

miR-126在调控糖尿病视网膜病变中的研究进展

崔玮佳^{1,2}, 蔺晓慧^{2*}

¹内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头

²内蒙古自治区人民医院眼科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月10日; 发布日期: 2023年11月17日

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是常见的糖尿病并发症, 而目前对于DR的治疗中, 微小RNA作为在糖尿病视网膜病变的近年热点, microRNA在调控和表达细胞因子上起重要作用, 有望成为治疗DR的突破口。MicroRNA-126 (miR-126)在癌症发展, 心脏、肾脏及眼中表达均有重要意义。miR-126在眼科中的表达, 尤其在视网膜上皮中特异表达, 通过多种细胞因子调控内皮细胞增殖, 并维持血视网膜屏障, 对于糖尿病视网膜病变的过程中的分化、增殖和代谢方面有密切关系。本文通过对miR-126研究现状的实验方法、作用机制展开讨论和总结, 旨在思考miR-126是否可为治疗DR提供新思路。

关键词

miR-126, 糖尿病视网膜病变, 视网膜血管内皮细胞

Research Progress of miR-126 in Regulating Diabetes Retinopathy

Weijia Cui^{1,2}, Xiaohui Lin^{2*}

¹Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

²Ophthalmology Department, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Oct. 16th, 2023; accepted: Nov. 10th, 2023; published: Nov. 17th, 2023

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is a common complication of diabetes, where microRNA is a hotspot for

*通讯作者。

文章引用: 崔玮佳, 蔺晓慧. miR-126 在调控糖尿病视网膜病变中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17857-17863. DOI: 10.12677/acm.2023.13112504

the treatment in recent years, which plays a significant role in the regulation and expression of cytokines, with expectation to become a breakthrough in the treatment of DR. The expression of microRNA-126 (miR-126) is crucial in the development of cancer, heart, kidney and eyes. In Ophthalmology, especially in retinal epithelium, the expression of miR-126 is regulated by a variety of cytokines, manipulating endothelial cell proliferation and maintain blood retinal barrier that is closely related to the diabetic retinopathy process of differentiation, proliferation and metabolism in. In this paper, the experimental methods as well as mechanism of miR-126 research are summarized and discussed, aiming to determine whether miR-126 can provide new approaches for the treatment of DR.

Keywords

miR-126, Diabetic Retinopathy, Retinal Vascular Endothelial Cells

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

DR 是糖尿病最严重的微血管并发症之一[1], 由于视网膜毛细血管病变和内皮功能障碍, 可发展为增殖型糖尿病视网膜病变(PDR) [2]。DR 与低度炎症、氧化应激、蛋白激酶 C、胰岛素信号途径等有关[3], 通过血管内皮细胞生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)促进内皮细胞的增殖[4]。当前研究发现, microRNA 对于 DR 在分化、增殖和代谢方面有密切关系。microRNA 是内源性非编码 RNA 小分子, microRNAs 介导的基因沉默是指与靶 mRNA 的 3 端非编码区碱基对结合, 使靶 RNA 降解, 影响表达[5]。李瑞[6]研究发现, 通过 PDR 组患者视网膜增殖膜中 miR-126/VEGF 及其蛋白表达显著提高, 并得出 miR-126 在缺氧高糖下的视网膜中的含量减少, 并且随着 PDR 程度越重, miR-126 的表达越少, 这与内皮细胞的损伤有关[6] [7]。miR-126 在视网膜内皮上的特异性表达, 通过多种细胞因子及信号转导途径调控视网膜新生血管并维持血视网膜屏障[8]。通过对现有文献总结, 本综述对于 miR-126 的现有文献进行总结探讨。

2. miR-126 与 DR 概述

miR-126 是 EGF 样结构域基因的内含子 7 (EGFL7) 内的 miRNA, 在血管内皮中特异性表达[9], 由内皮细胞所分泌, 并高度富含在内皮细胞中, 起保护内皮稳态和维持血管完整的作用[6]。miR-126 最早在 2002 年由 Lagos-Quintana 等在小鼠心脏和小脑中发现[10]。在大量实验中证明, miR-126 在 CD34⁺祖细胞中有表达[11], 且 miR-126 在乳腺癌[12]、大肠癌[13]、胶质瘤细胞[14]中, 起抑癌作用, 并对糖尿病肾病[15]的早期诊断有意义。不同的细胞表达中, miR-126 的作用机制也不尽相同。首先, miR-126 在硬皮病中诱导血管生成、维持血管完整性, miR-126 表达降低, sprd-1 作用增强, 可能通过调节 Ras-丝裂原活化蛋白激酶途径, 下调 VEGF 表达, 传导减弱和血管生成障碍[9]。其次, 目前已经证明乳腺癌[12]细胞中的 miR-126 是表达下调的 miRNA, miR-126 在癌症细胞周期中起抑制作用, 但不影响细胞凋亡, 只抑制 G1/G0 向 S 期转变[14]。以上调控途径均在 miR-126 的糖尿病视网膜病变(DR)中的视网膜内皮细胞调节中被证实。miR-126 调控视网膜血管 VEGF 信号通路, 抑制出芽相关蛋白(SPRED-1)、磷酸肌醇 3 激酶调节亚基 2 (PIK3R2)靶点, 通过 RAF1-MAP 和 PI3 激酶在 VEGF 信号中调控视网膜新生血管生成; 此

外, miR-126 还通过胰岛素受体底物(IRS)、炎症因子及金属蛋白酶-9 调节视网膜内皮细胞增殖, 以及抑制视网膜内皮细胞周期的转变[8]。以上途径共同维持血视网膜屏障的完整性。此外, 视网膜新生血管生成过程中, miR-126 的两条成熟体对视网膜内皮细胞的作用有特异性的特点[16]。本文将分点阐述以上内容。

3. miR-126 在 DR 进程中调控视网膜内皮细胞的增殖来保持血 - 视网膜屏障(BRB)的完整性

3.1. miR-126 通过 VEGF 来调控内皮增殖

VEGF 是在 PDR 进程中促进视网膜新生血管生成和高通透性的重要因子, 在内皮增殖、迁移以及血管形成起促进作用, 并参与破坏血视网膜屏障。通过 PKC β /HUR 途径在转录水平和转录后调节。DR 中, VEGF 在视网膜色素上皮细胞、星形胶质细胞、穆勒细胞和内皮细胞中等表达水平均有升高[17]。在氧化应激、炎症条件下, VEGF 的表达上调, 正性调控内皮细胞中一氧化氮和前列环素。VEGF 通过尿激酶受体(uPAR)表达上调, 增加视网膜局部细胞间粘附分子-1 (ICAM-1)的表达。此外, VEGF 增强 MMP 来灭活神经营养因子(PEDF), 也可以增加 ICAM-1、MMP、PG 和 PI3K/AKT 的表达[7]。VEGF 的表达通过 miR-126 负性调节。miR-126 参与 VEGF 信号通路的调节, 调控血管生成过程[18]。在视网膜中, miR-126 调控 VEGF 信号通路, 通过与靶点 SPRED-1 和 PI3KR2 结合, 抑制 VEGF 通路来调控血管生成[19]。视网膜缺血缺氧下, miR-126 的表达减弱, 不仅通过 p38、细胞外信号调节激酶(ERK)通路的调节, 使 VEGF 表达过度, 促进新生血管生成[17], 还诱导内皮的损伤, 促进新生毛细血管[20]。此外, 视网膜组织中的 miR-126 还在细胞周期起阻滞作用, 并抑制 VEGF, 抑制新生血管形成和维持血视网膜屏障的完整性。

3.2. miR-126 靶向作用于胰岛素受体底物(IRS)来调节内皮细胞

胰岛素受体底物(IRS)家族中胰岛素受体底物 1 (IRS-1)是最有代表性的成员。IRS 可作为接头蛋白, 结合跨膜受体, 并在信号通路中向细胞内传递信息, 在糖代谢、细胞生长、代谢和凋亡方面起作用。PH 结构域和磷酸酪氨酸结合结构域是 IRS 家族的共有结构[19]。胰岛素信号传导中, IRS-1 通过与胰岛素受体、磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)结合, 将胰岛素信号传递给下游, 激活磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)信号通路直接作用在 VEGF 启动子, 并上调 VEGF 的表达。内皮细胞和视网膜周细胞中的 miR-126 抑制 IRS-1 和 PI3K/Akt 通路蛋白的表达, 抑制内皮细胞和视网膜周细胞的侵袭力, 进而抑制新生血管生成。过表达的 miR-126 靶向作用于 IRS, 通过磷酸化 IRS-1 和 IRS-2 使其激活, 与 PI3K 的 p85 调节亚基结合, 激活 Akt, 抑制内皮细胞和视网膜细胞过度侵袭。在 DR 背景下, miR-126 下调, 通过提高 IRS-1 表达而对 PI3K/Akt 通路起增强效应, 内皮细胞和网膜细胞过度表达, 侵袭力增强, 促进新生血管[20]。

3.3. miR-126 通过白细胞介素-17A (IL-17A)对内皮细胞起作用

IL-17A 是白细胞介素-17 家族中的一种标志性因子, 由 Th17 细胞所分泌。广泛参与炎症和自身免疫性疾病, 对免疫细胞起募集和激活的作用。PDR 进程中, 血清与玻璃体组织中 IL-17A 水平升高, 对 Muller 细胞起作用, 使 VEGF 的分泌增加[21]。高糖可促进网膜中 IL-17A 的表达增加, 加强了 Act1 信号通路, 导致了白细胞黏附和聚集、加速血管渗漏, 神经元细胞的凋亡和血-视网膜屏障的损伤。这些视网膜的病变更可以 IL-17A 的阻断或抑制来减轻[22]。已证实, IL-17A 是 miR-126 的作用的靶点。miR-126 作用于 PI3K/AKT 信号通路, 使 PI3K 和 AKT 磷酸化, 靶向下调在 IL-17A、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白(BAX)的表达[23]。

3.4. miR-126 靶向作用于 polo 样激酶 4 (PLK4)抑制内皮细胞的增殖

PLK4 激酶在中心粒复制过程中起调控作用。在细胞分裂周期中, PLK4 通过其数量的变化调节纺锤体的移动过程和染色体的分离过程, 最终在细胞周期中抑制 G1/G0 向 S 期转变。斑马鱼中缺失 PLK4 基因导致了斑马鱼的眼球变小、光感受器部分或全部丧失, 视觉受损及暗适应均下降。这些与 PLK4 直接的作用-纤毛和基底的丢失有关。视锥、视杆细胞外节的纤毛的丢失导致了视功能的下降。PLK4 基因的变异在眼部表现常为脉络膜视网膜病变, 眼底通常发现视盘苍白和黄斑变性、萎缩。而注射 PLK4, 则可以挽救部分网膜, 逆转部分视功能[24]。高糖情况下, PLK4 在视网膜毛细血管内皮细胞中的表达上调, 内皮细胞的迁移受到了促进。用 miR-126 模拟物实验得出, miR-126 可以靶向与 PLK4 结合, 抑制 PLK4 表达, 减少内皮的迁移, 在 DR 进程中起延缓的作用[25]。

3.5. miR-126 通过调控基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)的蛋白质水平抑制内皮细胞的增殖

基质金属蛋白酶(MMPs)是一类锌依赖的蛋白酶, 降解细胞外基质, 协助血管内皮细胞的迁移, 并在细胞的增殖分化、凋亡过程中起作用。基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)是 MMPs 家族中最重要的成员, 也叫明胶酶, 可以降解血管中的多种蛋白成分如胶原蛋白、层黏连蛋白等[26]。MMP-9 在玻璃体中的表达随着 DR 的进程延长而上调。在 DR 的机制中有以下几个方面的影响, 第一, MMP-9 降解细胞外基质, 促进了新生血管; 其次, VEGF 与其有密切关系, VEGF 可能促进 MMP-9 的表达; 还有, 高糖下激活 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路, MMP-9 水平上调, 损伤视网膜线粒体, 使细胞凋亡。最后, MMP-9 通过激活 IL-1。IL-1 导致使网膜穆勒细胞功能障碍, 丢失了部分视神经[27]。小胶质细胞分泌的基质金属蛋白酶, 证实 PDR 眼中的过度炎症和血管生成[28]。缺氧条件下, miR-126 模拟物抑制了 MMP-9 的表达, 而 miR-126 下调则 MMP-9 的表达增加。常氧条件下, miR-126 对 MMP-9 负调控则不明显[29]。

4. miR-126-3p 和 miR-126-5p 特异性调节视网膜内皮细胞的增殖和迁移

miR-126-3p 和 miR-126-5p 是 miR-126 产生的两个 miRNA 成熟体, 作用方面有所不同。在缺血缺氧背景下, miR-126-3p 的过表达抑制视网膜新生血管的增殖; miR-126-5p 抑制 DLK1, 促进了视网膜毛细血管内皮的迁移, 增加视网膜毛细血管密度[16]。

miR-126-3p 目前研究更多, 通过作用于 Spred-1 和 PIK3R2 靶点在 VEGF 信号中调控视网膜毛细血管内皮的增殖。miR-126-5p 在心肌中发现通过调控内皮和白细胞, 在心肌梗死的过程中起作用, 并随着心肌梗死严重程度的上升而表达增多[30]。miR-126-5p 在早期的内皮细胞和神经节细胞表达, 并对内皮细胞起保护作用, 促进内皮细胞的迁移。miR-126-5p 在视网膜血管系统的形成中不影响血管覆盖面积。只影响血管分布的密度。经研究, 抑制 miR-126-5p 的表达, 视网膜血管总覆盖面积不变, 而血管密度则降低[31]。

5. miR-126 通过调节血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)和 BCL-2 样蛋白 11 (BCL2L11) 在缺血性视网膜病变中减少血液 - 视网膜屏障破坏

BRB 的损伤主要机制主要是由于内皮细胞凋亡及内皮细胞间紧密连接连接的破坏[32]。VCAM-1 是由内皮细胞表达的炎症因子, 能增强白细胞粘附、迁移, 导致血管闭塞, 对炎症反应的过程其中用。在急性心肌梗死中发现, VCAM-1 表达增加, 对其预后预测作用, 并诱导心室重塑[33]。PDR 中可溶性血管细胞粘附分子-1 (sVCAM-1)增加。循环黏附分子不仅反映了内皮细胞损伤或激活的增加, 还诱导血管生成。VCAM-1 表达于内皮细胞及淋巴细胞等, 高糖缺氧下损伤内皮细胞, VCAM-1 表达增加, 引起白细胞的粘附聚集阻塞毛细血管并促进 VEGF 的表达[34]。BCL-2 样蛋白 11 (BCL2L11)是 BCL-2 促调

亡家族中最重要的成员, 调控细胞生长凋亡。BCL2L11 在内皮细胞等多种细胞中调控凋亡过程[35]。miR-126 可以在转录后水平对 VCAM-1 进行调控, 通过抑制内皮细胞表达 VCAM-1 的表达来保护血管内皮并维持 BRB 的完整性。高糖下, 内皮细胞损伤, miR-126 表达下降, 内皮细胞中 VCAM-1 的表达增加, 炎症因子产生, 白细胞等炎细胞被招募, 诱导炎症反应, 毛细血管血管闭塞和血管炎症反应进一步加重, 内皮细胞凋亡增加, BRB 破坏[36]。miR-126 通过调节内皮细胞中 BCL2L11 的水平来减少内皮细胞的凋亡, 这也有助于维持 BRB 的完整性。

6. 展望

miR-126 对 BRB 完整性的维持, 主要通过靶向作用于 VEGF 等血管生长因子、IRS-1、IL-17A、PLK4 和 MMP-9 等因子来减少毛细血管内皮细胞的增殖, 和 VCAM-1 和 BCL-2 对 BRB 的保护, 以上途径起协同作用, 对 DR 起保护作用; 而在相同中又存在差异, 如 miR-126-3p 抑制视网膜新生血管的增殖, 而 miR-126-5p 抑制视网膜毛细血管内皮的迁移, 增加视网膜毛细血管密度。miR-126 可以作为视网膜内皮细胞损伤和 PDR 的诊断的生物预测标志物, 为 DR 的治疗提供新的方向。miR-126 通过 PLK4 挽救部分网膜功能对黄斑变性及视神经疾病的治疗也有重要启示。目前已有研究发现 miRNAs 通过脂肪因子来影响糖脂代谢和胰岛素抵抗[37], 提供了 miR-126 与脂肪因子的未来研究思路。

参考文献

- [1] Korhonen, A., Gucciardo, E., Lehti, K. and Loukovaara, S. (2021) Proliferative Diabetic Retinopathy Transcriptomes Reveal Angiogenesis, Anti-Angiogenic Therapy Escape Mechanisms, Fibrosis and Lymphatic Involvement. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 18810. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97970-5>
- [2] 张运涛. 糖尿病微血管并发症及其相关分子机制的研究[J]. 医学信息, 2021, 34(19): 44-46. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2021.19.011>
- [3] 何媛, 周涛, 苏婷, 李海涛, 张海林. 糖尿病视网膜病变的分类、发生机制及治疗进展[J]. 山东医药, 2020, 60(19): 111-115. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2020.19.030>
- [4] 陈向武, 袁非. 糖尿病视网膜病变的新生血管生长方式及细胞成分的研究进展[J]. 国际眼科纵览, 2009, 33(5): 344-347. <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=32086412>
- [5] Hadj-Moussa, H., Hawkins, L.J. and Storey, K.B. (2022) Role of MicroRNAs in Extreme Animal Survival Strategies. *Methods in Molecular Biology*, **2257**, 311-334. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1170-8_16
- [6] 李瑞, 李万明, 陈小丽. 微小 RNA-126 和血管内皮生长因子在增殖性糖尿病视网膜病变患者视网膜前膜中的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(2): 1-5, 10.
- [7] Hu, J.Y., Zhu, M.L., Li, D., Wu, Q. and Le, Y.Z. (2021) VEGF as a Direct Functional Regulator of Photoreceptors and Contributing Factor to Diabetes-Induced Alteration of Photoreceptor Function. *Biomolecules*, **11**, Article 988. <https://doi.org/10.3390/biom11070988>
- [8] Akbari Kordkheyli, V., Amir Mishan, M., Khonakdar Tarsi, A., et al. (2021) MicroRNAs May Provide New Strategies in the Treatment and Diagnosis of Diabetic Retinopathy: Importance of VEGF. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **24**, 267-279.
- [9] Wang, Y.Q., Sun, J. and Kahaleh, B. (2021) Epigenetic Down-Regulation of microRNA-126 in Scleroderma Endothelial Cells Is Associated with Impaired Responses to VEGF and Defective Angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 7078-7088. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16727>
- [10] Lagos-Quintana, M., Rauhut, R., Yalcin, A., et al. (2002) Identification of Tissue-Specific MicroRNAs from Mouse. *Current Biology*, **12**, 735-739. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00809-6](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00809-6)
- [11] Garzon, R., Pichiorri, F., Palumbo, T., et al. (2006) MicroRNA Fingerprints during Human Megakaryocytopoiesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 5078-5083. <https://royalsocietypublishing.org/journal/rsos>
<https://doi.org/10.1073/pnas.0600587103>
- [12] Zhang, J., Du, Y.Y., Lin, Y.F., et al. (2008) The Cell Growth Suppressor, Mir-126, Targets IRS-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **377**, 136-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.09.089>

- [13] Li, X.M., Wang, A.M., Zhang, J., *et al.* (2011) Down-Regulation of miR-126 Expression in Colorectal Cancer and Its Clinical Significance. *Medical Oncology*, **28**, 1054-1057. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9637-6>
- [14] 王艳新, 叶富跃, 王艳. miR-126 表达水平及其基因启动子甲基化状态与胶质母细胞瘤术后复发的关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(9): 682-686.
- [15] 刘洋, 梁红艳, 姜晓峰. miR-126 检测对早期糖尿病肾病诊断的意义[C]//中国生物化学与分子生物学会医学生物化学与分子生物学会, 中国生物化学与分子生物学会临床应用生物化学与分子生物学会. 第七届全国医学生物化学与分子生物学和第四届全国临床应用生物化学与分子生物学联合学术研讨会暨医学生化分会会员代表大会论文集. 哈尔滨医科大学附属第四医院检验科, 2011: 1. <http://cpfd.cnki.com.cn/Article/CPFDTOTAL-IGSS201108003123.htm>
- [16] Zhou, Q.B., Anderson, C., Hanus, J., *et al.* (2016) Strand and Cell Type-Specific Function of microRNA-126 in Angiogenesis. *Molecular Therapy*, **24**, 1823-1835. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.108>
- [17] Bucolo, C., Barbieri, A., Viganò, I., *et al.* (2021) Short-and Long-Term Expression of Vegf: A Temporal Regulation of a Key Factor in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 707909. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.707909>
- [18] Liu, R., Liu, C.M., Cui, L.L., Zhou, L., Li, N. and Wei, X.D. (2019) Expression and Significance of MiR-126 and VEGF in Proliferative Diabetic Retinopathy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 6387-6393.
- [19] 李骞, 张娜, 徐天瑞, 等. 胰岛素受体底物蛋白家族的结构与功能研究进展[J]. 生理科学进展, 2021, 52(1): 65-71. <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7104004051>
- [20] Fang, S.F., Ma, X., Guo, S.P. and Lu, J.M. (2017) MicroRNA-126 Inhibits Cell Viability and Invasion in a Diabetic Retinopathy Model via Targeting IRS-1. *Oncology Letters*, **14**, 4311-4318. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6695>
- [21] 沈雨, 吴苗琴. Th1、Th2 和 Th17 型细胞因子水平与糖尿病视网膜病变的相关性研究进展[J]. 眼科新进展, 2020, 40(2): 192-196. <https://doi.org/10.13389/j.cnki.rao.2020.0046>
- [22] 卞征. 白介素和糖尿病视网膜病变的关系[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2017. <http://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10312-1017176617.htm>
- [23] Chen, X.J., Yu, X.Q., Li, X.X., Li, L., Li, F., Guo, T., Guan, C.H., Miao, L.P. and Cao, G.P. (2020) MiR-126 Targets IL-17A to Enhance Proliferation and Inhibit Apoptosis in High-Glucose-Induced Human Retinal Endothelial Cells. *Biochemistry and Cell Biology*, **98**, 277-283. <https://doi.org/10.1139/bcb-2019-0174>
- [24] Martin, C.A., Ahmad, I., Klingseisen, A., *et al.* (2014) Mutations in PLK4, Encoding a Master Regulator of Centriole Biogenesis, Cause Microcephaly, Growth Failure and Retinopathy. *Nature Genetics*, **46**, 1283-1292. <https://doi.org/10.1038/ng.3122>
- [25] Bao, J., Yu, Y., Chen, J., *et al.* (2018) MiR-126 Negatively Regulates PLK-4 to Impact the Development of Hepatocellular Carcinoma via ATR/CHEK1 Pathway. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 1045. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1020-0>
- [26] Kowluru, R.A., Santos, J.M. and Zhong, Q. (2014) Sirt1, a Negative Regulator of Matrix Metalloproteinase-9 in Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **55**, 5653-5660. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14383>
- [27] 焦战, 陈青, 张于, 等. 血清基质金属蛋白酶 9 蛋白水平与糖尿病视网膜病变关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6): 484-487. <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZGTL201806010.htm>
- [28] Shahulhameed, S., Vishwakarma, S., Chhablani, J., *et al.* (2020) A Systematic Investigation on Complement Pathway Activation in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 154. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00154>
- [29] Ye, P., Liu, J., He, F., Xu, W. and Yao, K. (2014) Hypoxia-Induced Dereglulation of miR-126 and Its Regulative Effect on VEGF and MMP-9 Expression. *International Journal of Medical Sciences*, **11**, 17-23. <https://doi.org/10.7150/ijms.7329>
- [30] 马淑慧, 徐进. 急性心肌梗死患者外周血 miR-126-5p 表达与心肌损伤的相关性[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 253-256, 285. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-1129.2020.02.014>
- [31] Villain, G., Poissonnier, L., Noueihed, B., *et al.* (2018) miR-126-5p Promotes Retinal Endothelial Cell Survival through SetD5 Regulation in Neurons. *Development*, **145**, dev156232.
- [32] Rudraraju, M., Narayanan, S.P. and Somanath, P.R. (2020) Regulation of Blood-Retinal Barrier Cell-Junctions in Diabetic Retinopathy. *Pharmacological Research*, **161**, Article ID: 105115. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105115>
- [33] Wang, T., Tian, J. and Jin, Y. (2021) VCAM1 Expression in the Myocardium Is Associated with the Risk of Heart Failure and Immune Cell Infiltration in Myocardium. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 19488. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98998-3>

-
- [34] Olson, J.A., Whitelaw, C.M., McHardy, K.C., Pearson, D.W.M. and Forrester, J.V. (1997) Soluble Leucocyte Adhesion Molecules in Diabetic Retinopathy Stimulate Retinal Capillary Endothelial Cell Migration. *Diabetologia*, **40**, 1166-1171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9349597/>
<https://doi.org/10.1007/s001250050802>
- [35] Zhang, Y.Y., Xiong, G.Y. and Xie, X.X. (2021) MicroRNA-222 Alleviates Radiation-Induced Apoptosis by Targeting BCL2L11 in Cochlea Hair Cells. *Bioscience Reports*, **41**, BSR20201397. <https://doi.org/10.1042/BSR20201397>
- [36] Bai, X., Luo, J., Zhang, X., *et al.* (2017) MicroRNA-126 Reduces Blood-Retina Barrier Breakdown via the Regulation of VCAM-1 and BCL2L11 in Ischemic Retinopathy. *Ophthalmic Research*, **57**, 173-185. <https://doi.org/10.1159/000454716>
- [37] Heyn, G.S., Corrêa, L.H. and Magalhães, K.G. (2020) The Impact of Adipose Tissue-Derived miRNAs in Metabolic Syndrome, Obesity, and Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 563816.