

肠易激综合征发病机制的研究进展

银新, 宁守斌

■背景资料

肠易激综合征曾被认为是人一种人群发病率很高的胃肠功能性疾病, 但最新的研究表明, 该综合征的发生可能有其特殊的病理生理学基础。深入研究和了解肠易激综合征的病因和病理生理学基础, 对临床防治具有重要指导意义。

银新, 宁守斌, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100036

贡献分布作者: 本文综述由银新完成; 宁守斌审校。

通讯作者: 宁守斌, 副主任医师, 硕士生导师, 100036, 北京市阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院消化内科。

ning-shoubin@163.com

电话: 010-66928046

收稿日期: 2009-07-25 修回日期: 2009-10-09

接受日期: 2009-10-19 在线出版日期: 2009-11-18

Advances in understanding the pathogenesis of irritable bowel syndrome

Xin Yin, Shou-Bin Ning

Xin Yin, Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100036, China

Correspondence to: Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Beijing 100036, China. ning-shoubin@163.com

Received: 2009-07-25 Revised: 2009-10-09

Accepted: 2009-10-19 Published online: 2009-11-18

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a highly prevalent gastrointestinal motility disorder characterized by abdominal discomfort/pain associated with altered bowel habits. At present, the pathophysiology of IBS is still unknown. Genetic factors, psychosocial factors, and changes in gastrointestinal motility and visceral hypersensitivity are traditionally thought to play a crucial role in symptom generation in IBS. Recent studies have identified new additional factors (such as dysregulation of the brain-gut axis, gastrointestinal infection, and activation of mast cells in the intestinal mucosa with consequent release of bioactive substances) that are correlated with the pathogenesis of IBS. In this article, we will review the recent advances in the research on the pathogenesis of IBS.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Pathophysiology; Etiology

Yin X, Ning SB. Advances in understanding the pathogenesis of irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(32): 3318-3323

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹部不适和排便习惯改变为特征的胃肠功能性疾病。IBS的发病机制仍不清楚, 传统观点认为基因、心理社会因素、胃肠动力障碍和内脏高敏感性等是引起IBS的关键因素。近年来, 人们陆续发现了一些与IBS发病相关的新病理生理学改变依据, 如脑肠轴调节失常、肠道感染、肥大细胞的激活并释放活性物质等。本文总结与IBS发病机制相关的一些最新研究进展。

关键词: 肠易激综合征; 病理生理学; 病因学

银新, 宁守斌. 肠易激综合征发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(32): 3318-3323

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3318.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一组以腹痛或腹部不适并同时伴有排便习惯及大便性状改变为主要特征的肠道功能性疾病^[1]。随着对IBS认识的不断深入, 其定义和诊断标准不断发展和完善^[2]。在西方发达国家, 普通人群中约10%-20%符合罗马标准IBS的诊断^[3]。最近, 日本一个流行病学调查表明, 医院门诊人群中IBS患病率高达31%^[4]。我国IBS发病率虽然低于西方发达国家, 但也高达5%左右^[5]。总之, IBS是世界性的常见病, 人群平均患病率在5%-20%之间^[6]。本文主要针对近年来关于IBS病因及发病机制方面取得的最新研究进展作一简述。

1 IBS与肠黏膜异常分子

目前的研究已发现, IBS患者的肠道黏膜存在多种异常分子, 其中多数为胃肠道激素类。以下为近几年来取得研究进展的一些肠黏膜异常分子。

1.1 5-HT和5-HT转运体 5-HT是一种重要的神经递质和信号分子, 人体5-HT 95%来源于肠道, 主要是黏膜层的肠嗜铬细胞(enterochromaffin, EC), 当肠腔内压力增高或受到化学刺激时, 肠道嗜铬细胞释放5-HT, 5-HT释放后被其转运体

■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

(serotonin transporter, SERT)快速重新摄取, 限制其扩散和持续作用. Coates *et al*^[7]研究发现, IBS便秘型和腹泻型患者结肠黏膜SERT mRNA和SERT的表达均下降, 5-HT作用增强, 与受体结合引起肠道神经反射, 启动肠道分泌及推进运动, IBS腹泻型患者出现腹泻和腹部不适症状. 有研究得出^[8]: 5-HT₃受体拮抗剂通过抑制肠神经系统(enteric nervous system, ENS)非选择性离子通道5-HT₃受体, 抑制内脏感觉反射, 从而改善IBS患者的粪便性状, 并缓解腹痛或腹部不适. 便秘型IBS患者可能是由于5-HT作用导致受体脱敏, 出现短期的便秘症状. 而脱敏最快的是5-HT₃受体^[9-10]. 对于便秘型IBS, 5-HT₄受体激动剂可加速胃、小肠和结肠运输, 增加肠道分泌, 为治疗提供依据^[11]. 最近的研究^[12]提示: SERT和钙结合蛋白1轻链影响着5-HT和5-HT受体的功能, 这2种蛋白均被认为与IBS患者常伴随的抑郁状态有关.

1.2 水通道蛋白8(aquaporin 8, AQP8) 水通道蛋白是一族跨膜蛋白质, 主要介导自由水跨生物膜转运, 对保持细胞内外环境的稳态起重要作用, 同时也参与了泌尿、呼吸、消化、神经系统的重要生理功能^[13]. AQP8是近年来发现的一种新型蛋白, 其与IBS的发病机制密切相关. 研究发现AQP8为含有261个氨基酸的蛋白质, 其基因有5个内含子、6个外显子. 近年来国外研究^[14]显示: AQP8存在于十二指肠、近端空肠、近端结肠及直肠的吸收上皮内. 在小肠主要表达于上皮细胞的胞质内膜内, 可能对水的再吸收不起主要作用. 在结肠主要表达于上皮细胞的囊泡内, 所以不能排除结肠AQP8对水的再吸收有重要作用. 腹泻型IBS患者升结肠和降结肠AQP8 mRNA表达显著下降, 且其在结肠的表达水平与患者年龄及始发病年龄均无相关性, 但与病程长度、排便频率和性状密切相关. 病程越长, 排便频率越高, 大便含水量越多, 结肠AQP8 mRNA表达量就越低.

1.3 一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS) NO是一种在胃肠道广泛分布的重要神经递质, 对胃肠道运动及感觉起重要调节作用. 大量研究已证实, NO对胃肠运动起抑制作用, 并且与内脏感觉神经敏感性呈负相关. 当其含量减少时, 胃肠运动加快, 内脏感觉神经高敏感. 穆标 *et al*^[15]经实验对照研究发现: BS-D患者结肠黏膜NO含量明显降低, NOS mRNA的表达明显低于正常人(主要为神经型NOS), 加快胃肠运动, 导致腹泻

伴有腹痛症状. Kuiken *et al*^[16]也选定了正常人与直肠敏感性扩张的IBS患者, 随机、双盲应用安慰剂和NO合成酶抑制剂L-甲基精氨酸进行干预治疗, 发现L-甲基精氨酸明显提高了IBS患者腹部不适, 疼痛阈值, 但对正常人无影响, 由此证明了NO在IBS患者内脏高敏感中的作用.

2 IBS与肠黏膜异常细胞

肠道黏膜是机体接触外环境最大的部位, 拥有丰富的神经、免疫、内分泌等感觉细胞, 从细胞水平来研究IBS肠黏膜的发病机制具有重要意义. 以下为近年来肠黏膜异常细胞的主要研究进展.

2.1 肥大细胞 肠道中的肥大细胞(mast cells, MC)是一种既具有免疫活性, 又能分泌多种介质的重要的免疫细胞, 位于黏膜血管、淋巴和神经附近, 参与肠黏膜的免疫调节. IBS患者结肠黏膜MC的增多已得到公认^[17-20]. 某些刺激如神经肽能激活MC活化^[17], 并释放介质(组胺、前列腺素等), MC介质与神经纤维作用导致肠生理改变^[21]. 有关报道认为^[22]: IBS患者肠黏膜MC的数量和/或MC活化程度增加, 且活化的MC释放其储存的生物活性介质, 并启动新介质合成, 是IBS症状发作的重要因素. 而且, IBS患者腹痛的严重程度和频率与结肠黏膜神经末梢MC的活化程度有关^[23]. 激活后的MC分泌多种介质(如CK等)作用于神经末梢和组织中的内分泌细胞, 多环节地参与肠黏膜的免疫调节. 也有作者^[24]用电镜对IBS患者的肠黏膜超微结构进行观察, 发现MC及肠黏膜杯状细胞、浆细胞、神经内分泌细胞都有超微结构的改变. 另有研究^[25-26]表明: 结肠MC浸润和介质释放与IBS患者内脏高敏感密切相关.

2.2 EC EC是肠道最主要的内分泌细胞, 其主要功能是合成和储存5-HT, 主要作用是引起肠蠕动反射和传导异常^[27]. 生理情况下, EC向肠黏膜固有层及肠腔释放一定量的5-HT, 以维持肠道正常的运动和分泌功能. IBS患者结肠黏膜内EC含量增多, 同时因肠道高敏感性以及动力紊乱等因素, EC接受的刺激增加, 释放过量的5-HT, 造成肠道功能紊乱, 分泌增加, 运动加快, 导致患者出现腹泻症状.

2.3 T淋巴细胞 近年来, 有研究显示^[28]: IBS患者外周血CD4⁺ T细胞水平较正常对照组降低, 腹泻型及腹泻、便秘交替型患者CD8⁺ T均值较正常组增高, 便秘型下降. CD8⁺ T细胞激活后, Ts可

■ 研发前沿

基因、心理社会因素、胃肠动力障碍和内脏高敏感性等是引起IBS的关键因素. 近年来, 发现了一些与IBS发病相关的新的病理生理学改变依据, 如IBS患者肠黏膜出现一些异常的生物活性分子及异常细胞, IBS发生与脑肠轴调节失常、肠黏膜屏障完整性的破坏、肠道感染等可能相关.

■创新盘点

本文对IBS病理生理学改变的最新研究结果进行了系统的总结与介绍,有助于了解IBS的发病机制研究现状,并为进行深入研究奠定了基础。

抑制自身T细胞对抗原的增值反应和抑制活化B细胞产生免疫球蛋白,而Tc抗原微生物免疫和异物排斥反应增强,提示部分BS患者肠道内细菌过度生长可能与CD8⁺ T细胞的优势活化程度有关。另外, O'Mahony *et al*^[29]观察到BS患者肠黏膜IL-10/IL-12比例异常,表明是促炎作用的I型辅助性T细胞(helper T cell 1, Th1)处于活动状态。

最近, Lee *et al*^[19]对42名符合罗马III诊断标准的IBS患者和12名无症状的健康志愿者行直肠组织活检,对MC、EC以及黏膜固有层的T淋巴细胞行免疫染色检查,结果提示:在5名感染后IBS患者中,EC、MC以及黏膜固有层的T淋巴细胞均明显增多。MC在非感染后IBS腹泻型中明显增多,但在便秘型或者混合型者中并不增多。EC在非感染后IBS患者中没有明显变化,作者进一步做了心理因素与这些组织病理学变化之间的相关性研究,结果表明两者之间并没有相关性。

3 脑-肠轴异常与IBS

很早就被研究者们认同:情绪的改变常常会引起腹泻、腹痛和便秘等消化系统症状,进而推测出脑与消化系之间存在某种功能的联系。神经胃肠病学研究表明,肠道经肠神经系统(enteric nervous system, ENS)与中枢神经系统(central nervous system, CNS)相联系,肠道的活动受CNS的调控。这种相互作用被称为脑肠互动^[29-30]。两者间神经传递活动通过多种神经递质完成,包括5-HT、P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、胆囊收缩素(cholecystikinin, CCK)、NO、促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)等、脑啡肽等,从而构成了脑-肠轴。陈晓敏 *et al*^[31]设立对照研究,并取回盲部、乙状结肠黏膜行SP、VIP免疫组化染色和MC计数,结果发现:IBS患者回盲部、乙状结肠黏膜SP、VIP免疫阳性纤维较正常组增多、增粗,阳性加强,IBS患者回盲部黏膜MC计数较正常对照组显著增高。另有研究^[32]证实IBS患者结肠黏膜SP含量明显升高,且SP阳性的神经末梢与MC紧密相邻,并认为肠黏膜内的MC和SP在IBS肠道高敏感性发病中起关键作用。Lee *et al*^[19]经实验发现:与对照组相比,IBS患者末端回肠黏膜内的MC数量都显著增多,而且末端回肠及直-乙状结肠黏膜内神经元特异性烯醇化酶(neurone specific

enolase, NSE)、SP以及5-HT免疫组织化学染色阳性的神经纤维增多,并被数量增多的MC包围。也有研究表明,与正常对照组相比,IBS患者降结肠PPY水平降低,但升结肠与对照组无差别,无论在降结肠还是升结肠,腹泻型IBS患者NPY水平均低于便秘型IBS,IBS患者VIP水平普遍降低,但平均水平与对照组相比无统计学差异,SP水平各组间无差别。VIP、SP、NPY水平在升结肠高于降结肠,但PYY水平正好相反。Mayer *et al*^[33]通过直肠扩张试验中的局部脑血流量测定显示,BS组与溃疡性结肠炎组和对对照组相比,前扣带回、扁桃体和背侧额叶有更多的活动。这些神经递质的改变影响到了脑-肠轴正常的精细调节,可能是引起IBS临床症状的重要因素。

4 肠黏膜屏障完整性的破坏与IBS

Spiller *et al*^[34]应用乳果糖/甘露醇比率法测定了21例急性弯曲菌肠炎患者患病后即12 wk后肠黏膜通透性,发现感染后肠炎患者肠黏膜通透性明显增高。并应用同样方法测定了非感染患者肠黏膜通透性,发现比正常人也明显增高。Dunlop *et al*^[35]进一步研究了不同BS亚型患者与正常人肠黏膜通透性的差别,BS-D、BS-C患者和正常人口服51Cr标记的EDTA,之后收集24 h尿,通过测定不同时间EDTA排泄率反应近端小肠、远端小肠和结肠黏膜通透性,发现BS-D、BS-C患者小肠和结肠黏膜通透性比正常人增高。最新报道^[36]也表明,IBS患者结肠黏膜不仅通透性明显升高,而且与ZO-1 mRNA明显的低表达相关(ZO是一种重要的紧密连接蛋白,是组成细胞紧密连接的重要连接蛋白),将IBS患者结肠黏膜细胞体外培养,取其培养液上清孵育Caco-2细胞(一种来源于人类结肠癌细胞株,常作为小肠功能细胞模型用于实验),可引起Caco-2细胞ZO-1 mRNA表达明显降低,并且可引起Caco-2细胞跨上皮抵抗(transepithelial resistance, TER)的减低和细胞通透性的增加。他们的研究还表明,上清液引起的细胞通透性增加与IBS患者腹痛严重程度相关。由此证明:IBS患者结肠黏膜细胞培养液能够再现IBS患者功能上(通透性)及分子基础上(ZO-1 mRNA)的改变。

5 IBS与肠道感染

越来越多的证据表明,肠道感染是IBS的一个危险因素。流行病学显示:约有4%-26%的患者在急性胃肠炎后可出现IBS^[37]。Wang *et al*^[17]对北京

地区一组患病前无胃肠功能紊乱的痢疾患者进行了追踪研究, 结果表明, 1-2年内22.4%有肠道功能紊乱(functional bowel disorder, FBD), 8.1%进展为IBS. 该研究还表明, 持续腹泻大于 ≥ 7 d是进展为FBE的高危因素. 另有资料证明, 肠道感染后IBS(post-infectious, PI-IBS)和非感染后IBS(nonPI-IBS)患者黏膜固有层T细胞较对照组增加, 非感染后IBS患者MC增加, 如根据传统组织学标准, 则这些活检组织均属正常^[18]. 因此, 过去可能忽略了炎性肠疾病与IBS的关系. 近年来, 为分析感染因素是否影响外周血炎性细胞因子失衡, 梁海清 *et al*^[38]比较了PI-IBS组、非PI-IBS组及对照组3种炎性细胞因子IL-6、IL-18、IL-13的血清表达, 结果显示: PI-IBS组血清IL-6、IL-18水平均显著高于对照组, 非PI-IBS组与对照组相比无显著差异, PI-IBS组与非PI-IBS组相比亦无显著差异. 提示感染因素影响了腹泻型IBS患者全身细胞因子的分泌代谢, 促炎因子分泌增加, 造成PI-IBS患者促炎和抗炎细胞因子失衡. 持续增多的促炎细胞因子可促进PGE2等炎性介质的释放, 作用于肠道初级神经元和平滑肌细胞, 引起肠道感觉、运动功能改变.

6 其他与IBS发病机制相关的研究进展

最近, 有人提出小肠和结肠微生态系统失调和肠道气体平衡的改变与部分IBS的发病相关^[39], IBS患者存在小肠细菌过度生长的问题^[40]. 有学者^[41]研究了IBS患者透壁电位差(主要反映电位相关的氯离子分泌)的变化情况, 结果表明, IBS与对照组之间III相移行运动复合波的波幅及持续时间上无差别, 但其传播速度快于对照组, IBS患者在III相移行运动复合波期间最大透壁电位差, 无论在十二指肠还是空肠都增高. 在III相移行运动复合波之后, 空肠的透壁电位差衰减期明显延长, 腹泻型IBS无论十二指肠还是空肠都存在PD增高, 但在便秘型IBS, PD增高只存在于空肠. 作者认为肠道分泌的增强可能反映了IBS患者肠网络系统功能发生了紊乱.

国内有学者^[42]对5例腹泻型IBS患者与对照组结肠黏膜组织中差异表达蛋白进行了筛选与鉴定, 证明有差异性表达蛋白, 其中21个表达上调, 3个表达下调, 对其中4个差异表达最显著者进行了鉴定, 证明这些蛋白可能在腹泻型IBS发病机制中起一定作用.

最新的1篇临床报道^[43]显示: 抗神经核抗体anti-Hu阳性的小细胞肺癌或其他肿瘤患者易合

并胃肠道功能紊乱, 表现为假性肠梗阻. 其基础研究依据为: 重症IBS患近端空肠全层活检可见肌间神经节内淋巴细胞增多和神经元退行性变. 抗神经核抗体anti-Hu能与肠神经元发生免疫反应, 引起细胞凋亡和神经细胞死亡.

近年来, 精神、心理因素作为IBS重要的发病诱因被研究者们所重视. Kovács *et al*^[44]进行了调查研究, 证明其在IBS患者发病过程的重要性. 国外一项荟萃分析显示^[45]: 在评价IBS时, 心理症状和社会影响跟胃肠道症状同样重要. 国外研究者^[46-47]采用多元回归分析的方法, 发现感觉紧张、无助、睡眠障碍、易疲劳等是影响IBS患者生活质量的独立因素, 而病程、性别、年龄等因素是潜在的诱导因素. Cruz Ruiz *et al*^[48]对100例IBS患者进行研究, 发现58%的患者合并焦虑, 62%合并抑郁, 其中半数以上为女性. Chang *et al*^[49]经研究显示: 女性是IBS发病的一个危险因素, 尤其是便秘为主型的IBS患者.

7 结论

胃肠动力障碍、内脏高敏感性、基因、心理社会因素等是引起IBS的关键因素. 近年来研究证明, 脑-肠轴异常、肠道感染、5-羟色胺(5-HT)及转运体异常以及MC、EC、黏膜固有层的T淋巴细胞和水通道蛋白肠黏膜通透性改变等与IBS的发生有关, 这些病理生理改变对IBS是否属于“功能性”疾病提出了强烈质疑, 但由于没有普遍性和特征性, 还不能作为诊断IBS的客观依据, IBS确切的发病机制仍然不清楚. IBS的罗马III诊断标准依然是基于特征性的临床症状进行诊断.

8 参考文献

- 1 Hammer J, Eslick GD, Howell SC, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut* 2004; 53: 666-672
- 2 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390
- 3 Boyce PM, Talley NJ, Burke C, Koloski NA. Epidemiology of the functional gastrointestinal disorders diagnosed according to Rome II criteria: an Australian population-based study. *Intern Med J* 2006; 36: 28-36
- 4 Shinozaki M, Fukudo S, Hongo M, Shimosegawa T, Sasaki D, Matsueda K, Harasawa S, Miura S, Mine T, Kaneko H, Arakawa T, Haruma K, Torii A, Azuma T, Miwa H, Fukunaga M, Handa M, Kitamori S, Miwa T. High prevalence of irritable bowel syndrome in medical outpatients in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1010-1016
- 5 马红英, 谌颖琦, 刘玉成, 樊龙忠, 隋杰, 张明华, 蒋国

■同行评价

本文较全面综述了近年来对IBS发病机制的认识, 具有一定的可读性.

- 顺. 湛江市肠易激综合征危险因素的病例对照研究. 中华流行病学杂志 2001; 22: 452-454
- 6 Kanazawa M, Fukudo S. [Epidemiological studies in irritable bowel syndrome] *Nippon Rinsho* 2006; 64: 1420-1424
- 7 Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 1657-1664
- 8 方秀才. 肠神经系统在功能性胃肠病发病中的作用. 胃肠病学 2009; 14: 65-69
- 9 Liu MT, Rayport S, Jiang Y, Murphy DL, Gershon MD. Expression and function of 5-HT₃ receptors in the enteric neurons of mice lacking the serotonin transporter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1398-G1411
- 10 代子艳, 王巧民. 5-羟色胺转运体基因多态性与肠易激综合征. 国际消化病杂志 2008; 28: 364-367
- 11 Foxx-Orenstein AE, Camilleri M, Szarka LA, McKinzie S, Burton D, Thomforde G, Baxter K, Zinsmeister AR. Does co-administration of a non-selective opiate antagonist enhance acceleration of transit by a 5-HT₄ agonist in constipation-predominant irritable bowel syndrome? A randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 821-830
- 12 Camilleri M, Andrews CN, Bharucha AE, Carlson PJ, Ferber I, Stephens D, Smyrk TC, Urrutia R, Aerssens J, Thielemans L, Göhlmann H, van den Wyngaert I, Coulie B. Alterations in expression of p11 and SERT in mucosal biopsy specimens of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 17-25
- 13 Cruz Ruiz MA, Ortiz Herrera RB, Muñoz Jurado D, Padierna Luna JL. [Association of depression and anxiety in patients with irritable bowel syndrome] *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 29-33
- 14 Wellner RB, Cotrim AP, Hong S, Swaim WD, Baum BJ. Localization of AQP5/AQP8 chimeras in MDCK-II cells: exchange of the N- and C-termini. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 172-177
- 15 穆标, 王茂林, 刘之武, 黄乃霞, 刘文天. 一氧化氮能神经调节异常在腹泻型肠易激综合征患者中的作用. 中华消化杂志 2002; 22: 88-91
- 16 Kuiken SD, Klooker TK, Tytgat GN, Lei A, Boeckstaens GE. Possible role of nitric oxide in visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 115-122
- 17 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101
- 18 Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1578-1583
- 19 Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Kwon HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1689-1694
- 20 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
- 21 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 6-17
- 22 姚欣, 杨云生. 肠易激综合征与肠黏膜异常. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 79-82
- 23 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702
- 24 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
- 25 Park JH, Rhee PL, Kim HS, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, Rhee JC. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 71-78
- 26 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
- 27 Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001; 358: 2061-2068
- 28 Witowski J, Ksiazek K, Warnecke C, Kuźlan M, Korybalska K, Tayama H, Wiśniewska-Elnur J, Pawlaczyk K, Trómińska J, Breborowicz A, Jörres A. Role of mesothelial cell-derived granulocyte colony-stimulating factor in interleukin-17-induced neutrophil accumulation in the peritoneum. *Kidney Int* 2007; 71: 514-525
- 29 O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551
- 30 Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2698-2709
- 31 陈晓敏, 张燕华. 肠易激综合征患者结肠黏膜P物质、血管活性肠肽和肥大细胞的变化. 胃肠病学 2008; 13: 228-230
- 32 Dong WZ, Li ZS, Zou DW, Xu GM, Zou XP, Zhu AY, Yin N, Gong YF. [The changes of mucosal mast cells and substance P in patients with irritable bowel syndrome] *Zhonghua Neike Zazhi* 2003; 42: 611-614
- 33 Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, Labus J, Mandelkern MA, Naliboff BD, Chang L. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 2005; 115: 398-409
- 34 Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804-811
- 35 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
- 36 Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58: 196-201
- 37 Parry S, Forgacs I. Intestinal infection and irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 5-9
- 38 梁海清, 王世和, 李延青, 王福胜. 肠易激综合征患者外周血炎症细胞因子表达失衡的分析. *胃肠病学* 2008; 13: 111-113
- 39 Gasbarrini A, Lauritano EC, Garcovich M, Sparano L, Gasbarrini G. New insights into the pathophysiology of IBS: intestinal microflora, gas production and gut motility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 Suppl 1: 111-117
- 40 Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802-808
- 41 Larsson MH, Simrén M, Thomas EA, Bornstein JC, Lindström E, Sjövall H. Elevated motility-related transmucosal potential difference in the upper small intestine in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 812-820
- 42 郭旭, 杨云生, 罗莹. 腹泻型肠易激综合征患者结肠黏膜组织异常表达蛋白质的筛选与鉴定. *解放军医学杂志* 2007; 32: 1257-1259
- 43 Drukker CA, Heij HA, Wijnaendts LC, Verbeke JL, Kaspers GJ. Paraneoplastic gastro-intestinal anti-Hu syndrome in neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 396-398
- 44 Kovács Z, Kovács F. [Depressive and anxiety symptoms, coping strategies in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease] *Psychiatr Hung* 2007; 22: 212-221
- 45 Schönrich S, Brockow T, Franke T, Dembski R, Resch KL, Cieza A. Analyzing the content of outcome measures in clinical trials on irritable bowel syndrome using the international classification of functioning, disability and health as a reference. *Rehabilitation (Stuttg)* 2006; 45: 172-180
- 46 Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, Chang L, Dulai GS, Mayer EA, Naliboff B. Clinical determinants of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1773-1780
- 47 Faresjö A, Grodzinsky E, Johansson S, Wallander MA, Timpka T, Akerlind I. Psychosocial factors at work and in every day life are associated with irritable bowel syndrome. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 473-480
- 48 Cruz Ruiz MA, Ortiz Herrera RB, Muñoz Jurado D, Padierna Luna JL. [Association of depression and anxiety in patients with irritable bowel syndrome] *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 29-33
- 49 Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 4-12

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 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种。本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(科学编辑: 李军亮 2009-11-18)