

长链非编码 RNA MALAT1 表达与乳腺癌患者临床病理特征及预后关系的 Meta 分析

望晓波¹, 胡以利¹, 望妮娜²

(1. 三峡大学仁和医院, 湖北 宜昌 443000; 2. 湖北省地质局七大队职工医院, 湖北 宜昌 443000)

摘要: [目的] 系统评价长链非编码 RNA MALAT1 表达与乳腺癌临床病理特征及预后间的相关性。[方法] 计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、EMbase、万方、中国知网及维普数据库, 检索时限均从建库至 2016 年 12 月, 按纳入与排除标准筛选文献, 提取资料并评价纳入研究的质量后, 运用 RevMan5.2 及 stata12.0 软件进行 Meta 分析, 应用比值比(odds ratio, OR)或风险比(hazard ratio, HR)及 95%可信区间(confidence interval, CI)来评价结局指标, 并进行发表偏倚评估及敏感性分析。[结果] 共纳入 5 项病例研究, 共计 1002 例患者。Meta 分析结果显示: MALAT1 表达与乳腺癌患者年龄、肿瘤大小、ER、HER-2 等激素受体状态及 TNM 分期无明显相关性(P 均 >0.05), 但与淋巴转移($OR=1.82, 95\%CI: 1.29\sim2.55, P=0.0006$)、患者术后无进展生存期($HR=0.75, 95\%CI: 0.64\sim0.89, P=0.001$)相关。[结论] MALAT1 表达与乳腺癌患者淋巴转移密切相关, 有可能作为判断乳腺癌患者预后的重要分子标志物之一。

主题词: 乳腺肿瘤; MALAT1; LncRNA; Meta 分析

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)10-0967-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.10.B006

The Relationship between MALAT1 Expression and Clinicopathological Features and Prognostic Significance of Breast Carcinoma: A Meta-analysis

WANG Xiao-bo¹, HU Yi-li¹, WANG Ni-na²

(1. Renhe Hospital Affiliated to Three Gorges University, Yichang 443000, China; 2. Staff Hospital of Seventh Geological Team of Hubei Geological Bureau, Yichang 443000, China.)

Abstract: [Objective] To systematically review the relationship between MALAT1 expression and clinicopathological features and prognostic significance of breast carcinoma. [Methods] Databases including The Cochrane Library, PubMed, EMbase, CNKI, VIP, and WanFang were searched from their inception to December, 2016 for studies that reported the association between protein expression of MALAT1 and clinicopathological features of breast carcinoma. The data were screened according to the inclusion and exclusion criteria; odds ratio(OR) or hazard ratio(HRs) with 95% confidence intervals(95%CI) were used to evaluate the outcomes. Meta-analysis was performed using RevMan 5.2 software and STATA 12.0. Publication bias and sensitivity analysis were also assessed. [Results] Five clinical studies involving 1002 patients were qualified for this Meta-analysis. Results showed that the expression of MALAT1 was significantly correlated with lymph metastasis ($OR=1.82, 95\%CI: 1.29\sim2.55, P=0.0006$) and shorter progression free survival ($HR=0.75, 95\%CI: 0.64\sim0.89, P=0.001$). No statistical significant differences were identified between MALAT1 expression and other clinical features. [Conclusions] MALAT1 expression is significantly correlated with lymph metastasis of breast carcinoma. LncRNA MALAT1 might be a potential novel prognostic biomarker for breast carcinoma.

Subject words: breast carcinoma; MALAT1; LncRNA; Meta-analysis

随着基因芯片及高通量基因测序等技术的发展, 长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, lncR-

通讯作者: 望晓波, 主治医师, 硕士; 三峡大学仁和医院肿瘤科, 湖北省宜昌市夷陵大道 410 号(443000); E-mail: 3252645244@qq.com
收稿日期: 2017-04-21; **修回日期:** 2017-07-29

NAs) 在肿瘤发生、发展、侵袭、转移中的作用得到了越来越多的关注^[1-4]。LncRNAs 是一类转录本长度超过 200nt, 不编码蛋白的 RNA, 在人类多种疾病, 特别是肿瘤中异常表达^[5]。近来研究发现: 多种

LncRNAs, 如肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1), 可通过染色体重构、转录调控及转录后调控等多种方式调节乳腺癌细胞增殖、侵袭、转移等生物学特征, 在乳腺癌转移、复发等过程中发挥重要作用^[6-8]。

MALAT1 是一种基因间 lncRNA, 最初在非小细胞肺癌中被发现, 也是首个被发现可作为预测肺癌发展与转移的标志物; 近来多项研究表明^[9-11]: MALAT1 基因在原发性、继发性乳腺癌均异常表达, 但各研究样本量均偏少, 研究结果不尽一致, 且目前国内外亦无 MALAT1 表达与乳腺癌临床病理学特征相关性的循证医学研究。因此, 我们运用 Meta 分析方法对相关研究结果进行了系统评价, 探讨 MALAT1 表达与乳腺癌临床病理特征的相关性。

1 资料与方法

1.1 文献检索

采用主题词与自由词相结合的方式检索 The Cochrane Library、EMbase、PubMed、中国知网、万方及维普数据库, 搜集国内外公开发表的所有 MALAT1 与乳腺癌及其临床病理特征关系及预后的相关研究, 检索时限均为从建库至 2016 年 12 月。中文检索词包括乳腺癌、肺腺癌转移相关转录本 1、MALAT1; 英文检索词包括 metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1、MALAT1、MALAT-1、breast、mammary、carcinoma、tumour、tumor、neoplasm、cancer。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入及排除标准

纳入标准: (1) 研究对象: 病理诊断明确的乳腺癌患者; (2) 暴露因素: MALAT1 高表达为暴露因素; (3) 结局指标: 通过 RT-PCR 或原位杂交测定 MALAT1 的表达水平。

排除标准: (1) 未包含相关临床资料的动物实验或细胞实验研究; (2) 综述或评论类文献; (3) 重复发表文献; (4) 仅有摘要并无法获取全文的文献。

1.2.2 数据提取

对符合纳入标准的研究文献进行相关信息的提取, 提取内容主要包括: ①入选研究的基本信息, 包括研究题目、第一作者、国家、发表年限等; ②研究对象的基本临床病理特征: 包括各组的样本数、

MALAT1 与患者的年龄、性别、TNM 临床分期、病理学分级、患者 ER、PR、HER-2 状态、淋巴血管浸润及预后之间的相关性; ③入选研究的预后评价指标: 提取各研究中的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 的风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, 95% CI); ④偏倚风险评价: 根据纽卡斯尔-渥太华量表 (The Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 量表对纳入研究的质量进行评价。

1.3 数据分析

应用 RevMan 5.2 及 Stata12.0 对资料进行 Meta 分析。采用森林图描述 MALAT1 高表达与乳腺癌患者临床病理特征及预后的相关性, 采用比值比 (odds ratio, OR) 或 HR 及 95% CI 作为效应指标。对于未直接提供 PFS 的 HR 值, 但包含 Kaplan-Meier 生存曲线的研究文献, 根据 Tierney 等^[12]描述的方法, 利用 Engauge Digitizer 4.1 软件从生存曲线中提取生存数据后对 HR 及其 95% CI 进行估算, 并对估算 HR 值及其置信区间与原文献报道中生存曲线的 P 值进行比较核实。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准 $\alpha=0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。当 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时, 采用固定效应模型 (Mantel-Haenszel 法, M-H 法) 进行 Meta 分析; $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 时, 则进一步分析异质性来源, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。利用 Begg's 检验评估文献的发表偏倚; 并通过敏感性分析检验结果的稳健程度。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到 104 篇文献, 去除重复文献 26 篇后, 通过阅读文献标题及摘要, 排除无关文献 57 篇, 综述、会议文献 16 篇, 最终纳入了 5 项研究^[13-17], 共纳入 1002 例乳腺癌患者。5 篇纳入研究均为英文文献。文献筛选及纳入过程如 Figure 1, 纳入研究的基本特征见 Table 1。纳入文献质量评分均在 6 分以上, 平均 6.2 分。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 MALAT1 表达与患者年龄

4 个研究^[14-17]报告了不同年龄组乳腺癌患者的 MALAT1 表达情况, 其中年龄 ≤ 50 岁组 288 例, 年

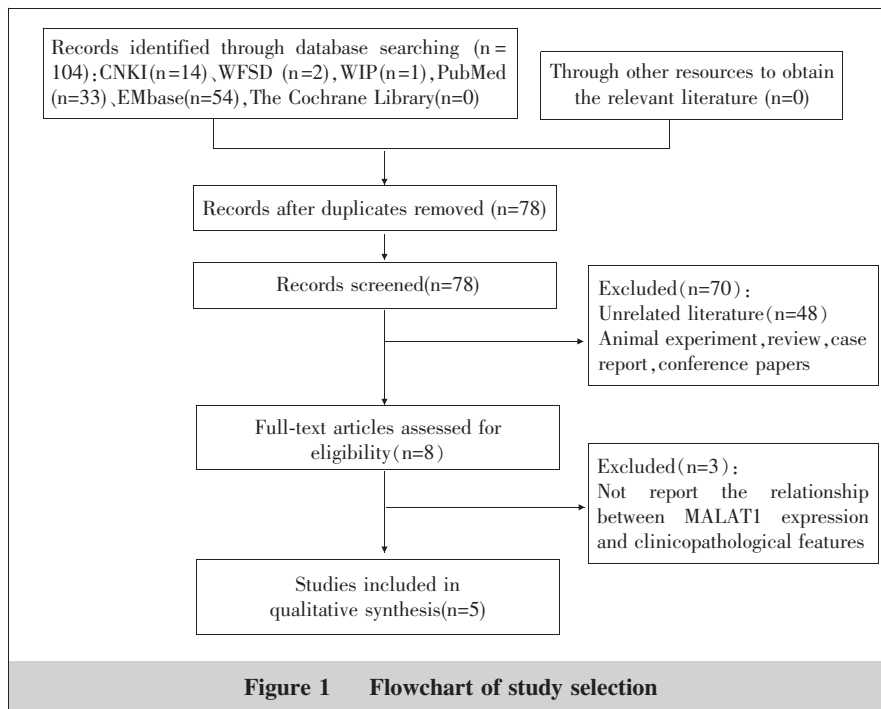


Table 1 Baseline characteristics of the studies included in the meta-analysis

First author	Year	Country	Sample size	Method	Language	NOS
Xu S	2015	China	135	RT-PCR	English	6
Jin C	2016	China	139	RT-PCR	English	6
Huang NS	2016	China	204	RT-PCR	English	6
Miao Y	2016	China	78	RT-PCR	English	6
Meseure D	2016	France	446	RT-PCR	English	7

Table 2 Meta-analysis of MALAT1 expression and clinicopathological parameters in patients with breast cancer

Variables	Researcher	n	Meta-analysis model	OR(95%CI)	P value	Heterogeneity (I ² , P)
Age	4	877	Fixed	1.11(0.80~1.55)	0.53	0%, 0.42
Tumor size	3	421	Fixed	1.21(0.81~1.80)	0.35	0%, 0.60
ER	5	1002	Random	1.39(0.71~2.71)	0.34	74%, 0.004
PR	5	1002	Fixed	1.49(1.10~2.00)	0.009	30%, 0.22
Her-2	4	889	Fixed	1.01(0.71~1.43)	0.97	0%, 0.86
TNM	3	400	Random	1.35(0.59~3.08)	0.48	75%, 0.02
Lymph node metastasis	4	853	Fixed	1.82(1.29~2.55)	0.0006	27%, 0.25
PFS	3	524	Fixed	0.75(0.64~0.89)	0.001	0%, 0.418

龄>50岁组 589例。异质性检验结果为： $I^2=0\%$, $P=0.42$ ，研究间异质性不显著，采用固定效应模型，Meta分析结果显示：MALAT1表达水平与乳腺癌患者年龄无明显相关性（OR=1.11, 95%CI:0.80~1.55, $P=0.53$ ）。见 Table 2。

2.2.2 MALAT1表达与肿瘤大小

共有3项研究^[15-17]比较了乳腺癌患者肿瘤大小

与MALAT1表达情况的关系，其中肿瘤≤2cm组155例，肿瘤>2cm组266例。异质性检验结果为： $I^2=0\%$, $P=0.60$ ，研究间异质性不显著，采用固定效应模型，Meta分析结果显示：MALAT1表达水平与乳腺癌患者肿瘤大小无明显相关性（OR=1.21, 95%CI:0.81~1.80, $P=0.35$ ）。见 Table 2。

2.2.3 MALAT1表达与受体（ER/PR/HER-2）表达

5项研究^[13-17]均比较了乳腺癌患者MALAT1表达与ER、PR表达的相关性，其中ER阳性患者626例，阴性患者376例，PR阳性患者547例，阴性患者455例；4项研究^[13,14,16,17]比较了乳腺癌患者MALAT1表达与HER-2表达的相关性，其中HER-2阳性患者242例，HER-2阴性患者647例。Meta分析结果显示：MALAT1表达水平与乳腺癌患者ER（OR=1.39, 95%CI:0.71~

2.71, $P=0.34$ 、HER-2（OR=1.01, 95%CI:0.71~1.43, $P=0.97$ ）受体状态无明显相关性；但与乳腺癌患者PR受体（OR=1.49, 95%CI:1.10~2.00, $P=0.009$ ）状态相关（Table 2, Figure 2）。

2.2.4 MALAT1表达与临床TNM分期

共有3项研究^[15-17]比较了乳腺癌患者MALAT1表达与肿瘤临床TNM分期的相关性，其中I、II期乳腺癌患者222例，III、IV期178例。异质性检验结果为： $I^2=75\%$, $P=0.02$ ，研究间异质性显著，采用随机效应模型，Meta分析结果显示：MALAT1表达与肿瘤临床TNM分期无明显相关性（OR=1.35, 95%CI:0.59~3.08, $P=0.48$ ）。见 Table 2。

Table 3 Sensitivity analysis and publication bias between MALAT1 expression and clinicopathological parameters in patients with breast cancer

Variables	Consistency of results	Fluctuation range of OR value	95%CI	Publication bias (P value)
Age	Yes	0.99~1.26	0.74~1.84	0.68
Tumor size	Yes	0.81~1.20	0.33~2.00	0.30
ER	Yes	1.08~1.74	0.53~3.50	0.46
PR	Yes	1.31~1.65	0.94~2.27	0.46
Her-2	Yes	0.92~1.09	0.60~1.63	0.73
TNM	Yes	1.03~2.06	0.24~4.36	0.30
Lymph node metastasis	Yes	1.59~2.10	1.10~3.19	0.73
PFS	Yes	0.64~0.78	0.48~0.95	0.296

HR 值及其 95%CI,2 项研究^[14,15]的 HR 值则从生存曲线中提取得到,故最终纳入 3 项研究进行 Meta 分析。Meta 分析结果表明:与高表达组比较,MALAT1 低表达组乳腺癌患者术后 PFS 显著缩短,MALAT1 低表达可促进乳腺癌患者术后复发,其差异有统计学意义(HR=0.75,95%CI:0.64~0.89,P=0.001)(Figure 4)。见 Table 2。

2.2.5 MALAT1 表达与淋巴结转移

共有 4 项研究^[13-16]比较了乳腺癌患者 MALAT1 表达与肿瘤淋巴结转移的相关性,其中淋巴血管侵犯转移组 310 例,无淋巴血管侵犯转移组 543 例。异质性检验结果为: $I^2=27\%$, $P=0.25$,研究间异质性不显著,采用固定效应模型,Meta 分析结果显示:淋巴血管侵犯转移组 MALAT1 表达明显高于未转移组,其差异有统计学意义(OR=1.82,95%CI:1.29~2.55,P=0.0006)(Figure 3)。见 Table 2。

2.2.6 MALAT1 表达与乳腺癌患者的预后

3 项研究^[13-15]进行了乳腺癌患者的生存分析,其中 1 项研究^[13]直接提供了乳腺癌患者术后 PFS 的

2.3 发表偏倚与敏感性分析

发表偏倚采用漏斗图分析及 Begg's 检验;所有 MALAT1 与乳腺癌患者临床病理特征的相关指标均未检测到发表偏倚($P>0.05$)。通过逐一排除单项研究后合并效应指标对相关 Meta 分析结果进行敏感性分析,结果均提示原 Meta 分析结果较稳定(Table 3,Figure 5)。

3 讨论

近来研究表明:非编码 RNA 在人类肿瘤形成及侵袭转移过程中发挥重要作用^[18-21]。LncRNA 是一类

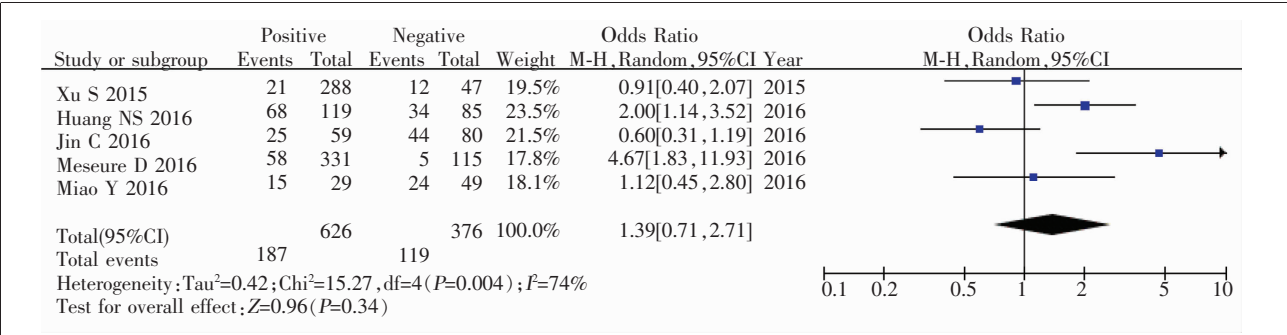


Figure 2 Forest plot of the association between expression of MALAT1 and ER receptor expression in patients with breast cancer

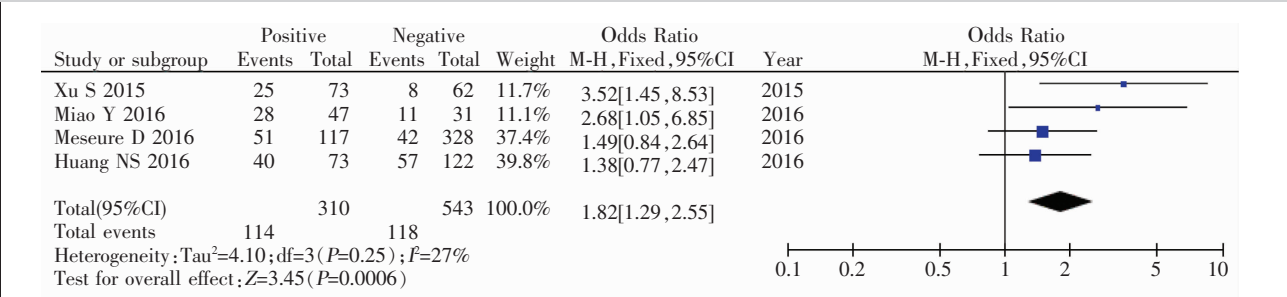


Figure 3 Forest plot of the association between expression of MALAT1 and lymph node metastasis in patients with breast cancer

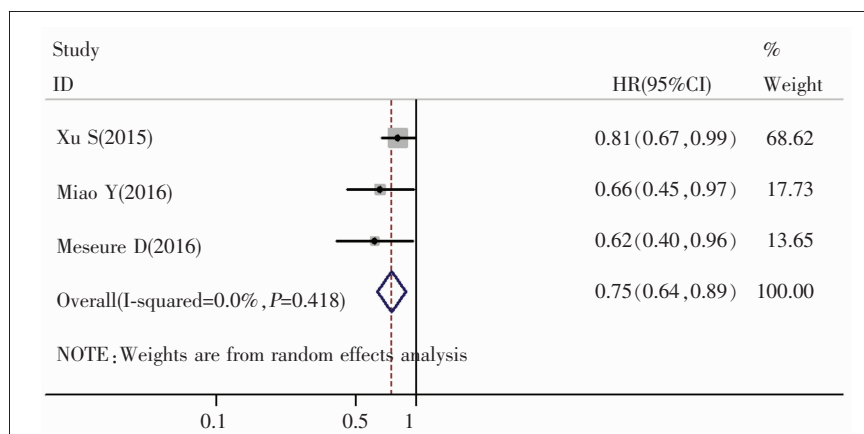


Figure 4 Forest plot of the association between expression of MALAT1 and PFS in patients with breast cancer

Begg's funnel plot with pseudo 95% confidence limits

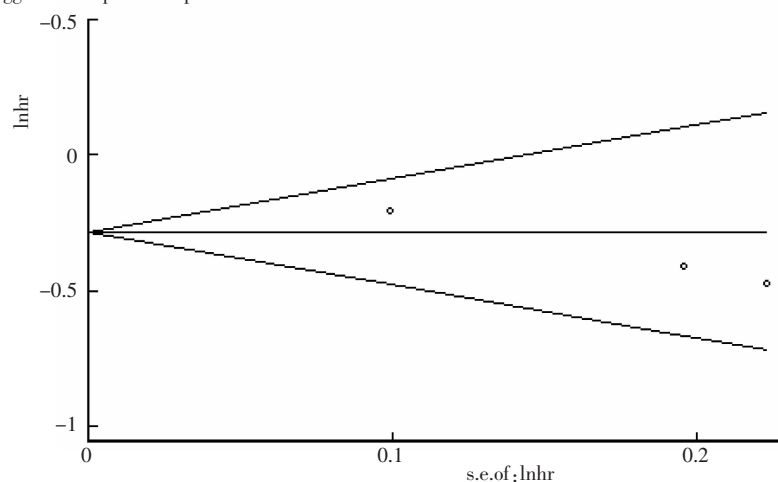


Figure 5 Funnel plots of the association between expression of MALAT1 and PFS in patients with breast cancer

转录本大于 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子,它可通过参与 X 染色体沉默、基因组印记及染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内运输等多种调控方式参与肿瘤发生、发展、侵袭转运等过程,并有望成为新型的判断肿瘤预后标志物和肿瘤治疗的靶点^[22-24]。MALAT1 是一种首先在转移性非小细胞肺癌中被发现新型的癌症相关 lncRNA 分子,近来大量研究证实:血清及肿瘤组织 MALAT1 的表达水平与肝癌^[25]、胰腺癌^[26]、膀胱癌^[27]、卵巢癌^[28]等多种实体肿瘤的增殖、侵袭、转移能力密切相关,可作为肿瘤的潜在预后标志物。但 MALAT1 在乳腺癌中的表达情况及其与临床病理学指标的关系,现有报道结果不一。本研究利用系统评价的方法对 MALAT1 表达与乳腺癌临床病理特征的相关性进行分析,以期临床诊断

和治疗提供参考。

本 Meta 分析结果显示: MALAT1 表达与乳腺癌患者年龄、肿瘤大小、ER、HER-2 等激素受体的表达及肿瘤 TNM 分期无明显相关性 ($P>0.05$),但与肿瘤淋巴浸润转移密切相关 ($P=0.0006$)。上述结果提示 MALAT1 表达水平与乳腺癌淋巴浸润转移密切相关,可作为乳腺癌有无淋巴结转移、分化程度等的判断指标之一。MALAT1 在肿瘤组织中高表达与患者预后密切相关, Ji 等^[29]研究发现: I 期肺癌患者中 MALAT1 低表达患者 5 年生存率达到了 91%, MALAT1 高表达患者 5 年生存率仅为 60%,证实 MALAT1 高表达是肺癌患者预后的不良因素。而本研究预后相关分析显示: MALAT1 低表达可降低乳腺癌患者无进展生存期、促进乳腺癌患者术后复发,增加其术后死亡风险,并可能是乳腺癌患者不良预后的危险因素。鉴于本 Meta 分析纳入文献偏少,相关循证医学结果尚需更大规模临床随机对照试验来证实。此外,

Huang 等^[16]的研究亦发现: MALAT1 表达对乳腺癌患者预后的影响与患者 ER 状态密切相关;在 ER 阴性的乳腺癌患者中, MALAT1 高表达可降低无进展生存期、促进患者术后复发,是乳腺癌患者不良预后危险因素,而在 ER 阳性的乳腺癌患者中, MALAT1 表达水平与患者预后无明显相关性。

本研究亦存在一定的局限性: (1) 研究纳入研究数及样本量均偏少,且仅纳入一篇国外研究,故未能行不同区域及不同样本量的亚组分析; (2) 纳入研究均为回顾性队列研究; (3) 纳入研究中仅有一篇直接提供了 MALAT1 表达与乳腺癌患者 PFS 的 HR 及 95%CI,而其余两篇纳入文献中的预后相关数据只能通过 Kaplan-Meier 生存曲线提取数据估算 HR,不可避免误差的产生。

综上所述, 本 Meta 分析提示: MALAT1 表达与乳腺癌患者肿瘤肿瘤淋巴浸润转移密切相关。MALAT1 高表达来有可能作为判断乳腺癌患者有无淋巴结转移、分化程度及预后的重要分子标志物之一。

参考文献:

- [1] Jiang C, Li X, Zhao H, et al. Long non-coding RNAs: potential new biomarkers for predicting tumor invasion and metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1):62.
- [2] Evans JR, Feng FY, Chinnaiyan AM. The bright side of dark matter: lncRNAs in cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8):2775–2782.
- [3] Kunej T, Obsteter J, Pogacar Z, et al. The decalog of long non-coding RNA involvement in cancer diagnosis and monitoring[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2014, 51(6):344–357.
- [4] Kazemzadeh M, Safaralizadeh R, Orang AV. LncRNAs: emerging players in gene regulation and disease pathogenesis[J]. *J Genet*, 2015, 94(4):771–784.
- [5] He Y, Meng XM, Huang C, et al. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(1):20–27.
- [6] Van Grembergen O, Bizet M, de Bony EJ, et al. Portraying breast cancers with long noncoding RNAs [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(9):e1600220.
- [7] Amorim M, Salta S, Henrique R, et al. Decoding the usefulness of non-coding RNAs as breast cancer markers [J]. *J Transl Med*, 2016, 14:265.
- [8] Yang F, Lyu S, Dong S, et al. Expression profile analysis of long noncoding RNA in HER-2-enriched subtype breast cancer by next-generation sequencing and bioinformatics [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:761–772.
- [9] Yoshimoto R, Mayeda A, Yoshida M, et al. MALAT1 long non-coding RNA in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(1):192–199.
- [10] Tian X, Xu G. Clinical value of lncRNA MALAT1 as a prognostic marker in human cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(9):e008653.
- [11] Wei Y, Niu B. Role of MALAT1 as a prognostic factor for survival in various cancers: a systematic review of the literature with Meta-Analysis[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 164635.
- [12] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*, 2007, 8:16.
- [13] Xu S, Sui S, Zhang J, et al. Downregulation of long non-coding RNA MALAT1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K-AKT pathway in breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):4881–4891.
- [14] Meseure D, Vacher S, Lallemand F, et al. Prognostic value of a newly identified MALAT1 alternatively spliced transcript in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(12):1395–1404.
- [15] Miao Y, Fan R, Chen L, et al. Clinical significance of long non-coding RNA MALAT1 expression in tissue and serum of breast cancer[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(4):418–424.
- [16] Huang NS, Chi YY, Xue JY, et al. Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) interacts with estrogen receptor and predicted poor survival in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25):37957–37965.
- [17] Jin C, Yan B, Lu Q, et al. Reciprocal regulation of Hsa-miR-1 and long noncoding RNA MALAT1 promotes triple-negative breast cancer development [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6):7383–7394.
- [18] Li T, Mo X, Fu L, et al. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8):8601–8612.
- [19] Li C, Miao R, Liu S, et al. Down-regulation of miR-146b-5p by long noncoding RNA MALAT1 in hepatocellular carcinoma promotes cancer growth and metastasis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17):28683–28695.
- [20] Wu Y, Huang C, Meng X, et al. Long noncoding RNA MALAT1: insights into its biogenesis and implications in human disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(34):5017–5028.
- [21] Sun M, Kraus WL. From discovery to function: the expanding roles of long noncoding RNAs in physiology and disease[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(1):25–64.
- [22] Shi X, Sun M, Liu H, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases [J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2):159–166.
- [23] 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.
- [24] Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view[J]. *RNA Biol*, 2012, 9(6):703–719.
- [25] Lai M, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3):1810–1816.
- [26] Jiao F, Hu H, Yuan C, et al. Elevated expression level of long noncoding RNA MALAT-1 facilitates cell growth, migration and invasion in pancreatic cancer [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6):2485–2492.
- [27] Ma K, Wang H, Li X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 associates with the malignant status and poor prognosis in glioma[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(5):3355–3359.
- [28] Lei R, Xue M, Zhang L, et al. Long noncoding RNA MALAT1-regulated microRNA 506 modulates ovarian cancer growth by targeting iASPP [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 10:35–46.
- [29] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39):8031–8041.