

· 基础研究 ·

## 润滑障碍中的 lncRNA-mRNA 共表达网络的构建及功能预测

刘天娇<sup>1</sup>, 张晶晶<sup>2</sup>, 马洁桦<sup>3</sup>, 潘连军<sup>4</sup>, 阮红杰<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学附属妇产医院妇女保健科, <sup>2</sup>产科, <sup>3</sup>医学研究中心, <sup>4</sup>泌尿外科, <sup>5</sup>急诊医学科, 江苏 南京 210004

**[摘要]** 目的:通过构建阴道润滑障碍(lubrication disorder, LD)女性阴道上皮组织差异表达 lncRNA-mRNA 共表达网络,探索 LD 患者的潜在发病机制。方法:利用以  $|\text{Log}_2\text{FC}| \geq 2$  且校正后  $P$  值  $< 0.05$ , 鉴别 LD 和正常对照组之间的长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 以及 mRNA 的表达谱,利用 Cytoscape 软件构建差异表达 lncRNA 及差异表达 mRNA 网络,采用 Gene Ontology (GO) 和 KEGG Pathway 分析共表达网络中 mRNA 的生物学功能。结果:通过下一代测序技术,根据  $|\text{Log}_2\text{FC}| \geq 2$  且校正后  $P$  值  $< 0.05$  标准筛选出 LD 组和正常对照组中共计 499 条上调表达的 lncRNA、337 条下调表达的 lncRNA, 以及 1 582 条上调表达 mRNA、633 条下调表达的 mRNA。随后,通过其中 100 个 lncRNA 与 311 个 mRNA 构建了基于差异表达的 lncRNA 和 mRNA 的共表达网络。最后,共表达网络的功能富集分析表明 mRNA 主要与心肌相关的疾病和功能有关。结论:LD 的发病机制可能与血液循环功能障碍、局部肌肉功能障碍以及 cGMP 通路等有关,需要相关研究来进一步证实。

**[关键词]** 阴道润滑障碍;长链非编码 RNA;共表达网络

**[中图分类号]** R711.73

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)11-1585-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20211104

## Construction and function prediction of lncRNA - mRNA co - expression network in lubrication disorder

LIU Tianjiao<sup>1</sup>, ZHANG Jingjing<sup>2</sup>, MA Jiehua<sup>3</sup>, PAN Lianjun<sup>4</sup>, RUAN Hongjie<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Women's Health Care, <sup>2</sup>Obstetrics Department, <sup>3</sup>Medical Research Center, <sup>4</sup>Department of Urology, <sup>5</sup>Department of Emergency, the Affiliated Obstetrics and Gynaecology Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to use bioinformatics methods to screen the differentially long non-coding RNA (lncRNA) in vaginal epithelial tissues of women with vaginal lubrication disorder (LD), and to construct patients with vaginal lubrication disorder based on the hypothesis of lncRNA-mRNA co-expression network to further explore the potential pathogenesis of patients with vaginal LD, in order to provide new ideas for the diagnosis and treatment of patients with vaginal LD. **Methods:** Using  $|\text{Log}_2\text{FC}| \geq 2$  and correct  $P$  value  $< 0.05$ , the expression profile of long-chain non-coding RNA and mRNA between LD group and normal control group were identified. Using Cytoscape software, a lncRNA-mRNA network of candidate lncRNAs was constructed. Using Gene Ontology (GO) and KEGG Pathway, the biological functions of mRNAs in co-expression network were analyzed. **Results:** A total of 499 up-regulated lncRNAs, 337 down-regulated lncRNAs, and 1 582 up-regulated mRNAs, 633 were selected in the LD group and the normal control group based on the next-generation sequencing technology according to the criteria of  $|\text{Log}_2\text{FC}| \geq 2$  and correct  $P$  value  $< 0.05$ . Subsequently, a lncRNA-mRNA co-expression network was constructed based on differentially expressed lncRNA and mRNA through 100 lncRNAs and 311 mRNAs. Finally, the functional enrichment analysis of the lncRNA-mRNA network showed that mRNA was mainly related to myocardial-related diseases and functions. **Conclusion:** The pathogenesis of LD may be related to blood circulation dysfunction, local muscle dysfunction, and cGMP pathway, etc. This requires further studies at the cellular level, animal level and even human level to confirm.

**[Key words]** vaginal lubrication disorder; long non-coding RNA; co-expression network

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(11): 1585-1591]

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81771572)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: hongjie\_ruan@126.com

女性性功能障碍(female sexual dysfunction, FSD)是一种病因复杂的盆底功能障碍性疾病,受年龄、种族、月经状况、人际关系、心理健康等多重因素影响,严重影响夫妻关系的和谐<sup>[1-2]</sup>。《诊断与统计手册:精神障碍》5版将FSD分为:女性性欲-唤起障碍、女性性高潮障碍和性交痛障碍<sup>[3]</sup>。据估计,FSD的全球发生率为25.8%~91.0%<sup>[2]</sup>,而中国城市女性阴道润滑障碍(lubrication disorder, LD)、性高潮障碍、性唤起障碍、性欲低下以及性交痛的发生率分别为36.8%、30.6%、25.4%、23.6%和21.8%<sup>[4]</sup>,其中LD为最常见类型。虽然LD的发生率如此之高,但受传统文化的影响,女性羞于表达自己的烦恼和诉求,尤其是涉及性需求相关的问题,这使得患有LD的女性在中国并没有受到足够的重视<sup>[5]</sup>。因此,亟需相关研究来阐明LD的发病机制等问题,为其诊疗提供线索和依据。

近年来,随着基因测序分析技术的盛行,非编码RNA作为基因调节器的一部分在人类疾病的发生发展中起着至关重要的作用<sup>[6-7]</sup>,而长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)更是引起了人们的广泛关注<sup>[8]</sup>。lncRNA是指长度超过200个核苷酸的转录本<sup>[9-10]</sup>,其生物学功能包括:①顺式或反式转录调节因子;②mRNA加工、转录后调控和蛋白活性的调节因子;③核结构域的调节<sup>[9]</sup>。lncRNA具有多种调控方式,它不仅可以作为miRNA的前体在生物体内发挥作用,而且还对mRNA有调控作用。根据lncRNA不同的调控方式,lncRNA与mRNA之间的关联关系也较多,包括Antisense关系、Cis关系以及Trans关系,不同的lncRNA-mRNA关系可能行使不同的功能<sup>[11]</sup>。先前研究发现miR-137可以通过下调Aquaporin-2(AQP2)的表达抑制阴道上皮细胞的通透性,这表明miRNA可能通过降低AQP2的蛋白水平参与LD的发生发展<sup>[12]</sup>。因此,有理由认为lncRNA可能与LD的发病机制有关,而其间的相互作用也值得深入研究。

本研究为了探索LD中的差异表达lncRNA-mRNA网络,进一步了解LD的潜在发病机制,利用下一代测序中LD患者lncRNA测序数据,筛选出阴道上皮组织与对照组织中差异lncRNA,并以候选lncRNA为中心构建了lncRNA-mRNA共表达网络,并预测了其生物学功能。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

研究对象来源于南京医科大学附属妇产医院

美容整形外科,2017年10月—2018年5月对在此科室行阴道紧缩术的、无其他妇科疾病的女性,使用自制问卷、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、中文版女性性功能指数量表(Chinese version of female sexual function index, CVFSFI)收集志愿者的一般资料,并评估其焦虑抑郁情况及性功能障碍程度。剔除存在焦虑抑郁症状的患者后,随机选择6例阴道润滑维度单项评分<3.9分者作为LD组以及6例总体评分>25分且LD单项评分>3.9分者为对照组。纳入标准如下:①成年汉族女性,具有中等以上学历;②无其他基础妇科疾病;③计划接受阴道紧缩术。本研究使用《中文版女性性功能指数评估表》进行评估。在手术过程中,取LD组和对照组女性的阴道上皮组织置于冻存管,随后立即保存在液氮中待用。本研究经南京医科大学附属妇产医院伦理委员会批准(宁妇伦字[2014]64号)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 组织RNA提取及下一代测序技术

组织RNA提取使用QIAzol裂解液(Qiagen公司,德国)进行,按照说明书上的步骤提取样本总RNA。提取出的样本RNA的质量和浓度通过分光光度计ND-1000(Thermo Fisher公司,美国)检测。RNA提取完成后,cDNA文库的构建和下一代测序全部由北京博奥生物集团有限公司完成。RNA中的rRNA经Ribo-Zero™ Magnetic Kit(Epicentre公司,美国)去除,线性RNA用Ribonuclease R酶(Epicentre公司,美国)消化。cDNA文库的构建根据TruSeq文库构建流程完成。通过Illumina Cluster Generation成簇,通过Illumina HiSeq 2500完成测序。

#### 1.2.2 测序数据质控

使用FastQC软件评估fastq格式的原始数据的测序质量;使用NGSQC软件对原始数据进行过滤,删除低质量及含N高于5%的不满足分析标准的reads,得到可用于后续比对、统计以及分析的clean reads;选用人类基因组的hg19(UCSC)基因组作为参考,使用具有默认参数的Tophat2将高质量的纯净读段与参考基因组进行比对。

#### 1.2.3 序列回帖

回帖结果统计主要包括对所有reads总体的比对情况统计以及饱和度分析,通过Picard软件统计reads比对的位置分布、reads均一性分布等。本研究以reads的总体回帖率≥70%,且多重比对率≤10%为回帖标准。根据reads回帖到参考基因组上

的位置进行分类得到分布图,直观反映出在已有的参考基因组注释中样品基因组的转录情况。同时,通过均一性分布图观察 reads 在基因的不同位置分布情况,若分布相对比较均匀,则表明 cDNA 片段化的随机性好。

#### 1.2.4 lncRNA 表达量及样品相关性分析

新的 lncRNA 预测主要通过基本过滤、编码能力过滤等筛选出符合要求的转录本,将筛选所得的转录本作为新的 lncRNA 进行后续分析,通过长度进行过滤。通过过滤得到了 known lncRNA 及 novel lncRNA,合并全部 lncRNA 以及 mRNA 得到 lncRNA 及 mRNA 的全部转录本 id,根据转录本 id,在 total RNA 的表达量分析列表中分别提取 lncRNA 与 mRNA 的表达量,进行 lncRNA 部分样品的相关性分析。

#### 1.2.5 差异表达分析

使用 R 语言的 edgeR/limma 软件包实现对 LD 组和对照组中 lncRNA 以及 mRNA 进行差异表达分析。limma 包分析过程中通过比较假设检验来评估给定基因集中的基因是否相对于不在集内的基因在差异表达基因的排序中更靠前。再通过基因间相关性和基因集的规模得到方差膨胀因子,用它调整基因集检验统计值的方差后,将会返回根据多重假设检验进行了校正的  $P$  值。在两个组中,以差异倍数(fold change, FC)绝对值  $\geq 2$  和  $P$  值  $< 0.05$  为标准来筛选组间显著差异表达(Differentially expressed, DE)的 DE-lncRNA 以及 DE-mRNA。同时,以皮尔森相关系数(Pearson correlation coefficient, PCC)的绝对值  $> 0.95$  及校正后  $P$  值  $< 0.05$  为标准,结合 lncRNA 和 mRNA 间的相关性分析筛选具有相关关系的 DE-lncRNA 及 DE-mRNA。用 Circos 软件绘制 circos 图。

#### 1.2.6 基于 DE-lncRNA 和 DE-mRNA 的共表达网络构建

基因共表达网络的构建直观地显示了 lncRNA 和 mRNA 之间的关联性,其基本方法是对差异 lncRNA 和 mRNA 的全部样本表达值进行相关性计算,筛选出显著相关的 lncRNA-mRNA 关系对。通过 R 软件中的 corr.test 函数计算基于 DE-lncRNA 表达水平和 DE-mRNA 靶向的 PCC 值,采用 Pearson 相关系数,默认过滤阈值为 0.99;假设检验  $P$  值校正采用 holm 算法,默认过滤阈值为 0.05。默认不考虑同种 RNA 类型之间的相关性。以  $PCC > 0.95$  和  $P < 0.05$  为标准,保留有相关关系的 DE-lncRNA 和 DE-mRNA 作为后续研究的基础。使用 Cytoscape 软件实现 lncRNA-mRNA 共表达网络的可视化。

#### 1.2.7 差异基因功能富集分析

对显著性差异表达的 mRNA 进行富集分析,以了解 mRNA 在 LD 中的作用。结合 KEGG orthology based annotation system(KOBAS)数据库对共表达网络中的 mRNA 进行了通路(pathway)、疾病(disease)、基因本体学(gene ontology, GO)和 KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)富集分析。利用 Benjamini-Hochberg 进行多重假设检验,校正  $P$  值  $< 0.05$  被认为富集分析具有统计学意义,根据结果显示排名前 30 的通路、疾病和 GO 富集术语。

## 2 结果

### 2.1 lncRNA 及 mRNA 的差异表达分析

通过下一代测序技术,根据  $|\log_2FC| \geq 2$ 、校正后  $P$  值  $< 0.05$  的标准筛选出 LD 组和对照组中差异表达的 lncRNA 以及 mRNA(图 1)。通过对 LD 组和对照组相关 RNA 的差异表达分析,共得到 499 条表达上调的 lncRNA 与 337 条表达下调的 lncRNA,以及 1 582 条表达上调的 mRNA 与 633 条表达下调的 mRNA。后续研究也以这些差异表达的基因为基础进行分析。

### 2.2 基于 lncRNA 与 mRNA 的共表达网络的构建

为了探索 LD 组与对照组差异表达的 lncRNA 与 mRNA 之间的关系,使用 Cytoscape 软件进一步构建了共表达网络以可视化 lncRNA 与 mRNA 之间的关系(图 2)。最终,100 个 lncRNA 与 311 个 mRNA 共同参与构建了 lncRNA-mRNA 的共表达网络。

### 2.3 共表达网络中 mRNA 的功能富集分析

当共表达结果得到的 mRNA 数量多于 20 时,进行富集分析。本研究对显著关系对中的 mRNA 对应的基因分别进行了疾病、基因本体学以及通路的富集分析,并展示了富集分析中排名前 30 项的富集结果。在疾病富集分析中,发现显著富集到的疾病包括 Brugada 综合征(Brugada syndrome)、上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer)、肌原纤维肌病(myofibrillar myopathies, MFM)、心肌疾病(muscular diseases)、扩张性心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)以及骨密度(bone mineral density)等(表 1)。而在随后的 GO 分析中,发现显著富集到的生物过程包括循环系统的发育(circulatory system development, GO: 0072359)、心血管系统的发育(cardiovascular system development, GO: 0072358)以及单个组织发育过程(single-organism developmental process, GO: 0044767)等,显著富集到的细胞成分则包括收缩性



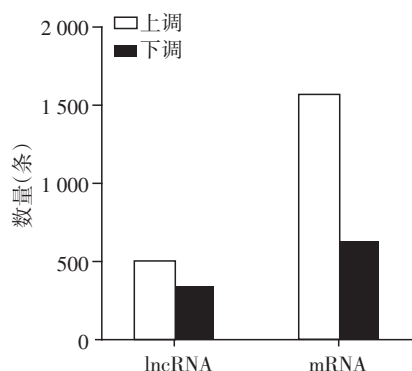


图1 LD组和对照组lncRNA及mRNA的差异表达分析  
Figure 1 Analysis of differential expression of lncRNA and mRNA in the LD group and control group

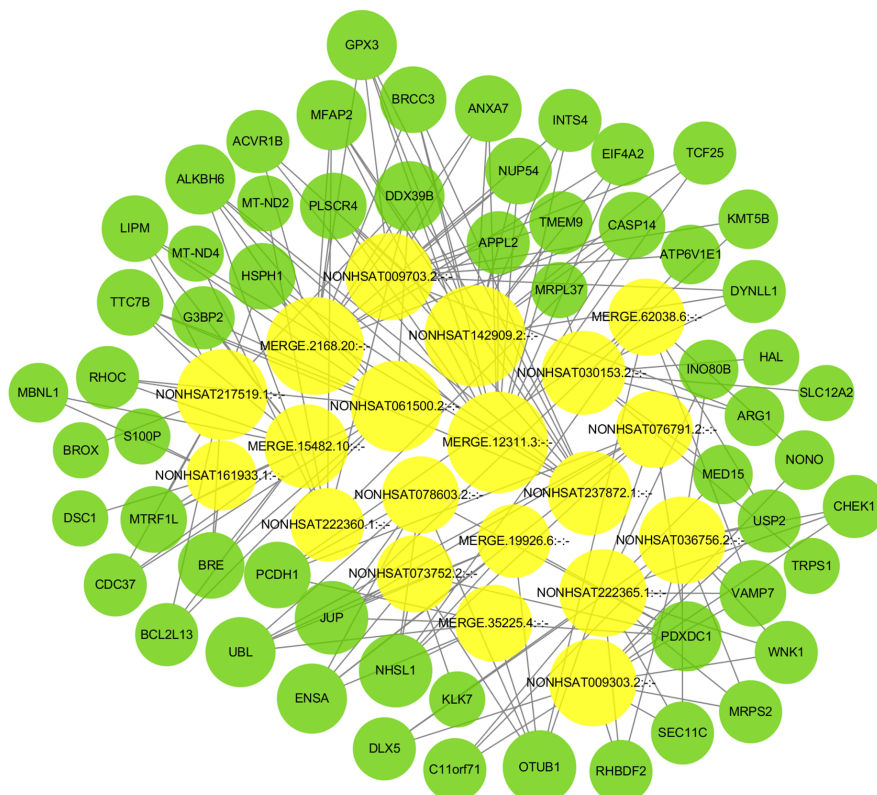
纤维(contractile fiber, GO:0043292)、Z盘(Z disc, GO:0030018)、I带(I band, GO:0031674)、肌原纤维(myofibril, GO:0030016)以及收缩纤维部分(contractile fiber part, GO:0044449)(表2)。而GO富集分析中的前30位均与分子功能无关。通路富集分析中最显著富集的通路是cGMP-PKG信号通路(cGMP-PKG singling pathway),其后依次为醛固酮调节的钠重吸收(aldosterone-regulated sodium reabsorption)、肌肉收缩(muscle contraction)、血管平滑

肌收缩(vascular smooth muscle contraction)以及内分泌和其他因素调节的钙重吸收(endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption)(表3)。

### 3 讨论

近年来,随着人们对健康的关注及重视,性健康也成为健康的一部分,尤其是FSD中发病率最高的LD。当前的研究者们对LD发病机制的研究仍然匮乏,而对于非编码RNA的研究让我们看到了曙光<sup>[13]</sup>。此外,也不乏非编码RNA在LD中的研究<sup>[5,12]</sup>。然而,作为在基因功能和调控等各个层面都发挥着重要作用的lncRNA却未见其在LD中的研究报道。本研究通过对LD组和对照组人群的阴道上皮组织进行下一代测序,分别鉴定出499条表达上调的lncRNA和1582条表达上调的mRNA,以及337条表达下调的lncRNA和633条表达下调的mRNA。随后构建了基于差异表达的lncRNA和mRNA的共表达网络,并通过富集分析阐明了与LD潜在相关的通路与机制。

为了进一步了解共表达网络中的lncRNA在LD发生发展中的生物学功能,对网络中的mRNA进行



绿色节点表示 mRNA,黄色节点表示 lncRNA,lncRNA 与 mRNA 之间的边表示它们的关系。黄色节点越大,说明与之相关的 mRNA 越多。

图2 基于差异表达的lncRNA与mRNA构建的共表达网络(部分)

Figure 2 Co-expression network coustruction based on differentially expressed lncRNAs and mRNAs (partial graph)



表1 疾病富集分析中富集前10的疾病  
Table 1 The top 10 significant enriched diseases

疾病	数据库	ID	校正后 <i>P</i> 值	基因
Brugada综合征	NHGRI GWAS Catalog	—	0.026 558	NCOA7, 135112:上调;HEY2, 23493:上调
上皮性卵巢癌	NHGRI GWAS Catalog	—	0.028 455	PLEKHM1, 9842:上调;SEMA3E, 9723:上调; SYNPO2, 171024:上调
肌纤维性肌病	KEGG DISEASE	H00595	0.040 378	DES, 1674:上调;FLNC, 2318:上调
肌肉疾病	KEGG DISEASE	—	0.049 624	DES, 1674:上调;SGCD, 6444:上调;ITGA7, 3679:上调;FLNC, 2318:上调
骨密度(儿科, 下肢)	NHGRI GWAS Catalog	—	0.049 969	CPED1, 79974:上调;RSPO3, 84870:上调
扩张型心肌病	KEGG DISEASE	H00294	0.049 969	DES, 1674:上调;SGCD, 6444:上调;RBM20, 282996:下调
无先兆偏头痛	NHGRI GWAS Catalog	—	0.052 341	MMP16, 4325:上调;TSPAN2, 10100:上调
骨骼特性(足跟)	NHGRI GWAS Catalog	—	0.058 357	FOXL1, 2300:上调;RSPO3, 84870:上调
血压	NHGRI GWAS Catalog	—	0.058 447	FIGN, 55137:上调;ENPEP, 2028:上调 IRSPO3, 84870:上调;PLEKHA7, 144100:下调
胎儿体重	NHGRI GWAS Catalog	—	0.061 213	ADCY5, 111:上调;SLC2A4, 6517:上调

表2 GO分析中富集前10的功能  
Table 2 The top 10 significant enriched GO fuction

功能	数据库	ID	校正后 <i>P</i> 值	基因
循环系统的发展	生物学过程	GO:0072359	4.97E-05	ENPEP, 2028:上调;SGCD, 6444:上调;JPH2, 57158:上调
心血管系统的发展	生物学过程	GO:0072358	4.97E-05	ENPEP, 2028:上调;SGCD, 6444:上调;JPH2, 57158:上调
收缩性纤维	细胞成分	GO:0043292	0.000 233	MYL9, 10398:上调;FLNC, 2318:上调;SYNPO2, 171024:上调
Z盘	细胞成分	GO:0030018	0.000 257	DES, 1674:上调;PGM5, 5239:上调;JPH2, 57158:上调; CASQ2, 845:上调
收缩纤维部分	细胞成分	GO:0044449	0.000 405	MYL9, 10398:上调;FLNC, 2318:上调;SYNPO2, 171024:上调; SYNM, 23336:上调
单个组织发育过程	生物学过程	GO:0044767	0.000 405	ENPEP, 2028:上调;SLC2A4, 6517:上调;PCYT1B, 9468:上调; UGDH, 7358:上调
I带	细胞成分	GO:0031674	0.000 405	MYL9, 10398:上调;FLNC, 2318:上调;SYNPO2, 171024:上调
肌原纤维	细胞成分	GO:0030016	0.000 405	CASQ2, 845:上调;PALLD, 23022:上调;SLC8A1, 6546:上调
发育过程	生物学过程	GO:0032502	0.000 586	ENPEP, 2028:上调;SLC2A4, 6517:上调;PCYT1B, 9468:上调

了疾病、通路和GO富集分析。通过对结果的分析表明,LD的发生机制可能与循环系统的发育、肌肉的发育状况以及cGMP-PKG等信号通路有关。研究表明,血管平滑肌收缩会使得包括阴道、阴蒂在内的生殖器官血流量减少,进而导致阴道润滑不足、阴蒂勃起无力<sup>[14]</sup>。同时,该研究还证实NO相关的cGMP途径可以改善血管平滑肌细胞的松弛状态,这与本研究结果不谋而合。Park等<sup>[15]</sup>研究表明,NO-cGMP信号通路参与了对阴蒂肿大的调节,这进一步表明cGMP信号通路有望成为解决LD的潜在机制。Comeglio等<sup>[14]</sup>研究还表明睾酮可能通过NO-cGMP通路调节血管舒张功能参与女性性唤起反应,雌激素的降低会导致盆腔内血流减少,而这些

都可能导致阴道润滑不足乃至障碍的发生。本研究也表明血循环障碍可能是导致LD发生的一个潜在机制。此外,先前研究也表明肌肉力量的强弱是性功能中重要的一环<sup>[16]</sup>。本研究则显示心肌功能、肌肉收缩纤维及其组成(Z盘、I带)可能与LD的发生发展息息相关。综合以上,猜测心肌功能障碍可能会导致血液循环障碍的发生,进而导致全身血管血液供应出现问题,随之而来的便是阴道血管收缩舒张功能障碍,性高潮时的阴道润滑不足。

虽然本研究揭示了一部分和LD相关的问题,但是也无法避免其中存在的一些局限性。首先,需要扩大样本量行进一步研究。虽然LD的发病率并不低,但是符合本研究纳入标准的患者及正常对照

表 3 GO 分析中富集前 10 的通路  
Table 3 The top 10 significant enriched pathways

通路	数据库	ID	校正后 P 值	基因
cGMP-PKG 信号传导途径	KEGG PATHWAY	hsa04022	0.026 558	ADRA1D, 146: 上调; SLC8A1, 6546: 上调; SLC8A2, 6543: 上调
醛固酮调节的钠重吸收	KEGG PATHWAY	hsa04960	0.028 455	SGK1, 6446: 下调; ATP1B2, 482: 上调; SCNN1A, 6337: 下调
肌肉收缩	Reactome	R-HSA-397014	0.040 378	SLC8A1, 6546: 上调; CASQ2, 845: 上调; KCNK3, 3777: 上调
血管平滑肌收缩	KEGG PATHWAY	hsa04270	0.049 624	ADRA1D, 146: 上调; PRKCA, 5578: 上调; KCNMB1, 3779: 上调
内分泌和其他因素调节的钙重吸收	KEGG PATHWAY	hsa04961	0.049 969	SLC8A1, 6546: 上调; ATP1B2, 482: 上调; PRKACB, 5567: 上调
胰岛素的分泌	KEGG PATHWAY	hsa04911	0.049 969	PRKCA, 5578: 上调; KCNMB1, 3779: 上调; PRKACB, 5567: 上调
扩张型心肌病	KEGG PATHWAY	hsa05414	0.052 341	SLC8A1, 6546: 上调; PRKACB, 5567: 上调; SGCD, 6444: 上调
唾液分泌	KEGG PATHWAY	hsa04970	0.058 357	ADRA1D, 146: 上调; PRKCA, 5578: 上调; PRKACB, 5567: 上调
离子稳态	Reactome	R-HSA-5578775	0.058 447	SLC8A1, 6546: 上调; CASQ2, 845: 上调; SLC8A2, 6543: 上调
心肌细胞中的肾上腺素能信号传导	KEGG PATHWAY	hsa04261	0.061 213	ADRA1D, 146: 上调; SLC8A1, 6546: 上调; PRKCA, 5578: 上调

组并不算多。因此,取到的样本量也较少。虽然纳入研究的样本量较少,但这也足够达到统计学标准。其次,研究发现了LD的一些潜在机制,但这仅依赖于生物信息技术,还需要进一步的研究来证实其在细胞、动物乃至人体水平的作用情况,以进一步阐释其作用机制。

综上所述,通过对LD组和对照组女性阴道组织进行下一代测序,发现部分差异表达的lncRNA以及mRNA,对基于其构建的共表达网络进行富集分析发现,LD的发病机制可能与cGMP通路、局部肌肉功能障碍、血液循环功能障碍等有关。未来需要更多的基础及临床研究来证实猜想,以期为LD患者解决实际困扰找到合理有效的方案。

[参考文献]

[1] 罗 军,阳 丽,何薇薇,等. 新型射频治疗女性性功能障碍的疗效分析[J]. 中国医疗美容,2021,11(3):41-44

[2] LI W,LI S,LU P,et al. Sexual dysfunction and health condition in Chinese doctor: prevalence and risk factors[J]. Sci Rep,2020,10(1):15180

[3] MCCABE M P,SHARLIP I D,ATALLA E,et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men;a consensus statement from the fourth International Consultation

on Sexual Medicine 2015[J]. J Sex Med,2016,13(2):135-143

[4] MA J,PAN L,LEI Y,et al. Prevalence of female sexual dysfunction in urban chinese women based on cutoff scores of the Chinese version of the female sexual function index:a preliminary study[J]. J Sex Med,2014,11(4):909-919

[5] ZHANG J,XIA H,ZHANG A,et al. Circular RNA expression profiles in vaginal epithelial tissue of women with lubrication disorders[J]. J Sex Med,2019,16(11):1696-1707

[6] SCHWARZER A,EMMRICH S,SCHMIDT F,et al. The non-coding RNA landscape of human hematopoiesis and leukemia[J]. Nat Commun,2017,8(1):218

[7] YU M,LU B,ZHANG J,et al. tRNA-derived RNA fragments in cancer: current status and future perspectives[J]. J Hematol Oncol,2020,13(1):121

[8] CHEN J,YU Y,LI H,et al. Long non-coding RNA PVT1 promotes tumor progression by regulating the miR - 143/ HK2 axis in gallbladder cancer[J]. Mol Cancer,2019,18(1):33

[9] AGARWAL S,VIERBUCHEN T,GHOSH S,et al. The long non - coding RNA LUCAT1 is a negative feedback regulator of interferon responses in humans[J]. Nat Commun,2020,11(1):6348

- [10] OU Z L, LUO Z, LU Y B. Long non-coding RNA HULC as a diagnostic and prognostic marker of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(46):6728-6742
- [11] PIAN L, WEN X, KANG L, et al. Targeting the IGF1R pathway in breast cancer using antisense lncRNA-mediated promoter cis competition[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12:105-117
- [12] ZHANG H, LIU T, ZHOU Z, et al. MiR-137 affects vaginal lubrication in female sexual dysfunction by targeting aquaporin-2[J]. *Sex Med*, 2018, 6(4):339-347
- [13] MAURO S D, SCAMPORRINO A, PETTA S, et al. Serum coding and non-coding RNAs as biomarkers of NAFLD and fibrosis severity[J]. *Liver Int*, 2019, 39(9):1742-1754
- [14] COMEGLIO P, CELLAI I, FILIPPI S, et al. Differential effects of testosterone and estradiol on clitoral function: an experimental study in rats [J]. *J Sex Med*, 2016, 13(12):1858-1871
- [15] PARK J K, KIM J U, LEE S O, et al. Nitric oxide-cyclic GMP signaling pathway in the regulation of rabbit clitoral cavernosum tone [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2002, 227(11):1022-1030
- [16] OMODEI M S, MARQUES GOMES DELMANTO L R, CARVALHO-PESSOA E, et al. Association between pelvic floor muscle strength and sexual function in postmenopausal women[J]. *J Sex Med*, 2019, 16(12):1938-1946

[收稿日期] 2021-04-13

(上接第 1578 页)

- [9] CALEND A G, VILLEGAS G, REIS A, et al. Mucosal susceptibility to human immunodeficiency virus infection in the proliferative and secretory phases of the menstrual cycle[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2019, 35(3):335-347
- [10] 李林翰,林明娟,钱欢欢,等. 抑制巨噬细胞产生促炎性因子对异位内膜孕酮反应的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(7):966-972
- [11] MCLAUGHLIN S E, GHANEM K G, ZENILMAN J M, et al. Risk of gonococcal infection during vaginal exposure is associated with high vaginal pH and active menstruation [J]. *Sex Transm Dis*, 2019, 46(2):86-90
- [12] BISTER J, CRONA GUTERSTAM Y, STRUNZ B, et al. Human endometrial MAIT cells are transiently tissue resident and respond to *Neisseria gonorrhoeae* [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(2):357-365
- [13] 许莉,曾志良,陈宏翔,等. 雌、孕激素对淋球菌诱导的Hela细胞胸腺基质淋巴细胞生成素和转化生长因子 $\beta$ 表达的影响[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2014, 28(5):448-450
- [14] SHIRSHEV S V, NEKRASOVA I V, GORBUNOVA O L, et al. Regulation of recombinase rag-1 expression by female sex steroids in Treg and Th17 lymphocytes: role of oncostatin M [J]. *Doklady Biochem Biophys*, 2019, 484(1):73-77
- [15] DZIOBEK K, BIEDKA M, NOWIKIEWICZ T, et al. Analysis of Treg cell population in patients with breast cancer with respect to progesterone receptor status [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2018, 22(4):236-239
- [16] WANG S C, LI M D, SUN F R, et al. Th17/Treg-cell balance in the peripheral blood of pregnant females with a history of recurrent spontaneous abortion receiving progesterone or cyclosporine A [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1):37

[收稿日期] 2021-03-05