

消化系统疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001188

慢性应激对肠易激综合征的影响

梁世杰¹,裴丽霞¹,徐万里¹,李 静²,司鹤华¹,孙建华¹

(1. 南京中医药大学附属医院针灸康复科,南京 210029;2. 南京市中医院针灸科,南京 210001)

【摘要】肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、腹部不适或排便异常为主要表现的一种功能性疾病。应激是机体受到内外源刺激后,机体的一种适应性自我保护反应。长期慢性应激从多个方面诱发或加重肠易激综合征。全文就慢性不良应激对肠易激综合征的多方面影响进行综述。

【关键词】应激;肠易激综合征;情感运动系统;促肾上腺皮质激素释放因子;菌群

【中图分类号】R574.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2016-11-07

Effects of chronic stress on irritable bowel syndrome

Liang Shijie¹, Pei Lixia¹, Xu Wanli¹, Li Jing², Si Hehua¹, Sun Jianhua¹

(1. Department of Acupuncture-Moxibustion and Rehabilitation, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine; 2. Department of Acupuncture-Moxibustion, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder. Symptoms typically include abdominal discomfort or pain, as well as altered bowel habits. Stress is a certain adaptive self-protect response to stimulations of inside or outside. Long-term chronic stress can cause or aggravate IBS in many ways. The article will review effects of chronic stress on irritable bowel syndrome.

【Key words】stress; irritable bowel syndrome; emotional motor system; corticotropin-releasing factor; microbiota

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)临床上常见腹痛、腹部不适伴排便习惯和(或)大便性状改变,是一种功能性病变,目前未发现可解释症状的形态学改变和生化异常^[1]。国内消化科门诊中 IBS 患者就诊的比例高达 20%~50%^[2]。IBS 对患者生命无直接威胁,但它对患者的日常生活和心理健康都会产生较为严重的负面影响。目前本病的发病机制尚未完全明确。应激是指机体受到内外环境刺激后,为维持机体内环境平衡稳定而产生的适应性应答反应等。临床研究显示工作或生活压力等慢性应激可诱发和加剧 IBS 患者腹痛、腹胀等症状^[3-5]。慢性应激在 IBS 发病过程中的作用越来越受到人们重视,IBS 作为一种心身疾病,精神因素与胃肠道功能异常的相互作用使该病发病机制及临床表现^[6]复杂化。本文将对其具体发病机制进行综述。

作者介绍:梁世杰, Email: sjdbgyx@163.com,
研究方向: 针灸治疗功能性胃肠病。

通信作者:孙建华, Email: 377201634@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 81273839、81473748)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170313.1103.030.html>

(2017-03-13)

1 慢性应激与情感运动系统

有研究表明情感运动系统(emotional motor system, EMS)是慢性应激诱发肠易激综合征的具体通路^[6-8]。EMS 包括下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)、蓝斑-去甲肾上腺素系统(locus coeruleus-noradrenergic system, LC-NE)、交感-肾上腺髓质系统(sympathetic-adrenomedullary system, SAM)及疼痛调节系统。在情感运动系统调控下,中脑的杏仁核、下丘脑的室旁核、脑干的蓝斑核等相互沟通连接形成网状结构,构成应激过程的中枢启动点,接受来自大脑皮质、边缘系统及内脏的传入信号,同时与下丘脑和延髓神经核发生密切联系,有序调节神经、内分泌和自主神经功能^[9]。该系统可以被各种心理性(内源性刺激)和躯体性(外源性刺激)应激原激活,一方面可引起神经-内分泌-免疫-菌群途径发生变化,另一方面又可传入前脑皮质及边缘系,从而引起注意力变化和情绪反应。EMS 在慢性应激介导肠易激综合征发病过程中具有重要作用。

1.1 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴

IBS 是以脑肠轴紊乱为病理基础^[9-10],HPA 轴作为脑肠轴中的重要一环,在 IBS 发病过程中发挥重要作用。

社会生活压力等慢性应激首先刺激大脑前扣带回及前额皮质,激活大脑皮质及边缘系统后,进一步刺激下丘脑室旁核的中间小细胞性神经元释放促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor,CRF),而后 CRF 刺激垂体释放促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone,ACTH),ACTH 激活肾上腺皮质细胞合成、释放糖皮质激素,引发皮质醇(cortisol,CORT)(在动物为皮质酮)释放,最终导致 HPA 轴全面活化。活化的 HPA 轴参与慢性应激引起的一系列行为反应、自主神经反应以及内脏传出调节等,可引发 IBS 患者出现腹痛、腹胀、腹泻等躯体不适症状^[11-12]。

CRF 作为介导 HPA 轴对慢性应激反应的关键调节肽,主要通过 CRF 与相关 CRF 受体结合后触发的一系列信号反应参与心理状态改变及肠道低度炎症反应。CRF 受体包括 2 种亚型:CRF-R1 和 CRF-R2。CRF-R2 主要在大脑中存在,而 CRF-R1 则分布较为广泛。CRF 与 CRF-R1 两者结合后主要促进结肠运动以及引起内脏痛觉过敏;而与 CRF-R2 相互作用则主要抑制胃排空。

CRF 可通过影响胃肠动力参与 IBS 发病。动物实验研究发现大脑和结肠 CRF-R1 受体激活后,结肠运动功能增强,导致出现腹泻症状^[13-14];向大鼠侧脑室注入外源性 CRF 后,出现结肠运动增强、排便时间缩短等肠道动力改变^[15];对 IBS 患者进行的试验研究发现,静脉注射 CRF-R1 受体拮抗剂后,直肠电刺激引起的高结肠动力指数(motility index,MI)出现下降^[16]。

IBS 患者存在内脏高敏感状态,包括痛觉过敏和痛觉异常。大脑 CRF-R1 受体激活可引起结肠对扩张刺激的敏感性增高。有研究表明腹膜内注射 CRF 可导致扩张所引起的内脏痛感增强,当注射选择性 CRF-R1 拮抗剂后这种疼痛可减轻^[17]。Fukuda 等^[16]发现如果预先对 IBS 患者静脉注射 CRF 受体拮抗剂,那么患者因直肠扩张试验而产生的腹痛等症状可减轻,焦虑指数也可明显下降,这项试验表明 CRF 受体拮抗剂具有降低 IBS 患者内脏高敏感的作用,间接说明 CRF 参与了应激导致的内脏高敏。

1.2 蓝斑-去甲肾上腺素能系统

蓝斑-去甲肾上腺素能系统与人类情感状态、行为、认知及意识状态密切相关。蓝斑核聚集着脑内最丰富的去甲肾上腺素能神经元,是控制中枢神经系统去甲肾上腺素(noradrenaline,NE)水平的重要核团,与大脑皮质、边缘系统、脑干区域及脊髓交感神经元具有密切的纤维联系。蓝斑核所释放的 NE 可调控机体疼痛等感觉信息处理以及对应激的反应等。Featherby 等^[18]发现在恐惧、束缚等多种应激条件下,被激活的蓝斑核内的去甲肾上腺素能神经元可使去甲肾上腺素

合成增加,从而增强机体对外界变化的适应能力。

脑内 NE 水平发生异常可导致患者情绪改变,如抑郁、焦虑等。有研究检测到抑郁患者脑脊液 NE 含量较正常人明显降低,且 NE 神经元数量明显减少,而予以类 NE 药物则可改善患者抑郁状态^[19-21]。多个研究^[22-23]发现 IBS 患者外周血中基础 NE 水平明显高于正常人,而 IBS 女性患者尿液中 NE 含量较对照组明显增高,且交感神经活性增强^[24]。

慢性应激导致下丘脑 CRF 持续释放,CRF 与蓝斑内 CRF 受体结合,造成蓝斑放电频率增加^[25]。而蓝斑放电频率增加后,可激活蓝斑-去甲肾上腺素能系统,促使前脑的相关靶神经元释放单胺类神经递质 NE,导致机体出现紧张、专注程度升高,这可能与 IBS 患者焦虑情绪的产生相关。

研究发现束缚应激使大鼠下丘脑内 NE 及其代谢产物 3-甲氧基-4-羟基苯乙醇(3-methoxy-4-hydroxy phenylglycol,MHPG)的浓度水平降低,外周血中 NE 浓度升高,蓝斑核中的 2 种去甲肾上腺素合成酶(包括酪氨酸羟化酶、多巴胺-β-羟化酶)表达上调,从而引起机体的紧张、焦虑等情绪反应^[26]。恐惧等慢性应激激活蓝斑-去甲肾上腺素能信号系统后,可以使焦虑、抑郁等情绪记忆产生长期的神经元兴奋性,从而使这种消极记忆增强^[27]。

1.3 交感-肾上腺髓质系统

交感神经系统及其递质的参与在慢性应激介导机体内环境紊乱中发挥重要作用。在慢性心理应激状态下,外界精神刺激首先作用于大脑中枢前额皮质以及边缘区,之后通过一系列神经内分泌途径导致蓝斑区内部的 NE 神经元活化,兴奋交感神经,交感神经末梢释放大量儿茶酚胺(包括去甲肾上腺素及肾上腺素),进而与 β 肾上腺素能受体(几乎在所有的免疫细胞表面都有表达)结合,对免疫细胞的成熟、分化、增殖、激活以及转运等产生各种影响。有研究^[28-31]发现慢性应激导致 T 辅助细胞亚群 Th1 及 Th2 细胞功能平衡失调,外周血中肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、IL-12 等促炎因子增加,肠道 SIgA 分泌减少。肠道 SIgA 作为肠道黏膜免疫的第一道防线,能抑制肠道内的细菌粘附肠道黏膜表面,中和肠道内的毒素、酶和病毒。若肠道局部免疫功能降低,可能引发肠道菌群紊乱。而促炎因子的增加可造成肠黏膜损伤,导致肠黏膜通透性及敏感性改变^[32-34],最终导致 IBS 的发生。

肾上腺素能受体的密度以及受体对应激敏感性的变化,可反射性地引起人体内最大的淋巴细胞群,即肠道淋巴细胞功能发生异常^[35]。若肠道淋巴细胞功能异常,正常菌群某些抗原及潜在的致病菌可激活肠道免疫系统,表现为炎症细胞(肥大细胞、淋巴细胞等)浸润、细胞因子(IL-1β,TNF-α 等)增多等,使肠黏膜处于持续性低度炎症状态,导致肠道功能异常,影响机体对直肠扩张刺激的感觉阈值及内脏敏感性,并出现肠黏膜通透性改变,从而诱发肠易激综合征^[36]。

有研究^[37]发现慢性心理应激通过作用于脊髓背角 NE 神经元的下行纤维,可使交感神经张力增加,引起 IBS 患者焦虑、紧张等情绪反应。研究^[38]认为心理应激可使靶器官的交感神经增强或减弱,交感神经持续兴奋可导致肠道血管收缩,肠壁供血减少,损伤肠黏膜,甚至可致胃肠黏膜的慢性炎症。

1.4 疼痛调节系统

应激致痛可通过提高生物的警觉性,从而避免潜在的伤害。但是,动物和人体研究发现慢性应激可诱导内脏黏膜敏感性改变,内脏痛阈值升高。对志愿者进行心理应激试验,可诱导结肠、直肠及乙状结肠对扩张敏感性增强,直肠刺激后 IBS 患者的大脑活动反射区域和范围出现明显变化^[39-40],从而说明 IBS 患者同时存在中枢和外周的敏感性增高。

5-HT 在内脏感觉产生、中枢以及外周感觉的传递通路中具有重要作用,肠道内部 5-HT 分泌的改变可导致内脏感觉变化。长期慢性应激致使 HPA 轴激活后,增加 CRF 释放,导致肠道内 5-HT 分泌增加,5-HT 及其受体可激活和维持肠神经系统的兴奋性,并介导肠神经系统向中枢神经系统的感觉传递^[41]。大脑内部的 5-HT 释放可明显影响患者精神情绪,并将影响内脏痛觉传入系统,肠嗜铬细胞所分泌的 5-HT 可直接作用于邻近内分泌细胞使之释放 SP 等脑肠肽,导致疼痛阈值改变^[42-43]。

肥大细胞等炎症细胞明显增加,导致肠道神经受到异常刺激,肠道的化学性感受器激活后可使刺激信号致敏放大,传入脊髓后角时,通过释放兴奋性递质使传入神经的兴奋性增加^[44]。外周刺激消失后仍存在痛觉过敏。机体在早期阶段受到外周刺激,也容易使中枢致敏,形成慢性内脏感觉过敏。同时,中枢情感边缘系统对各级传入神经的传入信号上调也可导致不适和疼痛敏感性增高。

慢性应激导致去甲肾上腺素释放增加,其相应受体表达上调,肾上腺素释放后与受体的结合可以促进肠道慢性疼痛以及痛觉过敏的维持^[45],其作用机制可能是去甲肾上腺素释放增多导致脊髓背角神经元兴奋性增强所致,但其具体通路尚不清楚。

2 应激与肠道菌群

与人类先天遗传基因组相类似,肠道菌群的基因组信息是目前已知的影响人体健康的“第二基因组”。肠道共有 20 多种肠内分泌细胞,它们构成了人体最大的内分泌器官^[46]。当机体受到内外刺激时,活化的 HPA 轴释放皮质醇,皮质醇能够调控肠道免疫细胞的活动和细胞因子的释放,影响肠道的渗透性和屏障功能以及改变肠道菌群的结构^[47-48]。在应激条件下,细菌、抗原等可以通过肥大细胞或紧密连接体断裂等方式穿过肠上皮屏障进入体内,进而引起细菌移位,肠黏膜通透性发生改变^[6,49]。

应激因素可增加致病菌感染和病原菌侵入,导致肠道菌群结构和组成改变,从而改变肠道菌群的平衡状态^[50-51]。有研究^[52]对妊娠 2 周的母鼠进行持续刺激 1 周,形成产前应激模型,当雄性幼鼠发育至 4 周龄时检测幼鼠肠道菌群变化,发现乳酸杆菌、梭菌及消化球菌丰度较对照组明显增加。Bangs-gaard Bendtsen 等^[53]将小鼠暴露于网格迷宫 2 周造成慢性应激模型,发现其肠道菌群中另枝菌属、气味菌属及红螯菌属较对照组明显增多。付蕾等^[54]采用避水实验(water avoidance stress, WAS)构建大鼠应激模型,然后取大鼠新鲜粪便检测大鼠粪便菌群中若干代表性菌种数量的变化,发现大肠杆菌数量显著增加。

现代研究认为肠道微生物与宿主时刻处于相互作用之中,两者互利共生。母子分离应激可导致幼鼠 HPA 轴活化、皮质酮分泌增加,而予以益生菌干预后可明显控制皮质酮的升高^[55-56]。在 1 项功能性磁共振成像研究中,研究者发现抑郁患者口服益生菌后,大脑兴奋性增加,抑郁情绪减少^[57-58]。而肠道微生物与机体相互作用的具体机制现在尚不清楚。

3 总 结

IBS 发病机制复杂,社会、心理压力等慢性应激被认为是 IBS 最重要的病因病机之一,早期虐待经历、离婚及人际关系紧张等是 IBS 患者较普遍的生活应激。有研究^[59-60]表明,慢性应激介导的肠易激综合征患者可能存在共同的基因易感性,应激的作用就是激活潜在的易感因素,并在它们的联合作用下导致躯体及精神相关症状的出现。此类患者常具有多神经症倾向和持续矛盾心理的个性特征,心理活动异常可影响功能性胃肠病的发生、发展及预后。

慢性应激主要通过情感运动系统对机体产生影响,对 HPA 轴、SAM 轴、菌群等的深入研究有利于详细了解慢性应激介导 IBS 的发病机制,为 IBS 的临床诊治提供新的思路和靶点。

参 考 文 献

- [1] Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(34): 12144-12160.
- [2] 张声生, 李乾构, 魏 玮, 等. 肠易激综合征中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1062-1065.
- [3] Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C, et al. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome[J]. Gut, 1998, 43(2): 256-261.
- [4] Chang L, Sundares S, Elliott J, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome[J]. Neurogastroenterol Motil, 2009, 21(2): 149-159.

- [5] Dickhaus B, Mayer EA, Firooz N, et al. Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(1): 135–143.
- [6] Huerta-Franco MR, Vargas-Luna M, Tienda P, et al. Effects of occupational stress on the gastrointestinal tract[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2013, 4(4): 108–118.
- [7] Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, et al. V. Stress and irritable bowel syndrome[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280(4): 519–524.
- [8] Mayer E. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease [J]. *Gut*, 2000, 47(6): 861–869.
- [9] Al Omran Y, Aziz Q. The brain-gut axis in health and disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 135–153.
- [10] Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, et al. Towards a systems view of IBS[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(10): 592–605.
- [11] Fukudo S. Stress and visceral pain: focusing on irritable bowel syndrome[J]. *Pain*, 2013, 154(s1): 63–70.
- [12] Taché Y, Million M. Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(1): 8–24.
- [13] Stengel A, Taché Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight [J]. *Annu Rev Physiol*, 2009, 71: 219–239.
- [14] Larauche M, Gourcerol G, Wang L, et al. Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297(1): G215–G227.
- [15] Taché Y, Martinez V, Million M, et al. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280(2): G173–G177.
- [16] Fukudo S. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2004, 53(7): 958–964.
- [17] Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 1998, 42(6): 845–849.
- [18] Featherby T, Lawrence AJ. Chronic cold stress regulates ascending noradrenergic pathways[J]. *Neuroscience*, 2004, 127(4): 949–960.
- [19] Katz MM, Maas JW, Frazer A, et al. Drug-induced actions on brain neurotransmitter systems and changes in the behaviors and emotions of depressed patients[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1994, 11(2): 89–100.
- [20] Van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality[J]. *Can J Psychiatry*, 2003, 48(5): 292–300.
- [21] Gorman JM, Sullivan G. Noradrenergic approaches to antidepressant therapy[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(s1): 13–16.
- [22] Posserud I, Agerforz P, Ekman R, et al. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress[J]. *Gut*, 2004, 53(8): 1102–1108.
- [23] Levine BS, Jarrett M, Cain KC, et al. Psychophysiological response to a laboratory challenge in women with and without diagnosed irritable bowel syndrome[J]. *Res Nurs Health*, 1997, 20(5): 431–441.
- [24] Heitkemper M, Jarrett M, Cain K, et al. Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91(5): 906–913.
- [25] Kosoyan HP, Grigoriadis DE, Taché Y. The CRF(1) receptor antagonist, NBI-35965, abolished the activation of locus coeruleus neurons induced by colorectal distension and intracisternal CRF in rats[J]. *Brain Res*, 2005, 1056(1): 85–96.
- [26] Fan Y, Chen P, Li Y, et al. Effects of chronic social defeat on expression of dopamine β -hydroxylase in rat brains[J]. *Synapse*, 2013, 67(6): 300–312.
- [27] McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2004, 27: 1–28.
- [28] Moynihan JA. Mechanisms of stress-induced modulation of immunity[J]. *Brain Behav Immun*, 2003, 17(S1): 11–16.
- [29] You Z, Luo C, Zhang W, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 225(1): 135–141.
- [30] Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC, et al. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(5): 1205–1212.
- [31] Watanabe M, Tomiyama-Miyaji C, Kainuma E, et al. Role of α -adrenergic stimulus in stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity[J]. *Immunol Lett*, 2008, 115(1): 43–49.
- [32] Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(3): 913–920.
- [33] Churin AA, Masnaya NV, Borsuk OS, et al. Reactions of immune system to immobilization stress in inbred mice of different strains[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2003, 136(3): 266–269.
- [34] Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(7): 1778–1783.
- [35] Madden KS. Catecholamines, sympathetic innervation, and immunity[J]. *Brain Behav Immun*, 2003, 17(S1): 5–10.
- [36] Foley S, Garsed K, Singh G, et al. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): 1434–1443.
- [37] Hughes JW, Stoney CM. Depressed mood is related to high-fre-

- quency heart rate variability during stressors[J]. *Psychosom Med*, 2000, 62(6):796–803.
- [38] Mayer EA. Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders[J]. *Am J Med*, 1999, 107(5A):12S–19S.
- [39] Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA, et al. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1):48–57.
- [40] Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, et al. Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on fMRI and dynamic causal modeling[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5):1188–1198.
- [41] Lindstedt F, Karshikoff B, Schalling M, et al. Serotonin-1A receptor polymorphism(rs6295) associated with thermal pain perception[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43221.
- [42] Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, et al. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(4):558–574.
- [43] Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7):1290–1298.
- [44] Mayer EA, Tillisch K. The brain–gut axis in abdominal pain syndromes[J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62:381–396.
- [45] Ma W, Zhang Y, Bantel C, et al. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased $\alpha 2C$ -adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine[J]. *Pain*, 2005, 113(3):386–394.
- [46] Raybould HE. Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents[J]. *Auton Neurosci*, 2010, 153(1–2):41–46.
- [47] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice[J]. *J Physiology*, 2004, 558(Pt 1):263–275.
- [48] 洪 南, 湛先保. 肠道微生态系统与肠黏膜免疫关系研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(4):444–446.
- [49] Gur TL, Bailey MT. Effects of stress on commensal microbes and immune system activity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 874:289–300.
- [50] 陆 高, 孙建华. CRH–NLRP6–微生物轴在肠易激综合征发病机制及其治疗中的作用[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(1):92–96.
- [51] Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation[J]. *Neurobiol Stress*, 2016, 4:23–33.
- [52] Golubeva AV, Crampton S, Desbonnet L, et al. Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 60:58–74.
- [53] Bangsgaard Bendtsen KM, Krych L, Sørensen DB, et al. Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46231.
- [54] 付 蕾, 冀建伟, 郑鹏远, 等. 双歧杆菌对应激大鼠肠道菌群及促肾上腺皮质激素释放激素的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(15):1544–1549.
- [55] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression[J]. *Neuroscience*, 2010, 170(4):1179–1188.
- [56] Gareau MG, Jury J, MacQueen G, et al. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation[J]. *Gut*, 2007, 56(11):1522–1528.
- [57] Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48:258–264.
- [58] Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7):1394–1401.
- [59] Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(40):11353–11361.
- [60] Orand A, Naliboff B, Gadd M, et al. Corticotropin-releasing hormone receptor 1(CRH–R1) polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome and acoustic startle response[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 73:133–141.

(责任编辑:冉明会)