

# microRNAs 在糖尿病视网膜膜病变发病机制中的作用

姚晓楠,王良雨,彭丽俊,于丹阳,周占宇

引用:姚晓楠,王良雨,彭丽俊,等. microRNAs 在糖尿病视网膜膜病变发病机制中的作用.国际眼科杂志 2019;19(9):1507-1511

作者单位:(266000) 中国山东省青岛市市立医院眼科中心  
作者简介:姚晓楠,大连医科大学在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:周占宇,毕业于华西医科大学,博士,主任医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病.18053298392@163.com

收稿日期:2019-01-08 修回日期:2019-08-08

## 摘要

糖尿病视网膜膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的并发症之一,可引起糖尿病性黄斑水肿和视力丧失。DR 中血管的变化与血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)毛细血管的细胞损伤和病理变化相关。多种细胞因子参与诱导新生血管形成,这些细胞因子通过激活不同的信号通路导致 DR 并发症的发生。microRNAs (miRNAs)是调节细胞因子表达的关键因子,在视网膜细胞的新生血管形成中起着关键作用。有研究表明,miRNAs 水平的改变在 DR 患者血管变化的病理生理学中具有重要作用。本文通过文献回顾,对 microRNAs 通过激活新生血管形成通路在 DR 发病机制中的作用进行综述。

**关键词:**糖尿病视网膜膜病变;发病机制;microRNAs;新生血管形成;血管内皮生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.14

## Application of microRNAs in the pathogenesis of diabetic retinopathy

Xiao-Nan Yao, Liang-Yu Wang, Li-Jun Peng, Dan-Yang Yu, Zhan-Yu Zhou

Department of Ophthalmology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, Shandong Province, China

**Correspondence to:**Zhan-Yu Zhou. Department of Ophthalmology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, Shandong Province, China. 18053298392@163.com

Received:2019-01-08 Accepted:2019-08-08

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR), one of the major complications of diabetes which can causes diabetic macular edema and visual loss. Vascular changes in DR correlate with the cellular damage and pathological changes in the capillaries of blood-retinal barrier. Several cytokines have been involved in inducing neovascularization. These cytokines activate different

signaling pathways which are mainly responsible for the complications of DR. MicroRNAs (miRNAs) have been introduced as the key factors in the regulation of the cytokine expression which plays a critical role in neovascularization of retinal cells. Some studies have shown that changing levels of miRNAs have essential role in the pathophysiology of vascular changes in patients with DR. This paper reviews the role of microRNAs in the pathogenesis of DR by activating the angiogenesis pathway.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; pathogenesis; microRNAs; neovascularization; vascular endothelial growth factor

**Citation:** Yao XN, Wang LY, Peng LJ, et al. Application of microRNAs in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(9):1507-1511

## 0 引言

过去 30a 里,全球糖尿病患病率几乎翻了一番,2017 年约有 4.25 亿人患有糖尿病<sup>[1]</sup>。糖尿病视网膜膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病远期并发症中最常见的一种,可导致糖尿病性黄斑水肿的发生和视力的丧失<sup>[2]</sup>。视网膜血管对高血糖最早的反应是血管扩张和血流改变,这种变化引起视网膜代谢自动调节,增加糖尿病患者的视网膜代谢<sup>[3]</sup>。随着疾病的发展,毛细血管无灌注区的产生可导致新生血管开始生长,发展成为增殖性 DR。而 DR 的这些病理改变是通过缺氧、慢性炎症、氧化应激、糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)形成、肾素-血管紧张素通路、生长因子、脂质氧化及其产物等多种机制激活的<sup>[4-6]</sup>。多种细胞因子可以激活 DR 病理方面的信号通路,包括视网膜新生血管形成和黄斑水肿,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)会诱导血管的通透性增加,促进新生血管的生成,在 DR 的发病机制中起着重要作用<sup>[5]</sup>。磷脂酶 C $\gamma$ 、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、Ca<sup>2+</sup>、细胞外信号调节蛋白激酶、蛋白激酶 B 等通路的激活参与介导 VEGF 的多种功能,包括生存、增殖、迁移、增加血管渗透性和基因表达。

## 1 DR 发病机制中 microRNAs 的作用

microRNAs 是一类非编码小 RNA,通过与靶基因 mRNA 的 3'-UTR (3'-untranslated regions) 相互作用,抑制 mRNA 的翻译或诱导其降解,在转录后水平调节靶基因的表达,是调控基因表达的关键参数<sup>[7-8]</sup>。microRNAs 不仅控制靶 mRNAs 的翻译和稳定性,而且还参与许多细胞的活动<sup>[9]</sup>。一些研究表明,miRNAs 水平的改变在视网膜血管功能改变和血管生成相关疾病的病理变化中具有重要作用<sup>[10]</sup>(表 1)。因此,miRNAs 可以作为干预视网膜

表1 不同类型 microRNAs 在新生血管形成中的作用机制

microRNAs	作用机制
miR-146	降低纤维连接蛋白的表达;抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的激活通路。
microRNA-34a	通过抑制富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体4(LGR4)和c-Met基因表达以抑制视网膜色素上皮细胞(RPE)细胞的生长、迁移和增殖。
microRNA-155	通过抑制多肌醇-5-磷酸酶(SHIP1)增强PI3K-Akt信号通路引起视网膜新生血管形成。
microRNA-182	通过抑制肝细胞生长因子抑制RPE细胞的增殖和迁移。
microRNA-126	通过下调有丝分裂原激活蛋白激酶通路中的p38,抑制VEGF、胰岛素生长因子-2(IGF-2)和低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ );下调胰岛素受体底物-1(IRS-1)的表达抑制PI3K/Akt通路和血管生成;调控视网膜血管细胞黏附蛋白-1(VCAM-1)和Bcl-2的表达。
microRNA-410	通过下调VEGF基因表达抑制视网膜新生血管形成。
microRNA-133b	下调Rho相关蛋白激酶信号通路抑制RPE细胞增殖,并促进其凋亡。
microRNA-29	通过靶向Akt2参与RPE细胞中转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ <sub>1</sub> )介导上皮间充质转化(EMT)的过程。
microRNA-124	影响参与RPE细胞表型改变的靶基因。
microRNA-132	通过激活肾素血管紧张素系统(RAS)途径诱导新生血管形成。
microRNA-152	与肾素原受体(PRR)mRNA相互作用共同调节视网膜内皮细胞中VEGF和TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 的表达。
microRNA-184	通过抑制Wnt信号通路,防止缺血诱导的视网膜新生血管形成。
microRNA-218	通过抑制环状诱导受体1(Robo1)的表达,作为氧诱导视网膜新生血管的调节剂。
microRNA-15a/16	抑制视网膜内皮细胞中的TGF- $\beta$ <sub>3</sub> 、SMAD2/3磷酸化和VEGF水平,增加紧密连接蛋白和闭锁蛋白(occludin)的水平。
microRNA-200b/c	抑制视网膜细胞的增殖和迁移;降低视网膜细胞VEGF基因表达、血管生成和葡萄糖诱导的细胞通透性;下调抗氧化物1(Oxr1)和TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 的水平。

新生血管形成的合适分子靶点<sup>[11-13]</sup>。新生血管形成是DR发病机制中一个重要的病理改变,所以microRNAs在DR的发生中也有一定的作用。视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞对正常视力起着至关重要的作用。VEGF升高时可以促进RPE细胞增殖<sup>[14]</sup>,使血管通透性增加,导致视网膜渗出、出血、水肿<sup>[15]</sup>。有些microRNAs可以在生理和病理状态下影响RPE,miR-328基因在RPE细胞中表达,应用维甲酸处理RPE细胞可能导致miR-328表达增加,同时miR-328也可以通过直接下调人类配对盒基因6(Pax6)引起RPE细胞增殖增加<sup>[16]</sup>。miR-204/211可以调控RPE细胞的分化<sup>[17]</sup>。VEGF水平升高可诱导miR-17、miR-20a、miR-18a、miR-31等在糖尿病患者视网膜细胞中表达水平上调,进而可能介导VEGF在DR中的不良作用。近年来的研究表明,miR-106a、miR-146、miR-181、miR-199a、miR-214、miR-424、miR-451在缺血视网膜细胞中显著升高,而miR-31、miR-150、miR-184水平下降,眼内注射miR-31、miR-150和miR-184能够显著减少视网膜新生血管形成<sup>[18]</sup>。以下将通过文献回顾,探讨不同microRNAs在DR新生血管形成机制中的作用。

**1.1 microRNA-146** miR-146家族有miR-146a和miR-146b两种。miR-146a可以降低纤维连接蛋白的表达,减轻微血管纤维化,Feng等<sup>[19]</sup>研究发现,miR-146a在糖尿病大鼠眼内表达降低。另外,核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)可以促进凋亡小体的表达,引起视网膜血管周细胞凋亡和无细胞毛细血管的增加,导致视网膜局部微循环障碍<sup>[20]</sup>,而miR-146可以抑制NF- $\kappa$ B的激活通路,使其成为DR的治疗靶点<sup>[21]</sup>。

**1.2 microRNA-34** miR-34a是多种肿瘤的抑癌因子,可影响沉默信息调节因子-1、B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、c-Met(cellular-mesenchymal to

epithelial transition factor)基因、多种细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶等靶基因的表达<sup>[22]</sup>。miR-34a通过抑制富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体4(leucine rich repeat containing G protein coupled receptor 4, LGR4)和c-Met基因表达来抑制RPE细胞的生长、迁移和增殖。c-Met基因在DR患者RPE细胞中高表达,参与RPE细胞的增殖和迁移,因此抑制c-Met基因可作为控制RPE参与DR的基因靶点<sup>[23]</sup>。LGR4是miR-34a的另一个直接靶基因,可调控急性视网膜色素上皮-19(acute retinal pigment epitheliitis-19, ARPE-19)细胞的增殖、迁移和黏附。miR-34a表达增加可以抑制LGR4表达和ARPE-19细胞的增殖迁移,因此miR-34a和LGR4可能介导细胞周期进程的控制。综上,miR-34a可能在视网膜疾病的治疗中具有重要的临床疗效<sup>[22]</sup>。

**1.3 microRNA-155** miR-155可在RPE细胞中表达,缺氧和VEGF的激活可以诱导miR-155的表达。miR-155能提高缺氧诱导因子-1/2(hypoxia inducible factor-1/2, HIF-1/2)的活性,后者可促进VEGF的表达。在动物模型中抑制miR-155可以下调含有多肌醇-5-磷酸酶(SHIP1)和PI3K/pAkt信号通路的SH2结构域,从而减少视网膜新生血管的形成、增殖和迁移;而miR-155过表达后3'-UTR抑制了SHIP1,使PI3K/pAkt信号通路增强。因此,PI3K-pAkt信号通路直接参与miR-155表达和SHIP1水平的调控<sup>[24-25]</sup>。

**1.4 microRNA-182** miR-182对视网膜的发育和功能可能有着重要的调控作用,是维持成人锥体光感受器外段和视觉功能所必需的。肝细胞生长因子具有诱导RPE细胞增殖和迁移的作用,miR-182可以通过靶向c-Met途径抑制肝细胞生长因子<sup>[26]</sup>。在DR患者的视网膜中miR-182的表达显著降低,导致c-Met和PI3K/Akt信号通路上调,提示miR-182表达下调可能参与DR的发生<sup>[27]</sup>。因此,



上调 miR-182 表达可能对改善增殖性视网膜病变并发症有治疗作用<sup>[28]</sup>。

**1.5 microRNA-126** miR-126 与血管生成密切相关,是 PDR 中筛选视网膜内皮损伤或血管并发症的生物标志物之一<sup>[29-30]</sup>。miR-126 可以通过下调有丝分裂原激活蛋白激酶通路中的 p38,直接抑制 VEGF 高水平 and 胰岛素生长因子-2 (insulin growth factor-2, IGF-2), 并间接抑制低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ), 从而导致视网膜新生血管减少<sup>[31-32]</sup>。HIF-1 $\alpha$  的大量表达可以导致 VEGF 水平的上调,反之亦然<sup>[33]</sup>。VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  在 DR 和其他视网膜疾病的进展中有重要作用,包括年龄相关性黄斑变性和视网膜缺氧反应,这种交叉干扰可能有显著的治疗意义<sup>[31]</sup>。另外,miR-126 可能通过悬浮细胞周期发育抑制 VEGF 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 表达来抑制新生血管形成<sup>[34]</sup>,但在缺氧条件下,miR-126 表达下调。miR-126 的表达增加可以抑制高血糖诱导的内皮细胞的迁移和发育,这可能是由于 VEGF/PI3K/AKT 信号通路中 VEGF 被阻断所致。有研究表明,miR-126 对 PI3K/Akt 通路和血管生成的抑制作用是由于该 miRNA 下调胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 的表达。基于目前的研究,miR-126 可以直接或间接调控视网膜血管细胞黏附蛋白-1 (vascular cell adhesion protein-1, VCAM-1) 和 Bcl-2 的表达,这二者是视网膜病变中 BRB 破坏过程中必不可少的细胞因子<sup>[35]</sup>。因此,miR-126 在视网膜中起保护作用,保护 BRB 完整性和神经元存活,在 DR 的发病机制中发挥重要的作用。

**1.6 microRNA-410** miR-410 是视网膜新生血管形成的调控因子,可诱导多种细胞中 VEGF 基因表达下调。一些研究人员已经证明,含有 miR-410 的滴眼液可以成功抑制 DR 模型眼中新生血管的形成<sup>[19]</sup>。miR-410 直接调控 RPE 特异性因子基因,抑制 miR-410 的表达可诱导这些因子过表达。总的来说,miR-410 的抑制作用可以融入细胞分化中,利用其给药可以成为治疗 DR 的一种新的细胞治疗技术<sup>[36-37]</sup>。

**1.7 microRNA-133b** 目前有证据表明,miR-133b 可通过下调 Rho 相关蛋白激酶信号通路抑制 DR 模型中 RPE 细胞增殖,并促进其凋亡<sup>[38]</sup>。

**1.8 microRNA-29** microRNA-29 可能通过靶向 Akt2 参与 RPE 细胞中转化生长因子- $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ) 介导上皮间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 的过程。增殖性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 被认为是由 RPE 细胞的 EMT 驱动的纤维化过程,引起视网膜牵拉并导致手术失败。一些研究表明,NF- $\kappa$ B 途径激活可抑制 microRNA-29,导致 RPE 细胞中 MMP-2 蛋白表达上调引起新生血管生成。因此,这些发现可能会为未来预防或治疗 PVR 的发生提供新的临床治疗策略<sup>[39]</sup>。

**1.9 microRNA-124** miR-124 参与靶基因的表达,这些靶基因参与 DR 中 RPE 细胞向其他表型 RPE 细胞的转分化。miR-124 在 EMT 进展过程中表达水平下调。有文献报道,miR-124 的外源性补充将是预防或治疗 PVR 的一种有价值的治疗方法<sup>[40]</sup>。

**1.10 microRNA-132** miR-132 可通过对新生血管刺激因子的作用,在血管过度增殖、血管瘤和肿瘤血管发生中

发挥重要作用,对新生血管形成过程中起调节作用<sup>[41]</sup>。肾素血管紧张素系统 (renin angiotensin systems, RAS) 通路在包括 VEGF 在内的多种细胞因子的下游发挥作用,活跃于发育中的血管和病理血管网络。miR-132 类似于一个“血管生成开关”,通过 RAS 途径激活诱导新生血管形成,而抗 miR-132 药物的应用通过维持血管处于静息状态来抑制新生血管形成<sup>[42]</sup>。以 miR-132 作为基因靶点可能对治疗多种眼部新生血管性疾病和预防视力丧失有帮助<sup>[43]</sup>。

**1.11 microRNA-152** 在高血糖的状态下,miR-152 可以直接与肾素原受体 (pro-renin receptor, PRR) mRNA 相互作用共同调节人类视网膜内皮细胞中 VEGF 和 TGF- $\beta_1$  的表达。TGF- $\beta$  不仅可以促进内皮细胞的增生、黏附和细胞外基质沉积<sup>[44-45]</sup>,还可以通过增加纤维连接蛋白合成导致血管纤维化<sup>[46]</sup>。PRR 和 RAS 在视网膜内皮细胞及其他眼组织血压的生理和病理生理调节中具有重要作用<sup>[47]</sup>。目前证据表明,RAS 抑制剂在 DR 中可能会产生有益的作用<sup>[48]</sup>。

**1.12 microRNA-184** miR-184 富含于眼病患者的玻璃体中<sup>[49]</sup>,能抑制视网膜 Wnt 信号通路。Wnt 信号是一种胞内信号通路,由 Wnt 配体、共受体和细胞内信号级联组成,调控包括细胞分化和血管生成在内的多种细胞过程。有报道称,视网膜 Wnt 信号通路异常激活是 DR 模型中视网膜炎症和视网膜新生血管形成的主要致病机制<sup>[50-52]</sup>。缺血状态时,miR-184 表达减少导致 Wnt 信号通路异常活化,诱导视网膜新生血管形成。因此,在 DR 中通过 Wnt 信号通路预防炎症反应和新生血管形成,可能成为一种新的治疗方式<sup>[53]</sup>。

**1.13 microRNA-218** miR-218 由 slit 基因内含子编码,该内含子抑制环状诱导受体 1 (roundabout guidance receptor1, Robo1) 以及参与硫酸肝素生物合成途径的多个因子的表达。miR-218-slit 基因-Robo 调控网络是视网膜正常血管化的关键,而 miR-218 基因表达的下调导致信号轴异常调控,内皮细胞异常迁移,视网膜血管卷积减少<sup>[54]</sup>。因此,miR-218 通过与 Robo1 的 3'-UTR 结合使 Robo1 表达下调,可以作为缺氧诱导视网膜新生血管的调节剂。研究表明,Robo1 在内皮细胞迁移和新生血管形成中具有积极作用,降低 Robo1 可明显抑制内皮细胞迁移。所以,下调 Robo1 可显著抑制 DR 视网膜新生血管形成<sup>[55]</sup>。

**1.14 microRNA-15a/16** Ye 等<sup>[56]</sup>证实,在高血糖状态时,miR-15a/16 可抑制视网膜内皮细胞中的 TGF- $\beta_3$ 、Smad2/3 磷酸化和 VEGF 水平,增加紧密连接蛋白和闭锁蛋白 (occludin) 的水平。在体外诱导的高血糖条件下,miR-15a/16 过表达可抑制 VEGF,引起视网膜内皮细胞通透性降低。因此,miR-15a/16 可能是治疗 DR 的潜在分子靶点<sup>[56]</sup>。

**1.15 microRNA-200b/c** miR-200b/c 通过下调血管抑制蛋白-2 (vasohibin-2, VASH-2) 表达抑制视网膜细胞的增殖和迁移,可以对高糖引起的人视网膜微血管内皮细胞功能障碍发挥保护作用<sup>[57]</sup>。近年研究表明,VASH-2 可在骨髓来源的单核细胞中特异性表达,在血管生成中发挥重要作用。一些研究已经阐述了被 DR 损伤的内皮细胞纤维血管膜中血管生成与 VASH2 之间的关系,是 DR 潜在治疗靶点之一。因此,miR-200b/c 也可能成为治疗视

网膜新生血管形成的一种新方法。另一方面,miR-200b可降低糖尿病大鼠视网膜细胞 VEGF 基因表达、血管生成和葡萄糖诱导的细胞通透性。miR 200b 还可下调抗氧化物 1 (oxidation resistance 1, Oxr1) 和 TGF- $\beta_1$  的水平,具有保护视网膜细胞凋亡的作用<sup>[58]</sup>。

## 2 总结与展望

综上所述,不同 microRNA 在视网膜新生血管形成中具有不同的作用,可对 DR 发生和发展过程发挥重要的作用,在 DR 发展过程的任何阶段都应研究不同类型 miRNA 水平的变化,根据不同病理条件下 microRNA 表达的变化选择新颖、高效、适合的治疗方法。

## 参考文献

- 1 Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281
- 2 Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis* 2015;2:17
- 3 Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):1816
- 4 Costa PZ, Soares R. Neovascularization in diabetes and its complications. Unraveling the angiogenic paradox. *Life Sci* 2013;92(22):1037-1045
- 5 Kanda A, Ishida S. Receptor-associated prorenin system contributes to development of inflammation and angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy. *Inflamm Regen* 2016;36:22
- 6 Kurihara T, Westenskow PD, Friedlander M. Hypoxia-inducible factor (HIF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the retina. *Adv Exp Med Biol* 2014;801:275-281
- 7 Thankam FG, Boosani CS, Dilisio MF, et al. MicroRNAs Associated with Shoulder Tendon Matrisome Disorganization in Glenohumeral Arthritis. *PLoS One* 2016;11(12):0168077
- 8 Chawla JP, Iyer N, Soodan KS, et al. Role of miRNA in cancer diagnosis, prognosis, therapy and regulation of its expression by Epstein-Barr virus and human papillomaviruses: With special reference to oral cancer. *Oral Oncol* 2015;51(8):731-737
- 9 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
- 10 Sun LL, Li WD, Lei FR, et al. The regulatory role of microRNAs in angiogenesis-related diseases. *J Cell Mol Med* 2018;22:4568-4587
- 11 Agrawal S, Chaqour B. MicroRNA signature and function in retinal neovascularization. *World J Biol Chem* 2014;5(1):1-11
- 12 Yan Z, Siwei C, Yurong J, et al. Decoding Noncoding RNAs: Role of MicroRNAs and Long Noncoding RNAs in Ocular Neovascularization. *Theranostics* 2017;7(12):3155-3167
- 13 Zhang Y, Cai S, Jia Y, et al. Decoding noncoding RNAs: role of MicroRNAs and long noncoding RNAs in ocular neovascularization. *Theranostics* 2017;7(12):3155-3167
- 14 Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002;133(4):311-315
- 15 El - Remessy AB, Behzadian MA, Abou - Mohamed G, et al. Experimental Diabetes Causes Breakdown of the Blood-Retina Barrier by a Mechanism Involving Tyrosine Nitration and Increases in Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Urokinase Plasminogen Activator Receptor. *Am J Pathol* 2003;162(6):1995-2004

- 16 Chen KC, Hsi E, Hu CY, et al. MicroRNA - 328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2732-2739
- 17 Adijanto J, Castorino JJ, Wang ZX, et al. Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) promotes differentiation of human retinal pigment epithelium (RPE) by regulating microRNAs - 204/211 expression. *J Biol Chem* 2012;287(24):20491-20503
- 18 Chen N, Wang J, Hu Y, et al. MicroRNA - 410 reduces the expression of vascular endothelial growth factor and inhibits oxygen-induced retinal neovascularization. *PLoS One* 2014;9(4):e95665
- 19 Feng B, Chen S, McArthur K, et al. MiR - 146a - Mediated extracellular matrix protein production in chronic diabetes complications. *Diabetes* 2011;60(11):2975-2984
- 20 Behl Y, Krothapalli P, Desta T, et al. Diabetes-Enhanced Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Production Promotes Apoptosis and the Loss of Retinal Microvascular Cells in Type 1 and Type 2 Models of Diabetic Retinopathy. *Am J Pathol* 2008;172(5):1411-1418
- 21 Kovacs B, Lumayag S, Cowan C, et al. MicroRNAs in early diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4402-4409
- 22 Hou Q, Zhou L, Tang J, et al. LGR4 is a direct target of microRNA-34a and modulates the proliferation and migration of retinal pigment epithelial ARPE-19 cells. *PLoS One* 2016;11(12):e0168320
- 23 Hou Q, Tang J, Wang Z, et al. Inhibitory effect of microRNA-34a on retinal pigment epithelial cell proliferation and migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(10):6481-6488
- 24 Khalaj M, Tavakkoli M, Stranahan AW, et al. Pathogenic microRNA's in myeloid malignancies. *Front Genet* 2014;5:361
- 25 Zhuang Z, Xiao-qin Q, Hu H, et al. Down-regulation of microRNA-155 attenuates retinal neovascularization via the PI3K/Akt pathway. *Mol Vis* 2015;21:1173-1184
- 26 Wang L, Dong F, Reinach PS, et al. MicroRNA 182 suppresses HGF/SF induced increases in retinal pigment epithelial cell proliferation and migration through targeting c - Met. *PLoS One* 2016;11(12):e0167684
- 27 Wu JH, Gao Y, Ren AJ, et al. Altered microRNA expression profiles in retinas with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2012;47(4):195-201
- 28 Busskamp V, Krol J, Nelidova D, et al. miRNAs 182 and 183 are necessary to maintain adult cone photoreceptor outer segments and visual function. *Neuron* 2014;83(3):586-600
- 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 Barutta F, Bruno G, Matullo G, et al. MicroRNA-126 and micro-/macrovascular complications of type 1 diabetes in the EURODIAB prospective complications study. *Acta Diabetol* 2017;54(2):133-139
- 31 Mazzeo A, Beltramo E, Iavello A, et al. Molecular mechanisms of extracellular vesicle - induced vessel destabilization in diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2015;52(6):1113-1119
- 32 Bai Y, Bai X, Wang Z, et al. MicroRNA - 126 inhibits ischemia-induced retinal neovascularization via regulating angiogenic growth factors. *Exp Mol Pathol* 2011;91(1):471-477
- 33 Ling S, Birnbaum Y, Nanhwan MK, et al. MicroRNA - dependent cross-talk between VEGF and HIF1alpha in the diabetic retina. *Cell Signal* 2013;25(12):2840-2847
- 34 Ye P, Liu J, He F, et al. Hypoxia-induced deregulation of miR-126 and its regulative effect on VEGF and MMP-9 expression. *Int J Med Sci* 2014;11(1):17-23

- 35 Bai X, Luo J, Zhang X, *et al.* MicroRNA-126 reduces blood-retina barrier breakdown via the regulation of VCAM-1 and BCL2L1 in ischemic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2017;57(3):173-185
- 36 Choi SW, Kim JJ, Seo MS, *et al.* miR-410 Inhibition Induces RPE Differentiation of amniotic epithelial stem cells *via* overexpression of OTX2 and RPE65. *Stem Cell Rev* 2015;11(3):376-386
- 37 Choi SW, Kim JJ, Seo MS, *et al.* Inhibition by miR-410 facilitates direct retinal pigment epithelium differentiation of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *J Vet Sci* 2017;18(1):59-65
- 38 Yao J, Wang J, Yao Y, *et al.* miR-133b regulates proliferation and apoptosis in high-glucose-induced human retinal endothelial cells by targeting ras homolog family member A. *Int J Mol Med* 2018;42(2):839-850
- 39 Cai J, Yin G, Lin B, *et al.* Roles of NF kappaB-miR-29s-MMP-2 circuitry in experimental choroidal neovascularization. *J Neuroinflammation* 2014;11:88
- 40 Satari M, Aghadavod E, Mirhosseini N, *et al.* The effects of microRNAs in activating neovascularization pathways in diabetic retinopathy. *J Cell Biochem* 2019;120(6):9514-9521
- 41 杨子岩, 晏贤春, 赵星成, 等. 微小 RNAs 与新生血管形成. *心脏杂志* 2015;27(1):102-109
- 42 Westenskow PD, Kurihara T, Aguilar E, *et al.* Ras pathway inhibition prevents neovascularization by repressing endothelial cell sprouting. *J Clin Invest* 2013;123(11):4900-4908
- 43 Anand S, Majeti BK, Acevedo LM, *et al.* MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis. *Nat Med* 2010;16(8):909-914
- 44 Wheeler SE, Lee NY. Emerging Roles of Transforming Growth Factor  $\beta$  Signaling in Diabetic Retinopathy. *J Cell Physiol* 2016; 232(2):486-489
- 45 Takamura Y, Tomomatsu T, Kubo E, *et al.* Role of the Polyol Pathway in High Glucose - Induced Apoptosis of Retinal Pericytes and Proliferation of Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3216-3223
- 46 Verrecchia F. Transforming growth factor- $\beta$  signaling through the SMAD pathway; role in extracellular matrix gene expression and regulation. *J Invest Dermatol* 2002;118(2):211-215
- 47 Haque R, Hur EH, Farrell AN, *et al.* MicroRNA-152 represses VEGF and TGFbeta1 expressions through post-transcriptional inhibition of (Pro)renin receptor in human retinal endothelial cells. *Mol Vis* 2015; 21:224-235
- 48 Wang B, Wang F, Zhang Y, *et al.* Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(4):263-274
- 49 Ragusa M, Caltabiano R, Russo A, *et al.* MicroRNAs in vitreous humor from patients with ocular diseases. *Mol Vis* 2013;19:430-440
- 50 Chen Y, Hu Y, Zhou T, *et al.* Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol* 2009;175:2676-2685
- 51 Zhou T, Hu Y, Chen Y, *et al.* The pathogenic role of the canonical Wnt pathway in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4371-4379
- 52 Zhou T, Zhou KK, Lee K, *et al.* The role of lipid peroxidation products and oxidative stress in activation of the canonical wingless-type MMTV integration site (WNT) pathway in a rat model of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2011;54:459-468
- 53 Takahashi Y, Chen Q, Rajala RVS, *et al.* MicroRNA-184 modulates canonical Wnt signaling through the regulation of frizzled-7 expression in the retina with ischemia-induced neovascularization. *FEBS Lett* 2015; 589(10):1143-1149
- 54 Small EM, Sutherland LB, Rajagopalan KN, *et al.* MicroRNA-218 regulates vascular patterning by modulation of Slit-Robo signaling. *Circ Res* 2010;107(11):1336-1344
- 55 Han S, Kong YC, Sun B, *et al.* microRNA-218 inhibits oxygen-induced retinal neovascularization via reducing the expression of roundabout 1. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(6):709-715
- 56 Ye EA, Liu L, Steinle JJ. miR-15a/16 inhibits TGF-beta3/VEGF signaling and increases retinal endothelial cell barrier proteins. *Vision Res* 2017;139:23-29
- 57 Ding Y, Hu Z, Luan J, *et al.* Protective effect of miR-200b/c by inhibiting vasohibin-2 in human retinal microvascular endothelial cells. *Life Sci* 2017;191:245-252
- 58 Jiang Q, Zhao F, Liu XM, *et al.* Effect of miR-200b on retinal endothelial cell function under high glucose environment. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:10482-10487