

参考文献

1 黄雪梅. PDCA 循环在急诊科护理质量管理中的应用[J]. 基层医学论坛,2013,12(24):3213-3214.

2 覃 富,黄照权,农乐根,等. 实施基于 PDCA 循环的绩效管理当议[J]. 右江医学,2013,41(2):283-286.

3 孙英莉. PDCA 模式对急诊科护理质量及抢救有效率的影响分析[J]. 中国医学工程,2015,8(1):127.

4 杨焕芝,姜赛平,张幸国,等. PDCA 循环管理法在急诊病房医嘱审核中的应用[J]. 药品评价, 2012,9(14):10-13.

5 谭春兴,杨艳青,潘新喜,等. PDCA 循环模式在急诊科风险事件管理中的应用[J]. 护理研究, 2015,32(30):3771-3773.

6 李 妍,崔凤英. PDCA 循环法在急诊科护理安全管理中的应用[J]. 河北医药, 2015,7(19):3017-3019.

7 庄玉琳. 有关 PDCA 循环管理方法在急诊护理中的运用研究[J]. 大家健康(学术版), 2013, 7(6):158.

8 吕晓芬,徐慧红,吴春玲. PDCA 循环在门急诊输液患儿护理管理中的应用[J]. 中国当代医药, 2013, 20(23):154-155.

[收稿日期 2016-05-23][本文编辑 蓝斯琪]

新进展综述

miRNA 的差异表达在肠易激综合征诊断和治疗中的研究进展

梁德娇, 梁列新(综述), 张法灿(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81160053)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院消化内科

作者简介: 梁德娇(1989-),女,在读研究生,研究方向:消化内科疾病的诊治。E-mail:joyde_liang@163.com

通讯作者: 张法灿(1958-),男,硕士学位,主任医师,研究方向:消化内科疾病的诊治。E-mail:zhangfacan@126.com

[摘要] 微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 的差异性表达与多种疾病的发生、发展相关,许多研究已证实 miRNA 在肠易激综合征 (IBS) 发病中也起着关键作用,据此提出某些特定的 miRNA 或将成为 IBS 特异性诊断和治疗的新工具。近年来发现微泡 (Microvescles, MV) 是机体内 miRNA 转运的关键媒介,因此在将来的研究中或许可以利用 MV 作为载体,向体内转染经沉默或过表达后的特殊 miRNA。该文对 miRNA 在肠易激综合征诊断和治疗中的研究进展进行了综述。

[关键词] 肠易激综合征; miRNA; 微泡; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)01-0083-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.01.28

MicroRNA-a potential diagnostic and therapeutic tool for IBS LIANG De-jiao, LIANG Lie-xin, ZHANG Fa-can. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] The dysregulation of miRNAs (miRNAs) is associated with many diseases. Evidences show that it also plays an important role in the occurrence of irritable bowel syndrome (IBS). Some special miRNAs may be both diagnostic and therapeutic tools for IBS. During the last several years, blood microvesicles (MV) have been found that they are pivotal physiological vehicles to deliver miRNAs in human beings. Thus, it is possible to use MV as vehicles to deliver miRNAs inhibitor vector (or miRNA precursor) in vivo in the future studies.

[Key words] Irritable bowel syndrome (IBS); miRNA; Microvesicle; Diagnose; Therapy

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种常见的胃肠道功能紊乱性疾病。研究发现,腹泻型肠易激综合征 (irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D) 患者的肠道中长期存在轻度的炎症反

应和肠黏膜高渗性^[1]。肠道短时间的炎症反应可致敏肠道肌间神经,使其在炎症反应消退后仍持续存在高敏感性,这可能是感染后 IBS 患者反复腹痛、腹泻、腹胀的原因^[2,3],在炎症刺激导致的 IBS-D 动

物模型的研究中也发现,在炎症反应恢复后其肠道中仍存在持续内脏高敏感性,以及肠道感觉和动力功能障碍^[4,5]。miRNA 现已被证实与多种慢性疾病的发生、发展有关^[6,7],也可能与胃肠道疾病相关^[8-11]。有不少研究利用 microRNA 芯片技术在 IBS 患者或 IBS-D 动物模型的结肠组织中检测出异常表达的 miRNA^[4,5,8,12-15]。这些发现向我们提出了 miRNA 调节胃肠道疾病的具体机制可否以利用这些特殊的 miRNA 作为 IBS 特异性诊断的手段以及将来这些特殊的 miRNA 可否成为 IBS 有效的治疗工具等关键问题。本文就近年来国内外在该方面的研究进展作一综述。

1 MicroRNA 与 IBS

miRNA 在 1993 年首次被发现,是一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA,其大小长度约为 20 ~ 25 个核苷酸,具有潜在的基因调节功能^[16]。近年来,miRNA 已被证实参与调节机体特定的生物过程,如细胞分化、增殖、凋亡和代谢等^[16,17],miRNA 是从 70 ~ 100 个核苷酸组成的 pre-miRNA 分裂而来,随后结合到 mRNA 3'端非编码区特定的位点,通过碱基配对调控细胞内约 30% 的基因表达,进而影响蛋白表达^[16]。异常表达的 miRNA 在胃肠道功能紊乱性疾病中的作用已有报道^[8,10,18,19]。有文献提出 miRNA29 通过影响谷氨酰胺合成酶基因表达,增加肠道渗透性参与 IBS-D 患者的病理生理过程^[20,21]。Liao 等^[4]在 IBS 患者和经三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的 IBS-D 动物模型的结肠组织中,发现 miRNA-24 较正常对照组表达显著上调,而 5-羟色胺转运体(SERT)的表达下调,并在体外实验中发现抑制 miRNA-24 过表达可以使 SERT 的 mRNA 和蛋白表达增高,据此推测上调的 miRNA-24 是通过降低 SERT 的表达参与 IBS 发病的。Zhou 等^[5]研究发现,IBS-D 患者结肠中的 miRNA-199 和瞬态电压感受器阳离子通道 V1 (TRPV1)表达均下调,而向动物模型体内转染表达 miRNA-199 的慢病毒后,大鼠的 TRPV1 表达上调,且相关症状好转,与对照组有显著差异,据此推测表达下调的 miRNA-199 通过下调 TRPV1 表达参与 IBS-D 发病,而补充外源性 miRNA-199 可用于治疗 IBS-D。另外 Zhou 等^[20]还发现,IBS-D 患者结肠中表达上调的 miRNA-29 可能通过下调紧密连接蛋白 1(CLDN1)和 NFκB 抑制因子基因表达,导致结肠黏膜通透性增加,进而参与 IBS-D 发病,这一假设在动物模型实验中得到了证实。紧密连接蛋白 ZO-1 是维持肠上皮黏膜机械屏障和

通透性的重要结构,有文献报道,酒精诱导的肠道高渗透性与 miRNA-212 过表达有关,其通过降低紧密连接蛋白 ZO-1 表达水平,干扰肠道紧密连接通道,进而增高肠道渗透性^[22,23]。还有其他研究发现,IBS 可能与 miRNA-150、miRNA-342、miRNA-126 表达异常相关^[12,13]。miRNA 通过调节肠道内 T 淋巴细胞功能影响肠黏膜的免疫功能^[24],也被认为或许跟 IBS 发病有关^[21]。以上资料表明,miRNA 为我们更深入了解 IBS 的病理生理机制提供了一个新途径。虽然目前报道了数种 miRNA 与 IBS 发病相关,且不同的 miRNA 通过调节肠内的不同途径,达到影响基因表达的目的,但现仍缺乏足够的证据证明哪一种 miRNA 对 IBS 更具特异性,因此还需要进行更深入的研究。

2 血液微泡与 IBS

微泡(microvesicle, MV)是由细胞的细胞膜脱落产生,据报道,几乎所有细胞都可以产生微泡^[25]。越来越多的证据表明它能转运多种生物活性分子,如蛋白质、DNA、RNA 和 miRNA 等,对细胞及其微环境间的信号交流起着关键的作用^[26-28]。有研究发现其不但参与细胞间的信号传导,还参与细胞的凋亡、炎症反应等过程^[26,29],它们通过与靶细胞膜融合,传递能诱发细胞信号转导、细胞转化的受体,进而调节靶细胞的特性^[27,28]。MV 可以经 10.000 g 离心分离,通过显微镜、酶联免疫检测和机能分析、流式细胞术检测^[27],现已被证实 MV 表面携带有能反映母细胞来源的抗原和脂质,通过检测 MV 所携带的特异性标志可了解其母细胞来源^[30,31]。有研究发现,在 IBS 病人外周血微泡中检测出较正常对照组显著高表达的 miRNA29^[20,32],后进一步研究发现此表达异常的 miRNA-29 是来源于患者的结肠组织^[21],据此推测 miRNA 是通过 MV 作为“交通工具”达到调节全身系统相关病理生理反应的,其或许也可以解释为何 IBS 患者常伴有肠外症状;而检测 MV 携带的特定 miRNA 表达量或其表面的特异性标识,或许可以作为 IBS 的特异性诊断指标。不过目前关于 MV 与 IBS 间关系的报道很少,对此还需要进行更多的研究来证实它们之间的联系。

3 展望

目前缺乏对 IBS 特异性诊断和治疗的方案,更好地了解 miRNA 在 IBS 发病中的作用,可以帮助我们在 IBS 诊断和治疗的难题中有突破性进展。将来的研究应致力于利用外源性沉默或过表达特定的 miRNA,来改变 IBS 患者异常表达的基因,以达到治

愈疾病的目的,而 MV 可作为载体工具参与到来将来的体内实验研究中。可利用特定 miRNA 作为 IBS 特异性诊断和治疗工具有以下理由:(1)IBS 患者的肠道组织及外周血的 miRNA 表达异常^[4,5,8]。(2)现已在动物模型中证实,IBS-D 的肠黏膜高渗性及内脏高敏感性,可以通过转染外源性经沉默/过表达的特定 miRNA 而得到明显改善。(3)检测外周血微泡中的 miRNA 表达可了解其母细胞相应的 miRNA 表达情况。尽管利用特定 miRNA 治疗 IBS 具有很大的可能性,但目前仍存在一些不容忽视的难点,比如安全性、对潜在靶目标的影响及如何转染等^[33,34]。而最难的一点是,使用特定的寡核苷酸治疗疾病要求细胞内要达到一定的浓度,才能对特定的组织起到沉默或激活特定 miRNA 的作用^[35,36]。另一个难点是许多核苷酸类似物在注入人体内后不稳定,会在组织或血液中失活或者被一些酶类降解^[35]。另外,寡核苷酸的大小及极性可能是其通过各种细胞膜的一个障碍。不过幸而发现了可分离的微泡,其可携带 RNA、miRNA 或其他的小分子通过细胞膜,从而克服这些传输过程中的屏障。目前关于 miRNA 与 IBS 之间关系的研究,已让我们对 IBS 发病机制的认识有了突破性进展,许多研究都推测 miRNA 或将是 IBS 诊断和治疗的新靶点,但目前该推断仍需要更多的证据去验证。

参考文献

- Camilleri M, Nadeau A, Lamsam J, et al. Understanding measurements of intestinal permeability in healthy humans with urine lactulose and mannitol excretion[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(1): e15 - e26.
- Vaiopoulou A, Karamanolis G, Psaltopoulou T, et al. Molecular basis of the irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(2): 376 - 383.
- De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction[J]. *Gut*, 2016, 65(1): 169 - 178.
- Liao XJ, Mao WM, Wang Q, et al. MicroRNA-24 inhibits serotonin reuptake transporter expression and aggravates irritable bowel syndrome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(2): 288 - 293.
- Zhou Q, Yang L, Larson S, et al. Decreased miR-199 augments visceral pain in patients with IBS through translational upregulation of TRPV1[J]. *Gut*, 2016, 65(5): 797 - 805.
- Shi Q, Yang X. Circulating MicroRNA and Long Noncoding RNA as Biomarkers of Cardiovascular Diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(4): 751 - 755.
- Rotllan N, Price N, Pati P, et al. microRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246: 352 - 360.
- Ciszek BP, Khan AA, Dang H, et al. MicroRNA expression profiles differentiate chronic pain condition subtypes[J]. *Transl Res*, 2015, 166(6): 706 - 720. e11.
- Xu XM, Zhang HJ. miRNAs as new molecular insights into inflammatory bowel disease: Crucial regulators in autoimmunity and inflammation[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(7): 2206 - 2218.
- Ihle MA, Trautmann M, Kuenstlinger H, et al. miRNA-221 and miRNA-222 induce apoptosis via the KIT/AKT signalling pathway in gastrointestinal stromal tumours[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(7): 1421 - 1433.
- D'Angelo E, Vicentini C, Agostini M, et al. MicroRNAs as tools and effectors for patient treatment in gastrointestinal carcinogenesis[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(4): 383 - 392.
- Fourie NH, Peace RM, Abey SK, et al. Elevated circulating miR-150 and miR-342-3p in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(3): 422 - 425.
- Feng X, Wang H, Ye S, et al. Up-regulation of microRNA-126 may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis via regulating NF-kappaB inhibitor IKBα[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52782.
- Zhou Q, Souba WW, Croce CM, et al. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2010, 59(6): 775 - 784.
- Guo XW, Zhang FC, Liang LX, et al. Evaluation of MicroRNAs Expression in Irritable Bowel Syndrome: A Pilot Study[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(5): S222.
- Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8): 509 - 524.
- Lee M, Kim B, Kim VN. Emerging roles of RNA modification: m(6)A and U-tail[J]. *Cell*, 2014, 158(5): 980 - 987.
- Viennois E, Zhao Y, Zhang M, et al. O-016Y1 Longitudinal Study of Circulating miRNA Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(Suppl 1): S6.
- Vicario M, Martinez C, Santos J. Role of microRNA in IBS with increased gut permeability[J]. *Gut*, 2010, 59(6): 710 - 712.
- Zhou Q, Costinean S, Croce CM, et al. MicroRNA 29 targets nuclear factor-κB-repressing factor and Claudin 1 to increase intestinal permeability[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 158 - 169. e8.
- Zhou Q, Verne GN. miRNA-based therapies for the irritable bowel syndrome[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(8): 991 - 995.
- Tang Y, Zhang L, Forsyth CB, et al. The Role of miR-212 and iNOS in Alcohol-Induced Intestinal Barrier Dysfunction and Steatohepatitis[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(9): 1632 - 1641.
- Tang Y, Forsyth CB, Zhang L, et al. The role of inos in alcohol-induced miR-212 expression and intestinal barrier dysfunction[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(6): 176A.
- Biton M, Levin A, Slyper M, et al. Epithelial microRNAs regulate gut mucosal immunity via epithelium-T cell crosstalk[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 239 - 246.
- Février B, Raposo G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16

- (4): 415–421.
- 26 Chiappini C, De Rosa E, Martinez JO, et al. Biodegradable silicon nanoneedles delivering nucleic acids intracellularly induce localized in vivo neovascularization[J]. *Nat Mater*, 2015, 14(5): 532–539.
- 27 Cocucci E, Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(6): 364–372.
- 28 Skog J, Wünderling T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(12): 1470–1476.
- 29 Witwer KW. Circulating microRNA biomarker studies: pitfalls and potential solutions[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(1): 56–63.
- 30 Minciacchi VR, Freeman MR, Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 41–51.
- 31 Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more[J]. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(2): 43–51.
- 32 Zhou Q, Souba WW, Croce CM, et al. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2009, 59(6): 775–784.
- 33 Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(10): 775–789.
- 34 Tagliaferri P, Rossi M, Di Martino MT, et al. Promises and challenges of microRNA-based treatment of multiple myeloma[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(7): 838–846.
- 35 Gu DN, Huang Q, Tian L. The molecular mechanisms and therapeutic potential of microRNA-7 in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(3): 415–426.
- 36 Braicu C, Calin GA, Berindan-Neagoe I. MicroRNAs and cancer therapy -from bystanders to major players[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(29): 3561–3573.
- [收稿日期 2016–07–11][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

心外膜脂肪组织的临床研究进展

刘卫华(综述), 庞振瑶(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2015490)

作者单位: 541001 广西, 桂林市第二人民医院心血管内科

作者简介: 刘卫华(1971–), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 冠状动脉粥样硬化性疾病诊治。E-mail: 1263771091@qq.com

[摘要] 人类心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)是一种覆盖在心脏表面及大血管表面的内在脂肪组织, 它不仅仅是贮存过分能量的场所, 而且还是一个具有内分泌功能的器官。近年来, 关于 EAT 在心血管疾病、动脉硬化、代谢综合征等方面的研究不断取得新进展, 该文就其研究进展作一综述。

[关键词] 心外膜脂肪组织; 高血压; 动脉粥样硬化; 心律失常; 代谢综合征

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674–3806(2017)01–0086–04

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2017.01.29

Clinical research progress of epicardial adipose tissue LIU Wei-hua, PANG Zhen-yao. *Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Guilin, Guangxi 541001, China*

[Abstract] Human epicardial adipose tissue(EAT) is a kind of covering internal fat tissues on the surface of the heart and great vessels. It is not only a place where excessive energy storages, but also an endocrine organs. In recent years, the new progress of EAT has been made in cardiovascular diseases, atherosclerosis and metabolic syndrome. The clinical research progress of epicardial adipose tissue is reviewed in this paper.

[Key words] Epicardial adipose tissue; Hypertension; Atherosclerosis; Arrhythmia; Metabolic syndrome

人类心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)是一种胸廓内的内在脂肪组织, 覆盖在心脏表

面及大血管表面, 在正常成人个体, EAT 主要集中于房室间及室间沟, 并沿着主要的冠状动脉分布,