

MicroRNA 与白内障发病相关性的研究进展

蒲雅迪 综述 李元彬 审校

青岛大学附属烟台毓璜顶医院眼科, 烟台 264000

通信作者: 李元彬, Email: yuanbinli@yeah.net

【摘要】 微小 RNA (miRNA) 是一种非编码小分子 RNA, 可以特异性结合目标 mRNA 的 3' 非翻译区, 从而诱导目标 mRNA 降解或抑制其翻译, 最终影响细胞增生、分化以及凋亡等重要的生物学过程。白内障是全球首位致盲眼病, 是一种由晶状体混浊引起的视力下降疾病, 包括年龄相关性白内障、糖尿病性白内障、先天性白内障及后发性白内障。近年来研究发现, 多种 miRNA 在晶状体组织中表达, 影响晶状体上皮细胞的增生、迁移、上皮-间质转化及凋亡, 参与不同类型白内障的发生及发展。本文就不同 miRNA 在各类型白内障中作用机制的研究进展进行综述, 从而为白内障的防治提供新的思路与方法。

【关键词】 非编码 RNA; 微小 RNA; 白内障; 晶状体上皮细胞

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200413-00255

Research progress of correlation between microRNA and the pathogenesis of cataract

Pu Yadi, Li Yuanbin

Department of Ophthalmology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai 264000, China

Corresponding author: Li Yuanbin, Email: yuanbinli@yeah.net

【Abstract】 MicroRNA (miRNA) is a kind of small non-coding RNA, which can specifically bind to the 3' untranslated region of the target RNA, inducing the degradation or inhibiting the translation of the target mRNA, and ultimately affecting the important biological processes such as cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Cataract, a leading blinding eye disease in the world, is a kind of disease that causes blindness because of lens opacification, including age-related cataracts, diabetic cataracts, congenital cataracts and posterior capsule opacification. In recent years, it has been found that many kinds of miRNA are expressed in lens and participate in the development of cataract, having significant influences on the proliferation, migration, epithelial-mesenchymal transition and apoptosis of lens epithelial cells, and take part in the occurrence and development of cataracts. The advances of different miRNAs in cataract were reviewed in this article so as to provide new ideas and methods for the prevention and treatment of cataract.

【Key words】 Non-coding RNA; MicroRNA; Cataract; Epithelial cells, lens

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200413-00255

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种长度约 22 个核苷酸的非编码小分子 RNA。自 1993 年在线虫 (*C. elegans*) 的发育中发现 lin-4 miRNA, 目前在不同的物种中已发现了数千个 miRNA, 并且这个数目将继续增加^[1-2]。大多数 miRNA 以单拷贝、多拷贝或基因簇的形式存在于基因组中; 成熟的 miRNA 由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生, 随后组装进 RNA 诱导的沉默复合体, 通过碱基互补配对方式识别靶 mRNA, 并根据不同的互补程度指导沉默复合体降解靶 mRNA 或者阻遏靶 mRNA 的翻译^[3]。miRNA 失调与许多疾病有关, 如各种癌症、心血管疾病和神经退行性疾病。miRNA 的遗传变异也与一些遗传性疾病有关, 包括听力损失和生长缺陷等。鉴于 miRNA 在生物学上的重要性, 其目前被认为是疾病

新的生物标志物和潜在治疗靶点^[1]。白内障是导致有用视力丧失的常见原因之一, 是目前全球范围内居首位的致盲眼病^[4]。根据其病因, 白内障可分为年龄相关性白内障、糖尿病性白内障、先天性白内障、后发性白内障 (posterior capsule opacification, PCO)、药物性白内障等^[5]。近年来越来越多的研究证实 miRNA 与白内障发病机制的关系, 现就其相关性作一综述。

1 miRNA 概述

人类基因组中有近一半的 DNA 可以转录为 RNA, 其中只有不到 2% 的 RNA 可翻译成蛋白质, 其余不能翻译为蛋白质的 RNA 称为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。miRNA 是一

种长度约 22 个核苷酸的高度保守单链 ncRNA, 可以通过特异性结合目标 RNA 的 3' 非翻译区诱导目标 mRNA 降解或抑制其翻译, 从而参与细胞的发育、组织生成、凋亡等过程^[6]。miRNA 对靶基因的调控具有多向性, 即一种 miRNA 可以调控多种不同基因通路的蛋白质翻译过程^[7]。miRNA 在眼部多种组织中均有表达, 同时也参与了多种眼科疾病的进程。

2 白内障的发病机制

目前白内障的发病机制仍不十分明确, 大量研究已经证实年龄相关性白内障主要与氧化应激、晶状体蛋白变性及晶状体上皮细胞凋亡等有关^[8], 糖尿病性白内障则与多元醇通路代谢异常、氧化应激损伤和蛋白质非酶糖基化等有关^[9], 先天性白内障主要与基因突变相关^[10], PCO 与晶状体上皮细胞增生、迁移及上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 有关^[11]。白内障的危险因素包括年龄增长、遗传组成、紫外线照射和糖尿病等^[12]。

3 miRNA 与白内障的关系

Tsonis 等^[13]在蝶螈的晶状体和毛细胞再生过程中用微阵列分析验证了 miRNA 对组织的特异性调节作用, 在晶状体纤维再生早期, let-7 家族表达量下调。Frederikse 等^[14]发现, 脑组织内特异性表达的 miRNA-7、miRNA-124、let-7 α 和 miRNA-25b 在小鼠和大鼠的晶状体中均有表达。Wu 等^[15-16]应用微阵列表达谱在人晶状体中发现了 206 种 miRNA, 在透明成年人晶状体中 miRNA 表达前 8 位的分别为 miRNA-184、let-7b、miRNA-923、miRNA-1826、miRNA-125b、miRNA-1308、miRNA-26a 和 miRNA-638, 同时 miRNA-184 在透明婴儿晶状体中含量也最高。这些 miRNA 通过相关信号通路调控各自的靶基因, 进而影响晶状体上皮细胞的增生、迁移、EMT、凋亡等过程, 最终导致白内障的发生。

3.1 miRNA 与先天性白内障

先天性白内障, 是指在出生前后或儿童早期发现的晶状体混浊, 可表现为单纯性白内障或伴发眼部及其他全身发育异常。先天性白内障可导致婴幼儿盲或弱视, 是一种严重的致盲疾病, 严重影响儿童的视力发育; 儿童盲中有 22%~30% 为白内障所致, 先天性白内障已成为儿童盲的第二位原因^[17]。

绝大多数先天性白内障为单基因遗传病, Wu 等^[16]研究发现, 与正常婴儿相比, 先天性白内障患儿中央区晶状体上皮细胞中 miRNA-182 表达上调, miRNA-204 和 miRNA-124 表达下调, 且 miRNA-204 表达量的下降程度较 miRNA-124 更明显, miRNA-204 可能通过沉默 *Meis2* 基因来调节晶状体发育和先天性白内障的形成。*TDRD7* 基因突变或缺陷会导致人、小鼠和鸡出现先天性白内障, Anand 等^[18]研究发现, 与正常小鼠晶状体相比, *TDRD7* 基因敲除小鼠晶状体中 let-7b、miRNA-34c、miRNA-298、miRNA-382、miRNA-409、miRNA-1198、miRNA-1947 和 miRNA-3092 的表达下调, miRNA-15a、miRNA-19a、miRNA-138、miRNA-328、miRNA-339、miRNA-345、miRNA-378b、miRNA-384、miRNA-467a、miRNA-1224、miRNA-1935、miRNA-1946a、miRNA-3102 和 miRNA-3107 呈高表达。Tang 等^[19]发现 *AQP5*

基因敲除小鼠出生 6 个月时晶状体轻度混浊, 小鼠晶状体中 miRNA-124-3p 表达下调。

3.2 miRNA 与年龄相关性白内障

年龄相关性白内障是引起全球老年人视力损害和盲的主要眼病^[20]。其危险因素主要包括年龄、女性、过度紫外线照射、高度近视、血脂中高密度脂蛋白含量较低及低密度脂蛋白含量较高、腌制食品的摄入、糖尿病、吸烟及类固醇激素的使用等^[21]。年龄相关性白内障的发病机制复杂且不明确, 目前公认氧化应激损伤是白内障发生的始动环节, 其中晶状体上皮细胞凋亡是其主要的病理学基础^[22]。

Wu 等^[15]的研究证实, 相较于透明晶状体, 年龄相关性白内障患者晶状体中有 12 种 miRNA 的表达量增加 2 倍以上, 其中以 miRNA-34a 的表达量增加最为显著; 20 种 miRNA 的表达量明显下降, 其中以 miRNA-933 的表达量下降最为显著。这些差异表达的 miRNA 在年龄相关性白内障发病中起重要作用。

3.2.1 表达下调的 miRNA 有研究显示, 早期年龄相关性白内障患者前囊膜以及紫外线照射的晶状体上皮细胞中 LncRNA H19 和胸腺嘧啶 DNA 糖苷酶 (thymine DNA glycosylase, TDG) 呈高表达, 而 miRNA-29a 表达下调; LncRNA H19 过表达可提高晶状体上皮细胞活力、促进其增生并抑制其凋亡, 其可通过抑制 miRNA-29a 来上调 TDG 的表达, 从而参与了早期年龄相关性白内障的发生^[23]。在 H₂O₂ 诱导的人晶状体上皮细胞氧化应激白内障模型中, miRNA-335-3p 和 miRNA-124 的表达量明显下调, 其具体机制还需进一步研究^[24-25]。Qin 等^[26]研究发现, 年龄相关性白内障患者的晶状体前囊膜标本以及紫外线照射诱导体外晶状体上皮细胞凋亡中, miRNA-125b 的表达量均下降; 且进一步研究发现晶状体前囊膜标本中 miRNA-125b 与 p53 mRNA 相对表达量呈显著负相关; 对转染 miRNA-125 抑制剂、P53 siRNA 及相应对照物的晶状体上皮细胞进行比较发现, 抑制 miRNA-125b 表达可诱导 p53 表达上调, 从而促使细胞发生凋亡。BCL2 样 2 蛋白 (Bcl-2 like protein 2, *BCL2L2*) 是 miRNA-133b 的靶基因, 在白内障模型组小鼠晶状体组织和紫外线照射组细胞中 miRNA-133b mRNA 的相对表达量分别低于相应正常对照组, *BCL2L2* mRNA 的相对表达量分别高于相应正常对照组, miRNA-133b 可防止紫外线照射所致白内障的形成, 其机制可能与靶向负性调控 *BCL2L2* 基因从而调控晶状体上皮细胞的凋亡过程有关^[27]。年龄相关性白内障中主要表达下调的 miRNA 见表 1。

表 1 在年龄相关性白内障中表达下调的 miRNA

miRNA	相关因子或通路	参考文献
miRNA-29a	LncRNA H19, TDG	[23]
miRNA-335-3P	-	[24]
miRNA-124	-	[25]
miRNA-125b	p53	[26]
miRNA-133b	BCL2L2	[24]
miRNA-204	TP53INP1-p53	[33]

注: miRNA: 微小 RNA; LncRNA: 长链非编码 RNA; TDG: 胸腺嘧啶 DNA 糖苷酶; BCL2L2: BCL2 样 2 蛋白; -: 未知

3.2.2 表达上调的 miRNA miRNA-211 在年龄相关性白内障患者晶状体前囊膜中表达上调^[28], 下调 miRNA-211 的表达可以通过 Notch 22 介导 β -晶状体蛋白 B2 明显减轻 H_2O_2 诱导的晶状体上皮细胞凋亡^[29]; miRNA-181a 在年龄相关性白内障晶状体组织中呈高表达, 通过慢病毒质粒转染敲低晶状体上皮细胞中 miRNA-181a 的表达可减轻 H_2O_2 诱导的细胞凋亡^[30-31]。秦宇等^[32]研究发现, miRNA-204 在年龄相关性白内障晶状体组织中呈高表达, miRNA-204 可能通过靶向调控 Bcl-2 家族成员 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *bcl-2*) 基因及髓细胞白血病 1 (myeloid cell leukemia-1, *mcl-1*) 基因的表达, 在年龄相关性白内障发病过程中发挥重要作用。然而, 有研究证实 miRNA-204 在年龄相关性白内障晶状体前囊膜中的表达量低于正常人, miRNA-204 可以通过下调靶基因 *TP53INP1* 在晶状体上皮细胞中的表达抑制晶状体上皮细胞凋亡, 从而对年龄相关性白内障晶状体上皮细胞发挥抗氧化损伤作用, 该作用可能是通过影响 TP53INP1-p53 通路实现的^[33], 因此 miRNA-204 与年龄相关性白内障之间的关系还需进一步研究。miRNA-34a-5p 和 miRNA-630 在 H_2O_2 诱导的人晶状体上皮细胞氧化应激白内障模型中表达均上调^[24]; 唐雷等^[8]研究也发现 miRNA-34a-5p 在白内障患者前囊膜中表达显著增加, miRNA-34a-5p 可通过调节 Nrf2-Keap1 信号通路增加晶状体上皮细胞氧化应激, 抑制晶状体上皮细胞增生, 从而参与年龄相关性白内障的发生和发展过程。miRNA-23b-3p 在 H_2O_2 诱导的人晶状体上皮细胞以及年龄相关性白内障患者前囊膜中呈高表达, miRNA-23b-3p 通过抑制晶状体上皮细胞中 NAD-依赖性去乙酰化酶 Sirtuin-1 (NAD⁺-dependent histone deacetylase sirtulin 1, SIRT1) 的表达来调节细胞凋亡和自噬^[34]; Zhu 等^[35]研究发现, 白内障患者前囊膜及紫外线照射后晶状体上皮细胞中 miRNA-4328 表达上调, NLR 家族凋亡抑制蛋白 (NLR family apoptosis inhibitory protein, NAIP) 是 miRNA-4328 的潜在靶点, 人晶状体上皮细胞转染 miRNA-4328 拟似物后细胞内 NAIP mRNA 及蛋白表达均降低, 推测 miRNA-4328 通过靶向调节 NAIP 诱导晶状体上皮细胞凋亡。年龄相关性白内障中主要表达上调的 miRNA 见表 2。

表 2 在年龄相关性白内障中表达上调的 miRNA

miRNA	相关因子或通路	参考文献
miRNA-34a-5p	Nrf2-Keap1	[8]
miRNA-211	Notch 22, β -晶体蛋白 B2	[28]
miRNA-181a	<i>bcl-2</i>	[30-31]
miRNA-204	<i>bcl-2</i> , <i>mcl-1</i>	[32]
miRNA-630	-	[24]
miRNA-23b-3p	SIRT1	[34]
miRNA-4328	NAIP	[35]

注: miRNA: 微小 RNA; *bcl-2*: B 淋巴细胞瘤-2; *mcl-1*: 髓细胞白血病 1; SIRT1: NAD-依赖性去乙酰化酶 sirtuin-1; NAIP: NLR 家族凋亡抑制蛋白; -: 未知

3.3 miRNA 与糖尿病性白内障

糖尿病性白内障的发病机制复杂, 至今仍不十分清楚, 目前公认其受多种因素的综合作用, 高血糖状态引起的晶状体上皮细胞异常凋亡是其始动因素。孙炎等^[36]研究发现, 在糖尿病大鼠模型晶状体混浊的早期阶段晶状体组织中 miRNA-29a-5p 表达下调, 而凋亡因子 BMF mRNA 的表达上调。Sun 等^[37]的研究也证实, 糖尿病小鼠模型晶状体上皮细胞中 miRNA-29a 和 miRNA-29c 的表达下调, 而凋亡相关基因 *BMF* 表达上调。Zeng 等^[38]研究发现, 在糖尿病性白内障小鼠模型中, miRNA-211 表达上调, 其可能通过靶向调节 SIRT1 来影响晶状体上皮细胞增生和凋亡。Zhang 等^[39]研究发现, 人糖尿病性白内障晶状体组织中 miRNA-30a 表达明显下调, 而 EMT 标志物波形蛋白及 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 的表达高于对照组, 推测上调 miRNA-30a 可靶向抑制晶状体上皮细胞 EMT, 从而预防或治疗糖尿病性白内障。Yang 等^[40]采用高糖诱导人晶状体上皮细胞 HLE-B3 建立糖尿病性白内障模型, 证实 *PVT1* 基因敲除可抑制 HLE-B3 细胞增生, 促进其凋亡, 且糖尿病性白内障患者前囊膜标本中 *PVT1* mRNA 与其 miRNA 靶点 miRNA-214-3p 呈高度负相关。糖尿病性白内障中表达变化的 miRNA 见表 3。

表 3 在糖尿病性白内障中表达变化的 miRNA

miRNA	变化情况	相关因子或通路	参考文献
miRNA-29a-5p	下调	BMF	[36]
miRNA-29a	下调	BMF	[37]
miRNA-29c	下调	BMF	[37]
miRNA-211	上调	SIRT1	[38]
miRNA-30a	下调	波形蛋白, α -SMA	[39]
miRNA-214-3p	下调	<i>PVT1</i>	[40]

注: miRNA: 微小 RNA; SIRT1: NAD-依赖性去乙酰化酶 sirtuin-1; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白

3.4 miRNA 与 PCO

PCO 是白内障超声乳化或囊外摘除联合人工晶状体植入术后常见的并发症之一, 儿童白内障术后 PCO 的发生率几乎达 100%。与 PCO 形成有关的因素有许多, 如手术术式的选择、植入人工晶状体的材料、晶状体上皮细胞的生物活性等。白内障术后残留的晶状体上皮细胞发生增生、迁移及 EMT 等是导致 PCO 的主要原因。Nd:YAG 激光后囊截开术是目前 PCO 主要的治疗方法。

上皮型钙粘蛋白 (epithelial-cadherin, E-cadherin) 和纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 是 EMT 的标志物。研究表明, 在 PCO 患者晶状体上皮细胞中 miRNA-30a 和 E-cadherin 表达下调, 而 FN 表达上调, miRNA-30a 与 E-cadherin 呈显著正相关, 而与 FN 则呈显著负相关, 上调 miRNA-30a 表达可抑制肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TGF)- β_2 诱导的晶状体上皮细胞迁移和 EMT, 证实 miRNA-30a 参与 PCO 的发展^[41-42]。Dong 等^[43-44]研

究发现,miRNA-26b 能抑制晶状体上皮细胞的增生、迁移和 EMT,miRNA-26b 可通过沉默靶基因 *Smad4* 和 *COX-2* 来干预 PCO 的发生及发展,而下调 miRNA-26b 可诱导 *EZH2* 基因的表达,从而促进晶状体上皮细胞的 EMT。Liu 等^[45] 研究证实,miRNA-486-5p 在 TGF- β_2 诱导的人晶状体上皮细胞 SRA01/04 细胞系中表达下调,*Smad2*、*p-Smad2* 和 *p-Smad3* 表达上调,双荧光素酶报告分析显示 miR-486-5p 直接作用于 *Smad2* 的 3'非翻译区,miRNA-486-5p 的过度表达可通过抑制 *Smad2/Smad3* 信号来抑制 TGF- β_2 诱导的 SRA01/04 细胞增生、侵袭和 EMT,miRNA-486-5p 可能是有效干预 PCO 进展的靶点。Wang 等^[46] 通过比较人正常晶状体与 PCO 的晶状体上皮细胞的微阵列,发现了 122 条差异表达的 miRNA,进一步对 miRNA-204-5p 进行研究,证实 miRNA-204-5p 能通过结合靶基因 *Smad4* 来干预 TGF- β /Smad 信号通路,从而调节晶状体上皮细胞的转分化,进一步影响 PCO 的发生。另有 Hoffmann 等^[47] 对 PCO 小鼠模型的晶状体囊袋进行检测,证实 miRNA-204 表达下调,且 miRNA-204 可下调转录因子 Meis 及 Runt 相关转录因子,从而抑制细胞增生、迁移及 EMT,进而抑制 PCO 的形成;该研究同时证实,miRNA-184、let-7/98 在小鼠晶状体摘除手术后晶状体囊袋中表达上调;下调 miRNA-184 表达可减弱晶状体上皮细胞增生、迁移及 EMT,提示 miRNA-184 可促进 PCO 形成。然而,Hughes 等^[48] 的研究表明,miRNA-184 可抑制外源性 TGF- β_2 诱导的人晶状体上皮细胞 EMT,该结果提示 miRNA-184 的上调可能抑制 PCO 的形成。因此,miRNA-184 与 PCO 的关系还需进一步研究来证实。Feng 等^[49] 研究发现 miRNA-34a 在人 PCO 囊膜组织中的表达显著降低,miRNA-34a 可通过下调晶状体上皮细胞内酪氨酸蛋白激酶 Met(c-Met)蛋白的表达来调节细胞增生和迁移,从而对 PCO 发挥抑制作用。PCO 中表达变化的 miRNA 见表 4。

表 4 在 PCO 中表达变化的 miRNA

miRNA	变化情况	相关因子或通路	参考文献
miRNA-30a	下调	E-cadherin, FN	[41-42]
miRNA-26b	下调	Smad4, COX-2, EZH2	[43-44]
miRNA-486-5p	下调	Smad2, p-Smad2, Smad3	[45]
miRNA-204-5p	下调	TGF- β /Smad	[46]
miRNA-204	下调	Meis, Runt	[47]
miRNA-184	上调/下调		[47-48]
miRNA-34a	下调	c-Met	[49]

注: E-cadherin: 上皮型钙粘蛋白; FN: 纤维连接蛋白; TGF: 肿瘤坏死因子; c-Met: 酪氨酸蛋白激酶受体

4 展望

白内障的发生机制与晶状体上皮细胞的异常凋亡及 EMT 有关,晶状体上皮细胞凋亡是所有非先天性白内障发生的共同生物学基础^[50-51]。近年来,已有越来越多的研究证实 miRNA 与白内障的发生有一定相关性,但 miRNA 在晶状体中的表达情况及其对白内障的影响还有待进一步深入研究。随着研究

方法的不断改进,miRNA 在晶状体中的表达谱将更加完善,其在白内障发生和发展中的作用机制也将被进一步阐释。目前手术治疗仍是白内障的唯一有效治疗手段,但对 miRNA 的深入研究将为白内障的预防及治疗提供新的靶点及思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu CH, Huang S, Britton WR, et al. MicroRNAs in vascular eye diseases[J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 649 [2021-06-28]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963809>. DOI: 10.3390/ijms21020649.
- [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. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.
- [3] Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans* [J]. Science, 2001, 294(5543): 858-862. DOI: 10.1126/science.1065062.
- [4] Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2017, 28(1): 98-103. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000340.
- [5] Leske MC, Sperduto RD. The epidemiology of senile cataracts: a review [J]. Am J Epidemiol, 1983, 118(2): 152-165. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113625.
- [6] Podshivalova K, Salomon DR. MicroRNA regulation of T-lymphocyte immunity: modulation of molecular networks responsible for T-cell activation, differentiation, and development [J]. Crit Rev Immunol, 2013, 33(5): 435-476. DOI: 10.1615/critrevimmunol.2013006858.
- [7] Smibert P, Lai EC. A view from Drosophila: multiple biological functions for individual microRNAs [J]. Semin Cell Dev Biol, 2010, 21(7): 745-753. DOI: 10.1016/j.semcdb.2010.03.001.
- [8] 唐雷,徐曼华,王妍茜,等. miR-34a-5p 通过调节 Nrf2-Keap1 信号通路介导年龄相关性白内障氧化应激的实验研究 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(7): 635-639. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2019.04160. Tang L, Xu MH, Wang YX, et al. MiR-34a-5p mediates oxidative stress in age-related cataract via regulating Nrf2-Keap1 signal pathway [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2019, 39(7): 635-639. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2019.04160.
- [9] 李琪,李英卓. 糖尿病性白内障发病机制和药物治疗的研究进展 [J]. 河北医药, 2019, 41(3): 452-455. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.03.033. Li Q, Li YZ. Research progresses of pathogenesis and drug therapy of diabetic cataract [J]. Hebei Med J, 2019, 41(3): 452-455. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.03.033.
- [10] 陈春丽,贾璐,贾新国,等. 先天性白内障发病与治疗的相关研究 [J]. 中国实用眼科杂志, 2017, 35(10): 954-960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2017.10.004.
- [11] 汤欣,李华,苑晓勇. 重视后发性白内障防治的应用基础研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(3): 161-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.03.001. Tang X, Li H, Yuan XY. Attaching more importance to basic researches on targeting prevention and treatment of posterior capsular opacification [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(3): 161-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.03.001.
- [12] Asbell PA, Dualan I, Mindel J, et al. Age-related cataract [J]. Lancet, 2005, 365(9459): 599-609. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17911-2.
- [13] Tsonis PA, Call MK, Grogg MW, et al. MicroRNAs and regeneration: *let-7* members as potential regulators of dedifferentiation in lens and inner ear hair cell regeneration of the adult newt [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 362(4): 940-945. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.08.077.
- [14] Frederikse PH, Donnelly R, Partyka LM. miRNA and Dicer in the

- mammalian lens; expression of brain-specific miRNAs in the lens [J]. *Histochem Cell Biol*, 2006, 126(1): 1-8. DOI: 10. 1007/s00418-005-0139-0.
- [15] Wu C, Lin H, Wang Q, et al. Discrepant expression of microRNAs in transparent and cataractous human lenses [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(7): 3906-3912. DOI: 10. 1167/iovs. 11-9178.
- [16] Wu CR, Ye M, Qin L, et al. Expression of lens-related microRNAs in transparent infant lenses and congenital cataract [J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(3): 361-365. DOI: 10. 18240/ijo. 2017. 03. 06.
- [17] Wu X, Long E, Lin H, et al. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract; a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28564 [2021-07-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334676>. DOI: 10. 1038/srep28564.
- [18] Anand D, Al Saai S, Shrestha SK, et al. Genome-wide analysis of differentially expressed miRNAs and their associated regulatory networks in lenses deficient for the congenital cataract-linked tudor domain containing protein TDRD7 [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 615761 [2022-02-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33665188>. DOI: 10. 3389/fcell. 2021. 615761.
- [19] Tang S, Di G, Hu S, et al. AQP5 regulates vimentin expression via miR-124-3p. 1 to protect lens transparency [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 205: 108485 [2022-02-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33582182>. DOI: 10. 1016/j. exer. 2021. 108485.
- [20] 陈佳惠, 唐雅婷, 蒋永祥, 等. 年龄相关性白内障的流行病学研究 [J]. *国际眼科纵览*, 2019, 43(3): 189-93. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-5803. 2019. 03. 010.
- Chen JH, Tang YT, Jiang YX, et al. Epidemiologic studies of age-related cataract [J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2019, 43(3): 189-93. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-5803. 2019. 03. 010.
- [21] Keel S, He M. Risk factors for age-related cataract [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 46(4): 327-328. DOI: 10. 1111/ceo. 13309.
- [22] 解晓丹, 赵江月, 赵芳坤, 等. miR-204 调控 SIRT1 在人晶状体上皮细胞凋亡中机制研究 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2017, 35(5): 527-532. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2017. 05. 022.
- Xie XD, Zhao JY, Zhao FK, et al. Regulation mechanism of miR-204 targeted SIRT1 in human lens epithelial cell apoptosis [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2017, 35(5): 527-532. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2017. 05. 022.
- [23] Cheng T, Xu M, Qin B, et al. lncRNA H19 contributes to oxidative damage repair in the early age-related cataract by regulating miR-29a/TDG axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6131-6139. DOI: 10. 1111/jcmm. 14489.
- [24] Wang S, Guo C, Yu M, et al. Identification of H₂O₂ induced oxidative stress associated microRNAs in HLE-B3 cells and their clinical relevance to the progression of age-related nuclear cataract [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 93 [2021-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653565>. DOI: 10. 1186/s12886-018-0766-6.
- [25] 柏凌, 李鹏, 陈凌, 等. MicroRNA 在氧化应激诱导晶状体上皮细胞凋亡中作用的初步研究 [J]. *国际眼科杂志*, 2014, (10): 1770-1772. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2014. 10. 07.
- Bai L, Li P, Chen L, et al. MicroRNA profiling on oxidative stress induced apoptosis of human lens epithelium [J]. *Int Eye Sci*, 2014, (10): 1770-1772. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2014. 10. 07.
- [26] Qin Y, Zhao J, Min X, et al. MicroRNA-125b inhibits lens epithelial cell apoptosis by targeting p53 in age-related cataract [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(12 Pt A): 2439-2447. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2014. 10. 002.
- [27] 李晓彤, 秦宇, 赵江月, 等. 微小 RNA-133b 对紫外线诱导的晶状体上皮细胞凋亡的抑制作用及其调控机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(11): 977-983. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 11. 005.
- Li XT, Qin Y, Zhao JY, et al. Inhibitory effects of microRNA-133b on ultraviolet-induced apoptosis of lens epithelial cells and its mechanism [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(11): 977-983. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 11. 005.
- [28] Lu B, Christensen IT, Ma LW, et al. miR-211 regulates the antioxidant function of lens epithelial cells affected by age-related cataracts [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(3): 349-353. DOI: 10. 18240/ijo. 2018. 03. 01.
- [29] 施展, 王超, 王峰. miR-211 抑制剂靶向上调 Notch22 介导 β -晶体蛋白 B2 表达参与年龄相关性白内障进程研究 [J]. *国际免疫学杂志*, 2019, 42(5): 449-455. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4394. 2019. 05. 001.
- Shi Z, Wang C, Wang F. miR-211 inhibitor up-regulates the progression of age-related cataract by targeting Notch22-mediated expression of β -crystallin B2 [J]. *Int J Immunol*, 2019, 42(5): 449-455. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4394. 2019. 05. 001.
- [30] Shi Z, Su Y, Wang F, et al. Downregulation of microRNA-181a attenuates hydrogen peroxide-induced human lens epithelial cell apoptosis *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 6009-6015. DOI: 10. 3892/mmr. 2018. 8608.
- [31] 秦宇, 张劲松, 罗文婷, 等. miR-181a 和 miR-181b 调控 bcl-2 影响白内障发生机制研究 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2015, 33(5): 488-492. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2015. 05. 011.
- Qin Y, Zhang JS, Luo WT, et al. Research of miR-181a and miR-181b targeted bcl-2 in the pathogenesis of cataract [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2015, 33(5): 488-492. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2015. 05. 011.
- [32] 秦宇, 赵江月, 闵晓洁, 等. miR-204 调控 Bcl-2 家族在年龄相关性白内障发病过程中机制研究 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2015, 33(4): 387-391. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2015. 04. 015.
- Qin Y, Zhao JY, Min XJ, et al. Mechanism of miR-204 targeted Bcl-2 family in the pathogenesis of cataract [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2015, 33(4): 387-391. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2015. 04. 015.
- [33] 苏现华, 王晔, 黄钰森. miR-204 对年龄相关性白内障 LECs 的抗氧化损伤作用及其机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(3): 227-233. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 03. 008.
- Su XH, Wang Y, Huang YS. Anti-oxidative effects of miR-204 on LECs in age-related cataract [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(3): 227-233. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 03. 008.
- [34] Zhou W, Xu J, Wang C, et al. miR-23b-3p regulates apoptosis and autophagy via suppressing SIRT1 in lens epithelial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(12): 19635-19646. DOI: 10. 1002/jcb. 29270.
- [35] Zhu J, Gong L, Zhao B. MicroRNA-4328 promotes lens epithelial cell apoptosis by targeting NLR family, apoptosis inhibitory protein in age-related cataract [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(2): 149-157. DOI: 10. 1002/cbf. 3453.
- [36] 孙炎, 李颖, 范丹. SD 大鼠在高血糖刺激下晶状体上皮细胞中 miRNA-29a-5p 的变化 [J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2015, 15(66): 20-21. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-3141. 2015. 66. 015.
- [37] Sun Y, Lu CM, Song Z, et al. Expression and regulation of microRNA-29a and microRNA-29c in early diabetic rat cataract formation [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(12): 1719-1724. DOI: 10. 18240/ijo. 2016. 12. 03.
- [38] 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 [J/OL]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): BSR20170695 [2021-09-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28679650>. DOI: 10. 1042/BSR20170695.
- [39] Zhang L, Wang Y, Li W, et al. MicroRNA-30a regulation of epithelial-mesenchymal transition in diabetic cataracts through targeting SNAI1 [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1117 [2021-09-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442786>. DOI: 10. 1038/s41598-017-01320-3.
- [40] Yang J, Zhao S, Tian F. SP1-mediated lncRNA PVT1 modulates the proliferation and apoptosis of lens epithelial cells in diabetic cataract via miR-214-3p/MMP2 axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 554-561. DOI: 10. 1111/jcmm. 14762.



- [41] Li H, Song H, Yuan X, et al. miR-30a reverses TGF- β 2-induced migration and EMT in posterior capsular opacification by targeting Smad2[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(4): 3899-3907. DOI: 10.1007/s11033-019-04833-4.
- [42] 马君择, 柏凌, 刘子瑶, 等. 微小 RNA-30a 在后发性白内障中对上皮间质转化的调控机制[J]. 兰州大学学报(医学版), 2018, 44(4): 16-22. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2018.04.003. Ma JZ, Bai L, Liu ZY, et al. Mechanism of miR-30a regulates epithelial-mesenchymal transition in posterior capsule opacification[J]. J Lanzhou Univ (Medical Sciences), 2018, 44(4): 16-22. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2018.04.003.
- [43] Dong N, Xu B, Benya SR, et al. MiRNA-26b inhibits the proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 396(1-2): 229-238. DOI: 10.1007/s11010-014-2158-4.
- [44] Dong N, Xu B, Xu J. EGF-mediated overexpression of Myc attenuates miR-26b by recruiting HDAC3 to induce epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells[J/OL]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 7148023[2021-09-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29977916>. DOI: 10.1155/2018/7148023.
- [45] Liu B, Sun J, Lei X, et al. MicroRNA-486-5p suppresses TGF- β 2-induced proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells by targeting Smad2 [J]. J Biosci, 2017, 42(4): 575-584. DOI: 10.1007/s12038-017-9709-2.
- [46] Wang Y, Li W, Zang X, et al. MicroRNA-204-5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(1): 323-332. DOI: 10.1167/iovs.12-10904.
- [47] Hoffmann A, Huang Y, Suetsugu-Maki R, et al. Implication of the miR-184 and miR-204 competitive RNA network in control of mouse secondary cataract[J]. Mol Med, 2012, 18: 528-538. DOI: 10.2119/molmed.2011.00463.
- [48] Hughes AE, Bradley DT, Campbell M, et al. Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract [J]. Am J Hum Genet, 2011, 89(5): 628-633. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.09.014.
- [49] Feng D, Zhu N, Yu C, et al. MicroRNA-34a suppresses human lens epithelial cell proliferation and migration via downregulation of c-Met [J]. Clin Chim Acta, 2019, 495: 326-330. DOI: 10.1016/j.cca.2019.04.060.
- [50] Zhang Z, Yao K, Jin C. Apoptosis of lens epithelial cells induced by high concentration of glucose is associated with a decrease in caveolin-1 levels [J]. Mol Vis, 2009, 15: 2008-2017.
- [51] Takamura Y, Kubo E, Tsuzuki S, et al. Apoptotic cell death in the lens epithelium of rat sugar cataract [J]. Exp Eye Res, 2003, 77(1): 51-57. DOI: 10.1016/s0014-4835(03)00083-6.

(收稿日期: 2021-09-27 修回日期: 2022-02-28)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件: (1) 参与课题的选题和实验设计, 参与实验资料的收集、分析和论证。(2) 参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3) 能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修, 能够答辩并承担责任。(4) 对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者, 应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位, 于文末列出论文整理者的姓名, 并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方, 每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定, 则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定, 在编排过程中不宜变更或增减, 尤其是通信作者和前三名作者, 若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音, 列于英文文题之下。

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定, 具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为 2 条时本刊采用 ng/(kg·min) 的形式, 而不用 ng/kg/min 的形式。应尽可能使用单位符号, 也可以与非物理单位(如: 人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位, 如: 次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值, 括号内写旧制单位数值; 如果同一计量单位反复出现, 可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数, 然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位, 当参量与其公差的单位相同时, 单位可只写 1 次, 即加圆括号将数值组合, 置共同单位符号于全部数值之后。例如: “75.4 ng/L \pm 18.2 ng/L” 可以表示为 “(75.4 \pm 18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字, 如吸光度(旧称光密度)的符号为 *A*。

根据国家质量监督局和卫生部联合发出的质技监局函[1998]126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》, 凡是涉及人体及动物体内的压力测定, 可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位, 但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa)。

(本刊编辑部)