

本文引用: 杨 钦, 杜冰鑫, 杨晔颖, 等. 环状 RNA 在心力衰竭中的研究进展及现状[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(9): 737-746. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.09.001.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-09-0737-10

· 专家论坛 ·

环状 RNA 在心力衰竭中的研究进展及现状

杨 钦¹, 杜冰鑫¹, 杨晔颖¹, 李 芮¹, 田进伟^{2,3}, 刘惠彬^{1,2}

1. 哈尔滨医科大学附属第二医院药学部, 2. 黑龙江省泛血管疾病重点实验室,

3. 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

[专家简介] 刘惠彬, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 现就职于哈尔滨医科大学附属第二医院药学部, 黑龙江省泛血管疾病重点实验室主要研究者(PI), 美国德州医学中心贝勒医学院访问学者。主要从事离子通道功能紊乱及细胞活性调节异常在心血管疾病进展中的作用相关研究。主持国家自然科学基金等多项科研课题, 在 *Circulation*、*British J Pharmacology*、*JMCC* 和 *Pharmacological Research* 等杂志发表 SCI 收录论文 20 余篇, 其中以第一作者(含并列)/通信作者发表论文 12 篇。多次参加国内国际会议并做学术报告。担任国家自然科学基金评审专家及 *JMCC*、*JCP* 和 *Open Life Sciences* 等多个 SCI 杂志审稿人。



[摘 要] 环状 RNA(circRNA)是一类新型的內源性非编码 RNA, 具有复杂的生物学功能, 参与多种生理及病理过程。circRNA 的结构相对稳定且组织表达具有时序性和特异性, 因而成为近期生物医学研究热点之一。心力衰竭(HF)多由原发性心肌损害及心脏负荷过重导致的心室充盈和/或射血功能低下而引起的心脏病变, 即心脏泵血无法满足全身组织代谢所需, 是众多心脏疾病的终末阶段。研究发现 circRNA 可能与 HF 进程中的心肌细胞肥大、心肌细胞凋亡、自噬以及心肌纤维化等密切相关, 其在 HF 发生发展中具有重要调节作用。该文将从 circRNA 的形成分类、功能形式及在 HF 中的作用和机制进行综述, 为预防和治疗 HF 提供新思路。

[关键词] 环状 RNA; 心力衰竭; 心肌纤维化; 心肌肥大; 细胞凋亡; 自噬

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress and current status of circular RNA in heart failure

YANG Qin¹, DU Bingxin¹, YANG Yeying¹, LI Rui¹, TIAN Jinwei^{2,3}, LIU Huibin^{1,2}

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 2. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Panvascular Disease, 3. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China

[ABSTRACT] Circular RNA (circRNA) is a novel class of endogenous non-coding RNA with complex biological functions, participating in various physiological and pathological processes. Due to their relatively stable structure and tissue-specific and temporal expression patterns, circRNA have become a recent focus of biomedical research. Heart failure (HF) is characterized by impaired ventricular filling and/or ejection function caused by primary myocardial injury and cardiac overload, leading to the inability of the heart to meet the metabolic demands of the body's tissues. It is the end stage of numerous cardiac diseases. Studies have found that circRNA may play a crucial regulatory role in the progression of HF, particularly in cardiomyocyte hypertrophy, cardiomyocyte apoptosis, autophagy and myocardial fibrosis. This review summarizes the formation, classification, functional forms, and roles in HF of circRNA, aiming to provide new insights for the prevention and treatment of HF.

[KEY WORDS] circular RNA; heart failure; myocardial fibrosis; cardiomyocyte hypertrophy; apoptosis; autophagy

[收稿日期] 2024-04-11

[修回日期] 2024-05-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(U21A20391); 黑龙江省自然科学基金项目(ZD2023H005)

[作者简介] 杨钦, 硕士研究生, 研究方向为心力衰竭, E-mail: bpm09876@163.com。通信作者刘惠彬, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管药理学, E-mail: liuhuibin66@126.com。

心力衰竭(heart failure, HF)主要表现为左右心室功能障碍及神经体液调节异常,是心血管疾病演化的终末阶段。HF最显著的特征是不可逆性的心脏重构,包括心肌细胞肥大、凋亡、自噬及心肌纤维化等^[1]。由于环状RNA(circular RNA, circRNA)特殊的结构及其广泛的调节功能,其在心血管系统中的作用也日益明确,并在HF的形成和发展过程中扮演着重要的角色, circRNA被认为是治疗HF的新靶点^[2]。本文将综述 circRNA 的分类和功能及其在HF中的研究进展。

1 circRNA 概述

circRNA 是由转录过程中产生的前体 mRNA 非常规反向剪切形成的内源性 RNA,广泛存在于病毒、植物以及哺乳动物中^[3]。基于独特的共价闭合的空间结构, circRNA 不具有线性 mRNA 的 5'帽和 3'poly 尾,使其耐受于核糖核酸酶而表现出高稳定性^[4]。目前 circRNA 分为三类:外显子 circRNA (exon circRNA, ecircRNA)、内含子 circRNA (intron circRNA, ciRNA) 和外显子内含子 circRNA (exon-intron circRNA, ElciRNA),其中 ecircRNA 可以由 lariat 驱动前体 mRNA 非相邻的两个外显子共价结合形成,也可以由前体 mRNA 上下游内含子基于碱基互补序列或在 RNA 结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)介导下相互作用形成^[5]。与 ecircRNA 不同, ciRNA 可以由前体 mRNA 中含有特殊结构的内含子形成,这种内含子富含 7 nt GU 和 11 nt C 元件,形成的内含子 circRNA 不具有分支结构,能避免被去支化酶降解,使其表现出更高的稳定性,而 ElciRNA 是在 lariat 驱动、碱基互补序列和 RBP 介导前体 mRNA 环化的过程中内含子被保留而形成的^[6]。从功能上讲, ecircRNA 可以发挥多种作用,包括调节线性剪接、结合蛋白并调节蛋白活性、结合 miRNA,而 ElciRNA 和 ciRNA 大多定位于细胞核,参与启动 RNA 聚合酶 II 依赖性的转录^[7]。

2 circRNA 的功能

circRNA 可通过多种途径实现对病理生理过程的调控。如通过启动相关基因转录过程来影响 mRNA 的表达及后续蛋白质翻译,进而调控病理生理过程。circRNA 结合 RBP 能影响 mRNA 的稳定性及相关蛋白参与的泛素化调控。circRNA 结合 miRNA 能影响特定 mRNA 的表达,影响特定 mRNA

或 mRNA 翻译蛋白的功能。circRNA 最早被发现时认为其不具备翻译蛋白的能力,因此, circRNA 被定义为非编码 RNA。而随着对 circRNA 的深入研究,有人提出结构中存在内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)及开放阅读框的 circRNA 能够翻译产生功能性蛋白,且在实验中检测到了 circRNA 翻译产物的真实存在,本综述描述了部分 circRNA 翻译蛋白调控心脏疾病的作用。然而,由于 circRNA 翻译蛋白的倾向远低于 mRNA 且启动翻译的条件更苛刻,目前 circRNA 仍旧被归为非编码 RNA 一类。

2.1 调节转录

转录是遗传信息从 DNA 传递到 RNA 的过程,也是基因表达的主要阶段。而部分 circRNA 能靶向调控这一过程,进而影响后续的蛋白质调控。首先, circRNA 可通过将蛋白质富集于启动子处来增强相关基因的转录过程。Xu 等^[8]的研究表明 circ-Cmiss1 通过募集真核翻译起始因子 4A3 至转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TRF1)基因的启动子处来促进 TRF1 转录过程,进而增强心肌细胞膜上 TRF1 介导的 Fe^{2+} 摄取。其次, circRNA 也能通过特异性靶向相关转录本并破坏其稳定性来诱导转录后调控,如 circASH2 结合 TPM4 mRNA 和 TPM4 前体 mRNA,促使 TPM4 mRNA 降解^[9]。此外,有研究提出 circRNA 能充当调控核糖体 DNA 转录的关键因子,如 circERBB2 可通过调节 ErbB3 结合蛋白 1 的核仁定位来促进 TIFIA 与 RNA 聚合酶 I 的相互作用,进而增强核糖体 DNA 的转录^[10]。

2.2 结合 RBP 作用

circRNA 能结合 RBP 上的相应位点,抑制 RBP 介导的 mRNA 甲基化而发挥其作用。circCELF1 结合 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶来阻断 Dickkopf 相关蛋白 2(Dickkopf related protein 2, DKK2) mRNA 的 m⁶A 修饰,进而抑制 miR-636 与 DKK2 mRNA 的结合,另外, circCELF1 也能直接结合 miR-636 来抑制 DKK2 的表达^[11]。除了竞争性抑制作用, circRNA 结合 RBP 后也可以促使 RBP 本身泛素化降解或者阻断相关 RBP 介导的后续泛素-蛋白酶体途径。有研究发现一种名为 DICAR 的 circRNA 可以结合含缬氨酸蛋白(valosin-containing protein, VCP),从而阻断 VCP 的释放,进而抑制 VCP 介导的 Med12 蛋白降解来抑制心肌细胞焦亡^[12]。而进一步精确 circRNA 与 RBP 结合的有效序列基序对于深入研究 circRNA 参与病理生理过程的机制具有重要意义。

2.3 miRNA 海绵作用

circRNA 可以通过相应的结合位点特异性地与 miRNA 结合,从而阻止 miRNA 对 mRNA 的抑制作用,影响 mRNA 的表达,这种 circRNA 与 miRNA 之间的作用被称为海绵作用^[7]。如 circMap4k2 与 miR-106a-3p 海绵结合会破坏 miR-106a-3p 与抗酶抑制因子 1 的 mRNA 相互作用,从而使抗酶抑制因子 1 释放鸟氨酸脱羧酶并促进心肌细胞增殖^[13]。除了上述的典型 miRNA 的作用外, circRNA 也能通过稳定 miRNA 进而调控癌症进程。如 circHIAT1 通过保留 miR-195-5p/miR-29a-3p/miR-29c-3p 的稳定性进而抑制细胞分裂周期蛋白 42 调控的细胞迁移和侵袭,最终减缓癌症进程^[14]。由于单独的 circRNA 包含了多个 miRNA 的结合位点,所以针对如何将 circRNA 环上与相应 miRNA 的结合位点更好地暴露出来,会更有利于分析 circRNA 和 miRNA 之间的靶向作用^[15]。

2.4 翻译蛋白

除了 circRNA 调节转录、RBP 作用和 miRNA 海绵的功能,近期也有一些研究表明 circRNA 具有翻译蛋白质的作用。由于 circRNA 的翻译倾向明显低于线性 RNA 且不依赖于帽结构,所以正常状态下 circRNA 的翻译受到限制。但是在细胞应激时,帽结构依赖性 mRNA 的翻译受到抑制,而不依赖于帽结构的 circRNA 翻译在细胞处于饥饿或热休克状态时明显增加^[16]。IRES 和开放阅读框是 circRNA 介导的蛋白质翻译所必需的。在 IRES 及开放阅读框的驱动下, circRNA 翻译蛋白,促使蛋白与蛋白结合或作为蛋白的抑制剂来影响后续功能。有研究提出了一种具有 IRES 及开放阅读框的 circRNA——circCDYL2, circCDYL2 能翻译产生 Cdy12-60aa, Cdy12-60aa 通过结合凋亡蛋白酶激活因子 1 (apoptotic protease activating factor 1, APAF1) 来调控后续病理生理过程^[17]; circ_0036176 编码翻译 Myo9a-208,进而阻断细胞周期蛋白参与的心肌成纤维细胞增殖^[18]。

3 circRNA 在 HF 中的作用

由于人口老龄化的影响, HF 的患病率和死亡率也在不断攀升。作为心血管疾病的终末阶段,如何减轻或治疗其衰竭程度一直是研究的核心问题。HF 发生时,出现心肌肥大、心肌细胞丢失(凋亡和自噬异常等)和心肌纤维化^[1],同时伴随钙调控^[19]

和线粒体代谢紊乱^[20]等,从而导致心脏功能下降,以及全身性的能量代谢衰竭。研究发现, circRNA 与 HF 的发生发展密切相关^[1],参与其病理生理过程,而调控 circRNA 可能是治疗 HF 的有效靶点。本文将针对上述 HF 几个方面的病理生理特征,综述 circRNA 参与其中的作用。图 1 中展示了部分 circRNA 调控 HF 的作用机制。

3.1 心肌肥大

HF 的发展过程通常伴有心肌肥大,心肌肥大最初是应对病理刺激而发生的维持心脏功能的适应性反应。然而持续的病理刺激引发适应不良的病理性心肌肥大,最终导致 HF^[2]。心肌肥大以心肌细胞大小增加和心室壁增厚为特征。

近期有研究提出 circRNA 可通过调节转录和结合 RBP 来影响心肌肥大。circCmiss1 在心肌肥大中上调,其通过促进 TRF1 转录来激活铁死亡信号传导,进而诱发心肌肥大^[8]。Wang 等^[21]发现定位于细胞质中的 circSIRT1 可以募集泛素特异性蛋白酶 22 (ubiquitin-specific protease 22, USP22) 并促进 USP22 与组蛋白去乙酰化酶 Sirtuin 1 (SIRT1) 的结合,从而抑制 SIRT1 泛素化,促进 SIRT1 与蛋白赖氨酸残基结合并触发蛋白去乙酰化,最终抑制心肌肥大。也有研究表明 SIRT1 能通过抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路来减轻心肌肥大^[22]。Yang 等^[23]发现 circ_0001052 可以结合含丝氨酸/精氨酸的剪接因子 1 (serine/arginine-rich splicing factor 1, srsf1),通过 srsf1 来维持同源结构域相互作用蛋白激酶 3 (homeodomain interacting protein kinase 3, HIPK3) 的 mRNA 稳定性,进而促进心肌肥大。但 circ_0001052 上调 HIPK3 并不完全是通过结合 srsf1 来实现的, miR-148a-3p/miR-124-3p 的海绵作用是 circ_0001052 调节 HIPK3 表达的另一途径。

另外,还有一些研究也表明 circRNA 影响心肌肥大可以通过 miRNA 海绵作用来实现。如 circ_0018553 通过抑制 miR-4731 对组蛋白去乙酰化酶 SIRT2 的作用,促使 SIRT2 上调,抑制心肌肥大^[24]。circCacna1c 在异丙肾上腺素 (isoprenaline, ISO) 诱导的心肌肥大小鼠中高表达,其通过 miR-29b-2-5p 海绵作用来增强活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T cell cytoplasmic 1, NFATc1) 的表达,激活 Wnt 信号通路和肥大基因表达,从而促进心肌肥大,引发 HF^[25]。circ_0001006 结合 miR-214-3p 后促进 p21 活化激酶 6 (p21-

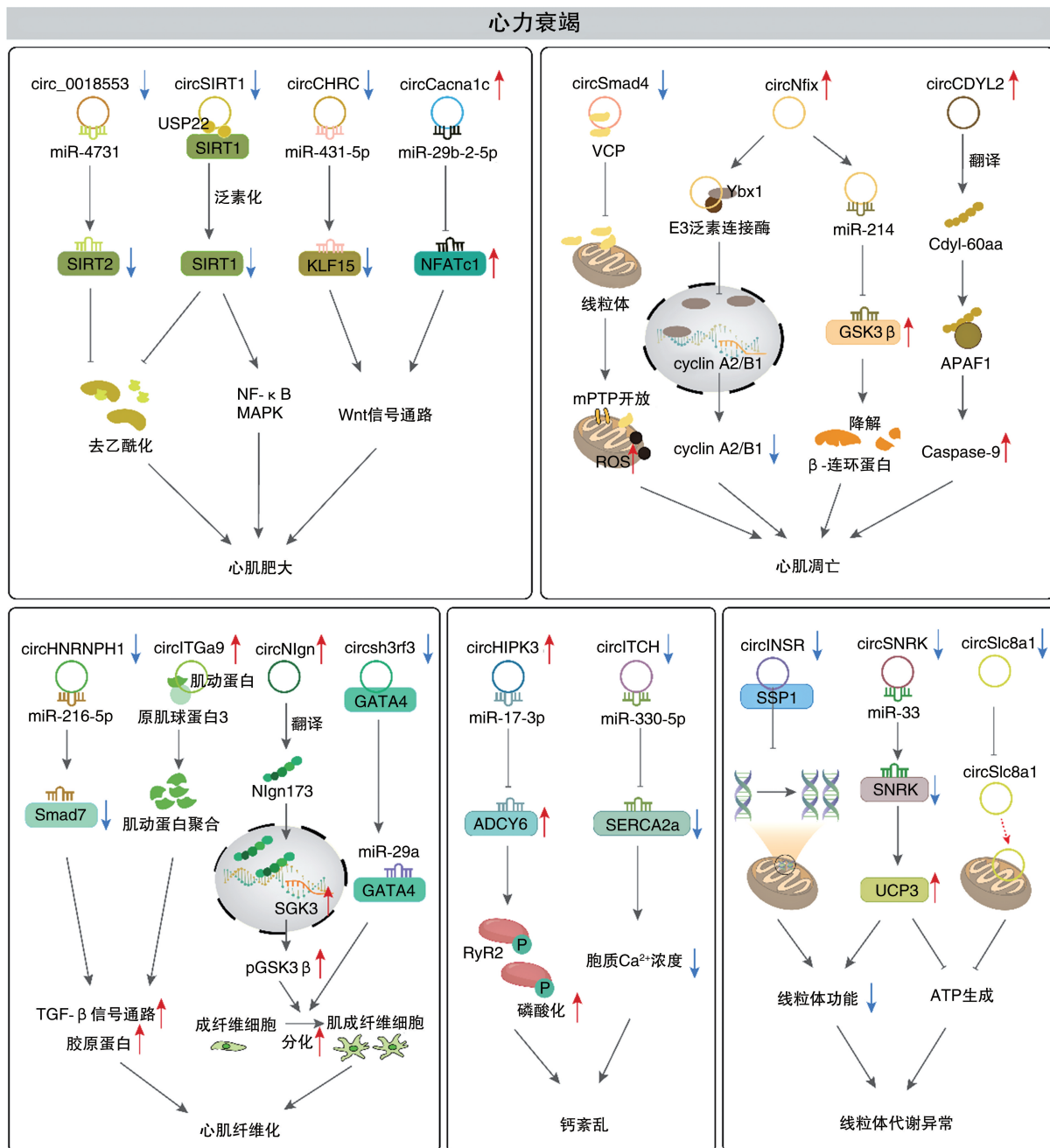


图 1. 部分 circRNA 调控 HF 的作用机制

Figure 1. The mechanism of partial circRNA regulation in HF

activated kinase 6, PAK6) 表达, 加剧心肌肥大^[26]。circCHRC 在 HF 中明显降低, 通过与 miR-431-5p 海绵作用抑制 Krüppel 样因子 15 (Krüppel-like factor 15, KLF15) 的表达, KLF15 是参与调控心肌肥大组织代谢的关键分子之一, KLF15 下调能激活 Wnt 信号通路, 诱导心肌肥大^[27]。最近的研究报道 circPan3 在 ISO 刺激下发生了 N⁶-甲基化, 甲基化的 circPan3 被降解, 抑制未甲基化 circPan3 与 miR-320-3p 的海绵作用, 从而抑制热休克蛋白 20

(heat shock protein 20, HSP20) 的表达, 促进心肌肥大; 尽管未被甲基化的 circPan3 可以通过与 miR-320-3p 的相互作用来影响心肌肥大, 但 miR-320-3p 的水平并不发生变化, 这可能是由于 circPan3 与 miR-320-3p 之间并不完全互补且 circPan3 可能存在其他影响心肌肥大的作用机制^[28]。由于 miRNA 的海绵作用会影响心肌肥大, 有研究者设计了 circRNA 来靶向肥大相关的 miRNA, 通过 miRNA 的海绵作用来调控心肌肥大及

HF^[29]。这也提示 circRNA 作为 miRNA 拮抗剂治疗 HF 具有巨大潜力。

3.2 心肌细胞凋亡及自噬

3.2.1 心肌凋亡 细胞凋亡是在基因控制下自主而有序发生的细胞死亡,其主要特征包括染色质浓缩、核膜破裂、线粒体膜通透性增加以及凋亡小体形成。凋亡是由 Bcl-2 家族、Caspase 家族和抑癌基因 p53 等多个基因严格控制的过程,凋亡紊乱与许多疾病的发生有直接或间接的关系,细胞应激、DNA 损伤以及钙稳态失调等因素都能影响凋亡过程。心肌细胞凋亡是 HF 中细胞丢失的主要类型之一。已有一些研究证明了 circRNA 能通过调控心肌细胞凋亡来影响 HF 进展。

circRNA 可以通过结合 RBP 作用将靶蛋白重新分配,进而影响心肌细胞凋亡,定位于不同细胞成分的 circRNA 有着不同功能。如定位于细胞质中的 circNfix 可以与 Y-box 结合蛋白 1(Y-box binding protein 1, Ybx1)、E3 泛素连接酶形成复合物,促使 Ybx1 在细胞质中降解,从而阻断 Ybx1 核易位,抑制细胞周期蛋白 A2/B1(cyclin A2/B1)的转录过程,加剧心肌细胞凋亡^[30];线粒体定位的 circSamd4 能将 VCP 募集到线粒体来发挥功能,VCP 阻断线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放,减少线粒体衍生的活性氧(reactive oxygen species, ROS),维持 DNA 合成,抑制心肌细胞凋亡^[31]。最近 Ding 等^[32]提出细胞核中的 circLRP6 参与动脉粥样硬化诱导的心肌细胞凋亡。在缺氧刺激初期, circLRP6 能携带异质核糖核蛋白 M(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein M, hnRNPM)从细胞核易位到细胞质中,促使 hnRNPM 结合成纤维细胞生长因子 9(fibroblast growth factor 9, FGF9)的 mRNA,调控 FGF9 mRNA 的剪切及加工,增加 FGF9 表达,维持心肌细胞存活;但是长期的缺氧刺激会导致 circLRP6 减少, FGF9 表达下调,促进心肌细胞凋亡。然而关于 circLRP6 核-质穿梭调控心肌细胞凋亡的作用方式在 HF 中还没有研究过,这为今后的 HF 研究提供了一种新的思路。由心脏内皮细胞外囊泡衍生的 circWhsc1 在缺氧刺激下可转运至心肌细胞,激活心肌细胞中相关转录激活因子的磷酸化,促进 cyclin B 的转录过程,诱导心肌细胞增殖。这为缺氧诱导的内源性心脏再生提供了一种替代策略^[33]。

circRNA 也能通过 miRNA 海绵作用来调控心肌凋亡。在 Huang 等^[30]的研究中, circNfix 也被证实能通过 miR-214 海绵作用直接上调糖原合酶激酶

3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)的水平,进而促进 β -连环蛋白降解,促进心肌细胞凋亡。 circRbms1 通过 miR-742-3p 海绵作用促进叉头框蛋白 O1(forkhead box protein 1, FOXO1)的表达,进而促进心肌细胞凋亡^[34]。另外, circSnap47 能通过 miR-223-3p 海绵作用激活 MAPK 信号通路,促进心肌细胞凋亡,加重 HF^[35]。

除 RBP 和 miRNA 海绵作用外, circRNA 也能通过翻译蛋白质来激活细胞凋亡。 circCDYL2 在 HF 大鼠的心肌组织中上调,增多的翻译产物 Cdy12-60aa 能阻断 APAF1 的降解并结合 APAF1 来激活 Caspase-9,促进心肌细胞凋亡^[17], circCDYL2 可作为治疗 HF 的潜在靶点。这些参与心肌凋亡的 circRNA 对于防治心肌梗死后的 HF 具有重要作用。

3.2.2 调控自噬的 circRNA 自噬作为细胞的另一种成熟的保守机制,与细胞凋亡有所不同,自噬可将细胞内成分和细胞器递送至溶酶体进行降解,将受损的蛋白及细胞器转化为能量^[36]。在正常生理条件下,心肌细胞一直存在着持续的低水平自噬,以清除受损的细胞器以及错误折叠的蛋白质。而自噬的过度激活能增强压力超负荷诱导的 HF。

一些研究表明 circRNA 能通过调控基因转录来影响心肌细胞自噬。Zhou 等^[37]报道自噬相关环状核糖核酸(autophagy-related circular RNA, ACR)作为一种 circRNA 可以结合 DNA 甲基转移酶 3 β (DNA methyl transferase 3 β , Dnmt3B),进而阻断 Dnmt3B 与 PTEN 诱导的激酶 1(PTEN-induced kinase 1, Pink1)启动子上的 CpG 区域结合而介导 Pink1 DNA 甲基化,增强 Pink1 转录,从而抑制心肌细胞自噬。Yan 等^[38]发现抑制 ACR 表达可能会降低慢性 HF 患者的生存率。另外,还有报道 circFOXO3 可以阻断 RNA 聚合酶 II 以及乙酰转移酶在高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)启动子处的富集,导致 HMGB1 转录受阻,最终抑制心肌细胞自噬^[39]。由于过度激活的自噬会严重损伤健康的心肌细胞,所以通过调节 circRNA 以降低自噬程度是减轻 HF 的重要途径。目前在 HF 方面的研究中,探讨 circRNA 与自噬之间的联系较少,自噬作为一种动态平衡细胞内环境的手段,在不同的 HF 程度中并不是一成不变的,需要更多的研究来探索 circRNA 作用在自噬上的靶点。

3.3 心肌纤维化

心肌纤维化通常发生于 HF 末期。心肌纤维化是由心脏成纤维细胞增殖并分化为肌成纤维细胞、

细胞外基质过度沉积而引起的心脏病理性变化^[40]。心肌细胞死亡初期会引发炎症反应,成纤维细胞、粒细胞和巨噬细胞被募集到心肌细胞死亡的损伤区域,随后胶原蛋白取代损伤区域形成纤维化瘢痕组织,导致收缩功能障碍^[41]。转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路、肾上腺素能受体系统以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统是普遍认同的心肌纤维化发生机制^[41]。

近年来,有研究发现部分 circRNA 通过结合 RBP 作用调控心肌纤维化。circRNA 可以通过 RBP 作用与原肌球蛋白、肌动蛋白形成复合物,进而影响肌动蛋白聚合。如 circITGa9 结合原肌球蛋白 3 和肌动蛋白可以促进肌动蛋白聚合,使肌动蛋白丝增加、肌动蛋白细胞骨架组装增多,最终激活 TGF- β 信号通路和胶原蛋白表达,诱发纤维化^[42]。原肌球蛋白存在多种亚型,不同亚型对肌动蛋白聚合的影响存在差异。如 circYap 可以结合原肌球蛋白 4 和肌动蛋白来抑制肌动蛋白聚合,阻断 TGF- β 信号通路并抑制胶原蛋白表达,从而抑制纤维化的发生^[43]。也有研究报道 circsh3rf3 可以结合 GATA4,进而阻断 GATA4 与 miR-29a 之间的相互作用,抑制心脏成纤维细胞增殖分化为肌成纤维细胞以及抑制胶原蛋白表达,最终减轻纤维化^[44]。而 circHelz 能结合细胞质中的 YAP1,促使 YAP1 大量进入细胞核,进而促进成纤维细胞增殖分化,加剧纤维化^[45]。

除了与 RBP 结合外,也有研究表明部分 circRNA 可以通过与 miRNA 相互作用来影响心肌纤维化的发生。circUbe3a 由 M2 型巨噬细胞衍生的小细胞外囊泡包裹后与心脏成纤维细胞膜融合并释放。在心脏成纤维细胞质中 circUbe3a 与 miR-138-5p 结合,抑制 miR-138-5p 表达,进而使 miR-138-5p 下游靶标 Ras 同源物家族成员 C (Rho-like subfamily C, RhoC) 表达升高,促进心脏成纤维细胞增殖和肌成纤维细胞分化,最终导致心脏纤维化^[46]。Li 等^[47]提出 circHNRNP1 结合 miR-216-5p 后可以促使游离的 miR-216-5p 减少,促进 Smad7 表达,进而促进 I 型 TGF- β 受体降解,阻断 TGF- β 信号通路并减轻心肌纤维化。circCELF1 在血管紧张素 II 刺激的心肌成纤维细胞中减少,通过结合 RBP 以及 miRNA 海绵作用两条途径来抑制 DKK2 的表达,最终促进心肌纤维化^[11]。

circRNA 编码翻译的产物也能参与调控心肌纤维化,进而影响 HF。Du 等^[48]在 HF 患者的心脏样本中发现了一种高度表达的 circRNA——circNlgn。Nlgn173 作为 circNlgn 编码翻译的新蛋白质亚型,其

在病变心脏的成纤维细胞核中大量存在,而在正常心脏中无这一现象。Nlgn173 在细胞核中通过激活血清/糖皮质激素调节激酶 3 (serum/glucocorticoid regulated kinase 3, SGK3) 的转录,进而诱导 GSK3 β 磷酸化,同时 Nlgn173 促进一系列细胞因子的表达,促进成纤维细胞增殖分化,最终诱发纤维化^[48]。circRNA 可通过不同途径来影响心肌纤维化及 HF,如何将这些变化的 circRNA 与 HF 患者的临床治疗相关联是未来需要解决的问题。

3.4 circRNA 与钙调控异常

Ca^{2+} 对维持心脏的收缩功能至关重要,而心脏收缩异常是 HF 的重要表征之一。在心脏动作电位期间, Ca^{2+} 通过 L 型钙离子通道进入细胞,同时细胞内储存 Ca^{2+} 的肌浆网将 Ca^{2+} 释放,导致胞质内 Ca^{2+} 急剧上升,激活肌丝收缩^[19]。而心肌舒张时,肌浆/内质网 Ca^{2+} ATP 酶 (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase, SERCA) 将肌丝上的部分 Ca^{2+} 储存到肌浆网,另一部分 Ca^{2+} 通过 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换体泵出细胞^[19]。维持胞内 Ca^{2+} 含量在一定范围内能提高心肌收缩力,改善 HF 现象。

有研究发现 circHIPK3 在心肌梗死后 HF 小鼠心脏中上调, circHIPK3 在肾上腺素的刺激下增加,通过 miR-17-3p 来促进腺苷酸环化酶 6 (adenylate cyclase 6, ADCY6) 的表达,进而激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 磷酸化,最终磷酸化赖氨酸受体 2 (ryanodine receptor 2, RyR2),影响 Ca^{2+} 的分布,在短期内作为肾上腺素的辅助物来促进心脏功能;然而 circHIPK3 长时间高表达会通过 miR-17-3p/ADCY6 轴使 RyR2 过度磷酸化,导致 RyR2 通道渗漏,阻断肌浆网上的 Ca^{2+} 正常释放,引发 HF^[49]。Han 等^[50]的研究显示, circITCH 通过与 miR-330-5p 结合促进 SERCA2a 的表达,进而提高细胞质中 Ca^{2+} 的峰浓度,减少心肌细胞损伤并维持心脏功能。 Ca^{2+} 调控异常与 HF 密切相关,这也是未来研究 circRNA 调节 HF 作用机制的新方向。

3.5 circRNA 与线粒体代谢异常

正常心脏需要产生大量的 ATP 来维持收缩功能,其中 95% 的 ATP 来自线粒体氧化磷酸化,通过线粒体产生 ATP 需要消耗大量氧气,剩余 5% 的 ATP 来自糖酵解^[51]。在 HF 患者的心脏中,脂肪酸氧化是 ATP 最重要的来源,但是心肌细胞内脂质摄取和利用之间的失衡可能会导致细胞内脂质大量积累^[51]。由于衰竭心脏生成 ATP 的能力降低,从而导致能量供给不足。

HF 患者的心肌细胞常表现出线粒体损伤和功能障碍^[51]。有研究发现 circRNA 可以通过结合 RBP 作用来调节线粒体功能。Lu 等^[52]发现 circINSR 在 HF 患者心脏中下调,circINSR 可以结合单链 DNA 结合蛋白 1 (single-stranded DNA-binding protein 1,SSBP1),进而增强 SSBP1 介导的线粒体 DNA 复制,减轻化疗导致的线粒体功能障碍及 HF。circRNA 也可以作为 miRNA 海绵来维持心脏正常的能量代谢。如 circSNRK 在 HF 中表达降低^[53]。circSNRK 可以通过 miR-33 海绵作用来促进蔗糖非发酵 1 相关激酶(sucrose nonfermenting 1-related ki-

nase,SNRK)的表达,SNRK 可抑制葡萄糖和棕榈酸的代谢并降低耗氧,也可抑制解偶联蛋白 3(uncoupling protein 3,UCP3)的表达并维持线粒体偶联,促进 ATP 生成、维持线粒体效率^[53]。circRNA 影响能量代谢的作用机制除了 miRNA 海绵作用及 RBP 作用外,Wu 等^[54]提出 circSlc8a1 可以通过向线粒体易位来驱动 ATP 合成这一观点。总而言之,靶向线粒体代谢的 circRNA 可能是防治 HF 的新方向。有关 circRNA 与 HF 不同病理过程的关系的一些总结见表 1。

表 1. 心脏不同病理过程中的 circRNA
Table 1. circRNA in different pathological processes of the heart

circRNA	表达	作用机制	功能	病理过程	文献
circCmiss1	上调	circCmiss1 募集 EIF4A3 来增强 TRF1 转录	调节转录	心肌肥大	[8]
circSIRT1	下调	circSIRT1 募集 USP22 来抑制 SIRT1 泛素化	调节转录	心肌肥大	[21]
circ_0001052	上调	circ_0001052/srsf1/HIPK3 轴及 miR-148a-3p/miR-124-3p/HIPK3	结合 RBP miRNA 海绵	心肌肥大	[23]
circ_0018553	下调	circ_0018553/miR-4731/SIRT2 轴	miRNA 海绵	心肌肥大	[24]
circCacna1c	上调	circCacna1c/miR-29b-2-5p/NFATc1 轴	miRNA 海绵	心肌肥大	[25]
circ_0001006	上调	circ_0001006/miR-214-3p/PAK6	miRNA 海绵	心肌肥大	[26]
circCHRC	下调	circCHRC/miR-431-5p/KLF15/Wnt 轴	miRNA 海绵	心肌肥大	[27]
circPan3	下调	circPan3/miR-320-3p/HSP20 轴	miRNA 海绵	心肌肥大	[28]
circNfix	上调	circNfix 与 Ybx1、E3 泛素连接酶形成复合物,阻断 Ybx1 核易位,抑制 cyclin A2/B1 转录;通过 miR-214 海绵作用来影响 GSK3β 的表达	结合 RBP miRNA 海绵	心肌凋亡	[30]
circSamd4	下调	将 VCP 募集到线粒体,阻断 mPTP 开放,减少线粒体衍生的 ROS	结合 RBP	心肌凋亡	[31]
circRbms1	上调	circRbms1/miR-742-3p/FOXO1	miRNA 海绵	心肌凋亡	[34]
circSnap47	上调	通过 miR-223-3p 海绵作用激活 MAPK 信号通路	miRNA 海绵	心肌凋亡	[35]
circCDYL2	上调	circCDYL2 翻译 Cdy12-60aa,Cdy12-60aa 结合 APAF1,进而激活 Caspase-9	翻译蛋白	心肌凋亡	[17]
ACR	下调	ACR 结合 Dnmt3B,进而阻断 Dnmt3B 介导的 Pink1 DNA 甲基化,增强 Pink1 转录	调节转录	自噬	[37]
circFOXO3	下调	circFOXO3 阻断 RNA 聚合酶 II 在 HMGB1 启动子处的富集,抑制 HMGB1 转录	调节转录	自噬	[39]
circITGa9	上调	circITGa9 结合原肌球蛋白 3 和肌动蛋白,促进肌动蛋白聚合,激活 TGF-β 信号通路	结合 RBP	心肌纤维化	[42]
circYap	下调	circYap 结合原肌球蛋白 4 和肌动蛋白,抑制肌动蛋白聚合,阻断 TGF-β 信号通路	结合 RBP	心肌纤维化	[43]
circsh3rf3	下调	circsh3rf3 结合 GATA4,进而阻断 GATA4 与 miR-29a 之间的相互作用	结合 RBP	心肌纤维化	[44]
circHelz	上调	circHelz 结合细胞质中的 YAP1,促使 YAP1 核易位	结合 RBP	心肌纤维化	[45]
circUbe3a	上调	circUbe3a 与 miR-138-5p 结合,促进 RhoC 表达	miRNA 海绵	心肌纤维化	[46]

续表

circRNA	表达	作用机制	功能	病理过程	文献
circHNRNPH1	下调	circHNRNPH1 结合 miR-216-5p 后促进 Smad7 表达,进而促进 I 型 TGF-β 受体降解,阻断 TGF-β 信号通路	miRNA 海绵	心肌纤维化	[47]
circCELF1	下调	circCELF1/FTO/DKK2 和 miR-636/DKK2 轴	结合 RBP miRNA 海绵	心肌纤维化	[11]
circNlgn	上调	circNlgn 翻译产生 Nlgn173, Nlgn173 在细胞核中通过激活 SGK3 的转录,进而诱导 GSK3β 磷酸化	翻译蛋白	心肌纤维化	[48]
circHIPK3	上调	抑制 circHIPK3 能阻断通过 miR-17-3p 海绵作用,进而促进 ADCY6 表达,维持 Ca ²⁺ 在细胞质和肌浆网中的分布	miRNA 海绵	钙调控	[49]
circITCH	下调	circITCH 通过与 miR-330-5p 结合促进 SERCA2a 表达,进而提高细胞质中 Ca ²⁺ 的峰浓度	miRNA 海绵	钙调控	[50]
circINSR	下调	circINSR 结合 SSBP1,增强 SSBP1 介导的线粒体 DNA 复制,减轻线粒体功能障碍	结合 RBP	线粒体代谢	[52]
circSNRK	下调	circSNRK 通过 miR-33/SNRK/UCP3 轴来维持线粒体偶联,促进 ATP 生成、维持线粒体效率	miRNA 海绵	线粒体代谢	[53]
circSlc8a1	下调	circSlc8a1 可以通过向线粒体易位来驱动 ATP 合成		线粒体代谢	[54]

4 展 望

随着基因测序和生物信息学技术的迭代更新,越来越多的 circRNA 被发现和认识,它们广泛存在于机体的各种细胞、体液及组织中。随着研究的不断深入, circRNA 的分子特征、功能以及病理生理作用逐渐被熟知,因其具有广泛性、稳定性、特异性和时序性等特点,也使 circRNA 有望成为 HF 理想的生物标志物和潜在的治疗靶点。然而,对于 circRNA 在 HF 状态下的调控以及在诊断或治疗方面的潜在用途,目前的研究还处于初级阶段。 circRNA 具有多样性并耐受于核糖核酸酶,同时,人们已通过 RNA 测序在 HF 患者心肌组织样本中发现了大量差异表达的 circRNA,研究了其调节 HF 的可能作用机制。另外,在血液及 HF 患者外泌体中也检测到了 circRNA 的存在^[55-56]。这些研究都提示 circRNA 可能成为新型生物标志物,用作潜在的诊断工具。在机体应激时, circRNA 通过细胞外囊泡进入心肌细胞或成纤维细胞来发挥作用,这种 circRNA 介导的细胞间通讯也是未来研究 HF 的新方向。此外,目前研究 circRNA 调控 HF 病理过程的作用方式大部分是通过 miRNA 介导实现的,其在 HF 中调节转录、结合 RBP 作用以及翻译蛋白还需要进行更多探索。而关于 circRNA 的临床研究,尤其是心脏疾病方面的研究目前还知之甚少。未来仍需进一步探索 circRNA 在 HF 中的病理机制以及 circRNA 的调控机制,以期为临床上靶向 circRNA

防治 HF 提供理论依据。相信随着各种基因检测和编辑工具等新型研究方法的兴起, circRNA 在 HF 中所扮演的角色也将逐渐被揭晓。

[参考文献]

[1] SYGITOWICZ G, SITKIEWICZ D. Involvement of circRNAs in the development of heart failure[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14129.

[2] LU P, DING F, XIANG Y K, et al. Noncoding RNAs in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Cells, 2022, 11(5): 777.

[3] WEI L, LIU L, BAI M, et al. CircRNAs: versatile players and new targets in organ fibrosis[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 90.

[4] 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.

JIN T Y, WANG Z X, HU X, et al. Research progress of circular RNA in vascular diseases[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(7): 618-627.

[5] HUANG Y, ZHANG C, XIONG J, et al. Emerging important roles of circRNAs in human cancer and other diseases [J]. Genes Dis, 2020, 8(4): 412-423.

[6] ZHANG W, HE Y, ZHANG Y. CircRNA in ocular neovascular diseases: fundamental mechanism and clinical potential[J]. Pharmacol Res, 2023, 197: 106946.

[7] GOINA C A, GOINA D M, FARCAS S S, et al. The role of circular RNA for early diagnosis and improved management of patients with cardiovascular diseases[J]. Int J Mol

- Sci, 2024, 25(5): 2986.
- [8] XU Q R, LIU J L, ZHU R R, et al. NSD2 promotes pressure overload-induced cardiac hypertrophy via activating circCmiss1/TFRI1/ferroptosis signaling [J]. Life Sci, 2023, 328: 121873.
- [9] LIU B, SHEN H, HE J, et al. Cytoskeleton remodeling mediated by circRNA-YBX1 phase separation suppresses the metastasis of liver cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(30): e2220296120.
- [10] HUANG X, HE M, HUANG S, et al. Circular RNA circERBB2 promotes gallbladder cancer progression by regulating PA2G4-dependent rDNA transcription [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 166.
- [11] LI X X, MU B, LI X, et al. circCELF1 inhibits myocardial fibrosis by regulating the expression of DKK2 through FTO/m⁶A and miR-636 [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2022, 15(5): 998-1009.
- [12] YUAN Q, SUN Y, YANG F, et al. CircRNA DICAR as a novel endogenous regulator for diabetic cardiomyopathy and diabetic pyroptosis of cardiomyocytes [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 99.
- [13] YAN J, AI C, CHEN Q, et al. CircMap4k2 reactivated by aneurysm plication alleviates residual cardiac remodeling after SVR by enhancing cardiomyocyte proliferation in post-MI mice[J]. J Adv Res, 2023. DOI: 10.1016/j.jare.2023.11.034.
- [14] WANG K, SUN Y, TAO W, et al. Androgen receptor (AR) promotes clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) migration and invasion via altering the circHIAT1/miR-195-5p/29a-3p/29c-3p/CDC42 signals[J]. Cancer Lett, 2017, 394: 1-12.
- [15] NIELSEN A F, BINDEREIF A, BOZZONI I, et al. Best practice standards for circular RNA research [J]. Nat Methods, 2022, 19(10): 1208-1220.
- [16] KONG S, TAO M, SHEN X, et al. Translatable circRNAs and lncRNAs: driving mechanisms and functions of their translation products[J]. Cancer Lett, 2020, 483: 59-65.
- [17] DENG Y, ZENG X, LV Y, et al. Cdy12-60aa encoded by circCDYL2 accelerates cardiomyocyte death by blocking APAF1 ubiquitination in rats[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(4): 860-869.
- [18] GUO J, CHEN L W, HUANG Z Q, et al. Suppression of the inhibitory effect of circ_0036176-translated Myo9a-208 on cardiac fibroblast proliferation by miR-218-5p [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2022, 15(3): 548-559.
- [19] SEQUEIRA V, MAACK C. Cereblon, a novel target in heart failure; but is calcium really everything? [J]. Eur Heart J, 2022, 43(20): 1990-1992.
- [20] LI X, TAN W, ZHENG S, et al. Differential mRNA expression and circular RNA-based competitive endogenous RNA networks in the three stages of heart failure in transverse aortic constriction mice[J]. Front Physiol, 2022, 13: 777284.
- [21] WANG W, WANG L, YANG M, et al. Circ-SIRT1 inhibits cardiac hypertrophy via activating SIRT1 to promote autophagy[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11): 1069.
- [22] JIA X Y, JIANG D L, JIA X T, et al. Capsaicin improves hypertension and cardiac hypertrophy via SIRT1/NF- κ B/MAPKs pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154951.
- [23] YANG M, WANG W, WANG L, et al. Circ_0001052 promotes cardiac hypertrophy via elevating Hipk3 [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(4): 1025-1038.
- [24] ZUO H, LI L, WANG X, et al. A novel circ_0018553 protects against angiotensin-induced cardiac hypertrophy in cardiomyocytes by modulating the miR-4731/SIRT2 signaling pathway [J]. Hypertens Res, 2023, 46(2): 421-436.
- [25] LU P, ZHANG D, DING F, et al. Silencing of circCacla1c inhibits ISO-induced cardiac hypertrophy through miR-29b-2-5p/NFATc1 axis[J]. Cells, 2023, 12(12): 1667.
- [26] LIN X, ZHANG L, ZHANG W, et al. Circular RNA circ_0001006 aggravates cardiac hypertrophy via miR-214-3p/PAK6 axis [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(5): 2210-2220.
- [27] HU Y, CAO H, SHENG J, et al. The functional role of circRNA CHRC through miR-431-5p/KLF15 signaling axis in the progression of heart failure [J]. J Genet Genomics, 2024. DOI: 10.1016/j.jgg.2024.03.010.
- [28] FANG X, AO X, XIAO D, et al. Circular RNA-circPan3 attenuates cardiac hypertrophy via miR-320-3p/HSP20 axis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 3.
- [29] LAVENNIAH A, LUU T D A, LI Y P, et al. Engineered circular RNA sponges act as miRNA inhibitors to attenuate pressure overload-induced cardiac hypertrophy [J]. Mol Ther, 2020, 28(6): 1506-1517.
- [30] HUANG S, LI X, ZHENG H, et al. Loss of super-enhancer-regulated circRNA Nfix induces cardiac regeneration after myocardial infarction in adult mice [J]. Circulation, 2019, 139(25): 2857-2876.
- [31] ZHENG H, HUANG S, WEI G, et al. CircRNA Samd4 induces cardiac repair after myocardial infarction by blocking mitochondria-derived ROS output [J]. Mol Ther, 2022, 30(11): 3477-3498.
- [32] DING W, DING L, LU Y, et al. Circular RNA-circLRP6 protects cardiomyocyte from hypoxia-induced apoptosis by facilitating hnRNPM-mediated expression of FGF-9 [J]. FEBS J, 2024, 291(6): 1246-1263.

- [33] WEI G, LI C, JIA X, et al. Extracellular vesicle-derived CircWhsc1 promotes cardiomyocyte proliferation and heart repair by activating TRIM59/STAT3/Cyclin B2 pathway [J]. *J Adv Res*, 2023, 53: 199-218.
- [34] LIU B, GUO K. CircRbms1 knockdown alleviates hypoxia-induced cardiomyocyte injury via regulating the miR-742-3p/FOXO1 axis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 31.
- [35] WANG Y, WANG H, ZHANG L, et al. A novel identified circular RNA, circSnap47, promotes heart failure progression via regulation of miR-223-3p/MAPK axis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(3): 459-469.
- [36] 苗柳, 黄湊琪, 陈宁园. 心力衰竭靶向治疗的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(6): 517-526.
- MIAO L, HUANG Z Q, CHEN N Y. Research advances in targeted therapy for heart failure [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(6): 517-526.
- [37] ZHOU L Y, 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.
- [38] YAN H, DU D, WANG C, et al. Downregulation of autophagy-related circular RNA (ACR) is correlated with poor survival of patients with chronic heart failure [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13141-13149.
- [39] SUN G, SHEN J F, WEI X F, et al. Circular RNA Foxo3 relieves myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via inhibiting HMGB1 by repressing KAT7 in myocardial infarction [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 6397-6407.
- [40] RAVASSA S, LÓPEZ B, TREIBEL T A, et al. Cardiac fibrosis in heart failure: focus on non-invasive diagnosis and emerging therapeutic strategies [J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 93: 101194.
- [41] TRAVERS J G, THARP C A, RUBINO M, et al. Therapeutic targets for cardiac fibrosis: from old school to next-gen [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(5): e148554.
- [42] LI F, DU W W, LI X, et al. A novel circular RNA circITGa9 predominantly generated in human heart disease induces cardiac remodeling and fibrosis [J]. *Research (Wash D C)*, 2024, 7: 0303.
- [43] WU N, XU J D, DU W W, et al. YAP circular RNA, circYap, attenuates cardiac fibrosis via binding with tropomyosin-4 and gamma-actin decreasing actin polymerization [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 1138-1150.
- [44] MA C X, WEI Z R, SUN T, et al. Circ-sh3rf3/GATA-4/miR-29a regulatory axis in fibroblast-myofibroblast differentiation and myocardial fibrosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(2): 50.
- [45] PANG P, SI W, WU H, et al. The circular RNA circHelz enhances cardiac fibrosis by facilitating the nuclear translocation of YAP1 [J]. *Transl Res*, 2023, 257: 30-42.
- [46] WANG Y, LI C, ZHAO R, et al. CircUbe3a from M2 macrophage-derived small extracellular vesicles mediates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6315-6333.
- [47] LI W, WANG Y, DENG Y, et al. Epigenetic control of circHNRNP1 in postischemic myocardial fibrosis through targeting of TGF- β receptor type I [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 25: 93-104.
- [48] DU W W, XU J, YANG W, et al. A neuroigin isoform translated by circNlgn contributes to cardiac remodeling [J]. *Circ Res*, 2021, 129(5): 568-582.
- [49] DENG Y, WANG J, XIE G, et al. Circ-HIPK3 strengthens the effects of adrenaline in heart failure by MiR-17-3p-ADCY6 axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(11): 2484-2496.
- [50] HAN D, WANG Y, WANG Y, et al. The tumor-suppressive human circular RNA circITCH sponges miR-330-5p to ameliorate doxorubicin-induced cardiotoxicity through upregulating SIRT6, survivin, and SERCA2a [J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): e108-e125.
- [51] DA DALT L, CABODEVILLA A G, GOLDBERG I J, et al. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(10): 1905-1914.
- [52] LU D, CHATTERJEE S, XIAO K, et al. A circular RNA derived from the insulin receptor locus protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(42): 4496-4511.
- [53] WANG Z Y, LIU X X, DENG Y F. Negative feedback of SNRK to circ-SNRK regulates cardiac function post-myocardial infarction [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(4): 709-721.
- [54] WU N, LI F, YANG W, et al. Silencing mouse circular RNA circSle8a1 by circular antisense cA-circSle8a1 induces cardiac hepatopathy [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(6): 1688-1704.
- [55] SUN C, NI M, SONG B, et al. Circulating circular RNAs: novel biomarkers for heart failure [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 560537.
- [56] HAN J, ZHANG L, HU L, et al. Circular RNA-expression profiling reveals a potential role of Hsa_circ_0097435 in heart failure via sponging multiple microRNAs [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 212.

(此文编辑 文玉珊)