

# 肠易激综合征——机体防御反应

马锐利<sup>1</sup> 张帆<sup>2</sup> (通讯作者)

1.大理大学临床医学院 云南 大理 671013

2.大理大学第二附属医院 云南 昆明 650011

**【摘要】**：肠易激综合征 (Irritable Bowel Syndrome, IBS) 是一种常见的功能性胃肠病，临床表现为反复发作的腹痛、腹胀及排便习惯改变，但缺乏明确的器质性病变基础。传统观点认为 IBS 是一种单纯的“功能紊乱”而无器质性改变，在过去的几年中，胃肠道内的免疫学改变和低度炎症以及异常的神经免疫相互作用在 IBS 的病理生理学中起着重要作用。近年来越来越多的证据表明，IBS 可能是机体对内外环境威胁的一系列复杂防御反应，本文将从防御反应的角度重新审视 IBS 的发病机制及临床表现。

**【关键词】**：肠易激综合征；防御反应；发病机制；临床表现

DOI:10.12417/2705-098X.26.06.007

## 1 引言

IBS 是一种胃肠道疾病，其特征是排便习惯改变，伴有腹部不适或疼痛，而没有结构和生化异常<sup>[1]</sup>，其是功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorder, FGIDs) 常见类型，IBS 诊断主要基于症状学诊断，目前尚无可靠的生物标志物用于诊断标准。目前，根据最新 RomeIV 标诊断标准，涉及过去一个月平均每周至少至少约 3 天的异常腹痛反复发作，并伴有下述一项或两项情况：①与排便有关；②与大便计数的变化有关；③与粪便性状的变化有关，IBS 可分为便秘型 (IBS-C)、腹泻型 (IBS-D)、混合型 (IBS-M) 和未分型 (IBS-U) 四种亚型<sup>[2]</sup>。IBS 在全球范围内的患病率较高，并且不同的诊断标准患病率有所差别，根据罗马 III 标准全球 IBS 患病率约为 9.2%，根据罗马 IV 标准则为 3.8%<sup>[3]</sup>，而使用罗马 I 和罗马 II 标准时其发病率分别为 8.8%和 9.4%，并且患者以中青年居多，女性发病率高于男性的，流行率因国家而异，南亚最低 (7.0%)，南美最高 (21.0%)<sup>[4]</sup>。长期以来，IBS 被冠以“功能性胃肠病”之名，其病理机制不明，缺乏明确的结构性病变更<sup>[5]</sup>，这种标签无形中削弱了对其内在生理学复杂性的认识，从多学科医学角度看，IBS 的许多特征可能并非单纯的“功能障碍”，而是机体对潜在威胁的适应性防御反应。早在 10 余年前就有人提出 IBS 是一种多因素疾病，肠道微生物群、肠内分泌系统、免疫系统及上皮屏障功能异常相互作用，共同导致症状产生<sup>[6]</sup>，并且就有人强调了免疫改变和低度炎症在 IBS 病理生理中的重要作用，以及神经免疫相互作用在症状产生中的潜在影响<sup>[7]</sup>。由此我们推测 IBS 这种免疫防御反应系统涉及肠道神经系统、免疫系统、内分泌系统和中枢神经系统的复杂互动，当系统失调时，原本的保护机制可能转变为病理状态而成为痛苦的来源。

## 2 防御反应系统的生理基础——肠道

肠道是人体最大的免疫与防御界面，其物理、化学、免疫及微生物屏障共同构成了抵御外界侵害的坚固防线。肠道神经系统 (Enteric Nervous System, ENS) 含有丰富的神经元，能够自主调节肠道运动、分泌和血流，并且有人将 ENS 称为心

理压力和肠道炎症之间的中继<sup>[8-9]</sup>，已有研究显示 IBS-D 疾病机制包括肠渗透性增加、黏膜介质产生增加以及肠神经异常<sup>[10]</sup>，而已当感知到潜在威胁时，肠道会启动一系列防御反应。

### 2.1 运动模式改变

健康结肠基础电节律 (Basic Electrical Rhythm, BER) 为 6 次/分钟，而 IBS 患者特别是 IBS-C 患者可增至 3 次/分钟，导致运动紊乱。早在 1966 年 Christensen 等人<sup>[11]</sup>的研究就表明，在慢性腹泻患者中，十二指肠的高频率电节律可深入至空肠，IBS-D 患者表现为肠道转运加速，而这可能是机体试图快速排除“有害物质”的反应。

### 2.2 内脏高敏感性

这种超内脏高敏感性可能是神经系统对潜在危险的预警机制过度激活所致。Zhou 等人的研究显示，IBS 的内脏和体壁高敏感性可能由多种机制共同作用，包括结肠的伤害性输入、肠道通透性增加以及 microRNA 表达改变等<sup>[12]</sup>。同样也有研究表明 IBS-D 患者肠道组织中 hsa-miR-641、hsa-miR-1843、hsa-let-7d-3p、hsa-miR-219a-5p 和 hsa-miR-19b-1-5p 的表达差异显著，并且它们可以调节多种分子和信号通路，如：MAPK、GABA 能突触、谷氨酸能突触和粘附连接，这些分子和信号通路参与了 IBS-D 内脏超敏反应的多方面和多层次机制<sup>[13]</sup>；此外还有研究表明，中枢神经系统中 c-fos 表达升高与 IBS 的内脏超敏反应相关<sup>[14]</sup>。越来越多的证据表明，炎症、既往的损伤和 (或) 感染以及胃肠道内局部因素的变化，在影响内脏感觉的控制方面发挥着作用<sup>[15]</sup>，这种“草木皆兵”的状态——内脏高敏感性，是 IBS 产生腹痛、腹胀的核心机制，其本质是机体将防御警戒级别调至最高的表现。

### 2.3 黏膜屏障功能改变

受损的肠道屏障功能与 IBS 患者肠道黏膜中的低度炎症相关。越来越多的证据表明，在至少一部分 IBS 患者中，受损的上皮屏障与低度免疫激活和肠道功能障碍有关，而紧密连接蛋白是调节上皮屏障完整性和维持黏膜免疫激活在可接受范围

内的关键平台<sup>[16]</sup>。IBS 存在 ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 减少的上皮屏障病变，上皮紧密连接蛋白变化导致的屏障功能障碍在 IBS-D 中起作用，可诱导漏通量型腹泻的病理机制<sup>[17-18]</sup>，而 IBS-D 患者中紧密连接蛋白的表达改变与肥大细胞激活、排便频率和粪便性状相关<sup>[19]</sup>。肠道通透性增加可使机体更有效地监测肠腔内容物，但同时也可能导致免疫系统过度暴露于抗原物质，从而导致免疫激活。

## 2.4 免疫激活

IBS 的病理生理机制涉及低度炎症、免疫改变及神经免疫相互作用<sup>[20]</sup>，低度炎症状态可能是机体对微生物威胁的持续警戒反应，涉及肥大细胞、T 细胞等免疫细胞的活化。研究发现紧密连接蛋白通路和肥大细胞激活在 IBS 的生物学功能中起主要作用。在 IBS 患者中肠道免疫细胞可以感知多种环境变化，并在肠道环境发生变化时激活以作出免疫反应，肠道固有层的免疫系统包括多种免疫细胞，如肥大细胞、树突状细胞等，已有研究表明外部或内部因素可以使这些免疫细胞产生高敏反应，进而导致炎症反应<sup>[21]</sup>。此外还有研究表明在非感染后 IBS 中，存在免疫调节、激活的改变，但没有低度黏膜炎症的证据<sup>[22]</sup>。由上述可看出，肠道屏障的“渗漏”是防御警报拉响的关键第一步，免疫细胞的激活则是向神经系统传递“敌情”的烽火，但其相互作用机制目前是不明确的。

## 3 防御反应的调控中枢——脑-肠轴（神经-免疫轴）

IBS 是一种持续性疾病，涉及肠道和大脑之间错综复杂的相互作用，是最常见的肠脑相互作用疾病之一<sup>[23]</sup>。IBS 是一种具有多种致病因素的疾病，精神障碍是 IBS 发生和发展的重要因素，而脑-肠轴（brain-gut axis, BGA）构成了一个双向通讯网络，整合来自肠道和中枢神经系统的信息，协调防御反应。神经-免疫轴的持续对话，将局部肠道威胁信号转化为全身性的防御状态，并通过改变肠道运动、感觉和分泌功能体现出来。虽然 BGA 在 IBS 及其类似症状的发展中起着关键作用，但 BGA 的作用尚未完全理解<sup>[24]</sup>。

先前的一些研究表明，重要的大脑结构是在儿童早期和青春期形成的，创伤事件的负面影响是持久的，并且可以持续到儿童的一生。我们假设，由压力引起的潜在记忆可以通过肠道神经系统中的表观遗传过程持续一生。这些由压力引起的潜在记忆可能在 IBS 的出现和维持中发挥重要作用。2008 年 Zou 等人<sup>[25]</sup>，通过建立慢性-急性联合应激大鼠模型，探讨脑-肠轴在 IBS 发病中的作用，表明暴露于急性应激或慢性-急性联合应激都会导致小鼠肠道分泌、运动和感觉增加，但脑-肠轴中蛋白质表达的变化是不同的，其可能是 IBS 发病机制的原因。后来就有人将表观遗传学方法应用于这些常见和致残的疾病可能有助于解开其复杂的病理生理学<sup>[26]</sup>，这有助于发展更有效的治疗。

近几十年来，大量研究表明，催眠可以改善 IBS 的主要症状，同时减少焦虑和抑郁等非结肠症状，提高生活质量并改善认知功能，而催眠对 IBS 的显著益处可能是因为催眠能够进入无意识的大脑过程<sup>[27]</sup>。Noemi 等人<sup>[28]</sup>的研究表明，与压力相关的、隐含的、长期的表观遗传记忆可能在怀孕期间被编程到胎儿肠神经系统中，且来自胎儿肠神经系统的这种隐含的表观遗传信息可以通过双向微生物群-肠-脑轴（microbiota-gut-brain axis, MGBA）传递到中枢神经系统，导致各种大脑网络之间的功能连接受干扰以及情感和疼痛过程的失调。

心理应激对胃肠运动有明显影响，许多 IBS 患者存在焦虑、抑郁等情绪问题，这可能是脑-肠轴防御系统长期激活的结果，而非单纯的“心理问题”。IBS 可以通过脑-肠轴影响大脑皮层结构，可能增加患精神疾病和认知障碍的风险<sup>[29]</sup>。当免疫信号作用于交感神经系统（sympathetic nervous system, SNS）神经元，可直接启动局部防御反射：如加速肠道蠕动以排出潜在有害物质（腹泻）或减缓排空以限制有害物质扩散（便秘）、增加粘液分泌冲刷管腔或收缩局部血管。且有研究结果也支持这一观点，即持续增加的 SNS 活动可能是对心理社会压力源和低度免疫激活增加的合理风险因素，这在 IBS 患者和健康对照组中均有体现，但在 IBS 患者中更为普遍<sup>[30]</sup>。

总之，脑-肠-脑相互作用已被公认为 IBS 等功能性胃肠道疾病发病机制的理论模型，并成为临床研究的重要组成部分。一般来说，中枢和肠道之间的关系是双向的，尤其是当体内的平衡被破坏时。值得注意的是，脑肠轴可能同时受到多种压力源的影响，即脑-肠轴可能同时受到中枢（外部压力）和肠道（内部压力）的影响，从而导致 IBS 的发作和恶化。然而，哪种机制先来的问题，就像“先有鸡还是先有蛋”的问题一样，一直没有答案，需要未来去探索。

## 4 防御反应的第一道防线——肠道菌群

肠道微生物生态系统在维持肠道稳态和调节防御反应中扮演关键角色。健康成人肠道内寄生着约 100 万亿微生物，构成一个复杂的生态网络，而肠道细菌菌群失调在调节肠道通透性、炎症和运动以及对生活质量的影响中都有着关键的作用。而早在十余年前就有人提出微生物失衡指数与肠道症状、炎症标志物增加和肠道屏障受损相关，且小肠和结肠菌群的改变可能至少在 IBS 患者的某些亚组中具有相关性<sup>[31-32]</sup>。Collins 等人<sup>[33]</sup>从动物的实验研究到人类的观察研究和临床试验，表明肠道菌在表达 IBS 的肠道症状中起作用，同样 Sciavilla 等人<sup>[34]</sup>发现，IBS 患者的微生物群结构与健康受试者显著不同，特别是与肠道炎症相关的细菌分类群的富集，以及促进健康的细菌属的减少。

此外有研究也证实，在 IBS 患者中有 73% 的患者中检测到菌群失调<sup>[35]</sup>，这进一步表明了肠道菌群在 IBS 的发生、发展中具有临床和病理生理学意义；同样也有研究表明 IBS-D 患者的

肠道菌群与健康人群存在显著差异,且与内脏高敏感性和菌群失调呈正相关,并且机械敏感离子通道受肠道菌群调控并参与内脏高敏感性和结肠动力障碍,而巨核梭杆菌在其中扮演关键角色<sup>[36]</sup>。而 Petitfils 等人<sup>[37]</sup>的研究表明,肠道微生物群产生  $\gamma$ -氨基丁酸脂肽的能力降低,其是肠道微生物群产前应激与成年期内脏高敏反应联系起来的机制之一。菌群失调可能激活防御系统,IBS 患者常表现为有益菌减少和潜在有害菌增加,这种改变可能触发免疫监视机制,持续的免疫激活和菌群紊乱可能导致防御系统处于长期“戒备状态”。

总之,肠道微生物群稳态的紊乱会损害免疫力降低的肠粘膜屏障,而上皮屏障通透性的增加和异常的肠道菌群可能导致肠道免疫系统的过度激活。

## 5 被持续激活的防御力量——免疫系统

IBS 病理生理机制的产生可能与异常免疫激活和肠道免疫功能紊乱状态有关。

在 IBS 患者的亚群中,发现肠道黏膜和血液中的固有免疫活性增加。Russo 等人通过测定 D-IBS 小肠通透性发现,D-IBS 症状群与免疫激活和炎症标志物之间存在显著相关性<sup>[38]</sup>;同样肠黏膜免疫细胞(尤其是肥大细胞和嗜酸性粒细胞)的轻微浸润和激活,导致免疫细胞和肠道上皮释放痛觉介质增加,进而激活敏感神经元,从而引起 IBS 患者的内脏高敏感性和不适症状<sup>[39]</sup>。肠道黏膜 T 细胞亚群改变,促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ )水平升高,抗炎细胞因子(如 IL-10)减少,形成促炎微环境,在 IBS 的发生、发展中也起着关键的作用。Hughes 等人<sup>[40]</sup>的研究表明,免疫源性介质如 TNF- $\alpha$  在 D-IBS 患者中特异性增加,它们与疼痛强度和疼痛频率以及结肠传入神经对机械刺激的敏感性相关。Long 等人<sup>[41]</sup>通过建立小鼠模型表明,肌球蛋白轻链激酶是诱导感染后 IBS 小鼠肠道通透性增加、促进低级别肠道免疫激活和内脏超敏反应的关键步骤,肌球蛋白轻链激酶抑制剂可能为 IBS 的治疗提供潜在的治疗选择。Ohman 等人<sup>[42]</sup>在 IBS 患者中发现了神经免疫相互作用的功能性和解剖学证据、免疫改变与胃肠症状严重程度之间的联系以及抗炎治疗在 IBS 中的积极作用,这进一步突显了神经免疫相互作用在此条件下的重要性。

此外,IBS 可能与激活的适应性免疫反应相关。Peruhova 等人<sup>[43]</sup>通过研究针对常见食物抗原和连蛋白的特异性 IgE 和 IgG 的血清水平推断出 IgG 介导的过敏反应、轻度炎症以及连蛋白升高可能在 IBS 的多因素发病机制中起作用。

## 参考文献:

- [1] Read NW.Irritable bowel syndrome(IBS)--definition and pathophysiology.Scand J Gastroenterol Suppl.1987;130:7-13.
- [2] Drossman DA.Functional Gastrointestinal Disorders:History,Pathophysiology,Clinical Features and Rome IV.Gastroenterology. Published online February 19,2016.

低度炎症状态是 IBS 防御反应假说的核心组成部分,虽然 IBS 不伴随传统意义上的炎症,但微观层面的免疫激活已被广泛证实。这种慢性低度炎症可能代表机体对感知威胁的持续防御反应,虽不足以导致组织损伤,但足以使症状持续。

## 6 防御反应视角下的 IBS 临床表现

从防御反应角度重新解读 IBS 症状,可发现其潜在的生物学意义。

腹痛:可能是机体发出的“警报信号”,提示潜在威胁。内脏高敏感性使神经系统对正常肠道活动也产生痛觉,类似于“误报”的警报。这与免疫源性介质如 TNF- $\alpha$  在 D-IBS 患者中特异性增加有关,它们与疼痛强度和疼痛频率以及结肠传入神经对机械刺激的敏感性相关<sup>[40]</sup>。

排便习惯改变:腹泻可视为加速排除“有害物质”的尝试;便秘可能是为防止潜在有害物质通过而采取的“封锁”措施<sup>[41]</sup>。

腹泻:黏液分泌增加,黏液形成物理屏障,保护上皮免受刺激,是经典的防御机制<sup>[12,16-18]</sup>。

腹胀:可能反映肠道菌群代谢改变和运动紊乱,是防御系统活动的副产品<sup>[36-37]</sup>。

焦虑和情绪变化:脑-肠轴双向作用的结果,情绪变化既是防御反应的原因也是其表现。与健康受试者相比,IBS 患者患焦虑或抑郁的几率增加了三倍<sup>[44]</sup>。此外,抑郁症是特定肠道细菌群的介质,从而导致肠易激综合征的发展<sup>[45]</sup>。

## 7 讨论与展望:IBS 防御反应假说的意义

IBS 是一种胃肠道疾病,其特征是排便习惯改变,伴有腹部不适或疼痛,而没有结构和生化异常<sup>[1]</sup>,IBS 是一种常见的功能性胃肠疾病,由于其高发病率和复发性,对患者的生活质量产生了重大影响。本研究从脑-肠轴、神经内分泌、免疫系统异常调节等防御反应角度强调了 IBS 的发病机制。将 IBS 视为一种防御反应系统失调而非单纯的功能紊乱,具有多重意义。其整合了神经、免疫、内分泌和微生物因素,为 IBS 的异质性提供解释框架。值得注意的是,防御反应假说并不否定心理社会因素的重要性,而是将其视为系统的一部分。

总之,肠易激综合征是一种涉及免疫学、微生物群和脑-肠轴信号变化的多因素复杂疾病。本文提供从不同的角度了解防御视角下 IBS,理解 IBS 的防御反应本质有助于开发更精准的治疗策略,最终目标不是抑制所有反应,而是通过调节来恢复系统的平衡与适应性。

- [3] Oka P,Parr H,Barberio B,Black CJ,Savarino EV,Ford AC.Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria:a systematic review and meta-analysis[published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol*.2020 Dec;5(12):e8.
- [4] Lovell RM,Ford AC.Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome:a meta-analysis.*Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-721.e4.
- [5] Vanuytsel T,Bercik P,Boeckxstaens G.Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction:from functional to immune-mediated disorders.*Gut*.2023;72(4):787-798.
- [6] Öhman L,Törnblom H,Simrén M.Crosstalk at the mucosal border:importance of the gut microenvironment in IBS.*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2015;12(1):36-49.
- [7] Ohman L,Simrén M.Pathogenesis of IBS:role of inflammation,immunity and neuroimmune interactions.*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(3):163-173.
- [8] Furness JB.The enteric nervous system and neurogastroenterology.*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2012;9(5):286-294.Published 2012 Mar 6.
- [9] Schneider KM,Blank N,Alvarez Y,et al.The enteric nervous system relays psychological stress to intestinal inflammation.*Cell*.2023; 186(13):2823-2838.e20.
- [10] Spiller R,Major G.IBS and IBD-separate entities or on a spectrum?.*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2016;13(10):613-621.
- [11] Christensen J,Schedl HP,Clifton JA.The small intestinal basic electrical rhythm(slow wave)frequency gradient in normal men and in patients with variety of diseases.*Gastroenterology*.1966;50(3):309-315
- [12] Zhou Q,Verne GN.New insights into visceral hypersensitivity--clinical implications in IBS.*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2011; 8(6):349-355.
- [13] Lu Y,Chai Y,Qiu J,et al.Integrated omics analysis reveals the epigenetic mechanism of visceral hypersensitivity in IBS-D.*Front Pharmacol*.2023;14:1062630.Published 2023 Mar 16.
- [14] Zhang R,Zou N,Li J,et al.Elevated expression of c-fos in central nervous system correlates with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome(IBS):a new target for IBS treatment.*Int J Colorectal Dis*.2011;26(8):1035-1044.
- [15] Azpiroz F,Bouin M,Camilleri M,et al.Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders.*Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(1 Suppl):62-88.
- [16] Piche T.Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability,low-grade inflammation,and symptom generation?.*Neurogastroenterol Motil*.2014;26(3):296-302.
- [17] Liu S,Huang Q,Huang Q,et al.The protective effects of electroacupuncture on intestinal barrier lesions in IBS and UC model.*Sci Rep*.2023;13(1):7276.Published 2023 May 4.
- [18] Awad K,Barmeyer C,Bojarski C,et al.Epithelial Barrier Dysfunction in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome(IBS-D)via Downregulation of Claudin-1.*Cells*.2023;12(24):2846.Published 2023 Dec 15.
- [19] Franks I.IBS:New insights into pathogenesis of diarrhea-predominant IBS.*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2012;9(5):245.Published 2012 Apr 3.
- [20] Ohman L,Simrén M.Pathogenesis of IBS:role of inflammation,immunity and neuroimmune interactions.*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2010;7(3):163-173.
- [21] Krystel-Whittemore M,Dileepan KN,Wood JG.Mast Cell:A Multi-Functional Master Cell.*Front Immunol*.2016;6:620.Published 2016 Jan 6.
- [22] Chang L,Adeyemo M,Karagiannides I,et al.Serum and colonic mucosal immune markers in irritable bowel syndrome[published correction appears in *Am J Gastroenterol*.2012 Mar;107(3):492.Karagiannidis,Iordanis[corrected to Karagiannides,Iordanis]].*Am J Gastroenterol*.2012;107(2):262-272.
- [23] Mearin F,Lacy BE,Chang L,et al.Bowel Disorders.*Gastroenterology*.Published online February 18,2016.

- [24] Fichna J,Storr MA.Brain-Gut Interactions in IBS.Front Pharmacol.2012;3:127.Published 2012 Jul 5.
- [25] Zou N,Lv H,Li J,et al.Changes in brain G proteins and colonic sympathetic neural signaling in chronic-acute combined stress rat model of irritable bowel syndrome(IBS)[published correction appears in Transl Res.2009 Mar;153(3):142].Transl Res.2008;152(6):283-289.
- [26] Dinan TG,Cryan J,Shanahan F,Keeling PW,Quigley EM.IBS:An epigenetic perspective.Nat Rev Gastroenterol Hepatol.2010;7(8):465-471.
- [27] Császár-Nagy N,Bókkon I.Hypnotherapy and IBS:Implicit,long-term stress memory in the ENS?.Heliyon.2022;9(1):e12751.Published 2022 Dec 30.
- [28] Noemi CN,Bob P,Bókkon I.Long-Term Implicit Epigenetic Stress Information in the Enteric Nervous System and its Contribution to Developing and Perpetuating IBS.Curr Neuropharmacol.2024;22(13):2100-2112.
- [29] Huang KY,Hu JY,Lv M,et al.Cerebral cortex changes in FD,IBS,and GERD:A Mendelian randomization study.J Affect Disord.2025;369:1153-1160.
- [30] Labus JS,Delgadillo DR,Cole S,et al.IBS stress reactivity phenotype is associated with blood transcriptome profiles and microstructural and functional brain changes.Preprint.medRxiv.2024;2024.08.07.24311369.Published 2024 Aug 8.
- [31] Simrén M.IBS with intestinal microbial dysbiosis:a new and clinically relevant subgroup?.Gut.2014;63(11):1685-1686.
- [32] Gasbarrini A,Lauritano EC,Garcovich M,Sparano L,Gasbarrini G.New insights into the pathophysiology of IBS:intestinal microflora, gas production and gut motility.Eur Rev Med Pharmacol Sci.2008;12 Suppl 1:111-117
- [33] Collins SM.A role for the gut microbiota in IBS.Nat Rev Gastroenterol Hepatol.2014;11(8):497-505.
- [34] Sciavilla P,Strati F,Di Paola M,et al.Gut microbiota profiles and characterization of cultivable fungal isolates in IBS patients.Appl Microbiol Biotechnol.2021;105(8):3277-3288.
- [35] Casén C,VebøHC,Sekeija M,et al.Deviations in human gut microbiota:a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD.Aliment Pharmacol Ther.2015;42(1):71-83.
- [36] Zheng H,Chen Y,Lu S,et al.Mechanosensory Piezo2 regulated by gut microbiota participates in the development of visceral hypersensitivity and intestinal dysmotility.Gut Microbes.2025;17(1):2497399.
- [37] Petitfils C,Maurel S,Payros G,et al.Identification of bacterial lipopeptides as key players in IBS.Gut.2023;72(5):939-950.
- [38] Russo F,Chimienti G,Riezzo G,et al.Adipose Tissue-Derived Biomarkers of Intestinal Barrier Functions for the Characterization of Diarrhoea-Predominant IBS.Dis Markers.2018;2018:1827937.Published 2018 Nov 28.
- [39] Vanuytsel T,Bercik P,Boeckxstaens G.Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction:from functional to immune-mediated disorders.Gut.2023;72(4):787-798.
- [40] Hughes PA,Harrington AM,Castro J,et al.Sensory neuro-immune interactions differ between irritable bowel syndrome subtypes.Gut.2013;62(10):1456-1465.
- [41] Long Y,Du L,Kim JJ,et al.MLCK-mediated intestinal permeability promotes immune activation and visceral hypersensitivity in PI-IBS mice.Neurogastroenterol Motil.2018;30(9):e13348.
- [42] Ohman L,Simrén M.Pathogenesis of IBS:role of inflammation,immunity and neuroimmune interactions.Nat Rev Gastroenterol Hepatol.2010;7(3):163-173.
- [43] Peruhova M,Mihova A,Altankova I,Velikova T.Specific Immunoglobulin E and G to Common Food Antigens and Increased Serum Zonulin in IBS Patients:A Single-Center Bulgarian Study.Antibodies(Basel).2022;11(2):23.Published 2022 Mar 29.
- [44] Zamani M,Alizadeh-Tabari S,Zamani V.Systematic review with meta-analysis:the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome.Aliment Pharmacol Ther.2019 Jul;50(2):132-143.
- [45] Huang Y,Zheng E,Hu M,Yang X,Lan Q,Yu Y,Xu B.The impact of depression-mediated gut microbiota composition on Irritable Bowel Syndrome:A Mendelian study.J Affect Disord.2024 Sep 1;360:15-25.