

• 综 述 •

环状 RNA 对糖尿病及冠心病发生发展影响的研究进展

苏钊, 胡丹怡, 严海燕, 麦一峰

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.039

【中图分类号】 R541.4;R587.1 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1113-04

糖尿病是一种以高血糖为主要表现的代谢性疾病,其发病原因涉及遗传、生活方式、环境改变及免疫调节等多个方面^[1]。冠心病是对人类健康和生命安全造成巨大威胁的心血管病症之一,特别是冠状动脉粥样硬化破裂导致的急性心肌梗死,是引起患者死亡的重要因素。糖尿病是冠心病危险因素之一,糖尿病患者患冠心病的风险较健康群体高出 2~4 倍。随着临床生物信息学与高通量测序技术的不断更新和沿革,愈来愈多的环状 RNA (circRNA) 被测定出来,相关研究也表明这些 circRNA 与多种慢性疾病的发生和发展密不可分^[2]。circRNA 属于非编码 RNA 常见类型之一,由共价键产生的封闭环状结构,很少受到核酸外切酶影响而降解,在真核细胞细胞质内稳定分布,与普通线性 RNA 相比其表达稳定性更高^[3]。这使得 circRNA 得以在血液、脑脊液、尿液等生理液体中保持持久稳定的存在^[4]。近年来越来越多研究发现糖尿病、冠心病患者 circRNA 表达与健康群体存在差异性。基于此,本文对 circRNA 在糖尿病及冠心病发生发展的影响进行综述。

1 circRNA 对糖尿病发生发展的影响

1.1 在糖尿病发生中的作用 研究发现,hsa_circ_0054633 作为生物标志物可应用于早期糖尿病或 2 型糖尿病的诊断^[5]。有研究发现 2 型糖尿病患者血清 circ_CCNB1 显著升高,而 circ_0009024 显著降低,circ_CCNB1 与血糖、糖化血红蛋白、肿瘤坏死因子等呈正相关^[6]。Fang 等^[7]验证了 circANKRD36 可

能通过影响宿主基因 ANKRD36 及相关基因 GAPDH 参与糖尿病代谢紊乱,并且 circANKRD36 的表达水平与血糖和糖化血红蛋白呈正相关。

1.2 在糖尿病发展中的作用

1.2.1 与糖尿病性视网膜病变(DR)的关系 DR 是糖尿病患者较为高发的并发症之一,糖尿病病史大于 20 年患者,DR 发生率高达 80%。Zhu 等^[8]研究发现, circDNMT3B 过表达有助于减少糖尿病大鼠视网膜脱细胞毛细血管数量,减轻视力损伤。在 DR 患者的增殖性纤维血管膜中证实了 circDNMT3B 和 miR-20b-5p 表达的变化。Yang 等^[9]发现 DR 患者血清中 circMKLN1 表达异常增高。在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型中,通过腺相关病毒 2 转导抑制 circMKLN1 可改善视网膜脱细胞血管的血管渗漏。此外, circMKLN1 作为分子海绵吸附 miR-26a-5p,介导人视网膜微血管内皮细胞(hRMECs)中高葡萄糖/甲基乙二醛诱导的自噬。有研究发现过表达 circ_001209 在 hRMECs 中充当 miR-15b-5p 海绵,间接调节 COL12A1 表达,导致血管内皮细胞功能障碍、细胞凋亡增加和视网膜厚度变薄^[10]。此外, circ_UBAP2 在 DR 患者和经高糖处理的 hRMECs 中表达增加,通过 miR-589-5p/EGR1 轴下调可改善 hRMECs 的氧化应激和功能障碍^[11]。除了血管内皮细胞, circRNA 在视网膜的周细胞中发挥重要的调节作用。circRNACZNF532 通过充当 miR-29a-3p 海绵并诱导 NG2、LOXL2 和 CDK2 表达增加来调节周细胞生物学。敲低 cZNF532 或过表达 miR-29a-3p 会加剧链脲佐菌素诱导的视网膜周细胞变性和血管功能障碍^[12]。有研究发现,周细胞细胞质中的 circRNACPWWP2A 作为内源性 miR-579 海绵抑制 miR-579 活性,从而增加 Ang1、occludin 和 SIRT1 的

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(苏钊、胡丹怡);宁波大学附属第一医院(苏钊、胡丹怡、严海燕、麦一峰)

通信作者: 麦一峰, Email: fymaiweifeng@nbu.edu.cn

表达。cPWWP2A 抑制靶向周细胞-内皮细胞的交互作用,加剧糖尿病诱导的微血管功能障碍^[13]。

1.2.2 与糖尿病肾病(DN)的关系 DN是糖尿病患者较为常见的微血管并发症之一,与终末期肾病的发生密切相关。当前临床公认表观遗传学变化是DN的一项主要发病机制。circRNA可作为调控表观遗传修饰的一大机制,直接影响染色质的结构,或与其他调控机制相互作用。Peng等^[14]在体外实验中证实,circRNA_010383在高糖条件下培养的糖尿病小鼠的肾脏、系膜细胞和肾小管上皮细胞中显著下调,并且这种下调与蛋白尿和肾纤维化的发展相关。Hu等^[15]研究表明 circRNA_15698在暴露于高糖的db/db小鼠和小鼠系膜细胞中上调,同时验证了 circRNA_15698能够借助 miR-185/TGF- β -1通路导致DN系膜细胞的细胞外基质不断堆积。Zhuang等^[16]采用高糖负荷的人肾皮质近曲小管上皮(HK-2)细胞作为高糖诱导DN的体外细胞模型,明确了 circCOL1A2在DN患者和高糖诱导的HK-2细胞中高表达,敲低 circCOL1A2可减轻高糖处理后的氧化应激和焦亡。也有研究发现^[17]在DN血清和高糖处理的HK-2细胞中, circTAOK1和SOX6表达水平上调,而 miR-142-3p表达下调,敲低 circTAOK1可抑制高糖诱导的HK-2细胞损伤。circTAOK1通过靶向 miR-142-3p/SOX6轴调节DN中高糖诱导的炎症、氧化应激、细胞外基质积累和细胞凋亡。足细胞损伤是DN中主要的病理改变。Liu等^[18]研究发现DN患者肾活检样本中 circ_0000953表达较低,并与肾功能显著相关。足细胞条件性敲除(cKI)或系统性过表达 circ_0000953可减轻糖尿病小鼠肾脏中的蛋白尿,并恢复细胞巨自噬/自噬。此外,有研究表明^[19]在DN血清样品和高糖处理的人肾小球足细胞中, circGAB1表达增加。circGAB1通过介导 miR-346/MAPK6轴导致足细胞损伤,表明 circGAB1可能促进DN进展。

2 circRNA对冠心病发生发展的影响

2.1 在冠心病发生中的作用 Zhao等^[20]应用 circRNA芯片对12例冠心病患者和12例正常人外周血 circRNA进行分析,发现22个差异表达的 circRNA,其中 hsa_circ_0124644可作为冠心病诊断的

新兴生物标志物。另有学者^[21]研究发现,相较于健康人群,冠心病患者外周血单核细胞中 hsa_circ_0001946的表达水平明显增高;此外,还佐证了 hsa_circ_0001946、hsa-miR-7-5P和PARP1联合检测对冠心病危险度的评估具有重要意义。Wang等^[22]在24例冠心病患者和7例正常对照中鉴定出795个PBMCs circRNA,并验证了 hsa_circ_0001879和 hsa_circ_0004104可作为冠心病新的生物标志物。

2.2 在冠心病发展中的作用

2.2.1 与动脉粥样硬化(AS)的关系 AS属于冠心病患者高发的一种血管病变,由于内皮受损、脂质浸润及血管平滑肌细胞生长而造成。Shen等^[23]研究发现,AS性血细胞中, circRNA_0044073表达上调。过表达 circRNA_0044073可促进人血管平滑肌细胞(HUVMSCs)和血管内皮细胞(HUVECs)的增殖。Zeng等^[24]通过对扩张型心肌病或冠心病患者的尸检,评估 circMAP3K5在冠状动脉中的表达水平。在腺相关病毒9介导的 circMAP3K5转染小鼠中进一步研究了 circMAP3K5在内膜增生中的作用。最终将 circMAP3K5确定为TET2介导的冠状动脉平滑肌细胞(VSMCs)分化的主要调节因子,为与内膜增生相关的疾病(包括再狭窄和AS)提供潜在的治疗策略。此外,在AS和氧化修饰的低密度脂蛋白(ox-LDL)刺激的VSMCs中, circUSP9X和STIM1的表达增加,而 miR-599的表达减少。circUSP9X的过表达促进了 ox-LDL诱导得VSMCs的增殖和迁移^[25]。Zhang等^[26]也证实了 circRSF1是AS发病机制的抑制因子,其通过靶向HDAC1,海绵化 miR-135b-5p,调控 ox-LDL诱导的HUVECs增殖、凋亡和炎症反应。Xiong等^[27]采用 ox-LDL刺激人脐静脉内皮细胞在体外模拟AS, circDLGAP4通过使用 miR-134-5p靶向PTPN4诱导自噬并改善AS的内皮细胞功能障碍。Tong等^[28]学者进行了一项对外泌体衍生的 circ_0001785研究,结果佐证了冠心病患者循环外周血中 circ_0001785表达量减少,人与小鼠AS斑块组织内表达量增加。而体内实验则表明 circ_0001785可减少主动脉内皮细胞损伤和斑块内新生血管的形成,增强左心室舒张功能,从而延缓AS的发展。

2.2.2 与急性心肌梗死(AMI)的关系 AMI是冠心病患者的一种常见危急重症,病死风险较高。cir-

cRNAs 参与了 AMI 的启动和发展。Zhu 等^[29]发现了一种在心肌梗死大鼠中下调的 circRNAci-cSNRK, 并验证了腺相关病毒 9 介导的心肌 circSNRK 在心肌梗死后心脏中过表达, 可减少心肌细胞凋亡, 促进心肌细胞增殖, 增强血管生成, 改善心脏功能。Jin 等^[30]证实了 circRbms1 在 AMI 中过表达, 通过敲低 circRbms1 可减轻 H9c2 细胞凋亡并减少活性氧的释放。circRbms1 通过调节 miR-92a/BCL2L11 信号通路抑制心肌缺血再灌注损伤的发生。Wang 等^[31]探讨 circ_0001379 在缺氧/复氧(H/R)诱导的心肌细胞损伤中的作用和机制, 结果表明 circ_0001379 在 AMI 小鼠模型和 H/R 诱导的心肌细胞中高表达, 敲除 circ_0001379 减弱了 H/R 诱发的心肌细胞凋亡和炎症反应。有学者将 AMI 患者的心肌细胞 AC16 暴露于缺氧中以诱导细胞损伤, 经缺氧处理后的 AC16 细胞中 circTRRAP 高表达^[32]。进一步验证, circTRRAP 的下调可抑制缺氧细胞的凋亡、炎症和氧化应激。circTRRAP 的沉默通过调节 miR-370-3p 和 PAWR 水平来保护心肌细胞免受缺氧诱导的损伤。Chen 等^[33]研究表明缺血性损伤的心肌组织和原代心肌细胞中 circROBO2 表达上调, 敲除 circROBO2 可增加左室射血分数和左室内径缩短率, 降低 CK-MB 和 LDH 水平, 并缩小心肌梗死面积。通过抑制 circROBO2 表达, 可以调节 AMI 的发展。

3 circRNA 与糖尿病、冠心病

近年来关于 circRNA 与糖尿病及冠心病的研究仍在不断地深入, 值得注意的是, 同样存在一部分 circRNA 对两者的发生发展均产生显著影响。Stoll 等^[34]鉴定了数千个在人类胰岛中表达的 circRNA, 其中 497 个在胰岛中是保守的, 其中 2 个环转录本 circHIPK3 和 ciRS-7/CDR1as 水平在糖尿病 db/db 小鼠的胰岛中降低。circHIPK3 与糖尿病及其并发症间的关联已在先前多项研究中得到证明。Shan 等^[35]发现糖尿病患者视网膜内皮细胞中 circHIPK3 表达显著上调。circHIPK3 作为内源性 miR-30a-3p 海绵整合和抑制 miR-30a-3p 活性, 使 VEGF-C、WNT2、FZD4 表达增加。另有研究表明^[36]circHIPK3 在高糖培养的足细胞和糖尿病小鼠的肾小球中表达显著升高, 这与 DN 的足细胞损伤密切相关。Wei 等^[37]在

体内和体外构建 AS 模型, 验证了 circHIPK3 可以通过激活自噬来抑制 ox-LDL 处理的 HUVEC 中的脂质含量, 从而作为 AS 中自噬和内皮细胞功能障碍的新型 circRNA 调节因子。CDR1as 是当今已知与糖尿病相关的知名内源性 circRNA 之一。而 Geng 等^[38]对 AMI 小鼠进行检测发现, CDR1as 和 miR-7 表达均存在明显增加, 并且和心肌梗死面积表现呈正相关, 分析原因主要是 CDR1as 借助 miRNA 海绵机制对 miR-7 活性进行拮抗, 减少 PARP 和 SP1 受到 miR-7 的抑制, 加快心肌细胞凋亡, 最终造成 AMI 进展。

4 结语

circRNA 的生物起源呈现出显著的多样性, 其调控机制复杂而精细。circRNA 自身所具备的调控转录、分析海绵等生物学功能, 在糖尿病及冠心病的发生发展过程中发挥着举足轻重的作用。现阶段研究所鉴定出的 circRNA 持续增多, 但对于其作用机制、调控网络等方面的研究还处在初级阶段, 仍需更加深入的实验探索 circRNA 参与糖尿病及冠心病的确切机制, 使其在未来成为诊断和治疗此类疾病的新靶点, 令更多患者从中获益。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] KADAMKODE V, BANERJEE G. Micro RNA: an epigenetic regulator of type 2 diabetes[J]. *Microna*, 2014, 3(2): 86-97.
- [2] QU S B, YANG X S, LI X L, et al. Circular RNA: a new star of noncoding RNAs[J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141-148.
- [3] XU S, ZHOU L Y, PONNUSAMY M, et al. A comprehensive review of circRNA: from purification and identification to disease marker potential[J]. *Peer J*, 2018, 6: e5503.
- [4] WANG Y X, LIU J B, MA J F, et al. Exosomal circRNAs: biogenesis, effect and application in human diseases[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 116.
- [5] ZHAO Z Z, LI X J, JIAN D D, et al. Hsa_circ_0054633 in peripheral blood can be used as a diagnostic biomarker of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(3): 237-245.
- [6] CHEN X F, YIN J J, ZHANG F, et al. has_circ_CCNB1 and has_circ_0009024 function as potential biomarkers for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(10): e23439.
- [7] FANG Y, WANG X X, LI W Q, et al. Screening of circular RNAs and validation of circANKRD36 associated with inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 1865-1874.
- [8] 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.
- [9] YANG J H, TAN C Y, WANG Y, et al. The circRNA MKLN1 regulates autophagy in the development of diabetic retinopathy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(8): 166839.
 - [10] WANG F, ZHANG M X. Circ_001209 aggravates diabetic retinal vascular dysfunction through regulating miR-15b-5p/COL12A1[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 294.
 - [11] YU J W, ZHOU J J, XUE J J, et al. Downregulation of circ-UBAP2 ameliorates oxidative stress and dysfunctions of human retinal microvascular endothelial cells (hRMECs) via miR-589-5p/EGR1 axis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7508-7518.
 - [12] JIANG Q, LIU C, LI C P, et al. Circular RNA-ZNF532 regulates diabetes-induced retinal pericyte degeneration and vascular dysfunction[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3833-3847.
 - [13] LIU C, GE H M, LIU B H, et al. Targeting pericyte-endothelial cell crosstalk by circular RNA-cPWWP2A inhibition aggravates diabetes-induced microvascular dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(15): 7455-7464.
 - [14] PENG F F, GONG W Q, LI S T, et al. circRNA_010383 Acts as a Sponge for miR-135a, and Its Downregulated Expression Contributes to Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy[J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 603-615.
 - [15] HU W, HAN Q, ZHAO L, et al. Circular RNA circRNA_15698 aggravates the extracellular matrix of diabetic nephropathy mesangial cells via miR-185/TGF- β 1[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1469-1476.
 - [16] ZHUANG L G, JIN G X, QIONG W, et al. Circular RNA COL1A2 mediates high glucose-induced oxidative stress and pyroptosis by regulating miR-424-5p/SGK1 in diabetic nephropathy[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(12): 7652-7667.
 - [17] LIU S Y, WANG H, YANG B, et al. CircTAOK1 regulates high glucose induced inflammation, oxidative stress, ECM accumulation, and apoptosis in diabetic nephropathy via targeting miR-142-3p/SOX6 axis[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(4): 2197-2207.
 - [18] LIU X Q, JIANG L, ZENG H X, et al. Circ-0000953 deficiency exacerbates podocyte injury and autophagy disorder by targeting Mir665-3p-Atg4b in diabetic nephropathy[J]. *Autophagy*, 2024, 20(5): 1072-1097.
 - [19] MA P Y, HE Y J, WANG B Y, et al. CircGAB1 facilitates podocyte injury through sponging miR-346 and activating MAPK6 in diabetic nephropathy[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(4): 1863-1875.
 - [20] ZHAO Z Z, LI X J, GAO C Y, 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.
 - [21] HUANG S N, ZENG Z N, SUN Y, et al. Association study of hsa_circ_0001946, hsa-miR-7-5p and PARP1 in coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 328: 1-7.
 - [22] WANG L Y, SHEN C, WANG Y 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.
 - [23] SHEN L, HU Y Y, LOU J W, et al. CircRNA-0044073 is upregulated in atherosclerosis and increases the proliferation and invasion of cells by targeting miR-107[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3923-3932.
 - [24] ZENG Z, XIA L X, FAN S Y, 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.
 - [25] HU H L, ZHENG H X, YUAN N, et al. CircUsp9x/miR-599/stim1 axis regulates proliferation and migration in vascular smooth muscle cells induced by oxidized-low density lipoprotein[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2280758.
 - [26] ZHANG X H, LU J Y, ZHANG Q H, et al. CircRNA RSF1 regulated ox-LDL induced vascular endothelial cells proliferation, apoptosis and inflammation through modulating miR-135b-5p/HDAC1 axis in atherosclerosis[J]. *Biol Res*, 2021, 54(1): 11.
 - [27] XIONG Y, HUANG H, CHEN F, et al. CircDLGAP4 induces autophagy and improves endothelial cell dysfunction in atherosclerosis by targeting PTPN4 with miR-134-5p[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(12): 2952-2966.
 - [28] TONG X, DANG X, LIU D M, et al. Exosome-derived circ_0001785 delays atherogenesis through the ceRNA network mechanism of miR-513a-5p/TGFBR3[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 362.
 - [29] ZHU Y Q, ZHAO P C, SUN L, et al. Overexpression of circRNA SNRK targets miR-103-3p to reduce apoptosis and promote cardiac repair through GSK3 β / β -catenin pathway in rats with myocardial infarction[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7: 84.
 - [30] JIN L, ZHANG Y, JIANG Y, et al. Circular RNA Rbms1 inhibited the development of myocardial ischemia reperfusion injury by regulating miR-92a/BCL2L1 signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3082-3092.
 - [31] WANG K, WANG H, ZHANG Q, et al. Knockdown of circ0001379 attenuates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response by mir-98-5p/sox6 axis[J]. *Shock*, 2023, 60(3): 410-418.
 - [32] ZHANG Y, LI Z G, WANG J, et al. CircTRRAP knockdown has cardioprotective function in cardiomyocytes via the signal regulation of miR-370-3p/PAWR axis[J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 7125602.
 - [33] CHEN T P, ZHANG N J, WANG H J, et al. Knockdown of circROBO2 attenuates acute myocardial infarction through regulating the miR-1184/TRADD axis[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 21.
 - [34] STOLL L, SOBEL J, RODRIGUEZ-TREJO A, et al. Circular RNAs as novel regulators of β -cell functions in normal and disease conditions[J]. *Mol Metab*, 2018, 9: 69-83.
 - [35] 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.
 - [36] LIU F, HUANG J, ZHANG C Y, et al. Regulation of podocyte injury by CircHIPK3/FUS complex in diabetic kidney disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(15): 5624-5640.
 - [37] WEI M Y, LV R R, TENG Z. Circular RNA circHIPK3 as a novel circRNA regulator of autophagy and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(24): 12849-12858.
 - [38] GENG H H, LI R, SU Y M, et al. The circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151753.

收稿日期:2024-04-02

(本文编辑:孙海儿)