

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.202440133

· 综述 ·

环状RNA的功能及其在牙周炎中的研究进展

何毅, 韩曜岭, 余东升

中山大学附属口腔医院 光华口腔医学院 广东省口腔重点实验室, 广东 广州(510055)

【摘要】 牙周炎是一种由菌斑生物膜引起,可造成牙周支持组织(包括牙龈、牙周膜、牙槽骨、牙骨质)不可逆的病理性破坏的慢性炎症性疾病,严重时可能导致牙齿松动和脱落。目前,牙周炎的发病机理尚未完全阐明,其早期诊断和治疗方法尚需进一步研究。环状RNA(circular RNAs, circRNAs)曾被误认为是生物体内的“剪接噪声”,随着高通量测序技术和生物信息学的发展,逐渐受到关注。CircRNAs是一种缺乏5'端帽子和3'端poly(A)尾部的新型非编码RNA,具有独特的共价闭环环状结构,具有表达高、半衰期长,耐核酸酶降解等特点。它具有可作为microRNAs(miRNAs)的“分子海绵”,与RNA结合蛋白相互作用,调节剪接以及编码多肽等生物学功能,已成为研究热点。近些年来, circRNAs被报道参与牙周炎的发生和发展,影响牙周炎疾病的预后,可作为牙周炎治疗的潜在靶点。本文首先阐述了circRNAs的生物学功能,进一步通过阐述circRNAs参与牙周炎的发生进程、牙周稳态的调节、牙周免疫微环境的调控等方面归纳circRNAs与牙周病之间的关系,发现circRNAs可通过影响牙周组织中牙周韧带干细胞、牙龈成纤维细胞等重要细胞的程序性细胞死亡过程参与牙周稳态的调节,还可通过影响免疫细胞或细胞因子等调控牙周免疫微环境。本文主要围绕circRNAs与牙周炎的关系以及最新研究进展进行归纳总结,以期改善牙周病的诊断、治疗和预测结果提供新的思路。

【关键词】 环状RNA; 牙周炎; 炎症; 菌斑生物膜; 海绵吸附; RNA结合蛋白; 转录调控; 牙周稳态; 免疫调控; 牙周膜间充质干细胞

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2025)03-0252-08

【引用著录格式】 何毅,韩曜岭,余东升.环状RNA的功能及其在牙周炎中的研究进展[J].口腔疾病防治,2025,33(3):252-259. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202440133.

Research progress on circular RNA in periodontitis HE Yi, HAN Yaoling, YU Dongsheng. Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: YU Dongsheng, Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn, Tel: 86-20-83844247

【Abstract】 Periodontitis, a chronic inflammatory disease caused by plaque biofilm, is characterized by the irreversible pathological destruction of periodontal supporting tissues, including gums, periodontal membranes, alveolar bone, and cementum, resulting in tooth loosening and dislocation in severe cases. Currently, research on the pathogenesis, early diagnosis, and treatment of periodontitis is limited. Circular RNAs (circRNAs), previously considered “splicing noise”, have gained increasing research attention with the development of high-throughput sequencing technologies and bioinformatics. CircRNAs are non-coding RNAs lacking a 5' cap and 3' poly(A) tail, with a unique covalently closed ring structure, high expression, long half-life, and resistance to nuclease degradation, which can regulate splicing, encode proteins, and act as microRNA and RNA-binding protein sponges. In recent years, circRNAs have been reported to be involved in the occurrence and development of periodontitis, suggesting its potential role as a therapeutic target for periodontitis treatment. In this study, we described the biological function of circRNAs and their role in the development of periodontitis and the regulation of periodontal homeostasis and immune microenvironment. We found that circRNAs affect periodontal homeostasis and immune microenvironment by regulating the apoptosis of periodontal tissue



微信公众号

【收稿日期】 2024-04-08; **【修回日期】** 2024-05-21

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82073378、82373255);广东省科技创新战略专项资金项目(pdjh2024b017)

【作者简介】 何毅,博士,Email: heyi33@mail2.sysu.edu.cn

【通信作者】 余东升,教授,博士,Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn, Tel: 86-20-83844247

cells (such as periodontal ligament stem cells and gingival fibroblasts) and regulating immune cells or cytokines, respectively. This review article summarizes the latest research progress on the association between circRNAs and periodontitis to provide a scientific basis for the development of novel diagnostic, therapeutic, and prognostic strategies for periodontitis.

【Key words】 circular RNA; periodontitis; inflammation; plaque biofilm; sponge adsorption; rna binding protein; transcriptional regulation; periodontal homeostasis; immune regulation; periodontal mesenchymal stem cells

J Prev Treat Stomatol Dis, 2025, 33(3): 252-259.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 82073378, No. 82373255); Guangdong Province Science and Technology Innovation Strategy Special Fund (No. pdjh2024b017).

牙周炎(periodontitis)是一种由菌斑生物膜引起,可造成牙周支持组织(包括牙龈、牙周膜、牙槽骨、牙骨质)不可逆的病理性破坏的慢性炎症性疾病,严重时可导致牙齿松动和脱落^[1]。牙周炎严重危害人体口腔健康,且发病率高,同时它也是导致老年人牙齿缺失的主要原因^[1]。目前,牙周炎的发病机理尚未完全阐明,其早期诊断和治疗方法还需要进一步研究。环状RNA(circular RNAs, circRNAs)是一类缺乏5'端帽子和3'端poly(A)尾部新型非编码RNA。可通过外显子或内含子环化,由前体mRNA通过RNA聚合酶II反向剪切生成的完整的闭合环状结构^[2],在调节机体的生物学过程中起到了关键作用^[3]。近年来,circRNAs与牙周炎之间的关系逐渐成为人们研究的热点。本文就circRNAs的生物学功能及其与牙周炎的最新研究进展做一综述。

1 CircRNAs的概述

CircRNAs于1976年首次在RNA病毒中被发现,曾被误认为是生物体内的“剪接噪声”,近年来随着高通量测序技术和生物信息学的发展,已成为研究热点。CircRNAs具有独特的共价闭合环状结构,由前体mRNA通过RNA聚合酶II反向剪切生成^[4-5],广泛分布于各种生物体内,能抵抗RNA外切酶介导的降解,在多种生物过程中起着重要的作用^[5]。CircRNAs具有高稳定性,其比线性转录物更稳定,平均半衰期长^[6]。CircRNAs具有高丰度的特点,在人体细胞中广泛表达;有些circRNAs表达水平高于它们线性异构体的数十倍之多。CircRNAs还具有较高的特异性,在不同时间和组织中的表达都有显著区别^[6]。基于circRNAs的不同结构,可被分为4类:外显子circRNAs、内含子circRNAs、外显子-内含子circRNAs和基因间cir-

cRNAs。

2 CircRNAs的生物学功能

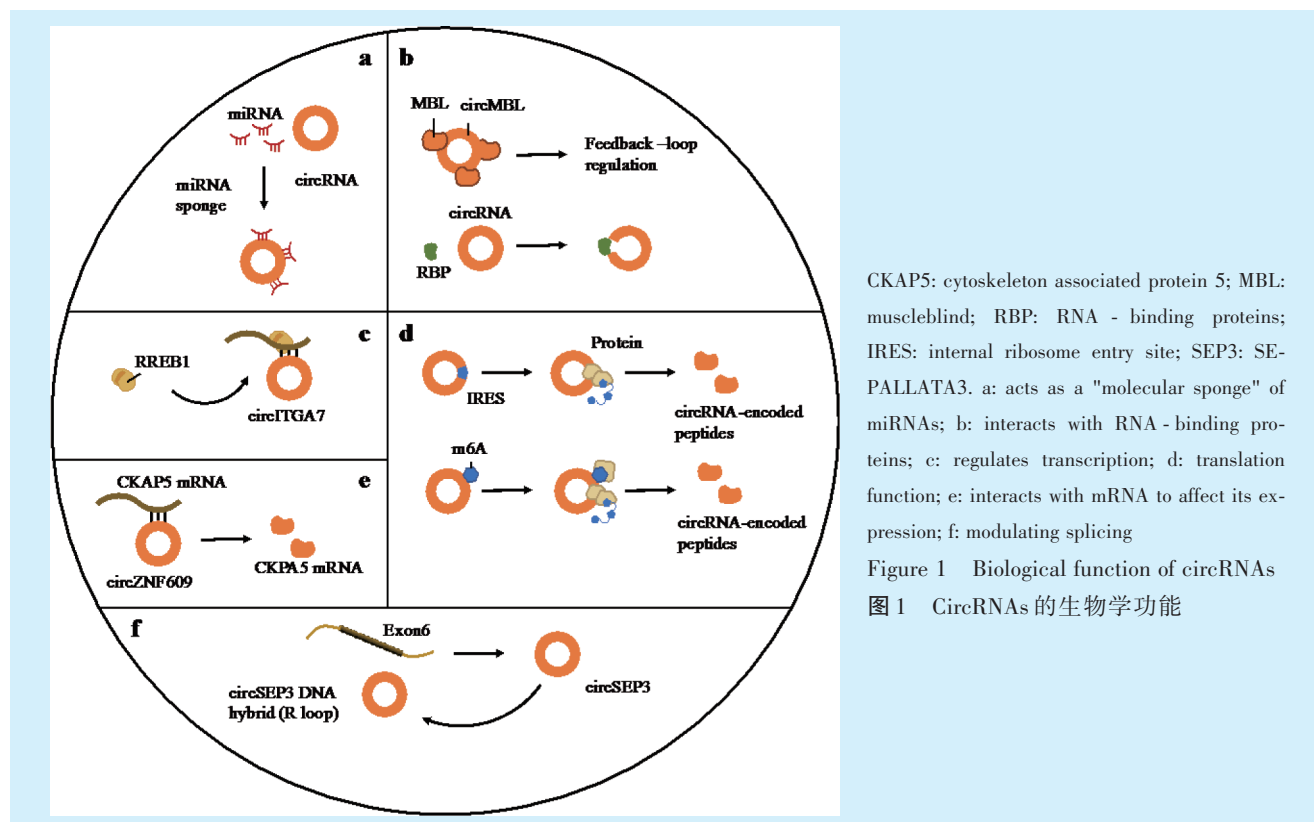
CircRNAs具有多种生物学功能(图1)。

2.1 作为微小microRNAs的“分子海绵”

CircRNAs可与不同类型和数量的miRNAs结合,降低成熟miRNAs的活性,进而对miRNAs对下游基因的表达进行调控,以此发挥生物学功能^[7-8]。Zhou等^[9]发现hsa_circ_0036872在人类牙髓间充质干细胞(human dental pulp mesenchymal stem cells, hDPSCs)成骨分化过程中表达增加,敲低hsa_circ_0036872可抑制hDPSCs成骨能力。进一步研究发现上调hsa_circ_0036872可吸附miR-143-3p促进IGF2的表达,逆转miR-143-3p对hDPSCs成骨分化的抑制作用。本课题组近期报道磁性氧化石墨烯纳米粒子可上调骨髓间充质干细胞内circAars的表达,进而调控miR-128-3p/SMAD5信号轴,促进其成骨能力^[10]。口腔鳞状细胞癌细胞经辐照处理后,细胞内circATRNL1的表达水平显著减少,上调circATRNL1可减少细胞内miR-23a-3p的表达水平,进而减轻对靶基因蛋白酪氨酸磷酸酶(phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)的抑制,有助于增强口腔鳞状细胞癌细胞的放射敏感性^[11]。

2.2 与RNA结合蛋白相互作用

RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBP)是一种在基因转录和翻译过程中起着重要作用的蛋白质类型^[12]。CircRNAs可结合RBP并调节其功能;circRNAs还可储存、隔离和分类RBP,从而影响其在细胞内的位置^[6, 13]。相反,RBP也可调控circRNAs的表达水平和生物学功能。CircRNAs的另一个功能是与蛋白质相互作用。它可作为蛋白质海绵吸附一种或多种蛋白质,从而引发蛋白质间



的相互作用,进而调控基因表达^[6,13]。CircRNAs作为蛋白海绵的作用最早是从 circMbl 发现的,它参与了 MBL 和 circMbl 之间反馈回路的调整。通过结合含有保守 MBL 结合位点的 circMbl 侧翼内含子促进 circMbl 的生物发生,并与 circMbl 相互作用。相应地,MBL 能促进 circMbl 的反向剪切能力以及增强 circMbl 的表达水平^[14]。Du 等^[15]发现周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 和 p21 蛋白在肿瘤中与细胞周期调节有关。CircFOXO3 支架有助于阻止 circFOXO3-p21-CDK2 三元复合物的形成抑制 CDK2 的功能,从而阻断癌细胞的细胞周期进程。

2.3 调控转录

尽管大多数的 circRNAs 位于细胞质中,但在细胞核中仍存在着一些 circRNAs。保留在细胞核中的 circRNAs 可作为剪接或转录调节因子影响基因表达,调节可变剪接和转录过程。circITGA7 通过 Ras 通路抑制转录因子 Ras 反应元件结合蛋白 1 (Ras responsive element binding protein 1, RREB1), 从而增加其宿主基因整合素 $\alpha 7$ 的转录^[16]。Nie 等^[17]发现敲低肾小管上皮细胞中 circPTPN14 可抑制转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 诱导的促纤维化基因的表达,而过表达 circPTPN14 可增强 TGF- $\beta 1$ 的促纤维化作用。circ-

ePTPN14 的促纤维化作用归因于 MYC 转录的增加。circPTPN14 与远上游元件 (far upstream element, FUSE) 结合蛋白 1 的 KH3 和 KH4 结构域的结合增强了 FUSE 结合蛋白 1 与 FUSE 结构域之间的相互作用,这是 MYC 转录起始所必需的。Ma 等^[18]报道在缺氧条件下, circKrt4 在肺组织和血浆中表达上调。在肺动脉内皮细胞的细胞核中 circKrt4 通过与转录激活蛋白 Pura- α 相互作用促进 n-钙粘蛋白基因活化,诱导内皮细胞向间质细胞转化。在细胞质中, circKrt4 的增加通过抑制线粒体结合甘油激酶的细胞质-线粒体穿梭而导致线粒体功能障碍。有趣的是, circKrt4 被鉴定为一种超级增强子相关 circRNAs, 可被转录因子 CEBPA 转录激活。RNA 结合基序蛋白 25 可通过增加 Krt4 基因的反剪接来调节 circKrt4 的环化。

2.4 翻译功能

CircRNAs 可通过独立于帽的方式实现翻译过程,主要依赖于其内部核糖体进入位点 (internal ribosome entry site, IRES) 和 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 的作用。IRESs 是一种能够招募核糖体至 mRNA 内的特定部位以开启翻译过程的 RNA 元件,通常为 200 ~ 500 个核苷酸 (nt) 长的序列,存在于许多动物病毒的 5'-UTR 或某些植物病毒的 3'-UTR 中^[19]。IRESs 也被发现用于许多致病

性病毒和 circRNAs 的翻译起始。一些 circRNAs 的翻译独立于 IRES,但依赖于 N6-甲基腺苷^[19-20]。m6A 是由许多真核细胞 mRNA 中腺苷酸第 6 位氮的甲基化形成的。mRNA 上的 m6A 分别被甲基转移酶的“Writers”、去甲基化酶的“Erasers”和保守的含有 m6A 结合结构域的蛋白质的“Readers”转录后安装、擦除和识别^[19,21]。Legnini 等^[22]基于 circ-ZNF609 的高度甲基化特征,提出 m6A 修饰对 circ-ZNF609 翻译活性有调控作用。Huang 等^[23]发现 circfam53b 编码的肽对人类白细胞抗原 I(human leukocyte antigen I, HLA-I)和 HLA-II 分子均具有很强的结合亲和力。Chen 等^[24]开发了一种系统的方法来快速组装和测试影响合成 circRNAs 产生蛋白质的特征,优化了包括载体拓扑、5'和 3'非翻译区、内部核糖体进入位点和合成适体招募翻译起始机制用来最大化增强 circRNAs 翻译效率。以上这些设计原则可将 circRNAs 蛋白产量提高了数百倍,可在体内外提供更高效的翻译效率。

2.5 与 mRNA 相互作用影响其表达

CircRNAs 可直接结合 mRNA 影响基因的表达输出。CircHomer1 来源于 Homer1b 前体 mRNA 的第 2~5 外显子,在眶额皮质中大量表达。CircHomer1 通过结合 Homer1b mRNA 的 3'-UTR 来减少其突触翻译^[25]。Rossi 等^[26]利用靶向识别 circZNF609 和

ZNF609 mRNA 的生物素化 DNA 探针沉淀与 circ-ZNF609 相互作用的 mRNA,发现 CKAP5 mRNA 可结合 circZNF609 的剪切位点,这种相互作用能增加 CKAP5 mRNA 的稳定性和翻译效率。

2.6 调节剪接

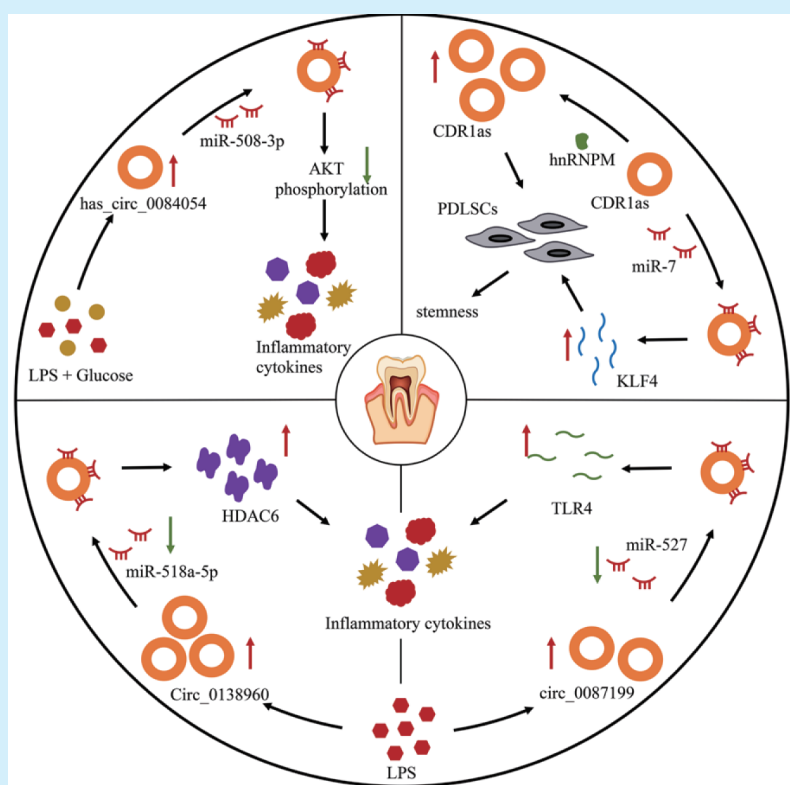
CircRNAs 是由蛋白质编码基因的中间外显子产生,可与 pre-mRNA 竞争剪切位点^[27]。剪接体成分(如 U1 和 U2 snRNPs)的耗竭可导致 circRNAs 表达水平的增加,并伴随线性 mRNA 表达水平的降低^[28]。反向剪接属于经典的剪接方式,但 circRNAs 本身也可促进亲本基因位点上环化外显子的跳跃过程。Conn 等^[29]发现 SEPALLATA3(SEP3)的第 6 外显子发生反向剪接,产生 circSEP3。Circ-SEP3 与其亲本 DNA 位点形成 R 环,导致转录暂停。

3 CircRNAs 与牙周炎

CircRNAs 参与牙周炎的发生与发展(图 2)。

3.1 CircRNAs 参与牙周炎的发生进程

近年来随着牙周炎相关的研究增多, circRNAs 作为一种新型的非编码 RNA 逐渐引起研究者的关注^[30]。研究表明, circRNAs 参与牙周炎的发生与发展。Redondoviridae 家族是一类小型、环状 DNA 病毒,它们广泛存在于人类口腔和呼吸道,与牙周病和危重病情相关。Zhang 等^[31]利用高通量



AKT: protein kinase B; LPS: lipopolysaccharide; CDR1as: RNA antisense to the cerebellar degeneration related protein 1 transcript; hnRNPM: heterogeneous nuclear ribonucleoproteins; KLF4: Kruppel like factor 4; HDAC6: histone deacetylase 6; TLR4: Toll like receptor 4

Figure 2 CircRNAs are involved in the progression of periodontitis, the regulation of periodontal homeostasis, and the regulation of periodontal immune microenvironment

图 2 CircRNAs 参与牙周炎的发生进程、牙周稳态的调节、牙周免疫微环境的调控过程

RNA 测序方法发现有无感染 Redondoviridae 牙周炎患者牙龈组织中存在 175 个 circRNA 出现显著性差异表达。低氧微环境存在于牙周炎炎症微条件下,其中缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducing factor 1 α , HIF-1 α) 是缺氧的内源性标志物^[32]。Ye 等^[33]研究发现在缺氧微环境下培养的 PDLSCs 中, circRNAs、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和 miRNA 的表达存在显著性的差异,因此推测特异性 circRNAs 和 lncRNA 均能作为 miRNA 的“分子海绵”可能在调控牙周韧带干细胞 (periodontal ligament stem cells, PDLSCs) 分化中存在竞争作用。Wang 等^[34]发现 circ_0081572 在牙周炎患者牙龈组织中表达显著下调。过表达 circ_0081572 可减轻脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 PDLSCs 损伤预防牙周炎发生。近期研究结果表明,牙周炎患者中 circ_0099630 的表达较健康者显著增加。沉默 circ_0099630 可抑制 LPS 造成的 PDLSCs 的增殖和成骨能力减弱,而沉默 circ_0099630 则发挥相反的作用^[35-38]。

牙周炎与糖尿病相互影响,其中牙周炎会干扰血糖控制进而阻碍糖尿病患者的预后,而伴糖尿病的牙周炎患者牙周组织炎症及牙周组织的破坏程度更严重^[39]。He 等^[40]发现与对照组和 LPS 处理组相比,高糖联合 LPS 处理后 PDLSCs 中 hsa_circ_0084054 表达显著升高;以上研究结果在糖尿病牙周病患者的牙周韧带组织中也得到验证。沉默 PDLSCs 中 hsa_circ_0084054 可降低炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平,并且可以减少 ROS、MDA 和凋亡细胞的数量。进一步研究发现 hsa_circ_0084054 可以通过海绵 miR-508-3p 抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 磷酸化,最终造成牙周炎合并糖尿病患者氧化应激和炎症反应加重,可为牙周炎合并糖尿病的干预提供新的靶点。牙骨质是一种特殊的钙化结缔组织,覆盖在牙根表面,具有支持牙周韧带、适应牙周韧带的改建和附着等功能^[41]。Li 等^[42]报道 circLRP6 在成牙骨质分化中显著上调, circLRP6 敲低可抑制 ALP 活力和钙化结节形成以及降低 Runx2、OPN 和 BSP 的表达。

3.2 CircRNAs 参与牙周稳态的调节

牙周韧带组织在维持牙周的动态平衡和发展中发挥着重要作用。Gu 等^[43]发现小脑变性相关蛋白 1 反义转录物 (RNA antisense to the cerebellar degeneration related protein 1 transcript, CDR1as) 的敲低降低了 PDLSCs 内干细胞相关基因的表达水平,

抑制其多分化和细胞迁移能力。进一步研究发现 RNA 结合蛋白异质核核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNP) 可直接与 CDR1as 相互作用,并促进 PDLSCs 中 CDR1as 的表达。此外, CDR1as 可通过抑制 miR-7 介导的 Kruppel 样因子 4 (Kruppel like factor 4, KLF4) 表达抑制,促进 PDLSCs 内干细胞相关基因的表达。

程序性细胞死亡不同于坏死,是由一系列基因表达事件引发的活性细胞死亡,主要分为凋亡、自噬、坏死、焦亡和铁死亡^[44]。近期研究结果表明, circ_0099630 在牙周炎发生发展的进程中起着重要作用。过表达 circ_0099630 显著促进 PDLSCs 的凋亡,然而敲低 circ_0099630 显著逆转 LPS 诱导 PDLSCs 凋亡发生^[37]。Zheng 等^[45]观察到 circCDK8 在牙周炎组织以及氯化钴缺氧模型中的表达水平均有显著增加。氯化钴还能诱导 PDLSCs 内质网应激、凋亡和自噬的发生;抑制自噬能促进氯化钴处理 PDLSCs 后成骨分化能力。过表达 circCDK8 可通过 mTOR 信号通路诱导自噬和凋亡的发生。Wang 等^[46]发现 circ_0062491 在牙周炎组织中和 LPS 诱导的 PDLSCs 中表达显著降低。过表达 circ_0062491 可减轻 LPS 诱导的 PDLSCs 细胞凋亡和炎症反应。进一步研究发现 circ_0062491 海绵吸附 miR-498 进而调控 SOCS6 的表达,进而减轻保护 LPS 诱导 PDLSCs 的损伤。Pan 等^[47]发现 circ_0138959 在 LPS 处理的人类牙龈成纤维细胞中上调。抑制 circ_0138959 提高了牙龈成纤维细胞的活力,降低了 LPS 诱导的牙龈成纤维细胞的焦亡发生。研究表明敲低 circ_0138959 可通过调控 miR-527/CASP5 轴促进细胞活力并抑制牙龈成纤维细胞的焦亡。Wu 等^[48]研究发过表达 miR-29a 可提高牙龈成纤维细胞活力,降低 LPS 诱导的细胞的焦亡,而抑制 miR-29a 则发挥相反的作用。进一步研究表明 circ_0036490 能和 DKK1 竞争性结合 miR-29a 加重 LPS 诱导的牙龈成纤维细胞体外损伤程度。

3.3 CircRNAs 调控牙周免疫微环境

Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 是一种存在于第 9 条染色体上的基因,该基因编码的蛋白质属于 Toll 样受体家族的成员,该家族对于启动天然免疫力及辨识病原菌至关重要^[49]。Wang 等^[50]观察到牙周炎患者的牙周韧带组织及 LPS 处理的 PDLSCs 中的 circ_0087199 和 TLR4 的表达量显著上升,同时 miR-527 的表达却大幅度下降。进一步研究发现敲低 circ_0087199 可调控 miR-527/TLR4 轴

抑制 LPS 诱导的 PDLSCs 凋亡的发生、炎症和氧化应激反应程度。LPS 可通过调控肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 诱导牙周炎的炎症反应^[51]。Deng 等^[52]发现 circ_0138959 在牙周炎组织和 LPS 处理的 PDLSCs 中表达增加。Circ_0138959 通过吸附 miR-495-3p 上调 TRAF6 的表达,从而加重 LPS 诱导的 PDLSCs 细胞凋亡及炎症反应。Li 等^[53]发现 circ_0066881 过表达可抑制 LPS 诱导 PDLSCs 中的凋亡反应,以及减少 IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的表达。PDLSCs 经成骨诱导 5 d 后提取条件培养基以及外泌体用来处理 RAW264.7 细胞,发现其均能促进 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化。与未经成骨诱导的 PDLSCs 提取的外泌体相比,成骨诱导 5d 的 PDLSCs 提取的外泌体中 circ_0000722 的表达显著升高。进一步研究发现 PDLSCs 衍生的外泌体 circ_0000722 可通过上调 TRAF6 表达和激活下游 NF- κ B 和 AKT 信号通路来促进破骨细胞的形成^[54]。Zhao 等^[36]在牙周炎中观察到 circ_0099630 和 TRAF6 的表达上调,miR-940 的表达下调;且敲低 circ_0099630 抑制 LPS 诱导的 PDLSCs 的损伤反应。机制上,沉默 circ_0099630 可通过靶向 miR-940/TRAF6/NF- κ B 减轻 LPS 诱导的 PDLSCs 炎症反应。Hu 等^[55]发现 IL-6 可促进人根尖乳头干细胞 (Human apical papilla stem cells, hSCAPs) 成骨分化。通过基因微阵列测序的进一步分析发现有 132 个 circRNAs 表达存在差异,其中 117 个呈上调趋势,15 个呈下调趋势。生物信息学分析预测 circRNA-406620/miR-103a-3p/FAT4 信号轴可参与调节 IL-6 促进 hSCAPs 成骨分化过程。Zhao 等^[56]发现与健康牙龈相比,牙周炎组织中有 200 个 mRNA、90 个 lncRNA、65 个 miRNA 和 518 个 circRNAs 存在显著性差异以及细胞趋化性显著增加。免疫细胞浸润分析显示巨噬细胞、中性粒细胞、T 滤泡辅助细胞和幼稚 B 细胞在牙周炎组织中显著增加。

3.4 CircRNAs 有望成为牙周炎的有效靶点

近期研究表明, circRNAs 影响牙周炎疾病的预后,可作为牙周炎治疗的潜在靶点。Li 等^[57]发现 circ_0138960 在牙周炎患者和 LPS 处理的 PDLSCs 中显著上调。进一步研究发现 circ_0138960 可通过调控 miR-518a-5p/组蛋白去乙酰化酶 6 信号轴促进 LPS 诱导的 PDLSCs 功能障碍,为牙周炎提供了新的潜在治疗靶点。Zhou 等^[9]报道了诱导 DPSCs 成骨分化过程中 circ_0036872 表达显著升高,敲低

hsa_circ_0036872 可抑制 DPSCs 成骨能力。进一步研究发现 circ_0036872 可通过调节 miR-143-3p/IGF2 轴,在促进 DPSCs 成骨方面发挥重要的促进作用,可为牙周组织再生提供新的治疗方式。Zhao 等^[58]研究结果显示与对照组相比,暴露于炎症刺激的 PDLSCs 中和牙周炎组织中 cirbirc6 的表达显著上调。敲低 cirbirc6 可显著增强炎症条件下 PDLSCs 的成骨能力。进一步研究发现敲低 cirbirc6 后 miR-543 的表达显著升高,减少 PTEN 的表达,从而激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路。因此, cirbirc6 可能是改善牙周炎牙槽骨缺损修复的潜在治疗靶点。

4 前景及展望

近期研究结果报道 circRNAs 参与牙周炎疾病的发生及发展进程。然而,有关 circRNAs 和牙周炎的相关研究目前尚属初始阶段,相关的分子机制和可靠的分子靶点尚未完全阐明,还有很多关键的问题亟待解决。在干细胞调控方面, circRNAs 的研究主要集中在 PDLSCs 方面,关于其他干细胞的研究值得进一步探索。最新研究报道表明干细胞来源的外泌体可携带 circRNAs 参与组织再生,未来能否采用外泌体来源的 circRNAs 改善牙周炎的治疗效果,仍需进一步深入探索。

【Author contributions】 He Y conceptualized and wrote the article. Han YL and Yu DS conceptualized and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Romandini P, Marruganti C, Romandini WG, et al. Are periodontitis and dental caries associated? A systematic review with meta-analyses [J]. J Clin Periodontol, 2024, 51(2): 145 - 157. doi: 10.1111/jcpe.13910.
- [2] Yang L, Wilusz J E, Chen LL Biogenesis and regulatory roles of circular RNAs [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2022, 38, 263-289. doi: 10.1146/annurev-cellbio-120420-125117.
- [3] Zhou WY, Cai ZR, Liu J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 172. doi: 10.1186/s12943-020-01286-3.
- [4] Wu X, Xiao Y, Ma J, et al. Circular RNA: a novel potential biomarker for skin diseases [J]. Pharmacol Res, 2020, 158: 104841. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104841.
- [5] Li J, Sun D, Pu W, et al. Circular RNAs in cancer: biogenesis, function, and clinical significance [J]. Trends Cancer, 2020, 6(4): 319-336. doi: 10.1016/j.trecan.2020.01.012.
- [6] Chen LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 475

- 490. doi: 10.1038/s41580-020-0243-y.
- [7] Chen J, Yang J, Fei X, et al. CircRNA ciRS-7: a novel oncogene in multiple cancers [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(1): 379-389. doi: 10.7150/ijbs.54292.
- [8] Kamali MJ, Salehi M, Mostafavi M, et al. Hijacking and rewiring of host CircRNA/miRNA/mRNA competitive endogenous RNA (ceRNA) regulatory networks by oncoviruses during development of viral cancers [J]. *Rev Med Virol*, 2024, 34(2): e2530. doi: 10.1002/rmv.2530.
- [9] Zhou J, Sui M, Ji F, et al. Hsa_circ_0036872 has an important promotional effect in enhancing osteogenesis of dental pulp stem cells by regulating the miR-143-3p/IGF2 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111744. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111744.
- [10] He Y, Zhang L, Huang S, et al. Magnetic graphene oxide nanocomposites boosts craniomaxillofacial bone regeneration by modulating circAars/miR-128-3p/SMAD5 signaling axis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19, 3143-3166. doi: 10.2147/IJN.S454718.
- [11] Chen G, Li Y, He Y, et al. Upregulation of circular RNA circATRNL1 to sensitize oral squamous cell carcinoma to irradiation [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 961-973. doi: 10.1016/j.omtn.2019.12.031.
- [12] Wang S, Sun Z, Lei Z, et al. RNA-binding proteins and cancer metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 748-768. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.018.
- [13] Zang J, Lu D, Xu A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1): 87-97. doi: 10.1002/jnr.24356.
- [14] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. Circrna biogenesis competes with pre-mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 55-66. doi: 10.1016/j.molcel.2014.08.019.
- [15] Du WW, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression *via* forming ternary complexes with p21 and CDK2 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2846-2858. doi: 10.1093/nar/gkw027.
- [16] Li X, Wang J, Zhang C, et al. Circular RNA circITGA7 inhibits colorectal cancer growth and metastasis by modulating the Ras pathway and upregulating transcription of its host gene ITGA7 [J]. *J Pathol*, 2018, 246(2): 166-179. doi: 10.1002/path.5125.
- [17] Nie W, Li M, Liu B, et al. A circular RNA, circPTPN14, increases MYC transcription by interacting with FUBP1 and exacerbates renal fibrosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(12): 595. doi: 10.1007/s00018-022-04603-9.
- [18] Ma C, Wang X, Zhang L, et al. Super enhancer-associated circular RNA-CircKrt4 regulates hypoxic pulmonary artery endothelial cell dysfunction in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(7): 1179-1198. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318842.
- [19] Wen SY, Qadir J, Yang BB. Circular RNA translation: novel protein isoforms and clinical significance [J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(5): 405-420. doi: 10.1016/j.molmed.2022.03.003.
- [20] Wang Y, Wu C, Du Y, et al. Expanding uncapped translation and emerging function of circular RNA in carcinomas and noncarcinomas [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 13. doi: 10.1186/s12943-021-01484-7.
- [21] Fang Z, Mei W, Qu C, et al. Role of m6A writers, erasers and readers in cancer [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 45. doi: 10.1186/s40164-022-00298-7.
- [22] Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 22-37.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2017.02.017.
- [23] Huang D, Zhu X, Ye S, et al. Tumour circular RNAs elicit anti-tumour immunity by encoding cryptic peptides [J]. *Nature*, 2024, 625(7995): 593-602. doi: 10.1038/s41586-023-06834-7.
- [24] Chen R, Wang SK, Belk JA, et al. Engineering circular RNA for enhanced protein production [J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(2): 262-272. doi: 10.1038/s41587-022-01393-0.
- [25] Hafez AK, Zimmerman AJ, Papageorgiou G, et al. A bidirectional competitive interaction between circHomer1 and Homer1b within the orbitofrontal cortex regulates reversal learning [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(3): 110282. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110282.
- [26] Rossi F, Beltran M, Damizia M, et al. Circular RNA ZNF609/CKAP5 mRNA interaction regulates microtubule dynamics and tumorigenicity [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(1): 75-89.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2021.11.032.
- [27] Liu CX, Chen LL. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications [J]. *Cell*, 2022, 185(12): 2016-2034. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.021.
- [28] Liang D, Tatomer DC, Luo Z, et al. The output of protein-coding genes shifts to circular RNAs when the pre-mRNA processing machinery is limiting [J]. *Mol Cell*, 2017, 68(5): 940-954.e3. doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.034.
- [29] Conn VM, Hugouvieux V, Nayak A, et al. A circRNA from SEPALLATA3 regulates splicing of its cognate mRNA through R-loop formation [J]. *Nat Plants*, 2017, 3: 17053. doi: 10.1038/nplants.2017.53.
- [30] Jiao K, Walsh LJ, Ivanovski S, et al. The emerging regulatory role of circular RNAs in periodontal tissues and cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4636. doi: 10.3390/ijms22094636.
- [31] Zhang Y, Wang C, Zhu C, et al. Redondoviridae infection regulates circRNAome in periodontitis [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(6): 2537-2547. doi: 10.1002/jmv.27624.
- [32] Cimmino F, Avitabile M, Lasorsa VA, et al. HIF-1 transcription activity: HIF1A driven response in normoxia and in hypoxia [J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 37. doi: 10.1186/s12881-019-0767-1.
- [33] Ye Y, Fu L, Liu L, et al. Integrative analysis of ceRNA networks in human periodontal ligament stem cells under hypoxia [J]. *Oral Dis*, 2023, 29(3): 1197-1213. doi: 10.1111/odi.14096.
- [34] Wang J, Du C, Xu L. Circ_0081572 inhibits the progression of periodontitis through regulating the miR-378h/RORA axis [J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 124: 105053. doi: 10.1016/j.archoral-bio.2021.105053.
- [35] Wang J, Wang Z, Huang M, et al. Circ_0099630 participates in SPRY1-mediated repression in periodontitis [J]. *Int Dent J*, 2023, 73(1): 136-143. doi: 10.1016/j.identj.2022.06.025.
- [36] Zhao XQ, Ao CB, Yan YT. The circular RNA circ_0099630/miR-

- 940/receptor-associated factor 6 regulation cascade modulates the pathogenesis of periodontitis [J]. J Dent Sci, 2022, 17(4): 1566-1576. doi: 10.1016/j.jds.2022.04.005.
- [37] Wei Y, Peng Z. Hsa_circ_0099630 knockdown induces the proliferation and osteogenic differentiation and attenuates the apoptosis of porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide - induced human periodontal ligament fibroblasts [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(18): 993. doi: 10.21037/atm-22-4209.
- [38] Qi H, Han B, Che J. Circ_0099630 knockdown alleviates lipopolysaccharide-induced injuries of human periodontal ligament cells through the inhibition of TLR4 by releasing miR-409-3p [J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1): 922. doi: 10.1186/s12903-023-03622-7.
- [39] Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship [J]. Diabetologia, 2012, 55(1): 21-31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y.
- [40] He L, Liu C, Liu Y, et al. Circular RNA hsa_circ_0084054 promotes the progression of periodontitis with diabetes *via* the miR-508-3p/PTEN axis [J]. J Periodontal Res, 2023, 58(4): 827-840. doi: 10.1111/jre.13141.
- [41] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 15-16.
- Meng HX. Periodontology [M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 15-16.
- [42] Li M, Du M, Wang Y, et al. CircRNA Lrp6 promotes cementoblast differentiation *via* miR-145a-5p/Zeb2 axis [J]. J Periodontal Res, 2021, 56(6): 1200-1212. doi: 10.1111/jre.12933.
- [43] Gu X, Li X, Jin Y, et al. CDR1as regulated by hnRNPM maintains stemness of periodontal ligament stem cells *via* miR-7/KLF4 [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(9): 4501-4515. doi: 10.1111/jcmm.16541.
- [44] Song B, Zhou T, Yang WL, et al. Programmed cell death in periodontitis: recent advances and future perspectives [J]. Oral Dis, 2017, 23(5): 609-619. doi: 10.1111/odi.12574.
- [45] Zheng J, Zhu X, He Y, et al. CircCDK8 regulates osteogenic differentiation and apoptosis of PDLSCs by inducing ER stress/autophagy during hypoxia [J]. Ann N Y Acad Sci, 2021, 1485(1): 56-70. doi: 10.1111/nyas.14483.
- [46] Wang L, Li Y, Hong F, et al. Circ_0062491 alleviates LPS-induced apoptosis and inflammation in periodontitis by regulating miR-498/SOCS6 axis [J]. Innate Immun, 2022, 28(5): 174-184. doi: 10.1177/17534259211072302.
- [47] Pan J, Zhao L, Liu J, et al. Inhibition of circular RNA circ_0138959 alleviates pyroptosis of human gingival fibroblasts *via* the microRNA-527/caspase-5 axis [J]. Bioengineered, 2022, 13(1): 1908-1920. doi: 10.1080/21655979.2021.2020396.
- [48] Wu Y, Li B, Deng D, et al. Circ_0036490 and DKK1 competitively bind miR-29a to promote lipopolysaccharides-induced human gingival fibroblasts injury [J]. Autoimmunity, 2024, 57(1): 2312927. doi: 10.1080/08916934.2024.2312927.
- [49] Kim HJ, Kim H, Lee JH, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging [J]. Immun Ageing, 2023, 20(1): 67. doi: 10.1186/s12979-023-00383-3.
- [50] Wang J, Huo N, Cai C, et al. Circ_0087199 depletion attenuates lipopolysaccharides - induced human periodontal ligament cell injury through the miR - 527/TLR4 axis [J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(1): e1153. doi: 10.1002/iid3.1153.
- [51] Tang L, Zhou XD, Wang Q, et al. TNF receptor-associated factor 6 suppression inhibits inflammatory response to *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal ligament cells [J]. Quintessence Int, 2011, 42(9): 787-796.
- [52] Deng W, Wang X, Zhang J, et al. Circ_0138959/miR - 495 - 3p/ TRAF6 axis regulates proliferation, wound healing and osteoblastic differentiation of periodontal ligament cells in periodontitis [J]. J Dent Sci, 2022, 17(3): 1125 - 1134. doi: 10.1016/j.jds.2022.01.010.
- [53] Li Q, Hu Z, Yang F, et al. Circ_0066881 targets miR - 144 - 5p/ RORA axis to alleviate LPS-induced apoptotic and inflammatory damages in human periodontal ligament cells [J]. Innate Immun, 2022, 28(5): 164-173. doi: 10.1177/17534259221079812.
- [54] Xie L, Ren X, Yang Z, et al. Exosomal circ_0000722 derived from periodontal ligament stem cells undergoing osteogenic differentiation promotes osteoclastogenesis [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 128: 111520. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111520.
- [55] Hu G, Wu L, Xue K, et al. Differential expression of circular RNAs in interleukin 6-promoted osteogenic differentiation of human stem cells from apical papilla [J]. Clin Oral Investig, 2023, 27(12): 7765-7776. doi: 10.1007/s00784-023-05366-8.
- [56] Zhao Q, Wen J, Ouyang X, et al. Whole-transcriptome analysis of periodontal tissue and construction of immune-related competitive endogenous RNA network [J]. BMC Oral Health, 2022, 22(1): 370. doi: 10.1186/s12903-022-02401-0.
- [57] Li S, Xu H, Li Y, et al. Circ_0138960 contributes to lipopolysaccharide-induced periodontal ligament cell dysfunction [J]. Immun Inflamm Dis, 2022, 10(12): e732. doi: 10.1002/iid3.732.
- [58] Zhao X, Sun W, Guo B, et al. Circular RNA BIRC6 depletion promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells *via* the miR - 543/PTEN/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the inflammatory microenvironment [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 417. doi: 10.1186/s13287-022-03093-7.

(编辑 周春华)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2025 by Editorial Department of Journal of Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网