

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211119.1416.002.html\(2021-11-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211119.1416.002.html(2021-11-22))

长链非编码 RNA 在糖尿病视网膜病变中的研究新进展*

曾 兰 综述, 谭 薇[△] 审校

(遵义医科大学第三附属医院眼科, 贵州遵义 563000)

[摘要] 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见微血管并发症,约 1/3 的糖尿病患者并发 DR。DR 已成为中老年人群视力丧失的主要原因,其发病机制尚未十分明确。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类新型调节分子,通过作用于邻近基因或扩散至远处位点调节基因表达。lncRNA 失调常与复杂疾病相关。近年来,lncRNA 在 DR 发生、发展中的分子机制得到国内外学者的广泛关注,该文就此进行综述。

[关键词] 糖尿病视网膜病变;长链非编码 RNA;分子机制

[中图法分类号] R774.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)01-0132-05

Research progress of long chain non-coding RNA in diabetic retinopathy*

ZENG Lan, TAN Wei[△]

(Department of Ophthalmology, The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of diabetes mellitus (DM), approximately a third of the patients with DM are complicated with DR. DR is a major cause of vision loss in middle-aged and elderly people. The pathogenesis of DR is unclear. Long chain non-coding RNA (lncRNA) is a new class of modulatory molecules, and regulates the gene expression by acting on their neighbouring gene or diffuse to distant site. lncRNAs imbalance is often related to the complicated diseases. In recent years, the molecular mechanism of lncRNA in the occurrence and development of DR has attracted the extensive attention from domestic and foreign scholars. This article made a review on this.

[Key words] diabetic retinopathy; long non-coding RNA; molecular mechanism

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是常见糖尿病微血管病变,已成为劳动年龄人群失明的主要原因^[1]。DR 发病机制尚未完全阐明,已成为全球眼科学者亟待解决的难题。寻找到任何可以阻止或延缓 DR 发生、发展的治疗方法将给 DR 患者和整个社会发展带来不可估量的现实意义。表观遗传学修饰主要涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质结构和非编码 RNA,其在 DR 发病机制研究中引起了广泛关注^[2]。表观遗传学改变通常是可逆的,无疑将成为未来 DR 潜在的治疗新靶标。有研究表明,多个长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在 DR 中均呈差异表达,并在 DR 发病机制中具有重要作用。本文聚焦于 lncRNA 在 DR 发生、发展中的分子机制及调控作用,现综述如下。

1 DR 发病机制及病理生理概述

高糖环境下多条相互关联的生化通路激活,包括蛋白激酶 C 激活、多元醇和乙糖胺途径激活、晚期糖基化终产物生成增多、活性氧自由基产量增加、聚腺

苷二磷酸核糖聚合酶激活,以及肾素-血管紧张素系统激活均将引起氧化应激,从而进一步导致神经退行性病变、炎症反应及新生血管生成^[3]。神经退行性改变是 DR 早期病理改变,视网膜组织线粒体功能紊乱和细胞凋亡将导致 DR 患者神经退行性改变^[4]。炎症是 DR 病理过程的中心环节,细胞因子和促炎介质上调将导致持续性低度炎症,不仅可引起 DR 患者视网膜微血管病变(包括视网膜屏障破坏和黄斑水肿),还可与神经退行性改变和血管新生相互作用共同导致 DR 发生、发展^[5]。新生血管是 DR 晚期病理改变,视网膜微血管网路进行性损伤和组织缺氧诱发的新生血管将进一步引起玻璃体积血及牵拉性视网膜脱离,从而给 DR 患者造成严重视力损害^[3]。

2 与 DR 相关并广受关注的 lncRNA

2.1 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2B-反义 RNA1(CDKN2B antisense RNA1, CDKN2B-AS1)

CDKN2B-AS1 在 DR 患者房水、玻璃体液及血清中均表达上调,可作为预测 DR 发生的潜在指标,其

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660162);贵州省遵义市科技计划项目(遵市科合[2018]4号);贵州省遵义市科技计划项目(遵市科合平台[ZH2019]2号)。作者简介:曾兰(1991-),主治医师,在读硕士研究生,主要从事糖尿病视网膜病变研究。△ 通信作者, E-mail: tanweichn@126.com。

上调可能与肾素-血管紧张素系统和核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路的激活有关^[6]。体内实验表明,抑制 CDKN2B-AS1 表达可通过 NF- κ B 信号通路减少糖尿病鼠视网膜病理损伤及炎症标志物表达^[7]。CDKN2B-AS1 在 DR 患者血管纤维膜中也呈高表达,并可能通过调控血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达参与增殖期糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[8]。在高糖诱导人视网膜血管内皮细胞 (human retinal endothelial cell, hREC) 中,CDKN2B-AS1 通过与多梳抑制复合物 2 相互作用调节 DR 中 VEGF 的表达及功能,促进细胞增殖及管腔形成^[9]。体内实验表明,抑制 CDKN2B-AS1 表达可减轻糖尿病鼠视网膜血管渗漏^[9]。总之,CDKN2B-AS1 可通过促进炎症反应及血管新生参与 DR 的发展过程。

2.2 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)

DR 患者血清中 MALAT1 表达上调,其可作为 DR 早期诊断及 DR 严重程度的无创生物标志物^[10]。MALAT1 可激活内质网应激,促进 hREC 管腔形成及炎症反应^[11]。MALAT1 还可通过海绵吸附微小 RNA203a-3p (miR-203a-3p)^[12],以及竞争性结合 miR-125b 上调血管内皮钙粘连蛋白/ β -连环蛋白复合物的表达^[13],参与 hREC 增殖、迁移和管腔形成。MALAT1 下调将明显改善糖尿病鼠视网膜周细胞丢失、毛细血管变性、微血管渗漏、炎症及视网膜光感受器损害所致的糖尿病神经变性^[14-15]。总之, MALAT1 在 DR 神经变性、炎症反应、血管新生方面均发挥了一定的致病作用。

2.3 心肌梗死相关转录本 (myocardial infarction associated transcript, MIAT)

DR 患者血浆 MIAT 表达上调,且具有较高的 DR 诊断价值^[16]。MIAT 可通过上调转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的表达促使视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞凋亡^[16]。原癌基因 (cellular-myelocytomatosis viral oncogene, c-myc) 通过 MIAT/硫氧还蛋白相互作用蛋白信号通路可促进 Müller 细胞促炎性细胞因子的释放^[17]。抑制 MIAT 表达可减轻糖尿病动物模型的炎症反应及血管渗漏^[18]。总之,MIAT 参与了 DR 细胞凋亡及炎症反应。

2.4 母系表达基因 3 (maternally expressed 3, MEG3)

DR 患者血浆 MEG3 表达下调^[19],在高糖诱导 hREC 中,MEG3 通过介导 janus 激酶 2/信号转导与转录激活因子 3 信号通路调控 miR-19b/细胞因子信号传导抑制因子 6 轴,从而减轻细胞凋亡和炎症反应^[20]。在高糖诱导 Müller 细胞中,褪黑素通过上调 MEG3/miR-204/沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 轴抑制细胞激活和促炎性

细胞因子的产生^[21]。在高糖诱导 RPE 细胞中,MEG3 通过 miR-93/核因子 E2 相关因子 2 轴抑制细胞凋亡和炎症反应^[19];MEG3 还可通过介导 miR-34a/SIRT1 轴抑制 NF- κ B 信号通路,从而抑制细胞凋亡和炎症^[22]。在糖尿病动物模型中,MEG3 抑制白介素-1 β 及叉头转录因子 01 的表达,减轻视网膜水肿^[23]。此外,转甲状腺素蛋白可能通过直接与多聚腺苷酸结合蛋白细胞质 1 结合影响 MEG3/miR-223-3p 轴,从而抑制糖尿病鼠视网膜血管增殖^[24]。对 MEG3 的深入研究发现,其可在多个靶细胞及糖尿病动物模型中广泛参与 DR 新生血管生成、细胞凋亡及炎症反应病理过程,也许是将来 DR 诊治的新策略。

2.5 H19 印记母系表达转录本 (H19 imprinted maternally expressed transcript, H19)

THOMAS 等^[25]发现,H19 在 PDR 患者玻璃体液中表达下调。在高糖诱导 RPE 细胞中 H19、SIRT1 表达均下调,miR-19b 表达上调,H19/miR-19b/SIRT1 轴在高糖环境下的 RPE 细胞炎症反应过程中起关键作用^[26]。在高糖诱导 RPE 细胞中,H19、剪接型 X 盒结合蛋白 1 (spliced X-box-binding protein 1, XBP1s) 表达均下调,miR-93 表达上调^[27];H19/miR-93/XBP1s 轴在高糖环境下的 hREC 炎症反应过程中发挥着重要作用^[27]。体内外实验表明,H19 过表达可通过 TGF- β 1 缓解高糖环境诱导的内皮-间充质转化表现^[25]。总之,H19 可影响 DR 炎症反应及间充质转化。

2.6 浆细胞瘤变异异位基因 1 (Pvt1 oncogene 1, PVT1)

PVT1 在 DR 患者血浆中表达上调,但未发现其与视网膜病变严重程度或药物反应 (玻璃体腔内注射阿柏西普) 的相关性^[28]。PDR 患者玻璃体液及血管纤维膜中 PVT1 表达上调,miR-26b 表达下调,二者可能相互作用影响 PDR 进展^[29]。

2.7 苏氨酸蛋白激酶激活的非蛋白编码 RNA (BRAF-activated non-protein coding RNA, BANCR)

DR 患者血浆 BANCR 表达下调,并具有一定的 DR 早期诊断价值^[30]。上调 BANCR 表达可抑制高糖环境下的 RPE 细胞凋亡^[30]。但另一项研究表明,DR 患者血浆 BANCR 表达上调,上调 BANCR 表达可促进高糖环境下的 RPE 细胞凋亡^[31]。上述 2 项研究结果的差异尚有待于进一步探索。

2.8 核富含丰富的转录本 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)

NEAT1 在高糖诱导下的 hREC、糖尿病鼠及 DR 患者血清中的表达均上调^[32]。抑制 NEAT1 表达可抑制细胞凋亡、减轻氧化应激损伤及减少炎症细胞因子表达,NEAT1 可能通过激活 VEGF、TGF- β 1 参与 DR^[32]。但另一项研究发现,NEAT1 在高糖诱导下的 Müller 细胞及糖尿病大鼠中表达均下调,NEAT1 可能通过上调 miR-497 促进细胞凋亡^[33]。上述 2 项研究结果的差异尚有待于进一步探索其可能的原因。

3 DR 中起保护性作用的其他 lncRNA

CAO 等^[34]基于高糖诱导的 hREC 细胞芯片数据建立竞争性内源 RNA 网络,进一步探索了关键竞争性内源 RNA——OIP5 反义 RNA 1(OIP5 antisense RNA 1, OIP5-AS1)/miR-449c/MYC。转染 miR-449c 抑制剂后 miR-449c 表达下调, OIP5-AS1、MYC 表达上调, 细胞凋亡减少。过表达 miR-497HG 可通过 miR-128-3p/SIRT1 轴抑制 hREC 细胞增殖和迁移^[35]。高糖诱导的 hREC 中小核仁 RNA 宿主基因 7 (small nucleolar RNA host gene 7, SNHG7) 表达下调, 过表达 SNHG7 可通过调节 miR-543 介导 SIRT1/VEGF 通路减弱血管生成^[36]。AK077216 在 DR 患者血浆中表达下调, 过表达 AK077216 可通过下调 miR-383 抑制 RPE 细胞凋亡^[37]。肺腺癌相关转录本 1 (lung adenocarcinoma associated transcript 1, LUADT1) 在 DR 患者血浆中表达下调, 过表达 LUADT1 可通过海绵吸附 miR-383 上调过氧化物还原酶 3 的表达, 从而抑制 RPE 细胞凋亡^[38]。DR 患者血浆长基因间非蛋白编码 RNA p53 诱导的转录本 (long intergenic non-protein coding RNA-p53-induced transcript, LINC-PINT) 表达下调, 过表达 LINC-PINT 增加了 RPE 细胞存活率^[39]。DR 患者血浆波形蛋白反义 RNA (VIM Antisense RNA 1, VIM-AS1) 表达下调, miR-29 表达上调, 过表达 VIM-AS1 可能通过海绵吸附 miR-29 抑制 RPE 细胞增殖^[40]。过表达生长停滞特异性转录本 (growth arrest specific 5, GAS5) 可通过调节肌浆网/内质网 ATP 酶 2b (sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase 2b, SERCA-2b) 抑制内质网应激, 减少 RPE 细胞凋亡和炎性反应^[41]。过表达 X 染色体失活特异转录本 (X inactive specific transcript, XIST) 可通过竞争性结合 has-miR-21-5p, 减少 RPE 细胞凋亡^[42]。总之, 以 hREC 为靶细胞的相关研究发现, OIP5-AS1、miR-497HG、SNHG7 在 DR 中具有保护作用; 以 RPE 为靶细胞的相关研究发现, AK077216、LUADT1、LINC-PINT、VIM-AS1、GAS5、XIST 在 DR 中也具有一定保护作用。

4 DR 中起致病作用的其他 lncRNA

DR 患者血管纤维膜中睾丸发育相关基因 1 (testis development related 1, TDRG1) 表达上调, TDRG1 可通过上调 VEGF 促进 hREC 细胞增殖及迁移^[43]。叉头蛋白 F1 相邻非编码发育调控 RNA (FOXF1 adjacent non-coding developmental regulatory RNA, FENDRR) 在 DR 患者血浆中表达上调, 并可促进 hREC 细胞增殖^[44]。高糖诱导的 hREC 中 AT 富集互动域 2-IR (AT-rich interactive domain 2-IR, Arid2-IR) 表达上调, 抑制 Arid2-IR 表达可通过与 Smad3 结合减轻晚期糖基化终产物诱导的炎症、氧化应激及细胞外基质的产生^[45]。DR 患者血清肝细胞癌上调 Zeste 基因增强子同源物 2 相关 lncRNA (hepatocellular carcinoma up-regulated EZH2-associated

lnc RNA, HEIH) 表达上调, HEIH/miR-939/VEGF 轴可通过磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路诱导 RPE 细胞凋亡^[46]。抑制胰岛素样生长因子 2 反义 RNA (IGF2 antisense RNA, IGF2-AS) 表达可能通过 AKT 信号通路对 RPE 细胞凋亡起到保护作用^[47]。总之, 以 hREC 为靶细胞的相关研究发现, TDRG1、FENDRR、Arid2-IR 在 DR 发病过程中具有一定的致病作用; 以 RPE 为靶细胞的相关研究发现, HEIH、IGF2-AS 在 DR 发病过程中也具有一定的致病作用。

5 小结与展望

DR 作为糖尿病微血管并发症的概念已发生演变, 如今更倾向于 DR 是以视网膜血管及神经元损伤为特征的一种更复杂的糖尿病并发症。本文回顾了近年来 lncRNA 在 DR 发生、发展中的分子机制及调控作用。相关研究结果为从基因水平解释 DR 发病机制提供了新视角, 有助于寻找 DR 早期生物标志物, 基因治疗有望成为 DR 防治新靶点。目前, 对 lncRNA 的理解尚处于初级阶段, 在 DR 复杂的生物学过程中尚未发现的潜在 lncRNA 及作用机制仍需进一步探索。

高通量技术的发展为系统筛选 DR 中存在差异表达的 lncRNA 带来便利, 如 YAN 等^[48]利用基因芯片构建糖尿病小鼠视网膜组织 lncRNA 表达谱, 首次发现 MALAT1 在糖尿病小鼠视网膜中表达上调, 为后续功能学和作用机制的深入研究提供有效参考。此外, 本文所述部分 lncRNA 的发现是从与 DR 具有相同病因及发病机制的疾病中得到的启示。

lncRNA 作为一类新型调控分子可在几乎所有疾病中发挥作用。有学者提出了竞争性内源 RNA 假说, 即信使 RNA (mRNA)、转录的假基因、lncRNA 通过竞争性与 miRNA 结合共同参与了基因的调控^[49]。提示研究 lncRNA 需特别关注整个调控网络。大多数 lncRNA 可调控特定蛋白活性, 因此, 其可能成为比传统蛋白靶向药物更为精细且毒性更低的潜在治疗靶点。基于 lncRNA 对 DR 发病机制开展进一步探索有望获得 DR 防治新启示, 从而降低糖尿病患者因视网膜病变进展而至失明的概率。

目前, DR 的治疗方法十分有限, 尽管抗 VEGF 治疗因能预防或减少视网膜新生血管生成而广泛用于临床, 但其半衰期较短, 因此, 需要频繁向玻璃体腔内注射药物。此外, 许多患者也未能在视觉功能方面得到一定改善。基因治疗具有较长的作用时间、更佳的疗效及更少的不良反应, 有可能作为未来治疗 DR 的新方向。基于有效性和安全性的考虑, 大部分研究结果仍集中在动物模型。随着递送载体及转基因调控等技术的发展, 使未来 DR 患者的基因治疗成为可能。

参考文献

[1] SABANAYAGAM C, BANU R, CHEE M L, et

- al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2):140-149.
- [2] KUMARI N, KARMAKAR A, GANESAN S K. Targeting epigenetic modifications as a potential therapeutic option for diabetic retinopathy [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3):1933-1947.
- [3] NAWAZ I M, REZZOLA S, CANCARINI A, et al. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: Characterization and translational implications [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 72: 100756.
- [4] SIMÓ R, STITT A W, CARDNER T W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(9): 1902-1912.
- [5] MESQUIDA M, DRAWNEL F, FAUSER S. The role of inflammation in diabetic eye disease [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(4):427-445.
- [6] CHEN S, ZHONG H, WANG Y, et al. The clinical significance of long non-coding RNA ANRIL level in diabetic retinopathy [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(4):409-418.
- [7] WEI J C, SHI Y L, WANG Q, et al. LncRNA ANRIL knockdown ameliorates retinopathy in diabetic rats by inhibiting the NF- κ B pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18): 7732-7739.
- [8] 陈日红, 杨依玲, 王宏飞, 等. 增生型糖尿病视网膜病变患者眼玻璃体、增生膜组织 LncRNA ANRIL 表达及意义 [J]. *重庆医学*, 2019, 48(18):3138-3142.
- [9] THOMAS A A, FENG B, CHAKRABARTI S. ANRIL: A Regulator of VEGF in Diabetic Retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(1):470-480.
- [10] SHAKER O G, ABDELALEEM O O, MAHMOUD R H, et al. Diagnostic and prognostic role of serum miR-20b, miR-17-3p, HOTAIR, and MALAT1 in diabetic retinopathy [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(3):310-320.
- [11] WANG Y, WANG L, GUO H, et al. Knockdown of MALAT1 attenuates high-glucose-induced angiogenesis and inflammation via endoplasmic reticulum stress in human retinal vascular endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124:109699.
- [12] YU L, FU J, YU N, et al. Long noncoding RNA MALAT1 participates in the pathological angiogenesis of diabetic retinopathy in an oxygen-induced retinopathy mouse model by sponging miR-203a-3p [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(4):219-227.
- [13] LIU P, JIA S B, SHI J M, et al. LncRNA-MALAT1 promotes neovascularization in diabetic retinopathy through regulating miR-125b/VE-cadherin axis [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20181469.
- [14] LIU J Y, YAO J, LI X M, et al. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(10):e1506.
- [15] ZHANG Y L, HU H Y, YOU Z P, et al. Targeting long non-coding RNA MALAT1 alleviates retinal neurodegeneration in diabetic mice [J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(2):213-219.
- [16] LI Q, PANG L, YANG W, et al. Long Non-Coding RNA of myocardial infarction associated transcript (LncRNA-MIAT) promotes diabetic retinopathy by upregulating transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:9497-9503.
- [17] ZHANG J, CHEN C, WU L, et al. C-myc contributes to the release of Müller cells-derived proinflammatory cytokines by regulating lncRNA MIAT/XNIP pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 114:105574.
- [18] YU C, YANG K, MENG X, et al. Downregulation of long noncoding RNA MIAT in the retina of diabetic rats with tail-vein injection of human umbilical-cord mesenchymal stem cells [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(5):591-598.
- [19] LUO R, JIN H, LI L, et al. Long noncoding RNA MEG3 inhibits apoptosis of retinal pigment epithelium cells induced by high glucose via the miR-93/Nrf2 axis [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(9):1813-1822.
- [20] XIAO F, LI L, FU J S, et al. Regulation of the miR-19b-mediated SOCS6-JAK2/STAT3 pathway by lncRNA MEG3 is involved in high glucose-induced apoptosis in hRMECs [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7):BSR20194370.
- [21] TU Y, ZHU M, WANG Z, et al. Melatonin inhibits Müller cell activation and pro-inflammatory cytokine production via upregulating the MEG3/miR-204/Sirt1 axis in experimental diabetic retinopathy [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11):8724-8735.
- [22] TONG P, PENG Q H, GU L M, et al. LncRNA-MEG3 alleviates high glucose induced inflammation and apoptosis of retina epithelial cells via regulating miR-34a/SIRT1 axis [J]. *Exp*

Mol Pathol, 2019, 107: 102-109.

- [23] ZHAO Y, CHEN X, TONG X L. Effect of lncRNA MEG3 on retinopathy in diabetic rats through regulating Foxo1 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (21): 9163-9170.
- [24] FAN G, GU Y, ZHANG J, et al. Transthyretin upregulates long Non-Coding RNA MEG3 by affecting PABPC1 in diabetic retinopathy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6313.
- [25] THOMAS A A, BISWAS S, FENG B, et al. lncRNA H19 prevents endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy[J]. Diabetologia, 2019, 62(3): 517-530.
- [26] LUO R, LI L, HU Y X, et al. LncRNA H19 inhibits high glucose-induced inflammatory responses of human retinal epithelial cells by targeting miR-19b to increase SIRT1 expression[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(2): 101-110.
- [27] LUO R, XIAO F, WANG P, et al. lncRNA H19 sponging miR-93 to regulate inflammation in retinal epithelial cells under hyperglycemia via XBP1s[J]. Inflamm Res, 2020, 69(3): 255-265.
- [28] TORAIH E A, ABDELGHANY A A, ABD EI FADEAL N M, et al. Deciphering the role of circulating lncRNAs: RNCR2, NEAT2, CDKN2B-AS1, and PVT1 and the possible prediction of anti-VEGF treatment outcomes in diabetic retinopathy patients [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257 (9): 1897-1913.
- [29] 隋文婕, 张晶晶, 汤庆丽, 等. lncRNA PVT1 及 miR-26b 在增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体, 增生膜中的表达研究[J]. 临床眼科杂志, 2020, 28(4): 6-10.
- [30] ZHANG X, ZOU X, LI Y, et al. Downregulation of lncRNA BANCR participates in the development of retinopathy among diabetic patients[J]. Exp Ther Med, 2019, 17 (5): 4132-4138.
- [31] YIN L, SUN Z, REN Q, et al. Long non-coding RNA BANCR is overexpressed in patients with diabetic retinopathy and promotes apoptosis of retinal pigment epithelial cells [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 2845-2851.
- [32] SHAO K, XI L, CANG Z, et al. Knockdown of NEAT1 exerts suppressive effects on diabetic retinopathy progression via inactivating TGF- β 1 and VEGF signaling pathways [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(12): 9361-9369.
- [33] LI X J. Long non-coding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1 inhibits the apoptosis of retina Müller cells after diabetic retinopathy through regulating miR-497/brain-derived neurotrophic factor axi [J]. Diab Vasc Dis Res, 2018, 15(3): 204-213.
- [34] CAO N J, LIU H N, DONG F, et al. Integrative analysis of competitive endogenous RNA network reveals the regulatory role of non-coding RNAs in high-glucose-induced human retinal endothelial cells[J]. Peer J, 2020, 8: e9452.
- [35] YANG J, YANG F J, WANG Y G, et al. LncRNA MIR497HG inhibits proliferation and migration of retinal endothelial cells under high-level glucose treatment via miRNA-128-3p/SIRT1 axis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(11): 5871-5877.
- [36] KE N, PI L H, LIU Q, et al. Long noncoding RNA SNHG7 inhibits high glucose-induced human retinal endothelial cells angiogenesis by regulating miR-543/SIRT1 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(4): 503-509.
- [37] ZHANG X, SHI E, YANG L, et al. LncRNA AK077216 is downregulated in diabetic retinopathy and inhibited the apoptosis of retinal pigment epithelial cells by downregulating miR-383[J]. Endocr J, 2019, 66 (11): 1011-1016.
- [38] DAI R, SUN Z, QIAN Y, et al. LncRNA LUADT1 inhibits cell apoptosis in diabetic retinopathy by regulating miR-383/peroxiredoxin 3 axis[J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 3: 1-6.
- [39] ZHA T, SU F, LIU X, et al. Role of long non-coding RNA (LncRNA) LINC-PINT downregulation in cardiomyopathy and retinopathy progression among patients with type 2 diabetes [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 8509-8514.
- [40] ZENG F, LUO F, LU Y, et al. Long non-coding RNA VIM Antisense RNA 1 (VIM-AS1) sponges microRNA-29 to participate in diabetic retinopathy[J]. Acta Diabetol, 2020, 57 (9): 1111-1116.
- [41] JIANG L, WANG C, SHEN X. LncRNA GAS5 suppresses ER stress induced apoptosis and inflammation by regulating SERCA2b in HG treated retinal epithelial cell[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2): 1072-1080.
- [42] DONG Y, WAN F, PENG G, et al. Long non-coding RNA XIST regulates hyperglycemia-associated apoptosis and migration in human retinal pigment epithelial cells [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109959. (下转第 142 页)

- rus H101 in combination with transarterial chemoembolization (TACE) improves overall and progressive-free survival in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 707.
- [25] HE C B, LAO X M, LIN X J. Transarterial chemoembolization combined with recombinant human adenovirus type 5 H101 prolongs overall survival of patients with intermediate to advanced hepatocellular carcinoma: a prognostic nomogram study [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36 (1): 59.
- [26] DONG J, LI W, DONG A, et al. Gene therapy for unresectable hepatocellular carcinoma using recombinant human adenovirus type 5 [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(8): 95.
- [27] 朱颖炜, 龚镛, 吴高珏, 等. 超声内镜引导下瘤体内注射 H101 治疗胰腺癌疗效分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(10): 1166-1169.
- [28] 张萍, 陈龙, 张维娜, 等. 重组人 5 型腺病毒在宫颈癌动脉化疗栓塞中的疗效评价 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(5): 453-457.
- [29] 袁中玉, 张力, 李苏, 等. E1B 缺失腺病毒瘤内注射治疗恶性肿瘤的安全性研究 [J]. *癌症*, 2003, 22(3): 310-313.
- [30] 徐瑞华, 袁中玉, 管忠震, 等. 瘤内注射 E1B 缺失腺病毒(H101)与化疗联合治疗恶性肿瘤的 II 期临床试验 [J]. *癌症*, 2003, 22(12): 1307-1310.
- [31] 夏忠军, 常建华, 张力, 等. 基因工程腺病毒(H101)瘤内注射联合化疗治疗头颈部及食管鳞癌的 III 期临床研究 [J]. *癌症*, 2004, 23(12): 1666-1670.
- [32] LU W, ZHENG S, LI X F, et al. Intra-tumor injection of H101, a recombinant adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with advanced cancers: a pilot phase II clinical trial [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(24): 3634-3638.
- [33] 张然, 李伟娜, 吕舒, 等. 内镜下瘤体内注射重组人 5 型腺病毒治疗晚期食管癌的临床疗效观察 [J]. *胃肠病学*, 2019, 24(1): 30-34.
- [34] SHI G, YANG Q, ZHANG Y, et al. Modulating the tumor microenvironment via oncolytic viruses and csf-1r inhibition synergistically enhances anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(1): 244-260.
- (收稿日期: 2021-04-18 修回日期: 2021-08-28)
-
- (上接第 136 页)
- [43] GONG Q, DONG W, FAN Y, et al. LncRNA TDRG1-mediated overexpression of VEGF aggravated retinal microvascular endothelial cell dysfunction in diabetic retinopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1703.
- [44] SHI Y, CHEN C, XU Y, et al. LncRNA FEN-DRR promotes high-glucose-induced proliferation and angiogenesis of human retinal endothelial cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(5): 869-875.
- [45] XIAO H, YANF H, ZENG Y, et al. Long non-coding RNA Arid2-IR affects advanced glycation end products-induced human retinal endothelial cell injury by binding to Smad3 [J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(5): 1123-1133.
- [46] ZHAO C, FEI X, XU B, et al. Long non-coding RNA HEIH contributes to diabetic retinopathy by regulating miR-939/VEGF axis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(6): 2022-2033.
- [47] YU X, LUO Y, GHEN G, et al. Long noncoding RNA IGF2AS regulates high-glucose induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(10): 1611-1618.
- [48] YAN B, TAO Z F, LI X M, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(2): 941-951.
- [49] TAY Y, RINN J, PANDOLFI P P, et al. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition [J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 334-352.
- (收稿日期: 2021-04-28 修回日期: 2021-09-08)