

## · 综 述 ·

## 环状 RNA 在急性心肌梗死中的研究进展\*

刘思洋<sup>1</sup>, 任佳容<sup>2</sup>, 张 芸<sup>2△</sup>(1. 内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010000; 2. 内蒙古医科大学  
第一附属医院全科医学科, 内蒙古 呼和浩特 010000)

**[摘要]** 环状 RNA 是一类内源性非编码单链共价闭合的 RNA 分子。近年来, 越来越多的研究表明, 环状 RNA 可调节动脉粥样硬化、心肌细胞凋亡、血管新生及心脏重构等生理、病理过程, 与急性心肌梗死 (AMI) 的发生和发展密切相关。因此, 环状 RNA 可能作为诊断 AMI 的生物标志物及治疗的新靶点。该文从环状 RNA 的形成和功能及其在 AMI 中的研究进展等方面进行综述。

**[关键词]** 环状 RNA; 急性病; 心肌梗死; 生物标志物; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.042 **中图法分类号:**R542.2+2;R446.1

**文章编号:**1009-5519(2025)03-0766-05 **文献标识码:**A

## Research progress of circular RNAs in acute myocardial infarction\*

LIU Siyang<sup>1</sup>, REN Jiarong<sup>2</sup>, ZHANG Yun<sup>2△</sup>(1. The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia  
010000, China; 2. Department of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Inner  
Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China)

**[Abstract]** Circular RNA is a kind of endogenous noncoding single-stranded covalently closed RNA molecule. In recent years, a growing number of studies have shown that circular RNA can regulate physiological and pathological processes such as atherosclerosis, myocardial cell apoptosis, angiogenesis, and cardiac remodeling, which are closely related to the occurrence and development of acute myocardial infarction (AMI). Therefore, circular RNA may be used as a biomarker for the diagnosis of AMI and a new target for treatment. This article reviewed the formation and function of circular RNA and its research progress in AMI.

**[Key words]** Circular RNA; Acute disease; Myocardial infarction; Biomarkers; Review

急性心肌梗死 (AMI) 是指由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂并继发血栓形成造成血管腔严重狭窄引起供血骤减, 且侧支循环未充分建立导致的局部心肌缺血性坏死。该病占心源性休克患者的 81%, 并占心血管疾病死亡患者的 50%<sup>[1]</sup>。梗死动脉再灌注可及时恢复血流及氧供, 是目前最有效的治疗方法, 可有效降低死亡率。但其造成的损伤仍有加重心肌梗死 (MI) 的风险, 主要包括致死性心肌再灌注损伤、心肌休克、微血管阻塞、再灌注诱导性心律失常等病理变化。因此, 探索 AMI 及其缺血-再灌注损伤 (MIRI) 所涉及的分子机制对改善 AMI 患者的预后非常重要。近年来, 随着生物信息学和测序技术的发展, 大量研究表明, 环状 RNA 可通过强大的调控作用调节 MI 过程中的缺氧、炎症浸润、细胞凋亡、缺血-再灌注及心肌纤维化等病理过程; 环状 RNA 的结构优势还可能

会使其成为诊断心脏疾病和判断患者预后的生物标志物及治疗靶点的潜力因子。现将环状 RNA 的形成和功能及其在 AMI 中的研究进展综述如下。

## 1 环状 RNA 概述

**1.1 环状 RNA 的形成及分类** 环状 RNA 由前体 mRNA 反向剪接产生, 呈不含 5' 和 3' 末端的封闭环状结构, 与传统含 5' 和 3' 末端的线性 RNA 比较, 环状 RNA 的结构优势使其可不受 RNA 外切酶的影响, 因此, 表达更稳定, 不易被降解, 且拥有更长的半衰期。这些特点使其成为生物标志物及治疗靶点的潜力因子。经由前体 RNA 反向剪接的环状 RNA 可分为 4 类, 即外显子环状 RNA、外显子-内含子环状 RNA、内含子环状 RNA 和通读环状 RNA<sup>[2]</sup>。

**1.2 环状 RNA 的出核调控** 环状 RNA 在细胞核中产生, 并被输出到细胞质中以发挥作用。环状

\* 基金项目: 内蒙古自治区高等学校科学研究项目 (NJZY18103)。

△ 通信作者, E-mail: 1056370989@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1422.040\(2025-02-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1422.040(2025-02-21))

RNA 的核运输方式有长度依赖的核输出、N6-甲基腺苷(m6A)介导的核输出和通过外泌体的细胞间运输。膜状囊泡是生物体中各种细胞分泌的单层膜细胞器,根据其生物机制和大小分为外切体、微囊或凋亡体。外泌体是细胞分泌的直径为 30~150 nm 的一类脂质双层膜囊泡,内含多种生物活性分子,如蛋白质、脂质和核酸等<sup>[3]</sup>。在外泌体的分子中,微小 RNA(miRNA)的数量相对较多。在心血管疾病的发生和发展中外泌体 miRNA 是细胞间沟通的重要方式。通过外泌体膜的包裹,来自供体细胞的遗传信息可作为内源性 miRNA 的海绵,介导靶基因的表达或激活相关信号通路以产生生物效应。

### 1.3 环状 RNA 的功能

**1.3.1 环状 RNA 通过“海绵效应”调节 miRNA 的表达** 环状 RNA 富含 miRNA 结合位点,能与 miRNA 结合发挥其“海绵作用”,吸收并中和细胞内的 miRNA,竞争性抑制内源性 RNA 结合位点与 miRNA 结合,从而有效地隔离和调节 miRNA 的活性,间接管理下游靶分子的表现。

**1.3.2 环状 RNA 通过“海绵效应”调节蛋白质的表达** 环状 RNA 不仅拥有 miRNA 结合位点,部分环状 RNA 还占据蛋白质的结合位点,可作为蛋白质海绵或 RNA 结合蛋白,通过其“蛋白质支架作用”与蛋白质结合形成 RNA-蛋白质复合物,调节 miRNA 的表达,参与 RNA 转录后的调控,如剪接、运输和翻译等,进而影响蛋白质的表达。

**1.3.3 环状 RNA 在核糖体内直接参与蛋白质的翻译** 基因转化为蛋白质需翻译起始复合物识别 mRNA 的 5' 帽子结构。环状 RNA 由于缺少 5' 端的帽子结构,只能进行帽结构不依赖的翻译,特别是内部核糖体进入位点元件(IRES)驱动的翻译或 m6A 驱动的翻译。具有 IRES 的环状 RNA 可招募核糖体到内部启动蛋白质的翻译。此外,m6A 的化学修饰可作为 IRES,影响翻译的起始<sup>[4]</sup>。

**1.3.4 环状 RNA 直接影响基因的表达** 环状 RNA 主要被释放到细胞质和细胞外,可作为疾病诊断、监测的生物标志物。内含子环状 RNA、外显子-内含子环状 RNA 主要定位于细胞核,倾向于参与亲本基因的转录和转录后调控。其与 RNA 聚合酶 II 相互作用,以顺式作用的方式调节亲本基因的转录活性<sup>[5]</sup>。

## 2 环状 RNA 在 AMI 病理机制中的调节作用

**2.1 环状 RNA 与心肌细胞凋亡** 细胞凋亡是 AMI 患者心肌细胞损伤的主要形式。WANG 等<sup>[6]</sup>采用定量实时聚合酶链反应(PCR)检测了 61 例 MI 患者和 61 名健康对照者血浆环状 RNA(MFACR)和 miR-125b 表达水平,并在心肌 AC16 细胞中进一步验证,采用甲基化特异性 PCR 检测 MFACR 过表达的细胞

中 miR-125b 基因的甲基化情况,此外,为进一步验证 MFACR 在体内的作用通过结扎 C57 L/6(8 周)小鼠左前降动脉构建 MI 模型,并在 MI 小鼠心室注射 CircPostnshRNA 和 miR-125b 病毒载体,采用 Masson 染色评估心脏纤维化水平及梗死程度,TUNEL 染色评估小鼠心肌细胞凋亡率,结果显示,MI 患者 MFACR 表达上调,并与 miR-125b 水平呈负相关;在缺氧处理后的 AC16 细胞中 MFACR 表达水平升高,miR-125b 表达水平降低,且过表达的 MFACR 降低了 miR-125b 的表达水平并增加了 miR-125b 基因的甲基化;在 MI 小鼠模型中 MFACR 的过度表达增加了心肌细胞凋亡,而 miR-125b 逆转了 MFACR 的效果。因此,与线粒体裂变和凋亡相关的 MFACR 可在心肌细胞中作为凋亡诱导剂,通过海绵化 miR-125b 降低其表达水平,并增加其甲基化,从而介导心肌细胞凋亡。FARAZI 等<sup>[7]</sup>也发现,CircPAN3/miR-221/PTEN 通路是 MI 心肌组织中非编码 RNA 依赖的凋亡通路,且槲皮素可有效调控该通路,减少 MI 后心肌组织死亡,改善心功能。此外,相类似的介导心肌细胞凋亡的环状 RNA-miRNA 通路还有 CircROBO<sub>2</sub>/miR-1184/TRADD<sup>[8]</sup>、CircCBFB/miR-495-3p/VDAC1<sup>[9]</sup>、CircTRRAP/miR-370-3p/PAWR<sup>[10]</sup>等。相反,CircSNRK 可通过海绵化 miR-103-3p 并诱导 SNRK 的表达增加,SNRK 可结合 GSK3 $\beta$  以调节其磷酸化活性,进而抑制心肌细胞凋亡,促进心肌细胞修复<sup>[11]</sup>。此外,CircHIPK3 曾被认为是可通过海绵化抑制 miR-29b-3p 的表达,进而参与血管紧张素 II 诱发的心肌纤维化。然而最近的研究表明,CircHIPK3 可通过海绵化 miR-33a-5p 上调 IRS1 的表达,进而保护心肌微血管内皮细胞免受氧化损伤,促进新生血管形成,减少梗死面积,并保留 MI 后心肌内皮细胞功能<sup>[12]</sup>。

**2.2 环状 RNA 与心肌细胞缺氧** 心肌细胞缺氧是心肌细胞损伤的主要诱导因素。在缺氧条件下细胞能量代谢会从线粒体有氧呼吸转变为无氧糖酵解,产生大量酸性物质,导致酸中毒和细胞坏死。有研究表明,CircSLC8A1 通过海绵 miR-214-5p 调节 TEAD1,加重缺氧引起的心肌细胞损伤<sup>[13]</sup>。此外,CircJA760602 可通过“蛋白质支架”作用与 EGR1、E2F1 结合抑制 B 淋巴细胞瘤-2 基因的转录激活,促进缺氧诱导的心肌细胞凋亡<sup>[14]</sup>。因此,避免心肌细胞发生缺氧损伤可能会缓解 AMI 的发展。有研究发现,caspase-3 是细胞凋亡过程中的关键蛋白酶,可通过剪切特定的蛋白质触发细胞凋亡。而 miR-141 可明显抑制缺氧诱导的大鼠心肌 H9c2 细胞中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I 的释放并增强线粒体活性,明显提高缺氧诱导的 H9c2 细胞活力,降低 caspase-3 活性,进而减少细胞凋亡。因此,环状 RNA\_010567

可通过调节 miR-141/DAPK1 轴在缺氧诱导的心肌细胞损伤中发挥保护作用<sup>[15]</sup>。同样保护心肌细胞免受缺氧损伤的环状 RNA-miRNA 通路还有 Circ\_0001206/miR-665/CRKL<sup>[16]</sup>、CircANKIB1/miR-452-5p/SLC7A11<sup>[17]</sup>。

**2.3 环状 RNA 与心肌细胞炎症浸润** 在 AMI 发展过程中,炎症反应介导了各种损伤因素导致心肌损伤。近期有研究在构建大鼠 MI 模型的实验中采用酶联免疫吸附试验检测了细胞中白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 IL-6,结果显示,CircSAMD4A 可海绵化 miR-138-5p 促进心肌细胞凋亡,同时,抑制 CircSAMD4A 和 miR-138-5p 的表达可促进促凋亡基因 Bax 的表达,抑制抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 基因的表达,并增加了 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达<sup>[18]</sup>。IL-1 $\beta$  水平与心肌受损密切相关,可在 MI 急性期促进心肌不良重塑,并在慢性期抑制收缩/舒张功能<sup>[19]</sup>。此外,MI 相关促炎症反应的通路还有 CircHelz/miR-133a-3p/NLRP3<sup>[20]</sup>等。而 CircUBXN7 则可通过靶向 miR-622 抑制 MCL1 在 H9c2 细胞中的表达,进而缓解细胞凋亡和炎症因子的分泌<sup>[21]</sup>。

**2.4 环状 RNA 与 MI 愈合阶段的胶原沉积及心肌细胞纤维化**

**2.4.1 环状 RNA 通过“海绵作用”调节胶原沉积及心肌细胞纤维化** 有研究表明,miR-429-3p 是心脏纤维化的负性调节剂,而 CircNSD1 在 miR-429-3p/SULF1/Wnt/ $\beta$ -联蛋白信号通路中可充当上游调节器,通过海绵化 miR-429-3p 促进心脏纤维化<sup>[22]</sup>。相类似的通路还有 Circ\_0002295/miR-1287/CXCR2<sup>[23]</sup>、CircHIPK3/miR-93-5p/Rac1、磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B<sup>[24]</sup>等。与之相反,CircMACF1 则通过 miR-16-5p/SMAD7 信号通路减弱了转化生长因子- $\beta$ 1 诱导的 CFs 的激活、增殖和迁移,并降低了促纤维化相关蛋白质表达水平,如胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 和  $\alpha$ -SMA<sup>[25]</sup>。上述研究表明 CircMACF1 可能是治疗 MI 的新靶点。

**2.4.2 环状 RNA 通过“蛋白支架作用”调节胶原沉积及心肌细胞纤维化** MA 等<sup>[26]</sup>通过 RNA 免疫沉淀技术及 RNA 下拉试验发现,CircSh3rf3 可与 GATA-4 蛋白质相互作用减少 GATA-4 的表达,进而反向解除 GATA-4 对 miR-29a 表达的抑制,从而上调 miR-29a 的表达,抑制成纤维细胞-肌成纤维细胞分化和心肌纤维化。此外,当 CircHelz 被转录激活因子上调时可与 YAP1 结合,促进其在细胞核中的定位及心肌纤维化。因此,可通过敲除 CircHelz 抑制 YAP1 的核易位治疗心肌纤维化<sup>[27]</sup>。

**2.5 环状 RNA 在心肌 MIRI 中的作用** MIRI 常发生在 MI 再通、体外循环手术,以及心绞痛之后。从组

织学方面讲,MIRI 的特征是糖原消耗、染色质边缘聚集、线粒体肿胀和肌膜破裂,最终导致心肌坏死、心功能障碍、心力衰竭和死亡。因此,MIRI 已成为导致心肌缺血、心脏手术或停循环后短期内不良心血管事件的独立风险因素。MIRI 的病理生理机制包括细胞内钙超载、线粒体通透性过渡孔的异常开放、炎症细胞因子的释放、凋亡等,这些反应体现了 MIRI 病理机制的复杂性和多样性,涉及多种细胞通路和信号级联。因此,揭示 MIRI 的发病机制至关重要。有研究表明,CircDiaph3 可通过海绵化抑制 miR-338-3p 增强 SRSF1 的表达,进而促进心肌细胞凋亡和炎症<sup>[28]</sup>。同样,CircMIRIAF 可通过海绵化抑制 miR-544 增强 WDR12 的表达,激活 Notch1 信号,通过调节氧化应激和炎症加重心肌 MIRI<sup>[29]</sup>。相反,CircDGKZ 可通过靶向 miR-345-5p 抑制 TLR4 的信号传导,反过来又促进了 NLRP3 的降解并抑制了心肌细胞焦亡<sup>[30]</sup>。此外,CircBCL2L13 水平在 MIRI 的心肌组织中明显上调,并通过靶向 miR-1246/PEG3 轴抑制心肌细胞的氧化应激和凋亡<sup>[31]</sup>。上述研究表明,环状 RNA 可通过调节特定的分子途径改善心脏状况,减缓氧化应激和心肌细胞凋亡,为探索 AMI、MIRI 的新治疗策略提供了有价值的指导。

### 3 环状 RNA 作为心肌损伤标志物

除传导通路已被明确研究的环状 RNA 外,目前,还有一些未被研究透彻但在 AMI、MIRI 患者中差异表达的环状 RNA,或许也可作为心肌损伤的血清学标志物,且具有一定的诊断价值。WANG 等<sup>[32]</sup>收集了 128 例 ST 段抬高型 MI 患者血浆标本,在 GEO 数据库中经微阵列分析(GSE160717 和 GSE197137)和高通量测序 RNA-Seq(GSE208194)筛选了差异表达的外泌体环状 RNA(DEECs),包括 exo\_circ\_0001490、exo\_circ\_0020887、exo\_circ\_0009590 和 exo\_circ\_0005440,并通过逆转录和定量实时 PCR 验证了 ST 段抬高型 MI 患者 DEEC 的表达水平,且描绘受试者工作特征曲线评估了 DEEC 的诊断价值,结果显示,exo\_circ\_0020887、exo\_circ\_0009590 可在 ST 段抬高型 MI 患者血浆中上调,且受试者工作特征曲线下面积分别为 0.85 和 0.80,可区分 ST 段抬高型 MI 患者与健康对照组。因此,血浆 exo\_circ\_0020887 和 exo\_circ\_0009590 的上调可能作为诊断 ST 段抬高型 MI 的潜在生物标志物。此外,还有 CircPRDM5<sup>[33]</sup>、Circ\_0051386<sup>[34]</sup>等环状 RNA 在 AMI 患者的血浆中均差异表达,可能成为诊断 MI 和预测不良心血管后果的有前景的生物标志物。

### 4 小 结

近年来,环状 RNA 因其广泛的生物学功能逐渐成为科研领域的热门和重要的研究课题。但面对临



床试验及应用仍存在巨大的挑战:(1)目前,有关环状 RNA 的研究主要集中在作为 miRNA 和蛋白质的“海绵”角色方面,而忽略了很多其他功能。过分关注环状 RNA 的海绵机制可能会遮挡全面理解环状 RNA 功能的视线。(2)目前,大多数关于环状 RNA 的研究局限于体外细胞和动物实验水平,实验环境相对单一且理想化,与人体内部复杂多变的环境截然不同。因此,尽管环状 RNA 作为非侵入性心血管疾病生物标志物的潜力巨大,但要实现其临床的适用性仍需大量的临床研究作为过渡。在进入临床试验前需收集大量经实验验证的生物信息学数据作为支撑。此外,在深入临床研究的过程中应利用患者提供的珍贵组织样本开展更为详尽的实验,并与初步建立的动物模型数据进行对比和验证,以保证研究结论的准确性和可靠性。(3)环状 RNA 的适用性尚未在临床实践中得以验证,但为了实验的精确性和可靠性,使用纯化后的环状 RNA 成为优选。纯化后的环状 RNA 更稳定,免疫原性更低,但环状 RNA 产物纯化很复杂,需多种纯化方法才能将其有效分离。所以,有必要对环状 RNA 的纯化过程进行优化,推动实验及应用的进展。(4)关于环状 RNA 的运输方面,尽管脂质纳米颗粒在输送环状 RNA 方面取得了进展,但传统的颗粒制剂往往倾向于在肝细胞中聚集,限制了其对非肝靶点的适用性。因此,有必要对这些载体进行进一步的研究,以使环状 RNA 能特异性递送至心肌组织。

总之,环状 RNA 具有广阔的应用前景,然而,为充分利用这一潜力,进行更深入的基础研究及大量临床试验进而优化环状 RNA 的生物合成及体内运输和表达,对环状 RNA 的认识和临床转化至关重要。

## 参考文献

- [1] FENG J J, ZHAN J C, MA S S. LRG1 promotes hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis and autophagy by regulating hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8897-8907.
- [2] ZHANG Y, XUE W, LI X, et al. The biogenesis of nascent circular RNAs [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(3): 611-624.
- [3] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514.
- [4] KOS A, DIJKEMA R, ARNBERG A C, et al. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA [J]. *Nature*, 1986, 323(6088): 558-560.
- [5] CORTÉS-LÓPEZ M, MIURA P. Emerging functions of circular RNAs [J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(4): 527-537.
- [6] WANG S J, LI L, DENG W J, et al. CircRNA MFACR is upregulated in myocardial infarction and downregulates miR-125b to promote cardiomyocyte apoptosis induced by hypoxia [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(6): 802-808.
- [7] FARAZI M M, ROSTAMZADEH F, JAFARINEJAD-FARSANGI S, et al. CircPAN3/miR-221/PTEN axis and apoptosis in myocardial infarction: Quercetin's regulatory effects [J]. *Gene*, 2024, 909: 148316.
- [8] CHEN T P, ZHANG N J, WANG H J, et al. Knockdown of circROBO2 attenuates acute myocardial infarction through regulating the miR-1184/TRADD axis [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 21-23.
- [9] CHEN Y, YANG H, PANG H B, et al. Circ-CBFB exacerbates hypoxia/reoxygenation-triggered cardiomyocyte injury via regulating miR-495-3p in a VDAC1-dependent manner [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(11): e23189.
- [10] ZHANG Y, LI Z G, WANG J, et al. CircTRRAP knockdown has cardioprotective function in cardiomyocytes via the signal regulation of miR-370-3p/PAWR axis [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 7125602.
- [11] ZHU Y Q, ZHAO P C, SUN L, et al. Overexpression of circRNA SNRK targets miR-103-3p to reduce apoptosis and promote cardiac repair through GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway in rats with myocardial infarction [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 84.
- [12] FAN M, LIANG T, XIE F, et al. Exosomal circ\_HIPK3 reduces apoptosis in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced AC16 cardiomyocytes through miR-33a-5p/IRS1 axis [J]. *Transpl Immunol*, 2023, 80: 101862.
- [13] LAN Z, WANG T, ZHANG L, et al. CircSLC8A1 exacerbates hypoxia-induced myocardial injury via interacting with MiR-214-5p to upregulate TEAD1 expression [J]. *Int Heart J*, 2022, 63(3): 591-601.
- [14] LI C, WANG J W, FENG J, et al. Circ-JA760602 promotes the apoptosis of hypoxia-induced cardiomyocytes by transcriptionally suppressing BCL2 [J]. *Int J Dev Biol*, 2023, 67(1): 9-17.
- [15] ZHAO Q, LI W, PAN W, et al. CircRNA 010567 plays a significant role in myocardial infarction via the regulation of the miRNA-141/DAPK1 axis [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(4): 2447-2459.
- [16] WANG D, TIAN L, WANG Y, et al. Circ\_0001206 regulates miR-665/CRKL axis to alleviate hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte injury in myocardial infarction [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(2): 998-1007.
- [17] LI G, TANG X L, TANG H P. Circular RNA ANKIB1 alleviates hypoxia-induced cardiomyocyte injury by modulating miR-452-5p/SLC7A11 axis [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2024, 33(3): 261-272.
- [18] HU X R, MA R S, CAO J L, et al. CircSAMD4A aggravates H/R-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response by sponging miR-138-5p [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(6): 1776-1784.

- [19] TOLDO S, MEZZAROMA E, BRESSI E, et al. Interleukin-1 $\beta$  blockade improves left ventricular systolic/diastolic function and restores contractility reserve in severe ischemic cardiomyopathy in the mouse[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(1):1-6.
- [20] BIAN Y, PANG P, LI X, et al. CircHelz activates NLRP3 inflammasome to promote myocardial injury by sponging miR-133a-3p in mouse ischemic heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 158:128-139.
- [21] WANG S, CHENG Z Y, CHEN X J, et al. CircUBXN7 mitigates H/R-induced cell apoptosis and inflammatory response through the miR-622-MCL1 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8):8711-8727.
- [22] JI D N, JIN S D, JIANG Y, et al. CircNSD1 promotes cardiac fibrosis through targeting the miR-429-3p/SULF1/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(10):2092-2106.
- [23] MA G B, CHEN W X, ZHAN F J, et al. Circ\_0002295 facilitated myocardial fibrosis progression through the miR-1287/CXCR2 axis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2023, 50(12):944-953.
- [24] Frontiers Editorial Office. Retraction: Silencing circHIPK3 sponges miR-93-5p to inhibit the activation of Rac1/PI3K/AKT pathway and improves myocardial infarction-induced cardiac dysfunction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 4(9):1125572.
- [25] WANG Y, LIU Y, FEI A, et al. CircMACF1 alleviates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction by suppressing cardiac fibroblast activation via the miR-16-5p/SMAD7 axis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(37):e35119.
- [26] MA C X, WEI Z R, SUN T, et al. Circ-sh3rf3/GATA-4/miR-29a regulatory axis in fibroblast-myofibroblast differentiation and myocardial fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(2):50.
- [27] PANG P, SI W, WU H, et al. The circular RNA circHelz enhances cardiac fibrosis by facilitating the nuclear translocation of YAP1[J]. *Transl Res*, 2023, 257:30-42.
- [28] LIN L, WANG L, LI A M, et al. CircDiaph3 aggravates H/R-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammation through miR-338-3p/SRSF1 axis [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2024, 56(3):235-245.
- [29] YIN L, LI L, GAO M, et al. CircMIRIAF aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury via targeting miR-544/WDR12 axis[J]. *Redox Biol*, 2024, 73:103175.
- [30] LI S, ZHOU Y, LI K, et al. Inhibition of circDGKZ ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting miR-345-5p/TLR4[J]. *ESC Heart Fail*, 2024, 11(5):2730-2741.
- [31] WU H, LI H R, ZHANG Q, et al. CircBCL2L13 attenuates cardiomyocyte oxidative stress and apoptosis in cardiac ischemia-reperfusion injury via miR-1246/PEG3 signaling[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(4):e23711.
- [32] WANG G, WANG C, HUANG Z, et al. Exosomal circ-0020887 and circ-0009590 as novel biomarkers for the diagnosis and prediction of short-term adverse cardiovascular outcomes in STEMI patients[J]. *Open Med(Wars)*, 2023, 18(1):20230807.
- [33] LIU R Y, HU L J, ZHOU Y, et al. Serum circPRDM5 as a novel diagnostic biomarker for acute myocardial infarction[J]. *Gene*, 2024, 899:148142.
- [34] XU J L, WANG Z W, AI Y, et al. Serum circRNA (Circ)\_0051386 assists in the diagnosis of acute ST-segment elevation myocardial infarction and prediction of the occurrence of major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention[J]. *Acta Cardiol*, 2024, 79(2):215-223.

(收稿日期:2024-09-12 修回日期:2024-12-29)

(上接第 765 页)

- [34] 费霞, 陆建红, 张雪, 等. IL-17A 功能抑制对小鼠氧化应激模型中性粒细胞炎症及气道高反应性的影响 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(24):1841-1846.
- [35] HUNTER D D, WU Z X, DEY R D. Sensory neural responses to ozone exposure during early postnatal development in rat airways[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 43(6):750-757.
- [36] PLOPPER C G, FANUCCHI M V. Do urban environmental pollutants exacerbate childhood lung diseases? [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108(6):A252-A253.
- [37] LARSON S D, SCHELEGLE E S, WALBY W F, et al. Postnatal remodeling of the neural components of the epithelial-mesenchymal trophic unit in the proximal airways of infant rhesus monkeys exposed to ozone and allergen [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 194(3):211-220.
- [38] 韩建龙, 常刚, 吕晓业, 等. NLRP3 炎症小体通路在 IL-6、TNF- $\alpha$  促进椎间盘髓核细胞神经营养因子和感觉神经肽 P 物质表达中的作用 [J]. *老年医学研究*, 2023, 4(4):16-19.

(收稿日期:2024-09-02 修回日期:2024-12-18)