

环状 RNA 与获得性主动脉疾病的研究现状

邓阳欢^{1,2}, 杨建安², 刘银河³

(1. 南华大学衡阳医学院, 湖南省衡阳市 421001; 深圳市孙逸仙心血管医院 2. 心脏外科, 3. 检验科, 广东省深圳市 518000)

[关键词] 环状 RNA; 获得性主动脉疾病; 主动脉夹层; 主动脉瘤; 多发性大动脉炎

[摘要] 获得性主动脉疾病如主动脉夹层、主动脉瘤、多发性大动脉炎等的发病率呈逐年上升状态, 有成为常见病和多发病趋势。这类疾病往往病情危急, 治疗难度大, 手术风险高, 然而其病理过程的分子机制仍然未清楚。环状 RNA (circRNA) 具有稳定性、组织/发育阶段特异性以及保守性、种类丰富等特征; 能够结合 miRNA 或蛋白质发挥作用、选择性调控基因剪接或转录和翻译蛋白质等。许多研究发现获得性主动脉疾病中有特异性 circRNA 的存在, 因此推测 circRNA 或许可潜在的作为获得性主动脉疾病的新生物标志物和治疗靶标。本文将对 circRNA 的起源、特征、生物学功能, 可能参与调控获得性主动脉疾病起因及进展的 circRNA 及其可能的分子机制作一综述。

[中图分类号] R543.1

[文献标识码] A

Current status of research on circular RNA and acquired aortic diseases

DENG Yanghuan^{1,2}, YANG Jian'an², LIU Yinhe³

(1. Hengyang Medical College of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Cardiac Surgery, 3. Department of Laboratory Medicine, Shenzhen Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

[KEY WORDS] circular RNA; acquired aortic disease; aortic dissection; aortic aneurysm; multiple arteritis

[ABSTRACT] The incidence of acquired aortic diseases, such as aortic dissection, aortic aneurysm and multiple aortitis, is increasing year by year, with a tendency to become common and frequently occurring diseases. These diseases are often in critical condition, difficult to treat and with high risk of operation. However, the molecular mechanism of their pathological process is still unclear. Circular RNA (circRNA) has the characteristics of stability, tissue/developmental stage specificity, conservativeness and variety richness. CircRNA can bind to miRNA or protein, selectively regulate gene splicing or transcription and protein translation, etc. Many studies have found the presence of specific circRNA in acquired aortic diseases, so it is speculated that circRNA may be a potential biomarker and therapeutic target for acquired aortic diseases. This article will review the origin, biological characteristics, functions of circRNA, and some circRNAs which may be involved in the regulation of the molecular mechanisms of acquired aortic diseases.

主动脉系统疾病常被分为先天性和获得性两大类, 获得性主动脉疾病中主要包括主动脉夹层 (aortic dissection, AD)、主动脉瘤、多发性大动脉炎等, 此类疾病往往多种因素综合参与其发生及发展过程, 目前其分子机制仍未明确。随着对获得性主动脉疾病分子机制研究的深入, 人们发现非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 中微小 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在获得性主动脉疾病分子病

因中起着重要作用^[1-4]。与以往的线性 RNA 不同的是, 环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类不含 5' 末端帽子和 3' 末端多聚 A 尾的首尾相接的环形 RNA。作为 ncRNA 家族里的一员, circRNA 尽管早已在上世纪 70 年代就已被发现, 然而过去常被认为是基因剪接的副产物, 并且由于不够丰富、缺乏已知的功能而没有受到过多的关注。近年来随着 RNA 测序及生物信息分析技术的进步, 越来越多的 circRNA 被发现, 并被广泛的研究^[5-8]; 发现它们具

[收稿日期] 2018-09-30

[修回日期] 2019-03-09

[基金项目] 深圳市心脏大血管外科医学工程技术研究开发中心项目 (GCZX2015060416090402)

[作者简介] 邓阳欢, 硕士研究生, 研究方向为主动脉夹层相关分子机制, E-mail 为 1225710625@qq.com。通信作者杨建安, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为主动脉夹层分子机制及临床应用, E-mail 为 yangjianan@hotmail.com。

有稳定性、组织/发育阶段特异性以及保守性、种类丰富等特征;能够结合 miRNA 或蛋白质发挥作用、选择性调控基因剪接或转录和翻译蛋白质等。这表明 circRNA 在生物发生、发展过程中起着重要调控作用。

1 环状 RNA 的起源

1976 年, Sanger 等^[9]在植物病毒中首次发现了 circRNA 的存在; 1980 年, Arnberg 等^[10]则首次在真核细胞中观测到了环状存在的 RNA; 1993 年, Cocquerelle 等^[11]则在人细胞转录组中也观测到了一些 circRNA。基于基因测序和生物信息技术的缓慢发展, circRNA 被认为是基因剪接的副产物或错误拼接的产物且没有生物学功能。近年来, 随着高通量测序技术和生物信息技术的快速发展, 发现 circRNA 广泛存在于真核生物细胞中并且种类丰富, 是一类多样的和保守的分子, 通常以组织和发育阶段特异性方式表达^[12-13]。2012 年, Salzman 等^[14]发现在人体细胞中存在大量的 circRNA, 并广泛表达。随后的研究表明, circRNA 在生物发育中具有发挥特殊调节作用的巨大潜力, 与 lncRNA 类似, circRNA 的表达谱在不同细胞类型中是特异性的, 表明其可能具有调节功能。

2 环状 RNA 的特征

作为一种新类型的非编码 RNA, circRNA 不同于 miRNA、lncRNA 等线性非编码 RNA。在过去的几年里, 科学家们通过高通量测序技术和生物信息技术分析并已确定了 circRNA 的一些重要的特征: (1) circRNA 呈闭合环状结构, 不具有 5' 末端帽子和 3' 末端多聚 A 尾结构, 因此核酸外切酶不易将其降解, 半衰期比线性 RNA 更长^[15-16]; 更能稳定的存在于细胞内, 甚至于细胞外液中, 如唾液、尿液等^[17-18]。(2) circRNA 在真核细胞中广泛表达, 包括酵母菌、果蝇、老鼠、人等^[19-20], 并且种类丰富, 其表达水平有时甚至超过其相应表达的线性 mRNA^[21]。(3) circRNA 大多数来源于外显子, 主要存在于细胞质, 少数来源于内含子或内含子片段, 主要定位于细胞核内^[21-22]。(4) circRNA 通常表现出组织/发育阶段特异性^[14, 23]。(5) 多数 circRNA 具有高度保守序列, 仅有少数在进化上不保守^[13, 20]。(6) circRNA 中绝大部分属于内源性非编码 RNA^[24-25], 其中一些

具有 miRNA 反应元件 (miRNA response element, MRE), 通过 MRE 可以与 miRNA 相互作用, 从而调节靶基因的表达。(7) 大部分 circRNA 在转录后水平发挥调控作用, 少部分在转录水平起作用^[22]。

3 环状 RNA 的生物学功能

环状 RNA 大多来自前体 RNA, 由 RNA 聚合酶 II (RNA Pol II) 参与形成, 通过反向剪接形成非线性闭合环状 RNA。circRNA 根据来源于基因组的区域和序列分为 3 类: 来自外显子的 circRNA (exonic circular RNA, ecircRNA); 来自内含子的 circRNA (circular intronic RNA, ciRNA); 外显子和内含子共同来源的 circRNA (exon-intron circRNA, EIciRNA)^[13, 21]。目前认为 circRNA 具有以下几种功能: 作为 miRNA“海绵”、与蛋白相互作用、调控选择性剪接或转录、翻译功能等。

3.1 作为 miRNA“海绵”

研究非编码 RNA 生物学功能过程中, 有研究者提出了竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 这一学说^[26], 认为拥有相同 MRE 的 RNA 分子, 可以通过竞争性地结合相同的 miRNA, 如同“海绵”一样吸附相同的 miRNA, 实现对 miRNA 的靶向调控。新近研究^[24, 27]表明 circRNA 也是 ceRNA 家族新的重要一员。其中最能体现该功能的 circRNA 是小脑变性相关蛋白 1 反义转录物 (antisense to cerebellar degeneration related protein transcript, CDR1as/ciRS-7), 其在斑马鱼胚胎生长过程中过表达时影响脑的发育, 补充 miR-7 时脑的发育可恢复, 过表达的效果同 miR-7 敲掉的效果相同, 表明 CDR1as/ciRS-7 可能通过与 miR-7 结合而影响 miR-7 效应, 并发现 ciRS-7 具有 74 个 miR-7 的结合位点^[28]。此外, 就像一种 miRNA 可以靶向多种 mRNA 一样, 一种 circRNA 也可以与多种 miRNA 结合, 发挥多重调节功能, 例如 circHIPK3 就有 9 种 miRNA 结合位点^[29]。除了简单的抑制作用外, circRNA 与 miRNA 之间的相互作用也被猜测为是一种 miRNA 的存储、分类及定位方式^[30]。因此 circRNA 的“海绵”作用仍有待研究者们进一步的深入发掘。

3.2 与蛋白质相互作用

环状 RNA 除了能够与 miRNA 结合, 形成核酸与核酸复合物外, 亦能够与蛋白质直接相结合或通过 RNA 介导与蛋白质结合形成蛋白质与核酸的复合物, 发挥特定的生物学功能。研究发现 circRNA

与一些核内蛋白质结合后,起存储或转移相应蛋白质的功能,如 circAMOTL1 与癌基因 C-myc 蛋白、重组人丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 1 (recombinant human pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 1, PDK1) 和蛋白激酶 B1 (AKT1)、转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 相互作用,促进其在核内转位并进一步影响其靶标的表达^[31-32]。circRNA 也可作为调节 RNA 结合蛋白 (RNA binding protein, RBP) 功能的竞争因素,如 circPABPN1 和 PABPN1 mRNA 竞争性结合人抗原 R (HuR),随后 circPABPN1 和 HuR 的核酸-蛋白复合物抑制 PABPN1 mRNA 翻译^[33]。circRNA 与蛋白质相互作用的功能多样,其具体机制和潜在功能需在后续研究中继续发掘。

3.3 选择性调控基因剪接或转录

目前研究发现外显子 circRNA 主要位于细胞质中,而拥有内含子序列的 circRNA 通常位于细胞核中,且发现核内 circRNA 相对于细胞质中的 circRNA 含 miRNA 结合位点数更少。这似乎表明 circRNA 和 EicRNA 的作用机制与 ecircRNA 有所不同。如位于细胞核内的 circEIF3J 和 circPAIP2,能够与 U1 小核糖核蛋白 (U1 snRNP) 相互作用,并以顺式作用方式增强其亲本基因的转录^[21,34]。另外有研究则发现在 ecircRNA 形成过程中,一些 ecircRNA 能与翻译起始位点相互作用,形成非编码线性转录物,从而调控蛋白质表达;如 Jeck 等^[35]发现在人成纤维细胞中许多单外显子 circRNA 能够与翻译起始位点相互作用,形成非编码线性转录物,并通过充当假 mRNA 来抑制对应 mRNA 的转录,进一步抑制蛋白质表达。由此推测 circRNA 的形成有可能是选择性调控基因剪接的一种形式。而另有研究显示, circRNA 的形成与外显子部分折叠套索呈正相关,而外显子折叠套索是人类前体 RNA 中最常见的可变剪接形式^[36]。

3.4 翻译蛋白质

环状 RNA 在过去的几十年里常被认为是无法翻译成蛋白质的,不能通过编码功能性蛋白质而发挥其生物学功能。然而大部分 circRNA 是由编码基因功能的外显子组成的,所以 circRNA 拥有被转录翻译成蛋白质的可能。早在 1995 年,Chen 等^[37]研究发现在起始密码子上游插入内部核糖体进入位点序列 (IRES) 的工程化 circRNA 在体内或体外均具有蛋白质编码能力。随后 Perriman 等^[34]发现在大肠杆菌中置入含有绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 编码基因的 circRNA,亦成功翻译

出 GFP。最近更是有科研团队发现天然真核内源性 circRNA 翻译出蛋白的直接证据,如 Yang 等^[38]研究发现 circRNA 基因片段中含有大量的 m6A 甲基化修饰位点,能够被 YTHDF3 蛋白识别并结合,从而募集真核细胞起始因子 4G2 (eukaryotic initiation factor 4G2, eIF4G2) 和一些其他的翻译起始因子启动翻译过程。而 Legnini 等^[39]发现与小鼠肌肉细胞生成过程有关的一种蛋白,是由 circZNF609 作为模板直接翻译的。随着对 circRNA 翻译功能的深入发掘,或许有可能使得 circRNA 成为新的一类 mRNA。

3.5 环状 RNA 的其他功能

环状 RNA 除了上述功能外,还发现具有调节 mRNA 稳定性的功能,如 Ng 等^[40]发现在小鼠巨噬细胞中 circRasGEF1B 能够维持并加强细胞间黏附分子 1 对应 mRNA 的稳定性;而 Hansen 等^[30]发现 CDR1as 与对应 mRNA 结合后能够形成类似双链结构,亦能够维持相应 mRNA 的结构稳定性。此外, circRNA 还能够形成假基因;假基因是一类与编码基因序列类似的核苷酸序列,在转录过程中没有编码功能,但在基因表达调控等方面起着举足轻重作用。Liu 等^[27]发现 circRFWD2 可以被反转录形成 RFWD2 基因组中的一些序列。因此,在后续研究 circRNA 过程中,一定程度上需考虑到假基因的干扰。

4 环状 RNA 与获得性主动脉疾病

4.1 环状 RNA 与主动脉夹层

主动脉夹层是一种危及生命的灾难性血管疾病,不管在急性期或是慢性期均具有较高死亡率。其特征在于血液通过内膜破裂口进入血管壁中层,造成主动脉壁中层分离,并形成假腔。尽管多年来诊断和治疗技术有了明显的改进,但 AD 的总体死亡率仍然很高;而且伴随疾病谱的更改和诊断手段的提升,我国 AD 的发病率呈持续增高状态^[41]。然而,AD 的分子病因直至当前仍然未明了。报道显示 circRNA 可作为 miRNA“海绵”、调节基因剪接或转录、或是与 RNA 蛋白相互作用等而发挥功能。circRNA 可能参与到 AD 的病理过程。最近有研究^[42]通过 RNA 测序发现正常人主动脉血管壁组织内有 4 464 个主动脉组织特异性 circRNA。Zou 等^[43]则发现与正常主动脉壁相比,AD 患者主动脉壁中有 156 种 circRNA 表达上调,106 种表达下调,且 8 种 circRNA 在这 2 组间的表达差异有统计学意

义。circRNA 可能充当 miRNA“海绵”在夹层中起作用。Zou 等^[43]进一步研究发现 has-circRNA-101238 可能作为 has-miRNA-320a 的“海绵”，与 has-miRNA-320a 相互作用并抑制其表达，增加基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 的表达；MMP-9 通过对细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解，导致主动脉壁变得脆弱，进一

步导致夹层发生可能 (图 1)；has-circRNA-104634 可能作为 has-miRNA-145 的“海绵”，两者相互作用，导致血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 凋亡，从而导致主动脉壁变薄、弹力降低，进而导致夹层可能。虽然该机制需要在进一步研究中得到验证，但此项研究结果为探索 circRNA 在 AD 可能的发病机制打下了一定的基础。

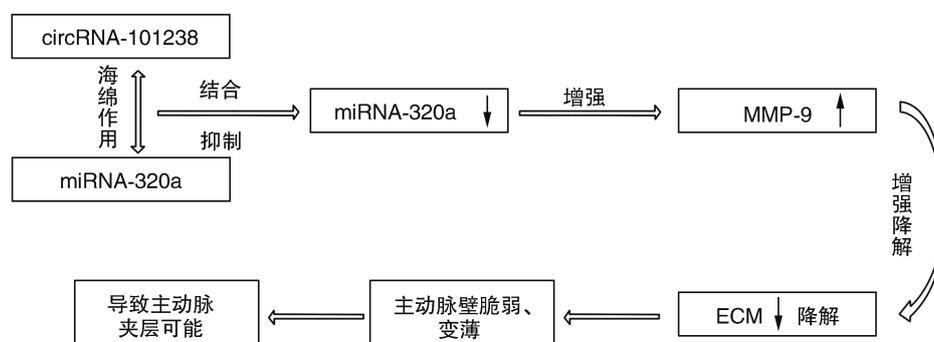


图 1. circRNA-101238 作为 miRNA-320a“海绵”导致 AD 作用机制的示意图

Figure 1. Schematic diagram of circRNA-101238 as a mechanism for miRNA-320a “sponge” to cause aortic dissection

4.2 环状 RNA 与主动脉瘤

主动脉瘤是指主动脉管壁永久性膨隆、扩张超过正常内径的 1.5 倍的一种持续进展性心血管疾病，其病死率高，长期预后较差。既往研究^[44]中发现主动脉瘤的主要病理特征为长期、持续的炎性改变，ECM 大量降解及重塑，VSMC 的丢失和凋亡等，但是获得性主动脉瘤的遗传背景和具体发病机制仍不明朗。Zheng 等^[45]在研究 circRNA 与动脉瘤关系时，发现主动脉瘤患者和缺氧诱导的 VSMC 中 has-circ-000595 的表达异常增高；且当 VSMC 敲除 has-circ-000595 后其细胞凋亡比率较未敲除的低，VSMC 的丢失与凋亡可能与 has-circ-000595 有一定的关联，而进一步的研究发现 has-circ-000595 可以与 has-miRNA-19a 相互作用，并影响 has-miRNA-19a 的活性，表明 has-miRNA-19a 似乎是 has-circ-000595 在动脉瘤中的作用靶点，但 has-circ-000595 在动脉瘤病理过程中的具体分子通路仍不清晰，有待深入发掘。

4.3 环状 RNA 与多发性大动脉炎

多发性大动脉炎在获得性主动脉疾病中发病率属相对较低的一种疾病，常常累及主动脉及其主要分支，如颈动脉、头臂干、锁骨下动脉、肺动脉、肾动脉、冠状动脉等，是一种非特异性慢性炎症性疾病。目前其病因及发病机制尚不明确，通常认为是一种可能与感染有关的自身免疫性疾病，由外在因

素和遗传因素共同造成的结果。本病呈持续进展性，早期的诊断及治疗对于患者的预后极其重要，且药物或后期的外科治疗并不能根除，需要更深入的去发掘其发病机制和潜在的治疗手段。circRNA 分布广泛，其表达具有普遍性和组织特异性，能够在多个水平参与到基因表达的调控。Xia 等^[42]研究发现大血管中存在着大量组织特异性的 circRNA。另有报道^[21,25]表明小脑变性相关蛋白 1 (cerebellar degeneration related protein 1, CDR1) 可以通过促进炎症反应、抑制免疫和产生自身抗体等参与到自身免疫性疾病过程中，而 CDR1 天然反义转录物为 CDR1as，这是在人体类的一种 circRNA。由此可见，circRNA 参与到自身免疫性系统疾病当中。当前多发性大动脉炎常被认为与自身免疫因素、遗传因素等有关，因此我们推测 circRNA 在多发性大动脉炎血管中差异表达，并且具有生物学功能。

5 小结和展望

目前关于 circRNA 在获得性主动脉疾病中的研究报道较少。circRNA 或许参与到 AD、动脉瘤等获得性主动脉疾病的 ECM 降解、VSMC 凋亡等病理过程，但尚未明了 circRNA 参与到获得性主动脉疾病的调控机制及具体信号通路，这可能与 circRNA 参与的调控信号网络比较复杂及 circRNA 存在某种尚

未发现的重要作用有一定关联。如果能在后续的研究中发现更多与其相关的 circRNA, 并进一步阐明这些 circRNA 表达增强或减弱的机制, 找到相关的信号通路, 或许能够在获得性主动脉疾病的病因研究中取得重大突破, 为疾病诊断和治疗提供重要的研究新思路和治疗靶标。

[参考文献]

- [1] Di GK, Mohamad ANN, Bianco R, et al. MicroRNA-181b controls atherosclerosis and aneurysms through regulation of TIMP-3 and elastin[J]. *Circ Res*, 2017, 120(1): 49-65.
- [2] Li Y, Maegdefessel L. Non-coding RNA contribution to thoracic and abdominal aortic aneurysm disease development and progression[J]. *Front Physiol*, 2017, 8(6): 429-442.
- [3] Shen H, Lu S, Dong L, et al. Hsa-miR-320d and hsa-miR-582, miRNA biomarkers of aortic dissection, regulate apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(5): 275-282.
- [4] Leung A, Trac C, Jin W, et al. Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2013, 113(3): 266-278.
- [5] Bayoumi AS, Aonuma T, Teoh JP, et al. Circular noncoding RNAs as potential therapies and circulating biomarkers for cardiovascular diseases [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1100-1109.
- [6] Li X, Yang L, Chen LL. The biogenesis, functions, and challenges of circular RNAs[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(3): 428-442.
- [7] Zhang Z, Yang T, Xiao J. Circular RNAs: Promising biomarkers for human diseases[J]. *EBioMedicine*, 2018, 34(8): 267-274.
- [8] Zhou MY, Yang JM, Xiong XD. The emerging landscape of circular RNA in cardiovascular diseases[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 122(9): 134-139.
- [9] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(11): 3852-3856.
- [10] Arnberg AC, Van Ommen GJ, Grivell LA, et al. Some yeast mitochondrial RNAs are circular[J]. *Cell*, 1980, 19(2): 313-319.
- [11] Cocquerelle C, Mascrez B, Héтуin D, et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules [J]. *FASEB J*, 1993, 7(1): 155-160.
- [12] Guo JU, Agarwal V, Guo H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(7): 409-423.
- [13] 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.
- [14] Salzman J, Gawad C, Wang PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30733-e30745.
- [15] Liu YC, Li JR, Sun CH, et al. CircNet: a database of circular RNAs derived from transcriptome sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D209-D215.
- [16] Suzuki H, Tsukahara T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 9331-9342.
- [17] Bahn JH, Zhang Q, Li F, et al. The landscape of microRNA, Piwi-interacting RNA, and circular RNA in human saliva[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(1): 221-230.
- [18] Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4): 381-388.
- [19] 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.
- [20] Wang PL, Bao Y, Yee MC, et al. Circular RNA is expressed across the eukaryotic tree of life[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e90859-e90869.
- [21] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256-264.
- [22] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 792-806.
- [23] Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(5): 870-885.
- [24] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388.
- [25] Qu S, Yang X, Li X, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs [J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141-148.
- [26] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- [27] Liu J, Liu T, Wang X, et al. Circles reshaping the RNA world: from waste to treasure[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 58-70.
- [28] Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(18): 5609-5612.

- [29] Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(4): 11215-11228.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Yang ZG, Awan FM, Du WW, et al. The circular RNA interacts with STAT3, increasing its nuclear translocation and wound repair by modulating DNMT3a and miR-17 function[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(9): 2062-2074.
- [33] Abdelmohsen K, Panda AC, Munk R, et al. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPNI translation by circPABPNI[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(3): 361-369.
- [34] Perriman R, Ares M. Circular mRNA can direct translation of extremely long repeating-sequence proteins in vivo[J]. *RNA*, 1998, 4(9): 1047-1054.
- [35] Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(5): 453-461.
- [36] Kelly S, Greenman C, Cook PR, et al. Exon skipping is correlated with exon circularization [J]. *J Mol Biol*, 2015, 427(15): 2414-2417.
- [37] Chen CY, Sarnow P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs[J]. *Science*, 1995, 268(5209): 415-417.
- [38] Yang Y, Fan X, Mao M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N6-methyladenosine [J]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 626-641.
- [39] Legnini I, Di TG, 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.
- [40] Ng WL, Marinov GK, Liau ES, et al. Inducible Ras-GEF1B circular RNA is a positive regulator of ICAM-1 in the TLR4/LPS pathway[J]. *RNA Biol*, 2016, 13(9): 861-871.
- [41] 孙立忠, 李建荣. 我国 Stanford A 型主动脉夹层诊疗进展与挑战 [J]. *浙江医学*, 2017, 35(19): 1630-1632.
- [42] Xia S, Feng J, Lei L, et al. Comprehensive characterization of tissue-specific circular RNAs in the human and mouse genomes [J]. *Brief Bioinform*, 2017, 18(6): 984-992.
- [43] Zou M, Huang C, Li X, et al. Circular RNA expression profile and potential function of has-circRNA-101238 in human thoracic aortic dissection[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 81825-81837.
- [44] 李方达, 任华亮, 郑月宏. 炎症、基质金属蛋白酶降解、氧化应激在腹主动脉瘤发病机制中的研究进展 [J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2015, 1(1): 62-65.
- [45] Zheng C, Niu H, Li M, et al. Cyclic RNA hsa-circ-000595 regulates apoptosis of aortic smooth muscle cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6656-6662.
- (此文编辑 曾学清)