

· 综 述 ·

环状 RNA 在肺纤维化中的作用研究进展

李海龙¹, 张若彤¹, 卫怡颖¹, 张杉杉¹, 马博威¹, 李霄鹤^{1,2}, 周红刚^{1,2}

(1. 南开大学药学院, 天津 300350; 2. 天津国际生物医药联合研究院, 天津 300450)

摘要: 肺纤维化是一种慢性、进行性且致命性的疾病,其特征是肺实质中纤维化组织异常积聚,死亡率
高,预后差。越来越多的研究表明,环状 RNA (circRNA) 及其相互作用参与肺纤维化进程,然而其作用机
制仍不清楚。本综述系统总结了 circRNA 的分类和功能,circRNA 通过上皮-间充质转化、成纤维细胞激活
和肌成纤维细胞活化、巨噬细胞调控及转化生长因子 β 信号通路等调控肺纤维化的作用机制,及其在肺纤维
化诊断治疗中的作用,以期探讨肺纤维化发病、诊断及新的干预靶点研究提供理论依据。

关键词: 肺纤维化; 异常积累; 环状 RNA

中图分类号: R967

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)03-0211-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.03.007

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一种慢性
进行性疾病,最初纤维结缔组织沉积,进而影响肺
泡气体交换,导致呼吸衰竭,最终死亡^[1]。PF 可分
为原发性、药物性、免疫性和特发性 PF (idiopathic
PF, IPF) 等。IPF 比例最高,全世界约有 300 万人患
有 PF 疾病,诊断后平均生存期 2~4 年^[2]。到目前为
止,IPF 的治疗药物只有美国食品药品监督管理局批准
的抗纤维化药物吡非尼酮(pirfenidone)和尼达尼布
(nintedanib),且只能缓解肺功能下降,并不能逆转
已经形成的纤维化^[3]。因此迫切需要寻找新的针对
该疾病的治疗靶点。许多研究表明,环状 RNA (cir-
cular RNA, circRNA) 参与了 PF 的发病机制。例
如,在 IPF 患者的肺组织中检测到 circRNA 同源域
相互作用蛋白激酶 3 (circular homeodomain inter-
acting protein kinase 3, circHIPK3) 表达异常,提示
干预 circHIPK3 可能是治疗 IPF 的一种有希望的方
法^[4]。Yao 等^[5]报道,在经二氧化硅 (silicon dioxide,
SiO₂) 处理的肺上皮细胞及小鼠 PF 组织中, circRNA
CDR1as 可以通过 miR-7 释放转化生长因子 β 受体 2
(transforming growth factor- β receptor 2, TGF-
 β R2),进而促进上皮-间充质转化 (epithelial-mes-
enchymal transition, EMT) 过程,在 PF 过程中发挥
重要作用。miR-7 与 circRNA CDR1as 之间的相互

作用可能在 PF 中发挥重要作用,并可能是潜在的
治疗靶点。本综述系统总结 circRNA 在 PF 病理机
制中的作用及其调控机制,有助于阐明 PF 的发病
机制及其治疗。

1 环状 RNA 分类与功能

circRNA 由前体 mRNA 反向剪切形成,是一种
共价闭环结构的非编码 RNA。与线性 mRNA 不
同, circRNA 不含 5' 端帽子和 3' 端多聚腺苷酸尾
巴结构,不受 RNA 外切酶影响,不易降解,可更稳定存
在^[6]。早在 20 世纪末 circRNA 即被发现,但最初被
认为是基因剪切的副产物。随着高通量测序技术
发展,大量组织特异性或细胞特异性的 circRNA 被
成功识别^[7-8]。研究表明, circRNA 在细胞增殖、迁
移、侵袭和多能性等多种生物学功能中发挥重要作
用^[9]。 circRNA 可以作为竞争性内源性 RNA 或蛋
白编码 RNA,或与 RNA 结合蛋白 (RNA-binding
proteins, RBP) 相互作用,广泛参与糖尿病、神经系
统疾病和纤维化等疾病的生理和病理过程^[10]。

根据母本基因的外显子和内含子环化方式不
同, circRNA 有 3 种成环机制^[11] (图 1)。① 剪切体
的索尾插接调控。在前体 mRNA 中外显子下游的
5' 端连接到上游的 3' 端形成索尾插接环化,然后通
过剪切形成 circRNA。② 顺式作用元件调控。一
种内含子中含有反向互补序列,形成双链 RNA,然
后通过可变剪切形成含内含子和不含内含子的 circRNA;
另一种是外显子以及两旁的内含子竞争进行 RNA

基金项目: 国家科技重大专项 (2019ZX09201001-004-002)

作者简介: 李海龙, 博士研究生, 主要从事环状 RNA 与肺纤维化机制研究。

通讯作者: 李霄鹤, E-mail: lixiaoh908@163.com; 周红刚, E-mail: honggang.zhou@nankai.edu.cn

配对,进而通过可变剪切形成 circRNA。③ RBP 调控。RBP 结合内含子,从而促进 circRNA 的形成。

根据包含的母本基因内含子和外显子的不同, circRNA 可分为 3 类^[12](图 1)。① 只有外显子的 circRNA (exonic circRNA); ② 只有内含子的 circRNA (intronic circRNA); ③ 同时有外显子和内含子的 circRNA (exon-intron circRNA)。此外, circRNA 还可以发挥重要的生物学功能,如剪接或转录、与 RBP 结合发挥功能、微 RNA 海绵作用和翻译蛋白质等。

2 环状 RNA 在肺纤维化中的调控作用

2.1 在上皮-间充质转化中的作用

EMT 是指上皮细胞失去顶基极性和细胞黏附特性通过特定的过程向间质细胞转化的生物学过程^[13]。TGF- β_1 /Smad 经典信号通路在参与肺泡上皮细胞 EMT 的激活中起着主导作用^[14]。在纤维化过程中, EMT 诱导信号的持续,产生细胞外基质积累,导致组织重塑和器官病理变化。然而, EMT 在 IPF 发生中的作用存在争议。Jason 等^[15]研究报道,在博来霉素诱导的小鼠 PF 模型中跟踪肺泡 II 型上皮细胞 (alveolar type II epithelial cells, AT-II 细胞) 的命运,发现标记的 AT-II 细胞未转变为肌成纤维细胞。然而, IPF 来源的间充质细胞常被发现共同表达上皮和间充质标志物,因此,这表明 IPF 来源间充质细胞是上皮细胞经过 EMT 转化生成的^[16]。虽然 IPF 的具体发病机制尚不完全清楚,但目前大多数研究认为,在一定程度上 EMT 是存在的。

Yao 等^[5]报道, miR-7 可以通过阻断人支气管上皮细胞 (human bronchial epithelial cells, HBE) 和人肺癌细胞 A549 的 EMT 进程而发挥其抗 PF 的作用。生物信息学分析发现, circRNA CDR1as 与 miR-7 有多个结合位点。circRNA CDR1as 可抑制 miR-7 对 EMT 及其靶标 TGF- β R2 的抑制作用,从而导致 PF。

Fang 等^[17]报道, SiO₂ 诱导的细胞增殖、迁移和标志物水平的改变可通过靶向 circHECTD1 的小干扰 RNA 恢复,也可通过 CRISPR/Cas9 系统使 HECTD1 过表达,证实 circHECTD1/HECTD1 通路参与内皮细胞-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition)。该研究发现, circHECTD1/d1 可能与潜在硅肺患者 PF 发生有关。Jiang 等^[18]报道, circZC3H4 作为 miR-212 海绵调控 ZC3H4 表达,在 EMT 中发挥关键作用。在肺纤维化模型小鼠和 IPF 患者肺泡上皮细胞中 ZC3H4 表达上调。

2.2 在成纤维细胞激活和肌成纤维细胞活化中的作用

肺组织中由肌成纤维细胞和细胞外基质蛋白异常表达组成的纤维化灶的形成是 IPF 的一个显著的病理特征。研究表明,肌成纤维细胞是最终导致严重纤维化过程的细胞^[19-20]。肺肌成纤维细胞的累积主要来自于肺组织的成纤维细胞。因此,了解成纤维细胞向肌成纤维细胞转化 (fibroblast-to-myofibroblast transition, FMT) 过程在 IPF 中的发生,可能会成为预防 IPF 进展的有效手段。

Zhang 等^[4]报道, circHIPK3 在 IPF 患者肺组织中表达异常,且在博来霉素诱导的 PF 模型小鼠和

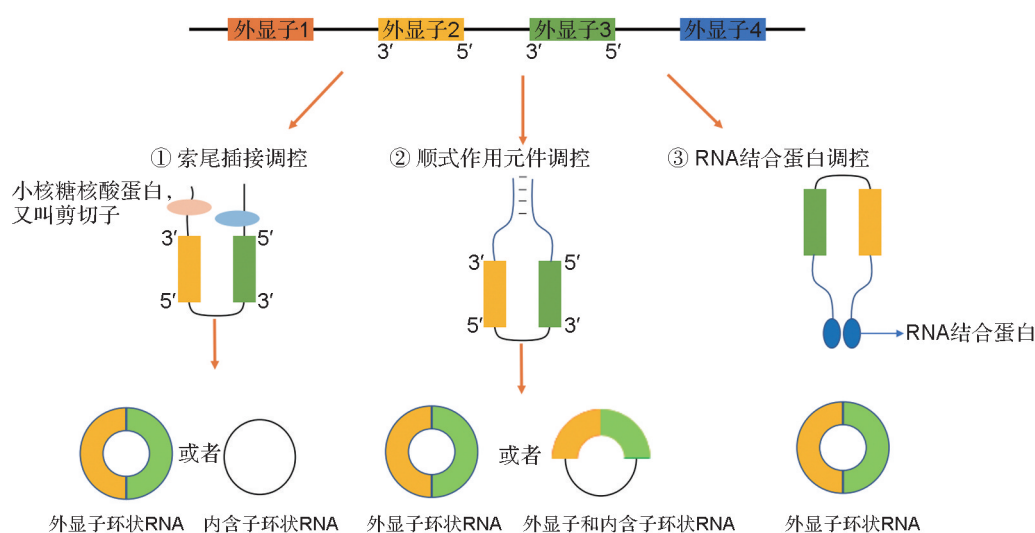


图 1 环状 RNA 成环机制和分类。

FMT 的肌成纤维细胞中表达升高。进一步研究发现, *circHIPK3* 沉默可以改善 FMT 并抑制成纤维细胞在体内外增殖。另一项研究发现, 在 IPF 模型小鼠和 FMT 衍生的肌成纤维细胞中, *circ0044226* 升高, 而 *miR-7* 降低。 *circ0044226* 作为内源性 *miR-7* 海绵可以改善 FMT, 抑制成纤维细胞的活力和增殖。 *circ0044226* 的介入治疗可能是一种很有前途的治疗 PF 方法^[21]。 *Chu* 等^[22] 研究报道, 在 HPF- α 细胞中过表达 *circHECTD1* 或敲除 *HECTD1* 可逆转 SiO_2 诱导的细胞自噬, 进而恢复 SiO_2 诱导的成纤维细胞活化、增殖和迁移。

2.3 对巨噬细胞的调控作用

巨噬细胞在组织纤维生成中起关键作用, 是许多终末期慢性炎症性疾病发病机制的基础^[23]。在许多慢性炎症性疾病中, 纤维化是进行性器官衰竭的原因。巨噬细胞是纤维化的主要驱动力, 并与产生胶原的肌成纤维细胞非常接近。它们产生可直接激活成纤维细胞的纤维变性因子, 如 $\text{TGF-}\beta$ 和血小板衍生因子, 并通过调节各种基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶组织抑制剂的平衡来控制细胞外基质更新^[24]。巨噬细胞还可通过分泌募集成纤维细胞和其他炎症细胞的趋化因子来调节纤维生成。 SiO_2 刺激肺泡上皮细胞发生炎症反应, 进而导致成纤维细胞增殖引起纤维化。 *Zhou* 等^[25] 报道, *circHECTD1* 和 *HECTD1* 可通过泛素化参与 SiO_2 诱导的巨噬细胞活化, 进而促进成纤维细胞增殖和迁移。该研究为硅肺治疗提供了新思路。

Yang 等^[26] 报道, 巨噬细胞在 PF 中具有重要作用, *circRNA* 在 SiO_2 诱导的肺巨噬细胞炎症中也发挥重要作用。他们采用健康供体和患者肺泡巨噬细胞原代培养及 RAW264.7 巨噬细胞系, 探讨 *circZC3H4* 在巨噬细胞活化中的作用。研究结果表明, *circZC3H4* 和 *ZC3H4* 蛋白参与了 SiO_2 诱导的巨噬细胞活化并且可促进成纤维细胞增殖和迁移。在硅肺患者的组织样本中发现 *ZC3H4* 蛋白表达增强。该结果阐明了 SiO_2 诱导的巨噬细胞活化与 *circZC3H4/ZC3H4* 途径之间的关系, 从而为应用 *ZC3H4* 开发新的硅肺治疗策略提供了新思路。

2.4 在转化生长因子 β 信号通路中的作用

过去 20 年来, 纤维化发生对 $\text{TGF-}\beta$ 活性的依赖性一直是研究的重点^[27-28]。 $\text{TGF-}\beta$ 相关信号通路在细胞增殖、分化、迁移、细胞外基质沉积及上皮细胞损伤后修复等方面具有重要作用。其中, $\text{TGF-}\beta$ 在 IPF 中至关重要^[29], 是目前公认的最重要的促纤维化信号。在 IPF 疾病进展过程中, $\text{TGF-}\beta$ 可活化

炎症细胞, 介导肺泡 EMT, 促进成纤维化细胞增殖分化和刺激细胞外基质沉积等, 在 PF 发病过程中起着重要的中心调控作用。

近年来有研究发现, *miRNA* 可通过调节 $\text{TGF-}\beta$ / *Smad* 信号通路调节 PF 进程。 *Lindsay* 等^[30] 揭示了 *miR-1343* 在减弱肺上皮细胞系和原代成纤维细胞中 $\text{TGF-}\beta$ 信号传导中的作用。 *MiR-9-5p* 可靶向 $\text{TGF-}\beta$ 2 和尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 调节 PF 等^[31]。然而关于 *circRNA* 通过 $\text{TGF-}\beta$ 相关信号通路调节 IPF 的研究知之甚少。 *Yang* 等^[32] 对博来霉素诱导的 PF 大鼠肺组织进行了 RNA-seq, 探索了潜在的与 PF 相关的 *circRNA* 和基因。进一步通过基因本体 (gene ontology, GO) 和全基因组及代谢途径数据库 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 分析, 揭示 *circRNA* 在 PF 中的关键功能和通路。 GO 分析证实, 差异表达的 *circRNA* 在细胞成分、分子功能和生物学过程中明显聚集。在 KEGG 分析中, *circRNA* 的富集途径有抗原处理和表达、吞噬体、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路、I 型人类嗜 T 细胞病毒感染和单纯疱疹病毒感染等。对 PF 大鼠模型进行验证后发现, 其中 5 个 *circRNA* 与预测的趋势相对一致, 与 PF 密切相关; 并且发现 chr9: 1135343271113546234, chr20: 14319170114326640 和 chr10: 57634023157634588 可能通过调节易位相关的 Notch 同源基因 (notch homolog 1, translocation-associated, Notch1) 和 $\text{TGF-}\beta$ 相关信号通路参与 PF 进程, 但上述结果仍需进一步实验验证。 *Yao* 等^[5] 报道, SiO_2 可诱导环状 RNA 小脑变性相关蛋白 1 转录物的反义物 (antisense to the cerebellar degeneration-related protein 1 transcript, *circRNA CDR1as*) 使 *miR-7* 海绵释放 $\text{TGF-}\beta$ 2, 在 PF 中通过促进 EMT 发挥重要作用。该结果表明, *miR-7* 和 *circRNA CDR1as* 之间的相互作用可能发挥重要功能, 并为 PF 提供潜在的治疗靶点。

2.5 其他机制

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是一种维持蛋白质稳态的特殊细胞器。 ER 主要用于蛋白质折叠和蛋白质到达胞内或胞外目的地前的质量控制^[33]。 ER 应激是由各种应激刺激引起的缺血再灌注损伤、氧化应激和钙稳态失衡^[34], 是许多疾病发生发展的关键因素, 包括神经退行性变、糖尿病、癌症、代谢性疾病和 IPF 等^[35]。自噬可以减轻细胞应激的影响, 将受损或处理不当的蛋白质和细胞器运送到溶酶体进行降解, 从而为代谢提供能量^[36]。自

噬抑制与肌成纤维细胞表型转化有关,自噬标志物在 IPF 患者的全肺细胞中明显降低^[37]。Cheng 等^[38]报道, circ-012091 调控的 P53 凋亡刺激蛋白 PPP1R13B 通过 ER 应激和自噬促进肺成纤维细胞的增殖和迁移,在硅肺 PF 的发病过程中起着至关重要的作用。Cao 等^[39]还发现, SiO₂ 诱导 ER 应激与 sigma-1 受体表达增强有关,而 circHIPK2 参与了 sigma-1 受体在人肺成纤维细胞中的调控。该研究阐明了 SiO₂ 诱导的纤维化与 sigma-1 受体信号转导之间的联系,从而为研究 sigma-1 受体/ER 应激在硅肺治疗潜在应用提供了新见解。

3 环状 RNA 在肺纤维化诊断治疗中的作用

circRNA 是近年来 RNA 研究领域的一个热点,是某些疾病的潜在治疗靶点和诊断性生物标志物。Li 等^[40]通过 circRNA 表达谱芯片在 IPF 患者的血浆中识别出 67 个严重失调的 circRNA,其中 38 个上调,29 个下调。进一步验证表明,与健康对照组相比, IPF 患者的血浆样本中 (hsa)_circRNA_100906, hsa_circRNA_102100 和 hsa_circRNA_102348 均显著升高, hsa_circRNA_101225, hsa_circRNA_104780 和 hsa_circRNA_101242 表达降低。此外,荧光素酶报告基因分析证实, hsa_circRNA_100906 和 hsa_circRNA_102348 分别与 miR-324-5p 和 miR-630 直接相互作用,提示在 IPF 患者肺组织中 miR-324-5p 和 miR-630 降低。上述结果表明, hsa_circRNA_100906 和 hsa_circRNA_102348 及其相关通路可能成为 IPF 新的临床标志物和治疗靶点。

4 结语

circRNA 是非编码 RNA 的一种,可通过多种机制调控基因表达,参与多种细胞分化和生物发育过程。研究发现, circRNA 在 IPF 中发挥重要作用,然而其作用机制仍未完全阐明。综上所述, circRNA 与 IPF 发病密切相关,包括调节 EMT、FMT、巨噬细胞、TGF- β 、ER 应激和自噬等,然而其在 IPF 中的上皮细胞修复、细胞衰老、胶原沉积以及 Smad 和 non-Smad 通路的调控作用未见报道。目前的研究也主要集中于生理和病理过程中其表达的变化。circRNA 不受 RNA 外切酶影响,不易降解,故被作为多种疾病诊断和治疗的生物标志物,如 circRNA 100906 和 circRNA 102348 已被鉴定为 IPF 的生物

标志物,但仍需更多的工作来探索它们在 PF 临床上的作用。目前已发现大量 circRNA 与 PF 有关,但仍处于初步研究阶段。未来 circRNA 可能会成为基因调控的重要参与者,探索 circRNA 在诊断 PF 和基因治疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] Peter MG, Caroline MP, Anna KR, *et al.* Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(3): 271-282.
- [2] Smaldone GC. Repurposing of gamma interferon via inhalation delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 133: 87-92.
- [3] Holtze CH, Freiheit EA, Limb SL, *et al.* Patient and site characteristics associated with pirfenidone and nintedanib use in the United States: an analysis of idiopathic pulmonary fibrosis patients enrolled in the Pulmonary Fibrosis Foundation Patient Registry[J/OL]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 48-58 [2021-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041621/>. DOI: 10.1186/s12931-020-1315-4.
- [4] Zhang JX, Lu J, Xie H, *et al.* CircHIPK3 regulates lung fibroblast-to-myofibroblast transition by functioning as a competing endogenous RNA[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 182 [2021-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796204/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1430-7.
- [5] Yao WX, Li Y, Han L, *et al.* The CDR1as/miR-7/TGFBR2 axis modulates EMT in silica-induced pulmonary fibrosis[J]. *Toxicol Sci*, 2018, 166(2): 465-478.
- [6] Patop IL, Wüst S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs[J/OL]. *EMBO J*, 2019, 38(16): 100836-100849 [2021-03-06]. <https://doi.org/10.15252/embj.2018100836>.
- [7] Aufero S, Hoogenhof M, Reckman Y, *et al.* Cardiac circRNAs arise mainly from constitutive exons rather than alternatively spliced exons[J]. *RNA*, 2018, 24(6): 815-827.
- [8] Zhong ZY, Huang MG, Lv MX, *et al.* Circular RNA MYLK as a competing endogenous RNA promotes bladder cancer progression through modulating VEGFA/VEGFR2 signaling pathway[J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 305-317.
- [9] Geng XC, Lin XM, Zhang YH, *et al.* Exosomal circular RNA sorting mechanisms and their function in promoting or inhibiting cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(5): 3369-3380.
- [10] 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.
- [11] Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(4): 205-211.
- [12] Zhang ZR, Yang TT, Xiao JJ. Circular RNAs: promising biomarkers for human diseases[J]. *EBioMedicine*, 2018, 34: 267-274.
- [13] 张益玮, 彭秀达, 肖帅. 上皮-间充质转变的概念变迁及与肿瘤转移研究进展[J]. 中国普通外科杂志(*Chinese Journal of General Surgery*), 2020, 29(2): 241-247.
- [14] Hervé A, Meghan SA, Katherine F, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1438-1449.
- [15] Jason RR, Christina EB, Michael JC, et al. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(52): 1475-1483.
- [16] Salton F, Volpe MC, Confalonieri M. Epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J/OL]. *Medicina* (Kaunas), 2019, 55(4): 83 [2021-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925805/>. DOI: 10.3390/medicina55040083.
- [17] Fang SC, Guo HF, Cheng YS, et al. CircHECTD1 promotes the silica-induced pulmonary endothelial-mesenchymal transition via HECTD1[J / OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 396-412 [2021-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540674/>. DOI: 10.1038/s41419-018-0432-1.
- [18] Jiang R, Zhou ZW, Liao Y, et al. The emerging roles of a novel CCCH-type zinc finger protein, ZC3H4, in silica-induced epithelial to mesenchymal transition [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 307: 26-40.
- [19] 李娜, 李科君, 杜利清, 等. 肺纤维化中肌成纤维细胞活化机制的研究进展[J]. 基础医学与临床(*Basic and Clinical Medicine*), 2019, 39(9): 1341-1345.
- [20] 王徽, 刘罡, 白素洁, 等. 肌成纤维细胞的病理作用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(*World Latest Medicine Information*), 2019, 19(30): 51-52.
- [21] Zhang LJ, Chi XW, Luo W, et al. Lung myofibroblast transition and fibrosis is regulated by circ0044226[J/OL]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 118: 105660 [2021-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786325/>. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105660.
- [22] Chu H, Wang W, Luo W, et al. CircHECTD1 mediates pulmonary fibroblast activation via HECTD1[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10: 1-18.
- [23] 黄小抗, 朱启金, 吴永贵. 高糖刺激的巨噬细胞源外泌体对小鼠肾组织中 TGF- β /*Smad3* 通路的影响作用[J]. 安徽医科大学学报(*Acta Universitatis Medicinalis Anhui*), 2020, 55(1): 1-6.
- [24] 简迅, 徐莹, 刘平, 等. Wnt信号介导的肝巨噬细胞与肝祖细胞相互作用在肝纤维化发生与修复中的意义[J]. 临床肝胆病杂志(*Journal of Clinical Hepatology*), 2020, 36(3): 666-669.
- [25] Zhou ZW, Jiang R, Yang XY, et al. CircRNA mediates silica-induced macrophage activation via HECTD1/ZC3H12A-dependent ubiquitination[J]. *Theranostics*, 2018, 8(2): 575-592.
- [26] Yang XY, Wang J, Zhou ZW, et al. Silica-induced initiation of circular ZC3H4 RNA/ZC3H4 pathway promotes the pulmonary macrophage activation[J]. *FASEB J*, 2018, 32(6): 3264-3277.
- [27] Sime PJ, Xing Z, Graham FL, et al. Adenovector mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung[J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(4): 768-776.
- [28] 孙晴波, 林炳静, 徐寒梅, 等. 肺纤维化的发病机制及其治疗药物研究进展[J]. 药学进展(*Progress in Pharmaceutical Sciences*), 2018, 42(11): 868-873.
- [29] 杨萍芬, 牛艳芬. TGF- β /*Smad* 信号通路在组织纤维化中的研究进展[J]. 国际药学研究杂志(*Journal of International Pharmaceutical Research*), 2019, 46(10): 738-744.
- [30] Lindsay RS, Sarah W, Dang H, et al. MiR-1343 attenuates pathways of fibrosis by targeting the TGF- β receptors[J]. *Biochem J*, 2016, 473(3): 245-256.
- [31] Marta FF, Ósca RB, Pilar S, et al. MiR-9-5p suppresses pro-fibrogenic transformation of fibroblasts and prevents organ fibrosis by targeting NOX4 and TGFBR2[J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(10): 1358-1377.
- [32] Yang LT, Liu X, Zhang N, et al. Investigation of circular RNAs and related genes in pulmonary fibrosis based on bioinformatics analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(7): 11022-11032.
- [33] 李帅, 鲍翠玉, 李晶. 自噬相关通路在糖尿病心肌病中的研究进展[J]. 中国药理学通报(*Chinese Pharmacology Bulletin*), 2019, 35(6): 753-756.
- [34] Wang XW, Yuan BB, Cheng B, et al. Crocin alleviates myocardial ischemia/reperfusion-induced endoplasmic reticulum stress via regulation of miR-34a/Sirt/Nrf2 pathway[J]. *Shock*, 2019, 51(1): 123-130.
- [35] Burman A, Tanjore H, BlacR well TS. Endoplasmic reticulum stress in pulmonary fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68(69): 355-365.

- [36] Ghavami S, Gupta S, Ambrose E, *et al.* Autophagy and heart disease: implications for cardiac ischemia-reperfusion damage[J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(5): 616-629.
- [37] Ana LM, Marta B, Mauricio R. Mitochondria in the spotlight of aging and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(2): 405-414.
- [38] Cheng YS, Luo W, Li Z, *et al.* CircRNA-012091 / PPP1R13B-mediated lung fibrotic response in silicosis via ER stress and autophagy[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61(3): 380-391.
- [39] Cao ZL, Xiao QL, Dai XN, *et al.* CircHIPK2-mediated σ -1R promotes endoplasmic reticulum stress in human pulmonary fibroblasts exposed to silica[J / OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(12): 3212 [2021-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29238093/>. DOI:10.1038/s41419-017-0017-4.
- [40] Li RR, Wang YL, Song XD, *et al.* Potential regulatory role of circular RNA in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(6): 3256-3268.

Research progress in role of circular RNA in pulmonary fibrosis

LI Hai-long¹, ZHANG Ruo-tong¹, WEI Yi-ying¹, ZHANG Shan-shan¹, MA Bo-wei¹,

LI Xiao-he^{1,2}, ZHOU Hong-gang^{1,2}

(1. College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300350, China; 2. Tianjin International Joint Academy of Biomedicine, Tianjin 300450, China)

Abstract: Pulmonary fibrosis is a chronic, progressive, and fatal disease characterized by abnormal accumulation of fibrotic tissue in the lung parenchyma, high mortality, and poor prognosis. There is increasing evidence that circular RNAs (circRNA) and their interactions are involved in the process of pulmonary fibrosis. However, the mechanism is still unclear. This review summarizes the classification and function of circRNA and the research progress in circRNA's regulation of pulmonary fibrosis through epithelial-interstitial transformation, fibroblast activation and myofibroblast activation, macrophages, transforming growth factor- β signaling pathway and other mechanisms. The role of circRNA in the diagnosis and treatment of pulmonary fibrosis is also discussed. This review is expected to provide data for the study of the pathogenesis, diagnosis and new intervention targets of pulmonary fibrosis.

Key words: pulmonary fibrosis; abnormal accumulation; circular RNA

Foundation item: National Science and Technology Major Project of China (2019ZX09201001-004-002)

Corresponding author: LI Xiao-he, E-mail: lixiaohe908@163.com; ZHOU Hong-gang, E-mail: honggang.zhou@nankai.edu.cn

(收稿日期: 2021-03-08 接受日期: 2021-09-26)

(本文编辑: 齐春会)