

· 综 述 ·

环状 RNA 在慢性阻塞性肺疾病中生物学作用的研究进展

张瑶¹, 刘学军^{2*}

(¹山西医科大学第一临床医学院, 太原 030000 ; ²山西医科大学第一医院老年病科, 太原 030000)

【摘 要】 环状 RNA (circRNA) 是一类新型的非编码 RNA, 由于其环状结构稳定存在于各种生物体中并参与代谢调节功能, 环状 RNA 参与多种疾病的发生与发展, 且与多种呼吸系统疾病密切相关。慢性阻塞性肺疾病是一种基因与环境共同作用的复杂呼吸系统疾病, 有研究发现环状 RNA 在慢性阻塞性肺疾病发病中起重要作用, 且可能成为慢性阻塞性肺疾病诊断标志物或新的治疗干预靶点。本文将环状 RNA 与慢性阻塞性肺疾病发生机制的关系进行综述, 总结环状 RNA 在慢性阻塞性肺疾病中的生物学作用。

【关键词】 环状核糖核酸; 慢性阻塞性肺疾病; 研究进展

【中图分类号】 R563.3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.02.033

Research progress of biological roles of circRNAs in chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Yao¹, LIU Xue-Jun^{2*}

(¹First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; ²Department of Geriatrics, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

【Abstract】 circRNA is a new type of non-coding RNA. Due to its stable circular structure in various organisms and its involvement in metabolic regulation of organisms, circRNA is involved in the occurrence and development of a variety of diseases and is closely related to a variety of respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex respiratory disease associated with gene and environment. Some studies have found that circRNAs play an important role in the pathogenesis of COPD and may become a diagnostic marker or a new therapeutic intervention target for COPD. The correlation between circRNAs and the pathogenesis mechanism of chronic obstructive pulmonary disease is reviewed to summarize the biological role of circRNAs in chronic obstructive pulmonary disease.

【Key words】 circRNA; chronic obstructive pulmonary disease; research progress

Corresponding author: LIU Xue-Jun, E-mail: lxj20041205@sina.com

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 以持续呼吸道症状和气流受限为特征, 是一种大量暴露于有害颗粒或气体的异质性疾病, 并受到包括异常肺发育在内的宿主因素的影响^[1]。中国成人肺部健康 (the China Pulmonary Health, CPH) 研究发现, 在 ≥40 岁的中国成年人中, COPD 患病率为 13.7%, 与 10 年前相比上升了 55%^[2]。COPD 发病机制复杂, 与氧化应激、炎症、α1-抗胰蛋白酶 (α1-antitrypsin, A1AT) 和胰蛋白酶失衡及表观基因等有关。尽管有大量研究关注 COPD, 但有关环状 RNA 与其发病机制之间关系的研究并不多见。目前环状 RNA (circular RNA,

circRNA) 与呼吸系统疾病关系成为研究热点。circRNA 已被证明与各种呼吸系统疾病密切相关, 包括肺癌、急性呼吸窘迫综合征、肺动脉高压、肺结核和矽肺等。作为具有潜在调节功能的 RNA 家族的新成员, circRNA 已引起人们越来越多的关注, 几种 circRNA 已被鉴定为肺癌、肺动脉高压和肺结核的临床生物标志物^[3], 但目前对 circRNA 与 COPD 发病之间关系研究仍处于初级阶段。因此, 研究 circRNA 与 COPD 发病机制关系意义重大。本文对 circRNA 与 COPD 的研究做一综述总结, 提供 circRNA 与 COPD 发病机制的最新研究进展, 以期对 COPD 的预防、诊断、治疗及预后评估提供参考。

1 circRNA 概述

1.1 circRNA 的发现及形成

circRNA 最初在植物类病毒中被发现,当时被认为是剪切出错而产生的无功能产物^[4,5],后来随着技术进步,人们发现 circRNA 存在于各种生物体中,并参与生物体的代谢调节功能,且在多种系统疾病中发挥重要作用。circRNA 可以以不同的方式起源^[6,7],其形成机制包括外显子 circRNA (E circRNA) 机制、内含子 circRNA (CiRNA) 机制和外显子-内含子 circRNA (ELciRNA) 机制^[8-10],其中外显子 circRNA 有“直接回拼接”模式和“外显子跳跃”模式^[10-11]。直接回拼接模式是指在直接反向剪接模型中,反向剪接首先发生,两个内含子与互补基序配对,并将 5'剪接供体和 3'剪接受体拼接以直接生成 E circRNA。外显子跳跃模型是典型的剪接首先发生,外显子跳跃发生在前体 mRNA (pre-mRNA) 中,形成包含外显子的套索,通过规范剪接在套索之前和之后对外显子进行剪接,导致形成成熟的线性 RNA,然后将切下的套索进行回剪,以生成 E circRNA。在 E circRNA 的生物发生过程中,内含子可能不会被完全剪除,但会保留在新生成的 circRNA 中环绕的外显子之间。形成的环状结构使其稳定存在于生物体中,并发挥生物学功能。

1.2 circRNA 特征及生物学功能

circRNA 作为一类新型非编码 RNA,其特征是由于 3'至 5'末端连接(反向剪接)的独特结构产生的共价闭环结构,该闭环结构使得 circRNA 对 RNA 核酸外切酶高度耐受,因此可稳定存在于各种生物体内,可通过调节转录、microRNA (miRNA) 的功能及蛋白质来调节基因表达,具有高度保守、稳定性强、特异性高、含量相对丰富的特点。circRNA 在多种疾病发生发展过程中起着重要作用,主要通过以下方式发挥生物学功能。

1.2.1 充当 miRNA 海绵体 circRNA 是一种竞争性内源性 RNA (ceRNA)^[12],可以充当 miRNA 海绵体,通过 miRNA 反应元件降低 miRNA 的表达水平,并进一步调节下游 mRNA 的表达,从而起到调节 RNA 的作用,因此具有许多 miRNA 结合位点的 circRNA 可以充当 miRNA 海绵体。Sebastian 等^[13]研究发现小脑变性相关蛋白 1 反义转录物(circRNA ciRS-7 / CDR1as)具有 70 多个常规 miRNA-7 结合位点,与 miRNA-7 相互作用可作为 miRNA 功能抑

制剂。同样,Hansen 等^[14]证实小鼠睾丸特异性 circRNA (Sry circRNA) 可与 miRNA-138 相互作用起到海绵体的作用。且 circRNA 作为海绵体似乎比其他竞争性内源性 RNA 更强,由此可见 circRNA 通过与 miRNA 相互作用,从而调节 RNA 达到生物功能。

1.2.2 参与竞争性剪切与转录 circRNA 不仅可以作为 miRNA 海绵体发挥作用,还可以通过竞争性剪切起到改变基因的作用。Ashwal-Fluss 等^[15]发现 circRNA 通常由剪接体产生,产生速率取决于侧翼内含子,而环化速率与包围外显子剪切位点存在有关,且内含子序列可能降低侧翼外显子的线性剪接效率,且某些基因剪切效率与 circRNA 水平呈负相关,由此可见,circRNA 的产生可调节线性剪切过程。不仅如此,Li 等^[16]发现与 RNA 聚合酶 II 相关的 circEIF3J 和 circPAIP2,主要位于细胞核中,可与 U1 snRNP 相互作用并促进其亲本基因的转录,因此 circRNA 可作为转录及剪切的调节因子。

1.2.3 参与蛋白质翻译 Chen 等^[17]发现真核生物核糖体能够在合成的 circRNA 上启动体外翻译。为验证 circRNA 是否可以充当指导蛋白质合成的 mRNA,王洋等^[18]在 circRNA 中通过 Western blot 检测了潜在的蛋白质生成,在含有结构内含子或非结构内含子的基因中发现了蛋白质生产,表明 circRNA 确实可以作为 mRNA 来指导蛋白质合成。Yang 等^[19]发现 circRNA 被 N6-甲基腺苷广泛翻译,且数百种内源性 circRNA 具有翻译潜力。大多数研究也发现多数 circRNA 可以转运到细胞质中,进一步证实 circRNA 可以充当翻译蛋白质的 mRNA。

1.2.4 参与抑制细胞周期 circRNA 可以充当诱饵从而抑制细胞周期。Du 等^[20]通过用 circ-Foxo3 表达构建体,发现环状 RNA circ-Foxo3 的表达不仅可直接抑制细胞增殖和细胞周期进程,使得更多细胞被阻滞在 G1 期,还可以与其他与细胞周期相关的蛋白质相互作用,包括 CDK6、p16 和 p27,从而抑制细胞周期。除此之外, circ-Foxo3 可以与 p21 及 CDK2 结合形成 circ-Foxo3-p21-CDK2 三元复合物,该复合物会阻止 CDK2 与细胞周期蛋白 E 相互作用,并进一步影响细胞周期蛋白 A、E 之间结合,从而抑制细胞周期。circRNA 还有更多生物学功能,如其衍生假基因的环状 RNA circRFWD2,可以被逆转录并重新插入宿主基因组,从而改变基因组结构。

2 circRNA 与 COPD

2.1 circRNA 与香烟烟雾

众所周知,香烟烟雾是 COPD 的危险因素。香烟烟雾包含尼古丁、一氧化氮、氧化剂等 4 500 种成分,会对肺泡毛细血管屏障的通透性产生影响并且使肺组织产生炎症。最近有研究指出香烟烟雾会通过影响气道上皮细胞的 circRNA 发生一系列反应,从而导致 COPD 产生。Zeng 等^[21]通过对人气道上皮模拟吸烟组及对照组行 circRNA 的测定,发现吸烟组中的 circRNA 表达量少于对照组,这表明香烟烟雾显著降低了 circRNA 的生物发生,且在吸烟组中, *hsa-circ-0061052*, *hg38-circ-0011916* 和 *hg38-circ-0002169* 显著上调, *hsa-circ-0006892*, *hsa-circ-0006794* 和 *hsa-circ-0008725* 显著下调,这些失调的 circRNA 可能参与了 COPD 患者小气道上皮细胞功能障碍的发展;该研究还发现 circRNA 可以与 miRNA 相互作用,从而影响磷酸戊糖途径、ATP 结合盒(ABC)转运蛋白、糖胺聚糖生物合成途径和其他途径所需的许多基因的表达,表明 circRNA 介导的转录后调控可能是通过气道上皮细胞中的 miRNA 参与了 COPD 的过程。气道上皮中的 miRNA 在 COPD 中机制与核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)^[10,11] 通路相关。核转录因子(RelB)是 NF- κ B 家族中的一员,RelB 通过 miRNA-146a 调节 COX-2 表达,吸烟将增加 RelB 稳定表达的细胞中 miRNA-146a 的表达,通过调节 COX-2 来促进炎症的表达。因此,香烟烟雾可能使气道上皮细胞中某种 circRNA 增加,通过与细胞中的 miRNA 相互作用增加 miRNA-146a 表达,使核转录因子通路增加而产生大量 COX-2,从而促进炎症产生。Ma 等^[22]也通过对小鼠荧光标记发现长期香烟烟雾会引起 circRNA 0061052 水平升高、miR-515-5p 水平降低以及肺组织中的上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)降低,从而导致肺功能障碍和气道阻塞。Xue 等^[23]研究发现 COPD 中 *hsa-circ-0006872* 水平升高,与 miR-145-5p 水平呈负相关, *hsa-circ-0006872* 沉默可通过调节 miR-145-5p 抑制香烟烟雾诱导的细胞损伤,而香烟烟雾正是通过 *hsa-circ-0006872*/miR-145-5p 轴促进了 NF- κ B 途径的激活。以上研究都提示香烟烟雾可影响细胞中某种 circRNA 的表达水平,不同的 circRNA 通过不同机制促进炎症、诱导细胞损伤、导致气道阻塞等,从而

影响 COPD 发生及发展。

2.2 circRNA 与细颗粒物

细颗粒物(particulate matter 2.5 μ m, PM_{2.5})是环境污染重要组成部分之一,可通过氧化应激、炎症反应和免疫功能失衡影响 COPD 的进展。Li 等^[24]通过研究 PM_{2.5} 在正常小鼠与 COPD 小鼠中 circRNA 的表达,发现暴露于 PM_{2.5} 后环状 RNA circBbs9 表达上调,而在 COPD 模型小鼠中组织 circBbs9 表达更为显著,并证实 circBbs9 的上调促进了炎症反应和 NLRP3 炎症小体的活化,还发现 circBbs9 不仅可与 miR-30e-5p 结合通过减轻腺苷脱氨酶的降解激活 NLRP3 炎症小体及增加炎症细胞因子表达,也可以直接参与 NLRP3 炎症小体相关基因的表达。NLRP3 炎症小体作为固有免疫重要组成部分在疾病发展过程中起重要作用,其激活会进一步导致 caspase-1 激活, caspase-1 主要负责白介素前体的活化,可将白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)转变成它们的成熟形式。IL-1 β 和 IL-18 属于促炎细胞因子白介素 1 家族,它们是肺部炎症和损伤的主要调节剂,在 COPD 发病中起着重要作用。可见暴露于 PM_{2.5} 后 circRNA 会增加炎症小体及炎症细胞因子的表达,从而产生肺部炎症并促进 COPD 的发生。Zhou 等^[25]的研究发现 PM_{2.5} 加剧了暴露于香烟烟雾的人支气管上皮细胞的凋亡,此类凋亡可被 miRNA-194-3p 过表达所抑制,这表明 miRNA-194-3p 可能是 COPD 保护性 miRNA 和潜在的治疗靶标,而如果 circRNA 与 miRNA-194 竞争性抑制,减少 miRNA-194-3p 对炎症的抑制作用,则可能促进 COPD 的发生发展。

2.3 circRNA 与免疫失衡

随着研究不断深入,已证明 COPD 的发病与免疫失衡有关^[26]。Duan 等^[27]通过比较稳定期 COPD 与正常人中 miRNA 与 circRNA 中的差异,发现上调的 miRNA 主要涉及免疫反应、细胞死亡和凋亡、炎症因子激活和信号转导,下调的 miRNA 与抗原加工和呈递、T 细胞受体信号传导途径、T 细胞活化、RNA 剪接和 miRNA 稳定性以及炎症信号传导途径的负调控有关。为了构建 circRNA 靶途径网络,选取自然杀伤细胞介导的细胞毒性途径、Th17 细胞分化途径及和核苷酸寡聚化结构域(NOD)样受体(NLR)信号传导途径,上述 3 个途径涉及 65 个 circRNA;30 个 circRNA 靶向自然杀伤细胞介导的

细胞毒性途径, 20 个靶向 Th17 细胞分化途径, 35 个靶向 NOD 样受体信号通路, 且 *hsa-circRNA-0008672* 是这 3 个途径的核心。无论是上调的 miRNA 还是下调的 miRNA, 皆与免疫及炎症反应有关, 这些失调的 circRNA 可能通过影响这些途径来促进 COPD 的发展。此外, 有研究发现重度 COPD 会抑制人自然杀伤细胞的细胞毒性, 使肺对呼吸道病原体的抵抗力降低, 并导致继发性炎症, 反而加速 COPD 的进展^[28]。这些都表明 circRNA 和 miRNA 的失调与 COPD 的发生有关。不论 circRNA 是通过作用于 miRNA 还是直接影响 COPD 的发生发展, 都表明 circRNA 与 COPD 之间有千丝万缕的联系。

3 circRNA 对 COPD 的诊断价值

COPD 是一种可以预防 and 治疗的呼吸系统疾病, 气流受限程度往往与肺部对有害颗粒或气体的炎症反应密切相关^[29,30]。COPD 的早发现、早治疗对于预后非常重要, 但因其早期无特殊症状, 故难以早期诊断。Akbas 等^[31]通过定量逆转录-聚合酶链反应 (qRT-PCR) 阵列系统分析了 COPD 患者中的血清 miRNA 的水平, 发现 5 个 miRNA 明显失调, 与对照组相比, miR-20a、miR-28-3p、miR-34c-5p 和 miR-100 下调, 而 miR-7 上调, 且 miR-7 可能与 COPD 的发生有关, 提示 miRNA-7 可能可以作为诊断 COPD 的潜在分子标志物, 正如上文中提到的, circRNA 可与 miRNA-7 相互作用从而抑制 miRNA-7 的生物学作用。为了研究 circRNA 作为诊断 COPD 生物学标志物的价值, Chen 等^[32]发现 circRNA 0001859 可能作为治疗 COPD 和 AECOPD 的潜在预后和诊断生物标志物, 而陈福涛等^[33]研究发现 COPD 患者 circRNA001988、circRNA0000344 明显下调、circRNA0000284 明显上调, 提示 circRNA 可能在 COPD 发生发展的某一阶段起作用, 可以作为诊断和预后评估的潜在生物标志物。

4 展望

circRNA 在 COPD 发病机制中的研究仍未完全清楚, 目前关于 circRNA 生物学功能尚处在研究阶段, 大多数研究仅使用 circRNA 微阵列或下一代基因测序来鉴定差异表达的 circRNA, 以及可能预测这些 circRNA 的可能参与机制, 但这些 circRNA 功能及具体的发生发展机制尚未得到深入研究, 需要

进一步探索 circRNA 与蛋白质及其他非编码 RNA 相互作用的具体机制, circRNAs 作为生物标志物的敏感性和可靠性在不同的呼吸系统疾病中需要更多的临床验证, 对于能否成为 COPD 诊断治疗及预后的新靶点, 仍是未来需要不断探索的问题。

【参考文献】

- [1] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020 report [EB/OL]. (2019-11-05). <http://goldcopd.org/gold-reports/>.
- [2] Wang C, Xu J, Yang L, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706–1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- [3] Wang J, Zhu M, Pan J, *et al.* Circular RNAs: a rising star in respiratory diseases[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 3. DOI: 10.1186/s12931-018-0962-1.
- [4] Sanger HL, G Klotz, 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 USA*, 1976, 73 (11): 3852–3856. DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852.
- [5] Cocquerelle C, Mascres B, Hétiuin D, *et al.* Mis-splicing yields circular RNA molecules[J]. *FASEB J*, 1993, 7(1): 155–160. DOI: 10.1096/fasebj.7.1.7678559.
- [6] Sebastian M, Marvin J, Antigoni E, *et al.* Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 21, 495(7441): 333–338. DOI: 10.1038/nature11928.
- [7] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, *et al.* Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 26, 51(6): 792–806. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017.
- [8] Salzman J, Chen RE, Olsen MN, *et al.* Cell-type specific features of circular RNA expression[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(9): e1003777. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003777.
- [9] Salzman J, Gawad C, Wang PL, *et al.* Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30733. DOI: 10.1371/journal.pone.0030733.
- [10] Petkovic S, Muller S. RNA circularization strategies *in vivo* and *in vitro*[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(4): 2454–2465. DOI: 10.1093/nar/gkv045.
- [11] Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4): 381–388. DOI: 10.1080/15476286.2015.1020271.
- [12] Li JQ, Yang J, Zhou P, *et al.* The biological functions and regulations of competing endogenous RNA[J]. *Yi Chuan*, 2015, 37

- (8): 756–764. DOI: 10.16288/j. yczs. 15-073.
- [13] Sebastian M, Marvin J, Antigoni E, *et al.* Circular RNAs a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. Nature, 2013, 495: 333–338. DOI: 10.1038 / nature11928.
- [14] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. Nature, 2013, 495 (7441): 384–388. DOI: 10.1038 / nature11993.
- [15] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti N R, *et al.* circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing — science direct[J]. Mol cell, 2014, 56(1): 55–66. DOI: 10.1016/j. molcel. 2014. 08. 019.
- [16] Li ZY, Huang C, Chun B, *et al.* Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. Nat Struct Mol Biol, 2015, 22(3): 256–264. DOI: 10.1038/nsmb. 2959.
- [17] Chen CY, Sarnow P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs[J]. Science, 1995, 268 (5209): 415–417. DOI: 10.1126 / science. 7536344.
- [18] Wang Y, Wang Z. Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs[J]. RNA, 2015, 21(2): 172–179. DOI: 10.1261 / rna. 048272. 114.
- [19] 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. DOI: 10.1038 / cr. 2017. 31.
- [20] 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. DOI: 10.1093 / nar / gkw027.
- [21] 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. DOI: 10.1111 / jcmm. 14436.
- [22] Ma HM, Lu L, Xia HB, *et al.* Circ0061052 regulation of FoxC1/ Snail pathway *via* miR-515-5p is involved in the epithelial-mesenchymal transition of epithelial cells during cigarette smoking-induced airway remodeling[J]. Sci Total Environ, 2020, 746: 141181. DOI: 10.1016 / j. scitotenv. 2020. 141181.
- [23] Xue M, Peng NN, Zhu X, *et al.* Has circ_0006872 promotes cigarette smoking-induced apoptosis, inflammation and oxidative stress in HPMECs and BEAS-2B cells through the miR-145-5p/ NF- κ B axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 534: 553–560. DOI: 10.1016/j. bbr. 2020. 11. 044.
- [24] Li MZ, Hua QH, Shao YT, *et al.* Circular RNA circBbs9 promotes PM 2. 5-induced lung inflammation in mice *via* NLRP3 inflammasome activation[J]. Environ Int, 2020, 143: 105976. DOI: 10.1016 / j. envint. 2020. 105976.
- [25] Zhou TY, Zhong YJ, Hu Y, *et al.* PM2. 5 downregulates miR-194-3p and accelerates apoptosis in cigarette-inflamed bronchial epithelium by targeting death-associated protein kinase 1[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 2339–2349. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S168629>.
- [26] Van Eeden SF, Hogg JC. Immune-modulation in chronic obstructive pulmonary disease: current concepts and future strategies[J]. Respiration, 2020, 99(7): 550–565. DOI: 10.1159/000502261.
- [27] Duan R, Niu H, Yu T, *et al.* Identification and bioinformatic analysis of circular RNA expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 1391–1401. DOI: 10.2147/COPD. S252896.
- [28] Shaykhiev R, Crystal RG. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review[J]. Gerontology, 2013, 59(6): 481–489. DOI: 10.1159 / 000354173.
- [29] Gao J, Prasad N. Chronic obstructive pulmonary disease in China: the potential role of indacaterol[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(4): 549–558. DOI: 10.3978/j. issn. 2072-1439. 2013. 08. 04.
- [30] Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Chest Med, 2014, 35(1): 101–130. DOI: 10.1016/ j. ccm. 2013. 10. 007.
- [31] Akbas F, Coskunpinar E, Aynacl E, *et al.* Analysis of serum microRNAs as potential biomarker in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Exp Lung Res, 2012, 38(6): 286–294. DOI: 10.3109 / 01902148. 2012. 689088.
- [32] Chen SF, Yao YN, Lu S, *et al.* circRNA0001859, a new diagnostic and prognostic biomarkers for COPD and AECOPD[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 311. DOI: 10.1186/s12890-020-01333-1.
- [33] 陈福涛, 钟富宽, 白巧红, 等. 环状 RNA 在老年慢性阻塞性肺疾病患者血清中的表达及意义[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2020, 7(2): 32–35. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 2095-8757. 2020. 02. 008.

Chen FT, Zhong FK, Bai QH, *et al.* Expression and significance of circRNAs in serum of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin J Ger Res(Electron Ed), 2020, 7(2): 32–35. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 2095-8757. 2020. 02. 008.

(编辑: 徐巍)