

miR-1246 调控 METTL3 介导的 m⁶A 修饰对高糖诱导的视网膜微血管内皮细胞损伤的影响

周米露¹, 陈琳¹, 赵佐芳², 王大庆³

引用:周米露,陈琳,赵佐芳,等. miR-1246 调控 METTL3 介导的 m⁶A 修饰对高糖诱导的视网膜微血管内皮细胞损伤的影响. 国际眼科杂志, 2026,26(1):7-15.

作者单位:¹(637000) 中国四川省南充市,首都医科大学附属北京安贞医院南充医院 南充市中心医院;²(611730) 中国四川省成都市郫都区人民医院眼科;³(637000) 中国四川省南充市,川北医学院附属医院眼科
作者简介:周米露,硕士,主治医师,研究方向:视网膜病变。
通讯作者:王大庆,博士,副主任医师,研究方向:视网膜病变. 113907313@qq.com
收稿日期:2025-06-19 **修回日期:**2025-11-25

摘要
目的:探究 miR-1246 调控甲基转移酶样 3 (METTL3) 介导的沉默信息调节因子 1 (SIRT1) N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 修饰对高糖诱导的视网膜微血管内皮细胞 (RMECs) 损伤的影响。
方法:双荧光素酶实验检测 miR-1246 调控 METTL3 表达;RMECs 细胞分为对照组、模型 (HG) 组、高糖+敲低对照 (HG+anti-miR-NC) 组、高糖+敲低 miR-1246 表达 (HG+anti-miR-1246) 组、高糖+过表达对照 (HG+NC) 组、高糖+过表达 METTL3 (HG+METTL3) 组、高糖+过表达 miR-1246+对照 (HG+miR-1246+NC) 组、高糖+过表达 miR-1246+METTL3 (HG+miR-1246+METTL3) 组。经过高糖诱导 48 h 后, CCK-8 法检测细胞存活; Annexin V-FITC/PI 法检测细胞凋亡; Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭; ELISA 法检测细胞氧化应激和炎症水平; 比色法检测总 RNA 中 m⁶A 甲基化水平; MeRIP-qPCR 法检测 SIRT1 m⁶A 甲基化水平; 实时荧光定量 PCR 检测细胞 miR-1246、METTL3、SIRT1 mRNA 表达; Western blot 检测细胞 METTL3、SIRT1 及内皮-间充质转化 (EndMT) 标志物蛋白表达。
结果:miR-1246 调控 METTL3 表达。与对照组比较, HG 组细胞存活率降低, 凋亡率升高, 迁移和侵袭细胞数增加, 细胞培养上清液乳酸脱氢酶 (LDH) 活性、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素 (IL)-6 水平升高, IL-10 水平降低, 细胞丙二醛 (MDA) 水平升高, 超氧化物歧化酶 (SOD) 活性降低, 细胞 miR-1246 表达升高, 总 RNA m⁶A 水平和 SIRT1 m⁶A 水平降低, METTL3、SIRT1、分化群抗原 31 (CD31)、血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin) 表达降低, 波形蛋白 (Vimentin)、Snail 同源物 1 (Snail1) 表达升高 (均 $P<0.05$); 与 HG+anti-miR-NC 组比较, HG+anti-miR-1246 组细胞存活率升高, 凋亡率降低, 迁移和侵袭细胞数减少, 细胞培养上清液 LDH 活性、TNF-α、IL-6 水平降低, IL-10 水平升高, 细胞 MDA 水平降低, SOD 活性升高, 细胞 miR-1246 表达降低, 总 RNA m⁶A 水平和 SIRT1 mRNA

m⁶A 水平升高, METTL3、SIRT1、CD31、VE-cadherin 表达升高, Vimentin、Snail1 表达降低 (均 $P<0.05$); 与 HG+NC 组比较, HG+METTL3 组细胞存活率升高, 凋亡率降低, 迁移和侵袭细胞数减少, 细胞培养上清液 LDH 活性、TNF-α、IL-6 水平降低, IL-10 水平升高, 细胞 MDA 水平降低, SOD 活性升高, 细胞 miR-1246 表达降低, 总 RNA m⁶A 水平和 SIRT1 mRNA m⁶A 水平升高, METTL3、SIRT1、CD31、VE-cadherin 表达升高, Vimentin、Snail1 表达降低 (均 $P<0.05$); 与 HG+miR-1246+NC 组比较, HG+miR-1246+METTL3 组细胞存活率升高, 凋亡率降低, 迁移和侵袭细胞数减少, 细胞培养上清液 LDH 活性、TNF-α、IL-6 水平降低, IL-10 水平升高, 细胞 MDA 水平降低, SOD 活性升高, 细胞 miR-1246 表达降低, 总 RNA m⁶A 水平和 SIRT1 mRNA m⁶A 水平升高, METTL3、SIRT1、CD31、VE-cadherin 表达升高, Vimentin、Snail1 表达降低 (均 $P<0.05$)。
结论:miR-1246 通过调控 METTL3 介导的 SIRT1 m⁶A 修饰, 促进高糖诱导的 RMECs 细胞凋亡、侵袭转移、氧化应激、炎症反应及 EndMT 过程。
关键词:miR-1246; 视网膜微血管内皮细胞; 糖尿病视网膜病变; 甲基转移酶样 3 (METTL3); 沉默信息调节因子 1; N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 修饰
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.1.02

Effect of miR - 1246 on high glucose - induced retinal microvascular endothelial cells by regulating METTL3 - mediated m⁶A modification

Zhou Milu¹, Chen Lin¹, Zhao Zuofang², Wang Daqing³

¹Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University; Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Chengdu Pidu District People's Hospital, Chengdu 611730, Sichuan Province, China; ³Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Wang Daqing. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. 113907313@qq.com
Received:2025-06-19 Accepted:2025-11-25

Abstract

• **AIM:**To explore the effect of miR-1246 on high glucose-induced retinal microvascular endothelial cells (RMECs) injury by regulating methyltransferase like 3 (METTL3)

mediated sirtuin 1 (SIRT1) N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification.

• **METHODS:** Dual luciferase assay was used to detect miR-1246 regulation of METTL3 expression; RMECs cells were divided into control group, high glucose (HG) group, high glucose+knocking down control (HG+anti-miR-NC) group, high glucose+knocking down miR-1246 expression (HG+anti-miR-1246) group, high glucose+overexpression control (HG+NC) group, high glucose+overexpression METTL3 (HG+METTL3) group, high glucose+overexpression miR-1246+control (HG+miR-1246+NC) group, and high glucose+overexpression miR-1246+METTL3 (HG+miR-1246+METTL3) group. After induction of high glucose for 48 h, CCK-8 method was used to detect cell survival; Annexin V-FITC/PI method was used to detect cell apoptosis; Transwell experiment was used to detect cell migration and invasion; ELISA method was used to detect cell oxidative stress and inflammation levels; Colorimetric method was used to detect m⁶A methylation level in total RNA; MeRIP-qPCR method was used to detect SIRT1 m⁶A methylation level; Real-time quantitative PCR was used to detect miR-1246, METTL3, SIRT1 mRNA expression in cells; Western blot was used to detect METTL3, SIRT1 and endothelial mesenchymal transition (EndMT) markers protein expression in cells.

• **RESULTS:** The MiR-1246 regulated METTL3 expression. Compared with the control group, cell survival rate was decreased in the HG group, apoptosis rate was increased, and the number of migrating and invading cells were increased, lactate dehydrogenase (LDH) activity, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin (IL)-6 levels in cell culture supernatant were increased, IL-10 level was decreased, malondialdehyde (MDA) level was increased, superoxide dismutase (SOD) activity was decreased, miR-1246 expression was increased, total RNA m⁶A level and SIRT1 m⁶A level were decreased, METTL3, SIRT1, cluster of differentiation 31 (CD31) and vascular endothelial cadherin (VE-cadherin) expression were decreased, while Vimentin and Snail1 expression were increased (all $P<0.05$); compared with the HG+anti-miR-NC group, cell survival rate was increased in the HG+anti-miR-1246 group, apoptosis rate was decreased, and the number of migrating and invading cells were decreased, LDH activity, TNF- α , and IL-6 levels in cell culture supernatant were decreased, IL-10 level was increased, MDA level was decreased, SOD activity was increased, miR-1246 expression was decreased, total RNA m⁶A level and SIRT1 m⁶A level were increased, METTL3, SIRT1, CD31 and VE-cadherin expression were increased, while Vimentin and Snail1 expression were decreased (all $P<0.05$); compared with the HG+NC group, cell survival rate was increased in the HG+METTL3 group, apoptosis rate was decreased, and the number of migrating and invading cells were decreased, LDH activity, TNF- α , and IL-6 levels in cell culture supernatant were decreased, IL-10 level was increased, MDA level was decreased, SOD activity was increased, miR-1246 expression was decreased, total RNA m⁶A level and SIRT1 m⁶A level were increased, METTL3, SIRT1, CD31 and VE-cadherin expression were increased, while Vimentin

and Snail1 expression were decreased (all $P<0.05$); compared with the HG+miR-1246+NC group, cell survival rate was increased in the HG+miR-1246+METTL3 group, apoptosis rate was decreased, and the number of migrating and invading cells were decreased, LDH activity, TNF- α , and IL-6 levels in cell culture supernatant were decreased, IL-10 level was increased, MDA level was decreased, SOD activity was increased, miR-1246 expression was decreased, total RNA m⁶A level and SIRT1 m⁶A level were increased, METTL3, SIRT1, CD31 and VE-cadherin expression were increased, while Vimentin and Snail1 expression were decreased (all $P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The miR-1246 promotes high glucose-induced apoptosis, invasion and metastasis, oxidative stress, inflammatory response, and EndMT process in RMECs cells by regulating METTL3 mediated SIRT1 m⁶A modification.

• **KEYWORDS:** miR-1246; retinal microvascular endothelial cells; diabetic retinopathy; methyltransferase like 3 (METTL3); Sirtuin 1; N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification

Citation: Zhou ML, Chen L, Zhao ZF, et al. Effect of miR-1246 on high glucose-induced retinal microvascular endothelial cells by regulating METTL3-mediated m⁶A modification. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026,26(1):7-15.

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病导致的视网膜微血管损害,能够影响患者视力甚至致盲^[1]。DR 核心病理特征包括视网膜微血管内皮细胞(retinal microvascular endothelial cells, RMECs)损伤、血-视网膜屏障破坏及异常新生血管形成等^[2]。RMECs 是血-视网膜屏障的主要组成部分,能够维持视网膜正常生理功能;而高糖环境可直接诱导 RMECs 凋亡、衰老及内皮-间充质转化(endothelial mesenchymal transition, EndMT),导致血管通透性增加和微血管稀疏^[3]。尽管目前抗血管内皮生长因子治疗和激光光凝术可延缓部分患者病情,但长期疗效有限,且无法逆转已损伤的微血管结构。因此,亟需从表观遗传调控层面探索新的治疗靶点。近年来,研究表明 RNA 修饰在 DR 发生发展中扮演关键角色^[4]。N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)修饰是真核生物中最丰富的转录后修饰方式,通过调控 mRNA 稳定性、翻译效率及剪接模式,参与糖尿病及其并发症的病理过程^[5]。甲基化转移酶样 3(methyltransferase like 3, METTL3)介导的 m⁶A 修饰已被证实与 DR 进展相关^[6];且 METTL3 能够抑制高糖诱导的 RMECs 细胞 EndMT^[7]。然而,METTL3 是否通过调控 m⁶A 修饰影响 RMECs 细胞存活、侵袭转移、氧化应激及炎症反应等,目前尚无研究报道。微小 RNA(microRNA, miRNA)作为表观遗传调控的另一重要层面,在 DR 微血管损伤中的作用已被广泛探索,但调控机制多集中于“血管异常形成”或“转录因子抑制”^[8]。例如,miR-200b 通过抑制血管内皮生长因子表达抑制血管新生^[9]。miR-155-5p 通过靶向沉默信息调节因子 1(sirtuin 1, SIRT1)抑制 DR 细胞增殖,并促进细胞凋亡、自噬和炎症水平^[10]。miR-1246 在多种眼部疾病中显示出独特调控作用。在糖尿病后囊混浊模型中,

miR-1246能够促进高糖诱导的人晶状体上皮细胞转移和EMT^[11];在视网膜色素变性模型中,miR-1246能够促进氧化应激诱导的视网膜色素上皮细胞凋亡^[12]。然而,miR-1246在DR中的作用尚未见报道。生信分析显示miR-1246与METTL3 3'-UTR存在结合位点,提示miR-1246可能通过靶向METTL3调控m⁶A修饰水平。SIRT1是sirtuin家族成员,已被证实能够减轻DR大鼠炎症反应,并抑制DR进展^[13]。此外,抑制SIRT1表达能够促进高糖诱导的RMECs细胞凋亡^[14]。然而,SIRT1对RMECs细胞侵袭转移、氧化应激及EndMT等核心病理表型的影响尚未明确。基于此,本研究首次关联“miR-1246-METTL3-SIRT1 m⁶A”调控轴,通过“miRNA-甲基转移酶-m⁶A修饰-靶基因”的跨层面调控,系统解析其对高糖诱导的RMECs损伤的影响,明确该调控轴在细胞凋亡、侵袭转移、氧化应激、炎症反应及EndMT过程中的作用机制,以填补“miRNA通过m⁶A修饰调控DR微血管损伤”的研究空白,为DR的治疗提供新的视角。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞 RMECs细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司。细胞接种于含10%胎牛血清+1%青/链霉素的DMEM培养基中,并置于37℃、5%CO₂细胞箱中培养。显微镜下观察细胞贴壁率达80%且形态饱满(呈鹅卵石样)时收集细胞。依次进行4%多聚甲醛固定,5%牛血清白蛋白封闭,加入CD31一抗4℃孵育过夜,加入荧光标记二抗室温孵育1h,滴加DAPI染液染核,抗荧光淬灭封片剂封片,荧光显微镜下观察CD31表达。

1.1.2 主要试剂与仪器 低糖DMEM培养基(葡萄糖浓度1g/L或5.5mmol/L)、高糖DMEM培养基(葡萄糖浓度4.5g/L或25mmol/L)购自武汉普诺赛生命科技有限公司;NC mimic、miR-1246 mimic、anti-miR-NC、anti-miR-1246、对照质粒、METTL3质粒购自上海吉凯基因科技有限公司;Lipofectamine[®] 3000试剂盒购自美国Thermo公司;细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)购自上海贝博生物科技有限公司;Annexin V-FITC/PI试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司;乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor -α, TNF-α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司;METTL3、SIRT1、分化群抗原31(cluster of differentiation 31, CD31)、血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、Snail同源物1(Snail1)抗体购自北京博奥森生物技术有限公司;CYSQ-50-Ⅲ细胞培养箱购自杭州川一实验仪器有限公司;YP-96A酶标仪购自山东优光谱光电科技有限公司;NovoCyte Advanteon流式细胞仪购自美国Agilent公司;DM750光学显微镜购自德国Leica公司;TH-H160实时荧光定量PCR仪购自山东天蔚环境科技有限公司;DYY-8C蛋白电泳仪购自北京六一仪器厂;ChemiDoc成像系统购自美国Bio-Rad公司。

1.2 方法

1.2.1 靶标预测和双荧光素酶实验 利用Targetscan数据库(https://www.targetscan.org/vert_72/)预测miR-1246和METTL3的结合位点。将METTL3 3'UTR野生型(WT)

序列(CCUUACAGAGCUAAGAAUCCAUA)和突变型(Mut)序列(CCUUACAGAGCUAAGCCAGAGAA)分别克隆至荧光素酶报告载体中。将WT序列载体、Mut序列载体分别与NC mimic及miR-1246 mimic混匀,最终获得WT+miR-NC、WT+miR-1246、Mut+miR-NC、Mut+miR-1246共4组混合物。利用Lipofectamine[®] 3000试剂盒,将上述混合物分别转染至RMECs细胞中。转染48h后裂解细胞,使用荧光素酶试剂盒检测细胞荧光素酶活性。

1.2.2 细胞分组和处理 RMECs细胞分为对照组(无转染操作,使用低糖DMEM培养基培养)、高糖(HG)组(无转染操作,使用高糖DMEM培养基培养)、高糖+敲低对照(HG+anti-miR-NC)组(转染anti-miR-NC,随后使用高糖DMEM培养基培养)、高糖+敲低miR-1246表达(HG+anti-miR-1246)组(转染anti-miR-1246,随后使用高糖DMEM培养基培养)、高糖+过表达对照(HG+NC)组(转染对照质粒,随后使用高糖DMEM培养基培养)、高糖+过表达METTL3(HG+METTL3)组(转染METTL3质粒,随后使用高糖DMEM培养基培养)、高糖+过表达miR-1246+对照(HG+miR-1246+NC)组(转染miR-1246 mimic和对照质粒,随后使用高糖DMEM培养基培养)、高糖+过表达miR-1246+METTL3(HG+miR-1246+METTL3)组(转染miR-1246 mimic和METTL3质粒,随后使用高糖DMEM培养基培养)。利用Lipofectamine[®] 3000试剂盒分别将anti-miR-NC、anti-miR-1246、miR-1246 mimic、对照质粒及METTL3质粒单独或联合转染进RMECs细胞中,细胞记作anti-miR-NC组、anti-miR-1246组、NC组、METTL3组、miR-1246+NC组、miR-1246+METTL3组。培养48h后通过实时荧光定量PCR检测miR-1246、METTL3 mRNA水平,判断细胞是否转染成功。转染完成后,对照组细胞使用低糖DMEM培养基常规培养48h;其余各组细胞使用高糖DMEM培养基常规培养48h^[15]。培养结束后收集细胞备用。

1.2.3 CCK-8法检测细胞存活 收集培养48h后的RMECs细胞,加入CCK-8试剂避光孵育4h。培养结束后收集细胞,使用酶标仪测定细胞在450nm波长处的吸光度(absorbance, A),计算细胞存活率。

1.2.4 Annexin V-FITC/PI法检测细胞凋亡 收集培养48h后的RMECs细胞,细胞经胰酶消化、磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤后,使用结合缓冲液重悬细胞,依次加入Annexin V-FITC、PI试剂避光孵育15min,加入结合缓冲液终止反应,使用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.2.5 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭 将Matrigel基质胶均匀涂布在Transwell小室底部(仅侵袭实验),小室上室加入无血清RMECs细胞悬液,下室加入含10%胎牛血清的培养基,并置于细胞箱中常规培养48h。培养结束后取出小室并清洗,将小室放入4%多聚甲醛中固定20min,结晶紫染色30min,使用显微镜观察并计数迁移和侵袭细胞数量。

1.2.6 ELISA法检测细胞氧化应激和炎症水平 收集培养48h后的RMECs细胞及细胞培养上清液,加入裂解液裂解细胞。使用ELISA试剂盒检测细胞培养上清液LDH活性、TNF-α、IL-6、IL-10水平及细胞裂解液MDA水平、SOD活性。

1.2.7 比色法检测细胞总 RNA 中 m⁶A 甲基化水平 收集培养 48 h 后的 RMECs 细胞,提取细胞总 RNA。使用 m⁶A RNA 甲基化定量试剂盒检测细胞总 RNA 中 m⁶A 甲基化水平。

1.2.8 MeRIP-qPCR 法检测细胞 SIRT1 m⁶A 甲基化水平 收集培养 48 h 后的 RMECs 细胞,提取细胞总 RNA。使用 EpiQuik CUT&RUN m⁶A RNA 富集 (MeRIP) 试剂盒富集总 RNA 中含 m⁶A 的 RNA 片段。使用 SYBR Green 法进行实时荧光定量 PCR 反应,以 β -肌动蛋白 (β -actin) 作内参,2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算细胞 SIRT1 m⁶A 甲基化水平。

1.2.9 实时荧光定量 PCR 检测细胞 miR-1246 和 METTL3 与 SIRT1 mRNA 表达 收集培养 48 h 后的 RMECs 细胞,提取细胞总 RNA,使用茎环引物进行 miRNA 逆转录扩增,随机引物进行 mRNA 逆转录扩增。使用 SYBR Green 法进行实时荧光定量 PCR 反应。分别使用 U6 和 β -actin 作内参,2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算细胞 miR-1246、METTL3、SIRT1 mRNA 相对表达水平。

1.2.10 Western blot 检测细胞 METTL3、SIRT1、CD31、VE-cadherin、Vimentin、Snail1 表达 收集培养 48 h 后的 RMECs 细胞,提取细胞总蛋白,蛋白变性后进行凝胶电泳,随后转聚偏二氟乙烯膜。使用 5% 脱脂奶粉封闭 2 h,随后滴加一抗 4℃ 过夜,次日滴加辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 2 h,加入发光试剂进行显色,ChemIDoc 成像系统曝光分析,以 β -actin 作内参,计算细胞 METTL3、SIRT1、CD31、VE-cadherin、Vimentin、Snail1 相对表达水平。目的蛋白相对表达量=目的蛋白条带灰度值/ β -actin 条带灰度值。

统计学分析:采用 SPSS 27.0 软件分析数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RMECs 细胞鉴定 荧光显微镜下可见 RMECs 细胞呈鹅卵石样,且细胞膜上显示出强烈的 CD31 表达,证实实验细胞为 RMECs,见图 1。

2.2 miR-1246 调控 METTL3 表达 检测 RMECs 细胞转染 miR-NC 或 miR-1246 后的 miR-1246 表达量。与转染 miR-NC 组细胞比较,转染 miR-1246 组细胞 miR-1246 表达升高 ($P<0.05$);与 anti-miR-NC 组比较,anti-miR-1246 组细胞 miR-1246 表达降低 ($P<0.05$);与 NC 组比较,METTL3 组细胞 METTL3 表达升高 ($P<0.05$);与 miR-1246+NC 组比较,miR-1246+METTL3 组细胞 METTL3 表达升高,差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$),见图 2A-D。

miR-1246 能够与 METTL3 3' UTR 区 24-31 位点结合,见图 2E。在 WT 载体细胞中,与 miR-NC 组相比,miR-1246 组荧光素酶活性降低,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。在 Mut 载体细胞中,与 miR-NC 组比较,miR-1246 组荧光素酶活性差异无统计学意义 ($P>0.05$),见图 2F。

RMECs 细胞进行高糖诱导后,与对照组比较,HG 组细胞 miR-1246 表达升高,METTL3 mRNA 和蛋白表达降低 (均 $P<0.05$);与 HG+anti-miR-NC 组比较,HG+anti-miR-1246 组细胞 miR-1246 表达降低,METTL3 mRNA 和蛋白表达升高 (均 $P<0.05$);与 HG+NC 组比较,HG+METTL3 组细胞 miR-1246 表达降低,METTL3 mRNA 和蛋白表达升高 (均 $P<0.05$);与 HG+miR-1246+NC 组比较,HG+miR-1246+METTL3 组细胞 miR-1246 表达降低,METTL3 mRNA 和蛋白表达升高,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1,图 2G。

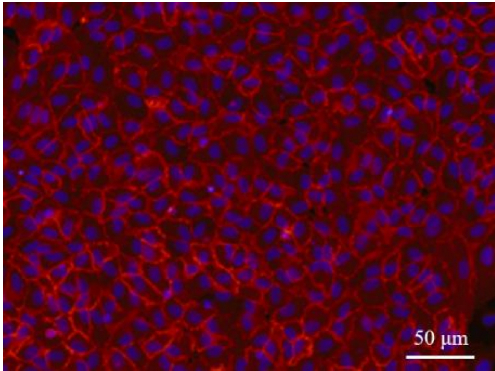


图 1 荧光显微镜观察 RMECs 细胞 CD31 表达。

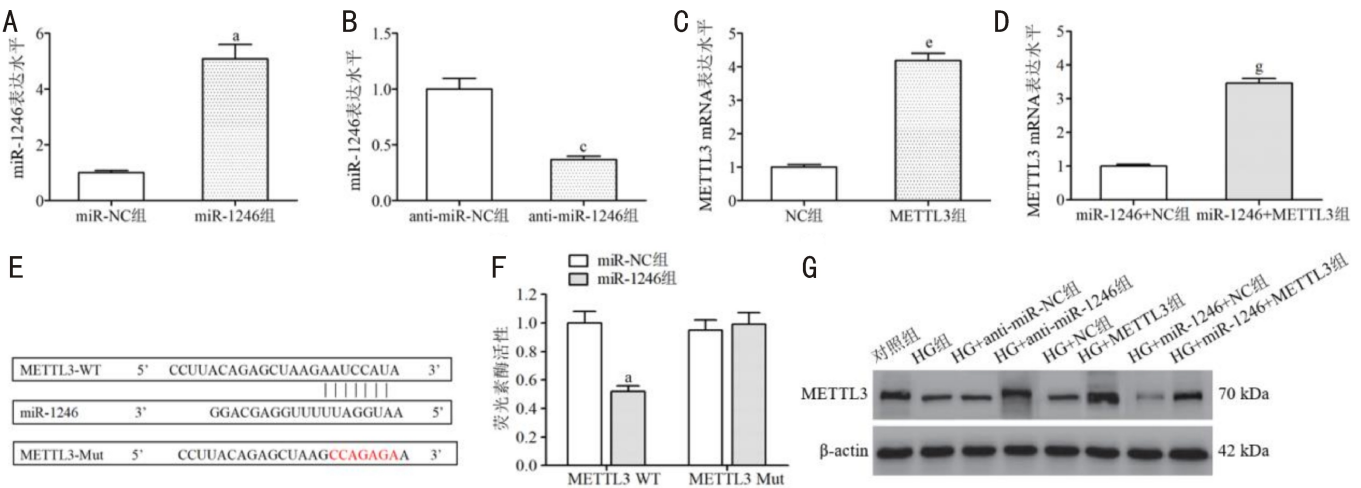


图 2 miR-1246 调控 METTL3 表达 A:转染 miR-NC 与 miR-1246 后细胞 miR-1246 表达对比;B:转染 anti-miR-NC 与 anti-miR-1246 后细胞 miR-1246 表达对比;C:NC 组与转染 METTL3 后细胞 METTL3 mRNA 表达对比;D:转染 miR-1246+NC 与 miR-1246+METTL3 后细胞 METTL3 mRNA 表达对比;E:miR-1246 与 METTL3 的结合示意图;F:转染后各组细胞荧光素酶活性;G:Western blot 检测细胞 METTL3 蛋白表达;^a $P<0.05$ vs miR-NC 组;^c $P<0.05$ vs anti-miR-NC 组;^e $P<0.05$ vs NC 组;^g $P<0.05$ vs miR-1246+NC 组。

2.3 各组 RMECs 细胞 SIRT1 m⁶A 修饰比较 与对照组比较,HG 组细胞总 RNA m⁶A 水平、SIRT1 m⁶A 甲基化水平及 SIRT1 mRNA 和蛋白表达降低(均 $P<0.05$);与 HG+anti-miR-NC组比较,HG+anti-miR-1246 组细胞总 RNA m⁶A 水平、SIRT1 m⁶A 甲基化水平及 SIRT1 mRNA 和蛋白表达升高(均 $P<0.05$);与 HG+NC 组比较,HG+METTL3 组细胞总 RNA m⁶A 水平、SIRT1 m⁶A 甲基化水平及 SIRT1 mRNA 和蛋白表达升高(均 $P<0.05$);与 HG+miR-1246+NC 组比较,HG+miR-1246+METTL3 组细胞总 RNA m⁶A 水平、SIRT1 m⁶A 甲基化水平及 SIRT1 mRNA 和蛋白表达升高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2,图 3。

2.4 各组 RMECs 细胞存活率与凋亡率及迁移和侵袭细胞数比较 与对照组比较,HG 组细胞存活率降低,细胞凋亡率升高,迁移和侵袭细胞数增多(均 $P<0.05$);与 HG+anti-miR-NC 组比较,HG+anti-miR-1246 组细胞存活率升高,细胞凋亡率降低,迁移和侵袭细胞数减少(均 $P<0.05$);与 HG+NC组比较,HG+METTL3 组细胞存活率升高,细胞凋亡

率降低,迁移和侵袭细胞数减少(均 $P<0.05$);与 HG+miR-1246+NC 组比较,HG+miR-1246+METTL3 组细胞存活率升高,细胞凋亡率降低,迁移和侵袭细胞数减少,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3,图 4。

2.5 各组 RMECs 细胞氧化应激和炎症比较 与对照组比较,HG 组细胞培养上清液 LDH 活性、TNF- α 、IL-6 水平升高,IL-10 水平降低,细胞中 MDA 水平升高,SOD 活性降低(均 $P<0.05$);与 HG+anti-miR-NC 组比较,HG+anti-miR-1246 组细胞培养上清液 LDH 活性、TNF- α 、IL-6 水平降低,IL-10 水平升高,细胞中 MDA 水平降低,SOD 活性升高(均 $P<0.05$);与 HG+NC 组比较,HG+METTL3 组细胞培养上清液 LDH 活性、TNF- α 、IL-6 水平降低,IL-10 水平升高,细胞中 MDA 水平降低,SOD 活性升高(均 $P<0.05$);与 HG+miR-1246+NC 组比较,HG+miR-1246+METTL3 组细胞培养上清液 LDH 活性、TNF- α 、IL-6 水平降低,IL-10 水平升高,细胞中 MDA 水平降低,SOD 活性升高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 4。

表 1 各组细胞 miR-1246 及 METTL3 mRNA 和蛋白相对表达量比较				$\bar{x}\pm s$
组别	miR-1246	METTL3 mRNA	METTL3 蛋白	
对照组	1.00±0.13	1.00±0.07	0.70±0.05	
HG 组	3.09±0.18 ^a	0.60±0.09 ^a	0.21±0.03 ^a	
HG+anti-miR-NC 组	3.08±0.19	0.59±0.08	0.24±0.02	
HG+anti-miR-1246 组	0.84±0.11 ^c	0.90±0.06 ^c	0.65±0.04 ^c	
HG+NC 组	3.11±0.16	0.58±0.06	0.23±0.04	
HG+METTL3 组	1.31±0.22 ^e	2.01±0.31 ^e	1.04±0.10 ^e	
HG+miR-1246+NC 组	5.27±0.67	0.37±0.08	0.05±0.02	
HG+miR-1246+METTL3 组	2.87±0.32 ^g	0.79±0.12 ^g	0.44±0.08 ^g	
<i>F</i>	72.420	73.178	109.546	
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	

注:^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs HG+anti-miR-NC 组;^e $P<0.05$ vs HG+NC 组;^g $P<0.05$ vs HG+miR-1246+NC 组。

表 2 各组细胞总 RNA 中 m ⁶ A 甲基化与 SIRT1 m ⁶ A 甲基化及 SIRT1 mRNA 和蛋白表达比较					$\bar{x}\pm s$
组别	总 RNA 中 m ⁶ A	SIRT1 m ⁶ A	SIRT1 mRNA	SIRT1 蛋白	
对照组	0.34±0.03	1.00±0.13	1.00±0.23	0.82±0.06	
HG 组	0.11±0.03 ^a	0.61±0.09 ^a	0.68±0.06 ^a	0.27±0.04 ^a	
HG+anti-miR-NC 组	0.12±0.01	0.62±0.09	0.66±0.03	0.24±0.04	
HG+anti-miR-1246 组	0.30±0.02 ^c	0.85±0.06 ^c	1.06±0.09 ^c	0.77±0.06 ^c	
HG+NC 组	0.12±0.02	0.60±0.08	0.66±0.09	0.30±0.04	
HG+METTL3 组	0.32±0.03 ^e	0.92±0.04 ^e	1.83±0.09 ^e	2.32±0.12 ^e	
HG+miR-1246+NC 组	0.06±0.02	0.36±0.05	0.45±0.08	0.07±0.03	
HG+miR-1246+METTL3 组	0.14±0.02 ^g	0.66±0.11 ^g	0.77±0.09 ^g	0.87±0.06 ^g	
<i>F</i>	67.982	17.500	45.700	400.658	
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

注:^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs HG+anti-miR-NC 组;^e $P<0.05$ vs HG+NC 组;^g $P<0.05$ vs HG+miR-1246+NC 组。

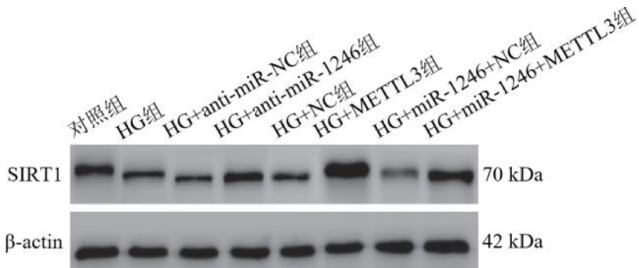


图 3 Western blot 检测各组细胞 SIRT1 蛋白表达。

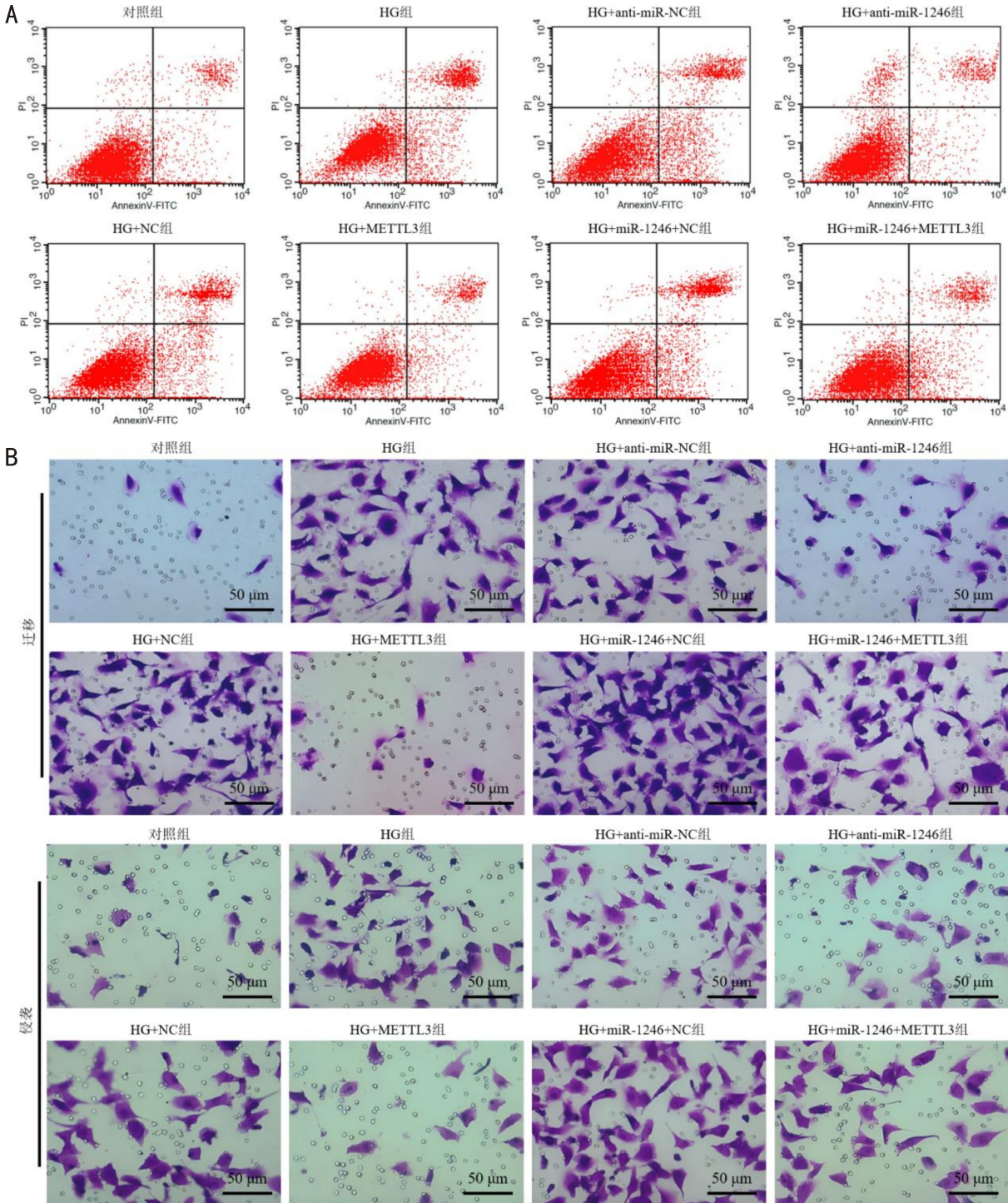


图4 各组RMECs细胞凋亡迁移和侵袭比较 A:流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况;B:结晶紫染色比较各组细胞迁移和侵袭。

表3 各组细胞存活率与死亡率及迁移和侵袭细胞数比较					$\bar{x} \pm s$
组别	细胞存活率(%)	细胞凋亡率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	
对照组	100.00±12.77	4.21±0.95	8.00±2.00	18.33±3.51	
HG组	67.25±4.00 ^a	23.95±3.14 ^a	62.67±4.51 ^a	51.33±4.16 ^a	
HG+anti-miR-NC组	62.90±2.43	22.27±2.11	60.67±4.16	51.67±6.11	
HG+anti-miR-1246组	90.04±2.13 ^c	6.46±0.76 ^c	23.67±3.51 ^c	28.33±3.21 ^c	
HG+NC组	62.93±2.55	19.71±2.65	64.00±8.00	45.67±2.52	
HG+METTL3组	86.66±6.59 ^e	5.28±0.67 ^e	12.00±3.61 ^e	18.00±4.00 ^e	
HG+miR-1246+NC组	48.94±7.50	27.91±2.02	132.33±9.50	80.00±4.36	
HG+miR-1246+METTL3组	71.74±5.79 ^g	7.40±1.17 ^g	64.33±9.07 ^g	41.67±6.03 ^g	
F	86.742	57.683	42.876	65.505	
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

注:^a*P*<0.05 vs 对照组;^c*P*<0.05 vs HG+anti-miR-NC组;^e*P*<0.05 vs HG+NC组;^g*P*<0.05 vs HG+miR-1246+NC组。

2.6 各组 RMECs 细胞 EndMT 比较 与对照组比较, HG 组细胞 CD31、VE-cadherin 蛋白表达降低, Vimentin、Snail1 蛋白表达升高(均 $P<0.05$); 与 HG+anti-miR-NC 组比较, HG+anti-miR-1246 组细胞 CD31、VE-cadherin 蛋白表达升高, Vimentin、Snail1 蛋白表达降低(均 $P<0.05$); 与 HG+NC 组比较, HG+METTL3 组细胞 CD31、VE-cadherin 蛋白表达升高, Vimentin、Snail1 蛋白表达降低(均 $P<0.05$); 与 HG+miR-1246+NC 组比较, HG+miR-1246+METTL3 组细胞 CD31、VE-cadherin 蛋白表达升高, Vimentin、Snail1 蛋白表达降低, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 见表 5, 图 5。

3 讨论 RMECs 是血-视网膜屏障的关键组成部分, 其功能紊乱是 DR 发生发展的始动环节^[16]。高糖环境下, RMECs 可因氧化应激、炎症因子释放及细胞外基质重构等因素, 出现增殖抑制、凋亡增加及血管通透性升高等现象, 进而导致微血管瘤、血管渗漏及新生血管形成^[17]。本研究发现高糖处理 48 h 后 RMECs 细胞存活率降低, 凋亡率升高, 迁移和侵袭能力增强, 同时伴随强烈的氧化应激、炎症反应及 EndMT。这与既往研究中“高糖可通过诱导氧化应激和炎症反应加剧 RMECs 凋亡”的结论一致^[18], 而本研究进一步补充了“EndMT 与侵袭转移协同增强”的病理

表 4 各组细胞氧化应激和炎症因子水平比较 $\bar{x}\pm s$

组别	LDH(U/L)	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	MDA(nmol/mg)	SOD(U/mg)
对照组	74.58±12.07	21.66±5.77	15.42±3.15	87.00±5.68	1.88±0.34	90.96±4.08
HG 组	247.29±31.49 ^a	146.98±9.07 ^a	81.95±8.75 ^a	36.29±4.53 ^a	8.41±0.96 ^a	52.71±8.24 ^a
HG+anti-miR-NC 组	241.90±16.94	142.03±7.37	80.94±7.50	38.04±4.69	8.61±0.35	51.72±4.32
HG+anti-miR-1246 组	148.84±22.80 ^c	89.31±13.02 ^c	37.93±7.29 ^c	70.27±6.08 ^c	4.54±0.61 ^c	78.21±5.83 ^c
HG+NC 组	230.92±30.25	146.98±10.74	81.75±7.32	39.56±5.44	7.86±0.72	45.60±4.04
HG+METTL3 组	133.68±28.01 ^e	85.95±9.51 ^e	37.95±7.63 ^e	76.63±5.55 ^e	3.76±0.56 ^e	79.38±2.90 ^e
HG+miR-1246+NC 组	378.29±19.12	185.62±8.03	137.05±8.82	17.93±4.69	13.54±0.72	27.01±4.20
HG+miR-1246+METTL3 组	244.20±16.47 ^g	101.42±11.44 ^g	84.97±8.45 ^g	56.57±6.49 ^g	8.72±1.38 ^g	61.89±5.10 ^g
<i>F</i>	47.382	56.837	61.294	49.763	38.745	42.516
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: ^a $P<0.05$ vs 对照组; ^c $P<0.05$ vs HG+anti-miR-NC 组; ^e $P<0.05$ vs HG+NC 组; ^g $P<0.05$ vs HG+miR-1246+NC 组。

表 5 各组细胞蛋白表达比较 $\bar{x}\pm s$

组别	CD31	VE-cadherin	Vimentin	Snail1
对照组	0.78±0.07	0.70±0.06	0.06±0.01	0.07±0.01
HG 组	0.25±0.03 ^a	0.27±0.03 ^a	0.67±0.06 ^a	0.18±0.03 ^a
HG+anti-miR-NC 组	0.24±0.03	0.30±0.03	0.65±0.06	0.20±0.03
HG+anti-miR-1246 组	0.68±0.06 ^c	0.64±0.06 ^c	0.09±0.02 ^c	0.10±0.02 ^c
HG+NC 组	0.26±0.03	0.24±0.03	0.67±0.06	0.19±0.02
HG+METTL3 组	0.75±0.07 ^e	0.60±0.06 ^e	0.11±0.02 ^e	0.09±0.02 ^e
HG+miR-1246+NC 组	0.05±0.01	0.08±0.01	0.81±0.07	0.32±0.03
HG+miR-1246+METTL3 组	0.60±0.05 ^g	0.58±0.05 ^g	0.36±0.03 ^g	0.21±0.02 ^g
<i>F</i>	127.857	98.714	135.619	48.571
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: ^a $P<0.05$ vs 对照组; ^c $P<0.05$ vs HG+anti-miR-NC 组; ^e $P<0.05$ vs HG+NC 组; ^g $P<0.05$ vs HG+miR-1246+NC 组。

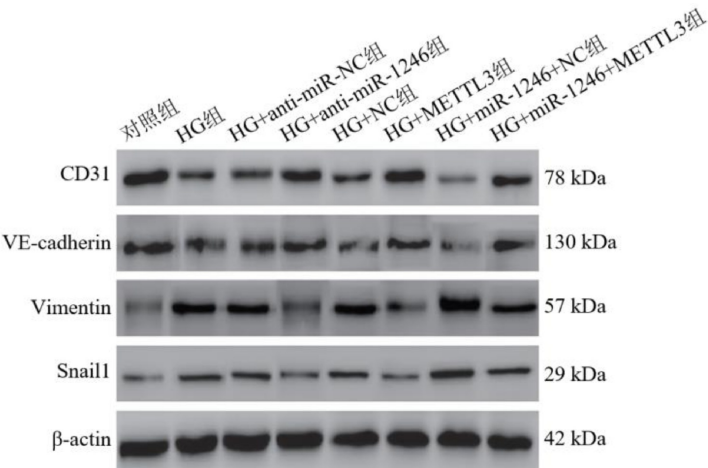


图 5 Western blot 检测各组细胞蛋白表达。

特征,印证了 RMECs 损伤在 DR 中的病理核心地位,为后续机制研究奠定了病理模型基础。

在 DR 分子调控网络中,METTL3 介导的 m⁶A 修饰是一种重要的表观遗传调控方式,其作用日益受到关注。METTL3 催化的 RNA 甲基化可通过调控基因翻译效率或稳定性参与多种疾病进程^[19]。研究已证实 METTL3 介导的 m⁶A 修饰能够影响周细胞活力^[20]及 RMECs 细胞血管生成活性^[21]。既往研究多聚焦于 METTL3 对 DR 单一病理表型的调控,例如,METTL3 通过调节性别决定区 Y 框蛋白 2 m⁶A 修饰促进高糖诱导的 HREC 存活并抑制细胞凋亡^[22]。METTL3 可通过调节磷酸丝氨酸氨基转移酶 1 mRNA 稳定性来减轻高糖诱导的 ARPE-19 细胞氧化损伤^[23],但均未涉及 METTL3 对 RMECs 侵袭转移、炎症反应及 EndMT 过程的协同调控。本研究同样发现高糖诱导后 RMECs 中 METTL3 表达降低;同时细胞总 RNA 中 m⁶A 水平亦下降,提示 METTL3 介导的 m⁶A 修饰可能参与 DR 病理过程;而过表达 METTL3 后 RMECs 细胞存活提高,细胞凋亡及侵袭转移减少,同时氧化应激、炎症反应及 EndMT 程度均降低,这一结果证实了 METTL3 通过维持 m⁶A 修饰稳态抑制 RMECs 损伤,表明 METTL3 是 DR 中潜在的保护因子。

为深入探究 METTL3 的下游调控机制,本研究聚焦于 SIRT1。SIRT1 是一种 NAD⁺依赖的去乙酰化酶,已被证实可通过激活抗氧化通路、抑制炎症信号及调控细胞凋亡等方式发挥血管保护作用^[24];且上调 SIRT1 表达可通过阻碍 RMECs 血管形成,抑制 DR 进展^[25]。此前研究多关注 SIRT1 通过蛋白去乙酰化发挥眼科疾病治疗作用^[26],但尚未涉及 SIRT1 在 DR 中的表观遗传调控机制。本研究发现高糖诱导后 RMECs 中 SIRT1 表达降低,通过 MeRIP-qPCR 直接证实 METTL3 可介导 SIRT1 mRNA 的 m⁶A 修饰;而过表达 METTL3 可上调 SIRT1 表达,这一发现与“糖尿病足中 METTL3 通过 m⁶A 修饰稳定 SIRT1 mRNA”的机制^[27]存在一致性,提示 METTL3 对 SIRT1 的 m⁶A 调控可能是跨疾病的保守机制。本研究首次将这一调控与 RMECs 的多维度损伤相关联,填补了 SIRT1 在 DR 中“表观遗传调控机制”的空白,成功构建了“METTL3-m⁶A-SIRT1”的调控链条。

miRNA 作为基因表达的转录后调控因子,在多种眼科疾病中参与细胞增殖、凋亡及炎症调控^[28]。已有研究显示 miR-1246 能够参与人脐静脉内皮细胞增殖和血管形成^[29];同时,miR-1246 能够促进高糖诱导的人晶状体上皮细胞转移和 EMT^[11],但其在 DR 中的作用尚未见报道。本研究首次发现高糖诱导后 RMECs 中 miR-1246 表达升高,且敲低 miR-1246 表达可提高细胞存活、减少细胞凋亡及侵袭转移,并减轻氧化应激、炎症反应及 EndMT 过程。这与“miR-1246 在高糖诱导晶状体上皮细胞损伤中的促损伤作用”一致^[11],提示 miR-1246 可能是高糖环境下多类眼部细胞损伤的共性促炎因子。而通过生信分析与双荧光素酶实验,本研究进一步证实 miR-1246 可靶向抑制 METTL3,且过表达 METTL3 能够抵消过表达 miR-1246 对 RMECs 的促损伤效应,这一机制在眼科疾病研究中尚未见报道。本研究首次将 miR-1246 与 m⁶A 修饰关联,明确了其在 DR 中通过抑制 METTL3-SIRT1 轴加剧损伤的具体路径,丰富了 miR-1246 的疾病调控网络。

然而,本研究仍存在一定局限性:(1)未设置甘露醇

渗透压对照以排除高糖渗透压干扰,同时缺失“anti-miR-1246+METTL3 siRNA”反向验证组和“anti-METTL3”单独干预组,通路特异性验证不足。后续需补充渗透压对照,并增设反向验证组,直接明确 METTL3 缺失对 RMECs 损伤的影响。(2)仅采用 RMECs 单一细胞模型,未模拟血-视网膜屏障体内微环境,且缺乏糖尿病动物模型验证通路的体内效应。后续需构建链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型,通过视网膜下注射 anti-miR-1246 或 METTL3 过表达腺病毒,检测视网膜组织中相关分子表达、血-视网膜屏障完整性及 DR 病理改变。(3)尚未明确 METTL3 调控 SIRT1 的具体机制(如 mRNA 稳定性、翻译效率),也未探索 miR-1246 的上游调控因素。后续需开展 SIRT1 mRNA 半衰期实验、多聚核糖体分析及使用 ceRNA 芯片筛选探索 miR-1246 的上游靶点,以完善“miR-1246-METTL3-SIRT1 m⁶A”调控轴的上下游分子网络。

综上所述,miR-1246 通过靶向抑制 METTL3,降低 SIRT1 mRNA m⁶A 修饰水平,进而促进高糖诱导的 RMECs 细胞凋亡、侵袭转移、氧化应激、炎症反应及 EndMT 过程,这一研究首次明确了“miR-1246-METTL3-SIRT1 m⁶A”调控轴在 DR 微血管损伤中的核心作用,为 DR 中“miRNA-表观遗传修饰”交叉调控的新机制提供了关键实验证据。本研究证实 miR-1246 可作为 DR 的潜在促损伤靶点(抑制 miR-1246 可恢复 METTL3/SIRT1 功能),METTL3 则可作为保护性靶点(激活 METTL3 可通过 m⁶A 修饰上调 SIRT1),为后续开发 DR 微血管损伤的精准干预策略(如 anti-miR-1246 反义寡核苷酸、METTL3 激活剂)提供了明确的分子方向,也为 DR 的表观遗传治疗奠定了坚实的分子基础。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:周米露论文选题与修改,实验研究,初稿撰写;陈琳、赵佐芳文献检索,实验研究,数据分析;王大庆选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Singh R, Walia A, Kaur J, et al. Diabetic retinopathy - pathophysiology to treatment: a review. *Curr Diabetes Rev*, 2025, 21(3): 58-67.

[2] Li XX. lncRNA MALAT1 promotes diabetic retinopathy by upregulating PDE6G via miR-378a-3p. *Arch Physiol Biochem*, 2024, 130(2):119-127.

[3] Xi XT, Yang YN, Chen QB, et al. GnT-V-mediated aberrant N-glycosylation of TIMP-1 promotes diabetic retinopathy progression. *Mol Biol Rep*, 2024,51(1):428.

[4] Chen X, Wang Y, Wang JN, et al. Lactylation-driven FTO targets CDK2 to aggravate microvascular anomalies in diabetic retinopathy. *EMBO Mol Med*, 2024,16(2):294-318.

[5] Feng SG, Zhang QY, Liu Q, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO controls macrophage homeostasis in diabetic vasculopathy. *Diabetes*, 2025,74(1):82-95.

[6] Han N, Yu N, Yu L. The mRNA stability of PIEZO1, regulated by methyltransferase-like 3 via N⁶-methylation of adenosine modification in a YT521-B homology domain family 2-dependent manner, facilitates the progression of diabetic retinopathy. *Am J Pathol*, 2025, 195 (2): 265-280.

[7] Cao X, Song Y, Huang LL, et al. m⁶A transferase METTL3 regulates endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy via

lncRNA SNHG7/KHSRP/MKL1 axis. Genomics, 2022, 114 (6) : 110498.

[8] Xue LP, Hu M, Li YD, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits angiogenesis in diabetic retinopathy through the miR-100-3p/FBXW7/c-MYC molecular axis. J Diabetes Investig, 2025, 16(5) : 791-806.

[9] 陈培剑, 丁明璐, 苏然宇, 等. miR-200b 在糖尿病并发症中的研究进展. 医学综述, 2022, 28(1) : 139-145.

[10] 娄瑞特, 李兵. miR-155-5p 在糖尿病视网膜病变中的作用机制和意义. 眼科新进展, 2025, 45(8) : 603-608.

[11] Guo CJ, Zhang J, Wang J, et al. Vascular endothelial cell-derived exosomal miR-1246 facilitates posterior capsule opacification development by targeting GSK-3 β in diabetes mellitus. Exp Eye Res, 2023, 231 : 109463.

[12] Chen QY, Lin HM, Deng X, et al. miR-1246 promotes anti-apoptotic effect of mini- α A in oxidative stress-induced apoptosis in retinal pigment epithelial cells. Clin Exp Ophthalmol, 2020, 48 (5) : 682-688.

[13] 樊宗山, 黄海, 胡燕君. miR-122 靶向调节 SIRT1 对糖尿病视网膜病变大鼠炎症反应的影响. 蚌埠医科大学学报, 2025, 50(2) : 145-151, 158.

[14] 张浩, 方新梅, 张玛丽, 等. 微小核糖核酸 7641/沉默信息调节因子 1 途径参与高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞损伤的研究. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(11) : 845-849.

[15] 吴海星, 周金红, 吴田莉, 等. lncRNA SNHG6 对高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞损伤的影响. 国际眼科杂志, 2024, 24(11) : 1715-1720.

[16] Li Y, Li HY, Shao J, et al. GRP75 modulates endoplasmic reticulum - mitochondria coupling and accelerates Ca²⁺ - dependent endothelial cell apoptosis in diabetic retinopathy. Biomolecules, 2022, 12(12) : 1778.

[17] Wang Y, Lin WW, Ju JH. microRNA-409-5p promotes retinal neovascularization in diabetic retinopathy. Cell Cycle, 2020, 19(11) : 1314-1325.

[18] Liu X, Chai Y, Liu H, et al. Lysophosphatidylcholine negatively reverses the effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on high glucose-induced cell dysfunction. Histol Histopathol,

2025; 18927.

[19] 王灿宇, 杨锐煜, 廖萱. METTL3 介导 m6A 修饰在眼科疾病中的作用. 国际眼科杂志, 2025, 25(4) : 615-619.

[20] 索龙. METTL3 介导的 m6A 修饰靶向周细胞功能在糖尿病视网膜血管病变中的调控作用及机制研究. 南京医科大学, 2022.

[21] Lin Y, Luo GY, Liu Q, et al. METTL3-mediated RNA m6A modification regulates the angiogenic behaviors of retinal endothelial cells by methylating MMP2 and TIE2. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64(13) : 18.

[22] Chen XJ, Ling QP, Xu J, et al. METTL3 blocked the progression of diabetic retinopathy through m6A - modified SOX2. Open Med (Wars), 2025, 20(1) : 20251191.

[23] Du XF, Wang YT, Gao F. PSAT1 is upregulated by METTL3 to attenuate high glucose-induced retinal pigment epithelial cell apoptosis and oxidative stress. Diagn Pathol, 2024, 19(1) : 138.

[24] Wang P, Li CQ, Deng YJ, et al. Effect of plasma - derived extracellular vesicles on angiogenesis and the ensuing proliferative diabetic retinopathy through a miR-30b-dependent mechanism. Diabetol Metab Syndr, 2022, 14(1) : 188.

[25] Pan QT, Gao ZQ, Zhu CL, et al. Overexpression of histone deacetylase SIRT1 exerts an antiangiogenic role in diabetic retinopathy via miR-20a elevation and YAP/HIF1 α /VEGFA depletion. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(5) : E932-E943.

[26] 于闫妍, 姬震震, 李志坚. SIRT1 在眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(2) : 225-229.

[27] Liu Y, Zheng H, Zhang JY. Astragaloside IV alleviates diabetic foot ulcers by promoting the METTL3-mediated m6A modification of SIRT1. Diabet Med, 2025, 42(9) : e70087.

[28] Akaray I, Ozal SA, Sancar H, et al. miR-124, miR-126-3p, and miR-200b: Potential therapeutic targets for VEGF-mediated complications in proliferative diabetic retinopathy. Indian J Ophthalmol, 2025, 73(6) : 886-892.

[29] Bai YH, Wang WQ, Sun GL, et al. Curcumin inhibits angiogenesis by up-regulation of microRNA-1275 and microRNA-1246: a promising therapy for treatment of corneal neovascularization. Cell Prolif, 2016, 49(6) : 751-762.