

# 长链非编码 RNA 在糖尿病视网膜病变中的作用

岳秀娟, 苏 胜, 刘 平

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(No. 81470618); 黑龙江省自然科学基金资助项目(No. H2016038); 黑龙江省博士后科研启动金资助(No. LBH-Q15102)

**作者单位:**(150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

**作者简介:**岳秀娟, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、视网膜疾病的基础研究。

**通讯作者:**刘平, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 中华医学会眼科专业委员会委员, 中华医学会眼科专业委员会白内障学组委员, 中华医学会眼科专业委员会防盲学组委员, 研究方向: 角膜病、晶状体疾病的基础与临床。pingliuhmu@126.com

收稿日期: 2017-04-02 修回日期: 2017-08-22

## Role of long non-coding RNA in the pathogenesis of diabetic retinopathy

Xiu-Juan Yue, Sheng Su, Ping Liu

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81470618); Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No. H2016038); Heilongjiang Postdoctoral Scientific Research Developmental Fund (No. LBH-Q15102)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Correspondence to:** Ping Liu. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. pingliuhmu@126.com

Received: 2017-04-02 Accepted: 2017-08-22

## Abstract

• Long non-coding RNA (LncRNA) is a class of transcript (>200 nucleotides) that do not encode proteins. It plays an important role in epigenetic regulation and gene expression at transcriptional or post transcriptional level. The abnormal expression of LncRNA may lead to various pathological processes. Diabetic retinopathy (DR) is a multifactorial disease. Recent studies have shown that many specific expressions of LncRNAs are closely related to the genesis of DR. In this review, we summarized the recent advances in the function of LncRNA, the regulatory mechanisms of LncRNA involved in the development of DR, and the related therapies.

• **KEYWORDS:** long non-coding RNA; diabetic retinopathy; gene regulation

**Citation:** Yue XJ, Su S, Liu P. Role of long non-coding RNA in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(10):1852-1855

## 摘要

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是一类

不编码蛋白质的转录子, 长度大于 200 个核苷酸, 主要在表观遗传、转录或转录后水平调节基因的表达。LncRNA 的表达异常可能引发各种病理过程。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 为多因素疾病, 新近的研究表明, 许多 LncRNA 特异表达与 DR 的发生密切相关。在本文中, 我们对 LncRNA 的相关功能、参与 DR 发生发展的调控机制以及相关治疗的新近研究进行综述。

**关键词:** 长链非编码 RNA; 糖尿病视网膜病变; 基因调控  
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.12

**引用:** 岳秀娟, 苏胜, 刘平. 长链非编码 RNA 在糖尿病视网膜病变中的作用. 国际眼科杂志 2017;17(10):1852-1855

## 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病在眼部最常见的微血管并发症, 增殖期 DR 是导致灾难性视力丧失的重要原因。长期高糖环境诱发的胰岛素通路障碍和组织细胞氧化应激反应被认为是糖尿病各种并发症的共同致病机制, 且与 DR 的严重程度呈正相关<sup>[1]</sup>。血-视网膜屏障破坏、黄斑水肿和视网膜新生血管形成, 以及视网膜大量出血、增殖和牵拉性视网膜脱离是 DR 的基本病理改变, 最终致不可逆性失明。视网膜微血管病变和视网膜神经细胞变性在 DR 的发病中表现为相互协同的多途径、多阶段的过程。近年来, 研究者发现, 视神经细胞异常凋亡和视神经胶质细胞异常增生现象出现在 DR 早期, 提示微血管病变晚于视网膜神经细胞变性<sup>[2]</sup>。

基因组 DNA 转录物仅 2% 可编码为 mRNA, 翻译蛋白质合成, 余下 98% 为非编码 RNA。只有 7% 参与调控疾病发展的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点位于蛋白编码区, 而 43% 被发现位于蛋白非编码区, 这表明非编码 RNA 的变化可能影响疾病的遗传易感性<sup>[3]</sup>。其中长度大于 200 个核苷酸几乎不具备编码蛋白质功能的转录产物为长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA)。目前 LncRNA 分类包括 3' 端非翻译区相关 RNA 转录本、增强子 RNA、基因间长链非编码 RNA、自然反义转录本、假基因、竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, CeRNA) 等<sup>[4]</sup>。LncRNA 可以在染色质重构、转录、转录后调控和蛋白质代谢等水平发挥重要作用, 体内 LncRNA 失调与多种疾病高度相关, 包括 DR<sup>[5]</sup>。生物过程和细胞调控网络往往涉及多种分子如蛋白质、RNA 和 DNA 的相互作用, 在糖尿病鼠模型中 LncRNA 和 mRNA 相互调控发生在 DR 的早期阶段。通过分析<sup>[6]</sup>表明, LncRNA/mRNA 共表达网络参与轴突导向、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路、补体和凝血级联反应、趋化因子信号转导通路和丙酮酸代谢过程。这些信号通路与新生血管形成、炎症、免疫失调和神经退行性疾病等病理过程密切相关, 提示

LncRNA 介导的调控网络可能对 DR 发病有广泛的作用。因此,对 DR 相关的 LncRNA 功能特点、调控机制的研究有望为 DR 提供潜在的药物治疗靶标。

### 1 LncRNA 参与糖尿病视网膜微血管病变

血管生成是一个重要的生理过程,在个体生长发育、伤口愈合、肉芽组织的形成过程发挥了作用。无功能血管的生长和消退通常发生在一些缺血性疾病,而过量的血管生长促进一些肿瘤、炎症性疾病和眼部疾病如 DR 的发生<sup>[7]</sup>。病理性血管生成往往涉及多种生物学过程,包括细胞增殖、运动、凋亡、炎症反应等,研究发现 LncRNA 在这些生物学过程中均起到重要作用<sup>[8-9]</sup>。

**1.1 LncRNA 调控细胞增殖和凋亡** 转移性肺腺癌相关转录本 1 (metastasis - associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 是位于 11q13 一段高度保守的 LncRNA。在高糖诱导的 RF/6A 细胞模型以及糖尿病患者的房水样品、纤维血管膜中,LncRNA-MALAT1 含量均显著上调<sup>[6]</sup>。周细胞丢失、非细胞性毛细血管形成参与糖尿病视网膜微血管病变过程。高血糖是糖尿病最重要的特征,在糖尿病血管并发症进展过程中对血管内皮细胞产生不利影响,而 MALAT1 敲除通过抑制内皮细胞的增殖、迁移和成管能力,逆转这一趋势,减轻视网膜微血管损伤。此外,MALAT1 在糖尿病状态下可以通过激活 p38/MAPK 信号通路调节视网膜内皮细胞功能和病理血管生长,MALAT1 敲除减少高糖诱导的视网膜细胞的凋亡,改善视网膜功能<sup>[10]</sup>。MAPK 是细胞将信号从细胞膜传递到细胞核的主要通路,是细胞促增殖和传递应激信号的关键激酶,其激活物参与一系列生理效应,如细胞凋亡、细胞增殖、基因转录等,MAPK 活性异常可导致细胞持续增殖或对外界刺激无反应<sup>[11]</sup>。该家族包括细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、氨基端激酶 (C-jun N-terminal kinase, JNK)、p38 等亚家族,其中 p38/MAPK 在 DR 形成和发展过程中起着至关重要的作用。MALAT1 敲除引起磷酸化水平 p38 的明显降低,导致 p38/MAPK 信号通路的沉默。MALAT1 诱导细胞增殖过程可被 p38/MAPK 通路的抑制剂阻断,表明 MALAT1 是通过 p38/MAPK 信号转导通路调控视网膜内皮细胞的过度增殖<sup>[10]</sup>。因此,高糖环境下 LncRNA-MALAT1 的上调可能是 DR 异常增殖的重要启动因素。

心肌梗死相关转录物 (myocardial infarction-associated transcript, MIAT) 也被称为视网膜的非编码 RNA2 或 Gomafu,首次报道是在有丝分裂细胞和有丝分裂后视网膜前体细胞中表达,在胎盘哺乳动物中高度保守。LncRNA-MIAT 在体外高糖处理过的视网膜色素上皮细胞和在糖尿病大鼠视网膜中表达明显高于对照组。MIAT 的敲除减轻由于糖尿病引起的视网膜毛细血管周细胞变性及血管高渗透性,进一步降低体外高糖环境下血管内皮细胞活力,抑制细胞增殖,加速细胞凋亡,阻碍管状形成<sup>[12]</sup>。Caspase-3 蛋白水平可以量化视网膜细胞层凋亡程度,是细胞凋亡的主要执行分子<sup>[13]</sup>,活化的 Akt 具有明显的抗凋亡特性。高血糖增加活化 Caspase-3 蛋白量和降低 Akt 的磷酸化水平,而 MIAT 敲除可部分降低 Caspase-3 的上调表达幅度和逆转磷酸化 Akt 的下调水平,减少糖尿病视网膜细胞的凋亡程度。还有研究表明,核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 的激活与 MIAT 的高表达相关,而 MIAT 可直接结合 miR-29b,实现对其靶蛋白 Sp1 的间接

调控,控制视网膜细胞凋亡,NF-Kappa B/MIAT/miR-29b/Sp1 网络调控参与 DR 的发生发展<sup>[14]</sup>。可见高糖环境下 LncRNA-MIAT 的高表达很可能促进视网膜细胞增殖,加速细胞凋亡,促进管状形成。

母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 是属于 DLK1-MEG3 印记基因的一个长链非编码转录,位于人类 14q32.3。MEG3 区域 14q32.2 改变与 1 型糖尿病的易感性相关,该基因位点 miRNA 簇的表观遗传调控参与人类 2 型糖尿病的胰岛细胞的病理改变<sup>[15]</sup>。MEG3 在糖尿病鼠视网膜以及经高糖和氧化应激处理后的视网膜血管内皮细胞中表达显著下调<sup>[16]</sup>。活体内 MEG3 的敲除加重 DR 微血管功能障碍,表现在细胞变性、微血管渗透性以及炎症反应的增加,体外 MEG3 敲除抑制高糖诱导的 RF/6A 细胞凋亡,加速内皮细胞增殖、迁移和管状形成。PI3K/Akt 是调节糖原代谢中重要的信号转导通路,此信号通路可调控血管再生、增殖、微血管渗透性,维持正常血管功能。研究发现,MEG3 的敲除增加 PI3K 和 Akt 磷酸化水平,Akt 通过 PI3K 的 Thr<sup>308</sup> 和 Ser<sup>473</sup> 残基的磷酸化而激活,由 MEG3 的敲除而增加细胞活性的效应可被 PI3K 抑制剂阻断<sup>[16]</sup>。因此 MEG3 介导的 PI3K/Akt 调节 DR 微血管功能的信号网络可为糖尿病视网膜微血管并发症的治疗提供新策略。

**1.2 LncRNA 调控炎症反应** DR 病理过程包含慢性的微量炎症反应。由白细胞停滞引起微血管无灌注区形成导致视网膜缺血,是促炎性物质释放的重要因素,加重 DR 的发展。在炎症反应早期,内皮细胞表达的细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 与白细胞整合素  $\beta_2$  相互作用介导白细胞与内皮细胞黏附,诱发白细胞停滞,是早期血管损伤的关键步骤。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 参与视网膜炎的病理过程,内皮细胞迁移和管状结构形成与这些炎性因子的表达升高密切相关<sup>[17]</sup>。在糖尿病鼠视网膜中,MALAT1 和 MIAT 的敲除均能显著抑制 VEGF、TNF- $\alpha$  和 ICAM-1 表达上调趋势,减轻糖尿病大鼠视网膜炎,减少内皮细胞的迁移和无功能血管的形成<sup>[10,12]</sup>。

**1.3 LncRNA 调控 VEGF 表达** 在 DR 中,长期血糖异常诱发视网膜缺氧、缺血引起血管源性因子的释放,导致无功能血管的生成,其中 VEGF 信号通路在促进无功能血管生成涉及的多种血管活性因子中是最为重要的限制步骤。VEGF 表达升高引起毛细血管通透性增加,血-视网膜屏障破坏,继发视网膜渗出、出血和黄斑水肿,同时诱导血管生成素合成,协同促进视网膜新生血管的形成。目前,抗 VEGF 药物能针对性地抑制病理性血管生成,延缓增殖型糖尿病视网膜病变的进展。

CeRNA 假说指出,LncRNA 和 mRNA 转录物通过竞争性结合共享的 miRNAs 相互作用,即 LncRNA 可作为微小 RNA (miRNA) 海绵体,调节 miRNA 对其靶 mRNAs 的绑定活性<sup>[18]</sup>。LncRNA-MIAT 可通过 miR-150-5p 应答原件调节视网膜血管内皮细胞功能。荧光素酶检测表明,VEGF 是 miR-150-5p 的靶目标,在血管生成过程中,LncRNA-MIAT 明显上调,缓解 miR-150-5p 对靶基因的抑制效应,从而上调 VEGF 的表达水平,说明 LncRNA-MIAT 作为一种 CeRNA 与 VEGF 通过竞争性地结合 miR-150-5p 从而调节 VEGF 表达水平。MIAT/miR-150-5p/

VEGF 调节回路整合了转录和转录后调控网络,参与 DR 病理血管生成<sup>[12]</sup>。

INK4 基因反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 转录在 INK4b-ARF-INK4a 基因簇的反方向。该位点基因 SNPs 与心血管疾病、癌症、糖尿病、青光眼、子宫内膜异位症等疾病有关。ANRIL 通过表观遗传机制调节邻近肿瘤抑制基因 CDKN2A/CDKN2B,从而调控细胞的增殖和衰老<sup>[19]</sup>。PRC2 作为多梳基因家族 PcG 复合体的重要复合物之一,通过组蛋白修饰发挥基因沉默作用,在 CDKN2A/2B 位点的表观遗传调控中起关键作用,主要包括 EZH2、SUZ12、EED 等多种亚基,其中 EZH2 是 PRC2 复合物中唯一具有酶活性的亚基。研究表明<sup>[20]</sup>,高糖诱导的人视网膜内皮细胞(human retinal endothelial cells, hRECs)中 ANRIL 表达量、ANRIL-P300 和 EZH2-ANRIL 复合体均显著升高,增加了 VEGF 含量和调控糖尿病视网膜变性。高糖环境下 VEGF 含量的增加引发 hRECs 异常增殖和管状形成,ANRIL 的沉默可抑制 VEGF 的表达,阻止葡萄糖诱导的成管作用,在 DR 病变过程中 ANRIL 的敲除导致葡萄糖诱导的 mir200b、P300、EZH2 下调表达。miR200b 可通过 PRC2 复合体和 P300 调控 VEGF 表达升高<sup>[21-22]</sup>。综上所述,ANRIL 可直接绑定 P300 和 PRC2 的亚基 EZH2 以及间接调控 mir200b 增加糖尿病视网膜中 VEGF 表达量,可见 PRC2、P300 和 ANRIL 联合互动模式在糖尿病视网膜病变中 VEGF 调控发挥重要机制。

## 2 LncRNA 参与糖尿病视网膜神经细胞变性

血管滋养供给神经氧气和营养物质,而血管往往是由神经纤维支配调节血管张力,二者相互调节机制维护正常功能<sup>[23]</sup>。DR 的发病机制也与视网膜神经退行性病有关。视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)的变性和胶质细胞的异常增生是视网膜神经退行性疾病的两个重要特征<sup>[24]</sup>。

LncRNA-MALAT1 调控神经退行性疾病的发展<sup>[25]</sup>。Müller 细胞是视网膜中主要的胶质细胞成分,正常神经元功能的维持依赖于胶质细胞,包括突触的形成和可塑性、能量和氧化还原代谢、神经递质和离子的平衡。活性 Müller 胶质细胞通过释放神经营养因子保护视网膜免受外界刺激的损伤,维持视网膜的正常功能<sup>[26]</sup>。高血糖和缺氧等应激下, MALAT1 在视网膜 Müller 胶质细胞和 RGC 内表达水平均显著上调。在体内和体外试验中, MALAT1 的敲除减少 Müller 细胞的活化增殖和 RGC 的存活, MALAT1 敲除和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 双处理比单独 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理导致 RGC 更高的凋亡率<sup>[10]</sup>。高血糖诱导的氧化应激是导致眼部疾病发生的重要病理因素,在这些应激条件下诱发的 MALAT1 升高调控是一种保护性的代偿反应,对抗外界损伤压力。

MALAT1 对细胞存活率的影响通过多种调节机制,包括基因表达的调控、神经营养因子的释放。神经营养因子通过两种不同的跨膜糖蛋白: Trk 酪氨酸激酶受体 (TrkA、TrkB、TrkC) 和神经营养因子受体 p75 (p75NTR) 调节细胞活性。糖尿病逐渐改变视网膜中的神经营养因子的水平,降低生存信号强度和增加细胞凋亡信号强度。MALAT1 的敲除减少神经营养因子如胶质细胞源神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、脑源性生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达。神经

胶质细胞与神经元相互作用的改变与神经退行性疾病的发生、发展密切相关。体外神经元和 Müller 细胞共培养体系可减少 RGC 凋亡细胞数,而 MALAT1 在 Müller 细胞的敲除明显减弱了这种保护作用。cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 是一种参与调节细胞增殖的转录因子,被确定为 MALAT1 作用蛋白。一些神经保护剂可以通过信号转导通路集聚 CREB 蛋白,发挥他们的功能。例如, Akt 信号可致 CREB 的磷酸化,胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 通过 Akt 通路使 CREB 磷酸化发挥神经保护作用。CREB 持续激活通常被丝氨酸/苏氨酸磷酸酶 PP-2A 的 Ser133 位点去磷酸化作用而减弱, MALAT1 通过 PP-2A 阻断 CREB 的去磷酸化,从而维持 CREB 信号通路的激活。在 Müller 细胞和 RGC 内 CREB 基因敲除损害细胞活力,与 MALAT1 敲除的效果相似,而 CREB 的过表达可以挽救 MALAT1 敲除带来的不利影响,当 CREB 作用通路被抑制后, MALAT1 过表达引起的细胞活性异常和过度增殖现象将被阻断<sup>[10]</sup>。因此, MALAT1/CREB 信号通路在应激条件下保持 Müller 胶质细胞和 RGC 存活,在将来可能为视网膜神经退行性疾病提供治疗靶点。

RGC 的损伤是糖尿病引起的视网膜神经退行性疾病的重要病理特征,预防糖尿病引起的 RGC 损伤越来越被重视。LncRNA-Sox2OT 是 Sox2 基因重叠转录物 (Sox2OT), 在糖尿病小鼠视网膜以及高糖应激处理的 RGC 中表达明显下调<sup>[27]</sup>。Sox2OT 的敲除通过减少促凋亡蛋白 Caspase-3、Bcl-2 和增加抗凋亡蛋白 Bax 的表达水平抑制高糖诱导的 RGC 凋亡,增加细胞活性,保护糖尿病引起的视神经变性。

氧化应激是 DR 的重要病理因素,活性氧族 (reactive oxygen species, ROS) 是参与氧化应激的主要物质。ROS 可以使细胞内的生物大分子受损,胞膜脂质发生过氧化,细胞通透性增加, DNA 氧化受损,引起细胞凋亡, Sox2OT 敲除显著降低糖尿病视网膜神经节细胞内 ROS 的产生<sup>[23]</sup>。氧化应激的程度受多种抗氧化酶的调节,包括过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶, Sox2OT 敲除能显著上调糖尿病大鼠视网膜中这些酶的活性。抗氧化反应元件 ARE 与核因子 Nrf2 相互作用可以上调抗氧化蛋白的表达,血红素氧化酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通过与 ARE 相互作用调节编码抗氧化蛋白,是较重要的内源性抗 OS 通路<sup>[28]</sup>, Sox2OT 敲除显著增加 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平<sup>[23]</sup>。此外,正常细胞中 Nrf2 与 Keap1 在细胞质中相结合,而氧化应激条件下, Keap1 的半胱氨酸残基被修饰导致 Nrf2 的释放,进入细胞核中与 ARE 结合<sup>[29]</sup>。Sox2OT 敲除能破坏 RGC 胞浆内 Nrf2/Keap1 复合物,有助于 Nrf2 蛋白的积累和核易位<sup>[23]</sup>。HO-1 抑制剂可减弱 Sox2OT 敲除的抗氧化作用<sup>[24]</sup>,抑制 Nrf2 可显著降低抗氧化基因的表达<sup>[30]</sup>。在分子水平通过药物对 Nrf2/HO-1 调节能抑制 DR 的发生发展,因此 Sox2OT 的敲除通过激活 Nrf2 和 HO-1 信号活动的抗氧化作用可为 DR 治疗提供价值。

视网膜的非编码序列 3 (RNCR3), 也被称为 lnc00599, 初步鉴定为小鼠视网膜发育过程中表达的 LncRNA。RNCR3 已被报道参与神经元和少突胶质细胞的分化<sup>[31]</sup>。视网膜胶质细胞异常增生是糖尿病视网膜病变的病理特征,其中生长因子和免疫调节因子之间的平衡影响神经元的存活<sup>[32]</sup>。RNCR3 敲除导致 10 种细

胞因子的量显著减少,包括白细胞介素(IL)2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-13、IL-17、IL-9、MCP-1、VEGF、TNF- $\alpha$ ,进而抑制胶质细胞的增殖,减少糖尿病视网膜神经细胞凋亡,减轻糖尿病引起的视网膜神经退行性疾病,改善视觉功能<sup>[33]</sup>。

### 3 LncRNA 与 DR 治疗

随着对基因研究的深入,在基因转录、转录后以及表观遗传水平的调控为疾病的治疗提供新思路。特异的 LncRNA 可作为药物靶点,干预临床药物的治疗效果,参与疾病的个体化治疗。如糖心舒合剂能够通过影响 LncRNA 的表达影响糖尿病心肌病的进程;靶向 lnc ARSR 能够恢复耐药移植瘤对舒尼替尼的敏感性;LncRNA Gm12839 能够抑制细胞色素 P450 对药物的代谢作用,致使化疗药物失效。如今对增殖性糖尿病视网膜病变的治疗措施主要围绕激光光凝、玻璃体视网膜手术、抗 VEGF 药物注射,虽取得一定的治疗效果,但存在术后并发症较多、患者经济负担重等问题,因此对 DR 发病机制网络调控研究以便推动 DR 治疗的发展是很有必要的。

当前针对 DR 药物治疗主要是将外源基因对抗包括 VEGF 等促血管生成因子以抑制视网膜新生血管的形成,达到减缓视网膜病变的目的。LncRNA 可通过竞争性地结合 miRNA 调节靶基因 VEGF 的表达、调控 MAPK、Akt、Nrf2 等信号通路影响视网膜细胞抗炎和抗氧化,调控细胞增殖、细胞凋亡、细胞迁移,参与 DR 微血管病变和神经细胞变性。介于 LncRNAs 在 DR 发生发展中的重要性,对 DR 相关 LncRNAs 介导的信号通路的研究将有助于研制新的抗 VEGF、抗炎、抗氧化类药物,以及通过对 LncRNA 的干预可提高药物对 DR 治疗的敏感性和准确性,为 DR 患者重见光明带来希望。

#### 参考文献

- 1 Arden GB, Sivaprasad S. Hypoxia and oxidative stress in the causation of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2011;7(5):291-304
- 2 Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(2):1156-1163
- 3 Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(23):9362-9367
- 4 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12(12):861-874
- 5 Yan B, Wang ZH, Liu JY, et al. Long noncoding RNAs: Versatile players in biological processes and human disorders. *Epigenomics* 2014;6(4):375-379
- 6 Yan B, Tao ZF, Li XM, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):941-951
- 7 Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell* 2011;146(6):873-887
- 8 Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science* 2014;344(6181):310-313
- 9 Iliot NE, Heward JA, Roux B, et al. Long non-coding RNAs and enhancer RNAs regulate the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human monocytes. *Nat Commun* 2014;5:3979
- 10 Liu JY, Yao J, Li XM, et al. Pathogenic role of LncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Cell Death and Disease* 2014;5(10):e1506

- 11 Xu XD, Li KR, Li XM, et al. Long non-coding RNAs: new players in ocular neovascularization. *Mol Biol Rep* 2014;41(7):4493-4505
- 12 Biao Y, Jin Y, Liu JY, et al. LncRNA - MIAT Regulates Microvascular Dysfunction by Functioning as a Competing Endogenous RNA. *Circ Res* 2015;116(7):1143-1156
- 13 Chen TA, Yang F, Cole GM, et al. Inhibition of caspase-3-like activity reduces glutamate induced cell death in adult rat retina. *Brain Res* 2001;904(1):177-188
- 14 Zhang JY, Chen MC, Chen JW, et al. Long noncoding RNA MIAT acts as a biomarker in diabetic retinopathy by absorbing of miR-29b and regulating cell apoptosis. *Biosci Rep* 2017;37(2):BSR20170036
- 15 McArthur K, Feng B, Wu Y, et al. MicroRNA - 200b regulates vascular endothelial growth factor - mediated alterations in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2011;60(4):1314-1323
- 16 Qiu GZ, Tian W, Fu HT, et al. Long noncoding RNA - MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;471(1):135-141
- 17 Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(5):343-358
- 18 Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature* 2014;505(7483):344-352
- 19 Zhang D, Sun G, Zhang H, et al. Long non-coding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of cervical cancer and promotes carcinogenesis via PI3K/Akt pathways. *Biomed Pharmacother* 2017;85:511-516
- 20 Thomas AA, Feng B, Chakrabarti S. ANRIL: a regulator of VEGF in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):470-480
- 21 Ruiz M, Feng B, Chakrabarti S. Polycomb repressive complex2 regulates MiR-200b in retinal endothelial cells: potential relevance in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2015;10(4):1-21
- 22 McArthur K, Feng B, Wu Y, et al. MicroRNA - 200b regulates vascular endothelial growth factor - mediated alterations in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2011;60(4):1314-1323
- 23 Eichmann A, Thomas JL. Molecular parallels between neural and vascular development. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(1):a006551
- 24 Barreto GE, Gonzalez J, Torres Y, et al. Astrocytic - neuronal crosstalk: implications for neuroprotection from brain injury. *Neurosci Res* 2011;71(2):107-113
- 25 Yao J, Wang XQ, Li YG, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates retinal neurodegeneration through CREB signaling. *EMBO Mol Med* 2016;8(4):346-362
- 26 Mameczur P, Borsuk B, Paszko J, et al. Astrocyte-neuron crosstalk regulates the expression and subcellular localization of carbohydrate metabolism enzymes. *Glia* 2015;63(2):328-340
- 27 Liu CP, Wang SH, Wang WQ, et al. Long Noncoding RNA-Sox2OT Knockdown Alleviates Diabetes Mellitus-Induced Retinal Ganglion Cell (RGC) injury. *Cell Mol Neurobiol* 2017;37(2):361-369
- 28 Yu X, Kensler T. Nrf2 as a target for cancer chemoprevention. *Mutat Res* 2005;591(1-2):93-102
- 29 Na HK, Surh YJ. Oncogenic potential of Nrf2 and its principal target protein heme oxygenase-1. *Free Radical Bio Med* 2014;67(1):353-365
- 30 Xu Z, Wei Y, Gong J, et al. Nrf2 plays a protective role in diabetic retinopathy in mice. *Diabetologia* 2014;57(1):204-213
- 31 Sanuki R, Onishi A, Koike C, et al. miR - 124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. *Nat Neurosci* 2011;14(9):1125-1134
- 32 Capitaio M, Soares R. Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy. *J Cell Biochem* 2016;117(11):2443-2453
- 33 Liu C, Li CP, Wang JJ, et al. RNCR3 knockdown inhibits diabetes mellitus-induced retinal reactive gliosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;479(2):198-203