

# microRNA 在非渗出性年龄相关性黄斑变性氧化应激和脂质代谢中的作用

田 珍<sup>1,2</sup>, 张甜甜<sup>1,2</sup>, 李 静<sup>2</sup>

引用: 田珍, 张甜甜, 李静. microRNA 在非渗出性年龄相关性黄斑变性氧化应激和脂质代谢中的作用. 国际眼科杂志, 2024, 24(4):561-566.

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (No. 2022JM-517); 陕西省人民医院科技人才支持计划项目 (No. 2021JY-37)  
作者单位: <sup>1</sup> (710021) 中国陕西省西安市, 西安医学院; <sup>2</sup> (710068) 中国陕西省西安市, 陕西省人民医院眼科  
作者简介: 田珍, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。  
通讯作者: 李静, 博士, 主任医师, 副教授, 科室副主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. lix-www@163.com  
收稿日期: 2023-11-22 修回日期: 2024-02-27

## 摘要

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是一种与氧化应激相关的神经退行性疾病, 其特征是光感受器和视网膜色素上皮 (RPE) 细胞的进行性死亡, 是导致 65 岁以上人群不可逆中心视力丧失最常见的原因之一。microRNA (miRNA) 是一类调节性短链非编码 RNA, 能够结合并抑制同一生物途径中的多个基因, 这种独特的性质使其成为用于探索非渗出性 ARMD 发病机制、诊断和治疗的理想靶点。既往研究发现非渗出性 ARMD 的发病机制涉及年龄、遗传、环境、氧化应激、脂质代谢、自噬和免疫等多方面, 但其发病机制尚未完全阐明。miRNA 作为非渗出性 ARMD 的生物标志物在氧化应激和脂质代谢中发挥重要作用, 本文总结了多种 miRNA 通过靶向 Nrf2、HIF-1 $\alpha$  抑制缺氧相关的血管生成信号影响氧化应激; miRNA 通过调节脂蛋白的摄取、RPE 和巨噬细胞中 ABCA1 的表达影响脂质代谢, 加深了对 miRNA 在非渗出性 ARMD 氧化应激、脂质代谢方面的认识, 为完善非渗出性 ARMD 发病机制和进一步预防提供了帮助。

关键词: 非渗出性年龄相关性黄斑变性; microRNA; 氧化应激; 脂质代谢; 视网膜色素上皮细胞; 核因子 E2 相关因子; ATP 结合盒转运蛋白

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.4.12

## Research progress of microRNA in oxidative stress and lipid metabolism of non-exudative age-related macular degeneration

Tian Zhen<sup>1,2</sup>, Zhang Tiantian<sup>1,2</sup>, Li Jing<sup>2</sup>

Foundation items: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program (No. 2022JM-517); Science and Technology

Talents Support Program of Shaanxi Provincial People's Hospital (No. 2021JY-37)

<sup>1</sup> Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Li Jing. Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China. lix-www@163.com

Received: 2023-11-22 Accepted: 2024-02-27

## Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is a neurodegenerative disease associated with oxidative stress. It is characterized by progressive death of photoreceptors and retinal pigment epithelium (RPE), and is one of the leading causes of irreversible loss of central vision in patients over the age of 65 years old. MicroRNA (miRNA) is a class of regulatory short-chain non-coding RNA that can bind and inhibit multiple gene targets in the same biological pathway. This unique property makes microRNA an ideal target for exploring the pathogenesis, diagnosis and treatment of non-exudative ARMD. Previous studies have found that the pathogenesis of non-exudative ARMD involves age, genetics, environment, oxidative stress, lipid metabolism, autophagy and immunity. However, the exact mechanisms have not been fully clarified. As biomarkers of non-exudative ARMD, miRNA play a role in oxidative stress and lipid metabolism. This article summarizes the role of various miRNA in targeting Nrf2 and HIF-1 $\alpha$  to inhibit hypoxia-related angiogenesis signaling, thereby affecting oxidative stress. Additionally, miRNA regulate lipid uptake and the expression of ABCA1 in RPE and macrophages, thereby influencing lipid metabolism. This deepens the understanding of the role of miRNA in oxidative stress and lipid metabolism in non-exudative ARMD, and provides directions for further improving the understanding of the pathogenesis and prevention of non-exudative ARMD.

• KEYWORDS: non-exudative age-related macular degeneration; microRNA; oxidative stress; lipid metabolism; retinal pigment epithelium; nuclear factor erythrocyte 2 related factor; ATP binding cassette transporter A1

Citation: Tian Z, Zhang TT, Li J. Research progress of microRNA in oxidative stress and lipid metabolism of non-exudative age-related macular degeneration. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(4):561-566.

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是一种慢性退行性疾病,也是导致发达国家不可逆中心视力丧失的主要疾病之一,随着人口老龄化的发展,我国乃至全世界 ARMD 的患病率也呈现不断上升趋势,全世界约有 170.2 亿人患有 ARMD,全球约 4% 的失明原因是由于 ARMD 引起<sup>[1-3]</sup>。临床上将 ARMD 主要分为两种类型,即干性 ARMD 和湿性 ARMD,干性 ARMD 也称为非渗出性年龄相关性黄斑变性 (nonexudative age-related macular degeneration, ARMD),干性 ARMD 患病人数占 ARMD 总人数的 90%,其早期特征是视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 功能障碍以及玻璃膜疣 (drusen) 的形成,晚期发展为地图样萎缩 (geographic atroph, GA)。缺氧及慢性炎症导致 Bruch 膜通透性受损,脉络膜毛细血管清除的物质积聚在 RPE 和 Bruch 膜之间形成玻璃膜疣,玻璃膜疣与局部 Bruch 膜胶原层增厚有关,而后者与脂质、蛋白质积累以及晚期糖基化终产物形成有关,晚期脂质糖基化终产物的沉积会破坏蛋白质稳定性并诱导光感受器和 RPE 细胞凋亡<sup>[4-5]</sup>。非渗出性 ARMD 的早期和中期阶段视力变化不显著,就诊率低,患者多在影响视力及生活时就诊,此时多数患者已发展到 ARMD 的晚期阶段——萎缩期和瘢痕期<sup>[6]</sup>。

微小核糖核酸 (microribonucleic acid, miRNA) 是一类由 18-22 个核苷酸组成的内源性短链非编码 RNA,是基因表达的主要调节因子,通过碱基互补配对原则结合到靶信使 RNA 3' 非翻译区 (3'-UTR),在转录后调控目的基因的表达<sup>[7-8]</sup>。既往研究发现,miRNA 失调与角膜、视网膜的多种疾病相关,多种 miRNA 在视网膜稳态和光感受器发育中起核心作用<sup>[9-11]</sup>。ARMD 的发病机制涉及氧化应激、脂质代谢、炎症、血管生成、细胞凋亡和吞噬等多方面的紊乱<sup>[12]</sup>。氧化应激是非渗出性 ARMD 的关键因素,RPE 细胞受到不同程度的氧化损伤后细胞内 miRNA 表达量发生变化,且该变化与细胞损伤程度相关<sup>[13]</sup>。此外,在脂质代谢过程中,近期研究发现高浓度的高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 与非渗出性 ARMD 的风险增加有关,而高浓度总胆固醇和低密

度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 患者非渗出性 ARMD 的风险减少<sup>[14-16]</sup>。不同的 miRNA 可能通过不同的酶、蛋白通道或细胞在玻璃膜疣产生、脂质生成过程中发挥作用。虽然目前该领域的研究已取得了较大进展,但关于 miRNA 在非渗出性 ARMD 氧化应激、脂质代谢中的作用仍需进一步探索。本文对 miRNA 在非渗出性 ARMD 氧化应激、脂质代谢方面的作用机制进行综述。

### 1 miRNA 在非渗出性 ARMD 氧化应激中的作用

氧化应激诱导的 RPE 损伤和功能障碍是引起 ARMD 的主要致病因素之一<sup>[17]</sup>,RPE 位于感光细胞和脉络膜毛细血管层之间,参与构成血-视网膜屏障<sup>[18]</sup>。RPE 对光感受器外节的吞噬、光感受器和脉络膜毛细血管之间营养物质的摄取和废物清除极其重要<sup>[19]</sup>。黄斑中心凹和 RPE 的血供主要来源于后方脉络膜毛细血管系统,黄斑处 RPE 作为视网膜耗氧量最高的组织之一,其长期受到各种内源性和外源性氧化刺激,产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS),如超氧化物 ( $O_2 \cdot^-$ )、羟基自由基 ( $\cdot OH$ )、过氧化氢 (hydrogenperoxide,  $H_2O_2$ ),导致 RPE 结构和功能损伤<sup>[20-21]</sup>。几种常见的 miRNA 在非渗出性 ARMD 氧化应激中的作用见图 1。

**1.1 miR-125b 和 miR-626 通过靶向 Nrf2/HIF-1 $\alpha$  信号通路保护 RPE 细胞免受氧化应激的影响** Liu 等<sup>[22]</sup>在浓度为 500  $\mu mol/L$   $H_2O_2$  诱导的人视网膜色素上皮细胞 (ARPE-19 细胞) 氧化损伤模型中发现 miR-125b 是一种全新的靶向 Kelch 样 ECH 相关蛋白 (Kelch-like ECH-related protein, Keap1) 的 miRNA,即 Keap1 是 miR-125b 的新靶点,过表达 miR-125b 可显著抑制 RPE 细胞 Keap1 3'-UTR 活性,降低 Keap1 蛋白表达,减少抗氧化基因核因子 E2 相关因子 (nuclear factor erythrocyte 2 related factor 2, Nrf2) 降解并增加 Nrf2 核转位,促进缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducing factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 蛋白降解,从而激活 Nrf2/HIF-1 $\alpha$  信号通路,提高细胞增殖能力和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平,减少 ROS 的过度产生,保护 RPE 细胞免受氧化损伤的影响;此外,miR-125b 可直接与 HIF-1 $\alpha$  内部核糖体进入位点 (IREs) 结合,抑制 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达,从而逆转 ROS 诱导的

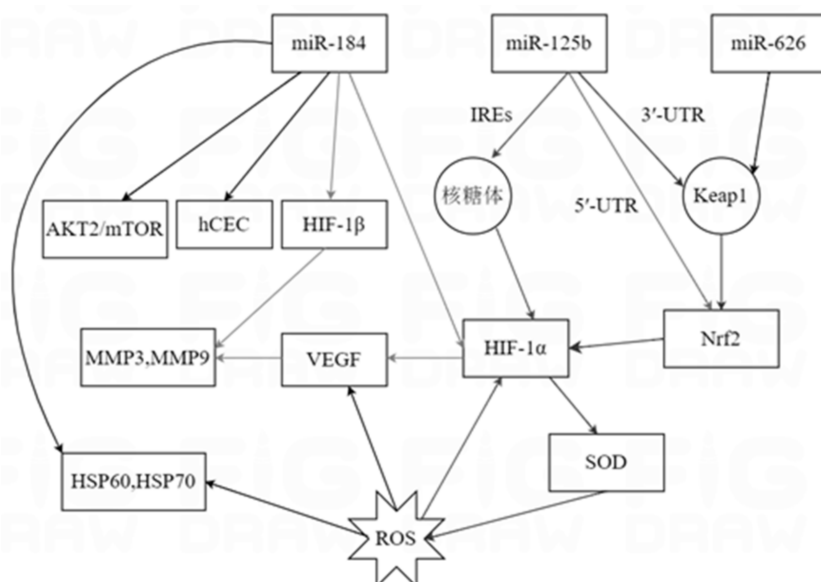


图 1 miRNA 在非渗出性 ARMD 氧化应激中的作用。



HIF-1 $\alpha$  表达增加,表明 Nrf2 和 HIF-1 $\alpha$  之间呈负相关, Nrf2 是 miR-125b 的下游基因,miR-125b 通过靶向 Nrf2/HIF-1 $\alpha$  信号通路保护 RPE,减少其受到的氧化损伤,从而延缓非渗出性 ARMD 的发展。Yang 等<sup>[23]</sup> 研究表明,miR-125b 模拟物可以直接促进 Nrf2 表达,也可以通过调节 Keap1 转录后提高 Nrf2 相应基因的表达,通过外源性补充 miR-125b 可以逆转碘酸钠 (NaIO<sub>3</sub>) 诱导的外层视网膜变薄,敲除 Nrf2 时,外层视网膜变厚的保护作用也随之消失。Nrf2 是 miR-125b 的下游靶基因在 Zhang 等<sup>[24]</sup> 研究中也得到证实,该研究通过染色质免疫沉淀分析的方法发现 Nrf2 结合 miR-125b 的 5' 非翻译区,Nrf2 级联激活可以保护 RPE 细胞免受氧化应激的影响。此外,Xu 等<sup>[25]</sup> 研究证明 miR-626 也可以靶向 Keap1,激活 Nrf2 级联反应,保护 RPE 细胞和其他细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化损伤,相反,抑制 miR-626 可诱导 Keap1 上调和 Nrf2 级联抑制,加剧 RPE 细胞的氧化损伤,miR-626 在 Keap1 基因敲除或 Nrf2 基因敲除的 RPE 细胞中无效。由此可知,Nrf2 级联激活可减少 RPE 细胞氧化应激,miR-125b 和 miR-626 通过靶向 Keap1 和 Nrf2/HIF-1 $\alpha$  信号通路调节 Nrf2 级联反应减轻 RPE 氧化损伤,从而延缓非渗出性 ARMD 的发展。

**1.2 miR-184 通过 HIF-1 $\alpha$ /MMPs 或 AKT2/mTOR 信号通路抑制缺氧减轻氧化应激** Aykutlu 等<sup>[26]</sup> 通过使用甲磺酸甲氧胺盐 (DFX) 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 两种缺氧和氧化应激诱导物建立体外 ARMD 模型发现 miR-184 可以通过抑制缺氧、血管生成和细胞凋亡减轻氧化应激和 DNA 损伤引起的非渗出性 ARMD 改变,转染 miR-184 后抗氧化和 DNA 修复基因减少;过表达 miR-184,HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  基因表达显著降低,HIF 轴下游的基质金属蛋白酶 (MMP) 3 基因和 MMP9 基因表达也降低。氧化应激诱导 ARPE-19 细胞中血管内皮生长因子 (VEGF) 上调的同时,增加 HIF-1 $\alpha$  的表达<sup>[27]</sup>。Babapoor-Farrokhran 等<sup>[28]</sup> 发现 RPE 在氧化应激刺激下,HIF-1 $\alpha$  表达增加会引起 HIF-1 $\alpha$  依赖性血管生成物质升高,促进脉络膜新生血管的发展,但光感受器中 HIF-1 $\alpha$  低表达也与非渗出性 ARMD 相关,表明 HIF-1 $\alpha$  在晚期非渗出性 ARMD 患者光感受器中发挥作用。Yang 等<sup>[29]</sup> 发现 miR-184 主要来源于 RPE-脉络膜,而不是视网膜,过表达 miR-184 可以抑制人脉络膜内皮细胞 (human choroidal endothelial cells, hCEC) 的增殖和迁移,而 miR-184 抑制剂对迁移没有显著影响。miR-184 在非渗出性 ARMD 患者的 RPE 中表达降低, $\beta$ -丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (RAC-beta serine/threonine-protein kinase, AKT2) 是 miR-184 的直接靶点,miR-184 通过直接结合 AKT2 并抑制 AKT2/哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路促进 RPE 分化,miR-184 的表达不足促进非渗出性 ARMD 发展<sup>[30-31]</sup>。热休克蛋白 (HSP60 和 HSP70) 在氧化应激状态下快速表达,可修复未折叠或折叠错误的蛋白质,在非渗出性 ARMD 中发现氧化应激后 HSP60 和 HSP70 基因表达增加,进一步研究发现贝伐单抗和 miR-184 对 HSP60 基因表达的抑制作用相似,但在抑制 HSP70 表达方面,miR-184 反而更有效<sup>[26,32]</sup>。由此可见,上调 miR-184 可通过 HIF-1 $\alpha$ /MMPs 轴或 AKT2/mTOR 信号通路抑制与缺氧相关的血管生成信号,延缓非渗出性 ARMD 的发展。

## 2 miRNA 在非渗出性 ARMD 脂质代谢中的作用

脂质代谢失调会引发 RPE 和 Bruch 膜内过量的脂质积累形成玻璃膜疣,促进非渗出性 ARMD 的发展<sup>[33]</sup>。视网膜的 Bruch 膜中富含脂质,尤其是磷脂和胆固醇,当胆固醇稳态出现失衡,脂质和脂蛋白出现氧化,则会直接损害细胞功能,诱发氧化应激<sup>[34-35]</sup>。载脂蛋白 (apo) 是调控脂质代谢和胆固醇代谢过程中重要的结构蛋白,apoB100 是早期非渗出性 ARMD 的标志<sup>[36-37]</sup>。研究表明,Bruch 膜中的脂蛋白与体循环的脂蛋白不同,其含有 apoB100、apoE 和 apoA1,且富含酯化胆固醇,大小与极低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL) 相似<sup>[36-38]</sup>。RPE 处理脂质的主要方式是通过光感受器外段的吞噬和降解,分泌含有 apoB100 的脂蛋白消除脂质,同时,RPE 还具有主动的胆固醇逆向转运系统,多余的胆固醇通过 ABC 转运蛋白装载,最终被高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 清除,未被清除的胆固醇重新返回肝脏。当衰老导致 HDL 和 RPE 细胞功能下降,未被降解的胆固醇则被 RPE 细胞以 VLDL 样脂蛋白的形式分泌到基底外侧,储存到 Bruch 膜中形成玻璃膜疣<sup>[38-40]</sup>。RPE 细胞通过表达脂蛋白摄入、合成、分泌,胆固醇合成及反向胆固醇转运所必需的成分在维持视网膜胆固醇稳态中发挥关键作用。已发现有多种 miRNA 参与调节脂质代谢,某些成熟 miRNA 的缺失可能会影响脂质代谢,导致 RPE 细胞死亡,继而导致视觉功能丧失<sup>[41]</sup>。几种常见的 miRNA 在非渗出性 ARMD 脂质代谢中的作用见图 2。

**2.1 miR-223 和 miR-34a 及 miR-122 作用于脂蛋白调控脂质代谢** 涉及 RPE 功能障碍的脂质代谢失调是 ARMD 的发病基础,非渗出性 ARMD 的标志是黄斑区玻璃膜疣的沉积和地图样萎缩,过量的脂质和蛋白质积聚在 Bruch 膜中,可引起氧化应激和炎症<sup>[42]</sup>。HDL 具有促进胆固醇排出、抗炎、抗氧化和抗糖尿病的特点,多数研究认为其在心血管疾病、阿尔茨海默症、糖尿病和败血症中发挥保护作用,但近年部分学者认为较高的 HDL 与 ARMD 风险增加相关<sup>[14,43]</sup>。研究显示,HDL 与 ARMD 的风险增加呈正相关,可能是食物和药物的影响,也可能与 HDL 亚型有关<sup>[15-16]</sup>。此外,也有学者发现人 RPE 细胞分泌的 Bruch 膜脂蛋白样高密度物质与从血浆中分离的 HDL 虽然密度和大小相似,但组成结构不同,而多数关于 ARMD 风险的研究依赖于血浆脂蛋白水平,但实际上眼局部合成和分泌的脂蛋白可能更重要,因此靶向 HDL 或 Bruch 膜脂蛋白样高密度物质或许可以延缓非渗出性 ARMD 的发展<sup>[44-45]</sup>。研究发现,在玻璃体内注射  $\beta$  淀粉样蛋白诱导发生 RPE 变性小鼠的 RPE/脉络膜中 miR-223 表达增加,而 miR-223 可直接抑制高密度脂蛋白受体 (HDL-R) 的清道夫受体来调节 HDL 摄取,还可通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 1 (HMG-CoA 合酶 1) 和甲基葡萄糖单加氧酶 1 抑制胆固醇的生物合成<sup>[46-47]</sup>。但 Zhang 等<sup>[48]</sup> 发现 apoB/非高密度脂蛋白胆固醇比值是湿性 ARMD 的独立危险因素。氧化应激引起的脂质过氧化是非渗出性 ARMD 的主要原因,氧化低密度脂蛋白 (oxidized LDL, oxLDL) 具有细胞毒性,是由 LDL 在促氧环境中通过修饰其脂质或蛋白质形成的,在玻璃膜疣中也发现 oxLDL 的存在,且在 RPE 下可见到 oxLDL 沉积<sup>[39]</sup>。LDL 可以由 VLDL 转变而来,视网膜富含 LDL,其可被 RPE 和 Müller 细胞中的 LDL

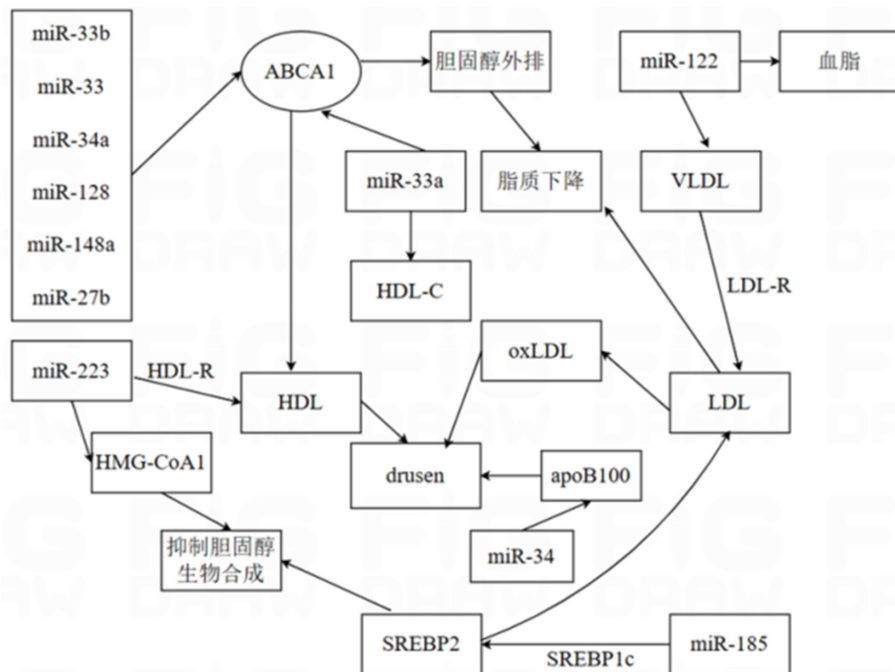


图2 miRNA在非渗出性ARMD脂质代谢中的作用。

受体(LDL-R)吸收,LDL-R受损可导致脂质积累和视网膜功能受损,促进非渗出性ARMD的发展<sup>[49]</sup>。在整个视网膜和非渗出性ARMD患者的黄斑区miR-34a表达明显上调,随着小鼠RPE和视网膜的衰老,miR-34a表达也显著增加,RPE中的miR-34a过表达可能限制apoB100脂蛋白的分泌,导致RPE中脂质积累,诱导细胞功能障碍<sup>[50-51]</sup>。与miR-34a不同,miR-122是胆固醇和脂肪酸合成的关键调节因子,也是脂蛋白稳态的关键调节因子,miR-122缺乏会降低肝脏微量白蛋白表达,VLDL的产生和血浆脂质水平<sup>[52-53]</sup>。因此,靶向HDL可以延缓ARMD的发展,LDL-R受损可促进非渗出性ARMD的进展,miR-223可直接靶向HDL抑制胆固醇生成,延缓非渗出性ARMD的发展,而影响oxLDL的miRNA则促进非渗出性ARMD发展。

**2.2 miR-33a/b 靶向 ABCA1 调节胆固醇转运参与脂质代谢** 胆固醇是脂质中的一种,甾醇调节元件结合蛋白(SREBP)与多种miRNA协同促进脂质合成和摄取,miR-185被甾醇调节元件结合蛋白1c(SREBP1c)转录激活并负调节SREBP2表达,从而抑制胆固醇的生物合成和LDL的摄取,调节胆固醇稳态<sup>[54]</sup>。miR-33b位于17号染色体上SREBP1基因的内含子中,但miR-33b通过靶向ATP结合盒转运蛋白(ABCA1)促进细胞内胆固醇、脂肪酸和其他脂质升高,参与胆固醇的外排<sup>[55]</sup>。ABCA1是RPE中主要的胆固醇转运蛋白之一,也是一种与ARMD基因相关的胆固醇外排泵,ABCA1过表达可以增加胆固醇排出,减少脂质负荷,提高RPE存活率,从而降低非渗出性ARMD的发生风险<sup>[56-57]</sup>。RPE中ABCA1的表达随着年龄的增长而逐渐下降,缺乏ABCA1的小鼠会出现胆固醇沉积、RPE和光感受器的变性和炎症<sup>[58]</sup>。Storti等<sup>[58]</sup>在缺乏ABCA1的小鼠中也证实RPE中脂质蓄积、视网膜功能降低、视网膜炎症和光感受器变性,表明ABCA1功能降低对非渗出性ARMD的致病作用。抑制miR-33a/b导致ABCA1水平显著升高,抗miR-33a治疗也可显著增加

血清总胆固醇中HDL-C的水平,抗miR-33a/b处理非人类灵长类动物的RPE/脉络膜,其游离胆固醇和胆固醇显著降低,胆固醇积累减少,RPE细胞中炎症浸润及RPE形态的病理改变均减少,靶向miR-33可能会减少胆固醇沉积并延缓非渗出性ARMD进展<sup>[59]</sup>。研究表明,RPE中ABCA1缺失会导致脂质积累和RPE萎缩,miR-33和miR-34a在衰老的RPE细胞中表达增加,通过拮抗ABCA1靶向的miR-33和miR-34a可减轻RPE或巨噬细胞引起的黄斑变性<sup>[51]</sup>。胆固醇和脂蛋白易沉积于RPE上形成玻璃膜疣;此外,RPE引起的炎症促进免疫细胞浸润,miR-33a/b的靶向治疗可以促进RPE细胞中胆固醇的清除,减少RPE介导的炎症反应,并减轻非渗出性ARMD的病理变化<sup>[38]</sup>。此外,miR-128和miR-148a可直接降低ABCA1表达,去除肝细胞、巨噬细胞和RPE细胞中多余的胆固醇<sup>[60]</sup>。总之,RPE中ABCA1的缺失会影响胆固醇排出,导致脂质积累和RPE萎缩,miR-33和miR-34a在衰老的RPE细胞中表达增加,通过靶向miR-33和miR-34a上调ABCA1可促进RPE细胞中胆固醇的清除和炎症减少,减轻RPE引起的黄斑变性。

**2.3 几种 miRNA 通过调节巨噬细胞的胆固醇稳态参与脂质代谢** 巨噬细胞也参与非渗出性ARMD的发展,衰老巨噬细胞中相应的胆固醇排出能力降低与视网膜炎症水平升高和ABCA1表达下调有关<sup>[47]</sup>。apoA1可以激活卵磷脂-胆固醇酰基转移酶,将组织内多余的胆固醇转运至肝脏进行代谢,ABCA1可通过apoA1将巨噬细胞内的胆固醇转运至肝脏,并调节HDL的生成,从而控制胆固醇逆向转运<sup>[57,61]</sup>。Goedeke等<sup>[61]</sup>发现过表达miR-27b可明显降低ABCA1和线粒体甘油-3磷酸酰基转移酶(GPAM)重组蛋白水平,降低肝脏胆固醇排出和HDL的生成;相反,抑制内源性miR-27b显著增加细胞中ABCA1和GPAM重组蛋白的表达,胆固醇排出增加。因此,miR-27b能调节肝脏胆固醇排出和肝脏中HDL的生成。Nordestgaard等<sup>[14]</sup>发现ABCA1的遗传变异与高浓度HDL有关,高浓度



HDL 相关的 ABCA1 氨基酸改变会增加非渗出性 ARMD 的发生风险。Kim 等<sup>[62]</sup>也发现 ATP 结合转运蛋白 ABCA1 和 ABCG1 在调节 HDL 的形成和巨噬细胞胆固醇排出中至关重要,5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸(AICAR)可上调 RPE 中的 ABCA1/ABCG1 表达,减少 apoE 缺陷小鼠的 Bruch 膜脂质沉积。在巨噬细胞衰老过程中,miR-714 上调胆固醇的生成,FDFT1 作为衰老巨噬细胞和年轻巨噬细胞对胆固醇反应差异的关键 miRNA,其通过提高胆固醇的表达诱导非渗出性 ARMD 的发生,miR-714-FDFT1 通过调节衰老巨噬细胞的胆固醇稳态参与非渗出性 ARMD 形成<sup>[63]</sup>。总之,巨噬细胞中 ABCA1 的表达下降会影响胆固醇排出,引起脂质沉积,促进非渗出性 ARMD 发展。此外,高浓度 HDL 相关的 ABCA1 氨基酸改变也会增加非渗出性 ARMD 的发生风险。

### 3 小结与展望

目前,关于非渗出性 ARMD 的发病机制研究众多,氧化应激是影响玻璃膜疣的关键因素,本文总结了 miR-125b、miR-626 和 miR-184 通过靶向 Nrf2、HIF-1 $\alpha$  抑制缺氧相关的血管生成信号或减轻 RPE 氧化损伤影响非渗出性 ARMD 的发展。此外,在脂质代谢过程中,miR-33a、miR-33b、miR-27b 和 miR-34a 等通过影响脂蛋白的摄取或调节 RPE 和巨噬细胞中 ABCA1 的表达调节胆固醇的排出,从而影响非渗出性 ARMD 的进程。既往已有较多研究证明 miRNA 对于非渗出性 ARMD 的发病机制及早期诊断具有重要作用,了解 miRNA 在非渗出性 ARMD 中的作用机制将为 ARMD 提供更好的靶向治疗思路和预防方法。但非渗出性 ARMD 涉及的氧化应激和脂质代谢机制复杂,关于 miRNA 是否通过其他信号通路或靶点参与非渗出性 ARMD 的氧化应激过程和脂质代谢途径有待进一步探究。此外,关于 miRNA 在非渗出性 ARMD 自噬、慢性炎症、免疫等方面的研究仍需进一步探索。

### 参考文献

[1] Ricci F, Bandello F, Navarra P, et al. Neovascular age-related macular degeneration: therapeutic management and new-upcoming approaches. *Int J Mol Sci*, 2020,21(21):8242.

[2] Aggio-Bruce R, Schumann U, Cioanca AV, et al. Serum miRNA modulations indicate changes in retinal morphology. *Front Mol Neurosci*, 2023,16:1130249.

[3] Fernandes AR, Zielińska A, Sanchez-Lopez E, et al. Exudative versus nonexudative age-related macular degeneration: physiopathology and treatment options. *Int J Mol Sci*, 2022,23(5):2592.

[4] Farazdaghi MK, Ebrahimi KB. Role of the choroid in age-related macular degeneration: a current review. *J Ophthalmic Vis Res*, 2019,14(1):78-87.

[5] Amini MA, Karbasi A, Vahabirad M, et al. Mechanistic insight into age-related macular degeneration (AMD): anatomy, epidemiology, genetics, pathogenesis, prevention, implications, and treatment strategies to pace AMD management. *Chonnam Med J*, 2023,59(3):143-159.

[6] Tenbrock L, Wolf J, Boneva S, et al. Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives. *Cell Tissue Res*, 2022,387(3):361-375.

[7] 高境繁, 张璐. miRNA 在老年性黄斑变性发病机制中的作用研究进展. *中华眼底病杂志*, 2021,37(6):488-491.

[8] 朱美江, 任成达, 蔡雯婷, 等. 外周血液中 miRNA 表达与老年性黄斑变性相关性研究. *眼科新进展*, 2019,39(7):677-681.

[9] Gu JY, Qiu ZX, Li LL, et al. Geniposide alleviates choroidal neovascularization by downregulating HB-EGF release from RPE cells by downregulating the miR-145-5p/NF- $\kappa$ B axis. *Exp Eye Res*, 2021,208:108624.

[10] 陈祖凤, 邹俊. MicroRNA 在角膜新生血管生成中的作用. *国际眼科纵览*, 2020,44(3):192-196.

[11] Elshelmani H, Rani S. Exosomal microRNA discovery in age-related macular degeneration. *Methods Mol Biol*, 2023,2595:137-158.

[12] Urbańska K, Stępień PW, Nowakowska KN, et al. The role of dysregulated miRNAs in the pathogenesis, diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci*, 2022,23(14):7761.

[13] 孟佳敏, 李健, 张红兵. 干性 ARMD 中视网膜色素上皮细胞的作用及损伤机制. *国际眼科杂志*, 2021,21(7):1200-1204.

[14] Nordestgaard LT, Christoffersen M, Afzal S, et al. Genetic variants in the adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 and risk of age-related macular degeneration. *Eur J Epidemiol*, 2023,38(9):985-994.

[15] Li FF, Wang Y, Chen L, et al. Causal effects of serum lipid biomarkers on early age-related macular degeneration using Mendelian randomization. *Genes Nutr*, 2023,18(1):11.

[16] Burgess S, Davey Smith G. Mendelian randomization implicates high-density lipoprotein cholesterol-associated mechanisms in etiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2017,124(8):1165-1174.

[17] Hanus J, Zhang H, Wang Z, et al. Induction of necrotic cell death by oxidative stress in retinal pigment epithelial cells. *Cell Death Dis*, 2013,4(12):e965.

[18] Chen QY, Lin HM, Li SN, et al. Mini- $\alpha$  A upregulates the miR-155-5p target gene CDK2 and plays an antiapoptotic role in retinal pigment epithelial cells during oxidative stress. *J Ophthalmol*, 2023,2023:6713094.

[19] Sun Y, Smith LEH. Retinal vasculature in development and diseases. *Annu Rev Vis Sci*, 2018,4:101-122.

[20] Masuda T, Shimazawa M, Hara H. Retinal diseases associated with oxidative stress and the effects of a free radical scavenger (edaravone). *Oxid Med Cell Longev*, 2017,2017:9208489.

[21] Wooff Y, Cioanca AV, Wills E, et al. Short exposure to photo-oxidative damage triggers molecular signals indicative of early retinal degeneration. *Front Immunol*, 2023,14:1088654.

[22] Liu JX, Ma DY, Zhi XY, et al. MiR-125b attenuates retinal pigment epithelium oxidative damage via targeting Nrf2/HIF-1 $\alpha$  signal pathway. *Exp Cell Res*, 2022,410(1):112955.

[23] Yang DK, Yuan QG, Balakrishnan A, et al. MicroRNA-125b-5p mimic inhibits acute liver failure. *Nat Commun*, 2016,7:11916.

[24] Zhang XY, Chu XY, Gong XH, et al. The expression of miR-125b in Nrf2-silenced A549 cells exposed to hyperoxia and its relationship with apoptosis. *J Cell Mol Med*, 2020,24(1):965-972.

[25] Xu XZ, Tang Y, Cheng LB, et al. Targeting Keap1 by miR-626 protects retinal pigment epithelium cells from oxidative injury by activating Nrf2 signaling. *Free Radic Biol Med*, 2019,143:387-396.

[26] Aykutlu MŞ, Güçlü H, Doğanlar ZB, et al. MicroRNA-184 attenuates hypoxia and oxidative stress-related injury via suppressing apoptosis, DNA damage and angiogenesis in an *in vitro* age-related macular degeneration model. *Toxicol In Vitro*, 2022,83:105413.

[27] Chen QQ, Tang L, Zhang Y, et al. STING up-regulates VEGF

expression in oxidative stress - induced senescence of retinal pigment epithelium via NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  pathway. *Life Sci*, 2022,293:120089.

[28] Babapoor - Farrokhran S, Qin Y, Flores - Bellver M, et al. Pathologic *vs.* protective roles of hypoxia-inducible factor 1 in RPE and photoreceptors in wet *vs.* dry age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023,120(50):e2302845120.

[29] Yang JM, Kim SJ, Park S, et al. Exosomal miR - 184 in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy: a potential diagnostic and prognostic biomarker. *J Nanobiotechnology*, 2023,21(1):242.

[30] Jiang C, Qin B, Liu GH, et al. MicroRNA - 184 promotes differentiation of the retinal pigment epithelium by targeting the AKT2/mTOR signaling pathway. *Oncotarget*, 2016,7(32):52340-52353.

[31] 秦兵. MicroRNA-184 调控视网膜色素上皮细胞分化机制的研究. 南京医科大学, 2018.

[32] Torimura A, Kanei S, Shimizu Y, et al. Profiling miRNAs in tear extracellular vesicles; a pilot study with implications for diagnosis of ocular diseases. *Jpn J Ophthalmol*, 2024,68(1):70-81.

[33] Yako T, Otsu W, Nakamura S, et al. Lipid droplet accumulation promotes RPE dysfunction. *Int J Mol Sci*, 2022,23(3):1790.

[34] Fujihara M, Cano M, Handa JT. Mice that produce ApoB100 lipoproteins in the RPE do not develop drusen yet are still a valuable experimental system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 ( 11 ) : 7285-7295.

[35] Ana RD, Gliszczynska A, Sanchez - Lopez E, et al. Precision medicines for retinal lipid metabolism-related pathologies. *J Pers Med*, 2023,13(4):635.

[36] Li CM, Clark ME, Chimento MF, et al. Apolipoprotein localization in isolated drusen and retinal apolipoprotein gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(7):3119-3128.

[37] Choudhary M, Tayyari F, Handa JT, et al. Characterization and identification of measurable endpoints in a mouse model featuring age-related retinal pathologies: a platform to test therapies. *Lab Invest*, 2022, 102(10):1132-1142.

[38] Jun S, Datta S, Wang L, et al. The impact of lipids, lipid oxidation, and inflammation on AMD, and the potential role of miRNAs on lipid metabolism in the RPE. *Exp Eye Res*, 2019,181:346-355.

[39] Giorgianni F, Beranova - Giorgianni S. Oxidized low - density lipoprotein causes ribosome reduction and inhibition of protein synthesis in retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Rep*, 2022, 32:101345.

[40] Storti F, Raphael G, Griesser V, et al. Regulated efflux of photoreceptor outer segment-derived cholesterol by human RPE cells. *Exp Eye Res*, 2017,165:65-77.

[41] Aryal B, Singh AK, Rotllan N, et al. MicroRNAs and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2017,28(3):273-280.

[42] Cabral de Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, et al. Treatments for dry age - related macular degeneration; therapeutic avenues, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol*, 2022,106(3):297-304.

[43] Mehta N, Dangas K, Ditmarsch M, et al. The evolving role of cholesteryl ester transfer protein inhibition beyond cardiovascular disease. *Pharmacol Res*, 2023,197:106972.

[44] Kelly UL, Grigsby D, Cady MA, et al. High-density lipoproteins are a potential therapeutic target for age-related macular degeneration. *J Biol Chem*, 2020,295(39):13601-13616.

[45] van Leeuwen EM, Emri E, Merle BMJ, et al. A new perspective

on lipid research in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2018,67:56-86.

[46] Vickers KC, Landstree SR, Levin MG, et al. MicroRNA - 223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014,111(40):14518-14523.

[47] Huang PR, Sun JR, Wang FH, et al. MicroRNA expression patterns involved in amyloid beta-induced retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(3):1726-1735.

[48] Zhang XY, Qiu BJ, Gong ZZ, et al. Differentially regulated apolipoproteins and lipid profiles as novel biomarkers for polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age - related macular degeneration. *Front Endocrinol*, 2022,13:946327.

[49] Sreekumar PG, Su F, Spee C, et al. Oxidative stress and lipid accumulation augments cell death in LDLR - deficient RPE cells and *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice. *Cells*, 2022,12(1):43.

[50] Bhattacharjee S, Zhao YH, Dua P, et al. MicroRNA - 34a - mediated down-regulation of the microglial-enriched triggering receptor and phagocytosis-sensor TREM2 in age - related macular degeneration. *PLoS One*, 2016,11(3):e0150211.

[51] Peters F, Grimm C. Regulation of ABCA1 by miR-33 and miR-34a in the aging eye. *Adv Exp Med Biol*, 2023,1415:55-59.

[52] Tsai WC, Hsu SD, Hsu CS, et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest*, 2012, 122(8):2884-2897.

[53] Paluschinski M, Kordes C, Vucur M, et al. Differential modulation of miR-122 transcription by TGF $\beta$ 1/BMP6; implications for nonresolving inflammation and hepatocarcinogenesis. *Cells*, 2023,12(15):1955.

[54] Yang MH, Liu WD, Pellicane C, et al. Identification of miR-185 as a regulator of *de novo* cholesterol biosynthesis and low density lipoprotein uptake. *J Lipid Res*, 2014,55(2):226-238.

[55] Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*, 2010, 328 ( 5985 ) : 1570-1573.

[56] Peters F, Ebner LJA, Atac D, et al. Regulation of ABCA1 by AMD-associated genetic variants and hypoxia in iPSC-RPE. *Int J Mol Sci*, 2022,23(6):3194.

[57] Jacobo - Albavera L, Domínguez - Pérez M, Medina - Leyte DJ, et al. The role of the ATP - binding cassette A1 ( ABCA1 ) in human disease. *Int J Mol Sci*, 2021,22(4):1593.

[58] Storti F, Klee K, Todorova V, et al. Impaired ABCA1/ABCG1-mediated lipid efflux in the mouse retinal pigment epithelium ( RPE ) leads to retinal degeneration. *Elife*, 2019,8:e45100.

[59] Gnanaguru G, Wagschal A, Oh J, et al. Targeting of miR - 33 ameliorates phenotypes linked to age-related macular degeneration. *Mol Ther*, 2021,29(7):2281-2293.

[60] Feinberg MW, Moore KJ. MicroRNA regulation of atherosclerosis. *Circ Res*, 2016,118(4):703-720.

[61] Goedeke L, Rotllan N, Ramírez CM, et al. MiR - 27b inhibits LDLR and ABCA1 expression but does not influence plasma and hepatic lipid levels in mice. *Atherosclerosis*, 2015,243(2):499-509.

[62] Kim YK, Hong HK, Yoo HS, et al. AICAR upregulates ABCA1/ABCG1 expression in the retinal pigment epithelium and reduces Bruch's membrane lipid deposit in ApoE deficient mice. *Exp Eye Res*, 2021, 213:108854.

[63] Li JQ, Yin X, Zhang BY, et al. Bioinformatical analysis of miRNA - mRNA interaction network underlying macrophage aging and cholesterol-responsive difference between young and aged macrophages. *Biomed Res Int*, 2020,2020:9267475.