

· 新进展 ·

神经-内分泌-免疫系统调控异常与肠易激综合征相关性的研究进展

徐心田¹, 徐丹华², 陆为民^{2*}



扫描二维码查看
原文+培训视频

【摘要】 肠易激综合征 (IBS) 是临床最常见的功能性胃肠病 (FGIDs) 之一, 其病理生理学改变尚未完全阐明, 涉及遗传因素、感染后改变、慢性感染和肠道菌群紊乱、黏膜低度炎症、免疫激活与肠道通透性改变、胆汁盐代谢失调以及血清素代谢异常等。罗马IV强调 IBS 发生与神经胃肠病学和脑-肠互动多方面异常相关, 其中神经-内分泌-免疫 (NEI) 系统相互交错使症状存在不均一性是其特征性表现。本文结合国内外研究进展, 对基于脑-肠、肠-脑互动的自主神经功能失调、内脏高敏感性为主的神经信号, 促皮质素释放因子 (CRF)、皮质类固醇、胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 为主的内分泌信号, 以及感染与菌群失调、炎症与免疫激活等为主的免疫信号调控异常与 IBS 的相关性做一探讨。

【关键词】 肠易激综合征; 胃肠疾病; 脑-肠互动; 神经肽 Y; 神经-内分泌-免疫; 综述

【中图分类号】 R 574.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.727

徐心田, 徐丹华, 陆为民. 神经-内分泌-免疫系统调控异常与肠易激综合征相关性的研究进展[J]. 中国全科医学, 2020, 23 (26): 3369-3374. [www.chinagp.net]

XU X T, XU D H, LU W M. Relationship between irritable bowel syndrome and regulatory abnormalities of neuro-endocrine-immune network [J]. Chinese General Practice, 2020, 23 (26): 3369-3374.

Relationship Between Irritable Bowel Syndrome and Regulatory Abnormalities of Neuro-endocrine-immune Network

XU Xintian¹, XU Danhua², LU Weimin^{2*}

1.Department of General Internal Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2.Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

*Corresponding author: LU Weimin, Professor, Doctoral supervisor, Chief physician of Chinese medicine; E-mail: wmlu@163.com

【Abstract】 Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders (FGIDs) clinically, and its pathophysiological changes have not been fully explained. Underlying mechanisms that could lead to IBS include genetic factors, post-infectious changes, chronic infections and disturbances in the intestinal microbiota, low-grade mucosal inflammation, immune activation, and altered intestinal permeability, disordered bile salt metabolism, and abnormalities in serotonin metabolism. Rome IV has emphasized the significance of correlation between the occurrence of IBS and abnormalities of neuro-gastroenterology and brain-gut interactions, with complex neuro-endocrine-immune (NEI) factors involved, featuring the heterogeneity of IBS clinical manifestations. Based on domestic and overseas research achievement, this article explores the relevance between the altered NEI signals and pathogenesis of IBS, which includes neural factors mainly focusing on autonomic nervous dysfunction and visceral hypersensitivity in brain-gut and gut-brain interactions, endocrine factors of corticotropin-releasing factor (CRF), corticosteroids and glucagon-like peptide 1 (GLP-1), and immune factors of infections and dysbacteriosis, inflammation and immune activation.

【Key words】 Irritable bowel syndrome; Gastrointestinal diseases; Brain-gut interaction; Neuropeptide Y; Neuro-endocrine-immune; Review

基金项目: 国家中医药管理局“国医大师徐景藩学术经验传承研究室”建设项目 (国中医药人教发〔2010〕59号); 江苏省“六大大人才高峰”资助项目 (WS2010-009); 江苏省省级中医康复示范中心建设项目 (K2017ykf16)

1.210029 江苏省南京市, 南京中医药大学附属医院普内科 2.210029 江苏省南京市, 南京中医药大学附属医院消化科

*通信作者: 陆为民, 教授, 博士生导师, 主任中医师; E-mail: wmlu@163.com

数字出版日期: 2019-10-14

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是临床最常见的功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 之一。罗马IV将其定义为: 反复发作的腹痛, 排便频次或粪便性状的改变, 并根据患者主要的异常排便习惯, 分为便秘型 (constipation-predominant IBS, IBS-C)、腹泻型 (diarrhea-predominant IBS, IBS-D)、混合型 (IBS-M) 和不定型 (IBS-U) 4种亚型^[1]。IBS虽不是一种威胁生命的疾病, 但其病程较长且易反复发作, 严重影响患者生活质量。IBS的病理生理学改变尚未完全阐明, 脑-肠间交互作用异常可能是本病的发病机制, 从脑-肠轴的神经-内分泌-免疫 (NEI) 网络系统调控异常的角度或能有助于人们从局部到整体、微观到宏观地认识 IBS 发病的本质。

1 脑-肠、肠-脑互动异常与 IBS

对于 IBS 病因和临床特征的理解, 罗马IV强调更为整体化的生物-心理-社会模式, 认为 IBS 症状的产生与神经胃肠病学和脑-肠互动多方面异常密切相关。于 20 世纪 80 年代提出的“脑-肠轴”概念指出, 肠道局部机制与中枢神经系统局部机制间存在双向联系^[2]。神经内分泌相互作用是脑-肠交互联系的基础, 该相互作用在病理、生理状态下肠道敏感性增高时, 参与疼痛和不适等感觉的产生。研究脑-肠轴的学者在 IBS 患者中发现超强的应激会引起肠道动力和内脏感觉的异常反应, 表明大脑可以影响一系列肠道功能活动, 且支持大脑在脑-肠轴中的主导地位。故传统概念上, IBS 的发病常以社会心理因素刺激为扳机。但最新研究表明, 肠-脑功能异常同样不可忽视^[3]。2项流行病学调查显示, 约半数 IBS 患者的胃肠道症状先于情绪异常出现^[4-5]。肠道环境的重要性在几十年前第1次发现肠道感染后会出现 FGIDs 样表现时就开始受到关注。临床经验提示, 食物是 IBS 症状产生的一大诱因, 食物不耐受、特定食物成分诱发 IBS 症状等研究报道对此予以了一定佐证^[6]。而饮食的变化可迅速改变肠道菌群^[7], 感染因素亦可致肠道菌群丰富度降低^[8]。宿主消化道和腔内微生态之间存在复杂的相互作用, 这种相互作用是机体对致病性和抗原性物质的免疫耐受和免疫防护之间平衡的关键。这些均表明 IBS 症状的触发也可能源于肠道本身, 只不过后者会在中枢水平 (大脑) 被整合。这种脑-肠、肠-脑间的交互作用异常可能是 IBS 的根本发病机制, 其中的神经、内分泌、免疫因素相互交错使症状存在不均一性是本病的特征性表现^[9], 对基于脑-肠轴的 NEI 网络系统调控异常的研究或能帮助研究者从局部到整体、微观到宏观地认识 IBS 发病的本质。

1.1 脑-肠轴 脑-肠轴是连结中枢神经系统 (central nervous system, CNS)、肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 与 NEI 网络系统的双向互相作用通路。一般认为, 神经系统对胃肠运动的调控通过 3 个层次相互协调作用来实现: 第1层次是 ENS 的局部调控; 第2层次是位于椎前神经节, 接受和调控来自 CNS 和 ENS 两方面的信息; 第3层次是 CNS, 由脑的各级中枢和脊髓接受内外环境变化时传入的各种信息, 经过整合, 再由自主神经系统 (autonomic nervous

本文价值:

脑-肠轴、脑-肠互动一直以来是肠易激综合征 (IBS) 发病机制的研究热点和重点。神经内分泌相互作用是脑-肠交互联系的基础, 而随着肠道微生态的深入研究, 发现宿主消化道和腔内微生态之间复杂的相互作用, 是机体对致病性和抗原性物质的免疫耐受和免疫防护之间的平衡的关键。脑-肠交互作用实则反映了基于脑-肠轴的神经-内分泌-免疫 (NEI) 网络系统在不同层次的功能调控作用。本文以 NEI 功能调控为切入点, 从病因的复杂性、症状的异质性、发病机制的多样性等方面认识 IBS 发病的本质, 为今后指导 IBS 个体化的整体性治疗提供新思路。未来可进一步研究基于脑-肠轴、脑-肠互动的 NEI 网络系统对 IBS 的调控作用, 如分子、蛋白质、基因等更微观层面的机制如何在其中起关键性调控作用, 以及是否存在能够纠正这些异常的物质或方法。

system, ANS) 和神经-内分泌系统将其调控的信息传送到 ENS 或直接作用于胃肠效应细胞^[10]。

1.2 脑肠肽 (brain-gut peptide, BGP) 在脑-肠轴各环节中起桥梁和调控作用的是同时具备神经递质和激素双重作用的 BGP。5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、P 物质 (substance P, SP)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、血管活性相关肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)、生长抑素 (somatostatin, SS)、神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 等多种 BGP 可作用于 CNS、ENS 以及周围神经系统, 使三者起到共同调节胃肠道功能的作用。不同 BGP 作用机制不尽相同, 其通过相应受体发挥作用, 且多数 BGP 对 IBS 的作用并非孤立, 各种 BGP 之间存在复杂的相互联系, 共同参与胃肠道生理活动的调节^[11]。

1.3 脑-肠双向交互作用 脑-肠互动是胃肠道与 CNS 间的交互作用。其中主要涉及两条双向调节通路——下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 和下丘脑-自主神经系统轴 (Hypothalamic-autonomic nervous system axis, HANS)^[12]。当大脑皮质受慢性外源性应激刺激时可引起大脑部分区域异常激活 [尤其是杏仁核、海马和蓝斑 (locus coeruleus, LC)], 以及 HPA 应答降低、皮质醇释放减少。这一改变使免疫反应随之增强并继发低度炎症 (下调模型)。反之, 由白介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等释放引起的低度炎症, 可经传入神经激活脑回路。类似的还有感染导致的肠道通透性增高而继发免疫激活和 IL、TNF- α 释放, 亦经传入神经激活相关脑回路 (上调模型)。同时, 外源性应激刺激大脑皮质还可引起以下丘脑和交感传出神经为主导的 HANS 激活, 从而导致 NPY 释放。此种肽类或能激活肥大细胞 (mast cell, MC) 进而产生低度炎症并释放 IL-1、IL-6 和 TNF- α 。反之, 炎症刺激局部释放神经肽、SP、CGRP 和 5-HT (下调模型)。类似的, 内源性应激因素如感染, 亦可激活上行通路。

神经末梢大量分布于丘脑中部,该区与下丘脑直接相连(上调模型),其中中缝核可抑制或促进疼痛信号。故脑-肠交互作用实则反映了基于脑-肠轴的NEI系统在不同层次的功能调控作用。

上述脑-肠双向交互作用提示,对IBS相关症状的控制从中枢神经系统入手或存在一定难度,而着眼于胃肠道功能紊乱的逆转则相对容易,且对后者的调控甚或能在改善胃肠道症状的同时,于某种程度上改善IBS个体的不良情绪。

2 神经信号调控异常

胃肠道是人体内唯一由CNS、ANS和ENS共同支配的器官,其功能活动受以上3个系统的神经调控。

2.1 自主神经功能失调 ANS包含交感和副交感两个神经系统,两者的结构与功能整合在脑-肠轴中,共同维持肠道功能稳态。一方面,交感神经系统抑制胃肠蠕动和分泌功能,副交感神经则发挥刺激平滑肌和促分泌作用。交感-副交感失衡会引起IBS一大持续性症状——排便习惯改变;另一方面,两者对内脏敏感性的调控作用与另一大持续性症状——腹痛,密切相关^[13]。副交感传入通路始于迷走神经而终于孤束核,传递如胃绞痛等疼痛信号至皮质边缘层。交感传入通路主要通过脊髓介导疼痛信号,先传入丘脑,再传至感觉皮层和疼痛基质。该信号还传至大脑的某些特定区域,如海马、杏仁核、前额皮质,最后至下丘脑^[14]。这些能调控肠道功能的中央区同时涉及情绪(如心情、焦虑、疼痛)和认知行为(如记忆、决策),因此掌控着IBS的发展与转归。

2.2 内脏高敏感性的神经因素 1973年RITCHIE^[15]首次提出内脏高敏性是对如结肠扩张等刺激的过度反应。此后,神经性理论相继提出,包括初级传入神经通路敏化作用、内源性疼痛激活以及内源性疼痛抑制减弱。IBS患者的焦虑、抑郁、敌对情绪、人际交往敏感性以及躯体化效应显著增强,均可对疼痛感知产生影响^[16]。正常情况下,周围神经系统敏化作用是暂时性的,是初级传入神经对促炎症消退状态的反馈性应答^[12]。急性肠道炎症的临床前研究显示,初级传入神经的敏化作用可致内脏痛觉过敏^[17]。这与部分IBS患者症状常继发于急性肠道感染的临床表现相一致。人肠黏膜活检提示,上皮细胞存在神经重塑,此类重塑能影响包括脊髓和迷走传入神经在内的初级传入神经的反馈应答^[18]。如果重塑发生在传入神经末梢,则会影响对内脏刺激的应答和神经肽的释放,由神经末梢释放的神经肽可致神经性炎症^[12]。中枢敏化则是痛觉传导通路上各级中枢内突触传递效率的长时程增强,是对疼痛信号的放大作用。中枢敏化一旦形成可不依赖于外周伤害性传入而持续存在,中枢神经元异常兴奋,如仅数秒的强烈电刺激可引起数周的痛觉过敏。海马结构是大脑边缘系统的一部分,研究证实海马组织处理疼痛信号且参与疼痛相关情绪的调节活动^[19]。海马组织与IBS关系密切,集中表现为以下3点:(1)海马神经元突触的可塑性能导致长时程效应,进而出现中枢高敏性;(2)IBS与应激密切相关^[20],应激状态下海马对HPA的抑制性调节作用减弱,导致IBS患者对刺激的耐受性降低而易出现腹痛、腹泻等症状;(3)海

马组织中5-HT含量降低,与IBS抑郁行为相关^[21]。

3 内分泌信号调控异常

3.1 促皮质素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)

一系列生理心理压力刺激可激发人体内应答压力的重要内分泌激素——CRF^[22]。CRF通过激活CRF1、CRF2受体(CRFR1、CRFR2)而发挥生理作用,CRFR1和CRFR2是七次跨膜G蛋白偶联受体超家族中的成员^[23]。CRFR1广泛存在于与情感、压力、疼痛回路相关的大脑区域,如室旁核(paraventricular nucleus, PVN)、LC和杏仁核;同时在肠神经元和黏膜层均有表达^[24]。研究发现,CRFR1基因敲除小鼠的内脏高敏性降低、焦虑减轻、压力应答受损;此外,通过阻断CRFR1可抑制大鼠CRF激发性排便^[25]。因此,CRFR1或成为压力诱发胃肠道功能改变(如胃排空延迟、结肠传输和动力加快)的关键因素^[26]。免疫炎症反应方面,CRF还能激活肠道黏膜的粒细胞和MC^[27],释放炎症递质。这与另一项研究结果相一致,即根据霍尔姆斯-拉赫压力量表评分结果,IBS患者更易产生焦虑情绪,且结肠黏膜MC增多^[28]。

3.2 皮质类固醇 盐皮质激素和糖皮质激素是在应激反应的起始和终止中介导肾上腺激素和皮质醇作用的两种类固醇激素^[29]。皮质醇是皮质类固醇受体的天然配体,其基线值和应激状态下的水平在IBS患者中均有升高^[30],这是由于HPA负反馈调节机制受损而出现持续亢进,与之相伴出现的还有免疫激活及肠道局部继发性低度炎症。在啮齿动物研究中,经盐皮质激素和糖皮质激素受体介导,可减轻对杏仁核使用皮质脂酮后引起的结肠高敏和焦虑,并改善结肠传输功能^[31],提示利用皮质类固醇介导中枢信号可作为治疗IBS肠道功能紊乱的潜在方法。

3.3 胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)

摄食是IBS症状加重的一个诱因。以往综述研究发现,可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(FODMAPs)饮食,因其难吸收的短链糖类而引起IBS患者腹痛、腹胀、渗透性腹泻症状出现或加重^[6]。食物在到达胃肠道后会出现一项重要的生理反应——肠促胰岛素的分泌,如肠黏膜L细胞分泌的GLP-1。GLP-1除了能够刺激胰腺合成与分泌胰岛素、抑制胰高血糖素分泌和胃排空外,还能调控胃肠道细胞因子的分泌,如生长抑素,从而抑制胃肠道及胆管平滑肌运动,减少小肠对水、电解质及营养物质的吸收而发挥止泻作用;以及改变中枢CRF通路,调节应激诱发的结肠传输改变^[32]。早有学者在利用蛋白激酶A(PKA)的激活剂毛喉素对大白鼠胰岛素瘤细胞(RINm5F)上GLP-1受体的基因表达的研究中就发现,环磷酸腺苷-蛋白激酶A信号通路(cAMP-Protein Kinase A, cAMP-PKA)能够调控GLP-1受体的转录,而cAMP-PKA的激活又受到5-HT的影响^[33];后有研究发现,GLP-1可通过影响5-HT的合成与代谢发挥调控内脏痛阈的作用^[34]。故推测GLP-1和5-HT对IBS的调控作用存在一定的相互平衡、制约关系。由此可见,肠内分泌细胞和肠神经均能产生相关递质,进而向邻近细胞(胰腺)传输信号;或通过循环系统(内

分泌)进行远程靶向调控;抑或通过内/外源性神经(神经内分泌)进行信号传输。

4 免疫信号调控异常

消化道作为人体重要的免疫系统,其黏膜层中庞大的免疫系统在脑-肠互动中的作用不可忽视,而免疫系统是神经、体液因素之外能对胃肠运动与分泌等功能产生明显影响的系统。

4.1 感染与菌群失调 目前关于IBS的病因,明确的可预测因素之一是胃肠道细菌或病毒感染史。研究表明,胃肠道感染后导致功能性肠道紊乱的风险增加7倍^[35]。有学者发现,胃肠道感染后IBS患者无论黏膜还是粪便中菌群的多样性均有所下降,多样性降低与上皮内增多的CD8⁺和CD45RA⁺细胞,以及医院焦虑与抑郁量表测得的低情绪评分均显著相关^[8]。但感染与菌群失调孰因孰果尚未阐明。关于肠腔内菌群紊乱或是IBS发病机制中与脑-肠轴信号相关的一项重要因素的研究逐渐增多,微生态失调可促使肠道病原体黏附于人体肠壁,使用益生菌可干预整合到脑-肠轴双向通路上的病原体从而缓解相关症状^[36-37]。益生菌在IBS中具有调控免疫应答、抑制促炎性因子和维持肠道屏障完整性的作用,能引起T淋巴细胞下调和抑制核转录因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B),但其对症状的长期改善效果不明显^[38]。

4.2 黏膜低度炎症、免疫激活与肠道通透性改变 相关研究发现,黏膜低度炎症可作为IBS非严格意义上的一项诊断指标^[39]。这一观点在25年前就已提出,尽管大多数患者并不能找到确切诱因,然而不被察觉的感染仍极有可能引起黏膜炎症^[40];此外,经HPA下调模式引起的免疫系统反馈性应答亦可继发低度炎症。黏膜炎症的组织学证据在于,IBS患者存在免疫系统激活,表现为结肠黏膜细胞因子浓度增高,以及从外周血中分离出的单核细胞中促炎性细胞因子释放增多,尤其是IBS-D患者,其免疫激活具有胃肠道特异性^[41],通过微阵列分析鉴定IBS-D患者空肠黏膜体液活性增强,这与B淋巴细胞的增殖与激活以及免疫球蛋白的产生相关。作为神经免疫轴的固有成分,MC在IBS患者体内异常增多^[42],其受到内、外源性应激刺激时会产生脱颗粒作用而引起神经肽SP、CGRP、5-HT等释放,并通过HANS上调模式参与疼痛感知、认知、情绪等病理生理过程^[43];其分泌的IL-6、IL-1 β 等细胞因子具有神经调节作用,可刺激黏膜下促分泌神经元兴奋,或导致肠道收缩、吸收和/或分泌功能改变,IL-6还可减弱去甲肾上腺素释放的突触前抑制,从而释放交感神经制动器,触发促分泌环节。另一方面,IBS患者结肠活检中抗炎因子数目减少,如IL-10和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)。趋化因子的表达在黏膜防御中发挥重要作用,但在IBS肠黏膜活检中IL-8、CXCL-9和单核细胞趋化蛋白-1等趋化因子有所减少^[44]。引起免疫功能改变的原因尚不明确,但胃肠道黏膜上皮屏障完整性损伤是一个潜在因素。通过10年以上的对照试验研究发现^[45],胃肠道感染后IBS患者肠道通透性增加,这部分患者中排除感染因素的个体亦表现出肠道通透性异常^[46],在此基础上深入研究还发现,通透性增加与焦虑和抑郁情绪显

著相关。通过共聚焦激光显微内镜观测IBS患者回肠末端发现上皮组织间隙增大^[47]。存在的异常改变包括紧密连结蛋白,如闭锁连结蛋白、紧密连结蛋白-1和起连结作用的黏附分子;以及MC脱颗粒作用,通过类胰蛋白酶的释放可引起上述蛋白在上、下消化道中的表达减少^[48]。

上述提示,以寄宿于小肠的T淋巴细胞增多为主要特征的免疫激活与腹痛(类似感染后症状)程度关联紧密;而黏膜MC数目增多则与疲乏、抑郁等症状相关,后者可被视为在脑-肠-免疫轴中对IBS个体心理产生影响的一个潜在因素。

5 小结

从基于脑-肠轴的NEI网络系统调控异常的角度认识IBS发病机制,为人们对本病的认识提供了新的视野:(1)整体性理解IBS的发生:从病因的复杂性(遗传、饮食、社会生活经历、外界有害诱因等),到症状的异质性(胃肠道症状及胃肠外表现),到发病机制的多样性(脑-肠互动异常、应激、感染、微生物群异常、细胞因子谱改变和肠道通透性增加等);(2)指导IBS个体化的整体性治疗:IBS传统一线治疗主要针对患者主诉,包括非处方药(如纤维素类、轻泻剂、止泻剂、益生菌和薄荷油)及处方药(如抗抑郁药、解痉药、促分泌药、抗生素类和5-HT₃受体拮抗剂),前者疗效并不显著,后者存在不同不良反应^[49]。NEI网络系统对脑-肠、肠-脑功能的双向、多维调控或能为多系统、多靶点的新药开发或老药新用以一定启示。同时这也提示,无论是已证实的临床特征——IBS患者较正常人及其他胃肠道器质性疾病患者存在更多的焦虑、抑郁、躯体化障碍,还是脑-肠互动功能异常所表现出的精神、神经因素与IBS发病之间存在的关联性,均说明兼顾改善肠道症状与情志异常是治疗本病或长期缓解的重点及难点。基于脑-肠轴、脑-肠互动的NEI网络系统对本病的调控作用仍有空白之处,如分子、蛋白质、基因等更微观层面的机制如何在其中起关键性调控作用,以及是否存在能够纠正这些异常的物质或方法。

本文文献检索策略:

以“肠易激综合征”“脑-肠互动”“神经-内分泌-免疫”“Irritable bowel syndrome”“Brain-gut interaction”“Neuro-endocrine-immune”为关键词,检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed等数据库,检索时间:1973年1月—2018年1月。文献纳入标准:肠易激综合征的发病机制;排除标准:非肠易激综合征的其他功能性胃肠病。

作者贡献:徐心田进行文章的构思与设计,文章的可行性分析,数据/资料收集、整理,撰写论文;徐心田、徐丹华进行论文的修订;陆为民负责文章的质量控制及审核,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CHEY W D, KURLANDER J, ESWARAN S. Irritable bowel syndrome: a clinical review [J]. JAMA, 2015, 313 (9): 949-958. DOI: 10.1001/jama.2015.0954.

- [2] DROSSMAN D A.The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130 (5): 1377-1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
- [3] HOLTSMANN G J, FORD A C, TALLEY N J.Pathophysiology of irritable bowel syndrome [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1 (2): 133-146. DOI: 10.1016/S2468-1253 (16) 30023-1.
- [4] KOLOSKI N A, JONES M, KALANTAR J, et al. The brain—gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study [J]. *Gut*, 2012, 61 (9): 1284-1290. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300474.
- [5] KOLOSKI N A, JONES M, TALLEY N J.Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44 (6): 592-600. DOI: 10.1111/apt.13738.
- [6] 徐心田, 陆为民. 低FODMAPs饮食改善肠易激综合征症状对中医药治疗的启示 [J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25 (25): 2289-2295. DOI: 10.11569/wcjd.v25.i25.2289.
XU X T, LU W M.Low-FODMAP diet improves symptoms of irritable bowel syndrome: Implications for treatment of IBS by traditional Chinese medicine [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2017, 25 (25): 2289-2295. DOI: 10.11569/wcjd.v25.i25.2289.
- [7] DAVID L A, MAURICE C F, CARMODY R N, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2014, 505 (7484): 559-563. DOI: 10.1038/nature12820.
- [8] SUNDIN J, RANGEL I, FUENTES S, et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41 (4): 342-351. DOI: 10.1111/apt.13055.
- [9] BUCKLEY M M, O'MAHONY S M, O'MALLEY D.Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (27): 8846-8858. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8846.
- [10] 李景南, 钱家鸣. 胃肠激素与消化系统疾病 [J]. *中华消化杂志*, 2005, 25 (4): 253-254. DOI: 3760/j.issn:0254-1432.2005.04.030.http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=perio&id=zhxhzz200504030.
- [11] MAYER E A, NALIBOFF B D, CRAIG A D.Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131 (6): 1925-1942. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.026.
- [12] STASI C, ROSSELLI M, BELLINI M, et al. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47 (11): 1177-1185. DOI: 10.1007/s00535-012-0627-7.
- [13] AGGARWAL A, CUTTS T F, ABELL T L, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities [J]. *Gastroenterology*, 1994, 106 (4): 945-950. DOI: 10.1016/0016-5085 (94) 90753-6.
- [14] FUKUDO S.Stress and visceral pain: focusing on irritable bowel syndrome [J]. *Pain*, 2013, 154 (Suppl 1): S63-70. DOI: 10.1016/j.pain.2013.09.008.
- [15] RITCHIE J.Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome [J]. *Gut*, 1973, 14 (2): 125-132. DOI: 10.1136/gut.14.2.125.
- [16] MAYER E A, TILLISCH K.The brain-gut axis in abdominal pain syndromes [J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 381-396. DOI: 10.1146/annurev-med-012309-103958.
- [17] CHEN J, WINSTON J H, SARNA S K.Neurological and cellular regulation of visceral hypersensitivity induced by chronic stress and colonic inflammation in rats [J]. *Neuroscience*, 2013, 248: 469-478. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.024.
- [18] VERGNOLLE N.Postinflammatory visceral sensitivity and pain mechanisms [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20 (Suppl 1): 73-80. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01110.x.
- [19] LATHE R.Hormones and the hippocampus [J]. *J Endocrinol*, 2001, 169 (2): 205-231. DOI: 10.1677/joe.0.1690205.
- [20] 谢晓燕, 张娟, 赵莉. 疼痛和抑郁共患机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22 (1): 50-54. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.01.011.http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=perio&id=zgtyxzz201601012.
- [21] STRATINAKI M, VARIDAKI A, MITSU V, et al. Regulator of G protein signaling 4 [corrected] is a crucial modulator of antidepressant drug action in depression and neuropathic pain models [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (20): 8254-8259. DOI: 10.1073/pnas.1214696110.
- [22] TOUGAS G.The autonomic nervous system in functional bowel disorders [J]. *J Can De Gastroenterol*, 1999, 13 (Suppl A): 15A-17A. DOI: 10.1155/1999/707105.
- [23] 于金梅. 利用噬菌体展示技术筛选 CRFR1 肽类拮抗剂 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011.http://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-90106-1012325957.htm.
- [24] REYES B A, VALENTINO R J, VAN BOCKSTAELE E J.Stress-induced intracellular trafficking of corticotropin-releasing factor receptors in rat locus coeruleus neurons [J]. *Endocrinology*, 2008, 149 (1): 122-130. DOI: 10.1210/en.2007-0705.
- [25] LU L, LIU D, CENG X, et al. Differential roles of corticotropin-releasing factor receptor subtypes 1 and 2 in opiate withdrawal and in relapse to opiate dependence [J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12 (12): 4398-4404.
- [26] TRIMBLE N, JOHNSON A C, FOSTER A, et al. Corticotropin-releasing factor receptor 1-deficient mice show decreased anxiety and colonic sensitivity [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19 (9): 754-760. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00951.x.
- [27] ZHENG P Y, FENG B S, OLUWOLE C, et al. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine [J]. *Gut*, 2009, 58 (11): 1473-1479. DOI: 10.1136/gut.2009.181701.
- [28] BARBARA G, STANGHELLINI V, DE GIORGIO R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome [J].

- Gastroenterology, 2004, 126 (3): 693-702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055.
- [29] DE KLOET E R, JOËLS M, HOLSBOER F. Stress and the brain: from adaptation to disease [J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6 (6): 463-475. DOI: 10.1038/nrn1683.
- [30] CHANG L, SUNDARESH S, ELLIOTT J, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome [J]. Neurogastroenterol Motil, 2009, 21 (2): 149-159. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01171.x.
- [31] VENKOVA K, FOREMAN R D, GREENWOOD-VAN MEERVELD B. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the amygdala regulate distinct responses to colorectal distension [J]. Neuropharmacology, 2009, 56 (2): 514-521. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.10.004.
- [32] NAKADE Y, TSUKAMOTO K, IWA M, et al. Glucagon like peptide-1 accelerates colonic transit via central CRF and peripheral vagal pathways in conscious rats [J]. Auton Neurosci, 2007, 131 (1/2): 50-56. DOI: 10.1016/j.autneu.2006.06.007.
- [33] 姜吉文, 秦臻, 吕学洗, 等. GLP-1 受体基因表达 cAMP-PKA 途径调控的研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 1997, 13 (3): 40-43. <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotat-ZHNF703.013.htm>.
- [34] 陈燕. 1. GLP-1 受体激动剂 exendin-4 对内脏高敏感模型大鼠内脏敏感性作用的研究 2.5-HT_{2B} 受体在不同亚型肠易激综合征模型大鼠发病中的作用 [D]. 广州: 南方医科大学, 2012.
- CHEN Y. Roles of GLP-1 Receptor agonist exendin-4 in the visceral sensitivity in rats with neonatal colon sensitivity effect of 5-HT_{2B} receptor on the pathogenic mechanism of irritable bowel syndrome subgroups in rat models [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2012.
- [35] SPILLER R, GARSED K. Postinfectious irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterol, 2009, 136 (6): 1979-1988. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.074.
- [36] KASSINEN A, KROGIUS-KURIKKA L, MÄKIVUOKKO H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects [J]. Gastroenterology, 2007, 133 (1): 24-33. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.005.
- [37] JEFFERY I B, O'TOOLE P W, ÖHMAN L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota [J]. Gut, 2012, 61 (7): 997-1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501.
- [38] YOON J S, SOHN W, LEE O Y, et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29 (1): 52-59. DOI: 10.1111/jgh.12322.
- [39] FORD A C, TALLEY N J. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review [J]. J Gastroenterol, 2011, 46 (4): 421-431. DOI: 10.1007/s00535-011-0379-9.
- [40] COLLINS S M. Is the irritable gut an inflamed gut? [J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1992, 192: 102-105.
- [41] VICARIO M, GONZÁLEZ-CASTRO A M, MARTÍNEZ C, et al. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations [J]. Gut, 2015, 64 (9): 1379-1388. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306236.
- [42] BUHNER S, LI Q, VIGNALI S, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterology, 2009, 137 (4): 1425-1434. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005.
- [43] 王迎寒. 基于 5-羟色胺信号系统的戊己丸不同配伍方改善结肠运动的机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- WANG Y H. The study on mechanism of the Wuji pill with different compatibilities in improving the colonic motility based on serotonin signal system [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2013.
- [44] O'MALLEY D, LISTON M, HYLAND N P, et al. Colonic soluble mediators from the maternal separation model of irritable bowel syndrome activate submucosal neurons via an interleukin-6-dependent mechanism [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 300 (2): G241-252. DOI: 10.1152/ajpgi.00385.2010.
- [45] MARSHALL J K, THABANE M, GARG A X, et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20 (11/12): 1317-1322. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02284.x.
- [46] SHULMAN R J, JARRETT M E, CAIN K C, et al. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome [J]. J Gastroenterol, 2014, 49 (11): 1467-1476. DOI: 10.1007/s00535-013-0919-6.
- [47] TURCOTTE J F, KAO D N, MAH S J, et al. Breaks in the wall: increased gaps in the intestinal epithelium of irritable bowel syndrome patients identified by confocal laser endomicroscopy (with videos) [J]. Gastrointest Endosc, 2013, 77 (4): 624-630. DOI: 10.1016/j.gie.2012.11.006.
- [48] FRITSCHER-RAVENS A, SCHUPPAN D, ELLRICHMANN M, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterology, 2014, 147 (5): 1012-1020.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046.
- [49] HORNBY P J. Drug discovery approaches to irritable bowel syndrome [J]. Expert Opin Drug Discov, 2015, 10 (8): 809-824. DOI: 10.1517/17460441.2015.1049528.

(收稿日期: 2019-06-10; 修回日期: 2019-09-07)

(本文编辑: 杨允利)