

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.025>

· 综述 ·

## 环状 RNA 的生物学功能及其在心血管疾病中的作用

秦少杰<sup>1</sup> 综述 王晓燕<sup>2</sup>, 林利<sup>3</sup> 审校

(1. 同济大学急诊医学科, 上海 200092; 2. 复旦大学心血管内科, 上海 200433;  
3. 上海市东方医院心内科, 上海 200120)

**[摘要]** 环状RNA(circRNA)是一类非编码RNA, 是继微小RNA、长链非编码RNA的研究新秀。CircRNA具有独特的分子结构, 在细胞、组织和体液中高表达, 其表达具有高度保守性, 同时具有组织特异性及分化特征性, 可参与机体的发育、疾病的发生发展, 并可作为疾病的分子标志物。此外, circRNA与心血管疾病的病理生理机制密切相关, 且其广泛存在于人体细胞内外, 为心血管疾病的诊断及治疗开拓了新的视野。

**[关键词]** circRNA; miRNA分子海绵; 心血管疾病; 生物标志物

## Biological function of circRNA and their role in cardiovascular disease

QIN Shaojie<sup>1</sup>, WANG Xiaoyan<sup>2</sup>, LIN Li<sup>3</sup>

(1. Department of Emergency Medicine, Tongji University, Shanghai 200092; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Fudan University, Shanghai 200433; 3. Department of Cardiology, Shanghai Dongfang Hospital, Shanghai 200120, China)

**Abstract** CircRNA is a kind of non-coding RNA, and a new research star following miRNA and long non-coding RNA. CircRNA have unique molecular structure and are highly expressed in cells, tissues and body fluids. Their expression is highly conserved. At the same time, it has the characteristics of tissue specificity and differentiation. CircRNA is not only involved in the development of the body but participate in the occurrence and development of diseases. Along with, circRNA could be used as molecular markers of diseases. In addition, circRNA is closely related to the pathophysiological mechanism of cardiovascular diseases, and they are widely present in/outside human cells, which opens up a new field for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases.

**Keywords** circRNA; miRNA sponge; cardiovascular disease; biomarker

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-21

通信作者 (Corresponding author): 林利, Email: linli777@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81570237, 81870197)。This work was supported by the National Natural Science Fund of China (81570237, 81870197).

环状RNA(circRNA)是近年来非编码RNA研究领域的研究热点,首次发现于RNA病毒中,circRNA与线性RNA不同,它不具有5'端帽子和3'端尾结构,呈共价闭合环状结构,不易受RNA外切酶降解,因此可在组织或体液中稳定存在。此外,circRNA序列高度保守,具有一定的时序性和组织特异性<sup>[1]</sup>,这提示circRNA可能在不同物种之间高度保守,并在疾病的发生发展过程中发挥重要作用,同时具有作为疾病的生物标志物的潜力。

目前,研究人员已发现超过10 000种不同的circRNA,这些circRNA普遍存在于动植物细胞、细菌和真菌等中<sup>[2]</sup>,circRNA可作为miRNA分子海绵,调控靶基因表达,影响心血管疾病发生发展,此外,外周血中的circRNA或可作为心血管疾病新的生物标志物。

## 1 CircRNA的合成、调控与降解

研究<sup>[3]</sup>认为:前体RNA反向首尾剪接形成circRNA,根据不同位点,将circRNA分为外显子circRNA、内含子circRNA、反义链circRNA、基因区内circRNA、基因间区circRNA,其中以外显子环化方式居多。目前真核细胞中的外显子circRNA形成主要包括直接反向剪接与外显子跳跃<sup>[4-6]</sup>。

“直接反向剪接”也被称为“内含子配对介导的环化”,即2个内含子通过互补碱基进行配对,外显子的3'端和外显子的5'端通过反向剪接直接形成circRNA。“外显子跳跃”也被称为“套索介导的环化”<sup>[7]</sup>,即外显子跳跃形成包含外显子的套索结构,通过经典剪接将套索结构前后的外显子拼接形成成熟线性RNA,而切除的套索结构通过反向剪接形成circRNA。研究<sup>[8]</sup>表明:侧翼内含子ALU序列和RNA结合蛋白可促进成环,而RNA剪辑酶ADAR1则阻止侧翼序列互补,抑制circRNA的合成。微小RNA(microRNA, miRNA)通过AGO2(Argonaute2)蛋白使circRNA沉默来调控circRNA的合成与降解<sup>[9]</sup>。研究者认为少部分特殊的circRNA可以通过miRNA介导的内切酶切割降解,但这方式依赖于其特殊的核酸序列;同时,外泌囊泡内包含有较高水平的circRNA,这表明细胞可能将circRNA包裹在囊泡中,通过出胞作用分泌到细胞外,这也提示细胞间可能通过circRNA外泌进行信息交流<sup>[10]</sup>。

## 2 CircRNA的生物学特征

1)高度的保守性,半衰期长。研究<sup>[11]</sup>表明:

circRNA的半衰期超过48 h,而microRNA的半衰期约10 h,细胞内circRNA含量有时比线性RNA更加丰富,故其可建立稳定的circRNA疾病分子标志物系统。

2)大部分circRNA由外显子构成,定位于细胞质中,少数由内含子构成,定位于细胞核中<sup>[12]</sup>。

3)可通过微反应元素与microRNA相互作用,从而调节目标基因表达<sup>[13]</sup>,并且能在转录的前、中、后发挥调控作用<sup>[12]</sup>。

4)具有组织特异性和/或发育阶段特异性表达<sup>[4]</sup>,提示circRNA可能参与生物发育,并在疾病的发生机制中发挥重要作用。

## 3 CircRNA的生物学功能

### 3.1 MiRNA分子海绵作用

目前普遍认为circRNA研究可作为miRNA分子海绵。CircRNA上存在多个miRNA的互补结合位点,通过竞争性地结合抑制其相应mRNA的降解。ciRS-7是经典的miRNA海绵分子,它含有超过70多个与miRNA结合的位点,可以影响靶基因胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1, IGF1R)、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的表达,参与高血压、心肌梗死、心力衰竭等心脏疾病的进程<sup>[14]</sup>。Circ-Sry具有16个miRNA-138结合位点,可负性调控miRNA-138分子的目标基因<sup>[15]</sup>。同样,hsa-circ-001569被证实为miR-145海绵,可上调miR-145功能性靶点E2F5, BAG4和FMNL2,可降低结直肠癌(colorectal cancer, CRC)肿瘤细胞的增殖活性<sup>[16]</sup>。

### 3.2 调控母本基因的转录与表达

研究<sup>[17]</sup>表明:circRNA可以在转录或转录后水平调控母本基因的转录。如ci-ankrd52, circEIF3J通过特异性结合其母基因ankrd52转录的RNAPol II而调节其转录效率; circEIF3J定位于细胞核内,在启动子区通过与小核核糖核蛋白U1和EIF3J的启动子相互作用以提高EIF3J转录效率。

### 3.3 与线性RNA竞争,调控RNA经典剪接过程

CircRNA是前体RNA加工的产物,故与其线性RNA可能存在相互竞争的可能性。如circMbl是由muscleblind(MBL)基因第2外显子产生的, circMbl及其侧翼内含子通过特异性结合MBL位点,影响mRNA的稳定性,证明circMbl-MBL结合竞争性抑制经典的mRNA剪接作用<sup>[18]</sup>。

### 3.4 蛋白诱饵

研究<sup>[19]</sup>表明: circRNA可以作为蛋白诱饵参与细胞凋亡、应激反应等病理生理过程。如circ-Foxo3通过结合细胞分裂蛋白激酶2(cell division protein kinase 2, CDK2)和P21蛋白形成RNA-蛋白复合物, 抑制CDK2的功能, 破坏CDK2与细胞周期进行所需的细胞周期蛋白A和E的相互作用, 进而结束细胞进程导致细胞凋亡。此外, circ-Foxo3还可以结合蛋白质ID-1, E2F1, FAK, HIF-1 $\alpha$ , 使其保留在细胞质中, 抑制其抗衰老及抗应激作用, 促进心肌细胞衰老<sup>[19]</sup>。

### 3.5 编码蛋白质功能

CircRNA编码蛋白的功能最早于丁型肝炎病毒中<sup>[20]</sup>被发现。研究<sup>[21]</sup>发现: 真核细胞中的circRNA也具有编码蛋白质功能, 如含有起始密码子和终止密码circ-ZNF609可以通过核糖体翻译成蛋白质。Pamudurti等<sup>[22]</sup>利用核糖体印记技术发现circRNA能够编码蛋白质。此外, 研究者<sup>[23]</sup>还发现: N6-甲基腺嘌呤可以促进circRNA翻译的启动。

### 3.6 疾病的新型标志物

Li等<sup>[24]</sup>在外周血中发现了circRNA, 这为circRNA作为疾病的标志物打下了坚实的基础。Bazan等<sup>[25]</sup>通过研究颈动脉斑块破裂行急诊内膜剥脱术患者血清中的miR-221, miR-222, miR-145和circR-284的水平, 发现circR-284, miR-221在急性组中显著升高( $P < 0.01$ ), 并可作为动脉粥样斑块破裂和中风的诊断性生物标志物, 具有良好的灵敏度和特异度。Vausort等<sup>[26]</sup>通过检测外周血心肌梗死相关circRNA(myocardial infarction-associated circular RNA, MICRA), 发现低水平的MICRA预示着心肌梗死及更差的左心功能; Zhao等<sup>[27]</sup>运用基因芯片技术, 分析了12例冠心病患者和12例对照组的外周血circRNA表达情况, 发现22个差异表达的circRNA, 并选择hsa\_circ\_0082081, hsa\_circ\_0113854, hsa\_circ\_0124644, hsa\_circ\_0098964, hsa\_circRNA5974-1作为诊断冠心病候选标志物, 统计学分析结果显示hsa\_circ\_0124644曲线下面积(area under the curve, AUC)最大, 且队列研究(115名对照个体和137名CAD患者)结果显示纳入冠心病的危险因素后, AUC从0.769(95%CI

0.710~0.827,  $P < 0.001$ )小幅升高至0.804(95%CI 0.751~0.857,  $P < 0.001$ ), 与hsa\_circ\_0098964联合应用时, 诊断价值略有提高。综上所述, hsa\_circ\_0124644和 hsa\_circ\_0098964或可作为冠心病患者循环血液中的生物标志物。

## 4 CircRNA和心血管疾病的关系

### 4.1 CircRNA与冠状动脉粥样硬化

据世界卫生组织<sup>[28]</sup>称, 到2030年, 全世界冠状动脉粥样硬化型心脏病死亡人数将增加到2 330万, 将成为人类死亡的主要原因。Burd等<sup>[29]</sup>发现一种与人类动脉粥样硬化(atherosclerotic vascular disease, ASVD)密切相关的circRNA分子, cANRIL(circular antisense non-coding RNA in the INK4 locus, INK4基因座中的环状反义非编码RNA)表达受人INK4a/ARF(inhibitor of CDK4/alternative reading frame)转录本调控, INK4a/ARF基因簇可编码3种已知的抑癌基因(*p16INK4a*, *p14ARF*和*p15INK4b*), 这些基因的表达产物可抑制细胞的生长和增殖。进而影响动脉粥样硬化。cANRIL通过结合核糖体生物合成因子PES1(pescadillo homologue 1)的C-末端富含赖氨酸的结构域, 抑制心肌细胞核糖体外切酶介导的加工和核糖体形成, 从而诱导核仁应激和p53激活, 导致人血管平滑肌细胞凋亡, 抑制细胞增殖<sup>[30]</sup>, 促进动脉粥样硬化。以上表明circRNA可沉默INK4/ARF相关抑癌基因, 从而导致动脉粥样硬化的发生。已经发现具有心脏调节功能的环状RNA(表1)。

Li等<sup>[31]</sup>发现hsa-circRNA11783-2在冠心病及2型糖尿病患者中表达显著下调, 提示hsa-circRNA11783-2或许与冠心病及2型糖尿病的发展密切相关。

研究<sup>[47]</sup>表明: 在大鼠冠状动脉内皮细胞中, 使用TGF- $\beta$ 诱导细胞向内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EMT)后检测发现, circRNA的异常表达与调控内皮细胞动态连接相关, 且发现了3个与EMT相关的circRNA(chr5:90817794/90827570, chr8:71336875/71337745, chr6:22033342/22038870)在TGF- $\beta$ 诱导的冠心病中表达显著上调。其具体机制尚待进一步研究。

表1 心血管系统中的circRNA及其功能

Table 1 CircRNA and its functions in cardiovascular system

疾病	CircRNA	靶点	功能	机制
冠心病	hsa_circ_0124644 <sup>[27]</sup>	未知	冠心病标志物	未知
	hsa_circ_RNA11783-2 <sup>[31]</sup>	未知	冠心病标志物	未知
心肌梗死	Cdrlas <sup>[32]</sup>	miRNA-7-PARP/SP1	促进心肌细胞凋亡	miRNA-7海绵分子
	MICRA <sup>[26]</sup>	未知	预测左心室功能	未知
	hsa_circRNA_30741 <sup>[33]</sup>	miRNA-21	参与心肌梗死	未知
	MFACR <sup>[34]</sup>	MTP	促进心肌再灌注损伤	miR-652-3p海绵分子
心力衰竭	HRCR <sup>[35]</sup>	miR-223-ARC	抑制心肌肥厚	miR-223海绵分子
缺血缺氧损伤	CZNF292 <sup>[36]</sup>	未知	促进内皮细胞生成	未知
	hsa_circRNA_010567 <sup>[37]</sup>	miR-141	减轻心肌缺血损伤	miR-141海绵分子
	ACR <sup>[38]</sup>	Dnmt3B	抑制心肌缺血再灌注损伤	激活Pink1的表达
心肌纤维化	hsa_circRNA_000203 <sup>[39]</sup>	miR-26b-5p	促进心肌纤维化	miR-26b-5p海绵分子
	circ_-Amotll <sup>[40]</sup>	Akt1, PDK1	抑制心肌细胞凋亡	促进AKT1磷酸化和核易位
	Ryr2 <sup>[41]</sup>	未知	右心室心病	参与内质网膜Ga+的转运
高血压	ciRS-7 <sup>[42]</sup>	miR-7	上调EGFR的表达水平	miR-7海绵分子
	circACTA2 <sup>[43]</sup>	miR-548f-5p	促进 $\alpha$ -SMA表达	miR-548f-5p海绵分子
	hsa_circ_0005870 <sup>[44]</sup>	未知	未知	参与细胞应激反应等信号通路
	hsa_circ_0037911 <sup>[45]</sup>	未知	未知	Scr浓度与hsa_circ_0037911呈正相关
	circ_-SATB2 <sup>[28]</sup>	miR-939	上调STIM1表达	miR-939海绵分子
肺动脉高压	hsa_circ_0002062 <sup>[46]</sup>	miR-942-5p	参与CTEPH	未知
	hsa_circ_0022342 <sup>[46]</sup>	miR-940	参与CTEPH	未知

#### 4.2 CircRNA 与心肌梗死

心肌梗死是心肌急性缺血所致,是导致死亡的重要原因。研究<sup>[32]</sup>表明circRNA分子Cdrlas可作为miRNA-7a海绵,通过抑制miRNA-7a的活性而上调其靶基因聚ADP核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]和SP1(specific protein 1)的基因表达,可加重缺血心肌的凋亡。熊玮等<sup>[34]</sup>通过基因芯片技术检测急性ST段抬高型心肌梗死患者外周血差异表达的circRNA,发现circRNA-30741能通过作用于miRNA-21参与急性心肌梗死的发生,但对其具体分子机制需要进一步研究。Wang等<sup>[35]</sup>研究发现: mm9-circ-016597(mitochondrial fission and apoptosis-related circRNA, MFACR, 线粒体裂变和凋亡相关环RNA)可促进缺血心肌梗死及心肌再灌注损伤,其作用机制是作为miR-652-3p的分子海绵,从而促进miR-652-3p靶基因线粒体相关蛋白18(MTP18)的表达,最终导致线粒体分裂和心肌

细胞凋亡。

近来Vausort等<sup>[26]</sup>发现心肌梗死相关circRNA(myocardial infarction-associated circular RNA, MICRA)表达水平对急性心肌梗死3~4个月后的左心室功能障碍有预测价值(OR=0.53, 95%CI 0.29~0.97)。该研究发现MICRA水平越低,发生左心衰竭的风险越高,因此circRNA可以作为心肌梗死患者预后的生物标志物。以上研究表明: circRNA参与心肌梗死的发生发展,且有望成为一种新的诊断心肌梗死的方法。

#### 4.3 CircRNA 与心力衰竭

Wang等<sup>[36]</sup>发现心脏相关环状RNA(heart-related circRNA, HRCR)通过海绵吸附作用抑制miR-223活性,消除miR-223对含胱冬肽酶富集功能域的凋亡抑制因子(apoptosis repressor with CARD, ARC)蛋白表达的抑制,使心肌细胞和小鼠体内ARC蛋

白表达增加, 从而对心肌肥厚及心肌凋亡发挥保护作用, 延缓心力衰竭的发生。Werfel等<sup>[11]</sup>研究表明: 人与鼠两种物种心衰组circRNA的数目与种类均高于非心衰组, 尤其是Slc8a1(solute carrier family 8 member 1), Ttn(titin), RYR2(ryanodine receptor 2), Eya3(eyes absent 3)表达的circRNA, 可作为心力衰竭的理想候选基因。此外, Wu等<sup>[48]</sup>通过基因芯片检测心肌梗死小鼠模型心力衰竭期心室转录, 发现上调的hsa\_circRNA010567是miR-141的海绵, miRNA-141可以调节内皮细胞细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达水平来减轻氧化应激损伤。进一步研究<sup>[36]</sup>证明: circRNA010567通过对miRNA-141的海绵吸附作用, 促进纤维化相关蛋白col I, col II和 $\alpha$ -SMA的表达, 促进心肌缺血再灌注损伤, 促进心功能恶化。

#### 4.4 CircRNA与缺血缺氧损伤

血脂斑块、血栓、炎症刺激、压迫等原因不仅直接影响心肌血流灌注, 而且其产生的氧化应激因子会进一步加重心肌细胞的缺血缺氧损伤。研究<sup>[38]</sup>表明: 在缺氧条件下, 内皮细胞可诱导生成circRNA, 其中锌指蛋白292(Zinc finger protein 292, ZNF292)基因生成的circRNA(CZNF292)较正常环境下生成增加更明显。CZNF292在体外可促进内皮细胞的生成, 且并非依赖circRNA的海绵作用或调节基因转录而完成的, 其具体机制尚待进一步研究。Zhou等<sup>[39]</sup>研究发现: 自噬相关circRNA(autophagy-related circular RNA, ARC)通过调节Pink1/FAM65B通路, 抑制心肌细胞自噬以抑制心肌缺血/再灌注损伤。

#### 4.5 CircRNA与心肌纤维化

研究<sup>[40]</sup>发现: 小鼠基因转染hsa\_circRNA\_000203可促进心肌纤维化的发生, hsa\_circRNA\_000203与miR-26b-5p有两个结合位点过表达hsa\_circRNA\_000203, 可致miR-26b-5p的下游靶点纤维化相关基因col1a2和CTGF的表达上调, 纤维细胞标志物 $\alpha$ -SMA的表达也上调, 提示hsa\_circRNA\_000203能促进心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化。由于心肌纤维化是糖尿病心脏病的主要病理表现, 这也为糖尿病心脏病的研究提供了新的诊疗思路。Zeng等<sup>[41]</sup>研究表明: circ-Amotl1通过激活蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)的磷酸化与核定位来减轻心肌细胞的凋亡及心肌重构, 抑制左心室扩大, 并以此预防阿霉素诱导

的心肌病。研究<sup>[19]</sup>发现: circFoxo3可以阻止转录因子ID1, E2F1, FAK和HIF1 $\alpha$ 转入细胞核, 使其保留在细胞质中, 从而抑制细胞的抗纤维化能力, 促进心肌纤维化。研究<sup>[49]</sup>发现: 在扩张性心肌病中, 来自titin基因i带区域的circRNA受RNA结合基序蛋白(RNA binding motif protein, RBM20)的动态调控, 而在肥厚性心肌病中则并非如此, 具体机制尚待进一步研究。长期饮酒是心肌纤维化的一个重要的风险因素, 会促进心脏病理和功能障碍, 导致心功能恶化。Yang等<sup>[50]</sup>建立的小鼠酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy, ACM)模型中有114个circRNA上调和151个下调, 且均有显著差异(2.0倍,  $P < 0.05$ )。这些差异表达的circRNA多数与糖代谢路径相关, 说明circRNA可能在ACM的发生发展中发挥重要的生物学作用。

此外, 小鼠心肌细胞中存在Ryr2基因编码的circRNA——Ryr2 circRNA<sup>[42]</sup>, 参与内质网膜Ca<sup>+</sup>的转运, 与致心律失常性右心室心肌病有关, 具体机制尚不清楚。

#### 4.6 CircRNA与高血压

研究<sup>[43]</sup>发现: ciRS-7作为miR-7海绵, 抑制miR-7的生物活性, 从而上调miR-7靶基因EGFR的表达水平, 促进炎症介质的生成, 增强血管平滑肌细胞的增殖及血管重构, 促进高血压的发生发展。CircACTA2通过竞争性结合miR-548f-5p抑制后者对 $\alpha$ -SMA的表达抑制作用, 最终促进 $\alpha$ -SMA表达, 使血管内皮细胞与细胞基质发生重构, 从而促进高血压的形成<sup>[44]</sup>。hsa\_circ\_0005870在高血压患者中显著降低, 其与DNA代谢、细胞应激反应、TGF- $\beta$ 信号通路密切相关<sup>[45]</sup>。最近, Mao等<sup>[28]</sup>通过质粒转染及荧光素标记技术发现: circ-SATB2是miR-939的分子海绵, 可抑制miR-939的转录活性, 从而上调其靶基因STIM1表达, 促进平滑肌细胞的增殖及迁移, 使血管硬化。

STIM1(stromal interaction molecule 1)是miR-939的重要靶基因, 可调控平滑肌细胞表型分化、增殖和凋亡, 促进平滑肌细胞的增殖及迁移, 使血管硬化; miR-939在circ-SATB2上有多个结合位点, miR-939可以抑制STIM1的表达, 而circ-SATB2作为miR-939的分子海绵, 抑制miR-939的转录活性, 可上调其靶基因STIM1表达。

近来研究<sup>[46]</sup>发现: 原发性高血压患者hsa-circ-0037911表达水平明显高于同等生活条件的正常人, hsa-circ-0037911的水平在性别、BMI、吸烟、饮酒等方面存在显著性差异, 且血清肌酐

(SCr)与hsa\_circ-0037911呈显著正相关,高表达hsa\_circ-0037911可能通过改变SCr的浓度而成为高血压发生发展的关键危险因素,且可作为早期诊断原发性高血压的一个稳定的生物标志物。

#### 4.7 CircRNA 与肺动脉高压

Miao等<sup>[47]</sup>研究发现:与正常人相比,慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)患者有122种circRNA表达上调,229种circRNAs表达下调,其存在于细胞损伤应激反应、DNA修复、基因表达的转录后调控和mRNA代谢过程中;进一步研究发现hsa\_circ\_0002062和hsa\_circ\_0022342分别通过调控miR-942-5p和miR-940的ErbB信号通路参与CTEPH的发生发展,其具体作用尚待进一步研究。

## 5 结语

综上所述,circRNA高度保守,结构稳定,广泛存在于心脏组织和血液样本中,可作为miRNA分子海绵调控靶基因,参与调控心力衰竭、心肌梗死、冠心病、心肌病等病理生理过程,为心血管疾病的诊断和治疗提供了新的线索和思路。

## 参考文献

- Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs[J]. *Cell*, 2015, 160(6): 1125-1134.
- Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(4): 205-211.
- Starke S, Jost I, Rossbach O, et al. Exon circularization requires canonical splice signals[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(1): 103-111.
- Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338.
- Petkovic S, Muller S. RNA circularization strategies in vivo and in vitro[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(4): 2454-2465.
- Lasda E, Parker R. Circular RNAs co-precipitate with extracellular vesicles: a possible mechanism for circRNA clearance[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148407.
- Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. *RNA*, 2013, 19(2): 141-157.
- 陈阳, 金龙, 韩淑华. 外周血环状RNA在疾病诊断中的意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(1): 152-157.
- CHEN Yang, JIN Long, HAN Shuhua, et al. Significance of peripheral blood circRNAs in disease diagnosis[J]. *Journal of Southeast University. Medical Edition*, 2018, 37(1): 152-157.
- Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, et al. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA[J]. *EMBO J*, 2011, 30(21): 4414-4422.
- 吴桂鑫, 张策, 王继征, 等. 环状RNA在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2017, 17(1): 1996-1999.
- WU Guixin, ZHANG Ce, WANG Jizheng, et al. Progress of circRNAs in cardiovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Molecular Cardiology*. 2017, 17(1): 1996-1999.
- Werfel S, Nothjunge S, Schwarzmayr T, et al. Characterization of circular RNAs in human, mouse and rat hearts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 98: 103-107.
- Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 792-806.
- Yang C, Wu D, Gao L, et al. Competing endogenous RNA networks in human cancer: Hypothesis, validation, and perspectives[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13479-13490.
- Siede D, Rapti K, Gorska AA, et al. Identification of circular RNAs with host gene-independent expression in human model systems for cardiac differentiation and disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 109: 48-56.
- Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388.
- Xie H, Ren X, Xin S, et al. Emerging roles of circRNA\_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26680-26691.
- Qu S, Yang X, Li X, et al. Circular RNA: a new star of noncoding RNAs[J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141-148.
- Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 55-66.
- Du WW, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2846-2858.
- He J, Xie Q, Xu H, et al. Circular RNAs and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 396: 138-144.
- Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that can be translated and functions in myogenesis[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 22-37.
- Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, et al. Translation of circRNAs[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 9-21.
- Yang Y, Fan X, Mao M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N(6)-methyladenosine[J]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 626-641.
- Li Y, Zheng Q, Bao C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(8): 981-984.
- Bazan HA, Hatfield SA, Brug A, et al. Carotid plaque rupture is

- accompanied by an increase in the ratio of serum circR-284 to miR-221 levels[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(4): e001720.
26. Vausort M, Salgado-Somoza A, Zhang L, et al. Myocardial infarction-associated circular RNA predicting left ventricular dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(11): 1247-1248.
  27. Zhao Z, Li X, Gao C, et al. Peripheral blood circular RNA hsa\_circ\_0124644 can be used as a diagnostic biomarker of coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39918.
  28. Mao YY, Wang JQ, Guo XX, et al. Circ-SATB2 upregulates STIM1 expression and regulates vascular smooth muscle cell proliferation and differentiation through miR-939[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 119-125.
  29. Burd CE, Jeck WR, Liu Y, et al. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(12): e1001233.
  30. Holdt LM, Stahringer A, Sass K, et al. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12429.
  31. Li X, Zhao Z, Jian D, et al. Hsa-circRNA11783-2 in peripheral blood is correlated with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2017, 14(6): 510-515.
  32. Huang X, Chen Y, Xiao J, et al. Identification of differentially expressed circular RNAs during TGF-beta 1-induced endothelial-to-mesenchymal transition in rat coronary artery endothelial cells[J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 19(3): 192-197.
  33. Li R, Geng HH, Xiao J, et al. miR-7a/b attenuates post-myocardial infarction remodeling and protects H9c2 cardiomyoblast against hypoxia-induced apoptosis involving Sp1 and PARP-1[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29082.
  34. 熊玮, 骆瑜, 刘华东, 等. 急性ST段抬高型心肌梗死患者外周血环状RNA的表达变化[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(4): 343-347. XIONG Wei, LUO Yu, LIU Huadong, et al. Changes of circRNAs in peripheral blood of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Journal of Clinical Cardiovascular Diseases*, 2018, 34(4): 343-347.
  35. Wang K, Gan TY, Li N, et al. Circular RNA mediates cardiomyocyte death via miRNA-dependent upregulation of MTP18 expression[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(6): 1111-1120.
  36. Wang K, Long B, Liu F, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(33): 2602-2611.
  37. Jordan MC, Henderson SA, Han T, et al. Myocardial function with reduced expression of the sodium-calcium exchanger[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(9): 786-796.
  38. Zhou B, Yu JW. A novel identified circular RNA, circRNA\_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF-beta1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(4): 769-775.
  39. Zhou LY, Zhai M, Huang Y, et al. The circular RNA ACR attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via modulation of the Pink1/FAM65B pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(7): 1299-1315.
  40. Tang CM, Zhang M, Huang L, et al. CircRNA\_000203 enhances the expression of fibrosis-associated genes by derepressing targets of miR-26b-5p, Col1a2 and CTGF, in cardiac fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40342.
  41. Zeng Y, Du WW, Wu Y, et al. A circular RNA binds to and activates AKT phosphorylation and nuclear localization reducing apoptosis and enhancing cardiac repair[J]. *Theranostics*, 2017, 7(16): 3842-3855.
  42. Jakobi T, Czaja-Hasse LF, Reinhardt R, et al. Profiling and validation of the circular RNA repertoire in adult murine hearts[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14(4): 216-223.
  43. 罗文浩, 张培东. ciRS-7在心血管类疾病中的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(4): 127-130. LUO Wenhao, ZHANG Peidong. Research progress of ciRS-7 in cardiovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2008, 28(4): 127-130.
  44. Sun Y, Yang Z, Zheng B, et al. A novel regulatory mechanism of smooth muscle alpha-actin expression by NRG-1/circACTA2/miR-548f-5p Axis[J]. *Circ Res*, 2017, 121(6): 628-635.
  45. Pan RY, Liu P, Zhou HT, et al. Circular RNAs promote TRPM3 expression by inhibiting hsa-miR-130a-3p in coronary artery disease patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 60280-60290.
  46. Bao X, Zheng S, Mao S, et al. A potential risk factor of essential hypertension in case-control study: Circular RNA hsa\_circ\_0037911[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(4): 789-794.
  47. Miao R, Wang Y, Wan J, et al. Microarray expression profile of circular RNAs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(27): e7354.
  48. Wu HJ, Zhang CY, Zhang S, et al. Microarray expression profile of circular RNAs in heart tissue of mice with myocardial infarction-induced heart failure[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(1): 205-216.
  49. Khan MA, Reckman YJ, Aufiero S, et al. RBM20 regulates circular RNA production from the titin gene[J]. *Circ Res*, 2016, 119(9): 996-1003.
  50. Yang Y, Chen H, Ding N, et al. Expression profiling of circular RNAs and micRNAs in heart tissue of mice with alcoholic cardiomyopathy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(6): 2284-2296.

本文引用: 秦少杰, 王晓燕, 林利. 环状RNA的生物学功能及其在心血管疾病中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2264-2270. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.025

Cite this article as: QIN Shaojie, WANG Xiaoyan, LIN Li. Biological function of circRNA and their role in cardiovascular disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2264-2270. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.025