

· 综 述 ·

LncRNAs 对青光眼发生和发展的作用研究进展

关瑞娟¹ 综述 晏鑫² 亢泽峰² 审校¹西宁市第一人民医院眼科, 西宁 810000; ²中国中医科学院眼科医院, 北京 100000

通信作者: 亢泽峰, Email: zefeng2531@163.com.

【摘要】 青光眼是指一组异质性的眼部疾病,其特征是视盘进行性加深、视神经萎缩以及视网膜神经节细胞及其轴突缓慢凋亡导致的视野逐渐丧失,最终致盲。青光眼引起的视力丧失是不可逆的,对家庭和社会造成沉重负担,因此应重点强调早期诊断和预防的重要性。遗传因素在青光眼发病机制中起到重要作用。近年来研究发现,长链非编码 RNA (LncRNAs) 通过调控青光眼相关基因表达影响青光眼的发生和发展,如 LncRNA ANRIL、LncRNA MALAT1、LncRNA GAS5 和 LncRNA TUG1 等可调控相关基因表达,分别通过干预眼压、细胞凋亡、氧化应激等机制影响 RGCs 的生存。LncRNA ANRIL、LncRNA TGF- β 2AS1 可调控小梁网细胞相关基因的表达而影响小梁网细胞的生物学功能。LncRNA MEG3、LncRNA FAM22B 可调控瘢痕形成相关基因表达而干预滤过术后滤过道瘢痕形成过程。本文对 LncRNAs 的特征及其对青光眼发生和发展相关基因表达的调控机制研究进行综述,旨在为青光眼的预防和治疗提供新的信息。

【关键词】 长链非编码 RNA; 青光眼; 细胞凋亡; 视网膜神经节细胞; 研究进展

基金项目: 青海省眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心项目 (2025-SF-L02); 国家中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目 ([2018] 284)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220221-00068

Research progress on the role of lncRNAs in the occurrence and development of glaucoma

Guan Ruijuan¹, Yan Xin², Kang Zefeng²¹Department of Ophthalmology, The First People's Hospital of Xining, Xining 810000, China; ²Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100000, China

Corresponding author: Kang Zefeng, Email: zefeng2531@163.com.

【Abstract】 Glaucoma refers to a group of heterogeneous eye diseases, which is characterized by the gradual loss of visual field caused by the progressive deepening of the optic disc, optic nerve atrophy and slow apoptosis of retinal ganglion cells and their axons, ultimately leading to blindness. The vision loss caused by glaucoma is irreversible and it is a heavy burden on families and society. Therefore, the importance of early diagnosis and prevention should be emphasized. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of glaucoma. In recent years, studies have found that long non-coding RNAs (lncRNAs) affect the occurrence and development of glaucoma by regulating the expression of glaucoma-related genes. For example, lncRNA ANRIL, lncRNA MALAT1, lncRNA GAS5 and lncRNA TUG1 can regulate the expression of related genes, and affect the survival of retinal ganglion cells by interfering with intraocular pressure, cell apoptosis, oxidative stress and other mechanisms. LncRNA ANRIL and LncRNA TGF- β 2AS1 can regulate the expression of related genes in trabecular meshwork cells and affect the biological function of trabecular meshwork cells. LncRNA MEG3 and lncRNA FAM22B can regulate the expression of scar formation related genes and intervene in the process of filter passage scar formation after filtration. This article summarizes and comments on the characteristics of lncRNAs and the regulation mechanism of gene expression related to the occurrence and development of glaucoma, so as to provide new information for the prevention and treatment of glaucoma.

【Key words】 RNA, long noncoding; Apoptosis; Retinal ganglion cells; Research progress

Fund program: Clinical Medical Research Center Project for Diseases of the Eye, Nose, and Throat in Qinghai Province (2025-SF-L02); Talent Project (Qihuang Project) and Qihuang Scholar for Heritage and Innovation of Traditional Chinese Medicine ([2018] 284)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220221-00068



青光眼是一组由多种病因导致的以视神经损害和视野缺损为主要特征的视神经退行性疾病的统称,为全世界不可逆性失明的首要原因。40 岁以上人口中的青光眼患病率约为 3.5%^[1]。病理性眼压升高是青光眼的主要危险因素,可导致视神经节细胞轴浆流运转代谢及脑源性神经营养因子的摄取受到影响,进而引发视神经损害,且机械性压迫会造成视神经微循环障碍,导致视神经对眼压耐受力降低^[2]。青光眼具体的分子机制尚不完全明确。因此,阐明青光眼发生和发展的潜在分子机制,识别有效的分子标志物对青光眼的临床治疗和预后具有重要意义。作为非编码 RNA 家族的主要成员之一,长链非编码 RNA(long non-coding RNAs, LncRNAs)在青光眼的生理和病理过程中发挥着关键作用。近年来 LncRNAs 在青光眼发生和发展中的作用研究引起了广泛关注。本文将对 LncRNAs 在青光眼发生和发展中的作用机制研究现状进行综述,为寻找新的青光眼预防、早期诊断和监测生物标志物提供一定的参考。

1 LncRNAs 的简介及功能

LncRNAs 是长度超过 200 个核苷酸的 RNA,其特征是序列保守性和表达水平较低^[3]。人类有 19 836 个蛋白质编码基因,细胞分化过程中的选择性剪接导致 LncRNAs 的序列保守性和表达水平低于蛋白质编码基因^[4]。越来越多的证据表明,尽管 LncRNAs 的表达水平有限,但它们在大量生物学过程中起着关键作用^[5]。随着高通量 RNA 测序技术的发展,多个 LncRNAs 已被发现且充分研究。根据它们在基因组中的位置或与编码基因的关系,可将它们分为 5 个亚类,即:正义、反义、双向、基因间和内含子 LncRNAs^[6]。功能分析表明,LncRNAs 的生物学功能主要表现在表观遗传、转录和转录后水平调节等方面,或直接调节蛋白质活性^[7]。

许多研究已经证实,LncRNAs 与青光眼的发生和发展密切相关,如小梁网氧化应激、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)凋亡、青光眼滤过术后滤过口瘢痕形成等。因此,可以考虑将其作为生物标志物、潜在治疗靶点或预后的指标进行研究具有广泛的应用前景。

2 LncRNAs 与 RGC

2.1 CDKN2B、CDKN2A 和 CDKN2B-AS1

CDKN2B 和 CDKN2A 是位于 INK4 位点的 2 个相邻基因,长度约 80 kb,通过与细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK4 或 CDK6 形成复合物抑制细胞周期进展^[8],而位于 INK4 位点的另一个基因是 CDKN2B-AS1,可以通过调节机制影响附近的 CDKN2A 和 CDKN2B 基因。在几项全基因组关联分析研究中,INK4 基因座的 3 个基因的遗传变异与青光眼风险相关^[9-10]。Thakur 等^[11]研究发现在印度人群中,INK4 位点上的 CDKN2A 和 CDKN2B 基因变异与原发性青光眼之间存在显著关联。Burdon 等^[12]的研究发现 CDKN2B-AS1 在 9p21 位点携带有青光眼的风险等位基因,携带该等位基因的原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)患者眼压比未携带这些等位基因

POAG 患者低,但杯盘比更大,据此他们提出该风险等位基因的携带者倾向于在低眼压水平下发生 POAG,并且与正常眼压型青光眼(normal-tension glaucoma, NTG)和晚期青光眼具有更强的相关性。Pasquale 等^[13]研究发现 CDKN2B-AS1 单核苷酸多态性中 rs2157719 处的 G 等位基因为青光眼的保护性等位基因,携带该等位基因的较高眼压 POAG 患者仍具有更小的杯盘比,而 rs3217992 处的 A 等位基因为青光眼的风险等位基因,携带此等位基因的较低眼压 POAG 患者的杯盘比仍较大。Gao 等^[14]的研究表明,在 INK4 位点基因座缺失的小鼠中,RGC 因眼压升高而变得更脆弱,强调这些基因的表达改变可能促进 RGC 的凋亡,最终导致青光眼患者视野缺损甚至最终导致管状视野的发生。CDKN2B、CDKN2A 和 CDKN2B-AS1 的基因多态性已被发现与青光眼的发生和发展有关,但部分研究中的显著关联性可能仅存在于某些种族群体,因此后续还需要来自不同种族人群的更多数据来进行研究。

2.2 MALAT1

MALAT1 是一种高度丰富且进化保守的 LncRNA,最早被发现与肺部肿瘤的转移有关^[15]。有研究表明,MALAT1 的异常表达与许多肿瘤的发生、发展和转移相关^[16-18]。有研究发现,MALAT1 的表达减少会导致视觉活动减少以及视网膜细胞凋亡^[19]。此外,MALAT1 可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进细胞生长,而 PI3K/Akt 级联有助于 RGC 的生长^[20]。MALAT1 通过增强 PI3K/Akt 级联的活性减少青光眼期间 RGC 的凋亡^[21]。Zheng 等^[22]的研究显示 MALAT1 在青光眼患者血清中低表达,与血清同型半胱氨酸、色素上皮衍生因子、白细胞介素-12 和白细胞介素-4 的表达显著相关,并与青光眼的病理分期相关,因此,他们认为 MALAT1 可作为青光眼诊断和严重程度评估的新分子靶点。Wang 等^[23]的研究发现在体外青光眼细胞模型中 MALAT1 可以通过靶向调节 miR-149-5p 促进细胞增殖并抑制 RGC 凋亡。Yue 等^[24]的研究发现 MALAT1 GGGT 单倍型与 NTG 患者的预后相关,且 MALAT1 单核苷酸多态性和白细胞介素-6 水平可能与 NTG 的严重程度相关。上述研究显示 MALAT1 可以通过不同的途径保护 RGC 的生存,但其是否与其他 LncRNAs 存在协同作用尚不明确,且基因型与预后相关是否适用于不同种族人群还需进一步研究验证。

2.3 GAS5

GAS5 在功能上与多种生物学过程相关,包括细胞增殖、凋亡、分化和生长停滞^[25]。近年来,研究发现 GAS5 与多种疾病的发病机制相关,其中包括多种癌症、心血管疾病以及青光眼^[26]。Xu 等^[27]研究发现 GAS5 的下调可以通过激活转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 途径来促进细胞增殖和分化,从而维持青光眼中的 RGC 的正常生理功能。Zhou 等^[28]发现 GAS5 表达沉默可以导致 RGC 中 Zeste 基因增强同源物基因 2(EZH2)表达增加和三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)表达降低,并且 EZH2 的上调促进了组蛋白 H3 上的赖氨酸 27 甲基化,从而抑制了 ABCA1 的表达,最终抑制 RGC 细胞凋亡。GAS5 已被证实可以有效抑制 RGC 细胞的凋亡,且各种不同的作用途径被发现,未来可以将 GAS5 作为研究青光

眼内在发病机制的切入点,并将其作为治疗新靶点。

2.4 TUG1

TUG1 位于染色体 22q12 上,大量研究证据表明 TUG1 表达失调参与了多种癌症的发生^[29]。有研究发现 TUG1 有助于视网膜光感受器的正常发育和形成^[30]。Gong 等^[31]发现绿原酸通过调控 TUG1/Nrf2 信号通路提高 RGC 活力,降低活性氧水平,通过降低氧化应激反应从而抑制 RGC 凋亡,不仅可延缓青光眼的发展,并且可以在一定程度上预防青光眼的发生。Li 等^[32]发现杜仲提取物可以通过调节 TUG1 的表达,上调抗过氧化酶的表达而发挥其抗氧化作用,保护 RGC 的生存,并且这种调节氧化应激的机制在体内其他部位均发挥重要作用。通过调节 TUG1 的表达可以起到有效的抗氧化作用,且研究发现自然界中存在效果显著的抗氧化剂,深入发掘其具体有效成分及内在机制,或将成为青光眼治疗的新道路。

3 LncRNAs 与小梁网细胞

3.1 ANRIL

ANRIL 是近年来发现的一种编码在染色体 9p21 区域的 LncRNA,该位点既往被认为与心血管疾病相关,而且被发现 ANRIL 与几种癌症、糖尿病、子宫内膜异位症以及青光眼等疾病相关^[33]。Zhao 等^[34]提出 ANRIL 可以显著减轻小梁网细胞的氧化损伤,其作用机制可能与下调 miR-7 的表达并激活 mTOR 和 MEK/ERK 信号通路。Vishal 等^[35]提出 ANRIL 位点遗传关联和 POAG 具有显著的相关性,并且在印度人群中 ANRIL 位点与 POAG 呈负相关,并推测这可能与 ANRIL 降低小梁网细胞氧化应激和炎症水平,改善房水流出通道有关。有研究指出 ANRIL 通过与 CDKN2A/B 的相互作用,调节 RGC 增殖和凋亡^[36],ANRIL 或许可以作为青光眼预后一个生物标志物。Zheng 等^[22]提出将 ANRIL 用以评估青光眼患者发病的严重程度具有较高的准确性。ANRIL 是在不同表达水平和细胞环境下介导人类疾病的关键调节分子,在青光眼中它可以降低小梁网细胞的氧化应激水平,并且可以与其他 LncRNA 相互作用,起到一定的保护 RGC 的作用,但其具体的内在机制有待进一步研究,将来这可能是治疗多种人类疾病的一个新靶点。

3.2 TGF- β 2

POAG 的重要病理表现为小梁网细胞凋亡和细胞外基质成分过度沉积,引起房水流出通道的病理变化。Lv 等^[37]发现 TGF- β 2 可以促进小梁网细胞中细胞外基质的沉积,导致房水流出小梁网时阻力增加,造成眼压升高。Rao 等^[38]发现 TGF- β 2 诱导小梁网细胞氧化应激水平显著上升,当线粒体将靶向抗氧化剂直接输送到小梁网细胞时,可以降低由 TGF- β 2 介导的小梁网细胞的氧化应激水平,并延缓细胞外基质的沉积。Ashok 等^[39]提出 TGF- β 2 和铁调素通过铁催化的活性氧形成一个自持前馈回路,该回路涉及铁离子和活性氧在 TGF- β 2 介导的氧化应激的作用,而该回路可以被铁调素拮抗剂和抗氧化剂破坏。研究发现,TGF- β 2 可以导致小梁网细胞氧化应激水平上升,并加速细胞外基质沉积;当使用抗氧化剂时,特别是当抗氧化剂直接作用于小梁网细胞时,可以显著改善氧化应激和细

胞外基质的沉积^[40]。因此,未来可以研发新型药物直接作用于小梁网细胞,这将会大大改善 POAG 患者的治疗效果。

4 LncRNAs 与青光眼滤过术后瘢痕形成

4.1 MEG3

MEG3 是一种从位于染色体 14q32 的 Dlk1-Gtl2 印迹位点母系表达的印迹基因^[41];其被认为是一种肿瘤抑制因子,具有抑制细胞增殖的作用^[42]。研究显示,MEG3 与胰岛素抵抗和肝纤维化具有相关性^[43-44]。近期有研究提出 MEG3 与青光眼也同样具有显著相关性。Sun 等^[45]提出 MEG3 表达的上调会通过促进 RGC 凋亡从而加速青光眼的发展,其机制可能与增强自噬水平有关。Wang 等^[46]研究青光眼滤过术后 Tenon 囊成纤维细胞的增殖机制时发现 LncRNA-MEG3 和核因子 E2 相关因子 2 之间的功能性相互作用导致了 TGF- β 2 通过 MEG3 与 Nrf2 的直接结合,从而诱导青光眼滤过术后 Tenon 囊成纤维细胞增殖,从而导致结膜下组织纤维化,这也是造成青光眼滤过术后眼压控制不佳的主要原因之一。青光眼滤过术后眼压控制不佳的主要原因之一是瘢痕形成,MEG3 会诱导青光眼术后成纤维细胞增殖,促使瘢痕组织形成,进而增加手术制造的房水流出通道阻力,从而导致眼压升高。针对这一机制,若将 MEG3 作为潜在药物靶点进行研究,或许可以改善青光眼滤过术后长期效果,显著提高患者生存质量。

4.2 FAM22B

FAM22B 是一种新发现的 LncRNA,已被证实与多种人类癌症有关。实验表明,敲除 FAM22B 基因,无论在体外或体内均能显著抑制肿瘤生长,FAM22B 基因敲除对细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用显著增强^[47]。自噬在增生性瘢痕的发病机制中起着关键作用,因为它可以促进瘢痕组织中成纤维细胞的形成^[48]。Ma 等^[49]研究发现,敲除 FAM22B 基因可以抑制细胞自噬和诱导细胞凋亡,从而造成细胞损伤并增加瘢痕成纤维细胞的氧化应激水平,显著延缓青光眼滤过手术后增生性瘢痕的进展。目前的研究主要聚焦于自噬过程,而 FAM22B 敲除对细胞自噬的具体影响机制尚不清楚。但目前的研究结果可能为青光眼滤过手术后患者的治疗策略制定提供新的视角。

5 结论

青光眼是一种复杂的不可逆性致盲性疾病,遗传因素和环境因素在其发病机制中都发挥着重要作用。尽管在近年来取得了巨大进展,但青光眼的遗传基础仍未完全了解。随着基因技术的发展,发现大量 LncRNAs 可以通过干预细胞凋亡、氧化应激等机制影响 RGC 的生存,调控小梁网细胞相关基因的表达而影响小梁网细胞的生物学功能影响眼压,并调控瘢痕形成相关基因表达而参与滤过术后滤过道瘢痕形成的过程。但它们与青光眼易感性的和影响机制尚未完全阐明。因此,需要进一步的研究和调查来探寻更多与青光眼相关的 LncRNAs,以及它们的特征和表达模式,并明确它们在青光眼发病机制中的参与途径和作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al. Steroid-induced glaucoma: epidemiology, pathophysiology, and clinical management [J]. *Surv Ophthalmol*, 2020, 65(4): 458–472. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002.
- [2] Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma [J]. *Lancet*, 2017, 390(10108): 2183–2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1.
- [3] Charles Richard JL, Eichhorn P. Platforms for investigating lncRNA functions [J]. *SLAS Technol*, 2018, 23(6): 493–506. DOI: 10.1177/2472630318780639.
- [4] Qian X, Zhao J, Yeung PY, et al. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(1): 33–52. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.09.012.
- [5] Ma Y, Zhang J, Wen L, et al. Membrane-lipid associated lncRNA: a new regulator in cancer signaling [J]. *Cancer Lett*, 2018, 419: 27–29. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.008.
- [6] Jathar S, Kumar V, Srivastava J, et al. Technological developments in lncRNA biology [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1008: 283–323. DOI: 10.1007/978-981-10-5203-3_10.
- [7] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function [J/OL]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045 [2024-08-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33464299>. DOI: 10.1083/jcb.202009045.
- [8] González-Gil C, Ribera J, Ribera JM, et al. The Yin and Yang-like clinical implications of the *CDKN2A/ARF/CDKN2B* gene cluster in acute lymphoblastic leukemia [J/OL]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(1): 79 [2024-08-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33435487>. DOI: 10.3390/genes12010079.
- [9] Burdon KP, Macgregor S, Hewitt AW, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open angle glaucoma at *TMCO1* and *CDKN2B-AS1* [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(6): 574–578. DOI: 10.1038/ng.824.
- [10] Ramdas WD, van Koolwijk LM, Lemij HG, et al. Common genetic variants associated with open-angle glaucoma [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(12): 2464–2471. DOI: 10.1093/hmg/ddr120.
- [11] Thakur N, Kupani M, Mannan R, et al. Genetic association between *CDKN2B/CDKN2B-AS1* gene polymorphisms with primary glaucoma in a North Indian cohort: an original study and an updated meta-analysis [J/OL]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1): 1 [2024-08-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33397358>. DOI: 10.1186/s12920-020-00855-1.
- [12] Burdon KP, Crawford A, Casson RJ, et al. Glaucoma risk alleles at *CDKN2B-AS1* are associated with lower intraocular pressure, normal-tension glaucoma, and advanced glaucoma [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(8): 1539–1545. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.004.
- [13] Pasquale LR, Loomis SJ, Kang JH, et al. *CDKN2B-AS1* genotype-glaucoma feature correlations in primary open-angle glaucoma patients from the United States [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(2): 342–353. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.07.023.
- [14] Gao S, Jakobs TC. Mice homozygous for a deletion in the glaucoma susceptibility locus *INK4* show increased vulnerability of retinal ganglion cells to elevated intraocular pressure [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(4): 985–1005. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.026.
- [15] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031–8041. DOI: 10.1038/sj.onc.1206928.
- [16] Xiao H, Tang K, Liu P, et al. lncRNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate ZEB2 expression by sponging miR-200s in clear cell kidney carcinoma [J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 38005–38015 [2024-08-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26461224>. DOI: 10.18632/oncotarget.5357.
- [17] Lu L, Luo F, Liu Y, et al. Posttranscriptional silencing of the lncRNA MALAT1 by miR-217 inhibits the epithelial-mesenchymal transition via enhancer of zeste homolog 2 in the malignant transformation of HBE cells induced by cigarette smoke extract [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(2): 276–285. DOI: 10.1016/j.taap.2015.09.016.
- [18] Cai X, Liu Y, Yang W, et al. Long noncoding RNA MALAT1 as a potential therapeutic target in osteosarcoma [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34(6): 932–941. DOI: 10.1002/jor.23105.
- [19] 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.
- [20] Dong Y, Liang G, Yuan B, et al. MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by activating the PI3K/Akt pathway [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1477–1486. DOI: 10.1007/s13277-014-2631-4.
- [21] Li HB, You QS, Xu LX, et al. Long non-coding RNA-MALAT1 mediates retinal ganglion cell apoptosis through the PI3K/Akt signaling pathway in rats with glaucoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 2117–2132. DOI: 10.1159/000484231.
- [22] Zheng M, Zheng Y, Gao M, et al. Expression and clinical value of lncRNA MALAT1 and lncRNA ANRIL in glaucoma patients [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1329–1335. DOI: 10.3892/etm.2019.8345.
- [23] Wang L, Gong J, Wang J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 alleviates the elevated intraocular pressure (Eiop)-induced glaucoma progression via sponging miR-149-5p [J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(6): 903–911. DOI: 10.1080/02713683.2020.1843686.
- [24] Yue JL, Zheng SF. Analysis of association between MALAT1 haplotype and the severity of normal-tension glaucoma (NTG) [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21): 9918–9926. DOI: 10.1111/jcmm.15906.
- [25] Ni W, Yao S, Zhou Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits progression of colorectal cancer by interacting with and triggering YAP phosphorylation and degradation and is negatively regulated by the m⁶A reader YTHDF3 [J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 143 [2024-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31619268>. DOI: 10.1186/s12943-019-1079-y.
- [26] Sang L, Ju HQ, Yang Z, et al. Mitochondrial long non-coding RNA GAS5 tunes TCA metabolism in response to nutrient stress [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(1): 90–106. DOI: 10.1038/s42255-020-00325-z.
- [27] Xu Y, Xing YQ. Long non-coding RNA GAS5 contributed to the development of glaucoma via regulating the TGF- β signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(4): 896–902. DOI: 10.26355/eurrev_201802_14367.
- [28] Zhou RR, Li HB, You QS, et al. Silencing of GAS5 alleviates glaucoma in rat models by reducing retinal ganglion cell apoptosis [J]. *Hum Gene Ther*, 2019, 30(12): 1505–1519. DOI: 10.1089/hum.2019.056.
- [29] Gong W, Li J, Zhu G, et al. Chlorogenic acid relieved oxidative stress injury in retinal ganglion cells through lncRNA-TUG1/Nrf2 [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(14): 1549–1559. DOI: 10.1080/15384101.2019.1612697.
- [30] Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(6): 501–512. DOI: 10.1016/j.cub.2005.02.027.
- [31] Gong W, Li J, Zhu G, et al. Chlorogenic acid relieved oxidative stress injury in retinal ganglion cells through lncRNA-TUG1/Nrf2 [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(14): 1549–1559. DOI: 10.1080/15384101.2019.1612697.
- [32] Li CP, Qiu GZ, Liu B, et al. Neuroprotective effect of lignans extracted from *Eucommia ulmoides* Oliv. on glaucoma-related neurodegeneration [J]. *Neuro Sci*, 2016, 37(5): 755–762. DOI: 10.1007/s10072-016-2491-3.
- [33] Congrains A, Kamide K, Ohishi M, et al. ANRIL: molecular mechanisms and implications in human health [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1):



- 1278–1292. DOI:10.3390/ijms14011278.
- [34] Zhao J, Sun H, Zhang JM, et al. Long non-coding RNA ANRIL down-regulates microRNA-7 to protect human trabecular meshwork cells in an experimental model for glaucoma [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(8): 3173–3182. DOI:10.26355/eurrev_201904_17675.
- [35] Vishal M, Sharma A, Kaurani L, et al. Evaluation of genetic association of the INK4 locus with primary open angle glaucoma in East Indian population [J/OL]. Sci Rep, 2014, 4: 5115 [2024-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24875940>. DOI: 10.1038/srep05115.
- [36] Congrains A, Kamide K, Oguro R, et al. Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B [J]. Atherosclerosis, 2012, 220(2): 449–455. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.017.
- [37] Lv Y, Zhang Z, Xing X, et al. lncRNA TGF β 2-AS1 promotes ECM production via TGF- β 2 in human trabecular meshwork cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 527(4): 881–888. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.003.
- [38] Rao VR, Lautz JD, Kaja S, et al. Mitochondrial-targeted antioxidants attenuate TGF- β 2 signaling in human trabecular meshwork cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(10): 3613–3624. DOI: 10.1167/iov.19-27542.
- [39] Ashok A, Chaudhary S, Kritikos AE, et al. TGF β 2-hepcidin feed-forward loop in the trabecular meshwork implicates iron in glaucomatous pathology [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(3): 24 [2024-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32182331>. DOI: 10.1167/iov.61.3.24.
- [40] Rao VR, Stubbs EB Jr. TGF- β 2 promotes oxidative stress in human trabecular meshwork cells by selectively enhancing NADPH oxidase 4 expression [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(4): 4 [2024-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33821883>. DOI: 10.1167/iov.62.4.4.
- [41] Zhang L, Yang Z, Trotter J, et al. Long noncoding RNA MEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate shp mRNA decay [J]. Hepatology, 2017, 65(2): 604–615. DOI: 10.1002/hep.28882.
- [42] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor [J]. J Mol Endocrinol, 2012, 48(3): R45–53. DOI: 10.1530/JME-12-0008.
- [43] Zhu X, Wu YB, Zhou J, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 469(2): 319–325. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.11.048.
- [44] He Y, Wu YT, Huang C, et al. Inhibitory effects of long noncoding RNA MEG3 on hepatic stellate cells activation and liver fibrogenesis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(11): 2204–2215. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.08.015.
- [45] Sun W, Li YN, Ye JF, et al. MEG3 is involved in the development of glaucoma through promoting the autophagy of retinal ganglion cells [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2534–2540. DOI: 10.26355/eurrev_201805_14942.
- [46] Wang Y, Wang J, Wei LJ, et al. Biological function and mechanism of lncRNA-MEG3 in Tenon's capsule fibroblasts proliferation; by MEG3-Nrf2 protein interaction [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 87: 548–554. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.040.
- [47] Dai W, Shi Y, Hu W, et al. Long noncoding RNA FAM225B facilitates proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by regulating miR-613/CCND2 axis [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2022, 22(1): 77–86. DOI: 10.17305/bjbm.2021.5691.
- [48] Shi J, Xiao H, Li J, et al. Wild-type p53-modulated autophagy and autophagic fibroblast apoptosis inhibit hypertrophic scar formation [J]. Lab Invest, 2018, 98(11): 1423–1437. DOI: 10.1038/s41374-018-0099-3.
- [49] Ma X, Liu L. Knockdown of FAM225B inhibits the progression of the hypertrophic scar following glaucoma surgery by inhibiting autophagy [J/OL]. Mol Med Rep, 2021, 23(3): 204 [2024-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33495826>. DOI: 10.3892/mmr.2021.11843.

(收稿日期: 2024-09-26 修回日期: 2025-04-10)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1-2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 中位数用英文斜体大写 M , 样本均数的标准误用英文小写 $\sigma_{\bar{x}}$, t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希文小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 秩相关分析相关系数用 r_s , 确定系数用 R^2 , 自由度用希文小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间(CI)。

(本刊编辑部)

