

# 微小 RNA 在脉络膜新生血管相关信号通路中的研究进展

杨凌齐<sup>1,2,3</sup>, 吕洋<sup>2</sup>

引用:杨凌齐,吕洋. 微小 RNA 在脉络膜新生血管相关信号通路中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(3):362-367.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82000926);甘肃省卫生健康行业科研项目(No.GSWKY2022-05);中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院院内科研计划项目(No.2023yxky033);甘肃省中医药大学导师专项(No.2023TXKT011)

作者单位:<sup>1</sup>(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃省中医药大学第一临床医学院;(730050)中国甘肃省兰州市,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院<sup>2</sup>眼科中心;<sup>3</sup>基础医学实验室 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室

作者简介:杨凌齐,在读硕士研究生,研究方向:眼底疾病。

通讯作者:吕洋,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底疾病、眼屈光. 15117203811@163.com

收稿日期:2023-06-28 修回日期:2024-01-22

## 摘要

脉络膜新生血管(CNV)是多种眼部疾病的最终病理表现,其发病机制极其复杂,涉及多种细胞、细胞因子及信号通路。微小RNA(miRNA)作为一种生物小分子,是由22个核苷酸组成的非编码RNA,可通过降解或抑制靶基因mRNA翻译调节基因表达。随着学者对其研究的深入,miRNA介导的信号通路参与各种疾病发展的机制逐渐被揭示。在眼科领域,miRNA通过各种信号通路靶向特定蛋白基因,从而起到促进或抑制CNV的作用。因此,揭示miRNA在CNV发病中的作用及其机制,是未来CNV发病机制研究的重要方向。本综述旨在阐述miRNA调控CNV中的磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(PI3K/Akt)、转化生长因子-β(TGF-β)、核因子-κB(NF-κB)、Notch及Wnt信号通路,为阐明CNV发病机制及其靶向治疗提供新思路。

关键词:脉络膜新生血管;微小RNA;信号通路;血管内皮生长因子;骨髓来源细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.3.06

## Research progress of microRNA in choroidal neovascularization signaling pathway

Yang Lingqi<sup>1,2,3</sup>, Lyu Yang<sup>2</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82000926); Gansu Province Health Commission Fund Project (No. GSWKY2022-05); Scientific Foundation Program of the

940th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the Chinese People's Liberation Army (No.2023yxky033); Tutor Foundation Project of Gansu University of Chinese Medicine (No.2023TXKT011)

<sup>1</sup>First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>2</sup>Ophthalmic Center; <sup>3</sup>Laboratory of Stem Cell and Gene Medicine of Gansu Province, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Lyu Yang. Ophthalmic Center, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. 15117203811@163.com

Received:2023-06-28 Accepted:2024-01-22

## Abstract

• Choroidal neovascularization (CNV) is the ultimate pathological manifestation of various ocular diseases. Its pathogenesis is extremely complex and involves multiple cells, cytokines, and signaling pathways. MicroRNA (miRNA), as a kind of small biological molecules, is a non-coding RNA composed of 22 nucleotides that regulates gene expression by degrading or inhibiting mRNA translation of target genes. Having been increasingly studied and their involvement in the development of various diseases through miRNA-mediated signaling pathways have been revealed. In the field of ophthalmology, miRNA target specific protein genes through various signaling pathways to promote or inhibit CNV. Therefore, revealing the role and mechanism of miRNA in the pathogenesis of CNV is an important direction of future research on the pathogenesis of CNV. This article aims to review on phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B (PI3K-Akt), transforming growth factor-beta (TGF-β), nuclear factor-kappa B (NF-κB), Notch and Wnt signaling pathways in miRNA regulation of CNV, providing new insights into the pathogenesis of CNV and targeted therapy for CNV.

• KEYWORDS: choroidal neovascularization; microRNA; signaling pathway; vascular endothelial growth factor; bone marrow-derived cell

Citation: Yang LQ, Lyu Y. Research progress of microRNA in choroidal neovascularization signaling pathway. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(3):362-367.

## 0 引言

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)指脉络膜血管的增殖性改变,通常分三型:Ⅰ型,新生血管局限于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)下,最终导致RPE与视网膜脱离;Ⅱ型,新生血管突破RPE-Bruch膜复合体向视网膜神经上皮、RPE上增殖;Ⅲ型,新生血管起源于视网膜内,随后向视网膜下间隙和脉络膜发展<sup>[1-2]</sup>。目前研究发现,CNV与40多种眼部疾病相关,是多种致盲性眼病的病理基础,其发生机制极其复杂,涉及多种细胞、细胞因子及信号通路,其中,在CNV微环境中,微小RNA(microRNA, miRNA/miR)参与调控眼内新生血管、氧化应激、免疫反应的研究不胜枚举<sup>[3-5]</sup>,因此,深入探究miRNA介导的信号通路在CNV中的表达,有望为CNV治疗提供新的靶点。

### 1 miRNA生物学特性

miRNA是近年研究较多的一类非编码RNA分子,其长度为18-25 nt,存在于真核生物中。人体基因组中已检测到400多种miRNA,其调控约30%的蛋白编码基因<sup>[6]</sup>。每一个miRNA通常以碱基配对的方式结合信使RNA(messenger RNA, mRNA)序列的3'非编码序列(untranslated regions, UTR),在转录后调节基因表达,根据互补程度抑制靶基因mRNA的翻译;其次,当miRNA与靶点完全或相对完全互补时,也引发mRNA降解;此外,miRNA通过使CpG岛甲基化发生异常,可直接调控靶基因转录<sup>[6]</sup>。一种miRNA可以靶向超过200种mRNA,而一种mRNA又可受多种miRNA调控。研究已表明,miRNA在血管生成、免疫炎症反应及细胞增殖、分化、凋亡等生物过程中发挥重要作用<sup>[7-9]</sup>。同时,miRNA也被证明参与调控神经退行性疾病,如阿尔兹海默症、多发性硬化症及糖尿病视网膜病变(DR)等<sup>[10-11]</sup>。

### 2 miRNA在激光诱导小鼠CNV中的表达

激光诱导的CNV小鼠模型是近年来研究眼底血管疾病的重要途径,越来越多的研究表明,在小鼠CNV模型中,不同形式的miRNA在调控CNV形成过程中起到促进或抑制作用。在激光诱导的小鼠CNV模型中,miR-505高表达的同时病灶区血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白也显著增加;玻璃体内注射miR-505抑制剂后,CNV病灶面积明显降低<sup>[12]</sup>。研究表明,与对照组(无激光诱导的小鼠)相比,实验组(激光诱导后36 h)小鼠脉络膜组织中miR-155表达下调,随后行脉络膜铺片发现,玻璃体内注射miR-155模拟物(miR-155 mimic)后荧光素渗漏明显降低,且CNV病变大小也相应减小<sup>[13]</sup>。在嵌合体小鼠CNV模型中,玻璃体内注射miR-188-5p模拟物后,CNV病变组织中基质金属蛋白酶2/13(matrix metalloproteinase, MMP-2/MMP-13)水平明显降低且CNV病灶面积也随之减小<sup>[4]</sup>。为明确miR-126-3p和miR-126-5p过表达是否能促进CNV生成,在激光损伤视网膜后注射两者的模拟物,2 wk后检测显示miR-126-3p mimic导致CNV病灶面积减少约60%,而后者则轻度增加了CNV损伤面积<sup>[14]</sup>。研究发现,激光诱导的小鼠CNV模型中,RPE/脉络膜组织中既低表达

miR-93,也高表达VEGF-A mRNA和蛋白,表明在小鼠CNV模型中,过表达miR-93后可下调VEGF-A mRNA和蛋白水平,从而抑制CNV形成<sup>[15]</sup>。既往研究表明CNV小鼠中过表达miR-126后VEGF-A、VEGFR-2和Sprouty相关EVH1域含蛋白1(SPRED-1) mRNA和蛋白表达均显著降低<sup>[16]</sup>。此外,在激光烧伤后的CNV模型中立即注射miR-195a-3p mimic,7 d后发现血管密度及CNV病变面积均明显降低<sup>[17]</sup>。另有研究发现,经过多次激光灼伤的小鼠CNV模型血浆中miR-96、miR-182和miR-183水平明显升高<sup>[18]</sup>。总之,在激光诱导的小鼠CNV模型中,miRNA作为特异性调控因子促进或抑制CNV生成的事实不断被揭示,但还需进一步研究miRNA通过何种信号通路参与调控CNV的发生发展。

### 3 miRNA调控CNV的相关信号通路

**3.1 PI3K/Akt信号通路** 磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)是一种存在于细胞内的信号蛋白,具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性,其由调节性亚基p85和催化亚基p110构成,可以促使其下游靶点丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)发生磷酸化,共同构成PI3K/Akt信号通路<sup>[19]</sup>。PI3K信号通路由各种生长因子如表皮生长因子、VEGF、成纤维细胞生长因子等激活,参与调控多种细胞活动、促进血管形成及基因表达等<sup>[20]</sup>。有研究使用慢病毒转染miR-155发现,无论是在体内还是体外,miR-155直接抑制含SH2结构域的肌醇5磷酸酶1(SHIP-1)的表达并降低PI3K/Akt信号通路中效应分子的磷酸化,从而抑制CNV的形成<sup>[21]</sup>。此外,在小鼠CNV模型和骨髓来源的原代巨噬细胞中,miR-155靶向炎症激活转录因子(C/EBP $\beta$ )抑制M2型巨噬细胞,进而抑制VEGF的表达和CNV形成<sup>[13]</sup>。研究证实,CNV形成涉及血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)向血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)迁移、增殖及分化,EPCs表面趋化因子受体4(CXC chemokine receptor, CXCR4)与基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)结合,活化PI3K/Akt信号后促进VEGF诱导的EPCs迁移,进而促进新生血管形成<sup>[22]</sup>。研究发现,过表达miR-200b后可抑制VEGF/PI3K/Akt信号通路从而抑制CNV的形成<sup>[23]</sup>。在人脐带间充质干细胞(hucMSCs)和人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中发现,过表达miR-126-3p后可促进VEGF诱导的EPCs增殖、迁移,提高CNV形成的能力,而引起这一结果归因于miR-126-3p下调靶基因SPRED-1和磷脂酰肌醇3激酶受体2(PIK3R2),增强PI3K/Akt信号通路,达到促进血管新生的目的<sup>[24]</sup>。在激光诱导的小鼠CNV模型中,转染miR-342-5p后能抑制VEGFR2和VEGFR3的表达,且减弱了VEGF诱导的Akt磷酸化,从而降低CNV形成的能力<sup>[25]</sup>。另有研究发现,在大鼠角膜新生血管中,高表达miR-145-5p的同时VEGFR2/PI3K/Akt表达随之上调,因此miR-142-5p可能调控PI3K/Akt信号通路引起大鼠角膜CNV形成<sup>[26]</sup>。

**3.2 TGF- $\beta$ 信号通路** 转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号通路在CNV形成过程中发挥重要作用。TGF- $\beta$ 超家族受体

是丝氨酸/苏氨酸激酶受体,即 TGF- $\beta$  I 型受体(T $\beta$ R-I)、TGF- $\beta$  II 型受体(T $\beta$ R-II)。TGF- $\beta$  信号转导途径分为两种:(1)TGF- $\beta$  激活 Smad 蛋白依赖性信号传导通路,如激活素/TGF- $\beta$  特异性 R-Smads 和 BMP 特异性 R-Smads;(2)TGF- $\beta$  激活 Smad 蛋白非依赖性信号传导通路,如 PI3K/Akt 信号通路和 MAPK 通路等。研究表明,miRNA 对 TGF- $\beta$  信号通路具有一定的调控作用,同时 TGF- $\beta$  也可影响 miRNA 的表达。在 ECs 中,通过激活素受体样激酶 1(ALK1)/TGF- $\beta$  信号途径诱导 Smad1/Smad5 刺激 ECs 迁移、增殖和管腔形成;通过 ALK5/TGF- $\beta$  信号途径诱导 Smad2/Smad3 抑制血管生成。miR-155 可靶向结合 Smad2 的 3'UTR,下调 Smad2 表达,抑制 TGF- $\beta$ /Smad2 信号转导及 VEGF-A 分泌,从而抑制 CNV 形成<sup>[27]</sup>。在 CNV 模型中,通过调控 ALK5/TGF- $\beta$ /Smad2 信号通路后可上调 miR-34a-5p、miR-135a-5p 及 miR-10b-5p 的表达,抑制 VEGF 分泌及 CNV 形成<sup>[28]</sup>。miR-342-5p 靶向内皮糖蛋白(endoglin)并通过抑制 ECs 中的 Smad1/5 磷酸化干扰 TGF- $\beta$  信号,从而抑制 ECs 增殖和管腔形成,并减少体外和体内血管生成<sup>[25]</sup>。大鼠糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)实验中,miR-192 通过靶向早期生长反应因子 1(early growth response-1, Egr1)调控 TGF- $\beta$  信号在预防 DN 过程中发挥重要作用,然而 miR-192 调控 TGF- $\beta$  信号在 CNV 中的作用有待进一步研究<sup>[29]</sup>。

**3.3 NF- $\kappa$ B 信号通路** 核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是细胞内重要的核转录因子,参与机体免疫炎症、调节细胞增殖、凋亡及血管生成。NF- $\kappa$ B 是一种异源二聚体蛋白,该家族有 5 个成员,即 NF- $\kappa$ B1(p50)、NF- $\kappa$ B2(p52)、RelA(p65)、RelB 和 c-Rel。通常所说的 NF- $\kappa$ B 蛋白是指 p50/p65 亚单位形成的 NF- $\kappa$ B1 二聚体蛋白。NF- $\kappa$ B 信号转导包括经典途径、旁路途径和非经典途径。过表达 miR-155 可促使 NF- $\kappa$ B 核转位,因此下调 miR-155 表达可抑制 Toll 样受体 4(TLR4)/NF- $\kappa$ B 通路的激活,抑制内皮细胞炎症反应<sup>[30]</sup>。在用骨髓源性 M1 型巨噬细胞干预的 ECs 中,miR-155 高表达且通过靶向细胞因子信号传导抑制因子 6(SOCS6)抑制 p65 泛素化及降解,激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而调控血管内皮细胞上皮间质转化<sup>[31]</sup>。OTUD7B 是 OTU 家族泛素酶卵巢蛋白酶成员之一,OTUD7B 去泛素化能抑制 NF- $\kappa$ B 核移位和转录活性。在 HUVECs 中发现 miR-146a-5p 与 OTUD7B 存在靶点关系,下调 miR-146a-5p 靶向 OTUD7B 使 NF- $\kappa$ B 信号通路失活从而抑制 CNV 形成<sup>[32]</sup>。在 DR 模型中,miR-874 通过靶向 p65 降解调控 NF- $\kappa$ B 信号通路,进一步减弱 DR 中血管生成<sup>[33]</sup>。在肝癌细胞中,三氧化二砷(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)作用于 miR-491t 调控的 TGF- $\beta$ /Smad3/NF- $\kappa$ B 通路中,不仅能减弱血管且降低 VEGF 的分泌及血管生成能力<sup>[34]</sup>。

**3.4 Notch 信号通路** Notch 信号通路广泛存在于脊椎动物和非脊椎动物中,在进化上高度保守,通过细胞间的相互作用调节细胞、组织、器官的分化和发育。哺乳动物有 4 种 Notch 受体(Notch1-4)和 5 种 Notch 配体(Delta-like-1、Delta-like-3、Delta-like-4、Jagged-1 和 Jagged-2)。

Notch 信号通路活化有两条途径,即经典的 Notch 信号通路(又称 CBF-1/RBP-Jk 依赖途径)和 CSL(DNA 结合蛋白)非依赖途径。当 Notch 配体与靶细胞的 Notch 受体结合时,CSL 与其受体胞内段(NICD)结合将启动 Notch 信号激活<sup>[35]</sup>。CNV 形成主要受 VEGF 调控,而 VEGF 能够促进 ECs 中 Delta-like-4(DLL4)的表达,从而使 ECs 在 VEGF/Notch 信号通路作用下发生增殖和迁移<sup>[36]</sup>。近年研究表明,miRNA 中 miR-150、miR-342-5p、miR-223-3p、miRNA-10 等在调控 Notch 信号通路参与 CNV 的形成中发挥关键作用。在正常人视网膜血管中,miR-150 表达丰富,其不仅通过抑制下游靶基因 CXCR4、DLL4 及 FZD4 抗原(重组蛋白)维持血管处于静止状态,且能抑制内皮细胞增殖、迁移和成管功能;然而,在 CNV 病变中,miR-150 表达下调并靶向内皮细胞中血管生成调节因子 CXCR4、DLL4 和 FZD4,进而促进 CNV 形成<sup>[37]</sup>。miR-324-5p 作为一种多功能血管生成抑制因子,不仅是 VEGFR 和 TGF- $\beta$  信号传导的关键分子,也是 Notch 通路的下游分子,通过下调 Notch 信号中 Jagged-1 减弱 ECs 增殖、迁移的能力,抑制血管生成<sup>[25]</sup>。此外,miR-223-3p 也作为 Notch 信号传导的下游分子之一,直接靶向 F-box 和 WD-40 结构域蛋白 7(Fbxw7),调控 ECs 增殖和迁移功能;而过表达 Fbxw7 后可抑制由 miR-223-3p 引起的 ECs 增殖与迁移,提示 Notch 信号通路可通过激活 miR-223-3p 靶向 Fbxw7 抑制 ECs 迁移和“芽生”<sup>[38]</sup>。可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1(sflt-1)是一种具有抗血管生成特性的酪氨酸蛋白激酶,与 VEGF 及胎盘生长因子(PlGF)结合可降低游离 VEGF 和 PlGF 的浓度并减少血管生长。最初在斑马鱼中证明 miR-10 转录后直接调控 sflt-1,从而调节血管生成,后续研究发现 sflt-1 并不是 miR-10 的唯一靶点,miR-10 可以靶向斑马鱼中的 E3 泛素蛋白连接酶 1(Mib1),而 Mib1 通过泛素化 Notch 受体正调控 Notch 信号通路,表明 miR-10a/10b 以 Notch 依赖性方式直接靶向 Mib1 调节血管形成<sup>[39]</sup>。

**3.5 Wnt 信号通路** Wnt 信号通路是一个复杂的蛋白质调控网络,其参与血管新生是近年研究的热点,通过使 ECs 增殖、迁移、“芽生”等促进脉管系统成熟的多个阶段诱导血管发生<sup>[40]</sup>。Wnt 信号通路包括经典途径和非经典途径。 $\beta$ -catenin 是经典 Wnt 信号通路中的核心调控因子,其表达水平决定通路的开放与否。当 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活后,Wnt 分子与 Frizzled 受体(FZD)及低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LRP5/6)相结合,激活胞内紊乱蛋白(disheveled, Dvl),从而避免  $\beta$ -catenin 被降解,使其聚集并转移至细胞核,启动下游靶基因的转录。在小鼠 CNV 模型中,过表达 miR-150 后下调 FZD4 可抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,减弱 CNV 的形成<sup>[37]</sup>。Jiang 等<sup>[41]</sup>在前列腺癌(PCa)组织中检测 PCa 相关基因,发现小脑锌指蛋白 2(zinc finger protein-2, ZIC2)是 miR-129-5p 的靶基因,其可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径下调 ZIC2,抑制上皮间充质转化及血管生成,达到减缓 PCa 进展的目的。此外,有学者发现 ZIC2 是病理性近视的易感基因<sup>[42]</sup>,因此,miR-129-5p 是否通过 ZIC2/Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调

节 CNV 的发生发展,还有待进一步研究。研究发现, VEGF 通过崩解素-金属蛋白酶 10(ADAM10)诱导神经蛋白-1(NRP1)裂解从而调控血管生成,而 miR-655-3p 通过介导 ADAM10 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路进而降低肝细胞癌的发生,且 miR-655-3p 可直接靶向 VEGF 抑制上皮性卵巢癌的增殖和侵袭<sup>[43-45]</sup>。因此,miR-655-3p 是否可以通过 VEGF/ADAM10/Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路参与 CNV 的形成,仍有待进一步研究。有研究在探讨牵张成骨血管发生机制中分别预测了 miR-486、miR-21、miR-27b、miR-205 的靶基因,发现这些 miRNA 不仅通过调控靶基因参与 EPCs 血管发生,而且与 Wnt 信号通路和 FoxO 信号通路有交集,从而证实上述 4 种 miRNA 通过调控 Wnt 信号通路参与 EPCs 血管发生<sup>[46]</sup>,但该研究就 miRNA 如何介导 Wnt 信号通路调控靶基因参与 EPCs 血管形成尚未讨论。

#### 4 小结与展望

脉络膜新生血管是多种致盲性眼病的病理基础,导致中心视力丧失,严重威胁着人类的健康和生活的质量。然而,CNV 的发病机制仍未完全阐明。随着学者对 miRNA 的深入研究,越来越多的 miRNA 介导信号通路参与 CNV 的研究被揭示,汇总近年关于 miRNA 调控各种信号通路参与 CNV 发生发展的相关研究<sup>[4,13,23-25,27-30,32-34,37-39,42-53]</sup>见表 1。在 CNV 进展中,这些 miRNA 不仅参与一种信号通路,而是涉及多个信号通路共同激活相互作用。然而,又有新问题有待发现及解决,如 miRNA 靶向特定基因介导肿瘤性疾病的信号通路是否也参与 CNV 的发生发展,此外,又有许多表达于 CNV 中的 miRNA 基于何种蛋白基因作用于信号通路从而影响 CNV 发展,这些问题都是未来研究的方向,为进一步阐明 CNV 发病机制及 CNV 的靶向治疗提供新思路。

表 1 miRNA 调控相关信号通路参与 CNV 形成的研究汇总

miRNA 类型	信号通路	靶向基因	对 CNV 的影响	参考文献
miR-126-3p	PI3K/Akt	SPRED-1、PIK3R2	促进 CNV 形成	[24]
miR-142-5p	PI3K/Akt	VEGF mRNA、VEGFR2	促进 CNV 形成	[4]
miR-200a	PI3K/Akt	VEGF	抑制 CNV 形成	[23]
miR-342-5p	PI3K/Akt	VEGFR-2、VEGFR-3	抑制 CNV 形成	[25]
	TGF- $\beta$	Endoglin、Smad1/5	抑制 CNV 形成	
	Notch	Jagged-1	抑制 CNV 形成	
miR-155	PI3K/Akt	SHIP-1、C/EBP $\beta$	抑制 CNV 形成	[13]
	NF- $\kappa$ B	TLR4、SOCS6	抑制 CNV 形成	[30]
	TGF- $\beta$	Smad1	抑制 CNV 形成	[27]
miR-34a-5p	TGF- $\beta$	TGF- $\beta$ 、Smad2	促进 CNV 形成	[28]
miR-135a-5p	TGF- $\beta$	TGF- $\beta$ 、Smad2	促进 CNV 形成	
miR-104-5p	TGF- $\beta$	TGF- $\beta$	抑制 CNV 形成	[29]
miR-192	TGF- $\beta$	Egr1	有待研究	
miR-491	TGF- $\beta$	Smad3	抑制 CNV 形成	[34]
miR-21	NF- $\kappa$ B	NF- $\kappa$ B、Smad3	调节血管内皮间充质转化	[47]
miR-146a-5p	NF- $\kappa$ B	OTUD7B	抑制 CNV 形成	[32]
miR-874	NF- $\kappa$ B	NF- $\kappa$ B/p65	减弱 CNV 形成	[33]
miR-520b	NF- $\kappa$ B	NF- $\kappa$ B/p65	抑制 ECs 活化	[48]
miR-520c-3p	NF- $\kappa$ B	RELA、Akt	影响 ECs 的增殖、凋亡和黏附	[49]
miR-15a	NF- $\kappa$ B	IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$	影响糖尿病视网膜血管内皮细胞功能	[50]
miR-491	NF- $\kappa$ B	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	有待研究	[34]
miR-126-5p	Notch	DLL1	抑制 ECs 增殖、迁移	[51]
miR-150	Notch	DLL4	促进 CNV 形成	[37]
	Wnt	FZD4	减弱 CNV 形成能力	
miR-223-3p	Notch	F-box、Fbxw7	抑制 ECs 增殖、迁移和成管	[38]
miR-10	Notch	sflt-1、Mib1	调节血管形成	[39]
miR-24-3p	Notch	Notch1、DLL1	抑制血管生成	[52]
miR-137	Notch	Notch1/DLL1	抑制 CNV 形成	[53]
miR-655-3p	Wnt/ $\beta$ -catenin	ADAM10、VEGF	有待研究	[43-45]
miR-486	Wnt	TIE1	促进 EPCs 增殖、迁移、分化及成管	[46]
miR-21	Wnt	BMPR2、Jagged-1		
miR-27b	Wnt	AGGF1、EPAS1、BMPR2		
miR-205	Wnt	FOXF1 和 QKI	有待研究	[42]
miR-129-5p	Wnt	ZIC2		

注:RELA:NF- $\kappa$ B/p65 基因;TIE1:免疫球蛋白样 EGF 样域酪氨酸激酶 1;BMPR2:重组人骨形成蛋白受体 II;AGGF1:G 补缀 FHA 域血管生成因子 1;EPAS1:内皮 PAS 结构域包含蛋白-1;FOXF1:叉头蛋白 F1 抗体;QKI:RNA 结合蛋白家族的成员之一。

## 参考文献

[1] 叶蓉, 张秋阳, 张荟颖, 等. 不同类型脉络膜新生血管患者对抗 VEGF 药物治疗应答的差异性. 眼科新进展, 2022,42(12):952-956.

[2] 许传臻. 基于深度学习的脉络膜新生血管分型方法研究. 山东建筑大学, 2023.

[3] Yang C, Tahiri H, Cai C, et al. MicroRNA-181a inhibits ocular neovascularization by interfering with vascular endothelial growth factor expression. Cardiovasc Ther, 2018,36(3):e12329.

[4] Hou HY, Gao F, Liang HL, et al. MicroRNA-188-5p regulates contribution of bone marrow-derived cells to choroidal neovascularization development by targeting MMP-2/13. Exp Eye Res, 2018, 175: 115-123.

[5] Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers of age-related macular degeneration: advances and limitations. Neural Regen Res, 2021,16(3):440-447.

[6] 吕洋, 侯慧媛, 王雨生. miRNA 在脉络膜新生血管发生发展中的作用研究进展. 眼科新进展, 2015,35(3):283-286.

[7] Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions. Int J Mol Sci, 2016, 17(10):1712.

[8] Zhi L, Yu Y, Li X, et al. Molecular Control of Innate Immune Response to *Pseudomonas aeruginosa* Infection by Intestinal let-7 in *Caenorhabditis elegans*. PLoS Pathog, 2017,13(1):e1006152.

[9] Mens MMJ, Ghanbari M. Cell cycle regulation of stem cells by microRNAs. Stem Cell Rev Rep, 2018,14(3):309-322.

[10] Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as diagnostic and therapeutic tools for Alzheimer's disease: advances and limitations. Neural Regen Res, 2019,14(2):242-255.

[11] Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs in blood and cerebrospinal fluid as diagnostic biomarkers of multiple sclerosis and to monitor disease progression. Neural Regen Res, 2020,15(4):606-619.

[12] Zhao S, Lu L, Liu Q, et al. MiR-505 promotes M2 polarization in choroidal neovascularization model mice by targeting transmembrane protein 229B. Scand J Immunol, 2019,90(6):e12832.

[13] Zhang PF, Wang H, Luo XT, et al. MicroRNA-155 inhibits polarization of macrophages to M2-type and suppresses choroidal neovascularization. Inflammation, 2018,41(1):143-153.

[14] Zhou QB, Anderson C, Hanus J, et al. Strand and cell type-specific function of microRNA-126 in angiogenesis. Mol Ther, 2016,24(10):1823-1835.

[15] Wang L, Lee AYW, Wigg JP, et al. miRNA involvement in angiogenesis in age-related macular degeneration. J Physiol Biochem, 2016,72(4):583-592.

[16] Wang L, Lee AYW, Wigg JP, et al. MiR-126 regulation of angiogenesis in age-related macular degeneration in CNV mouse model. Int J Mol Sci, 2016,17(6):895.

[17] Gao F, Sun M, Gong YM, et al. MicroRNA-195a-3p inhibits angiogenesis by targeting Mmp2 in murine mesenchymal stem cells. Mol Reprod Dev, 2016,83(5):413-423.

[18] Peng QH, Collette W 3rd, Giddabasappa A, et al. Editor's highlight: plasma miR-183/96/182 cluster and miR-124 are promising biomarkers of rat retinal toxicity. Toxicol Sci, 2016,152(2):273-283.

[19] Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: a review. Anticancer Res, 2020,40(11):6009-6015.

[20] Moafian Z, Maghrouni A, Soltani A, et al. Cross-talk between non-coding RNAs and PI3K/AKT/mTOR pathway in colorectal cancer. Mol Biol Rep, 2021,48(5):4797-4811.

[21] Zhuang Z, Xiao-qin, Hu H, et al. Down-regulation of micro RNA-155 attenuates retinal neovascularization via the PI3K/Akt pathway. Mol Vis, 2015,21:1173-1184.

[22] Lv Y, Xu WQ, Dong WG, et al. Integrin  $\alpha 5 \beta 1$  promotes BMCs mobilization and differentiation to exacerbate choroidal neovascularization. Exp Eye Res, 2020,193:107991.

[23] 李雪, 曹浪, 甘敏, 等. MiR-200b 通过调控 PIK3CA/AKT 通路抑制大鼠角膜血管新生. 第三军医大学学报, 2020,42(4):407-413.

[24] Qu QX, Wang LM, Bing WD, et al. miRNA-126-3p carried by human umbilical cord mesenchymal stem cell enhances endothelial function through exosome-mediated mechanisms *in vitro* and attenuates vein graft neointimal formation *in vivo*. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):464.

[25] Yan XC, Cao J, Liang L, et al. MiR-342-5p is a Notch downstream molecule and regulates multiple angiogenic pathways including Notch, vascular endothelial growth factor and transforming growth factor  $\beta$  signaling. J Am Heart Assoc, 2016,5(2):e003042.

[26] 李化. MicroRNA-142-5p 对大鼠角膜新生血管的影响及作用机制的初步研究. 重庆医科大学, 2018.

[27] Mirzoeva S, Franzen CA, Pelling JC. Apigenin inhibits TGF- $\beta$ -induced VEGF expression in human prostate carcinoma cells via a Smad2/3- and Src-dependent mechanism. Mol Carcinog, 2014,53(8):598-609.

[28] 刘晓晨. 微小 RNA 在树鼩脉络膜新生血管模型中的表达差异性. 昆明医科大学, 2018.

[29] Liu F, Zhang ZP, Xin GD, et al. MiR-192 prevents renal tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy by targeting Egr1. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018,22(13):4252-4260.

[30] Gao YH, Han T, Han CL, et al. Propofol regulates the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway through miRNA-155 to protect colorectal cancer intestinal barrier. Inflammation, 2021,44(5):2078-2090.

[31] Ge XH, Tang PY, Rong YL, et al. Exosomal miR-155 from M1-polarized macrophages promotes EndoMT and impairs mitochondrial function via activating NF- $\kappa$ B signaling pathway in vascular endothelial cells after traumatic spinal cord injury. Redox Biol, 2021,41:101932.

[32] Li LH, Lai KB, Gong YJ, et al. Downregulation of miR-146a-5p inhibits choroidal neovascularization via the NF- $\kappa$ B signaling pathway by targeting OTUD7B. Curr Eye Res, 2020,45(12):1514-1525.

[33] Li R, Yuan HM, Zhao T, et al. MiR-874 ameliorates retinopathy in diabetic rats by NF- $\kappa$ B signaling pathway. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(4):421-430.

[34] Jiang F, Wang XX, Liu QQ, et al. Inhibition of TGF- $\beta$ /SMAD3/NF- $\kappa$ B signaling by microRNA-491 is involved in arsenic trioxide-induced anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma cells. Toxicol Lett, 2014,231(1):55-61.

[35] 葛鑫宇, 唐昊. 外泌体调控 Notch 信号通路活化机制的研究进展. 山东医药, 2022,62(13):95-99.

[36] 葛轶睿. Notch1/DLL4 信号通路在角膜新生血管中的作用机制研究. 第二军医大学, 2014.

[37] Liu CH, Sun Y, Li J, et al. Endothelial microRNA-150 is an intrinsic suppressor of pathologic ocular neovascularization. Proc Natl Acad Sci USA, 2015,112(39):12163-12168.

- [38] Wang RN, Yang ZY, Liang L, et al. Notch activation suppresses endothelial cell migration and sprouting via miR-223-3 targeting Fbxw7. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2022,58(2):124-135.
- [39] Wang X, Ling CC, Li LP, et al. MicroRNA-10a/10b represses a novel target gene mib1 to regulate angiogenesis. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(1):140-150.
- [40] 倪亚光, 石雅安, 朱能, 等. Wnt5a 及其信号通路与血管新生的研究进展. *现代生物医学进展*, 2016,16(11):2191-2196.
- [41] Jiang ZM, Zhang YX, Chen X, et al. Inactivation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway underlies inhibitory role of microRNA-129-5p in epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis of prostate cancer by targeting ZIC2. *Cancer Cell Int*, 2019,19:271.
- [42] Oishi M, Yamashiro K, Miyake M, et al. Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(12):7492-7497.
- [43] Wu G, Zheng KM, Xia SG, et al. MicroRNA-655-3p functions as a tumor suppressor by regulating ADAM10 and  $\beta$ -catenin pathway in Hepatocellular Carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016,35(1):89.
- [44] Mehta V, Fields L, Evans IM, et al. VEGF (vascular endothelial growth factor) induces NRP1 (neuropilin-1) cleavage via ADAMs (a disintegrin and metalloproteinase) 9 and 10 to generate novel carboxy-terminal NRP1 fragments that regulate angiogenic signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018,38(8):1845-1858.
- [45] Zhao ZL, Yang SN, Cheng Y, et al. MicroRNA-655 inhibits cell proliferation and invasion in epithelial ovarian cancer by directly targeting vascular endothelial growth factor. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2):1878-1884.
- [46] 刘凯. miRNA 调控内皮祖细胞 Wnt 信号通路参与牵张成骨血管发生机制的初步研究. 广西医科大学, 2018.
- [47] Li QQ, Yao YF, Shi SM, et al. Inhibition of miR-21 alleviated cardiac perivascular fibrosis via repressing EndMT in T1DM. *J Cell Mol Med*, 2020,24(1):910-920.
- [48] Yang B, Yang HJ, Lu XM, et al. MiR-520b inhibits endothelial activation by targeting NF- $\kappa$ B p65-VCAM1 axis. *Biochem Pharmacol*, 2021,188:114540.
- [49] Jiao Y, Zhao DD, Gao FH, et al. MicroRNA-520c-3p suppresses vascular endothelium dysfunction by targeting RELA and regulating the AKT and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *J Physiol Biochem*, 2021,77(1):47-61.
- [50] 李宇博, 王峰, 苏颖. MiR-15a 在眼科疾病中的研究现状及进展. *国际眼科杂志*, 2020,20(6):999-1002.
- [51] Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei YY, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med*, 2014,20(4):368-376.
- [52] Marchetti M, Meloni M, Anwar M, et al. MicroRNA-24-3p targets Notch and other vascular morphogens to regulate post-ischemic microvascular responses in limb muscles. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1733.
- [53] 杨娜, 张月玲, 付燕, 等. 血清 miR-137、Notch1 表达与糖尿病视网膜病变的关系. *中国医药导报*, 2023,20(18):73-77,82.