

本文引用: 靳腾喻, 王仲璇, 胡 潇, 等. 环状 RNA 在血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(7): 618-627. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.07.011.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-07-0618-10

## 环状 RNA 在血管疾病中的研究进展

靳腾喻, 王仲璇, 胡 潇, 刘悦林, 尹 铮, 孙绍光

(河北医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 河北省石家庄市 050017)

[关键词] 环状 RNA; 动脉粥样硬化; 血管疾病

[摘 要] 环状 RNA(circRNA)是一类重要的调控性非编码 RNA,其含量丰富、性质稳定、存在广泛,并且可以通过多种机制调控基因表达,在血管疾病的发生发展中发挥重要调控作用。文章综述了 circRNA 在多种血管疾病中的研究现状,以期对相关领域的研究人员提供参考。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of circular RNA in vascular diseases

JIN Tengyu, WANG Zhongxuan, HU Xiao, LIU Yuelin, YIN Zheng, SUN Shaoguang

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

[KEY WORDS] circular RNA; atherosclerosis; vascular disease

[ABSTRACT] Circular RNA (circRNA), one of the crucial regulatory non-coding RNA, are rich in content, stable in nature, and widespread. They can play vital roles in the occurrence and development of vascular diseases by regulating gene expression through various mechanisms. This review summarizes the current research status of circRNA in varieties of vascular diseases to provide references for researchers in related fields.

以动脉粥样硬化为主的血管疾病高居人类死因前列<sup>[1]</sup>,所以其早期诊断和治疗十分重要。环状 RNA(circular RNA, circRNA)作为调控性非编码 RNA,能够通过影响细胞增殖、凋亡、衰老等生物学过程,参与多种血管疾病的调控。circRNA 不具有 5'末端帽子和 3'末端 poly(A)尾巴结构,故不易被 RNA 外切酶降解,因此比线性 RNA 更稳定<sup>[2]</sup>,这些独特的优势使其在血管疾病的诊治方面有着重要的作用<sup>[3]</sup>。生物信息学的发展以及高通量测序技术的成熟进一步推动了 circRNA 的研究进程,很多研究发现 circRNA 在血管疾病中的信号通路,为疾病的诊断和治疗提供了新的方向。本文从 circRNA 在血管疾病中的调控机制入手,总结了 circRNA 在动脉粥样硬化、肺动脉高压、动脉瘤、夹层动脉瘤以及糖尿病血管病变中的研究进展以及在血管疾病

中作为血浆诊断标志物的最新研究。

### 1 circRNA 的调控机制

#### 1.1 circRNA 竞争性结合微小 RNA

微小 RNA(microRNA, miRNA)可以通过靶基因降解或翻译抑制调节基因的表达。circRNA 可作为竞争性内源 RNA(competitive endogenous RNA, CeRNA),竞争性结合 miRNA,从而解除 miRNA 对靶基因的抑制作用,促进靶基因的表达<sup>[4]</sup>,这一作用方式称为 miRNA 海绵, circMAP3K5 可以通过 miRNA 海绵方式,抑制 miR-22-3p 活性<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 circRNA 结合蛋白质

circRNA 可以与 RNA 结合蛋白(RNA binding protein, RBP)相互作用而调控亲本基因表达<sup>[6]</sup>。现

[收稿日期] 2021-10-29

[修回日期] 2022-01-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82170439、81670273 和 81200215);河北省自然科学基金项目(H2021206399 和 H2019206150);大学生创新性实验计划项目(USIP2020018 和 USIP2020040)

[作者简介] 靳腾喻,研究方向为调控性非编码 RNA 与血管重构,E-mail:1274250275@qq.com。通信作者孙绍光,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为调控性非编码 RNA 与血管重构,E-mail:sunshaoguang00@163.com。

已证明 circRNA 可以与 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, Pol II) 和 AGO 蛋白相互作用<sup>[7]</sup>, circRNA 与蛋白相互作用的稳定性可以通过增强 circRNA 转录本的稳定性来实现。例如, 在果蝇和人类中, circ-Mbl 可以与盲肌蛋白 (muscleblind, MBL) 结合, 这一过程反过来可以通过影响 circMbl 的稳定性来提高 circMbl 的表达水平<sup>[8]</sup>; circ-Foxo3 通过与抗衰老蛋白 ID-1 (inhibitor of DNA binding 1, HLH protein) 和转录因子 E2F1 (E2F transcription factor 1) 结合, 加重心肌衰老<sup>[9]</sup>。

### 1.3 circRNA 编码蛋白质

研究证实 circRNA 可以通过内部核糖体插入位点 (internal ribosome entry site, IRES) 途径<sup>[10]</sup>进行翻译, 先天性心脏缺陷伴心脏超负荷患者的心肌组织中过表达的环状神经素 RNA (circular neuroligin RNA, circNlgn)<sup>[11]</sup>能够通过 IRES 途径编码一种 circRNA 衍生肽 (Nlgn173), 导致心肌成纤维细胞增殖引起心肌细胞纤维化。此外, circRNA 也可以通过 m6A 依赖途径编码蛋白质, circRNA 中的 m6A 位点通过与阅读蛋白 YTHDF3 (YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 3) 互作并募集启动子 eIF4G2 (eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 2) 进行翻译, 并且甲基转移酶 METTL3/14 (methyltransferase like 3/14) 可以通过上调 m6A 水平促进翻译<sup>[12]</sup>。

### 1.4 circRNA 参与转录调控

鉴于 circRNA 可以竞争外显子或作为 RBP 海绵, 所以含内含子序列的 circRNA (ciRNA 或 ElciRNA)<sup>[13]</sup>等位于核内的 RNA 可以在转录或翻译水平上调节母本基因的表达。circRNA 与 U1 小核糖核蛋白 (U1small nuclear ribonucleoprotein, snRNP) 相互作用形成复合物, 该复合物可以在母本基因启动子区募集 Pol II 转录复合物使亲本转录增强<sup>[14]</sup>。

## 2 circRNA 与血管疾病

### 2.1 circRNA 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是心血管系统疾病中最常见的疾病, 发生在大中等弹力肌型动脉内膜, 与内皮细胞 (endothelial cell, EC)、巨噬细胞和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 构成的复杂网络密切相关。高脂血症等危险因素会导致 EC 的损伤, EC 损伤后低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 进入内膜被氧化为氧

化型低密度脂蛋白 (oxidized LDL, ox-LDL) 导致内膜进一步损伤, 巨噬细胞吞噬 ox-LDL 后形成巨噬细胞源性泡沫细胞并释放多种炎症因子, 炎症因子进一步导致 VSMC 从中膜迁入内膜增殖, 同时摄取 LDL 和极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 形成肌源性泡沫细胞, 最终这些泡沫细胞聚集成动脉粥样硬化斑块。研究表明 circRNA 可以通过不同的途径调控上述三种细胞的功能, 影响 As 的发生发展。

**2.1.1 circRNA 与内皮细胞** EC 广泛分布于整个血管内壁, As 的多种危险因素与 EC 密切相关。过多的 ox-LDL 积存在血管壁后, 会导致 EC 功能异常, 导致 As 发生。在 ox-LDL 诱导下, 人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 中 hsa\_circ\_0004543 表达量增加<sup>[15]</sup>, 进而抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 而通过抑制 hsa\_circ\_0004543 的表达可以显著降低 ox-LDL 处理的 HUVEC 凋亡率, 表明 hsa\_circ\_0004543 表达上调是 ox-LDL 诱发 As 的途径之一<sup>[15]</sup>。hsa\_circ\_0124644 在 ox-LDL 诱导时显著上调<sup>[16]</sup>, hsa\_circ\_0124644 竞争性结合并抑制 miR-149-5p 表达, 增强 ox-LDL 诱导的人血管内皮细胞损伤。进一步研究发现, miR-149-5p 可以通过抑制妊娠相关蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) 减轻 ox-LDL 对 EC 的损伤, 表明 hsa\_circ\_0124644/miR-149-5p/PAPP-A 轴是 ox-LDL 诱导 EC 损伤的通路之一<sup>[16]</sup>。在 ox-LDL 的诱导下, 人主动脉内皮细胞 (human aorta endothelial cell, HAEC) 的细胞质中 hsa\_circ\_0003204 表达上调<sup>[17]</sup>, 并可以通过海绵吸附 miR-370, 抑制 HAEC 增殖和迁移。此外, 在冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 患者或 ox-LDL 诱导下, hsa\_circ\_0030042 的表达水平下降<sup>[18]</sup>, hsa\_circ\_0030042 可作为内源性真核起始因子 4A-III (eukaryotic translation initiation factor 4A3, eIF4A3) 海绵, 阻断 eIF4A3 对自噬相关蛋白 BECN1 (Beclin1) 和叉头转录因子 (forkhead box O1, FOXO1) mRNA 的募集, 进而抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 异常自噬, 从而维持体内斑块的稳定。

EC 衰老伴有增殖能力降低等一系列改变, 影响 As 等血管疾病的进展<sup>[19]</sup>。沉默 EC 中的 circGNAQ 后导致衰老相关的  $\beta$ -半乳糖苷酶活性上升, 触发 EC 衰老, 降低细胞增殖, 抑制血管生成。而 circGNAQ 可通过竞争性结合 miR-146a-5p, 促进 miR-146a-5p 靶基因表达, 进而延缓细胞衰老和 As 进展。

**2.1.2 circRNA 与巨噬细胞** 作为泡沫细胞重

要来源的巨噬细胞具有高度可塑性并且能够吞噬脂质、坏死细胞等危险物质,并且能够释放多种炎症介质及生长因子影响病变进展,能够参与到As发生的多个环节,并且对于维持As斑块具有重要意义。ox-LDL诱导下的巨噬细胞可转化为泡沫细胞,对这些泡沫细胞进行研究发现29种差异表达circRNA<sup>[20]</sup>,同时发现天冬氨酸β羟化酶(aspartate beta-hydroxylase, ASPH)和磷酸二酯酶3B(phosphodiesterase 3B, PDE3B)与差异表达circRNA密切相关。ASPH和PDE3B可能受到hsa\_circ\_0028198/hsa\_circ\_0092317/XIST-miR-543轴调控,PDE3B还可能受hsa\_circ\_0092317/hsa\_circ\_0003546/H19/XIST-miR-326轴调控。在患者体内circRNA通过影响巨噬细胞调控As进程也得到了验证,CAD患者中hsa\_circ\_0004104表达水平显著上调<sup>[21]</sup>。巨噬细胞过表达hsa\_circ\_0004104后会诱导相关mRNA差异表达,差异表达mRNA涉及动脉粥样硬化信号通路和炎症相关通路,这一作用会导致巨噬细胞中促As基因IDO1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1)、基质金属蛋白酶8(matrix metalloproteinase-8, MMP-8)、CD40的转录水平显著上调,抗As基因载脂蛋白AI(apolipoprotein AI, ApoAI)、核糖核酸酶1(ribonuclease A family member 1, RNase1)的转录水平显著下调。

**2.1.3 circRNA与血管平滑肌细胞** 作为As中泡沫细胞另一重要来源的VSMC,其异常增殖、侵袭和凋亡与As进展以及斑块不稳定性密切相关。全基因组关联研究发现,位于9号染色体短臂p21区(9p21)上的ANRIL(INK4基因座中反义非编码RNA)基因在转录过程中可以形成circANRIL,circANRIL表达水平越高,As易感性越低<sup>[2]</sup>,而其线性转录本增加会提高患As风险,并且认为circANRIL与linearANRIL的比值可能作为CAD预后指标。进一步研究发现<sup>[2]</sup>,circANRIL可以使VSMC核糖体和巨噬细胞核糖体的形成和pre-rRNA的处理被破坏。并且,circANRIL也可以使p53通路被激活,抑制VSMC增殖,从而抑制As病情进展。

在ox-LDL诱导下VSMC发生异常增殖和凋亡,ox-LDL处理的VSMC中hsa\_circ\_0029589表达增加,对ox-LDL诱导的VSMC增殖、迁移和侵袭起抑制作用<sup>[22]</sup>。其机制为hsa\_circ\_0029589竞争性结合miR-214-3p,降低了基质互作分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)的水平从而抑制VSMC增殖、迁移和侵袭。Yang等<sup>[23]</sup>发现,circCHFR在ox-LDL诱导的VSMC中过表达,circCHFR可以通过

寡核苷酸转染抑制VSMC的增殖和迁移能力。circCHFR发挥上述作用的另一机制是,circCHFR作为miR-370海绵,抑制miR-370表达,miR-370靶向调控转录因子FOXO1的3'UTR,FOXO1可以与CCND1启动子区结合,促进细胞周期蛋白1(cyclin D1, CCND1)表达。随后又有报道称,circCHFR也可通过miR-214-3p/Wnt3/catenin信号参与As进展<sup>[24]</sup>。血小板源生长因子BB(platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB)同样能促进VSMC增殖,PDGF-BB诱导的人主动脉平滑肌细胞(human aorta smooth muscle cell, HASMC)中circ\_Lrp6表达增加<sup>[25]</sup>,导致HASMC增殖、迁移和去分化;而这一作用可以被hsa\_circ\_0004872沉默缓解。hsa\_circ\_0004872可以作为miR-513a-5p海绵,抑制miR-513a-5p的表达,进而促进硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)的表达,加速HASMC增殖、迁移和去分化<sup>[25]</sup>。Hall等<sup>[26]</sup>发现circ\_Lrp6也可以作为天然的miR-145海绵,通过隔离细胞质处理小体来调节miR-145的作用,最终抑制VSMC迁移、增殖和分化。与miR-145结合的circ\_Lrp6与未与miR-145结合的circ\_Lrp6的比值对于心血管疾病的诊断具有重要意义,这进一步阐明了circRNA和miRNA相互作用对于疾病的影响。

最近一项研究发现<sup>[5]</sup>,钢丝导线损伤的小鼠股动脉和CAD患者中PDGF-BB表达升高导致circcap3k5的水平下降,进而导致了损伤和疾病,而这一作用可以被腺相关病毒9介导转染circap3k5的高表达阻断,表明circap3k5参与了PDGF-BB导致钢丝损伤小鼠和CAD患者VSMC异常增殖。作用机制之一是circMAP3K5可以通过海绵吸附miR-22-3p来促进DNA修饰酶TET2(ten-eleven translocation-2, Tet2)表达进而抑制VSMC增殖。而当Tet2缺少时,circMAP3K5对VSMC的保护作用消失。

## 2.2 circRNA与肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是由多种原因引起的肺动脉压力异常升高的现象,与遗传因素、理化因素以及左心功能不全等相关。PAH会同时引起血管和心脏的损伤,长期患PAH会引起右心衰竭等并发症甚至危及生命,而多项研究证实circRNA能够参与PAH调节。细胞焦亡释放大量炎症介质,能够参与PAH的不同环节。PAH小鼠的肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cell, PASMC)中circ-Calm4表达升高<sup>[27]</sup>,miR-124-3p降低,并且二者在细胞核和细胞质中均有表达。进一步探究其机制发现,敲减circ-

Calm4 可抑制 Caspase-1、核苷酸结合寡聚片段样受体家族 3 (nucleotide-binding oligomerization segment-like receptor family 3, NLRP3)、促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和包含半胱天冬酶募集片段的凋亡相关斑点样蛋白 (ASC), 并且使 Ki67 表达增加, 而过表达 miR-124-3p 可消除 circ-Calm4 所介导的这一反应。在此基础上证实, circ-Calm4 通过海绵吸附 miR-124-3p, 导致焦亡相关因子表达升高, 促进细胞焦亡。

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 能够诱发 PAH。COPD 合并 PAH 患者的 circRNA 图谱中, 有 158 种 circRNA 失调<sup>[28]</sup>。其中, hsa\_circNFXL1\_009 下调幅度最大。同样, 在缺氧条件下培养的人肺动脉平滑肌细胞 (human pulmonary artery smooth muscle cell, HPASMC) 中 hsa\_circNFXL1\_009 表达水平明显降低, 其调控机制是 hsa\_circNFXL1\_009 海绵吸附 miR-29b, 并在 mRNA 水平上正向调控电压门控钾通道亚家族 B 成员 1 (KCNB1) 表达, 进而促进 HPASMC 全细胞 K<sup>+</sup> 电流。hsa\_circ\_0016070 通过海绵吸附 miR-942<sup>[29]</sup>, 促进 CCND1 表达, 进而将人气道平滑肌 (airway smooth muscle, ASM) 细胞和大鼠肺动脉平滑肌细胞 (rat pulmonary arterial smooth muscle cell, RPASMC) 阻滞在 G1/G0 期增加细胞活力, 促进 PAH 发生, 提示 hsa\_circ\_0016070 对 COPD 诱发的 PAH 具有诊断价值。Guo 等<sup>[30]</sup> 发现, PAH 患者血清和缺氧诱导的 PASMC 中 circATP2B4 表达显著增加。circATP2B4 海绵吸附并抑制 miR-223 表达, 促进 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 超家族的 ATR 丝氨酸/苏氨酸激酶的表达, 进而促进 PASMC 增殖和迁移, 抑制 PASMC 凋亡, 此外敲除 miR-223 对于动脉粥样硬化的发生起促进作用<sup>[31]</sup>。

缺氧与 PAH 的发生密切相关, 能够导致第Ⅲ类 PAH。CDR1as 在此类患者钙化的血管细胞中发挥重要作用<sup>[32]</sup>, CDR1as 竞争性结合 miR-7-5p, 进而促进钙调蛋白依赖性激酶 II- $\delta$  (CAMK2D) 和钙调蛋白 3 (calponin 3, CNN3) 表达。在缺氧介导的肺动脉高压 (hypoxia mediated pulmonary hypertension, HPH) 动物模型中 circRNA 同样能够进行调控。HPH 大鼠模型中, PASMC 和肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cell, PAEC) 检测到 m6A 丰度显著降低<sup>[33]</sup>, 其中两个 m6A 环状 RNA 即 M6A circXpo6 和 M6A circTmtc3 在 HPH 中下调明显。并发现 m6A 在缺氧状态下影响了 circRNA-miRNA-mRNA 共表达网络。HPH 动物模型中, 过表达的 circ-Calm4 可

海绵吸附并抑制 miR-337-3p 的表达<sup>[34]</sup>, 进而促进 miR-337-3p 靶分子肌球蛋白 X (myosin X, Myo10) 表达。抑制 circ-calm4 表达可阻碍 VSMC 增殖, 逆转了缺氧诱导的细胞周期相关蛋白表达的增加, 如肺组织中的细胞周期蛋白 A、细胞周期蛋白 D、细胞周期蛋白 E、细胞周期蛋白依赖性激酶 1 和细胞周期蛋白依赖性激酶 2。

血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 参与调节血管收缩、细胞增殖等过程<sup>[35]</sup>, 并且能够通过调控 circRNA 影响 PAH 的进程。Ang II 促进 circACTA2 与白细胞介素增强结合因子 3 (interleukin enhancer-binding factor 3, ILF3) 的结合, 抑制 ILF3 与细胞周期素依赖性激酶 4 抑制蛋白 (cyclin-dependent kinase 4 inhibitor, CDK4) mRNA 的结合, 使 CDK4 mRNA 稳定性和蛋白表达降低, 导致 VSMC 衰老, 而通过敲除 circACTA2 可以很大程度上消除 Ang II 诱导的 VSMC 衰老<sup>[36]</sup>, 表明 circACTA2 对于 Ang II 诱导的 PAH 具有治疗意义。

### 2.3 circRNA 与动脉瘤

动脉瘤是指动脉壁异常局限性扩张或连通于血管腔的血性囊肿, 分为先天性和后天性。后天性动脉瘤常继发于 As、梅毒、细菌等因素。动脉瘤的破裂会对健康产生严重威胁。VSMC 凋亡与斑块破裂密切相关<sup>[37]</sup>, 被认为是慢性炎症的结果。研究<sup>[37]</sup>发现 SM22 $\alpha$  (transgelin) 丢失能够通过上调血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) 的表达使巨噬细胞中诱导 VSMC 凋亡的潜在介导因子 circRasGEF1B 显著升高, 并且能够从巨噬细胞传递到 VSMC, circRasGEF1B 能够引导人锌指蛋白 36 (human zinc finger protein 36, ZFP36) 结合 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) mRNA, 导致细胞凋亡。

动脉瘤可见于全身动脉, 其中以颅内动脉瘤和腹主动脉瘤最常见。Yin 等<sup>[38]</sup>发现颅内动脉瘤患者 VSMC 中 hsa\_circ\_0020397 表达明显降低。进一步探究其机制发现, hsa\_circ\_0020397 海绵吸附并抑制 miR-502-5p, 进而促进 VSMC 中骨形态蛋白拮抗剂 1 (gremlin 1, GREM1) 表达, 导致 VSMC 中增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达水平上调, 使 VSMC 活力增加。circRNA 同样参与颅内动脉瘤的破裂。Zhang 等<sup>[39]</sup>发现 circRNA-0079586 和 circRNA-RanGAP1 在破裂的颅内动脉瘤和未破裂的颅内动脉瘤患者内皮细胞中差异表达, circRNA-0079586 和 circRNA-RanGAP1 在破裂的颅内动脉瘤患者内皮细胞中表达明显升高。过表达 miR-183-5p

和 miR-877-3p 后可以分别抑制 circRNA-0079586 和 circRNA-RanGAP1 表达。进一步探究其机制发现 circRNA-0079586 和 circRNA-RanGAP1 的表达与 MPO 的表达呈正相关,与 miR-183-5p 和 miR-877-3p 的表达呈显著负相关。证实 circRNA-0079586/miR-183-5p/MPO 和 circRNA-RanGAP1/miR-877-3p/MPO 两条调控信号通路与颅内动脉瘤破裂相关。腹主动脉瘤患者中 miR-28-5p 升高<sup>[40]</sup>,并靶向抑制谷氨酸离子受体 AMPA 型亚基 4 (glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 4, GRIA4) 和 LY6/PLAUR 结构域的高度糖基化的磷脂酰肌醇锚定蛋白 3 (LY6/PLAUR domain containing 3, LYPD3) 表达,而 circCBFB 海绵吸附 miR-28-5p,解除 miR-28-5p 对 GRIA4 和 LYPD3 的抑制,进而促进 VSMC 增殖,延缓动脉瘤的进展。Yang 等<sup>[41]</sup>发现, circ-CCDC66 参与腹主动脉瘤的发生发展,进一步探究其机制发现为过表达的 circCCDC66 能够竞争性结合 miR-342-3p,促进 VSMC 中 CCDC66 表达,导致 VSMC 凋亡,抑制增殖。

主动脉周围  $\text{CaCl}_2$  应用和 Ang II 灌注常被用来诱导主动脉扩张以及主动脉瘤的形成。Song 等<sup>[42]</sup>发现 circCdy1 可以通过抑制干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) 进入细胞核或作为 let-7c 海绵使巨噬细胞转录因子 C/EBP- $\delta$  表达增加,促进 M1 巨噬细胞极化,加速 Ang II 和  $\text{CaCl}_2$  诱导的腹主动脉瘤形成。在  $\text{H}_2\text{O}_2$  的刺激下,细胞活力受到抑制,导致细胞凋亡引起氧化应激。发生氧化损伤后的 VSMC 合成弹性蛋白和胶原减少<sup>[43]</sup>,导致主动脉瘤的发生。Ding 等<sup>[44]</sup>发现  $\text{H}_2\text{O}_2$  刺激可导致 VSMC 中 circ\_DOCK1 表达明显下降,miR-409-3p 表达升高。过表达 circ\_DOCK1 可缓解  $\text{H}_2\text{O}_2$  引起的 VSMC 损伤。circ\_DOCK1 通过海绵吸附 miR-409-3p,使 miR-409-3p 表达降低,进而提高髓细胞白血病序列 1 (myeloid cell leukemia sequence 1, MCL1) 表达。

#### 2.4 circRNA 与夹层动脉瘤

夹层动脉瘤是因主动脉中层囊性变性、高血压、外伤等危险因素造成动脉内膜破裂,血流进入中膜而形成,极易发生破裂,多数患者在起病后短时间内发生死亡。人胸主动脉夹层 (thoracic aortic dissection, TAD) 是夹层动脉瘤中常见的一种疾病,其主要病理特征是细胞外基质的破坏和主动脉平滑肌细胞的耗竭<sup>[45]</sup>。已有学者指出 circRNA 对于 TAD 的诊断和治疗具有潜在价值,TAD 患者主动脉

节段 circRNA 差异表达谱中,有 262 种差异表达 circRNA,其中 156 种表达上调,106 种表达下调<sup>[45]</sup>。构建 circRNA-miRNA 互作网络,选出差异表达显著的 circRNA 与 miRNA 进行分析,其中在 TAD 中表达上调的 hsa\_circRNA\_101238 能够与 3 种差异表达显著的 miRNA 相互作用,而其他差异表达 circRNA 仅能与 1 种或 2 种改变的 miRNA 相互作用。hsa\_circRNA\_101238 能与 hsa-miR-320a、hsa-miR138-5p 和 hsa-miR-593-5p 互作而抑制其表达水平。另外 Zou 等<sup>[45]</sup>对基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 在 TAD 组织中的表达水平进行检测,发现其在 TAD 组织中高表达。推测 hsa\_circRNA\_101238 能够通过 hsa-miR-320a 靶向调控 MMP-9。急性 Stanford A 型主动脉夹层 (acute Stanford type A aortic dissection, AAAD) 是 TAD 中最为严重的一种,以主动脉壁撕裂为特征。Tian 等<sup>[46]</sup>发现 AAAD 患者中有 506 种差异表达 circRNA,其中 320 种 circRNA 显著上调,186 种 circRNA 显著下调。通过对差异表达 circRNA 构建 circRNA-miRNA-mRNA 相互作用网络后发现,差异表达 circRNA 靶基因有 678 种,其中 326 种表达升高,352 种表达下调。通过 KEGG 途径富集分析发现,这些靶基因主要参与 RAS 信号通路、细胞衰老、p53 信号通路以及钙信号通路。通过基因集富集分析发现,差异表达的靶基因主要富集在细胞死亡、对 DNA 损伤刺激的反应、细胞成分分解以及细胞周期等方面。在 AAAD 组织中,酪氨酸蛋白激酶 Fgr、circMARK3 表达明显上调<sup>[46]</sup>,miR-1273G-3p 表达显著下调,并且预测 circMARK3 能够通过与 miR-1273G-3p 互作并靶向调控酪氨酸蛋白激酶 Fgr。此外,联合检测血清 circMARK3 和 miR-1273G-3p 对于诊断 AAAD 具有高度敏感性和特异性。

#### 2.5 circRNA 与糖尿病血管病变

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,而高血糖环境下血管内皮细胞的氧化应激能够引起血管损伤,导致大血管 As 等病变的发生,累及微血管时主要引起视网膜病变导致失明或肾脏损伤等。人视网膜微血管内皮细胞 (human retinal microvascular endothelial cell, HRMEC) 的功能异常与糖尿病视网膜病变的发生密切相关。circRNA 可以通过调节 HRMEC 功能参与糖尿病视网膜病变。circRNA 对糖尿病视网膜病变的影响在患者中得到了验证,糖尿病患者中 circDNMT3B 表达下降使其作为 miR-20b-5p 海绵的功能受到抑制<sup>[47]</sup>,导致 miR-20b-5p 上调,进而下调骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑

制剂 (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI), 最终促进 HRMEC 增殖、迁移和血管状形成。Liu 等<sup>[48]</sup>发现, 在高糖和缺氧条件下, 视网膜血管中锌指 (ZNF) 基因家族的 circZNF609 在体内和体外的表达均显著增加, 进而加重视网膜血管损伤并抑制 HRMEC 迁移。在体外 circZNF609 沉默可保护 HRMEC, 减少氧化应激和缺氧应激对其损伤, 而过表达 circZNF609 则表现出相反的效果。在体内, circZNF609 可海绵吸附并抑制 miR-615-5p 的活性, 导致肌细胞增强因子 2A (myogenic enhancer factor 2A, MEF2A) 表达增加, 进而对 circZNF609 沉默介导的 HRMEC 迁移、血管形成和凋亡起抑制作用。并且 circZNF609 异常表达已在糖尿病、高血压和冠状动脉疾病患者样本得到证实。在小鼠模型中 circRNA 的作用也得到了验证, 来自同源结构域相互作用蛋白激酶 3 (homeodomain-interacting protein kinase 3, HIPK3) 基因的 circRNA 能够在多种 EC 中表达<sup>[49]</sup>, 并且具有高度稳定性。糖尿病小鼠视网膜 circHIPK3 的表达水平显著高于非糖尿病对照组, 并且 circHIPK3 的表达随着高糖处理时间的延长而增加。circHIPK3 对于疾病影响的机制为, circHIPK3 海绵吸附并抑制 miR-30a-3p, 导致血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor C, VEGFC)、卷曲蛋白 4 受体 (frizzled class receptor 4, FZD4) 和 Wnt 家族成员 2 (Wnt family member 2, WNT2) 表达增加, 促进 EC 增殖并导致血管功能障碍, 提示 circHIPK3 是糖尿病增殖型视网膜病变的一个潜在靶点。

## 2.6 circRNA 用于血管疾病诊断的潜在价值

circRNA 因其独特的闭合环状结构, 以及不具有 5' 末端帽子和 3' 末端 poly (A) 尾巴结构, 所以不易被 RNA 外切酶降解, 并且 circRNA 广泛存在细胞、组织和体液中<sup>[50]</sup>, 在血管疾病诊断方面具有重要价值。CAD 常继发于 As, 其早期诊断对于疾病的治疗具有重要价值。Wu 等<sup>[51]</sup>通过对 CAD 患者和健康者进行研究发现, 无论是内部验证还是外部验证 hsa\_circ\_0005540 均显著高于非 CAD 对照组, 并且在校正危险因素后, hsa\_circ\_0005540 对于 CAD 的诊断仍然有意义。来自冠状动脉 VSMC 的 hsa\_circ\_0001445 在血浆中的表达水平与冠状动脉粥样硬化严重程度相关<sup>[52]</sup>, 病变越严重, 血浆 hsa\_circ\_0001445 水平越低。并且其稳定性也得到了进一步验证。Liang 等<sup>[53]</sup>发现, CAD 患者的外周血中 circ-ZNF609 表达水平明显降低, 导致白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis

factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 表达升高, 白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 表达显著降低。表明 circZNF609 具有抗炎作用, 并且对 CAD 患者具有保护作用。Lin 等<sup>[54]</sup>通过对 CAD 患者血浆进行基因芯片分析, 发现差异表达 circRNA, 其中 hsa\_circ\_0122274、hsa\_circ\_16316-13、hsa\_circ\_0140538 表达显著升高。检测到 18 种差异表达 miRNA (13 种上调, 5 种下调), 其中 hsa-let-7c-5p 和 hsa-miR-101-5p 表达显著增加, 通过 NHGRI GW AS Catalog 从生物过程、细胞成分和分子功能三个角度分析差异表达 circRNA 所参与的信号通路, 发现有 30 条信号通路存在显著差异。Zhao 等<sup>[55]</sup>在 CAD 患者血样中发现 hsa\_circ\_0124644 高表达, 其 AUC 达到 0.872, 灵敏度和特异度高达 86.7% 和 76.7%, hsa\_circ\_0098964 在 CAD 患者血样中同样高表达, 他们对其进行进一步临床验证发现联合应用二者对于 CAD 的诊断具有更高的价值。

除此之外 circRNA 对于其他血管疾病的诊断也具有潜在价值。Ma 等<sup>[56]</sup>对颅脑动脉瘤患者血浆样本中差异表达 circRNA 进行分析发现, 其中 hsa\_circRNA\_000139、hsa\_circRNA\_101321、hsa\_circRNA\_072697、hsa\_circRNA\_069101 和 hsa\_circRNA\_103677 显著升高, 并通过 qRT-PCR 进行验证。在原发性高血压 (essential hypertension, EH) 患者血浆样本、损伤的人脐静脉内皮细胞中<sup>[57]</sup>, hsa\_circ\_0037909 表达水平升高, hsa-miR-637 表达水平下降。二者联合应用对于诊断 EH 具有重要意义, 并且两种 RNA 上调或下调的程度与内皮细胞损伤程度相关。Bai 等<sup>[58]</sup>通过对急性缺血性脑卒中患者血浆样本进行研究发现, circDLGAP4 水平显著降低。进一步探究其机制发现, 对 miR-143 海绵抑制作用减弱, 进而促进了人乳头瘤病毒 E6 相关蛋白 C 端结构域 E3 泛素蛋白连接酶 1 的表达, 引起内皮细胞间充质转化, 导致脑缺血性损伤。过表达 circDLGAP4 后可明显减轻脑缺血性损伤的程度。血管疾病中 circRNA 的差异表达及其作用机制如表 1 所示。

## 3 总结与展望

circRNA 已经成为非编码 RNA 研究的热点方向。近年来许多研究证实 circRNA 能够作为 miRNA 海绵、结合或编码蛋白质, 参与转录的调控<sup>[59]</sup>, 这也使其有望成为多种血管疾病的治疗靶

点<sup>[60]</sup>和诊断标志物<sup>[61]</sup>。然而,circRNA 在血管疾病领域的研究仍然具有许多问题。例如 circRNA 在不同心血管疾病中的研究进展差异显著,且研究方向单一。并且,由于临床样本的难以获得,现有研究也大多数停留在细胞和血液水平,circRNA 数据库依然缺乏大规模实验数据的支撑,这也阻碍了 cir-

cRNA 作为临床诊断标志物的发展。但是根据目前研究报道,毫无疑问的是 circRNA 在治疗心血管疾病方面具有巨大潜力,相信随着 circRNA 研究的进一步深入,一定会有 circRNA 相关靶向药物诞生,推动血管疾病诊断和治疗的进步。

表 1. 血管疾病相关的 circRNA  
Table 1. The circRNA associated with vascular diseases

疾病	作用细胞	circRNA	表达量	作用机制	作用结果
动脉粥样硬化	人内皮细胞	hsa_circ_0004543	上调	激活 PI3K/Akt/NOS3 通路	抑制细胞增殖、迁移和侵袭
动脉粥样硬化	人内皮细胞	hsa_circ_0124644	上调	hsa_circ_0124644/miR-149-5p/PAPP-A 轴	血管内皮细胞损伤
动脉粥样硬化	人内皮细胞	hsa_circ_0030042	下调	作为 eIF4A3 海绵,阻断 eIF4A3 对 Beclin1 和 FOXO1mRNA 的募集	抑制 ox-LDL 诱导的脐静脉内皮细胞异常自噬
动脉粥样硬化	人平滑肌细胞	hsa_circ_0029589	上调	hsa_circ_0029589/miR-214-3p/STIM1	抑制平滑肌细胞的增殖、迁移和侵袭
动脉粥样硬化	人平滑肌细胞	circCHFR	上调	寡核苷酸转染 circCHFR/miR-370FOXO1/CCND1 和 Cyclin D1 轴 circCHFR/miR-214-3p/Wnt3/Catenin 轴	抑制平滑肌细胞的增殖和迁移能力
动脉粥样硬化	鼠平滑肌细胞	circ_Lrp6	上调	海绵结合 miR-145-5p	抑制平滑肌细胞的迁移、增殖和分化
动脉粥样硬化	人平滑肌细胞	hsa_circ_0004872	上调	hsa_circ_0004872/miR-513a-5p/TXNIP 轴	促进平滑肌细胞增殖、迁移和去分化
动脉粥样硬化	鼠平滑肌细胞	circmap3k5	下调	circmap3k5/miR-22-3p/TET2 轴	抑制平滑肌细胞增殖
动脉粥样硬化	人巨噬细胞	hsa_circ_0028198 hsa_circ_0092317	上调	hsa_circ_0028198/hsa_circ_0092317/XIST-miR-543/ASPH、PDE3B hsa_circ_0092317/hsa_circ_0003546/H19/XIST-miR-326/PDE3B	巨噬细胞泡沫化
动脉粥样硬化	人巨噬细胞	hsa_circ_0004104	上调	参与动脉粥样硬化信号通路和炎症相关通路	巨噬细胞中动脉粥样硬化前基因上调,抗动脉粥样硬化基因下调
肺动脉高压	鼠肺动脉平滑肌细胞	circ-Calm4	上调	circ-Calm4/miR-124-3p/Caspase-1、NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 ASC 轴	肺动脉平滑肌细胞焦亡
肺动脉高压	人肺动脉平滑肌细胞	hsa_circNFXL1_009	下调	hsa_circNFXL1_009/miR-29b-2-5p/KCNB1	肺动脉平滑肌细胞全细胞 K <sup>+</sup> 电流
肺动脉高压	鼠肺动脉平滑肌细胞和人气道平滑肌细胞	hsa_circ_0016070	上调	hsa_circ_0016070/miR-942-5p/CCND1 轴	主动脉平滑肌细胞、肺动脉平滑肌细胞阻滞在 G1/G0 期增加细胞活力,促进肺动脉高压的发生
肺动脉高压	人肺动脉平滑肌细胞	circATP2B4	上调	circATP2B4/miR-223/ATR 轴	促进肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移,抑制肺动脉平滑肌细胞的凋亡
肺动脉高压	人肺动脉平滑肌细胞	CDR1as	上调	CDR1as/miR-7-5p/CAMK2D、CNN3 轴	肺动脉平滑肌细胞成骨分化、钙化
肺动脉高压	鼠肺动脉平滑肌细胞	circ-Calm4	上调	circ-Calm4/miR-337-3p/Myo10 轴	抑制平滑肌细胞增殖,逆转细胞周期相关蛋白表达的增加
肺动脉高压	人平滑肌细胞	circACTA2	上调	circACTA2/ILF3/CDK4 mRNA 轴	抑制 Ang II 诱导的平滑肌细胞衰老

续表

疾病	作用细胞	circRNA	表达量	作用机制	作用结果
动脉瘤	鼠巨噬细胞和平滑肌细胞	circRasGEF1B	上调	ZFP36 结合 Bcl-2 mRNA	细胞凋亡
动脉瘤	人平滑肌细胞	hsa_circ_0020397	下调	hsa_circ_0020397/miR-502-5p/GREM1/PCNA 轴	平滑肌细胞活力增加
动脉瘤	人平滑肌细胞	circCCDC66	上调	海绵吸附 miR-342-3p	促进平滑肌细胞凋亡, 抑制增殖
动脉瘤	人平滑肌细胞	circ_DOCK1	下调	circ_DOCK1/miR-409-3p/MCL1 轴	缓解 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 引起的平滑肌细胞损伤
糖尿病血管病变	人视网膜微血管内皮细胞	circDNMT3B	下调	circDNMT3B/miR-20b-5p/BAMBI 轴	促进视网膜微血管内皮细胞增殖、迁移和管状形成
糖尿病血管病变	人视网膜微血管内皮细胞	circZNF609	上调	circZNF609/miR-615-5p/MEF2A 轴	促进视网膜血管损伤并抑制视网膜微血管内皮细胞的迁移
糖尿病血管病变	鼠视网膜微血管内皮细胞	circHIPK3	上调	circHIPK3/miR-30a-3p/血管内皮生长因子 C、FZD4、WNT2 轴	视网膜微血管内皮细胞增殖增加和血管功能障碍
冠状动脉粥样硬化性心脏病	血浆	circZNF609	下调	IL-6、TNF- $\alpha$ 表达升高, IL-10 表达降低	抗炎作用
冠状动脉粥样硬化性心脏病	血浆	hsa_circ_0124644	上调	hsa_circ_0124644/miR-149-5p/PAPP-A 轴	人血管内皮细胞损伤
急性缺血性脑卒中	血浆	circDLGAP4	下调	circDLGAP4/miR-143/E6-AP C 端结构域 E3 泛素蛋白连接酶 1 轴	内皮细胞间充质转化

#### [参考文献]

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述 [J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7): 582-590.  
THE WRITING COMMITTEE OF THE REPORT ON CARDIOVASCULAR HEALTH AND DISEASES IN CHINA. Key points of report on cardiovascular health and diseases in China 2020[J]. Chin J Cardiovasc Res, 2021, 19(7): 582-590.
- [2] HOLDT L M, 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.
- [3] 徐莹, 田江天, 田进伟, 等. 环状 RNA 在心血管疾病中的研究现状[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(5): 456-460.  
XU Y, TIAN J T, TIAN J W, et al. Research status of circular RNA in cardiovascular diseases[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(5): 456-460.
- [4] KRISTENSEN L S, ANDERSEN M S, STAGSTED L V, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(11): 675-691.
- [5] ZENG Z, XIA L, FAN S, et al. Circular RNA CircMAP3K5 acts as a microRNA-22-3p sponge to promote resolution of intimal hyperplasia via TET2-mediated smooth muscle cell differentiation [J]. Circulation, 2021, 143(4): 354-371.
- [6] 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.
- [7] JECK W R, SHARPLESS N E. Detecting and characterizing circular RNAs [J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(5): 453-461.
- [8] ASHWAL-FLUSS R, MEYER M, PAMUDURTI N R, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing [J]. Mol Cell, 2014, 56(1): 55-66.
- [9] DU W W, YANG W, CHEN Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses [J]. Eur Heart J, 2017, 38(18): 1402-1412.
- [10] CHEN C Y, SARNOW P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs [J]. Science, 1995, 268(529): 415-417.
- [11] DU W W, XU J, YANG W, et al. A neuroligin isoform translated by circNLGN contributes to cardiac remodeling [J]. Circ Res, 2021, 129(5): 568-582.
- [12] YANG Y, FAN X J, MAO M W, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N<sup>6</sup>-methyladenosine [J]. Cell Res, 2017, 27(5): 626-641.
- [13] XIN R, GAO Y, GAO Y, et al. isoCirc catalogs full-length circular RNA isoforms in human transcriptomes [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 266.
- [14] HU Q, ZHOU T. EICiRNA-mediated gene expression;

- tunability and bimodality [J]. *FEBS Lett*, 2018, 592 (20): 3460-3471.
- [15] HAN L, LI D, HANG Y, et al. Downregulation of hsa\_circ\_0004543 activates oxLDL-induced vascular endothelial cell proliferation and angiogenesis[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 632164.
- [16] WANG G, LI Y, LIU Z, et al. Circular RNA circ\_0124644 exacerbates the ox-LDL-induced endothelial injury in human vascular endothelial cells through regulating PAPP-A by acting as a sponge of miR-149-5p [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 471(1/2): 51-61.
- [17] ZHANG S, SONG G, YUAN J, et al. Retraction note to: circular RNA circ\_0003204 inhibits proliferation, migration and tube formation of endothelial cell in atherosclerosis via miR-370-3p/TGF $\beta$ R2/phosph-SMAD3 axis[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 71.
- [18] YU F, ZHANG Y, WANG Z, et al. Hsa\_circ\_0030042 regulates abnormal autophagy and protects atherosclerotic plaque stability by targeting eIF4A3 [J]. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5404-5417.
- [19] WU W P, ZHOU M Y, LIU D L, et al. circGNAQ, a circular RNA enriched in vascular endothelium, inhibits endothelial cell senescence and atherosclerosis progression [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 374-387.
- [20] WANG L, ZHENG Z, FENG X, et al. circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA network in oxidized, low-density, lipoprotein-induced foam cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38 (12): 1499-1511.
- [21] WANG L, SHEN C, WANG Y, et al. Identification of circular RNA hsa\_circ\_0001879 and Hsa\_circ\_0004104 as novel biomarkers for coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 286: 88-96.
- [22] HUANG Z, LI P, WU L, et al. Hsa\_circ\_0029589 knock-down inhibits the proliferation, migration and invasion of vascular smooth muscle cells via regulating miR-214-3p and STIM1 [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118251.
- [23] YANG L, YANG F, ZHAO H, et al. Circular RNA circ-CHFR facilitates the proliferation and migration of vascular smooth muscle via miR-370/FOXO1/cyclin D1 pathway [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 434-441.
- [24] ZHUANG J B, LI T, HU X M, et al. Circ\_CHFR expedites cell growth, migration and inflammation in ox-LDL-treated human vascular smooth muscle cells via the miR-214-3p/Wnt3/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 3282-3292.
- [25] FAN K, RUAN X, WANG L, et al. Circ\_0004872 promotes platelet-derived growth factor-BB-induced proliferation, migration and dedifferentiation in HA-VSMCs via miR-513a-5p/TXNIP axis [J]. *Vasc Pharmacol*, 2021, 140: 106842.
- [26] HALL I F, CLIMENT M, QUINTAVALLE M, et al. Circ\_Lrp6, a circular RNA enriched in vascular smooth muscle cells, acts as a sponge regulating miRNA-145 function[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 498-510.
- [27] JIANG Y, LIU H, YU H, et al. Circular RNA Calm4 regulates hypoxia-induced pulmonary arterial smooth muscle cells pyroptosis via the circ-Calm4/miR-124-3p/PDCD6 axis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(5): 1675-1693.
- [28] JIN X, XU Y, GUO M, et al. hsa\_circNFXL1\_009 modulates apoptosis, proliferation, migration, and potassium channel activation in pulmonary hypertension [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1007-1019.
- [29] ZHOU S, JIANG H, LI M, et al. Circular RNA hsa\_circ\_0016070 is associated with pulmonary arterial hypertension by promoting PASMC proliferation [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 275-284.
- [30] GUO J, ZHANG L, LIAN L, et al. CircATP2B4 promotes hypoxia-induced proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells via the miR-223/ATR axis [J]. *Life Sci*, 2020, 262: 118420.
- [31] 韩迎春, 李 扬, 张继超, 等. 敲除 miR-223 促进血管炎症和动脉粥样硬化的发生 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(4): 310-315.
- HAN Y C, LI Y, ZHANG J C, et al. miR-223 deficiency aggravates vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(4): 310-315.
- [32] MA C, GU R, WANG X, et al. circRNA CDR1as promotes pulmonary artery smooth muscle cell calcification by upregulating CAMK2D and CNN3 via sponging miR-7-5p [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 530-541.
- [33] SU H, WANG G W, WU L F, et al. Transcriptome-wide map of m6A circRNAs identified in a rat model of hypoxia mediated pulmonary hypertension [J]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1): 39.
- [34] ZHANG J, LI Y, QI J, et al. Circ-Calm4 serves as an miR-337-3p sponge to regulate Myo10 (Myosin 10) and promote pulmonary artery smooth muscle proliferation [J]. *Hypertension*, 2020, 75(3): 668-679.
- [35] SANDOVAL J, VALLE-MONDRAGÓN V L, MASSO F, et al. Angiotensin converting enzyme 2 and angiotensin (1-7) axis in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1): 1902416.
- [36] MA Y, ZHENG B, ZHANG X H, et al. circACTA2 mediates Ang II-induced VSMC senescence by modulation of the interaction of ILF3 with CDK4 mRNA [J]. *Aging*, 2021, 13(8): 11610-11628.
- [37] LV P, YIN Y J, KONG P, et al. SM22 $\alpha$  loss contributes

- to apoptosis of vascular smooth muscle cells via macrophage-derived circRasGEF1B[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021. DOI: 10.1155/2021/5564884.
- [38] YIN K, LIU X. Circ\_0020397 regulates the viability of vascular smooth muscle cells by up-regulating GREM1 expression via miR-502-5p in intracranial aneurysm [J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118800.
- [39] ZHANG Z, SUI R, GE L, et al. CircRNA\_0079586 and circRNA\_RanGAP1 are involved in the pathogenesis of intracranial aneurysms rupture by regulating the expression of MPO[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19800.
- [40] YUE J, ZHU T, YANG J, et al. CircCBFB-mediated miR-28-5p facilitates abdominal aortic aneurysm via LYPD3 and GRIA4[J]. *Life Sci*, 2020, 253: 117533.
- [41] YANG R, WANG Z, MENG G, et al. Circular RNA CCDC66 facilitates abdominal aortic aneurysm through the overexpression of CCDC66 [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(7): 830-838.
- [42] SONG H, YANG Y, SUN Y, et al. Circular RNA Cdy1 promotes abdominal aortic aneurysm formation by inducing M1 macrophage polarization and M1-type inflammation [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2): 915-931.
- [43] MORIMOTO K, HASEGAWA T, TANAKA A, et al. Free-radical scavenger edaravone inhibits both formation and development of abdominal aortic aneurysm in rats [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(6): 1749-1758.
- [44] DING X, WANG X, HAN L, et al. CircRNA DOCK1 regulates miR-409-3p/MCL1 axis to modulate proliferation and apoptosis of human brain vascular smooth muscle cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 655628.
- [45] ZOU M, HUANG C, LI X, et al. Circular RNA expression profile and potential function of hsa\_circRNA\_101238 in human thoracic aortic dissection[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 81825-81837.
- [46] TIAN C, TANG X, ZHU X, et al. Expression profiles of circRNAs and the potential diagnostic value of serum circ-MARK3 in human acute Stanford type A aortic dissection [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0219013.
- [47] ZHU K, HU X, CHEN H, et al. Downregulation of circRNA DMNT3B contributes to diabetic retinal vascular dysfunction through targeting miR-20b-5p and Bambi[J]. *EBioMedicine*, 2019, 49: 341-353.
- [48] LIU C, YAO M D, LI C P, et al. Silencing of circular RNA-ZNF609 ameliorates vascular endothelial dysfunction [J]. *Theranostics*, 2017, 7(11): 2863-2877.
- [49] SHAN K, LIU C, LIU B H, et al. Circular noncoding RNA HIPK3 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1629-1642.
- [50] ZUO L, ZHANG L, ZU J, et al. Circulating circular RNAs as biomarkers for the diagnosis and prediction of outcomes in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 319-323.
- [51] WU W P, PAN Y H, CAI M Y, et al. Plasma-derived exosomal circular RNA hsa\_circ\_0005540 as a novel diagnostic biomarker for coronary artery disease [J]. *Dis Markers*, 2020: 3178642.
- [52] VILADES D, MARTÍNEZ-CAMBLOR P, FERRERO-GREGORI A, et al. Plasma circular RNA hsa\_circ\_0001445 and coronary artery disease: performance as a biomarker [J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 4403-4414.
- [53] LIANG B, LI M, DENG Q, et al. CircRNA ZNF609 in peripheral blood leukocytes acts as a protective factor and a potential biomarker for coronary artery disease[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(12): 741.
- [54] LIN F, ZHAO G, CHEN Z, et al. circRNA-miRNA association for coronary heart disease [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2527-2536.
- [55] 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.
- [56] MA Y, ZHANG B, ZHANG D, et al. Differentially expressed circular RNA profile in an intracranial aneurysm group compared with a healthy control group [J]. *Dis Markers*, 2021. DOI: 10.1155/2021/8889569.
- [57] BAO X, HE X, ZHENG S, et al. Up-regulation of circular RNA hsa\_circ\_0037909 promotes essential hypertension [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(4): e22853.
- [58] BAI Y, ZHANG Y, HAN B, et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood-brain barrier integrity[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(1): 32-50.
- [59] HANSEN T B, JENSEN T I, CLAUSEN B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388.
- [60] GARG A, SEELIGER B, DERDA A A, et al. Circulating cardiovascular microRNAs in critically ill COVID-19 patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(3): 468-475.
- [61] 赵战芝, 姜志胜. 我国动脉粥样硬化基础研究几个热点领域的新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 645-654.
- ZHAO Z Z, JIANG Z S. Novel progress in the basic research on atherogenesis by domestic investigators [J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(8): 645-654.

(此文编辑 许雪梅)