

DOI: 10.13376/j.cblls/2023112

文章编号: 1004-0374(2023)08-1023-11

CircRNA通过铁死亡参与调控疾病发生发展的研究进展

常琳¹, 王莹², 程文政³, 杨晨旭³, 许超千^{3*}

(1 牡丹江医学院药学院, 牡丹江 157400; 2 牡丹江医学院基础医学院,
牡丹江 157400; 3 哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨 150081)

摘要: 环状 RNA (circular non-coding RNA, circRNA) 是一类特殊的非编码 RNA 分子, 呈封闭环状结构, 不易受核糖核酸外切酶 (ribonuclease R, RNaseR) 影响, 表达更稳定且不易降解。CircRNA 可在转录后水平调控基因表达, 从而广泛参与多种生理病理过程。铁死亡是一种铁依赖性、由脂质过氧化引起的新型程序性细胞死亡方式。研究表明, circRNA 可以通过调控细胞铁死亡, 在癌症、糖尿病并发症、心脑血管疾病、呼吸系统疾病中发挥重要作用。本文通过综述 circRNA 在不同疾病中调控细胞铁死亡的作用及机制, 为相关疾病的治疗提供新的靶点和思路。

关键词: circRNA; 铁死亡; 肿瘤; 心脑血管疾病

中图分类号: Q522 文献标志码: A

Research progress on the role of circRNA in diseases through targeting ferroptosis

CHANG Lin¹, WANG Ying², CHENG Wen-Zheng³, YANG Chen-Xu³, XU Chao-Qian^{3*}

(1 College of Pharmacy, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157400, China; 2 College of Basic Medicine, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157400, China; 3 College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Circular RNA (circular non-coding RNA, circRNA), a special kind of non-coding RNA with closed circular structure, is more stable and not easy to be digested by ribonuclease R (RNaseR). It is involved in the regulation of gene expression at post-transcriptional level in multiple biological processes including ferroptosis, which is a new type of iron-dependent programmed cell death caused by lipid peroxidation. Studies have shown that circRNAs play an important role in cancer, diabetic complications, cardio-cerebrovascular diseases and respiratory diseases by regulating ferroptosis. In this paper, we review the role and mechanism of circRNA in regulating ferroptosis in different diseases, aiming to provide new therapeutic targets and ideas.

Key words: circRNA; ferroptosis; tumor; cardio-cerebrovascular disease

环状 RNA (circular non-coding RNA, circRNA) 是一类共价闭合结构的非编码 RNA 分子, 不含有游离 5' 和 3' 末端, 具有种类丰富、结构稳定的特点^[1-2]。铁死亡 (ferroptosis) 作为一种以铁离子超载、脂质过氧化物积累为特征的程序性细胞死亡形式, 参与调控肿瘤以及心脑血管系统、内分泌系统等多种疾病。研究表明, 细胞铁死亡调控机制涉及多种分子及信号通路, 但确切的机制有待进一步研究。

1 CircRNA简介

1.1 CircRNA生物发生及特征

CircRNA 由前体信使 RNA (pre-mRNA) 经剪接

收稿日期: 2023-03-22; 修回日期: 2023-06-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(30600760, 3097-3541); 神经变性病教育部重点实验室开放课题(2013-SJBX01)

*通信作者: E-mail: xuchaoqian@ems.hrbmu.edu.cn

形成, 主要产生机制有3种。(1)通过反向剪接, 下游剪接供体 (splicing donor, SD) 位点反向连接到上游剪接受体 (splicing acceptor, SA) 位点, 驱动外显子环状 RNA (exonic circRNA, ecircRNA) 形成^[1]。(2)通过反向重复元件之间的碱基互补配对相互结合或 RNA 结合蛋白及其二聚体侧翼内含子中的特定基序结合, 使侧翼内含子在空间上靠近成环, 形成外显子-内含子环状 RNA (exon-intron circRNA, EIciRNA), 这种方式又称为内含子配对驱动环化和 RNA 结合蛋白介导的环化。(3)在剪接过程中, 外显子与外显子之间的内含子从分支结构中脱离, 内含子独自形成套索结构, 形成环状内含子 RNA (circular intronic RNA, ciRNA)。因此, circRNA 主要可分为3种类型: ecircRNA、EIciRNA 和 ciRNA。其中, ecircRNA 约占 80%, 主要存在于细胞质中, 发挥竞争内源性 RNA 的作用; ciRNA、EIciRNA 主要存在于细胞核中, 影响亲本基因的转录过程^[3]。此外, 研究发现, circRNA 中含有少量 tRNA 内含子环状 RNA (tricRNA), tricRNA 是由 pre-tRNA 内含子经过剪接形成, 参与真核生物中 circRNA 的生物发生过程^[4]。

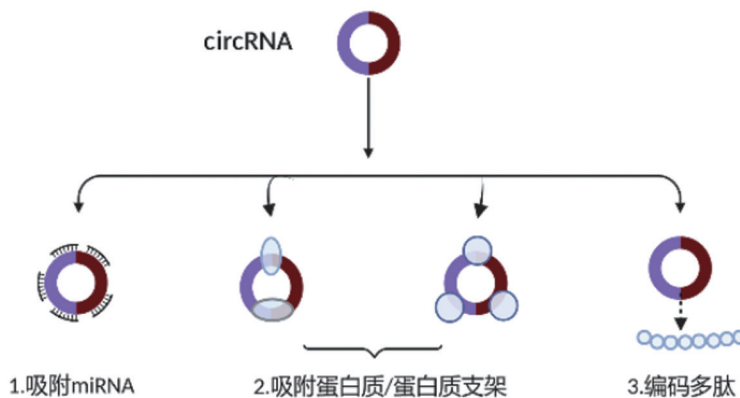
1.2 CircRNA降解机制

CircRNA 呈闭合环状结构, 不易被 RNase R 降解。但有关研究报道, circRNA 降解与核酸内切酶、自身修饰等相关。首先, circRNA 的降解过程与核酸内切酶如 RNase H1、RNase L 活性有关。Ci-ankrd52 可与模板 DNA 形成稳定的 R 环, RNase H1 影响该闭环结构导致 ci-ankrd52 降解^[5]。在系统性红斑狼疮 (SLE) 中, 蛋白激酶 R (PKR) 的磷酸化水平升高并激活 RNase L, 从而促进 circRNA 的降解^[6]。其次, circRNA 降解与 N6-甲基腺苷 (m^6A) 核酸修饰有关。

研究发现, m^6A 阅读蛋白 YTHDF2 可通过 YTH 结构域识别 m^6A 修饰的 circRNA, 通过接头蛋白重组人热休克蛋白 12 (HRSP12) 与 RNase-P/MRP 复合物结合, 加速 circRNA 的降解^[7]。再者, 研究提示 ATP 依赖性 RNA 解旋酶 1 (UPF1) 可与 circRNA 结合, 从而诱导 circRNA 降解^[8]。此外, miR-671、miRNA-1224 以 Argonaute2 (Ago2) 依赖的方式促进 CDR1as、circRNA-Filip11 降解^[9-10], GW182 (RNAi 机制的关键成分) 也参与 circRNA 降解^[11]。目前 circRNA 降解机制仍需深入探究, 通过了解其降解途径可进一步分析 circRNA 在细胞中的稳态和差异化机制。

1.3 CircRNA生物学功能

CircRNA 具有多种复杂的生物学功能, 例如特异性海绵吸附作用、与蛋白质相互作用、编码多肽等 (图 1)。(1) 吸附 miRNA: circRNA 含有 miRNA 反应元件, 通过吸附 miRNA 或竞争内源性 RNA (ceRNA) 机制调控下游靶 mRNA 表达水平^[12]。Li 等^[13]发现, circRNA_000203 在 Ang II 诱导的心肌肥厚中高表达, 通过特异性吸附 miR-26b-5p、miR-140-3p, 促进靶基因 Gata4 表达, 加重心肌肥厚。(2) 与蛋白质相互作用: circRNA 与蛋白质之间存在两种相互作用方式。其一, circRNA 与 RNA 结合蛋白 (RBP) 相互作用调控 RBP 功能^[14]。RBP 是一类特异性功能蛋白, 参与基因的转录和翻译等过程^[15]。研究发现, 环状 RNA_cIARS (hsa_circ_0008367) 可与 RNA 结合蛋白 ALKBH5 结合, 促进肝癌细胞的铁蛋白吞噬作用, 增加肝癌细胞对索拉非尼 (Sorafenib) 诱导的铁死亡的敏感性^[16]。其二, circRNA 可充当蛋白质支架, 将磷酸酶、乙酰化酶和泛素连接酶等募集到特定位点或亚细胞区室, 间接调节



(1) circRNA吸附miRNA; (2) circRNA与蛋白质相互作用; (3) circRNA的翻译功能。

图1 CircRNA的生物学功能

它们的功能^[17]。研究发现, circGNG7 可与功能性热休克蛋白 27 (HSP27) 的磷酸化位点 (丝氨酸残基 78 和 82) 结合, 通过 JNK/P38 MAPK 致癌信号通路抑制头颈部鳞状细胞癌的进展^[18]。研究表明, circRNA-SORE 可与促癌蛋白 YBX1 结合, 阻止 YBX1 与 E3 泛素连接酶 PRP19 的相互作用, 抑制 YBX1 降解, 增加肝癌细胞对 Sorafenib 的耐药性^[19]。(3) 翻译功能: circRNA 的共价闭环结构具有内部核糖体进入位点 (IRES), 可编码多肽^[20]。例如, circ-ZNF609 具有一个开放阅读框 (ORF), 可以剪接依赖的方式被翻译成为多肽, 参与调控肌细胞增殖^[21]。

1.4 CircRNA的诊疗进展

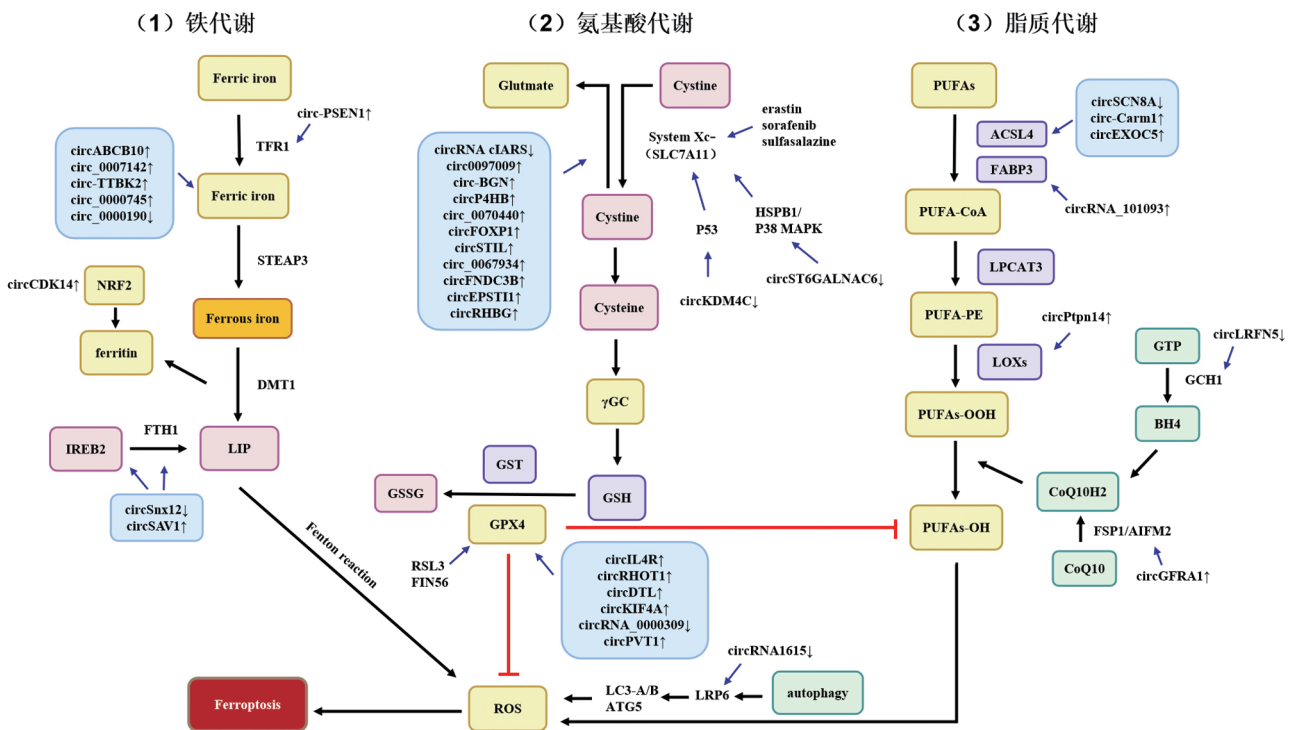
CircRNA 的特异性表达与多种疾病的诊断、治疗及预后密切相关。研究发现, 血浆外泌体 hsa_circRNA_0039480 在不同阶段的妊娠糖尿病 (GDM) 患者中高表达, 可能成为早期诊断 GDM 的生物标志物^[22]。在胰腺癌 (PC) 中, circ-LDLRAD3 在 PC 组织和血浆中明显上调, 过表达 circ-LDLRAD3 可促进 PC 细胞的增殖、侵袭和转移, 因此 circ-LDLRAD3 可能成为 PC 的治疗靶点^[23]。此外, circRNA 与心肌梗死 (MI) 预后密切相关。研究表明, circNfix 在成人、大鼠和小鼠心脏中高表达, 沉默 circNfix 可降低 Y-box 结合蛋白 1 (Ybx1) 泛素化水平并抑制

Ybx1 降解, 加快 MI 后心脏再生和功能恢复, 减轻心功能障碍, 改善预后^[24]。因此, circRNA 可能是多种疾病的诊断标志物和治疗靶点, 并且 circRNA 的特异性表达与患者预后密切相关, 但确切机制有待深入探究。

近年来研究证实, circRNA 通过调控程序性细胞死亡进而参与多种疾病的发生发展。因此, 本文选择铁死亡这一研究热点, 探讨 circRNA 通过调控铁死亡影响各类疾病的分子机制^[25]。

2 铁死亡

铁死亡是近年新定义的一种由于铁蓄积导致活性氧 (ROS) 聚集、脂质过氧化物堆积所引起的程序性细胞死亡方式^[26]。铁死亡形态学特征表现为: 细胞萎缩、细胞膜断裂、线粒体变小、线粒体嵴消失及线粒体外膜破裂。铁死亡具有独特的分子信号特征, 主要与细胞内铁稳态、胱氨酸 / 谷氨酸逆向转运体 (cystine/glutamate transporter, System Xc⁻) - 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 信号通路、脂质代谢密切相关^[27-31](图 2)。细胞内铁累积、System Xc⁻/GPX4 信号通路中抗氧化能力的丧失、不饱和脂肪酸积累和过氧化等均可直接诱导铁死亡。研究证实, 铁死亡除了在肿瘤、糖尿病并发症、神经退行性疾病中



(1) circRNA对铁代谢的调节; (2) circRNA对氨基酸代谢的调节; (3) circRNA对脂质代谢的调节。

图2 CircRNA对铁死亡的调节

发挥重要作用外,还广泛参与了动脉粥样硬化、心肌梗死、心肌缺血/再灌注、心力衰竭、心肌肥厚等心血管系统疾病的病理生理过程^[32]。系统地了解 circRNA 在铁死亡与疾病进展中的调控作用,可能为探索疾病新型诊疗标志物提供理论基础。

3 CircRNA通过铁死亡调控多种疾病

目前,铁死亡已逐渐成为众多疾病治疗和预后的研究重点。相关研究证实, circRNA 可调控铁死亡相关通路影响疾病的发生发展,本文重点讨论相关分子机制。

3.1 肿瘤

目前,铁死亡在肿瘤细胞中的调控作用日益受到重视。由于肿瘤细胞中铁的含量、细胞内 ROS 等指标升高,推测铁死亡可能是调控癌症的关键因素之一。同时, circRNA 参与调控铁死亡,因此可作为肿瘤病理过程的生物标志物。

3.1.1 肝癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是一种危害性极大的恶性肿瘤, circRNA 可通过调控 HCC 细胞中的 System Xc⁻/GPX4 信号通路影响肝癌进展。Liu 等^[16]研究发现, circRNA clARS (hsa_circ_0008367) 与 RNA 结合蛋白 ALKBH5 相互作用,抑制 BCL-2/BECN1 复合物的降解,降低 System Xc⁻ 蛋白活性并调节自噬,从而促进 Sorafenib 诱导的 HCC 细胞铁死亡。此外, circ0097009 和 circIL4R 可分别通过 miR-1261/System Xc⁻ 亚基 (SLC7A11)、miR-541-3p/GPX4 途径抑制 HCC 细胞铁死亡,促进癌细胞增殖、侵袭,加重肝损伤^[33-34]。

3.1.2 乳腺癌

乳腺癌 (mammary cancer) 是来源于乳腺腺体上皮组织的恶性肿瘤。多项研究证实, circRNA 可通过作用于铁死亡机制中的氨基酸代谢途径,上调铁死亡相关调控因子 GPX4、SLC7A11 的表达,促进乳腺癌的发展。研究表明, circRHOT1 通过 miR-106a-5p/STAT3 信号通路上调 GPX4 和 SLC7A11 的表达,促进乳腺癌的发展^[35]。研究还发现, circ-BGN 是 HER-2 阳性乳腺癌曲妥珠单抗耐药的关键调控分子,可直接与去泛素化酶 OTUB1 和 SLC7A11 结合,促进 SLC7A11 去泛素化,提高 SLC7A11 蛋白的稳定性,抑制铁死亡^[36-37]。有趣的是, circGFRA1 不仅可以通过 miR-1228/GPX4 轴抑制铁死亡,也可以通过 miR-1228/ 线粒体相关凋亡诱导因子 2 (AIFM2) 途径发挥抗氧化作用。AIFM2 可利用 NAD(P)H 催化生

成还原性辅酶 Q10 (CoQ10H2),抑制脂质过氧化,促进 HER-2 阳性乳腺癌进展,为曲妥珠单抗耐药的 HER-2 阳性乳腺癌患者提供了一种新的潜在治疗靶点^[38]。

3.1.3 肺癌

肺癌 (lung cancer, LCA) 是恶性肿瘤中最为主要的死亡病因之一。肺癌分为小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC),其中 NSCLC 最常见,包括肺腺癌 (ADC) 和鳞状细胞癌 (SCC)^[25]。目前,肺癌的发病机制有待明确,确定新的诊断标志物和治疗策略是肺癌防治的关键。相关研究证实, circRNA 可靶向多个铁死亡关键因子,通过不同的铁死亡代谢途径参与调控肺癌的发生发展。一方面, circRNA 可通过调节脂质代谢水平影响肺癌的发展。研究表明, circSCN8A (hsa_circ_0026337) 通过 ceRNA 机制靶向 miR-1290,促进酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 的表达,进而抑制 NSCLC 发展^[39]。另一项研究发现,在 ADC 血浆外泌体中, circRNA_101093 (cir93) 可直接与脂肪酸结合蛋白 3 (FABP3) 相互作用,调节花生四烯酸 (AA) 水平,抑制脂质过氧化和 ADC 细胞铁死亡^[40]。另一方面, circRNA 可通过调控氨基酸代谢,上调铁死亡调控因子 GPX4、SLC7A11 的表达,促进肺损伤。研究表明,在 ADC 细胞中, circP4HB、circ_0070440、circFOXP1 均可特异性吸附靶向 SLC7A11 的 miRNA,从而促进谷胱甘肽 (GSH) 的合成,抑制 ADC 细胞铁死亡^[41-43]。此外, circDTL 靶向肿瘤抑制因子 miR-1287-5p,阻止其与 GPX4 3'UTR 结合,抑制 NSCLC 细胞铁死亡,进而调控 NSCLC 的病理进展及化疗敏感性^[44]。以上研究表明,利用 circRNA 基于铁死亡脂质代谢与氨基酸代谢进行治疗有望成为肺癌防治的新策略。

3.1.4 直肠癌

直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是消化道最常见的恶性肿瘤之一。研究显示, circRNA 可通过调控铁死亡中的铁代谢,从而加重 CRC 损伤。Xian 等^[45]研究发现, circABCB10 特异性吸附 miR-326,而 miR-326 直接靶向 CRC 细胞趋化因子配体 5 (CCL5),降低细胞内 Fe²⁺ 含量,减少脂质 ROS 积聚,抑制 CRC 细胞铁死亡。Wang 等^[46]证明, circ_0007142 可靶向 miR-874-3p/ 磷酸二酯酶结构域 5 (GDPD5) 轴,减少脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 和 Fe²⁺ 含量,降低 ROS 水平,促进 CRC 的发展。以上研究表明, circRNA-miRNA-mRNA 轴可能成为 CRC 的重要标

志物和潜在治疗靶点。

3.1.5 胶质母细胞瘤

胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 是临床最常见的神经系统恶性肿瘤之一, 其侵袭性强、复发率高且预后差, 因此治疗困难。近期研究发现, circRNA 可通过调控 GBM 细胞 System Xc⁻/GPX4 信号通路和铁代谢, 影响胶质瘤的发展。Chen 等^[47]发现, circCDK14 靶向吸附 miR-3938, 上调致癌基因 PDGFRA 的表达, 并可促进 GPX4、SLC7A11 和铁代谢相关蛋白 Nrf2 的表达, 从而降低细胞内 Fe²⁺ 含量及脂质 ROS 水平, 最终提高 GBM 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。Zhang 等^[48]研究发现, circ-TTBK2 特异性吸附 miR-761, 提高血管生成调节因子 ITGB8 的表达水平, 降低细胞内 Fe、Fe²⁺ 含量和 ROS 水平, 促进 GBM 细胞增殖和侵袭。以上研究表明, circRNA-miRNA-mRNA 是调控 GBM 铁死亡的重要机制。值得注意的是, circRNA-蛋白质途径也可通过影响抗氧化剂 BH4 的含量促进 GBM 铁死亡。Jiang 等^[49]发现, circLRFN5 与转录因子 PRRX2 结合, 通过泛素介导的蛋白酶体途径促进 PRRX2 降解, 抑制靶 mRNA GTP 环水解酶 1 (GCH1) 的表达, 进而减少抗氧化物 BH4 的生成, 促进 GBM 铁死亡。因此, circRNA 通过影响铁死亡中多种关键调控因子 GPX4、SLC7A11、Nrf2、BH4 的表达, 从而调控 GBM 的进展。

3.1.6 甲状腺癌

甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 是内分泌系统恶性肿瘤主要的死亡病因之一, 研究显示 circRNA 可能作为铁死亡关键调控分子参与调控 TC^[50]。CircRNA 对于甲状腺癌的铁死亡调控作用可能与氨基酸代谢中的 System Xc⁻ 有关, SLC7A11 作为 System Xc⁻ 的亚基介导胱氨酸摄取与谷氨酸输出, 增强 TC 细胞 GSH 抗氧化能力, 促进 GPX4 的表达, 抑制铁死亡。研究表明, circKIF4A、circ_0067934 可分别通过 miR-1231/GPX4 轴和 miR-545-3p/SLC7A11 轴, 降低 TC 细胞对铁死亡的敏感性, 加剧甲状腺乳头状癌恶化^[51-52]。因此, circKIF4A 和 circ_0067934 可能成为通过铁死亡途径治疗 TC 的新靶点。

3.1.7 急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种常见的儿童恶性肿瘤, 约占所有急性白血病病例的 80%^[53]。根据有关报道, circRNA 作为血液系统恶性肿瘤的关键调节因子, 可通过调节细胞内铁含量和脂质 ROS 水平, 加速 ALL 的发展。

Yang 等^[54]发现, 敲减 circ_0000745 后, 细胞周期进程、糖酵解代谢速度减慢, 诱导急性淋巴细胞凋亡和铁死亡。circ_0000745 可作为 miRNA 海绵吸附 miR-494-3p, 促进神经上皮细胞转化 1 (NET1) 蛋白的表达, 降低细胞内铁含量及 ROS 水平, 抑制 ALL 铁代谢进程, 促进 ALL 发展。因此, circ_0000745 成为 ALL 铁死亡研究的新靶点。

3.1.8 其他癌症

除上述肿瘤外, 研究人员对其他癌症也进行了初步探究, 发现食管癌 (esophageal carcinoma, ESCC)、口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC)、宫颈癌 (cervical carcinoma) 的发展也与铁死亡中氨基酸代谢有关, circRNA 可以通过 System Xc⁻/GPX4 信号通路影响肿瘤发展。例如, circPVT1 在 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 耐药的 ESCC 细胞中上调, 通过 miR-30a-5p/FZD3 轴调控 Wnt/β-catenin 信号通路, 促进 GPX4、SLC7A11 的表达和 ESCC 的发展^[55]。另外, circFNDC3B、circEPSTI1 分别通过 miR-520d-5p/SLC7A11 轴和 miR-375、miR-409-3P、miR-515-5p/SLC7A11 轴, 抑制 OSCC 和宫颈癌细胞铁死亡, 加速疾病恶化^[56-57]。此外, Wang 等^[58]研究发现, 在膀胱癌 (bladder cancer) 中, circRNA 可通过与蛋白质结合调控铁死亡氨基酸代谢途径。CircST6GALNAC6 可与小热休克蛋白 1 (HSPB1) 的磷酸化位点 (Ser-15) 结合, 通过 HSPB1/P38 MAPK 信号通路, 抑制 GPX4、SLC7A11 的表达, 增加脂质过氧化物 MDA、GSH 含量, 抑制膀胱癌的发展。因此, 靶向 circST6-GALNAC6/HSPB1/P38 MAPK 轴可能成为治疗膀胱癌的新途径。

3.2 内分泌系统疾病

3.2.1 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是女性常见的内分泌系统疾病, 特征为雄激素过多、卵巢功能障碍^[59]。研究表明, circRHBG 靶向吸附 miR-515-5p, 上调铁死亡抑制因子 SLC7A11 的表达, 增加 System Xc⁻ 的活性, 提高细胞抗氧化能力, 抑制 PCOS 细胞铁死亡, 促进 PCOS 发展。因此, circRHBG/miR-515-5p/SLC7A11 轴可能成为治疗 PCOS 的新靶点^[60]。

3.2.2 糖尿病性视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见的微血管并发症, DR 患者中约 85% 有 2 型糖尿病史; 预计到 2025 年, 糖尿病合并眼底疾病患者将达到 1.2 亿, 控制 DR 的进展已成为改善

糖尿病患者生活质量的关键目标之一^[61]。相关研究证明,在高葡萄糖(HG)诱导的成人视网膜上皮细胞(ARPE19)中, circ-PSEN1 高表达,其特异性吸附 miR-200b-3p 并促进其下游基因 cofilin-2 (CFL2) 的表达,进而下调 GPX4 和 SLC7A11 的 mRNA 和蛋白质水平,促进转铁蛋白受体(TFR1)的表达,加速 HG 诱导的 ARPE19 细胞的铁死亡进程^[62]。因此, circ-PSEN1/miR-200b-3p/CFL2 轴可能是治疗 DR 的新靶点。

3.2.3 糖尿病性肾病

糖尿病性肾病(diabetic nephropathy, DN)是1型和2型糖尿病的常见并发症,也是导致终末期肾病的主要原因^[63]。有研究表明, circRNA_0000309 特异性吸附 miR-188-3p,抑制铁死亡依赖的线粒体损伤和脂质代谢相关蛋白 ACSL4、NOX1、COX-2 的表达,抑制脂质过氧化,减轻 DN 损伤^[64]。因此, circRNA_0000309 可能成为通过靶向铁死亡脂质代谢途径治疗 DN 的新靶点。

3.3 心脑血管疾病

心脑血管疾病(cardio-cerebrovascular diseases, CVDs)是与血管有关的心脑疾病的总称,如动脉粥样硬化、高血压、心肌肥厚、中风等^[65]。CVDs 是多种病理因素共同作用的结果,其发病机制复杂,涉及细胞炎症、凋亡和氧化应激等多个过程,其中可能有铁死亡的参与。近期研究显示, circRNA 可能作为铁死亡调控因子影响心脑血管系统功能,有望为该类疾病提供新的治疗策略。

3.3.1 创伤性脑损伤

发生创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)后,脑循环和抗氧化功能受损,大量氧化应激产物积聚;过度的氧化应激会迅速导致内源性抗氧化应激酶的消耗,导致铁代谢异常,引发线粒体损伤和炎症反应^[66]。研究发现, circPtpn14 (circ_0000130) 直接吸附 miR-351-5p,正向调节5-脂氧合酶(5-LOX)的表达;在脑损伤情况下使用褪黑素可下调 circPtpn14 的表达,降低脂质过氧化水平,抑制铁死亡和内质网应激,减轻脑损伤^[67]。

3.3.2 脑梗

急性脑梗死(acute brain infarction, ACI)是一种严重危害人类健康的缺血性脑血管疾病。在 ACI 过程中血管代偿受到抑制,导致梗死面积扩大,最终可引起严重并发症^[68]。在模拟 ACI 的小鼠海马神经元细胞(HT22)氧糖剥夺/复氧(OGD/R)模型中,通过测定 Fe²⁺ 浓度、脂质过氧化物 MDA 含量以及

铁死亡关键调控因子 TFR1、GPX4 和 GSH 的水平,可以评估 HT22 细胞铁死亡程度;进一步的研究显示, circ-Carm1 可吸附 miR-3098-3p,促进 ACSL4 的表达和铁死亡,加重 ACI 损伤^[69]。因此, circ-Carm1/miR-3098-3p/ACSL4 轴有望成为 ACI 的治疗靶点。

3.3.3 心肌梗死

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是心源性猝死的主要原因,表现为冠状动脉粥样斑块形成,伴发斑块溃疡、心肌细胞缺血性坏死;而缺血再灌注损伤(I/R)后,心肌细胞死亡率增加,梗死面积扩大,从而进一步损害心功能^[70]。研究表明,在 I/R 模型中, circRNA1615 可特异性吸附 miR-152-3p,靶向调节自噬负调控因子 LRP6 的表达,抑制 LRP6 介导的自噬相关铁死亡(如下调 ATG5、LC3-A/B、p62 的表达),减缓 MI 病理进程^[71]。

3.3.4 心衰

心力衰竭(heart failure, HF)是指在外界刺激下导致心室射血和充盈功能受损,心脏排血量无法满足机体需求,静脉系统血液淤积,从而出现心功能不全的症状^[72]。HF 由心肌梗死、心肌炎或高血压等因素导致,铁死亡通路在该类疾病中发挥重要作用。研究表明, circSnx12 可作为 ceRNA 与 miR-224-5p 结合,上调铁蛋白重链多肽 1 (FTH1) 表达; FTH1 具有铁氧合酶活性,可通过介导铁的吸收和释放维持铁稳态,缓解 HF^[73]。这为心血管系统疾病的治疗提供了一个新的靶点。尽管在 MI、HF 中, circRNA 对铁死亡的调控作用已经得到初步证实,但 circRNA 在心肌肥厚、冠心病等其他心血管疾病中的作用机制仍需进一步深入研究。

3.4 呼吸系统疾病

目前铁死亡在呼吸系统中的应用较少, circRNA 通过铁死亡参与调控呼吸系统疾病的相关研究仍处于起步阶段。本段落通过介绍急性肺损伤和慢性阻塞性肺病探讨 circRNA 通过多种铁死亡途径调控肺部疾病发展的机制,为呼吸系统疾病的治疗提供新思路。

3.4.1 急性肺损伤

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是由严重感染、创伤、休克等多种因素引起的肺组织结构病变。研究表明,在脓毒症模型中, circEXOC5 特异性高表达;敲低 circEXOC5 后,小鼠肺组织中铁含量减少, GPX4 表达升高,铁死亡受到抑制;机制研究显示, circEXOC5 主要与 RNA 结合蛋白 PTBP1 结

合,从而增强 ACSL4 蛋白的稳定性,加重脓毒症引起的 ALI^[74]。因此, circEXOC5/PTBP1/ACSL4 轴可能成为 ALI 新的治疗靶点。

3.4.2 慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种肺部气流紊乱性疾病,常伴有呼吸困难、咳嗽、咳痰等症状,吸烟是 COPD 的常见诱因。Xia 等^[75]研究发现, circSAV1 在香烟烟

雾 (CS) 诱导的肺上皮细胞铁死亡模型中高表达; 机制研究表明,在 COPD 患者的肺组织和肺上皮细胞中, m⁶A 修饰的 circSAV1 通过募集 RNA 结合蛋白 YTHDF1, 诱导 RNA- 蛋白质三元复合物 circSAV1/YTHDF1/ 铁反应元件结合蛋白 2 (IREB2) mRNA 的形成,促进 IREB2 mRNA 的翻译;此外, IREB2 高表达可破坏铁稳态,导致不稳定铁池 (LIP) 和脂质过氧化,进而诱导铁死亡。因此, circSAV1/YTHDF1/

表1 CircRNA通过铁死亡参与调控疾病的发展

疾病	circRNA	表达情况	靶基因或通路	对铁死亡的调控	参考文献
肝癌	circRNA cIARS	下调	circRNA cIARS/ALKBH5	促进	[16]
	circ0097009	上调	circ0097009/miR-1261/SLC7A11	抑制	[33]
	circIL4R	上调	circIL4R/miR-541-3p/GPX4	抑制	[34]
乳腺癌	circRHOT1	上调	circRHOT1/miR-106a-5p/STAT3	抑制	[35]
	circGFRA1	上调	circGFRA1/miR-1228/AIFM2	抑制	[38]
	circ-BGN	上调	circ-BGN/OTUB1/SLC7A11	抑制	[36]
非小细胞肺癌	circDTL	上调	circDTL/miR-1287-5p/GPX4	抑制	[44]
	circSCN8A	下调	circSCN8A /miR-1290/ACSL4	促进	[39]
肺腺癌	circP4HB	上调	circP4HB/miR-1184/SLC7A11	抑制	[41]
	circRNA_101093	上调	circRNA_101093(cir93)/FABP3/AA	抑制	[40]
	circ_0070440	上调	circ_0070440/miR-485-5p/SLC7A11	抑制	[42]
肺癌	circFOXP1	上调	circFOXP1 /miR-520a-5p/SLC7A11	抑制	[43]
直肠癌	circABCB10	上调	circABCB10/miR-326/CCL5	抑制	[45]
	circ_0007142	上调	circ_0007142/miR-874-3p/GDPD5	抑制	[46]
	circSTIL	上调	circSTIL/miR-431/SLC7A11	抑制	[76]
胶质瘤	circCDK14	上调	circCDK14/miR-3938/PDGFR	抑制	[47]
	circ-TTBK2	上调	circ-TTBK2/miR-761/ITGB8	抑制	[48]
	circLRFN5	下调	circLRFN5/PRRX2/GCH1	促进	[49]
甲状腺癌	circKIF4A	上调	circKIF4A/miR-1231/GPX4	抑制	[51]
	circ_0067934	上调	circ_0067934/miR-545-3p/SLC7A11	抑制	[52]
急性淋巴细胞白血病	circ_0000745	上调	circ_0000745/miR-494-3p/NET1	抑制	[54]
急性骨髓性白血病	circKDM4C	下调	circKDM4C /let-7b-5p/p53	促进	[77]
口腔鳞状细胞癌	circFNDC3B	上调	circFNDC3B/miR-520d-5p/SLC7A11	抑制	[56]
食管癌	circPVT1	上调	circPVT1/miR-30a-5p/FZD3	抑制	[55]
胃癌	circ_0000190	下调	circ_0000190/miR-382-5p/ZNRF3	促进	[78]
宫颈癌	circEPSTI1	上调	circEPSTI1/miR-375、miR-409-3P、 miR-515-5p/SLC7A11	抑制	[57]
膀胱癌	circST6GALNAC6	下调	circST6GALNAC6/HSPB1/p38 MAPK	促进	[58]
多囊卵巢综合征	circRHBG	上调	circRHBG/miR-515-5p/SLC7A11	抑制	[60]
糖尿病视网膜病变	circ-PSEN1	上调	circ-PSEN1/miR-200b-3p/CFL2	促进	[62]
糖尿病性肾病	circRNA_0000309	下调	circRNA_0000309/miR-188-3p/GPX4	抑制	[64]
创伤性脑损伤	circPtpn14	上调	circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX	促进	[67]
急性脑梗死	circ-Carm1	上调	circ-Carm1/miR-3098-3p/ACSL4	促进	[69]
心肌梗死	circRNA1615	下调	circRNA1615/miR-152-3p/LRP6	抑制	[71]
心衰	circSnx12	下调	circSnx12/miR-224-5p/FTH1	抑制	[73]
慢性阻塞性肺病	circSAV1	上调	circSAV1/YTHDF1/IREB2	促进	[75]
急性肺损伤	circEXOC5	上调	circEXOC5/PTBP1/ACSL4	促进	[74]

IREB2 途径有望成为治疗 COPD 相关疾病的靶点, 为开发相关防治药物提供了有力依据。

4 总结与展望

CircRNA 是一类重要的非编码 RNA, 参与了众多生理病理过程; 而铁死亡作为一种新型的细胞程序性死亡, 在多种疾病中发挥重要作用。CircRNA 和铁死亡在疾病发生发展中是否密切相关, 目前备受关注。现有研究表明, circRNA 可通过铁死亡途径在多种疾病中均发挥重要调控作用, 其作用机制主要表现为以下两方面(表 1)。(1) circRNA-miRNA-mRNA 通路: circRNA 通过海绵吸附或 ceRNA 机制与 miRNA 相结合, 靶向调节铁死亡调控因子的表达。(2) circRNA-靶蛋白复合物: circRNA 直接与靶蛋白结合, 影响铁死亡调控因子的表达。相关铁死亡调控因子主要涉及氨基酸代谢(System Xc⁻、SLC7A11、GPX4、P53)、脂质代谢(ACSL4、5-LOX)、铁代谢(TFR1、Nrf2、FTH1、IREB2)、抗氧化系统(FSP1、GCH1、BH4)以及自噬相关铁死亡通路(ATG5、LC3-A/B、p62)。以上研究为进一步探索 circRNA、铁死亡、疾病三者之间的相互作用关系, 建立互作网络通路, 提供了重要的理论依据。

值得注意的是, 多个铁死亡关键调控因子基因可能作为亲本基因转录生成 circRNA。例如, GPX4、SLC7A11 基因可分别转录生成 hsa_circ_0048179、hsa_circ_0070975^[79-80]。其中, hsa_circ_0048179 通过 miR-188-3p/GPX4 轴影响脂质代谢, 抑制脂肪肝发展; hsa_circ_0070975 可能与肝癌的调控有关, 但是否调控其对应的亲本基因 SLC7A11 从而影响细胞铁死亡还有待进一步研究。

与其他非编码 RNA 相比, circRNA 在调控铁死亡及相关疾病中凸显了几方面的优势。(1) 普遍性: circRNA 广泛存在于真核生物中, 在某些情况下丰度远高于线性 mRNA, 有利于探寻多种与铁死亡相关的 circRNA 类型^[81]。(2) 保守性: circRNA 在不同物种间进化相对保守, 动物来源的某些 circRNA 可能作为生物标志物应用于人类临床试验^[81]。(3) 稳定性: 由于 circRNA 共价闭环结构的特殊性, 其可以抑制 RNase 降解; 与线性 mRNA 相比, 稳定性更高, 半衰期更长^[82]。若在此基础上合成 circRNA 治疗药物或疫苗, 可延长保质期, 优化储存和运输条件, 而且在药效学上有利于其在各类细胞或组织中的积累。此外, 这类药物或疫苗将具有极高的药代动力学潜力, 可降低药物毒性和基

因组整合概率, 提高药物安全性^[83]。

尽管 circRNA 通过铁死亡途径调控疾病发生发展的研究取得了许多新进展, 但同时也存在诸多问题。例如, 在各种疾病类型中, 癌症研究较为广泛, 而神经系统、心血管系统等疾病研究较少, 且发现的调控途径较为单一, 机制研究不够深入。此外, 由于 circRNA 在不同类型疾病中存在特异性表达, 相关治疗方法和生物标志物也具有个体特异性, 因此如何将不同类型的疾病与特异性 circRNA 进行有效整合, 是确定新的生物标志物、研发有效治疗药物的关键所在。

[参 考 文 献]

- [1] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet*, 2019, 20: 675-91
- [2] Ward Z, Pearson J, Schmeier S, et al. Insights into circular RNAs: their biogenesis, detection, and emerging role in cardiovascular disease. *RNA Biol*, 2021, 18: 2055-72
- [3] Xiao MS, Ai Y, Wilusz JE. Biogenesis and functions of circular RNAs come into focus. *Trends Cell Biol*, 2020, 30: 226-40
- [4] Schmidt CA, Matera AG. tRNA introns: presence, processing, and purpose. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2020, 11: e1583
- [5] Li X, Zhang JL, Lei YN, et al. Linking circular intronic RNA degradation and function in transcription by RNase H1. *Sci China Life Sci*, 2021, 64: 1795-809
- [6] Liu CX, Li X, Nan F, et al. Structure and degradation of circular RNAs regulate PKR activation in innate immunity. *Cell*, 2019, 177: 865-80.e21
- [7] Park OH, Ha H, Lee Y, et al. Endoribonucleolytic cleavage of m⁶A-containing RNAs by RNase P/MRP complex. *Mol Cell*, 2019, 74: 494-507.e8
- [8] Fischer JW, Busa VF, Shao Y, et al. Structure-mediated RNA decay by UPF1 and G3BP1. *Mol Cell*, 2020, 78: 70-84.e6
- [9] Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, et al. MiRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J*, 2011, 30: 4414-22
- [10] Pan Z, Li GF, Sun ML, et al. MicroRNA-1224 splicing circularRNA-Filip11 in an Ago2-dependent manner regulates chronic inflammatory pain via targeting Ubr5. *J Neurosci*, 2019, 39: 2125-43
- [11] Jia R, Xiao MS, Li Z, et al. Defining an evolutionarily conserved role of GW182 in circular RNA degradation. *Cell Discov*, 2019, 5: 45
- [12] Zhou WY, Cai ZR, Liu J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer*, 2020, 19: 172
- [13] Li H, Xu JD, Fang XH, et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-

- 5p and miR-140-3p binding to Gata4. *Cardiovasc Res*, 2020, 116: 1323-34
- [14] Stagsted LVW, O'Leary ET, Ebbesen KK, et al. The RNA-binding protein SFPQ preserves long-intron splicing and regulates circRNA biogenesis in mammals. *Elife*, 2021, 10: e63088
- [15] Shen H, Liu B, Xu J, et al. Circular RNAs: characteristics, biogenesis, mechanisms and functions in liver cancer. *J Hematol Oncol*, 2021, 14: 134
- [16] Liu Z, Wang Q, Wang X, et al. Circular RNA cIARS regulates ferroptosis in HCC cells through interacting with RNA binding protein ALKBH5. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 72
- [17] Gong W, Xu J, Wang Y, et al. Nuclear genome-derived circular RNA circPUM1 localizes in mitochondria and regulates oxidative phosphorylation in esophageal squamous cell carcinoma. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 40
- [18] Ju H, Hu Z, Wei D, et al. A novel intronic circular RNA, circGNG7, inhibits head and neck squamous cell carcinoma progression by blocking the phosphorylation of heat shock protein 27 at Ser78 and Ser82. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41: 1152-72
- [19] Xu J, Ji L, Liang Y, et al. CircRNA-SORE mediates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by stabilizing YBX1. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 298
- [20] Chen CK, Cheng R, Demeter J, et al. Structured elements drive extensive circular RNA translation. *Mol Cell*, 2021, 81: 4300-18.e13
- [21] Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis. *Mol Cell*, 2017, 66: 22-37.e9
- [22] Jiang B, Zhang J, Sun X, et al. Circulating exosomal hsa_circRNA_0039480 is highly expressed in gestational diabetes mellitus and may be served as a biomarker for early diagnosis of GDM. *J Transl Med*, 2022, 20: 5
- [23] Yang F, Liu DY, Guo JT, et al. Circular RNA circ-LDLRAD3 as a biomarker in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, 2017, 23: 8345-54
- [24] Huang S, Li X, Zheng H, et al. Loss of super-enhancer-regulated circRNA Nfix induces cardiac regeneration after myocardial infarction in adult mice. *Circulation*, 2019, 139: 2857-76
- [25] Zuo YB, Zhang YF, Zhang R, et al. Ferroptosis in cancer progression: role of noncoding RNAs. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 1829-43
- [26] Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 130-43
- [27] Shen L, Lin D, Li X, et al. Ferroptosis in acute central nervous system injuries: the future direction? *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 594
- [28] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 91-8
- [29] Shao G, Qian Y, Lu L, et al. Research progress in the role and mechanism of LPCAT3 in metabolic related diseases and cancer. *J Cancer*, 2022, 13: 2430-9
- [30] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-85
- [31] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein Cell*, 2021, 12: 599-620
- [32] Zhou Y, Zhou H, Hua L, et al. Verification of ferroptosis and pyroptosis and identification of PTGS2 as the hub gene in human coronary artery atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*, 2021, 171: 55-68
- [33] Lyu N, Zeng Y, Kong Y, et al. Ferroptosis is involved in the progression of hepatocellular carcinoma through the circ0097009/miR-1261/SLC7A11 axis. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 675
- [34] Xu Q, Zhou L, Yang G, et al. CircIL4R facilitates the tumorigenesis and inhibits ferroptosis in hepatocellular carcinoma by regulating the miR-541-3p/GPX4 axis. *Cell Biol Int*, 2020, 44: 2344-56
- [35] Zhang H, Ge Z, Wang Z, et al. Circular RNA RHOT1 promotes progression and inhibits ferroptosis via miR-106a-5p/STAT3 axis in breast cancer. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13: 8115-26
- [36] Wang S, Wang Y, Li Q, et al. A novel circular RNA confers trastuzumab resistance in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer through regulating ferroptosis. *Environ Toxicol*, 2022, 37: 1597-607
- [37] Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab deruxtecan: changing the destiny of HER2 expressing solid tumors. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4774
- [38] Bazhabayi M, Qiu X, Li X, et al. CircGFRA1 facilitates the malignant progression of HER-2-positive breast cancer via acting as a sponge of miR-1228 and enhancing AIFM2 expression. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 10248-56
- [39] Liu B, Ma H, Liu X, et al. CircSCN8A suppresses malignant progression and induces ferroptosis in non-small cell lung cancer by regulating miR-1290/ACSL4 axis. *Cell Cycle*, 2023, 22: 758-76
- [40] Zhang X, Xu Y, Ma L, et al. Essential roles of exosome and circRNA_101093 on ferroptosis desensitization in lung adenocarcinoma. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42: 287-313
- [41] Pan CF, Wei K, Ma ZJ, et al. CircP4HB regulates ferroptosis via SLC7A11-mediated glutathione synthesis in lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11: 366-80
- [42] Zhao Y, Cui Q, Shen J, et al. Hsa_circ_0070440 promotes lung adenocarcinoma progression by SLC7A11-mediated-ferroptosis. *Histol Histopathol*, 2023, 22: 18597
- [43] Wang W, Xie Y, Malhotra A. Potential of curcumin and quercetin in modulation of premature mitochondrial senescence and related changes during lung carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2021, 40: 53-60
- [44] Wang S, Ma H, Fang J, et al. CircDTL functions as an oncogene and regulates both apoptosis and ferroptosis in non-small cell lung cancer cells. *Front Genet*, 2021, 12:

- 743505
- [45] Xian ZY, Hu B, Wang T, et al. CircABC10 silencing inhibits the cell ferroptosis and apoptosis by regulating the miR-326/CCL5 axis in rectal cancer. *Neoplasma*, 2020, 67: 1063-73
- [46] Wang Y, Chen H, Wei X. Circ_0007142 downregulates miR-874-3p-mediated GPD5 on colorectal cancer cells. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51: e13541
- [47] Chen S, Zhang Z, Zhang B, et al. CircCDK14 promotes tumor progression and resists ferroptosis in glioma by regulating PDGFRA. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 841-57
- [48] Zhang HY, Zhang BW, Zhang ZB, et al. Circular RNA TTBK2 regulates cell proliferation, invasion and ferroptosis via miR-761/ITGB8 axis in glioma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24: 2585-600
- [49] Jiang Y, Zhao J, Li R, et al. CircLRFN5 inhibits the progression of glioblastoma via PRRX2/GCH1 mediated ferroptosis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 307
- [50] Yao X, Zhang Q. Function and clinical significance of circular RNAs in thyroid cancer. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 925389
- [51] Chen W, Fu J, Chen Y, et al. Circular RNA circKIF4A facilitates the malignant progression and suppresses ferroptosis by sponging miR-1231 and upregulating GPX4 in papillary thyroid cancer. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13: 16500-12
- [52] Wang HH, Ma JN, Zhan XR. Circular RNA circ_0067934 attenuates ferroptosis of thyroid cancer cells by miR-545-3p/SLC7A11 signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 670031
- [53] Duan Y, Dong X, Nie J, et al. Wee1 kinase inhibitor MK-1775 induces apoptosis of acute lymphoblastic leukemia cells and enhances the efficacy of doxorubicin involving downregulation of Notch pathway. *Oncol Lett*, 2018, 16: 5473-81
- [54] Yang X, Li Y, Zhang Y, et al. Circ_0000745 promotes acute lymphoblastic leukemia progression through mediating miR-494-3p/NET1 axis. *Hematology*, 2022, 27: 11-22
- [55] Yao W, Wang J, Meng F, et al. Circular RNA circPVT1 inhibits 5-fluorouracil chemosensitivity by regulating ferroptosis through miR-30a-5p/FZD3 axis in esophageal cancer cells. *Front Oncol*, 2021, 11: 780938
- [56] Yang J, Cao XH, Luan KF, et al. Circular RNA FNDC3B protects oral squamous cell carcinoma cells from ferroptosis and contributes to the malignant progression by regulating miR-520d-5p/SLC7A11 axis. *Front Oncol*, 2021, 11: 672724
- [57] Wu P, Li C, Ye DM, et al. Circular RNA circEPST11 accelerates cervical cancer progression via miR-375/409-3p/515-5p-SLC7A11 axis. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13: 4663-73
- [58] Wang L, Wu S, He H, et al. CircRNA-ST6GALNAC6 increases the sensitivity of bladder cancer cells to erastin-induced ferroptosis by regulating the HSPB1/P38 axis. *Lab Invest*, 2022, 102: 1323-34
- [59] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 270-84
- [60] Zhang D, Yi S, Cai B, et al. Involvement of ferroptosis in the granulosa cells proliferation of PCOS through the circRHBG/miR-515/SLC7A11 axis. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 1348
- [61] Tabatabaei-Malazy O, Ardeshirlarijani E, Namazi N, et al. Dietary antioxidative supplements and diabetic retinopathy; a systematic review. *J Diabetes Metab Disord*, 2019, 18: 705-16
- [62] Zhu Z, Duan P, Song H, et al. Downregulation of circular RNA PSEN1 ameliorates ferroptosis of the high glucose treated retinal pigment epithelial cells via miR-200b-3p/cofilin-2 axis. *Bioengineered*, 2021, 12: 12555-67
- [63] Reidy K, Kang HM, Hostetter T, et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest*, 2014, 124: 2333-40
- [64] Jin J, Wang Y, Zheng D, et al. A novel identified circular RNA, mmu_mmu_circRNA_0000309, involves in germacrone-mediated improvement of diabetic nephropathy through regulating ferroptosis by targeting miR-188-3p/GPX4 signaling axis. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36: 740-59
- [65] Liu S, Long Y, Yu S, et al. Borneol in cardio-cerebrovascular diseases: pharmacological actions, mechanisms, and therapeutics. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105627
- [66] Jassam YN, Izzy S, Whalen M, et al. Neuroimmunology of traumatic brain injury: time for a paradigm shift. *Neuron*, 2017, 95: 1246-65
- [67] Wu C, Du M, Yu R, et al. A novel mechanism linking ferroptosis and endoplasmic reticulum stress via the circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX signaling in melatonin-mediated treatment of traumatic brain injury. *Free Radic Biol Med*, 2022, 178: 271-94
- [68] Akinseye OA, Shahreyar M, Heckle MR, et al. Simultaneous acute cardio-cerebral infarction: is there a consensus for management? *Ann Transl Med*, 2018, 6: 7
- [69] Mao R, Liu H. Depletion of mmu_circ_0001751 (circular RNA Carm1) protects against acute cerebral infarction injuries by binding with microRNA-3098-3p to regulate acyl-CoA synthetase long-chain family member 4. *Bioengineered*, 2022, 13: 4063-75
- [70] Dauerman HL, Ibanez B. The edge of time in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77: 1871-4
- [71] Li RL, Fan CH, Gong SY, et al. Effect and mechanism of LRP6 on cardiac myocyte ferroptosis in myocardial infarction. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8963987
- [72] 李琳, 周蕾. 环状RNA在心力衰竭中作用的研究进展. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31: 125-8
- [73] Zheng H, Shi L, Tong C, et al. CircSnx12 is involved in ferroptosis during heart failure by targeting miR-224-5p. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 656093
- [74] Wang W, Xu R, Zhao H, et al. CircEXOC5 promotes ferroptosis by enhancing ACSL4 mRNA stability via binding to PTBP1 in sepsis-induced acute lung injury. *Immunobiology*, 2022, 227: 152219
- [75] Xia H, Wu Y, Zhao J, et al. N6-methyladenosine-modified

- circSAV1 triggers ferroptosis in COPD through recruiting YTHDF1 to facilitate the translation of IREB2. *Cell Death Differ*, 2023, 30: 1293-304
- [76] Li Q, Li K, Guo Q, et al. CircRNA circSTIL inhibits ferroptosis in colorectal cancer via miR-431/SLC7A11 axis. *Environ Toxicol*, 2023, 38: 981-9
- [77] Dong LH, Huang JJ, Zu P, et al. CircKDM4C upregulates P53 by sponging hsa-let-7b-5p to induce ferroptosis in acute myeloid leukemia. *Environ Toxicol*, 2021, 36: 1288-302
- [78] Jiang M, Mo R, Liu C, et al. Circ_0000190 sponges miR-382-5p to suppress cell proliferation and motility and promote cell death by targeting ZNRF3 in gastric cancer. *J Biochem*, 2022, doi: 10.1093/jb/mvac003
- [79] Yang W, Zhao J, Zhao Y, et al. Hsa_circ_0048179 attenuates free fatty acid-induced steatosis via hsa_circ_0048179/miR-188-3p/GPX4 signaling. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 23996-4008
- [80] Huang Y, Ge W, Ding Y, et al. The circular RNA circSLC7A11 functions as a miR-330-3p sponge to accelerate hepatocellular carcinoma progression by regulating cyclin-dependent kinase 1 expression. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 636
- [81] Zhang Z, Yang T, Xiao J. Circular RNAs: promising biomarkers for human diseases. *EBioMedicine*, 2018, 34: 267-74
- [82] Cai Y, Zhou Y, Li Z, et al. Non-coding RNAs in necroptosis, pyroptosis, and ferroptosis in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 909716
- [83] Liu X, Zhang Y, Zhou S, et al. Circular RNA: an emerging frontier in RNA therapeutic targets, RNA therapeutics, and mRNA vaccines. *J Control Release*, 2022, 348: 84-94