

刘娟,李彦杰,秦合伟,等. 环状 RNA 在帕金森病中作用机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(2): 161-166.
Liu J, Li YJ, Qin HW, et al. Advances in the mechanism-of-action of circRNA in Parkinson's disease [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(2): 161-166.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.02.020

环状 RNA 在帕金森病中作用机制研究进展

刘娟¹, 李彦杰^{1,2*}, 秦合伟^{1,2}, 马璐瑶¹, 赵楠楠¹, 徐振华¹

(1.河南中医药大学康复医学院,郑州 450046;2.河南省中医院康复科,郑州 450046)

【摘要】 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以黑质中多巴胺能神经元退行性死亡为特征的神经退行性疾病,表现出一系列运动症状和非运动症状,对患者的生存质量产生严重影响。circRNA 是一种共价闭环非编码 RNA,在 PD 病程进展中发挥重要作用。本文就 circRNA 参与氧化应激、调节转录水平、神经炎症、自噬和 α -synuclein 方面进行综述。

【关键词】 帕金森病;circRNA;氧化应激;神经炎症;生物标志物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 02-0161-06

Advances in the mechanism-of-action of circRNA in Parkinson's disease

LIU Juan¹, LI Yanjie^{1,2*}, QIN Hewei^{1,2}, MA Luyao¹, ZHAO Nannan¹, XU Zhenhua¹

(1. Faculty of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. Department of Rehabilitation, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 PD is a neurodegenerative disease characterized by degenerative death of dopaminergic neurons in the substantia nigra, exhibiting a range of motor and non-motor symptoms with serious effects on quality of life. circRNA is a covalently closed-loop non-coding RNA that plays a major role in PD progression. This article reviews the involvement of circRNA in oxidative stress, regulation of transcription, neuroinflammation, autophagy, and α -synuclein.

【Keywords】 Parkinson's disease; circRNA; oxidative stress; neuroinflammation; biomarkers

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

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见而复杂的神经系统疾病,其发病率随着年龄的增长而增加,每年的发病率为每 10 万人中约 15 例^[1]。帕金森病典型的运动症状包括静止性震颤、运动迟缓、僵硬和姿势不稳^[2]。主要的病理特征为黑质致密部多巴胺能神经元的缺失,导致基底节区多巴胺水平下降和含有纤维 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的路易体形成^[3]。神经元的退行性病变引起运动皮质区和基底神经节的神经元回路异常,从而

导致运动功能异常,影响个体的生活质量^[4]。目前,PD 的主要治疗方法是抗帕金森药物,如左旋多巴能减轻症状、延缓病情,但无法根治。运动训练作为一种辅助和补充治疗,可以提高皮层纹状体的可塑性,增加多巴胺的释放。大多数 PD 的病因、病机、作用机理和有效的治疗靶点尚不明确,因此需探索更加灵敏可靠的早期筛查与诊断的生物标志物和有效治疗靶点,为 PD 的诊断和治疗提供有价值的资源。研究发现环状 RNA(circRNA)可以通过

【基金项目】 河南省中医药拔尖人才培养项目(豫中医科教[2018]35 号);中原英才计划中原青年拔尖人才项目(豫科[2021]1 号);河南省高等学校重点科研项目(19A360024)。

【作者简介】 刘娟(1999—),女,硕士研究生,研究方向:神经系统疾病引起功能障碍的康复。E-mail:1319651329@qq.com

【通信作者】 李彦杰(1969—),女,教授,硕士生导师,研究方向:神经系统疾病引起功能障碍的康复。E-mail:yanjieli2008@qq.com

参与氧化应激、神经炎症、自噬等调节 PD, 且 circRNA 有作为 PD 生物标志物的潜力^[5-7]。故本文从 circRNA 参与氧化应激、调节转录水平、神经炎症、自噬等方面进行综述。

circRNA 是一类特殊的非编码 RNA, 是由 mRNA 反向剪接形成的共价闭合 RNA 分子, 具有独特的结构特征, 缺乏 5' 帽和 3' 尾^[8]。circRNA 是真核生物中共价封闭的内源性生物分子, 具有组织特异性和细胞特异性的表达模式, 其生物生成受特定的顺式作用元件和反式作用因子调控^[9]。circRNA 在真核生物中含量很高, 其中许多在进化上是保守的^[10]。最近的研究发现, circRNA 可以作为 miRNA 海绵, 抑制 miRNA 功能, 并参与靶基因的剪接, 可通过吸附 RNA 结合蛋白和 microRNAs 影响转录、mRNA 转换和翻译等过程, 从而调控基因表达, 具有重要的生物学功能和应用前景^[11-12]。近年来, circRNA 是非编码 RNA 领域的研究热点。与线性 RNA 相比, circRNA 对 RNA 外切酶的抗性更强, 在细胞中异常稳定^[13-14], 本文将总结研究 circRNA 及其在帕金森病中的作用以及作为生物标志物和治疗靶点的潜力, 以提供有关 circRNA 在帕金森病中作用的新见解。

1 circRNA 与 PD

circRNA 是一种具有封闭结构的组织特异性非编码 RNA, 随着大脑年龄的增长而积累, 并且越来越多的研究发现其可以调节神经元及神经胶质发育和功能的各个方面^[15]。最近已证明 circRNA 参与 PD 的致病过程, 这些 RNA 分子可以上调或下调 α -syn 的表达^[16]。circRNA 在帕金森病患者的大脑中有不同的表达, 越来越多的证据表明它们介导着帕金森病的发病机制。以下本文就 circRNA 参与氧化应激、调节转录水平、神经炎症、自噬、 α -突触核蛋白等方面进行综述(图 1)。

1.1 circRNA 参与氧化应激

氧化应激(oxidative stress, OS)是由活性氧的产生和细胞抗氧化能力失衡所导致的一种病理现象, 与机体的各种疾病密切相关^[17]。氧化应激是 PD 发病的重要因素, 在 PD 发病过程中, 氧活性物质的产生通过脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 氧化破坏黑质(substantia nigra, SN)^[18]。在散发性和家族性 PD 中都观察到 SN 的氧化应激水平升高, PD 的发展过程中有许多与氧化应激相关的分子途径参与,

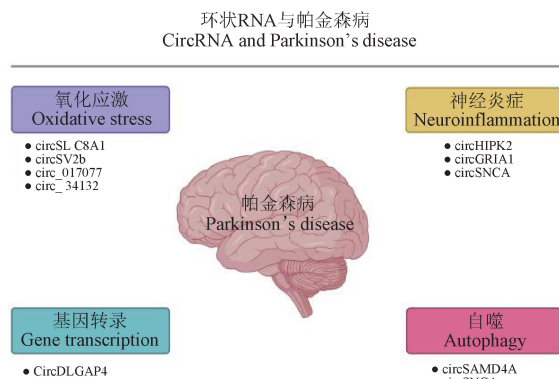


图 1 环状 RNA 调节帕金森病机制

Figure 1 CircRNA regulates Parkinson's disease mechanisms

主要有铁水平增加、谷胱甘肽水平下降、线粒体复合物 I 功能受损和 26S 蛋白酶体活性降低 4 种现象^[19]。研究发现, circRNA 与帕金森病的氧化应激有关, 在家族性和散发性 PD 中, 氧化应激在导致多巴胺细胞退化的级联反应中起着至关重要的作用^[20]。有研究表明 circSLC8A1 在氧化应激的产生中发挥作用, 暴露于百草枯诱导的氧化应激下的 SH-SY 细胞表现出 circSLC8A1 表达增加^[21]。然而用神经保护抗氧化剂改性剂辛伐他汀处理的细胞, 其特征是 circSLC8A1 的表达降低^[22]。氧化本身可能导致神经元中 circSLC8A1 环化的增加或 circRNA 降解的减少。因此, 我们可以推测 circSLC8A1 是帕金森病的重要分子^[5]。另一项研究, 在甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的 PD 小鼠模型中, circSV2b 在黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)、短串联重复序列(short tandem repeat, STR)和血清外泌体中的表达显著降低, 此外, circSV2b 过表达可以防止多巴胺能神经元的丢失, 维持黑质纹状体功能, 减轻氧化应激损伤^[23]。Nrf2 是一种调节细胞氧化还原状态的转录因子, Yang 等^[24]对 Nrf2 敲除小鼠和野生型小鼠的 SN 和纹状体进行芯片分析, 分别发现 65 和 150 个差异表达 circRNA。根据 circRNA-miRNA-mRNA 相互作用网络分析显示, circ-34132(来源于 D430041D05Rik 基因)、circ-017077(来源于 MAX 基因相关蛋白基因)和 circ-015216(来源于 YES 原癌基因)可能参与 Nrf2 介导的抗氧化应激神经保护。

1.2 circRNA 调控基因转录水平

在真核生物基因表达调控中, 转录调控属于一个非常重要的环节, 真核细胞 RNA 聚合酶本身对启

动子缺乏特异的亲和力,不能独立进行转录,因此转录过程中,需要一个由众多转录因子和辅助转录因子组成的复杂转录机制参与。circRNA 在细胞核和细胞质中以多种水平调控基因表达,他们诱导转录和选择性剪接,中和 miRNAs 和 RNA 结合蛋白(RNA binding protein, RBP),充当信号支架,并能成功被翻译成蛋白。circRNA、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 和 microRNA(miRNA) 作为竞争内源性 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA) 相互作用^[25], 这有助于我们进一步探讨其参与转录调控网络的机制。一项研究结果表明, circDLGAP4 在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型和活性代谢物 1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP+) PD 细胞模型中表达降低, 参与 PD 的病理生理^[5], cAMP-响应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB) 是 miR-134-5p 的靶标, 是神经元中的促生存转录因子, 可被 Ser133 位点磷酸化激活^[26]。激活的 CREB 一般通过转录来激活下游的靶基因, 如 Bcl2 凋亡调节因子^[27]、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 以及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1 α , PGC-1 α)^[28]。因此, circDLGAP4 可能通过调控 miR-134-5p/CREB 通路参与 PD 的发病机制^[6]。

1.3 circRNA 参与神经炎症

神经炎症是一种可以保护神经元免受伤害和弥补神经元损害的基本免疫反应, 神经炎症反应受到免疫细胞如小胶质细胞、星形胶质细胞和外周免疫细胞以及细胞因子和趋化因子的调控。PD 病理生理学的标志之一是慢性炎症。在 PD 患者的受影响区域发现 T 淋巴细胞、活化的小胶质细胞和星形胶质细胞, 同时促炎介质的表达增加^[29]。circRNA 是参与神经细胞行为和神经系统发育的一种 ncRNAs^[30]。敲除 circHIPK2 可增强中枢神经系统向神经元分化, 促进神经元可塑性^[31]。Xu 等^[32]证明 circGRIA1 缺失有助于突触发生和突触可塑性的改善。尚未在帕金森病的确切背景下, 在皮质撞击控制性引起的创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI) 的动物模型中证实一些 circRNA 已涉及神经炎症, 发现 circ-010705 表达上调, 而其靶蛋白 miR-27a-3p 下调, 因此, 在体内, circLrp1b 或 miR-27a-3p 过表达的下调抑制了 TBI 诱导的自噬和炎症^[33]。

circSNCA 作为 miR-7 的 ceRNA 在 PD 中上调 SNCA^[34], 综上所述, circRNA 对于小胶质细胞和星形胶质细胞的激活是不可或缺的, 即将进行的研究将确定这些 circRNA 是否对 PD 的发病机制有显著影响。

1.4 circRNA 参与自噬

自噬是指细胞有选择性或无选择性地清除受损的蛋白质及细胞器^[35]。自噬是机体内最重要的分解代谢机制, 作为一种可将错误折叠的蛋白质和损伤的细胞器转运至溶酶体进行降解的关键方式^[36], 主要途径包括巨自噬、伴侣介导的自噬和微自噬。越来越多的研究表明, 自噬在 PD 的发病机制中发挥关键的作用, 在 PD 患者 SN 和外周血细胞中自噬相关蛋白的表达出现异常^[37], 此外, 在多种 PD 动物模型中也可以检测到异常的自噬, 包括毒素诱导的 PD 动物模型、 α -syn 转基因细胞、小鼠、果蝇等^[38]。circRNA 被报道通过影响关键自噬蛋白的表达或影响调节自噬的信号通路的抑制或激活, 在自噬调控中发挥关键作用^[39]。研究报告了 PD 患者大脑中 circRNA 的表达发生变化, 越来越多的证据强调他们在 PD 发展中可能的致病作用^[5-6]。在一项研究中, Sang 等^[34]发现抑制 circSNCA 和 SNCA 可以减少细胞凋亡, 促进自噬, 从而减缓 PD 的进展。circRNA 在疾病进展中的关键机制之一是通过其与疾病相关的 miRNA 相互作用来影响疾病进程^[40]。在 PD 中, circRNA 的 zip2 敲除通过海绵 miR-60 导致 SNCA 蛋白聚集减少, 从而使 PD 患者的生存结果更好^[7]。Huang 等^[41]发现抑制 circHIPK2 的表达, 通过靶向 MIR124-2HG 和 SIGMAR 调节自噬和内质网应激, 能够显著减轻星形胶质细胞的活化。Wang 等^[42]发现 circSAMD4A 在 MPP+处理的 SH-SY5Y 细胞中显著过表达, 这是 circSAMD4A 在 PD 发病机制中可能发挥作用的一个指标。Zhang 等^[43]发现 miR-29c-3p 靶向并抑制 circSAMD4A 的表达, 通过调节 AMPK/mTOR 级联参与多巴胺能神经元的凋亡和自噬。上述数据强调自噬相关 circRNA 作为帕金森病潜在治疗靶点的重要性。关于 circRNA 在 PD 过程中如何调节自噬的研究仍然很少, 需要更多的发现。

1.5 α -突触核蛋白异常聚集

α -突触核蛋白(α -syn) 是一种广泛分布于神经元中的蛋白质, 主要集中在突触前神经末梢, 当 α -syn 被错误折叠时, 他会形成特殊的聚合体, 称为

Lewy 体。这些聚集物的存在被认为是 PD 大脑的一个组织病理学标志。越来越多的研究表明, α -syn 在 PD 的发生和发展中都起着关键作用。Devi 等^[44]在一项人类大脑线粒体 α -syn 的研究中发现, PD 患者的 SN 和纹状体中 α -syn 大量积累。 α -syn 过表达导致 PD 患者的进行性运动功能障碍。Sang 等^[34]发现, 通过抑制 circSNCA, 可以下调 α -syn 表达水平, 从而改善 PD 患者运动功能。circSNCA 可以增加 α -syn 的表达, 导致 SH-SY5Y 细胞系的自噬通量受到抑制, 并通过海绵化 miR-7 诱导细胞凋亡。Kumar 等^[7]发现在 PD 的转基因秀丽隐杆线虫 NL5901 模型中 circip2 的表达显著下调, 在检测到的 11 个分子中, miR-60-3p 是唯一一个确认有 mRNA 靶标的 miRNA, 结果表明 circip-2、miR60-3p 和 α -syn 之间可能存在联系。进一步的分析显示, circip-2 可能作为 miR-60-3p 的海绵, 抑制 FOXO 通路的 mRNA, 进而对 PD 和衰老的发展具有保护作用。circ-Pank1 是源于 Pank1 基因的 circRNA, 在鱼藤酮处理的 PD 模型小鼠的 SN 和多巴胺能神经元的 MN9D 细胞模型中均有高表达。Liu 等^[45]发现, circ-Pank1 是一个有效的 miR-7a-5p 海绵, miR-7a-5p 靶向 α -syn 表达, 敲除 circ-Pank1 可以降低 α -syn 蛋白和 α -syn mRNA 的表达水平, 研究表明 circ-Pank1 通过靶向调控 miR-7a-5p/ α -syn 轴调控多巴胺能神经元损伤。

2 circRNA 可作为 PD 的生物标志物

PD 是一种复杂的综合征, 具有不同的临床亚型和广泛的病程变异性, 对其临床、遗传、生化及影像学的生物标志物要求各不相同。目前 PD 的诊断是基于临床标准和神经影像学, 并使用与运动和非运动体征相关的评分量表进行监测, 但评分量表通常是主观的, 神经成像技术提供了疾病进展的可量化措施, 但在实用性和成本方面受到限制^[46-47]。最近的研究发现, circRNA 与各种神经系统疾病相关^[48]。circRNA 是一种很有前景的生物标志物, 因其在大脑中高度稳定和丰富多样, 而且能显示细胞与组织的特异性表达; 与蛋白质不同的是, 它们是未经过处理的, 其表达水平与活性有直接关系。但值得注意的是, 这一领域的研究还处于起步阶段, CiRS-7 是第一个被报道为 PD 诊断的潜在生物标志物的 circRNA。到目前为止, 已有研究表明, 在 PD 患者的外周血中发现差异表达 circRNA。Ravanidis

等^[49]使用来自特发性 PD 患者和健康对照的 60 对外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)进行 RT-qPCR 分析, 在最终检测的 48 个 circRNA 中, 有 6 个 circRNA 在 PD 患者中显著下调。Kong 等^[50]使用来自 PD 患者和对照组的 4 对总血进行 RNA-seq 分析, PD 患者中有 129 个上调的 circRNA 和 282 个下调的 circRNA。Zhong 等^[51]使用了来自 PD 患者(1 期~4-5 期)和对照组的 3 对血浆进行微阵列分析, PD 患者中有 6 种 circRNA 表达上调。目前, 可用的 PD 生物标志物不够敏感或不具备特异性。circRNA 在非侵入性生物体液中的稳定性、多样性、组织特异性和表达等特性标志着 circRNA 是一个潜在的、有前途的生物标志物, 可以用于 PD 的临床诊断和预后。

3 总结与展望

PD 是一种具有复杂发病机制的神经退行性疾病, circRNA 在 PD 的发生发展中起到关键的调控作用, 并可通过调控 PD 的发生发展, 进而影响与 PD 相关的多个进程, 如 α -syn 的表达、神经炎症、细胞凋亡和自噬。相对于编码 RNA, circRNA 的研究相对较少, 目前关于 circRNA 在 PD 中作用机制的研究多为体外研究, 对 circRNA 功能的研究仅限于其 miRNA 海绵效应和与 RBP 的结合。在此基础上, 通过基因测序技术的进步, 我们将会筛选出更多与 PD 相关的 circRNA, 并对其与涉及的编码 RNA 和蛋白质相互作用网络进行研究分析, 将有助于理解 PD 发病机制, 从而加深对 PD 发病机制的认识, 为 PD 的诊断、预防、治疗以及预后的评估等提供新的理论见解。

参考文献:

- [1] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology [J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1-12.
- [2] COSTA H N, ESTEVES A R, EMPADINHAS N, et al. Parkinson's disease: a multisystem disorder [J]. Neurosci Bull, 2023, 39(1): 113-124.
- [3] AHMAD M H, RIZVI M A, ALI M, et al. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies [J]. Ageing Res Rev, 2023, 85: 101840.
- [4] SARAVANAMUTTU J, RADHU N, UDUPA K, et al. Impaired motor cortical facilitatory-inhibitory circuit interaction in Parkinson's disease [J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(10): 2685-2692.

- [5] FENG Z, ZHANG L, WANG S, et al. Circular RNA circDLGAP4 exerts neuroprotective effects via modulating miR-134-5p/CREB pathway in Parkinson's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(2): 388-394.
- [6] XIAO Y, CHEN H, LIAO J, et al. The potential circular RNAs biomarker panel and regulatory networks of Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 893713.
- [7] 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.
- [8] SHI Y, JIA X, XU J. The new function of circRNA: translation [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(12): 2162-2169.
- [9] YANG L, WILUSZ J E, CHEN L L. Biogenesis and regulatory roles of circular RNAs [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2022, 38: 263-289.
- [10] PATOP I L, WÜST S, KADENER S. Past, present, and future of circRNAs [J]. *EMBO J*, 2019, 38(16): e100836.
- [11] HUANG A, ZHENG H, WU Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification [J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3503-3517.
- [12] ZANG J, LU D, XU A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1): 87-97.
- [13] MISIR S, WU N, YANG B B. Specific expression and functions of circular RNAs [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(3): 481-491.
- [14] HOQUE P, ROMERO B, AKINS R E, et al. Exploring the multifaceted biologically relevant roles of circRNAs: from regulation, translation to biomarkers [J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2813.
- [15] DOXAKIS E. Insights into the multifaceted role of circular RNAs: implications for Parkinson's disease pathogenesis and diagnosis [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 7.
- [16] DOROSTGOU Z, YADEGAR N, DOROSTGOU Z, et al. Novel insights into the role of circular RNAs in Parkinson disease: an emerging renaissance in the management of neurodegenerative diseases [J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100(9): 1775-1790.
- [17] GÁMEZ-VALERO A, GUIADO-CORCOLL A, HERRERO-LORENZO M, et al. Non-coding RNAs as sensors of oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(11): 1095.
- [18] PERCÁRIO S, DA SILVA BARBOSA A, VARELA E L P, et al. Oxidative stress in Parkinson's disease: potential benefits of antioxidant supplementation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2360872.
- [19] CHAKRABARTI S, BISAGLIA M. Oxidative stress and neuroinflammation in Parkinson's disease: the role of dopamine oxidation products [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(4): 955.
- [20] LIAO J, ZHANG Q, HUANG J, et al. The emerging role of circular RNAs in Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1137363.
- [21] 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(11): e13551.
- [22] YAN J, QIAO L, WU J, et al. Simvastatin protects dopaminergic neurons against MPP+-induced oxidative stress and regulates the endogenous anti-oxidant system through ERK [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(4): 1957-1968.
- [23] CHENG Q, WANG J, LI M, et al. CircSV2b participates in oxidative stress regulation through miR-5107-5p-Foxk1-Akt1 axis in Parkinson's disease [J]. *Redox Biol*, 2022, 56: 102430.
- [24] YANG J H, ZHANG R J, LIN J J, et al. The differentially expressed circular RNAs in the substantia nigra and corpus Striatum of Nrf2-knockout mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(3): 936-951.
- [25] YANG Y, WANG Y, WANG F, et al. The roles of miRNA, lncRNA and circRNA in the development of osteoporosis [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 40.
- [26] XU X Y, HE X, ZHANG Z Y, et al. CREB inactivation by HDAC1/PP1 γ contributes to dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *J Neurosci*, 2022, 42(22): 4594-4604.
- [27] YE D, SHI Y, XU Y, et al. PACAP attenuates optic nerve crush-induced retinal ganglion cell apoptosis via activation of the CREB-bcl-2 pathway [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 68(3): 475-484.
- [28] ZHAO Z, PU Y. Lixisenatide enhances mitochondrial biogenesis and function through regulating the CREB/PGC-1 α pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 1120-1125.
- [29] LIU T W, CHEN C M, CHANG K H. Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4148.
- [30] CHEN M, LAI X, WANG X, et al. Long non-coding RNAs and circular RNAs: insights into microglia and astrocyte mediated neurological diseases [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 745066.
- [31] 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.
- [32] XU K, ZHANG Y, XIONG W, et al. CircGRIA1 shows an age-related increase in male macaque brain and regulates synaptic plasticity and synaptogenesis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3594.
- [33] LI H, LU C, YAO W, et al. Dexmedetomidine inhibits inflammatory response and autophagy through the circLrp1b/miR-27a-3p/Dram2 pathway in a rat model of traumatic brain injury [J]. *Aging*, 2020, 12(21): 21687-21705.
- [34] SANG Q, LIU X, WANG L, et al. CircSNCA downregulation by pramipexole treatment mediates cell apoptosis and autophagy in Parkinson's disease by targeting miR-7 [J]. *Aging*, 2018, 10(6): 1281-1293.

[35] LIZAMA B N, CHU C T. Neuronal autophagy and mitophagy in Parkinson ’ s disease [J]. Mol Aspects Med, 2021, 82: 100972.

[36] THEMISTOKLEOUS C, BAGNOLI E, PARULEKAR R, et al. Role of autophagy pathway in Parkinson ’ s disease and related genetic neurological disorders [J]. J Mol Biol, 2023, 435(12): 168144.

[37] ELDEEB M A, THOMAS R A, RAGHEB M A, et al. Mitochondrial quality control in health and in Parkinson ’ s disease [J]. Physiol Rev, 2022, 102(4): 1721–1755.

[38] LU J, WU M, YUE Z. Autophagy and Parkinson ’ s disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1207: 21–51.

[39] WANG Y, MO Y, PENG M, et al. The influence of circular RNAs on autophagy and disease progression [J]. Autophagy, 2022, 18(2): 240–253.

[40] ZHAO X, ZHONG Y, WANG X, et al. Advances in circular RNA and its applications [J]. Int J Med Sci, 2022, 19(6): 975–985.

[41] HUANG 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.

[42] WANG W, LV R, ZHANG J, et al. circSAMD4A participates in the apoptosis and autophagy of dopaminergic neurons via the miR-29c-3p-mediated AMPK/mTOR pathway in Parkinson ’ s disease [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(1): 540.

[43] ZHANG H, YAO L, ZHENG Z, et al. The role of non-coding RNAs in the pathogenesis of Parkinson ’ s disease: recent advancement [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(7): 811.

[44] DEVI L, RAGHAVENDRAN V, PRABHU B M, et al. Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain [J]. J Biol Chem, 2008, 283(14): 9089–9100.

[45] LIU Q, LI Q, ZHANG R, et al. Circ-Pank1 promotes dopaminergic neuron neurodegeneration through modulating miR-7a-5p/α-syn pathway in Parkinson ’ s disease [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 477.

[46] BHIDAYASIRI R, MARTINEZ-MARTIN P. Clinical assessments in Parkinson ’ s disease: scales and monitoring [J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 132: 129–182.

[47] VIRAMETEEKUL S, REVESZ T, JAUNMUKTANE Z, et al. Clinical diagnostic accuracy of Parkinson ’ s disease: where do we stand? [J]. Mov Disord, 2023, 38(4): 558–566.

[48] MA Y, LIU Y, JIANG Z. CircRNAs: a new perspective of biomarkers in the nervous system [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110251.

[49] RAVANIDIS S, BOUGEA A, KARAMPATSI D, et al. Differentially expressed circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells of patients with Parkinson ’ s disease [J]. Mov Disord, 2021, 36(5): 1170–1179.

[50] KONG F, LV Z, WANG L, et al. RNA-sequencing of peripheral blood circular RNAs in Parkinson disease [J]. Medicine, 2021, 100(23): e25888.

[51] ZHONG L, JU K, CHEN A, et al. Circulating CircRNAs panel acts as a biomarker for the early diagnosis and severity of Parkinson ’ s disease [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 684289.

[收稿日期] 2023–04–24