

长链非编码 RNA 在青光眼中的研究进展

胡文^{1,2}, 黄光怡^{2,3}, 徐帆²

引用: 胡文, 黄光怡, 徐帆. 长链非编码 RNA 在青光眼中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(2): 237-242.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.82460207)

作者单位:¹(530001) 中国广西壮族自治区南宁市, 广西中医药大学; ²(530021) 中国广西壮族自治区南宁市, 广西壮族自治区人民医院(广西中医药大学联合培养基地); ³(510060) 中国广东省广州市, 中山大学中山眼科中心

作者简介: 胡文, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 徐帆, 男, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 致盲眼病防治. oph_fan@163.com

收稿日期: 2025-06-06 修回日期: 2025-12-19

摘要

青光眼是全球范围内不可逆致盲性眼病的首要病因, 其病理特征主要表现为视网膜神经节细胞(RGCs)的进行性变性及轴突损伤。尽管相关研究已经取得进展, 但其发病机制尚未完全阐明。近年来, 长链非编码 RNA(lncRNA)在青光眼病理机制中的作用逐渐成为研究热点。研究表明, lncRNA 作为基因表达调节因子, 参与青光眼的发生、发展及治疗应答等病理生理过程。文章系统综述 lncRNA 在青光眼领域研究中的最新进展, 以期为后续研究提供理论依据。

关键词: 长链非编码 RNA; 青光眼; 研究进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.2.08

Advances in the study of long non-coding RNAs in glaucoma

Hu Wen^{1,2}, Huang Guangyi^{2,3}, Xu Fan²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82460207)

¹Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi University of Chinese Medicine Joint Training Base), Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ³Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xu Fan. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi University of Chinese Medicine Joint Training Base), Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. oph_fan@163.com

Received: 2025-06-06 Accepted: 2025-12-19

Abstract

• Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide, characterized by progressive degeneration and axonal loss of retinal ganglion cells (RGCs). Despite extensive research, the mechanisms driving this disease remain incompletely understood. Long non-coding RNA (lncRNA) have recently emerged as critical regulators of glaucoma pathogenesis, modulating gene expression and influencing key processes, including disease onset, progression, and therapeutic response. This review summarizes recent progress on lncRNA in glaucoma and outlines future research directions.

• KEYWORDS: long non-coding RNA; glaucoma; research progress

Citation: Hu W, Huang GY, Xu F. Advances in the study of long non-coding RNAs in glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(2): 237-242.

0 引言

青光眼是一种以视神经损伤和视野缺损为主要特征的不可逆性致盲眼病^[1]。据统计, 全球约有 7 600 万青光眼患者, 其发病率呈逐年上升的趋势; 据预测, 到 2040 年, 患者数量将增至 1.1 亿^[2]。该病不仅对患者的视觉功能与生活质量产生显著负面影响, 也为社会带来了巨大的经济压力。目前, 青光眼的治疗手段以药物和手术为主, 但患者视力和视野仍可能出现进行性损害。因此, 深入探索青光眼的发病新机制及潜在治疗靶点具有重要意义。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸(nt)的非编码 RNA 分子, 由于缺乏蛋白质编码能力, 长期未被充分研究。与 mRNA 相比, 大多数 lncRNA 表达水平较低、缺乏进化保守性, 且具有显著的组织和细胞特异性^[3]。在动物体内, 绝大多数 lncRNA 由 RNA 聚合酶 II 转录生成, 少数由 RNA 聚合酶 I 或 III 转录^[4]。根据基因组定位特征, lncRNA 可分为内含子型、基因间型、双向转录型、反义型和同义重叠型等亚类^[5]。少数 lncRNA 定位于细胞质, 而大多数主要分布于细胞核^[6]。核内 lncRNA 主要参与染色质重塑等基因表达调控, 而胞质 lncRNA 可能调控蛋白质的合成、翻译后修饰和细胞信号传导等过程^[7]。lncRNA 通过参与转录调控、转录后调控(如 mRNA 剪接)、维持细胞器结构及基因组完整性保护等多种途径调节细胞活动^[8]。目前, 已有研究报道 lncRNA 在角膜新生血管、白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变等常见眼部疾病中的作用^[9]。

近年来, lncRNA 调控青光眼的作用受到学者的关注。

本综述旨在系统总结 lncRNA 在青光眼中的遗传背景、表达模式、功能机制及其在临床诊断和治疗中的潜在价值，并为未来研究提供参考。

1 lncRNA 与遗传

青光眼具有明显的遗传易感性，其中原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 是遗传性最强的常见类型之一^[10]。除 MYOC、OPTN 和 TBK1 等经典致病基因外^[11]，lncRNA 近年来也被证实与青光眼的遗传易感性密切相关，其中 MALAT1、LOXL1/LOXL1-AS1 和 CDKN2B-AS1 (ANRIL) 是研究较为深入的代表。

MALAT1 的遗传变异与多种青光眼相关。携带 GGCT 单倍型的正常张力青光眼 (normal tension glaucoma, NTG) 患者疾病风险显著降低 ($OR = 0.31, P < 0.001$)，并伴随血清 MALAT1 与白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平下降、miR-1 表达上调，以及较厚的视网膜神经纤维层和较低的杯盘比，提示该单倍型可能与疾病严重程度相关并有望作为遗传标志物^[12]。在中国汉族人群中，MALAT1 的部分单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点及其单倍型与 POAG 风险显著相关^[13]。目前在青光眼亚型方面的研究尚不全面，现有结果主要集中于特定人群，缺乏多种族和大样本验证。

LOXL1-AS1 的多态性与假性剥脱性青光眼 (pseudoexfoliation glaucoma, PEXG) 密切相关^[14]。新疆维吾尔族病例对照研究发现，LOXL1 启动子区域的多个位点 (rs4886761-C、rs4886467-G、rs4461027-T、rs16958477-A) 增加疾病风险 ($ORs = 1.79 - 2.26, P < 0.001$)，而 rs4558370-G 有保护作用 ($OR = 0.49, P < 0.001$)^[15]。15q24.1 位点人源化小鼠模型研究进一步提示，LOXL1-AS1 转基因表达与青光眼性视网膜损伤相关，说明该位点可能存在复杂的基因调控机制，且 LOXL1-AS1 并非唯一的致病因素^[16]。此外，LOXL1 基因缺陷小鼠表现出早期 RGCs 功能障碍^[17]，进一步支持 LOXL1/LOXL1-AS1 风险变体可能通过调控基因表达参与 PEXG 发病。

CDKN2B-AS1 (ANRIL) 是全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 确认的经典青光眼遗传相关位点^[18]。在北印度 Punjabi 人群中，位于 CDKN2B/CDKN2B-AS1 基因的 SNP rs2157719 的 C 等位基因对闭角型青光眼 (primary angle closure glaucoma, PACG) 显示出显著保护作用 ($OR = 0.64$ ，校正后 $P = 0.003$)^[19]。Liu 等^[20] 对 21 775 名参与者的 Meta 分析揭示，ANRIL 的 SNP 存在种族特异性效应：rs4977756 显著增加白种人 POAG 风险 ($OR = 1.33, P = 0.0009$)，而在亚洲人群中无显著关联 ($OR = 1.06, P = 0.34$)；rs2157719 在亚洲人群中作为保护因子 ($OR = 0.66, P < 0.0001$)，而在白种人中未发现显著关联 ($OR = 0.97, P = 0.93$)；rs10120688 显著增加 POAG 风险 ($OR = 1.36, P < 0.00001$)，但缺乏种族亚组分析。此外，CDKN2B-AS1 突变会促进体外人类神经元细胞的死亡^[21]，提示其可能成为青光眼等神经退行性疾病中的潜在治疗靶点。

综上所述，MALAT1、LOXL1/LOXL1-AS1、CDKN2B-AS1 已被多项研究证实与青光眼遗传易感性相关。然而，

现有证据主要集中在特定人群和亚型，跨种族和大样本验证仍不足。特别是 CDKN2B-AS1 的多种 SNP 在亚洲与白种人人群中呈现出显著差异，提示人群背景在遗传研究中的重要性，也提示其临床应用仍需更多跨种族验证。

2 lncRNA 与青光眼的表达谱

近年来，多项研究发现，青光眼相关组织及体液中 lncRNA 的表达谱发生显著改变，提示其不仅参与疾病发病进程，还可能成为潜在的生物标志物^[22-23]。

通过分析 POAG 患者房水的转录组数据，鉴定出 2 746 个差异表达的 lncRNA (1 399 个上调，1 347 个下调)，并构建 lncRNA-miRNA-mRNA 竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 网络；该网络富集于转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)、核因子-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB)、Wnt 等信号通路，例如通过小梁 (trabecular meshwork, TM) 纤维化和房水流不出障碍，最终调控 POAG 的发生发展，从而可能成为潜在的治疗靶点^[24]。TGF-β2 诱导人 TM 细胞纤维化，导致 319 个 lncRNA 上调，212 个 lncRNA 下调，功能预测表明，这些 lncRNA 可能通过调控细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和炎症反应相关基因的表达，进而参与纤维化过程^[25]。在 POAG 患者的 TM 组织中，一项研究鉴定出 2 179 个 lncRNA 显著上调，3 111 个 lncRNA 显著下调^[23]。通过整合基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 分析，共筛选出 1 933 个差异表达 lncRNA (897 个上调，1 036 个下调)，结合文献挖掘确定 8 个 POAG 相关 miRNA，并构建由 53 个 lncRNA、8 个 miRNA 和 10 个 mRNA 的 ceRNA 网络^[26]。该网络提示 lncRNA 可能通过“海绵效应”竞争 miRNA，调控靶基因表达，从而介导 POAG 病理过程。尽管如此，该模型的功能验证仍需要进一步开展，以排除组织特异性差异偏差。另一项基于 GEO 数据库的研究鉴定出 175 个差异表达 lncRNA，通过特异性 lncRNA 的识别，构建性别特异性 ceRNA 网络，可能通过调控细胞周期、免疫反应和 DNA 修复影响青光眼的进展^[27]。该研究揭示，在 POAG 中，性别差异可能通过 ceRNA 调控 mRNA 表达，参与青光眼发生，并为性别特异性生物标志物提供线索。

总体而言，现有研究多聚焦 POAG 房水和 TM 组织，而对更易获取样本 (如血液和泪液) 的分析仍较有限，同时性别因素纳入不足。这些局限性凸显了开展多中心、多模态研究的必要性，以揭示青光眼中 lncRNA 的动态表达变化及共有调控机制，为青光眼精准诊断和靶向干预提供更全面的线索。

3 lncRNA 与青光眼病理机制

3.1 lncRNA 参与眼内压调节 眼内压升高是青光眼发病的关键致病因素。其中，TM 结构和功能异常以及 ECM 的病理性沉积，会破坏房水循环稳态，从而导致病理性眼压升高。近年来，研究发现 lncRNA 可能通过调控 TM 细胞功能和 ECM 代谢参与眼压调控，为阐释青光眼的分子机制和寻找新的治疗靶点提供了新视角。

在糖皮质激素诱导性青光眼 (steroid-induced

glaucoma, SIG) 小鼠模型中,有研究表明,糖皮质激素可能通过下调 TM 组织中 ANRIL 表达,解除其对 p15 的抑制,进而加速 TM 细胞衰老,导致 TM 结构紊乱及房水流出受阻,从而诱发眼压升高及视功能损害^[28]。在氧化应激作用下,人 TM 细胞中 ENST00000523905 可通过招募转录因子 C/EBP β 上调 TP53INP1 的转录,增强自噬并减少 ECM 沉积,提示其在维持 ECM 稳态中可能发挥保护作用^[29]。相反,另一项氧化应激模型研究显示,PVT1 显著升高,伴随 miR-29a-3p 下调,导致 VEGFA 和 MMP-2 表达增加,促进人 TM 细胞损伤、凋亡和纤维化^[30]。在青光眼模型中,SNHG11 的下调通过 Rho/ROCK 轴抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而影响 TM 细胞增殖与迁移,并促进其自噬及凋亡,表明其在 TM 功能障碍中起关键作用^[31]。这些发现共同揭示,lncRNA 的异常调控可能通过衰老、自噬和 Wnt 信号等多条通路放大氧化应激对 TM 的损伤。

进一步的研究显示,多种 lncRNA 与 ECM 代谢密切相关。例如,在氧化应激状态下,人 TM 细胞中 RP11-820 上调,其通过结合 miR-3178 促进转录因子 MYOD1 的上调,后者与 STAT3 形成复合物,激活 ECM 相关基因转录,导致过度沉积^[32]。另有研究发现,TGF β 2-AS1 在人 TM 细胞中与 TGF- β 2 共定位并协同表达,通过 TGF- β 2 信号通路促进 ECM 沉积,进而影响 TM 结构和功能^[33]。在模拟高眼压诱导的机械应力条件下,SNHG8、ZFHX4-AS1 及 RP11-552M11.4 等 lncRNA 呈现差异表达,提示它们参与机械应力驱动的 ECM 重塑异常和 TM 硬化过程^[34]。这些证据共同表明,氧化应激和机械应力是驱动 lncRNA 介导的 ECM 病理变化的重要病理因素。

综上所述,lncRNA 在调控 TM 细胞存活及 ECM 动态平衡方面发挥重要作用,并通过影响房水动力学参与眼压调控。然而,目前相关研究仍主要停留在体外或动物实验水平,临床层面的证据尚不充分。lncRNA 的异常表达不仅是青光眼病理性眼压升高和 TM 功能障碍的重要分子基础,也为未来开发靶向干预策略提供了新的方向。因此,进一步开展临床研究以验证其诊断和治疗潜力具有重要意义。

3.2 lncRNA 参与视网膜神经节细胞损伤

在青光眼的发生与进展过程中,视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 处于病理损伤的核心环节,其功能状态的改变直接决定疾病进程及视功能受损的程度。既往研究证实,氧化应激、免疫反应、神经营养因子剥夺和兴奋性毒性等多种机制均可诱导青光眼相关 RGCs 的死亡^[35]。近年来,越来越多的证据显示,lncRNA 通过调控 RGCs 凋亡相关信号通路,在青光眼神经退行性变中发挥关键作用,因而可能成为新的分子干预靶点。

已有研究证实,MALAT1 在青光眼中可通过靶向 miR-149-5p 发挥对 RGCs 的保护作用,显示出潜在的治疗价值^[36]。除 MALAT1 外,在视网膜缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, IR) 损伤模型中也鉴定出多种与 RGCs 死亡密切相关的 lncRNA。例如,Ttc3-209 通过吸附 miR-484,上调 Wnt8a 的表达,从而激活促凋亡信号,加重 RGCs 损伤^[37]。ler2 通过 miR-1839/TSPO 轴协同调控

NLRP3/caspase-1/GSDMD 介导的焦亡通路及 cleaved-caspase-3 介导的凋亡通路,驱动 RGCs 死亡;抑制 ler2 可减轻视网膜损伤^[38]。此外,Mbd2-AL1 作为 ceRNA 结合 miR-188-3p,解除其对 Traf3 的抑制,从而促进 caspase-3 依赖的 RGCs 凋亡^[39]。另一项研究发现,MIAT 作为 ceRNA 吸附 miR-203-3p,解除对转录因子 SNAI2 的抑制,诱导凋亡增加、细胞活力下降,并加剧氧化应激和炎症反应,最终加重 RGCs 损伤^[40]。这些结果共同揭示,多种 lncRNA 可通过 miRNA 依赖性通路在 RGC 损伤中发挥作用。

综上所述,lncRNA 在青光眼相关的病理环境下,可通过不同信号通路参与 RGCs 凋亡调控。目前的研究多集中于 lncRNA 作为 ceRNA 调节 miRNA 的机制,而其在染色质修饰、转录调控或蛋白互作等其他层面的作用尚未得到充分探索。未来研究应在拓展机制层面的同时,进一步结合临床样本与体内实验进行验证,以推动 lncRNA 向青光眼神经保护及靶向治疗的转化应用。

3.3 lncRNA 参与视网膜神经炎症

lncRNA 通过调节免疫反应和胶质细胞功能,在青光眼相关的视网膜神经炎症中发挥重要作用,从而影响疾病的发生和进展。

已有研究表明,在视网膜 IR 损伤模型中,181-Rik 缺失可导致 Ucp2 表达上调,S100a8/a9 表达下调,同时增强线粒体融合,降低膜电位和活性氧 (reactive oxygen species, ROS),并减弱有氧糖酵解,从而抑制小胶质细胞活化和 NLRP3 炎性小体形成,缓解炎症反应^[41]。值得注意的是,H19 在 IR 模型中上调,其通过海绵吸附 miR-21,促进 PDCD4 表达,进而激活 NLRP3、抑制 NLRP6 炎性小体,诱导小胶质细胞焦亡和炎性因子释放,最终加重视网膜神经元损伤^[42]。此外,CRNDE 在 Müller 细胞中表达上调,能够调节胶质细胞活性及炎症因子分泌,从而促进视网膜神经退行性变,而其敲除可以改善视网膜功能并减轻病理损伤^[43]。

综上,lncRNA 可通过多条通路调控胶质细胞活性和炎症反应,在青光眼相关的神经退行性损伤中发挥调控作用。鉴于视网膜神经炎症是多细胞参与的复杂级联过程,未来研究需结合动物模型与临床样本,从系统层面阐明 lncRNA 的作用机制,并进一步评估其作为潜在治疗靶点的可行性。

3.4 lncRNA 参与青光眼滤过术后的纤维化

青光眼滤过术后,人 Tenon 囊成纤维细胞 (Tenon's capsule fibroblast cells, HTFs) 的异常增殖和迁移是滤过道瘢痕形成及手术失败的主要原因。近年来研究发现,多种 lncRNA 参与调控 HTFs 的增殖、迁移、自噬及纤维化相关基因表达,提示其可能在术后瘢痕形成过程中具有调控作用,并为抗纤维化治疗提供了潜在的分子干预靶点。

具体而言,LINCO1605 在术后瘢痕组织中显著上调,并与纤维化标记的表达增加相关,其沉默可降低 HTFs 的细胞活力和迁移能力,促进凋亡并抑制自噬,而 TGF- β 可部分逆转这一效应,表明 LINCO1605 可能通过调控自噬与凋亡参与术后纤维化^[44]。LINCO1518 在青光眼组织和 TGF- β 1 处理的 HTFs 细胞中表达上调,通过吸附

hsa-miR-216b-5p 促进细胞增殖、迁移和自噬,提示其可能参与纤维化进程^[45]。H19 在 TGF-β1 处理的 HTFs 中上调,促进细胞增殖和 ECM 沉积,可能通过调节相关基因的表达,提示其可能作为眼部纤维化疾病的潜在治疗靶点^[46]。

综上所述,多种 lncRNA 通过 ceRNA 机制或与蛋白直接互作,调控纤维化相关信号通路,从而在青光眼滤过术后瘢痕形成中发挥促进作用,并为抗纤维化治疗提供潜在分子靶点。

4 lncRNA 与青光眼诊断的生物标志物

lncRNA 在青光眼的发生发展中发挥着重要作用,其在房水、血液和组织中的稳定及差异化表达,为无创诊断和治疗提供了潜在靶点。尽管相关研究仍处于早期阶段,且较 miRNA 研究有限,但已有证据表明 lncRNA 在诊断和治疗方面具有显著潜力。

例如,有研究鉴定出 AL590666.2–hsa-miR-339-5p–UROD 轴可能作为 POAG 的潜在生物标志物^[47]。进一步研究显示,在青光眼患者的房水中,AC120246.2 和 XLOC_006247 的表达上调,而 LOC102551819 则在房水和 TM 中低表达,在虹膜中呈高表达^[48]。Guan 等^[49]通过高通量测序在 PEXG 患者的房水中鉴定出 10 个 m6A 甲基化与表达共失调的 lncRNA,并验证了包括 ENST00000485383 和 ROCK1 在内的关键分子表达上调,这些差异表达的 RNA 分子展现了作为 PEXG 生物标志物的潜力。此外,POAG 患者小梁网组织中,多种特定 lncRNA(ENST00000552367、ENST00000582505、ENST00000609130、NR_029395、NR_038379、ENST00000586949)表达上调,提示其可能参与 TM 功能障碍及青光眼的病理过程^[23]。

综上,这些研究揭示了青光眼不同组织和体液中 lncRNA 差异表达,支持其作为潜在生物标志物和治疗靶点的可能性。然而,其特异性和普适性尚需在不同亚型及人群中进一步验证,并依赖更大规模研究加以确认。

5 lncRNA 与青光眼治疗中的应用前景

随着对 lncRNA 在青光眼发病机制研究的深入,靶向药物、外泌体及基因沉默等逐渐成为具有潜力的治疗策略。通过调控 lncRNA 表达,有望实现眼压控制、神经保护及抗炎抗凋亡效应,为精准治疗提供新的分子靶点。

在神经保护方面,部分药物可通过调控 lncRNA 减轻 RGCs 的氧化应激损伤和凋亡。例如,Carboxymethylated chitosan 上调 THOR 并激活其下游 IGF2BP1,降低 ROS 水平,从而缓解氧化应激诱导的 RGCs 损伤;值得注意的是,THOR 与 IGF2BP1 存在相互促进关系,提示该通路在抗氧化损伤中具有关键作用^[50]。此外,Acteoside 可通过上调 CASC2,抑制 miR-155 表达,进而激活 mTOR 信号通路,从而减轻 H₂O₂ 诱导的 RGC 自噬和凋亡,提高细胞存活率^[51]。间充质干细胞来源的外泌体也被证实具有保护作用。将 TNF-α 刺激的牙龈间充质干细胞外泌体注射到小鼠玻璃体内,可通过 MEG3/miR-21-5p/PDCD4 轴传递 miR-21-5p,显著减轻 IR 诱导的视网膜炎症和细胞丢失^[52]。这些结果提示,药物及外泌体介导的 lncRNA/miRNA 调控网络在缓解青光眼相关视网膜损伤中具有应

用潜力。

在房水动力学和滤过道纤维化调控方面,lncRNA 基因沉默提供了新的思路。Liu 等^[31]通过 siRNA 在青光眼人 TM 细胞中敲低 SNHG11,发现其可抑制细胞增殖和迁移,并激活凋亡与自噬。另一研究显示,沉默 GAS5 可抑制 H₂O₂ 诱导的人 TM 细胞凋亡,减少 ECM 沉积^[53]。在 PEXG 中,Schmitt 等^[14]报道,敲低 LOXL1-AS1 可引起 ECM 稳态、机械信号传导及细胞形态的细胞类型特异性变化,提示其在小梁网和 Schlemm 管细胞稳态调控中的作用。Ma 等^[54]进一步发现,沉默 FAM225B 可通过抑制自噬,减缓术后瘢痕成纤维细胞的增殖和迁移,并诱导其凋亡及 ROS 升高,从而为术后瘢痕的治疗提供新思路。

综上所述,靶向药物、外泌体及基因沉默在干预治疗青光眼相关病理过程均显示出应用潜力。这提示以 lncRNA 为靶点的治疗策略可能成为青光眼及其并发症治疗的新方向,但其具体作用机制与临床可行性仍需进一步验证。

6 总结和展望

青光眼是全球导致不可逆失明的主要原因,其早期症状通常不明显,患者多在中晚期才被确诊。即使通过控制眼压或手术治疗,视力仍可能持续下降,因此早期诊断、明确病理机制及制定个体化干预策略仍是临床和科研亟需解决的问题。近年来,lncRNA 在青光眼中的调控作用逐渐受到关注。本文从遗传相关性、表达谱特征、病理机制、生物标志物及治疗前景等方面,对 lncRNA 在青光眼中的研究进展进行了系统综述,为其功能提供了新的证据支持。

目前研究仍存在局限:(1)人群覆盖有限,不同性别、种族及亚型的 lncRNA 特异性差异增加诊断难度;(2)多数候选标志物来源于房水或小梁网组织,临床采集挑战大;(3)lncRNA 在眼压调控、RGCs 凋亡、视网膜炎症及 HTFs 纤维化等病理过程中的作用复杂,导致功能研究难度高;(4)靶向治疗的安全性、特异性和全身效应需评估。未来研究可扩大人群及种族覆盖,纳入性别因素,揭示亚型特异性;开发体液无创检测,实现早期筛查与动态监测;深入解析 lncRNA 机制,并探索靶向策略。总体而言,系统揭示 lncRNA 功能有助于发现生物标志物和治疗靶点,为青光眼早期诊断、预后评估及个体化治疗提供科学依据。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 胡文论文选题与修改;黄光怡论文修改;徐帆选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma. Lancet, 2017, 390 (10108):2183–2193.
- [2] Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology, 2014, 121(11):2081–2090.
- [3] Montero JJ, Trozzo R, Sugden M, et al. Genome-scale pan-cancer interrogation of lncRNA dependencies using CasRx. Nat Methods, 2024, 21(4):584–596.

- [4] Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(6):430–447.
- [5] Chodurska B, Kunej T. Long non-coding RNAs in humans: Classification, genomic organization and function. *Noncoding RNA Res*, 2025, 11:313–327.
- [6] Mas-Ponte D, Carlevaro-Fita J, Palumbo E, et al. LncATLAS database for subcellular localization of long noncoding RNAs. *RNA*, 2017, 23(7):1080–1087.
- [7] Xiao YN, Ren YR, Hu WT, et al. Long non-coding RNA-encoded micropeptides: functions, mechanisms and implications. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1):450.
- [8] Ferrer J, Dimitrova N. Transcription regulation by long non-coding RNAs: mechanisms and disease relevance. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(5):396–415.
- [9] Moallemi Rad L, Sadoughi MM, Nicknam A, et al. The impact of non-coding RNAs in the pathobiology of eye disorders. *Int J Biol Macromol*, 2023, 239:124245.
- [10] Wang K, Gaitsch H, Poon H, et al. Classification of common human diseases derived from shared genetic and environmental determinants. *Nat Genet*, 2017, 49(9):1319–1325.
- [11] Han XK, Gharakhani P, Hamel AR, et al. Large-scale multitrait genome-wide association analyses identify hundreds of glaucoma risk loci. *Nat Genet*, 2023, 55(7):1116–1125.
- [12] Yue JL, Zheng SF. Analysis of association between MALAT1 haplotype and the severity of normal-tension glaucoma (NTG). *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21):9918–9926.
- [13] Huang GQ, Liang D, Luo LD, et al. Significance of the lncRNAs MALAT1 and ANRIL in occurrence and development of glaucoma. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(2):e24215.
- [14] Schmitt HM, Hake KM, Perkumas KM, et al. Lysyl oxidase-like 1-antisense 1 (LOXL1-AS1) lncRNA differentially regulates gene and protein expression, signaling and morphology of human ocular cells. *Hum Mol Genet*, 2023, 32(21):3053–3062.
- [15] Ma YN, Yang MT, Chen XY, et al. DNA polymorphism of the LOXL1 promoter region in exfoliation syndrome in uyghur individuals in Xinjiang, China. *J Ophthalmol*, 2022, 2022:9342635.
- [16] Meyer KJ, Mercer HE, Roos BR, et al. Minimal phenotypes in transgenic mice with the human LOXL1/LOXL1-AS1 locus associated with exfoliation glaucoma. *Vis Res*, 2024, 223:108464.
- [17] Kuchtey RW, Insignares S, Yang TS, et al. In search of mouse models for exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*, 2024, 267:271–285.
- [18] O'Brien L, Hurley DJ, O'Leary M, et al. The pleiotropic effect of ANRIL in glaucoma and cardiovascular disease. *Biomedicines*, 2025, 13(7):1617.
- [19] Thakur N, Kupani M, Mannan R, et al. Genetic association between CDKN2B/CDKN2B-AS1 gene polymorphisms with primary glaucoma in a North Indian cohort: an original study and an updated meta-analysis. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1):1.
- [20] Liu SS, Chen SW, Niu TT. Genetic association between CDKN2B-AS1 polymorphisms and the susceptibility of primary open-angle glaucoma (POAG): a meta-analysis from 21,775 subjects. *Ir J Med Sci*, 1971, 2022, 191(5):2385–2392.
- [21] Ohno-Oishi M, Zou MA, Sato K, et al. SH-SY5Y human neuronal cells with mutations of the CDKN2B-AS1 gene are vulnerable under cultured conditions. *Biochem Biophys Rep*, 2024, 38:101723.
- [22] Rong R, Wang MX, You ML, et al. Pathogenesis and prospects for therapeutic clinical application of noncoding RNAs in glaucoma: Systematic perspectives. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10):7097–7116.
- [23] Zhang F, Zhao Y, Cao MD, et al. The potential role of long noncoding RNAs in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(12):3805–3814.
- [24] Wang XQ, Chen M, Liu LQ, et al. Integrated aqueous humor CeRNA and miRNA-TF-mRNA network analysis reveals potential molecular mechanisms governing primary open-angle glaucoma pathogenesis. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(2):553–559.
- [25] Liu JF, Wu XP, Guo JH, et al. Integrative analysis of mRNA, lncRNA, circRNA, and miRNA to investigate the anti-fibrotic activity of silibinin in TGF- β 2-treated human trabecular meshwork cells. *BMC Genomics*, 2025, 26(1):814.
- [26] Li HY, Ye Z, Li ZH. Identification of the potential biological target molecules related to primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1):188.
- [27] Chen JX, Zhang C, Peng JY, et al. Gender-specific lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network to reveal potential genes for primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*, 2023, 236:109668.
- [28] Wan PX, Huang SY, Luo YT, et al. Reciprocal regulation between lncRNA ANRIL and p15 in steroid-induced glaucoma. *Cells*, 2022, 11(9):1468.
- [29] Tie JJ, Guo JH, Huang YJ, et al. A novel lncRNA enhances autophagy to suppress extracellular matrix via modulating TP53INP1 in human trabecular meshwork cells under oxidative stress. *Sci Rep*, 2025, 15(1):5049.
- [30] Gong QY, Zhou DJ, Chen C, et al. Knockdown of lncRNA PVT1 protects human trabecular meshwork cells against H₂O₂-induced injury via the regulation of the miR-29a-3p/VEGF/MMP-2 axis. *Heliyon*, 2024, 10(1):e23607.
- [31] Liu L, Yang XJ, Zhang JJ, et al. Long non-coding RNASNHG11 regulates the Wnt/ β -catenin signaling pathway through rho/ROCK in trabecular meshwork cells. *FASEB J*, 2023, 37(4):e22873.
- [32] Shen WC, Huang BQ, He Y, et al. Long non-coding RNA RP11-820 promotes extracellular matrix production via regulating miR-3178/MYOD1 in human trabecular meshwork cells. *FEBS J*, 2020, 287(5):978–990.
- [33] Lv YJ, Zhang ZH, Xing XL, et al. lncRNA TGF β 2-AS1 promotes ECM production via TGF- β 2 in human trabecular meshwork cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(4):881–888.
- [34] Guo JH, Wu YF, Sun Y, et al. Bioinformatics-based screening of key lncRNAs for modulating the transcriptome associated with glaucoma in human trabecular meshwork cells. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(3):91.
- [35] 祝悦, 张秋阳, 曹国凡. 青光眼中视网膜神经节细胞死亡的生物标志物研究进展. *国际眼科杂志*, 2025, 25(5):781–786.
- [36] Wang LL, Gong J, Wang JL, et al. Long non-coding RNA MALAT1 alleviates the elevated intraocular pressure (eiop)-induced glaucoma progression via sponging miR-149-5p. *Curr Eye Res*, 2021, 46(6):903–911.
- [37] Zhang R, Feng YQ, Lu JF, et al. lncRNA Ttc3-209 promotes the apoptosis of retinal ganglion cells in retinal ischemia reperfusion injury by targeting the miR-484/Wnt8a axis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(3):13.
- [38] Zeng Z, You ML, Rong R, et al. Translocator protein 18 kDa regulates retinal neuron apoptosis and pyroptosis in glaucoma. *Redox Biol*, 2023, 63:102713.

- [39] Ge YN, Zhang R, Feng YQ, et al. Mbd2 mediates retinal cell apoptosis by targeting the lncRNA Mbd2-AL1/miR-188-3p/Traf3 axis in ischemia/reperfusion injury. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 1250–1265.
- [40] Fu WN, Gu H, Ye YY. Long noncoding RNA MIAT modulates chronic retinal ischemia-reperfusion injury in mice via the microRNA-203-3p/SNAI2 axis. *Chem Res Toxicol*, 2023, 36(11): 1683–1692.
- [41] Zheng XT, Wang MW, Liu ST, et al. A lncRNA – encoded mitochondrial micropeptide exacerbates microglia – mediated neuroinflammation in retinal ischemia/reperfusion injury. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 126.
- [42] Wan PX, Su WR, Zhang YY, et al. LncRNA H19 initiates microglial pyroptosis and neuronal death in retinal ischemia/reperfusion injury. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 176–191.
- [43] Sun TT, Li XM, Zhu JY, et al. Regulatory effect of long-stranded non-coding RNA-CRNDE on neurodegeneration during retinal ischemia-reperfusion. *Heliyon*, 2022, 8(10): e10994.
- [44] Shang QF, Yang YH, Li HZ. LINC01605 knockdown induces apoptosis in human Tenon's capsule fibroblasts by inhibiting autophagy. *Exp Ther Med*, 2022, 23(5): 343.
- [45] Kong N, Bao YL, Zhao HX, et al. Long noncoding RNA LINC01518 modulates proliferation and migration in TGF-β1-treated human tenon capsule fibroblast cells through the regulation of hsa-miR-216b-5p. *Neuromolecular Med*, 2022, 24(2): 88–96.
- [46] Zhu HR, Dai L, Li XB, et al. Role of the long noncoding RNA H19 in TGF-β1-induced Tenon's capsule fibroblast proliferation and extracellular matrix deposition. *Exp Cell Res*, 2020, 387(2): 111802.
- [47] Wang LY, Yu TY, Zhang XH, et al. Network integration analysis and immune infiltration analysis reveal potential biomarkers for primary open-angle glaucoma. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 793638.
- [48] You ML, Rong R, Zeng Z, et al. Integrated analysis of long non-coding RNAs and mRNAs associated with glaucoma *in vitro*. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1087442.
- [49] Guan JY, Chen XH, Li ZD, et al. Role of N6-methyladenosine-related lncRNAs in pseudoexfoliation glaucoma. *Epigenetics*, 2024, 19(1): 2348840.
- [50] Wu XL, Liu YY, Ji Y. Carboxymethylated chitosan alleviated oxidative stress injury in retinal ganglion cells via lncRNA-THOR/IGF₂BP₁ axis. *Genes Genomics*, 2021, 43(6): 643–651.
- [51] Xi XT, Ma J, Chen QB, et al. Acteoside attenuates hydrogen peroxide-induced injury of retinal ganglion cells via the CASC2/miR-155/mTOR axis. *Ann Transl Med*, 2022, 10(1): 5.
- [52] Yu ZY, Wen YW, Jiang N, et al. TNF-α stimulation enhances the neuroprotective effects of gingival MSCs derived exosomes in retinal ischemia – reperfusion injury via the MEG3/miR – 21a – 5p axis. *Biomaterials*, 2022, 284: 121484.
- [53] Meng J, Yang X, Huang XT, et al. Long non-coding RNA GAS5 knockdown attenuates H₂O₂-induced human trabecular meshwork cell apoptosis and promotes extracellular matrix deposition by suppressing miR-29b-3p and upregulating STAT3. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(3): 516–526.
- [54] Ma XP, Liu LL. Knockdown of FAM225B inhibits the progression of the hypertrophic scar following glaucoma surgery by inhibiting autophagy. *Mol Med Rep*, 2021, 23(3): 204.