

环状 RNA 调节脂质代谢在动脉粥样硬化中的作用

温雯¹, 张建勋¹, 高奋²

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 环状 RNA; 脂质代谢; 动脉粥样硬化

[摘要] 环状 RNA(circRNA)是非编码 RNA 家族中新晋的一员,其闭合环状结构,使其可以在人体血液中稳定的表达。脂质代谢是人体中重要的生化反应之一,其中与动脉粥样硬化(As)密切相关的过程是脂质内源性代谢途径与胆固醇逆转运(RCT)。脂质代谢异常一方面是在胞内蓄积过多的胆固醇无法外排至肝脏进行降解,另一方面会引发低密度脂蛋白(LDL)氧化修饰成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),形成泡沫细胞的同时还会对细胞产生毒性,引起 As 发生。该文总结了 circRNA 调节 RCT 及 ox-LDL 形成来参与 As 的发生,同时,利用其稳定性有望成为 As 的新型生物标志物,为 As 的诊治过程提供新的研究方向。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role of circRNA in regulating lipid metabolism in atherosclerosis

WEN Wen¹, ZHANG Jianxun¹, GAO Fen²

(1. The Second Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Cardiovascular Department, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] circRNA; lipid metabolism; atherosclerosis

[ABSTRACT] Circular RNA (circRNA) is a new member of the non-coding RNA family, and because of its closed ring structure, it can be stably expressed in human blood. Lipid metabolism is one of the important biochemical reactions in human body, in which the processes closely related to atherosclerosis(As) are the endogenous pathway of lipid metabolism and reverse cholesterol transport(RCT). Abnormal lipid metabolism on the one hand is that excessive cholesterol accumulated in the cell can not be excreted to the liver for degradation, on the other hand, it will cause oxidative modification of low density lipoprotein(LDL) to oxidized low density lipoprotein(ox-LDL), which will also produce toxicity to cells while forming foam cells, and cause As. This paper summarizes that circRNA regulates RCT and the formation of ox-LDL to participate in the occurrence of As. At the same time, its stability is expected to become a new biomarker of As and provide a new research direction for the diagnosis and treatment of As.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心血管系统疾病的病理基础,好发于大、中动脉,在遗传、高血压、高脂血症等因素的影响下,引起脂质代谢紊乱,导致脂质大量堆积于血管内膜下,损伤血管内皮,引起血管慢性炎症反应,导致管壁变硬、弹性减弱和管腔狭窄,进而引起相应器官的缺血性改变^[1]。然而目前对 As 的早期诊断存在很多不足之处。近年来,随着环状 RNA(circular RNA, circRNA)研究的深入,它以其高度稳定性有望成为早期诊断 As 相关性疾病的生物标志物。因此本综述主要总

结 circRNA、脂质代谢及 As 三者之间的相互关系,为 As 的早期诊断与治疗提供新思路。

1 circRNA 简述

circRNA 是非编码 RNA 的一种,由 100 个核苷酸组成,最初于 1976 年在植物感染的病毒中被发现,伴随着高通量测序技术的开展,研究者于细菌、小鼠及人体内均发现它的存在,同时利用生物信息学方法发现其可以在哺乳动物体内广泛存在且稳

[收稿日期] 2020-06-27

[修回日期] 2020-11-24

[基金项目] 山西省自然科学基金项目(201801D121321)

[作者简介] 温雯,硕士研究生,研究方向为冠心病的诊断,E-mail 为 ww569192@163.com。通信作者高奋,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 gao5555@sina.com。

定表达。不同于前体 RNA 剪接产生的线性 RNA, circRNA 不含 5' 端帽子结构和 3' 端多聚腺苷尾结构,它是通过反向剪接,由 5'-3' 磷酸二酯键连接形成的闭合环状结构的新型生物学分子。因为特殊的环状结构,其具有高度保守的序列,不易被核糖核酸酶降解,因此与线性 RNA 相比有更好的稳定性。circRNA 的形成主要有四种方式^[2],分别是:(1)外显子跳跃;(2)内含子对驱动的循环;(3)环状内含子形成模式;(4)RNA 结合蛋白形成模式。根据组成成分的不同可分为三种类型^[2]:外显子环状 RNA (exonic circRNA, ecircRNA)、内含子环状 RNA (intronic circRNA, ciRNA) 和外显子-内含子杂合环状 RNA (exonic-intronic circRNA, EIciRNA)。

目前研究较明确的是 ecircRNA,它具有以下功能:微小 RNA (microRNA, miRNA) 海绵、调控亲本基因的转录和剪接、可作为“转接器”调控蛋白与蛋白之间的作用,同时极少数的 ecircRNA 还具有翻译作用^[3]。而 ciRNA 和 EIciRNA 均是内含子配对驱动化的产物,二者都主要分布于细胞核中,都是由 2'-5' 共价磷酸二酯键连接形成,与 ecircRNA 相比稳定性更高,但关于 ciRNA 和 EIciRNA 的功能目前尚未明确。

2 脂质代谢异常引起 As 的发生

脂质代谢是人体内重要且复杂的生化反应,参与多种生理过程,如能量代谢、免疫和信号传递等,当脂质代谢出现紊乱时,会引起一系列疾病,如 As、肥胖、脂肪肝、糖尿病等^[4]。

参与脂质代谢过程中最重要的物质是血浆脂蛋白,根据其物理和化学特性,可将其分为乳糜微粒 (chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、脂蛋白 (a) 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)。同时在体内运输这些脂蛋白的物质被称作载脂蛋白^[5]。根据每种脂蛋白在体内代谢的过程可大致将脂质代谢过程划分为外源性代谢途径、内源性代谢途径及胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT)。外源性代谢途径是 CM 主要的代谢途径,是人体获取外源性胆固醇的主要方式。而内源性代谢途径及 RCT 则是获取外源性胆固醇后在体内的主要处理方式。

2.1 脂质代谢过程

内源性代谢途径具体过程是:肝脏合成的

VLDL 进入血液循环,被脂蛋白酯酶水解变成 VLDL 残粒,又称 IDL;部分 IDL 被肝细胞摄取代谢,其余部分被脂蛋白酯酶和肝酯酶进一步水解为 LDL, LDL 与机体各组织细胞膜表面的低密度脂蛋白受体 (LDL receptor, LDLR) 相结合,被细胞摄取和代谢^[6]。因此内源性代谢途径中研究重点关注的是 LDL 的相关代谢情况。2019 年 ESC 指南指出,LDL 的绝对变化与冠心病的发病风险存在相关性,且研究证明,与短期暴露于低 LDL 相比,长期暴露于较低的 LDL 水平的心血管事件发病风险会更低,因此,LDL 对冠心病风险的影响取决于接触 LDL 的绝对值和总持续时间。降低血浆中 LDL 浓度可使冠心病患者获益。指南中首次将降低 LDL 的目标值下调为 $<1.4 \text{ mmol/L}$ ^[5]。

与 LDL 转运胆固醇的方向相反,RCT 则是将外周组织细胞中的胆固醇以 HDL 为载体转运到肝脏进行分解代谢的过程。具体是细胞表面三磷酸腺苷结合盒转运体 (ATP-binding cassette transporters, ABC) A1 可使细胞内胆固醇转运至贫脂载脂蛋白 A I (ApoA I) 形成新生盘状高密度脂蛋白,即前 β -HDL,在卵磷脂胆固醇酰基转移酶的催化下,HDL 中游离胆固醇酯化成胆固醇酯,前 β -HDL 逐步变为成熟的 HDL,而 ABCG1 可使细胞内胆固醇再转运至成熟 HDL,最后 HDL 将胆固醇转运至肝脏代谢为胆汁酸^[7]。一项利用蛋白组学分析获得的一种脂肪因子 AZGP1 被发现可能也参与 RCT 过程,Das 利用细胞实验验证了 AZGP1 和 CD36 相互作用可以引起 RCT 的异常,使胆固醇未能及时被代谢,堆积于细胞内,促使泡沫细胞大量形成,同时过多的胆固醇蓄积细胞内损害细胞功能,进而引发 As^[8]。

2.2 ox-LDL 促进泡沫细胞形成

泡沫细胞是指吞噬大量胆固醇的巨噬细胞或血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC),此外还有少量泡沫细胞来源于血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC),它是动脉粥样硬化斑块内的特征性病理细胞,是 As 形成的关键节点^[9]。而它的形成与脂质代谢异常密不可分,主要与内源性代谢途径和 RCT 相关,当任一过程出现异常时,都促使大量胆固醇蓄积于细胞内无法及时代谢,产生细胞毒性,诱发内质网应激和细胞凋亡。

当脂质代谢异常时,胞外升高的胆固醇会使细胞表面 LDLR 的表达下降,LDL 必须经过氧化修饰成为氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 才可进入细胞内。研究表明,ox-LDL 是泡沫细胞形成的关键,它引起的一系列病理

生理变化可导致 As 形成,且与 As 严重程度密切相关。此外,ox-LDL 具有较强的细胞活性,可以抑制 VEC 和 VSMC 的增殖、迁移等修复功能,增强其凋亡,从而延缓了血管内皮损伤后的修复,导致 As 发生^[10-11]。同时,大量与血脂相关的新型生物标志物,如 PCSK9、Sortilin 等均是调节体内 ox-LDL 水平参与 As 的发生发展^[12]。

3 circRNA 通过影响脂质代谢参与动脉粥样硬化形成过程

3.1 circRNA 参与脂质代谢

有多项研究证实 circRNA 参与了脂质代谢过程。在一项从人内脏脂肪组织诱导前脂肪细胞 (HPA-V) 形成脂肪细胞的研究中发现,利用 circRNA 芯片检测了 circRNA 在 HPA-V 和脂肪细胞中的表达谱,发现脂肪细胞中有 2 215 个 circRNA 和 1 865 个 circRNA 分别显著上调和下调^[13]。在一项探索 circRNA 在人脂肪来源于干细胞的作用研究中推测 hsa_circH19 的表达可能与脂肪组织的脂质代谢相关^[14]。同时在多项研究中还发现 circRNA 是脂质代谢异常过程中的重要调节因子,在非酒精性脂肪肝小鼠模型中发现实验组中的 circScd1 与对照组相比表达明显降低,且研究发现 circScd1 发挥作用是通过 JAK2/STAT5 途径实现的^[15]。在另一项相关研究过程中还发现了 circRNA_0046367 可以改善脂肪变性,它可以作为肝细胞脂肪变性过程中 miR-34a 的内源性调节器;circRNA_0046367 的表达通过阻断 miRNA/mRNA 与 miRNA 反应元件(miRNA response element, MRE)的相互作用而消除了 miR-34a 对过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)的抑制作用,PPAR 的恢复导致了与脂代谢相关基因的转录激活,从而促进脂肪代谢,有效改善脂质代谢异常过程中引起的氧化应激过程^[16-17]。因此,circRNA_0046367 有望作为进一步研究脂质代谢异常的一个潜在靶点。

在 ApoE 基因敲除小鼠体内分离获得的内皮细胞中发现,miR-148a-3p 与 circ_0003575 二者相互拮抗,当 miR-148a-3p 阻断 circ_0003575 的功能后,可进一步抑制二者 6 个交叉靶基因中的 FOXO4 和 FOXO3 的表达,从而破坏内皮细胞的增殖和迁移功能,加速 As 的发生与进展^[18]。而 FOXO3 和 FOXO4 是脂质代谢表达过程中必需的基因,因此推测,circRNA 可以通过影响脂质代谢过程参与 As 的形成。在利用 Wistar 大鼠构建环状 RNA ANRIL(circANRIL)差

异表达的冠状动脉粥样硬化大鼠模型中,通过检测各组模型鼠的血脂情况,发现 circ ANRIL 高表达组血清总胆固醇、甘油三酯、LDL 均升高,HDL 水平降低,同时 circ ANRIL 低表达组得到完全相反的结果,认为 circ ANRIL 在脂质代谢过程中起抑制作用,因此得出结论认为 circ ANRIL 可以通过影响脂质代谢导致 As 发生^[19]。由此可以推断,circRNA 可以通过调节脂质代谢影响 As 的发生与发展,而 circRNA 是如何通过影响脂质代谢进而引起 As 的发生、发展,则是进一步研究的方向。

3.2 circRNA 与 RCT

B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-B I)、ABCA1、ABCG1 等均是 RCT 过程中的关键物质。本团队的前期实验研究中利用 RAW264.7 源性巨噬细胞发现当 ABCA1 和 ABCG1 被抑制后,RCT 效率明显下降,致使过多的脂质蓄积于胞内无法被转运至肝脏进行代谢,促进泡沫细胞形成,从而引发 As 的发生,同时发现调节 ABCA1 表达的 miR-33a 的作用是抑制 ABCA1、ABCG1 的表达,进而抑制 RCT,导致 As 发生^[20]。一项利用 THP-1 源性巨噬细胞来源的泡沫细胞实验中发现,hsa_circ_0076981 过表达组较使用 ox-LDL 处理组细胞内脂质蓄积明显减少,其机制可能为 hsa_circ_0076981 可作为 miR-33a 分子海绵抑制其发挥作用,转染 hsa_circ_0076981 组中 ABCA1 表达较对照组增加,而 miR-33a 表达下降,由此得出 hsa_circ_0076981 参与 RCT 过程^[21]。

SR-B I 与 HDL 结合后可将胞内胆固醇逆转运至肝脏进行代谢,研究证实在敲除 SR-B I 的小鼠体内,As 病变程度更加严重。在前期研究中发现当 HDL 功能失调时,SR-B I 表达明显下降,进而降低 RCT 效率,促使泡沫细胞形成^[22]。一项研究发现 circ_0029343 可以增强 SR-B I 的功能,促进胆固醇从巨噬细胞内流出,延缓 As 进程。研究中利用人急性单核细胞白血病细胞源性巨噬细胞为工作细胞,发现 circ_0029343 作为 ecircRNA 可以靶向与 miR-96 结合,作为 miR-96 的分子海绵抑制脂质在肝脏的蓄积,改变了 miR-96 对 RCT 的抑制作用,促使胆固醇从巨噬细胞流出,并于 ApoE^{-/-}小鼠验证了此机制^[23]。

此外,HDL 与 As 发生、发展的关系不仅仅取决于 HDL 的含量,同时当 HDL 结构与功能变化时,亦可以导致 As 发生。然而目前关于 circRNA 是否对 HDL 结构、功能改变过程中发挥作用鲜有报道。

3.3 circRNA 与 ox-LDL

当脂质的内源性代谢途径异常时,LDL 须转变

为 ox-LDL 才可进入细胞内。因此,目前有很大一部分实验研究关注 circRNA 与 ox-LDL 的相关性,以希望从中获取 circRNA 调节内源性代谢途径引发 As 的具体机制。有研究认为某些 circRNA 在 As 进程中是拮抗 ox-LDL 对细胞的损伤,阻碍泡沫细胞形成。在一项纳入 142 例冠心病和 169 例健康人群外周血对照试验中发现 circDLGAP4 的表达在冠心病组明显降低,利用细胞实验发现随着 ox-LDL 处理 THP-1 源性巨噬细胞时间的延长, circDLGAP4 的表达呈减少趋势^[24]。即单核巨噬细胞泡沫化程度越严重, circDLGAP4 表达水平可能越低,推测 circDLGAP4 在脂代谢异常导致的 As 过程中可能起到了保护作用。同时有研究发现, circDLGAP4 上具有 miR-143 结合位点,可以通过分子海绵作用吸附于 miR-143^[25],抑制 miR-143 可以缩小小鼠动脉粥样硬化斑块的大小和减少巨噬细胞的脂质浸润^[26],因此推测 circDLGAP4 作为分子海绵抑制 miR-143 后可以减轻 As 的损伤。赵郑波的研究团队^[27]利用不同浓度的 ox-LDL 处理 VEC,随着浓度的增加, circRNA-CER 的表达上调,它的过表达促进了细胞增殖、迁移、侵袭及血管生成的作用,减少了泡沫细胞的形成,同时对细胞凋亡具有抑制作用,说明 circRNA-CER 的表达产物可能拮抗 ox-LDL 引起的血管内皮损害,同时发现它通过 miR-136/MMP13 轴来实现对 VEC 增殖、凋亡、迁移、侵袭等生物学行为的调控。

更多的研究发现某些 circRNA 在内源性代谢途径异常时,可能与 ox-LDL 协同作用,促进 ox-LDL 对细胞的损伤。Liu 的研究团队^[10]通过对比从使用 ox-LDL 处理的 HUVEC 与未使用 ox-LDL 处理的 HUVEC 中提取的 RNA,发现 hsa_circ_0003204 在使用 ox-LDL 处理的 HUVEC 中表达明显上调,且随着浓度和作用时间的增加,其表达量越多。因此证明 hsa_circ_0003204 与 ox-LDL 密切相关,当 hsa_circ_0003204 的表达被抑制时, ox-LDL 处理后的 HUVEC 的增殖、迁移和侵袭、上皮-间充质转化得到增强,进而促进血管修复,延缓 As 发生。这提示 hsa_circ_0003204 的存在可以促进 ox-LDL 对 HUVEC 的损伤作用,进而导致 As 发生^[10]。一项关于 circ_0124644 的研究发现,在不同浓度 ox-LDL 处理的 HUVEC 中,随着 ox-LDL 浓度增加, circ_0124644 表达逐渐增强,当浓度为 100 mg/L 时, circ_0124644 表达则随着处理时间的延长而增加。因此判断, circ_0124644 与 ox-LDL 对 HUVEC 的作用是通过浓度与时间累积效应共同完成的^[28]。

目前尚未有大量关于 circRNA 与 VLDL、IDL 及

脂蛋白(a)在 As 中作用的研究,它们之间是否存在联系,又是以何种途径发挥作用的,有待更多的研究去发现并证实。

4 circRNA 有望作为预测 As 的生物标志物

现如今,随着对 circRNA 研究的深入,利用它在血液中的稳定性,认为 circRNA 有望作为预测 As 发生发展的生物标志物。在一名死于冠心病发作的 81 岁男子的尸检中,通过解剖其病变的冠状动脉,利用 RNA 测序分析技术分析其 circRNA 表达谱,最终在其冠状动脉中鉴定出 1 640 个 circRNA,其中 23% 之前未报道,同时还发现 54 个上调和 12 个下调的 circRNA 与冠心病明显相关^[29]。在一项纳入 200 例稳定型心绞痛患者的临床研究中,发现在不同临床条件下 hsa_circ_0001445 均可稳定表达,且 hsa_circ_0001445 的表达水平与冠状动脉粥样硬化的严重程度呈正相关^[30]。另一项纳入 436 例冠心病患者和 297 例健康对照者的临床研究中发现,与健康对照者相比,冠心病患者中分别有 624 个和 171 个 circRNA 显著上调和下调。大量研究证实, hsa_circ_0001879 和 hsa_circ_0004104 显著上调, hsa_circ_0001879 与 hsa_circ_0004104 联合应用,结合冠心病危险因素,可以更好地区分冠心病患者与健康对照者^[31]。Wang 等^[32]利用 ox-LDL 处理的人 THP-1 巨噬细胞,建立体外 As 模型,利用微阵列数据方法在 GSE107522 基因数据库中分析得出 THP-1 源性泡沫细胞中有 29 个差异表达的 circRNA。此外还有很多类似研究利用芯片分析技术和细胞实验发现 hsa_circ_0005540^[33]、 hsa_circ_0003575^[34]等均参与 As 形成的过程。这些都提示有望通过检测血液中相关 circRNA 来预测 As 的发生和进展。

5 小 结

随着现代精准医学的开展,人类对于疾病的研究已经从蛋白组学进入基因组学,在积极探索编码 RNA 功能的同时也注意到了大量非编码 RNA 的作用,而 circRNA 作为非编码 RNA 的新星,更是当下分子领域的研究热点,越来越多的 circRNA 被发现在 As 的发生和进展中具有重要的意义,而 circRNA 也以其可以稳定的表达于血浆中而有望成为早期预测 As 的生物标志物。但目前对于 circRNA 的研究尚存在很多不足之处,如未能将其系统划分、没有得到统一的命名、是否也可以在体液中稳定表达,以及如何

做到快速检测等。但总而言之, circRNA 及其在 As 中的作用机制还在不断得到完善, 将为 As 的早期诊断和治疗提供更多的理论依据和药物靶点。

[参考文献]

- [1] 赵战芝, 姜志胜. 我国动脉粥样硬化基础研究几个热点领域的新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 645-654.
- [2] Liu Y, Yang Y, Wang Z, et al. Insights into the regulatory role of circRNA in angiogenesis and clinical implications[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 298: 14-26.
- [3] Hsiao KY, Sun HS, Tsai SJ. Circular RNA: new member of non-coding RNA with novel functions[J]. *Exp Biol Med*, 2017, 242(11): 1136-1141.
- [4] Castaño D, Rattanasopa C, Monteiro-Cardoso VF, et al. Lipid efflux mechanisms, relation to disease and potential therapeutic aspects[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 54-93.
- [5] Francois M, Baigent C, Alberico LC, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Russian Journal of Cardiology*, 2020, 25(5): 3826.
- [6] 王建枝, 钱睿哲, 李桂源, 等. 病理生理学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 160-175.
- [7] Tsuboi T, Lu R, Yonezawa T, et al. Molecular mechanism for nobilitin to enhance ABCA1/G1 expression in mouse macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 297: 32-39.
- [8] Das AA, Choudhury KR, Jagadeeshprasad MG, et al. Proteomic analysis detects deregulated reverse cholesterol transport in human subjects with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Proteomics*, 2020, 222: 103796.
- [9] 景昱, 王宜春. 巨噬细胞内脂质代谢及泡沫细胞形成机制的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(3): 143-147.
- [10] Liu H, Ma X, Mao Z, et al. Circular RNA has_circ_0003204 inhibits oxLDL-induced vascular endothelial cell proliferation and angiogenesis[J]. *Cell Signal*, 2020, 70: 109595.
- [11] Yang L, Yang F, Zhao H, et al. Circular RNA circCHFR facilitates the proliferation and migration of vascular smooth muscle via miR-370/FOXO1/cyclin D1 pathway [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 434-441.
- [12] 王刚, 莫中成, 赵赛娜, 等. 新型生物标记物在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(4): 359-363.
- [13] Sun W, Sun X, Chu W, et al. CircRNA expression profiles in human visceral preadipocytes and adipocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(2): 815-821.
- [14] Zhu YY, Gui WW, Lin XH, et al. Knock-down of circular RNA H19 induces human adipose-derived stem cells adipogenic differentiation via a mechanism involving the polypyrimidine tract-binding protein 1 [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 387(2): 111753.
- [15] Li P, Shan K, Liu Y, et al. CircSecI promotes fatty liver disease via the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 5 pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(1): 113-122.
- [16] Guo XY, Sun F, Chen JN, et al. circRNA_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(3): 323-337.
- [17] Guo XY, Chen JN, Sun F, et al. circRNA_0046367 prevents hepatotoxicity of lipid peroxidation: an inhibitory role against hepatic steatosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 3960197.
- [18] Shang L, Quan A, Sun H, et al. MicroRNA-148a-3p promotes survival and migration of endothelial cells isolated from Apoe deficient mice through restricting circular RNA 0003575 [J]. *Gene*, 2019, 711: 143948.
- [19] 杨一波. circANRIL对冠状动脉粥样硬化大鼠的血脂及炎症因子的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2018: 1-35.
- [20] 代佩, 高奋, 高宏伟, 等. 同型半胱氨酸通过氧化物酶增殖物激活受体 α -肝脏X核受体 α 通路导致动脉粥样硬化的机制研究[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(6): 695-701.
- [21] 彭文君. hsa_circ_0076981对miR-33a和ABCA1及细胞蓄脂的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2019: 1-40.
- [22] 冯高洁. 冠心病患者中HDL的相关酶Lp-PLA2活性水平变化及HDL对肝SRBI受体表达的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2020: 1-36.
- [23] 曾勇智. Circ_0029343/miR-96调控SR-B I对apoE基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2019: 1-113.
- [24] 李梦兰, 何思颖, 荣伽玲, 等. 外周血环状RNA circDLGAP4在冠心病中保护的作用[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(2): 109-112.
- [25] 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.
- [26] Sala F, Aranda JF, Rotllan N, et al. miR-143/145 deficiency attenuates the progression of atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(4): 796-802.
- [27] 赵郑波. 环状RNA circRNA-CER通过调控miR136/MMP13轴减轻氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞损伤[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020: 1-95.
- [28] 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.
- [29] Hou C, Gu L, Guo Y, et al. Association between circular RNA expression content and severity of coronary atherosclerosis in human coronary artery [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, e23552.
- [30] Vilades D, Martínez-Cambor P, Ferrero-Gregori A, et al. Plasma circular RNA hsa_circ_0001445 and coronary artery disease: Performance as a biomarker [J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 4403-4414.
- [31] Wang L, Shen C, Wang 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.
- [32] Wang L, Zheng Z, Feng X, et al. circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA network in oxidized, Low-Density, Lipoprotein-Induced foam cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(12): 1499-1511.
- [33] Wu WP, Pan YH, Cai MY, et al. Plasma-Derived exosomal circular RNA hsa_circ_0005540 as a novel diagnostic biomarker for coronary artery disease [J]. *Dis Markers*, 2020: 3178642.
- [34] Li CY, Ma L, Yu B. Circular RNA hsa_circ_0003575 regulates oxLDL induced vascular endothelial cells proliferation and angiogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1514-1519.

(此文编辑 秦旭平)