

肠道菌群与肠易激综合征的研究进展

朱慧婷, 王森, 王慧芬, 张艳丽

朱慧婷, 河北医科大学研究生院 河北省石家庄市 050017
朱慧婷, 王森, 王慧芬, 张艳丽, 中日友好医院消化内科
北京市 100029

朱慧婷, 主要从事胃肠动力学研究。

作者贡献分布: 本文综述由朱慧婷、王森及王慧芬完成; 张艳丽
审核。

通讯作者: 张艳丽, 副教授, 副主任医师, 100029, 北京市朝
阳区樱花园东街2号, 中日友好医院消化内科。

janetzyl@aliyun.com

电话: 010-84205503

收稿日期: 2015-02-15 修回日期: 2015-03-11

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Intestinal flora and irritable bowel syndrome

Hui-Ting Zhu, Miao Wang, Hui-Fen Wang,
Yan-Li Zhang

Hui-Ting Zhu, Graduate School of Hebei Medical
University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China
Hui-Ting Zhu, Miao Wang, Hui-Fen Wang, Yan-Li
Zhang, Department of Gastroenterology, China-Japan
Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Correspondence to: Yan-Li Zhang, Associate Professor,
Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology,
China-Japan Friendship Hospital, 2 Yinghuayuan East Street,
Chaoyang District, Beijing 100029, China. janetzyl@aliyun.com
Received: 2015-02-15 Revised: 2015-03-11

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common gastrointestinal disorders. The pathogenesis of IBS is not fully clear up to now, but numerous studies suggest that it is related to multiple factors, such as abnormal intestinal motility, visceral hypersensitivity, intestinal infection and immunoreaction, and imbalanced intestinal microbiota. The dysbiosis of the gastrointestinal tract microbiota is considered one of the most important factors responsible

for the development of IBS. In this article, we will discuss the relationship between intestinal microbiota and IBS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Irritable bowel syndrome; High-throughput technologies

Zhu HT, Wang M, Wang HF, Zhang YL. Intestinal flora and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2077-2083 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2077.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2077>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是胃肠道功能紊乱的一种较为常见的疾病。到目前为止, IBS的发病机制尚不完全清楚, 但通过大量的实验研究提示可能与肠道动力障碍、内脏高敏感性、肠道免疫炎症反应及肠道菌群失调等有密切相关性。随着研究的不断深入, 发现肠道菌群在IBS疾病的发生发展中扮演着重要角色, 本文则从肠道菌群情况与IBS关系的研究现状做一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠道菌群; 肠易激综合征; 高通量测序

核心提示: 肠道菌群失调可能在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病机制中起重要作用。本文将从IBS患者的肠道菌群状况、肠道菌群参与IBS发病机制及在IBS治疗中的作用等多个方面进行综述。

背景资料

目前生活环境的变化和工作压力的增加, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)已成为较常见的功能性胃肠病。随着分子生物学技术和菌群检测技术的不断创新, 很多学者开始重视并研究肠道菌群紊乱参与IBS的发病并将其作为IBS的治疗靶点之一。

同行评议者

柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

■ 研发前沿

本文综述了IBS患者肠道菌群失调状况、菌群检测技术、菌群紊乱的致病机制及改善肠道菌群紊乱状态的治疗方法。但目前黏膜菌群状况分析及治疗IBS菌群失调的有效个体化方案仍有待进一步研究。

朱慧婷, 王森, 王慧芬, 张艳丽. 肠道菌群与肠易激综合征的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2077-2083
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2077.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2077>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种目前较为常见的胃肠道疾病, 患病率高达10%-20%^[1]. 女性的患病率明显高于男性, 且存在更多的临床症状^[2]. 疾病主要表现为腹痛、腹胀或腹部不适并伴有排便习惯的改变, 这些症状不能用消化系结构异常及其他可引起该症状的一切器质性疾病来解释. 然而功能性胃肠病尚没有相应的实验室测试及生物学标志物, IBS的诊断目前只能根据以往临床症状和严格体检排查来完成^[3]. 严重的IBS显著地降低了患者的生活质量, 干扰着日常生活, 持续就医的同时也带来了严重的经济负担. 目前认为IBS的发生与结肠动力障碍、内脏高敏感性、脑肠轴功能异常、炎症、免疫因素、肠道菌群失调、饮食因素、肠内分泌细胞等均有关联^[3]. 前瞻性研究^[4]提示3%-36%的肠道感染可以继发IBS. 随着对IBS病理生理学机制的不断探索, 肠道菌群失调作为IBS发病机制之一便逐渐得到了重视.

1 正常肠道菌群情况

健康成年人体的肠道是一极其复杂而又庞大的微生态系统, 包括30属500种需氧菌、兼性厌氧菌和厌氧菌组成. 由于胃酸的存在, 除可引起胃炎及溃疡病的致病因子幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)外, 胃内菌群大多为革兰阳性菌且浓度较低; 小肠是个过渡区域, 含菌浓度随着接近结肠而不断升高, 菌种也由革兰阳性菌为主转变为革兰阴性菌; 而通过回盲瓣到达结肠后, 细菌浓度急剧上升, 高达 10^{10} /mL- 10^{12} /mL, 厌氧菌超过需氧菌 10^2 - 10^4 倍, 主要的菌种为拟杆菌、真杆菌和双歧杆菌以及厌氧的革兰阳性球菌. 同时, 根据定植部位的不同, 肠道菌群可分为3个生物层: 紧贴黏膜表面的深层并与黏膜上皮细胞黏连形成细菌生物膜的菌群称为膜菌群, 主要由双歧杆菌和乳杆菌组成; 中层为类杆菌等厌氧菌; 表层主要为大肠杆菌、肠球菌等好氧和兼性好氧菌^[5]. 这些菌群正常均衡的存

在, 是机体消化、吸收等生理活动不可缺少的一部分.

2 肠道菌群的检测方法

随着生物学技术的不断发展与进步, 微生物检测的方法越来越多, 检测技术的准确性也随之不断提高, 这也就为人们进一步了解肠道菌群的组成结构、进行菌群分析提供了强有力的技术支持, 对于IBS肠道菌群的分析、诊断与治疗都存在着巨大的临床指导意义.

目前肠道菌群的检测方法颇多, 从临床最常用、最简便的粪便涂片法、检测小肠细菌过增长的甲烷呼气试验和氢呼气试验、再到粪便培养法, 人们已经由粗略判断菌群结构和数量到可以对目标菌群进行针对性的培养(如双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌等), 然而肠道内大部分细菌是不能通过培养的方式而被检测出来的, 并且培养的方法敏感性也较差, 因此这些方法已无法满足对IBS患者肠道菌群准确性分析的较高科研要求.

随着人们对分子学、基因学的不断探索与研究, 荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)、16S rRNA探针、多重PCR、实时荧光定量PCR技术、变性梯度凝胶电泳技术(denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE)以及基因芯片技术逐渐被应用于IBS患者肠道微生物多样性以及菌群结构动态变化的研究, 尤其是对于不可培养的微生物的分析. 但是这些对微生物鉴定的检测手段或因某些微生物细胞膜通透性较差而无法进行荧光染色、或因操作复杂易污染、基因片段特异性及稳定性差、且在很大程度上依赖于微生物基因序列数据库等原因在大范围的应用检测推广中受到限制^[6].

近年来高通量测序技术(high-throughput sequencing)逐渐进入人们的视野, 作为一种新的菌群检测方式正日益受到人们的重视. 他是将从样本中提取出的DNA作为模板, 进行PCR的扩增, 将纯化后的扩增产物采用高通量测序仪进行测序, 将测序结果进行生物信息学分析, 包括菌群多样性分析、菌群分类学分析、菌群群落结构分析等. 陈娜等^[7]应用高通量测序技术分析早产儿出生后肠道菌群情况, 共检测到18个菌门, 共检测到172个菌科, 其中63科在7份样本是共有的, 而相

对丰度>1%的菌科共检测到10个。同样用高通量测序技术对2例患者进行胃黏膜分析: 患者A胃黏膜菌群主要由58个属的细菌构成, 患者B胃黏膜菌群构成与患者A相似, 由64个属的细菌构成, 归属于19个菌门^[8]。可见高通量测序技术可以更能深入、具体、准确的了解人体肠道微生物的种类和多样性, 为探究疾病的发病机制及治疗提供了技术支持和理论依据。

3 IBS患者肠道菌群情况

IBS患者肠道菌群较之健康人肠道菌群无论是在种类还是数量上均存在着明显的差异。

3.1 胃、十二指肠和空回肠 Zhang等^[9]应用FISH技术对儿童胃黏膜组织进行检验得出 *H. pylori* 可能在IBS的发病机制中起着重要的作用。由于近端小肠蠕动较强, 因而增加了菌群定植的难度, 当出现消化系功能性疾病时, 则会引起不同程度的小肠细菌过增长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)。目前, 国内常采用的是经内镜插管或小肠导管抽取小肠液, 当细菌总数超过 $10^5/\text{mL}$ 时, 即可诊断SIBO。Kerckhoff等^[10]应用PCR-DGGE技术分析IBS患者十二指肠黏膜刷片提示所含铜绿假单胞菌数量显著升高。近年来, 实验通过乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)证实IBS患者存在着SIBO, 而后者又可能引起腹胀、腹泻等腹部不适症状的发生。Majewski等^[11]通过葡萄糖氢呼气试验再次印证了相同的结果。

3.2 结肠 不同分型的IBS患者结肠菌群同样存在着种类与数量的紊乱: 腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者粪便中肠杆菌明显增加, 双歧杆菌及乳杆菌明显减少, 肠道定植抗力B/E值(粪便中双歧杆菌与肠杆菌的数量比值) <1 , 这就提示肠道定植抗力降低; 用基因芯片的方法分析得出便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)大鼠模型的结直肠内细菌种类增加, 硬壁菌门细菌与拟杆菌属之比明显改变, 拟杆菌属也明显增加^[12]; 而混合型肠易激综合征(mixed irritable bowel syndrome, IBS-M)患者粪便中肠杆菌显著增加, 乳杆菌明显减少, 肠道定植抗力也是降低的^[13]。Carroll等^[14]对腹泻型IBS

患者和健康对照者的远端结肠黏膜细菌进行对比, 结果发现IBS-D患者结肠黏膜上皮的需氧菌数量显著减少。

4 肠道菌群失调导致IBS发病的可能机制

4.1 发酵食物产生气体 正常饮食情况下, 在小肠内未被完全消化吸收的淀粉、纤维素等会在结肠内进行发酵, 如碳水化合物在菌群的作用下可在肠道内产生氢气和二氧化碳^[15]。然而在IBS患者中小肠的吸收能力是减弱的, 从而使得肠道内代谢所产生的气体无法被充分吸收。在IBS患者与健康人腹部平片的对照研究中, IBS患者肠内气体明显增多^[16]。在相同且标准的饮食条件下, IBS患者较正常人的排气总量要高, 这也提示了结肠菌群产气的活跃。现在学者们普遍认为, 一部分的IBS患者的腹胀症状同肠道菌群异常发酵存在相关性, 而便秘与产生的甲烷增多有关^[17,18]。

4.2 破坏黏膜屏障功能 肠道有着吸收水分和营养物质等供给人体正常生理活动所需的功能。免疫球蛋白IgA、肠道菌群、胃肠分泌的溶菌酶和黏液以肠上皮细胞为中心结构组成了肠道主要的黏膜屏障^[19]。黏膜屏障将机体内环境与肠腔分隔, 选择性的调节着水、离子及营养物质的平衡, 防御外源性抗原的入侵, 防止肠道菌群的易位。然而肠致病性大肠杆菌可抑制肠上皮细胞的紧密连接蛋白ZO-2的表达, 破坏肠上皮组织^[20]。有实验证实肠道菌群的失调可以减慢肠道黏膜上皮的增生、增加肠道黏膜通透性、减少肠道黏膜黏液层的形成, 并抑制抗菌蛋白的表达从而破坏肠道黏膜的屏障功能^[21,22]。同时肠内发酵后的硫化氢等物质对上皮细胞具有直接毒性作用, IBS患者中弯曲杆菌感染同样可使肠道黏膜通透性增加^[23], 这些就使得正常黏膜上皮组织和黏膜屏障功能遭到破坏, 且愈合缓慢。

4.3 激活免疫炎症反应 细菌在肠道内与胆盐形成结合物可刺激结肠黏液的分泌引起腹泻, 之后游离的胆汁酸可引起黏膜的炎症反应, 并促进炎性细胞因子的释放。现已有实验证实SIBO与促炎细胞因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)水平升高存在相关性^[24,25], 而IL-8对特异性和非特异性的免疫细胞均具有强烈的趋化作用。在感染后的IBS患者外周血中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、

□相关报道
IBS患者肠道菌群失调已经引起许多中外专家学者的重视。很多研究通过从粪便涂片到高通量测序技术等不同检测技术对IBS患者的黏膜及粪便菌群进行定性和定量分析, 并结合基础研究, 探讨菌群紊乱在IBS发病机制中的作用。

创新盘点

本文综述IBS患者肠道黏膜菌群与粪便菌群的变化情况、多种先进的菌群检测技术, 重点归纳肠道菌群失调参与IBS发病的机制、针对菌群失调治疗IBS的常用方案及疗效对比。

IL-1、IL-6等细胞因子的水平升高, 在肠黏膜中可见CD3、CD25细胞和淋巴细胞^[26,27]。低水平的炎症反应和结肠神经周围肥大细胞的激活与腹痛的发作密切相关。与此同时, 黏膜活检肥大细胞及中性粒细胞的浸润^[28]、促炎产物的增多、抑炎物质的减少均参与了IBS的发生。

4.4 改变胃肠动力功能 肠道细菌刺激机体产生细胞趋化性肽N-甲酰-L-甲硫氨酰-L-亮氨酰-L-苯丙氨酸(N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine, fMLP)三肽等可以刺激肠道神经系统和传入神经, 影响胃肠动力, 同样细菌细胞壁的内毒素脂多糖也可以影响肠道的能动性^[29]。碳水化合物和糖蛋白通过细菌发酵产生的代谢产物短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA), 如乙酸盐、丙酸盐、丁酸等增加了结肠的运动, 随着SCFAs浓度的增加, 结肠头部的收缩和结肠尾部的舒张幅度不断增加^[30]。SCFAs也使回肠释放多肽YY、神经降压肽及胰高血糖素样肽-1引起近端小肠动力的减弱^[31]。Cuoco等^[32]通过口-盲肠传递时间(orocecal transit time, OCTT)试验同样证实了SIBO患者的小肠运动较健康人是减慢的。可见, 若改变肠道菌群可能导致胃肠动力的改变。

4.5 增加内脏高敏感性 肠道菌群的平衡有利于维持正常的内脏感觉。动物实验证实, 失调的肠道菌群可引起乳酸杆菌NCC2461的分泌产物减少, 使得小鼠内脏敏感性增加^[33]。乳酸杆菌可以使异常的内脏高敏感通过核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路进行调节并使之恢复至正常状态, 这条通路是通过诱导MOR1受体和CB2受体来实现的^[34]。感染后继发IBS大鼠外周胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)显著升高, 而CCK可以增加结肠黏膜机械感受器的敏感性, 降低IBS患者的内脏痛觉感受器的阈值或拮抗内源性鸦片样物质的镇痛作用, 使得患者出现腹痛症状^[35]。

4.6 引起“脑-肠-菌”轴失调 近年来发现“脑-肠-菌”轴(brain-gut-enteric microbiota axis, BGMA)在IBS的发病机制中存在一定影响作用。胃肠道在中枢神经系统(central nervous system, CNS)、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)3个层次的神经营控作

用下分泌胃肠激素及细胞因子等改变肠道环境, 使得肠道中菌群组成和功能发生改变。同样, 肠道菌群的改变也通过多种方式直接或间接的影响神经系统和肠功能的改变^[36]。肠道菌群不但可以合成影响中枢神经系统功能与应激反应发生的Putrescine、Spermidine等物质^[37], 而且也可以通过影响NO、CO等信号分子的合成来调控神经和中枢神经系统。特定的病原体可以干扰脑功能和行为: 如结核杆菌感染后可引起轻度的焦虑和抑郁^[38], *H. pylori*感染也可引起焦虑行为的增多^[39], 而厌氧菌合成的短链脂肪酸可促进大脑皮层脑源性神经营养因子的合成增强来诱导抗抑郁、焦虑等效应。同时肠道菌群可直接与神经系统进行交互作用。Bravo等^[40]发现神经系统与肠道菌群之间可以通过肠固有层嗜铬细胞在疼痛、免疫应答及情绪稳定调控方面发挥重要作用。

5 调节肠道菌群对IBS的影响

5.1 使用益生菌治疗IBS 益生菌是一类对宿主有益的活性微生物。目前常用的益生菌主要是乳酸杆菌类和双歧杆菌类。适当的补充外源性益生菌可以改善紊乱的肠道菌群, 达到缓解IBS症状的目的。益生菌不但可以通过竞争性生长来抑制有害菌, 而且还可以改善肠黏膜屏障功能, 并调节肠道免疫功能和内脏高敏感。Mukai等^[41]发现罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*, *L. reuteri*)通过与*H. pylori*竞争上皮细胞表面相同的糖基位点, 使得*H. pylori*失去黏附位点而被排出体外。Niedzielin等^[42]及Nobaek等^[43]使用乳酸杆菌治疗组较安慰剂对照组IBS症状尤其是腹痛、腹胀症状均明显缓解。在IBS小鼠模型中, 婴儿双歧杆菌可以抑制肠黏膜肥大细胞上CRF-R1的表达, 继而抑制肥大细胞的激活及其免疫因子的释放, 从而降低了结肠黏膜PAR-2的表达, 这就可以减轻肠黏膜屏障功能障碍^[44]。大量的研究证实, 益生菌在治疗IBS的效果不容小觑。郑秀丽等^[45]实验得出奥曲溴铵联合益生菌治疗SIBO转阴率高达73.7%, 较奥曲溴铵单独治疗症状积分和OCTT均有明显下降。Zeng等^[46]研究发现, 64.3%的IBS-D患者在口服4 wk益生菌后肠道黏膜通透性得到了明显的改善。同时双歧三联活菌可显著降低血浆中DAO活性(DAO是肠黏膜上层绒

毛细胞胞质中具有高度活性的细胞内酶)和D-乳酸浓度,降低肠黏膜的通透性,基于这些理论,为益生菌显著减轻IBS患者腹痛及胃肠胀气等IBS症状提供了理论支持^[47]。

5.2 使用抗生素治疗IBS 抗生素可以抑制细菌生长或杀死细菌,是治疗菌群失调的又一利器。在以往的IBS治疗中,首先应用的抗生素为新霉素,实验证实,新霉素治疗组(43%)与安慰剂对照组(23%)比较,可以显著的改善IBS症状^[48]。新霉素同时还可以使IBS氢呼气试验阳性者在治疗后转为阴性,但根除率较低^[49],由于有着不良反应且存在临床耐药性等因素,使得新霉素在临床的广泛应用受到了限制。

近年来,又一抗生素利福昔明治疗IBS的良好疗效逐渐被人们所重视,利福昔明是利福霉素的衍生物,与利福霉素具有同样广泛的抗菌谱,是一种具有高效抑制肠道内细菌生长且安全性好的非肠道吸收抗生素,已被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗旅行者腹泻和肝性脑病,并在一些国家已被批准用于治疗IBS^[50]。Scarpellini等^[51]对LHBT阳性率为66%的一组IBS患病儿童进行了疗程为1 wk的利福昔明治疗,治疗剂量为600 mg/d,在治疗过程中依从性良好且无任何相关不良反应发生。一项实验中有150例IBS患者,其中LHBT的阳性率为71%,经利福昔明治疗后胃肠胀气、腹泻及腹痛症状有明显的改善,并且症状缓解情况可以延长至停药后3 mo^[52]。Low等^[53]研究发现,应用利福昔明、新霉素和二者联合治疗LHBT阳性的IBS患者,临床有效率分别为56%、67%、85%,且LHBT转阴率为33%、28%、87%。利福昔明对结肠菌群也有着一定的调节功能。王巧民等^[54]给予IBS-D患者利福昔明400 mg, bid的10 d治疗,在治疗前和治疗后2 wk采用光冈法对肠道菌群进行分析得出:粪便中肠杆菌明显减少($t = 3.447, P < 0.05$),乳杆菌明显增加($t = -3.182, P < 0.05$),肠道定植抗力B/E值明显上升($t = -3.16, P < 0.05$),而双歧杆菌又呈增加的趋势,与此同时IBS-D的相关症状得到了显著的改善,并持续到停药后4 wk。但Lauritano等^[55]对80例IBS合并SIBO的患者进行利福昔明治疗时,部分患者出现了SIBO的复发。由此可见,IBS与细菌过度增长存在相关性,利福昔明可以通过调节小

肠和结肠菌群紊乱来治疗IBS,而利福昔明和新霉素联合的疗法较单独用药效果更佳,但有一点要强调的是,面对停药后复发的情况,仍需进一步研究。

6 结论

肠道菌群失调是IBS发病机制中的重要环节,因此纠正菌群紊乱、调节各种菌属恢复正常平衡状态对预防及治疗IBS均有重要意义。然而目前对于IBS患者肠道菌群的研究多集中在肠腔内菌群(即粪便菌群)为主,对肠黏膜菌群分析尚少。随着分子生物学技术的不断创新发展,黏膜菌群在IBS发病机制中的作用的研究将不断深入。此外,在治疗方面,对不同程度、不同菌种紊乱的IBS患者应用益生菌或是抗生素治疗的有效个体化方案,仍有待进一步研究。

7 参考文献

- 1 Basseri RJ, Weitsman S, Barlow GM, Pimentel M. Antibiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2011; 7: 455-493 [PMID: 22298980]
- 2 Quigley EM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 717-723 [PMID: 16807154]
- 3 Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2456-2469 [PMID: 24627583]
- 4 Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979-1988 [PMID: 19457422]
- 5 华梦婷, 史维. 肠易激综合征与肠道微生态关系的研究进展. *西部医学* 2014; 26: 394-396, F0003
- 6 朱义芳, 赵聪, 孙晓滨, 郭元彪. 肠道菌群检测方法学评价及其在肠易激综合征中的应用. *国际消化病杂志* 2011; 31: 78-91
- 7 陈娜, 杨毅, 张澜, 方剑火, 郎继东, 曹云, 田埂. Illumina高通量测序技术分析早产儿出生后肠道菌群变化的初步研究. *中国循证儿科杂志* 2014; 9: 359-364
- 8 王莉莉, 董开芯, 周建华, 于新娟, 贾盛佼, 董全江. 正常胃黏膜菌群特征分析2例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1250-1255
- 9 Zhang L, Day A, McKenzie G, Mitchell H. Nongastric Helicobacter species detected in the intestinal tract of children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2276-2279 [PMID: 16757639]
- 10 Kerckhoffs AP, Ben-Amor K, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Akkermans LM. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of *Pseudomonas aeruginosa* in irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 2011; 60: 236-245 [PMID: 20947663 DOI: 10.1099/jmm.0.022848-0]

应用要点

通过本文可全面了解IBS患者肠道菌群紊乱状况和目前最新菌群检测技术,为肠道菌群失调与该病发病机制的进一步研究提供理论支持,为制定IBS患者菌群失调治疗的个体化方案提供依据。

■名词解释

“脑-肠-菌”轴: 基本构成是中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统、相关内分泌和免疫系统、肠道菌群。各部分相互作用, 通过神经-免疫-内分泌网络调控构成复杂的反馈性网络, 整合与协同胃肠道生理功能与病理过程。

- 11 Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci* 2007; 52: 139-142 [PMID: 18217406]
- 12 Nelson TA, Holmes S, Alekseyenko AV, Shenoy M, Desantis T, Wu CH, Andersen GL, Winston J, Sonnenburg J, Pasricha PJ, Spormann A. PhyloChip microarray analysis reveals altered gastrointestinal microbial communities in a rat model of colonic hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 169-177, e41-42 [PMID: 21129126]
- 13 胡巧义, 王巧民, 姜彬言, 王海浪, 宋继中, 叶飞. 肠易激综合征患者肠道菌群的变化及意义. *安徽医科大学学报* 2012; 47: 86-89
- 14 Carroll IM, Chang YH, Park J, Sartor RB, Ringel Y. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Pathog* 2010; 2: 19 [PMID: 21143915 DOI: 10.1186/1757-4749-2-19]
- 15 Suarez F, Furne J, Springfield J, Levitt M. Insights into human colonic physiology obtained from the study of flatus composition. *Am J Physiol* 1997; 272: G1028-G1033 [PMID: 9176210]
- 16 Iovino P, Bucci C, Tremolattera F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastrointestinal disorders: where are we and where are we going? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14407-14419 [PMID: 25339827 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14407]
- 17 Chatterjee S, Park S, Low K, Kong Y, Pimentel M. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 837-841 [PMID: 17397408]
- 18 Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-G1095 [PMID: 16293652]
- 19 Martínez-Augustín O, Rivero-Gutiérrez B, Mascaraque C, Sánchez de Medina F. Food derived bioactive peptides and intestinal barrier function. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 22857-22873 [PMID: 25501338 DOI: 10.3390/ijms151222857]
- 20 Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC ζ redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol* 2007; 9: 804-816 [PMID: 17087734]
- 21 Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol* 2007; 19: 59-69 [PMID: 17118672]
- 22 Kandori H, Hirayama K, Takeda M, Doi K. Histochemical, lectin-histochemical and morphometrical characteristics of intestinal goblet cells of germfree and conventional mice. *Exp Anim* 1996; 45: 155-160 [PMID: 8726140]
- 23 Swan C, Duroudier NP, Campbell E, Zaitoun A, Hastings M, Dukes GE, Cox J, Kelly FM, Wilde J, Lennon MG, Neal KR, Whorwell PJ, Hall IP, Spiller RC. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNF α . *Gut* 2013; 62: 985-994 [PMID: 22684480 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301213]
- 24 Shindo K, Machida M, Koide K, Fukumura M, Yamazaki R. Deconjugation ability of bacteria isolated from the jejunal fluid of patients with progressive systemic sclerosis and its gastric pH. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1643-1650 [PMID: 9840121]
- 25 Wanitschke R, Ammon HV. Effects of dihydroxy bile acids and hydroxy fatty acids on the absorption of oleic acid in the human jejunum. *J Clin Invest* 1978; 61: 178-186 [PMID: 338629]
- 26 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]
- 27 Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 258-268 [PMID: 22837873 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.3.258]
- 28 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]
- 29 Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, Corinaldesi R. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2560-2568 [PMID: 16279914 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x]
- 30 Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G429-G437 [PMID: 16973914]
- 31 Dumoulin V, Moro F, Barcelo A, Dakka T, Cuber JC. Peptide YY, glucagon-like peptide-1, and neurotensin responses to luminal factors in the isolated vascularly perfused rat ileum. *Endocrinology* 1998; 139: 3780-3786 [PMID: 9724030]
- 32 Cuoco L, Montalto M, Jorizzo RA, Santarelli L, Arancio F, Cammarota G, Gasbarrini G. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth and oro-cecal transit in diabetics. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1582-1586 [PMID: 12397741]
- 33 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 DOI: 10.1136/gut.2005.066100]
- 34 Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamailard M, Ouwehand A, Leyer G, Carcano D, Colombel JF, Ardidi D, Desreumaux P.

- Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-37 [PMID: 17159985 DOI: 10.1038/nm1521]
- 35 袁海鹏, 李福康. 大鼠急性肠道感染后内脏敏感性及血浆胃肠激素变化的研究. *泰山医学院学报* 2009; 30: 905-907
 - 36 安荣, 丁维俊, 韩佩玉. “脑-肠-菌”轴在肠易激综合征发病中的作用. *海南医学* 2014; 25: 2569-2572
 - 37 Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]
 - 38 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179-1188 [PMID: 20696216 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005]
 - 39 Gonzalez A, Stombaugh J, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Gordon JL, Knight R. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 55-62 [PMID: 21485746]
 - 40 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
 - 41 Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 32: 105-110 [PMID: 11821231]
 - 42 Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143-1147 [PMID: 11711768]
 - 43 Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1231-1238 [PMID: 10811333]
 - 44 刘思濛, 于泳, 黄煌, 丁一芮, 白利梅, 李付广, 郑鹏远. 益生菌对肠易激综合征小鼠肠道黏膜CRF-R1表达及肠道屏障功能的影响. *中国微生态学杂志* 2014; 26: 993-1001
 - 45 郑秀丽, 符雪松, 王玉刚, 张艳华, 赵侠, 李红寅. 奥替溴铵联合益生菌治疗腹泻型肠易激综合征疗效. *临床荟萃* 2014; 29: 1168-1170
 - 46 Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 994-1002 [PMID: 18671775 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03818.x]
 - 47 孙莹杰, 曹惠娟, 张铁铮, 陈卫民. 益生菌对体外循环后大鼠肠黏膜通透性和细菌易位的影响. *沈阳部队医药* 2010; 23: 224-227
 - 48 Parodi A, Dulbecco P, Savarino E, Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Isola L, De Conca S, Marabotto E, Savarino V. Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 962-966 [PMID: 19525858 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a099a5]
 - 49 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]
 - 50 Trinkley KE, Nahata MC. Medication management of irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014; 89: 253-267 [PMID: 24992947 DOI: 10.1159/000362405]
 - 51 Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A, Ojetti V, Gigante G, Fundaro C, Gasbarrini A. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1314-1320 [PMID: 23740443]
 - 52 Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1084-1093 [PMID: 23066911 DOI: 10.1111/apt.12087]
 - 53 Low K, Hwang L, Hua J, Zhu A, Morales W, Pimentel M. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 547-550 [PMID: 19996983 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c90]
 - 54 王巧民, 胡乐义. 利福昔明治疗腹泻型肠易激综合征在肠道菌群变化及疗效观察. *中华消化杂志* 2012; 32: 482-484
 - 55 Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sottili S, Vitale G, Cesario V, Serricchio M, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2031-2035 [PMID: 18802998]

□ 同行评价
本文有一定的学术价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

