

侯雨君,王楷,陈颖,等. MicroRNA 调控肠道屏障机制的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(11): 95-100.

Hou YJ, Wang K, Chen Y, et al. Research progress on the mechanism of microRNA-regulation of intestinal barrier [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(11): 95-100.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.11.012

MicroRNA 调控肠道屏障机制的研究进展

侯雨君¹,王楷¹,陈颖¹,王路¹,蒋慧灵¹,李瑛²,周思远^{1*}

(1.成都中医药大学针灸推拿学院/第三附属医院,成都 610075;

2.成都中医药大学研究生院,成都 610075)

【摘要】 肠道屏障受损是许多疾病的重要病因与病理特征。随着研究的深入,microRNA 调控肠道屏障的作用被日益重视。研究发现,在不同的疾病中 microRNA 可以通过结合不同靶点,调控结构蛋白、细胞凋亡、免疫与炎症、氧化应激等过程,参与破坏或保护肠屏障功能。笔者通过对相关文献进行检索、归纳,发现 microRNA 可通过不同机制调控肠道屏障,以期探索 microRNA 在这些疾病机制研究以及诊断与治疗中的潜在价值。

【关键词】 肠道屏障;microRNA;炎症性肠病;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 11-0095-06

Research progress on the mechanism of microRNA-regulation of intestinal barrier

HOU Yujun¹, WANG Kai¹, CHEN Ying¹, WANG Lu¹, JIANG Huiling¹, LI Ying², ZHOU Siyuan^{1*}

(1. School of Acupuncture-Moxibustion/Third Affiliated Hospital, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610075, China.

2. Graduate School, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610075)

【Abstract】 Intestinal barrier dysfunction is an important etiological and pathological feature of many diseases. The role of microRNA in intestinal barrier injury is the subject of more and more attention and increasingly focused research. Studies have found that microRNA can be involved in the destruction or protection of intestinal barrier function by combining different targets to regulate structural proteins, apoptosis, immunity, inflammation, and oxidative stress. The research is summarized, and different mechanisms of microRNA regulation of the intestinal barrier are discussed, to explore the potential value of microRNA when studying the mechanisms, diagnosis, and treatment of these diseases.

【Keywords】 intestinal barrier; microRNA; inflammatory bowel disease; research progress

肠道屏障是人体的重要防线。完整的肠道屏障可以抵御病菌等有害物质的入侵,维持肠道的稳态。而当肠道发生炎症、癌变时,肠道组织完整性被破坏,肠道屏障受损,细菌及其产物以及内毒素等物质通过肠腔进入循环,导致全身感染和炎症,进一步加重疾病症状^[1]。在炎症性肠病

(inflammatory bowel disease, IBD)、腹泻型肠易激综合征 (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)、缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion, I/R) 与结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 等疾病中都观察到肠道屏障损伤的现象。

MicroRNA (miRNA) 是一种由内源性基因编码

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目 (82074588)。

【作者简介】 侯雨君 (1996—),女,硕士,研究方向:功能性肠病的临床及机制研究。E-mail:meizanbei@163.com

【通信作者】 周思远 (1984—),女,博士,副教授,研究方向:功能性肠病的临床及机制研究。E-mail:zzsy6688@qq.com

的高度保守的单链小 RNA 分子,参与调控多种基因与蛋白表达^[2],在调节肠道屏障功能中发挥着重要作用^[3]。本文从结构蛋白、免疫与炎症、上皮细胞凋亡与氧化应激几个角度出发,讨论了 miRNA 在这些疾病中调节肠道屏障机制的研究进展,以期为未来研究提供文献依据。

1 结构蛋白

机械屏障是肠道屏障的主要组成部分,由覆盖于最上层的黏液层、肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)以及上皮细胞之间的连接结构组成。紧密连接(tight junctions, TJs)是 IECs 连接结构中最重要的一种,因此 TJs 蛋白常作为反映肠道屏障功能的理想指标。黏附连接(adheren junctions, AJs)与 TJs 一同形成顶端连接复合体,在上皮屏障的形成与维持中发挥核心作用。黏液层功能则主要由黏蛋白表达反映。

1.1 TJs 蛋白

TJs 是机械屏障最重要的组成部分,由跨膜蛋白 Claudins (CLDN)、Occludin (OCLN)、闭锁小带蛋白(zonulaoccludens, ZO)与连接黏附分子(junctional adhesion molecule, JAM)组成。在 IBD 中,miR-320a 通过增加上皮间质抵抗反应,导致 JAM-A 表达增加^[4]。体内外实验证明,在 IBD 模型中 miR-122a 与 ZO-1^[5]与 OCLN^[6]的表达水平呈正相关。最新研究发现,在炎症条件下,miR-195-5p 可以调节 CLDN1 与 CLDN2 的表达,并保护肠上皮屏障的完整性^[7],提示在炎症情况下,这些 miRNA 可以参与上调 TJs 蛋白表达。部分 miRNA 也可以参与破坏肠道屏障。例如,在 IBD 模型中,miR-1 可以通过调控肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)下调 ZO-1 与 CLDN2 的表达^[8]。Hou 等^[9]发现 IBS-D 大鼠结肠 miR-144 明显上调,并且可导致 OCLN、ZO-1 表达降低,肠道屏障损伤。Zhou 等^[10]则发现 IBS-D 患者结肠 miR-29a 与 miR-29b 表达水平升高,并可降低 CLDN1 表达,在此基础上,抑制 IBS-D 模型小鼠的 miR-29a 后肠道 ZO-1 和 CLDN1 的表达增加^[11]。此外,有研究通过对比 IBS-D 患者与健康人肠道 miRNA,发现 miR-16 和 miR-125b 靶向下调 CLDN2,破坏肠道屏障^[12]。宫内生长受限(intrauterine growth restricted, IUGR)是新生儿常见疾病,肠道功能受损是 IUGR 的重要特征。研究通过对比 IUGR 模型猪与正常新生猪肠道

miRNA 表达区别,发现 IUGR 模型猪肠道 miR-29 显著增加与 CLDN1 表达降低有关^[13]。

1.2 AJs 蛋白

钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)是 AJs 的主要组成部分。Mahurkar-Joshi 等^[14]在 IBS 患者结肠黏膜中观察到 miR-219a-5p 水平下调,体外实验中使用 miR-219a-5p 抑制剂处理后,细胞中 E-cadherin 水平降低,肠道通透性增加。Rho 相关蛋白激酶 1(rho-associated protein kinase 1, ROCK1)是一种参与调节黏附连接、IECs 增殖和凋亡、平滑肌细胞收缩等多种细胞活动的激酶,使用 ROCK1 抑制剂后观察到 E-cadherin 表达上调^[15]。研究发现肠梗阻患者结肠 miR-21 表达降低,炎症因子水平升高,肠道屏障受损,敲除模型小鼠 miR-21 后则观察到肠道炎症反应加重,体外实验也证实 miR-21 靶向调控 ROCK1 调节肠道屏障,提示 miR-21 极有可能通过 ROCK1 调节黏附连接从而影响肠道屏障^[16]。

1.3 黏蛋白

黏蛋白(mucin, Muc)由杯状细胞分泌,是黏液层的主要组成成分,发挥着维持肠道稳态的作用。T-合成酶是 Muc 形成与发挥作用所需的关键酶。Sun 等^[17]对 IBD 患者和模型小鼠的结肠组织进行分析,发现随着年龄的增长,miR-1-3p 和 miR-124-3p 表达增加,并协同抑制 T-合成酶的表达,下调 Muc2 水平,损伤黏液层。Morris 等^[18]观察到 I/R 模型动物肠道损伤,而使用药物治疗后,miR-150 与 miR-7a 水平上升, TJs 蛋白与黏蛋白 Muc2 表达上调,肠道屏障功能恢复。以上研究表明 miRNA 可通过调节黏蛋白的表达影响黏液层的完整性,从而达到调控肠道屏障的目的。

2 免疫与炎症

完整的免疫系统对于肠道稳态的维持至关重要。免疫细胞的异常激活导致过多的炎症因子损伤肠道组织,最终造成肠道屏障功能的紊乱。

2.1 T 细胞

T 细胞是人体重要的免疫细胞,可分化为不同的亚群而发挥作用。研究表明 miRNA 可以通过调节 T 细胞进而影响免疫功能。Wang 等^[19]发现在炎症状态下 miR-423-5p 水平升高,靶向调控 CLDN5 调节并促进 T 细胞分化,加重炎症的进展,破坏肠屏障。MiR-31^[20]与 miR-146a^[21]分别通过下调胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin,

TSLP)与限制肠道 T 细胞分化,影响 T 细胞成熟和极化过程,破坏肠道稳态。Th9、Th17 与 Treg 都是有促炎效应的 T 细胞亚群。Th17 细胞分泌炎症因子,Treg 细胞分化为 Th17 细胞,进一步加速炎症过程,因此 Th17 与 Treg 不平衡会导致肠道免疫紊乱。研究发现肝硬化患者肠道通透性升高,血清 miR-21、Th9 水平明显升高^[22]。在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者结肠中也观察到 miR-155 水平升高,体外实验中抑制 miR-155 可显著降低 Th17 与 Treg 比率,而在 AP 模型小鼠中抑制 miR-155 后炎症因子、细胞因子抑制信号(suppressor of cytokine signaling, SOCS1)和磷酸化信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT1)的表达下调^[23]。提示 miR-155 通过靶向 SOCS1 与 STAT1 调节 Th17 与 Treg 平衡,提高炎症反应,破坏肠道屏障。

2.2 炎症因子

MiRNA 可以通过调节炎症因子的水平进而影响肠道屏障功能。Gao 等^[24]发现 CRC 模型小鼠肠道 miR-155 过度表达,引起 NF- κ B 和炎症因子水平升高,肠道屏障损伤。此外,在脓毒症模型小鼠中也发现肠道 miR-155 水平升高,TJs 蛋白表达降低,注射 miR-155 抑制剂后肠道屏障损伤好转,体外实验发现 miR-155 模拟物转染可提高 NF- κ B 水平,而抑制剂的作用则相反^[25],提示 miR-155 在多种疾病中可以参与炎症因子的调节从而破坏肠道屏障。在 I/R 模型大鼠中,观察到肠道 miR-21 水平升高,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 等炎症因子水平升高,肠道通透性增加^[26]。研究发现 CRC 患者结肠肿瘤组织与血清中 miR-21 的表达与促肿瘤性炎症因子如 TNF- α 、IL-6 与 IL-21 的表达呈正相关,敲除小鼠 miR-21 后发现使用氧化偶氮甲烷/葡聚糖酸钠诱导后引起的结肠肿瘤数量明显低于正常小鼠,炎症反应也显著降低^[27]。

MiRNA 也可下调炎症因子。研究表明,来源于骨髓间充质干细胞的外泌体通过转运 miR-181a 减轻了炎症,降低了 TNF- α 等炎症因子的表达,并保护肠道屏障^[28]。在 IBD 模型中,miR-146b 靶向 Siah2 调控 NF- κ B 通路降低肠道炎症,将含有 miR-146b 的表达载体注射到结肠炎模型小鼠腹腔中后发现小鼠肠道屏障功能改善,存活率提高^[29]。以上研究均表明,在不同的疾病中,miRNA 可能通过调节炎症因子水平参与肠道屏障功能的调控。

3 IECs 凋亡

C-myc 是一种诱导 IECs 抗凋亡基因 Bcl-1 表达的转录因子。在 IBD 模型小鼠与患者结肠组织中观察到 miR-150 表达上升,靶向下调 c-myc,诱导 IECs 的凋亡^[30]。在 I/R 模型小鼠中,使用 miR-155 激动剂会加重炎症反应并加速 IECs 凋亡^[31],类似的,抑制 miR-381-3p 可增强 IECs 增殖,调节靶向核受体相关蛋白 1(nuclear receptor-related protein, nurr1),提高小鼠存活率^[32]。TAGLN2 是一种促进 IECs 凋亡的肌动蛋白结合蛋白,体外实验证实 miR-133a-3p 靶向调控 TAGLN2 促进 IECs 凋亡,损伤肠道屏障^[33]。Guo 等^[34]观察到获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者肠道 miR-125b-5p 水平升高,丙氨酸丝氨酸半胱氨酸偏转运体(alanine serine cysteine-preferring transporter 2, ASCT2)mRNA 表达水平降低。体外实验发现 miR-125b-5p 可负向调控 ASCT2 并促进 IECs 凋亡。

MiRNA 也可通过抑制 IECs 的凋亡保护肠道屏障。研究证明 miR-200c-3p^[35]与 miR-374a^[36]可抑制磷酸酶和张力蛋白同系物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)激活,减少 IECs 凋亡,改善肠道屏障功能障碍。甲基苯丙胺(MA)是一种上调多巴胺水平的精神兴奋剂,过量使用会导致肠道屏障损伤。Shen 等^[37]观察到 MA 成瘾者的肠道通透性显著高于对照组,体外实验发现 miR-181c 可抑制 IECs 凋亡,保护肠道屏障。此外,miRNA 也可调节 IECs 异常增生。Sun 等^[38]发现 miR-324-5p 靶向调控 HMGXB3 与 WASF-2 这两种参与细胞骨架重塑的关键蛋白,抑制 IBD 模型小鼠 IECs 不正常的增生,并恢复肠屏障功能。

4 氧化应激

氧化应激会引起肠道组织的损伤,是肠道屏障功能异常的重要原因之一。过量乙醇导致诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)异常增多,破坏屏障功能^[39]。研究发现,敲除酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)模型小鼠 miR-212 可以防止乙醇诱导的肠道通透性增高,而敲除 iNOS 可减少 miR-212 表达,提示 miR-212 通过 iNOS 介导氧化应激,引起肠道屏障的损伤^[40]。血红素加氧酶 1(heme oxygenase1, HMOX1)是一种具有抗氧

化作用的细胞保护酶,Zhan 等^[41]发现在脓毒症模型大鼠中 miR-31 靶向调控 HMOX1 引起氧化损伤,而抑制 miR-31 后,肠道通透性降低。表明 miRNA 可以通过参与氧化应激过程引起肠道氧化损伤,造成肠道屏障被破坏。

5 讨论

IECs 的增殖与凋亡、免疫细胞的激活与耐受之间保持着微妙的平衡,这一平衡被打破便会导致肠道稳态被破坏,进一步导致肠道屏障的损伤。肠道存在着大量微生物,损伤的肠道屏障可能引起细菌及其产物与细菌内毒素易位,导致全身感染和炎症。因此,肠道屏障受损是许多疾病的病因与重要病理特征。MiRNA 可以从不同角度对肠道屏障进行调控。这些作用从对肠道屏障的影响,可以分为保护肠道屏障与破坏肠道屏障两个方面;从发挥作用的途径,可以分为调节结构蛋白、IECs 增殖与凋亡、免疫与炎症、氧化应激等角度;从疾病分类,可以分为胃肠道疾病与非胃肠道疾病两种类型。这提示未来 miRNA 可能作为未来多种疾病的诊断标志物,并可利用 miRNA 模拟物或拮抗物调节肠道屏障功能,最终实现个性化治疗,并给相关药物的开发提供参考。

但现有的研究还存在一定的局限性。一是病

种的局限性:目前大多数研究都集中在肠病,尤其是 IBD 当中。但上文中提到,肠道屏障受损是许多疾病的病因与重要病理特征^[42],例如,脑损伤和脊髓损伤等中枢损伤的情况中,都观察到肠道屏障损伤的情况,那么 miRNA 是否在这些疾病中发挥着调节肠屏障的作用,还需要深入的研究。二是角度的局限性:现有的研究角度多是从 IECs 凋亡与增殖以及免疫系统的平衡状态入手,还缺乏更深入的研究。例如,肥大细胞等除 T 细胞以外的免疫细胞,也在肠屏障功能的调控中也发挥着重要的作用^[43],肥大细胞与 miRNA 在许多病理过程中又存在密切联系^[44],然而 miRNA 通过肥大细胞调控肠道屏障的研究目前还比较缺乏。除了肠道局部的紊乱以外,接受各种应激的动物,也体现出肠道屏障受损的特点,说明脑-肠轴失衡也在肠道屏障受损过程起到重要作用。脑-肠轴中的关键因子,如促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)也被证实参与肠道屏障的调控^[45],而 miRNA 是否在其中发挥作用,还需要进一步探讨。

综上所述,在多种病理过程与疾病中,miRNA 参与调控肠道屏障(图 1)。但目前的研究还比较有限,存在着病种与研究角度的局限性。因此,未来的研究可以从不同的角度切入,深入挖掘 miRNA 在肠道屏障受损的诊断与治疗中的潜在作用。

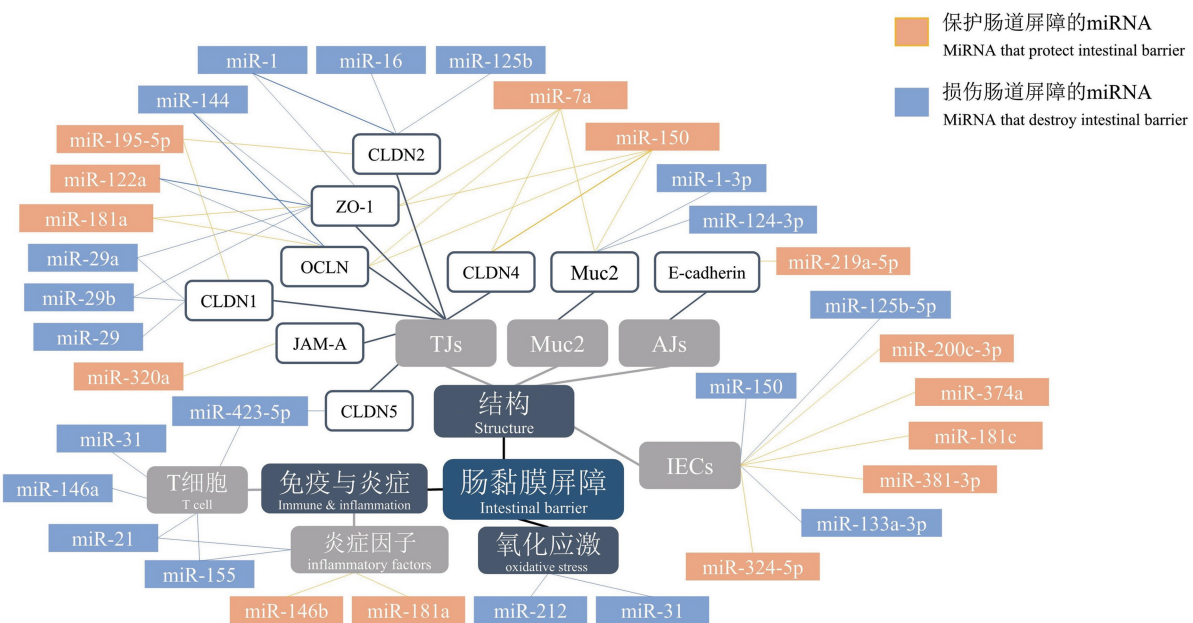


图 1 调控肠道屏障的 miRNA

Figure 1 Mechanism of miRNA regulating intestinal barrier

参考文献:

- [1] Wells JM, Gao Y, Groot ND, et al. Babies, bugs, and barriers: dietary modulation of intestinal barrier function in early life [J]. *Annu Rev Nutr*, 2022, 42: 165–200.
- [2] 郭文晋, 连帅, 李悦, 等. miRNA 与热应激的关系及检测方法进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(6): 666–669.
- [3] Tili E, Michaille JJ, Piurowski V, et al. MicroRNAs in intestinal barrier function, inflammatory bowel disease and related cancers-their effects and therapeutic potentials [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 37: 142–150.
- [4] Cordes F, Brückner M, Lenz P, et al. MicroRNA-320a strengthens intestinal barrier function and follows the course of experimental colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(10): 2341–2355.
- [5] Zhang B, Tian Y, Jiang P, et al. MicroRNA-122a regulates zonulin by targeting EGFR in intestinal epithelial dysfunction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 848–858.
- [6] Rawat M, Nighot M, Al-Sadi R, et al. IL1B increases intestinal tight junction permeability by up-regulation of miR200c-3p, which degrades occludin mRNA [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4): 1375–1389.
- [7] Scalavino V, Piccinno E, Bianco G, et al. The increase of miR-195-5p reduces intestinal permeability in ulcerative colitis, modulating tight junctions' expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5840.
- [8] Xiong Y, Wang J, Chu H, et al. Salvianolic acid B restored impaired barrier function via downregulation of MLCK by microRNA-1 in rat colitis model [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 134.
- [9] 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*, 2017, 44(6): 2256–2268.
- [10] 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.
- [11] Zhu H, Xiao X, Shi Y, et al. Inhibition of miRNA-29a regulates intestinal barrier function in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by upregulating ZO-1 and CLDN1 [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 155.
- [12] Martínez C, Rodiño-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): 1537–1538.
- [13] Zhu Y, Wang W, Yuan T, et al. MicroRNA-29a mediates the impairment of intestinal epithelial integrity induced by intrauterine growth restriction in pig [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(5): G434–G442.
- [14] Mahurkar-Joshi S, Rankin CR, Videlock EJ, et al. The colonic mucosal microRNAs, microRNA-219a-5p, and microRNA-338-3p are downregulated in irritable bowel syndrome and are associated with barrier function and MAPK signaling [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2409–2422.
- [15] Buonpane C, Yuan C, Wood D, et al. ROCK1 inhibitor stabilizes E-cadherin and improves barrier function in experimental necrotizing enterocolitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(4): G781–G792.
- [16] Liu Z, Li C, Chen S, et al. MicroRNA-21 increases the expression level of occludin through regulating ROCK1 in prevention of intestinal barrier dysfunction [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4545–4554.
- [17] Sun T, Li Y, Zhao F, et al. MiR-1-3p and miR-124-3p synergistically damage the intestinal barrier in the aging colon [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 16(4): 656–667.
- [18] Morris NL, Cannon AR, Li X, et al. Protective effects of PX478 on gut barrier in a mouse model of ethanol and burn injury [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(6): 1121–1130.
- [19] Wang M, Guo J, Zhao Y, et al. IL-21 mediates microRNA-423-5p/claudin-5 signal pathway and intestinal barrier function in inflammatory bowel disease [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(16): 16099–16110.
- [20] Whiteoak SR, Claridge A, Balendran CA, et al. MicroRNA-31 targets thymic stromal lymphopoietin in mucosal infiltrated CD4⁺ T cells: a role in achieving mucosal healing in ulcerative colitis? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(11): 2377–2385.
- [21] Runtsch MC, Hu R, Alexander M, et al. MicroRNA-146a constrains multiple parameters of intestinal immunity and increases susceptibility to DSS colitis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 28556–28572.
- [22] 赵彩红, 田志颖, 张丽贤, 等. 乙型肝炎肝硬化患者中微小 RNA-21、Th9 的表达及其对肠道屏障功能调控机制的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(8): 1204–1207.
- [23] Wang D, Tang M, Zong P, et al. MiRNA-155 regulates the Th17/Treg ratio by targeting SOCS1 in severe acute pancreatitis [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 686.
- [24] Gao Y, Han T, Han C, et al. Propofol regulates the TLR4/NF- κ B pathway through miRNA-155 to protect colorectal cancer intestinal barrier [J]. *Inflammation*, 2021, 44(5): 2078–2090.
- [25] Cao Y, Wang Z, Wang Z, et al. Inhibition of miR-155 alleviates sepsis-induced inflammation and intestinal barrier dysfunction by inactivating NF- κ B signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107218.
- [26] Zhang L, Zhang F, He D, et al. MicroRNA-21 is upregulated during intestinal barrier dysfunction induced by ischemia reperfusion [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34(10): 556–563.
- [27] 石忱长. 微小 RNA-21 调控肠道屏障功能及炎症相关性结肠癌的机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [28] Gu L, Ren F, Fang X, et al. Exosomal microRNA-181a derived from mesenchymal stem cells improves gut microbiota

- composition, barrier function, and inflammatory status in an experimental colitis model [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 660614.
- [29] Nata T, Fujiya M, Ueno N, et al. MicroRNA-146b improves intestinal injury in mouse colitis by activating nuclear factor- κ B and improving epithelial barrier function [J]. *J Gene Med*, 2013, 15(6-7): 249-260.
- [30] 卞桢. 炎症状态下 IL-17A 介导的中性粒细胞迁移能力增强及 miR-150 介导的结肠上皮细胞损伤在小鼠和人溃疡性结肠炎中的作用 [D]. 南京: 南京大学, 2012.
- [31] Zhang X, Guan S, Zhang H, et al. Activation of PD-1 protects intestinal immune defense through IL-10/miR-155 pathway after intestinal ischemia reperfusion [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12): 3307-3316.
- [32] Liu L, Yao J, Li Z, et al. MiR-381-3p knockdown improves intestinal epithelial proliferation and barrier function after intestinal ischemia/reperfusion injury by targeting nurr1 [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 411.
- [33] Tian X, Li L, Fu G, et al. MiR-133a-3p regulates the proliferation and apoptosis of intestinal epithelial cells by modulating the expression of TAGLN2 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 824.
- [34] Guo H, Gao J, Qian Y, et al. MiR-125b-5p inhibits cell proliferation by targeting ASCT2 and regulating the PI3K/AKT/mTOR pathway in an LPS-induced intestinal mucosa cell injury model [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 838.
- [35] He S, Guo Y, Zhao J, et al. Ferulic acid ameliorates lipopolysaccharide-induced barrier dysfunction via microRNA-200c-3p-mediated activation of PI3K/AKT pathway in Caco-2 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 376.
- [36] Xiong Y, Qiu J, Li C, et al. Fortunellin-induced modulation of phosphatase and tensin homolog by microRNA-374a decreases inflammation and maintains intestinal barrier function in colitis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 376.
- [37] Shen S, Zhao J, Dai Y, et al. Methamphetamine-induced alterations in intestinal mucosal barrier function occur via the microRNA-181c/TNF- α /tight junction axis [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 321: 73-82.
- [38] Sun LN, Xing C, Zhi Z, et al. Dicer suppresses cytoskeleton remodeling and tumorigenesis of colorectal epithelium by miR-324-5p mediated suppression of HMGXB3 and WASF-2 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 55776-55789.
- [39] Landmann M, Sellmann C, Engstler AJ, et al. Hops (humulus lupulus) content in beer modulates effects of beer on the liver after acute ingestion in female mice [J]. *Alcohol Alcohol*, 2017, 52(1): 48-55.
- [40] Tang Y, Zhang L, Forsyth CB, et al. The role of miR-212 and iNOS in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction and steatohepatitis [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(9): 1632-1641.
- [41] Zhan C, Chen D, Luo J, et al. Protective role of down-regulated microRNA-31 on intestinal barrier dysfunction through inhibition of NF- κ B/HIF-1 α pathway by binding to HMOX1 in rats with sepsis [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 55.
- [42] 王丽, 吉喆, 董丽, 等. 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠肠道机能的调节作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(2): 208-215.
- [43] Kamphuis JBJ, Reber L, Eutamène H, et al. Increased fermentable carbohydrate intake alters colonic mucus barrier function through glycation processes and increased mast cell counts [J]. *FASEB J*, 2022, 36(5): e22297.
- [44] Maltby S, Plank M, Ptaschinski C, et al. MicroRNA function in mast cell biology: protocols to characterize and modulate microRNA expression [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 12(20): 287-304.
- [45] Guilarte M, Vicario M, Martínez C, et al. Peripheral corticotropin-releasing factor triggers jejunal mast cell activation and abdominal pain in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(12): 2047-2059.

[收稿日期]2022-04-18