

# 缺氧诱导因子与 miR-210 在子宫内膜异位症血管生成中作用机制的研究进展

赵玉倩<sup>1</sup>(综述),张 时<sup>1</sup>,孙 森<sup>2\*</sup>(审校)

(1.黑龙江中医药大学研究生院,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学附属第一医院  
妇科二科室,黑龙江 哈尔滨 150040)

**[摘要]** 子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是全世界女性健康面临的常见挑战,其病理过程与恶性肿瘤类似,涉及“黏附—侵袭—血管生成”的“3A 程序”,其中缺氧微环境是驱动血管生成的关键因素。缺氧条件下,缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 $\alpha$ 通过激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路显著促进血管生成,而微小核糖核酸(mircoRNA, miR)-210则通过直接靶向 HIF 信号通路关键分子及间接调控相关代谢酶的双重作用形成对 HIF 通路的精密调控,HIF-1 $\alpha$ 与 miR-210通过复杂的相互作用协同调控血管生成相关因子表达,在 EMs 病理性血管生成过程中发挥关键作用。本文主要就 HIF 与 miR-210 信号通路在 EMs 血管生成中的研究进展进行综述,以期能对 EMs 的诊疗提供新的思路。

**[关键词]** 子宫内膜异位症;血管生成;缺氧诱导因子 1 $\alpha$ ;微小 RNA-210 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.10.017

**[中图分类号]** R711.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)10-1235-06

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指子宫内膜组织(腺体和间质)在子宫体以外的部位种植生长引起临床症状的一种疾病。本病影响了全世界大约 1.9 亿女性<sup>[1]</sup>,其引发的痛经、不孕及盆腔疼痛严重损害患者生存质量。在对于 EMs 的发病机制研究理论中,郎景和<sup>[2]</sup>基于目前广泛认可的 Sampson 的经血逆流种植学说的研究表明子宫内膜碎片发展到 EMs 必须完成“黏附—侵袭—血管生成”(attachment-aggression-angiogenesis, 3A)这样的“3A 程序”,其中缺氧诱导的血管生成是维持异位病灶存活的关键环节。近年研究显示,缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 $\alpha$ 通过激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路驱动血管新生,而微小核糖核酸(mircoRNA, miR)作为血管生成的主要调节因子<sup>[3]</sup>,在血管生成中呈现双向调节作用:miR-15b, -16 等抑制血管形成<sup>[4-5]</sup>,miR-17-92 簇及 miR-210 等则促进血管重构<sup>[6]</sup>。特别值得注意的是,

miR-210 直接和间接控制 HIF 信号,明确靶向 HIF 通路,是 HIF 信号传导中的关键调制器<sup>[7]</sup>。在缺氧条件下,其前体 miR-210 宿主基因表达显著上调<sup>[8]</sup>,同时调控基质细胞增殖与血管网络构建,成为连接缺氧微环境与 EMs 病理进程的关键分子。然而,现有研究对 HIF 与 miR-210 在 EMs 中的特异性作用机制及其与经典 3A 程序的交互机制亦未完全阐明。本综述通过整合近年分子机制研究进展,深入探索 HIF 与 miR-210 信号通路的在 EMs 血管生成中的分子调控机制,可以为 EMs 提供新的治疗策略和理论依据。

## 1 缺氧诱导 microRNA 上调的机制

1.1 缺氧 缺氧是氧气低于其正常生理范围的情况,是细胞存活和维持基本细胞功能的关键应激信号,在 EMs 微环境方面起着至关重要的作用。20 世纪 90 年代早期的研究开始深入了解氧感知调节机制,其中涉及 HIF 和促红细胞生成素等<sup>[9]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 与其他分子如 HIF-1 $\beta$ 形成复合物,以增强促红细胞生成素的转录,但许多其他基因也受氧的调节,其中包括 VEGF。因此,缺氧是形成新血管的核心驱动力。直到 2007 年, Wu 等<sup>[10]</sup>首次报道了 EMs 病变中 HIF-1 $\alpha$  mRNA 和蛋白质水平升高及其在转录水平上诱导瘦素表达,这才研究了缺氧在 EMs 发展过程中的作用。此后有研究显示,子宫内膜异位

[收稿日期]2024-10-28

[基金项目]中国中西医结合妇产科专项研究基金(FCK-PZ-02; FCK-ZSYTW-02);黑龙江省重点研发计划项目(2022ZH06C19)

[作者简介]赵玉倩(2001-),女,黑龙江哈尔滨人,黑龙江中医药大学医学硕士研究生,从事子宫腺肌症及子宫内膜异位症诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:sunmiao82@163.com

组织具有更高水平的血管生成活性,调节血管生成的许多因素在 EMs 中被显示失调,这主要是由于缺氧所致<sup>[11]</sup>。因此,缺氧被认为是调节 EMs 血管生成的重要因素。

### 1.2 HIF 的分子结构及在缺氧微环境中的作用

HIF 是一种由不稳定的氧依赖性  $\alpha$  亚基和稳定的组成性  $\beta$  亚基组成的异源二聚体,目前已知  $\alpha$  亚基在哺乳动物中有 3 种,包括 HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  和 HIF-3 $\alpha$ ,其中 HIF-1 $\alpha$  普遍表达于人体细胞中,是研究最为深入的亚型,在缺氧信号通路中发挥主要作用。HIF-1 $\alpha$  有 2 个反式激活结构域(transactivation domains, TAD):反式激活结构域 C(transactivation domain C terminal, TAD-C)和反式激活结构域 N(transactivation domain-N terminal, TAD-N)。TAD-C 与共激活因子相互作用,在缺氧条件下调节 HIF-1 $\alpha$  的基因转录;TAD-N 负责稳定 HIF-1 $\alpha$  防止降解,2 个结构域共同负责 HIF-1 $\alpha$  启动和刺激靶基因转录。此外,HIF-1 $\alpha$  还包含一个位于 HIF-1 $\alpha$  肽链的游离羧基末端的氧依赖性降解结构域(oxygen-dependent degradation domain, ODDD),其功能是在常氧条件下介导  $\alpha$  亚基的快速降解<sup>[12]</sup>。在氧浓度处于正常水平时,ODDD 的两个脯氨酸位点(Pro-402 和 Pro-564)被脯氨酰羟化酶羟基化,使 Von-Hippel-Lindau (VHL)泛素连接酶能识别 HIF-1 $\alpha$ ,导致其通过氧依赖性泛素-蛋白酶体通路被泛素化而失活。因此,在正常氧浓度水平下,HIF-1 $\alpha$  的半衰期非常短,很难被检测到。而在低氧条件下,羟基化受到抑制,HIF-1 $\alpha$  蛋白在细胞质中积累并移位到细胞核内与 HIF-1 $\beta$  结合形成与靶基因的缺氧反应元件(hypoxia-responsive element, HRE)结合的异二聚体复合物,最终通过转录共激活因子来启动 100 多个下游靶基因的转录,例如 VEGF、促红细胞生成素、诱导一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS)和葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)<sup>[13]</sup>,在细胞和全身水平上调节参与缺氧反应的基因网络的表达。

1.3 HIF-1 $\alpha$  促进缺氧诱导的 miRNA 上调 在缺氧条件下,细胞会与氧气监测机制(包括缺氧信号通路的主要组成部分——HIF)协同作用,改变 DNA 转录。在 EMs 缺氧微环境中,HIF-1 $\alpha$  氧依赖性降解途径被停止,导致 HIF-1 $\alpha$  水平升高,HIF-1 $\alpha$  会通过募集 miRNA 特异性调节细胞对缺氧条件的适应。

miRNA 是一类含有 19~25 个核苷酸的单链

RNA,属于调控性非编码 RNA,它们存在于编码 RNA 的外显子、内含子或间隔区域,负责与靶基因的 mRNA 3'UTR 区域结合使靶基因沉默,从而在转录后调节基因表达水平<sup>[14]</sup>。miRNA 的 5'端从 2~7 核苷酸位置的区域对目标识别至关重要,被称为“miRNA 种子区”,在某些情况下,miRNA 利用其“种子区”与其靶 mRNA 3'UTR 的碱基配对结合,导致 mRNA 裂解和随后的降解。除了典型的“种子区”互补配对情况以外,还存在 miRNA 的 3'区域与靶基因 mRNA 3'端 UTR 中的部分互补序列(miRNA-response element, MRE)存在大量其他互补配对来弥补“种子区”核心不完全配对的情况,但其种子区对 mRNA 的亲合力最大<sup>[15]</sup>。某些 miRNA 通过靶向上游和下游信号分子参与调节 HIF-1 $\alpha$  通路, Moriondo 等<sup>[16]</sup> 研究致癌相关的 miRNA 的间歇性缺氧相关表达时显示,miR-210、miR-21、miR-26a 是 HIF-1 $\alpha$  的靶标,这些 miRNA 的抑制导致 HIF-1 $\alpha$  基因表达显著降低;Dong 等<sup>[17]</sup> 研究显示,敲除编码参与 miRNA 生物合成的 RNA 酶的基因 Dicer1 后抑制 HIF-1 $\alpha$  的因子 FIH1 被去抑制,且血管生成基因显著下调,以上研究表明 miRNA 与 HIF 对缺氧微环境和血管生成具有重要作用。

在通过 HIF-1 $\alpha$  通路受缺氧调节的 miRNA 中,反应最敏感、影响最大的是 miR-210。在缺氧时,miR-210 响应于 HIF 上调,HIF-1 $\alpha$  驱动 miR-210 过表达及改变随后的细胞过程,包括细胞周期调节、线粒体功能、细胞凋亡、血管生成和转移等。

## 2 MiR-210 调控参与血管生成

2.1 miR-210 的分子特性 miR-210 是 miRNA 的一种,以 2 种形式存在:miR-210-3p(引导链)和 miR-210-5p(随从链)。大量的实验室和临床研究表明 miR-210 已被确定为缺氧诱导的主要 miRNA,且已确定了多种 miR-210 靶标<sup>[18]</sup>,表明其参与缺氧诱导、线粒体代谢、血管生成、DNA 损伤反应、细胞增殖和细胞凋亡等多个生理病理过程,每个过程互相联系、互相影响。

Tsuchiya 等<sup>[19]</sup> 实验显示,miR-210 的表达在食管鳞状细胞癌中下调且 miR-210 在体外诱导细胞周期停滞和凋亡,从而抑制癌细胞的增殖,而过往研究表明 miR-210 在肝细胞癌、头颈癌和胰腺癌等中上调并与它们的不良结果相关<sup>[20-21]</sup>。这种情况可能因为 miR-210 是受缺氧调节的 miRNA 中反应最敏感、影响最大的 miRNA,因此在上述情况中 miR-

210 的表达可能仅反映缺氧状态,可作为肿瘤缺氧的替代标志物。此外,Huang 等<sup>[22]</sup>将异位表达 miR-210 的人头颈部或胰腺肿瘤细胞植入免疫缺陷小鼠体内时,miR-210 抑制了肿瘤生长的启动,由此可推断癌细胞系出现明显不同的结果可能是由于在不同的细胞类型中 miR-210 靶基因表达水平具有特异性差异。

**2.2 miR-210 上调 VEGF VEGF 及其受体** (VEGF receptor, VEGFR) 被确定为促进血管通透性和血管生成的关键因素<sup>[23]</sup>。VEGF 是二聚体胱氨酸交联多肽生长因子家族的成员,目前在哺乳动物中已鉴定出 5 个 VEGF 成员,即 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)<sup>[24]</sup>。VEGFRs 是 III 型跨膜酪氨酸激酶(type III transmembrane receptor tyrosine kinases, RTKs)受体超家族的成员,现显示有 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 3 种 VEGF 受体,VEGFR-1 和 VEGFR-2 主要在内皮细胞上表达,而 VEGFR-3 主要存在于淋巴内皮细胞上。Zeng 等<sup>[25]</sup>通过对小鼠进行 miR-210 基因转移研究显示,miR-210 是 miRNA 水平促进血管生成和神经发生的关键因子,缺氧后 miR-210 过表达刺激基底和血管内皮上毛细血管样结构的形成,并驱动 VEGF 的细胞迁移,从而促进血管生成;Gao 等<sup>[26]</sup>对原发性髓母细胞瘤和转移性髓母细胞瘤的研究显示肿瘤组织中 VEGF 的阳性表达率升高且转移性髓母细胞瘤患者 VEGF 上调水平更显著,表明 VEGF 的表达可能促进了许多下游分子的转录激活从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移。由此可得,miRNA-210 可能调节 VEGF 的表达,在血管生成中扮演重要角色。

**2.3 miR-210 上调成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs) FGFs** 是由 23 种核心序列高度保守的基因家族编码的生长因子,通过与成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors, FGFRs)结合诱导受体胞质尾部的酪氨酸残基发生磷酸化,调控多条细胞内信号传导途径如 RAS/MAPK、PI3K/AKT、PLC $\gamma$  等信号通路,从而介导细胞增殖、分化、迁移和存活等多种生物学过程<sup>[27]</sup>。Yang 等<sup>[28]</sup>在研究缺氧条件下 miR-210 与肝细胞癌的相关性时显示,miR-210 的高水平表达能够通过靶向 FGFRL1 来促进肝细胞癌的血管生成,并增强对肝癌细胞的侵袭性,且 miR-210 的表达与肝细胞癌组织微血管密度增高呈正相关。

**2.4 miR-210 下调肝配蛋白 A3 表达** 肝配蛋白

(Ephrin)是一类细胞表面配体的总称,Ephrins 家族中至少包括 9 个 Ephrin 配体和 14 个 Eph 受体(erythropoietin-producing hepatocellular receptor, Ephrin)与 Eph 酪氨酸激酶受体家族成员结合,在神经元、血管和上皮细胞的迁移、排斥和黏附中起重要作用。肝配蛋白 A3 (Ephrin-A3, EFNA3) 是 Ephrins 家族的重要成员,是低氧条件下 miR-210 的相关靶标<sup>[29]</sup>。

研究<sup>[30]</sup>表明,miR-210 通过靶向毛细血管出芽基因转录程序 EFNA3 配体抑制剂,在前交叉韧带损伤的体内模型和人脐静脉内皮细胞中加速血管生成,由此可知,miR-210 通过下调 EFNA3 的表达来帮助调节缺氧时的血管生成反应。同时,Huang 等<sup>[22]</sup>在研究缺氧诱导的 miR-210 胰腺导管腺癌内皮细胞通透性和血管生成相关性时显示 miR-210 负调控 EFNA3 表达,参与 PI3K/AKT/VEGFA 或 Wnt/B-catenin/RHOA 通路,从而促进肿瘤血管生成和细胞通透性。

### 3 miR-210 和 HIF-1 $\alpha$ 在 EMs 中的作用

**3.1 缺氧条件下 HIF 依赖性 miR-210 上调** 在常氧条件下,内源性 miR-210 维持在极低的水平;在低氧条件下,miR-210 在各种原代细胞和转化细胞中的表达增加;在被 HIF-1 $\alpha$  诱导后,miR-210 参与广泛的细胞发育过程<sup>[31]</sup>。值得注意的是,在 miR-210 的启动子区域内,已经鉴定出一种 HRE, HIF-1 $\alpha$  可直接与该 HRE 结合以驱动 miR-210 转录<sup>[32]</sup>。Du 等<sup>[33]</sup>研究 miR-210-3p 调控三阴性乳腺癌中的糖酵解作用时显示,miR-210 能够靶向甘油-3-磷酸脱氢酶样 1 (glycerol-3-phosphate dehydrogenase-like 1, GPD1L) 维持 HIF-1 $\alpha$  的稳定性。由此可得,miR-210 会因低氧及 HIF-1 $\alpha$  的调控而上调表达水平,反之上调的 miR-210 又增强 HIF-1 $\alpha$  分子稳定性。Zhu 等<sup>[34]</sup>研究百草枯诱导的肺纤维化时显示百草枯中毒后 miR-210 表达显著增加,可能受 HIF-1 $\alpha$  调节。miR-210 表达增加后,它可以靶向作用于直接靶点 Runt 相关转录因子 3 (runt-related transcription factor 3, Runx3),而 Runx3 能够增加促进 HIF-1 $\alpha$  降解的关键酶——含有脯氨酰羟化酶结构域的蛋白质 2 (prolyl hydroxylase domain-containing protein 2, PHD2) 的羟化能力。当 Runx3 受到 miR-210 抑制后,PHD2 的羟化活性进一步降低,同时 miR-210 又抑制 HIF-1 $\alpha$  的负调节因子 VHL,这就使得 HIF-1 $\alpha$  的降解减少,稳定性增强,HIF-1 $\alpha$  蛋白水平升高,升高的 HIF-1 $\alpha$  又可

以继续促进 miR-210 的表达,从而形成一个正反馈回路。

**3.2 缺氧条件下 HIF 非依赖性 miR-210 上调** 缺氧条件下 miR-210 上调也可通过涉及核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 的 HIF 非依赖性途径发生。Mutharasan 等<sup>[35]</sup> 研究显示缺乏完整 HIF 信号通路的芳烃受体核转位蛋白 (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator, ARNT) 基因敲除的小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblasts, MEF) 在缺氧条件下仍显示出 miR-210 水平的增加。当专注于蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 研究时显示, Akt 抑制会减少缺氧诱导的 miR-210, 而 Akt 过表达会在野生型

和 ARNT 基因敲除的 MEFs 中增加 miR-210 的水平,表明 Akt 是通过 HIF 非依赖途径调节 miR-210 的。

miR-210 由位于染色体 11p15.5 上的 MIR210 基因编码,其茎环结构位于 AK123483 非编码 RNA 的内含子内,目前已在 miR-210 茎环上游约 200 个碱基对处鉴定出一个进化上保守的 NF- $\kappa$ B 结合位点。NF- $\kappa$ B 是一种被广泛研究的与炎症相关的转录因子,低氧应激会触发 NF- $\kappa$ B 的激活,染色质免疫沉淀分析 (chromatin immunoprecipitation assay, ChIP)、启动子-报告基因检测和基因敲低分析等证据<sup>[36-37]</sup> 表明, NF- $\kappa$ B 在低氧条件下与 miR-210 启动子直接相互作用并促进其转录激活 (图 1)。

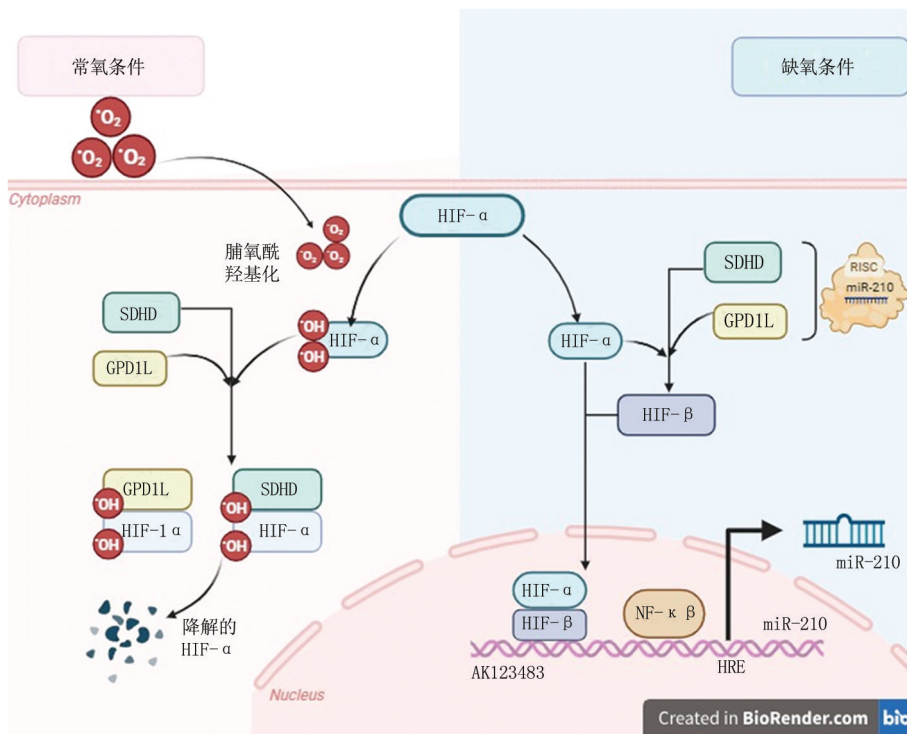


图 1 缺氧诱导的 miR-210 在 HIF 依赖性途径和 HIF 非依赖性途径下上调

**3.3 miR-210 和 HIF-1 $\alpha$  协调调控 EMs 中血管生成和转移** 陆玉超等<sup>[38]</sup> 通过检测 EMs 患者和正常子宫内膜的相关指标,显示异位内膜组织中作为引导链形式存在的 miR-210 即 miR-210-3p 相对表达量及 HIF-1 $\alpha$  蛋白的阳性表达率显著高于正常内膜组织,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.036$ ),且 HIF-1 $\alpha$  与 miR-210-3p 表达水平呈正相关 ( $r = 0.573$ ,  $P < 0.001$ ),表明 EMs 患者异位内膜组织中 HIF-1 $\alpha$  与 miR-210 可能协同参与了 EMs 的发生发展。当进行生物信息学预测,寻找 HIF-1 $\alpha$  和 miR-210 的潜在靶点结合序列时,双荧光素酶报告基因检测结果显示, miR-210 直接靶向 HIF-1 $\alpha$ <sup>[39]</sup>。正如上文所述, miR-210 和 HIF-1 $\alpha$  之间存在正反馈调

节回路,使得 miR-210 和 HIF-1 $\alpha$  在低氧环境下相互促进,共同上调 VEGF、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等血管生成因子的表达<sup>[40]</sup>, VEGF 和 PDGF 的表达增加可以刺激血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成,促进新血管的形成。同时, miR-210 和 HIF-1 $\alpha$  还可以共同调节 Twist、Snail 等上皮间质转化的关键转录因子的表达<sup>[41]</sup>,其表达增加可以促进细胞从上皮表型向间质表型转化,增强细胞的转移能力。此外, miR-210 和 HIF-1 $\alpha$  还可以共同调节一些细胞黏附分子和基质金属蛋白酶的表达<sup>[42-44]</sup>,如抑制对于维持上皮细胞的紧密连接和极性起着关键作用的细胞黏附分子 E-钙黏蛋白 (cell adhesion molecule E-cadherin, E-

cadherin) 的表达, 促进 N-钙黏蛋白 (neural cadherin, N-cadherin) 和波形蛋白 (vimentin) 的表达, 从而降低细胞间的黏附力, 增强细胞的迁移和侵袭能力, 在血管生成和转移过程中发挥着重要作用。

综上所述, miR-210 和 HIF-1 $\alpha$  在缺氧条件下通过调节血管生成因子、转录因子、细胞黏附分子和基质金属蛋白酶等来影响 EMs 中血管生成。

#### 4 结论与展望

缺氧作为 EMs 微环境的核心特征, 通过 HIF-1 $\alpha$  依赖性(如直接结合 miR-210 启动子)及非依赖性(如 NF- $\kappa$ B 介导的氧化应激响应)双重机制显著上调 miR-210 表达。miR-210 通过靶向调控促血管生成因子(如 VEGF)、血管生成相关酶(如 PHD2)及黏附分子(如 E-cadherin、N-cadherin), 与 HIF-1 $\alpha$  协同促进异位内膜细胞的增殖、血管新生及侵袭转移, 进而促进 EMs 病灶进展。综上所述, 将 miR-210 和 HIF-1 $\alpha$  作为 EMs 检测的诊断标志物有进一步研究价值。未来研究可聚焦于深度解析 miR-210 表观遗传调控网络, 探索 miR-210 在 EMs 免疫微环境重塑中的作用; 在临床开展多中心队列验证 miR-210/HIF-1 $\alpha$  的诊断阈值, 评估其作为治疗 EMs 预测标志物的潜力; 开发基于 miR-210 与 HIF-1 $\alpha$  的多模态生物标志物检测体系, 结合影像组学特征构建 EMs 早期筛查模型。通过串联“基础机制—临床验证—技术转化”研究链条, 有望为 EMs 的精准诊疗开辟新路径, 同时为卵巢癌、子宫腺肌病等缺氧相关妇科疾病的靶向治疗奠定理论基石。

#### [参考文献]

- [1] Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis[J]. *BMJ*, 2022, 379: e070750.
- [2] 郎景和. 子宫内膜异位症的研究与设想[J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(8): 478-480.
- [3] Pekarek L, Torres-Carranza D, Fraile-Martinez O, et al. An overview of the role of MicroRNAs on carcinogenesis: A focus on cell cycle, angiogenesis and metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7268.
- [4] Castaño IM, Raftery RM, Chen G, et al. Dual scaffold delivery of miR-210 mimic and miR-16 inhibitor enhances angiogenesis and osteogenesis to accelerate bone healing [J]. *Acta Biomater*, 2023, 172: 480-493.
- [5] Király J, Szabó E, Fodor P, et al. Expression of hsa-miRNA-15b, -99b, -181a and their relationship to angiogenesis in renal cell carcinoma[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(7): 1441.
- [6] Raja MHR, Farooqui N, Zuberi N, et al. Endometriosis, infertility and MicroRNA's: A review[J]. *J Gynecol*, 2021, 50(9): 102157.

- [7] Goyal A, Afzal M, Goyal K, et al. miR-210: A non-invasive biomarker for hypoxia-driven lung cancer diagnosis and therapy[J]. *Clin Chim Acta*, 2025, 571: 120215.
- [8] Cao G, Fan P, Ma R, et al. MiR-210 regulates lung adenocarcinoma by targeting HIF-1 $\alpha$  [J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e16079.
- [9] Semenza GL. Perspectives on oxygen sensing[J]. *Cell*, 1999, 98(3): 281-284.
- [10] Wu MH, Chen KF, Lin SC, et al. Aberrant expression of leptin in human endometriotic stromal cells is induced by elevated levels of hypoxia inducible factor-1alpha [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(2): 590-598.
- [11] Li WN, Wu MH, Tsai SJ. HYPOXIA AND REPRODUCTIVE HEALTH: The role of hypoxia in the development and progression of endometriosis [J]. *Reproduction*, 2021, 161(1): f19-f31.
- [12] Zhao Y, Xing C, Deng Y, et al. HIF-1 $\alpha$  signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies [J]. *Genes Dis*, 2023, 11(1): 234-251.
- [13] Zheng J, Chen P, Zhong J, et al. HIF-1 $\alpha$  in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 352.
- [14] 王坤鹏, 卢志刚. 微小 RNA 调控脑缺血再灌注损伤炎症反应机制的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(8): 136-140.
- [15] Bartel DP. MicroRNA target recognition and regulatory functions[J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.
- [16] Moriondo G, Soccio P, Minoves M, et al. Intermittent hypoxia mediates cancer development and progression through HIF-1 and miRNA regulation[J]. *Arc Bronconeumol*, 2023, 59(10): 629-637.
- [17] Dong W, Weng JF, Zhu JB, et al. CREB-binding protein and HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenin to upregulate miR-322 and alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *FASEB J*, 2023, 37(9): e22996.
- [18] Bavelloni A, Ramazzotti G, Poli A, et al. MiRNA-210: A current overview [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(12): 6511-6521.
- [19] Tsuchiya S, Fujiwara T, Sato F, et al. MicroRNA-210 regulates cancer cell proliferation through targeting fibroblast growth factor receptor-like 1 (FGFRL1) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(1): 420-428.
- [20] Dang K, Myers KA. The role of hypoxia-induced miR-210 in cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 6353-6372.
- [21] Yu P, Fan S, Huang L, et al. MIR210 as a potential molecular target to block invasion and metastasis of gastric cancer[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 84(3): 209-212.
- [22] Huang X, Ding L, Bennewith KL, et al. Hypoxia-inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation[J]. *Mol Cell*, 2009, 35(6): 856-867.
- [23] Patel SA, Nilsson MB, Le X, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39.

- [24] Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(11):816-834.
- [25] Zeng L, He X, Wang Y, et al. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain[J]. *Gene Ther*, 2014, 21(1):37-43.
- [26] Gao Y, Li P, Liu Z, et al. Expression levels of vascular endothelial cell growth factor and microRNA-210 are increased in medulloblastoma and metastatic medulloblastoma [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(6):2138-2144.
- [27] 吴嘉静,李岩,梁玉霞,等.成纤维细胞生长因子在阿尔茨海默病中的作用机制[J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(5):1131-1136.
- [28] Yang Y, Zhang J, Xia T, et al. MicroRNA-210 promotes cancer angiogenesis by targeting fibroblast growth factor receptor-like 1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5):2553-2562.
- [29] Bei Y, Wang H, Liu Y, et al. Exercise-induced miR-210 promotes cardiomyocyte proliferation and survival and mediates exercise-induced cardiac protection against ischemia/reperfusion injury[J]. *Res*, 2024, 7:0327.
- [30] Castaño IM, Raftery RM, Chen G, et al. Dual scaffold delivery of miR-210 mimic and miR-16 inhibitor enhances angiogenesis and osteogenesis to accelerate bone healing [J]. *Acta Biomater*, 2023, 172:480-493.
- [31] Khalilian S, Bijanvand A, Abedinlou H, et al. A review on the role of miR-210 in human disorders[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 241:154244.
- [32] Caca J, Bartelt A, Egea V. Hypoxia regulates brown adipocyte differentiation and stimulates miR-210 by HIF-1 $\alpha$ [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 26(1):117.
- [33] Du Y, Wei N, Ma R, et al. A miR-210-3p regulon that controls the Warburg effect by modulating HIF-1 $\alpha$  and p53 activity in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):731.
- [34] Zhu Y, Wang J, Meng X, et al. A positive feedback loop promotes HIF-1 $\alpha$  stability through miR-210-mediated suppression of RUNX3 in paraquat-induced EMT[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12):3529-3539.
- [35] Mutharasan RK, Nagpal V, Ichikawa Y, et al. microRNA-210 is upregulated in hypoxic cardiomyocytes through Akt- and p53-dependent pathways and exerts cytoprotective effects[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4):h1519-h1530.
- [36] Marwarha G, Slagsvold KH, Høydal MA. NF- $\kappa$ B transcriptional activity indispensably mediates hypoxia-reoxygenation stress-induced microRNA-210 expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6618.
- [37] Zhou H, Huang Y, Jia C, et al. NF- $\kappa$ B factors cooperate with Su (Hw)/E4F1 to balance Drosophila/human immune responses via modulating dynamic expression of miR-210[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(12):6906-6927.
- [38] 陆玉超,孟桐羽,宋玉霞,等.HIF-1 $\alpha$ 与 miR-210-3p 在子宫内 膜异位症组织中的表达及相关性[J]. *河北医药*, 2024, 46(7):1033-1036.
- [39] Cao G, Fan P, Ma R, et al. MiR-210 regulates lung adenocarcinoma by targeting HIF-1 $\alpha$ [J]. *Heliyon*, 2023, 9(5):e16079.
- [40] 胡文梅,贾爱明,白长川.当归四逆汤对糖尿病大鼠坐骨神经 miR-210、HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(5):605-608.
- [41] Bian Y, Yin G, Wang G, et al. Degradation of HIF-1 $\alpha$  induced by curcumol blocks glutaminolysis and inhibits epithelial-mesenchymal transition and invasion in colorectal cancer cells [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(5):1957-1978.
- [42] Wang P, Tong K, Li Y, et al. The role and mechanism of HIF-1 $\alpha$ -mediated glypican-3 secretion in hypoxia-induced tumor progression in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Signal*, 2024, 114:111007.
- [43] Ishikawa M, Iwasaki M, Zhao H, et al. Inhalational anesthetics inhibit neuroglioma cell proliferation and migration via miR-138, -210 and -335[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4355.
- [44] Jiang R, Wang T, Zhou F, et al. Bioinformatics-based identification of miRNA-, lncRNA-, and mRNA-associated ceRNA networks and potential biomarkers for preeclampsia [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(45):e22985.

(本文编辑:何祯)