

· 基础研究 ·

# LncRNA MEG3通过调控COX-2/PGE2/VEGF信号通路对早期糖尿病大鼠视网膜的保护作用

陈梅 李宗智 秦学维 王利民 郑丽  
贵州中医药大学第一附属医院眼科(贵州贵阳 550001)

**【摘要】** 目的 分析长链非编码RNA母系表达基因3(LncRNA MEG3)通过调控视网膜环氧合酶-2/前列腺素E2/血管内皮生长因子(COX-2/PGE2/VEGF)信号通路对早期糖尿病大鼠视网膜的保护作用。方法 选取SPF级50只SD大鼠,10只大鼠作为对照组,40只构建糖尿病视网膜病变模型,共有32只大鼠建模成功,分为模型组8只、阴性对照组8只、MEG3过表达组8只、MEG3过表达+COX-2抑制剂组8只。观察各组大鼠病理组织学、血管通透性、糖脂代谢、炎症因子、氧化应激指标、PGE2水平、COX-2/VEGF mRNA与蛋白相对表达量。结果 与对照组相比,模型组HDL-C、CAT、GSH-PX、SOD降低,血管通透性、TG、TC、LDL-C、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MDA、PGE2、COX-2、VEGF mRNA、蛋白相对表达量升高( $P < 0.05$ );与阴性对照组相比,MEG3过表达组HDL-C、CAT、GSH-PX、SOD升高,血管通透性、TG、TC、LDL-C、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MDA、PGE2、COX-2、VEGF mRNA、蛋白相对表达量降低( $P < 0.05$ );与MEG3过表达组相比,MEG3过表达+COX-2抑制剂组HDL-C、CAT、GSH-PX、SOD升高,血管通透性、TG、TC、LDL-C、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MDA、PGE2、COX-2、VEGF mRNA、蛋白相对表达量降低( $P < 0.05$ )。结论 LncRNA MEG3可通过调节COX-2/PGE2/VEGF通路,改善大鼠糖脂代谢水平,抑制炎症因子表达,降低应激反应,减轻糖尿病视网膜病变。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变; 长链非编码RNA母系表达基因3; 视网膜环氧合酶-2/前列腺素E2/血管内皮生长因子信号通路; 血管通透性

**【中图分类号】** R774.1

**【文献标志码】** A

**Protective effect of LncRNA MEG3 on diabetic retinopathy in rats by regulating COX-2/PGE2/VEGF signaling pathway** CHEN Mei, LI Zongzhi, QIN Xuwei, WANG Limin, ZHENG Li. Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, Guizhou, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the protective effect of LncRNA MEG3 on the retina in early-stage diabetic rats through regulation of the COX-2/PGE2/VEGF signaling pathway. **Methods** 50 male SD rats of SPF grade were selected for the study. Among them, 10 rats were assigned to the control group, while 40 rats were used to establish diabetic retinopathy models. A total of 32 rats successfully underwent modeling and were subsequently divided into four groups ( $n = 8$  per group): model group, negative control group, MEG3 overexpression group, and MEG3 overexpression + COX-2 inhibitor group. Histopathological changes, vascular permeability, glucose and lipid metabolism, inflammatory factors, oxidative stress indices, PGE2 levels, as well as the relative mRNA and protein expression levels of COX-2 and VEGF were evaluated in each group. **Results** Compared with the control group, HDL-C, CAT, GSH-PX, and SOD levels were significantly decreased, whereas the mRNA and protein expression levels of vascular permeability, TG, TC, LDL-C, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MDA, PGE2, COX-2, and VEGF were significantly increased in the model group ( $P < 0.05$ ). Compared with the negative control group, HDL-C, CAT, GSH-PX, and SOD levels were significantly increased in the MEG3 overexpression group, while the mRNA and protein expression levels of vascular permeability, TG, TC, LDL-C, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MDA, PGE2, COX-2, and VEGF were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the MEG3 overexpression group, HDL-C, CAT, GSH-PX, and SOD levels were further increased in the MEG3 overexpression + COX-2 inhibitor group, and the mRNA and protein expression levels of vascular permeability, TG, TC, LDL-C, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MDA, PGE2, COX-2, and VEGF were further decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** LncRNA MEG3 is capable of regulating the COX-2/PGE2/VEGF pathway, enhancing glucose and lipid metabolism in rats, suppressing the expression of

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2025.09.007

基金项目:国家自然科学基金(地区科学基金)项目(编号:82060886);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究专项课题(编号:QZYY-2019-005)

inflammatory factors, attenuating stress responses, and alleviating diabetic retinopathy.

**【Key words】** diabetic retinopathy; long non-coding rna maternal expression gene 3; retinal cyclooxygenase-2/prostaglandin e2/vascular endothelial growth factor signaling pathway; vascular permeability

糖尿病视网膜病变为糖尿病引起的眼部并发症,可损伤患者视力,导致失明,机体长期处于高糖状态,可促使炎症因子表达,导致内皮细胞凋亡<sup>[1]</sup>。临床主要采用玻璃切除术对糖尿病视网膜病变患者治疗,缓解临床症状,但该手术无法抑制疾病的发展,故临床需明确发病机制,寻找新的治疗方式<sup>[2]</sup>。长链非编码RNA(LncRNA)在多种生理和病理过程中发挥关键调控作用,其表达异常与糖尿病及其并发症的发生发展密切相关。研究表明,LncRNA可通过与脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)或蛋白质相互作用,在转录水平、转录后水平等多个层面调控基因表达,参与细胞增殖、凋亡、炎症反应等生物学过程<sup>[3]</sup>。在众多LncRNA中,本研究选择长链非编码RNA母系表达基因3(LncRNA MEG3)具有充分的理论依据。一方面,已有研究证实LncRNA MEG3在多种疾病进程中展现出重要功能。在糖尿病肾病中,MEG3在临床患者和小鼠肾组织中显著高表达,上调MEG3能促进足细胞凋亡,提示其参与糖尿病微血管并发症的病理过程。在肿瘤领域,MEG3表达缺失与多种癌症的转移风险增加及预后不良相关,表明其在细胞生长、转移调控方面具有重要意义<sup>[4]</sup>。另一方面,从信号通路角度分析,COX-2/PGE2/VEGF信号通路在糖尿病视网膜病变中起着核心作用。环氧合酶-2(COX-2)的激活促进前列腺素E2(PGE2)合成,引发炎症反应,而血管内皮生长因子(VEGF)的高表达可导致血管通透性增加、新生血管形成,加重视网膜病变<sup>[5]</sup>。前期研究暗示MEG3可能与炎症、血管生成相关信号通路存在关联,基于此推测MEG3可能通过调控视网膜环氧合酶-2/前列腺素E2/血管内皮生长因子(COX-2/PGE2/VEGF)信号通路影响早期糖尿病大鼠视网膜病变进程。然而,目前关于LncRNA MEG3在早期糖尿病视网膜病变中的具体作用机制尚不明确。本研究旨在深入探究LncRNA MEG3对早期糖尿病大鼠视网膜的保护作用及其通过COX-2/PGE2/VEGF信号通路的调控机制,为糖尿病视网膜病变的早期防治提供新的理论依据和潜在治疗靶点。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

**1.1.1 研究动物** 选取SPF级SD大鼠50只(7周龄,200~240g),购自江苏恩华药业股份有限公

司(动物许可证号:SYXK(苏)2024-0061),大鼠在室温24℃下饲养,每天12h明暗循环,自由饮水。

**1.1.2 药物、试剂和仪器** LncRNA MEG3过表达质粒(上海晶风生物科技有限公司),COX-2抑制剂(杭州昊鑫生物科技股份有限公司),ELISA检测试剂盒(武汉金开瑞生物工程有限公司),COX-2、VEGF抗体(北京达科为生物技术有限公司),离心机(北京乾明基因技术有限公司),光学显微镜[仪器通光学科技(上海)有限公司],流式细胞仪(上海玉研科学仪器有限公司)。

**1.2 分组与建模** 选取10只大鼠作为对照组,采用正常饲料喂养,腹腔注射0.1 mol/L柠檬酸缓冲液,40只构建糖尿病视网膜病变模型<sup>[6]</sup>,在柠檬酸缓冲液中加入0.1 mol/L链脲佐菌素,大鼠禁食12h后,在大鼠腹腔注射链脲佐菌素,72h后,测量尾静脉血液中血糖水平,连续1周>16.7 mmol/L,即为建模成功,共有32只大鼠建模成功,分为模型组8只、阴性对照组8只、MEG3过表达组8只、MEG3过表达+COX-2抑制剂组8只。造模后,对照组、模型组大鼠玻璃体内注射4 μL生理盐水,阴性对照组玻璃体内注射4 μL MEG3空载质粒,MEG3过表达组玻璃体内注射4 μL LncRNA MEG3过表达质粒,MEG3过表达+COX-2抑制剂组玻璃体内同时注射4 μL LncRNA MEG3过表达质粒与5 μL COX-2抑制剂,所有大鼠均双眼给药,每周1次,共8次。

### 1.3 指标观察

**1.3.1 病理组织学观察** 将大鼠断颈处死,取大鼠视网膜组织,固定于4%多聚甲醛24h,进行脱水、透明、浸蜡处理,包埋后,制作切片,厚度为5 μm,后进行HE染色,采用光学显微镜观察。

**1.3.2 血管通透性检测** 治疗完成后,采用水合氯醛麻醉后,在大鼠尾静脉注射伊文思蓝,30 min后,灌流200~300 mL多聚甲醛,取右侧眼球,剥离视网膜,称重后进行研磨,加入甲酰胺,放入70℃恒温箱,孵育12h,离心处理后取上层清液,检测610 nm处吸光度值,检测伊文思蓝含量,显示出视网血管通透性。

**1.3.3 糖脂代谢水平检测** 大鼠处死前,取大鼠空腹静脉血,以12 000 r/min离心处理10 min,取上层清液,采用全自动生化分析仪检测TG、TC、LDL-C、HDL-C水平。

**1.3.4 炎症因子、氧化应激指标、PGE2水平检测** 大鼠处死前,取大鼠空腹静脉血,以12 000 r/min

离心处理 10 min, 取上层清液, 采用 ELISA 法检测 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、CAT、GSH-PX、SOD、MDA、PGE2 水平, 设置标准孔、样品孔, 在标准品加入 50  $\mu$ L 标准品, 样品孔加入 40  $\mu$ L 稀释液、10  $\mu$ L 标准品, 37  $^{\circ}$ C 下孵育, 后弃去, 加入 100  $\mu$ L 一抗, 孵育 1 h, 后弃去, 加入 100  $\mu$ L 酶标、底物工作液, 孵育 15 min, 加入终止液, 反应 10 min 后, 使用酶标仪测定 450 nm 的吸光度值, 查出 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、CAT、GSH-PX、SOD、MDA、PGE2 水平。

**1.3.5 COX-2/VEGF mRNA 表达量检测** 取大鼠视网膜组织, 提取组织中 RNA, 逆转录为 cDNA, 采用紫外分光光度计对纯度、浓度测定, 进行 RT-PCR 测定, 反应条件: 95  $^{\circ}$ C 变性 5 min, 95  $^{\circ}$ C 变性 15 s、60  $^{\circ}$ C 退火 32 s、72  $^{\circ}$ C 30 s 进行 40 个循环, 采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  方法计算出 COX-2、VEGF 表达量。引物序列见表 1。

**1.3.6 COX-2/VEGF 蛋白表达量检测** 采用 Western Blot 法检测, 取大鼠视网膜组织, 剪碎后加入裂解液, 提取总蛋白, 使用 BCA 法检测其浓度, 后进行凝胶电泳分离、转膜, 进行封闭处理, 加入 COX-2、VEGF 一抗, 4  $^{\circ}$ C 过夜处理, 洗膜后加入二抗, 孵育 2 h 后洗膜, 使用 ECL 显影, 对灰度值计算, 分析目的蛋白中 COX-2、VEGF 表达量。

表 1 引物序列

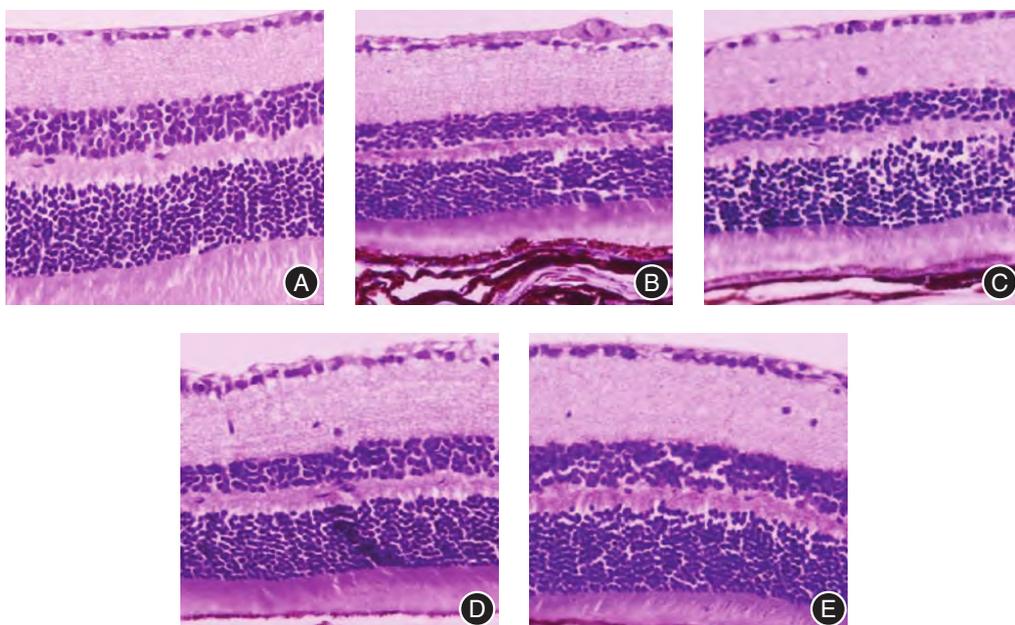
Tab.1 Primers sequence

引物	引物序列(5'-3')
COX-2-F	5'-TACAACAACCTCCATCCTCCTTG-3'
COX-2-R	5'-TTCATCTCTCTGCTCTGGTCAA-3'
VEGF-F	5'-AAAGCCAGCACATAGGAGAG-3'
VEGF-R	5'-AGGATTTAAACCGGGATTTC-3'
GAPDH-F	5'-TCATGGGTGTAACCATGAGAA-3'
GAPDH-R	5'-GGCAGGACTGTGGTCATGAG-3'

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 软件包进行统计, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差描述, 多组间比较采用方差分析, 两组间比较采用重复测量方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠病理学特征对比** 对照组大鼠视网膜结构、细胞形态正常, 整齐均匀排列; 模型组视网膜结构紊乱、神经节细胞减少, 产生炎性浸润; 阴性对照组视网膜组改变与模型组相似; MEG3 过表达组、MEG3 过表达+COX-2 抑制剂组视网膜结构改善, 细胞形态正常, 均匀排列。见图 1。



注: A, 对照组; B, 模型组; C, 阴性对照组; D, MEG3 过表达组; E, MEG3 过表达+COX-2 抑制剂组

图 1 各组视网膜组织病理学特征(HE 染色,  $\times 200$  倍)

Fig.1 Histopathological features of retina in each group (HE staining,  $\times 200$  times)

**2.2 各组大鼠血管通透性对比** 与对照组相比, 模型组血管通透性升高( $P < 0.05$ ); 与阴性对照组相比, MEG3 过表达组血管通透性降低( $P < 0.05$ ); 与 MEG3 过表达组相比, MEG3 过表达 + COX-2 抑

制剂组血管通透性降低( $P < 0.05$ )。见表 2、图 2。

**2.3 各组大鼠糖脂代谢水平对比** 与对照组相比, 模型组 TG、TC、LDL-C 水平升高, HDL-C 水平降低( $P < 0.05$ ); 与阴性对照组相比, MEG3 过表达

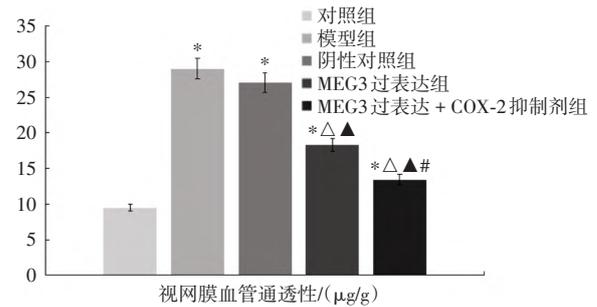
表2 各组大鼠血管通透性对比

Tab.2 Comparison of vascular permeability of rats in each group

组别	例数	视网膜血管通透性/( $\mu\text{g/g}$ )
对照组	10	9.45 ± 1.22
模型组	8	28.97 ± 3.66*
阴性对照组	8	27.05 ± 3.61*
MEG3过表达组	8	18.31 ± 2.77* $\Delta$ $\blacktriangle$
MEG3过表达 + COX-2抑制剂组	8	13.44 ± 2.15* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$
F值		80.531
P值		< 0.001

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与模型组相比, $\Delta P < 0.05$ ;与阴性对照组相比, $\blacktriangle P < 0.05$ ;与MEG3过表达组相比, $\#P < 0.05$

组TG、TC、LDL-C水平降低,HDL-C水平升高( $P < 0.05$ );与MEG3过表达组相比,MEG3过表达 + COX-2抑制剂组TG、TC、LDL-C水平降低,HDL-C水平升高( $P < 0.05$ )。见表3、图3。



注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与模型组相比, $\Delta P < 0.05$ ;与阴性对照组相比, $\blacktriangle P < 0.05$ ;与MEG3过表达组相比, $\#P < 0.05$

图2 各组大鼠血管通透性对比

Fig.2 Comparison of vascular permeability in each group

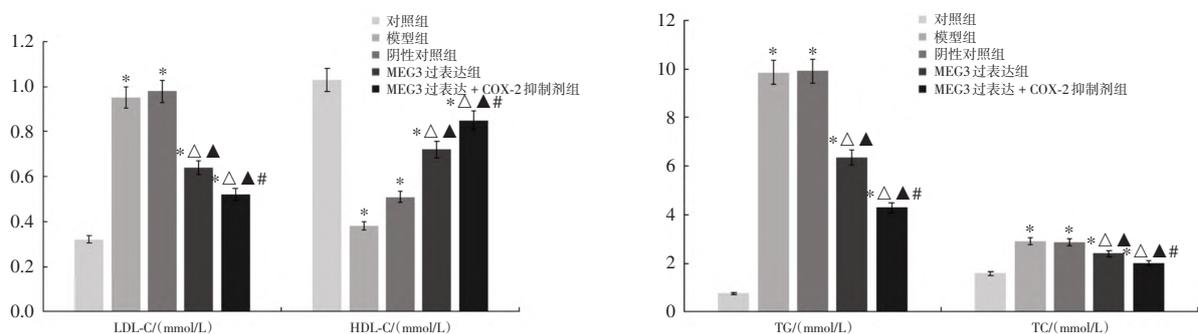
2.4 各组大鼠炎症因子表达对比 与对照组相比,模型组IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平升高( $P < 0.05$ );与阴性对照组相比,MEG3过表达组IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平降低( $P < 0.05$ );与MEG3过表达组相比,MEG3过表达 + COX-2抑制剂组IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平降低( $P < 0.05$ )。见表4、图4。

表3 各组大鼠糖脂代谢水平对比

Tab.3 Comparison of glucose and lipid metabolism of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ )/(mmol/L)

组别	例数	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照组	10	0.77 ± 0.08	1.58 ± 0.26	0.32 ± 0.04	1.03 ± 0.24
模型组	8	9.85 ± 1.23*	2.92 ± 0.37*	0.95 ± 0.11*	0.38 ± 0.04*
阴性对照组	8	9.92 ± 1.31*	2.88 ± 0.35*	0.98 ± 0.13*	0.51 ± 0.06*
MEG3过表达组	8	6.35 ± 0.74* $\Delta$ $\blacktriangle$	2.41 ± 0.36* $\Delta$ $\blacktriangle$	0.64 ± 0.07* $\Delta$ $\blacktriangle$	0.72 ± 0.08* $\Delta$ $\blacktriangle$
MEG3过表达 + COX-2抑制剂组	8	4.29 ± 0.53* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$	2.02 ± 0.31* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$	0.52 ± 0.06* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$	0.85 ± 0.09* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$
F值		175.840	27.110	92.012	32.513
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与模型组相比, $\Delta P < 0.05$ ;与阴性对照组相比, $\blacktriangle P < 0.05$ ;与MEG3过表达组相比, $\#P < 0.05$



注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与模型组相比, $\Delta P < 0.05$ ;与阴性对照组相比, $\blacktriangle P < 0.05$ ;与MEG3过表达组相比, $\#P < 0.05$

图3 各组大鼠糖脂代谢水平对比

Fig.3 Comparison of glucose and lipid metabolism in each group

2.5 各组大鼠氧化应激水平对比 与对照组相比,模型组CAT、GSH-PX、SOD水平降低,MDA水平升高( $P < 0.05$ );与阴性对照组相比,MEG3过表达组CAT、GSH-PX、SOD水平升高,MDA水平降低

( $P < 0.05$ );与MEG3过表达组相比,MEG3过表达 + COX-2抑制剂组CAT、GSH-PX、SOD水平升高,MDA水平降低( $P < 0.05$ )。见表5、图5。

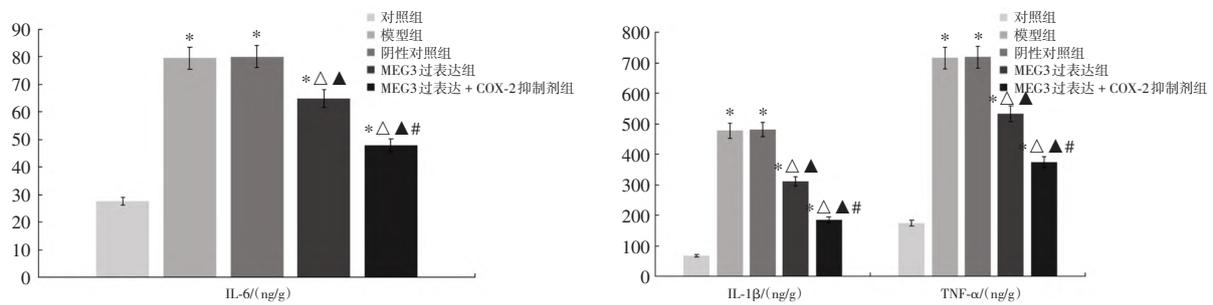
2.6 各组大鼠PGE2水平对比 与对照组相比,

表4 各组大鼠炎症因子表达对比

Tab.4 Comparison of expression of inflammatory factors in rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ )/(ng/g)

组别	例数	IL-6	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
对照组	10	27.52 $\pm$ 3.44	68.25 $\pm$ 5.29	174.52 $\pm$ 24.52
模型组	8	79.56 $\pm$ 8.17*	477.36 $\pm$ 57.94*	715.36 $\pm$ 83.41*
阴性对照组	8	80.01 $\pm$ 8.25*	481.03 $\pm$ 58.11*	718.02 $\pm$ 82.77*
MEG3过表达组	8	64.78 $\pm$ 7.32* $\Delta$ $\blacktriangle$	312.14 $\pm$ 42.79* $\Delta$ $\blacktriangle$	532.63 $\pm$ 63.44* $\Delta$ $\blacktriangle$
MEG3过表达 + COX-2抑制剂组	8	48.03 $\pm$ 5.47* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$	185.25 $\pm$ 29.61* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$	374.25 $\pm$ 45.95* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$
F值		102.115	192.556	137.266
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组相比,\*P < 0.05;与模型组相比, $\Delta$ P < 0.05;与阴性对照组相比, $\blacktriangle$ P < 0.05;与MEG3过表达组相比,#P < 0.05



注:与对照组相比,\*P < 0.05;与模型组相比, $\Delta$ P < 0.05;与阴性对照组相比, $\blacktriangle$ P < 0.05;与MEG3过表达组相比,#P < 0.05

图4 各组大鼠炎症因子表达对比

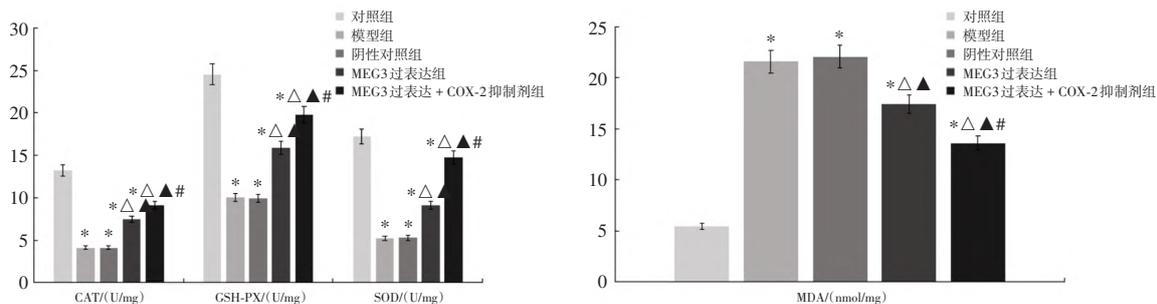
Fig.4 Comparison of expression of inflammatory factors in rats in each group

表5 各组大鼠氧化应激水平对比

Tab.5 Comparison of oxidative stress levels of rats in each group  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CAT/(U/mg)	GSH-PX/(U/mg)	SOD/(U/mg)	MDA/(nmol/mg)
对照组	10	13.25 $\pm$ 2.48	24.52 $\pm$ 3.68	17.25 $\pm$ 2.59	5.47 $\pm$ 0.63
模型组	8	4.11 $\pm$ 0.53*	10.03 $\pm$ 2.12*	5.23 $\pm$ 0.64*	21.58 $\pm$ 3.22*
阴性对照组	8	4.09 $\pm$ 0.52*	9.94 $\pm$ 2.08*	5.27 $\pm$ 0.69*	22.09 $\pm$ 3.31*
MEG3过表达组	8	7.47 $\pm$ 8.31* $\Delta$ $\blacktriangle$	15.88 $\pm$ 2.61* $\Delta$ $\blacktriangle$	9.12 $\pm$ 1.03* $\Delta$ $\blacktriangle$	17.44 $\pm$ 2.85* $\Delta$ $\blacktriangle$
MEG3过表达 + COX-2抑制剂组	8	9.10 $\pm$ 1.02* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$	19.79 $\pm$ 2.79* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$	14.77 $\pm$ 2.36* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$	13.59 $\pm$ 2.46* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$
F值		8.922	45.697	86.519	62.830
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组相比,\*P < 0.05;与模型组相比, $\Delta$ P < 0.05;与阴性对照组相比, $\blacktriangle$ P < 0.05;与MEG3过表达组相比,#P < 0.05



注:与对照组相比,\*P < 0.05;与模型组相比, $\Delta$ P < 0.05;与阴性对照组相比, $\blacktriangle$ P < 0.05;与MEG3过表达组相比,#P < 0.05

图5 各组大鼠氧化应激水平对比

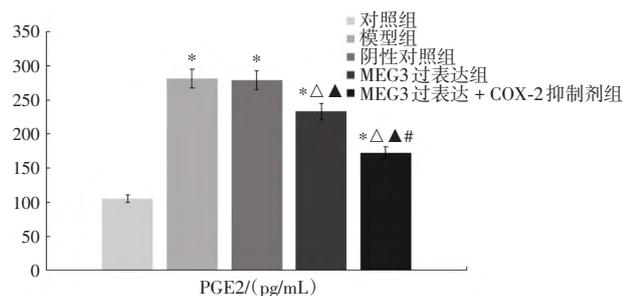
Fig.5 Comparison of oxidative stress levels of rats in each group

模型组 PGE2 水平升高 ( $P < 0.05$ ); 与阴性对照组相比, MEG3 过表达组 PGE2 水平降低 ( $P < 0.05$ ); 与 MEG3 过表达组相比, MEG3 过表达+COX-2 抑制剂组 PGE2 水平降低 ( $P < 0.05$ )。见表 6、图 6。

**表 6** 各组大鼠 PGE2 水平对比  
**Tab.6** Comparison of PGE2 levels in each group  
( $\bar{x} \pm s$ )/(pg/mL)

组别	例数	PGE2
对照组	10	105.36 ± 21.44
模型组	8	281.14 ± 36.49*
阴性对照组	8	279.05 ± 36.35*
MEG3 过表达组	8	232.69 ± 31.48* $\Delta$ $\blacktriangle$
MEG3 过表达 + COX-2 抑制剂组	8	172.45 ± 28.36* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$
F 值		53.358
P 值		< 0.001

注: 与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与模型组相比,  $\Delta P < 0.05$ ; 与阴性对照组相比,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与 MEG3 过表达组相比,  $\#P < 0.05$

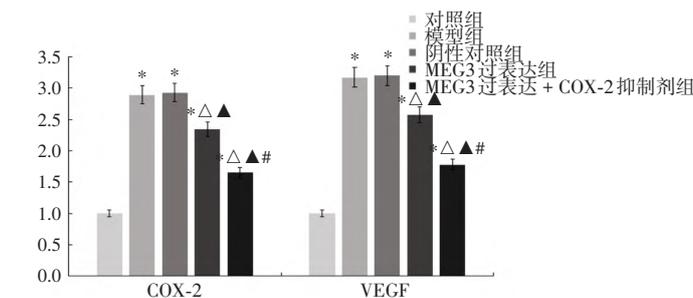


注: 与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与模型组相比,  $\Delta P < 0.05$ ; 与阴性对照组相比,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与 MEG3 过表达组相比,  $\#P < 0.05$

**图 6** 各组大鼠 PGE2 水平对比

**Fig.6** Comparison of PGE2 levels in each group

**2.7 各组大鼠 COX-2/VEGF mRNA 相对表达量对比** 与对照组相比, 模型组 COX-2、VEGF mRNA 相对表达量升高 ( $P < 0.05$ ); 与阴性对照组相比, MEG3 过表达组 COX-2、VEGF mRNA 相对表达量降低 ( $P < 0.05$ ); 与 MEG3 过表达组相比, MEG3 过



注: 与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与模型组相比,  $\Delta P < 0.05$ ; 与阴性对照组相比,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与 MEG3 过表达组相比,  $\#P < 0.05$

**图 8** 各组大鼠 COX-2/VEGF 表达量对比

**Fig.8** Comparison of COX-2/VEGF expression in each group

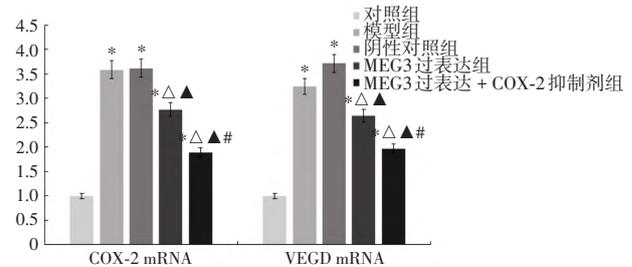
表达 + COX-2 抑制剂组 COX-2、VEGF mRNA 相对表达量降低 ( $P < 0.05$ )。见表 7、图 7。

**表 7** 各组大鼠 COX-2/VEGF mRNA 相对表达量对比

**Tab 7** Comparison of COX-2/VEGF mRNA relative expression levels in rats in each group  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	COX-2	VEGF
对照组	10	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01
模型组	8	3.59 ± 0.48*	3.24 ± 0.42*
阴性对照组	8	3.62 ± 0.50*	3.72 ± 0.48*
MEG3 过表达组	8	2.77 ± 0.36* $\Delta$ $\blacktriangle$	2.64 ± 0.35* $\Delta$ $\blacktriangle$
MEG3 过表达+COX-2 抑制剂组	8	1.89 ± 0.27* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$	1.97 ± 0.38* $\Delta$ $\blacktriangle$ $\#$
F 值		87.856	79.648
P 值		< 0.001	< 0.001

注: 与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与模型组相比,  $\Delta P < 0.05$ ; 与阴性对照组相比,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与 MEG3 过表达组相比,  $\#P < 0.05$



注: 与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与模型组相比,  $\Delta P < 0.05$ ; 与阴性对照组相比,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与 MEG3 过表达组相比,  $\#P < 0.05$

**图 7** 各组大鼠 COX-2/VEGF mRNA 表达量对比

**Fig.7** Comparison of COX-2/VEGF mRNA expression in each group

**2.8 各组大鼠 COX-2/VEGF 相对表达量对比** 与对照组相比, 模型组 COX-2、VEGF 相对表达量升高 ( $P < 0.05$ ); 与阴性对照组相比, MEG3 过表达组 COX-2、VEGF 相对表达量降低 ( $P < 0.05$ ); 与 MEG3 过表达组相比, MEG3 过表达 + COX-2 抑制剂组 COX-2、VEGF 相对表达量降低 ( $P < 0.05$ )。见表 8、图 8。

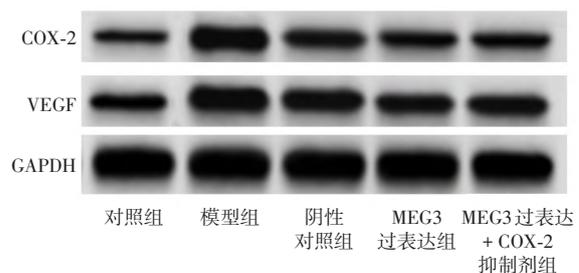


表8 各组大鼠COX-2/VEGF相对表达量对比  
Tab.8 Comparison of the relative expression levels of COX-2/VEGF in each group

组别	例数	COX-2	VEGF
对照组	10	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01
模型组	8	2.89 ± 0.36*	3.17 ± 0.42*
阴性对照组	8	2.93 ± 0.38*	3.20 ± 0.45*
MEG3过表达组	8	2.34 ± 0.31* <sup>△</sup> ▲	2.57 ± 0.36* <sup>△</sup> ▲
MEG3过表达+COX-2抑制剂组	8	1.65 ± 0.27* <sup>△</sup> ▲#	1.78 ± 0.25* <sup>△</sup> ▲#
F值		74.661	74.204
P值		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与模型组相比, $\Delta P < 0.05$ ;与阴性对照组相比,▲ $P < 0.05$ ;与MEG3过表达组相比,# $P < 0.05$

### 3 讨论

糖尿病视网膜病变为临床破坏性较强的糖尿病微血管并发症,可损伤视网膜,导致视网膜小动脉、小静脉、毛细血管病变,造成小血管闭塞,患者长期处于高血糖状态,可降低机体代谢功能,导致胰岛素抵抗,影响机体内脂肪代谢,降低患者的生活质量<sup>[7-9]</sup>。LncRNA MEG3表达降低,可介导糖尿病视网膜的发展,升高体内LncRNA MEG3表达,可抑制内皮间质转化,延缓疾病的进展<sup>[10]</sup>。本文研究显示,对糖尿病视网膜病变大鼠进行LncRNA MEG3过表达干预后,TG、TC、LDL-C水平降低,HDL-C升高,表明LncRNA MEG3可抑制视网膜血管内皮细胞凋亡,改善血管屏障功能,减轻大鼠损伤,对糖尿病视网膜病变具有保护作用。然而,本研究玻璃体腔药物注射后,全身血液的血脂标志性因子出现明显改变,这与以往研究结果不一致<sup>[11]</sup>。分析其原因,可能是本研究选用的早期糖尿病大鼠模型与过往研究在疾病阶段上存在差异,早期糖尿病机体的代偿机制活跃,对药物干预的反应不同。此外,研究所使用的药物剂量、注射频率以及大鼠品系等因素,也可能导致研究结果出现偏差,后续需进一步深入研究以明确。

糖尿病视网膜病变临床发病机制复杂,疾病早期,机体内胶质细胞可释放神经营养因子,减轻视网膜损伤,机体长期处于高血糖状态,可引发炎症反应,破坏内皮细胞,促使机体内白细胞聚集,释放IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等因子,生成新生血管,加重炎症反应,引发视网膜缺氧,形成新生血管,加重视网膜病变<sup>[12-14]</sup>。在视网膜损伤中,氧化应激具有重要作用,体内氧化应激反应加重,可导致神经元膜脂质过氧化,损伤视网膜组织,并引发其凋亡<sup>[15-16]</sup>。糖尿病患者体内过度氧化应激反应,

可损伤视网膜组织细胞,MDA为氧化应激指标,可反映出体内氧化应激程度;SOD可清除机体内自由基,减轻应激反应<sup>[17-18]</sup>。本文研究显示,采用LncRNA MEG3过表达干预,可降低IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MDA水平,升高体内CAT、GSH-PX、SOD表达,表明LncRNA MEG3可阻断炎症信号传导,减轻体内炎症反应,缓解氧化应激损伤诱导的视网膜损伤,临床具有较好的使用效果。

机体长期受到高血糖的刺激,可导致视网膜缺血缺氧,加重体内炎症反应,并形成新生血管<sup>[19]</sup>。糖尿病视网膜病变发病早期,COX-2多表达于缺血视网膜,可诱导机体合成PGE2,升高VEGF表达水平,促使病理性血管的生成<sup>[20]</sup>。VEGF表达升高,可增加视网膜内皮通透性,导致内皮细胞异常增殖,促使血管异常生长,降低体内VEGF表达水平,可保护视网膜内皮细胞,抑制微血管病变<sup>[21-22]</sup>。本文研究发现,采用LncRNA MEG3过表达质粒进行干预,可抑制早期糖尿病大鼠体内COX-2、PGE2、VEGF表达,且使用LncRNA MEG3过表达质粒与COX2抑制剂干预,对COX-2、PGE2、VEGF的抑制作用更为明显,表明过表达LncRNA MEG3表达、抑制COX-2/PGE2/VEGF通路激活,可减轻大鼠炎症损伤,抑制新生血管生成,发挥对糖尿病视网膜病变的保护作用。

综上所述,LncRNA MEG3通过调控COX-2/PGE2/VEGF信号通路,可降低早期糖尿病大鼠视网膜血管通透性,并抑制大鼠体内炎症反应,减轻氧化应激损伤,为临床糖尿病视网膜病变的治疗提供了一定的理论基础。

**【Author contributions】** CHEN Mei performed the experiments and wrote the article. ZHENG Li performed the experiments. LI Zongzhi and WANG Liming revised the article. QIN Xuewei designed the study and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

**【Conflict of interest】** The authors declare no conflict of interest.

### 参考文献

- [1] 许瑶,娄静,赵峰. LncRNA-XIST/miR-137/Notch1在糖尿病视网膜病变患者血清和玻璃体中的表达及机制[J]. 实用医学杂志,2020,36(17):2409-2414.
- [2] 王思琦,卢雪,金香子,等. 线粒体ND4基因12026 A→G突变与糖尿病视网膜病变视网膜中央动脉血流动力学变化的关系[J]. 实用医学杂志,2022,38(14):1743-1746.
- [3] LI H, LIU C, ZHANG J, et al. The association of homocysteine level with the risk of diabetic nephropathy and diabetic retinopathy in NHANES[J]. Acta Diabetol, 2023, 60(7):907-916.
- [4] 王艳平,刘含军. 长链非编码RNA(LncRNA)母系表达基因3(MEG3)对糖尿病视网膜病变大鼠模型视网膜血管内皮细胞凋亡的影响[J]. 眼科新进展,2023,43(1):18-24.

- [5] 张庆龙,赵宁,李芷鉴.红景天苷通过COX-2/PGE2/VEGF通路对糖尿病大鼠视网膜病变的影响[J].中国医科大学学报,2023,52(8):731-735.
- [6] 蒲洁琨,姜爱雯,冯筱巍,等.基于miR-29b/TGF- $\beta$ /Smad信号通路探讨复方血栓通对糖尿病视网膜病变大鼠作用的机制分析[J].临床和实验医学杂志,2024,23(11):1121-1125.
- [7] AHMED H S, THRISHULAMURTHY C J. Advancing Diabetic Retinopathy Diagnosis: Leveraging Optical Coherence Tomography Imaging with Convolutional Neural Networks[J]. Rom J Ophthalmol, 2023, 67(4):398-402.
- [8] NTENTAKIS D P, CORREA V S M C, NTENTAKI A M, et al. Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2024, 262(3):717-752.
- [9] WANG F, MAO Y, WANG H, et al. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Clin Drug Investig, 2022, 42(1):17-28.
- [10] LUO Y, WANG H, WANG L, et al. LncRNA MEG3: Targeting the Molecular Mechanisms and Pathogenic causes of Metabolic Diseases[J]. Curr Med Chem, 2024, 31(37):6140-6153.
- [11] DORWEILER T F, SINGH A, GANJU A, et al. Diabetic retinopathy is a ceramidopathy reversible by anti-ceramide immunotherapy[J]. Cell Metab, 2024, 36(7):1521-1533.e5.
- [12] 周婧,韩梅.非奈利酮通过抑制小胶质细胞炎症反应减轻大鼠糖尿病视网膜病变[J].中国病理生理杂志,2023,39(8):1483-1490.
- [13] 贾鑫,刘英琳,杨赞章,等.止血明目方对糖尿病视网膜病变大鼠炎症因子和氧化应激的影响[J].中国中医眼科杂志,2022,32(4):257-262.
- [14] 崔家霖,邢俊艳,王莺洁,等.糖眼宁调控Nod样受体蛋白3炎症小体通路对糖尿病大鼠视网膜细胞焦亡的影响[J].广州中医药大学学报,2022,39(3):605-611.
- [15] 杨华,张超.多巴胺对糖尿病视网膜病变模型大鼠视网膜组织中氧化应激和VEGF表达的影响[J].国际生物医学工程杂志,2023,46(4):311-315.
- [16] 钟绍金,韩珊珊,黄裕昌.花色苷对糖尿病视网膜病变模型大鼠视网膜氧化应激损伤拮抗作用研究[J].现代中药研究与实践,2023,37(3):21-25.
- [17] 杨丹,包玉龙,张世良,等.蓝莓花青素对糖尿病视网膜病变模型大鼠氧化损伤的修复作用及机制[J].河北医药,2023,45(1):44-47.
- [18] 梁福珍,樊芳,毕萌,等.齐墩果酸对糖尿病大鼠视网膜氧化应激反应和视网膜神经节细胞损伤的影响[J].眼科新进展,2023,43(7):526-529.
- [19] 杨文,宋纯东,陈晨晨,等.基于NF- $\kappa$ B/COX-2炎症通路探讨益气养阴活血方对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用机制[J].中医药学报,2023,51(4):21-26.
- [20] 刘思佳,吴堃,任凯强,等.柚皮素通过抑制NF- $\kappa$ B-iNOS/COX-2通路减轻小鼠糖尿病肝损伤[J].中国病理生理杂志,2023,39(3):445-450.
- [21] 王苏涵,张乐颖,秦婷婷,等.VEGF在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展[J].国际眼科杂志,2024,24(8):1260-1265.
- [22] 马慧蕾,赵珺彦. MicroRNA-15b与糖尿病视网膜病变患者外周血VEGF及相关炎症因子的关系[J].眼科新进展,2023,43(2):137-141.

(收稿:2025-02-10 编辑:黄月新)