

## 基于肥大细胞论肠易激综合征的研究进展

卢小芳, 张声生

卢小芳, 张声生, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心 北京市 100010  
卢小芳, 在读博士, 主要从事中西医结合治疗消化病的临床与实验研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81473644

北京市医院管理局重点医学专业发展计划基金资助项目, No. ZYLX201411

作者贡献分布: 本文综述由卢小芳完成; 张声生审校。

通讯作者: 张声生, 教授, 主任医师, 100010, 北京市东城区美术馆后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心。zss2000@sohu.com

电话: 010-52176634 传真: 010-52176720

收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-03-04

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-05-18

### Role of mast cells in irritable bowel syndrome

Xiao-Fang Lu, Sheng-Sheng Zhang

Xiao-Fang Lu, Sheng-Sheng Zhang, Center of Digestive Disease, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473644; the Clinical Medicine Development Project of Beijing Municipal Administration of Hospitals, No. ZYLX201411

Correspondence to: Sheng-Sheng Zhang, Professor, Chief Physician, Center of Digestive Disease, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 23 Art Gallery Back Street, Dongcheng District, Beijing 100010, China. zss2000@sohu.com

Received: 2014-12-15 Revised: 2015-03-04

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-05-18

### Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder characterized by high prevalence and recurrence rates, which contribute to the patient's poor quality of life and an economic burden to the society and family for substantial costs. Multiple factors

(e.g., stress, infection, and food allergy) can induce IBS *via* the neuro-endocrine-immune system. Abdominal pain, a hallmark symptom of IBS, correlates with visceral hypersensitivity. In recent years, the immune-associated mechanism for IBS has received more and more attention. Mast cells (MCs) are important immune cells in the intestine. The changes in the number, degranulation and interaction of MCs with the nerve play an important role in the development of IBS. This paper reviews the association between mast cells and the onset of IBS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Mast cells; Degranulation; Sensory neuron

Lu XF, Zhang SS. Role of mast cells in irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2239-2244 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2239.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2239>

### 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠疾病,其发病率、复发率高,严重影响患者的生活质量,对社会医疗资源和家庭经济造成极大负担。多数学者认为压力、感染、食物过敏等可通过神经-免疫-内分泌系统介导IBS的发生,并一直将其作为功能性疾病加以研究。腹痛为IBS典型表现,与内脏高敏密切相关。近些年随着IBS“低度炎症状态”的提出,IBS发生的相关免疫机制成为研究热点。肥大细胞(mast cell, MC)为肠道重要的免疫细胞,其数目的

### ■背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠疾病,目前普遍认为肠道动力、分泌及感觉的异常为其病理基础,压力、感染、食物过敏、菌群失调为其主要致病因素,且多与脑肠轴调节异常、肠道局部神经-免疫-内分泌系统紊乱等调节机制有关。

### ■同行评议者

潘秀珍,教授,主任医师,福建省立医院消化科;杜群,研究员,广州中医药大学脾胃研究所;王小众,教授,福建医科大学附属协和医院消化内科;程斌,教授,华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科;唐文富,教授,主任医师,四川大学华西医院中西医结合科

## ■ 研究前沿

虽然肥大细胞在介导IBS致病中发挥着重要作用, 且相关研究不断深入, 但肥大细胞稳定剂、肥大细胞-感觉神经通路中关键受体抑制剂如CRF1, PAR-2, H1受体抑制剂能否针对IBS发挥稳定的临床疗效, 尚需进一步研究。

改变, 活化脱颗粒效应以及与感觉神经的相互作用在IBS的发生中起着重要作用。本文将主要就MC与IBS发病的关系作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肠易激综合征; 肥大细胞; 脱颗粒; 感觉神经

**核心提示:** 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) “低度炎症状态” 日益受到重视, 其发生的相关免疫机制成为研究热点。肥大细胞(mast cell)作为肠道免疫中的“明星细胞”, 其数目的改变、活化脱颗粒效应以及与感觉神经的相互关系在IBS发病中起着重要作用。

卢小芳, 张声生. 基于肥大细胞论肠易激综合征的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2239-2244 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2239.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2239>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的胃肠疾病, 以腹部疼痛不适, 排便习惯或大便性状的改变为主要特征的一组症候群<sup>[1]</sup>。目前因缺乏解剖学及组织学的病理依据, IBS诊断与分型主要依据其临床症状, 分为腹泻型(IBS with diarrhea, IBS-D)、便秘型(IBS with constipation, IBS-C)、混合型(mixed IBS, IBS-M)三型。因其症状表现的多样性, IBS患者临床的分型诊断面临巨大挑战, 治疗效果并不满意, 至今其发病机制尚不明确。目前认为肠道动力及内脏敏感性的异常为IBS病理基础, 多与脑肠轴调节异常、肠道菌群失调等因素有关<sup>[2,3]</sup>。随着研究<sup>[4-6]</sup>的不断深入发现IBS患者多有肠黏膜免疫细胞[如树突细胞、巨噬细胞、肥大细胞(mast cell, MC)]的增多以及一些炎症因子表达的增高, 肠道呈低度炎症表现, 提示IBS的发病与肠道免疫应答和炎症反应有关, 且MC作为重要的免疫细胞, 参与了IBS的发生。

## 1 IBS中MC的改变

MC是一类重要的天然免疫细胞, 一直被认为在哮喘等过敏性疾病中发挥关键性作用<sup>[7]</sup>。近些年发现其在IBS患者肠道局部的免疫中也占重要地位<sup>[8-10]</sup>, 早在1993年Weston等<sup>[11]</sup>发现IBS患者回肠末端黏膜MC数量明显增加, 并提出可能与患者内脏高敏感相关。后大量实验进

一步证实了IBS患者肠黏膜MC数量的改变, 但结果不尽一致(表1)<sup>[8,12-16]</sup>, 提示在不同肠道部位IBS-MC的表达存在差异。另外实验中MC数量变化的差异也可能与IBS受试者的分型、症状的不均衡性(如疼痛的频次和严重程度、伴发症状不同)有关。Lee等<sup>[17]</sup>研究发现MC在感染后IBS(post infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)和非感染后IBS-D(non-post infectious irritable bowel syndrome with diarrhea, non-PI IBS-D)中较对照组明显增加, 而在non-PI IBS-C/M中与对照组相比无差异。Vivinus-Nébot等<sup>[18]</sup>对34例有过敏史存在的IBS患者研究发现, 有过敏史存在的IBS患者MC数量、胰蛋白酶量均高于无过敏因素的患者, 且有过敏史患者更倾向于IBS-D和IBS-M的症状。除此之外, Cremon等<sup>[19]</sup>通过对包括IBS-D和IBS-C在内的48例患者的研究中发现, IBS患者结肠黏膜的MC数量增多, 并且女性患者比男性患者增加更明显, 提示MC数量表达与受试者性别构成比例也存在一定关系。影响MC数量的诸多相关因素, 对今后实验设计提出更高的要求, 同时大样本、随机、双盲、对照的临床研究也亟待开展以进一步研究。

虽大多认为IBS患者中MC数目的改变是IBS肠道低度炎症反应的标志, 但Braak等<sup>[12]</sup>发现MC数目的改变与疼痛、感觉阈值及症状评分并无明显相关性, 提示MC介导的肠道高敏可能不单单与其数量变化有关。Li等<sup>[20]</sup>和Barbara等<sup>[21]</sup>的研究发现, IBS患者肠黏膜中活化的脱颗粒MC增加, 且脱颗粒MC多沿神经元周围分布, 其释放的胰蛋白酶和组胺等物质增加, 可兴奋疼痛神经元, 提出脱颗粒MC数量与IBS直肠高敏感和症状严重程度相关。Di Nardo等<sup>[22]</sup>在儿童IBS患者的研究中也得到了相似的结论, 发现回肠和右结肠邻近神经纤维的MC数目增加, 且与疼痛频次有关, 每周疼痛>3次的患者比疼痛次数少的患者数目明显增加。提示MC活化脱颗粒及沿感觉神经元的增加或重新分布可能为导致IBS肠道动力、感觉异常的关键。

## 2 MC的活化

MC活化可受到多种因素影响, 包括压力, 细菌、病毒或寄生虫感染, 食物过敏等均可导致MC活化脱颗粒, 促进胰蛋白酶、组胺、5-羟色胺等活性物质的释放, 并作用于感觉神经介

## ■ 相关报道

Barbara等通过检测IBS患者直肠黏膜中肥大细胞发现, 其中活化脱颗粒肥大细胞数目明显增加, 且脱颗粒肥大细胞多沿神经元周围分布, 其释放的胰蛋白酶和组胺等物质增加, 可兴奋疼痛神经元, 与直肠高敏感和症状严重程度相关。

表 1 肠易激综合征中肥大细胞的表达

参考文献序号	IBS组例数(n)	对照组例数(n)	空肠	回肠	盲肠	结肠	直肠
[8]	83	25	N/A	N/A	N/A	↑	↑
[12]	66	20	N/A	N/A	N/A	↓	N/A
[13]	14	7	N/A	N/A	↑	↔	↔
[14]	60	22	N/A	N/A	N/A	N/A	↓
[15]	49	30	↑	N/A	N/A	N/A	N/A
[16]	49	14	N/A	↑	N/A	↑	N/A

↑: IBS组较对照组升高; ↓: IBS组较对照组降低; ↔: IBS组与对照组相比, 差异无统计学意义; N/A: 未检测。  
IBS: 肠易激综合征。

## 创新盘点

本文通过参考国内外文献, 总结最新研究成果, 以肥大细胞为切入点, 对IBS的发病机制进行阐述, 提示人们对IBS的认识已从“功能性疾病”向“炎症性疾病”转化, 这为IBS病理机制的研究提供了新的切入点, 为IBS的治疗提供了新的契机。

导内脏疼痛反应<sup>[23-26]</sup>。

持续的低压刺激下, 中枢系统和外周组织中均可产生促肾上腺激素释放激素(corticotropin-releasing factor, CRF), CRF与相应受体CRF1/2结合发挥其生物学效应, 其中CRF1受体在压力导致的IBS中发挥着更重要作用<sup>[27]</sup>。有研究<sup>[28,29]</sup>显示MC的激活是CRF发挥作用的关键, 在肠道神经及MC中均有CRF受体的表达。Overman等<sup>[30]</sup>通过对豚鼠回肠的离体研究发现, CRF作用于回肠可激活MC, 并提出其可能通过直接和间接两条信号通路激活MC: (1)CRF直接作用于MC上的CRF受体; (2)CRF作用于肠神经上的CRF受体, 促进P物质(substance P, SP)和降钙素的释放, 反过来激活MC。但究其具体机制还有待进一步研究探讨。

除了受到心理压力的刺激, MC激活与感染关系密切<sup>[31,32]</sup>。早在2001年, Gwee<sup>[33]</sup>发现在胃肠道急性感染恢复后, 许多患者出现IBS相关症状, 提出PI-IBS的概念。并且Kim等<sup>[34]</sup>通过对急性幽门螺杆菌感染后IBS患者的小样本研究发现, PI-IBS的患者结肠镜下虽未见明显结构异常, 但可见5-羟色胺阳性的嗜铬细胞, CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>的淋巴细胞, MC和CD68<sup>+</sup>的巨噬细胞较正常组明显增加, 且CD8<sup>+</sup>的淋巴细胞, MC和CD68<sup>+</sup>的巨噬细胞较non-PI-IBS也明显增加。另外Schmulson等<sup>[35]</sup>发现急性感染后肠道菌群失调, 小肠内细菌过度生长, 代谢产物及产生的内毒素作为抗原激发肠道免疫功能, MC作为肠道免疫系统中的“明星细胞”发挥重要作用, 但感染后肠道菌群失调活化MC的相关机制尚有待研究, 其可能与急性炎症肠黏膜通透性增加, 屏障功能受损, 细菌产物易位等有关。

目前饮食也是导致MC活化的重要因素之

一。在临床中约50%的IBS患者出现饮食后诱发或加重症状的情况<sup>[36]</sup>。近期研究<sup>[37,38]</sup>发现对于某种特定食物过敏所引起的IBS症状的发生或加重与IgE介导的免疫激活相关, 其与MC表面的IgE受体结合, 可引起MC的活化, 发生脱颗粒反应<sup>[39]</sup>。另有研究<sup>[40,41]</sup>发现IgG介导的食物过敏相关的免疫反应与IBS症状相关, 食用非IgG相关的食物可使得腹痛、腹胀等症状明显减轻。但IgG在IBS中介导的免疫反应是否与MC有关, 其是否在MC的活化中发挥重要作用, 尚需进一步探讨。

## 3 MC-感觉神经的相互作用

腹部的疼痛不适是IBS典型的标志之一, 普遍认为肠道内脏敏感性的增高是腹部疼痛的主要病理机制, 其可能与以下三点有关<sup>[42]</sup>: (1)中枢神经系统对肠道传入信息的调节失调; (2)内脏传入通路上脊髓背根神经元的过度兴奋; (3)肠道感觉神经的敏感性增加, 但是至今肠道致敏的机制尚不明确。肠道低度的炎症状态被认为是IBS发生的可能机制, MC作为重要的免疫反应、炎症介导细胞, 其与肠道高敏性的研究也越来越多。Barbara等<sup>[43]</sup>通过电镜观察IBS患者肠道MC和神经的关系发现, 与神经细胞距离<5 μm的MC数量明显增加, 腹痛的频率和严重程度与MC和神经细胞距离上的接近程度呈正相关。但与MC数目, 胰蛋白酶和组胺的含量及MC的脱颗粒并无相关性。提示MC与神经细胞在空间上的“近距离对话”可能是IBS肠神经“过敏”的关键环节, 且两者的“沟通”途径可能是接近神经元的MC脱颗粒, 释放活性物质的结果, 与远离神经元的MC数目, 脱颗粒反应及释放活性物质的含量并无相关性。



## 应用要点

随着人们对IBS中肠道低炎症状态认识的不断深入, 越来越多的新方法开始引入到IBS的治疗中。目前针对IBS, 肥大细胞稳定剂、益生菌、抗生素的治疗均有良好疗效。调节免疫状态, 抑制炎症反应将为治疗IBS开辟新的思路, 提供新的契机。

胰蛋白酶和组胺是MC脱颗粒释放的重要的活性物质。IBS患者中, MC释放的胰蛋白酶和组胺明显增加<sup>[21,44,45]</sup>, 并与传入神经和肠神经元上相应的受体相互作用<sup>[46]</sup>。Cenac等<sup>[47]</sup>应用纯化的人胰蛋白酶作用于小鼠结肠, 小鼠脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的Ca<sup>2+</sup>内流增加。后进一步通过HBSS孵育新鲜的IBS结肠组织取得上清液, 作用于蛋白酶激活受体-2(protease activated receptors-2, PAR-2)敲除小鼠的结肠, 小鼠DRG的Ca<sup>2+</sup>内流及结肠、直肠扩张引起的腹部肌肉的收缩没有发生改变, 提示胰蛋白酶可能通过PAR-2的激活, 增加Ca<sup>2+</sup>的内流刺激感觉神经元产生动作电位, 传递神经信号。组胺也可通过初级传入神经元上的H1和H2受体激活内脏感觉神经, Barbara等<sup>[21]</sup>应用H1受体拮抗剂可明显降低DRG的Ca<sup>2+</sup>内流振幅, 抑制神经元的激活, 且发现阳性反应的DRG中, 高达64%的神经元呈辣椒素敏感性, 与疼痛反射有关。MC释放介质对DRG的异常刺激, 在IBS肠道“过敏”发挥重要作用, 且多与神经激活过程中Ca<sup>2+</sup>内流的增加有关。另外大量的MC分布在黏膜下层, Buhner等<sup>[48]</sup>发现应用IBS结肠黏膜活检组织上清液可引发黏膜下神经元明显刺激波发放, 触发频率和发放刺激波的神经元数量比肌间神经明显增加, 提示在肠道神经中, 黏膜下神经丛在IBS的发生中发挥着更重要作用, 与黏膜下层MC的分布有关。

感觉神经元接受刺激, 可产生大量的神经肽, 反过来又促进MC的活化。其中SP为一种广泛存在于中枢和外周系统中的神经肽, 除刺激胃肠道蠕动外, IBS中SP在参与内脏致敏中也越来越受到关注。一方面SP能将肠道接受刺激产生的感觉信号传递给中枢神经系统; 另一方面SP在激活MC方面也发挥着重要作用<sup>[49,50]</sup>。Wu等<sup>[51]</sup>在电镜下发现MC与SP感觉神经纤维紧密相连, 且与SP表达阳性细胞紧邻的MC较正常组明显增多。Hu等<sup>[52]</sup>研究胃肠安丸对IBS-D大鼠的作用发现, MC表面存在SP特异性受体, 通过抑制SP表达可明显降低MC数目。提示SP可通过作用于MC参与IBS肠道“过敏”过程。

## 4 结论

IBS从“功能性疾病”向“炎症性疾病”的转

化, 为IBS病理机制的研究提供了新的切入点, 为IBS的治疗提供了新的契机。MC-感觉神经通路是对神经-免疫-内分泌系统具体化的阐释, 随着MC介导IBS“肠道过敏”研究的不断深入, MC稳定剂、MC-感觉神经通路中关键受体抑制剂如CRF1、PAR-2、H1受体抑制剂等能否为IBS患者带来新的希望, 需进一步研究。

## 5 参考文献

- Ozgürsoy Uran BN, Vardar R, Karadakovan A, Bor S. The Turkish version of the Rome III criteria for IBS is valid and reliable. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 386-392 [PMID: 25254520 DOI: 10.5152/tjg.2014.4774]
- Bonaz B. Inflammatory bowel diseases: a dysfunction of brain-gut interactions? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 241-259 [PMID: 23867945]
- Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8886-8897 [PMID: 25083061 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8886]
- Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 352-358 [PMID: 24811054 DOI: 10.1097/MOG.000000000000070]
- Rana SV, Sharma S, Sinha SK, Parsad KK, Malik A, Singh K. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 251-256 [PMID: 23923350 DOI: 10.7869/tg.2012.66]
- 庄李磊, 胡团敏, 黄思付, 黄更新. 黄术灌肠液对肠易激综合征患者TNF-α表达的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 144-148
- Erjefält JS. Mast cells in human airways: the culprit? *Eur Respir Rev* 2014; 23: 299-307 [PMID: 25176966 DOI: 10.1183/09059180.00005014]
- Ahn JY, Lee KH, Choi CH, Kim JW, Lee HW, Kim JW, Kim MK, Kwon GY, Han S, Kim SE, Kim SM, Chang SK. Colonic mucosal immune activity in irritable bowel syndrome: comparison with healthy controls and patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1001-1011 [PMID: 24282051 DOI: 10.1007/s10620-013-2930-4]
- 王迎寒, 周淑媛, 王娅杰, 巩仔鹏, 杨庆, 阙晓溪, 阮从潇, 张瑞杰, 朱晓新. 戊己丸不同配伍方对炎症后肠易激综合征模型大鼠结肠运动及5-羟色胺含量的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1226-1233
- 庄莹, 林志辉. 腹泻型肠易激综合征患者食物不耐受、症状指数及回盲部肥大细胞变化的相关性. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 883-887
- Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1590-1595 [PMID: 8359068 DOI: 10.1007/BF01303164]
- Braak B, Klooker TK, Wouters MM, Welting O, van der Loos CM, Stanisor OI, van Diest S, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Mucosal

- immune cell numbers and visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome: is there any relationship? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 715-726 [PMID: 22488080 DOI: 10.1038/ajg.2012.54]
- 13 O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, O'Morain CA. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 449-457 [PMID: 11012945 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2000.00221.x]
- 14 Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213-1221 [PMID: 20650926 DOI: 10.1136/gut.2010.213108]
- 15 Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Guilarte M, de Torres I, Mosquera JL, Fortea M, Sevillano-Aguilera C, Salvo-Romero E, Alonso C, Rodiño-Janeiro BK, Söderholm JD, Azpiroz F, Santos J. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut* 2014 Sep 10. [Epub ahead of print][PMID: 25209656 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306236]
- 16 De Silva AP, Nandasiri SD, Hewavisenthi J, Manamperi A, Ariyasinghe MP, Dassanayake AS, Jewell DP, de Silva HJ. Subclinical mucosal inflammation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) in a tropical setting. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 619-624 [PMID: 22486731 DOI: 10.3109/00365521.2012.666672]
- 17 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 [PMID: 19120860 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05574.x]
- 18 Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonthier N, Marjoux S, Frin-Mathy G, Bernard G, Hébuterne X, Tran A, Theodorou V, Piche T. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 75-81 [PMID: 21931380 DOI: 10.1038/ajg.2011.315]
- 19 Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 392-400 [PMID: 19174797 DOI: 10.1038/ajg.2008.94]
- 20 Li M, Lu B, Chu L, Zhang L, Tao LY. [Effect of tongxie yaofang on intestinal mast cells and cytokine expression of rats with visceral hypersensitivity]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2014; 34: 1130-1134 [PMID: 25335340]
- 21 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 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
- 22 Di Nardo G, Barbara G, Cucchiara S, Cremon C, Shulman RJ, Isoldi S, Zecchi L, Drago L, Oliva S, Saulle R, Barbaro MR, Stronati L. Neuroimmune interactions at different intestinal sites are related to abdominal pain symptoms in children with IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 196-204 [PMID: 24304324 DOI: 10.1111/nmo.12250]
- 23 Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 36-42 [PMID: 22053295 DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36]
- 24 鞠辉, 刘希双, 魏良洲, 刘华, 尹继平. 感染对IBS患者肠黏膜细胞因子表达的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1574-1578
- 25 Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Sim J, Jang KS. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 43-51 [PMID: 24256141 DOI: 10.3109/00365521.2013.857712]
- 26 Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschuere S, Houben E, Salim Rasool S, Tóth J, Holvoet L, Farré R, Van Oudenhove L, Boeckxstaens G, Verbeke K, Tack J. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63: 1293-1299 [PMID: 24153250 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690]
- 27 Taché Y, Martinez V, Million M, Maillot C. Role of corticotropin releasing factor receptor subtype 1 in stress-related functional colonic alterations: implications in irritable bowel syndrome. *Eur J Surg Suppl* 2002; (587): 16-22 [PMID: 16144197]
- 28 Wallon C, Yang PC, Keita AV, Ericson AC, McKay DM, Sherman PM, Perdue MH, Söderholm JD. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut* 2008; 57: 50-58 [PMID: 17525093 DOI: 10.1136/gut.2006.117549]
- 29 Cao J, Papadopoulou N, Kempuraj D, Boucher WS, Sugimoto K, Cetrulo CL, Theoharides TC. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J Immunol* 2005; 174: 7665-7675 [PMID: 15944267 DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.7665]
- 30 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]
- 31 Podlech J, Ebert S, Becker M, Reddehase MJ, Stassen M, Lemmermann NA. Mast cells: innate attractors recruiting protective CD8 T cells to sites of cytomegalovirus infection. *Med Microbiol Immunol* 2015 Feb 4. [Epub ahead of print][PMID: 25648117 DOI: 10.1007/s00430-015-0386-1]
- 32 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery

# 同行评价

本文论述IBS从“功能性疾病”向“炎症性疾病”的转化,重点针对肥大细胞在IBS发病中的机制做了较全面综述,为探讨IBS的病理生理机制提供了新的思路,对同领域研究者有较大帮助,有一定的学术价值。

- as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101 [PMID: 15247174 DOI: 10.1136/gut.2003.021154]
- 33 Gwee KA. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 287-291 [PMID: 11469986 DOI: 10.1007/s11938-001-0053-z]
- 34 Kim HS, Lim JH, Park H, Lee SI. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute Shigella infection--an observation in a small case control study. *Yonsei Med J* 2010; 51: 45-51 [PMID: 20046513 DOI: 10.3349/ymj.2010.51.1.45]
- 35 Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, Peláez-Luna M, Remes-Troche JM, Tamayo JL, Valdovinos MA. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 96-134 [PMID: 24857420 DOI: 10.1016/j.rgm.2014.01.004]
- 36 Cabré E. Irritable bowel syndrome: can nutrient manipulation help? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 581-587 [PMID: 20531176 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b6471]
- 37 Uz E, Türkay C, Aytac S, Bavbek N. Risk factors for irritable bowel syndrome in Turkish population: role of food allergy. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 380-383 [PMID: 17413606 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225589.70706.24]
- 38 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60: 261-277 [PMID: 18729729 DOI: 10.1146/annurev.med.60.042407.205711]
- 39 Smrz D, Cruse G, Beaven MA, Kirshenbaum A, Metcalfe DD, Gilfillan AM. Rictor negatively regulates high-affinity receptors for IgE-induced mast cell degranulation. *J Immunol* 2014; 193: 5924-5932 [PMID: 25378594 DOI: 10.4049/jimmunol.1303495]
- 40 Guo H, Jiang T, Wang J, Chang Y, Guo H, Zhang W. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhoea. *J Int Med Res* 2012; 40: 204-210 [PMID: 22429360 DOI: 10.1177/147323001204000121]
- 41 谭全会, 李兴华. 食物特异性IgG抗体指导的限制性饮食治疗肠易激综合征. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3904-3907
- 42 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i41-i44 [PMID: 12077063 DOI: 10.1136/gut.51.suppl\_1.i41]
- 43 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]
- 44 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
- 45 刘瑞婷, 张瑞星. 5-羟色胺转运蛋白及肥大细胞类胰蛋白酶对肠易激综合征发病的影响. *新医学* 2013; 44: 318-322
- 46 Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 Suppl 1: 95-102 [PMID: 18924448]
- 47 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]
- 48 Buhner S, Li Q, Berger T, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Schemann M. Submucous rather than myenteric neurons are activated by mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 1134-e572 [PMID: 22963673 DOI: 10.1111/nmo.12011]
- 49 王艳杰, 关洪全, 柴纪严, 赵金茹, 刘慧慧, 韩晓伟, 刘旭东, 王德山. 眼针对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠P物质表达的影响. *中华中医药杂志* 2011; 26: 2268-2271
- 50 汪建伟, 叶虹玉, 殷越, 金颖慧, 胥风华, 齐德英, 代巧妹. 痛泻要方对肠易激综合征内脏高敏性大鼠结肠组织肥大细胞活化、P物质表达及相关性的影响. *中华中医药杂志* 2014; 29: 1982-1986
- 51 Wu HG, Jiang B, Zhou EH, Shi Z, Shi DR, Cui YH, Kou ST, Liu HR. Regulatory mechanism of electroacupuncture in irritable bowel syndrome: preventing MC activation and decreasing SP VIP secretion. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1644-1651 [PMID: 17999187 DOI: 10.1007/s10620-007-0062-4]
- 52 Hu R, Tang F. [Effect of Weichang Anwan on NO and 5-HT in blood serum, SP and MC in colon in IBS-D rats]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2009; 34: 3073-3077 [PMID: 20222427]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

