

网络出版时间:2021/12/23 8:55 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20211221.1000.009.html

新疆维吾尔族 T2DM 患者外周血 circRNA 差异表达初步研究

全梦维,常向云

摘要 目的 探讨外周血中环状 RNAs (circRNAs) 在新疆维吾尔族 2 型糖尿病 (T2DM) 分子生物学发病机制的意义。方法 采用高通量核苷酸测序,从维吾尔族正常对照者 (NC 组) 和维吾尔族 T2DM 患者各 5 例 (T2DM 组) 的外周血单核细胞中筛选出差异表达的 circRNAs; 扩大样本量 (NC 组 20 例、T2DM 组 22 例) 利用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 进一步验证差异表达的 circRNAs。结果 高通量核苷酸测序共筛选出 134 个差异表达的 circRNAs, 其中 87 个上调, 47 个下调; 挑选表达明显上调 *hsa-circ-0139634*、*hsa-circ-0005414* 及明显下调 *hsa-circ-0032491*、*hsa-circ-0002922*。通过 RT-qPCR 在两组维吾尔族人群外周血中进一步验证, *hsa-circ-0139634*、*hsa-circ-0032491* 及 *hsa-circ-0002922* 在外周血样本中的差异表达有统计学意义, 与测序结果一致; *hsa-circ-0139634* 的 ROC 曲线下面积是 0.926 [95% CI (0.839 ~ 1.000)], $P < 0.001$, 约登指数为 0.833, 敏感性为 1.000, 特异性为 0.833, 截断值为 0.169; *hsa-circ-0005414* 的 ROC 曲线下面积是 0.575 [95% CI (0.370 ~ 0.779)], $P = 0.910$, 约登指数为 0.278, 敏感性为 0.412, 特异性为 0.867, 截断值为 0.5749; *hsa-circ-0032491* 的 ROC 曲线下面积是 0.316 [95% CI (0.086 ~ 0.440)], $P = 0.017$, 约登指数为 0.056, 敏感性为 1.000, 特异性为 0.056, 截断值为 0.230; *hsa-circ-0002922* 的 ROC 曲线下面积是 0.263 [95% CI (0.078 ~ 0.428)], $P = 0.014$, 约登指数为 0.080, 敏感性为 0.955, 特异性为 0.125, 截断值为 0.011。结论 维吾尔族 T2DM 患者与 NC 人群存在差异表达的 circRNAs 谱; *hsa-circ-0139634* 在维吾尔族 T2DM 分子生物学发病机制方面有潜在价值。

关键词 2 型糖尿病; 维吾尔族; 环状 RNA; 高通量核苷酸序列分析; 分子生物学; 发病机制

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)01-0041-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.01.009

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。根据国际糖尿病联盟 (inter-

national diabetes federation, IDF) 报告显示全球 DM 患病人数逐年升高; 其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者约占 90% [1]。T2DM 长期可累积损害心、脑、肾等器官, 严重影响患者的生活质量。近年研究提示一不具有 5' 端帽子和 3' 端多聚 A 尾的非编码 RNA, 由外显子、内含子或者外显子和内含子共同构成 [2], 并且大量存在 [3]。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 具有组织特异性及发育特异性、进化保守性、较高的抗外切酶或核糖核酸酶降解的特点 [4-5], 这些特性可更好地辅助研究疾病的发生机制及提高有关疾病的预防和诊疗水平。多项研究 [6-8] 表明, circRNA 参与了糖尿病及其并发症的发生发展过程。多次流行病学调查显示新疆地区维吾尔族 T2DM 的患病率远高于同地区其他民族, 并且其并发症检出率也较高 [9]。该研究通过高通量核苷酸测序技术筛选出维吾尔族 T2DM 患者差异表达的 circRNAs, 选取其中 4 条, 经扩大人群样本量观察其在外周血中的表达情况, 探讨这些 circRNAs 在维吾尔族 T2DM 分子生物学发病机制方面的意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 入组样本来自石河子大学医学院第一附属医院 2019 年 10 月—2020 年 6 月门诊体检者及住院患者的外周静脉血。该研究经石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会批准 (批号: 2018-028-01); 并征得所有研究对象的知情同意, 进入研究之前均签署知情同意书。所有入组人员均接受过 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT 试验)。T2DM 诊断均符合 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准 [10], 余纳入标准: ① 长期居住新疆, 三代内未与其他民族通婚的维吾尔族; ② 无自身免疫性疾病, 无严重的心、肝、肾脏疾病, 无恶性肿瘤, 非妊娠、哺乳期妇女; ③ 年龄均大于 40 岁。最初的“高通量核苷酸测序队列”由 5 例明确诊断的维吾尔族 T2DM 患者和 5 例维吾尔族正常对照者 (NC 组) 组成, 而验证队列由 22 例明确诊断为 T2DM 患者和 20 例 NC 组成。其中, T2DM 组平均年龄 (62.10 ± 11.23)

2021-10-20 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81860149)

作者单位: 石河子大学医学院第一附属医院内分泌与代谢性疾病科, 石河子 832008

作者简介: 全梦维, 女, 硕士研究生;

常向云, 女, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: cxy-shzdx@126.com

岁,男9例,女13例;NC组平均年龄(56.95 ± 9.72)岁,男9例,女11例。见表1。

表1 入组对象基本信息($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	性别[n(%)]		血糖 (mmol/L)
		男	女	
NC(n=20)	56.950±9.720	9(45.0)	11(55.0)	5.621±0.531
T2DM(n=22)	62.095±1.229	9(40.9)	13(59.1)	11.393±3.760
t/χ ² 值	1.565	0.072		6.966
P值	0.126	0.789		<0.001

1.2 单核细胞提取 入组的研究对象均要求夜00:00以后禁食,以确保空腹8 h以上,于次日晨抽取外周静脉血5 ml,置于EDTA抗凝管中;根据外周血单核细胞提取试剂盒(TBD公司,天津)说明将试剂与外周血形成浓度梯度后置于水平离心机中以2 500 r/min离心20 min,收集离心后的单核细胞,加入TRIzol, -80℃冰箱保存。

1.3 总RNA的提取以及质量和完整性检测 按照TRIzol试剂盒(美国Invitrogen公司)说明书,提取外周血单核细胞的总RNA;用紫外分光光度计(Nanodrop ND-2000,美国Thermo公司)测定总RNA的浓度和纯度,要求 A_{260}/A_{280} 在1.8~2.0之间;用变性琼脂糖凝胶电泳法测定总RNA的完整性。见图1。

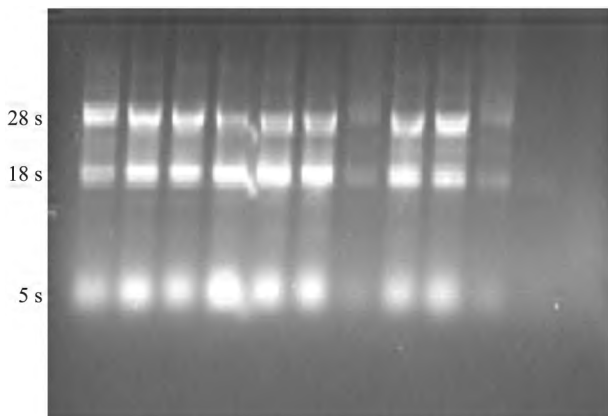


图1 RNA电泳图

1.4 差异环状RNA筛选 采用Findcirc(武汉生命之美科技有限公司)进行转录组高通量测序,预测出来的circRNA中满足长度大于10 000 bp,且back spliced reads数目大于2的进行基因组定位分析。通过样本聚类关系判断测序实验设计及样本取材的正确性,表达值由颜色刻度表示,强度从蓝色(相关系数越低)增至红色(相关系数越高);如样本

相似性越高,相似系数越大,聚类分析热图越接近红色,样本类聚关系越近。见图2。根据各样本中的circRNA表达情况进行两样本间的相关性分析,以此来检查不同样品之间的circRNA表达水平的相关性。采用edgeR软件进行数据标准化和差异性表达的circRNA筛选,当表达变化倍数(fold change, FC) ≥ 2.0 或 ≤ 0.5 , $P < 0.05$ 时表示有显著差异性,通过MA Plot(纵坐标表示以10为底取log值的表达量变化差异的统计学显著性(以10为底取log值),横坐标表示以2为底取log值表达量变化倍数(以2为底取log值))。上调circRNAs位于上方的蓝色线条(M value = 1, FC = 2)以上部分,下调circRNAs位于下方的蓝色线条(M value = 1, FC = 0.5)以下部分。分层聚类分析产生热图[每一列表示一个组织样本,每一行表示1个circRNA,表达值由颜色刻度表示,强度从蓝色(相对低表达)增至红色(相对高表达)],以显示NC和T2DM外周血之间的表达上调和下调的circRNAs。

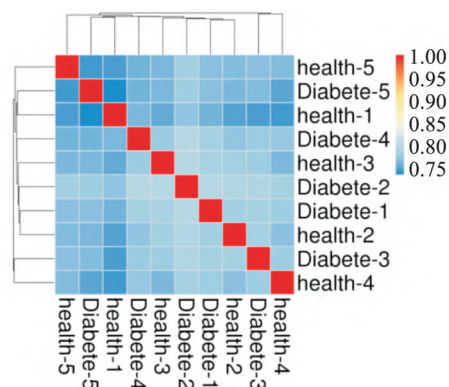


图2 样本聚类图

1.5 反转录及RT-qPCR 采用Thermo(美国)反转录试剂盒:20 μl反应液体系:Templet RNA 8 μl, Oligo(dT) primer 1 μl, 5×Reaction Buffer 4 μl, RiboLock RNase Inhibitor 1 μl, 10 mmol/L Dntp Mix 2 μl, RevertAid M-MuLV RT(200 U/μl) 1 μl, RNase-free water 2 μl;反转录合成第一链cDNA,条件:42℃ 60 min, 70℃ 5 min。circRNAs双向引物由引物设计软件Blast设计,交由上海吉玛合成。RT-qPCR采用的QuantiNova SYBR-Green PCR Kit(500), 20 μl反应液体系(德国Qiagen GmbH):2×SYBR-Green PCR Master Mix 10 μl, QN ROX Reference Dye 0.5 μl, CircRNA引物 1 μl, 第一链cDNA 2 μl,

RNase-free water 6.5 μ l。在实时定量 PCR 仪(美国应用生物系统公司 7500 Fast Real-Time PCR System)上进行扩增,反应条件为:95 $^{\circ}$ C、5 min,40 个 PCR 循环[95 $^{\circ}$ C、10 s,60 $^{\circ}$ C、30 s(收集荧光)],为建立 PCR 产物的熔解曲线,扩增反应结束后,95 $^{\circ}$ C、15 s,60 $^{\circ}$ C、60 s,95 $^{\circ}$ C、15 s,60 $^{\circ}$ C、15 s,从 60 $^{\circ}$ C 缓慢加热至 99 $^{\circ}$ C(仪器自动进行 Ramp Rate 为 0.05 $^{\circ}$ C/s)。反应结束由系统自动计算各反应管 Ct 值,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法进行相对定量。所有样本定量 PCR 反应均为 1 式 3 孔。PCR 扩增曲线基线平滑,指数扩增期明显,直到平台期,副孔之间平行性较好,说明 PCR 扩增良好;熔解曲线为单峰,无杂峰,说明扩增产物具有特异性,无其他非特异性产物存在。见表 2。

表 2 用于分析 circRNA 水平的 RT-qPCR 引物

circRNAs	引物序列(5'-3')
has-circ-0032491	F:GCTGGCCCTGTCTGTTT R:AGTGATGCTGTCCAAAGGGT
has-circ-0002922	F:GAAGGGAACGAGAAAAGTGAA R:CACTTAGAAAATACCTGTCATCCAG
hsa-circ-0139634	F:CTTCGGCCTGCTTTGGAG R:GCACCTCTGAGGGATGATCTT
has-circ-0005414	F:CAGCTGAGGCAAGACTTCTAAC R:TCCAACAAAGCCCACTCCT

1.6 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,在 T2DM 组和 NC 组间先控制性别、年龄,采用随机方差模型校正后进行两分类差异基因筛选,得到显著差异表达的 circRNAs,进一步进行 RT-qPCR 验证。两组间年龄和血糖以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;两组间基因表达的描述采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$,组间比较采用非参数秩和检验;性别采用频数和百分比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。差异表达基因对 T2DM 的诊断意义采用 ROC 曲线分析,所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高通量核苷酸测序结果 本次高通量核苷酸测序共发现 134 个差异表达的 circRNAs,其中 87 个表达上调,47 个表达下调,见图 3。这些差异表达的 circRNAs 大多数由外显子构成,见图 4;并且分布于各个染色体,包括 X 染色体,见图 5。通过 MA Plot

过滤,最终确定两组间差异有统计学意义的 circRNAs,见图 6,并根据以下两个基本参数($FC \geq 2$ 或 ≤ 0.5 , $P < 0.05$)选定目标 circRNAs 进行 qRT-PCR

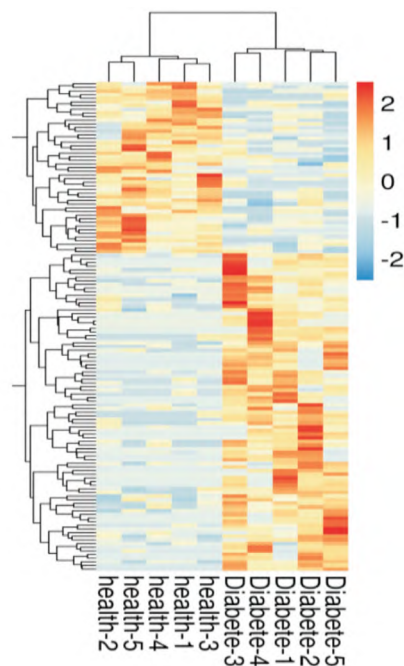


图 3 NC 和 T2DM 外周血微阵列分析热图

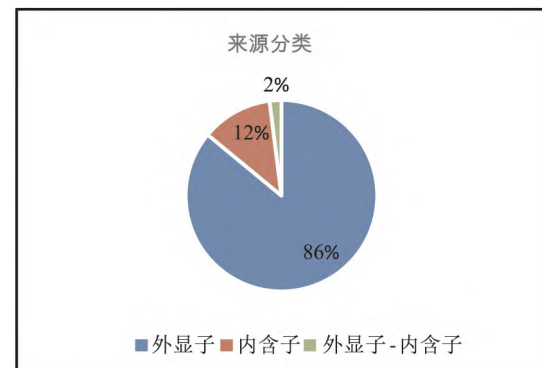


图 4 根据基因组起源对显著失调的 circRNAs 进行分类

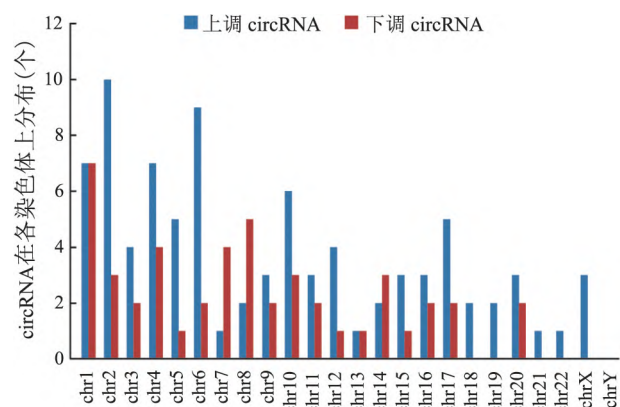


图 5 染色体中环状 RNA 分布

表3 四个显著失调的 circRNAs

circRNAs	染色体	CircBase	基因	调节	变化倍数	P 值
72993143 - 72993357 (-)	chr14	has-circ-0032491	ZFYVE1	向下	3.456	0.044
247155566 - 247159813 (-)	chr1	has-circ-0002922	ZNF124	向下	3.690	0.013
118441368 - 118444494 (+)	chrX	has-circ-0139634	WDR44	向上	3.365	0.009
32437955 - 32442013 (+)	Chr3	has-circ-0005414	CMTM7	向上	3.343	0.006

表4 两组间 RT-qPCR 验证的基因情况[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	has-circ-0032491	has-circ-0002922	has-circ-0139634	has-circ-0005414
NC (n = 20)	152.73 (1.14, 547.57)	0.348 (0.11, 2.09)	0.05 (0.01, 0.13)	4.03 (2.05, 5.52)
T2DM (n = 22)	2.99 (0.74, 10.13)	0.73 (0.03, 0.31)	1.00 (0.45, 1.72)	3.98 (1.36, 6.02)
t/Z 值	-2.179	-2.053	-4.307	-0.113
P 值	0.029	0.040	<0.001	0.910

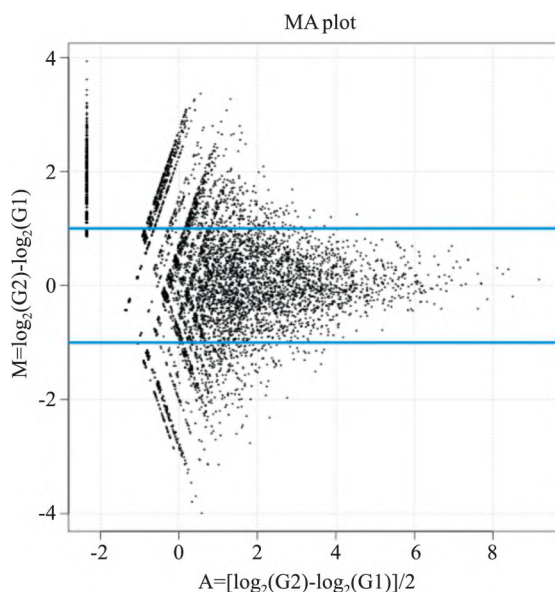


图6 NC与T2DM的外周血 circRNAs 的差异表达的 MA plot

实验;经筛选和比对挑选出符合标准的4个 circRNAs,其中表达上调: *has-circ-0139634* (FC = 3.365, $P = 0.009$), *has-circ-0005414* (FC = 3.343, $P = 0.006$);表达下调: *has-circ-0032491* (FC = 3.456, $P = 0.044$), *has-circ-0002922* (FC = 3.690, $P = 0.013$)。见表3。

2.2 RT-qPCR 验证候选 circRNA 及 ROC 曲线分析 本研究选取 T2DM 患者 ($n = 22$) 及 NC 人外周血 ($n = 20$) 进一步验证。通过 RT-qPCR 技术实时绘制熔解曲线及扩增曲线,最终结果显示,扩增曲线基线平滑且熔解曲线为单峰,其中 *has-circ-0139634* ($P < 0.001$)、*has-circ-0032491* ($P = 0.029$) 及 *has-circ-0002922* ($P = 0.040$) 在2组人群中差异表达具有统计学意义,与测序结果一致; *has-circ-0005414* ($P =$

0.910)在2组人群中的差异表达未得到验证,见表4。分别对4个 circRNAs 进行 ROC 曲线分析显示, *has-circ-0139634* 的 ROC 曲线下面积是 0.926 [95% CI(0.839 ~ 1.000), $P < 0.001$], 约登指数为 0.833,敏感性为 1.000,特异性为 0.833,截断值为 0.169; *has-circ-0005414* 的 ROC 曲线下面积是 0.575 [95% CI(0.370 ~ 0.779), $P = 0.910$], 约登指数为 0.278,敏感性为 0.412,特异性为 0.867,截断值为 5.749; *has-circ-0032491* 的 ROC 曲线下面积是 0.316 [95% CI(0.086 ~ 0.440), $P = 0.017$], 约登指数为 0.056,敏感性为 1.000,特异性为 0.056,截断值为 0.230; *has-circ-0002922* 的 ROC 曲线下面积是 0.263 [95% CI(0.078 ~ 0.428), $P = 0.014$], 约登指数为 0.080,敏感性为 0.955,特异性为 0.125,截断值为 0.011,见图7。

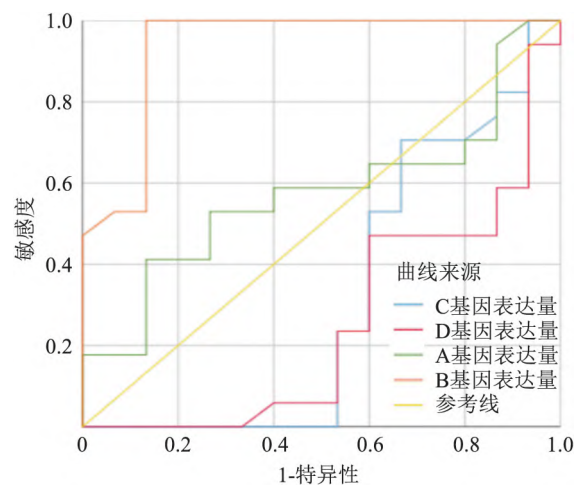


图7 所选定的4条 circRNA 的 ROC 曲线

A: *has-circ-0005414* 基因; B: *has-circ-0139634* 基因; C: *has-circ-0032491* 基因; D: *has-circ-0002922* 基因

3 讨论

T2DM 在全球是一个比较普遍的代谢性疾病,其发病机制尚不清楚,仅知其由环境因素和遗传因素联合作用所致。维吾尔族是 T2DM 的高发病率人群,该研究为首次探索新疆维吾尔族 T2DM 患者外周血中 circRNAs 的差异表达谱及其在维吾尔族 T2DM 分子生物学发病机制方面的意义。该研究运用高通量核苷酸测序技术对维吾尔族 5 例 T2DM 者和 5 例 NC 的志愿者样本进行了测序,获得了两组间 circRNAs 差异表达谱,差异表达的 circRNAs 分布于各个染色体上;通过 MA plot 过滤发现这些差异表达 circRNAs 中的大部分在维吾尔族 T2DM 组中是上调表达的,其中外显子占比为 86%。根据基因 *hsa-circ-0139634*、*has-circ-0005414*、*hsa-circ-0032491* 及 *has-circ-0002922* 的序列设计出用于 RT-qPCR 验证的双向引物,通过 42 例样本检测了 4 个 circRNAs 的表达量,结果显示 *hsa-circ-0139634*、*hsa-circ-0032491*、*has-circ-0002922* 在两组人群中的差异表达具有统计学意义。查阅近几年关于 circRNAs 与 DM 发生有关的国内外文章,未见关于 *hsa-circ-0139634*、*hsa-circ-0032491*、*has-circ-0002922* 与 DM 相关联的报道。本次实验是首次提出 *hsa-circ-0139634*、*hsa-circ-0032491*、*has-circ-0002922* 在维吾尔族 T2DM 患者与 NC 人群中的表达量存在差异性。通过对 *hsa-circ-0139634*、*hsa-circ-0032491*、*has-circ-0002922* 进行 ROC 曲线下面积分析,显示 *hsa-circ-0139634* 的曲线下面积最大,且其灵敏度、特异性及正确指数均较高,推测其在维吾尔族 T2DM 分子生物学发病机制方面具有潜在价值,可能成为区分维吾尔族 T2DM 患者与 NC 人群的新型分子标志物。

目前研究者^[11]认为 circRNAs 主要通过以下四种方式发挥作用:① 作为 micro RNA (miRNA) 海绵,通过吸附 miRNAs 抑制其翻译功能;② 少部分 circRNAs 可作为翻译模板,翻译出对应蛋白质;③ 与蛋白质相结合并抑制蛋白质的作用;④ 可调节亲本基因参与转录,其中以作为 miRNA 海绵的作用最为重要,这是一种通过内源性竞争作用来调节 miRNA 靶基因的转录。如环状 RNA CIRS-7/CDR1as 能够通过阻断 miR-7 及其下游通路,调节胰岛细胞胰岛素的转录和分泌;环状 RNA circHIPK3 可通过隔离 miR-124-3p 和 miR-338-3p 以及调节 β 细胞关键

基因如 *Slc2a2*、*Akt1* 和 *Mtpn* 的表达而干扰胰岛细胞的功能^[12]。因此,推测此次测序发现的差异表达的 circRNAs 可能是通过 miRNA 海绵作用对下游靶基因产生调节,从而影响维吾尔族 T2DM 的发生发展。

目前研究还没有确凿的证据证明 *hsa-circ-0139634* 的功能;因此,*hsa-circ-0139634* 与 miRNA 的相互作用机制将是后期深入研究的内容。该研究是单一中心的研究,受试者在地理上高度集中,尚不清楚其他地区和民族是否也有类似的 circRNAs 表达谱,因此该研究结果需要在更多样化的队列中进一步验证;并且该研究为小样本研究,未在大样本中进一步验证,因此课题组将在后期研究中对该研究的 circRNAs 进行大样本验证及对应通路预测和验证。该研究为探索维吾尔族 T2DM 的分子生物学发病机制打下了前期基础,为维吾尔族 T2DM 患者的诊疗带来新思路。

参考文献

- [1] Roden M, Shulman G I. The integrative biology of type 2 diabetes [J]. Nature, 2019, 576(7785):51-60.
- [2] 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):256-64.
- [3] Bachmayr-Heyda A, Reiner A T, Auer K, et al. Correlation of circular RNA abundance with proliferation - exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues [J]. Sci Rep, 2015, 5:8057.
- [4] Shang Q, Yang Z, Jia R, et al. The novel roles of circRNAs in human cancer [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):6.
- [5] Quan G, Li J. Circular RNAs: biogenesis, expression and their potential roles in reproduction [J]. J Ovarian Res, 2018, 11(1):9.
- [6] Zhao Z, Li X, Jian D, et al. Hsa_circ_0054633 in peripheral blood can be used as a diagnostic biomarker of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus [J]. Acta Diabetol, 2017, 54(3):237-45.
- [7] Hu W, Han Q, Zhao L, et al. Circular RNA circRNA_15698 aggravates the extracellular matrix of diabetic nephropathy mesangial cells via miR-185/TGF- β 1 [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2):1469-76.
- [8] Bing Z, Wu Y J. A novel identified circular RNA, circRNA_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF- β 1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487(4):769-75.
- [9] 杜国利, 苏银霞, 朱 筠, 等. 维吾尔族 2 型糖尿病患者 1 507 例并发症相关因素分析 [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18

- (4):358–64.
- [10] Alberti K G, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7):539–53.
- [11] Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441):384–8.
- [12] Stoll L, Sobel J, Rodriguez-Trejo A, et al. Circular RNAs as novel regulators of beta-cell functions in normal and disease conditions [J]. *Mol Metab*, 2018, 9:69–83.

A preliminary study on the differential expression of circRNA in peripheral blood of Uyghur patients with T2DM in Xinjiang

Tong Mengwei, Chang Xiangyun

(Dept of Endocrine and Metabolic Diseases, The First Affiliated Hospital,
School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832008)

Abstract **Objective** To explore the significance of circular RNAs (circRNAs) underlining the molecular biological pathogenesis of Uyghur type 2 diabetes (T2DM) by observing the difference of circRNAs expression in the peripheral blood of Uyghur T2DM patients. **Methods** High-throughput nucleotide sequencing was utilized to screen out differentially expressed circRNAs from peripheral blood mononuclear cells of 5 Uyghurs volunteers with healthy adults and 5 Uyghurs with T2DM. To further verify the differentially expressed circRNAs, additional samples from 20 NC Uyghur volunteers and 22 T2DM Uyghur patients were analyzed by real-time fluorescent quantitative-PCR (RT-qPCR). **Results** A total of 134 differentially expressed circRNAs were screened out by high-throughput nucleotide sequencing, of which 87 were up-regulated and 47 were down-regulated. *hsa-circ-0139634* and *has-circ-0005414* were obviously up-regulated and *hsa-circ-0032491* and *hsa-circ-0002922* were obviously down-regulated and they were selected for further verification by RT-qPCR of the additional samples. The study found that the differential expression of *hsa-circ-0139634*, *hsa-circ-0032491*, *hsa-circ-0002922* in peripheral blood samples was statistically significant, which was consistent with the sequencing results. Among them, the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of *hsa-circ-0139634* was 0.935 [95% confidence interval (0.884–1.000)], $P < 0.001$, Youden index was 0.867, sensitivity was 1.000, specificity was 0.867 and cutoff value was 0.169; the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of *has-circ-0005414* was 0.575 [95% confidence interval (0.370–0.779)], $P = 0.910$, Youden index was 0.278, sensitivity was 0.412, specificity was 0.867 and cutoff value was 5.749; the area under the ROC curve of *hsa-circ-0032491* was 0.316 [95% confidence interval (0.086–0.440)], $P = 0.017$, Youden index was 0.056, sensitivity was 1.000, specificity was 0.056 and cutoff value was 0.230; the area under the ROC curve of *hsa-circ-0002922* was 0.263 [95% confidence interval (0.078–0.428)], $P = 0.014$, Youden index was 0.080, sensitivity was 0.955, specificity was 0.125 and cutoff value was 0.011. **Conclusion** Uyghur T2DM patients and NC populations have differentially expressed circRNAs profiles. Of note, *hsa-circ-0139634* has potential value in the molecular biological pathogenesis of Uyghur T2DM.

Key words type 2 diabetes mellitus; Uyghur nationality; circular RNAs; high-throughput nucleotide sequencing; molecular biology; pathogenesis