

王楷, 宋玮, 廖晨希, 等. MicroRNA 在肠易激综合征中的研究现状 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11): 127-131.

Wang K, Song W, Liao CX, et al. MicroRNA in irritable bowel syndrome: a review on present strategies [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(11): 127-131.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.11.019

MicroRNA 在肠易激综合征中的研究现状

王楷¹, 宋玮², 廖晨希¹, 侯雨君¹, 杨雨晴¹, 李瑛¹, 周思远^{1*}

(1. 成都中医药大学 针灸推拿学院, 成都 610075; 2. 成都中医药大学 基础医学院, 成都 610075)

【摘要】 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病。目前对其发病机制的认识有限,尚缺乏特异性的诊断手段,缺乏有效的药物治疗方法。MicroRNA(miRNA)是一类长度约 20~22 个核苷酸组成的非编码 RNA,通过转录后抑制或降解 mRNA,介导基因沉默。研究已发现,在 IBS 患者结肠组织、外周血中存在多种表达差异的 miRNA,同时 miRNA 对 IBS 的肠道菌群、肠道粘膜屏障、肠道低度炎症等方面有着不同程度的影响。对 miRNA 分子调控网络的研究在探索 IBS 复杂的发病机制中具有重要价值。本文回顾近年来与 IBS 相关的 miRNA 的文献资料,综述 miRNA 参与 IBS 发病的机制,以及探索分析利用 miRNA 诊断和治疗 IBS 的潜在价值。

【关键词】 MicroRNA; 肠易激综合征; 综述

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 11-0127-05

MicroRNA in irritable bowel syndrome: a review on present strategies

WANG Kai¹, SONG Wei², LIAO Chenxi¹, HOU Yujun¹, YANG Yuqing¹, LI Ying¹, ZHOU Siyuan^{1*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, College of Acupuncture and Massage, Chengdu 610075, China.

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, College of Basic Medicine, Chengdu 610075)

【Abstract】 Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder. The lack of early diagnostic method and effective pharmacotherapy of IBS is predominantly attributed to the current limited understanding of its pathogenesis. MicroRNA (miRNA) is a class of small noncoding RNA of approximately 22 nt in length, which regulate gene expression by post-transcriptional repression or degradation of mRNAs, most often leading to gene silencing. Studies have revealed various differentially expressed miRNAs in colon tissue and peripheral blood of IBS patients. MiRNA has varying degrees of influence on the intestinal flora of IBS patients, the intestinal mucosal barrier, and low grade intestinal inflammation. This review focuses on miRNAs in IBS to find evidence of miRNA involvement in IBS pathogenesis and verify the diagnostic and therapeutic value of miRNA in IBS.

【Keywords】 MicroRNA; irritable bowel syndrome; review

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠道疾病,表现为反复发作的腹痛,与排便相关或伴随排便习惯改变,典型的排便习惯异常表现为便秘和(或)腹泻。其诊断主要依靠临床症状,并排除其他器质性病变。在临床上主要分为四型:便秘型肠易激综合征(IBS-C)、腹泻型肠易激综合征(IBS-D)、混合型肠易激综合征

(IBS-M), 不定型肠易激综合征(IBS-U)^[1-3]。MicroRNA(miRNA)参与调控多种生理过程,研究发现在 IBS 患者的结肠组织、外周血中相关 miRNA 表达异常,研究证实 miRNA 对 IBS 的肠道微态^[4]、内脏高敏反应、肠道免疫功能有关。miRNA 参与调节肠黏膜的通透性,如 miR-212^[5]、miR-29a^[6]; miRNA 参与 IBS 内脏高敏反应,如 miR-24 通过抑制 5-HT

【基金项目】 国家自然科学基金委员会面上项目(82074558)。

【作者简介】 王楷(1992—),女,博士研究生,研究方向:针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制。E-mail:947704057@qq.com

【通信作者】 周思远(1984—),女,副教授,博士,研究方向:针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制。E-mail:zsy@cdutcm.edu.cn

选择性再摄取蛋白 (SERT) 表达,降低肠道 5-羟色胺再摄取,加重内脏高敏反应^[7]。

1 miRNA 的形成、结构和功能

miRNA 是一类长度约 20~22 个核苷酸组成的小分子单链 RNA,属于非编码基因,以序列特异性的方式调控基因转录后的表达。第一个 miRNA 于 1993 年在秀丽隐杆线虫中发现^[8],然而 miRNA 的一般调控功能直到 2001 年才得到充分认识^[9-11]。大多数 miRNA 基因首先在细胞核内被 RNA 聚合酶 II (Pol II) 转录成初期 miRNA (pri-miRNA)。在细胞核内, RNA 结合蛋白 DGCR8 结合 Drosha (核糖核酸酶 III) 形成微处理器复合物, pri-miRNA 被加工成前体 miRNA (pre-miRNA), 一种长 60~70 nt 的含茎环的发夹状结构。pre-miRNA 由 exportin-5 (XPO5) 从细胞核主动转运到细胞质中,再由核糖核酸酶 Dicer1 加工去除茎环,形成短的双链 miRNA。成熟双链 miRNA 的一条导向链被载入 miRNA 诱导的沉默复合体 (miRISC), 通过序列互补结合引导 miRISC 靶向 mRNAs, 另一条链则被降解。成熟的 miRNA 通过与靶 mRNA 的 3'-非编码区 (3'-UTR) 完全或部分序列互补结合,靶向 mRNA 翻译障碍或某种程度的降解^[12],参与调控关键生物学过程,包括发育、分化、凋亡和增殖等。研究发现至少有 30% 的哺乳动物的蛋白质编码基因受到 miRNA 的调控^[13]。

2 miRNA 与肠道稳态

肠道稳态是宿主 (肠道粘膜和免疫屏障)、肠道内环境 (包括肠道菌群)、营养和代谢产物等相互作用所构成的动态平衡状态,受到环境因素、饮食习惯等影响^[14]。IBS 患者的肠道稳态失调与肠道菌群、粘膜屏障、免疫屏障的调控有关。表 1 总结了部分 miRNA 参与调节肠道稳态的方式。

2.1 miRNA 与 IBS 肠道菌群

肠道菌群的定性或定量变化导致微生态失衡,

这有助于病原菌的进入并附着在肠上皮细胞壁上^[15]。肠道菌群失调影响 miRNA 表达,研究者分别选取了 20 名 IBS-C、18 名 IBS-D、32 名 IBS-M 共 70 例 IBS 患者,20 例健康者作为对照组,对比各组的血清 miR-199b 和肠道菌群数量,发现大肠菌群计数增加,不同亚型患者血清 miR-199b 表达水平均明显下降,腹泻型 IBS 最低,结果显示 IBS 患者的肠道菌群计数与血清 miR-199b 表达水平呈负相关^[4]。

2.2 miRNA 与 IBS 肠黏膜通透性

肠道粘膜屏障属于物理屏障,是肠道屏障的第一道防线,其主要是由上皮细胞以及细胞间的紧密连接 (TJs) 构成。肠黏膜屏障的完整性受到破坏导致通透性增加,会促进食物或微生物抗原进入肠粘膜,从而刺激粘膜免疫系统。患有 IBS 的人群显示出更高数目的粘膜免疫细胞,特别是活化的肥大细胞增加。这些细胞释放的生物活性介质 (包括蛋白酶、组胺和类前列腺素) 加重通透性功能障碍,并导致感觉神经元的激活和敏化,从而导致异常的腹痛和肠道习惯的改变^[16]。谷氨酰胺在动物和人的肠道屏障功能维护中起着至关重要的作用,其缺失会导致绒毛萎缩、TJs 蛋白表达减少和肠道通透性增加。Zhou 等^[6]的研究发现 miR-29a 可以通过翻译抑制下调谷氨酰胺合成酶 (GLUL) 来调节肠道通透性。miR-29a 和 GLUL 的 3'-UTR 之间具有良好的互补性,二者结合后抑制 GLUL 的表达,谷氨酰胺合成减少,最终导致肠粘膜通透性增加。Martinez 等^[17]研究发现,IBS-D 患者小肠组织中的 miR-125b-5p 和 miR-16 表达下调,通过靶向 TJs 基因 CGN (cingulin) 和 CLDN2 (claudin-2),使 CGN 和 CLDN2 蛋白高表达,调节 TJs 结构从而导致肠粘膜通透性增加。Hou 等^[18]在 IBS-D 大鼠模型中鉴定出 8 个上调的 miRNA 和 18 个下调的 miRNA。其中,miR-144 明显上调并导致紧密连接蛋白 occludin (OCLN) 和闭锁小带蛋白 1 (ZO1) 表达下调。表明 miR-144 通过靶向 OCLN 和 ZO1 增加 IBS-D 大鼠的肠通透性。

表 1 部分 miRNA 与 IBS 肠道稳态的关系

Table 1 Relationship between some miRNAs and intestinal homeostasis of IBS

miRNA	机制 Mechanism	参考文献 References
miR-199b	miR-199b ↓ → Coliform count ↑	Mansour MA, et al. ^[4]
miR-29a	miR-29a ↑ → GLUL ↓ → Glutamine ↓ → Intestinal permeability ↑	Zhou QQ, et al. ^[6]
miR-125b-5p, miR-16	miR-125b-5p ↓ miR-16 ↓ → CLDN2 ↓ Cingulin ↓ → Intestinal permeability ↑	Martinez C, et al. ^[17]
miR-144	miR-144 ↑ → CLDN ↓ ZO1 ↓ → Intestinal permeability ↑	Hou Q, et al. ^[18]

2.3 miRNA 参与 IBS 内脏高敏

Zhou 等^[19-20]通过研究表明 IBS 伴内脏痛的患者结肠 miR-199a/b 降低,并与结肠辣椒素受体 (TRPV1) 表达增加和内脏痛评分直接相关^[21-22], TRPV1 是启动并保持 IBS 内脏高敏感性的关键因子^[23],辣椒素、H⁺、伤害性热刺激(>43℃)可以激活 TRPV1,使机体产生痛觉过敏和病理性疼痛。5-羟色胺(5-HT)与胃肠道功能及内脏感觉关系密切,人体内约 90%的 5-HT 是肠嗜铬细胞(EC)合成,通过与不同的 5-HT 受体相互作用发挥不同的功能。5-HT 通过刺激位于内脏和迷走神经纤维两者的初级传入神经元上的 5-HT 受体,调节运动和感觉,从而参与内脏敏感性的调节^[24];5-HT 选择性再摄取蛋白(SERT)是一种跨膜转运蛋白,对 5-HT 有高度亲和力,可以从细胞外重摄取 5-HT 进入细胞内,起到降低肠腔内 5-HT 浓度的作用。研究发现 miR-24 在 IBS 患者及大鼠模型中上调^[25],SERT 表达降低。SERT 是 miR-24 的潜在靶基因,miR-24 通过抑制 SERT 表达,达到 5-HT 再摄取降低,从而使肠道 5-HT 水平升高,导致 IBS 的发生和加重。使用 miR-24 抑制剂治疗 IBS 大鼠,发现 SERT 表达增加,大鼠的近端结肠疼痛阈和伤害性阈值增高,骨髓过氧化酶活性降低,确定了 miR-24 参与了内脏超敏反应。Hou 等^[26]测定了 IBS-D 大鼠模型结肠远端的 miRNA 的表达,发现 miR-200a 的上调最显著,同时伴有大麻素受体 1(CNR1)和 SERT 表达下调,miR-200a 模拟物能够显著抑制 CNR1 和 SERT 的表达,该研究提示 miR-200a 可能是通过抑制 CNR1 和 SERT 的表达而引起内脏高敏反应。另有研究表明,miR-510 参与调节 5-HT₃ 受体基因中的亚型 HTR3E 的表达,首次证实了女性 IBS-D 患者可能与 miR-510 调控 HTR3E 有关,HTR3E 的表达增加可能会影响神经信号或诱发一些女性 IBS-D 相关的症状^[7]。研究表明,miR-29a 可能通过靶向 5-HT₇ 受体(HTR7)调节 IBS 的内脏痛觉过敏。通过对比 IBS 患者与健康人对比发现 miR-29a 在 IBS 中显著

上调,HTR7 水平降低,而通过避水应激诱导的内脏高敏 IBS 小鼠中观察到同样的现象,再敲除内脏高敏小鼠的 miR-29a,发现 HTR7 显著上调及内脏高敏减弱^[27]。表 2 总结了部分 miRNA 与 IBS 内脏高敏的关系。

2.4 miRNA 调控 IBS 肠道低度炎症

肠道低度炎症既是 IBS 的常见病理改变,又是引起肠粘膜通透性增加、肠道免疫激活的原因。感染性胃肠炎是 IBS 的常见诱因,一项系统评价与荟萃分析报告中显示,由于胃肠道感染后肠道存在慢性低度炎症,感染性胃肠炎后 IBS 的发生风险增加了 6 倍^[28],对 IBS 患者临床调研发现,约 1/3 的患者有过胃肠道感染史。研究人员发现,在 IBS 大鼠中 miR-181c-5p 降低而 IL-1 α 升高,miR-181c-5p 可以靶向并抑制 IL-1 α 的表达,同时模型大鼠的 AWR 和 Bristol 粪便等级升高,随着 miR-181c-5p 的过表达或 IL-1 α 的降低,TNF- α ,IL-2 和 IL-6 的表达降低。这项研究表明,过度表达的 miR-181c-5p 可以抑制 IL-1 α 生成,从而降低 IBS 肠粘膜的炎症分级。miR-181c-5p/IL-1 α 有望成为治疗 IBS 的新靶标^[29]。

3 miRNA 在 IBS 诊断与治疗中的研究

miRNA 的异常表达可以作为疾病诊断的生物标记物。有研究者发现在肠粘膜通透性增加的患者中,外泌体和小肠、结肠组织中 miR-29a 的表达高于正常对照组 3 倍以上^[30];外泌体是大多数细胞在凋亡或活化过程中释放的被膜覆盖的细胞碎片^[31],是细胞与细胞间传递信息的一种物质,也是循环 miRNA 的重要载体。外泌体膜保护作用可有效减少 miRNA 被降解,因此外泌体 miRNA 成为新的研究热点,这可能是未来诊断和治疗 IBS 的新途径,以期推动该病研究的发展^[32]。Zhou 等^[33]发现 IBS-D 患者的肠组织的 miR-29a/b 水平升高,但 CLDN1 和核因子- κ B 抑制因子(NKRF)水平降低,通过敲除大鼠的 miR-29 族基因,发现肠道通透性增

表 2 部分 miRNA 与 IBS 内脏高敏的关系

Table 2 Relationship between partial miRNA and visceral hypersensitivity of IBS

miRNA	机制 Mechanism	参考文献 References
miR-199a/b	miR-199a/b ↓ → TRPV1 ↑ → Chronic visceral pain ↑	Zhou Q, et al. ^[19-20]
miR-24	miR-24 ↑ → SERT ↓ → Visceral hypersensitivity ↑	Liao XJ, et al. ^[25]
miR-200a	miR-200a → CNR1 ↓, SERT ↓ → Visceral hypersensitivity ↑	Hou Q, et al. ^[26]
miR-510	miR-510 → HTR3E → May affect neural signaling	Kapeller J, et al. ^[7]
miR-29a	miR-29a ↑ → HTR7 ↓ → Visceral hyperalgesia ↑	Zhu H, et al. ^[27]

加得到逆转,因此认为,通过沉默 miR-29 族基因上调了 CLDN1 和核因子 κ B 抑制因子(NKRF)从而恢复肠道通透性,这可能成为改善慢性胃肠道症状的创新靶点和治疗方法。基于 PKIB 是 miR-495 的靶基因,并在 IBS-D 大鼠中高表达,Fei 等^[34]发现 miR-495 的过表达可以通过下调 PKIB 抑制 PI3K/AKT 信号通路,从而降低 IBS-D 的内脏敏感性,这表明 miR-495 是治疗 IBS-D 的潜在靶标。现有研究对人类基因组的单核苷酸多态性的分析证实 miRNA 结合位点具有多态性^[35];调节位点的非编码变异比编码区域变异更可能与疾病相关^[36];与疾病相关的变异也可能会干扰 miRNA 的功能^[37]。这说明了非编码区可能是病理学的热点,其表现出来的个体差异,可用于量身定制治疗方案。研究人员通过实验证明压力等急性应激可以引起健康人发生类似 IBS 的反应,并诱导 miR-125b-5p 和 miR-145-5p 显著下降,与 IBS 患者发生类似但不相同的 miRNA 介导的肠道屏障功能的调节^[38],这个发现有望应用在 IBS 的预防上。

4 展望

IBS 是常见的功能性胃肠疾病,以反复发作的腹痛为主要临床特征,严重影响患者的生活质量及心理状态。IBS 是在环境、社会、心理、遗传等多因素作用引起的一种功能失调性胃肠病。IBS 的机制较复杂,目前多数专家认为 IBS 的发病是多种因素导致“脑-肠轴”功能异常,从而导致不同的病理改变,产生相应的临床症状。由此引起的病理机制包括肠道微态的改变、肠粘膜通透性增加、内脏高敏反应等^[39],且各个病理机制之间可以互为因果,这就造成患者体内的病理机制不是单一的。

随着研究的深入,miRNA 在 IBS 中的机制将得到进一步阐明。IBS 是一种以临床症状为诊断基础的疾病,加上该病与多种疾病症状表现的重叠,这会导致一部分患者漏诊、误诊。一项研究表明,约 50% 的符合罗马 III 标准的 IBS 患者不能完全符合罗马 IV 的标准诊断,提示罗马 IV 标准对 IBS 的诊断率明显降低^[40]。目前 IBS 的诊断缺乏客观的诊断标准。以 miRNA 作为 IBS 的特异性标志物具有诊断 IBS 的前景。miRNA 在 IBS 的发生发展过程中起着不同程度的影响,部分治疗措施可能通过靶向 miRNA 调节肠道通透性、肠道菌群等达到治疗 IBS 的效果。现有医学方法的局限性多表现为一种药

物应用于多个个体表现出来的不良反应,miRNA 的多样性为个体化治疗指明了方向^[41],以 miRNA 为载体或靶点的新药物有望成为治疗 IBS 的特效药物,并且可以根据个体定制。目前的研究虽然在 IBS 大鼠及人体内均发现表达异常的 miRNA,但是是否能通过调节相应的 miRNA 获得更大的临床益处还无定论,且单一靶点的药物可能无法同时缓解 IBS 排便异常和/或腹痛症状。

参考文献:

- [1] Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain [J]. Gut, 1999, 45(suppl 2): 1143-1147.
- [2] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1480-1491.
- [3] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1377-1390.
- [4] Mansour MA, Sabbah NA, Mansour SA, et al. MicroRNA-199b expression level and coliform count in irritable bowel syndrome [J]. IUBMB Life, 2016, 68(5): 335-342.
- [5] Vicario M. Role of microRNA in IBS with increased gut permeability [J]. Gut, 2010, 59(6): 709-710.
- [6] Zhou QQ, Souba WW, Croce CM, et al. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome [J]. Gut, 2010, 59(6): 775-784.
- [7] Kapeller J, Houghton LA, Monnikes H, et al. First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome [J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(19): 2967-2977.
- [8] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [9] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. Science, 2001, 294(5543): 853-858.
- [10] Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans* [J]. Science, 2001, 294(5543): 858-862.
- [11] Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans* [J]. Science, 2001, 294(5543): 862-864.
- [12] Bartel DP, Chen CZ. Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs [J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(5): 396-400.
- [13] Kim DH, Saetrom P, Snove O, et al. MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(42): 16230-16235.

- [14] De Medina FS, Romero-Calvo I, Mascaraque C, et al. Intestinal inflammation and mucosal barrier function [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(12): 2394–2404.
- [15] Rinttilä T, Lyra A, Krogius-Kurikka L, et al. Real-time PCR analysis of enteric pathogens from fecal samples of irritable bowel syndrome subjects [J]. *Gut Pathog*, 2011, 3(1): 1–9.
- [16] Wouters MM. Novel insight in diarrhoea-predominant IBS: MiRNAs modulate barrier function [J]. *Gut*, 2017, 66(9): 1537–1538.
- [17] Martinez C, Rodino-Janeiro BK, Lobo B, et al. MiR-16 and miR-125b are involved in barrier function dysregulation through the modulation of claudin-2 and cingulin expression in the jejunum in IBS with diarrhoea [J]. *Gut*, 2017, 66(9): 1597–1610.
- [18] Hou Q, Huang Y, Zhu S, et al. MiR-144 increases intestinal permeability in IBS-D rats by targeting OCLN and ZO1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 44(6): 2256–2268.
- [19] Zhou Q, Yang L, Larson S, et al. Decreased miR-199 augments visceral pain in patients with IBS through translational upregulation of TRPV1 [J]. *Gut*, 2015, 65(5): 797–805.
- [20] Zhou Q, Croce C, Verne G. MicroRNA-199 modulates hyperalgesia via TRPV1 dependent pathways [J]. *J Pain*, 2012, 13(4): S35.
- [21] Akbar A, Yiangou Y, Facer P, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain [J]. *Gut*, 2008, 57(7): 923–929.
- [22] Galan-Puchades MT, Fuentes MV. TRPV1-expressing sensory fibres and IBS: links with immune function [J]. *Gut*, 2009, 58(3): 465–466.
- [23] Van Wanrooij SJM, Wouters MM, Van Oudenhove L, et al. Sensitivity testing in irritable bowel syndrome with rectal capsaicin stimulations: role of trpv1 upregulation and sensitization in visceral hypersensitivity [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 109(1): 99–109.
- [24] Zhu X, Liu Z, Qin Y, et al. Analgesic effects of electroacupuncture at ST25 and CV12 in a rat model of postinflammatory irritable bowel syndrome visceral pain [J]. *Acupunct Med*, 2018, 36(4): 240–246.
- [25] Liao XJ, Mao WM, Wang Q, et al. MicroRNA-24 inhibits serotonin reuptake transporter expression and aggravates irritable bowel syndrome [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(2): 288–293.
- [26] Hou Q, Huang Y, Zhang C, et al. MicroRNA-200a targets cannabinoid receptor 1 and serotonin transporter to increase visceral hyperalgesia in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(4): 656–668.
- [27] Zhu H, Xiao X, Chai Y, et al. MiRNA-29a modulates visceral hyperalgesia in irritable bowel syndrome by targeting HTR7 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(3): 671–678.
- [28] Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(4): 535–544.
- [29] Ji LJ, Li F, Zhao P, et al. Silencing interleukin 1 α underlies a novel inhibitory role of miR-181c-5p in alleviating low-grade inflammation of rats with irritable bowel syndrome [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15268–15279.
- [30] Zhou Q, Souba WW, Croce CM. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gut*, 2010, 59(6): 775–784.
- [31] Pap E, Pallinger E, Pasztoi M, et al. Highlights of a new type of intercellular communication: Microvesicle-based information transfer [J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(1): 1–8.
- [32] Zhou Q, Verne GN. MiRNA-based therapies for the irritable bowel syndrome [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(8): 991–995.
- [33] Zhou Q, Costinean S, Croce CM, et al. MicroRNA 29 targets nuclear factor- κ B-repressing factor and claudin 1 to increase intestinal permeability [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 158–169.
- [34] Fei L, Wang Y. MicroRNA-495 reduces visceral sensitivity in mice with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome through suppression of the PI3K/AKT signaling pathway via PKIB [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(7): 1468–1480.
- [35] Saunders MA, Liang H, Li WH. Human polymorphism at microRNAs and microRNA target sites [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(9): 3300–3305.
- [36] Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(5): 1590–1605.
- [37] Glinksky GV. An SNP-guided microRNA map of fifteen common human disorders identifies a consensus disease phenocode aiming at principal components of the nuclear import pathway [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(16): 2570–2583.
- [38] Rodino-Janeiro BK, Pigrau M, Nieto A, et al. Acute stress triggers IBS-like mirna-mediated regulation of barrier function in the jejunum of healthy volunteers [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): S502.
- [39] Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review [J]. *JAMA*, 2015, 313(9): 949–958.
- [40] Bai T, Xia J, Jiang Y, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(5): 1018–1025.
- [41] Mishra PJ. MicroRNA polymorphisms: A giant leap towards personalized medicine [J]. *Per Med*, 2009, 6(2): 119–125.

[收稿日期] 2021-01-19