

· 综 述 ·

长链非编码 RNA 与眼部增生性疾病

黄晓波 综述 邹海东 审校

226001 南通大学附属南通市第一人民医院眼科(黄晓波);200080 上海交通大学附属第一人民医院 上海市眼病防治中心 上海市眼科医院 上海市眼底病重点实验室(邹海东)

通信作者:邹海东,Email:zouhaidong@263.net

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.017

【摘要】 眼部增生性疾病,如增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、糖尿病视网膜病变(DR)、脉络膜新生血管、角膜新生血管等常导致眼结构和功能的损伤,晚期治疗效果差。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA 转录本,虽不能直接编码蛋白质但可通过各种途径调节蛋白编码基因的表达,从而广泛参与调控个体的生长发育以及细胞凋亡、增生、分化等生命活动。越来越多的证据表明 lncRNA 参与多种眼部疾病的发生和发展,并有望成为其诊断和治疗的新靶点。本文就 lncRNA 的概念、分类、作用机制及其与 PVR、DR、脉络膜新生血管、角膜新生血管的研究进展进行综述。

【关键词】 增生性玻璃体视网膜病变;糖尿病视网膜病变;脉络膜新生血管;角膜新生血管;长链非编码 RNA

Research progress of long noncoding RNAs in ocular proliferative diseases Huang Xiaobo, Zou Haidong
Department of Ophthalmology, Nantong First People's Hospital, Nantong University, Nantong 226001, China (Huang XB); Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Eye Disease Prevention & Treatment Center, Shanghai Eye Hospital, Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases, Shanghai 200080, China (Zou HD)

Corresponding author: Zou Haidong, Email: zouhaidong@263.net

【Abstract】 Ocular proliferative diseases, such as proliferative vitreous retinopathy (PVR), diabetic retinopathy (DR), choroidal neovascularization, corneal neovascularization and so on, often do harm to the structure and function of the eyes, and responses to treatments of late stage of these diseases are poor. Long noncoding RNAs (lncRNAs) with a length greater than 200 nucleotides can not directly encode a protein but can regulate the expression of protein coding genes through various pathways, and are widely involved in the regulation of body growth, as well as in cell apoptosis, proliferation and differentiation. More and more evidence suggests that lncRNAs are involved in the occurrence and development of a variety of ocular diseases. In the present paper, the concept, classification and mechanism of lncRNAs, and recent advances in the role of lncRNAs in PVR, DR, choroidal neovascularization and corneal neovascularization were reviewed.

【Key words】 Proliferative vitreous retinopathy; Diabetic retinopathy; Choroidal neovascularization; Corneal neovascularization; Long noncoding RNA

外伤、手术、全身性疾病等因素可诱发眼部增生性疾病,如增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreous retinopathy, PVR)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、早产儿视网膜病变、视网膜静脉阻塞、角结膜瘢痕、后发性白内障和青光眼滤过手术后瘢痕等^[1-4]。这些疾病有一个相似的发病过程,即在生长因子、纤维连接蛋白等趋化因子的作用下眼部非肿瘤性细胞迅速增生或新生血管形成导致眼部组织增生、重构,甚至瘢痕形成,正常功能细胞被纤维结缔组织所取代,严重者眼

球解剖结构受破坏而形成难治性致盲眼病。虽然手术、激光光凝、抗增生性药物等技术的开发应用丰富了眼部增生性疾病的治疗手段,但是晚期病例治疗效果仍不尽如人意^[5-8]。长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)通过各种机制在多种生物学过程中起着重要的调节作用,其作为一种重要的表观遗传学机制被证实参与了调控视网膜组织的发育和晶状体的老化^[9-12]。越来越多的证据表明, lncRNA 也参与多种眼部增生性疾病的发生和发展,并有望成为诊断和治疗的新靶点。本文就 lncRNA 的概念、分类、作用机制及其与 PVR、DR、脉络膜新

生血管、角膜新生血管的研究进展进行综述。

1 lncRNA 的概述

1.1 lncRNA 的概念

lncRNA 通常是指长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA 转录本。2002 年,日本科学家 Okazaki 等^[13]在小鼠全长 cDNA 文库的大规模测序中,鉴定了大量较长的非编码 RNA 转录本并提出 lncRNA 的概念。由于对其功能缺乏了解,这些 RNA 转录本一直未得到研究人员的关注。2007 年,Rinn 等^[14]报道了一条长 2.2 kb 的功能性 lncRNA(HOTAIR),发现 HOTAIR 可以与蛋白复合体 polycomb 相互作用,修饰染色质并抑制 HOX 基因的转录,从而起调节生物体生长发育的作用。自此以后,越来越多的研究人员开始关注 lncRNA 的鉴定和功能研究,发现了大量具有重要生理病理功能的 lncRNA,使得人们对 lncRNA 的认识有了质的飞跃。

1.2 lncRNA 的表达

lncRNA 大多由 RNA 聚合酶 II 转录^[15],其缺乏有意义的开放阅读框架,不能编码蛋白质^[16]。lncRNA 与编码蛋白质的 mRNA 相比,其表达丰度一般较低,但却具有更强的细胞和组织表达特异性^[17-18]。lncRNA 一级序列的保守性较差,但二级结构非常保守而且具有特定的剪切形式以及亚细胞定位,这种保守性和特异性反映了其具有特定功能^[19]。

1.3 lncRNA 的分类

通常根据 lncRNA 在基因组上的位置分为正义、反义、双向、基因内和基因间 5 种类型^[20]。正义 lncRNA 转录方向与邻近 mRNA 转录方向相同;反义 lncRNA 转录方向与邻近 mRNA 转录方向相反;双向 lncRNA 可同时从与邻近 mRNA 转录方向相同和相反 2 个方向发生转录;基因内 lncRNA 从基因的内含子区转录产生;基因间 lncRNA 从 2 个基因间转录产生。

1.4 lncRNA 的作用机制

lncRNA 在表观遗传水平、转录水平以及转录后水平等层次调节基因的表达^[21],广泛参与调控个体的生长发育以及细胞凋亡、增生、分化等生命活动。lncRNA 的转录本可包含一些具有调控功能的核酸序列,或作为效应物减缓蛋白质的翻译过程,从而作为信号分子调控基因的表达^[22]。lncRNA 可以通过招募其他 RNA 结合蛋白,实现对目标基因表达的共同调控;lncRNA 可以作为微小 RNA(microRNA, miRNA)的诱饵发挥生理作用,lncRNA 吸附一些特定功能的 miRNA 而后调控这些 miRNA 靶基因的表达,这种作用方式被称为海绵效应,具备该作用的 lncRNA 被称为竞争性内源性 RNA^[23];lncRNA 作为 RNA 结合蛋白的引导者,指导包含该蛋白的蛋白复合体定位到调控位点,可以通过顺式或反式方式调节基因表达;lncRNA 作为支架分子可以提供平台完成多个相关分子成员的装配,对许多分子间相互作用、生物信号的传递以及对信号本身的特异性和动态性的精确调控具有极其重要的意义^[24]。

2 lncRNA 与眼部增生性疾病

2.1 lncRNA 与 PVR

肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 在多种肿瘤细胞中异常表达^[25],其可通过多种途径调节基因的表达从而促进肺癌细胞增生、侵袭和转移^[26]。眼部研究中,MALAT1 在 PVR 增生膜中的表达水平比在后发性白内障增生膜和眼球穿透伤患者视网膜组织中显著升高。MALAT1 与其他 PVR 标志物,如血小板衍生因子 α (platelet derived growth factor- α , PDGF- α)、PDGF-C、I 型胶原蛋白、激肽原 1 等有相似的表达动力学,且未发现其他常见 lncRNA 与 PVR 有相似的联系,表明 MALAT1 是 PVR 的一种特殊标志物。研究者进一步在体外实验中发现,抑制 MALAT1 表达可显著降低肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 预处理导致的视网膜色素上皮细胞活力和细胞迁移的增加,线粒体膜电位分析显示抑制 MALAT1 表达可以起到减少细胞凋亡的作用。将人外周血分离得到血细胞成分和血浆成分,MALAT1 表达水平在 PVR 患者外周血细胞成分和血浆成分中均较健康对照高,而且表达水平与临床 PVR 病情严重程度分级密切相关,手术切除增生膜后 PVR 患者外周血 MALAT1 表达水平显著降低。这些结果表明,MALAT1 可能是 PVR 诊断和疾病预后判断的重要标志物^[27]。

2.2 lncRNA 与 DR

心肌梗死相关转录产物 (myocardial infarction-associated transcript, MIAT) 与心肌梗死的易感性密切相关^[28],其在血管内皮细胞内呈高表达,可调控内皮细胞的迁移和血管出芽^[29]。在糖尿病大鼠视网膜组织及增生性 DR (proliferative DR, PDR) 患者手术中取出的视网膜增生膜中,MIAT 的表达显著上调;在体外,高糖能诱导猴视网膜血管内皮细胞 MIAT 表达上调。抑制 MIAT 的表达能够改善糖尿病大鼠的视功能和视网膜组织的损伤,也可减少视网膜血管渗漏以及促炎因子的释放。内皮细胞是糖尿病微血管病变的首个细胞靶点,研究表明抑制 MIAT 的表达能够减少体外培养的猴视网膜血管内皮细胞中炎症反应产物的产生。进一步探究调控 MIAT 表达以及介导其功能的分子机制,发现在体外培养的猴视网膜血管内皮细胞中 miR-150-5p 靶向 MIAT,抑制 miR-150-5p 可增加 MIAT 的表达水平,反之亦然。病理性高表达的 MIAT 与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 竞争性地结合 miR-150-5p,上调 VEGF 表达,形成 MIAT/miR-150-5p/VEGF 反馈回路,调节内皮细胞功能,在微血管异常过程发挥调控作用^[30]。

微阵列芯片分析糖尿病小鼠视网膜 lncRNA 的表达,发现与正常小鼠相比,糖尿病小鼠视网膜中有 214 种 lncRNA 异常低表达以及 89 种 lncRNA 异常高表达,研究者对主要差异表达的 lncRNA 进行了实时荧光 PCR 验证。基因本体论 (gene ontology, GO) 分析和信号通路分析表明,这些 lncRNA 共表达 mRNAs 靶向细胞膜定位、结构分子活性功能和压力影响的生物过程。KEGG (Kyoto Encyclopedia of genes and genomes) 通路分析显示,信号富集于轴突导向信号通路。在异常高表达的 lncRNA 中发现 1 个高度保守的 lncRNA (MALAT1),其可以顺式作用元件参与核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的致炎作用,并与某些实体肿瘤的发生和复发相关。进一步探究其与

DR 的关系,发现在体外高糖处理的猴视网膜血管内皮细胞中 MALAT1 的表达较普通细胞显著升高。在体内 PDR 患者纤维血管膜中 MALAT1 表达较特发性黄斑前膜患者显著增多,PDR 患者房水中 MALAT1 的表达量较非 PDR 患者显著增加^[31]。进一步研究发现,抑制 MALAT1 可以缓解糖尿病大鼠视网膜血管损伤、减轻视网膜炎症、调节体外视网膜内皮细胞活力、减轻体外视网膜内皮迁移和管腔形成,还可以通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路阻止视网膜内皮细胞过度增生^[32]。

母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, *MEG3*) 是一个与肿瘤发生相关的非编码抑癌基因,在许多正常组织中表达,而在一些原发性肿瘤中则表达缺失^[33]。高糖能在体外下调 *MEG3* 的表达,在体内糖尿病小鼠视网膜中 *MEG3* 的表达较正常对照小鼠显著降低,PDR 患者的纤维血管膜比特发性视网膜前膜患者的纤维血管膜 *MEG3* 表达显著降低。进一步研究发现,抑制 *MEG3* 基因表达的小鼠视网膜微血管瘤明显增多,在荧光血管造影时表现为血管渗漏明显增强。免疫荧光检查发现,抑制 *MEG3* 基因表达的小鼠视网膜中炎症因子 TNF- α 、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6 等明显增多。Qiu 等^[34]推测,*MEG3* 通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路影响视网膜内皮细胞的增生、移行和管腔形成能力,进而阻止 DR 的发生和发展。

2.3 lncRNA 与脉络膜新生血管

Smith 等^[35]研究表明,C57BL/6J 小鼠视网膜新生血管模型分为血管闭塞期和新生血管形成期,微阵列芯片分析发现在血管闭塞期和新生血管形成期较正常小鼠分别有 326 种和 51 种 lncRNA 的差异表达。GO 分析表明,在血管闭塞期这些 lncRNA 共表达 mRNAs 靶向细胞外定位、染色体合成功能和鸟苷酸环化酶激活剂活性过程,在新生血管形成期靶向细胞外定位、细胞增殖功能和鸟苷酸环化酶激活调节过程。KEGG 通路分析表明,在这 2 个阶段 MAPK 信号通路是最重要的信号富集途径。MAPK 信号通路调节细胞的生长、分化、对环境的应激适应和炎症反应等多种重要的细胞生理、病理过程,可促进血管内皮细胞增生和新生血管生成。同源框基因是一大类基因的集合,它们中大部分编码转录因子控制着动物胚胎发育过程中的诸多方面,影响动物身体的最终形态结构。Vax2os 是一种编码同源框转录因子 *Vax2* 基因反义链上的 lncRNA,含有 5 种不同的亚型^[36]。其中 Vax2os1 和 Vax2os2 不仅在小鼠视网膜新生血管模型 2 个阶段均明显异常表达,而且在临床伴脉络膜新生血管形成的 AMD 患者房水中也异常表达,表明 Vax2os1 和 Vax2os2 可能在新生血管形成过程中起到关键作用。进一步行转录因子结合位点预测检查,发现 Vax2os1、Vax2os2 以顺式作用元件分别参与 NF- κ B 和 C-Rel 在细胞迁移、侵袭和血管生成过程中的致炎作用^[37]。

2.4 lncRNA 与角膜新生血管

为了探究 lncRNA 在角膜新生血管形成中的作用,Huang 等^[38]建立了碱烧伤诱导的小鼠角膜新生血管模型。使用微阵列芯片分析技术检测到碱烧伤致新生血管形成小鼠角膜中 94

种 lncRNA 高表达和 60 种 lncRNA 低表达。随机检测 3 种主要异常高表达的 lncRNA,发现其表达模式和促血管生成因子 (VEGF 和一氧化氮合成酶) 表达模式相同,3 种主要异常低表达的 lncRNA 的表达模式和抗血管生成因子 (PDGF 和内皮抑素) 表达模式相同,表明这些差异表达的 lncRNA 可能在体内有促血管形成或抗血管形成作用。GO 分析显示,这些 lncRNA 共表达 mRNA 靶向细胞外定位、DNA 结合功能和免疫反应生物过程。细胞外基质沉积和降解的局部变化可导致细胞外基质重塑,从而改变细胞的生长、迁移、分化和血管生成。DNA 结合能力的调节可以直接改变基因的表达模式,这可能会影响细胞周期调控、细胞凋亡和血管生成的过程。免疫反应的变化会影响其正常的免疫特赦状态。KEGG 通路分析发现,这些差异表达 lncRNA 主要参与到调节癌症信号通路、MAPK 信号通路等。癌症信号通路和 VEGF、p53、转化生长因子 β 等信号通路密切相关,与病理性新生血管形成通常具有类似的分子发病机制。研究者进一步验证了在临床化学性烧伤和角膜炎导致角膜新生血管形成的病例中有异常表达的 lncRNA:NR_033585.chr8:129102060-129109035 反义链,发现 NR_033585 具有与 VEGF、血管紧张素 2 和基质金属蛋白酶 9 相似的促血管性,而 chr8:129102060-129109035 反义链则具有与 PDGF 相似的抗血管性。

3 问题和展望

近年来,lncRNA 被发现是基因表达的重要调控因子,参与众多眼部疾病的发生和发展,逐渐成为研究的热点。但是 lncRNA 表达丰度低、系列保守性差、表达易受环境的影响,而且对 lncRNA 的功能研究要弄清每个细胞类型在特定时间和空间内所有蛋白质、lncRNA 的表达谱以及 DNA 三者之间的相互作用,这将是一个规模宏大而又具有挑战性的系统工程。研究者可通过构建大规模 cDNA 文库、高通量芯片技术、开放分析软件和预测算法、干扰-抑制表达和转染过表达等不断创新发展新技术来发现和鉴定更多有功能意义的 lncRNA。值得欣慰的是,中国学者在眼部疾病相关 lncRNA 研究领域取得了不错的成绩。相信随着生物技术和生命科学的不深入,lncRNA 的作用机制也必将越来越明确,将为眼部疾病的诊断和治疗提供新的靶点和策略。

参考文献

- [1] Tosi GM, Marigliani D, Romeo N, et al. Disease pathways in proliferative vitreoretinopathy: an ongoing challenge [J]. J Cell Physiol, 2014, 229 (11): 1577-1583. DOI: 10.1002/jcp.24606.
- [2] Usui Y, Westenskow PD, Murinello S, et al. Angiogenesis and eye disease [J]. Annu Rev Vis Sci, 2015, 1: 155-184. DOI: 10.1146/annurev-vision-082114-035439.
- [3] Nibourg LM, Gelens E, Kuijjer R, et al. Prevention of posterior capsular opacification [J]. Exp Eye Res, 2015, 136: 100-115. DOI: 10.1016/j.exer.2015.03.011.
- [4] Stahnke T, Löbner M, Kastner C, et al. Different fibroblast subpopulations of the eye: a therapeutic target to prevent postoperative fibrosis in glaucoma therapy [J]. Exp Eye Res, 2012, 100: 88-97. DOI: 10.1016/j.exer.2012.04.015.
- [5] Schaub F, Enders P, Fauser S. Proliferative vitreoretinopathy: therapeutic strategies [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2016, 233 (9):

- 1016–1023. DOI:10.1055/s-0042-107947.
- [6] Dorrell M, Uusitalo-Jarvinen H, Aguilar E, et al. Ocular neovascularization: basic mechanisms and therapeutic advances [J]. *Surv Ophthalmol*, 2007, 52 Suppl 1 : S3 – 19. DOI: 10.1016/j.survophthal.2006.10.017.
 - [7] Karahan E, Er D, Kaynak S. An overview of Nd:YAG laser capsulotomy [J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2014, 3(2) : 45–50.
 - [8] Amoozgar B, Lin SC, Han Y, et al. A role for antimetabolites in glaucoma tube surgery: current evidence and future directions [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016, 27 (2) : 164 – 169. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000244.
 - [9] Meola N, Pizzo M, Alfano G, et al. The long noncoding RNA Vax2os1 controls the cell cycle progression of photoreceptor progenitors in the mouse retina [J]. *RNA*, 2012, 18 (1) : 111–123. DOI:10.1261/rna.029454.111.
 - [10] Rapicavoli NA, Poth EM, Blackshaw S. The long noncoding RNA RNCR2 directs mouse retinal cell specification [J/OL]. *BMC Dev Biol*, 2010, 10 : 49 [2016–08–20]. <https://bmcddevbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-213X-10-49>. DOI: 10.1186/1471-213X-10-49.
 - [11] 王斌. 长非编码 RNA 在视网膜发育和眼部病变中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35 (1) : 79–82. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.017.
Wang B. Effect of long noncoding RNA on retinal development and ocular diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35 (1) : 79–82. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.017.
 - [12] Shen Y, Dong LF, Zhou RM, et al. Role of long non-coding RNA MIAT in proliferation, apoptosis and migration of lens epithelial cells: a clinical and *in vitro* study [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(3) : 537–548. DOI:10.1111/jcmm.12755.
 - [13] Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs [J]. *Nature*, 2002, 420 (6915) : 563–573. DOI: 10.1038/nature01266.
 - [14] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2007, 129(7) : 1311–1323. DOI:10.1016/j.cell.2007.05.022.
 - [15] Zhang J, Mujahid H, Hou Y, et al. Plant long ncRNAs: a new frontier for gene regulatory control [J]. *Am J Plant Sci*, 2013, 4(5) : 1038–1045. DOI:10.4236/ajps.2013.45128.
 - [16] Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA, et al. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40 (4) : 558–566. DOI:10.1016/j.ctrv.2013.10.001.
 - [17] Inagaki S, Numata K, Kondo T, et al. Identification and expression analysis of putative mRNA-like non-coding RNA in *Drosophila* [J]. *Genes Cells*, 2005, 10(12) : 1163–1173. DOI:10.1111/j.1365-2443.2005.00910.x.
 - [18] Mercer TR, Dinger ME, Sunkin SM, et al. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(2) : 716–721. DOI:10.1073/pnas.0706729105.
 - [19] Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome [J]. *Science*, 2005, 309 (5740) : 1559–1563. DOI:10.1126/science.1112014.
 - [20] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4) : 629–641. DOI:10.1016/j.cell.2009.02.006.
 - [21] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions [J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3) : 155–159. DOI:10.1038/nrg2521.
 - [22] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6) : 904–914. DOI:10.1016/j.molcel.2011.08.018.
 - [23] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3) : 353–358. DOI:10.1016/j.cell.2011.07.014.
 - [24] Spitale RC, Tsai MC, Chang HY. RNA templating the epigenome: long noncoding RNAs as molecular scaffolds [J]. *Epigenetics*, 2011, 6(5) : 539–543.
 - [25] Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1—a paradigm for long noncoding RNA function in cancer [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(7) : 791–801. DOI:10.1007/s00109-013-1028-y.
 - [26] Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3) : 1180–1189. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-2850.
 - [27] Zhou RM, Wang XQ, Yao J, et al. Identification and characterization of proliferative retinopathy-related long noncoding RNAs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(3) : 324–330. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.07.120.
 - [28] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(12) : 1087–1099. DOI:10.1007/s10038-006-0070-9.
 - [29] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth [J]. *Circ Res*, 2014, 114(9) : 1389–1397. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.303265.
 - [30] Yan B, Yao J, Liu JY, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Circ Res*, 2015, 116(7) : 1143–1156. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.305510.
 - [31] Yan B, Tao ZF, Li XM, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(2) : 941–951. DOI:10.1167/iovs.13-13221.
 - [32] Liu JY, Yao J, Li XM, et al. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 : e1506 [2016–08–20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649539/>. DOI:10.1038/cddis.2014.466.
 - [33] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. *MEG3* noncoding RNA: a tumor suppressor [J/OL]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3) : R45–53 [2017–01–10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649539/>. DOI:10.1530/JME-12-0008.
 - [34] Qiu GZ, Tian W, Fu HT, et al. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(1) : 135–141. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.01.164.
 - [35] Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(1) : 101–111.
 - [36] Barbieri AM, Lupo G, Bulfone A, et al. A homeobox gene, *vax2*, controls the patterning of the eye dorsoventral axis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(19) : 10729–10734.
 - [37] Xu XD, Li KR, Li XM, et al. Long non-coding RNAs: new players in ocular neovascularization [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(7) : 4493–4505. DOI:10.1007/s11033-014-3320-5.
 - [38] Huang J, Li YJ, Liu JY, et al. Identification of corneal neovascularization-related long noncoding RNAs through microarray analysis [J]. *Cornea*, 2015, 34(5) : 580–587. DOI:10.1097/ICO.0000000000000389.

(收稿日期:2017-04-20 修回日期:2017-09-29)

(本文编辑:刘艳)