综述
Review

环状 RNAs 在环境暴露所致肺部疾病中的作用及机制

罗杭君[1]，卞倩[1,2]

1. 南京医科大学公共卫生学院，江苏 南京 211166
2. 江苏省疾病预防控制中心毒理与风险评估研究所，江苏 南京 210009

摘要：

环境污染物暴露是多种肺部疾病发生发展的重要因素。环状 RNAs（circRNAs）是一类非编码 RNA 分子，在真核生物中广泛表达，并已证明在多种人类疾病的发生和进展中起着关键作用。研究表明，circRNAs 与各种肺部疾病密切相关，可作为不同肺部疾病的诊断和预后生物标志物以及治疗靶标。本综述简要回顾了 circRNAs 的生理功能和分子作用机制，并对 circRNAs 在环境暴露所致肺部疾病中的调控机制进行了梳理和归纳，以期为今后相关领域的研究和应用提供参考依据。

关键词：环状 RNAs ; 肺部疾病 ; 环境暴露 ; 调控作用 ; 分子机制

Roles and mechanisms of circular RNAs in lung diseases caused by environmental exposure

LUO Hangjun[1], BIAN Qian[1,2] (1. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China; 2. Institute of Toxicology and Risk Assessment, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract:

Environmental exposure is an important factor in the occurrence and development of various lung diseases. Circular RNAs (circRNAs) are a class of noncoding RNA molecules, which are widely expressed in eukaryotes, and have been proved to play an important role in the occurrence and progression of a variety of human diseases. Studies have shown that circRNAs are closely related to various lung diseases, and have been used as diagnostic and prognostic biomarkers and therapeutic targets of some lung diseases. This review briefly described the physiological functions and molecular mechanisms of circRNAs, and summarized the regulatory mechanisms of circRNAs in lung diseases caused by environmental exposure, in order to provide new ideas for the research and application in related fields in the future.

Keywords: circular RNAs; lung disease; environmental exposure; regulation; molecular mechanism

环状 RNAs（circular RNAs, circRNAs）是一种内源性非编码 RNAs（non-coding RNAs, ncRNAs），存在于多种真核生物中，其 5'端帽和 3'端多 A 尾相连形成环状结构，不受 RNA 核酸外切酶的影响，表达稳定且不易降解[1]。随着下一代测序和生物信息技术的发展，已证明大量 circRNAs 在生理和病理状态中存在差异表达，并与多种疾病病理过程相关[2]。最近许多研究也表明 circRNAs 参与多种肺部疾病的发生发展，包括环境污染物暴露引起的肺部损伤[3]。研究 circRNAs 在其中的调控机制，探索肺部疾病的诊断、预后和治疗的生物标志物对环境暴露相关疾病的干预有重要意义。

1 circRNAs 的细胞和生理功能

1.1 调控细胞增殖与肿瘤发生

已证明一些 circRNAs 参与抑制细胞增殖，例如 circ_0039411 在氧化钕（neodymium oxide, Nd_2O_3）抑制人支气管上皮样细胞 HBE 细胞增殖中发挥关键作用[4]。与抑制细胞增殖对应的，circRNAs 在多种肿瘤中普遍下调[5]。然而，circRNAs

DOI 10.11836/JEOM22014

基金项目
国家自然科学基金项目（82273680）；江苏省自然科学基金项目（BK20211374）

作者简介
罗杭君（1996—），女，硕士生；
E-mail：luohj1209@hotmail.com

通信作者
卞倩，E-mail：bianqian@jscdc.cn

伦理审批 不需要
利益冲突 无申报
收稿日期 2022-01-11
录用日期 2022-08-30

文章编号 2095-9982(2022)12-1430-08
中图分类号 R12
文献标志码 A

▸引用
罗杭君，卞倩. 环状 RNAs 在环境暴露所致肺部疾病中的作用及机制 [J]. 环境与职业医学，2022，39（12）：1430-1437.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22014

Funding
This study was funded.

Correspondence to
BIAN Qian, E-mail: bianqian@jscdc.cn

Ethics approval Not required
Competing interests None declared
Received 2022-01-11
Accepted 2022-08-30

▸ To cite
LUO Hangjun, BIAN Qian. Roles and mechanisms of circular RNAs in lung diseases caused by environmental exposure[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(12): 1430-1437.

▸ Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22014

亦可以促进细胞增殖，circ_100146 可调控剪接因子 3b 亚基 3（splicing factor 3b subunit 3, SF3B3）促进恶性转化的 HBE 细胞增殖[6]。研究表明，某些 circRNAs 在肿瘤中过表达，发挥促癌作用，circTP63 通过上调叉头盒 M1 促进肺鳞状细胞癌（squamous cell lung cancer, LUSC）的进展[7]。这些研究共同表明，circRNAs 能影响细胞增殖，以促癌或者抑癌的方式参与肿瘤的形成和发展。

1.2 调节免疫反应

研究证明，circRNAs 可参与细胞的免疫应答，核因子（nuclear factor, NF）90 和 NF110 等免疫因子在病毒感染细胞后迅速与病毒信使 RNAs（messenger RNAs, mRNAs）结合并抑制其翻译，而 circPOLR2A 的过表达会干扰二者与病毒 mRNAs 的结合，导致病毒复制增强[8]。另外，一些 circRNAs 可以结合蛋白激酶 R——一种抗病毒信号传导的关键酶，并抑制其活性，用聚肌胞苷酸或病毒处理细胞时，circRNAs 被核酸内切酶降解，激活蛋白激酶 R，启动免疫反应[9]。circRNAs 也参与肺癌进展中的免疫应答，circNDUFB2 可激活抗肿瘤免疫，抑制非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）的进展[10]，而 circUSP7 则在 NSCLC 中诱导 $CD8^+$ T 细胞功能障碍，促进免疫逃逸[11]。以上研究表明，circRNAs 在免疫反应中发挥重要作用。

1.3 调节氧化应激和活性氧（reactive oxygen species, ROS）

circRNAs 能在细胞氧化应激以及 ROS 形成中发挥独特的调节功能，介导细胞损伤，例如，circ-OSBPL2 增强了香烟烟雾（cigarette smoke, CS）诱导的 HBE 细胞氧化应激损伤[12]；circANKRD11 在 CS 处理的肺微血管内皮细胞中上调，促进 ROS 的产生，并调节氧化应激和炎症反应[13]；而 circHIPK3 的过表达可减轻过氧化氢诱导的成骨细胞氧化应激和细胞凋亡[14]。这些研究共同表明，circRNAs 可调节氧化应激并介导 ROS 产生，进而调节 ROS 诱导的细胞损伤和炎症反应。

2 circRNAs 的分子作用机制

2.1 circRNAs 调控基因转录和选择性剪接

circRNAs 因其生成和剪接方式的不同，可分为外显子 circRNAs（exonic circRNAs, ecircRNAs）、内含子 circRNAs（intronic circRNAs, ciRNAs）和带内含子的外显子 circRNAs（exon-intron circRNAs, EIciRNAs）三种主要亚型（图 1A），ecircRNAs 产生后主要输出到细胞质中，ciRNAs 和 EIciRNAs 主要保留于细胞核中并参与基因的转录和剪接[15]（图 1B）。EIciRNAs 的外显子“保留”在内含子之间环化，与 U1 小核糖核蛋白（U1 small nuclear ribonucleoprotein, U1 snRNP）和 RNA 聚合酶 II（RNA polymerase II, Pol II）在亲本基因的启动子区域相互作用并促进其亲本基因的转录[16]；此外，细胞核中 ciRNAs 也具有类似的作用，例如 ciRNA ci-ankrd52 能够聚集到其转录位点与 Pol II 转录复合物结合并正向调控 Pol II 延伸机制，在其亲本基因表达中发挥顺式调控作用[17]。一部分 circRNAs 还可调节其同源外显子 mRNAs 的剪接[18]。

2.2 circRNAs 作为微小 RNAs（microRNAs, miRNAs）海绵

大多数 circRNAs 在细胞核中产生后被输出到细胞质中，在转录后水平发挥调控作用，研究表明，circRNAs 可作为竞争性内源 RNAs（competing endogenous RNAs, ceRNAs），通过竞争性地结合 miRNAs 来调节其靶基因的表达[19]，这种吸附并结合 miRNAs 的功能又被称为 miRNAs 海绵（图 1C）。在环境暴露所致肺部疾病中，circRNAs 的这种作用被广泛报道，circBbs9 作为 miR-30e-5p 海绵，参与细颗粒物（fine particulate matter, $PM_{2.5}$）诱导的肺部炎症[20]；circCDR1 作为 miR-7 海绵，参与二氧化硅（silica, SiO_2）诱导的肺纤维化[21]；circ0026344 作为 miR-21 海绵，参与 CS 诱导的肺气肿[22]。可见，circRNAs 与 miRNAs 的结合形成了丰富的 ceRNAs 调控网络，发挥多种多样的生物学功能并参与到环境暴露所致肺部疾病中。

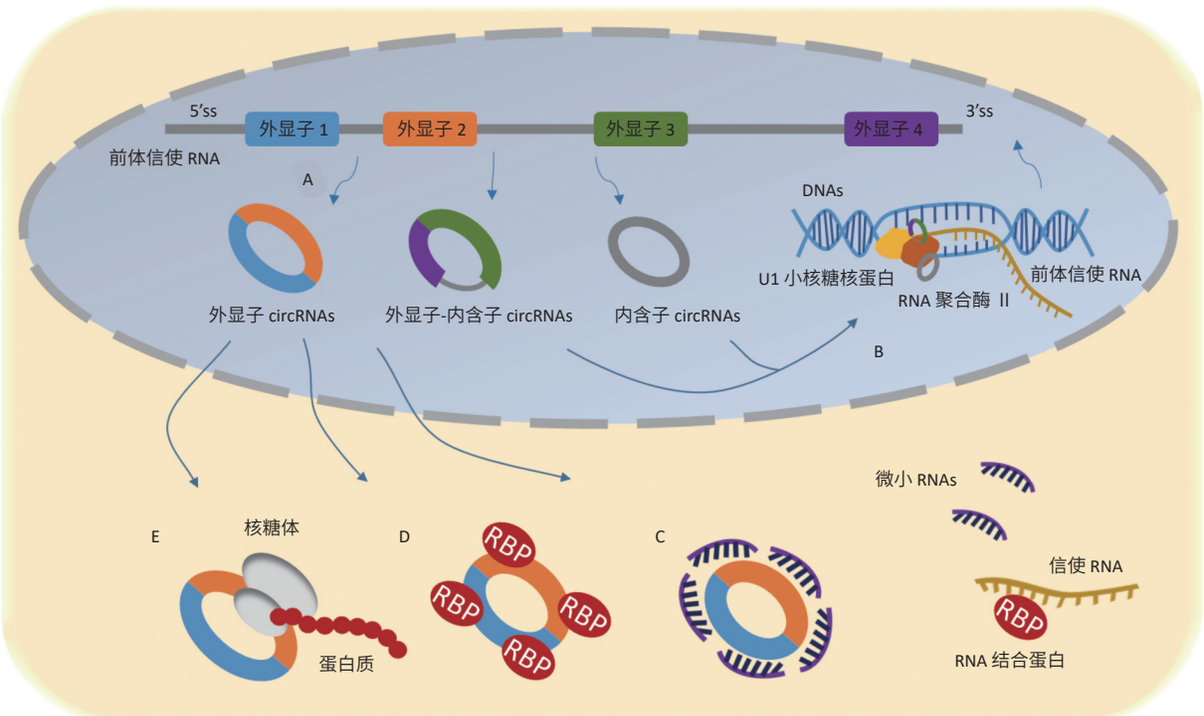
2.3 circRNAs 与蛋白质相互作用

circRNAs 可与 RNA 结合蛋白（RNA binding protein, RBP）相互作用并影响其功能[23]（图 1D）。例如，circPABPN1 可以竞争性结合人抗原 R，从而负调控 *PABPN1* mRNA 表达，影响细胞增殖[24]；circFoxo3 与细胞周期蛋白依赖激酶 2（cyclin-dependent kinase 2, CDK2）和细胞周期蛋白抑制因子 p21 相互作用，形成 circFoxo3-p21-CDK2 复合物，延缓细胞周期进程[25]；circ_406961 与白细胞介素增强子结合因子 2（interleukin enhancer-binding factor 2, ILF2）蛋白相互作用，调节 $PM_{2.5}$ 诱导的人正常肺上皮细胞 BEAS-2B 细胞炎症反应[26]；circHECTD1 与含 12A 的锌指 CCCH 型（zinc finger CCCH-type containing 12A, ZC3H12A）蛋白结合，参与 SiO_2 诱导的巨噬细胞凋亡[27]。由此可见，circRNAs 可以通过与蛋白质相互作用间接发挥诸多生理功能。

2.4 circRNAs 编码翻译蛋白质

近年来研究发现某些 circRNAs 能在细胞中编码

翻译蛋白质(图 1E)。已证明在真核生物中,具有内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)的 circRNAs 可以在体外有效翻译,如 circZNF609 具有一个开放阅读框,其两端分别包含起始密码子和终止密码子,以剪接依赖性和帽独立的方式翻译成蛋白质[28]。此外,含有 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m^6A)修饰位点的 circRNAs 可通过 YTH 结构域家族蛋白 3 募集翻译起始因子,启动蛋白质翻译过程[29]。这些发现表明,circRNAs 可以通过 IRES 或 m^6A 实现蛋白质的翻译。然而,相关研究还处于起步阶段,其中细化机制、调控等问题尚不清楚,有待进一步研究和探索。



[注] A: circRNAs 的不同生成和剪接方式产生三种主要亚型; B: EIciRNAs 和 ciRNAs 主要存在于细胞核中,参与调控亲本基因的转录; C: circRNAs 作为 miRNAs 海绵抑制 miRNAs 活性; D: circRNAs 与 RBPs 相互作用; E: circRNAs 编码翻译蛋白质。

图 1 circRNAs 分子作用机制

Figure 1 Molecular mechanisms of circRNAs

3 circRNAs 调控环境暴露所致肺部疾病

3.1 circRNAs 参与环境污染物相关的肺部疾病

呼吸系统疾病是造成全球死亡的最常见疾病之一,严重威胁着人类健康,其中慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)、肺癌、哮喘等慢性肺部疾病的发生发展受到基因和环境因素相互作用的影响[30]。已有研究使用 circRNAs 微阵列或二代测序在不同慢性肺部疾病中鉴定了许多差异表达的 circRNAs[3],表明 circRNAs 在其中发挥重要作用。环境化学物的暴露是多种肺部疾病的诱因,例如,大气 $PM_{2.5}$ 能诱发哮喘、肺纤维化,甚至增加肺癌的发生风险[31];吸入 CS 是 COPD 和肺癌发生发展的主要危险因素[32];SiO_2 暴露导致肺纤维化,是矽肺的典型职业有害因素[33]。环境污染物暴露能够引起机体表观遗传的改变,其中就包括 circRNAs 的异常表达,本文对 circRNAs 在不同环境因素暴露致肺部损伤和疾病过程中的作用做了梳理和总结。

3.1.1 $PM_{2.5}$

大气污染物 $PM_{2.5}$ 已被全球疾病负担研究列为导致死亡的第五大风险因素[34]。暴露于 $PM_{2.5}$ 可引发气道炎症、氧化应激、免疫功能障碍以及气道上皮结构的改变,从而诱导多种呼吸系统疾病[31]。对小鼠气管内滴注 $PM_{2.5}$ 后进行肺全基因转录组分析,发现 142 个 circRNAs 在小鼠肺组织中差异表达[35],表明 circRNAs 在 $PM_{2.5}$ 诱导的肺部病变中可能发挥重要的调控作用。多项研究证实了 circRNAs 作为环境暴露的反应分子,参与 $PM_{2.5}$ 诱导的气道炎症,异常表达的 circRNAs 可在人支气管上皮细胞中激活多种炎症相关分子,包括环氧化酶-2(cyclooxgenase-2, COX-2)、ILF2 和白细胞介素 1 受体 I(interleukin 1 receptor 1, IL1R1),引起 STAT3/JNK 途径或核因子 κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)通路激活,导致细胞释放炎症因子[26, 36–38](见表 1)。其中 NF-κB 被多次报道,它是肺部

炎症反应的关键信号通路，circRNAs 对它的调控可能具有重要意义。COPD 与肺部慢性炎症密切相关，炎性细胞聚集，分泌多种促炎介质，影响肺实质和外周气道，引起不可逆的进行性气流受限[39]。在一项研究中，$PM_{2.5}$ 暴露于巨噬细胞和 COPD 小鼠后，circBbs9 在细胞和小鼠肺组织中上调，通过 circBbs9/miR-30e-5p/Adar 轴激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体，并证明 $PM_{2.5}$ 暴露加剧了 COPD 小鼠肺部炎症水平[20]。这些研究表明 circRNAs 在 $PM_{2.5}$ 诱发的气道炎症及促进 COPD 的发生发展中发挥调控作用。

表 1 circRNAs 在环境暴露致肺部损伤和疾病中的作用

Table 1 The roles of circRNAs in environmental exposure-induced lung injuries and diseases

环境污染物	相关疾病	circRNA	分子途径	病理表现/毒性结果	文献
$PM_{2.5}$	肺部炎症	circ_406961	ILF2，STAT3/JNK	细胞炎症反应	[26]
		circTXNRD1	miR-892a/COX-2	—	[36]
		circ_104250	miR-3607-5p/IL1R1，NF-κB	—	[37]
		circ_0038467	miR-138-1-3p/NF-κB	—	[38]
	COPD	circBbs9	miR-30e-5p/Adar/NLRP3	细胞炎症反应，肺部炎症	[20]
	肺部DDR	circ_Cabin1	NHEJ	DDR	[62]
CS	肺部炎症	circ_0035266	miR-181d-5p/DDX3	细胞炎症反应	[63]
	肺纤维化	circ0026344	miR-21/Smad7	上皮-成纤维细胞异常串扰	[44]
	肺气肿	circ0026344	miR-21，PTEN/ERK	细胞自噬和凋亡	[22]
	COPD	circ0061052	miR-515-5/FoxC1/Snail	EMT	[64]
		circOSBPL2	miR-193a-5p/BRD4	细胞凋亡、炎症反应和氧化应激	[12]
		circANKRD11	miR-145-5p/BRD4	—	[13]
		hsa_circ_0006872	miR-145-5p/NF-κB	—	[65]
		circ-RBMS1	miR-197-3p /FBXO11	—	[66]
		circ-HACE1	miR-485-3p/TLR4	细胞凋亡、炎症反应和氧化应激，细胞活力、细胞周期抑制	[67]
		circ_0006892	miR-24/PHLPP2	细胞凋亡和炎症反应	[68]
SiO_2	矽肺	circCDR1as	miR-7/TGFBR2	EMT	[21]
		circHECTD1	HECTD1/ZC3H12A	巨噬细胞活化，成纤维细胞增殖和迁移	[27]
		circHECTD1	HECTD1	内皮细胞迁移和活化，EndMT	[48]
		circ-012091	PPP1R13B	成纤维细胞的增殖和迁移	[69]
		circZC3H4	miR-212/ZC3H4	巨噬细胞活化，细胞凋亡、增殖和迁移	[46]
		circZC3H4	miR-212/ZC3H4	EMT，细胞迁移	[47]
BaP	肺癌	circ100146	miR-361-3p、miR-615-5p，SF3B3	细胞增殖和侵袭	[6]
		hsa_circ_0051488	miR-6717-5p/SATB2	细胞恶性增殖	[51]
		circ_CARM1	miR-1288-3p/CTNNBIP1	细胞迁移	[52]
		circ0006916	miR-522-3p/PHLPP1	影响细胞周期进程、细胞增殖	[53]
Cd	肺癌	circPUS7	miR-770/KRAS	恶性增殖、迁移、侵袭	[55]
		circ-SHHPH	miR-224-5p/QKI	EMT，细胞增殖、迁移、侵袭	[56]
Nd_2O_3	肺部炎症	circ_0039411	miR-93-5p/STAT3	细胞周期停滞、细胞凋亡	[4]
		circ_0000638	miR-498-5p/NKRF	细胞炎症反应	[57]

[注] ILF2：白细胞介素增强子结合因子 2；STAT3/JNK：信号转导和转录激活因子 3/c-Jun 氨基末端激酶；COX-2：环氧化酶-2；IL1R1：白介素 1 受体Ⅰ；NLRP3：NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3；NHEJ：非同源末端连接；DDR：DNA 损伤反应；DDX3：DEAD-box RNA 解旋酶 3；Smad7：人信号转导分子 7；PTEN/ERK：人第 10 号染色体缺失的磷酸酶/细胞外调节蛋白激酶；BRD4：溴结构域蛋白 4；FoxC1/Snail：叉头框蛋白 C1/蜗牛蛋白；FBXO11：F-box 蛋白 11；TLR4：TOLL 样受体 4；PHLPP1/2：PH 结构域和富含亮氨酸的重复蛋白磷酸酶 1/2；TGFBR2：转化生长因子-β 受体-2；HECTD1/ZC3H12A：HECT 域 E3 泛素蛋白连接酶 1/含 12A 的锌指 CCCH 型；PPP1R13B：蛋白磷酸酶 1，调控（抑制因子）亚基 13B；ZC3H4：含 4 的锌指 CCCH 型；SF3B3：剪接因子 3b 亚基 3；SATB2：富含 AT 序列特异性结合蛋白 2；CTNNBIP1：连环蛋白 β 结合蛋白 1；KRAS：鼠类肉瘤病毒癌基因同源物；QKI：quaking 蛋白；NKRF：NF-κB 抑制因子。

3.1.2 CS CS 中含有多种致癌化学物质，是公认的肺癌危险因素。无论是动物实验还是流行病学证据，都已证明了吸入 CS 与肺癌的密切联系[40–41]。CS 吸入也是 COPD 的主要诱因之一，CS 暴露导致气道上皮屏障功能受损从而引起参与分化、修复和促炎反应的信号通路失调[32]。COPD 和肺癌在遗传、端粒缩短、线粒体功能障碍及衰老等方面具有相似性，因而 COPD 被认为可能是肺癌的驱动因素[42]。Zeng 等[43]对 CS 处理后

的原代人类小气道上皮细胞中的 circRNAs 表达谱进行分析，发现了 903 个差异表达的 circRNAs。在 CS 暴露引起肺部损伤的机制研究中，circRNAs 主要发挥 miRNAs 海绵作用参与肺部炎症、COPD 及肺纤维化的发生发展（见表 1），其中 circRNAs 与 miR-21 的结合既可激活 TGF-β1/Smads 通路参与肺纤维化，又可通过 PTEN/ERK 轴引起自噬介导肺气肿[22, 44]。另外，多个 circRNA/miRNA 轴靶向 BRD4 蛋白，介导 COPD 进展中的炎症和氧化应激[12–13]。从现有研究来看，circRNAs 主要在 CS 引起的细胞凋亡、炎症反应、氧化应激、上皮间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）等病理表现中发挥作用。

3.1.3 SiO_2　长期暴露于 SiO_2 粉尘引起的矽肺，是最严重的肺纤维化疾病之一，肺泡巨噬细胞（alveolar macrophage, AM）在矽肺进展中起重要作用，AM 不断地摄入和释放 SiO_2 颗粒，形成恶性循环，引起自噬和细胞死亡，进而导致炎症、结节病变和不可逆的纤维化[45]。近年来研究表明，circRNAs 在矽肺的发生发展过程中发挥重要的调控作用（见表 1）。circZC3H4 与 miR-212 的竞争性结合影响 ZC3H4 蛋白表达的过程在不同细胞中介导不同效应，circZC3H4 参与 SiO2 诱导的巨噬细胞凋亡和活化以及上皮细胞 EMT，两者均导致矽肺的发展[46–47]。在 SiO_2 的诱导下，同一 circRNA 在不同细胞中的表达模式可能不同，circHECTD1 在 AM 中下调，促进 AM 活化和成纤维细胞增殖、迁移，而在肺内皮细胞中 circHECTD1 上调，促进内皮间充质转化（endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT）[27, 48]。有趣的是，circHECTD1 既可与其亲本基因的竞争性剪接影响 HECTD1 蛋白表达，又可以直接与 ZC3H12A 蛋白作用参与调控，circHECTD1 可能作为矽肺的潜在标志物。

3.1.4 苯并 [*a*] 芘（benzo[*a*]pyrene, BaP）　BaP 主要由有机材料（如化石燃料）的不完全燃烧或香烟燃烧而产生，作为一种强致癌物，BaP 在人体中被代谢活化为二羟环氧苯并芘或反式-7, 8-二羟-9, 10-环氧苯并芘，与 DNA 共价结合形成 DNA 加合物，导致遗传毒性，并激活癌症相关基因，诱发肺癌[49]。对正常 BEAS-2B 细胞和 BaP 恶性转化的 BEAS-2B 细胞的高通量测序检测到 3 431 个差异表达的 circRNAs，其中有 2 079 个 circRNAs 表达上调，1 352 个 circRNAs 表达下调[50]，提示 circRNAs 可能在肺癌的进展中有重要调控作用。BaP 诱导 16HBE 细胞恶性转化后，多种 circRNAs 表达改变，并通过 miRNA 海绵作用影响关键靶蛋白表达，如与细胞恶性增殖、迁移和侵袭相关的富含 AT 序列特异性结合蛋白 2（special AT-rich sequence binding protein, SATB2）、连环蛋白 β 结合蛋白 1（catenin beta interacting protein 1, CTNNBIP1）、PH 结构域和富含亮氨酸的重复蛋白磷酸酶 1（pleckstrin homology domain leucine-rich repeatprotein phosphatase 1, PHLPP1）和剪接因子 3b 亚基 3（splicing factor 3b subunit 3, SF3B3），从而引起 LUSC 及 NSCLC 发生发展[6, 51–53]（见表 1）。表明 circRNAs 参与 BaP 诱导的肺癌发生，但 circRNAs 在这一过程中的作用在动物水平上还有待验证。

3.1.5 金属　环境中的某些金属及其化合物也会对肺部造成损害。镉（cadmium, Cd）是一种普遍存在的金属污染物，人体通过在职业环境中吸入或者吸烟而暴露于镉。流行病学证据表明，镉暴露增加了肺癌的患病风险且在镉的致癌过程中，表观遗传机制发挥重要作用[54]。已有研究证明了 circRNAs 在镉致肺癌过程中的调控作用，circPUS7/miR-770/KRAS 轴和 circ-SHHPH/miR-224-5p/QKI 轴均参与镉诱导的 BEAS-2B 细胞转化[55–56]。钕（neodymium, Nd）是一种稀土元素，广泛应用于农业、畜牧业、激光材料、磁性材料等，人体通过呼吸道接触 Nd_2O_3 颗粒会引起肺部炎症。circ_0000638/miR-498-5p/NKRF 轴和 circ_0039411/miR-93-5p/STAT3 轴均参与调控 Nd_2O_3 诱导的 16HBE 细胞炎症反应[4, 57]。虽然研究报道了这些金属对细胞的毒性作用及 circRNAs 在其中的作用机制，但尚缺少动物水平的证据。

3.1.6 其他有害气体　氡气（radon, Rn）是一种环境放射性气体，是地壳岩石中的铀衰变后的产物，可从底土扩散聚积在封闭的住宅或作业区而被居民和矿工吸入，Rn 已被世界卫生组织归为致癌物，吸入 Rn 可通过氧化损伤、基因突变、染色体畸变和 DNA 损伤导致肺癌发生[58]。有研究证明，Rn 暴露后，小鼠肺组织出现炎症反应，对肺组织中 circRNAs 表达谱进行分析，发现了 107 个上调和 83 个下调的 circRNAs，差异表达的 circRNAs 可能在 Rn 诱导的肺癌中起重要作用[59]。光气（phosgene, $COCl_2$）作为化工有机合成的基础原料，其职业暴露会导致急性肺损伤[60]。有研究分析了 $COCl_2$ 暴露后大鼠肺组织中 ncRNAs 表达谱，结果显示，$COCl_2$ 暴露导致 56 个 circRNAs 的差异表达，分析表明差异表达的 RNAs 主要参与信号转导、免疫过程和癌症[61]。虽然这些研究证明了 circRNAs 参与调控这些有害气体诱导的肺部损伤，但对其调控机制的认识仍然有限，有待进一步探索。

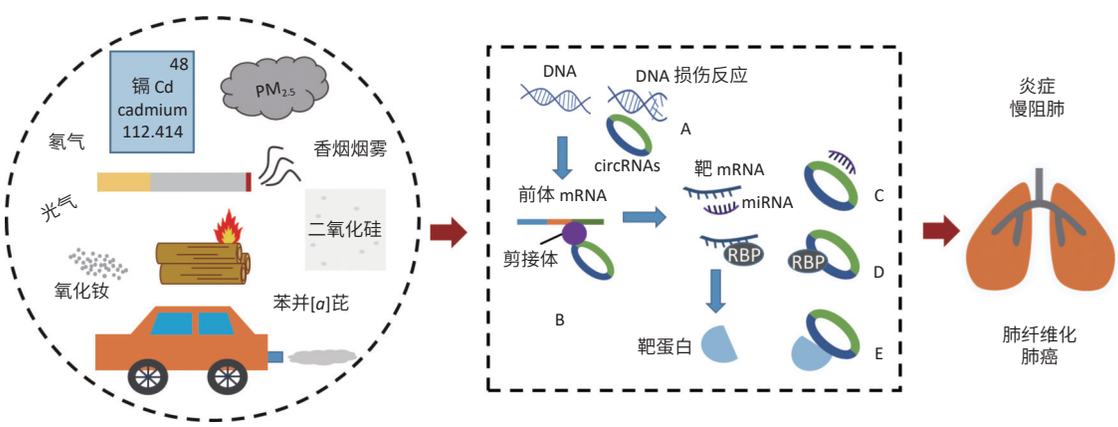
3.2 circRNAs 在环境暴露所致肺部疾病中的调控作用

3.2.1 circRNAs 失调与细胞内环境稳态破坏　外源环

境化学物刺激细胞产生应激，激活相关转录因子，从而影响 mRNAs 和 ncRNAs 的转录，由于 circRNAs 没有 5'和 3'末端，可抵抗核酸酶的降解，这种稳定性有助于维持细胞的稳态，circRNAs 的异常表达会加剧细胞的应激反应，使细胞稳态被破坏，从而诱导疾病发生[70]。环境暴露使肺组织细胞发生应激，失调的 circRNAs 通过激活相关分子通路，引发细胞炎症、自噬、凋亡等[20,69]。此外，单个 circRNA 不仅可以与单个 miRNA 结合，某些 circRNAs 含有多个 miRNAs 结合位点，例如 circFOXO3 和 circITCH 可分别与多个不同的 miRNAs 结合[71]。可见，在环境因素引起细胞内环境失调进而导致细胞损伤的过程中，circRNAs 的调控作用复杂多样。

3.2.2 circRNAs 参与遗传损伤修复并影响基因表达

暴露于某些环境因素会损害基因组的稳定性，诱导 DNA 损伤反应（DNA damage response, DDR），细胞启动同源重组或非同源末端连接（non-homologous end joining, NHEJ）的修复途径，而 circRNAs 在 DDR 中发挥重要作用（图 2A）。例如，circ_Cabin1 可在 $PM_{2.5}$ 诱导的巨噬细胞 DDR 中抑制 NHEJ 修复[62]。circRNAs 通常由剪接体产生，它可以与前体 mRNAs 竞争剪接位点来调节宿主基因的表达[18]（图 2B）。在 SiO_2 诱导肺纤维化的过程中，circHECTD1 即通过这种剪接竞争机制影响 *hectd1* mRNA 表达，诱导细胞迁移[48]。大多数定位于细胞质的 circRNAs 在转录后翻译水平调控基因表达，包括常见的 circRNAs 与 miRNAs 的竞争性结合（图 2C）以及与 RBPs 的结合（图 2D），或者直接作用于相关靶蛋白（图 2E）。circ_406961 结合 ILF2 蛋白，调节下游分子途径，参与 $PM_{2.5}$ 诱导的炎症反应[26]。circHECTD1 则可直接隔离 ZC3H12A 蛋白影响巨噬细胞活化，参与矽肺的发生[27]。



[注] A：circRNAs 参与遗传损伤修复；B：circRNAs 与前体 mRNAs 竞争剪接位点影响宿主基因表达；C：circRNAs 通过 miRNAs 海绵影响靶基因表达；D：circRNAs 结合 RBPs；E：circRNAs 隔离蛋白质并影响其功能。

图 2 circRNAs 参与遗传损伤修复和基因表达调控过程并介导肺部疾病发生

Figure 2 CircRNAs are involved in the process of genetic damage repair and gene expression and mediate lung diseases

3.2.3 circRNAs 参与免疫防御机制

外界环境的刺激会引起机体产生免疫反应。$PM_{2.5}$ 暴露会通过破坏气道上皮宿主防御功能、改变呼吸微生态以及干扰免疫细胞的功能来削弱呼吸系统的免疫防御能力，增加肺对外界环境刺激的易感性[72]。CS 暴露会显著影响免疫系统，损害多种免疫细胞的先天防御机制，引发过度的炎症反应，导致 COPD、肺癌等疾病发生[73]。可见，免疫受损是环境暴露致肺部疾病发生中非常重要的环节。在环境暴露所致肺部炎症的研究中，多条 circRNA/miRNA 轴指向 NF-κB 的激活。NF-κB 是免疫稳态的关键调节因子，参与的免疫应答与炎症和癌症的发生息息相关[74]。此外，已证明 circRNAs 还参与调控肺癌进展中的免疫应答过程[10–11]。综上所述，circRNAs 可能参与环境暴露诱导下的肺部免疫防御功能的改变，但其具体机制仍有待研究。

4 结论和前景

环境暴露引起的肺部疾病往往是慢性的，疾病进展中伴随着 circRNAs 的异常表达，若能对此类疾病的早诊早治采取早期有效的干预将是公共卫生领域的重大突破。circRNAs 广泛存在于人类外周血、唾液、尿液等生物样本中，与其他 ncRNAs 相比 circRNAs 具有良好的稳定性、较长的半衰期、遗传保守性和组织特异性以及高丰度表达，这些优势使其具有作为生物标志物的潜在应用价值[1]。几种 circRNAs 已被鉴定为肺癌、肺动脉高压和肺结核的临床生物标志物，此外，circRNAs 也可以作为特殊的肿瘤治疗靶点[3]。

本文梳理了 circRNAs 的生物学功能和分子作用

机制，讨论了 circRNAs 在多种环境暴露诱导的肺部疾病中的调控作用。然而，circRNAs 在环境暴露相关疾病的机制研究仍处于初步阶段，仍存在许多待解决的问题。首先，多数研究仅在体外探讨和验证了 circRNAs 的调控机制，而缺少体内研究数据。其次，人体对环境因素的暴露是复杂的，除了暴露的长期性外，现实情况下的多种环境因素的联合暴露也是研究中需要考虑的问题。另外，随着工业的发展和人类消费模式的改变，许多威胁人类健康的新型环境污染物逐渐受到关注，例如微塑料、内分泌干扰物、药品与个人护理用品等，这些污染物的暴露对人体健康的风险亟待研究。期望未来的研究进一步扩充对已知环境因素暴露的基础研究和基于人群暴露监测的流行病学调查，进一步了解肺部疾病中表观遗传和环境暴露的联系，开展 circRNAs 作为生物标志物的转化应用研究。

参考文献

[1] TAO M, ZHENG M, XU Y, et al. CircRNAs and their regulatory roles in cancers[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 94.

[2] DRAGOMIR M, CALIN G A. Circular RNAs in cancer - lessons learned from microRNAs[J]. Front Oncol, 2018, 8: 179.

[3] WANG J, ZHU M, PAN J, et al. Circular RNAs: a rising star in respiratory diseases[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 3.

[4] HUA Q, CHEN Y, LIU Y, et al. Circular RNA 0039411 is involved in neodymium oxide-induced inflammation and antiproliferation in a human bronchial epithelial cell line via sponging miR-93-5p[J]. Toxicol Sci, 2019, 170(1): 69-81.

[5] ZHANG H D, JIANG L H, SUN D W, et al. CircRNA: a novel type of biomarker for cancer[J]. Breast Cancer, 2018, 25(1): 1-7.

[6] CHEN L, NAN A, ZHANG N, et al. Circular RNA 100146 functions as an oncogene through direct binding to miR-361-3p and miR-615-5p in non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 13.

[7] CHENG Z, YU C, CUI S, et al. *circTP63* functions as a ceRNA to promote lung squamous cell carcinoma progression by upregulating FOXM1[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3200.

[8] LI X, LIU C X, XUE W, et al. Coordinated circRNA biogenesis and function with NF90/NF110 in viral infection[J]. Mol Cell, 2017, 67(2): 214-227.e7.

[9] 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.e21.

[10] LI B, ZHU L, LU C, et al. *circNDUFB2* inhibits non-small cell lung cancer progression via destabilizing IGF2BPs and activating anti-tumor immunity[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 295.

[11] CHEN S W, ZHU S Q, PEI X, et al. Cancer cell-derived exosomal circUSP7 induces $CD8^+$ T cell dysfunction and anti-PD1 resistance by regulating the miR-934/SHP2 axis in NSCLC[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 144.

[12] ZHENG C, ZHANG Y, ZHAO Y, et al. Circ-OSBPL2 contributes to smoke-related chronic obstructive pulmonary disease by targeting miR-193a-5p/BRD4 axis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 919-931.

[13] WANG Z, ZUO Y, GAO Z. CircANKRD11 knockdown protects HPMECs from cigarette smoke extract-induced injury by regulating miR-145-5p/BRD4 axis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 887-899.

[14] LIANG J, SHEN Y C, ZHANG X Y, et al. Circular RNA HIPK3 downregulation mediates hydrogen peroxide-induced cytotoxicity in human osteoblasts[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2): 1159-1170.

[15] QU S, YANG X, LI X, et al. Circular RNA: a new star of noncoding RNAs[J]. Cancer Lett, 2015, 365(2): 141-148.

[16] 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.

[17] ZHANG Y, ZHANG X O, CHEN T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2013, 51(6): 792-806.

[18] ASHWAL-FLUSS R, MEYER M, PAMUDURTI N R, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. Mol Cell, 2014, 56(1): 55-66.

[19] ZHOU M, XIAO M S, LI Z, et al. New progresses of circular RNA biology: from nuclear export to degradation[J]. RNA Biol, 2021, 18(10): 1365-1373.

[20] LI M, HUA Q, SHAO Y, et al. Circular RNA circBbs9 promotes $PM_{2.5}$-induced lung inflammation in mice via NLRP3 inflammasome activation[J]. Environ Int, 2020, 143: 105976.

[21] YAO W, 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.

[22] ZHAO J, XIA H, WU Y, et al. CircRNA_0026344 via miR-21 is involved in cigarette smoke-induced autophagy and apoptosis of alveolar epithelial cells in emphysema[J]. Cell Biol Toxicol, 2021,doi: 10.1007/s10565-021-09654-5.

[23] HUANG A, ZHENG H, WU Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification[J]. Theranostics, 2020, 10(8): 3503-3517.

[24] ABDELMOHSEN K, PANDA A C, MUNK R, et al. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by *CircPABPN1*[J]. RNA Biol, 2017, 14(3): 361-369.

[25] DU W W, 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.

[26] JIA Y, LI X, NAN A, et al. Circular RNA 406961 interacts with ILF2 to regulate $PM_{2.5}$-induced inflammatory responses in human bronchial epithelial cells via activation of STAT3/JNK pathways[J]. Environ Int, 2020, 141: 105755.

[27] ZHOU Z, JIANG R, YANG X, et al. circRNA mediates silica-induced macrophage activation via HECTD1/ZC3H12A-dependent ubiquitination[J]. Theranostics, 2018, 8(2): 575-592.

[28] 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.

[29] YANG Y, FAN X, MAO M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N^6-methyladenosine[J]. Cell Res, 2017, 27(5): 626-641.

[30] HURGOBIN B, DE JONG E, BOSCO A. Insights into respiratory disease through bioinformatics[J]. Respirology, 2018, 23(12): 1117-1126.

[31] FALCON-RODRIGUEZ C I, OSORNIO-VARGAS A R, SADA-OVALLE I, et al. Aeroparticles, composition, and lung diseases[J]. Front Immunol, 2016, 7: 3.

[32] AGHAPOUR M, RAEE P, MOGHADDAM S J, et al. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(2): 157-169.

[33] HOY R F, CHAMBERS D C. Silica-related diseases in the modern world[J]. Allergy, 2020, 75(11): 2805-2817.

[34] GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1659-1724.

[35] ZHONG Y, WANG Y, ZHANG C, et al. Identification of long non-coding RNA and circular RNA in mice after intra-tracheal instillation with fine particulate matter[J]. Chemosphere, 2019, 235: 519-526.

[36] WANG J, ZHU M, SONG J, et al. The circular RNA circTXNRD1 promoted ambient particulate matter-induced inflammation in human bronchial epithelial cells by regulating miR-892a/COX-2 axis[J]. Chemosphere, 2022, 286(Pt 1): 131614.

[37] LI X, JIA Y, NAN A, et al. *CircRNA104250* and *lncRNAuc001. dgp. 1* promote the $PM_{2.5}$-induced inflammatory response by co-targeting miR-3607-5p in BEAS-2B cells[J]. Environ Pollut, 2020, 258: 113749.

[38] JIN X, WANG L, YANG M. circ_0038467 promotes $PM_{2.5}$-induced bronchial epithelial cell dysfunction[J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1): 854-863.

[39] NI L, CHUANG C C, ZUO L. Fine particulate matter in acute exacerbation of COPD[J]. Front Physiol, 2015, 6: 294.

[40] IZZOTTI A, PULLIERO A. Molecular damage and lung tumors in cigarette smoke-exposed mice[J]. Ann NY Acad Sci, 2015, 1340(1): 75-83.

[41] MALHOTRA J, MALVEZZI M, NEGRI E, et al. Risk factors for lung cancer worldwide[J]. Eur Respir J, 2016, 48(3): 889-902.

[42] DURHAM A L, ADCOCK I M. The relationship between COPD and lung cancer [J]. Lung Cancer, 2015, 90(2): 121-127.

[43] ZENG N, WANG T, CHEN M, et al. Cigarette smoke extract alters genome-wide profiles of circular RNAs and mRNAs in primary human small airway epithelial cells[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 5532-5541.

[44] BAI J, DENG J, HAN Z, et al. CircRNA_0026344 via exosomal miR-21 regulation of Smad7 is involved in aberrant cross-talk of epithelium-fibroblasts during cigarette smoke-induced pulmonary fibrosis[J]. Toxicol Lett, 2021, 347: 58-66.

[45] ADAMCAKOVA J, MOKRA D. New insights into pathomechanisms and treatment possibilities for lung silicosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4162.

[46] YANG X, WANG J, ZHOU Z, et al. Silica-induced initiation of circular *ZC3H4* RNA/ZC3H4 pathway promotes the pulmonary macrophage activation[J]. FASEB J, 2018, 32(6): 3264-3277.

[47] JIANG R, ZHOU Z, 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.

[48] FANG S, GUO H, CHENG Y, et al. circHECTD1 promotes the silica-induced pulmonary endothelial-mesenchymal transition via HECTD1[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 396.

[49] ROJAS M, MARIE B, VIGNAUD J M, et al. High DNA damage by benzo[a] pyrene 7, 8-diol-9, 10-epoxide in bronchial epithelial cells from patients with lung cancer: comparison with lung parenchyma[J]. Cancer Lett, 2004, 207(2): 157-163.

[50] JIANG X, WU X, CHEN F, et al. The profiles and networks of miRNA, lncRNA, mRNA, and circRNA in benzo(a)pyrene-transformed bronchial epithelial cells[J]. J Toxicol Sci, 2018, 43(4): 281-289.

[51] XIAO M, CUI S, ZHANG L, et al. Benzo[a]pyrene diol epoxide-induced transformed cells identify the significance of hsa_circ_0051488, a ERCC1-derived circular RNA in pulmonary squamous cell carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2021, 60(10): 684-701.

[52] XIAO Z, YANG Z, XU M, et al. The Circ_CARM1 controls cell migration by regulating CTNNBIP1 in anti-benzo[a]pyrene-trans-7, 8-dihydrodiol-9, 10-epoxide-transformed 16HBE cells[J]. Toxicol Lett, 2021, 348: 40-49.

[53] DAI X, ZHANG N, CHENG Y, et al. RNA-binding protein trinucleotide repeat-containing 6A regulates the formation of circular RNA circ0006916, with important functions in lung cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2018, 39(8): 981-992.

[54] CHEN Q Y, DESMARAIS T, COSTA M. Metals and mechanisms of carcinogenesis[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2019, 59: 537-554.

[55] PAN S, WANG Q, ZHANG Q, et al. A novel circular RNA, circPUS7 promotes cadmium-induced transformation of human bronchial epithelial cells by regulating Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog expression via sponging miR-770[J]. Metallomics, 2021, 13(7): mfab043.

[56] ZHOU M, LI L, CHEN B, et al. Circ-SHPRH suppresses cadmium-induced transformation of human bronchial epithelial cells by regulating QKI expression via miR-224-5p[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 220: 112378.

[57] XUE H, YU F, ZHANG X, et al. circ_0000638 inhibits neodymium oxide-induced bronchial epithelial cell inflammation through the miR-498-5p/NF-κB axis[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 195: 110455.

[58] LORENZO-GONZÁLEZ M, TORRES-DURÁN M, BARBOSA-LORENZO R, et al. Radon exposure: a major cause of lung cancer[J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(9): 839-850.

[59] PEI W, TAO L, ZHANG L W, et al. Circular RNA profiles in mouse lung tissue induced by radon[J]. Environ Health Prev Med, 2017, 22(1): 36.

[60] LI W, PAULUHN J. Phosgene-induced acute lung injury (ALI): differences from chlorine-induced ALI and attempts to translate toxicology to clinical medicine[J]. Clin Transl Med, 2017, 6(1): e19.

[61] SHAO Y, JIANG Z, HE D, et al. Comprehensive analysis of the profiles of differentially expressed mRNAs, lncRNAs, and circRNAs in phosgene-induced acute lung injury[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6278526.

[62] ZENG H, LI M, HUA Q, et al. Circular RNA circ_Cabin1 promotes DNA damage in multiple mouse organs via inhibition of non-homologous end-joining repair upon $PM_{2.5}$ exposure[J]. Arch Toxicol, 2021, 95(10): 3235-3251.

[63] HUA Q, LIU Y, LI M, et al. Tobacco-related exposure upregulates Circ_0035266 to exacerbate inflammatory responses in human bronchial epithelial cells[J]. Toxicol Sci, 2021, 179(1): 70-83.

[64] MA H, LU L, XIA H, et al. Circ0061052 regulation of FoxC1/Snail pathway via miR-515-5p is involved in the epithelial-mesenchymal transition of epithelial cells during cigarette smoke-induced airway remodeling[J]. Sci Total Environ, 2020, 746: 141181.

[65] XUE M, PENG N, ZHU X, et al. Hsa_circ_0006872 promotes cigarette smoke-induced apoptosis, inflammation and oxidative stress in HPMECs and BEAS-2B cells through the miR-145-5p/NF-κB axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 534: 553-560.

[66] QIAO D, HU C, LI Q, et al. Circ-RBMS1 knockdown alleviates CSE-induced apoptosis, inflammation and oxidative stress via up-regulating FBXO11 through miR-197-3p in 16HBE cells[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 2105-2118.

[67] ZHOU F, CAO C, CHAI H, et al. Circ-HACE1 aggravates cigarette smoke extract-induced injury in human bronchial epithelial cells via regulating toll-like receptor 4 by sponging miR-485-3p[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 1535-1547.

[68] ZHANG C, GU S, KANG X. CircRNA circ_0006892 regulates miR-24/*PHLPP2* axis to mitigate cigarette smoke extract-induced bronchial epithelial cell injury[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2022, 69(2): 735-748.

[69] CHENG Y, LUO W, LI Z, et al. CircRNA-012091/PPP1R13B-mediated lung fibrotic response in silicosis via endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 61(3): 380-391.

[70] FISCHER J W, LEUNG A K. CircRNAs: a regulator of cellular stress[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2017, 52(2): 220-233.

[71] SHARMA A R, BHATTACHARYA M, BHAKTA S, et al. Recent research progress on circular RNAs: Biogenesis, properties, functions, and therapeutic potential[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 25: 355-371.

[72] YANG L, LI C, TANG X. The impact of $PM_{2.5}$ on the host defense of respiratory system[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 91.

[73] BOZINOVSKI S, VLAHOS R, ANTHONY D, et al. COPD and squamous cell lung cancer: aberrant inflammation and immunity is the common link[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(4): 635-648.

[74] DIDONATO J A, MERCURIO F, KARIN M. NF-κB and the link between inflammation and cancer[J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 379-400.

(**英文编辑**：汪源；**责任编辑**：顾心怡，陈姣)