

本文引用: 黄炳谕, 郭志焱, 刘莹. 环状 RNA 与动脉粥样硬化的相关性及中药调控研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(2): 164-170. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.02.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-02-0164-07

环状 RNA 与动脉粥样硬化的相关性及中药调控研究进展

黄炳谕, 郭志焱, 刘莹

广西医科大学第一附属医院康复医学科, 广西南宁市 530021

[摘要] 环状 RNA 是一种新兴的非编码 RNA, 与动脉粥样硬化(As)的脂质沉积、炎症反应、细胞凋亡、增殖和修复等过程密切相关, 影响 As 的发生发展。传统中药在防治 As 中具有重要的学术价值, 其调控机制尚未得到全面总结。文章对环状 RNA 与 As 中的脂质沉积、炎症反应和巨噬细胞的联系进行了综述, 总结回顾环状 RNA 与 As 相关性及中药调控研究进展。

[关键词] 环状 RNA; 动脉粥样硬化; 中药

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the role of circRNA in atherosclerosis and the regulation of traditional Chinese medicine

HUANG Bingyu, GUO Zhiyan, LIU Ying

Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China

[ABSTRACT] Circular RNA (circRNA), an emerging non-coding RNA, is closely related to the processes of lipid deposition, inflammatory response, apoptosis, proliferation and repair in atherosclerosis (As), and affects the development of As. Traditional Chinese medicine (TCM) has an important academic value in the prevention and treatment of As, and its regulatory mechanism has not been comprehensively summarized. This paper reviewed the association of circRNA with lipid deposition, inflammatory response and macrophage in As, and summarized the research progress of the correlation between circRNA and atherosclerosis and the regulation of traditional Chinese medicine.

[KEY WORDS] circRNA; atherosclerosis; traditional Chinese medicine

心脑血管疾病是全世界范围内死亡的首要原因^[1], 因其高患病率和高死亡率, 严重威胁人类的健康和寿命。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心脑血管疾病潜在病理学基础, 其病理过程复杂, 具体的发病机制仍未完全阐明。As 是一种慢性炎症性疾病, 脂质沉积、炎症反应是 As 进展中的关键影响因素^[2-4]。鉴于其发病机制, 目前临床应用的抗 As 药物主要以降脂和消炎为目的, 但绝大部分属于西药, 存在或多或少的不良反应。近年来, 我国中医药不断发展, 并且具有疗效好、不良反应小等特点, 其抗 As 功能及机制逐渐成为研究的热点^[5]。

过去人们多专注于研究蛋白质编码基因, 但蛋白质编码基因不足人类基因组的 3%^[6], 绝大部分都是不编码蛋白质的 RNA, 即非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 作为非编码 RNA 之一, 已经在多种生物体中被鉴定, 发挥着众多生物学功能, 其重要性可与蛋白质的功能相提并论。大量研究表明, circRNA 与 As 的发病机制密切相关, 一些抗 As 中药可以通过 circRNA 发挥抗 As 作用, 但其研究进展尚未得到总结。本文就 circRNA 与 As 中脂质沉积、炎症反应和巨噬细胞之间的联系进行综述, 总结回顾 circRNA

[收稿日期] 2023-08-16

[修回日期] 2023-09-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81901394)

[作者简介] 黄炳谕, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发生机制和防治研究, E-mail: 1634308332@qq.com。通信作者刘莹, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的发生机制和防治研究, E-mail: yeziming1620@163.com。

与 As 的相关性及中药调控研究进展。

1 环状 RNA 的概述

circRNA 于 20 世纪 70 年代首次被发现,之后陆续在包括人、小鼠等各种生物中被鉴定,在真核细胞中广泛表达^[7-8]。circRNA 由单个 mRNA 前体的外显子的反向分裂共价连接而成,以没有 3' 和 5' 末端的共价闭合连续环的形式存在,其长度不一,数十到数千个碱基对不等,并且主要表达在细胞质中^[9-10]。circRNA 比其他参与编码的 RNA 更加稳定,具有跨物种的保守特性,因其为一个闭合的环状结构,没有可触及的末端,对 RNase 有抵抗力,避免了被降解^[11]。由于 circRNA 表达足够稳定,故被用作多种疾病的诊断生物标志物。circRNA 虽表达丰度不如编码的 RNA,但其表达广泛。有研究报道^[12-15],circRNA 不仅在哺乳动物的血液、细胞和组织中广泛表达,在外泌体中也稳定表达。绝大多数 circRNA 属于非编码,但少数可翻译为多肽,能够执行多种生物学功能^[10]。例如,circRNA 的 N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)甲基化修饰可以驱动 circRNA 翻译合成蛋白质;能与 mRNA 结合影响蛋白质的稳定性和翻译;与蛋白质结合改变蛋白质修饰并形成 RNA-蛋白质复合物,从而调节信号通路;也可以是调控转录与剪切的关键调节因子,具有结合至其靶微小 RNA(microRNA, miRNA)的互补序列,竞争性吸附 miRNA 等^[16],与心血管疾病、肿瘤和神经系统疾病等多种疾病密切相关。尽管多项研究报告了 circRNA 参与 As 的发展^[17-18],如通过改变脂质代谢和炎症因子的摄取,诱导内皮损伤、增殖、迁移和凋亡等影响 As 的发生发展,但其影响 As 进展的具体机制在很大程度上是未知的。

2 环状 RNA 在 As 中的作用

2.1 环状 RNA 与 As 中的脂质沉积

众所周知,As 是一种与脂质代谢有关的慢性病,动脉内膜的脂质沉积致管壁变硬、管腔狭窄是 As 的病变特征之一。在 As 的初始阶段,血管内皮功能损伤刺激单核细胞进入内膜并分化为巨噬细胞,巨噬细胞通过清道夫受体持续吸收皮下氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),大量的脂滴积聚在细胞质中,最终转化为泡沫细胞^[19-20]。因此,抑制巨噬细胞吞噬脂质而形成泡沫细胞是预防及阻止 As 进展的关键。此外,血脂

代谢异常还可诱导细胞衰老,衰老细胞的增殖速率减慢,促进炎症发生和活性氧的增加,有助于 As 的发生和进展。circGNAQ 在老年小鼠的主动脉中表达下调,它的过表达延缓了内皮细胞(endothelial, EC)衰老并减少主动脉斑块病变成形^[21]。在血液循环中,胆固醇以脂蛋白的形式携带输送,而高密度脂蛋白则参与胆固醇逆向转运,促进胆固醇外排,可以有效减少脂质沉积^[22]。温雯等^[23]发现,circRNA 不仅可以影响内皮细胞的寿命而调控 As 的进程,还参与 As 中的脂质代谢调控,通过改变细胞中脂质的水平而影响 As 的进展。circRNA 可以作为竞争的内源性 RNA 来吸附 miRNA 或结合蛋白,以减少 miRNA 对靶基因抑制的同时促进细胞中靶基因的表达,从而影响脂质代谢的体内过程,并最终在 As 中发挥重要的调节作用。circOgdh 对 miR-34a-5p 具有海绵作用,上调关键脂肪分解基因脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)的表达以促进脂肪分解,减少脂肪沉积^[24]。He 等人^[25]发现,circSCAP 缺失抑制了 ox-LDL 诱导的细胞脂质沉积、炎症和氧化应激。miR-221-5p 是 circSCAP 的靶标,miR-221-5p 减少在很大程度上逆转了 circSCAP 缺失对 ox-LDL 诱导的细胞中脂质沉积的抑制。此外,circDENND1B 具有抗 As 的作用,circDENND1B 的上调通过促进胆固醇外排显著缓解 ox-LDL 诱导的泡沫细胞形成^[26]。circMBOAT2 和 circRNF111^[27-28]两种 circRNA 被认为与脂蛋白代谢密切相关。以上研究表明,circRNA 的失调可以改变体外和体内的脂质代谢平衡,在 As 脂质代谢的调节机制中发挥重要作用。

2.2 环状 RNA 与 As 中的炎症反应

如前所述,As 是一种慢性炎症性疾病,炎症贯穿着 As 开始和发展过程中的生理和病理变化^[29],而 circRNA 通过影响内皮细胞的损伤水平参与 As 相关的炎症反应。在 As 早期阶段,血管内皮功能损伤,同时伴有血流介导的内皮细胞系统炎症改变^[30-31];炎症发生时,激活的内皮细胞分泌炎症因子和趋化因子,分泌的炎症因子和趋化因子又会进一步加重内皮细胞的损伤,加快 As 病变,形成一个恶性循环。circHIF1 α 作为 miR-199a-5p 的海绵分子,通过靶向沉默信息调节蛋白 1(silent information regulator 1, SIRT1)激活叉头盒转录因子 O 亚型(forkhead box transcription factor O, FoxO)信号通路来阻止内皮细胞激活,抑制炎症发生^[32]。相比于对照组,circ_0086296 在人颈动脉斑块中的表达显著

上调,抑制高脂饮食喂养 ApoE^{-/-}小鼠中 circ_0086296 的表达炎症因子水平显著降低,通过 circ_0086296/miR-576-3p/干扰素诱导的四肽重复蛋白 1 (interferon induced protein with tetratricopeptide repeat 1, IFIT1) 轴影响体内外 As 的发展^[33]。circUSP9X 存在于内皮细胞中,可与细胞质中的内源性真核翻译起始因子 4A3 (eukaryotic translation initiation factor 4A3, EIF4A3) 结合调节 As 中的消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 稳定性来促进内皮细胞焦亡, circUSP9X 的沉默抑制了细胞焦亡,降低炎症反应的发生^[34]。另一项研究发现^[35], circ_0030042 在冠心病中显著下调, circ_0030042 通过靶向 EIF4A3 抑制 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 异常自噬,从而改善体内斑块的不稳定性。

circRNA 虽然可以通过抑制内皮细胞的损伤及炎症反应来抑制 As 的发生发展,但近来有研究发现了几种 circRNA 可以通过刺激炎症因子的分泌增加炎症反应,进而促进 As 的发展。Ye 等人^[36] 研究发现, circ_0007478 不仅可以通过调节炎症因子分泌而促进 As 发展,还可以影响脂质的代谢和细胞胆固醇转运调节巨噬细胞形成泡沫细胞,进而诱导 As 的发生,这从炎症反应、脂质代谢及胆固醇转运等多方面影响了 As 的进程。Li 等人^[37] 通过检测 As 患者中 circRNA 的表达,得到了与体外实验类似的结果,血清中 circ_0002984 表达上调,同时其表达水平以浓度和时间依赖 ox-LDL 而升高;在抑制 circ_0002984 后,促炎因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的分泌显著降低, As 进展被抑制。除了直接调控炎症因子的分泌水平之外, circDCLRE1C 可以通过加重脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的炎症反应来促进 As 的进展^[38]。总的来说, circRNA 不仅可以通过直接调控炎症因子的分泌来抑制内皮细胞受损及炎症反应,还能促进炎症发生,进而介导 As 的进展。

2.3 环状 RNA 与巨噬细胞

2.3.1 环状 RNA 与巨噬细胞凋亡 在 As 斑块中,细胞凋亡的发生已经被许多研究证实, As 病变的血管内膜比非 As 动脉内膜含有更多的凋亡细胞标志物^[39]。研究表明^[40],通过转基因方法特异性保护巨噬细胞,在疾病的早期阶段,抑制巨噬细胞凋亡有利于减少炎症的发生。然而, Sun 等人^[41] 通过声动力学治疗诱导巨噬细胞凋亡,从而达到减少炎症发生、诱导斑块消退的效果。尽管巨噬细胞凋亡在 As 发展过程中的具体调控作用存在争议,但可

以确定的是,巨噬细胞的凋亡水平与 As 病变分期和斑块破裂密切相关。Holdt 等人^[18] 证明, circANRIL 参与巨噬细胞的核糖体 RNA 成熟, As 患者中 circANRIL 表达水平增加,下调 circANRIL 可以在斑块发展的早期阶段抑制细胞凋亡,延缓 As 进展。研究表明^[42], circ_0000345 的抑制可以促进细胞凋亡,降低细胞活力;不仅如此, circ_0000345 在 mRNA 和蛋白质水平都促进了缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的表达,增加 HIF-1 α 可能促进 As 的血管重塑和改善缺血症状。无论是抑制巨噬细胞的凋亡还是调控 HIF-1 α 的表达水平, circ_0000345 都起到抑制 As 进展的作用。Guo 等人^[43] 发现,尽管 circ_0029589 在 As 患者的巨噬细胞中表达水平较低,但其 m⁶A 水平和调控 m⁶A 的甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 水平却升高,这使他们考虑 circ_0029589 是否通过调控 m⁶A 水平而不是自身表达水平的变化,从而参与调控 As 中的巨噬细胞凋亡和炎症反应。在巨噬细胞的凋亡水平调控 As 方面,仍存在部分争议,因此 circRNA 在巨噬细胞凋亡中的表达谱及其生物学功能仍有待探索。

2.3.2 环状 RNA 与巨噬细胞极化 在复杂的微环境中,巨噬细胞受到多种信号刺激从而诱导分化成不同的亚型,主要包括 M1 型和 M2 型^[44]。在一定条件下, M1、M2 型巨噬细胞可以相互转化,通过调节斑块内巨噬细胞的极化状态,抑制炎症反应并减少脂质沉积,有效改善 As 斑块的稳定性,从而达到抑制 As 进展的目的^[45]。M1 型巨噬细胞是以促炎为特征的表型,主要存在于易破裂的斑块肩部区域,其释放的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 可以水解纤维帽内的胶原纤维,促进 As 斑块不稳定的发展^[46-47]。相反, M2 型是以抑制炎症为特征的表型,释放抑制性炎症细胞因子和转化生长因子,具有促进血管生成和促纤维化作用,延缓 As 的进展^[28]。Wan 等人^[48] 的研究表明,类风湿关节炎与 circ_0066715 低表达密切相关, circ_0066715 高表达组大鼠外周血中表达 M1 型巨噬细胞的细胞因子分泌减少, M2 型细胞因子升高,主要依赖于通过 circ_0066715 靶向 miR-486-5p 来调节 ETS 原癌基因 1 (ETS proto-oncogene 1, ETS1) 的表达来对巨噬细胞极化进行调控。同样地,在乳腺癌中高表达的 circ_0001142^[49],作为 miR-361-3p 的海绵,调控磷脂酰肌醇 3 激酶催化亚基 β 肽 (phosphoinositide-3-kinase catalytic beta polypeptide, PIK3C β) 通路的激活来调节巨噬细胞极化。在多种慢性疾

病及肿瘤中,疾病的进展受到 circRNA 对巨噬细胞极性状态调节的影响,提示 circRNA 可能与 As 中巨噬细胞的极性状态密切相关,但相关研究报道较少,其具体机制仍有待进一步探索(表 1)。

表 1. As 相关的环状 RNA
Table 1. The circRNA associated with atherosclerosis

环状 RNA	表达量	作用机制	作用结果	参考文献
circGNAQ	上调	circGNAQ/miR-146a-5p/PLK2 轴	延缓 EC 衰老,减少主动脉斑块病变	[21]
circOgdh	上调	circOgdh/miR-34a-5p/ATGL 轴	促进脂肪分解来减少脂质沉积	[24]
circSCAP	上调	circSCAP/miR-1-221p/PDE3B 轴	减少巨噬细胞中的脂质积累、炎症和氧化应激	[25]
circDENND1B	下调	circDENND1B/miR-17-5p/ABCA1 轴	促进胆固醇外排,抑制泡沫细胞的形成	[26]
circMBOAT2	上调	circMBOAT1 与 PTBP1 结合	促进脂质代谢	[27]
circRNF111	上调	circRNF111/miR-143-3p/IGF2R 轴	减少脂质沉积	[28]
circHIF1 α	下调	circHIF1 α /miR-199a-5p/SIRT1/轴	阻止 EC 激活,抑制炎症发生	[32]
circ_0086296	上调	circ_0086296/IFIT1/STAT1 轴	抑制炎症,减少脂质累积和斑块形成	[33]
circUSP9X	上调	circUSP9X 与 EIF4A3 相互作用,调节 GSDMD 稳定性	抑制 ox-LDL 诱导的细胞焦亡,抑制炎症反应	[34]
circ_0030042	下调	circ_0030042 通过靶向 EIF4A3 调节异常自噬	抑制细胞凋亡和炎症反应,减少斑块病变面积	[35]
circ_0007478	上调	circ_0007478/miR-765/EFNA3 轴	抑制巨噬细胞中脂质代谢和泡沫细胞的形成	[36]
circ_0002984	上调	circ_0002984/miR-326-3p/VAMP3 轴	抑制血管平滑肌细胞的扩散和迁移,增强细胞活力,抑制促炎因子释放	[37]
circDCLRE1C	上调	circDCLRE1C/miR-214b-3p/STAT3 轴	抑制炎症和细胞凋亡	[38]
circANRIL	上调	circANRIL 与核糖体生物发生因子 1 (PES1) 结合	刺激细胞凋亡,抑制血管平滑肌细胞和巨噬细胞增殖	[18]
circ_0000345	下调	下调 circ_0000345 降低 HIF-1 α 表达	激活细胞活力并抑制细胞凋亡	[42]
circ_0029589	下调	下调 circ_0029589 诱导巨噬细胞中 m ⁶ A 以及 METTL3 的表达	抑制巨噬细胞焦亡,减少炎症反应	[43]
circ_0066715	上调	circ_0066715/miR-486-5p/ETS1 轴	减少 M1 型巨噬细胞的细胞因子分泌,使 M2 型细胞因子升高,抑制炎症反应	[48]

注:PLK2: polo 样激酶 2(Polo-like kinase 2, PLK2); PDE3B: 磷酸二酯酶 3B(phosphodiesterase 3B, PDE3B); ABCA1: ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1); PTBP1: 多聚嘧啶束结合蛋白 1(poly pyrimidine tract binding protein 1, PTBP1); IGF2R: 胰岛素样生长因子 2 受体(insulin-like growth factor 2 receptor, IGF2R); STAT1: 信号传导及转录激活蛋白 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1); EFNA3: 肾上腺素 A3(ephra A3, EFNA3); VAMP3: 囊泡相关膜蛋白 3(vesicle-associated membrane protein 3, VAMP3)。

3 环状 RNA 与中药防治 As

传统中药,如中药单体、单味中药、中药复合处方等,在 As 的防治都有着广泛的应用,它们通过改善内皮炎症反应、调节脂质代谢、调控细胞凋亡等发挥重要作用。随着越来越多的 circRNA 被检测出来,以及对中药研究的不断深入,中药通过 circRNA

发挥抗 As 作用的设想也逐步得到了证实,其相关机制在被逐步揭示。在中药单体抗 As 方面,主要以类黄酮、萜类化合物和生物碱为代表。山奈酚是一种天然的替代类黄酮,被证明可以抗炎、抗凋亡和抗血管生成,ox-LDL 会降低 HUVEC 的细胞活力,用山奈酚处理明显消除了 HUVEC 中 ox-LDL 诱导的细胞活力降低,延缓内皮损伤,其保护作用与

circNOL12 通过靶向 HUVEC 中的 miR-6873-3p 来调节成纤维细胞生长因子受体底物 2 (fibroblast growth factor receptor substrate 2, FRS2) 的表达有关^[50]。在 As 中, circ_0002984 通过调节 miR-181b-5p/血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 轴和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 信号通路促进 ox-LDL 处理的血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[51]。研究报道^[52-53], 槲皮素同样作为一种膳食类黄酮, 它不仅抑制神经纤毛蛋白 (neuropilin, NRP)2 和 NRP2-VEGFC 复合物的形成从而抑制血流紊乱引起的炎症反应, 还能抑制炎症小体激活以及巨噬细胞焦亡。因此, 槲皮素有可能通过 circ_0002984/miRNA/VEGF 网络抑制炎症反应, 进而达到抗 As 的作用。丹参酮 II A 属萜类化合物, 是源自丹参根部的重要药用活性成分, 已被证实具有心血管保护功效^[54]。Chen 等人^[55]发现, 丹参酮IIA 可以降低 As 模型小鼠血浆中的甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC), 减少脂质累积和斑块形成, 其核心的预测靶点主要有 circ_Tns3、circ_Wdr91 和 circ_Cd84, 通过靶向 circRNA, 发挥抑制炎症的作用, 进而达到抗 As 的效果。小檗碱是一种生物碱, 可以参与调节 circSATB2 和 circFOXM1 的表达, 进而影响细胞增殖、凋亡等生物学过程, 可

能影响包括 As 在内的慢性炎症性疾病^[56]。此外, 具有抑制肿瘤细胞的 DNA、RNA 和蛋白质合成的大黄素能促进巨噬细胞极化为 M2 型, 进而减少泡沫细胞的形成, 起到抗 As 的作用^[57]。在单味中药方面, 如三七、黄芪、丹参和假人参等可发挥血管保护作用, 但其与 circRNA 的相关机制尚未阐明。在中药复合处方方面, 有研究发现步神江芝配方通过自噬减轻 ApoE^{-/-} 鼠的 As^[58]。Yan 等人^[59]研究发现, 步神江芝配方干预 As 模型小鼠能够减小 As 斑块面积和脂质累积, 结合生物信息分析显示, 其机制可能与通过 circ_22187 下调氨基肽酶 N (aminopeptidase N, Anpep) 有关。此外, Zheng 等人^[60]发现, 新通泰颗粒可以降低动脉中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的含量和 As 模型小鼠体内的血脂水平, 通过调节脂质代谢来达到抗 As 的效果; 吕昕儒等人^[61]研究发现, 泽泻白术配伍可以促进胆固醇逆转运, 降低泡沫细胞内胆固醇水平, 从而减轻 As 模型小鼠肝脏内脂质沉积, 有效抑制血管壁增厚和血管狭窄。许多研究表明, 大量中药含有抗 As 的活性成分, 且 circRNA 与 As 的联系非常紧密, 但更多关于中药通过 circRNA 发挥抗 As 作用的机制研究还有待探索, 其中 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络可能是中药防治 As 的重要调控机制 (表 2)。

表 2. 环状 RNA 与中药防治 As

Table 2. circRNA and traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of As

中药	环状 RNA 作用机制	作用结果	参考文献
山奈酚	circNOL12/miR-6873-3p/FRS2 轴	延缓内皮损伤, 激活细胞活力	[50]
槲皮素	circ_0002984/miRNA/VEGF 轴	抑制炎症小体激活以及巨噬细胞焦亡, 减少炎症发生	[52-53]
丹参酮 II A	预测通过靶向 circ_Tns3、circ_Wdr91 和 circ_Cd84	降低血浆中的脂质, 减少脂质累积和斑块形成	[55]
小檗碱	调节 circSATB2 和 circFOXM1 的表达	抑制细胞增殖、凋亡	[56]
步神江芝配方	通过 circ_22187 下调 Anpep	减小 As 斑块面积和脂质累积	[59]

4 总结和展望

在 As 斑块中, 脂质积累、炎症反应、细胞增殖、凋亡和修复等多个过程同时发生, 这些过程之间的平衡对于斑块进展和临床结局至关重要。在病理条件下, 大多数高表达的 circRNA 会促进 As 进展, circRNA 可以作为竞争性内源 RNA、蛋白海绵或蛋白复合物等参与 As 调控。目前, 已鉴定的 circRNA

数量在逐渐增加, 越来越多的 circRNA 也被证实参与 As 发生发展的调控, 这在一定程度上更深入地揭示了 As 的发病机制, 从中发现功能性 circRNA 并阐明其调控机制成为 circRNA 研究新的重点和难点。中药是防治 As 的可观潜在药物, 部分中药被证明通过 circRNA 发挥抗 As 作用; 然而, 鉴于中药化学成分和 As 的发病机制复杂, 我们仍需要从多个角度进行广泛而深入的研究, 以确定其抗 As 的有效活性成

分及抗 As 的具体调控机制,丰富中药抗 As 的理论基础,从而更加精准地利用中药治疗 As,有望进一步的临床转化研究和临床试验。

[参考文献]

- [1] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990—2019; update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [2] CAO D Y, KHAN Z, LI X M, et al. Macrophage angiotensin-converting enzyme reduces atherosclerosis by increasing peroxisome proliferator-activated receptor α and fundamentally changing lipid metabolism[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(9): 1825-1841.
- [3] BAIDŽAJEVAS K, HADADI É, LEE B, et al. Macrophage polarisation associated with atherosclerosis differentially affects their capacity to handle lipids[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 305: 10-18.
- [4] ZHANG X, BISHAWI M, ZHANG G, et al. Modeling early stage atherosclerosis in a primary human vascular microphysiological system [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5426.
- [5] KIRICHENKO T V, SUKHORUKOV V N, MARKIN A M, et al. Medicinal plants as a potential and successful treatment option in the context of atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 403.
- [6] DJEBALI S, DAVIS C A, MERKEL A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 101-108.
- [7] HSU M T, COCA-PRADOS M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells[J]. *Nature*, 1979, 280(5720): 339-340.
- [8] SANGER H L, 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 U S A*, 1976, 73(11): 3852-3856.
- [9] DAS A, SINHA T, MISHRA S S, et al. Identification of potential proteins translated from circular RNA splice variants[J]. *Eur J Cell Biol*, 2023, 102(1): 151286.
- [10] KRISTENSEN L S, ANDERSEN M S, STAGSTED L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675-691.
- [11] CHEN I, CHEN C Y, CHUANG T J. Biogenesis, identification, and function of exonic circular RNAs[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2015, 6(5): 563-579.
- [12] GOKOOL A, ANWAR F, VOINEAGU I. The landscape of circular RNA expression in the human brain[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(3): 294-304.
- [13] CAO Q D, GUO Z Y, DU S S, et al. Circular RNAs in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117837.
- [14] DONG K Z, HE X Q, SU H B, et al. Genomic analysis of circular RNAs in heart[J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(1): 167.
- [15] ZHANG F, JIANG J J, QIAN H, et al. Exosomal circRNA: emerging insights into cancer progression and clinical application potential[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 67.
- [16] ZHOU W Y, CAI Z R, LIU J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 172.
- [17] FASOLO F, DI GREGOLI K, MAEGDEFESSEL L, et al. Non-coding RNAs in cardiovascular cell biology and atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(12): 1732-1756.
- [18] 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.
- [19] MOORE K J, SHEEDY F J, FISHER E A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-721.
- [20] MAO C Y, LI D J, ZHOU E, et al. Nicotine exacerbates atherosclerosis through a macrophage-mediated endothelial injury pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(5): 7627-7643.
- [21] 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.
- [22] ABE R J, ABE J I, NGUYEN M T H, et al. Free cholesterol bioavailability and atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(5): 323-336.
- [23] 温雯, 张建勋, 高奋. 环状 RNA 调节脂质代谢在动脉粥样硬化中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(3): 217-221. WEN W, ZHANG J X, GAO F. The role of circRNA in regulating lipid metabolism in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(3): 217-221.
- [24] LIU K Q, LIU X, DENG Y Q, et al. CircRNA-mediated regulation of brown adipose tissue adipogenesis [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 926024.
- [25] HE Q, SHAO D D, HAO S Y, et al. CircSCAP aggravates oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage injury by upregulating PDE3B by miR-221-5p in atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(5): e749-e760.
- [26] XU F, SHEN L, CHEN H, et al. CircDENND1B participates in the antiatherosclerotic effect of IL-1 β monoclonal antibody in mouse by promoting cholesterol efflux via miR-17-5p/ABCA1 axis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 652032.
- [27] YU X P, TONG H J, CHEN J L, et al. CircRNA MBOAT2 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression and lipid metabolism reprogramming by stabilizing PTBP1 to facilitate FASN mRNA cytoplasmic export [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 20.
- [28] LIN X H, DU Y, LU W N, et al. CircRNF11 protects against insulin resistance and lipid deposition via regulating miR-143-3p/IGF2R axis in metabolic syndrome [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 663148.
- [29] LIBBY P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2525-2536.
- [30] ANDERSON T J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34(3): 631-638.
- [31] TONG K L, TAN K E, LIM Y Y, et al. CircRNA-miRNA interactions in atherogenesis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(12): 2703-2733.
- [32] QIAO S, WANG X, LI H Y, et al. Atherosclerosis-associated endothelial dysfunction is promoted by miR-199a-5p/SIRT1 axis reg-

- ulated by circHIF1 α [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33 (8): 1619-1631.
- [33] ZHANG M, ZHU Y Q, ZHU J, et al. Circ_0086296 induced atherosclerotic lesions via the IFIT1/STAT1 feedback loop by sponging miR-576-3p [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27 (1): 80.
- [34] XU S K, GE Y S, WANG X B, et al. Circ-USP9X interacts with EIF4A3 to promote endothelial cell pyroptosis by regulating GSDMD stability in atherosclerosis [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45 (1): 2186319.
- [35] YU F P, ZHANG Y, WANG Z Z, et al. Hsa_circ_0030042 regulates abnormal autophagy and protects atherosclerotic plaque stability by targeting eIF4A3 [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (11): 5404-5417.
- [36] YE B Z, LIANG X H, ZHAO Y H, et al. Hsa_circ_0007478 aggravates NLRP3 inflammasome activation and lipid metabolism imbalance in ox-LDL-stimulated macrophage via miR-765/EFNA3 axis [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 368: 110195.
- [37] LI R G, JIANG Q L, ZHENG Y. Circ_0002984 induces proliferation, migration and inflammation response of VSMCs induced by ox-LDL through miR-326-3p/VAMP3 axis in atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (16): 8028-8038.
- [38] XU Y B, HUANG Y L, ZHANG S Y, et al. CircDCLRE1C regulated lipopolysaccharide-induced inflammatory response and apoptosis by regulating miR-214b-3p/STAT3 pathway in macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (12): 6822.
- [39] GENG Y J, LIBBY P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme [J]. *Am J Pathol*, 1995, 147 (2): 251-266.
- [40] GAUTIER E L, HUBY T, WITZTUM J L, et al. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage [J]. *Circulation*, 2009, 119 (13): 1795-1804.
- [41] SUN X, GUO S Y, YAO J T, et al. Rapid inhibition of atherosclerotic plaque progression by sonodynamic therapy [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115 (1): 190-203.
- [42] LIU H F, MA X W, WANG X, et al. Hsa_circ_0000345 regulates the cellular development of ASMCs in response to oxygenized low-density lipoprotein [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (20): 11849-11857.
- [43] GUO M, YAN R, JI Q W, et al. IFN regulatory factor-1 induced macrophage pyroptosis by modulating m⁶A modification of circ_0029589 in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106800.
- [44] WU J Y, HE S P, SONG Z K, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185587.
- [45] HE P K, WANG H, CHENG S B, et al. Geniposide ameliorates atherosclerosis by regulating macrophage polarization via perivascular adipocyte-derived CXCL14 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116532.
- [46] STÖGER J L, GJIBELS M J J, VAN DER VELDEN S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225 (2): 461-468.
- [47] YANG S, YUAN H Q, HAO Y M, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 142-146.
- [48] WAN L, LIU J, HUANG C B, et al. Role of m⁶A modification and novel circ_0066715/miR-486-5p/ETS1 axis in rheumatoid arthritis macrophage polarization progression [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14 (24): 10009-10026.
- [49] LU C, SHI W, HU W J, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes breast cancer cells to release exosomes circ_0001142 and induces M2 polarization of macrophages to regulate tumor progression [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106098.
- [50] LI S Z, HAO M H, WU T S, et al. Kaempferol alleviates human endothelial cell injury through circNOL12/miR-6873-3p/FRS2 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111419.
- [51] WANG X C, MA C, HOU X J, et al. Circular RNA circ_0002984 promotes cell proliferation and migration by regulating miR-181b-5p/vascular endothelial growth factor axis and PI3K-Akt signaling pathway in oxidized low-density lipoprotein-treated vascular smooth muscle cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79 (4): 501-511.
- [52] ZHOU W Y, WANG F, QIAN X S, et al. Quercetin protects endothelial function from inflammation induced by localized disturbed flow by inhibiting NRP2-VEGFC complex [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109842.
- [53] LI H X, XIAO L, HE H, et al. Quercetin attenuates atherosclerotic inflammation by inhibiting galectin-3-NLRP3 signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65 (15): e2000746.
- [54] XUAN Y, YU C, NI K, et al. Protective effects of tanshinone IIA on Porphyromonas gingivalis-induced atherosclerosis via the down-regulation of the NOX2/NOX4-ROS mediation of NF- κ B signaling pathway [J]. *Microbes Infect*, 2023, 25 (8): 105177.
- [55] CHEN W N, GUO S N, LI X M, et al. The regulated profile of noncoding RNAs associated with inflammation by tanshinone IIA on atherosclerosis [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108 (1): 243-252.
- [56] ZHANG S S, LONG F Y, LIN H, et al. Regulatory roles of phytochemicals on circular RNAs in cancer and other chronic diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105936.
- [57] LIU X F, WU J S, TIAN R M, et al. Targeting foam cell formation and macrophage polarization in atherosclerosis; the therapeutic potential of rhubarb [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110433.
- [58] CAO H, JIA Q L, SHEN D Z, et al. Bushen Jiangzhi formula reduces atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice through autophagy [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40 (4): 593-601.
- [59] YAN L, JIA Q L, CAO H, et al. Effect of Bushen Jiangzhi recipe on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by regulating the expression of Anpep via mmu_circRNA_22187 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 4738264.
- [60] ZHENG S S, HUANG H, LI Y Z, et al. Yin-xing-tong-mai decoction attenuates atherosclerosis via activating PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105639.
- [61] 吕昕儒, 魏伟, 王夏蕾, 等. 基于胆固醇逆转探讨泽泻白术配伍改善 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29 (4): 286-294.
- LYU X R, WEI W, WANG X L, et al. To explore effect of Alisma combined with Atractylodes macrocephala on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice with reverse cholesterol transport [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29 (4): 286-294.
- (此文编辑 许雪梅)