

# 尿路上皮癌抗原1促进滋养细胞功能及对上皮-间质转化转化的调控作用

孙建华<sup>1,2</sup>, 张逸<sup>1</sup>, 杨丽萍<sup>1</sup>, 周立<sup>1,2</sup>, 卢喜洋<sup>2</sup>, 李久现<sup>2</sup>, 陈萍<sup>1</sup>

<sup>1</sup>河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046; <sup>2</sup>河南中医药大学第一附属医院妇产科, 河南 郑州 450099

**摘要:**目的 研究尿路上皮癌抗原1(UCA1)对滋养细胞(HTR-8/SVneo)侵袭和迁移能力及上皮-间质转化(EMT)特性的影响,探索UCA1在输卵管妊娠(TP)发生发展过程中的作用及机制。方法 实验设为空白对照组及IL-6刺激组,采用qRT-PCR检测滋养细胞UCA1表达,划痕实验检测细胞迁移功能;通过瞬时转染构建HTR-8/SVneo细胞UCA1沉默细胞模型,细胞设为空白对照组及UCA1沉默组,分别采用划痕实验和transwell侵袭实验、qRT-PCR及Western blot实验检测UCA1对HTR-8/SVneo细胞迁移、侵袭能力及EMT标志物表达水平的影响。结果 IL-6干预后HTR-8/SVneo细胞迁移距离增加,UCA1表达显著上调( $P<0.01$ );沉默UCA1后HTR-8/SVneo细胞UCA1表达明显下调,迁移距离明显缩短、穿膜细胞个数明显减少( $P<0.01$ ),EMT上皮标志物E-cadherin mRNA表达显著上调( $P<0.01$ ),间质标志物integrin  $\beta$ 、Vimentin、N-cadherin mRNA表达下调( $P<0.01$ 、 $P<0.05$ 、 $P<0.01$ );EMT上皮标志物E-cadherin蛋白表达上调( $P<0.01$ ),间质标志物integrin  $\beta$ 、Vimentin、N-cadherin蛋白表达下调( $P<0.01$ )。结论 UCA1可能是促进TP发生发展的关键基因,有望成为该疾病新的治疗靶点。

**关键词:**输卵管妊娠;UCA1;迁移侵袭;上皮-间质转化

## High expression of long noncoding RNA UCA1 promotes invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition of trophoblasts *in vitro*

SUN Jianhua<sup>1,2</sup>, ZHANG Yi<sup>1</sup>, YANG Liping<sup>1</sup>, ZHOU Li<sup>1,2</sup>, LU Xiyang<sup>2</sup>, LI Jiuxian<sup>2</sup>, CHEN Ping<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Clinical College of Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China

**Abstract: Objective** To investigate the role of urothelial carcinoma antigen 1 (UCA1) in regulation of invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of trophoblast HTR-8/SVneo cells and its association with tubal pregnancy. **Methods** Cultured HTR-8/SVneo cells stimulated with interleukin-6 (IL-6) were examined for changes in UCA1 expression and cell migration ability using qRT-PCR and scratch assay, respectively. A HTR-8/SVneo cell model with UCA1 silencing was constructed by transient transfection, and the migration and invasion abilities of the cells were assessed using Scratch assay and Transwell assay; qRT-PCR and Western blotting were performed to detect the mRNA and protein expression levels of EMT markers. **Results** HTR-8/SVneo cells stimulated with IL-6 exhibited significantly increased migration ability and up-regulated expression of UCA1 ( $P<0.01$ ). UCA1 silencing obviously suppressed migration and invasion abilities of HTR-8/SVneo cells ( $P<0.01$ ), significantly up-regulated the mRNA and protein expressions of EMT epithelial marker E-cadherin ( $P<0.01$ ), and down-regulated the expressions of the mesenchymal markers integrin  $\beta$ , vimentin and N-cadherin ( $P<0.05$ ). **Conclusion** UCA1 may be a key gene that promotes the occurrence of tubal pregnancy and thus provides a new therapeutic target for tubal pregnancy.

**Keywords:** tubal pregnancy; urothelial carcinoma antigen 1; migration; invasion; epithelial-mesenchymal transition

异位妊娠是妇产科常见的急腹症,也是导致妊娠早期孕妇出血性死亡的主要原因,发病率约2%,其中输卵管妊娠(TP)最为常见<sup>[1,3]</sup>。做为二氢叶酸还原酶抑制剂,甲氨蝶呤可以抑制滋养细胞增殖,破坏绒毛活性,是目前治疗TP的一线用药,但存在肝、肾功能损害、脱发、

骨髓抑制等不良反应<sup>[1]</sup>。因此,深入了解TP发生、发展的分子机制,探索新的治疗靶点仍至关重要。

LncRNA是一种长度大于200 nt的RNA分子,不参与蛋白质编码,但可以调控细胞增殖、分化、侵袭、迁移、凋亡等多种生物学功能的发挥<sup>[4,5]</sup>,LncRNA表达异常和胃癌、食管鳞状细胞癌、膀胱癌等多种肿瘤疾病的发生有关<sup>[6-8]</sup>,还可引起复发性流产、先兆子痫等妇科疾病<sup>[9-13]</sup>。尿路上皮癌抗原1(UCA1)是一种首次在膀胱癌中发现并得名的lncRNA,其表达失调不仅可以促进肿瘤的发生、发展<sup>[8,14]</sup>,还和子痫前期、妊娠期高血压、妊娠丢失等多种妇科疾病的发生有关<sup>[15-18]</sup>。研究表明,UCA1低表达可使滋养细胞侵袭、迁移能力减弱,造成滋养细胞侵袭不足,从而导致流产等疾病发生<sup>[17,18]</sup>。而

收稿日期:2023-08-16

基金项目:国家自然科学基金青年基金(82004412);河南中医药大学博士科研启动基金(RSBSJJ2019-29);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药青苗人才培养项目(豫卫中医函[2021]16号);河南中医药大学重点学科建设项目(15102044-2020)

Supported by Youth Fund of National Natural Science Foundation of China (82004412).

作者简介:孙建华,博士,讲师,主治医师,E-mail:1280588688@qq.com

通信作者:陈萍,主任医师,硕士生导师,E-mail: pingping6768@126.com

输卵管妊娠破裂导致的急腹症却和滋养细胞不断向输卵管侵袭密切相关。然而,UCA1是否介导了TP的发病机制仍不清楚。

本研究拟制备TP滋养细胞模型探讨UCA1表达变化,观察UCA1对滋养细胞侵袭、迁移等生物学功能的作用,并对其潜在分子机制进行评价,以期TP药物治疗的靶点探索提供参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料细胞株

人绒毛膜滋养层细胞株HTR-8/SVneo购自广州吉妮欧生物科技有限公司。

### 1.2 主要试剂耗材与仪器

无水乙醇、甲醇(上海阿拉丁生化科技股份有限公司),胎牛血清、双抗(青链霉素、链霉素)、RPMI 1640培养基、Opti-MEM培养基、PBS缓冲液、基质胶(Gibico),多聚甲醛固定液、结晶紫(白鲨生物科技有限公司),Lipofectamine3000(Thermo),UCA1 siRNA、UCA1阴性对照(广州达弘生物科技有限公司),实时荧光定量PCR试剂盒(Promega),RIPA蛋白裂解液(弗德生物科技有限公司),Trizol、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒(上海翊圣生物科技有限公司),PVDF膜(Merck Millipore),兔抗 E-cadherin 抗体(SAB),兔抗 Vimentin 抗体(Abcam),兔抗 N-cadherin 抗体、兔抗 integrin  $\beta$ 3 抗体、山羊抗兔荧光二抗(CST),细胞培养皿、细胞培养板、Transwell培养小室(Corning),离心机(Eppendorf),倒置光学显微镜(AxioObserver),Real time PCR引物序列由擎科生物科技有限公司合成,酶标仪(Tecan),电泳仪、转膜电泳槽(Bio-rad)、逆转录仪、qPCR仪名称(BIO-RAD)。

### 1.3 方法

1.3.1 细胞模型制备 行划痕实验(具体见1.3.4)后加入IL-6干预HTR-8/SVneo细胞,使其终浓度为5 ng/mL。根据是否采用IL-6干预将两组细胞分别命名为IL-6组及其空白对照NC组。

1.3.2 细胞培养 HTR-8/SVneo细胞以RPMI 1640培养基(10% FBS、1%青链霉素双抗)于37 °C、5% CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中进行常规培养。细胞铺满培养皿表面75%~85%时,以0.25%的胰酶消化传代。

1.3.3 细胞转染 细胞接种于六孔板后以10% FBS(不含抗生素)培养,贴壁过夜使细胞密度达30%~50%。用125  $\mu$ L Opti-MEM稀释5  $\mu$ L lipo3000,125  $\mu$ L Opti-MEM稀释2  $\mu$ g siRNA,把稀释的lipo3000和siRNA轻轻混匀,室温孵育15 min,加入待转染细胞的培养基中。根据是否转染UCA1 siRNA将两组细胞分别命名为si-UCA1组及其阴性对照NC组。

1.3.4 划痕实验检测细胞迁移 显微镜下观察细胞融合约90%时,用200  $\mu$ L的枪头垂直于6孔板板底用力划痕。用PBS将细胞轻轻漂洗后吸弃,加入2 mL 1% FBS并于显微镜下拍照( $\times$ 40),继续放入培养箱中培养24 h。显微镜下观察HTR-8/SVneo细胞迁移情况并拍照记录及观察比较。

1.3.5 Transwell侵袭实验检测细胞侵袭 Matrigel基质胶溶解稀释后铺于Transwell小室,37 °C孵育过夜使胶凝固。细胞消化后以无血清的培养基进行洗涤并重悬,调整细胞密度至 $1 \times 10^5$ /mL,每小室加入200  $\mu$ L细胞悬液,20%的FBS加入下室,于37 °C、5% CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中孵育24 h取出,PBS漂洗后用4%多聚甲醛固定、100%甲醇透化、0.1%结晶紫染色液染色,棉签轻轻擦去上室内细胞,于倒置显微镜下观察并记录各组穿膜细胞数并拍照( $\times$ 100),每个小室随机选择5个视野进行拍照。

1.3.6 RT-qPCR检测细胞 mRNA 及UCA1表达水平按Trizol试剂盒说明书提取细胞总RNA。按试剂盒说明书将提取的总RNA逆转录为cDNA。PCR扩增反应条件:95 °C 10 min进行变性;45 °C 1 min退火;95 °C 5 s,60 °C 60 s,40个循环进行扩增。以GAPDH基因为内参,以2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>法对目标基因进行检测。引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

Tab.1 Primer sequences for quantitative real-time PCR

| Gene               | Primer sequence (5'-3')  |
|--------------------|--------------------------|
| UCA1               | F: TTTGCCAGCCTCAGCTTAAT  |
|                    | R: TTGTCCCCATTTTCCATCAT  |
| E-Cadherin         | F: TGGTACCTGGCAAGATGCAG  |
|                    | R: GGGGGCTTCATTCACATCCA  |
| Integrin $\beta$ 3 | F: TTCAATGCCACCTGCCTCAA  |
|                    | R: TTGGCCTCAATGCTGAAGCTC |
| N-cadherin         | F: ACCTTTCCTGCGGATACGCTG |
|                    | R: TGAATAACCCGTCGTTGCTG  |
| Vimentin           | F: GGACCAGCTAACCAACGACA  |
|                    | R: AAGGTCAAGACGTGCCAGAG  |
| GAPDH              | F: TCGGAGTCAACGGATTTGGT  |
|                    | R: TTCCCGTTCTCAGCCTTGAC  |

F: Forward primer; R: Reverse primer.

1.3.7 Western blot检测各组细胞相关蛋白表达水平将处理完成的细胞以PBS漂洗3次,加入RIPA缓冲液进行充分裂解,提取总蛋白,检测浓度后加入loading buffer并煮沸变性。SDS-PAGE凝胶电泳分离等量的蛋白质,经转膜、封闭后加一抗4 °C孵育过夜,加二抗常温孵育1 h,TBST冲洗后进行显影并于凝胶成像系统曝光取像。使用Image J软件分析条带灰度值,根据内参GAPDH进行灰度值校正,再以对照组为标准进行归一化处理。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行数据统计分析,GraphPad prism7软件进行绘图。数据以均数±标准差表示,两组

间数据差异采用*t*检验进行比较, $P<0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

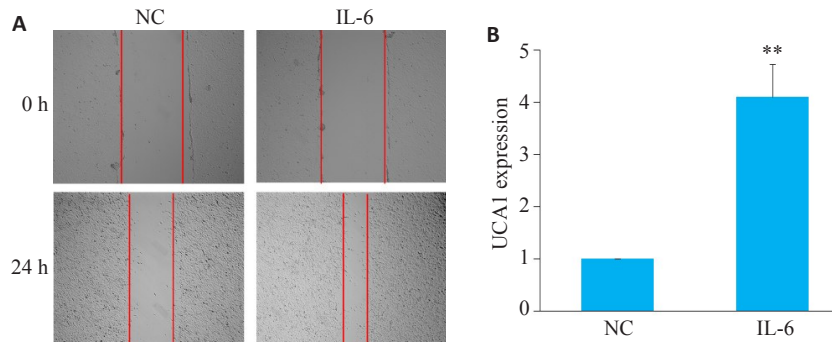


图1 IL-6对HTR-8/SVneo细胞迁移及UCA1表达的影响

Fig.1 Effect of IL-6 on HTR-8/SVneo cell migration and UCA1 expression. A: Wound healing assay of the cells (Original magnification:  $\times 40$ ). B: UCA1 expression level in control and IL-6-treated cells. \*\* $P<0.01$  vs negative control (NC) group.

## 2 结果

### 2.1 IL-6对HTR-8/SVneo细胞迁移及UCA1表达的影响

与空白组比较,IL-6处理组细胞迁移距离明显增加,UCA1表达含量显著上调( $P<0.01$ ,图1)。

### 2.2 将UCA1 siRNA瞬时转染至HTR-8/SVneo细胞对UCA1表达进行下调

将UCA1 siRNA瞬时转染至HTR-8/SVneo细胞,qRT-PCR实验结果显示,UCA1 siRNA转染后HTR-8/SVneo细胞UCA1表达显著下调( $P<0.01$ ,图2)。

### 2.3 下调UCA1表达抑制HTR-8/SVneo细胞迁移和侵袭

采用划痕实验检测细胞迁移,Transwell实验检测细胞侵袭,结果显示,si-UCA1组细胞迁移距离明显小于对照组,细胞侵袭个数明显少于对照组( $P<0.01$ ,图3)。

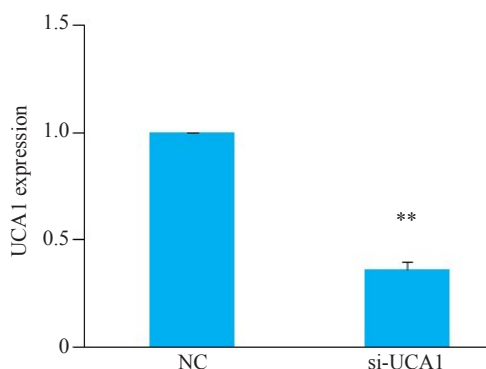


图2 转染UCA1 siRNA后两组HTR-8/SVneo细胞UCA1表达

Fig.2 Changes in expression level of UCA1 in HTR-8/SVneo cells after transfection with UCA1 siRNA. \*\* $P<0.01$  vs NC group.

### 2.4 下调UCA1表达抑制HTR-8/SVneo细胞上皮-间质转化(EMT)特性

RT-qPCR结果显示,与对照组比较,转染UCA1 siRNA后,HTR-8/SVneo细胞EMT上皮标志物E-cadherin mRNA表达显著上调( $P<0.01$ ),间质标志物integrin  $\beta 3$ 、Vimentin、N-cadherin mRNA表达显著下调( $P<0.05$ )。Western Blot结果显示,与对照组比较,转染UCA1 siRNA后,HTR-8/SVneo细胞EMT上皮标志物E-cadherin蛋白表达显著上调( $P<0.01$ ),间质标志物integrin  $\beta 3$ 、Vimentin、N-cadherin蛋白表达显著下调( $P<0.01$ ,图4)。

## 3 讨论

UCA1是一种人类特异性lncRNA,已有报道显示其参与子痫前期的发病机制。通过促进滋养层细胞局部缺氧适应,UCA1可通过循环外泌体将胎盘应激与内皮损伤联系起来<sup>[19]</sup>。与此同时,UCA1高表达也被报导和多种肿瘤细胞侵袭及疾病进展相关<sup>[20-22]</sup>。众所周知,在胚胎着床过程中滋养细胞介导的侵袭、迁移的特点和肿瘤细胞具有高度的相似性<sup>[23]</sup>。胚胎在子宫内正常着床时,滋养细胞侵袭受到精准调控,使得滋养细胞最终穿透蜕膜层侵袭至肌层内1/3<sup>[23]</sup>。而发生输卵管妊娠时这种“有控”的调节机制出现紊乱,滋养细胞不断向输卵管肌层及浆膜层过度侵袭可导致输卵管破裂<sup>[24]</sup>。因此,研究滋养细胞侵袭迁移功能的调控机制,对于发现异位妊娠的潜在治疗靶点具有重要的意义。本研究中,我们通过IL-6干预HTR-8/SVneo细胞模拟输卵管妊娠滋养细胞模型,分别用迁移实验和transwell侵袭实验检测

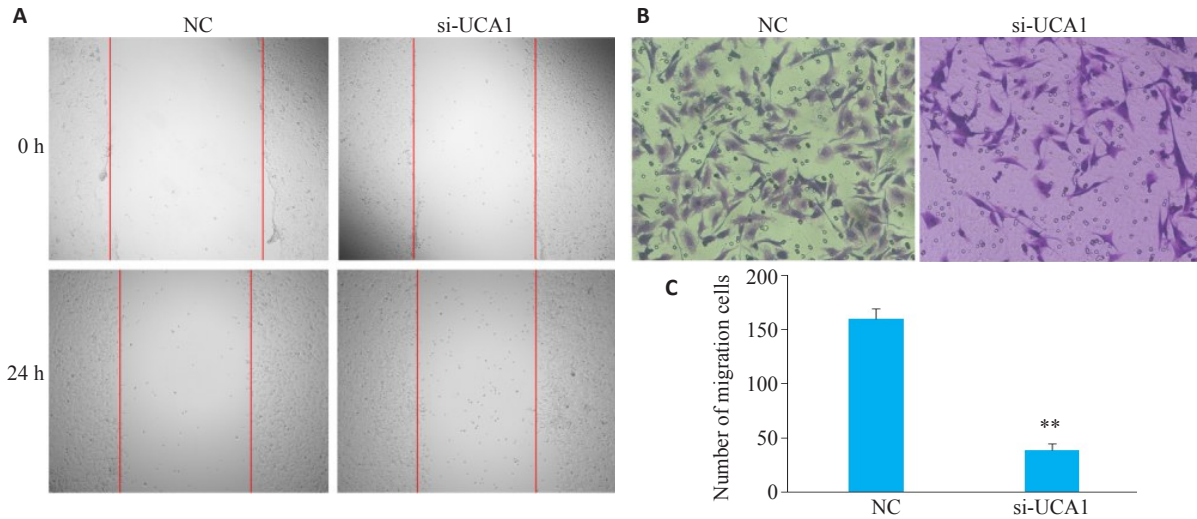


图3 两组HTR-8/SVneo细胞迁移、侵袭能力比较

Fig.3 Changes in migration and invasion abilities of HTR-8/SVneo cells after transfection with UCA1 siRNA. **A:** Wound healing assay of the cells ( $\times 40$ ). **B:** Transwell invasion assay of the cells ( $\times 100$ ). **C:** Number of invasion cells in NC and si-UCA1 group. \*\* $P < 0.01$  vs NC group.

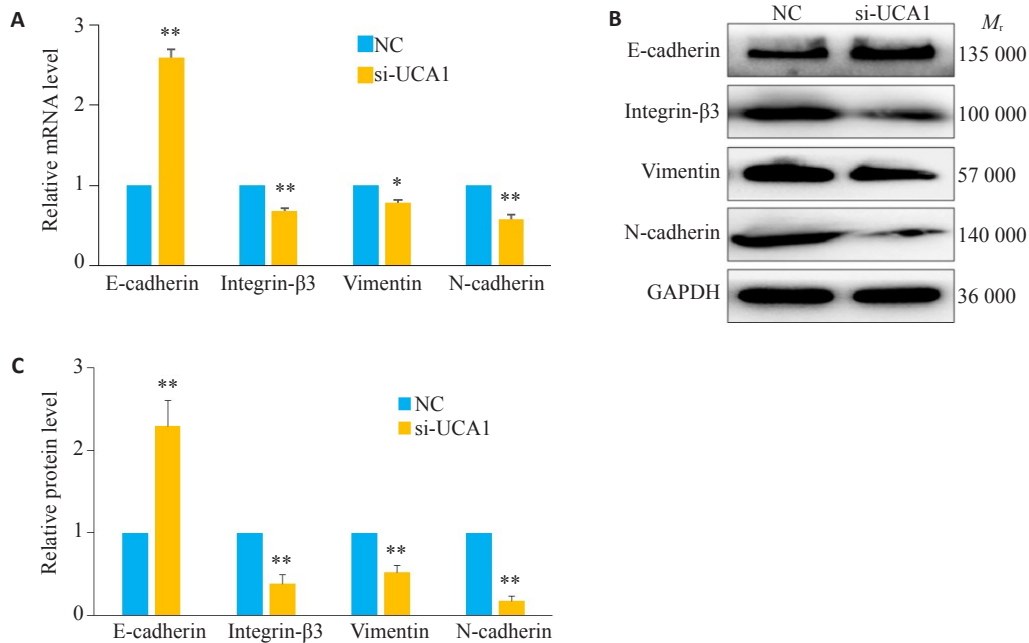


图4 两组HTR-8/SVneo细胞EMT标志物表达

Fig.4 Expression levels of mRNA or proteins of EMT markers in HTR-8/SVneo cells transfected with UCA1 siRNA. **A:** mRNA expressions of the markers. **B, C:** Relative protein levels of E-cadherin, integrin $\beta 3$ , vimentin and N-cadherin in HTR-8/SVneo cells in NC and si-UCA1 group. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs negative control group.

HTR-8/SVneo细胞迁移和侵袭能力,并检测模型条件下UCA1表达水平。结果发现,经IL-6处理后HTR-8/SVneo细胞侵袭及迁移能力均显著增强,且细胞UCA1表达含量明显提高,提示TP滋养细胞侵袭及迁移能力增强可能和UCA1高表达相关。因此,我们采用小RNA干扰技术敲低UCA1在HTR-8/SVneo细胞中的表

达,通过实时荧光定量PCR法检测UCA1表达以验证转染效果,transwell侵袭及迁移实验检测UCA1敲低后HTR-8/SVneo细胞侵袭、迁移能力。结果提示,siRNA干扰后UCA1表达明显下调,HTR-8/SVneo细胞侵袭及迁移能力均明显下降,反向证明了UCA1对滋养细胞侵袭和迁移的促进作用。Shao及Xu等团队研究了

UCA1 在复发性流产发病中的作用, 结果表明敲低 UCA1 能够抑制 HTR-8/SVneo 细胞活力并减弱细胞增殖和侵袭迁移能力, 这和我们下调 UCA1 表达抑制 HTR-8/SVneo 细胞侵袭、迁移的研究结果一致<sup>[17,18]</sup>。不同的是, 我们首次探讨了 UCA1 在 TP 中可能发挥的关键作用。

肿瘤细胞的 EMT 是一种上皮向间充质转化的生物学过程。在肿瘤进展过程中 EMT 路径激活可致细胞间连接断裂、细胞极性丧失、基底膜降解及细胞外基质重组, 从而促进肿瘤细胞的侵袭、迁移、转移和耐药<sup>[25]</sup>。EMT 发生后上皮标志蛋白 E-cadherin 表达下调, 间质标志蛋白 N-cadherin、integrin  $\beta$ 3、Vimentin 表达上调<sup>[23]</sup>。这些标志蛋白除介导肿瘤细胞 EMT 外, 还在其他细胞的粘附及侵袭中发挥关键的调控作用, 特别是在滋养细胞的介导的胚胎着床中也充当重要角色。虽然以往文章报道了 UCA1 通过调控 HIF-1 $\alpha$  影响胚胎对缺氧环境的适应性, 但并未涉及其侵入肌层的功能, 且在异位妊娠中的作用亦不明确<sup>[19]</sup>。既往研究表明, 在膀胱癌、乳腺癌等疾病中 UCA1 表达失调和肿瘤 EMT 及疾病进展有一定的相关性<sup>[26,27]</sup>。本研究发现 UCA1 表达增强可促进滋养细胞侵袭及迁移能力, 然而 UCA1 是否介导滋养细胞 EMT 仍不清楚, 因此我们采用 qRT-PCR 及 Western Blot 检测 UCA1 沉默后 HTR-8/SVneo 细胞 EMT 上皮及间质标志物 mRNA 及蛋白的表达含量, 结果显示, 上皮标志分子 E-cadherin mRNA 及蛋白表达上调, 间质标志分子 N-cadherin、integrin  $\beta$ 3、Vimentin mRNA 及蛋白表达下调, 提示在滋养细胞中 UCA1 可以通过影响 EMT 相关分子促进滋养细胞侵袭和迁移。本研究首次揭示了 UCA1 可以通过调控 EMT 促进 HTR-8/SVneo 细胞侵袭和迁移。然而, 本研究未能将 UCA1 直接调控的 miRNA 及下游作用靶点进行完整阐述。

综上所述, 在发生胚胎着床过程中, LncRNA UCA1 可能发挥关键的调控功能, 其通过介导 EMT 相关蛋白高表达, 增强滋养细胞的侵袭、迁移能力, 从而导致其不断侵袭输卵管的严重危害。本研究初步阐释了 UCA1 对滋养细胞侵袭、迁移功能的影响及 UCA1 与 EMT 相关蛋白的关系, 为 TP 药物治疗突破提供了初步实验依据。

#### 参考文献:

[1] No authors listed. ACOG practice bulletin No. 191 summary: tubal ectopic pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(2): 409-11.  
 [2] Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: history, incidence, epidemiology, and risk factors[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2012, 55(2): 376-86.  
 [3] Zhang D, Shi W, Li C, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study[J]. *BJOG*, 2016, 123: 82-89.

[4] Huang LA, Lin CR, Yang LQ. Plumbing mysterious RNAs in "dark genome" for the conquest of human diseases[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(6): 1577-95.  
 [5] Yang CB, Liang YH, Shu JA, et al. Long non-coding RNAs in multiple myeloma (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2023, 62(6): 69.  
 [6] Han S, Chen XR, Huang L. The tumor therapeutic potential of long non-coding RNA delivery and targeting[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1371-82.  
 [7] Bian BX, Li L, Ke X, et al. Urinary exosomal long non-coding RNAs as noninvasive biomarkers for diagnosis of bladder cancer by RNA sequencing[J]. *Front Oncol*, 2022, 12(6): 976329.  
 [8] Chen W, He QJ, Liu JJ, et al. PLAGL2 promotes Snail expression and gastric cancer progression via UCA1/miR-145-5p/YTHDF1 axis [J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44(4): 328-40.  
 [9] Wang Y, Cheng Q, Xia ZY, et al. Whole-transcriptome sequencing identifies key mRNAs, miRNAs, lncRNAs, and circRNAs associated with unexplained recurrent pregnancy loss[J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 389(1): 129-43.  
 [10] Gan JY, Gu T, Yang HQ, et al. Non-coding RNAs regulate spontaneous abortion: a global network and system perspective [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4214.  
 [11] Huang ZY, Yu H, Du GZ, et al. Enhancer RNA lnc-CES1-1 inhibits decidual cell migration by interacting with RNA-binding protein FUS and activating PPAR $\gamma$  in URPL [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24(3): 104-12.  
 [12] Sun NX, Qin ST, Zhang L, et al. Roles of noncoding RNAs in preeclampsia[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 1-20.  
 [13] Xu YT, Wu D, Hui BQ, et al. A novel regulatory mechanism network mediated by lncRNA TUG1 that induces the impairment of spiral artery remodeling in preeclampsia[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(4): 1692-705.  
 [14] Wang XH, Sun MJ, Gao ZK, et al. N-nitrosamines-mediated downregulation of lncRNA-UCA1 induces carcinogenesis of esophageal squamous by regulating the alternative splicing of FGFR2[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 855(10): 158918.  
 [15] Tang CQ, Deng YX, Shao SR, et al. Long noncoding RNA UCA1 promotes the expression and function of P-glycoprotein by sponging miR-16-5p in human placental BeWo cells[J]. *FASEB J*, 2023, 37(1): e22657  
 [16] Li J, Lu YL, Wang Y, et al. Long noncoding RNA urothelial carcinoma associated 1 protects human placental vascular endothelial cells from hypoxia-induced damage by regulating the miR-197-3p/histone deacetylase-2 axis in patients with pregnancy-induced hypertension[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(9): 6137-49.  
 [17] Xu XY, Zhang YF, Li J, et al. Urothelial carcinoma associated 1 (UCA1) regulates trophoblast viability, proliferation, and migration via modulating the UCA1/miR-455/RUNX2 signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2020, 52(10): 1120-30.  
 [18] Shao H, Jin F, Hu JS, et al. Urothelial carcinoma associated 1 promotes trophoblast invasion by regulating MMP9[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9(2): 78.  
 [19] Wu SW, Cui YT, Zhao HQ, et al. Trophoblast exosomal UCA1 induces endothelial injury through the PFN1-RhoA/ROCK pathway in preeclampsia: a human-specific adaptive pathogenic mechanism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 20(3): 2198923.

(上接1988页)

- [20] Wang CJ, Zhu CC, Xu J, et al. The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 1-12.
- [21] Chen YY, Li ZJ, Chen XG, et al. Long non-coding RNAs: from disease code to drug role[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(2): 340-54.
- [22] Wang W, Hu WT, Wang Y, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes malignant phenotypes of renal cancer cells by modulating the miR-182-5p/DLL4 axis as a ceRNA [J]. *Mol Cancer*, 2020, 21(1): 18.
- [23] Davies JE, Pollheimer J, Yong HEJ, et al. Epithelial-mesenchymal transition during extravillous trophoblast differentiation [J]. *Cell Adh Migr*, 2016, 10(3): 310-21.
- [24] Zhao XY, Zhang ZW, Zhu Q, et al. Modeling human ectopic pregnancies with trophoblast and vascular organoids [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(6): 112546.
- [25] Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis [J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2018, 24(13): 395-412.
- [26] Xue M, Chen W, Xiang A, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1 [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 143.
- [27] Li GY, Wang W, Sun JY, et al. Long non-coding RNAs AC026904.1 and UCA1: a "one-two punch" for TGF- $\beta$ -induced SNAI2 activation and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer [J]. *Theranostics*, 2018, 8(10): 2846-61.

(编辑:郎 朗)