

本文引文格式:张涛,吕乐,郑盛伟,等.环状 RNA 在急性心肌梗死中的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2024,46(6):992-995.

【医学综述】

环状 RNA 在急性心肌梗死中的研究进展

张涛¹,吕乐²,郑盛伟³,刘继纯⁴,沈正超⁴,陈浩⁵

1. 皖南医学院公共卫生学院,安徽 芜湖 241002;
2. 皖南医学院麻醉学院,安徽 芜湖 241002;
3. 皖南医学院病理解剖学教研室,安徽 芜湖 241002;
4. 皖南医学院弋矶山医院,安徽 芜湖 241001;
5. 皖南医学院基础医学院,安徽 芜湖 241002)

摘要: 急性心肌梗死(AMI)是由于冠状动脉突然出现持续的低氧、低灌注所致的一种心脏损害。AMI 后可引起心肌细胞凋亡、心肌纤维化等多种病变,这在很大程度上损伤了患者的心脏功能。与此同时,通过心肌细胞的再生和心血管的形成等代偿性修复过程,患者可以减少 AMI 给心脏带来的损伤。因此,降低心肌细胞凋亡、抑制心肌纤维化以及促进心脏代偿性修复过程,是 AMI 治疗的主要思路。环状 RNA(circRNA)是一种重要的非编码 RNA,在真核生物中普遍分布,具有序列保守、结构稳定、丰度高和特异性高的特性,其发挥的生物学功能在 AMI 的发生发展中起着关键的作用。现就 circRNA 在 AMI 中的作用作一综述。

关键词: 心肌梗死;RNA,环状;综述

中图分类号: R542.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2024)06-0992-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.06.027

急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)是心血管疾病中的一种严重情况。根据 WHO 的资料,心血管病是当前导致死亡的主要原因,约占全世界的 32%^[1]。2021 年中国心血管报告中显示,每 5 人就有 2 人死于心血管病,大概有 3.3 亿的患者^[2]。环状 RNA(circRNA)是继 miRNA 和长链非编码 RNA(lncRNA)后又一新的内源性非编码 RNA。已有研究证实,circRNA 可在生物体内发挥重要的生物学功能,在 AMI 的发生发展中起关键作用^[3]。本研究综述 circRNA 的生物学特性及其与 AMI 的关系,旨在为 AMI 难题解决提供新的思路和理论依据。

1 circRNA

1.1 circRNA 的发现与发展 类病毒是 1970 年代被发现的一种未被包裹的单链、闭合的 RNA 分子;具有感染能力。在一些高等植物中,它是一种具有高碱基成对的棒状结构,并可引起植物患病^[4]。在 1993 年,通过 RNA 酶保护试验和逆转录聚合酶链反应证实,在成年小鼠睾丸中最丰富的转录物是环状 RNA;一种不同于正常 RNA 分子结构的 RNA^[5]。2012 年,随着转录组测序和生物信息学的不断发展,circRNA 在真核细胞中的含量日益增多,分布日益广泛。但 circRNA 通常被认为是剪切过程中产生的,其功能尚不清楚^[6]。2013 年,MEMCZAK S 等^[7]研究表明,circRNA 在转录后起到了调控作用;HANSEN T B 等^[8]的研究表明,circRNA 可吸附 miRNA 来调控靶基因的表达。当《Nature》这个全球知名的权威期刊公开了这两篇涉及 circRNA 生物学作用的研究成果后,引起了学术圈的巨大反响。

从最开始的“无人问津”到现在的“风靡一时”,circRNA 在学者眼中的地位日益提高。circRNA 5' 与 3' 端可通过共价闭合相连,这种特殊结构与传统的线性 RNA 分子有所区别。经过选择性剪接处理,一个线性 RNA 分子的转录产物有能力生成多种 circRNA 分子。circRNA 按其在组织中的空间位置及功能可分为 3 种类型:外显子 circRNA(ecRNA)、内含子 circRNA(ciRNA)、外显子-内含子环 RNA(EIciRNA)^[9]。circRNA 具有序列保守、结构稳定、丰度高和特异性高的特性^[10-13]。综合所有这些因素,circRNA 在作为疾病诊断标志物等领域显得尤为重要。

1.2 circRNA 的生物学特性 从最开始的“无人问津”到现在的“风靡一时”,circRNA 在学者眼中的地位日益提高。circRNA 5' 与 3' 端可通过共价闭合相连,这种特殊结构与传统的线性 RNA 分子有所区别。经过选择性剪接处理,一个线性 RNA 分子的转录产物有能力生成多种 circRNA 分子。circRNA 按其在组织中的空间位置及功能可分为 3 种类型:外显子 circRNA(ecRNA)、内含子 circRNA(ciRNA)、外显子-内含子环 RNA(EIciRNA)^[9]。circRNA 具有序列保守、结构稳定、丰度高和特异性高的特性^[10-13]。综合所有这些因素,circRNA 在作为疾病诊断标志物等领域显得尤为重要。

2 circRNA 与 AMI

2.1 circRNA 作为 AMI 生物标志物 circRNA 的特

基金项目:安徽省自然科学基金(2308085QH245);安徽省高校科研项目(2023AH040261);安徽省大学生创新创业训练计划(S202310368062)

第一作者:张涛,大学生,E-mail:3389398637@qq.com

通讯作者:陈浩,博士,副教授,研究方向:肝癌的防治,E-mail:ha0chen@wnmc.edu.cn

性使其具有作为疾病筛查标志物的潜力^[14]。AMI 发生时, circRNAs 从心肌细胞中释放至外周血, 导致外周血许多 circRNAs 的过表达。通过分析外周血样本, 发现 hsa_circ_0116795(circ_PPARA) 表达最高。其可能成为 AMI 新生物标志物, 为 AMI 的早期诊断提供帮助^[15]。circRNA_104761 在正常冠状动脉组中表达水平比轻度冠状动脉狭窄组和 AMI 组都要高; AMI 组 circRNA_104761 表达水平最低, 这意味着 AMI 组 circRNA_104761 的表达受到了抑制。下调 circRNA_104761 加剧了心肌损伤; 而 circRNA_104761 过表达减轻了损伤。由此可把 circRNA_104761 作为 AMI 生物标志物^[16]。麦壮艳等^[17]通过研究发现 AMI 患者血清 circRNA_0050908、circRNA_0001879 水平高于健康体检者; 且两者水平与 HS-cTnl 水平呈正相关。这提示血清 circRNA_0050908、circRNA_0001879 水平明显升高, 联合 HS-cTnl 有利于提高 AMI 诊断准确性。程炎炎等^[18]通过研究发现在老年 AMI 患者中有两种血清 circRNA 明显表达, 可能对 AMI 早期诊断有所帮助。研究结果显示 AMI 患者中 circRNA_0010551 和 circRNA_0060745 指标高于非 AMI 患者和对照组, 并且重度 AMI 患者中 circRNA_0010551 和 circRNA_0060745 的指标大于中度 AMI 患者以及轻度 AMI 患者; 中度 AMI 患者这两种血清环状 RNA 指标大于轻度 AMI 患者。这提示着这两种血清 circRNA 是 AMI 的潜在诊断和预后指标, 能够为老年 AMI 的早期识别和早期治疗提供关键支持。

2.2 circRNA 与 AMI 心肌细胞的关联

2.2.1 circRNA 与 AMI 心肌细胞凋亡

circ-SAMD4A 海绵化 miR-138-5p 抑制其表达, 促进了心肌细胞的凋亡, 可能是治疗 AMI 难题的新方向^[19]。研究发现 circ-JA760602 在 AMI 模型中上调, 敲低其水平阻碍了心肌细胞的凋亡。具体机制是 circ-JA760602 抑制 EGR1 和 E2F1 的核易位, 从而抑制 BCL2 转录, 进而抑制 BCL2 对心肌细胞凋亡的抑制作用^[20]。经李川等^[21]研究揭示, circ_001653 通过与 miR-324-5p 结合, 从而上调 ELAVL1 的表达, 进而促进心肌细胞凋亡。WANG K 等^[22]通过研究也发现了 circRNA 对心肌细胞凋亡的作用, circRNA(MFACR) 能够作用 miR-652-3p 使其水平下降, 而 miR-652-3p 则靶向作用 MTP18 的 3'-UTR 以防止其翻译。MTP18 的缺乏可抑制心肌细胞在缺氧应激期间的凋亡。MFACR 抑制 miR-652-3p 的活化, 从而削弱 miR-652-3p 对 MTP18 的 3'-UTR 翻译的作用, 从而提高了 MTP18 的水平, 进而导致了心肌细胞凋亡。心肌细胞中 MFACR 敲低可以减弱心肌梗死, 由此可以把 circRNA 作为心肌梗死的潜在治疗途径。

2.2.2 circRNA 与 AMI 心肌细胞焦亡

1996 年,

CHEN Y 等^[23]发现福氏志贺菌的侵袭质粒抗原 B 可以直接与 Caspase-1 结合, 导致受感染巨噬细胞中酶的激活, 最终导致受感染的巨噬细胞死亡。在 2001 年, 这种调节性细胞死亡被称为“细胞焦亡”。陈鑫哲等^[24]的研究发现缺氧诱导的大鼠心肌细胞中 mmu_circ_0000723 的表达水平明显降低, 敲低 mmu_circ_0000723 水平可促进缺氧诱导的 Caspase-1 表达, 加剧大鼠心肌细胞焦亡。经 BIAN Y 等^[25]研究发现, circHelz 是一种从解旋酶和锌指(Helz)基因转录而来的新型 circRNA, 在暴露于缺氧的心肌梗死小鼠和新生小鼠心室心肌细胞的缺血性心肌中均显著上调。miR-133a-3p 能够抑制 NLRP3 炎症小体介导的促炎症反应和随后的心肌细胞焦亡, circHelz 作为 miR-133a-3p 的内源性海绵抑制了这一过程。此研究表明干扰 circHelz/miR-133a-3p/NLRP3 轴可能是缺血性心脏病的一种很有前途的治疗方法。

2.2.3 circRNA 调节 AMI 心肌细胞铁死亡

铁死亡是近年发现的一种新型的细胞程序性死亡方式, 它可导致多种氧化应激相关的疾病。随着越来越多研究结果的出现, 被认为心肌细胞内的铁死亡是可能的, 而且这种死亡现象与心肌梗死的损伤程度和发病原理有着紧密的联系^[26], circRNA 可通过铁死亡途径在心肌梗死发挥重要调控作用^[27]。LI R L 等^[28]的研究也进一步证实了这一点, circRNA 1615 通过心肌梗死心肌细胞中 miRNA152-3p/LRP6 分子轴调节自噬来抑制铁死亡。具体步骤是 circRNA 1615 可通过海绵吸附 miR-152-3p 调控 LRP6 的表达, 阻止 LRP6 介导的心肌细胞自噬相关铁死亡, 最终抑制心肌梗死的病理过程。由此可见, circRNA 在抑制心肌细胞发生铁死亡中也扮演着重要角色。

2.2.4 circRNA 调节 AMI 心肌细胞自噬

细胞中损伤的细胞器和错误折叠的蛋白质通过自噬进行清除, 自噬的稳态失衡会引发包括心血管疾病在内的多种疾病, 并且产生严重的后果^[29]。由此看来, 探索影响细胞自噬的因素, 一方面有利于自噬稳态的恢复; 另一方面对心脏疾病的治疗也有极大的帮助。ZHOU L Y 等^[30]研究发现, 自噬相关 circRNA ACR 可激活 Pink1 表达, 从而促进 FAM65B 被 Pink1 磷酸化, 进而促进 FAM65B 发挥心肌细胞自噬抑制作用。GAN J T 等^[31]的研究发现细胞周期蛋白依赖性激酶 8(CDK8) 基因编码的 circRNA_101237 通过激活依赖于 let-7a-5p/胰岛素样生长因子 2mRNA 结合蛋白 3(IGF2BP3) 轴的自噬来介导心肌细胞凋亡, 即 circRNA_101237 作为 let-7a-5p 的“海绵”调控 IGF2BP3 依赖的细胞自噬。研究揭示了 circRNA-101237/let-7a-5p/IGF2BP3 信号通路, 为防治心血管病提供了新思路。但是对于心肌细胞中 circRNA_101237 产生机

制和 circRNA_101237 上调的分子机制的研究尚少, 还需继续探索, 见图 1。

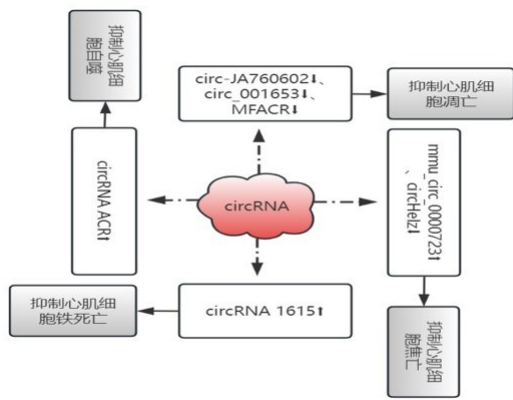


图 1 circRNA 对心肌细胞作用图

2.3 circRNA 在 AMI 后心肌纤维化的作用 心肌纤维化是心脏成纤维细胞过度活化所致的病理改变, 在心肌梗死患者中较为常见, 主要会引发患者心肌收缩和舒张功能受损。BAI M 等^[32]的实验分为 circRNA_010567 siRNA 组、大鼠心肌梗死模型组和假手术组; 实验设置假手术组的目的是排除手术切口可能对实验大鼠模型带来的不良影响。应用 Masson 染色来检测 circRNA_010567 对心肌梗后心肌纤维化的影响。通过分析实验结果得到的结论是 circRNA_010567 是通过抑制心肌细胞凋亡进而抑制心肌纤维化, 其机制可能是通过对 TGF- β 1 的调控来实现的。ZHOU B 等^[33]的研究结果揭示, circRNA_010567 在调节 TGF- β 1 信号通路中发挥着重要作用, circRNA_010567 能够作为 miR-141 的“海绵”, 有效地促进后者表达。当研究人员抑制 circRNA_010567 的表达时, 观察到 miR-141 水平显著性增加, 这种增加反映了 miR-141 对 TGF- β 1 通路的正向调控作用得到增强, 从而影响了心肌纤维化的进程。具体来说, circRNA_010567 的沉默降低了 TGF- β 1 的活性表达, 这可能是通过减弱其下游基因的转录来实现的。因此, circRNA_010567 不仅在转录水平上调 TGF- β 1 的表达, 而且还可能在翻译后水平上影响蛋白质的稳定性和功能, 从而进一步抑制 TGF- β 1 介导的心肌纤维化过程。这项研究为大家提供了一个新视角, 揭示了 circRNA_010567 与 TGF- β 1 之间复杂的相互作用网络, 为未来针对纤维化疾病的治疗策略提供了潜在靶点和理论依据。

2.4 circRNA 参与新血管形成 新血管形成即在原有的毛细血管或者其后的静脉中产生新的血管, 它与细胞增殖、迁移和血管内皮生长因子的产生有着密切联系。显然, 若此生物学作用受到影响, 就可能引起心血管有关的疾病。circRNA 的异常表达在一些与血管形成相关的疾病中被研究者所揭示, 这提示着 circRNA 可能在其中发挥某种作用。AAV9 是腺相关病

毒(AAV)载体血型 9, 被认为是心脏基因治疗的主要血清型之一。特别是 AAV9 是美国食品药品监督管理局批准用于人类应用的血清型之一, 能够高效地传递基因到宿主细胞中^[34]。GARIKIPATI V N S 等^[35]通过研究发现, 与接受 AAV9 对照或生理盐水的小鼠相比, 接受 AAV9 circFndc3b 的小鼠在梗死 8 周后, 梗死心脏边缘区的毛细血管密度和 α -SMA 小动脉增加。且 Masson 染色结果显示, 梗死 8 周后 circFndc3b 组梗死面积较 AAV9 对照组和盐水组显著减少。综上所述, circFndc3b 通过促进新血管形成来减少心肌梗死后面积, 进而改善心肌梗死。

3 总结与展望

AMI 的发生是一个极为复杂的过程, 处理起来也十分地困难。越来越多的研究已经证实了 circRNA 在心肌细胞程序性死亡、心血管形成等有关 AMI 病理生理过程中发挥着积极的作用。随着 circRNA 的功能不断地被科学家研究与证实, circRNA 在人们中的地位也逐渐提高。当前的研究重心主要放在细胞和动物的过表达和敲除实验上, circRNA 的活性会受到诸如亚细胞定位、相对丰度、RNA 编辑、RBP 的交互效应、miRNA 与 circRNA 的亲合程度等众多元素的影响。是否可以通过这些过表达或者敲除实验来准确地揭示心肌梗死的调节机制, 仍然需要通过大量的动物实验以及临床试验来加以确认。希望能有更多的目光放在 circRNA 对 AMI 的作用上, 加快 circRNA 靶向治疗应用于临床, 造福 AMI 患者。

参考文献:

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular diseases (CVDs)[EB/OL]. (2021-06-11)[2024-05-11]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- [2] 国家心血管病中心.【媒体聚焦·央视】《中国心血管健康与疾病报告 2021》发布[EB/OL]. (2022-06-24)[2024-05-17]. http://mp.weixin.qq.com/s/?__biz=MzA4NTg2NjY2MQ==&mid=2653071674&idx=1&sn=7726bc2c3120fc47b6a106526369f007&chksm=840768f0b370e1e63dab2baa437a6c662991038244a45918d37fce84f79f815c9a1cedf4ddd2#rd.
- [3] HAN B, CHAO J, YAO H H. Circular RNA and its mechanisms in disease: From the bench to the clinic[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 31-44.
- [4] 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.
- [5] CAPEL B, SWAIN A, NICOLIS S, et al. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis[J]. *Cell*, 1993, 73(5): 1019-1030.
- [6] JECK W R, SORRENTINO J A, WANG K, et al. Circular

- RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. *RNA*, 2013, 19(2):141-157.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] CHEN L, SHAN G. CircRNA in cancer: fundamental mechanism and clinical potential[J]. *Cancer Lett*, 2021, 505:49-57.
- [10] WESTHOLM J O, MIURA P, OLSON S, et al. Genome-wide analysis of drosophila circular RNAs reveals their structural and sequence properties and age-dependent neural accumulation [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(5):1966-1980.
- [11] LI Y, ZHENG Q P, BAO C Y, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes; a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(8):981-984.
- [12] ZHANG Y, ZHANG X O, CHEN T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6):792-806.
- [13] 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.
- [14] 许胜, 周露琦, 王昆. 环状 RNA 及其作为疾病标志物的潜能[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(2):117-128.
- [15] HUANG S S, WU Z Y, ZHOU Y. Hypoxia-induced circRNAs encoded by PPARA are highly expressed in human cardiomyocytes and are potential clinical biomarkers of acute myocardial infarction[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1):159.
- [16] YANG W, SUN L, CAO X, et al. Detection of circRNA biomarker for acute myocardial infarction based on system biological analysis of RNA expression [J]. *Front Genet*, 2021, 12:686116.
- [17] 麦壮艳, 林应源, 万树莉, 等. 血清 CircRNA_0050908、CircRNA_0001879 联合 Hs-cTnI 在急性心肌梗死患者中的表达及其临床意义[J]. *浙江医学*, 2022, 44(9):941-944, 953, 后插四.
- [18] 程炎炎, 钟江华, 詹浴曦, 等. 两种血清环状 RNA 在老年急性心肌梗死患者中的表达及临床意义[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(6):595-598.
- [19] HU X R, MA R S, CAO J L, et al. CircSAMD4A aggravates H/R-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response by sponging miR-138-5p[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(6):1776-1784.
- [20] LI C, WANG J W, FENG J, et al. Circ-JA760602 promotes the apoptosis of hypoxia-induced cardiomyocytes by transcriptionally suppressing BCL2[J]. *Int J Dev Biol*, 2023, 67(1):9-17.
- [21] 李川, 谢景臣, 赵展庆. circRNA-001653 对急性心肌梗死心肌细胞凋亡的作用及机制[J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(5):527-536.
- [22] WANG K, GAN T Y, LI N, et al. Circular RNA mediates cardiomyocyte death via miRNA-dependent upregulation of MTP18 expression[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(6):1111-1120.
- [23] CHEN Y, SMITH M R, THIRUMALAI K, et al. A bacterial invasin induces macrophage apoptosis by binding directly to ICE[J]. *EMBO J*, 1996, 15(15):3853-3860.
- [24] 陈鑫哲, 王飞, 王凯, 等. 环状 RNA 在缺氧/复氧诱导的大鼠 H9c2 细胞焦亡中的作用及其机制[J]. *精准医学杂志*, 2022, 37(4):316-321.
- [25] BIAN Y, PANG P, LI X, et al. CircHelz activates NLRP3 inflammasome to promote myocardial injury by sponging miR-133a-3p in mouse ischemic heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 158:128-139.
- [26] NISHIZAWA H, MATSUMOTO M, SHINDO T, et al. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(1):69-82.
- [27] 常琳, 王莹, 程文政, 等. CircRNA 通过铁死亡参与调控疾病发生发展的研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(8):1023-1033.
- [28] LI R L, FAN C H, GONG S Y, et al. Effect and mechanism of LRP6 on cardiac myocyte ferroptosis in myocardial infarction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8963987.
- [29] 靳天慧, 陈亮, 宗刚军. 环状 RNA 在急性心肌梗死中的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(2):214-216.
- [30] 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.
- [31] GAN J T, YUAN J, LIU Y, et al. Circular RNA_101237 mediates anoxia/reoxygenation injury by targeting let-7a-5p/IGF2BP3 in cardiomyocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(2):451-460.
- [32] BAI M, PAN C L, JIANG G X, et al. CircRNA 010567 improves myocardial infarction rats through inhibiting TGF- β 1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1):369-375.
- [33] ZHOU B, YU J W. A novel identified circular RNA, circRNA_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF- β 1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(4):769-775.
- [34] PARK F. The heart is where AAV9 lies[J]. *Physiol Genomics*, 2022, 54(8):316-318.
- [35] GARIKIPATIV V N S, VERMA S K, CHENG Z J, et al. Circular RNA CircFndc3b modulates cardiac repair after myocardial infarction via FUS/VEGF-A axis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4317.

收稿日期:2024-05-06;修回日期:2024-06-21