

## • 综 述 •

## 长链非编码 RNA MALAT1 与缺血性脑卒中的相关性研究新进展

孙妍 张卓伯

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2020)04-0540-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.04.031

随着世界人口的增长和老龄化,无论是在发达国家或是发展中国家,缺血性脑卒中是导致死亡和长期残疾的主要原因之一<sup>[1]</sup>,每年约影响79,5000人的生活质量<sup>[2]</sup>,给病人及家属乃至社会都造成了严重的负担。缺血性脑卒中的发病率逐年增加,然而目前对缺血性脑卒中的治疗方法有限,所以为新的治疗策略寻找新的靶点是目前亟待解决的问题。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于200个核苷酸的非编码 RNA<sup>[3]</sup>,目前在人类中发现了超过15,000种 lncRNA,但对其结构和功能知之甚少<sup>[4]</sup>,其中肺腺癌转移相关转录因子1(MALAT1)是最早发现与人类疾病相关,并且研究较为深入的 lncRNA 之一,最初 MALAT1 被认为是非小细胞肺癌的转移标志物<sup>[5]</sup>,目前有一些研究发现 MALAT1 在缺血性脑卒中的病理生理过程中发挥重要作用,本研究将对 lncRNA MALAT1 的生物学特性及其在缺血性脑卒中发挥的作用做一综述,并讨论其治疗潜力。

## 1 缺血性脑卒中与 lncRNA

缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)是指由于脑组织缺血缺氧引起的一系列神经功能障碍,脑缺血后内皮细胞产生一系列反应包括兴奋性毒性、氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,随后的内皮细胞功能损害会增加脑血管通透性和血脑屏障渗漏,从而导致缺血性脑损伤<sup>[6]</sup>。缺血性脑卒中主要由脑动脉闭塞或栓塞引起<sup>[7]</sup>,其治疗方法主要是血管再通和神经保护,目前 FDA 批准的唯一临床有效的血管再通药物是重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA),由于其治疗时间窗较窄,使用受到很大限制<sup>[8-9]</sup>,目前尚未证实神经保护类药物有明确的临床有效性,不足以治疗缺血性脑卒中<sup>[10]</sup>,故为缺血性脑卒中寻找新的治疗靶点有较大意义。

lncRNA 在整个细胞中相对丰富,并广泛分布在哺乳动物细胞中<sup>[11]</sup>。lncRNA 是功能性 RNA 分子,通常不会翻译成蛋白质,但可以通过不同的机制主动调节蛋白质编码基因的表达和功能,例如转录、翻译、基因组重排和染色质修饰等<sup>[12]</sup>。据报道, lncRNA 的功能异常(如异常表达或与 mRNA 相关的调节异常)与多种人类疾病有关,包括心血管疾病(例如心力衰竭和心肌梗死)、癌症以及骨骼肌相关疾病等<sup>[13-14]</sup>。目前已有研究证实,某些 lncRNA 在神经系统的发

育甚至神经系统疾病的发生发展中起着重要的作用<sup>[15]</sup>。

## 2 lncRNA MALAT1 在缺血性脑卒中的作用

肺腺癌转移相关转录因子1(Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript1, MALAT1)又称核富集常染色体转录因子2(Nuclear-enriched abundant transcript 2, NEAT2),是一种由8779个核苷酸组成的 lncRNA,保守定位于脊椎动物的细胞核中, MALAT1 在几乎所有人体组织中普遍表达<sup>[16]</sup>。MALAT1 参与基因组稳定性和细胞周期的调控<sup>[17-18]</sup>,这些都可能细胞生长不受控制,有研究证实其与肿瘤的发生发展相关<sup>[19]</sup>,并且通过测定体内 MALAT1 的表达水平可以预测肿瘤患者的生存率<sup>[20]</sup>。有较多的研究表明,在其他疾病的发生及发展的过程中也有 MALAT1 的参与,例如下调 MALAT1 可以减轻高血压大鼠的血管病变和重塑,其机制可能与抑制 Notch 信号通路激活有关<sup>[21]</sup>;MALAT1 的过表达可能在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)期间促进了细胞凋亡<sup>[22]</sup>;MALAT1 在败血症的过程中可能促进了骨骼肌细胞凋亡和炎症反应<sup>[23]</sup>。有一些研究报道了 MALAT1 在缺血性脑卒中的病理过程中发挥了重要的作用,下面将其可能的机制总结如下:

### 2.1 MALAT1 的抗细胞凋亡和抗炎作用

脑微血管内皮细胞(BMEC)作为脑微脉管系统的主要组成部分,在维持正常生理功能中起着至关重要的作用,其中一项重要功能是形成血脑屏障(BBB)并在维持 BBB 的完整性和脑稳态方面起主要作用<sup>[24]</sup>。诸多研究报道,缺血性脑卒中及其再灌注可引起血脑屏障破坏并增加血管通透性,从而导致脑水肿的形成和发展,使得缺血性脑卒中患者的预后较差<sup>[25]</sup>。因此,保护 BMEC 免受缺血缺氧以及再灌注导致的损伤可能会改善缺血性脑卒中患者的预后。

一项 RNA 测序(RNA-seq)技术的研究已将 MALAT1 鉴定为对氧-葡萄糖剥夺(OGD)响应最强的 lncRNA 之一<sup>[26]</sup>。在 Zhang 等人的一项对小鼠大脑中动脉栓塞(MCAO)模型以及体外 BMEC 的 OGD 模型的实验中发现沉默 MALAT1 增加了脑缺血诱导的内皮细胞丢失、凋亡和炎症,加剧了缺血性脑损伤,并证明了 MALAT1 可以通过调节关键的细胞凋亡调节因子 Bim 对 BMEC 发挥抗凋亡作用, MALAT1 通过与 Bim 和黏附分子 E-选择素(E-selectin)发生物理结合,从而抑制缺血性损伤引起的炎症反应而发挥了脑保护作用<sup>[27]</sup>。

### 2.2 MALAT1 与细胞自噬

自噬是一种维持细胞生物能稳态的适应性分解代谢过程,细胞可以去除无用的蛋白和细胞器,并可以在压力或营养缺乏的状态下自我降解<sup>[28]</sup>,在许多生理及病理过程中发挥重要作用。自噬受多种细胞内和细胞外应激的影响,例如能量和氧气的剥夺、内质网应激、细胞信号传导异常、DNA 损伤以及药物治疗等<sup>[29]</sup>。

在一项小鼠的体外 BMEC 的 OGD 模型实验中发现 MALAT1 可以作为自噬诱导剂,通过结合并抑制 miR-26b,从而增强 ULK2 表达,促进了 BMEC 的自噬,并证实自噬是一种防御反应,保护 BMEC 免受氧-葡萄糖剥夺/复氧 (OGD/R) 诱导的损伤<sup>[30]</sup>。另一项细胞实验认为 MALAT1 通过与 miR-200c-3p 结合并上调 SIRT1(沉默信息调节子 1) 表达,从而诱导自噬并保护 BMEC 免受氧-葡萄糖剥夺的损伤<sup>[31]</sup>。

### 2.3 MALAT1 调节血管生成

血管新生可以为弥散细胞的发育提供必要的氧气和营养供应,可以增加脑血流量,从而增加了输送到缺血脑组织的氧气和营养物质的量<sup>[32]</sup>。在脑缺血缺氧损伤后促进血管新生可以加速大脑功能的恢复,并在临床上观察到有更佳的预后<sup>[33]</sup>。

Wang 等人的一项研究发现在小鼠 MCAO 模型和体外脑组织 OGD/R 模型中 MALAT1 表达的上调与血管新生的相关性,首次提出 MALAT1 可能通过 15-LOX1/STAT3 信号通路调节氧-葡萄糖剥夺/复氧后的血管生成<sup>[34]</sup>。Ren 等人的研究表明,在小鼠 BMEC 的体外 OGD 模型中 MALAT1 通过抑制 miR-145 来上调促血管生成因子 VEGF-A 和 ANGPT2 的表达,促进小鼠的 BMEC 中的微管生成,并在微血管形成以及 BMEC 迁移中发挥重要作用, MALAT1 可能通过诱导脑血管内皮中的血管生成来充当脑缺血缺氧损伤后的保护因子,从而维持血脑屏障的完整性,这对于神经网络的稳定性具有重要意义<sup>[35]</sup>。

## 3 总结与展望

目前对于 MALAT1 的研究仍较多的集中在肿瘤方面,在神经领域的研究相对较少,从目前的大多数研究来看 MALAT1 在脑缺血后的抗炎、抗凋亡、调节自噬以及血管新生中有着重要的意义,尽管大多数实验结果均提示 MALAT1 对缺血性脑损伤具有保护性意义,但有一些实验报道的结果却与之相反,在 Zhang 等人的实验结论中下调 MALAT1 和 MDM2 可以增强细胞增殖能力和减少细胞凋亡,使小鼠的大脑中动脉闭塞/再灌注 (MCAO/R) 模型脑梗死面积减小<sup>[36]</sup>;同样的,另一项 Cao 等人的研究也认为在小鼠的 MCAO 模型中下调 MALAT1 可减轻脑缺血后的炎症损伤,而过表达 MALAT1 则可加剧缺血后炎症损伤<sup>[37]</sup>。因此, MALAT1 对于缺血缺氧后的脑组织是否具有保护和损伤的双重作用仍需进一步研究,并且对 MALAT1 的相关研究大多在细胞实验以及动物实验,所以 MALAT1 在人体脑缺血后发挥的作用仍有待研究。总之,对于 MALAT1 的深入研究有利于为未来在基因水平上治疗缺血性脑卒中提供新的靶点,为缺血性脑卒中患者的治疗带来新的希望。

## 参 考 文 献

- [1] Hu XM, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3):449-471.
- [2] Urdaneta AE, Bhalla P. Cutting edge acute ischemic stroke management[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2019, 37(3):365-379.
- [3] Jarroux J, Morillon A, Pinskaya M. History, discovery, and classification of lncRNAs[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1008:1-46.
- [4] Mccown PJ, Wang MC, Jaeger L, et al. Secondary structural model of human MALAT1 reveals multiple structure-function relationships[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):5610.
- [5] Guo D, Ma J, Yan L, et al. Down-Regulation of lncrna MALAT1 attenuates neuronal cell death through suppressing beclin1-Dependent autophagy by regulating Mir-30a in cerebral ischemic stroke[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1):182-194.
- [6] Ouyang YB, Stary CM, Yang GY, et al. microRNAs: innovative targets for cerebral ischemia and stroke[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(1):90-101.
- [7] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11):1009-1018.
- [8] Blakeley JO, Llinas RH. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 261(1/2):55-62.
- [9] Li D, Wang C, Yao Y, et al. mTORC1 pathway disruption ameliorates brain inflammation following stroke via a shift in microglia phenotype from M1 type to M2 type[J]. *FASEB J*, 2016, 30(10):3388-3399.
- [10] Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview[J]. *Stroke*, 2009, 40(3Suppl):111-114.
- [11] Li Z, Yu X, Shen J. ANRIL: a pivotal tumor suppressor long non-coding RNA in human cancers[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5):5657-5661.
- [12] Zhang X, Hamblin MH, Yin KJ, et al. Noncoding RNAs and stroke[J]. *Neuroscientist*, 2019, 25(1):22-26.
- [13] Lavorgna G, Vago R, Sarmini M, et al. Long noncoding RNAs as novel therapeutic targets in cancer[J]. *PharmacolRes*, 2016, 110:131-138.
- [14] Cabianca DS, Casa V, Gabellini D. A novel molecular mechanism in humangenetic disease: a DNA repeat-derived lncRNA[J]. *RNA Biol*, 2012, 9(10):1211-1217.
- [15] Andersen RE, Lim DA. Forging our understanding of lncRNAs in the brain[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 371(1):55-71.
- [16] Ji P, Diederichs S, Wang WB, et al. MALAT-1, a novel non-coding RNA, and thymosin beta 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39):8031-8041.
- [17] Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained non-coding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(6):925-938.
- [18] Yang F, Yi F, Han X, et al. MALAT-1 interacts with hnRNP C in cell cycle regulation[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(19):3175-3181.

(下转第 556 页)