

环状 RNA 在内分泌与代谢疾病中的研究进展

严海燕¹, 习 阳², 麦一峰^{1*}

(1. 宁波大学 医学院附属医院 315020; 2. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 环状 RNA 是一种新兴的具有闭合环状结构的内源性非编码 RNA, 主要由前体 RNA 通过可变剪切加工形成的闭合环状 RNA 分子, 不具有 5'端帽子和 3'端 polyA 尾巴结构。目前研究认为环状 RNA 具有丰度显著增高、结构稳定、发育阶段特异性表达和物种间保守性等特征, 说明 circRNA 在基因表达方面有重要的调控作用。近年来, 研究发现 circRNA 在肿瘤、糖尿病、非酒精性脂肪肝、心血管系统疾病以及神经紊乱等疾病的发生发展中起着重要的作用, 尤其在内分泌与代谢疾病的发生发展中扮演了重要角色。因此环状 RNA 作为新的生物标志物, 为疾病的诊断和治疗提供了新的思路。本文对环状 RNA 的结构功能与内分泌代谢疾病的关联以及其潜在临床价值进行了综述。

关键词: 环状 RNA; 非编码 RNA; 内分泌与代谢疾病; 生物标志物

中图分类号: R58

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2018) 06-0115-06

近年来, 人们对非编码 RNA 在各种疾病中的发病机制做了大量的研究, 由于其表达的特异性和调控的复杂性^[1], 以及在疾病发生中的重要作用, 非编码 RNA 已成为目前的研究热点之一^[2-3]。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一种非编码 RNA。1971 年在马铃薯纺锤块茎病的研究中, 发现了单链和闭合的环状 RNA 分子^[4]。1979 年 Hsu 等^[5]在电子显微镜下观察到真核细胞细胞质中有 circRNA 存在。随后几十年, 科学家们陆续在酵母线粒体、丁型肝炎病毒中发现 circRNA, 并在小鼠精子决定基因 *Sry* 中发现环状转录^[6-9]。早期, circRNA 被认为是错误的剪接产物, 因此未引起人们的特别关注。直到近几年, 随着高通量测序技术和计算机技术的发展, 科学家们对 circRNA 进行了更深入的研究。2012 年 Salzman 等^[10]通过转录组测序技术(RNA Sequencing, RNA-Seq)首次报道了约 80 个 circRNA。随后大量的 circRNA 分子被相继发现。Salzman 等^[10]在人类成纤维细胞中检测出高达 25 000 多种 circRNA; 而 Memczak 等^[11]通过 RNA-seq 数据, 结合人白细胞数据库, 鉴定出 1 950 种人

类 circRNA、1 903 种小鼠 circRNA (其中 81 种与人类 circRNA 相同)和 724 种线虫 circRNA。有研究报道^[12-14], circRNA 与肿瘤、病毒性肝炎、心血管相关疾病、神经系统疾病等多种疾病密切相关。如 hsa_circ_000069 有可能是结直肠癌的一类新的诊断标志物^[15]。Jarimova 等^[16]认为基因 *ANRIL* 能直接影响激酶 CDK4, 从而促进血管重构, 防止内膜增生, 延缓动脉粥样硬化的形成。在内分泌与代谢领域, circRNA 主要与糖尿病及其并发症、脂肪肝以及甲状腺癌等密切相关。目前这类成果数量不多, 但研究热潮已然升起。

本文介绍了 circRNA 的结构和功能, 总结了近年来 circRNA 在内分泌代谢相关领域取得的主要研究成果, 并对后续研究提出了设想。

1 circRNA 的结构与功能

1.1 circRNA 结构

circRNA 是一类没有 5'端和 3'端, 没有多聚 A 尾结构, 且以共价键形成的闭合环形结构的非编码 RNA 分子。circRNA 是由非经典剪接方式进行反

收稿日期: 2018-03-28.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金 (81700436)。

第一作者: 严海燕 (1982—), 女, 浙江宁波人, 主治医师, 主要研究方向: 内分泌与代谢。E-mail: viven_yan0627@sina.cn

*通信作者: 麦一峰 (1963—), 男, 浙江宁波人, 主任医师, 主要研究方向: 内分泌与心血管。E-mail: 27544559@qq.com

向剪接而形成。由于其环状结构, 所以不易被核酸外切酶 RNaseR 降解, 比线性 RNA 更稳定, 因此 circRNA 广泛存在于生物体内^[17]。

1.2 circRNA 功能

circRNA 功能主要有: (1)顺式调控亲本基因表达。一方面, circRNA 可与 RNA 结合蛋白结合影响亲本基因 mRNA 的表达; 另一方面, circRNA 在形成过程中内含子间竞争性互补配对, 可与线性 RNA 之间达成一种平衡, 影响 mRNA 表达, 甚至影响蛋白翻译, 增加了生物转录后调控的复杂性^[18]。(2) circRNA 发挥竞争性内源 RNA(ceRNA)的作用, 吸附微小 RNA(miRNA, miRNA)。有文献报道^[19-21], CDR1 基因起源的 circRNA(ciRS-7)可结合吸附 miR-7, 从而降低 miR-7 的活性, 间接上调 miR-7 相关靶基因的表达。由于 circRNA 的稳定性, 且潜在机体内, 对 microRNA 的吸附力强于线性信使 RNA(mRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)^[22-24](图 1)。

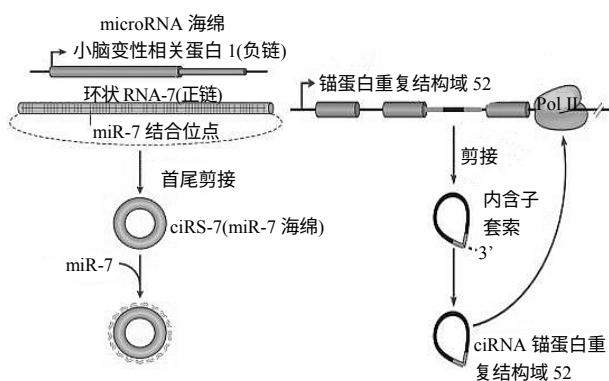


图1 circRNA 发挥竞争性内源 RNA

图 1 中含内含子序列的环状 RNA (ciRNA、EIciRNA) 一般常驻细胞核内, 调节基因的转录。有一个典型案例: 来源于 ANKRD52 基因第 2 个内含子区域的 circRNA、ciRNA 锚蛋白重复结构域 52 (ciANKRD52) 依赖于和该基因共同的 RNA 序列, 以避免与内含子套索脱支。ciANKRD52 主要在细胞核中积累, 并促进 RNA 聚合酶 II (RNAPol II) 对 ANKRD52 基因的转录。

2 circRNA 与内分泌及代谢性疾病

糖尿病和甲状腺功能紊乱是成人中最常见的一种内分泌疾病^[25-27], 而脂肪肝与代谢综合征的关系十分密切, 随着人类生活质量的改善, 发病率逐年上升^[28-31]。

2.1 circRNA 与糖尿病及其并发症

2.1.1 circRNA 与糖尿病

根据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)统计^[32], 全球有近 4.1 亿糖尿病患者, 其中 46.5% 未被诊断。到 2040 年, 糖尿病患者的数量可能增加到 6.42 亿。2 型糖尿病(T2DM)晚期, 患者通常会出现各种并发症, 因此迫切需要早期诊断和干预。然而, 目前的诊断方法对 T2DM 的早期诊断存在很多不足。为改善这种状况, 研究人员利用稳态模型^[33], 研究了胰岛素抵抗、 β 细胞功能、胰岛素敏感性和空腹胰岛素等对 T2DM 诊断的价值, 试图发现早期 T2DM 的新指标, 探索基因变异与早发 T2DM 之间的关联^[34-35]。circRNA 是一种新的高度敏感的生物标志物, 具有巨大的价值。Zhao 等^[36]研究发现, hsa_circ_0054633 对糖尿病前期和 T2DM 诊断的曲线下面积 (Area Under Curves, AUCs) 分别为 0.747 (0.589~0.906, $P=0.007$) 和 0.72 (0.562~0.878, $P=0.017$), 提示 hsa_circ_0054633 在临床实践中有可能被用作糖尿病前期和 T2DM 的诊断生物标志物 (前期的 AUC 值大于 DM 期值)。T2DM 的发生发展复杂, 影响因素众多, 目前糖尿病的早期诊断存有很多不足, 而 hsa_circ_0054633 在糖尿病前期和 T2DM 中的表达差异, 在临床上有可能被用作诊断两者的生物标志物, 这在 T2DM 早期诊断及糖尿病发生发展机制研究中有重要作用。

Stoll 等^[37]发现, circRNA 是 β 细胞活动的新调控因子, 并提示在糖尿病发生时这种新型非编码 RNA 参与了 β 细胞的功能失调。circHIPK3 和 ciRS-7/CDR1as 在胰岛中存在, 但在糖尿病模式鼠的 db/db 小鼠 (Obesity Zucker Rat) 胰岛中表达减少。模拟野生型动物胰岛的减少会导致胰岛素分泌受损及 β 细胞增殖减少。胰岛素释放减少是因为 ciRS-7 表达下调, 而不是胰岛素含量减少, 这证实了 Xu 等^[38]的观察。另外, circHIPK3 是胰岛中最丰富的 RNA 之一, 起源 Hipk3 的 exon 2, 且在 2 型糖尿病患者胰岛中表达明显^[39]。Shojima 等^[40]研究发现, 在 Hipk3/小鼠中葡萄糖刺激后的胰岛素分泌和含量均会减少。circHIPK3 来源于 Hipk3 的一个外显子序列, 所以 Hipk3/小鼠的表型至少在一定程度上与 circHIPK3 的缺失有关, 而线性 Hipk3 的缺失也可能间接导致 circHIPK3 水平的下降。ciRS-7 和 circHIPK3 有助于

调节基本的 β 细胞活动,并在糖尿病模型中表达水平明显改变,表明其可能与该疾病的发展有关。ciRS-7和circHIPK3有助于调节基本的 β 细胞活动,并在糖尿病模型中出现表达水平的改变,表明其可能与该疾病的发展有关。对这些新发现的RNA作用的理解,将有助于揭示糖尿病导致细胞衰竭的机制,并可能有助于提出新的预防或治疗这种常见代谢紊乱的策略。

2.1.2 circRNA 与糖尿病并发症

糖尿病并发症可以分为大血管并发症、微血管并发症以及神经并发症等。微血管并发症如肾病、视网膜病、神经病变等;大血管并发症,包括缺血性心脏病、周围血管疾病和脑血管疾病;神经并发症如糖尿病足、周围神经病变、植物神经功能紊乱等^[41-47]。因为circRNA和糖尿病并发症相关的研究报告很少,因此以其中一种并发症为例,阐述目前circRNA在糖尿病并发症中的研究进展。

糖尿病性视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病的主要慢性并发症之一,目前仍是全球视力下降和失明的主要原因。DR的发病机制已被广泛研究。视网膜微血管功能障碍(包括视网膜非灌注、血管通畅性、视网膜新生血管化)和神经再生(包括神经细胞凋亡和神经胶质功能障碍)都与DR的发病机制有关^[48]。Zhang等^[49]研究发现,hsa_circ_0005015表达在糖尿病视网膜膜中显著上调, circ_0005015表达下调在48h后显著降低了人视网膜血管内皮细胞(Human Retinal Vascular Endothelial Cells, HRVEC)增殖。circ_0005015作为miR-519d-3p海绵,抑制miR-519d-3p活性,导致MMP-2、XIAP和STAT3的表达增加。miR-519d-3p在细胞生长、增殖和迁移中发挥重要作用,目标是基质金属蛋白酶(MMP)-2、STAT3或XIAP基因。17-19miR-519d-3p模拟转染MMP-2、STAT3和XIAP表达在HRVECs 48h后转染。miR-519d-3p模拟转染在48h转染后显著降低了HRVEC增殖,并在24h内抑制了HRVECs在体外的迁移和形成,提示miR-519d-3p过压可以模拟circ_0005015对HRVEC功能的抑制作用。综上所述, circ_0005015作为一种很有前途的生物标志物,可用于预后和诊断,且可促进视网膜内皮血管生成功能^[49]。在以后研究中,需要探查circRNA表达与不同阶段的

DR进展之间的相关性。在体内和体外研究也需要阐明环状RNA介导的DR的发病机制。在临床实践中可以在分子生物水平上诊断和治疗DR。

2.2 circRNA 与脂肪肝

非酒精性脂肪肝目前被认为是代谢综合征的肝脏组成部分,因为其特征可以通过一些代谢紊乱来解释,如肥胖、炎症、胰岛素抵抗和T2DM^[50]。流行病学数据显示,非酒精性脂肪肝(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)和T2DM经常相互关联。在T2DM患者中,NAFLD的患病率超过70%,而NAFLD的出现往往先于T2DM的发展。

Guo等^[51]研究发现, circRNA的基因组异常调节与肝脂肪变性有关。circRNA_021412/miR-1972/LPIN1信号可能是影响circRNA相关脂肪酸代谢紊乱的关键因素,导致脂肪生成增加。同时发现, circRNA_0046366能通过PPAR信号的正常化来抑制肝细胞脂肪变性。生物信息学和功能分析的结果表明, circRNA_0046366是一种miR-34a特异性拮抗剂。由于其具有多靶点的特性,miR-34在竞争性结合的基础上促进了与脂肪相关的miRNA/mRNA相互作用的一种拮抗作用^[42-54]。miR-34a是circRNA_0046366的唯一靶点,在肝细胞脂质代谢障碍中起关键作用。circRNA_0046366表达与肝细胞TG水平呈负相关,在肝细胞脂肪变性的发生中起重要作用。失调的circRNA_0046366/miR-34a/PPAR α 信号可能是一个新颖的表观遗传机制是肝细胞脂肪变性的基础,所以circRNA_0046366是治疗肝脂肪变性的潜在靶点^[55]。环状RNA的基因组异常调节与肝脂肪变性有关^[43]。转录调控是其作用特征,并被建议调节代谢途径。circRNA_021412/miR-1972/LPIN1信号可能是影响circRNA相关脂肪酸代谢紊乱的关键因素,其结果是细胞的脂肪生成。

2.3 circRNA 与甲状腺癌

circRNA已被证实与肿瘤的发生发展有着密切的联系,在几种人类癌症中表现出了失调的表达。乳头状甲状腺癌肿瘤(约占甲状腺恶性肿瘤的80%)是由位于甲状腺上皮层的滤泡细胞所衍生^[56]。Peng等^[57]研究发现,在乳头状甲状腺癌肿瘤中发现circRNA(hsa_circRNA_100395)下调,显示了与2种癌症相关的miRNAs(miR-141-3p和miR-200a-3p)的交互潜力,从中发现一些与癌症相关的基因,

这些基因可能是在乳头状甲状腺癌(Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)肿瘤中被失调的 hsa_circRNA_100395/miR-141-3p/miR-200a-3p 轴的靶点。这些发现表明, circRNA 失调可能在乳头状甲状腺癌的发病机制中起作用, 而且几个关键的 circRNA 可能会作为 PTC 的候选生物标记物。环状 RNA 可能在肿瘤的发生发展以及侵袭转移中发挥重要作用^[16,58-59]。此外, 生物信息学分析表明, hsa_circRNA_100395/miR-141-3p/miR-200a-3p 轴可能参与了乳头状甲状腺癌的发病。circRNA 在乳头状甲状腺癌中的表达特异性有望成为早期诊断的生物标记物, 可为分子靶向治疗提供靶点。

3 结语

circRNA 比其他线形非编码 RNA 更具有稳定性, 且高度保守, 在生物体内大量存在, 在细胞、组织以及发育阶段均有特异性的表达。目前 circRNA 已成为分子生物研究的热点之一, 它的各种生物功能都将预示其有成为新型生物标志物的极大潜力^[60-61]。circRNA 在肿瘤、血液系统、神经系统、心血管系统、内分泌系统疾病的发生发展中起着重要作用。目前在内分泌与代谢疾病中关于 circRNA 的功能研究相对较少, 尤其在糖尿病并发症方面有广阔的探索空间, 比如糖尿病神经病变, 目前缺乏明确的客观诊断标准, circRNA 是否参与其发病机制, 是否可以成为糖尿病神经病变的客观诊断标准有待进一步研究。circRNA 仍有很多未知领域值得探索, 相信在不久的将来, 会有大量的 circRNA 及其功能被发现和利用。

参考文献:

- [1] Szabo L, Salzman J. Detecting circular RNAs: Bioinformatic and experimental challenges[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2016, 17(11):679-692.
- [2] 夏世金, 高文, 胡明冬, 等. 环状 RNA 的研究现状及展望[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2014(6):670-673.
- [3] 孙晓远, 吴学玲. 环状 RNA 与肿瘤的研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2018, 11(1):114-117.
- [4] Sanger H L, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1976, 73(11):3852-3856.
- [5] Hsu M T, Coca-Prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells[J]. *Nature*, 1979, 280(5720):339-340.
- [6] Arnberg A C, van Ommen G J, Grivell L A, et al. Some yeast mitochondrial RNAs are circular[J]. *Cell*, 1980, 19(2):313-319.
- [7] 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.
- [8] Capel B, Swain A, Nicolis S, et al. Circular transcripts of the testis-determining gene *Sry* in adult mouse testis[J]. *Cell*, 1993, 73(5):1019-1030.
- [9] Cocquerelle C, Mascrez B, Hetuin D, et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules[J]. *FASEB J*, 1993, 7(1):155-160.
- [10] Salzman J, Gawad C, Wang P L, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[EB/OL]. [2018-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22319583>.
- [11] Memczak S, Papavasileiou P, Peters O, et al. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in human blood[EB/OL]. [2018-01-10]. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1030.5012&rep=rep1&type=pdf>.
- [12] Hansen T B, Kjems J, Damgaard C K. Circular RNA and miR-7 in cancer[J]. *Cancer Research*, 2013, 73(18):5609-5612.
- [13] Peng L, Yuan X Q, Li G C. The emerging landscape of circular RNA ciRS-7 in cancer (Review)[J]. *Oncology Reports*, 2015, 33(6):2669-2674.
- [14] Li J, Yang J, Zhou P, et al. Circular RNAs in cancer: Novel insights into origins, properties, functions and implications[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(2):472-480.
- [15] Guo J N, Li J, Zhu C L, et al. Comprehensive profile of differentially expressed circular RNAs reveals that hsa_circ_0000069 is upregulated and promotes cell proliferation, migration, and invasion in colorectal cancer[J]. *Oncotargets Therapy*, 2016, 9:7451-7458.
- [16] Jarinova O, Stewart A F, Roberts R, et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology*, 2009, 29(10):1671-1677.
- [17] Qu S, Yang X, Li X, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs[J]. *Cancer Letters*, 2015, 365(2):141-148.
- [18] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2015, 22(3):256-264.

- [19] Wang Y, Liu J, Liu C, et al. MicroRNA-7 regulates the mTOR pathway and proliferation in adult pancreatic beta-cells[J]. *Diabetes*, 2013, 62(3):887-895.
- [20] Latreille M, Hausser J, Stutzer I, et al. MicroRNA-7a regulates pancreatic beta cell function[J]. *Journal Clinical Investigation*, 2014, 124(6):2722-2735.
- [21] Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):384-388.
- [22] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti N R, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing [J]. *Molecular Cell*, 2014, 56(1):55-66.
- [23] 高嘉良, 陈光, 何浩强, 等. 环状 RNA: 人类疾病研究的新领域[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(3):457-462.
- [24] 方珂, 陆付耳. 糖尿病与甲状腺疾病密切相关的病理生理基础[J]. *医学综述*, 2016, 22(5):950-954.
- [25] 钱荣立. 内分泌疾病专题讲座(第九讲 糖尿病)[J]. *中级医刊*, 1990(10):7-10.
- [26] 孔受天. 糖尿病, 一种双重性内分泌疾病[J]. *国外医学(内科学分册)*, 1979(12):567-568.
- [27] 娜日苏, 包纳日斯. 非酒精性脂肪肝的发病机制与流行病学研究进展[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(3):39-40.
- [28] 许嘉, 巴蕾, 吴文仓, 等. 脂肪肝的流行病学研究进展 [J]. *慢性病学杂志*, 2013, 14(7):539-542.
- [29] 徐林发, 祝华君, 叶林军, 等. 成年人脂肪肝与代谢综合征关系[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(6):764-765.
- [30] 张华捷, 庄辉, 刘学恩. 脂肪肝的流行病学研究进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004(7):84-86.
- [31] Rahelic D. 7th edition of IDF diabetes atlas: Call for immediate action[J]. *Lijec Vjesn*, 2016, 138(1/2):57-58.
- [32] Ogurtova K, da Rocha F J D, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [33] Ghasemi A, Tohidi M, Derakhshan A, et al. Cut-off points of homeostasis model assessment of insulin resistance, beta-cell function, and fasting serum insulin to identify future type 2 diabetes: Tehran lipid and glucose study[J]. *Acta Diabetologica*, 2015, 52(5):905-915.
- [34] Zaccardi F, Kurl S, Pitocco D, et al. Serum fructosamine and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-age Finnish men: A 23-year population-based prospective study[J]. *Acta Diabetologica*, 2015, 52(1):161-166.
- [35] Chidambaram M, Liju S, Saboo B, et al. Replication of genome-wide association signals in Asian Indians with early-onset type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetologica*, 2016, 53(6):915-923.
- [36] Zhao Z, Li X, Jian D, et al. Hsa_circ_0054633 in peripheral blood can be used as a diagnostic biomarker of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetologica*, 2017, 54(3):237-245.
- [37] Stoll L, Sobel J, Rodriguez-Trejo A, et al. Circular RNAs as novel regulators of beta-cell functions in normal and disease conditions[J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 9:69-83.
- [38] Xu H, Guo S, Li W, et al. The circular RNA Cdr1as, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells[EB/OL]. [2018-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211738>.
- [39] Locke J M, da Silva X G, Dawe H R, et al. Increased expression of miR-187 in human islets from individuals with type 2 diabetes is associated with reduced glucose-stimulated insulin secretion[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(1): 122-128.
- [40] Shojima N, Hara K, Fujita H, et al. Depletion of homeodomain-interacting protein kinase 3 impairs insulin secretion and glucose tolerance in mice[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(12):3318-3330.
- [41] Daehn I S. Glomerular endothelial cells stress and cross-talk with podocytes in the development of diabetic kidney disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5:76.
- [42] Wong F N, Chua K H, Tan J, et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease: The impacts on enzymatic antioxidants and soluble RAGE [EB/OL]. [2018-01-10]. <https://pdfs.semanticscholar.org/5509>.
- [43] Dekkers C C J, Gansevoort R T, Heerspink H J L. New diabetes therapies and diabetic kidney disease progression: The role of SGLT-2 inhibitors[J]. *Current Diabetes Reports*, 2018, 18(5):27.
- [44] Aroor A R, Manrique-Acevedo C, DeMarco V G. The role of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in management of cardiovascular disease in diabetes; focus on linagliptin[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):59.
- [45] Gulsin G S, Swarbrick D J, Hunt W H, et al. Relation of aortic stiffness to left ventricular remodelling in younger adults with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2018, 67(7): 1395-1400.
- [46] Lee M Y, Hsiao P J, Huang J C, et al. Association between metabolic syndrome and microvascular and macro-vascular disease in type 2 diabetic mellitus[J]. *American Journal of the Medical Sciences*, 2018, 355(4):342-349.
- [47] Suades R, Cosentino F, Badimon L. Glucose-lowering treatment in cardiovascular and peripheral artery disease [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2018, 39:86-98.

- [48] Crawford T N, Alfaro D V, Kerrison J B, et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis[J]. *Current Diabetes Reviews*, 2009, 5(1):8-13.
- [49] Zhang S J, Chen X, Li C P, et al. Identification and characterization of circular rnas as a new class of putative biomarkers in diabetes retinopathy[J]. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 2017, 58(14):6500-6509.
- [50] Guo J, Zhou Y, Cheng Y, et al. Metformin-induced changes of the coding transcriptome and non-coding RNAs in the livers of non-alcoholic fatty liver disease mice[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 45(4):1487-1505.
- [51] Guo X Y, He C X, Wang Y Q, et al. Circular RNA profiling and bioinformatic modeling identify its regulatory role in hepatic steatosis[EB/OL]. [2018-01-10]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/5936171/abs/>.
- [52] Li W Q, Chen C, Xu M D, et al. The rno-miR-34 family is upregulated and targets ACSL1 in dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats[J]. *FEBS J*, 2011, 278(9):1522-1532.
- [53] Koufaris C, Wright J, Currie R A, et al. Hepatic micro RNA profiles offer predictive and mechanistic insights after exposure to genotoxic and epigenetic hepatocarcinogens[J]. *Toxicol Sci*, 2012, 128(2):532-543.
- [54] Pok S, Wen V, Shackel N, et al. Cyclin E facilitates dysplastic hepatocytes to bypass G1/S checkpoint in hepatocarcinogenesis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(9):1545-1554.
- [55] Guo X Y, Sun F, Chen J N, et al. circRNA_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(3):323-337.
- [56] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma [J]. *Cell*, 2014, 159(3):676-690.
- [57] Peng N, Shi L, Zhang Q, et al. Microarray profiling of circular RNAs in human papillary thyroid carcinoma [EB/OL]. [2018-01-10]. <https://pdfs.semanticscholar.org/4641/6c085945dc19636afc85a6d4eebbef20dd15.pdf>.
- [58] Yao Z, Luo J, Hu K, et al. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(4):422-437.
- [59] Xin Z, Ma Q, Ren S, et al. The understanding of circular RNAs as special triggers in carcinogenesis[J]. *Brief Funct Genomics*, 2017, 16(2):80-86.
- [60] 陈拥华, 李程, 谭春路, 等. 环状 RNA 与疾病的关联及其潜在的临床价值[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(1):133-137.
- [61] 许胜, 周露珂, 王昆, 等. 环状 RNA 及其作为疾病标志物的潜能[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(2):117-128.

The role of circRNAs in endocrine and metabolic diseases

YAN Hai-yan¹, XI Yang², MAI Yi-feng^{1*}

(1.The Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Ningbo 315020, China;

2.Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: circRNA is an emerging endogenous noncoding RNA with a closed ring structure. A closed circular RNA molecule, which is mainly composed of precursor RNA through variable shear processing, does not have a 5' end cap and 3' end poly A tail structure. The circular RNA has a significantly higher abundance, stable structure, specific expression of developmental stages and conservative characteristics between species. It indicates that circRNAs play an important role in regulating gene expression. In recent years, emerging evidences indicate that circRNAs involve in a wide range of diseases, including cancer, diabetes, non-alcoholic fatty hepatitis, cardiovascular system diseases and neurological disorders. As a new biomarker, circRNAs provide a new approach for the diagnosis and treatment of diseases. This paper reviews the structure function of circRNAs, the association with endocrine metabolic diseases and the potential clinical value.

Key words: circRNA; non-coding RNA; endocrine and metabolic disease; biomarker

(责任编辑 史小丽)