

# 肠道感染在肠易激综合征发病机制中的作用

贺星, 崔立红

贺星, 崔立红, 中国人民解放军海军总医院消化内科 北京市 100048

贺星, 在读硕士, 主治医师, 主要从事功能性胃肠病的基础及临床研究。

吴阶平医学基金会临床科研专项基金资助项目, No. 320.675 0.13175

作者贡献分布: 本文综述由贺星完成; 崔立红指导审校。

通讯作者: 崔立红, 教授, 主任医师, 100048, 北京市海淀区阜成路6号, 中国人民解放军海军总医院消化内科。

luckycui861@sina.com

电话: 010-66958125

收稿日期: 2013-07-15 修回日期: 2013-08-15

接受日期: 2013-08-29 在线出版日期: 2013-11-08

## Role of intestinal infection in pathogenesis of irritable bowel syndrome

Xing He, Li-Hong Cui

Xing He, Li-Hong Cui, Department of Gastroenterology, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

Supported by: the Special Clinical Research Foundation of Wu Jieping Medical Foundation, No. 320.6750.13175

Correspondence to: Li-Hong Cui, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Navy General Hospital of PLA, 6 Fucheng Road, Haidiang District, Beijing 100048, China. luckycui861@sina.com

Received: 2013-07-15 Revised: 2013-08-15

Accepted: 2013-08-29 Published online: 2013-11-08

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional digestive disorder characterized by abdominal pain/discomfort and changes in bowel habit (diarrhea and/or constipation). Its etiology and pathogenesis are still not completely clear. In recent years, the relationship between intestinal infection and IBS has attracted increasing attention, since intestinal infection may play a role in the pathogenesis of IBS. This article will review the role of intestinal infection in the pathogenesis of IBS.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Post-infectious irritable bowel syndrome; Pathogenesis; Intestinal infection; Gut barrier; Bacterial overgrowth; Brain-gut axis

He X, Cui LH. Role of intestinal infection in pathogenesis of irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(31): 3323-3329 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3323>

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠病, 主要症状为腹痛或腹部不适以及排便习惯改变(腹泻和/或便秘), 尚无明确病因及发病机制。近年来, 人们对肠道感染与IBS的关系的研究越来越多, 肠道感染在IBS发病中的作用越来越得到人们的重视。本文主要就肠道感染参与IBS发病的可能机制予以综述。

© 2013版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠易激综合征; 感染后肠易激综合征; 发病机制; 肠道感染; 肠黏膜屏障; 小肠细菌过度生长; 脑-肠轴

**核心提示:** 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠病, 目前尚无明确病因及发病机制。近年来, 肠道感染在IBS发病中的作用越来越得到人们的重视。肠道感染可能通过破坏肠道黏膜屏障、改变脑-肠轴、导致小肠细菌过度生长来导致肠易激综合征的发生。

贺星, 崔立红. 肠道感染在肠易激综合征发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3323-3329 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3323>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠病, 主要症状为腹痛或腹部不适以及排便习惯改变(腹泻和/或便秘), 并且没有可解释这些症状的生化指标及形态结构异常。近年来发病率呈逐年上升趋势, 且患者多以年轻人和中年人为主。由于该患病率高、病程长、易反复、治疗困难、严重影响生活质量而

## ■背景资料

肠道感染与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)密切相关。大量报道指出肠道感染会导致IBS的发生。虽其确切机制尚未研究清楚, 但是一系列假说已经被提出, 本文对可能的致病机制的最新研究进行阐述。

## ■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

## ■ 研发前沿

IBS被认为是一种肠道功能性疾病,但其发生发展过程中是否伴有器质性的改变成为目前研究的热点,而肠道感染与IBS的关系的研究提示IBS可能伴有某些器质性改变。IBS患者肠道到底有无器质性改变成为亟待研究的问题。

引起人们的广泛重视。在西方国家人群发病率约为15%-20%,我国约为5%-10%<sup>[1]</sup>。美国每年因为IBS大约消耗医疗费用80亿美元<sup>[2]</sup>。尽管现在研究对IBS的认识不断深入和发展,目前尚无一种病因和发病机制可以完全阐明IBS。有研究报道,IBS与饮食、精神、肠敏感性增强、胃肠动力障碍及肠道菌群失调等诸多因素有关<sup>[3-5]</sup>。IBS患者中的一部分人群以往无肠道异常,在经历一段时期的肠道感染(并至少有呕吐、腹泻、发热及肠道细菌培养阳性4种症状中的2项)后出现IBS症状。这类人群所患的IBS被称为感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS),即经过一段时间的急性胃肠道感染后,开始出现腹部不适、腹胀、腹泻等IBS症状的胃肠道紊乱性疾病<sup>[6]</sup>。目前该概念已经得到学术界普遍认同。随着PI-IBS概念的提出,人们对肠道感染与IBS的关系的研究越来越多,肠道感染在IBS发病中的作用越来越得到人们的重视。

## 1 PI-IBS的流行病学调查

Stewart<sup>[7]</sup>于1950年首次注意到IBS和肠道感染之间的联系,他描述了英国士兵在二次世界大战中急性肠道感染后出现的原因不明的腹痛、腹泻或腹部不适。20世纪60年代,Chaudhary和Truelove<sup>[8]</sup>首次提出了PI-IBS的概念,他们通过一系列回顾性研究,发现有相当比例的IBS患者在症状出现前曾有过急性肠道感染的经历。之后有研究表明,细菌性胃肠道感染的患者,6 mo后出现肠功能紊乱的约占25%<sup>[9]</sup>。另外,有研究报道部分患者在急性肠炎发生之后的几个月,可以出现持续低水平的直肠炎症,并伴有持续的IBS症状<sup>[10]</sup>。之后在英国、北美、西班牙、韩国、以色列和新西兰等地陆续有各种IBS前瞻及回顾性研究。目前已发表的研究报告PI-IBS的发病率为4%-32%,平均为10%<sup>[11]</sup>。

## 2 PI-IBS的相关证据

McKendrick等<sup>[12]</sup>研究急性沙门菌感染的胃肠炎患者,发现虽然细菌已经清除,但仍然有部分患者伴有肠道感染表现,并于3 mo后出现IBS样胃肠道症状。国内流行病学调查显示,痢疾感染是IBS的危险因素之一<sup>[13]</sup>。Schwille-Kiuntke等<sup>[14]</sup>对空肠弯曲菌或沙门氏菌感染者进行的调查显示,在189例回访者中,有56例报道有持续性症状。Thabane等<sup>[15]</sup>(2000年)对加拿大305例感染大肠

杆菌或空肠弯曲杆菌感染的急性胃肠炎儿童及162例未感染儿童进行了8年的随访,发现暴露组IBS的累积发病率明显高于对照组(10.5% vs 2.5%),提供了儿童感染后IBS的证据。

除了细菌可引起肠易激综合征,Zanini等<sup>[16]</sup>随访了348例由诺瓦克病毒引起的急性胃肠炎患者。在问卷调查中,6 mo时186例随访者在腹痛、腹泻、便秘等症状的表现上显著高于对照组,12 mo时,有40例随访者存在符合罗马III标准的IBS症状。

另外,对寄生虫感染引起的感染后IBS的研究较多,主要有旋毛虫、巴西钩虫和小隐孢子虫。Soyturk等<sup>[17]</sup>首次报道了旋毛虫感染后肠易激综合征。72例既往无IBS症状的旋毛虫感染者和27例未感染者入组。问卷调查在面对面的访谈后第2、4及6月进行,72例中有10例(13.9%)发展为IBS(罗马II标准),第4、6月的发生率均为13.9%,而对照组无一例发展为IBS。

## 3 肠道感染对IBS的致病作用

肠道感染对IBS的潜在作用机制尚不甚明确,但是一系列假说已经被提出。通过大量的流行病学调查、临床试验、动物模型、分子生物学及组织病理学研究,发现感染可能通过肥大细胞、细胞因子等对肠黏膜屏障的破坏作用,小肠细菌过度生长及脑-肠轴等途径导致肠道黏膜上皮通透性改变、肠道菌群异位及持续低度炎症,从而产生腹痛、腹泻、便秘等肠易激综合征症状。

3.1 肠道感染对肠黏膜屏障的破坏作用 完整的肠黏膜屏障在防御胃肠道内病原体微生物、毒素和抗原侵袭方面起到重要作用。肠道感染可以使肠黏膜屏障受到破坏,增高肠黏膜上皮通透性,并使肥大细胞数量及细胞因子表达增高,继而影响内脏感觉、胃肠动力和分泌功能。Hebden等<sup>[18]</sup>对有肠道感染史的17例IBS患者的小肠及大肠通透性进行检测,结果显示有肠道感染史的IBS患者小肠通透性显著增高,从而使水及钠盐吸收减少而产生腹泻症状。左戎等<sup>[19]</sup>利用结肠镜活检IBS患者乙状结肠黏膜,并通过电镜观察微观结构的方法,证明PI-IBS肠道黏膜超微结构发生改变,对肠黏膜屏障功能产生重大影响。

3.1.1 病原体的侵袭:健康人的肠道定植大量的专性厌氧菌,他们与其他细菌相互作用、相互依赖,保持平衡。同时可与肠上皮紧密结合,共同构成肠道的生物屏障<sup>[20]</sup>。当肠道感染时,致病

菌可与肠道常驻菌群竞争性的结合肠上皮, 从而破坏肠道的微生物屏障, 影响肠道黏膜屏障的完整性; 致病菌死后可以产生以脂多糖为主的内毒素, 可以破坏肠道黏膜的机械屏障, 导致黏膜下充血水肿, 肠绒毛顶端细胞坏死, 绒毛融合、脱落、缺损, 细胞间紧密连接破坏, 导致肠道通透性增加. 内毒素不仅可以破坏肠黏膜完整性, 还可以通过物质代谢影响肠道黏膜修复<sup>[21]</sup>; 肠道感染还可以使肠道动力改变<sup>[22]</sup>, 影响胃酸、溶菌酶及肠道粘液中补体的杀菌作用, 从而破坏肠道的化学屏障; 另外肠道病原体(包括细菌、寄生虫、病毒等)还可以引起肠黏膜炎症反应, 破坏肠道免疫屏障.

**3.1.2 肠道感染与肥大细胞(mast cell, MC):**嗜碱性细胞在结缔组织和黏膜上皮内时, 称MC. MC具有脱颗粒作用, 细胞崩解时可产生免疫活性物质及神经递质如五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、组胺、血小板活化因子、前列腺素、白三烯、细胞因子等. 细菌、寄生虫或食物抗原等可诱导人胃肠黏膜的MC分泌上述物质. 动物实验<sup>[23]</sup>证实大鼠在感染旋毛虫后(动物内脏高敏感模型), 肠黏膜MC增生. Pokkunuri等<sup>[24]</sup>通过构建细胞致死肿胀毒素(CDT)模型发现直肠MC数目较正常对照组明显增多, 5-HT阳性迷走神经纤维密度亦明显增加, 且环绕于MC周围. 有研究报道<sup>[25]</sup>, PI-IBS患者回肠末端固有膜内MC的数目增多(PI-IBS: 85% vs non-IBS: 15%). 感染后IBS患者的MC活化增加, 通过组胺、5-HT等物质影响肠道收缩、增加肠道通透性及提高肠道敏感性产生IBS症状. 胃肠黏膜内MC可通过5-HT等物质作用于迷走传入神经通路从而产生内脏高敏感性<sup>[26]</sup>, 也可通过组胺、5-HT等作用于胃肠道平滑肌的相应受体, 影响胃肠道平滑肌细胞的离子转运和平滑肌运动<sup>[27]</sup>. MC还可以通过脱颗粒作用影响肠道肌肉收缩及神经的易感性, 改变肠道的生理<sup>[28]</sup>. Lee等<sup>[29]</sup>发现肠道黏膜MC的数量与肠道通透性存在正相关, 提示MC在腹泻型肠易激综合症患者的肠道通透性增加方面发挥了重要作用. Park等<sup>[30]</sup>报道, IBS组中直肠及盲肠中MC总数及活化程度显著高于对照组, 提示MC在肠道感觉过敏机制中发挥重要作用.

**3.1.3 肠道感染与细胞因子(cytokines):**细胞因子是免疫原、丝裂原或其他刺激剂诱导多种细胞产生的低分子量可溶性蛋白质, 在细胞免疫及炎症反应中起到重要功能. 根据其在感染和炎

症反应中作用的不同分为促炎因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18等, 抗炎因子, 如转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、IL-4、IL-10等和调节性细胞因子(IL-2等). 肠道感染可导致IBS患者肠道黏膜促炎因子和抑炎因子表达失衡. 梁海清等<sup>[31]</sup>发现感染后IBS患者IL-6、IL-18的黏膜表达阳性率高于对照组及非感染后IBS组; 非感染后IBS患者IL-6、IL-18的黏膜表达阳性率与对照组比较无显著差异. Chen等<sup>[32]</sup>研究发现PI-IBS组黏膜表达的IFN- $\gamma$ 显著高于非感染后IBS组和对照组, 而IL-10在PI-IBS组明显显著低于非感染后IBS组和对照组. 肠道感染同时可导致IBS患者外周血促炎因子和抑炎因子表达失衡. 有研究显示, PI-IBS患者肠道局部和外周血IL-6、IL-8等明显增加, 而抑炎因子如IL-10无明显改变<sup>[33]</sup>. 此外, Schmulson等<sup>[34]</sup>在研究墨西哥人群时发现, IBS组的血清IL-10显著低于对照组, 而TNF- $\alpha$ 水平要高于对照组. 细胞因子可以通过补体系统的细胞毒性、其他炎性细胞释放致损物质及与其他炎性介质形成连锁反应等途径<sup>[35]</sup>作用于肠道黏膜, 使肠道黏膜充血水肿, 从而破坏肠道黏膜屏障, 导致肠道通透性增加. 另外, 部分细胞因子如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 还可以通过上述途径影响胃肠道的运动及分泌, 抑制水、钠的重吸收而产生腹泻症状. Long等<sup>[36]</sup>在研究感染后肠易激综合征小鼠模型中发现, IL-12可能与内脏高敏感的持续存留相关. 以上研究均提示炎症机制参与肠道感染后IBS的发病.

**3.2 肠道感染与脑-肠轴(brain-gut axis)** 胃肠道主要受中枢神经系统(CNS)、交感神经、副交感神经、脊髓神经及肠神经系统(ENS)控制. 因其功能独立于CNS, ENS又被称为“肠小脑”<sup>[37,38]</sup>. ENS包括控制肠道运动的肠道肌间神经丛和调节肠道分泌和局部血流的黏膜下神经丛<sup>[39]</sup>, 其中的大量神经元通过突触连接形成整合的微环路. 肠道神经元含有多种神经递质如(乙酰胆碱、血管活性肠肽、脑啡肽、生长抑素等), 这些递质相互协同、相互拮抗, 共同调节肠道的水、钠分泌和吸收, 使肠道的水、电解质吸收代谢处于相对平衡状态<sup>[40]</sup>. 肠道感染后, 肠道免疫或炎症细胞以旁分泌的方式作用ENS的神经元, 使神经元发放冲动频率增加, 同时可以抑制神经元

#### ■相关报道

目前的相关报道中, 关于免疫-神经-内分泌网络系统在感染后IBS中的作用研究较多, 感染是单独参与发病机制还是须与其他因素如免疫、神经调节异常共同作用是目前研究的热点.



### ■创新盘点

本文较为全面的总结了肠道感染在IBS发病机制中的影响,在以往文章中对小肠细菌过度生长在IBS发病中的作用关注较少,但本文做了较为详尽的阐述,是本文较为新颖的地方。

释放神经递质;炎性介质(如TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、5-HT等)可以直接作用于神经元相应受体,提高神经元的兴奋性;同时上述炎性介质可以通过突触前抑制影响神经元的传导。故肠道感染可以通过上述途径影响肠道的水、电解质平衡。同时肠道感染可以通过重塑肠道神经元,即改变肠神经元、相关神经递质形态、数量及相关基因表达而影响肠道动力<sup>[41]</sup>。另外,研究还发现肠道感染还可以通过多种生物活性物质作用于ENS导致IBS内脏敏感性异常<sup>[42,43]</sup>。ENS除了能够单独的调节胃肠道的运动和感觉,还可以和CNS相互作用,即IBS患者对外周刺激表现出中枢的高反应性(脑),同时对中枢的应激事件也表现出内脏的高敏感性(肠),称为IBS患者脑-肠轴的改变<sup>[44]</sup>。促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)是一种41个氨基酸的肽,产生在中央中枢神经系统和外周组织,在脑-肠轴相互作用中起到重要作用。感染通过应激刺激体内产生的细胞因子(如IL-1<sup>[45]</sup>),以及细菌死后崩解的内毒素均能够影响下丘脑CRF神经元,活化下丘脑-垂体-肾上腺轴,通过儿茶酚胺激素影响胃肠道的运动和分泌。而且部分患者在肠道感染后,其中枢CRF神经元功能可能持续存在异常<sup>[46]</sup>。Overman等<sup>[47]</sup>发现CRF通过促进MC释放的TNF- $\alpha$ 和蛋白酶导致肠细胞间通透性增加,而且CRF-MC通路及肠道通透性的增加需要ENS信号的关键输出。除了CRF, 5-HT既是ENS中重要的神经递质,也是CNS中重要的信号分子。5-HT可以通过ENS单独完成反射,影响肠道的运动及分泌。同时肠道内长期的低度的炎症状态可以通过5-HT等疼痛递质致敏传入神经末梢,放大疼痛效应<sup>[48]</sup>。另外5-HT作为CNS中重要的信号分子,在控制情绪方面起到重要的作用<sup>[49]</sup>,被认为与焦虑、抑郁等精神疾病相关。而许多研究报道,IBS患者的焦虑、抑郁指数明显高于正常人群。Park等<sup>[50]</sup>通过构建抑郁大鼠模型发现抑郁情绪可以改变肠道动力、肠道菌群及5-HT水平,这很好的证明了5-HT通过CNS途径影响患者精神心理状态从而产生IBS。故肠道感染可通过CRF及5-HT等物质使ENS及CNS相互作用,影响肠道的运动、分泌及敏感性。感染导致的肠道神经系统与中枢神经系统的相互作用在IBS症状持续中起重要作用。这可能是PI-IBS的发病机制之一。

3.3 小肠细菌过度生长(enteric bacterial overgrowth syndrome, SIBO)与IBS SIBO是指上消

化道内菌群数量增加和/或种类发生变化,表现为腹胀、腹泻、营养吸收不良、体质量减轻及营养不良等症状的综合征<sup>[51]</sup>。许多研究报道,小肠细菌过度生长与肠易激综合征的发病密切相关。随机双盲对照试验<sup>[52]</sup>显示,使用抗生素成功治疗SIBO后,75%的IBS患者肠道症状缓解,在治疗后10 wk仍维持缓解状态。也有研究<sup>[53]</sup>提示肠道菌群失调可使IBS患者肠道存在低度炎症,导致IBS患者内脏高敏。Pimentel等<sup>[54]</sup>发现111例乳糖氢呼吸试验异常的患者中,有93例伴有IBS,在使用抗生素成功治疗SIBO后,35%的患者主观不适症状减轻。SIBO引起IBS的可能机制为:(1)SIBO影响小肠动力。两餐之间的间期,上消化道存在特征性的周期性蠕动波,称为主要移行性复合波,其中主要移行性复合波III相(MMC III)是从胃或十二指肠移行到远端回肠的功能强大的收缩波,被认为在IBS患者产生腹痛、腹胀等症状中起到重要作用<sup>[55]</sup>。MMCIII与IBS之间重要的联系最早由Vantrappen等<sup>[56]</sup>描述。Pimentel等<sup>[57]</sup>发现与对照组相比,IBS组的MMCIII相的频率明显减少,这很好地解释了IBS患者的腹胀症状。Lesniewska等<sup>[58]</sup>通过建立小肠细菌过度生长的大鼠模型,增加了小肠消化间期MMC的收缩频率和传播速度,提示小肠转运时间加快,这可能解释了IBS患者腹痛及腹泻的症状。动物实验<sup>[59]</sup>发现乳酸杆菌、梭状芽孢杆菌和双歧杆菌感染后的SD无菌大鼠MMCIII相周期显著缩短,而大肠杆菌和微球菌感染后则延长MMCIII相周期,证明不同肠道菌可通过对肠道动力作用的不同产生不同的症状;(2)产生过量气体导致腹胀、便秘症状。腹胀、便秘是多数IBS患者的主要症状。Koide等<sup>[60]</sup>通过腹部平片检查得出腹胀症状与肠道气体增加之间的客观证据。目前,用于诊断SIBO的乳糖或葡萄糖氢呼吸实验可以很好地证明SIBO患者的氢气总排出量显著高于正常人群。除了产生氢气,过度生长的肠道细菌还可以发酵底物产生甲烷及二氧化碳等气体。在Pimentel的两个实验中发现,只产生甲烷的患者全部是便秘型肠易激综合征者, Ghoshal等<sup>[61]</sup>通过减少患者肠道甲烷量而成功的使一例便秘患者症状缓解。说明肠道产生的过量甲烷气体可能是导致IBS患者便秘的原因;(3)SIBO激活肠道黏膜免疫反应。正常肠道定植着大量细菌,这些菌群与机体相互作用,维持正常的新陈代谢及机体的各项功能,同时刺激机体产生完备的免疫功能。过度生长的细菌会产生各种

有毒物质, 包括(氨、D-乳酸、内源性细菌肽聚糖等), 这些物质包括细菌本身可以刺激肠道免疫细胞产生细胞因子<sup>[62,63]</sup>, 从而导致肠道黏膜敏感性增高, 使肠道处于易激状态. 研究<sup>[64]</sup>发现, 77例IBS患者中90%存在上皮内淋巴细胞激活. 因此, SIBO可通过免疫反应产生IBS的相关症状; (4)SIBO使黏膜屏障受损. SIBO的负面影响不仅表现在功能上, 对于肠道黏膜形态上也存在影响. 微观结构的变化(特别是在固有层)以及黏膜腺体的萎缩比较常见. Hoog等<sup>[65]</sup>通过胶囊内镜发现18例慢性肌性或神经运动性疾病中, 16例出现黏膜破损(溃疡或糜烂). 肠黏膜受损导致肠道通透性增加, 从而使IBS患者产生腹泻症状.

## 4 结论

部分患者在急性肠道感染痊愈后出现IBS症状的证据已比较充分, 感染在IBS发病中起到的作用已经得到学术界的普遍认可. 目前研究发现, 肠道感染可通过破坏肠黏膜屏障、脑-肠轴及小肠细菌过度生长等途径导致IBS. 因此, 控制肠道感染可能是有效治疗IBS的方法之一. 同时加强饮食卫生, 避免肠道感染, 可能在预防IBS的发生中起到一定作用. 相信通过对IBS的发病机制不断深入的认识, 最终可以达到预防、治愈IBS的目的.

## 5 参考文献

- 1 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 [PMID: 17201873]
- 2 Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1736-1741 [PMID: 7498636 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90738-6]
- 3 Ammoury RF, Pfefferkorn Mdel R, Croffie JM. Functional gastrointestinal disorders: past and present. *World J Pediatr* 2009; 5: 103-112 [PMID: 19718531 DOI: 10.1007/s12519-009-0021-6]
- 4 蒋梦真. 肠易激综合征发病机理的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 1042-1048
- 5 李尚勤, 孟丽秋. 功能性消化不良与幽门螺杆菌感染的相关性研究. 医学综述 2005; 11: 952-953
- 6 Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3591-3596 [PMID: 19653335 DOI: 10.3748/wjg.15.3591]
- 7 Stewart GT. Post-dysenteric colitis. *Br Med J* 1950; 1: 405-409 [PMID: 15410136 DOI: 10.1136/bmj.1.4650.405]
- 8 Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962; 31: 307-322 [PMID: 13878459]
- 9 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]
- 10 Park H. [The pathophysiology of irritable bowel syndrome: inflammation and motor disorder]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 101-110 [PMID: 16498275]
- 11 Serghini M, Karoui S, Boubaker J, Filali A. [Post-infectious irritable bowel syndrome]. *Tunis Med* 2012; 90: 205-213 [PMID: 22481191]
- 12 McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *J Infect* 1994; 29: 1-3 [PMID: 7963621 DOI: 10.1016/S0163-4453(94)94871-2]
- 13 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
- 14 Schwille-Kiuntke J, Enck P, Zendler C, Krieg M, Polster AV, Klosterhalfen S, Autenrieth IB, Zipfel S, Frick JS. Postinfectious irritable bowel syndrome: follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with *Salmonella* or *Campylobacter*. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: e479-e488 [PMID: 21883703 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01779.x]
- 15 Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, Garg AX, Clark WF, Collins SM, Salvadori M, Marshall JK. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 933-939 [PMID: 20179687 DOI: 10.1038/ajg.2010.74]
- 16 Zanini B, Ricci C, Bandera F, Caselani F, Magni A, Laronga AM, Lanzini A. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 891-899 [PMID: 22525306 DOI: 10.1038/ajg.2012.102]
- 17 Soyuturk M, Akpınar H, Gurler O, Pozio E, Sari I, Akar S, Akarsu M, Birlik M, Onen F, Akkoc N. Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1064-1069 [PMID: 17313500 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01084.x]
- 18 Hebden JM, Erah PO, Blackshaw PE, et al. Increased small bowel but not colonic permeability in post-infectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1998; 114 (suppl): A429 [DOI: 10.1016/S0016-5085(98)83122-3]
- 19 左戎, 王巧民, 张旭, 胡闻, 杨清峰. 感染后肠易激综合征肠道黏膜超微结构的变化与肠道黏膜屏障障碍的关系. 蚌埠医学院院报 2012; 37: 172-175
- 20 尉秀清, 姚集鲁, 文卓夫. 肠道黏膜屏障功能及其临床检测. 国外医学内科学分册 2004; 10: 415-418
- 21 Steinberg SM. Bacterial translocation: what it is and what it is not. *Am J Surg* 2003; 186: 301-305 [PMID: 12946837 DOI: 10.1016/S0002-9610(03)00220-4]
- 22 周政, 王巧民. 感染后肠功能紊乱和树突状细胞的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 968-970
- 23 Serna H, Porras M, Vergara P. Mast cell stabilizer ketotifen [4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4h-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-one fumarate] prevents mucosal mast cell hyperplasia and intestinal dysmotility in experimental Trichi-

## ■应用要点

本文全面系统阐述了肠道感染对IBS发病机制的影响, 提供了大量有价值的信息, 对进一步研究IBS发病机制有较好的指导意义.

## ■同行评价

本文逻辑性较强,从多个侧面来阐述IBS与肠道感染的关系,旨在探求IBS的发病机制,对基础和临床工作有一定的指导意义。

- nella spiralis inflammation in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 1104-1111 [PMID: 16988056 DOI: 10.1124/jpet.106.104620]
- 24 Pokkunuri V, Pimentel M, Morales W, Jee SR, Alpern J, Weitsman S, Marsh Z, Low K, Hwang L, Khoshini R, Barlow GM, Wang H, Chang C. Role of cytolethal distending toxin in altered stool form and bowel phenotypes in a rat model of post-infectious irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 434-442 [PMID: 23106005 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.4.434]
  - 25 Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, Mao Y, Wang L, Rochat F, Collins SM. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006; 55: 182-190 [PMID: 16105890]
  - 26 颜秀娟, 陈胜良. 肠黏膜肥大细胞参与感染后肠易激综合征内脏高敏感机制的研究进展. *胃肠病学* 2011; 16: 435-437
  - 27 刘新光. 肠易激综合征与肠道感染. *胃肠病学* 2003; 8: 8-9
  - 28 Traub RJ, Tang B, Ji Y, Pandya S, Yfantis H, Sun Y. A rat model of chronic postinflammatory visceral pain induced by deoxycholic acid. *Gastroenterology* 2008; 135: 2075-2083 [PMID: 19000677 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.051]
  - 29 Lee H, Park JH, Park DI, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Chae SW. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 244-250 [PMID: 23667756]
  - 30 Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ, Lee MC. Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 204-210 [PMID: 12692417]
  - 31 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性细胞因子的失衡. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 1032-1035
  - 32 Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91 [PMID: 22816602 DOI: 10.1186/1471-230X-12-91]
  - 33 Sung IK. [Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker?]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 140-142 [PMID: 16929161 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.033]
  - 34 Schmulson M, Pulido-London D, Rodriguez O, Morales-Rochlin N, Martinez-García R, Gutierrez-Ruiz MC, López-Alvarenga JC, Robles-Díaz G, Gutiérrez-Reyes G. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 747-753 [PMID: 22270083 DOI: 10.1038/ajg.2011.484]
  - 35 张喜平, 陈汉卿. 急性胰腺炎并发肠黏膜屏障损害机制与作用. *医学研究杂志* 2006; 35: 78-80
  - 36 Long YQ, Tong JJ, Qian W, Hou XH. [Altered expression of intestinal cytokines in development of postinfectious irritable bowel syndrome mouse model]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 2415-2419 [PMID: 21092513]
  - 37 Holzer P, Schicho R, Holzer-Petsche U, Lippe IT. The gut as a neurological organ. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 647-660 [PMID: 11603099]
  - 38 Boeckxstaens GE. Understanding and controlling the enteric nervous system. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 1013-1023 [PMID: 12473304 DOI: 10.1053/bega.2002.0336]
  - 39 陈鹏, 胡立华, 张艳杰, 常英娟, 张鉴颖. 肠易激综合征大鼠肠神经系统内 $\gamma$ -氨基丁酸及其受体的表达. *中国现代医生* 2012; 50: 15-17
  - 40 黄祖雄, 叶礼燕. 感染性腹泻与肠道神经系统. *国外医学儿科学分册* 2004; 31: 4-6
  - 41 李小玲, 林中, 袁园, 郑清华, 程晓雯. 胃肠动力的神经调节. *神经解剖学杂志* 2012; 28: 213-216
  - 42 王巍峰, 杨云生, 孙刚, 彭丽华. 肠易激综合征大鼠模型脊髓后角神经递质表达的改变. *胃肠病学和肝病学杂志* 2006; 15: 405-408
  - 43 Ragnarsson G, Hallböök O, Bodemar G. Abdominal symptoms and anorectal function in health and irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 833-842 [PMID: 11495079 DOI: 10.1080/003655201750313360]
  - 44 Fukudo S, Nomura T, Muranaka M, Taguchi F. Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 133-141 [PMID: 8031340 DOI: 10.1097/00004836-199309000-00009]
  - 45 Kraneveld AD, Rijnierse A, Nijkamp FP, Garssen J. Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 361-374 [PMID: 18417115]
  - 46 Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol* 2012; 3: 127 [PMID: 22783191 DOI: 10.3389/fphar.2012.00127]
  - 47 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- $\alpha$ . *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]
  - 48 林艺娟, 王承党. 沿脑-肠轴探讨肠易激综合征的可能机制. *医学综述* 2008; 14: 3138-3141
  - 49 Colucci R, Gambaccini D, Ghisu N, Rossi G, Costa F, Tuccori M, De Bortoli N, Fornai M, Antonioli L, Ricchiuti A, Mumolo MG, Marchi S, Blandizzi C, Bellini M. Influence of the serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism on symptom severity in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e54831 [PMID: 23393559 DOI: 10.1371/journal.pone.0054831]
  - 50 Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P, Collins SM. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 733-e575 [PMID: 23773726]
  - 51 Bures J, Cyraný J, Kohoutová D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300]
  - 52 Nouredin M, Lin HC. Role of gut bacteria in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 1: S33-S36 [DOI: 10.1097/MCG.0b013e3180517039]
  - 53 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-3506 [PMID: 11151884 DOI: 10.1016/S0002-9270(00)02161-4]
  - 54 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symp-



- tom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-419 [PMID: 12591062 DOI: 10.1016/S0002-9270(02)05902-6]
- 55 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 [PMID: 17883433]
- 56 Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghos Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977; 59: 1158-1166 [PMID: 864008 DOI: 10.1172/JCI108740]
- 57 Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2639-2643 [PMID: 12498278]
- 58 Lesniewska V, Rowland I, Laerke HN, Grant G, Naughton PJ. Relationship between dietary-induced changes in intestinal commensal microflora and duodenojejunal myoelectric activity monitored by radiotelemetry in the rat in vivo. *Exp Physiol* 2006; 91: 229-237 [PMID: 16263800 DOI: 10.1113/expphysiol.2005.031708]
- 59 沈峰, 陈光榆, 李定国. 肠易激综合征与肠道细菌关系的研究进展. 上海交通大学学报 2010; 30: 852-855
- 60 Koide A, Yamaguchi T, Odaka T, Koyama H, Tsuyuguchi T, Kitahara H, Ohto M, Saisho H. Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1735-1741 [PMID: 10925977 DOI: 10.1016/S0002-9270(00)00981-3]
- 61 Ghoshal UC, Srivastava D, Verma A, Misra A. Slow transit constipation associated with excess methane production and its improvement following rifaximin therapy: a case report. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 185-188 [PMID: 21602997 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.2.185]
- 62 Vanderhoof JA, Young RJ. Etiology and pathogenesis of bacterial overgrowth. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial overgrowth. Treatment of bacterial overgrowth. UpToDate online, vol 18.1; Wellesley 2010. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>
- 63 Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 11-20 [PMID: 16431299 DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.020]
- 64 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]
- 65 Hoog CM, Lindberg G, Sjöqvist U. Findings in patients with chronic intestinal dysmotility investigated by capsule endoscopy. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 29 [PMID: 17640373 DOI: 10.1186/1471-230X-7-29]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

