

环状 RNA 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展

石文坚^{1,2} 花蕾² 孟祥光² 袁义强²

(1. 南方医科大学, 广东 广州 510515; 2. 郑州市第七人民医院, 河南 郑州 450016)

【摘要】环状 RNA (circRNA) 是一类与线性 RNA 不同的非编码 RNA, 具有 microRNA 海绵、与蛋白质形成功能复合物、调控亲本基因表达、翻译成蛋白质等作用。早期文献报道了 circRNA 与肿瘤、糖尿病和神经系统疾病的发生和发展相关, 而最新的研究表明 circRNA 对心血管系统疾病——冠状动脉粥样硬化具有显著影响, 并有可能成为新的疾病诊断标志物或新的治疗干预靶点。现主要论述 circRNA 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究与应用。

【关键词】环状 RNA; 动脉粥样硬化; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.026

CircRNA in Coronary Atherosclerotic Heart Disease

SHI Wenjian^{1,2}, HUA Lei², MENG Xiangguang², YUAN Yiqiang²

(1. Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China; 2. Zhengzhou 7th People's Hospital, Zhengzhou 450016, Henan, China)

【Abstract】Circular RNA (circRNA) is a type of non-coding RNA differed from linear RNA, which has the characteristics of multiple functions such as acting as microRNA sponges, forming functional complexes combined with proteins, regulating the expression of parental genes and translating into proteins. Early studies indicated that circRNA was associated with tumor, diabetes and neurological diseases, while latest studies showed that circRNA had a significant impact on coronary atherosclerosis, one of cardiovascular disease, and that it could become either a new diagnostic marker or a novel therapeutic intervention target. Our review mainly discusses the research and application of circRNA in coronary atherosclerotic heart disease.

【Key words】Circular RNA; Atherosclerosis; Coronary atherosclerotic heart disease

近年来,随着生物信息学和测序技术的发展,越来越多的环状 RNA (circRNA) 被发现,并确定与人类疾病相关,这不仅表现在癌症^[1-4]、糖尿病^[5]和神经系统疾病^[6],同样也表现在心血管疾病,如冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)。迄今为止,心血管疾病是世界范围内发病率和死亡率最高的疾病。世界卫生组织统计,全球每年约有 1 750 万人死于心血管疾病,其中冠心病是心血管疾病死亡的主要原因之一。据推算,中国冠心病患者人数 1 100 万余人^[7],年增长率 20%,死亡率占有心脏病死亡人数的 10%~20%,是威胁人类健康的头号杀手,给个人和家庭带来了沉重的社会和经济负担。因此,加强冠心病的防治已是刻不容缓。目前,尽管大量研究关注冠心病,但与 circRNA 相关的机制研究并不多见。因此,研究 circRNA 在冠心病中的相关作用机制具有重大意义,有望成为冠心病新的预

防、诊断、治疗及预后靶点。

1 CircRNA 的概述

1.1 CircRNA 的发现

20 世纪 70 年代, Sanger 等^[8]首次在植物类病毒中发现了 circRNA, 但因其表达水平低下和实验条件的限制,被认为是由于转录本可变剪切出错形成的^[9],并没有引起重视。然而随着技术的进步,人们发现 circRNA 还表达于小鼠^[10]、人类^[11]等哺乳动物中,且部分表达丰度超过了对应等位基因位点表达的线性 RNA。

1.2 CircRNA 的分子特征

CircRNA 与 mRNA 不同,没有 5' 端帽子结构和 3' 端 polyA, 其 5' 端与 3' 端由共价键结合构成封闭的环状,难以被 RNA 酶或核酸外切酶降解,因此半衰期明显较线性 RNA 长,在遗传过程中也更加稳定^[12]。

CircRNA 大多数为内源性非编码 RNA,也有少数为外源性,如含有核糖体进入位点的人工 circRNA-HDV^[13]。CircRNA 表达具有时空特异性^[14]和组织特异性^[15],且在进化上具有较高的保守性^[16]。

1.3 CircRNA 的形成机制

CircRNA 可源于基因的多种结构(如外显子区、内含子区、外显子-内含子区,甚至是基因间区)^[17-18],大部分经由线性 RNA 前体反向剪切形成,其机制主要包括外显子环化和内含子环化。

外显子环化包括内含子配对驱动环化和套索驱动环化。研究发现,前者环化区两侧的内含子序列反向互补,通过高效配对促进上游剪接受体和下游剪接供体的 3',5'-磷酸二酯键连接成环^[19]。同时,有文献报道了 RNA 结合蛋白 MBL、QKI 和 RBM20 等可促进环化形成^[20-21]。套索驱动环化也称外显子跳跃,可使上游剪接受体和下游剪接供体进行 3',5'-磷酸二酯键连接形成套索结构,继而发生二级剪接或套索内剪接成环^[22]。外显子环化最终形成两种 circRNA,即具有外显子、内含子的 EIciRNA 和切除内含子的 EcircRNA^[23]。

内含子环化而来的 circRNA 主要存在于细胞核中,依赖于内含子两端的反向互补序列环化形成,其特征序列包括 5' 端富含 7 nt 的 GU 和 3' 端富含 11 nt 的 C 序列^[18]。

2 CircRNA 的功能

2.1 与蛋白质之间的相互作用

Du 等^[24]研究发现, circFOXO3 能够将细胞周期依赖性激酶 2 和细胞周期依赖性激酶抑制剂 1 桥接在一起抑制细胞周期依赖性激酶 2 的活性,从而抑制细胞周期的进展。进一步的研究表明, circFOXO3 可以通过与抗衰老蛋白 ID-1、抗应激蛋白 FAK 和 HIF1 α 和转录因子 E2F1 相互作用,促进心肌细胞衰老^[25],以上这些发现可能为心肌保护的作用机制提供新见解。

2.2 作为转录和剪接的调节因子

研究表明, circRNA(主要是 ciRNA 和 EIciRNA)对基因表达具有调控作用, Li 等^[23]基于对 circEIF3J 和 circPAIP2 两种 EIciRNA 的研究结果,发现 EIciRNA 通过与 U1 snRNP 相互作用形成 EIciRNA-U1 snRNP 复合物,能够促进亲本基因的转录效率。除了以上机制, Ashwal-Fluss 等^[26]还观察到某些基因的剪接效率与 circRNA 水平呈负相关,意味着线性转录和环状转录之间存在剪接机制的竞争。然而 circRNA 作为转录和剪接的调节因子是否参与到冠心病的发生与发展的过程中仍有待进一步研究。

2.3 编码蛋白质

虽然大多数 circRNA 不能翻译,但最近的一些研

究已经证实 circRNA 可以被翻译成蛋白质。Yang 等^[27]发现 circ-FBXW7 可以翻译成蛋白 FBXW7-185aa,协同调控 c-Myc 的表达,从而抑制细胞增殖和细胞周期进展。但目前关于 circRNA 在冠心病的发病机制中是否存在编码蛋白尚无报道。

2.4 参与核糖体 RNA 的加工

研究发现 circANRIL 具有与 pre-rRNA 相似的二级结构,通过与 PES1(PES1 是调控 60S 核糖体亚基生成的复合物中的关键成分)结合抑制核外酶介导的 pre-rRNA 成熟。 circANRIL 可诱导核仁应激和 p53 的活化,诱导细胞凋亡和抑制细胞增殖,可作为动脉粥样硬化的保护因子^[28]。

2.5 作为生物标志物

CircRNA 除了可以在组织细胞中检测到,也被报道存在于细胞外液中。研究发现在多种人类疾病中存在差异性表达的 circRNA,且其中某些 circRNA 具有成为生物标志物的潜质。Tan 等^[29]发现人类特异于心脏表达的 circRNA 有 15 318 个,而 hsa_circ_0124644 在冠心病中显著上调,有望作为冠心病的诊断标志物^[30]。

2.6 MicroRNA 海绵

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一种大小约 21 ~ 23 个碱基的单链小分子 RNA,主要参与转录后的基因表达调控。数据表明, EcircRNA 主要通过 miRNA 海绵模型发挥作用^[31]。Memczak 等^[17]首先提出了 miRNA 海绵模型,他们发现 circRNA CDR1as 上有 63 个 miRNA-7 结合位点,并将 CDR1as 命名为“miRNA 海绵”。Geng 等^[32]发现, CDR1as 在心肌细胞中通过充当 miRNA-7a 的“海绵”抑制其活性,提高靶基因 PARP 和 SP1 的表达,最终促进心肌损伤,这一发现可能对冠心病发病机制的研究具有重要意义,也可能为冠心病治疗提供新靶点。

3 CircRNA 在冠状动脉粥样硬化性心脏病发生与发展的作用机制

3.1 CircRNA 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是由富含胆固醇、脂肪、钙和其他物质的斑块堆积而引起的动脉狭窄,是冠心病的主要病变之一,目前发病机制尚未清楚,但发病风险与基因密切相关。研究表明, circRNA 在动脉粥样硬化的发生发展中起着重要作用。2010 年, Burd 等^[33]发现长链反义的非编码 RNA(antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)在转录过程中存在“外显子跳跃”事件形成 circANRIL,且 circANRIL 与动脉粥样硬化易感性有关, circANRIL 表达水平越高,动脉粥样硬化的严重程度越低; Holdt 等^[34]发现线性 ANRIL(linear ANRIL)促进动脉粥样硬化的发展,而 circANRIL 抑制动脉粥样硬化的发展,并认为检测 circANRIL/

linearANRIL 的水平可能为冠心病的预后提供更丰富的评估内容。

Zhang 等^[35]探讨 circRNA 在动脉粥样硬化中的生物学功能时,建立了兔动脉粥样硬化模型,发现 7 个 circRNA (ocu-cirR-novel-18038、-18298、-15993、-17934、-17879、-18036 和-14389)与动脉粥样硬化相关。此外,最近发表的一项研究显示,颈动脉斑块破裂患者血清中 circR-284 表达水平显著上调,miR-221 表达水平下调,且二者比值在颈动脉斑块破裂的早期显著升高,具有特异性和敏感性,提示 circR-284、miR-221 具有作为动脉粥样斑块破裂的生物标志物的潜力^[36]。

3.2 CircRNA 参与血管平滑肌细胞和血管内皮细胞的调节

血管平滑肌细胞和血管内皮细胞是构成血管壁结构和维持血管张力的主要细胞,二者的结构和功能的改变是冠心病发病的主要机制之一。Liu 等^[37]发现 circular RNA-ZNF609 (cZNF609) 的沉默可以改善血管内皮细胞的功能障碍,抑制病理性血管的生成。cZNF609 作为内源性 miR-615-5p 海绵,能够抑制 miR-615-5p 的活性,引起肌细胞增强因子 (myocyte enhancer factor 2A, MEF2A) 表达增加,从而拮抗 cZNF609 沉默介导的对内皮细胞的迁移、成管和凋亡的影响,因此 cZNF609 能够通过 cZNF609/miR-615-5p/MEF2A 组成的信号网络调控血管内皮细胞功能。目前,已有研究者在高血压、冠心病患者临床标本中检测到 cZNF609 的表达下调,提示 cZNF609 有望成为心血管疾病治疗的新靶点。Li 等^[38]发现 hsa_circ_0003575 可以调控氧化型低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞的增殖和血管生成,且在氧化型低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞中显著上调,并利用功能缺失实验证明 hsa_circ_0003575 的沉默可以促进人脐静脉内皮细胞的增殖和血管生成,这为 circRNA 在动脉粥样硬化中血管内皮细胞损伤的治疗提供新的思路。

Mao 等^[39]对血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 进行检测,发现在 VSMCs 增殖中 circ-SATB2 和 STIM1 的表达上调,miR-939 表达下调, circ-SATB2 通过促进 STIM1 基因的表达,后者可以促进细胞的增殖和迁移,抑制细胞凋亡,从而调控 VSMCs 的增殖、凋亡和迁移,这一发现为探讨 circRNA 在 VSMCs 中的作用以及冠心病的发病机制提供理论参考。Hall 等^[40]报道了源于脂蛋白受体 6 (Lrp6) 的 circ_Lrp6 在血管中高度表达,与血管病理过程有关。Circ_Lrp6 作为 miR-145 的“海绵”调控 miR-145 介导的血管平滑肌细胞迁移、增殖和分化,提示 circ_Lrp6 可能会影响血管疾病的发生发展。

3.3 CircRNA 与冠心病

Pan 等^[41]研究冠心病患者血浆 circRNA 的表达,运

用 RNA 芯片识别出 9 个差异性表达的 circRNA (hsa_circ0089378、hsa_circ_0083357、hsa_circ_0082824、hsa_circ_0068942、hsa_circ_0057576、hsa_circ_0054537、hsa_circ_0051172、hsa_circ_0032970 和 hsa_circ_0006323),并认为它们可通过与 has-miR-130a-3p 结合,来促进瞬时受体电位阳离子通道蛋白 3 的表达,后者属于调节细胞钙稳态的瞬时受体电位通道家族,与胆固醇协同调控血管平滑肌细胞的增殖和收缩,为探讨冠心病的发病机制提供新的思路。Zhao 等^[30]对 12 例冠心病患者和 12 例健康者的外周血进行 circRNA 芯片检测,发现两组间有 22 个 circRNA 表达存在差异:12 个表达上调,10 个表达下调,其中 circRNA-0124644 在冠心病患者的表达中具有高度的敏感性和特异性,被认为有望成为具冠心病指示的生物标志物。Wang 等^[42]对 24 例冠心病患者和 7 例对照组的外周血进行 circRNA 芯片检测,发现有 795 个 circRNA 表达存在显著差异,其中 624 个表达上调,171 个表达上调,进一步的研究发现其中 hsa_circ_0001879 和 hsa_circ_0004104 的过表达可能增加冠心病的发病风险,且 hsa_circ_0001879 和 hsa_circ_0004104 在冠心病组中的表达具有高度的敏感性和特异性,提示二者可能成为冠心病新的生物标志物。朱艳卫^[43]分析冠心病患者外周血 circRNA 和 miRNA 基因表达谱,发现冠心病组 73 个 circRNA 表达上调,37 个下调;7 个 miRNA 表达上调,2 个下调。其中 has_circ_0030769、has_circ_0122274、has_circ_0079828 和 has_circRNA15486_161 与 miR-101-5p 共表达,并推测它们可能通过与 miR-101-5p 的结合调节冠心病发生的信号通路。

4 结语与展望

近年来,随着高通量技术和生物信息学的快速发展,人们发现 circRNA 在疾病的发生发展中扮演着关键的角色,且具有成为疾病治疗靶点和生物标志物的潜力。研究表明 circRNA 与动脉粥样硬化、血管平滑肌和冠心病之间息息相关,这些研究从分子生物学方面进一步阐释了 circRNA 在冠心病中的相关作用机制,有望成为冠心病诊断、治疗和预后的新靶点,使冠心病的研究向精准医学方向发展,为冠心病的防治工作做出贡献,造福更多的患者。然而,目前关于 circRNA 生物学功能尚处在研究阶段,需要进一步探索并揭示 circRNA 与蛋白质和其他非编码 RNA 相互作用的确切机制。对于 circRNA 是如何参与到冠心病的发生发展中,能否成为冠心病诊断、治疗和预后的新靶点,仍是未来需要不断探索的问题。

参考文献

- [1] Wang L, Peng X, Lu X, et al. Inhibition of hsa_circ_0001313 (circCCDC66) induction enhances the radio-sensitivity of colon cancer cells via tumor suppres-

- sor miR-338-3p; effects of circ_0001313 on colon cancer radio-sensitivity [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4): 689-696.
- [2] Song T, Xu A, Zhang Z, et al. CircRNA hsa_circRNA_101996 increases cervical cancer proliferation and invasion through activating TPX2 expression by restraining miR-8075 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14296-14305.
- [3] Wang G, Liu W, Zou Y, et al. Three isoforms of exosomal circPTGR1 promote hepatocellular carcinoma metastasis via the miR449a-MET pathway[J]. *EBio-Medicine*, 2019, 40:432-445.
- [4] Yang R, Xing L, Zheng X, et al. The circRNA circAGFG1 acts as a sponge of mir-195-5p to promote triple-negative breast cancer progression through regulating CCNE1 expression [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):4.
- [5] Shan K, Liu C, Liu BH, et al. Circular noncoding RNA HIPK3 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1629-1642.
- [6] Wang JJ, Liu C, Shan K, et al. Circular RNA-znf609 regulates retinal neurodegeneration by acting as mir-615 sponge [J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3408-3415.
- [7] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1):1-8.
- [8] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976, 73(11):3852-3856.
- [9] Cocquerelle C, Mascuez B, Hetuin D, et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules [J]. *FASEB J*, 1993, 7(1):155-160.
- [10] Capel B, Swain A, Nicolis S, et al. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis [J]. *Cell*, 1993, 73(5):1019-1030.
- [11] Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, et al. MiRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA [J]. *EMBO J*, 2011, 30(21):4414-4422.
- [12] Yang C, Wu D, Gao L, et al. Competing endogenous RNA networks in human cancer: hypothesis, validation, and perspectives [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12):13479-13490.
- [13] Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, et al. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA [J]. *Nature*, 1986, 323(6088):558-560.
- [14] Li Y, Zhang J, Huo C, et al. Dynamic organization of lncRNA and circular RNA regulators collectively controlled cardiac differentiation in humans [J]. *EBioMedicine*, 2017, 24:137-146.
- [15] Xu T, Wu J, Han P, et al. Circular RNA expression profiles and features in human tissues: a study using RNA-seq data [J]. *BMC Genomics*, 2017, 18(Suppl 6):680.
- [16] Guo JU, Agarwal V, Guo H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(7):409.
- [17] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338.
- [18] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6):792-806.
- [19] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA*, 2013, 19(2):141-157.
- [20] Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs [J]. *Cell*, 2015, 160(6):1125-1134.
- [21] Khan MA, Reckman YJ, Auferio S, et al. Rbm20 regulates circular RNA production from the titin gene [J]. *Circ Res*, 2016, 119(9):996-1003.
- [22] Zaphiropoulos PG. Exon skipping and circular RNA formation in transcripts of the human cytochrome p-450 2c18 gene in epidermis and of the rat androgen binding protein gene in testis [J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(6):2985-2993.
- [23] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3):256-264.
- [24] 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.
- [25] Du WW, Yang W, Chen Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(18):1402-1412.
- [26] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. CircRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1):55-66.
- [27] Yang Y, Gao X, Zhang M, et al. Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(3). DOI: 10.1093/jnci/djx166.
- [28] Holdt LM, Stahringer A, Sass K, et al. Circular non-coding RNA anril modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12429.
- [29] Tan WL, Lim BT, Anene-Nzulu CG, et al. A landscape of circular RNA expression in the human heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(3):298-309.
- [30] Zhao Z, Li X, Gao C, et al. Peripheral blood circular RNA hsa_circ_0124644 can be used as a diagnostic biomarker of coronary artery disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:39918.
- [31] Kulcheski FR, Christoff AP, Margis R. Circular RNAs are miRNA sponges and can be used as a new class of biomarker [J]. *J Biotechnol*, 2016, 238:42-51.
- [32] Geng HH, Li R, Su YM, et al. The circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151753.
- [33] Burd CE, Jeck WR, Liu Y, et al. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(12):e1001233.
- [34] Holdt LM, Teupser D. Long noncoding RNA anril: Lnc-ing genetic variation at the chromosome 9p21 locus to molecular mechanisms of atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:145.
- [35] Zhang F, Zhang R, Zhang X, et al. Comprehensive analysis of circRNA expression pattern and circRNA-miRNA-mRNA network in the pathogenesis of atherosclerosis in rabbits [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(9):2266-2283.
- [36] Bazan HA, Hatfield SA, Brug A, et al. Carotid plaque rupture is accompanied by an increase in the ratio of serum circr-284 to mir-221 levels [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(4). pii: e001720. DOI: 10.1161/CIRCGENET-ICS.117.001720.
- [37] Liu C, Yao MD, Li CP, et al. Silencing of circular RNA-znf609 ameliorates vascular endothelial dysfunction [J]. *Theranostics*, 2017, 7(11):2863-2877.
- [38] Li CY, Ma L, Yu B. Circular RNA hsa_circ_0003575 regulates oxLDL induced vascular endothelial cells proliferation and angiogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95:1514-1519.
- [39] Mao YY, Wang JQ, Guo XX, et al. Circ-SATB2 upregulates STIM1 expression and regulates vascular smooth muscle cell proliferation and differentiation through mir-939 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 119-125.
- [40] Hall IF, Climent M, Quintavalle M, et al. Circ-*lrp6*, a circular RNA enriched in vascular smooth muscle cells, acts as a sponge regulating miRNA-145 function [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4):498-510.
- [41] Pan RY, Liu P, Zhou HT, et al. Circular RNAs promote TRPM3 expression by inhibiting hsa-miR-130a-3p in coronary artery disease patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(36):60280-60290.
- [42] Wang L, Shen C, Wang Y, et al. Identification of circular RNA hsa_circ_0001879 and hsa_circ_0004104 as novel biomarkers for coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 286:88-96.
- [43] 朱艳卫. 基于 circRNA-miRNA 网络相关性探析冠状动脉粥样硬化发病机制 [D]. 新乡医学院, 2018, (1):59.

收稿日期:2019-05-17