DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0044

文章编号 1671-8852(2025)11-1399-07

长链非编码RNA PVT1通过miR-20a-5p/VEGFA轴调控糖尿病视网膜病变视网膜色素上皮细胞

李 颖 何 璐 林 任 谢小洁 徐丽娟

武汉大学人民医院健康管理中心 湖北 武汉 430060

摘要 目的：探讨长链非编码RNA（lnc RNA）浆细胞瘤变异易位基因1（PVT1）通过结合miR-20a-5p调控血管内皮生长因子A（VEGFA）表达在糖尿病视网膜病变（DR）视网膜色素上皮细胞（RPEs）中的作用及其分子机制。方法：借助生物信息学工具预测DR中的分子机制。采用qRT-PCR检测玻璃体和RPEs中PVT1、miR-20a-5p和VEGFA的表达。CCK-8和流式细胞术观察PVT1/miR-20a-5p/VEGFA对RPEs增殖和凋亡的影响。双荧光素酶报告基因实验验证PVT1和miR-20a-5p、miR-20a-5p和VEGFA的相互作用关系。结果：PVT1和VEGFA在DR患者的玻璃体和高糖损伤模型组RPEs中高表达。敲低PVT1能显著促进高糖损伤RPEs增殖，抑制RPEs凋亡。miR-20a-5p抑制剂或过表达VEGFA均可部分逆转敲低PVT1对高糖损伤RPEs增殖和凋亡的调控作用，RPEs中存在PVT1/miR-20a-5p/VEGFA互作网络。结论：敲低PVT1可通过PVT1/miR-20a-5p/VEGFA轴对高糖损伤的RPEs起到保护作用。

关键词 长链非编码RNA；浆细胞瘤变异易位基因1（PVT1）；miR-20a-5p；糖尿病视网膜病变；视网膜色素上皮细胞

中图分类号 R774.1

文献标识码 A

开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Long non-coding RNA PVT1 regulates retinal pigment epithelial cells in diabetic retinopathy via the miR-20a-5p/VEGFA axis

LI Ying, HE Lu, LIN Ren, XIE Xiaojie, XU Lijuan

Physical Examination Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the role and underlying molecular mechanisms by which the long non-coding RNA (lncRNA) plasmacytoma variant translocation 1 (PVT1) regulates vascular endothelial growth factor A (VEGFA) expression in retinal pigment epithelial cells (RPEs) via its interaction with miR-20a-5p in diabetic retinopathy (DR) **Methods:** Bioinformatics tools were used to predict the molecular mechanisms in DR. The expression levels of PVT1, miR-20a-5p, and VEGFA in vitreous humor and RPEs were detected by qRT-PCR. The effects of the PVT1/miR-20a-5p/VEGFA axis on the proliferation and apoptosis of RPEs were assessed using the CCK-8 assay and flow cytometry. The interaction between PVT1 and miR-20a-5p, as well as between miR-20a-5p and VEGFA, were verified by dual-luciferase reporter assays. **Results:** PVT1 and VEGFA were highly ex-

课题来源：湖北省卫生健康委科研资助项目（编号：WJ2023M083）

作者简介：李颖，女，1982—，医学博士，主要从事糖尿病视网膜病变分子机制研究，E-mail: 36252080@qq.com

通信作者：徐丽娟，女，1979—，医学硕士，副主任医师，主要从事慢病健康管理及分子机制研究，E-mail: zoe0512@163.com

pressed in the vitreous of DR patients and in RPEs in the high-glucose injury model group. Knockdown of PVT1 significantly promoted proliferation and inhibited apoptosis in high-glucose-injured RPEs. Both miR-20a-5p inhibitors and overexpression of VEGFA could partially reverse the regulatory effects of PVT1 knockdown on the proliferation and apoptosis of high-glucose-injured RPEs, suggesting the existence of a PVT1/miR-20a-5p/VEGFA interaction network in RPEs. **Conclusion:** Knockdown of PVT1 can protect high-glucose injured RPEs via the PVT1/miR-20a-5p/VEGFA axis.

Key Words Long Non-Coding RNA; Plasmacytoma Variant Translocation 1 (PVT1); miR-20a-5p; Diabetic Retinopathy; Retinal Pigment Epithelium

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是糖尿病最为严重的眼部并发症,会导致患者视力受损甚至失明。目前,约22.27%的糖尿病患者患有DR,而且预计到2045年,DR患者将达到1.6亿[1-2]。尽管激光治疗、玻璃体注药和玻璃体切割术等治疗方法可在一定程度上延缓患者视力下降,但更加有效的预防和治疗策略仍亟待探索。视网膜代谢所需能量依赖于视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelial cells,RPEs)从脉络膜转运的葡萄糖,然而,RPEs对血糖异常极为敏感,高血糖可引起RPEs损伤,进而影响视网膜功能[3]。因此,深入探究DR中RPEs的分子变化对阐明其发病机制至关重要[4]。

长链非编码RNA(long non-coding RNA,lncRNA)在基因调控中具有多种功能,广泛参与多种疾病的发病机制,包括糖尿病并发症[5]。其中,浆细胞瘤变异易位基因1(plasmacytoma variant translocation 1,PVT1)是位于染色体8q24.21区域的lncRNA,与部分糖尿病并发症中的细胞凋亡、炎症等的调节密切相关[6-7]。血浆中的PVT1可作为区分糖尿病患者与非糖尿病患者的潜在标志物[8]。此外,在胃癌和冠状动脉侧支循环形成中,PVT1也被证实可促进血管生成[9-10]。

大量研究[11]发现,lncRNA分子可通过与微小RNA(microRNA,miRNA)结合形成竞争性调控网络,从而解除miRNA对靶基因的抑制作用,如PVT1可通过miR-1301-3p/KLF7途径抑制ARPE-19细胞的增殖并促进细胞凋亡。文献[12]调研提示,miR-20a-5p在糖尿病小鼠的视网膜和血清中表达下调,而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)可能是其靶标。进一步研究[13]发现,在糖尿病性黄斑水肿患者的房水中,miR-20a-5p的表达显著下调,而VEGF的浓度则显著高于对照组。这些结果提示PVT1可能通过调控miR-20a-5p/VEGFA轴影响视网膜病变的进展。因此,本研究拟探究PVT1对DR中高糖损伤RPEs的作用及其新的分子机制,以期为DR的防治提供新的理论依据和靶点。

1 材料与方法

1.1 分子机制预测 通过生物信息学手段,借助在线预测平台miRDB(http://mirdb.org)来预测潜在的靶基因,通过仙桃学术(https://www.xiantaozi.com/)在线网站进行靶基因的KEGG通路分析,通过ENCORI数据库(https://rnasysu.com/encori/)预测基因间的结合位点。

1.2 实验材料 共12例玻璃体组织样本取自武汉大学人民医院因增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR)及特发性黄斑前膜入院行玻璃体切割术的患者。所有标本于-80 ℃冰箱保存。本研究方案通过了本院医学伦理委员会的批准(批号:WDRY2023-K086)。

1.3 细胞培养 人RPE细胞系(human retinal pigment epithelial cells-19,ARPE-19)来自中国典型培养物保藏中心。细胞培养于含有10%胎牛血清、100 U·mL^{-1}青霉素及100 μg·mL^{-1}链霉素的杜尔贝科改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified Eagle medium,DMEM)培养基中(Gibco™,美国),培养环境设置为37 ℃,并维持5%CO_2。

1.4 细胞转染 设计并合成靶向PVT1的低表达质粒si-PVT1及其阴性对照si-NC;miR-20a-5p抑制剂miR-20a-5p inhibitor及其阴性对照miR-NC,过表达质粒pcDNA3.1-VEGFA及其阴性对照pcDNA3.1-NC(上海生工公司)。根据使用说明,使用Lipofectamine™ 3000(Invitrogen™,美国)将上述表达载体转染入各组细胞。

1.5 细胞损伤模型构建及分组 将细胞分为2组,正常对照组:置于5.5 mmol·L^{-1}葡萄糖的培养基培养,高糖损伤组:置于33 mmol·L^{-1}葡萄糖的培养基中培

养[14]。高糖损伤细胞再分为7组：高糖组、si-PVT1组、si-PVT1＋miR-20a-5p inhibitor组、si-PVT1＋pcDNA3.1-VEGFA和各组阴性对照si-NC、si-PVT1＋miR-NC组和si-PVT1＋pcDNA3.1-NC组。

1.6　细胞增殖实验　使用CCK-8检测试剂盒（上海碧云天公司）评估细胞增殖能力。以每孔 1×10^5 个细胞的密度将对数生长期的RPEs接种在96孔板中。在细胞培养的24、48和72 h分别向对应孔加入CCK-8溶液10 μL，孵育4 h，在450 nm处测吸光度值。

1.7　流式细胞术检测细胞凋亡　采用Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒（上海碧云天公司）检测细胞凋亡情况。根据试剂盒说明书，取胰酶消化细胞与5 μL Annexin V-FITC混合，再将10 μL PI加入细胞液中。使用流式细胞仪（美国贝克曼库尔特公司）检测，统计流式细胞图中凋亡细胞比率。

1.8　qRT-PCR实验　按照RNA提取试剂盒（武汉赛维尔公司）的使用说明提取总RNA。按照Servicebio®RT First Strand cDNA Synthesis Kit（武汉赛维尔公司）的说明进行逆转录，采用2×SYBR Green qPCR Master Mix（High ROX）进行实时定量PCR。参照β-actin/U6的表达（引物序列见表1），采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因的相对表达量。

表1　PCR引物序列

引物名称		引物序列（5′—3′）
PVT1	forward	CCGACTCTTCCTGGTGAAGC
	reverse	GTATGGTCAGCTCAAGCCCA
miR-20a-5p	forward	GCCGTAAAGTGCTTATAGTGC
	reverse	TTCGCACTGGATACGACCTACCT
VEGFA	forward	CCCGGGCCTCGGTTCCAG
	reverse	GTCGTGGGTGCAGCCTGGG
β-actin	forward	GAAGAGCTACGAGCTGCCTGA
	reverse	CAGACAGCACTGTGTTGGCG
U6	forward	CTCGCTTCGGCAGCACA
	reverse	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.9　双荧光素酶报告基因实验　分别构建野生型PVT1、VEGFA及突变型PVT1、VEGFA的目的片段并整合入pmirGLO荧光素酶载体中。将PVT1-WT、VEGFA-WT或PVT1-MUT、VEGFA-MUT与miR-NC及miR-20a-5p mimic共转染，分为8组：miR-NC＋PVT1-WT、miR-NC＋PVT1-MUT、miR-20a-5p mimic＋PVT1-WT、miR-20a-5p mimic＋PVT1-MUT、miR-NC＋VEGFA-WT、miR-NC＋VEGFA-MUT、miR-20a-5p mimic＋VEGFA-WT、miR-20a-5p mimic＋VEGFA-MUT。转染完成48 h后，测定荧光素酶活性。

1.10　统计学分析　各实验均重复3次或以上，所有数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，使用仙桃学术及GraphPad Prism 9.0软件分析。独立样本 t 检验评估两组间的差异，单因素方差分析用于检验多组间的差异，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　生物信息学工具预测DR中可能存在的互作网络　本研究预测到miR-20a-5p可与1 381个靶基因结合，KEGG富集分析发现其富集在34个通路。气泡图（图1A）展示了富集得到的前10个通路，VEGFA是前两个通路（MAPK signaling pathway和PI3K-Akt signaling pathway）中的重要分子。通过ENCORI数据库预测PVT1与miR-20a-5p的结合位点（图1B），miR-20a-5p与VEGFA的结合位点（图1C）。因此，推测VEGFA可能是PVT1和miR-20a-5p在DR中的作用靶点，DR中可能存在PVT1/miR-20a-5p/VEGFA的相互作用调控网络。

2.2　玻璃体样本和各组RPEs中PVT1、miR-20a-5p及VEGFA表达比较　对12例DR患者及对照组进行了研究，比较了其玻璃体样本中PVT1、miR-20a-5p及VEGFA的表达水平。qRT-PCR分析结果显示，DR患者的玻璃体中PVT1和VEGFA的表达高于对照组，而miR-20a-5p的表达低于对照组，差异有统计学意义（图2A）。对体外培养的高糖损伤组及正常对照组RPEs的PVT1、miR-20a-5p、VEGFA的表达水平进行检测，高糖损伤组中PVT1和VEGFA的表达显著高于正常对照组，miR-20a-5p低于正常对照组（图2B）。

2.3　敲低PVT1可促进RPEs增殖及抑制细胞凋亡　在RPEs中敲低PVT1，检测PVT1的表达，高糖损伤组的PVT1表达较正常对照组显著增高，高糖＋si-PVT1组的PVT1表达较高糖＋si-NC组显著降低（图3A）。CCK-8实验表明高糖损伤抑制了RPEs的增殖，而敲低PVT1逆转了高糖抑制的RPEs增殖（图3B）。流式细胞术分析显示高糖损伤促进了RPEs的凋亡，而敲减PVT1显著逆转了RPEs凋亡的增加（图3C）。

2.4　PVT1靶向调控miR-20a-5p　双荧光素酶报告基因实验显示，miR-20a-5p mimic与PVT1-WT共同转染细胞组，其荧光素酶活性显著低于与miR-

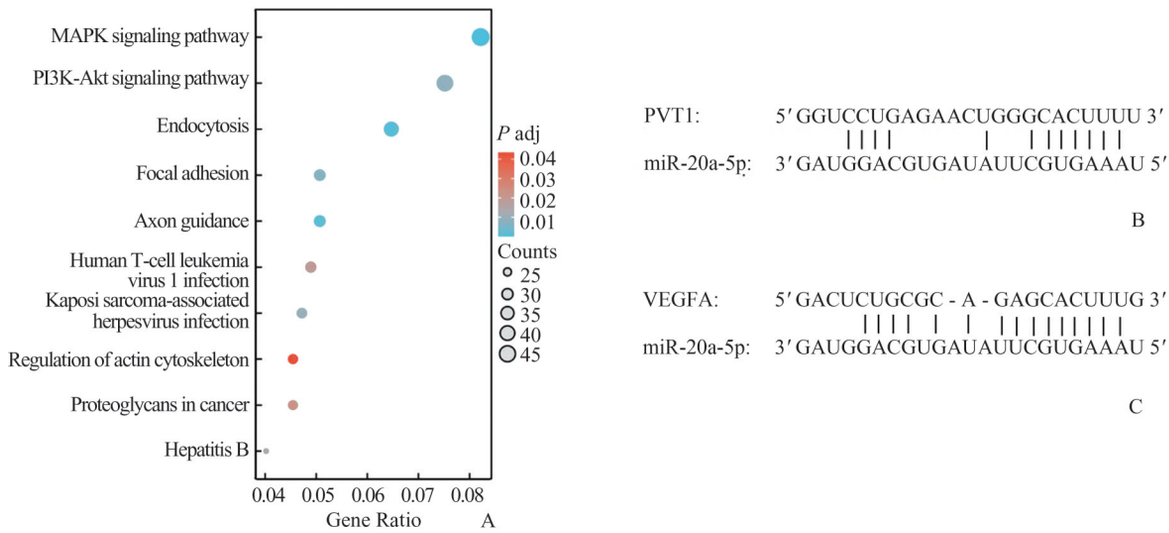


图 1　预测 PVT1 的竞争性内源性 RNA 调控轴

A. miR-20a-5p 靶基因的 KEGG 分析；B. PVT1 与 miR-20a-5p 的特异性结合位点；C. miR-20a-5p 与 VEGFA 的特异性结合位点。

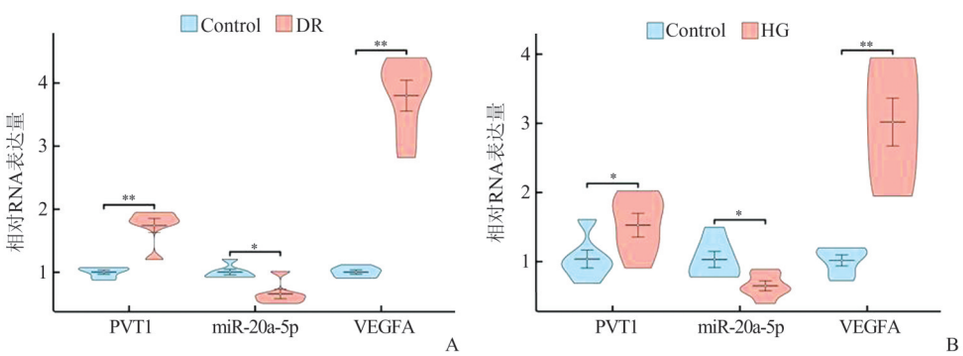


图 2　PVT1、miR-20a-5p 和 VEGFA 在玻璃体、RPEs 中的表达差异

A. PVT1、miR-20a-5p、VEGFA 在 DR 患者及对照组玻璃体中的相对表达量；B. PVT1、miR-20a-5p、VEGFA 在高糖损伤(HG)组及正常对照组 RPEs 中的相对表达量。$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

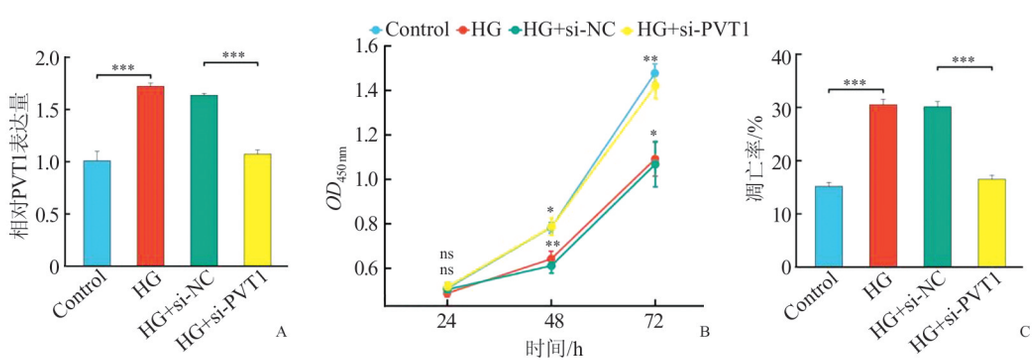


图 3　敲低 PVT1 对 RPEs 增殖、凋亡的影响

A. PVT1 在不同组细胞中的表达水平；B. CCK-8 细胞增殖能力检测；C. 流式细胞术细胞凋亡检测。*ns*：差异无统计学意义，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

NC 及 PVT1-WT 共转染的组别；与 miR-NC 和 PVT1-MUT 共转染组比较，miR-20a-5p mimic 和 PVT1-MUT 共转染组荧光素酶活性差异不显著(图 4A)。通过 qRT-PCR 检测，在 RPEs 中敲低 PVT1 导致 miR-20a-5p 表达显著升高(图 4B)。因此，敲低 PVT1 能够减少二者特异性结合，导致 miR-20a-5p 表达上调。

2.5　在 RPEs 中 miR-20a-5p 抑制剂能部分逆转

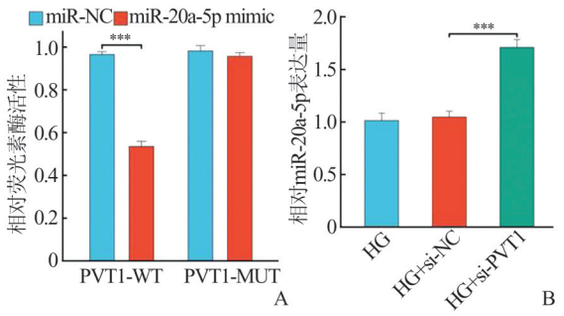


图 4　PVT1 靶向调控 miR-20a-5p

A. 双荧光素酶报告基因实验结果；B. 敲低 PVT1 对 RPEs 细胞中 miR-20a-5p 表达量的调控。$^{***}P<0.001$。

PVT1的调控　敲低PVT1可显著增加miR-20a-5p的表达，再转染miR-20a-5p抑制剂后，miR-20a-5p表达增加被部分逆转（图 5A）。CCK-8结果显示，敲低PVT1导致细胞增殖能力的提升被miR-20a-5p抑制剂部分逆转（图 5B）。流式细胞术检测显示，敲低PVT1导致细胞凋亡率的降低也被miR-20a-5p抑制剂部分逆转（图 5C）。以上结果提示miR-20a-5p抑制剂能部分逆转敲低PVT1对RPEs增殖和凋亡的影响。

2.6　miR-20a-5p 靶向调控 VEGFA　双荧光素酶报告基因实验证实，与miR-NC及VEGFA-WT的共转染组相比，miR-20a-5p mimic与VEGFA-WT的共转染组细胞表现出荧光素酶活性显著降低；而在与miR-NC及VEGFA-MUT的共转染组进行比较时，miR-20a-5p mimic与VEGFA-MUT的共转染组细胞荧光素酶活性未见显著差异。qRT-PCR结果提示，在转染miR-20a-5p抑制剂部分逆转了敲低PVT1后引起的VEGFA表达下调（图 6B）。因此推断，PVT1通过靶向结合miR-20a-5p上调VEGFA的水平。

2.7　在 RPEs 中过表达 VEGFA 能部分逆转 PVT1 的调控　过表达VEGFA可部分逆转敲低PVT1降低的VEGFA的表达（图 7A）。CCK-8结果显示，敲低PVT1导致细胞增殖能力的提升被过表达VEGFA部分逆转（图 7B）。流式细胞术检测显示，敲低PVT1导致细胞凋亡率的降低也被过表达VEGFA部分逆转（图 7C）。以上结果提示过表达VEGFA能部分逆转敲低PVT1对RPEs增殖和凋亡的影响。

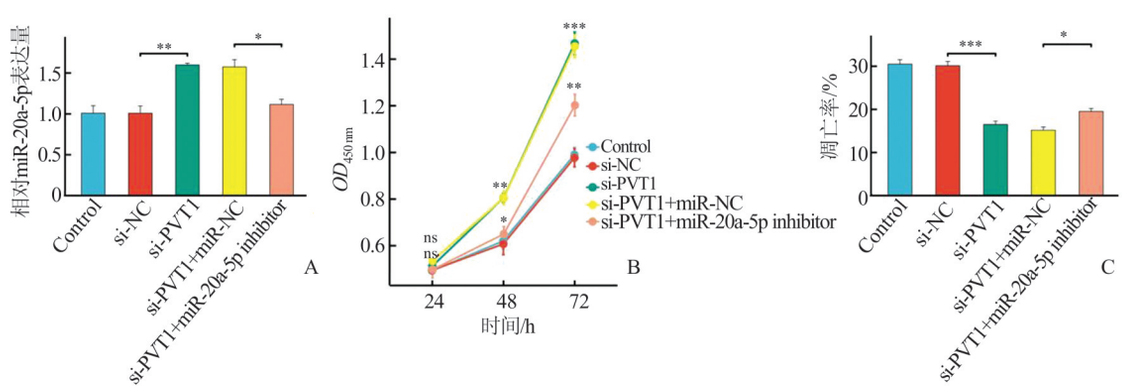


图 5　敲低 PVT1 对 RPEs 的调控被 miR-20a-5p 抑制剂部分逆转

A. miR-20a-5p在不同组细胞中的表达水平；B. CCK-8细胞增殖能力检测；C. 流式细胞术细胞凋亡检测。ns：无统计学意义，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

3　讨论

研究发现多个lncRNAs参与调控DR中RPEs的生长、分化与凋亡。其中，过表达ZNF503-AS1抑制RPEs的增殖并促进细胞凋亡，血浆ZNF503-AS1高表达与DR发病相关[15]。DR患者血浆中lncRNA BANCR显著上调，BANCR促进ARPE-19细胞凋亡[16]。PVT1可参与肿瘤血管生成，促进内皮细胞迁移、管形成和促血管生成因子表达[9]。目前，已有研究报道，PVT1在糖尿病肾病中作用[7]及PVT1/miR-1301-3p/KLF7轴可对RPEs增殖和凋亡发挥调控作用[11]，尚无PVT1在DR中其他分子机制的研究。本研究发现并验证了PVT1抑制体外培养的高糖损伤RPEs增殖并促进细胞凋亡，与其他研究结果一致。同时，还进一步揭示了PVT1在DR患者的玻璃体中显著高表达。

lncRNA可作为miRNA的分子海绵，形成竞争性的内源性RNA网络，从而调控靶基因的表达，通过多种机制调控细胞生理及病理活动[17]。这些非编码RNA可作为DR的潜在的生物标志物和治疗手段[18-19]。通过生物信息学分析结合文献调研，本研究构建了PVT1/miR-20a-5p/VEGFA调控轴，并

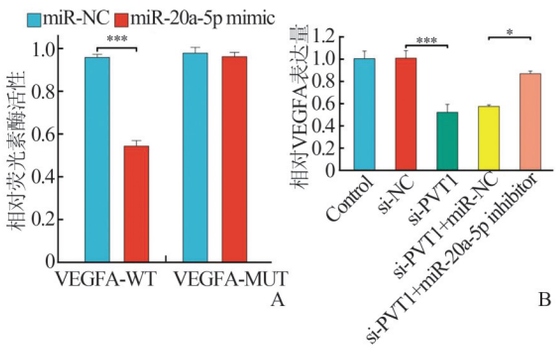


图6 miR-20a-5p靶向调节VEGFA

A. 双荧光素酶报告基因实验结果;B. 敲低PVT1、转染miR-20a-5p抑制剂对RPEs中VEGFA表达的调控。$^{*}P<0.05$,$^{***}P<0.001$。

揭示了其对RPEs的调控作用。研究结果显示,miR-20a-5p在DR患者的玻璃体及体外培养的高糖损伤RPEs中表达降低,与其他研究[1, 20]在外周血、糖尿病小鼠的视网膜样本的结果趋势一致。此外,敲低PVT1可上调miR-20a-5p的水平,并且促进RPEs的增殖、抑制细胞凋亡。实验还证实,miR-20a-5p抑制剂能部分逆转敲低PVT1对RPEs增殖和凋亡的影响。

KEGG富集分析显示,DR中前两个显著富集的通路均在疾病进展中发挥重要作用[21-23]。其中,VEGF作为一种关键的促血管生成因子,能够刺激内皮细胞的增殖和迁移,并诱导血管通透性增加和新生血管形成。研究[24]发现,在PDR患者的玻璃体中,VEGFA的表达水平显著升高。基于此,抗VEGF疗法已被广泛应用于临床,以抑制病变进展,并显示出良好的治疗效果[25]。此外,RPEs在新生血管形成过程中也扮演着重要角色[26]。本研究发现,VEGFA作为miR-20a-5p的靶标,其在RPEs增殖和凋亡也中发挥着的调控作用。本研究还发现,过表达VEGFA可以部分逆转敲低PVT1对RPEs的影响。这些实验结果阐明了PVT1/miR-20a-5p/VEGFA轴在RPEs增殖和凋亡中的调控作用。PVT1通过降低miR-20a-5p的水平来上调VEGFA,进而抑制RPEs的增殖并诱导其凋亡。在研究DR的分子靶点时,PVT1和miR-20a-5p可能成为具有潜力的候选分子。

本研究的不足之处在于临床样本量相对较少,后续研究需要扩大样本,可以涵盖糖尿病视网膜病变的不同分期(如非增殖期和增殖期),从而提高实验结果的有效性和可靠性。本研究基于细胞实验阐明分子机制,并进行临床样本检测,但尚未在糖尿病视网膜病变动物模型中验证上述分子的作用,需要进一步开展动物实验。同时,糖尿病视网膜病变是由复杂的多种细胞交互作用形成的,因此,后续研究应关注靶标分子在更多种细胞中的生物学功能。

参考文献

[1] TEO Z L, THAM Y C, YU M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1580-1591.

[2] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.

[3] TONADE D, KERN T S. Photoreceptor cells and RPE contribute to the development of diabetic retinopathy[J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 83: 100919.

[4] ZHOU H R, XU Q, LI H X, et al. Proteomics identifies new potential therapeutic targets of diabetic retinopathy[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 9916-9927.

[5] GENG M R, LIU W, LI J J, et al. LncRNA as a regu-

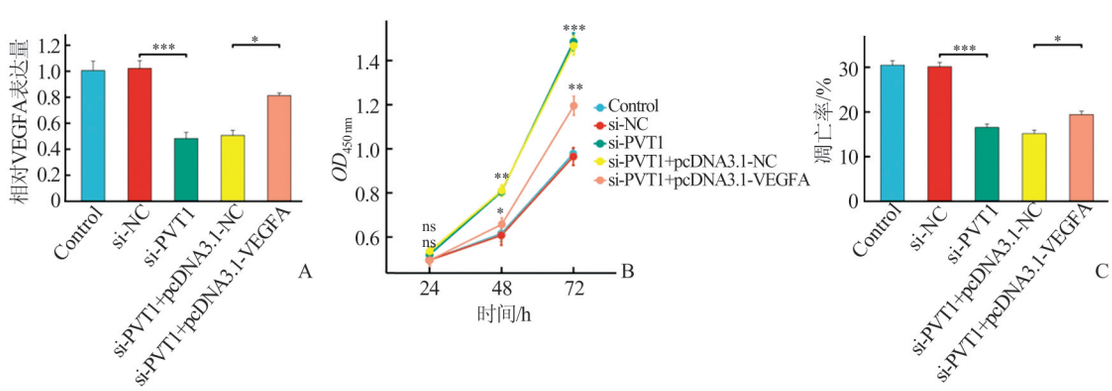


图7 敲低PVT1对RPEs的调控被过表达VEGFA部分逆转

A. VEGFA在不同组细胞中的表达水平;B. CCK-8细胞增殖能力检测;C. 流式细胞术细胞凋亡检测。ns:无统计学意义,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$。

lator in the development of diabetic complications[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1324393.

[6] QIU X Y, CHEN J L, YANG J J, et al. LncRNA PVT1 as a novel biomarker for diabetes-related complications[J]. Curr Med Chem, 2024, 31(6): 688-696.

[7] HUSSEIN R M. Long non-coding RNAs: The hidden players in diabetes mellitus-related complications[J]. Diabetes Metab Syndr, 2023, 17(10): 102872.

[8] TORAIH E A, ABDELGHANY A A, ABD EL 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.

[9] LI Y, XUE J Y, CHEN S, et al. LncRNA PVT1 is a novel mediator promoting the angiogenesis response associated with collateral artery formation[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2022, 151: 106294.

[10] ZHAO J, DU P Z, CUI P, et al. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis *via* activating the STAT3/VEGFA axis in gastric cancer[J]. Oncogene, 2018, 37(30): 4094-4109.

[11] GUO J J, CHEN Y, XU J J, et al. Long noncoding RNA PVT1 regulates the proliferation and apoptosis of ARPE-19 cells *in vitro via* the miR-1301-3p/KLF7 axis [J]. Cell Cycle, 2022, 21(15): 1590-1598.

[12] PLATANIA C B M, MAISTO R, TROTTA M C, et al. Retinal and circulating miRNA expression patterns in diabetic retinopathy: An in silico and *in vivo* approach[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(13): 2179-2194.

[13] CHO H, HWANG M, HONG E H, et al. Micro-RNAs in the aqueous humour of patients with diabetic macular oedema[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2020, 48(5): 624-635.

[14] LI Y, CHENG T, WAN C L, et al. circRNA_0084043 contributes to the progression of diabetic retinopathy *via* sponging miR-140-3p and inducing TGFA gene expression in retinal pigment epithelial cells[J]. Gene, 2020, 747: 144653.

[15] HAN T, LI W R, ZHANG H R, et al. Involvement of long non-coding RNA ZNF_503 antisense RNA 1 in diabetic retinopathy and its possible underlying mechanism[J]. Bioengineered, 2022, 13(6): 14057-14065.

[16] YIN L, SUN Z H, 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.

[17] PANNI S, LOVERING R C, PORRAS P, et al. Non-coding RNA regulatory networks[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2020, 1863(6): 194417.

[18] SMIT-MCBRIDE Z, MORSE L S. microRNA and diabetic retinopathy-biomarkers and novel therapeutics [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(15): 1280.

[19] LI X, YU Z W, WANG Y, et al. microRNAs: Potential targets in diabetic retinopathy[J]. Horm Metab Res, 2020, 52(3): 142-148.

[20] TROTTA M C, GESUALDO C, PLATANIA C B M, et al. Circulating miRNAs in diabetic retinopathy patients: Prognostic markers or pharmacological targets?[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 186: 114473.

[21] CAO X, LI T, TIAN Y S, et al. BIBF1120 protects against diabetic retinopathy through neovascularization-related molecules and the MAPK signaling pathway[J]. J Ophthalmol, 2023, 2023: 7355039.

[22] MAUGERI G, BUCOLO C, DRAGO F, et al. Attenuation of high glucose-induced damage in RPE cells through p38 MAPK signaling pathway inhibition[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 684680.

[23] LI J Y, CHEN K Q, LI X, et al. Mechanistic insights into the alterations and regulation of the AKT signaling pathway in diabetic retinopathy[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 418.

[24] GONG Q Y, HU G Y, YU S Q, et al. Comprehensive assessment of growth factors, inflammatory mediators, and cytokines in vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Int J Ophthalmol, 2022, 15(11): 1736-1742.

[25] PÉREZ-GUTIÉRREZ L, FERRARA N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(11): 816-834.

[26] CAO J J, JIAO M F, KOU Z Y, et al. SB431542 partially inhibits high glucose-induced EMT by restoring mitochondrial homeostasis in RPE cells[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 17.

（2025-01-11 收稿）
编辑　袁　靓