

# 长链非编码 RNA MALAT1 与心血管疾病发生发展关系的研究进展

宋宁 综述, 杨毅宁 审校

(新疆医科大学第一附属医院冠心病一科, 新疆乌鲁木齐市 830054)

[关键词] 长链非编码 RNA; MALAT1; 心血管疾病

[摘要] 肺腺癌转移相关转录本 1 (MALAT1) 归属于 lncRNA 家族, 是长度约 8 778 bp 的长链非编码 RNAs。伴随着高通量测序、微阵列芯片等科学技术的迅猛发展, MALAT1 在心血管领域的研究越来越深入。目前, MALAT1 在先天性心脏病、冠心病、心肌缺血/再灌注损伤、糖尿病性心肌病等疾病中均有涉及与研究报道。MALAT1 可能作为一种重要的生物标记物, 对于心血管疾病的早期诊断、及时治疗和远期预后的评估发挥重要作用, 但其参与心血管疾病的深入机制, 还有待进一步研究。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

## Long noncoding RNA MALAT1 associations in relation to occurrence and development in cardiovascular diseases

SONG Ning, YANG Yining

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

[KEY WORDS] long noncoding RNA; MALAT1; cardiovascular disease

[ABSTRACT] Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) belongs to the lncRNA family, which is approximately 8 778 bp in length. With the rapid development of high-throughput sequencing, microarray chips and other scientific technologies, MALAT1 is increasingly researched in the cardiovascular field. At present, MALAT1 has been involved in research and development of congenital heart disease, coronary heart disease, myocardial ischemia/reperfusion injury, and diabetic cardiomyopathy. As a biomarker, MALAT1 may play an important role in the early diagnosis, timely treatment and long-term prognosis of cardiovascular diseases. However, the mechanism of cardiovascular diseases remains to be further studied.

近年来全基因组转录研究结果提示, 基因在不同组织器官的转录存在显著差异, 会产生各种编码和非编码 RNA (ncRNA) 转录本<sup>[1-3]</sup>。由于长链非编码 RNAs (long noncodingRNAs, lncRNAs) 可能在基因的转录和表达过程中参与调控, 关于其分子机制的研究已成为目前的热点问题。肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasisAssociated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 最初被发现是与肺癌相关的 lncRNA, 但此后的研究表明 MALAT1 在消化系统相关肿瘤、妇科相关肿瘤、泌尿系统相关肿瘤的转录

均有显著性差异<sup>[4]</sup>。更进一步的研究还提示 MALAT1 的主要作用机制可能有: (1) 通过促进肿瘤细胞增殖和转移<sup>[5-7]</sup>; (2) 参与调控肿瘤细胞周期和凋亡<sup>[8-9]</sup>; (3) 参与肿瘤的表现遗传调控<sup>[10-11]</sup>; (4) 参与肿瘤细胞信号传导<sup>[12-13]</sup>。因此本文将 lncRNA MALAT1 的最新研究进展, 尤其是与心血管有关的功能学研究及分子机制进行阐述。

[收稿日期] 2019-02-27

[修回日期] 2019-03-18

[基金项目] 国家自然科学基金(81660058, 81770363); 自治区创新条件(人才、基地)建设专项(科技创新基地建设计划-重点实验室建设)(2018D03029); 自治区研究生科研创新项目(CXCY2018026)

[作者简介] 宋宁, 博士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 starfirening@163.com。通信作者杨毅宁, 博士, 主任医师, 教授, E-mail 为 yangyn5126@163.com。

## 1 MALAT1 的生物学特性

### 1.1 MALAT1 发现

2003年, Ji等<sup>[14]</sup>首次从一期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的肿瘤细胞中通过消减杂交技术筛选出差异常表达的基因, 采用RACE法扩增到一个长约940 nt的、与肺癌转移和预后相关的转录本片段a, 经信息平台检索对比, 该片段定位于人染色体11q13, 长约8.7 kb。Ji等<sup>[14]</sup>根据其于NSCLC的发生发展关系, 将a基因转录物重新命名为肺腺癌转移相关转录本1(MALAT1)。

### 1.2 MALAT1 含义

MALAT1基因, 又名核富集常染色体转录产物2(nuclear-enriched autosomal transcript 2, NEAT2), 归属于lncRNA家族, 定位于人类11q13染色体上, 长约8 778 bp, 属基因间转录本, 因其缺乏有意义的开放性编码框, 无法翻译蛋白质。在哺乳动物中, MALAT1含量非常丰富, 且在全长范围内高度保守, 在人和鼠两个物种之间, MALAT1的高度同源序列位于其3'端<sup>[14-16]</sup>。杨敏慧等<sup>[17]</sup>发现MALAT1在全序列上存在4段高度同源区域, 该同源区域提示MALAT1可能在进化进程中扮演重要作用, 另一方面也提示同源区域极有可能是其功能性区域<sup>[18]</sup>。

### 1.3 MALAT1 结构特点

在转录后水平, 核糖核酸酶P(RNase P)和核糖核酸酶Z(RNase Z)<sup>[19]</sup>这两种内源性RNA酶可能对MALAT1的3'末端进行修饰。RNase P主要是特异性识别MALAT1初生转录本上游的碱基, 这几百个碱基类似于tRNA的三叶草二级结构, 可被剪切加工形成两个转录本片段: 一个近3'端小转录本和一个长度约7 072 nt的成熟转录本。小转录本<sup>[20-21]</sup>通过RNase Z剪切作用, 其3'端可在CCA添加酶的作用下加上CCA的尾巴, 形成大小约为61 nt的成熟tRNA样转录本。该转录本被称为MALAT1-associated small cytoplasmic RNA(mascRNA), 随后被运送到细胞质, 但其究竟发挥何种作用机制尚未发现。成熟转录本<sup>[22-23]</sup>MALAT1的5'端没有帽子结构, 不参与蛋白质的翻译, 3'端存在高度保守三螺旋结构, 但无poly(A)尾, 三螺旋结构由腺苷酸聚集区域和2个尿嘧啶聚集片段组成, 它的作用主要是保护3'末端免受3'→5'的核酸外切酶的剪切加工, 故其是一个非常稳定的转录本。

### 1.4 MALAT1 在细胞中定位

lncRNA在细胞中的定位在很大程度上可以决

定它的属性及功能。约90%以上的MALAT1存在于细胞核中, 可特异定位于核小体的核斑区(nuclear speckles), 并在该区发挥转录作用<sup>[24]</sup>。MALAT1不参与核斑区的结构组装和结构维持<sup>[16]</sup>, 因为不管以何种干扰方式来沉默MALAT1的表达, 核斑区的定位及表达均不受影响。但是, MALAT1序列的1 961~3 040 nt和6 387~7 011 nt是其本身存在的两个必需独立区域, 它们的作用是指导定位, 任一区域的基因突变都有导致MALAT1从细胞核游离到细胞质中的可能, 使其失去功能<sup>[25]</sup>。

### 1.5 MALAT1 基本作用机制

1.5.1 参与转录后调控 丝氨酸/精氨酸富集蛋白(serine/arginine riched protein, SR蛋白)从核小斑转移到转录活化部位, 通过结合mRNA前体来参与剪切加工。

Tripathi等<sup>[26]</sup>已发现在核斑点上富含与MALAT1相互作用的剪接因子SR蛋白, MALAT1通过调控SR蛋白磷酸化来参与选择性剪切, Lamond等<sup>[27]</sup>研究表明, MALAT1可直接调控SR蛋白的分布和介导SR蛋白活化的Pre-mRNA(前体信使RNA)水平, 从而特异性参与转录后加工基因的表达。

1.5.2 参与转录调控 MALAT1常与基因的3'端相互作用, 借助与富集的组蛋白H3K36me3峰(histone H3 lysine K36 trimethylation peak, H3K36me3)叠加参与转录延伸激活过程<sup>[28]</sup>。另一方面, 在血清的诱导下, MALAT1主要通过促进未甲基化的Pc2转录因子、E2F转录因子、活化的相关组蛋白及转录共刺激复合物之间的相互作用, 以此实现促进基因表达的目的<sup>[24]</sup>。同时, 研究者发现MALAT1与NEAT1同时在一个特别的基因位点上富集<sup>[29]</sup>, 表明这两个独立的lncRNA可能对基因表达发挥协同调节。更有趣的发现是MALAT1与LTBP3均定位于11q13.1, 它们在染色体上相近的位置提示MALAT1可能调节临近基因的表达<sup>[30]</sup>。

1.5.3 参与ceRNA调控 2011年, Salmena等<sup>[31]</sup>首次提出竞争性内源性RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)假说。在复杂的RNA调控网络中, 通过竞争性结合miRNA, 发挥对靶mRNA的去抑制作用, ceRNA假说已经可以作为一种重要的功能模式。某些lncRNA 3'UTR拥有miRNA应答元件(miRNA response element, MRE), 即6~8个配对碱基组成的miRNA结合位点。很多研究已证实, MALAT1与mRNA之间拥有共同的MRE, MALAT1可以作为一种“海绵分子”竞争性结合miRNA, 进而

发挥对 mRNA 的去抑制作用。

## 2 MALAT1 与心血管疾病

### 2.1 MALAT1 与血管内皮损伤

早期动脉粥样硬化发生的关键步骤是内皮细胞损伤和功能障碍,后期伴随着斑块形成,斑块内皮细胞受到以缺氧和促炎为特征的不良微环境的刺激,进一步损伤了内皮细胞的屏障功能。Michalik 等<sup>[32]</sup>发现 MALAT1 在缺氧诱导下的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中表达显著上调,当沉默 MALAT1 的表达时,通过体外血管生成及划痕实验表明其可以促进基底内皮细胞迁移和萌芽,但抑制增殖。为进一步证明结果的可靠性,研究人员在体外同时通过 siRNA 及 GapmeRs 手段干扰 MALAT1 的表达,并用血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激血管内皮细胞,但内皮细胞迁移没有进一步增加,此现象揭示 MALAT1 与血管内皮细胞增殖有关。这与其他细胞中 MALAT1 使细胞分裂期 S 期减少,影响细胞周期调控的结果相一致<sup>[26,33]</sup>。

### 2.2 MALAT1 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化主要为血管内膜过度纤维化后引发的以慢性炎症为特征的病理过程,涉及血管平滑肌细胞的增殖、脂肪斑块的形成以及单核细胞的迁移和黏附等多种进程<sup>[34]</sup>。Arslan 等<sup>[35]</sup>在进行冠状动脉内膜切除术或旁路移植术的 20 例闭塞性动脉粥样硬化患者中获得冠状动脉斑块组织,发现 MALAT1 的表达在冠状动脉粥样硬化斑块组织中呈现下调。当结合临床资料进一步统计分析时, MALAT1 的表达水平与病人血小板计数呈负相关,这可能也反映了斑块中血小板的情况。与此研究结果相一致,Moreau 等<sup>[36]</sup>通过基因芯片测序技术,在 3 组样本中(4 例原发性动脉粥样硬化病、5 例再狭窄病变及 4 例非动脉粥样硬化动脉)发现 MALAT1 在原发性及再狭窄病变的冠状动脉组织均呈下调表达。同时此芯片结果也发现 lncRNA HYMAI、LOC730101、KIAA1656 和 LOC339803 在动脉粥样硬化斑块组织中较对照组样本中呈现上调,与 MALAT1 结果正好相反。

### 2.3 MALAT1 与糖尿病性心肌病

糖尿病性心肌病(diabetes-associated changes of the myocardium, DCM)是指糖尿病通过代谢紊乱、微血管损伤、自主功能障碍等多种机制影响心肌结构和功能发生,出现局部炎症、冠状动脉内皮功能

障碍、动脉粥样硬化和心室肥大等病理改变,而这些变化并不直接归因于冠心病或高血压等其他混杂因素。在高血糖刺激的内皮细胞模型中,上调的 MALAT1 不仅参与血管生成与炎症反应,沉默 MALAT1 表达同样降低了高血糖所致的内皮细胞增殖。在一项 T2DM db/db 小鼠模型试验中,Pant 等<sup>[37]</sup>利用 lncRNA 芯片技术分析对比有 DCM 和无 DCM 的 db/db 小鼠心肌组织,发现有 1 479 个表达有差异。Zhang 等<sup>[38]</sup>同样在糖尿病大鼠模型中进行了微阵列分析,同样来识别心肌组织中差异表达的 lncRNAs。研究结果表明, MALAT1 在糖尿病大鼠中显著上调, MALAT1 的下调可以显著降低糖尿病大鼠心肌细胞的凋亡,从而改善糖尿病大鼠的心脏功能,这可能为糖尿病相关心功能障碍提供一种新的治疗策略。

### 2.4 MALAT1 与先天性心脏病

伴随着心外科及介入封堵手术技术的日臻成熟,先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)手术成功率已经取得了长足进展,但是合并肺动脉高压(PAH)的患儿生存率仍然较低<sup>[39]</sup>。目前,采用右心导管监测血流动力学以评估肺血管阻力是临床上诊断 PAH 的“金标准”<sup>[40]</sup>,但此手段属于有创性检查,应用广泛性明显受限,因此寻找便捷无创、敏感快速的预估手段是心血管和儿科领域共同积极探索的热点问题。黄勇等<sup>[41]</sup>研究团队已经探讨与 CHD 合并 PAH 可能相关的 miRNAs,研究发现了 CHD 合并 PAH 组患儿外周血中 miR-23a 和 miR-29c 表达较单独 CHD 组显著上调,而 miR-191 表达显著下调,揭示了 miR-23a、miR-191 有望成为 CHD 患儿发生 PAH 的早期诊断标志分子。目前,针对于 miRNAs 与心血管疾病关系的研究早已成为全球医学关注的热点,但是关于 lncRNAs 是否也参与先心病的形成以及哪些靶基因可能作为预估 CHD 发生的候选标志物方面研究尚少。

目前, Li 等<sup>[42]</sup>在 713 例 CHD 和 730 例无 CHD 的小孩中,对 MALAT1 SNPs 位点进行了基因分型及研究。首先通过软件及严格的筛选标准,筛选出 3 个候选的 MALAT1 SNPs: rs11227209、rs619586 和 rs3200401。Logistic 回归加性模型的统计结果显示, MALAT1 rs619586 GG 等位基因与 CHD 的低风险显著相关( $P=0.01$ , OR = 0.77, 95% CI 0.59 ~ 0.92); rs619586 的 AG/GG 基因型与 AA 基因型相比,室间隔缺损风险显著降低( $P=0.011$ , OR = 0.72, 95% CI 0.54 ~ 0.92)。但是, AG/GG 基因型在房间隔缺损和其他先天性心脏病亚型上与 AA 基因型没有显著

差异( $P=0.314, P=0.065$ )。进一步利用荧光素酶方法探讨 SNPs 功能时发现,rs619586 的 GG 等位基因可引起 MALAT1 的高表达。此结果表明 MALAT1 rs619586 AG/GG 多态性是一种新的有效的诊断 CHD 的生物标志物。

## 2.5 MALAT1 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

### 2.5.1 MALAT1 SNPs 与冠心病

冠心病(coronary artery disease, CAD)主要是指冠状动脉粥样硬化改变后,使冠状动脉狭窄或阻塞,导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏结构及功能的改变<sup>[43]</sup>。冠状动脉血管造影一直是诊断冠心病的“金标准”,但其属于有创检查,且费用高,技术要求高,现阶段尚未普遍地对体检或疑诊病例进行筛选。Wang 等<sup>[44]</sup>已经在 CAD 人群中验证 MALAT1 SNPs 是否与其易感性有关。研究中纳入 508 例 CAD 和与其匹配的 562 例健康人群,研究了 4 个基因分型(rs11227209、rs619586、rs664589、rs3200401),rs619586 AG/GG 基因型和 GG 基因型与降低 CAD 风险相关(AG/GG 比 AA: OR = 0.66, 95% CI 0.48 ~ 0.91; G 比 A: OR 0.68, 95% CI 0.51 ~ 0.90)。分层分析显示,rs11227209 CG/GG、rs619586 AG/GG、rs3200401 CT/TT 基因型 CAD 患者总胆固醇水平较低( $P=0.02, 0.04, 0.02$ )。此外,CGCC 单倍型与 CAD 风险降低相关(OR=0.28, 95% CI 0.16 ~ 0.48)。多元 Logistic 回归分析确定了 rs619586 和 rs664589 可作为 CAD 的独立危险因素,rs619586 AG/GG 和 rs664589 C 的联合基因型与降低 CAD 风险相关(OR=0.29, 95% CI 0.16 ~ 0.53)。这些结果表明, MALAT1rs619586AG/GG 基因型可以预防 CAD 的发生。

### 2.5.2 MALAT1 与急性心肌梗死

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是一种高发病率、高死亡率、趋于年轻化的心血管系统的急症。在心肌损伤的状态下,考虑到 lncRNAs 可能存在重新合成并且释放到循环中的过程,基于此层面,目前已经有证据证明 lncRNAs 可以作为 AMI 诊断及评估预后的生物标志物。

MALAT1 目前作为 lncRNAs 的重要一员,对 AMI 的主要病理生理过程(包括心肌细胞凋亡、炎症反应、纤维修复及心脏重构等)具有重要的调节作用。Hu 等<sup>[45]</sup>在小鼠 AMI 模型中,研究发现 MI 组 MALAT1 和 Pten 高表达,miR-320 低表达。从 ceRNA 机制上证实 MALAT1 可以作为 miR-320 上调 Pten 的海绵分子,而 Pten 是 miR-320 的直接靶点。沉默 MALAT1 通过“海绵作用”吸附 miR-320,

抑制小鼠 AMI 中 Pten 的表达,减轻心肌细胞凋亡。

Vausort 等<sup>[46]</sup>在一项样本量为 500 人的关于 AMI 外周血的研究中,发现在候选的 5 个 lncRNAs 中:反义缺氧诱导因子(aHIF)、INK4 位点反义非编码 RNA(ANRIL)、脱氧核糖核酸(RNA)KCNQ1 重叠转录物 1(KCNQ1OT1)、心肌梗死相关转录本(MIAT)和 MALAT1,证实循环中 lncRNAs 表达水平与心肌梗死的发生及预后有关。MALAT1 在 AMI 中表达明显上调,且在 ST 段抬高型心肌梗死与非 ST 段抬高型心肌梗死两组中差异存在统计学( $P < 0.05$ )。

### 2.5.3 MALAT1 与缺血/再灌注损伤

许多研究证明,心肌缺血/再灌注损伤(ischemiareperfusion injury, I/R)会导致血管内皮细胞功能异常、激活相关炎症因子等,这样反而会加重缺血心肌的损伤<sup>[47]</sup>。在芬太尼预处理的缺氧/复氧细胞模型(H/R)<sup>[48]</sup>中发现, MALAT1 和 Bnip3 下调,miR-145 上调,且无论芬太尼治疗与否, MALAT1 对 miR-145/Bnip3 通路在小鼠心肌细胞(HL-1)中均有负调控作用。此外,过表达 MALAT1 和沉默 miR-145 均可通过增加乳酸脱氢酶同工酶(LDH)释放和细胞凋亡来逆转芬太尼对心脏保护作用。MALAT1 对芬太尼的逆转作用在心肌缺血/再灌注(I/R)小鼠中得到证实。

MALAT1 在 AMI 中显著上调,在 I/R 发病机制中的关键作用可能通过结节样受体蛋白-3(NLRP3)炎症小体参与 caspase-1 介导的炎症和焦亡过程而导致心肌细胞凋亡。文献<sup>[49-51]</sup>研究结果进一步揭示了 MALAT1 可能通过介导 miR133 促进 I/R 中 NLRP3 炎症小体的表达。在最近的一项研究中发现, MALAT1 与 miR-204 存在结合位点,可以作为抑制 miR-204 作用的“海绵分子”,通过 ceRNA 机制负调控 miR-204 的表达,在 I/R 过程中增加心肌细胞自噬和心肌损伤<sup>[52]</sup>。Kolling 等<sup>[53]</sup>同时发现在 I/R 损伤中 MALAT1 的表达明显增强,推测 MALAT1 可能通过负调控 miR-203<sup>[54]</sup>的表达增加心肌细胞炎症和心肌损伤。

### 2.5.4 MALAT1 与心肌纤维化

心肌纤维化是一种对 MI 的病理重塑反应,损害心肌收缩能力。文献<sup>[55]</sup>采用人工冠状动脉闭塞法建立小鼠心肌梗死模型,在心肌梗死和经血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)处理的心肌成纤维细胞中, MALAT1 上调和 miR-145 下调,而沉默 MALAT1 逆转对 miR-145 表达的抑制效应,从而改善心肌梗死所致心脏功能受损,并通过介导转化生长因子  $\beta 1$ (TGF $\beta 1$ )阻止 Ang II 诱导成纤维细胞增生和  $\alpha$ SMA 表达心脏成

纤维细胞。

### 3 MALAT1 在心血管疾病诊治中的应用前景

在心血管疾病患者的外周血及相关细胞和动物模型中已经发现了异常表达的 MALAT1, 虽然对其具体的细胞来源尚不完全清楚, 且对于其机制研究尚处在探索阶段, 但是这些发现为心血管疾病的诊断和疗效评估提供了新思路。

#### 3.1 MALAT1 有望成为心血管疾病的新型生物标志物

寻找具有高特异性及高敏感性的心肌标记物一直都是心血管领域的追溯热点。目前血源性的生物标志物是一类较为理想的选择, 包括心肌酶、肌钙蛋白、C 反应蛋白、血浆脂蛋白等, 多个联合应用的标志物可显著提高心血管疾病的诊断率。目前, 伴随着新一代测序技术的发展, lncRNA 无疑提供新的探索方向。在 414 例 AMI 患者与 86 例健康志愿者外周血进行临床验证时发现<sup>[46]</sup>, 循环中 MALAT1 在 AMI 患者中显著增高, MALAT1 作为诊断 AMI 的生物标志物的曲线下面积为 64%, 提示 MALAT1 具有一定的作为生物标记物的能力。多项研究也证明 MALAT1 SNPs 位点与先心病及冠心病的发病发展有关, 尤其是 MALAT1 rs619586 AG/GG 位点<sup>[42,44]</sup>, 未来可能是一种新颖的、无创的评估先心病及冠心病的生物标志物。

#### 3.2 MALAT1 可能指导心血管疾病的治理

借助渐趋精准的功能缺失与获得等技术, MALAT1 可能通过调节下游相关靶基因的表达或介导相关信号通路的活性而达到治疗心血管疾病的目, 其将来可能成为潜在的药物治疗靶点, 但仍需要大量体外实验和在体动物实验的不断证明。

## 4 展 望

随着基因工程和分子生物学研究的日益深入, MALAT1 在肿瘤发生发展中的作用机制初步得以阐释, 但其在心血管疾病中的生物特性仍需进一步研究。目前越来越多的证据已显示 MALAT1 在心血管疾病的发生发展进程中扮演着重要角色, 其生物功能是如何实现的, 其作用途径、作用靶点、调节机制及与其它基因如何关联等方面尚不完全清楚, 需进行深入研究。相信这些困难亟待研究者不断地努力, 无论是 MALAT1 在心血管疾病发生、发展中的机制研究, 还是探索 MALAT1 临床应用价值的研

究, 都必将取得更大的进展。

#### [参考文献]

- [1] Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60, 770 full-length cDNAs[J]. *Nature*, 2002, 420(6915): 563-573.
- [2] Consortium EP, Birney E, Stamatoyannopoulos JA, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project[J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 799-816.
- [3] Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 101-108.
- [4] Gibb EA, Vucic EA, Enfield KS, et al. Human cancer long non-coding RNA transcriptomes[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25915.
- [5] Tano K, Mizuno R, Okada T, et al. MALAT1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(22): 4575-4580.
- [6] Shen L, Chen L, Wang Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes brain metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in lung cancer[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(1): 101-108.
- [7] Lai MC, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1810-1816.
- [8] Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(13): 1494-1504.
- [9] Guo F, Li Y, Liu Y, et al. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(3): 224-229.
- [10] Tee AE, Ling D, Nelson C, et al. The histone demethylase JMJD1A induces cell migration and invasion by up-regulating the expression of the long noncoding RNA MALAT1 [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(7): 1793-1804.
- [11] Fan Y, Shen B, Tan M, et al. TGF-beta-induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6): 1531-1541.
- [12] Wu XS, Wang XA, Wu WG, et al. MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of gallbladder cancer cells by activating the ERK/MAPK pathway [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(6): 806-814.
- [13] Xu S, Sui S, Zhang J, et al. Downregulation of long noncoding RNA MALAT1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K-AKT pathway in breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4881-4891.
- [14] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031-8041.
- [15] Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, et al. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains[J]. *BMC Genomics*, 2007, 8(1): 39.
- [16] Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, et al. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene ex-

- pression[J]. *EMBO J*, 2010, 29(18): 3082-3093.
- [17] 杨敏慧, 王双双, 王晓燕, 等. 非编码基因 MALAT1 功能性序列真核表达载体的构建及其在 SW620 细胞中的表达[J]. *热带医学杂志*, 2010, 10(3): 248-252.
- [18] Xu C, Yang M, Tian J, et al. MALAT1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(1): 169-175.
- [19] Kuhn CD, Wilusz JE, Zheng Y, et al. On-enzyme refolding permits small RNA and tRNA surveillance by the CCA-adding enzyme[J]. *Cell*, 2015, 160(4): 644-658.
- [20] Wilusz JE, Freier SM, Spector DL. 3' end processing of a long nuclear-retained noncoding RNA yields a tRNA-like cytoplasmic RNA[J]. *Cell*, 2008, 135(5): 919-932.
- [21] Fejes-Toth K, Sotirova V, Sachidanandam R, et al. Post-transcriptional processing generates a diversity of 5'-modified long and short RNAs[J]. *Nature*, 2009, 457(7232): 1028-1032.
- [22] Wilusz JE, JnBaptiste CK, Lu LY, et al. A triple helix stabilizes the 3' ends of long noncoding RNAs that lack poly(A) tails[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(21): 2392-2407.
- [23] Brown JA, Valenstein ML, Yario TA, et al. Formation of triple-helical structures by the 3'-end sequences of MALAT1 and MENbeta noncoding RNAs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(47): 19202-19207.
- [24] Yang L, Lin C, Liu W, et al. ncRNA and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 773-788.
- [25] Miyagawa R, Tano K, Mizuno R, et al. Identification of cis- and trans-acting factors involved in the localization of MALAT1 noncoding RNA to nuclear speckles[J]. *RNA*, 2012, 18(4): 738-751.
- [26] Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(6): 925-938.
- [27] Lamond AI, Spector DL. Nuclear speckles: a model for nuclear organelles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(8): 605-612.
- [28] West JA, Davis CP, Sunwoo H, et al. The long noncoding RNAs NEAT1 and MALAT1 bind active chromatin sites[J]. *Mol Cell*, 2014, 55(5): 791-802.
- [29] Nakagawa S, Hirose T. Paraspeckle nuclear bodies-useful uselessness[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(18): 3027-3036.
- [30] Li B, Chen P, Qu J, et al. Activation of LTBP3 gene by a long noncoding RNA (lncRNA) MALAT1 transcript in mesenchymal stem cells from multiple myeloma[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(42): 29365-29375.
- [31] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- [32] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1389-1397.
- [33] Gutschner T, Hammerle M, Eissmann M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1180-1189.
- [34] 刘俊文, 孟凡明. 动脉粥样硬化相关循环血长链非编码 RNA 研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(9): 865-871.
- [35] Arslan S, Berkan O, Lalem T, et al. Long non-coding RNAs in the atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266(7): 176-181.
- [36] Moreau PR, Ord T, Downes NL, et al. Transcriptional profiling of hypoxia-regulated non-coding rnas in human primary endothelial cells[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5(1): 159.
- [37] Pant T, Dhanasekaran A, Bosnjak Z, et al. Microarray analysis of long noncoding RNAs in the heart and plasma of type 2 diabetic db/db mice[J]. *FASEB J*, 2018, 32(1): 1.
- [38] Zhang M, Gu H, Xu W, et al. Down-regulation of lncRNA MALAT1 reduces cardiomyocyte apoptosis and improves left ventricular function in diabetic rats[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203(1): 214-216.
- [39] Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(18): 1419-1427.
- [40] 李亚平, 吴炳祥. 儿童肺动脉高压的诊断与药物治疗现状[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(3): 1401-1403, 1408.
- [41] 黄勇, 李蔚华, 尹虹, 等. 血清 ADMA、BNP、miRNAs 与先天性心脏病合并肺动脉高压关系的研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(10): 1216-1219, 1223.
- [42] Li Q, Zhu W, Zhang B, et al. The MALAT1 gene polymorphism and its relationship with the onset of congenital heart disease in Chinese[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38: 3.
- [43] Hekim N, Batyraliev T, Trujillano D, et al. Whole exome sequencing in a rare disease: a patient with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (bland-white-garland syndrome)[J]. *OMICS*, 2016, 20(5): 325-327.
- [44] Wang G, Li Y, Peng Y, et al. Association of polymorphisms in MALAT1 with risk of coronary atherosclerotic heart disease in a Chinese population[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 75.
- [45] Hu H, Wu J, Li D, et al. Knockdown of lncRNA MALAT1 attenuates acute myocardial infarction through miR-320-Pten axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106(1): 738-746.
- [46] Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2014, 115(7): 668-677.
- [47] 牛铁生, 齐国先, 付鹏, 等. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(8): 595-598.
- [48] Zhao ZH, Hao W, Meng QT, et al. Long non-coding RNA MALAT1 functions as a mediator in cardioprotective effects of fentanyl in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(1): 62-70.
- [49] Li X, Zeng L, Cao C, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR-23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350(2): 327-335.
- [50] Han X, Yang F, Cao H, et al. Malat1 regulates serum response factor through miR-133 as a competing endogenous RNA in myogenesis[J]. *FASEB J*, 2015, 29(7): 3054-3064.

- [51] Xiao L, Jiang L, Hu Q, et al. MicroRNA-133b ameliorates allergic inflammation and symptom in murine model of allergic rhinitis by targeting Nlrp3[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 901-912.
- [52] Li J, Wang J, Chen Y, et al. LncRNA MALAT1 exerts oncogenic functions in lung adenocarcinoma by targeting miR-204[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(5): 1099-1107.
- [53] Kolling M, Genschel C, Kaucsar T, et al. Hypoxia-induced long non-coding RNA Malat1 is dispensable for renal ischemia/reperfusion-injury[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3438.
- [54] Yang Z, Zhong L, Zhong S, et al. miR-203 protects microglia mediated brain injury by regulating inflammatory responses via feedback to MyD88 in ischemia[J]. *Mol Immunol*, 2015, 65(2): 293-301.
- [55] Huang S, Zhang L, Song J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 mediates cardiac fibrosis in experimental postinfarct myocardium mice model[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2997-3006.

(此文编辑 朱雯霞)

(上接第 1036 页)

- [6] Yan J, Wang J, Huang H, et al. Fibroblast growth factor 21 delayed endothelial replicative senescence and protected cells from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced premature senescence through SIRT1 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(10): 4492-4501.
- [7] Jelenik T, Dille M, Müller-Lühlhoff S, et al. FGF21 regulates insulin sensitivity following long-term chronic stress[J]. *Mol Metab*, 2018, 16: 126-138.
- [8] Chen A, Liu J, Zhu J, et al. FGF21 attenuates hypoxia induced dysfunction and apoptosis in HPAECs through alleviating endoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1684-1694.
- [9] Shioi A, Ikari Y. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(4): 294-303.
- [10] Durham AL, Speer MY, Scatena M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification; implications in atherosclerosis and arterial stiffness[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 590-600.
- [11] Lee GL, Yeh CC, Wu JY, et al. TLR2 promotes vascular smooth muscle cell chondrogenic differentiation and consequent calcification via the concerted actions of osteoprotegerin suppression and IL-6-mediated RANKL induction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(3): 432-445.
- [12] Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [13] Zhu Q, Guo R, Liu C, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis contributing to high glucose-induced vascular smooth muscle cell calcification [J]. *J Vasc Res*, 2015, 52(5): 291-298.
- [14] Bartoli-Leonard F, Wilkinson FL, Schiro A, et al. Suppression of SIRT1 in diabetic conditions induces osteogenic differentiation of human vascular smooth muscle cells via RUNX2 signalling[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 878.
- [15] Dube PR, Birnbaumer L, Vazquez G. Evidence for constitutive bone morphogenetic protein-2 secretion by M1 macrophages: Constitutive auto/paracrine osteogenic signaling by BMP-2 in M1 macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(1): 154-158.
- [16] Liu X, Cao F, Liu S, et al. BMP2/Smad signaling pathway is involved in the inhibition function of fibroblast growth factor 21 on vascular calcification[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 930-937.
- [17] Oštric M, Kukuljan M, Markic D, et al. Expression of bone-related proteins in vascular calcification and its serum correlations with coronary artery calcification score[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(1): 29-38.
- [18] Li KX, Du Q, Wang HP, et al. Death-associated protein kinase 3 deficiency alleviates vascular calcification via AMPK-mediated inhibition of endoplasmic reticulum stress [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 90-98.

(此文编辑 曾学清)