

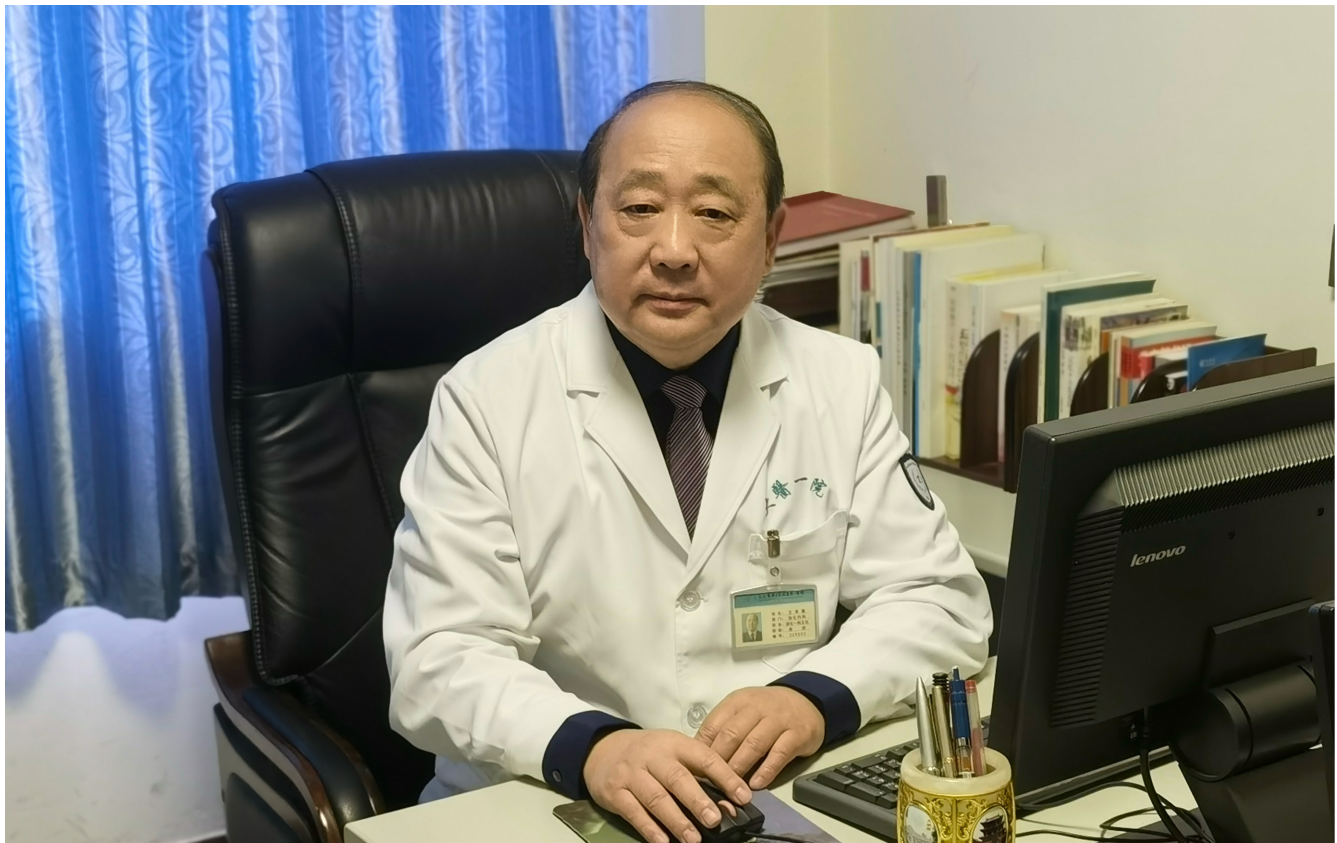
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024年7月28日 第32卷 第7期 (Volume 32 Number 7)



7/2024

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

ISSN 1009-3079



述评

- 457 胰十二指肠切除术出血的原因与临床诊治策略
秦建民
- 468 肠-脑轴与肠易激综合征研究进展
池肇春

文献综述

- 484 丙型肝炎的诊疗进展
张红吉, 刁婷婷, 刘超, 李晓非
- 490 ERCP内镜微创治疗消化道重建术后胆胰管梗阻性病变研究进展
王如意, 范震

临床实践

- 501 急性上消化道出血患者D-D、AT-III与幽门螺杆菌感染检测意义
程丛彪, 李娜
- 509 胃癌患者EBV感染情况及对预后的影响
向霞, 李小英
- 517 针药复合麻醉用于老年冠心病腹腔镜胆囊手术效果
詹步星, 王碧超, 何红雅

基础研究

- 525 LncRNA GAS5-AS1靶向miR-106a-5p调控结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭
余周, 胡满溢, 戴剑

病例报告

- 534 食管放线菌感染1例
羊东杰, 李文宇, 李陈婕
- 538 十二指肠型滤泡性淋巴瘤文献复习及4例随诊报道
黄荣威, 贾琳, 孙延成, 刘一品

消息

- 489 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
508 《世界华人消化杂志》正文要求
524 《世界华人消化杂志》栏目设置
533 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊编委王英德, 大连医科大学附属第一医院消化内科教授、主任医师、博士生导师。从事消化系统疾病临床诊治工作近40年, 主要研究领域为炎症性肠病基础与临床研究。现担任中华医学会消化病分会炎症性肠病学组委员, 中华医师协会消化医师分会委员, 中国医促会消化分会委员等学术任职。主持和参与国家自然科学基金、辽宁省科技厅、教育厅科研项目多项, 曾获辽宁省政府科技进步三等奖、大连市政府科学技术奖二等奖以及辽宁省医学科技奖三等奖, 发表学术论文近80篇、SCI收录近20篇, 主编、参编专著8部。

本期责任人

编务 吴云晓健; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2024-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年12期1632.00元

© 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 32 Number 7 July 28, 2024

EDITORIAL

- 457 Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: Causes and diagnosis and treatment strategies
Qin JM
- 468 Recent studies on gut-brain axis and irritable bowel syndrome
Chi ZC

REVIEW

- 484 Progress in diagnosis and treatment of hepatitis C
Zhang HJ, Diao TT, Liu C, Li XF
- 490 Progress in endoscopic minimally invasive treatment of biliary pancreatic duct obstruction after digestive tract reconstruction by endoscopic retrograde cholangiopancreatography
Wang RY, Fan Z

CLINICAL PRACTICE

- 501 Clinical significance of D-dimer, antithrombin III, and *Helicobacter pylori* infection in acute upper gastrointestinal bleeding
Cheng CB, Li N
- 509 Infection with Epstein-Barr virus in gastric cancer patients and its impact on prognosis
Xiang X, Li XY
- 517 Effectiveness of acupuncture combined with intravenous anesthesia in laparoscopic gallbladder surgery in elderly patients with coronary artery disease
Zhan BX, Wang BC, He HY

BASIC RESEARCH

- 525 LncRNA GAS5-AS1 regulates colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-106a-5p
Yu Z, Hu MY, Dai J

CASE REPORT

- 534 Esophageal actinomycosis: A case report
Yang DJ, Li WY, Li CJ
- 538 Duodenal-type follicular lymphoma: Report of four cases and review of the literature
Huang RW, Jia L, Sun YC, Liu YP

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ying-De Wang, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. albertwyd@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
 Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
 Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 28, 2024

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
 All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE
 Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
 Baishideng Publishing Group Inc
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
 Telephone: +1-925-3991568
 E-mail: wjcd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
 Baishideng Publishing Group Inc
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
 Telephone: +1-925-3991568
 E-mail: bpoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER
 Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
 Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION
 RMB 136 Yuan for each issue
 RMB 1632 Yuan for one year

COPYRIGHT
 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
 All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
 Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肠-脑轴与肠易激综合征研究近展

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2024-05-06

修回日期: 2024-05-25

接受日期: 2024-06-21

在线出版日期: 2024-07-28

Recent studies on gut-brain axis and irritable bowel syndrome

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2024-05-06

Revised: 2024-05-25

Accepted: 2024-06-21

Published online: 2024-07-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disease of unknown etiology. The pathophysiological mechanism of IBS occurrence is not fully understood. It is now considered to be a heterogeneous disease with multiple pathophysiological factors including host and environmental factors, intestinal motility disorders, increased intestinal permeability, mucosal immune dysfunction, altered brain-gut interactions, intestinal infections, visceral hypersensitivity, and psychological disorders. Preclinical and clinical studies

have shown that there is a bidirectional interaction within the brain-gut-microbiome axis. Gut microbes communicate with the central nervous system through parallel and interacting channels, including neural, endocrine, and immune signaling mechanisms. The brain can influence the community structure and function of the gut microbiota through the autonomic nervous system by regulating regional intestinal motility, intestinal transport and secretion, and intestinal permeability, and possibly through the cavitory secretion of hormones that directly regulate microbial gene expression. Recent studies have shown that IBS is caused by the rupture of the gut-brain axis, and gut-brain axis disorder plays a central role in the pathogenesis of IBS. This article reviews the recent progress in research of the gut microbial-gut-brain axis and irritable bowel syndrome, and discusses the influence of immune-brain-gut axis-inflammation interaction on IBS and its clinical relevance in the course of the disease, aiming to provide evidence for the development of novel effective treatments for IBS.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Gut microbes; Gut-brain axis; Pathogenesis; Inflammation; Immunity

Citation: Chi ZC. Recent studies on gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 468-483

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/468.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i7.468>

摘要

肠易激综合征是一种病因不明的功能性胃肠疾病. 其发生的病理生理机制尚不完全明了. 现今被认为是一种异质性疾病, 涉及其病理生理的多种因素包括宿主和环境因素、肠道运动障碍、肠通透性增加、粘膜免疫功能障碍、脑-肠相互作用改变、肠道感染、内脏超敏反应和心理障碍. 临床前和临床研究表明, 大

脑-肠道-微生物组轴之间存在双向相互作用. 肠道微生物通过平行和相互作用的通道与中枢神经系统沟通, 包括神经、内分泌和免疫信号机制. 大脑可以通过自主神经系统, 通过调节区域肠道运动、肠道运输和分泌、肠道通透性, 并可能通过直接调节微生物基因表达的激素的腔内分泌来影响肠道微生物群的群落结构和功能. 近年的研究表明, 肠易激综合征是由肠脑轴断裂引起的, 肠-脑轴失调在肠易激综合征的发病中具有核心作用. 本文综述肠道微生物-肠-脑轴与肠易激综合征新近研究进展、讨论免疫-脑-肠轴-炎症相互作用对肠易激综合征的影响、其在肠易激综合征疾病过程中的临床相关性, 旨在为开发更多而有效的肠易激综合征治疗策略提供依据.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 肠道微生物; 肠-脑轴; 发病机制; 炎症; 免疫

核心提要: 近几年有关肠微生物-脑-肠轴失调引起肠易激综合征的研究报道增多, 目前普遍认为它是引起肠易激综合征的主要机制. 本文介绍有关证据和论点, 在当前肠易激综合征缺乏有效治疗的今日为开发新的治疗方法提出挑战.

文献来源: 池肇春. 肠-脑轴与肠易激综合征研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(7): 468-483

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/468.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.468>

0 引言

越来越多的证据表明肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者存在低度慢性炎症. 它们肠道免疫因子的外周作用反应被整合到中枢神经系统(central nervous system, CNS)中, 而微生物群与脑-肠轴(brain-gut axis, GBA)相互作用, 导致低度慢性炎症的发展^[1]. 临床前和临床研究表明, 脑-肠-微生物轴(brain-gut-microbial axis, BGMA)之间存在双向相互作用. 肠道微生物通过至少3个平行和相互作用的通道与CNS沟通, 包括神经、内分泌和免疫信号机制. 大脑可以通过自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)调节区域肠道运动、肠道运输和分泌、肠道通透性, 并可能通过直接调节微生物基因表达的激素的腔内分泌来影响肠道微生物群的群落结构和功能^[2]. 一系列大量的临床前观察表明, IBS、肥胖和一些精神和神经疾病的发病机制和病理生理中脑-肠-微生物中存在通讯的改变. 因此持续的进一步研究有望确定新的治疗靶点, 并制定出治疗策略.

现代心境障碍病因学研究常常暗示IBS时有系统性和神经性炎症的持续存在. 由于大脑可以干扰肠道功能, 认为IBS症状是一种心理表现. 在过去十年中, 越来越多的证据表明, 在IBS的发病机制中, GBA的微生物群落失调起着关键作用^[3]. GBA的概念是大脑和肠道之间存在串扰, 因此暗示串扰具有影响其个体功能的能力. GBA是一个双向网络, 包括CNS、ANS、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴. 它主要参与胃肠运动的调节、消化酶的分泌以及使用各种神经递质(如乙酰胆碱、多巴胺和血清素)与其他器官的沟通. 在涉及的各种系统中, ENS是主要的网络, 不仅调节肠道运动和分泌, 还参与免疫系统和维持肠道内环境平衡. 通过与肠道微生物群的相互作用, GBA失调被认为是IBS的病因之一. 肠道微生物群及其代谢产物可以通过影响涉及肠神经元、神经胶质细胞或肠肌巨噬细胞的途径以影响胃肠运动, 其改变是IBS的一个标志, 这可能是IBS导致胃肠运动改变的潜在机制.

1 神经递质

目前, 已有证据表明, 胃肠道系统中的神经递质可能在IBS中调节BGMA中起重要作用. 神经递质是将信息从一个神经元传递到另一个神经元的化学信使, 它们对神经功能和影响人类行为至关重要. 精神障碍如抑郁、焦虑和情绪障碍与神经递质异常密切相关^[4].

神经递质不仅由宿主细胞产生, 也由肠道菌群产生, 因此, 肠道微生物也通过BGMA影响 CNS. 最近的一项研究表明, 肠道微生物群的变化可能有助于大脑和肠道之间的相互交流, 并可能通过神经内分泌免疫刺激改变皮层反应. 例如, 人们认为抑郁症的发病机制可能与肠道微生物有关, 肠道微生物在短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)代谢中不可缺少, 并在调节CNS, 特别是下丘脑的神经递质中起着至关重要的作用^[5].

IBS患者的病理生理表现与神经递质密切相关, 包括胃肠运动异常、内脏感觉异常、中枢感觉异常、焦虑、抑郁等. 微生物组成和代谢组学的变化与系统中神经递质表达的异常有关, 也会影响控制肠道感觉运动功能的肠道神经通路^[6]. 这些神经递质不仅调节血液流动, 还影响肠道运动、营养物质的吸收、胃肠道系统的自然免疫和微生物群. 因此, 参与神经递质合成和神经元失活的途径和机制可以作为精神和神经疾病治疗药物的潜在靶点^[7].

1.1 5-羟色胺 在肠道中, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是核心信号通路之一, 尤其是在调节肠通透性和调节粘膜炎症方面. 特别是, 肠道蠕动和分泌反射是由

内皮细胞释放的5-HT调节的。它们受到粘膜下初级传入神经元上的5-HT₁和5-HT₄受体的刺激,而初级传入神经元上的5-HT₃受体也可能参与肠道反射活动。当肠道受到刺激时,5-HT增加并与外源性初级传入神经末梢的5-HT₃受体结合,使ENS和内脏传入神经高度敏感,从而引起不适、腹痛和腹泻^[8]。

肠道中5-HT的产生被认为是由肠道微生物群调节的,尽管肠道微生物群在调节肠道5-HT合成中的作用机制尚未完全阐明。人们已经努力了解肠道微生物群落如何影响色氨酸代谢和5-HT。肠道微生物组成的改变可导致血浆中色氨酸及其代谢物水平的变化。将IBS-便秘型(IBS-constipatio, IBS-C)患者的粪便移植到健康小鼠体内,会导致厚壁菌(*Firmicutes*)减少,拟杆菌(*Bacteroides*)和阿克曼氏菌(*Akkermansia*)增加,从而导致肠道菌群失调。此外,5-HT能够增加肠道菌群中孢子形成细菌的丰度^[9]。

1.2 多巴胺 多巴胺是一种主要的儿茶酚胺神经递质,调节奖励、动机行为,由中枢和周围神经系统合成。它也是其他儿茶酚胺的前体,如去甲基肾上腺素(noradrenergic, NE)和肾上腺素。Fung等^[9]报道多巴胺在多个生理过程中起关键作用,包括注意力、动机、奖励、情感、记忆和食欲。多巴胺大部分来源于酪氨酸,苯丙氨酸羟化酶可以将L-苯丙氨酸转化为酪氨酸,也可以间接产生多巴胺。

有趣的是,微生物和儿茶酚胺之间存在相互调节。在有多巴胺和NE存在的情况下,肠出血性大肠杆菌O157:H7(*Enterohemorrhagic E. coli, EHEC*)表现出更高的活力,运动性增强和更强的毒力。其他致病菌如肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌也被发现对NE敏感,这可能导致铁下垂的发生。此外,据报道,一些肠道微生物菌株能够产生多巴胺或NE,包括普通变形杆菌、粘质沙雷氏菌、枯草芽孢杆菌和真菌芽孢杆菌^[10]。有研究发现,将无特定病原体小鼠的粪便微生物群移植到无菌型小鼠身上,可以缓解无菌型小鼠的焦虑症状。

近年来,多巴胺被认为与肠道内稳态有关。多巴胺能系统的失调与焦虑、抑郁和肠道微生物失衡有关^[11]。在IBS患者中发现了多巴胺能系统的改变,与健康人群相比,肠易激综合征患者血清和尿液中的多巴胺水平较低。然而,但Chojnacki等^[12]临床研究报道,IBS-C患者的多巴胺水平显著升高,而IBS-D患者没有表现出任何差异。

1.3 γ -氨基丁酸 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是谷氨酸的一种氨基酸衍生物,是哺乳动物神经系统中抑制传递的主要介质。大量文献支持GABA神经传递的变化与许多心理疾病,包括行为障碍、失眠和疼痛之间的关联。GABA也在肠内环境的稳态和破坏中发挥重要

作用,如胃酸分泌、胃排空、肠蠕动和疼痛感知^[10]。肠道中GABA的来源包括含有GABA合成酶的神经元和粘膜内分泌样细胞,这表明GABA不仅是一种神经递质,也是胃肠道中的内分泌剂。在IBS患者中,GABA能系统被破坏,谷氨酸脱羧酶2(*glutamic acid decarboxylase 2, GAD2*)、GABA和GABA受体(包括B1型和B2型)的水平降低,而GABA转运蛋白-2(*GABA transporter 2, GAT-2*)在IBS-D患者中升高^[13]。

多年来,有证据表明细菌对GABA的产生和消耗负有责任。在IBS患者中GABA-b受体的改变以及应激小鼠结肠中GABA-a受体 α 3水平升高的证据表明,应激可能是IBS中GABA变化的原因^[14]。因此,GABA类似物和激动剂可能对IBS的治疗有效。

1.4 组胺 组胺是由氨基酸-L-组氨酸通过组氨酸脱羧酶的氧化脱羧催化产生的,这种酶存在于许多哺乳动物细胞中。它们大多在肥大细胞和嗜碱性细胞中表达,但也可在淋巴结、胸腺和胃肠道嗜铬细胞中检测到。组胺是过敏、炎症等多种免疫反应的重要调节因子,还能调节胃肠道的运动,增加肠粘膜的通透性,影响粘膜离子的分泌。据此推测组胺参与了IBS的发病机制。动物研究发现肠易激综合征患者结肠中的组胺水平升高^[15]。

最近有人提出,用于治疗过敏的组胺受体激动剂也可以减少肠易激综合征患者的内脏超敏反应、免疫激活和症状。肠易激综合征患者的尿组胺水平与肠易激综合征的疾病严重程度有关,尤其是腹部疼痛。一些研究表明,组胺耐受患者可降低肠道微生物群的 α 多样性,改变变形杆菌和双歧杆菌的丰度。临床前和临床结果表明,一些IBS患者的疼痛可能是由真菌诱导的肥大细胞源性组胺释放引起的,这反过来又激活了感觉传入表达的组胺-1受体和相关的伤害性瞬时受体电位香草样蛋白1(*transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1*)的致敏^[16]。

2 从肠道微生物群到大脑的信号机制

目前的证据表明,微生物组对中枢神经系统自下而上的调节主要通过神经免疫和神经内分泌机制发生,通常涉及迷走神经^[17]。这种通讯是由几种微生物衍生的分子介导的,包括SCFAs、次级胆汁酸(*secondary bile acids, 2BAs*)和色氨酸代谢物。这些分子主要通过与肠内分泌细胞(*enteroendocrine cell, EECs*)、肠嗜铬细胞(*enterochromaffin cells, ECCs*)和粘膜免疫系统相互作用来传播信号,但有些分子会穿过肠屏障,进入体循环,并可能穿过血脑屏障^[18]。目前尚不清楚这些分子是直接到达大脑部位,还是仅通过迷走神经和/或脊髓传入的远距离神经信号诱导中枢反应。除了产生这些激活内源性中枢神经系统信号机制的代谢物外,微生物群还可以独立地产生

或促进许多神经活性分子的产生, 包括但不限于GABA, 5-HT, NE和多巴胺^[19], 但目前尚不清楚它们是否到达相关受体或达到足够的水平以引发宿主反应。

2.1 神经内分泌和肠内分泌信号通路 肠道微生物及其代谢物与中枢神经系统交流的一个重要途径涉及组成肠道内分泌系统的细胞, 这些细胞至少有12种不同的类型, 其中有几种亚型(特别是A、K和L细胞)作为亚群在肠道存在, 这些亚群含有不同的分子组合。EEC分布在整个肠道的肠上皮细胞之间, 含有20多种不同类型的信号分子, 这些信号分子通常是共定位和共释放的。这些分子在化学和/或机械刺激下释放, 可进入体循环并到达中枢神经系统中与摄食行为有关的中枢(包括孤束核和下丘脑), 或局部作用并激活肠道或肝脏中邻近的传入迷走神经末梢, 产生脑信号。现已经在这些细胞上发现了一系列参与调节饱腹感和饥饿感的受体, 这些受体可被胆汁酸和SCFA等微生物代谢物激活。

虽然胆汁酸是由肝脏中的胆固醇合成的内源性分子, 但宿主胆汁酸分子库的大小和组成在很大程度上受到饮食摄入, 特别是脂肪摄入和肠道微生物群下游代谢的影响^[20]。法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)是一种核受体, 在胆汁酸的激活下, 回肠表达可导致成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor, FGF19)或其类似功能的同源物FGF15在小鼠体内的产生, 该因子可进入体循环并穿过血脑屏障。FXR/FGF19对针刺鼠相关肽/神经肽Y的作用激活下丘脑弓形核, 与改善中枢能量和葡萄糖代谢的调节有关, 并抑制HPA轴的活性部分肠L细胞表达表面受体G蛋白偶联胆汁酸受体5(G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5), 主要受次生胆汁酸激活, 受微生物活性影响较大^[21]。TGR5信号通过增加L细胞释放胰高血糖素样肽-1(Glucagon like peptide-1, GLP-1)等机制控制葡萄糖稳态。这些L细胞也表达FXR, 它可以调节GLP-1的合成。

SCFA被认为是通过EECs和ECCs介导宿主-微生物通讯的主要信号分子。这些分子是由宿主抗食性淀粉和非淀粉多糖的微生物发酵产生的, 在宿主的能量收集中起重要作用, 同时也刺激肠血流、液体和电解质的摄取以及粘膜增殖。膳食纤维摄入量是短链脂肪酸浓度的主要调节因子。在宿主饮食中可发酵纤维含量低的情况下, 微生物以粘液聚糖为食, 并使用能量较低的替代来源, 导致发酵活性和短链脂肪酸产量降低^[22]。临床前和临床数据都表明, 微生物活动, 特别是SCFA的产生, 刺激位于回肠远端的L细胞分泌酪酪肽(peptide YY, YY)和GLP-1, 从而诱导饱腹感和行为改变。醋酸盐、丁酸盐和丙酸盐通过游离脂肪酸受体2/G蛋白偶联受体43和游离脂肪酸受体3/G蛋白偶联受体41在L细胞上调节GLP-1的

表达和分泌, 和G蛋白偶联受体41已在肠道不同的EECs上被鉴定出来^[23]。这些受体在参与食物摄入和消化调节的EECs和ECCs上和内部的广泛分布, 与肠道微生物在这些过程中的重要作用和对全生物共同进化的期望是一致的。

2.2 肠染色质细胞信号传导 这些微生物宿主相互作用的最具特征的例子之一是微生物、ECCs和中枢神经系统之间的双向相互作用。5-HT由胃肠道的ECCs产生, 体内95%的5-HT储存在ECCs和肠神经元中, 只有5%储存在中枢神经系统中。考虑到5-HT在调节胃肠道运动和分泌中的核心作用, 肠道微生物可能面临巨大的选择压力, 需要作用于5-HT系统以有效地调节其环境(例如, 通过影响区域运输时间和液体分泌物)。对无菌小鼠血浆代谢物谱的分析表明, 与常规定植小鼠相比, 无菌小鼠的5-HT水平降低了2倍以上, 来自肠道孢子形成细菌的SCFAs和2BAs对ECC 5-HT的合成和释放有显著的调节作用。必需氨基酸色氨酸(tryptophan, Trp)是BGMA上的一个关键分子, 因为它是神经递质5-HT和许多其他代谢产物的前体, 这些代谢产物参与BGMA内的神经内分泌信号传导。因为宿主不能产生色氨酸, 饮食中含有色氨酸的蛋白质的摄入是其可用性的主要调节因子。肠道微生物群有助于外周色氨酸的可用性, 这对中枢神经系统合成5-HT至关重要。无菌小鼠显示血浆色氨酸和海马5-HT水平升高, 细菌定植使血浆Trp正常化, 而海马5-HT不正常尽管外周Trp调节的确切机制尚不清楚, 但同样的研究表明, 微生物群通过犬尿氨酸途径调节色氨酸的降解^[22]。在另一项研究中, 观察到这种途径的相互作用并将其与行为表型联系起来。罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)使应激诱导的行为改变正常化, 并与微生物来源的H₂O₂抑制吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase, ido1)信使RNA表达导致的循环犬尿氨酸水平下降有关。必需氨基酸Trp是BGMA上的一个关键分子, 因为它是神经递质5-HT和许多其他代谢产物的前体, 这些代谢产物参与BGMA内的神经内分泌信号传导^[24]。

2.3 直接神经信号 迄今为止, 大多数证据都依赖于迷走神经受体, 它们感知调节肠道肽、炎症分子、饮食成分和细菌代谢物, 将信号传递给中枢神经系统, 但也有一些证据表明肠道微生物群直接激活神经元。识别病毒RNA的Toll样受体3和7以及识别肽聚糖和脂多糖的Toll样受体2和4在小鼠和人类肠神经系统中表达。鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*), 脆弱拟杆菌(*B. fragilis*)和从*B. fragilis*分离的多糖A都被证明可以在体外激活肠道传入神经元。然而, 目前尚不清楚在体内肠道微生物抗原与神经元直接物理接触的程度。

微生物代谢物也可能是介导神经元直接激活的候选者。FXR和TGR5在大脑神经元中表达,但在健康受试者的这些组织中胆汁酸浓度较低或检测不到。一些研究已经将G蛋白偶联受体41/游离脂肪酸受体3(GPR41/FFAR3)受体定位于颈上神经节、椎前神经节、粘膜下神经节和肌间神经节神经元、胸、腰交感神经节和迷走神经节^[25],表明微生物来源的SCFA可激活神经元。GPR41激活后,原代培养的高级颈椎神经元释放出去甲肾上腺素,使其成为微生物衍生物和交感神经系统的直接功能接口。

3 从大脑到肠道微生物群的信号

文献显示压力对肠道微生物群落结构的影响。暴露于社会压力源仅2小时就可以改变群落特征并减少初级门的相对比例,并且母亲产前压力与婴儿微生物组的改变有关,从而增加炎症发生的机率。

3.1 通过自主神经系统介导的微生物环境变化的间接调节 ANS的两个分支调节肠道功能,包括区域运动、胃酸、粘液、碳酸氢盐、肠道肽、抗菌肽、上皮液维持、肠道通透性和粘膜免疫反应。这些ANS诱导的肠道生理变化会影响微生物栖息地,从而调节微生物群的组成和活动。

3.2 胃肠道蠕动 区域肠道运输时间影响水分含量、营养物质有效性和细菌清除率。小肠中相对较快的流动抑制了上部肠道,特别是近端小肠的永久定植运动复合体的迁移频率。在禁食状态下的肠道运输中起着至关重要的作用,它受食物摄入模式、睡眠质量和压力的影响。研究显示迁移运动复合体规律性受损可降低流速,导致小肠细菌过度生长。Bristol(布里斯托)大便量表评估的肠道运输时间与微生物丰富度和组成密切相关。事实上,一项微生物群水平分析将这种转运等级确定为最重要的非冗余协变量^[26]。一项使用不透射线标记物进行的研究证实了其微生物组成的关联,并进一步显示了与多样性和代谢的关联肠道微生物群环境控制系统的体外模拟表明,运输时间的增加会导致远端肠道区域细菌生物量和多样性的减少。

3.3 肠屏障 应激可通过上皮通透性的直接调节和肠粘膜层性质的改变,这两种机制可引起上皮屏障缺陷(漏肠),最终导致肠道微生物或微生物相关分子易位增加。啮齿动物模型表明,在急性和慢性应激下,空肠和结肠通透性增加。这种增加的渗漏促进了细菌的易位,如大肠杆菌及其产物,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),导致肠道内的促炎环境。在与母亲分离引起的抑郁行为小鼠模型中,观察到肠道通透性和对实验性炎症的易感性增加,抗抑郁治疗可以逆转,强调大脑驱动的全身和上

皮免疫活动来调节肠道^[27]。

ANS调节肠杯状细胞分泌黏液,影响肠黏液层的厚度和质量。除了过敏外,心理压力还会通过儿茶酚胺信号导致保护性较差的黏液层,从而改变分泌黏液的成分和大小^[28]。在脑损伤小鼠模型中观察到的微生物群组成的变化被认为是由交感神经系统信号增加介导的黏蛋白产生和杯状细胞群大小的改变引起的^[29]。

3.4 肠道内神经递质释放对肠道微生物群的直接调节除了CNS诱导的肠道微生物环境变化(例如,通过影响区域运输和分泌物)外,宿主神经内分泌系统还可以通过神经元、免疫细胞和ECCs释放宿主信号分子(包括但不限于儿茶酚胺、5-羟色胺、肌啡肽和细胞因子)更直接与微生物群进行交流^[30]。中枢神经系统可能调节这一过程。肾上腺素和去甲肾上腺素通过刺激天然群体感应机制增加了几种肠道病原体和非致病微生物的毒力^[31]。其他肠道微生物含有与褪黑素(melatonin, MLT)结合位点的人类基因组序列共享24%至42%的序列,据报道,MLT肠道浓度在大鼠和猪中超过血清浓度的10倍。对产气肠杆菌的体外实验表明,褪黑素不仅能诱导运动行为,还有助于在培养皿中同步昼夜节律周期和相位肠道菌群在丰度和表达上表现出昼夜节律性,其方式取决于宿主及其行为,尤其是摄食时间和模拟时差变化组成,从而增强了生态失调^[32]。

4 肠-脑轴中的肠内分泌细胞的调节

EECs是肠道和大脑之间的重要接口,可以传递有关营养、疼痛甚至微生物组信息的信号。EECs是在整个胃肠道上皮中表达的激素产生细胞。通常EEC通过多种激素传递有关肠道环境的信息,根据每种细胞类型分泌的激素将EEC分为不同的类别EECs,通过与迷走神经和初级感觉神经元的直接交流,将肠道信号迅速传递到大脑。

我们的内脏与周围和中枢神经系统保持着持续的对话,这是一种被称为“内感受”的持续双向监控。这种对我们内部功能的感知,虽然大多是无意识的,但在我们的行为中表现出来即可影响情绪、活动水平和动机^[33]。

内感受可维持体内平衡。据报道,组织的功能和机能通过传入信号,传入信号系通过来自中枢神经系统的传出信号指示代偿性反应。就胃肠道而言,这种串扰沿着肠脑轴发生,包括直接通过神经元发送的信号以及间接通过内分泌激素发送的信号^[34]。通常,肠脑轴编码肠道内容物以及运动和膨胀的营养信息。最近的研究表明,肠道对大脑有更广泛的影响,反之亦然,调节小胶质细胞增殖、T细胞运输和炎症、胰岛素抵抗、淀粉样蛋白沉积和突触形成^[35]。人们特别关注微生物群对肠-脑轴的

影响,这在很大程度上是由于研究肠道内共生生物多样性的工具的出现有关^[36].对无菌小鼠的研究进一步强调了大脑对肠道信号的依赖性,无菌小鼠的大脑结构和功能异常与出生后微生物群的缺乏相关^[37].

4.1 肠内分泌细胞(肠内受体) 消化道表面积平均为32 m²,构成了我们身体与“外部”世界的最大界面.仅小肠就有30 m²的表面积,由指状突起(绒毛)扩张,其中大部分由肠细胞组成,旨在吸收、分泌并在肠道内容物与身体其他部分之间提供屏障的细胞^[38].这种屏障功能需要肠细胞不断地脱落到管腔中,并不断产生替代细胞,导致肠绒毛每2-5天完全更新一次.肠上皮中的所有细胞都起源于肠隐窝,其中含有以富含亮氨酸重复G蛋白偶联受体5表达为特征的干细胞.肠道的隐窝绒毛结构使表面积最大化,同时保持了受保护的干细胞生态位,除了鸭嘴兽外,所有哺乳动物都保守,鸭嘴兽放弃绒毛,形成假分层上皮的大表面褶皱.至少有七种不同的肠细胞谱系从干细胞生态位分化出来:肠细胞(吸收和屏障功能)、杯状细胞(产生粘液)、Paneth细胞(向隐窝分泌抗菌肽和生长因子)、微折叠细胞(维持和与淋巴滤泡交流)、杯状细胞(功能未知)、簇状细胞(抗原呈递)和肠内分泌细胞(激素释放和肠-脑交流)^[39].

在特化的肠上皮细胞中,EECs负责从肠道向大脑和其他器官传递信号.肠干细胞成为EEC所需的分化因子的层次结构且已经得到了很好的确立.三种转录因子主要驱动干细胞走向EEC的命运,即肠道分化干细胞,首先驱动细胞走向,分泌谱系(而不是吸收谱系),其次是神经源素3的表达,导致细胞成为成熟的、产生激素的上皮细胞.最后,神经源素3诱导神经细胞分化因子1抗体表达,驱动细胞产生分泌素,发挥内分泌细胞的功能.EEC通常根据其激素表达进行分类,它们主要将激素释放到固有层的脉管系统中^[40].由于EEC激素先是在血液中发现,然后在肠道中发现,它们被一个现在难以理解的字母代码命名.肠色素细胞产生5-HT,是由它们与铬盐的反应性(色素反应)发现并命名的.后来,根据储存在其中的囊泡大小对其他类型的EECs进行了分类:小(S细胞,分泌素),中间(I细胞,胆囊收缩素, CCK),大[L细胞, GLP1和酪酪肽(peptide tyrosine tyrosine, PYY)]和大[K细胞,葡萄糖依赖性胰岛素性多肽(glucose-dependent insulin stimulating polypeptide, GIP)]^[41],另外两组EECs因其形态与胰腺细胞相似而被定义,并命名为A细胞[[ghrelin, GHRL),胃饥饿素,生长激素释放肽]和D细胞[生长激素抑制素(somatostatin, Sst)]^[42].通过对小鼠和类器官模型的精细研究以及高通量测序发现肠内分泌细胞含有多种激素,并通过细胞外信号在空间和时间上定向表达不同的激素组^[43].利用在肠内分泌细胞中表达具有明确半衰

期的荧光蛋白的新型小鼠模型,研究揭示了将发育中的上皮细胞转化为成熟肠内分泌细胞的精确转录过程.总之,这些研究揭示了定义EEC亚型的基因表达谱,它提供了一个更精确的定义不同EEC血统的图像.突出了EECs的“内分泌”本质,所有肠内分泌细胞激素从肠道向大脑发出信号,并刺激位于脑室周围核的受体(未被血脑屏障阻断).例如,摄入潜在有害物质后,5-HT从环境控制系统内皮细胞(endothelial cells, ECs)释放到血液中,进入孤束核的最后区域以诱发呕吐^[35].

4.2 Neuropod细胞的突触信号传导 Neuropod是一类能形成神经突触的肠感觉上皮细胞,能感知肠内信号并通过迷走神经途径将这些信号传递给大脑.而那些形成突触的细胞被称为神经足细胞.神经足细胞为肠道将肠道环境的感觉信号通过快速神经传递到神经元(包括迷走神经)传递到大脑提供了基础.这些发现在感觉神经生物学中引发了一个新的探索领域即肠-脑感觉传导.Neuropod是特化的肠内分泌细胞,这些肠感觉上皮细胞能经多种受体和转运蛋白来感知营养、张力和微生态信号;Neuropod细胞的分泌小泡中贮存谷氨酸、5-HT、缩胆囊素、促胰液素等多种神经递质和神经肽;Neuropod细胞可与迷走神经元等形成突触连接,快速传递胃肠及微生态信号,也可通过激素途径传递肠内信号;迷走神经与大脑建立的肠脑轴回路,可调节进食活动以及大脑奖赏、心情、记忆等功能.

十二指肠中的Neuropod细胞(一种能与迷走神经直接形成神经突触的肠内分泌细胞)可“辨别”肠腔中的糖和甜味剂信号,并通过不同的神经递质,将二者的信号传递给迷走神经,从而驱动了小鼠对糖的偏好.Neuropod细胞作为神经内分泌细胞,充满神经肽.神经肽是“神经元通过受调节的分泌途径产生和释放的小蛋白质,作用于神经底物”,该定义将神经肽与肽激素在神经元释放的基础上区分开来.然而,神经足细胞跨越神经元和内分泌细胞之间的界限,因此神经足细胞内发现的肽激素更合适地定义为分泌的肽是通过内分泌还是突触方式进行交流^[44].感觉背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元的高兴奋性需要DRG神经元和神经足细胞之间的密切接触(可能是突触)^[44].此外Kaelberer等^[45]使用狂犬病追踪技术揭示了神经足细胞与迷走神经结节神经元形成直接突触连接.因此,在这种意义上,神经足类细胞通讯的介质可以作为神经肽或神经递质,通过突触进行通讯.

两种与neuropod细胞有关的神经递质是谷氨酸和5-HT.胆囊收缩素(CCK⁺)神经足细胞通过谷氨酸与迷走神经结节神经元通信^[45].将神经足细胞与转染了谷氨酸盐感应荧光受体(glutamate-sensing fluorescent

reporter, GluSnFR)的人类胚胎肾(human embryonic kidney, HEK)细胞共培养,发现葡萄糖刺激神经足细胞后,HEK细胞中GluSnFR具有活性.此外,谷氨酸受体抑制剂犬尿喹啉酸消除了迷走神经神经元对光遗传刺激的神经足细胞的反应,表明迷走神经神经元对谷氨酸受体的神经足细胞有反应^[44].Buchanan等^[46]当将谷氨酸受体抑制剂犬尿喹啉酸和用于代谢性谷氨酸受体的拟南芥花器官B类特征基因(apetala3, AP3)的混合物注射到腹腔内后,结果小鼠不再对神经足类细胞刺激有反应.此外,对类器官上清液中葡萄糖的比色测定表明,在蔗糖洗涤后,谷氨酸会从类器官中释放出来,但在人工甜味剂之后则不会.这意味着谷氨酸是神经足类动物和迷走神经之间相互作用的重要媒介,特别是对营养物质的感知.

ECs以5-HT表达为特征.虽然在文献中没有明确描述为神经足类细胞,但ECs具有神经足类细胞的特性:表达编码突触前蛋白的转录本,并与表达嗜离子性5-羟色胺3受体(5HT3R)的周围神经元相互作用^[47].EC分泌的5-HT可能以内分泌或突触的方式从神经足细胞传递到神经元,这两种交流模式可能会告诉神经元不同的模式(例如,疼痛与运动).各种各样的刺激引起ECs释放5-HT,包括机械刺激、有害刺激、营养刺激和感染含有EC的类器官与转染5HT3R的HEK细胞共培养,通过释放5-HT并诱导人胚肾细胞中的钙离子瞬变,对微生物代谢物和有毒化学物质异硫氰酸烯丙酯(allyl isothiocyanate, AITC)产生反应.在离体制剂中,将AITC和微生物代谢物冲洗到肠腔中也会诱导伤害神经纤维放电^[48].此外,最近的一项研究表明血清素是内脏过敏和焦虑的驱动因素.Bayrer等^[49]的研究表明,特异性沉默EC细胞可降低结肠对化学和机械刺激的敏感性.激活EC导致血清素释放增加,内脏过敏增加,并产生焦虑行为.这些结果都被血清素受体拮抗剂所消除.综上所述,这些数据表明,神经足细胞释放的血清素调节了伤害性神经元信号,尽管这种直接影响尚未得到证实.

4.3 EECs和肠易激综合征 IBS患者EECs的研究揭示了不同亚型IBS中个体激素的不同作用.与健康患者相比,肠易激综合征患者十二指肠神经G³⁺细胞表达更少(减少71%)(肠易激综合征患者平均103个,而健康患者平均351个)^[50].一项对25例腹泻型肠易激综合征(IBS-diarrhea type, IBS-D)患者使用嗜铬素A(chromochromoin A, Chrg A)作为EEC标志物的研究发现,与健康患者相比,回肠、结肠或直肠的EEC数量没有差异.然而,一项更有力的研究发现,在所有类型的IBS患者中,回肠中嗜铬素A(ChrgA⁺)细胞总量显著减少.该研究还发现,在所有类型的IBS中,表达神经元素3抗体(Neurogenin3)和5-HT细胞显著减少,神经干细胞RNA结合蛋白细胞也显著减

少.最有趣的是,产生PYY的肠内分泌细胞数量仅在便秘型IBS(IBS-C)患者中增加,而在混合型IBS(混合型IBS-mixed, IBS-M)患者中呈上升趋势^[51].然而,在直肠样本中,观察到相反的趋势,所有IBS亚型患者都表现出PYY细胞减少.在十二指肠,所有IBS亚型的胆囊收缩素(CCK)、GIP和Sst表达细胞均减少^[50].与PYY一样,胃饥饿素(Ghrelin)在肠易激综合征亚型之间存在差异,肠易激综合征腹泻型中表达胃饥饿素的细胞增加,而肠易激综合征便秘型中表达胃饥饿素的细胞减少.胃饥饿素研究是唯一一项评估血清激素水平的研究,尽管细胞数量不同,但肠易激综合征患者的血清胃饥饿素水平没有差异.对IBS患者粪便移植后和饮食指导缓解IBS症状后的研究均显示,IBS症状与EEC数减少相关,而IBS症状缓解与EEC数增加相关^[52].在成人IBS患者中,粪便中染色质蛋白和分泌颗粒蛋白(EECs的产物)的测定显示Chrg A、促胰液素2(secretin 2, Sct2)和Sct3增加,但ChrgB减少^[53].感染后肠易激综合征患者的ECs也上调,肠易激综合征-便秘型患者的直肠样本中血清素水平升高,这支持了粪便嗜铬粒蛋白的数据^[54].同样,肠易激综合征患儿粪便中的ChrgA和Sct3含量更高^[55].感染后肠易激综合征患者的ECs也上调,肠易激综合征-便秘型患者的直肠样本中血清素水平升高,这支持了粪便嗜铬粒蛋白的数据.综上所述,这些数据表明肠易激综合征患者十二指肠的大多数EEC类型减少.在远端肠中,关于肠易激综合征中EEC的命运共识还不太清楚.神经足细胞富集于十二指肠,而不是远端肠,这意味着改变十二指肠中的这些细胞可能导致肠易激综合征的发生^[56].

5 肠道微生物与肠易激综合征

5.1 肠易激综合征病理生理中的肠道微生物群 大约有100万亿个属于数百种不同物种的微生物在人类胃肠道中定植^[57].这种多样复杂的胃肠道微生物群落存在于肠道内,与宿主保持着相互共生关系.宿主通过提供营养和好客的环境来容纳微生物,作为回报,微生物群在许多生理和代谢过程中发挥关键作用,如维持免疫稳态、肠上皮屏障、未消化的碳水化合物发酵,并提供防止病原体定植的保护^[58].盲肠和近端结肠是微生物群密度最高的地方,大肠和小肠的微生物群生物量相似.随着年龄的增长,微生物群的组成变化很大.正常情况下,严格的厌氧菌如拟杆菌门和厚壁菌门在健康的结肠中占主导地位,并且通常在多年内保持稳定^[58].总体而言,肠道菌群有助于维持宿主体内健康的生态系统^[58,59].

然而,肠道微生物群的一致性在很大程度上取决于饮食、摄入的药物、肠黏膜和微生物群本身的组成.微生物生态失调是由氧化应激、噬菌体诱导和细菌毒素

分泌引起的微生物比例失调或改变. 它被认为是各种炎症、自身免疫、代谢甚至神经系统疾病的原因. 生态失调与许多胃肠道疾病有关, 包括肠易激综合征. 它甚至与促进结肠癌有关, 也被认为是溃疡性结肠炎和克罗恩病的标志之一^[60].

利用先进的微生物学技术, 近年来微生物组研究的迅速进展, 揭示了与IBS病理生理相关的生态失调. 大约10%的IBS病例是在肠胃炎发作导致感染后IBS后报告的. IBS的症状严重程度也与肠道菌群密度呈负相关. 尽管不同的研究结果不同, 但大多数研究都得出结论, IBS患者的细菌多样性减少, 微生物群的时间不稳定性增加. 在IBS患者和健康对照组之间进行的一项研究中, IBS患者的拟杆菌门数量较少, 厚壁菌门数量较多. 在IBS患者中, 疣微菌门(*Verrucomicrobia*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)和瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)的丰度也较高^[61]. 相反, 另一份报告显示IBS患者的拟杆菌群数量较低. IBS-D患者需氧菌浓度(1.4×10^7 菌落形成单位[CFU] g/g粪便)低于健康对照组(8.4×10^8 CFU/g粪便)^[62]. 在一项荟萃分析中, 发现IBS患者粪便中大肠杆菌和肠杆菌含量较高, 而粪便中乳酸杆菌和双歧杆菌含量较低^[59].

难辨梭状芽胞杆菌、大肠杆菌、副结核分枝杆菌、弓形弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌、沙眼衣原体、幽门螺杆菌、铜绿假单胞菌、沙门氏菌、志贺氏菌、贾第鞭毛虫和病毒(尤其是诺如病毒)是导致IBS恶化的最常见病原体. 弯曲杆菌感染破坏肠道屏障, 导致细胞死亡, 增加肠道通透性. 此外, 这些感染导致各种免疫相关细胞如巨噬细胞、肥大细胞、T淋巴细胞和促炎细胞因子[肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素 γ 、白细胞介素(interleukin, IL)-3、IL-4、IL-5和IL-6]的增加, 对血管通透性、胃肠运动、分泌和疼痛信号传导有显著影响^[63].

肠易激综合征的发病机制涉及肠道菌群与宿主相互作用, 产生多种代谢物质, 如胆汁酸、神经递质、短链脂肪酸等信号因子. 在人体肠道中, 单核增生李斯特菌、普通双歧杆菌、乳杆菌、产气荚膜梭菌、双歧杆菌和脆弱拟杆菌等微生物参与了次生胆汁酸的产生. 此外, 胆汁酸浓度的改变会引起细胞毒性, 导致细胞凋亡、坏死、DNA损伤和功能性胃肠疾病^[62]. Wei等^[64]对55例IBS-D患者进行了研究, 探讨了胆汁酸在该疾病发病机制中的作用. 他们得出结论, IBS-D患者粪便中初级胆汁酸增加, 次级胆汁酸减少, 这与瘤胃球菌科细菌(*Ruminococcaceae*)的减少有关.

目前认为肠道微生物失调是IBS发生的重要机制之一. 多种细菌能够产生吲哚, 包括乳酸杆菌、梭状芽孢

杆菌和类杆菌属. 吲哚衍生物能够结合并激活芳基羟受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR), 通过先天性淋巴细胞3诱导下游细胞因子如IL-22的表达, 从而调节上皮完整性和免疫力^[65]. 值得注意的是, 无AhR配体饮食或IL-22基因敲除小鼠的肠道微生物群组成可发生改变^[66]. 最近, 微生物群诱导的结肠神经元AhR表达已被证明在微生物群的神经元编程中很重要, 以维持肠道运动, 从而调节肠道生理^[67]. 最后, 多种Trp代谢途径的失调可能与IBS有关.

大量证据表明^[68], IBS患者有肠道微生物群改变, 在IBS病理生理学中起着关键作用. 内脏过敏的IBS模型, 可以改变肠道微生物群组成. 此外, 这种微生物失衡, 即生物失调, 是通过增加循环LPS和促炎细胞因子水平介导的, 系通过破坏肠道屏障, 并增加促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)触发的HPA轴的活性所致. 这些证据表明, 通过激活CRPToll样受体4(CRF toll like receptor 4, CRF-TLR4)-促炎细胞因子系统受损的肠道屏障可能改变微生物群, 从而导致内脏过敏^[69].

5.2 脑-肠-微生物轴 在过去的几十年里, 大量研究强调肠道微生物群是BGMA的关键调节因子, 研究表明IBS通路中重要的神经元通路被激活^[70]. BGMA是微生物群与CNS之间通过神经元、内分泌和免疫信号的复杂交流而形成的. 肠道微生物群受中枢神经系统的影响, 通过应激介质诱导的毒力基因表达和胃肠道功能的控制, 包括通过ANS的运动和免疫调节. 此外, ENS也参与胃肠道功能的改变, 导致微生物群组成的改变^[71]. 一项使用功能磁共振成像进行的研究发现, 与含有大量拟杆菌的患者相比, 含有大量普雷沃氏菌(*Pervotella*)的患者右侧海马体的功能和结构发生了变化. 另一项研究表明^[70], 长芽孢杆菌可减少杏仁核和额边缘区域对负面情绪刺激的反应.

肠道-微生物组-脑轴通过代谢物如SCFAs、5-HT、色氨酸和色胺的产生来调节. SCFA负责促炎症细胞因子的产生和T细胞和中性粒细胞的募集, 引起神经炎症. 肠道微生物群产生丁酸盐, 一种通过抑制组蛋白去乙酰化酶来促进记忆和神经元可塑性的短链脂肪酸. 它们刺激肠上皮的肠内分泌细胞, 通过固有层扩散并影响ENS和迷走神经支配. 5-HT参与胃肠分泌和蠕动、血管收缩、行为和神经功能等功能. 与健康个体相比, IBS患者有较低的黏膜和较高的全身5-HT和尿尿喹酸浓度. 这与IBS和心理障碍中发现的多种微生物群之间的关联有关. 大肠杆菌、液化无色杆菌和大肠菌群副大肠杆菌在色氨酸酶的帮助下将色氨酸分解成吲哚, 从而产生丙酮酸. 大量的丙酮酸对肠道上皮有毒性^[72-74].

肠道微生物群也参与HPA轴的成熟. IBS被认为是

一种应激障碍, 肠道生态失调与HPA轴和ANS的参与、不适应的应对、焦虑和抑郁的共病以及神经元疼痛处理的改变有关^[75]。心理压力和抑郁与导致肠易激综合征的生态失调有关。慢性心理应激患者大肠杆菌和假单胞菌升高, 乳酸杆菌减少; 并且已经注意到抑郁症患者肠杆菌科的增加。此外, 重度抑郁症患者链球菌、克雷伯氏菌、普雷沃氏菌和XI型梭菌增加, 厚壁菌门与拟杆菌门比例改变^[75]。烟曲霉菌、白色念珠菌和酿酒酵母菌被发现能增加肠黏膜细胞因子如IL-6的产生。这些细胞因子与HPA轴的激活和皮质醇的增加有关, 这与IBS患者新发抑郁症的发展潜力有关^[76]。

微生物群及其代谢物是肠上皮屏障完整性的主要贡献者之一, 生物失调可破坏上皮屏障以增加肠道通透性^[77]。丁酸是一种来源于肠道细菌的SCFA, 可增加紧密连接蛋白(tight junction protein, TJP)的表达, 并有助于维持肠道屏障功能。此外, 丁酸盐还可阻止促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)或LPS诱导的胃肠道改变^[78]。与此同时, Vicario等^[79]报道, 重复的使用白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)降低了产生丁酸的微生物群的紧密连接蛋白表达, 补充产生丁酸的细菌可逆转TJP的这种变化。此外, 肠易激综合征患者的微生物群会诱导无菌大鼠的内脏过敏, 而健康个体的微生物群则不会。

因此, 微生物群可以通过其代谢产物改变肠道屏障, 这似乎是生物失调损害肠道屏障的机制之一。也就是说, 微生物群的变化和肠道屏障的受损被认为是一个原因和结果, 这是通过CRF-TLR4-促炎细胞因子信号介导的。肠易激综合征患者的肠道完整性异常, 表现为肠道通透性增加^[80]。肠道高渗性诱导细菌移位, 随后激活免疫系统, 导致炎症。在这个过程中, LPS通过TLR4释放并触发产生促炎细胞因子。在IBS中观察到血浆促炎细胞素和血清LPS水平升高^[81]。此外, 在IBS中, LPS诱导的外周血单核细胞促炎细胞因子释放的刺激作用增强, 可发生如急迫、腹泻等更严重的症状^[82]。

6 表观遗传学与肠易激综合征

最近, 表观遗传修饰, 如染色质重塑、DNA甲基化和非编码, 已被发现参与IBS的发展。此外, 肠道微生物群可以通过其代谢物调节肠道宿主的基因表达, 反过来又可以被宿主表观遗传调节^[83]。“表观遗传学”是指诱导与染色体相关的、可遗传的基因表达变化的整个生物分子机制, 与DNA编码序列无关^[84,85]。肠易激综合征表观遗传变化的新证据包括肠易激综合征动物模型和肠易激综合征患者的DNA甲基化变化, 以及与肠易激综合征和内表型相关的各种miRNA, 如内脏敏感性和肠通透性增

加。特别是DNA甲基化, 是复杂疾病领域的一个新兴领域, 也是一个有希望的机制, 可以为肠易激综合征的发病机制提供重要的见解, 并确定潜在的治疗靶点^[86]。

6.1 宿主-微生物(Host-microbiome)相互作用 在过去的10年里, 人们对肠易激综合征中宿主和肠道微生物物种之间复杂稳态的扰动进行了大量研究。肠道细菌参与消化功能, 消化可发酵的、寡糖、双糖、单糖和多元醇(fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols, FODMAPs)是一组在日常食物中发现的小碳水化合物(糖)分子。它们是SCFAs的主要来源, 而SCFAs是与宿主相互作用的关键因素, 可能与IBS病理生理有关^[87]。现有证据表明, SCFAs在肠道炎症、肠屏障完整性、运动和肠脑轴调节中发挥作用^[88]。特别是, 在结肠中最丰富的SCFAs中, Tana和同事证明, 与对照组相比, IBS患者的乙酸和丙酸以及总有机酸增加, 并与症状严重程度呈正相关。另一种SCFA, 丁酸钠(sodium butyrate, SB), 一种著名的组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂, 因其作为免疫调节剂的争议作用而受到广泛关注^[89]。目前主要在IBS病理生理学中进行研究。SB通过受体偶联或激活参与肠道运动和免疫激活的特定基因来发挥其活性^[90]。最近的研究揭示了SB的多效性, 由于SB诱导的HDAC抑制, 超过2400个基因受组蛋白乙酰化调节。虽然目前还没有关于SB-HDAC机制参与IBS的数据。

无菌小鼠的菌群定植诱导结肠神经元中AhR的表达, 进而激活不同基因, 包括编码内向整流钾离子通道的ATP敏感内向整流钾通道12, 参与神经元去极化。此外, 与野生型小鼠相比, AhR敲除小鼠的肠道转运速度更快, 离体结肠肌条的结肠迁移运动复合体振幅更低。这表明AhR以自主方式增加结肠蠕动, 而不受中央回路的影响。此外, 在不同细胞系中, 由于HDAC抑制, 特别是正丁酸处理, AhR启动子活性增加了5至7倍。常规喂养小鼠衍生的微生物群定殖GF小鼠增加组蛋白3(H3)和组蛋白4(H4)乙酰化, 这与SCFA量相关^[91]。

最后, 高SB可能通过改变钠和钙运输的稳态来进一步改变腔内含量。因此, 最近的一项荟萃分析表明, FODMAP饮食对IBS症状有改善作用^[92]。此外, 肠易激综合征患者和动物模型中, 肠道内产生SB的主要贡献者——肠厚壁菌门也增加了; 他们的肠道负荷也与IBS症状评分呈正相关。实验数据表明SB的作用是剂量依赖性的, 因此, 考虑饮食、抗生素和益生菌等因素可能影响其最终浓度是至关重要的^[93]。

最近的一项研究调查了SB对内脏敏感性的影响, 强调了白细胞介素-1受体相关激酶1(interleukin 1 receptor associated kinase 1, IRAK1)的作用。结果显示SB能够在体

内和体外降低IRAK1的表达,从而缓解IBS小鼠模型中的内脏过敏^[94].

肠道miRNA在宿主-微生物界面起调节作用.在小鼠粪便中检测到由肠上皮细胞肠道miRNA在宿主-微生物界面起调节作用.在小鼠粪便中检测到由IECs衍生的含有特定miRNA序列的外泌体.此外,转基因小鼠无法产生IECs来源的miRNA,其管腔内厚壁菌门(*Firmicutes*)和变形菌门(*Proteobacteria phyla*)含量增加,特定细菌科也发生了变化.此外,化学诱导的炎症改变了小鼠模型中的miRNA谱,进一步证实了IEC作为肠道miRNA主要来源的重要性^[95].

几项研究显示,与具有常规肠道菌群的小鼠相比,无菌小鼠的miRNA模式明显不同.Zhou等^[96]对IBS患者进行的一项研究表明,miR-199b表达降低与内脏超敏反应增强以及通过辣椒素受体(capsaicin receptor, TRPV1)上调引起腹痛相关.此外,考虑到miR-199a/b在内吞作用中的作用,不能排除其参与肠屏障通透性.最后,其他微生物物种,如病毒和真菌,显示出通过miRNA或miRNA样分子间转移影响宿主免疫防御的能力^[97].在这种情况下,一些病毒物种可以通过miRNA表达影响细菌的内稳态.

6.2 肠屏障渗透性 肠道屏障是胃肠道和环境之间的第一个界面.一方面要避免有害抗原和细菌进入肠壁的深层,另一方面也要允许对机体有益的营养物质、离子和分子通过^[98].

Wiley和同事最近的一项研究表明,IL-6能够促进组蛋白H3上的赖氨酸残基上发生的三甲基化修饰(H3K9me2/me3)上赖氨酸9的甲基化,并阻止糖皮质激素受体等转录因子在逃避水的年轻雄性大鼠和人类细胞的紧密连接基因启动子区域的结合^[99].此外,肠上皮人源HDAC1/2缺乏降低了封闭蛋白-3的表达.与此相一致的是,小鼠模型肠道和培养的肠道类器官中HDAC1和HDAC2的局部消融会导致肠道干细胞的明显缺失,从而损害上皮的更新和屏障的完整性.此外,组蛋白3(H3K9)甲基化上的赖氨酸9降低了上皮细胞中紧密连接蛋白1(claudin-1, CLDN1)、小带闭塞蛋白(ZOs)和紧密连接蛋白(occludin)的表达,导致细胞旁通透性增加.

miRNA谱的改变与IBS-D患者的肠屏障功能障碍有关^[100,101].最近,一项研究报告,IBS-D患者结肠上皮miRNA-29a上调,而ZO-1和CLDN1下调,顶端连接复合物不连续^[102].在同一研究中,在三硝基苯磺酸诱导的IBS-D小鼠模型中,miRNA-29a抑制剂处理诱导ZO-1和CLDN1表达增加,证实了它们在肠粘膜屏障中的作用^[102].其他可能参与腹腔注射给药损伤的miRNA包括在动物模型中发现的miR-21-5p、miR-144和miR

-200a^[103],以及在人类中发现的miR-16和miR-125b-5p^[100].另一项研究强调,在IBS-D小鼠模型中,靶向ZO-1和occludin mRNA的miR-144的高表达与腹腔内给药增加相关^[103].此外,miR-219a-5p抑制诱导结肠上皮细胞系NCM460通透性增加,而miR-338-3p抑制导致丝裂原活化蛋白激酶信号传导的改变^[104].对人结肠上皮HT-29细胞的进一步研究强调了miR-148b-5p参与上皮屏障调节.特别是,与IBS患者血清来源的外泌体孵育的结肠癌细胞(HT-29),通过上调miR-148b-5p抑制重组人G蛋白信号转导调节因子2表达,显示出通透性增加.同时还发现通过干扰miR-148b-5p表达可以消除对通透性的影响^[105].

肠易激综合征的肠通透性损伤也与水通道蛋白(aquaporin, AQP)尤其是AQP 1,3的表达减少有关^[106].进一步的研究表明^[107]在IBS-D患者中, lncRNA H19的表达降低,而其与AQP1和AQP3呈正相关.

6.3 神经-免疫相互作用 据报道,肠易激综合征患者的粘膜免疫细胞,特别是肥大细胞数量增加,低度炎症被认为是该综合征最重要的潜在病理生理机制之一.此外,肥大细胞位于肠壁神经末梢附近,这是肠道免疫系统和神经系统之间进行串扰的关键位置.此外,神经末梢附近活化的肥大细胞与IBS患者腹痛的严重程度和频率显著相关.有趣的是,miRNA调节免疫和神经系统,并控制疼痛通路中神经免疫相互作用的信号交换.例如,miR-490-5p表达促进肥大细胞增殖和抵抗凋亡,可能通过多个靶点,包括胰蛋白酶/ PAR-2信号通路^[108].此外,还发现miR-125b和miR-16的下调与IBS-D患者空肠活检中肥大细胞计数增加相关.

在已建立的IBS动物模型上进行的进一步研究表明,miR-181c-5p过表达决定了IL1A的下调,在IBS中具有抗炎作用^[100].

据报道^[109],在肠易激综合征患者中,性激素产生和免疫反应之间的相互作用发生了改变.最近发现三种不同的miRNA,即miR-145, miR-148-5p和miR-592,参与这些相互作用,发现在IBS患者中失调.特别是,miR-145和miR-592在IBS-C和IBS-D患者中的表达分别降低,而miR-148-5p在IBS-D患者中的表达水平高于对照组^[110].最近的一项研究强调了嗜酸性粒细胞通过外周CRF参与IBS-D.同一研究还报道了IBS-D中促肾上腺皮质激素释放激素受体1基因下调和与突触体相关蛋白23上调^[111].大量证据表明HDAC在中枢水平的抑制和小胶质细胞介导的免疫调节具有积极作用.特别是, Jaworska及其同事发现,SB可以诱导这些作用,它还可以促进中枢缺血损伤大鼠幼鼠的中枢神经发生^[112].最近的一项研究表明^[113],饮食干预主要通过抑制神经炎症来抑制过量饮酒后中枢神经系统的小胶质细胞激活.新出现的线索是

SB可以恢复肠道生态失调, 提升有益细菌及其代谢物. 这改善了肠道微环境, 从而对肠粘膜屏障和神经系统起到保护作用. SB对不同体内缺血性卒中模型具有保护作用, 可抑制促炎细胞因子TNF- α 和一氧化氮合酶-1的表达, 同时上调IL-10. 在中枢水平上, 类似的结果显示, SB治疗帕金森病小鼠模型的神经运动能力得到改善, 这与TLR4/MyD88/NF- κ B炎症途径的抑制以及生态失调的减少对肠道屏障的有益影响有关^[114].

6.4 HPA轴失调与内脏高敏感性 肠道对有害刺激的过度反应是IBS的关键特征, 这是由几种促进外周和中枢致敏的分子机制引起的. 最近的研究结果显示, CRF对结肠直肠收缩的反应更高, 结肠直肠膨胀时中枢水平的活动改变, 证实了HPA轴在IBS内脏疼痛中的作用^[115]. 此外, 已经观察到IBS-D患者空肠嗜酸性粒细胞胞质颗粒中CRF的增加与IBS临床严重程度、慢性应激和抑郁呈正相关^[111]. 重要的是, 有证据表明^[116], 报告早期不良事件和/或精神疾病的受试者显示HPA轴活性增加, 在成年期容易发生内脏超敏反应和肠易激综合征. 值得注意的是, HDAC抑制剂(MS-275, 恩替诺特)对焦虑易感小鼠模型显示出有益的作用, 这表明H3乙酰化可能是开发焦虑疗法的生物标志物^[117].

研究表明, 早期生活中的压力或疼痛事件通过表观遗传调控易导致慢性疼痛和更高的内脏超敏反应. Moloney和他的同事发现, 在母体分离的大鼠模型中, 内脏超敏与脊髓组织样本中组蛋白4赖氨酸12乙酰化的减少有关. 此外, 用亚甲基苯胺羟酮酸治疗动物抑制HDAC可减少结肠直肠扩张引发的排空频率和痛觉^[118]. 与此相一致, 疏水应力(water avoidance stress, WAS)和皮质酮治疗的雄性大鼠组蛋白乙酰化和DNA甲基化增加. 此外, 在EAE动物模型中检测到脑源性神经营养因子信号和糖皮质激素基因表达的增加是由表观遗传因素介导的^[119]. 值得注意的是, 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在IBS患者的结肠活检中升高, 其浓度与IBS症状严重程度和内脏过敏相关^[120]. 仅在异型间歇性慢性产前应激的雌性大鼠中, 由H3乙酰化和HDAC1抑制引起的BDNF上调与内脏运动反应(visceromotor response, VMR)增强相关. 这也与在早期生活压力相关的HPA相关疾病中观察到的BDNF调节改变一致^[121]. 在气味诱导应激的大鼠模型中, 糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)启动子位点上组蛋白赖氨酸9乙酰化增加, 显示VMR增强^[122]. 此外, 在大鼠的杏仁核中, WAS诱导的较高VMR与启动子甲基化增加和GR表达减少有关. Hong等^[123]研究发现, WAS大鼠糖皮质激素受体核受体亚家族3C组成员1和大麻素受体1

启动子的DNA甲基化增加, TRPV1启动子的组蛋白乙酰化增加. 如前所述, IL-6在结肠上皮细胞中GR以介导的方式促进组蛋白赖氨酸9(H3K9)甲基化, 阻止紧密连接蛋白的表达, 导致细胞旁通透性增加, 内脏痛觉过敏增加^[99].

感染后IBS的实验模型表明, 外肌层血管活性肠肽水平升高通过组蛋白H3K9介导电压门控钙受体12 b亚基 α 1C1b的上调. 据称, 这可能增加细胞内钙通量, 从而增强平滑肌收缩.

强迫游泳诱导的VMR增加的大鼠显示乙酰化(H3K9、H3K18)和谷氨酸受体基因Grm2、Grm3表达水平降低. 此外, 同样的作者发现, 在去卵巢的雌性大鼠中, 通过补充雌二醇替代物, Grm2的H3K9乙酰化水平降低与VMR升高相关. 这些数据表明性腺激素可能是早期生活压力事件诱发内脏超敏反应的原因. 值得注意的是, 切除卵巢和强迫游泳模型的VMR均因组蛋白去乙酰化酶抑制诱导的GR水平恢复而降低^[124].

在IBS-D大鼠模型和IBS-D患者的人类结肠活检中, miR-200a水平升高. MiR-200a似乎通过作用于大麻素受体1和5-HT转运体参与增加内脏超敏反应^[125]. 此外, miR-495在小鼠IBS-D模型中表达不足, 而miR-495靶基因蛋白激酶抑制因子 β (protein kinase inhibitor beta, PKIB)表达上调. 另一方面, miR-495的过表达以及由此导致的PKIB的抑制可以抑制PI3K/AKT信号通路, 降低内脏敏感性^[126]. 另一项研究报道^[127]在慢性内脏疼痛大鼠模型中, miR-325-5p表达降低与趋化因子配体2(chemokine ligand 2, CCL2)上调相关. CCL2参与炎症性和神经退行性疾病以及功能性消化不良^[128], 表明miR-325-5p/CCL2信号也参与IBS患者和其他胃肠道疾病患者的慢性内脏疼痛.

7 结论

在过去十年中, 越来越多的证据表明, 在IBS的发病机制中, 脑-肠轴的失调起到核心作用, 而在发病机制中微生物群失调起着关键作用. 肠内分泌细胞是肠道和大脑之间的重要接口, 可以传递有关营养、疼痛甚至微生物信息的信号. 肠内分泌细胞是在整个胃肠道上皮中表达的激素产生细胞. 我们的内脏与周围和中枢神经系统保持着持续的对话, 这是一种被称为“内感受”的持续双向监控. 肠易激综合征患者的粘膜免疫细胞, 特别是肥大细胞数量增加, 低度炎症被认为是该综合征最重要的潜在病理生理机制之一. 目前认为漏肠和内脏高敏感是IBS为主要的病理生理改变.

越来越多的实验证据表明, 表观遗传调控参与肠易激综合征的病理生理. 存在的肠道微生物群可能是肠易激综合征不同机制之间的枢纽, 而表观遗传因素应被视

为在宿主体内实现这些机制的贡献者。此外,最近的研究结果表明,隐窝肠细胞是由组蛋白修饰和miRNA信号传导介导的宿主-微生物相互作用的关键参与者。微生物代谢物的间接活性,如丁酸钠诱导的HDAC抑制所发挥的活性,代表了适应性免疫、肠道运动、肠道屏障通透性和腹痛的复杂多因素调节。在宿主界面,由肠上皮细胞和干细胞产生的细胞外miRNA有助于维持微生物物种之间的平衡。关于ncRNA,许多miRNA已被确定与IBS的病理生理有关。其中,miR-19家族与内脏过敏和肠通透性增强有关,可能是IBS诊断和治疗的关键生物标志物,特别是对于IBS-D患者。然而,需要进一步的研究来确认该miRNA家族的作用,并确定参与IBS复杂性的酶和信号通路。

肠易激综合征临床前研究的一个重要限制是该病的复杂性和异质性,这对建立可靠有效的实验模型构成了障碍。因此,没有一种动物模型能模拟肠易激综合症的所有典型症状。现在,只有一些模型模仿IBS的某些方面。新生儿产妇产分离、避水和包裹约束应激有助于研究心理应激的机制,但它们不能被认为是肠易激综合症的模型。

IBS是一种常见的胃肠道疾病,目前尚无特效治疗方法,给社会和病人带来沉重的经济和疾病负担。随着人们对发病机制的不断深入了解,一些新的治疗理念和药物不断涌现,将会发现新的治疗靶点,为IBS的治疗提供依据,并通过治疗从而改进患者的预后。

8 参考文献

- 1 Yuan Y, Wang X, Huang S, Wang H, Shen G. Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships. *Gut Microbes* 2023; 15: 2263209 [PMID: 37786296 DOI: 10.1080/19490976.2023.2263209]
- 2 Chen M, Ruan G, Chen L, Ying S, Li G, Xu F, Xiao Z, Tian Y, Lv L, Ping Y, Cheng Y, Wei Y. Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 817100 [PMID: 35250873 DOI: 10.3389/fendo.2022.817100]
- 3 Ishioh M, Nozu T, Okumura T. Brain Neuropeptides, Neuroinflammation, and Irritable Bowel Syndrome. *Digestion* 2024; 105: 34-39 [PMID: 37673052 DOI: 10.1159/000533275]
- 4 Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, Zarate CA Jr. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 886-897 [PMID: 27449797 DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.05.005]
- 5 Wu M, Tian T, Mao Q, Zou T, Zhou CJ, Xie J, Chen JJ. Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 350 [PMID: 33067412 DOI: 10.1038/s41398-020-01038-3]
- 6 Wang JK, Yao SK. Roles of Gut Microbiota and Metabolites in Pathogenesis of Functional Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 5560310 [PMID: 34603471 DOI: 10.1155/2021/5560310]
- 7 Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, Grati M, Mittal J, Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, Liu

- XZ. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol* 2017; 232: 2359-2372 [PMID: 27512962 DOI: 10.1002/jcp.25518]
- 8 Fu R, Chen M, Chen Y, Mao G, Liu S. Expression and clinical significance of 5-HT and 5-HT(3)R in the intestinal mucosa of patient with diarrhea-type irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med* 2019; 17: 3077-3082 [PMID: 30936979 DOI: 10.3892/etm.2019.7297]
- 9 Fung TC, Vuong HE, Luna CDG, Pronovost GN, Aleksandrova AA, Riley NG, Vavilina A, McGinn J, Rendon T, Forrest LR, Hsiao EY. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nat Microbiol* 2019; 4: 2064-2073 [PMID: 31477894 DOI: 10.1038/s41564-019-0540-4]
- 10 Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* 2018; 1693: 128-133 [PMID: 29903615 DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015]
- 11 González-Arancibia C, Urrutia-Piñones J, Illanes-González J, Martínez-Pinto J, Sotomayor-Zárate R, Julio-Pieper M, Bravo JA. Do your gut microbes affect your brain dopamine? *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236: 1611-1622 [PMID: 31098656 DOI: 10.1007/s00213-019-05265-5]
- 12 Chojnacki C, Błońska A, Kaczka A, Chojnacki J, Stępień A, Gąsiorowska A. Evaluation of serotonin and dopamine secretion and metabolism in patients with irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 711-713 [PMID: 30398468 DOI: 10.20452/pamw.4364]
- 13 Aggarwal S, Ahuja V, Paul J. Dysregulation of GABAergic Signalling Contributes in the Pathogenesis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 422-430 [PMID: 29852727 DOI: 10.5056/jnm17100]
- 14 Seifi M, Rodaway S, Rudolph U, Swinny JD. GABA(A) Receptor Subtypes Regulate Stress-Induced Colon Inflammation in Mice. *Gastroenterology* 2018; 155: 852-864.e3 [PMID: 29802853 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.033]
- 15 Mishima Y, Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33212919 DOI: 10.3390/ijms21228664]
- 16 Botschuijver S, van Diest SA, van Thiel IAM, Saia RS, Strik AS, Yu Z, Maria-Ferreira D, Welting O, Keszthelyi D, Jennings G, Heinsbroek SEM, Elferink RPO, Schuren FHJ, de Jonge WJ, van den Wijngaard RM. Miltefosine treatment reduces visceral hypersensitivity in a rat model for irritable bowel syndrome via multiple mechanisms. *Sci Rep* 2019; 9: 12530 [PMID: 31467355 DOI: 10.1038/s41598-019-49096-y]
- 17 Singh V, Roth S, Llovera G, Sadler R, Garzetti D, Stecher B, Dichgans M, Liesz A. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci* 2016; 36: 7428-7440 [PMID: 27413153 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016]
- 18 Haghikia A, Jörg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A, Hammer A, Lee DH, May C, Wilck N, Balogh A, Ostermann AI, Schebb NH, Akkad DA, Grohme DA, Kleinewietfeld M, Kempa S, Thöne J, Demir S, Müller DN, Gold R, Linker RA. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 2015; 43: 817-829 [PMID: 26488817 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.007]
- 19 Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G1288-G1295 [PMID: 23064760 DOI: 10.1152/ajpgp.00341.2012]
- 20 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 41-50 [PMID: 27320064 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005]
- 21 Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006; 47: 241-259 [PMID: 16299351 DOI: 10.1194/jlr.R500013-JLR200]

- 22 Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6: 133-148 [PMID: 30023410 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003]
- 23 Nøhr MK, Egerod KL, Christiansen SH, Gille A, Offermanns S, Schwartz TW, Møller M. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. *Neuroscience* 2015; 290: 126-137 [PMID: 25637492 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.040]
- 24 Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med* 2006; 8: 1-27 [PMID: 16942634 DOI: 10.1017/S1462399406000068]
- 25 Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, Kobayashi M, Hirasawa A, Tsujimoto G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 8030-8035 [PMID: 21518883 DOI: 10.1073/pnas.1016088108]
- 26 Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S, Rymanans L, Verspecht C, De Sutter L, Lima-Mendez G, D'hoë K, Jonckheere K, Homola D, Garcia R, Tigchelaar EF, Eckhaudt L, Fu J, Henckaerts L, Zhernakova A, Wijmenga C, Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016; 352: 560-564 [PMID: 27126039 DOI: 10.1126/science.aad3503]
- 27 Varghese AK, Verdú EF, Bercik P, Khan WI, Blennerhassett PA, Szechtman H, Collins SM. Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression. *Gastroenterology* 2006; 130: 1743-1753 [PMID: 16697738 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.007]
- 28 Da Silva S, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, Gillet M, Ferrier L, Loubière P, Dague E, Theodorou V, Mercier-Bonin M. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G420-G429 [PMID: 24970779 DOI: 10.1152/ajpgi.00290.2013]
- 29 Houlden A, Goldrick M, Brough D, Vizi ES, Lénárt N, Martinecz B, Roberts IS, Denes A. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun* 2016; 57: 10-20 [PMID: 27060191 DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.003]
- 30 Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500-1512 [PMID: 24583088 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.037]
- 31 Hughes DT, Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 111-120 [PMID: 18197168 DOI: 10.1038/nrmicro1836]
- 32 Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, Abramson L, Katz MN, Korem T, Zmora N, Kuperman Y, Biton I, Gilad S, Harmelin A, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell* 2014; 159: 514-529 [PMID: 25417104 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.048]
- 33 Büttiker P, Weissenberger S, Ptacek R, Stefano GB. Interoception, Trait Anxiety, and the Gut Microbiome: A Cognitive and Physiological Model. *Med Sci Monit* 2021; 27: e931962 [PMID: 33945520 DOI: 10.12659/MSM.931962]
- 34 Gershon MD, Margolis KG. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 34523615 DOI: 10.1172/JCI143768]
- 35 Wang J, Gu BJ, Masters CL, Wang YJ. A systemic view of Alzheimer disease - insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 612-623 [PMID: 28960209 DOI: 10.1038/nrneurol.2017.111]
- 36 Kennedy EA, King KY, Baldrige MT. Mouse Microbiota Models: Comparing Germ-Free Mice and Antibiotics Treatment as Tools for Modifying Gut Bacteria. *Front Physiol* 2018; 9: 1534 [PMID: 30429801 DOI: 10.3389/fphys.2018.01534]
- 37 Jena A, Montoya CA, Mullaney JA, Dilger RN, Young W, McNabb WC, Roy NC. Gut-Brain Axis in the Early Postnatal Years of Life: A Developmental Perspective. *Front Integr Neurosci* 2020; 14: 44 [PMID: 32848651 DOI: 10.3389/fnint.2020.00044]
- 38 Elmentaite R, Kumasaka N, Roberts K, Fleming A, Dann E, King HW, Kleshchevnikov V, Dabrowska M, Pritchard S, Bolt L, Vieira SF, Mamanova L, Huang N, Perrone F, Goh Kai'En I, Lisgo SN, Katan M, Leonard S, Oliver TRW, Hook CE, Nayak K, Campos LS, Domínguez Conde C, Stephenson E, Engelbert J, Botting RA, Polanski K, van Dongen S, Patel M, Morgan MD, Marioni JC, Bayraktar OA, Meyer KB, He X, Barker RA, Uhlig HH, Mahbubani KT, Saeb-Parsy K, Zilbauer M, Clatworthy MR, Haniffa M, James KR, Teichmann SA. Cells of the human intestinal tract mapped across space and time. *Nature* 2021; 597: 250-255 [PMID: 34497389 DOI: 10.1038/s41586-021-03852-1]
- 39 Gerbe F, Legraverend C, Jay P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 2907-2917 [PMID: 22527717 DOI: 10.1007/s00118-012-0984-7]
- 40 Beumer J, Puschhof J, Bauzá-Martínez J, Martínez-Silgado A, Elmentaite R, James KR, Ross A, Hendriks D, Artegiani B, Busslinger GA, Ponsioen B, Andersson-Rolf A, Saftien A, Boot C, Kretzschmar K, Geurts MH, Bar-Ephraim YE, Pleguezuelos-Manzano C, Post Y, Begthel H, van der Linden F, Lopez-Iglesias C, van de Wetering WJ, van der Linden R, Peters PJ, Heck AJR, Goedhart J, Snippert H, Zilbauer M, Teichmann SA, Wu W, Clevers H. High-Resolution mRNA and Secretome Atlas of Human Enteroendocrine Cells. *Cell* 2020; 181: 1291-1306.e19 [PMID: 32407674 DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.036]
- 41 Fothergill LJ, Furness JB. Diversity of enteroendocrine cells investigated at cellular and subcellular levels: the need for a new classification scheme. *Histochem Cell Biol* 2018; 150: 693-702 [PMID: 30357510 DOI: 10.1007/s00418-018-1746-x]
- 42 Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Ferraro G. Classification of gastric endocrine cells at the light and electron microscopical levels. *Microsc Res Tech* 2000; 48: 258-271 [PMID: 10700043 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(20000301)48:5<258::AID-JEMT3>3.0.CO;2-Q]
- 43 Gehart H, van Es JH, Hamer K, Beumer J, Kretzschmar K, Dekkers JF, Rios A, Clevers H. Identification of Enteroendocrine Regulators by Real-Time Single-Cell Differentiation Mapping. *Cell* 2019; 176: 1158-1173.e16 [PMID: 30712869 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.029]
- 44 Barton JR, Londregan AK, Alexander TD, Entezari AA, Covarrubias M, Waldman SA. Enteroendocrine cell regulation of the gut-brain axis. *Front Neurosci* 2023; 17: 1272955 [PMID: 38027512 DOI: 10.3389/fnins.2023.1272955]
- 45 Kaelberer MM, Rupprecht LE, Liu WW, Weng P, Bohórquez DV. Neuropod Cells: The Emerging Biology of Gut-Brain Sensory Transduction. *Annu Rev Neurosci* 2020; 43: 337-353 [PMID: 32101483 DOI: 10.1146/annurev-neuro-091619-022657]
- 46 Buchanan KL, Rupprecht LE, Kaelberer MM, Sahasrabudhe A, Klein ME, Villalobos JA, Liu WW, Yang A, Gelman J, Park S, Anikeeva P, Bohórquez DV. The preference for sugar over sweetener depends on a gut sensor cell. *Nat Neurosci* 2022; 25: 191-200 [PMID: 35027761 DOI: 10.1038/s41593-021-00982-7]
- 47 Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell TA, Brierley SM, Ingraham HA, Julius D. Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell* 2017; 170: 185-198.e16 [PMID: 28648659 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.034]
- 48 Alcaïno C, Knutson KR, Treichel AJ, Yildiz G, Stregge PR, Linden DR, Li JH, Leiter AB, Szurszewski JH, Farrugia G, Beyder A. A population of gut epithelial enterochromaffin cells is

- mechanosensitive and requires Piezo2 to convert force into serotonin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E7632-E7641 [PMID: 30037999 DOI: 10.1073/pnas.1804938115]
- 49 Bayrer JR, Castro J, Venkataraman A, Touhara KK, Rossen ND, Morrie RD, Maddern J, Hendry A, Braverman KN, Garcia-Caraballo S, Schober G, Brizuela M, Castro Navarro FM, Bueno-Silva C, Ingraham HA, Brierley SM, Julius D. Gut enterochromaffin cells drive visceral pain and anxiety. *Nature* 2023; 616: 137-142 [PMID: 36949192 DOI: 10.1038/s41586-023-05829-8]
- 50 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Hausken T. Reduction in duodenal endocrine cells in irritable bowel syndrome is associated with stem cell abnormalities. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9577-9587 [PMID: 26327765 DOI: 10.3748/wjg.v21.i32.9577]
- 51 El-Salhy M, Gilja OH. Abnormalities in ileal stem, neurogenin 3, and enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 90 [PMID: 28764761 DOI: 10.1186/s12876-017-0643-4]
- 52 Mazzawi T, Hausken T, El-Salhy M. Changes in colonic enteroendocrine cells of patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2022; 57: 792-796 [PMID: 35156893 DOI: 10.1080/00365521.2022.2036809]
- 53 Ohman L, Stridsberg M, Isaksson S, Jerlstad P, Simrén M. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 440-447 [PMID: 22233694 DOI: 10.1038/ajg.2011.458]
- 54 Shulman RJ, Öhman L, Stridsberg M, Cain K, Simrén M, Heitkemper M. Evidence of increased fecal granins in children with irritable bowel syndrome and correlates with symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13486 [PMID: 30298961 DOI: 10.1111/nmo.13486]
- 55 Qin HY, Xavier Wong HL, Zang KH, Li X, Bian ZX. Enterochromaffin cell hyperplasia in the gut: Factors, mechanism and therapeutic clues. *Life Sci* 2019; 239: 116886 [PMID: 31678286 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116886]
- 56 Barton JR, Londregan AK, Alexander TD, Entezari AA, Bar-Ad S, Cheng L, Lepore AC, Snook AE, Covarrubias M, Waldman SA. Intestinal neuropod cell GUCY2C regulates visceral pain. *J Clin Invest* 2023; 133 [PMID: 36548082 DOI: 10.1172/JCI165578]
- 57 Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 729346 [PMID: 34631603 DOI: 10.3389/fcimb.2021.729346]
- 58 Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol* 2019; 12: 1-9 [PMID: 29988120 DOI: 10.1038/s41385-018-0053-0]
- 59 Salem AE, Singh R, Ayoub YK, Khairy AM, Mullin GE. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol* 2018; 19: 136-141 [PMID: 29935865 DOI: 10.1016/j.ajg.2018.02.008]
- 60 Weiss GA, Hennes T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 2959-2977 [PMID: 28352996 DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x]
- 61 Barandouzi ZA, Lee J, Maas K, Starkweather AR, Cong XS. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components. *J Pers Med* 2021; 11 [PMID: 33429936 DOI: 10.3390/jpm11010035]
- 62 Zhan K, Zheng H, Li J, Wu H, Qin S, Luo L, Huang S. Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk in Diarrhea-Irritable Bowel Syndrome. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 3828249 [PMID: 33274207 DOI: 10.1155/2020/3828249]
- 63 Aziz MNM, Kumar J, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA, Mokhtar NM. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34578939 DOI: 10.3390/nu13093061]
- 64 Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7153-7172 [PMID: 33362374 DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7153]
- 65 Lamas B, Michel ML, Waldschmitt N, Pham HP, Zacharioudaki V, Dupraz L, Delacre M, Natividad JM, Costa GD, Planchais J, Sovran B, Bridonneau C, Six A, Langella P, Richard ML, Chamailard M, Sokol H. Card9 mediates susceptibility to intestinal pathogens through microbiota modulation and control of bacterial virulence. *Gut* 2018; 67: 1836-1844 [PMID: 28790160 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314195]
- 66 Brawner KM, Yeramilli VA, Duck LW, Van Der Pol W, Smythies LE, Morrow CD, Elson CO, Martin CA. Depletion of dietary aryl hydrocarbon receptor ligands alters microbiota composition and function. *Sci Rep* 2019; 9: 14724 [PMID: 31604984 DOI: 10.1038/s41598-019-51194-w]
- 67 Obata Y, Castaño Á, Boeing S, Bon-Frauches AC, Fung C, Fallesen T, de Agüero MG, Yilmaz B, Lopes R, Huseynova A, Horswell S, Maradana MR, Boesmans W, Vanden Berghe P, Murray AJ, Stockinger B, Macpherson AJ, Pachnis V. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature* 2020; 578: 284-289 [PMID: 32025031 DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8]
- 68 Burns GL, Talley NJ, Keely S. Immune responses in the irritable bowel syndromes: time to consider the small intestine. *BMC Med* 2022; 20: 115 [PMID: 35354471 DOI: 10.1186/s12916-022-02301-8]
- 69 Rodríguez-Fandiño OA, Hernández-Ruiz J, López-Vidal Y, Charúa-Guindic L, Escobedo G, Schmulson MJ. Maturation Phenotype of Peripheral Blood Monocyte/Macrophage After Stimulation with Lipopolysaccharides in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 281-288 [PMID: 28044051 DOI: 10.5056/jnm16137]
- 70 Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggat M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019; 99: 1877-2013 [PMID: 31460832 DOI: 10.1152/physrev.00018.2018]
- 71 Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology* 2021; 160: 1486-1501 [PMID: 33493503 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066]
- 72 Jang SH, Woo YS, Lee SY, Bahk WM. The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32992484 DOI: 10.3390/ijms21197122]
- 73 Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G52-G62 [PMID: 27881403 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2016]
- 74 Baj A, Moro E, Bistoletti M, Orlandi V, Crema F, Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30934533 DOI: 10.3390/ijms20061482]
- 75 Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2018; 168: 62-66 [PMID: 28887729 DOI: 10.1007/s10354-017-0592-0]
- 76 Gu Y, Zhou G, Qin X, Huang S, Wang B, Cao H. The Potential Role of Gut Mycobioime in Irritable Bowel Syndrome. *Front Microbiol* 2019; 10: 1894 [PMID: 31497000 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01894]
- 77 Nasser Y, Petes C, Simmers C, Basso L, Altier C, Gee K, Vanner SJ. Activation of Peripheral Blood CD4+ T-Cells in IBS is not Associated with Gastrointestinal or Psychological Symptoms.

- Sci Rep* 2019; 9: 3710 [PMID: 30842618 DOI: 10.1038/s41598-019-40124-5]
- 78 Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, Rezaei N, Hughes PA, Bian ZX, Choi CH, Lee OY, Coëffier M, Chang L, Ohman L, Schmulson MJ, McCallum RW, Simren M, Sharkey KA, Barbara G. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 [PMID: 28851005 DOI: 10.1111/nmo.13192]
- 79 Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Guilarte M, de Torres J, 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* 2015; 64: 1379-1388 [PMID: 25209656 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306236]
- 80 Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 102-117 [PMID: 26662472 DOI: 10.1111/cns.12490]
- 81 Wang L, Alammari N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, Mullin GE. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet* 2020; 120: 565-586 [PMID: 31473156 DOI: 10.1016/j.jand.2019.05.015]
- 82 Nozu T, Okumura T. Pathophysiological Commonality Between Irritable Bowel Syndrome and Metabolic Syndrome: Role of Corticotropin-releasing Factor-Toll-like Receptor 4-Proinflammatory Cytokine Signaling. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 173-184 [PMID: 35189599 DOI: 10.5056/jnm21002]
- 83 Dothel G, Barbaro MR, Di Vito A, Ravegnini G, Gorini F, Monesmith S, Coschina E, Benuzzi E, Fuschi D, Palombo M, Bonomini F, Morroni F, Hrelia P, Barbara G, Angelini S. New insights into irritable bowel syndrome pathophysiological mechanisms: contribution of epigenetics. *J Gastroenterol* 2023; 58: 605-621 [PMID: 37160449 DOI: 10.1007/s00535-023-01997-6]
- 84 Deans C, Maggert KA. What do you mean, "epigenetic"? *Genetics* 2015; 199: 887-896 [PMID: 25855649 DOI: 10.1534/genetics.114.173492]
- 85 Lawrence M, Daujat S, Schneider R. Lateral Thinking: How Histone Modifications Regulate Gene Expression. *Trends Genet* 2016; 32: 42-56 [PMID: 26704082 DOI: 10.1016/j.tig.2015.10.007]
- 86 Mahurkar-Joshi S, Chang L. Epigenetic Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry* 2020; 11: 805 [PMID: 32922317 DOI: 10.3389/fpsy.2020.00805]
- 87 Jia Q, Zhang L, Zhang J, Pei F, Zhu S, Sun Q, Duan L. Fecal Microbiota of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Patients Causes Hepatic Inflammation of Germ-Free Rats and Berberine Reverses It Partially. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 4530203 [PMID: 31073525 DOI: 10.1155/2019/4530203]
- 88 Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 461-478 [PMID: 31123355 DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3]
- 89 Vancamelbeke M, Laeremans T, Vanhove W, Arnauts K, Ramalho AS, Farré R, Cleynen I, Ferrante M, Vermeire S. Butyrate Does Not Protect Against Inflammation-induced Loss of Epithelial Barrier Function and Cytokine Production in Primary Cell Monolayers From Patients With Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1351-1361 [PMID: 30919886 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz064]
- 90 Marinelli L, Martin-Gallausiaux C, Bourhis JM, Béguet-Crespel F, Blottière HM, Lapaque N. Identification of the novel role of butyrate as AhR ligand in human intestinal epithelial cells. *Sci Rep* 2019; 9: 643 [PMID: 30679727 DOI: 10.1038/s41598-018-37019-2]
- 91 Krautkramer KA, Kreznar JH, Romano KA, Vivas EI, Barrett-Wilt GA, Rabaglia ME, Keller MP, Attie AD, Rey FE, Denu JM. Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. *Mol Cell* 2016; 64: 982-992 [PMID: 27889451 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.025]
- 92 van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Correction to: Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2021; 60: 3523 [PMID: 34181070 DOI: 10.1007/s00394-021-02620-1]
- 93 Kannampalli P, Shaker R, Sengupta JN. Colonic butyrate- algesic or analgesic? *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 975-979 [PMID: 21981302 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01775.x]
- 94 He Y, Tan Y, Zhu J, Wu X, Huang Z, Chen H, Yang M, Chen D. Effect of sodium butyrate regulating IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1) on visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome and its mechanism. *Bioengineered* 2021; 12: 1436-1444 [PMID: 33906562 DOI: 10.1080/21655979.2021.1920324]
- 95 Anzola A, González R, Gámez-Belmonte R, Ocón B, Aranda CJ, Martínez-Moya P, López-Posadas R, Hernández-Chirlaque C, Sánchez de Medina F, Martínez-Augustín O. miR-146a regulates the crosstalk between intestinal epithelial cells, microbial components and inflammatory stimuli. *Sci Rep* 2018; 8: 17350 [PMID: 30478292 DOI: 10.1038/s41598-018-35338-y]
- 96 Zhou Q, Yang L, Larson S, Basra S, Merwat S, Tan A, Croce C, Verne GN. Decreased miR-199 augments visceral pain in patients with IBS through translational upregulation of TRPV1. *Gut* 2016; 65: 797-805 [PMID: 25681400 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306464]
- 97 Libertucci J, Young VB. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol* 2019; 4: 35-45 [PMID: 30546094 DOI: 10.1038/s41564-018-0278-4]
- 98 Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, Palombo M, Falangone F, Cremon C, Marasco G, Stanghellini V. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr* 2021; 8: 718356 [PMID: 34589512 DOI: 10.3389/fnut.2021.718356]
- 99 Wiley JW, Zong Y, Zheng G, Zhu S, Hong S. Histone H3K9 methylation regulates chronic stress and IL-6-induced colon epithelial permeability and visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13941 [PMID: 32743845 DOI: 10.1111/nmo.13941]
- 100 Martínez C, Rodiño-Janeiro BK, Lobo B, Stanifer ML, Klaus B, Granzow M, González-Castro AM, Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, Roeth R, Rappold G, Huber W, González-Silos R, Lorenzo J, de Torres I, Azpiroz F, Boulant S, Vicario M, Niesler B, Santos J. miR-16 and miR-125b are involved in barrier function dysregulation through the modulation of claudin-2 and cingulin expression in the jejunum in IBS with diarrhoea. *Gut* 2017; 66: 1537-1538 [PMID: 28082316 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311477]
- 101 Zhu Y, Wang W, Yuan T, Fu L, Zhou L, Lin G, Zhao S, Zhou H, Wu G, Wang J. MicroRNA-29a mediates the impairment of intestinal epithelial integrity induced by intrauterine growth restriction in pig. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G434-G442 [PMID: 28280141 DOI: 10.1152/ajpgi.00020.2017]
- 102 Zhu H, Xiao X, Shi Y, Wu Y, Huang Y, Li D, Xiong F, He G, Chai Y, Tang H. Inhibition of miRNA-29a regulates intestinal barrier function in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by upregulating ZO-1 and CLDN1. *Exp Ther Med* 2020; 20: 155 [PMID: 33093893 DOI: 10.3892/etm.2020.9284]
- 103 Hou Q, Huang Y, Zhu S, Li P, Chen X, Hou Z, Liu F. MiR-144 Increases Intestinal Permeability in IBS-D Rats by Targeting OCLN and ZO1. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 2256-2268 [PMID: 29258088 DOI: 10.1159/000486059]
- 104 Mahurkar-Joshi S, Rankin CR, Videlock EJ, Soroosh A, Verma A, Khandadash A, Iliopoulos D, Pothoulakis C, Mayer EA, Chang L. The Colonic Mucosal MicroRNAs, MicroRNA-219a-

- 5p, and MicroRNA-338-3p Are Downregulated in Irritable Bowel Syndrome and Are Associated With Barrier Function and MAPK Signaling. *Gastroenterology* 2021; 160: 2409-2422.e19 [PMID: 33617890 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.040]
- 105 Xing Y, Xue S, Wu J, Zhou J, Xing F, Li T, Nie X. Serum Exosomes Derived from Irritable Bowel Syndrome Patient Increase Cell Permeability via Regulating miR-148b-5p/RGS2 Signaling in Human Colonic Epithelium Cells. *Gastroenterol Res Pract* 2021; 2021: 6655900 [PMID: 34221007 DOI: 10.1155/2021/6655900]
- 106 Chao G, Zhang S. Aquaporins 1, 3 and 8 expression and cytokines in irritable bowel syndrome rats' colon via cAMP-PKA pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 4117-4123 [PMID: 31949803]
- 107 Chao G, Wang Z, Yang Y, Zhang S. LncRNA H19 as a Competing Endogenous RNA to Regulate AQP Expression in the Intestinal Barrier of IBS-D Patients. *Front Physiol* 2020; 11: 602076 [PMID: 33584332 DOI: 10.3389/fphys.2020.602076]
- 108 Ren HX, Zhang FC, Luo HS, Zhang G, Liang LX. Role of mast cell-miR-490-5p in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 93-102 [PMID: 28104984 DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.93]
- 109 Weaver KR, Melkus GD, Fletcher J, Henderson WA. Relevance of Sex and Subtype in Patients With IBS: An Exploratory Study of Gene Expression. *Biol Res Nurs* 2020; 22: 13-23 [PMID: 31833409 DOI: 10.1177/1099800419889189]
- 110 Jacenik D, Cygankiewicz AI, Fichna J, Mokrowiecka A, Malecka-Panas E, Krajewska WM. Estrogen signaling deregulation related with local immune response modulation in irritable bowel syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 471: 89-96 [PMID: 28774781 DOI: 10.1016/j.mce.2017.07.036]
- 111 Salvo-Romero E, Martínez C, Lobo B, Rodriño-Janeiro BK, Pigrau M, Sánchez-Chardi AD, González-Castro AM, Fortea M, Pardo-Camacho C, Nieto A, Expósito E, Guagnozzi D, Rodríguez-Urrutia A, de Torres I, Farré R, Azpiroz F, Alonso-Cotoner C, Santos J, Vicario M. Overexpression of corticotropin-releasing factor in intestinal mucosal eosinophils is associated with clinical severity in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2020; 10: 20706 [PMID: 33244004 DOI: 10.1038/s41598-020-77176-x]
- 112 Jaworska J, Zalewska T, Sypecka J, Ziemka-Nalecz M. Effect of the HDAC Inhibitor, Sodium Butyrate, on Neurogenesis in a Rat Model of Neonatal Hypoxia-Ischemia: Potential Mechanism of Action. *Mol Neurobiol* 2019; 56: 6341-6370 [PMID: 30767185 DOI: 10.1007/s12035-019-1518-1]
- 113 Wei H, Yu C, Zhang C, Ren Y, Guo L, Wang T, Chen F, Li Y, Zhang X, Wang H, Liu J. Butyrate ameliorates chronic alcoholic central nervous damage by suppressing microglia-mediated neuroinflammation and modulating the microbiome-gut-brain axis. *Biomed Pharmacother* 2023; 160: 114308 [PMID: 36709599 DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114308]
- 114 Guo TT, Zhang Z, Sun Y, Zhu RY, Wang FX, Ma LJ, Jiang L, Liu HD. Neuroprotective Effects of Sodium Butyrate by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting TLR4 Signaling in Mice with MPTP-Induced Parkinson's Disease. *Nutrients* 2023; 15 [PMID: 36839287 DOI: 10.3390/nu15040930]
- 115 Kano M, Muratsubaki T, Van Oudenhove L, Morishita J, Yoshizawa M, Kohno K, Yagihashi M, Tanaka Y, Mugikura S, Dupont P, Ly HG, Takase K, Kanazawa M, Fukudo S. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2017; 7: 12425 [PMID: 28963545 DOI: 10.1038/s41598-017-09635-x]
- 116 Ng QX, Soh AYS, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. Systematic review with meta-analysis: The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 68-73 [PMID: 30144372 DOI: 10.1111/jgh.14446]
- 117 Sah A, Sotnikov S, Kharitonova M, Schmuckermaier C, Diepold RP, Landgraf R, Whittle N, Singewald N. Epigenetic Mechanisms Within the Cingulate Cortex Regulate Innate Anxiety-Like Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 317-328 [PMID: 30668714 DOI: 10.1093/ijnp/pyz004]
- 118 Moloney RD, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress-induced visceral hypersensitivity and anxiety behavior is reversed by histone deacetylase inhibition. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1831-1836 [PMID: 26403543 DOI: 10.1111/nmo.12675]
- 119 Vaiserman AM, Koliada AK. Early-life adversity and long-term neurobehavioral outcomes: epigenome as a bridge? *Hum Genomics* 2017; 11: 34 [PMID: 29246185 DOI: 10.1186/s40246-017-0129-z]
- 120 Zhang Y, Qin G, Liu DR, Wang Y, Yao SK. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor is correlated with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 269-281 [PMID: 30670915 DOI: 10.3748/wjg.v25.i2.269]
- 121 Silberman DM, Acosta GB, Zorrilla Zubilete MA. Long-term effects of early life stress exposure: Role of epigenetic mechanisms. *Pharmacol Res* 2016; 109: 64-73 [PMID: 26774789 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.033]
- 122 Louwies T, Greenwood-Van Meerveld B. Sex differences in the epigenetic regulation of chronic visceral pain following unpredictable early life stress. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13751 [PMID: 31667916 DOI: 10.1111/nmo.13751]
- 123 Hong S, Zheng G, Wiley JW. Epigenetic regulation of genes that modulate chronic stress-induced visceral pain in the peripheral nervous system. *Gastroenterology* 2015; 148: 148-157.e7 [PMID: 25263804 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.032]
- 124 Cao DY, Bai G, Ji Y, Karpowicz JM, Traub RJ. EXPRESS: Histone hyperacetylation modulates spinal type II metabotropic glutamate receptor alleviating stress-induced visceral hypersensitivity in female rats. *Mol Pain* 2016; 12 [PMID: 27385724 DOI: 10.1177/1744806916660722]
- 125 Hou Q, Huang Y, Zhang C, Zhu S, Li P, Chen X, Hou Z, Liu F. MicroRNA-200a Targets Cannabinoid Receptor 1 and Serotonin Transporter to Increase Visceral Hyperalgesia in Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome Rats. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 656-668 [PMID: 30347941 DOI: 10.5056/jnml18037]
- 126 Fei L, Wang Y. microRNA-495 reduces visceral sensitivity in mice with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome through suppression of the PI3K/AKT signaling pathway via PKIB. *IJBBMB Life* 2020; 72: 1468-1480 [PMID: 32187820 DOI: 10.1002/iub.2270]
- 127 Wu R, Zhang PA, Liu X, Zhou Y, Xu M, Jiang X, Yan J, Xu GY. Decreased miR-325-5p Contributes to Visceral Hypersensitivity Through Post-transcriptional Upregulation of CCL2 in Rat Dorsal Root Ganglia. *Neurosci Bull* 2019; 35: 791-801 [PMID: 30980241 DOI: 10.1007/s12264-019-00372-x]
- 128 Xiromerisiou G, Marogianni C, Lampropoulos IC, Dardiotis E, Speletas M, Ntavaroukas P, Androutopoulou A, Kalala F, Grigoriadis N, Papoutsopoulou S. Peripheral Inflammatory Markers TNF- α and CCL2 Revisited: Association with Parkinson's Disease Severity. *Int J Mol Sci* 2022; 24 [PMID: 36613708 DOI: 10.3390/ijms24010264]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

