

微小 RNA 与青光眼

李宁¹ 综述 段宣初² 审校

¹安徽医科大学第一附属医院眼科,合肥 230022;²中南大学湘雅二医院眼科,长沙 410011

通信作者:段宣初,Email:duanxchu@csu.edu.cn

【摘要】 原发性青光眼发病机制尚不明确,且治疗棘手。微小 RNA(miRNA)是小分子非编码 RNA,能特异性地抑制靶 mRNA,对基因转录后的表达进行调控,在细胞的增生、凋亡、分化、个体发育以及机体代谢等过程中扮演重要角色。近几年研究发现,miRNA 在房水分泌、昼夜眼压波动、小梁网结构重塑以及手术后滤过道瘢痕形成、促进神经再生等青光眼发病和治疗过程的中间环节有重要的调控作用。本文就 miRNA 在青光眼发病及治疗中的作用机制进行综述,对抗青光眼药物靶点研究的前景进行展望。

【关键词】 青光眼;微小 RNA;基因表达;诊疗手段

基金项目: 国家自然科学基金项目(81500716、81670859)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.04.015

Role of micro RNA in glaucoma

Li Ning¹, Duan Xuanchu²

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China;

²Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: Duan Xuanchu, Email: duanxchu@csu.edu.cn

【Abstract】 Nowadays, the pathogenesis of primary glaucoma is unclear yet, and the treatment is tricky. MicroRNA (miRNA) is a small molecule non-coding RNA, which could inhibit the target mRNA, specifically. miRNA can regulate post-transcriptional expression, and it plays an important role in the process of cell proliferation, apoptosis, differentiation, organic development and metabolism. Researches in recent years found that miRNA plays an important regulatory role in the process of glaucoma, such as aqueous secretion, intraocular pressure fluctuation, trabecular meshwork remodeling, anti-glaucoma surgery filtration scarring and nerve regeneration. In this review, we summarized the mechanism of miRNA in glaucomatous lesions, and looked ahead to the future of drug targeting research in glaucoma.

【Key words】 Glaucoma; microRNA; Gene expression; Diagnosis and therapeutic approach

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81500716, 81670859)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.04.015

miRNA是近年来发现的普遍存在于生物基因组的非编码蛋白质的内源性单链小RNA,长约22个核苷酸。微小RNA(microRNA, miRNA)通过在转录后和翻译水平沉默基因表达,进而调控生理和病理过程。miRNA在细胞增生、凋亡、分化和器官形成等过程中扮演了重要角色^[1]。近年来针对青光眼发病及治疗有关的miRNA研究取得了显著进展。miRNA的生物学行为可能为阐明青光眼的发病机制提供理论基础,亦可作为诊治青光眼的特异性药物靶点之一,其应用备受关注。

1 miRNA的作用机制、表达及功能

1993年, Lee等^[2]在线虫发育中发现了第一个miRNA-lin-4。至今,已有2千多种miRNA被证实存在于生物体中。miRNA

通过与靶向mRNA 3'端非编码区的特异性结合,从转录后水平和翻译水平来调控目标基因的表达,在细胞内发挥基因沉默的作用。miRNA参与并且调控细胞的增生、凋亡和分化等生命过程,在机体生长发育及新陈代谢中扮演重要角色^[3]。

人眼miRNA约90%在角膜、晶状体、视网膜色素上皮层和脉络膜中不等量表达。Ryan等^[4]通过NCode™ miRNA芯片证明,至少31种miRNA在成年鼠角膜中表达,至少17种miRNA在成年鼠晶状体中表达。Shu等^[5]采用实时荧光定量PCR检测2种人晶状体细胞系HLE-B3和SRA01/04中miRNA的表达,发现与鼠晶状体相比,人晶状体细胞系中有19种miRNA表达出现差异,其中13种表达上升,6种表达下降。

在眼部表达的miRNA不但种类繁多,而且呈现出高度的组织特异性。Lee等^[6]研究发现,miRNA-143/145在人角膜上

皮内表达, miRNA-145 通过靶向 ITGB8 从而调控角膜上皮的形成并维持上皮的完整。McArthur 等^[7]研究发现, 在糖尿病大鼠视网膜及血管内皮细胞中 miRNA-200b 表达量降低, 而其靶基因血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) mRNA 和蛋白表达量升高。内皮细胞转染和玻璃体腔注射 miRNA-200b 类似物能阻止糖尿病引起的 VEGF mRNA 和蛋白质表达量的增加, 也可阻止高血糖诱导的血管渗透性增加及新生血管生成, 而转染 miRNA-200b 的拮抗物则会导致 VEGF 表达量的增加。研究表明, miRNA 在眼部的表达具有发育阶段和组织的双重特异性, 提示 miRNA 在眼部组织可能具有独特功能。

miRNA 可以调节眼部细胞的发育、分化、再生及凋亡, 而且影响眼部细胞的功能和昼夜节律。近年来, 随着新的 miRNA 在眼部组织中不断被发现, miRNA 和青光眼的关系也逐渐引起研究者的重视。

2 miRNA 和青光眼

原发性青光眼具体发病机制尚未完全明确。缺血学说、机械压迫学说、免疫学说和内皮素-1 损害等学说均不能完整解释所有青光眼的临床问题。迄今为止, 临床上青光眼所有治疗手段仍有赖于降低眼压。miRNA 在房水分泌、眼压维持、小梁网结构重塑以及青光眼手术后滤过道瘢痕形成、促进神经再生等青光眼病变和治疗过程的中间环节有重要的调控作用。以 miRNA 为出发点, 分析青光眼的发生及发展, 探讨青光眼的诊断和治疗, 进一步揭示疾病的病理生理过程, 可为疾病的防治提供新的思路。

2.1 miRNA 与小梁网

小梁网是房水循环的重要部位。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)眼压升高的主要原因是小梁网细胞形态和功能异常导致的房水流出受阻。其机制主要是小梁网胶原纤维变性, 内皮细胞增生, 小梁网内及 Schlemm 管内壁下细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉着, 使小梁细胞间网眼变小或僵硬, 导致房水流出受阻, 眼压升高^[8]。miRNA 在房水流出通道机制方面的潜在作用已成为研究热点。

Luna 等^[9]研究发现, 人小梁网细胞中 miRNA-29b 在慢性高眼压环境下表达明显减少。miRNA-29b 可负向调节小梁网 ECM 中胶原的合成和沉积, 减轻慢性氧化应激造成的细胞毒性, 推测 miRNA-29b 通过作用于靶 mRNA, 进而提高人小梁网细胞的存活能力。当氧化应激诱导 ECM 合成且与 miRNA-29b 的保护作用之间动态平衡失调时, ECM 在小梁网沉积导致小梁网孔径变窄或闭塞消失, 房水外流阻力增加, 眼压升高导致视神经损害。

miRNA-200c 对血清中多种与细胞收缩力相关的因子, 如内皮素-1、溶血磷脂酸和转化生长因子- β (transforming growth factors- β , TGF- β)均有抑制作用, 表明 miRNA-200c 在青光眼眼压调节中发挥重要作用。Luna 等^[10]将 miRNA-200c 注入小鼠眼前房后可引起眼压明显降低, 用载体抑制 miRNA-200c 后小鼠眼压增高, 进一步证实 miRNA-200c 对眼压的调节作用以及单个 miRNA 具备在体内调节小梁网收缩和眼压的能力。

2.2 miRNA 与视神经保护

各种类型的青光眼临床表现、治疗手段各不相同, 但是通过延缓视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的凋亡或进行性死亡以达到保护视神经的目的始终是青光眼研究的重点和难点^[11]。缺血缺氧损伤是引起大部分视觉神经系统损害的主要原因。目前, 尚无有效药物从根本上缓解缺血缺氧带来的损害。已经证实 miR-30b 有助于减轻缺血缺氧导致的心肌损伤。研究发现, 重组腺相关病毒介导的 miR-30b 转染可抵抗糖氧剥夺对 RGCs 的损伤, 对糖氧剥夺的 RGCs 生存亦有类似的保护作用^[12]。

近年来, 在眼压与颅内脑脊液压力之间的压力差(跨筛板压力差)导致视神经损害理论在原发性青光眼发病中受到了广泛关注^[13]。因此, 维持视神经内环境稳态在青光眼的防治中至关重要。研究发现, 视神经所处的内环境中存在 3 种抑制因子, 它们均通过形成共同受体——抑制分子受体发挥抑制作用。主动免疫成年大鼠的髓鞘蛋白后, 发现被夹伤的视神经显著再生^[14]。研究表明, miR-100 在正常和氧化应激损伤的 RGC-5 细胞中均表达, 且随着氧化应激损伤程度的增加而表达上调。下调 miR-100 的表达, 可能通过调节其靶基因胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)进而激活 TrkB/AKT/ERK 通路, 从而减少氧化应激后 RGC-5 细胞凋亡, 发挥视神经保护作用^[15]。

2.3 miRNA 与青光眼术后滤过道瘢痕化

青光眼患者在药物和激光不能控制眼压时, 滤过性手术依然是目前治疗青光眼的重要手段之一。由于术后细胞增生、胶原沉积, 导致滤过道瘢痕形成, 致使术后 1 年的失败率高达 15%。

为了明确 miRNA 与滤过道瘢痕形成的关系, Li 等^[16]和 Yu 等^[17]在国内较早开展了关于 miRNA 对人 Tenon 囊成纤维细胞(human Tenon fibroblasts, HTFs)胶原分泌及细胞增生的研究。通过 miRNA 芯片获得了青光眼术后滤过道瘢痕组织特异性 miRNA 表达谱, 并显示 miR-29b 在瘢痕组织中显著低表达。miR-29b 通过作用于 PI3Kp85 α , 下调其所在的 PI3K/Akt 信号通路, 从而抑制 COL1A1 胶原分泌和 HTFs 增生。研究表明, 过表达 miR-29b 能抑制 TGF- β 诱导的 HTFs 的胶原分泌及细胞增生, 进而抑制滤过道瘢痕形成。

TGF- β 是导致 ECM 聚集的重要生长因子。TGF- β 位于创伤愈合修复机制的上游, 调控的靶基因众多, 对伤口愈合起关键作用。抑制 TGF- β 表达可以有效抑制瘢痕增生的形成。研究表明, miRNAs 对 TGF- β 信号通路具有调控作用^[18]。当机械力作用于细胞时, TGF- β 增加是常见反应之一。研究表明, 周期性机械应力(cyclic mechanical stress, CMS)作用于人小梁网细胞时, 小梁网功能改变, TGF- β 上调促进小梁 ECM 沉积, 继而眼压升高, 是 POAG 的发病机制之一。CMS 还可导致多种 miRNA 表达增加, 其中 miR-24 表达增加显著。miR-24 可调节人小梁网中被 CMS 活化的 TGF- β 数量, 其同源物还可降低活化的 TGF- β 水平, 表明 TGF- β 和 miR-24 之间存在负反馈机制^[19]。因此, CMS 上调 miR-24 可潜在限制 TGF- β 的过度活

化,防止小梁网通道 ECM 过度堆积。

结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是 TGF- β 致纤维化作用的直接下游效应介质,主要存在于人类多种组织器官的成纤维细胞中。Duisters 等^[20]研究发现,CTGF 可以诱导 HTFs 的表型进行转化,促进其增生、移行和 ECM 合成。多种 miRNA 可能参与了 HTFs 的表型转化,其中 miR-133 和 miR-30 的表达差异显著,提示 CTGF 可成为比 TGF- β 更安全、有效的细胞增生抑制靶点。

2.4 miRNA 在青光眼患者血液中的表达及临床意义

从分子水平检测原发性青光眼患者与健康人群之间体液的差异变化有助于进一步了解 RGCs 的内环境,更深层次研究视神经损害的病理机制。2013 年,翟玉喜等^[21]利用 PCR 技术检测并比较散发 POAG 与健康对照组之间静脉血清 miR-29b 的表达差异,发现散发 POAG 患者 miR-29b 基因的表达量是正常对照组的 15.2%,miR-29b 在散发 POAG 血清中表达显著下降,提示除已经发现的致病基因的突变以外,miR-29b 表达量的变化在 POAG 的发病中可能充当了重要角色。

郑玲等^[22]选择广州市妇女儿童医疗中心原发性先天性青光眼患者 16 例和正常对照者 49 人为研究对象,提取血浆 miRNA,检测原发性先天性青光眼与正常对照者血浆中 miR-29b、miR-24 和 miR-200c 的表达量,结果表明原发性先天性青光眼患者血浆中 3 种血浆标志物呈低表达。对于 3 种 miRNA 在诊断价值的评价,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析显示 miR-24、miR-29b 对原发性先天性青光眼诊断价值较高,miR-200c 对该病的诊断价值中等。另外,严重程度不同的原发性先天性青光眼患者血浆中 miR-29b、miR-24 含量不同,提示血浆中 miR-29b、miR-24 的表达可能与病情有关。该研究为探讨 POAG 发病机制、寻找 POAG 早期诊断的检测方法及评价 POAG 病情进展提供了依据。

2.5 miRNA 与新生血管性青光眼

新生血管性青光眼是眼科难治性疾病之一,目前对此乏有效的治疗手段。近年来,生长因子在视网膜新生血管形成中的作用已逐渐达成共识,局部组织新生血管刺激因子和抑制因子动态平衡的失调是导致新生血管产生的主要原因。研究表明,抑制 VEGF 等血管刺激因子的表达可以减少视网膜新生血管的形成^[23]。

在过去的十几年里,一些与血管生长有关的 miRNA 陆续被发现,其所作用的靶基因也被证实,如 miR-126 促进血管生成,而 miR-150 抑制血管生成^[24-25]。这些 miRNA 能够抑制一系列靶基因,调控细胞的迁移、生存和对低氧的反应。Fasanaro 等^[26]在研究 miRNA 调节内皮细胞在缺氧环境中的作用时发现,缺氧时 miR-210 表达增加迅速,且其活性不受氧浓度和 pH 值的影响,miR-210 通过负向调控靶基因 *Ephrin-A3*,从而发挥促进血管生成的作用。

miRNA 在新生血管性青光眼中有着广阔的治疗前景。寻找能靶向调控血管形成 miRNA 并探讨其内在的调控机制对深入和全面理解血管形成的分子机制有着重要的意义,并使 miRNA 可能成为新生血管性青光眼治疗的新靶点。

2.6 miRNA 与昼夜眼压波动

几乎所有生物体的生理活动和外在行为均可表现出自身节律性。眼是向中枢节律器输送信息的主要器官,其组成部分亦表现出昼夜节律性。房水生成的昼夜变化与小梁网流出易度一致。正常眼压在 24 h 内是波动的,大多数人昼夜眼压波动遵循一个可重复模式。大部分青光眼患者 24 h 眼压波动无昼夜节律性且眼压波动幅度也不相同。关注 24 h 眼压波动并控制昼夜眼压峰值是防止青光眼进展的有效方法。

昼夜生物钟机制主要包括钟振荡器、信号输入、信号输出和钟的整合。哺乳动物生物钟同步中枢位于下丘脑视交叉上核,与外周器官的下游振荡器协同调节昼夜节律。视网膜上存在昼夜节律振荡器^[27]。Xu 等^[28]用微阵列芯片筛选得到鼠视网膜中 ZT5 与 ZT117 的 miRNA 表达谱,发现 10 种 miRNA 表达增加,2 种 miRNA 表达降低。进一步研究证实,鼠视网膜中 miR-96、miR-182 和 miR-183 存在节律性表达。miRNA 靶基因具有多样性,1 个 miRNA 通常对应多个靶基因。1 个 miRNA 的节律性表达往往导致诸多靶基因的同步表达。因此,昼夜节律振荡器的核心生物钟基因控制特定 miRNA 的节律性表达。通过 miRNA 进而调控其他生物钟基因和输出基因的节律性表达,最终调控制视网膜的昼夜节律功能。

近年来,miRNA 在转录后水平对昼夜节律基因表达调控的研究有了显著进展。通过 miRNA 进而调控昼夜眼压波动已成为青光眼防治的前沿课题。

3 小结

青光眼发病机制十分复杂,有效治疗青光眼需要基础科研向临床实践进行转化。对 miRNA 和青光眼之间的关系进行深入研究有助于解释青光眼的发病机制,了解青光眼的发展进程。miRNA 在青光眼的早期诊断和特异性治疗方面均有着无法估量的应用前景。一方面,我们利用 miRNA 微阵列芯片,对比寻找在青光眼机械应力、氧化应激等影响下特异性变化的 miRNA 可能成为青光眼早期诊断的检测指标,这对青光眼的早期检出具有重大意义;另一方面,通过 miRNA 研究,可能绘制出完整的青光眼 miRNA 靶基因调控网络。miRNA 靶基因具有多样性,因此可能通过调控 1 个或多个 miRNA 的表达,最终精准调控眼部特定组织整体的功能,这在利用 miRNA 基因治疗青光眼、研发药物方面具有广阔的空间。

了解 miRNA 与青光眼的关系及 miRNA 生物学行为的分子调控机制有助于使用更准确的靶向药物。作用于特定 miRNA 的药物或者某些特定 miRNA 可能是未来的新型精准抗青光眼药物。

参考文献

- [1] Gu C, Liao B, Li X, et al. Network consistency projection for human miRNA-disease associations inference[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 36054 [2017-11-03]. <https://www.nature.com/articles/srep36054>. DOI: 10.1038/srep36054.
- [2] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.

- [3] Jayaram H, Lozano DC, Johnson EC, et al. Investigation of microRNA expression in experimental glaucoma [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1695: 287-297. DOI:10.1007/978-1-4939-7407-8_19.
- [4] Ryan DG, Oliveira-Fernandes M, Lavker RM. MicroRNAs of the mammalian eye display distinct and overlapping tissue specificity [J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1175-1184.
- [5] Shu J, Chiang K, Zemleni J, et al. Computational characterization of exogenous microRNAs that can be transferred into human circulation [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 (11): e0140587 [2017-11-02]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140587>. DOI:10.1371/journal.pone.0140587.
- [6] Lee SK, Teng Y, Wong HK, et al. MicroRNA-145 regulates human corneal epithelial differentiation [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6 (6): e21249 [2017-11-07]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021249>. DOI:10.1371/journal.pone.0021249.
- [7] McArthur K, Feng B, Wu Y, et al. MicroRNA-200b regulates vascular endothelial growth factor-mediated alterations in diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2011, 60(4): 1314-1323. DOI:10.2337/db10-1557.
- [8] Porter K, Hirt J, Stamer WD, et al. Autophagic dysregulation in glaucomatous trabecular meshwork cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(3): 379-385. DOI:10.1016/j.bbdis.2014.11.021.
- [9] Luna C, Li G, Qiu J, et al. Role of miR-29b on the regulation of the extracellular matrix in human trabecular meshwork cells under chronic oxidative stress [J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 2488-2497.
- [10] Luna C, Li G, Huang J, et al. Regulation of trabecular meshwork cell contraction and intraocular pressure by miR-200c [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e51688 [2017-12-05]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0051688>. DOI:10.1371/journal.pone.0051688.
- [11] Mead B, Amaral J, Tomarev S. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote neuroprotection in rodent models of glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (2): 702-714. DOI:10.1167/iovs.17-22855.
- [12] 黄婵娟, 霍妍, 陈琛, 等. miR-30b 对大鼠糖氧剥夺性视网膜神经节细胞损伤的保护作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (5): 396-401. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.004.
- Huang CJ, Huo Y, Chen C, et al. Protective effect of miR-30b on retinal ganglion cells against oxygen-glucose deprivation *in vitro* [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (5): 396-401. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.004.
- [13] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性开角型青光眼眼压梯度专家共识和建议 (2017) [J]. *中华眼科杂志*, 2014, 53 (2): 89-91. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.02.004
- [14] Li N, Li Y, Duan X. Heat shock protein 72 confers protection in retinal ganglion cells and lateral geniculate nucleus neurons via blockade of the SAPK/JNK pathway in a chronic ocular-hypertensive rat model [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9 (14): 1395-1401. DOI:10.4103/1673-5374.137595.
- [15] Kong N, Lu X, Li B. Downregulation of microRNA-100 protects apoptosis and promotes neuronal growth in retinal ganglion cells [J/OL]. *BMC Mol Biol*, 2014, 15: 25 [2017-12-16]. <https://bmcmolbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12867-014-0025-1>. DOI:10.1186/s12867-014-0025-1.
- [16] Li N, Cui J, Duan X, et al. Suppression of type I collagen expression by miR-29b via PI3K, Akt, and Sp1 pathway in human Tenon's fibroblasts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (3): 1670-1678. DOI:10.1167/iovs.11-8670.
- [17] Yu J, Luo H, Li N, et al. Suppression of type I collagen expression by miR-29b via PI3K, Akt, and Sp1 pathway, part II: an *in vivo* investigation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (10): 6019-6028. DOI:10.1167/iovs.15-16558.
- [18] Bi S, Cao C, Chai LL, et al. Regulatory mechanism of miR-29 over TGF- β 1 and COL1 in scar cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (10): 2512-2517.
- [19] Luna C, Li G, Qiu J, et al. MicroRNA-24 regulates the processing of latent TGF β 1 during cyclic mechanical stress in human trabecular meshwork cells through direct targeting of FURIN [J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226 (5): 1407-1414. DOI:10.1002/jcp.22476.
- [20] Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor; implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling [J]. *Circ Res*, 2009, 104 (2): 170-178. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.108.182535.
- [21] 翟玉喜, 高建鲁. 原发性开角型青光眼患者血清 miR-29b 差异性表达 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2013, 27 (6): 79-81. DOI:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2012.380.
- Zhai YX, Gao JL. Different expression of miR-29b in serum of primary open-angle glaucoma patients [J]. *J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univer*, 2013, 27 (6): 79-81. DOI:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2012.380.
- [22] 郑玲, 冯光强. 原发性先天性青光眼 (PCG) 患儿与正常婴幼儿血浆中微小核糖核酸 (miRNA 或 miR) -29b, miR-24, miR-200c 的表达差异及临床意义 [J]. *眼科新进展*, 2017, 37 (8): 755-758. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2017.0191.
- Zheng L, Feng GQ. Expression differences and clinical significance of miR-29b, miR-24 and miR-200c in plasma of infants with PCG and normal [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37 (8): 755-758. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2017.0191.
- [23] Sun Y, Liang Y, Zhou P, et al. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term [J]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16 (1): 150-157. DOI:10.1186/s12886-016-0327-9.
- [24] Gao JZ, Wang YL, Li J, et al. Effects of VEGF/VEGFR/K-ras signaling pathways on miRNA21 levels in hepatocellular carcinoma tissues in rats [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (1): 671-679. DOI:10.4238/2015.January.30.10.
- [25] Liu CH, Sun Y, Li J, et al. Endothelial microRNA-150 is an intrinsic suppressor of pathologic ocular neovascularization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (39): 12163-12168. DOI:10.1073/pnas.1508426112.
- [26] Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di SV, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (23): 15878-15883. DOI:10.1074/jbc.M800731200.
- [27] Jaeger C, Sandu C, Malan A, et al. Circadian organization of the rodent retina involves strongly coupled, layer-specific oscillators [J]. *FASEB J*, 2015, 29 (4): 1493-1504. DOI:10.1096/fj.14-261214.
- [28] Xu S, Witmer PD, Lumayag S, et al. MicroRNA (miRNA) transcriptome of mouse retina and identification of a sensory organ-specific miRNA cluster [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (34): 25053-25066. DOI:10.1074/jbc.M700501200.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2019-02-12)

(本文编辑:杜娟)

广告目次

止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二

同息通 (曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

博士伦博士康牌叶黄素片 博士伦 (上海) 贸易有限公司……前插页

沃丽汀 (卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

露达舒 (氯替泼诺混悬滴眼液) 博士伦 (上海) 贸易有限公司……前插页

丽爱思 (地夸磷索钠滴眼液) 参天制药 (中国) 有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底