

microRNAs 与角膜新生血管

张晓萍¹, 王琛¹, 狄国虎²

引用: 张晓萍, 王琛, 狄国虎. microRNAs 与角膜新生血管. 国际眼科杂志 2020;20(1):57-60

作者单位:¹(266002) 中国山东省青岛市, 青岛大学附属医院眼科;²(266071) 中国山东省青岛市, 青岛大学

作者简介: 张晓萍, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼表、角膜及泪道疾病。

通讯作者: 张晓萍. zhangxp80@126.com

收稿日期: 2019-03-18 修回日期: 2019-11-21

摘要

正常角膜的无血管化状态能够维持角膜的免疫赦免和透明性, 角膜处于富含血管的环境中却能保持无血管化, 归因于内源性血管抑制因子。microRNAs (miRs) 是一类内源性小分子非编码 RNA, 在角膜新生血管形成过程中, 多种 miRs 发挥重要的调控作用, 是重要的内源性血管抑制因子。本文就 miRs 在角膜新生血管中的相关研究进行综述, 以期对角膜新生血管的治疗和进一步研究提供借鉴。

关键词: 角膜; 新生血管; microRNA; 发病机制; 血管内皮生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.13

microRNAs in corneal neovascularization

Xiao-Ping Zhang¹, Chen Wang¹, Guo-Hu Di²

¹Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266002, Shandong Province, China; ²Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiao - Ping Zhang. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266002, Shandong Province, China. zhangxp80@126.com
Received: 2019-03-18 Accepted: 2019-11-21

Abstract

• Corneal avascularity is critical for its immune privilege and optical transparency. It remains avascular in spite of being surrounded by vessel - enriched conjunctiva. The endogenous angiogenesis inhibitors are responsible to the cornea's avascularity. MicroRNAs (miRs) are a class of endogenous small non - coding RNAs. Some miRs, such as miR - 184, 204, and 21, are involved in the process of corneal neovascularization. In this article, we summarized the studies of miRs related to corneal neovascularization in order to provide a useful guidance for future therapy and research.

• **KEYWORDS:** corneal; neovascularization; microRNA; mechanism; VEGF

Citation: Zhang XP, Wang C, Di GH. microRNAs in corneal neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(1):57-60

0 引言

角膜的透明性对于维持眼睛正常屈光非常重要, 某些病理条件下, 如先天性疾病、炎症、化学烧伤、角膜缘干细胞缺乏、感染性角膜炎、自身免疫性疾病以及角膜移植排斥反应等, 促血管和抑制血管因素之间的平衡被打破, 引起血管内皮细胞增殖并迁移到角膜基质, 发生角膜新生血管引起视力下降甚至致盲^[1]。角膜疾病是重要的致盲原因, 每年有约 1400 万角膜新生血管患者需要治疗^[2]。

正常角膜处于富含血管的环境中, 却能保持无血管化, 归因于内源性血管抑制因子。microRNAs (miRs) 是一类内源性小分子非编码 RNA, 长度约 22 个核苷酸。1993 年最先在秀丽隐干线虫中发现 miRs^[3], 随后关于 miRs 的研究迅速发展, miRs 几乎存在于所有多细胞动物和植物, 其表达具有组织特异性, 且随着发育进程也发生变化。miRs 在人体中分布广泛, 具有重要的生物学功能, 近年研究发现, 某些 miRs 在角膜新生血管的形成中发挥重要的调控作用^[4-6]。

1 miRs 在角膜的表达

角膜上皮细胞层对于预防角膜感染、维持角膜正常功能发挥重要作用^[7], 角膜中特异性表达的 miRs 有助于维持角膜无血管化。Ryan 等^[8]对成年小鼠的角膜上皮、晶状体、睫状体和视网膜进行微阵列分析, 发现 miRs 在眼部各结构中的表达并不相同, 超过 31 种 miRs 在角膜中高表达。同一种 miR 在角膜各层的分布也不完全一致, 如 miR-184 主要表达于角膜基底上皮层, 而表层上皮层很少表达, 在角膜缘及结膜上皮层不表达^[8-9], miR-205 和 miR-217 在全角膜、角膜缘及结膜上皮中均有表达, miR-182 在角膜上皮及角膜缘上皮中低表达^[8]。在生理和病理情况下, 同一部位的 miRs 表达发生变化, 在正常角膜中 miR-204 主要高表达于上皮层, 发生角膜新生血管后, 角膜上皮中 miR-204 降低, 而角膜基质的 miR-204 表达并无明显变化^[10-11], 这些差异表达的 miRs 对角膜新生血管具有重要的调控作用。角膜中有丰富的神经分布, 正常的神经支配对于维持角膜上皮层的完整性非常重要, 在糖尿病性角膜病变中, 角膜敏感性和神经分布异常, 角膜损伤后修复时间延长, 体外研究发现 miR-182 能够促进糖尿病小鼠的三叉神经元生长, 外源性增强 miR-182 表达有助于小鼠角膜上皮修复^[7]。另有研究发现 miR-183/96/182 在角膜和三叉神经节中表达, 抑制 miR-183/96/182 表达使角膜神经密度降低, 此外, miR-183/96/182 通过调控角膜神经支配和固有免疫而参与绿脓杆菌性角膜炎的病理过程^[12]。

2 miRs 参与调控免疫和炎症反应

角膜化学损伤是引起角膜新生血管的常见原因,急性期内各种细胞因子高度聚集,小鼠角膜碱损伤后6~72h内角膜水肿逐渐加重,角膜中 miR-206 表达明显升高,miR-206 直接靶向调控连接蛋白43(Cx43)的表达,Cx43广泛分布于哺乳动物的各个组织器官中,与角膜损伤引起的炎症损伤关系密切,Cx43在角膜损伤后24h~3wk,先低表达再高表达,到损伤3wk时再次低表达,Cx43表达增高有助于抑制炎症反应、促进角膜损伤修复^[13-15]。在碱烧伤后72h内抑制 miR-206 表达有助于抑制角膜炎症反应,减轻碱烧伤引起的角膜损伤^[15]。在大鼠角膜碱烧伤过程中,骨髓间充质干细胞中高表达的 miR-146a 有助于抑制细胞凋亡,由于 miR-146a 降低 p65 核因子- κ B(p65 NF- κ B)和增殖细胞核抗原的表达,减少炎症因子分泌,进而抑制大鼠角膜碱烧伤引起的角膜新生血管形成^[16]。

单纯疱疹病毒(HSV)感染引起角膜慢性免疫炎症反应,反复发作后引起角膜新生血管生长、炎症细胞浸润。近期研究发现,病毒编码的 miRs 参与肿瘤发生^[17],人巨细胞病毒与细胞 miRs 协同发挥作用,使病毒免受免疫系统清除,获得免疫逃逸^[18]。角膜病毒感染引起某些 miRs 改变,如角膜 HSV 感染2d时,miR-132 明显升高,miR-132 靶向调控血管相关因子 Ras1 的活性,进而发挥抑制角膜新生血管的作用^[19]。研究发现,HSV1 感染可引起角膜高表达 miR-155,这种高表达主要出现在巨噬细胞和 CD4⁺T 细胞中,少量出现在中性粒细胞,小鼠敲除 miR-155 后,眼部及淋巴器官的 Th1 和 Th17 被抑制,淋巴结中活化 CD4⁺T 细胞的磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸肌醇5-磷酸酶1和 IL- γ 受体 α 链水平增高,这有助于减轻病毒性角膜炎的基质损伤,而抑制 miR-155 表达可使 HSV1 感染引起的角膜基质炎减轻,并且角膜新生血管也减少,表明 miR-155 参与基质性角膜炎的病理过程^[20]。现已证实,一些促炎症相关的 miRs,如 miR-155、miR-132、miR-223 等也参与基质性角膜炎的病理过程,且与角膜新生血管形成有关^[21]。

真菌性角膜炎是常见的角膜感染类型,角膜溃疡发生过程中往往伴有严重的炎症反应,糖皮质激素虽然能很好地抑制炎症反应,但是会加重真菌感染,与正常角膜相比,真菌感染的角膜中 miR-204、miR-184、miR-511-5p、miR-142-3p、miR-155-5p、miR-451a 等表达明显下降,其中 miR-451a 可通过靶向调控巨噬细胞迁移抑制因子而影响细胞凋亡、炎症、细胞增殖及损伤修复^[22]。

在角膜新生血管的形成过程中,角膜新生淋巴管经常与新生血管同时出现,尤其在角膜移植后排斥反应中^[23]。Grimaldo 等^[24]对 miR-184 与角膜淋巴管的关系进行了研究,发现角膜炎性淋巴管中 miR-184 表达降低,提示 miR-184 可能作为天然的角膜淋巴管抑制剂而发挥作用;通过结膜下注射 miR-184 模拟物增强其表达后,淋巴管的侵袭面积明显减少;进一步以 miR-184 模拟物转染人淋巴管内皮细胞后,细胞的迁移、成管性都明显下降;因此证实 miR-184 与角膜淋巴管密切相关。由于角膜中淋巴管增多引起巨噬细胞浸润,巨噬细胞作为血管内皮生长因子(VEGF)的重要来源^[25-26],容易诱发新生血管形成,因此抑制角膜淋巴管也有助于减轻角膜新生血管^[27]。

角膜受到病毒感染、真菌感染、化学伤等损伤后,往往

伴有明显的炎症因子和免疫细胞浸润,同时多种 miRs 的表达发生变化,在某些有糖皮质激素使用禁忌的角膜炎中,外源性改变 miRs 的表达可靶向调控参与炎症反应、免疫细胞分化、宿主免疫过程的细胞因子和蛋白质表达,抑制角膜炎症反应,阻止角膜新生血管的发生^[22]。

3 miRs 参与调控促血管生成因子的表达

生理情况下,促血管生成因素和抑制血管生成因素保持平衡,使角膜透明、无血管化。常见的促血管生成介质有 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、基质金属蛋白酶(MMP)等,其中 VEGF-A 是最重要的促血管生成因子,其与 VEGFR1/2 结合后发挥促血管形成作用。角膜上皮细胞、基质细胞和内皮细胞均可产生 VEGF,当角膜发生新生血管、炎症和瘢痕时,VEGF 表达上调。近年研究发现某些 miRs 可通过调控 VEGF 的表达参与角膜新生血管形成。

miR-21 是 let-7 家族的成员之一,在内皮细胞中高表达。年轻人内皮祖细胞中 miR-21 和 miR-10A 高表达,两者抑制高迁移率族蛋白 A2(Hmga2)表达,引起内皮祖细胞衰老,而且内皮祖细胞的血管生成能力也降低;而老年人内皮祖细胞 miR-21 和 miR-10A 表达低,Hmga2 水平升高,使内皮祖细胞更富活力,细胞的血管形成能力提高^[28]。人支气管上皮细胞经过亚砷酸盐处理后 miR-21 表达升高,引起 VEGF 高表达,最终促进新生血管形成^[29]。与之不同的是,在角膜新生血管的发生过程中,miR-21 能抑制 VEGF 的表达,发挥抑制新生血管的作用。研究发现,碱烧伤后角膜新生血管开始生长的同时,miR-21、VEGF-A 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α ,HIF-1 α)明显增高,miR-21 抑制剂能完全抑制 p-ERK 活性,消除 HIF-1 α 聚集,降低 VEGF-A 表达,抑制角膜新生血管的面积和血管数量^[30]。

由于 VEGF 可促使 miR-296 表达,后者靶向肝细胞生长因子调节的酪氨酸激酶底物(hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate,HGS),使 VEGFR2 和血小板源性生长因子 β (PDGF- β)受体水平升高,提高其对 VEGF 的反应性。将人原代脑微血管内皮细胞与神经胶质瘤细胞共培养或用血管生长因子刺激,在促进细胞成管的同时,miR-296 表达水平升高,故抑制 miR-296 的表达能抑制血管生成,高表达则起相反的作用^[31]。研究发现,miR-296 不仅调控肿瘤新生血管生长,也参与角膜新生血管的形成。小鼠碱烧伤诱导角膜新生血管模型中,局部进行左氧氟沙星加 FK506 或左氧氟沙星加地塞米松处理对角膜新生血管均有明显的抑制作用,而且 miR-296 表达明显下降的同时,伴有 FGF23 蛋白水平降低,说明 miR-296 是调控角膜新生血管形成的重要因素^[32]。

在经典的缝线诱导角膜新生血管模型中,缝线周围角膜水肿、炎症细胞浸润,引起 VEGF 高表达,miR-184 能降低 VEGF 和 β -catenin 表达水平,抑制人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)和人角膜上皮细胞的增殖、迁移以及抑制 RF/6A 细胞的成管性能,因而高表达 miR-184 使角膜新生血管面积减少^[33]。PDGF- β 、FOG2(friend of Gata 2)和磷脂酸磷酸酶 2b(PPAP2B)都是促血管生成因子,FOG2 调节 VEGF 表达,而 PDGF- β 调节 Akt 活性。miR-184 直接靶向抑制 FOG2、PDGF- β 及 PPAP2B,通过降低 VEGF 表达和抑制 Akt 信号通路而发挥抑制角膜新生血管的作

用。miR-184 高表达能抑制细胞 MMP2 表达水平,敲除 miR-184 使 MMP2 水平升高。由于 MMP2 是 Akt 信号通路的下游因子,并由 Akt 直接调控,故认为 miR-184 具有抑制促进血管生成因子 Akt 活性的作用^[9]。

在碱烧伤以及缝线诱导小鼠角膜新生血管模型中,miR-204 表达下降,随着角膜新生血管的消退,miR-204 表达又有回升,通过角膜基质注射或结膜下注射方法增强 miR-204 的作用后,角膜 VEGF-A 和血管生成素 1 表达明显降低,因此新生血管明显减少^[10,34]。

目前治疗角膜新生血管的药物和方法较多,其中抗 VEGF 药物在某些视网膜新生血管性疾病中取得了一定疗效,有学者提出使用抗 VEGF 药物治疗角膜新生血管。但是,动物实验研究发现,贝伐单抗可损害角膜神经,结膜下注射贝伐单抗使角膜敏感性下降、角膜损伤后修复时间延迟^[35]。另外,不同类型的角膜新生血管对抗 VEGF 药物的敏感性并不一致,新发生的血管存在动态的病理过程,抗 VEGF 药物效果较明显,而静止的成熟血管对抗 VEGF 药物并不敏感,而且抗 VEGF 药物对深层血管的疗效也不明显^[36]。越来越多的研究证实,miRs 在角膜新生血管的形成中发挥重要的作用,这为寻找治疗角膜新生血管的新策略提供了依据。

4 miRs 在基因敲除鼠中的作用

由于 KLEIP (Kelch-like Ect 2-interacting protein) 对于角膜结构和透明性非常重要,KLEIP^{-/-}小鼠可自发角膜营养不良和角膜新生血管^[37]。Kather 等^[38]研究发现,KLEIP^{-/-}小鼠发生角膜营养不良的早期,血管和淋巴管自角膜缘发出,晚期血管长至角膜中央,多数血管位于上皮下,几乎没有血管位于基质中,新生血管的生长方向提示在角膜上皮中存在引导血管生长的因素。在 KLEIP^{-/-}小鼠角膜营养不良晚期,经典的血管生长因子 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 FGF2 均无明显上调,但是在从 2 期进展到 3 期的过程中,血管生成素-1 及其受体 Tie2 均明显增高。以 miR-204-5p 模拟物转染血管内皮细胞后,血管紧张素-1 蛋白水平明显下降,表明 miR-204 可通过调控血管紧张素-1 引起 KLEIP^{-/-}小鼠角膜营养不良、角膜新生血管形成。

5 其它

目前治疗角膜新生血管的药物较多,部分药物可通过调控某些 miRs 表达发挥抑制角膜新生血管的作用。姜黄素对大鼠碱烧伤角膜新生血管具有抑制作用^[39],进一步研究发现姜黄素引起 HUVEC 细胞高表达 miR-1275 和 miR-1246,外源性改变 miR-1275 和 miR-1246 的表达,可引起与新生血管相关的 VEGF-B 和 NF- κ B 表达变化^[40]。舒尼替丁和贝伐单抗是常用的抗 VEGF 药物,分别局部使用舒尼替丁和贝伐单抗治疗大鼠角膜新生血管后,VEGF-A 和 VEGFR2 降低,同时 miR-15b、miR-16、miR-126 表达降低,而 miR-210 表达增高,提示舒尼替丁和贝伐单抗可能通过调控 miRs 的表达发挥抑制新生血管的作用^[41]。

6 miRs 在角膜新生血管中的研究前景

角膜内源性 miRs 在维持角膜无血管化中发挥极其重要的作用,但由于角膜新生血管形成过程复杂,尚需更多研究证实 miRs 的调控作用。miRs 之间能相互影响,一种 miR 可通过调节另一种 miR 的表达而发挥作用^[42],目前

以单一 miR 在角膜新生血管中的研究居多,在角膜新生血管形成过程中,多个 miRs 之间是否有协同作用仍有待于进一步研究。此外,角膜 miRs 模拟物和拮抗剂能靶向增强或抑制 miRs 的作用,有望成为治疗角膜新生血管性疾病的新方法。

参考文献

- 1 杨红, 薛劲松, 蒋沁. 角膜新生血管治疗的研究进展. 国际眼科杂志 2016; 16(4): 665-669
- 2 Feizi S, Azari AA, Safapour S. Therapeutic approaches for corneal neovascularization. *Eye Vis(Lond)* 2017; 4: 28
- 3 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75(5): 843-854
- 4 宗荣荣, 周跃平, 刘祖国. 微小 RNA-184 与眼部相关疾病的研究进展. 中华眼科杂志 2017; 53 (12): 950-955
- 5 Mukwaya A, Jensen L, Peebo B, et al. MicroRNAs in the cornea: Role and implications for treatment of corneal neovascularization. *Ocul Surf* 2019[Epub ahead of print]
- 6 Zhang Y, Cai S, Jia Y, et al. Decoding Noncoding RNAs: Role of MicroRNAs and Long Noncoding RNAs in Ocular Neovascularization. *Theranostics* 2017; 7(12): 3155-3167
- 7 Wang Y, Zhao X, Wu X, et al. MicroRNA - 182 Mediates Sirt1 - Induced Diabetic Corneal Nerve Regeneration. *Diabetes* 2016; 65 (7): 2020-2031
- 8 Ryan DG, Oliveira - Fernandes M, Lavker RM. MicroRNAs of the mammalian eye display distinct and overlapping tissue specificity. *Mol Vis* 2006; 12: 1175-1184
- 9 Park JK, Peng H, Yang W, et al. MiR - 184 exhibits angiostatic properties via regulation of Akt and VEGF signaling pathways. *FASEB J* 2017; 31(1): 256-265
- 10 Zhang X, Di G, Dong M, et al. Epithelium - derived miR - 204 inhibits corneal neovascularization. *Exp Eye Res* 2018; 167: 122-127
- 11 An J, Chen X, Chen W, et al. MicroRNA Expression Profile and the Role of miR-204 in Corneal Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(6): 3673-3683
- 12 Muraleedharan CK, McClellan SA, Barrett RP, et al. Inactivation of the miR - 183/96/182 Cluster Decreases the Severity of Pseudomonas aeruginosa - Induced Keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(4): 1506-1517
- 13 Díaz EF, Labra VC, Alvear TF, et al. Connexin 43 hemichannels and pannexin-1 channels contribute to the α -synuclein-induced dysfunction and death of astrocytes. *Glia* 2019[Epub ahead of print]
- 14 Moore K, Bryant ZJ, Ghatnekar G, et al. A synthetic connexin 43 mimetic peptide augments corneal wound healing. *Exp Eye Res* 2013; 115: 178-188
- 15 Li X, Zhou H, Tang W, et al. Transient downregulation of micro RNA-206 protects alkali burn injury in mouse cornea by regulating connexin 43. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(3): 2719-2727
- 16 Luo X, Li J, Yin L, et al. Role of microRNA 146a on the healing of cornea alkali burn treated with mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep* 2018; 18(3): 3203-3210
- 17 Gottwein E, Mukherjee N, Sachse C, et al. A viral microRNA functions as an orthologue of cellular miR - 155. *Nature* 2007; 450 (7172): 1096-1099
- 18 Nachmani D, Lankry D, Wolf DG, et al. The human cytomegalovirus microRNA miR-UL112 acts synergistically with a cellular microRNA to escape immune elimination. *Nat Immunol* 2010; 11(9): 806-813

- 19 Mulik S, Xu J, Reddy PB, *et al.* Role of miR-132 in angiogenesis after ocular infection with herpes simplex virus. *Am J Pathol* 2012; 181(2): 525-534
- 20 Bhela S, Mulik S, Gimenez F, *et al.* Role of miR-155 in the pathogenesis of herpetic stromal keratitis. *Am J Pathol* 2015; 185(4): 1073-1084
- 21 Rajasagi NK, Bhela S, Varanasi SK, *et al.* Frontline Science: Aspirin-triggered resolvins D1 controls herpes simplex virus-induced corneal immunopathology. *J Leukoc Biol* 2017; 102(5): 1159-1171
- 22 Boomiraj H, Mohankumar V, Lalitha P, *et al.* Human Corneal MicroRNA Expression Profile in Fungal Keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(13): 7939-7946
- 23 Zhang L, Li G, Sessa R, *et al.* Angiopoietin-2 Blockade Promotes Survival of Corneal Transplants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(1): 79-86
- 24 Grimaldo S, Yuen D, Theis J, *et al.* MicroRNA-184 Regulates Corneal Lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(12): 7209-7213
- 25 Guo L, Akahori H, Harari E, *et al.* CD163+ macrophages promote angiogenesis and vascular permeability accompanied by inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2018; 128(3): 1106-1124
- 26 Zhang Q, Cunha APD, Li S, *et al.* IL-27 regulates HIF-1 α -mediated VEGFA response in macrophages of diabetic retinopathy patients and healthy individuals. *Cytokine* 2019; 113: 238-247
- 27 Rho CR, Choi JS, Seo M, *et al.* Inhibition of Lymphangiogenesis and Hemangiogenesis in Corneal Inflammation by Subconjunctival Prox1 siRNA Injection in Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(10): 5871-5879
- 28 Zhu S, Deng S, Ma Q, *et al.* MicroRNA-10A* and MicroRNA-21 modulate endothelial progenitor cell senescence via suppressing high-mobility group A2. *Circ Res* 2013; 112(1): 152-164
- 29 Zhao Y, Xu Y, Luo F, *et al.* Angiogenesis, mediated by miR-21, is involved in arsenite-induced carcinogenesis. *Toxicol Lett* 2013; 223(1): 35-41
- 30 Zhang Y, Zhang T, Ma X, *et al.* Subconjunctival injection of antagomir-21 alleviates corneal neovascularization in a mouse model of alkali-burned cornea. *Oncotarget* 2017; 8(7): 11797-11808
- 31 Wurdinger T, Tannous BA, Saydam O, *et al.* MiR-296 regulates growth factor receptor overexpression in angiogenic endothelial cells. *Cancer Cell* 2008; 14(5): 382-393
- 32 Ji KB, Ling L, Zhang Q, *et al.* MicroRNA-296 mediated corneal neovascularization in an animal model of corneal burns after alkali exposures. *Exp Ther Med* 2018; 15(1): 139-144
- 33 Zong R, Zhou T, Lin Z, *et al.* Down-Regulation of MicroRNA-184 Is Associated With Corneal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(3): 1398-1407
- 34 Lu Y, Tai PWL, Ai J, *et al.* Transcriptome Profiling of Neovascularized Corneas Reveals miR-204 as a Multi-target Biotherapy Deliverable by rAAVs. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 10: 349-360
- 35 Dong M, Di G, Zhang X, *et al.* Subconjunctival Bevacizumab Injection Impairs Corneal Innervations and Epithelial Wound Healing in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(3): 1469-1477
- 36 Ferrari G, Dastjerdi MH, Okanobo A, *et al.* Topical ranibizumab as a treatment of corneal neovascularization. *Cornea* 2013; 32(7): 992-997
- 37 Hahn N, Dietz CT, Kuhl S, *et al.* KLEIP deficiency in mice causes progressive corneal neovascular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(6): 3260-3268
- 38 Kather JN, Friedrich J, Woik N, *et al.* Angiopoietin-1 is regulated by miR-204 and contributes to corneal neovascularization in KLEIP-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(7): 4295-4303
- 39 苏凡凡, 张明昌. 姜黄素对大鼠碱烧伤角膜新生血管的抑制作用. *国际眼科杂志* 2008; 8(9): 1806-1808
- 40 Bai Y, Wang W, Sun G, *et al.* Curcumin inhibits angiogenesis by up-regulation of microRNA-1275 and microRNA-1246: a promising therapy for treatment of corneal neovascularization. *Cell Prolif* 2016; 49(6): 751-762
- 41 Cakmak H, Gokmen E, Bozkurt G, *et al.* Effects of sunitinib and bevacizumab on VEGF and miRNA levels on corneal neovascularization. *Cutan Ocul Toxicol* 2018; 37(2): 191-195
- 42 Yu J, Ryan DG, Getsios S, *et al.* MicroRNA-184 antagonizes microRNA-205 to maintain SHIP2 levels in epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(49): 19300-19305