

环状RNA在炎症性疾病中的研究进展

曹晶*, 李勇, 陈斌, 喻廷凤, 何正兵

益阳市中心医院呼吸内科, 湖南 益阳

收稿日期: 2024年8月21日; 录用日期: 2024年9月14日; 发布日期: 2024年9月27日

摘要

炎症性疾病(inflammation disease, ID)是泛指一类伴有炎症反应的一系列疾病, 其发病机制复杂。环状RNA (circular RNA, circRNA)是一类经过反向剪接形成的具有闭合环状结构的、大量存在于真核转录组中的非编码RNA, 是目前生命科学和医学领域研究的热点分子, 其在不同疾病中呈差异性表达, 参与机体各类生理和病理过程。本文将对环状RNA在肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、糖尿病、自身免疫性疾病及感染性疾病等ID中的最新研究进展进行综述, 以期环状RNA在基础和临床的研究提供参考。

关键词

环状RNA, 炎症, 炎症性疾病

Advances in Research on Circular RNA in Inflammatory Diseases

Jing Cao*, Yong Li, Bin Chen, Tingfeng Yu, Zhengbing He

Department of Respiratory Medicine, Yiyang Central Hospital, Yiyang Hunan

Received: Aug. 21st, 2024; accepted: Sep. 14th, 2024; published: Sep. 27th, 2024

Abstract

Inflammatory Disease refers to a series of diseases accompanied by inflammatory reactions, and its pathogenesis is complex. Circle RNA is a kind of non-coding RNA with closed ring structure formed by reverse splicing, which exists in a large number of eukaryotic transcriptome. It is a hot molecule in the field of life science and medicine. Studies have found that it is differentially expressed in different diseases and participates in various physiological and pathological processes. In this review,

*通讯作者。

文章引用: 曹晶, 李勇, 陈斌, 喻廷凤, 何正兵. 环状RNA在炎症性疾病中的研究进展[J]. 医学诊断, 2024, 14(3): 344-351.

DOI: 10.12677/md.2024.143049

we will review the recent research progress of circRNAs in inflammatory diseases of cancer, cardiovascular disease, neurological disease, diabetes, autoimmune diseases and infectious diseases. In order to provide theoretical basis for circrnas in clinical and basic research.

Keywords

Circular RNA, Inflammatory, Inflammatory Diseases

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

炎症性疾病(Inflammation Disease, ID)是指一类伴有炎症反应的一系列疾病,许多传染性疾病和自身免疫性疾病、恶性肿瘤、心血管疾病、糖尿病等慢性非传染性重大疾病都属于ID的范畴[1][2]。目前, ID已成为影响全球人类健康的重要威胁,然而ID的发病机制复杂,治疗难度大,且现有治疗药物副作用多[3]。因此全面深入地研究ID的致病机制,寻找潜在的治疗靶点至关重要。环状RNA(circular RNA, circRNA)作为目前非编码RNA领域的明星分子之一,在诸多疾病的研究中被广泛研究。目前,环状RNA已被证实与多种人类疾病有关,包括自身免疫性疾病、糖尿病、神经系统疾病、心血管疾病、慢性炎症和肿瘤等[4][5]。全面了解circRNA在ID发生发展中作用及相关机制对临床探索新的ID治疗策略尤为重要。在此,本文将对circRNA在ID中的最新研究进展做一综述。

2. 环状 RNA

环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类不具有5'帽结构及3'多聚腺苷酸尾的、以共价键首尾相连的单链内源闭环状结构的非编码RNA。可来自于基因组的任何区域,包括外显子、内含子、基因间、非翻译区或反义链,其中外显子环状RNA含量最多。外显子模式主要存在于细胞质中,内含子模式的主要存在于细胞核[6][7]。

2.1. 环状 RNA 特征

与线性RNA不同, circRNAs是一类不具有5'末端帽子和3'末端poly(A)尾巴、并以共价键形成环形结构的非编码RNA分子[8]。目前的研究表明,环状RNA主要来自于pre-mRNA的剪切[9][10]。上游的称剪切受体和下游的剪切供体通过一种向后剪切的方式形成环状RNA分子。由于其独特的环状结构,也使得circRNA不易被核酸外切酶降解,并且在细胞内较稳定。环状RNA在真核生物中广泛表达,具有组织特异性、时序特异性以及高稳定性等特征[11][12]。

2.2. 环状 RNA 的生物学功能

环状RNA生物学功能包括:①富含miRNA结合位点,可与mRNA竞争结合miRNA,阻止其在3'非翻译区与mRNA相互作用,间接调控miRNA下游靶基因的表达;②结合特定的RNA结合蛋白,调控RNA结合蛋白和它的靶标RNA的相互作用;③可与RNA聚合酶相互作用并调节基因转录;④编码多肽,进而行使调控功能[13]。随着分子生物学技术的不断进步,环状RNA更多未知的特征及其生物学功能将会得到进一步的探索。

3. 环状 RNA 与炎症性疾病

3.1. 环状 RNA 与肿瘤

炎症是肿瘤的生物学特点之一[1]。目前研究主要集中在环状 RNA 对 miRNA 的海绵吸附作用, 其在癌症的发生发展过程中发挥着重要的作用, 并已取得一定进展, 最新研究发现体外和体内实验表明, hsa_circRNA_0000467 可通过促进 eIF4A3 介导的 c-Myc 翻译在 CRC 进展中发挥作用, 进而促进结直肠癌(colorectal cancer, CRC)细胞的生长和转移, 从而为 CRC 的诊断和治疗提供了理论基础和分子靶点[14], 与此同时, 研究表明环状 RNA hsa-circ-0002483 通过海绵化 miR-125a-3p 促进肺腺癌的生长和侵袭[15]。还有大量的研究发现某些 circRNA 在对肿瘤的发生和发展具有促进作用, 先前就有研究证实了 circPOK 可以显著上调一些促癌细胞因子以及一些血管生成基因的表达, 从而促进肿瘤的发生发展。当把 ILF2/3 敲除后, circPOK 的促癌功能显著降低[16]。之后也有报道发现 circPVT1 能够通过结合 miRNA 并调控相关通路进而促进胆囊癌、白血病、肺癌、甲状腺癌等恶性肿瘤的细胞增殖, 抑制其表达则能够减弱癌症的表型特征, 甚至可以增加癌症放疗敏感性[17] [18]。近日 Xu [19]等通过研究一种新的 circRNA (circI-KBKB)在乳腺癌中的作用, 发现 EIF4A3 诱导的 circIKBKB 过表达介导 NF- κ B/骨重塑因子激活能够促进乳腺癌的骨转移, 而下调 circIKBKB 的表达则相反。这些研究结果表明, 降低此类 circRNA 表达的靶向治疗或许能够让肿瘤放疗等一系列临床治疗起到更明显的效果, 也为如何利用 circRNA 开发新药物提供了新的方向。

然而, 也有部分 circRNA 有着潜在的抑癌作用, Xie [20]等首次证明 circRNA BCRC-3 在 BC 组织和细胞系中下调, 并与致癌的 miR-182-5p 结合, 促进 p27 的表达, 从而抑制膀胱癌细胞的增殖。Kong [21]等发现 circRNA (circNFIB1, hsa_circ_0086375)在胰腺导管腺癌(PDAC)中过表达可通过 miR-486-5p/PIK3R1/VEGF-C 轴有效抑制 PDAC 的淋巴结转移, 此举或将解决淋巴结(LN)阳性的胰腺导管腺癌(PDAC)患者的生存率极低的现状[22]。多年来, 与肿瘤相关的 circRNA 的深入研究能够充分发掘 circRNA 在恶性肿瘤中成为诊断和治疗的分子标记物的潜能, 如 hsa_circRNA_0000467 在结直肠癌中高表达, 并且与 CRC 患者预后不良相关[14], 此外, 通过研究 circROCK1-E3/E4 在骨肉瘤(Osteo sarcoma, OS)进展中的功能和分子机制, 诸多发现可作为 OS 分子治疗的新靶点[23], 综上所述, 这些发现将为人类在恶性肿瘤诊断、治疗、预防复发等难题上有新的突破。

3.2. 环状 RNA 与心血管疾病

炎症因子或介质的含量决定了血管斑块的稳定性和心脑血管事件的发生, 并参与了心脑血管疾病的过程[24]。越来越多的研究也证实了 circRNA 在心血管疾病中的重要地位。血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和迁移的异常增加是心血管疾病(CVD)发病机制中的关键事件[25]。Xu [26]等首次详细阐述了 circRNA 在血管新生内膜中的表达, 筛选出球囊损伤大鼠模型颈动脉(CCA)与健康大鼠颈动脉差异表达的 circRNA 发现内膜增生的 CCA 中显著升高的 rno-circ_005717 (circDiaph3)通过与平滑肌细胞(VSMCs)质中游离的 miR-148a-5p 结合并抑制其活性。在 VSMCs 中引发了 Igf1r 转录的升高, 从而通过 IGF-1 信号通路促进血管内膜增生。研究结果表明 circDiaph3 或可成为对抗内膜增生新的分子靶点, 通过抑制其表达来干预血管内膜增生, 在预防心血管事件方面或起关键作用。心血管事件一旦发生, 不仅时刻威胁患者生命, 并且预后较差。随着众多研究的深入, 有国外研究团队报道了 circRNA 在心血管疾病中的另一重要角色[27]。此团队发现了在 MI 后小鼠心脏组织和缺血性心肌病患者的心脏组织中同源基因产生的环状 RNA circFndc3b (来自 Fndc3b 基因的外显子 2 和 3)均显著下调。进一步研究发现 circFndc3b 部分通过 FUS/VEGF 信号轴介导在缺血心脏中过表达可减少心肌细胞凋亡, 增强血管生成, 并减轻小鼠心肌梗死

后左室功能障碍。由此,通过促使 circFndc3b 过表达来限制缺血性心脏病患者的心肌损伤,改善 MI 患者心功能的预后将会是一种潜在的治疗策略。近日, Du [28]等通过在大量的先天性心脏缺陷伴心脏超负荷患者心肌组织中筛选出高度上调的 circRNA (circNlgn),通过构建 circNlgn 转基因小鼠进一步深入研究发现 circNlgn 可以被翻译成一种新的蛋白质亚型 Nlgn173 并通过与 ING4 (生长蛋白 4 抑制剂)和 C8orf44-SGK3 (血清和糖皮质激素诱导激酶 3)启动子结合,导致异常的胶原沉积,心脏成纤维细胞增殖,降低心肌细胞活力,从而推进了心脏重构中纤维化和心力衰竭。这一新机制的发现填补了 circRNA 翻译蛋白在心血管方面的空白,也可能为心血管疾病研究开辟了新的领域。

3.3. 环状 RNA 与神经系统疾病

神经炎症是发生于脑内的炎症反应,在某些因素作用下,神经胶质细胞被过度激活会导致其大量释放促炎细胞因子,进而损害神经元,并引起突触丧失和神经元死亡,造成神经系统损伤[29]。Li [30]等通过高通量测序分析首次确定了癫痫患者颞叶皮层组织中 circRNA 的整体表达谱和特征,发现差异表达的 circRNA (circ-EFCAB2 和 circ-DROSHA)通过与癫痫相关的 miRNA 结合的方式调节下游通路,参与了癫痫的发病,而 circRNA 的失调可能反应了癫痫的发病机制。这一发现将有望解决癫痫药物开发的难题。国外研究团队通过对 AD 病例中 circRNA 的差异表达及其与临床和神经病理 AD 严重程度相关性进行了循环转录组范围的分析,观察到即使在缺乏人口统计学或 APOE4 危险因素数据的情况下, circRNA 表达对 AD 状态具有很强的预测能力[31]。此外,还有报道称通过 PD 捐赠患者和健康对照供体大脑的不同脑组织区域组织 circRNA 谱筛选相关 circRNA 进一步研究发现 circSLC8A1 表达升高与氧化应激及 PD 病理之间高度相关[32]。在此基础上,应进一步探究 circSLC8A1 在脑组织中的累积与神经退行性病变发病过程的影响。由于 circRNA 在组织中具有稳定性及表达丰度高等特点,尤其在脑组织中的表达非常丰富,但目前此领域研究尚不多,还需要进一步探究。然而,以目前的研究成果来看, circRNA 是一个作为神经退行性疾病诊断非常具有潜力的外周生物标志物,也为新药开发提供新的研发思路。

3.4. 环状 RNA 与糖尿病

大量研究表明糖尿病尤其是 2 型糖尿病的病理生理与自身代谢紊乱及各类免疫细胞和炎症因子过度表达诱发的胰岛细胞凋亡有关,而糖尿病患者治疗主要目的是防治并发症的发生。目前 circRNA 的研究也较多关注与糖尿病并发症的防治机制,并已取得一定进展。有研究发现 cZNF53 通过作为 miR-29a-3p 海绵,诱导 NG2、LOXL2 和 CDK2 表达增加来调控周细胞生物学,过表达的 cZNF532 可抑制 miR-29a-3p 的功能改善糖尿病诱导的视网膜周细胞变性和血管功能障碍[33]。又有研究发现 circRNA_010383 可以作为 miR-135a 的海绵来抑制 miR-135a 的作用,过表达 circRNA_010383 恢复了 TRPC1 的表达水平,减轻了肾小球硬化和肾小管间质纤维化,改善肾功能[34]。总的来说,进一步探索糖尿病及其并发症的发病机制和开发新的治疗靶点将一直是糖尿病领域的研究方向,有了前期的研究基础,接下来若能进一步进行临床实验研究在人体中得到更多有力的证明,将为糖尿病领域提供一个新的前景。

3.5. 环状 RNA 与自身免疫性疾病

在自身免疫性疾病中,T 细胞、B 细胞及其细胞因子等炎症因子在疾病发生发展中占据重要作用。目前正在探究 circRNA 能否作为系统性红斑狼疮(SLE)的生物标志物及治疗靶点,沈南[35]等通过对 circRNA 降解过程及调控先天免疫的作用机制进行研究,发现内源性 circRNA 参与了早期细胞先天性免疫应答,在自身免疫性疾病系统性红斑狼疮(SLE)中可见 circRNA 减少和 PKR 异常活化,并且过表达 circRNA 能降低 SLE 患者外周血单核细胞(PBMC)中 PKR 的活性,这一突破性进展对解释长期以来困扰

研究人员的“SLE 患者高度活化的先天免疫反应及异常升高的干扰素分子”问题提供了重要的线索, 该研究表明促进对 SLE 调控的 circRNA 进一步表达, 有助于减轻 SLE 患者的炎症反应, 为 SLE 治疗提供新靶点。Zhang [36]等在研究中发现, hsa-circ-0012919 与狼疮 CD4+ T 细胞中 RNATES 和 KLF13 的表达呈负相关, 并通过 miR-125a-3p 进行调控, 故 hsa-circ-0012919 将可能作为 SLE 的新型诊断标志物。以上研究结果表明了多种环状 RNA 在 SLE 等自身免疫疾病中可能成为生物学标志物和新的治疗靶标, 期待今后能够进一步研究筛选出更加敏感和特异的 circRNA 标志物, 为炎症性自身免疫疾病发病机制及未来的干预治疗提出了新的思路与潜在靶点。

Yang [37]等通过构建关节炎小鼠模型(CIA), 发现在 CIA 小鼠中, circRNA-09505 可以充当 miR-6089 介质并通过 miR-6089/AKT1/NF- κ B 轴调节炎症。Zheng [38]等分析健康人与类风湿性关节炎(RA)患者外周血单核细胞中 circRNA 的表达谱差异, 发现 circRNA 可能在调控影响 RA 发生发展的重要基因的表达发挥作用。当前的研究发现, circRNA 参与并可调节类风湿性关节炎的发生发展过程, Ouyang [39]等通过检测 circRNA 在类风湿性关节炎(RA)患者的外周血单核细胞(PBMC)的表达情况, 发现 RA 患者的 PBMC 细胞中 5 个 circRNA (092516, 003524, 103047, 104871, 101873)表达明显上调。以上研究结果阐明, circRNA 在 RA 中的潜在作用, 以及它们在未来对 RA 的诊断和临床治疗的可能性, 今后应在此研究基础上进一步深入研究, 开发基于 RNA 靶向疗法的药物, 将为今后类风湿性关节炎的临床治疗提供新手段。

3.6. 环状 RNA 与感染性疾病

许多感染性疾病的发展往往都伴随着炎症发生。在细菌感染, 有研究发现 circRNA-0003528 可通过海绵作用吸附 miR-224-5p、miR-324-5p 和 miR-488-5p 进而调控 CTLA4 表达, 促进结核分枝杆菌感染巨噬细胞 M2 极化[40]。近期, Luo [41]等证明了 circTRAPPC6B 在结核分枝杆菌感染的巨噬细胞中抑制细胞内结核分枝杆菌生长并诱导自噬并揭示了 circRNA (TRAPPC6B)通过靶向 miR-874-3p 调控巨噬细胞自噬, 发挥抗结核固有免疫的功能。为结核新药的开发提出了新的思路。

在病毒感染中, Li [42]等发现环状 RNA 在病毒感染时受到 NF90/NF100 的调控并与病毒 mRNA 结合抑制病毒复制。有力地支持了 circRNA 可能参与到宿主细胞与病毒之间相互作用的理论。Shi [43]等在 HSV-1 感染后检测到大量差异表达的 circRNA, 进一步分析推测 HSV-1 感染诱导的 circRNA 可能是通过 circRNA-miRNA 基因调控轴实现在病毒感染的发病机制和细胞免疫中发挥作用的。但有待进一步的研究来验证此推测。先前研究发现丙肝病毒对肝细胞的特异性是依赖于宿主细胞的中存在的 miRNA-122, 而 miRNA-122 在肝细胞中异常丰富, miRNA-122 在病毒基因组的 5'末端中有两个不同的结合位点, 在病毒基因组中能够保护病毒 RNA, 增强病毒的复制和翻译, 从而促进 HCV 的传播[44]。国外一项研究利用 circRNA 的“海绵”吸附作用, 在研究中设计了靶向 miR-122 的 circRNA, 通过“海绵”吸附作用(sponge)从 HCV 中隔离了 miRNA-122, 对丙肝病毒(HCV)所必需的 miR-122 进行沉默, 进一步抑制了 HCV 细胞培养系统中病毒蛋白的产生, 从而有效地抑制和降低 HCV 病毒的复制和传播[45]。由于 circRNA 的环形结构, 它比其线性核酸更稳定, 通过人造 circRNA 海绵来阻断某些分子通路从而抑制病情恶化, 是分子医学和生物学领域有前景的工具, 具有广泛的潜在应用价值。

目前新冠病毒在全球肆虐, 已成为最重大的医学和健康问题, 新冠相关的研究也成为热点和焦点问题。Cai [46]等通过不同的分析工具, 从 GEO 在线数据(GSE148729, GSE139516)分析了三种病毒感染的 Calu-3 细胞中的 circRNA。分别从 MERS-CoV, SARS-CoV-1 和 SARS-CoV-2 中分析到了 28754 种, 720 种和 3437 种 circRNA 分子。并且分析了 circRNA 表达与病毒感染时间的关系。发现这些病毒编码的 circRNA 往往出现在病毒生命周期的后期阶段。ceRNA 网络分析结果显示, 病毒感染早期调控上调 mRNA 加工的通路, 晚期调控了包括癌症, 代谢, 自噬, 病毒感染等通路的基因。Yang [47]等通过分析 GEO 中

GSE153940, GSE56193 和 GSE139516 三组数据, 分别在 SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 和 MERS-CoV 中分析到了 351 种, 224 种和 2764 种 circRNA 分子。发现三种冠状病毒编码的 circRNA 有两个共同特征: 1) 存在从病毒基因组 3'端与基因组 5'端之间的远距离反向剪接; 2) SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 的 N 基因以及 MERS-CoV 的 3'UTR 的区域存在局部反向剪切。并在新冠病毒感染的 Vero E6 细胞中鉴定到了超过 100 个 circRNA 分子, 通过实验证明了新冠病毒存在 circRNA 产物。上述研究, 为在新冠病毒中的治疗、药物和疫苗研究提供了理论基础和新思路。但是还需要进一步研究找出其特异性的 circRNA。

4. 结语

circRNA 具有稳定性、序列保守性、时空特异性及组织特异性等特征以及多样的生物学功能, 使其可能成为许多疾病理想的生物标志物。诸多研究表明, 在许多炎症性疾病中 circRNA 不仅可以作为疾病的标志物而且通过生物信息分析也发现在炎症性疾病中表现出差异性表达, 同时参与或干预疾病的发生和发展。但当前, 尚有许多炎症性疾病还没有深入 circRNA 的研究。随着研究的深入, circRNA 在炎症性疾病中发挥的重要作用将会得到进一步的明确和验证, 将会为炎症性疾病在诊断、治疗及预防等提供新思路。

参考文献

- [1] 李福兴, 谢可心, 张玉琳, 等. 铁死亡在炎症性疾病中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(12): 1315-1319.
- [2] 李福兴, 张自华, 李雪梅, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在炎症性疾病中的研究进展[J]. 东南国防医药, 23(4): 378-382.
- [3] 龚展德, 陈昱丞, 戴钟玲, 等. Treg 调控 ILC2 参与炎症性疾病的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(15): 1903-1906.
- [4] Wu, N., Li, C., Xu, B., Xiang, Y., Jia, X., Yuan, Z., *et al.* (2021) Circular RNA Mmu_circ_0005019 Inhibits Fibrosis of Cardiac Fibroblasts and Reverses Electrical Remodeling of Cardiomyocytes. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article No. 308. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02128-w>
- [5] Garlapati, P., Ling, J., Chiao, P.J. and Fu, J. (2021) Circular RNAs Regulate Cancer-Related Signaling Pathways and Serve as Potential Diagnostic Biomarkers for Human Cancers. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 317. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02017-4>
- [6] Das, A., Sinha, T., Shyamal, S. and Panda, A.C. (2021) Emerging Role of Circular RNA-Protein Interactions. *Non-Coding RNA*, **7**, Article 48. <https://doi.org/10.3390/ncrna7030048>
- [7] Peng, C., Tan, Y., Yang, P., Jin, K., Zhang, C., Peng, W., *et al.* (2021) Circ-GALNT16 Restrains Colorectal Cancer Progression by Enhancing the SUMOylation of HnRNPk. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 272. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02074-7>
- [8] Wong, R.S.Y. and Cheong, S.K. (2021) Role of Circular RNAs in Determining the Fate of Mesenchymal Stem Cells. *Malaysian Journal of Pathology*, **43**, 241-250.
- [9] Piwecka, M., Glažar, P., Hernandez-Miranda, L.R., Memczak, S., Wolf, S.A., Rybak-Wolf, A., *et al.* (2017) Loss of a Mammalian Circular RNA Locus Causes MiRNA Dereglulation and Affects Brain Function. *Science*, **357**, eaam8526. <https://doi.org/10.1126/science.aam8526>
- [10] Kristensen, L.S., Andersen, M.S., Stagsted, L.V.W., Ebbesen, K.K., Hansen, T.B. and Kjems, J. (2019) The Biogenesis, Biology and Characterization of Circular RNAs. *Nature Reviews Genetics*, **20**, 675-691. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0158-7>
- [11] Huang, Y. and Zhu, Q. (2021) Mechanisms Regulating Abnormal Circular RNA Biogenesis in Cancer. *Cancers*, **13**, Article 4185. <https://doi.org/10.3390/cancers13164185>
- [12] Tao, M., Zheng, M., Xu, Y., Ma, S., Zhang, W. and Ju, S. (2021) Circrnas and Their Regulatory Roles in Cancers. *Molecular Medicine*, **27**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00359-3>
- [13] Zhang, Y., Yang, L. and Chen, L. (2016) Characterization of Circular RNAs. In: Feng, Y. and Zhang, L., Eds., *Long Non-Coding RNAs*, Humana Press, 215-227. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3378-5_17
- [14] Jiang, X., Peng, M., Liu, Q., Peng, Q., Oyang, L., Li, S., *et al.* (2024) Circular RNA hsa_circ_0000467 Promotes

- Colorectal Cancer Progression by Promoting eIF4A3-Mediated c-Myc Translation. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02052-5>
- [15] Wan, J., Ding, G., Zhou, M., Ling, X. and Rao, Z. (2021) Circular RNA hsa_circ_0002483 Promotes Growth and Invasion of Lung Adenocarcinoma by Sponging miR-125a-3p. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 533. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02241-y>
- [16] Guarnerio, J., Zhang, Y., Cheloni, G., Panella, R., Mae Katon, J., Simpson, M., et al. (2019) Intragenic Antagonistic Roles of Protein and Circrna in Tumorigenesis. *Cell Research*, **29**, 628-640. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0192-1>
- [17] Wang, S., Su, T.t., Tong, H., Shi, W., Ma, F. and Quan, Z. (2021) CircPVT1 Promotes Gallbladder Cancer Growth by Sponging miR-339-3p and Regulates MCL-1 Expression. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 191. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00577-y>
- [18] Zheng, X., Rui, S., Wang, X., Zou, X., Gong, Y. and Li, Z. (2021) Circpvt1 Regulates Medullary Thyroid Cancer Growth and Metastasis by Targeting miR-455-5p to Activate CXCL12/CXCR4 Signaling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01964-0>
- [19] Xu, Y., Zhang, S., Liao, X., Li, M., Chen, S., Li, X., et al. (2021) Circular RNA circiKBKB Promotes Breast Cancer Bone Metastasis through Sustaining NF-κB/Bone Remodeling Factors Signaling. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01394-8>
- [20] Xie, F., Li, Y., Wang, M., Huang, C., Tao, D., Zheng, F., et al. (2018) Circular RNA BCRC-3 Suppresses Bladder Cancer Proliferation through miR-182-5p/p27 axis. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0892-z>
- [21] Kong, Y., Li, Y., Luo, Y., Zhu, J., Zheng, H., Gao, B., et al. (2020) circNFIB1 Inhibits Lymphangiogenesis and Lymphatic Metastasis via the miR-486-5p/PIK3R1/VEGF-C Axis in Pancreatic Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01205-6>
- [22] Philip, P.A., Mooney, M., Jaffe, D., Eckhardt, G., Moore, M., Meropol, N., et al. (2009) Consensus Report of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting on Pancreas Cancer Treatment. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 5660-5669. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.21.9022>
- [23] Liu, Y., Qiu, G., Luo, Y., Li, S., Xu, Y., Zhang, Y., et al. (2022) Circular RNA ROCK1, a Novel circRNA, Suppresses Osteosarcoma Proliferation and Migration via Altering the miR-532-5p/PTEN Axis. *Experimental & Molecular Medicine*, **54**, 1024-1037. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00806-z>
- [24] Su, J., Luo, M., Liang, N., Gong, S., Chen, W., Huang, W., et al. (2021) Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 745061. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.745061>
- [25] Li, J., Wang, H., Shi, X., Zhao, L., Lv, T., Yuan, Q., et al. (2019) Anti-Proliferative and Anti-Migratory Effects of *Scutellaria strigillosa* Hemsley Extracts against Vascular Smooth Muscle Cells. *Journal of Ethnopharmacology*, **235**, 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.02.016>
- [26] Xu, J., Chang, N., Rong, Z., Li, T., Xiao, L., Yao, Q., et al. (2018) circdiaph3 Regulates Rat Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation, Proliferation, and Migration. *The FASEB Journal*, **33**, 2659-2668. <https://doi.org/10.1096/fj.201800243rrr>
- [27] Garikipati, V.N.S., Verma, S.K., Cheng, Z., Liang, D., Truongcao, M.M., Cimini, M., et al. (2019) Circular RNA CircFndc3b Modulates Cardiac Repair after Myocardial Infarction via FUS/VEGF-A axis. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4317. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11777-7>
- [28] Du, W.W., Xu, J., Yang, W., Wu, N., Li, F., Zhou, L., et al. (2021) A Neuroigin Isoform Translated by CircnIgn Contributes to Cardiac Remodeling. *Circulation Research*, **129**, 568-582. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.318364>
- [29] 都屹泓, 孙焱, 杨若愚, 等. 轻度认知障碍神经炎症机制的作用靶点[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(29): 4743-4749.
- [30] Li, J., Lin, H., Sun, Z., Kong, G., Yan, X., Wang, Y., et al. (2018) High-Throughput Data of Circular RNA Profiles in Human Temporal Cortex Tissue Reveals Novel Insights into Temporal Lobe Epilepsy. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **45**, 677-691. <https://doi.org/10.1159/000487161>
- [31] Dube, U., Del-Aguila, J.L., Li, Z., Budde, J.P., Jiang, S., Hsu, S., et al. (2019) An Atlas of Cortical Circular RNA Expression in Alzheimer Disease Brains Demonstrates Clinical and Pathological Associations. *Nature Neuroscience*, **22**, 1903-1912. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0501-5>
- [32] Hanan, M., Simchovitz, A., Yayon, N., Vaknine, S., Cohen-Fultheim, R., Karmon, M., et al. (2020) A Parkinson's Disease CircRNAs Resource Reveals a Link between circSLC8A1 and Oxidative Stress. *EMBO Molecular Medicine*, **12**, e11942. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911942>
- [33] Jiang, Q., Liu, C., Li, C., Xu, S., Yao, M., Ge, H., et al. (2020) Circular RNA-ZNF532 Regulates Diabetes-Induced Retinal Pericyte Degeneration and Vascular Dysfunction. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 3833-3847.

- <https://doi.org/10.1172/jci123353>
- [34] Peng, F., Gong, W., Li, S., Yin, B., Zhao, C., Liu, W., *et al.* (2020) circRNA_010383 Acts as a Sponge for miR-135a, and Its Downregulated Expression Contributes to Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **70**, 603-615. <https://doi.org/10.2337/db20-0203>
- [35] 沈南, 杨力, 陈玲玲, 等. 环形 RNA 结构与降解调控 PKR 激活和天然免疫反应[J]. 科学新闻, 2020(2): 36.
- [36] Zhang, C., Wang, X., Chen, Y., Wu, Z., Zhang, C. and Shi, W. (2018) The Down-Regulation of hsa_circ_0012919, the Sponge for miR-125a-3p, Contributes to DNA Methylation of CD11a and CD70 in CD4 T Cells of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Science*, **132**, 2285-2298. <https://doi.org/10.1042/cs20180403>
- [37] Yang, J., Cheng, M., Gu, B., Wang, J., Yan, S. and Xu, D. (2020) CircRNA_09505 Aggravates Inflammation and Joint Damage in Collagen-Induced Arthritis Mice via miR-6089/AKT1/NF- κ B axis. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 833. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03038-z>
- [38] Zheng, F., Yu, X., Huang, J. and Dai, Y. (2017) Circular RNA Expression Profiles of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Rheumatoid Arthritis Patients, Based on Microarray Chip Technology. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 8029-8036. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7638>
- [39] Ouyang, Q., Wu, J., Jiang, Z., Zhao, J., Wang, R., Lou, A., *et al.* (2017) Microarray Expression Profile of Circular RNAs in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Rheumatoid Arthritis Patients. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **42**, 651-659. <https://doi.org/10.1159/000477883>
- [40] Huang, Z., Yao, F., Liu, J., Xu, J., Guo, Y., Su, R., *et al.* (2020) Up-Regulation of circRNA-0003528 Promotes *Mycobacterium tuberculosis* Associated Macrophage Polarization via Down-Regulating miR-224-5p, miR-324-5p and miR-488-5p and Up-Regulating CTLA4. *Aging*, **12**, 25658-25672. <https://doi.org/10.18632/aging.104175>
- [41] Luo, H., Pi, J., Zhang, J., Yang, E., Xu, H., Luo, H., *et al.* (2021) Circular RNA TRAPPC6B Inhibits Intracellular mycobacterium Tuberculosis Growth While Inducing Autophagy in Macrophages by Targeting microRNA-874-3p. *Clinical & Translational Immunology*, **10**, e1254. <https://doi.org/10.1002/cti2.1254>
- [42] Li, X., Liu, C., Xue, W., Zhang, Y., Jiang, S., Yin, Q., *et al.* (2017) Coordinated circRNA Biogenesis and Function with NF90/NF110 in Viral Infection. *Molecular Cell*, **67**, 214-227.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.023>
- [43] Shi, J., Hu, N., Mo, L., Zeng, Z., Sun, J. and Hu, Y. (2018) Deep RNA Sequencing Reveals a Repertoire of Human Fibroblast Circular RNAs Associated with Cellular Responses to Herpes Simplex Virus 1 Infection. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **47**, 2031-2045. <https://doi.org/10.1159/000491471>
- [44] Janssen, H.L.A., Reesink, H.W., Lawitz, E.J., Zeuzem, S., Rodriguez-Torres, M., Patel, K., *et al.* (2013) Treatment of HCV Infection by Targeting MicroRNA. *New England Journal of Medicine*, **368**, 1685-1694. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209026>
- [45] Jost, I., Shalamova, L.A., Gerresheim, G.K., Niepmann, M., Bindereif, A. and Rossbach, O. (2018) Functional Sequestration of microRNA-122 from Hepatitis C Virus by Circular RNA Sponges. *RNA Biology*, **15**, 1032-1039. <https://doi.org/10.1080/15476286.2018.1435248>
- [46] Cai, Z., Lu, C., He, J., Liu, L., Zou, Y., Zhang, Z., *et al.* (2020) Identification and Characterization of circRNAs Encoded by MERS-Cov, SARS-Cov-1 and SARS-CoV-2. *Briefings in Bioinformatics*, **22**, 1297-1308. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa334>
- [47] Yang, S., Zhou, H., Cruz-Cosme, R., *et al.* (2020) Circular RNA Profiling Reveals Abundant and Diverse circRNAs of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV Origin.