

表观遗传修饰参与糖尿病视网膜病变代谢记忆的研究进展

蹇元婕,魏雁涛

引用:蹇元婕,魏雁涛.表观遗传修饰参与糖尿病视网膜病变代谢记忆的研究进展.国际眼科杂志 2022;22(10):1634-1637

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81570865)

作者单位:(510060)中国广东省广州市,中山大学中山眼科中心眼科学国家重点实验室 广东省眼科视觉科学重点实验室 广东省眼部疾病临床医学研究中心

作者简介:蹇元婕,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:魏雁涛,女,毕业于中山大学中山眼科中心,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. weiyantao75@126.com

收稿日期:2022-03-14 修回日期:2022-09-05

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)在血糖控制良好的情况下仍可能持续并进展,这表明先前的高血糖会导致长期有害的血管功能障碍,这种现象被定义为糖尿病视网膜病变的“代谢记忆”(metabolic memory)。糖尿病视网膜病变起病隐匿,目前的治疗方式主要为临床对症治疗,缺乏有效早期诊断、精准治疗和判断预后的手段,新的诊治思路亟待开发。近年来许多新兴研究证明表观遗传修饰在DNA甲基化、组蛋白翻译后修饰和微小RNA(microRNAs, miRNAs)调控等方面参与了糖尿病视网膜病变“代谢记忆”的发病机制,为糖尿病视网膜病变分子机制的探究提供了努力方向和研究策略。本文综述了表观遗传修饰在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用,潜在挑战和前景,旨在为未来早期诊断和治疗糖尿病视网膜病变提供参考。

关键词:糖尿病视网膜病变;代谢记忆;表观遗传修饰;综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.10.07

Research progress on epigenetic modification involved in metabolic memory of diabetic retinopathy

Yuan-Jie Qian, Yan-Tao Wei

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81570865)

Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University; State Key Laboratory of Ophthalmology; Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science; Guangdong Provincial Clinical Research Center for Ocular Diseases, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yan-Tao Wei. Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University; State Key Laboratory of Ophthalmology; Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual

Science; Guangdong Provincial Clinical Research Center for Ocular Diseases, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China. weiyantao75@126.com

Received: 2022-03-14 Accepted: 2022-09-05

Abstract

• Diabetes retinopathy (DR) may continue to develop even if blood sugar is well controlled, which indicates that previous hyperglycemia will lead to long-term harmful vascular dysfunction, and this phenomenon is defined as “metabolic memory” of diabetes retinopathy. Because the onset of DR is insidious, clinical symptomatic treatment is mainly used. Effective means of early diagnosis, accurate treatment and prognosis are lacking and new diagnosis and treatment ideas need to be developed urgently. In recent years, many new studies have shown that epigenetic modification is involved in the pathogenesis of DR “metabolic memory” in DNA methylation, histone post-translational modification and microRNA (microRNAs, miRNAs) regulation, which provides a direction and strategy for the exploration of DR molecular mechanism. In this review, we discussed the role of epigenetic modification in the pathogenesis of DR and analyzed the challenges and prospects of its application in the treatment of DR, with a view to provide a reference for early diagnosis and treatment of DR in the future.

• KEYWORDS: diabetes retinopathy; metabolic memory; epigenetic modification; review

Citation: Qian YJ, Wei YT. Research progress on epigenetic modification involved in metabolic memory of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(10):1634-1637

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最严重的并发症之一,也是工作年龄人群的主要致盲原因^[1],糖尿病视网膜病变的存在也意味着威胁生命的系统性血管并发症的风险增加^[2]。由于糖尿病视网膜病变早期症状常不明显,容易被患者忽略而出现不可逆的视力损伤。因此实现糖尿病视网膜病变的早期诊断和治疗尤为重要。血糖控制是糖尿病视网膜病变治疗的关键环节,但大量的临床以及实验研究表明,糖尿病机体在结束高血糖刺激后,即使血糖控制良好,包括糖尿病视网膜病变在内的并发症也较容易出现^[3]。近年来研究发现表观遗传调控在“代谢记忆”的发生与进展中起着重要作用。因此,深入研究表观遗传学机制不仅可以为糖尿病视网膜病变的复杂调控机制提供新的线索,还

可以为寻找新药靶点及潜在的治疗策略提供新的依据。本文将进一步就表观遗传学在糖尿病视网膜病变及相关“代谢记忆”中的作用及发展做出建议和展望。

1 代谢记忆现象

两项大型临床试验,糖尿病控制和并发症试验(Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)及糖尿病干预和并发症流行病学(Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC)研究,有力地证实了“代谢记忆”参与糖尿病视网膜病变的进展^[4]。

DCCT 试验对招募的 1 型糖尿病患者进行了多中心的大型对照临床试验。强化治疗组患者接受强化治疗,每天注射 3 次或更多的胰岛素,控制患者平均糖化血红蛋白(HbA1c)约为 7%;常规治疗组患者参与者接受常规治疗,每天注射 1~2 次胰岛素,控制其平均 HbA1c 约为 9%。经过长达 10a 的随访后,强化治疗组患者视网膜病变风险较常规治疗组显著降低。随后研究员又开展了 EDIC 研究。EDIC 是一项长期的前瞻性、纵向、观察性研究。EDIC 研究中,原本接受强化治疗和常规治疗的患者都接受了强化治疗,两组患者的 HbA1c 水平迅速趋于相同^[5]。但尽管早期血糖差异消失,常规治疗组微血管并发症的风险仍然高于早期强化血糖控制组,这种现象首次被 DCCT/EDIC 合作描述为“代谢记忆”^[6]。代谢记忆的概念提出后,受到了越来越多人的关注,许多关于糖尿病视网膜病变的发病机制及生物标志物的研究层出不穷,探寻并拓展靶向治疗或许可为糖尿病视网膜病变提供新的方法与思路。

2 表观遗传修饰在糖尿病视网膜病变代谢记忆中的作用

表观遗传修饰在 DNA 序列不改变的情况下,通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、miRNAs 调节等方面改变基因的表达。在糖尿病机体中,表观遗传修饰常涉及炎症反应、血管生成和细胞凋亡等因子,它们的表观修饰增加了糖尿病视网膜病变发生的可能,使得部分糖尿病视网膜病变在血糖控制良好情况下仍难以缓解^[7]。

2.1 DNA 甲基化 DNA 甲基化通常是指在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,将 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)的甲基基团转移到 CpG 二核苷酸簇(CpG 岛)胞嘧啶碱基的第五碳上,生成 5-甲基胞嘧啶(5mC)。CpG 岛是与基因沉默相关的调控区^[8]。目前发现,线粒体 DNA(mtDNA)甲基化与糖尿病视网膜病变“代谢记忆”的发生密不可分,而 mtDNA 的正常复制和转录是维持线粒体功能的关键。

在糖尿病患者的细胞中 mtDNA 的合成和功能被破坏,mtDNA 转录活性降低,使视网膜毛细血管周细胞和内皮细胞加速凋亡^[9]。mtDNA 有一个非编码区,即置换环(D-loop),具有重要的转录和复制元件,对活性氧(reactive oxygen species, ROS)高度敏感,极易受到氧化损伤。实验研究发现,高糖刺激导致了人视网膜内皮细胞(HRECs)中 5mC 水平的升高,D-loop 区随之高甲基化,而正常糖处理后并不能逆转,这种现象可以被 DNMT-siRNA 和 DNMT 抑制剂 5-氮杂胞苷(5-AZA)阻止。同样地高糖刺激增加了 D-环中碱基错配的水平,并且停止高糖刺激后无法逆转。有趣的是,在高糖刺激后的正常糖处理的阶段补充 DNMT1-siRNA 或 5-AZA 时,D-loop 区的断裂及碱基错配现象减弱,说明抑制 DNA 的甲基化可以减少碱基错配^[10]。这表明 DNA 甲基化与碱基错配之间可能存在着某种串扰现象,而在高糖刺激终止后,DNA 甲基化和

碱基错配之间的串扰仍在继续。串扰现象在 mtDNA 复制转录中极其重要,我们或许可以通过调节 DNA 的甲基化防止碱基的错配和线粒体功能障碍,进而阻止糖尿病视网膜病变的进展。

此外,线粒体通过融合-裂变的动态变化来维持平衡,高糖刺激一方面会导致视网膜线粒体融合蛋白的减少^[11],另一方面高糖刺激也会抑制线粒体电子传递链复合体,线粒体电子传递链功能紊乱引起了 ROS 的积累,诱导 mtDNA 损伤从而释放更多的 ROS,继续加重线粒体的破坏。这种恶性循环参与了“代谢记忆”的进程^[12]。由 PPARGC1A 编码的过氧化物酶体增生物激活受体 γ 辅助激活因子(PGC-1 α),可通过与辅助激活过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR- α)的结合,调控线粒体融合蛋白以维持线粒体稳定和诱导线粒体抵抗 ROS 的攻击。耿爽等^[13]研究发现糖尿病大鼠视网膜组织 PGC-1 α mRNA 表达减少,PGC-1 α 蛋白表达量下降;PPARGC1A 启动子区甲基化水平与对照组相比显著升高,即使后期血糖控制在合理范围内仍无法逆转此现象。PGC-1 α 参与的高糖诱导线粒体功能障碍可能在代谢记忆中起着不可或缺的作用。因此针对 DNA 甲基化和 mtDNA 复制及修复机制的调控将成为一种减缓糖尿病视网膜病变进展的潜在治疗策略。

2.2 组蛋白修饰紊乱 组蛋白是维持染色质结构的重要蛋白质,其尾部的翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)包括甲基化、乙酰化、磷酸化等,改变了组蛋白与 DNA 的亲水性,使基因转录发生改变^[14-15]。

有研究表明,核因子 2 相关因子 2(Nrf2)通路参与了糖尿病视网膜病变“代谢记忆”的过程^[16]。Nrf2 是一种氧化还原敏感的转录因子,对 ROS 具有防御作用。正常情况下,Keap1 样 ECH 关联蛋白 1(Keap1)与 Nrf2 结合,在细胞质中抑制 Nrf2 的活性,使 Nrf2 处于“潜伏状态”。Nrf2 在高糖刺激下转位到细胞核,通过与抗氧化反应元件(ARE)4 区结合调节 γ -谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)的表达,从而起到抗氧化作用^[17-18]。GCLC 是抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)合成的重要酶^[19]。Mishra 等^[20]研究证明在糖尿病大鼠视网膜内皮细胞中 Nrf2 与 GCLC-ARE4 的结合减少,GCLC-ARE4 上的 H3K4me2 显著增加,而 H3K4me3 和 H3K4me1 显著降低,损害了其抗氧化防御系统;即使糖尿病大鼠在高血糖损害之后将血糖控制良好,此现象仍无法逆转^[21]。随后,研究者通过细胞实验发现赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1) siRNA 可阻止高糖诱导的组蛋白甲基化改变,同时改善 GCLC-ARE4 和 GCLC 与 Nrf2 结合的减少^[20]。这一现象提示以组蛋白甲基化为靶点的 LSD1 siRNA 有望帮助抑制或减缓糖尿病视网膜病变这种致盲的疾病。此外,Kowluru 等^[21]研究表明 Nrf2 激活剂 dh404(CDDO-9, 11-二氢三氟酰胺),可以靶向增强 Nrf2 的抗氧化能力,阻止血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)以及炎症介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等上调,降低糖尿病视网膜病变视网膜毛细血管的高通透性,保护 Müller 细胞免受损伤。靶向 Nrf2 的治疗有望成为抗 VEGF 的替代疗法,成为精准控制糖尿病视网膜病变进展的一份子。

高糖引起的超氧化物歧化酶 2(SOD2)基因的组蛋白修饰同样与代谢记忆息息相关。Zhong 等^[22]研究发现在糖尿病大鼠视网膜内皮细胞中线粒体锰超氧化物歧化酶

(MnSOD)的活性和基因表达降低。MnSOD具有清除自由基和抗氧化的功能,由SOD2基因编码。随后,在高糖培养的牛视网膜内皮细胞中发现SOD2基因转录减少,其启动子和增强子上的H3K4me1和H3K4me2下降,并且在降低高糖后仍然无法逆转。而当过表达MnSOD时,可以阻止高糖诱导的氧化应激物质8-羟基-2'-脱氧鸟苷水平和视网膜内皮细胞凋亡的增加。8-OHdG被认为是近年来生物体内DNA氧化损伤的一种新的敏感生物标志物^[23]。此外,动物试验中Xie等^[24]进一步研究发现DNMT抑制剂5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-AZA-DC)能有效抑制高糖条件下糖尿病大鼠视网膜组织DNMT的表达和活性,逆转MnSOD的表达,从而使视网膜细胞免遭损伤。因此,针对抗氧化酶活性及组蛋白甲基化的调节可用来阻止高糖诱导的视网膜细胞凋亡,或许将为糖尿病视网膜病变今后的治疗提供新的思路。

2.3 miRNAs 调节 miRNAs是一种22bp左右的单链、内源性非编码小RNA,已有研究表明miRNAs通过与目标基因的3'非翻译区(3'-UTR)结合负调控基因的表达^[25]。多项研究表明糖尿病视网膜病变与血液中miRNAs谱的明显改变有关,有时在疾病出现前几年就可以检测到。由此可见,miRNAs可以作为生物标志物预测糖尿病视网膜病变的发生^[26-27]。

研究证实,糖尿病大鼠视网膜中组蛋白去乙酰化酶Sirtuin 1(SIRT1)的表达受到抑制,而过表达SIRT1可恢复糖尿病大鼠视网膜微血管的通透性,减少mtDNA的损伤^[28]。Zhao等^[29]研究发现高糖处理一方面使人视网膜内皮细胞(HRECs)miR-23b-3p的表达上调,即使在恢复正常糖处理后也是如此;另一方面高糖可通过增加炎症因子核因子 κ B乙酰化(AC-NF- κ B)来刺激miR-23b-3p的表达,而同时miR-23b-3p又通过减少SIRT1来上调AC-NF- κ B的表达,从而形成了miR-23b-3p/SIRT1/NF- κ B反馈环。由于miRNAs本身受到转录因子的调节,又直接或间接靶向转录因子,所以miRNAs经常形成正反馈环^[30]。实验结果提示,抑制miR-23b-3p表达可能通过上调SIRT1的表达来挽救“代谢记忆”效应^[29],miR-23b-3p/SIRT1/NF- κ B反馈环不仅可以早期诊断和监测疾病的进展,同时还可能成为糖尿病视网膜病变“代谢记忆”治疗的新靶点。

近期研究发现miR-200b或许可成为预测糖尿病视网膜病变的生物标志物。Li等^[31]在糖尿病视网膜病变患者中观察到其视网膜miR-200b的表达降低,miR-200b通过负调控VEGFA和视网膜病变相关蛋白如转化生长因子 β 1(TGF- β 1)的表达进而抑制视网膜内皮细胞的增殖。与之相同,Dantas等^[32]发现在2型糖尿病患者的血浆中miRNA-200b表达降低。但在增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR)患者的玻璃体中,研究者发现miRNA-200b的表达相比于对照组增加^[33]。研究结果的不同可能与2个因素有关:(1)由于相同的miRNAs在不同类型的细胞和组织中存在差异表达的情况;(2)由于不同研究选择的研究模型也有所不同,并且各个糖尿病研究病程的长短不一也导致了研究结果之间的差异。两项研究发现的差异说明miRNAs相关研究还存在着一定的局限性,未来仍需要大量的动物及临床试验使miRNA-200b等miRNAs调控糖尿病视网膜病变的网络逐渐清晰化,在精准靶向治疗上实现突破。

除此之外,当前研究表明在糖尿病大鼠中注射miR-146a可抑制NF- κ B的激活及视网膜微血管的渗漏^[34],这提示过表达miR-146a可能是改善糖尿病视网膜病变的发生与进展有前途的靶点。目前多项研究发现某些miRNAs对视网膜的保护作用,基于RNA的疗法也具有特异性靶向的潜在优势。希望基于表观遗传学的快速发展,miRNAs能很快成为早期诊断手段的一部分,以此来预测糖尿病患者慢性并发症的风险^[35]。

3 总结与展望

面对世界范围内糖尿病视网膜病变患病率的逐年增加,目前临床如何高效、正确进行糖尿病视网膜病变的早期诊断与治疗,仍然存在许多挑战。诸多的临床和实验研究表明,“代谢记忆”会让糖尿病患者早期体内不良血糖控制的有害影响持续多年,因此在疾病的初期阶段制定治疗方案极其必要。逆转与代谢记忆相关的表观遗传修饰调节是治疗糖尿病视网膜病变的潜在靶点,并且是开发早期诊断治疗很有价值的目标。尽管目前仍有许多问题亟待解决,但其发展潜力不容小觑。表观遗传修饰相关酶的靶向调节,如DNMT抑制剂阿扎胞苷(Azacitidine,AZA)和地西他滨(Decitabine,DAC)^[11],HDACs抑制剂曲古菌素A(Trichostatin A,TSA)^[36]等,部分已被美国食品和药品监督管理局(FDA)批准,还有许多其他靶向药物在临床试验中。另外值得注意的是,miRNAs的模拟物或抑制剂目前正广泛应用于动物研究,它的优势在于可以针对参与同一通路的多个基因进行调控,miRNAs调节剂可能是未来消除糖尿病视网膜病变发生风险最理想的早期治疗方法之一。目前糖尿病视网膜病变表观遗传修饰机制尚未完全阐明,因此,未来仍需继续探寻研究其分子机制以及miRNAs在糖尿病视网膜病变发生发展过程中的调控通路,并进一步探索其治疗效果,进而为糖尿病视网膜病变的精确防治提供更多有效地选择。

参考文献

- 1 Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40(3): 412-418
- 2 Natarajan R. Epigenetic Mechanisms in Diabetic Vascular Complications and Metabolic Memory: The 2020 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes* 2021; 70(2): 328-337
- 3 Čugalj Kern B, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, et al. The Role of Epigenetic Modifications in Late Complications in Type 1 Diabetes. *Genes* 2022;13(4):705
- 4 Lin CH, Chang CH, Chuang LM. Commentary on risk factors for first and subsequent cardiovascular disease events in type 1 diabetes: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *J Diabetes Investig* 2021;12(3): 313-316
- 5 Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The Diabetes Control and Complications Trial: the gift that keeps giving. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(10): 537-545
- 6 Zhang L, Chen B, Tang L. Metabolic memory: mechanisms and implications for diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96(3): 286-293
- 7 Kowluru RA. Retinopathy in a Diet-Induced Type 2 Diabetic Rat Model and Role of Epigenetic Modifications. *Diabetes* 2020; 69(4): 689-698
- 8 Kowluru RA, Santos JM, Mishra M. Epigenetic modifications and

- diabetic retinopathy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 635284
- 9 Mahajan N, Arora P, Sandhir R. Perturbed Biochemical Pathways and Associated Oxidative Stress Lead to Vascular Dysfunctions in Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019: 8458472
- 10 Mishra M, Kowluru RA. DNA Methylation – a Potential Source of Mitochondria DNA Base Mismatch in the Development of Diabetic Retinopathy. *Mol Neurobiol* 2019;56(1):88–101
- 11 Duraisamy AJ, Mohammad G, Kowluru RA. Mitochondrial fusion and maintenance of mitochondrial homeostasis in diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019;1865(6): 1617–1626
- 12 Wang Z, Zhao H, Guan W, *et al.* Metabolic memory in mitochondrial oxidative damage triggers diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 258
- 13 耿爽, 陈有信, 姚翔, 等. 糖尿病模型大鼠视网膜 PGC-1 α 表达和表观遗传修饰的变化. *中华实验眼科杂志* 2018;36(6):410–416
- 14 Kumari N, Karmakar A, Ganesan SK. Targeting epigenetic modifications as a potential therapeutic option for diabetic retinopathy. *J Cell Physiol* 2020;235(3): 1933–1947
- 15 Barnes CE, English DM, Cowley SM. Acetylation & Co: an expanding repertoire of histone acylations regulates chromatin and transcription. *Essays Biochem* 2019;63(1):97–107
- 16 McLaughlin T, Medina A, Perkins J, *et al.* Cellular stress signaling and the unfolded protein response in retinal degeneration: mechanisms and therapeutic implications. *Mol Neurodegener* 2022;17(1): 25
- 17 Li S, Yang H, Chen X. Protective effects of sulforaphane on diabetic retinopathy: activation of the Nrf2 pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome formation. *Exp Anim* 2019;68(2): 221–231
- 18 Albert-Garay JS, Riesgo-Escovar JR, Sánchez-Chávez G, *et al.* Retinal Nrf2 expression in normal and early streptozotocin-diabetic rats. *Neurochem Int* 2021; 145: 105007
- 19 Saito Y, Kuse Y, Inoue Y, *et al.* Transient acceleration of autophagic degradation by pharmacological Nrf2 activation is important for retinal pigment epithelium cell survival. *Redox Biol* 2018; 19: 354–363
- 20 Mishra M, Zhong Q, Kowluru RA. Epigenetic modifications of Nrf2-mediated glutamate-cysteine ligase: implications for the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon associated with its continued progression. *Free Radic Biol Med* 2014;75: 129–139
- 21 Kowluru RA, Mishra M. Epigenetic regulation of redox signaling in diabetic retinopathy: Role of Nrf2. *Free Radic Biol Med* 2017; 103: 155–164
- 22 Zhong Q, Kowluru RA. Epigenetic modification of Sod2 in the development of diabetic retinopathy and in the metabolic memory: role of histone methylation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(1): 244–250
- 23 Hainsworth DP, Gangula A, Ghoshdastidar S, *et al.* Diabetic Retinopathy Screening Using a Gold Nanoparticle – Based Paper Strip Assay for the At-Home Detection of the Urinary Biomarker 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine. *Am J Ophthalmol* 2020;213: 306–319
- 24 Xie MY, Yang Y, Liu P, *et al.* 5-aza-2'-deoxycytidine in the regulation of antioxidant enzymes in retinal endothelial cells and rat diabetic retina. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(1): 1–7
- 25 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136(2): 215–233
- 26 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 Diabetologica* 2017; 54(2): 133–139
- 27 Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as biomarkers of diabetic retinopathy and disease progression. *Neural Regen Res* 2019; 14(11): 1858–1869
- 28 Mishra M, Duraisamy AJ, Kowluru RA. Sirt1: A Guardian of the Development of Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 2018; 67(4): 745–754
- 29 Zhao S, Li T, Li J, *et al.* miR-23b-3p induces the cellular metabolic memory of high glucose in diabetic retinopathy through a SIRT1-dependent signalling pathway. *Diabetologia* 2016;59(3): 644–654
- 30 Smit-Mcbride Z, Morse L S. MicroRNA and diabetic retinopathy – biomarkers and novel therapeutics. *Ann Transl Med* 2021; 9(15): 1280
- 31 Li EH, Huang QZ, Li GC, *et al.* Effects of miRNA-200b on the development of diabetic retinopathy by targeting gene. *Biosci Rep* 2017; 37(2): BSR20160572
- 32 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
- 33 Goma AR, Elsayed ET, Moftah RF. MicroRNA-200b Expression in the Vitreous Humor of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res* 2017;58(3): 168–175
- 34 Zhuang P, Muraleedharan CK, Xu S. Intraocular Delivery of miR-146 Inhibits Diabetes-Induced Retinal Functional Defects in Diabetic Rat Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(3): 1646–1655
- 35 Pang B, Ni Q, Di S, *et al.* Luo Tong Formula Alleviates Diabetic Retinopathy in Rats Through Micro-200b Target. *Front Pharmacol* 2020; 11: 551766
- 36 Hakami NY, Dusting GJ, Peshavariya HM. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor suppresses NADPH Oxidase 4 – Derived Redox Signalling and Angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2016;20(10): 1932–1944