

本文引用:张 仪,刘 洋,南俞彤,李昊楠,苏友贤,陈 聪. 环状 RNA 调控缺血再灌注后心肌细胞损伤方式及中医药干预研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(9): 1574–1580.

环状 RNA 调控缺血再灌注后心肌细胞损伤方式及中医药干预研究进展

张 仪,刘 洋,南俞彤,李昊楠,苏友贤,陈 聪*
(湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

〔摘要〕 再灌注损伤是缺血性心脏病恢复供血后,最常见的病理表现之一,多种细胞损伤方式参与其中。通过研究环状 RNA 分子在心血管疾病中的相关文献,以环状 RNA 调控心肌缺血再灌注损伤后自噬、凋亡、焦亡等不同细胞损伤方式为切入点,就环状 RNA 在心肌缺血再灌注中的作用及中医药干预作一综述,探讨中医药与环状 RNA 在缺血再灌注后心肌细胞中的关系,并明确环状 RNA 这类生物分子作为心肌缺血再灌注损伤临床治疗潜在靶点的可能性,并为后续研究提供新思路。

〔关键词〕 心肌缺血再灌注损伤;环状 RNA;中医药

〔中图分类号〕R256.2 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.09.027

Research progress in circRNA regulation of cardiomyocyte injury after ischemia-reperfusion and intervention of traditional Chinese medicine

ZHANG Yi, LIU Yang, NAN Yutong, LI Haonan, SU Youxian, CHEN Cong*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Reperfusion injury is one of the most common pathologic manifestations after the blood supply is restored from ischemic heart disease, and a variety of cell damage modes are involved. By studying the related literature of circRNA molecules in cardiovascular diseases, we took the regulation of circRNA in different cell injury modes such as autophagy, apoptosis, and pyroptosis after myocardial ischemia-reperfusion injury as the entry point, and analyzed the role of circRNA in myocardial ischemia-reperfusion and the intervention of traditional Chinese medicine. We discussed the relationship between traditional Chinese medicine and circRNA in myocardial cells after ischemia-reperfusion, and clarified the possibility of biological molecules such as circRNA as potential targets for clinical treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury, aiming to provide new ideas for subsequent research.

〔Keywords〕 myocardial ischemia-reperfusion injury; circRNA; traditional Chinese medicine

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)是指心肌组织在缺血/缺氧基础上恢复血液灌注后,再灌注诱导和加重组织损伤、坏死的现象^[1]。临床上对于冠状动脉粥样硬化性心脏病患者,多使用溶栓药物或创伤性手术操作,如冠状动脉旁路移植术、经皮冠状动脉介入治疗等,快速

恢复冠脉灌注,改善患者预后并有效延长患者生存时间,然而无论使用什么方式实现冠脉血流的再灌注,仍有部分患者恢复心脏冠脉血供后,出现心功能的进一步损伤甚至合并心律失常等其他并发症,这意味着缺血再灌注后心肌细胞仍有发生二次损伤的可能。基于临床病例及实验室研究^[2-3],MIRI 的发

〔收稿日期〕2022-03-16

〔基金项目〕湖南省卫生健康委员会科研计划项目(202202084742);湖南省教育厅科学研究项目(20C1392);宁夏自治区重点研发项目(2020BFH02003);湖南中医药大学科研基金重点项目(2021XJJ003);湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(20191667)。

〔第一作者〕张 仪,女,硕士研究生,研究方向:中医内科学。

〔通信作者〕* 陈 聪,女,硕士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:50634383@qq.com。

生可导致冠状动脉旁路移植术和经皮冠状动脉介入治疗术后心血管恶性事件发生的风险增加已成为共识,干预再灌注心肌细胞的生化反应,阻断MIRI的相关通路可有效减少不良事件的发生。然而,参与MIRI的病理通路繁多。目前,已有大量研究证实缺血再灌注后心肌细胞可由细胞凋亡、自噬、线粒体途径等多种方式介导细胞损伤,导致心律失常、心肌抑顿、微血管阻碍等心脏功能障碍,但其确切的病理生理机制及可应用于临床的干预途径仍是目前众多研究者及临床工作者关注的焦点^[4-5]。中医药保护缺血再灌注损伤心肌细胞明确有效^[6-7],且与凋亡、自噬、细胞焦亡通路关系密切,但微观调控机制尚待深度挖掘,而环状RNA(circular RNA, circRNA)有作为微观调控分子潜力。

作为备受瞩目的新兴研究热点,研究表明, circRNA可作为信号分子广泛参与缺血再灌注后心肌细胞内各种重要生命活动的调控^[8],并与MIRI的发生发展密切相关,于临床疾病的诊断和治疗具有重要意义。因此,本文就 circRNA在心肌缺血再灌注中的作用及中医药干预机制作一综述,探讨中医药与 circRNA在缺血再灌注后心肌细胞中的关系,明确 circRNA这类生物分子作为MIRI临床治疗潜在靶点的可能性,并为后续研究提供新思路。

1 circRNA的功能及其在心血管相关疾病中的研究现状

非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA)指一类不具备编码转录产生蛋白质功能的RNA,其在分子层面实际应用价值已广为人知,过往数十年,研究人员们的目光集中于线性结构ncRNA的相关领域,学术界对各类线性结构ncRNA的认知已初具系统性。1976年,SANGER等^[9]发现高等植物中的一种单链环状闭合RNA病毒,并将其命名为circRNA,首先提出circRNA的概念。circRNA此后长期被认为是错误剪接产物副产品或一些病毒病原体独有的逃脱内含子套索脱枝的中介物^[10]。近年来因生物信息学技术的快速发展,各种不同结构circRNA在人体中被发现并被证实广泛参与人体的各项生理病理活动, circRNA成为一个引人注目的领域。TEHRANI等^[11]发现,内源性circRNA结构复杂多样且稳定,可参与机体各项病理生理过程,与人类疾病发生发展关系

密切,于临床疾病诊断、治疗具有重要意义,然而它们的生物学作用、定位以及降解过程尚未明确。

1.1 circRNA的构成与功能

与先切除内含子,再选择性连接外显子而形成的具有游离的3'端和5'端线性RNA不同, circRNA是通过“索尾插接”,以外显子或内含子环化的表现模式,依靠共价键将3'端和5'端连接形成的闭环结构^[12]。目前,主流观点认为, circRNA可在人体基因表达中的各个关键环节发挥重要调节功能。例如, circRNA可以与靶微小RNA(microRNA, miRNA)竞争性结合,起到捕捉、支撑、招集miRNA等作用,抑制相应信使RNA(messenger RNA, mRNA)的降解,这被称为circRNA的海绵作用,多见于由外显子组成的circRNA^[13]。其次,某些circRNA包含多种miRNA结合位点^[14],提示circRNA也许掌握并联调节多种miRNA的功能。同时, circRNA在人体中具有转录和剪接调节、蛋白质相互作用的衔接子的作用^[15],而现有的研究水平,对circRNA功能及其在人体中参与生理活动的定位仍无法定义, circRNA也许还有其他功能有待发掘。随着研究的深入,学术界发现circRNA在调控基因表达过程中,可调控、连接各个环节的关键信息分子, circRNA-miRNA-mRNA轴的概念逐渐进入研究者的视野,其在多种疾病中发挥作用,在肿瘤、癌症相关疾病的诊断、治疗中备受重视,而具体相关机制仍需进一步详细补充^[16]。值得注意的是,传统观念里, circRNA因其闭合环状结构被认为不能作为模板直接参与蛋白质的合成,属于ncRNA的一种,然而,ZHOU等^[17]发现,部分circRNA可作为编码模板,参与蛋白质的编码生产。尽管只有一部分circRNA被证实具有内部核糖体进入位点或者原核核糖体连接位点的功能,但也足以说明不能将circRNA直接归类为ncRNA。

1.2 circRNA在心血管相关疾病中研究现状

circRNA在心肌细胞中作为信息分子参与众多生理、病理反应,不同种类的circRNA可启动不同甚至反向的微观变化,但有关分子作用的具体机制及有关证据仍不明确且缺乏统一归纳。circRNA与心血管疾病关系密切,但其在疾病中发挥何种调节作用目前尚无定论,部分研究表明circRNA的表达改善不良事件后的心脏功能^[18],而另一方面,也有研究表明,某些circRNA可加速心功能损伤^[19]。而细胞凋

亡、细胞焦亡、细胞自噬等是 circRNA 参与调控的重要环节, circRNA 已被证实为参与 MIRI 的重要信息分子。此外,相较于经典 RNA 的线性结构,游离的 3'端和 5'端的缺失,使得 circRNA 无法被 RNA 核酸外切酶识别结合切割降解,同时共价闭合环状结构性质也更加稳定^[20],使得 circRNA 在心血管疾病的病理、生理过程中具有相对其他分子更强的稳定性及特异性,可能成为潜在的心血管疾病诊断标志物。因此,进一步挖掘二者之间的关联性、与分子机制或可为临床心血管疾病的治疗、诊断与预测提供新思路。

2 circRNA 与缺血再灌注后心肌细胞的关系

MIRI 的发生,是由于缺血再灌注后心肌细胞中线粒体生物能的异常激活、炎症的过度发生、活化氧异常活化等病理状态最终介导心肌细胞自噬、焦亡、凋亡等损伤通路的激活^[21-22],心肌细胞正常生理结构破坏所致,而 circRNA 被证实可干预有关通路。

2.1 circRNA 可通过自噬调控缺血再灌注心肌细胞的死亡

自噬是细胞内成分自我溶解的过程,自噬发生时,细胞自身无法继续利用的物质或正常功能受损的细胞器被双膜结构的自噬囊泡包裹,随后被送至溶酶体或液泡中进行降解和再循环,从而完成细胞内结构物质的更新^[23]。一般来说,自噬的发生有助于心肌维持正常生理活动的动态平衡,抑制细胞自噬的发生会加重病理因素下心肌细胞的损伤,而相对的在某些极端条件下,自噬功能的缺失可保护心肌细胞,而自噬的启动会加速心肌细胞死亡的发生^[24]。同时也有研究证实,自噬的发生可通过激活细胞凋亡、焦亡的上游信号,介导细胞的死亡^[25-26]。因此,自噬既是细胞死亡的方式,也存在作为细胞选择死亡方式的岔路口的可能性。

circRNA 作为自噬的潜在调节剂,在心肌细胞自噬中调控作用的研究仍处于初窥门径的状态。不同种类,不同阶段, circRNA 所扮演的角色尚未有定论。在缺血/再灌注的不同阶段,同一种 circRNA 的调控下发生的自噬,对心肌细胞的死亡呈现出不同甚至相反的影响。LI 等^[27]研究证明,缺血后的心肌细胞中, circPAN3 表达升高可通过 miR-221/FoxO3/ATG7 轴抑制自噬的发生,从而促进心肌纤维化,加

速心肌细胞的死亡。但在 ZHANG 等^[28]的研究中发现,在心肌 MIRI 小鼠模型中 circPAN3 的表达水平与自噬泡的产生量呈现负相关,这是由于 circPAN3 通过 miR-421/Pink1 轴介导自噬抑制,并减轻心肌细胞的细胞凋亡,减少心肌梗死面积,同时 circRNA 对调控细胞自噬的过程,往往与细胞凋亡关系密切。目前,仍有不同 circRNA 被证实参与 MIRI 的调控防治。

2.2 circRNA 介导细胞凋亡调控 MIRI 心肌细胞

凋亡是一种依赖 Caspase 的调节性细胞死亡,在体内发生受基因调节且过程高度有序^[29]。在缺血再灌注后,凋亡在心脏各种组织中的启动被认为是 MIRI 发作的重要微观因素。在损伤发生严重时,心肌细胞正常结构被破坏产生的物质及信息分子刺激细胞,激活凋亡诱导心肌细胞结构的进一步崩坏,这个类似于正反馈的过程加重了细胞的不可逆损伤^[30]。除了能直接在心肌细胞中启动造成其不可逆死亡的病理特性外,研究表明,在非心肌细胞如上皮细胞中,凋亡的发生也是缺血再灌注后心肌细胞损伤的原因之一^[31]。近年来通过大量的研究,已经逐渐明确凋亡发生的信号途径,这些信号途径被分为内源性和外源性^[32],并证明敲除凋亡相关基因、抑制某些蛋白的产生有助于减少心肌细胞的损伤,从基因表达的微观层面抑制凋亡的发生是治疗 MIRI 的有效途径。

circRNA 干预 MIRI 后心肌细胞的凋亡损伤,其机制可能基于其 miRNA 海绵作用,LI 等^[33]发现, circRNA circNCX1 在 MIRI 的心肌细胞中含量显著增加,而敲除了 circNCX1 基因的小鼠心肌细胞中,促凋亡基因细胞死亡诱导蛋白 1 的表达显著降低,细胞凋亡水平下调, MIRI 损伤明显减缓,其作用价值可能基于 circNCX1 竞争性结合 miR-133a-3p 的 miRNA 海绵作用,而 miR-133a-3p 对细胞死亡诱导蛋白 1 具有抑制活性。BAI 等^[34]研究发现,在 MIRI 心肌细胞中, circHIPK3 可与具有抑制凋亡的 miRNA-124-3p 结合,过表达 circHIPK3 可上调促凋亡的 Bax,而下调抗凋亡的 Bcl-2,促进心肌细胞凋亡。某些 circRNA 也可通过靶向调控相应 miRNA,下调细胞凋亡的发生,达到保护心肌细胞的作用。WANG 等^[35]研究表明, miR-143 在 MIRI 损伤过程中在 circDLGAP4 介导的心肌细胞凋亡中发挥关键作用,其

主要作用可能是通过上调 Bcl-2 的表达水平,改善缺血再灌注后心肌细胞的凋亡。HU 等^[36]在缺氧/复氧诱导的小鼠心肌及 H9C2 细胞中发现缺氧/复氧后 circSAMD4A 水平上调,抑制 circSAMD4A 表达可减少缺氧/复氧诱导的细胞凋亡,circSAMD4A 可通过靶向调控 miR-138-5p 的表达促进缺氧/复氧诱导的体外和体内心肌细胞损伤。

2.3 circRNA 在 MIRI 中介导的细胞焦亡

细胞焦亡是一种通过激活经典的 Caspase-1 依赖性通路,或非经典的 Caspase-4/5/11 通路,由 Gasdermin 家族介导的细胞程序性坏死^[37]。焦亡作为一种裂解性的细胞死亡方式,发生过程伴随一系列级联炎症反应。有研究表明细胞焦亡是心血管炎症的重要触发因素和内源性调节因子^[38]。在 MIRI 中,焦亡被激活并引发炎症,募集大量免疫细胞以促进细胞死亡和组织病理性重塑,明显扩大心肌梗死的面积^[39]。在大量证据证实 circRNA 参与调控人体组织焦亡发生的基础上^[40-41],从遗传信息分子层面对心肌细胞焦亡进行调控或可成为减少 MIRI 中心肌细胞死亡潜在有效手段。

ncRNA 可通过调控细胞焦亡,参与心血管疾病的发生与治疗^[42],其中线性 RNA 的相关研究已初有成果,而 circRNA 在心肌细胞中对细胞焦亡的调控研究尚少。焦亡相关性 circRNA 被证明参与心肌细胞的自我保护机制。YANG 等^[43]发现,焦亡相关性 circRNA hsa-circ-0076631 在糖尿病性心肌细胞中,可通过竞争性结合 miR-214-3p 并抑制其表达,逆转部分 Caspase-1 的激活,抑制心肌细胞焦亡的发生,保护心肌细胞。也有研究证明,参与 MIRI 细胞病理损伤过程的相关 circRNA 在不同的组织细胞中可调控细胞焦亡的水平^[44]。因此,circRNA 是否通过调控细胞焦亡的发生,干预缺血再灌注后的心肌细胞的损伤进程,目前尚不清楚,但不可否认的是其中巨大的拓展空间。

3 circRNA 与中医药在 MIRI 相关细胞死亡的联系

自噬、凋亡、焦亡等细胞死亡方式在 MIRI 中作用的相关研究已确有进展,各类分子通路相互联通构成庞大的生物化学信号网络,其中多种通路被证实可由中医药干预进而防治 MIRI。中医药对于

MIRI 的防治作用已经多项研究证实,且其防治作用可能通过细胞自噬等细胞死亡方式实现^[6-7],而目前已有的研究基础仍缺乏一个泛用性机制,circRNA 与各类蛋白分子表达关联密切,某些特定条件下可直接参与蛋白分子的编码,具有作为核心作用靶点参与中医药防治 MIRI 的潜能。

3.1 circRNA 于中医药现代化研究的意义

相较于现代西药的精准靶点治疗,中医药具有多靶点、多环节、多组分、整体治疗的优势,但这同时意味着复杂繁多的药理作用机制为中医现代化研究带来极大的困难。circRNA 种类多样、结构稳定且广泛存在于人体器官、组织中,在人体基因表达中的各个关键环节发挥重要调节功能从而参与生理、病理活动,是中医药现代化研究的重要研究对象。circRNA 在中医药应用的药理学机制已有初步研究,以 circRNA 为上游信号分子,建立 circRNA-miRNA-mRNA 通路为中医药应用研究重要方法。

XIANG 等^[45]通过 PCR 等技术手段明确生肌化痰中药方治疗糖尿病相关溃疡愈合中 circRNA-miRNA-mRNA 网络的重要作用。YANG 等^[46]将半枝莲-白花蛇舌草药对中的活性成分提取,观测其对乙型肝炎病毒相关肝细胞癌细胞系在体外和体内生长的影响,并进行 RNA 测序,初步构建出半枝莲-白花蛇舌草药对活性成分可干预的肝细胞癌细胞中 circRNA-miRNA-mRNA 网络。CHEN 等^[47]研究发现丹参酮 II A 治疗动脉粥样硬化与其调控炎症关联最为密切,并构建了竞争性内源性 RNA 网络,其中 circ-Tns3、circ-Wdr91 和 circ-Cd84 等 circRNA 作为核心节点启动不同 circRNA-miRNA-mRNA 通路。

3.2 中医药干预 MIRI 与 circRNA 关系

以不同中医理论而立法的中药、方剂可经中医辨证论治针对不同证型的 MIRI 进行防治^[48],其现代药理学机制已多有可靠数据,且细胞自噬、细胞凋亡、细胞焦亡等细胞死亡方式参与其中。以功效将中药进行分类,不同功效的中药在 MIRI 中可启动不同类型的 circRNA,进而在 MIRI 发展过程中起到不同的效果^[49-50],其中以益气活血法最受关注。前期已有研究证明,益气活血法可通过干预细胞自噬等有效保护缺血再灌注损伤心肌细胞^[51]。益气活血法源于中医学气虚血瘀理论,针对气虚血瘀证而立法。中医学认为,气、血是构成人体的基本物质,是人体脏腑组织

器官进行正常生理活动的物质基础,二者分属阴阳,互根互用,气血不和则百病丛生^[52]。不同细胞死亡方式的启动在 MIRI 中可造成不同的后果,这是微观细胞对宏观器官组织的影响,抑制有害细胞死亡方式的启动,抗邪而益气,促进有利细胞死亡的发生,破瘀活血而生新。而最新研究表明,circRNA 或是益气活血中药保护心肌缺血再灌注的重要靶点。

丹参是益气活血法抗 MIRI 的重要研究对象,丹参与 circRNA 的关联性初步进入研究者的视野。研究证实,丹参、丹参提取物、丹参饮可参与调控对 MIRI 的多项病理通路^[53]。JIANG 等^[54]利用基因鉴定总结了参与丹参次级代谢物生物合成的相关 circRNA,而这些 circRNA 在 MIRI 中的具体作用仍需进一步挖掘。具有益气活血、通脉之效的红景天与 MIRI 关联密切。JIN 等^[50]发现,红景天预处理的 Wistar 大鼠心肌细胞中,心肌梗死面积减少的同时,细胞自噬及凋亡被抑制(可被雷帕霉素部分逆转),而 circRNA circ-0000064 的表达被上调,并且这种上调与自噬的抑制有关。补阳还五汤作为益气活血法中药汤剂的代表,对缺血再灌注后心肌细胞具有明确保护作用^[55],而 circRNA-miRNA-mRNA 网络是其保护缺血后脑血管及神经的重要潜在机制^[56]。

4 结语

相较于其他种类的 ncRNA,circRNA 具有更稳定的结构,这意味着 circRNA 在疾病发生发展的微观变化过程中,能提供更强的稳定性及特异性。同时,一些研究证实,心肌细胞发生损伤时,circRNA 水平的波动可影响 miRNA 的表达,而干预细胞内 miRNA 的含量对相关 circRNA 的水平无明显差异^[57]。据此不难推测,circRNA 在心肌细胞的损伤可能处于 miRNA 分子调控通路的上游,同时也有研究证实^[58],circRNA 可通过竞争性结合相关 miRNA 干预 miRNA 表达,进而参与调控多种细胞损伤方式,从而介导心肌组织、内皮组织的生理病理变化减缓或加重心血管疾病。研究发现,除了 miRNA,外泌体也有可能作为 circRNA 的潜在调控靶点^[59],因此,circRNA 当前展现在研究者们眼前的结果或许只是 circRNA 调控 MIRI 后心肌细胞分子机制的冰山一角。相较于其他 ncRNA,circRNA 具有其独特优势:(1)结构稳定;(2)可能处于 miRNA 上游,调控 miRNA 表达;

(3)外泌体也有可能作为 circRNA 的潜在调控靶点。基于此,circRNA 可能成为治疗 MIRI 的潜在靶点,但具体机制及相关 circRNA 种类仍有待发掘、整理及分类。但目前研究仍存在以下问题:通过上调或下调 circRNA 的表达水平,可以调控缺血再灌注后心肌细胞的损伤方式,然而现有的研究基础无法系统地描述其分子机制,调控手段的相关研究也十分有限。中医药因其价格低廉、整体调节和辨证论治等特点,在干预 MIRI 中展示出独特优势,但目前研究才刚刚起步,现有研究中发挥调节 circRNA 干预 MIRI 的中药多为益气活血类。总之,circRNA 在未来的科研发展中,必将成为分子生物学中举足轻重的一环,有必要完善其在心血管疾病中参与的具体分子机制,系统地归纳、总结不同种类 circRNA 在组织细胞中所起的不同作用,并进一步开展中医药与 circRNA 相关研究,丰富中医药临床治疗内涵。

参考文献

- [1] GHAFOURI-FARD S, SHOOREI H, TAHERI M. Non-coding RNAs participate in the ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomedicine and Pharmacotherapie*, 2020, 129: 110419.
- [2] KONIJNENBERG L S F, DAMMAN P, DUNCKER D J, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction [J]. *Cardiovascular Research*, 2020, 116(4): 787-805.
- [3] SUN L Y, GAUDINO M, CHEN R J, et al. Long-term outcomes in patients with severely reduced left ventricular ejection fraction undergoing percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting [J]. *The Journal of the American Medical Association Cardiology*, 2020, 5(6): 631-641.
- [4] XIANG M, LU Y D, XIN L Y, et al. Role of oxidative stress in reperfusion following myocardial ischemia and its treatments [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 6614009.
- [5] WU X, IROEGBU C D, PENG J, et al. Cell death and exosomes regulation after myocardial infarction and ischemia-reperfusion [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 673677.
- [6] 崔健昆,李佳佳,徐泽,等.中医药调控自噬减轻心肌缺血再灌注损伤研究进展[J].*现代中西医结合杂志*,2021,30(29):3297-3301.
- [7] 李冀,王洋洋,胡晓阳,等.中医药干预心肌缺血再灌注损伤研究进展[J].*辽宁中医药大学学报*,2021,23(2):4-7.
- [8] SUN Z Q, YU T T, JIAO Y D, et al. Expression profiles and ontology analysis of circular RNAs in a mouse model of myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 2346369.

- [9] 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.
- [10] ZHOU W Y, CAI Z R, LIU J, et al. Circular RNA: Metabolism, functions and interactions with proteins[J]. Molecular Cancer, 2020, 19(1): 172.
- [11] TEHRANI S S, EBRAHIMI R, AL-E-AHMAD A, et al. Competing endogenous RNAs: Novel network in neurological disorders[J]. Current Medicinal Chemistry, 2021, 28(29): 5983-6010.
- [12] CHEN L L. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2020, 21(8): 475-490.
- [13] HUANG A Q, ZHENG H X, WU Z Y, et al. Circular RNA-protein interactions: Functions, mechanisms, and identification[J]. Theranostics, 2020, 10(8): 3503-3517.
- [14] SHU L, ZHOU C, YUAN X X, et al. MSCFS: Inferring circRNA functional similarity based on multiple data sources [J]. BioMed Central Bioinformatics, 2021, 22(Supplement 10): 371.
- [15] XIAO M S, AI Y X, WILUSZ J E. Biogenesis and functions of circular RNAs come into focus[J]. Trends in Cell Biology, 2020, 30(3): 226-240.
- [16] LIN F, CHEN H W, ZHAO G A, et al. Advances in research on the circRNA-miRNA-mRNA network in coronary heart disease treated with traditional Chinese medicine[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020: 8048691.
- [17] ZHOU X X, ZHAN L Q, HUANG K, et al. The functions and clinical significance of circRNAs in hematological malignancies [J]. Journal of Hematology and Oncology, 2020, 13(1): 138.
- [18] ZHANG Y J, CHEN B. Silencing circ_0062389 alleviates cardiomyocyte apoptosis in heart failure rats via modulating TGF- β 1/Smad3 signaling pathway[J]. Gene, 2021, 766: 145154.
- [19] LIN F, YANG Y M, GUO Q, et al. Analysis of the molecular mechanism of acute coronary syndrome based on circRNA-miRNA network regulation[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020: 1584052.
- [20] BUSA V F, LEUNG A K L. Thrown for a stem loop: How RNA structure impacts circular RNA regulation and function[J]. Methods, 2021, 196: 56-67.
- [21] POPOV S V, MASLOV L N, NARYZHAYAY N V, et al. The role of pyroptosis in ischemic and reperfusion injury of the heart[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2021, 26(6): 562-574.
- [22] XIANG M, LU Y D, XIN L Y, et al. Role of oxidative stress in reperfusion following myocardial ischemia and its treatments[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021: 6614009.
- [23] LI W, HE P C, HUANG Y G, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: Recent research advances[J]. Theranostics, 2021, 11(1): 222-256.
- [24] WU X Q, LIU Z M, YU X Y, et al. Autophagy and cardiac diseases: Therapeutic potential of natural products[J]. Medicinal Research Reviews, 2021, 41(1): 314-341.
- [25] GUO R, WANG H, CUI N. Autophagy regulation on pyroptosis: Mechanism and medical implication in Sepsis[J]. Mediators of Inflammation, 2021, 2021: 9925059.
- [26] FAIRLIE W D, TRAN S, LEE E F. Crosstalk between apoptosis and autophagy signaling pathways[J]. International Review of Cell and Molecular Biology, 2020, 352: 115-158.
- [27] LI F, LONG T Y, BI S S, et al. circPAN3 exerts a profibrotic role via sponging miR-221 through FoxO3/ATG7-activated autophagy in a rat model of myocardial infarction[J]. Life Sciences, 2020, 257: 118015.
- [28] ZHANG C L, LONG T Y, BI S S, et al. CircPAN3 ameliorates myocardial ischaemia/reperfusion injury by targeting miR-421/Pink1 axis-mediated autophagy suppression[J]. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology, 2021, 101(1): 89-103.
- [29] OBENG E. Apoptosis programmed cell death and its signals: A review[J]. Revista Brasileira De Biologia, 2021, 81 (4): 1133-1143.
- [30] DONG Y, CHEN H W, GAO J L, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2019, 136: 27-41.
- [31] CORBALAN J J, VATNER D E, VATNER S F. Myocardial apoptosis in heart disease: Does the emperor have clothes[J]. Basic Research in Cardiology, 2016, 111(3): 31.
- [32] XIA P, LIU Y N, CHENG Z K. Signaling pathways in cardiac myocyte apoptosis[J]. BioMed Research International, 2016, 2016: 9583268.
- [33] LI M Y, DING W, TARIQ M A, et al. A circular transcript of *ncx1* gene mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-133a-3p[J]. Theranostics, 2018, 8(21): 5855-5869.
- [34] BAI M, PAN C L, JIANG G X, et al. CircHIPK3 aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by binding to miRNA-124-3p[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(22): 10107-10114.
- [35] WANG S, CHEN J Y, YU W Q, et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates cardiomyocyte apoptosis through regulating BCL2 via targeting miR-143 in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. International Journal of Cardiology, 2019, 279: 147.
- [36] 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]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2022, 26(6): 1776-1784.

- [37] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis[J]. Annual Review of Immunology, 2020, 38: 567–595.
- [38] WANG Q, WU J F, ZENG Y C, et al. Pyroptosis: A pro-inflammatory type of cell death in cardiovascular disease [J]. Clinica Chimica Acta, 2020, 510: 62–72.
- [39] RAUF A, SHAH M, YELLON D M, et al. Role of Caspase 1 in ischemia/reperfusion injury of the myocardium[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2019, 74(3): 194–200.
- [40] YAN B, ZHANG Y, LIANG C, et al. Stem cell-derived exosomes prevent pyroptosis and repair ischemic muscle injury through a novel exosome/circHIPK3/FOXO3a pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(15): 6728–6742.
- [41] WEN S, LI S L, LI L L, et al. circACTR2: A novel mechanism regulating high glucose-induced fibrosis in renal tubular cells via pyroptosis[J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2020, 43(3): 558–564.
- [42] ZHANG W, XU W T, FENG Y, et al. Non-coding RNA involvement in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23 (9): 5859–5867.
- [43] YANG F, LI A Q, QIN Y, et al. A novel circular RNA mediates pyroptosis of diabetic cardiomyopathy by functioning as a competing endogenous RNA[J]. Molecular Therapy Nucleic Acids, 2019, 17: 636–643.
- [44] WANG J L, LI X, LIU Y F, et al. CircHIPK3 promotes pyroptosis in acinar cells through regulation of the miR-193a-5p/GSDMD axis[J]. Frontiers in Medicine, 2020, 7: 88.
- [45] XIANG Y W, KUAI L, RU Y, et al. Transcriptional profiling and circRNA-miRNA-mRNA network analysis identify the biomarkers in Sheng-ji Hua-yu formula treated diabetic wound healing[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 268: 113643.
- [46] YANG P W, CHEN T T, ZHAO W X, et al. *Scutellaria barbata* D. Don and *Oldenlandia diffusa* Roxb crude extracts inhibit hepatitis B-virus-associated hepatocellular carcinoma growth through regulating circRNA expression[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 275: 114110.
- [47] CHEN W N, GUO S N, LI X M, et al. The regulated profile of noncoding RNAs associated with inflammation by tanshinone IIA on atherosclerosis[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2020, 108(1): 243–252.
- [48] 曹 蛟,张籽惠,刘建和.从中医“阳气亏虚,痰瘀内阻”理论探讨中医药防治心肌缺血再灌注损伤的机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(2):510–515.
- [49] XIAO Y Z, OUMAROU D B, WANG S, et al. Circular RNA involved in the protective effect of *Malva sylvestris* L. on myocardial ischemic/re-perfused injury[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 520486.
- [50] JIN P, LI L H, SHI Y, et al. Salidroside inhibits apoptosis and autophagy of cardiomyocyte by regulation of circular RNA hsa_circ_0000064 in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. Gene, 2021, 767: 145075.
- [51] 颜志英,张志明,雍文兴,等.益气活血法调控心肌缺血再灌注损伤细胞自噬研究进展[J].中国中医药信息杂志,2020,27(12):130–134.
- [52] 张米锋,寇兰俊,李淑艳,等.气血理论在心系疾病中的应用[J].现代中医临床,2021,28(1):64–68.
- [53] 李永鑫,高彦宇,胡晓阳,等.丹参活性成分对心肌缺血再灌注损伤保护作用及机制研究进展[J].中医药学报,2021,49(4):106–111.
- [54] JIANG M, CHEN H M, DU Q, et al. Genome-wide identification of circular RNAs potentially involved in the biosynthesis of secondary metabolites in *Salvia miltiorrhiza* [J]. Frontiers in Genetics, 2021, 12: 645115.
- [55] 宋忠阳,王功臣,张志明,等.补阳还五汤联合 BMSCs 对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠心肌的防护作用[J].北京中医药大学学报, 2020,43(2):115–124.
- [56] CHEN B W, YI J, XU Y Q, et al. Construction of a circRNA-miRNA-mRNA network revealed the potential mechanism of Buyang Huanwu Decoction in the treatment of cerebral ischemia[J]. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2022, 145: 112445.
- [57] HUANG F W, MAI J T, CHEN J W, et al. Non-coding RNAs modulate autophagy in myocardial ischemia-reperfusion injury: A systematic review[J]. Journal of Cardiothoracic Surgery, 2021, 16(1): 140.
- [58] KANG L, JIA H, HUANG B, et al. Identification of differently expressed mRNAs in atherosclerosis reveals CDK6 is regulated by circHIPK3/miR-637 axis and promotes cell growth in human vascular smooth muscle cells[J]. Frontiers in Genetics, 2021, 12: 596169.
- [59] CORRADO C, BARRECA M M, ZICHITTELLA C, et al. Molecular mediators of RNA loading into extracellular vesicles [J]. Cells, 2021, 10(12): 3355.

(本文编辑 黎志清)