

• 论 著 •

粪菌移植对腹泻型肠易激综合征模型大鼠 脑-肠轴中 5-HT 信号通路的影响

欧阳勇文¹, 李兆滔¹, 吕 晋², 赵光华³, 王艺霖¹, 崔西玉^{1△}

佛山市第一人民医院:1. 消化内科;2. 病理科;3. 检验科, 广东佛山 528000

摘要:目的 探讨粪菌移植治疗对腹泻型肠易激综合征(IBS-D)模型大鼠脑-肠轴中 5-羟色胺(5-HT)信号通路的影响。方法 选取 45 只 SPF 级健康 SD 雄性大鼠,按照随机数字表法分为正常组、模型组及粪菌移植组,每组 15 只,采用番泻叶灌胃法联合束缚应激构建 IBS-D 动物模型,除正常组外,其他组均进行造模。粪菌移植组进行粪菌液灌肠处理,每次灌肠体积 2 mL,连续灌肠治疗 10 d。观察大鼠的生活状况和粪便含水量,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测大鼠脑组织及血清中 5-HT 和 P 物质(SP)的表达水平,免疫组化法检测大鼠结肠及脑组织 5-HT 转运体(SERT)蛋白表达水平,Western blot 法检测大鼠结肠组织和脑组织中 SERT、色氨酸羟化酶 1(THP1)、5-HT 受体 3(5-HT3R)、5-HT 受体 4(5-HT4R)蛋白表达水平。结果 与正常组相比,模型组大鼠在造模后,出现稀便样腹泻、精神状况萎靡、饮水量增加、进食量减少,以及烦躁不安等症状,脑组织和血清 5-HT 和 SP 表达水平明显升高,结肠组织和脑组织 SERT、5-HT4R 蛋白表达水平明显降低,THP1 和 5-HT3R 蛋白表达水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比,粪菌移植组在治疗后,精神状况明显改善,腹泻状况明显好转,粪便含水量明显降低,脑组织和血清 5-HT 和 SP 表达水平明显降低,结肠组织和脑组织 SERT、5-HT4R 蛋白表达水平明显升高,THP1 和 5-HT3R 蛋白表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 粪菌移植能够明显改善 IBS-D 的症状,其机制可能与调节脑-肠轴 5-HT 信号通路有关。

关键词:粪菌移植; 腹泻型肠易激综合征; 5-羟色胺; 信号通路

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.016

中图法分类号:R574.4

文章编号:1673-4130(2022)16-1994-06

文献标志码:A

Effect of fecal bacteria transplantation on 5-HT signal pathway in model rats brain-gut axis of diarrhea-type irritable bowel syndrome

OUYANG Yongwen¹, LI Zhaotao¹, LYU Jin², ZHAO Guanghua³, WANG Yilin¹, CUI Xiyu^{1△}

1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pathology; 3. Department of
Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of fecal bacteria transplantation on the serotonin (5-HT) signal pathway in the brain-gut axis of diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS-D) model rats. **Methods** Forty-five SPF-grade healthy SD male rats were randomly divided into normal group, model group and fecal bacteria transplantation group, with 15 rats in each group. The IBS-D animal model was established by using senna leaf gavage combined with restraint stress, and the model was established in all the groups except the normal group. Fecal bacteria transplantation group was treated with fecal bacteria liquid enema, volume of 2 mL each time, continuous enema treatment for 10 days. The living conditions and fecal water content of rats were observed. The expression levels of 5-HT and SP in brain tissue and serum of rats were detected by ELISA, and the protein expression levels of 5-HT transporter (SERT) in colon and brain of rats were detected by immunohistochemistry. Western blot was used to detect the protein expression levels of SERT, tryptophan hydroxylase 1 (THP1), 5-HT receptor 3 (5-HT3R) and 5-HT receptor 4 (5-HT4R) in colon and brain tissues of rats. **Results** Compared with the normal group, the rats in the model group showed symptoms such as watery diarrhea, listless mental state, increased water intake, decreased food intake, and restlessness. The expression levels of 5-HT and SP in brain tissue and serum increased significantly, and the expression levels of SERT and 5-HT4R in colon tissue and brain tissue decreased significantly, the protein expression levels of THP1 and 5-HT3R increased significantly, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the model group, the mental status, diarrhea, fecal water content of the fecal bacteria transplantation group improved significantly. The expression levels of 5-HT and SP in brain tissue and serum, SERT and 5-HT4R in colon

tissue and brain tissue decreased significantly, as well as THP1 and 5-HT3R ($P < 0.05$). **Conclusion** Fecal bacteria transplantation could significantly improve the symptoms of IBS-D, and the mechanism might be related to the regulation of 5-HT signal pathway on the brain-gut axis.

Key words: fecal bacteria transplantation; diarrheal irritable bowel syndrome; serotonin; signal pathway

肠易激综合征(IBS)是一种间歇性或持续性发作、以腹痛、便秘、腹泻为主要特征的肠功能紊乱性疾病^[1-2]。根据 IBS 的症状表现,可分为便秘型、腹泻型(IBS-D)、不定型及混合型,其中 IBS-D 发病率最高^[3-4]。由于其频繁、持续的发作,给患者带来严重的心理障碍、精神异常及经济负担。目前研究认为,IBS-D 致病原因主要包括肠道菌落失衡、饮食不规律、内脏高敏感性、感染及脑-肠互动异常等多种因素,其中肠道菌群失衡是 IBS-D 发生的关键因素之一^[5-7]。有研究显示,IBS-D 患者与健康人群的粪便菌群存在明显的差异,且菌群分布及功能呈现紊乱状态。因此,调节肠道菌群平衡成为治疗 IBS-D 的重要研究方向^[8]。粪菌移植(FMT)是指将健康供体的粪便菌液通过一定的方式处理后,移植到患者的胃肠道中,通过调节其患者肠道内肠道菌落,重建正常微生态平衡,从而达到治疗作用^[9-10]。目前已有研究证实,粪菌移植在改善 IBS-D 患者症状中具有明显的治疗效果^[11],但其作用机制尚不明确。因此,本研究通过构建 IBS-D 模型大鼠,围绕脑-肠轴 5-HT 信号通路,探讨粪菌移植的作用机制,为临床粪菌移植的推广使用及新药开发提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 45 只,体重(130±20)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号[SCXK(京)2018-0002],饲养于实验动物中心,在温度(23±3)℃,光暗 12 h/12 h 条件下适应性喂养。

1.2 试剂 SERT 抗体(美国 CST 公司,批号:7473218)、TPH1 抗体(美国 CST 公司,批号:6802487)、5-HT3R 抗体(英国 Abcam 公司,批号:ab13897)、5-HT4R 抗体(英国 Abcam 公司,批号:ab60359)、5-HT 和 SP 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海康朗生物科技有限公司,批号:607783、789981);辣根酶标记荧光二抗(福麦斯有限公司,批号:1125854)、3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色试剂及电泳液等(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.3 粪菌液的制备 参考陈梦等^[12]制备方法,收集健康大鼠新鲜粪便,置于无菌管中,按照质量/体积 1:5 的比例加入生理盐水,充分混合摇匀后,在滤网中过滤,除去大颗粒物质,将滤液 3 000 r/min 离心 10 min,弃上清,再次加入生理盐水,重复上述步骤 3 次,收集沉淀物,加入生理盐水重悬,即获得粪菌液。

1.4 动物分组及模型的制备 将 SD 大鼠按照随机

数字表法分成 3 组,正常组、模型组及粪菌移植组,每组 15 只。除正常组外,其他组均进行造模。造模方法如下:采用番泻叶(20 mg/kg)对大鼠进行灌胃,每天 2 次,同时在每次灌胃后 1 h,将大鼠的胸部、前肢及肩部采用透明胶带进行束缚,使其不能行动,诱导大鼠出现躁狂的状态,从而对大鼠造成一定程度的应激刺激,每次束缚 2 h,造模时间为连续 14 d。造模完成后,采用腹壁撤离反射(AWR)评分标准对模型进行验证,评分达到 3 分即表示造模成功。造模完成后,对粪菌移植组大鼠采用预先制备好的粪菌液灌肠处理,每次灌肠体积 2 mL,对照组和模型组均采用同样的灌肠方法给予灌肠生理盐水,连续灌肠治疗 10 d。

1.5 标本采集 于大鼠末次粪菌移植治疗后,禁食 12 h,乙醚麻醉,股动脉取血,颈椎脱臼法处死,待血液静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,分装后置于-80℃冰箱中备用。同时迅速取出大鼠脑组织和距离肛门 3~5 cm 处的新鲜结肠组织(长度 1~2 cm),生理盐水冲洗干净后,一部分置于 10%甲醛溶液中固定,其他部分置于-80℃冰箱中备用。

1.6 观察指标

1.6.1 基本情况 观察 SD 大鼠在治疗期间粪便颜色、气味、性状、腹泻程度、精神状态及进食状况等。

1.6.2 粪便含水量 采集同时间段各组大鼠的粪便,称质量后记作湿重,干燥后再称质量记为干重,计算治疗前后各组大鼠粪便含水量的变化。粪便含水量(%)=(湿重-干重)/湿重×100%。

1.6.3 大鼠脑组织及血清 5-HT 和 SP 表达水平 取部分大鼠脑组织,按照一定比例加入生理盐水,在冰上研磨,制成匀浆,3 000 r/min 离心 3 min,收集上清备用。从冰箱中取出大鼠血清,复温,采用 ELISA 检测大鼠脑组织及血清 5-HT 和 SP 表达水平,检测步骤严格依据 ELISA 试剂盒说明书开展。

1.6.4 大鼠结肠组织及脑组织 SERT 蛋白表达水平

采用免疫组化法检测大鼠结肠及脑组织 SERT 蛋白表达水平。取出于甲醛溶液中固定好的大鼠结肠组织和脑组织,将其制作成蜡块,切片,将切片置于二甲苯溶液中脱蜡,在不同浓度梯度的乙醇溶液中水化,取出切片后,置于柠檬酸缓冲液中 10 min 进行抗原修复,滴加 H₂O₂ 溶液封闭,磷酸盐缓冲液(PBS)清洗 3 次,每次 1 min,加入抗体(1:100),于 4℃摇床条件下孵育过夜,PBS 清洗清洗 3 次,每次 1 min,滴加二抗,37℃孵育 2 h,PBS 清洗 3 次,每次 1 min,加

入 DAB 染色,将切片置于梯度浓度的二甲苯和乙醇溶液中脱水,干燥后封片,置于高倍显微镜下观察,随机选取 3 个视野,观察蛋白表达情况。

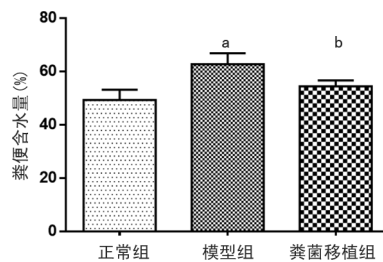
1.6.5 大鼠结肠组织和脑组织 SERT、THP1、5-HT₃R、5-HT₄R 蛋白表达水平 采用 Western blot 法检测大鼠结肠组织和脑组织 SERT、THP1、5-HT₃R、5-HT₄R 蛋白表达水平。选取各组大鼠结肠组织并进行称量,按照比例加入裂解液提取组织蛋白,BCA 法测定裂解液中蛋白浓度,依据测定的蛋白浓度按照比例加入上样缓冲液,置于沸水中煮沸 10 min 使蛋白变性,获取本后置于 -20 ℃ 冰箱中备用。配制十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶,组织样本上样,电泳,转膜。然后,取出 PVDF 膜,置于 37 ℃ 摇床中用脱脂奶粉封闭 2 h,取出 PVDF 膜,TPBS 冲洗 3 次,每次 5 min,PBS 清洗 1 次,每次 3 min,滴加一抗(1:100),4 ℃ 摇床中孵育过夜,TPBS 冲洗 3 次,每次 5 min,PBS 冲洗 1 次,每次 3 min,置于 37 ℃ 摇床中孵育二抗(1:50 000)2 h,冲洗,配置显影液后均匀涂抹于 PVDF 膜上,扫描目的蛋白,采用 Image-Pro Plus 软件分析蛋白表达水平。

1.7 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠基本情况 治疗期间,所有大鼠均未发生死亡事件。正常组大鼠饮食、排便状况、机体活动,以及生长状况均表现正常;模型组大鼠在造模后,出现稀便样腹泻、精神状态萎靡、饮水量增加、进食量减少,以及烦躁不安等症状;粪菌移植组大鼠在治疗后,精神状态明显改善,腹泻状况明显好转。

2.2 3 组大鼠粪便含水量比较 模型组大鼠粪便含水量明显高于正常组,粪菌移植组大鼠粪便含水量明显低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。



注:与正常组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.01$ 。

图 1 3 组大鼠粪便含水量比较

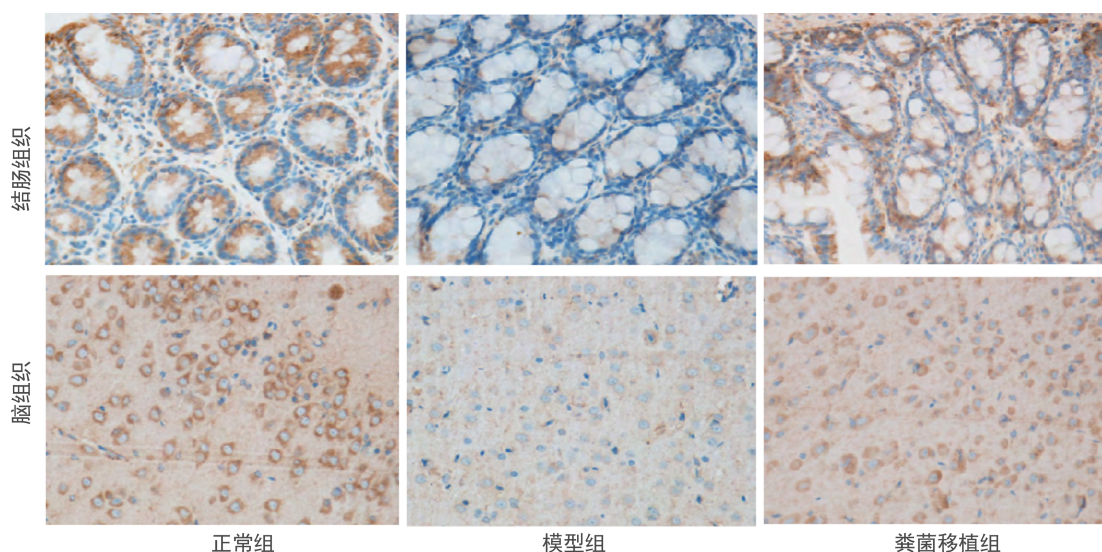
2.3 3 组大鼠脑组织及血清 5-HT 和 SP 表达水平比较 与正常组相比,模型组大鼠脑组织和血清 5-HT 和 SP 表达水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比,粪菌移植组大鼠脑组织和血清 5-HT 和 SP 表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 3 组大鼠脑组织及血清 5-HT 和 SP 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清		脑组织	
	5-HT($\mu\text{g/L}$)	SP(ng/L)	5-HT($\mu\text{g/g}$)	SP(pg/g)
正常组	0.192 $\pm$ 0.021	0.168 $\pm$ 0.062	48.7 $\pm$ 7.8	69.5 $\pm$ 8.9
模型组	0.452 $\pm$ 0.087 ^a	0.421 $\pm$ 0.125 ^a	77.2 $\pm$ 10.6 ^a	113.4 $\pm$ 12.4 ^a
粪菌移植组	0.251 $\pm$ 0.043 ^b	0.246 $\pm$ 0.092 ^b	56.8 $\pm$ 9.3 ^b	78.9 $\pm$ 7.8 ^b

注:与正常组比较,^a $P < 0.01$;与粪菌移植组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.4 3 组大鼠结肠组织及脑组织 SERT 蛋白表达水平比较 与正常相比,模型组大鼠结肠组织及脑组织 SERT 蛋白表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,粪菌移植组大鼠在粪菌移植治疗后结肠组织及脑组织 SERT 蛋白表达水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见图 2。

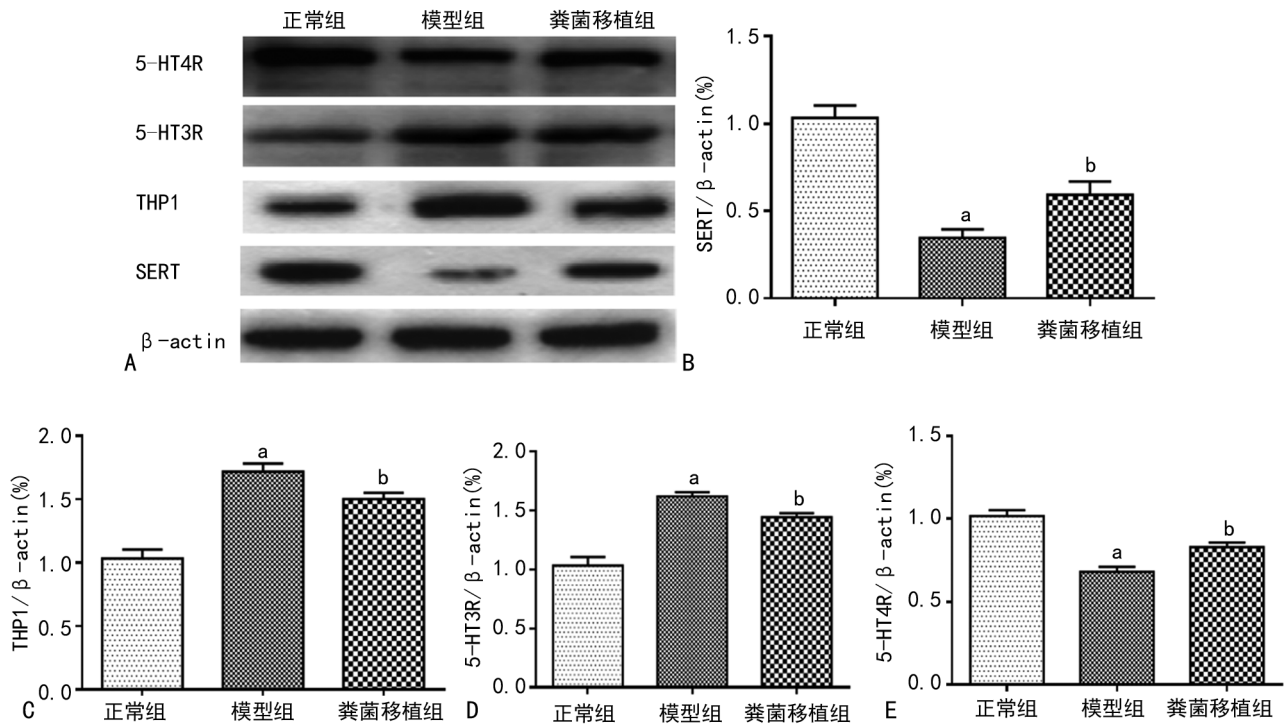


注:免疫组化结果($\times 200$)。

图 2 大鼠结肠组织及脑组织 SERT 蛋白表达

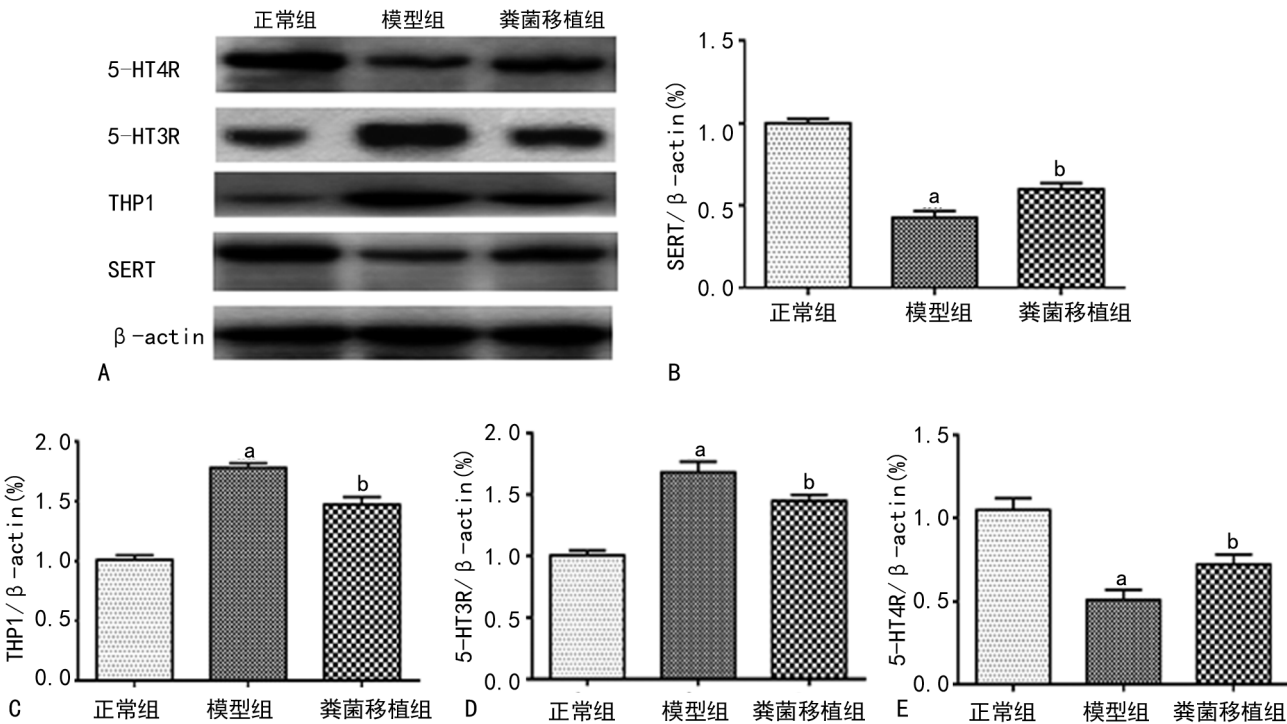
2.5 3 组大鼠结肠组织和脑组织 SERT、THP1、5-HT3R、5-HT4R 蛋白表达水平比较 与正常组相比,模型组大鼠结肠组织和脑组织 SERT、5-HT4R 蛋白表达水平明显降低,THP1 和 5-HT3R 蛋白表达水平

明显升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);与模型组相比,粪菌移植组能 SERT、5-HT4R 蛋白表达水平明显升高,THP1 和 5-HT3R 蛋白表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见图 3、4。



注:A 为 Western blot 检测结果;B~E 为相对表达量统计分析结果;与正常组比较,^a $P<0.01$;与粪菌移植组比较,^b $P<0.01$ 。

图 3 大鼠结肠组织 SERT、THP1、5-HT3R、5-HT4R 蛋白表达



注:A 为 Western blot 检测结果;B~E 为相对表达量统计分析结果;与正常组比较,^a $P<0.01$;与粪菌移植组比较,^b $P<0.01$ 。

图 4 大鼠脑组织 SERT、THP1、5-HT3R、5-HT4R 蛋白表达

3 讨 论

IBS-D 是一种常见的以腹泻、腹痛等症状的消化系统疾病。目前,临床上对 IBS-D 患者的治疗方案主要为 5-HT 受体拮抗剂、选择性 5-HT 再摄取抑制剂、解痉剂及止泻药等药物治疗,虽然有一定疗效,但是停药后容易复发,其应用有一定局限性^[13-15]。近年来,FMT 在调节胃肠道、改善 IBS-D 症状方面表现出明显的疗效,但其作用机制尚无统一的结论。因此,本研究旨在探讨 FMT 对 IBS-D 的治疗效果及作用机制,为临床治疗提供指导。本研究通过构建 IBS-D 模型大鼠发现,与模型组相比,FMT 能够明显改善大鼠精神状态、饮食及腹泻等症状,提示 FMT 在 IBS-D 治疗中有明显的疗效。

随着消化系统及神经病理学等基础研究的发展,脑-肠轴学理论越来越受到广泛关注。有研究指出,IBS-D 的发病机制主要由中枢神经系统和胃肠道神经系统相互协调,共同调节内脏敏感性和胃肠动力,其中脑肠肽(如 5-HT、SP)在起到中间枢纽的作用^[16-17]。5-HT 是广泛分布于中枢神经系统和胃肠系统中一种常见的脑肠肽,具有多种生理功能,在中枢神经系统中,5-HT 的分泌异常能够影响情绪状态,增加不安状态,同时也是作为一种内源性镇痛物质,降低疼痛的敏感性^[18];在胃肠系统中,5-HT 参与胃肠道蠕动、炎症分泌等多种功能^[19]。5-HT 在机体中的合成及与受体间的结合异常会引起胃肠系统和中枢神经系统发生相应的改变^[20]。其中,SERT 和色氨酸羟化酶 1 (TPH1)在 5-HT 的合成及转运过程中起重要作用。SERT 是一种广泛分布于胃肠道细胞膜和神经系统中的跨膜转运蛋白,5-HT 发挥作用后,会被 SERT 转运蛋白转运至细胞内失活,进而降低细胞外液中 5-HT 的浓度^[21-22];而 TPH1 是一种限速酶,在 5-HT 合成过程中发挥关键作用,TPH1 表达水平升高,会明显升高肠道或中枢神经系统 5-HT 水平^[23-24]。既往有研究指出,胃肠道及中枢神经系统中 SERT 低表达和 TPH1 的高表达会明显升高胃肠道或中枢神经系统 5-HT 水平,从而导致胃肠功能异常及内脏敏感性升高,表现出腹泻、腹痛等不适症状,这可能是诱发 IBS-D 发病的原因^[25]。本研究结果显示,经粪菌移植治疗后,大鼠结肠组织中 SERT 蛋白表达水平明显升高,而 TPH1 蛋白表达水平明显降低,且血清 5-HT 水平明显降低,提示粪菌移植可能是通过抑制 TPH1 并增强 SERT 的表达来影响 5-HT 的合成与摄取,进而调节 IBS-D 肠道 5-HT 水平,发挥改善 IBS-D 大鼠胃肠动力的作用。此外,进一步研究大鼠脑组织相关 5-HT 信号通路发现,TPH1 和 SERT 蛋白的表达趋

势与结肠组织一致。究其原因可能在于粪菌移植通过改善胃肠道功能,间接性调控脑组织 5-HT 信号通路中蛋白的表达,进而改善内脏敏感性及焦虑、抑郁等应激状态。

5-HT 发挥生理作用是与其对应的受体结合介导的,其中 5-HT_{3R} 和 5-HT_{4R} 与 IBS-D 关系最为密切。5-HT_{3R} 在传递脑-肠轴中胃肠动力和内脏敏感性方面发挥重要作用,5-HT 与 5-HT_{3R} 结合能够升高内脏敏感性,导致 IBS-D 等胃肠不适状态^[26],而激活 5-HT_{4R} 受体能够促进乙酰胆碱等物质的释放,从而影响胃肠蠕动及舒张^[27]。5-HT_{3R} 和 5-HT_{4R} 表达水平的变化均能影响 IBS-D 胃肠功能及改变内脏敏感性^[28-29]。本研究结果显示,与正常组相比,模型组大鼠中脑组织及结肠组织 5-HT_{3R} 表达水平明显升高,5-HT_{4R} 表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,粪菌移植组 5-HT_{3R} 表达明显降低,5-HT_{4R} 的表达明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。这表明影响 5-HT 与其受体的结合也是粪菌移植发挥作用的重要机制。

综上所述,5-HT 在体内的合成、重摄取,以及与其受体结合受到影响均会导致 5-HT 信号通路传递异常,进而诱发 IBS-D 的发生。粪菌移植能够明显改善的 IBS-D 的不适症状,其机制可能与调控脑-肠轴 5-HT 信号通路有关。

参考文献

- [1] ALAMMAR N, STEIN E. Irritable bowel syndrome: what treatments really work[J]. Med Clin North Am, 2019,103(1):137-152.
- [2] ANDRESEN V, LAYER P. Irritable bowel syndrome: a disease[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2018, 143(6): 411-419.
- [3] CAMILLERI M. Management options for irritable bowel syndrome[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(12): 1858-1872.
- [4] LILLI N L, QUÉNÉHERVÉ L, HADDARA S, et al. Glioplasticity in irritable bowel syndrome[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(4): e13232.
- [5] CANAKIS A, HAROON M, WEBER H C. Irritable bowel syndrome and gut microbiota[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2020, 27(1): 28-35.
- [6] TALLEY N J, IRANI M, KEELY S. Bacterial therapy for irritable bowel syndrome[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(7): 627-629.
- [7] 彭思远, 于洁琼, 凌茜文, 等. 五谷虫小分子多肽对小鼠腹泻型肠易激综合征的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(10): 1176-1179.
- [8] 甘景正, 李寿彭. 肠易激综合征与肠道菌群的关系研究

- [J]. 中国处方药, 2021, 19(3): 15-16.
- [9] BLANCHART C, STRUBBE B, PEETERS H. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis[J]. Acta Gastro-Enterol Belg, 2019, 82(4): 519-528.
- [10] JUUL F E, GARBORG K, BRETTTHAUER M, et al. Fecal microbiota transplantation for primary clostridium difficile infection[J]. N Engl J Med, 2018, 378(26): 2535-2536.
- [11] 首第文, 徐豪明, 黄红丽, 等. 粪菌移植对肠易激综合征临床疗效和肠道菌群影响的非对照初步研究[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(1): 23-28.
- [12] 陈梦, 马红梅, 曾文莉, 等. 基于 TLR4MyD88 信号通路观察粪菌移植对 DSS 诱导小鼠溃疡性结肠炎干预作用机制[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24): 4606-4611.
- [13] MUNJAL A, DEDANIA B, CASH B. Update on pharmacotherapy for irritable bowel syndrome[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2019, 21(6): 25.
- [14] WERLANG M E, PALMER W C, LACY B E. Irritable bowel syndrome and dietary interventions[J]. Gastroenterol Hepatol, 2019, 15(1): 16-26.
- [15] RANJBAR S, SEYEDNEJAD S A, NIKFAR S, et al. How can we develop better antispasmodics for irritable bowel syndrome? [J]. Expert Opin Drug Discov, 2019, 14(6): 549-562.
- [16] GUNN D, GARSED K, LAM C, et al. Abnormalities of mucosal serotonin metabolism and 5-HT (3) receptor subunit 3C polymorphism in irritable bowel syndrome with diarrhoea predict responsiveness to ondansetron[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(5): 538-546.
- [17] GUNN D, FRIED R, LALANI R, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea using titrated ondansetron (TRITON): study protocol for a randomised controlled trial[J]. Trials, 2019, 20(1): 517.
- [18] ZHU X, LIU Z, QIN Y, et al. Analgesic effects of electroacupuncture at ST25 and CV12 in a rat model of postinflammatory irritable bowel syndrome visceral pain[J]. Acupunct Med, 2018, 36(4): 240-246.
- [19] NAM Y, MIN Y S, SOHN U D. Recent advances in pharmacological research on the management of irritable bowel syndrome[J]. Arch Pharm Res, 2018, 41(10): 955-966.
- [20] WOHLFARTH C, SCHMITTECKERT S, HÄRTLE J D, et al. miR-16 and miR-103 impact 5-HT(4) receptor signalling and correlate with symptom profile in irritable bowel syndrome[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14680.
- [21] HOU Q, HUANG Y, ZHANG C, et al. MicroRNA-200a targets cannabinoid receptor 1 and serotonin transporter to increase visceral hyperalgesia in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2018, 24(4): 656-668.
- [22] QIN G, ZHANG Y, YAO S K. Serotonin transporter and cholecystokinin in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: associations with abdominal pain, visceral hypersensitivity and psychological performance[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(9): 1632-1641.
- [23] 陶丝雨, 肖丛瑞, 王晶, 等. 缬草醛对肠易激综合征模型大鼠结肠 CRF, TPH1 mRNA 及 5-HT 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 347-351.
- [24] DEITEREN A, DE WIT A, VAN DER LINDEN L, et al. Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity: risk factors and pathophysiological mechanisms[J]. Acta Gastro-Enterol Belg, 2016, 79(1): 29-38.
- [25] ZHU H, XIAO X, CHAI Y, et al. MiRNA-29a modulates visceral hyperalgesia in irritable bowel syndrome by targeting HTR7[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(3): 671-678.
- [26] FU R, CHEN M, CHEN Y, et al. Expression and clinical significance of 5-HT and 5-HT(3)R in the intestinal mucosa of patient with diarrhea-type irritable bowel syndrome[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 3077-3082.
- [27] 吉毛先, 郭孟玮, 高誉珊, 等. 电针“天枢”“大肠俞”穴对肠易激综合征大鼠肠道动力和敏感性影响的比较研究[J]. 针刺研究, 2019, 44(4): 264-269.
- [28] 仝理, 吴立斌, 李难, 等. 基于 5-羟色胺信号通路探讨艾灸治疗腹泻型肠易激综合征的机制[J]. 针刺研究, 2020, 45(7): 535-540.
- [29] YU F Y, HUANG S G, ZHANG H Y, et al. Comparison of 5-hydroxytryptophan signaling pathway characteristics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(12): 3451-3459.

(收稿日期: 2021-08-18 修回日期: 2022-06-16)