

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 7 月 8 日 第 27 卷 第 13 期 (Volume 27 Number 13)



13/2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

目次

2019年7月8日 第27卷 第13期 (总第633期)

述评

- 791 肛周脓肿三间隙引流术的理论基础及临床应用进展
张心怡, 金黑鹰

基础研究

- 798 miR-183调控Wnt/ β -catenin信号通路影响胃癌SGC-7901细胞生物学特性的研究
张希成, 沈金根, 贾正我, 钱丽芬, 孙元龙
- 807 表达持续活化型ALK3抑制大鼠肝星状细胞活化
石慧, 柳长柏, 肖和杰
- 814 长链非编码RNA MALAT1在大肠癌中的表达及其临床意义: 基于多基因表达数据库分析
倪雅懿, 薛丽华, 张培, 朱广博

临床研究

- 822 异丙酚和依托咪酯复合瑞芬太尼对老年食管白斑胃镜下治疗患者呼吸功能及应激的影响分析
李新鹏, 王世民

文献综述

- 828 嗜酸性粒细胞性食管炎诊疗进展
郑璞, 谭煌英
- 835 基于膳食结构的非酒精性脂肪性肝病动物模型
曾庆敏, 李嘉
- 842 他克莫司治疗炎症性肠病的最新进展
王静静, 范一宏

消 息

- 797 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
806 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
813 《世界华人消化杂志》修回稿须知
834 《世界华人消化杂志》正文要求
850 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

卡世全, 主任医师, 教授, 兰州市第一人民医院消化科主任医师, 西北民族大学医学院兼职教授, 甘肃省消化协会HP学组成员, 全国疑难及重症肝病攻关协作组成员, 全国疑难及重症肝病攻关协作组第三届全国委员, 全国肝胆病咨询专家, 《中国医学创新》杂志编委、审稿人, 《世界消化病杂志》编委、审稿人. 发表学术论文50篇, 发表出版专著2部, 发明国家专利2项, 主持参与省级科研攻关项目5项, 曾获甘肃省医学科技二等奖一项, 兰州市人民政府科技进步二等奖及三等奖各一项. 从事消化专业的卡世全主任医师, 35年来坚守临床一线, 重视学术思想, 视病人为亲人, 在消化及肝病治疗上做出较大的贡献. 经过多年大量临床观察及探索研究, 有他牵头与兰州燕滨扶正有限责任公司共同研制的调节免疫治疗乙肝肝硬化新药——燕滨扶正胶囊, 已获得国家卫生部门批准文号, 进入临床观察使用.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 13 Jul 8, 2019

EDITORIAL

- 791 Three-cavity clearance for perianal abscess: Theoretical basis and progress in clinical application

Zhang XY, Jin HY

BASIC RESEARCH

- 798 MiR-183 affects biological behaviors of gastric cancer SGC-7901 cells by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway

Zhang XC, Shen JG, Jia ZW, Qian LF, Sun YL

- 807 Stable expression of constitutively activated ALK3 suppresses rat hepatic stellate cell activation

Shi H, Liu CB, Xiao HJ

- 814 MALAT1 gene expression in colorectal cancer and its clinical significance: Data mining based on multiple gene expression databases

Ni YY, Xue LH, Zhang P, Zhu GB

CLINICAL RESEARCH

- 822 Effect of anesthesia with propofol plus remi-fentanil vs etomidate plus remifentanil on respiratory function and stress in elderly patients with esophageal leukoplakia treated by gastroscopy

Li XP, Wang SM

REVIEW

- 828 New developments in diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis

Zheng P, Tan HY

- 835 Diet-induced animal models of nonalcoholic fatty liver disease

Zeng QM, Li J

- 842 Advances in research of tacrolimus for treatment of inflammatory bowel disease

Wang JJ, Fan YH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 13 Jul 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ka shi-quan, Chief physician, professor, First People's Hospital of Lanzhou, No. 1th, Wu Homeland, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 8, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

长链非编码RNA MALAT1在大肠癌中的表达及其临床意义: 基于多基因表达数据库分析

倪雅懿, 薛丽华, 张培, 朱广博

倪雅懿, 薛丽华, 张培, 朱广博, 天津市人民医院检验科 天津市 300121

倪雅懿, 主管技师, 主要从事结直肠癌临床检验工作与研究。

作者贡献分布: 此课题由倪雅懿与朱广博设计; 研究过程由倪雅懿、薛丽华及张培操作完成; 数据分析由倪雅懿与薛丽华完成; 本论文写作由倪雅懿及广博完成。

通讯作者: 朱广博, 主任技师, 300121, 天津市红桥区芥园道190号, 天津市人民医院检验科. 3529769795@qq.com
电话: 022-27557516

收稿日期: 2019-04-03

修回日期: 2019-06-05

接受日期: 2019-06-25

在线出版日期: 2019-07-08

MALAT1 gene expression in colorectal cancer and its clinical significance: Data mining based on multiple gene expression databases

Ya-Yi Ni, Li-Hua Xue, Pei Zhang, Guang-Bo Zhu

Ya-Yi Ni, Li-Hua Xue, Pei Zhang, Guang-Bo Zhu, Clinical Laboratory, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Guang-Bo Zhu, Chief Technician, Clinical Laboratory, Tianjin People's Hospital, 190 Jieyuan Road, Hongqiao District, Tianjin 300121, China. 3529769795@qq.com

Received: 2019-04-03

Revised: 2019-06-05

Accepted: 2019-06-25

Published online: 2019-07-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) is the most common malignant tumor of the digestive system. Long-chain non-

coding RNAs (lncRNAs) play an important role in the occurrence, development, invasion and metastasis of CRC. MALAT1 is a newly discovered lncRNA, and its role in CRC and its relationship with prognosis are not completely clear.

AIM

To explore the differential expression of the lncRNA MALAT1 in CRC and its clinical significance by using bioinformatics data mining technology.

METHODS

BioGPS database was used to analyze the expression of MALAT1 in normal intestinal epithelium. Oncomine was used to meta-analyze the differential expression of MALAT1 in CRC tissue and normal intestinal epithelium tissue, and to analyze the difference of survival time between patients with high and low expression of MALAT1. Protein interaction network analysis was performed based on the STRING database to analyze the proteins that potential interact with MALAT1.

RESULTS

The relative expression of MALAT1 in normal colorectal tissues was low. In Oncomine database, there were eight studies on differential expression of CRC, six of which suggested high expression of MALAT1 in CRC and two suggested low expression. The microarray data of 18 CRC and matched normal tissues were compared. The expression of MALAT1 in CRC tissues was significantly higher than that in normal tissues ($P = 0.027$). There was no significant difference in MALAT1 expression between colon cancer and normal tissues ($P = 0.149$), but the expression of MALAT1 in rectal cancer was significantly higher than that in normal tissues ($P = 1.04 \times 10^{-5}$). Kaplan-Meier Plotter analysis demonstrated that the overall survival time of the high and low MALAT1 expression

groups was 41.93 months and 52.2 months, respectively, with no significant difference ($HR = 0.64$, $95\%CI: 0.29-1.39$, $P = 0.25$). The possible interaction proteins of MALAT1 were analyzed based on the String database. The results showed that MALAT1 interacts with TP53, SUZ12, CDK4, KDMA, etc. Co-expression analysis showed that MALAT1 protein was co-expressed with EZH2, TP53, SRSF1, and other genes, suggesting that these genes may have similar functions.

CONCLUSION

The expression level of MALAT1 gene in CRC tissues is significantly up-regulated, but there is no correlation between MALAT1 expression and the prognosis of patients. MALAT1 interacts with TP53, SUZ12, CDK4, and KDMA proteins. These interacting proteins include Polycomb-group proteins, cyclin-dependent protein kinase and so on, which are related to gene expression control, transcriptional regulation, and cell division.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Breast cancer; MALAT1 gene expression; Data mining; Bioinformatics

Ni YY, Xue LH, Zhang P, Zhu GB. MALAT1 gene expression in colorectal cancer and its clinical significance: Data mining based on multiple gene expression databases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(13): 814-821

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i13/814.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i13.814>

摘要

背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床中最为常见的消化系统恶性肿瘤, 近年来长链非编码RNA(long-chain non-coding RNA, lncRNA)在CRC发生、发展及侵袭转移中发挥重要作用. MALAT1为新近发现的lncRNA, 其在CRC中的作用及与患者预后的关系并不十分清楚.

目的

应用生物信息数据挖掘技术探讨lncRNA MALAT1在大肠癌中的差异表达及其临床意义.

方法

应用BioGPS数据库分析正常肠上皮中MALAT1的表达情况. 在肿瘤芯片表达数据库Oncomine中荟萃分析大肠癌组织与正常肠上皮组织MALAT1的差异表达并分析MALAT1高、低表达与患者生存期是否存在相关性. 在STRING数据库中应用蛋白相互作用网络分析与MALAT1相互作用及共表达的相关蛋白.

结果

MALAT1在正常大肠癌组织中的相对表达量较低. Oncomine数据库中, 大肠癌差异表达的研究8项, 其中6项在大肠癌中高表达, 2项低表达. 比较大肠癌与对应正常组织的相关芯片数据为18个. 大肠癌组织中MALAT1表达水平显著高于正常组织($P = 0.027$). 按结肠癌与直肠癌进亚组分析, 结肠癌组织与正常组织MALAT1表达水平无统计学差异($P = 0.149$), 而直肠癌组织中MALAT1表达水平明显高于对应正常组织($P = 1.04 \times 10^{-5}$). 在Kaplan-Meier Plotter数据平台中分析MALAT1高、低表达组总生存期分别为41.93 mo和52.2 mo, 差异无统计学意义($HR = 0.64$, $95\%CI: 0.29-1.39$, $P = 0.25$). String数据库中分析与MALAT1可能相互作用的蛋白, 结果显示MALAT1与TP53, SUZ12, CDK4, KDMA, 等具有相互作用关系. 共表达分析显示MALAT1与EZH2, TP53, SRSF1等基因具有共表达关系, 提示这些基因在功能上可能具有相似性.

结论

大肠癌组织中MALAT1基因表达水平明显上调, 但MALAT1表达水平与患者预后并无相关性. MALAT1与TP53, SUZ12, CDK4, KDMA蛋白相互作用, 上述相互作用蛋白包括多梳蛋白家族, 周期蛋白依赖性蛋白激酶等, 与肿瘤的基因表达、转录调控及细胞分裂有关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大肠癌; MALAT1基因; 差异表达; 预后; 生物信息; 数据挖掘

核心提要: 本文通过生物信息学数据深入挖掘, 初步探讨并明确了长链非编码RNA MALAT1在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中表达水平、相关信号通路及其与患者预后的关系. 研究认为, MALAT1在CRC患者癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织. MALAT1与TP53, SUZ12, CDK4, KDMA等具有相互作用关系且MALAT1与EZH2, TP53, SRSF1等基因具有共表达关系, 提示这些基因在功能上可能具有相似性. 但由于样本量、检测方法等原因, 研究结果并未发现MALAT1表达水平与CRC患者预后有关. 因此, MALAT1表达水平与CRC患者预后的关系有待进一步研究.

倪雅懿, 薛丽华, 张培, 朱广博. 长链非编码RNA MALAT1在大肠癌中的表达及其临床意义: 基于多基因表达数据库分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(13): 814-821

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i13/814.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i13.814>

0 引言

大肠癌是全世界范围内最为常见的消化系统恶性肿瘤之一,也是肿瘤相关死亡的重要原因。2015年我国常见肿瘤的流行病学调查显示,当年我国大肠癌新发病例为376300例,因大肠癌死亡的人数为19100例,大肠癌已成为我国居民死亡的重要原因之一^[1]。随着环境和饮食习惯的改变,我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率和死亡率分布具有以下特点:男性高于女性,城市高于农村,发病率和死亡率均随年龄增长而上升。大肠癌患者早期行根治术,预后较好,5年生存率较高,而晚期已发生转移的患者预后较差。因此,探寻CRC侵袭、转移的分子机制及预后预测指标成为研究热点。

近年来大量文献报道,长链非编码RNA(long-chain non-coding RNA, lncRNA)在剂量补偿效应、表观遗传调控、细胞周期调控、细胞分化、细胞凋亡衰老及肿瘤发生、发展调控方面发挥重要作用^[2,3]。lncRNA MALAT1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1)是近年来研究的较多的肿瘤转移相关因子。其在肺腺癌中高表达并与肺腺癌细胞侵袭转移能力有关。而MALAT1在大肠癌中的表达情况及其临床意义鲜有报道。

1 材料和方法

1.1 材料 MALAT1为近年来发现的lncRNA,既往研究认为其与肿瘤的转移有关。我们首先在BioGPS(<http://biogps.org/#goto=welcome>)数据库中分析人类正常肠上皮组织中MALAT1的表达情况;然后在肿瘤基因表达芯片数据库Oncomine(<https://www.oncomine.org/>)中分析大肠癌组织与正常肠上皮是否存在MALAT1的差异表达(荟萃分析多个基因芯片数据);同时根据高、低表达分为2组,并计算MALAT1高表达与低表达组有无生存期差异,数据来源与Kaplan-Meier Plotter(<http://kmplot.com/analysis/>);最后应用蛋白相互作用数据库STRING(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)预测MALAT1可能相互作用的蛋白及共表达情况。

1.2 方法

1.2.1 BioGPS数据库: 在BioGPS数据库中输入MALAT1,检索出人体大部分组织中MALAT1的相对表达量。

1.2.2 Oncomine数据库: Oncomine数据库检索MALAT1基因,分析MALAT1基因在人体肿瘤与对应的正常组织中的相对表达情况。设置条件为:(1)大肠癌(colorectal carcinoma/colon cancer/rectal cancer);(2)标本来源为手术切除标本;(3)组织对比为大肠癌组织与正常肠上皮组织;(4)数据类型为mRNA;(5)显著性 P 值 <0.0001 ;(6)表达差异为基因上调或下调大于2倍;(7)基因排序为

前10%。

1.2.2 Kaplan-Meier Plotter数据库: 在该数据总根据MALAT1在癌及正常组织中的总体中位表达水平分为高、低表达组。应用生存曲线,分析两组的总生存有无差异。

1.2.3 String 数据库蛋白相互作用分析: 在该数据库中,对MALAT1蛋白相关的蛋白网络进行分析,筛选条件为相关性大于0.9。同时进行共表达分析,绘制共表达和相关网络图。

统计学处理 数据分析采用STATA 10.0软件完成,计量资料应用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,应用 t 检验;计数采用率表示,应用chi-square检验;生存分析首先绘制生存曲线,并采用log-rank检验, $P < 0.05$ 为存在统计学差异。

2 结果

2.1 MALAT1基因mRNA在肿瘤与正常组织差异表达 BioGPS数据库分析正常结直肠组织中MALAT1的相对表达情况。MALAT1在正常结直肠组织中的相对表达量较低(图1)。Oncomine数据库中, lncRNA MALAT1基因mRNA肿瘤:正常组织表达研究220项,其中高表达13项,低表达13项。大肠癌中差异表达的研究8项,其中6项在肠癌中高表达,2项低表达(图2A和表1)。比较大肠癌与对应正常组织的相关芯片数据为18个(来自9项研究^[4-12]),整体分析显示,大肠癌组织中MALAT1表达水平显著高于正常组织($P = 0.027$)(图2B)。按结肠癌与直肠癌进亚组分析,结肠癌组织与正常组织MALAT1表达水平无统计学差异($P = 0.149$)(图2C)。而直肠癌组织中MALAT1表达水平明显高于对应正常组织($P = 1.04 \text{ E-}5$)(图2D)。

2.2 MALAT1 mRNA表达与患者预后关系 在Kaplan-Meier Plotter数据平台中分析大肠癌患者MALAT1高低表达与患者生存期的关系, MALAT1高、低表达组总生存期分别为41.93 mo和52.2 mo,差异无统计学意义($\text{HR} = 0.64$, 95%CI: 0.29-1.39, $P = 0.25$)(图3)。

2.3 MALAT1可能相互作用蛋白网络 在String数据库中分析与MALAT1可能相互作用的蛋白,结果显示MALAT1与TP53, SUZ12, CDK4, KDMA, 等具有相互作用关系(图4)。上述相互作用蛋白包括多梳蛋白家族,周期蛋白依赖性蛋白激酶等,与肿瘤的基因表达控制、转录调控及细胞分裂有关。共表达分析显示MALAT1蛋白与EZH2, TP53, SRSF1等基因具有共表达关系(图5),提示这些基因在功能上可能具有相似性。

3 讨论

lncRNA是一类长度大于200nt的非编码RNA转录本,曾

表 1 MALAT1基因mRNA在大肠癌组织与正常组织差异表达

分组	研究数(n)	高表达数(n)	Median Rank	P值
结直肠肿瘤	18	5	6460.0	0.027
结肠肿瘤	12	1	8049.0	0.149
直肠肿瘤	6	4	563.0	1.04 E-5

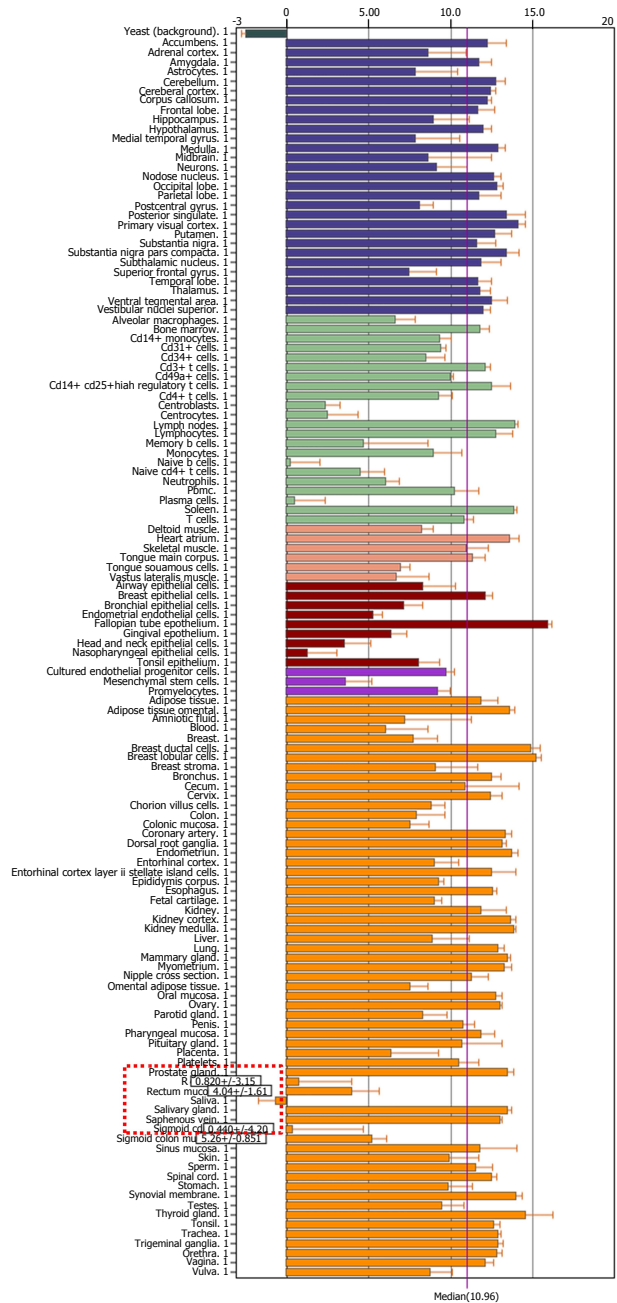


图 1 BioGPS数据库分析正常结直肠组织中MALAT1的相对表达情况.

被认为是转录“噪音”. 最初被认为由于其不具备开放阅读框ORF无法被进一步翻译成蛋白质而无生物学功

能, 是转录过程中的副产品. 然而随着研究的深入, 越来越多的报道认为lncRNA可参与调控许多重要的生物学过程, 包括细胞分化、增殖、凋亡、多能干细胞重编程等^[13]. 目前认为lncRNA的作用机制主要有: 转录并招募相关因子干扰蛋白质编码基因的表达; 通过组蛋白修饰等介导染色质重构, 从而影响下游基因的表达; 通过与mRNA形成互补双链对转录后的mRNA进行选择性的剪接; 作为内源性siRNA发挥作用; 通过与相关蛋白相互作用, 调节其定位和/或其分子结构从而影响其活性^[14-17].

MALAT1是较早发现的一类与转录本加工有关的lncRNA. 2003年Ji等^[18]在对非小细胞肺癌患者的组织标本进行研究时发现, 在转移患者的组织中MALAT1表达水平明显高于非转移组织. 此后的功能学研究显示, MALAT1由DNA转录后的3'端加工而来, 其主要位于剪切斑点附近^[19]. MALAT1可与丝氨酸/精氨酸(Ser/Arg)剪接因子间存在相互作用, 并还通过调控剪接因子在剪接斑点中的分布和磷酸化水平, 使mRNA前体的选择性剪接模式发生改变从而达到调控转录本剪接模式的分子生物学功能. MALAT1被认为是与肺癌转移相关的重要lncRNA. 在肺癌转移病灶中, MALAT1的表达水平显著增高, 因而推测其与肺癌的发生转移有关.

MALAT1在肺癌中的研究较多, 且大多数研究认为MALAT1高表达与肺癌的恶性生物学行为及预后不良有关^[20-22]. 但MALAT1在肠癌中的表达情况及其与患者的预后关系报道并不多见, 且各研究的结论也并不完全一致. 杨孜欢等^[23]人分析了LncRNA MALAT1表达与CRC侵袭和转移的关系, 结果认为MALAT1低表达与CRC侵袭和转移密切相关, 并且这一相关性是通过调控Rac1b的表达实现的. 而姚坤厚等^[24]人的研究认为CRC中异常高表达的MALAT1可促进细胞迁移侵袭, 该功能可能是通过调节上皮-间充质转化实现的. 上述两个研究在MALAT1在肠癌中的表达水平方面得出了相反的结论. 因此, 在本研究中, 我们对多个数据库中关于MALAT1在肠癌中的表达情况及临床意义进行了深入挖掘, 以期明确MALAT1在肠癌中的真实表达情况. 研究结果认为, 大肠癌组织中MALAT1基因表达水平明显上调, 但MALAT1表达水平与患者预后并无相关性. MALAT1蛋白与TP53, SUZ12, CDK4, KDMA蛋白相互作用, 上述相互作用蛋白包括多梳蛋白家族, 周期蛋白依赖性蛋白激酶等, 与肿瘤的基因表达控制、转录调控及细胞分裂有关. 本研究为进一步分析MALAT1在肠癌中的表达、生物学功能及与其他基因相互作用的信号通路提供了依据. 同时也在一定程度上证实MALAT1作

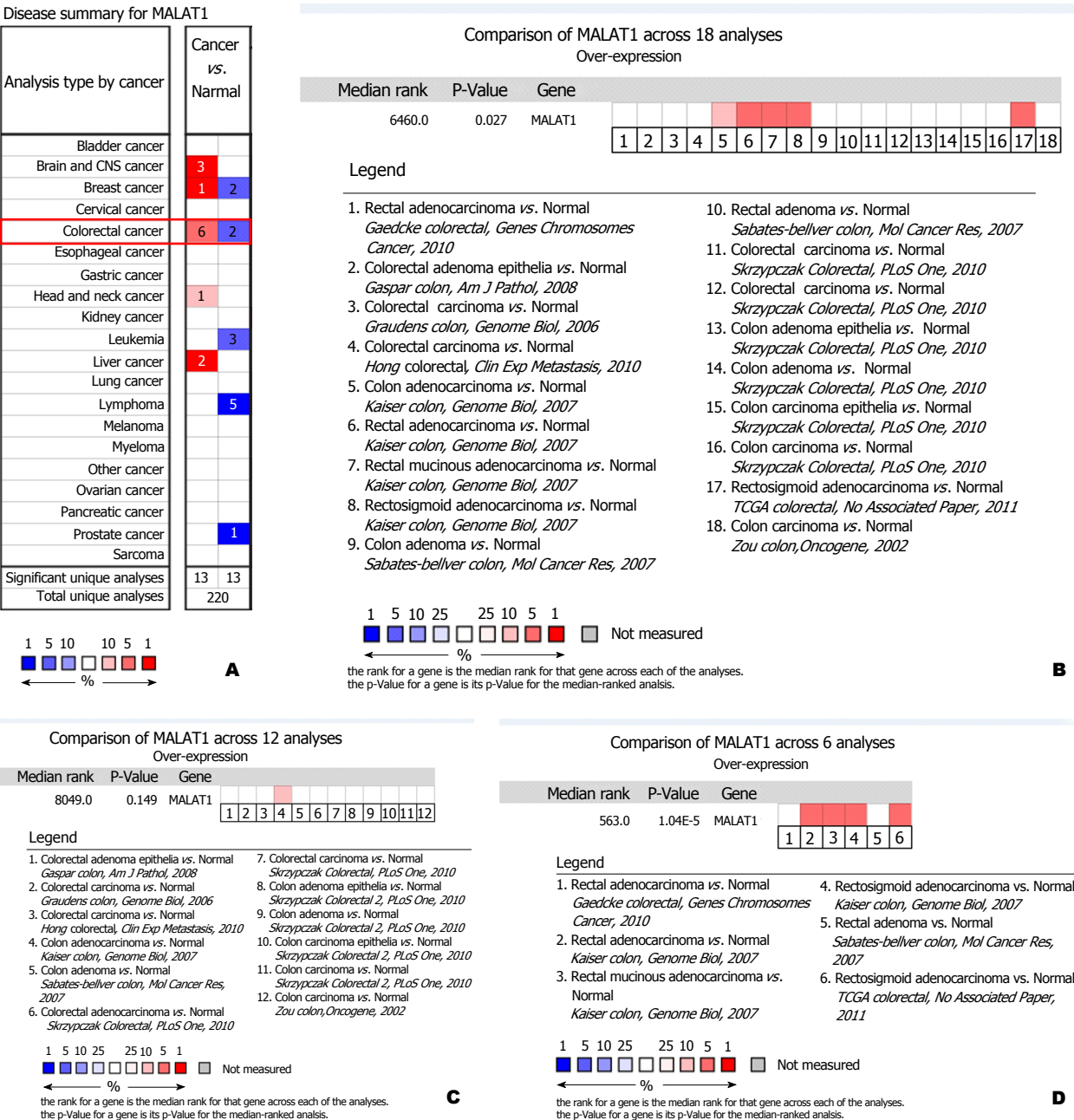


图 2 MALAT1 mRNA在大肠癌与正组织中的差异表达荟萃分析。A: MALAT1 mRNA常见肿瘤组织与对应正常组织中的表达; B: 大肠癌组织与对应正常组织MALAT1 mRNA表达比较; C: 结肠癌组织与对应正常组织MALAT1 mRNA表达比较; D: 直肠癌组织与对应正常组织MALAT1 mRNA表达比较。

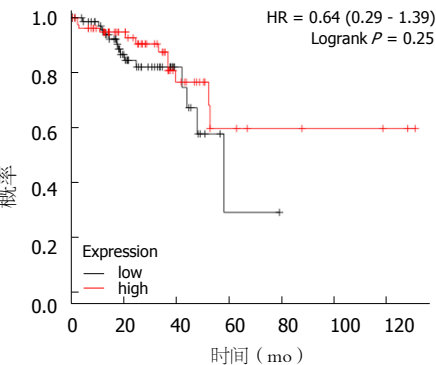


图 3 MALAT1基因表达水平与大肠癌患者预后的生存曲线。

为大肠癌预后分子标志物的可行性不强。

文章亮点

实验背景

长链非编码RNA(long-chain non-coding RNA, LncRNA)在肿瘤中的作用为近年研究热点, MALAT1在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中的表达及其相关分子生物学功能不清. 其与患者预后关系仍存在争议. 因此, 我们采用生物信息学方法, 探讨MALAT1在CRC患者癌组织和癌旁组织中的差异表达、相关信号通路及与患者的关系。

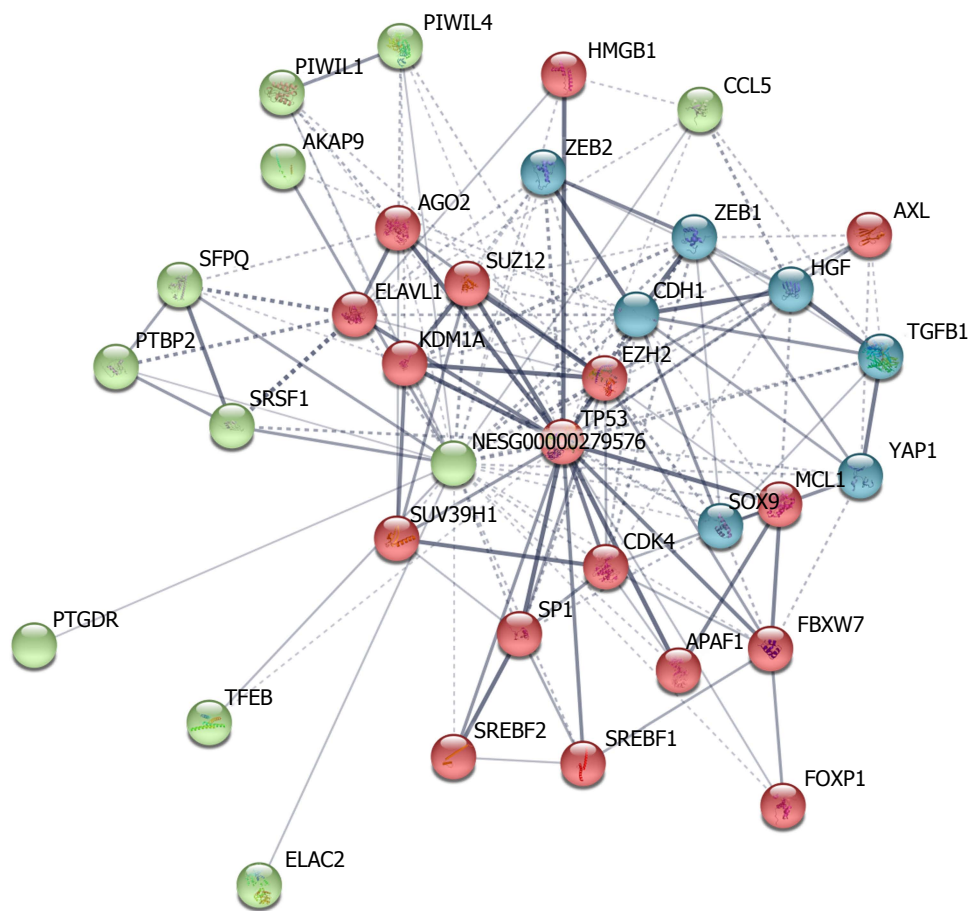


图 4 MALAT1与-蛋白相互作用网络图.

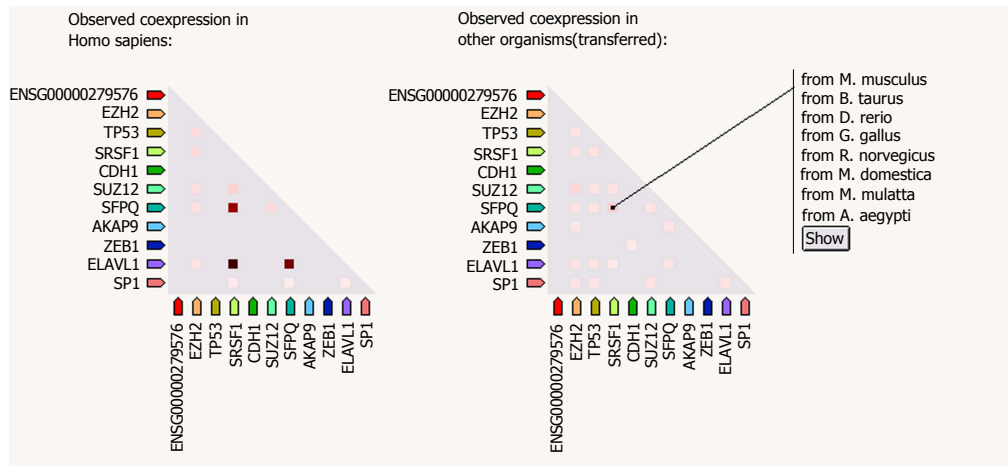


图 5 MALAT1基因共表达情况.

实验动机

本文通过分析基因芯片表达数据库中关于MALAT1表达与CRC的关系, 明确其在CRC患者组织中的表达、相关信号通路及与预后的相关性。

实验目标

明确LncRNA在肠癌中的差异表达, MALAT1在肠癌发生中的信号通路相关蛋白及其在患者预后评价中的作用。

实验方法

BioGPS数据库分析正常肠上皮中MALAT1的表达情况。然后再Oncomine数据库中综合分析大肠癌组织与正常肠上皮组织MALAT1的差异表达, 并分析MALAT1高、低表达与患者生存期是否存在相关性。应用STRING数据库中蛋白相互作用网络分析与MALAT1相互作用及共表达的相关信号通路蛋白。

实验结果

大肠癌组织中MALAT1表达水平显著高于正常组织。MALAT1高、低表达组总生存期无统计学差异。MALAT1与TP53, SUZ12, CDK4, KDMA, 等具有相互作用关系而与EZH2, TP53, SRSF1等基因具有共表达关系。

实验结论

CRC患者癌组织中MALAT1基因表达水平明显上调, 但与患者预后并无明显相关性。MALAT1与TP53, SUZ12, CDK4, KDMA蛋白相互作用并与细胞的转录调控及分裂有关。

展望前景

MALAT1高低表达是否有肠癌患者预后相关仍存有争议, 需要高质量前瞻性研究进行证实。MALAT1具体调控肠癌细胞发生、发展和侵袭转移的分子机制有待相关分子生物学研究进一步验证。

4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Deniz E, Erman B. Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control. *Funct Integr Genomics* 2017; 17: 135-143 [PMID: 27681237 DOI: 10.1007/s10142-016-0524-x]
- Bink DI, Lozano-Vidal N, Boon RA. Long Non-Coding RNA in Vascular Disease and Aging. *Noncoding RNA* 2019; 5 [PMID: 30893946 DOI: 10.3390/ncrna5010026]
- Kaiser S, Park YK, Franklin JL, Halberg RB, Yu M, Jessen WJ, Freudenberg J, Chen X, Haigis K, Jegga AG, Kong S, Sakthivel B, Xu H, Reichling T, Azhar M, Boivin GP, Roberts RB, Bissahoyo AC, Gonzales F, Bloom GC, Eschrich S, Carter SL, Aronow JE, Kleimayer J, Kleimayer M, Ramaswamy V,

- Settle SH, Boone B, Levy S, Graff JM, Doetschman T, Groden J, Dove WF, Threadgill DW, Yeatman TJ, Coffey RJ Jr, Aronow BJ. Transcriptional recapitulation and subversion of embryonic colon development by mouse colon tumor models and human colon cancer. *Genome Biol* 2007; 8: R131 [PMID: 17615082 DOI: 10.1186/gb-2007-8-7-r131]
- National Cancer Institute. The Cancer Genome Atlas - Colon and Rectum Adenocarcinoma Gene Expression Data. Available from: <http://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>
- Zou TT, Selaru FM, Xu Y, Shustova V, Yin J, Mori Y, Shibata D, Sato F, Wang S, Olaru A, Deacu E, Liu TC, Abraham JM, Meltzer SJ. Application of cDNA microarrays to generate a molecular taxonomy capable of distinguishing between colon cancer and normal colon. *Oncogene* 2002; 21: 4855-4862 [PMID: 12101425 DOI: 10.1038/sj.onc.1205613]
- Gaspar C, Cardoso J, Franken P, Molenaar L, Morreau H, Möslin G, Sampson J, Boer JM, de Menezes RX, Fodde R. Cross-species comparison of human and mouse intestinal polyps reveals conserved mechanisms in adenomatous polyposis coli (APC)-driven tumorigenesis. *Am J Pathol* 2008; 172: 1363-1380 [PMID: 18403596 DOI: 10.2353/ajpath.2008.070851]
- Graudens E, Boulanger V, Mollard C, Mariage-Samson R, Barlet X, Grémy G, Couillault C, Lajémi M, Piatier-Tonneau D, Zaborski P, Eveno E, Auffray C, Imbeaud S. Deciphering cellular states of innate tumor drug responses. *Genome Biol* 2006; 7: R19 [PMID: 16542501 DOI: 10.1186/gb-2006-7-3-r19]
- Hong Y, Downey T, Eu KW, Koh PK, Cheah PY. A 'metastasis-prone' signature for early-stage mismatch-repair proficient sporadic colorectal cancer patients and its implications for possible therapeutics. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27: 83-90 [PMID: 20143136 DOI: 10.1007/s10585-010-9305-4]
- Sabates-Bellver J, Van der Flier LG, de Palo M, Cattaneo E, Maake C, Rehrauer H, Laczko E, Kurowski MA, Bujnicki JM, Menigatti M, Luz J, Ranalli TV, Gomes V, Pastorelli A, Faggiani R, Anti M, Jiricny J, Clevers H, Marra G. Transcriptome profile of human colorectal adenomas. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 1263-1275 [PMID: 18171984 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0267]
- Gaedcke J, Grade M, Jung K, Camps J, Jo P, Emons G, Gehoff A, Sax U, Schirmer M, Becker H, Beissbarth T, Ried T, Ghadimi BM. Mutated KRAS results in overexpression of DUSP4, a MAP-kinase phosphatase, and SMYD3, a histone methyltransferase, in rectal carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2010; 49: 1024-1034 [PMID: 20725992 DOI: 10.1002/gcc.20811]
- Skrzypczak M, Goryca K, Rubel T, Paziewska A, Mikula M, Jarosz D, Pachlewski J, Oledzki J, Ostrowski J. Modeling oncogenic signaling in colon tumors by multidirectional analyses of microarray data directed for maximization of analytical reliability. *PLoS One* 2010; 5 [PMID: 20957034 DOI: 10.1371/journal.pone.0013091]
- Pan Y, Li C, Chen J, Zhang K, Chu X, Wang R, Chen L. The Emerging Roles of Long Noncoding RNA ROR (lincRNA-ROR) and its Possible Mechanisms in Human Cancers. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40: 219-229 [PMID: 27855392 DOI: 10.1159/000452539]
- Lu S, Su Z, Fu W, Cui Z, Jiang X, Tai S. Altered expression of long non-coding RNA GAS5 in digestive tumors. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 30606744 DOI: 10.1042/BSR20180789]
- D'Angelo E, Agostini M. Long non-coding RNA and extracellular matrix: the hidden players in cancer-stroma cross-talk. *Noncoding RNA Res* 2018; 3: 174-177 [PMID: 30533566 DOI: 10.1016/j.ncrna.2018.08.002]
- Li L, Wang Y, Zhang X, Huang Q, Diao Y, Yin H, Liu H. Long non-coding RNA HOXD-AS1 in cancer. *Clin Chim Acta* 2018;

- 487: 197-201 [PMID: 30290157 DOI: 10.1016/j.cca.2018.10.002]
- 17 Li S, Li J, Chen C, Zhang R, Wang K. Pan-cancer analysis of long non-coding RNA NEAT1 in various cancers. *Genes Dis* 2017; 5: 27-35 [PMID: 30258932 DOI: 10.1016/j.gendis.2017.11.003]
 - 18 Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8031-8041 [PMID: 12970751 DOI: 10.1038/sj.onc.1206928]
 - 19 Wang J, Su L, Chen X, Li P, Cai Q, Yu B, Liu B, Wu W, Zhu Z. MALAT1 promotes cell proliferation in gastric cancer by recruiting SF2/ASF. *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 557-564 [PMID: 24857172 DOI: 10.1016/j.biopha.2014.04.007]
 - 20 Guo F, Jiao F, Song Z, Li S, Liu B, Yang H, Zhou Q, Li Z. Regulation of MALAT1 expression by TDP43 controls the migration and invasion of non-small cell lung cancer cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 465: 293-298 [PMID: 26265046 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.027]
 - 21 Guo F, Yu F, Wang J, Li Y, Li Y, Li Z, Zhou Q. Expression of MALAT1 in the peripheral whole blood of patients with lung cancer. *Biomed Rep* 2015; 3: 309-312 [PMID: 26137228 DOI: 10.3892/br.2015.422]
 - 22 Shen L, Chen L, Wang Y, Jiang X, Xia H, Zhuang Z. Long noncoding RNA MALAT1 promotes brain metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in lung cancer. *J Neurooncol* 2015; 121: 101-108 [PMID: 25217850 DOI: 10.1007/s11060-014-1613-0]
 - 23 杨孜欢, 冯杏芝, 方乐莹, 黄丹丹, 汪建平. 长链非编码RNA MALAT1调控Rac1 b表达与结直肠癌侵袭和转移的关系. *中国病理生理杂志* 2015; 1417-1421 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.08.012]
 - 24 姚坤厚, 魏伦收, 马万里, 胡军红, 孟继明. 肺腺癌转移相关转录本1调控结直肠癌细胞迁移侵袭的机制. *中华实验外科杂志* 2016; 33: 1646-1648 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.06.065]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

