

脑-肠-微生物轴在肠易激综合征发病中的研究进展

李嘉辉^{1,2}, 林强², 梁世洋², 宋俊良², 王景杰²

¹西安医学院, 陕西西安 710021; ²空军军医大学第二附属医院消化内科, 陕西西安 710038

摘要:近年来研究发现, 肠道微生物群是脑-肠轴信号传导的关键调节因子, 可通过多种机制影响神经元、内分泌、代谢和免疫通路, 从而促进肠道和大脑之间的持续双向交流。这种大脑和肠道之间的持续双向交流被定义为脑-肠轴。目前认为脑-肠-微生物轴与多种疾病的发生有关, 调控脑-肠-微生物轴可为疾病治疗提供新的研究思路。肠易激综合征是一种常见的慢性功能性疾病, 其病理生理学机制尚未完全揭示, 也无有效治疗方法。粪菌移植是将粪便细菌从健康个体移植到接受者体内, 本质是通过调控脑-肠-微生物轴以治疗疾病, 是目前治疗肠易激综合征的一个热点话题。本文主要针对肠道微生物群、脑-肠-微生物轴紊乱对肠易激综合征发病的影响以及粪菌移植研究新进展进行综述, 旨在为临床研究者提供思路。

关键词: 肠道微生物群; 脑-肠-微生物轴; 治疗; 肠易激综合征; 粪菌移植

中图分类号: R574

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)12-1403-07

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.110

引用本文: 李嘉辉, 林强, 梁世洋, 等. 脑-肠-微生物轴在肠易激综合征发病中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (12) : 1403-1409.

Research advances in brain-gut-microbiome axis in pathogenesis of irritable bowel syndrome

LI Jiahui^{1,2}, LIN Qiang², LIANG Shiyang², SONG Junliang², WANG Jingjie²

¹Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China; ²Department of Gastroenterology, the Second Affiliated of Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Corresponding author: WANG Jingjie. Email: jingjiefmmu@163.com

Abstract: In recent years, it has been found that gut microbiota is a key regulator of brain-gut axis signal transduction, which can affect neuronal, endocrine, metabolic, and immune pathways through several mechanisms, thus promoting the continuous bidirectional communication between the gut and the brain, which is defined as the brain-gut axis. At present, it is considered that the brain-gut-microbiome axis is related to the occurrence of many diseases, and the regulation of brain-gut-microbiome axis can provide new research ideas for disease treatment. Irritable bowel syndrome is a common chronic functional disease, its pathophysiological mechanism has not been fully revealed, and there is no effective treatment. Fecal microbiota transplantation is the transplantation of fecal bacteria from healthy individuals to recipients. The essence is to treat disease by regulating the brain-gut-microbiome axis. It is currently a hot topic in the treatment of IBS. This article mainly reviews the influence of gut microbiota, brain-gut-microbiome axis disorder on the pathogenesis of IBS, and the new research progress of FMT, aiming to provide ideas for clinical researchers.

Keywords: gut microbiota; brain-gut-microbiome axis; treatment; irritable bowel syndrome; fecal microbiota transplantation

Cited as: Li JH, Lin Q, Liang SHY, et al. Research advances in brain-gut-microbiome axis in pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (12) : 1403-1409.

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种慢性生物心理社会疾病, 表现为反复的腹痛和排便形式或频率的改变^[1], 其全球发病率高达 4%~10%, 严重影响患者的生活质量^[2-3]。尽管我们对其病理生理学的认知在不断深化, 但除对

症治疗外, 尚未发现有效的治疗性干预措施^[4]。IBS 被认为是肠道与大脑之间的交流障碍导致运动障碍、内脏超敏反应和中枢神经系统处理改变, 其特征是大脑结构、连接性和功能反应性的差异^[1]。最近, 越来越多的研究证据揭示了肠道微生物群失衡对 IBS 发病机制的可能影响, 发现肠道微生物的改变可以影响肠道和大脑的发育以及行为认知的发展^[5]。由此脑-肠轴的概念进一步扩充为脑-肠-微生物轴, 肠道菌群在其中充当着重要的中介作用。为更深入系统地阐明其机制, 本文就脑-肠-

收稿日期: 2022-09-28

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81770534)

作者简介: 李嘉辉, 男, 硕士。研究方向: 肠易激综合征诊疗。

Email: ljjiahui202103@126.com

通信作者: 王景杰, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。

Email: jingjiefmmu@163.com

微生物轴及其在肠易激综合征发病中作用的研究进展进行综述。

1 肠道微生物群及其在 IBS 和焦虑抑郁患者中的变化

1.1 肠道微生物群的组成、功能及影响因素

胃肠道微生物群是人体内最为重要的微生物群落,其包括细菌、古生菌、真菌、真核生物、病毒和噬菌体等所有生活在人体内的微生物^[6]。在健康个体中,拟杆菌门和厚壁菌门是最重要的两个细菌门^[7]。有研究者认为,随着年龄的增长,肠道微生物群在个体中保持相似的定量和定性组成^[6]。在正常人体内,定植于肠道的细菌在维持宿主的健康和生理功能方面发挥着复杂且有益的作用。其作用包括代谢化合物、产生微量营养素、刺激宿主免疫系统和产生多种神经调节因子^[8-9]。此外,肠道微生物群的组成受到多种因素的影响,如分娩方式(阴道分娩与剖宫产)^[10-11]、年龄、地理位置、种族、饮食选择、免疫系统稳态、药物使用和胃肠道感染^[6,12-13]。有研究表明,围生期事件、分娩方式或围生期抗生素似乎能改变儿童肠道微生物组介导的维生素代谢^[14]。

1.2 IBS 及焦虑抑郁患者的肠道微生物群变化

厚壁菌门/拟杆菌门比例可能是细菌种群变化的一个指标^[4],但关于 IBS 患者厚壁菌门/拟杆菌门比例,各研究报告不一^[15-17]。在 Pittayanon 等^[18]的研究中,与健康对照组相比,IBS 队列的变形菌门、乳杆菌科以及拟杆菌属的丰度更高,双歧杆菌和粪杆菌属水平较低。有研究发现,腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, with predominant diarrhea, IBS-D)和抑郁组中拟杆菌属、普雷沃菌属和副普雷沃菌属的物种水平较高,而厚壁菌门、粪球菌属和梭菌属 XI 的物种水平较低^[19]。Winter 等^[20]发现抑郁患者组的细菌 α 多样性在重度抑郁和焦虑的队列研究中较对照组低,放线菌门和变形菌门的相对丰度较高。此外,双歧杆菌的许多种类,如青春双歧杆菌、长双歧杆菌、齿双歧杆菌在抑郁患者中相对丰度较高^[21]。抑郁患者中物种的相对丰度发生了变化,大多数富集种属于拟杆菌属,枯竭种属于蓝藻属、真菌菌属和梭状芽孢杆菌属,而焦虑症患者中菌株如大肠埃希菌的丰度增加。有研究称,焦虑和抑郁患者的乳杆菌细胞数量减少^[22]。在 IBS 和焦虑/抑郁共病中观察到两个相对丰度较高的细菌属——普氏菌属和拟杆菌属。综上,虽然以往对肠道菌群的研究很多,但限于各种因素的

影响,研究结果缺乏一致性。

2 脑-肠-微生物轴及其在相关疾病的研究

肠道通过神经元、内分泌和免疫信号通路与大脑进行持续的双向交流,肠道中的微生物群对这些交流途径可以起到调节作用,进而影响大脑功能和行为,对神经胃肠病学具有重要意义^[23]。为此,研究人员提出了“脑-肠-微生物轴”这一概念^[24],认为肠道微生物及其产物、肠组织、内分泌和免疫系统产生的体液成分以及迷走神经、脊神经共同构成了脑-肠-微生物轴,使肠道的微生物可以通过多种途径与大脑进行双向调节^[25-26]。

近年来,随着对脑-肠-微生物轴理解的深入,研究人员发现微生物群与神经精神疾病之间存在关联。对无菌小鼠的研究表明,微生物群对正常的认知发育至关重要^[27]。Pearson-Leary 等^[28]观察到,大鼠接受来自表现出被动行为的动物的粪便微生物群,可表现出抑郁样行为。同样,Li 等^[29]研究表明,移植了遭受慢性不可预测轻度压力小鼠粪便样本的无菌小鼠可表现出焦虑和抑郁样行为。在另一项研究中,将未服药的精神分裂症患者的粪便菌群移植到 PF 小鼠,诱导了精神分裂样异常行为和色氨酸-犬尿氨酸代谢失调,提示改变的色氨酸-犬尿氨酸代谢可能是肠道微生物群与精神分裂症发病机制之间的重要联系纽带^[30-31]。此外,有研究发现在自闭症患者粪便中肠道菌群的多样性和组成与健康对照组明显不同^[32]。Shaaban 等^[33]研究表明,嗜酸乳杆菌、鼠李糖杆菌和长双歧杆菌给药 3 个月后对患者自闭症行为产生了有益的影响。综上所述,脑-肠-微生物轴与心理和神经系统疾病密切相关,许多大脑和行为障碍与外源性压力源暴露、下丘脑-垂体-肾上腺轴压力反应失调有关,并且现有的研究表明这些均受到微生物群的调节。

3 IBS 患者脑-肠-微生物轴的紊乱

肠易激综合征与肠道动力、肠道屏障功能、内脏高敏感性、免疫调节和代谢产物的改变有关,而所有的这些都受到肠道微生物群的影响^[34-36]。脑-肠轴是了解肠易激综合征的重要途径,下文将以这几个发病机制联合肠道微生物群展开介绍。

3.1 脑-肠-微生物轴紊乱对肠道动力的影响

肠道动力的改变是肠易激综合征的一个标志^[36]。胃肠道动力需要神经元、Ca²⁺/J₁ 间质细胞、平滑肌和免疫细胞之间复杂的协调,以促进营养物质的消化和产生的废物沿胃肠道移动。位于肠壁不同肌层之间的抗原呈递细胞,如肌肉巨噬细胞通过清

除和参与免疫反应来维持组织稳态。肌肉巨噬细胞在正常生理条件下可通过产生骨形态发生蛋白2并激活骨形态发生蛋白受体影响胃肠道动力。此外,在机体炎症反应过程,肌肉巨噬细胞通过分泌炎性细胞因子参与调节肠道运动^[37]。动物实验表明,肌肉巨噬细胞对微生物群的变化很敏感,可能是肠内分泌细胞和肠神经元的 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)信号传导以及对细菌脂多糖和其他微生物来源分子的识别结果^[38]。最近一项研究表明,便秘型肠易激综合征患者粪便中丁酸盐和丙酸盐浓度降低,而 IBS-D 患者粪便中丁酸盐浓度增加,说明了短链脂肪酸参与了胃肠道运动的调节^[39]。长期升高的短链脂肪酸会导致激活和抑制的失衡,进而导致结肠转运率增加^[40]。此外,微生物群在 5-羟色胺(serotonin, 5-HT)调节中起关键作用,5-羟色氨酸是 5-HT 生物合成中色氨酸的化学前体和中间代谢物,5-羟色氨酸可以通过细菌色氨酸酶转化为 5-羟基吲哚,这取决于肠道微生物群组成和 pH 水平。5-羟基吲哚通过激活位于结肠平滑肌细胞上的 L 型电压依赖性钙通道(L-VDCCs)直接改善胃肠道运动^[41]。 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric, GABA)是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质。多种微生物能够产生 GABA,如乳酸菌、双歧杆菌等。GABA 的抗伤害效应是由 GABAB 受体介导的,GABAB 受体位于脑和脊髓中,也参与调控胃肠运动功能^[35]。

3.2 脑-肠-微生物轴紊乱对肠道屏障的影响 胃肠道屏障由复杂的分子紧密连接、细胞内蛋白和表面膜蛋白组成,可使肠上皮细胞紧密密封,并调节分子穿过上皮的通道^[34,42]。微生态失调有利于致病物种的入侵和生长并破坏免疫系统和黏膜屏障的稳态。微生物群可以调节紧密连接蛋白的表达^[43],并使细菌更易通过胃肠道屏障。肠道细菌可以产生乙酸、丙酸酯和丁酸酯等短链脂肪酸,这些短链脂肪酸会影响肠道的通透性^[42]。丁酸盐可以通过调节紧密连接蛋白的表达,防止细菌移位以增强肠屏障功能,这可能是通过激活腺苷酸活化蛋白激酶或下调紧密连接蛋白 2 的表达来实现的^[36]。另外,IBS-D 患者的血清细菌脂多糖和抗鞭毛蛋白抗体水平升高,表明肠道屏障功能受损,导致细菌移位至循环^[44]。值得关注的是,血清抗鞭毛蛋白抗体的增加与患者的焦虑得分相关,这强调了肠道与大脑之间的核心联系^[45]。除了影响紧密连接蛋白外,肠道微生物群及其代谢物还可影响黏液层黏液量和组成的变化,而黏

液层形成管腔与上皮细胞之间的屏障可防止病原体进入上皮表面^[36]。此外,由肠嗜铬细胞产生的 5-HT 和黏膜肥大细胞的变化已被证明会影响炎症和肠屏障完整性^[46]。

3.3 脑-肠-微生物轴紊乱对内脏超敏的影响 IBS 患者所具有的一个突出特征是内脏超敏反应,即肠道机械触发的感知增强,临床上表现为疼痛和不适^[6,36]。在 IBS 中,感觉神经元和运动神经元失调导致内脏敏感性增强,而这也会导致 IBS 症状,并进一步加剧肠道微生物失调^[47]。研究发现,瞬时感受器电位香草酸受体 1 型(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)通道蛋白的兴奋性酸敏感伤害感受器是 IBS 出现内脏超敏反应的重要介质,它存在于迷走神经和脊髓传入神经中。此外,还发现益生菌罗伊氏乳杆菌能通过 TRPV1 发挥镇痛的作用,这表明了肠道微生物群在内脏超敏反应中的潜在作用^[48]。激活的肥大细胞可以释放组胺、5-HT、蛋白酶和前列腺素等介质。以往研究表明,5-HT 的产生和 5-HT 受体的上调在改变疼痛感知中发挥了作用^[12]。物质 P 是肠壁中的一种感觉神经递质,可导致内脏运动活动增强和内脏疼痛^[49]。一些肥大细胞受到 P 物质或去甲肾上腺素等神经递质的影响,通过 5-HT 向肠道神经元发出信号,从而与共生微生物群和神经系统相互作用。

3.4 脑-肠-微生物轴紊乱对免疫调节的影响 肠道微生物群可以影响肠道黏膜免疫的激活,肠道免疫系统与肠道菌群的相互作用可以稳定正常的胃肠功能。免疫系统是一个包含基于模式识别受体的免疫档案。在肠黏膜中,肥大细胞占固有免疫细胞池的 2%~3%,肥大细胞的增加或激活是 IBS 的病理表现之一^[49-50]。肥大细胞通过表达模式识别受体如 TLR 来调节先天免疫,包括 TLR2 和 TLR4^[6]。肠道中的细菌成分如鞭毛蛋白和脂多糖可以作为 TLR 的配体,由此激活的肥大细胞可释放如组胺、类胰蛋白酶和前列腺素 E2 等炎症介质^[36],而这些炎症介质会在 IBS 患者的肠黏膜中增加,导致屏障的丧失和内脏超敏反应。此外,多项研究表明,IBS 患者除了先天免疫系统活性增强外,也可出现促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等)增加和抗炎细胞因子(如 IL-10 等)减少^[6,12,36]。另外,肠道微生物群还可以调节宿主免疫反应的蛋白酶和蛋白酶抑制剂。在 IBS 中,生态失调衍生的蛋白酶通过激活蛋白酶受体导致免疫激活和屏障功能丧失^[12]。

3.5 脑-肠-微生物轴紊乱对代谢产物的影响 血脑屏障是调节循环系统与中枢神经系统脑脊液之间的分子交通。脑-肠-微生物轴的一种交流形式是通过微生物代谢物如短链脂肪酸和神经递质进行的^[23]。肠道中的厌氧菌产生乳酸、丁酸盐和丙酸盐,丁酸盐和其他短链脂肪酸可改变血脑屏障的完整性,进而影响中枢神经系统和小胶质细胞的成熟^[51]。此外,宿主和细菌都有能力将氨基酸谷氨酸转化为GABA,肠道微生物如乳杆菌和双歧杆菌可以产生GABA,这是人类神经系统的主要抑制性神经递质^[52]。另外,在许多临床研究中发现IBS患者存在胆汁酸稳态失调,IBS-D患者的粪便初级胆汁酸浓度升高。去结合胆汁酸可以驱动在门分类水平上的变化,进而增加厚壁菌门、减少拟杆菌门^[53]。胆汁酸的核受体法尼醇X受体在回肠中表达,刺激成纤维细胞生长因子19 (fibroblast growth factor 19, FGF19)的产生,进而抑制胆固醇7羟化酶和初级胆汁酸的形成^[54]。微生物群(如双歧杆菌和大肠埃希菌)对FGF19的反馈机制有着显著影响。在小鼠中,5-HT刺激胆汁酸排泄增加,但同时增加ASBT的表达,导致结肠胆汁酸水平降低,这与结肠动力减弱、水分重吸收增加和便秘有关^[53]。研究发现,肠道微生物群是循环有机酸和色氨酸代谢物的主要来源,微生物组成的改变可能会导致色氨酸代谢物犬尿酸(一种兴奋性氨基酸受体拮抗剂)水平的变化,从而改变中枢神经系统的兴奋性和行为^[55]。

4 脑-肠-微生物轴在IBS发病中信号交流途径的研究

脑-肠-微生物轴的双向通讯网络包括中枢神经系统、自主神经系统、肠道神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴。在正常情况下,从肠道到中枢神经系统的交流是自主的,不会引起不适,然而在病理条件下,信号可能会传导至躯体感觉系统,导致恶心和疼痛等不适症状^[35]。沿微生物-肠-脑轴的神经元通讯主要由自主神经系统介导,肠道神经系统臂是调节胃肠道局部的重要机制。自主神经系统交感和副交感通过肠道、脊髓和迷走神经通路将来自肠腔的传入信号传导至中枢神经系统。迷走神经将大脑与所有的内脏器官连接起来,并通过80%的传入纤维和20%的传出纤维传递信息,是肠道微生物群与脑之间的主要交流途径^[56-57]。在肠道中,迷走神经末梢突触连接到ENS的神经元,负责调节胃肠道的肌肉、神经激素和分泌系统的功能。IBS涉及肠道微生物群组成改变、肠黏

膜完整性受损和低度炎症等病理生理学机制^[58]。

肠道微生物群也影响着应激反应、焦虑样行为和调节应激反应的下丘脑-垂体轴的发育^[6]。下丘脑-垂体-肾上腺轴是神经内分泌系统的主要参与者,神经内分泌系统控制对应激的反应。研究表明,应激在IBS中的作用机制可能与促炎细胞因子的分泌有关,它可以激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-自主神经系统轴,诱导促肾上腺皮质激素释放因子、促肾上腺皮质激素和皮质醇的释放,从而影响肠道内环境平衡^[59]。来自中枢神经系统的传出信号通过神经内分泌递质传递而进入肠道,神经内分泌递质由神经元、免疫细胞和肠嗜铬细胞分泌到肠腔中,可以直接调节微生物的行为^[35]。研究发现,丁酸盐可诱导紧密连接蛋白的表达,有助于维持肠道屏障的完整性,然而破坏的屏障会促进肠道微生物群及其代谢产物从管腔转移到循环系统,导致免疫激活,产生促炎细胞因子,从而导致认知和情绪的变化^[60]。肠道微生物群可以通过短链脂肪酸(如丁酸盐和醋酸盐)作用于肠嗜铬细胞,促进远端肠道中5-HT的合成^[61]。5-HT在神经元和内分泌信号通路中发挥着重要的作用,并参与调节食欲、睡眠模式、情绪和认知^[62]。因此,肠道微生物群可能通过神经系统、免疫系统和肠道菌群代谢产物3条信号途径中的一条或多条影响大脑的功能,且各途径之间可能存在交叉作用。

5 粪便微生物区系移植——以肠道微生物为靶向治疗IBS

粪便微生物区系移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 也被称为粪菌移植,是将粪便细菌从健康个体移植到接受者体内的过程,其目的是改变肠道微生物群的多样性,其本质是通过对免疫反应、炎症反应、神经递质、血管活性物质、能量代谢等的调节来治疗疾病^[63]。目前,FMT已被批准作为耐药艰难梭菌感染的治疗策略,并且已被证明对炎症性肠病和IBS是有效的^[64-66]。FMT的给药途径有多种,包括肠镜检查、鼻胃管、鼻十二指肠管、灌肠以及口服含有冻干材料的胶囊,而FMT的具体操作尚未达成共识。最近的一项研究表明,结肠镜下注射FMT是有效的,而鼻腔肠管注射只显示出一种受益的趋势,口服胶囊没有任何的益处^[67]。此外,无论捐献者的样本是新鲜的还是冷冻的,或来自有血缘关系或无血缘关系的捐赠者,都可能导致治疗疗效不同的结果。Hillestad等^[12]将不同剂量冷冻粪

便通过胃镜输送到远端十二指肠的单一 FMT 研究表明, 利用具有正常生态失调指数和有利的特定微生物特征的明确供体对于 FMT 的成功很重要。FMT 相关的不良反应包括腹痛、痉挛、压痛、腹泻或便秘等, 其中大多数是轻微和自限性的, 严重的不良反应似乎很少见。EI-Salhy 等^[68] 的研究报告了 FMT 组 20% 的不良反应和自体 FMT 组 2% 的不良反应, FMT 组中出现了 2 例憩室炎, 而自体 FMT 组中没有憩室炎出现。最近一项关于 2 例免疫抑制患者出现抗生素耐药性大肠埃希菌血症的报告强调了 FMT 可能出现严重的并发症^[69]。鉴于已发表研究数据有效性、安全性的争议, 在临床实践考虑这种方法之前, 以肠道微生物为靶向治疗 IBS 的 FMT 还需要更大队列的不同研究设计来验证其有效性和安全性。

6 结语与展望

IBS 是一种非常常见的慢性功能性肠道疾病, 给患者和社会带来巨大的医疗负担, 严重影响患者的生活质量。近几年的研究发现, 肠道微生物群失调是 IBS 发病机制的中心环节, 形成了脑-肠-微生物轴这一新概念。脑-肠-微生物轴紊乱在 IBS 发病中的作用可能涉及其对肠道动力、肠道屏障功能、内脏超敏反应、免疫激活和代谢产物的影响。随着对脑-肠-微生物轴研究方法和技术的进步, 研究人员发现 5-HT 神经信号系统是脑-肠-微生物轴重要的组成部分, 其在 IBS 的各个发病机制过程中起着不可忽视的作用, 临床上可以通过调节 5-HT 的分泌及代谢治疗 IBS, 是诊治 IBS 的新靶点。此外, 以肠道菌群为靶向的治疗方法有望改善 IBS 患者的生活质量。然而个体间肠道微生物的组成具有差异性且 IBS 不同亚型的肠道菌群复杂多变, 迄今为止还未明确识别出 IBS 特有的肠道微生物模式。如今的 FMT 治疗方法尚有一定的局限性, 需要进一步探究其用法用量以及有效性。以脑-肠-微生物轴为切入点的研究, 未来可能会为 IBS 患者制定个性化治疗方案提供有利的靶点。

作者贡献 李嘉辉: 主要执笔, 设计并撰写本文; 林强、梁世洋、宋俊良: 设计并撰写本文; 王景杰: 文章的修订和审阅。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10263): 1675-1688.
- 2 Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide

- prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (1): 99-114.
- 3 Cassar GE, Youssef GJ, Knowles S, et al. Health-related quality of life in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterol Nurs*, 2020, 43 (3): E102-E122.
- 4 Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, et al. The evolving role of gut microbiota in the management of irritable bowel syndrome: an overview of the current knowledge [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (3): E685.
- 5 Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, et al. Making sense of ... the microbiome in psychiatry [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22 (1): 37-52.
- 6 Singh P, Lembo A. Emerging role of the gut microbiome in irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2021, 50 (3): 523-545.
- 7 Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases [J]. *Microorganisms*, 2019, 7 (1): 14.
- 8 Goma E. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2020, 113 (12): 2019-2040.
- 9 Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut microbiome, intestinal permeability, and tissue bacteria in metabolic disease: perpetrators or bystanders? [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (4): 1082.
- 10 Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth [J]. *Nature*, 2019, 574 (7776): 117-121.
- 11 Reyman M, Van Houten MA, van Baarle D, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 4997.
- 12 Hillestad EMR, Van der Meeren A, Nagaraja BH, et al. Gut bless You: the microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28 (4): 412-431.
- 13 赵敏, 吴竟, 李丛勇, 等. 健康人群不同年龄组肠道菌群特征预测模型的研究 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40 (8): 734-739.
- 14 Vänni P, Tejesvi MV, Aimonen S, et al. Delivery mode and perinatal antibiotics influence the predicted metabolic pathways of the gut microbiome [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 17483.
- 15 Kamp KJ, Cain KC, Utleg A, et al. Bile acids and microbiome among individuals with irritable bowel syndrome and healthy volunteers [J]. *Biol Res Nurs*, 2021, 23 (1): 65-74.
- 16 Tikunov AY, Shvalov AN, Morozov VV, et al. Taxonomic composition and biodiversity of the gut microbiome from patients with irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and asthma [J]. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii*, 2021, 25 (8): 864-873.
- 17 Duan RQ, Zhu SW, Wang B, et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16S rRNA-targeted sequencing: a systematic review [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10 (2): e00012.
- 18 Pittayanon R, Lau JT, Yuan YH, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (1): 97-108.
- 19 Rosshart SP, Vassallo BG, Angeletti D, et al. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance [J]. *Cell*, 2017, 171 (5): 1015-1028.
- 20 Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, et al. Gut microbiome

- and depression: what we know and what we need to know [J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29 (6): 629-643.
- 21 Lai WT, Deng WF, Xu SX, et al. Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in major depressive disorder patients [J]. *Psychol Med*, 2021, 51 (1): 90-101.
- 22 Yang J, Zheng P, Li YF, et al. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (49): eaba8555.
- 23 Wilmes L, Collins JM, O'Riordan KJ, et al. Of bowels, brain and behavior: a role for the gut microbiota in psychiatric comorbidities in irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33 (3): e14095.
- 24 Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (4): 1877-2013.
- 25 张孝静, 潘飞, 杨云生, 等. 微生物-肠-脑轴研究与肠易激综合征 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31 (5): 481-486.
- 26 Baj A, Moro E, Bistoletti M, et al. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (6): 1482.
- 27 Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, et al. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19 (8): pyw020.
- 28 Pearson-Leary J, Zhao CY, Bittinger K, et al. The gut microbiome regulates the increases in depressive-type behaviors and in inflammatory processes in the ventral hippocampus of stress vulnerable rats [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25 (5): 1068-1079.
- 29 Li NN, Wang Q, Wang Y, et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis [J]. *Stress*, 2019, 22 (5): 592-602.
- 30 Zhu F, Guo RJ, Wang W, et al. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25 (11): 2905-2918.
- 31 Zhu F, Ju YM, Wang W, et al. Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 1612.
- 32 Ding HF, Yi XH, Zhang XH, et al. Imbalance in the gut microbiota of children with autism spectrum disorders [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 572752.
- 33 Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: a prospective, open-label study [J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 21 (9): 676-681.
- 34 Ringel Y. The gut microbiome in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46 (1): 91-101.
- 35 Raskov H, Burcharth J, Pommegaard HC, et al. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis [J]. *Gut Microbes*, 2016, 7 (5): 365-383.
- 36 Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312 (1): G52-G62.
- 37 Zheng ZP, Tang JY, Hu YN, et al. Role of gut microbiota-derived signals in the regulation of gastrointestinal motility [J]. *Front Med*, 2022, 9: 961703.
- 38 Anitha M, Vijay-Kumar M, Sitaraman SV, et al. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (4): 1006-1016.
- 39 Sun QH, Jia Q, Song LJ, et al. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Medicine*, 2019, 98 (7): e14513.
- 40 Shaidulloev IF, Sorokina DM, Sitdikov FG, et al. Short chain fatty acids and colon motility in a mouse model of irritable bowel syndrome [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21 (1): 37.
- 41 Waclawiková B, Bullock A, Schwalbe M, et al. Gut bacteria-derived 5-hydroxyindole is a potent stimulant of intestinal motility via its action on L-type calcium channels [J]. *PLoS Biol*, 2021, 19 (1): e3001070.
- 42 戴莉莉, 姜正艳, 孙志广. 肠易激综合征与肠道菌群的相关研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34 (9): 1261-1264.
- 43 Singh R, Chandrashekhara S, Bodduluri SR, et al. Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 89.
- 44 Dlugosz A, Nowak P, D'Amato M, et al. Increased serum levels of lipopolysaccharide and anti-flagellin antibodies in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27 (12): 1747-1754.
- 45 Pimentel M, Lembo A. Microbiome and its role in irritable bowel syndrome [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65 (3): 829-839.
- 46 Hasler WL, Grabauskas G, Singh P, et al. Mast cell mediation of visceral sensation and permeability in irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34 (7): e14339.
- 47 Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27 (1): 28-35.
- 48 Perez-Burgos A, Wang L, McVey Neufeld KA, et al. The TRPV1 channel in rodents is a major target for antinociceptive effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 [J]. *J Physiol*, 2015, 593 (17): 3943-3957.
- 49 Casado-Bedmar M, Keita ÁV. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13: 1756284820910630.
- 50 Robles A, Perez Ingles D, Myncedu K, et al. Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31 (12): e13718.
- 51 Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, et al. The brain-gut-microbiome axis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 6 (2): 133-148.
- 52 Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4 (3): 396-403.
- 53 Ní Dhonnabháin R, Xiao QA, O'Malley D. Aberrant gut-to-brain signaling in irritable bowel syndrome - the role of bile acids [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 745190.
- 54 Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD, et al. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline on the management of bile acid diarrhea [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (1): 24-41.
- 55 Benech N, Rolhion N, Sokol H. Tryptophan metabolites get the gut moving [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29 (2): 145-147.
- 56 Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus ... [J]. *Neuron*, 2019, 101 (6): 998-1002.
- 57 Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 49.

- 58 Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16014.
- 59 Tang HY, Jiang AJ, Wang XY, et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (14) : 1187.
- 60 Dicks LMT, Hurn D, Hermanus D. Gut bacteria and neuropsychiatric disorders [J]. *Microorganisms*, 2021, 9 (12) : 2583.
- 61 Liu N, Sun SQ, Wang PJ, et al. The mechanism of secretion and metabolism of gut-derived 5-hydroxytryptamine [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (15) : 7931.
- 62 Mishima Y, Ishihara S. Enteric microbiota-mediated serotonergic signaling in pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19) : 10235.
- 63 弓三东, 崔立红. 粪菌移植在肠易激综合征中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2015, 36 (10) : 1006-1010.
- 64 Goldenberg SD, Merrick B. The role of faecal microbiota transplantation: looking beyond *Clostridioides difficile* infection [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, 8: 2049936120981526.
- 65 König J, Siebenhaar A, Högenauer C, et al. Consensus report: faecal microbiota transfer - clinical applications and procedures [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45 (2) : 222-239.
- 66 Vaughn BP, Rank KM, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation: current status in treatment of GI and liver disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (2) : 353-361.
- 67 Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50 (3) : 240-248.
- 68 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Gut*, 2020, 69 (5) : 859-867.
- 69 DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (21) : 2043-2050.

(责任编辑: 孙菲)

(上接第 1398 页)

- 19 Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Pulmonary fibrosis as a result of acute lung inflammation: molecular mechanisms, relevant in vivo models, prognostic and therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (23) : 14959.
- 20 李方敏, 杨青华, 张建新. 应用10-2视野评估硫酸羟氯喹对中心视敏度的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 (8) : 778-780.
- 21 Gianfrancesco MA, Schmajuk G, Haserodt S, et al. Hydroxychloroquine dosing in immune-mediated diseases: implications for patient safety [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37 (10) : 1611-1618.
- 22 Hawari F, Dodin Y, Tayyem R, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of nebulized hydroxychloroquine: a pilot study in healthy volunteers [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2023, 36 (2) : 76-81.
- 23 Fan L, Li Y, Zhang XM, et al. Time-resolved proteome and transcriptome of paraquat-induced pulmonary fibrosis [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2022, 75: 102145.
- 24 纵加强, 韩志海. Wnt信号通路在肺间质纤维化中的研究进展 [J]. *转化医学杂志*, 2021, 10 (6) : 401-404.
- 25 Tang SC, Lu CT, Ko JL, et al. Hydroxychloroquine repairs burn damage through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 370: 110309.
- 26 Jati S, Sarraf TR, Naskar D, et al. Wnt signaling: pathogen incursion and immune defense [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2551.
- 27 Zhang ZQ, Liang JH, Wang ZH, et al. Modeling stochastic gene expression: from Markov to non-Markov models [J]. *Math Biosci Eng*, 2020, 17 (5) : 5304-5325.

(责任编辑: 施晓亚)