

环状 RNA 在眼科疾病中的研究进展

束 炼^{1,2}, 陈晓晓^{1,2}, 孙兴怀^{1,2,3}

引用:束炼,陈晓晓,孙兴怀. 环状 RNA 在眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(8):1378-1382

基金项目:国家自然科学基金重点项目(No.81430007)

作者单位:¹(200031)中国上海市,复旦大学上海医学院眼科学与视觉科学系;²(200031)中国上海市,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科;³(200031)中国上海市,复旦大学医学神经生物学国家重点实验室 中国医学科学院近视眼重点实验室 上海市视觉损害与重建重点实验室

作者简介:束炼,男,复旦大学在读博士研究生,研究方向:青光眼的发生发展机制。

通讯作者:孙兴怀,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:青光眼. xhsun@shmu.edu.cn

收稿日期:2020-08-17 修回日期:2021-06-30

摘要

随着近十年全基因组测序等分子生物学技术飞速发展,非编码 RNA 得到深度挖掘,环状 RNA(circRNA)也逐渐成为近年的研究热门。circRNA 在多种疾病的发生发展过程中发挥重要作用,在眼科学疾病中也已展开相关研究。本文将重点对环状 RNA 的机制以及在各种眼科疾病中的基础研究和临床发现进行综述,并就 circRNA 在眼科疾病中的潜在临床意义作简要探讨。

关键词:环状 RNA;眼科疾病;非编码 RNA;微小 RNA

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.13

Research progress of circular RNA in ophthalmic diseases

Lian Shu^{1,2}, Xiao-Xiao Chen^{1,2}, Xing-Huai Sun^{1,2,3}

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81430007)

¹Department of Ophthalmology & Visual Science, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200031, China; ²Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China; ³State Key Laboratory of Medical Neurobiology, Fudan University; Key Laboratory of Myopia, Chinese Academy of Medical Sciences; Shanghai Key Laboratory of Visual Impairment and Restoration, Shanghai 200031, China

Correspondence to: Xing-Huai Sun. Department of Ophthalmology & Visual Science, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200031, China; Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China; State Key Laboratory of Medical Neurobiology, Fudan University; Key Laboratory of Myopia, Chinese Academy of Medical Sciences; Shanghai Key Laboratory of Visual Impairment and Restoration, Shanghai 200031, China. xhsun@shmu.edu.cn
Received: 2020-08-17 Accepted: 2021-06-30

Abstract

• With the rapid development of molecular biology technologies such as whole-genome testing in the past decade, non-coding RNA has been deeply explored. Circular RNA(circRNA) gradually becomes a hot topic in recent years, which plays an important role in the occurrence and development of a variety of diseases, and relevant studies have been carried out in ophthalmological diseases. This article will review the mechanism, basic research, and clinical findings of circRNA in various ophthalmic diseases, and briefly discuss the potential clinical significance of circRNA in ophthalmic diseases.

• KEYWORDS: circular RNA; ophthalmic disease; non-coding RNA; microRNA

Citation: Shu L, Chen XX, Sun XH. Research progress of circular RNA in ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021; 21(8):1378-1382

0 引言

环状 RNA(circular RNA, circRNA)属于非编码 RNA 家族(non-coding RNA, ncRNA),是一类具有共价闭合的连续环结构的内源性 RNA,一般认为它是通过前体 RNA 的反向剪接反应形成的,即内含子下游 5' 剪接位点以相反的顺序与上游 3' 剪接位点连接形成环状,并在反向剪接的外显子之间形成 3',5'-磷酸二酯键^[1]。近十年来全基因组检测等深度测序技术不断发展, RNA 干扰(RNA interference, RNAi)、RNA 免疫沉淀芯片(RNA immunoprecipitation chip, RIP)分析以及质粒或腺病毒转染等功能学检测及验证手段愈发成熟,为研究 ncRNA 提供了很好的技术支持, circRNA 也逐渐进入研究热潮。circRNA 的主要作用机制主要包括:(1)通过“海绵样”吸附下游靶基因 miRNA 的结合位点,起竞争性内源性 RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)的作用,从而阻止 miRNA 和信使 RNA(messenger RNA, mRNA)之间的相互作用,间接调节下游靶基因的表达水平,这也是 circRNA 在目前研究中最广泛和关键的作用^[2];(2)竞争性结合蛋白质并影响其活性;(3)作为蛋白质复合体的脚手架,并在亲本基因转录中发挥调节作用等。已有研究证明, circRNA 可以参与多种生物学功能的调控,如细胞凋亡、细胞增殖、血管生成和转移调控等,其在肿瘤性疾病、血管性疾病、炎症性疾病以及神经系统疾病的发生发展中均发挥着重要作用^[3]。

在眼科疾病中 circRNA 的相关研究也已陆续展开^[4], 本文就 circRNA 在青光眼、视网膜疾病(如糖尿病性视网膜病变等)、晶状体疾病(如年龄相关性白内障等)、眼表

及眼眶疾病(如翼状胬肉、甲状腺相关眼病等)和葡萄膜疾病(如葡萄膜黑色素瘤)等眼科疾病中的基础研究和临床发现进行综述。

1 青光眼

青光眼是一种神经退行性疾病,其特征是进行性视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡、视盘损伤及视功能损害,常伴随病理性眼压升高,发病机制较为复杂。Wang等^[5]发现在慢性高眼压诱导的青光眼小鼠模型的视网膜以及原发性开角型青光眼患者的房水中均可检测到cZNRANB1表达的显著上升。进一步的实验证实cZNRANB1可充当miRNA海绵,通过cZNRANB1/miR-217/RUNX2调控网络直接调控视网膜神经胶质细胞—Müller细胞功能,从而间接调控RGCs功能。由此显示cZNRANB1可通过调节视网膜反应性神经胶质活化和影响RGCs的活性,进而参与青光眼引起的视网膜神经退行性改变。该团队还发现cZNF609也具有相似的作用机制^[6],由此提出对这些circRNA进行表达干预可能成为治疗青光眼引起的视神经退行性改变的有效策略。

2 视网膜疾病

2.1 缺血性视网膜病变

缺血性视网膜病变的基本病理特征是血管闭塞伴随视网膜新生血管生成,代表性疾病如早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)和糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等。

已有多项研究表明,与无眼底病变的糖尿病患者相比,circRNA在DR患者的血清或玻璃体液中存在差异表达^[7-9],并且可能参与调控血管内皮细胞、周细胞、视网膜色素上皮细胞等多种细胞的生物学功能。Zhang等^[10]研究发现,Circ_0005015(CircBase ID:cHAS2)在DR患者的血浆、玻璃体液和血管纤维膜中表达上调。功能学实验证明,Circ_0005015可充当miR-519d-3p海绵,导致基质金属蛋白酶(MMP-2)等基因表达增加,进而调节内皮细胞的增殖、迁移和成管来促进视网膜新生血管生成,进而诱导DR的产生。在Zhu等^[11]和Liu等^[12]的研究中,circDNMT3B/miR-20b-5p及cZNF609/miR-615-5p/MEF2A网络也同样可调控视网膜内皮细胞功能改变和血管生成进而参与DR的形成。Jiang等^[9]研究发现,cZNF532可通过充当miR-29a-3p海绵并诱导赖氨酰氧化酶样蛋白2(LOXL2)和细胞周期蛋白依赖性激酶5(CDK5)等基因表达来调节周细胞生物学功能,参与调控DR中的视网膜周细胞变性和血管功能障碍。而Sun等^[13]的研究显示,hsa_circ_0041795(CircBase ID:cC17)在视网膜色素上皮细胞中表达明显上调,该circRNA对下游炎症相关因子(如TNF- α , IL-1 β 和IL-6等)的表达调控可能在DR中发挥重要作用。

Zhou等^[14]在高氧诱导的视网膜病变鼠模型中鉴定出共236种差异表达的circRNA和14种差异表达的miRNA,同时通过逆转录-定量PCR验证了其中9个差异表达的circRNA,为ROP发生机制的研究提供了方向指导。

2.2 年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是发达国家老年人致盲的主要原因^[15],脉络膜新生血管(choroidal

neovascularization, CNV)是其重要的病理表现和突出特征。CNV可导致视网膜水肿、渗出、出血和视网膜功能障碍,直接导致视力下降^[16],但CNV的形成机制认识尚未完全统一。在Liu等^[17]的研究中,CNV小鼠模型的视网膜色素上皮细胞-脉络膜-巩膜复合物中的100个circRNA与对照组相比有显著改变。另有研究表明激光诱导的CNV小鼠的脉络膜和内皮细胞中的cZBTB44在缺氧应激时明显上调^[18],后续实验证实cZBTB44与其靶点miR-578相互作用,调控下游血管内皮生长因子VEGFA/VCAM1基因的表达,影响血管内皮细胞的增殖并参与CNV的发生发展,而在ARMD患者的房水中检测到cZBTB44表达的显著上调也印证了这一机制。该研究提示cZBTB44调控网络是参与CNV相关的ARMD形成的潜在发病机制。

2.3 增殖性玻璃体视网膜病变

增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是指在孔源性视网膜脱离或视网膜复位手术后,由于视网膜色素上皮细胞及神经胶质细胞的增生和收缩又造成视网膜脱离的病变^[19],可能与细胞和膜的迁移增殖、胞外胶原蛋白生成以及视网膜前膜(epiretinal membrane, ERM)形成有关^[20]。Yao等^[21]鉴定出91个在PVR患者的ERM中差异表达的circRNA,其中上调最为显著的circ_0043144(CircBase ID:cCCL3)在PVR-ERM患者的玻璃体样本和血清样本中检测出了同等变化。随后功能实验测定表明,circ_0043144通过调控下游趋化因子CCL2、CXCL8和内皮生长因子VEGFA等基因表达从而调控视网膜色素上皮细胞的增殖、迁移和分泌能力,显示出circ_0043144参与PVR形成的可能机制,但该研究未对中间调控介质miRNA相关靶点作进一步探究。

2.4 视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是最常见的儿童眼内恶性肿瘤^[22],发病机制复杂,涉及染色质结构变异、蛋白质磷酸化和细胞周期调节等多种机制^[23-24]。有报道显示,与正常视网膜相比RB组织样本中circRNA的丰度和表达均显著降低,进一步的生物信息学分析显示这些差异表达的circRNA其宿主基因主要参与染色质修饰和磷酸化^[25]。其中circ_0093996(CircBase ID:cTET1)/miR-183/PDCD4调控网络可能参与RB的形成。还有报道显示circ_0000527(CircBase ID:cFAM158A)可通过发挥海绵作用,吸附miR-646从而间接调节BCL-2蛋白基因来促进RB的增殖、侵袭和转移^[26]。Xing等^[27]研究发现,RB组织和细胞中的circRNA的下调表达程度与RB患者的肿瘤大小及晚期(国际眼内视网膜母细胞瘤分级,international intraocular retinoblastoma classification, IIRC)分级有关,其中hsa_circ_0001649可以作为RB患者整体生存的独立预后指标。Zhao等^[28]研究发现,circ-0075804(CircBase ID:cE2F2)可以通过与HNRNPK结合来提高E2F3的稳定性来促进RB的增殖。这些研究都显示出circRNA可能通过各种复杂机制实现参与RB的发生发展。

3 眼表及眼眶疾病

3.1 角膜新生血管

角膜本身无血管,但许多免疫性、创

伤性或感染性的眼表疾病均可导致角膜新生血管形成。角膜新生血管可使角膜透明性降低,使视力下降甚至失明,但其形成机制尚未完全了解。Zhou 等^[29]经研究发现,在小鼠诱导角膜新生血管模型中无血管角膜和血管化角膜间存在 229 个差异表达的 circRNA。同时在存在血管化的人角膜中 cZFP609 的直系同源物显著增加,而其下游 cKifap3 基因可以提升角膜内皮细胞的增殖、迁移和成管能力,提示 circRNA-cKifap3 可作为治疗角膜新生血管的靶点。

3.2 结膜黑色素瘤 结膜黑色素瘤是一种罕见的高度恶性的眼部肿瘤,其发生发展机制仍不清楚。Shang 等^[30]发现,相较于临近正常组织,结膜黑色素瘤组织中可鉴定出 9300 种差异 circRNA,其中 circMTUS1 在结膜黑色素瘤中表达明显上调。后续研究提示 circMTUS1 可能通过海绵样吸附 miR-622 和 miR-1208 调节 ErbB、MAPK 等信号通路以发挥原癌基因的作用,促进结膜黑色素瘤的发展。因此提出 circMTUS1 可能是结膜黑色素瘤的新型生物标志物。

3.3 翼状胬肉 翼状胬肉是结膜的慢性炎症性病变,是一种常见的眼表疾病,可能与异常细胞增殖、伤口愈合缺陷、基质异常重塑、血管生成和氧化应激等机制有关^[31]。Li 等^[32]发现和正常结膜组织进行配对分析时翼状胬肉组织中约有 669 个 circRNA 异常表达,其中 circ_0085020 (CircBase ID: cLAPTM4B) 上调最为明显。实验证明对 circ_0085020 的沉默抑制了成纤维细胞和上皮细胞的增殖和迁移能力,同时促进了紫外线辐射诱导的翼状胬肉成纤维细胞和上皮细胞的凋亡。进一步的生物信息学分析发现 circ_0085020 介导的调控网络大部分集中在黏着斑信号通路中,由此推测胞质内 circRNA 介导的调控网络可能通过调节细胞外基质重塑,进而调控翼状胬肉的形成。

3.4 甲状腺相关眼病 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是 Graves 病患者的眼部表现,其眼外肌和眼眶脂肪或结缔组织中可发现淋巴细胞的浸润。TAO 被认为是一种自身免疫性疾病,但其发病机制未被完全揭示。Wu 等^[33]在其研究中发现,与对照组的眼眶脂肪和结缔组织相比,TAO 患者差异表达了 163 个 circRNA。其中 circ_14940 (CircBase ID: cEYA1), circ_10135 及 circ_14936 可能通过影响脂肪形成以及 B 细胞免疫激活等方式参与 TAO 的形成。

4 晶状体疾病

4.1 年龄相关性白内障 晶状体蛋白质变性并发生混浊称为白内障,以老年人居多。其特征是不溶性晶状体蛋白的积累、细胞凋亡增加和晶状体上皮细胞增殖分化改变等^[34-35],已成为现今非创伤性视力损害和失明第一大原因^[35]。Liu 等^[36]通过 RNA 测序技术在人正常透明晶状体囊和年龄相关性白内障晶状体囊中鉴定出差异表达的 101 个 circRNA,其中 circ-HIPK3 通过对 miR-193a 的海绵吸附作用影响下游晶状体蛋白基因 CRYAA 的表达,由此揭示出 circ-HIPK3 在年龄相关性白内障的形成和发展中发挥的作用机制。

4.2 代谢性白内障 与非糖尿病患者相比,糖尿病患者白内障的发病年龄较早,并且发展速度更快,这可能与糖尿病性白内障晶状体抗氧化能力受损,以及高血糖症诱导晶状体上皮细胞的异常增殖、凋亡和自噬相关^[37],但确切发病机制未知。Fan 等^[38]在糖尿病性白内障晶状体组织和透明晶状体组织中分析 circRNA 表达谱,并发现 1063 个 circRNA 显著差异表达,其中 circ-KMT2E 的上调可能发挥结合 miR-204-5p 的海绵作用参与糖尿病性白内障的发病,但完整的调控通路仍需进一步的机制研究。

5 葡萄膜疾病

葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM) 是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤,预后较差且可早期转移^[39],严重威胁患者的视力乃至生命,发病机制复杂。Yang 等^[40]使用微阵列分析评估了 UM 组织和正常葡萄膜组织中的 circRNA 表达谱,共鉴定出 50579 个失调的 circRNA。作者通过生物信息学分析发现其下游分子与 WNT, PI3K/Akt, Hippo 等 20 余条癌症相关信号通路相关,并筛选出可能与 UM 发病机制相关 circRNA-miRNA 轴,但未进行更深入的研究。

6 总结与展望

随着深度测序等分子生物学技术的不断发展以及对 circRNA 研究的不断深入^[41], circRNA 在眼科疾病中发挥的功能也不断受到重视^[4]。本文综述了在青光眼、视网膜疾病、晶状体疾病、眼表及眼眶疾病、葡萄膜疾病等眼科疾病的发生发展过程中 circRNA 发挥的重要作用。目前 circRNA 在眼科领域中的研究热点主要集中在血管相关疾病(如视网膜新生血管、角膜新生血管等)或肿瘤相关疾病上,这与 circRNA 在既往研究中的功能发现相一致^[42-44],也反映出 circRNA 调控网络及其功能机制的复杂性、广泛性和多样性。对包括眼科疾病在内的多种疾病的 circRNA 谱系分析,以及对 circRNA 生物学功能和潜在作用机制的进一步探索,依然是当下基础性研究的热点内容。文章中参与相关疾病形成且研究较为深入的 circRNA 调控网络及其作用机制汇总见表 1。

同时,在眼科疾病中 circRNA 的基础性研究仍存在一定的不足:(1)不同眼科疾病中鉴定出的 circRNA 表达丰度,以及同一疾病下不同样本之间鉴定出的 circRNA 种类差异均较大,这可能与不同的测序技术及来源组织有关,因此高稳定性的测序技术以及缜密的功能学验证依然是当下 circRNA 相关研究的基本要求^[41]。(2)眼科领域中大多数机制研究仅基于 circRNA 的海绵效应及其与 miRNA 相互作用形成的调控网络功能,但 circRNA 更多更复杂的调控机制还有待探索,才能够避免在进行目标 circRNA 筛选时出现遗漏。(3)在多种研究中发现了差异表达,但未被现有 circRNA 数据库收录的新型 circRNA,同时传统富集分析和下游靶信号预测等分子生物学信息也存在一定滞后性,因此 circRNA 的相关数据库也亟需更多的基础性研究并加以更新。

circRNA 在各种眼科疾病的发生发展中发挥着重要作用,体现出 circRNA 在眼科疾病中的潜在临床意义:(1)对 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络及其下游产物的

表 1 不同眼科疾病中 circRNA 的差异表达和分子机制

眼科疾病	相关 circRNA	差异表达	下游信号分子或通路	潜在疾病表型
青光眼	cZRNAB1	上调	miR-217/RUNX2	神经胶质激活, RGCs 凋亡
	cZNF609	上调	miR-615/METRN	
糖尿病视网膜病变	cZNF532	上调	miR-29a-3p/NG2, LOXL2 和 CDK2	视网膜周细胞变性和血管 功能障碍
	cHAS2	上调	miR-519d-3p/XIAP	血管内皮细胞功能改变和 血管生成
	cDNMT3B	下调	miR-20b-5p/BAMBI	
	cZNF609	上调	miR-615/MEF2A	
	cC17	上调	miR-646/TNF-α 等	视网膜色素上皮细胞功能 改变
年龄相关性黄斑变性	cZBTB44	上调	miR-578/VEGFA, VCAM1	视网膜内皮细胞功能改变 和脉络膜新生血管
增殖性玻璃体视网膜病变	cCCL3	上调	CCL2, CXCL8, IL-6 和 VEGF-A	人视网膜色素上皮细胞功 能改变
视网膜母细胞瘤	cTET1	下调	miR-183/PDCD4	染色质修饰和磷酸化改变
	cFAM158A	上调	miR-646/BCL-2	视网膜母细胞瘤的增殖, 侵袭和转移
	cE2F2	上调	HNRNPK/E2F3	视网膜母细胞瘤的增殖
角膜新生血管	cZFP609	上调	cKifap3	角膜内皮细胞功能改变
结膜黑色素瘤	cMTUS1	上调	miR-622, miR-1208/ErbB, MAPK, Wnt 等信号通路	发挥原癌基因作用
翼状胬肉	cLAPTM4B	上调	黏着斑信号通路	成纤维细胞和上皮细胞功 能改变
	cEYA1	上调	CCND1 和 TNXB, Wnt, PI3K-Akt 等信号通路	TAO 形成中的脂质形成和 免疫激活等
甲状腺相关眼病	circRNA_10135	上调	钙信号通路, PTGFR 基因信号通路	
	circRNA_14936	上调	miR-10392-3p/TNFRSF19	
	cHIPK3	下调	miR-193a/CRYAA	晶状体上皮细胞的凋亡及 功能改变
糖尿病性白内障	cKMT2E	上调	miR-204-5p	晶状体上皮细胞的异常增 殖, 凋亡和自噬等
葡萄膜黑色素瘤	cRASGRP3 等	上调	WNT, PI3K/Akt, Hippo 等癌症 相关信号通路	发挥原癌基因作用
	cKCNH5 等	下调	WNT, PI3K/Akt, Hippo 等癌症 相关信号通路	

注:依据 circRNA 数据库 circBase (<http://www.circbase.org/>) 中相关信息已将研究中出现的 circRNA 命名格式相互统一,部分新型 circRNA 因数据库未收录故显示原始研究中的命名;视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs); 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)。

研究为我们提供了诸多治疗靶点,各项研究及体内外实验都已证实靶向上调或下调这些关键介质,能够很好地控制疾病发生发展的关键病理特征;(2)由于 circRNA 的稳定性和特异动态表达^[2],其本身及下游产物可作为眼科疾病未来的生物标记物,为眼科疾病的诊断或预后指导新的方向。总之,真正将 circRNA 应用于临床,还需要我们对 circRNA 在不同眼科疾病发生发展中的作用机制,以及对 circRNA 本身的生物学功能和特性进行更多更深层次的研究。

参考文献

1 Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol* 2014;32(5):453-461
 2 Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet* 2019; 20(11):675-691

3 Chen LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(8):475-490
 4 Guo N, Liu XF, Pant OP, et al. Circular RNAs: novel promising biomarkers in ocular diseases. *Int J Med Sci* 2019;16(4):513-518
 5 Wang JJ, Shan K, Liu BH, et al. Targeting circular RNA-ZRNAB1 for therapeutic intervention in retinal neurodegeneration. *Cell Death Dis* 2018; 9(5):540
 6 Wang JJ, Liu C, Shan K, et al. Circular RNA-ZNF609 regulates retinal neurodegeneration by acting as miR-615 sponge. *Theranostics* 2018; 8(12):3408-3415
 7 Gu YH, Ke GJ, Wang L, et al. Altered expression profile of circular RNAs in the serum of patients with diabetic retinopathy revealed by microarray. *Ophthalmic Res* 2017;58(3):176-184
 8 He M, Wang W, Yu HH, et al. Comparison of expression profiling of circular RNAs in vitreous humour between diabetic retinopathy and non-diabetes mellitus patients. *Acta Diabetol* 2020;57(4):479-489

- 9 Jiang Q, Liu C, Li CP, *et al.* Circular RNA - ZNF₅₃₂ regulates diabetes-induced retinal pericyte degeneration and vascular dysfunction. *J Clin Invest* 2020;130(7):3833-3847
- 10 Zhang SJ, Chen X, Li CP, *et al.* Identification and Characterization of Circular RNAs as a New Class of Putative Biomarkers in Diabetes Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(14):6500-6509
- 11 Zhu K, Hu X, Chen H, *et al.* Downregulation of circRNA DMNT3B contributes to diabetic retinal vascular dysfunction through targeting miR-20b-5p and BAMBI. *EBioMedicine* 2019;49:341-353
- 12 Liu C, Yao MD, Li CP, *et al.* Silencing Of Circular RNA-ZNF609 Ameliorates Vascular Endothelial Dysfunction. *Theranostics* 2017;7(11):2863-2877
- 13 Sun H, Kang XL. hsa_circ_0041795 contributes to human retinal pigment epithelial cells (ARPE 19) injury induced by high glucose via sponging miR-646 and activating VEGFC. *Gene* 2020;747:144654
- 14 Zhou H, Song H, Wu Y, *et al.* Oxygen-induced circRNA profiles and coregulatory networks in a retinopathy of prematurity mouse model. *Exp Ther Med* 2019;18(3):2037-2050
- 15 Bhutto I, Luttj G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med* 2012;33(4):295-317
- 16 Liu J, Ye PP, Xu W. Current choroidal neovascularization treatment. *Ophthalmologica* 2013;230(2):55-61
- 17 Liu X, Zhang LW, Wang JH, *et al.* Investigation of circRNA expression profiles and analysis of circRNA-miRNA-mRNA networks in an animal (mouse) model of age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2020;45(9):1173-1180
- 18 Zhou RM, Shi LJ, Shan K, *et al.* Circular RNA-ZBTB44 regulates the development of choroidal neovascularization. *Theranostics* 2020; 10(7):3293-3307
- 19 惠延年.增生性玻璃体视网膜病变:带入21世纪的课题.中华眼底病杂志 1999;2: 3-5
- 20 Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative vitreoretinopathy: a review. *Int Ophthalmol Clin* 2019;59(1):221-240
- 21 Yao J, Hu LL, Li XM, *et al.* Comprehensive circular RNA profiling of proliferative vitreoretinopathy and its clinical significance. *Biomed Pharmacother* 2019;111:548-554
- 22 Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, *et al.* Retinoblastoma. *Lancet* 2012;379(9824):1436-1446
- 23 Ban N, Siegfried CJ, Apte RS. Monitoring neurodegeneration in glaucoma: therapeutic implications. *Trends Mol Med* 2018;24(1):7-17
- 24 Vélez - Cruz R, Johnson DG. The retinoblastoma (RB) tumor suppressor: pushing back against genome instability on multiple fronts. *Int J Mol Sci* 2017;18(8):E1776
- 25 Lyu J, Wang Y, Zheng Q, *et al.* Reduction of circular RNA expression associated with human retinoblastoma. *Exp Eye Res* 2019; 184:278-285
- 26 Chen NN, Chao DL, Li XG. Circular RNA has_circ_0000527 participates in proliferation, invasion and migration of retinoblastoma cells via miR-646/BCL-2 axis. *Cell Biochem Funct* 2020; 38(8): 1036-1046
- 27 Xing L, Zhang L, Feng Y, *et al.* Downregulation of circular RNA hsa_circ_0001649 indicates poor prognosis for retinoblastoma and regulates cell proliferation and apoptosis via AKT/mTOR signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2018; 105:326-333
- 28 Zhao WB, Wang S, Qin TY, *et al.* Circular RNA (circ-0075804) promotes the proliferation of retinoblastoma via combining heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (HNRNPK) to improve the stability of E2F transcription factor 3 E2F₃. *J Cell Biochem* 2020;121(7):3516-3525
- 29 Zhou YF, Shi LJ, Yao J, *et al.* Microarray Analysis of circRNA Expression Pattern in Corneal Neovascularization. *Cornea* 2019; 38(11): 1443-1449
- 30 Shang Q, Li Y, Wang H, *et al.* Altered expression profile of circular RNAs in conjunctival melanoma. *Epigenomics* 2019;11(7):787-804
- 31 Liu T, Liu Y, Xie L, *et al.* Progress in the pathogenesis of pterygium. *Curr Eye Res* 2013;38(12):1191-1197
- 32 Li XM, Ge HM, Yao J, *et al.* Genome - Wide Identification of Circular RNAs as a Novel Class of Putative Biomarkers for an Ocular Surface Disease. *Cell Physiol Biochem* 2018;47(4):1630-1642
- 33 Wu L, Zhou R, Diao J, *et al.* Differentially expressed circular RNAs in orbital adipose/connective tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Exp Eye Res* 2020;196:108036
- 34 Li WC, Kuszak JR, Dunn K, *et al.* Lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non - congenital cataract development in humans and animals. *J Cell Biol* 1995; 130(1):169-181
- 35 Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366(1568):1278-1292
- 36 Liu X, Liu B, Zhou M, *et al.* Circular RNA HIPK3 regulates human lens epithelial cells proliferation and apoptosis by targeting the miR-193a/CRYAA axis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503(4): 2277-2285
- 37 张超, 王陆飞, 董宇晨, 等. 糖尿病性白内障发病机制、流行病学与治疗的新进展.中国老年学杂志 2012; 32(5):1082-1085
- 38 Fan C, Liu X, Li W, *et al.* Circular RNA circ KMT2E is up-regulated in diabetic cataract lenses and is associated with miR-204-5p sponge function. *Gene* 2019;710:170-177
- 39 Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, *et al.* Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol* 2017;11:279-289
- 40 Yang X, Li Y, Liu Y, *et al.* Novel circular RNA expression profile of uveal melanoma revealed by microarray. *Chin J Cancer Res* 2018;30(6): 656-668
- 41 Szabo L, Salzman J. Detecting circular RNAs: bioinformatic and experimental challenges. *Nat Rev Genet* 2016;17(11):679-692
- 42 Zhang HD, Jiang LH, Sun DW, *et al.* CircRNA: a novel type of biomarker for cancer. *Breast Cancer* 2018;25(1):1-7
- 43 Jaé N, Heumüller AW, Fouani Y, *et al.* Long non-coding RNAs in vascular biology and disease. *Vascul Pharmacol* 2019;114:13-22
- 44 Qu S, Liu Z, Yang X, *et al.* The emerging functions and roles of circular RNAs in cancer. *Cancer Lett* 2018;414:301-309