

环状RNA在神经退行性疾病和动脉粥样硬化中的作用研究进展

叶焯 张惠婷 朱良琴 马晓塘 赵斌
524000 湛江, 广东医科大学附属第一医院神经内科
通信作者: 赵斌, Email: binzhaoe@126.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.12.007

【摘要】 环状RNA(circRNA)是近年来新发现的一类内源性闭合环状非编码RNA,可作为微小RNA吸附海绵、RNA结合蛋白、转录调控因子等多种形式调控靶基因表达,在细胞增殖、迁移、凋亡和衰老等生物过程中发挥重要作用。circRNA在神经系统及心血管系统高丰度表达,并通过多种机制广泛参与衰老相关疾病发生、发展进程。最新研究表明,circRNA在阿尔茨海默病、帕金森病及动脉粥样硬化等衰老相关疾病中扮演关键角色。现就circRNA在神经退行性疾病及动脉粥样硬化的作用及机制进行综述。

【关键词】 环状RNA; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 动脉粥样硬化
基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81771161)

Advances in the role of circRNA in neurodegeneration and atherosclerosis Ye Ye, Zhang Huiting, Zhu Liangqin, Ma Xiaotang, Zhao Bin
Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China
Corresponding author: Zhao Bin, Email: binzhaoe@126.com

【Abstract】 Circular RNA (circRNA), a new class of endogenous closed non-coding RNA, which has been discovered in recent years and can be used as microRNA adsorption sponge, RNA-binding protein, transcription regulators and other ways to regulate the expression of target genes. It plays an important role in cell proliferation, migration, apoptosis, aging and other biological processes. CircRNA is highly expressed in the nervous system and cardiovascular system, and is widely involved in the occurrence and development of age-related diseases through various mechanisms. Recent studies have shown that circRNA plays a key role in age-related diseases such as Alzheimer disease, Parkinson disease and atherosclerosis. This article reviews the role and mechanism of circRNA in neurodegenerative diseases and atherosclerosis.

【Key words】 Circular RNA; Alzheimer disease; Parkinson disease; Atherosclerosis
Fund program: National Nature Science Foundation of China (81771161)

衰老是个体功能完整性和生理稳态逐渐下降的过程,由基因和环境共同调控,表现特征多样,包括端粒磨损、基因组不稳定、表观遗传改变、线粒体功能障碍、蛋白质稳态的丧失、干细胞衰竭、营养传感失调、免疫系统衰退和细胞衰老^[1]。阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)和动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是常见的衰老相关疾病^[2]。尽管已证明许多基因和蛋白质参与衰老相关疾病有关的调节,但其机制仍不完全清楚。因此,揭示衰老的关键致病机制对衰老相关疾病的早期诊断和干预有重要意义。

环状RNA(circRNA)是一组表达丰富且保守的内源性非编码RNA(ncRNA),是ncRNA的一个特殊类型,有一个共价闭合连续循环结构,不同于传统的线性RNA,circRNAs没有5'-3'极性或聚腺苷酸化尾,具有更高的外切核酸酶耐受性和稳定性,在各种真核细胞中广泛表达^[3]。研究显示,circRNA在多种生物学过程中发挥关键作用,包括细胞存活、增殖、分化、转移和凋亡等生物学过程。circRNA与miRNA结合,充当miRNA的海绵,通过circRNA/miRNA/mRNA轴调节衰老相关疾病(神经退行性病变、动脉粥样硬化)的基因表达^[4],维持细胞稳态^[5]。

越来越多的研究表明, circRNA可以作为衰老相关疾病诊断和预后的潜在生物标志。

一、circRNA与神经退行性疾病

衰老是神经退行性疾病的重要危险因素, 随着年龄的增长, 衰老细胞的功能变化容易导致不同病理状况的发生。衰老不仅使患者更易患神经退行性疾病, 而且还会损害自我修复能力^[6]。AD和PD是临床最常见的神经退行性疾病^[7]。AD病因复杂, 遗传、环境等多种因素均不同程度参与AD进程, 其主要病理特征为神经细胞外 β -淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑和细胞内Tau蛋白异常聚集形成神经原纤维缠结(NFT)^[8]。PD的特征是由于黑质中多巴胺能神经元的丢失而引起的一系列运动功能障碍, 包括静息震颤、肌肉僵硬和运动迟缓。 α -突触核蛋白(α -syn)错误折叠、异常聚集形成的路易体(LBs)被认为是PD的独特标志物^[9]。越来越多的文献报道, RNA代谢失调是导致多种神经退行性疾病如AD、PD的重要原因^[10]。

1. A β 与circRNA: 文献报道, 淀粉样前体蛋白/早老素蛋白1(APP/PS1)小鼠中miR-138呈年龄依赖性增长, miR-138抑制解聚素与金属蛋白酶10(ADAM10)的表达, 促进A β 的产生, 并诱导APP/PS1小鼠的突触、学习和记忆缺陷; 抑制miR-138的表达则可减轻AD相关症状, 过表达miR-138的靶蛋白sirtuin 1(Sirt1)可以改善miR-138对ADAM10的抑制, 进而减少A β 的产生。在A β -寡聚体处理的N2a细胞和APP/PS1小鼠中, circRNAHDAC9(circHDAC9)充当miR-138海绵, 减少miR-138表达, 并逆转miR-138导致的Sirt1抑制和过量A β 产生。在AD患者和轻度认知功能障碍患者的血清中也发现circHDAC9降低, 这些结果提示circHDAC9/miR-138/Sirt1途径可能对AD突触功能及对淀粉样前体蛋白(APP)处理过程中发挥作用, 可能为AD治疗提供潜在靶点^[11]。此外, circTrpc6-Trpc6可与APP相互作用, 抑制APP裂解, 减少A β 产生^[12]。抗衰老基因Klotho具有调节细胞自噬的作用, 有证据显示上调脑内Klotho可显著降低A β 水平并改善小鼠认知功能^[13], 表明自噬可能在降低脑内A β 水平中发挥一定的作用。在小鼠大脑皮质过表达circNF1-419, 通过结合蛋白Dynammin-1和衔接蛋白2B1(AP2B1)增强自噬活性, 并降低衰老标志物(p21、p35/25和p16)、炎症因子(TNF- α 和NF- κ B)及AD标志蛋白(Tau、p-Tau、A β ₁₋₄₂和载脂蛋白E)水平, circNF1-419还可通过PI3K-I/Akt-AMPK-mTOR和

PI3K-I/Akt-mTOR信号传导途径增强自噬以改善小鼠AD样症状^[14]。

2. Tau蛋白与circRNA: Tau蛋白是至关重要的微管相关蛋白, 具有稳定神经元微管的能力, 并在中枢神经系统(CNS)和眼神经元中高表达。Tau蛋白是一种在生理条件下被适度磷酸化的蛋白, 但其异常的过度磷酸化或某些磷酸化后修饰会导致致病性疾病。在病理条件下, 微管解离和聚集可引起神经炎症并触发一些致病级联反应, 从而导致神经变性^[15]。目前, 关于Tau蛋白与circRNA的直接研究较少, 但是有文献报道, 微管相关蛋白MAPRE1与细胞骨架和细胞运动相关, circSETD3通过竞争性吸附miR-615-5p和miR-1538, 上调MAPRE1的表达, 抑制微管蛋白乙酰化, 动态调节促进鼻咽癌细胞(NPC)的上皮间质转化(EMT), 从而增强NPC的侵袭和迁移能力^[16]。因此, 推测某些circRNA可能作用于Tau蛋白影响AD进程, 通过circRNA靶向作用于致病性Tau蛋白相关路径可能是对抗AD的一种有前途的治疗策略。

3. α -syn与circRNA: α -syn的毒性作用与该蛋白的错误折叠有关, 错误折叠的 α -syn会影响线粒体、蛋白酶体和溶酶体的功能, 这些关键细胞器的损伤又会引起 α -syn诱导的氧化应激, 反过来活性氧和活性氮会导致 α -syn的聚集, 推动 α -syn诱导的氧化应激的前馈循环。circSLC8A1源自神经元细胞中SLC8A1基因, 该基因编码的Ca²⁺/Na⁺转运体有助于平衡细胞质Ca²⁺水平, 对Ca²⁺依赖性神经递质传递具有重要作用。百草枯(增加PD风险的氧化剂)暴露选择性地引起CircSLC8A1水平呈剂量依赖性增加, 但在具有神经保护性作用的抗氧化剂辛伐他汀处理的细胞中, circSLC8A1水平降低, 表明circSLC8A1可通过减少氧化应激发挥神经元细胞的保护作用^[17]。因此, circSLC8A1可能在 α -syn的错误折叠中发挥一定的作用, 但CircSLC8A1对 α -syn的直接作用可能还需要进一步的实验验证。另外, 有文献报道, 在PD条件下cel-circ-000006(circzip-2)表达水平升高, 但沉默circzip-2、活性氧(ROS)水平降低, α -syn表达显著下降^[18]。虽然目前尚无直接证据表明circRNA与 α -syn相关, 但是未来circRNA可能为PD的治疗及开发出针对PD的有效诊断工具发挥巨大作用。

4. 多巴胺神经元与circRNA: PD的发病原因之一是黑质中多巴胺能神经元的丢失, 因此探索多巴胺神经元的分化、迁移可能有助于PD诊治。在

对PD小鼠不同大脑区域基因表达谱的研究表明, circRNA参与多种PD的发病机制相关生物学功能和信号通路, 包括突触传递、神经元分化等途径, 提示circRNA可能与PD的发病机制有关, 如过表达miRNA-132减少多巴胺神经元的分化, 导致大脑学习和记忆系统受损; mmu-circRNA-0003292可作用于miRNA-132参与调节Nr4a2表达, 促进多巴胺神经元分化, 从而改善小鼠认知障碍。另外, miRNA-124过度表达可启动内源性脑修复机制, 诱导神经元向纹状体迁移, 减少纹状体中多巴胺神经元的损失, 并消耗多巴胺递质, 从而改善PD的运动症状。mmu-circRNA-0001320可能通过吸附miRNA-124减少其表达, 进而减少纹状体中多巴胺神经元的迁移, 参与PD发病过程。虽然以上机制仍需要进一步实验验证, 但找到circRNA-miRNA-mRNA的相互作用网络对解释RNA分子及其功能之间的相互作用非常重要, 这将有助于进一步了解PD的分子机制, 为今后PD的治疗提供理论依据^[19]。

二、circRNA与动脉粥样硬化

衰老过程中, 衰老细胞的积聚促进AS的发生、发展, 且正常衰老压力可以诱导与AS相关细胞类型的衰老^[20]。斑块的起始可以由衰老的内皮细胞驱动, 衰老的内皮细胞易于凋亡且不能执行正常的信号传导任务, 例如不能分泌NO抑制血管平滑肌细胞(VSMC)增殖并阻止脂质过氧化, 使得内皮细胞间完整性被破坏^[21-22]。氧化的脂蛋白渗入动脉内皮, AS过程就此开始, 活化的内皮细胞和VSMC产生的趋化信号吸引循环中的单核细胞吞噬内皮下氧化的脂蛋白, 单核细胞开始发展成脂质负载的泡沫巨噬细胞, 衰老的泡沫巨噬细胞积累在内皮下, 其通过衰老相关的分泌表型(SASP)和表面受体吸引AS相关的炎性细胞因子(如IL-1、IL-6、IL-8、单核细胞趋化因子-1)、黏附分子[如血管细胞黏附分子(VCAM)-1、细胞间黏附因子(ICAM)-1]和内皮素的表达, 吸引免疫细胞聚集外渗入侵血管壁, 促使最初的病变(脂质斑块)增大并发展成为斑块; 在斑块形成后的晚期, 局部基质金属蛋白酶的增加降解了斑块纤维帽(主要由VSMC和细胞外基质成分组成), 不稳定性斑块破裂并形成血栓, 造成血管闭塞和终末器官损害^[22-25]。AS是一种慢性心血管疾病, 会增加发生重大心血管事件急性并发症(包括心肌梗死和脑卒中)的风险^[26], 研究发现circRNA通过多种途径参与AS的发病机制及进展。

1. 脂质炎症与circRNA: 内皮功能障碍是AS发展的第一步, 其中氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)是内皮损伤的主要刺激因素之一, ox-LDL促进了IL-6、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1和核因子 κ B(NF- κ B)的表达, 在AS斑块形成中具有促进作用。位于chr16:1965620719663412上的circ-0003645在AS患者和用ox-LDL处理的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中表达上调, 沉默circ-0003645可降低ox-LDL诱导的IL-6、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1和NF- κ B等炎症因子的过表达, 从而抑制AS进程, 而过表达circ-0003645可观察到相反的作用^[27]。此外, 一种新型循环circRNA circ-CHFR可充当miR-214-3p的分子海绵靶向作用于Wnt3/ β -catenin信号通路, 改善ox-LDL诱导的VSMC中的炎症及血管壁损伤^[28]。作为AS的致病基因, 妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)可以通过蛋白水解作用裂解3种胰岛素样生长因子(IGF)结合蛋白, 增强局部IGF的生物利用度。冠状动脉粥样硬化疾病(CAD)患者中, PAPP-A水平升高与较高的心血管事件显著相关, PAPP-A通过改变与AS有关的各种病理过程发挥促AS作用, 包括脂质蓄积、血管炎症、内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖和迁移、斑块稳定性和血栓形成^[29]。PAPP-A是miR-149-5p的作用靶点, 在ox-LDL处理的HUVEC中, circRNA-0124644(circ-0124644)表达增加, 而microRNA-149-5p(miR-149-5p)下调, circ-0124644可能通过海绵化miR-149-5p作用于PAPP-A增强ox-LDL诱导的血管损伤^[30]。

2. 内皮细胞和VSMC的增殖、迁移与circRNA: VSMC的增殖是AS模型的中心环节, 可促进AS形成^[31]。VSMC的增殖、迁移及凋亡在内膜增生中发挥重要作用。生理条件下, miR-145-3p靶向Neuropilin-1(Nrp1)负向调控VSMC迁移; 在损伤的VSMC中, circRNA-009723(circDcbl1)与胞质中miR-145-3p结合, 导致游离miR-145-3p减少, Nrp1水平增加, 促进VSMC迁移^[32]。在AS进程中, ANRIL在调节血管内皮细胞的增殖和凋亡起重要作用。ANRIL是位于Chr9p21基因座的反义非编码RNA, 已被确定为与AS相关的风险基因。ANRIL在剪接之后可以产生多种转录本, circ-ANRIL可以通过染色质修饰及干扰rRNA成熟影响VSMC的增殖和凋亡, 抑制circ-ANRIL的表达可以减少血管内皮损伤^[33]。Cui等^[34]的研究发现, ciRS-7(也称Cdr1as)下调人微血管内皮细胞(HMEC-1)中miR-26a-5p的表达, 进而通过PI3K/Akt途径介导细胞凋亡、迁移和血管形成, 并抑制JNK/

p38途径减少线粒体凋亡和炎症性应,提示ciRS-7对血管的保护性作用。另外,VSMC向内膜的迁移导致动脉内膜增厚和管腔狭窄在血管重塑中起关键作用,而血管重塑与各种心血管疾病(例如高血压、AS和心肌病)密切相关。研究表明,血管紧张素II 1型受体(AT1R)自身抗体(AT1-AA)可引起血管重塑,AT1-AA诱导环状RNA ErbB4(circErbB4)形成,上调血管紧张素II 2型受体(AT2R),促进VSMC迁移及血管重塑^[35],进而引起各类心血管疾病。

3. 治疗性血管生成与circRNA: AS导致血管壁脂质积累、血栓形成是心血管系统的严重威胁,AS性血管疾病是脑卒中、冠心病根本病因^[36]。由于血栓阻塞了大脑及心脏主要血管,导致局部血流和向患病区域供应的氧气减少^[9, 28],造成患病区域细胞及组织坏死,所以微血管内皮细胞的存活和侧支血管的生成对改善重大心血管事件具有重要意义^[37]。人羊膜源间充质干细胞(hAMSCs)具有强大的促血管生成能力,实验表明circ-100290(hascirc-0013339)可通过miRNA-449a,以hAMSCs的促血管生成能力结合于HUVEC,且通过增强内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)和血管内皮生长因子A(VEGFA)途径发挥促血管生成作用^[38],在治疗性血管生成及减少心脑血管组织损伤中发挥着重要作用。

三、小结与展望

越来越多的证据表明circRNA与神经退行性疾病、AS等疾病的病理进程密切相关,circRNA的生物学功能及其与衰老相关疾病发生、发展的关联性及其机制对神经退行性及AS相关性疾病的早期诊断和干预有重要意义,circRNA有望成为这些衰老相关疾病新的生物标志物和治疗靶点。但是由于circRNA是一个较新的研究领域,其数量众多、表达特异,生物学功能尚处于初步探索阶段,同时由于疾病本身动态变化的复杂性增加了研究难度。目前,许多研究尚处于细胞、动物水平,为了更好地探索circRNA/miRNA/mRNA之间相互作用、了解其在衰老过程中及衰老相关疾病发病机制,应考虑在各种生理及病理条件下进行更多的功能实验。此外,circRNA与神经退行性疾病关键标志物(如Tau蛋白、 α -syn、多巴胺神经元分化等)的相关研究报道较少,因此加强相关研究可能在衰老相关疾病的诊治中发挥巨大作用。

综上所述,尽管circRNA作为衰老疾病标志物及治疗靶标仍有很长的路要走,但是该领域的发展将会为衰老相关疾病的诊治带来光明的未来。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思、文献整理、撰写论文为叶焯,文章选题及文章修改为朱良琴、张惠婷,文章审校为马晓璐、赵斌

参 考 文 献

- [1] Song S, Lam EW, Tchkonja T, et al. Senescent cells: emerging targets for human aging and age-related diseases[J]. Trends Biochem Sci, 2020, 45(7): 578-592. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.03.008.
- [2] Martel J, Ojcius DM, Wu CY, et al. Emerging use of senolytics and senomorphics against aging and chronic diseases[J]. Med Res Rev, 2020, 40(6): 2114-2131. DOI: 10.1002/med.21702.
- [3] Pei X, Chen SW, Long X, et al. circMET promotes NSCLC cell proliferation, metastasis, and immune evasion by regulating the miR-145-5p/CXCL3 axis[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(13): 13038-13058. DOI: 10.18632/aging.103392.
- [4] Ma J, Qi G, Li L. A novel serum exosomes-based biomarker hsa_circ_0002130 facilitates osimertinib-resistance in non-small cell lung cancer by sponging miR-498 [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 5293-5307. DOI: 10.2147/OTT.S243214.
- [5] Lo I, Hill J, Vilhjálmsson BJ, et al. Linking the association between circRNAs and Alzheimer's disease progression by multi-tissue circular RNA characterization[J]. RNA Biol, 2020, 17(12): 1789-1797. DOI: 10.1080/15476286.2020.1783487.
- [6] Hrelia P, Sita G, Ziche M, et al. Common protective strategies in neurodegenerative disease: focusing on risk factors to target the cellular redox system[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 8363245. DOI: 10.1155/2020/8363245.
- [7] Hosaka T, Yamashita T, Tamaoka A, et al. Extracellular RNAs as biomarkers of sporadic amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3148. DOI: 10.3390/ijms20133148.
- [8] Idda ML, Munk R, Abdelmohsen K, et al. Noncoding RNAs in Alzheimer's disease [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2018, 9(2): 10. DOI: 10.1002/wrna.1463.
- [9] Lu S, Yang X, Wang C, et al. Current status and potential role of circular RNAs in neurological disorders[J]. J Neurochem, 2019, 150(3): 237-248. DOI: 10.1111/jnc.14724.
- [10] D'Ambra E, Caputo D, Morlando M. Exploring the regulatory role of circular RNAs in neurodegenerative disorders[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5477. DOI: 10.3390/ijms20215477.
- [11] Lu Y, Tan L, Wang X. Circular HDAC9/microRNA-138/Sirtuin-1 pathway mediates synaptic and amyloid precursor protein processing deficits in Alzheimer's disease[J]. Neurosci Bull, 2019, 35(5): 877-888. DOI: 10.1007/s12264-019-00361-0.
- [12] Ma N, Tie C, Yu B, et al. Circular RNAs regulate its parental genes transcription in the AD mouse model using two methods of library construction[J]. FASEB J, 2020, 34(8): 10342-10356. DOI: 10.1096/fj.201903157R.
- [13] Zeng CY, Yang TT, Zhou HJ, et al. Lentiviral vector-mediated overexpression of Klotho in the brain improves Alzheimer's disease-like pathology and cognitive deficits in mice[J]. Neurobiol Aging, 2019, 78: 18-28. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.003.
- [14] Diling C, Yinrui G, Longkai Q, et al. Circular RNA NF1-419 enhances autophagy to ameliorate senile dementia by binding Dynamin-1 and Adaptor protein 2 B1 in AD-like mice[J]. Aging, 2019, 11(24): 12002-12031. DOI: 10.18632/aging.102529.

- [15] Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, et al. Role of tau protein in Alzheimer's disease: the prime pathological player[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 1599-1617. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.327.
- [16] Tang L, Xiong W, Zhang L, et al. circSETD3 regulates MAPRE1 through miR-615-5p and miR-1538 sponges to promote migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncogene*, 2020. [Online ahead of print]. DOI: 10.1038/s41388-020-01531-5.
- [17] Hanan M, Simchovitz A, Yayon N, et al. A Parkinson's disease CircRNAs Resource reveals a link between circSLC8A1 and oxidative stress[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(9): e11942. DOI: 10.15252/emmm.201911942.
- [18] Kumar L, Shamsuzzama, Jadiya P, et al. Functional characterization of novel circular RNA molecule, circzip-2 and its synthesizing gene zip-2 in *C. elegans* model of Parkinson's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 6914-6926. DOI: 10.1007/s12035-018-0903-5.
- [19] Jia E, Zhou Y, Liu Z, et al. Transcriptomic profiling of circular RNA in different brain regions of Parkinson's disease in a mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 3006. DOI: 10.3390/ijms21083006.
- [20] Amor C, Feucht J, Leibold J, et al. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies [J]. *Nature*, 2020, 583(7814): 127-132. DOI: 10.1038/s41586-020-2403-9.
- [21] Krouwer VJ, Hekking LH, Langelaar-Makkinje M, et al. Endothelial cell senescence is associated with disrupted cell-cell junctions and increased monolayer permeability[J]. *Vascular Cell*, 2012, 4(1): 12. DOI: 10.1186/2045-824X-4-12.
- [22] Childs BG, Durik M, Baker DJ, et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy[J]. *Nature Med*, 2015, 21(12): 1424-1435. DOI: 10.1038/nm.4000.
- [23] Tian J, Fu Y, Li Q, et al. Differential expression and bioinformatics analysis of CircRNA in PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cells[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 530. DOI: 10.3389/fgene.2020.00530.
- [24] Cao Q, Guo Z, Du S, et al. Circular RNAs in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117837. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117837.
- [25] Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis[J]. *Science*, 2016, 354(6311): 472-477. DOI: 10.1126/science.aaf6659.
- [26] Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, et al. ADMA: a key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 3026. DOI: 10.3390/jcm9093026.
- [27] Qin M, Wang W, Zhou H, et al. Circular RNA circ_0003645 silencing alleviates inflammation and apoptosis via the NF- κ B pathway in endothelial cells induced by oxLDL[J]. *Gene*, 2020, 755: 144900. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144900.
- [28] Zhuang JB, Li T, Hu XM, et al. Circ_CHFR expedites cell growth, migration and inflammation in ox-LDL-treated human vascular smooth muscle cells via the miR-214-3p/Wnt3/ β -catenin pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 3282-3292. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20696.
- [29] Yu XH, He LH, Gao JH, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A in atherosclerosis: molecular marker, mechanistic insight, and therapeutic target[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 250-258. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.004.
- [30] Wang G, Li Y, Liu Z, et al. Circular RNA circ_0124644 exacerbates the ox-LDL-induced endothelial injury in human vascular endothelial cells through regulating PAPP-A by acting as a sponge of miR-149-5p[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 471(1-2): 51-61. DOI: 10.1007/s11010-020-03764-0.
- [31] Wang J, Uryga AK, Reinhold J, et al. Vascular smooth muscle cell senescence promotes atherosclerosis and features of plaque vulnerability[J]. *Circulation*, 2015, 132(20): 1909-1919. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016457.
- [32] Rong ZH, Chang NB, Yao QP, et al. Suppression of circDebl1 alleviates intimal hyperplasia in rat carotid artery by targeting miR-145-3p/neuropilin-1 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 999-1008. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.10.023.
- [33] Fang J, Pan Z, Guo X. Research advance of ANRIL on atherosclerosis by regulating cell proliferation and apoptosis[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020, 49(1): 113-117.
- [34] Cui M, Shen W, Qin W, et al. Circular RNA ciRS-7 promotes tube formation in microvascular endothelial cells through downregulation of miR-26a-5p[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(5): e22468. DOI: 10.1002/jbt.22468.
- [35] Sun Y, Li Y, Wang M, et al. Increased ATR expression is induced by ATR autoantibody via two axes, Klf-5/IRF-1 and circErbB4/miR-29a-5p, to promote VSMC migration[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 432. DOI: 10.1038/s41419-020-2643-5.
- [36] Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis[J]. *J Cell Biol*, 2015, 209(1): 13-22. DOI: 10.1083/jcb.201412052.
- [37] Zhang M, Tang M, Wu Q, et al. LncRNA DANCR attenuates brain microvascular endothelial cell damage induced by oxygen-glucose deprivation through regulating of miR-33a-5p/XBP1s[J]. *Aging*, 2020, 12(2): 1778-1791. DOI: 10.18632/aging.102712.
- [38] Tang Z, Wu X, Hu L, et al. Circ-100290 positively regulates angiogenesis induced by conditioned medium of human amnion-derived mesenchymal stem cells through miR-449a/eNOS and miR-449a/VEGFA axes[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(12): 2131-2144. DOI: 10.7150/ijbs.39895.

(收稿日期: 2020-10-20)

(本文编辑: 祁海文)