

## 微小核糖核酸与胚胎植入相关研究进展

苏丹杰, 董杰, 王晓红

空军军医大学唐都医院妇产科, 陕西西安 710038

**摘要:** 胚胎植入是一个复杂的生理过程, 其植入成功主要依赖 3 个因素, 包括胚胎的质量或潜能、正常的子宫内膜状态、正常胚胎与子宫内膜之间的同步对话。研究表明, 微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 可参与胚胎发育、子宫内膜周期性变化以及胚胎与子宫内膜的交流, 其异常变化可能与胚胎植入失败密切相关。为深入理解 miRNA 在胚胎植入过程中的作用, 本文就 miRNA 与胚胎潜能、子宫内膜、胚胎-子宫内膜相互作用进行综述。

**关键词:** 微小核糖核酸; 胚胎; 胚胎植入; 子宫内膜; 子宫内膜容受性

**中图分类号:** R714.8

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2095-5227(2023)11-1272-05

**DOI:** 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.042

**引用本文:** 苏丹杰, 董杰, 王晓红. 微小核糖核酸与胚胎植入相关研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (11): 1272-1275, 1291.

### Research advances in interaction between microRNAs and embryo implantation

SU Danjie, DONG Jie, WANG Xiaohong

Department of Obstetrics and Gynecology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Corresponding author: WANG Xiaohong. Email: wangxh-99919@163.com

**Abstract:** Embryo implantation is a complex physiological process, and successful implantation mainly depends on three factors, including embryo quality or potential, normal endometrial condition, and the synchronous crosstalk between normal embryo and endometrium. Studies have shown that miRNA can be involved in embryonic development, the periodic changes of endometrium and the interactions between embryo and endometrium. Abnormal miRNA changes may lead to embryo implantation failure, and even cause recurrent implantation failure. In order to further understand the role of miRNA in the process of embryo implantation, this paper reviews the association between miRNA and embryo potential, endometrium as well as embryo-endometrium interaction.

**Keywords:** microRNA; embryo; embryo implantation; endometrium; endometrial receptivity

**Cited as:** Su DJ, Dong J, Wang XH. Research advances in interaction between microRNAs and embryo implantation [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (11): 1272-1275, 1291.

胚胎植入是妊娠成功的关键步骤之一, 通常发生于月经周期的黄体期, 这一时间段也被称为“种植窗”。在植入过程中, 胚胎滋养外胚层细胞附着于子宫内膜的上皮细胞, 激发多种信号转导分子在细胞间相互交流, 促使滋养细胞侵入子宫内膜组织, 开启早期妊娠<sup>[1]</sup>。目前, 人类自然妊娠的成功率约为 30%, 而胚胎植入失败占早期妊娠丢失原因的 40%~60%<sup>[2]</sup>。此外, 辅助生殖技术虽已广泛应用, 但单周期的胚胎移植成功率依然较低 (25%~30%)<sup>[3]</sup>, 一些不孕患者会反复胚胎植入失

败。因此, 深入剖析胚胎植入的影响因素对于阐明早期妊娠建立机制、提高人类胚胎种植成功率具有重要意义。

微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是长度为 20~30 个碱基序列的非编码 RNA, 在 RNA 沉默和基因表达的转录后调控中发挥作用<sup>[4-5]</sup>。研究表明, miRNA 可调控胚胎的发育和子宫内膜功能, 并参与胚胎在子宫内膜的植入过程<sup>[6]</sup>。胚胎植入包括定位、黏附、侵入一系列生理过程, 其成功植入主要依赖 3 个因素: (1) 胚胎的质量或潜能; (2) 正常的子宫内膜状态; (3) 正常胚胎与子宫内膜之间的同步交流。因此, 为进一步理解 miRNA 在胚胎植入成功中的作用, 本文将从 miRNA 与胚胎潜能、miRNA 与子宫内膜、miRNA 与胚胎-子宫内膜相互作用这三个方面进行综述。

**收稿日期:** 2023-01-30

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (82071717)

**作者简介:** 苏丹杰, 女, 在读硕士。研究方向: 生殖医学。Email: jeanne\_su@163.com

**通信作者:** 王晓红, 女, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: wangxh-99919@163.com

## 1 miRNA 与胚胎潜能

胚胎发育潜能是影响植入成功的关键因素之一,从受精卵到囊胚的发育过程,胚胎经历了多种生理过程,包括细胞分裂、增殖、分化等。由于伦理的限制,miRNA 在人类胚胎早期发育中的作用仍缺乏直接的证据。随着胚胎体外培养技术的应用与进步,研究者逐步探究胚胎自体分泌 miRNA 与人类发育潜能或非整倍性的关系。

一般情况下,体外受精后,受精卵可以在体外培养 3~5 d,这期间可以在胚胎培养的培养基(spent blastocyst culture medium, SCM)中检测到游离的 miRNA,因此推测人类胚胎的发育潜能与胚胎自身分泌的 miRNA 密切相关<sup>[7]</sup>。考虑到胚胎分泌在 SCM 中的 miRNA 具有胚胎细胞表达的特异性和技术上的易得性,利用 SCM 探究 miRNA 与人类胚胎质量和发育潜能的关系具有重要临床价值。Kropp 等<sup>[8]</sup>首次探究了不同质量的人类胚胎,发现其 SCM 的 miRNA 存在明显差异,与正常囊胚相比,低质量胚胎 SCM 中的 miR-181a2、miR-196a2、miR-302c、miR-25 的表达明显升高。其进一步的研究还发现 SCM 中含有的 miRNA 与妊娠结局有相关关系。Acuña-González 等<sup>[9]</sup>提取受精卵体外培养第 5 天培养基中的 miRNA,发现 miR-191-5p 在妊娠成功组囊胚的培养基中表达倍数明显高于妊娠失败组。另有研究显示,在植入成功的卵裂期胚胎培养基中 miR-26b-5p 和 miR-21-5p 表达明显低于种植失败的胚胎<sup>[10]</sup>。还有研究显示,在种植失败人群的 SCM 中 miR-661 的浓度要显著高于种植成功组。在机制研究中发现 miR-661 通过 AGO1 蛋白从囊胚转运至 SCM 并被人子宫内膜上皮细胞摄取,miR-661 通过膜结合的免疫球蛋白样细胞黏附分子 PVRL1 抑制滋养层细胞与人子宫内膜上皮细胞相互黏附,进而影响妊娠结局<sup>[11]</sup>。这些研究说明 SCM 中 miRNA 与胚胎质量密切相关,但 miRNA 如何调控人类胚胎细胞的早期分裂、增殖和分化还需深入研究。

多项研究提示 SCM 中 miRNA 与胚胎种植结局密切相关,因此 miRNA 还可用于预测胚胎的种植成功或失败。Kamijo 等<sup>[12]</sup>研究发现,妊娠成功与失败患者的 SCM 存在 53 种差异表达 miRNA,其中 8 种 miRNA (miR-191-5p、miR-320a、miR-92a-3p、miR-509-3p、miR-378a-3p、miR-28-3p、miR-512-5p 和 miR-181a-5p) 被进一步鉴定后用于预测胚胎植入结局。作者通过构建接受者操作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)建

立预测模型,结果显示该模型 ROC 曲线下面积为 0.929,预测准确性较好。另一项研究以 miR-26b-5p 和 miR-21-5p 分别构建种植成功或失败的预测模型,ROC 曲线下面积分别为 0.7252 和 0.7356<sup>[10]</sup>。这些研究表明,SCM 中的 miRNA 可用于预测胚胎的种植结局,采用多种 miRNA 构建模型进行预测的效果可能更佳。

胚胎非整倍体是辅助生殖临床常见的问题之一,非整倍体会导致胚胎潜能异常,其发生频率在育龄期女性中达 2%~6%,胚胎非整倍体与胚胎植入失败密切相关<sup>[3]</sup>。尽管临床上可对胚胎卵裂球或囊胚的滋养细胞进行活检,分析其染色体和 DNA 序列以判断其整倍性,但这种侵入性的操作可能会影响胚胎的发育潜能。因此有研究者拟采用 SCM 中 miRNA 作为无创检测分子用于判断胚胎的非整倍性。研究发现 miR-191 在非整倍体胚胎培养液中浓度更高;而 miR-141、miR-27b、miR-339-3p、miR-345 和 miR-191-5p 在非整倍体胚胎的 SCM 中表达水平更低<sup>[13-14]</sup>。这些差异 miRNA 可作为预测胚胎非整倍性的生物分子,但这些差异 miRNA 表达水平与胚胎非整倍性的因果关系还需进一步研究。

## 2 miRNA 与子宫内膜

子宫内膜的周期性变化对于胚胎的植入必不可少。在雌激素和孕激素的周期性变化作用下,子宫内膜在正常的月经周期内都会自我生长、脱落和更新。通过雌激素和孕激素周期性的变化,可以将月经周期分为月经期、增殖期和分泌期。研究表明,在月经周期的不同阶段,单一个体的外周血、子宫内膜组织的 miRNA 表达存在显著差异<sup>[15]</sup>。这提示雌激素和孕激素可能通过调节 miRNA 的分泌参与子宫内膜的生长和变化。雌激素以组织特异性和细胞依赖性的方式通过雌激素受体  $\alpha/\beta$  调节 miRNA 转录<sup>[16]</sup>。转染 miR-22-5p 的子宫内膜基质细胞雌激素受体 2 的 mRNA 和蛋白表达水平显著降低,有可能会细胞对雌激素应答的失调<sup>[17]</sup>。相较于雌激素,孕激素与 miRNA 的相关研究更为广泛,孕激素通过调控 miRNA 的表达,间接影响血管生成和子宫内膜上皮细胞的增殖。Salmasi 等<sup>[18]</sup>利用小鼠模型发现孕激素可以通过上调子宫内膜 miR-16-5p 的表达,促进子宫内膜血管的形成;相反,在细胞实验中孕激素上调 miR-152、miR-145、miR-143 的表达可以抑制子宫内膜上皮细胞增殖<sup>[19-20]</sup>。孕酮诱导人子宫内膜上皮细胞 miR-125b 的表达,miR-125b 可以通

过抑制参与细胞外基质降解的基质金属蛋白酶家族成员——基质金属蛋白酶 26 来降低细胞的运动能力并阻碍胚胎植入的发生<sup>[21]</sup>。以上研究表明雌、孕激素可通过影响多种 miRNA 表达来调控子宫内膜细胞,为胚胎植入提供必要的条件。

在正常女性的月经周期中,月经周期的分泌期是胚胎植入的关键时期。在这一阶段,子宫内膜可以分泌多种因子(包括细胞因子、生长因子、miRNA 等),为胚胎在子宫内膜组织中的定位、附着和侵入提供了合适的局部微环境。因此,子宫内膜的功能异常改变可导致胚胎种植失败,而子宫内膜 miRNA 的异常变化可能参与该病理过程。有研究分别比较了胚胎种植成功与失败患者的子宫内膜组织 miRNA 表达水平,发现与对照组相比,妊娠成功组患者的内膜组织中 miR-424-5p 显著降低<sup>[22-23]</sup>。反复种植失败(recurrent implantation failure, RIF)一直是困扰辅助生殖临床上的常见问题之一,阐明其发生机制对于该病的治疗具有重要意义。研究发现 miRNA-30d-5p 在 RIF 患者子宫内膜表达显著降低<sup>[24]</sup>; miR-27a、miR-152 和 miR-155 在 RIF 患者的子宫内膜和血清中被证实表达上调<sup>[25]</sup>。鉴于多种研究结果呈现出的异质性,Altmäe 等<sup>[26]</sup>对相关的 14 篇文献进行了 Meta 分析,结果显示共 348 种 miRNA 与调节子宫内膜容受性的 30 个基因密切相关,并且在最终的合并分析中发现 19 种 miRNA 表达上调,11 种 miRNA 表达下调,提示这些 miRNA 可能与 RIF 的发生密切相关。

母体子宫内膜蜕膜化是胚胎植入的重要条件之一。近期研究显示 miRNA 对内膜蜕膜化也发挥了重要作用,进一步佐证了 miRNA 与子宫内膜微环境的密切关系。如 miR-542-3p 通过靶向下调整合素连接激酶来抑制人类子宫内膜基质细胞的增殖、侵袭和凋亡,进而影响子宫内膜蜕膜化<sup>[27]</sup>。miR-148a-3p 通过结合 HOXC8 的 3'端非编码区抑制 HOXC8 的 mRNA 和蛋白水平,导致 RIF 患者的蜕膜化缺陷<sup>[28]</sup>。子宫内膜基质细胞中 miR-3074-5p 表达水平升高不仅会抑制细胞增殖,还会抑制细胞周期蛋白 B1 的表达水平从而影响正常蜕膜化的发生,导致不良妊娠结局<sup>[29]</sup>。以上证据说明 miRNA 可通过影响子宫内膜的功能参与胚胎的植入,但 miRNA 通过哪些通路,发挥何种相应的作用,还需更多的研究进行探究。

### 3 miRNA 在胚胎-子宫内膜相互影响中的作用

胚胎-子宫内膜的相互影响是一种基于时间和

空间的动态过程,胚胎和子宫内膜之间的同步化,即正常相互影响,是胚胎成功植入的关键一环。胚胎释放绒毛膜促性腺激素维持适宜的妊娠环境,而子宫内膜可分泌多种因子调节胚胎发育并促进滋养层的增殖、迁移以及与子宫内膜上皮的附着<sup>[30]</sup>。

胚胎分泌的 miRNA 可以调控子宫内膜细胞的功能,从而影响胚胎与子宫内膜的交互作用。有研究表明,正常人类胚胎在植入前通过分泌 miR-320a 刺激子宫内膜基质细胞的迁移<sup>[31]</sup>。除了影响子宫内膜基质细胞的功能外,胚胎分泌的 miRNA 还可以影响子宫内膜上皮细胞的功能。摄取了胚胎分泌的 miR-661 的子宫内膜上皮细胞会降低与滋养细胞团的附着能力<sup>[11]</sup>。近期的研究显示,人囊胚释放的 miR-519d-3p 可通过靶向结合缺氧诱导因子-1 $\alpha$  亚基负向调节子宫内膜上皮细胞黏附能力<sup>[32]</sup>。这些研究表明胚胎可以通过自身分泌 miRNA 影响子宫内膜微环境,参与胚胎的植入。

Tan 等<sup>[33]</sup>的研究讨论了子宫内膜上皮细胞分泌的 miRNA 调节胚胎的滋养细胞迁移和侵袭作用,以促进妊娠的建立,这一结论在体外实验中得到了验证。研究发现与绒毛癌细胞(JAR 细胞系)共培养的子宫内膜上皮细胞(Ishikawa 细胞系)在转染 miR-23a-3p 和 miR-183-5p 后,JAR 细胞的附着率显著上升<sup>[34]</sup>。此外在小鼠实验中还证明了胚胎可以接受子宫内膜分泌的 miRNA 从而调节自身的发育和分化,植入前胚胎吸收由子宫内膜分泌的 miR-30d 可通过上调黏附相关分子 ITGB3、ITGA7 和 CDH5 提高小鼠胚胎的植入能力<sup>[35]</sup>。从各项研究中可以看出,子宫内膜和胚胎的交互作用与 miRNA 密切相关,或许未来可以通过调节相关的 miRNA 表达水平,为胚胎植入提供良好的母体微环境。

由于伦理的限制,当前的研究未能真正揭示人胚胎与子宫内膜在子宫内膜微环境中相互识别和交流的直接证据。但随着微流控细胞培养技术的进步和应用,越来越多的研究利用类器官或三维细胞培养,不仅可以探究滋养层细胞与母体微环境之间的相互作用,还可以继续利用模型进一步探究胚胎早期植入的动态变化<sup>[36]</sup>。希望在不远的将来,可以利用类器官和三维培养技术进一步挖掘参与早期胚胎植入的关键 miRNA,早日阐明 miRNA 调控胚胎和子宫内膜的机制作用。

### 4 结语

胚胎植入是一个复杂的过程,需要正常胚胎

和子宫内膜的同步协调与相互作用。miRNA 作为基因表达的调控因子,参与调节胚胎的发育、子宫内膜功能以及胚胎-内膜之间的沟通。阐明 miRNA 在胚胎植入的具体作用,对理解胚胎着床的生理机制和反复妊娠丢失的病理机制有重要意义,可为相关疾病的预警和治疗提供新思路。

**作者贡献** 苏丹杰:文章总体构思,撰写初稿;董杰:指导修订;王晓红:监督指导和审阅。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

#### 参考文献

- Ojosnegros S, Seriola A, Godeau AL, et al. Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques [J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27 ( 3 ) : 501-530.
- West RC, Ming H, Logsdon DM, et al. Dynamics of trophoblast differentiation in peri-implantation-stage human embryos [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116 ( 45 ) : 22635-22644.
- Maheshwari A, Bell JL, Bhide P, et al. Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK ( E-Freeze ) [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37 ( 3 ) : 476-487.
- Wang XL, He Y, Mackowiak B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases [J]. *Gut*, 2021, 70 ( 4 ) : 784-795.
- Wang SD, Talukder A, Cha MY, et al. Computational annotation of miRNA transcription start sites [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22 ( 1 ) : 380-392.
- Jin MY, Xu Q, Li JY, et al. Micro-RNAs in human placenta: tiny molecules, immense power [J]. *Molecules*, 2022, 27 ( 18 ) : 5943.
- Huang L, Bogale B, Tang YQ, et al. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophectoderm biopsy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 ( 28 ) : 14105-14112.
- Kropp J, Salih SM, Khatib H. Expression of microRNAs in bovine and human pre-implantation embryo culture media [J]. *Front Genet*, 2014, 5: 91.
- Acuña-González RJ, Olvera-Valencia M, López-Canales JS, et al. MiR-191-5p is upregulated in culture media of implanted human embryo on day fifth of development [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19 ( 1 ) : 109.
- Fang F, Li ZL, Yu JY, et al. MicroRNAs secreted by human embryos could be potential biomarkers for clinical outcomes of assisted reproductive technology [J]. *J Adv Res*, 2021, 31: 25-34.
- Cuman C, van Sinderen M, Gantier MP, et al. Human blastocyst secreted microRNA regulate endometrial epithelial cell adhesion [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2 ( 10 ) : 1528-1535.
- Kamijo S, Hamatani T, Sasaki H, et al. MicroRNAs secreted by human preimplantation embryos and IVF outcome [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20 ( 1 ) : 130.
- Rosenbluth EM, Shelton DN, Wells LM, et al. Human embryos secrete microRNAs into culture media: a potential biomarker for implantation [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101 ( 5 ) : 1493-1500.
- Sánchez-Ribas I, Diaz-Gimeno P, Quiñero A, et al. NGS analysis of human embryo culture media reveals miRNAs of extra embryonic origin [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26 ( 2 ) : 214-222.
- Li TT, Greenblatt EM, Shin ME, et al. Cargo small non-coding RNAs of extracellular vesicles isolated from uterine fluid associate with endometrial receptivity and implantation success [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115 ( 5 ) : 1327-1336.
- Jiang CF, Shi ZM, Li DM, et al. Estrogen-induced miR-196a elevation promotes tumor growth and metastasis via targeting SPRED1 in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17 ( 1 ) : 83.
- Xiao L, Pei TJ, Huang W, et al. MicroRNA22-5p targets ten-eleven translocation and regulates estrogen receptor 2 expression in infertile women with minimal/mild endometriosis during implantation window [J]. *PLoS One*, 2020, 15 ( 7 ) : e0234086.
- Salmasi S, Sharifi M, Rashidi B. Ovarian stimulation and exogenous progesterone affect the endometrial miR-16-5p, VEGF protein expression, and angiogenesis [J]. *Microvasc Res*, 2021, 133: 104074.
- Nie L, Zhao YB, Pan JL, et al. Progesterone-induced miR-152 inhibits the proliferation of endometrial epithelial cells by downregulating WNT-1 [J]. *Reprod Sci*, 2017, 24 ( 10 ) : 1444-1453.
- Yuan DZ, Lei Y, Zhao D, et al. Progesterone-induced miR-145/miR-143 inhibits the proliferation of endometrial epithelial cells [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26 ( 2 ) : 233-243.
- Chen C, Zhao Y, Yu Y, et al. MiR-125b regulates endometrial receptivity by targeting MMP26 in women undergoing IVF-ET with elevated progesterone on HCG priming day [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25302.
- Shekibi M, Heng S, Nie GY. MicroRNAs in the regulation of endometrial receptivity for embryo implantation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 ( 11 ) : 6210.
- Rekker K, Altmäe S, Suhorutshenko M, et al. A two-cohort RNA-seq study reveals changes in endometrial and blood miRNome in fertile and infertile women [J]. *Genes ( Basel )*, 2018, 9 ( 12 ) : E574.
- Zhao YH, He DM, Zeng H, et al. Expression and significance of miR-30d-5p and SOCS1 in patients with recurrent implantation failure during implantation window [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19 ( 1 ) : 138.
- Drissenek L, Baron C, Brouillet S, et al. Endometrial miRNome profile according to the receptivity status and implantation failure [J]. *Hum Fertil*, 2022, 25 ( 2 ) : 356-368.
- Altmäe S, Koel M, Vösa U, et al. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 ( 1 ) : 10077.
- Qu XL, Fang Y, Zhuang SY, et al. Micro-RNA miR-542-3p suppresses decidualization by targeting ILK pathways in human endometrial stromal cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 ( 1 ) : 7186.
- Zhang Q, Ni TX, Dang YJ, et al. MiR-148a-3p may contribute to flawed decidualization in recurrent implantation failure by modulating HOXC8 [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37 ( 10 ) : 2535-2544.

- benign thyroid nodules [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 774228.
- 24 Chung SR, Baek JH, Choi YJ, et al. Thermal ablation for the management of papillary thyroid microcarcinoma in the era of active surveillance and hemithyroidectomy [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24 ( 8 ) : 1045-1052.
- 25 Han ZY, Dou JP, Cheng ZG, et al. Efficacy and safety of percutaneous ultrasound-guided microwave ablation for cervical metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2020, 37 ( 1 ) : 971-975.
- 26 Teng DK, Ding L, Wang Y, et al. Safety and efficiency of ultrasound-guided low power microwave ablation in the treatment of cervical metastatic lymph node from papillary thyroid carcinoma: a mean of 32 months follow-up study [J]. *Endocrine*, 2018, 62 ( 3 ) : 648-654.
- 27 Cao XJ, Wei Y, Zhao ZL, et al. Efficacy and safety of microwave ablation for cervical metastatic lymph nodes arising post resection of papillary thyroid carcinoma: a retrospective study [J]. *Int J Hyperthermia*, 2020, 37 ( 1 ) : 450-455.
- 28 Zhou W, Chen YD, Zhang L, et al. Percutaneous microwave ablation of metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma: preliminary results [J]. *World J Surg*, 2019, 43 ( 4 ) : 1029-1037.
- 29 唐婉晴, 唐秀云, 张晓娟, 等. 超声引导下微波消融治疗甲状腺乳头状癌颈部转移性淋巴结的临床价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2022, 24 ( 10 ) : 780-783.
- 30 朱乔丹, 王立平, 徐栋. 超声引导下热消融治疗甲状腺乳头状癌术后颈部转移性淋巴结的疗效分析 [J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30 ( 4 ) : 390-393.
- 31 Ding Z, Chen J, Chen ZG, et al. Efficacy and safety of thermal ablation for treating lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 738299.
- 32 Spartalis E, Karagiannis SP, Plakopitis N, et al. Percutaneous laser ablation of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: clinical efficacy and anatomical considerations [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2021, 18 ( 1 ) : 75-82.
- 33 Mauri G, Cova L, Tondolo T, et al. Percutaneous laser ablation of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma: preliminary results [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 ( 7 ) : E1203-E1207.
- 34 Papini E, Bizzarri G, Bianchini A, et al. Percutaneous ultrasound-guided laser ablation is effective for treating selected nodal metastases in papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 ( 1 ) : E92-E97.
- 35 Mauri G, Cova L, Ierace T, et al. Treatment of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma with percutaneous laser ablation [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39 ( 7 ) : 1023-1030.
- 36 Zhang L, Zhou W, Zhan W. Role of ultrasound in the assessment of percutaneous laser ablation of cervical metastatic lymph nodes from thyroid carcinoma [J]. *Acta Radiol*, 2018, 59 ( 4 ) : 434-440.
- 37 Guo YQ, Li ZX, Wang SD, et al. Single-fiber laser ablation in treating selected metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma and benign cold thyroid nodules-preliminary results [J]. *Lasers Surg Med*, 2020, 52 ( 5 ) : 408-418.
- 38 Qiu YX, Xing ZC, He YS, et al. Ultrasound-guided thermal ablation for cervical lymph node metastasis from thyroid carcinoma: a meta-analysis of clinical efficacy and safety [J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37 ( 3 ) : 1747-1754.

( 责任编辑: 孟晓彤 )

( 上接第 1275 页 )

- 29 Meng N, Wang XY, Shi Y, et al. miR-3074-5p/CLN8 pathway regulates decidualization in recurrent miscarriage [J]. *Reproduction*, 2021, 162 ( 1 ) : 33-45.
- 30 Sehring J, Beltsos A, Jeelani R. Human implantation: the complex interplay between endometrial receptivity, inflammation, and the microbiome [J]. *Placenta*, 2022, 117: 179-186.
- 31 Berkhout RP, Keijsers R, Repping S, et al. High-quality human preimplantation embryos stimulate endometrial stromal cell migration via secretion of microRNA hsa-miR-320a [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35 ( 8 ) : 1797-1807.
- 32 Wang X, Miao S, Lu L, et al. miR-519d-3p released by human blastocysts negatively regulates endometrial epithelial cell adhesion by targeting HIF1 $\alpha$  [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 50 ( 4 ) : 123.
- 33 Tan Q, Shi S, Liang JJ, et al. MicroRNAs in small extracellular vesicles indicate successful embryo implantation during early pregnancy [J]. *Cells*, 2020, 9 ( 3 ) : 645.
- 34 Huang K, Chen GZ, Fan WQ, et al. miR-23a-3p increases endometrial receptivity via CUL3 during embryo implantation [J]. *J Mol Endocrinol*, 2020, 65 ( 2 ) : 35-44.
- 35 Vilella F, Moreno-Moya JM, Balaguer N, et al. Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome [J]. *Development*, 2015, 142 ( 18 ) : 3210-3221.
- 36 Sheridan MA, Zhao XH, Fernando RC, et al. Characterization of primary models of human trophoblast [J]. *Development*, 2021, 148 ( 21 ) : dev199749.

( 责任编辑: 孟晓彤 )