

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.010

肠易激综合征患者血清 miR-219a-5p 和 miR-338-3p
水平与肠道微生物及炎症因子水平的关系*李宗川¹, 杨年安², 吴明亚¹, 周发为^{1△}

湖北民族大学附属民大医院:1. 医学检验科;2. 风湿免疫实验室, 湖北恩施 445000

摘要:目的 探讨肠易激综合征(IBS)患者血清微小 RNA-219a-5p(miR-219a-5p)和微小 RNA-338-3p(miR-338-3p)水平与肠道微生物及炎症因子水平的关系。方法 选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月湖北民族大学附属民大医院收治的 90 例 IBS 患者作为观察组,另选取同期在该院体检的 90 例健康者作为对照组。比较两组血清 miR-219a-5p 和 miR-338-3p 水平、肠道微生物数量及炎症因子[高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10]水平。采用 Pearson 相关分析 IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平与肠道微生物数量、炎症因子水平及 Chao 1 指数的相关性。结果 观察组血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平及 Chao 1 指数明显低于对照组($P < 0.05$)。观察组双歧杆菌、乳酸杆菌数量低于对照组,大肠埃希菌、链球菌数量高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 水平及 WBC 高于对照组,IL-10 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平与双歧杆菌、乳酸杆菌数量及 IL-10 水平均呈正相关($P < 0.05$),与大肠埃希菌、链球菌数量及 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 、WBC 及 Chao 1 指数均呈负相关($P < 0.05$)。结论 IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平与肠道微生物数量及炎症因子水平有相关性,可能成为 IBS 诊断和治疗的血清指标。

关键词:肠易激综合征; 微小 RNA-219a-5p; 微小 RNA-338-3p; 肠道微生物; 炎症因子

中图法分类号:R574;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)23-3480-05

Relationship of serum miR-219a-5p and miR-338-3p level with intestinal microbiota
and inflammatory factors level in patients with irritable bowel syndromes*LI Zongchuan¹, YANG Nianan², WU Mingya¹, ZHOU Fawei^{1△}1. Department of Medical Laboratory; 2. Rheumatology and Immunology Laboratory, Affiliated
Minda Hospital of Hubei University for Nationalities, Enshi, Hubei 445000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum microRNA-219a-5p (miR-219a-5p) and microRNA-338-3p (miR-338-3p) level with intestinal microbiota and inflammatory factors level in patients with irritable bowel syndrome (IBS) and gut microbiota and inflammatory factors. **Methods** From October 2019 to October 2022, 90 IBS patients diagnosed and treated in the Affiliated Minda Hospital of Hubei University for Nationalities were regarded as the observation group, 90 healthy individuals who underwent health checks in the hospital were regarded as the control group. The levels of serum miR-219a-5p and miR-338-3p, the number of intestinal microbiota and inflammatory factors, including high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), white blood cell count (WBC), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-1 α , IL-1 β and IL-10 in the two groups were compared. Pearson's correlation was used to analyze the correlation of serum miR-219a-5p and miR-338-3p levels with the number of intestinal microbiota, the levels of inflammatory factors and Chao 1 index. **Results** The serum levels of miR-219a-5p and miR-338-3p and Chao 1 index in the observation group were obviously lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of Bifidobacterium and Lactobacillus in the feces of IBS patients in the observation group were lower than those in the control group, while the levels of Escherichia coli and Streptococcus were higher than those in the control group, with statis-

* 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2023Q126)。

作者简介:李宗川,男,主管技师,主要从事分子生物学方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 741768914@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241101.1125.010.html>(2024-11-01)

tically significant differences ($P < 0.05$). The levels of hs-CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 α , IL-1 β and WBC in the observation group were higher than those in the control group, while the level of IL-10 was lower than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of Pearson's correlation analysis showed that serum miR-219a-5p, miR-338-3p levels in IBS patients were both positively correlated with the number of bifidobacteria, Lactobacillus and IL-10 level ($P < 0.05$), and negatively correlated with the number of E. coli, Streptococcus, and hs-CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 α , IL-1 β and WBC levels ($P < 0.05$). Spearman's correlation analysis results showed that serum miR-219a-5p and miR-338-3p levels were negatively correlated with Chao 1 index ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-219a-5p and miR-338-3p levels in IBS patients correlate with the number of intestinal microbiota and the level of inflammatory factors levels, which may become serum indicators for the diagnosis and treatment of IBSS.

Key words: irritable bowel syndrome; microRNA-219a-5p; microRNA-338-3p; intestinal microbiota; inflammatory factors

肠易激综合征 (IBS) 临床症状主要包括腹痛、腹胀、大便次数增加等, 以腹泻型最为常见^[1]。IBS 的发病机制较为复杂, 目前尚未完全明确, 有研究认为, IBS 的发生与多种因素相关, 包括肠道动力异常、炎症、肠道菌群紊乱、遗传等多种因素, 且 IBS 患者的肠道菌群失调^[2]。还有研究认为 IBS 的发生可能与炎症反应、肠道环境改变等因素有关, 促炎性细胞因子和抗炎细胞因子可能对 IBS 的临床表现和病程造成影响^[3]。因此, 寻找与 IBS 有关的生物标志物, 对于 IBS 的临床诊断有重要作用。微小 RNA (miRNA) 是一类非编码小分子 RNA, 具有广泛的生物学作用, 参与调控炎症反应等多种生理、病理过程^[4]。相关研究证实, miR-219a-5p 可通过抑制 Th1/Th17 调控的免疫应答抑制肠道炎症^[5]。还有研究证明, 健脾合剂能够通过调控 miR-219a-5p、miR-338-3p 从而降低腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 大鼠肠道通透性和内脏敏感性^[6]。目前, IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平与肠道微生物及炎症指标的关系尚不明确, 故本研究通过检测 IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平, 分析二者与肠道微生物及相关炎症指标的关系, 以期为 IBS 的临床研究提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月本院收治的 90 例 IBS-D 患者作为观察组, 其中男 28 例、女 62 例, 年龄 26~50 岁、平均 (37.89 $\pm$ 5.12) 岁。纳入标准: (1) 符合 IBS 诊断标准^[7]; (2) 年龄 $\geq$ 18 岁; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 妊娠期、哺乳期女性, 过敏体质者; (2) 合并消化道器质性疾病者; (3) 合并消化道出血和消化道手术史者; (4) 合并其他严重感染性疾病者; (5) 合并严重的内分泌疾病者; (6) 合并严重的肝、肾以及心脑血管疾病者; (7) 伴神志不清或精神意识障碍者; (8) 有慢性疾病需长期服用药物者; (9) 入组前使用抗菌药物、益生菌、益生元等治疗

药物。另选取同期在本院体检健康的 90 名受试者作为对照组, 其中男 26 例、女 64 例, 年龄 25~49 岁、平均 (37.92 $\pm$ 5.09) 岁。健康对照组人员无胃肠道、消化道疾病和既往病史、无其他慢性感染性疾病, 精神正常, 身体健康。两组研究对象年龄、性别比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。所有研究对象均知情同意本研究, 同时本研究经本院医学伦理委员会审批通过 (2019-013027)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有研究对象的肠道微生物数量及炎症因子水平。肠道微生物包括双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌、链球菌; 炎症因子包括血清高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞计数 (WBC)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-10。

1.2.2 血液标本采集 采集观察组 IBS 患者入院当天、对照组健康人员体检当天空腹静脉血 5 mL, 静置 30 min 后, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血清, 置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 条件下保存备用。

1.2.3 血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平检测 采用反转录实时定量 PCR (RT-qPCR) 检测两组研究对象血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平, 以 U6 作内参, 引物由江尚亚生物技术有限公司合成, 见表 1。qRT-PCR 反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s, 58 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 40 次循环。用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 公式计算血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平。

1.2.4 肠道微生物菌落数量检测 根据粪便采样标准^[8], 并严格按照无菌化基本操作原则, 采集两组研究对象的粪便标本于无菌管中, 洗涤离心, 用细菌基因组 DNA 试剂盒 (索莱宝, D1600) 提取粪便细菌总 DNA, 对样品中细菌 16SrRNA 的 V4~V5 区进行测序, 采用 RT-qPCR 法检测细菌数量, 结果用每克粪便中菌落数量的对数值 (lgCFU/g) 表示, 计算标本 Al-

pha 多样性指数(Chao 1 指数)。

1.2.5 炎症因子水平检测 取部分血清标本,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 TNF- α (上海酶联生物公司,货号:ml077385)、IL-1 α (上海酶联生物公司,货号:ml058010)、IL-1 β (上海酶联生物公司,货号:ml058059)、IL-6(上海酶联生物公司,货号:ml058097)、IL-10(科艾博生物公司,货号:CB13566-Hu)水平;采用全自动生化分析仪(日本希森美康公司,货号:XN-1000)测定 WBC;采用比浊法检测 hs-CRP 水平。

表 1 引物序列	
基因	引物序列(5'-3')
miR-219a-5p	正向: CAGCTGATTGTCCAAACGC
	反向: GTGCAGGGTCCGAGGT
miR-338-3p	正向: GGGGTACCGAATCTTCCAGTAGGCG
	反向: TTGCGGCCGCAAAGGAGAAGGGCCAAAC
U6	正向: AGCCTAAGGAAGTACGATTCACTAT
	反向: GTTCGCTTCATTACGACGTAGTC

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。采用 Pearson 相关分析 IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平与肠道微生物菌落数量、炎症因子水平及 Chao 1 指数的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 4 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP (mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-1 α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	WBC ($\times 10^9$ /L)	IL-10 (pg/mL)
对照组	90	4.36 $\pm$ 1.06	75.45 $\pm$ 12.06	9.54 $\pm$ 1.71	1.42 $\pm$ 0.35	45.67 $\pm$ 8.25	3.58 $\pm$ 0.76	47.62 $\pm$ 4.85
观察组	90	8.52 $\pm$ 2.03	116.37 $\pm$ 18.32	15.91 $\pm$ 2.89	2.76 $\pm$ 0.64	101.57 $\pm$ 15.44	6.84 $\pm$ 1.65	35.69 $\pm$ 3.73
<i>t</i>		-17.233	-17.699	-17.996	-17.427	-30.293	-17.025	18.498
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 IBS 患者血清 miR-219a-5p 和 miR-338-3p 水平与肠道微生物数量及炎症指标的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平与双歧杆菌、乳酸杆菌数量及 IL-10 水平呈正相关($P < 0.05$),与大肠埃希菌、链球菌数量及 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 、WBC 均呈负相关($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组 Chao 1 指数比较 观察组 Chao 1 指数为 241.24 $\pm$ 27.25,明显低于对照组的 250.59 $\pm$ 28.36,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 血清 miR-219a-5p 和 miR-338-3p 水平与 Chao

2 结 果

2.1 两组血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平比较 观察组血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组肠道微生物数量比较 观察组双歧杆菌、乳酸杆菌数量低于对照组,大肠埃希菌、链球菌数量高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-219a-5p	miR-338-3p
对照组	90	1.00 $\pm$ 0.25	1.00 $\pm$ 0.26
观察组	90	0.85 $\pm$ 0.22	0.74 $\pm$ 0.21
<i>t</i>		4.273	7.380
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 两组炎症因子水平比较 观察组 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 、WBC 水平高于对照组,IL-10 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组肠道微生物数量比较($\bar{x} \pm s$,lgCFU/g)

组别	<i>n</i>	双歧杆菌	大肠埃希菌	乳酸杆菌	链球菌
对照组	90	7.58 $\pm$ 2.43	7.26 $\pm$ 2.17	8.53 $\pm$ 2.25	6.15 $\pm$ 1.78
观察组	90	5.26 $\pm$ 1.27	8.49 $\pm$ 2.32	6.15 $\pm$ 1.68	7.26 $\pm$ 1.53
<i>t</i>		8.027	-3.673	8.041	-4.486
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1 指数的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平与 Chao 1 指数均呈负相关($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 IBS 患者血清 miR-219a-5p 和 miR-338-3p 水平与肠道微生物菌落数量及炎症指标的相关性

指标	miR-219a-5p		miR-338-3p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
双歧杆菌	0.514	<0.001	0.486	<0.001
大肠埃希菌	-0.446	<0.001	-0.494	<0.001
乳酸杆菌	0.474	<0.001	0.432	<0.001
链球菌	-0.426	<0.001	-0.546	<0.001

续表 5 IBS 患者血清 miR-219a-5p 和 miR-338-3p 水平与肠道微生物菌落数量及炎症指标的相关性

指标	miR-219a-5p		miR-338-3p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
hs-CRP	-0.468	<0.001	-0.475	<0.001
TNF-α	-0.483	<0.001	-0.432	<0.001
IL-6	-0.525	<0.001	-0.466	<0.001
IL-1α	-0.489	<0.001	-0.512	<0.001
IL-1β	-0.426	<0.001	-0.437	<0.001
WBC	-0.437	<0.001	-0.456	<0.001
IL-10	0.401	<0.001	0.412	<0.001

表 6 血清 miR-219a-5p 和 miR-338-3p 水平及 Chao 1 指数的相关性

指标	miR-219a-5p		miR-338-3p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Chao 1 指数	-0.425	<0.001	-0.438	<0.001

3 讨 论

IBS 是一种无器质性病变的功能性肠病,有便秘型、腹泻型、混合型和不定型,该疾病部分患者存在抑郁、焦虑等心理疾病^[9]。在我国 IBS 的发病率较高,为 5%~10%,目前 IBS 发病率呈上升趋势,与饮食、情绪及气候变化等密切相关。IBS 病程较长,临床症状易反复发作,对患者的生活质量造成了严重影响。随着对 IBS 的深入研究,对 IBS 病理生理机制的看法已经转变为脑肠相互作用。大脑连接组、肠道连接组和肠道微生物组以双向方式进行交流。该系统的反应特征由脆弱性基因与暴露组的不同影响相互作用决定。不同的环路使用神经、内分泌、旁分泌和免疫信号传导机制。系统不同节点(大脑、肠道、免疫、微生物群)的扰动导致非线性效应和反应特征的改变,表现为精神和(或)肠道症状^[10]。因此,寻找 IBS 发病的相关因素,对于提高患者的生活质量具有重要意义^[11]。相关研究表明,在 IBS 病情进展中肠道紊乱和炎症介质异常表达发挥关键作用^[12]。肠道炎症是 IBS 的诱因,细胞因子和炎症介质可促使肠道菌群改变,导致肠道黏膜受到损伤,进而促使 TNF-α、IL-6 等炎症因子释放,炎症细胞被活化,激活肠道系统^[13]。本研究中,IBS 患者出现肠道炎症以及肠道菌群紊乱,推测二者可能是引发 IBS 的影响因素,可能与 IBS 的发生有关。本研究中,IBS 患者粪便中乳酸杆菌、双歧杆菌数量下降,链球菌、大肠埃希菌数量上升,提示 IBS 患者肠道微生物出现异常,致病菌增多,有益菌减少,可能会影响肠黏膜的屏障结构。

miRNAs 是一种内源性非编码微小 RNA,参与

调控细胞的多种生理生化过程,多种疾病的发生、发展与其异常表达紧密相关。已有相关研究证实,miRNA 参与 IBS 的发生、发展,多种 miRNAs 在 IBS 患者外周血单核细胞和肠黏膜中差异表达,并通过调节免疫细胞和炎症介质促进结肠炎的发展^[14]。miRNA 通过增加肠道通透性、炎症和调节内脏痛觉过敏参与 IBS 的发病机制,它们可能具有用作生物标志物和治疗靶点的潜力^[15]。有研究显示,miR-29a/b、miR-24、miR-510、miR-212、miR-150、miR-342-3p、miR-199a、miR-125b-5p、miR-16、miR-144、miR-200a、miR-214 和 miR-103 在 IBS 的不同亚型中具有差异表达,因此,它们可能作为 IBS 的潜在治疗靶点,用于诊断这些病理状况的生物标志物^[16]。研究表明,miR-219a-5p 有抗炎、抗氧化作用^[17]。SHI 等^[5]研究证明,miR-219a-5p 在炎症性肠病 (IBD) 患者和三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导的结肠炎小鼠的发炎黏膜中水平降低,说明 miR-219a-5p 能够改善 TNBS 诱导的小鼠肠道炎症反应。有研究证实,过表达 miR-219a-5p 会抑制脂多糖 (LPS) 诱导的支气管上皮细胞凋亡、炎症因子释放^[18]。相关研究表明,miR-338-3p 在炎症反应中发挥重要作用,miR-338-3p 过表达可降低血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 和细胞间黏附因子 1 (ICAM-1) 表达从而减轻其介导的炎症损伤,提示 miR-338-3p 可能通过减轻炎症损伤发挥保护神经作用^[19]。还有研究证实,miR-219a-5p 和 miR-338-3p 可能通过神经元和 MAPK 信号从而改变屏障功能和内脏超敏反应,二者可能成为治疗 IBS 的靶点^[20]。相关研究已证明,miR-338-3p 在 HK-2 细胞的炎症反应中起重要作用,并且 LPS 增加 IL-1β、IL-6、IL-8 和 TNF-α 表达水平,通过降低细胞中的 miR-338-3p 水平对细胞增殖造成损害^[21]。有研究报道,miR-338-3p 通过 NF-κB/ MAPK 信号通路来抑制促炎性细胞因子的表达^[22]。本研究中,IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平降低,提示血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 可能与 IBS 的发生、发展有一定关系。多种肠道微生物形成了肠道菌群,肠道菌群是较为复杂的微生态系统,可能影响肠道免疫反应、养分吸收及能量调节,肠道菌群紊乱会造成肠道黏膜屏障受损,导致患者出现腹部不适感,肠道菌群紊乱异常在 IBS 的发生、发展过程中起到重要作用^[23]。本研究结果显示,IBS 患者炎症指标 hs-CRP、TNF-α、IL-6、IL-1α、IL-1β、WBC 水平升高,IL-10 水平降低,推测其原因可能是促炎因子、抑炎因子失衡加速炎症进展,造成肠组织局部损伤,患者表现出相关症状,说明炎症在 IBS 中起关键作用。IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平与双歧杆菌、乳酸杆菌数量及 IL-10 水平均呈正相关,与

大肠埃希菌、链球菌数量及 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 、WBC、Chao 1 指数均呈负相关。肠道菌群通过调节肠道蛋白、炎症反应影响肠道功能,对于 IBS 患者,miR-219a-5p、miR-338-3p 与肠道菌群丰度和多样性、炎症反应有关,说明二者可能作为 IBS 诊断的辅助检测指标。

综上所述,IBS 患者血清 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平与肠道微生物及炎症指标有一定关系。但本研究样本量较小,并且没有对不同分型 IBS 患者 (IBS-C、IBS-M 和 IBS-U) 的 miR-219a-5p、miR-338-3p 水平进行研究是本研究的不足之处,研究结果可能会有所偏倚,后期应纳入多中心、大样本量对 IBS 的分子机制和 miR-219a-5p、miR-338-3p 的调控作用进行深入研究。

参考文献

[1] 符燕,陈应奇,高伟铿,等. 温肾固阳汤联合艾灸对脾肾阳虚证腹泻型肠易激综合征患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023,45(1):90-93.

[2] 杨耀锋,方优红. 腹泻型肠易激综合征患儿大肠黏膜组织中 miR-143-5p 水平与炎症反应及肠道微生物的关系[J]. 中国妇幼保健,2020,35(12):2315-2318.

[3] 王建刚,胡宜涛,杨兰艳. 肠易激综合征病人血清连蛋白、单核细胞趋化蛋白-1 水平与肠道菌群、炎症反应及胃肠症状严重程度的相关性[J]. 安徽医药,2022,26(5):937-941.

[4] 林湫冷,张定国,熊锋,等. miR-142-3p 在感染后肠易激综合征中的表达及意义[J]. 新医学,2022,53(12):899-903.

[5] SHI Y,DAI S L, QIU C Y, et al. MicroRNA-219a-5p suppresses intestinal inflammation through inhibiting Th1/Th17-mediated immune responses in inflammatory bowel disease[J]. Mucosal Immunol,2020,13(2):303-312.

[6] 丁姮月,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.

[7] 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. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015 年,上海)[J]. 中华消化杂志,2016,36(5):299-312.

[8] 邢嘉翌,陆群,龚佳晟,等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群丰度与血内毒素、免疫球蛋白、IL-23 及疾病活动度的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2024,33(11):1464-1467.

[9] 何晓童,胥明. 不同干预方法对肠易激综合征的疗效评价及治疗前后肠道菌群变化[J]. 贵州医药,2023,47(3):353-355.

[10] MAYER E A, RYU H J, BHATT R R. The neurobiology of irritable bowel syndrome[J]. Mol Psychiatry, 2023,28(4):1451-1465.

[11] 雍海江,袁春辉,苏国忠. 肠易激综合征患者血清 PRDX1、IL-17A 表达与肠道症状的相关性[J]. 广东医学,2021,42(11):1364-1368.

[12] 张艳霞,赵蓉,吕双然,等. 七味白术散加味联合脐灸对腹泻型肠易激综合征脾胃虚弱证患者肠道菌群及炎症指标的影响[J]. 河北中医,2021,43(12):2046-2051.

[13] 张焕兰,喻路,荣佩. 安肠汤联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证对肠屏障功能及炎症反应的影响[J]. 实用中医药杂志,2023,39(1):55-57.

[14] 杨立顺,康建华,沈兴娅,等. 不同类型肠易激综合征患者血清 miRNA-144、miRNA-29a 和 miRNA-200a 水平的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(9):1030-1033.

[15] DUPONT P T, IZAGUIRRE-HERNÁNDEZ I Y, REMES-TROCHE J M. Contribution of MicroRNAs in the development of irritable bowel syndrome symptoms[J]. J Gastrointestin Liver Dis,2023,32(2):230-240.

[16] BRAVO-VÁZQUEZ L A, MEDINA-RÍOS I, MÁRQUEZ-GALLARDO L D, et al. Functional implications and clinical potential of MicroRNAs in irritable bowel syndrome: a concise review[J]. Dig Dis Sci,2023,68(1):38-53.

[17] FU R, ZHOU J J, WANG R W, et al. Protocatechuic acid-mediated miR-219a-5p activation inhibits the p66shc oxidant pathway to alleviate alcoholic liver injury[J]. Oxid Med Cell Longev,2019,2019(1):3527809.

[18] 王伟平,王君,邓飞,等. 牡荆素调控 miR-219a-5p 表达对 LPS 诱导的支气管上皮细胞凋亡和炎症反应的影响[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(3):324-327.

[19] 翟文慧,冯聪,陶莉,等. miR-338-3p 通过减轻炎症反应和神经细胞凋亡保护急性脑梗死脑损伤[J]. 中国老年学杂志,2022,42(17):4329-4332.

[20] 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.

[21] WANG J, LI G, LIN M, et al. MicroRNA-338-3p suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory response in HK-2 cells[J]. BMC Mol Cell Biol, 2022,23(1):60.

[22] LI C, LI W, PU G, et al. Exosomes derived from miR-338-3p-modified adipose stem cells inhibited inflammation injury of chondrocytes via targeting RUNX2 in osteoarthritis[J]. J Orthop Surg Res,2022,17(1):567.

[23] 谢林林,赵玉粒,黄明桂,等. 神阙穴电针对便秘型肠易激综合征胃肠功能障碍及肠道菌群的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2022,24(11):4605-4612.