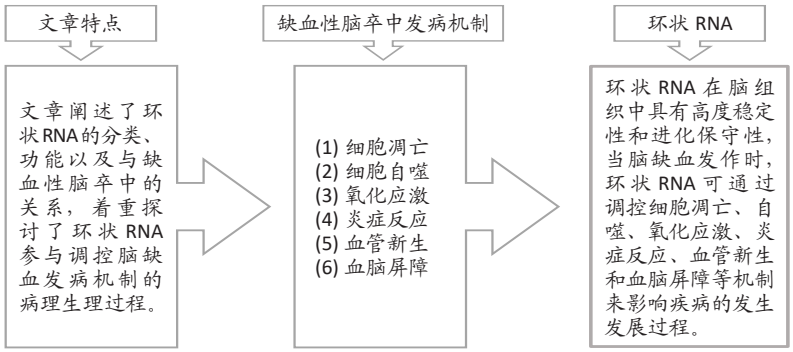
环状 RNA 调控脑缺血发病的作用与机制

聂晨晨[1]，苏凯奇[1]，高 静[1, 2]，凡勇福[1]，阮晓迪[1]，袁 洁[1]，段昭远[1]，冯晓东[1, 2]

https://doi.org/10.12307/2023.090
投稿日期：2022-03-21
采用日期：2022-05-06
修回日期：2022-05-23
在线日期：2022-06-07
中图分类号：
R459.9；R318；R743
文章编号：
2095-4344(2023)08-01286-06
文献标识码：A

文章快速阅读：环状 RNA 调控脑缺血发病的机制及效应



文题释义：

缺血性脑卒中：是人类世界范围内发病和死亡的重要原因之一，其病理损伤机制主要包括细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应、血管新生及血脑屏障等。

环状RNA(circular RNA，circRNA)：是一类新型保守的内源性非编码RNA，其特征在于通过反向剪接的特殊类型产生的共价闭环结构，是目前非编码RNA领域的最新研究热点。

摘要

背景：缺血性脑卒中是一种破坏性的脑血管疾病，与全球高致残率和死亡率有关。目前临床治疗缺血性脑卒中的效果有限，仍需进一步探究其发病机制，有助于寻求更新颖的治疗靶点。新近研究表明环状RNA不仅在基因表达调控中担当重要角色，而且在脑缺血发病机制中也发挥了重要作用。

目的：从细胞凋亡、自噬、氧化应激、炎症反应、血管新生、血脑屏障等方面对环状RNA在脑缺血发病机制中的调控作用进行阐述，以期为临床研究提供思路。

方法：应用计算机从中国知网(CNKI)、万方中文数据库及PubMed数据库检索2010年3月至2022年3月收录的相关文献；以“缺血性脑卒中、急性缺血性脑卒中、核糖核酸、非编码RNA、环状RNA、细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应、血管新生、血脑屏障”为中文检索词，以“ischemic stroke，acute ischemic stroke，RNA，ncRNA，RNA，Circular，circRNA，apoptosis，autophagy，oxidative stress，inflammation，angiogenesis，blood brain barrier”为英文检索词，最终纳入48 篇文献进行研究分析。

结果与结论：①环状RNA是一类具有闭合环状结构的非编码RNA分子，特点是反向剪接和缺乏5’端帽子和3’端多聚腺苷酸尾巴，其广泛存在于真核细胞中，具有许多重要的调控功能。已有证据表明环状RNA在缺血性脑卒中的病程发展中起着非常重要的作用，如：circSHOC2作为miR-7670-3p的海绵，可通过调节自噬促进去乙酰化酶1(SIRT1)的表达以减少神经元损伤；一项微阵列显示，当小鼠脑中动脉阻塞时circHECTD1的水平显著增加，敲低circHECTD1的表达可显著减少小鼠的脑梗死体积，进而减少其神经元损伤和改善星形胶质细胞激活。②环状RNA具有高度稳定性和进化保守性，其环状结构对核糖核酸酶不敏感，比线性更稳定，因此环状RNA可能在开发新型疾病诊断与治疗方法方面更具有潜力。③目前对于环状RNA在缺血性脑卒中的作用机制仅有少量研究，其具体机制仍不明朗，相关治疗策略也需进一步完善，因此深入研究环状RNA调控缺血性脑卒中后的作用机制，探索未来精准治疗缺血性脑卒中新的潜在靶点极其重要。

关键词：缺血性脑卒中；环状RNA；非编码RNA；脑缺血再灌注损伤；细胞凋亡；细胞自噬；氧化应激；综述

The regulatory role of circular RNAs in cerebral ischemia-reperfusion injury

Nie Chenchen[1], Su Kaiqi[1], Gao Jing[1, 2], Fan Yongfu[1], Ruan Xiaodi[1], Yuan Jie[1], Duan Zhaoyuan[1], Feng Xiaodong[1, 2]
[1]Medical College of Rehabilitation, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China; [2]Rehabilitation Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China
Nie Chenchen, Master candidate, Medical College of Rehabilitation, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China
Corresponding author: Feng Xiaodong, Chief physician, Doctoral supervisor, Medical College of Rehabilitation, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China; Rehabilitation Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

[1] 河南中医药大学康复医学院，河南省郑州市 450046；[2] 河南中医药大学第一附属医院康复中心，河南省郑州市 450000
第一作者：聂晨晨，女，1996 年生，河南省永城市人，汉族，河南中医药大学在读硕士，主要从事脑卒中后康复治疗及相关研究。
通讯作者：冯晓东，主任医师，博士生导师，河南中医药大学第一附属医院康复中心，河南省郑州市 450000；河南中医药大学康复医学院，河南省郑州市 450046
https://orcid.org/0000-0002-8709-7153(聂晨晨)
基金资助：国家自然科学基金面上项目 (82174473)，项目负责人：冯晓东；国家自然科学联合基金项目 (U2004131)，项目负责人：冯晓东；河南省神经修复重点实验室开放课题 (HNSJXF-2021-005)，项目负责人：冯晓东；河南省中医药科学研究专项课题 (2018JDZX011)，项目负责人：冯晓东；河南省科技攻关计划 (202102310167)，项目负责人：冯晓东
引用本文：聂晨晨，苏凯奇，高静，凡勇福，阮晓迪，袁洁，段昭远，冯晓东 . 环状 RNA 调控脑缺血发病的作用与机制 [J]. 中国组织工程研究，2023，27(8):1286-1291.

Abstract

BACKGROUND: Ischemic stroke is a devastating cerebrovascular disease with high morbidity and mortality worldwide. Currently, clinical treatments for ischemic stroke have limited efficacies and its pathogenesis still needs to be further explored, which will help to find more novel therapeutic targets. Recent studies have shown that circular RNAs not only play an important role in the regulation of gene expression but also play an important role in the pathogenesis of cerebral ischemia.

OBJECTIVE: To review the regulatory role of circular RNAs in the pathogenesis of cerebral ischemia from the aspects of apoptosis, autophagy, oxidative stress, inflammation, angiogenesis, and blood-brain barrier, which is expected to provide ideas for clinical research on the role of circular RNAs in ischemic stroke.

METHODS: Relevant literatures published from March 2010 to March 2022 were retrieved in CNKI, WanFang Chinese database and PubMed using computer. Search terms included "ischemic stroke, acute ischemic stroke, RNA, ncRNA, RNA, Circular, circRNA, apoptosis, autophagy, oxidative stress, inflammation, angiogenesis, blood brain barrier" in Chinese and English. Finally 48 articles were included for further review.

RESULTS AND CONCLUSION: Circular RNAs are a class of non-coding RNA molecules with a closed loop structure, characterized by back splicing and lack of 5' end cap and 3' end polyadenylation tail. It exists widely in eukaryotic cells and has many important regulatory functions. Existing evidence has revealed that circular RNAs play an important role in the development of ischemic stroke. For example, circSHOC2 functions as a sponge for miR-7670-3p that can reduce neuronal damage by regulating autophagy-promoting SIRT1 expression. A microarray study showed that the level of circHECTD1 was dramatically increased in mice after middle cerebral artery occlusion. Knockdown of circHECTD1 remarkably reduced cerebral infarct volume in mice, which in turn reduced neuronal damage and improved astrocyte activation. Circular RNAs are highly stable and evolutionarily conserved, and their circular structures are insensitive to ribonucleases and are more stable than linear ones, thus making circular RNAs more potential for developing novel disease diagnosis and treatment methods. At present, there is only a small amount of research on the mechanism of circular RNAs in ischemic stroke and its specific mechanism is still unclear. Related treatment strategies need to be further improved. Therefore, it is extremely necessary to further study the mechanism by which circular RNAs regulate ischemic stroke and to explore new potential targets for precise treatment of ischemic stroke in the future.

Key words: ischemic stroke; circular RNA; non-coding RNA; cerebral ischemia-reperfusion injury; apoptosis; autophagy; oxidative stress; review

Funding: *the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 82174473 (to FXD); National Natural Science Joint Fund Project, No. U2004131 (to FXD); Henan Provincial Key Laboratory of Neurorestoration Open Project, No. HNSJXF-2021-005 (to FXD); Henan Provincial Traditional Chinese Medicine Scientific Research Special Project, No. 2018JDZX011 (to FXD); Henan Provincial Science and Technology Research Plan, No. 202102310167 (to FXD)*

How to cite this article: *NIE CC, SU KQ, GAO J, FAN YF, RUAN XD, YUAN J, DUAN ZY, FENG XD. The regulatory role of circular RNAs in cerebral ischemia-reperfusion injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2023;27(8):1286-1291.*

0 引言 Introduction

缺血性脑卒中又名脑梗死或脑栓塞，是一种多由于颅内动脉狭窄和大脑中动脉阻塞导致脑局部缺血缺氧，而出现相应的神经功能缺损的脑血管疾病[1]，约占全部脑卒中的87%[2]，给全球性医疗问题和公共卫生带来了严重的挑战。尽管目前对于缺血性脑卒中新的诊断和预后方法不断发展，但早期诊断和结果预测依然具有很大困难，因此迫切需要为缺血性脑卒中探索更灵敏、可靠的生物标志物和治疗靶点。

近年来随着基因测序的发展及人们对全基因转录组学的深入研究，发现包括环状RNA(circular RNA，circRNA)在内的非编码RNA(ncRNA)可通过介导细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应、血管新生和血脑屏障破坏等途径参与缺血性脑卒中的进展与转归。已有学者在大脑中动脉闭塞(MCAO)大、小鼠模型的脑组织中发现circRNA表达谱的变化[3-4]。另有临床研究发现，与健康对照组相比，缺血性脑卒中患者血中circRNA表达谱存在着显著差异[5-7]，表明circRNA可能参与缺血性脑卒中的发生发展过程，但详细的作用机制仍需进一步深入研究。该文主要以缺血性脑卒中相关的circRNA为重点，对circRNA参与缺血性脑卒中的发病机制及调控方式展开综述，旨在为缺血性脑卒中发病机制的研究、诊断及治疗提供新思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2022年3月进行文献检索。

1.1.2 检索文献时限 文献发表时间为2010年3月至2022年3月。

1.1.3 检索数据库 中国知网、万方数据库和PubMed数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词："缺血性脑卒中、急性缺血性脑卒中、核糖核酸、非编码RNA、环状RNA、细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应、血管新生、血脑屏障"。英文检索词："ischemic stroke，acute ischemic stroke，RNA，ncRNA，RNA，Circular，circRNA，apoptosis，autophagy，oxidative stress，inflammation，angiogenesis，blood brain barrier"。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、论著和荟萃分析。

1.1.6 手工检索情况 手工检索研究原著25篇。

1.1.7 文献检索策略 中英文数据库检索策略见**图1**。

中国知网检索策略	PubMed 数据库检索策略
#1 缺血性脑卒中 [主题 + 关键词 + 摘要]	#1 ischemic stroke [Title/Abstract]
#2 急性缺血性脑卒中[主题+关键词+摘要]	#2 acute ischemic stroke [Title/Abstract]
#3 #1 OR #2	#3#1 OR #2
#4 核糖核酸 [主题 + 关键词 + 摘要]	#4 RNA [Title/Abstract]
#5 环状 RNA[主题 + 关键词 + 摘要]	#5 RNA, Circular [Title/Abstract]
#6 #4 OR #5	#6 circRNA [Title/Abstract]
#7 细胞凋亡 [主题 + 关键词 + 摘要]	#7 #4 OR #5 OR #6
#8 细胞自噬 [主题 + 关键词 + 摘要]	#8 apoptosis [Title/Abstract]
#9 氧化应激 [主题 + 关键词 + 摘要]	#9 autophagy [Title/Abstract]
#10 炎症反应 [主题 + 关键词 + 摘要]	#10 oxidative stress [Title/Abstract]
#11 血管新生 [主题 + 关键词 + 摘要]	#11 inflammation [Title/Abstract]
#12 血脑屏障 [主题 + 关键词 + 摘要]	#12 angiogenesis [Title/Abstract]
#13 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	#13 blood brain barrier [Title/Abstract]
#14 AND #3 AND #6 AND #13	#14 #8 OR#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR # 13
#15 #11 AND #1	#15 AND #3 AND #7 AND #14

图1 | 中英文数据库检索策略图

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 circRNA与缺血性脑卒中后发病机制相关的文章。

1.2.2 排除标准 ①与研究目的无关的文献；②重复、过时的文献；③数据不完整的文献。

1.3 **质量评估** 由第一作者对检索结果进行人工筛选，删除新闻、会议征稿、通知等非学术性文章，通过认真研读摘要之后对符合标准的文献进行逐一纳入，并排除中英文重复、与研究目的无关且内容重复、逻辑性差的文献，得出998篇检索结果，其中36篇中文、962篇英文；计算机检索973篇，手动检索25篇。随后由第一作者及其他作者再次筛选，并进行精细化阅读，提取关键信息并对比分析，最终纳入观点新颖、语言逻辑性缜密、设计合理的48篇文献进行综述，检索流程见**图2**。

2 结果 Results

2.1 **circRNA的分子概述** circRNA主要来自蛋白质编码基因的外显子，部分来自内含子区域、非翻译区域。根据来源可将circRNA分为3类[8]：①外显子来源的circRNA(EcircRNA)；②

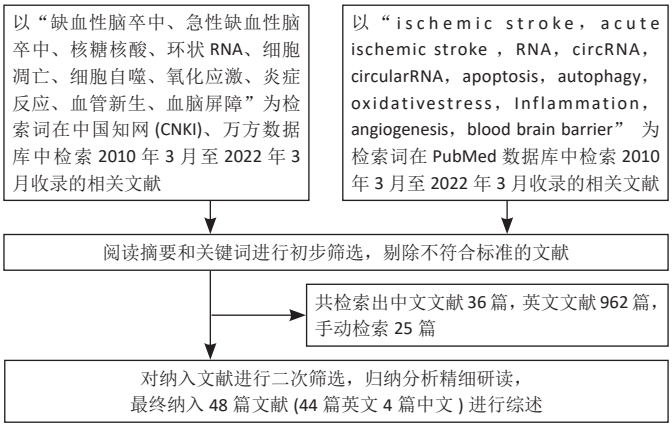
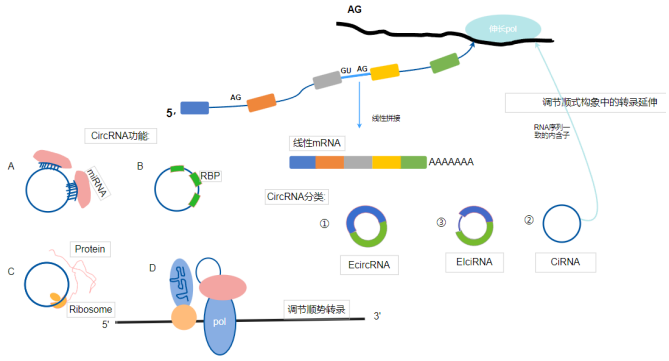


图 2 | 文献筛选流程图

内含子来源的 circRNA(CiRNA)；③内含子和外显子共同组成的 circRNA(EIciRNA)，它们是由 RNA 聚合酶从前 mRNA 序列转录而来 (通过背部剪接过程的混合物组成)。

目前研究认为，circRNA 具有以下几种功能 [9]：① miRNA 海绵吸附作用；②通过与碱基配对的方式改变 RNA 性质顺式调控亲本基因的表达；③与蛋白之间的相互作用从而调节细胞的各种功能；④编码蛋白质并发挥各种生物学功能，见**图 3**。近年来研究发现，circRNA 因其独特的闭环结构在脑组织中具有高度稳定性和进化保守性 [10]，它们作为竞争性内源性 RNA，在细胞基因表达中扮演 miRNA 分子海绵的角色，大部分可在转录和转录后参与基因调控，少部分可编码为多肽，具有调节功能，在神经系统中高度富集 [11]，其基因的外显子通过替代 mRNA 剪接产生，并通过调节神经炎症参与缺血性脑卒中发病机制的生理病理过程。



图注：① EcircRNA：外显子来源的 circRNA；② CiRNA：内含子来源的 circRNA；③ EIciRNA：内含子和外显子共同组成的 circRNA。A：CircRNA 可以作为 miRNA 的海绵，防止 miRNA 在 3'- 未翻译区域 (UTR) 与目标信使 (mRNA) 相互作用；B：CircRNA 能够与调节 mRNA 处理的 RNA 结合蛋白 (RBP) 结合，从而改变剪切模式；C：CircRNA 可以与核糖体一起翻译并编码蛋白质，发挥各种生物学功能；D：CircRNA 通过与碱基配对的方式改变 RNA 的性质，顺式调控亲本基因的表达

图 3 | 环状 RNA(circRNA) 的分类及功能

2.2 circRNA 参与调控缺血性脑卒中的发病机制 缺血性脑卒中后的主要病理生理机制是脑缺血再灌注损伤 [12]，这是脑组织恢复血流后其组织结构和功能未能减轻反而加重的一种现象。脑缺血再灌注损伤的病理过程主要涉及细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应、血管新生、血脑屏障等，并最终引起大脑神经元死亡和中枢神经系统功能障碍 [13]。文章通过阐述参与缺血性脑卒中后不同病理生理过程的 circRNA，来进一步探讨 circRNA 在缺血性脑卒中的调控作用。见**图 4**。

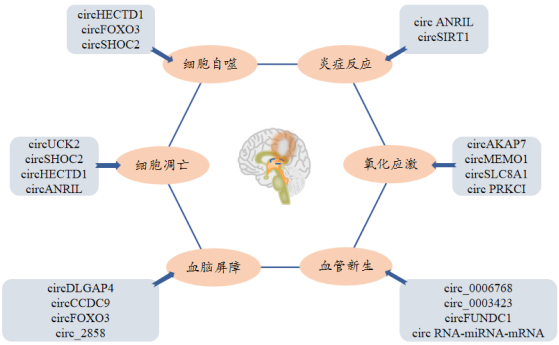


图 4 | 参与缺血性脑卒中不同病理生理过程的环状 RNA(circRNA)

2.2.1 细胞凋亡 细胞凋亡是一种程序性细胞死亡形式。随着脑缺血后神经元坏死，细胞凋亡是缺血性脑卒中后迟发性神经元死亡的一种重要形式 [14]，也是脑缺血半暗带内细胞的主要死亡方式。一方面，由于缺血缺氧刺激凋亡相关基因的表达；另一方面，细胞内钙超载、氧自由基的过量和兴奋性毒性等也会通过不同的机制诱导神经细胞凋亡。近年来相关研究表明，一些 circRNA 参与缺血性脑卒中后的细胞凋亡 [15]。这些研究提示 circRNA 在细胞凋亡过程中具有十分重要的作用。

部分 circRNA 可抑制脑缺血后细胞凋亡。先前已有研究证实 Smad3 信号通路与细胞凋亡密切相关 [16-17]，生长分化因子 11(GDF11) 作为 TGF-β 超家族的成员在脑卒中中具有神经保护作用。CHEN 等 [18] 在氧 – 葡萄糖剥夺 / 再灌注 HT-22 细胞模型中发现，circRNA 尿苷 – 胞苷激酶 2 (circUCK2) 一方面可以通过调节 TGF-β/Smad3 信号通路，减少氧 – 葡萄糖剥夺诱导的细胞凋亡，另一方面也可作为内源性 miR-125b-5p 的海绵，通过抑制其活性促进生长分化因子 11 的表达，从而抑制细胞凋亡。随后该团队通过建立体内外氧 – 葡萄糖剥夺缺血模型，发现星形细胞源性外泌体 (IPAS-EXOs) 中 circSHOC2 的表达显著上调，其作为 miR-7670-3p 的海绵，可通过调节自噬促进去乙酰化酶 1 (Sirtuin 1，SIRT1) 的表达来抑制细胞凋亡，改善神经元损伤 [19]。因此，缺血性脑卒中后，circRNA 不仅能够通过调节信号通路来减少细胞凋亡，而且也能够通过调节 miRNA 参与细胞的凋亡。

然而，另一部分 circRNA 也可促进脑缺血后的细胞凋亡。DAI 等 [20] 在大脑中动脉闭塞模型和氧 – 葡萄糖剥夺处理的 HT22 细胞中发现，circRNA HECTD1 (circHECTD1) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 3，TRAF3) 的表达明显上调，circHECTD1 可以通过海绵 miR-133b 抑制其活性，进一步促进 TRAF3 的表达，从而起到促进细胞凋亡的作用。JIANG 等 [21] 在体外实验中发现，通过沉默 circANRIL，miR-622 的表达上调，抑制了 NF-κB 通路激活，从而抑制细胞凋亡。上述结果表明，circRNA 在脑缺血后调控细胞凋亡时，部分 circRNA 有抑制细胞凋亡改善神经元损伤的作用，此外，也有另一部分 circRNA 有促进细胞凋亡进而加重神经元损伤的作用。对于其具体调控方式而言，除了通过调节下游靶点的细胞凋亡之外，也可通过调节 miRNA 参与细胞凋亡。

2.2.2 细胞自噬 自噬也称Ⅱ型程序性细胞死亡，是细胞死亡的一种形式，已被证明参与脑缺血损伤的发生发展过程 [22]，在维持细胞质稳态中起着重要作用。自噬在脑缺血损伤过程中是一把双刃剑，一方面适度激活自噬可在一定程度上防止缺血性神经元损伤，而另一方面过度激活自噬则可致正常细胞凋亡，并致使神经元损伤 [23]。近年来，circRNA 在调控细胞自噬中的作用逐渐受到重视。

部分 circRNA 可促进脑缺血后的细胞自噬。HAN 等 [24] 在短暂性大脑中动脉阻塞小鼠及缺血性脑卒中患者血浆样本中发现 circHECTD1 显著增加，其可作为 miR-142 的海绵，通过抑制 TCDD 诱导的多聚 [ADP− 核糖] 聚合酶 (TIPARP) 的表达，促进细胞自噬，而致神经元损伤加重。YANG 等 [25] 在缺血性脑卒中患者的脑微血管内皮细胞 (HBMECs) 和缺血再灌注损伤小鼠模型中检测到 circRNA FOXO3(circFOXO3) 和自噬通量的上调，同时体内和体外研究均已证明 circFOXO3 通过抑制雷帕霉素靶基因 1 (mammalian target of rapamycin 1，mTORC1) 的活性以促进自噬来清除细胞毒性聚集。由上可知，circRNA 调控自噬的功能既可通过 miRNA 的海绵起作用，也可通过抑制 mTORC1 的活性来调节。另有研究显示，由缺血预处理诱导的星形细胞通过外泌体将 circSHOC2 转移至神经元，并对其产生保护作用，而自噬抑制剂可以消除 circSHOC2 对神经元的保护 [19]，这表明 circSHOC2 的作用可以通过促进自噬来实现。

2.2.3 氧化应激 氧化应激 (OxS) 是指生物体活性氧 (ROS) 过度产生和 / 或抗氧化能力减弱的病理过程，导致活性氧产生与清除之间的失衡。神经组织对氧化应激较为敏感，因此氧化应激是急性缺血性脑卒中后神经元损伤和死亡的主要机制之一 [26-27]。核因子红系 2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2) 是一种调节抗氧化反应的转录因子，其通过 Nrf2 相关通路驱动多种解毒和抗氧化因子的表达 [28-29]，从而在与神经元损伤及其相关的氧化应激中发挥神经保护作用。

越来越多的证据表明，circRNA 参与氧化应激的过程，并且可能是将氧化应激诱导的病理因素与神经系统疾病相关病理状况联系起来的重要机制 [30]。一项高通量 circRNA 微阵列研究显示，circAKAP7 在大脑中动脉闭塞小鼠中受到了抑制 [31]。随后 XU 等 [32] 在体内实验中发现，exo-circAKAP7 可以逆转大脑中动脉闭塞组中活性氧和丙二醛的高表达，在细胞实验中用 exo-circAKAP7 治疗后，氧化应激相关基因 Nrf2 可通过海绵 miR-155-5p 来减弱氧 − 葡萄糖剥夺诱导的细胞损伤，并抑制 Nrf2 介导的氧化应激。此外，另有临床研究表明，缺血性卒中患者血液中 circMEMO1 的表达增加，沉默 circMEMO1 使细胞活力增强，并抑制 ERK/NF-κB 信号通路的激活，从而减少氧化应激和炎症反应 [33]。circSLC8A1 是由钠钙交换基因 SLC8A1 产生的 circRNA[34]，在氧化应激中，氧化本身可能增加神经元中 circSLC8A1 的表达，减少 circRNA 的降解，最终降低 SLC8A1 蛋白的表达。相反，在使用他汀类药物治疗的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞 (具有抗氧化潜力的药物) 中，circSLC8A1 和 SLC8A1 蛋白均被还原 [35]。CHENG 等 [36] 通过实验发现，过氧化氢 (H_2O_2) 下调 circPRKCI(蛋白激酶 Ciota) 的表达，并通过 circPRKCI-miR-545/589-E2F2 轴诱导神经元损伤，circPRKCI 的过表达缓解了 H_2O_2 诱导的细胞毒性。因此，保护神经元免受氧化应激可从靶向这种新型级联反应考虑，但目前对于 circRNA 在神经系统氧化应激中的作用机制仍需进一步阐明。

2.2.4 炎症反应 炎症反应是脑缺血的关键致病机制之一，其在脑缺血损伤的各个阶段发挥重要作用，脑缺血时可能会激活小胶质细胞、趋化白细胞、释放炎症因子，从而加重大脑神经功能损伤。而 circRNA 可以通过调控基因表达或信号通路参与缺血性脑卒中相关的炎性反应。

有研究发现在氧 − 葡萄糖剥夺 / 再灌注处理的脑微血管内皮细胞中 circANRIL 的表达显著上调，circANRIL 的过表达进一步增加了脑微血管内皮细胞中炎性细胞因子 (白细胞介素 1、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α) 和单核细胞化学抑制剂蛋白 1 的分泌 [21]。此外，circANRIL 对 miR-622 的表达进行负调节，沉默 circANRIL 可发挥抗凋亡和抗炎作用。此外，脑缺血再灌注所致的炎性损伤加重部分归因于 NF-κB 的激活 [37]。据报道沉默 circANRIL 通过抑制 NF-κB 和 C-JUM N− 末端激酶 (JNK)/P38 途径的活化来保护细胞免受脂多糖诱导的炎症损伤 [38]。SIRT1 基因外显子 2−7 可共价闭合形成 circSIRT1，体外研究发现 circSIRT1 的表达与 SIRT1 蛋白的表达成正相关，其可吸附 miR-132/212 发挥分子海绵效应，从而部分解除 miR-132/212 与 SIRT1 mRNA 3’ 非翻译区 (UTR) 的结合，上调 SIRT1 的表达，后者可通过使 p65 脱乙酰化失活，进而抑制炎症相关因子表达 [39]。此外，过表达的 circSIRT1 通过与 NF-κB p65 结合，阻止了 T 肿瘤坏死因子 α 诱导的 NF-κB 核转位，进而抑制炎症相关因子表达。总之，circSIRT1 通过两种不同的机制来抑制 NF-κB 的激活和血管炎症应答：一方面通过抑制胞浆 p65 核转位激活来抑制炎症因子表达；另一方面，通过上调 SIRT1 的表达，促进核 p65 脱乙酰化失活，进而抑制炎性因子表达和血管炎症。这些结果进一步表明，circRNA 通过调节炎症因子的表达参与缺血性脑卒中的进展。

2.2.5 血管新生 血管新生是从现有的毛细血管中通过发芽和重塑的方式形成新生血管的生理过程。当缺血性脑卒中后，血流通过新生血管侧支循环的方式改善受损脑组织的缺血缺氧状态，进而改善神经功能障碍 [40]。据报道，circRNA 是血管新生重要的调控因子，可参与缺血性脑卒中血管生成的病理恢复过程。

研究表明，一些 circRNAs 参与脑缺血后血管新生的过程。体外实验证明，circ_0006768 在氧 − 葡萄糖剥夺 / 再灌注诱导的脑微血管内皮细胞中表达下调，circ_0006768 过表达可有效恢复脑微血管内皮细胞的血管生成和迁移能力 [41]。HANG 等 [42] 通过构建脑微血管内皮细胞损伤模型，发现 circ_0003423 可通过调节 miR-589-5p/TET2 轴来缓解脑微血管内皮细胞损伤。另有研究发现，缺血性脑卒中患者外周血中 circFUNDC1 的表达增加，敲低 circFUNDC1 减轻了氧 − 葡萄糖剥夺诱导的细胞凋亡，并促进血管生成 [43]。大部分 circRNA 可以作为 miRNA 的海绵，并通过竞争性 RNA 网络调节内源性基因的表达。LI 等 [3] 通过构建 circRNA-miRNA-mRNA 网络发现 circRNA 具有 miR-122-5p 的结合位点，而 miR-122-5p 作为血管生成因子的上游调节剂，在大脑中动脉闭塞大鼠的血浆和脑脊液中显著下调。此外还发现 circRNA-miRNA-mRNA 网络中的一些靶基因 (如 EphB2，Wnt3 和 Twist1) 可参与炎症和血管生成，从而减少神经元损伤。因此，这些 circRNA 可能是治疗实验性缺血性卒中的靶血管生成因子。

2.2.6 血脑屏障 血脑屏障是由紧密连接结构的大脑血管内皮细胞构成，其具有维持大脑生化环境稳态的重要作用 [44]。缺血性脑卒中时，血脑屏障的紧密连接完整性遭到破坏，进而导致细胞旁通透性增加、离子失衡、信号稳态改变和大量的炎症因子进入缺血损伤区，从而使大脑神经元功能障碍甚至细胞凋亡。

circRNA 也参与了缺血性脑卒中后血脑屏障的调控。BAI 等 [45] 通过临床与基础研究发现，circDLGAP4 可以充当 miR-143 的海绵，通过抑制 miR-143 的活性来调节脑缺血区紧密连接蛋白 (Claudin-5、Occludin 和 ZO-1) 和间充质转化标志物 (collagenI、collagenIII、α-SMA) 的水平，以改善血脑屏障损伤。此外，WU 等 [46] 发现，过表达的 circCCDC9 可抑制 Notch1 信号通路，而敲减 circCCDC9 能够使脑组织亚硝酸盐含量下降、含水量升高，这为 circCCDC9 保护血脑屏障提供了有力的证据。体内和体外研究表明，circFOXO3 主要通过抑制 mTORC1 促进自噬的作用来改善缺血再灌注下血脑屏障的完整性 [47]。后有研究发现，脑膜炎大肠杆菌诱导的脑微血管内皮细胞中 circ_2858 的上调，并证明这种 circRNA 可以通过竞争性海绵 miR-93-5p 促进血管内皮生长因子 A(VEGFA) 的表达，从而导致紧密连接中断和血脑屏障功能障碍 [48]。综上可知，靶向 circRNA 或利用 circRNA 分子可能是一种

潜在的治疗中枢神经系统血脑屏障损伤的有效策略。

circRNA 调控脑缺血发病的作用与机制汇总，见**表 1**。

表 1 | 环状 RNA(circRNA) 调控脑缺血发病的作用与机制汇总

circ RNA	实验类型	表达	海绵	调控机制	影响 / 参考文献
circUCK2	基础实验	↓	miR-125b-5p	①通过抑制其活性促进生长分化因子 11 表达；②通过调节 TGF-β/Smad3 信号通路	细胞凋亡↓[18]
circSHOC2	基础实验	↑	miR-7670-3p	通过调节自噬促进 SIRT1↑	细胞凋亡↓[19]
circHECTD1	基础实验	↑	miR-133b	通过抑制其活性促进 TRAF3↑	细胞凋亡↑[20]
circANRIL	基础实验	↑	miR-622	通过沉默 circANRIL 抑制 NF-κB 通路激活	细胞凋亡↓[21]
circHECTD1	临床 / 基础	↑	miR-142	通过抑制 TIPARP 的表达	细胞自噬↑[24]
circFOXO3	临床 / 基础	↑	–	通过抑制 mTORC1 的活性	细胞自噬↑[25]
circSHOC2	基础实验	↑	miR-7670-3p	通过调节 SIRT1 的表达	细胞自噬↑[19]
circAKAP7	基础实验	↓	miR-155-5p	通过减弱氧 – 葡萄糖剥夺诱导的细胞损伤	氧化应激↓[32]
circMEMO1	临床研究	↑	–	通过沉默 circMEMO1 抑制 ERK/NF-κB 通路激活	氧化应激↓[33]
circSLC8A1	基础实验	↑	–	通过抗氧化药物抑制 circSLC8A1 的表达	氧化应激↓[35]
circPRKCI	基础实验	↓	–	通过 circPRKCI-miR-545/589-E2F7 轴失调	氧化应激↑[36]
circANRIL	基础实验	↑	miR-622	沉默 circANRIL 通过抑制 NF-κB 和 JNK/P38 途径的活化	炎症反应↓[38]
circSIRT1	基础实验	↑	miR-132/212	①通过上调 SIRT1 的表达使 p65 脱乙酰化失活；②通过与 NF-κB p65 结合阻止 NF-κB 核转位	炎症反应↓[39]
circ_0006768	基础实验	↓	miR-222-3p	过表达通过介导 miR-222-3p 抑制促 VEZF1↑	血管新生↑[41]
circ_0003423	基础实验	↓	miR-589-5p	通过调节 miR-589-5p/TET2 轴	血管新生↑[42]
circFUNDC1	临床 / 基础	↑	miR-375	敲低 circFUNDC1 减轻了氧 – 葡萄糖剥夺诱导的细胞凋亡	血管新生↑[43]
circRNA-miRNA-mRNA	基础实验	↓	miR-122-5p	①通过 miR-122-5p 进行调节；②通过靶基因 EphB2，Wnt3 和 Twist1 等进行调节	血管新生↑[3]
circDLGAP4	临床 / 基础	↓	miR-143	通过抑制 miR-143 的活性来调节血脑屏障连接结构	血脑屏障损伤↓[45]
circCCDC9	基础实验	↓	–	过表达通过抑制 Notch1 信号通路来保护血脑屏障	血脑屏障损伤↓[46]
circFOXO3	临床 / 基础	↑	–	过表达抑制 mTORC1 促进自噬的作用改善血脑屏障完整性	血脑屏障损伤↓[47]
circ_2858	基础实验	↑	miR-93-5p	通过促进 VEGFA 的表达而致紧密连接中断和血脑屏障破坏	血脑屏障损伤↑[48]

表注：“–”为未提及；SIRT1：去乙酰化酶 1；TRAF3：肿瘤坏死因子受体相关因子 3；NF-κB：核转录因子 k B；TIPARP：TCDD 诱导的多聚 [ADP– 核糖] 聚合酶；mTORC1：雷帕霉素靶基因 1；VEZF1：血管内皮锌指 1；VEGFA： 血管内皮生长因子 A

3 小结及展望 Conclusions and prospects

缺血性脑卒中的早期诊断和治疗是临床实践中的首要挑战。该文主要从影响缺血性脑卒中患者预后的病理生理机制：神经细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应、血管新生与血脑屏障等方面探讨，鉴定参与这些过程的 circRNA 可能有助于它进一步用作该疾病的药物靶标或生物标志物。

目前对于缺血性脑卒中的相关治疗多以静脉溶栓、血管内治疗和药物治疗为主。但因其本身具有较窄的治疗窗口和细胞信号通路之间的复杂相互作用等特点，使得研究人员致力于寻求更灵敏、可靠的生物标志物和治疗靶点。近年来随着基因测序技术的发展，非编码 RNA 的相关研究成果逐渐为缺血性脑卒中的治疗提供了更多的可能性，但大部分多在微小 RNA 和长链非编码 RNA 方面，对于 circRNA 与缺血性脑卒中的相关研究相对较少。

近年来，部分 circRNA 在缺血性脑卒中中的作用机制研究已有相关报道，说明 circRNA 可能成为缺血性脑卒中未来研究的新方向，虽然测序结果显示缺血性脑卒中后有众多差异表达的 circRNA，但目前只有少量的研究探讨了部分 circRNA 的作用机制，而且由于其表达差异性、时间和空间上的多态性以及物种之间的保守性等方面的因素，circRNA 的治疗尚未应用于临床，且 circRNA 替代剂的研发仍面临诸多挑战。由于目前 circRNA 和脑缺血疾病的相关基础和临床研究开展较少，所以该综述总结归纳的相对有限，尚需进一步的深入研究。

该文详细阐述了 circRNA 与缺血性脑卒中相关研究进展，并着重探讨了 circRNA 调控脑缺血发病的作用与机制，期望引起科研人员的重视，从而深入了解 circRNA 在不同生物学过程中的功能，以期为开发更有效的基于 circRNA 治疗缺血性脑卒中后继发性损伤的策略提供思考。未来研究可继续深入了解 circRNA 的功能及其它非编码 RNA 的相互作用和转录 / 翻译机制，并探究其在缺血性脑卒中时病理生理中的分解机制有重要意义，因此针对 circRNA 的靶向分子药物可能是一种有前景的新型脑卒中治疗策略，可为缺血性脑卒中精准诊疗发展巩固理论基础。

作者贡献：聂晨晨进行文章的构思与设计、撰写论文；苏凯奇进行文章的可行性分析；凡勇福、阮晓迪、袁洁进行文献资料收集；段昭远进行文献资料整理；高静进行论文的修订；冯晓东负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名 – 非商业性使用 – 相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] LI JY, LI QQ, SHENG R. The role and therapeutic potential of exosomes in ischemic stroke. Neurochem Int. 2021;151:105194.

[2] 张毅 , 冯康倪 , 陈鉴涛 , 等 . 非编码 RNA 在脑缺血再灌注损伤中的作用 [J]. 中国病理生理杂志 ,2021,37(2):347-355.

[3] LI F, LI C, LI X, et al. Altered circular RNA expression profiles in the non-ischemic thalamus in focal cortical infarction mice. Aging. 2020;12(13):13206-13219.

[4] JIANG Q, SU DY, WANG ZZ, et al. Retina as a window to cerebral dysfunction following studies with circRNA signature during neurodegeneration. Theranostics. 2021;11(4):1814-1827.

[5] DONG Z, DENG L, PENG Q, et al. CircRNA expression profiles and function prediction in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute ischemic stroke. J Cell Physiol. 2020;235(3):2609-2618.

[6] ZUO L, ZHANG L, ZU J, et al. Circulating Circular RNAs as Biomarkers for the Diagnosis and Prediction of Outcomes in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2020;51(1):319-323.

[7] LI S, CHEN L, XU C, et al. Expression profile and bioinformatics analysis of circular RNAs in acute ischemic stroke in a South Chinese Han population. Sci Rep. 2020;10(1):10138.

[8] SALZMAN J, CHEN RE, OLSEN MN, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression. PLoS Genet. 2013;9(9):e1003777.
[9] 黄纪 , 李瑞曦 , 徐军发 . 环状 RNA 在感染性疾病中的研究进展 [J]. 医学研究生学报 ,2020,33(12):1320-1325.
[10] WANG Q, LIU X, ZHAO J, et al. Circular RNAs: novel diagnostic and therapeutic targets for ischemic stroke. Expert Rev Mol Diagn. 2020; 20(10):1039-1049.
[11] CHEN JN, ZHANG YN, TIAN LG, et al. Down-regulating Circular RNA Prkcsh suppresses the inflammatory response after spinal cord injury . Neural Regen Res. 2022;17(1):144-151.
[12] 卢志刚 , 杨昌明 , 孔祥辉 , 等 . 醒脑开窍中药治疗脑缺血再灌注损伤作用机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志 ,2021,27(24):235-242.
[13] BOGUSZEWSKA-CZUBARA A, BUDZYNSKA B, SKALICKA-WOZNIAK K, et al. Perspectives and New Aspects of Metalloproteinases' Inhibitors in the Therapy of CNS Disorders: From Chemistry to Medicine. Curr Med Chem. 2019;26(18):3208-3224.
[14] XU N, ZHANG Y, DOYCHEVA DM, et al. Adiponectin attenuates neuronal apoptosis induced by hypoxia-ischemia via the activation of AdipoR1/APPL1/LKB1/AMPK pathway in neonatal rats. Neuropharmacology. 2018;133:415-428.
[15] WANG H, LI Z, GAO J, et al. Circular RNA circPTK2 regulates oxygen-glucose deprivation-activated microglia-induced hippocampal neuronal apoptosis via miR-29b-SOCS-1-JAK2/STAT3-IL-1β signaling. Int J Biol Macromol. 2019;129:488-496.
[16] OHSHIRO K, CHEN J, SRIVASTAV J, et al. Alterations in TGF-β signaling leads to high HMGA2 levels potentially through modulation of PJA1/SMAD3 in HCC cells. Genes Cancer. 2020;11(1-2):43-52.
[17] CHE F, DU H, WEI J, et al. MicroRNA-323 suppresses nerve cell toxicity in cerebral infarction via the transforming growth factor-β1/SMAD3 signaling pathway. Int J Mol Med. 2019;43(2):993-1002.
[18] CHEN W, WANG H, FENG J, et al. Overexpression of circRNA circUCK2 Attenuates Cell Apoptosis in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via miR-125b-5p/GDF11 Signaling. Mol Ther Nucleic Acids. 2020;22:673-683.
[19] CHEN W, WANG H, ZHU Z, et al. Exosome-Shuttled circSHOC2 from IPASs Regulates Neuronal Autophagy and Ameliorates Ischemic Brain Injury via the miR-7670-3p/SIRT1 Axis. Mol Ther Nucleic Acids. 2020;22:657-672.
[20] DAI Q, MA Y, XU Z, et al. Downregulation of circular RNA HECTD1 induces neuroprotection against ischemic stroke through the microRNA-133b/TRAF3 pathway. Life Sci. 2021;264:118626.
[21] JIANG S, ZHAO G, LU J, et al. Silencing of circular RNA ANRIL attenuates oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced injury in human brain microvascular endothelial cells by sponging miR-622. Biol Res. 2020;53(1):27.
[22] ZHANG Y, ZHANG X, WEI Q, et al. Activation of Sigma-1 Receptor Enhanced Pericyte Survival via the Interplay Between Apoptosis and Autophagy: Implications for Blood-Brain Barrier Integrity in Stroke. Transl Stroke Res. 2020;11(2):267-287.
[23] CHEN W, SUN Y, LIU K, et al. Autophagy: a double-edged sword for neuronal survival after cerebral ischemia. Neural Regen Res. 2014; 9(12):1210-1216.
[24] HAN B, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke. Autophagy. 2018;14(7):1164-1184.
[25] YANG Z, HUANG C, WEN X, et al. Circular RNA circ-FoxO3 attenuates blood-brain barrier damage by inducing autophagy during ischemia/reperfusion. Mol Ther. 2022;30(3):1275-1287.
[26] MANZANERO S, SANTRO T, ARUMUGAM TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. Neurochem Int. 2013;62(5):712-718.
[27] FUMOTO T, NARAOKA M, KATAGAI T, et al. The Role of Oxidative Stress in Microvascular Disturbances after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. Transl Stroke Res. 2019;10(6):684-694.
[28] SYKIOTIS GP, BOHMANN D. Stress-activated cap'n'collar transcription factors in aging and human disease. Sci Signal. 2010;3(112):re3.
[29] YANG JH, ZHANG RJ, LIN JJ, et al. The Differentially Expressed Circular RNAs in the Substantia Nigra and Corpus Striatum of Nrf2-Knockout Mice. Cell Physiol Biochem. 2018;50(3):936-951.
[30] FUSCHI P, MAIMONE B, GAETANO C, et al. Noncoding RNAs in the Vascular System Response to Oxidative Stress. Antioxid Redox Signal. 2019;30(7):992-1010.
[31] MEHTA SL, PANDI G, VEMUGANTI R. Circular RNA Expression Profiles Alter Significantly in Mouse Brain After Transient Focal Ischemia. Stroke. 2017;48(9):2541-2548.
[32] XU L, JI H, JIANG Y, et al. Exosomes Derived From CircAkap7-Modified Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Protect Against Cerebral Ischemic Injury. Front Cell Dev Biol. 2020;8:569977.
[33] REN X, JING YX, ZHOU ZW, et al. Knockdown of circRNA-Memo1 Reduces Hypoxia/Reoxygenation Injury in Human Brain Endothelial Cells Through miRNA-17-5p/SOS1 Axis. Mol Neurobiol. 2022;59(4):2085-2097.
[34] JAHN C, BäR C, THUM T. CircSlc8a1, breaking a vicious circle in cardiac hypertrophy. Cardiovasc Res. 2019;115(14):1946-1947.
[35] HANAN M, SIMCHOVITZ A, YAYON N, et al. A Parkinson's disease CircRNAs Resource reveals a link between circSLC8A1 and oxidative stress. EMBO Mol Med. 2020;12(11):e13551.
[36] CHENG Q, CAO X, XUE L, et al. CircPRKCI-miR-545/589-E2F7 axis dysregulation mediates hydrogen peroxide-induced neuronal cell injury. Biochem Biophys Res Commun. 2019;514(2):428-435.
[37] ZHAO H, CHEN Z, XIE LJ, et al. Suppression of TLR4/NF-κB Signaling Pathway Improves Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. Mol Neurobiol. 2018;55(5):4311-4319.
[38] DENG W, CHEN K, LIU S, et al. Silencing circular ANRIL protects HK-2 cells from lipopolysaccharide-induced inflammatory injury through up-regulating microRNA-9. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2019;47(1): 3478-3484.
[39] 韩梅 . 非编码环 RNA 与血管疾病 [C]. 中国生物化学与分子生物学会 2019 年全国学术会议暨学会成立四十周年 , 中国山西太原 , F, 2019:40
[40] TIAN DS, QIN C, ZHOU LQ, et al. FSAP aggravated endothelial dysfunction and neurological deficits in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):6.
[41] LI J, WANG J, WANG Z. Circ_0006768 upregulation attenuates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced human brain microvascular endothelial cell injuries by upregulating VEZF1 via miR-222-3p inhibition. Metab Brain Dis. 2021;36(8):2521-2534.
[42] YU H, PAN Y, DAI M, et al. Circ_0003423 Alleviates ox-LDL-Induced Human Brain Microvascular Endothelial Cell Injury via the miR-589-5p/TET2 Network. Neurochem Res. 2021;46(11):2885-2896.
[43] BAI X, LIU X, WU H, et al. CircFUNDC1 knockdown alleviates oxygen-glucose deprivation-induced human brain microvascular endothelial cell injuries by inhibiting PTEN via miR-375. Neurosci Lett. 2022;770: 136381.
[44] NIAN K, HARDING IC, HERMAN IM, et al. Blood-Brain Barrier Damage in Ischemic Stroke and Its Regulation by Endothelial Mechanotransduction. Front Physiol. 2020;11:605398.
[45] 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 Neurosci. 2018;38(1):32-50.
[46] WU L, XU H, ZHANG W, et al. Circular RNA circCCDC9 alleviates ischaemic stroke ischaemia/reperfusion injury via the Notch pathway. J Cell Mol Med. 2020;24(24):14152-14159.
[47] YANG Z, HUANG C, WEN X, et al. Circular RNA circ-FoxO3 attenuates blood-brain barrier damage by inducing autophagy during ischemia/reperfusion. Mol Ther. 2022;30(3):1275-1287.
[48] YANG R, CHEN J, XU B, et al. circ_2858 Helps Blood-Brain Barrier Disruption by Increasing VEGFA via Sponging miR-93-5p during Meningitis. Mol Ther Nucleic Acids. 2020;22:708-721.

(责任编辑：ZN，ZJP)