

应激及肠道屏障功能障碍在炎症性肠病中的作用

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚

背景资料

近年来, 中国炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的发病率呈持续上升趋势, 但其确切的病因和发病机制仍然未知。目前已大量研究证实应激与IBD的发生、预后存在相关性, 但尚缺乏足够证据证实应激是通过何种机制导致IBD的发生。

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚, 上海第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433

柏愚, 副教授, 硕士生导师, 主要从事炎症性肠病、消化系统肿瘤、胆胰疾病的基础与临床诊断及内镜诊疗。

基金项目: 第二军医大学优秀青年学者基金资助项目, No. 201301; 2014年上海市青年科技启明星计划(A类)基金资助项目, No. 14QA14044800。

作者贡献分布: 王树玲、赵胜兵及方军对本文贡献相同; 柏愚与王树玲负责课题设计; 赵胜兵、方军、马丹及符宏宇负责文献收集、文献整理; 王树玲、赵胜兵及方军共同完成论文写作; 审校由柏愚及李兆申完成。

通讯作者: 柏愚, 副教授, 200433, 上海杨浦区长海路168号, 上海第二军医大学长海医院消化内科。baiyu1998@hotmail.com
电话: 021-31161344

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-05
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-07-28

Role of stress and intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease

Shu-Ling Wang, Sheng-Bing Zhao, Jun Fang, Dan Ma, Hong-Yu Fu, Zhao-Shen Li, Yu Bai

Shu-Ling Wang, Sheng-Bing Zhao, Jun Fang, Dan Ma, Hong-Yu Fu, Zhao-Shen Li, Yu Bai, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: Outstanding Young Scholars Fund of the Second Military Medical University, No. 201301; and 2014 Shanghai Rising-Star Program (type A), No. 14QA1404800.

Correspondence to: Yu Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. baiyu1998@hotmail.com

同行评议者

李姝, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-05-05

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-07-28

Abstract

Stress, provoked by stressors, can cause a series of physical and psychological reactions and initiate both central and peripheral responses to maintain homeostasis. The causes of inflammatory bowel disease are poorly understood, which may involve complex interactions among environmental, psychological, dietary, immunological and pharmacological factors. This paper reviews the epidemiological and clinical data on how stress may precipitate in the attack, relapse and recurrence of inflammatory bowel disease. A possible biological mechanism is the impaired intestinal barrier including physical barrier, biologic barrier, immunological barrier and chemical barrier. Clinical epidemiological data and many animal studies show that stress may reduce mucous secretion and increase colonic permeability, which are the characteristic changes of inflammatory bowel disease. Understanding the relationship between stress and inflammatory bowel disease can improve the health related quality of life and lower the medical cost.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stress; Intestinal barrier dysfunction; Inflammatory bowel disease; Mechanism

Wang SL, Zhao SB, Fang J, Ma D, Fu HY, Li ZS, Bai Y. Role of stress and intestinal barrier dysfunction in

inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3248-3254 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3248.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3248>

摘要

应激是机体在各种内外环境因素刺激时所出现的生理及心理等全身性非特异性适应反应。肠道是人体重要的消化吸收器官, 同时通过肠黏膜将肠腔与机体内环境相隔, 防止肠腔内的细菌、内毒素等有毒物质进入体内, 发挥重要的屏障功能, 研究表明肠道是应激状态下最易受损的器官。目前, 炎症性肠病的病因和发病机制尚不明确, 研究证实除基因易感性外, 环境因素与其发病率的急剧上升密切相关。众多研究发现应激与炎症性肠病的发生、发展、治疗、复发及预后密切相关, 因此对两者之间关系及发病机制的研究具有十分重要的临床意义。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 应激; 肠道黏膜屏障障碍; 炎症性肠病; 机制

核心提示: 肠道是体内最大的贮菌库和内毒素库, 是应激状态下最早受累的器官。众多研究发现应激主要通过损伤肠道黏膜屏障导致炎症性肠病的发生, 并且两者互为因果, 严重影响健康相关的生活质量。

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚. 应激及肠道屏障功能障碍在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3248-3254 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3248.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3248>

0 引言

肠道不仅仅是一个消化吸收器官, 还是一个具有重要免疫、内分泌和屏障功能的脏器。在严重创伤、感染、烧伤、脑血管意外以及心理亚健康等应激状态下, 胃肠道黏膜易受到攻击和损害, 造成肠道屏障功能障碍, 导致细菌移位以及内毒素血症, 产生一系列肠道功能紊乱。炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是多种病因未明的慢性复发性胃肠道疾病的统称, 目前IBD的发病率呈逐年上升的趋势, 已知基因、环境因素以及肠道内抗原的异常免疫反应在IBD的发病中起到重要作用, 但

其具体的病因和发病机制目前尚不明确。最近有实验发现应激通过损伤肠道黏膜的肠道上皮细胞或细胞间紧密连接, 导致机械屏障损伤、肠道通透性增加、细菌移位并引起内毒素血症、局部或全身炎症反应, 而免疫反应可进一步加重炎症反应, 最终引起IBD。IBD也可导致焦虑、抑郁等情绪的产生, 使患者更容易处于应激状态, 形成恶性循环。因此, 对应激与IBD发病机制、预后的研究有望成为治疗IBD、提高患者生活质量及降低医疗成本的重要方法。

1 应激

应激是机体在各种内外环境因素及社会、心理因素刺激时所出现的生理及心理等全身性非特异性适应反应, 又称为应激反应^[1,2]。机体在应激状态下可导致高度紧张的情绪状态, 主要表现为精神紧张、焦虑、抑郁等, 引起内环境紊乱^[3]。应激源从性质上可以分为以下5类: (1)机械性(如手术、创伤等); (2)物理性(如过冷、过热、电离辐射、运动等); (3)化学性(如酸、碱、毒物等); (4)生物学(如病毒、细菌等); (5)心理性(如悲伤、恐惧等)。研究资料^[4]表明, 各种应激源的刺激对机体活动均有不同程度的影响, 当刺激超过了机体所能适应代偿的程度, 将发生一系列病理生理变化。而肠道是体内最大的贮菌库和内毒素库, 是应激状态下最早受累的器官。

2 肠道屏障功能

肠道屏障是指肠道能防止肠腔内的有害物质(细菌和毒素等)穿过肠道黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和^[5]。正常的肠道屏障功能主要由机械屏障、免疫屏障、生物屏障、化学屏障四个部分组成。

机械屏障主要由肠道黏液层、肠道黏膜上皮细胞、细胞间连接、上皮基底膜、黏膜下固有层等构成, 其中肠道黏膜上皮细胞及细胞间连接是机械屏障的决定因素。细胞间连接包括紧密连接、缝隙连接、黏附连接及桥粒连接等, 其中由紧密连接蛋白构成的紧密连接在控制细胞间渗透作用中最为重要^[6,7]。此外, 机械屏障还包括肠道的运动功能, 研究表明肠道蠕动可通过阻止细菌在局部肠黏膜长时间的滞留而发挥肠道自净作用。

■ 研究前沿

近年来应激与IBD的相关性成为讨论的热点。大量研究证实应激可通过损伤肠道黏膜屏障功能引发IBD并影响其发展、治疗及预后, 但尚缺乏足够证据证实其直接效应关系。另外, 干预机体的应激状态后是否可降低IBD的发生率、复发率及其作用机制更有待进一步深入研究。

■ 相关报道

研究发现处于活动期的IBD患者相对于正常组有应激表现的比例明显升高, 从而加速病情的进展, 严重影响患者生活质量。应激主要通过下丘脑刺激机体的交感及副交感神经系统、损伤机体的免疫炎症反应, 导致肠病屏障功能障碍, 参与IBD的发生。

肠道是人体最大的免疫器官之一, 在阻止细菌入侵方面发挥关键作用。肠道的免疫屏障主要由肠道相关淋巴样组织(gut associated lymphatic tissue, GALT)及肠道黏膜分泌的IgA、IgM、IgE等构成。其中由肠道淋巴细胞产生和分泌的IgA主要以sIgA的形式存在^[8], sIgA通过与抗原结合形成sIgA-抗原复合物后与IgA抗体结合, 将抗原转移到黏膜固有层并递呈给树突状细胞, 引发免疫反应。研究发现其在保持消化道上皮完整性、保证肠道消化功能、维持必须营养方面发挥着重要作用。

肠道是人体最大的细菌库, 肠道菌群数量和分布的相对稳定形成了一个相互作用的微生态系统, 此微生态的平衡则构成肠道的生物屏障, 为能量的吸收、储存提供了重要的环境因素^[9]。由小肠杯状细胞分泌的黏蛋白可保护肠道黏膜, 其缺失将导致炎症性肠道疾病与直肠癌的发生^[10]。肠道屏障功能正常时, 肠腔内的细菌和有毒物质无法穿过肠道黏膜上皮层进入固有层, 相反, 若肠道功能受损, 细胞间渗透性增加, 细菌及内毒素等则进入血液循环从而引发一系列疾病。

肠道的化学屏障主要包括进入肠道的胆汁、肠道分泌的各种消化酶、肠道黏膜分泌的黏多糖、糖蛋白和糖脂等化学物质。其中的黏蛋白是一种高度糖基化的蛋白质, 可有效阻止微生物与上皮层的接触。此外, 其他化学物质还可有效裂解并杀灭细菌, 降低毒素浓度, 同时通过与内毒素的结合减少内毒素的吸收, 从而防止细菌入侵并减少细菌移位。

因此, 肠屏障功能的维持依赖于肠黏膜上皮、肠道内正常菌群、肠道内分泌物、肠道蠕动、肠相关免疫细胞等功能。但研究发现肠道屏障功能可在严重烧伤、休克等应激状态下受到损害并引起一系列病理生理的变化, 是应激状态下最早最易受损的器官^[4]。

3 应激后肠道屏障功能障碍

早在20世纪30年代, 有研究发现消化系统特别是胃肠道功能较易受到应激刺激的双向影响, 即应激既可以对胃肠道起到防御作用, 也可以损害胃肠道的屏障功能。例如中小强度的运动应激对肠道黏膜屏障能起到一定的保护作用^[11], 大强度运动应激则对肠道黏膜屏障起破坏作用。应激引起肠黏膜损伤的因素主要包

含以下几个方面。

3.1 机械屏障受损 在严重外伤、烧伤、休克等应激状态下, 交感神经兴奋, 肠道有效循环血容量减少、组织灌注不足导致肠道黏膜缺血缺氧。肠道缺氧可通过黄嘌呤氧化酶、儿茶酚胺、肠道微小脉管系统及中性粒细胞“呼吸爆炸”等途径产生羟自由基、超氧阳离子等氧代谢产物, 损伤肠道黏膜细胞的核酸、蛋白质等物质, 改变肠道绒毛结构, 最终导致肠道上皮功能障碍甚至细胞死亡^[8], 并进一步使微生物和内毒素渗入肠道黏膜屏障, 激活机体补体系统, 产生C3a、C3b、C3c及C3d等大量降解产物, 引起内脏血流的进一步下降, 形成恶性循环。研究发现, 肠道缺血缺氧可引起细胞酸中毒, 导致组织损伤并且增加细胞外Ca²⁺内流而加重细胞水肿, 引起上皮细胞通透性增加。此外, 肠道在应激状态下可产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素、干扰素、一氧化氮等炎症介质, 损伤肠道黏膜细胞的形态及功能, 破坏细胞间的紧密连接, 并引起肠道毛细血管通透性增加^[12,13], 从而促使微生物及有毒物质通过肠道黏膜上皮细胞到达黏膜下淋巴管、肠系膜淋巴结等部位并进入血液。

3.2 免疫屏障障碍 肠道免疫系统发挥防御作用的同时, 还参与细胞因子和炎症介质的表达及分泌, 调节机体的免疫应答及炎症反应。应激可明显抑制肠道的IgA的分泌, 合成sIgA的浆细胞功能减弱且数量也相应减少, 削弱其抵抗细菌的能力, 导致肠道黏膜结构的破坏。研究发现, 应激状态下常合并营养不良, 使GALT产生Th-2细胞因子减少, 降低CD11b/CD18等黏附分子的表达、巨噬细胞的化学趋化及吞噬功能, 加速肠道黏膜损伤, 同时还可破坏杯状细胞导致黏蛋白减少, 降低肠道的非特异性屏障功能。应激状态下, 细菌数量增加导致肠道内毒素水平明显升高, 造成肠道细胞免疫功能的直接损伤。此外, 内毒素还可激活局部和全身炎症介质级联反应, 产生大量肿瘤坏死因子、干扰素等细胞因子^[14,15], 上调肠道免疫功能, 参与肠道微循环障碍, 造成肠道上皮细胞及辅助细胞的损害^[16], 使其对小分子和大分子物质的通透性增加, 通过松弛的紧密连接进入固有层并与免疫细胞相互作用, 激活免疫炎症反应, 造成屏障功能障碍, 形成

恶性循环。

3.3 生物屏障损害 肠道黏膜面积达300-400 m², 寄居细菌达10¹³-10¹⁴, 其中以专性厌氧菌为主, 构成人体最大的细菌库。Wilmore^[17]研究发现肠道是疾病状态下一个大的病原储存库, 是应激反应中重要的靶器官。应激状态下肠道黏膜屏障、免疫屏障受损, 机体胆汁分泌减少, 肝肠循环紊乱, 导致胃肠蠕动减慢、肠道黏膜供氧不足, 使其代谢率降低, 最终导致肠内细菌移位、菌群失衡^[18], 肠道常驻及暂住菌群产生大量致病物质, 引起肠道屏障损伤及炎症反应^[19]。应激还可明显抑制肠道分泌IgA的功能, 合成sIgA的浆细胞数量相应减少, 杀菌能力减弱, 导致革兰阴性细菌过度繁殖, 导致肠道细菌数量增多。此外, 严重外伤、烧伤等应激状态下大剂量广谱抗生素的应用, 也可致使肠道菌群失调。病原微生物通过与肠道表面分子结合改变紧密连接蛋白的表达致使肠道屏障损伤, 其也可通过产生内毒素及蛋白酶等物质造成生物屏障受损。

3.4 化学屏障受损 严重创伤、感染等应激使患者处于禁食状态或者需行胃肠减压, 肠道因缺乏食物及激素的刺激, 黏膜修复更新能力减弱, 同时胃酸、胆汁、胰液、溶菌酶等分泌减少, 导致肠道化学杀菌能力减弱; 此外, 临床工作中为预防应激性溃疡早期应用的胃酸抑制剂, H₂受体阻断剂、质子泵抑制剂等, 降低了胃液等消化液的pH值, 使其抗菌能力减弱。

3.5 其他机制 应激状态可降低肠摄取、利用氧的能力, 减少肠上皮细胞能量供给。另外, 谷氨酰胺作为肠上皮细胞的主要能量来源, 创伤后其摄取、利用及其主要的水解酶活性均明显下降, 影响肠黏膜修复。应激状态导致肠道黏膜组织缺血、缺氧, 而动物及临床实验表明恢复血液再灌注后其损伤反而加重, 这种现象被称为缺血再灌注损伤。应激状态下机体产生的反应性氧中间产物对免疫炎症细胞形成预激作用, 造成心脏、肾脏、肺脏及肝脏的损伤, 形成二次打击。

4 应激导致IBD

IBD是多种病因未明的慢性复发性胃肠道疾病的统称, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。Molodecky等^[20]研究发现, IBD的发病率呈

逐年上升的趋势, 亚洲国家特别是中国的发病率也明显上升, 其中以中国的发病率最高(3.44/100000)^[21], 这一现象可能与发展中国家医疗资源的匮乏、治疗方案选择的局限性有关。调查发现IBD患者通常面临生活质量的下降^[22,23]、需药物或手术等终身治疗^[24]、罹患结直肠癌的风险增加^[25]甚至会出现诸多肠外并发症^[26,27]等问题, 因此对IBD病因及发病机制的研究具有十分重要的临床意义。

已知基因、环境因素以及肠道内抗原的异常免疫反应在IBD的发病中起到重要的作用^[28,29], 但其具体病因和发病机制目前尚不明确。研究表明IBD易感基因定位可进行疾病的预测^[30], 但是IBD发病率的急剧上升说明环境因素特别是应激与IBD也密切相关^[31]。IBD相关的动物实验、观察性研究以及流行病学证据均表明应激可加重IBD症状甚至导致病情的急剧恶化^[32-36]。最近的观察性随访试验及临床对照试验也表明应激与IBD密切相关: 加拿大的一项观察性队列研究对101例临床缓解的CD患者进行了1年的随访发现应激(HR = 4.5, 95%CI: 1.9-10.7, $P < 0.001$)及处理策略(HR = 1.9, 95%CI: 1.2-2.8, $P = 0.004$)与CD的复发密切相关^[34]; 意大利的一项前瞻性队列研究对62例UC患者在第6个月时进行症状的评估后发现处于应激状态下的患者更容易复发(OR = 6.5, 95%CI: 1.2-34.0, $P < 0.05$)^[37]。加拿大的另一项对704例IBD患者(61%为CD患者)进行随访的研究也发现应激与IBD病情的恶化有显著相关性(OR = 2.40, 95%CI: 1.35-4.26)^[33]。但是Timmer等^[38]进行的一项包含21项心理研究的系统回顾以及欧洲的一项多中心的随机对照试验发现心理治疗并不能降低IBD的复发率。但Heikkilä等^[39]研究发现紧张的工作等应激状态与IBD病情的发展无显著地相关性。因此, 对应激与IBD发生、发展、诊治及预后相关性的临床及基础研究具有重要意义。

近年来应激与IBD的相关性成为讨论的热点。有学者认为, IBD相关性应激特别是心理应激是对不良身体状况的心理及生理反应: Graff等^[40]研究发现活动期的IBD患者相对于正常组更容易表现出情绪低落、逃避性应对等反应, 而缓解期患者相对于正常组的表现无明显差异, 因此有研究者认为心理应激与IBD是否处于活动期有关^[33], 而与是否患有IBD无关。此

■ 创新盘点

本文重点阐述了应激通过损伤肠道屏障功能参与IBD的发生, 同时引用最新的临床试验结果, 提出应激在IBD发生、发展、治疗及预后的重要性, 并指出目前尚缺乏应激状态的干预与IBD相关性试验, 为进一步深入研究提供了新的思路。

■应用要点

本文对应激及肠道屏障功能在IBD中的作用的相关研究进行了回顾, 并对相关机制进行了总结, 另外, 对应激与IBD间互相影响的潜在机制进行了探索, 为IBD机制的研究及治疗提供了新的思路。

外, 研究发现IBD患者罹患紧张、焦虑等情绪的比率是正常人的3倍^[41], 且约25%的IBD患者患有抑郁, 约30%患有焦虑^[42,43], 因此对IBD患者心理应激问题的研究与解决可有效提高患者生活质量、减轻社会医疗资源负担。但也有学者认为应激状态是IBD发生发展的重要原因: IBD患者相对于正常人罹患焦虑等心理应激的比例明显升高, 应激相关的症状持续时间更长, 且约80%的IBD患者在被确诊前已有2年的焦虑病史^[42]。因此, IBD可以导致焦虑、抑郁等心理应激, 心理应激同样可以加速IBD病情的进展, 两者互为因果, 严重影响健康相关的生活质量^[43-45]。

众多研究发现应激主要通过以下途径损伤肠道黏膜屏障进而导致IBD的发生。Maunder等^[35]发现应激通过下丘脑刺激机体的交感及副交感神经系统, 进而激活胃肠道的炎症反应, 导致IBD临床症状的恶化。应激还可激活肠道神经系统导致肠道分泌及运动功能的紊乱^[46]。Collins等^[47]研究表明缓解期的IBD大鼠模型在应激状态出现肠道分泌减少、结肠通透性增高。应激可引起T细胞功能障碍从而损伤机体的免疫炎症反应, 通过下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感神经-肾上腺素、促炎因子、P物质以及巨噬细胞等途径参与IBD的炎症反应。当机体处于应激状态时, 外周血中IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 、干扰素- γ 等含量增加^[48-52], 损伤肠道黏膜屏障功能, 最终导致IBD的复发。

5 结论

应激与肠道黏膜屏障功能障碍在IBD的发生发展中发挥着重要作用。近年来, 应激与IBD的发生、发展、诊治及预后相关性已引起研究者的高度重视。大量研究证实应激与IBD的发生、预后存在相关性, 但尚缺乏足够证据证实应激是通过何种机制导致IBD的发生。另外, 干预机体的应激状态后是否可降低IBD的发生率、复发率及其作用机制更有待进一步深入研究。上述问题的阐明有望为IBD的诊断及治疗提供新的策略。

6 参考文献

- 1 Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:

- 1244-1252 [PMID: 1538563 DOI: 10.1001/jama.1992.03480090092034]
- 2 LeResche L, Dworkin SF. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontol* 2000 2002; 30: 91-103 [PMID: 12236899 DOI: 10.1034/j.1600-0757.2002.03009.x]
- 3 Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 854-866 [PMID: 1416562 DOI: 10.7326/0003-4819-117-10-854]
- 4 李兴照, 蔡晨, 徐庆连, 胡宏, 夏正国. ω -3多不饱和脂肪酸对严重烧伤大鼠肠道炎症反应的影响. *安徽医科大学学报* 2012; 47: 408-411
- 5 丁连安. 肠屏障功能障碍. *肠外与肠内营养* 2005; 12: 55-58
- 6 Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 119-144 [PMID: 20078218 DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092135]
- 7 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
- 8 Schröder J, Wardelmann E, Winkler W, Fändrich F, Schweizer E, Schroeder P. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition reverses gut atrophy, disaccharidase enzyme activity, and absorption in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 502-506 [PMID: 8748366 DOI: 10.1177/0148607195019006502]
- 9 戴鑫. 肠道屏障功能在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 656-661
- 10 Croix JA, Bhatia S, Gaskins HR. Inflammatory cues modulate the expression of secretory product genes, Golgi sulfotransferases and sulfomucin production in LS174T cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 2011; 236: 1402-1412 [PMID: 22101519 DOI: 10.1258/ebm.2011.011186]
- 11 罗贝贝, 陈佩杰. 运动应激与肠道黏膜屏障. *中国运动医学杂志* 2013; 32: 462-465
- 12 Tunc T, Oter S, Güven A, Topal T, Kul M, Korkmaz A, Ongürü O, Sarici U. Protective effect of sulfhydryl-containing antioxidants against ischemia/reperfusion injury of prepubertal rat intestine. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 681-687 [PMID: 19054265 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05673.x]
- 13 Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14: 667-675 [PMID: 23090632 DOI: 10.1007/s11920-012-0319-2]
- 14 Gabbay V, Klein RG, Alonso CM, Babb JS, Nishawala M, De Jesus G, Hirsch GS, Hottinger-Blanc PM, Gonzalez CJ. Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *J Affect Disord* 2009; 115: 177-182 [PMID: 18790541 DOI: 10.1016/j.jad.2008.07.022]
- 15 Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 447-458 [PMID: 18771602 DOI: 10.1017/S1461145708009310]

- 16 石刚. 肠道粘膜屏障的损伤与保护. 肠外与肠内营养 2004; 11: 61-63
- 17 Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001; 131: 2543S-2549S; discussion 2543S-2549S [PMID: 11533310]
- 18 Wang XD, Soltesz V, Andersson R, Bengmark S. Bacterial translocation in acute liver failure induced by 90 per cent hepatectomy in the rat. *Br J Surg* 1993; 80: 66-71 [PMID: 8428299 DOI: 10.1002/bjs.1800800124]
- 19 Wu Z, Milton D, Nybom P, Sjö A, Magnusson KE. *Vibrio cholerae* hemagglutinin/protease (HA/protease) causes morphological changes in cultured epithelial cells and perturbs their paracellular barrier function. *Microb Pathog* 1996; 21: 111-123 [PMID: 8844654 DOI: 10.1006/mpat.1996.0047]
- 20 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 21 Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeen MN, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisessongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwana S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJ, Chan FK. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.e2 [PMID: 23583432 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007]
- 22 Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, Medina C, Ochotorena I, Papo M, Rodrigo L, Malagelada JR. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 488-496 [PMID: 15867589 DOI: 10.1097/01.MIB.0000159661.55028.56]
- 23 Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1603-1609 [PMID: 12197839 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01323.x]
- 24 Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657 [PMID: 17499606 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60751-X]
- 25 Eaden J. Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 24-30 [PMID: 15352890 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02046.x]
- 26 Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-7236 [PMID: 16437620 DOI: 10.3748/wjg.v11.i46.7227]
- 27 Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-4831 [PMID: 16937463]
- 28 Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
- 29 Pierik M, Yang H, Barmada MM, Cavanaugh JA, Annese V, Brant SR, Cho JH, Duerr RH, Hugot JP, McGovern DP, Paavola-Sakki P, Radford-Smith GL, Pavli P, Silverberg MS, Schreiber S, Taylor KD, Vlietinck R. The IBD international genetics consortium provides further evidence for linkage to IBD4 and shows gene-environment interaction. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1-7 [PMID: 15674107 DOI: 10.1097/00054725-200501000-00001]
- 30 Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533 [PMID: 12876555 DOI: 10.1038/nri1132]
- 31 Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517 [PMID: 15168363 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.063]
- 32 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
- 33 Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1994-2002 [PMID: 20372115 DOI: 10.1038/ajg.2010.140]
- 34 Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D, Wild GE. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 2008; 57: 1386-1392 [PMID: 18390994 DOI: 10.1136/gut.2007.134817]
- 35 Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med* 2008; 8: 247-252 [PMID: 18537632 DOI: 10.2174/156652408784533832]
- 36 Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481-1491 [PMID: 16162953 DOI: 10.1136/gut.2005.064261]
- 37 Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, Arcà M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1213-1220 [PMID: 10811330 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02012.x]
- 38 Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006913 [PMID: 21328288 DOI: 10.1002/14651858.CD006913.pub2]
- 39 Heikkilä K, Madsen IE, Nyberg ST, Fransson EI, Ahola K, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, Burr H, Dragano N, Ferrie JE, Knutsson A, Koskenvuo

同行评价

应激与IBD的发生、发展、治疗、复发及预后密切相关,因此对两者之间关系及发病机制的研究具有十分重要的临床意义。本文系统性综述了应激对肠道屏障功能的影响以及导致IBD的目前相关研究现状,选题新颖,具有一定的学术价值和参考意义。

- M, Koskinen A, Nielsen ML, Nordin M, Pejtersen JH, Pentti J, Rugulies R, Oksanen T, Shipley MJ, Suominen SB, Theorell T, Väänänen A, Vahtera J, Virtanen M, Westerlund H, Westerholm PJ, Batty GD, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Job strain and the risk of inflammatory bowel diseases: individual-participant meta-analysis of 95,000 men and women. *PLoS One* 2014; 9: e88711 [PMID: 24558416 DOI: 10.1371/journal.pone.0088711]
- 40 Graff LA, Walker JR, Clara I, Lix L, Miller N, Rogala L, Rawsthorne P, Bernstein CN. Stress coping, distress, and health perceptions in inflammatory bowel disease and community controls. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2959-2969 [PMID: 19755973 DOI: 10.1038/ajg.2009.529]
- 41 Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1105-1118 [PMID: 19161177 DOI: 10.1002/ibd.20873]
- 42 Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfield JM, Clara I, Lix L, Rawsthorne P, Miller N, Rogala L, McPhail CM, Bernstein CN. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1989-1997 [PMID: 18796096 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01980.x]
- 43 Guthrie E, Jackson J, Shaffer J, Thompson D, Tomenson B, Creed F. Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict health-related quality of life in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1994-1999 [PMID: 12190166 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05842.x]
- 44 Moradkhani A, Beckman LJ, Tabibian JH. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease: psychosocial, clinical, socioeconomic, and demographic predictors. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 467-473 [PMID: 22884758 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.07.012]
- 45 Zhang CK, Hewett J, Hemming J, Grant T, Zhao H, Abraham C, Oikonomou I, Kanakia M, Cho JH, Proctor DD. The influence of depression on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1732-1739 [PMID: 23669400 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f395]
- 46 Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 106502 [PMID: 22778720 DOI: 10.1155/2012/106502]
- 47 Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G315-G318 [PMID: 11171612]
- 48 Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 175-177 [PMID: 15625217 DOI: 10.1176/appi.ajp.162.1.175]
- 49 Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 199-226 [PMID: 11566046 DOI: 10.1006/brbi.2000.0597]
- 50 Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med* 2003; 35: 2-11 [PMID: 12693607 DOI: 10.1080/07853890310004075]
- 51 Wang F, Schwarz BT, Graham WV, Wang Y, Su L, Clayburgh DR, Abraham C, Turner JR. IFN-gamma-induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. *Gastroenterology* 2006; 131: 1153-1163 [PMID: 17030185 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.022]
- 52 Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, Licinio J. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1107-1114 [PMID: 12476326 DOI: 10.1038/sj.mp.4001084]

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

