

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 3 月 28 日 第 29 卷 第 6 期 (Volume 29 Number 6)



## 6/2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 述评

- 269 胃癌腹腔冲洗细胞学阳性患者的治疗进展与争议  
康文哲, 钟宇新, 马福海, 田艳涛

### 基础研究

- 274 KLF5通过激活Wnt通路对HpSlyD诱导胃黏膜肠化生作用的影响  
季永欣, 王春子, 李雪, 李莉
- 282 异甘草素通过调节Nrf2/HO-1氧化应激通路抑制ROS生成保护阿霉素诱导的药物性胰腺炎  
袁晨晨, 朱擎天, 沈沁浩, 许杏萌, 许尧, 杨琦, 李百强, 路国涛, 李维勤

### 临床研究

- 291 半夏泻心汤加味治疗萎缩性胃炎胃癌前病变的疗效及其对TGF- $\beta$ 1/Smads信号通路的影响  
李莉, 陈俊寅, 胡玲琴, 卢珊珊, 吕秋琼, 尉理梁
- 299 伊立替康辅助FOLFOX化疗方案对结直肠癌患者血清肿瘤标志物及miR-200a、miR-190含量的影响  
吴林峰, 郑梦梦, 陈伟克, 肖荣耀

### 文献综述

- 306 MCs介导的COX2-PGE2-Eps信号通路在IBS内脏高敏感性中的机制研究  
马靖, 王凤云, 许琳, 王一帆, 唐旭东
- 312 MSCs-肠道菌群相互调控关系在IBD治疗中的作用  
刘爱茹, 杨少鹏, 张晓岚

### 临床实践

- 319 Hp感染性胃癌患者外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路的变化及其临床意义  
王洋, 邹新梅, 潘琴梅, 钟丽萍

## 消 息

- 273 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯  
281 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
298 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

秧茂盛, 教授, 博士, 吉首大学药学院, 曾研究过癫痫、精神分裂症、儿童自闭症、II型糖尿病等的遗传背景和分子病理机制, 对哮喘、血脂异常、心血管疾病、肠道菌群失调等的病理基础和临床药物治疗也有一定的研究. 曾担任国内外七本杂志编委以及30多本杂志审稿人, 迄今为止, 在国内外学术期刊发表论文108篇(国际论文26篇). 掌握分子生物学、遗传学、药理学、流行病学、医学统计学和循证医学等学科的研究技术.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 29 Number 6 March 28, 2021

## EDITORIAL

- 269 Progress and controversy in treatment of gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology  
*Kang WZ, Zhong YX, Ma FH, Tian YT*

## BASIC RESEARCH

- 274 KLF5 promotes HpSlyD induced gastric intestinal metaplasia by activating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway  
*Ji YX, Wang CZ, Li X, Li L*
- 282 Isoliquiritigenin ameliorates doxorubicin-induced acute pancreatitis by inhibiting ROS production via modulation of Nrf2/HO-1 oxidative stress pathway  
*Yuan CC, Zhu QT, Shen QH, Xu XM, Xu Y, Yang Q, Li BQ, Lu GT, Li WQ*

## CLINICAL RESEARCH

- 291 Modified Banxia Xiexin decoction for treatment of precancerous lesions of atrophic gastritis: Efficacy and influence on TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway  
*Li Li, Chen JY, Hu LQ, Lu SS, LV QQ, Wei LL*
- 299 Effect of irinotecan-assisted FOLFOX chemotherapy regimen on serum levels of tumor markers, miR-200a, and miR-190 in patients with colorectal cancer  
*Wu LF, Zheng MM, Chen WK, Xiao RG*

## REVIEW

- 306 Mechanism of mast cell-mediated COX2-PGE2-Eps signaling pathway in visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome  
*Ma J, Wang FY, Xu L, Wang YF, Tang XD*
- 312 Effects of interaction between mesenchymal stem cells and gut microbiota in treatment of inflammatory bowel disease  
*Liu AR, Yang SP, Zhang XL*

## CLINICAL PRACTICE

- 319 Clinical significance of changes of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells of gastric cancer patients with *Helicobacter pylori* infection  
*Wang Y, Zou XM, Pan QM, Zhong LP*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 6 March 28, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mao-Sheng Yang, Professor, PhD, Jishou University School of Pharmacy, No.120 Renmin South Road, Jishou 416000, Hunan Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** March 28, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

# MCs介导的COX2-PGE2-Eps信号通路在IBS内脏高敏感性中的机制研究

马靖, 王凤云, 许琳, 王一帆, 唐旭东

马靖, 许琳, 中国中医科学院研究生院 北京市 100000

王凤云, 中国中医科学院西苑医院脾胃科 北京市 100091

王一帆, 北京大学中医药临床医学院 北京市 100091

唐旭东, 中国中医科学院 北京市 100091

马靖, 在读博士, 主要从事中医药防治消化系统疾病的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金重点项目, No.81830118.

作者贡献分布: 本文由马靖构思撰写; 许琳、王一帆提供建议; 王凤云修改; 唐旭东审核.

通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院. [txdly@sina.com](mailto:txdly@sina.com)

收稿日期: 2020-12-15

修回日期: 2021-01-02

接受日期: 2021-01-25

在线出版日期: 2021-03-28

## Mechanism of mast cell-mediated COX2-PGE2-Eps signaling pathway in visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome

Jing Ma, Feng-Yun Wang, Lin Xu, Yi-Fan Wang, Xu-Dong Tang

Jing Ma, Lin Xu, Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100000, China

Feng-Yun Wang, Department of Spleen and Stomach, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Yi-Fan Wang, Peking University Traditional Chinese Medicine Clinical Medical School, Beijing 100091, China

Xu-Dong Tang, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.

81830118.

Corresponding author: Xu-Dong Tang, Professor, China Academy of Chinese Medical Sciences, No.1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. [txdly@sina.com](mailto:txdly@sina.com)

Received: 2020-12-15

Revised: 2021-01-02

Accepted: 2021-01-25

Published online: 2021-03-28

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder (FGID) whose pathophysiological mechanism is complex, involving genetic factors, psychosocial factors, low-grade mucosal inflammation, changes in the intestinal barrier, bacterial flora disorder, neuroimmune abnormalities, and high visceral sensitivity. In recent years, the mechanism of visceral hypersensitivity in IBS has become a hot research topic. Mast cells (MCs) are a group of immune cells that are distributed in the central nervous system and digestive system. The COX2-PGE2-Eps signaling pathway plays a major role in the visceral hypersensitivity in IBS, from peripheral sensitization to central sensitization, which provides a new idea for further clarifying the pathological mechanism of IBS.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity; Mast cells; Pathways of COX2-PGE2-Eps

Citation: Ma J, Wang FY, Xu L, Wang YF, Tang XD. Mechanism of mast cell-mediated COX2-PGE2-Eps signaling pathway in visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(6): 306-311

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/306.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.306>

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是功能性胃肠病的一种, 其病理生理机制复杂, 涉及遗传因素、心理社会因素、黏膜低度炎症、肠道屏障改变、肠道菌群紊乱、神经免疫异常及内脏高敏感性等多种机制。近年来, 内脏高敏感性在IBS中的作用机制成为研究热点。肥大细胞(mast cells, MCs)是分布在中枢系统及消化系统的一种免疫细胞, 其活化介导的COX2-PGE2-Eps信号通路从外周致敏及中枢敏化多方面协同作用参与了IBS内脏高敏感性的发生, 为进一步明确IBS的病理机制提供了新的思路。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肠易激综合征; 内脏高敏感性; 肥大细胞; COX2-PGE2-Eps通路

**核心提要:** 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)为临床最常见的功能性胃肠疾病之一。内脏高敏感性在IBS发病中作用确切, 由MCs活化介导的COX2-PGE2-Eps信号通路从外周致敏及中枢敏化多方面协同作用参与了IBS内脏高敏感性的发生, 为进一步明确IBS的病理机制提供了新的思路。

**文献来源:** 马靖, 王凤云, 许琳, 王一帆, 唐旭东. MCs介导的COX2-PGE2-Eps信号通路在IBS内脏高敏感性中的机制研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(6): 306-311

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/306.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i6.306>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上最为常见的一种肠-脑互动异常性疾病。罗马IV将其定义为与排便相关的反复发作的腹痛, 同时伴有排便频率及粪便性状的变化<sup>[1]</sup>。最新研究结果显示<sup>[2]</sup>, IBS的全球患病率因采用不同的诊断标准而有所差异, 罗马III诊断标准的全球患病率为9.2%, 罗马IV诊断标准的全球患病率为3.8%。目前其病理生理机制尚未完全阐明, 临床用药缺乏特异性, 疾病往往呈现出慢性、反复发作、难以根治的特点, 其虽不属于致死性疾病, 但给患者及家庭带来了沉重的精神负担及巨大的经济负担, 也占用了大量的医疗资源<sup>[3,4]</sup>。相关统计发现, IBS患者的年休假天数相当于健康者的2倍, 大约5%-50%的IBS患者被迫因不适症状而休息<sup>[5-7]</sup>。内脏高敏感性在IBS的发病机制中作用确切, 约94%的IBS患者存在内脏高敏感<sup>[8]</sup>, 然而参与内脏高敏感可能的主导通路尚有待进一步研究。近年来多项研究表明<sup>[9]</sup>, MCs活化介导的COX2-PGE2-Eps信号

通路可能通过多方面协同作用参与了IBS内脏高敏感性的发生。本文以此通路为靶标, 进一步深入探究其可能的作用机制, 以期对IBS的临床诊疗提供一定的思路。

## 1 MCs活化介导的COX2-PGE2-Eps信号通路

**1.1 MCs来源及分类** MCs由CD34+/CD117+多能干细胞分化而来<sup>[10]</sup>, 其形成过程可分为2个阶段, 前期以前体细胞的形式存在于血液循环中, 后期由髓系细胞分化而来, 在所定居的器官中发育成熟, 并表现出相应的异质性。MCs作为固有免疫系统的效应细胞, 广泛分布于人体中枢系统及消化系统, 从脑-肠互动介导由先天性免疫到适应性免疫的过渡。MCs可分为两个显著不同的群体, 黏膜肥大细胞(mucosal mast cells, MMCs)和结缔组织肥大细胞(connective tissue mast cells, CTMCs), 前者能够结构性的表达 $\alpha 4 \beta 7$ 整合素, 整合素与血管内皮细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)结合, 因而其广泛存在于肠道黏膜下层<sup>[11]</sup>, 且约70%的MCs与肠神经末梢直接接触, 20%与神经纤维距离 $< 2 \mu\text{m}$ <sup>[12,13]</sup>, 因此其可对肠管腔内任何环境的变化包括感染、压力等迅速做出反应, 自身活化释放多种介质, 通过信号传递至中枢神经系统, 参与构成IBS脑-肠互动的神经-内分泌-免疫网络调节的结构基础。

**1.2 IBS患者MCs的活化方式** IBS病理生理复杂, 目前其可能的机制涉及遗传及基因多态性、心理社会因素、黏膜低度炎症、通透性改变、肠道菌群紊乱、胆汁盐代谢失常、内脏高敏感等<sup>[14]</sup>, 而饮食、感染、精神心理应激则为日常生活中较常见的诱因, 三者亦从不同程度诱导了MCs的活化。50%的IBS患者出现进食后症状加重<sup>[15]</sup>, 食物中富含的不饱和脂肪酸能够调节MCs介质的合成与释放<sup>[11,16]</sup>, n-6长链多不饱和脂肪酸在一定程度上能够激活MCs, 促进前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的生成, 增加类胰蛋白酶等的分泌, 结肠黏膜细胞在类胰蛋白酶的作用下间隙增宽, 促使炎症转移, 进一步引发肠道其他部位MCs的活化, 二者通过正反馈调节作用, 从而诱发加重炎症及过敏反应。感染是目前IBS较为明确的发病机制之一, 感染后IBS的发生率增加4倍, 约10% IBS患者发病前有急性胃肠炎病史<sup>[17,18]</sup>。感染后IBS患者黏膜层内炎症介质增加, 导致MCs脱颗粒增多, 释放类胰蛋白酶, 作用于蛋白酶活化受体2(protease activated receptors 2, PAR-2), 释放P物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等神经肽启动局部的神经源性介质, 导致化学敏感, 传递慢性疼痛。慢性应激在IBS的发病中发挥着重要的作用, 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)与自主神经系统(autonomic nerves

system, ANS)和免疫系统参与了生理和心理应激后的神经生物整合应答。促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropinreleasing factor, CRF)可直接作用于MCs上的CRF受体, 激活MCs, 改变内脏感觉, 参与IBS中枢性疼痛放大和症状发作。由上述可知, 饮食、感染、应激等导致的MCs异常活化脱颗粒均可导致内脏高敏性, 从而参与IBS的发病。

**1.3 COX2-PGE2-EPs信号通路** 环氧化酶(cyclooxygenases, COXs)又称前列腺素内氧化酶还原酶, 是一种双功能酶, 兼具氧化酶和过氧化氢酶活性, 是催化花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转为前列腺素酶的关键酶。COX2为COX的诱生型同工酶, 在正常细胞中含量极低, 当细胞受到炎症刺激时, 其表达水平可升高至正常的80倍, 进而催化AA合成炎症介质前列腺素(prostaglandins, PGs), 造成炎症细胞浸润, 引起黏膜低度炎症。PGs包括PGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub>和血栓素A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)五大类, PGE<sub>2</sub>为含量最丰富的类花生酯脂质, 其对血管有广泛而持久的扩张作用, 是重要的致炎致痛介质。EPs受体是PGE<sub>2</sub>重要的受体之一, 为具有七次跨膜结构域的G蛋白耦联受体, 可分为EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>四种亚型, 每一种EP受体分别与不同的异源性三聚体G $\alpha$ 亚单位相结合, 激活下游不同的信号通路, 从而介导不同的生物学作用。

## 2 内脏高敏感性在IBS中的发病机制

慢性反复发作的腹痛为IBS患者主要临床表现之一, 疼痛的产生与内脏高敏感性密切相关。IBS患者高敏感可分为外周敏化和中枢敏化两个层面, 其敏感性的发生可分为以下几步: (1)肠壁外周感受器敏化: 损伤、炎症过程中, 肥大细胞、神经胶质细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等可释放多种介质, 形成“炎症性致敏汤”, 作用于感觉神经末梢, 开放相应的离子通道, 引起细胞膜快速去极化, 敏化神经末梢, 提高对其他化学性和机械性刺激的兴奋性。外周机制长时间可改变传入神经表型, 敏化化也因而被延长; (2)脊髓背角疼痛信号放大: 脊髓背根神经元(dorsal root ganglion, DRG)位于外周神经系统, 其内含有中小型神经元, 包括胞体及中枢突和外周突的纤维, 可感受和传递痛觉信息, 因此又被称为痛感受器或伤害性感受器, 其通过增加上行兴奋性神经传递和减弱下行抑制性神经传递双重作用参与了疼痛信号的放大; (3)中枢疼痛信号异常处理: 首先, 来自丘脑、中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)或蓝斑等核团的增益信号可以促进神经发生可塑性改变, 增强增多突触连接<sup>[19]</sup>。其次, 增益信号一方面在疼痛矩阵, 如前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)、前扣带皮层(anterior cingulate,

ACC)、杏仁核、岛叶等部位对疼痛进行异常处理, 放大不适感和与内脏疼痛相关的负面情绪<sup>[20,21]</sup>; 另一方面, 通过PAG和延髓头端腹内侧减弱下行疼痛抑制系统, 从而进一步加重IBS患者腹痛及腹部不适等相关症状<sup>[22]</sup>。由上可知, IBS患者内脏高敏感性的发生与肠神经系统(enteric nervous system, ENS)、周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)及中枢神经系统(central nervous system, CNS)多层次相互作用关系密切, 是基于脑-肠、肠-脑紊乱的一种功能性胃肠病。

## 3 COX2-PGE2-EPs信号通路多方面协同作用的IBS内脏高敏感性

精神心理应激及黏膜低度炎症参与了IBS的发病, MCs活化在其中发挥重要作用。IBS的发生与MCs数量异常的相关性尚不明确, 但多数研究发现IBS患者活检组织上清液中含有较高水平的MCs介质, 表明MCs激活状态在IBS发生中至关重要。应激激活中枢MCs, 释放的介质激活相应的神经元, 可直接导致中枢敏化。一过性消化道炎症时, 肠黏膜内炎症介质与MCs胞内介质协同作用于MCs细胞膜表面的G蛋白耦联受体, 导致囊泡介质脱颗粒, 诱导PGE<sub>2</sub>限速酶COX2转录激活, 进而增加PGE<sub>2</sub>的合成<sup>[9]</sup>。MCs弥漫分布于整个肠黏膜及黏膜下层, 位于结肠MCs往往在靠近神经分布处5 mm以内释放PGE<sub>2</sub><sup>[23]</sup>, PGE<sub>2</sub>反过来作用于脊髓背根神经节中的EPs受体, 激活外周痛觉感受器, 降低伤害性感受器的阈值, 增强由机械或化学刺激释放的前感受介质作用, 敏化支配胃肠道的感觉神经纤维, 提高神经元的兴奋性, 由此便形成了MCs活化的COX2-PGE2-EPs信号通路从外周层面至中枢层面多方面协同作用的IBS内脏高敏感性。

### 3.1 外周敏化

**3.1.1 PGE2-EP1/EP2对AH型神经元的兴奋作用:** ENS由层次分明的神经结构组成, 其广泛分布于肠壁的黏膜下及肌间神经丛, 通过副交感神经、交感神经及DRG的初级感觉神经元与CNS组成反馈环路, 形成双向互动、交流。ENS约由5亿个神经元组成, 其数量丰富, 因而可独立地控制和调节胃肠道的消化和吸收, 被称为机体的第二脑或肠脑<sup>[24,25]</sup>, 其内神经元可分为S型神经元和AH型神经元两大类, 后者因具有于动作电位发放后产生超极化而得名。AH型神经元发出突起至黏膜固有层, 具有牵张敏感性, 并且可被肠内分泌细胞所释放的各种化学物质激活, 炎症状态下, 其兴奋性显著升高。相关研究表明<sup>[26]</sup>, 在三硝基苯磺酸性结肠炎和回肠炎模型、变应原致敏等模型中, AH型神经元所表现出的高兴奋性可能是消化道炎症诱导神经可塑性的一致特征。COX酶存在两种不同的基因, COX1在多种细

胞类型中组成性表达, 而COX2在促炎性细胞因子诱导后表达, AH型神经元的兴奋依赖于COX2的激活<sup>[27]</sup>, COX2激活后进一步导致PGE2升高, 稳定的PGE2通过EP1/EP2受体引发AH型神经元高兴奋性, 导致持续性超极化改变, 形成外周敏化。

**3.1.2 PGE2-EP1/EP4对TRPV1活动的增强:** 瞬时受体电位香草酸亚型(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)为瞬时受体电位家族中的TRV亚型, 广泛分布于PNS的DRG中, 可被各种外源和内源性的物理、化学刺激激活, 并将信息传递至CNS, 介导伤害性疼痛、炎性痛、神经病理性疼痛, 参与伤害感受器敏化和各种疼痛状态, 是各种疼痛刺激的整合剂<sup>[28]</sup>。PGE2被认为是主要的促炎症前列腺素, 不仅直接使DRG神经元致敏, 而且还可通过增强辣椒素TRPV的活动诱发高敏反应。PGE2-EP1/EP4可通过增强TRPV1通道活性导致外周痛敏的发生, 机制可能涉及以下两方面: (1)降低DRG神经元TRPV1激活阈。生理状态下, 温度超过43℃时TRPV1通道才能被激活。体外实验表明<sup>[29]</sup>, PGE2可以将小鼠DRG神经元激活阈降低至35℃及以下, 表明正常体温状态下TRPV1通道即可被激活。有研究显示<sup>[30]</sup>, TRPV1抑制剂可显著减弱PGE2诱导的突触传递作用, 表明TRPV1在PGE2介导的痛觉过敏中发挥着重要作用。(2)PGE2通过激活EP1/EP4受体亚型增加TRPV1从DRG神经元胞浆移至胞膜。肠道黏膜低度炎症时, PGE2通过DRG中的EPs受体直接使伤害性感受器敏化, 引起外周致敏。Eps受体均属于G蛋白耦联受体亚型, EP1和EP4是介导PGE2诱导的TRPV1细胞表面运输外部化的主要亚型<sup>[31]</sup>。PGE2通过与EP1受体结合, 刺激EP1与Gq蛋白的偶联, 从而激活钙调节依赖的蛋白激酶II(camodulin-dependent protein kinase II, CaMK II), 增加Ca<sup>2+</sup>的流入, 促进TRPV1的输出, 同时释放SP、CGRP等致痛物质, 引起痛觉过敏和痛觉异常。另外激活的EP1受体尚可通过PLC/PKC/PKCe信号通路促进了TRPV1的外部化。EP4受体则通过增加细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 激活激酶A(protein kinase A, PKA), 促进ERK/MAPK磷酸化, 促进了TRPV1的外部化<sup>[31]</sup>。由上可知PGE2通过降低外周DRG中TRPV1激活阈值、促进TRPV1的输出及外部化导致外周敏感性的发生。

**3.1.3 PGE2-EP1/EP4对ASICs活动的增强:** 酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)首次由Waldmann等<sup>[32]</sup>于1997年提出, 是一类电压非依赖的Amiloride敏感的上皮Na<sup>+</sup>通道家族。目前已知ASICs家族包括ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a、ASIC2b、ASIC3、ASIC4、ASIC5共7个亚基<sup>[33]</sup>。所有的ASICs亚基均广泛表达于CNS及PNS中<sup>[34]</sup>, 其中ASIC1a、

ASIC1b、ASIC2b位于DRG中, ASIC2a仅存在于大型DRG神经元中, ASIC3则主要分布于PVN的DRG中<sup>[35]</sup>。因此, ASICs家族中大部分亚基在伤害性感受的传递过程中发挥重要作用。PGE2可通过EP1/EP4受体增强大鼠DRG神经元中ASICs的活动, 参与外周痛觉过敏反应<sup>[36]</sup>。PGE2为ASICs的激动剂, 黏膜低度炎症时, PGE2作为典型的炎症介质通过EP1/EP4受体增强DRG神经元中ASICs的功能活动, 导致Na<sup>+</sup>内流, 细胞膜去极化, 感觉神经元兴奋性升高。相关动物实验发现<sup>[37]</sup>, 炎症状态下, 大鼠DRG中ASICs的mRNA表达增加, 以ASIC1a、ASIC2b和ASIC3最为显著。ASIC1a的mRNA主要表达在伤害性感觉神经元的小细胞上, 但炎症可以促进在大细胞内的表达, 其表达升高参与了脊髓可塑性, 而脊髓可塑性又是IBS内脏高敏感性的另一重要机制<sup>[38]</sup>。由上述可知, ASICs通过敏化DRG中的初级感觉神经元, 参与脊髓神经元可塑性从而介导IBS内脏高敏感性的发生。另外有研究表明<sup>[38]</sup>, ASICs通道是导致IBS内脏疼痛的中枢敏化的分子效应器的一部分。综上, PGE2-EP1/EP4信号通路通过增强ASICs活动, 敏化初级感觉神经元, 从而参与了IBS内脏高敏感性的发生。

**3.2 中枢敏化 慢性精神心理应激与IBS的发生有较强的相关性。** 应激是指对躯体刺激或心理刺激作出的可干扰机体稳态的反应。慢性心理应激可以引起内脏高敏感性, IBS患者腹痛症状在应激期间更为显著, 提示应激参与了IBS疼痛的中枢性放大<sup>[39]</sup>。中枢MCs参与调节应激反应, 对各种免疫性及非免疫性内外环境刺激都非常敏感, 因而其表达、分布和活动水平的改变受各种生理和心理应激的影响<sup>[40]</sup>。应激可激活HPA轴, 导致大鼠海马、下丘脑区域内MCs活化脱颗粒<sup>[41]</sup>。HPA轴和中枢MCs存在相互调节作用, CRF可以通过MCs膜受体使其脱颗粒, 中枢MCs脱颗粒又可以激活HPA轴反应, 释放PGE2, PGE2受体EP1、EP3分布在下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)的神经纤维中, 由二者介导的途径可在一定程度上激活PVN中的神经元, 使神经元表现出高兴奋性<sup>[42]</sup>。此外, EP1受体还参与了脑区杏仁核的激活<sup>[43]</sup>。杏仁核是IBS中枢敏化的关键核团, 与人类的情绪、学习记忆等有关, 能够调节胃肠道功能, 可直接调控情绪刺激伴随的植物神经反应, 其通过将有害的内脏信号与焦虑、恐惧等行为和过度反应进行整合, 进而影响中枢疼痛矩阵中的多个核团, 另外, 其对调节胃肠道功能的脑干下行核团亦有作用<sup>[44]</sup>。综上, 应激激活HPA轴, CRF刺激MCs活化脱颗粒, 释放活性物质PGE2, 作用于EP1/EP3受体, 从而引起CNS中PVN及杏仁核区域激活, 形成了IBS内脏高敏感性的中枢敏化, 促进了IBS患者慢性腹痛的发生。

## 4 结论

IBS发病机制复杂, 临床治疗缺乏特异性, 症状极易反复, 疾病迁延难愈。内脏高敏感性在IBS的发病机制中作用确切。MCs活化脱颗粒参与IBS发病的相关研究已屡见不鲜, 但内脏高敏感性具体的信号通路尚未阐明。本文阐述了MCs活化介导的COX2-PGE2-Eps信号通路从外周致敏到中枢敏化多维度介导的IBS内脏高敏感性, 进一步阐明了其可能的病理机制。应用阻断疼痛信号传导的药物或许成为未来治疗的一个新方向, 新思路。

## 5 参考文献

- Douglas A. Drossman, MD 罗马IV: 功能性胃肠病, 肠-脑互动异常. 北京: 科学出版社 2016: 616
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 908-917 [PMID: 32702295 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X]
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, Whitehead WE, Dumitrascu DL, Fang X, Fukudo S, Kellow J, Okeke E, Quigley EMM, Schmulson M, Whorwell P, Archampong T, Adibi P, Andresen V, Benninga MA, Bonaz B, Bor S, Fernandez LB, Choi SC, Corazzari ES, Francisconi C, Hani A, Lazebnik L, Lee YY, Mulak A, Rahman MM, Santos J, Setshedi M, Syam AF, Vanner S, Wong RK, Lopez-Colombo A, Costa V, Dickman R, Kanazawa M, Keshmeli AH, Khatun R, Maleki I, Poitras P, Pratap N, Stefanyuk O, Thomson S, Zeevenhooven J, Palsson OS. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021; 160: 99-114.e3 [PMID: 32294476 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014]
- Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1540-1549 [PMID: 30254230 DOI: 10.1038/s41395-018-0262-x]
- Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643-650 [PMID: 12641512 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01456.x]
- Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1023-1034 [PMID: 25199904 DOI: 10.1111/apt.12938]
- Buono JL, Carson RT, Flores NM. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15: 35 [PMID: 28196491 DOI: 10.1186/s12955-017-0611-2]
- Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40-52 [PMID: 7797041 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90267-8]
- Grabauskas G, Wu X, Gao J, Li JY, Turgeon DK, Owyang C. Prostaglandin E<sub>2</sub> Produced by Mast Cells in Colon Tissues From Patients With Irritable Bowel Syndrome, Contributes to Visceral Hypersensitivity in Mice. *Gastroenterology* 2020; 158: 2195-2207.e6 [PMID: 32084424 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.022]
- Beaven MA. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *Eur J Immunol* 2009; 39: 11-25 [PMID: 19130582 DOI: 10.1002/eji.200838899]
- Uranga JA, Martínez V, Abalo R. Mast Cell Regulation and Irritable Bowel Syndrome: Effects of Food Components with Potential Nutraceutical Use. *Molecules* 2020; 25 [PMID: 32962285 DOI: 10.3390/molecules25184314]
- Héron A, Dubayle D. A focus on mast cells and pain. *J Neuroimmunol* 2013; 264: 1-7 [PMID: 24125568 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.018]
- Santos J, Guilarte M, Alonso C, Malagelada JR. Pathogenesis of irritable bowel syndrome: the mast cell connection. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 129-140 [PMID: 15764142 DOI: 10.1080/00365520410009410]
- Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020; 396: 1675-1688 [PMID: 33049223 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8]
- Cabré E. Irritable bowel syndrome: can nutrient manipulation help? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 581-587 [PMID: 20531176 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b6471]
- Schumann J, Basiouni S, Gück T, Fuhrmann H. Treating canine atopic dermatitis with unsaturated fatty acids: the role of mast cells and potential mechanisms of action. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2014; 98: 1013-1020 [PMID: 24628699 DOI: 10.1111/jpn.12181]
- Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, Singh S, Grover M. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1042-1054.e1 [PMID: 28069350 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039]
- Card T, Enck P, Barbara G, Boeckstaens GE, Santos J, Azpiroz F, Mearin F, Aziz Q, Marshall J, Spiller R. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 1245-1253 [PMID: 30288287 DOI: 10.1177/2050640618779923]
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10: 895-926 [PMID: 19712899 DOI: 10.1016/j.jpain.2009.06.012]
- Saab CY. Pain-related changes in the brain: diagnostic and therapeutic potentials. *Trends Neurosci* 2012; 35: 629-637 [PMID: 22763295 DOI: 10.1016/j.tins.2012.06.002]
- Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 577-585 [PMID: 22550986 DOI: 10.1586/ern.12.41]
- Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* 2009; 60: 214-225 [PMID: 19146877 DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.009]
- Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
- Wood JD. Enteric Nervous System (The Brain in The Gut). San Rafael, CA, USA: Morgan & Claypool Publishers, 2010
- Furness JB. The Enteric Nervous System. Oxford, UK: Blackwell publishing, 2006
- Brierley SM, Linden DR. Neuroplasticity and dysfunction after gastrointestinal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 611-627 [PMID: 25001973 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.103]
- Linden DR, Sharkey KA, Ho W, Mawe GM. Cyclooxygenase-2 contributes to dysmotility and enhanced excitability of myenteric AH neurones in the inflamed guinea pig distal colon. *J Physiol* 2004; 557: 191-205 [PMID: 15020692 DOI: 10.1113/

- jphysiol.2004.062174]
- 28 Basso L, Altier C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 32: 9-15 [PMID: 27835802 DOI: 10.1016/j.coph.2016.10.002]
  - 29 Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S, Tominaga M. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain* 2005; 1: 3 [PMID: 15813989 DOI: 10.1186/1744-8069-1-3]
  - 30 Asaoka R, Ohi Y, Miyazawa K, Goto S, Haji A. Involvement of presynaptic TRPV1 channels in prostaglandin E<sub>2</sub>-induced facilitation of spontaneous synaptic transmission in the rat spinal trigeminal subnucleus caudalis. *Brain Res* 2019; 1715: 115-125 [PMID: 30898677 DOI: 10.1016/j.brainres.2019.03.015]
  - 31 Ma W, St-Jacques B, Rudakou U, Kim YN. Stimulating TRPV1 externalization and synthesis in dorsal root ganglion neurons contributes to PGE2 potentiation of TRPV1 activity and nociceptor sensitization. *Eur J Pain* 2017; 21: 575-593 [PMID: 27739618 DOI: 10.1002/ejp.959]
  - 32 Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C, Lazdunski M. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* 1997; 386: 173-177 [PMID: 9062189 DOI: 10.1038/386173a0]
  - 33 Dulai JS, Smith ESJ, Rahman T. Acid-sensing ion channel 3: An analgesic target. *Channels (Austin)* 2021; 15: 94-127 [PMID: 33258401 DOI: 10.1080/19336950.2020.1852831]
  - 34 Zeisel A, Hochgerner H, Lönnerberg P, Johnsson A, Memic F, van der Zwan J, Häring M, Braun E, Borm LE, La Manno G, Codeluppi S, Furlan A, Lee K, Skene N, Harris KD, Hjerling-Leffler J, Arenas E, Ernfors P, Marklund U, Linnarsson S. Molecular Architecture of the Mouse Nervous System. *Cell* 2018; 174: 999-1014.e22 [PMID: 30096314 DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.021]
  - 35 Schuhmacher LN, Smith ES. Expression of acid-sensing ion channels and selection of reference genes in mouse and naked mole rat. *Mol Brain* 2016; 9: 97 [PMID: 27964758 DOI: 10.1186/s13041-016-0279-2]
  - 36 Zhou YM, Wu L, Wei S, Jin Y, Liu TT, Qiu CY, Hu WP. Enhancement of acid-sensing ion channel activity by prostaglandin E2 in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res* 2019; 1724: 146442 [PMID: 31513790 DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146442]
  - 37 Voilley N, de Weille J, Mamet J, Lazdunski M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. *J Neurosci* 2001; 21: 8026-8033 [PMID: 11588175 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-20-08026.2001]
  - 38 Matricon J, Gelot A, Etienne M, Lazdunski M, Muller E, Ardid D. Spinal cord plasticity and acid-sensing ion channels involvement in a rodent model of irritable bowel syndrome. *Eur J Pain* 2011; 15: 335-343 [PMID: 20888277 DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.08.005]
  - 39 Douglas A. Drossman. 罗马IV: 功能性胃肠病, 肠-脑互动异常. 北京: 科学出版社 2016: 66
  - 40 Gellera C, Colombrita C, Ticozzi N, Castellotti B, Bragato C, Ratti A, Taroni F, Silani V. Identification of new ANG gene mutations in a large cohort of Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics* 2008; 9: 33-40 [PMID: 18087731 DOI: 10.1007/s10048-007-0111-3]
  - 41 Joshi A, Page CE, Damante M, Dye CN, Haim A, Leuner B, Lenz KM. Sex differences in the effects of early life stress exposure on mast cells in the developing rat brain. *Horm Behav* 2019; 113: 76-84 [PMID: 31054843 DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.04.012]
  - 42 Lv L, Bai D, Ma Y, Liu K, Ma Y. The PGE2 receptor EP3 plays a positive role in the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neuronal activity in the hypothalamus under immobilization stress. *Brain Res Bull* 2020; 168: 45-51 [PMID: 33370588 DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.12.014]
  - 43 Matsuoka Y, Furuyashiki T, Bito H, Ushikubi F, Tanaka Y, Kobayashi T, Muro S, Satoh N, Kayahara T, Higashi M, Mizoguchi A, Shichi H, Fukuda Y, Nakao K, Narumiya S. Impaired adrenocorticotrophic hormone response to bacterial endotoxin in mice deficient in prostaglandin E receptor EP1 and EP3 subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4132-4137 [PMID: 12642666 DOI: 10.1073/pnas.0633341100]
  - 44 Myers B, Greenwood-Van Meerveld B. Role of anxiety in the pathophysiology of irritable bowel syndrome: importance of the amygdala. *Front Neurosci* 2009; 3: 47 [PMID: 20582274 DOI: 10.3389/neuro.21.002.2009]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

