

MBNL1 的研究进展

江琴¹, 黄丹^{1*}, 陈敏²

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 心血管内科, 湖北 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院人类基因组临床研究中心, 湖北 武汉 430022)

摘要: MBNL1是盲肌样蛋白家族成员之一, 主要分布于心、脑、肝、肾、神经以及骨骼肌等器官中, 在多种疾病中发挥重要的作用。研究资料显示, MBNL1在细胞增殖及分化、细胞凋亡、细胞自噬、代谢调节以及心脏功能障碍中, 皆起到了重要的调节作用。近年来的研究发现, MBNL1参与多种疾病的发生发展, 因此通过对MBNL1进行临床研究, 对于相关疾病的诊断和治疗具有重要的意义。本文概述本文概述了什么是MBNL1及其相关结构, 并将MBNL1的生物学功能以及与疾病之间的关系与研究进展进行了分析与阐述。

关键词: MBNL1; 生物学功能; 相关疾病; 研究进展

中图分类号: R54

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.75.001

0 引言

盲肌样蛋白1 (Muscleblind-like Protein 1, MBNL1) 是一种RNA结合蛋白, 主要分布于成人骨骼肌、心肌、脑组织、肠组织、肾、肝、肺和胎盘^[1-5]。作为盲肌样蛋白家族中的一个成员, MBNL1参与调节细胞分化、细胞增殖^[6-7]、细胞凋亡^[8-9]、细胞自噬^[10]等多种细胞过程, 在多种疾病中发挥重要的作用。本文主要从MBNL1的结构、作用机制、生物学功能以及在疾病中的研究进展等方面进行阐述。

1 MBNL1概述

MBNL1是目前研究最多的盲肌样蛋白家族成员, 是一种保守的剪接调节蛋白, 在调控信使RNA周转和翻译效率中起着重要的作用^[11-12]。MBNL1转录本身经历广泛的选择性剪接, 产生各种蛋白质异构体, 这增加了该蛋白的功能作用范围。MBNL1广泛存在于人类、小鼠及果蝇等多种生物中, 主要在大脑、心脏、骨骼肌、神经组织、肝脏、肾脏、肺、胎

盘等组织器官中表达。MBNL1因在肌肉中表达丰富, 与1型强直性肌营养不良症 (Myotonic Dystrophy Type 1, DM1) 的发生密切相关而被广泛研究。研究发现MBNL1可以通过调节RNA代谢, 参与多种疾病发生发展, 如癌症、神经肌肉疾病、衰老、动脉粥样硬化、血液疾病、糖尿病肾病、化疗耐药性等^[13-14]。

2 MBNL1的结构

人源性MBNL1由343个氨基酸组成, 位于染色体3q25.1~q25.2上, 共有21个外显子。在人类MBNL1中包括的12个外显子中, 10个对应于编码序列, 6个 (3、5、6、7、8和9) 进行选择剪接, 产生至少7种MBNL1信使RNA变体。其中具有外显子5和7的MBNL1变体主要发生在早期分化阶段和成年DM1组织中; 外显子5以及外显子6中保守的五个氨基酸的KRAEK基序组成了二分核定位信号。另一方面, 外显子7决定MBNL1二聚化。MBNL1的外显子1、2和4编码排列在两个类似结构的串联对中的ZnF结构域, 即ZnFs 1和

通讯作者: 黄丹 (1980-), 女, 汉族, 湖北省武汉市, 博士, 副主任医师, 研究方向: 代谢相关性心血管疾病的基础与临床研究, E-mail: joy_huangdan@163.com。

2 (ZnF1/2), 以及ZnFs 3和4 (ZnF3/4), 每个ZnF基序包括三个半胱氨酸, 然后是一个组氨酸 (CCCH)。ZnF结构域在ZnF1和3 (CX7CX6CX3H, 其中X是任何氨基酸) 以及ZnF2和4 (CX7CX4CX3H, X是任何氨基酸) 中表现出高度的结构相似性, 半胱氨酸和组氨酸残基之间的间距相同, 研究发现ZnF结构域对于MBNL1识别前信使RNA和信使RNA靶标中的共同一致序列至关重要^[15]。

3 MBNL1的生物学功能

3.1 MBNL1在细胞增殖及分化中的作用

MBNL1参与了许多与细胞增殖及分化相关的病理生理过程。2013年, 有学者报道MBNL1和RBFOX2协同建立参与多能干细胞分化的剪接程序^[16]。2016年Cheng AW等^[17]发现MBNL1在红系细胞终末分化过程中具有重要的作用。小鼠肝胎红系祖细胞中敲除MBNL1损害红系细胞终末分化, 使得红细胞保持在未分化阶段, 并通过抑制MBNL1靶向基因 (包括Nde1和Mif) 的选择性剪接, 导致细胞增殖缺陷。2018年, 另外一项研究发现, MBNL1是单核细胞中选择性剪接重要的调节因子, 在单核细胞THP1中敲低MBNL1严重抑制了佛波酯豆蔻酸 (Phorbol Myristic Acid, PMA) 诱导的细胞分化过程, 表明MBNL1是单核细胞巨噬细胞分化的必要分子^[18]。不仅如此, MBNL1还可促进小鼠成肌细胞向肌肉细胞的分化过程。Woo CC等^[19]发现MBNL1 mRNA与30b-5p miRNA的相互作用参与冠状动脉粥样硬化患者血管平滑肌细胞分化过程, 但具体机制还不清楚。随后Li H等^[20]发现动脉粥样硬化患者动脉壁血管平滑肌细胞衍生的巨噬细胞样细胞 (Vascular Smooth Muscle Cell-derived Macrophage-like Cell, VSMC-M) MBNL1缺失, 这显著诱导MBNL1靶基因Abi1的Abi1-Δe10亚型的表达, 通过激活Rac1并触发Rac1-

NOX1-ROS途径而导致转录因子Kruppel样因子4 (KLF4) 的表达和功能上调, 从而加速VSMC-M转分化过程而促进动脉粥样硬化发生发展。最近的一项研究表明, 在心脏创伤愈合过程中, MBNL1驱动成纤维细胞和肌成纤维细胞之间的动态转变^[21]。综上所述, MBNL1在增殖及分化相关的生理及病理过程中具有非常重要的作用。

3.2 MBNL1在细胞凋亡中的作用

MBNL1也可以影响细胞的凋亡。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子 (Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ Coactivator 1- α , PGC-1 α) 是哺乳动物线粒体生物发生的重要调节因子, 并且也在细胞凋亡的调节中也发挥作用。2020年, Yokoyama S^[22]报道MBNL1在维持线粒体功能方面有潜在作用。该研究发现MBNL1敲低抑制C2C12肌管中PGC-1 α 蛋白和mRNA水平表达, 提高促凋亡的Bax的表达水平、Bax/Bcl-2的比例及凋亡指数, 从而诱导细胞凋亡。另外一项研究显示, MBNL1可以促进异丙肾上腺素 (Isoproterenol, ISO) 诱导的心肌细胞凋亡^[23]。在心肌细胞中过表达MBNL1促进TNF- α 的分泌增加, 而沉默MBNL1则获得相反的结果。最近的一项研究报道了MBNL1在皮肤鳞状细胞癌 (Skin Squamous Cell Carcinoma, SCC) 的肿瘤转移中的作用, 文中提到在SCC细胞中过表达MBNL1促进SCC细胞凋亡, 敲低MBNL1则抑制SCC细胞凋亡, 并且明确了TIAL1/MYOD1/Caspase-9/3信号通路是MBNL1调节SCC细胞凋亡的靶点^[24]。以上结果表明MBNL1可以调节多种细胞的凋亡, 从而对疾病发生发展产生着重要的影响。

3.3 MBNL1在细胞自噬中的作用

MBNL1在细胞自噬中也具有重要的作用。研究发现DM1神经干细胞表现出与mTOR途径变化相关的增殖缺陷和自噬增加。MBNL1在DM1患者中的功能缺陷导致mTOR途径

的改变,而MBNL1功能再获得则能够挽救该疾病表型。在野生型神经干细胞(Wild-type Neural Stem Cells, WT-NSCs)中敲低MBNL1导致磷酸化rbS6水平显著降低,磷酸化GSK3 α/β (Ser 21/9)水平也显著降低。相反在DM1-NSCs中过表达MBNL1可部分恢复rbS6磷酸化水平。这些在DM-NSCs和WT-NSCs中的MBNL1的变化导致细胞增殖和自噬的改变。另一项关于DM1发病机制的研究发现,DM1骨骼肌卫星细胞(Skeletal Muscle Satellite Cells, SSCs)系和原代SSCs表现出MBNL1表达降低和自噬水平升高;而由TALENs编辑的DM1 SSCs显示MBNL1的细胞质分布增加,自噬水平降低,磷酸mTOR水平增加,细胞增殖增强。在DM1 SSCs细胞中过表达MBNL1,增强其增殖能力和磷酸化的mTOR水平,降低其自噬水平;而过表达mTOR抑制自噬后,DM1 SSCs的增殖能力增强。研究显示,雷帕霉素(一种mTOR抑制剂)治疗显示可以消除由于MBNL1过表达而增加的DM1 SSCs的增殖能力。这些数据表明,MBNL1通过mTOR途径抑制自噬,从而逆转DM1中SSC的增殖缺陷^[25]。

3.4 MBNL1在代谢调节中的作用

据报道,MBNL1参与米色脂肪细胞生成以及调节肿瘤细胞有氧糖酵解,从而参与调节代谢过程^[26]。Hung CS等^[27]在2019年对MBNL1对棕色脂肪(Brown Adipose Tissues, BATs)生成影响进行了研究报道。MBNL1转录物的重编程表达和剪接谱在BATs的发育过程中或在前体脂肪细胞(pre-White Adipocytes, pre-WAs) 3T3-L1细胞的体外褐变过程中被揭示。作者在RNA样本中鉴定出两种MBNL1亚型,即MBNL1+ex5亚型7(MBNL17; NM-00110514)和MBNL1-ex5亚型1(MBNL17; NM-020007)并发现这两种MBNL1亚型对促进棕色脂肪形成产生不同的作用。在以CCUG基序介导的方式编程其自

身转录物和米色细胞相关剪接事件方面,过度表达MBNL11亚型表现出比MBNL17亚型更显著的效果。除了剪接调控外,MBNL11和MBNL17亚型的过表达还不同地增强了3T3-L1细胞的米色脂肪生成特征。MBNL1构成了一种参与米色细胞发育的新兴和自动调节机制,但确定MBNL1如何编程剪接事件以满足米色细胞和其他细胞类型的需求仍然是一个谜,需要进一步研究。最近一项研究发现MBNL1/circNTRK2/PAX5通路通过编码一种新的蛋白质NTRK2-243aa调节胶质母细胞瘤细胞中的有氧糖酵解^[28]。MBNL1在胶质母细胞瘤细胞中表达下调,并在过度表达时抑制糖酵解和增殖。进一步的机制研究显示,MBNL1通过与NTRK2-pre-mRNA结合来促进了circNTRK2表达。由circNTRK2编码的NTRK2-243aa磷酸化PAX2,导致PAX5的半衰期衰减,从而抑制胶质母细胞瘤细胞有氧糖酵解和细胞增殖,从而发挥抑制肿瘤的作用。关于MBNL1在代谢调节中的其他作用仍有待发现,需要进一步研究,相信这将给科研工作者带来更多惊喜。

3.5 在心脏功能障碍中的调节作用

MBNL1在心脏中表达丰富,研究发现MBNL1在心脏疾病中的具有重要的作用。Xu Y等^[29]发现MBNL1通过在体内和体外稳定心肌素mRNA,促进异丙肾上腺素(Isoproterenol, ISO)诱导的心肌肥大和纤维化,同时,MBNL1的过表达显著增加了ISO在体内诱导的心肌细胞的凋亡。这些结果提示MBNL1可能是心肌重塑的早期诊断和临床治疗的潜在靶点。已知成纤维细胞到肌成纤维细胞的动态状态转变是心脏纤维化反应的基础。Bugg D等^[30]发现MBNL1在心脏创伤愈合中驱动成纤维细胞和肌成纤维细胞之间的动态转变。文中提到,在健康小鼠心脏成纤维细胞中特异性过表达MBNL1使成纤维细胞转录组转变为肌成纤维细胞的转录组,并在损伤后促进肌细胞重塑和瘢痕成熟。MBNL1在成纤维细胞和肌成纤

维细胞特异性缺失都会限制了瘢痕的产生和稳定。MBNL1缺失促进成纤维细胞增殖并表现心脏间充质干细胞的特征；而MBNL1的过表达则阻断了成纤维细胞的增殖并分化为成熟的肌成纤维细胞状态。最近一项研究发现心肌细胞中缺乏MBNL1和MBNL2的小鼠易发生致命性心律失常所致的心源性猝死^[31]。并且进一步揭示了MBNL1是一种新的抗血管生成因子，过表达MBNL1能够显著抑制血管形成。作者还提出，在一些mTORC1相关癌症中，过度激活的mTORC1信号传导导致的miR-130b-3p升高会抑制MBNL1的表达，从而促进肿瘤血管生成和进展。综上所述，MBNL1在心脏疾病中具有重要的调节作用。

4 MBNL1与疾病之间的关系

4.1 MBNL1与癌症

MBNL1在乳腺癌、白血病、胃癌、食管癌、胶质瘤和亨廷顿病中表达下调，抑制肿瘤细胞转移的作用减弱。在宫颈癌、大肠癌中上调表达，可促进肿瘤细胞的增殖。研究发现MBNL1通过调节靶点RNA的稳定性、RNA剪接、翻译效率在肿瘤进展中发挥作用。这些靶点包括DBNL（debrin样蛋白）、TACC1（转化酸性卷曲螺旋蛋白1）、Snail等具有抑制肿瘤转移效应的因子。在乳腺癌中，MBNL1被证明是多器官乳腺癌转移的有力抑制因子，MBNL1通过结合DBNL和TACC1的3'非翻译区（UTR）增强它们转录产物的稳定性，从而抑制细胞侵袭性。在直肠癌（Colorectal Cancer, CRC）中，MBNL1通过将Snail转录物募集到P-体中诱导Snail mRNA衰变，从而抑制其蛋白质翻译，E-钙粘蛋白的转录被间接增强，从而抑制结直肠癌细胞的转移。这些发现可能为MBNL1作为CRC转移的新治疗靶点的临床意义提供有价值的见解。另外，在混合谱系白血病（Mixedlineage Leukemia,

MLL）重排白血病中，MBNL1持续过表达。研究发现MBNL1的缺失在体外和体内显著削弱了小鼠和人类MLL重排白血病的白血病细胞增殖。在白血病细胞中，MBNL1调节重要基因的选择性剪接（主要是内含子排除），包括MLL重排白血病发生所必需的基因，如DOT1L和SETD1A。最终表明，使用MBNL1的小分子抑制剂可以诱导选择性白血病细胞死亡。这些发现为MLL重排白血病的新治疗靶点提供了研究基础，即通过靶向选择性必需RNA结合蛋白破坏肿瘤特异性剪接程序。

在胶质母细胞瘤中，MBNL1通过与NTRK2-pre-mRNA结合来促进circNTRK2的表达。由cirCNTRK2编码的NTRK2-243aa磷酸化PAX2，导致PAX5的半衰期衰减，从而抑制胶质母细胞瘤细胞有氧糖酵解和增殖，发挥抑制肿瘤的作用。在胃癌中，外泌体递送的circSTAU2可能作为肿瘤抑制因子，通过miR-589/CAPZA1轴抑制胃癌进展。MBNL1作为circSTAU2的上游RNA结合蛋白，显著影响circSTAU2的环状化和表达。过表达MBNL1促进了circSTAU2的表达，并减轻了其对CAPZA1的抑制，从而抑制了胃癌的进展^[32]。综上所述，MBNL1在多种癌症的发生发展转移中具有重要的作用，有望成为肿瘤治疗的新靶点。

4.2 MBNL1与糖尿病肾病（Diabetic Kidney Disease, DKD）

肾小管上皮细胞的衰老在糖尿病肾病中起着重要作用。最近一项研究表明二甲双胍通过MBNL1/miR-130a3p/STAT3途径减轻糖尿病肾病肾小管上皮细胞的衰老。二甲双胍能够通过上调RNA结合蛋白MBNL1和miR-130a-3p的表达，降低STAT3的表达来减少衰老。进一步机制研究发现，MBNL1延长了miR-130a-3p的半衰期，miR-130a-3p通过结合STAT3的mRNA 3'UTR负调控STAT3。在db/db糖尿病小鼠中，作者发现在肾病发展过程中，与db/m对照组小

鼠相比,衰老水平增强,同时发现MBNL1和miR-130a-3p低表达,STAT3高表达。同时,二甲双胍(200 mg/kg/d)可增加MBNL1和miR-130a-3p的表达,降低STAT3的表达,从而减轻db/db小鼠的衰老。因此研究人员得出结论即二甲双胍通过MBNL1/miR-130a-3p/STAT3途径减少糖尿病肾病肾小管上皮细胞的衰老,从而缓解糖尿病肾病^[33]。因此,了解MBNL1-miR-130a-3p-STAT3轴可能会为DKD患者带来新的治疗策略。

4.3 MBNL1与神经肌肉系统疾病

MBNL1在神经肌肉疾病中具有重要作用。大量的研究集中在1型肌营养不良(DM1)机制的研究中。在DM1患者中,MBNL1功能有缺陷。MBNL1在DM1患者中的功能的缺陷导致mTOR信号的改变,导致增殖缺陷和自噬增加;而MBNL1的功能再获得则能够挽救了该疾病表型,包括增殖恢复和自噬诱导的减少。由于MBNL1功能缺陷被认为在DM1疾病中起着重要作用,并且MBNL1的局部AAV注射部分挽救了DM1小鼠的骨骼肌功能,因此人们对MBNL1过表达的治疗策略寄予厚望。2012年Chamberlain CM等^[34]开发了第一个转基因MBNL1过表达小鼠模型(MBNL1OE),并测试了多系统MBNL1过度表达的安全性和有效性。首先证明了MBNL1过表达在骨骼肌中通常具有良好的耐受性;其次,多器官系统中MBNL1调节基因的选择性剪接的过早转变与生命相容,不会导致胚胎死亡。并且研究首次表明,在DM1小鼠中,早期和长期的MBNL1过表达可以预防CUG诱导的肌强直、肌病和选择性剪接异常。这些结果表明MBNL1过表达可能是治疗DM1骨骼肌特征的一种有价值的策略。

2013年Jahromi AH等^[35]开发了一种新型CUG(exp)·MBNL1抑制剂,能够抑制DM1细胞模型中CUG(exp)·MBNL1相互作用,具有治疗DM1的潜力。随后一些针对

MBNL1的治疗逐渐被开发,其中反义寡核苷酸(Antisense Oligonucleotides, AON)是一种很有前途的核酸疗法,可治疗各种神经肌肉疾病^[36]。各种AON显示出治疗DM1的前景。例如,短锁核酸(LNA)、电荷中性吗啉(PMO),以及靶向毒性DMPK重复的基于细胞穿透肽连接吗啉(P-PMO)的AON能够阻断MBNL蛋白的结合^[37]。具体而言,一种P-PMO在DM1-HSALR小鼠中产生了治疗结果,包括剪接拯救、肌强直,和核焦点的还原。PMO具有中性电荷,其产生高度稳定的化合物并促进有效递送到细胞。一种名为eteplirsen的PMO已经获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗杜兴肌营养不良症(DMD)^[38]。另外miR-23b调节MBNL1向蛋白质的翻译,针对这种miRNA的反义寡核苷酸(AON)治疗也可以改善疾病症状。综上所述,MBNL1在DM疾病中具有非常重要的作用,为治疗DM的关键靶点。

4.4 MBNL1与心血管疾病

MBNL1在心脏疾病中也具有非常重要的作用。2008年,Kalsotra A等^[39]发现在胚胎或出生早期心脏中CUGBP1上调或MBNL1活性降低;而心脏发育过程中CELF蛋白下调和MBNL1上调。研究发现在成年心脏中复制CUGBP1和MBNL1的胚胎表达模式会诱导超过一半的发育调节的AS转变为胚胎剪接模式。这些结果表明CELF和MBNL蛋白对出生后心脏发育过程中发生的大量剪接转变具有决定性作用,从而影响心脏发育过程。

4.5 MBNL1与化疗耐药

据报道,MBNL1通过Nrf2调节HeLa细胞对顺铂耐药。作者发现MBNL1通过增加Cul3的mRNA稳定性上调了Nrf2蛋白的降解,可以提高宫颈癌细胞Hela对顺铂的敏感性,沉默MBNL1则降低Hela细胞对顺铂的敏感性^[40]。这些结果丰富了宫颈癌耐药性研究,并为临床

开发新的顺铂耐药诊断和治疗靶点提供了理论依据。

5 总结与展望

目前大量研究表明MBNL1在机体多种生理、病理生理过程中发挥着重要的作用。研究发现MBNL1是一种选择性剪接调控因子，主要通过调节RNA加工过程发挥作用。MBNL1具有多种生物学功能并能够调控细胞分化、增殖、自噬、凋亡、代谢等过程，从而参与多种疾病如肿瘤、神经肌肉疾病、心血管疾病、血液病、代谢性疾病的发生发展。目前MBNL1大部分临床转化研究主要还集中在神经肌肉疾病的研究如DM1的研究上^[41]。DM1是一种主要遗传性神经肌肉疾病，其特征是肌肉无力和不自主肌肉收缩，该疾病起源于DM1蛋白激酶（DMPK）基因转录物中的毒性CUG重复扩增，诱导MBNL蛋白的整合。已经有许多针对MBNL1的治疗方法被开发并且显示出治疗神经肌肉疾病的前景。MBNL1在肿瘤免疫相关疾病，代谢性疾病中也显示出治疗潜能，但MBNL1在这些疾病中的具体作用和机制仍有待进一步研究。我们相信随着基础研究和临床的发展，MBNL1更多的作用将会被发现，将产生更多能够惠及患者的药物和治疗手段。

参考文献

- [1] Zhang BW, Cai HF, Wei XF, et al. miR-30-5p regulates muscle differentiation and alternative splicing of muscle-related genes by targeting MBNL[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(2):17020182.
- [2] Lee KY, Seah C, Li C, et al. Mice lacking MBNL1 and MBNL2 exhibit sudden cardiac death and molecular signatures recapitulating myotonic dystrophy[J]. Hum Mol Genet, 2022, 31(18):3144-3160.
- [3] Venables JP, Lapasset L, Gadea G, et al. MBNL1 and RBFOX2 cooperate to establish a splicing programme involved in pluripotent stem cell differentiation[J]. Nat Commun, 2013, 4(17):2480.
- [4] LIU H, Lorenzini PA, Zhang F, et al. Alternative splicing analysis in human monocytes and macrophages reveals MBNL1 as major regulator[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(12):6069-6086.
- [5] Li Y, Guo X, Xue G, et al. RNA splicing of the *abi1* gene by MBNL1 contributes to macrophage-like phenotype modulation of vascular smooth muscle cell during atherogenesis[J]. Cell Prolif, 2021, 54(5):e13023.
- [6] Zhao Y, Song J, Dong W, et al. The MBNL1/circNTRK2/PAX5 pathway regulates aerobic glycolysis in glioblastoma cells by encoding a novel protein NTRK2-243aa[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(9):767.
- [7] Song KY, Guo XM, Wang HQ, et al. MBNL1 reverses the proliferation defect of skeletal muscle satellite cells in myotonic dystrophy type 1 by inhibiting autophagy via the mTOR pathway[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7):545.
- [8] Rinaldi C, Wood MJA. Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(1):332-337.
- [9] Fish L, Pencheva N, Goodarzi H, et al. Muscleblind-like 1 suppresses breast cancer metastatic colonization and stabilizes metastasis suppressor transcripts[J]. Genes Dev, 2016, 30(4):386-398.
- [10] Denis JA, Gauthier M, Rachdi L, et al. mTOR-dependent proliferation defect in human ES-derived neural stem cells affected by myotonic dystrophy type 1[J]. J Cell Sci, 2013, 126(Pt 8): 1763-1772.
- [11] Yuan Y, Compton SA, Sobczak K, et al. Muscleblind-like 1 interacts with RNA hairpins in splicing target and pathogenic RNAs [J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(16):5474-5486.
- [12] Zhou H, Yang R, Wang W, et al. Fc-apelin fusion protein attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury in mice[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):11428.
- [13] Wang T, Liu Q, Duan L. MBNL1 regulates

- resistance of HeLa cells to cisplatin via Nrf2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(3): 763–769.
- [14] Kanadia RN, Shin J, Yuan Y, et al. Reversal of RNA missplicing and myotonia after muscleblind overexpression in a mouse poly (CUG) model for myotonic dystrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(31): 11748–11753.
- [15] Pascual M, Vicente M, Monferrer L, et al. The muscleblind family of proteins: an emerging class of regulators of developmentally programmed alternative splicing[J]. *Differentiation*, 2006, 74(2–3): 65–80.
- [16] Terenzi F, Ladd AN. Conserved developmental alternative splicing of muscleblind-like (MBNL) transcripts regulates MBNL localization and activity[J]. *RNA Biol*, 2010, 7(1): 43–55.
- [17] Cheng AW, Shi J, Wong P, et al. Muscleblind-like 1 (Mbnl1) regulates pre-mRNA alternative splicing during terminal erythropoiesis[J]. *Blood*, 2014, 124(4): 598–610.
- [18] Voss DM, Sloan A, Spina R, et al. The alternative splicing factor, MBNL1, inhibits glioblastoma tumor initiation and progression by reducing hypoxia-Induced stemness[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(21): 4681–4692.
- [19] Woo CC, Liu W, Lin XY, et al. The interaction between 30b–5p miRNA and MBNL1 mRNA is involved in vascular smooth muscle cell differentiation in patients with coronary atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 15.
- [20] Li H, Liu P, Li D, et al. STAT3/miR–130b–3p/MBNL1 feedback loop regulated by mTORC1 signaling promotes angiogenesis and tumor growth[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 297.
- [21] Chen J, Wang J, Qian J, et al. MBNL1 suppressed cancer metastatic of skin squamous cell carcinoma via by TIAL1/MYOD1/Caspase–9/3 signaling pathways[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20(15): 755.
- [22] Yokoyama S, Ohno Y, Egawa T, et al. MBNL1–Associated mitochondrial dysfunction and apoptosis in C2C12 myotubes and mouse skeletal muscle[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6376.
- [23] Zhang C, Wei G, Zhu X, et al. Exosome-Delivered circSTAU2 inhibits the progression of gastric cancer by targeting the miR–589/CAPZA1 axis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18(3): 127–142.
- [24] Klinck R, Fourrier A, Thibault P, et al. RBFOX1 cooperates with MBNL1 to control splicing in muscle, including events altered in myotonic dystrophy type 1[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107324.
- [25] Jiang X, Ruan XL, Xue YX, et al. Metformin reduces the senescence of renal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy via the MBNL1/miR–130a–3p/STAT3 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 20(21): 8708236.
- [26] Itskovich SS, Gurunathan A, Clark J, et al. MBNL1 regulates essential alternative RNA splicing patterns in MLL–rearranged leukemia[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2369.
- [27] Hung CS, Lin JC. Alternatively spliced MBNL1 isoforms exhibit differential influence on enhancing brown adipogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(1): 194437.
- [28] Edge C, Gooding C, Smith CWJ. Dissecting domains necessary for activation and repression of splicing by muscleblind-like protein 1[J]. *BMC Mol Biol*, 2013, 14(9): 29.
- [29] Xu Y, Liang C, Luo Y, et al. MBNL1 regulates isoproterenol-induced myocardial remodelling in vitro and in vivo[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2): 1100–1015.
- [30] Bugg D, Bailey LRJ, Bretherton RC, et al. MBNL1 drives dynamic transitions between fibroblasts and myofibroblasts in cardiac wound healing[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(3): 221–224.
- [31] Tang L, Zhao P, Kong D. Muscleblind-like 1 destabilizes snail mRNA and suppresses the metastasis of colorectal cancer cells via the Snail / E – cadherin axis[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(3): 955–965.
- [32] Overby SJ, Cerro HE, González MI, et al. Proof of concept of peptide-linked blockmiR-induced MBNL functional rescue in myotonic dystrophy

(下转第17页)

- 者患肢功能锻炼中的应用及效果[J].解放军护理杂志,2018,35(7):59-62.
- [6] 高立红,张艳红.乳腺癌手术后的康复训练[J].养生保健指南,2018,17(7):249,376.
- [7] 李晓娟,张娟.人文关怀护理对乳腺癌手术患者生活质量的影响[J].婚育与健康,2022,28(2):43-44.
- [8] 刘小春,张艳霞,王楠楠,等.集束化护理干预在乳腺癌改良根治术患者康复中的应用研究[J].中华现代护理杂志,2017,23(13):1752-1756.
- [9] 王晓静,赵文颖,董欢,等.专科护士主导的MMC管理在2型糖尿病患者自我管理中的应用效果[J].中国医药导报,2022,19(18):136-140.
- [10] 崔雪.湿性愈合新型敷料在难愈性伤口患儿护理中的效果分析[J].现代诊断与治疗,2021,32(19):3177-3178.
- [11] 陈平治.穴位推拿配合耳穴埋豆对2型糖尿病失眠患者生活质量的影响[J].中国保健营
- 养,2015,25(15):359-360.
- [12] 黄香,蒋梦萍,包胜南,等.2021年CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读[J].中国肿瘤外科杂志,2021,13(3):209-215.
- [13] 张珊,张显岚.乳腺癌与2型糖尿病[J].华夏医学,2014,27(2):143-146.
- [14] Blackwood O, Deb R. Multidisciplinary team approach in breast cancer care: Benefits and challenges[J]. Indian Journal of Pathology and Microbiology, 2020, 63(5): 105.
- [15] 张密,潘宝莹,黎淑玲,等.多学科协作护理模式在乳腺癌围手术期患者中的应用[J].现代临床护理,2016,15(08):24-27.
- [16] 靳利敏,孙箫音,赵永红,等.多学科护理照顾模式对青少年癫痫患者术后应激及生活质量的影响[J].临床心身疾病杂志,2021,27(2):80-84.

(上接第7页)

- type 1 mouse model[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 27(5): 1146-1155.
- [33] Goers ES, Purcell J, Voelker RB, et al. MBNL1 binds GC motifs embedded in pyrimidines to regulate alternative splicing[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(7): 2467-2484.
- [34] Chamberlain CM, Ranum LPW. Mouse model of muscleblind-like 1 overexpression: skeletal muscle effects and therapeutic promise[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(21): 4645-4654.
- [35] Jahromi AH, Nguyen L, Fu Y, et al. A novel CUG(exp)·MBNL1 inhibitor with therapeutic potential for myotonic dystrophy type 1[J]. ACS Chem Biol, 2013, 8(5): 1037-1043.
- [36] Teplova M, Patel DJ. Structural insights into RNA recognition by the alternative-splicing regulator muscleblind-like MBNL1[J]. Nat Struct Mol Biol, 2008, 15(12): 1343-1351.
- [37] Wojtkowiak SA, Taylor K, Stepniak KE, et al. Short antisense-locked nucleic acids (all-LNAs) correct alternative splicing abnormalities in myotonic dystrophy[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(6): 3318-3331.
- [38] Wheeler TM, Sobczak K, Lueck JD, et al. Reversal of RNA dominance by displacement of protein sequestered on triplet repeat RNA[J]. Science, 2009, 325(5938): 336-339.
- [39] Kalsotra A, Xiao X, Ward AJ, et al. A postnatal switch of CELF and MBNL proteins reprograms alternative splicing in the developing heart[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(51): 20333-20338.
- [40] Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, et al. Eteplirsen for the treatment of duchenne muscular dystrophy[J]. Ann Neurol, 2013, 74(5): 637-647.
- [41] Leger AJ, Mosquea LM, Clayton NP, et al. Systemic delivery of a peptide-linked morpholino oligonucleotide neutralizes mutant RNA toxicity in a mouse model of myotonic dystrophy[J]. Nucleic Acid Ther, 2013, 23(2): 109-117.