

长链非编码 RNA MALAT1 对缺血性视网膜病变新生血管形成的调控作用研究进展

李兆金 综述 底煜 审校

中国医科大学附属盛京医院眼科, 沈阳 110000

通信作者: 底煜, Email: diyujdsxt@163.com

【摘要】 缺血性视网膜病变 (IRs) 伴新生血管形成常严重损伤视力甚至导致失明。研究表明, 长链非编码 RNA (LncRNA) MALAT1 与调控视网膜细胞发育过程中的蛋白编码基因共表达。近年来的研究也证实了 MALAT1 在 IRs 中表达上调, 具有诱导氧化应激和炎症反应, 促进血管内皮细胞增殖、迁移及血管生成, 改变表观遗传修饰等作用, 在视网膜新生血管形成的发病机制和调控中起着重要作用。本文从 IRs 的发病机制, MALAT1 在视网膜中的表达和功能及其在血管生成、氧化应激、炎症、血管内皮损伤、表观遗传调控、细胞周期等方面的作用总结 MALAT1 在 IRs 中的研究现状, 探讨其在视网膜新生血管形成发生和发展中的作用, 更深入地了解 MALAT1 在 IRs 新生血管形成中的作用机制将有助于开发其靶向治疗策略。

【关键词】 长链非编码 RNA; 表观遗传; 氧化应激; 肺腺癌转移相关转录本 1; 缺血性视网膜病变
DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211130-00661

Research progress on the regulatory effect of lncRNA MALAT1 on neovascularization in ischemic retinopathy

Li Zhaojin, Di Yu

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

Corresponding author: Di Yu, Email: diyujdsxt@163.com

【Abstract】 Ischemic retinopathies (IRs) with neovascularization often severely impair vision and even lead to blindness. Studies have shown that long non-coding RNA (lncRNA) MALAT1 is co-expressed with protein-coding genes that regulate retinal cell development. Recent studies have also confirmed that MALAT1 is up-regulated in IRs and has the effects of inducing oxidative stress and inflammatory responses, promoting vascular endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis, and changing epigenetic modifications, which plays an important role in the pathogenesis and regulation of retinal neovascularization. This article summarizes the current research status of MALAT1 in IRs from the aspects of the pathogenesis of IRs, the expression and function of MALAT1 in the retina and its role in angiogenesis, oxidative stress, inflammation, vascular endothelial damage, epigenetic regulation, cell cycle, etc., and explores its role in the occurrence and development of retinal neovascularization to provide a deeper understanding of the mechanism of MALAT1 in the neovascularization of IRs to help develop its targeted treatment strategies.

【Key words】 Long non-coding RNA; Epigenetics; Oxidative stress; Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; Ischemic retinopathies

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211130-00661

缺血性视网膜病变 (ischemic retinopathies, IRs), 如糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、早产儿视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞及青光眼等, 是临床上常见的一类疾病。视网膜组织代谢旺盛, 有丰富的血液供应, 故视网膜缺血常伴有新生血管形成。新生血管形成是机体的一种代偿性反应, 参与组织修复及缺血再灌注, 但其继发病变可严重损伤视力甚至致盲。目前 IRs 的发病机制仍未完全明确, 临床上采用的治疗方法也有待进一步完善。如玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因

子或类固醇药物、激光光凝疗法、玻璃体切除术和其他侵入性治疗等, 这些措施无法恢复视力, 只能延缓疾病的进展^[1]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在多种生物学过程中发挥作用, 视网膜的发育同样依赖其转录作用和转录调控。且越来越多的证据指出, lncRNA 与眼内新生血管病变有关^[2]。其中, 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 作为 lncRNA 家族成员之一, 在哺乳动物中广泛表达并在进化上高度保守, 在 IRs

的发生和发展过程中扮演着重要角色。本文就 LncRNA MALAT1 对 IRs 中新生血管形成的调控作用进行综述。

1 IRs 的发病机制

IRs 的发病机制错综复杂,涉及多种病理改变,包括氧化应激反应、炎症、内皮细胞损伤和表观遗传学改变等,许多分子、生物化学机制参与其中。IRs 的核心机制是缺氧性损害,当视网膜组织发生缺血缺氧时,体内氧化和抗氧化系统失衡,过氧化物如活性氧不能及时被清除。活性氧是受损电子的自由基,其水平升高可激活丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径使可溶性促炎分子如单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)水平高表达,促使血管发生病变。活性氧升高还可以激活核转录因子(nuclear factor-kappa B, NF- κ B),导致一氧化氮和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等促炎细胞因子上调,过氧化物和一氧化氮反应后形成过氧亚硝酸盐,导致细胞损伤和氧化应激,最终引起视网膜细胞变性^[3]。同时,氧化应激可以改变组蛋白的乙酰化/去乙酰化、甲基化/去甲基化等表观修饰方式,破坏视网膜线粒体 DNA,减少其编码的功能性蛋白质,进一步激活其他类型的凋亡途径^[4]。此外,缺血局部产生的大量趋化因子会激活炎性因子和酶,导致 Müller 细胞被激活而产生炎症反应,这一过程与氧化应激反应共同作用导致视网膜细胞凋亡。

IRs 的特征是第一阶段微血管改变导致缺血,第二阶段缺血缺氧引起异常新生血管,严重的视网膜缺血将导致视网膜新生血管的发生,而新生血管进一步进入玻璃体腔后,其牵引力可能引发视网膜脱落、致盲等严重后果。缺血和缺氧破坏了血管生成刺激因子和血管生成抑制因子间的平衡,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达上调,最终导致正常组织内新生血管形成。VEGF 是一种特异性内皮细胞有丝分裂原,能有效促进血管内皮细胞的分裂,诱导血管内皮细胞不断迁移、增殖,从而促进新生血管的形成。同时,VEGF 还能增加白细胞的黏附,进一步加重组织的缺血缺氧。值得一提的是,视神经元位于视网膜组织,一旦此处发生缺血缺氧,将会引起极为严重的后果。因此,深入探究 IRs 发病机制,为视网膜缺血性疾病的预防与治疗寻找更加安全有效的靶点显得十分重要。

2 LncRNA MALAT1 的研究现状

2.1 概述

LncRNA 由一组长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA 组成,其生物学功能主要包括招募染色质重塑复合体、信使 RNA 的剪切降解和翻译调控等。研究表明,LncRNA 参与视网膜的发育,其差异性表达对视网膜疾病具有重要意义。比如调控体内、体外模型中多种视网膜疾病的发生和发展,包括细胞增殖、分化、凋亡和细胞周期的调控等^[5-6]。LncRNA 还可与微小 RNA(micro RNA, miRNA)竞争性结合相互干扰,构建竞争性内源 RNA 调控网络,进而影响靶基因信使 RNA 的表达。这一过

程主要是通过影响内皮细胞或内皮祖细胞的功能或者调节 VEGF 的分泌来实现对血管形成的调控^[7]。MALAT1 位于人染色体 11q13 和小鼠染色体 19qA,其转录本长度约为 7 kb。MALAT1 是一种主要在细胞核内表达的折叠非编码 RNA,又称为非编码核内富含转录物 2。研究发现,MALAT1 在人和鼠间高度保守,且广泛参与人体多种疾病的发生和发展。例如,MALAT1 能通过调节基因转录的方式在组织炎症、肿瘤进展、血管生成等过程中发挥重要作用^[8]。此外,MALAT1 对氧环境变化敏感,缺血和低氧可诱导其高表达,从而引起病变。虽然大部分 LncRNA 的分子机制尚不清楚,但其很可能是决定视网膜细胞命运的重要组成部分。在视网膜的发育过程中,LncRNA 可诱导细胞分化、影响细胞周期并调控 X 染色体失活^[9]。

2.2 MALAT1 在视网膜中的表达和功能

MALAT1 是最早被发现的与人类疾病相关、研究最广泛的 LncRNA 之一。MALAT1 主要位于核斑点,通过影响基因转录、调节表观遗传变化或作为竞争性内源 RNA 在肿瘤进展、心血管重构、细胞炎症等过程中发挥重要作用^[10]。有研究报道,MALAT1 参与调节视网膜色素上皮细胞的迁移和增殖能力,从而影响增生性玻璃体视网膜病变的病理过程^[11]。在内皮细胞缺氧时,MALAT1 显著增加,而抑制 MALAT1 则可以诱导内皮细胞发生表型转换,并抑制其增殖和迁移,从而达到减少视网膜新生血管形成的目的^[12]。在压力状态下,视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)和 Müller 细胞中的 MALAT1 表达水平上调。Yao 等^[13]通过敲低视神经横断术动物模型 MALAT1 后发现,视网膜神经变性相关的反应性胶质增生被抑制,RGC 存活率上升;这种促 RGC 生存作用是通过环磷酸腺苷效应元件结合蛋白信号机制介导的,该研究表明,在特定的应激条件下,MALAT1 能够参与神经元-神经胶质细胞的相互作用,以一种相互依赖的方式调节视网膜中不同的表达网络,影响 Müller 细胞和 RGC 的生物学功能。上述结果不仅证实了 MALAT1 参与视网膜生长发育过程,还可以调节视网膜生理、病理过程,为视网膜相关疾病的防治提供了新方向、新靶点。

2.3 MALAT1 与血管生成

MALAT1 与血管生成关系密切^[14]。研究表明,MALAT1 能够通过靶向 miR-145 促进缺氧条件下培养的脑微血管内皮细胞的血管生成和增殖^[15]。此外,Liu 等^[16]发现 MALAT1 能够通过调节 miR-125b/VE-钙粘蛋白轴促进人视网膜微血管内皮细胞的血管生成,而敲低 MALAT1 则可抑制新生血管相关蛋白,如 VEGF、VE-钙粘蛋白、 β -连环蛋白、基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 等的表达,且这一抑制作用可以被 miR-125b 抑制剂所逆转。此外,还有研究证明 MALAT1 能够促进新生小鼠视网膜中的血管生成,敲除 MALAT1 会诱导内皮细胞表型由促迁移转换为抗增殖的状态,从而减缓体外和体内内皮细胞的增殖,减少视网膜新生血管的形成^[12]。同样,有研究指出,小鼠 MALAT1 基因的缺失可以减少视网膜血管生长和血管内皮细胞增殖,下调 MALAT1 可减少 VEGF-D 的分泌,从而改善糖尿病引起的眼部微血管功能障碍^[17]。Hou 等^[18]的研究表明

MALAT1 可通过抑制 miR-140 上调细胞中 VEGF-A 的表达, 敲除 MALAT1 将会下调肝癌细胞内 VEGF-A 的表达, 并减少人脐静脉内皮细胞的血管形成。此外, MALAT1 还可通过其他 miRNA, 如 miR-145 和 miR-203a-3p 等促进血管生成^[19-20]。据报道, MALAT1 介导的血管生成过程中涉及多种信号通路, 包括 ERK/MAPK/FAK/paxlin 信号通路以及 15-LOX1/STAT3 信号通路^[21-22]。未来对 MALAT1 可能通过多种途径参与 IRs 的病理性血管生成进行深入探究, 将为 IRs 的治疗策略提供新的方向和思路。

3 MALAT1 在 IRs 中的作用机制

3.1 MALAT1 与氧化应激

研究表明, MALAT1 可通过激活 p38MAPK 通路促进大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤 PC12 细胞的凋亡和氧化应激, 从而加重缺氧对 PC12 细胞的损伤^[23]。权瑜等^[24]利用 H₂O₂ 诱导构建脑出血继发脑损伤的大鼠脑微血管内皮细胞氧化损伤模型, 发现 MALAT1 表达显著增加, 而沉默 MALAT1 则可通过靶向上调 miR-532-3p 抑制 H₂O₂ 诱导的大鼠脑微血管内皮细胞凋亡和氧化损伤。氧化应激在 IRs 的病理生理过程中也占有重要地位^[25]。研究表明, 氧化应激参与了 IRs 的发病机制, 例如早产儿视网膜病变的高氧以及 DR 中的高糖环境诱发了氧化应激, 导致细胞代谢失调, 并在 IRs 发展过程中限制机体的抗氧化防御作用^[26-27]。当细胞发生氧化应激反应时, 还会引发内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 反应。研究表明, MALAT1 可通过上调高糖诱导的人视网膜内皮细胞 (human retinal endothelial cells, HRECs) 中 ERS 促进血管生成和炎症反应, 而敲除 MALAT1 基因则能逆转该病理过程^[28]。这表明抑制 MALAT1 可以通过减轻氧化应激反应而作为抗血管生成和抗炎治疗的一种策略, 有望为广大患者带来新的曙光。

3.2 MALAT1 与炎症

炎症反应在 IRs 的发生和发展中扮演着重要的角色, 而 MALAT1 与炎症的关系非常密切。早前 MALAT1 已被证明能够调节肿瘤中炎症细胞因子的产生^[29]。还有研究发现, MALAT1 表达上调可以诱导血管内皮细胞产生炎症介质^[30]。此外, Wang 等^[28]发现, 高糖处理的视网膜血管内皮细胞中 MALAT1 的表达水平上调, 并促进炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的表达, 而敲除 MALAT1 可以通过抑制葡萄糖调节蛋白 78 的表达, 减少炎症分子的表达, 从而减轻炎症。研究表明, MALAT1 在高糖诱导的脐静脉血管内皮细胞中显著上调并诱导炎症标志物增加, 沉默 MALAT1 则可通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻炎症反应^[31]。另外, MALAT1 可以通过与糖尿病患者的多梳抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 组分相关联来影响炎症转录本的表达, 且敲除 MALAT1 不仅可以抑制炎症细胞因子和 PRC2 组分的增加, 还能减少 DR 的血管渗漏^[32], 这充分表明了 MALAT1 的水平在影响高糖诱导的 HRECs 中炎症细胞因子的上调过程中起着重要作用。小胶质细胞是视网膜中天然的免疫细胞, 在炎症过程中发挥重要作用。研究表明, 敲低 MALAT1 可以显著降低小胶质细胞的激活状态, 并抑制

HRECs 的过度增殖, 继而改善视网膜炎症^[33]。Dong 等^[34]的研究发现, MALAT1/miR-124 轴可能参与了蛋白抗体诱导的小胶质细胞 MCP-1 的表达, 而 MCP-1 可以激活小胶质细胞, 参与 DR 的炎症发展。推测 MALAT1 通过 miR-124 促进小胶质细胞活化, 继而影响 HRECs 的炎症, 但其具体影响机制尚需进一步研究。

3.3 MALAT1 与血管内皮损伤

以往的研究大多关注 miRNA 在血管内皮细胞功能、血管生长以及重塑方面的调节作用, 但对 LncRNA 在血管内皮细胞中的功能关注甚少。近年研究表明, MALAT1 可以降低缺血性中风后脑微血管内皮细胞的凋亡率^[35], 促进人脐静脉内皮细胞的血管生成和内皮屏障功能损伤^[36], 刺激高糖诱导的 HRECs 增殖^[28]。Michalik 等^[12]利用小干扰 RNA 体外干扰 MALAT1 的表达发现, 血管内皮细胞的基础出芽增加且迁移能力得到提升, 继而引发了一系列的血管异常改变。值得一提的是, 在此基础上进一步使用 VEGF 刺激血管内皮细胞, 可诱导其不连续的出芽生长, 并影响细胞周期进程, 具体表现为细胞分裂间期 S 期缩短。MALAT1 在视网膜血管内皮细胞中也有稳定表达, 在调控血管生成和细胞增殖方面发挥重要作用, 且 MALAT1 的表达会因缺氧而增强。研究显示, MALAT1 调节的 MAPK 信号转导通路会影响 HRECs 的多种生命活动过程, 而敲低 MALAT1 能够抑制高糖诱导的 HRECs 增殖、迁移和脉管形成, 改善视网膜变性及视觉功能, 显著减轻糖尿病引起的微血管功能障碍, 这一机制是由 MALAT1 和 p38MAPK 信号通路之间的串扰介导的^[37]。这些研究充分展示了 MALAT1 与血管内皮细胞间的密切联系, 提示了我们 MALAT1 在治疗视网膜血管病变方面存在的价值, 有望成为治疗视网膜病变的新靶点。

3.4 MALAT1 与表观遗传调控

表观遗传修饰可在不改变 DNA 序列的前提下调控基因的表达, 在新陈代谢过程中起到重要作用。研究表明, PRC2 蛋白通过与染色质质颗粒位点的 MALAT1 结合, 调节生长控制基因的甲基化, 从而激活生长信号, MALAT1 与未甲基化的 PRC2 蛋白结合后, 还可以促进转录因子 E2F1 的类泛素化, 引起生长控制基因程序的激活, 从而调节组蛋白修饰以控制细胞增殖^[38]。也有研究表明, 在 HeLa 细胞中发现了 MALAT1 的剪接调控, 其中 MALAT1 与富含丝氨酸/精氨酸的蛋白相互作用, 从而选择性剪接调节蛋白的亚细胞定位, 在基因表达调控中发挥作用^[39]。Biswas 等^[32]研究发现抑制 DNA 甲基转移酶可以上调 MALAT1 和 TNF- α 和 IL-6 和 MCP-1 炎症因子的表达, 表明 MALAT1 能够通过 DNA 甲基转移酶相互作用来影响炎症转录本的表达。此外, 有研究表明, MALAT1 可在早期启动调节染色质中组蛋白修饰的能力, 诱导表观遗传调节变化, 并最终导致持续炎症加重 DR^[40]。表观遗传调控在视网膜中许多细胞生命活动的决定和分化中起关键作用, 通过影响基因表达从而控制血管内皮细胞, 促进或抑制血管生成^[41]。但其具体的调控机制尚不明确, 未来需继续探索 MALAT1 及表观遗传调控在 IRs 中的作用机制。

3.5 MALAT1 与细胞周期

研究发现, MALAT1 可以通过下调 miR-145 和上调盒转录

因子 9 促进大肠癌细胞的增殖、侵袭和迁移,而抑制 MALAT1 表达可诱导细胞周期中 G1 期的阻滞,促进细胞凋亡^[42]。而对冠心病的研究发现,敲低 MALAT1 可促进细胞周期进程,增强心肌细胞活力并抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡^[43]。MALAT1 在糖尿病性白内障患者的房水和晶状体上皮细胞中异常表达,敲低 MALAT1 后晶状体上皮细胞可阻滞在 S 期,抑制细胞的上皮-间充质转化^[44]。Tripathi 等^[45]研究发现 MALAT1 可以调控肿瘤细胞周期相关基因;利用微阵列分析发现,抑制 MALAT1 会削弱细胞周期蛋白 A2、B1 和 B2,以及细胞周期蛋白依赖性激酶 1 等细胞周期调节因子的表达水平,而细胞周期抑制蛋白 p21 和 p27 显著增加。推测沉默 MALAT1 可能通过下调 S 期细胞周期蛋白、上调细胞周期抑制基因发挥了促进细胞迁移、对抗细胞增殖的作用。而细胞周期调控失调会导致视网膜细胞增殖失控,促进新生血管的形成,加重 IRs^[46]。

4 总结和展望

IRs 作为致盲的主要原因,其现阶段的治疗方法如手术、激光疗法、抗 VEGF 药物等尚有很多缺点,因此寻找新的治疗靶点和手段相当重要。MALAT1 在 IRs 中呈高表达,并参与血管内皮细胞增殖、诱导氧化应激和炎症反应、上调血管生成因子、扰乱细胞周期等多种病理过程,而下调 MALAT1 基因能够抑制血管内皮细胞增殖,减少视网膜的新生血管生成,并改善缺血所致的炎症和损伤。后续进一步构建出完整的以 MALAT1 为中心的相互作用机制,更好地了解 MALAT1 的功能,有望在减轻缺氧或缺血性损伤方面取得更大进展,为 IRs 治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Al-Shabraway M, Elsherbiny M, Nussbaum J, et al. Targeting neovascularization in ischemic retinopathy: recent advances [J]. *Expert Rev Ophthalmol*, 2013, 8(3): 267-286. DOI: 10.1586/eop.13.17.
- [2] 黄晓波, 邹海东. 长链非编码 RNA 与眼部增生性疾病 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(12): 1135-1138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.017.
- [3] 郭苗, 颜华. 视网膜缺血再灌注损伤的发病机制与治疗进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(6): 483-488. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20180807-00276.
- [4] 谢若天, 颜华. 表观遗传学在糖尿病视网膜病变中的研究进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(8): 657-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20190213-00045.
- [5] Xie RT, Yan H. Epigenetic research progression in diabetic retinopathy [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2020, 36(8): 657-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20190213-00045.
- [6] Sun LF, Chen XJ, Jin ZB. Emerging roles of non-coding RNAs in retinal diseases: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 48(8): 1085-1101. DOI: 10.1111/ceo.13806.
- [7] 唐子雁, 王峰, 苏颖. 长链非编码 RNA 在视网膜色素上皮相关视网膜疾病中的研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(8): 1321-1325. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.13.
- [8] Tang ZY, Wang F, Su Y. Research progress of lncRNA in retinal pigment epithelium associated retinal diseases [J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19(8): 1321-1325. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.13.
- [9] Jaé N, Heumüller AW, Fouani Y, et al. Long non-coding RNAs in vascular biology and disease [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114: 13-22. DOI: 10.1016/j.vph.2018.03.003.
- [10] Puthanveetil P, Chen S, Feng B, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(6): 1418-1425. DOI: 10.1111/jcmm.12576.
- [11] 王斌, 张燕. 长非编码 RNA 在视网膜发育和眼部病变中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(1): 79-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.017.
- [12] Wang B, Zhang Y. Effect of long noncoding RNA on retinal development and ocular diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(1): 79-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.017.
- [13] Zhang YL, Hu HY, You ZP, et al. Targeting long non-coding RNA MALAT1 alleviates retinal neurodegeneration in diabetic mice [J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(2): 213-219. DOI: 10.18240/ijo.2020.02.03.
- [14] Yang S, Yao H, Li M, et al. Long non-coding RNA MALAT1 mediates transforming growth factor beta1-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152687 [2024-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27019196>. DOI: 10.1371/journal.pone.0152687.
- [15] 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. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303265.
- [16] Yao J, Wang XQ, Li YJ, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates retinal neurodegeneration through CREB signaling [J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(3): EMMM202115623 [2024-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39448848>.
- [17] Zhang X, Tang X, Hamblin MH, et al. Long non-coding RNA Malat1 regulates angiogenesis in Hindlimb Ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1723 [2024-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29891768>. DOI: 10.3390/ijms19061723.
- [18] Ren L, Wei C, Li K, et al. LncRNA MALAT1 up-regulates VEGF-A and ANGPT2 to promote angiogenesis in brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation via targeting miR-145 [J/OL]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20180226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30038058>. DOI: 10.1042/BSR20180226.
- [19] Liu P, Jia SB, Shi JM, et al. LncRNA-MALAT1 promotes neovascularization in diabetic retinopathy through regulating miR-125b/VE-cadherin axis [J/OL]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20181469 [2024-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30988072>. DOI: 10.1042/BSR20181469.
- [20] Campochiaro PA. Ocular neovascularization [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(3): 311-321. DOI: 10.1007/s00109-013-0993-5.
- [21] Hou ZH, Xu XW, Fu XY, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes angiogenesis and immunosuppressive properties of HCC cells by sponging miR-140 [J/OL]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(3): C649-C663. DOI: 10.1152/ajpcell.00510.2018.
- [22] Huang XJ, Xia Y, He GF, et al. MALAT1 promotes angiogenesis of breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2683-2689. DOI: 10.3892/or.2018.6705.
- [23] Yu L, Fu J, Yu N, et al. Long noncoding RNA MALAT1 participates in the pathological angiogenesis of diabetic retinopathy in an oxygen-induced retinopathy mouse model by sponging miR-203a-3p [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(4): 219-227. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0489.
- [24] Li Y, Wu Z, Yuan J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2017, 395: 31-44. DOI:

10. 1016/j. canlet. 2017. 02. 035.
- [22] Wang C, Qu Y, Suo R, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates angiogenesis following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (4) : 2970 - 2983. DOI: 10. 1111/jcmm. 14204.
- [23] Yang L, Xu F, Zhang M, et al. Role of lncRNA MALAT-1 in hypoxia-induced PC12 cell injury via regulating p38MAPK signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 670 : 41 - 47. DOI: 10. 1016/j. neulet. 2018. 01. 036.
- [24] 权瑜, 王举波, 程格庆, 等. lncRNA MALAT1 靶向 miR-532-3p 对脑出血继发性脑损伤大鼠脑微血管内皮细胞模型凋亡和氧化损伤的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52 (7) : 874 - 882. DOI: 10. 13753/j. j. issn. 1007-6611. 2021. 07. 012.
- Quan Y, Wang JB, Cheng GQ, et al. Effect of lncRNA MALAT1 targeting miR-532-3p on apoptosis and oxidative damage of cerebral microvascular endothelial cell model in rats with secondary brain injury after intracerebral hemorrhage [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2021, 52 (7) : 874 - 882. DOI: 10. 13753/j. issn. 1007-6611. 2021. 07. 012.
- [25] 吴媛媛. 检测氧化应激指标及血清炎症因子指标对糖尿病视网膜病变患者的临床意义 [J]. *中国医学创新*, 2021, 18 (16) : 132 - 136. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2021. 16. 032.
- Wu YY. The clinical significance of detecting oxidative stress and serum inflammatory factors in patients with diabetic retinopathy [J]. *Med Innov CHN*, 2021, 18 (16) : 132 - 136. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2021. 16. 032.
- [26] Wang H, Zhang SX, Hartnett ME. Signaling pathways triggered by oxidative stress that mediate features of severe retinopathy of prematurity [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131 (1) : 80 - 85. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2013. 986.
- [27] Rivera JC, Dabouz R, Noueihed B, et al. Ischemic retinopathies: oxidative stress and inflammation [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017 : 3940241 [2024 - 03 - 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29410732>. DOI: 10. 1155/2017/3940241.
- [28] Wang Y, Wang L, Guo H, et al. Knockdown of MALAT1 attenuates high-glucose-induced angiogenesis and inflammation via endoplasmic reticulum stress in human retinal vascular endothelial cells [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124 : 109699 [2024 - 03 - 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986419>. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2019. 109699.
- [29] Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1 - a paradigm for long noncoding RNA function in cancer [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91 (7) : 791 - 801. DOI: 10. 1007/s00109-013-1028-y.
- [30] Zhou Q, Run Q, Li CY, et al. LncRNA MALAT1 promotes STAT3-mediated endothelial inflammation by counteracting the function of miR-590 [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2020, 160 (10) : 565 - 578. DOI: 10. 1159/000509811.
- [31] Gong YP, Zhang YW, Su XQ, et al. Inhibition of long noncoding RNA MALAT1 suppresses high glucose-induced apoptosis and inflammation in human umbilical vein endothelial cells by suppressing the NF- κ B signaling pathway [J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98 (6) : 669 - 675. DOI: 10. 1139/bcb-2019-0403.
- [32] Biswas S, Thomas AA, Chen S, et al. MALAT1: an epigenetic regulator of inflammation in diabetic retinopathy [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 6526 [2024 - 03 - 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29695738>. DOI: 10. 1038/s41598-018-24907-w.
- [33] Liu JY, Yao J, Li XM, et al. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 (10) : e1506 [2024 - 03 - 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356875>. DOI: 10. 1038/cddis. 2014. 466.
- [34] Dong N, Xu B, Shi H. Long noncoding RNA MALAT1 acts as a competing endogenous RNA to regulate Amadori-glycated albumin-induced MCP-1 expression in retinal microglia by a microRNA-124-dependent mechanism [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67 (11 - 12) : 913 - 925. DOI: 10. 1007/s00011-018-1184-1.
- [35] Gao Q, Wang Y. Long noncoding RNA MALAT1 regulates apoptosis in ischemic stroke by sponging miR-205-3p and modulating PTEN expression [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12 (6) : 2738 - 2748.
- [36] Wu Q, Wang J, Tan W, et al. Extracellular vesicles from human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells promote cardiac infarct healing through reducing cardiomyocyte death and promoting angiogenesis [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (5) : 354 [2024 - 03 - 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32393784>. DOI: 10. 1038/s41419-020-2508-y.
- [37] Liu JY, Yao J, Li XM, et al. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 (10) : e1506 [2024 - 03 - 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356875>. DOI: 10. 1038/cddis. 2014. 466.
- [38] 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. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 08. 054.
- [39] 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. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2010. 08. 011.
- [40] Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (3) : 443 - 455. DOI: 10. 1007/s00125-014-3462-y.
- [41] Hu Q, Zhang X, Sun M, et al. Potential epigenetic molecular regulatory networks in ocular neovascularization [J/OL]. *Front Genet*, 2022, 13 : 970224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36118885>. DOI: 10. 3389/fgene. 2022. 970224.
- [42] Xu Y, Zhang X, Hu X, et al. The effects of lncRNA MALAT1 on proliferation, invasion and migration in colorectal cancer through regulating SOX9 [J/OL]. *Mol Med*, 2018, 24 (1) : 52 [2024 - 03 - 22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285605>. DOI: 10. 1186/s10020-018-0050-5.
- [43] Sun R, Zhang L. Long non-coding RNA MALAT1 regulates cardiomyocytes apoptosis after hypoxia/reperfusion injury via modulating miR-200a-3p/PDCD4 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111 : 1036 - 1045. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 12. 122.
- [44] Ye W, Ma J, Wang F, et al. LncRNA MALAT1 regulates miR-144-3p to facilitate epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells via the ROS/NRF2/Notch1/snail pathway [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020 : 8184314 [2024 - 03 - 22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33274006>. DOI: 10. 1155/2020/8184314.
- [45] Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB [J/OL]. *PLoS Genet*, 2013, 9 (3) : e1003368 [2024 - 03 - 22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23555285>. DOI: 10. 1371/journal.pgen. 1003368.
- [46] Crespo-Garcia S, Tsuruda P R, Dejda A, et al. Pathological angiogenesis in retinopathy engages cellular senescence and is amenable to therapeutic elimination via BCL-xL inhibition [J]. *Cell Metab*, 2021, 33 (4) : 818 - 832. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2021. 01. 011.

(收稿日期: 2024-05-16 修回日期: 2024-12-19)

(本文编辑: 张宇 骆世平)