

## 环状 RNA 在系统性红斑狼疮中的潜在应用研究进展

李力<sup>1)</sup>, 张瑞仙<sup>2)</sup>

(1) 大理大学公共卫生学院, 云南 大理 671013;

(2) 云南省第一人民医院疾病预防控制科, 云南 昆明 650034)

[摘要] 环状RNA(circular RNA, circRNA)是由pre-mRNA反向剪接形成的1种闭合环状结构的RNA,其在分子特征、生物学功能和调控机制等方面均具有多样性。近年来,人们越来越认识到circRNA在多种人类疾病中发挥作用,并可能作为分子标志物用于预测疾病的诊断及预后,这其中包括经典的自身免疫性疾病——系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)。目前,已发现的部分circRNAs在SLE中表达失调,且可通过不同机制(如“分子海绵”作用、调节信号通路、抑制蛋白激酶激活和诱导细胞凋亡等)促进SLE的发生发展,另外一部分可作为SLE的潜在临床生物标志物,具有应用转化的潜能。就近年来有关circRNA在SLE中的研究展开综述,以期对circRNA在SLE中的后续研究提供科学依据和参考。

[关键词] 环状RNA; 系统性红斑狼疮; 生物标志物; 分子机制

[中图分类号] R593.2 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)06-0161-05

## Research Progress on The Potential Application of Circular RNA in Systemic Lupus Erythematosus

LI Li<sup>1)</sup>, ZHANG Ruixian<sup>2)</sup>

(1) School of Public Health, Dali University, Dali Yunnan 671013; 2) Dept. of Disease Control and Prevention, The 1st People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650034, China)

[Abstract] Circular RNA (circRNA), formed by reverse splicing of pre-mRNA, constitutes a closed-loop RNA structure with diversity in molecular characteristics, biological functions, and regulatory mechanisms. In recent years, there has been growing recognition of the roles of circRNA in various human diseases, serving potentially as molecular biomarkers for disease diagnosis and prognosis prediction, including the classical autoimmune disease systemic lupus erythematosus (SLE). Currently, dysregulated expression of some circRNAs has been observed in SLE, which can promote the occurrence and development of SLE through different mechanisms such as "molecular sponge" effects, modulation of signaling pathways, inhibition of protein kinase activation, and induction of cell apoptosis. Another part may serve as potential clinical biomarkers for SLE, holding translational potential. This paper reviews the research on circRNA in SLE over the past years, aiming to provide scientific evidence and references for subsequent studies on circRNA in SLE.

[Key words] Circular RNA; Systemic lupus erythematosus; Biomarkers; Molecular mechanisms

环状RNA(circular RNA, circRNA)是Sanger及其同事研究类病毒时,发现的1种共价封闭的非编码RNA<sup>[1]</sup>,具有多种生物学作用,可通过与

miRNA或蛋白质结合,在转录、转录后、翻译或翻译后等阶段发挥功能<sup>[2]</sup>。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是1种慢性自

[收稿日期] 2023-09-22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82060305)

[作者简介] 李力(1998~),女,云南西双版纳人,在读硕士研究生,主要从事系统性红斑狼疮发病机制研究工作。

[通信作者] 张瑞仙, E-mail: zhangrx2005@163.com

身免疫性疾病,其特征是产生多种自身抗体损伤机体正常组织器官<sup>[3]</sup>,目前虽然已有研究表明 SLE 与遗传、环境等因素相关,但其具体发病机制尚不清楚<sup>[4]</sup>。circRNA 的环状结构使其稳定性高,且不易被核酸酶降解,因此,在疾病诊疗方面,环状 RNA 被认为是比线性非编码 RNA 更好的生物标志物和潜在治疗靶点<sup>[5]</sup>。现有研究揭示了 circRNA 在一些常见风湿性疾病发生发展中的作用<sup>[6-7]</sup>。本文将重点对 circRNA 在 SLE 中的研究现状进行综述,旨在为 SLE 的进一步研究和防治提供参考。

## 1 circRNA 的生物学功能

机体内的前体信使 RNA (precursor messenger RNA, pre-mRNA) 形成后,可通过常规剪接的方式生成线性 mRNA,或通过反向剪接使下游的 5'端与上游 3'端相连接,形成环状 RNA 分子<sup>[8]</sup>。因反向剪接效率较低,大多数被检细胞和组织中的环状 RNA 丰度也较低<sup>[9]</sup>;但 circRNA 在人体中分布广泛,且具有组织特异性和结构稳定性,这些特点都使其在疾病诊疗方面展现出巨大潜力<sup>[10]</sup>。

circRNA 的类型比想象的要复杂,内含子序列间的竞争性互补配对,使 pre-mRNA 可形成 3 类环状 RNA 分子,分别是:外显子环状 RNA (exonic circRNA, ecircRNA)、内含子环状 RNA (intronic circRNA, ciRNA) 和外显子-内含子环状 RNA (exon-intron circRNA, eIciRNA)<sup>[11]</sup>,目前发现的 circRNA 主要为 ecircRNA,见图 1。ciRNA 主要定位于细胞核,发挥基因转录调节的作用;ecircRNA 主要定位于细胞质,可通过与 miRNA 结合增加 miRNA 靶基因的表达水平,发挥“分子海绵”的作用<sup>[12]</sup>。早年, circRNA 被当作是 mRNA 错误剪接形成的副产物,故其被认为不具有编码蛋白合成的功能<sup>[13]</sup>。而现有的研究表明, circRNA 不仅能编码蛋白质,还能调控细胞间的信号通路。比如, circFBXW7 翻译出的短多肽 circFBXW7-185AA,可通过 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 依赖性方式与  $\beta$ -连环蛋白相互作用,最终抑制经典 Wnt 信号传导的激活<sup>[14]</sup>。此外,人体内的一些特定 circRNA 可附着在细胞的 DNA 上,形成环状 RNA-DNA 杂合体,进而导致 DNA 突变,诱导癌症发生<sup>[15]</sup>,这提示人体内的遗传分子可能诱发癌症,而 circRNA 在这其中起着关键作用。综上所述, circRNA 具有以下几

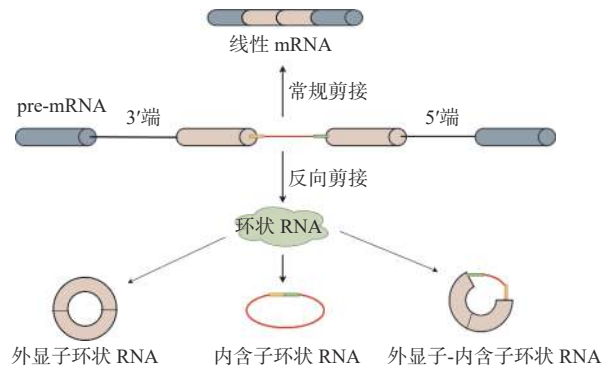


图 1 环状 RNA 的形成及类型(本图通过 Figdraw 自绘)  
Fig. 1 Formation and types of circRNA (This figure is self-drawn via Figdraw)

种生物学功能:(1)调控基因转录;(2)“分子海绵”作用;(3)调控细胞间信号通路;(4)编码蛋白质;(5)诱导 DNA 突变。此外, circRNA 还可结合和隔离一些特定的蛋白质,以及参与调节某些蛋白间的互作<sup>[16-17]</sup>,以上均说明, circRNA 在疾病的发生发展中具有重要生物学意义。

## 2 circRNA 在 SLE 中的表达谱

一些 circRNA 的表达被证明在 SLE 患者和健康人中存在差异。Zheng 等<sup>[18]</sup>发现, SLE 患者外周静脉血中 has\_circRNA\_100236、has\_circRNA\_102489、has\_circRNA\_101413 表达高于健康对照组,且与系统性红斑狼疮疾病活动指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 评分呈正相关。Luo 等<sup>[19]</sup>发现,新发 SLE 患者血浆样本中 hsa\_circRNA\_0000175、hsa\_circRNA\_0068367、hsa\_circRNA\_0044235 和 hsa\_circRNA\_0001947 SLE 的表达水平明显低于健康对照组,且后两者表达降低是 SLE 的独立危险因素。此外, hsa\_circ\_0082688、hsa\_circ\_0082689 和 hsa\_circ\_0008675 在 50 例 SLE 患者中显著上调,而 hsa\_circ\_0082688 和 hsa\_circ\_0082689 联合诊断能够有效区分 SLE 患者、类风湿性关节炎患者 (rheumatoid arthritis, RA) 和健康人<sup>[20]</sup>。还有一些 circRNA,比如 has\_circrna\_102531、has\_circrna\_103984、has\_circrna\_104262 在 SLE 患者血浆中表达升高,而 has\_circrna\_102972、has\_circrna\_102006、has\_circrna\_104313 在 SLE 患者血浆中表达降低<sup>[21]</sup>。除了 SLE, circRNA 的表达失调在原发性干燥综合征和 RA 中也有报道。Lu 等<sup>[22]</sup>发现,与 SLE 患者和健康对照相比, RA 患者的外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 中 has\_circRNA\_101328 的表达明显下调,

且与C反应蛋白阳性之间显著相关。总之, circRNA的表达失调普遍存在于SLE患者中, 这些差异表达的circRNA或许参与了SLE的发生发展。

### 3 circRNA在SLE发生发展中的作用

SLE好发于育龄期女性, 该病与遗传、环境、激素、免疫调节等多种因素相关, 且尚不能被治愈, 其发病机制仍在不断探索中<sup>[23]</sup>。circRNA已被证实与癌症、心血管疾病、糖尿病, 自身免疫性疾病等相关。随着研究的深入, 部分circRNA被发现可作为自身免疫性疾病如SLE的临床诊疗生物标志物, 有些则与SLE的发病机制密切相关。

#### 3.1 circRNA在SLE疾病进展中的机制

circRNA通过发挥多种生物学作用, 如“分子海绵”作用参与SLE的疾病进展。Zhao等<sup>[24]</sup>发现转录因子c-myc通过正向调节白细胞介素-2受体 $\alpha$ 亚基(interleukin-2 receptor alpha subunit, IL-2R $\alpha$ )的表达抑制了SLE的进展, 而circLOC1019-28570可作为miR150-5p的海绵增加c-myc的表达, 这提示circLOC101928570/miR-150-5p/c-myc/IL2R $\alpha$ 通路可能为SLE发病的潜在机制提供新见解。circMTND5编码于线粒体基因组中, Luan等<sup>[25]</sup>的研究显示, circMTND5通过海绵化MIR6812可以减轻狼疮肾炎的肾线粒体损伤和肾纤维化, 说明靶向circMTND5/MIR6812轴的治疗或是改善SLE肾损伤的潜在新途径。此外, 内源性的circRNA形成的16-26 bp的双链RNA(double stranded RNA, dsRNA)具有抑制细胞中蛋白激酶(protein kinase, PKR)激活的功能, 而SLE的PBMC或T细胞中含有短dsRNA的circRNA过表达可减轻PKR的异常激活级联<sup>[26]</sup>。由于PKR的高表达与SLE相关, circRNA抑制PKR的激活与SLE发病之间可能存在因果关系。

circRNA还能调控信号通路影响SLE的疾病进程。Mei等<sup>[27]</sup>发现SLE患者体内circRACGAP1的表达下调且该RNA可作为miR-22-3p的海绵, 使PTEN/AKT信号通路失活从而阻碍SLE疾病的发展。Guo等<sup>[28]</sup>的研究表明, circ\_0007059可通过靶向miR-1278-SHP-1-STAT3信号通路, 减轻干扰素在狼疮肾炎细胞中的炎症作用, 提示circ\_0007059-miR1278-SHP-1-STAT3调控环与狼疮肾炎的进展相关。Zhang等<sup>[29]</sup>发现, circETS1能通过miR-1205/FoxP3轴抑制Treg, 从而促进

SLE活性, 这可能成为SLE治疗的新靶点。此外, 有学者关注了circRNA在青少年发病的系统性红斑狼疮(juvenile-onset systemic lupus erythematosus, JSLE)中的作用, 发现JSLE患者中hsa\_circ\_0008945水平显著升高, 且hsa\_circ\_0008945能促进PBMC的凋亡<sup>[30]</sup>, 而PBMC的凋亡可能导致免疫复合物沉积, 进而攻击机体正常组织。这是circ\_0008945在JSLE中的作用首次被研究报道, 为青少年SLE的发病机制提供了新的见解。

#### 3.2 circRNA作为SLE的潜在临床生物标志物

通过微阵列分析和实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)的实验证明, SLE患者PBMC中显著异常表达的circRNA有1603个, 其中hsa\_circ\_0044235和hsa\_circ\_0068367在SLE患者中显著降低, 进一步的研究验证了上述2种circRNA在SLE和RA患者中具有诊断潜力<sup>[31]</sup>。Li等<sup>[32]</sup>发现SLE患者中hsa\_circ\_0006689的水平下调且与SLEDAI评分相关, 进一步地, 将该circRNA与抗dsDNA抗体和抗Sm抗体联合诊断还提高了SLE诊断的敏感性, 提示hsa\_circ\_0006689可能是SLE诊断的潜在生物标志物。由于circRNA在SLE儿童中的信息有限, 有学者检测了SLE患儿circRNA的表达变化, 显示hsa\_circ\_0057762和hsa\_circ\_0003090水平可作为SLE患儿与健康对照的鉴别指标, 且hsa\_circ\_0057762水平与SLEDAI-2K分数呈正相关; 此外, hsa\_circ\_0021372和hsa\_circ\_0075699水平被发现与SLE患儿的补体C3、C4水平相关<sup>[33]</sup>, 意味着这2种circRNA或可作为SLE患儿疾病严重程度或全身性炎症的相关生物标志物。通过基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库和生物信息学分析软件构建的SLE肾组织circRNA-miRNA-mRNA的调控网络发现, circ-0000006可能是SLE肾脏损伤的新靶点, 而miR-766-3p在SLE肾组织中表达升高<sup>[34]</sup>, 这为SLE肾损伤提供了潜在治疗靶点, 但还需要进一步的实验证实。上述提及的circRNA有望成为SLE诊断预后的新生物标志物, 为能够实际应用于临床检测, 它们的作用机制还有待进一步的研究。

### 4 circRNA在SLE研究中的局限和展望

尽管目前关于SLE与circRNA之间的研究众多, 但是这些研究有一定的局限性: (1)部分研究

中的 SLE 患者以前接受过治疗, 可能影响环状 RNA 表达谱的分析; (2) 有些研究样本量小, 而个体间存在差异, 这可能使得研究结果不能很好地反应真实水平; (3) 关于 circRNA 作为 SLE 的诊断预后标志物的敏感性和特异性, 有待在临床中验证; 且关于 circRNA 与 SLE 的研究中, 动物实验验证较少。最后, 目前大部分研究都集中于 circRNA 在 SLE 中的表达情况, 机制研究方面集中于“分子海绵”作用, circRNA 的其他功能在 SLE 中的研究较少, 如调控基因转录和蛋白互作等, 有待进一步的研究来揭示环状 RNA 在 SLE 发病机制中的更多可能性。

## 5 小结

circRNA 的生物学功能十分丰富, 在 SLE 疾病的发展中扮演着重要的角色。研究表明, 一些 circRNA 在 SLE 患者和健康人群中的表达存在差异, 因此有望作为新的生物标志物和诊疗靶点。然而, 将这些具有差异表达的 circRNA 作为 SLE 疾病的生物标志物时, 需要充分考虑其灵敏度和特异性。此外, 还应进一步研究其潜在作用机制, 以明确这些差异表达的 circRNA 是否通过某些分子机制参与了 SLE 的发生和发展。采取针对这些机制的干预措施, 可以最大程度地提高差异表达的 circRNA 作为生物标志物的效用。目前, 已有许多关于 circRNA 在 SLE 疾病发展中作用机制的研究, 相信对这些现有成果的继续深入研究, 能够使针对 circRNA 相关作用机制的策略尽早应用于临床实践中。

### [参考文献]

- [1] Dolgin E. Why rings of rna could be the next blockbuster drug[J]. *Nature*, 2023, 622(7981): 22–24.
- [2] Kristensen L S, Andersen M S, Stagsted L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular rnas[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675–691.
- [3] 娄雪, 廖莉, 赵若彤, 等. 抗 dsdna 抗体、补体 c3 及其他实验室指标对于诊断系统性红斑狼疮肾损伤的临床意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(2): 49–53.
- [4] Lazar S, Kahlenberg J M. Systemic lupus erythematosus: New diagnostic and therapeutic approaches[J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74(1): 339–352.
- [5] Kour B, Gupta S, Singh R, et al. Interplay between circular rna, microrna, and human diseases[J]. *Mol Genet Genomics*, 2022, 297(2): 277–286.
- [6] Abbas A A, Abdulkader H A, Giordo R, et al. Implications and theragnostic potentials of circular rnas in rheumatic diseases[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 235(12): 123783.
- [7] Ji J, Zhang X, Ling Y, et al. Hsa\_circ\_0008301 as a potential biomarker of disease activity for primary sjogren's syndrome: Increased expression in peripheral blood of patients with primary sjogren's syndrome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112(11): 109231.
- [8] Chen L L. The biogenesis and emerging roles of circular rnas[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(4): 205–211.
- [9] Liu C X, Chen L L. Circular rnas: Characterization, cellular roles, and applications[J]. *Cell*, 2022, 185(12): 2016–2034.
- [10] Chen X, Zhou M, Yant L, et al. Circular rna in disease: Basic properties and biomedical relevance[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2022, 13(6): e1723.
- [11] Zhao X, Cai Y, Xu J. Circular rnas: Biogenesis, mechanism, and function in human cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3926.
- [12] 吴亚彬, 刘建华, 秦晓松. 环状 rna 在自身免疫性疾病中的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(19): 2416–2422.
- [13] Xu C, Zhang J. Mammalian circular rnas result largely from splicing errors[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(4): 109439.
- [14] Li K, Peng Z Y, Wang R, et al. Enhancement of tki sensitivity in lung adenocarcinoma through m6a-dependent translational repression of wnt signaling by circ-fbxw7[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 103.
- [15] Conn V M, Gabryelska M, Toubia J, et al. Circular rnas drive oncogenic chromosomal translocations within the mll recombinome in leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(7): 1309–1326.
- [16] Zhou W Y, Cai Z R, Liu J, et al. Circular rna: Metabolism, functions and interactions with proteins[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 172.
- [17] Du W W, Zhang C, Yang W, et al. Identifying and characterizing circrna-protein interaction[J]. *Theranostics*, 2017, 7(17): 4183–4191.
- [18] Zheng F, Yu X, Tang D, et al. The identification of circu-

- lar rnas from peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1): 70.
- [19] Luo Q, Ye Y, Zhang L, et al. Hsa\_circ\_0044235 and hsa\_circ\_0001947 as novel biomarkers in plasma of patients with new-onset systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunotoxicol*, 2023, 20(1): 2196453.
- [20] Luo Q, Li X, Fu B, et al. Expression profile and diagnostic value of circrnas in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 1.
- [21] Zheng F, Tan L, Zhang F, et al. The circrna-mirna-mrna regulatory network in plasma and peripheral blood mononuclear cells and the potential associations with the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42(7): 1885–1896.
- [22] Lu H, Yang Y, Kuang D, et al. Expression profile of circrna in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1): 1–13.
- [23] Doglio M, Alexander T, Del Papa N, et al. New insights in systemic lupus erythematosus: From regulatory T cells to car-t-cell strategies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(6): 1289–1301.
- [24] Zhao X, Dong R, Tang Z, et al. Circular rna circloc101928570 suppresses systemic lupus erythematosus progression by targeting the mir-150-5p/c-myc axis[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 1–16.
- [25] Luan J, Jiao C, Ma C, et al. Circmtnd5 participates in renal mitochondrial injury and fibrosis by sponging mir6812 in lupus nephritis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022(1): 2769487.
- [26] Liu C X, Li X, Nan F, et al. Structure and degradation of circular rnas regulate pkr activation in innate immunity[J]. *Cell*, 2019, 177(4): 865–880.
- [27] Mei H Y, Liu J, Shen X P, et al. A novel circrna, circracgap1, hampers the progression of systemic lupus erythematosus via mir-22-3p-mediated akt signalling[J]. *Autoimmunity*, 2022, 55(6): 360–370.
- [28] Guo P W, Huang H T, Ma J, et al. Circular rna-0007059 protects cell viability and reduces inflammation in a nephritis cell model by inhibiting microrna-1278/shp-1/stat3 signaling[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 372–376.
- [29] Zou H, Ma S, Li L, et al. Downregulation of circular rna ets1 promotes sle activity and inhibits treg cell differentiation through mir-1205/foxp3 molecular axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128(3): 111539.
- [30] Wang Q, Xu B, Zhang Q, et al. The role of hsa\_circ\_0008945 in juvenile-onset systemic lupus erythematosus[J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 97.
- [31] Luo Q, Zhang L, Li X, et al. Identification of circular rnas hsa\_circ\_0044235 and hsa\_circ\_0068367 as novel biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(4): 1462–1472.
- [32] Li W, Fan R, Zhou C, et al. Circular rna expression profile of systemic lupus erythematosus and its clinical significance as a potential novel biomarker[J]. *Genes Genomics*, 2022, 44(11): 1405–1414.
- [33] Li S, Zhang J, Tan X, et al. Microarray expression profile of circular rnas and mnas in children with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(5): 1339–1350.
- [34] Li Y, Chen J, Xie M, et al. Identification of a circrna-mirna-mrna network to explore the effects of circrnas on renal injury in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity*, 2023, 56(1): 2193361.