol (E_2) were treated with estrogen receptor antagonists ICI and interleukin-1β (IL-1β) inhibitor ACZ885, respectively. In addition, ThESCs cells were overexpressed or silenced with lncRNA-339 under E_2 treatment, and ThESCs cells were treated with ACZ885 after overexpression of lncRNA-339. The level of lncRNA-339 was detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR). The level of IL-1β in ThESCs cells was detected by Western blot, and the migration rate and invasion rate of ThESCs cells were detected by Transwell method. **Results** The expression of lncRNA-339 was increased in EMs endometrium ($P<0.05$). E_2 or overexpression of lncRNA-339 both promoted the expression of lncRNA-339 and IL-1β in ThESCs cells ($P<0.05$), and promoted cell migration and invasion ($P<0.05$). When E_2 was inhibited, lncRNA-339 was silenced, and IL-1β was inhibited, the cell migration rate and invasion rate were decreased ($P<0.05$), and the expression of IL-1β was significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** E_2 stimulates the expression of lncRNA-339 to increase, and promotes the migration and invasion of EMs stromal cells by up-regulating IL-1β.

Keywords: long non-coding RNA-339; interleukin-1β; endometriosis; endometrial stromal cells; invasion; migration

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是一种雌激素依赖性炎症疾病,与多种表型和症状表现密切相关[1]。研究表明,EMs主要发生于10%的育龄妇女、40%的不孕症妇女以及90%的骨盆疼痛妇女[2]。目前,EMs的具体发病机制仍不清楚,导致EMs的诊断和治疗效率较低[3]。因此,需要更多的基础研究来探明EMs的发病机制,并确定新的诊断和治疗方案。有研究表明,异常表达的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在疾病的发生发展中起着至关重要的作用[4-5],但lncRNA在EMs中发挥的病理作用机制目前尚不清楚。lncRNA-339是一种新型癌症相关lncRNA,在多种癌症中表达上调,并与细胞迁移和侵袭相关[6-7]。已有研究表明,lncRNA-339在EMs中表达显著上调,在子宫内膜基质细胞系中过表达lncRNA-339可显著影响免疫相关基因的表达[8],表明lncRNA-339是一种潜在调控EMs发展的基因。然而,目前lncRNA-339对EMs中的炎症反应以及EMs基质细胞迁移和侵袭的作用还不清楚。因此,本研究探讨lncRNA-339在EMs和正常子宫内膜中的表达水平,以及lncRNA-339是否参与了EMs中雌二醇(estradiol, E_2)介导的白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)表达和EMs基质细胞的迁移和侵袭,为EMs的lncRNA相关发病机制提供新的见解。

[基金项目] 海南省卫生健康行业科研项目(20A200129)

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

人子宫内膜基质细胞系ThESCs(CRL-4003)购于美国培养物保藏中心。胎牛血清和DMEM/F-12培养基购于美国Gibco公司。E_2(E-2758)、IL-1β阻断剂(ACZ885)购于美国Sigma-Aldrich公司。雌激素受体的拮抗剂ICI 182780(cas129453-61-8)购于美国Cayman Chemicals公司。lncRNA-339的特异性小干扰RNA(siRNA)的质粒(si-339)及其阴性对照、过表达lncRNA-33的pcDNA3.1载体(pcDNA-339)及空质粒载体(pcDNA-null)均购于上海GenePharma公司。Neofect转染试剂购于北京Neofect Biotech公司。TRIzol及HiScript Ⅱ Q RT SuperMix试剂购于南京VazymeBiotech公司。实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)系统StepOnePlus购于美国应用生物系统公司;BCA蛋白检测试剂盒(P0010S)购于上海碧云天公司。兔多克隆抗IL-1β抗体购于美国Proteintech公司,GAPDH抗体(ab181602)、抗兔二抗购于美国Abcam公司。Transwell小室(24孔板,8 μm孔插)购于美国康宁Costar公司,基质胶购于美国Gibco公司。光学显微镜购于日本Olympus公司。

1.2 组织收集

采集我院30例EMs患者的子宫内膜样本(EMs子宫内膜),患者年龄21~37岁。另采集30例21~39岁无EMs的输卵管性不孕症患者经刮除术获得的正常子宫内膜。检测正常子宫内膜和EMs子宫内膜的lncRNA-339表达水平。EMs患者符合美国生殖医学协会标准[9];排除盆腔炎、子宫腺肌症和功能失调性子宫出血患者。受试者在术前6个月内未接受激素治疗。本研究经我院医学伦理委员会审批通过(LW2021036),患者对本研究均知情同意。为了避免孕激素的影响,本研究在患者最后一次月经期结束后的正常月经周期的增殖期获得所有样本。

1.3 细胞培养

ThESCs细胞培养于含10%胎牛血清的DMEM/F-12培养基中,并置于37 ℃、5%CO_2的湿润培养箱中。

1.4 E_2处理ThESCs细胞

将E_2和雌激素受体拮抗剂ICI 182780(ICI)分别溶解在DMSO中,并加入含血清和溶解苯酚的DMEM/F-12培养基中。用不同浓度(0、1×10^{-11}、1×10^{-10}、1×10^{-9}、1×10^{-8}、1×10^{-7} mol/L)的E_2处理ThESCs细胞,并用1×10^{-8} mol/L的E_2处理ThESCs细胞0、12、24、48 h。随后,将ThESCs细胞分为对照组(不进行治疗)、E_2组(E_2浓度为1×10^{-8} mol/L)、ICI组(1×10^{-6} mol/L ICI处理)、ICI+E_2组(1×10^{-6}mol/L ICI联合1×10^{-8} mol/L E_2处理)。

1.5 ThESCs细胞转染并联合E_2处理

建立lncRNA-339的siRNA的质粒(si-339)。siRNA的序列为:5′-TCCGAGGCTCCGCTTCTCTCCGCTCAAGGTCTGACAGTGGGCAGCCAATTTG-3'(正义)和5′-CATTCCAAAATTAGCCGGCCTTGTCCCACCTGACCCTGTTGCAGCTCAGTGAGGGCATCGCC-3′(反义),其阴性对照为(siNC)。使用能有效过表达lncRNA-33的pcDNA3.1载体过表达lncRNA-339(pcDNA-339),并使用空质粒载体(pcDNA-null)作为对照。通过qRT-PCR检测lncRNA-339的过表达效率。将ThESCs细胞接种于6孔板中,培养至60%~80%融合度时,使用Neofect转染si-339、pcDNA-339以及各自的阴性对照质粒。转染48 h后收集细胞用于后续分析。

为观察细胞转染联合E_2处理对细胞侵袭和迁移能力的影响,在转染48 h后使用浓度为1×10^{-8} mol/L的E_2处理12 h,设为si-339+E_2组。为观察E_2联合ACZ885对细胞侵袭和迁移能力的影响,使用浓度为1×10^{-8} mol/L的E_2和2 μmol/L的ACZ885共处理12 h,设为ACZ885+E_2组。为观察pcDNA-339细胞转染联合ACZ885对细胞侵袭和迁移能力的影响,用1 μmol/L的pcDNA-339转染48 h后,再用2 μmol/L的ACZ885处理12 h,设为pcDNA-339+ACZ885组。

1.6 qRT-PCR

采用TRIzol试剂提取各组中总RNA。采用HiScript Ⅱ Q RT SuperMix合成cDNA,并用StepOnePlus进行qRT-PCR,以GAPDH作为内参基因。引物序列见表1。将每个样品中约5 μg RNA用作cDNA合成的模板。PCR中使用等体积的cRNA产物。PCR条件:95 ℃ 30 s,95 ℃ 10 s,60 ℃退火30 s,72 ℃聚合30 s,40个循环。将PCR产物于实时定量PCR仪上反应,每个基因的实时PCR实验重复3次。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因的相对表达量。

表1 qRT-PCR的引物序列

基因		引物序列
lncRNA-339	正义	5′-GGTTGACGAAGTCTGGAACG-3′
	反义	5′-GCCCATCATTTCATTGGGTA-3′
GAPDH	正义	5′-GGTGAAGGTCGGAGTCAACG-3′
	反义	5′-CCATGTAGTTGAGGTCAATGAAG-3′

1.7 Western blot

用BCA蛋白检测试剂盒提取ThESCs细胞中的总蛋白。总蛋白于95 ℃孵育10 min进行变性;然后用

10% SDS-PAGE电泳分离蛋白,转移到PVDF膜上。将PVDF膜用封闭液进行封闭,以阻止一抗与非特异性抗原的结合,随后将膜与兔多克隆抗IL-1β(1∶1 000)或兔单克隆抗GAPDH(1∶1 000)抗体进行孵育。洗涤后,用抗兔二抗(1∶400)在室温下孵育1 h。根据制造商的建议采用增强化学发光法使条带显色并拍照。以GAPDH作为内参蛋白。

1.8 Transwell细胞侵袭和迁移实验

在细胞迁移实验中,首先准备24孔(孔径为8 μm)Transwell小室,不涂抹基质胶,用以研究细胞迁移能力。其次,将处理后的各组细胞重悬于200 μL无血清DMEM/F-12培养基中,置于上室,在下室中加入500 μL完全培养基。Transwell小室在37 ℃的5%CO_2中孵育24 h,然后清除附着在膜上表面的细胞。最后,在37 ℃下用0.1%结晶紫对膜下表面染色20 min。在Olympus光学显微镜下记录穿膜细胞数和总细胞数,并计算细胞的迁移率,细胞迁移率=穿膜细胞数/总细胞数×100%。使用涂有Matrigel的Transwell小室研究细胞侵袭能力,其余处理与细胞迁移实验一致。

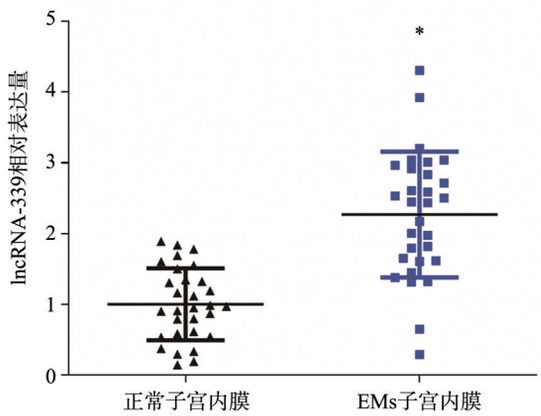
1.9 统计分析

采用GraphPad Prism 5.01软件和SPSS 19.0统计软件进行数据分析。数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。对于正态分布的变量,组间差异比较采用t检验,使用单向方差分析来比较三组或三组以上的变量。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EMs子宫内膜中lncRNA-339的表达

与正常子宫内膜相比,EMs子宫内膜中lncRNA-339的表达水平明显上调,差异有统计学意义(t=19.556,P=0.001),见图1。

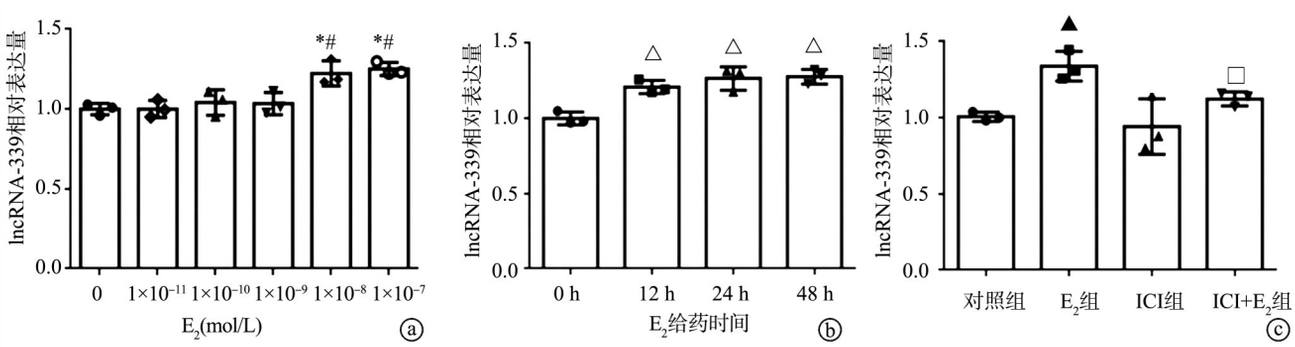


*:与正常子宫内膜比较,P<0.05

图1 EMs子宫内膜和正常子宫内膜中lncRNA-339的表达

2.2 E_2通过雌激素受体上调ThESCs细胞中的lncRNA-339

1×10^{-8} mol/L E_2处理的ThESCs细胞中lncRNA-339的表达显著高于1×10^{-9} mol/L E_2处理的ThESCs细胞,差异有统计学意义(t=18.528,P=0.004),见图2a。E_2处理的ThESCs细胞中lncRNA-339的表达在12 h、24 h、48 h均升高,差异有统计学意义(F=259.220、136.804、175.438,P=0.001、0.012、0.009),见图2b。在ThESCs细胞中,ICI可反转E_2介导的lncRNA-339表达的上调,差异有统计学意义(F=299.082,P=0.001),见图2c。



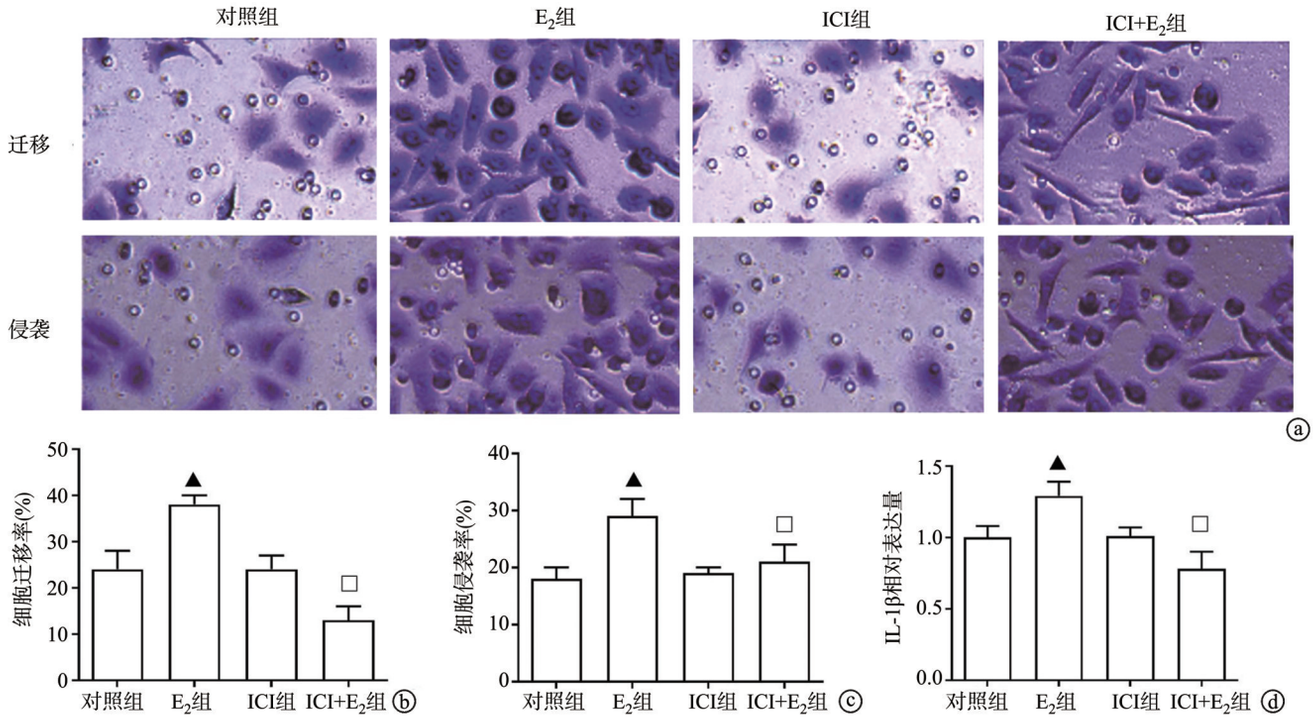
a、b:qRT-PCR检测不同浓度E_2和不同E_2给药时间处理后lncRNA-339的表达;c:qRT-PCR检测各组细胞中lncRNA-339的表达 *:与0 mol/L比较,P<0.05;#:与1×10^{-9} mol/L比较,P<0.05;△:与0 h比较,P<0.05;▲:与对照组比较,P<0.05;□:与E_2组比较,P<0.05

图2 lncRNA-339在ThESCs细胞中表达受E_2调控

2.3 E_2通过雌激素受体调控ThESCs细胞的侵袭、迁移和IL-1β的蛋白表达

与对照组相比,E_2组细胞迁移率升高;与E_2组相比,ICI+E_2组细胞迁移率下调,差异有统计学意义(t=19.521,P=0.002),见图3a、b。与对照组相比,E_2组细胞侵袭率上调(P<0.05),ICI组细胞侵袭率无显著变化(t=0.775,P=0.482);与E_2组相比,ICI+E_2组细胞侵袭率下调,差异有统计学意义(t=19.005,P=0.020),

见图3a、c。Western blot结果显示，与对照组相比，E_2组中IL-1β的表达上调（t=19.155，P=0.005），ICI组IL-1β的表达无显著变化（t=1.088，P=0.182）；与E_2组相比，ICI+E_2组中IL-1β的表达下调，差异有统计学意义（t=25.140，P=0.003），见图3d。



a~c：Transwell法检测E_2和ICI对ThESCs细胞迁移和侵袭的影响（×200）；d: Western blot法检测IL-1β的相对表达 ▲：与对照组比较，P<0.05；□：与E_2组比较，P<0.05

图3 E2通过雌激素受体调控ThESCs细胞的侵袭、迁移和IL-1β的表达

2.4 si-339及ACZ885调控E_2诱导的ThESCs细胞侵袭和迁移以及IL-1β的表达

与E_2组相比，si-339+E_2组及ACZ885+E_2组的细胞迁移率和侵袭率均下调，差异有统计学意义（P<0.05），见图4a~c。与E_2组相比，si-339+E_2组中lncRNA-339的表达下调，差异有统计学意义（P<0.05），而ACZ885+E_2组中lncRNA-339的表达无显著差异（P>0.05），见图4d。与E_2组相比，si-339+E_2组及ACZ885+E_2组中IL-1β的表达均下调，差异有统计学意义（P<0.05），见图4e。

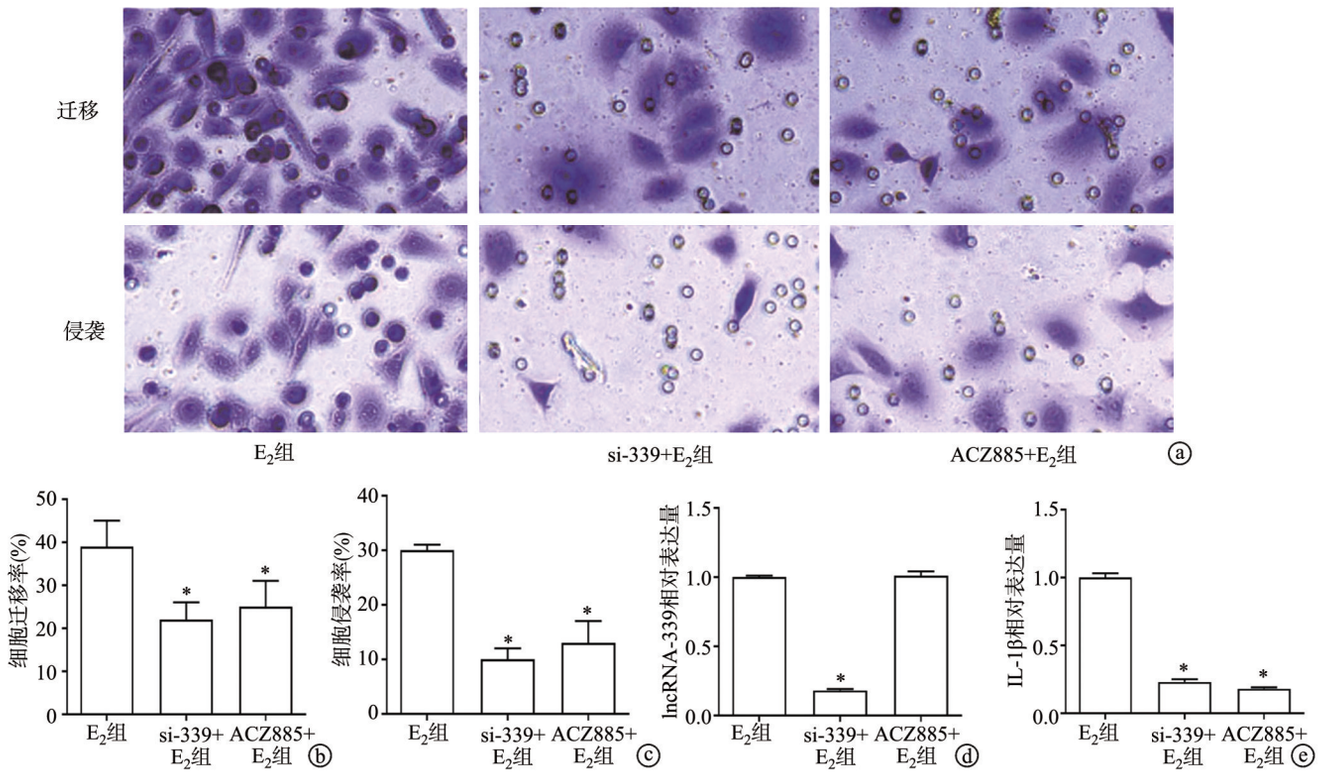
2.5 lncRNA-339通过上调IL-1β促进ThESCs细胞的侵袭和迁移

与pcDNA-null组相比，pcDNA-339组的细胞迁移率和侵袭率均上调，差异有统计学意义（P<0.05）；与pcDNA-null组相比，pcDNA-339组中lncRNA-339和IL-1β的表达均上调，差异有统计学意义（P<0.05）。与pcDNA-339组相比，pcDNA-339+ACZ885组的细胞迁移率和侵袭率均下调，差异有统计学意义（P<0.05）；与pcDNA-339组相比，pcDNA-339+ACZ885组中lncRNA-339的表达无显著变化，IL-1β下调，差异有统计学意义（P<0.05），见图5。

3 讨论

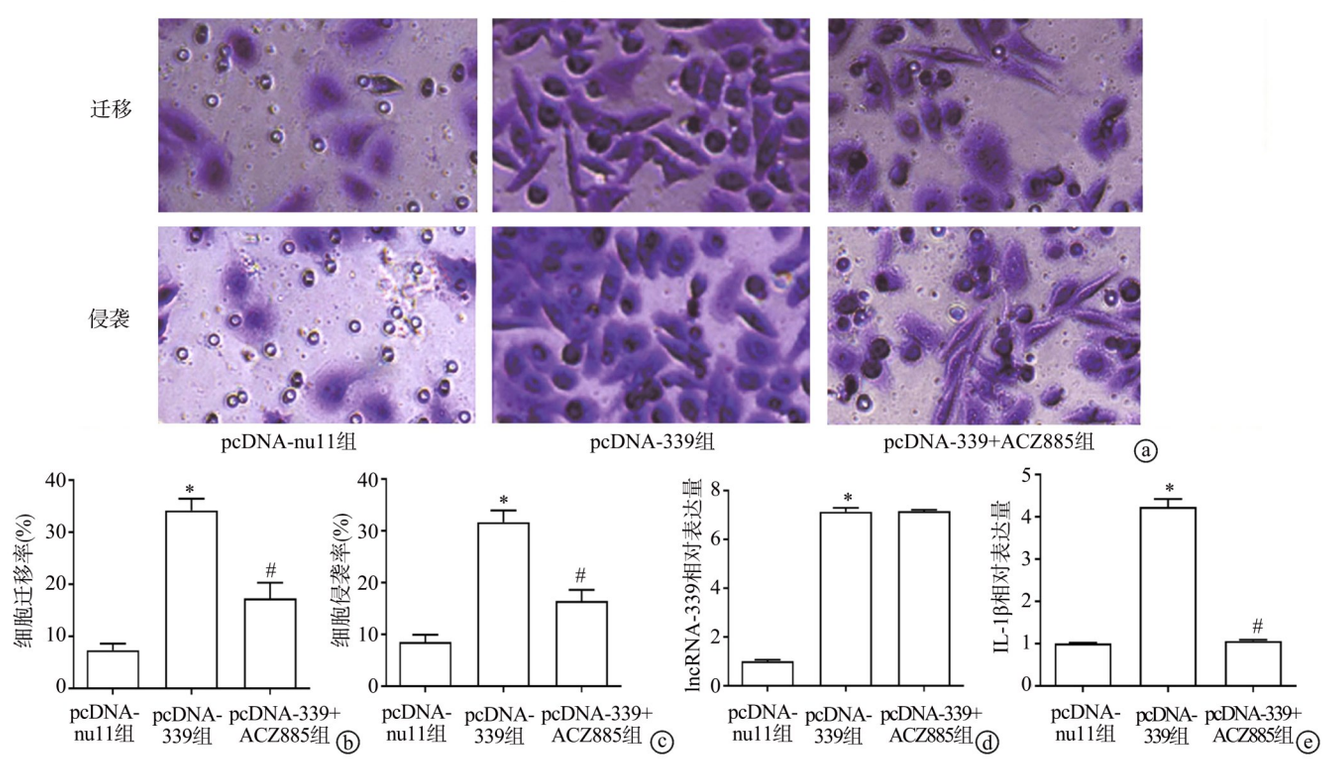
本研究发现，在EMs患者体内lncRNA-339的表达显著增加，而且E_2处理ThESCs细胞12 h可以显著提高lncRNA-339的表达量，表明lncRNA-339可受E_2的刺激而上调。已知女性体内E_2生理浓度约为1×10^{-11} mol/L至1×10^{-9} mol/L，而EMs组织内E_2浓度约为1×10^{-8} mol/L，因此我们设置了E_2浓度梯度，结果显示，1×10^{-8} mol/L和1×10^{-7} mol/L的E_2都明显促进了ThESCs细胞中lncRNA-339表达，然而1×10^{-11} mol/L至1×10^{-9} mol/L的E_2对ThESCs细胞中lncRNA-339表达无显著影响。不仅如此，E_2受体的拮抗剂ICI还能显著逆转E_2对lncRNA-339的上调作用。表明lncRNA-339很可能在EMs中扮演一定角色。因此，我们进一步探讨了lncRNA-339对ThESCs细胞迁移和侵袭功能的影响和潜在机制。

越来越多的研究表明，lncRNA对细胞的炎症反应、迁移、侵袭等功能具有重要的调节作用[4,10-11]，这些lncRNA都是从DNA转录而来的功能性RNA，但大多数不翻译蛋白[12]。近年来，lncRNA在EMs中的作用被广泛关注[12-13]。为了探讨lncRNA-339在EMs中的潜在



a~c:Transwell法检测si-339或ACZ885对E_2诱导的ThESCs细胞迁移和侵袭的影响(×200);d:qRT-PCR检测lncRNA-339的相对表达;e: Western blot法检测IL-1β的相对表达　*:与E_2组比较,$P<0.05$

图4　si-339及ACZ885调控E_2诱导的ThESCs细胞侵袭、迁移以及IL-1β的表达



a~c:Transwell法检测pcDNA-339或pcDNA-339联合ACZ885对ThESCs细胞迁移和侵袭的影响(×200);d:qRT-PCR检测lncRNA-339的相对表达;e: Western blot法检测IL-1β的相对表达　*:与pcDNA-null组比较,$P<0.05$;#:与pcDNA-339组比较,$P<0.05$

图5　lncRNA-339通过上调IL-1β促进ThESCs细胞的侵袭和迁移

功能，本研究在E_2处理ThESCs的基础上沉默了lncRNA-339。结果表明，沉默lncRNA-339能够明显削弱E_2对ThESCs细胞促炎症因子IL-1β的表达及迁移、侵袭功能的促进作用。本研究还发现，E_2受体拮抗剂ICI也能够明显削弱E_2对ThESCs细胞促炎症因子表达及迁移、侵袭功能的促进作用。因此我们推测E_2可通过激活雌激素受体并促进lncRNA-339的表达从而促进ThESCs细胞的炎症反应以及迁移和侵袭。Holdsworth-Carson等[8]的研究发现，lncRNA-339可在雌激素的作用下促进并维持原代分离的子宫内膜基质细胞的免疫炎症反应，本研究结果与之一致。另外，多项研究证实，lncRNA-339可诱导肿瘤细胞的迁移和侵袭[10-11]。如lncRNA-339过表达后可以明显促进卵巢癌、胶质瘤、肝癌细胞的迁移和侵袭能力，而敲低lncRNA-339则具有相反作用[6,14-15]。而本研究利用lncRNA-339的pcDNA3.1过表达重组质粒转染细胞24 h后，lncRNA-339表达显著上调（超过7倍），而且过表达lncRNA-339可以显著上调ThESCs细胞的迁移和侵袭能力，并促进IL-1β的表达。这些结果都说明lncRNA-339受雌激素的刺激后表达上调，从而促进ThESCs的炎症反应以及迁移和侵袭。

本研究还发现，过表达lncRNA-339可以促进IL-1β的表达，敲低lncRNA-339可以削弱因E_2刺激导致的IL-1β表达增加。尽管Holdsworth-Carson等[8]观察到lncRNA-339可在雌激素作用下促进免疫炎症反应。但lncRNA-339是直接还是间接影响IL-1β表达以及免疫炎症反应目前尚不清楚。很多研究提出lncRNA可作为内源性RNA（ceRNA），从而与微小RNA（miRNA）进行竞争（发挥miRNA海绵的作用）[16-17]。大量研究也发现，lncRNA-339具有miRNA的结合位点并调控下游靶基因介导的肿瘤细胞迁移和侵袭，这些miRNA包括miR-497-5p[7]、miR-152[15]、miR-148a-3p[6]。因此，我们推测lncRNA-339也可能通过miRNA调控IL-1β表达，但还需要进一步验证。

研究表明，在EMs基质细胞中，IL-1β的释放增加导致炎症性子宫微环境的发展[18]，且IL-1β增加明显诱导了EMs基质细胞的侵袭和迁移[19]。为验证lncRNA-339促进IL-1β表达后是否影响EMs基质细胞的侵袭和迁移，本研究在lncRNA-339过表达的基础上，使用IL-1β抑制剂ACZ885明显下调了细胞的侵袭和迁移。有研究显示，诱导IL-1β表达和分泌可以促进多种细胞的迁移和侵袭[20]。这表明lncRNA-339促进IL-1β表达增加是EMs中基质细胞侵袭和迁移增加的关键调控途径。

综上所述，E2通过雌激素受体诱导lncRNA-339的表达，进而上调IL-1β的表达，增强EMs基质细胞的迁移和侵袭能力。本研究进一步阐述对EMs中E_2介导细胞侵袭的分子机制的理解，为促进EMs的诊断和治疗效率提供了初步的研究基础。

［参考文献］

[1] Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors[J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(4): 473-485. doi: 10.1093/humupd/dmz005.

[2] Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2015, 42(1): 87-101. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.005.

[3] Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(4): 500-516. doi: 10.1093/humupd/dmv013.

[4] Anastasiadou E, Jacob LS, Slack FJ. Non-coding RNA networks in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(1): 5-18. doi: 10.1038/nrc.2017.99.

[5] Du Y, Zhang Z, Xiong W, et al. Estradiol promotes EMT in endometriosis via MALAT1/miR200s sponge function[J]. Reproduction, 2019, 157(2): 179-188. doi: 10.1530/REP-18-0424.

[6] Pan L, Meng Q, Li H, et al. LINC00339 promotes cell proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer cells via miR-148a-3p/ROCK1 axes[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120(1): 1-10. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109423.

[7] Zhang R, Hao S, Yang L, et al. LINC00339 promotes cell proliferation and metastasis in pancreatic cancer via miR-497-5p/IGF1R axis[J]. J BUON, 2019, 24(2): 729-738.

[8] Holdsworth-Carson SJ, Churchill M, Donoghue JF, et al. Elucidating the role of long intergenic non-coding RNA 339 in human endometrium and endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2021, 27(3): gaab010. doi: 10.1093/molehr/gaab010.

[9] Canis M, Donnez JG, Guzick DS, et al. Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996[J]. Fertil Steril, 1997, 67(5): 817-821. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x.

[10] Ye H, Li W, Wu K, et al. The SP1-Induced Long Noncoding RNA, LINC00339, promotes tumorigenesis in colorectal cancer via the miR-378a-3p/MED19 axis[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(1): 11711-11724. doi: 10.2147/OTT.S277254.

[11] Shi C, Liu T, Chi J, et al. LINC00339 promotes gastric cancer progression by elevating DCP1A expression via inhibiting miR-377-3p[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 23667-23674. doi: 10.1002/jcp.28934.

[12] Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones[J]. Cell, 2014, 157(1): 77-94. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.008.

[13] Panir K, Schjenken JE, Robertson SA, et al. Non-coding RNAs in endometriosis: a narrative review[J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(4): 497-515. doi: 10.1093/humupd/dmy014.