

miRNAs在IBS中异常表达及其调控机制的研究进展

陆 高, 徐万里, 裴丽霞, 孙建华, 宁厚旭

背景资料
微小RNA(microRNAs, miRNAs)是近年逐渐兴起的研究领域, 从GOPubMed上检索该词可以看到: 从2003年开始的114篇文献到2013年的7566篇文献, 呈现出迅猛增长的趋势。而且在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)这个发病率较高的研究领域, miRNA与之相关性研究也逐渐增多。将miRNA应用于IBS领域是将来的研究方向, 将有助于临床从更加精细和本质的层面解决IBS给患者和各国政府带来的沉重的经济负担。

陆高, 徐万里, 南京中医药大学附属医院针灸康复科 江苏省南京市 210029
裴丽霞, 孙建华, 江苏省中医院针灸康复科 江苏省南京市 210029
宁厚旭, 南京市脑科医院中西医结合科 江苏省南京市 210029
陆高, 主要从事针灸治疗功能性胃肠疾病效应机制的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81273839
作者贡献分布: 本文综述由陆高与孙建华完成; 徐万里、宁厚旭及裴丽霞负责文献搜集与资料提取; 陆高进行资料整理与文章撰写; 孙建华审校。
通讯作者: 孙建华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210029, 江苏省南京市汉中门155号, 江苏省中医院针灸康复科。
drjhsun@sina.com
电话: 025-86617141
收稿日期: 2014-10-06 修回日期: 2014-10-17
接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-18

MicroRNAs in irritable bowel syndrome: Dysregulated expression and regulatory mechanism

Gao Lu, Wan-Li Xu, Li-Xia Pei, Jian-Hua Sun, Hou-Xu Ning

Gao Lu, Wan-Li Xu, Department of Acupuncture and Rehabilitation, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Li-Xia Pei, Jian-Hua Sun, Department of Acupuncture and Rehabilitation, Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Hou-Xu Ning, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing Brain Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273839
Correspondence to: Jian-Hua Sun, Professor, Chief Physician, Department of Acupuncture and Rehabilitation, Jiangsu Province Hospital of TCM, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. drjhsun@sina.com
Received: 2014-10-06 Revised: 2014-10-17
Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-18

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional bowel disorder characterized by elevated inflammatory cytokines in the intestinal tissue and increased intestinal and somatic sensitivity. The latest research shows that microRNAs (miRNAs) mediate the pathological

process of inflammation, neuropathic pain, visceral and somatic hypersensitivity. This review aims to elucidate the dysregulated expression of miRNAs in IBS and their possible pathological mechanism and discuss their application in the diagnosis and treatment of IBS as biomarkers and therapeutic targets.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Irritable bowel syndrome; Visceral inflammation; Visceral hypersensitivity; 5-hydroxytryptamine

Lu G, Xu WL, Pei LX, Sun JH, Ning HX. MicroRNAs in irritable bowel syndrome: Dysregulated expression and regulatory mechanism. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(35): 5460-5466 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5460.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i35.5460>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性肠病, 包含有肠组织中某些炎症细胞因子的表达增高以及部分肠道和躯体敏感性增高的现象。最新的研究表明微小RNA(microRNAs, miRNAs)介导了疾病的炎症、神经性疼痛、内脏和躯体化高敏感等病理过程, 本文以IBS的各种病理过程作为切入点, 对相关miRNAs在IBS中出现的异常表达以及miRNAs对IBS的各种病理过程的可能的介导机制进行综述, 并探讨miRNAs作为生物标志物和治疗靶点在诊断和治疗IBS中的应用前景。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: MicroRNA; 肠易激综合征; 内脏炎症; 内脏高敏感; 5-羟色胺

核心提示: 微小RNA(microRNAs, miRNAs)介导了肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的肠道炎症因子的增多、内脏高敏感的发生以及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine)信号系统的异

同行评议者
白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

常等多个病理过程, 而且miRNA对疾病的病理机制的介导是复杂的, 呈现出: (1)一种miRNA参与多种疾病的病理机制; (2)一种疾病包括多种miRNA的参与介导。

陆高, 徐万里, 裴丽霞, 孙建华, 宁厚旭. miRNAs在IBS中异常表达及其调控机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(35): 5460-5466 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5460.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i35.5460>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠道疾病, 最新的罗马III诊断标准依据患者的腹痛不适和粪便性状将IBS分为便秘型(IBS with constipation, IBS-C)、腹泻型(IBS with diarrhea, IBS-D)和混合型(mixed IBS, IBS-M)^[1]. IBS的发病率较高, 在世界范围内的发病率在5%-20%之间^[2]. 由于IBS呈现一种慢性、复发性的疾病, 从而也为患者和政府带来了沉重的医疗负担, 最新的经济学系统评价显示每个IBS患者每年的直接花费(包括药物费用和门诊及住院费用)达到了1562-7547美元^[3]. 近年来随着微小RNA(microRNAs, miRNAs)在病理生理学领域研究的兴起, 发现miRNAs所介导的分子调控机制异常在IBS的发病中发挥了重要的作用, 现根据既往研究文献就miRNAs在IBS的病理过程中的异常表达以及可能的调控机制作一综述。

1 miRNA的结构、功能和转运分布

miRNA作为一种新型的小分子非编码单链RNA, 是由19-24个核苷酸组成, 他的功能是参与基因的转录后水平调控^[4,5]. miRNA在一个细胞中的大致发展过程是这样的-首先未成熟的miRNA前体从细胞核分泌至细胞质, 在细胞质中经过Dicer酶的综合作用就可以发育成为成熟的miRNA, 然后成熟的miRNA与AGO蛋白结合后形成RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC), 一旦RISC形成之后, miRNA就能结合到靶mRNA基因的3'-非转录区域(3'-untranslated region, 3'UTR), 发挥其转录后水平调控的作用, 对靶基因进行降解或者翻译抑制^[6]. 到目前为之, 已经在真核生物中发现了数百种miRNA^[7].

人体中的miRNA分布范围十分广泛, 细胞质以及身体的各种体液都含有miRNAs^[8]. mi-

RNA除了能够在合成细胞本身进行调控作用之外, 还能通过微囊泡[包括外质体(exosomes)和脱落囊泡]、结合RNA的蛋白质通道等方式从分泌细胞转运至靶细胞. 外质体从细胞分泌之后, 经过体液转运到达靶细胞, 通过与靶细胞融合的方式将蛋白质、脂肪以及RNAs运送至受体细胞后发挥作用; 高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)也可将携带的miRNA运送至受体细胞^[9]. 近年来随着miRNA研究的深入, 发现miRNA在多种疾病的多种病理过程都发挥着重要作用, 例如肿瘤^[10,11]、心血管疾病^[12,13]及神经病变^[14,15]等. miRNA在炎症和神经性疼痛等病理过程中的相关研究综述可参考^[16].

2 IBS与相关miRNA

IBS作为一种包括腹痛、腹泻/便秘、内脏高敏感的功能性肠病, 其病理机制较为复杂而且尚未完全探明, 但是目前明确的病理机制包括肠组织中某些炎症细胞因子的表达增高、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号系统的异常和内脏高敏感等^[17-20]. 而且随着miRNA在分子生物学领域的研究的逐渐兴起, IBS的病理机制也和miRNA发生了紧密的联系。

2.1 内脏炎症与miRNA 感染后肠易激综合(post-infectious IBS, PI-IBS)征是IBS-D研究中的重要亚型, 据Spiller等^[21]学者报道大约有20%-30%的IBS患者的症状是发生于急性的感染性肠炎之后, Spiller通过患者直肠段的活组织检查发现患者的内分泌细胞、T淋巴细胞和肠道通透性较对照组均显著增加. 而内脏通透性的增加则会使细菌和抗原物质穿越肠道黏膜, 进而造成患者长期的腹痛、腹泻等反应^[22].

miRNA参与了很多肠道炎症反应性疾病的病理过程, 例如溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 免疫系统分泌超过一百种miRNA参与炎症反应, 有代表性的例如miR-21、miR-24、miR-26a、miR-27a、miR-106a、miR-146a、miR-150、miR-155、miR-181a、miR-326和miR-221-222^[23]. 但是针对单一miRNA的特性作用研究较少. Wu等^[24]通过分析活动期UC(15例)、非活动期UC(15例)、IBS患者(5例)、感染性结肠炎(4例)、微观结肠炎(3例)、克罗恩病(5例)以及正常组(15例)的结肠组织

研发前沿
将miRNA应用于IBS的病因病理的解释和诊断治疗方面领域是近些年逐渐兴起的, 现阶段主要从miRNA参与IBS的肠道炎症因子的增多、内脏高敏感的发生以及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号系统的异常等几个方面进行深入研究. 目前亟待研究的问题就是如何进行大样本的临床随机对照试验以便获取与IBS相关的高度特异性的miRNA以方便于临床的诊断和治疗。

相关报道

Kapeller等学者着眼于mRNA基因本身的变异间接导致miRNA发挥负向调控作用,提出了一种有别于传统的着眼于miRNA的上调或者下调导致基因的异常表达。Squadrito等则利用最新的研究方法发现并解决了miRNA选择性分泌的可能机制,提出了一种一直以来困扰miRNA研究领域学者的难题的可能答案。

miRNA的表达,发现活动期UC组较其他组有11种miRNA出现异常表达,其中有3种(miR-192、miR-375、miR-422b)显著下调,8种(miR-16、miR-21、miR-23a、miR-24、miR-29a、miR-126、miR-195、Let-7f)显著上调。利用原位混合分析显示miRNA-192在结肠上皮组织中显著下调,进一步分析显示miRNA-192的靶点是巨噬细胞炎性多肽-2 α (macrophage inflammatory peptide-2 α , MIP-2 α),且其关系是呈反向调控。Feng等^[25]也通过研究分析发现miRNA-126的上调通过调整核转录因子- κ B抑制因子(nuclear factor- κ B inhibitor alpha, NF κ BIA or I κ BA)的表达参与了UC的炎性病理过程,miRNA-126是通过结合在I κ BA mRNA的3'UTR对I κ BA进行负向调控的。

IBS的炎性病理过程中也受到了miRNA异常表达的调控,Zhou等^[26]学者纳入19例IBS-D和10例正常对照组,运用乳果糖/甘露醇方法测量所有纳入者的肠道膜通透性,测算结肠组织和血液微囊泡中的miRNA的表达情况,并运用细胞转染等方法分析miRNA与谷氨酰胺合成酶之间的关系,结果发现8例(8/19, 42%)IBS患者的内脏膜通透性显著增加伴随谷氨酰胺合成酶的表达下降,与另外11例无内脏膜通透性增加的患者和对照组比较,这8例患者血液微囊泡、小肠组织和结肠组织中miRNA-29a显著上调。谷氨酰胺合成酶基因(glutamine synthetase gene, *GLUL*)的3'UTR区域即是miRNA-29a的靶结合位点。证明miRNA-29a的表达与*GLUL*基因是呈反向关系的,内脏通透性增加的IBS患者体内表达了过多的miRNA-29a,miRNA-29a与*GLUL*基因的3'UTR结合,抑制了*GLUL*基因的表达,进而谷氨酰胺合成酶减少,导致患者的内脏通透性增加,进而出现肠道炎症导致腹泻、腹痛等症状。

另外,Fourie等^[27]也通过纳入12例IBS患者和31例健康对照组,在排除年龄、性别、种族、体质指数和血细胞比容等干扰因素的影响后,通过对纳入者的血液分析,发现IBS组miRNA-342-3p和miRNA-150较对照组分别增加至1.7倍和1.4倍,而且通过进一步对miRNA调控的基因和蛋白质进行分析,发现miRNA-342-3p和miRNA-150所直接和间接调控的基因和蛋白质形成了一个复杂的网络构架,与肿瘤、血液病、系统性损伤、内分泌系统紊乱等疾病

发生了联系,具体参考^[27]。而且结合既往文献研究^[28],miRNA-150在UC、CD的上皮组织中也呈上调趋势,与UC、CD的炎症反应密切相关。miRNA-150的靶点包括端粒酶相关角化不良蛋白和蛋白激酶2(protein kinase B, AKT2),而AKT2是炎症通路中的一个重要的炎症因子,在IBD中起重要作用^[29]。

2.2 内脏高敏感与miRNA IBS患者除了呈现内脏高敏感之外,还会出现身体其他部位的痛觉过敏^[30-32]。而且IBS患者内脏通透性增高则会使细菌和抗原物质穿越肠道黏膜,进而造成患者长期的腹痛、腹泻等反应,慢性的痛觉刺激从肠道传导至脊髓背角,进一步导致中枢神经系统的敏化,出现内脏和躯体化的高敏感^[33]。

miRNA-342-3p介导了疼痛的信号通路,有学者提出miRNA-342-3p可能是通过电压门控L型钙离子通道 α 1C蛋白来进行疼痛信号转导^[27]。另外,根据炎症与内脏高敏感呈现正相关关系^[33],则参与参与炎症的miRNA也参与了内脏高敏感的发生。目前这类研究较少,相关机制有待进一步研究深入。

2.3 5-HT信号系统与miRNA 5-HT信号系统在IBS发病机制脑-肠轴通路中发挥重要作用^[34],脑-肠轴机制主要解释了IBS肠道平滑肌功能障碍、内脏感觉异常、肠道感染、小肠细菌过度生长、精神心理和遗传等方面^[25]。而5-HT转运体(serotonin reuptake transporter, SERT)则在5-HT信号系统中发挥了重要作用,SERT摄取过度分泌的5-HT至肠上皮细胞和肠神经元来维持信号系统的正常功能^[26]。miRNAs从基因水平介导了5-HT信号通路,从而在IBS的发病中也起到了相关作用。在2008年,Kapeller等^[19]通过实验首次提出miRNA-510通过顺势调节变体(cis-regulatory variants)影响了5-HT3E受体(5-HT3E receptor, *5-HTR3E*)基因的表达,研究通过对200例IBS患者(IBS-D: IBS-C = 1:1)和100例健康对照组进行DNA样本分析,发现IBS患者中*5-HTR3E*基因的3'UTR的C端第76位碱基G出现的概率大于A出现的概率(c.*76G>A),而且这个现象在女性的IBS-D患者中尤其明显,进一步分析发现c.*76G>A的出现导致了miRNA-510与*5-HTR3E* mRNA的结合下降,从而miRNA-510对mRNA的翻译抑制降低,出现了*5-HTR3E*表达量的上调从而出现肠道腹泻、腹痛等炎症

病理反应. 5-HT₃相关的顺势调节变体根据5-HT₃的多种亚型有多种变体^[18]. 相比较前面几种着眼于miRNA的上调或者下调导致基因的异常表达, Kapeller等^[19]提出了一种新的着眼点, 着眼于mRNA基因本身的变异间接导致miRNA发挥负向调控作用, 可能成为将来基因病理学研究的新的思路.

选择性5-HT再吸收抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)作为一种常用的抗抑郁药被广泛用于抑郁症的治疗, 其机制就是抑制突触间隙中SERT对于5-HT的再摄取发挥作用. 但是SSRI是如何影响SERT来发挥作用一直缺乏机制层面的阐释. 2010年Baudry等^[35]学者就这一问题从miRNA的角度进行了深入的探索, 研究人员利用1C11神经外胚层细胞系进行miRNA转染, 蛋白质印迹、荧光定量分析, RNA聚合酶链式反应等技术综合分析, 发现SSRI(例如氟西汀)直接作用于中缝核中的含血清素细胞的miRNA-16前体, 促使miRNA-16成熟, miRNA-16结合于SERT mRNA的3'UTR区域抑制其翻译, 直接抑制了SERT的合成, 发挥了SSRI的5-HT的再摄取抑制的作用. 结合氟西汀等SSRI药物的不良反应如胃肠道功能紊乱等症状, 可以推测SSRI是如何通过miRNAs影响5-HT信号系统进而影响到胃肠道功能的.

3 miRNA作为生物标志物(diagnostic biomarkers)和治疗靶点(therapeutic target)

由于miRNA在许多疾病中呈现出差异化表达, 世界各国的学者对于将miRNAs应用于疾病的诊断和治疗都展现出了极大的兴趣^[36]. 尤其在心血管疾病^[37-39]和肿瘤学^[40-42]领域都取得了较好的进展. miRNA较mRNA具有更高的稳定性^[43], 而且对于很多生理过程中的微小的改变十分敏感^[44,45], 更增加了其在诊断治疗中的应用可能.

将miRNA作为诊断标志物和治疗靶点也取得了相应的进展, Chattopadhyay等^[46]将介导Nav α 亚基的miRNA通过单纯带状疱疹病毒进行携带, 然后导入链脲霉素诱导的糖尿病神经病变小鼠模型, 成功逆转了小鼠的冷触诱发痛以及热力和机械痛觉过敏. Chen等^[47]发现慢性压缩性损伤模型背根神经节中的miR-96急剧减少, 伴随着Nav1.3离子通道亚基的增长, Nav1.3离子通道亚基介导了神经的过度兴奋. 研究者将

miRNA-96进行囊内注射后缓解了压缩性损伤导致的机械和热力痛觉过敏. 关于将miRNA应用于IBS的治疗的可能, Zhou等^[48]学者也进行了相关论述.

但是将循环血miRNA作为潜在的生物标志物进行疾病诊断也有相应的困难, 例如之前有学者^[49]提出miRNA为什么会释放到外周血之中? 细胞内miRNA有多少经分泌囊泡、外来体等释放到了外周血? 当然, 有最新的研究显示将miRNA分选至外来体(exosomes)受到生成这些miRNA的细胞中靶向的mRNAs的丰度的直接调控^[50]. 也就是说当细胞中一种特定的miRNA的靶mRNAs提高时, 这一miRNA则更有可能保留在细胞中, 而被排除在外质体之外, 相反的, 如果mRNA水平下降, 这些miRNA则会被装至外质体之中被分泌出去. 但是还有其他问题, 比如说血浆中miRNA在很大程度上会受到多种激素和新陈代谢等因素的影响^[45].

4 结论

IBS是一种包括腹痛、腹泻/便秘、内脏高敏感的功能性病变, miRNA从基因水平介导了IBS的病理机制. 而且miRNA对疾病的病理机制的介导是复杂的, 呈现出: (1)一种miRNA参与多种疾病的病理机制, 例如miRNA-29a参与了IBS以及多种炎症性肠病的病理过程; (2)一种疾病包括多种miRNA的参与介导, 例如IBS的不同病理过程皆有不同miRNA进行了介导. 而且将miRNA引入IBS的病理机制的研究可能改变传统的从功能性症状层面理解并治疗IBS, Andersen等^[16]学者就提出可以利用高度特异性的miRNA对疾病进行病理层面的分层, 根据不同阶段疾病所表现出的miRNA的异常表达和调控给疾病进行基因层面的分层, 这样对比传统从症状层面为IBS进行诊断, 可能极大的提高从基因层面诊断IBS的灵敏度和特异度. 但是目前来看也有较多的局限性, 一方面在临床试验中患者的生物样本取样受限于技术和伦理, 大部分局限于血液标本和肠道标本, 而中枢神经的标本无法采集, 这样导致的结果是动物试验研究被大规模进行, 但是目前尚缺乏一种统一公认的IBS动物模型, 从而导致相关研究尚缺乏足够的说服力; 另一方面大部分的临床试验中样本量过少, 也导致难以获取令人信服的数据.

创新盘点

我们检索过国内的类似研究之后对该领域的研究进展进行了更加全面的搜索整理与更新. 从miRNA参与IBS的肠道炎症细胞因子的增多、内脏高敏感的发生以及5-HT信号系统的异常等几个方面进行深入分析. 并且对miRNA作为生物标志物和治疗靶点进行了探讨.

应用要点

本文有助于该研究领域的学者了解该领域的最新进展,避免重复前人的研究靶点,帮助该领域的研究人员探索该领域的更多新的介导通路,以便为miRNA应用于IBS的诊断和治疗作出新的贡献。

将miRNA应用于IBS的诊断和治疗尚需要进行大规模的实验来获取高度特异性的miRNA,而且目前相关技术花费较高,将其应用于临床尚有很多难题待解,但是miRNA仍然不失为一种前景远大的研究方向,随着转化医学模式的逐渐兴起,我们不禁要问,如何将大量的实验室数据进行有效的实验室到临床的转化(bench to bed)?目前看来仍然还有很长的路要走。

5 参考文献

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061]
- Talley NJ. Scope of the problem of functional digestive disorders. *Eur J Surg Suppl* 1998; (582): 35-41 [PMID: 10029363]
- Nellesen D, Yee K, Chawla A, Lewis BE, Carson RT. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *J Manag Care Pharm* 2013; 19: 755-764 [PMID: 24156644]
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-858 [PMID: 11679670]
- Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 228-234 [PMID: 19255566 DOI: 10.1038/ncb0309-228]
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- Turchinovich A, Weiz L, Burwinkel B. Extracellular miRNAs: the mystery of their origin and function. *Trends Biochem Sci* 2012; 37: 460-465 [PMID: 22944280 DOI: 10.1016/j.tibs.2012.08.003]
- Chen X, Liang H, Zhang J, Zen K, Zhang CY. Secreted microRNAs: a new form of intercellular communication. *Trends Cell Biol* 2012; 22: 125-132 [PMID: 22260888 DOI: 10.1016/j.tcb.2011.12.001]
- Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 775-789 [PMID: 20885409 DOI: 10.1038/nrd3179]
- Croce CM, Calin GA. miRNAs, cancer, and stem cell division. *Cell* 2005; 122: 6-7 [PMID: 16009126 DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.036]
- Vickers KC, Rye KA, Tabet F. MicroRNAs in the onset and development of cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126: 183-194 [PMID: 24102098 DOI: 10.1042/CS20130203]
- Kataoka M, Wang DZ. Non-Coding RNAs Including miRNAs and lncRNAs in Cardiovascular Biology and Disease. *Cells* 2014; 3: 883-898 [PMID: 25153164 DOI: 10.3390/cells3030883]
- Abe M, Bonini NM. MicroRNAs and neurodegeneration: role and impact. *Trends Cell Biol* 2013; 23: 30-36 [PMID: 23026030 DOI: 10.1016/j.tcb.2012.08.013]
- Goedeke L, Fernandez-Hernando C. microRNAs: A connection between cholesterol metabolism and neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 2014 Jun 5. [Epub ahead of print] [PMID: 24907491 DOI: 10.1016/j.nbd.2014.05.034]
- Andersen HH, Duroux M, Gazerani P. MicroRNAs as modulators and biomarkers of inflammatory and neuropathic pain conditions. *Neurobiol Dis* 2014; 71: 159-168 [PMID: 25119878 DOI: 10.1016/j.nbd.2014.08.003]
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209 [PMID: 17005763 DOI: 10.1136/gut.2006.100594]
- Niesler B. 5-HT(3) receptors: potential of individual isoforms for personalised therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 81-86 [PMID: 21345729 DOI: 10.1016/j.coph.2011.01.011]
- Kapeller J, Houghton LA, Mönnikes H, Walstab J, Möller D, Bönisch H, Burwinkel B, Autschbach F, Funke B, Lasitschka F, Gassler N, Fischer C, Whorwell PJ, Atkinson W, Fell C, Büchner KJ, Schmidtman M, van der Voort I, Wisser AS, Berg T, Rappold G, Niesler B. 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. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 2967-2977 [PMID: 18614545 DOI: 10.1093/hmg/ddn195]
- Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-173 [PMID: 20101257 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4]
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804-811 [PMID: 11076879 DOI: 10.1136/gut.47.6.804]
- Zhou Q, Verne GN. New insights into visceral hypersensitivity--clinical implications in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 349-355 [PMID: 21643039 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.83]
- O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 111-122 [PMID: 20098459 DOI: 10.1038/nri2708]
- Wu F, Zikusoka M, Trindade A, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Brant SR, Chakravarti S, Kwon JH. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of mac-

- rophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology* 2008; 135: 1624-1635.e24 [PMID: 18835392 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.068]
- 25 Feng X, Wang H, Ye S, Guan J, Tan W, Cheng S, Wei G, Wu W, Wu F, Zhou Y. Up-regulation of microRNA-126 may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis via regulating NF-kappaB inhibitor Ikb α . *PLoS One* 2012; 7: e52782 [PMID: 23285182 DOI: 10.1371/journal.pone.0052782]
 - 26 Zhou Q, Souba WW, Croce CM, Verne GN. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 775-784 [PMID: 19951903 DOI: 10.1136/gut.2009.181834]
 - 27 Fourie NH, Peace RM, Abey SK, Sherwin LB, Rahim-Williams B, Smyser PA, Wiley JW, Henderson WA. Elevated circulating miR-150 and miR-342-3p in patients with irritable bowel syndrome. *Exp Mol Pathol* 2014; 96: 422-425 [PMID: 24768587 DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.04.009]
 - 28 Pekow JR, Kwon JH. MicroRNAs in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 187-193 [PMID: 21425211 DOI: 10.1002/ibd.21691]
 - 29 Anderson EC, Wong MH. Caught in the Akt: regulation of Wnt signaling in the intestine. *Gastroenterology* 2010; 139: 718-722 [PMID: 20659460 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.012]
 - 30 Bouin M, Meunier P, Riberdy-Poitras M, Poitras P. Pain hypersensitivity in patients with functional gastrointestinal disorders: a gastrointestinal-specific defect or a general systemic condition? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2542-2548 [PMID: 11713967]
 - 31 Verne GN, Himes NC, Robinson ME, Gopinath KS, Briggs RW, Crosson B, Price DD. Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2003; 103: 99-110 [PMID: 12749964 DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00416-5]
 - 32 Verne GN, Robinson ME, Price DD. Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2001; 93: 7-14 [PMID: 11406333 DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00285-8]
 - 33 Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146: 41-46 [PMID: 19595511 DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017]
 - 34 O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2014 Jul 29. [Epub ahead of print] [PMID: 25078296 DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027]
 - 35 Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay JM, Kellermann O. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science* 2010; 329: 1537-1541 [PMID: 20847275 DOI: 10.1126/science.1193692]
 - 36 Maqbool R, Ul Hussain M. MicroRNAs and human diseases: diagnostic and therapeutic potential. *Cell Tissue Res* 2014; 358: 1-15 [PMID: 24493638 DOI: 10.1007/s00441-013-1787-3]
 - 37 Kinet V, Halkein J, Dirks E, Windt LJ. Cardiovascular extracellular microRNAs: emerging diagnostic markers and mechanisms of cell-to-cell RNA communication. *Front Genet* 2013; 4: 214 [PMID: 24273550 DOI: 10.3389/fgene.2013.00214]
 - 38 Nguyen MA, Karunakaran D, Rayner KJ. Unlocking the Door to New Therapies in Cardiovascular Disease: MicroRNAs Hold the Key. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 539 [PMID: 25303893 DOI: 10.1007/s11886-014-0539-7]
 - 39 Hinkel R, Ng JK, Kupatt C. Targeting microRNAs for cardiovascular therapeutics in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 586-594 [PMID: 25159281 DOI: 10.1097/HCO.0000000000000107]
 - 40 Ahmad J, Hasnain SE, Siddiqui MA, Ahamed M, Musarrat J, Al-Khedhairi AA. MicroRNA in carcinogenesis & cancer diagnostics: a new paradigm. *Indian J Med Res* 2013; 137: 680-694 [PMID: 23703335]
 - 41 Ma J, Yao Y, Wang P, Liu Y, Zhao L, Li Z, Li Z, Xue Y. MiR-152 functions as a tumor suppressor in glioblastoma stem cells by targeting Krüppel-like factor 4. *Cancer Lett* 2014; 355: 85-95 [PMID: 25218589 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.09.012]
 - 42 Janaki Ramaiah M, Lavanya A, Honarpisheh M, Zarea M, Bhadra U, Bhadra MP. miR-15/16 complex targets p70S6 kinase1 and controls cell proliferation in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Gene* 2014; 552: 255-264 [PMID: 25261849 DOI: 10.1016/j.gene.2014.09.052]
 - 43 Jung M, Schaefer A, Steiner I, Kempkensteffen C, Stephan C, Erbersdobler A, Jung K. Robust microRNA stability in degraded RNA preparations from human tissue and cell samples. *Clin Chem* 2010; 56: 998-1006 [PMID: 20378769 DOI: 10.1373/clinchem.2009.141580]
 - 44 Blondal T, Jensby Nielsen S, Baker A, Andreassen D, Mouritzen P, Wrang Teilmann M, Dahlsveen IK. Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids. *Methods* 2013; 59: S1-S6 [PMID: 23036329 DOI: 10.1016/j.jymeth.2012.09.015]
 - 45 Tomaselli S, Panera N, Gallo A, Alisi A. Circulating miRNA profiling to identify biomarkers of dysmetabolism. *Biomark Med* 2012; 6: 729-742 [PMID: 23227838 DOI: 10.2217/bmm.12.91]
 - 46 Chattopadhyay M, Zhou Z, Hao S, Mata M, Fink DJ. Reduction of voltage gated sodium channel protein in DRG by vector mediated miRNA reduces pain in rats with painful diabetic neuropathy. *Mol Pain* 2012; 8: 17 [PMID: 22439790 DOI: 10.1186/1744-8069-8-17]
 - 47 Chen HP, Zhou W, Kang LM, Yan H, Zhang L, Xu BH, Cai WH. Intrathecal miR-96 inhibits Nav1.3 expression and alleviates neuropathic pain in rat following chronic constriction injury. *Neurochem Res* 2014; 39: 76-83 [PMID: 24234845 DOI: 10.1007/s11064-013-1192-z]
 - 48 Zhou Q, Verne GN. miRNA-based therapies for the irritable bowel syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11: 991-995 [PMID: 21476882 DOI: 10.1517/14712598.2011.577060]
 - 49 Boon RA, Vickers KC. Intercellular transport of microRNAs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 186-192 [PMID: 23325475 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300139]

名词解释

微囊泡(microvesicles): 微囊泡是一种球形的膜碎片, 通过细胞的质膜释放分泌, 可以携带多种生物活性分子(例如膜受体、蛋白质、mRNA、miRNA和细胞器等)。微囊泡的主要作用是实现细胞和细胞之间以及细胞和组织器官之间的信号交流, 外质体(exosomes)就是其中一种。如今微囊泡已经应用于各种疾病的多个研究领域。

同行评价
IBS是一种常见的功能性病, 发病率较高。近年来研究发现miRNAs与肠道疾病关系密切。作者对miRNAs参与IBS可能的机制进行了综述, 选题合理, 有一定的研究意义。

- 50 Squadrito ML, Baer C, Burdet F, Maderna C, Gillan GD, Lyle R, Ibberson M, De Palma M. Endogenous RNAs modulate microRNA sorting to

exosomes and transfer to acceptor cells. *Cell Rep* 2014; 8: 1432-1446 [PMID: 25159140 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.07.035]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。