

肠易激综合征发病机制研究进展

张鸣鸣, 姜 敏

■背景资料

肠易激综合征是最常见的一种功能性胃肠病,虽然发病率高,但是其发病机制尚未有定论。现在普遍认为肠易激综合征发病与胃肠动力异常和内脏敏感性异常密切相关,同时还与肠道感染、免疫、神经-内分泌系统异常、精神心理因素、性别、遗传、饮食等多种因素有关。

张鸣鸣, 姜敏, 中国医科大学附属一院消化内科 辽宁省沈阳市 110001

作者贡献分布: 本综述由张鸣鸣完成, 姜敏审校。

通讯作者: 姜敏, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属一院消化内科. jiang-min@163.com
电话: 024-83282563

收稿日期: 2009-05-14 修回日期: 2009-06-30

接受日期: 2009-07-06 在线出版日期: 2009-08-28

Advances in the pathogenesis of irritable bowel syndrome

Ming-Ming Zhang, Min Jiang

Ming-Ming Zhang, Min Jiang, Department of Gastroenterology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Professor Min Jiang, Department of Gastroenterology, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. jiang-min@163.com

Received: 2009-05-14 Revised: 2009-06-30

Accepted: 2009-07-06 Published online: 2009-08-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a highly prevalent functional gastrointestinal disorder in the world. Although previous studies have led to a greater understanding of the underlying pathophysiology of IBS, the mechanisms underlying the development of IBS are complex and still unclear. It is currently known that a variety of factors contribute to the development of IBS. Abnormal gastrointestinal motility and visceral hypersensitivity are thought to be the pathophysiological basis of the disease. In this article, we will review the recent advances in the pathogenesis of irritable bowel syndrome.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Pathogenesis; Abnormal gastrointestinal motility; Visceral hypersensitivity

Zhang MM, Jiang M. Advances in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(24): 2484-2490

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)

是常见的功能性胃肠病,其发病机制尚未完全阐明。目前认为IBS是由多种因素共同作用的结果,肠道动力异常,内脏高敏感性为IBS发病的病理生理基础。本文对IBS的多种发病机制的最新研究作一综述。

关键词: 肠易激综合征; 发病机制; 肠道动力异常; 内脏高敏感性

张鸣鸣, 姜敏. 肠易激综合征发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(24): 2484-2490

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2484.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种慢性功能性肠道疾病,临床上以腹痛或者腹部不适伴排便习惯或大便性状改变为特征,症状持续或间歇发作,但又缺乏可以解释的形态学或生化检查异常。该病是最常见的一种功能性肠道疾病,1997年我国协和医院潘国宗 *et al* 组织的一项调查显示,北京地区IBS流行率在7%左右^[1]。本病的发病机制尚未完全明确,目前认为IBS的发病可能与肠道动力异常、内脏感觉异常、炎症、感染、神经-内分泌、遗传、饮食等多种因素的相互作用有关,其中胃肠动力异常和内脏感觉异常被认为是IBS主要的病理生理学基础。本文拟以肠道动力异常及内脏感觉异常2种因素对IBS的各种病因最新研究作一综述。

1 肠道动力异常

排便异常或大便性状异常为IBS主要症状之一,因此胃肠动力异常一直为IBS病理生理研究的重点。早期的研究多局限于远端结肠,近年来对全消化道动力的研究发现,除结肠外,IBS患者的食管、胃、小肠甚至胆囊等在一定程度上也存在动力学异常,目前认为小肠动力异常与IBS症状的产生关系密切。

1.1 食管及胃动力 早在20世纪80年代就有研究显示,IBS患者食管下端括约肌压力较健康个体低,且食管收缩异常更为常见,而有食管收缩异

■同行评议者

李定国, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科; 任超世, 研究员, 中国医学科学院生物医学工程研究所

常的患者也经常伴随着IBS样症状. 目前对于IBS患者胃动力的研究, 说法不一. van der Voort *et al*用胃电图来观察IBS患者餐后胃排空状况, 认为IBS患者中存在胃排空延迟的现象^[2], 而另有研究显示只有那些伴有消化不良症状的IBS患者才存在胃动力的异常^[3]. 关于IBS患者胃运动的研究结果尚无定论, 只有少数研究报道IBS患者胃排空延迟^[4-5], 更多的结果显示IBS患者胃排空基本正常.

1.2 小肠运动 小肠运动障碍在IBS发病中起重要作用, 小肠内容物的转运速度可直接用来评估小肠运动. 几乎所有相关的研究都认为, 在以腹泻为主的IBS(diarrhea predominant IBS, D-IBS)患者中小肠内容物转运速度加快^[6], 而以便秘为主的IBS(constipation predominant IBS, C-IBS)患者小肠转运速度减慢^[7].

在饥饿或者小肠内容物大部分被吸收后的消化间期, 小肠出现周期性的移行性复合运动(migrating motor complex, MMC), 腹泻型IBS患者MMC周期在白天较正常人缩短, 但出现次数却增多, 而便秘型IBS患者MMC较正常人延长, 且MMCⅢ期收缩幅度降低. 对IBS患者的小肠进行压力测定可发现2种异常的MMC: (1)群集性收缩(discrete clustered contraction, DCC), 在28%的正常人中可观察到DCC, 而在腹泻型IBS患者中, DCC的发生率为78%. (2)延迟扩布收缩(prolonged propagated contractions, PPC): 正常情况下主要发生于远端回肠, 起到阻止内容物逆流的作用, 而在IBS患者中可在小肠内测到PPC的发生, IBS患者DCC和PPC的出现多伴有腹痛的发生^[8-10].

1.3 结肠运动 正常人结肠的运动形式主要有混合运动(袋状往返运动)和推进运动(蠕动和集团运动). 正常情况下, 混合运动主要是使肠内容物和肠壁充分接触, 利于水和无机盐的吸收, 推进运动主要用于运输肠内容物. 基础状态下, D-IBS患者乙状结肠腔内压力降低, 各段结肠推进性蠕动增强, 以降乙段结肠明显, 同时可伴有腹痛; C-IBS患者乙状结肠腔内压力增高, 其结肠袋状收缩增加, 致使便秘型患者多表现为痉挛性收缩和腹胀, 同时有颗粒状便. 一项研究^[11]通过对IBS患者横结肠压力测定发现, 在餐后或给患者注射胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)后, 非便秘型IBS患者的肠道动力指数(motility index, MI)和高幅传播性收缩(high amplitude propagating contractions, HAPCS)两者的均值和

峰值均比对照组明显升高. 此外, 这项研究还显示: 90%以上的患者结肠内HAPCS增强伴随着腹痛的发生, 故推测过强的HAPCS可能是腹痛的原因之一.

最近有研究报道IBS患者的结肠反射运动存在异常: IBS患者在低能量饮食后直乙结肠反射性收缩节律存在异常^[12], 并且结肠扩张引起的直肠反射性收缩节律减低^[13]. 这些对于结肠反射性运动的研究为IBS患者结肠神经-肌肉功能状态的研究提供了重要信息, 之前有研究对多种平滑肌松弛剂在IBS患者的临床治疗中的效果进行观察分析, 发现其对IBS患者的症状有较好作用, 推测IBS患者可能存在平滑肌运动障碍^[14]. 有关IBS患者肠道神经-肌肉的改变目前开展的研究还不多, 这也许会成为将来研究的一个重要方向.

关于IBS胃肠运动的改变, 目前尚无特征性的标志, 复杂多变的动力异常目前也未有统一的定论, 尚需要进一步的临床研究. 对于引起胃肠动力异常的原因也是有多种因素相互作用, 例如: 神经系统, 这涉及到中枢神经、脑-肠轴、肠神经系统功能的紊乱, 也许还有自主神经系统的参与; 炎症, 多种炎症介质通过多种机制影响到胃肠动力, 包括感染后的胃肠道功能紊乱; 还有现在引起重视的神经内分泌系统等多种因素参与了IBS患者胃肠道动力异常的发生.

2 内脏感觉异常

目前多数研究认为IBS患者存在内脏高敏感状态, 即内脏组织对于刺激的感受性增强, 包括痛觉过敏和痛觉异常, 前者主要表现为对伤害性刺激的敏感性增强及感受阈值降低, 后者指的是在正常人不引起疼痛的刺激可以诱发IBS患者疼痛. 1973年, Ritchie首次用乙状结肠充气实验表明IBS患者结肠感觉存在异常, 并提出了“内脏感觉过敏”的概念^[15]. 自此, 出现了大量关于内脏敏感性的报道, 证实了这一异常的存在. IBS患者内脏敏感性增高不仅表现在结肠^[16], 还可以表现在小肠、胃以及食管^[17-18]. 但不是所有的IBS患者都有内脏感觉异常^[19], 具有多项IBS症状的患者也许存在广泛的内脏敏感性增高, 而对于症状范围比较局限的患者来说, 也许只有某一个具体的器官具有感觉异常^[20].

早期有研究显示, IBS患者选择性地对小肠的机械刺激过敏, 而非电刺激; Sirmen *et al*的研究报道: 给IBS患者十二指肠注入液体时, 其初

■研究前沿

目前炎症免疫、脑-肠轴、精神心理因素等是肠易激综合征研究的热点, 本文就上述因素进行总结, 并将各种发病机制的相互联系进行论述, 提出了精神心理因素与内脏高敏感性、炎症免疫对肠道动力与感觉的影响等需要进一步研究的问题.

■相关报道

在有关内脏敏感性的研究中, Dorn *et al* 认为不应该忽视心理因素带来的影响, 这两者之间的关系虽然早有人提出, 但仍需要进一步的研究加以证实。

始感觉阈值、不适阈值及疼痛阈值均较正常人明显降低, 而胀气感明显增加, 且腹泻型IBS患者的疼痛阈值较便秘型IBS下降更明显^[21]。国内姜敏 *et al* 运用调查问卷和直肠水囊容积试验对IBS患者和正常对照组的内脏感觉进行评价, 结果显示: IBS患者直肠容积的初始阈值和紧迫感阈值较对照组明显降低, 且以腹痛为主的IBS患者阈值下降更为明显^[22]。但是在内脏高敏感性的上不能忽视心理因素带来的影响, 早期有研究发现患者报告疼痛或者不适阈值与患者心理因素有关, 而这种心理因素与患者对于焦虑和躯体化症状的评价紧密相关^[23]。近期有研究者对IBS患者及正常人的内脏感觉阈值进行评价后认为: IBS患者结肠较正常人疼痛阈值和加负荷感觉阈值降低不是由于患者内脏敏感性增高, 而是他们对于疼痛的报告标准降低, 而这种标准是由心理因素决定的, 所以研究者认为IBS患者的“内脏高敏感性”似乎是由心理因素决定的, 而不是生理因素^[24]。但是目前关于对IBS患者内脏感觉异常是否受心理因素的影响, 结论尚有争论, 也有研究认为IBS患者与正常人在内脏疼痛或者不适的报告上不存在心理因素引起的偏倚^[25], 这还需要进一步的研究。

3 其他影响因素

肠道动力异常与内脏感觉异常作为IBS发病的病理生理基础, 受到多种因素的影响, 这些因素相互影响相互作用, 最终通过影响肠道运动与感觉而产生IBS症状。

3.1 肠道炎症与免疫功能的变化 越来越多的报道认为肠道的急性感染可增加IBS发病的机会^[26-28]。英国研究者Neal对544例急性胃肠炎患者进行了观察, 报道感染后6 mo肠功能紊乱的发生率为25%, 致病细菌主要为弯曲菌(64.1%)和沙门菌(30.5%), 并提出了感染后IBS(postinfectious IBS, PI-IBS)。有研究显示: 4%-32%的IBS是发生在急性肠道感染之后, 即PI-IBS, 常见感染原有沙门菌、志贺菌、弯曲杆菌属、贾第鞭毛虫等^[29]。PI-IBS患者可以存在结肠黏膜低度炎症, 这些患者在肠道感染原清除之后, 肠道的低度炎症仍然存在^[30]。Pimentel *et al* 给大鼠口服空肠弯曲杆菌, 引起肠道急性感染, 即使在病原菌清除后3 mo, 仍有57%的大鼠存在大便性状的改变, 且直肠和左半结肠上皮内淋巴细胞数量增多^[31]。PI-IBS患者肠道黏膜内存在持续的炎症反应, 这种炎症反应导致肠

黏膜内细胞结构发生变化, 肥大细胞(mast cell, MC)^[32-33]、肠嗜铬细胞^[29]、T淋巴细胞^[32-33]、中性粒细胞^[32]等增多, 使得炎症因子表达增强, 如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)^[34-35]、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)^[36-37]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)^[38]、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)^[39-40]、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)^[41-42]、一氧化氮(nitric oxide, NO)^[43]等, 这些炎症因子作用于肠道黏膜层和平滑肌层的神经纤维, 通过神经、内分泌等途径影响肠道动力和感觉, 从而产生IBS症状。

PI-IBS患者在感染后肠道黏膜可持续存在低度的炎症, 但是那些没有肠道急性感染史的IBS患者仍可以观察到炎症反应。一项研究显示: IBS患者的回盲部MC数量较非特异性肠炎组和正常对照组明显增加, 其中腹泻型IBS增高更为明显, 同时研究还报道: IBS患者回盲部和直乙结肠交界处可见到多出MC脱颗粒现象, 还有多处MC侵入腺上皮, 而在正常对照组和非特异性肠炎组却没发现此种现象^[44]。有关肠道炎症和免疫功能的改变可能通过以下几种机制影响肠道功能: (1)肠道内的炎症刺激可能引起促肾上腺皮质激素释放因子(corticotrophin releasing factor, CRF)增加, 而持续的CRF分泌增加可引起结肠运动加快和内脏感觉异常^[45]。(2)肠道的炎症反应可能会削弱肠道黏膜的屏障作用, 使得黏膜通透性增加^[46]。(3)炎症刺激导致MC活化脱颗粒, MC是一种重要的肠道炎症细胞, 表面具有胃肠激素的受体, 一些胃肠激素可以刺激MC释放多种生物活性物质影响肠道运动和感觉, 这也许是炎症所致IBS症状的关键, 是神经-免疫和脑-肠轴之间的桥梁^[47]。IBS作为功能性肠道疾病, 长期以来认为不存在形态学的改变, 而IBS患者肠道的微炎症改变了这一说法, 但是并不是所有IBS患者都存在炎症, 且这种肠道低度炎症改变的发生率尚不明确, 其相关的研究还不能充分解释这种炎症存在的原因, 且这种低度炎症反应具体是如何影响肠道动力及内脏感觉而产生IBS症状, 这诸多的问题还有待于进一步研究。

3.2 神经-内分泌和脑-肠轴 肠道运动的调节主要包括神经系统和内分泌系统, 并且这2个系统相互作用, 相互影响, 任何影响这2个系统的因素都可以使肠道运动紊乱。近年来对于肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的研究较多, 越来越多的证据表明5-HT在IBS的发病中有重要作用。早在

1977年Kosola就发现IBS患者结肠黏膜的5-HT和肾上腺能神经支配的EC显著增多, 而且EC的增多与肠腔分泌5-HT增多一致. IBS患者5-HT增加通过脑-肠轴调节, 最终可影响胃肠道动力和内脏感觉^[48]. 有研究发现IBS患者肠黏膜中杯状细胞、MC、浆细胞、神经内分泌细胞超微结构的变化. 显示他们均处于高度功能活跃和分泌旺盛状态. 提示神经-免疫-内分泌系统可能在IBS发病中发挥着重要的作用^[21]. 除了5-HT之外, 目前还有关于多种其他胃肠激素的研究^[49]表明: CCK、胃动素(motilin, MOT)、生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P物质(substance P, SP)等这些在正常个体中调节胃肠动力和感觉的激素在IBS患者的血中浓度增高, 通过多种机制: 如使MC活化、脑-肠轴等, 影响肠道平滑肌和神经系统, 产生IBS症状. 此外, 这些胃肠激素也可以通过免疫系统, 间接影响胃肠道运动和感觉. 胃肠激素间的相互调节非常复杂, 并非测定血和肠道黏膜中的浓度可以真正全面地反映IBS患者体内激素的状况, 胃肠激素和IBS的关系尚不能确定, 随着研究的深入, 胃肠激素在IBS发病中的意义可以进一步被揭示.

脑-肠轴在胃肠道感觉和运动功能的调节中起极其重要的作用, 其任何一个环节出现异常都可以影响胃肠道功能. 有研究发现IBS患者脊髓兴奋性增高, 当外周有害刺激包括炎症介质和神经损伤使得一些静止性伤害性感受器激活时, 增加了脊髓中可活化的伤害性感受器的数量, 从而降低了初级传入神经的感受阈值^[50-52], 引起内脏敏感性的增高. 近年来许多研究运用正电子断层扫描(positron emission computed tomography, PET)及功能性核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)来检测脑部血流改变从而评估脑部功能, 发现IBS患者脑部代谢和内脏感觉的中枢通路与正常人有较大差异. 有研究表明, IBS患者直肠被扩张时, 其脑血流图与正常人不同, 丘脑部激活而扣带回处减弱^[53]. 有人用fMRI检测发现, 直肠扩张后的IBS患者与正常人相比, 脑图像中存在明显的非活化区^[54], 这些对内脏感觉刺激的异常反应可能导致了肠道的动力异常, 从而产生IBS症状. 除此之外, 有研究^[55-57]报道IBS患者自主神经功能异常, 与正常人相比, IBS患者交感神经活动增强和副交感神经活动减弱. 自主神经系统一方

面可激活MC使之脱颗粒释放活性物质, 如5-HT和组胺等, 导致内脏感觉阈值下降, 另一方面可通过作用于肠神经系统(enteric nervous system, ENS)引起平滑肌细胞紧张性改变, 使肠壁压力/容积之比发生改变, 导致内脏传入纤维的传入冲动增加, 反射性引起肠道运动加快或减慢. 肠道黏膜可感受内脏机械和化学刺激, 其主要的初级感觉神经递质主要是5-HT. 5-HT可以调节肠道的动力、调节胃肠道的分泌和协调肠道的感知功能^[58], 同时也是参与脑-肠轴的重要神经介质^[59]. 目前关于脑-肠轴在IBS中的具体作用机制还不明确, 需要更进一步的研究.

3.3 心理和社会因素 大量的研究都表明, 心理社会因素与IBS密切相关, 可以影响IBS的发生、发展和预后, 情绪变化或应激可以改变结肠和小肠运动, 并且可以提高胃肠道内脏感觉的敏感性, 在功能性胃肠疾病发病机制中起重要作用^[60]. 有研究运用调查问卷的方式对620位急性胃肠炎的患者进行情绪、压力、完美主义信仰、对于疾病的负面观念和行为进行评价, 并且在感染后3、6 mo对其进行随访, 发现那些压力大、抑郁和焦虑积分高的人更易患IBS^[61]. 有研究报道IBS患者焦虑抑郁总积分和回盲部肠黏膜MC数目、MC脱颗粒比率之间具有正相关性^[62], MC释放大量生物活性物质, 例如: 神经肽、生物胺、酶、细胞因子等, 可使微血管平滑肌和通透性发生改变、使肠道平滑肌收缩和舒张状态发生改变、调节腺体分泌功能、调节机体免疫状态、使痛觉敏感性发生改变, 从而引起IBS症状. 其中, 目前普遍认为以腹泻为主的IBS患者受焦虑、抑郁等心理因素以及神经质、多疑的人格特征的影响较以便秘为主的IBS患者更大^[63-65]. 此外, 精神压力可以改变肠道运动^[66], 提高内脏的敏感性^[67], 激活肠道黏膜炎症反应^[68], 并且影响肠上皮功能, 这些都是对IBS发病的起重要作用. 除自身心理因素外, 社会环境因素对IBS也有重要意义, 社会环境通过作用于心理而影响IBS的发病, 严重的生活事件和痛苦的经历在功能性胃肠病患者中比在器质性疾病患者中出现的多. 心理社会因素与胃肠道生理功能之间通过脑-肠轴相互影响^[69], 可以认为精神心理因素是脑-肠轴在IBS发病中起重要作用的证据之一. 有关心理社会因素的研究, 对于IBS的防治具有重大意义, 目前已有多种抗焦虑、抗抑郁药应用于IBS的治疗, 并取得了较

■创新盘点

本文概括范围广, 重点突出, 以胃肠道动力异常和内脏敏感性异常为基础对肠易激综合征发病机制进行论述, 同时将其其他多种发病因素对这两种基础病因的影响进行阐述, 在复习基础的同时展现了最新的研究成果.

■应用要点

本文将肠易激综合征的发病机制最新研究进行阐述,使读者对本病的研究概况有一综合了解,并且本文提出了有待解决的问题,指导读者了解今后的研究方向。

好的疗效。

4 结论

IBS的发病因素较为复杂,除上述几种病因外,其他例如:性别、饮食、遗传等也有大量研究报道与IBS有关。目前普遍认为,肠道动力异常和内脏感觉异常为IBS的病理生理基础,其他各种因素均可影响这两方面,通过这2种机制引起IBS症状。但是IBS的各种发病机制相互作用,相互影响,其间联系复杂,绝非一种机制可以解释IBS的全部症状,随着研究的深入,这多种因素间的复杂关联也会逐渐被人们所认识。

5 参考文献

- 1 潘国宗,鲁素彩,柯美云,韩少梅,郭慧平,方秀才. 北京地区肠易激综合征的流行病学研究: 一个整群、分层、随机的调查. *中华流行病学杂志* 2000; 21: 26-29
- 2 van der Voort IR, Osmanoglou E, Seybold M, Heymann-Mönnikes I, Tebbe J, Wiedenmann B, Klapp BF, Mönnikes H. Electrogastrography as a diagnostic tool for delayed gastric emptying in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 467-473
- 3 Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, De Giorgio R, Cogliandro L, Cogliandro R, Corinaldesi R. Dyspeptic symptoms and gastric emptying in the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2738-2743
- 4 Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1499-1506
- 5 Narducci F, Bassotti G, Granata MT, Pelli MA, Gaburri M, Palumbo R, Morelli A. Colonic motility and gastric emptying in patients with irritable bowel syndrome. Effect of pretreatment with octylonium bromide. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 241-246
- 6 Portincasa P, Moschetta A, Baldassarre G, Altomare DF, Palasciano G. Pan-enteric dysmotility, impaired quality of life and alexithymia in a large group of patients meeting ROME II criteria for irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2293-2299
- 7 Small PK, Loudon MA, Hau CM, Noor N, Campbell FC. Large-scale ambulatory study of postprandial jejunal motility in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 39-47
- 8 Schmidt T, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Pfeiffer A, Kaess H. Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 581-589
- 9 Kellow JE, Phillips SF. Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms. *Gastroenterology* 1987; 92: 1885-1893
- 10 Kellow JE, Gill RC, Wingate DL. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1208-1218
- 11 Kellow JE, Eckersley GM, Jones M. Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1992; 37:

168-174

- 12 Di Stefano M, Miceli E, Missanelli A, Mazzocchi S, Corazza GR. Meal induced rectosigmoid tone modification: a low caloric meal accurately separates functional and organic gastrointestinal disease patients. *Gut* 2006; 55: 1409-1414
- 13 Ng C, Danta M, Kellow J, Badcock CA, Hansen R, Malcolm A. Attenuation of the colorectal tonic reflex in female patients with irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G489-G494
- 14 Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 499-510
- 15 Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973; 14: 125-132
- 16 Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122: 1771-1777
- 17 Zighelboim J, Talley NJ, Phillips SF, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Visceral perception in irritable bowel syndrome. Rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 819-827
- 18 Holtmann G, Goebell H, Talley NJ. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: is there a common pathophysiological basis? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 954-959
- 19 Costantini M, Sturniolo GC, Zaninotto G, D'Inca R, Polo R, Naccarato R, Ancona E. Altered esophageal pain threshold in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 206-212
- 20 Bouin M, Lupien F, Riberdy M, Boivin M, Plourde V, Poitras P. Intolerance to visceral distension in functional dyspepsia or irritable bowel syndrome: an organ specific defect or a pan intestinal dysregulation? *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 311-314
- 21 Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48: 20-27
- 22 姜敏, 汤浩, 刘峥艳, 张义侠, 傅宝玉. 肠易激综合征内脏感知异常与临床症状的相关性. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 561-564
- 23 Whitehead WE, Crowell MD, Davidoff AL, Palsson OS, Schuster MM. Pain from rectal distension in women with irritable bowel syndrome: relationship to sexual abuse. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 796-804
- 24 Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI, Kanazawa M, Clark WC, van Tilburg MA, Drossman DA, Scarlett Y, Levy RL, Ringel Y, Crowell MD, Olden KW, Whitehead WE. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut* 2007; 56: 1202-1209
- 25 Corsetti M, Ogliari C, Marino B, Basilisco G. Perceptual sensitivity and response bias during rectal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 541-547
- 26 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and

- its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101
- 27 Jung IS, Kim HS, Park H, Lee SI. The clinical course of postinfectious irritable bowel syndrome: a five-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 534-540
 - 28 Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, Perona M. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 98-104
 - 29 Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 41-47
 - 30 Smith JL, Bayles D. Postinfectious irritable bowel syndrome: a long-term consequence of bacterial gastroenteritis. *J Food Prot* 2007; 70: 1762-1769
 - 31 Pimentel M, Chatterjee S, Chang C, Low K, Song Y, Liu C, Morales W, Ali L, Lezcano S, Conklin J, Finegold S. A new rat model links two contemporary theories in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 982-989
 - 32 Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209
 - 33 Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783
 - 34 王伟岸, 钱家鸣, 潘国宗. 结肠黏膜肥大细胞活化在肠易激综合征发病中的作用. *中华消化杂志* 2003; 23: 523-526
 - 35 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 2: 1-9
 - 36 Barbara G, De Giorgio R, Deng Y, Vallance B, Blennerhassett P, Collins SM. Role of immunologic factors and cyclooxygenase 2 in persistent postinfective enteric muscle dysfunction in mice. *Gastroenterology* 2001; 120: 1729-1736
 - 37 Akiho H, Deng Y, Blennerhassett P, Kanbayashi H, Collins SM. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2005; 129: 131-141
 - 38 Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000; 119: 1148-1157
 - 39 Delafoy L, Raymond F, Doherty AM, Eschaliere A, Diop L. Role of nerve growth factor in the trinitrobenzene sulfonic acid-induced colonic hypersensitivity. *Pain* 2003; 105: 489-497
 - 40 Barreau F, Cartier C, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology* 2004; 127: 524-534
 - 41 Bissonnette EY, Hogaboam CM, Wallace JL, Befus AD. Potentiation of tumor necrosis factor- α -mediated cytotoxicity of mast cells by their production of nitric oxide. *J Immunol* 1991; 147: 3060-3065
 - 42 姜敏, 李红菊, 汤浩, 张义侠, 傅宝玉. 肥大细胞在肠易激综合征患者结肠的分布特点及其作用. *中国医科大学学报* 2005; 34: 335-336
 - 43 Million M, Grigoriadis DE, Sullivan S, Crowe PD, McRoberts JA, Zhou H, Saunders PR, Maillot C, Mayer EA, Taché Y. A novel water-soluble selective CRF1 receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res* 2003; 985: 32-42
 - 44 Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, Naesdal J, Olbe L, Perkins AC, Spiller RC. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1288-1294
 - 45 Madden JA, Hunter JO. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. *Br J Nutr* 2002; 88 Suppl 1: S67-S72
 - 46 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II1-II5
 - 47 Zou BC, Dong L, Wang Y, Wang SH, Cao MB. Expression and role of 5-HT7 receptor in brain and intestine in rats with irritable bowel syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 2069-2074
 - 48 孔武明, 龚均, 陈明霞, 董蕾, 秦斌. 肠易激综合征患者肠黏膜超微结构改变的电镜观察. *西安交通大学学报(医学版)* 2008; 29: 318-320
 - 49 Gonçalves L, Almeida A, Pertovaara A. Pronociceptive changes in response properties of rostroventromedial medullary neurons in a rat model of peripheral neuropathy. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 2188-2195
 - 50 Carlson JD, Maire JJ, Martenson ME, Heinricher MM. Sensitization of pain-modulating neurons in the rostral ventromedial medulla after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2007; 27: 13222-13231
 - 51 Viisanen H, Pertovaara A. Influence of peripheral nerve injury on response properties of locus coeruleus neurons and coeruleospinal antinociception in the rat. *Neuroscience* 2007; 146: 1785-1794
 - 52 Ringel Y. Brain research in functional gastrointestinal disorders. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: S23-S25
 - 53 Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, Redmond SM, Nirkko A. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut* 2004; 53: 1595-1601
 - 54 Lucas A, Cobelens PM, Kavelaars A, Heijnen CJ, Holtmann G, Haag S, Gerken G, Langhorst J, Dobos GJ, Schedlowski M, Elsenbruch S. Disturbed in vitro adrenergic modulation of cytokine production in inflammatory bowel diseases in remission. *J Neuroimmunol* 2007; 182: 195-203
 - 55 Posserud I, Agerforz P, Ekman R, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. *Gut* 2004; 53: 1102-1108
 - 56 Basile G. [Pathogenesis of irritable bowel syndrome: current understanding] *Recenti Prog Med* 2007; 98: 543-547
 - 57 Heitkemper M, Burr RL, Jarrett M, Hertig V, Lustyk MK, Bond EF. Evidence for autonomic nervous system imbalance in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2093-2098
 - 58 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

■同行评价

本文内容丰富, 参考文献引用合理, 具有很好的可读性。

- visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37
- 59 Greenwood-van Meerveld B. Importance of 5-hydroxytryptamine receptors on intestinal afferents in the regulation of visceral sensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19 Suppl 2: 13-18
- 60 Heymann-Mönnikes I, Arnold R, Florin I, Herda C, Melfsen S, Mönnikes H. The combination of medical treatment plus multicomponent behavioral therapy is superior to medical treatment alone in the therapy of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 981-994
- 61 Spence MJ, Moss-Morris R. The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut* 2007; 56: 1066-1071
- 62 陈文科, 邹益友, 李富军, 罗丹. 肠易激综合征精神心理因素、肠黏膜肥大细胞及5-羟色胺的变化. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 46-50
- 63 Bradding P, Holgate ST. Immunopathology and human mast cell cytokines. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; 31: 119-133
- 64 Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002; 360: 555-564
- 65 Mönnikes H, Tebbe JJ, Hildebrandt M, Arck P, Osmanoglou E, Rose M, Klapp B, Wiedenmann B, Heymann-Mönnikes I. Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. *Dig Dis* 2001; 19: 201-211
- 66 Farnam A, Somi MH, Sarami F, Farhang S, Yasrebinia S. Personality factors and profiles in variants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6414-6418
- 67 Taché Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 137-142
- 68 Murray CD, Flynn J, Ratcliffe L, Jacyna MR, Kamm MA, Emmanuel AV. Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 127: 1695-1703
- 69 Ladep NG, Obindo TJ, Audu MD, Okeke EN, Malu AO. Depression in patients with irritable bowel syndrome in Jos, Nigeria. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7844-7847

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2008 年 WJG 影响因子 2.081

本刊讯 据汤姆森-路透科技信息集团2009-06-19发布《期刊引证报告》(*Journal Citation Reports*)的统计结果: *World Journal of Gastroenterology*(WJG)的总被引次数(TC): 10 822; 影响因子(IF): 2.081; 即年指数: 0.274; 论文数量: 1112; 半衰期: 3.1; 特征因子(EF): 0.05006. 特征因子这个指标是今年期刊引证报告里新加的一个指标. 与影响因子不同的是, 这个指标不仅考察了引文的数量, 而且考虑了施引期刊的影响力, 即: 某期刊如果越多地被高影响力的期刊引用, 则该期刊的影响力也越高. 正如Google考虑超链接的来源, 特征因子也充分考虑引文的来源, 并在计算中赋予不同施引期刊的引文以不同的权重. 特征因子分值的计算基于过去5年中期刊发表的论文在期刊引证报告统计当年的被引用情况. 与影响因子比较, 期刊特征因子分值的优点主要有: (1)特征因子考虑了期刊论文发表后5年的引用时段, 而影响因子只统计了2年的引文时段, 后者不能客观地反映期刊论文的引用高峰年份; (2)特征因子对期刊引证的统计包括自然科学和社会科学, 更为全面、完整; (3)特征因子的计算扣除了期刊的自引; (4)特征因子的计算基于随机的引文链接, 通过特征因子分值可以较为合理地测度科研人员用于阅读不同期刊的时间. 在55种国际胃肠病学和肝病学期刊中, WJG的EF, TC和IF分别名列第6, 9, 32位. (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-08-28)