·综 述·

非编码 RNA 在药物诱导的免疫治疗相关胃肠道毒性中的作用机制

顾梦芸[1,2]，杨紫轩[1,2]，石 磊[1,2]，冷科欣[1,2]，孙智敏[3,4]，汤纳平[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院有限公司，上海 201203；2. 上海益诺思生物技术股份有限公司，上海 201203；
3. 安徽中医药大学药学院，安徽合肥 230000；4. 长三角药物高等研究院，长三角药学高等工程学院，江苏南通 226133）

摘要：药物诱导的免疫治疗相关胃肠道毒性已成为临床治疗中备受关注的问题，其引发的腹泻、炎症和黏膜损伤等不良反应严重影响患者生活质量和疗效。非编码 RNA 是一类不翻译成蛋白质但具有重要生物学功能的分子。已有研究表明，非编码 RNA 通过调控基因表达、炎症反应、氧化应激、肠道屏障功能以及肠道微生物等机制，在药物诱导的免疫治疗相关胃肠道毒性中起到关键作用。该文系统综述非编码 RNA 在药物诱导的免疫治疗相关胃肠道毒性中的作用机制，为深入了解毒性机制和改善疗效提供新的视角。

关键词：非编码 RNA；免疫治疗相关胃肠道毒性；微小 RNA；长链非编码 RNA

中图分类号：R730.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)10-1072-008

引用：顾梦芸, 杨紫轩, 石磊, 等. 非编码RNA在药物诱导的免疫治疗相关胃肠道毒性中的作用机制[J]. 世界临床药物, 2025, 46(10): 1072-1079. DOI：10.13683/j.wph.2025.10.014

Mechanisms of non-coding RNA in drug-induced immunotherapy-related gastrointestinal toxicity

GU Mengyun[1,2], YANG Zixuan[1,2], SHI Lei[1,2], LENG Kexin[1,2], SUN Zhimin[3,4], TANG Naping[1,2]*

(*1. China National Institute of Pharmaceutical Industry Co., LTD., Shanghai 201203, China; 2.Shanghai Innostar Bio-Technology Co., LTD., Shanghai 201203, China; 3.College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230000, Anhui Province, China; 4.Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute, Yangtze Delta Pharmaceutical College, Nantong 226133, Jiangsu Province, China*)

Abstract: Drug-induced immunotherapy-related gastrointestinal toxicity has become a highly concerned issue in clinical treatment. The adverse reactions it causes, such as diarrhea, inflammation and mucosal damage, seriously affect the quality of life and therapeutic effect of patients. Non-coding RNA is a class of molecules that do not translate into proteins but have important biological functions. Previous studies have shown that non-coding RNA plays a key role in drug-induced immunotherapy-related gastrointestinal toxicity by regulating mechanisms such as gene expression, inflammatory response, oxidative stress, intestinal barrier function, and intestinal microbiota. This article systematically reviewed the mechanism of action of non-coding RNA in drug-induced immunotherapy-related gastrointestinal toxicity, providing a new perspective for a deeper understanding of the toxicity mechanism and improvement of therapeutic efficacy.

Key words: non-coding RNA; immunotherapy-related gastrointestinal toxicity; microRNA; long non-coding RNA

药物诱导的免疫治疗相关胃肠道毒性是指某些药物通过激活或抑制免疫系统，引发自身免疫或炎症反应，从而导致胃肠道损伤的现象[1]。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）是一类用于治疗恶性肿瘤的免疫药物，可增强 T 细胞的抗肿瘤活性，但过度激活可能会引发免疫相关不良事件（immune-related adverse event，irAE），特别是胃

收稿日期：2025-03-14
作者简介：顾梦芸，本科，研究方向：药理学。
通信作者：汤纳平，研究员，研究方向：分子毒理学及毒性生物标志物。

肠道毒性，如结肠炎、腹泻[2—3]。Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂是一类小分子靶向药物，通过阻断 JAK 信号通路治疗炎症性疾病。但也可能影响胃肠道屏障完整性，增加穿孔风险[4—6]。此外，某些药物如化疗药物、抗菌药物以及非甾体抗炎药（nonsteroidal antiinflammatory drug，NSAID）的胃肠道毒性虽主要来源于直接细胞毒性作用、微生物菌群失衡或局部刺激，但长期使用可能会间接影响免疫系统[7—9]。化疗药物诱导活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生，造成脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）损伤，激活免疫反应；同时，可能激活核因子（nuclear factor，NF）-κB 等炎症信号通路，释放促炎细胞因子，加剧炎症反应[9]。

1 非编码核糖核酸（non-coding ribonucleic acid，ncRNA）的分类与生物学功能

ncRNA 是一类不翻译成蛋白质但参与多种细胞功能的 RNA 分子。根据长度和功能的不同，ncRNA 可分为主要包括微小 RNA（microRNA，miR）、长链 ncRNA（long non-coding RNA，lncRNA）和环状 RNA（circular RNA，circRNA）等亚型[10]。miR 主要通过与靶基因的信使 RNA（messenger RNA，mRNA）结合，抑制翻译或诱导 mRNA 降解，从而调控基因表达[11—12]。lncRNA 通过与 DNA、RNA 或蛋白质的相互作用，调节基因表达，参与表观遗传学调控、染色质重塑及转录调控等过程[13—14]。circRNA 是一类反向剪接形成闭环结构的 ncRNA[15]。因其共价闭环结构，circRNA 半衰期长、稳定性高，具有作为诊疗标志物和治疗靶标的潜力[16]。circRNA 参与基因表达调控和调节下游信号通路，还可作为分子“海绵”吸收 miR，作为竞争性内源性 RNA 抑制 miR 功能，影响相关 mRNA 的表达水平[17]。小干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）通过 RNA 干扰途径高效地介导基因沉默，通过与靶基因的 mRNA 互补结合，触发其降解或抑制翻译，从而降低特定基因的表达[18—19]。近年来，ncRNA 在免疫调节和炎症反应中的作用逐渐被揭示，其通过多种机制参与先天和适应性免疫反应的调节，影响免疫细胞的发育、分化和功能，并在炎症反应的启动、维持和终止过程中发挥作用[20—22]。

2 ncRNA 在药物诱导的免疫治疗相关胃肠道毒性中的作用和机制

正常的胃肠道免疫环境依赖于物理屏障、固有免疫、适应性免疫及肠道微生物群的协同作用，以平衡免疫防御和耐受机制[23]。这不仅确保了胃肠道对病原的有效防御，还维持了免疫耐受性，避免过度的免疫反应。然而，药物治疗，尤其是化疗药物和免疫检查点抑制剂会扰乱这一平衡，导致免疫系统异常激活或抑制，从而引发严重的胃肠道毒性反应。ncRNA 通过调节免疫细胞的功能、影响炎症反应及氧化应激等机制，最终决定胃肠道的免疫反应是否过度或不足。因此，深入探讨 ncRNA 在药物诱导胃肠道毒性中的作用，不仅有助于了解其机制，亦为精准医学和治疗策略的优化提供新的视角。

2.1 调控胃肠道免疫细胞

胃肠道由独特的血管和实质结构组成，其中包含多种组织驻留免疫细胞，以介导器官的稳态功能[24]。在免疫细胞的成熟和活化过程中，miR 起着精细的调控作用[25]。miR-155 通过促进 M1 型巨噬细胞的分化增强肠道的免疫应答[26]。然而，免疫检查点抑制剂和化疗药物等治疗手段会使反应过度，从而加剧胃肠道的炎症损伤。

lncRNA 在免疫细胞的分化与激活中同样起到关键作用。树突状细胞分化相关的 lncRNA 可通过结合信号转导蛋白直接影响树突状细胞的分化与抗原提呈功能。研究[27]表明，树突状细胞异常激活可能加剧药物诱导的肠道炎症反应，导致黏膜损伤。lnc-DC 的调控作用表明，ncRNA 不仅局限于调节免疫细胞的数量和活化，还涉及细胞功能的精细调控。

此外，CARINH 是一种在巨噬细胞中表达的

lncRNA，调控白介素（interleukin，IL）-18 等炎症因子的表达。其通过调节 T 细胞活化和先天免疫反应，参与免疫检查点抑制剂诱导的胃肠道毒性[28]。

2.2 维持肠道屏障功能

在药物诱导的免疫治疗相关胃肠道毒性中，维持肠道屏障功能是保护胃肠道免受外界侵害的重要机制。肠道上皮细胞通过形成紧密连接和分泌黏蛋白及抗菌肽，构成胃肠道的第一道防线[29]。

MiR-29b-3p 通过靶向肿瘤坏死因子受体相关因子（tumor necrosis factor receptor-associated factor，TRAF）3 调节 NF-κB 肌球蛋白轻链激酶（myosin-light chain kinase，MLCK）信号通路，从而影响紧密连接蛋白，如连接黏附分子（junctional adhesion molecule，JAM）A、Claudin-1 和 Occludin 的表达[30]。紧密连接蛋白的降低会导致肠道上皮屏障的破坏和肠道高通透性，增加肠道对有害物质的易感性。因此，miR-29b-3p 的上调被认为与肠道屏障功能损害密切相关，其抑制可能有助于恢复肠道屏障的完整性，减轻由药物引起的炎症反应。

除了 miR 外，其他类型的 ncRNA 也在调控肠道屏障功能中发挥作用。研究[31]表明，肠道 RNA 干扰（RNA interference，RNAi）可影响与肠道屏障功能相关的基因，特别是编码紧密连接蛋白的基因。通过 RNAi 可有效修复药物引起的屏障损伤。此外，ncRNA 能通过调节靶基因的 mRNA 的稳定性和翻译，直接影响肠道上皮细胞的增殖、迁移及生存[32]，进一步加强了其在肠道屏障修复中的作用。

5- 氟尿嘧啶（fluorouracil，FU）是一种广泛使用的化疗药物，常伴有腹泻和口腔黏膜炎等不良反应[33]。研究[34]显示，lncRNA LINC00086 在 5-FU 处理后表达上调，可能通过调节 p53 信号通路，影响肠道上皮细胞的凋亡与增殖，从而加剧毒性反应，为进一步理解药物对肠道毒性作用提供新的分子机制视角。

NSAID 的长期使用会发生消化不良、胃溃疡以及胃肠道出血等不良反应症状[34]。研究[35]表明，lncRNA H19 的表达上调与肠道屏障功能相关蛋白的表达下降相关，如闭锁小带蛋白 -1、Occludin 和 Claudin-1，且 H19 通过抑制自噬过程，影响肠上皮细胞的机械屏障功能，从而加剧 NSAID 引起的肠道损伤。

ncRNA 通过调节肠道上皮细胞的功能、紧密连接蛋白的表达以及细胞增殖与凋亡，直接影响肠道屏障的稳定性和功能。针对这些 ncRNA 的调控，可能成为未来减轻药物引起的胃肠道损伤的新策略。

2.3 调控炎症反应

胃肠道炎症是机体免疫系统对感染、损伤或刺激做出的反应，表现为急性或慢性炎症，伴随腹泻、腹痛、便秘、恶心呕吐等典型症状，严重时还可能出现发热、乏力、食欲下降和贫血等全身症状[36—38]。胃肠道炎症涉及 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）、核苷酸结合寡聚结构域（nucleotide-binding oligomerization domain，NOD）样受体（like receptor，NLR）、NF-κB、JAK- 信号转导与转录激活子（signal transducer and activator of transcription，STAT）和辅助性 T 细胞（helper T cell,Th）17/Treg 失衡等多个信号通路[39—41]。这些通路不仅在免疫反应中发挥关键作用，也在药物引发的胃肠道毒性中扮演重要角色，特别是在炎症的加剧和慢性化过程中。

miR 积极调节与 TLR 和 NLR 级联相关的先天性过程，最主要的信号通路是 NF-κB 或丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）[25]。研究[42]表明，miR-155 可上调促炎因子 TNF-α 和 IL-1β 的表达，从而加剧药物引起的炎症反应。miR-146a 通过靶向 NF-κB 信号通路下游分子，抑制炎症因子的过度表达，减少炎症损伤[43]。

除了 miR，lncRNA 和 circRNA 也在胃肠道炎症的调控中发挥重要作用。有研究[44]显示，

lncRNA 可通过调节炎症信号通路 NF-κB 和 JAK-STAT 影响炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）的发展。circRNA_0075932 直接结合并增加 RNA 结合蛋白 Pumilio 2 的表达，其正向调节 AuroraA 激酶，从而激活 NF-κB 途径，加剧药物诱导的炎症[45]。

综上提示，ncRNA 通过调节免疫信号通路、细胞因子和炎症反应，不仅在胃肠道炎症的发生中扮演关键角色，也可能成为未来药物毒性干预的新靶点。然而，不同药物引起的炎症反应机制可能有所不同，仍需进一步探索不同药物与 ncRNA 的相互作用。

2.4 调节氧化应激

氧化应激是指高活性分子突破内源性抗氧化防御，导致细胞损伤和功能障碍，从而引发疾病[46]。在正常代谢中低浓度产生，也可因辐射、污染、病原体或药物等外因增加[47]。过量 ROS 会损伤细胞，促炎因子释放，破坏胃肠道上皮屏障，增加通透性，引发黏膜萎缩，并影响平滑肌功能，导致肠道蠕动异常，如便秘或腹泻[46]。因此，调节氧化应激水平，减少其对肠道的损害，是防治药物引发的胃肠道毒性的重要方向。

ncRNA 能调控抗氧化酶的表达，降低氧化应激水平，从而减少药物诱导的细胞损伤。研究[48]指出，miR-146a 在氧化应激反应中被上调，其通过调控抗氧化酶如超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和血红素氧合酶（heme oxygenase，HO）-1 的表达，减轻细胞损伤。提示通过调节 miR 的表达，可能有效减轻药物引起的胃肠道损伤，但对其在不同药物或不同病理状态下的作用差异还需进一步研究。

另有研究[28]表明，lncRNA 不仅通过影响抗氧化酶的表达，还可能通过调节细胞代谢、线粒体功能等途径，进一步影响氧化应激水平。但是否所有的 lncRNA 在所有药物引起的氧化应激中都有类似作用尚不明确。因此，更多的研究需要验证，并探讨其是否可以成为有效的药物干预靶点。

化疗药物通过干扰线粒体功能等途径增加 ROS，诱导氧化应激[49]。ncRNA 通过调节与氧化应激相关的信号通路，参与药物引起的氧化应激反应。miR 通过靶向抗氧化通路、SOD 或促氧化基因调节氧化应激[50]。miR 的调控作用不仅能改变氧化还原状态，还可能通过影响细胞对药物的反应来增加或减少其毒性。lncRNA 也通过吸附 miR、调控核转录因子红系 2 相关因子 2 通路或影响线粒体等方式参与。化疗药物能改变 ncRNA 的表达，进而影响细胞的氧化应激状态[51]。

2.5 维持肠道菌群平衡

肠道微生物群可产生与增强免疫系统、防御病原体和调节宿主代谢相关的有益成分[52—53]。ncRNA，尤指 miR 通过多种途径干扰肠道微生物群：可直接靶向细菌 mRNA 调控其功能；亦可通过调节宿主免疫应答、肠道屏障完整性及相关信号通路间接影响微生物组成。同时，微生物代谢物也能反向调控宿主 miR 表达，构成复杂互作网络[54—55]。miR-375 已被证实可调控肠道菌群的代谢活性，从而影响宿主肠道健康[55]。这表明 miR 不仅是宿主生理过程的调节因子，还可能在宿主与微生物之间建立起复杂的反馈调节网络。

此外，研究[56]证实，miR let-7b 和 miR-21 在 IBD 患者和动物模型中的表达水平升高。表明 miR 不仅是肠道免疫反应的重要调控因子，还可能通过影响肠道微生物群的结构和功能，进一步加重药物引起的胃肠道炎症反应。

抗菌药物的使用会直接破坏肠道微生物群的稳态，导致菌群失调，包括多样性降低、组成改变和功能紊乱。由抗菌药物引起的菌群变化，及其代谢产物的改变，会显著影响宿主肠道组织中 ncRNA（特别是 miR 和 lncRNA）的表达谱。这些改变的宿主 ncRNA 作为关键的分子媒介，深度参与调控宿主对菌群失调的免疫反应及其他生理反应。

miR和lncRNA能通过调节TLR、NF-κB等信号通路，调控固有免疫和适应性免疫反应，维持或破坏肠道屏障的完整性，并且影响宿主的代谢功能[57—59]。尽管已知抗菌药物对肠道微生物群及ncRNA的影响，但在长期使用中的潜在风险，尤其是对肠道健康的慢性影响，可能还需进一步深入探讨。ncRNA的表达变化对于能在抗菌药物使用后持续影响肠道免疫功能和代谢，特别是长期使用抗菌药物后可能导致的微生物群永久性改变，是否会增加患免疫相关疾病的风险有待进一步验证。

2.6 不同机制的多重调控

ncRNA在药物诱导的免疫相关胃肠道毒性中，具有多重调控作用，其复杂的调节机制取决于不同的细胞类型、疾病状态和微环境。miR-7既可通过靶向环指蛋白183抑制NF-κB通路发挥抗炎潜力，也可能通过靶向肠三叶因子阻碍黏膜修复，或在肠上皮细胞中靶向表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）加剧炎症[60]。揭示了miR-7在免疫调节中的双重性质，其保护性或促病性的效果依赖于具体的细胞类型和微环境，显示出ncRNA在炎症反应中的灵活调控能力。miR-7的调控作用并非孤立进行，其还可与其他ncRNA（如circRNA）相互作用，形成复杂的调控网络，进一步影响胃肠道的免疫反应，circRNA CDR1as是miR-7的海绵，通过抑制miR-7的活性可能会增强特定免疫信号通路的作用，从而影响炎症反应和免疫稳态[61]。值得注意的是，miR-7和其相关ncRNA在调节免疫反应中的双重作用，强调细胞内外环境对其功能的重大影响。在肠道损伤和修复过程中，miR-7的作用可能从抗炎转向促病，可能与炎症的严重程度、肠道屏障的破坏以及细胞类型的差异有关。因此，了解ncRNA的多重调控机制，对于开发更为精准的药物治疗策略具有重要意义。

3 结语

药物诱导的免疫治疗相关胃肠道毒性，尤其是免疫检查点抑制剂、化疗药物和NSAID引发的胃肠道损伤，已成为临床药物治疗中的重要问题。ncRNA在免疫治疗相关胃肠道毒性中扮演双刃剑角色，精准调控其表达可能成为减轻胃肠道毒性的新治疗靶点。未来研究应聚焦ncRNA在药物引起的免疫治疗相关胃肠道毒性中的作用，探索其临床应用前景，推动靶向治疗策略的发展。

参考文献：

[1] ZHANG P, MAO R, ZHANG C, *et al*. Gastrointestinal injury induced by immunomodulators: a review article[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2023, 16: 17562848231158549.

[2] RIVEIRO-BARCIELA M, CARBALLAL S, DIAZ-GONZALEZ A, *et al*. Management of liver and gastrointestinal toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: Position statement of the AEEH-AEG-SEPD-SEOM-GETECCU[J]. Gastroenterol Hepatol, 2024, 47(4): 401-432.

[3] CASAGRANDE S, SOPETTO GB, BERTALOT G, *et al*. Immune-related adverse events due to cancer immunotherapy: immune mechanisms and clinical manifestations[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(7): 1440.

[4] XIE F, YUN H, BERNATSKY S, *et al*. Brief report: Risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(11): 2612-2617.

[5] JOHNSON DE, O'KEEFE RA, GRANDIS JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(4): 234-248.

[6] GOLDMAN A, RASCHI E, DRUYAN A, *et al*. Gastrointestinal perforations associated with JAK inhibitors: a disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. United European Gastroenterol J, 2025, 13(4): 566-575.

[7] LEVY J. The effects of antibiotic use on gastrointestinal function[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(1 Suppl): S8-S10.

[8] MCEVOY L, CARR DF, PIRMOHAMED M. Pharmacogenomics of NSAID-induced upper gastrointestinal

toxicity[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 684162.
[9] AKBARALI HI, MUCHHALA KH, JESSUP DK, *et al*. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities[J]. Adv Cancer Res, 2022, 155: 131-166.
[10] NEMETH K, BAYRAKTAR R, FERRACIN M, *et al*. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics[J]. Nat Rev Genet, 2024, 25(3): 211-232.
[11] AMODIO F, CAIAZZA M, FIMIANI F, *et al*. MicroRNAs: From junk RNA to life regulators and their role in cardiovascular disease[J]. Cardiogenetics, 2021, 11(4): 230-254.
[12] KANWAL N, AL SAMARRAI ORA, AL-ZAIDI HM, *et al*. Comprehensive analysis of microRNA(miR) in cancer cells[J]. Cell Mol Biomed Rep, 2023, 3(2): 89-97.
[13] MATTICK JS, AMARAL PP, CARNINCI P, *et al*. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(6): 430-447.
[14] BOLHA L, RAVNIK-GLAVAČ M, GLAVAČ D. Long noncoding RNAs as biomarkers in cancer[J]. Dis Markers, 2017, 2017: 72439668.
[15] CONN J, PILLMAN KA, TOUBIA J, *et al*. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs[J]. Cell, 2015, 160(6): 1125-1134.
[16] SINGH S, SINHA T, PANDA AC. Regulation of microRNA by circular RNA[J]. WIREs RNA, 2024, 15(1), doi: org/10.1002/wrna.1820.
[17] CHEN Y, WANG J, WANG C, *et al*. Deep learning models for disease-associated circRNA prediction: a review[J]. Brief Bioinform, 2022, 23(6): bbac364.
[18] DING SW. Transgene silencing, RNA interference, and the antiviral defense mechanism directed by small interfering RNAs[J]. Phytopathology, 2023, 113(4): 616-625.
[19] KANG H, GA YJ, KIM SH, *et al*. Small interfering RNA(siRNA)-based therapeutic applications against viruses: principles, potential, and challenges[J]. J Biomed Sci, 2023, 30(1): 88.
[20] HEWARD JA, LINDSAY MA. Long non-coding RNAs in the regulation of the immune response[J]. Trends Immunol, 2014, 35(9): 408-419.
[21] MATHY NW, CHEN XM. Long non-coding RNAs(lncRNAs) and their transcriptional control of inflammatory responses[J]. J Biol Chem, 2017, 292(30): 12375-12382.
[22] DELLA BELLA E, KOCH J, BAERENFALLER K. Translation and emerging functions of non-coding RNAs in inflammation and immunity[J]. Allergy, 2022, 77(7): 2025-2037.
[23] JACOBSON A, YANG D, VELLA M, *et al*. The intestinal neuro-immune axis: crosstalk between neurons, immune cells, and microbes[J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(3): 555-565.
[24] DAVID BA, RUBINO S, MOREIRA TG, *et al*. Isolation and high-dimensional phenotyping of gastrointestinal immune cells[J]. Immunology, 2017, 151(1): 56-70.
[25] KALLA R, VENTHAM NT, KENNEDY NA, *et al*. MicroRNAs: new players in IBD[J]. Gut, 2015, 64(3): 504-517.
[26] LING Q, FANG J, ZHAI C, *et al*. Berberine induces SOCS1 pathway to reprogram the M1 polarization of macrophages via miR-155-5p in colitis-associated colorectal cancer[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 949: 175724.
[27] WU M, FU P, QU L, *et al*. Long noncoding RNAs, new critical regulators in cancer immunity[J]. Front Oncol, 2020, 10: 550987.
[28] FITZGERALD K A, SHMUEL-GALIA L. Lnc-ing RNA to intestinal homeostasis and inflammation[J]. Trends Immunol, 2024, 45(2): 127-137.
[29] SCHENK M, MUELLER C. The mucosal immune system at the gastrointestinal barrier[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008, 22(3): 391-409.
[30] WANG Y, KE W, GAN J, *et al*. MicroRNA-29b-3p promotes intestinal permeability in IBS-D via targeting TRAF3 to regulate the NF-κB-MLCK signaling pathway[J]. PLoS One, 2023, 18(7): e0287597.
[31] HUA X, FENG X, LIANG G, *et al*. Long-term exposure to tire-derived 6-PPD quinone causes intestinal toxicity by affecting functional state of intestinal barrier in *Caenorhabditis elegans*[J]. Sci Total Environ, 2023, 861: 160591.
[32] CAIRNS CA, XIAO L, WANG JY. Posttranscriptional regulation of intestinal mucosal growth and adaptation by noncoding RNAs in critical surgical disorders[J]. J Invest Surg, 2024, 37(1): 2308809.
[33] FATA F, RON IG, KEMENY N, *et al*. 5-Fluorouracil-induced

small bowel toxicity in patients with colorectal carcinoma[J]. Cancer, 1999, 86(7): 1129-1134.

[34] RODRIGUES D, DE SOUZA T, COYLE L, *et al*. New insights into the mechanisms underlying 5-fluorouracil-induced intestinal toxicity based on transcriptomic and metabolomic responses in human intestinal organoids[J]. Arch Toxicol, 2021, 95(8): 2691-2718.

[35] CHEN S, HE R, LI Y, *et al*. Pure total flavonoids from Citrus ameliorate NSAIDs-induced intestinal mucosal injury via regulation of exosomal lncRNA H19 and protective autophagy[J]. Heliyon, 2024, 10(9): e29797.

[36] SPILLER RC. Inflammation as a basis for functional GI disorders[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004, 18(4): 641-661.

[37] HENDRICKSON BA, GOKHALE R, CHO JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease[J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15(1): 79-94.

[38] BERGAMASCHI G, DI SABATINO A, CORAZZA GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders[J]. Br J Haematol, 2018, 182(3): 319-329.

[39] MARUSAWA H, JENKINS BJ. Inflammation and gastrointestinal cancer: an overview[J]. Cancer Lett, 2014, 345(2): 153-156.

[40] YAN JB, LUO MM, CHEN ZY, *et al*. The function and role of the Th17/Treg cell balance in inflammatory bowel disease[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 8813558.

[41] ZHOU Y, YU S, ZHANG W. NOD-like receptor signaling pathway in gastrointestinal inflammatory diseases and cancers[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14511.

[42] HU J, HUANG S, LIU X, *et al.* MiR-155: An important role in inflammation response[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 7437281.

[43] OLIVIERI F, PRATTICHIZZO F, GIULIANI A, *et al*. MiR-21 and miR-146a: The microRNAs of inflammaging and age-related diseases[J]. Ageing Res Rev, 2021, 70: 101374.

[44] HU Y, LU Y, FANG Y, *et al*. Role of long non-coding RNA in inflammatory bowel disease[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1406538.

[45] ZHANG X, CHEN L, XIAO B, *et al*. Circ_0075932 in adipocyte-derived exosomes induces inflammation and apoptosis in human dermal keratinocytes by directly binding with PUM2 and promoting PUM2-mediated activation of AuroraA/NF-κB pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(3): 551-558.

[46] VONA R, PALLOTTA L, CAPPELLETTI M, *et al*. The impact of oxidative stress in human pathology: focus on gastrointestinal disorders[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(2): 201.

[47] PHAM-HUY LA, HE H, PHAM-HUY C, *et al*. Free radicals, antioxidants in disease and health[J]. Int J Biomed Sci, 2008, 4(2): 89-96.

[48] XIE Y, CHU A, FENG Y, *et al*. MicroRNA-146a: A comprehensive indicator of inflammation and oxidative stress status induced in the brain of chronic T2DM rats[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 478.

[49] ABOELELLA NS, BRANDLE C, KIM T, *et al*. Oxidative stress in the tumor microenvironment and its relevance to cancer immunotherapy[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(5): 986.

[50] LIN YH. MicroRNA networks modulate oxidative stress in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4497.

[51] KACSO TP, ZAHU R, TIRPE A, *et al*. Reactive oxygen species and long non-coding RNAs, an unexpected crossroad in cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 10133.

[52] Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, *et al*. Gut microbiota in health and disease[J]. Physiol Rev, 2010, 90(3): 859-904.

[53] THURSBY E, JUGE N. Introduction to the human gut microbiota[J]. Biochem J, 2017, 474(11): 1823-1836.

[54] CASADO-BEDMAR M, VIENNOIS E. MicroRNA and gut microbiota: Tiny but mighty—novel insights into their cross-talk in inflammatory bowel disease pathogenesis and therapeutics[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(6): 992-1005.

[55] NIKOLAIEVA N, SEVCIKOVA A, OMELKA R, *et al*. Gut Microbiota-microRNA interactions in intestinal homeostasis and cancer development[J]. Microorganisms, 2022, 11(1): 107.

[56] CASADO-BEDMAR M, ROY M, BERTHET L, *et al*. Fecal let-7b and miR-21 directly modulate the intestinal microbiota, driving chronic inflammation[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2394249.

[57] REN Y, WANG Y, CHEN J, *et al*. Integrated analysis of miR profiles and gut bacterial changes in *Altica viridicyanea* following antibiotic treatment[J]. Ecol Evol, 2023, 13(11):

e10660.

[58] FARDI F, KHASRAGHI LB, SHAHBAKHTI N, *et al*. An interplay between non-coding RNAs and gut microbiota in human health[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 201: 110739.

[59] KREIS V, TOFFANO-NIOCHE C, DENÈVE-LARRAZET C, *et al*. Dual RNA-seq study of the dynamics of coding and non-coding RNA expression during *Clostridioides difficile* infection in a mouse model[J]. mSystems, 2024, 9(12): e0086324.

[60] CHEN C, GUO M, ZHAO X, *et al*. MicroRNA-7: a new intervention target for inflammation and related diseases[J]. Biomolecules, 2023, 13(8): 1185.

[61] LI R, TIAN X, JIANG J, *et al*. CircRNA *CDR1as*: a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer[J]. Biomarkers, 2023, 28(5): 448-457.

（编辑：沈佳婕）

