

MALAT1 基因调控的信号通路在癌症发生发展中的作用

张宇, 姚卫民* (广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524000)

摘要: 肺腺癌转移相关转录物 1 (MALAT1) 可通过调节选择性剪接、基因转录以及充当 miRNA 海绵发挥其分子作用, 并与人类肿瘤的转移、临床分期、复发、预后及化疗耐药机制密切相关。该文主要综述 MALAT1 基因表达调控的信号通路在癌症发生、发展中的作用。

关键词: 转移相关的肺腺癌转录物 1; 基因调控; 信号通路; 癌症

中图分类号: R 730

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 05-0579-06

Role of MALAT1 gene regulated signaling pathways in cancer incidence and progression

ZHANG Yu, YAO Wei-min* (The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) plays its molecular role by regulating selective splicing, gene transcription, and acting as a miRNA sponge. It is closely related to human tumor metastasis, clinical staging, relapse, prognosis, and chemotherapy resistance mechanisms. This paper mainly reviewed the role of signaling pathways regulated by MALAT1 gene expression in cancer incidence and progression.

Key words: metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; gene regulation; signaling pathway; cancer

肺腺癌转移相关转录物 1 (MALAT1) 在肺癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌等各种肿瘤组织中表达上调, 与肿瘤的诊断和预后密切相关。MALAT1 相关的癌症信号通路主要包括 MAPK/ERK、PI3K/AKT、 β -catenin/Wnt、Hippo、VEGF、YAP 等。MALAT1 表达上调的肿瘤对化疗的细胞毒性具有耐药性, 其耐药机制可能与上述通路有关。特异性 MALAT1 抑制剂可被视为治疗肿瘤疾病的潜在治疗策略。本文对 MALAT1 基因调控的信号通路在癌症发生、发展中的作用作一综述。

1 MALAT1 的概述

MALAT1 是一种在进化上高度保守且种属间具有高度同源序列的非编码 RNA (lncRNA)。MALAT1 的高表达与人类肿瘤的发生、发展密切相关。已有大量研究证实 MALAT1 在肺癌、乳腺癌、宫颈癌、膀胱癌、食道癌、结直肠癌等多种肿瘤中均异常表达^[1-5]。进一步研究发现, MALAT1 可通过各种信号通路、分子作用机制调控肿瘤细胞产生耐药^[6], 并与肿瘤的转移、

临床分期、复发和预后密切相关^[7-8]。此外, MALAT1 表达上调的肿瘤对化疗的细胞毒性具有耐药性, 这一现象已被确定为耐药性机制之一。因此以 MALAT1 为代表的 lncRNA 有可能成为肿瘤疾病的新型诊断标志物。

2 MALAT1 基因调控信号通路在癌症发生发展中的机制

2.1 涉及 MALAT1 的癌细胞信号传导途径

通过对癌症基因组图谱数据库中先进基因组和表观基因组的研究, 确定了受体酪氨酸激酶-Ras GTP 酶、丝裂原激活蛋白激酶 (RTK-RAS-MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /AKT 丝氨酸苏氨酸激酶 (AKT)、 β -连环蛋白 (β -catenin) /wingless 相关整合位点 (Wnt)、核心组成因子 (Hippo)、转化生长因子- β (TGF- β) 信号、Myc/Notch 信号、细胞周期蛋白、p53 和红细胞核因子 2 (NRF2) 参与的 MALAT1 癌症信号传导途径占 64 种亚型癌症信号传导途径的 89%^[9]。Song 等^[10]研究亦表明 MALAT1 在调节癌症表型特征的分子途径

收稿日期: 2023-02-14

基金项目: 广东省自然科学基金资助 (2022A1515012375)

作者简介: 张宇 (1995-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, E-mail: 302863415@qq.com

通信作者: 姚卫民 (1973-), 男, 博士, 主任医师, E-mail: 490296443@qq.com

中具有关键作用。

2.2 参与选择性细胞生长和增殖途径的调节

MALAT1 主要通过调节 PI-3K/AKT (phosphatidylinositol 3 kinase/threonine Kinase)、促分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK) / 细胞外信号调节激酶 (ERK)、 β -catenin/Wnt、Hippo 等信号通路影响肿瘤细胞增殖。PI3K/AKT 信号通路是 MALAT1 调节多种肿瘤发生的重要信号通路, 敲除 MALAT1 可下调 PI3K/AKT 信号通路进而抑制肿瘤的生长和转移^[11]。在骨肉瘤中, PI3K/AKT 信号通路可被 MALAT1 激活, 从而使肿瘤发生远处转移^[12]。最近关于宫颈癌的一项研究发现, 宫颈癌对顺铂耐药可能是 MALAT1 通过激活 PI3K/Akt 途径所致^[13]。此研究进一步发现, MALAT1/miR-370-3p/STAT3 的正反馈回路通过调节 PI3K/Akt 途径影响宫颈癌细胞的顺铂抗性^[14]。因此 MALAT1 可能成为治疗宫颈癌的一个潜在靶点。

此外, 在视网膜母细胞瘤中, MALAT1 通过上调 wingless 相关整合位点/ β -catenin (Wnt/ β -catenin) 信号和 MAPK/ERK 途径调控 miR-655-3p/ATAD2 轴在视网膜母细胞瘤中发挥其致癌作用^[15-16]。一项关于膀胱癌的研究表明, MALAT1 可促进上皮-间质转化相关的细胞迁移, 这可能是通过 Wnt 信号激活的^[17]。膀胱癌细胞的增殖和凋亡亦与 MALAT1 的上调密切相关。Mao 等^[18]研究发现, 在上皮性卵巢癌中, MALAT1 通过增加细胞因子白介素 (IL) -1 β 和 p-P38/p-NF κ B/Cox2/前列腺素 E2 (PGE2) 信号的表达, 促使自身在上皮性卵巢癌细胞中过表达, 而 MALAT1 过表达将导致细胞周期蛋白 D1、PI3K 和 Akt 表达增加, 从而促进肿瘤细胞的增殖、进展。

2.3 调节血管化、侵袭和转移的途径

癌症生存和预后的关键取决于是否发生转移。MALAT1 主要通过调节上皮-间质转化促进肿瘤转移。血管生成也是决定癌症侵袭和转移程度的另一个关键步骤。相关研究表明, MALAT1 可通过调节血管内皮生长因子 (VEGF) 调控血管生成^[19]。生物信息学和染色质免疫沉淀 (ChIP) 分析显示, Yes 相关蛋白 1 (YAP1) 是 Hippo 途径的关键成员^[11], 它能诱导 MALAT1 抑制结直肠癌中的 miR-126-5p 促进 VEGF、捻同源物 (TWIST) 和锌指转录因子 (SLUG) 等血管因子的生成。

许多学者在 MALAT1 调节人类肿瘤的血管化、侵袭和转移方面的研究做出了大量贡献, 这为人类肿瘤的治疗、预后提供了新思路。如在一项肝癌细胞临

床前期研究中证实, 肝癌癌症干细胞 (CSCs) 表现出的自我更新和分化能力, 能促进肝癌的转移、复发, 并导致肝癌患者对化疗耐药^[20-21]。MALAT1 可通过海绵化 miR-375 上调 YAP1 的表达激发 CSCs 特性, 促进肝癌的转移, 故 MALAT1/miR-375/YAP1 轴可能成为肝癌治疗的一个新靶点, 特别是用于根除肝脏 CSCs 方面^[22]。有学者利用硅学工具证实了 miR-423-5p 是 MALAT1 新的相互作用物, 可通过下调 MALAT1 在癌症中表达抑制肿瘤细胞转移。Ferri 等^[23]实验表明, MALAT1 在前列腺癌组织和细胞系中均过度表达; miR-423-5p 通过下调 MALAT1 的表达抑制了前列腺癌的转移。

3 MALAT1 在癌症中的作用

3.1 MALAT1 与肺癌

据报道, 肺癌是目前全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[24]。在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中, 越来越多的证据表明 MALAT1 可以预测疾病状态并提示转移^[25]。一项研究发现, I 期 NSCLC 患者 MALAT1 高表达与患者生存期的长短密切相关, 40% 高表达 MALAT1 患者在 5 年随访中死亡^[2]。此外, 有学者发现, 与实质组织相比, MALAT1 在 NSCLC 中表达显著增加, 用 siRNA 敲除后, 裸鼠肿瘤细胞的迁移、侵袭能力明显降低, 表明 MALAT1 可促进肿瘤细胞的形成^[26]。然而, 有趣的是, MALAT1 可通过调节基质金属蛋白酶 2 的表达抑制胶质瘤的生长^[27], 表明 MALAT1 的功能可能因肿瘤细胞类型和特定的分子而不同。

有学者发现, NSCLC 细胞中 MALAT1 的上调会显著降低 miR-200a-3p 的表达^[28]。当 miR-200a-3p 模拟物转染到 MALAT1 高表达的 NSCLC 细胞时, MALAT1 的致癌作用被逆转。因为 MALAT1 的敲除可增加 miR-200a-3p 的表达, 将 miR-200a-3p 抑制剂转染到 MALAT1 低表达的 NSCLC 细胞中, 可促进癌细胞恶性表型的表达^[29]。这一发现对未来新靶向药物的选择和治疗方法的改进具有积极的作用。

MALAT1 上调的 NSCLC 对化疗药物的细胞毒性具有明显的耐药性。研究发现, 与对顺铂敏感的 NSCLC 患者相比, 顺铂难治性 NSCLC 患者的肿瘤组织中 MALAT1 和克鲁珀尔样因子 4 (KLF4) 水平增加, miR-145 水平下降, 沉默 MALAT1 可使人肺腺癌耐顺铂株 (A549/CDDP) 细胞对顺铂敏感, 而 MALAT1 的过度表达则可诱发 A549 细胞对顺铂的耐药^[30]。敲除 MALAT1 可以逆转 A549/CDDP 细胞的顺铂抗性。因

为MALAT1通过使miR-145和KLF4水平增加,从而降低了NSCLC对顺铂的敏感性。有学者发现MALAT1通过海绵化miR-200a促进了A549细胞的增殖和对吉非替尼的抗性^[31],这个MALAT1/miR-200a轴可以作为肺癌治疗的新目标。这一研究为肺癌铂类耐药患者提供了一种新的治疗方案。

3.2 MALAT1与消化系统相关癌症

胰腺癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,在肿瘤领域被称为“癌中之王”。患者确诊后的5年生存率约为10%。越来越多的流行病学证据表明,环境暴露是胰腺癌的一个主要危险因素,而环境毒物如多环芳烃等环境毒物可通过激活AHR-MALAT1-EZH2信号轴导致胰腺癌细胞和组织的表现遗传学改变^[32]。

Pang等^[33]研究发现,MALAT1的表达与胰腺癌的侵袭、肿瘤分期、患者生存率、肿瘤大小和转移有关。miR-216a可通过抑制MALAT1的表达引发胰腺癌细胞的凋亡和G2/M周期停滞^[34]。MALAT1下调可促进Hippo-YAP信号通路延缓胰腺癌的进展^[11]。此外,Song等^[35]应用生物信息学方法发现m6A甲基转移酶3可以控制MALAT1在胰腺癌细胞中的表达,通过靶向Hippo-YAP信号通路下调MALAT1延缓胰腺癌的进展,故MALAT1可制约胰腺癌细胞的生存能力。最近的一项研究发现,通过导入蛋白7(IPO7)/p53/MALAT1/miR-129-5p的正反馈回路可促进胰腺癌的进展^[36]。

MALAT1亦在食道癌(EC)患者癌组织中明显上调,敲除MALAT1可抑制癌细胞迁移、侵袭,并导致细胞周期停滞^[37]。miR-101和miR-217已经被证明在EC发展过程中通过MALAT1抑制肿瘤基因^[30]。此外,有研究表明,叶酸配体(S-PGEA-FA)可将miR-101和miR-217转移到EC细胞中,诱导EC细胞周期停止,从而抑制细胞增殖、迁移和侵袭。这表明S-PGEA-FA可能成为EC治疗过程中一种有潜力的抑制剂^[38]。研究发现MALAT1与EC细胞化疗和放射的敏感性有关,MALAT1下调会增强EC细胞对放化疗的敏感性^[39]。最近有学者研究发现,在小鼠皮下注射经MALAT1激活的慢病毒载体转染的Eca109细胞,构建经右美托咪定(DEX)处理的食道癌模型,可以降低MALAT1在EC细胞中的表达,从而抑制EC细胞的增殖、侵袭、迁移及上皮间质转化,促进EC细胞的凋亡^[40]。

此外,在胃癌(GC)中,MALAT1通过海绵化miR-22-3p调节锌指蛋白91(ZFP91)促进GC细胞对奥沙利铂的耐药^[41]。Zhu等^[42]研究发现MALAT1通

过激活PI3K/AKT途径促进GC进展,并且GC对顺铂的耐药性也可能与MALAT1对PI3K/AKT途径的调节相关^[43]。这些发现为GC患者的治疗及对抗耐药提供了新思路。

3.3 MALAT1与妇科系统相关癌症

据报道,乳腺癌(BC)是世界上女性人口中发病率最高的癌症^[44],尽管治疗取得了进展,但仍有大量患者存在耐药、复发和转移的问题。研究发现,沉默MALAT1可以提高紫杉醇耐药细胞对紫杉醇的敏感性^[45]。此外,在小鼠乳腺癌模型中,敲除MALAT1可以减少肿瘤细胞运动,并抑制肿瘤的转移^[46]。国内的一项研究发现,MALAT1能通过海绵化miR-497-5p促进BC进展^[45]。N6-甲基腺苷(m6A)甲基转移酶(METTL3)对BC的致癌作用可能与MALAT1的过度表达有关。METTL3/MALAT1/miR-26b/HMGA2轴可引起乳腺癌的上皮间质转化,促进BC迁移和侵袭^[47]。或许MALAT1可以成为乳腺癌新的治疗靶点,甚至在逆转乳腺癌相关耐药中发挥作用,这为乳腺癌的治疗又提供了一个新的研究方向。

在妇科领域的癌症中,宫颈癌也是全球妇女发病和死亡的主要原因。人乳头状瘤病毒16(HPV16)是引起浸润性宫颈癌的主要类型。近年来有学者发现MALAT1可作为诊断宫颈癌前病变的早期生物标志物^[48]。研究证实MALAT1通过海绵化miR-485-5p上调蛋氨酸腺苷转移酶2A(MAT2A),此研究验证了MAT2A能促进HPV16阳性的宫颈癌细胞增殖,表明MALAT1可作为HPV16阳性宫颈癌的潜在治疗靶点^[49]。MALAT1与宫颈癌治疗和预后相关,沉默宫颈癌细胞MALAT1表达后,顺铂对细胞增殖的抑制作用呈浓度依赖性,而MALAT1过表达则促进宫颈癌对顺铂耐药^[13]。有研究显示,MALAT1在体内外均可靶向结合miR-429抑制宫颈癌进展^[50]。故MALAT1可能成为评价宫颈癌治疗效果、监测复发和评估预后的生物标志物。

3.4 MALAT1与其他癌症

MALAT1通过miR-1271-5p/SOX13轴加速多发性骨髓瘤(MM)进展^[51]。一项关于多发性骨髓瘤小鼠模型的研究结果显示抗MALAT1疗法在体内诱导了DNA损伤和细胞凋亡,明显延长MM小鼠的寿命,表明MALAT1可作为MM的一个潜在新型治疗目标^[52]。此外,Zhang等^[53]宣布MALAT1通过调控miR-203/BIRC5轴加速肾细胞癌的进展,阻碍MALAT1/miR-199a/ZHX1轴可抑制胶质母细胞瘤的发展^[54]。

4 小结与展望

MALAT1 在多种癌组织及细胞中呈高表达,影响肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移等生物学行为,这为肿瘤耐药机制的进一步研究提供新的突破口。MALAT1 与肿瘤的治疗效果及预后密切相关,沉默 MALAT1 可能是未来一种新的癌症治疗策略。然而,大多数对 MALAT1 的研究是在临床前期模型中进行的,缺乏临床证据支持。未来关于 MALAT1 的具体调控机制、作用靶点及信号通路等仍需要不断探索。随着研究的逐渐开展,以 MALAT1 为代表的 lncRNA 可能成为多种肿瘤疾病的新型诊断标志物,特异性 MALAT1 抑制剂可能成为治疗肿瘤疾病的潜在治疗药物,这将为癌症的治疗及预后提供新思路,具有广阔的临床应用前景。

参考文献:

- [1] CARTER C A, GIACCONE G. Treatment of nonsmall cell lung cancer: Overcoming the resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(2): 123-129.
- [2] SCHMIDT L H, SPIEKER T, KOSCHMIEDER S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(12): 1984-1992.
- [3] FAN Y, SHEN B, TAN M, et al. TGF- β -induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12 [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6): 1531-1541.
- [4] QU Y, SHAO N, YANG W, et al. Association of polymorphisms in MALAT1 with the risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 2495-2503.
- [5] XU W W, JIN J, WU X Y, et al. MALAT1-related signaling pathways in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 126.
- [6] QIAO F H, TU M, LIU H Y. Role of MALAT1 in gynecological cancers: Pathologic and therapeutic aspects [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 333.
- [7] GOYAL B, YADAV S R M, AWASTHEE N, et al. Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance of long non-coding RNA MALAT1 in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188502.
- [8] WANG Z, WANG X, ZHANG T, et al. LncRNA MALAT1 promotes gastric cancer progression via inhibiting autophagic flux and inducing fibroblast activation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 368.
- [9] SANCHEZ-VEGA F, MINA M, ARMENIA J, et al. Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas [J]. *Cell*, 2018, 173(2): 321-337.
- [10] SONG T F, HUANG L W, YUAN Y, et al. LncRNA MALAT1 regulates smooth muscle cell phenotype switch via activation of autophagy [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(4): 4411-4426.
- [11] ZHOU Y, SHAN T, DING W, et al. Study on mechanism about long noncoding RNA MALAT1 affecting pancreatic cancer by regulating Hippo-YAP signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5805-5814.
- [12] CHEN Y, HUANG W, SUN W, et al. LncRNA MALAT1 promotes cancer metastasis in osteosarcoma via activation of the PI3K-Akt signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1313-1326.
- [13] WANG N, HOU M S, ZHAN Y, et al. MALAT1 promotes cisplatin resistance in cervical cancer by activating the PI3K/AKT pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(22): 7653-7659.
- [14] HU Y, LI G, MA Y, et al. Effect of exosomal lncRNA MALAT1/ miR-370-3p/STAT3 positive feedback loop on PI3K/Akt pathway mediating cisplatin resistance in cervical cancer cells [J]. *J Oncol*, 2023, 2023: 6341011.
- [15] ZHAO Y, WANG Z, GAO M, et al. LncRNA MALAT1 regulated ATAD2 to facilitate retinoblastoma progression via miR-655-3p [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 931-943.
- [16] WU X, LI R, SONG Q, et al. JMJD2C promotes colorectal cancer metastasis via regulating histone methylation of MALAT1 promoter and enhancing β -catenin signaling pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 435.
- [17] HAN Y, LIU Y, NIE L, et al. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Urology*, 2013, 81(1): 209.
- [18] MAO T L, FAN M H, DLAMINI N, et al. LncRNA MALAT1 facilitates ovarian cancer progression through promoting chemoresistance and invasiveness in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10201.
- [19] LI X, SONG Y, LIU F, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes proliferation, angiogenesis, and immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells by inducing VEGF and IDO [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2780-2791.
- [20] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8381-8395.
- [21] PRAGER B C, XIE Q, BAO S, et al. Cancer stem cells: The architects of the tumor ecosystem [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(1): 41-53.
- [22] ZHAO L, LOU G, LI A, et al. LncRNA MALAT1 modulates cancer stem cell properties of liver cancer cells by regulating YAP1 expression via miR-375 sponging [J]. *Mol Med Rep*,

- 2020, 22(2): 1449-1457.
- [23] FERRI C, DI BIASE A, BOCCHETTI M, et al. MiR-423-5p prevents MALAT1-mediated proliferation and metastasis in prostate cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 20.
- [24] JIN J J, XU L X, ZHANG D, et al. Histological analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation and clinical characteristics of advanced peripheral lung cancer [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(6): 2079-2082.
- [25] PARONETTO M P, DIMAURO I, GRAZIOLI E, et al. Exercise-mediated downregulation of MALAT1 expression and implications in primary and secondary cancer prevention [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 28-39.
- [26] SONG J, SU Z Z, SHEN Q M. Long non-coding RNA MALAT1 regulates proliferation, apoptosis, migration and invasion via miR-374b-5p/SRSF7 axis in non-small cell lung cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4): 1853-1862.
- [27] MALAKAR P, STEIN I, SARAGOV I A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates cancer glucose metabolism by enhancing mTOR-Mediated translation of TCF7L2 [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(10): 2480-2493.
- [28] ZHUANG M, ZHAO S, JIANG Z, et al. MALAT1 sponges miR-106b-5p to promote the invasion and metastasis of colorectal cancer via SLAIN2 enhanced microtubules mobility [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 286-298.
- [29] WEI S, WANG K, HUANG X, et al. LncRNA MALAT1 contributes to non-small cell lung cancer progression via modulating miR-200a-3p/programmed death-ligand 1 axis [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 2058738419859699.
- [30] CUI Y, LI G, ZHANG X, et al. Increased MALAT1 expression contributes to cisplatin resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 4821-4828.
- [31] FENG C, ZHAO Y, LI Y, et al. LncRNA MALAT1 promotes lung cancer proliferation and gefitinib resistance by acting as a miR-200a Sponge [J]. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2019, 55(12): 627-633.
- [32] LEE J E, CHO S G, KO S G, et al. Regulation of a long noncoding RNA MALAT1 by aryl hydrocarbon receptor in pancreatic cancer cells and tissues [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 532(4): 563-569.
- [33] PANG E J, YANG R, FU X B, et al. Overexpression of long non-coding RNA MALAT1 is correlated with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2403-2407.
- [34] ZHANG Y, TANG X, SHI M, et al. MiR-216a decreases MALAT1 expression, induces G2/M arrest and apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(2): 816-822.
- [35] SONG Z, WANG X, CHEN F, et al. LncRNA MALAT1 regulates METTL3-mediated PD-L1 expression and immune infiltrates in pancreatic cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1004212.
- [36] XU J, XU W, XUAN Y, et al. Pancreatic cancer progression is regulated by IPO7/p53/LncRNA MALAT1/MiR-129-5p positive feedback loop [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 630262.
- [37] YUAN J, XU X J, LIN Y, et al. LncRNA MALAT1 expression inhibition suppresses tongue squamous cell carcinoma proliferation, migration and invasion by inactivating PI3K/Akt pathway and downregulating MMP-9 expression [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 198-206.
- [38] SHAO G, ZHAO Z, ZHAO W, et al. Long non-coding RNA MALAT1 activates autophagy and promotes cell proliferation by downregulating microRNA-204 expression in gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 805-812.
- [39] YAO Q, YANG J, LIU T, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes the stemness of esophageal squamous cell carcinoma by enhancing YAP transcriptional activity [J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(8): 1392-1402.
- [40] ZHANG W, ZHANG L, CAI X J, et al. Dexmedetomidine inhibits the growth and metastasis of esophageal cancer cells by down-regulation of lncRNA MALAT1 [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(6): 585-593.
- [41] ZHANG Z, LI M, ZHANG Z. LncRNA MALAT1 modulates oxaliplatin resistance of gastric cancer via sponging miR-22-3p [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1343-1354.
- [42] ZHU K, REN Q, ZHAO Y. LncRNA MALAT1 overexpression promotes proliferation, migration and invasion of gastric cancer by activating the PI3K/AKT pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5335-5342.
- [43] DAI Q, ZHANG T, LI C. LncRNA MALAT1 regulates the cell proliferation and cisplatin resistance in gastric cancer via PI3K/AKT pathway [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 1929-1939.
- [44] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [J]. *Int J Cancer*, 2021, Online ahead of print.
- [45] SHI C, REN S, ZHAO X, et al. LncRNA MALAT1 regulates the resistance of breast cancer cells to paclitaxel via the miR-497-5p/SHOC2 axis [J]. *Pharmacogenomics*, 2022, 23(18): 973-985.
- [46] ARUN G, DIERMEIER S, AKERMAN M, et al. Differentiation of mammary tumors and reduction in metastasis upon Malat1 lncRNA loss [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(1): 34-51.
- [47] ZHAO C, LING X, XIA Y, et al. The m6A methyltransferase METTL3 controls epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of breast cancer through the MALAT1/miR-26b/HMGA2 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 441.

- [48] DUDEA-SIMON M, MIHU D, POP L A, et al. Alteration of gene and miRNA expression in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6054.
- [49] TIE W, GE F. MALAT1 inhibits proliferation of HPV16-positive cervical cancer by sponging miR-485-5p to promote expression of MAT2A [J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(11): 1407-1417.
- [50] SHEN F, ZHENG H, ZHOU L, et al. Overexpression of MALAT1 contributes to cervical cancer progression by acting as a sponge of miR-429 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11219-11226.
- [51] LIU N, FENG S, LI H, et al. Long non-coding RNA MALAT1 facilitates the tumorigenesis, invasion and glycolysis of multiple myeloma via miR-1271-5p/SOX13 axis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(2): 367-379.
- [52] HU Y, LIN J, FANG H, et al. Targeting the MALAT1/PARP1/LIG3 complex induces DNA damage and apoptosis in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2018, 32(10): 2250-2262.
- [53] ZHANG H, LI W, GU W, et al. MALAT1 accelerates the development and progression of renal cell carcinoma by decreasing the expression of miR-203 and promoting the expression of BIRC5 [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(5): e12640.
- [54] LIAO K, LIN Y, GAO W, et al. Blocking lncRNA MALAT1/miR-199a/ZHX1 axis inhibits glioblastoma proliferation and progression [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 388-399.

维生素D、IFN- γ 与哮喘的相关性研究进展

张惠群^{1,2}, 甘兵^{2*} (1. 广东医科大学附属第三医院(佛山市顺德区龙江医院)呼吸与危重症医学科, 广东佛山 528318; 2. 广东医科大学, 广东湛江 524023)

摘要: 维生素D通过遗传与非遗传因素影响哮喘, 与哮喘的发生、严重程度、肺功能指标等存在明显的相关性。IFN- γ 的升高与哮喘严重程度有关。维生素D可以通过影响IFN- γ 的表达从而影响哮喘。该文就维生素D、IFN- γ 与哮喘的关系作一综述。

关键词: 哮喘; 维生素D; IFN- γ

中图分类号: R 56

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 05-0584-05

Progress in the correlation between vitamin D and IFN- γ and asthma

ZHANG Hui-qun^{1,2}, GAN Bing^{2*} (1. The Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University (Longjiang Hospital of Shunde District, Foshan City), Foshan 528300, China; 2. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Vitamin D is a common vitamin in daily life, which has a very important regulatory effect on the immune system. Vitamin D is closely related to asthma and plays a crucial protective role in both children and adults with asthma. It affects asthma through both genetic and non-genetic factors. It is significantly correlated with the occurrence, severity, and lung function of asthma. It can affect regulatory T cells, improve response to corticosteroid therapy, and reduce airway remodeling. The mechanism of IFN- γ in asthma is controversial. The increase of IFN- γ levels in serum is related to asthma, which may affect asthma by regulating the balance of Th1/Th2 cells, inhibiting eosinophils aggregation in the airway mucosa, IgE production in the blood, and proliferation of bronchial smooth muscle cells. Vitamin D can influence asthma by regulating the expression of IFN- γ . This article reviews the relationship between vitamin D and IFN- γ and asthma.

Key words: asthma; vitamin D; IFN- γ

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的慢性气道炎症疾病, 其主要特征是气道高反应性和可变的

气流受限, 是一种异质性疾病, 有不同的临床表型。近年来, 维生素D在支气管哮喘中的作用越来越受到人

收稿日期: 2023-02-24

作者简介: 张惠群 (1984-), 女, 学士, 副主任医师, E-mail: 279814929@qq.com

通信作者: 甘兵, 主任医师, E-mail: gbhlm@126.com