

circPRKDC 在新发 2 型糖尿病患者血清中的表达 及对棕榈酸诱导胰岛细胞损伤的保护作用

刘 铮¹, 崔祺苑², 郑 赞², 贺明庆²

摘要 目的 探讨 circPRKDC 在新发 2 型糖尿病(T2DM)患者血清中的表达和对棕榈酸诱导的胰岛细胞损伤的保护作用及作用机制。方法 选择 50 例新发 T2DM 患者和 50 例同期体检健康者,实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清中 circPRKDC 表达量。加入 110 $\mu\text{mol/L}$ 棕榈酸钠处理小鼠胰岛 β 细胞系 MIN6 细胞 24 h,建立细胞损伤模型。分别感染阴性对照慢病毒或 circPRKDC 过表达慢病毒,即对照组和 circPRKDC 组。流式细胞术测定各组细胞的凋亡情况和细胞内活性氧(ROS)水平。生物信息学软件预测 circPRKDC 具有结合位点的 miRNA。双荧光素酶报告基因实验验证 circPRKDC 与下游 miRNA 的直接结合。qRT-PCR 检测各组细胞中 miRNA 的表达。Western blot 检测各组细胞中凋亡相关因子(Bax、Bcl-2、caspase 8)和炎症相关蛋白(NF- κ B、p65)的表达。结果 与体检健康者比较,T2DM 患者血清中 circPRKDC 表达明显降低($P < 0.01$)。与对照组比较,circPRKDC 组细胞中 circPRKDC 表达上升($P < 0.01$),细胞凋亡水平降低($P < 0.01$),细胞内 ROS 含量降低($P < 0.01$)。circPRKDC 直接结合 miR-375($P < 0.01$)。与对照组比较,circPRKDC 组细胞中 miR-375 表达降低($P < 0.01$),Bcl-2 蛋白表达上调($P < 0.01$),Bax、caspase 8、NF- κ B、p65 蛋白表达下调(均 $P < 0.01$)。结论 新发 T2DM 患者血清中 circPRKDC 表达下调,其通过靶向 miR-375 降低棕榈酸诱导的胰岛细胞氧化应激,从而抑制细胞凋亡和炎症反应。

关键词 环状 RNA; 高脂; 微小 RNA; 糖尿病; 细胞凋亡
中图分类号 R 587.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)10-1750-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.10.024

2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)是一种慢性全身性疾病,其发病率随着人们生活水平提高而不断增加,并呈现年轻化趋势,已严重危害人类的生命健康^[1]。T2DM 的致病因素包括吸烟、高

脂等,其中脂毒性是 T2DM 发病的关键因素^[2]。研究^[3-4]表明,高水平的脂肪酸可引起胰岛素抵抗,抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌,同时促进胰岛 β 细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平增加,释放炎症因子,诱导胰岛细胞损伤和凋亡。

环状 RNA(circRNA)是一类由内含子、外显子等反向拼接的闭合环形非编码 RNA,不具备翻译蛋白质的功能^[5]。circRNA 无传统意义上的 5'端帽和 3'端尾巴,其在物种之间具有高度的保守性^[6-7]。circRNA 在细胞的代谢、发育和分化等多种生物学过程中发挥调节作用,参与了细胞的生理和病理过程^[8-9]。研究^[10]表明 circRNA 与胰岛 β 细胞的功能密切相关,参与调控高水平游离脂肪酸诱导的脂毒性。circPRKDC 是一个新发现的 circRNA,研究^[11-13]表明 circPRKDC 主要在肿瘤如胃癌、结直肠癌、急性淋巴细胞白血病的发生和发展中起到重要作用。但目前尚无文献明确 circPRKDC 对胰岛 β 细胞的作用及机制,该研究旨在分析 T2DM 患者血清中 circPRKDC 表达量,观察 circPRKDC 对棕榈酸钠诱导的小鼠胰岛 β 细胞(MIN6 细胞)损伤和凋亡的影响,并从竞争性结合 RNA 的角度探究 circPRKDC 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取苏州大学附属第一医院内分泌科门诊 2021 年 2 月—2022 年 5 月就诊的新发 T2DM 患者 50 例,其中男 34 例,女 16 例。选取苏州大学附属第一医院 2021 年 1 月—2022 年 4 月体检中心的健康体检者 50 例为健康对照,对健康体检者行糖耐量试验,充分排除 T2DM 可能。本研究经苏州大学附属第一医院伦理委员会批准,T2DM 患者及健康体检者均签署知情同意书。

1.2 材料 小鼠胰岛 β 细胞系 MIN6 细胞购自美国 ATCC 公司;棕榈酸钠购自北京索莱宝科技有限公司;转染试剂 Lipofectamine 3000 和 TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 公司;荧光定量试剂盒说明书、阴性对照慢病毒和 circPRKDC 过表达慢病毒购自上

2023-04-19 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81900794、81901262)

作者单位:苏州大学附属第一医院¹ 内分泌科、² 老年科,苏州 215006

作者简介:刘 铮,女,主治医师;

贺明庆,男,博士,副主任医师,责任作者,E-mail: hmqior@163.com

海依科赛生物技术有限公司; 细胞凋亡检测试剂盒和双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自美国 Sigma 公司; ROS 检测试剂盒购自江苏碧云天生物技术有限公司; RPMI-1640 培养基和胎牛血清购自美国 Cell Signaling Technology 公司; circPRKDC 野生型荧光素酶表达载体 (WT-circPRKDC)、突变型荧光素酶表达载体 (MUT-circPRKDC)、miR-NC、miR-375 购自武汉普诺赛生命科技有限公司; 一抗 Bcl-2、Bax、caspase 8、 β -tubulin、NF- κ B、p65 购自英国 Abcam 公司。

1.3 细胞培养、建模与感染 MIN6 细胞在 RPMI-1640 培养基中培养, 培养基中含 10% 胎牛血清和 50 μ mol/L β -巯基乙醇, 培养在含 5% CO₂ 的 37 $^{\circ}$ C 培养箱。当细胞生长状态良好且融合度达到 30% 时, 加入 110 μ mol/L 棕榈酸钠建立细胞损伤模型。将 MIN6 细胞按照随机数字法分为 circPRKDC 组和对照组, 分别感染 circPRKDC 过表达慢病毒和阴性对照慢病毒。

1.4 qRT-PCR 法检测 circPRKDC 和 miR-375 表达量 采用提取 TRIzol 试剂提取血清或 MIN6 细胞总 RNA, 逆转录成互补脱氧核糖核苷酸。根据荧光定量试剂盒说明书进行 qRT-PCR 扩增。circPRKDC 表达量以 β -actin 为内参照, miR-375 表达量以 U6 为内参照。circPRKDC 引物序列: 上游 5'-TAAA-GATCGCCTGGCTCAGT-3', 下游 5'-GGTTGTAGCCT-GGCCAAAT-3'; β -actin 引物序列: 上游 5'-GATATT-GCTGCGCTCGTTG-3', 下游 5'-TTCAGGGTCAGGAT-ACCTCTTT-3'; U6 引物序列: 上游 5'-CTCGCTTCG-GCAGCACATATACT-3', 下游 5'-ACGCTTCACGAA-TTTGCGTGTG-3'; miR-375 引物序列: 上游 5'-CTCG-CGTGAGTCGTATCCAG-3', 下游 5'-GTATCCAGTG-CGTGTCGTGG-3V。circPRKDC 和 miR-375 表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算。

1.5 流式细胞术检测细胞凋亡率 离心收集各组细胞, 用预冷的磷酸盐缓冲液冲洗 4 次, 加入结合缓冲液重悬 MIN6 细胞, 加入 6 μ l 膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素和 6 μ l 碘化丙啶, 室温下避光孵育 20 min, 通过流式细胞仪检测各组细胞凋亡率。

1.6 流式细胞术检测细胞 ROS 水平 采用无血清培养基稀释 DCFH-DA 终浓度为 10 μ mol/L。离心收集各组细胞, 用预冷的磷酸盐缓冲液冲洗 4 次, 加入稀释好的 DCFH-DA 重悬 MIN6 细胞, 培养箱内培养 15 min, 采用无血清培养基重悬, 上流式细胞仪检测每组在激发波长 488 nm 处的荧光强度。

1.7 双荧光素酶报告基因实验 starBase v2.0 预测 circPRKDC 和 miR-375 存在结合位点。按照 Lipofectamine 3000 说明书转染将野生型荧光素酶表达载体 (WT-circPRKDC)、突变型荧光素酶表达载体 (MUT-circPRKDC) 分别与 miR-NC、miR-375 共转染至 MIN6 细胞, 共转染 48 h 后, 按照双荧光素酶报告基因实验试剂盒说明书, 检测萤火虫荧光素酶活性和海肾荧光素酶活性, 2 个酶活性的比值即相对荧光素酶活性。

1.8 Western blot 检测各组细胞凋亡相关因子和炎症相关蛋白表达 用磷酸盐缓冲液冲洗各组细胞, 裂解细胞并高速离心, 收集上清液并测定蛋白浓度, 采用 12% 浓度的分离胶进行凝胶电泳, 采用湿法转膜, 按 1:2 000 稀释一抗 Bcl-2、Bax、caspase 8、 β -tubulin、NF- κ B、p65, 5 $^{\circ}$ C 冰箱内孵育 14 h, 按 1:10 000 稀释辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温下孵育 1.5 h, 采用 ECL 发光显影液润洗, 在紫外荧光成像系统中曝光显影。

1.9 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件分析数据, 所有计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 正态分布资料采用独立样本 t 检验比较两组间差异, 不符合正态分布的数据采用非参数检验比较两组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 circPRKDC 在 T2DM 患者血清中的表达

circPRKDC 由 1 个内含子首位相接形成, 结合位点见图 1。与健康体检者比较, 新发 T2DM 患者血清中 circPRKDC 表达明显降低 ($t = 9.42, P < 0.01$), 见图 2。

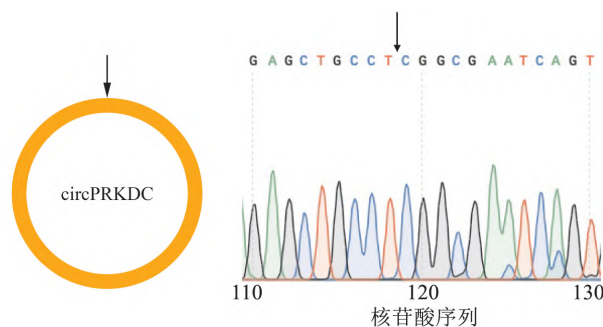


图1 circPRKDC 结构示意图
黑色箭头代表成环连接处

2.2 qRT-PCR 验证感染效率 荧光显微镜下显示, 对照组和 circPRKDC 组细胞绿色荧光蛋白表达

明显,提示感染成功,见图3。与对照组比较,circPRKDC组circPRKDC表达明显增加($t=9.32, P<0.01$)。

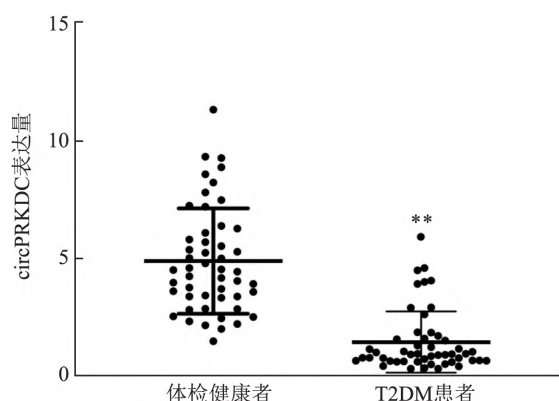


图2 新发T2DM患者和体检健康者血清circPRKDC表达与体检健康者比较: ** $P<0.01$

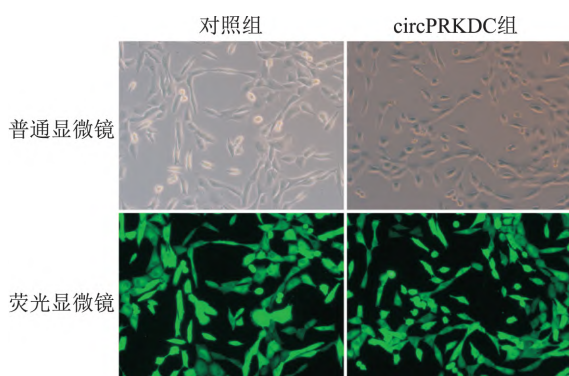


图3 两组细胞中绿色荧光蛋白表达 $\times 100$

2.3 流式细胞术检测细胞凋亡率 与对照组比较,circPRKDC组细胞凋亡率明显下降($t=6.34, P<0.01$) circPRKDC可抑制MIN6细胞凋亡,见图4。

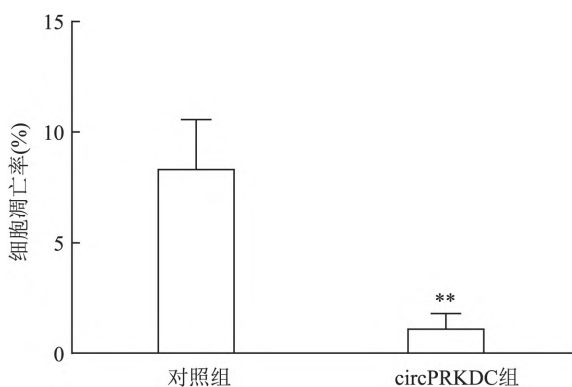


图4 流式细胞术检测细胞凋亡率与对照组比较: ** $P<0.01$

2.4 流式细胞术检测细胞ROS水平 与对照组比

较,circPRKDC组细胞ROS含量明显下降($t=3.66, P<0.01$),提示circPRKDC可降低MIN6细胞氧化应激状态,见图5。

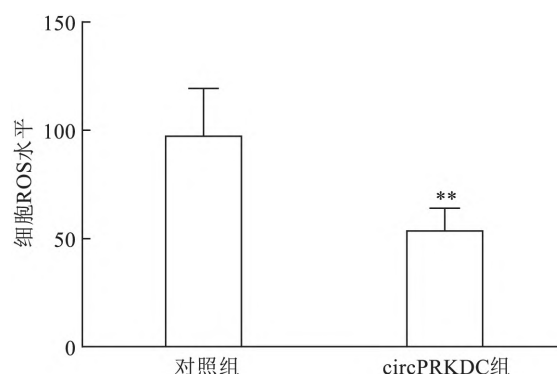


图5 流式细胞术检测细胞ROS相对表达水平与对照组比较: ** $P<0.01$

2.5 circPRKDC和miR-375相互作用 生物信息学软件starBase v2.0预测显示,circPRKDC和miR-375存在结合位点,见图6。与miR-NC比较,miR-375与WT-circPRKDC共转染后细胞相对荧光素酶活性明显降低($t=7.41, P<0.01$); miR-375与MUT-circPRKDC共转染后细胞相对荧光素酶活性差异无统计学意义($t=0.27, P>0.05$),见图7。

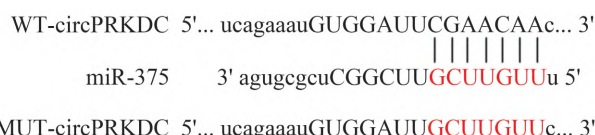


图6 circPRKDC与miR-375可能靶向结合的核苷酸序列

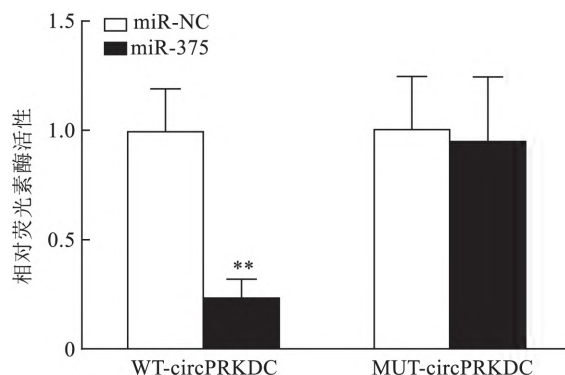


图7 双荧光素酶报告基因实验验证circPRKDC和miR-375相互作用与miR-NC比较: ** $P<0.01$

2.6 qRT-PCR检测转染后细胞miR-375的表达 与对照组比较,circPRKDC组细胞中miR-375的

表达明显下降 [(6.78 ± 0.57) vs (1.11 ± 0.16) $t = 9.53$, $P < 0.01$]。

2.7 Western blot 检测凋亡相关因子和炎症相关蛋白表达 Western blot 结果显示,与对照组比较,circPRKDC 组抑凋亡蛋白 Bcl-2 蛋白表达明显上调,促凋亡蛋白 Bax、caspase 8 表达明显下调,炎症因子 NF- κ B、p65 的表达明显下调,见图 8。

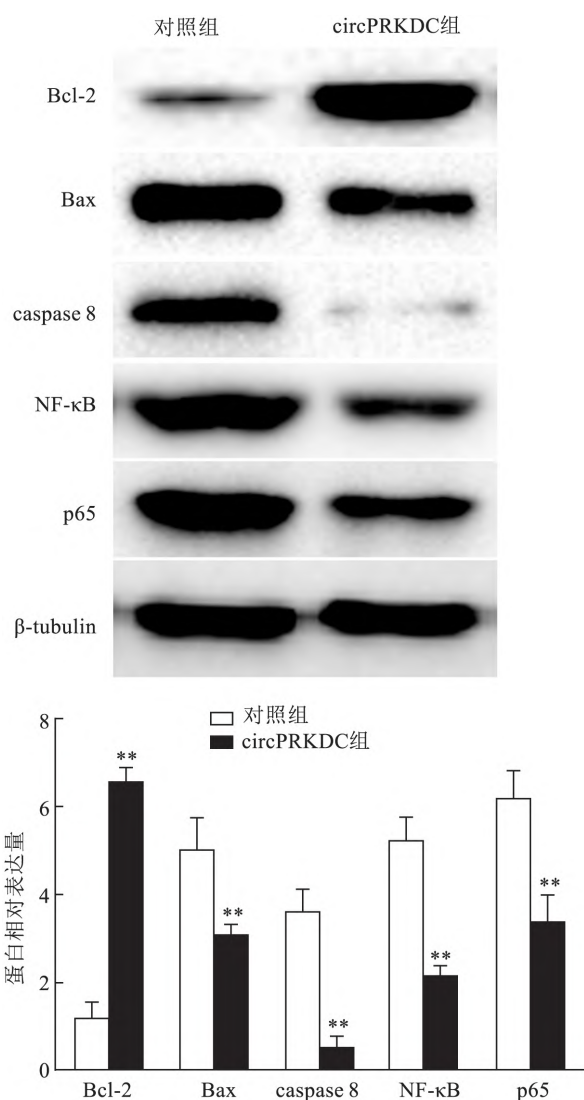


图 8 Western blot 检测各组细胞凋亡相关因子和炎症相关蛋白的表达
与对照组比较: ** $P < 0.01$

3 讨论

T2DM 已成为严重影响全世界人们健康生活的公共卫生问题,其主要特征为胰岛 β 细胞功能障碍、胰岛素抵抗、血糖升高^[14-15]。高血脂对胰岛 β 细胞具有毒性作用,是导致 T2DM 的主要因素之

一^[16]。高水平的脂肪酸通过诱导胰岛 β 细胞功能障碍,造成胰岛素分泌相对或绝对不足^[17]。circRNA 的异常表达与胰岛 β 细胞的功能障碍密切相关,被证明参与调控脂肪酸诱导的胰岛 β 细胞凋亡^[18-20]。Xiong et al^[21] 研究表明,在脂毒性条件下胰岛 β 细胞分泌的外泌体 circGlis3 表达上调,T2DM 患者血清中外泌体 circGlis3 呈现高表达,circGlis3 参与脂毒性诱导的胰岛 β 细胞功能障碍,降低胰岛内皮细胞的活力、迁移和血管生成。Wu et al^[22] 研究表明,在 T2DM 小鼠模型胰岛中 circTulp4 表达下调,并且 circTulp4 通过调控 miR-7222-3p 表达促进脂毒性条件下 MIN6 细胞增殖。circPRKDC 是一种表观遗传调节因子,被证实在多种肿瘤中表达失调^[13]。如胃癌组织中 circPRKDC 表达上调,沉默 circPRKDC 可抑制胃癌细胞活力、转移和上皮间充质转化,miR-493-5p 是 circPRKDC 在胃癌细胞中的靶点^[12]。如 circPRKDC 在 5-氟尿嘧啶抗性的结肠直肠癌组织和细胞系中上调,沉默 circPRKDC 在体外抑制结肠癌细胞的 5-氟尿嘧啶抗性、集落形成和侵袭性,miR-375 是 circPRKDC 在结肠癌细胞中的靶标^[11]。

本研究显示,T2DM 患者血清中 circPRKDC 表达明显低于健康体检者,circPRKDC 可能成为 T2DM 的生物标志物。本研究以棕榈酸钠为细胞损伤模型刺激物,流式细胞术结果提示 circPRKDC 可明显降低 MIN6 细胞的凋亡率;同时,Western blot 结果显示细胞内抑凋亡蛋白 Bcl-2 蛋白表达明显上调,促凋亡蛋白 Bax、caspase 8 表达明显下调,以上提示 circPRKDC 有明显的抑制棕榈酸钠引起的 MIN6 细胞凋亡。ROS 含量增加对细胞产生明显的毒性作用,氧化应激状态改变是细胞凋亡发生的重要因素^[23]。流式细胞术结果提示,circPRKDC 能够明显降低 MIN6 细胞内的 ROS 含量;同时,Western blot 结果显示细胞内炎症因子 NF- κ B、p65 的表达明显下调,以上提示 circPRKDC 改善棕榈酸钠引起 MIN6 细胞的氧化应激状态。circRNA 最主要的功能作为 miRNA 的海绵,竞争性结合 miRNA 的功能位点,通过抑制 miRNA 的活性参与细胞的功能调节^[24-26]。starBase v2.0 预测 circPRKDC 和 miR-375 存在结合位点,双荧光素酶报告基因实验证明 miR-375 能够直接结合 circPRKDC 的特异性位点。研究^[27]报道,在脂毒性条件下,胰岛 β 细胞中 miR-

375 表达上调, miR-375 能够造成胰岛 β 细胞损伤, 诱导细胞凋亡。本研究证明了在棕榈酸钠诱导的胰岛 β 细胞损伤模型中, 过表达 circPRKDC 能够抑制 miR-375 的表达, 表明 miR-375 是作为 circPRKDC 的下游发挥功能的。

综上所述, T2DM 患者血清 circPRKDC 呈现低表达, circPRKDC 可改善棕榈酸钠诱导的胰岛 β 细胞氧化应激状态和炎症反应, 从而抑制细胞凋亡。circPRKDC 对胰岛 β 细胞的保护机制与靶向调节 miR-375 表达有关。

参考文献

- [1] Zheng S, Chen N, Kang X, et al. Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. *Endocrine*, 2022, 75(3): 740–51.
- [2] Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi A I, et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system [J]. *Curr Diabetes Rev* 2020, 16(5): 442–9.
- [3] Zhu W, Xu L, Zhang H, et al. Elevated plasma free fatty acid susceptible to early cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Alzheimers Dis* 2021, 82(3): 1345–56.
- [4] Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Kidney Int* 2021, 99(1): 256–66.
- [5] Kristensen L S, Jakobsen T, Hager H, et al. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol* 2022, 19(3): 188–206.
- [6] Chen Q, Wang H, Li Z, et al. Circular RNA ACTN4 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by recruiting YBX1 to initiate FZD7 transcription [J]. *J Hepatol* 2022, 76(1): 135–47.
- [7] Yuan G, Ding W, Sun B, et al. Upregulated circRNA_102231 promotes gastric cancer progression and its clinical significance [J]. *Bioengineered* 2021, 12(1): 4936–45.
- [8] Rong Z, Xu J, Shi S, et al. Circular RNA in pancreatic cancer: a novel avenue for the roles of diagnosis and treatment [J]. *Theranostics* 2021, 11(6): 2755–69.
- [9] Zhang L, Tao H, Li J, et al. Comprehensive analysis of the competing endogenous circRNA-lncRNA-miRNA-mRNA network and identification of a novel potential biomarker for hepatocellular carcinoma [J]. *Aging (Albany NY)* 2021, 13(12): 15990–6008.
- [10] Dai Y, Ma X, Zhang J, et al. Hsa_circ_0115355 promotes pancreatic β -cell function in patients with type 2 diabetes through the miR-145/SIRT1 axis [J]. *J Clin Lab Anal* 2022, 36(8): e24583.
- [11] Chen H, Pei L, Xie P, et al. Circ-PRKDC contributes to 5-fluorouracil resistance of colorectal cancer cells by regulating miR-375/FOXO1 axis and wnt/ β -Catenin pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5939–53.
- [12] Liu Z, Wang Y, Ding Y. Circular RNA circPRKDC promotes tumorigenesis of gastric cancer *via* modulating insulin receptor substrate 2 (IRS2) and mediating microRNA-493-5p [J]. *Bioengineered* 2021, 12(1): 7631–43.
- [13] Ling Z, Fang Z G, Wu J Y, et al. The depletion of Circ-PRKDC enhances autophagy and apoptosis in T-cell acute lymphoblastic leukemia *via* microRNA-653-5p/Reelin mediation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci* 2021, 37(5): 392–401.
- [14] Gilbert M. Role of skeletal muscle lipids in the pathogenesis of insulin resistance of obesity and type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Investig* 2021, 12(11): 1934–41.
- [15] Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2): 117–24.
- [16] Daios S, Kaiafa G, Pilalas D, et al. Endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation in type 2 diabetes mellitus: the era of novel anti-diabetic agents [J]. *Curr Med Chem* 2021, 28(20): 3935–63.
- [17] Philouze C, Martin J C, Riva C, et al. Vitamin D₃ supplementation alleviates left ventricular dysfunction in a mouse model of diet-induced type 2 diabetes: potential involvement of cardiac lipotoxicity modulation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022, 36(2): 245–56.
- [18] Brozzi F, Regazzi R. Circular RNAs as novel regulators of β -cell functions under physiological and pathological conditions [J]. *Int J Mol Sci* 2021, 22(4): 1503.
- [19] Guay C, Jacovetti C, Bayazit M B, et al. Roles of noncoding RNAs in islet biology [J]. *Compr Physiol* 2020, 10(3): 893–932.
- [20] Stoll L, Rodríguez-Trejo A, Guay C, et al. A circular RNA generated from an intron of the insulin gene controls insulin secretion [J]. *Nat Commun* 2020, 11(1): 5611.
- [21] Xiong L, Chen L, Wu L, et al. Lipotoxicity-induced circGlis3 impairs beta cell function and is transmitted by exosomes to promote islet endothelial cell dysfunction [J]. *Diabetologia* 2022, 65(1): 188–205.
- [22] Wu L, Xiong L, Li J, et al. Circ-Tulp4 promotes β -cell adaptation to lipotoxicity by regulating soat1 expression [J]. *J Mol Endocrinol* 2020, 65(4): 149–61.
- [23] Wang Z, Chen X, Liu N, et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis [J]. *Mol Ther* 2021, 29(1): 263–74.
- [24] Li H, Xu J D, Fang X H, et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy *via* suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4 [J]. *Cardiovasc Res* 2020, 116(7): 1323–34.
- [25] Liu Y, Chen S, Zong Z H, et al. CircRNA WHSC1 targets the miR-646/NPM1 pathway to promote the development of endometrial cancer [J]. *J Cell Mol Med* 2020, 24(12): 6898–907.
- [26] Zhang D, Ni N, Wang Y, et al. CircRNA-vglil3 promotes osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells *via* mod-

ulating miRNA-dependent integrin $\alpha 5$ expression [J]. *Cell Death Differ* 2021 28(1): 283–302.
[27] Gezginici-Oktayoglu S, Sancar S, Karatug-Kacar A, et al. miR-375

induces adipogenesis through targeting Erk1 in pancreatic duct cells under the influence of sodium palmitate [J]. *J Cell Physiol*, 2021 236(5): 3881–95.

Expression of circPRKDC in serum of patients with new-onset type 2 diabetes mellitus and its protective effect on palmitate-induced islet cell injury

Liu Zheng¹, Cui Qiyuan², Zheng Yun², He Mingqing²

(¹Dept of Endocrinology, ²Dept of Gerontology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006)

Abstract Objective To investigate the expression of circular RNA (circRNA) circPRKDC in serum of patients with new-onset type 2 diabetes and its protective effect on palmitic acid-induced islet cell injury and its mechanism. **Methods** Fifty patients with new-onset type 2 diabetes and 50 healthy individuals who underwent physical examination during the same period were selected and the expression of circPRKDC in serum was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The mouse pancreatic β cell line MIN6 was treated with 110 $\mu\text{mol/L}$ palmitic acid for 24 h to establish cell injury model. Negative control lentivirus or circPRKDC overexpression lentivirus were transfected, namely control group and circPRKDC group, respectively. Flow cytometry was used to determine the apoptosis and intracellular reactive oxygen species (ROS) levels of cells in each group. Bioinformatics software predicted miRNA with binding sites for circPRKDC. The dual-luciferase reporter gene experiment verified the direct binding of circPRKDC to downstream miRNA. The expression of miRNA in each group of cells was detected by qRT-PCR. Western blot was used to detect the expressions of apoptosis-related factors (Bax, Bcl-2, caspase 8) and inflammation-related proteins (NF- κ B, p65) in each group of cells. **Results** Compared with healthy subjects, the expression of circPRKDC in serum of patients with type 2 diabetes was significantly lower ($P < 0.01$). Compared with the control group, the expression of circPRKDC in the circPRKDC group increased ($P < 0.01$), the level of apoptosis decreased ($P < 0.01$), and the content of intracellular ROS decreased ($P < 0.01$). circPRKDC directly bound miR-375 ($P < 0.01$). Compared with the control group, the expression of miR-375 in cells in the circPRKDC group decreased ($P < 0.01$), the protein expression of Bcl-2 was up-regulated ($P < 0.01$), and the protein expressions of Bax, caspase 8, NF- κ B and p65 were down-regulated (all $P < 0.01$). **Conclusion** The expression of circPRKDC is down-regulated in the serum of patients with new-onset type 2 diabetes, and it reduces palmitic acid-induced oxidative stress in islet cells by targeting miR-375, thereby inhibiting apoptosis and inflammatory responses.

Key words circular RNA; high fat; microRNA; diabetes; apoptosis