

# miRNA 与白内障发病机制相关的研究进展

金鹭<sup>1,2</sup>, 吕洋<sup>2</sup>

引用:金鹭,吕洋. miRNA 与白内障发病机制相关的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(7):1064-1067.

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.GSWSKY2022-05);联勤保障部队第九四〇医院院基金(No.2021yxky033, 2023YXKY011, 2023YXKY033)

作者单位:<sup>1</sup>(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学第一临床医学院;<sup>2</sup>(730000)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眼科中心

作者简介:金鹭,在读硕士研究生,研究方向:白内障、眼屈光。

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:眼底病、眼屈光. 15117203811@163.com

收稿日期:2023-10-19 修回日期:2024-05-17

## 摘要

微小RNA(miRNA)是一种广泛存在的小的非编码RNA(ncRNA),长度为20-25个核苷酸。眼部组织中存在的miRNA通过参与细胞生长、增殖、分化和凋亡等过程在正常眼中发挥关键作用。白内障是全球致盲的主要原因,研究表明,miRNA与白内障的发生发展有关,其作为治疗和预防白内障的潜在靶点具有新的应用前景。文章通过氧化损伤、凋亡、自噬和上皮-间充质转化(EMT)等不同发病机制对miRNA在白内障发生发展过程中的研究进展进行综述。

关键词:miRNA;白内障;晶状体上皮细胞;凋亡;氧化应激;自噬;上皮-间充质转化

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.7.10

## Research progress on the relationship between miRNA and pathogenesis of cataract

Jin Lu<sup>1,2</sup>, Lyu Yang<sup>2</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82000926); Gansu Health Industry Scientific Research Project (No.GSWSKY2022-05); Fund Project of the 940<sup>th</sup> Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army (No.2021yxky033, 2023YXKY011, 2023YXKY033)

<sup>1</sup>First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>2</sup>Ophthalmic Center, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, 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 730000, Gansu Province, China. 15117203811@163.com

Received:2023-10-19 Accepted:2024-05-17

## Abstract

• The microRNA (miRNA) is a widely present small non-coding RNA (ncRNA), with a length of 20-25 nucleotides. The miRNA in eye tissue plays crucial roles in normal eyes by participating in processes such as cell growth, proliferation, differentiation, and apoptosis. Cataracts are the main cause of blindness worldwide. Research has shown that miRNA is related to the occurrence and development of cataracts, and it has new application prospects as a potential target for the treatment and prevention of cataracts. This article reviews the relationship between miRNA and the occurrence and development of cataracts through several different pathogenesis mechanisms, including oxidative damage, apoptosis, autophagy, and epithelial mesenchymal transition (EMT).

• KEYWORDS: miRNA; cataracts; lens epithelial cells; apoptosis; oxidative stress; autophagy; epithelial mesenchymal transition

Citation: Jin L, Lyu Y. Research progress on the relationship between miRNA and pathogenesis of cataract. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(7):1064-1067.

## 0 引言

白内障是一种晶状体发生混浊引起的眼病,是全球致盲的主要原因。随着人口增长和老龄化加剧,白内障的患病率也逐渐升高<sup>[1]</sup>。白内障的治疗方式主要是手术治疗,但是手术治疗可能会带来很多并发症,具有一定的局限性。因此,探究白内障发生发展的机制对进一步研究安全有效的治疗方法尤为重要。微小RNA(microRNA, miRNA)是一种小的非编码RNA分子(non-coding RNA, ncRNA),参与细胞信号通路的转录后调控<sup>[2]</sup>。以往研究表明,眼部组织中存在的miRNA通过参与细胞生长、增殖、分化和凋亡等过程在正常眼中发挥关键作用<sup>[3]</sup>,其失调可阻碍相关靶向蛋白的正常功能,导致眼病的发生。本文主要对miRNA在白内障发生发展过程中的研究进展进行综述。

## 1 miRNA 概述

1.1 miRNA 的生成与调控 miRNA 是一种广泛存在的小

的 ncRNA,长度为 20–25 个核苷酸。miRNA 通过与靶基因的 3′-非编码区(3′-UTR)结合,诱导 mRNA 降解或翻译抑制,从而在转录后调控靶基因的表达<sup>[4]</sup>。自从 Lee 等<sup>[5]</sup>在线虫中发现 miRNA 以来,已经在人类等生物中发现了 miRNA。人类 miRNA 始于细胞核,其相应的基因转录成一种初始转录(pri-miRNA)的发夹结构。pri-miRNA 被 Drosha 和 DGCR8 加工成前体 miRNA(pre-miRNA),并由输出蛋白(Exportin 5)转运到细胞质。随后, RNA Dicer 和 RNA 结合蛋白(the RNA-binding protein, TRBP)进一步将 pre-miRNA 处理成小分子 miRNA,即成熟 miRNA。成熟 miRNA 在 Argonaute 2 蛋白(AGO2)的帮助下形成 RNA 诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC),并识别特定的 mRNA 通过互补序列抑制转录后翻译或降解 mRNA<sup>[6-7]</sup>。

**1.2 miRNA 的作用机制** miRNA 对生物体有重要的调节作用,包括细胞的生长、分化、发育和死亡。研究表明,miRNA 通过直接靶向不同的细胞周期相关的转录效应因子(如 cyclins、CDK 和 CDKI)或间接地通过调节与细胞周期调控相关的不同基因参与细胞周期进程<sup>[8]</sup>。此外,miRNA 还可以影响各种细胞死亡相关基因的表达,如促凋亡和抗凋亡基因、自噬调控基因、内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激基因或坏死性凋亡相关基因,表明在 miRNA 和细胞周期或细胞死亡途径之间存在复杂的调控网络<sup>[9-10]</sup>。最新研究表明,人类 miRNA 调控约 60% 的与细胞进程相关的蛋白质编码基因,其不同的表达可能导致一系列疾病的发展,有望成为疾病生物标志物和新的治疗靶点<sup>[11]</sup>。

## 2 miRNA 与白内障

白内障是由多种原因引起的晶状体囊膜损伤,使其渗透性增加及丧失屏障作用,或导致晶状体代谢紊乱,使晶状体蛋白发生变性形成混浊。白内障的发病机制与氧化应激、凋亡、自噬和上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)等因素有关。近年大量研究表明,miRNA 参与白内障发生发展的过程。

**2.1 miRNA 与晶状体上皮细胞氧化应激和凋亡** 氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,倾向于氧化,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物。活性氧(reactive oxygen species, ROS)、紫外线或其他有毒物质均会引起晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LEC)氧化应激,并诱导细胞凋亡,最终导致 LEC 死亡。白内障患者缺乏上述损伤因子的防御机制,因此容易发生氧化损伤而导致白内障的发生<sup>[12]</sup>。近年大量研究报道揭示了 miRNA 通过调控信号转导通路诱导 LEC 发生氧化应激和凋亡,从而导致白内障的发生。

一项关于白内障的研究发现,在透明晶状体和白内障晶状体的中央上皮细胞中,显著差异表达的 miRNA 有 32 种,其中 miR-34a 在透明晶状体中减少<sup>[13]</sup>。Fan 等<sup>[14]</sup>研究证实过表达的 miR-34a 通过抑制靶基因 Notch2 进一步诱导线粒体途径的氧化应激和 LEC 凋亡,包括阻断电子传递,形成 ROS,攻击线粒体膜,进一步释放细胞色素 C 进入细胞质和触发 caspase-9 的激活。研究还发现,miR-34a 可以抑制沉默信息调节因子 1(silencing information

regulator 1, SIRT1)的表达。SIRT1 表达降低与白内障的严重程度有关,SIRT1 可以上调核因子 E2 相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)的表达,并激活 Nrf2/抗氧化响应元件(ES)通路,以保护细胞免受氧化应激<sup>[15]</sup>。当 miR-34a 与 SIRT1 的 3′-UTR 结合后,SIRT1 下调会导致介导细胞周期和细胞凋亡的乙酰化 P53 增加,从而导致年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)的发生。Lu 等<sup>[16]</sup>研究发现,过氧化氢(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)诱导的氧化应激条件下,LEC 中 miR-24 和 P53 表达增加,ROS 表达增强。P53 信号通路在调节细胞周期和细胞分化、促进细胞凋亡、激活细胞死亡等方面发挥重要作用,miR-24 可通过靶向 P53 促进 LEC 凋亡。核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通路是另一个参与 LEC 氧化应激的信号通路<sup>[17]</sup>,Liu 等<sup>[18]</sup>研究发现,miR-26b 可能通过促进 NF-κB 的表达,激活肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β),从而加强氧化应激,导致白内障的发生。紫外线也是引起 LEC 氧化应激的另一个重要因素,Kang 等<sup>[19]</sup>研究发现,miR-125a-3p 在用紫外线(ultraviolet radiation B, UVB)处理的 ARC 组织和 LEC 中上调,miR-125a-3p 在 LEC 氧化损伤下可抑制 TMBIM4 诱导细胞凋亡。此外,UVB 照射的 LEC 的外泌体分泌增强,细胞活力显著降低,细胞凋亡增加,这表明外泌体可能在白内障的发病机制中具有重要作用。而在糖尿病性白内障(diabetic cataract, DC)中,Zeng 等<sup>[20]</sup>研究发现,miR-211 在 DC 小鼠 LEC 中高表达,通过影响 caspase-3 活性诱导 LEC 凋亡,从而推进氧化应激的进程,并通过靶向抑制 SIRT1 基因参与细胞凋亡和增殖的调控,导致 DC 的发生。而抑制 miR-211 的表达可以上调 LEC 抗凋亡蛋白 Bcl2 的表达,从而延缓 DC 的发生。Tao 等<sup>[21]</sup>研究发现,在细胞浆中释放 miR-211-5p 会下调 parcPAG1 的表达,从而减少转录因子 E2F3 抗体(E2F transcription factor 3, E2F3)的转录和翻译,导致高糖对细胞存活和增殖的抑制作用增强,同时也促进了细胞凋亡和氧化应激。研究还证实 miR-211-5p 与 CircPAG1 相互作用可以促进 E2F3 表达并抑制 DC 高糖诱导的细胞凋亡和氧化应激。因此,CircPAG1 可作为 DC 的治疗生物标志物。

上述研究结果表明,miRNA 通过靶向信号转导通路参与 LEC 氧化应激和凋亡。因此,miRNA 成为治疗白内障的理想靶点具有潜在的可能性,可以通过抑制某些 miRNA 延缓白内障的进程,从而起到预防和治疗作用,这将成为未来治疗白内障的新趋势。

**2.2 miRNA 与 LEC 自噬** 自噬是一种细胞降解途径,通过降解细胞内的蛋白质、脂类和细胞器维持细胞的动态平衡,以响应各种环境条件<sup>[22]</sup>。在晶状体中,自噬基因参与人晶状体纤维细胞分化的过程,表明其可以维持晶状体的稳态并使之透明。任何一个基因的缺失都可能导致晶状体生长发育迟缓和白内障生成<sup>[23]</sup>。已有大量研究发现 miRNA 可能参与自噬调控网络,并且介导自噬相关基因的转录调控,从而影响白内障的发生。

Kim 等<sup>[24]</sup>研究发现有 8 种 miRNA 在不同类型的 ARC 中显著差异表达。该研究结果表明,let-7g-5p、miR-23a-3p、

miR-23b-3p 和 miR-125a-5p 的表达水平显著高于对照组,而 let-7a-5p、let-7d-5p、miR-22-3p 和 miR-16-5p 的表达水平下调。另有研究发现在电子显微镜和共焦显微镜下显示成人晶状体中存在自噬小泡,因此多数表达有显著差异的 miRNA 与自噬有关,其中过表达的 miR-23b 直接靶向自噬相关基因 12 mRNA 的 3'-UTR,以抑制神经元自噬的激活<sup>[25]</sup>。而有些表达降低的 miRNA 可促进自噬,miR-22 通过抑制 Notch 信号通路抑制人卵巢癌细胞凋亡和促进自噬<sup>[26]</sup>,miR-15a 和 miR-16 是有效的自噬诱导者<sup>[27]</sup>,但这些 miRNA 与 LEC 自噬之间的具体机制尚不明确。let-7c 在自噬过程中起着至关重要的作用,Li 等<sup>[28]</sup>研究发现,在氧化应激下人 LEC 中 let-7c-3p 的表达下调,并且可以通过靶向 ATG3 蛋白 (autophagy-related protein 3,ATG3) 抑制自噬。ATG3 是一种类似 E2 的酶,对囊泡伸长的形成是必不可少的,在自噬的调节中发挥着重要作用。而在 DC 的研究中发现,miR-30a 与自噬有关,Zhang 等<sup>[29]</sup>研究发现,苯氯素 1 (BECN1) 是 miR-30a 的靶基因,BECN1 被认为是通过介导囊泡运输过程实现细胞自噬的关键调节剂。miR-30a 还可以降低高糖诱导的 LEC 凋亡并且通过靶向 BECN1 降低高糖诱导的 LEC 自噬活性。但 DC 形成过程中自噬与细胞凋亡的关系还有待进一步研究。

上述研究结果表明,miRNA 与自噬有关,自噬是调节 LEC 凋亡的关键因素,并且 ROS 和自噬在白内障中是相关的。自噬是一个复杂的过程,被认为是细胞生理学的一把双刃剑。如果能合理地操控自噬,预防和减轻纤维变性的晶状体,这对于未来进一步治疗和预防白内障,可能提供新的治疗靶点。

**2.3 LEC 上皮-间充质转化** EMT 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。EMT 是白内障的重要致病机制之一,在这个过程中,LEC 失去了正常的形态和转录程序,然后获得了间充质细胞的表型特征,包括增强的迁移能力、侵袭性、抗凋亡和细胞外基质成分的产生增加<sup>[30]</sup>。研究表明,EMT 过程涉及多种蛋白标记物表达的改变,如 E-钙黏蛋白和 N-钙黏蛋白,通常将 E-钙黏蛋白向 N-钙黏蛋白转换的过程作为 EMT 检验的金标准<sup>[31]</sup>。近年研究表明 miRNA 与 LEC 的 EMT 过程有关。

Zhang 等<sup>[32]</sup> 研究观察到 miR-30a-5p 在 DC 组织中下调。miR-30a-5p 过表达可以降低靶基因重组人锌指转录因子 (recombinant human snail family Zinc finger 1, SNAI1) 以及波形蛋白和  $\alpha$ -肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 的表达,从而抑制 EMT,抑制 DC 的发生。Liu 等<sup>[33]</sup> 研究表明,miR-199a-5p 在 DC 和人类高血糖 LEC 中的表达显著降低。特异性蛋白 1 (SP1) 是 miR-199a-5p 的靶基因,在 Slug 启动子中 SP1 结合位点与转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 诱导的 Slug 表达和 EMT 有关,而 TGF- $\beta$  可促进高糖条件下 LEC 的 EMT。SP1 的下调可以抑制  $\alpha$ -SMA 转录和增加 E-钙黏蛋白转录,从而抑制糖尿病 LEC 中的 EMT。这些结果表明,miR-199a 通过靶向 LEC 中的 SP1 基因抑制 EMT,抑制 DC 的发生。Hou 等<sup>[34]</sup> 研究发现,hsa-let-7c-3p 在前囊下白内障 (anterior

subcapsular cataract, ASC) 的 LEC 中和在体外 TGF- $\beta$  诱导的 EMT 中下调,说明 hsa-let-7c-3p 参与调节晶状体中的促纤维化过程。hsa-let-7c-3p 可以直接靶向 CDH11 基因,通过与 CDH11 基因的 3'-UTR 中的特定位点结合,在转录后水平上降低钙黏蛋白-11 的表达,钙黏蛋白-11 是 EMT 中的一个重要介质。因此,hsa-let-7c-3p 在减轻 ASC 的发展中起着明显的作用。而在后发性白内障 (posterior capsular opacification, PCO) 中,Han 等<sup>[35]</sup> 研究发现,在 TGF- $\beta$  诱导的 LEC 的 EMT 中 miR-34a 的表达水平下调,而 Notch1 的表达水平上调。萤光素酶报告基因分析显示 Notch1 基因是 miR-34a 的直接靶点,miR-34a 可通过靶向 Notch1 负调控 LEC 的 EMT。因此,miR-34a/Notch1 可作为一种潜在的治疗 PCO 的方法。

上述研究结果表明,miRNA 与 EMT 有关,EMT 是白内障发生的一个重要机制。因此,通过研究 miRNA 对 LEC 的 EMT 过程的调节作用,可以对后续预防和治疗白内障提供新的思路。

**2.4 其他** 外泌体 (约 30-150 nm) 是一种由几乎所有类型的细胞分泌的囊泡,含有蛋白质、脂质和核酸。既往研究发现,外泌体 miRNA 参与糖尿病视网膜病变的发生<sup>[36]</sup>。Gao 等<sup>[37]</sup> 研究发现,DC 的外泌体中有 295 个 miRNA 上调,138 个 miRNA 下调。在 295 个上调的 miRNA 中,miR-551b 的表达是高度上调的,并发现 miR-551b 可以靶向 CRYAA,CRYAA 是一种维持晶状体透明度相关的重要基因。miR-551b 通过下调 CRYAA 的表达影响 LEC 的活力和凋亡,导致 DC 的发生。因此,房水 (AH) 中分离的外泌体 miRNA 可能在 DC 的发病机制中具有重要作用。另有研究表明,白内障中存在  $Ca^{2+}$ -CaM 异常,并且发现 L 型钙通道广泛分布于 LEC 中<sup>[38]</sup>,L 型钙通道是细胞信号转导过程中快速增加细胞内钙离子的一种强有力的途径。Gao 等<sup>[39]</sup> 研究发现,miR-29b 下调可以导致 DC 患者 LEC 中钙电压门控通道亚基 alpha1 C (CACNA1C) 的表达上调,增加细胞内钙离子浓度,降低人 LEC 的活性。然而,晶状体中钙稳态和信号转导的机制非常复杂。细胞外液中钙离子的增加可能是细胞内钙离子增加的一种相互作用机制,因此,细胞外和细胞内钙离子的相互作用有待进一步研究。

### 3 小结和展望

白内障是我国致盲的主要原因之一,传统治疗方法往往以手术治疗为主,近年来随着分子生物学技术的发展和检测手段的进步,发现白内障的发病机制与晶状体氧化损伤、细胞凋亡、自噬和 EMT 等有关,miRNA 与白内障发生机制的关系受到许多研究者的关注。本文总结了 miRNA 通过不同的发病机制参与白内障的发生发展过程的研究进展,但仍有许多 miRNA 及其具体的靶向基因、信号通路途径等尚不清楚,有待进一步研究。但可以肯定的是,miRNA 在未来有望成为治疗和预防白内障的潜在靶点。

#### 参考文献

- [1] Cicinelli MV, Buchan JC, Nicholson M, et al. Cataracts. *Lancet*, 2023,401(10374):377-389.
- [2] Benavides-Aguilar JA, Morales-Rodríguez JL, Ambriz-González H, et al. The regulatory role of microRNAs in common eye diseases: A brief review. *Front Genet*, 2023,14:1152110.

- [3] Liu CH, Huang S, Britton WR, et al. MicroRNAs in vascular eye diseases. *Int J Mol Sci*, 2020,21(2):E649.
- [4] Pu M, Chen J, Tao Z, et al. Regulatory network of miRNA on its target: coordination between transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression. *Cell Mol Life Sci*, 2019,76(3):441-451.
- [5] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *Lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *Lin-14*. *Cell*, 1993,75(5):843-854.
- [6] Ruiz-Manriquez LM, Carrasco-Morales O, Sanchez Z EA, et al. MicroRNA-mediated regulation of key signaling pathways in hepatocellular carcinoma: A mechanistic insight. *Front Genet*, 2022,13:910733.
- [7] Ledesma-Pacheco SJ, Uriostegui-Pena AG, Rodriguez-Jacinto E, et al. Regulatory mechanisms of microRNAs in endocrine disorders and their therapeutic potential. *Front Genet*, 2023,14:1137017.
- [8] Mens MMJ, Ghanbari M. Cell cycle regulation of stem cells by microRNAs. *Stem Cell Rev Rep*, 2018,14(3):309-322.
- [9] Shirjang S, Mansoori B, Asghari S, et al. MicroRNAs in cancer cell death pathways: Apoptosis and necroptosis. *Free Radic Biol Med*, 2019,139:1-15.
- [10] Jang JH, Lee TJ. The role of microRNAs in cell death pathways. *Yeungnam Univ J Med*, 2021,38(2):107-117.
- [11] Ruiz-Manriquez LM, Estrada-Meza C, Benavides-Aguilar JA, et al. Phytochemicals mediated modulation of microRNAs and long non-coding RNAs in cancer prevention and therapy. *Phytother Res*, 2022,36(2):705-729.
- [12] Ran HJ, Liu H, Wu P. Echinatin mitigates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative damage and apoptosis in lens epithelial cells via the Nrf2/HO-1 pathway. *Adv Clin Exp Med*, 2021,30(11):1195-1203.
- [13] Wu C, Lin H, Wang Q, et al. Discrepant expression of microRNAs in transparent and cataractous human lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(7):3906-3912.
- [14] Fan F, Zhuang JH, Zhou P, et al. MicroRNA-34a promotes mitochondrial dysfunction-induced apoptosis in human lens epithelial cells by targeting Notch2. *Oncotarget*, 2017,8(66):110209-110220.
- [15] Li QL, ZhangHY, Qin YJ, et al. MicroRNA-34a promoting apoptosis of human lens epithelial cells through down-regulation of B-cell lymphoma-2 and silent information regulator. *Int J Ophthalmol*, 2016,9(11):1555-1560.
- [16] Lu B, Christensen IT, Ma LW, et al. miR-24-p53 pathway evoked by oxidative stress promotes lens epithelial cell apoptosis in age-related cataracts. *Mol Med Rep*, 2018,17(4):5021-5028.
- [17] Huang Y, Li JL, Li WZ, et al. Biliverdin/bilirubin redox pair protects lens epithelial cells against oxidative stress in age-related cataract by regulating NF- $\kappa$ B/iNOS and Nrf2/HO-1 pathways. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:7299182.
- [18] Liu CZ, Han H. Downregulation of miR-26b impact on lens epithelial cells in cataract rat. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016,9(9):8784-8790.
- [19] Kang L, Luo J, Li P, et al. MiR-125a-3p regulates apoptosis by suppressing TMBIM4 in lens epithelial cells. *Int Ophthalmol*, 2023,43(4):1261-1274.
- [20] Zeng K, Feng QG, Lin BT, et al. Effects of microRNA-211 on proliferation and apoptosis of lens epithelial cells by targeting SIRT1 gene in diabetic cataract mice. *Biosci Rep*, 2017,37(4):BSR20170695.
- [21] Tao D, Liu Z, Wang L, et al. CircPAG1 interacts with miR-211-5p to promote the E2F3 expression and inhibit the high glucose-induced cell apoptosis and oxidative stress in diabetic cataract. *Cell Cycle*, 2022,21(7):708-719.
- [22] Xie Y, Li J, Kang R, et al. Interplay between lipid metabolism and autophagy. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:431.
- [23] Morishita H, Mizushima N. Autophagy in the lens. *Exp Eye Res*, 2016,144:22-28.
- [24] Kim YJ, Lee WJ, Ko BW, et al. Investigation of microRNA expression in anterior lens capsules of senile cataract patients and microRNA differences according to the cataract type. *Transl Vis Sci Technol*, 2021,10(2):14.
- [25] Sun L, Liu A, Zhang J, et al. MiR-23b improves cognitive impairments in traumatic brain injury by targeting ATG12-mediated neuronal autophagy. *Behav Brain Res*, 2018,340:126-136.
- [26] Li Y, Gu YJ, Tang N, et al. MiR-22-Notch signaling pathway is involved in the regulation of the apoptosis and autophagy in human ovarian cancer cells. *Biol Pharm Bull*, 2018,41(8):1237-1242.
- [27] Huang N, Wu J, Qiu W, et al. MiR-15a and miR-16 induce autophagy and enhance chemosensitivity of Camptothecin. *Cancer Biol Ther*, 2015,16(6):941-948.
- [28] Li T, Huang YH, Zhou WK, et al. Let-7c-3p regulates autophagy under oxidative stress by targeting ATG3 in lens epithelial cells. *Biomed Res Int*, 2020,2020:6069390.
- [29] Zhang L, Cheng R, Huang Y. MiR-30a inhibits BECN1-mediated autophagy in diabetic cataract. *Oncotarget*, 2017,8(44):77360-77368.
- [30] Han ZH, Wang F, Wang FL, et al. Regulation of transforming growth factor  $\beta$ -mediated epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells by c-Src kinase under high glucose conditions. *Exp Ther Med*, 2018,16(2):1520-1528.
- [31] Tanaka T, Saika S, Ohnishi Y, et al. Fibroblast growth factor 2: roles of regulation of lens cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in response to injury. *Mol Vis*, 2004,10:462-467.
- [32] Zhang L, Wang Y, Li W, et al. MicroRNA-30a regulation of epithelial-mesenchymal transition in diabetic cataracts through targeting SNAI1. *Sci Rep*, 2017,7(1):1117.
- [33] Liu X, Gong Q, Yang L, et al. microRNA-199a-5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic cataract by targeting SP1 gene. *Mol Med*, 2020,26(1):122.
- [34] Hou M, Luo F, Ding Y, et al. Let-7c-3p suppresses lens epithelial-mesenchymal transition by inhibiting cadherin-11 expression in fibrotic cataract. *Mol Cell Biochem*, 2024,479(4):743-759.
- [35] Han R, Hao P, Wang L, et al. MicroRNA-34a inhibits epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells by targeting Notch1. *Exp Eye Res*, 2019,185:107684.
- [36] Huang C, Fisher KP, Hammer SS, et al. Plasma exosomes contribute to microvascular damage in diabetic retinopathy by activating the classical complement pathway. *Diabetes*, 2018,67(8):1639-1649.
- [37] Gao C, Fan F, Liu X, et al. Exosomal miRNA analysis of aqueous humour of diabetes and cataract patients. *Curr Eye Res*, 2021,46(3):324-332.
- [38] Maddala R, Nagendran T, de Ridder GG, et al. L-type calcium channels play a critical role in maintaining lens transparency by regulating phosphorylation of aquaporin-0 and myosin light chain and expression of connexins. *PLoS One*, 2013,8(5):e64676.
- [39] Gao C, Liu X, Fan F, et al. Exosomal miR-29b found in aqueous humour mediates calcium signaling in diabetic patients with cataract. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(10):1484-1491.