

# 白癜风患者血清 LncRNA MALAT1 及 miR-211-5p 表达水平与临床特征的相关性分析

郭雯<sup>1</sup>, 郭建辉<sup>1</sup>, 杜凯晴<sup>2</sup>, 宫克<sup>2</sup>, 申亚娜<sup>3</sup>

(1. 河北省沧州中西医结合医院皮肤科, 河北沧州 061724; 2. 河北中医学院研究生学院皮肤科专业, 石家庄 050091; 3. 承德医学院研究生学院皮肤科专业, 河北承德 067000)

**摘要:** 目的 探讨长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录因子 1 (long non-coding RNA metastasis associated transcription factor 1 in lung adenocarcinoma, LncRNA MALAT1), 微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -211-5p 表达水平变化与临床特征的相关性。方法 选取2022年1~6月河北省沧州中西医结合医院皮肤科收治的白癜风患者80例为研究对象(白癜风组), 同期于该院进行体检的健康者80例为对照组。采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 法检测受试者血清中 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平; 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 多组间(不同临床分期、临床分型、皮损面积及病程)比较进行单因素方差分析, 组间多重比较采用 SNK-*q* 检验; 白癜风患者皮损面积及病程与血清中 LncRNA MALAT1 和 miR-211-5p 表达水平的相关性采用 Pearson 法分析。结果 白癜风组患者血清 LncRNA MALAT1 ( $1.90 \pm 0.25$ ) 表达水平高于对照组 ( $1.02 \pm 0.13$ ), 血清 miR-211-5p ( $0.53 \pm 0.07$ ) 表达水平低于对照组 ( $1.05 \pm 0.10$ ), 差异均有统计学意义 ( $t=27.933, 38.103$ , 均  $P=0.000$ )。进展期及快速进展期血清 LncRNA MALAT1 水平均高于稳定期 ( $2.29 \pm 0.42, 2.47 \pm 0.31$  vs  $1.54 \pm 0.12$ ), 差异有统计学意义 ( $t=15.000, 16.766$ , 均  $P < 0.001$ )。血清 miR-211-5p 水平均低于稳定期 ( $0.28 \pm 0.09, 0.22 \pm 0.06$  vs  $0.74 \pm 0.11$ ), 差异有统计学意义 ( $t=24.748, 25.217$ , 均  $P < 0.001$ )。寻常型血清 LncRNA MALAT1 ( $2.06 \pm 0.26$ ) 表达水平高于节段型 ( $1.50 \pm 0.16$ ), 寻常型血清 miR-211-5p ( $0.39 \pm 0.11$ ) 表达水平低于节段型 ( $0.86 \pm 0.21$ ), 差异有统计学意义 ( $t=9.768, 13.127$ , 均  $P < 0.001$ )。泛发型血清 LncRNA MALAT1 相对表达水平高于肢端型、局限型及散发型 ( $2.59 \pm 0.38$  vs  $2.02 \pm 0.19, 1.98 \pm 0.44, 1.89 \pm 0.30$ ), 差异有统计学意义 ( $t=5.559, 6.038, 7.375$ , 均  $P < 0.001$ )。血清 miR-211-5p 水平低于肢端型、局限型及散发型 ( $0.17 \pm 0.04$  vs  $0.39 \pm 0.09, 0.43 \pm 0.11, 0.45 \pm 0.10$ ), 差异有统计学意义 ( $t=7.651, 9.177, 10.520$ , 均  $P < 0.001$ )。皮损面积  $< 1\%$ ,  $1\% \sim 50\%$  和  $> 50\%$  的白癜风患者血清 LncRNA MALAT1 表达水平依次升高 ( $1.69 \pm 0.19, 1.92 \pm 0.21, 2.56 \pm 0.26$ ), 差异有统计学意义 ( $t=6.424, 17.408, 12.312$ , 均  $P < 0.001$ ); 皮损面积  $< 1\%$ ,  $1\% \sim 50\%$  和  $> 50\%$  的白癜风患者血清 miR-211-5p 表达水平依次升高 ( $0.70 \pm 0.09, 0.41 \pm 0.10, 0.21 \pm 0.03$ ), 差异有统计学意义 ( $t=18.972, 22.964, 9.012$ , 均  $P < 0.001$ )。Pearson 相关性分析显示, 白癜风患者血清 LncRNA MALAT1 与皮损面积呈正相关 ( $r=0.576, P < 0.001$ ), 血清 miR-211-5p 与皮损面积呈负相关 ( $r=-0.475, P < 0.001$ )。病程  $< 1$  年、 $1 \sim 3$  年和  $> 3$  年的白癜风患者血清 LncRNA MALAT1 表达水平依次降低 ( $1.65 \pm 0.18, 1.88 \pm 0.22, 2.48 \pm 0.23$ ), 差异有统计学意义 ( $t=5.984, 20.581, 13.291$ , 均  $P < 0.001$ ); 病程  $< 1$  年、 $1 \sim 3$  年、 $> 3$  年的白癜风患者血清 miR-211-5p 表达水平依次降低 ( $0.68 \pm 0.11, 0.53 \pm 0.10, 0.21 \pm 0.04$ ), 差异有统计学意义 ( $t=8.352, 24.942, 15.170$ , 均  $P < 0.001$ )。Pearson 相关性分析表明, 血清 LncRNA MALAT1 与病程呈正相关 ( $r=0.344, P < 0.001$ ), 血清 miR-211-5p 与病程呈负相关 ( $r=-0.433, P < 0.001$ )。结论 白癜风患者血清中 LncRNA MALAT1 表达上调, miR-211-5p 表达下调, 且与皮损面积及病程等临床特征显著相关。

**关键词:** 白癜风; 长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录因子 1; 微小核糖核酸 -211-5p

**中图分类号:** R758.41; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 01-053-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.011

## Correlation Analysis of Serum LncRNA MALAT1 and miR-211-5p Expression Levels with Clinical Characteristics in Patients with Vitiligo

GUO Wen<sup>1</sup>, GUO Jian-hui<sup>1</sup>, DU Kai-qing<sup>2</sup>, GONG Ke<sup>2</sup>, SHEN Ya-na<sup>3</sup>

(1. Department of Dermatology, Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM Hebei, Hebei Cangzhou 061724, China;

**基金项目:** 河北省中医药管理局 (2022262): 墨莲祛白汤联合 308nm 准分子光治疗肾虚血瘀型白癜风的临床疗效观察。

**作者简介:** 郭雯 (1979-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治皮肤病, E-mail: gkznqg@163.com。

**通讯作者:** 郭建辉 (1982-), 男, 硕士研究生, 副主任中医师, 研究方向: 银屑病等疑难皮肤病中西医结合治疗, E-mail: guojianhui618@163.com。

2. Department of Dermatology, Hebei University of Chinese Medicine Graduate School, Shijiazhuang 050091, China; 3. Department of Dermatology, Graduate School of Chengde Medical College, Hebei Chengde 067000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the expression levels of long non-coding RNA lung adenocarcinoma metastasis-associated transcription factor 1 (LncRNA MALAT1) and microRNA (miR)-211-5p and clinical characteristics.

**Methods** From January to June 2022, 80 patients with vitiligo who were admitted to the Department of Dermatology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei Province were taken as the research objects (Vitiligo group). Meantime, 80 healthy people who underwent physical examination in the hospital were the control group. The expression levels of LncRNA MALAT1 and miR-211-5p in the serum of subjects were detected by real-time quantitative PCR and independent sample *t*-test was used for comparison between the two groups. One-way analysis of variance was used for comparison among multiple groups (different clinical stages, clinical types, skin lesion area and disease duration), and SNK-*q* test was used for multiple comparisons between groups. The correlation between the skin lesion area and the disease course of patients with vitiligo and the expression levels of LncRNA MALAT1 and miR-211-5p in serum was analyzed by Pearson method.

**Results** The expression level of serum LncRNA MALAT1 ( $1.90 \pm 0.25$ ) in vitiligo group was higher than that in control group ( $1.02 \pm 0.13$ ), and the expression level of serum miR-211-5p ( $0.53 \pm 0.07$ ) was lower than that in control group ( $1.05 \pm 0.10$ ), and the differences were statistically significant ( $t=27.933, 38.103$ , all  $P=0.000$ ). The serum levels of LncRNA MALAT1 in the progressive stage and rapid progressive stage were higher than those in the stable stage ( $2.29 \pm 0.42, 2.47 \pm 0.31$  vs  $1.54 \pm 0.12$ ), and the differences were statistically significant ( $t=15.000, 16.766$ , all  $P < 0.001$ ). The serum levels of miR-211-5p were lower than those in the stable stage ( $0.28 \pm 0.09, 0.22 \pm 0.06$  vs  $0.74 \pm 0.11$ ), and the differences were statistically significant ( $t=24.748, 25.217$ , all  $P < 0.001$ ). The expression level of LncRNA MALAT1 ( $2.06 \pm 0.26$ ) in serum of vulgaris type was higher than that of segmental type ( $1.50 \pm 0.16$ ), and the expression level of miR-211-5p ( $0.39 \pm 0.11$ ) in serum of vulgaris type was lower than that of segmental type ( $0.86 \pm 0.21$ ), and the differences were statistically significant ( $t=9.768, 13.127$ , all  $P < 0.001$ ). And the relative expression level of LncRNA MALAT1 in generalized type was higher than that in acral type, localized type and sporadic type ( $2.59 \pm 0.38$  vs  $2.02 \pm 0.19, 1.98 \pm 0.44, 1.89 \pm 0.30$ ), and the differences were statistically significant ( $t=5.559, 6.038, 7.375$ , all  $P < 0.001$ ). The level of serum miR-211-5p was lower than that of acral type, localized type and sporadic type ( $0.17 \pm 0.04$  vs  $0.39 \pm 0.09, 0.43 \pm 0.11, 0.45 \pm 0.10$ ), and the differences were statistically significant ( $t=7.651, 9.177, 10.520$ , all  $P < 0.001$ ). The expression level of LncRNA MALAT1 in vitiligo patients with skin lesion area  $< 1\%$ ,  $1\% \sim 50\%$  and  $> 50\%$  increased successively ( $1.69 \pm 0.19, 1.92 \pm 0.21, 2.56 \pm 0.26$ ), and the differences were statistically significant ( $t=6.424, 17.408, 12.312$ , all  $P < 0.001$ ). The expression level of serum miR-211-5p in vitiligo patients with skin lesions  $< 1\%$ ,  $1\% \sim 50\%$  and  $> 50\%$  decreased successively ( $0.70 \pm 0.09, 0.41 \pm 0.10, 0.21 \pm 0.03$ ), and the differences were statistically significant ( $t=18.972, 22.964, 9.012$ , all  $P < 0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that, in patients with vitiligo, serum LncRNA MALAT1 was positively correlated with skin lesion area ( $r=0.576, P < 0.001$ ), and serum miR-211-5p was negatively correlated with skin lesion area ( $r=-0.475, P < 0.001$ ). The expression level of LncRNA MALAT1 in vitiligo patients with disease duration  $< 1$  year,  $1 \sim 3$  years and  $> 3$  years increased successively ( $1.65 \pm 0.18, 1.88 \pm 0.22, 2.48 \pm 0.23$ ), and the differences were statistically significant ( $t=5.984, 20.581, 13.291$ , all  $P < 0.001$ ). The expression level of serum miR-211-5p decreased successively in patients with vitiligo with disease duration  $< 1$  year,  $1 \sim 3$  years and  $> 3$  years decreased in turn ( $0.68 \pm 0.11, 0.53 \pm 0.10, 0.21 \pm 0.04$ ), and the differences were statistically significant ( $t=8.352, 24.942, 15.170$ , all  $P < 0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that serum LncRNA MALAT1 was positively correlated with the course of disease ( $r=0.344, P < 0.0001$ ), serum miR-211-5p was negatively correlated with the course of disease ( $r=-0.433, P < 0.001$ ). **Conclusion** The expression of LncRNA MALAT1 in the serum of patients with vitiligo was up-regulated, and the expression of miR-211-5p was down-regulated, and were obviously correlated with clinical characteristics such as skin lesion area and disease course.

**Keywords:** vitiligo; long non-coding RNA lung adenocarcinoma metastasis-associated transcription factor 1; microRNA-211-5p

白癜风是一种脱色性皮肤病，其特征是黑色素细胞的选择性损失，进而导致皮肤受影响区域的色素稀释，临床表现为完全无色素、无鳞、白色斑块，边缘明显<sup>[1]</sup>。目前对白癜风发病机制的理解取得了较大进展，现在它被明确归类为自身免疫性疾病，与遗传和环境因素以及代谢、氧化应激和黑素细胞

脱落异常等有关<sup>[2]</sup>。白癜风不仅是一种美容性疾病，它还会对患者造成心理上的巨大打击，给日常生活带来相当大的负担<sup>[3]</sup>。非编码核糖核酸（non-coding RNA, ncRNA）包括长链 ncRNA（long non-coding RNA, LncRNA）和微小核糖核酸（microRNA, miR），其中 LncRNA 是长度超过 200 个核苷酸

的 ncRNA, 可作为人类疾病发展的调节剂<sup>[4]</sup>。对比 LncRNA, miRNA 较短, 只有 14 ~ 25 个核苷酸, 已证实 LncRNA 可以作为 miRNA 海绵发挥作用, 进一步调节疾病<sup>[5]</sup>。LncRNA 在 T 细胞相关疾病如银屑病、特应性皮炎及白癜风等中均存在异常表达<sup>[6]</sup>, 关于 LncRNA 肺腺癌转移相关转录因子 1 (metastasis associated transcription factor 1 in lung adenocarcinoma, LncRNA MALAT1) 如何参与白癜风的发生发展目前研究较少, BRAHMBHATT 等<sup>[7]</sup>发现, LncRNA MALAT1-miR-211-SIRT1 信号轴可能为白癜风中的“无色素”角质形成细胞及皮损部分提供保护作用。miR-211 作为关键基因参与黑色素细胞生成、内质网及氧化应激反应, 且可通过靶向 POLH 保护经紫外线造成的 DNA 损伤<sup>[8]</sup>。miR-211 包括 miR-211-3p 和 miR-211-5p, 数据库预测发现 LncRNA MALAT1 与 miR-211-5p 存在结合位点, 但关于二者与白癜风患者临床特征的相关性研究尚不深入。因此本研究通过实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 法测定白癜风患者血清中 LncRNA MALAT1 与 miR-211-5p 相对表达水平, 分析二者变化与白癜风临床特征的相关性, 以期为白癜风的预防及治疗提供依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 1 ~ 6 月河北省沧州中西医结合医院皮肤科收治的白癜风患者 80 例为研究对象 (白癜风组), 其中男性 33 例, 女性 47 例, 年龄 10 ~ 61 (35.55 ± 5.68) 岁, 病程 6 个月 ~ 7 (3.22 ± 0.43) 年。纳入标准: ①符合《白癜风临床分型及疗效标准 (2003 年修订稿)》中相关诊断标准<sup>[9]</sup>; ②入选前 3 周末接受治疗; ③患者及家属知情同意。排除标准: ①心、肝、肾等主要器官功能严重损伤或不全者; ②恶性肿瘤者; ③依从性不好不能配合研究者; ④日光过敏及除白癜风外其他皮肤病患者。白癜风临床分期根据国外文献报道<sup>[10]</sup>及临床经验将患者分为快速进展期 (3 个月内新发或扩大白斑面积大于 10%) 15 例、进展期 (6 个月

内新发或扩大白斑面积小于 10%) 20 例和稳定期 (6 个月内白斑无明显变化) 45 例。临床分型参照《白癜风临床分型及疗效标准 (2003 年修订稿)》(由全国中西医结合学会色素病学组制定)<sup>[10]</sup>, 寻常型 56 例 (泛发型 9 例, 肢端型 13 例, 局限型 14 例, 散发型 20 例), 节段型 24 例。另选同期于本院进行体检的健康者 80 例为对照组, 其中男性 36 例, 女性 44 例; 年龄 11 ~ 60 (36.21 ± 5.79) 岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会审批。

1.2 仪器与试剂 qRT-PCR 仪 (美国 ABI 公司, 型号: ABI 7500 型), Trizol 试剂 (上海文韧生物科技有限公司), 逆转录试剂盒 (上海翌圣生物科技股份有限公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 生物信息学分析: 在线工具 starbase (<http://starbase.sysu.edu.cn/index.php>) 预测 miRNA 和 LncRNA 之间的互作关系。

1.3.2 样本采集: 白癜风患者于入院翌日清晨抽取空腹静脉血 5ml (对照组体检当日抽取), 3 000r/min 离心 20min, 取上清液, 转移至 -80℃ 冰箱保存, 待测。

1.3.3 qRT-PCR 检测血清 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平: 依据 Trizol 试剂所述操作步骤提取血清总 RNA, 并测定总 RNA 浓度及纯度, 依逆转录试剂盒说明逆转录合成 cDNA, 采用 qRT-PCR 仪检测血清中 LncRNA MALAT1 和 miR-211-5p 相对表达水平, miR-211-5p 以 U6 为内参, LncRNA MALAT1 以  $\beta$ -Actin 为内参, 反应条件: 95℃ 预变性 10min; 95℃ 变性 10s, 56℃ 退火 30s, 72℃ 延伸 30s, 共计 40 个循环。引物经设计软件设计后由上海生工生物工程有限公司合成, 引物序列见表 1。各样品重复 3 次以减小实验误差,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法 ( $Ct$  为循环阈值) 计算目的基因 LncRNA MALAT1 和 miR-211-5p 的相对表达量。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物	下游引物
miR-211-5p	5'-CTGAATGTGAGGAGG-3'	5'-GTCCTTCGGCATCCCGCCG-3'
U6	5'-GACAGATTCGGTCTGTGGCAG-3'	5'-GATTACCCGTCGGCCATCGATC-3'
LncRNA MALAT1	5'-TGTGACGCGACTGGAGTATG-3'	5'-CAAAGGGACTCGGCTCCAAT-3'
$\beta$ -Actin	5'-GACTTAGTTCGGTTACACCTT-3'	5'-TTTGTACCTTGCCACTTCCA-3'

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件包进行数据处理, 计量资料各组血清中 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验; 多组间 (不

同临床分期、临床分型、皮损面积及病程) 比较进行单因素方差分析, 组间多重比较采用 SNK- $q$  检验; 白癜风患者皮损面积及病程与血清中 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平的相关性采用



Pearson 法分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 白癜风组和对对照组血清 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平 白癜风组患者血清 LncRNA MALAT1 ( $1.90 \pm 0.25$ ) 表达水平显著高于对照组 ( $1.02 \pm 0.13$ ), 血清 miR-211-5p ( $0.53 \pm 0.07$ ) 表达水平显著低于对照组 ( $1.05 \pm 0.10$ ), 差异均有统计学意义 ( $t=27.933, 38.103$ , 均  $P=0.000$ )。

表2 快速进展期、进展期和稳定期白癜风患者血清 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	快速进展期 ( $n=15$ )	进展期 ( $n=20$ )	稳定期 ( $n=45$ )	$F$	$P$
LncRNA MALAT1	$2.47 \pm 0.31$	$2.29 \pm 0.42$	$1.54 \pm 0.12$	99.289	0.000
miR-211-5p	$0.22 \pm 0.06$	$0.28 \pm 0.09$	$0.74 \pm 0.11$	244.342	0.000

2.3 泛发型、肢端型、局限型及散发型白癜风患者血清 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平 寻常型血清 LncRNA MALAT1 ( $2.06 \pm 0.26$ ) 表达水平显著高于节段型 ( $1.50 \pm 0.16$ ), 寻常型血清 miR-211-5p ( $0.39 \pm 0.11$ ) 表达水平显著低于节段型 ( $0.86 \pm 0.21$ ), 差异有统计学意义 ( $t=9.768$ ,

2.2 快速进展期、进展期和稳定期白癜风患者血清 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平 见表2。快速进展期及进展期血清 LncRNA MALAT1 水平均显著高于稳定期, 差异有统计学意义 ( $t=16.766, 15.000$ , 均  $P < 0.05$ ); 快速进展期及进展期血清 miR-211-5p 水平均显著低于稳定期, 差异有统计学意义 ( $t=25.217, 24.748$ , 均  $P < 0.05$ )。

13.127,  $P < 0.05$ )。泛发型血清 LncRNA MALAT1 相对表达水平显著高于肢端型、局限型及散发型, 差异有统计学意义 ( $t=5.559, 6.038, 7.375$ , 均  $P < 0.05$ ), 血清 miR-211-5p 水平显著低于肢端型、局限型及散发型, 差异有统计学意义 ( $t=7.651, 9.177, 10.520$ , 均  $P < 0.05$ ), 见表3。

表3 泛发型、肢端型、局限型及散发型白癜风患者血清 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	泛发型 ( $n=9$ )	肢端型 ( $n=13$ )	局限型 ( $n=14$ )	散发型 ( $n=20$ )	$F$	$P$
LncRNA MALAT1	$2.59 \pm 0.38$	$2.02 \pm 0.19$	$1.98 \pm 0.44$	$1.89 \pm 0.30$	9.584	0.000
miR-211-5p	$0.17 \pm 0.04$	$0.39 \pm 0.09$	$0.43 \pm 0.11$	$0.45 \pm 0.10$	20.056	0.000

2.4 不同皮损面积白癜风患者血清 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 水平及相关性分析 见表4。皮损面积  $< 1\%$ ,  $1\% \sim 50\%$ ,  $> 50\%$  的白癜风患者血清 LncRNA MALAT1 表达水平依次显著升高, 差异有统计学意义 ( $t=6.424, 17.408, 12.312$ , 均  $P < 0.05$ ); 皮损面积  $< 1\%$ ,  $1\% \sim 50\%$ ,  $> 50\%$

的白癜风患者血清 miR-211-5p 表达水平依次显著降低, 差异有统计学意义 ( $t=18.972, 22.964, 9.012$ , 均  $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析显示, 白癜风患者血清 LncRNA MALAT1 与皮损面积呈显著正相关 ( $r=0.576, P < 0.001$ ), 血清 miR-211-5p 与皮损面积呈显著负相关 ( $r=-0.475, P < 0.001$ )。

表4 不同皮损面积白癜风患者血清 LncRNAMALAT1, miR-211-5p 表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	$< 1\%$ ( $n=40$ )	$1\% \sim 50\%$ ( $n=29$ )	$> 50\%$ ( $n=11$ )	$F$	$P$
LncRNA MALAT1	$1.69 \pm 0.19$	$1.92 \pm 0.21$	$2.56 \pm 0.26$	76.140	0.000
miR-211-5p	$0.70 \pm 0.09$	$0.41 \pm 0.10$	$0.21 \pm 0.03$	171.815	0.000

2.5 不同病程白癜风患者血清 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平及相关性分析 见表5。病程  $< 1$  年,  $1 \sim 3$  年,  $> 3$  年的白癜风患者血清 LncRNA MALAT1 表达水平依次显著升高, 差异有统计学意义 ( $t=5.984, 20.581, 13.291$ , 均  $P < 0.05$ ); 病程  $< 1$  年,  $1 \sim 3$  年,  $> 3$  年的白癜

风患者血清 miR-211-5p 表达水平依次显著降低, 差异有统计学意义 ( $t=8.352, 24.942, 15.170$ , 均  $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析表明, 血清 LncRNA MALAT1 与病程呈显著正相关 ( $r=0.344, P < 0.001$ ), 血清 miR-211-5p 与病程呈显著负相关 ( $r=-0.433, P < 0.001$ )。

表5 不同病程白癜风患者血清 LncRNA MALAT1, miR-211-5p 表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	$< 1$ 年 ( $n=39$ )	$1 \sim 3$ 年 ( $n=22$ )	$> 3$ 年 ( $n=19$ )	$F$	$P$
LncRNA MALAT1	$1.65 \pm 0.18$	$1.88 \pm 0.22$	$2.48 \pm 0.23$	106.234	0.000
miR-211-5p	$0.68 \pm 0.11$	$0.53 \pm 0.10$	$0.21 \pm 0.04$	155.545	0.000

### 3 讨论

白癜风是最常见的脱色性皮肤病,全世界成人 and 儿童的患病率在 0.5% ~ 2% 之间<sup>[11]</sup>。白癜风是一种多因素疾病,其特点是功能性黑色素细胞的丧失,临床表现为白色皮损,其表面光滑、白斑界限清晰、无皮疹等<sup>[12]</sup>。目前已提出多种机制可能破坏黑色素细胞形成白癜风,包括遗传、自身免疫反应、氧化应激、炎症介质的产生及黑色素细胞脱落机制。其中黑色素细胞的进行性丧失可能涉及免疫攻击或细胞退化和脱落。表明多种机制可能在白癜风中共同作用造成黑色素细胞的破坏,最终导致相同的临床结果<sup>[13-14]</sup>。

近年来随着研究的逐渐深入,发现 LncRNA 与各种人类疾病的生理病理学过程紧密相关<sup>[15]</sup>。在人染色体 11q13.1 上发现 LncRNA MALAT1 基因,其在细胞核中高表达<sup>[16]</sup>。关于 LncRNA MALAT1 参与癌症进展的机制目前多有报道,而其在白癜风患者体内的具体作用机制目前研究报道较少。已有研究发现,LncRNA MALAT1 水平在白癜风患者血清中上调,可以通过抑制 miR-211 的表达上调 SIRT1 来减轻紫外线介导的 DNA 损伤,以保护白斑表皮<sup>[7]</sup>。在本研究中,白癜风患者血清中 LncRNA MALAT1 水平高于健康者,说明血清 LncRNA MALAT1 与白癜风患者病情发生密切相关。此外,进展期及快速进展期血清 LncRNA MALAT1 水平显著高于稳定期,寻常型中泛发型血清 LncRNA MALAT1 水平最高,血清 LncRNA MALAT1 水平随皮损面积、病程增加而显著增加,以上均表明,白癜风病情越严重,血清 LncRNA MALAT1 越高,提示 LncRNA MALAT1 与白癜风病情进展有关。且相关性分析显示血清 LncRNA MALAT1 与皮损面积、病程呈显著正相关,均进一步提示 LncRNA MALAT1 参与白癜风病情发展过程。白癜风常伴发甲状腺疾病如显性甲状腺癌、甲状腺炎与白癜风之间关系密切,如二者之间存在抗原交叉和氧化应激<sup>[17]</sup>。甲状腺组织癌变过程中 LncRNA MALAT1 呈递增趋势,推测 LncRNA MALAT1 参与了白癜风皮损面积氧化应激敏感性增强导致的黑色素细胞退化及变性进程,其增强加快了这一进程,对白癜风患者病情产生负面影响<sup>[18-19]</sup>。提示临床可以加大对 LncRNA MALAT1 的监测,以早期准确判断白癜风患者病情进展程度,及时针对性干预治疗。

称为 miRNA 的一类小型非编码 RNA 已成为多种疾病进展中的关键调节因子。成熟的 miRNA 是 20 ~ 30 个核苷酸长的 RNA,它们通过靶向 mRNA 转录物使转录组处于严格控制之下。miRNA 与靶 mRNA 中的部分互补基序碱基配对,通常在 3'UTR

中,导致翻译抑制或核酸外切 mRNA 衰变<sup>[20]</sup>。研究表明,p53-TRPM1/miR-211-MMP9 轴的激活可能代表了一个有吸引力的治疗靶点,可以改善白癜风患者的色素沉着结果<sup>[21]</sup>。miR-211 是白癜风细胞磷酸化及能量代谢的关键调节因子,其缺失产生负面影响,过表达的 miR-211 可增加白癜风患者氧气利用率,可能作为白癜风治疗的潜在靶点<sup>[8,20]</sup>。本研究结果显示,白癜风组患者血清中 miR-211-5p 水平显著低于对照组,与 BRAHMBHATT 等<sup>[7]</sup> 人的结果相似,表明 miR-211-5p 在白癜风患者体内被抑制,且病情越严重,血清 miR-211-5p 水平越低,提示血清 miR-211-5p 亦可能与白癜风的病情严重程度有关。进一步相关性分析发现,血清 miR-211-5p 水平与皮损面积及病程均呈负相关,说明 miR-211-5p 与白癜风病情紧密相关。推测 miR-211-5p 水平亦是白癜风病情临床变化的重要参与因素。

越来越多的证据表明,LncRNA 通过与 miRNA 结合发生作用影响疾病进展,LncRNA 可以充当 miRNA 海绵 (ceRNAs), 竞争 mRNA<sup>[5]</sup>。关于 LncRNA MALAT1 与 miR-211/miR-211-5p 的关系多有报道,例如,LncRNA MALAT1 可以靶向 miR-211 抑制食管癌细胞的凋亡<sup>[21]</sup>; LncRNA MALAT1 通过靶向 miR-211-5p 促进炎症反应加重大鼠脑缺血再灌注神经元损伤<sup>[22]</sup>; 且网站预测发现 LncRNA MALAT1 与 miR-211-5p 存在结合位点,结合二者在白癜风患者血清中的表达变化,推测白癜风患者血清 LncRNA MALAT1 水平的异常升高可能抑制了 miR-211-5p 的表达,进而加速了白癜风患者黑色素细胞的凋亡,造成病情加重。

综上所述,白癜风患者血清中 LncRNA MALAT1 表达上调,miR-211-5p 表达下调,在不同临床分期、临床分型患者中显著变化,且与皮损面积及病程等临床特征显著相关。但本研究纳入样本量较少,结果可能存在偏差,且 LncRNA MALAT1 与 miR-211-5p 参与白癜风发生发展的具体机制仍需深入研究。

### 参考文献:

- [1] BERGQVIST C, EZZEDINE K. Vitiligo: a review[J]. *Dermatology*, 2020, 236(6): 571-592.
- [2] PATEL S, RAUF A, KHAN H, et al. A holistic review on the autoimmune disease vitiligo with emphasis on the causal factors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:501-508.
- [3] BONIFACE K, PASSERON T, SENESCHAL J, et al. Targeting innate immunity to combat cutaneous stress: The vitiligo perspective[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:613056.
- [4] LI C H, CHEN Y. Insight into the role of long noncoding RNA in cancer development and progression[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2016, 326:33-65.

- [5] 王新庄, 孟建涛. 慢性心力衰竭患者血清 lncRNA MALAT1 的表达水平及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 141-144.  
WANG Xin Zhuang, MENG Jiantao. Expression of lncRNA MALAT1 in peripheral blood of patients with chronic heart failure and its clinical significance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 141-144.
- [6] 李婷婷, 王艺萌, 张春雷. 长链非编码 RNA 在 T 细胞相关性皮肤病中的作用 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(1): 10-16.  
LI Tingting, WANG Yimeng, ZHANG Chunlei. Effect of long non-coding RNA in T-Cell associated skin diseases [J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology, 2022, 36(1): 10-16.
- [7] BRAHMBHATT H D, GUPTA R, GUPTA A, et al. The long noncoding RNA MALAT1 suppresses miR-211 to confer protection from ultraviolet-mediated DNA damage in vitiligo epidermis by up regulating sirtuin 1 [J]. The British Journal of Dermatology, 2021, 184(6): 1132-1142.
- [8] SPIEGELMAN V S, ELCHEVA I A. Metabo-miR: miR-211 regulates mitochondrial energy metabolism in vitiligo [J]. Journal of Investigative Dermatology, 2017, 137(9): 1828-1830.
- [9] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风临床分型及疗效标准 (2003 年修订稿) [J]. 中华适宜诊疗技术杂志, 2005, 23(1): 54.  
Pigmentation Group of Dermatology and Venereology Committee of Chinese Society of Integrated Traditional and Western Medicine. Clinical classification and efficacy criteria of vitiligo (2003 revision) [J]. Chinese Journal Proper Technique Diagn Ther, 2005, 23 (1): 54.
- [10] LANG K S, CAROLI C C, MUHM A, et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8<sup>+</sup>T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA\_MART1 [J]. Journal of Investigative Dermatology, 2001, 116(6): 891-897.
- [11] KUSSAINOVA A, KASSYM L, AKHMETOVA A, et al. Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2020, 15(11): e0241445.
- [12] RODRIGUES M, EZZEDINE K, HAMZAVI I, et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo [J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017, 77(1): 1-13.
- [13] CHEN Jianru, LI Shuli, LI Chunying. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo [J]. Medicinal Research Reviews, 2021, 41(2): 1138-1166.
- [14] YI Xiuli, GUO Weinan, SHI Qiong, et al. SIRT3-dependent mitochondrial dynamics remodeling contributes to oxidative stress-induced melanocyte degeneration in vitiligo [J]. Theranostics, 2019, 9(6): 1614-1633.
- [15] 胡道军, 史文杰, 孙敏. LncRNA NEAT1/miR-23b-3p/KLF3 轴调控结直肠癌细胞的生物学功能研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 1-6, 80.  
HU Daojun, SHI Wenjie, SUN Min. LncRNA NEAT1/miR-23b-3p/ KLF3 axis regulates the biological function of colorectal cancer cells [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 1-6, 80.
- [16] ZHANG Ying, WANG Fuyou, CHEN Guangxing, et al. LncRNA MALAT1 promotes osteoarthritis by modulating miR-150-5p/AKT3 axis [J]. Cell & Bioscience, 2019, 9(1): 54.
- [17] 赵艳霞, 贾婷婷, 王鹏雨, 等. 白癜风临床特征的研究现状 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2020, 19(4): 388-390.  
ZHAO Yanxia, JIA Tingting, WANG Pengyu, et al. Research status of clinical features of vitiligo [J]. Chinese Journal of Dermatovenereology of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 19(4): 388-390.
- [18] ZHANG Ranran, HARDIN H, HUANG Wei, et al. MALAT1 long non-coding RNA expression in thyroid tissues: analysis by in situ hybridization and real-time PCR [J]. Endocrine Pathology, 2017, 28(1): 7-12.
- [19] HE Yuanmin, LI Shuli, ZHANG Weigang, et al. Dysregulated autophagy increased melanocyte sensitivity to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in vitiligo [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 42394.
- [20] DÍAZ-MARTÍNEZ M, BENITO-JARDÓN L, ALONSO L, et al. MiR-204-5p and miR-211-5p contribute to BRAF inhibitor resistance in melanoma [J]. Cancer Research, 2018, 78(4): 1017-1030.
- [21] SU Mengyun, MIAO Fang, JIANG Shan, et al. Role of the p53-TRPM1/miR-211-MMP9 axis in UVB-induced human melanocyte migration and its potential in repigmentation [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2020, 45(4): 1017-1026.
- [22] SAHOO A, LEE B, BONIFACE K, et al. MicroRNA-211 regulates oxidative phosphorylation and energy metabolism in human vitiligo [J]. Journal of Investigative Dermatology, 2017, 137(9): 1965-1974.
- [23] 李学灿, 李俊杰, 徐恒, 等. LncRNA MALAT1 通过 miR-211 靶向调控 PI3K/Akt 信号通路对食管癌细胞凋亡及侵袭的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(3): 204-211.  
LI Xuecan, LI Junjie, XU Heng, et al. Study on the effect of lncRNA MALAT1 targeting PI3K/Akt signal pathway on apoptosis and invasion of esophageal cancer cells through miR-211 targeting [J]. Journal of Chinese Oncology, 2022, 28(3): 204-211.
- [24] TAN Xiaodan, GUO Wenjia, PENG Zhe, et al. LncRNA-malatl promoting inflammatory response aggravates cerebral ischemia-reperfusion neuronal injury in rats by targeting miR-211-5p [J]. Biochemical Pharmacology, 2021, 192: 114694.

收稿日期: 2022-08-29

修回日期: 2022-10-08