

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.16.005
文章编号: 1005-8982 (2025) 16-0028-07

实验研究·论著

LncRNA CD36-005对大鼠子宫内 膜蜕膜化的作用机制研究*

张雪莹, 徐影, 付璐璐, 张京顺, 王敏, 蔡敏, 郑连文

(吉林大学第二医院 生殖中心, 吉林 长春 130000)

摘要: **目的** 探究lncRNA CD36-005与大鼠子宫内蜕膜化过程的相关性及其作用机制。**方法** 复制早期妊娠大鼠子宫、人工诱导蜕膜化子宫模型, 通过实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测lncRNA CD36-005表达水平。以体外诱导蜕膜化的内膜基质细胞为体外模型, 分别过表达及干扰lncRNA CD36-005的表达后, 再通过qRT-PCR检测蜕膜化标志基因的表达水平。**结果** 妊娠第5~8天的雌性大鼠子宫中lncRNA CD36-005相对表达量较妊娠第1~4天低($P < 0.05$)。在妊娠第6~8天的子宫中, 子宫着床位点的lncRNA CD36-005相对表达量低于非着床位点($P < 0.05$)。人工诱导蜕膜化子宫组织及蜕膜化的内膜基质细胞中lncRNA CD36-005相对表达量均显著下降($P < 0.05$)。在蜕膜化的内膜基质细胞中过表达lncRNA CD36-005可显著抑制Hand2、Prl8a2相对表达量($P < 0.05$), 反之, lncRNA CD36-005干扰后, Hand2和Prl8a2相对表达量显著升高($P < 0.05$)。**结论** lncRNA CD36-005在大鼠早期妊娠子宫、人工诱导蜕膜化子宫和蜕膜化的内膜基质细胞中低表达, 并对子宫内蜕膜化有抑制作用。

关键词: 子宫; 基质细胞; 蜕膜化; 长链非编码RNA; lncRNA CD36-005

中图分类号: R711.7

文献标识码: A

Investigation of the mechanism by which lncRNA CD36-005 regulates decidualization in the rat endometrium*

Zhang Xue-ying, Xu Ying, Fu Lu-lu, Zhang Jing-shun, Wang Min, Cai Min, Zheng Lian-wen
(Reproductive Center, The Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130000, China)

Abstract: **Objective** To explore the association between lncRNA CD36-005 and endometrial decidualization, as well as the role of lncRNA CD36-005 in decidualization of the rat endometrium. **Methods** Models of early pregnancy and artificially induced decidualization in rat uteri were established. The expression level of lncRNA CD36-005 was detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). An in vitro model of decidualization was established using endometrial stromal cells. Following overexpression or knockdown of lncRNA CD36-005, the expression levels of decidualization marker genes were assessed by qRT-PCR. **Results** The relative expression level of lncRNA CD36-005 in the uterine tissues of female rats on gestation days 5-8 was significantly lower than that on days 1-4 ($P < 0.05$). On gestation days 6-8, the expression of lncRNA CD36-005 at implantation sites was significantly lower than that at non-implantation sites ($P < 0.05$). In both artificially induced decidualized uterine tissues and decidualized endometrial stromal cells, lncRNA CD36-005 expression was markedly reduced ($P < 0.05$). Overexpression of lncRNA CD36-005 in decidualized stromal cells significantly inhibited the expression of Hand2 and Prl8a2 ($P < 0.05$), whereas knockdown of lncRNA CD36-005 significantly increased the expression of

收稿日期: 2025-03-13

* 基金项目: 吉林省科技厅科技发展计划项目 (No: YDZJ202201ZYTS060)

[通信作者] 郑连文, E-mail: zhenglw@jlu.edu.cn, Tel: 13944808168

these two genes ($P < 0.05$). **Conclusion** lncRNA CD36-005 is lowly expressed in the uterus during early pregnancy, in artificially induced decidualized uteri, and in decidualized endometrial stromal cells of rats, and it exerts an inhibitory effect on endometrial decidualization.

Keywords: uterus; stromal cell; decidualization; long non-coding RNA; lncRNA CD36-005

子宫内膜蜕膜化在妊娠过程中持续存在, 是胚胎着床与妊娠的重要条件。同时, 蜕膜化过程对于维持胚胎的正常发育也发挥了不可或缺的作用。一旦蜕膜化过程受到损害, 会导致多种妊娠障碍, 包括不孕、复发性流产和子宫胎盘疾病等。许多夫妇在接受辅助生殖技术时植入了高质量的胚胎, 但仍出现妊娠失败或不孕, 这一结局被认为与蜕膜化过程受损密切相关^[1]。近年来, 挖掘蜕膜化过程的分子机制及相关标志基因, 已成为研究重点^[2-4]。但有关于长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在蜕膜化过程中的作用及机制仍亟待解决。

在既往研究中, lncRNA CD36-005 被认为可能通过影响调节子宫内膜基质细胞的活力、调控大量与蜕膜化功能相关的下游靶基因, 进而影响子宫内膜基质蜕膜化的生物学过程^[5]。为了继续深入探究 lncRNA CD36-005 在蜕膜化过程中的作用及机制, 本研究检测了 lncRNA CD36-005 在大鼠早期妊娠子宫、人工诱导蜕膜化大鼠子宫模型和体外诱导蜕膜化的大鼠子宫内膜基质细胞中的表达水平, 及其对蜕膜化标志基因的表达调控。

1 材料与方法

1.1 实验动物

80 日龄 SPF 级雌/雄性 Sprague Dawley 大鼠, 体重 200 ~ 220 g, 由吉林大学实验动物中心提供[实验动物生产许可证号: SCXK (辽) 2020-0001; 实验动物使用许可证号: SYXK (吉) 2021-0001; 伦理号: SY202209301]。饲养条件: 标准颗粒饲料喂养, 可自由摄食饮水, 空气流通, 自然光照, 环境相对湿度 50% ~ 60%, 室内温度 22 ~ 24℃。

1.2 试剂与仪器

荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 仪购自美国安捷伦科技有限公司 (型号 Mx3005P, 用于荧光定量 PCR), PCR 仪购自杭州博日科技股份有限公司 [型号 TC-96/G/H(b)B, 用于逆转录], 全自动核酸分析仪购自美国 BiOptic 公司

(型号 Qsep100), 微量紫外分光光度仪购自美国 Thermo Fisher 科技公司 (型号 Nano Drop2000)。

伊红、苏木精染液购自北京索莱宝科技有限公司 (货号 G1100、H8070), 5X All-In-One RT MasterMix 购自加拿大 Applied Biological Materials 公司 (货号 ABS-G490), 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 试剂盒购自北京宝日医生物技术有限公司 (货号 DRR096A), DME-F12 培养基购自美国 Hyclone 公司 (货号 SH30023), 胎牛血清购自美国 Gibco 公司 (货号 26140-079), Eugene RHD Transfection Reagent 购自美国 Promega 公司 (货号 E2311), opti-MEMR 购自美国 Gibco 公司 (货号 31985070), 芝麻油、雌二醇和黄体酮购自北京源叶生物科技有限公司 (货号 S25527、T92580、T88193), TRIzol 试剂购自日本 TaKaRa 公司 (货号 9108), lncRNA CD36-005 过表达腺病毒载体重组腺病毒购自上海恒恒生物科技有限公司 (货号 09081115/08072403), lncRNA CD36-005 siRNA 套装购自广州市锐博生物科技有限公司 (常规化学合成 siRNA, 货号 siG170301094144)。

1.3 方法

1.3.1 大鼠早期妊娠 每天 16:00 ~ 17:00 挑取处于发情期的雌性大鼠与健康雄性大鼠, 以 2:1 的比例合笼; 次日 8:00 ~ 9:00 检查雌鼠阴道内是否存在阴道栓, 或在笼中寻找已经脱落的阴道栓, 或做阴道涂片于镜下观察是否有精子, 检查到以上指标的当天定义为妊娠第 1 天 (D1 组)。收集妊娠第 1 ~ 5 天 (D1 组 ~ D5 组) 的子宫体; 妊娠第 6 ~ 8 天 (D6 组 ~ D8 组), 根据眼观变化来区分并收集子宫的胚胎着床部位与非着床部位。均用于后续实验。

1.3.2 人工诱导蜕膜化大鼠子宫构建 选取性成熟且发育良好的雄性大鼠, 经 2% 戊巴比妥钠麻醉后, 于无菌条件下进行双侧输精管结扎术; 恢复 15 d 后, 于每天 16:00 ~ 17:00 与发情期的雌性大鼠以 1:2 比例合笼; 次日 8:00 ~ 9:00 检查是否存在阴道栓, 见栓当天为假孕第 1 天; 假孕第 5 天的雌鼠经 2% 戊

巴比妥钠麻醉后,于无菌条件下进行诱导蜕膜化的处理,具体步骤为:一侧子宫腔内注射 25 μ L 芝麻油并作为诱导蜕膜化组,另一侧作为对照组;注射后 72 h 收集两侧子宫,通过眼观变化、组织形态学观察,检测蜕膜化标志基因心脏神经嵴衍生物表达蛋白基因 2 (heart and neural crest derivatives-expressed transcript 2, Hand2) 和催乳素家族 8 亚科 a 成员 2 (prolactin family 8, subfamily a, member 2, Prl8a2) 表达水平,以确定蜕膜化是否诱导成功并用于后续实验。

1.3.3 子宫组织苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE)染色 将大鼠子宫组织在 10% 多聚甲醛中固定,经石蜡包埋。切成 5 μ m 厚石蜡切片,再依次用二甲苯、无水乙醇、95% 乙醇、80% 乙醇脱蜡和梯度洗脱,HE 染色。然后,依次用 80% 乙醇、95% 乙醇、无水乙醇、二甲苯重新脱水和透明,再经中性树脂密封,随后进行组织学观察。

1.3.4 子宫内膜基质的细胞原代培养与体外诱导蜕膜化 取妊娠第 4 天大鼠子宫,颈椎脱臼处死后在 75% 乙醇中浸泡消毒 2 ~ 3 min,无菌条件下打开腹腔,分离双侧子宫,去除子宫周围的系膜与脂肪。纵向剖开双侧子宫腔后,将子宫收集至磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffered saline, PBS)中,剧烈振荡以去除子宫周围的血管及其他组织。清洗干净的子宫组织用 2% 胰蛋白酶 4 $^{\circ}$ C 消化 1 h 后,在室温下继续消化 15 min,剧烈振荡 2 ~ 3 min,观察到管内液体浑浊后立即用含 10% 胎牛血清的 DME/F-12 培养基结束消化。上述细胞液倒入滤网,收集液体中的细胞,1 000 r/min 离心 7 min,再挑取未消化尽的子宫组织,用 I 型胶原酶溶液,于 37 $^{\circ}$ C 消化 20 ~ 30 min,最后将全部收集的细胞接种在含 10% 胎牛血清的 DME/F-12 培养基的细胞培养皿中,37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱中培养 45 min 换液,去掉上清里的红细胞、子宫上皮细胞和杂质等,留下贴壁的内膜基质细胞。分离培养大鼠内膜基质细胞密度达到 70% ~ 80% 时,添加含有 10 nmol/L 雌二醇和 1 μ mol/L 孕酮的 2% DME/F-12 培养基诱导细胞蜕膜化,并作为诱导蜕膜化细胞组,未添加雌二醇和孕酮的作为对照组。培养 72 h 后进行后续实验。通过蜕膜化标志基因 (Hand2 和 Prl8a2) 表达水平检测,以确定蜕膜化是否诱导成功并用于后续实验。

1.3.5 子宫内膜基质细胞感染重组腺病毒 将人工

诱导蜕膜化的基质细胞分为感染空载组和感染过表达 lncRNACD36-005 重组腺病毒组。感染前用无胎牛血清的 DME/F-12 培养基将细胞饥饿过夜,细胞密度至 70% ~ 80% 时换成含 2% 胎牛血清的 DME/F-12 培养基,并进行下一步的感染:在感染过表达 lncRNACD36-005 重组腺病毒组细胞中添加 lncRNA CD36-005 重组腺病毒,感染空载组细胞中添加空载体作为对照。于 37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱中培养 6 ~ 8 h,将病毒液吸弃,换成含 2% 胎牛血清的 DME/F-12 培养基,继续培养 60 ~ 72 h 后收集细胞,用于后续实验。

1.3.6 子宫内膜基质细胞转染 将人工诱导蜕膜化的基质细胞分为无义对照组和转染 lncRNA CD36-005 siRNA 干扰片段组。转染前用无胎牛血清的 DME/F-12 培养基将细胞饥饿过夜,细胞密度至 30% ~ 50% 时换成含 2% 胎牛血清的 DME/F-12 培养基,进行细胞转染:在转染 lncRNA CD36-005 siRNA 干扰片段组细胞中添加 lncRNA CD36-005 siRNA 干扰片段。于 37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱中培养 36 h 后收集细胞,用于后续实验。

1.3.7 qRT-PCR 检测 lncRNA CD36-005 和蜕膜化标志基因表达水平 采用 TRIzol 试剂盒提取大鼠子宫组织总 RNA,操作步骤简要概括如下:在盛有液氮的研钵中将大鼠子宫组织研碎至粉末状后置于 TRIzol 溶液中振荡混匀;加入三氯甲烷震荡混匀再于室温下静置 2 min,于 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 1 min;收集上层水相并与 96% 乙醇混匀,将液体转移到核酸吸附柱里,于 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 1 min;弃滤液,加入 3 mol/L 乙酸钠,于 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 1 min;弃滤液,加入 75% 乙醇,于 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 1 min;重复上步操作 1 次;弃滤液,于 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 2 min;弃滤液,室温干燥 5 min;在核酸吸附柱中加入 DEPC 水溶解 2 min,再于 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 1 min;用微量紫外分光光度仪检测 RNA 浓度、纯度后备用。上述离心半径均为 6 cm。以经逆转录合成的 cDNA 为模板,利用 qRT-PCR 检测 lncRNA CD36-005 在大鼠早期妊娠子宫和人工诱导蜕膜化子宫组织中的表达,以及蜕膜化标志基因 (Hand2 和 Prl8a2) 在人工诱导蜕膜化子宫组织中的表达;提取大鼠子宫内膜基质细胞的总 RNA,逆转录后通过 qRT-PCR 检测 lncRNA CD36-005、Hand2、Prl8a2 表达。lncRNA CD36-005 正向引物:5'-GCTCCGCTGTGGAAATGGTAT-3',反向引物:5'-AAGAAGTCTGTTGTTGCCC

A-3', 长度分别为 21、20 bp; Prl8a2 正向引物: 5'-CC ATCCAGCGAGCTGAAGTCATC-3', 反向引物: 5'-TG CCTATACATGCGTGAACCCAG-3', 长度均为 23 bp; Hand2 正向引物: 5'-CCGACACCAAACCTCTCCAAG-3', 反向引物: 5'-TCTTGCTCGTTGCTGCTCACT-3', 长度均为 20 bp; GAPDH 正向引物: 5'-TTCAACGGCACA GTCAAGG-3', 反向引物: 5'-CTCAGCACCAGCATCA CC-3', 长度分别为 19、18 bp。反应条件: 95 ℃预变性 10 min, 95 ℃变性 15 s, 60℃退火 30 s, 72 ℃延伸 30 s, 以上步骤循环 40 次。以 GAPDH 为内参, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因相对表达量。

1.4 统计方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用单因素方差分析或 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA CD36-005 在大鼠早期妊娠子宫中的表达

D1 ~ D8 组子宫中 LncRNA CD36-005 相对表达量分别为 (1.02 ± 0.10)、(1.66 ± 0.31)、(2.10 ± 0.37)、(1.50 ± 0.29)、(0.61 ± 0.09)、(0.61 ± 0.07)、(0.64 ± 0.11) 和 (0.42 ± 0.08), 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 7.002, P = 0.000$); D5 ~ D8 组 LncRNA CD36-005 相对表达量较 D1 ~ D4 组降低 ($P < 0.05$)。D6 ~ D8 组的子宫着床位点和非着床位点中 lncRNA CD36-005 相对表达量比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 子宫着床位点 lncRNA CD36-005 相对表达量低于非着床位点。见表 1。

表 1 D6 ~ D8 组子宫着床位点和非着床位点中 lncRNA CD36-005 相对表达量比较 ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

组别	lncRNA CD36-005	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
D6组			
子宫着床位点	0.48 ± 0.05	-3.232	0.032
子宫非着床位点	1.03 ± 0.16		
D7组			
子宫着床位点	0.33 ± 0.06	-8.636	0.001
子宫非着床位点	1.00 ± 0.05		
D8组			
子宫着床位点	0.25 ± 0.05	-5.711	0.005
子宫非着床位点	1.02 ± 0.13		

2.2 LncRNA CD36-005 在大鼠人工诱导蜕膜化子宫组织中的表达

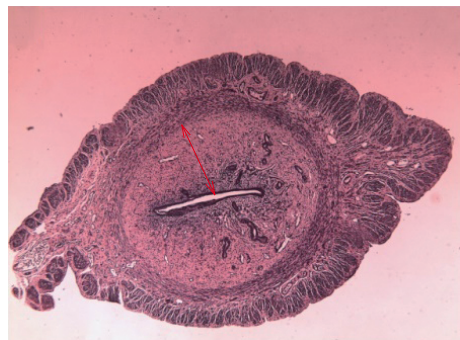
眼观人工诱导蜕膜化的大鼠子宫, 与对照组子宫比较, 诱导蜕膜化组子宫明显肿胀、增粗 (见图 1)。取两侧子宫组织 HE 染色切片镜下观察, 可见与对照组相比, 诱导蜕膜化组子宫基质明显增厚, 子宫腺体极度弯曲、腺腔膨胀、富含大量的腺体分泌物, 呈典型的子宫蜕膜化反应 (见图 2)。



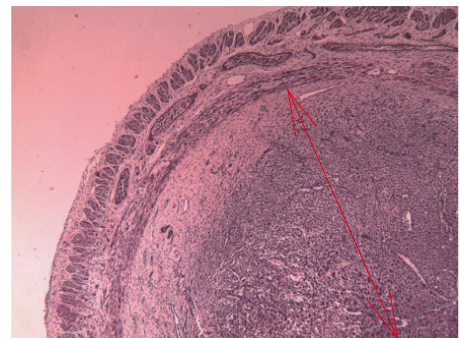
左侧: 对照组子宫; 右侧: 为诱导蜕膜化组子宫。

图 1 人工诱导蜕膜化 72 h 后的大鼠子宫形态

对照组 Hand2 相对表达量为 (1.024 ± 0.127), 诱导蜕膜化组为 (1.938 ± 0.169), 经 t 检验, 差异有统计



对照组子宫



诱导蜕膜化组子宫

红色双箭头区域为大鼠子宫内膜基质。

图 2 人工诱导蜕膜化 72 h 后的大鼠子宫 HE 染色图 ($\times 40$)

学意义($t=-4.316$, $P=0.005$), 诱导蜕膜化组 Hand2 相对表达量较对照组高。对照组 Prl8a2 相对表达量为(1.027 ± 0.157), 诱导蜕膜化组为(2.686 ± 0.166), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=-7.249$, $P=0.002$), 诱导蜕膜化组 Prl8a2 相对表达量较对照组高。

对照组 lncRNA CD36-005 相对表达量为(1.073 ± 0.224), 诱导蜕膜化组为(0.157 ± 0.012), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=4.091$, $P=0.026$), 诱导蜕膜化组 lncRNA CD36-005 相对表达量较对照组低。

2.3 LncRNA CD36-005 在体外诱导蜕膜化的内膜基质细胞中的表达水平

对照组 Hand2 相对表达量为(1.020 ± 0.107), 诱导蜕膜化细胞组为(3.499 ± 0.194), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=-11.166$, $P=0.000$), 诱导蜕膜化细胞组 Hand2 相对表达量较对照组高。对照组 Prl8a2 相对表达量为(1.012 ± 0.107), 诱导蜕膜化细胞组为($10\ 130.989 \pm 1\ 319.820$), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=-7.675$, $P=0.017$), 诱导蜕膜化细胞组 Prl8a2 相对表达量较对照组高。

对照组 lncRNA CD36-005 相对表达量为(1.002 ± 0.034), 诱导蜕膜化细胞组为(0.635 ± 0.019), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=9.359$, $P=0.000$), 对照组 lncRNA CD36-005 相对表达量较诱导蜕膜化细胞组低。

2.4 LncRNA CD36-005 对内膜基质细胞中蜕膜化标志基因表达的影响

感染空载组 Hand2 相对表达量为(1.000 ± 0.017), 感染过表达 lncRNACD36-005 重组腺病毒组为(0.537 ± 0.006), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=26.460$, $P=0.000$), 感染空载组 Hand2 相对表达量较感染过表达 lncRNACD36-005 重组腺病毒组高。感染空载组中 Prl8a2 相对表达量为(1.005 ± 0.074), 感染过表达 lncRNACD36-005 重组腺病毒组为(0.649 ± 0.031), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=4.449$, $P=0.011$), 感染空载组中 Prl8a2 相对表达量较感染过表达 lncRNACD36-005 重组腺病毒组高。

无义对照组 Hand2 相对表达量为(1.028 ± 0.170), 转染 lncRNA CD36-005 siRNA 干扰片段组为(1.816 ± 0.098), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=-4.020$, $P=0.016$), 转染 lncRNA CD36-005 siRNA 干扰片段组 Hand2 相对表达量较无义对照组高。无义

对照组 Prl8a2 相对表达量为(1.012 ± 0.113), 转染 lncRNA CD36-005 siRNA 干扰片段组为(2.140 ± 0.345), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=-3.103$, $P=0.036$), 无义对照组 Prl8a2 相对表达量较转染 lncRNA CD36-005 siRNA 干扰片段组低。

3 讨论

蜕膜化作为胚胎着床与妊娠的先决条件, 对维持胚胎的正常发育发挥了重要功能。蜕膜化进程中, 内膜基质细胞的形态学及功能出现了显著变化, 植入局部的内膜基质细胞首先开始剧烈地增殖与分化, 然后再扩展到整个内膜, 此时的子宫内膜即为蜕膜。蜕膜具有为胚胎发育提供生长因子和细胞因子、在妊娠期间发挥免疫调节作用、调控滋养细胞侵袭、支持母体血管以形成灌注和滋养发育中的胚胎等重要功能^[6]。因此, 深入研究蜕膜化过程的机制、寻找重要的调控分子, 成为当下研究的重点。

蜕膜化过程涉及大量的转录因子、调控因子、细胞因子等通过参与多种复杂的信号传导通路, 进而相互作用、共同影响了蜕膜化过程^[7-9]。卵巢分泌的雌、孕激素水平升高诱导了蜕膜化的发生, 进而为胚胎着床提供了必要的条件。雌二醇可影响孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达, 而孕激素通过结合并激活其特定的PR, 而对维持妊娠建立时子宫内膜的稳态具有重要的影响。研究发现, 排卵后孕激素水平不足与不孕和反复流产有关。PR 在人分泌期和妊娠期间的内膜基质细胞中高表达, 但在排卵后的上皮细胞中的表达水平却降低。用PR敲除的小鼠模型体外培养内膜基质细胞, 无法诱导发生蜕膜化, 进而可能会导致多种生殖障碍。以上结果提示, 孕激素及其受体是人类与啮齿类动物成功建立和维持妊娠的关键调节因子, 而孕激素信号传导通路对于蜕膜化和胚胎植入至关重要^[10-11]。既往研究认为, PR-A 蛋白是调节小鼠子宫蜕膜化的主要亚型, 而PR-B 蛋白则在人子宫蜕膜化过程中起主导作用^[12]。探寻由类固醇激素调控的基因表达模式, 也为研究蜕膜化的分子机制提供了一个新思路。据相关研究报道, 受孕激素调控且参与了内膜基质细胞蜕膜化的关键基因主要包括同源异型盒 A10 基因、叉头框蛋白 O1、Hand2 和骨形态发生蛋白 2 等^[13-19]。这些基因对于内膜容受性的建立发挥了不

可或缺的作用。

近年来发现, 非编码 RNA 可能通过表观遗传机制, 对子宫内膜蜕膜化的进程发挥关键作用。在人工诱导蜕膜化子宫中, miR-101a 与环氧合酶-2 蛋白的表达呈负相关, 而环氧合酶-2 是胚胎植入和蜕膜化所必需, 这提示 miR-101a 可能也是这一过程中重要的调节因子^[20]。通过微阵列技术寻找在非诱导与诱导蜕膜化的人子宫内膜基质细胞 (human endometrial stromal cells, HESCs) 之间差异表达的 miRNA 表达谱, 发现 miR-222 不仅在基质细胞中高表达, 且能够受环磷酸腺苷与孕激素诱导下调表达。miR-222 可能通过抑制基质细胞分化而抑制蜕膜化过程^[21]。miR-17-92 基因家族成员在胚胎植入部位或接受态子宫中显著高表达, 但其具体功能与机制尚不明确, 目前认为该基因簇可能靶向调节转化生长因子- β 信号通路靶向调节, 进而影响了子宫蜕膜化^[22]。在小鼠中, miR-22 表达上调可抑制 T 淋巴瘤侵袭和转移诱导因子 1 和 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 表达, 从而影响蜕膜化和胚胎植入^[23]。

但与蜕膜化过程相关的 lncRNAs 却鲜有报道, 关于 lncRNA 对蜕膜化过程发挥的作用和机制仍知之甚少。LIANG 等^[24]在其研究中首先报道 LINC00473 在子宫蜕膜化中的作用及机制, 体外诱导蜕膜化的 HESCs 中, LINC00473 的表达随蜕膜化进程而显著上调; 而在内膜基质细胞中干扰 LINC00473 表达后, 与蜕膜化相关基因, 如同源异型盒 A10 基因、叉头框蛋白 O1 等的表达水平也显著下调; 这说明 LINC00473 对于建立与维持子宫蜕膜化过程是必不可少的。蜕膜化进程被认为与滋养层的入侵程度和胎盘的建立紧密相关, 成功的胚胎植入和胎盘建立都依赖于子宫内膜基质细胞的蜕膜化。目前研究普遍认为, 妊娠早期的植入失败和胎盘缺陷所导致的胎盘功能受损, 是先兆子痫发生的主要原因。既往研究报道, 磷酸甘油酸激酶 1 假基因 2 (phosphoglycerate kinase 1, PGK1P2) 是个在重度子痫前期患者的蜕膜组织中显著低表达的 lncRNA。研究者通过体外实验发现, PGK1P2 的表达水平受内膜基质细胞蜕膜化进程的诱导; 反之, 当 PGK1P2 缺乏时, 内膜基质细胞的蜕膜化进程受到抑制。PGK1P2 还可作为“分子海

绵”, 通过抑制 miR-330-5p 的表达和功能, 进而调节 PGK1 mRNA 和蛋白的表达^[25]。类似地, 己糖激酶 2 假基因 1 假基因 2 (hexokinase 2 pseudogene 1, HK2P1) 是个在重度先兆子痫患者的蜕膜组织中表达异常下降的 lncRNA。根据 LV 等^[26]报道, 在 HESCs 中干扰 HK2P1 表达, 可影响内膜基质细胞的增殖和分化, 进而损害子宫蜕膜化。其深入的机制研究结果提示, HK2P1 可作为竞争性内源性 RNA, 通过 miR-6887-3p 影响其同源基因己糖激酶 2 表达。这些研究结果都说明 lncRNA 对子宫蜕膜化具有一定的调控作用, 未来仍需要更加深入地探寻 lncRNA 在子宫蜕膜化进程中的作用机制, 并寻找更多有价值的标志基因。

本研究首先检测了 lncRNA CD36-005 在大鼠早期妊娠子宫、人工诱导蜕膜化子宫, 以及体外诱导蜕膜化的内膜基质细胞中的表达。结果显示, 在大鼠早期妊娠子宫中, 从妊娠第 5 天开始, lncRNA CD36-005 的表达水平下降, 在妊娠第 8 天表达水平最低; 在妊娠第 6~8 天, 子宫的着床部位中 lncRNA CD36-005 的表达水平显著低于非着床部位; 芝麻油人工诱导的蜕膜化子宫中, lncRNA CD36-005 表达水平显著下降。此外, 在体外用雌、孕激素诱导蜕膜化的内膜基质细胞中, lncRNA CD36-005 的表达水平显著下降, 与体内 lncRNA CD36-005 的表达相吻合。在蜕膜化的内膜基质细胞中检测 lncRNA CD36-005 对蜕膜化标志基因 Hand2 和 Prl8a2 表达的影响, 结果显示 lncRNA CD36-005 抑制了 Hand2 和 Prl8a2 的表达。

综上所述, 本研究初步探究了 lncRNA CD36-005 对大鼠子宫蜕膜化的作用机制。结果提示 lncRNA CD36-005 影响了内膜基质细胞的蜕膜化, 进而抑制了子宫蜕膜化进程。

参 考 文 献 :

- [1] 王梦洁, 李志芳. 蜕膜化相关因素在复发性流产中的作用机制[J]. 中国妇产科临床杂志, 2024, 25(6): 560-562.
- [2] SALMASI S, HEIDAR M S, KHAKSARY MAHABADY M, et al. MicroRNAs, endometrial receptivity and molecular pathways[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2024, 22(1): 139.
- [3] ZHANG L, SUN H L, CHEN X J. Long noncoding RNAs in human reproductive processes and diseases[J]. Mol Reprod Dev, 2024, 91(1): e23728.
- [4] 李琴华, 刘宇涵, 刘磊, 等. 多囊卵巢综合征子宫内局部相关

- 分子变化的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(8): 32-37.
- [5] ZHANG X Y, XU Y, FU L L, et al. Identification of mRNAs related to endometrium function regulated by lncRNA CD36-005 in rat endometrial stromal cells[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 96.
- [6] KUBOTA K. Molecular approaches to mammalian uterine receptivity for conceptus implantation[J]. *J Reprod Dev*, 2024, 70(4): 207-212.
- [7] 陈恒禧, 黄薇. 子宫内膜蜕膜化调节机制的研究现状[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(3): 218-221.
- [8] 余力, 罗伊凡, 张新宝, 等. 前脑啡肽在子宫内膜间质细胞蜕膜化中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(8): 24-31.
- [9] 鞠文涵, 连方, 赵帅, 等. 基膜结构蛋白在胚胎植入与早期胚胎发育中的作用研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(3): 57-62.
- [10] GÜNTHER V, ALLAHQOLI L, DEENADAYAL-METTLER A, et al. Molecular determinants of uterine receptivity: comparison of successful implantation, recurrent miscarriage, and recurrent implantation failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17616.
- [11] DIAS da SILVA I, WUIDAR V, ZIELONKA M, et al. Unraveling the dynamics of estrogen and progesterone signaling in the endometrium: an overview[J]. *Cells*, 2024, 13(15): 1236.
- [12] 蒋莎, 陈璐, 王伟, 等. 孕激素及其受体与蜕膜化[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(6): 495-498.
- [13] MISHRA A, MODI D. Role of HOXA10 in pathologies of the endometrium[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2025, 26(1): 81-96.
- [14] PÎRLOG L M, PĂTRĂȘCANU A A, ONA M D, et al. HOXA10 and HOXA11 in human endometrial benign disorders: unraveling molecular pathways and their impact on reproduction[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(4): 563.
- [15] OZDEMIR F, DEMIR M B, KUTUK S, et al. Impact of hysterosalpingography on endometrial HOXA-10 and HOXA-11 mRNA expression: a clinical trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(19): e42393.
- [16] OH Y, QUIROZ E, WANG T Y, et al. The NR2F2-HAND2 signaling axis regulates progesterone actions in the uterus at early pregnancy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1229033.
- [17] MURATA H, TANAKA S, HISAMATSU Y, et al. Transcriptional regulation of LGALS9 by HAND2 and FOXO1 in human endometrial stromal cells in women with regular cycles[J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(11): gaab063.
- [18] HUANG Y J, DAI F F, CHEN L P, et al. BMP4 in human endometrial stromal cells can affect decidualization by regulating FOXO1 expression[J]. *Endocrinology*, 2024, 165(6): bqae049.
- [19] THAPA R, DRUESSEL L, MA L, et al. ATOH8 expression is regulated by BMP2 and plays a key role in human endometrial stromal cell decidualization[J]. *Endocrinology*, 2023, 165(1): bqad188.
- [20] CHAKRABARTY A, TRANGUCH S, DAIKOKU T, et al. MicroRNA regulation of cyclooxygenase-2 during embryo implantation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(38): 15144-15149.
- [21] QIAN K, HU L L, CHEN H, et al. Hsa-miR-222 is involved in differentiation of endometrial stromal cells in vitro[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(10): 4734-4743.
- [22] OLIVE V, JIANG I, HE L. mir-17-92, a cluster of miRNAs in the midst of the cancer network[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(8): 1348-1354.
- [23] MA H L, GONG F, TANG Y, et al. Inhibition of endometrial Tiam1/Rac1 signals induced by miR-22 up-regulation leads to the failure of embryo implantation during the implantation window in pregnant mice[J]. *Biol Reprod*, 2015, 92(6): 152.
- [24] LIANG X H, DENG W B, LIU Y F, et al. Non-coding RNA LINC00473 mediates decidualization of human endometrial stromal cells in response to cAMP signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22744.
- [25] TONG J, YANG J Q, LV H, et al. Dysfunction of pseudogene PGK1P2 is involved in preeclampsia by acting as a competing endogenous RNA of PGK1[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 13: 37-45.
- [26] LV H, TONG J, YANG J Q, et al. Dysregulated pseudogene HK2P1 may contribute to preeclampsia as a competing endogenous RNA for hexokinase 2 by impairing decidualization[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 648-658.
- (李科 编辑)
- 本文引用格式:** 张雪莹, 徐影, 付璐璐, 等. lncRNA CD36-005对大鼠子宫内膜蜕膜化的作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(16): 28-34.
- Cite this article as:** ZHANG X Y, XU Y, FU L L, et al. Investigation of the mechanism by which lncRNA CD36-005 regulates decidualization in the rat endometrium[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(16): 28-34.