

# MicroRNAs 在糖尿病视网膜病变中的相关研究进展

黎晓冬<sup>1</sup>, 武海燕<sup>1</sup>, 何润西<sup>1</sup>, 谢学军<sup>2</sup>, 徐铭超<sup>1</sup>

引用: 黎晓冬, 武海燕, 何润西, 等. MicroRNAs 在糖尿病视网膜病变中的相关研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(5):813-817

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81473735)

作者单位: <sup>1</sup>(610075) 中国四川省成都市, 成都中医药大学;

<sup>2</sup>(610072) 中国四川省成都市, 成都中医药大学附属医院眼科

作者简介: 黎晓冬, 在读博士研究生, 研究方向: 中医治疗眼底病的临床研究。

通讯作者: 谢学军, 毕业于成都中医药大学, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医防治眼底疾病的基础和临床研究. xxj8848@163.com

收稿日期: 2021-07-16 修回日期: 2022-04-07

## 摘要

MicroRNAs (miRNAs) 是一种小分子非编码 RNA, 是转录后调节基因表达关键因子, 参与调控细胞分化、增殖和新陈代谢等多种生物学过程。在糖尿病视网膜病变 (DR) 发生发展过程中 miRNAs 表达差异改变明显, 国内外多项研究表明 miRNAs 调控基因的表达与 DR 生理病理机制关系密切。部分特异性表达的 miRNAs 可以通过调控视网膜中氧化应激与炎症反应水平等影响 DR 发生发展, 因此通过增强或抑制这部分 miRNAs 可以延缓 DR 病情进展。单个或多个 miRNAs 的组合可以作为 DR 新型的转录组学生物标志物, 也是未来治疗 DR 的潜在有效靶点。目前针对血液或体液中特定 miRNAs 的检测有助于 DR 的早期干预治疗和病情随访追踪。因此, 本文主要对 miRNAs 及其参与调控 DR 的分子机制、治疗前景及生物标志物的相关研究进展作一综述。

关键词: MicroRNAs; 糖尿病视网膜病变; 血管内皮生长因子; 生物标志物; 氧化应激; 炎症反应

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.23

## Advances in the study of MicroRNAs in diabetic retinopathy

Xiao-Dong Li<sup>1</sup>, Hai-Yan Wu<sup>1</sup>, Run-Xi He<sup>1</sup>,  
Xue-Jun Xie<sup>2</sup>, Ming-Chao Xu<sup>1</sup>

Foundation item: The National Nature Science Foundation of China (No.81473735)

<sup>1</sup>Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xue-Jun Xie. Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. xxj8848@163.com

Received: 2021-07-16 Accepted: 2022-04-07

## Abstract

• MicroRNAs (miRNAs) are micromolecule non-coding RNA that play a key role in post-transcriptional regulation of gene expression and are involved in regulating various biological processes such as cell differentiation, proliferation and metabolism. The expression of miRNAs varies significantly in the process of the occurrence and development of diabetic retinopathy (DR), many domestic and foreign studies have shown that miRNAs are closely related to the physiological and pathological mechanism of DR by regulating gene expression. Partial miRNAs that specifically expressed can regulate the level of oxidative stress and inflammatory response in the retina and affect the occurrence and development of DR. Therefore, the progression of DR can be delayed by enhancing or inhibiting these miRNAs. The combination of single or multiple miRNAs can serve as novel transcriptome biomarkers for DR, and it is also a potential effective target for future treatment of DR. Current detection of specific miRNAs in blood or body fluids is helpful for early intervention and follow-up of DR. Therefore, this review focuses on the research progress of miRNAs and their molecular mechanisms, therapeutic prospects and biomarkers involved in DR regulation.

• KEYWORDS: MicroRNAs; diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor; biomarker; oxidative stress; inflammation

Citation: Li XD, Wu HY, He RX, et al. Advances in the study of MicroRNAs in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(5):813-817

## 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病眼部的主要慢性致盲并发症, 当前已成为我国重要的公共卫生安全问题。随着研究的深入, DR 不仅是单纯的进展性微血管病变, 而且是一种视网膜神经血管单元 (神经元、胶质细胞、血管内皮细胞及周细胞等) 受损的多组织病变, 以视网膜血管通透性增加、新生血管生成和神经退行性改变为主要特征, 目前临床应用治疗 DR 的靶点主要

是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 对视网膜微血管内皮细胞和周细胞信号转导以及炎症细胞因子等新疗法也在探索中<sup>[1]</sup>。临床常用的视网膜激光光凝及抗 VEGF 等治疗方式都有一定的局限性, 且复发率高, 因此从基因水平深入探究发病机制有利于进一步提高 DR 的防治水平。MicroRNAs (miRNAs) 调控着人类大部分基因, 参与人体各种疾病的发生发展。近年来基于 miRNAs 靶基因和信号通路的研究表明 miRNAs 在 DR 发病机制中发挥着关键的调控功能<sup>[2]</sup>, 故本文将对 miRNAs 及其参与 DR 的发病机制和治疗前景等相关研究予以综述。

## 1 miRNAs 概述

miRNAs 是一类由 22~25 个核苷酸组成的小分子单链非编码 RNA, 第一个 miRNA 是 1993 年在秀丽隐杆线虫中被首次发现的, 是由 lin-4 基因产生的一种短 RNA, 其在转录后抑制 lin-14 mRNA<sup>[3]</sup>, 即 miRNAs 通常在转录后调节基因表达, 可下调或抑制靶向转录本的蛋白质水平。目前研究发现 miRNAs 并非线虫独有, 它广泛存在于不同的动植物中<sup>[4]</sup>; 在 miRNAs 储存数据库 miRBase 中列出了人类含有的 1917 个前体 miRNAs (pre-miRNAs) 和 2654 个成熟 miRNAs<sup>[5]</sup>, 超过 60% 的人类蛋白质编码基因含有预测的 miRNAs 靶点<sup>[6]</sup>, 一个 miRNA 可以调节一个甚至几百个基因, 而多个 miRNAs 也可以只调节一个基因。多项动物研究证实生成 miRNAs 的两种关键酶 Dicer1、Drosha 以及 DiGeorge 综合征关键区基因 8 (DiGeorge syndrome key region gene 8, DGCR8) 的缺失导致动物模型表现出胚胎致死性, 这表明 miRNAs 在哺乳动物发育、细胞分化和动态平衡中极其重要<sup>[7-8]</sup>。

**1.1 miRNAs 的产生和作用机制** miRNAs 的产生是一个复杂的多步骤过程, 主要通过 RNA 聚合酶 II、转录因子和 RNA 结合蛋白在细胞核中转录成发夹样的原始 miRNAs (pri-miRNAs), 随后由 DGCR8 和内切酶 Drosha 组成的复合体特异性切割 pri-miRNAs, 得到约 70 个核苷酸组成的 pre-miRNAs, 同时输出蛋白 5 又将 pre-miRNAs 从细胞核转运到细胞质中进一步加工, 由发夹酶 Dicer 切割 pre-miRNAs 末端发夹结构样环后产生两条 miRNA 双链; RNA 诱导沉默复合物与 miRNAs 双链中的一条形成 miRNAs 诱导的沉默复合物 (miRNA-induced silencing complex, miRISC), 另外一条 miRNAs 链则被舍弃; miRISC 中的关键蛋白阿尔古 2 蛋白 (argonaute 2 protein, AGO2) 携带成熟的 miRNAs 识别位于靶 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3' UTR) 的互补序列, 并促进 mRNA 的翻译抑制或降解<sup>[9-10]</sup>。

**1.2 miRNAs 的功能** miRNAs 调控基因表达的功能决定细胞发育、增殖分化、死亡以及脂质代谢等重要进程, 具有广泛性和多样性。最初学者们认为 miRNAs 只在产生 miRNAs 的细胞中调节其靶 mRNA 的表达。然而, 最新研究发现 miRNAs 也可以从细胞分泌到循环系统影响全身各个靶器官<sup>[11]</sup>, 那么血清或体液中 miRNAs 则有望成为早期诊断各种代谢性疾病的生物标记物和潜在治疗靶点, 如

肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化等<sup>[12]</sup>。另有研究表明分泌的 miRNAs, 尤其是细胞外囊泡中分泌的 miRNAs, 如外泌体, 可以介导不同组织之间的旁分泌和内分泌信号传导, 从而调节基因表达和远端细胞功能<sup>[13]</sup>。

## 2 miRNAs 与视网膜疾病的相关研究

miRNAs 在视网膜正常发育、结构及功能中起着重要作用<sup>[14]</sup>。Karali 等<sup>[15]</sup>利用高通量测序技术分析人类视网膜中 miRNAs 表达, 研究数据显示几乎 1/5 已知人类 miRNAs 在神经视网膜中表达, 如 miR-182-5p、miR-183-5p、miR-96-5p、miR-124-3p、miR-9-5p。在视网膜表达的 miRNAs 中, 90% 以上存在同分异构体, 已有研究证明, 人类 miR-204 种子区修饰的异构体杂合突变是导致视网膜营养不良和双眼缺损的常染色体显性遗传病的原因<sup>[16]</sup>。这些在视网膜中特异性高表达的 miRNAs 不仅在维持视网膜功能方面具有重要的作用, 且与视网膜疾病的发生发展以及预后转归也有密切联系。

## 3 miRNAs 与 DR 的相关研究

目前研究较多的与氧化应激、炎症及 VEGF 等相关且在 DR 发生发展中发挥作用的 miRNAs 见表 1。

**3.1 miRNAs 与氧化应激和炎症** 氧化应激和炎症反应是参与 DR 的关键发病机制, 高血糖诱导的晚期糖基化终末产物/受体、多元醇途径、蛋白激酶 C 激活和氨基己糖途径的增加, 产生氧化应激、活性氧 (ROS) 积聚及细胞凋亡, 促进促炎介质和趋化因子产生, 诱发视网膜神经退行性改变, 并导致血-视网膜屏障破坏、血管通透性增加及新生血管生成, 加重 DR 神经血管功能障碍<sup>[17]</sup>。Chen 等<sup>[18]</sup>研究发现 miR-455-5p 通过下调细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的表达减少高糖诱导的视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞内 ROS、丙二醛以及 NADPH 氧化酶的含量, 并抑制炎症因子白介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 释放; 此外, 增强 miR-455-5p 的表达能提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性, 降低 Bcl-2 凋亡蛋白的表达, 表明 miR-455-5p 是通过靶向 SOCS3 抑制细胞凋亡、氧化应激和炎症反应, 从而减轻 RPE 细胞的损伤, 因此 miR-455-5p 可能成为治疗 DR 新的靶点。近期研究显示, miR-144-3p 的过表达能通过下调核因子红系相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 及其抗氧化靶基因的表达加剧 RPE 细胞的氧化应激反应, 而 miR-144-3p 抑制剂可保护动物模型 RPE 的完整性和功能, 增强抗氧化基因的表达, 减轻氧化应激, 故 miR-144-3p 也具有延缓 DR 病程进展的作用<sup>[19]</sup>。

去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) 是 miRNA-195 的靶基因, 具有抑制氧化应激和炎症反应的作用, Mortuza 等<sup>[20]</sup>发现高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞 (human retinal endothelial cells, HRECs) 中的 miRNA-195 与 SIRT1 表达呈负相关, 抑制 miRNA-195 可以上调 SIRT1 的表达, 从而促进抗氧化和抗炎作用, 抑制 HRECs 凋亡, 缓解 DR 微血管损伤。

**3.2 miRNAs 与 VEGF** 高血糖导致缺氧引起血管内皮细

表 1 DR 相关的 miRNAs

主要靶点	miRNAs
氧化应激、炎症	miR-455-5p <sup>[18]</sup> 、miR-144-3p <sup>[19]</sup> 、miRNA-195 <sup>[20]</sup>
VEGF	miR-152 <sup>[22]</sup> 、miR-15b <sup>[23]</sup> 、miR-200b <sup>[25]</sup> 、miR-424 <sup>[28]</sup> 、miR-199a-3p <sup>[29]</sup> 、miR-150-5p、 miR-21-3p、miR-30b-5p <sup>[30]</sup>
其它(HK2、ASM、Col IV)	miR-384-3p <sup>[33]</sup> 、miR-15a <sup>[35]</sup> 、miR-29a <sup>[36]</sup>

胞功能异常和 VEGF 表达增加, VEGF 诱导血管通透性增加以及新生血管生成是 DR 微血管病变的重要代偿反应<sup>[21]</sup>。同时, VEGF 的表达水平也能反映早期 DR 的病情进展。

近年来已有研究证明 miRNAs 通过靶向 3' UTR 控制 VEGF 的表达影响 DR 发病, 如增强 miR-152 的表达则直接作用于肾素受体 3' UTR, 下调肾素受体表达水平并调节肾素-血管紧张素系统, 降低高糖条件下 HRECs 中 VEGF、血管内皮生长因子受体-2 (VRGFR-2) 和转化生长因子  $\beta$ 1 的表达<sup>[22]</sup>, 改善 DR 微血管病变。Yang 等<sup>[23]</sup> 利用生物信息学分析发现 VEGF 作为 miR-15b 的靶基因, miR-15b 能下调 VEGF 的表达, RNA 测序技术等发现增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者的血液中循环 miR-15b 与 VEGF 直接相关, 体外实验用 miR-15b 模拟物转染 HRECs 进一步证实 miR-15b 通过直接靶向 VEGF 的 3' UTR 区域调控 VEGF 转录, 相反, 在培养中过表达 miR-15b 可抑制 VEGF 的转录和蛋白表达, 且呈剂量依赖关系; 随后发现通过在糖尿病 Goto-Kakizaki (GK) 大鼠玻璃体内注射 miR-15b 又可以改善 DR 的病理指标, 如微血管密度、血管迂曲、微动脉瘤、毛细血管无灌注和荧光素渗漏等。促血管生成因子 VEGF-A 通过促进内皮细胞的存活、迁移和增殖增强血管通透性<sup>[24]</sup>, 与 DR 发病机制密切相关。与正常人相比, DR 患者 miR-200b 表达降低, VEGF-A 表达增加, 且 miR-200b 可能通过下调靶基因 VEGF-A mRNA 的表达<sup>[25]</sup> 延缓 DR 发生, 因此 miR-200b 可能是治疗 DR 的一种有前景的靶点。

缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 是促进缺氧适应的转录因子, 参与视网膜组织新陈代谢、应激和对低氧条件的适应, 在多种缺血性和炎症性视网膜疾病中发挥关键作用, 尤其是在 DR 中 HIF 会增加 VEGF 和其他缺氧调节基因产物的表达; VEGF 的高表达会导致血管通透性增加、新生血管形成, 并且会促进视网膜血管的闭合, 从而形成无灌注区加剧缺血缺氧并产生恶性循环<sup>[26-27]</sup>。既往研究显示, 在缺氧诱导的血管内皮细胞中 miR-424 表达增加并调节 HIF-1 $\alpha$  促进病理血管生成<sup>[28]</sup>。色素上皮衍生因子 (pigment epithelial-derived factor, PEDF) 与 VEGF 的动态平衡对于 DR 病理血管生成十分关键, Wu 等<sup>[29]</sup> 研究发现 miR-199a-3p 直接抑制 HIF mRNA 转录从而减少 VEGF 表达, VEGF 成为 miR-199a-3p 潜在靶点, PEDF 是 miR-363 的潜在靶点, 且 miR-363 在 DR 中表达增加, 而 miR-199a-3p 表达下调, 这表明 miR-199a-3p 和 miR-363 可能分别在 DR 发生发展过程中调节 VEGF

和 PEDF 的表达。近期研究发现, 在 DR 患者的微血管内皮细胞中 miR-150-5p 降低和 miR-21-3p、miR-30b-5p、HIF-1 $\alpha$  升高可能共同导致异常血管生成, 具体机制还需要进一步研究<sup>[30]</sup>。

**3.3 其它** 己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 是葡萄糖代谢的关键因子, 既往研究报道肝癌中上调的 HK2 可以促进内皮细胞血管生成, 也是 miR-384-3p 的靶基因<sup>[31]</sup>, 血小板-内皮细胞黏附分子 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1) 可以促进内皮细胞迁移和血管生成<sup>[32]</sup>。近期研究发现 DR 小鼠中 HK2、PECAM-1 呈高水平表达, miR-384-3p 是低表达状态, 研究数据进一步证实 miR-384-3p 过表达通过下调 HK2 的表达抑制 DR 小鼠视网膜新生血管生成, 体外实验证实 miR-384-3p 模拟物可降低 HK2 的表达, 达到减少细胞增殖和视网膜微血管内皮细胞管状形成的目的<sup>[33]</sup>。

酸性鞘磷脂酶 (ASM) 是一种将鞘磷脂转化为促炎和促凋亡的神经酰胺酶, 与其他视网膜细胞相比, 糖尿病患者视网膜内皮细胞中 ASM 的激活程度最高, 内皮细胞是 ASM 的主要来源<sup>[34]</sup>。Wang 等<sup>[35]</sup> 对 DR 患者 HRECs 中差异表达的 miRNAs 进行阵列整理分析后确定 miR-15a 可能是一种同时抑制 ASM 和 VEGF-A 激活的 miRNA, 体外研究表明 miR-15a 通过直接靶向 ASM mRNA 的 3' UTR 负向调节 ASM 的表达, 且此研究中 DR 小鼠 miR-15a 的表达降低直接导致视网膜内 ASM 活化、VEGF-A 及促炎因子的产生, 导致视网膜内皮细胞通透性增加、细胞凋亡及血管生成。因此, miR-15a 是针对 DR 抗炎和抗血管生成的双重靶点。

骨桥蛋白介导 HRECs 细胞外基质中 IV 型胶原 (Col IV) 合成异常, 从而导致基底膜增厚是早期 DR 最显著的特征, 近期研究报道 miR-29a 是一种显著的针对和直接下调 Col IV 表达的 miRNA, 表明骨桥蛋白可能是通过抑制 miR-29a 途径上调 HRECs 中 Col IV 的表达参与 DR 发病机制<sup>[36]</sup>。

#### 4 DR 相关的循环 miRNAs 生物标志物

当细胞中 miRNAs 被动或通过微囊泡主动释放到血液或体液循环中, 约有 2wk 的时间保持活性, 它们在血浆、血清及尿液中冻融时的稳定性、高效回收和定量检测的有效性是成为生物标志物的可靠条件, 也是一种潜在的生理和病理过程介体<sup>[37]</sup>。Zampetaki 等<sup>[38]</sup> 对 300 份 1 型糖尿病患者血清中的 29 个 miRNAs 进行定量对照, 数据显示 miR-27b 和 miR-320a 显著且独立地与高 DR 风险相关, 并通过对内皮细胞蛋白质组学分析证明 miR-27b 和 miR-320a 均以抗血管生成蛋白——血栓反应蛋白-1

(TSP-1)为共同靶标调节血管生成,因此 miR-320a 和 miR-27b 可以成为诊治 DR 的潜在生物标志物。另一项关于 1 型糖尿病患者血清样本的大型前瞻性研究显示 miR-126 水平与糖尿病血管并发症尤其是 PDR 密切相关<sup>[39]</sup>。Ji 等<sup>[40]</sup>通过验证分析 DR 患者血清中 miRNAs 发现,miR-3197 和 miR-2116-5p 均有望成为诊断 DR 的生物标志物,但它们在 DR 发病中的分子机制仍不清楚。DR 患者血浆中 miRNAs 的表达差异也很明显,近期临床研究表明 miR-320a<sup>[41]</sup>、miR-328-3p<sup>[42]</sup>、miR-29c-3p<sup>[43]</sup>、miR-29 和 miR-200b<sup>[44]</sup>等均可作为 DR 的新型生物标志物。因此,研究 DR 相关的循环 miRNAs 生物标志物可有助于指导临床表型的分类、诊疗随访方案的确立以及预后评价。

## 5 小结与展望

DR 作为一种可防性致盲性眼病,其关键在于早期预防,早发现、早诊治,因此,深入系统地研究 DR 发生的病理生理机制及其生物标志物是十分有必要的。miRNAs 是一类新型的基因表达调控因子,它们不仅在 DR 的病因和病理中的作用已逐步被证明,并且与多种眼科疾病的发生、发展和转归密切相关<sup>[45]</sup>。miRNAs 通过调控以 VEGF 为代表的各种关键因子进而调节 DR 发生发展过程中不同的病理变化,包括细胞增殖、凋亡、炎症反应、微循环损伤、氧化应激等,但 miRNAs 调控 DR 的确切分子机制及参与的关键信号通路等非常复杂,仍需要深入研究。因此,miRNAs 拮抗剂或类似物作为一类新的药物可能有助于阻止或减缓 DR 病变的发生和发展。目前研究表明 miRNAs 具备易于检测、可预测 DR 进展病理机制及提供高效治疗干预手段等特点,是一种理想的有前景的生物标志物,但是其无法预测 DR 病情严重程度,也不能区分 DR 的分期阶段,目前针对 DR 患者的特异性与敏感性高的 miRNAs 改变还需要大量的临床病例研究,才能提高其临床应用价值,成为早期干预 DR 的有力依据与治疗方法,并且基于 miRNAs 配合抗炎、抗氧化等个性化联合治疗将有助于提高 DR 患者视觉质量和生活质量。

## 参考文献

- 1 Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17(4): 195-206
- 2 Xiong F, Du XH, Hu JY, et al. Altered retinal microRNA expression profiles in early diabetic retinopathy: an in silico analysis. *Curr Eye Res* 2014; 39(7): 720-729
- 3 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *Lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *Lin-14*. *Cell* 1993; 75(5): 843-854
- 4 Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature* 2000; 408(6808): 86-89
- 5 Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2014; 42 (Database issue): D68-D73
- 6 Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19(1): 92-105
- 7 Guo WT, Wang YM. Dgcr8 knockout approaches to understand

- microRNA functions *in vitro* and *in vivo*. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76(9): 1697-1711
- 8 Chong MM, Zhang GA, Cheloufi S, et al. Canonical and alternate functions of the microRNA biogenesis machinery. *Genes Dev* 2010; 24 (17): 1951-1960
- 9 Nguyen HM, Nguyen TD, Nguyen TL, et al. Orientation of human microprocessor on primary microRNAs. *Biochemistry* 2019; 58(4): 189-198
- 10 Ha MJ, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(8): 509-524
- 11 Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9(6): 654-659
- 12 Ji C, Guo X. The clinical potential of circulating microRNAs in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(12): 731-743
- 13 Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, et al. Extracellular miRNAs: from biomarkers to mediators of physiology and disease. *Cell Metab* 2019; 30(4): 656-673
- 14 Reh TA, Hindges R. microRNAs in retinal development. *Annu Rev Vis Sci* 2018; 4: 25-44
- 15 Karali M, Persico M, Mutarelli M, et al. High-resolution analysis of the human retina miRNome reveals isomiR variations and novel microRNAs. *Nucleic Acids Res* 2016; 44(4): 1525-1540
- 16 Conte I, Hadfield KD, Barbato S, et al. miR-204 is responsible for inherited retinal dystrophy associated with ocular coloboma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(25): E3236-E3245
- 17 Semeraro F, Morescalchi F, Cancarini A, et al. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications. *Diabetes Metab* 2019; 45(6): 517-527
- 18 Chen P, Miao Y, Yan PJ, et al. miR-455-5p ameliorates HG-induced apoptosis, oxidative stress and inflammatory via targeting SOCS3 in retinal pigment epithelial cells. *J Cell Physiol* 2019; 234(12): 21915-21924
- 19 Jadeja RN, Jones MA, Abdelrahman AA, et al. Inhibiting microRNA-144 potentiates Nrf2-dependent antioxidant signaling in RPE and protects against oxidative stress-induced outer retinal degeneration. *Redox Biol* 2020; 28: 101336
- 20 Mortuza R, Feng B, Chakrabarti S. miR-195 regulates SIRT1-mediated changes in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2014; 57(5): 1037-1046
- 21 Bolinger MT, Antonetti DA. Moving past anti-VEGF: novel therapies for treating diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2016; 17(9): E1498
- 22 Haque R, Hur EH, Farrell AN, et al. microRNA-152 represses VEGF and TGFβ1 expressions through post-transcriptional inhibition of (Pro)renin receptor in human retinal endothelial cells. *Mol Vis* 2015; 21: 224-235
- 23 Yang Y, Liu Y, Li YP, et al. microRNA-15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(11): dgaa538
- 24 Quan LL, Ohgaki R, Hara S, et al. Amino acid transporter LAT1 in tumor-associated vascular endothelium promotes angiogenesis by regulating cell proliferation and VEGF-A-dependent mTORC1 activation. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39(1): 266
- 25 Li EH, Huang QZ, Li GC, et al. Effects of miRNA-200b on the development of diabetic retinopathy by targeting *VEGFA* gene. *Biosci Rep* 2017; 37(2): BSR20160572
- 26 Campochiaro PA, Akhlaq A. Sustained suppression of VEGF for

treatment of retinal/choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2021; 83: 100921

27 Wert KJ, Mahajan VB, Zhang LJ, *et al.* Neuroretinal hypoxic signaling in a new preclinical murine model for proliferative diabetic retinopathy. *Signal Transduct Target Ther* 2016; 1: 16005

28 Ghosh G, Subramanian IV, Adhikari N, *et al.* Hypoxia - induced microRNA-424 expression in human endothelial cells regulates HIF- $\alpha$  isoforms and promotes angiogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120 ( 11 ): 4141-4154

29 Wu JH, Gao Y, Ren AJ, *et al.* Altered microRNA expression profiles in retinas with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2012; 47 ( 4 ): 195-201

30 Mazzeo A, Lopatina T, Gai C, *et al.* Functional analysis of miR-21-3p, miR-30b-5p and miR-150-5p shuttled by extracellular vesicles from diabetic subjects reveals their association with diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2019; 184: 56-63

31 Yasuda S, Arai S, Mori A, *et al.* Hexokinase II and VEGF expression in liver tumors; correlation with hypoxia-inducible factor 1 alpha and its significance. *J Hepatol* 2004; 40(1): 117-123

32 Kitazume S, Imamaki R, Ogawa K, *et al.* Sweet role of platelet endothelial cell adhesion molecule in understanding angiogenesis. *Glycobiology* 2014; 24(12): 1260-1264

33 Xia F, Sun JJ, Jiang YQ, *et al.* microRNA-384-3p inhibits retinal neovascularization through targeting hexokinase 2 in mice with diabetic retinopathy. *J Cell Physiol* 2018; 234(1): 721-730

34 Tikhonenko M, Lydic TA, Opreanu M, *et al.* N-3 polyunsaturated Fatty acids prevent diabetic retinopathy by inhibition of retinal vascular damage and enhanced endothelial progenitor cell reparative function. *PLoS One* 2013; 8(1): e55177

35 Wang Q, Navitskaya S, Chakravarthy H, *et al.* Dual anti-inflammatory and anti-angiogenic action of miR-15a in diabetic

retinopathy. *EBioMedicine* 2016; 11: 138-150

36 Duan P, Chen SY, Zeng YX, *et al.* Osteopontin upregulates col IV expression by repressing miR-29a in human retinal capillary endothelial cells. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 20: 242-251

37 Joglekar MV, Januszewski AS, Jenkins AJ, *et al.* Circulating microRNA biomarkers of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2016; 65 ( 1 ): 22-24

38 Zampetaki A, Willeit P, Burr S, *et al.* Angiogenic microRNAs linked to incidence and progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016; 65(1): 216-227

39 Barutta F, Bruno G, Matullo G, *et al.* microRNA-126 and micro-/macrovascular complications of type 1 diabetes in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Acta Diabetol* 2017; 54(2): 133-139

40 Ji HH, Yi QY, Chen LS, *et al.* Circulating miR-3197 and miR-2116-5p as novel biomarkers for diabetic retinopathy. *Clin Chim Acta* 2020; 501: 147-153

41 Prado MSG, de Jesus ML, de Goes TC, *et al.* Downregulation of circulating miR-320a and target gene prediction in patients with diabetic retinopathy. *BMC Res Notes* 2020; 13(1): 155

42 Prado MSG, de Goes TC, de Jesus ML, *et al.* Identification of miR-328-3p as an endogenous reference gene for the normalization of miRNA expression data from patients with Diabetic Retinopathy. *Sci Rep* 2019; 9 ( 1 ): 19677

43 Torus B, Korkmaz H, Ozturk KH, *et al.* Downregulation of plasma microRNA-29c-3p expression may be a new risk factor for diabetic retinopathy. *Minerva Endocrinol* 2020[Epub ahead of print]

44 Dantas da Costa E Silva ME, Polina ER, Crispim D, *et al.* Plasma levels of miR-29b and miR-200b in type 2 diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med* 2019; 23(2): 1280-1287

45 朱妍, 姚牧笛, 孟祥瑞, 等. 外泌体源性 miRNA 在眼部疾病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2021; 21(11): 1887-1891