

微小 RNA-21 在眼科疾病发生和发展中的作用

孙吉君^{1,2,3} 综述 阮庆国² 史伟云^{1,2,3} 审校

¹山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院(山东省眼科医院), 济南 250021; ²山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 青岛 266071;

³山东第一医科大学眼科学院, 济南 250000

通信作者: 史伟云, Email: weiyunshi@163.com

【摘要】 微小 RNA (miRNA) 是可以调节基因表达的短链非编码 RNA。miR-21 是较早发现的人类 miRNA 之一, 其作为癌基因参与转录后基因调控, 在细胞增生、凋亡和分化中都起着重要作用; 此外, miR-21 可促进炎症反应, 在免疫系统功能的调节中也起着关键作用。近年来研究发现, miR-21 不仅可在角膜成纤维细胞、视网膜色素上皮细胞、视网膜微血管内皮细胞、视网膜小胶质细胞等细胞中检测到, 也在视网膜母细胞瘤、葡萄膜肿瘤、角膜碱烧伤、增生性玻璃体视网膜病变、糖尿病视网膜病变和葡萄膜炎等眼科疾病的发生和发展中起重要作用。抑制 miR-21 可以治疗视网膜母细胞瘤及由角膜新生血管、糖尿病视网膜病变引起的视力丧失, 过表达 miR-21 能够促进角膜上皮愈合, 治疗原发性开角型青光眼和视网膜变性等疾病。本文将对国内外近年来有关 miR-21 在眼科疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】 微小 RNA; 眼科疾病; 微小 RNA-21; 基因调控

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81530027); 泰山学者计划项目 (20150215); 青岛市科技惠民示范引导专项项目 (21-1-4-rkjk-11-nsh)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191007-00428

Role of microRNA-21 in the occurrence and development of ophthalmic diseases

Sun Jijun^{1,2,3}, Ruan Qingguo², Shi Weiyun^{1,2,3}

¹Eye Institute of Shandong First Medical University, Eye Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Eye Hospital), Jinan 250021, China; ²State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Qingdao 266071, China; ³School of Ophthalmology, Shandong First Medical University, Jinan 250000, China

Corresponding author: Shi Weiyun, Email: weiyunshi@163.com

【Abstract】 MicroRNA (miRNA) is a short noncoding RNA, which can regulate gene expression. miR-21 is one of the human miRNAs identified earlier. As an oncovirus, it is involved in the post-transcriptional regulation of gene and plays important roles in cell proliferation, apoptosis and differentiation. In addition, miR-21 promotes inflammatory responses and also plays a key role in regulating the function of immune system. Recent studies have shown that miR-21 could be detected in corneal fibroblasts cells, retinal pigment epithelial cells, retinal microvascular endothelial cells, retinal microglia and other eye-derived cells. Furthermore, miR-21 plays an important part in the development of various eye diseases including retinoblastoma, uveal melanoma, corneal alkali burn, proliferative vitreoretinopathy, diabetic retinopathy and uveitis. Further studies have shown that inhibited expression of miR-21 can treat retinoblastoma and rescue vision loss caused by corneal neovascularization and diabetic retinopathy, while overexpression of miR-21 can promote corneal epithelial healing and treat primary open-angle glaucoma and retinal degeneration. This review summarized the recent research progress of the role of miR-21 in eye diseases.

【Key words】 MicroRNA; Eye diseases; MicroRNA-21; Regulation of gene

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81530027); Taishan Scholar Program (20150215); Qingdao Science and Technology Demonstration and Guidance Project (21-1-4-rkjk-11-nsh)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191007-00428

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是长度约为 22 个核苷酸的非编码 RNA, 广泛存在于真核物种中, 在 RNA 沉默和基因表达的转录后调控中起作用^[1]。每个 miRNA 都能够调控几个, 甚至几百个靶基因的表达, 并参与胚胎发育、免疫反应、炎症、肿瘤发生以及细胞生长和增生等重要过程^[2]。miR-21 位于第 17 号染色体转膜蛋白 49 基因的第 10 号内含子上^[3], 是较早发现的人类 miRNA 之一。研究表明 miR-21 作为抗凋亡基因在多种细胞类型中起作用^[4-5], 目前已发现并证实的 miR-21 靶基因有几十种, 其中很多与肿瘤的发生和发展有着密切关系, 如程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 抑制细胞生长, 染色体 10 上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因 (phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 抑制细胞增生和迁移, B 淋巴瘤 2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 抑制细胞凋亡, 组织金属蛋白酶抑制因子 3 (tissue inhibitor of metalloproteinase 3, TIMP3) 参与胞外信号引导细胞凋亡等^[6]。miR-21 通过调控上述靶基因, 在细胞生长、代谢等病理生理过程尤其是肿瘤细胞增生、分化、凋亡、侵袭、转移等过程中发挥重要作用。最近的研究表明, miR-21 可促进炎症反应, 在免疫系统功能的调节中也起着关键作用^[7]。虽然 miR-21 在非活化 T 细胞和抗原呈递细胞中维持低表达水平, 但是这些细胞激活后 miR-21 的表达显著上调^[8-10]。Ruan 等^[11]发现 miR-21 通过负调控其靶基因肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 类似蛋白 2 的表达, 从而抑制活化 T 细胞的凋亡。miR-21 可在角膜成纤维细胞、视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞、视网膜微血管内皮细胞 (retinal microvascular endothelial cells, RMEC) 等正常眼部细胞中表达; 在疾病状态下, miR-21 可在角膜移植排斥的角膜组织、碱烧伤后的角膜组织、视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 肿瘤组织、增生性玻璃体视网膜病患者的玻璃体液、青光眼患者的房水和受损的小梁网细胞中表达。进一步研究表明, miR-21 在众多眼科疾病的发生和发展中发挥重要的调控作用, 并且靶向 miR-21 可能是预防或治疗多种眼科疾病的潜在方法。本文就 miR-21 在眼科疾病中的研究进展做一综述。

1 miR-21 与角膜疾病

1.1 miR-21 与角膜移植排斥

我国角膜盲患者约 400 万, 角膜移植手术是这些盲人复明的重要手段, 而术后免疫排斥反应是导致手术失败的最主要原因。Wang 等^[12]通过基因芯片分析发现, 在异系小鼠角膜移植排斥组中 miR-21 表达较同系自体角膜移植组并无显著改变; 但 Lu 等^[13]通过对大鼠移植角膜深度测序发现, miR-21-5P 在同系角膜移植中较正常角膜升高, miR-21-3P 在异系角膜移植中表达高于同系角膜移植。我们认为结果不一致的原因主要是由于两者所采用的分析方法及研究动物种系不同, Wang 等^[12]采用 miRCURY LNA 阵列平台分析数据, Lu 等^[13]采用深度测序的方法以每百万转录数标准化各组 miRNA 的水平分析数据。可以看出 Lu 等^[13]采用的检测及数据分析方法灵敏度更高, 但是以上 2 种研究均未行角膜组织细胞分离, 未研究

miR-21 在角膜上皮、基质、内皮细胞中的表达是否发生改变。可见, miR-21 在角膜移植排斥中是否存在表达水平的改变及其作用、机制仍需进一步研究。

1.2 miR-21 与角膜碱烧伤

眼化学性烧伤是由化学物品的溶液、粉尘或气体接触眼部所致, 多发生在化工厂、实验室或施工场所, 其中酸碱烧伤最为常见, 是临床常见、处理棘手的眼外伤之一。近期研究发现, miR-21 可以调控角膜碱烧伤后新生血管的形成。Zhang 等^[14]在小鼠碱烧伤动物模型中观察到 miR-21 在损伤后的角膜组织中表达显著增加, 其表达与血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 的 mRNA 及蛋白质表达水平呈显著正相关; 并且, 使用 miR-21 拮抗剂可以有效抑制角膜碱烧伤后 VEGF-A 和 HIF-1 α 的表达; 抑制 miR-21 可能通过 Sprouty 2/4 介导的磷酸化细胞外信号调节激酶失活改善角膜新生血管的形成。由此可见, 靶向 miR-21 可能可以用来预防或治疗由角膜新生血管引起的视力丧失。

1.3 miR-21 与颗粒状角膜营养不良 2 型

颗粒状角膜营养不良 2 型 (granular corneal dystrophy type 2, GCD2) 是由染色体 5q31 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 诱导基因 (TGFBI) 中的点突变 (R124H) 引起的常染色体显性遗传病。研究发现 miR-21 与该病的发生相关。据报道 miR-21 是参与 TGFBI 调节的主要 miRNA, 可通过使 TGFBI mRNA 去稳定化负调节 TGFBI 蛋白水平, 而 TGFBI 蛋白水平可影响 GCD2 表型^[15]。虽然 miRNA 阵列实验显示野生型和 GCD2 纯合子角膜成纤维细胞之间的 miR-21 表达水平没有显著差异。但是, miR-21 水平与角膜成纤维细胞中 TGFBI 的 mRNA 和蛋白水平呈正相关。TGF- β 1 诱导角膜成纤维细胞表达 miR-21, miR-21 可以通过靶向 TGFBI 的 3'UTR 下调 TGFBI 的基因表达。由此可见, miR-21 和促进 TGF- β 信号传导的药物可能具有治疗 TGFBI 相关角膜营养不良的潜力。

2 miR-21 与青光眼

青光眼是全世界第二位致盲性眼病, 可导致永久性视神经损害, 表现为视神经损伤、视野缺损、眼压升高或正常。近期研究发现 miR-21 在青光眼发病过程中起到重要作用。通过收集青光眼患者房水, 行细胞外 miRNA 分析得出 miR-21 是青光眼患者中显著改变的 miRNA, 并且经 H₂O₂ 处理后的小梁网细胞外液可检测到大量 miR-21 表达^[16]。研究表明 miR-21 和 Fas 配体的表达之间存在负相关, Fas 配体是外在 (即线粒体外) 细胞凋亡途径的主要激活因子。缺氧小胶质细胞激活后, Fas 配体的过量产生诱导神经细胞凋亡, 而 miR-21 的异位表达部分可保护神经元免受由缺氧激活的小胶质细胞引起的细胞死亡^[17]。实际上, miR-21 可抑制细胞凋亡^[18]; 而在青光眼发生期间, 小梁网细胞可以通过 Fas/FasL 途径被刺激, 进而引起细胞凋亡^[19]。此外, miR-21 的表达由活性氧物质诱导, 并通过核因子 κ B 和 ERK 1/2 信号通路抑制小胶质细胞活化^[20-21]。因此, 来自受损小梁网的 miR-21 释放可以被解释为旨在限制小

梁网中的凋亡细胞损失和减弱神经胶质细胞活化的适应性反应,由此推测,miR-21 的表达可延缓青光眼的进展。

Tan 等^[22]发现,原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)患者房水中 miR-21-5P 的表达降低。进一步研究发现,miR-21-5P 可以通过促进 PTEN 及内皮型一氧化氮合酶信号通路增加 Schlemm 管内皮细胞的通透性,促进房水流出;通过靶向 SMAD7 和 FGF18 以促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)9 降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)来降低眼压;通过抑制 ras 同源物基因家族成员 B(ras homolog gene family member B, RhoB)调节 Schlemm 管内皮细胞的收缩性及抑制 TIMP3 调节 ECM 的更新促进房水流出,从而治疗 POAG。

3 miR-21 与眼底疾病

3.1 miR-21 与增生性玻璃体视网膜病变

增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是视网膜表面发生的无血管、纤维细胞性的膜增生,是引起视网膜再脱离的主要原因。研究表明玻璃体中 miR-21 水平升高与视网膜纤维化相关^[24],RPE 细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在视网膜纤维化中起关键作用。Usui-Ouchi 等^[24]研究发现,miR-21 在人 RPE 细胞中的表达是通过 TGF- β 诱导的,且在高葡萄糖培养条件下表达升高,表明 miR-21 表达与 PVR 的进展呈正相关。更进一步的增益和功能丧失研究结果表明,miR-21 促进人 RPE 细胞株 ARPE-19 细胞的增生和迁移,而不影响 EMT 相关的基因表达。总之,miR-21 参与视网膜纤维化的发展,并且可能成为 PVR 的新标记。

3.2 miR-21 与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是指因高血糖导致眼组织的微血管发生病变,表现为毛细血管的周细胞坏死,随后内皮细胞变薄,屏障功能受损,血管内的液体成分由管内渗出到组织中,最终造成视网膜病变和功能障碍。我国糖尿病患者中 DR 患病率为 44.0%~41.3%,是 50 岁以上患者主要的致盲原因。

miR-21 因参与调节视网膜新生血管的生成与此类疾病的发展相关。除了高糖培养下上调 VEGF 表达以外,miR-21 可以在缺血缺氧环境中下调色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)的表达。有研究报道 miR-21 在缺血性视网膜病变的 RPE 细胞中表达增加,因为缺氧诱导的 miR-21 表达有助于增加视网膜内皮细胞中 MMP2 和 MMP9 活性,而缺血性视网膜中 MMP2 和 MMP9 活性的增加与 PEDF 蛋白水解降解有关。故而 miR-21 可以通过其阻断过氧化物酶体增殖激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR α)表达的能力从而下调 PEDF 表达^[25]。

由于视网膜血管内皮细胞对于血管生成是必需的,并且参与维持屏障选择性和血管的张力。Guduric-Fuchs 等^[26]通过牛 RMEC 深度测序发现,与内皮细胞相关的高表达 miRNA 中 miR-21 表达最多,miR-21 抑制剂显著降低了 RMEC 的增生、迁

移和血管形成能力。由此可以推测 miR-21 参与调节视网膜新生血管的生成。

进一步对缺氧条件下的人视网膜内皮细胞和氧诱导视网膜病变的研究表明,TIMP3 是 STAT3/miR-21 途径的下游靶标,在氧诱导视网膜病变小鼠模型中,通过特异性反义阻断 miR-21 可以增加 TIMP3 表达从而抑制视网膜新生血管形成^[27]。可见 miR-21 在缺血性视网膜病变中中介导 STAT3 促血管生成作用,因此阻断其表达可作为防治视网膜新生血管的潜在方法。

此外,通过观察静息、促血管及抗血管生成条件下的人 RMEC 发现,促血管条件较静息条件 miR-21 表达下调^[28]。Jiang 等^[29]研究发现 DR 患者外周血中 miR-21 含量与 DR 严重程度呈正相关。经高糖培养的 ARPE-19 细胞中可检测出 miR-21 的表达显著上调,同时肾素受体、VEGF 和 VEGFR2 高表达,相关机制研究表明高葡萄糖诱导的 miR-21 通过 ERK 信号传导调节 VEGF 的表达^[30]。过表达 miR-21 可能通过抑制 PTEN 的表达激活 PI3K/Akt/VEGF 信号通路,刺激 DR 大鼠的视网膜血管内皮细胞,促进新生血管生成^[31],这些发现对靶向 miR-21 在 DR 中调控新生血管生成具有重要意义。

miR-21 除了参与 DR 新生血管的形成,还可以通过调控视网膜神经细胞凋亡影响 DR 的发生和发展。人 RMEC 体外研究表明高糖可以增加 miR-21-5p、VEGF、VEGFR2 的表达和细胞增殖活性;抑制 miR-21-5p 可减少高葡萄糖诱导的人 RMEC 增生、迁移及血管形成,这些作用可能部分依赖于 PI3K/AKT 和 ERK 通路通过其靶蛋白 maspin 的调节^[32]。此外,研究链脉佐菌素诱导糖尿病大鼠模型发现,miR-21 通过下调 PDCD4 可以促进糖尿病大鼠视网膜神经细胞凋亡,抑制 miR-21 可使视网膜神经细胞存活率显著增加,凋亡率显著降低^[33]。

同样,Chen 等^[34]发现 miR-21 过表达、db/db 小鼠(2 型糖尿病模型)视网膜中 PPAR α 水平降低,这种改变在棕榈酸处理的视网膜内皮细胞中同样存在,miR-21 通过抑制 PPAR α 的 mRNA 翻译来靶向 PPAR α 。敲除 miR-21 可阻止 PPAR α 减少,缓解微血管损伤,改善炎症,并减少 db/db 小鼠视网膜中的细胞凋亡。进一步研究表明,玻璃体腔注射 miR-21 抑制剂可减少 PPAR α 下调,改善 db/db 糖尿病小鼠的视网膜炎。因此,DR 患者外周血中 miR-21 的水平可以评估 DR 的严重程度,抑制 miR-21 可以作为 DR 的潜在治疗方法。

4 miR-21 与视神经损伤

视神经损伤是不可逆视力损害的主要原因,甚至可致盲。星形胶质细胞过度活化不利于视神经损伤后视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)的修复和恢复。对大鼠视神经损伤模型的研究表明,抑制 miR-21 减弱了星形胶质细胞的过度活化和胶质瘢痕形成,从而通过调节表皮生长因子受体途径促进轴突再生。抑制 miR-21 不仅可以增强轴突再生,还能促进视神经损伤大鼠模型中闪光视觉诱发电位的功能恢复^[35]。同样,Li 等^[36]的研究揭示了抑制 miR-21 可通过调节大鼠视神经损伤后 Müller 胶质细胞增生,促进 RGC 存活、视网膜神经纤维层增厚和 RGC 功能的恢复。因此,抑制 miR-21 可用于视神经

损伤的治疗。

但是,在氧葡萄糖剥夺和黄芪甲苷处理的 RGC 细胞株 RGC-5 中 miR-21 的表达显著上调,上调的 miR-21 激活 PTEN-PI3K/AKT 和 Wnt/ β -catenin 信号传导途径,减少 RGC-5 细胞损伤,提示黄芪甲苷或许可以通过高表达 miR-21 来治疗视神经损伤^[37]。miR-21 调控 RGC 存活不一致的原因可能有以下 2 个:(1)所研究的细胞种类不同,一类是视神经损伤模型的体内研究,另一类是细胞株的体外研究;(2)刺激的条件不一样,一类是诱导的视神经损伤模型,细胞处在复杂的炎症微环境中;另一类是氧葡萄糖剥夺下使用黄芪甲苷单一因素处理细胞。而且目前对于 RGC-5 细胞株存在争议,部分研究者认为此细胞株是小鼠的光受体细胞系,不能代表 RGC。可见,关于 miR-21 对 RGC 存活的调控需要进一步系统的探讨,为 miR-21 用于人视神经损伤性疾病的治疗提供理论依据。

5 miR-21 与眼部肿瘤

5.1 miR-21 与 RB

RB 是由 2 个等位基因(*Rb1* 基因)上的突变引起的儿童眼部疾病。*Rb1* 和其他相关基因可以通过 miRNA 与其靶点互补配对来调节。miR-21 具有靶向几种肿瘤抑制基因(包括 PDCD4)的致癌潜力,并调节肿瘤进展和转移^[38]。

已有研究发现,RB 组织样本及 RB 细胞系 HXO-RB44 细胞中 miR-21 的水平高于视网膜正常组织中的表达,抗 miR-21 在体外通过下调的磷酸化信号传导途径导致 RB 细胞增生、迁移和集落形成显著抑制^[39]。在 RB 细胞系 Weri-Rb-1 细胞中,miR-21 抑制剂可以抑制肿瘤细胞活力,通过调节 PDCD4、Bax 和 Bcl-2 的水平来增加肿瘤细胞凋亡率^[40]。同时,通过抑制 MMP2 和 MMP9 的蛋白水平抑制肿瘤细胞迁移和侵袭,并显著影响 PTEN、PI3K 和 p-AKT 的表达,表明 miR-21 抑制剂通过 PTEN/PI3K/AKT 信号途径抑制肿瘤细胞增生、迁移和侵袭。可见,靶向 miR-21 能够通过多种途径抑制 RB 进展,可以作为 RB 的治疗靶点。

5.2 miR-21 与葡萄膜肿瘤

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人常见的眼内恶性肿瘤,起源于虹膜、睫状体或脉络膜中的黑色素细胞。近期研究发现,在 UM 患者血清及瘤体组织中 miR-21-5p 显著上调,并且其可能通过抑制 *P53* 基因并增加 LIM 和 SH3 蛋白 1 的表达来促进肿瘤细胞的增生及转移^[41-42]。

6 miR-21 与葡萄膜炎

葡萄膜炎是虹膜、睫状体及脉络膜组织炎症的总称,广义上还包括葡萄膜、视网膜、视网膜血管、玻璃体的炎症,是主要的致盲原因之一。研究发现 miR-21 与葡萄膜炎的发生相关。Ishida 等^[43]在实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)小鼠模型中通过 miRCURY LNA 阵列平台发现 miR-21 表达显著上调;实时荧光定量 PCR 结果显示,去除角膜及晶状体的眼组织细胞中,miR-21 于建模后第 7 天开始上调,至建模第 21 天表达水平最高,至建模第 28 天仍维持

较高水平。Hsu 等^[44]在实验性自身免疫性前葡萄膜炎大鼠模型中发现 miR-21 在虹膜睫状体中表达,其表达水平至建模第 10 天先升高而后下降,至建模第 25 天显著降低;Watanabe 等^[45]在 EAU 大鼠模型中发现建模第 14 天及第 21 天 miR-21 在视网膜中表达升高。同期,Rossi 等^[46]发现在内毒素诱导的大鼠葡萄膜炎模型中,使用消退素 1 联合脂多糖玻璃体腔注射较单纯脂多糖玻璃体腔注射诱导的大鼠模型 B 和 T 淋巴细胞减少,miR-21 表达上调。此外,Choi 等^[47]发现 miR-21 在白塞病患者外周血中表达上调,且在单纯疱疹病毒诱导的白塞病小鼠模型中,miR-21 在淋巴结中表达上调。实验中使用药物降低 miR-21 表达水平可以改善白塞病小鼠的症状,抑制 miR-21 不仅导致血清 IL-17 和 IL-6 水平下调, PDCD4、RhoB、程序性死亡受体 1、IL-12p35 和 Toll 样受体 4 的表达水平也受调节而发生变化,但是葡萄膜炎发病情况及变化此研究并未见报道。此外,研究发现,miR-21 可促进 Th17 细胞分化,在免疫调控中发挥重要作用。Th17 细胞分化在 EAU 的发生和发展中起重要作用^[48],并且 miR-21 在疾病中表达显著上调,但对于 miR-21 是否通过促进 Th17 细胞分化调控 EAU 的发生和发展尚不明确,目前正在利用 miR-21 缺失的小鼠进行相关研究。

7 miR-21 与其他眼科疾病

近年来,外泌体作为信号分子调节细胞状态与功能成为研究热点。Morris 等^[49]研究发现,RPE 细胞外泌体介导的 miR-21 转移入小胶质细胞影响了 p53 通路下游基因的表达,有助于调节衰老视网膜中的小胶质细胞功能,这一信号传递方式可能是 RPE 细胞衰老过程中与慢性炎症相关的信号传递机制,可见靶向 miR-21 有望治疗年龄相关性黄斑变性。

Deng 等^[50]近期研究发现,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)外泌体中的 miR-21 通过靶向 PDCD4 对 N-甲基-N-亚硝基脲诱导的感光细胞凋亡和视网膜功能障碍有治疗作用,可以治疗视网膜变性^[50]。

另外,Zhang 等^[51]研究发现,过表达 miR-21 或抑制 Sprouty2 降低了细胞角蛋白(cytokeratin, CK)-3 和 CK-12 的水平并促进了角膜上皮细胞的 EMT,从而促进角膜上皮损伤修复;Liu 等^[52]进一步研究发现,人脐带 MSC 衍生的小细胞外囊泡可以通过转移 miR-21 抑制 PTEN 来促进角膜上皮伤口的恢复,提示 miR-21 可成为一种新的角膜伤口修复治疗剂。

虽然 miR-21 眼部相关研究近年来已取得一定成果,然而仍有很多问题尚未解决,譬如 miR-21 与许多眼科疾病具有一定的相关性,其可否用于这些疾病的早期诊断仍需进一步探讨;又如目前的许多研究都局限于细胞株,miR-21 在原代细胞、眼科疾病模型的炎症微环境下是否存在不同的作用仍需进一步研究;再如除 RB 和葡萄膜肿瘤外,miR-21 是否参与其他眼科肿瘤的发生和发展等。相信随着对 miR-21 研究的不断深入,将为以后靶向 miR-21 治疗眼科相关疾病提供更详尽的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8): 509–524. DOI: 10.1038/nrm3838.
- [2] Ambros V. The functions of animal microRNAs [J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350–355. DOI: 10.1038/nature02871.
- [3] Qian B, Katsaros D, Lu L, et al. High miR-21 expression in breast cancer associated with poor disease-free survival in early stage disease and high TGF- β 1 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(1): 131–140. DOI: 10.1007/s10549-008-0219-7.
- [4] Ma X, Kumar M, Choudhury SN, et al. Loss of the miR-21 allele elevates the expression of its target genes and reduces tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(25): 10144–10149. DOI: 10.1073/pnas.1103735108.
- [5] Zhou X, Ren Y, Moore L, et al. Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(2): 144–155. DOI: 10.1038/labinvest.2009.126.
- [6] Melnik BC. MiR-21: an environmental driver of malignant melanoma? [J/OL]. *J Transl Med*, 2015, 13: 202 [2022-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116372/>. DOI: 10.1186/s12967-015-0570-5.
- [7] Simpson LJ, Ansel KM. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(6): 2242–2249. DOI: 10.1172/JCI178090.
- [8] Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21 [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 141–147. DOI: 10.1038/ni.1828.
- [9] Wang L, He L, Zhang R, et al. Regulation of T lymphocyte activation by microRNA-21 [J]. *Mol Immunol*, 2014, 59(2): 163–171. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.02.004.
- [10] Sheedy FJ. Turning 21: induction of miR-21 as a key switch in the inflammatory response [J/OL]. *Front Immunol*, 2015, 6: 19 [2022-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25688245/>. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00019.
- [11] Ruan Q, Wang P, Wang T, et al. MicroRNA-21 regulates T-cell apoptosis by directly targeting the tumor suppressor gene Timp2 [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1095 [2022-03-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577093/>. DOI: 10.1038/cddis.2014.47.
- [12] Wang T, Li F, Geng W, et al. MicroRNA-122 ameliorates corneal allograft rejection through the downregulation of its target CPEB1 [J/OL]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17021 [2022-03-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540063/>. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.21.
- [13] Lu X, Wu J, Ma M, et al. An integrated deep sequencing analysis of microRNAs in transplanted corneas [J]. *Mol Immunol*, 2018, 101: 429–439. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.06.014.
- [14] Zhang Y, Zhang T, Ma X, et al. Subconjunctival injection of antagomir-21 alleviates corneal neovascularization in a mouse model of alkali-burned cornea [J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11797–11808 [2022-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052006/>. DOI: 10.18632/oncotarget.14370.
- [15] Choi SI, Jin JY, Maeng YS, et al. TGF- β regulates TGF β 1p expression in corneal fibroblasts via miR-21, miR-181a, and Smad signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472(1): 150–155. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.02.086.
- [16] Izzotti A, Ceccaroli C, Longobardi MG, et al. Molecular damage in glaucoma: from anterior to posterior eye segment. The microRNA role [J]. *Microna*, 2015, 4(1): 3–17. DOI: 10.2174/2211536604666150707124640.
- [17] Zhang L, Dong LY, Li YJ, et al. miR-21 represses FasL in microglia and protects against microglia-mediated neuronal cell death following hypoxia/ischemia [J]. *Glia*, 2012, 60(12): 1888–1895. DOI: 10.1002/glia.22404.
- [18] Quintavalle C, Donnarumma E, Iaboni M, et al. Effect of miR-21 and miR-30b/c on TRAIL-induced apoptosis in glioma cells [J]. *Oncogene*, 2013, 32(34): 4001–4008. DOI: 10.1038/nc.2012.410.
- [19] Agarwal R, Talati M, Lambert W, et al. Fas-activated apoptosis and apoptosis mediators in human trabecular meshwork cells [J]. *Exp Eye Res*, 1999, 68(5): 583–590. DOI: 10.1006/exer.1998.0636.
- [20] Ling M, Li Y, Xu Y, et al. Regulation of miRNA-21 by reactive oxygen species-activated ERK/NF- κ B in arsenite-induced cell transformation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(9): 1508–1518. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.020.
- [21] Dang Y, Xu Y, Wu W, et al. Tetrandrine suppresses lipopolysaccharide-induced microglial activation by inhibiting NF- κ B and ERK signaling pathways in BV2 cells [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e102522 [2022-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25115855/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0102522.
- [22] Tan C, Song M, Stamer WD, et al. miR-21-5p: a viable therapeutic strategy for regulating intraocular pressure [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 200: 108197 [2022-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871166/>. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108197.
- [23] Tan C, Jia F, Zhang P, et al. Correction: a miRNA stabilizing polydopamine nano-platform for intraocular delivery of miR-21-5p in glaucoma therapy [J/OL]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(16): 3595 [2022-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909747/>. DOI: 10.1039/d1tb90052h.
- [24] Usui-Ouchi A, Ouchi Y, Kiyokawa M, et al. Upregulation of miR-21 levels in the vitreous humor is associated with development of proliferative vitreoretinal disease [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158043 [2022-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351379/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0158043.
- [25] Bartoli M, Stampely C, Shaw S, et al. MicroRNA-21 (miR-21) induces down-regulation of PEDF in retinal pigmented epithelial cells by suppression of PPAR alpha [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(15): 1594 [2022-03-25]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2146208>.
- [26] Guduric-Fuchs J, O'Connor A, Cullen A, et al. Deep sequencing reveals predominant expression of miR-21 amongst the small non-coding RNAs in retinal microvascular endothelial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(6): 2098–2111. DOI: 10.1002/jcb.24084.
- [27] Gutsaeva DR, Thounaojam M, Rajpurohit S, et al. STAT3-mediated activation of miR-21 is involved in down-regulation of TIMP3 and neovascularization in the ischemic retina [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103568–103580. DOI: 10.18632/oncotarget.21592.
- [28] Walz JM, Wecker T, Zhang PP, et al. Impact of angiogenic activation and inhibition on miRNA profiles of human retinal endothelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 181: 98–104. DOI: 10.1016/j.exer.2019.01.006.
- [29] Jiang Q, Lyu XM, Yuan Y, et al. Plasma miR-21 expression: an indicator for the severity of type 2 diabetes with diabetic retinopathy [J/OL]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160589 [2022-03-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108673/>. DOI: 10.1042/BSR20160589.
- [30] Haque R, Iuvone PM, He L, et al. The microRNA-21 signaling pathway is involved in prorenin receptor (PRR)-induced VEGF expression in ARPE-19 cells under a hyperglycemic condition [J]. *Mol Vis*, 2017, 23: 251–262.
- [31] Lu JM, Zhang ZZ, Ma X, et al. Repression of microRNA-21 inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent-PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 190: 107886 [2022-03-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759996/>. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107886.
- [32] Qiu F, Tong H, Wang Y, et al. Inhibition of miR-21-5p suppresses high glucose-induced proliferation and angiogenesis of human retinal microvascular endothelial cells by the regulation of AKT and ERK pathways via maspin [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(8): 1366–1376. DOI: 10.1080/09168451.2018.1459179.
- [33] Jin J, Xu GX, Yu GH, et al. MicroRNA-21 could promote the apoptosis



- of retinal neurons by down-regulating PDCD4 in a rat model of diabetes mellitus [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(4): 6029-6041.
- [34] Chen Q, Qiu F, Zhou K, et al. Pathogenic role of microRNA-21 in diabetic retinopathy through downregulation of PPAR α [J]. *Diabetes*, 2017, 66(6): 1671-1682. DOI: 10.2337/db16-1246.
- [35] Li HJ, Pan YB, Sun ZL, et al. Inhibition of miR-21 ameliorates excessive astrocyte activation and promotes axon regeneration following optic nerve crush [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 137: 33-49. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.028.
- [36] Li HJ, Sun ZL, Pan YB, et al. Inhibition of miRNA-21 promotes retinal ganglion cell survival and visual function by modulating Müller cell gliosis after optic nerve crush [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 375(2): 10-19. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.01.009.
- [37] Bao H, Sun D, Qi P, et al. RETRACTED: astragaloside protects oxygen and glucose deprivation induced injury by regulation of microRNA-21 in retinal ganglion cell line RGC-5 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1826-1833. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.024.
- [38] Shen F, Mo MH, Chen L, et al. MicroRNA-21 down-regulates Rb1 expression by targeting PDCD4 in retinoblastoma [J]. *J Cancer*, 2014, 5(9): 804-812. DOI: 10.7150/jca.10456.
- [39] Ding Y, Wu M, Liu J, et al. Seed-targeting anti-miR-21 inhibiting malignant progression of retinoblastoma and analysis of their phosphorylation signaling pathways [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 122: 1-8. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.02.017.
- [40] Gui F, Hong Z, You Z, et al. MiR-21 inhibitor suppressed the progression of retinoblastoma via the modulation of PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(12): 1294-1302. DOI: 10.1002/cbin.10678.
- [41] Zhou WD, Shao L, Dong L, et al. Circulating microRNAs as quantitative biomarkers for diagnosis and prognosis of uveal melanoma [J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 854253 [2022-08-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35433428/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.854253.
- [42] Wang YC, Yang X, Wei WB, et al. Role of microRNA-21 in uveal melanoma cell invasion and metastasis by regulating p53 and its downstream protein [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(8): 1258-1268. DOI: 10.18240/ijo.2018.08.03.
- [43] Ishida W, Fukuda K, Higuchi T, et al. Dynamic changes of microRNAs in the eye during the development of experimental autoimmune uveoretinitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 611-617. DOI: 10.1167/iovs.10-6115.
- [44] Hsu YR, Chang SW, Lin YC, et al. Expression of microRNAs in the eyes of Lewis rats with experimental autoimmune anterior uveitis [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 457835 [2022-03-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713004/>. DOI: 10.1155/2015/457835.
- [45] Watanabe T, Keino H, Kudo A, et al. MicroRNAs in retina during development of experimental autoimmune uveoretinitis in rats [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(3): 425-431. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306924.
- [46] Rossi S, DiFilippo C, Gesualdo C, et al. Protection from endotoxic uveitis by intravitreal resolvin D1: involvement of lymphocytes, miRNAs, ubiquitin-proteasome, and M1/M2 macrophages [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 149381 [2022-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684860/>. DOI: 10.1155/2015/149381.
- [47] Choi B, Kim HA, Suh CH, et al. The relevance of miRNA-21 in HSV-induced inflammation in a mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4): 7413-7427. DOI: 10.3390/ijms16047413.
- [48] 陈琳, 粘红, 魏瑞华, 等. TLR7 激动剂 CL097 对实验性自身免疫性葡萄膜炎中 Th17 细胞活性的促进作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(4): 294-299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.002.
- Chen L, Nian H, Wei RH, et al. Enhancement effect of TLR7 agonist CL097 on the activity of Th17 cells in experimental autoimmune uveitis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(4): 294-299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.002.
- [49] Morris DR, Bounds SE, Liu H, et al. Exosomal miRNA transfer between retinal microglia and RPE [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3541 [2022-03-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429541/>. DOI: 10.3390/ijms21103541.
- [50] Deng CL, Hu CB, Ling ST, et al. Photoreceptor protection by mesenchymal stem cell transplantation identifies exosomal MiR-21 as a therapeutic for retinal degeneration [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(3): 1041-1061. DOI: 10.1038/s41418-020-00636-4.
- [51] Zhang Y, Yuan F, Liu L, et al. The role of the miR-21/SPRY2 axis in modulating proangiogenic factors, epithelial phenotypes, and wound healing in corneal epithelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(12): 3854-3862. DOI: 10.1167/iovs.19-27013.
- [52] Liu X, Li X, Wu G, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles deliver miR-21 to promote corneal epithelial wound healing through PTEN/PI3K/Akt pathway [J/OL]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1252557 [2022-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35873535/>. DOI: 10.1155/2022/1252557.

(收稿日期:2022-03-28 修回日期:2022-08-24)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

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。

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[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)