

孔冰慧,白龙洲,杨丽. 肠道菌群与微小 RNA 在炎症性肠病中相互作用关系研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(5): 169-178.

Kong BH, Bai LZ, Yang L. Research progress on the interaction between gut microbiota and microRNA in inflammatory bowel disease [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(5): 169-178.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.05.019

肠道菌群与微小 RNA 在炎症性肠病中相互作用关系研究进展

孔冰慧¹, 白龙洲¹, 杨 丽^{2*}

(1.河南中医药大学第五临床医学院(郑州人民医院),郑州 450046;2.郑州人民医院消化内科,郑州 450053)

【摘要】 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性肠道疾病,其特征是对肠道环境因素的免疫反应失调。肠道菌群(gut microflora, GM)的失调可能导致炎症过程的发展。已有大量研究表明粪菌移植、益生菌、益生元和膳食干预等可能发挥着重塑 GM 及治疗疾病的潜力。微小 RNA(microRNA, miRNA)参与细胞发育、增殖、凋亡等生理过程。此外,他们在炎症过程中发挥重要作用,参与促炎和抗炎途径的调节。miRNA 谱的差异可能是 IBD 诊断工具,并作为疾病的预后标志物。miRNA 与 GM 的关系尚未完全阐明,近期研究表明 miRNA 在 GM 的调节和诱导生态失调中的作用;反过来,菌群可以调节 miRNA 的表达,改善肠道稳态。因此,本综述旨在描述 GM 与 miRNA 在 IBD 中的相互作用,寻找潜在 IBD 精准靶向治疗方法。

【关键词】 肠道菌群;微小 RNA;炎症性肠病;克罗恩病;溃疡性结肠炎

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 05-0169-10

Research progress on the interaction between gut microbiota and microRNA in inflammatory bowel disease

KONG Binghui¹, BAI Longzhou¹, YANG Li^{2*}

(1. the Fifth Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. Department of Gastroenterology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450053)

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic intestinal disorder characterized by an immune response to factors in the intestinal environment. Dysregulation of the gut microflora (GM) may lead to inflammation. Studies suggest that fecal microbiota transplantation, probiotics, prebiotics, and dietary treatments may reshape the GM and treat the disease. MicroRNAs (miRNAs) participate in physiological processes, including cell development, proliferation, and apoptosis. Additionally, miRNAs are important for inflammatory processes and play a role in regulating pro- and anti-inflammatory pathways. MiRNA profiles may serve as diagnostic and prognostic markers for IBD. The relationship between miRNAs and GM has not been fully elucidated, and recent studies have demonstrated their roles in regulating GM and inducing ecological dysbiosis. In turn, GM regulates miRNA expression and improves intestinal homeostasis. It is important to continue exploring this relationship. Therefore, the purpose of this review is to analyze the relationship between gut microbiota and miRNAs in IBD and identify possible precision-targeted therapies for IBD.

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划项目(2018020818)。

【作者简介】 孔冰慧(1997—),女,硕士研究生,研究方向:炎症性肠病基础研究。E-mail:kongbh1227@163.com

【通信作者】 杨丽(1976—),女,博士,主任医师,硕士生导师,研究方向:炎症性肠病基础研究。E-mail:yangli7313@126.com

[Keywords] gut microbiota; microRNA; inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种非特异性慢性复发性的肠道炎症性疾病, 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)^[1]。最新数据显示, 欧洲估计有 130 万人患有 IBD, 相当于欧洲人口的 0.2%^[2]。目前, 对于 IBD 治疗目标已从单纯治疗症状和诱导临床缓解发展到更严格的结局, 包括维持无类固醇缓解、减少住院次数和达到粘膜和组织学愈合、改善患者生活质量, 以及控制与结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 发展相关的危险因素。CRC 发生风险与炎症活动的持续时间、范围、严重程度紧密相关^[3], 据估计 CRC 导致 IBD 患者死亡的比例高达 10%^[4]。

由于 IBD 的病因机制尚不完全清楚, 普遍认为与遗传、免疫和环境因素如肠道菌群 (gut microflora, GM) 失调等相关。研究发现, 在 IBD 炎症过程中, 氧化应激会促进病原菌丰度的增加而损害有益菌的数量, 导致 GM 失衡, GM 可能作为 IBD 检测的生物标志物^[5]。此外, 饮食干预、粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT)、益生菌、益生元等疗法已在研究中^[6]。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是近年来研究的潜在疾病标志物。研究表明 miRNA 参与了 IBD 的发病机制, 已作为诊断生物标志物和治疗靶点。miRNA 可能是区分 UC 和 CD 的有用工具, 除了被用作疾病活动性、治疗反应的生物标志物之外, 还可能被用作疾病严重程度和并发症的预后标志物^[7]。GM 和 miRNA 均为近年来的研究热点, 了解他们在 IBD 中的作用与关系, 能够为 IBD 开发更有效、更准确的诊断工具和靶向治疗^[8]。因此, 本综述旨在阐明当前有关 GM 和 miRNA 在 IBD 相互作用的研究现状, 为该领域未来研究前景提供一些见解。

1 肠道菌群与炎症性肠病

1.1 肠道菌群概述

栖息于人类胃肠道中约 1000 多种细菌, 其中构成 GM 并定植于胃肠道的细菌有大约 90% 属于厚壁菌门和拟杆菌门。GM 组成的多样性与不同地区的文化习俗和饮食习惯有关, 宿主的遗传学也有助于塑造微生物群^[9-10]。宿主为 GM 提供营养环境, 而 GM 产生的一些物质则为人类提供了必要功能。

GM 参与多糖消化, 产生大量单糖和短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs), 如丙酸、丁酸和乙酸, 供给人体能量。SCFAs 影响肠上皮细胞的增殖、分化和基因的表达调节, 诱导细胞内代谢变化, 影响肠道免疫及维护肠道稳态^[11-13]。

1.2 GM 失调可能诱发 IBD

肠道粘膜屏障将 GM 与黏膜淋巴组织分离, 防止炎症反应, 并整合来自饮食代谢产物、共生细菌和病原体的分子信号, 以调节免疫反应^[14]。肠上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IEC) 是维持肠道稳态的关键成分之一, 紧密连接 (tight junctions, TJ) 是主要的联结成分。TJs 位于上皮细胞侧膜顶端附近, 连接相邻的 IEC, 并与细胞肌动蛋白和肌球蛋白网络相关联, 调节肠道的通透性。TJs 断裂会导致肠粘膜炎症反应、肠道通透性增加, 从而促进机会性感染的发生^[15-16]。

致病菌通过病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 与模式识别受体相互作用, 引发机体先天免疫反应, 从而损伤肠黏膜。致病菌过度生长导致粘膜持续炎症进而影响机体局部或全身形态和功能变化, 有利于 IBD 的发生^[17]。炎症反应的副产物促使宿主和 GM 氧化应激, 使得厚壁菌和拟杆菌减少, 并有利于肠杆菌和粘附/侵袭性大肠杆菌 (adherent-invasive *E. coli*, AIEC) 增殖, 激发 IBD 症状的恶化^[18-19]。AIEC 不仅通过抑制干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 介导的信号转导来逃避宿主免疫应答, 进而阻止抗菌效应^[20]; 还可以在巨噬细胞内复制, 诱导细胞死亡并加重肠道炎症^[21-22]。鞘脂是一类由宿主和特定细菌产生的特殊脂质, 由肠道细菌产生的鞘脂, 可以调节宿主免疫反应。例如, 拟杆菌产生的鞘脂抑制自然杀伤细胞 (nature killer, NK) 的增殖并防止化学诱导的结肠炎^[23]。代谢组学发现, IBD 患者体内的鞘脂含量较低, 当鞘脂丰度降低时, 炎症反应趋于升高^[24-25]。研究发现, 普拉梭菌与 IBD 的病因密切相关, 它产生的一种特殊蛋白质具有抗炎效应^[26]。Sokol 等^[27]通过体内外实验也证实, 该菌通过分泌特殊蛋白质能够阻断核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路激活和白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 产生, 以及诱导抗炎因子 IL-10 分泌。因此, 普拉梭菌可能成为 IBD 治疗中具有潜力的益生菌候选物^[28]。

基因组测序数据分析证明 CD 和 UC 肠道菌群发生了重要变化,已有多项研究表明,这种变化体现在 IBD 患者体内保护性菌丰度较低(如双歧杆菌、拟杆菌、梭状芽胞杆菌、普拉梭菌等),而促炎性菌丰度较高(如韦荣菌科、巴氏杆菌、AIEC 和核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*,Fn)等)^[17,19]。此外,IBD 患者粪便中菌群代谢物的浓度也发生变化,如 SCFAs 减少、胆汁酸衍生物和色氨酸代谢物调节失调。然而这些物质是调节代谢紊乱、调控机体免疫、维持肠道黏膜屏障稳态的关键因素^[12,14,29]。

目前研究大多聚焦于肠道细菌与疾病的关系,对于肠道真菌的研究较少。真菌仅占 GM 总数的 0.1%,但是其在肠道免疫系统的发育和形成中同样起着重要作用^[30]。研究表明,IBD 患者肠内真菌生物群种类发生偏移,其中担子菌/子囊菌比值增加,酿酒酵母菌比例降低,白色念珠菌比例增加^[31]。酿酒酵母菌被证明为一种有益菌,研究表明,对复发性结肠炎和艰难梭菌感染性腹泻有显著效果^[32],可能通过调节 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路,抑制促炎因子 IL-1 β 的释放并上调抗炎因子转化生长因子- β (transforming growth factor β ,TGF- β)表达,调节机体免疫环境稳态^[33]。然而,白色念珠菌作为一种致病菌,其胞壁组分(甘露聚糖、 β -葡聚糖)与 PAMPs 相互作用可促进 Th17 的分化,并增加促炎因子 IL-17、IL-22 分泌^[30]。Atarashi 等^[34]证明用白色念珠菌单克隆的小鼠结肠固有层中 Th17 增加。研究证明,CARD9 和 Dectin-1 基因风险多态性与 IBD 有关,参与对真菌的先天免疫过程。马拉色菌在 CD 患者中大量存在,可能通过 CARD9 引发肠道炎症反应,促进疾病进展^[35]。因此,真菌 GM 失调也可能是诱发肠道炎症条件之一。

1.3 调节 GM 缓解 IBD

目前已有大量研究通过饮食干预或使用益生元、益生菌及 FMT 来调节肠道菌群稳态,对 IBD 的精准治疗有较大的研究潜力。

1.3.1 饮食干预

最近的研究发现,基于多糖的水凝胶具有调节 GM 的潜力。它经肠道微生物群发酵产生 SFCAs,促进有益菌的生长和活力,从而改善肠道健康状况^[36]。在膳食中补充 SCFAs 可以诱导病原体的抑制和有益菌的富集,同时提高先天免疫力,增强抗氧化能力,并增加宿主的抗病能力^[37]。然而,

Limketkai 等^[38]分析评估了饮食干预,如高纤维、低精制碳水化合物饮食、限制性饮食以及低钙饮食等对疾病缓解或对 IBD 患者生活质量、手术需求或疾病进展的作用,并得出结论饮食干预对 CD 和 UC 的影响尚不确定,仍需要更多的研究。

1.3.2 益生菌

研究表明益生菌可诱导 UC 疾病缓解,接受 VSL#3(一种益生菌混合物)治疗的患者缓解率达 42.9%^[39]。Mar 等^[40]证实 VSL#3 可减少与肠道组织损伤相关的菌群的多样性。此外,Wang 等^[41]发现施加 VSL#3 显著降低 UC 相关肿瘤模型小鼠的肿瘤负荷,并降低结肠组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)和 IL-6 水平。联合 5-氨基水杨酸制剂,提高了肠粘膜乳酸杆菌和双歧杆菌丰度。

1.3.3 益生元

大量研究证明多种益生元可促进宿主肠道中双歧杆菌的增殖,其机制可能与双歧杆菌利用益生元的效率更高有关^[42]。低聚果糖广泛存在于洋葱、大葱、大蒜和芦笋等天然植物中^[43]。Liao 等^[44]实验表明补充低聚果糖缓解了葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium,DSS)诱导小鼠的病理免疫应答,阻止 DSS 诱导的结肠粘膜粘蛋白和 TJ 蛋白丢失,防止肠道屏障受损,同时减少了粘螺菌丰度。此外,临床试验也证明了益生元的效用。Wilson 等^[45]探讨了补充低聚半乳糖对 17 名活动性 UC 患者结肠炎症的影响,报告显示患者粪便稠度改善,稀便率和严重程度降低,排便紧迫性也降低。

1.3.4 FMT

FMT 是一种新兴疗法,在 IBD 治疗中显示出潜力价值。Caldeira 等^[46]证明 FMT 在 UC 和 CD 的临床缓解和应答方面的益处,总体临床缓解率分别为 37%和 53.8%。此外研究还发现 FMT 适用于抗生素耐药细菌定植于胃肠道的疾病治疗,尤其在治疗复发性艰难梭菌诱发的 UC 有较好的效果^[47]。

目前尚不清楚在 IBD 中炎症是否引起菌群失调或者生态失调是否先于疾病发生,仍需要进行大量研究才能更好地理解这种关系。

2 炎症性肠病中的 miRNA

miRNA 是一组小的单链非编码 RNA,靶向 mRNA 的 3'-非翻译区域调节基因表达,在信号转导及细胞分化、增殖、凋亡等方面发挥作用^[48]。每

个 miRNA 可以调节数百种 mRNA, 给定的 mRNA 序列可能被几种 miRNA 靶向。因此, miRNA 参与了超过 30% 的蛋白质编码基因的调控^[49]。自身免疫疾病特别是 IBD 中 miRNA 的关键功能是有助于在粘膜部位建立免疫稳态^[48]。在 IBD 的诊断与治疗中, miRNA 均发挥着不可替代的作用。

2.1 miRNA 反映 IBD 的疾病活动性

一项研究通过微阵列、定量逆转录聚合酶链反应和原位杂交分析揭示 UC 患者 miR-16、miR-21、miR-23a、miR-24、miR-29a、miR-126、miR-195 和 let-7f 显著增加, 而 miR-192、miR-375 和 miR-422b 减少^[50]。随着研究不断深入有更多的 miRNA 被发现, Wang 等^[51]发现 IBD 患者的血清 miR-223 水平显著升高, 且与疾病活动度呈正相关。此外, 与红细胞沉降率和 C 反应蛋白相比, miR-223 在 CD 患者显出更高的疾病活动度相关性。Cordes 等^[52]研究显示, IBD 患者 miR-320a 水平与内镜下疾病活动度密切相关, 凸显了其作为非侵入性生物标志物的潜力。但在将 miRNA 用作诊断工具之前, 需考虑 miRNA 对 IBD 的特异性, 因为已知一些 miRNA 与其他疾病相关, 例如 miR-21 不仅在 UC 患者中显著升高, 而且在 CRC 中也上调^[53-54]。

2.2 miRNA 对治疗反应预测

在严重 UC 患者中, Morilla 等^[55]在对初始类固醇治疗无反应的患者中发现了 15 种与类固醇反应相关的 miRNA, 6 种与英夫利昔单抗反应相关的 miRNA, 4 种与环孢素反应相关的 miRNA, 从而强调了 miRNA 作为 IBD 治疗反应预测因子的作用。此外, Heier 等^[56]研究表明在接受泼尼松或英夫利昔单抗治疗的 IBD 患儿中, miR-146a、miR-320a 和 miR-146b 均随两种药物使用而下降, 可能与炎症得到控制相关, miR-486 对泼尼松的反应有较显著的变化, 而对英夫利昔单抗则无。

2.3 miRNA 可能成为未来 IBD 的治疗靶点

研究发现一些 miRNA 与一些批准用于治疗 IBD 的药物作用于相同的炎症途径。据观察, miR-29 可降低 IL-23 水平, 而抗 IL12/23 抗体(乌司奴单抗)已用于治疗中度至重度 CD^[57-58]。miR-126 通过调节血管细胞黏附分子-1 抑制白细胞与内皮细胞的粘附, 从而减少白细胞募集, 这与维多珠单抗特异性结合辅助 T 淋巴细胞(helper T lymphocytes, Th)整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 发挥抗炎作用机制相同, 后者已用于治疗中度至重度 IBD^[59-60]。miR-155 直接靶向细

胞因子信号抑制因子 1 调节 Janus 激酶(janus kinase, JAK)信号通路, 效用同目前用于 UC 治疗的托伐菌素^[61-62]。另外, 已有二期临床试验证明口服信号转导分子 7(signal transduction molecule 7, Smad7)反义寡核苷酸可改善 CD 患者的临床症状^[63]。Tsujimura 等^[64]超级碳酸盐磷灰石-miR-497a-5p 复合物纳米投递系统通过增强 TGF- β /Smad 信号通路的活性恢复结肠粘膜的上皮结构并抑制肠道炎症。以上研究均证明 miRNA 具有治疗 IBD 的研究潜力(IBD 的主要 miRNA 及作用靶点见表 1)。此外, Moein 等^[65]还阐明了各种 miRNA 之间的关系以及 IBD 发病机制所涉及的机制, 即通过调节树突状细胞(dendritic cells, DC)、巨噬细胞、中性粒细胞、NK 细胞和 T 细胞的炎症反应, 改变 TJ 蛋白、形成粘液屏障以及调控凋亡过程等。研究发现, miRNA 在炎症级联反应中的作用为 IBD 的治疗带来了创新视角, 例如 miRNA 模拟物和 miRNA 拮抗剂。miRNA 拮抗剂优先抑制 miRNA 的“种子区”以阻断下游信号通路的激活^[66]。使用 miRNA 拮抗剂恢复因 miRNA 过表达而导致的 mRNA 靶标功能受损^[7]。miRNA 模拟物可以恢复导致靶功能增强的 miRNA 表达减少^[7], 然而, 使用 miRNA 拮抗剂和模拟物都存在着缺陷^[67]。因此, 未来的研究需要更加深入了解 IBD 的 miRNA 谱, 阐明其在 IBD 炎症触发和持续过程中的作用。

3 炎症性肠病中 miRNA 与 GM 的相互作用

近年来, miRNA 与宿主及 GM 的相互作用越来越受到重视, 并成为当前研究的目标, 这些研究表明 miRNA 参与 GM 的调节和诱导生态失调, 而菌群反过来可以调节 miRNA 的表达, 从而改变肠道内稳态^[8, 68-69]。(图 1)

3.1 miRNA 调节肠道菌群的作用

肠道 miRNA 与菌群在出生至成熟过程中共同进化, 细菌中存在的小 RNA 的功能与 miRNA 相似, 但具体作用机制尚不清楚。研究发现, 特异 miRNA 进入细菌与核酸共定位, 调节 GM 基因转录, 直接影响菌群生长。例如 miR-515-5p 和 miR-1226-5p 分别促进了 Fn 和大肠杆菌的生长^[70]。此外, miR-30 d-5p 调节嗜黏蛋白阿克曼菌中 β -半乳糖苷酶基因的表达, 从而促进这种细菌在肠道内丰度增加, 使其有望成为继乳酸菌、双歧杆菌的下一代益生菌^[71]。在 IBD 患者中发现 miRNA 的异常表达会影

表 1 IBD 中主要 miRNA 在中变化及作用靶点
Table 1 Main miRNA involved in inflammatory bowel disease patients

微小 RNA miRNA	炎症性肠病中变化 IBD	靶点 Target
miR-10a	↑	抑制 NOD2 Inhibit NOD2
miR-16	UC ↑	T 细胞亚群 T-cell sub-types
miR-21	UC ↑	T 细胞亚群 T-cell sub-types
miR-23a	UC ↑	/
miR-24	UC ↑	/
miR-29	在 CD 中降低 IL-12/IL-23 Decrease IL-12/IL-23 in CD	激活 NOD2 Through activation of NOD2
miR-29a	UC ↑	/
miR-30c	UC ↑	/
miR-124	CD ↑	AHR
miR-126	↑	VCAM-1
miR-130a	↑	/
miR-146a	↑	TNF-α
miR-146b	↑	TNF-α
miR-149-3p	↑	Th17
miR-155	UC ↑	SOCS1
miR-192	UC ↓	MIP-2α
miR-195	UC ↑	/
miR-223	↑	Claudin-8
miR-320a	↑	TNF-α
miR-375	UC ↓	抑制 KLF-5 Inhibit KLF5
miR-422b	UC ↓	/
miR-486	↑	/
Let-7f	↑	T 细胞亚群 T-cell sub-types
miR-497a	↓	TGF-β/Smad
miR-574a-5p	UC ↓	CARD3
miR-924	↑	Th17

注:KLF5:类克虏伯因子 5;MIP-2α:巨噬细胞抑制肽;NOD2:核苷酸结合寡聚结构域 2;SOCS1:细胞因子信号传导 1 抑制因子;AHR:芳香烃受体;VCAM-1:血管细胞粘附分子 1;CARD3:含半胱天冬酶募集结构域蛋白 3;↑:增加;↓:减少。
Note. KLF5, Krupp factor 5. MIP-2α, Macrophage inhibitory peptide. NOD2, Nucleotide-binding oligomeric domain 2. SOCS1, Cytokine signaling 1 inhibitor. AHR, Aryl-hydrocarbon receptor. VCAM-1, Vascular cell adhesion molecule 1. CARD3, Caspase recruitment domain-containing protein 3. ↑, Increased. ↓, Decreased.

响 Fn、大肠杆菌和节段丝状菌等菌群的增殖活性^[72]。Johnston 等^[69]证明 miR-21 的表达促使 GM 失调促进肠道炎症。敲除 miR-21 可以预防结肠炎,部分原因是拟杆菌的减少和保护性厚壁菌和梭状芽胞杆菌的增加。此外,Feng 等^[73]研究也通过 miR-149-3p 缺失的小鼠表现出 GM 失调,在施用 DSS 诱导出更强的肠道炎症。因此,可以通过调节 miRNA 影响 GM 分布,进而恢复肠道微生态环境。

肠道胞外 miRNA 主要来源于 IECs 和免疫细胞,但它是如何发挥作用的?细胞外囊泡(EV)是一种脂质膜泡,由原核细胞和真核细胞释放到细胞外环境。较小的 EV(<200 nm)外泌体是其一种亚型。EVs 的成分(蛋白质、脂质、DNA、miRNA 和其他 RNA)可通过内吞作用、脂筏或膜融合等途径被细胞吸收,进而参与调节靶细胞的功能^[74]。外泌体的生物学效应多归因于 miRNA,miRNA 通过与一些特定的结合基序被选择性地分选到 EV 中,进而发挥作用^[74-75]。在 IBD 中,外泌体 miRNA 在免疫细胞(如 DC、T 细胞和巨噬细胞)之间穿梭并调节其功能,从而协调 IBD 中的免疫系统。外泌体 miR-223 通过下调 TJ 蛋白损害肠上皮屏障而促进 IBD 进展^[76]。因此,推断 miRNA(如细胞外粪便 miRNA)也经由这种载体进入细菌,进行调控细菌基因的表达沉默,进而影响 GM 的丰度变化。然而,miRNA 对基因表达的调控如何影响细菌生长可能取决于 miRNA 靶向基因的功能^[70]。此外,外源性 miRNA 同样可以促进抗炎细胞因子的表达,激活调节抗微生物免疫和组织修复的下游分子通路,介导宿主免疫系统和 GM 之间的串扰^[77]。但目前的研究结果尚存在争议。

miRNA 参与基因调控过程不仅通过细菌摄取,还可能通过其他间接方式影响生态失调。例如通过修饰抗菌肽(antimicrobial peptide,AMP)表达来重塑 GM,其中 α-防御素 5(α-defensin5,HD-5)是肠粘膜中最丰富的 AMP。HD-5 主要来源于潘氏细胞,对人类肠道微生物群具有直接的杀菌活性,因此它可以改变体内的人类微生物组^[13]。研究发现 miR-124 和 miR-924 负调控 HD-5 表达^[78]。Salzman 等^[79]发现实验小鼠过表达 HD-5 后表现出丝状菌的减少而优势菌种类的变化。此外,miR-124 在活性 CD 的肠组织中上调,Zhao 等^[80]证实 miR-124 通过抑制芳香烃受体调节促炎细胞因子的产生从而诱导炎症,并在进一步实验表明下调 miR-124 可缓解化学诱导的结肠炎。上述作用可能通过影响肠道炎症稳态间接影响菌群的组成。至此,miRNA 对 GM 的直接或间接调节作用尚未明确,需要进一步研究它们之间的关联。

3.2 肠道菌群在 miRNA 表达中的作用

Dalmasso 等^[81]用健康小鼠 GM 定植无菌小鼠后显示肠道 miRNA 表达失调,由此证明宿主 miRNA 的表达因菌群定植而发生变化,同时也表明

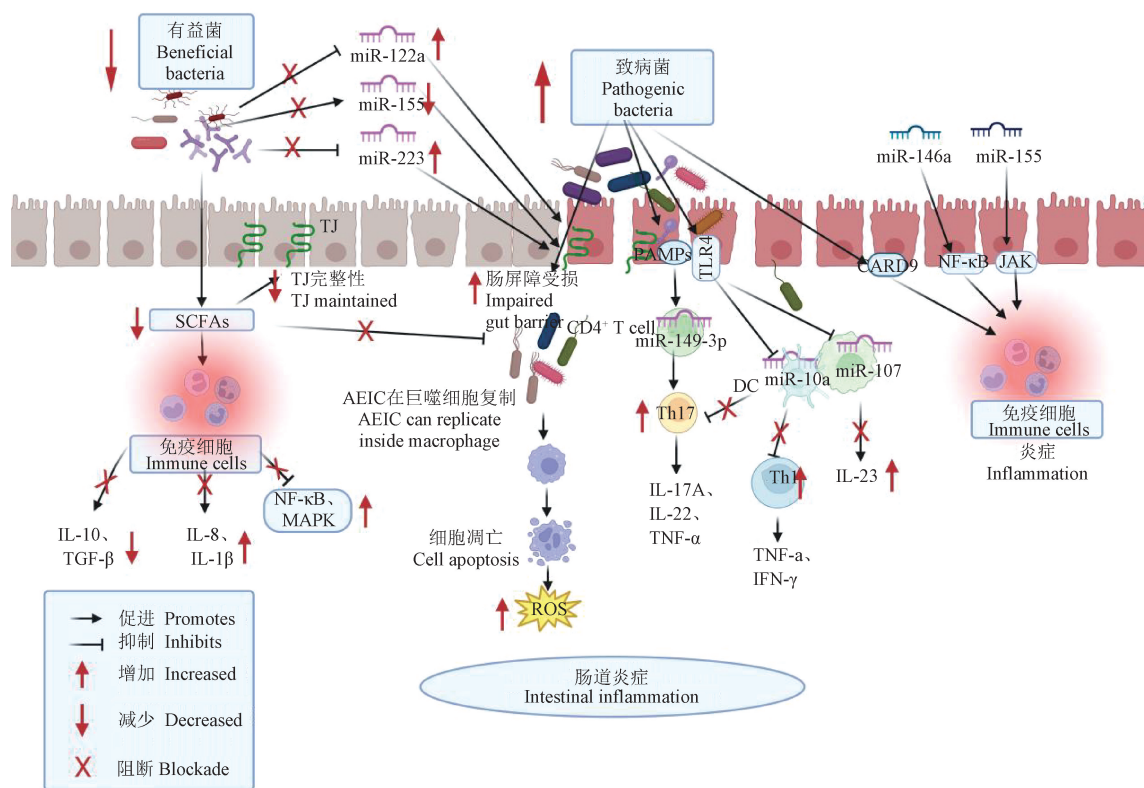


图1 炎症性肠病中微小RNA与肠道菌群的相互作用机制图

Figure 1 Interaction mechanism between microRNAs and gut microbiota in inflammatory bowel disease

GM可能通过调节宿主miRNA表达来调控基因表达。随着研究深入进展,发现miRNA可以重塑细菌感染后的机体免疫力和炎症反应。Zhou等^[82]研究发现小鼠骨髓源巨噬细胞感染李斯特菌后,miRNA表达谱鉴定出miR-155、miR-146a、miR-125a-3p/5p和miR-149在感染后显著上调。此外,Nguyen等^[83]研究表明AIEC感染改变小鼠miRNA表达和免疫反应的机制是通过激活NF-κB途径上调T细胞和IEC中miR-30c和miR-130a的水平。在临床试验中发现接受自体或异体FMT受试者移植前后粪便miRNA表达与GM组成存在显著相关性,表明FMT诱导的GM相对丰度变化改变了肠道miRNA谱^[8]。益生菌干预将参与炎症过程的部分miRNA(miR-143、miR-150、miR-155、miR-223和miR-375)恢复到正常水平,改善了炎症反应并恢复肠道稳态^[84]。由此说明,额外施加益生菌可以改善miRNA表达,调节GM,进而缓解炎症。已有研究表明益生菌对免疫反应的调节机制。大肠杆菌Nissle 1917(*Escherichia coli* Nissle 1917, EcN)用作益生菌时,对人体健康有益^[85]。体外实验表明EcN可诱导上皮细胞和免疫细胞中miR-146a的表达,增加人T84上皮细胞中内皮趋化因子配体1和IL-8的表达,增强

宿主的中性粒细胞浸润,促进抗原吞噬更有助于细菌清除^[86]。另有一项体外研究将益生菌鼠李糖乳杆菌GG(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG)添加到人源DC中,研究益生菌对免疫反应的影响。结果表明,LGG可以通过增加miR-155的水平以及降低靶向NF-κB的miR-146a的表达来调节免疫系统反应^[87]。此外,LGG可以通过抑制miR122a来影响肠道完整性,从而恢复长期摄入乙醇小鼠的occludin水平^[88]。

以上几项研究强调GM可以影响宿主的miRNA表达进而影响机体的免疫反应,可能是细菌代谢产物SCFAs发挥作用^[89]。最近的研究表明,细菌源囊泡(BMV)中miRNA的分泌是细菌和哺乳动物宿主细胞之间双向通讯的重要机制,微生物源胞外miRNA可以与宿主RNA诱导的沉默复合物结合,这意味着微生物源miRNA可作为宿主基因调节因子^[90]。Fn源BMV可改变IECs的miRNA谱,尤其是增加miR-574-5p的水平。Fn也可能通过激活TLR4/MYD88/NF-κB信号上调miR-21转录水平,从而促进CRC的发展^[91]。此外,脆弱拟杆菌依赖于METTL14介导的N6-甲基腺苷甲基化下调miR-149-3p^[92]。此外,负向调控miRNA可能影响宿主

炎症反应相关 miRNA 表达^[93],如 miR-10a 通过核苷酸结合寡聚结构域 2 抑制 Th1 和 Th17 细胞反应。

3.3 miRNA 和肠道菌群在 IBD 中相互作用

在近年来,研究 miRNA 在宿主与 GM 中的作用越来越多,旨在探索治疗各种慢性炎症性疾病的新方法^[94]。目前的研究将 miRNA 视为信号级联组件而不是发病机制的主要驱动因素。miR-187 被认为依赖 IL-10 的 miRNA,由单核细胞在脂多糖刺激激活 toll 样受体-4 产生。miR-187 表达上调抑制促炎细胞因子 TNF、IL-6 的产生,这证明 miRNA 作为调节因子由 IL-10 驱动抗炎反应^[67]。一方面,致病菌通过调节机体 miRNA 表达,导致宿主功能失调、炎症反应扩大和 IBD 症状恶化。脆弱拟杆菌源 BMV-miR-149-3p 在 IECs 与 CD4⁺ T 细胞之间发生串扰,可促进 Th 17 细胞的分化,增加 IL17A、TNF- α 表达^[92]。Fn 通过调节 miR-574-5p/CARD3 轴增强自噬,从而促进结肠炎的发生发展^[91]。另一方面,miRNA 直接或间接参与调节 GM,影响 IBD 疾病进展。丁酸梭菌源 EVs 恢复 miR-199a-3p 表达,抑制促炎性 MAPK 和 NF- κ B 信号传导。宏基因组结果显示该 EV 也缓解 DSS 小鼠的 GM 失调,显著降低致病菌大肠杆菌和福氏志贺氏菌的丰度^[95]。双歧杆菌 MIMBb75 在 miRNA 转录上以时间依赖性的方式刺激宿主基因表达的变化,可能通过增加 miR-148a,抑制肠细胞中缺氧诱导因子-2 α 的功能,从而有助于预防或减轻结肠炎^[96]。至此,可推断出 miRNA 在 GM 与宿主之间的通信中扮演着重要角色,将 miRNA 可以作为治疗工具,作用于宿主或 GM,从而使 IBD 患者受益。同样研究证实使用添加益生元或益生菌等补充剂,可有助于调节 GM 和调控 miRNA 的表达,达到改善 IBD 肠道炎症进展的目的。然而,所有这些观点都需要进一步研究论证,以便更好地将他们应用于实际。

4 结论

多项研究强调了 GM 失调在 IBD 发展中的重要作用,维持 GM 平衡的策略对该疾病的治疗和预防也十分有用,另外 miRNA 也是研究的重点,进一步促进了对疾病的理解,并为 IBD 患者的诊断和治疗带来了新的视角,但未来还需要开展更多研究,以便更好地了解 GM 与 miRNA 在 IBD 发病机制中的复杂相互作用,阐明他们在诊断和治疗中的作用,并巩固在临床实践中的应用。

参考文献:

- [1] 陈晓芳,陈钰涵,马娟. 炎症性肠病新型治疗方法的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(27): 3349-3354.
CHEN X F, CHEN Y H, MA J. Recent strides in novel treatments for inflammatory bowel disease [J]. Chin Gen Pract, 2023, 26(27): 3349-3354.
- [2] ZHAO M, GÖNCZI L, LAKATOS P L, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020 [J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(9): 1573-1587.
- [3] QUAGLIO A E V, GRILLO T G, DE OLIVEIRA E C S, et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(30): 4053-4060.
- [4] NADEEM M S, KUMAR V, AL-ABBASI F A, et al. Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 64: 51-60.
- [5] ČIPČIĆ PALJETAK H, BAREŠIĆ A, PANEK M, et al. Gut microbiota in mucosa and feces of newly diagnosed, treatment-naïve adult inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome patients [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2083419.
- [6] GUO X, HUANG C, XU J, et al. Gut microbiota is a potential biomarker in inflammatory bowel disease [J]. Front Nutr, 2021, 8: 818902.
- [7] JAMES JP, RIIS LB, MALHAM M, et al. MicroRNA biomarkers in IBD-differential diagnosis and prediction of colitis-associated cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7893.
- [8] WORTELBOER K, BAKKER G J, WINKELMEIJER M, et al. Fecal microbiota transplantation as tool to study the interrelation between microbiota composition and miRNA expression [J]. Microbiol Res, 2022, 257: 126972.
- [9] CLOONEY A G, ECKENBERGER J, LASERNA-MENDIETA E, et al. Ranking microbiome variance in inflammatory bowel disease: a large longitudinal intercontinental study [J]. Gut, 2021, 70(3): 499-510.
- [10] CAHANA I, IRAQI F A. Impact of host genetics on gut microbiome: take-home lessons from human and mouse studies [J]. Animal Model Exp Med, 2020, 3(3): 229-236.
- [11] TAN J K, MACIA L, MACKAY C R. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity [J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(2): 361-370.
- [12] 陈文轩,张哲,孙亚星,等. 短链脂肪酸在炎症性肠病中的作用研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(1): 185-188.
CHEN W X, ZHANG Z, SUN Y X, et al. Research progress of short chain fatty acids in inflammatory bowel disease [J]. Chin J Immunol, 2023, 39(1): 185-188.
- [13] GIERYNSKA M, SZULC-DABROWSKA L, STRUZIK J, et al. Integrity of the intestinal barrier: the involvement of epithelial cells and microbiota-a mutual relationship [J]. Animals, 2022, 12(2): 145.
- [14] FU Q, SONG T, MA X, et al. Research progress on the

- relationship between intestinal microecology and intestinal bowel disease [J]. *Animal Model Exp Med*, 2022, 5(4): 297–310.
- [15] SUZUKI T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients; the role of tight junctions [J]. *Nihon Chikusan Gakkaiho*, 2020, 91(1): e13357.
- [16] BARBARA G, BARBARO M R, FUSCHI D, et al. Inflammatory and microbiota-related regulation of the intestinal epithelial barrier [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 718356.
- [17] ZHANG Y, SI X, YANG L, et al. Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease [J]. *Animal Model Exp Med*, 2022, 5(4): 311–322.
- [18] PERNA A, HAY E, CONTIERI M, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC): cause or consequence of inflammation, dysbiosis, and rupture of cellular joints in patients with IBD? [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6): 5041–5049.
- [19] CAENEPEEL C, SADAT SEYED TABIB N, VIEIRA-SILVA S, et al. Review article: how the intestinal microbiota may reflect disease activity and influence therapeutic outcome in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(9): 1453–1468.
- [20] OSSA J C, HO N K, WINE E, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* blocks interferon- γ -induced signal transducer and activator of transcription (STAT)-1 in human intestinal epithelial cells [J]. *Cell Microbiol*, 2013, 15(3): 446–457.
- [21] CHARGUI A, CESARO A, MIMOUNA S, et al. Subversion of autophagy in adherent invasive *Escherichia coli*-infected neutrophils induces inflammation and cell death [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51727.
- [22] XU Z, DONG X, YANG K, et al. Association of Adherent-invasive *Escherichia coli* with severe Gut Mucosal dysbiosis in Hong Kong Chinese population with Crohn's disease [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1994833.
- [23] AN D, OH SF, OLSZAK T, et al. Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 123–133.
- [24] DING N S, MCDONALD J A K, PERDONES-MONTERO A, et al. Metabonomics and the gut microbiome associated with primary response to anti-TNF therapy in Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(8): 1090–1102.
- [25] FISCHBECK A, LEUCHT K, FREY-WAGNER I, et al. Sphingomyelin induces cathepsin D-mediated apoptosis in intestinal epithelial cells and increases inflammation in DSS colitis [J]. *Gut*, 2011, 60(1): 55–65.
- [26] QUÉVRAIN E, MAUBERT M A, MICHON C, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease [J]. *Gut*, 2016, 65(3): 415–425.
- [27] SOKOL H, PIGNEUR B, WATTERLOT L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43): 16731–16736.
- [28] ANANTHAKRISHNAN A N. Microbiome-based biomarkers for IBD [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(10): 1463–1469.
- [29] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4): 223–237.
- [30] BEHESHTI-MAAL A, SHAHROKH S, ANSARI S, et al. Gut mycobiome: the probable determinative role of fungi in IBD patients [J]. *Mycoses*, 2021, 64(5): 468–476.
- [31] SOKOL H, LEDUCQ V, ASCHARD H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD [J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1039–1048.
- [32] CZERUCKA D, RAMPAL P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(18): 2188–2203.
- [33] RODRÍGUEZ-NOGALES A, ALGIERI F, GARRIDO-MESA J, et al. Intestinal anti-inflammatory effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* in DSS-induced colitis in mice: impact on microRNAs expression and gut microbiota composition [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 61: 129–139.
- [34] ATARASHI K, TANOUE T, ANDO M, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells [J]. *Cell*, 2015, 163(2): 367–380.
- [35] LIMON J J, TANG J, LI D, et al. *Malassezia* is associated with Crohn's disease and exacerbates colitis in mouse models [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(3): 377–388.
- [36] ZHANG Y, DONG L, LIU L, et al. Recent advances of stimuli-responsive polysaccharide hydrogels in delivery systems: a review [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(21): 6300–6316.
- [37] ZHONG X, LI J, LU F, et al. Application of zebrafish in the study of the gut microbiome [J]. *Animal Model Exp Med*, 2022, 5(4): 323–336.
- [38] LIMKETKAI B N, IHEOZOR-EJIOFOR Z, GJULADIN-HELLON T, et al. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2(2): CD012839.
- [39] KAUR L, GORDON M, BAINES P A, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): CD005573.
- [40] MAR J S, NAGALINGAM N A, SONG Y, et al. Amelioration of DSS-induced murine colitis by VSL#3 supplementation is primarily associated with changes in ileal microbiota composition [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(4): 494–503.
- [41] WANG C S, LI W B, WANG H Y, et al. VSL#3 can prevent ulcerative colitis-associated carcinogenesis in mice [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(37): 4254–4262.
- [42] LIU F, LI P, CHEN M, et al. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase *Bifidobacterium* but reduce butyrate producing bacteria with adverse glycemic metabolism in healthy young population [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11789.
- [43] DOU Y, YU X, LUO Y, et al. Effect of fructooligosaccharides supplementation on the gut microbiota in human: a systematic

- review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3298.
- [44] LIAO M, ZHANG Y, QIU Y, et al. Fructooligosaccharide supplementation alleviated the pathological immune response and prevented the impairment of intestinal barrier in DSS-induced acute colitis mice [J]. *Food Funct*, 2021, 12(20): 9844–9854.
- [45] WILSON B, EYICE Ö, KOUMOUTSOS I, et al. Prebiotic galactooligosaccharide supplementation in adults with ulcerative colitis: exploring the impact on peripheral blood gene expression, gut microbiota, and clinical symptoms [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3598.
- [46] CALDEIRA L F, BORBA H H, TONIN F S, et al. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238910.
- [47] REYGNER J, CHARRUEAU C, DELANNOY J, et al. Freeze-dried fecal samples are biologically active after long-lasting storage and suited to fecal microbiota transplantation in a preclinical murine model of *Clostridioides difficile* infection [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1405–1422.
- [48] MASI L, CAPOBIANCO I, MAGRÌ C, et al. MicroRNAs as innovative biomarkers for inflammatory bowel disease and prediction of colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7991.
- [49] JUNG H, KIM J S, LEE K H, et al. Roles of microRNAs in inflammatory bowel disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(8): 2112–2123.
- [50] WU F, ZIKUSOKA M, TRINDADE A, et al. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 α [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(5): 1624–1635, e24.
- [51] WANG H, ZHANG S, YU Q, et al. Circulating microRNA223 is a new biomarker for inflammatory bowel disease [J]. *Medicine*, 2016, 95(5): e2703.
- [52] CORDES F, DEMMIG C, BOKEMEYER A, et al. MicroRNA-320a monitors intestinal disease activity in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(3): e00134.
- [53] PARASKEVI A, THEODOROPOULOS G, PAPAConstantinou I, et al. Circulating microRNA in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(9): 900–904.
- [54] KANAAN Z, RAI S N, EICHENBERGER M R, et al. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(3): 544–551.
- [55] MORILLA I, UZZAN M, LAHARIE D, et al. Colonic microRNA profiles, identified by a deep learning algorithm, that predict responses to therapy of patients with acute severe ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(5): 905–913.
- [56] HEIER C R, FIORILLO A A, CHAISSON E, et al. Identification of pathway-specific serum biomarkers of response to glucocorticoid and infliximab treatment in children with inflammatory bowel disease [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7(9): e192.
- [57] CHAPMAN C G, PEKOW J. The emerging role of miRNAs in inflammatory bowel disease: a review [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2015, 8(1): 4–22.
- [58] SANDBORN W J, GASINK C, GAO L L, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1519–1528.
- [59] OHTA M, KIHARA T, TORIUCHI K, et al. IL-6 promotes cell adhesion in human endothelial cells via microRNA-126-3p suppression [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 393(2): 112094.
- [60] SOUZA R F, CAETANO M A F, MAGALHÃES H I R, et al. Study of tumor necrosis factor receptor in the inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(18): 2733–2746.
- [61] PATHAK S, GRILLO A R, SCARPA M, et al. MiR-155 modulates the inflammatory phenotype of intestinal myofibroblasts by targeting SOCS1 in ulcerative colitis [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(5): e164.
- [62] SALAS A, HERNANDEZ-ROCHA C, DUIJVESTEN M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(6): 323–337.
- [63] MONTELEONE G, STOLFI C. Smad7 antisense oligonucleotide in Crohn's disease: a re-evaluation and explanation for the discordant results of clinical trials [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(1): 95.
- [64] TSUJIMURA N, OGINO T, HIRAKI M, et al. Super carbonate apatite-miR-497a-5p complex is a promising therapeutic option against inflammatory bowel disease [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 16(4): 618.
- [65] MOEIN S, VAGHARI-TABARI M, QUJEQ D, et al. MiRNAs and inflammatory bowel disease: an interesting new story [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3277–3293.
- [66] SURI K, BUBIER J A, WILES M V, et al. Role of microRNA in inflammatory bowel disease: clinical evidence and the development of preclinical animal models [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2204.
- [67] CASADO-BEDMAR M, VIENNOIS E. MicroRNA and gut microbiota: tiny but mighty—novel insights into their cross-talk in inflammatory bowel disease pathogenesis and therapeutics [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(6): 992–1005.
- [68] LIU S, WEINER H L. Control of the gut microbiome by fecal microRNA [J]. *Microb Cell*, 2016, 3(4): 176–177.
- [69] JOHNSTON D G W, WILLIAMS M A, THAISS C A, et al. Loss of microRNA-21 influences the gut microbiota, causing reduced susceptibility in a murine model of colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(7): 835–848.
- [70] LIU S, DA CUNHA A P, REZENDE R M, et al. The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(1): 32–43.

- [71] SONOYAMA K, OHSAKA F. Role of microRNAs in the crosstalk between the gut microbiota and intestinal immune system [J]. Biosci Microbiota Food Health, 2023, 42(4): 222–228.
- [72] JI Y, LI X, ZHU Y, et al. Faecal microRNA as a biomarker of the activity and prognosis of inflammatory bowel diseases [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(4): 2443–2450.
- [73] FENG Q, LI Y, ZHANG H, et al. Deficiency of miRNA-149-3p shaped gut microbiota and enhanced dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 30: 208–225.
- [74] ISAAC R, REIS F C G, YING W, et al. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism [J]. Cell Metab, 2021, 33(9): 1744–1762.
- [75] LEE H J. Microbial extracellular RNAs and their roles in human diseases [J]. Exp Biol Med, 2020, 245(10): 845–850.
- [76] WANI S, MAN LAW I K, POTHOUKAKIS C. Role and mechanisms of exosomal miRNAs in IBD pathophysiology [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 319(6): G646–G654.
- [77] MANZANEQUE-LÓPEZ M C, SÁNCHEZ-LÓPEZ C M, PÉREZ-BERMÚDEZ P, et al. Dietary-derived exosome-like nanoparticles as bacterial modulators; beyond microRNAs [J]. Nutrients, 2023, 15(5): 1265.
- [78] MILES D R, SHEN J, CHUANG A Y, et al. Alpha-defensin 5 expression is regulated by microRNAs in the caco-2 intestinal epithelial cell line [J]. J Inflamm Bowel Dis, 2016, 1(1): 105.
- [79] SALZMAN N H, HUNG K, HARIBHAI D, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology [J]. Nat Immunol, 2010, 11(1): 76–83.
- [80] ZHAO Y, MA T, CHEN W, et al. MicroRNA-124 promotes intestinal inflammation by targeting aryl hydrocarbon receptor in Crohn's disease [J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(6): 703–712.
- [81] DALMASSO G, NGUYEN H T, YAN Y, et al. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs [J]. PLoS One, 2011, 6(4): e19293.
- [82] ZHOU X, LI X, WU M. miRNAs reshape immunity and inflammatory responses in bacterial infection [J]. Signal Transduct Target Ther, 2018, 3: 14.
- [83] NGUYEN H T, DALMASSO G, MÜLLER S, et al. Crohn's disease-associated adherent invasive *Escherichia coli* modulate levels of microRNAs in intestinal epithelial cells to reduce autophagy [J]. Gastroenterology, 2014, 146(2): 508–519.
- [84] RODRÍGUEZ-NOGALES A, ALGIERI F, GARRIDO-MESA J, et al. The administration of *Escherichia coli* nissle 1917 ameliorates development of DSS-induced colitis in mice [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 468.
- [85] ZHOU J, LI M, CHEN Q, et al. Programmable probiotics modulate inflammation and gut microbiota for inflammatory bowel disease treatment after effective oral delivery [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3432.
- [86] SABHARWAL H, CICHON C, ÖLSCHLÄGER T A, et al. Interleukin-8, CXCL1, and microRNA miR-146a responses to probiotic *Escherichia coli* nissle 1917 and enteropathogenic *E. coli* in human intestinal epithelial T84 and monocytic THP-1 cells after apical or basolateral infection [J]. Infect Immun, 2016, 84(9): 2482–2492.
- [87] GIAHI L, AUMUELLER E, ELMADFA I, et al. Regulation of TLR4, p38 MAPkinase, IκB and miRNAs by inactivated strains of lactobacilli in human dendritic cells [J]. Benef Microbes, 2012, 3(2): 91–98.
- [88] ZHAO H, ZHAO C, DONG Y, et al. Inhibition of miR122a by *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant increases intestinal occludin expression and protects mice from alcoholic liver disease [J]. Toxicol Lett, 2015, 234(3): 194–200.
- [89] GASALY N, HERMOSO M A, GOTTELAND M. Butyrate and the fine-tuning of colonic homeostasis: implication for inflammatory bowel diseases [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3061.
- [90] STANTON B A. Extracellular vesicles and host-pathogen interactions: a review of inter-Kingdom signaling by small noncoding RNA [J]. Genes, 2021, 12(7): 1010.
- [91] WEI S, ZHANG J, WU X, et al. *Fusobacterium nucleatum* extracellular vesicles promote experimental colitis by modulating autophagy via the miR-574-5p/CARD3 axis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(1): 9–26.
- [92] CAO Y, WANG Z, YAN Y, et al. Enterotoxigenic *bacteroides fragilis* promotes intestinal inflammation and malignancy by inhibiting exosome-packaged miR-149-3p [J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1552–1566.
- [93] DAS K, RAO L V M. The role of microRNAs in inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15479.
- [94] NIKOLAIEVA N, SEVCIKOVA A, OMEKKA R, et al. Gut microbiota-MicroRNA interactions in intestinal homeostasis and cancer development [J]. Microorganisms, 2022, 11(1): 107.
- [95] MA L, LYU W, SONG Y, et al. Anti-inflammatory effect of *Clostridium butyricum*-derived extracellular vesicles in ulcerative colitis: impact on host microRNAs expressions and gut microbiome profiles [J]. Mol Nutr Food Res, 2023, 67(13): e2200884.
- [96] WEN B, TAIBI A, VILLA C R, et al. Effects of *Bifidobacterium bifidum* in mice infected with *Citrobacter rodentium* [J]. Microorganisms, 2019, 7(2): 51.