

microRNAs 在糖尿病视网膜病变新生血管形成的相关研究进展

文敏¹ 陈晓梅¹ 范嗣富¹ 谢金凤² 吴蓉² 黄胜^{3*}

1. 遵义医科大学研究生院 贵州遵义 563000

2. 吉首大学医学院 湖南湘西 416002

3. 贵州省铜仁市人民医院眼科 贵州铜仁 554300

摘要: 增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 的特征是视网膜新生血管形成和视神经纤维损伤, 最终导致视力丧失, 其发病机制仍不完全清楚。近年研究发现 microRNAs(miRNAs) 作为糖尿病视网膜病变 VEGF 表达的关键因子, miRNAs 通过 VEGF/JAK2/STAT3 信号通路在糖尿病视网膜新生血管形成中起调控作用。miRNA 已被提出作为 DR 筛查的生物标志物, 同时 miRNA 有可能成为新的 DR 治疗方法。本文综述 miRNA 及其通过 JAK2/STAT3 信号通路在 DR 新生血管形成的作用, 为临床提供一种新的防治策略。

关键词: 糖尿病视网膜病变 (DR); microRNAs; (miRNAs); 新生血管; JAK2/STAT3 信号通路

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病的一种严重微血管并发症, 是患者致盲的重要原因, 在全球范围内 DR 导致的视力障碍占 1.4%^[1,2]。根据其发展阶段和严重程度, 糖尿病视网膜病变可分为非增殖性糖尿病视网膜病变 (NPDR) 和增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR), 而 PDR 是 T2DM 最严重的并发症, 其特征是视网膜新生血管的形成并最终导致视力丧失^[3,4]。在 T2DM 患者中因高血糖、血脂代谢紊乱等因素致使机体组织处于缺氧状态, 高血糖状态下视网膜血管通透性增加, 血管内皮细胞和周细胞丧失, 视网膜血管结构发生改变, 视网膜神经纤维变性损伤, 视网膜组织缺血缺氧, 最终导致新生血管形成^[5,6]。新生血管的形成通常伴随着炎症因子和肌成纤维细胞的激增, 由于新生血管微环境不稳定, 新生血管脆弱导致玻璃体、视网膜前出血和牵拉性视网膜脱离^[7-8]。目前, DR 的治疗策略

主要关注于微血管并发症, 近些年出现的治疗方法, 如眼内注射类固醇和抗血管内皮生长因子药物, 为 DR 治疗带来革命性改变, 但是有限的作用时间和反复眼内注射, 以及预后的不确定性给患者带来诸多痛苦^[9]。因此, 通过研究 DR 新生血管形成的调控机制, 为 DR 早期诊断、治疗及抑制视网膜血管生成寻找新型靶点有着重要的研究意义。

1 miRNAs 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用

相关研究报道, 遗传等因素可能影响 DR 的进展, 导致相关表观遗传机制失调, 如 DNA 甲基化、染色质组蛋白转

录后修饰、非编码 RNA 的形成, 导致参与 DR 过程的各种基因, 尤其是非编码 RNA 的表达发生变化^[10-12]。miRNA 的异常表达在氧化应激、细胞凋亡、炎症和血管、生成等微血管并发症的发病机制中发挥关键作用, 并被认为通过上述途径在 DR 的发病机制中发挥关键作用^[13-15]。miRNA 控制胰岛素合成和调节细胞因子来控制免疫反应等过程, 间接影响 DR 的发生和发展^[16]。研究发现 miRNAs 可能是眼部疾病的理想生物标志物^[17]。在大约 60% 的人类基因中, miRNAs 已经成为基因表达的重要调节因子^[18,19], miRNAs 是内源性表达的非编码 RNA 分子, 在血浆、血清和其他体液中发现, 大约由 20 ~ 24 个核苷酸组成, 具有调节蛋白质可用性的能力, 通过 mRNA 降解或翻译抑制参与基因表达的转录后调节^[20,21]。研究显示^[22], miRNAs 通过靶向 3' 非翻译区 (untranslated region, UTR) 来控制 VEGF 的产生, 该区域是已知的调节蛋白表达的区域。循环 miRNA 是比较可靠的潜在生物标志物, 在患者血清采样后 24 小时内保持稳定^[23]。失调 miRNA 已被提出作为人类疾病的诊断工具^[24], 但目前与 VEGF 相关的 miRNAs 是否释放到血清中并参与调节视网膜内皮细胞功能尚不清楚。但 miRNAs 在血清、玻璃体和其他眼组织中的差异表达与影响眼内不同结构的病理条件有关^[25], 在 DR 患者中识别差异表达的 miRNAs 将创造新的治疗策略所需的知识链中的一个环节, 并且参与糖尿病相关代谢途径的 miRNAs 失调的证据正在不断增加^[26,27]。近年来,

miRNA 在 DM 患者中研究结果显示, 部分 miRNA 可以调控糖尿病并发症的发生发展^[28; 29], 并且在 miRNA 及其靶分子通路水平上鉴定和表征 DR, 为 DR 患者提供新的诊断工具以及预防和逆转视力丧失的治疗方法^[30]。

1.1 miR-221-3p 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用机制

研究表明^[31], miR-221-3p 具有改善糖尿病大鼠视网膜血管渗漏和抑制高糖诱导的内皮细胞 (EC) 增殖和迁移的能力, 然而, 在血清 miR-221-3p 表达与 DR 微血管损伤之间的关系目前仍不十分清楚。血清 miR-221-3p 在 DR 患者中高表达, PDR 和 NPDR 组 miR-221-3p 明显高于 NDR 组, 与之前的研究结果一致, miR-221-3p 在 DM 大鼠和高糖处理的人视网膜微血管内皮细胞中高表达, 抑制 miR-221-3p 可以改善视网膜血管渗漏, 抑制高糖诱导的内皮细胞在体外的增殖和迁移。因此, 推理结论, miR-221-3p 可能参与了 DR 的进展, 高表达 miR-221-3p 显著增加了 T2DM 患者 DR 的发生率^[32]。但该研究分析纳入的病例数量较少, 进一步扩大样本量和多中心研究对于提高结果的可信度至关重要, 未来可利用数据库筛选靶基因, 并设计动物和细胞实验, 进一步探索 miR-221-3p 参与 DR 调控的机制。

1.2 miR-205-5p 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用机制

MiR-205-5p 被证实是多种恶性肿瘤的抑制因子 [33; 34]。在帕金森病中, miR-205-5p 被 Malat1 抑制^[35]。此外, miR-205-5p 还调节氧化应激下 VEGF-A 血管生成^[36]。研究发现 qRT-PCR 检测高糖 (HG) 治疗的人视网膜微血管内皮细胞 (hRMECs) 中 Malat1、miR-205-5p 和 VEGF-A 的水平, 通过在 HG 培养基中培养 hRMECs 来模拟体外 DR 环境, 发现 HG 环境下 Malat1 和 VEGF-A 均上调, 而 miR-205-5p 下调。此外, 通过靶向 miR-205-5p 抑制 VEGF-A 表明, 在体外和体内, 敲低 Malat1 对 HG 诱导的 hRMECs 增殖、迁移、成管和 EndMT 变化具有抑制作用^[37]。

1.3 miR-150 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用机制

miR-150 与糖尿病患者和 DR 呈强烈的负相关, 在肥胖、T1D 或 T2D 患者中, 血清 miR-150 水平降低, 这与炎症增加和血管生成因子上调有关^[38-41]。已经有报道在链脲霉素 (STZ) 诱导的 T1D 或肥胖相关的 T2D 实验动物中, miR-150

在血液、心脏和视网膜中的含量显著降低 [42-44]。miRNA 通常形成复杂的网络来调节生理代谢和生物过程, 肥胖或糖尿病前期可使多个 miR 失调, miR-150 的降低可能损害了神经视网膜和视网膜微血管的健康, 使其更容易受到 DR 进展的影响^[45]。但不能排除 miR-150 可能与 miR-15a 和 miR-146a 等其他 miR 协同作用, 并拮抗 miR-21 以维持视网膜和脉管系统健康的可能性^[46], 即使在肥胖和糖尿病前期, miR-150 在视网膜和血液循环中已经降低, miR-150 的降低与视网膜功能障碍和血管病理密切相关。因此, 早期干预 miR-150 可能减轻或减缓 DR 进展的负担, miR-150 的降低不仅是糖尿病的生物标志物或与疾病进展相关, 而且是 DR 发生的一个促进因素。

1.4 miR-93 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用机制

研究表明, miR-93 在多囊卵巢综合征 (PCOS) 和胰岛素抵抗患者中表达升高, miR-93 表达上调是 PCOS 发生的主要原因, miR-93 靶向调节葡萄糖稳态的重要蛋白 GLUT4^[47]。另外, 另一项实验发现 miR-93 在 PDR 的眼组织中表达明显高, 表明 miR-93 可能与血管生成和纤维化有关^[48]。miR-93 是由 MCM7 基因的内含子 13 编码的, miRNA 的表达可能通过整合到编码蛋白质的基因内含子中来调控, 因此 MCM7 上葡萄糖反应因子的表达可能在调控 miR-93 的表达中起着至关重要的作用^[49]。由于 miR-93 在 DR 中被认为是一个重要的调节因子, 有研究表明, HbA1c 和 FPG 作为两种重要的血糖测量元素在 DR 中明显升高, 抑制其水平在 DR 治疗中显示出良好的效果, miR-93 的表达与 DR 患者病程、HbA1c、FPG 水平呈正相关^[50], 血浆 miR-93 可作为 T2DR 的诊断标志物。

1.5 miR-148a-3p 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用机制

近年来, miR-148a-3p 被发现通过靶向小鼠中的 TULA-2 调节血小板 α - γ 信号通路和血栓形成^[51]。此外, miR-148a-3p 通过降低乳腺癌血管生成因子的水平来抑制血管生成^[52]。研究发现^[53]miR-148a-3p 在 T2D 合并 DR 患者中下调, 提示 miR-148a-3p 可能作为 DR 早期诊断的生物标志物, 而 Wang 等^[54]也进一步证实 miR-148a-3p 通过靶向 DR 中的 TGFB2 和 FGF2 减轻 HG 诱导的细胞凋亡和血管生成。在功能上, 过表达 miR-148a-3p 导致细胞活力增

加, 细胞凋亡减少以及视网膜屏障 (BRB) 损伤, 抑制血管生成。在机制上, miR-148a-3p 特异性结合到 TGF β 2 和 FGF2 的 3' 非翻译区。

1.6 miR-30d-5p 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用机制

MiR30d-5p 是一种由 2025 个核苷酸组成的 microRNA, 通过控制靶基因在重组中发挥关键作用^[55]。有报道 miR-30d-5p 在大鼠缺氧缺血性损伤后脑发育过程中的凋亡中起着至关重要的作用^[56], 然而, 其在 DR 中的作用却很少被探讨。丹红注射液 (DHI) 是以丹参酚酸和红花为主要成分, 以丹参酚酸 a、丹参酚酸 C、羟基红花黄 a 为主要成分的复合产品, 已被证明可抑制糖尿病小鼠 DR 的进展。然而, 对其调控的下游机制的研究还不够。近来, 有研究者将糖尿病模型小鼠 (db/db) 静脉注射丹红注射液 (DHI) 和相应的病毒颗粒, 检测 MiR-30d-5p 和 JAK1, 发现 DHI 在体内可调控 miR-30d-5p-JAK1 轴, miR-30d-5p 靶向调控 JAK1, 上调 miR-30d-5p 或抑制 JAK1 可改善 DR。

1.7 miR-409-5p 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用机制

文献报道^[57]MiR-409-5p 在胃癌和前列腺癌中调节上皮-间质转化和细胞侵袭, 最近一项研究发现, miR-409-5p 在伴有 DR 的 1 型 DM 患者外周血中高表达^[58]。同时, 在 VEGF 诱导的人 RMECs 中上调^[59]。有研究证实^[60]MiR-409-5p 在糖尿病小鼠的视网膜组织、高糖诱导的 mRMECs 和增殖性 DR 患者的玻璃体液中表达上调, miR-409-5p 的敲低可在体内减弱视网膜新生血管, 过表达 miR-409-5p 可促进视网膜的增殖、迁移和成管, 增加 VEGF 的表达和分泌, 而下调 miR-409-5p 可抑制体外 VEGF 诱导的视网膜新生血管形成。

1.8 miR-29 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用机制

有研究者在糖尿病视网膜病变模型中研究了 miR-29 家族的差异表达, 这些研究提出 miR-29 可能在调节高血糖诱导的视网膜色素上皮 (RPE) 凋亡中发挥保护作用^[61]。miR-29 的表达在转录和转录后水平受到调控。miR-29 上的多个转录因子结合位点已被确定, 包括 miR-29b-2 中的一个 Smad3 结合位点, miR-29b-1/a 和 -29-2/c 簇中的一个 myc 结合位点, 以及 miR-29-1/a 区域中的三个 NF- κ B 结合位点。

在此基础上, 一些研究表明, NF- κ B 通路激活抑制 miR-29, 通过上调 RPE 细胞中的 MMP-2 蛋白导致新生血管生成^[62]。

1.9 miR-184 在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用机制

miR-184 存在于 DR 眼病患者的玻璃体中^[63], 可以抑制视网膜中 Wnt 信号通路, 从而导致视网膜缺血。Wnt 信号可调节细胞分化和血管生成, 当视网膜缺血诱导的新生血管形成中 Wnt 信号通路被异常激活可能由于 miR-184 表达的降低。因此, 它可能作为一种新的治疗技术, 通过 Wnt 信号通路在 DR 中阻止炎症反应和新生血管的形成。

2 miRNAs 通过 JAK2/STAT3 信号通路参与 DR 新生血管形成机制

信号转导和转录激活因子 3 (STAT-3) 是一种潜在的细胞质转录因子, 在多个信号通路中起关键作用, Janus 激酶 2 (JAK2) 是一种非受体酪氨酸激酶, 能够诱导下游 STAT3 的磷酸化, 游离的 p-STAT3 形成二聚体并迅速进入细胞核, 进而调控下游靶基因的表达^[64]。miRNA 通过 JAK2/STAT3 信号通路在 PDR 新生血管形成的作用, 并且持续性激活能够导致细胞失控性增生进而加速细胞迁移, 加重视网膜病变发展^[65; 66]。而 JAK2/STAT3 通路在细胞生长、发育和增殖中起着重要的作用, 参与多种生物学过程^[67]。血管内皮生长因子 (VEGF) 在血管生成, 细胞增殖和转移中起重要作用, 靶向 VEGF 许多药物已经被批准用于各种疾病的治疗。JAK2 可诱导 STAT3 的活性, JAK2 / STAT3 可以被各种细胞因子激活, 包括白细胞介素, 集落刺激因子和干扰素, 这些都可以引发炎症反应。VEGF 诱导视网膜细胞增殖、迁移、成管具有明显的抑制作用, 该作用与抑制 JAK2/STAT3 通路的激活有关^[68]。既往研究发现内皮细胞中 STAT3 的激活参与了 DR 的早期血管损伤。高糖诱导的小胶质细胞产生 IL-6, 诱导视网膜内皮细胞中 STAT3 的激活, 激活的 STAT3 结合 VEGF 启动子, 增强 VEGF 的转录和表达, 导致视网膜内皮细胞通透性增加^[69]。近来, 有研究证实 miRNA 通过抑制 JAK2/STAT3 通路在视网膜新生血管形成过程中下调, 控制细胞增殖和血管生成。

3 总结与展望

综上所述, 揭示了新的调节 DR 视网膜新生血管生成的潜在分子机制, 可能为 DR 导致失明的视网膜血管疾病提供潜在的治疗靶点。在 DR 新生血管形成过程中, 应研究

不同 miRNA 水平在不同阶段的波动, 以及不同病理条件下 miRNA 表达的变化。研究证明 JAK2/STAT3 在 miRNA 调控的视网膜新生血管细胞增殖中是一个重要的下游靶点, 但不同 miRNA 的其他潜在靶点是否也参与其中尚不清楚, 探索 miRNA 通过 VEGF 介导的相关通路调控 DR 视网膜新生血管生成的机制研究, 为预防及诊断治疗糖尿病视网膜病变提供更为充分的靶点及依据。

参考文献:

- [1] T. Xu, B. Wang, H. Liu, H. Wang, P. Yin, W. Dong, J. Li, Y.X. Wang, M. Yusufu, P. Briant, N. Reinig, C. Ashbaugh, J. Adelson, T. Vos, R. Bourne, N. Wang, and M. Zhou, Prevalence and causes of vision loss in China from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 5 (2020) e682–e691.
- [2] 雒文娟, 于麦霞, 董文萍. 糖尿病性视网膜病变发病相关非编码 RNAs 的研究进展 [J/OL]. *医学信息*, 1–6[2024–08–28].
- [3] S.D. Solomon, E. Chew, E.J. Duh, L. Sobrin, J.K. Sun, B.L. VanderBeek, C.C. Wykoff, and T.W. Gardner, Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40 (2017) 412–418.
- [4] T.Y. Wong, J. Sun, R. Kawasaki, P. Ruamviboonsuk, N. Gupta, V.C. Lansingh, M. Maia, W. Mathenge, S. Moreker, M.M.K. Muqit, S. Resnikoff, J. Verdaguer, P. Zhao, F. Ferris, L.P. Aiello, and H.R. Taylor, Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* 125 (2018) 1608–1622.
- [5] J. Lechner, O.E. O’ Leary, and A.W. Stitt, The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res* 139 (2017) 7–14.
- [6] Q. Kang, and C. Yang, Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol* 37 (2020) 101799.
- [7] A.N. Kollias, and M.W. Ulbig, Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int* 107 (2010) 75–83; quiz 84.
- [8] S. Chaudhary, J. Zaveri, and N. Becker, Proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Dis Mon* 67 (2021) 101140.
- [9] 李宝花, 亢泽峰, 侯昕玥, 等. PI3K/AKT 通路在糖尿病视网膜病变中的调控作用 [J]. *国际眼科杂志*, 2024, 24(09):1426–1431.
- [10] Y. He, Y. Dan, X. Gao, L. Huang, H. Lv, and J. Chen, DNMT1-mediated lncRNA MEG3 methylation accelerates endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 320 (2021) E598–e608.
- [11] A.J. Duraisamy, M. Mishra, A. Kowluru, and R.A. Kowluru, Epigenetics and Regulation of Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59 (2018) 4831–4840.
- [12] K. Becker, H. Klein, E. Simon, C. Viollet, C. Haslinger, G. Leparc, C. Schultheis, V. Chong, M.H. Kuehn, F. Fernandez-Albert, and R.A. Bakker, In-depth transcriptomic analysis of human retina reveals molecular mechanisms underlying diabetic retinopathy. *Sci Rep* 11 (2021) 10494.
- [13] X. Li, Z.W. Yu, Y. Wang, Y.H. Fu, and X.Y. Gao, MicroRNAs: Potential Targets in Diabetic Retinopathy. *Horm Metab Res* 52 (2020) 142–148.
- [14] F. Gui, Z. You, S. Fu, H. Wu, and Y. Zhang, Endothelial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11 (2020) 591.
- [15] X. Zhao, F. Ling, G.W. Zhang, N. Yu, J. Yang, and X.Y. Xin, The Correlation Between MicroRNAs and Diabetic Retinopathy. *Front Immunol* 13 (2022) 941982.
- [16] A. Milluzzo, A. Maugeri, M. Barchitta, L. Sciacca, and A. Agodi, Epigenetic Mechanisms in Type 2 Diabetes Retinopathy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 22 (2021).
- [17] C.H. Liu, S. Huang, W.R. Britton, and J. Chen, MicroRNAs in Vascular Eye Diseases. *Int J Mol Sci* 21 (2020).
- [18] D. Shao, S. He, Z. Ye, X. Zhu, W. Sun, W. Fu, T. Ma, and Z. Li, Identification of potential molecular targets associated with proliferative diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol* 20 (2020) 143.
- [19] Q. Gong, J. Xie, Y. Liu, Y. Li, and G. Su, Differentially Expressed MicroRNAs in the Development of Early Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res* 2017 (2017) 4727942.

- [20] M.U. Kaikkonen, P. Halonen, O.H. Liu, T.A. Turunen, J. Pajula, P. Moreau, I. Selvarajan, T. Tuomainen, E. Aavik, P. Tavi, and S. Yl-Herttuala, Genome-Wide Dynamics of Nascent Noncoding RNA Transcription in Porcine Heart After Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Genet* 10 (2017).
- [21] A.R. Gomaa, E.T. Elsayed, and R.F. Mofteh, MicroRNA-200b Expression in the Vitreous Humor of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res* 58 (2017) 168–175.
- [22] R. Haque, E.H. Hur, A.N. Farrell, P.M. Iuvone, and J.C. Howell, MicroRNA-152 represses VEGF and TGF β 1 expressions through post-transcriptional inhibition of (Pro)renin receptor in human retinal endothelial cells. *Mol Vis* 21 (2015) 224–35.
- [23] C.B.M. Platania, R. Maisto, M.C. Trotta, M. D' Amico, S. Rossi, C. Gesualdo, G. D' Amico, C. Balta, H. Herman, A. Hermenean, F. Ferraraccio, I. Panarese, F. Drago, and C. Bucolo, Retinal and circulating miRNA expression patterns in diabetic retinopathy: An in silico and in vivo approach. *Br J Pharmacol* 176 (2019) 2179–2194.
- [24] F. Huang, J. Bai, J. Zhang, D. Yang, H. Fan, L. Huang, T. Shi, and G. Lu, Identification of potential diagnostic biomarkers for pneumonia caused by adenovirus infection in children by screening serum exosomal microRNAs. *Mol Med Rep* 19 (2019) 4306–4314.
- [25] A. Raghunath, and E. Perumal, Micro-RNAs and their roles in eye disorders. *Ophthalmic Res* 53 (2015) 169–86.
- [26] P. Kantharidis, B. Wang, R.M. Carew, and H.Y. Lan, Diabetes complications: the microRNA perspective. *Diabetes* 60 (2011) 1832–7.
- [27] J. Friedrich, D.H.W. Steel, R.O. Schlingemann, M.J. Koss, H.P. Hammes, G. Krenning, and I. Klaassen, microRNA Expression Profile in the Vitreous of Proliferative Diabetic Retinopathy Patients and Differences from Patients Treated with Anti-VEGF Therapy. *Transl Vis Sci Technol* 9 (2020) 16.
- [28] D. Ye, T. Zhang, G. Lou, W. Xu, F. Dong, G. Chen, and Y. Liu, Plasma miR-17, miR-20a, miR-20b and miR-122 as potential biomarkers for diagnosis of NAFLD in type 2 diabetes mellitus patients. *Life Sci* 208 (2018) 201–207.
- [29] C. Yin, X. Lin, Y. Sun, and X. Ji, Dysregulation of miR-210 is involved in the development of diabetic retinopathy and serves a regulatory role in retinal vascular endothelial cell proliferation. *Eur J Med Res* 25 (2020) 20.
- [30] Z. Smit-McBride, A.T. Nguyen, A.K. Yu, S.P. Modjtahedi, A.A. Hunter, S. Rashid, E. Moisseiev, and L.S. Morse, Unique molecular signatures of microRNAs in ocular fluids and plasma in diabetic retinopathy. *PLoS One* 15 (2020) e0235541.
- [31] C. Wang, Y. Lin, Y. Fu, D. Zhang, and Y. Xin, MiR-221-3p regulates the microvascular dysfunction in diabetic retinopathy by targeting TIMP3. *Pflugers Arch* 472 (2020) 1607–1618.
- [32] L. Zhao, and Q. Pan, Highly-Expressed MiR-221-3p Distinctly Increases the Incidence of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Transl Vis Sci Technol* 12 (2023) 17.
- [33] L. Li, and S. Li, miR-205-5p inhibits cell migration and invasion in prostatic carcinoma by targeting ZEB1. *Oncol Lett* 16 (2018) 1715–1721.
- [34] T. Takeno, T. Hasegawa, H. Hasegawa, Y. Ueno, R. Hamataka, A. Nakajima, J. Okubo, K. Sato, and T. Sakamaki, MicroRNA-205-5p inhibits three-dimensional spheroid proliferation of ErbB2-overexpressing breast epithelial cells through direct targeting of CLCN3. *PeerJ* 7 (2019) e7799.
- [35] Q. Chen, X. Huang, and R. Li, lncRNA MALAT1/miR-205-5p axis regulates MPP(+)-induced cell apoptosis in MN9D cells by directly targeting LRRK2. *Am J Transl Res* 10 (2018) 563–572.
- [36] M. Oltra, L. Vidal-Gil, R. Maisto, J. Sancho-Pelluz, and J.M. Barcia, Oxidative stress-induced angiogenesis is mediated by miR-205-5p. *J Cell Mol Med* 24 (2020) 1428–1436.
- [37] A. Tan, T. Li, L. Ruan, J. Yang, Y. Luo, L. Li, and X. Wu, Knockdown of Malat1 alleviates high-glucose-induced angiogenesis through regulating miR-205-5p/VEGF-A axis. *Exp Eye Res* 207 (2021) 108585.
- [38] Y.O. Nunez Lopez, G. Garufi, and A.A. Seyhan, Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Mol Biosyst* 13

(2016) 106–121.

[39] T.S. Assmann, M. Recamonde–Mendoza, B.M. De Souza, and D. Crispim, MicroRNA expression profiles and type 1 diabetes mellitus: systematic review and bioinformatic analysis. *Endocr Connect* 6 (2017) 773–790.

[40] S. Estrella, D.F. Garcia–Díaz, E. Codner, P. Camacho–Guillén, and F. Pérez–Bravo, [Expression of miR–22 and miR–150 in type 1 diabetes mellitus: Possible relationship with autoimmunity and clinical characteristics]. *Med Clin (Barc)* 147 (2016) 245–7.

[41] N. Pescador, M. Pérez–Barba, J.M. Ibarra, A. Corbatón, M.T. Martínez–Larrad, and M. Serrano–Ríos, Serum circulating microRNA profiling for identification of potential type 2 diabetes and obesity biomarkers. *PLoS One* 8 (2013) e77251.

[42] B. Kovacs, S. Lumayag, C. Cowan, and S. Xu, MicroRNAs in early diabetic retinopathy in streptozotocin–induced diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 (2011) 4402–9.

[43] Y. Duan, B. Zhou, H. Su, Y. Liu, and C. Du, miR–150 regulates high glucose–induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting the transcriptional co–activator p300. *Exp Cell Res* 319 (2013) 173–84.

[44] L. Shi, A.J. Kim, R.C. Chang, J.Y. Chang, W. Ying, M.L. Ko, B. Zhou, and G.Y. Ko, Deletion of miR–150 Exacerbates Retinal Vascular Overgrowth in High–Fat–Diet Induced Diabetic Mice. *PLoS One* 11 (2016) e0157543.

[45] F. Yu, S. Chapman, D.L. Pham, M.L. Ko, B. Zhou, and G.Y. Ko, Decreased miR–150 in obesity–associated type 2 diabetic mice increases intraocular inflammation and exacerbates retinal dysfunction. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8 (2020).

[46] J.M. Lu, Z.Z. Zhang, X. Ma, S.F. Fang, and X.H. Qin, Repression of microRNA–21 inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent–PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 190 (2020) 107886.

[47] Y.H. Chen, S. Heneidi, J.M. Lee, L.C. Layman, D.W. Stepp, G.M. Gamboa, B.S. Chen, G. Chazenbalk, and R. Azziz,

miRNA–93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. *Diabetes* 62 (2013) 2278–86.

[48] K. Hirota, H. Keino, M. Inoue, H. Ishida, and A. Hirakata, Comparisons of microRNA expression profiles in vitreous humor between eyes with macular hole and eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253 (2015) 335–42.

[49] J. Long, Y. Wang, W. Wang, B.H. Chang, and F.R. Danesh, Identification of microRNA–93 as a novel regulator of vascular endothelial growth factor in hyperglycemic conditions. *J Biol Chem* 285 (2010) 23457–65.

[50] H.L. Zou, Y. Wang, Q. Gang, Y. Zhang, and Y. Sun, Plasma level of miR–93 is associated with higher risk to develop type 2 diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255 (2017) 1159–1166.

[51] Y. Zhou, S. Abraham, P. Andre, L.C. Edelstein, C.A. Shaw, C.A. Dangelmaier, A.Y. Tsygankov, S.P. Kunapuli, P.F. Bray, and S.E. McKenzie, Anti–miR–148a regulates platelet Fc γ RIIA signaling and decreases thrombosis in vivo in mice. *Blood* 126 (2015) 2871–81.

[52] J.Z. Lacerda, L.C. Ferreira, B.C. Lopes, A.F. Aristizabal–Pachón, M.C. Bajgelman, T.F. Borin, and D. Zuccari, Therapeutic Potential of Melatonin in the Regulation of MiR–148a–3p and Angiogenic Factors in Breast Cancer. *Microna* 8 (2019) 237–247.

[53] Z. Liang, K.P. Gao, Y.X. Wang, Z.C. Liu, L. Tian, X.Z. Yang, J.Y. Ding, W.T. Wu, W.H. Yang, Y.L. Li, Z.B. Zhang, and R.H. Zhai, RNA sequencing identified specific circulating miRNA biomarkers for early detection of diabetes retinopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 315 (2018) E374–e385.

[54] J. Wang, Y. Yao, K. Wang, J. Li, T. Chu, and H. Shen, MicroRNA–148a–3p alleviates high glucose–induced diabetic retinopathy by targeting TGF β 2 and FGF2. *Acta Diabetol* 57 (2020) 1435–1443.

[55] M. Jiang, H. Wang, M. Jin, X. Yang, H. Ji, Y. Jiang, H. Zhang, F. Wu, G. Wu, X. Lai, L. Cai, R. Hu, L. Xu, and L. Li, Exosomes from MiR–30d–5p–ADSCs Reverse Acute Ischemic

- Stroke-Induced, Autophagy-Mediated Brain Injury by Promoting M2 Microglial/Macrophage Polarization. *Cell Physiol Biochem* 47 (2018) 864–878.
- [56] F. Zhao, Y. Qu, J. Zhu, L. Zhang, L. Huang, H. Liu, S. Li, and D. Mu, miR-30d-5p Plays an Important Role in Autophagy and Apoptosis in Developing Rat Brains After Hypoxic-Ischemic Injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 76 (2017) 709–719.
- [57] S. Jossion, M. Gururajan, P. Hu, C. Shao, G.Y. Chu, H.E. Zhau, C. Liu, K. Lao, C.L. Lu, Y.T. Lu, J. Lichterman, S. Nandana, Q. Li, A. Rogatko, D. Berel, E.M. Posadas, L. Fazli, D. Sareen, and L.W. Chung, miR-409-3p/-5p promotes tumorigenesis, epithelial-to-mesenchymal transition, and bone metastasis of human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 20 (2014) 4636–46.
- [58] J.D. Massaro, C.D. Polli, C.E.S. Matheus, C.C. Alves, G.A. Passos, E.T. Sakamoto-Hojo, R.D.H.M. Wallace, N.J. Bispo Cezar, D.M. Rassi, and F. Crispim, Post-transcriptional markers associated with clinical complications in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology* (2019).
- [59] J.M.W. Walz, ThomasZhang, Pei PeiCakir, BertanGruening, BjoernAgostini, HansjuergenReuer, TristanLudwig, FranziskaBoneva, StefaniyaFaerber, LotharLange, ClemensSchlunck, Guenther R.Stahl, Andreas, Impact of angiogenic activation and inhibition on miRNA profiles of human retinal endothelial cells. *Experimental Eye Research* 181 (2019).
- [60] Y. Wang, W. Lin, and J. Ju, MicroRNA-409-5p promotes retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Cell Cycle* 19 (2020) 1314–1325.
- [61] A. Smyth, B. Callaghan, C.E. Willoughby, and C. O’ Brien, The Role of miR-29 Family in TGF- β Driven Fibrosis in Glaucomatous Optic Neuropathy. *Int J Mol Sci* 23 (2022).
- [62] R. Gong, R. Han, X. Zhuang, W. Tang, G. Xu, L. Zhang, J. Wu, and J. Ma, MiR-375 mitigates retinal angiogenesis by depressing the JAK2/STAT3 pathway. *Aging (Albany NY)* 14 (2022) 6594–6604.
- [63] M. Ragusa, R. Caltabiano, A. Russo, L. Puzzo, T. Avitabile, A. Longo, M.D. Toro, C. Di Pietro, M. Purrello, and M. Reibaldi, MicroRNAs in vitreous humor from patients with ocular diseases. *Mol Vis* 19 (2013) 430–40.
- [64] 郑方静, 赖红华, 赖晓兰, 等. 微小 RNA-216a 调控 JAK2/STAT3 通路对鼻咽癌细胞增殖、侵袭、自噬及血管生成的影响 [J]. *肿瘤学杂志*, 2021,27(11):905–914.
- [65] X. Zhan, Y. Wang, and J. Yang, Janus Kinase/Signal Converters, and the Transcriptional Activator Signaling Pathway Promotes Lung Cancer Through Increasing M2 Macrophage. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering* (2021).
- [66] G. Xie, Y. Song, N. Li, Z. Zhang, X. Wang, Y. Liu, S. Jiao, M. Wei, B. Yu, Y. Wang, H. Wang, and A. Qu, Myeloid peroxisome proliferator-activated receptor α deficiency accelerates liver regeneration via IL-6/STAT3 pathway after 2/3 partial hepatectomy in mice. *Hepatobiliary Surg Nutr* 11 (2022) 199–211.
- [67] K. Yang, J. Zhu, H.H. Luo, S.W. Yu, and L. Wang, Pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 promotes intestinal tumor development by activating Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3/SOCS3 signaling in Apc(Min/+) mice. *Int J Immunopathol Pharmacol* 35 (2021) 20587384211038345.
- [68] W.X. Cheng, H. Huang, J.H. Chen, T.T. Zhang, G.Y. Zhu, Z.T. Zheng, J.T. Lin, Y.P. Hu, Y. Zhang, X.L. Bai, Y. Wang, Z.W. Xu, B. Song, Y.Y. Mao, F. Yang, and P. Zhang, Genistein inhibits angiogenesis developed during rheumatoid arthritis through the IL-6/JAK2/STAT3/VEGF signalling pathway. *J Orthop Translat* 22 (2020) 92–100.
- [69] L. Hong, Y. Lin, X. Yang, T. Wu, Y. Zhang, Z. Xie, J. Yu, H. Zhao, G. Yi, and M. Fu, A Narrative Review of STAT Proteins in Diabetic Retinopathy: From Mechanisms to Therapeutic Prospects. *Ophthalmol Ther* 11 (2022) 2005–2026.

作者简介:

文敏 (1995—), 女, 在读硕士, 重庆荣昌人, 研究方向为玻璃体视网膜疾病。