

微小RNA在糖尿病视网膜病变的机制研究进展

韩晶¹, 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9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月19日

摘要

近年来, 我国的糖尿病患者人数逐年增加, 糖尿病视网膜病变(DR)成为患有糖尿病的主要眼部并发症, 其致病机制复杂。新出现的很多证据表明, 微小RNA (miRNA)具有多种细胞和生物学功能, 在DR病程中, 发挥了极其重要作用。本文通过阅读微小RNA在DR发生、发展中的相关文献, 通过整理、探索miRNA在DR发生、发展中的作用机制, 为miRNA在DR的应用提供实际依据。

关键词

微小RNA, 糖尿病视网膜病变, 信号通路

Research Progress on the Mechanism of miRNA in Diabetes Retinopathy

Jing Han¹, 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: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 19th, 2023

Abstract

In recent years, the number of diabetes patients in China has increased year by year. Diabetes retinopathy (DR) has become the main ocular complication of diabetes, and its pathogenesis is complex. Much emerging evidence suggests that miRNA has multiple cellular and biological functions and plays an extremely important role in the pathogenesis of DR. This article provides practical basis for the application of miRNA in DR by reading relevant literature on the occurrence and development of DR, by organizing and exploring the mechanism of miRNA in the occurrence and de-

*通讯作者。

velopment of DR.

Keywords

miRNA, Diabetes Retinopathy, Signal Pathway

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 是患有糖尿病微血管眼部的并发症之一, 在调控新生血管生成、血管内皮细胞增生、炎症反应、细胞凋亡等在 DR 发生、发展中发挥了重要作用。miRNA 是由大约 22 个核苷酸所组成的非编码 RNA, 不能直接翻译蛋白。

2. 微小 RNA 表达在糖尿病视网膜病变中的作用

在糖尿病病人中, DR 是一种常见的眼部并发症, 是成年人视力下降甚至变盲的主要致病原因[1], 我国普通人群患有视网膜病变概率为 1.14%, 而糖尿病人 DR 患病率高达 18.45%, 使患者生活质量严重降低[2]。在患病前一阶段, 患者本身一般无明显不适症状, 当黄斑区受累后就会表现为不同程度的视力下降, 最终有失明的风险[3]。高血糖环境的长期慢性损害和慢性炎症反应导致 DR 发生, 造成了视网膜血管新生, 神经元凋亡, 血 - 视网膜屏障破坏[4]。根据研究, miRNA 在人类中有 1000 多种, miRNA 靶向调控人类蛋白质编码基因的 60%, 故这些小分子可以对众多蛋白质的功能产生深远的影响。大约 20 年前发现 miRNA, 但对于我们理解转录后水平基因调控产生了巨大影响, 许多研究已经证明了 miRNA 在细胞功能(如分化、生长、增殖和凋亡)中的作用。由于 miRNA 可以调节关键的生理过程和病理生理疾病状态, 因此迫切需要确定 miRNA 的身份及其与糖尿病视网膜病变相关的靶标, 因为其可以辨别从没出现过的生物标志物, 并且为治疗靶标提供机会[5]。

3. 微小 RNA

3.1. 微小 RNA 生理特征

miRNA 是由 22 个核苷酸序列组成的非编码 RNA, 不具有直接翻译蛋白的功能, 是一类新型的调控基因表达的因子[6]。一个 miRNA 可调控多个 mRNA 的表达, 而且有多于 60% mRNA 含有多个 miRNA 结合位点, 能够同时与多个 miRNA 发生交互反应。miRNA 主要特征为: 广泛分布、高度保守、时序特异性表达、组织特异性表达和特异性结构。通过与下游靶基因(3'端)的结合, 或由互补配对方式去抑制 mRNA, 在转录后水平控制目的基因表达[4]。

3.2. 微小 RNA 作用

miRNA 自 1993 年在线虫体内首次被发现后, 研究者对它进行了更深入的研究, 同时也证实在细胞的生长发育、细胞增殖、凋亡及生物的代谢等各个方面 miRNA 均有作用。miRNA 作为生物学参考指标, 能够显示某种疾病的发生、发展过程, 并且可被有效检测出来的客观指标。它能高度监测经过高血糖诱导后的糖尿病视网膜病变的动物模型, 更准确表现疾病病变阶段过程, 对于诊断、治疗糖尿

视网膜病变以及对预后的判断具有重大的意义。在糖尿病大鼠与正常大鼠经对比检测视网膜组织的 miRNA, 检测结果显示共有 86 种 miRNA 在糖尿病大鼠视网膜中有明显的差异性表达, 这与视网膜疾病的发生关系密切。此外也证明经 VEGF 诱导的 6 种 miRNA 在 DR 的大鼠视网膜血管内皮细胞(retinal endothelial cells, REC)过表达, 表明 miRNA 可能通过提高 VEGF 表达参与 DR 发生的病理过程。miRNA 通过抑制特异性转录、翻译或促进 mRNA 的降解[7], 进一步调节细胞的生长发育、增殖凋亡等各个过程[8] [9]。

4. 微小 RNA 与糖尿病视网膜病变

近几年在研究中发现, DR 患者中有许多 miRNA 异常表达, miRNA 可破坏足细胞, 导致足细胞增殖凋亡[10] [11]。黄明蕾[12]等研究表明, 患有肿瘤疾病及后期肿瘤进一步扩散的过程中, miRNA 也是不可忽视的一环, 存在肿瘤的发生及发展各个过程中[13], 因此可能成为诊断和治疗肿瘤的新型参考标志物。已有研究报道, 在食管癌[14]、肝癌[15]、甲状腺癌[16]等癌细胞的增殖和凋亡过程中 miRNA 发挥了重要的调控作用, 但是关于其在 DR 中的作用机制仍未完全明确[7]。有证据表明 miRNA 是糖尿病重要的调节者和参与者, 视网膜血管新生[17]、炎症反应、核转录因子、氧化应激、胰岛素抵抗、胰岛素敏感性的降低等过程, miRNA 均参与其中。

4.1. 微小 RNA 与 VEGF 的关系

视网膜新生血管形成、血管通透性增强是 DR 发生的重要机制。血管内皮生长因子(VEGF)在 DR 病理变化中发挥着关键性的作用[18], 如果此因子水平升高, 就能够促进血管的生成[19], 同时还导致血管壁的通透性增加。当 VEGF 结合相应的细胞表面受体后, 能够提高细胞内很多信号通路活性, 最后导致血管新生。

有多项研究验证 miRNA 的亚型基因 miR-29、miR-31、miR-126 和 miR-200b 等通过初期 Notch 和 Hedgehog 信号通路, 在某种程度上与 DR 新生血管的生成有关, 黄俊[20]等研究证明, VEGF 可由 miR-200b 靶向调控其表达, miR-31 可通过影响 Spred-1 和 PIK3R2/p85-b 信号通路来调控视网膜新生血管生成。而 DR 主要是以微血管病变和视网膜新生血管为特点, 陈云霞[21]等研究表明, miR-27 高表达可加快 DR 血管新生, 诱导 VEGF 表达, 加快细胞分化、增殖, 加重血管炎症反应, 导致 DR 微血管损伤。在经过高糖诱导的糖尿病模型大鼠的视网膜组织中 miR-199-3p 含量明显下降, VEGFA 和 miR-199-3p 具有靶向关系。

最近, 在人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中发现 miR-16 的过表达在血管生成中起到了显著的抑制作用, 同时链脲佐菌素经由葡萄糖转运蛋白进入细胞, 对 β 细胞产生细胞毒性作用, β 细胞是由胰腺分泌的胰岛素诱导产生, miR-16 在诱导的糖尿病大鼠视网膜色素内皮细胞(REC)的表达也显著升高[22]。陈治谕[23]等在糖尿病大鼠视网膜色素内皮细胞体外培养的实验中, 经 ERK 和 Akt 信号通路的高度表达, miR-21 可很大程度上增加 DR 大鼠视网膜色素内皮细胞的存活力、导致血管新生。miRNA 可能靶向特定分子以保护 DR 中的视网膜微血管内皮细胞, 其靶点是 VEGF, miR-29b-3p 可以负向调节 VEGFA 表达水平, 通过细胞周期相关蛋白降低阻碍细胞周期进程, 从而防止 RMEC 的异常增殖。既往研究也发现 miR-29b-3p 可下调 SIRT1 促进 RMEC 凋亡。然而, 潘[24]等人发现 SIRT1 可以正向调节 miR-20a 的表达, 使 miR-20a 诱导 YAP/HIF1 α 下调 VEGF 活性, 阻碍 HG 状态下 RMECs 的异常增殖, 提示 SIRT1 的恢复可能保护 HG 状态下的 RMECs。陈治谕[25]等研究证实, 在 DR 患者血清中 miR-1243 含量显著升高, 其下游的血管动蛋白(angiotin, AMOT) mRNA 可与 miR-1243 直接结合, AMOT 导致色素内皮细胞的管形成, 从而加快血管新生。周永红[26]等研究证实, 在 Aldo-MR 通路中, miRNA-181a 与 VEGF 关系密切, 血清 miRNA-181a 水平降低与 VEGF 水平提高预警了糖尿病患者出现视神经病变。

李瑞[27]等研究表明, miR-126 可以通过调节靶基因 VEGF 的翻译导致血管新生, 是在血管内皮细胞中唯一特异性表达的 miRNA [28], 万石峰[29]等研究证实, 高度表达的 miR-126 可通过下调其靶基因 IRS-1 的表达水平从而下调 VEGF、PI3K、AKT 等通路蛋白的表达水平, 且抑制视网膜 EC 细胞和 RP 细胞的增殖能力及侵袭能力。miRNA 能影响 DR 微血管的稳定性以及血管内皮细胞的萌芽和迁移, 且其基因水平的高低与 VEGF 的表达呈明显负相关[26]。张红等研究发现, miR-126 在采用激光光凝法诱导 C57BL/6 小鼠脉络膜新生血管 CNV 中, miR-126 对人微血管内皮细胞(HMECs)的过表达作用也被证实, miR-126 在 CNV 小鼠中显著降低。在 CNV 模型中 VEGF-A 的表达水平提高, 是通过 miR-126 的恢复得到了改善, 在转染 miR-126 后 CNV 明显降低, 转染的 miR-126 降低了 HMECs 2d 毛细血管的形成以及迁移, 证明 miR-126 是眼部血管生成的负调控因子, miR-126 有较高治疗潜力, 提示了它可以作为一个治疗人类 AMD 的靶点[30]。眼部血管生成的负调控因子还有 miRNA-let-7c、miR-15b。欧玉仑[31]等研究证实 DR 大鼠 VEGFA 蛋白含量明显增加, 经过提高 miRNA-let-7c 表达或者降低 STAT3 表达, 可以降低其含量, 证实了 miRNA-let-7c 极有可能是经由 STAT3 通路负反馈作用于其下游的靶基因 VEGFA。刘有娅[32]等研究发现, 在 PDR 患者的视网膜增殖膜中, miR-15b 参与了血管新生, 吴心池[33]等研究发现, 在 VEGF 信号通路上 miR-19a 显著集中分布, 其与 DR 密切相关。

4.2. 微小 RNA 与核转录因子的关系

核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)在 REC 增殖和表达若干类型的炎症方面, 起着调控中心作用, 也与 DR 的形成、发现密切相关。顾顺[34]等研究表明 miR-146a 调控了 NF- κ B 炎症通路, miR-146a 能够通过抑制 NF- κ B 磷酸化水平和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)的表达, 减轻 DR 的炎症反应。相关实验表明, 对 DM 小鼠的 REC 具备诱导作用的 miR-146、miR-21、miR-132 以及 miR-155 有不断提高的表现, 活化了 REC-NF- κ B 途径, 加快提升下游基因 MCF-1 以及黏附因子-1 的转录, 进一步激发视网膜炎症反应。研究发现 miR-146a 在高糖培养的 HREC 中含量下降, 而高表达 miR-146a 能使 TLR4/NF- κ B 和 TNF- α 下调, 表明在 DR 炎症机制中 miR-146a 抑制了 NF- κ B 活化, miR-146a 在 T1DM 大鼠模型中 REC 的表达下降, 纤维黏连蛋白(FN)则表达上调, 导致视网膜微血管内皮细胞损伤、迁移, 引起 DR 的相关病理改变。王素贞[35]实验研究发现通过上调 miR-146a, 抑制 IL-1R/TLR 和 GPCR 介导的 NF- κ B 信号通路, 及靶向下调 IL-6/STAT3/VEGF 信号通路在糖尿病大鼠视网膜组织中发挥抗炎作用。

4.3. 微小 RNA 与炎症因子的关系

目前对视网膜 miRNA 与炎症反应的相关性研究比较少[36], 在高糖环境中培养的人视网膜上皮细胞-19 (ARPE-19), 经检测后发现 miR-646 高表达, 在使用 miR-646 抑制剂后, 经 EGFR/AKT 途径导致 ARPE-19 凋亡显著增加[25], 造成炎症因子 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 高表达[24]。DR 患者的 miRNA-873 高度表达[37], 贾蒙岚等研究发现, miRNA-873 通过其靶基因 HDGF, 不仅可以抑制细胞增殖、造成细胞凋亡, 而且可以炎症免疫反应中发挥作用。在 DR 大鼠的视网膜中发现 NF- κ B-靶基因 miRNA: miR-146a/B、miR-155、miR-132 和 miR-21 的表达上调, 因此 NF- κ B 可以作为 DR 的生物学标志。

4.4. 微小 RNA 与视神经的关系

DR 神经受损改变主要有两种: 1) 神经元的凋亡; 2) 神经胶质细胞的反应性增生。在 DR 中, 如果活化 p53 会提高 miR-34 家族(miRNA-34a/b/c)的含量表明, miR-34 家族与由 p53 导致的 REC 凋亡具有相关性。当敲除老鼠的 miRNA-34 基因后能成功阻滞由 p53 诱导细胞凋亡, 表明在 p53 调控过程中 miRNA-34 发挥着重要作用。也有研究表明 miRNA-34c 在糖尿病大鼠视网膜组织和视网膜色素内皮细胞中有明显升

高, 同时在 DR 中发现有活化的 p53, 由此认为由 miRNA-34 的家族成员导致的 p53 诱导细胞凋亡与神经退行性变参与 DR 的发生、发展。miRNA-29b 经调控转录因子特异蛋白 1 (Specificity protein 1, SP1) 的表达来调节 DR 早期视网膜 muller 细胞(retinal muller cells, RMCs)凋亡[38]。

4.5. 微小 RNA 与胰岛素抵抗的关系

糖尿病主要是由胰岛素生成缺陷或者机体对胰岛素抵抗导致[39], miRNA 抑制靶基因表达来调控信号通路, 在糖尿病病程及其并发症中发挥重要作用。在胰岛素合成过程中和胰岛细胞释放过程中 miR-375 和 miR-9 发挥着重要作用; miR-103, miR-107, miR-143, miR-144 和 miR-145 也经过调控胰岛素受体通路的若干步骤以调节骨骼肌细胞与肝脏细胞的外周胰岛素敏感性。MiR-15b-5p 及其靶基因参与了胰岛素信号通, 表达的上调参与 DR 过程[40]。

4.6. 微小 RNA 与氧化应激

在糖尿病视网膜病变过程氧化应激(Oxidative Stress, OS)是不可或缺的一环, 氧化应激是指在机体遇到不利刺激时, 产生自由基与抗氧化之间平衡被打乱, 导致组织细胞受损。自由基生成与降解不平衡会提高活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的含量, 从而促进氧化应激水平升高。席晓婷实验研究表明, 在 STZ 诱导的 DR 小鼠模型视网膜组织中 miR-130a 表达显著下调, TNF- α 和 SOD1 表达显著上调, 且过表达 miR-130a 可显著抑制 DR 模型中氧化应激和细胞焦亡[41]。有 21 个 miRNA 的 33 个靶基因(包括 miR-4267)参与了凋亡的信号通过程[42]。

综上所述: miRNA 在糖尿病进程中是重要的参与者和调控者, 许多表达异常的 miRNA 存在 DR 中患者的外周血血清、视网膜细胞中, 在 DR 发展过程中具有显著的作用[43]。慢慢深入广泛研究 miRNA 在 DR 发生发展过程中的作用机制, 未来能证明更多的 miRNA 存在及 miRNA 对 DR 的调控机制, 目前来说, 在 DR 作用机制中对 miRNA 分子机制研究尚无明确定论。在研究中发现一个新的脂肪因子, 视黄醇结合蛋白 4, 在 AG4KO 小鼠中 RBP4 有利于建立胰岛素耐受。脂肪细胞分泌 RBP4, 当血糖浓度下降时, 可向其它细胞传递信号。在 DR 过程中, 深入研究 miRNA 的分子作用机制, miRNA 有望成为一个生物学指标, 早期预警、诊断及干预 DR, 且能为 DR 新的靶基因治疗提供新的理论依据。所以在这里想问个问题, 就是 RBP4 增多会不会抗胰岛素作用更强?

参考文献

- [1] 顾佳怡, 朱曼辉, 桑爱民. 褪黑素在糖尿病视网膜病变中的作用及机制[J]. 眼科学报, 2020, 35(3): 192-197.
- [2] Shan, Y., Xu, Y.F., Lin, X.L., et al. (2021) Burden of Vision Loss Due to Diabetic Retinopathy in China from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease Study. *Acta Ophthalmologica*, **99**, e267-e273. <https://doi.org/10.1111/aos.14573>
- [3] 吴颖凌, 林福雨. 羟苯磺酸钙联合雷珠单抗治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿的临床疗效[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(20): 101-104. <https://doi.org/10.16658/j.cnki.1672-4062.2021.20.101>
- [4] Yang, X., Yu, X.W., Zhang, D.D., et al. (2020) Blood-Retinal Barrier as a Converging Pivot in Understanding the Initiation and Development of Retinal Disease. *Clinical Medicine Journal (England)*, **133**, 2586-2594. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001015>
- [5] 刘琪, 王绍飞, 丁琳, 等. 血清 miR-211 对糖尿病视网膜病变的诊断价值及其影响因素分析[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(6): 445-448.
- [6] 张越. MicroRNA-155 在毒烟诱导的急性肺损伤中的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江工业大学, 2020. <https://doi.org/10.27463/d.cnki.gzgyu.2020.001429>
- [7] 熊轩, 刘昌淳, 黎建文, 邱越, 周彩燕, 郑韬, 严跃红, 梁剑波. MiR-873-5p 靶向 HNRNPk 调控糖尿病肾病足细胞的增殖和凋亡[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 120-126. <https://doi.org/10.16809/j.cnki.2096-3653.2020111602>

- [8] Suksangrat, T., Phannasil, P. and Jitrapakdee, S. (2019) miRNA Regulation of Glucose and Lipid Metabolism in Relation to Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1134**, 129-148. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12668-1_7
- [9] 王平, 陈晓红, 郭娅琼, 等. miR-122 低表达对糖尿病肾病足细胞损伤和 IKK/NF- κ B 信号通路的抑制作用研究[J]. 微循环学杂志, 2023, 33(2): 16-23.
- [10] 闫丽晶, 张若, 王月, 等. 富马酸二甲酯对糖尿病肾病自噬及足细胞功能的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(3): 483-491.
- [11] Sankrityayan, H., Kulkarni, Y.A. and Gaikwad, A.B. (2019) Diabetic Nephropathy: The Regulatory Interplay between Epigenetics and Micro RNAs. *Pharmacological Research*, **141**, 574-585. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.043>
- [12] 王明蕾, 高巧燕, 张道强. 微小 RNA-186 上调 Dicer1 抑制乳腺癌细胞 MCF-7 侵袭转移的机制研究[J]. 中国医药, 2020, 15(1): 67-70.
- [13] 马静, 赵雯红, 袁世发, 张佳佳, 程建新. P 物质在子宫内腺癌的表达及意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(1): 59-60. <https://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2017.01.020>
- [14] 张宁, 魏立, 马丽斌, 务森, 董冠中, 汤金星, 侯广杰, 唐富东, 何苒. 微小 RNA-203 在食管癌中的表达水平及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(5): 962-965.
- [15] 游建, 何鑫, 肖定, 金鑫, 黄乐. 微小 RNA-937 在肝细胞癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(5): 935-937.
- [16] 熊燕, 周颖, 蒋桂珍, 陈金丽. 甲状腺癌组织 miR-93-5p、BRMS1L 表达水平及临床意义研究[J]. 全科医学临床与教育, 2022, 20(4): 306-310+284. <https://doi.org/10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.004.006>
- [17] 刘有娅, 李红军. miRNA-15b 和成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 在增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体及视网膜增生膜组织中的表达[J]. 眼科新进展, 2020, 40(11): 60-64.
- [18] 吴清静, 吴佩佩, 鲁晓, 等. 海南黎族 2 型糖尿病患者 VEGF 基因多态性与糖尿病视网膜病变关系[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(2): 322-326.
- [19] 程飞, 王凡, 王贺, 等. 临床前期糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 徐州医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(4): 305-308.
- [20] 黄俊, 毛新帮. 微小 RNA 在糖尿病视网膜病变新生血管生成中的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(5): 478-480.
- [21] 陈云霞, 司捷, 高倩, 杨卫国, 杨继军. 血浆 miR-27 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其临床价值[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(1): 42-46.
- [22] 刘志涛, 刘刚, 陈霞, 王岁月. 微小 RNA-16 对高糖诱导人视网膜内皮细胞凋亡的抑制作用[J]. 安徽医药, 2022, 26(2): 383-387.
- [23] 陈治谕, 谭薇. 糖尿病视网膜病变炎症反应生物学标志物研究进展[J]. 现代医学, 2021, 49(6): 700-704.
- [24] Chang, X., Zhu, G., Cai, Z., Wang, Y., Lian, R., Tang, X., Ma, C. and Fu, S. (2021) miRNA, lncRNA and circRNA: Targeted Molecules Full of Therapeutic Prospects in the Development of Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 771552. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.771552>
- [25] 陈治谕. IL-37 在高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞凋亡中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27680/d.cnki.gzyyc.2021.000068>
- [26] 周永红, 周慧敏, 康岩. 糖尿病视网膜病变患者外周血微小 RNA-181a 与血管内皮生长因子水平及临床意义[J]. 广西医学, 2019, 41(22): 2833-2836+2841.
- [27] 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.
- [28] 王瑞, 罗向霞, 胡婷婷, 张钰洁. miR-126 在糖尿病视网膜病变发病机制及诊疗应用中的作用研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(11): 906-910.
- [29] 方石峰. microRNA-126 通过 IRS-1 调控糖尿病模型鼠视网膜毛细血管内皮细胞周细胞 PI3K/AKT/VEGF 通路并抑制细胞增殖及侵袭作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [30] 张红, 许超干, 滕岩, 于旭辉, 宋甄, 杨帆, 赵婷婷. microRNA 在糖尿病性视网膜病变中调控机制的研究[Z]. 黑龙江省, 哈尔滨医科大学附属第一医院, 2018-01-12.
- [31] 欧玉仑, 邝国平, 周小平. miRNA-let-7c 在逆转大鼠糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 眼科新进展, 2020, 40(7): 619-624. <https://doi.org/10.13389/j.cnki.rao.2020.0142>

- [32] 刘有娅, 李红军. miRNA-15b 和成纤维细胞生长因子 2 (FGF2)在增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体及视网膜增生膜组织中的表达[J]. 眼科新进展, 2020, 40(11): 1055-1059. <https://doi.org/10.13389/j.cnki.rao.2020.0236>
- [33] 吴心池, 黄文龙, 朱琳, 高远. 非增殖性糖尿病视网膜病变患者血清 miR-19a 的表达及相关分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(33): 3681-3683.
- [34] 顾顺, 詹鹏飞, 王文娟, 王晓露, 魏婷婷, 朱凌鹏, 王杨宁致, 殷丽, 谢田华, 姚勇. miR-146a 对糖尿病视网膜病变炎症反应的抑制作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(9): 733-739.
- [35] 王素贞. 芪黄明目胶囊干预早期糖尿病大鼠视网膜病变的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2021. <https://doi.org/10.26988/d.cnki.gcdzu.2021.000618>
- [36] 苏琳, 王丽宏, 车慧, 梁梅花, 付雪莲. microRNA 调控糖尿病及其并发症发生发展的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(23): 2391-2393.
- [37] 贾蒙岚, 廖沁, 欧阳凌云, 张娣, 袁安, 阳光. 血清 microRNA-873 在 2 型糖尿病视网膜病变患者中的作用机制[J]. 西部医学, 2021, 33(11): 1691-1693+1697.
- [38] 曾凯宏, 王元, 邓波, 余雪梅, 宋怡, 周雪, 黄璐娇. 白藜芦醇调节微小 RNA-29b 表达抑制高糖诱导的大鼠视网膜 muller 细胞凋亡[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(4): 22-26.
- [39] 徐琰琰. MicroRNA204-5p 通过调节 LC3II 参与早期糖尿病性视网膜病变的研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [40] 毛月然. miR-15b-5p 在糖尿病大鼠视网膜组织中的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [41] 席晓婷. miR-130a 通过 TNF- α /SOD1 信号通路抑制糖尿病视网膜病变的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27202/d.cnki.gkmyc.2020.000950>
- [42] 武小希. 氧化应激诱导人脐静脉内皮细胞 microRNA 表达谱的改变及验证[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [43] 符春艳. miR-93 及 miR-21 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其临床价值[J]. 眼科新进展, 2017, 37(12): 1161-1164. <https://doi.org/10.13389/j.cnki.rao.2017.0293>