

microRNAs 在糖尿病视网膜膜病变中作用的研究进展

朱安民, 谭薇

引用: 朱安民, 谭薇. microRNAs 在糖尿病视网膜膜病变中作用的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(3): 403-406

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81660162); 贵州省科技计划项目 | No. 黔科合基础 [2020] 1Y327; 贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (No. gzwjkj2020-1-155)

作者单位: (563000) 中国贵州省遵义市, 遵义医科大学第三附属医院眼科

作者简介: 朱安民, 在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病视网膜膜病变。

通讯作者: 谭薇, 毕业于中国人民解放军第三军医大学, 博士, 主任医师, 主任, 博士研究生导师, 研究方向: 青光眼、视网膜疾病. tanwei950118@sina.com

收稿日期: 2021-04-10 修回日期: 2022-01-20

摘要

microRNAs (miRNAs) 是一种具有调节基因表达功能的非编码小 RNA 分子, 可以在包括血清或血浆在内的许多生物液中由细胞和组织释放。大量研究已经证实不同的 miRNAs 在糖尿病视网膜膜病变 (DR) 中的表达可特异性增高或减少, 最近越来越多的证据表明血清和血浆中某些 miRNAs 在 DR 中存在特异性表达并参与 DR 的发生发展, 并且能够成为诊断 DR 以及监测 DR 进展的生物标志物。此外, 调节这些 miRNAs 水平可能能够延缓 DR 进展, 以便对 DR 患者进行早期干预, miRNAs 有望成为 DR 的新型治疗靶点。本文主要就近年 miRNAs 诊断 DR、监测 DR 的进展及作为可能的新型治疗靶点进行综述。

关键词: microRNAs; 糖尿病视网膜膜病变; 生物标志物; 诊断; 疾病进展; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.10

Research progress on the role of microRNAs in diabetic retinopathy

An-Min Zhu, Wei Tan

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81660162); Guizhou Science and Technology Plan Project | No. [2020] 1Y327; Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (No. gzwjkj2020-1-155)

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wei Tan. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. tanwei950118@sina.com

Received: 2021-04-10 Accepted: 2022-01-20

Abstract

• The microRNAs (miRNAs) is a non-coding small RNA molecule with the function of regulating gene expression, which can be released by cells and tissues in various biological fluids, including serum or plasma. A large number of studies have confirmed that the expression of different miRNAs in diabetic retinopathy (DR) can be specifically increased or decreased. Recently, more and more evidence shows that some miRNAs in serum and plasma are specifically expressed in DR and participate in the occurrence and development of DR, and can become biomarkers for the diagnosis of DR and monitoring of DR progress. In addition, the regulation of these miRNAs levels may delay the progression of DR for early intervention in patients with DR. miRNAs is expected to become a new therapeutic target for DR. This paper mainly reviews the progress of miRNAs in the diagnosis and monitoring of DR and possible new therapeutic targets in recent years.

• **KEYWORDS:** microRNAs; diabetic retinopathy; biomarkers; diagnosis; disease progression; treatment

Citation: Zhu AM, Tan W. Research progress on the role of microRNAs in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(3): 403-406

0 引言

糖尿病视网膜膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的一种常见并发症, 也是老年人视力丧失的主要原因^[1]。在所有患有糖尿病 $\geq 20a$ 的患者中, 高达 80% 的患者会受到 DR 的影响^[2]。在一项长达 10a 的大型前瞻性队列研究中, 首次诊断为非增殖性糖尿病视网膜膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 时, 糖尿病病程平均为 14.8a, 但进展至中至重度 NPDR 和增殖性糖尿病视网膜膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的速度非常快, 约在诊断为轻度 NPDR 后的 2~3a 内发生^[3]。以上数据均提示及早发现 DR 的必要性, 以降低这种疾病的高发病率。此外, 目前 DR 的治疗主要针对 DR 引起的血管病变且疗效有限^[4], DR 早期的神经病变尚无有效的治疗方法^[5]。研究发现循环中的 microRNAs (miRNAs) 与 DR 的发病风险显著相关^[6], 因此更深入地了解循环中的 miRNAs 在 DR 中的作用, 可能对及早诊断 DR、监测 DR 的严重程度及治疗 DR 有重要的意义。

1 miRNAs 与 DR

miRNAs 是一种具有调节基因表达功能的非编码小 RNA 分子, 约由 19~25 个核苷酸组成^[7]。miRNAs 可以通过使 mRNA 翻译受阻或者过表达参与基因转录后水平调

控^[8],最终导致靶蛋白表达减少,从而影响细胞发育、分化、生长、凋亡和新陈代谢等生理及病理过程^[9]。最近的研究表明,miRNAs可以在包括血清、血浆在内的许多生物液中由细胞和组织释放^[10],称为循环 miRNAs。循环 miRNAs 可以经受反复的冷冻/解冻循环和 RNA 酶处理,其显著稳定性增加了它们作为疾病生物标志物的可能性。miRNAs 目前被认为是新的疾病生物标志物和开发新干预措施的潜在治疗靶点^[11-12]。异常的循环 miRNAs 最初发现于癌症患者^[13],如今已扩展到其他疾病,包括 DR^[14]。越来越多的证据表明,循环 miRNAs 表达水平可用于 DR 的诊断,具有较高的敏感性和特异性,可能为 DR 的筛查提供一种新的微创生物标志物^[15]。循环 miRNAs 在糖尿病的发展中发挥着重要作用,它们可能是监测疾病发展的一种比目前可用的工具更敏感的方法^[16]。另外,miRNAs 在疾病的发病机制中也具有重要的功能^[17],如 miRNAs 参与 DR 相关的新生血管形成^[18],通过调节 miRNAs 表达水平可能能够延缓 DR 进展^[19]。

2 miRNAs 用于诊断 DR 及治疗

2.1 在血清中

2.1.1 hsa-let-7a-5p 和 hsa-miR-newchr5_15976 及 hsa-miR-28-3p Liang 等^[20]首先通过 RNA-seq 和 RT-qPCR 方法在 2 型糖尿病伴视网膜病变(type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy, T2DM-DR)、2 型糖尿病不伴视网膜病变(type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy, T2DM-no-DR)的患者和健康对照者之间筛选出与 T2DM-DR 显著相关的 miRNAs。然后通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价候选 miRNAs 的诊断价值,发现 3 种 miRNAs (hsa-let-7a-5p、hsa-miR-newchr5_15976 和 hsa-miR-28-3p)组合鉴别 T2DM-DR 和 T2DM-no-DR 的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)值为 0.937(敏感性 92.3%,特异性 95.0%),提示其具有较高的诊断准确性,能够作为诊断 DR 的生物标志物。此外,他们还发现慢病毒介导的 hsa-let-7a-5p 在人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cells, HRMECs)中过表达可显著提高 HRMECs 的增殖率,抑制 hsa-let-7a-5p 可能是治疗 DR 的新型治疗靶点,而 hsa-miR-newchr5_15976 和 hsa-miR-28-3p 需进一步研究来阐明在 DR 发病机制中的详细分子机制。

2.1.2 miR-2116-5p 和 miR-3197 Ji 等^[21]在包括 45 例 T2DM-DR 患者和 45 例 T2DM-no-DR 患者的研究中,发现 T2DM-DR 患者中的 miR-2116-5p 和 miR-3197 的表达与 T2DM-no-DR 患者相比显著上调,AUC 值分别为 0.765(敏感性 93.3%,特异性 91.1%)和 0.966(敏感性 62.2%,特异性 77.8%),两种 miRNAs 组合后的 AUC 值高达 0.972(敏感性 97.8%,特异性 88.9%),提示 miR-2116-5p 对 DR 的诊断具有一定准确性,miR-3197 对 DR 的诊断准确率较高,两种 miRNAs 组合后对 DR 的诊断准确率更高。此外,双荧光素酶报告基因分析证实 miR-2116-5p 的靶基因是 notch 同源 2(notch homolog 2, NOTCH2),需进一步验证 miR-2116-5p 是否通过调控 NOTCH2 参与 DR 发病。miR-3197 在 DR 发病机制中的具体分子机制有待进一步研究。

2.1.3 早期诊断 研究发现 3 种 miRNAs (hsa-let-7a-5p、hsa-miR-28-3p 和 hsa-miR-newchr5_15976)组合后在区

分 T2DM-NPDR 和 T2DM-no-DR 时 AUC 值为 0.901(敏感性 87.5%,特异性 92.7%),诊断早期 DR 的准确性较高,提示可作为早期诊断 DR 的标志物^[20]。Li 等^[22]分别从 10 例 T2DM-NPDR 和 11 例 T2DM-no-DR 患者的空腹外周血清中提取 miRNAs,并通过 RNA-seq 进行定量分析,发现 miR-4448、miR-338-3p、miR-485-5p 和 miR-9-5p 在 DR 患者血清中表达下调,miR-190a-5p 表达上调,通过 ROC 曲线评估了单个 miRNAs 的诊断能力,发现 5 种差异表达的 miRNAs 的 AUC 值均大于 0.70,其中 miR-4448 和 miR-9-5p 的 AUC 值最高(0.836)。然后利用 5 个差异表达的 miRNAs 构建了加权多基因风险评分,发现多基因风险评分的预测能力具有较高的准确性(AUC = 0.909)。另外,这些 miRNAs 被认为控制了血管的生长和形态发生,表明它们既可以作为早期 DR 风险预测的生物标志物,也可以作为探索 DR 分子机制和治疗靶点的工具。Greco 等^[23]研究纳入 5 例 T2DM-NPDR 患者和 5 例 T2DM-no-DR 患者,通过 RT-qPCR 和 ROC 曲线进行了最相关 miRNAs 的验证和诊断价值的评价,研究结果表明差异表达的 miR-1281 诊断 NPDR 的 AUC 值为 0.965,诊断准确率较高,提示其可用于 DR 早期的检测。同时他们在人视网膜血管内皮细胞(human retinal vascular endothelial cells, HUVECs)中发现 miR-1281 可以通过上调血管内皮生成因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)的表达在 DR 的发生发展中起到致病作用,调节 miR-1281 的水平可能延缓 DR 的进展。目前 miRNAs 在 DR 早期诊断和风险预测方面的研究较少,阐明 miRNAs 在 DR 早期诊断中的作用将对及早发现 DR 带来巨大的帮助。

2.2 在血浆中

2.2.1 miR-93 Zou 等^[24]应用 RT-qPCR 检测 75 例 T2DM-DR 患者、65 例 T2DM-no-DR 患者和 127 例健康对照者的 miR-93 表达水平,发现 T2DM-DR 组 miR-93 水平明显高于 T2DM-no-DR 组和健康对照者,ROC 曲线分析显示 AUC 值为 0.866(敏感性 73.33%,特异性 89.24%),证明 miR-93 表达对诊断 T2DM-DR 具有一定的诊断准确性。另外,研究发现抑制 miR-93 的表达可减轻高糖诱导的人视网膜色素上皮(human retinal pigment epithelium, HRPE)细胞凋亡^[25],提示 miR-93 可能是新的治疗靶点。

2.2.2 miR-320a Prado 等^[26]采用 RT-qPCR 方法检测 62 例 DM-DR 患者、48 例 DM-no-DR 患者以及 60 例健康人的候选 miRNAs 的表达水平,结果显示与 DM-no-DR 患者和健康受试者相比,DR 患者的循环血浆 miR-320a 水平显著下调。但未对 miR-320a 的诊断性能进行评价,因此其可能是诊断 DR 的一种生物标志物。有学者提出 miR-320a 可抑制 Müller 细胞水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)的表达进而减轻 Müller 细胞的缺氧损伤,提示 miR-320a 可能通过抑制 AQP4 的表达成为 DR 治疗的潜在靶点^[27]。

2.2.3 miR-25-3p 和 miR-320B 及 miR-495-3p Santovito 等^[28]将 20 例 T2DM-DR 患者与 10 例 T2DM-no-DR 患者和 10 例健康对照者的血浆 miRNAs 表达水平进行比较,发现在 T2DM-DR 患者中 miR-25-3p 和 miR-320B 显著上调,而 miR-495-3p 显著下调。这些 miRNAs 组合后的 AUC 值为 0.931(敏感性 85%,特异性 85%),对 DR 的诊断具有较高的准确性。但是这些

miRNAs 具体通过哪种途径参与了 DR 的发病,目前尚不清楚。

上述关于 miRNAs 在血清、血浆研究中的 DR 患者的纳入标准均包括 NPDR 和 PDR 患者,DR 患者与无糖尿病视网膜病变的糖尿病(no diabetic retinopathy, NDR)患者和健康受试者相比较,差异表达的 miRNAs 可用于诊断 DR,但不能对早期 DR 进行诊断。早期诊断需鉴定出 NPDR 和 NDR 患者之间差异表达的 miRNAs。

3 miRNAs 用于监测 DR 进展及治疗

目前,眼底荧光血管造影(fundus fluorescence angiography, FFA)是诊断不同阶段 DR 的金标准,这是一种侵入性操作,会给患者带来不适,要在较大范围内进行 FFA 检查是很困难的^[29]。血清和血浆中的某些 miRNAs 被认为可以监测 DR 的进展且具有治疗意义。

3.1 在血清中

3.1.1 miR-20b 和 miR-17-3p Shaker 等^[30]研究纳入 30 例 NDR 患者、50 例 DR 患者(30 例 NPDR 患者、20 例 PDR 患者)和 81 例健康受试者,用 RT-qPCR、ROC 曲线分别检测和评价血清 miR-20b、miR-17-3p 的表达和诊断价值,分析表明 miR-20b、miR-17-3p 可区分 NDR 患者和健康对照者,AUC 值分别为 0.858(敏感性 66.7%,特异性 100.0%)和 0.678(敏感性为 73.3%,特异性为 69.2%),区分 DR(包括 NPDR 和 PDR)和 NDR 患者的 AUC 值分别为 0.636(敏感性为 62.0%,特异性为 60.0%)和 0.821(敏感性为 92.0%,特异性为 56.7%),区分 PDR 和 NPDR 患者的 AUC 值分别为 0.701(敏感性为 70.0%,特异性为 76.7%)和 0.550(敏感性为 50.0%,特异性为 80.0%)。另外,研究发现 miR-20b 可能通过抑制 AKT3 的表达阻止高糖条件下人视网膜血管内皮通透性增加和新生血管形成^[31]。人脐带间充质干细胞来源的外源 miRNA-17-3p 能够通过抑制 STAT1 抑制 DR 小鼠视网膜细胞凋亡^[32]。表明 miR-20b、miR-17-3p 既能诊断 DR,也可监测 DR 的进展,且对 DR 具有治疗意义。

3.1.2 miR-210 Yin 等^[33]研究了 40 例 NDR 患者,110 例 DR 患者(60 例 NPDR 患者,50 例 PDR 患者)和 60 例健康对照者,发现 T2DM-DR 患者血清 miR-210 的表达上调,区分 DR(包括 NPDR 和 PDR)患者和健康对照者的 AUC 值为 0.991(敏感性 95.5%,特异性 95.0%),区分 DR 和 NDR 患者的 AUC 值为 0.892(敏感性为 83.6%,特异性为 80.0%),区分 PDR 和 NPDR 患者的 AUC 值分别为 0.810(敏感性为 82.0%,特异性为 75.0%),升高的血清 miR-210 可用于诊断 DR 及监测 DR 的进展。此外,他们发现 miR-210 的过表达促进 HUVECs 增殖,而在高葡萄糖条件下抑制 miR-210 产生相反的作用,提示抑制 miR-210 可能是 DR 新的治疗靶点。

3.1.3 miR-21 和 miR-181c 及 miR-1179 Qing 等^[34]收集 90 例 NPDR 患者,90 例 PDR 患者和 20 例健康受试者的血清标本,通过 RT-qPCR 对候选 miRNAs 进行验证,发现 PDR 患者 miR-21、miR-181c 和 miR-1179 的表达均明显高于 NPDR 患者和健康受试者,AUC 值分别为 0.830、0.803 和 0.873。miR-21、miR-181c 和 miR-1179 组合后 AUC 值更高(0.89)。提示 3 种 miRNAs 可区分 PDR 和 NPDR 进而用于监测 DR 的进展且组合后 AUC 值更高。此外,研究发现 miR-21 的过表达可能通过抑制 PTEN 的

表达而激活 PI3K/Akt/VEGF 信号通路,从而刺激 DR 大鼠的视网膜内皮细胞活性和血管生成^[35]。因此 miR-21 具有作为 DR 治疗靶点的潜力,而 miR-181c 和 miR-1179 在 DR 发病机制中的作用尚不清楚。

3.1.4 miR-122 Pastukh 等^[36]为了解 DR 不同阶段血清 miRNAs 水平变化情况,采用 RT-qPCR 方法对候选 miRNAs 进行验证,发现 miR-122 水平随着视网膜病变严重程度的增加而增加,从健康人到 NDR,从 NDR 到 NPDR。但当疾病进展到 PDR 时,miR-122 水平明显下降。miR-122 的诊断价值未得到验证,其可能作为新的生物标志物用于监测 DR 的进展。另外,Wang 等^[37]首次证实了 miR-122 通过抑制 TIMP3 的表达促进高糖诱导的 HRPE 细胞的凋亡,使 miR-122 成为 DR 治疗的一个有前途的靶点。

3.2 在血浆中

3.2.1 miR-21 Jiang 等^[38]研究纳入 65 例 NDR、124 例 DR(73 例 NPDR、51 例 PDR)的 T2DM 患者和 115 例健康对照者,首先采用 RT-qPCR 检测,与健康对照组相比,NDR 组的 miR-21 无明显差异,NPDR 组和 PDR 组 miR-21 的表达显著升高。此外,PDR 组 miR-21 的表达明显高于 NPDR 组。ROC 曲线分析 miR-21 对 DR 和 PDR 的诊断价值,AUC 值分别为 0.825(敏感性为 66.1%,特异性为 90.4%)和 0.830(敏感性 72.5%,特异度 79.5%)。表明血浆 miR-21 表达水平可作为判断 DR 严重程度的指标且对 DR 和 PDR 具有一定诊断价值。

3.2.2 miR-126 Liu 等^[39]发现在血浆中,特发性黄斑裂孔组患者的 miR-126 的表达水平明显低于 T2DM-PDR IV、V、VI 期组,T2DM-PDR IV 期组的 miR-126 表达水平明显低于 T2DM-PDR V 期组和 T2DM-PDR VI 期组,V 期组的 miR-126 表达水平明显低于 VI 期组。由于未进行诊断价值的评价,仅提示 miR-126 可能作为监测 PDR 病情进展的重要指标。另一项研究中,miR-126 通过下调 Plk4 的表达抑制 HRMECs 增殖和迁移从而延缓 DR 的进展^[40],表明过表达 miR-126 可能是 DR 的治疗靶点。

综上所述,循环 miRNAs 作为非侵入性生物标志物用于动态监测 DR 的进展、诊断不同时期的 DR。早期筛查和有效诊断对避免 DR 进展至更严重的晚期具有重要帮助,另外循环 miRNAs 的突出为延缓 DR 的进展提供了新的思路。

4 总结与展望

循环 miRNAs 作为 DR 的生物标志物和治疗靶点可及早地发现糖尿病引起的眼部损害,并更早地治疗 DR,从而防止糖尿病患者的视力丧失。值得注意的是,某些 miRNAs 既能作为诊断 DR 的标志物,又能早期诊断 DR 和/或监测 DR 的进展;某些 miRNAs 既能在血清中差异表达,又能在血浆中差异表达。为了在糖尿病患者的临床环境中全面验证这些结果,还需要对更多患者进行进一步的研究。单一的生物标志物本身对疾病的诊断和预测不够敏感或特异,联合检测多个标志物可提高特异性或诊断能力,这需要在未来的研究中得到更多的验证。进一步探索 miRNAs 治疗 DR 的有效性,开发对人类安全、有效和耐受的 miRNAs 制剂将对 DR 的正确治疗产生积极影响。

参考文献

1 Simó R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of

Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(1):23-33

2 Yao LT, Zhong YF, He LZ, *et al.* Serum CA125 level is associated with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:1803-1812

3 Yun JS, Lim TS, Cha SA, *et al.* Clinical course and risk factors of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *Diabetes Metab J* 2016;40(6):482-493

4 Stitt AW, Curtis TM, Chen M, *et al.* The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51: 156-186

5 Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2019;36(4):424-433

6 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

7 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):3404-3415

8 Krishnan P, Damaraju S. The challenges and opportunities in the clinical application of noncoding RNAs: the road map for miRNAs and piRNAs in cancer diagnostics and prognostics. *Int J Genomics* 2018; 2018:5848046

9 Kim M, Zhang XK. The profiling and role of miRNAs in diabetes mellitus. *J Diabetes Clin Res* 2019;1(1):5-23

10 Grieco GE, Sebastiani G, Eandi CM, *et al.* microRNA expression in the aqueous humor of patients with diabetic macular edema. *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7328

11 Galvão-Lima LJ, Morais AHF, Valentim RAM, *et al.* miRNAs as biomarkers for early cancer detection and their application in the development of new diagnostic tools. *Biomed Eng Online* 2021;20(1):21

12 Liu CH, Wang ZX, Huang S, *et al.* microRNA-145 regulates pathological retinal angiogenesis by suppression of TMOD3. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019;16:335-347

13 Huang ZH, Huang D, Ni SJ, *et al.* Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010;127(1):118-126

14 Liu CH, Huang S, Britton WR, *et al.* microRNAs in vascular eye diseases. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):E649

15 Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, *et al.* miRNAs as biomarkers in disease: latest findings regarding their role in diagnosis and prognosis. *Cells* 2020;9(2):E276

16 Jiménez-Lucena R, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, *et al.* Circulating miRNAs as predictive biomarkers of type 2 diabetes mellitus development in coronary heart disease patients from the CORDIOPREV study. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018;12:146-157

17 Vienberg S, Geiger J, Madsen S, *et al.* microRNAs in metabolism. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219(2):346-361

18 Mastropasqua R, Toto L, Cipollone F, *et al.* Role of microRNAs in the modulation of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2014; 43: 92-107

19 Mao XB, Cheng YH, Xu YY. miR-204-5p promotes diabetic retinopathy development via downregulation of microtubule-associated protein 1 light chain 3. *Exp Ther Med* 2019;17(4):2945-2952

20 Liang Z, Gao KP, Wang YX, *et al.* RNA sequencing identified specific circulating miRNA biomarkers for early detection of diabetes retinopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;315(3):E374-E385

21 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

22 Li ZM, Dong Y, He C, *et al.* RNA-seq revealed novel non-proliferative retinopathy specific circulating miRNAs in T2DM patients. *Front Genet* 2019;10:531

23 Greco M, Chiefari E, Accattato F, *et al.* microRNA-1281 as a novel circulating biomarker in patients with diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:528

24 Zou HL, Wang Y, Gang Q, *et al.* Plasma level of miR-93 is associated with higher risk to develop type 2 diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(6):1159-1166

25 Luo R, Jin H, Li L, *et al.* Long noncoding RNA MEG3 inhibits apoptosis of retinal pigment epithelium cells induced by high glucose via the miR-93/Nrf2 axis. *Am J Pathol* 2020;190(9):1813-1822

26 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

27 Chen Z, Yang Z, Li X, *et al.* microRNA-320a prevent Müller cells from hypoxia injury by targeting aquaporin-4. *J Cell Biochem* 2020;121(12):4711-4723

28 Santovito D, Toto L, de Nardis V, *et al.* Plasma microRNA signature associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep* 2021; 11(1):4136

29 Qin LL, An MX, Liu YL, *et al.* microRNA-126: a promising novel biomarker in peripheral blood for diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(4):530-534

30 Shaker OG, Abdelaleem OO, Mahmoud RH, *et al.* Diagnostic and prognostic role of serum miR-20b, miR-17-3p, HOTAIR, and MALAT1 in diabetic retinopathy. *IUBMB Life* 2019; 71(3):310-320

31 Qin B, Liu JW, Liu SW, *et al.* miR-20b targets AKT3 and modulates vascular endothelial growth factor-mediated changes in diabetic retinopathy. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2016; 48(8):732-740

32 Li W, Jin LY, Cui YB, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-17-3p ameliorates inflammatory reaction and antioxidant injury of mice with diabetic retinopathy via targeting STAT1. *Int Immunopharmacol* 2021; 90:107010

33 Yin CY, Lin XQ, Sun YF, *et al.* 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* 2020; 25(1):20

34 Qing S, Yuan ST, Yun C, *et al.* Serum miRNA biomarkers serve as a fingerprint for proliferative diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem* 2014; 34(5):1733-1740

35 Lu JM, Zhang ZZ, Ma X, *et al.* 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* 2020; 190:107886

36 Pastukh N, Meerson A, Kalish D, *et al.* Serum miR-122 levels correlate with diabetic retinopathy. *Clin Exp Med* 2019; 19(2):255-260

37 Wang ML, Zheng HF, Zhou XB, *et al.* miR-122 promotes diabetic retinopathy through targeting TIMP3. *Anim Cells Syst (Seoul)* 2020; 24(5):275-281

38 Jiang Q, Lyu XM, Yuan Y, *et al.* Plasma miR-21 expression: an indicator for the severity of Type 2 diabetes with diabetic retinopathy. *Biosci Rep* 2017; 37(2):BSR20160589

39 Liu R, Liu CM, Cui LL, *et al.* Expression and significance of miR-126 and VEGF in proliferative diabetic retinopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(15):6387-6393

40 Zheng YR, Liu Y, Wang LL, *et al.* microRNA-126 suppresses the proliferation and migration of endothelial cells in experimental diabetic retinopathy by targeting polo-like kinase 4. *Int J Mol Med* 2020; 47(1): 151-160