

# miR-126 与眼科疾病的研究进展

高宁宁, 宋凡倩, 葛红岩

**基金项目:**国家自然科学基金青年基金项目(No. 81300728); 黑龙江省教育厅面上项目(No. 12541516)  
**作者单位:**(150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院  
**作者简介:**高宁宁, 女, 在读硕士研究生。  
**通讯作者:**葛红岩, 女, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜病、白内障的发病机制及治疗. ge.hongyan@hotmail.com  
**收稿日期:**2016-11-20 **修回日期:**2017-05-02

## Research advances of miR - 126 and ophthalmic diseases

Ning-Ning Gao, Fan-Qian Song, Hong-Yan Ge

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81300728); General Program of Education Department in Heilongjiang (No. 12541516)  
Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China  
**Correspondence to:** Hong - Yan Ge. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. ge.hongyan@Hotmail.com  
**Received:**2016-11-20 **Accepted:**2017-05-02

### Abstract

• Up to now, a variety of microRNAs have been found in a number of studies, that specifically expressed in retinal neuroepithelial, lens, cornea and retinal pigment epithelium, in which miR-126 plays a certain role in the proliferation of tumor cells, the development of thymus lymphocytes and cardiovascular diseases. Some researches show that miR-126 has certain correlations with the formation of corneal neovascularization, the development of diabetic retinopathy, and the immune system related eye disease. In this paper, the current miR-126 in the role of eye disease mechanism and research progress were reviewed.

• **KEYWORDS:** miR - 126; vascular endothelial growth factor; neovascularization; immune response

**Citation:** Gao NN, Song FQ, Ge HY. Research advances of miR-126 and ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(6):1066-1068

### 摘要

目前,在大量研究中已发现多种 microRNA 分子,它们在视网膜神经上皮、晶状体、角膜和视网膜色素上皮中均有特异性表达。其中 miR-126 在肿瘤细胞的增殖、胸腺淋巴细胞的发育、心血管疾病中发挥一定的作用。有些实验表

明 miR-126 与角膜新生血管的形成、糖尿病视网膜病变的发展及免疫系统相关的眼科疾病均有一定的相关性。本文就当前 miR-126 在眼科疾病中的作用机制及研究进展作一综述。

**关键词:** miR - 126; 血管内皮生长因子; 新生血管; 免疫应答

**DOI:**10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.14

**引用:**高宁宁,宋凡倩,葛红岩. miR-126 与眼科疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(6):1066-1068

### 0 引言

microRNA 是一种长度约 20 ~ 25nt 高度保守的内源性非编码小分子单链 RNA,能够通过与同源靶 mRNA 的 3' 非编码区(3'UTR)结合,于转录水平负调控目的基因的表达<sup>[1]</sup>。miR-126 是 microRNA 家族中的重要一员,最早由 Lagos-Quintana 等在小鼠心脏和小脑中发现<sup>[2]</sup>。miR-126 位于表皮生长因子样结构域 7(epidermal growth factor-like domain 7,EGFL7)的内含子 6 和 7 区域内,其核酸序列为 5'-CAUUAUUACUUUUG GUACGCG-3'。EGFL7 是一种内皮细胞分泌的细胞外基质蛋白,定位于人的 9 号染色体上<sup>[3-4]</sup>。已有研究证实 miR-126 主要在人的心脏、肺脏及胃组织中高表达,在肾脏、大脑和骨骼肌中仅少量表达或无表达,在内皮细胞,尤其是人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中 miR-126 表达量明显高于其它细胞<sup>[5]</sup>。miR-126 可通过特异性地诱导靶基因及调控信号转导通路来发挥其生物学功能。目前发现其靶基因有 VEGF、HOXA9、IRS-1、PI3K、p85β、Crk 等<sup>[6]</sup>,其中血管内皮生长因子(VEGF)能够特异性地直接作用于血管内皮细胞,是上调新生血管生成的重要因子。miR-126 也可直接抑制靶基因 pi3kr2 (p85-b) 和 SPRED1 负向调控 VEGF 通路<sup>[7]</sup>。有研究证实,在缺氧条件下 miR-126 下调会导致血管生成因子如 VEGF 和 HIF-1α 表达的增加<sup>[8]</sup>。

### 1 miR-126 与新生血管类眼科疾病

**1.1 miR-126 与角膜新生血管** 角膜无血管以及“脱水状态”共同维持角膜的透明性,使其成为视觉器官的重要结构。在炎症、外伤、感染、缺氧等条件下,角膜缘血管网将增殖形成角膜新生血管(corneal neovascularization, CRNV)<sup>[9]</sup>。新生血管主要由三部分构成:内皮细胞、周细胞和基底膜,其形成的实质是内皮细胞增殖、迁移和重组的过程。CRNV 可以使角膜透明度发生减退或丧失的改变,引起视力下降甚至失明。VEGF 被公认为是新生血管发生、发展中起关键作用的因子。研究人员通过对可能的 microRNA 靶标潜在的 3'UTR 序列克隆并用荧光素酶标记,发现了一些受 miR126 显著影响的结合位点,包括 SPRED1、VCAM-1(血管细胞黏附因子 1)、pi3kr2 的 3'UTR<sup>[10]</sup>。miR-126 通过靶向 SPRED1 和 pi3kr2 这两个

丝裂原激活的蛋白激酶 MAPK 和 PI3K 信号通路的负性调节分子,可激活血管内皮生长因子(VEGF)信号通路<sup>[11]</sup>,导致新生血管的发生。此外,Nicoli 等<sup>[12]</sup>在主动脉弓发育试验中发现,在血液机械流动刺激下,通过一个机械力敏感的锌指蛋白诱导转录因子 *ki2a* 特异性的表达 *miR-126*,也可激活 VEGF 信号传导通路,引发新生血管的形成。这些结果说明 *miR-126* 具有调节血管生成的功能,其与新生血管的发生密切相关,这可能成为治疗角膜新生血管的突破口。

**1.2 *miR-126* 与年龄相关性黄斑变性** 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)又称为老年性黄斑变性(senile macular degeneration, SMD),患者多为 50 岁以上,视力呈进行性损害,是严重影响老年人视力不可逆性损伤的首要原因。根据临床表现和病理改变的不同分为干性 ARMD 和湿性 ARMD 两种表现类型。湿性 ARMD 又称渗出型 ARMD,主要特征是形成脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),由于新生血管的结构特点决定必然发生渗漏和出血,导致 RPE 层分离,晚期形成纤维化瘢痕组织<sup>[13]</sup>。ECs 是 CNV 形成最重要的效应细胞,*miR-126* 是目前唯一发现的 ECs 特异表达的 microRNA。在研究中发现,*miR-126* 的表达下调激活了 PI3K/AKT 通路<sup>[14]</sup>,或是通过 SPRED1 和 PIK3R2 对 VEGF 信号转导的负向作用来促进血管新生<sup>[15]</sup>。*miR-126* 可降低 VEGF-A 水平影响其下游途径从而减轻 CNV 的严重程度,从而影响湿性 ARMD 的继续发展。已有抗 VEGF 药物如雷珠单抗在临床上已取得一定的治疗效果,*miR-126* 是否可以成为传统抗 VEGF 抗体治疗湿性 ARMD 的有效替代方式<sup>[16]</sup>,还有待于进一步研究。

## 2 *miR-126* 与角膜移植排斥

各种角膜病引起的角膜混浊是视力损伤的主要原因之一,现阶段角膜移植术是解决此问题的有效手段。正常角膜处于相对的“免疫赦免”区,角膜移植术后长入植床的新生淋巴管作为角膜排斥反应的输入弧,可将抗原片段引流入局部淋巴结,引起强烈的免疫应答反应<sup>[17]</sup>,是角膜移植术后发生排斥反应,导致手术失败的主要原因。角膜中央存在的抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)提呈同种异体抗原,只有在受到像角膜移植这样的刺激时才表达主要组织相容性抗原(MHC),继而发生迟发型超敏反应。参与角膜移植排斥反应的两种细胞主要是 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞,还有 Th1、Th3 因子、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF 等<sup>[18]</sup>。有研究观察 *miR-126* 基因敲除(KD)小鼠体内 CD4<sup>+</sup>T 细胞的体内凋亡比例明显减少,还发现 *miR-126* KD 后 CD4<sup>+</sup>T 细胞功能相关细胞因子 IL-4、IL-10 减少,而 IL-12、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$  以及 IFN- $\gamma$  明显增加,显示向 Th1 细胞分化的趋势,提示 *miR-126* 可能参与 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞向 Th1/Th2 细胞分化过程的调控<sup>[19]</sup>。也可通过调节 PI3K/Akt 信号通路调节性 T 细胞的功能,或抑制 ERK 信号通路,促进 CD4<sup>+</sup>胸腺细胞的分化<sup>[20]</sup>,此外,*miR-126* 与促进角膜新生淋巴管生成的 VEGF 家族也存在一定的相关性,主要是与淋巴管生成途径相关的 VEGF-C、VEGF-D/VEGF-R3 因子有相关性<sup>[21]</sup>。*miR-126* 通过此类细胞因子或通路调控角膜移植术后因新生淋巴管引起的免疫应答反应,提高植片的存活率。

## 3 *miR-126* 与糖尿病性视网膜病变

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是与

持续高血糖及其他与糖尿病联系的状态(如高血压)相关的一种慢性、进行性、潜在危害视力的视网膜血管疾病。随着生活水平的提高,在我国,糖尿病逐渐成为威胁人们健康的常见病和多发病,与此相关的糖尿病性视网膜病变的发病率也日益升高。DR 的发生包括两种重要的因素:长期慢性的高血糖侵害和慢性的炎症反应过程。*miR-126* 与 1 型或 2 型糖尿病内皮细胞损伤及血管病变均有一定关联<sup>[22]</sup>。有实验以培养的 INS-1 细胞(大鼠胰岛  $\beta$  细胞株)为模型通过干预内源性 microRNA 表达以及设置阳性对照组的方法研究 *miR-126* 与糖尿病的关系,过表达 *miR-126* 能显著抑制  $\beta$  细胞胰岛素信号通路 IRS-1、PI3K 及 Akt 蛋白的表达,提示 *miR-126* 可能通过以上通路参与 INS-1 细胞的增殖和凋亡,进而参与糖尿病的发生与发展<sup>[23]</sup>。Wang 等<sup>[24]</sup>在实验中敲除小鼠体内目标 *miR-126*,结果导致小鼠血管完整性破坏,血管劈裂,甚至胚胎死亡。此外,敲除 *miR-126* 的斑马鱼导致胚胎发育过程中血管完整性缺失和出血,证实了 *miR-126* 可直接抑制 Sprouty 相关蛋白 SPRED1 和 PI3 激酶调节的亚基(PIK3R2/p85 $\beta$ )负调控 VEGF 信号通路,上调 SPRED1 的表达或抑制 VEGF 信号可以诱导出与在斑马鱼体内敲除 *miR-126* 类似的结果<sup>[25]</sup>。Bai 等<sup>[21]</sup>通过对缺氧诱导视网膜血管新生病变的模型鼠研究和对猴视网膜血管内皮细胞的研究发现,低氧时 *miR-126* 抑制新生血管形成<sup>[26]</sup>。以上研究表明 *miR-126* 对糖尿病及其并发的 DR 中血管完整性的维持都具有一定意义。

## 4 *miR-126* 与 Vogt-小柳原田综合征

Vogt-小柳原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada, VKH 综合征)是以双侧肉芽肿性全葡萄膜炎为特征,累积全身多系统的自身免疫性疾病,常伴有听力障碍、脑膜刺激征、毛发变白或脱落、白癜风,是国内最常见的葡萄膜炎类型之一。Agudo 等<sup>[27]</sup>认为 *miR-126* 不仅在内皮细胞中表达,在小鼠及人类体内的浆细胞样树突状细胞中也有表达。其可通过作用于同种细胞上有表达的靶基因影响信号通路,最终影响浆细胞样树突状细胞的稳态及功能,从而参与免疫系统类疾病的发生。有学者在实验中对照了 10 例 VKH 患者和 10 例正常人的血液样本,通过一定的实验方法,对差异表达 microRNA 进行生物信息学分析,发现 VKH 患者血液样本中 *miR-126* 的表达上调。这在一定程度上提示我们在 VKH 患者血浆中异常表达的 *miR-126* 可能通过某种途径参与发病<sup>[28]</sup>,具体的调控机制尚不明确,仍需进一步研究。此前已有研究发现 *miR-126* 通过核转录因子  $\kappa$ B 信号通路参与炎症性肠道疾病的发病,通过抑制 DNA 甲基化转移酶参与系统性红斑狼疮的发病<sup>[15]</sup>,这亦提示我们 *miR-126* 参与多种自身免疫性疾病的发病。

## 5 *miR-126* 与视网膜母细胞瘤

已有大量研究表明 *miR-126* 在全身多个系统的肿瘤疾病中均有表达,例如在乳腺癌中的抗肿瘤效果<sup>[29]</sup>、肝癌中抑制癌细胞的增殖和成瘤能力<sup>[30]</sup>、通过调控靶基因抑制结肠癌的发生发展<sup>[31]</sup>等。视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤,预后较差,占小儿恶性肿瘤的第二位。有研究发现 *miR-183* 家族、*miR-145*、*miR-181* 家族<sup>[32]</sup>在视网膜母细胞瘤的临床诊断及治疗中均有一定的作用。在前文 *miR-126* 与角膜相关疾病的作用中已提到过 *miR-126* 与 ERK 信号通路

及 SPRED1 存在一定的关联<sup>[5]</sup>。已有学者在研究中发现 ERK 与 Rb 的演变相关, microRNA 可能通过调节活化的 P-ERK 途径参与多种肿瘤细胞的生长和增殖<sup>[33]</sup>。所以, miR-126 也可能对视网膜母细胞瘤的病程存在潜在的作用。microRNA 对 Rb 更多其它丰富的意义, 在未来的研究中, 可能会为肿瘤的治疗提供新的思路。

## 6 小结

自 miR-126 首次发现于线虫以来, 作为众多 microRNA 中的成员之一, 关于它的研究目前已取得一些成果。例如其对乳腺、肝脏等部位肿瘤组织生长的调控、心血管疾病的影响、免疫系统疾病的作用。在眼科领域中, miR-126 对角膜新生血管、角膜新生淋巴管、糖尿病性视网膜病变中血管的完整性以及视网膜母细胞瘤的发展, 也有着不可忽视的作用, 未来可能在临床中的应用有很大的前景。在一些研究中, 我们仅限于它对单一靶点的作用, 但 miR-126 靶点的多样性需进一步研究, 它可能具有更重要的意义。因此, 继续深入研究 miR-126 对其靶基因及特殊传导通路的调控, 对与其相关眼科疾病的预防及治疗有重大意义。

## 参考文献

- 1 杨东, 张红. MicroRNA-126(miR-126)的生物学功能. 现代生物医学进展 2012;17(14):2772-2777
- 2 迟源, 王海林, 谢晚晴. MicroRNA 调节视网膜新生血管研究进展. 眼科新进展 2013;33(2):193-196
- 3 Nikolie I, Plate KH, Schmidt MH. EGFL7 meets miRNA - 126: angiogenesis alliance. *J Angiogenes Res* 2010;2(1):9
- 4 Hu MH, Ma CY, Wang XM, et al. MicroRNA - 126 inhibit tumor proliferation and angiogenesis of hepatocellular carcinoma by down-regulating EGFL7 expression. *Oncotarget* 2016;7(41):66922-66934
- 5 Ge HY, Han ZJ, Tian P, et al. VEGFA expression is inhibited by arsenic trioxide in HUVECs through the upregulation of Ets-2 and miRNA-126. *PLoS One* 2015;10(1):e0135795
- 6 孙艳芹, 张帆, 白义凤, 等. MiR-126 体外调控人脐静脉内皮细胞中表皮生长因子-7 基因的表达. 南方医科大学学报 2010;30(4):767-770
- 7 Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell* 2008;15(2):272-284
- 8 Mazzeo A, Beltramo E, Iavello A, et al. Molecular mechanisms of extracellular vesicle - induced vessel destabilization in diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2015;52(6):1113-1119
- 9 岑超, 周善璧. microRNA 在角膜新生血管中的研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(3):445-447
- 10 程帅帅, 张红. miR-126 对角膜新生血管的影响. 东南大学学报 2015;34(5):828-831
- 11 杨子岩, 晏贤春. 微小 RNAs 与新生血管形成. 心脏杂志 2015;27(1):102-109
- 12 Nicoli S, Stabdiey C, Walker P, et al. MicroRNA mediated integration of haemodynamics and VEGF signalling during angiogenesis. *Nature* 2010;464(7292):1196-1200

- 13 邓淋曼, 彭惠. miRNAs 在年龄相关性黄斑变性的潜在作用. 国际眼科杂志 2015;15(1):61-64
- 14 吕洋, 侯慧媛, 王雨生. miRNA 在脉络膜新生血管发生发展中的作用研究进展. 眼科新进展 2015;35(3):283-286
- 15 金鑫, 张红. MicroRNA 在年龄相关性黄斑变性发病中的作用. 眼科新进展 2014;34(8):787-789
- 16 Wang L, Lee AY, Wigg JP, et al. miR-126 regulation of angiogenesis in age-related macular degeneration in CNV mouse model. *Int J Mol Sci* 2016;17(6):895
- 17 麦洁英, 唐先玲, 刘平. 新生淋巴管与角膜移植排斥的研究进展. 国际眼科杂志 2014;14(12):2168-2171
- 18 王梦, 刘焰. 角膜移植排斥反应的发生及药物治疗进展. 国际眼科杂志 2012;12(4):664-666
- 19 崔盼盼, 胡燕, 陶弋婧, 等. miR-126 敲减增强小鼠 CD4<sup>+</sup>T 细胞体内活性并促进其向 Th1 细胞分化. 细胞与分子免疫学杂志 2016;32(3):347-351
- 20 郭萌萌, 胡燕, 赵娟娟, 等. miR-126 基因敲减对小鼠胸腺淋巴细胞发育的影响. 基础医学与临床 2016;36(3):289-294
- 21 Bai Y, Bai X, Wang Z, et al. MicroRNA - 126 inhibits ischemia - induced retinal neovascularization via regulating angiogenic growth factors. *Exp Mol Pathol* 2011;91(1):471-477
- 22 何亚非, 黄婷, 刘艳霞, 等. 1 型糖尿病患者血浆 microRNA-126 变化与内皮功能的相关性. 中国动脉硬化杂志 2014;22(5):485-488
- 23 高婷, 姬海玉, 胡甜甜, 等. 过表达 microRNA-126 诱导 INS-1 细胞凋亡. 宁夏医科大学学报 2015;37(7):741-744
- 24 Wang S, Aurora AB, John BA, et al. The endothelial specific microRNA - 126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell* 2008;15(2):261-271
- 25 Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulated angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell* 2008;15(2):272-284
- 26 李云, 宋银宏, 吕云波. miR-126 与血管的研究进展. 基础医学与临床 2015;35(2):257-261
- 27 Agudo J, Ruzo A, Tung N, et al. The miR-126-VRGFR2 axis controls the innate response to pathogen associated nucleic acids. *Nat Immunol* 2014;15(1):54-62
- 28 张新桥, 王红. Vogt-小柳原田综合征患者血浆中 microRNA 表达谱的初步研究. 国际眼科杂志 2016;16(4):625-629
- 29 米旭光, 李首庆, 刘多, 等. miR-126 在乳腺癌中与 VEGF 表达关系及其抗肿瘤效果. 中国免疫学杂志 2016;15(7):1000-1003
- 30 阮之平, 徐瑞, 经里, 等. MiR-126 抑制肝癌细胞增殖的实验研究. 现代肿瘤医学 2015;23(14):1947-1952
- 31 李楠, 李夏雨, 黄钰, 等. miR-126 靶向调控 IRS1, SLC7A5 及 TOM1 基因抑制结肠癌的增殖及侵袭转移. 中南大学学报 2013;38(8):809-817
- 32 曾静, 唐瑞雪, 何融泉, 等. Micro RNAs 在视网膜母细胞瘤的研究新进展. 国际眼科杂志 2014;14(11):1995-1998
- 33 兰兰, 惠延年, 曾光伟. 微小 RNA 与磷酸化胞外信号调节激酶在视网膜母细胞瘤中的表达及其相关性分析. 眼科新进展 2013;33(6):523-526