

贺昌辉,潘海迪,窦鑫,等. MicroRNA 介导 IBS-D 的机制及中医药干预研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(12): 127-135.

He CH, Pan HD, Dou X, et al. Research progress in the mechanism of microRNA regulation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and traditional Chinese medicine interventions [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(12): 127-135.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.12.015

MicroRNA 介导 IBS-D 的机制及中医药干预研究进展

贺昌辉¹, 潘海迪¹, 窦鑫¹, 梅笑¹, 邓华亮^{2*}, 王伟^{2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院消化内二科, 济南 250014)

【摘要】 腹泻型肠易激综合征 (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D) 发病率居高不下, microRNA (miRNA) 介导的肠屏障功能障碍、内脏高敏感、低度炎症、菌群失调等在发病中起重要作用。研究发现, 中医药可通过直接或间接靶向 miRNA 调控多通路、多靶点协同治疗 IBS-D。该文系统回顾梳理了 microRNA 参与 IBS-D 的发病机制及中医药干预研究进展, 并从分子生物学角度探讨了传统遗传学、表观遗传学与中医“肾”“脾”先后天相互资生的关系, 为深入发掘中医藏象理论的微观物质基础提供了借鉴与参考, 为中医药有效治疗 IBS-D 提供了新的思路与方法。

【关键词】 腹泻型肠易激综合征 (IBS-D); microRNA; 作用机制; 中医药; 研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 12-0127-09

Research progress in the mechanism of microRNA regulation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and traditional Chinese medicine interventions

HE Changhui¹, PAN Haidi¹, DOU Xin¹, MEI Xiao¹, DENG Hualiang^{2*}, WANG Wei^{2*}

(1. the First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China.

2. Second Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

【Abstract】 The incidence of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) remains high, with microRNA (miRNA)-mediated intestinal barrier dysfunction, visceral hypersensitivity, low-grade inflammation, and dysbiosis playing significant roles in its pathogenesis. Traditional Chinese medicines can treat IBS-D by directly or indirectly targeting miRNAs to regulate multiple pathways and targets in a coordinated manner. This article systematically reviews the involvement of miRNAs in the pathogenesis of IBS-D and the progress of traditional Chinese medicine

【基金项目】 国家中医药管理局科技司共建科技项目 (GZY-KJS-SD-2023-035); 山东省中医药重点学科中医脾胃病学 (鲁卫中医药科教字 [2022]4 号); 国家自然科学基金青年基金 (81904128); 山东省中医药科技面上项目 (M-2023167)。

【作者简介】 贺昌辉 (2001—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 消化系统疾病相关研究。E-mail: hechanghui_726@foxmail.com

【通信作者】 王伟 (1983—), 女, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 消化系统疾病临床及实验研究。E-mail: smiling365@163.com

邓华亮 (1971—), 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 脾胃病中西医结合诊疗与医院管理工作。

E-mail: dhl1002@sina.cn * 共同通信作者

interventions. It explores the relationship between traditional genetics, epigenetics, and the Chinese medicine concepts of ‘kidney’ and ‘spleen’ in terms of congenital and acquired interactions from a molecular biology perspective. This review thus provides a reference for exploring the micro-material basis of the ‘Zang-Xiang’ theory of traditional Chinese medicine, and offers new ideas and method for the effective treatment of IBS-D using traditional Chinese medicine.

[Keywords] diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D); miRNA; mechanism of action; traditional Chinese medicine; research progress

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

腹泻型肠易激综合征 (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D) 是肠易激综合征最常见的亚型,其发病率逐年升高,严重地影响了患者的工作生活,并带来极大的心理及经济负担^[1]。IBS-D 的发病机制可能与肠动力异常、肠屏障功能破坏、内脏高敏感、菌群失调、免疫异常、脑-肠轴紊乱等密切相关^[2]。microRNA (miRNA) 是一种小的内源性非编码 RNA,作为中间环节或伴随的分子事件,参与 IBS-D 的发生发展并在患者中异常表达^[3]。研究证实,中医药可多通路、多层次靶向 miRNA 治疗 IBS-D。现将近年来 miRNA 调控 IBS-D 的作用机制及中医药干预研究进展系统梳理并归纳如下。

1 miRNA 的结构和功能

miRNA 来源于细胞核,占人类基因组的 1%~5%。miRNA 基因被 RNA 聚合酶 II 转录成初级 miRNA (pri-miRNA),通过微处理器切割成前体 miRNA (pre-miRNA),转移到细胞质,切割成大约 22 个核苷酸长的双链成熟 miRNA 片段^[4-5]。miRNA 与 mRNA 的 3' UTR 结合,导致翻译受阻和 mRNA 降解从而在基因调控中发挥作用。miRNA 的功能参与细胞分化、生长和凋亡等多种细胞生命历程,其异常表达与代谢紊乱、癌症和自身免疫等多种疾病相关^[6]。

2 miRNA 参与 IBS-D 发病

2.1 miRNA 调控肠屏障功能

肠黏膜屏障受损是 IBS-D 发病的重要病理机制之一^[7]。多种 miRNA 参与调节紧密连接 (tight junctions, TJs) 相关蛋白的表达,并调控肠上皮屏障完整性^[8]。在 T84 细胞中,过表达 miR-125b-5p 和 miR-16,直接作用于扣带蛋白 (cingulin, CGN) 和闭锁蛋白 2 (claudin 2, CLDN2) 的 3' UTR,使其表达水平降低^[9]。在采用 4% 乙酸建立的 IBS-D 大鼠模型远端结肠中 miR-144 显著上调,并介导闭合蛋白 (occludin, OCLN) 和闭锁小带蛋白 1 (zonula occludens protein 1, ZO-1) 的低表达^[10]。miR-29a 升

高,可抑制谷氨酰胺连接酶 (glutamine synthetase, GLUL)、水通道蛋白 (aquaporins, AQP) 表达,增加肠黏膜通透性^[11]。沉默或敲除 miR-29b-3p 可增加 TNF 受体相关因子 3 (TNF receptor-associated factor, TRAF3) 表达,从而抑制核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)/肌球蛋白轻链激酶 (myosin light chain kinase, MLCK) 通路,恢复连接黏附分子 (junctional adhesion molecule, JAM)、claudin-1 和 occludin 蛋白水平,修复肠屏障^[12]。在 miR-10b 敲除小鼠中,注射 miR-10b-5p 模拟物可降低肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 水平,恢复 ZO-1 表达维持上皮屏障完整性^[13]。miR-16 在 IBS-D 小鼠结直肠组织及脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 暴露的肠上皮细胞中水平降低,其过表达可抑制 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 信号通路激活与 X 特异性失活转录本 (X-inactive specific transcript, XIST) 表达,逆转肠上皮细胞失活,提高 occludin 和 ZO-1 的水平^[14]。IBS-D 患者血清外泌体可上调 miR-148b-5p 抑制 G 蛋白信号传导蛋白 (G protein signaling-2, RGS2) 表达,增高肠上皮通透性^[15]。在 44 个 IBS 患者乙状结肠活检样本中发现,miR-219a-5p 水平显著降低,实验研究证明,miR-219a-5p 抑制剂可增加 ZO-1 表达,降低 NCM460 细胞中 E-钙黏蛋白 (E-cadherin, CDH1) 含量,影响透膜电阻,增加肠上皮通透性从而改善结肠屏障功能^[16]。

2.2 miRNA 调控内脏高敏

内脏高敏感,即内脏组织对各种刺激的痛阈值下降,结肠及躯体出现痛觉过敏,是 IBS-D 发病核心机制之一^[17]。血清素 (serotonin, 5-HT)、5-HT 受体 (5-hydroxytryptamine receptor, 5-HT₁)、5-HT 转运蛋白 (sodium-dependent serotonin transporter, SERT)、瞬时点位香草酸受体 1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1) 等是主要研究靶点,可与肠道神经元及多种细胞受体相互

作用,激活疼痛传导^[18]。miR-16、miR-24、miR-103、miR-199a、miR-200a 等可通过靶向 5-HTR、SERT、TRPV1、大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CNR1) 等靶点,间接调控内脏敏感性和疼痛反应^[19]。在 IBS 患者的结肠组织中 miRNA-29 显著上调,采用生物信息学分析、荧光素酶检测及体外实验验证发现,miRNA-29a 可以直接靶向 HTR7 的 3' UTR 并调节其表达水平。进一步研究表明,在回避应激(water avoidance stress, WAS)诱导的 IBS 小鼠中,敲除 miR-29a 可导致 HTR7 过表达,并显著降低腹部回缩反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)评分,减轻小鼠的内脏高敏^[20]。CircKen9 通过 miR-124-3p 在脊髓背角神经元中抑制其靶标信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3),从而降低 N-乙基马来酰亚胺敏感因子(N-ethylmaleimide sensitive fusion protein, NSF)、谷氨酸受体 2 (glutamate receptor 2, GluR2) 表达,最终缓解内脏高敏^[21]。在新生儿母子分离建立的 IBS-D 大鼠模型中,miR-485 表达显著下调,且能够直接作用于酸敏感离子通道 1 (acid-sensing ion channel 1, ASIC1) 基因的 3' UTR 区域,其上调可显著抑制脊髓背角的 ASIC1 表达和突触传递,减轻大鼠肠道疼痛^[22]。miR-495 可靶向 cAMP 依赖性蛋白激酶抑制剂 β (cAMP-dependent protein kinase inhibitor beta, PKIB) 来减少蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 磷酸化,从而抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT 信号通路,降低 IBS-D 小鼠内脏敏感性^[23]。

2.3 miRNA 调控肠道炎症

肠道低度炎症参与 IBS-D 发病,通过外周血及肠黏膜中的细胞中因子的变化,促进炎症介质释放,导致肠黏膜屏障功能障碍和通透性增加,引起内脏高敏感,诱发腹痛、腹泻等症状^[24]。miR-16 抑制 TLR4/NF- κ B 通路,减少白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-1 β , IL-6) 水平,抑制肠上皮细胞凋亡,减轻肠道炎症^[14]。miR-181c-5p 在 IBS 中表达降低,可通过沉默白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α),降低炎症因子 TNF- α 、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 和 IL-6 的水平,缓解肠道炎症^[25]。miR-490-5p 在 IBS 患者中表达上调,其减少可增加肥大细胞类胰蛋白酶(mast cell tryptase, MCT)和蛋白激活酶受体 2 (proteinase-activated receptor 2, PAR-2) mRNA 水

平,减少肥大细胞增殖并促进其凋亡^[26]。感染后肠易激综合征(PI-IBS)患者结肠黏膜组织中 miR-510 降低,且与 TNF- α 水平呈负相关,抑制 miR-510 可上调过氧化还原蛋白 1 (peroxiredoxin 1, PRDX1),激活炎症信号通路(如 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)),加剧 Caco-2 细胞中 LPS 诱导的炎症反应^[27]。

2.4 miRNA 调控肠道菌群

肠道菌群失衡是 IBS-D 重要致病因素,患者与健康对照组在特定细菌属的丰度上存在显著差异^[28-29]。宿主 miRNA 通过调节肠道细菌基因的表达和生长,维持肠道微生物群种的多样性,调节生态平衡,实现肠道内环境稳态。IBS-D 患者的血清 miR-199b 表达降低,且与肠菌群计数呈负相关^[30]。IBS-D 患者回肠内血清 miR-143-5p 与双歧杆菌(*Bifidobacterium*)水平呈负相关,血清 miR-29a 及 miR-143-5p 水平与乳杆菌(*Lactobacillus*)呈负相关,而 miR-143-5p 水平与肠杆菌(*Enterobacter*)呈正相关^[31]。

综上所述,miRNA 可通调控肠屏障功能、内脏高敏、肠道炎症、肠道菌群多个机制参与 IBS-D 发病。详见表 1、图 1。

3 中医药对 IBS-D 相关 miRNA 的调控

3.1 中药单体/化合物

白术内酯 I (atractylenolide I, ATL-I) 是从中药白术中提取的主要生物活性成分。ATL-I 通过抑制 miR-34a-5p,间接降低乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase-A, LDHA) 水平,改善葡萄糖代谢,减轻氧化应激导致的结肠黏膜上皮细胞功能障碍^[32]。芍药苷(*Paeoniflorin*)是一种从白芍中提取的一种单萜糖苷类化合物,具有抗肿瘤、免疫调节、镇痛、抗炎等作用^[33]。芍药苷可通过下调 miR-29a 表达,抑制 NLRP3 炎性小体通路异常激活,减轻炎症反应,修复肠上皮屏障损伤^[34]。芹菜素(*Apigenin*)是多种中药的有效成分,具有抗氧化、抗炎、抗癌等作用,可通过增加 miR-148b-3p 靶向自噬相关蛋白 14 (autophagy-related 14, ATG14),并以剂量依赖方式降低患者血清外泌体(IBS-exos)对 Caco-2 细胞自噬的抑制作用^[35]。探索中药单体或化合物靶向 miRNA 治疗 IBS-D,为揭示中药微观机制开辟了新道路,从分子层面的研究为传统中医药理论提供了现代科学的解释(表 2)。

表 1 miRNA 参与 IBS-D 发病的机制

Table 1 Mechanism of miRNA involvement in the pathogenesis of IBS-D

作用机制 Mechanism	微小 RNA miRNA	靶点/通路 Target/pathway
肠屏障 Intestinal barrier	miR-10	TNF-α ↓; ZO-1 ↑
	miR-16	CGN, CLDN2, TLR4, XIST ↓
	miR-29	GLUL, AQP _s , TRAF3 ↓; NF-κB/MLCK ↑
	miR-125b-5p	CGN, CLDN2 ↓
	miR-144	OCLN, ZO-1 ↓
	miR-148b-5p	RGS2 ↓
	miR-219a-5p	ZO-1, CDH1 ↓
内脏高敏感 Visceral hypersensitivity	miR-16	5-HT ₄ ↓
	miR-24	SERT ↓
	miR-29a	5-HT ₇ ↓
	miR-103	5-HT ₄ ↓
	miR-124-3p	STAT3 ↓
	miR-199a	TRPV1 ↓
	miR-200a	CNR1/SERT ↓
	miR-485	ASIC1 ↓
	miR-495	PKIB ↓
肠道炎症 Intestinal inflammation	miR-16	TLR4/NF-κB ↓
	miR-181c-5p	IL-1α ↓
	miR-490-5p	MCT, PAR-2 ↓
		肥大细胞增殖 ↑、肥大细胞凋亡 ↓ Mast cell proliferation ↑, mast cell apoptosis ↓
肠道菌群 Intestinal flora	miR-510	PRDX1 ↓
	miR-29a	乳杆菌计数 ↓ <i>Lactobacillus</i> count ↓
	miR-143-5p	双歧杆菌、肠杆菌 ↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterobacter</i> ↓
	miR-199b	肠菌群计数 ↓ <i>Colonic flora</i> count ↓

3.2 中药复方

源于《景岳全书》的痛泻要方,旨在疏肝健脾止泻,可通过调节内脏高敏感、脑肠轴、机体免疫等多途径治疗 IBS-D^[36]。在内脏高敏大鼠模型中,痛泻药方可明显降低 miR-130b、miR-29a、miR-132、miR-21 和 miR-375 的水平,提高 miR-24、miR-31a、miR-192、miR-221 和 miR-223 表达^[37]。痛泻要方还可下调 IBS-D 大鼠模型 miR-199a-3p、miR-199a-5p、TRPV1 表达,通过抑制 miR-199a/TRPV1 信号通路降低内脏高敏感^[38]。袁氏扶脾清化方(仙鹤草 20 g、炒白术 10 g、粉葛根 15 g、木瓜 10 g、防风 10 g、柴胡 6 g)可提高 miR-199a 的表达,增加 claudin-1 和 AQP3 的水平,同时降低血清和结肠黏膜中干扰素-γ(interferon gamma, IFN-γ)、IL-1β 水平,减少 TLR4、NF-κB p65、TRPV1 蛋白表达,减轻肠道炎症,降低黏膜通透性,减轻内脏高敏感^[39]。肠激安方(茯苓 20 g、甘草 6 g、陈皮 5 g、石榴皮 30 g、黄连 5 g、白芍 15 g、土白术 15 g、枳壳 10 g、延胡索 10 g、乌梅 15 g、防风 15 g、柴胡 10 g、黄芪 15 g)能够降低

IBS-D 大鼠结肠组织中 miR-29a 及血清中二胺氧化酶(D-amino-acid oxidase, DAO)和 D-乳酸(D-lactic acidosis, D-LA)含量,改善 AWR 内脏敏感性评分,恢复肠黏膜功能^[40]。逍遥煎剂(炒白芍 10 g、建曲 10 g、薄荷 12 g、艾叶 6 g、炒白术 10 g、柴胡 10 g)可通过下调结肠内 miR-16 表达,提高 SERT、5-HT₄R 含量,降低 5-HT₃R、色氨酸羟化酶 1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)含量,降缓解内脏高敏^[41]。健脾合剂(党参 5 g、炒白术 5 g、茯苓 5 g、炙甘草 5 g、炒陈皮 5 g、炒山药 5 g)可增加 IBS-D 大鼠结肠黏膜中 miR-219a-5p 和 miR-338-3p 的水平,改善大便 Bristol 评分,提高内脏疼痛阈值,降低肠道通透性和内脏敏感性,从而有效改善 IBS-D 症状^[42](表 3)。

3.3 针灸

针刺、电针、脐灸、艾灸等作为传统的中医外治法,广泛应用于 IBS-D 治疗中且临床疗效显著^[43](表 4)。研究表明,艾灸“上巨虚”“天枢”穴后可上调 miR-345-3p、miR-216a-5p 表达,下调 miR-24 表达,抑制 NF-κB 介导的炎症反应,同时促进 SERT 的

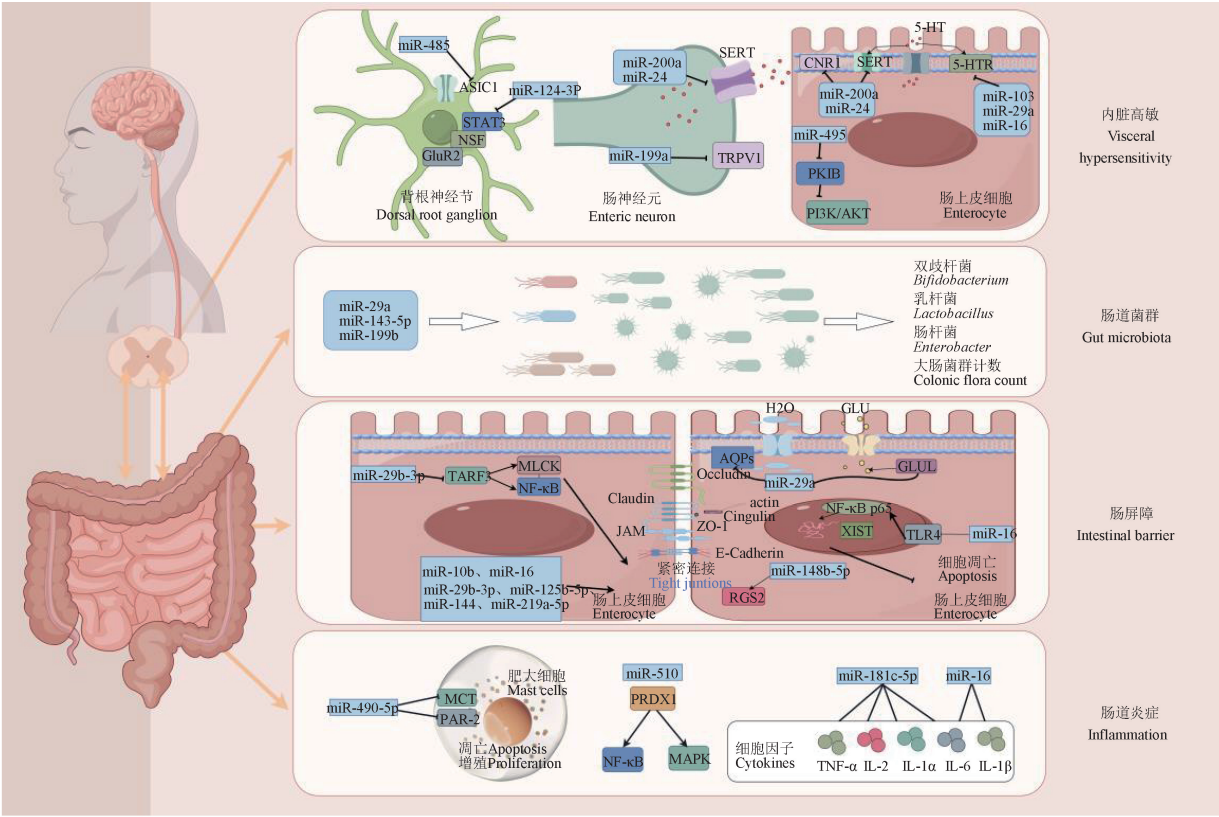


图 1 miRNA 参与 IBS-D 发病的机制(本图由 Figdraw 绘制)

Figure 1 Mechanism of miRNA involvement in the pathogenesis of IBS-D(By Figdraw)

表 2 中药单体/化合物对 IBS-D 相关 miRNA 的调控

Table 2 Regulation of IBS-D-related miRNAs by traditional Chinese medicine monomers/compounds

单体/化合物 Monomers/Compounds	微小 RNA miRNA	靶点或通路 Target/pathway
白术内酯 I Atractylenolide I	miR-34a-5p ↓	LDHA ↓
芍药苷 Paeoniflorin	miR-29a ↓	NLRP3 通路 ↓ NLRP3 pathway ↓
芹菜素 Apigenin	miR-148b-3p ↑	ATG14 ↑

表 3 中药复方对 IBS-D 相关 miRNA 的调控

Table 3 Regulation of IBS-D-related miRNAs by traditional Chinese medicine formulations

中药复方 Herbal compound	微小 RNA miRNA	靶点/通路 Target/pathway
痛泻要方 Tongxie yaofang	miR-130b, miR-29a, miR-132, miR-21, miR-375, miR-199a-3p, miR-199a-5p ↓ miR-24, miR-31a, miR-192, miR-221, miR-223 ↑	TRPV1 ↓
袁氏扶脾清化方 Yuanshi-Fupiqinghua Formula	miR-199a ↑	TLR4, NF-κB p65, TRPV1 ↓ ; claudin-1, AQP3 ↑
肠激安方 Changji'an Formula	miR-29a ↓	DAO, D-LA ↓
逍遥煎剂 Xiaoyao Decoction	miR-16 ↓	SERT, 5-HT4R ↑ ; 5-HT3R, TPH1 ↓
健脾合剂 Jianpi Mixture	miR-219a-5p, miR-338-3p ↑	/

表 4 针灸对 IBS-D 相关 miRNA 的调控
Table 4 Regulation of IBS-D-related miRNAs by Acupuncture

穴位/灸法 Acupoints/Moxibustion	微小 RNA miRNA	靶点/通路 Target/pathway
上巨虚 Shangjuxu (ST37)	miR-345-3p、miR-216a-5p ↑ ; miR-24 ↓	NF-κB ↓ ; SERT ↑
天枢 Tianshu (ST25)		
天枢 Tianshu (ST25)		
足三里 Zusanli (ST36)	miR-22-5p、miR-149-5p ↓	ZO-1、claudin-1、occludin ↑
太冲 Taichong (LR 3)		
隔药脐灸 Moxibustion on umbilical region with medicine separation	hsa-let-7b-5p、miR-19b-3p、miR-20a-5p ↑	/

产生,减少异常升高的 5-HT 与 5-HT4R 结合,降低肠道痛觉传入神经的兴奋性,减轻腹痛、腹泻等不适症状^[44-45]。电针“天枢”“足三里”“太冲”穴可降低 IBS-D 大鼠腹膜源肥大细胞外泌体中 miR-22-5p 和 miR-149-5p 含量,通过转染在人结肠腺癌细胞 (Caco-2) 中过表达 miR-22-5p 和 miR-149-5p,可减少肠黏膜机械屏障 ZO-1、Claudin-1、Occludin 蛋白表达^[46]。通过系统比较 IBS-D 患者治疗前与健康志愿者 miRNA 差异表达谱,发现 IBS-D 患者 hsa-let-7b-5p、hsamiR-19b-3p、hsa-miR-20a-5p 表达下调,隔药脐灸(白术、茯苓、丁香、芍药、五倍子、冰片等)治疗后逆转了这种变化,说明此 3 种 miRNA 是其治疗的潜在靶点,但具体机制尚未验证^[47]。

综上所述,中药单体/化合物、中药复方、针灸可通过直接或间接调控在 IBS-D 中异常表达的几种 miRNA 如 miR-16、miR-29、miR-199 等,继而从多种途径影响 IBS-D 病理进展,通过修复肠黏膜屏障、减轻肠道炎症、降低内脏高敏等途径,发挥治疗 IBS-D 作用。

4 讨论与展望

IBS-D 在属于中医“泄泻”“腹痛”范畴,先天禀赋不足或后天失养,情志失调、饮食不节、感受外邪等是主要病因,病位在肠,涉及肝肾,脾虚湿盛为主要病机^[48]。《黄帝内经·素问》曰“脾脏者,土也,孤脏以灌四旁着也”脾为后天之本,五脏气机之“枢纽”;肾为先天之本,寓一身元阴元阳。然中医之“脾”“肾”的概念均较为宽泛。脾藏意、为五脏使、主卫外、统运化等生理,涉及了现代医学的消化、神经、免疫、内分泌等多系统功能;而“肾-精-髓-骨”理论体系,则涉及了生殖、运动、神经、内分泌、泌尿

等系统功能。肾封藏先后天之精,先天之精依赖于脾胃运化水谷之精的充养。先天生殖之精禀受于父母,与个体生长发育、生殖繁衍密切相关,涵盖了控制生物性状基本遗传单位——基因的功能,与传统遗传学相通;后天脏腑之精源于水谷精微,易受环境、饮食影响,本质主要体现为水、电解质、维生素、葡萄糖、氨基酸、脂肪酸等生物小分子,参与人体新陈代谢及生长发育,与表观遗传学相似。miRNA 受表观遗传学调控,在 DNA 序列不变的情况下表型或基因表达变化,受环境、营养等后天因素影响,具有可逆性、可遗传性、可调节性的特点,印证了“先天促后天,后天养先天”的理论。基于此,本文从分子生物学角度出发,系统回顾并梳理了不同 miRNA 在 IBS-D 发病中的多重作用机制、中医药靶向 miRNA 发挥治疗作用的研究进展,为探索中医藏象理论的微观物质基础以及中医药治疗 IBS-D 提供了新的思路与方法。

然而,在文献梳理过程中,也发现了目前研究存在不足:(1)miRNA 在不同疾病中的差异化表达,缺乏 IBS-D 中准确性强、灵敏度高的诊断标志物;(2)中医药调控 miRNA 治疗 IBS-D 主要潜在的药物靶点尚待挖掘;(3)不同中医证型的 IBS-D 是否存在 miRNA 特异性表达仍需进一步研究。后期我们将深入探索中医藏象理论指导下的 IBS-D 的发病机制,为寻找新的经方作用通路和治疗靶点,进一步优化诊疗方案及中西医有机结合治疗 IBS-D 奠定基础。

参考文献:

[1] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组,中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020 年中国肠易激综合征

- 专家共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2020, 40 (12): 803-818.
- STUDY GROUP OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS, STUDY GROUP OF GASTROINTESTINAL MOTILITY, CHINESE SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY. Chinese expert consensus of irritable bowel syndrome in 2020 [J]. Chin J Dig, 2020, 40(12): 803-818.
- [2] FORD A C, SPERBER A D, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome [J]. Lancet, 2020, 396 (10263): 1675-1688.
- [3] MAHURKAR-JOSHI S, CHANG L. Epigenetic mechanisms in irritable bowel syndrome [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 805.
- [4] LEE S. Cardiovascular disease and miRNAs: Possible oxidative stress-regulating roles of miRNAs [J]. Antioxidants, 2024, 13 (6): 656.
- [5] 杨斯棋, 邹亲玲, 金明. miRNAs 对消化系统肿瘤肝转移影响的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 118-125.
- YANG S Q, ZOU Q L, JIN M. Research progress on the effect of miRNAs on liver metastasis of digestive system tumors [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 118-125.
- [6] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626.
- [7] JOHNBRITTO J S, DI CIAULA A, NOTO A, et al. Gender-specific insights into the irritable bowel syndrome pathophysiology. Focus on gut dysbiosis and permeability [J]. Eur J Intern Med, 2024, 125: 10-18.
- [8] 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 Y J, 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.
- [9] MARTÍNEZ C, RODIÑO-JANEIRO B K, 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.
- [10] HOU Q, HUANG Y, WANG Y, et al. *Lactobacillus casei* LC01 regulates intestinal epithelial permeability through miR-144 targeting of OCLN and ZO1 [J]. J Microbiol Biotechnol, 2020, 30(10): 1480-1487.
- [11] CHAO G, WANG Y, ZHANG S, et al. MicroRNA-29a increased the intestinal membrane permeability of colonic epithelial cells in irritable bowel syndrome rats [J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85828-85837.
- [12] WANG Y, KE W, GAN J, et al. MicroRNA-29b-3p promotes intestinal permeability in IBS-D *via* targeting TRAF3 to regulate the NF- κ B-MLCK signaling pathway [J]. PLoS One, 2023, 18 (7): e0287597.
- [13] ZOGG H, SINGH R, HA S E, et al. MiR-10b-5p rescues leaky gut linked with gastrointestinal dysmotility and diabetes [J]. United European Gastroenterol J, 2023, 11(8): 750-766.
- [14] XI M, ZHAO P, LI F, et al. MicroRNA-16 inhibits the TLR4/NF- κ B pathway and maintains tight junction integrity in irritable bowel syndrome with diarrhea [J]. J Biol Chem, 2022, 298 (11): 102461.
- [15] XING Y, XUE S, WU J, et al. Serum exosomes derived from irritable bowel syndrome patient increase cell permeability *via* regulating miR-148b-5p/RGS2 signaling in human colonic epithelium cells [J]. Gastroenterol Res Pract, 2021, 2021: 6655900.
- [16] MAHURKAR-JOSHI S, RANKIN C R, VIDELOCK E J, 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.
- [17] CHANG X, ZHANG H, CHEN S. Neural circuits regulating visceral pain [J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 457.
- [18] GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ A, MARICHAL-CANCINO B A, MAASSENVANDEBRINK A, et al. Serotonergic modulation of neurovascular transmission: a focus on prejunctional 5-HT receptors/mechanisms [J]. Biomedicines, 2023, 11 (7): 1864.
- [19] SINGH R, ZOGG H, RO S. Role of microRNAs in disorders of gut-brain interactions: clinical insights and therapeutic alternatives [J]. J Pers Med, 2021, 11(10): 1021.
- [20] 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.
- [21] CHEN Z, LIU Y, WU X, et al. Spinal CircKenk9 regulates chronic visceral hypersensitivity of irritable bowel syndrome [J]. J Pain, 2023, 24(3): 463-477.
- [22] XU X, LI Y C, WU Y Y, et al. Upregulation of spinal ASIC1 by miR-485 mediates enterodynia in adult offspring rats with prenatal maternal stress [J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(2): 244-255.
- [23] 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.
- [24] GÜVEN İ E, BAŞPINAR B, ATALAY R. Relationship between systemic immune-inflammation index and irritable bowel syndrome [J]. Turk J Gastroenterol, 2022, 33(1): 30-34.
- [25] JI L J, 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.
- [26] REN H X, ZHANG F C, LUO H S, et al. Role of mast cell-miR-490-5p in irritable bowel syndrome [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(1): 93-102.
- [27] ZHANG Y, WU X, WU J, et al. Decreased expression of microRNA-510 in intestinal tissue contributes to post-infectious

- irritable bowel syndrome *via* targeting PRDX1 [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(12): 7385-7397.
- [28] SINGH P, LEMBO A. Emerging role of the gut microbiome in irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2021, 50(3): 523-545.
- [29] SABO C M, DUMITRASCU D L. Microbiota and the irritable bowel syndrome [J]. Minerva Gastroenterol, 2021, 67(4): 377-384.
- [30] MANSOUR M A, SABBAH N A, MANSOUR S A, et al. MicroRNA-199b expression level and coliform count in irritable bowel syndrome [J]. IUBMB Life, 2016, 68(5): 335-342.
- [31] 黄露, 丁莉. 不同类型肠易激综合征患者肠道菌群与血清微小 RNA 的关系 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(4): 454-457.
- HUANG X, DING L. Relationship between intestinal microecology and serum microRNA in different types of irritable bowel syndrome [J]. Chin J Microecol, 2023, 35(4): 454-457.
- [32] XU R, LIU X, TIAN M, et al. *Atractylodes*-I overcomes the oxidative stress-induced colonic mucosal epithelial cells dysfunction to prevent irritable bowel syndrome *Via* modulating the miR-34a-5p-LDHA signaling pathway [J]. Curr Mol Med, 2023, 23(8): 825-833.
- [33] 刘平, 赵俊超, 李日光. 芍药苷药理作用及其机制研究进展 [J]. 中医药导报, 2023, 29(8): 84-88.
- LIU P, ZHAO J C, LI R G. Research progress on pharmacological action and mechanism of paeoniflorin [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 29(8): 84-88.
- [34] KE W, WANG Y, HUANG S, et al. Paeoniflorin alleviates inflammatory response in IBS-D mouse model *via* downregulation of the NLRP3 inflammasome pathway with involvement of miR-29a [J]. Heliyon, 2022, 8(12): e12312.
- [35] FU R, LIU S, ZHU M, et al. Apigenin reduces the suppressive effect of exosomes derived from irritable bowel syndrome patients on the autophagy of human colon epithelial cells by promoting ATG14 [J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1): 95.
- [36] 方慧, 刘俊宏, 王森蕾, 等. 痛泻要方治疗肠易激综合征的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(12): 2128-2132.
- FANG H, LIU J H, WANG M L, et al. Research progress in the treatment of irritable bowel syndrome with Tongxie Yaofang [J]. J Basic Chin Med, 2023, 29(12): 2128-2132.
- [37] CHAO G, WANG Y, YE F, et al. Regulation of colonic mucosal microRNA expression *via* multiple targets in visceral hypersensitivity rats by Tongxieyaofang [J]. Yonsei Med J, 2018, 59(8): 945-950.
- [38] 何毓玺, 唐昭容, 吴玥, 等. 痛泻要方通过 miR-199/TRPV1 信号通路改善腹泻型肠易激综合征大鼠内脏高敏感 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(4): 687-691, 718.
- HE Y X, TANG S R, WU Y, et al. Tongxie Yaofang improves visceral hypersensitivity in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome through MiR-199a/TRPV1 signaling pathway [J]. World J Integr Tradit West Med, 2023, 18(4): 687-691, 718.
- [39] 翟金海, 陈兰, 徐速. 袁氏扶脾清化方通过调节 miR-199a/TLR4/NF- κ B 信号通路治疗腹泻型肠易激综合征的机制研究 [J]. 中药材, 2022, 45(11): 2743-2748.
- ZHAI J H, CHEN L, XU S. Study on the mechanism of Yuan's fupi Qinghua formula in treating diarrhea irritable bowel syndrome by regulating miR-199a/TLR4/NF- κ B signal pathway [J]. J Chin Med Mater, 2022, 45(11): 2743-2748.
- [40] 祝赫, 石玉莹, 吴映秀, 等. 肠激安方对 IBS-D 模型大鼠脾虚泄泻及 miRNA-29a 表达的影响 [J]. 环球中医药, 2020, 13(8): 1309-1315.
- ZHU H, SHI Y Y, WU Y X, et al. Effects of Changji'an formula on diarrhea due to spleen deficiency and expression level of miRNA-29a in model rats with IBS-D [J]. Glob Tradit Chin Med, 2020, 13(8): 1309-1315.
- [41] 孙安. 基于 miR-16 调控 5-HT 信号系统探讨逍遥煎剂治疗 IBS-D 大鼠的作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- SUN A. Based on the 5-HT signaling system regulated by miR-16, the mechanism of Xiaoyao Decoction in treating IBS-D rats was discussed [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2022.
- [42] 丁短月, 王萌, 杨欣, 等. 健脾合剂调控 miRNA-219a-5p、miRNA-338-3p 干预 IBS-D 大鼠的作用机制研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(3): 1102-1110.
- DING H Y, WANG M, YANG X, et al. Study on the mechanism of Jianpi mixture interfering with IBS-D rats by regulating miRNA-219a-5p and miRNA-338-3p [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(3): 1102-1110.
- [43] WANG Z, XU M, SHI Z, et al. Mild moxibustion for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea (IBS-D): a randomized controlled trial [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 115064.
- [44] 邹玲, 阮静茹, 陈进雨, 等. 艾灸通过调节腹泻型肠易激综合征大鼠结肠组织 miR-345-3p/miR-216a-5p 表达抑制炎症反应 [J]. 针刺研究, 2023, 48(3): 226-232.
- ZOU L, RUAN J R, CHEN J Y, et al. Moxibustion relieves colonic inflammation by up-regulating expression of miR-345-3p/miR-216a-5p and down-regulating NF- κ B p65 in colonic tissue of rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. Acupunct Res, 2023, 48(3): 226-232.
- [45] 廖路敏, 王娇娇, 储浩然, 等. 艾灸干预腹泻型肠易激综合征大鼠 miR-24/SERT/5-HT 通路改善内脏高敏感状态实验观察 [J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(5): 59-66.
- LIAO L M, WANG J J, CHU H R, et al. Experimental observation on moxibustion intervening miR-24/SERT/5-HT pathway to improve visceral hypersensitivity in diarrhea irritable bowel syndrome rats [J]. J Anhui Univ Chin Med, 2022, 41(5): 59-66.
- [46] 王楷. 电针调节肥大细胞源性外泌体 microRNA 改善 IBS-D 大鼠肠上皮屏障的机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- WANG K. Study on the mechanism of electroacupuncture

regulating mast cell-derived exosome microRNA to improve intestinal epithelial barrier in IBS-D rats [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2023.

[47] 周悦, 马玉宁, 李姝婧, 等. 隔药灸脐法对腹泻型肠易激综合征患者 microRNA 的表达调控作用 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2688-2693.

ZHOU Y, MA Y N, LI S J, et al. Regulation effect of moxibustion on umbilical region with medicine separation on microrna expression in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(5): 2688-2693.

[48] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(18): 1614-1620.

SPLEEN AND STOMACH DISEASE BRANCH OF THE CHINESE ASSOCIATION OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. Consensus opinion of Chinese medicine diagnosis and treatment experts on irritable bowel syndrome (2017) [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(18): 1614-1620.

[收稿日期] 2024-07-30

编者·读者·作者

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与比较医学相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究进展、继续教育、设施设备、3R 等。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgswydw.cnjournals.com>

期待您的来稿!