

唐琛, 兰瑞, 付雪琴, 等. 环状 RNA 在缺血性脑卒中领域的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(10): 100-105.
Tang C, Lan R, Fu XQ, et al. Research progress of circular RNA in the field of ischemic stroke [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(10): 100-105.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.10.013

环状 RNA 在缺血性脑卒中领域的研究进展

唐琛¹, 兰瑞^{2*}, 付雪琴¹, 王玮玮¹, 邹旭欢¹, 王漫漫¹, 李泓宇¹, 刘双¹

(1.河南中医药大学, 郑州 450000; 2.河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

【摘要】 环状 RNA (circRNA) 是一种非编码 RNA, 其 3' 和 5' 端连接在一起, 构成了一种共价闭合的环状结构。缺血性脑卒中后, 机体发生了包括氧化应激、线粒体功能障碍、炎症、内质网应激、细胞凋亡和自噬在内的多种病理生理机制。circRNA 主要通过海绵吸附微小 RNA (microRNA), 调节缺血性脑卒中相关基因表达水平, 参与脑卒中的调控。在缺血性脑卒中发生后, 部分 circRNA 对大脑发挥保护作用, 而另一些 circRNA 则对大脑有损害作用。研究表明 circRNA 很有潜力在未来为缺血性脑卒中提供新的诊疗方法。本文就 circRNA 在缺血性脑卒中领域的研究进展进行综述, 并对 circRNA 的未来应用进行展望。

【关键词】 circRNA; 缺血性脑卒中; microRNA 海绵

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 10-0100-06

Research progress of circular RNA in the field of ischemic stroke

TANG Chen¹, LAN Rui^{2*}, FU Xueqin¹, WANG Weiwei¹, ZOU Xuhuan¹, WANG Manman¹, LI Hongyu¹, LIU Shuang¹
(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.
2. the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Circular RNA (circRNA) is a type of non-coding RNA, in which 3' and 5' ends are joined together to form a covalently closed circular structure. Following ischemic stroke, the body undergoes various pathophysiological mechanisms, including oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, endoplasmic reticulum stress, apoptosis, and autophagy. CircRNAs are involved in regulation of stroke by regulating the expression levels of ischemic stroke-related genes, mainly through sponge-adsorbed microRNAs. After ischemic stroke, some circRNAs have a protective effect on the brain, while others have a damaging effect on the brain. Studies suggest that circRNAs have the potential to provide new therapeutic approaches for ischemic stroke in the future. This article reviews the progress of circRNA research in the field of ischemic stroke and provides an outlook on the future applications of circRNAs.

【Keywords】 circRNA; ischemic stroke; microRNA sponge

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

缺血性脑卒中是由于血栓阻塞大脑动脉而出现局部脑组织缺血缺氧的一种血管疾病, 已经成为了全球致残和死亡的第二大原因^[1]。急性缺血性卒中会引起不可逆转的脑损伤, 最终导致局灶性神经功能障碍^[2]。患者由于神经功能的损伤, 失去了

正常工作和学习的能力, 给国家与人民带来了沉重的负担。最近有证据表明, 非编码 RNA 参与了缺血性脑卒中的细胞和分子过程, 触发了特定的生理病理反应, 对卒中后的功能恢复造成了较大影响^[3-4]。

近年来, 随着检测技术的不断发展, 越来越多

【基金项目】 国家自然科学基金 (81973618, 81503422); 河南省中医药科学研究专项课题 (2022JDZX090)。

【作者简介】 唐琛 (1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治脑病。E-mail: 17839952748@163.com

【通信作者】 兰瑞 (1984—), 女, 博士研究生, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中西医结合神经病学相关临床及实验研究。

E-mail: lanrui0312@163.com

非编码 RNA 在不同生物学过程中被发现。环状 RNA 是一种非编码 RNA,其经历了一个环化过程,没有典型末端结构,是一种共价闭合的连续环^[5]。circRNA 能通过调节 microRNAs 来调控基因表达,并作为潜在的生物标志物发挥作用。其对 RNA 外切酶具有抵抗力,能够被 microRNA 转化为线形 RNA,成为内源 RNA 的竞争者。circRNA 能在体内进行翻译,其异常的表达与人体多种疾病都具有联系^[6]。

1 缺血性脑卒中的病理机制

缺血性脑卒中的基本病理因素是血管内的血栓形成,进而造成局灶性神经元缺失和脑组织的坏死。50%的缺血性脑卒中是由动脉粥样硬化及其斑块破裂所引起,20%是心源性的脑卒中,25%是由小血管病变所致的腔隙性脑梗死,5%的缺血性卒中是由一些特殊原因,如颅外动脉夹层等因素导致^[7]。卒中后,机体经历了小胶质细胞的激活,线粒体功能障碍,内质网应激等多个病理过程。当卒中发生后,神经元细胞形态发生变化,程序性死亡通路被激活^[8];损伤的脑细胞释放出鞘氨醇-1-磷酸,趋化因子等多种物质,促使小胶质细胞迅速向病变部位迁移,并使其形态与功能产生巨大变化,对死亡细胞和细胞碎片进行吞噬^[9]。脑组织缺氧后,启动糖酵解进行能量代偿,代偿产生的乳酸使 pH 下降,引发酸中毒和线粒体膜电位的降低。同时能量代谢障碍使 ATP 酶所依赖的离子泵失活,引起细胞内的钙离子超载,对线粒体造成损伤^[10]。在脑组织恢复血供后,“缺血-再灌注损伤”对内质网的稳态造成影响,使得将大量未折叠的错误蛋白在内质网中聚集,激活未折叠蛋白反应,进一步加重脑损伤,甚至引发细胞凋亡^[11]。

2 circRNA 的生物学功能

1976 年,circRNA 首次被人类报道发现^[12]。由于数量较少,circRNA 最初被研究人员认为是一种“类病毒”,是选择性剪接错误产生的副产品,对某些高等植物具有致病性。随着生物信息技术的不断发展,经过大量的转录分析后,越来越多的 circRNA 出现在人类的视野中^[13]。Salzman 等^[14]不仅在人类的细胞中检测出了多种 circRNA,还证明了这是人类细胞基因表达程序的普遍特征。研究发现,组织细胞中 circRNA 的含量比长链信使 RNA

(linear mRNA)更为丰富,有些甚至能够达到 linear mRNA 的 10 倍以上^[15-16]。此外,circRNA 在人体组织中的分布也十分广泛,其存在于各种器官和组织,如大脑、肠道、心脏、肝、肺、皮肤、骨骼肌、脂肪、血管等^[17]。circRNA 可根据结构分为内含子环化、外显子环化以及内含子-外显子共同环化三种类型^[18];与 linear mRNA 相比,其元典型的末端结构,circRNA 的 3' 和 5' 端连接在一起,形成了一个共价闭合的环状结构,因此其更加稳定^[19]。由于 circRNA 的独特结构,使它们能够在样品处理中选择性富集,更适合一些疾病的诊断,其在某些疾病当中的异常表达已得到证实,如神经元紊乱、动脉粥样硬化等^[20]。circRNA 有一定的特异性,在不同的时间、不同物种、不同疾病中的表达差异巨大;而且 circRNA 还能模拟竞争性内源 RNA 的角色,改变基因的表达方式^[21]。微小 RNA (microRNAs)是一种小型非编码 RNA,其参加了细胞增殖、迁移、分化和凋亡在内的多种细胞事件的转录后基因表达调控,在基因调控与生物的正常发育方面扮演着重要角色^[22]。研究表明,部分 circRNA 可以通过调控 microRNAs 的活性,从而在基因表达调控中发挥着关键作用,这一过程被称为 microRNA 海绵^[23]。值得关注的是,尽管 circRNA 在基因表达调控中的机制和其确切作用尚未被完全阐明,但学者普遍认为,circRNA 在未来具有很大潜力成为临床诊断标记物和疾病的新型治疗靶点。

3 circRNA 与缺血性脑卒中的相关性

由于只有一小部分基因能够合成 circRNA,circRNA 的表达水平在所有组织中都较低。然而,在大脑中 circRNA 的含量远高于心脏、肝、肺等其他组织^[24]。在人脑中发现的 circRNA 高达 65 731 种^[25],因此 circRNA 很有可能参与了大脑的功能调节。最近的研究结果显示,circRNA 及其调控网络与神经系统和血管系统关系密切,circRNA 可以抑制神经元凋亡和自噬,增强神经可塑性,促进微血管的生成,减少血脑屏障的损伤^[26]。脑卒中发病机制与神经炎症、能量衰竭、兴奋性毒性、细胞凋亡、氧化应激、铁死亡等相关^[27-28],上调卒中后 miRNAs 水平,如 miR-9、miR-424、let-7c、miR-99a、miR-207、miR-29c、miR-122 和 miR-210 等能够预防上述病理事件。卒中后改变的 circRNAs 被发现包含许多 miRNAs 结合位点,表明它们可能调节 miRNA 介导

翻译过程,从而影响脑卒中的病理过程^[29]。

4 缺血性脑卒中领域 circRNA 的应用

4.1 circRNA 有望成为缺血性脑卒中的治疗靶点

随着高通量测序技术的不断发展, circRNA 在缺血性脑卒中领域的研究也不断深入。大量的临床观察和实验研究证明,多数 circRNA 能够通过海绵吸附 microRNA 或作用于下游调节因子等方式参与缺血性脑卒中的调控。虽然 circRNA 的具体调控机制仍需要进一步的研究,但不少学者认为在缺血性脑卒中领域 circRNA 具有非常良好的应用前景。circRNA 在临床诊疗上具有重大意义,其对缺血性脑卒中具有双重调节作用。某些 circRNA 能够减轻急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 的炎症反应、保护星形胶质细胞、增强神经元的可塑性,促进患者卒中后的功能恢复。而另一些 circRNA 则发挥负面作用,如激活脑梗死周围皮质的星形胶质细胞;加剧脑水肿;加重缺血性卒中急性期的脑损伤等。增加具有保护作用 circRNA 的表达,可以促进患者的病情恢复;对负面效果的 circRNA 进行沉默或者基因敲除,同样能够对脑卒中起到治疗作用

(表 1)。

4.1.1 缺血性脑卒中后发挥保护作用的 circRNA

circSCMH1: Yang 等^[30]发现,与常人相比,急性缺血性卒中患者血浆中环状 RNA SCMH1 (circSCMH1) 的水平显著降低,在卒中小鼠的血浆和梗死灶周围皮质中 circSCMH1 的水平也明显下降。并且使用细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 技术,将 circSCMH1 输入卒中患者脑内,显著促进了患者卒中后的功能恢复。证明 circSCMH1 的应用增强了神经元的可塑性,抑制了神经胶质细胞的反应和外周免疫细胞的渗透。

circRNA-0025984: Zhou 等^[31]使用荧光素酶报告基因分析,证实了 circRNA-0025984 和 ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1 (TET1) 分别是 miR-1433p 的海绵和靶标。在模拟缺血条件下培养的星形胶质细胞中, circRNA-0025984 显著减少。circRNA-0025984 过表达明显减少了星形胶质细胞的自噬和凋亡,这种神经保护作用与 miR-143-3p 的直接海绵作用有关, miR-143-3p 进而直接靶向 TET1。TET1 通过使其启动子去甲基化而显著诱导 ORP150 表达,从而增加 GRP78 水平。该研究表明

表 1 circRNA 在缺血性脑卒中领域的意义

Table 1 Significance of circRNA in the field of ischaemic stroke

circRNA	对脑卒中后的作用 Effect on post-stroke	临床意义 Clinical significance
circSCMH1	保护 Protection	增强神经元的可塑性,显著促进患者卒中后的功能恢复。 Enhances neuronal plasticity and significantly promotes functional recovery of patients after stroke.
circRNA-0025984	保护 Protection	通过 miR-143-3p/TET1/ORP150 通路减轻缺血性卒中损伤并保护星形胶质细胞。 Attenuation of ischemic stroke injury and protection of astrocytes via the miR-143-3p/TET1/ORP150 pathway.
circ-FoxO3	保护 Protection	通过抑制 mTORC1 来促进自噬,以减少缺血/再灌注时血脑屏障的损伤。 Promoting autophagy by inhibiting mTORC1 to reduce blood-brain barrier damage during ischemia/reperfusion.
circ-DLGAP4	保护 Protection	减轻 AIS 的炎症反应。 Reduces the inflammatory response to AIS.
circCDC14A	损害 Impairment	下调 circCDC14A 表达能减轻脑梗死周围皮质星形胶质细胞的激活,减轻缺血性卒中急性期的脑损伤。 Downregulation of circCDC14A expression attenuates activation of peri-infarct cortical astrocytes and reduces brain injury in the acute phase of ischemic stroke.
circTTC3	损害 Impairment	circTTC3 的缺失可减轻脑梗死、提升神经功能评分和降低脑含水量。 Absence of circTTC3 attenuates cerebral infarction, elevates neurological function scores and reduces brain water content.
circCELF1	损害 Impairment	circCELF1 的基因敲除有助于抑制星形胶质细胞的凋亡和自噬,减少神经功能的损伤。 Knockdown of circCELF1 helps to inhibit apoptosis and autophagy in astrocytes and reduce impairment of neurological function.
circHIPK2	损害 Impairment	沉默 circHIPK2 可以有效促进卒中后的功能恢复,改善脑可塑性。 Silencing circHIPK2 can effectively promote functional recovery after stroke and improve brain plasticity.

circRNA-0025984 可以通过 miR-143-3p/TET1/ORP150 通路减轻缺血性卒中损伤并保护星形胶质细胞。

circ-FoxO3; Yang 等^[32]发现在小鼠大脑中动脉阻塞/再灌注模型中, circ-FoxO3 上调了脑血管内皮细胞的自噬通量。circ-FoxO3 通过与 mammalian target of rapamycin (mTOR) 和 E2F1 相互作用激活自噬, 从而触发细胞毒性聚集体的自噬降解。自噬能够把受损的细胞器清除, 并将它们转化为营养物质, 从而确保细胞的病理状态下存活^[33]。circ-FoxO3 通过抑制 mTORC1 来促进自噬, 以减少缺血/再灌注时血脑屏障的损伤。

circ-DLGAP4; Zhu 等^[34]采用定量聚合酶链式反应检测了 170 名 AIS 患者外周血单核细胞中 circ-DLGAP4 和 miR-143 的表达。研究显示 AIS 患者外周血单核细胞中 circ-DLGAP4 的表达水平明显下调, 且与 miR-143 的表达水平呈负相关; 而 miR-143 已经被证明是一个促炎基因^[35-36]。circ-DLGAP4 能通过海绵吸附促炎 microRNA, 如 miR-143, 来减轻 AIS 的炎症反应, 且其表达水平与 AIS 病情严重程度呈负相关。

4.1.2 缺血性脑卒中后发挥损害作用的 circRNA

circCDC14A; Zuo 等^[37]发现在急性卒中后, 患者血浆中 circCDC14A 表达明显升高, 证实 circCDC14A 和卒中有关, 并且可作为急性缺血性卒中诊断和预测预后生物标志物^[38]。进一步研究发现, 通过慢病毒干扰卒中小鼠 circCDC14A 表达, 可显著减少再灌注 72 h 的脑死塞体积和 3 d、5 d、7 d 梗死区皮质活化的星形胶质细胞密度。表明下调 circCDC14A 表达能减轻脑梗塞周围皮质星形胶质细胞的激活, 从而减轻缺血性卒中急性期脑损伤。

circTTC3; Toll like receptor 4 (TLR4) 已被证实 在卒中进展过程中参与神经干细胞的调控^[39]。Yang 等^[40]发现脑缺血再灌注损伤小鼠 circTTC3 的表达显著增加, circTTC3 的缺失可减轻脑梗塞、改善神经功能和降低脑含水量。同时, circTTC3 的缺失下调了 TLR4 的表达, miR-372-3p 抑制剂可以逆转这一作用。研究证实, 在脑梗死中, circTTC3 可通过 miR-372-3p/TLR4 轴调控脑缺血再灌注损伤。

circCELF1; Li 等^[41]通过 RT-qPCR 法和 Western blot 法分别检测了 RNA 和蛋白质的表达水平, 从而探究 circCELF1 的表达对星形胶质细胞凋亡和自噬的影响。RT-qPCR 的结果分析表明, 在缺氧-葡萄

糖剥夺/复氧 (OGD/R) 诱导的星形胶质细胞模型中, circCELF1 的表达显著增加, 通过上调 NFAT5 水平, 诱导星形胶质细胞的凋亡和自噬。在 circCELF1 的基因敲除后, 星形胶质细胞的凋亡和自噬受到了抑制。用短暂性大脑中动脉闭塞 (tMCAO) 小鼠模型进行的体内研究也表明 circCELF1 的基因敲除有助于减轻神经损伤。

circHIPK2; Wang 等^[42]发现, 在神经干细胞中过表达的 circHIPK2 减少了神经元的分化; 而 circHIPK2 的沉默促进了神经元的分化。沉默 circHIPK2 后对神经元具有持续的保护作用。除此之外, 研究还发现精胺氧化酶 (spermine oxidase, Smox) 是 circHIPK2 重要的下游调节因子, 而 Smox 属于多胺氧化酶的一种, 其已经被证明与缺血性脑损伤密切相关^[43]。沉默 circHIPK2 可以有效促进卒中后的功能恢复, 改善脑可塑性; circHIPK2 的沉默有望成为缺血性卒中治疗的有效手段。

4.2 circRNA 有望成为缺血性脑卒中的生物标记物并进行预后评价

生物标记物有助于进行疾病的早期诊断及后期监测, 对了解疾病的病因和发病机制具有很好的辅助作用。长链非编码 RNA (lncRNA) 已经被认为是卒中潜在的生物标记物^[44]。在缺血性脑卒中的发生发展中, circRNA 同样起到了重要作用, 其成为缺血性脑卒中诊断方法和评估患者预后的可能性正在被众多学者关注。

Zu 等^[45]对 200 例 72 h 内 AIS 的患者进行了研究, 发现大动脉粥样硬化性卒中、小动脉闭塞型卒中、心源性栓塞型卒中 3 种 circRNA 水平均显著升高; 在起病 24 h 内入院的患者中, 早期神经功能恶化 (early neurological deterioration, END) 患者的 circFUNC1 水平显著高于无 END 的患者。发病 24 h 内的 circFUNC1 的表达水平与患者的基线及第 7 天 NIHSS 评分呈正相关。研究表明, 在卒中 24 h 之内, 检测外周血中 circFUNC1 水平能够反映神经功能障碍的严重程度, 对于急性卒中的转归和长期存活而言, circFUNC1 可能是一个潜在的预测指标。

Zheng 等^[46]对急性缺血性卒中患者进行了一项病例对照研究, 探究了患者 NIHSS 评分、脑缺血时间与 hsa_circ_0004099 表达水平的相关性, 并构建了接收者操作特性分析 (ROC) 曲线。结果表明, NIHSS 评分、脑缺血时间均与 hsa_circ_0004099 表达水平呈负相关; hsa_circ_0004099 的表达水平在

一定程度上反映了脑缺血的严重程度。ROC 曲线分析显示, hsa_circ_0004099 的表达曲线下面积 (AUC) 是 0.923, 其对 AIS 的发生有良好的预测价值。因此 hsa_circ_0004099 是一种能够诊断 AIS 和判断患者预后的潜在工具, 具有极大的临床价值。

Liu 等^[47]从大脑中动脉闭塞小鼠的缺血半暗带中筛选 circOGDH, 并采用定量聚合酶链式反应检测 AIS 患者血浆中的 circOGDH 含量。结果显示, 大脑中动脉闭塞小鼠的缺血半暗带和 AIS 患者血浆中的 circOGDH 表达显著提升。与无脑血管疾病的对照组相比, circOGDH 的表达增强了 50 倍以上。此外, 在 AIS 患者血浆中 circOGDH 的表达水平与缺血半暗带的大小呈正相关。这些结果表明 circOGDH 可能是检测缺血半暗带的一种敏感的特异性标记物; 在临床中, 检测患者血浆中 circOGDH 的含量将是一种方便、快速、经济的缺血半暗带预测方法。

5 总结和展望

缺血性脑卒中的早诊断, 早治疗是影响患者预后转归的关键所在。现今缺血性脑卒中的诊断主要依靠影像学检查, 如 CT、MRI 等方法, 暂时缺乏能够广泛运用于临床和判断患者预后的生物标志物^[48]。目前的治疗方式以药物治疗、血管治疗以及静脉溶栓等方式为主; 但静脉溶栓治疗存在治疗时间窗口窄、疗效差等缺点。因此, 寻找可靠的生物标志物和新型治疗方法对本病至关重要。近年来, 随着高通量测序技术的不断发展, 人们对非编码 RNA 的研究也逐渐增多。研究发现, 在神经血管单元中, circRNA 扮演了重要角色, 参与了缺血性脑卒中如神经炎症、神经元死亡、血脑屏障损伤、动脉粥样硬化等多个环节, 其可能是缺血性脑卒中诊疗的理想靶点^[49]。尽管 circRNA 与缺血性脑卒中之间的关系研究还处在初级阶段, 但随着众多学者的密切关注, circRNA 已经成为了新的研究热点, circRNA 有望在未来几年内应用于缺血性脑卒中的诊断和治疗。

缺血性脑卒中后, circRNA 出现显著的差异性表达, 大多 circRNA 可通过海绵吸附 microRNA, 引起 microRNA 下游脑卒中中相关靶基因的释放, 通过作用于星形胶质细胞、激活细胞自噬、减少炎症反应等过程对缺血性卒中进行调控。动物实验和临床研究结果显示, 沉默或过表达某些 circRNA 能够对缺血性脑卒中起到显著治疗作用; circRNA 的研

究成果为缺血性脑卒中的诊疗提供了新的可能。但由于目前对 circRNA 的机制研究仍较缺乏, circRNA 的应用仍面临许多挑战, 希望在未来能够对 circRNA 的作用进行深入研究, 并将其应用于临床, 成为缺血性脑卒中的新疗法。

参考文献:

- [1] Wu Z, Wu P, Zuo X, et al. LncRNA-N1LR enhances neuroprotection against ischemic stroke probably by inhibiting p53 phosphorylation [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10): 7670-7685.
- [2] Chavda V, Madhwani K. Coding and non-coding nucleotides': the future of stroke gene therapeutics [J]. *Genomics*, 2021, 113(3): 1291-1307.
- [3] Wang SW, Liu Z, Shi ZS. Non-coding RNA in acute ischemic stroke: mechanisms, biomarkers and therapeutic targets [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1763-1777.
- [4] Cai Z, Li S, Yu T, et al. Non-coding RNA regulatory network in ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 820858.
- [5] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675-691.
- [6] Zhu Y, Huang G, Li S, et al. CircSMARCA5: a key circular RNA in various human diseases [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 921306.
- [7] Zhao Y, Zhang X, Chen X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2): 15.
- [8] 马风伟, 邓青芳. 缺血性脑卒中病理生理机制及治疗对策研究进展 [J]. *贵州师范大学学报(自然科学版)*, 2022, 40(6): 116-122.
- [9] Chen W, Zhang Y, Zhai X, et al. Microglial phagocytosis and regulatory mechanisms after stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(9): 1579-1596.
- [10] 穆婷婷, 汪宁, 吴倩. 缺血性脑卒中与线粒体病理机制的相关研究进展 [J]. *华北理工大学学报(医学版)*, 2022, 24(1): 75-79, 84.
- [11] 抗晶晶, 曹翔. 内质网应激在缺血性脑卒中发病机制中的作用研究进展 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(5): 423-427.
- [12] Zhou WY, Cai ZR, Liu J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 172.
- [13] Zhang P, Dai M. CircRNA: a rising star in plant biology [J]. *J Genet Genomics*, 2022, 49(12): 1081-1092.
- [14] Salzman J, Gawad C, Wang PL, 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.
- [15] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA*, 2013, 19(2): 141-157.
- [16] Misir S, Wu N, Yang BB. Specific expression and functions of

- circular RNAs [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(3): 481–491.
- [17] Xia S, Feng J, Lei L, et al. Comprehensive characterization of tissue-specific circular RNAs in the human and mouse genomes [J]. *Brief Bioinform*, 2017, 18(6): 984–992.
- [18] Wang P, Zhang Y, Deng L, et al. The function and regulation network mechanism of circRNA in liver diseases [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 141.
- [19] Chen Z, Song M, Wang T, et al. Role of circRNA in E3 modification under human disease [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9): 1320.
- [20] Greene J, Baird AM, Brady L, et al. Circular RNAs: biogenesis, function and role in human diseases [J]. *Front Mol Biosci*, 2017, 4: 38.
- [21] 胡伟东, 李友, 李胜男, 等. 环状 RNA 在脑血管疾病中的研究进展 [J]. *系统医学*, 2019, 4(11): 196–198.
- [22] 罗雪颜, 杨锡彤, 王光明. miRNAs 在缺血性脑卒中中的相关研究进展 [J]. *海南医学*, 2022, 33(21): 2834–2837.
- [23] Panda AC. Circular RNAs act as miRNA sponges [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087: 67–79.
- [24] Constantin L. Circular RNAs and neuronal development [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087: 205–213.
- [25] 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.
- [26] 袁莉, 黎军宏, 黄秋霞, 等. 环状 RNA 及其调控网络在缺血性脑卒中中的潜在机制探讨 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(11): 1230–1232.
- [27] Balog J, Mehta SL, Vemuganti R. Mitochondrial fission and fusion in secondary brain damage after CNS insults [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(12): 2022–2033.
- [28] Kim T, Vemuganti R. Mechanisms of Parkinson's disease-related proteins in mediating secondary brain damage after cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(6): 1910–1926.
- [29] Mehta SL, Pandi G, Vemuganti R. Circular RNA expression profiles alter significantly in mouse brain after transient focal ischemia [J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2541–2548.
- [30] Yang L, Han B, Zhang Z, et al. Extracellular vesicle-mediated delivery of circular RNA SCMH1 promotes functional recovery in rodent and nonhuman primate ischemic stroke models [J]. *Circulation*, 2020, 142(6): 556–574.
- [31] Zhou D, Huang Z, Zhu X, et al. Circular RNA 0025984 ameliorates ischemic stroke injury and protects astrocytes through miR-143-3p/TET1/ORP150 pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(11): 5937–5953.
- [32] Yang Z, Huang C, Wen X, et al. Circular RNA circ-FoxO3 attenuates blood-brain barrier damage by inducing autophagy during ischemia/reperfusion [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(3): 1275–1287.
- [33] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1–2): 11–42.
- [34] Zhu X, Ding J, Wang B, et al. Circular RNA DLGAP4 is down-regulated and negatively correlates with severity, inflammatory cytokine expression and pro-inflammatory gene miR-143 expression in acute ischemic stroke patients [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(3): 941–948.
- [35] Yang Z, Wang J, Pan Z, et al. miR-143-3p regulates cell proliferation and apoptosis by targeting IGF1R and IGFBP5 and regulating the Ras/p38 MAPK signaling pathway in rheumatoid arthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3781–3790.
- [36] Yu B, Zhao Y, Zhang H, et al. Inhibition of microRNA-143-3p attenuates myocardial hypertrophy by inhibiting inflammatory response [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(11): 1584–1593.
- [37] Zuo L, Xie J, Liu Y, et al. Down-regulation of circular RNA CDC14A peripherally ameliorates brain injury in acute phase of ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 283.
- [38] Zuo L, Zhang L, Zu J, et al. Circulating circular RNAs as biomarkers for the diagnosis and prediction of outcomes in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 319–323.
- [39] Sun Z, Wu K, Gu L, et al. IGF-1R stimulation alters microglial polarization via TLR4/NF- κ B pathway after cerebral hemorrhage in mice [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 221–234.
- [40] Yang B, Zang LE, Cui J, et al. Circular RNA TTC3 regulates cerebral ischemia-reperfusion injury and neural stem cells by miR-372-3p/TLR4 axis in cerebral infarction [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 125.
- [41] Li W, Teng J. circCELF₁ induces the apoptosis and autophagy of astrocytes in ischemic stroke via upregulating NFAT5 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2023, 52(3): 306–317.
- [42] Wang G, Han B, Shen L, et al. Silencing of circular RNA HIPK₂ in neural stem cells enhances functional recovery following ischaemic stroke [J]. *EBioMedicine*, 2020, 52: 102660.
- [43] Fan J, Chen M, Wang X, et al. Targeting smox is neuroprotective and ameliorates brain inflammation in cerebral ischemia/reperfusion rats [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 168(2): 381–393.
- [44] Wang Q, Liu X, Zhu R. Long noncoding RNAs as diagnostic and therapeutic targets for ischemic stroke [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(10): 1115–1121.
- [45] Zu J, Zuo L, Zhang L, et al. Circular RNA FUNDC1 for prediction of acute phase outcome and long-term survival of acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 846198.
- [46] Zheng J, Luo S, Long Y. Bioinformatic analysis and clinical diagnostic value of hsa_circ_0004099 in acute ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277832.
- [47] Liu Y, Li Y, Zang J, et al. CircOGDH is a penumbra biomarker and therapeutic target in acute ischemic stroke [J]. *Circ Res*, 2022, 130(6): 907–924.
- [48] 王智, 冯念苹. 长链非编码 RNA 在缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30(6): 707–712.
- [49] Wang Q, Liu X, Zhao J, et al. Circular RNAs: novel diagnostic and therapeutic targets for ischemic stroke [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(10): 1039–1049.