

# miR-138 调控年龄相关性白内障晶状体上皮细胞抗氧化应激作用的机制

陆 博, 马立威, 王欣玲, 韩 笑, 冯 莉, 姜凌峰, 王春霞, 张劲松, 阎启昌

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81170836, 81570838)

作者单位: (110005) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第四医院眼科 辽宁省晶状体学重点实验室 中国医科大学附属眼科医院

作者简介: 陆博, 女, 毕业于中国医科大学, 医学博士, 主治医师, 讲师, 研究方向: 白内障、眼底病。

通讯作者: 阎启昌, 男, 毕业于中国医科大学, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障的临床及基础研究。

cmu4h-yqc@126.com

收稿日期: 2017-09-30 修回日期: 2018-03-14

## Effect of miR-138 on the antioxidant function of lens epithelial cells affected by age-related cataracts

Bo Lu, Li-Wei Ma, Xin-Ling Wang, Xiao Han, Li Feng, Ling-Feng Jiang, Chun-Xia Wang, Jin-Song Zhang, Qi-Chang Yan

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81170836, 81570838)

Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University; Key Laboratory of Lens Research of Liaoning Province; Eye Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning Province, China

Correspondence to: Qi-Chang Yan. Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University; Key Laboratory of Lens Research of Liaoning Province; Eye Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning Province, China. cmu4h-yqc@126.com

Received: 2017-09-30 Accepted: 2018-03-14

## Abstract

• AIM: To investigate the effects and mechanism of miR-138 in mediating the antioxidant function of lens epithelial cells affected by age-related cataracts.

• METHODS: Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect miR-138 expression in the anterior lens capsules of healthy people, the anterior lens capsules of patients with age-related cataracts, and human epithelial cell line (SRA01/04) cells exposed to oxidative stress. A 2', 7'-dichloro-fluorescein diacetate (DCFH-DA) probe was used to measure the levels of endogenous reactive oxygen species (ROS) in human lens epithelial cells (hLECs) exposed to 400 μmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for 1h. SRA01/04 cells were transfected with either miR-138 mimics, mimic controls, miR-138 inhibitors or inhibitor controls. After

72h, these cells were exposed to 400 μmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for 1h, then p53 and Bax mRNA expression were measured using RT-qPCR. Expression of p53 and Bax protein were also measured by western blotting analysis. Finally, cell viability was assessed using an MTS assay.

• RESULTS: Compared to the control group, expression of miR-138 in the anterior lens capsules of age-related cataract patients and in SRA01/04 cells exposed to oxidative stress significantly increased ( $P < 0.001$ ). Levels of endogenous ROS were significantly elevated in hLECs exposed to oxidative stress ( $P < 0.001$ ). Compared to the mimic control group, the hLECs in the miR-138 mimic group expressed significantly higher levels of p53 and Bax mRNA and protein while cell viability was significantly reduced ( $P < 0.001$ ). Conversely, p53 and Bax mRNA and protein expression were significantly reduced in the miR-138 inhibitor group as compared to the control group, while the cells in this group had much higher levels of cell viability ( $P < 0.001$ ).

• CONCLUSION: The expression of miR-138 is upregulated in the anterior lens capsules of age-related cataract patients. MiR-138 decreases the anti-oxidative stress capacity of lens epithelial cells by upregulating p53 and Bax, while inhibiting cell proliferation and repair. This finding suggests that miR-138 may play a key role in the development of age-related cataracts.

• KEYWORDS: miR-138; p53; Bax; age-related cataract; proliferation

Citation: Lu B, Ma LW, Wang XL, et al. Effect of miR-138 on the antioxidant function of lens epithelial cells affected by age-related cataracts. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(4):610-614

## 摘要

目的: 探讨 miR-138 对年龄相关性白内障晶状体上皮细胞抗氧化应激能力的影响及其作用机制。

方法: 采用实时定量 PCR (RT-qPCR) 检测年龄相关性白内障与正常人透明晶状体前囊膜组织中及人晶状体上皮细胞系 (SRA01/04) 氧化应激模型中 miR-138 的表达水平。利用 2', 7'-二氯荧光黄双乙酸盐 (DCFH-DA) 荧光探针检测细胞内源性活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平。向人晶状体上皮细胞中分别转染 miR-138 mimics, mimic controls, miR-138 inhibitors, inhibitor controls 72h 后细胞暴露于 400 μmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1h, 采用 RT-qPCR 检测 p53 和 Bax 的 mRNA 表达, western blotting 检测 p53 和 Bax 的蛋白表达水平, MTS 法检测细胞增殖活力。

结果: 与正常对照组相比, 年龄相关性白内障晶状体组织中与人晶状体上皮细胞氧化应激模型中 miR-138 的表达

均显著升高,差异有统计学意义( $P<0.001$ );人晶状体上皮细胞氧化应激模型中内源性 ROS 的水平明显升高,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。相对于对照组,miR-138 mimics 组 p53 和 Bax 的 mRNA、蛋白表达水平均明显升高,细胞增殖活力明显下降,差异有统计学意义(均  $P<0.001$ );miR-138 inhibitors 组 p53 和 Bax 的 mRNA、蛋白表达水平均明显下降,细胞增殖活力显著升高,差异有统计学意义(均  $P<0.001$ )。

**结论:**miR-138 在年龄相关性白内障囊膜组织中表达上调,通过正调控下游靶基因 p53 和 Bax,下调人晶状体上皮细胞抗氧化应激的能力,抑制人晶状体上皮细胞增殖和修复,从而参与年龄相关性白内障的发生过程。

**关键词:**miR-138;p53;Bax;年龄相关性白内障;增殖

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.4.04

**引用:**陆博,马立威,王欣玲,等. miR-138 调控年龄相关性白内障晶状体上皮细胞抗氧化应激作用的机制. 国际眼科杂志 2018; 18(4):610-614

## 0 引言

白内障作为一种常见的年龄相关性疾病,发病率不断上升。一直以来,白内障发病机制不明确已成为其非手术治疗研究的瓶颈。以往有关白内障发病机制的研究证明,白内障的发生与氧化损伤密切相关,在白内障患者中,其前房及晶状体内活性氧的含量明显高于正常人<sup>[1]</sup>。体外研究证实,在体外实验中等同于白内障患者晶状体内的过氧化氢( $H_2O_2$ )浓度,可导致晶状体上皮细胞凋亡和晶状体混浊<sup>[2]</sup>。近年来研究发现,多种 miRNAs 对人晶状体上皮细胞的凋亡发挥调控作用<sup>[3-4]</sup>,进而参与白内障的发生发展。miR-138 在多种肿瘤疾病中低表达,并对肿瘤细胞的增殖和迁移起到关键性作用<sup>[5-6]</sup>。但 miR-138 与年龄相关性白内障氧化损伤的关系及作用机制尚无相关报道。因此本研究首先检测 miR-138 在年龄相关性白内障晶状体组织中的表达,然后探讨 miR-138 对年龄相关性白内障晶状体上皮细胞氧化应激的影响及其相关机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集 2016-01/03 在中国医科大学附属第四医院诊断为年龄相关性白内障的患者(排除其他眼部疾病),于超声乳化白内障吸除术中收集晶状体前囊膜标本 21 例 21 眼作为白内障组,其中男 9 例 9 眼,女 12 例 12 眼,年龄 56~72(63.31±8.23)岁。新鲜透明晶状体前囊膜来源于中国医科大学附属第四医院眼科眼库,15 例 15 眼作为正常组,其中男 9 例 9 眼,女 6 例 6 眼,年龄 51~69(60.24±7.32)岁。本实验经中国医科大学附属第四医院伦理委员会批准,研究对象知情同意并签署知情同意书。Trizol 试剂(Invitrogen 公司,美国),TaqMan<sup>TM</sup> MicroRNA 反转录试剂盒(Applied Biosystems 公司,美国),TaqMan MicroRNA 试剂盒(Applied Biosystems 公司,美国),PrimerScript<sup>TM</sup> 反转录试剂盒(Takara 公司,日本),TaqMan Universal Master Mix II 试剂盒(Applied Biosystems 公司,美国),Lipofectamine<sup>®</sup> RNAiMAX 转染试剂盒(Invitrogen 公司,美国),MTS 试剂盒(Promega 公司,中国),RIPA 蛋白裂解液(Pierce 公司,美国),兔抗 p53 抗体(Abcam 公司,美国),兔抗 Bax 抗体(Abcam 公司,美国),兔抗 GAPDH 抗体(Abcam 公司,美国)。miR-138 的上下游引物和 RNU6B

引物购自 Thermo Fisher 公司(美国),采用 ABI 7500 实时荧光定量仪(美国 Applied Biosystems 公司)进行 RT-qPCR 反应。

**1.2 方法** 采用实时定量 PCR(RT-qPCR)检测年龄相关性白内障与正常人透明晶状体前囊膜组织中及人晶状体上皮细胞系(SRA01/04)氧化应激模型中 miR-138 的表达水平。利用 2',7'-二氯荧光黄双乙酸盐(DCFH-DA)荧光探针检测细胞内源性活性氧(ROS)水平。向人晶状体上皮细胞中分别转染 miR-138 mimics, mimic controls, miR-138 inhibitors, inhibitor controls 72h 后细胞暴露于 400 $\mu$ mol/L  $H_2O_2$  1h,采用 RT-qPCR 检测 p53 和 Bax 的 mRNA 表达,western blotting 检测 p53 和 Bax 的蛋白表达水平,MTS 法检测细胞增殖活力。

**1.2.1 细胞培养和处理** 人晶状体上皮细胞系(SRA01/04)由美国 Doheny 眼科研究所 Dr. Yi-sin Liu 惠赠。采用含有 100mL/L 胎牛血清(Gibco, USA)的 DMEM 培养液(Invitrogen, USA),加入 100U/mL 青霉素和 100mg/mL 链霉素(Thermo, USA),置于 37 $^{\circ}$ C、50mL/L  $CO_2$  恒温培养箱中培养。SRA01/04 细胞于含 400 $\mu$ mol/L  $H_2O_2$  无血清 DMEM 培养液中培养 1h 作为  $H_2O_2$  组,SRA01/04 细胞于无血清 DMEM 培养液中培养 1h 作为对照组。

**1.2.2 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)** 采用 Trizol 试剂提取细胞内总 RNA,利用 TaqMan<sup>TM</sup> MicroRNA 反转录试剂盒反转录获得 microRNA cDNAs,采用 TaqMan MicroRNA 试剂盒检测 miR-138 的表达量,以 RNU6B 作为内参。RNA 逆转录采用 PrimerScript<sup>TM</sup> 反转录试剂盒,利用 TaqMan Universal Master Mix II 试剂盒检测 p53 和 Bax 的 mRNA 表达水平, $\beta$ -actin 作为内参。p53 引物序列:上游:5'-CAGCAGTCAAGCACTGCCAAG-3',下游:5'-AGACAGGCATGGCAGGATAA-3';Bax 引物序列:上游:5'-AGATGAACTGGACAGCAATATG-3',下游:5'-CCTACCCAGCCTCCGTTAT-3'; $\beta$ -actin 引物序列:上游:5'-CATCCGTAAAGACCTCTATGCCAAC-3',下游:5'-ATGGAGCCACCGATCCACA-3';RT 引物:RNU6B:5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGCAT-3';has-miR-138:5'-GTCGTATCCAGTGCCTGTCTGGAGTTCGGCAATTGCACTG GATACGACCGGCTG-3';qPCR 引物:RNU6B:上游:5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',下游:5'-CGCTTCACGAATTTGCTCTCAT-3';has-miR-138:上游:5'-GGGAGCTGGTGTGTGAAT-3',下游:5'-CAGTGGCTGCTGGAGT-3'。采用 ABI 7500 进行 PCR 反应,经过 3 次独立实验,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法定量分析相对表达量。

**1.2.3 检测细胞内源性活性氧水平** 应用 2',7'-二氯荧光黄双乙酸盐(DCFH-DA)荧光探针检测内源性 ROS,人晶状体上皮细胞按照每孔  $1\times 10^4$  个接种于 96 孔板,常规培养 16h,待细胞贴壁后,暴露于 400 $\mu$ mol/L  $H_2O_2$  1h 后,吸弃培养液,加入浓度为 10 $\mu$ mol/L DCFH-DA 荧光探针溶液,在 37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱内孵育 20min 后,用 PBS 洗涤细胞 3 次,最后用多功能酶标仪检测 DCF 荧光强度值,DCF 的平均荧光强度即代表细胞内的 ROS 水平。激发光波长为 485nm,发射光波长为 530nm。

**1.2.4 细胞转染** 将 SRA01/04 细胞接种于 24 孔细胞培养板,24h 后采用 Lipofectamine<sup>®</sup> RNAiMAX 转染试剂盒按照说明书分别转染 miR-138 mimics(miR-138 模拟物,模

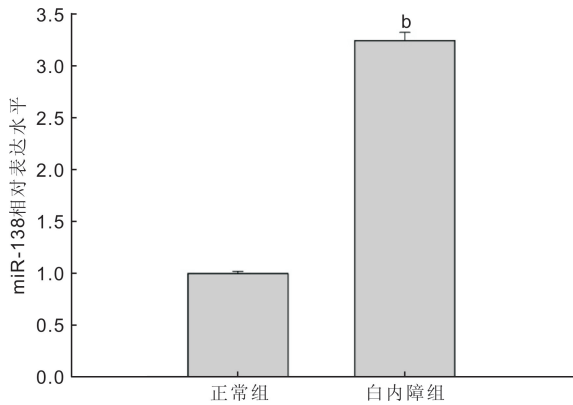


图1 RT-qPCR检测 miR-138 在不同组晶状体囊膜中的表达<sup>b</sup> $P < 0.001$  vs 正常组。

拟细胞中内源性 miR-138 的高水平表达)、mimic controls (模拟物对照)、miR-138 inhibitors (miR-138 抑制物,降低细胞内 miR-138 的功能)和 inhibitor controls (抑制物对照),转染 72h 后,将细胞暴露于  $400\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  1h,然后进行相应后续实验 RT-qPCR 检测 p53 和 Bax 的 mRNA 表达水平,western blotting 检测 p53 和 Bax 的蛋白表达水平,MTS 检测细胞增殖活力。

**1.2.5 细胞增殖活力测定** 使用 MTS 试剂盒检测细胞增殖活力。SRA01/04 细胞转染后 72h,暴露于  $400\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  1h 后,按照说明书每孔加  $20\mu\text{L}$  MTS 溶液,在  $37^\circ\text{C}$   $50\text{mL/L}$   $\text{CO}_2$  的细胞培养箱中孵育 4h,每组设置 3 个复孔,重复试验 3 次,酶标仪在  $490\text{nm}$  波长读取吸光度值,记录每组吸光度调零后的吸光度值。

**1.2.6 Western blotting** 使用 RIPA 蛋白裂解液提取总蛋白,其中加入蛋白酶抑制剂,BCA 试剂盒检测蛋白浓度。每孔  $40\mu\text{g}$  蛋白上样, $10\%$  NuPAGE Bis-Tris 预制凝胶进行电泳分离蛋白,然后将蛋白转移至 PVDF 膜, $5\%$  脱脂奶粉溶液室温下封闭 1h,兔抗 p53 抗体 ( $1:1000$ ),兔抗 Bax 抗体 ( $1:1000$ ),兔抗 GAPDH ( $1:2000$ ), $4^\circ\text{C}$  下孵育过夜。HRP 标记羊抗兔 IgG (H+L) 二抗 ( $1:2500$ ) 室温下孵育 2h。ECL 发光反应后,采用 Image J 软件定量分析蛋白条带。

统计学分析:数据以均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理,两组均数比较采用独立样本  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 miR-138 在年龄相关性白内障晶状体囊膜中的表达升高** RT-qPCR 检测显示,年龄相关性白内障晶状体前囊膜(白内障组)中 miR-138 表达水平明显高于正常人眼透明晶状体囊膜组(正常组),差异有统计学意义 ( $t = -16.23$ ,  $P < 0.001$ ,图 1)。

**2.2 miR-138 在人晶状体上皮细胞氧化应激模型中的表达增加** SRA01/04 细胞暴露于  $400\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  1h 后,采用 DCFH-DA 荧光探针检测  $\text{H}_2\text{O}_2$  对细胞内源性 ROS 的影响显示,相对于对照组, $\text{H}_2\text{O}_2$  组内源性 ROS 明显升高 ( $t = -27.12$ ,  $P < 0.001$ ,图 2A)。RT-qPCR 检测 miR-138 表达水平显示, $\text{H}_2\text{O}_2$  组 miR-138 表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ( $t = -12.45$ ,  $P < 0.001$ ,图 2B)。

**2.3 miR-138 对人晶状体上皮细胞抗氧化应激的影响** 将 SRA01/04 细胞接种于 24 孔细胞培养板,24h 后分别转

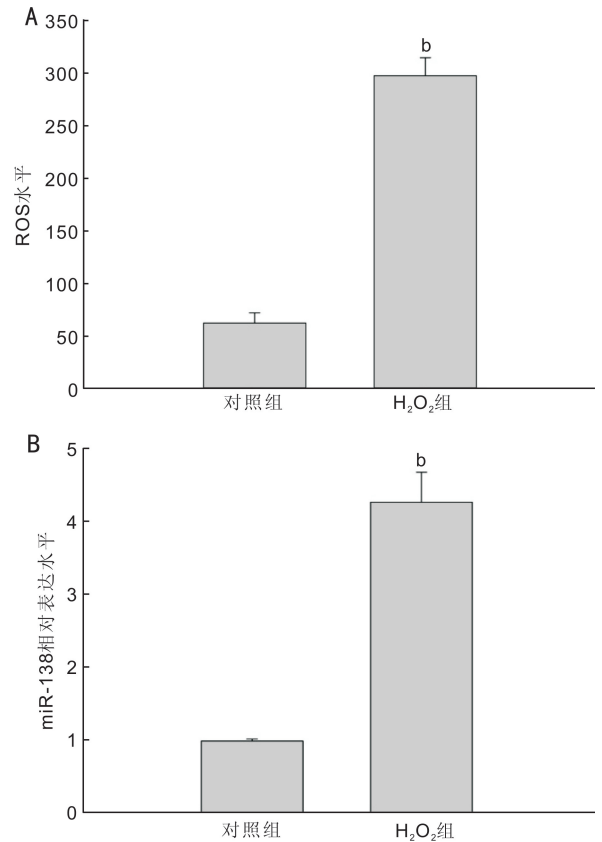


图2 miR-138 在人晶状体上皮细胞氧化应激模型中的表达 A:各组中 ROS 的表达水平;B:RT-qPCR 检测各组中 miR-138 的相对表达水平;<sup>b</sup> $P < 0.001$  vs 对照组。

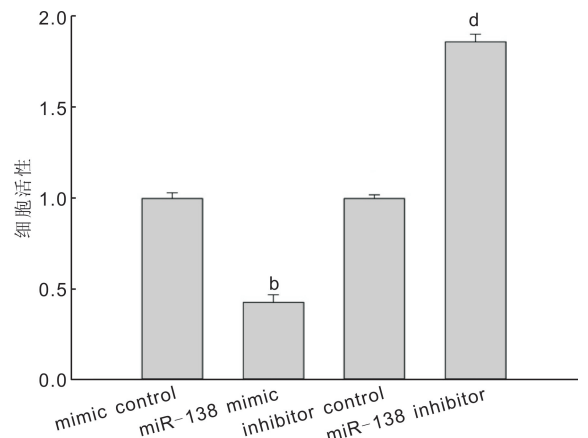


图3 MTS 比色法检测各组细胞活性结果<sup>b</sup> $P < 0.001$  vs mimic control 组;<sup>d</sup> $P < 0.001$  vs inhibitor control 组。

染 miR-138 mimics (miR-138 模拟物,模拟细胞中内源性 miR-138 的高水平表达)、mimic controls (模拟物对照)、miR-138 inhibitors (miR-138 抑制物,降低细胞内 miR-138 的功能)和 inhibitor controls (抑制物对照),转染 72h 后,将细胞暴露于  $400\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  1h,然后采用 MTS 比色法检测各组细胞活性显示,与 mimic control 组比较,miR-138 mimic 组细胞活性明显下降,差异有统计学意义 ( $t = 11.73$ ,  $P < 0.001$ ,图 3);与 inhibitor control 组比较 miR-138 inhibitor 组细胞活性明显升高,差异有统计学意义 ( $t = -6.45$ ,  $P < 0.001$ ,图 3),表明 miR-138 抑制人晶状体上皮细胞增殖,下调人晶状体上皮细胞抗氧化应激的能力。

**2.4 miR-138 对人晶状体上皮细胞中 p53 mRNA 和 Bax mRNA 相对表达量的影响** 采用 RT-qPCR 检测各组 p53



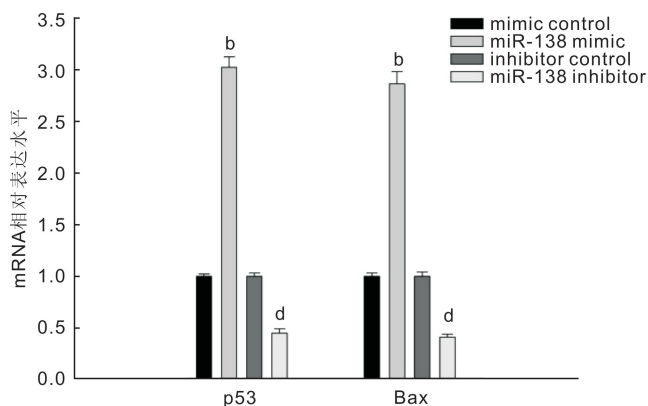


图4 RT-qPCR检测各组细胞 p53 和 Bax 的 mRNA 表达水平 <sup>b</sup> $P < 0.001$  vs mimic control 组; <sup>d</sup> $P < 0.001$  vs inhibitor control 组。

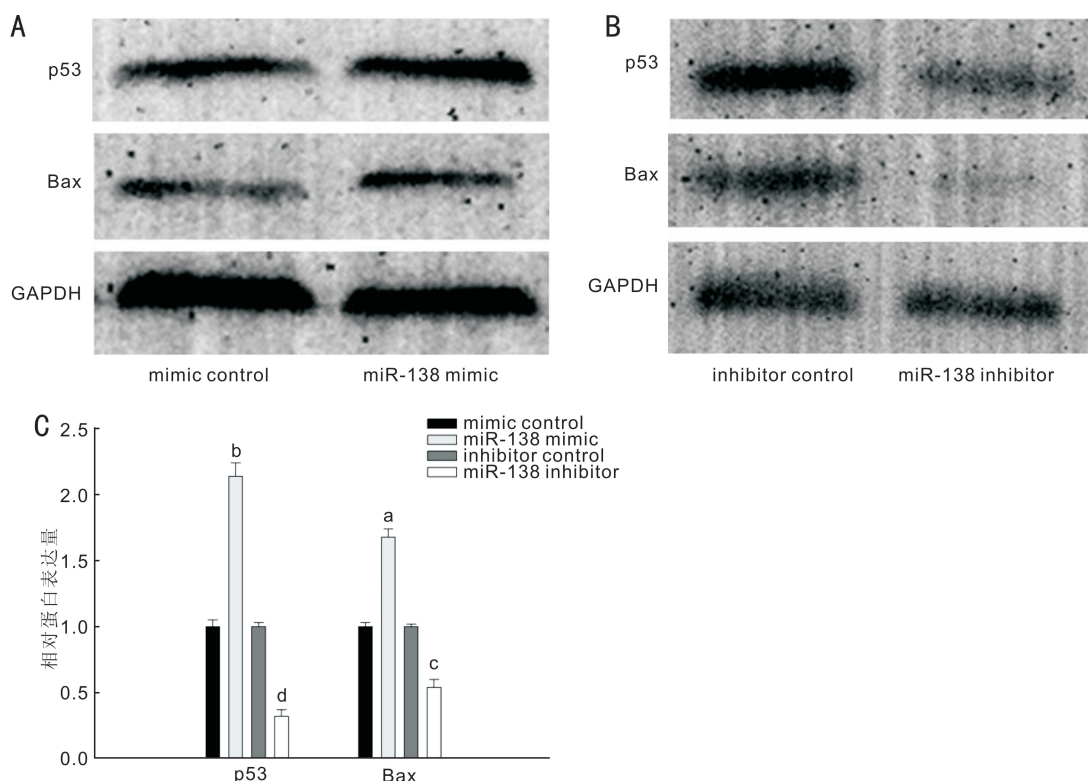


图5 Western-blotting检测各组细胞 p53 和 Bax 的蛋白表达水平 A:过表达 miR-138 组 p53 和 Bax 蛋白电泳结果;B:转染 miR-138 inhibitor 组 p53 和 Bax 蛋白电泳结果;C:统计分析结果; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.001$  vs mimic control 组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.001$  vs inhibitor control 组。

mRNA 和 Bax mRNA 相对表达量结果显示, miR-138 mimic 组 p53 mRNA 和 Bax mRNA 的表达水平明显高于 mimic control 组 ( $t = -19.23, -18.85, P < 0.001$ , 图4); 与 inhibitor control 组比较, miR-138 inhibitor 组 p53 mRNA 和 Bax mRNA 的表达水平显著下降, 差异有统计学意义 ( $t = 9.12, 8.28, P < 0.001$ , 图4)。

**2.5 miR-138 对人晶状体上皮细胞中 p53 和 Bax 蛋白表达的影响** 采用 western blotting 检测各组 p53 和 Bax 的蛋白表达水平, 结果显示, miR-138 mimic 组 p53 和 Bax 蛋白表达水平明显高于 mimic control 组 (图5A, C); 与 inhibitor control 组比较, miR-138 inhibitor 组 p53 和 Bax 蛋白表达水平显著下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图5B, C)。

### 3 讨论

白内障是一种常见的年龄相关性疾病, 在世界范围内仍是排名第一的致盲性眼病。目前手术依然是治疗白内

障最有效的方法, 白内障手术已成为 65 岁以上老年人最常进行的手术, 患者普遍对手术存在一定的恐惧, 加上手术治疗的巨大经济支出, 成为困扰患者的问题。因此, 揭示白内障的发病机制, 探索一种经济有效的非手术防治新途径, 不仅具有学术意义, 而且具有潜在的应用前景和广泛的社会效益。

研究发现, 各种刺激因素诱发晶状体产生氧自由基是白内障发生的重要因素, 氧化应激在白内障的发病过程中起着很重要的作用<sup>[7]</sup>。氧化应激是指外源或内源性 ROS 超过细胞抗氧化能力而发生对细胞信号转导系统的全面影响, 或进而发生对核酸、蛋白质和脂质等大分子的损伤<sup>[1]</sup>。在病理情况下, ROS 会有过量、持续的产生, 超过细胞抗氧化能力, 造成细胞严重的氧化应激, 导致衰老、凋亡或坏死等后果。据报道白内障患者前房水内的  $H_2O_2$  含量明显升高<sup>[1]</sup>。Spector 等<sup>[8]</sup>研究表明, 氧化应激发生在

白内障早期,白内障患者房水内的 $H_2O_2$ 水平显著升高,为正常人的30倍。体外研究证实,等同于白内障患者晶状体内的过氧化氢浓度可导致晶状体上皮细胞凋亡和晶状体混浊,此变化类似于白内障患者眼内的病理表现<sup>[2]</sup>。但目前 $H_2O_2$ 升高对晶状体病理变化的作用机制尚不清楚。

miRNAs是近年来发现的一组内源性非编码小RNA分子,通过与靶基因的3'-UTR互补配对,抑制靶基因翻译或介导靶基因降解而调节基因表达<sup>[9]</sup>。一种miRNA可以定位于多个mRNA,并参与细胞发育、增殖、衰老、凋亡的调控,miRNAs的异常表达与多种疾病密切相关<sup>[10-11]</sup>。目前发现,多种miRNAs参与年龄相关性白内障的发生及发展,但miR-138与年龄相关性白内障氧化损伤的关系及作用机制尚不清楚。研究发现miR-138在骨肉瘤、子宫颈癌、肝癌等多种疾病中呈低表达<sup>[6,5,12]</sup>。本研究发现miR-138在年龄相关性白内障组织中高表达,提示miR-138可能参与年龄相关性白内障的发生;且miR-138在 $H_2O_2$ 诱导的人晶状体上皮细胞氧化应激模型中的表达亦升高,进一步提示miR-138参与人晶状体上皮细胞氧化应激过程。随后向人晶状体上皮细胞氧化应激模型中转染miR-138 mimics上调miR-138的表达,miR-138 inhibitors下调miR-138的表达,进一步探讨miR-138与年龄相关性白内障氧化应激的关系,结果表明miR-138 mimics组细胞活性显著下降,p53和Bax的mRNA和蛋白表达水平均明显升高,miR-138 inhibitors组细胞活性显著升高,p53和Bax的mRNA和蛋白表达水平均明显下降。结果证明miR-138可能通过调控p53和Bax的表达,抑制人晶状体上皮细胞增殖,下调人晶状体上皮细胞抗氧化应激的能力。

综上所述,miR-138在年龄相关性白内障的发病过程表达上调,通过正调控下游靶基因p53和Bax,下调人晶状体上皮细胞抗氧化应激的能力,抑制人晶状体上皮细胞增殖和修复,从而参与年龄相关性白内障的发生过程。随着研究的深入,miR-138有望为白内障的诊断和生物治疗提供新的靶点。

#### 参考文献

- 1 Finkel T. Oxidant signals and oxidative stress. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15(2):247-254
- 2 Zatechka SD Jr, Lou MF. Studies of the mitogen-activated protein kinases and phosphatidylinositol-3 kinase in the lens. 1. The mitogenic and stress responses. *Exp Eye Res* 2002;74(6):703-717
- 3 Qin Y, Zhao J, Min X, et al. MicroRNA-125b inhibits lens epithelial cell apoptosis by targeting p53 in age-related cataract. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(12PtA):2439-2447
- 4 Zhang F, Meng W, Tong B. Down-Regulation of MicroRNA-133b Suppresses Apoptosis of Lens Epithelial Cell by Up-Regulating BCL2L2 in Age-Related Cataracts. *Med Sci Monit* 2016;22:4139-4145
- 5 Li H, Sheng Y, Zhang Y, et al. MicroRNA-138 is a potential biomarker and tumor suppressor in human cervical carcinoma by reversely correlated with TCF3 gene. *Gynecol Oncol* 2017;145(3):569-576
- 6 Yuan Z, Mo H, Mo L, et al. Suppressive effect of microRNA-138 on the proliferation and invasion of osteosarcoma cells via targeting SIRT1. *Exp Ther Med* 2017;13(6):3417-3423
- 7 Brennan L, Khoury J, Kantorow M. Parkin elimination of mitochondria is important for maintenance of lens epithelial cell ROS levels and survival upon oxidative stress exposure. *Biochim Biophys Acta* 2017;1863(1):21-32
- 8 Spector A, Garner WH. Hydrogen peroxide and human cataract. *Exp Eye Res* 1981;33(6):673-681
- 9 Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008;9(2):102-114
- 10 Zhou X, Jiao Z, Ji J, et al. Characterization of mouse serum exosomal small RNA content: The origins and their roles in modulating inflammatory response. *Oncotarget* 2017;8(26):42712-42727
- 11 Zhuang L, Wang X, Wang Z, et al. MicroRNA-23b functions as an oncogene and activates AKT/GSK3beta/beta-catenin signaling by targeting ST7L in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis* 2017;8(5):e2804
- 12 Luo J, Chen P, Xie W, et al. MicroRNA-138 inhibits cell proliferation in hepatocellular carcinoma by targeting Sirt1. *Oncol Rep* 2017;38(2):1067-1074