

# 炎症免疫与肠易激综合征关系的研究进展

庄李磊, 胡团敏

## ■背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上最常见的胃肠道功能紊乱性疾病之一,其发病率高,特征为持续或间歇性发作的腹痛、腹胀、排便习惯改变和粪便形状改变,IBS的致病性具有多态性,肠道持续性低度炎症、精神心理因素、内脏高敏感性、胃肠动力异常、感染等因素可能与IBS发病有关。

庄李磊,南昌大学医学院 江西省南昌市 330000  
胡团敏,中国人民解放军第180医院消化内科 福建省泉州市 362000  
庄李磊,主要从事胃肠运动障碍性疾病的研究。  
南京军区“十一五”医药卫生科研基金资助项目, No. 08MA075  
作者贡献分布:庄李磊与胡团敏共同完成论文的选题;庄李磊完成文献的检索和论文撰写;胡团敏负责论文的审核和修改。  
通讯作者:胡团敏,教授,主任医师,362000,福建省泉州市北门外清源山下,中国人民解放军第180医院消化内科。  
yihu180@yahoo.com.cn  
电话:0595-28919151  
收稿日期:2013-04-10 修回日期:2013-05-28  
接受日期:2013-06-05 在线出版日期:2013-07-18

## Advances in understanding the relationship between inflammatory immune response and irritable bowel syndrome

Li-Lei Zhuang, Tuan-Min Hu

Li-Lei Zhuang, Medical School of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China  
Tuan-Min Hu, Department of Gastroenterology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China  
Supported by: the Medical and Scientific Research Fund of Nanjing Military Command of Chinese PLA during the 11th Five-year Period, No. 09MA075  
Correspondence to: Tuan-Min Hu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Beimenwai Qingquan shanxia, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. yihu180@yahoo.com.cn  
Received: 2013-04-10 Revised: 2013-05-28  
Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional bowel disease with abdominal pain, abdominal distension and bowel habit changes. Studies in recent years have demonstrated that intestinal mucosal inflammatory and immune activation plays an important role in the pathogenesis of IBS. In this paper we will review recent advances in understanding the relationship between intestinal mucosal inflammatory immune response and IBS.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Low-grade

inflammation; Immune activation

Zhuang LL, Hu TM. Advances in understanding the relationship between inflammatory immune response and irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(20): 1950-1954 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1950.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1950>

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一组以腹痛、腹胀以及排便习惯改变为主要症状的慢性功能性肠道疾病。近些年大量研究表明肠黏膜炎症免疫在IBS的发病机制中起了重要的作用,本文综述了肠黏膜炎症免疫与IBS关系的研究进展。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肠易激综合征; 低度炎症; 免疫

**核心提示:** 肠道黏膜低度炎症及免疫因素可导致胃肠运动功能紊乱,激活内脏感觉系统,可能在肠易激综合征(irritable bowel syndrome)的发病机制中起重要的作用。

庄李磊, 胡团敏. 炎症免疫与肠易激综合征关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1950-1954 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1950.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1950>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是消化系统常见病、多发病,其发病机制复杂,严重的可影响患者的生活质量。近年来肠黏膜低度炎症及免疫因素仍然是国内外研究的热点,因此更加深入的认识肠黏膜低度炎症、免疫因素与IBS的关系愈发显得重要,本文就IBS与肠黏膜炎症免疫关系的研究进展综述如下。

## 1 正常肠黏膜的免疫反应

肠道的防御机制主要为肠黏膜的免疫系统,亦称肠道相关淋巴组织。诱导肠道黏膜免疫反应

## ■同行评议者

白爱平,副教授,江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所;王小众,教授,福建医科大学附属协和医院消化内科

的部位主要在肠上皮细胞和肠黏膜下集合淋巴结。肠上皮细胞一方面吸收肠腔内各种抗原, 另外还具有摄取和释放sIgA、提呈抗原、分泌细胞因子等功能。肠黏膜下集合淋巴结位于肠黏膜下, 是诱导肠黏膜组织发生特异性免疫应答的主要场所, 其调节机制可能与效应T细胞与调节T细胞的失衡有关<sup>[1]</sup>。正常情况下, 肠黏膜每天吸收大量的抗原, 分泌大量的IgA, 表现为肠道黏膜对抗原刺激产生免疫应答, 当肠道黏膜出现炎症细胞及淋巴细胞聚集时即可表现为病理性炎症。

## 2 肥大细胞与IBS

肥大细胞是消化系统重要的免疫细胞, 同时也是肠道主要的抗原感受器, 参与肠黏膜的免疫应答与调节。大量临床研究表明IBS患者肥大细胞数量增多, 尤其以回盲部多见<sup>[2-4]</sup>, 腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome diarrhea, IBS-D)更明显<sup>[5-7]</sup>。Barbara等与Akbar等<sup>[8,9]</sup>报道了肥大细胞在回肠末端不仅数目增加, 并在解剖上与肠神经系统的神经纤维相互靠近。肥大细胞通过炎症因子的释放可破坏肠黏膜屏障功能, 造成通透性增加, 其分泌神经递质作用于肠神经丛、平滑肌细胞引起肠道感觉、运动的异常, 导致肠道运动与感觉异常被认为与肥大细胞脱颗粒作用分泌生物活性介质如[类胰蛋白酶、5-羟色氨酸(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、组胺、前列腺素]等有关。

2.1 类胰蛋白酶与IBS Carroccio等<sup>[10]</sup>研究发现, IBS患者粪便中类胰蛋白酶水平增高, 而肥大细胞通过其脱颗粒作用分泌的类胰蛋白酶被认为是类胰蛋白酶激活受体(protease activated receptor, PAR)的激活剂, PAR-2的激活使神经纤维释放P物质(substance P, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等一系列神经肽, 影响肠动力和肠痛觉阈值, 并将信息传至神经中枢, 导致中枢敏感性增高, 提示肠黏膜中的神经系统及免疫系统存在功能上的相互影响, 而肥大细胞可能在这两者间起着桥梁的作用<sup>[11,12]</sup>。

2.2 5-HT与IBS 5-HT又称血清素, 是一种重要的神经递质, 参与调节痛觉、胃肠道运动等生理功能, 来源于色氨酸的代谢, 其中90%由肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)储存、释放和分泌, 10%存在于肠神经系统。研究表明, IBS患者5-HT分泌增多而免疫细胞CD4<sup>+</sup>减少, 提示免疫失衡在IBS发病中起了重要作用<sup>[13]</sup>。另外李兆申等<sup>[14]</sup>报道了IBS患者直肠-乙状结肠交界部EC细

胞数量明显高于对照组, 且功能活跃。EC细胞对肠腔内压力和化学刺激非常敏感, 肠腔内压力变化及各种化学刺激即可分泌5-HT, 他与黏膜下传入神经神经元上的5-HT受体结合, 刺激神经纤维释放SP、CGRP等一系列神经肽, 刺激肠蠕动并影响肠痛觉阈值, 然后将信息传至神经中枢, 导致中枢敏感性增高。

2.3 5-HT转运体与IBS 5-HT转运体(serotonin transporter, SERT)是一种对5-HT有高度亲和力的跨膜转运蛋白, 存在于肠上皮细胞的SERT可将5-HT迅速摄取从而终止其作用。大量研究表明, SERT基因多态性与IBS各型间可能存在联系。多项研究发现便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)患者L/L基因型频率显著高于IBS-D患者, 而IBS-D患者S/S基因型频率明显高于IBS-C<sup>[15-18]</sup>。多数学者普遍认为具有S/S基因型人易患IBS-D, 具有L/L基因型的人更易患IBS-C。L/L基因型可能是IBS-D的保护因素之一。

## 3 免疫细胞调节失衡与IBS

研究表明, IBS患者外周血和结肠组织存在T淋巴细胞的激活, 从而使免疫调节发生异常<sup>[19]</sup>, 而Th1和Th2型免疫反应在感染后肠功能紊乱的发生中起了很重要的作用<sup>[20,21]</sup>。李延青等<sup>[22]</sup>对58例IBS患者及20例对照者的升结肠、降结肠和直肠黏膜标本, 采用免疫组织化学染色检测其肠黏膜主要Th1和Th2细胞因子的表达情况, 证实IBS-D患者肠黏膜内存在Th1/Th2漂移, Th1反应增强, 而IBS-C患者Th1/Th2仍趋于平衡状态。说明IBS-D患者存在免疫失衡。令狐恩强等<sup>[23]</sup>通过对IBS-D患者外周血T淋巴细胞亚群分析, 发现IBS-D患者外周血淋巴细胞总数正常, 但CD8高, CD4下降, CD4/CD8比值下降, CD3正常, 说明IBS-D可能与免疫下降有关。张立新等<sup>[24]</sup>通过对IBS患者不同剂量维生素C治疗后发现, 大剂量维生素C治疗组CD3、CD4、CD4/CD8比值明显增加, 而小剂量IBS组CD3、CD4和CD4/CD8比值无明显增加, 提示IBS患者存在肠道免疫功能低下。

## 4 肠道感染与IBS

感染后IBS(post-infective irritable bowel syndrome, PI-IBS)是指急性肠道感染恢复后出现符合IBS罗马诊断标准的临床症状, 而此前无IBS相关临床表现<sup>[25]</sup>。研究表明急性胃肠炎患者6 mo

### ■研发前沿

越来越多的观点认为IBS的发病与肠道黏膜低度炎症、免疫因素密切相关, 肠道持续性低度炎症、免疫因素与IBS发病之间的联系是近年来研究的热点。肠道持续性低度炎症及免疫激活导致IBS发病的发生机制尚待进一步研究。

### ■相关报道

胡俊、胡国敏等通过对腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome diarrhea)大鼠回盲部肥大细胞数量以及血清和回盲部肠组织匀浆P物质含量的研究发现肠道激活状态的肥大细胞可能在IBS中所表现的以动力改变、感觉异常为特征的内脏高敏感性病理生理过程中起到关键性作用。

## ■创新盘点

炎症免疫与IBS的关系是近年研究的热点,本文较详细介绍了近些年国内外学者在炎症免疫与IBS的发病机制中的相关研究。

后大约25%可出现腹泻型IBS的症状,而大约10%的患者出现持续性腹泻型IBS症状<sup>[26,27]</sup>。多项国外研究表明急性细菌性痢疾患者恢复后可进展为IBS,痢疾是发生IBS危险因素之一<sup>[28-30]</sup>。Halvorson等<sup>[31]</sup>通过Meta分析认为感染性胃肠炎患者是正常人群患IBS概率的7倍,其机制可能与病原微生物侵入肠道后导致炎症细胞趋化及免疫细胞的激活,并释放多种介质如[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-1、组胺、类胰蛋白酶]等,破坏肠黏膜屏障,增加了肠黏膜的通透性,并影响肠道运动及感觉,最终导致IBS的发生。刘炜等<sup>[32]</sup>研究发现通过造模诱导SD大鼠导致结肠炎,给予不同结肠扩张压力评价AWR评分及腹壁肌电幅值,证实肠道低度炎症可导致大鼠内脏感觉过敏,同时使腰骶段脊髓SP、CGRP等与痛觉有关的神经递质表达上调,导致肠道敏感性增高。而Spiller等<sup>[33]</sup>研究发现,在PI-IBS和腹泻型的非感染后IBS患者中均可看到肠黏膜通透性增加,提示IBS除炎症因素外还存在其他病理机制导致肠道黏膜通透性增加。

## 5 肠道菌群失调与IBS

Pimentel等<sup>[34]</sup>研究发现84%的IBS患者乳果糖呼气试验呈阳性,经抗生素治疗后,55%患者症状得到改善,20%的患者乳果糖呼气试验呈阴性,且乳果糖呼气试验结果转阴者的症状改善比乳果糖呼气试验未转阴者更明显,说明部分IBS患者中可能存在小肠细菌的过度生长,但其导致IBS相关症状的机制目前还不明确。Pyleris等<sup>[35]</sup>通过十二指肠液进行微生物有氧培养的定量试验发现,320例受试者中在小肠细菌过度生长中有62例,其中42例诊断IBS,其中大肠杆菌,肠球菌和肺炎克雷伯菌是最常见的菌株,提示需氧菌是IBS发病的独立因素,同时该试验证明了非吸收性抗生素对IBS治疗的作用。

## 6 褪黑素与IBS

褪黑素是由松果体分泌的一种激素,因其能产生黑色素的细胞发亮,故命名为褪黑素(melatonin, MT)。MT具有调节睡眠、内分泌、抗炎和免疫调节作用。以往褪黑素被认为是由松果体分泌的一种吲哚类激素,近年来研究表明,肠嗜铬细胞同样能分泌MT,并在胃肠道大量分布,他的量是血液中的100倍,松果体的400倍<sup>[36]</sup>,这表明褪黑素与胃肠道生理病理具有相关性<sup>[37,38]</sup>。

Radwan等<sup>[39]</sup>通过对IBS患者尿液中褪黑素代谢产物分析研究发现,IBS-C与IBS-D患者褪黑素代谢物水平明显低于正常对照组,而IBS-C与腹泻型IBS-D之间无明显差异,同时女性IBS患者的褪黑素代谢产物明显高于男性,这些结果表明,不同的褪黑素分泌和代谢可能参与IBS的发病机制。

## 7 遗传因素与IBS

近年来,研究发现遗传因素可能在肠黏膜低度炎症的产生中起重要作用。Gonsalkorale等<sup>[40]</sup>发现IBS患者高产量IL-10基因型表达率较正常对照组显著降低,而IL-10作为一种抑炎因子,可下调免疫应答,因而具有高产量IL-10基因型的人较少发生IBS。Macsharry等<sup>[41]</sup>发现IBS患者黏膜IL-8及趋化因子的分泌减少,提示趋化因子释放受损的遗传倾向可能参与了IBS的致病过程,最终导致肠黏膜持续的低度炎症及全身免疫激活。

## 8 促炎因子与抑炎因子失衡与IBS

随着对IBS与炎症因子关系研究的不断深入,越来越多的证据表明促炎因子与抑炎因子的失衡在IBS的致病机制过程中起了重要的作用<sup>[42,43]</sup>。前研究比较多的是IL。多项研究表明IBS患者促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6)水平增加及抑炎因子(IL-10、IL-1RA)水平减少或者无明显变化,导致炎症的持续发展,提示促炎与抑炎因子的失衡在IBS致病过程中起了重要作用<sup>[44-47]</sup>。但是目前对于炎症因子通过何种机制导致了IBS的发病仍有待进一步研究。

## 9 炎症介质的基因多态性与IBS

近年来,研究发现遗传因素可能在肠黏膜低度炎症的产生中起重要作用。梁海清等<sup>[48]</sup>通过Meta分析认为IBS患者IL-10-592位点A等位基因和IL-10-819位点T等位基因频率明显高于对照组,患者-592位点携带A等位基因和-819位点携带T等位基因的个体比不携带该基因的个体患IBS危险性高。这可能是A等位基因和T等位基因抑制了IL-10的生成,由于IL-10是患者肠道炎症的保护因素,所以导致肠道黏膜炎症持续存在。Lee等<sup>[49]</sup>研究发现西方人种-1082位点GG型基因与IBS遗传易感性相关,但根据梁海清等通过Meta分析发现东方人种-1082位点基因多态性与IBS遗传易感性不相关。说明不同人种某些参与炎症反应的细胞因子基因多态性分布不同,等



位基因的频率也不尽相同. Macsharry等<sup>[41]</sup>发现IBS患者黏膜IL-8及趋化因子的分泌减少, 提示趋化因子释放受损的遗传倾向可能参与了IBS的致病过程, 最终导致肠黏膜持续的低度炎症及全身免疫激活。

## 10 结论

目前IBS的病因多态性已经被证实, 而炎症免疫仍然是近年研究的热点, 但其与IBS的发病机制目前并不完全明确, IBS与PI-IBS有无本质区别? IBS是否一种可用抗生素治疗的细菌感染性疾病? 免疫调节剂、抑制炎症药物及恢复肠黏膜药物是否可为IBS患者提供新的治疗方向? 我们期待更深入研究黏膜炎症及免疫因素在IBS发生发展中的作用, 为IBS的治疗提供更多的选择方向。

## 11 参考文献

- 林三仁. 胃肠道感染. 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 2005
- Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: the role of lymphocytes and mast cells. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 637-647 [PMID: 21142384 DOI: 10.4321/S1130-0]
- Goral V, Kucukoner M, Buyukbayram H. Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 751-754 [PMID: 21033222]
- 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
- Spiller R, Garsed K. Infection, inflammation, and the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 844-849 [PMID: 19716778 DOI: 10.1016/j.dld.2009.07.007]
- 王承党, 郭朝书. 肥大细胞和类胰蛋白酶在腹泻型肠易激综合征升结肠黏膜中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1682-1686
- 霍涛, 胡团敏, 黄思付. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠肥大细胞与P物质的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 219-223
- 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 [PMID: 14988823 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055]
- Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008; 57: 923-929 [PMID: 18252749 DOI: 10.1136/gut.2007.138982]
- Carroccio A, Brusca I, Mansueto P, Soresi M, D'Alcamo A, Ambrosiano G, Pepe I, Iacono G, Lospalluti ML, La Chiusa SM, Di Fede G. Fecal as-
- says detect hypersensitivity to cow's milk protein and gluten in adults with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 965-971. e3 [PMID: 21839707 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.07.030]
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 6-17 [PMID: 16371078 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00685.x]
- Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
- Khan WI, Ghia JE. Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 19-27 [PMID: 20408856]
- 李兆申, 詹丽杏, 邹多武, 许国铭, 满晓华, 叶熙亭. 肠易激综合征患者分泌5-羟色胺的肠嗜铬细胞形态及功能的改变. *中华消化杂志* 2004; 24: 94-97
- Wang YM, Chang Y, Chang YY, Cheng J, Li J, Wang T, Zhang QY, Liang DC, Sun B, Wang BM. Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expression in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 560-565. e254-e255 [PMID: 22435794 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01902.x]
- Markoutsaki T, Karantanos T, Gazouli M, Anagnou NP, Ladas SD, Karamanolis DG. Serotonin transporter and G protein beta 3 subunit gene polymorphisms in Greeks with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3276-3280 [PMID: 21559741]
- Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, Ulu O. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1780-1784 [PMID: 12135035 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05841.x]
- 张晓敏, 林志辉. 5-羟色胺转运体基因多态性与肠易激综合征的相关性. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1790-1794
- Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC, Posserud I, Stotzer PO, Strid H, Sjövall H, Simrén M. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1205-1212 [PMID: 19367268 DOI: 10.1038/ajg.2009.116]
- Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Mouchhala SM. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-526 [PMID: 12631663 DOI: 10.1136/gut.52.4.523]
- Khan WI, Collins SM. Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 389-397 [PMID: 16487236 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02979.x]
- 李延青, 张海燕, 左秀丽, 袁海鹏, 卢雪峰, 李君曼. 肠易激综合征患者肠黏膜Th1/Th2漂移的研究. *中华消化杂志* 2004; 12: 728-731
- 令狐恩强, 杨云生. 肠易激综合征患者外周血T淋巴细胞亚群分析. *中华消化杂志* 2002; 22: 423-425
- 张立新, 高志新. 大剂量维生素C对肠易激综合征细胞免疫功能的影响. *山东医药* 2012; 52: 90-91
- Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 1662-1671 [PMID: 12761724 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00324-X]

## ■应用要点

通过了解炎症免疫与IBS的关系, 为IBS的治疗提供了一些新的途径。

## ■同行评价

本文全面分析了肠黏膜免疫与IBS的关系,认为肠黏膜低度炎症及免疫激活参与了IBS的发病,深化了对IBS发病机制的认识。

- 26 Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979-1988 [PMID: 19457422 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.074]
- 27 Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-782 [PMID: 9080994 DOI: 10.1136/bmj.314.7083.779]
- 28 Ji S, Park H, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with Shigella infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 381-386 [PMID: 15740480 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03574.x]
- 29 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101 [PMID: 15247174 DOI: 10.1136/gut.2003.021154]
- 30 Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut* 2010; 59: 605-611 [PMID: 20427395]
- 31 Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1894-1899; quiz 1942 [PMID: 16928253 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00654.x]
- 32 刘炜, 王承党. 结肠黏膜低度炎症对小鼠结肠PAR-2活化和内脏感觉过敏的诱发作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3413-3419
- 33 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 [PMID: 11076879 DOI: 10.1136/gut.47.6.804]
- 34 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-419 [PMID: 12591062]
- 35 Pyleris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, Koussoulas V, Barbatzas C, Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1321-1329 [PMID: 22262197 DOI: 10.1007/s10620-012-2033-7]
- 36 Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2336-2348 [PMID: 12395907]
- 37 Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 6: 23-52 [PMID: 18212399]
- 38 吴建胜, 吴金明, 陈新民. 褪黑素与急性胃粘膜病变. *国外医学·消化系疾病分册* 2004; 24: 348-349
- 39 Radwan P, Skrzydło-Radomanska B, Radwan-Kwiatek K, Burak-Czapiuk B, Strzemecka J. Is melatonin involved in the irritable bowel syndrome? *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 3: 67-70 [PMID: 19996484]
- 40 Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52: 91-93 [PMID: 12477767 DOI: 10.1136/gut.52.1.91]
- 41 Macsharry J, O'Mahony L, Fanning A, Bairead E, Sherlock G, Tiesman J, Fulmer A, Kiely B, Dinan TG, Shanahan F, Quigley EM. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1467-1476 [PMID: 18752146 DOI: 10.1080/00365520802276127]
- 42 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 [PMID: 16012943 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.049]
- 43 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 [PMID: 12055584 DOI: 10.1053/gast.2002.33579]
- 44 胡俊, 胡团敏, 何文钦, 黄永德. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠IL-1 $\beta$ 、IL-10表达的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2188-2191
- 45 梁海清, 王世和, 李延青, 王胜福. 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
- 46 梁海清, 王世和, 祝莹, 王福胜. 感染后肠易激综合征患者肠黏膜炎症细胞因子的失衡. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 1032-1035
- 47 Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley NJ, Holtmann G. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-920 [PMID: 17383420 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.046]
- 48 梁海清, 王世和, 祝莹, 王福胜. 白介素-10基因多态性与肠易激综合征易感性关系的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2519-2524
- 49 Lee HJ, Lee SY, Choi JE, Kim JH, Sung IK, Park HS, Jin CJ. G protein beta3 subunit, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Koreans with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 758-763 [PMID: 20337945 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01496.x]

编辑 田滢 电编 闫晋利

