

· 论 著 ·

老年白内障患者血清 miR-26a 和 miR-26b 表达水平及意义*

曾 涛, 唐晓蕾, 曾 建

电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院眼科, 四川绵阳 621000

摘要:目的 探讨血清微小 RNA(miR)-26a、miR-26b 的表达水平与老年人白内障易感的相关性。方法 选择 2018 年 2 月至 2021 年 12 月该院收治的 137 例老年白内障患者作为白内障组,另选择同期到该院进行健康体检的 107 例体检志愿者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测血清 miR-26a、miR-26b 的表达水平,双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清纤维化相关指标[转换生长因子- β_2 (TGF- β_2)、透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)、III 型前胶原肽(PC III)]水平。分析 miR-26a、miR-26b 的表达水平与白内障晶状体浑浊分级(LOCS III 分级)、血清纤维化指标相关性,收集临床资料,分析老年人白内障的易感因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-26a、miR-26b 诊断白内障的价值。结果 白内障组血清 miR-26a(1.35 ± 0.64 vs. 3.07 ± 0.92)、miR-26b 表达水平(1.16 ± 0.62 vs. 3.21 ± 0.83)低于对照组,差异有统计学意义($t=17.198, 22.082, P<0.05$),血清 TGF- β_2 、HA、IV-C、LN、PC III 表达水平[(35.12 ± 9.56) ng/L vs. (12.06 ± 3.41) ng/L、(322.02 ± 32.16) μ g/L vs. (80.14 ± 16.35) μ g/L、(201.32 ± 30.07) μ g/L vs. (75.15 ± 14.33) μ g/L、(136.26 ± 28.65) μ g/L vs. (62.35 ± 14.77) μ g/L、(163.26 ± 21.18) μ g/L vs. (42.16 ± 10.52) μ g/L]高于对照组,差异有统计学意义($t=23.788, 70.940, 39.988, 24.277, 54.141, P<0.05$)。miR-26a、miR-26b 表达水平与 LOCS III 分级(NC、C、P)评分、TGF- β_2 、HA、IV-C、LN、PC III 均呈负相关($r=-0.912 \sim -0.514, P<0.05$)。miR-26a($OR=0.436, 95\%CI:0.302 \sim 0.619$)和 miR-26b($OR=0.411, 95\%CI:0.295 \sim 0.603$)是老年白内障易感的保护因素($P<0.05$)。miR-26a、miR-26b 诊断白内障的曲线下面积为 0.689, 0.775, 联合 miR-26a、miR-26b、HA、IV-C、LN、PC III 诊断白内障的曲线下面积为 0.954, 高于单独 miR-26a、miR-26b、HA、IV-C、LN、PC III ($P<0.05$)。结论 老年人白内障患者血清 miR-26a、miR-26b 表达水平降低,miR-26a、miR-26b 低表达与血清纤维化指标升高和白内障晶状体浑浊程度有关,可能与老年人白内障发病有关,miR-26a、miR-26b 可作为白内障辅助诊断的生物学指标。

关键词:微小 RNA-26a; 微小 RNA-26b; 老年; 白内障; 纤维化; 转换生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.008 **中图法分类号:**R776.1

文章编号:1673-4130(2023)02-0172-06 **文献标志码:**A

Expression level and significance of mir-26A and mir-26b in senile cataract patients*

ZENG Tao, TANG Xiaolei, ZENG Jian

Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China · Department of Ophthalmology, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the expression of serum miR-26a and miR-26b and the susceptibility to cataract in the elderly. **Methods** One hundred and thirty-seven elderly cataract patients (cataract group) from the ophthalmology department of the hospital from February 2018 to December 2021 and 107 outpatient physical examination volunteers (control group) were selected. The expression levels of serum miR-26a and miR-26b were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). The serum fibrosis related index [transition growth factor- β_2 (TGF- β_2), hyaluronic acid (HA), collagen type IV (IV-C), laminin (LN), type III collagen peptide (PC III)] levels were detected by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent method. The correlation between miR-26a and miR-26b expression and Lens Opacities Classification System III (LOCS III), serum fibrosis indexes was analyzed, and clinical data were collected to analyze the susceptible factors of cataract in the elderly. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of mir-26a and mir-26b in cataract. **Results** The expression levels of serum miR-26a (1.35 ± 0.64 vs. 3.07 ± 0.92) and miR-26b (1.16 ± 0.62 vs. 3.21 ± 0.83) in

* 基金项目:四川省卫生和计划生育科研项目(18PJ1130)。

作者简介:曾涛,女,副主任医师,主要从事光学、老年性白内障方面的研究。

cataract group were lower than those in control group ($t = 17.198, 22.082, P < 0.05$), and serum TGF- β_2 , HA, IV-C, LN, PC III levels [(35.12 ± 9.56) ng/L vs. (12.06 ± 3.41) ng/L, (322.02 ± 32.16) μ g/L vs. (80.14 ± 16.35) μ g/L, (201.32 ± 30.07) μ g/L vs. (75.15 ± 14.33) μ g/L, (136.26 ± 28.65) μ g/L vs. (62.35 ± 14.77) μ g/L, (163.26 ± 21.18) μ g/L vs. (42.16 ± 10.52) μ g/L] were higher than those of the control group ($t = 23.788, 70.940, 39.988, 24.277, 54.141, P < 0.05$). MiR-26a and miR-26b expression were negatively correlated with the scores of LOCS III NC, C and P, TGF- β_2 , HA, IV-C, LN, PC III ($r = -0.912 - -0.514, P < 0.05$). miR-26a (OR = 0.436, 95% CI: 0.302 - 0.619) and miR-26b (OR = 0.411, 95% CI: 0.295 - 0.603) were protective factors for elderly cataract susceptibility ($P < 0.05$). The area under the curve of combined detection of miR-26a and miR-26b in the diagnosis of cataract was 0.689 and 0.775, and the area under the curve of miR-26a, miR-26b and HA, IV-C, LN, PC III in the diagnosis of cataract was 0.903, which was higher than that of miR-26a, miR-26b and HA, IV-C, LN, PC III alone ($P < 0.05$).

Conclusion The expression of miR-26a and miR-26b in serum of senile cataract patients decreased. The low expression of miR-26a and miR-26b is related to the increase of serum fibrosis indicators and the degree of cataract lens opacity, which may be related to the incidence of cataract in the elderly and can be used as a biological indicator for auxiliary diagnosis of cataract.

Key words: miR-26a; miR-26b; elderly; cataract; fibrosis; transition growth factor

白内障是导致中老年人低视力和致盲的主要病因,据统计 50 岁以上人群白内障患病率达 22.24%, 70 岁以上为 60.03%^[1]。白内障以晶状体混浊为主要病理特征,上皮-间质转化(EMT)介导的晶状体纤维化是导致晶状体混浊的关键^[2]。EMT 可介导成肌纤维细胞积累,胶原蛋白过度分泌,沉积于晶状体,引起晶状体浑浊和视力障碍^[3]。微小核糖核酸(miRNA)具有基因转录后表达水平调控作用,影响细胞增殖、分化、凋亡等过程,在晶状体上皮细胞凋亡和 EMT 过程中也发挥着重要的作用^[4]。现有研究显示 miR-26 家族成员 miR-26a、miR-26b 在 EMT 和纤维化中起关键作用,miR-26a 可通过抑制 EMT 减少滋养层细胞增殖和侵袭^[5],还可负性调控心房组织血管紧张素 II / Kruppel 样因子 4/转化生长因子- β (TGF- β)通路抑制心脏纤维化^[6]。miR-26b 可抑制其靶点 Gata4 表达水平,抑制血管紧张素-II引起的心室心肌细胞中心钠素和 β 肌球蛋白重链表达水平,抑制心肌纤维化和肥大^[7]。但 miR-26a、miR-26b 在白内障的报道十分少见,鉴于此本研究拟检测血清 miR-26a、miR-26b 的表达水平,分析其与老年人白内障易感的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 2 月至 2021 年 12 月本院收治的 137 例老年白内障患者作为白内障组,其中男 56 例,女 81 例,年龄 62 ~ 77 岁,平均(68.15 ± 5.19)岁,中位体质量指数 23.65 kg/m²,中位收缩压 135.26 mm Hg,中位舒张压 72.16 mm Hg;基础疾病:高血压 51 例,糖尿病 75 例;吸烟史 62 例,饮酒史 35 例。纳入标准:(1)裂隙灯显微镜、超声等检查确认存在晶状体混浊,经临床诊断为白内障^[8];(2)年龄 60 岁以上;(3)入组前未接受手术、药物治疗。排除标准:(1)眼外伤、眼球震颤、青光眼等;(2)瞳孔、晶状及

角膜等器质性病变;(3)患有感染、免疫性疾病或血液疾病;(4)合并肝纤维化、肾纤维化、肺纤维化等疾病。另选择同期于本院门诊体检的 107 例志愿者作为对照组,均排除白内障、青光眼、眼底病变等眼部疾病,其中男 42 例,女 65 例,年龄 61 ~ 76 岁,平均(67.79 ± 5.07)岁,中位体质量指数 23.52 kg/m²,中位收缩压 134.05 mm Hg,中位舒张压 72.09 mm Hg;基础疾病:高血压 42 例,糖尿病 35 例;吸烟史 23 例,饮酒史 21 例。两组受试者均对本研究知情同意;白内障组合并糖尿病、吸烟史比例高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组年龄、性别、体质量指数、收缩压、舒张压、合并高血压比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 M-MLV 逆转录酶(Epicentre 公司),TRIzol 试剂盒(美国赛默飞公司),CFX96 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad),cDNA 逆转录试剂盒购自美国赛默飞公司,引物序列测定及合成由上海基康公司完成,SpectraMax[®] iD5 多功能酶标仪(上海美谷分子仪器有限公司),双抗体夹心酶联免疫试剂盒购自奥维亚生物技术有限公司。使用日立 HITA-CHI 7600-020 全自动生化分析仪及其配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 miR-26a、miR-26b 的表达水平及纤维化指标检测 所有受试者均于入组后当天采集静脉血 3 mL 注入干燥试管,血液凝固后取上层液离心(4 °C 3 000 r/min,半径 10 cm,时间 15 min),上机检测。采用 TRIzol 法提取总 RNA,选择吸光度值 A_{260}/A_{280} 比值位于 1.9 ~ 2.1 的 RNA 样品,采用 M-MLV 逆转录酶将其转录为 cDNA。逆转录反应条件:50 °C 逆转录反应 45 min,再 85 °C 5 min 灭活逆转录酶。实时荧光 PCR 仪检测血清中 miR-26a、miR-26b 的表达水平。引物序列:miR-26a 正向引物为 5'-CGG TTC AAG

TAT CCA GGA-3'; 反向引物为 5'-TGG GTT CAT TTG TGG GTC TT-3'。miR-26b 正向引物为 5'-CGG CCT GTT GTC CAT TAG T-3', 反向引物为 5'-TGG GTT CAT TTC TGG GTG TT-3'。β-actin 正向引物为 5'-TGT CCA CCT TCC AGC AGA TGT-3', 反向引物为 5'-GCT CAG TAA CAG TCC GCC TAG A-3'。反应体系: SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II'(2×)12.5 μL, dNTP 1.6 μL, Taq DNA 聚合酶 1 μL, 正、反向引物 10 μmol/L 各 1 μL, 加反应缓冲液至 20 μL。反应参数: 92 °C 预变性 20 s, 96 °C 变性 2 s, 85 °C 延伸 20 s, 80 °C 退火 6 s, 共 30 个循环。以 β-actin 为内参, 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-26a、miR-26b 相对表达水平, 取 3 次平行试验的平均值。取血清样本, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清转化生长因子-β₂ (TGF-β₂)、透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)、III 型前胶原肽(PCIII)水平。

1.3.2 临床资料收集 收集所有受试者性别、年龄、体质量、收缩压、舒张压、基础疾病(高血压、糖尿病)、生活习惯(吸烟、饮酒、户外阳光暴露时间)、实验室指标; 收集患者白内障晶状体浑浊分级(LOCS III 分级)。采用酶法检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、直接法测定低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。血糖仪检测末梢血空腹血糖(FPG), ACCESS 2 全自动免疫分析及其配套试剂测定血清空腹胰岛素(FINS)。根据 FPG、FINS 计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)], 公式为 HOMA-IR = FPG × FINS / 22.5。LOCS III 分级从 6 张晶状体断面彩色照片分析晶状体核(NC)颜色和皮质(C), 后囊膜(P)浑浊程度并进行评分, 评分范围: NC 颜色 1.0~6.9 分, C 浑浊为 1.0~5.9 分, P 浑浊为 1.0~5.9 分^[9]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 进行数据分析, K-S 法检验计量资料拟合优度, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布的计量资料, 以 $M(Q1 \sim Q3)$ 表示偏态分布的计量资料, 比较采用独立样本 *t* 检验、Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数或百分率表示, 采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关系数描述 miR-26a、miR-26b 的表达水平与 LOCS III 分级评分、纤维化指标之间的相关性, 采用 Logistic 回归分析老年白内障易感因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-26a、miR-26b 诊断白内障的价值, DeLong test 检验曲线下面积差异。检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 白内障组和对照组 LOCS III 分级户外阳光暴露时间、糖脂代谢指标比较 白内障组 LOCS III 分级 NC 颜色评分 1~5 分, 平均(3.39 ± 0.78)分; C 评分 1~4 分, 平均(2.45 ± 0.37)分; P 评分 1~3 分, 平均(1.97 ± 0.23)分。白内障组户外阳光暴露时间长于

对照组, 血清 TC、FPG、FINS 水平, HOMA-IR 指数高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 白内障组和对照组血清 miR-26a、miR-26b 和血清纤维化指标比较 白内障组血清 miR-26a、miR-26b 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), TGF-β₂、HA、IV-C、LN、PC III 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 白内障组和对照组户外阳光暴露时间、糖脂代谢指 ($\bar{x} \pm s$)

项目	白内障组 (n=137)	对照组 (n=107)	t	P
户外阳光暴露时间(h/d)	6.35 ± 2.15	4.06 ± 0.69	10.596	<0.001
TC(mmol/L)	5.28 ± 1.55	3.85 ± 0.74	8.790	<0.001
TG(mmol/L)	1.40 ± 0.25	1.37 ± 0.41	0.705	0.481
HDL-C(mmol/L)	1.54 ± 0.20	1.58 ± 0.36	1.101	0.272
LDL-C(mmol/L)	2.20 ± 0.52	2.13 ± 0.36	1.188	0.236
FPG(mmol/L)	6.29 ± 1.44	4.31 ± 0.62	13.289	<0.001
FINS(U/mL)	5.44 ± 1.19	5.12 ± 1.33	1.979	0.049
HOMA-IR	2.21 ± 0.41	1.52 ± 0.26	15.183	<0.001

表 2 白内障组和对照组血清 miR-26a、miR-26b 和血清纤维化指标差异 ($\bar{x} \pm s$)

项目	白内障组 (n=137)	对照组 (n=107)	t	P
miR-26a(2 ^{-ΔΔCt})	1.35 ± 0.34	3.07 ± 0.92	17.198	<0.001
miR-26b(2 ^{-ΔΔCt})	1.16 ± 0.22	3.21 ± 0.83	22.082	<0.001
TGF-β ₂ (ng/L)	35.12 ± 9.56	12.06 ± 3.41	23.788	<0.001
HA(μg/L)	322.02 ± 32.16	80.14 ± 16.35	70.940	<0.001
IV-C(μg/L)	201.32 ± 30.07	75.15 ± 14.33	39.988	<0.001
LN(μg/L)	136.26 ± 28.65	62.35 ± 14.77	24.277	<0.001
PCIII(μg/L)	163.26 ± 21.18	42.16 ± 10.52	54.141	<0.001

2.3 miR-26a、miR-26b 表达与 LOCS III 分级评分的相关性 miR-26a、miR-26b 表达与 LOCS III 分级 NC 颜色、C、P 评分均呈负相关($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 miR-26a、miR-26b 表达与 LOCS III 分级评分的相关性

项目	LOCS III 分级评分					
	NC 颜色(分)		C(分)		P(分)	
	r	P	r	P	r	P
miR-26a	-0.705	<0.001	-0.625	<0.001	-0.514	<0.001
miR-26b	-0.612	<0.001	-0.703	<0.001	-0.561	<0.001

2.4 miR-26a、miR-26b 表达水平与纤维化指标相关性分析 miR-26a、miR-26b 表达水平与 TGF-β₂、HA、IV-C、LN、PC III 均呈负相关($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 老年白内障易感的因素分析 将糖尿病(赋值: 0=否, 1=是)、吸烟史(赋值: 0=否, 1=是)、户外阳光暴露时间, TC、FPG、FINS、HOMA-IR、miR-26a、miR-26b 纳入 Logistic 方程, 向后逐步法排除无关变量, 最终糖尿病是老年白内障易感的危险因素($P <$

0.05), miR-26a、miR-26b 是保护因素 ($P < 0.05$), 见表 5。校正糖尿病影响后, miR-26a ($OR = 0.436, 95\%$

$CI: 0.302 \sim 0.619$)、miR-26b ($OR = 0.411, 95\% CI: 0.295 \sim 0.603$) 仍与老年白内障易感有关 ($P < 0.05$)。

表 4 miR-26a、miR-26b 表达水平与纤维化指标相关性

项目	TGF- β_2		HA		IV-C		LN		PCIII	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
miR-26a	-0.905	<0.001	-0.825	<0.001	-0.793	<0.001	-0.801	<0.001	-0.814	<0.001
miR-26b	-0.912	<0.001	-0.903	<0.001	-0.867	<0.001	-0.853	<0.001	-0.861	<0.001

表 5 老年人发生白内障的危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
糖尿病	0.592	0.159	13.863	1.808(1.324~2.469)	<0.001
miR-26a	-0.615	0.174	12.493	0.541(0.384~0.760)	<0.001
miR-26b	-0.630	0.182	11.982	0.533(0.373~0.761)	0.001

2.6 miR-26a、miR-26b 诊断白内障的价值分析
miR-26a、miR-26b、HA、IV-C、LN、PCIII 诊断白内障的最佳截断值为 2.31、2.65、261.35 $\mu\text{g/L}$ 、159.42 $\mu\text{g/L}$ 、96.08 $\mu\text{g/L}$ 、125.19 $\mu\text{g/L}$, 曲线下面积为 0.689、0.775、0.775、0.804、0.797、0.837, 结合 Logistic 回归模型分析联合 miR-26a、miR-26b 诊断白内障的曲线下面积为 0.954, 经 DeLong test 检验联合检测高于单独 miR-26a、miR-26b、HA、IV-C、LN、PCIII ($Z = 7.101, 5.298, 6.235, 5.135, 0.598, 0.435, P < 0.05$), 见表 6 和图 1。

表 6 miR-26a、miR-26b 诊断白内障的效能

项目	曲线下面积 (95%CI)	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
miR-26a	0.689(0.627~0.746)	<0.001	71.53	74.77	0.463 0
miR-26b	0.775(0.717~0.826)	<0.001	72.99	78.50	0.514 9
HA	0.775(0.714~0.836)	<0.001	74.45	84.11	0.586 5
IV-C	0.804(0.746~0.862)	<0.001	77.37	85.05	0.624 2
LN	0.797(0.738~0.855)	<0.001	76.64	85.98	0.626 2
PCIII	0.837(0.783~0.891)	<0.001	75.18	86.92	0.621 0
联合	0.954(0.920~0.977)	<0.001	94.89	96.26	0.911 5

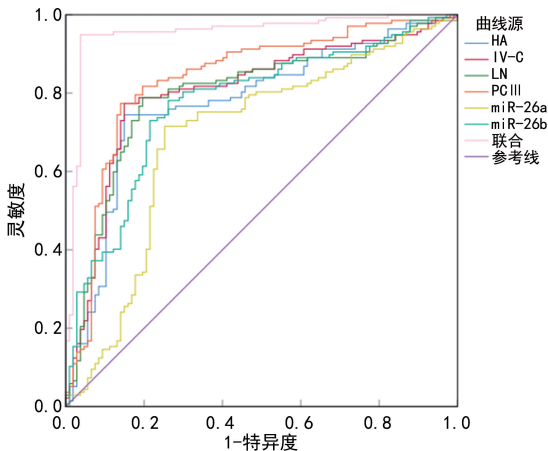


图 1 miR-26a、miR-26b 诊断白内障的 ROC 曲线

3 讨论

白内障是一种常见的与年龄相关的疾病, 由晶状体浑浊引起。正常晶状体是弹性、透明、双凸的球形结构, 由上皮细胞和纤维细胞组成, 晶状体赤道部上皮细胞不断向体内延伸分化成纤维细胞, 以维持晶状体的透光性, 实现光反射和光调节功能。晶状体 EMT 可引起上皮细胞异常增殖迁移, 导致上皮结构完整性受损, 散乱的间充质样细胞会积聚到晶状体上皮细胞, 分泌过多的纤连蛋白和胶原蛋白, 导致结缔组织积累和纤维化, 最终丧失正常晶状体结构和功能, 发生晶状体浑浊^[10]。miRNA 是一组长度为 22~25 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 可通过翻译抑制或 mRNA 降解调节其靶标参与多种生物过程, 已知 miR-146a 通过靶向 Notch1 抑制 TGF- β 诱导的人晶状体上皮细胞 EMT 过程^[11], miR-22-3p 通过靶向组蛋白去乙酰基酶 6 促进 α -微管蛋白乙酰化来防止晶状体纤维化进展^[12], miR-30a-5p 则可靶向 SNAI1 抑制晶状体上皮细胞的 EMT^[13]。

miR-26 家族包含两个成熟的 miRNA, 分别是 miR-26a 和 miR-26b, miR-26 表达主要由缺氧状态下缺氧诱导因子诱导, 在细胞分化过程中也出现上调, miR-26 靶基因参与细胞代谢、增殖、分化、凋亡、侵袭和转移, 在多种不同类型肿瘤中表达异常, 是一种癌症潜在的有价值生物标志物和治疗新靶点。有研究显示, miR-26 在肝癌^[14]、乳腺癌^[15]、肠道肿瘤^[16]中发挥抑癌基因作用。在纤维化疾病中, miR-26 家族也同样具有重要作用, ZHANG 等^[17]报道显示, miR-26a 可直接抑制 TGF- β_2 表达降低结缔组织生长因子水平, 阻止肾纤维化。WEI 等^[18]报道指出 miR-26a 通过分别靶向胶原蛋白 I 和结缔组织生长因子抑制心脏纤维化进程。miR-26a 还可通过直接靶向 Smad4、Smad3 抑制 TGF- β_2 诱导的特发性肺纤维化^[19]。miR-26b 通过靶向抑制 Kelch 样 ECH 相关蛋白 I 表达介导核因子红细胞 2 相关因子 2 激活, 减弱胶原蛋白 I 和 α 平滑肌肌动蛋白表达, 抑制异丙肾上腺素诱导的心脏纤维化^[20]。miR-26b 还可通过抑制自噬减弱心肌细胞中胰岛素样生长因子-1 表达水平, 抑制心肌肥大^[21]。

本研究结果发现, 白内障患者 miR-26a、miR-26b

表达水平均下调,且二者与晶状体浑浊程度呈负相关,说明 miR-26a、miR-26b 可能参与了老年人白内障发病和进展的过程。进一步相关性分析结果显示,miR-26a、miR-26b 表达均与 TGF- β_2 、HA、IV-C、LN、PCⅢ水平呈负相关。TGF- β_3 是最显著的促纤维化因子,TGF- β_2 是房水中 TGF- β_3 的主要亚型,TGF- β_2 诱导的 EMT 在晶状体纤维化中发挥关键作用^[22]。HA 是结缔组织主要成分,主要由间质细胞合成,LN 由内皮细胞合成,可介导细胞间黏连作用,在纤维化疾病中,HA、IV-C、LN、PCⅢ水平均明显升高^[23-24]。由此可见 miR-26a、miR-26b 可能通过调控晶状体纤维化参与了老年人白内障的发病过程。分析可能的机制为:miR-26b 可作用于晶状体上皮细胞中 Smad4 和选择性环氧酶 2,上调 E-钙黏蛋白的表达水平,下调间充质相关蛋白的表达水平,抑制晶状体上皮细胞增殖迁移和 EMT 过程^[25],进而抑制晶状体纤维化。Jagged-1/细胞表面跨膜蛋白(Notch)是纤维化关节信号通路,Jagged-1/Notch 激活可诱导 TGF- β_2 表达上调和 EMT 过程^[26]。miR-26a、miR-26b 可直接靶向 Jagged-1/Notch 信号传导抑制 TGF- β_2 的表达水平,逆转 EMT 和纤维化进程,miR-26a、miR-26b 还可抑制 TGF- β_2 表达逆转晶状体纤维化进程^[27]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,miR-26a、miR-26b 诊断白内障死亡曲线下面积为 0.689、0.775,说明二者均具有诊断白内障的价值,联合 miR-26a、miR-26b 及纤维化指标 HA、IV-C、LN、PCⅢ指标后诊断效能明显提高,miR-26a、miR-26b 均低于阈值及 HA、IV-C、LN、PCⅢ升高提示更高的白内障患病风险。

综上所述,老年人白内障患者血清 miR-26a、miR-26b 的表达水平均降低,miR-26a、miR-26b 低表达可能是导致老年人发生白内障的危险因素。miR-26a、miR-26b 可能通过诱导晶状体纤维化参与白内障发病过程。miR-26a、miR-26b 可作为白内障诊断的辅助指标,有望成为白内障未来治疗的靶点。本研究局限性在于未检测晶状体中 miR-26a、miR-26b 的表达水平,晶状体局部 miR-26a、miR-26b 的表达水平变化及其与晶状体纤维化程度的关系尚无法验证,仍需进一步纳入手术治疗的白内障患者加以证实。

参考文献

- [1] 林广杰,张娜,章玲,等. 青岛开发区沿海社区 50 岁以上人群白内障流行病学调查[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志,2017,19(12):752-756.
- [2] 张亚兰,王静利,王苗. 年龄相关性白内障患者血清补体 C3、C4 及 25-(OH)-D 水平检测的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志,2020,35(2):49-52.
- [3] 牟琳,刘苹,李来,等. miR-29b 通过靶向调节特异性蛋白 1 调控糖尿病性白内障晶状体上皮细胞间质转化的作用[J]. 眼科新进展,2021,41(12):1116-1121.

- [4] 程丽娜,闫春妮,宋蔚. 白内障晶状体上皮细胞中 miR-126 和 caspase-3 的表达关系及意义[J]. 河北医药,2020,42(10):1479-1482.
- [5] 董丽宏,朱晓琳,赵海燕,等. miR-26a 在妊娠期高血压疾病患者中的表达及其对滋养层细胞侵袭和凋亡的影响[J]. 现代妇产科进展,2020,29(6):416-420.
- [6] 赵欣,夏时俊,孙鹏瑜,等. miR-26 通过负向调控 Ang II / KLF4/TGF- β 通路抑制心房颤动易感性及心房纤维化[J]. 临床心血管病杂志,2019,35(6):549-554.
- [7] LI H, XU J D, FANG X H, et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4[J]. Cardiovasc Res,2020,116(7):1323-1334.
- [8] 杨培增,范先群. 眼科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:103.
- [9] CHYLACK LT JR, WOLFE J K, SINGER D M, et al. The lens opacities classification system III. The longitudinal study of cataract study group[J]. Arch Ophthalmol, 1993,111(6):831-836.
- [10] 闫楚凡,王静,张劲松. 过表达 ATG4A 对晶状体上皮细胞上皮-间质转化的影响[J]. 中国医科大学学报,2020,49(5):391-395.
- [11] 刘文兰,王莉,杨扬,等. miR-146a 通过靶向调控 Notch1 抑制晶状体上皮细胞间质转化作用[J]. 川北医学院学报,2021,36(12):1541-1545.
- [12] WANG X, WANG L, SUN Y, et al. MiR-22-3p inhibits fibrotic cataract through inactivation of HDAC6 and increase of α -tubulin acetylation[J]. Cell Prolif,2020,53(11):e12911.
- [13] ZHANG L, WANG Y, LI W, et al. MicroRNA-30a regulation of epithelial-mesenchymal transition in diabetic cataracts through targeting SNAI1[J]. Sci Rep,2017,7(1):1117.
- [14] JIN F, WANG Y, LI M, et al. MiR-26 enhances chemosensitivity and promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through inhibiting autophagy[J]. Cell Death Dis,2017,8(1):e2540.
- [15] 林峰,陈志杭. miR-26b 调控 MCF-7 细胞 MCL-1 蛋白的表达并诱导凋亡[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(19):3327-3329.
- [16] ZEITELS L R, ACHARYA A, SHI G, et al. Tumor suppression by miR-26 overrides potential oncogenic activity in intestinal tumorigenesis[J]. Genes Dev,2014,28(23):2585-2590.
- [17] ZHANG A, WANG H, WANG B, et al. Exogenous miR-26a suppresses muscle wasting and renal fibrosis in obstructive kidney disease[J]. FASEB J, 2019, 33(12):13590-13601.
- [18] WEI C, KIM I K, KUMAR S, et al. NF- κ B mediated miR-26a regulation in cardiac fibrosis[J]. J Cell Physiol,2013,228(7):1433-1442.
- [19] LIANG H, XU C, PAN Z, et al. The antifibrotic effects and mechanisms of microRNA-26a action in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Mol Ther, 2014, 22(6):1122-1133.

- associated antigen (MAGE)-A3 expression in Stages I and II non-small cell lung cancer; results of a multi-center study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25 (1): 131-134.
- [6] PEIKERT T, SPECKS U, FARVER C, et al. Melanoma antigen A4 is expressed in non-small cell lung cancers and promotes apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (9): 4693-700.
- [7] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78.
- [8] 崔兆磊, 陈燕. 癌/睾丸相关抗原作为肿瘤免疫治疗靶点的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(3): 250-256.
- [9] 聂春兰, 汪越, 金沈樱, 等. NY-ESO-1 和 MAGE-A3 在进展期胃印戒细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(10): 898-902.
- [10] 陈美丽, 张全安, 杨艳, 等. MAGE-A1、NY-ESO-1 和 KKL-1 表达与胃癌临床病理特征的关系[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(12): 1124-1129.
- [11] LI W, SANG M, HAO X, et al. CTLA-4 blockade combined with 5-aza-2'-deoxycytidine enhances the killing effect of MAGE-A family common antigen peptide-specific cytotoxic T cells on breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1758-1770.
- [12] 朱呈祥, 于跃, 方海生, 等. 黑色素瘤抗原编码基因 A1 蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(1): 37-41.
- [13] 李青, 马英, 何海鹏, 等. 高新萍. MAGE-A3 基因对宫颈癌细胞增殖及侵袭的影响及其机制探讨[J]. *肿瘤*, 2020, 40(3): 185-198.
- [14] 刘金涛, 高玲, 周会会. MAGEA4 和 EB1 蛋白在肺癌组织中的表达及其与临床病理特征及预后的相关性分析[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2019, 33(4): 334-339.
- [15] FAIENA I, ASTROW S H, ELASHOFF D A, et al. Melanoma-associated antigen-A and programmed death-ligand 1 expression are associated with advanced urothelial carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68 (5): 743-751.
- [16] 谷丽娜, 桑梅香, 刘飞, 等. 肺腺癌组织中黑色素瘤相关抗原-As 的表达及其临床意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2017, 44 (08): 530-534.
- [17] POGGIANA C, ROSSI E, ZAMARCHI R. Possible role of circulating tumor cells in early detection of lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(7): 3821-3835.
- [18] MARQUETTE C H, BOUTROS J, BENZAQUEN J, et al. Circulating tumour cells as a potential biomarker for lung cancer screening; a prospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(7): 709-716.
- [19] 高精清, 顾永耀, 张庆梅, 等. 非小细胞肺癌中黑色素瘤相关抗原 D4 基因启动子甲基化的检测及其临床意义[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(1): 18-23.
- [20] YING L, DU L, ZOU R, et al. Development of a serum miRNA panel for detection of early stage non-small cell lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117 (40): 25036-25042.
- [21] 尹丹静. 黑色素瘤抗原-As 在肺癌患者肿瘤组织及外周血中的表达及其临床意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017: 1-72.
- [22] 高建全, 张宇祥, 呼玲玲, 等. MAGEA4 在非小细胞肺癌中的表达以及与患者预后的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(6): 895-901.

(收稿日期: 2022-03-28 修回日期: 2022-08-28)

(上接第 176 页)

- [20] XIANG S, LI J, ZHANG Z. miR-26b inhibits isoproterenol-induced cardiac fibrosis via the Keap1/Nrf2 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 2067-2074.
- [21] QI J, LUO X, MA Z, et al. Downregulation of miR-26b-5p, miR-204-5p, and miR-497-3p expression facilitates exercise-induced physiological cardiac hypertrophy by augmenting autophagy in rats[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 78.
- [22] LOVICU F J, SHIN E H, MCAVOY J W. Fibrosis in the lens. Sprouty regulation of TGF β -signaling prevents lens EMT leading to cataract[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142: 92-101.
- [23] 徐爱静, 薛建亚, 余思雨, 等. 慢性乙肝患者血清 TGF- β 1 含量检测及与肝纤维化、Th1/Th2 免疫水平的相关关系[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(2): 195-197.
- [24] 苏奕亮, 翁东, 周瑛, 等. 血清 LN、IVC、P-III-NP、HA 与特发性肺纤维化严重程度和预后的相关性[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(2): 188-193.
- [25] DONG N, XU B, BENYA S R, et al. MiRNA-26b inhibits the proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 396(1/2): 229-238.
- [26] HE J, JIANG Y L, WANG Y, et al. Micro-vesicles from mesenchymal stem cells over-expressing miR-34a inhibit transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells in vitro [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(7): 800-807.
- [27] CHEN X, XIAO W, CHEN W, et al. MicroRNA-26a and -26b inhibit lens fibrosis and cataract by negatively regulating Jagged-1/Notch signaling pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8): 1431-1442.

(收稿日期: 2022-02-28 修回日期: 2022-07-21)