

环状 RNA 研究进展*

孙 畅 综述, 张朝霞[△] 审校

(新疆医科大学第一附属医院医学检验中心, 新疆乌鲁木齐 830054)

摘要:环状 RNA(circRNA)是在真核细胞中广泛存在的普遍且多样的内源性非编码 RNA。它们形成共价闭合、连续稳定的环状结构,能够发挥 miRNA 分子海绵作用,调控基因转录和选择性剪接。这些分子为治疗干预提供了新的潜在机会并且可以作为诊断的生物标记物。该文综述了 circRNA 的形成和功能及其检测方法,总结 circRNA 在神经系统疾病、心血管疾病、癌症及感染等发生和发展中的生物学作用,为在诊断中 circRNA 的潜在使用提供证据。

关键词:环状 RNA; 非编码 RNA; miRNA 海绵; 疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.028 **中图法分类号:**Q522

文章编号:1673-4130(2019)02-0234-06 **文献标识码:**A

Advances in research on circular RNAs

SUN Chang, ZHANG Zhaoxia[△]

(Medical Laboratory Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

Abstract: Circular RNAs (circRNAs) are universal and diverse endogenous non-coding RNAs which widely found in eukaryotic cells. They form covalently closed, continuous and stable ring structure, which play the role of microRNA (miRNA) molecular sponge and regulate gene transcription and selective splicing. These molecules offer new potential opportunities for therapeutic intervention and serve as biomarkers for diagnosis. This paper provides an overview of the formation, function and detection methods of circRNAs, and summarizes the biological role of circRNAs in the development and progression of diseases such as nervous system diseases, cardiovascular diseases, cancer and infection, and provides evidence for the potential use of circRNAs in diagnosis.

Key words: circular RNA; non-coding RNA; miRNA sponge; disease

人类基因组中绝大多数的序列不编码蛋白质,非编码 RNA(ncRNA)占全部从真核基因组转录的 RNA 的 95%^[1]。大部分 ncRNA 为转录超保守区域,包括微小 RNA(miRNA)、小核仁 RNA(snoRNA)、PIWI 相互作用 RNA(piRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)和环状 RNA(circRNA),在基因调控和许多人类疾病的发展中起着越来越重要的作用^[2]。作为 ncRNA 中的主要一员, circRNA 在过去几年里引起了广泛的关注。

1 circRNA 简介

circRNA 是封闭的环状分子,不具有 5' 至 3' 极性的共价闭环结构或 3' poly A 末端^[3]。1976 年,电子显微镜技术首次发现了 circRNA。根据结构特点、未知功能和低丰度^[4], circRNA 最初被认为是保守的分子产生的错误的拼接副产品,并没有得到太多的关

注。然而,随着生物技术的进步,特别是生物信息学和高通量测序技术的发展已经鉴定了大量的 circRNA。事实上, circRNA 是丰富、多样和保守的分子,通常在组织表达和发育阶段具有特定的方式^[5-7]。具体而言, circRNA 可以起到 miRNA 海绵的作用,阻止 mRNA 翻译并通过调节剪接或转录和与 RNA 结合蛋白(RBP)的相互作用影响基因表达^[8-12]。

2 circRNA 对基因的调控作用

已经提出 circRNA 通过几种机制发挥作用,包括 miRNA 海绵、转录的修饰以及拼接修饰。

2.1 circRNA 作为 miRNA 海绵 大多数 circRNA 主要定位于细胞质中^[5,13],这一结果促使研究人员研究了 circRNA 在转录后调控中的功能,2 个研究小组首次证明了 circRNA 可能作为 miRNA 海绵或竞争性内源 RNA(ceRNA)来调控 miRNA 靶标的表达。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460323);新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C314)。

[△] 通信作者, E-mail:285715300@qq.com。

本文引用格式:孙畅,张朝霞.环状 RNA 研究进展[J].国际检验医学杂志,2019,40(2):234-239.

miRNA 可以通过种子区域与 mRNA 的 3' 非翻译区域结合,并且 circRNA 也包含 miRNA 靶位点。通过与 miRNA 竞争, circRNA 间接调节 mRNA 的翻译。这些研究还发现, ciRS-7 circRNA 含有 60 多个保守的 miR-7 靶位点, 可以作为 miR-7 的海绵, 从而调节 miR-7 靶 mRNA 的表达。此后不久, 2 项研究指出大多数 circRNA 含有比共线性 mRNA 更少的 miRNA 结合位点^[14-15], 因此, 不能起到 miRNA 海绵的作用。然而, 越来越多的研究发现, 尽管缺乏大量的 miRNA 结合位点, 许多 circRNA 仍可以发挥这种功能。因为越来越多的证据表明这种功能在不同物种中是保守的, 所以 circRNA 作为 miRNA 海绵的作用并不是一个孤立的现象。已经证明小脑变性相关蛋白 1 反义转录物(CDR1as)含有多达 74 个 miR-7 的结合位点, 同时可以结合 RNA 诱导的沉默复合物(RISC)的 Argonaute(AGO)蛋白^[16]。然而, 含有多个 miRNA 结合位点的 circRNA 可能不具有普遍性, 因为迄今为止鉴定的大多数 circRNA 不包含富集特定 miRNA 的结合位点^[14]。circRNA 作为 miRNA 海绵的证据也可以从 CDR1as 基因敲除小鼠的数据中看到。基因敲除动物中 miR-7 和 miR-671 的水平均较低, 这些变化也与突触传递的缺陷相关^[17]。这可能是由于一个具有多个结合位点的 circRNA 将影响大量 miRNA 靶标的表达。单个 miRNA 结合位点是否能够有效提高 circRNA 与 miRNA 相互作用仍有待探索。此外, 它们对于 miRNA 的储存、分类和定位也很重要, 从而促进了 miRNA 对靶基因的调控作用^[18-19]。

2.2 转录调控和选择性剪接 circRNA 主要分为三类: 外显子环状 RNA(ecircRNA)^[5,16,20] 环状内含子 RNA(ciRNA)^[20] 和外显子-内含子环状 RNA(EIciRNA)^[11]。几乎所有分布在细胞质中的 circRNA 都来自于外显子^[5,13]; 相反, circRNA 和 EIciRNA 主要位于细胞核内^[8,20], 并且很可能在转录水平中起作用。已证实 EIciRNA 与 U1 小分子相互作用, 核糖核蛋白(U1snRNP)和 RNA 聚合酶 II(Po II)通过 U1snRNA 结合位点结合并执行类似的顺式调节功能^[11]。此外, circRNA 调节其亲本基因顺式或反式转录并与其 Pol II 复合体相互作用在细胞核中激活其亲本的转录基因^[20]。circRNA 生物发生的反向剪接模式可以改变线性基因产物的表达。在拼接过程中, 拼接和线性拼接可以相互竞争, 结果产生线性 RNA 或 ecircRNA^[10]。例如, 在 circMbl 形成期间, circMbl 与 MBL 前体 mRNA 剪接竞争, 并因此负向影响规范剪接^[10]。此外, 在 ecircRNA 形成的过程中一些 ecircRNA 会将翻译起始位点隔开, 从而导致非编码线性转录物的产生并由此减少蛋白质表达^[15]。

3 circRNA 与人类疾病

基于 circRNA 的功能, 研究人员调查了 circRNA

在生理和病理学中的作用。现有的证据显示 circRNA 与自噬^[21-22]、细胞凋亡^[23]、细胞周期^[12] 和增殖相关, 表明 circRNA 可能在疾病中起作用, 并且越来越多的研究表明, circRNA 通过不同的途径在不同疾病中发挥调节功能。而且, circRNA 有潜力作为临床诊断指标与治疗靶点。

3.1 神经系统疾病 一项研究发现, circRNA 在哺乳动物脑中被检测到的丰度比在其他组织中更高^[6,24], 促使许多研究人员探讨 circRNA 在神经系统疾病中的作用。观察到 circRNA ciRS-7 和 miR-7 的共定位, 特别是在新皮质和海马神经元中大量存在^[8]。因此, ciRS-7 可以执行其“海绵”功能, 调节涉及帕金森病的 miR-7 并参与各种癌症途径。研究人员认为, ciRS-7 是神经元功能的关键因子, 在神经系统疾病和脑肿瘤发展中具有重要作用^[8]。

3.1.1 circRNA 和阿尔茨海默病(AD) AD 的研究揭示了 ciRS-7 水平在 AD 患者海马 CA1 样品中的表达较年龄相匹配的健康对照中显著降低。因此, 预测 ciRS-7 缺陷可能导致选择性 miR-7 靶标的表达降低。这个猜想已在随后的研究被证实^[25], ciRS-7 也抑制核因子- κ B(NF- κ B)的翻译并诱导其定位于细胞质, 从而抑制 UCHL1 的表达, 促进淀粉样前体蛋白(APP)和 β -分泌酶(BACE1)降解^[26]。值得注意的是, APP 和 BACE1 在 AD 中产生淀粉样 β 蛋白而起作用^[27-28]。由此推断, ciRS-7 可作为治疗 AD 的有效靶点。

3.1.2 circRNA 和其他神经系统疾病 最近报道 RNA 结合蛋白(FUS)影响小鼠胚胎干细胞运动神经元中的 circRNA 表达^[29]。考虑到 FUS 的神经退行性, 包括肌萎缩侧索硬化和额颞叶痴呆^[30], 先前的研究不仅阐明了 FUS 连接的 circRNA 表达的机制, 而且还将 circRNA 功能与神经退行性过程联系起来。ZHOU 等^[31]通过测序分析调查神经损伤诱导的神经病理性疼痛(NP), 分析大鼠脊髓内 ncRNA 的差异表达, 结果显示 188 个 circRNA 在无痛神经损伤后 14 d 内显著失调, 研究人员构建了一个 circRNA-miRNA-mRNA 网络并验证了 rno-circ-0006928 和 miR-184 之间的关系, 通过荧光素酶检测, 研究结果提示 circRNA 在 NP 的发病机制中起关键作用。另一组对来自多系统萎缩(MSA)的患者的脑组织样品进行测序发现 5 种过表达的 circRNA: IQCK、MAP4K3、EFCA11、DTNA 和 MCTP1。进一步的分析显示这些 circRNA 在 MSA 皮质白质组织中过表达^[32]。此外, BAI 等^[33]发现 circDLGAP4 在急性缺血性卒中患者的血浆和小鼠卒中模型中下调, circDLGAP4 的过表达通过对 miR-143 的“海绵”作用促进 HECTD1 表达, 改善小鼠卒中模型中梗死面积和血脑屏障损伤。调查显示 circDLGAP4 可能成为急性缺血性损伤的一种新的治疗靶点。另一项研究表明, hsa-circRNA-

103636 在外周血单个核细胞中的表达可能作为重度抑郁症患者一个新的诊断和治疗生物标志物^[34]。

3.2 心血管疾病 几项研究表明, circRNA 在心血管疾病的发生和发展中发挥重要作用。例如, WU 等^[35]发现在高血压患者中 hsa-circ-0005870 显著下调。而且, hsa-circ-0002062 和 hsa-circ-0022342 在慢性血栓栓塞性肺动脉高血压患者血样中下调^[36]。此外, 一个研究小组表示, 与健康对照组相比, 心肌梗死患者外周血标本中 circRNA MICRA 的表达水平较低。低水平的 MICRA 患者左心室功能障碍的风险较高^[37]。

3.3 骨性关节炎(OA) OA 是由于关节软骨的退行性变化引起的。与非 OA 对照组相比, 在 OA 患者的软骨中有 71 个 circRNA 差异表达。随着促炎症信号分子如白细胞介素 1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达增加, circRNA-CER 表达增加。circRNA-CER 的抑制导致基质金属蛋白酶 13 (MMP13) 表达降低和细胞外基质 (ECM) 重塑。研究者认为, 这一观察结果源自 circRNA-CER 对 miR-136 的海绵效应, 且已知其靶向 MMP13 基因^[38]。

3.4 癌症

3.4.1 circRNA 和胃癌 circRNA 是胃癌发生和发展的重要调节因子。circRNA-100269 在胃癌中下调并可抑制胃癌细胞通过靶向 miR-630 的新途径生长^[39]。circ-LARP4 通过刺激 miR-424-5p 可抑制胃癌细胞的增殖和侵袭并调节 LATS1 表达^[39]。还有报道称 circPVT1、circ-0047905、circ-0138960 和 circRNA7690-15 可能在胃癌肿瘤发生中起癌基因的作用^[40-41]。因此, 这些结果表明 circRNA 可能具有潜力作为胃癌诊断和预后的生物标志物。

3.4.2 circRNA 和人肝细胞癌(HCC) 研究表明, ZKSCAN1 mRNA 和 circ-ZKSCAN1 密切合作抑制人类 HCC 细胞的生长、迁移和入侵, circ-ZKSCAN1 过表达可能预示 HCC 的良好预后^[42]。XU 等^[43]报道, HCC 患者 CDR1as 过表达, 而 miR-7 表达水平降低, 表明二者之间成负相关。CDR1as 在 HCC 细胞中是一种致癌物质, 通过吸附 miR-7 来促进 HCC 细胞的增殖和转移。

3.4.3 circRNA 和肺癌 ZHU 等^[44]研究了 circ-0013958 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中的功能, 发现它可以吸引 miR-134, 并上调致癌细胞周期蛋白 D1, 在 NSCLC 的发展中具有重要作用, 研究者认为 circ-0013958 可以用作早期的非侵入性生物标志物检测以筛查肺癌。YAO 等^[45]的研究表明, circ-100876 在 NSCLC 组织中明显高于相邻非肿瘤组织, 其表达水平与 NSCLC 的淋巴结转移和肿瘤分期相关, 提示 circRNA 与肺癌肿瘤的发生和进展密切相关。

3.5 circRNA 和感染 微生物脂多糖诱导 Toll 受体

(TLR) 途径的激活, 导致 NF- κ B 的激活, 参与微生物感染的防御和宿主的适应性免疫关键基因的调节。已经提出 circRasGEF1B 作为脂多糖反应的一部分调节 ICAM-1 的表达。在体外敲除该 circRNA 导致 27%~39% 的 ICAM-1 抑制减少; 在小鼠巨噬细胞中, 激活 TLR4、TLR9、TLR3、TLR2 和 TLR1 受体均调控 circRasGEF1B 的表达; 在正常情况下通过基因修饰 circRasGEF1B 可以降低 ICAM1 的表达水平, 这会促进白细胞与内皮细胞的结合及其向目标组织的迁移^[46]。因此, circRasGEF1B 的缺乏可能会阻止白细胞迁移到炎症部位, 并干扰愈合过程, 而在癌细胞中, 可能还会影响细胞毒性 T 淋巴细胞的激活, 而这些细胞毒性 T 淋巴细胞则将细胞溶解颗粒释放到肿瘤细胞中^[46]。

已有研究报道了 circRNA 在病毒感染反应中的潜在作用。通过 circRNA 转染 HeLa 细胞, 证实 84 种先天免疫相关基因的诱导表达, 如 RIGI 和 OAS1, 分别上调了 500 倍和 200 倍^[47]。circRNA 也可以作为与病毒线粒体 RNA (mtRNA) 竞争结合的竞争者。这些因素可以通过稳定核内的内含子 RNA 对的结合来促进环化。病毒感染导致运输这些因子从细胞核到细胞质的 circRNA 在细胞中的表达下降。这种作用使得 circRNA 可用于与病毒 mRNA 结合并防止病毒感染宿主细胞^[48]。

ZHANG 等^[49]探索了肺结核 (PTB) 的表达谱, 对 3 名 PTB 患者和 3 名健康个体中的 circRNA 使用全转录组测序。其中患者和健康人共鉴定出 170 个差异表达的 circRNA; 其中 102 个上调, 68 个下调。在表达模式中, 26 个 circRNA 上调 (> 5 倍变化), 这表明这些差异表达的 circRNA 在 PTB 的发病机制和进展中发挥作用, 尤其是 hsa-circRNA-14623、hsa-circ-09585、hsa-circ-005538、hsa-circ-09993、hsa-circ-00074 和 hsa-circ-13478 被证实在 PTB 中显著失调。这些失调的 circRNA 可能作为新的生物标志物用于诊断 PTB, 这需要在大型患者队列中进一步研究。

4 circRNA 的检测方法

由于生物信息学和高通量测序技术的快速发展, 许多方法被用于检测 circRNA。它们对于检测新的环状 RNA 具有不同的优势。现将 circRNA 的 3 种主要检测方法介绍如下。

4.1 基因芯片技术 基因芯片技术是将大量探针分子固定于支持物上后与标记的样品分子进行杂交, 通过检测每个探针分子的杂交信号强度进而获取样品分子的数量和序列信息。可以一次性对样品大量序列进行检测和分析, 从而解决了传统核酸印迹杂交技术操作繁杂、自动化程度低、操作序列数量少、检测效率低等不足^[50]。基础芯片技术具有高灵敏度和高通量的特点, 检测快速、高效, 此外, 该方法目前已较为

成熟且应用较广^[51]。

4.2 RNA 测序技术(RNA-seq) RNA-seq 利用不同种类的 RNA 逆转录成 cDNA,通过对 cDNA 建库、测序,从而可以获得相应 RNA 的序列、结构及其表达量,可以准确地测定出 circRNA 的表达水平。其采用数字化信号直接测定特定序列,具有起始 RNA 用量少、通量高、背景低且灵敏度高的优点。此外, RNA 测序技术还可以发现新的基因,是目前深入研究基因组学的有力工具^[52-53]。

4.3 定量逆转录 PCR 法(RT-qPCR) RT-qPCR 是目前常用的检测方法之一,其通过将 circRNA 逆转录成 cDNA,然后以 cDNA 为模板进行扩增,实时检测扩增产物的数量,间接实现 circRNA 的定量分析。RT-qPCR 具有灵敏度高、特异性强、简便快速、成本低等突出优点,常被用来作为基因芯片法等方法进一步的验证和确认^[54]。

5 展 望

circRNA 是一类 ncRNA,可以通过各种机制调控基因表达,也可能有编码蛋白质的潜力,这种机制尚未被完全理解。尽管如此, circRNA 正在成为潜在的重要细胞生理学的调节者以及作为疾病发生或进展的潜在生物标志物。目前关于 circRNA 生物学的知识尚处于早期阶段,迫切需要进一步的研究,彻底了解其功能和潜力。此外,虽然很多研究已经证明了 circRNA 在疾病治疗中的潜在作用, circRNA 是否可以作为靶点治疗疾病仍有待确定。

参考文献

[1] WARNER J R. The economics of ribosome biosynthesis in yeast[J]. *Trends Biochem Sci*, 1999, 24(11): 437-440.

[2] ESTELLER M. Non-coding RNAs in human disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(12): 861-874.

[3] CHEN L L, YANG L. Regulation of circRNA biogenesis [J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4): 381-388.

[4] NIGRO J M, CHO K R, FEARON E R, et al. Scrambled exons[J]. *Cell*, 1991, 64(3): 607-613.

[5] 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.

[6] RYBAK-WOLF A, STOTTMEISTER C, GLAŽAR P, et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(5): 870-885.

[7] SALZMAN J, CHEN R E, OLSEN M N, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(9): e1003777.

[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] WANG K, LONG B, LIU F, et al. A circular RNA pro-

tects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223 [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(33): 2602-2611.

- [10] ASHWAL-FLUSS R, MEYER M, PAMUDURTI N R, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 55-66.
- [11] LI ZHAO Y, HUANG C, BAO C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256-264.
- [12] DU W W, YANG W N, LIU E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2846-2858.
- [13] SALZMAN J, GAWAD C, WANG P L, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30733.
- [14] GUO J U, AGARWAL V, GUO H L, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(7): 409.
- [15] JECK W R, SHARPLESS N E. Detecting and characterizing circular RNAs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(5): 453-461.
- [16] 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.
- [17] PIWECKA M, GLAZAR P, HERNANDEZ-MIRANDA L R, et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function[J]. *Science*, 2017, 357(6357): 1254.
- [18] VAN ROSSUM D, VERHEIJEN B M, PASTERKAMP R J. Circular RNAs: novel regulators of neuronal development[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9(74): 74.
- [19] HANSEN T B, WIKLUND E D, BRAMSEN J B, et al. miRNA-dependent gene silencing involving ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA[J]. *EMBO J*, 2011, 30(21): 4414-4422.
- [20] ZHANG Y, ZHANG X O, CHEN T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 792-806.
- [21] HUANG R R, ZHANG Y, HAN B, et al. Circular RNA HIPK2 regulates astrocyte activation via cooperation of autophagy and ER stress by targeting MIR124-2HG[J]. *Autophagy*, 2017, 13(10): 1722-1741.
- [22] ZHANG J, WANG P, WAN L, et al. The emergence of non-coding RNAs as Heracles in autophagy[J]. *Autophagy*, 2017, 13(6): 1004-1024.
- [23] DU W W, FANG L, YANG W N, et al. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing Foxo3 activity[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(2): 357-370.
- [24] YOU X T, VLATKOVIC I, BABIC A, et al. Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated

- by development and plasticity[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4):603-610.
- [25] ZHAO Y H, ALEXANDROV P N, JABER V, et al. Deficiency in the ubiquitin conjugating enzyme UBE2A in alzheimer's disease (AD) is linked to deficits in a natural circular miRNA-7 sponge (circRNA; ciRS-7) [J]. *Genes (Basel)*, 2016, 7(12):116.
- [26] SHI Z M, CHEN T, YAO Q B, et al. The circular RNA ciRS-7 promotes APP and BACE1 degradation in an NF- κ B-dependent manner[J]. *FEBS J*, 2017, 284(7):1096-1109.
- [27] O'Brien R J, Wong P C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease[J]. *Ann Rev Neurosci*, 2011, 34(1):185-204.
- [28] ZHANG Z T, SONG M K, LIU X, et al. Delta-secretase cleaves amyloid precursor protein and regulates the pathogenesis in Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(59):8762.
- [29] ERRICHELLI L, MODIGLIANI S D, LANEVE P A, et al. FUS affects circular RNA expression in murine embryonic stem cell-derived motor neurons[J]. *Nat Commun*, 2017, 10:412.
- [30] DENG H, GAO K, JANKOVIC J. The role of FUS gene variants in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(6):337-348.
- [31] ZHOU J, XIONG Q M, CHEN H T, et al. Identification of the spinal expression profile of non-coding RNAs involved in neuropathic pain following spared nerve injury by sequence analysis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:91.
- [32] CHEN B J, MILLS J D, TAKENAKA K, et al. Characterization of circular RNAs landscape in multiple system atrophy brain[J]. *J Neurochem*, 2016, 139(3):485-496.
- [33] BAI Y, ZHANG Y, HAN B, et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with Blood-Brain barrier integrity[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(1):32-50.
- [34] CUI X L, NIU W, KONG L M, et al. Hsa_circRNA_103636: potential novel diagnostic and therapeutic biomarker in major depressive disorder[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(9):943-952.
- [35] WU N, JIN L, CAI J. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in hypertensive patients[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(5):454-459.
- [36] 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.
- [37] VAUSORT M, SALGADO-SOMOZA A, ZHANG L, et al. Myocardial infarction-associated circular RNA predicting left ventricular dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(11):1247-1248.
- [38] LIU Q, ZHANG X, HU X Q, et al. Circular RNA related to the chondrocyte ECM regulates MMP13 expression by functioning as a MiR-136 'sponge' in human cartilage degradation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22572.
- [39] ZHANG Y, LIU H, LI W D, et al. CircRNA_100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630 [J]. *Aging*, 2017, 9(6):1585-1594.
- [40] CHEN J, LI Y, ZHENG Q P, et al. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 388:208-219.
- [41] LAI Z Y, YANG Y, YAN Y C, et al. Analysis of co-expression networks for circular RNAs and mRNAs reveals that circular RNAs hsa_circ_0047905, hsa_circ_0138960 and has-circRNA7690-15 are candidate oncogenes in gastric cancer[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(23):2301-2311.
- [42] YAO Z C, LUO J Y, HU K P, et al. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(4):422-437.
- [43] XU L L, ZHANG M, ZHENG X B, et al. The circular RNA ciRS-7 (Cdr1as) acts as a risk factor of hepatic microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(1):17-27.
- [44] ZHU X L, WANG X Y, WEI S Z, et al. Hsa_circ_0013958; a circular RNA and potential novel biomarker for lung adenocarcinoma [J]. *FEBS J*, 2017, 284(14):2170-2182.
- [45] YAO J T, ZHAO S H, LIU Q P, et al. Over-expression of circRNA-100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(5):453-456.
- [46] NG W L, MARINOV G K, LIAU E S, et al. Inducible RasGEF1B circular RNA is a positive regulator of ICAM-1 in the TLR4/LPS pathway[J]. *RNA Biol*, 2016, 13(9):861-871.
- [47] CHEN Y G, KIM M V, CHEN X Q, et al. Sensing self and foreign circular RNAs by intron identity [J]. *Mol Cell*, 2017, 67(2):228-238.
- [48] LI X, LIU C X, XUE W, et al. Coordinated circRNA biogenesis and function with NF90/NF110 in viral infection [J]. *Mol Cell*, 2017, 67(2):214-227.
- [49] ZHANG X, ZHU M, YANG R, et al. Identification and comparison of novel circular RNAs with associated co-expression and competing endogenous RNA networks in pulmonary tuberculosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69):113571-113582.
- [50] 晏子俊, 陈彦清, 蒋利华, 等. 基因芯片技术的概述及其应用前景[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(8):1-3.
- [51] 吴联朋, 吴双辽. 基因芯片检测系统在结核分枝杆菌耐药性检测中的应用价值评估[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018,

28(1):47-49.

[52] 祁云霞,刘永斌,荣威恒. 转录组研究新技术:RNA-Seq 及其应用[J]. 遗传,2011,33(11):1191-1202.

[53] 代谊,黄羽棠,黄家凤,等. 吉非替尼获得性耐药非小细胞肺癌细胞中差异表达环状 RNA 分析[J]. 肿瘤,2017,37

(11):1128-1135.

[54] 祝申蓉,吴旭日,陈依军. microRNA 定量检测方法的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2015,46(1):40-49.

(收稿日期:2018-06-24 修回日期:2018-10-11)

• 综 述 •

微小 RNA 在糖尿病并发症诊断治疗中的研究进展*

李丹丹,刘佳佳,王 晶[△]

(甘肃中医药大学临床医学院,甘肃兰州 730000)

摘 要:糖尿病可引发多种并发症,大量研究表明微小 RNA 在糖尿病并发症中发挥着重要的作用,其表达调控与糖尿病并发症的发生、发展及治疗密切相关。该文针对几种主要的糖尿病并发症及其相关的微小 RNA 进行综述,以期对这些疾病的诊断与治疗提供更多理论依据。

关键词:微小 RNA; 糖尿病; 表达调控; 糖尿病并发症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.029

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2019)02-0239-04

文献标识码:A

Advances in research on microRNA in diagnosis and treatment of diabetic complications

LI Dandan, LIU Jiajia, WANG Jing[△]

(Clinical Medicine College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Diabetes mellitus can cause a wide variety of complications. A large number of studies have shown that microRNA plays an important role in diabetic complications, and its expression regulation is closely related to the occurrence, development and treatment of diabetic complications. In this article, several major complications of diabetes mellitus and their related microRNAs were reviewed, and we hoped to provide some theoretical basis for the diagnosis and treatment of these diseases.

Key words: microRNA; diabetes mellitus; expression regulation; diabetic complications

糖尿病是一种由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的终身代谢性疾病^[1]。长期高血糖会导致眼、肾、心、血管、神经的慢性损害和功能障碍,这是糖尿病并发症的发病基础。微小 RNA(miRNA)是生物体内一类长度为 21~23 个核苷酸的非编码 RNA,通过特异性结合 mRNA 的 3'非编码区(3'UTR),调控其靶基因的表达,其在疾病的发生、发展,细胞的增殖、分化方面具有重要的作用^[2]。近年研究发现,在糖尿病及其并发症中均有 miRNA 表达谱的改变,其可参与氧化应激、炎症反应、细胞损伤、组织修复等多个过程。本文就与糖尿病并发症相关的 miRNA 表达调控进行综述,从而探讨其在糖尿病并发症诊断和治疗中的作用。

1 miRNA 与糖尿病视网膜病变(DR)

DR 是糖尿病常见并发症之一,也是导致人群失明的一个原因,糖尿病持续时间越长,DR 的患病率越

高。在我国住院患者 DR 发病率已经超过 30%,其发病主要与视网膜新生血管生成、慢性炎症反应、细胞凋亡等有关。miR-410、miR-152、miR-155 等可以通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)、肾上腺素受体、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)等的表达减少视网膜新生血管的形成^[3-5]。而 miR-146、miR-132、miR-21 等被发现在视网膜炎性反应中表达上调,同时有研究表明 miR-34 家族可以导致视网膜神经细胞凋亡从而导致 DR^[6]。此外,临床研究还发现 miR-122、miR-125b 在 DR 中均有明显的表达改变^[7],且多种信号通路在糖尿病肾病(DN)中发生了改变,包括 Wnt、MAPK、磷脂酰肌醇代谢、转化生长因子、细胞周期等。但 miRNA 调控的靶基因及其上下游信号分子、调控机制等仍需进一步的研究。

2 miRNA 与 DN

DN 是发病率最高的糖尿病并发症之一,占糖尿

* 基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(1606RJ2A192);甘肃省中药药理与毒理学重点实验室开放基金项目(ZDSYS-KJ-2016-002);甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY2017-27)。

[△] 通信作者, E-mail: jwang_lanzhou_2017@163.com。

本文引用格式:李丹丹,刘佳佳,王晶. 微小 RNA 在糖尿病并发症诊断治疗中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(2):239-242.