

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.03.045

## 与眼部疾病相关的长链非编码 RNA 的研究进展\*

岳秀娟 王丽媛 苏胜 吕嘉 刘平<sup>△</sup>

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:**长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸不具备编码蛋白质功能的转录子,在表观遗传、转录或转录后水平调节基因的表达,维持细胞稳态。研究表明多种 LncRNA 的表达失衡在肿瘤细胞的增殖、转移、干细胞的全能性、免疫细胞的发育及应答过程中发挥重要。新近的研究显示许多 LncRNAs 特异表达与眼部疾病发生密切相关。本文主要对目前报道的与眼部常见疾病如翼状胬肉、白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变、眼部肿瘤等差异表达 LncRNAs 的功能和作用机制进行了综述,以期 LncRNAs 作为眼部疾病的生物学标记和潜在治疗靶点的应用提供参考资料。

**关键词:**表观遗传学;长链非编码 RNA;眼部疾病

**中图分类号:**R771 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)03-587-06

## Research Advances of the Role of LncRNA in Ocular Diseases\*

YUE Xiu-juan, WANG Li-yuan, SU Sheng, LV Jia, LIU Ping<sup>△</sup>

(First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

**ABSTRACT:** Long non-coding RNA (LncRNA) are recognized as transcripts that are longer than 200 nucleotides and that structurally resemble mRNA but have little or no protein-coding potential. Briefly, lncRNA regulates the gene expression at epigenetics, transcriptional or post transcriptional levels, maintains the cellular homeostasis. At present, a variety of LncRNA are proved to play important regulatory roles in multiple biological processes, such as tumor cell lineage commitment, stem cell pluripotency, development and response of immune cells. To date, several lncRNAs have been implicated in common ocular diseases, such as pterygium, cataract, glaucoma, diabetic retinopathy and ocular tumors. Focused studies will surely provide useful insights for understanding disease pathogenesis and identifying new disease mechanisms. Intensive research will inspire new hypotheses about pathogenesis and will lead to novel clinical applications. Here, we review and summarize the currently identified lncRNAs as follows.

**Key words:** Epigenetics; Long non-coding RNA; Ocular disease

**Chinese Library Classification(CLC):** R771 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2019)03-587-06

### 前言

随着电子产品的大众化及生活方式的改变,人类眼部疾病患病率显著增加,严重影响人的健康和生活质量。眼部疾病的发生和发展主要归因于特定的基因突变,例如:RB1 与视网膜母细胞瘤相关<sup>[1]</sup>,PLCB4 与葡萄膜黑色素瘤相关<sup>[2]</sup>。随着对遗传信息研究的深入,人们发现物种的生长发育信息不仅仅取决于基因序列,基因表达过程中发生的变化也同样起到重要作用。因此,表观遗传学作为一个日益精确的模式来阐释一些眼部疾病的发生和发展而受到人们的青睐,其主要过程包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等。基因组 DNA 转录物仅 2%可编码为 mRNA,翻译蛋白质合成,余下 98%为非编码 RNA。

长期以来,非编码基因一直被视为垃圾 DNA<sup>[3]</sup>,其中长度大于 200 个核苷酸几乎不参与蛋白质编码过程的转录产物为 LncRNA。随着全基因组技术的发展,许多的 LncRNA 被发现

具有重要的生物学功能,如控制细胞增殖、迁移、凋亡,调节干细胞分化以及作为微小 RNA(MiRNA)的前体等。LncRNA 分类包括自然反义转录本、基因间长链非编码 RNA、3'端非翻译区相关 RNA 转录本、增强子 RNA、假基因、竞争性内源 RNA (CeRNA)等<sup>[4]</sup>。研究显示 LncRNA 可以在染色质重构、转录调控、转录后调控以及蛋白质代谢等水平发挥重要作用,从而在人类生长发育、代谢、衰老以及疾病进程中起关键作用<sup>[5]</sup>。目前,研究显示一些 LncRNAs 与眼科常见疾病的发病密切相关。

### 1 LncRNA 与翼状胬肉

翼状胬肉是一种常见眼表面的退行性变和增生性疾病,生长一旦覆盖瞳孔将严重影响视力。翼状胬肉细胞的增殖能力具有类似于肿瘤发生的外观机制<sup>[6]</sup>。有研究表明翼状胬肉是具有早期恶性特征的干细胞功能紊乱引起的疾病,其中上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)过程在本病的致病机制中发挥关键作用<sup>[7,8]</sup>。LncRNA 可介导组织上皮细胞的

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81470618)

作者简介:岳秀娟(1990-),硕士研究生,主要研究方向:白内障相关基础研究,电话:18846137317, E-mail: yxj19910412@163.com

<sup>△</sup>通讯作者:刘平,博士生导师,教授,主要研究方向:角膜病及白内障相关的基础研究,电话:0451-85553957, E-mail: pingliuhmu@126.com

(收稿日期:2018-02-28 接受日期:2018-03-23)

EMT 过程<sup>[2]</sup>。RNA 微阵列分析结果表明与正常结膜组织相比,翼状胬肉组织中检测出 4712 种差异表达的 LncRNA。选取其中差异较大的五种 LncRNA: PISRT1、LOC283761、FOX D2-AS1、LPAL2、SNHG1 行实时定量酶链聚合反应(RT-PCR)验证结果相一致<sup>[9]</sup>。目前具体的作用机制还不清楚,未来的研究会侧重于 LncRNA 目标蛋白的检测,有助于提供疾病的生物学标记。

## 2 LncRNA 与角膜新生血管 (corneal neovascularization, CN)

健康人的角膜组织不含血管,呈透明状态。慢性缺氧或各种炎症刺激,如细菌性角膜炎、碱烧伤和移植排斥反应等,均可导致 CN。新生血管的形成有利于对抗病原微生物,促进损伤组织的修复,却严重影响角膜的透明性,导致视力障碍甚至失明<sup>[10]</sup>。有关研究表明血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )、白细胞介素(IL)、基质金属蛋白酶(MMPs)等多种物质参与 CN 的形成<sup>[11-15]</sup>。Jin Huang<sup>[16]</sup>通过鼠角膜中央区碱烧伤建立 CN 模型,分别提取血管化角膜与正常角膜的总 RNA,行微阵列分析及 RT-PCR 重复检验,对比确定了 154 个差异表达 LncRNAs,包括 60 种下调表达和 94 种上调表达。其中,LncRNA NR\_033585 在血管化角膜中表达显著上调且与促进血管生成因子如 VEGF、MMP-9 和促血管生成素 2 (Ang-2) 有相似的表达模式。相反,LncRNA chr8:129102060-129109035 反向链表达明显下调且与抗血管化因子 PDGF 有相似的表达模式<sup>[17,18]</sup>。此外,在鼠 CN 模型中,LncRNA-MIAT 的表达也显著升高,MIAT 的敲除明显减少 CN 的形成,这与贝伐单抗(抗 VEGF 药)在 C57B/6 小鼠的治疗碱烧伤后 CN 的效果相似<sup>[19]</sup>。由 LncRNA 调节有关基因的表达无疑会改变我们对病理性新生血管复杂调控网络的认识,即 LncRNAs 有促进血管生成或抗血管形成作用。

## 3 LncRNA 与年龄相关性白内障

年龄相关性白内障是老龄化最常见的眼部慢性疾病,是世界范围内首位致盲性疾病。随着年龄的增长以及紫外线辐射,氧化应激和其他不良因素,晶状体上皮功能失调,最终导致白内障形成<sup>[20]</sup>。在老年性白内障晶体中,金属硫蛋白 IIA、骨黏连蛋白、粘附相关激酶含量增加,相反,许多核糖体蛋白和蛋白磷酸酶含量下降<sup>[21,22]</sup>。Yi Shen 等人<sup>[23]</sup>分别提取透明晶体和年龄相关性白内障晶体总 RNA,微阵列分析结果确定了 38 个差异表达的 LncRNA,包括 17 个下调和 21 个上调表达,其中 LncRNA-MIAT 在白内障患者晶体细胞中、房水中、血浆中水平均显著上调。MIAT 的敲除在晶体氧化应激环境中会抑制晶体上皮的增殖、凋亡、迁移。研究还显示 LncRNA-MIAT 可以作为 miRNA-150-5p 海绵体,通过 miR-150-5p/Akt 调节通路参与晶体上皮细胞功能的调节。这项研究为老年性白内障发病机制提供了新的思路。

## 4 LncRNA 与青光眼

青光眼是由不明原因的神经节细胞病变和损伤所致,又称为慢性神经退行性疾病。青光眼引起的视神经变性是世界性失

明的主要原因,其病理特征是逐步丧失的视网膜神经节细胞及相应视野的损失<sup>[24]</sup>。多种基因变异与开角型青光眼包括正常眼压青光眼以及剥脱性青光眼(PEXG)有关。其中一个基因变种位于 9p21,称为 CDKN2B-AS,另一基因变种位于 8q22,称为 SIX1/SIX6,在这一区域变异基因可能会影响基因 LRP12 ZF-PM2 的表达,还有一种位于 14q23。这些基因可能与 TGF- $\beta$  相互作用诱导疾病的发生<sup>[25]</sup>。

CDKN2B-AS 又名 ANRIL,该位点基因单核苷酸多态性(SNPs)与心血管疾病、癌症、糖尿病、青光眼、子宫内膜异位症等疾病有关。ANRIL 已被证明是通过表观遗传机制调节邻近肿瘤抑制基因 CDKN2A/CDKN2B,从而调节细胞的增殖和衰老<sup>[26]</sup>。美国研究团队选取十个 CDKN2B-AS SNPs 位点探究其与青光眼的关系,结果表明其中九个携带保护性次等位基因 CDKN2B-AS SNPs 位点与减少疾病的风险有关,携带这些等位基因的原发性开角型青光眼(POAG)患者往往有较小的杯盘比(VCDR)和较高的眼内压(IOP),携带危险次等位基因 A CDKN2B-AS SNPs 位点与增加疾病风险有关,即携带 A 等位基因的 POAG 患者即使 IOP 很低,但往往有较大 VCDR。CDKN2B-AS1 SNPs 的等位基因作为 POAG 发展的风险因子,调节 POAG 患者的视神经变性<sup>[27]</sup>。

此外,赖氨酰氧化酶 1(LOXL1)基因的编码变异与 PEXG 密切相关。通过南非黑人、美国白人、德国和日本人种的剥脱综合征(XFS)患者和年龄匹配对照组的全 LOXL1 基因位点测序,发现 LOXL1-AS1,编码在一个 LOXL1 反义链的 LncRNA,与 XFS 密切相关。该区域包含一个启动子,其活性受 XFS 相关的风险等位基因显著调节,LOXL1-AS1 在氧化应激条件下的人晶状体上皮细胞和人类 Schlemm 管内皮细胞中的表达发生显著改变<sup>[28]</sup>。在早期阶段,青光眼特别是 POAG 病理体征不明显,往往被忽略而延误治疗。定义患者体内存在的危险等位基因可能对怀疑性青光眼患者是否应优先治疗以便延缓疾病进展和避免致盲是有用的。

## 5 LncRNA 与视网膜疾病

### 5.1 LncRNA 与增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR)

增生性玻璃体视网膜病变(PVR)是视网膜脱离及玻璃体视网膜术后严重的并发症,视网膜前膜(ERM)的形成可导致视力严重下降。视网膜色素上皮细胞(RPE)被认为是形成视网膜前膜最主要的细胞成分,在 PVR 的发病过程中起主要作用。暴露于玻璃体的 RPE 细胞通过撕裂的视网膜从 Bruch's 膜分离并且迁移到玻璃体内,在这个过程中,完全分化的色素上皮细胞发生转变并获得间质表型,即 EMT 过程<sup>[29,30]</sup>。南京医科大学科研团队<sup>[31]</sup>经过微阵列分析发现在 PVR 患者形成的视网膜前膜组织中有 78 种 LncRNAs 异常表达。其中,差异较大的 LncRNA-MALAT1 在 PVR 患者的外周血细胞和血浆部分均显著上调,PVR 患者术后,MALAT1 表达明显降低。这意味着 MALAT1 可成为一种易于检测的生物学标记,作为无创性诊断来识别高危 PVR 患者。LncRNA-MALAT1 参与由 TGF- $\beta$ 1 引起的 RPE 细胞 EMT 过程,经 TGF- $\beta$ 1 培养后的 RPE 细胞内 MALAT1 的表达显著增加,MALAT1 的沉默可通过激活

Smad2/3 信号从而抑制由 TGF- $\beta_1$  引起的 EMT 过程及 RPE 的迁移、增殖<sup>[32]</sup>。

## 5.2 LncRNA 与糖尿病视网膜病变(diabeticretinopathy, DR)

糖尿病视网膜病变(DR)是在长期糖尿病患者最常见的血管并发症之一。视网膜无灌注区的增加、血管通透性增强、病理性血管增殖等渐进性的改变是 DR 的病理基础<sup>[33]</sup>。视网膜病的发病过程中,某些 LncRNA 起到特定的潜在作用。

MALAT1 是位于 11q13 的一段高度保守 LncRNA, 在肺癌、肝癌、肾细胞癌、膀胱癌、骨肉瘤等多种肿瘤中的表达明显上调<sup>[34]</sup>。基因芯片数据显示在链脲霉素(STZ)诱导的 DR 鼠模型中, 存在 303 个从正义和反义方向转录的长度位于 217 bp 到 33.5 kb 区间的差异表达 LncRNA, 包括 214 个下调和 89 个上调。在高血糖诱导的 RF/6A 细胞模型中以及糖尿病患者的房水样品、纤维血管膜中 MALAT1 表达显著上调<sup>[35]</sup>。J-Y Liu<sup>[36]</sup>等人进一步研究发现 MALAT1 敲除可减轻糖尿病大鼠视网膜炎症, 增加视网膜内皮细胞存活率, 从而减轻视网膜血管损伤, 改善视网膜功能。MALAT1 敲除通过改变磷酸化 p38 MAPKs 水平来抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和新生血管形成。MALAT1 还通过环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路调节 Müller 细胞的活性影响视网膜神经退行性疾病的发展<sup>[37]</sup>。Michalik 等证实体内 MALAT1 的消融抑制内皮细胞的增殖和减少新生儿视网膜血管化<sup>[38]</sup>。

心肌梗死相关转录(MIAT)位于 22q12, 也被称为视网膜的非编码 RNA 2(RNCR2)或 GUMAFO, 首先被确定为心肌梗死患者的易感基因<sup>[39]</sup>。视网膜内皮细胞在经过高糖诱导处理后, MIAT 水平显著上调, 体外细胞转染 SiRNA 使 MIAT 水平降低后可明显抑制内皮细胞增殖、迁移和管状形成, 改善糖尿病引起的视网膜微血管功能失调。研究还显示 MIAT 可作为内源竞争性 RNA(CeRNA)作用于 miR-150-5p 潜在目标基因血管内皮生长因子(VEGF)因而参与到 MIAT/miR-150-5p/VEGF 的调节通路中<sup>[40]</sup>。CeRNA 现象是最近提出的一种假说揭示 RNA 转录物间相互作用的新机制, CeRNA 可以竞争性的结合相关 MiroRNA 的位点发挥作用<sup>[41]</sup>。MIAT 可以竞争性的绑定到 miR-150-5p 的相同位点, 减弱 miR-150-5p 的抑制效应, 从而上调靶基因 VEGF 的表达水平, 促进眼内血管重塑。此外, MIAT 的敲除可抑制肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和细胞间粘附分子 1(ICAM-1)的上调幅度, 减轻炎症反应和血管渗漏, 这些都是 DR 不同阶段的主要病理特征<sup>[17]</sup>。

视网膜的非编码序列 3(RNCR3)也被称为 lnc00599, 初步鉴定为小鼠视网膜发育过程中表达的 LncRNA, 已被报道参与神经元和少突胶质细胞的分化<sup>[42]</sup>。视网膜胶质细胞异常增生是糖尿病视网膜病变的病理特征, 其中生长因子和免疫调节因子之间的平衡影响神经元的存活<sup>[43]</sup>。RNCR3 敲除导致 10 种细胞因子的量显著减少, 包括白细胞介素(IL)2, IL3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-9, MCP-1, VEGF, TNF- $\alpha$ , 进而抑制胶质细胞的增殖, 减少糖尿病视网膜神经细胞凋亡, 减轻糖尿病引起的视网膜神经退行性疾病, 改善视觉功能<sup>[44]</sup>。

母系表达基因 3(MEG3)是位于人类 14q32 的印记基因, 在多种人类肿瘤和肿瘤细胞株中的表达丢失<sup>[45]</sup> Qiu Gui-Zhen 等

人<sup>[46]</sup>发现高糖和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激处理后可导致视网膜内皮细胞系 RF/6A 细胞内 MEG3 水平明显降低。活体糖尿病鼠 MEG3 水平明显降低。此外, 无糖尿病患者特发性黄斑前膜较糖尿病患者纤维血管膜 MEG3 水平升高。MEG3 通过 PI3K/AKT 信号通路调节视网膜内皮细胞功能, 可部分逆转高糖诱导 RF/6A 细胞活力的降低, 抑制高糖诱导 RF/6A 细胞的凋亡。MEG3 的敲除加快 RF/6A 细胞的增殖, 导致 RF/6A 细胞管状形成。

Sox2 重叠转录物(Sox2OT)位于 3q26, 参与中枢神经结构的发育及维持, 通过连锁不平衡分析 Sox2OT 被确定为近视相关的潜在候选基因<sup>[47]</sup>。Sox2OT 在 STZ 诱导的糖尿病小鼠视网膜膜及由高糖和氧化应激处理后的视网膜神经节细胞 (RGCs)中表达明显降低。体外 Sox2OT 的敲除可通过激活 NRF2/HO-1 信号活动起抗氧化作用, 减缓高糖环境对 RGCs 的损伤, 保护由糖尿病引起的神经退行性疾病<sup>[48]</sup>。

MALAT1、MIAT、RNCR3、MEG3、Sox2OT 均参与糖尿病视网膜病变的病理过程, 可能为 DR 的治疗提供有效的治疗靶点。

## 5.3 LncRNA 与脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)

脉络膜新生血管(CNV)形成是湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)的主要病理过程, 是中老年人视力损伤的主要原因<sup>[49]</sup>。在 CNV 患者的房水中, 两种 LncRNA, vax2os1 和 vax2os2 的表达均显著上调, 使其有望成为早期诊断眼部新生血管性疾病的预测生物学标记<sup>[50]</sup>。vax2 基因的反义转录物 vax2os1 和 vax2os2 在脉络膜和视网膜血管系统中均高度表达, 其作用机制为 RNA 与相应蛋白质间相互影响, 如 Vax2os1 影响 C1D 以及 Vax2os2 影响 PATL2, 之所以能在 CNV 的病理发展过程中起到重要作用, 是因为 C1D 和 PATL2 对调节染色质的稳定性上发挥重要作用<sup>[51,52]</sup>。明确 LncRNA 调控蛋白质活性的具体方面在将来应用于 CNV 的治疗将会更加精确。

## 6 LncRNA 与眼部肿瘤

### 6.1 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)

视网膜母细胞瘤(RB)是一种原发性眼内肿瘤, 起源于原始的视网膜层, 多发于五岁以前的儿童, 如果得不到及时的诊断和治疗将会严重威胁患儿的视力甚至是生命, 新的分子机制正在应用于 RB 的临床管理<sup>[53]</sup>。虽然多种 LncRNA 已确定参与人类癌症的生物过程。然而, 目前只发现两种 LncRNAs, MEG3 和 BANCR 与 RB 相关。

母系表达基因 3(MEG3)在许多正常组织中表达, 但在不同肿瘤组织和肿瘤细胞系中表达被抑制, 说明其可以作为肿瘤抑制基因发挥作用。从 63 例视网膜母细胞瘤组织检测 MEG3 含量较癌旁组织明显下调, MEG3 的下降表达加快肿瘤的远处转移速度, 与 RB 患者预后不良显著相关。MEG3 的过表达负调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号抑制细胞增殖和促进细胞凋亡, 从而阻止视网膜母细胞瘤的进展<sup>[54]</sup>。还有研究表明 MEG3 通过影响 Rb 通路控制肺癌的增殖<sup>[55]</sup>。这提示 MEG3 是一个潜在的治疗靶点。

参与激活 BRAF 基因的非编码 RNA(BANCR)是一个由 9 号染色体上编码包含 693 bp 序列的 LncRNA, 通过 ERK/MAPK 信号通路调节子宫内膜癌细胞的增殖和侵袭, 通

过 NF- $\kappa$ B1 通路调节胃癌的发病过程<sup>[56,57]</sup>。LncRNA-BANCR 在视网膜母细胞瘤组织和细胞株中高表达,与肿瘤的大小、脉络膜浸润,视神经浸润以及患者生存率高度相关。体外敲除 BANCR 显著抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力<sup>[58]</sup>。BANCR 有望成为预测 RB 患者预后的生物学分子。

## 6.2 葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)

虽然 UM 是一个相对罕见的疾病,却是成人最常见的原发性肿瘤,主要是在白种人中发病,位于虹膜(4%)、睫状体(6%)或脉络膜(90%)<sup>[59]</sup>。维甲酸相关孤儿核受体(ROR)位于 18q21,由四个外显子组成。Lnc ROR 报道诱导多能干细胞分化和胚胎干细胞的维护<sup>[60]</sup>。研究显示相对于癌旁正常组织,眼葡萄膜黑色素瘤组织中的 LncROR 和靶基因 TESC 表达量均显著升高。ROR 作为致癌性的 LncRNA 通过抑制组蛋白 G9A 甲基转移酶和促进组蛋白 H3K9 甲基化的释放,占有和激活 TESC 基因启动子。抑制 ROR 可致 TESC 表达沉默,减少肿瘤的生长转移。没有 ROR 沉默,TESC 敲除同样显著减慢肿瘤的进展<sup>[61]</sup>。

MALAT1 作为 UM 的致癌基因参与肿瘤的发展过程,在葡萄膜黑色素瘤组织及癌细胞系(MUM-2C)中的表达均升高,敲除 MALAT1 抑制葡萄膜黑色素瘤细胞增殖、侵袭和迁移。此外,体外 MUM-2C 细胞内敲除 MALAT1 促进 miR-140 的表达,抑制锌指转录因子 Slug 和金属蛋白酶 10(ADAM10)的表达。研究发现 miR-140 在癌组织中表达下调,LncRNA-MALAT1 的干扰可沉默 miR-140 促进葡萄膜黑色素瘤细胞的生长和侵袭<sup>[62]</sup>。

从 P2RX7 基因位点转录的变异体命名 P2RX7-V3,在 UM 组织细胞中高水平表达,通过基因敲除减少 p2rx7-v3 的表达显著抑制肿瘤的生长。全基因组 cDNA 阵列显示,p2rx7-v3 沉默可导致多种基因失调<sup>[63]</sup>。P2RX7-V3 在肿瘤诊断和预后可作为有用的生物标志物。

SF3B1 基因编码剪接因子 3b 的亚基 1,剪切因子 3B 作为剪接体的一个组成部分,锚定前体 mRNA 到剪切体确定具体剪切位点,处理前体 mRNA 转变为成熟 mRNA。SF3B1 突变与葡萄膜黑色素瘤预后良好相关。最近,一个 RNA 序列分析表明突变 SF3B1 与 CRNDN 外显子 4 的神秘剪接有关,CRNDN 可以通过 mTOR 信号通路促进胶质瘤细胞的生长和侵袭,从而突出 CRNDN 作为胶质瘤治疗新靶点的潜力,这表明 LncRNA 可通过影响选择性的剪切调节肿瘤细胞的功能<sup>[64,65]</sup>。CRNDN 主要是通过表观遗传机制影响 mRNA 的转录,CRNDN 通过抑制 Mir-384 来加速 NF- $\kappa$ B 和  $\kappa$ P-Akt 蛋白的表达,促进肝细胞癌的迁移和侵袭能力<sup>[66]</sup>。

编码 Pax6 转录因子基因的上游转录物 RPAUPAR 是一种中枢神经系统表达的 LncRNA,在脊椎动物中具有高度保守性。研究表明 LncRNA-RPAUPAR 在 UM 组织和细胞系中存在低水平表达模式。PAUPAR 作为 UM 发生的抑制基因通过抑制组蛋白 H3K4 甲基化诱导 HES1 表达的沉默,从而显著减少肿瘤转移<sup>[67]</sup>。

## 7 总结

LncRNA 参与的表观遗传调控机制在从眼角膜疾病到

眼底视网膜疾病均发挥了重要的作用,在眼部疾病组织、患者前房水以及血浆中均存在不同于正常机体的特征性的 LncRNA 表达量。文中提到大多数 LncRNAs 作用于眼部疾病有着相同的发病机制,比如竞争性的结合微小 RNA 调节靶基因的表达,参与蛋白质的调节影响细胞的代谢等。随着基因芯片高通量的 RNA 测序的应用,更多 LncRNA 的生物学作用将被发掘出来。但由于 LncRNA 的结构和功能的多样性,对于 LncRNA 在许多眼部疾病病理生理学中的具体作用依旧了解甚少,仍具有更为广阔的研究空间。

## 参考文献(References)

- Price EA, Price K, Kolkiewicz K, et al. Spectrum of RB1 mutations identified in 403 retinoblastoma patients [J]. *J Med Genet*, 2014, 51 (3): 208-214
- Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas [J]. *Science*, 2010, 330 (6009): 1410-1413
- Huttenhofer A, Schattner P, Polacek N. Non-coding RNAs: hope or hype[J]. *Trends Genet*, 2005, 21(5): 289-297
- Amaral PP, Clark MB, Gascoigne DK, et al. LncRNADB: a reference database for long noncoding RNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39 (suppl 1): 146-151
- Yan B, Wang ZH, Liu JY, et al. Long noncoding RNAs: Versatile players in biological processes and human disorders[J]. *Epigenomics*, 2014, 6(4): 375-379
- Wu CW, Cheng YW, Hsu NY, et al. MiRNA-221 negatively regulated down stream 27Kip1 gene expression involvement in pterygiumpatho genesis[J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 1048-1056
- Chui J, Coroneo MT, TatL T, et al. Ophthalmic pterygium: A stem cell disorder with premalignant features[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2): 817-827
- Kato N, Shimmura S, Kawakita T, et al. Beta-cateninactivationand epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of pterygium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(4): 1511-1517
- Liu J, Ding XG, Yuan L, et al. Identification of pterygium-related long non-coding RNAs and expression profiling by microarray analysis[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 529-536
- Li Z, Li J, Zhu L, et al. Celastrol nanomicelles attenuate cytokine secretion in macrophages and inhibit macro phage induced corneal neovascularization in rats [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 6135-6148
- Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed ad vascularized human corneas[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(9): 2514-2522
- Shaw JP, Chuang N, Yee H, et al. Polymorphonuclear neutrophils promote rFGF-2-induced angiogenesis in vivo [J]. *J Su rg Res*, 2003, 109(1): 37-42
- Melrose J, Smith S, Little CB, et al. Spatial and temporal localization of transforming growth factor-beta, fibroblast growth f actor-2, and osteonectin, and identification of cells expressing alpha smoo th muscle actin in the injured annulus fibrosus: implications for extracellular matrix repair[J]. *Spine*, 2002, 27(16): 1756-1764
- Yoshida S, Yoshida A, Matsui H, et al. Involvement of macrophage

- chemotactic protein-1 and interleukin-1 beta during inflammatory but not basic fibroblast growth factor-dependent neovascularization in the mouse cornea[J]. *Lab Invest*, 2003, 83(7): 927-938
- [15] Kvant A, Sarman S, Fagerholm P, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammation-associated corneal neovascularization [J]. *Exp Eye*, 2000, 70(4): 419-428
- [16] Huang J, Li YJ, Liu JY, et al. Identification of Corneal Neovascularization Related Long Noncoding RNAs Through Microarray Analysis[J]. *Cornea*, 2015, 34(5): 580-587
- [17] Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target[J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 967-974
- [18] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307
- [19] Qin J, Kun S, Xiao QW, et al. Long non-coding RNA-MIAT promotes neurovascular remodeling in the eye and brain [J]. *Oncotarget*, 2016, 50(7): 49688-49698
- [20] Hejtmancik JF, Kantorow M. Molecular genetics of age-related cataract[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(1): 3-9
- [21] Hawse JR, Hejtmancik JF, Horwitz J, et al. Identification and functional clustering of global gene expression differences between age-related cataract and clear human lenses and aged human lenses[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(6): 935-940
- [22] Martens E, Stevens I, Janssens V, et al. Genomic organization, chromosomal localization tissue distribution and developmental regulation of the PR61/B0 regulatory subunits of protein phosphatase 2A in mice[J]. *J Mol Biol*, 2004, 336(4): 971-986
- [23] Shen Y, Dong LF, Zhou RM, et al. Role of long non-coding RNA MIAT in proliferation, apoptosis and migration of lens epithelial cells: a clinical and in vitro study [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(3): 537-548
- [24] Wan P, Su W, Zhuo Y. The Role of Long Noncoding RNAs in Neurodegenerative Diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2016 [Epub ahead of print]
- [25] Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, et al. Common Variants at 9p21 and 8q22 Are Associated with Increased Susceptibility to Optic Nerve Degeneration in Glaucoma[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(4): e1002654
- [26] 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
- [27] 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
- [28] Hauser MA, Aboobakar IF, Liu Y, et al. Genetic variants and cellular stressors associated with exfoliation syndrome modulate promoter activity of a LncRNA within the LOXL1 locus [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(22): 6552-6563
- [29] Lei H, Rheaume MA, Kazlauskas A. Recent developments in our understanding of how platelet-derived growth factor (PDGF) and its receptors contribute to proliferative vitreoretinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(3): 376-381
- [30] Yang S, Li H, Li M, et al. Mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy [J]. *Discov Med*, 2015, 20(110): 207-217
- [31] Zhou RM, Wang XQ, Yao J, et al. Identification and characterization of proliferative retinopathy-related long noncoding RNAs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(3): 324-330
- [32] Yang S, Yao H, Li M, et al. Long Non-Coding RNA MALAT1 Mediates Transforming Growth Factor Beta1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Retinal Pigment Epithelial Cells[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(3): e0152687
- [33] Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(2): 1156-1163
- [34] Gutschner T, Hammerle M, Diederichs S. MALAT1 a paradigm for long noncoding RNA function in cancer[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(7): 791-801
- [35] Yan B, Tao ZF, Li XM, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy [J]. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(2): 941-951
- [36] Liu JY, Yao J, Li XM, et al. Pathogenic role of LncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Cell Death and Disease*, 2014, 5: e1506
- [37] Yao J, Wang XQ, Li YG, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates retinal neurodegeneration through CREB signaling [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(4): 346-362
- [38] 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
- [39] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(12): 1087-1099
- [40] Biao Y, Jin Y, Liu JY, et al. LncRNA-MIAT Regulates Microvascular Dysfunction by LncRNA-MIAT Regulates Microvascular Dysfunction by Functioning as a Competing Endogenous RNA[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1143-1156
- [41] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352
- [42] Sanuki R, Onishi A, Koike C, et al. miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(9): 1125-1134
- [43] Capita M, Soares R. Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(11): 2443-2453
- [44] Liu C, Li CP, Wang JJ, et al. RNCR3 knockdown inhibits diabetes mellitus-induced retinal reactive Gliosis [J]. *BBRC*, 2016, 479(2): 198-203
- [45] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 non-coding RNA: a tumor suppressor[J]. *J Mol Endocrinology*, 2012, 48: 45-53
- [46] Qiu GZ, Tian W, Fu HT, et al. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(1): 135-141
- [47] Andrew T, Maniatis N, Carbonaro F, et al. Identification and replication of three novel myopia common susceptibility gene loci on chromosome 3q26 using linkage and linkage disequilibrium mapping [J]. *PLoS Genet*, 2008, 4(10): e1000220

- [48] Liu CP, Wang SH, Wang WQ, et al. Long Noncoding RNA-Sox2OT Knockdown Alleviates Diabetes Mellitus-Induced Retinal Ganglion Cell (RGC) injury[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 18: 1-9
- [49] Tong Y, Zhou YL, Wang YX, et al. Retinal pigment epithelium cell-derived exosomes: Possible relevance to CNV in wet-age related macular degeneration[J]. *Medical Hypotheses*, 2016, 97: 98-101
- [50] Xu XD, Li KR, Li XM, et al. Long non-coding RNAs: New players in ocular neovascularization[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(7): 4493-4505
- [51] Sjakste N, Bielskiene K, Bagdoniene L, et al. Tightly bound to DNA proteins: Possible universal substrates for intranuclear processes[J]. *Gene*, 2012, 492(1): 54-64
- [52] Scheller N, Resainfante P, De ILS, et al. Identification of PatL1, a human homolog to yeast P body component Pat1 [J]. *Biophys Acta*, 2007, 1773(12): 1786-1792
- [53] Venkatesan N, Deepa PR, Khetan V, et al. Computational and in vitro Investigation of miRNA-Gene Regulations in Retinoblastoma Pathogenesis: miRNA Mimics Strategy [J]. *Bioinform Biol Insights*, 2015, 9: 89-101
- [54] Gao YL, Lu XH. Erratum to: Decreased expression of MEG3 contributes to retinoblastoma progression and affects retinoblastoma cell growth by regulating the activity of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 5655
- [55] Krueer TL, Dougherty SM, Reynolds L, et al. Expression of the LncRNA Maternally Expressed Gene 3 (MEG3) Contributes to the Control of Lung Cancer Cell Proliferation by the Rb Pathway[J]. *PLOS ONE*, 2016, 11(11): e0166363
- [56] Wang D, Wang D, Wang N, et al. Long Non-Coding RNA BANCR Promotes Endometrial Cancer Cell Proliferation and Invasion by Regulating MMP2 and MMP1 via ERK/MAPK Signaling Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3-4): 644-656
- [57] Zhang ZX, Liu ZQ, Jiang B, et al. BRAF activated non-coding RNA (BANCR) promoting gastric cancer cells proliferation via regulation of NF- $\kappa$ B1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(2): 225-231
- [58] Su S, Gao J, Wang T, et al. Long non-coding RNA BANCR regulates growth and metastasis and is associated with poor prognosis in retinoblastoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(9): 7205-7211
- [59] Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer[J]. *Eye (London, England)*, 2016, 30(12): 1527-1530
- [60] Loewer S, Cabili MN, Guttman M, et al. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(12): 1113-1117
- [61] Fan J, Xing Y, Wen X, et al. Long non-coding RNA ROR decoys gene-specific histone methylation to promote tumorigenesis [J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 139
- [62] Sun L, Sun P, Zhou QY, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes uveal melanoma cell growth and invasion by silencing of miR-140[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(9): 3939-3946
- [63] Pan H, Ni H, Zhang L, et al. P2RX7-V3 is a novel oncogene that promotes tumorigenesis in uveal melanoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 13533-13543
- [64] Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, et al. SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(10): 1122-1129
- [65] Wang Y, Wang Y, Li J, et al. CRNDE, a long-noncoding RNA, promotes glioma cell growth and invasion through mTOR signaling [J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(2): 122-128
- [66] Chen Z, Yu C, Zhan L, et al. LncRNA CRNDE promotes hepatic carcinoma cell proliferation, migration and invasion by suppressing miR-384[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(10): 2299-2309
- [67] Ding X, Wang X, Lin M, et al. PAUPAR LncRNA suppresses tumorigenesis by H3K4 demethylation in uveal melanoma[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(12): 1729-1738

## (上接第 582 页)

- [31] 梁承蓉. 子宫内腔癌患者手术前后血小板参数变化的临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(2): 313-315
- [32] Menczer J, Geva D, Schejter E, et al. Elevated platelet count in patients with endometrial carcinoma: correlation with selected prognostic factors and with survival [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2010, 6(6): 463-466
- [33] Gücer F, Moser F, Tamussino K, et al. Thrombocytosis as a Prognostic Factor in Endometrial Carcinoma [J]. *Gynecologic Oncology*, 1998, 70(2): 210-214
- [34] Gorelick C, Andikyan V, Mack M, et al. Prognostic significance of preoperative thrombocytosis in patients with endometrial carcinoma in an inner-city population[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2010, 19(8): 1384-1389
- [35] Heng S, Benjapibal M. Preoperative thrombocytosis and poor prognostic factors in endometrial cancer [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(23): 10231-10236
- [36] Scholz H S, Petru E, Gücer F, et al. Preoperative thrombocytosis is an independent prognostic factor in stage III and IV endometrial cancer[J]. *Anticancer Research*, 2000, 20(5C): 3983-3985
- [37] Kaloglu S, Guraslan H, Tekirdag A I, et al. Relation of Preoperative Thrombocytosis between Tumor Stage and Grade in Patients with Endometrial Cancer[J]. *Eurasian J Med*, 2014, 46(3): 164-168
- [38] Ding D, Liu X, Duan J, et al. Platelets are an undicted culprit in the development of endometriosis: clinical and experimental evidence[J]. *Human Reproduction*, 2015, 30(4): 812-832
- [39] 侯佳佳, 倪妍. 外阴鳞癌腹股沟淋巴结清扫术的研究进展[J]. *实用医技杂志*, 2017, 24(1): 60-63
- [40] Sang X B, Zong Z H, Wang L L, et al. E2F-1 targets miR-519d to regulate the expression of the ras homolog gene family member C[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14777-14793
- [41] Lavie O, Comerci G, Daras V, et al. Thrombocytosis in women with vulvar carcinoma[J]. *Gynecologic Oncology*, 1999, 72(1): 82-86
- [42] Li Z L, Liu N, Zhang J, et al. Effect of Shexiang baixin pills on clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome[J]. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 29(6): 2303-2306
- [43] Menczer J. Preoperative elevated platelet count and thrombocytosis in gynecologic malignancies [J]. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, 2017, 295(1): 9-15