

基于脑肠交互机制探讨肠道微生物调节 IBS-D 内脏高敏的研究进展

何力¹, 杨力¹, 凌志维¹, 陈敏^{2*}

(1. 成都中医药大学, 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075)

[摘要] 腹泻型肠易激综合征(IBS-D)是一种生物心理社会病,也是一种多因素相互作用引起的慢性功能性肠病。IBS-D的发病与内脏感觉异常、肠道动力学异常、肠黏膜微炎性反应、遗传、饮食不耐受等多种因素有关,其中内脏高敏是 IBS-D 主要的病理生理机制之一,是一种不明原因出现的肠道对寒冷、不良情绪等刺激因素高度敏感的病理过程,但内脏高敏发生机制尚未完全阐明。IBS-D的发病与脑肠互动功能紊乱密切相关,IBS-D患者由于病情反复常常伴随焦虑、抑郁等精神症状,而长期慢性精神应激易诱发及加重 IBS-D 内脏高敏状态。脑源性神经营养因子(BDNF)及其高亲和受体酪氨酸激酶 B(TrkB)是研究脑肠互动神经环路的热点,BDNF 于中枢神经系统和胃肠道上大量表达,能促进神经系统的发育,维持成熟神经细胞的正常功能,还能调节胃肠道动力和内脏敏感性,是引起和导致神经疼痛敏感的重要细胞因子。肠道微生物是脑肠互动的关键纽带,人精神异常与肠道微生物环境改变引发的肠道症状密切相关。反复精神刺激(如抑郁、焦虑等)可导致肠道菌群的变化,另一方面,肠道菌群结构的改变与神经系统的发育和大脑的功能密切相关。本文以肠道微生物为切入点,以脑-肠轴为轴线,基于 BDNF/TrkB 通路,探讨肠道菌群调节 IBS-D 内脏高敏机制的相关性研究。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征; 脑肠轴; 肠道微生物; 内脏高敏; 双向沟通

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)11-0224-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20191129

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190218.1354.017.html>

[网络出版时间] 2019-02-19 14:11

Effect of Intestinal Microbiota in Regulating Visceral Hypersensitivity of IBS-D Based on Brain-gut Interacting Mechanism

HE Li¹, YANG Li¹, LING Zhi-wei¹, CHEN Min^{2*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610075, China;

2. Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

[Abstract] Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) is not only a biological mental disorder, but also a kind of chronic functional bowel disease induced by many factors. The pathogenesis of IBS-D is related to visceral sensory abnormalities, intestinal dynamics abnormalities, intestinal mucosal micro-inflammatory reactions, heredity, dietary intolerance and other factors. The visceral hypersensitivity is one of the main pathophysiology, and refers to an unknown cause of intestinal hypersensitivity to cold, bad mood and other stimuli. However, its mechanism remains unclear. The pathogenesis of IBS-D is closely related to the disturbance of brain and intestinal interaction. IBS-D patients often suffer from anxiety, depression and other psychiatric symptoms due to repeated illness, but long-term chronic mental stress can induce and aggravate IBS-D visceral hypersensitivity. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its high-affinity receptor tyrosine kinase B (TrkB) are hotspots in

[收稿日期] 20180913(014)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774321)

[第一作者] 何力, 硕士, 从事中医药防治肛肠疾病的临床与实验研究, E-mail:798309044@qq.com

[通信作者] * 陈敏, 博士, 副主任医师, 从事中医药防治肛肠疾病的临床与实验研究, E-mail:35161630@qq.com

studies about brain-gut axis. BDNF is a highly expressed cytokine in the central nervous system and gastrointestinal tract, and can promote the development of the nervous system, maintain the normal function of mature nerve cells and regulate the gastrointestinal motility and visceral sensitivity. Intestinal microbiota is the key link of brain-gut interaction. Mental disorders are closely related to intestinal symptoms caused by changes in intestinal microbial environment. Repeated mental stimulation can lead to changes in intestinal flora; on the other hand, changes in intestinal flora structure are closely related to the development of the nervous system and the function of the brain. With intestinal microbiota as the study object, this article mainly discusses the effect of intestinal microbiota in regulating visceral hypersensitivity of IBS-D based on brain-gut axis (BDNF/TrkB signaling pathway).

[Key words] diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; brain-gut axis; intestinal microbiota; visceral hypersensitivity; bidirectional communication

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是腹痛、腹胀等腹部不适,并伴有排便习惯改变、大便性状异常,而实验室及相关辅助检查未见器质性改变的一种功能性肠病。其全球患病率高达 11.2%,亚洲国家发病率高达 4%~10%,我国人群患病率高达 10%~30%^[1-3]。IBS 根据临床上将 IBS 分为腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant IBS, IBS-D),便秘型肠易激综合征(constipation-predominant IBS, IBS-C),混合型肠易激综合征(mixed-type IBS, IBS-M)和不定型(unsubtyped IBS, IBS-U)。其中 IBS-D 是以腹泻为主要临床表现的 IBS 亚型,占 IBS 发病的 70%以上^[4],腹痛而欲泻,泻后而痛缓为典型特点,严重影响了患者身心健康,降低了生活质量。IBS-D 是多种因素与各种发病机制共同作用的结果^[5-6]。大量研究表明,内脏敏感性增高是 IBS-D 的主要病理生理机制之一,指内脏对应激的感应性增强,表现出痛觉过敏和痛觉异常^[7-8]。近年来研究指出 IBS-D 的发病与脑肠互动功能紊乱密切相关,即中枢神经系统与外周之间双向调控胃肠道功能,导致内脏高敏,引起患者出现腹痛腹泻等临床症状。脑肠轴功能调节异常,如长期慢性精神应激更易诱发及加重 IBS-D 内脏高敏感状态^[9-11]。

中医学认为,肝郁脾虚是 IBS-D 的基本病机,可能贯穿了 IBS-D 发生、发展的整个过程,补脾柔肝是治疗 IBS-D 的基本原则之一,痛泻要方是治疗 IBS-D 的常用方剂,由白术、白芍、防风、陈皮 4 味药物组成,四药合用,达到补脾胜湿止泻,柔肝理气止痛之效。大量研究表明,痛泻要方治疗 IBS-D,可通过调节脑肠轴、改善内脏高敏、改善免疫功能、抑制肠道平滑肌收缩及保护肠道黏膜通透性等达到治疗效果^[12-14]。本课题组前期研究痛泻要方缓解 IBS-D 内脏高敏机制,结果也发现痛泻要方可通过良性调节

脑肠互动可以缓解 IBS-D 内脏高敏状态,减少腹泻腹胀症状,但不能进一步解释如何调节脑肠互动^[15]。近年来,肠道菌群失调在 IBS-D 发病过程中的作用日益引起研究者的广泛关注,IBS-D 患者肠道菌群失调最为严重,肠道菌群失衡能引起肠道黏膜屏障损伤、肠黏膜免疫机制紊乱、肠道代谢紊乱及肠内敏感性增加促进 IBS 的发生发展^[16-18]。有学者通过测序技术和生物信息学方法发现前后使用痛泻要方对 IBS-D 患者肠道菌群结构变化产生影响,认为肠道菌群与痛泻要方发挥作用存在关联^[19]。有研究指出,肠道微生物环境是脑肠互动的关键纽带^[20]。因此,本课题组在前期研究的基础上假设通过调整肠道菌群结构,恢复脑肠良性互动缓解 IBS-D 内脏高敏感,查阅整理大量文献后,本文以脑肠轴交互为轴线,对肠道微生物与内脏高敏的相关研究作一阐述,不仅对内脏高敏发生机制有进一步的理解,肠道微生态干预还为治疗 IBS-D 提供新的思路和方法。

1 内脏敏感性增高是 IBS-D 发生的重要病理机制

IBS-D 是持续或间断发作以腹泻为主,伴腹部疼痛不适的肠功能障碍性疾病。现代学者发现 IBS-D 的典型肠道症状是由内脏高敏引起的。内脏高敏指肠道对充盈扩张、肠平滑肌收缩等生理现象敏感性增强,进而导致腹痛、腹泻的病理过程。使用混合的阿片受体激动剂—艾沙度林治疗 IBS-D,可减轻内脏对应激的高敏性,缓解腹痛腹泻症状^[21],证实内脏高敏在 IBS-D 治疗中的关键地位。内脏高敏的发生是一个复杂的病理过程,其作用机制尚未完全明确,目前多围绕中枢及肠神经系统研究。*Nature* 系列杂志 *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 提出,IBS-D 患者慢性内脏高敏的出现应是中枢和外周的双向控制作用^[22]。肠-脑轴(gut-brain axis, GBA)是脊髓及中枢神经系统与外周(胃

肠道)的双向功能调节轴由中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统,和下丘脑—垂体—肾上腺轴及交感—肾上腺髓质轴共同构成的一个复杂的网络联系^[23]。研究发现,IBS-D 患者脑-肠轴的改变表现为对外周刺激出现中枢的高反应性,对中枢的应激出现肠道的高敏感性^[24]。由此推断脑-肠交互异常是导致 IBS-D 患者内脏高敏主要原因。

2 内源性神经营养因子异常表达与内脏高敏密切相关

近年来内源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其高亲和力受体酪氨酸激酶 B(the receptor tyrosine kinase B, TrkB)是多数学者研究脑肠轴通路的热点。BDNF 是由小神经胶质细胞分泌的一种神经营养物质,参与了神经元的存活、生长、发育,分化,维护及再生过程,同时维持神经元的正常功能^[25]。BDNF 在中枢发挥生物学效应主要通过 TrkB 受体完成。TrkB 是 BDNF 特异性功能受体,是信号转导所必需的^[26]。海马体中适量的 BDNF 表达参与并维持神经突触信号传递和神经可塑性,而其异常增高导致神经可塑性的改变,造成慢性疼痛;研究表明,海马区突触可塑性改变诱导焦虑、抑郁,并通过自主神经调控胃肠道动力学变化^[27]。进一步研究发现,母婴分离大鼠模型模拟 IBS 发现大鼠焦虑水平增高,海马区 BDNF 蛋白水平表达增高,随之内脏敏感性增加,致肠道症状越重,提示 BDNF 通过抗焦虑作用改善内脏高敏状态^[28]。BDNF 还与神经生长因子(nerve growth factor, NGF)协同作用,共同增加中枢神经系统谷氨酸能神经递质的释放,该机制与中枢致敏有关^[29]。

除了中枢表达 BDNF,外周组织,特别是肠道系统也表达。BDNF 能维持肠道感觉神经元发育及功能,还能参与调节胃肠道的感觉及动力状态^[30]。BDNF 也是一种疼痛调节介质,有致痛和致敏感作用,其异常升高可引起或导致炎性疼痛、慢性疼痛、内脏疼痛及高敏等异常感觉的产生^[31-32]。研究发现传入神经分布于黏膜下神经丛和肌间神经丛, BDNF 及其受体 TrkB 也大量表达,传入神经末梢对各种黏膜内分泌细胞分泌的细胞因子敏感,且 IBS-D 患者表现出 BDNF 表达的明显上调和神经纤维表达的增加,其可能作用于黏膜下神经发挥对肠道感觉的调节,导致内脏敏感型增高^[33]。此外,有研究提出 IBS 患者肠黏膜中 BDNF 表达增高,且与患者腹痛程度呈正相关^[9]。相关研究发现通过阻断结肠 BDNF 信号通路可明显缓解小鼠内脏高敏

性^[34-35]。均表明肠黏膜上皮上调的 BDNF 和 IBS 患者内脏高敏密切相关。

3 肠道微生物是脑肠互动的关键纽带

近年来,在胃肠道的肠腔及黏膜存在复杂的肠道菌群,肠道菌群在脑肠互动中起链接作用,肠道菌群对胃肠道的发育及功能具有调节作用,并且肠道菌群的异常改变影响中枢神经系统。肠道微生物可通过 GBA 在一定程度上调节内脏高敏^[36]。

3.1 IBS-D 患者普遍存在肠道菌群失调 正常人肠道(主要指结肠)微生物群有至少 40 个菌属,包括 400 多个菌种,以专性厌氧菌为主,各种不同的肠道菌群保持各自在肠道内的比例,维持肠道功能,保护人体身体健康。当在某些情况下(生活不规律,肠道感染,过度应用抗生素),肠道菌种比例发生改变,稳态难以维持,进一步发展为肠道菌群失调。相关研究证实,IBS-D 人群的肠道菌群结构改变普遍存在^[37]。胡乐义等^[38]应用光冈法对肠道菌群进行定性定量培养得出 IBS-D 患者存在双歧杆菌和乳杆菌等有益菌的减少,潜在致病菌的明显增加。当疾病发生,肠道抵抗力下降,潜在致病菌或外在致病菌入侵,破坏肠道菌群平衡,造成肠道菌群失调或肠道感染。陈志华等^[39]对 52 例 IBS 患者新鲜粪便作肠道微生态检测,发现肠道微生物尤其是共生菌定植能力受损。因此 IBS-D 患者普遍有肠道菌群失调表现,主要以优势菌减少为主,菌群抗移植性降低,抵抗力差,存在感染的风险。

3.2 基于 BDNF/TrkB 信号通路,肠道微生物实现脑肠互动,降低内脏高敏 在 IBS 中,肠道微生态失调与脑肠轴功能紊乱之间存在密切联系^[40]。肠道菌群和脑肠轴相互作用或者各自影响胃肠道功能,大脑通过神经系统,内分泌系统实现对胃肠功能的调控,调整肠道菌群环境;肠道菌群可通过 GBA 对大脑信号的调节,再由中枢系统通过自主神经调控肠道症状。肠道菌群在 BDNF/TrkB 信号通路上可实现对脑肠双向调节。

3.2.1 影响大脑发育及大脑可塑性营养因子或蛋白质 肠道菌群可调节 BDNF,突触素,突触后密集区蛋白等多种影响大脑发育及大脑可塑性的营养因子或蛋白质^[41]。Heijtz 等^[42]研究发现相比于肠道菌群结构正常的大鼠,肠道无菌的大鼠,其下丘脑和杏仁核的 BDNF 信使核糖核酸(BDNF messenger ribonucleic acid, BDNF mRNA)表达水平下降,导致神经系统发育迟缓。肠道炎症的动物模型中,菌群的改变使海马 BDNF mRNA 的表达降低^[43]。菌群

变化可持续增加海马 BDNF 的表达水平^[44]。由此可推测肠道菌群通过 BDNF 实现与中枢系统联系。

3.2.2 影响肠道屏障功能,恢复肠道状态 肠道菌群可能通过改变 BDNF 的特异性表达,恢复肠黏膜屏障功能,改善 IBS-D 肠道症状。Dunlop 等^[45]发现 IBS-D 患者小肠和结肠黏膜通透性比正常人增高,黏膜屏障功能受损。肠道屏障功能下降,导致抗原进入肠黏膜,活化肥大细胞促发传入神经释放疼痛介质,从而导致传入神经末梢对疼痛刺激不断增加。赵栋燕等^[46]敲击小鼠 BDNF 基因发现肠上皮细胞及细胞连接受损,细胞间隙增宽,紧密连接蛋白表达异常,肠上皮屏障破坏,影响肠道运动及内脏敏感,认为 BDNF 可能参与调节小鼠结肠上皮屏障。同时相关发现,肠道菌群失调可抑制结肠中紧密连接蛋白 1(zonula occludens-1,ZO-1)和增加 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4,TLR4)的表达,从而造成慢性低度炎症反应^[32]。IBS-D 患者服用益生菌对肠道症状有治疗作用,通过外源性补充益生菌起到屏障功能,抑制有害菌,改善微生物定植能力,缓解临床症状^[47]。可见肠道菌群与 BDNF 在调节肠道结构有密切关系。

此外,大量研究发现,IBS-D 患者患有腹痛和腹部不适症状的同时,常常伴有精神心理的异常(如焦虑抑郁),焦虑水平越高,海马区 BDNF 表达越高,进一步引起内脏敏感性的增加^[48]。研究发现微生物生态制剂调节 GBA 缓解抑郁焦虑症状,还可调整肠道微生态平衡,减轻肠道症状^[49-52]。“脑-肠-微生物”轴示意图见图 1。

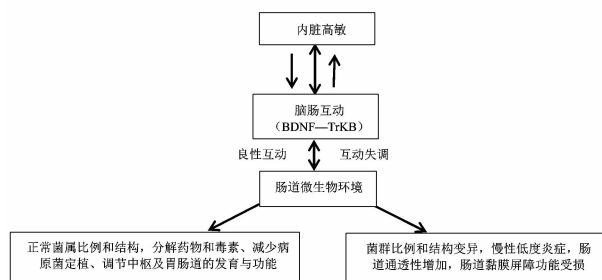


图 1 “脑-肠-微生物”轴示意

Fig.1 Diagram of “brain-gut-enteric microbiota” axis

4 讨论与展望

4.1 基于 BDNF-TrkB 信号通路可改善内脏高敏,实现脑肠互动,重建肠道微生态 IBS-D 患者普遍存在肠道菌群紊乱,需氧菌或兼性厌氧菌的上升,厌氧菌特别是双歧杆菌的减少,肠道微生物定植力下降,这些异常导致食物分解异常,肠道炎症增加,内

脏感觉异常,为临床应用微生物制剂治疗 IBS-D 奠定了临床依据。通过扶持正常菌群改善肠道菌群失调情况,形成黏膜屏障,防止致病菌的吸附和入侵,改善肠道内促炎因子和抗炎因子比例,降低肠道产生毒素的风险,重建肠道微生态,改善肠道症状。而这一过程主要是肠道菌群通过脑肠互动,在 BDNF/TrkB 信号通路上实现中枢和肠道 BDNF 双向调节,从而改善内脏高敏。

由此,本课题组可以把 IBS-D 发病过程看作“内脏高敏—肠道症状(腹痛腹泻)—肠道菌群失调—精神症状(焦虑抑郁)—肠道菌群失调加重—肠道症状加重—慢性内脏高敏”的恶性循环,再次说明内脏高敏是治疗 IBS-D 的重点,恢复脑肠轴功能正常运转是关键,调整肠道菌群失调是其中一个突破点。维持肠道菌群结构稳定,可实现脑肠轴的良性互动,逆转 IBS 患者内脏高敏感的病理生理状态,为临床治疗 IBS-D 提供新的思路。

4.2 通过稳定肠道微生态进而改善内脏高敏有理由可循,但需进一步探究其作用机制 脑肠轴是一个巨大的网络通路,本文主要介绍在 BDNF 与 TrkB 信号通路上肠道菌群失调导致脑肠轴的双向变化,探讨肠道微生物在脑肠轴其他信号通路及信号因子如何发挥协调作用也是十分必要的。本课题组探讨肠道疾病中菌群的变化,多以粪便菌群代表肠道菌群,粪便菌群是属于肠腔内菌群,肠道菌群还包括肠道黏膜菌群,膜菌群多位于深层,因此粪便菌群能否代表整个肠道菌群的改变也需深入研究。此外,有研究发现只有某些特定的益生菌参与缓解内脏高敏^[53-55],但缺乏科学化、大样本、多中心的临床研究和系统阐明。因此今后需要不断完善以上研究,才能提高肠道微生态制剂的临床疗效为临床服务。

[参考文献]

[1] Moraru I G, Moraru A G, Dumitrascu D L. Irritable bowel syndrome and the small intestinal microflora. What do we know? [J]. Rom J Intern Med, 2015, 53 (1): 103-107.

[2] Vaiopoulou A, Karamanolis G, Psaltopoulou T, et al. Molecular basis of the irritable bowel syndrome [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (2): 376-383.

[3] 董艳艳. 中国北方大学生功能性胃肠病流行病学调查[D]. 济南: 山东大学, 2013.

[4] BIAN Z, WU T, LIU L, et al. Effectiveness of the Chinese herbal formula TongXieYaoFang for irritable bowel syndrome: a systematic review [J]. J Altern

- Complement Med, 2006, 12(4):401-407.
- [5] Lovell R M, Ford A C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a Meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol H, 2012, 10(7):712-721.
- [6] Bellini M, Gambaccini D, Stasi C, et al. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(27):8807-8820.
- [7] 陈俊杰, 杨长青, 魏子白. 内脏高敏感在肠易激综合征中的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2017, 37(5):274-277.
- [8] 余萍, 张成, 陈敏, 等. 痛泻要方缓解肠易激综合征患者内脏高敏机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1):216-217.
- [9] ZHOU Q, ZHANG B, Verne G N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome[J]. Pain, 2009, 146(1-2):41-46.
- [10] 李冬华, 白霞, 谢小磊, 等. 从脑肠互动的角度研究痛泻要方治疗肠易激综合征的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12):118-121.
- [11] 梁瑞峰, 葛文静, 王慧森, 等. 痛泻要方加减引经药防风对肠易激综合征大鼠内脏敏感性及脑肠轴不同靶点脑肠肽的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2):152-157.
- [12] 晁冠群, 吕宾, 孟立娜, 等. 痛泻要方对内脏高敏感大鼠脑、脊髓 CRF 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(15):2012-2016.
- [13] 魏睦新, 吴燕敏, 刘振清, 等. 痛泻要方组成药物对大鼠结肠平滑肌运动的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8):131-134.
- [14] 谭许朋, 韩宗余, 温亚, 等. 痛泻要方及防风对肠上皮 Caco2 细胞屏障功能的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(10):1-3.
- [15] 余萍. 基于 BDNF-TrkB 信号通路研究痛泻要方中白芍防风缓解 IBS-D 内脏高敏的作用机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [16] 李媛. 腹泻型、便秘型以及混合型肠易激综合征患者肠道菌群的差异性比较[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(46):61-62.
- [17] 欧枢, 贾玉杰. 肠道菌群失衡诱发肠易激综合征的机制[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(6):742-745.
- [18] 赖淑媚, 王立生. 肠道菌群失调与肠易激综合征关系的研究进展[J]. 当代医学, 2018, 24(3):182-184.
- [19] 刘靖. 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及其对肠道菌群的影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [20] Fridrich M J. Unraveling the influence of gut microbes on the mind[J]. JAMA, 2015, 313(17):1699-1701.
- [21] ZHOU Q, Verne G N. New insights into visceral hypersensitivity-clinical implications in IBS [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(6):349-355.
- [22] Lembo A J, Lacy B E, Zuckerman M J, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea[J]. New Engl J Med, 2016, 374(3):242-253.
- [23] 刘萍, 罗本燕. 肠道微生物与中枢神经系统疾病的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(4):251-254.
- [24] Fukudo S, Nomura T, Muranaka M, et al. Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study [J]. J Clin Gastroenterol, 1993, 17(2):133-141.
- [25] 焦黛妍, 孙建华. 脑源性神经营养因子在肠道高敏感中的研究进展[J]. 胃肠病学, 2014, 19(2):121-123.
- [26] Lim J Y, Park S I, Oh J H, et al. Brain-derived neurotrophic factor stimulates the neural differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and survival of differentiated cells through MAPK/ERK and PI3K/Akt-dependent signaling pathways[J]. J Neurosci Res, 2008, 86(10):2168-2178.
- [27] ZHENG Z, ZENG Y, YANG W, et al. Irritable bowel syndrome may be induced by decreased neuroplasticity [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35(8):655-665.
- [28] YU Y B, ZUO X L, ZHAO Q J, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to abdominal pain in irritable bowel syndrome [J]. Gut, 2012, 61(5):685-694.
- [29] 董智瑀, 许树长. 脑源性神经营养因子介导精神应激诱发内脏高敏感的研究进展[J]. 外科研究与新技术, 2017, 6(3):209-211.
- [30] 陈飞雪, 李延青. 脑源性神经营养因子对肠道感觉调节作用的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(3):287-290.
- [31] Coull J A, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain [J]. Nature, 2005, 438(7070):1017-1021.
- [32] Obata K, Noguchi K. BDNF in sensory, neurons and chronic pain[J]. Neurosci Res, 2006, 55(1):1-10.
- [33] 梁超, 徐斌. 脑源性神经营养因子在肠道中作用的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(25):5649-5654.
- [34] Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, et al. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived neurotrophic functions[J]. Am J Pathol, 1999, 155(4):1183-1193.

- [35] LI F, ZHANG J W, WEI R, et al. Sex-differential modulation of visceral pain by brain derived neurotrophic factor(BDNF) in rats[J]. *Neurosci Lett*,2010,478(3):184-187.
- [36] 安荣. 基于“脑肠菌轴”探讨痛泻要方治疗 IBS 模型大鼠新机制[D]. 成都:成都中医药大学,2016.
- [37] Saulnier D M, Rehle K, Mistretta T A, et al. Gastrointestinal micro biome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*,2011,141(5):1782-1791.
- [38] 胡乐义,王巧民,姜彬言,等. 肠易激综合征患者肠道菌群的变化及意义[J]. *安徽医科大学学报*,2012,47(1):86-89.
- [39] 陈志华,张凤梅. 不同亚型肠易激综合征病人的肠道菌群状况研究 [J]. *江西医药*,2014,49(12):1459-1461.
- [40] Collins S M, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease [J]. *Gastroenterology*,2009,136(6):2003-2016.
- [41] Pajilic-Stojanovic M, Jonkers D M, Salonen A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: cause, consequences, or epiphenomena? [J]. *AM J Gastroenterology*,2015,110(2):278-287.
- [42] Heijtz R D, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2011,108(7):3047-3052.
- [43] Bercik P, Verdu E F, Foster J A, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice [J]. *Gastroenterology*,2010,139(6):2102-2112.
- [44] 陈凤,王龙娟,李贞贞,等. 大鼠肠道菌群变化影响其大脑海马脑源性神经营养因子的表达[J]. *中国微生物生态学杂志*,2015,27(1):10-13.
- [45] Dunlop S P, Hebden J, Campbell E, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators[J]. *Gut*,2009,58(2):196-201.
- [46] 赵栋燕,于岩波,左秀丽. 脑源性神经营养因子在小鼠肠黏膜屏障中的作用[J]. *山东大学学报:医学版*,2016,54(7):1-5,27.
- [47] 傅丽霞. 双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效及对血清脑肠肽水平的影响[J]. *中国微生物生态学杂志*,2017,29(2):179-181.
- [48] North C S, Hong B A, Alpers D H. Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implications for treatment [J]. *World J Gastroenterol*,2007,13(14):2020-2027.
- [49] Kirk J, Plimb J, Mirakhur M, et al. Tight junctional abnormality in multiple sclerosis white matter affects all calibres of vessel and is associated with blood brain barrier leak age and active demyelination[J]. *J Pathol*,2003,201(2):319-327.
- [50] Campos A C, Rocha N P, Nicoli J R, et al. Absence of gut microbiota influences lipopolysaccharide-induced behavioral changes in mice[J]. *Behav Brain Res*,2016,312:186-194.
- [51] Savignac H M, Kiely B, Dinan T G, et al. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice [J]. *J Neurogastroenterol*,2014,26(11):1615-1627.
- [52] LIANG S, WANG T, HU X, et al. Administration of lactobacillus helveticus NS8 improves behavior, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress [J]. *Neuroscience*,2015,310:561-577.
- [53] ZHOU X Y, LI M, LI X, et al. Visceral hypersensitive rats share common dysbiosis features with irritable bowel syndrome patients [J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(22):5211-5227.
- [54] Moras-Filho J P, Quigley E M. The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review[J]. *Arq Gastroenterol*,2015,52(4):331-338.
- [55] Eutamene H, Lamine F, Chabo C, et al. Synergy between Lactobacillus paracasei and its bacterial products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats [J]. *J Nutr*,2007,137(8):1901-1907.

[责任编辑 张丰丰]