

---

# 营养与健康所等发现炎症性肠病中影响肠道干细胞功能的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12740.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

2月16日，中国科学院上海营养与健康研究所研究员詹丽杏研究组与同济大学附属第十人民医院教授刘占举合作完成的研究成果以Macrophage-derived EDA-A2 inhibits intestinal stem cells by targeting miR-494/EDA2R/ $\beta$ -catenin signaling in mice为题，在线发表在Communications Biology

上。研究发现miR-494-3p在炎症性肠病发病中发挥重要作用，显示miR-494调控肠道隐窝细胞表面的EDA2R受体与M1型巨噬细胞释放的配体EDA-A2结合，从而抑制 $\beta$ -catenin/c-Myc通路，其干性和上皮细胞修复功能被抑制。该研究为炎症性肠病中免疫微环境，尤其是结肠固有层巨噬细胞，调控结肠干细胞功能提供了新证据，并为临床检测和治疗提供了新的分子靶标。

炎症性肠病（IBD）代表了一组特发性的慢性肠道炎症，是世界范围内发病率最高的胃肠道疾病之一，包括两个主要疾病：克罗恩病（CD）和溃疡性结肠炎（UC）。近三十年来，全世界范围内包括中国，IBD的发病率呈明显上升趋势，且目前临床上尚未找到有效根治IBD的治疗方案。研究表明，IBD的发病机制复杂：除遗传因素外，免疫微环境、肠道菌群紊乱以及环境中的风险因素均对IBD的发生发展有影响。大量研究表明，肠道上皮细胞的屏障功能和隐窝干细胞的自我更新能力在维持肠道稳态，阻挡肠道微生物入侵和损伤修复中发挥重要作用。此外，肠道作为体内最大的免疫器官，其免疫系统在抵御病原微生物和保护肠道上皮细胞中发挥重要作用。因此，肠道上皮细胞、隐窝干细胞以及免疫细胞功能异常均被证实是IBD发生发展的重要驱动因素。然而，在IBD中，三者之间的cross-talk及其机制并不明确。

科研人员通过对IBD模型小鼠肠道隐窝干细胞与肠上皮细胞基因组的miRNome检测比对，确认了一个对肠道干细胞功能具有重要作用的miR-494-3p。利用qPCR和RNA-FISH验证了miR-494-3p在肠炎小鼠结肠组织、结肠隐窝和血清外泌体中低表达。通过收集临床IBD活动期患者结肠组织和血清样本，科研人员发现miR-494-3p在IBD患者样本中明显低表达且其表达水平与炎症因子IL-1和IL-6显著负相关，说明miR-494-3p表达水平下调与IBD密切相关。通过构建miR-494-/-小鼠，确认miR-494敲除加剧了DSS诱导结肠炎的严重性，并降低了结肠隐窝干细胞的增殖和自我更新能力。进一步提取其隐窝干细胞进行类器官培养，发现miR-494敲除对肠干细胞的增殖和干性均有抑制作用。结合肠类器官模型及在体研究，科研人员通过高通量测序鉴别出IBD中肠干细胞miR-494-3p下调，调控了EDA2R这一表面受体，从而影响 $\beta$ -catenin信号的分子机制。

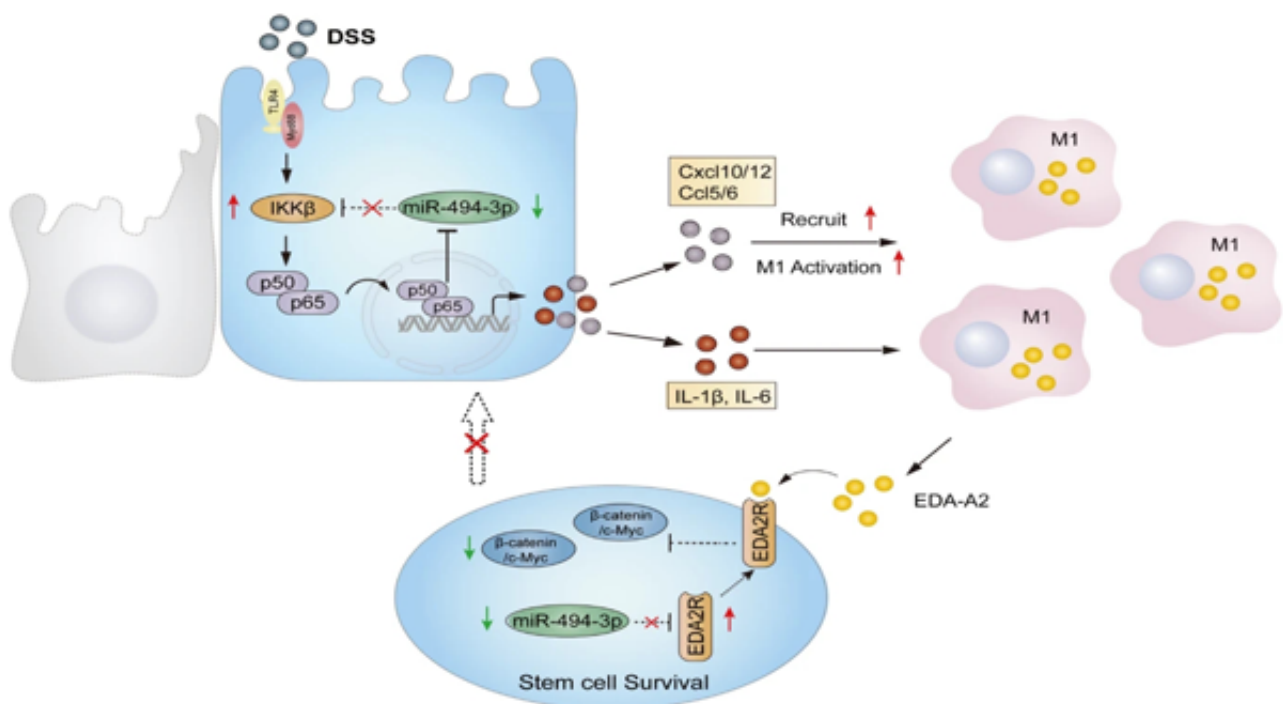
体外共培养模型发现，在结肠炎环境下，结肠固有层巨噬细胞是EDA2R的配体EDA-A2的主要来源。科研人员确认了EDA-A2在炎症性肠病中由M1型巨噬细胞释放。巨噬细胞删除实验结果发现，结肠固有层巨噬细胞删除后，miR-494-3p敲除无法加剧结肠炎的发生，说明在miR-494-3p敲除

小鼠结肠炎中，固有层巨噬细胞是重要的驱动因素。此外，研究发现在IBD肠上皮细胞中，miR-494-3p也可通过靶向IKK $\beta$ ，促进IBD的经典通路IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B通路，进一步诱发巨噬细胞趋化和M1型转化，并调控M1型巨噬细胞释放EDA-A2，从而介导IBD肠道免疫微环境异常。研究表明，结肠炎中，miR-494-3p对结肠具有保护作用；miR-494-3p的缺失实现了结肠上皮细胞、隐窝干细胞和固有层巨噬细胞之间的cross-talk并揭示了其分子机制。miR-494-3p可能成为诊断和治疗IBD的一个新的靶标。

MiRNA相关药物的主要挑战性工作包括对体内应用增加稳定性以及选择优化药物输送体系。该研究通过化学修饰，如增加2' 甲氧基修饰等技术，构建了一种miR-494-3p agomir体内输送体系，提高药物分子的稳定性。体内实验验证了该miR-494-3p agomir系统可改善IBD小鼠症状以及病理改变等多项数据。通过肠类器官技术，进一步验证了miR-494-3p agomir对IBD肠上皮修复作用与其调控miR-494/EDA2R/ $\beta$ -catenin信号有密切关系。因此，miR-494-3p agomir药物具有作为IBD治疗的潜在应用价值。

詹丽杏研究组博士研究生宋乐乐和常人绪为论文共同第一作者，詹丽杏与刘占举为论文通讯作者。研究工作得到营养与健康所公共技术平台以及动物平台的支持，并获得科学技术部、国家自然科学基金委员会等的资助。

### [论文链接](#)



IBD中M1型巨噬细胞释放EDA-A2调控肠干细胞miR-494/EDA-A2/ $\beta$ -catenin信号

研究团队单位：上海营养与健康研究所

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

---

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发