

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.23.011  
文章编号: 1005-8982 (2022) 23-0060-07

综述

## 肠道菌群与 microRNA 失调对慢传输型便秘的影响\*

吴容<sup>1</sup>, 田洋平<sup>2</sup>, 雷娜<sup>1</sup>, 闻永<sup>3</sup>, 占煜<sup>4</sup>, 唐学贵<sup>5</sup>

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610036; 2. 成都市郫都区人民医院 肛肠科, 四川 成都 611730; 3. 西南医科大学附属医院 中医科, 四川 泸州 646000; 4. 成都市第一人民医院 肛肠科, 四川 成都 610095; 5. 川北医学院附属医院 中西医结合肛肠科, 四川 南充 637000)

**摘要:** 慢传输型便秘是一种常见的临床疾病, 患者常伴有肠道菌群的改变。肠道菌群对维持人体健康有重要作用, 若肠道菌群的结构和功能发生变化, 出现肠道菌群紊乱, 则可能引起便秘等疾病。MicroRNA 是一种小的非编码 RNA, 作为基因表达过程转录后调控因子, 其具有调节包括胃肠道在内的所有细胞蛋白表达的作用。肠道菌群能通过 microRNA 调节宿主基因的表达, 而宿主的 microRNA 同样能调节菌群的生长和基因表达。肠道菌群与 microRNA 在维持肠道内稳态和预防相关疾病方面发挥着重要作用。该文就肠道菌群与宿主 microRNA 对慢传输型便秘影响的研究进展进行综述。

**关键词:** 慢传输型便秘; 肠道菌群; microRNA

**中图分类号:** R574

**文献标识码:** A

## Effects of intestinal flora and microRNA dysregulation on slow transit constipation\*

Rong Wu<sup>1</sup>, Yang-ping Tian<sup>2</sup>, Na Lei<sup>1</sup>, Yong Wen<sup>3</sup>, Yu Zhan<sup>4</sup>, Xue-gui Tang<sup>5</sup>

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610036, China; 2. Department of Anorectal, Pidu District People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 611730, China; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 4. Department of Anorectal, The First People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610095, China; 5. Department of Integrated Traditional and Western Medicine Anorectal, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract:** Slow transit constipation is a common clinical disease, and its patients are often accompanied by changes in intestinal flora. The intestinal flora plays an important role in maintaining human health. If the structure and function of the intestinal flora changes, and the intestinal flora is disturbed, it may cause diseases such as constipation. MicroRNA is small non-coding RNA that act as post-transcriptional regulators of gene expression levels and regulate protein expression in all cells, including the gastrointestinal tract. The regulation of microRNA at the gene level affects almost all biological processes in the body. Studies have shown that intestinal flora can regulate the expression of host genes through microRNA, and the host microRNA can also regulate the growth and gene expression of bacterial flora. Intestinal flora and microRNAs play an important role in maintaining intestinal

收稿日期: 2022-09-08

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No:82074429)

[通信作者] 唐学贵, E-mail: txg668nc@Sohu.com

homeostasis and preventing related diseases. This article reviews the research progress of the effects of intestinal microbiota and host microRNA on slow transit constipation.

**Keywords:** slow transit constipation; gastrointestinal microbiome; microRNA

慢传输型便秘是一种常见临床疾病, 长期便秘不仅诱发肛直肠疾病, 严重影响生活质量, 还可增加许多重大慢性疾病如心脑血管疾病、肾病、帕金森病和结直肠癌等的风险<sup>[1-3]</sup>, 严重威胁人类生命健康。尽管慢传输型便秘的发病机制仍未明确, 但越来越多的证据表明, 肠道菌群及其衍生物在该病的发展中发挥关键作用。人体胃肠道包含丰富多样的微生物菌落, 对宿主的健康和疾病状态具有广泛的影响<sup>[4]</sup>。人们普遍认为宿主与肠道菌群的相互作用在慢传输型便秘的发病机制中具有关键作用, 但其相关机制仍不完全清楚。因此, 探索宿主调节肠道菌群的具体机制成为前沿热点。MicroRNA (miRNA) 是一种非编码 RNA, 大约 18 ~ 25 个核糖核苷酸。miRNA 在细胞核中以前体 miRNA 的形式产生, 然后经过加工生成成熟的 miRNA, 在细胞质中发挥功能, 近年来在体液中也逐渐发现 miRNA, 如肠道粪便中存在 miRNA, 其调控作用可使肠道微生物发生改变。研究表明慢传输型便秘的发生与 miRNA 异常表达有相关性<sup>[5]</sup>。并且, 肠道菌群与 miRNA 之间存在双向调控, 两者之间的交互作用在机体生理病理过程中发挥重要作用。因此, 基于肠道菌群与 miRNA 在慢传输型便秘发生中作用的重叠部分, 以及肠道菌群与宿主 miRNA 的相互调控, 肠道菌群与 miRNA 的交互作用在慢传输型便秘中的影响也引起学术界的关注。本文将对肠道菌群与宿主 miRNA 与慢传输型便秘发生发展的相关研究进行综述, 以期慢传输便秘诊治提供候选 miRNA。

## 1 肠道菌群与 miRNA

人类消化道微生物菌落, 即肠道菌群, 具有高度复杂性, 所有肠道微生物基因的集合代表了一个遗传库, 比人类基因组高一个数量级<sup>[6]</sup>。在某种程度上, 也被认为是人体的“基本器官”<sup>[7]</sup>。肠道菌群组成的变异性与许多因素有关, 包括药物、饮食、环境和遗传等, 而肠道菌群主要通过基因、蛋白质或代谢物决定宿主的病理生理, 同时, 它们在微生物组和宿主细胞之间的相互交流中发挥

关键作用。肠道微生物参与人体的许多生理功能, 如: 发酵难以消化的食物成分和维生素的合成, 抵抗病毒, 维持肠道内稳态, 促进免疫系统成熟, 维持肠道上皮屏障功能<sup>[8]</sup>。人与微生物处于相互依存、相互作用的动态平衡中, 肠道菌群的失衡会通过能量吸收、胆碱、短链脂肪酸(SCFAs)、肠脑轴、胆汁酸(BAs)等多种途径影响宿主的健康。一旦发生肠道菌群紊乱, 肠道菌群的结构和功能就会发生变化, 甚至引起某些疾病的发生或发展<sup>[9]</sup>。

宿主 miRNA 是内源性基因编码的非编码单链 RNA 小分子, 含有 18 ~ 25 个核糖核苷酸, 其功能是通过降解靶向 mRNA 或阻断其翻译过程从而调控基因表达<sup>[10]</sup>。miRNA 是一种小的调控 RNA, 由较长的 RNA 转录本的茎环区域加工而成。miRNA 的发现为其在真核生物转录后基因沉默中的作用研究提供了重要证据, miRNA 控制的基因调控与细胞生长和应答、免疫、营养稳态和复杂疾病等多个方面有关<sup>[11]</sup>。据估计, 超过 2 000 个人类 miRNAs 可以调节高达 60% 的人类基因<sup>[12]</sup>。这类小的非编码 RNA 一直被认为是细胞的关键内源性调控因子, 直到最近越来越多的证据表明, 一些 miRNAs 可以在细胞和组织之间转移, 同时, 在真核生物和原核生物之间也观察到类似的 miRNA 跨物种转移和调控<sup>[13-17]</sup>。在粪便和组织中, miRNA 已被确定为散发性人类结肠癌和活动性溃疡性结肠炎的标志物<sup>[18]</sup>, 更重要的是, 粪便中的 miRNA 可以通过特异性靶向细菌基因来调节细菌组成<sup>[17]</sup>, 它们也可作为肠道内微生物波动和肠道病理的标志物<sup>[19]</sup>, 因此, 将特异性 miRNA 作为预测和早期诊断相关疾病的生物标志物具有重要价值。

## 2 miRNA 与肠道菌群相互调控

随着高通量测序技术和生物信息学的进步, 肠道菌群与 miRNA 之间的联系逐渐被发现。已有研究证实肠道菌群与 miRNA 之间存在双向调控, 两者之间的交互作用在机体生理病理过程中发挥重要作用。一方面, miRNA 在人体和肠道菌群之间充当媒介, 对肠道菌群的结构和功能具有广泛

的调节作用<sup>[20]</sup>。miRNA 可通过外泌体的方式进入肠道菌群，调节其基因表达，从而调控肠道菌群的定植，介导宿主和肠道菌群之间的通信<sup>[21]</sup>，另一方面，肠道菌群能通过某些免疫信号途径诱导 miRNA 表达水平的改变，从而实现了对宿主基因表达的调节，维持或破坏肠道功能稳态，发挥相应的功能<sup>[22]</sup>。

### 2.1 宿主 miRNA 调控肠道菌群的定植

近期研究表明，宿主 miRNA 参与肠道菌群的调节。肠腔内的 miRNA 来源于肠上皮细胞 (IECs) 和 Hopx 阳性的细胞，并以外泌体形式在体内循环<sup>[17]</sup>。宿主 miRNA 可特异性调控肠道菌群的基因转录，进而影响肠道菌群的生长和结构<sup>[23]</sup>。研究证实，miRNA 可以控制菌群的生长，并塑造微生物菌落结构<sup>[24-25]</sup>。LIU 等<sup>[23]</sup>将 miRNA 与菌群共培养，发现 miR-515-5p 可以促进具核梭杆菌生长，miR-1226-5p 可促进大肠杆菌生长，此外，给予特异性 miRNA 的小鼠也表现出大肠杆菌生长和细菌基因转录的变化。XING 等<sup>[26]</sup>将 miRNA 和菌群共培养发现，与空白组相比，在 gga-miR-222a 组中，miRNA 能显著提高脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis* NCTC9343) 的丰度，为了确认 gga-miR-222a 在脆弱拟杆菌中能被摄取并发挥调节作用，又通过原位杂交和透射电镜来观察细菌对 gga-miR-222a 的内化，与对照组相比，外源性的 gga-miR-222a 在 gga-miR-222a 组被脆弱拟杆菌选择性吸收。HE 等<sup>[27]</sup>用葡聚糖硫酸钠复制炎症性肠病小鼠模型，比较葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠和恢复良好的小鼠的肠道菌群和 miRNA，探索不同的 miRNA 表达及其与微生物丰度的关系，以及其对结肠炎的影响，发现在结肠炎恢复小鼠的粪便中 miR-142a-3p 表达显著增加，并通过调节罗伊乳杆菌以缓解葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠的疾病症状，即 miR-142a-3p 可以通过调控 polA 转录本和位点标签 LREU\_RS03575 促进罗伊乳杆菌的生长。

### 2.2 肠道菌群调控宿主 miRNA 表达

越来越多的研究表明，当肠道菌群改变时，miRNA 表现出不同的表达模式<sup>[28]</sup>。研究发现，将无菌 (GF) 小鼠和抗生素处理的小鼠与无特定病原体 (SPF) 小鼠肠道菌群对比，有更多的粪便 miRNA，这表明肠道微生物影响特异性 miRNA 的表达。例

如，SINGH 等<sup>[29]</sup>在 GF 和 SPF 小鼠的盲肠中发现了 16 个差异表达的 miRNAs，研究结果进一步证明这些 miRNAs 的靶点是维持肠道屏障的基因。另一个例子是 miR-107，此前有报道称 miR-107 促进结直肠癌转移，与 SPF 小鼠相比，GF 小鼠盲肠中 miR-107 表达存在差异<sup>[30]</sup>，提示肠道菌群下调树突状细胞和巨噬细胞中 miR-107 的表达，影响 MyD88 和 NF- $\kappa$ B 通路活性。YANG 等<sup>[31]</sup>通过抗生素喂养破坏/畸变肠道菌群建立的“功能丧失”模型，并观察到类似的广谱抗生素治疗方案显著降低肠道菌群，在肠道生态失调组中，肺和盲肠中均存在差异表达的 miRNA，其中 miR-21-3p 显著上调。

肠道菌群通过多种途径影响 miRNA 的表达，YANG 等<sup>[32]</sup>研究发现，具核梭形杆菌可以通过激活 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路，导致 miR-21 的表达增加，从而增加结肠癌细胞的增殖和侵袭活性。VIENNOIS 等<sup>[33]</sup>比较无菌小鼠和普通饲养小鼠粪便中 miRNA 表达水平，证实了粪便中 miRNA 谱受到微生物群组成差异化的影响。TARALLO 等<sup>[34]</sup>研究发现，杂食动物的普雷沃菌和罗氏菌属 (*Roseburia*) 的丰度高于素食动物，拟杆菌属 (*Bacteroides*) 的丰度低于素食动物，脂质代谢相关的 miR-425-3p 和 miR-638 表达与微生物物种丰度增加相关，说明粪便 miRNA 谱能够反映个体的肠道微生物组模式。

宿主分泌的 miRNA 通过调节微生物菌落的生长和结构对肠道内稳态产生重要影响，为维持肠道健康提供了新视角。同时也说明肠道菌群可间接从基因层面参与宿主生理功能的调控，在指导肠道菌群的靶向治疗方面更具现实意义。

## 3 肠道菌群和 miRNA 与慢传输型便秘

### 3.1 肠道菌群与慢传输型便秘

慢传输型便秘是常见的胃肠道疾病之一，其发病与肠道菌群改变、Cajal 间质细胞 (Interstitial cells of Cajal, ICC) 功能异常、脑肠轴互动异常、肠道水通道蛋白分布异常、精神心理障碍等相关。近年来，许多研究者关注肠道菌群与便秘的关系，并证实肠道菌群参与慢传输型便秘的病理生理过程。1998 年，ZOPPI 等<sup>[35]</sup>基于培养微生物方法研究便秘患者的肠道菌群，发现与健康对照组相比，儿童便秘与肠道中梭状芽孢杆菌和双歧杆菌的丰



度增加有关。随后 KHALIF 等<sup>[36]</sup>在成年患者中进行了类似的研究,发现在便秘患者中双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度低于对照组。MANCABELLI 等<sup>[37]</sup>用 16S rRNA 测序和全基因组测序方法检测了成年便秘患者的肠道微生物组成,表明便秘患者的肠道菌群中 *Bacteroides*、*Roseburia* 和粪球菌 (*Coprococcus*) 数量减少。

肠道菌群或其代谢产物可通过肠道免疫反应释放的介质或肠道神经内分泌因子影响肠道运动功能。PARTHASARATHY 等<sup>[38]</sup>发现隶属于厚壁菌门的乳球菌 (*Lactococcus*) 和 *Roseburia* 可促进结肠运动,缓解便秘。高通量测序显示,与健康受试者相比,便秘患者肠道菌群组成明显紊乱,主要以双歧杆菌、乳酸杆菌和布劳特菌等有益菌群比例减少,而条件致病菌,如颤螺菌属 (*Oscillospira*) 和 *Odoribacter* 增多<sup>[39]</sup>。CAO 等<sup>[40]</sup>通过粪菌移植,将便秘患者和健康对照组的粪便菌群移植到抗生素耗竭模型小鼠中,发现与健康对照组相比,接受便秘患者粪便菌群的小鼠,肠道蠕动明显减少,主要表现在排便参数(粪便排出频率、粪便重量和粪便含水量)表现异常。

肠道菌群失调可导致肠道的炎症反应,损害结肠上皮完整性和减少肠道分泌物,肠道分泌减少可引起结肠感觉运动功能障碍、神经递质和神经化学信号异常,从而降低肠道蠕动,诱发便秘<sup>[41]</sup>。双歧杆菌 G9-1 可以提高 5 羟色胺和色氨酸羟化酶 1 的表达水平,并抑制血清中多巴胺的增加和乙酰胆碱的减少<sup>[42]</sup>。研究发现<sup>[43]</sup>鼠李糖乳杆菌通过调控胃肠道调节肽、神经递质、神经营养因子和肠道微生物群在不同程度上改善便秘。肠道微生态与黏蛋白 2 和水通道蛋白表达相关,参与调控结肠水液代谢<sup>[44]</sup>。

此外,肠道菌群的代谢产物已被证明可能通过多种途径参与便秘的发生发展,主要包括短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA)、胆汁酸和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamin, 5-HT) 等。这些代谢物可通过激活分布在某些肠内分泌细胞、肠嗜铬细胞和神经元细胞中的相应受体来影响便秘患者的肠道运动和分泌。SCFA 为肠内菌群酵解产生的代谢物质,如乙酸、丙酸和丁酸,具有维持和改善大肠功能的作用,能够增加肠道蠕动<sup>[45]</sup>。SCFA 在肠

道运动和运输中的作用可能存在多种潜在机制。一方面,SCFA 可以通过降低肠道 pH 值来增强肠道平滑肌的蠕动和收缩,低肠道 pH 有助于某些有益菌群的生长,尤其是乳酸杆菌和双歧杆菌<sup>[46-47]</sup>。另一方面,SCFA 可通过作用于肠嗜铬细胞促进结肠色氨酸羟化酶-1 (TPH1) 的表达和 5-HT 的产生<sup>[48]</sup>。SCFA 还能刺激位于回肠远端的 L 细胞(肠内分泌细胞之一)分泌肽 YY (PYY), PYY 对肠道运动有抑制作用<sup>[49]</sup>。胆汁酸可通过上调 TPH1 表达直接作用于肠嗜铬细胞合成 5-HT,刺激肠嗜铬细胞释放 5-HT 和降钙素基因相关肽,并通过激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 作用于 L 细胞,从而抑制近端肠转运和结肠运动<sup>[50]</sup>,因此胆汁酸可能通过调节肠嗜铬细胞释放 5-HT 或激活结肠内的 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 参与便秘的发生、发展。

### 3.2 miRNA 与慢传输型便秘

miRNA 是一种小的非编码 RNA,作为细胞中基因表达过程<sup>[51]</sup>的转录后调控因子,能调节包括胃肠道在内的所有细胞的蛋白表达<sup>[52]</sup>。因此,miRNA 对调节肠道生理机制至关重要,如内脏感觉 (miR-200a、miR-199a/b、miR-338 和 miR-495)、肠道免疫功能 (miR-29、miR-155、miR-146a/b、miR-192、miR-146a、miR-155 和 miR-122)、胃肠道屏障功能 (miR-16、miR-29a、miR-219a 和 miR-122a)、神经元细胞的发育和功能 (miR-375) 及肠道运动 (miR-10b、miR-143、miR-551b、miR-222、miR-145、let-7f、miR-375 和 miR-128)<sup>[53-54]</sup>。这些机制与肠道功能高度相关,其中神经免疫相互作用是控制肠道功能的关键因素,这些相互作用的中断可导致慢传输型便秘。迄今为止,研究发现大量与慢传输型便秘相关的 miRNA<sup>[5]</sup>。HONG 等<sup>[55]</sup>研究发现,慢性便秘模型小鼠结肠上皮细胞 miR-128 显著下调, p38 $\alpha$  和巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 上调, miR-128 通过调节 p38 $\alpha$ /M-CSF 信号通路以促进慢性炎症反应和结肠免疫微环境的变化,导致慢性便秘发生。张亦超等<sup>[56]</sup>研究发现 miR-129 下调,激活 GALNT1/TGF- $\beta_1$  通路对慢传输型便秘进行调控,并影响 ICC 细胞的分化,从而导致慢传输型便秘的发生与发展。ZHENG 等<sup>[57]</sup>发现 miR-222 过表达导致 c-kit 和血清干细胞因子蛋白水平下降,从而导致 ICC 凋亡和过度自噬,加重肠道动力障碍,导致慢传输型

便秘。MAZZONE等<sup>[58]</sup>发现在慢传输型便秘患者的结肠平滑肌中，一小部分miRNA的表达增加，这些miRNA靶向NaV1.5，导致平滑肌细胞NaV1.5电流密度和胃肠道平滑肌收缩性降低，导致结肠动力障碍产生便秘。以上均提示miRNA可通过改变肠道免疫微环境及结肠动力导致便秘的发生。

### 3.3 肠道菌群和miRNA交互作用对慢传输型便秘的影响

miRNA、肠道菌群的异常都可能导致便秘，根据已有研究，其影响可能是多途径的，考虑miRNA与肠道菌群的交互作用是诱发便秘的另一可能途径。miRNA可调控肠道菌群，肠道菌群改变可导致便秘。在miRNA介导结肠炎症时，肠道菌群扮演着重要角色，HE等<sup>[7]</sup>发现，miR-142a-3p在结肠炎恢复小鼠的粪便中表达显著增加，并且以依赖肠道菌群的方式缓解葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎症状。而肠道炎症反应可损害结肠上皮完整性，减少肠道分泌物，肠道分泌减少可引起结肠感觉运动功能障碍、神经递质和神经化学信号异常，从而降低肠道蠕动，诱发便秘。因相关直接研究较少，目前只能猜测miRNA可能存在以依赖肠道菌群的方式影响便秘。

与此同时，肠道菌群可通过多种途径影响miRNA的表达，NAKATA等<sup>[59]</sup>研究发现肠道菌群可通过TLR2/4相关途径调节IECs中miR-21-5p的表达，高表达的miR-21-5p通过ADP核糖化因子4调节肠上皮细胞通透性，引发肠道炎症免疫反应。基于此，推测肠道菌群可能存在以依赖miRNA的方式影响肠上皮屏障功能障碍而导致便秘。基于肠道菌群与miRNA交互作用及其对慢传输型便秘的影响，可从肠道菌群或者miRNA单通道控制，也可从肠道菌群与miRNA的交互中对某一过程给予干扰，均能对慢传输型便秘的治疗带来积极影响。

## 4 展望

本文对肠道菌群和miRNA的相互调控，以及两者失调对慢传输型便秘的影响做了简要的概述，现有研究已证实肠道菌群与miRNA之间存在双向调控，肠道菌群和miRNA都能影响便秘的发生。因相关直接研究较少，目前只能猜测肠道菌群和

miRNA可能在某一通道上存在以依赖彼此的方式影响便秘。肠道菌群和miRNA作为人体中数量极其庞大又十分复杂的两个体系，两者之间交互作用关系更为复杂，根据已有研究考虑肠道免疫、肠道炎症、肠道动力极有可能是肠道菌群与miRNA交互作用影响便秘的主要交叉环节，目前肠道菌群和miRNA是否是彼此影响慢传输型便秘的一种中间媒介，有待进一步深入研究。

### 参考文献：

- [1] DEHGHANI S M, BASIRATNIA M, MATIN M, et al. Urinary tract infection and enuresis in children with chronic functional constipation[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2013, 7(5): 363-366.
- [2] ROSSI M, MERELLO M, PEREZ-LLORET S. Management of constipation in Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(4): 547-557.
- [3] GUÉRIN A, MODY R, FOK B, et al. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(1): 83-92.
- [4] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(1): 14.
- [5] 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.
- [6] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55-71.
- [7] DING R X, GOH W R, WU R N, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease[J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(3): 623-631.
- [8] QIN Y F, WADE P A. Crosstalk between the microbiome and epigenome: messages from bugs[J]. *J Biochem*, 2018, 163(2): 105-112.
- [9] CHEN Y W, ZHOU J H, WANG L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 625913.
- [10] de SILVA S, TENNEKON K H, KARUNANAYAKE E H. Interaction of gut microbiome and host microRNAs with the occurrence of colorectal and breast cancer and their impact on patient immunity[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 5115-5129.
- [11] BARTEL D P. Metazoan MicroRNAs[J]. *Cell*, 2018, 173(1): 20-51.
- [12] FRIEDMAN R C, FARH K K H, BURGE C B, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J]. *Genome Res*, 2009, 19(1): 92-105.
- [13] ZHOU G Y, ZHOU Y, CHEN X. New insight into inter-kingdom communication: horizontal transfer of mobile small RNAs[J].

- Front Microbiol, 2017, 8: 768.
- [14] LI J, ZHANG Y J, LI D M, et al. Small non-coding RNAs transfer through mammalian placenta and directly regulate fetal gene expression[J]. Protein Cell, 2015, 6(6): 391-396.
- [15] HOY A M, LUNDIE R J, IVENS A, et al. Parasite-derived microRNAs in host serum as novel biomarkers of helminth infection[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(2): e2701.
- [16] ZHANG T, ZHAO Y L, ZHAO J H, et al. Cotton plants export microRNAs to inhibit virulence gene expression in a fungal pathogen[J]. Nat Plants, 2016, 2(10): 16153.
- [17] LIU S R, 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.
- [18] AHMED F E, JEFFRIES C D, VOS P W, et al. Diagnostic microRNA markers for screening sporadic human colon cancer and active ulcerative colitis in stool and tissue[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2009, 6(5): 281-295.
- [19] MOLONEY G M, VIOLA M F, HOBAN A E, et al. Faecal microRNAs: indicators of imbalance at the host-microbe interface?[J]. Benef Microbes, 2018, 9(2): 175-183.
- [20] LI M H, CHEN W D, WANG Y D. The roles of the gut microbiota-miRNA interaction in the host pathophysiology[J]. Mol Med, 2020, 26(1): 101.
- [21] 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.
- [22] WILLIAMS M R, STEDTFELD R D, TIEDJE J M, et al. MicroRNAs-based inter-domain communication between the host and members of the gut microbiome[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1896.
- [23] LIU S R, WEINER H L. Control of the gut microbiome by fecal microRNA[J]. Microb Cell, 2016, 3(4): 176-177.
- [24] GOODRICH J K, WATERS J L, POOLE A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. Cell, 2014, 159(4): 789-799.
- [25] YUAN C, STEER C J, SUBRAMANIAN S. Host<sup>-</sup>MicroRNA<sup>-</sup> microbiota interactions in colorectal cancer[J]. Genes (Basel), 2019, 10(4): 270.
- [26] XING S C, HUANG C B, WU R T, et al. Breed differences in the expression levels of gga-miR-222a in laying hens influenced H<sub>2</sub>S production by regulating methionine synthase genes in gut bacteria[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 177.
- [27] HE L Q, ZHOU X H, LIU Y H, et al. Fecal miR-142a-3p from dextran sulfate sodium-challenge recovered mice prevents colitis by promoting the growth of *Lactobacillus reuteri*[J]. Mol Ther, 2022, 30(1): 388-399.
- [28] YUAN C, BURNS M B, SUBRAMANIAN S, et al. Interaction between host MicroRNAs and the gut microbiota in colorectal cancer[J]. mSystems, 2018, 3(3): e00205-17.
- [29] SINGH N, SHIRDEL E A, WALDRON L, et al. The murine caecal microRNA signature depends on the presence of the endogenous microbiota[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(2): 171-186.
- [30] XUE X C, CAO A T, CAO X C, et al. Downregulation of microRNA-107 in intestinal CD11c<sup>+</sup> myeloid cells in response to microbiota and proinflammatory cytokines increases IL-23p19 expression[J]. Eur J Immunol, 2014, 44(3): 673-682.
- [31] YANG F, YANG Y, CHEN Y W, et al. miR-21 is remotely governed by the commensal bacteria and impairs anti-TB immunity by down-regulating IFN- $\gamma$ [J]. Front Microbiol, 2021, 11: 512581.
- [32] YANG Y Z, WENG W H, PENG J J, et al. *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- $\kappa$ B, and up-regulating expression of microRNA-21[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 851-866.e24.
- [33] VIENNOIS E, CHASSAING B, TAHSIN A, et al. Host-derived fecal microRNAs can indicate gut microbiota healthiness and ability to induce inflammation[J]. Theranostics, 2019, 9(15): 4542-4557.
- [34] TARALLO S, FERRERO G, de FILIPPIS F, et al. Stool microRNA profiles reflect different dietary and gut microbiome patterns in healthy individuals[J]. Gut, 2022, 71(7): 1302-1314.
- [35] ZOPPI G, CINQUETTI M, LUCIANO A, et al. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation[J]. Acta Paediatr, 1998, 87(8): 836-841.
- [36] KHALIF I L, QUIGLEY E M M, KONOVIATCH E A, et al. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation[J]. Dig Liver Dis, 2005, 37(11): 838-849.
- [37] MANCABELLI L, MILANI C, LUGLI G A, et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9879.
- [38] PARTHASARATHY G, CHEN J, CHEN X F, et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation[J]. Gastroenterology, 2016, 150(2): 367-379.e1.
- [39] LI H X, CHEN J W, REN X J, et al. Gut microbiota composition changes in constipated women of reproductive age[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 10: 557515.
- [40] CAO H L, LIU X, AN Y Y, et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10322.
- [41] D'ANTONGIOVANNI V, PELLEGRINI C, FORNAI M, et al. Intestinal epithelial barrier and neuromuscular compartment in health and disease[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(14): 1564-1579.
- [42] MAKIZAKI Y, UEMOTO T, YOKOTA H, et al. Improvement of loperamide-induced slow transit constipation by *Bifidobacterium*

- bifidum* G9-1 is mediated by the correction of butyrate production and neurotransmitter profile due to improvement in dysbiosis[J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0248584.
- [43] WANG G, YANG S R, SUN S S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* strains relieve loperamide-induced constipation via different pathways independent of short-chain fatty acids[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 423.
- [44] LU Y Y, YU Z, ZHANG Z, et al. *Bifidobacterium animalis* F1-7 in combination with konjac glucomannan improves constipation in mice via humoral transport[J]. Food Funct, 2021, 12(2): 791-801.
- [45] ZHAO L, HUANG Y F, LU L, et al. Saturated long-chain fatty acid-producing bacteria contribute to enhanced colonic motility in rats[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 107.
- [46] KWIATKOWSKA M, KROGULSKA A. The significance of the gut microbiome in children with functional constipation[J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(4): 471-480.
- [47] de MORAES J G, MOTTA M E F D A, BELTRÃO M F D S, et al. Fecal microbiota and diet of children with chronic constipation[J]. Int J Pediatr, 2016, 2016: 6787269.
- [48] REIGSTAD C S, SALMONSON C E, RAINEY J F 3rd, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells[J]. FASEB J, 2015, 29(4): 1395-1403.
- [49] LARRAUFIE P, MARTIN-GALLAUSIAUX C, LAPAQUE N, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 74.
- [50] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. Cell, 2015, 161(2): 264-276.
- [51] MICHAELS Y S, BARNKOB M B, BARBOSA H, et al. Precise tuning of gene expression levels in mammalian cells[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 818.
- [52] CATALANOTTO C, COGONI C, ZARDO G. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(10): 1712.
- [53] 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.e19.
- [54] SINGH R, HA S E, WEI L, et al. miR-10b-5p rescues diabetes and gastrointestinal dysmotility[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1662-1678.e18.
- [55] HONG Y T, REN X H, LIU W C, et al. miR-128 participates in the pathogenesis of chronic constipation by regulating the p38 $\alpha$ /M-CSF inflammatory signaling pathway[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 321(4): G436-G447.
- [56] 张亦超, 徐飞, 覃海波, 等. 微小RNA-129调控N-乙酰氨基半乳糖基转移酶1/转化生长因子- $\beta$ 1信号通路对慢传输型便秘的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(3): 540-542.
- [57] ZHENG H, LIU Y J, CHEN Z C, et al. miR-222 regulates cell growth, apoptosis, and autophagy of interstitial cells of Cajal isolated from slow transit constipation rats by targeting c-kit[J]. Indian J Gastroenterol, 2021, 40(2): 198-208.
- [58] MAZZONE A, STREGE P R, GIBBONS S J, et al. microRNA overexpression in slow transit constipation leads to reduced Na<sub>v</sub>1.5 current and altered smooth muscle contractility[J]. Gut, 2020, 69(5): 868-876.
- [59] NAKATA K, SUGI Y, NARABAYASHI H, et al. Commensal microbiota-induced microRNA modulates intestinal epithelial permeability through the small GTPase ARF4[J]. J Biol Chem, 2017, 292(37): 15426-15433.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 吴容, 田洋平, 雷娜, 等. 肠道菌群与microRNA失调对慢传输型便秘的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(23): 60-66.

Cite this article as: WU R, TIAN Y P, LEI N, et al. Effects of intestinal flora and microRNA dysregulation on slow transit constipation[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(23): 60-66.