

感染后肠易激综合征小鼠IL-17、occludin和ZO-1的动态改变

彭云丽^{1,2}, 代迎欢³, 何琴¹, 周旭春¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016; 2. 重大代谢性疾病转化医学重庆市高校重点实验室, 重庆 400016; 3. 四川省隆昌市人民医院, 四川 隆昌 642150)

摘要:【目的】观察感染后肠易激综合征小鼠肠组织中IL-17、occludin和ZO-1的动态改变。【方法】40只C57BL/6小鼠随机分为对照组、感染组(感染后2、4、6、8周组)。感染组小鼠用0.2 mL含400~500条旋毛虫的生理盐水灌胃。于感染后2、4、6、8周,记录小鼠体质量,检测腹壁撤退反射(AWR),连续8 h收集小鼠粪便,计算粪便含水百分数。HE染色观察肠道病理改变,免疫组织化学及Western blotting检测回盲部和结肠中IL-17、occludin和ZO-1的表达。【结果】感染后第2周小鼠肠道出现急性炎症反应,体质量显著降低($P=0.000$);至第8周肠道炎症和小鼠体质量基本恢复至正常。结肠扩张容量为0.35和0.5 mL时,感染组AWR评分均高于对照组($P<0.01$)。感染组粪便含水百分数均高于对照组($P<0.05$)。免疫组化及Western blotting结果显示:与对照组相比,感染后2周组IL-17降低($P<0.05$),感染后8周组IL-17增高($P<0.05$);感染组occludin和ZO-1均低于对照组($P<0.05$)。【结论】IL-17的动态改变及紧密连接蛋白occludin和ZO-1的减少可能是导致PI-IBS小鼠内脏高敏感性和粪便含水百分数增高的原因之一,参与了PI-IBS的发生。

关键词:感染后肠易激综合征;回盲部;结肠;IL-17;occludin;ZO-1;动态改变

中图分类号:R574.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2018)03-0341-08

Dynamic Changes of IL-17, occludin, and ZO-1 in Mice with Post-infectious Irritable Bowel Syndrome

PENG Yun-li^{1,2}, DAI Ying-huan³, HE Qin¹, ZHOU Xu-chun¹

(1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. The Chongqing Key Laboratory of Translational Medicine in Major Metabolic Diseases, Chongqing 400016, China; 3. The People's Hospital of Longchang, Longchang 642150, China)

Corresponding to: ZHOU Xu-chun, E-mail: chqxchzh@163.com

Abstract: 【Objective】To observe the dynamic changes of intestinal IL-17, occludin, and ZO-1 in mice with post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS). 【Methods】Forty C57BL/6 mice were randomly divided into 5 groups: control group and infection groups (2 weeks, 4 weeks, 6 weeks, and 8 weeks after trichinella infection). Infection groups were given by gavaging of 400~500 *Trichinella spiralis* in 0.2 mL of normal saline. The body weight of mice were recorded at week 2, 4, 6, and 8 after infection. The visceral sensitivity of mice was measured by the abdominal withdrawal reflex (AWR). The stool was collected continuously for 8 hours to calculate the percentage of fecal water content. Pathological changes of gut were observed by HE staining. The expressions of IL-17, occludin, and ZO-1 in ileocecum and colon were detected by immunohistochemistry and Western blotting. 【Results】At week 2 after infection, the acute inflammation of the intestinal tract was observed and the body weight of mice were significantly decreased ($P=0.000$). Until week 8 after infection, the intestinal inflammation and body weight of mice recovered to normal. When the colorectal dilatation capacity was 0.35 and 0.5 mL, the AWR scores in the infection groups were significantly higher than those in the control

收稿日期:2017-12-15

基金项目:重庆市卫计委医学科研课题(2016MSXM002)

作者简介:彭云丽,硕士研究生, E-mail: 1398162854@qq.com;周旭春,通信作者,副教授,研究方向:胃肠道功能紊乱性疾病, E-mail: chqxchzh@163.com

group ($P<0.01$). The percentages of fecal water content in the infection groups were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, the expressions of IL-17 were significantly decreased in week 2 group ($P<0.05$) and increased in week 8 group ($P<0.05$). The expressions of occludin and ZO-1 in the infection groups were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). 【Conclusion】 The dynamic changes of IL-17 and the decrease of Tight junction proteins may be one of the mechanisms of visceral hypersensitivity and increased percentages of fecal water content. They may be involved in the development of PI-IBS.

Key words: post-infectious irritable bowel syndrome; ileocecus; colon; IL-17; occludin; ZO-1; dynamic changes

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2018, 39(3): 341-348]

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的慢性功能性胃肠道疾病,其中约10%的IBS有急性胃肠道感染病史,这一类型IBS被称为感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)^[1-2]。PI-IBS发病机制尚不清楚,肠道菌群失调、肠黏膜低度炎症、肠黏膜免疫激活及肠黏膜通透性增加等因素参与PI-IBS的发生发展^[3]。IL-17作为一种重要的细胞因子,有促炎和抗炎的双重作用,其动态改变在多种免疫性疾病和感染性疾病中发挥了重要作用^[4]。我们的前期研究中发现IL-17在PI-IBS外周血和肠黏膜组织中表达增高^[5-6]。但从最初的肠道感染到PI-IBS的发生发展,IL-17是否有动态改变,目前未见相关文献报道。有研究认为肠黏膜屏障的破坏在肠易激综合征中可能发挥了重要作用^[7-8]。occludin和ZO-1是紧密连接蛋白家族的主要成员,在维护肠黏膜屏障的完整性中发挥着重要作用,从肠道急性感染到PI-IBS形成的过程中紧密连接蛋白有怎样的动态改变,其与PI-IBS症状的关系如何,目前均不清楚。因此本研究拟通过旋毛虫感染C57BL/6小鼠建立PI-IBS模型,从感染后不同时间点,动态观察回盲部和结肠中IL-17和紧密连接蛋白occludin、ZO-1的表达,检测小鼠粪便含水百分数、内脏敏感性,进一步了解IL-17及紧密连接蛋白是否参与PI-IBS的发生发展。

1 材料与方法

1.1 实验动物

40只6~8周龄健康C57BL/6小鼠,雌性,体质量17~21g,购自重庆医科大学动物实验中心,实验动物生产许可证SCXK(渝)2012-0001,实验动

物使用许可证SYXK(渝)2012-0001,置于SPF环境中饲养。本实验符合实验动物伦理规定。

1.2 主要材料

旋毛虫由兰州兽医研究所馈赠。胃蛋白酶(Invitrogen公司),免疫组化试剂盒和DAB试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司),RIPA裂解液、BCA蛋白定量试剂盒、苯甲基磺酰氟(PMSF)(北京鼎国昌盛生物科技有限责任公司),SDS-PAGE凝胶配制试剂盒、一抗稀释液(碧云天生物技术有限公司),ECL化学发光液(advansta,美国),PVDF膜(Millipore,美国),IL-17、occludin、ZO-1、 β -actin多克隆抗体及辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠和山羊抗兔IgG(proteintech公司)。

1.3 方法

1.3.1 实验动物分组和PI-IBS模型建立 将40只小鼠随机分为对照组和感染组(感染后2、4、6、8周组), $n=8$,所有小鼠自由进食进水,实验前在同一环境下饲养1周。建模方法参照文献[9],即消化保种小鼠的肌肉组织,收集旋毛虫,用0.2 mL含400~500条旋毛虫的生理盐水灌胃制备感染组小鼠,对照组小鼠用等体积的生理盐水灌胃。

1.3.2 称小鼠体质量 于感染前、感染后2、4、6、8周分别称量对照组和感染组小鼠的体质量。

1.3.3 肠道组织病理学观察 分别于感染后2、4、6、8周采用颈椎脱臼法处死小鼠,留取回盲部和结肠组织,经40 g/L多聚甲醛溶液固定,常规石蜡包埋切片,HE染色,在光镜下观察肠组织的炎症情况,肠道炎症评分标准^[10]:正常(0分),固有层无中性粒细胞浸润,间质无水肿;轻度(1分),固有层少量中性粒细胞浸润,不浸润黏膜,间质轻度水肿;中度(2分),固有层中等量中性粒细胞

浸润,少量黏膜中有中性粒细胞浸润,间质中度水肿;重度(3分),固有层大量中性粒细胞浸润,延及整个黏膜层,间质重度水肿甚至坏死。

1.3.4 AWR评分 对照组及感染后2、4、6、8周组小鼠在实验前24 h禁食不禁水,经乙醚麻醉,将带气囊的导尿管经小鼠的肛门插入2 cm,向气囊内注入空气,空气容量依次为0.25、0.35、0.5、0.65 mL,重复3次,观察小鼠反应进行AWR评分。评分标准参考文献[11]:0分,对扩张无反应;1分,仅出现轻微的头运动;2分,腹部肌肉收缩但未抬离桌面;3分,腹肌收缩且抬离桌面;4分,骨盆抬起,身体呈弓形。

1.3.5 粪便含水百分数检测 每2 h收集对照组及感染后2、4、6、8周组小鼠的粪便,连续收集8 h,称量粪便干湿重,计算粪便含水百分数。

1.3.6 免疫组织化学法检测回盲部和结肠中 IL-17、occludin 和 ZO-1 的表达 回盲部和结肠组织石蜡标本常规切片,二甲苯脱蜡,梯度酒精复水,用柠檬酸抗原修复液微波炉加热修复抗原,冷却至室温,按照免疫组织化学试剂盒操作步骤对回盲部和结肠中的 IL-17(1:200)、occludin(1:150)和 ZO-1(1:200)进行显色,光镜观察。结果判定根据阳性细胞数和染色强度进行评分,阳性细胞0~5%,计0分;6%~25%,计1分;26%~50%,计2分;51%~75%,计3分;>75%,计4分。染色强度计分:未染色0分;淡黄色1分;棕黄色2分;棕褐色3分。两组评分相加代表指标的表达情况。

1.3.7 Western blotting 检测回盲部和结肠中 IL-17、occludin 和 ZO-1 的表达 取出保存于-80 ℃的回盲部和结肠组织,按照 RIPA 裂解液试剂盒提取肠组织蛋白,参照 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度,以 30~40 μg 蛋白加样,用 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白,以 250 mA 电流湿转至 PVDF 膜,5%脱脂奶粉常温封闭2 h,IL-17、occludin 和 ZO-1 抗体稀释度为 1:500,β-actin 抗体稀释度为 1:1 000,4 ℃孵育过夜,二抗以 1:5 000 稀释,室温孵育 1 h,洗膜后 ECL 法显影。以目的条带和 β-actin 条带灰度值的比值表示目的蛋白的表达水平。

1.4 统计学分析

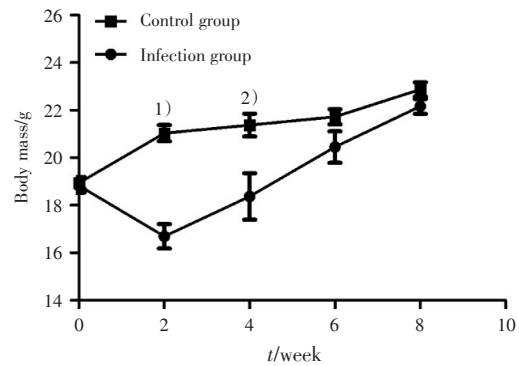
用 IBM SPSS Statistics 22 软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对照

组与感染组体质量的比较及感染后2周组与对照组的炎症评分比较采用独立样本 *t* 检验;其余多组均数的比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),当满足方差齐性时组间两两比较采用 LSD 检验,不满足方差齐性时组间两两比较采用 Dunnett's T3 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠体质量的改变

与对照组相比感染后第2周,小鼠体质量显著降低($P=0.000$);感染后第4周体质量逐渐恢复,但仍显著低于对照组($P=0.015$);感染后第6、8周,体质量基本恢复至正常($P>0.05$;图1)。



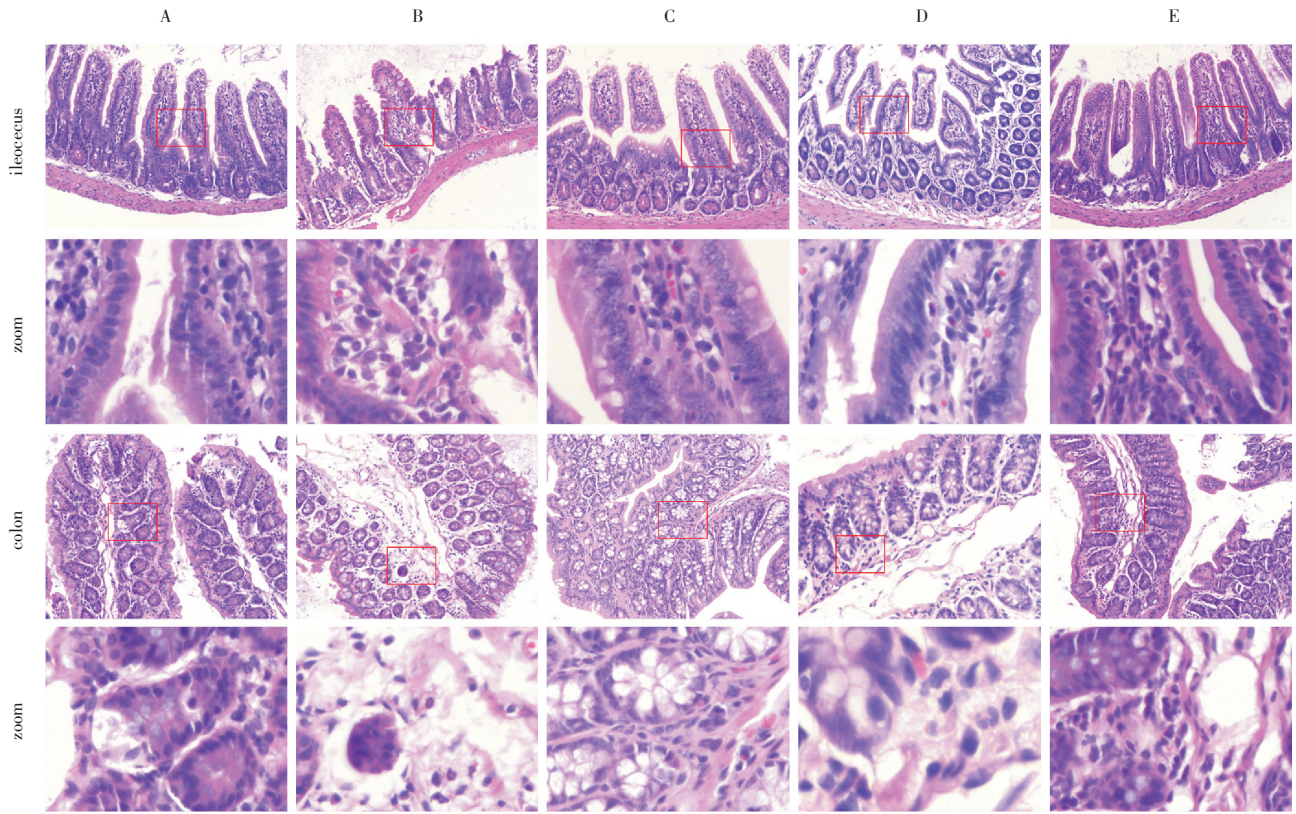
t test, $n=8/\text{group}$, vs control group: 1) $t=-7.023$, $P=0.000$; 2) $t=-2.761$, $P=0.015$

图1 感染后不同时间点对照组和感染组小鼠体质量的改变

Fig.1 Changes of body weight in control group and infection group at various time points

2.2 肠道组织病理学改变

HE 染色显示:与对照组相比,感染后2周组回盲部和结肠组织可见血管充血,间质水肿,有较多中性粒细胞和浆细胞浸润,部分肠黏膜上皮脱落;感染后4、6周组肠组织可见血管充血,但间质水肿基本消退,偶见少量中性粒细胞浸润;感染后8周组肠组织基本未见血管充血和间质水肿,偶有个别中性粒细胞浸润(图2)。感染后2周组回盲部组织炎症评分为 2.00 ± 0.535 (vs 对照组 $n=8$, $t=-10.583$, $P=0.000$);结肠组织炎症评分为 1.88 ± 0.641 (vs 对照组, $n=8$, $t=-8.275$, $P=0.000$)。



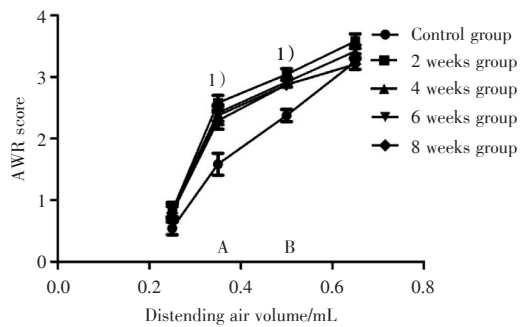
A: control group; B: 2 weeks group; C: 4 weeks group; D: 6 weeks group; E: 8 weeks group. $\times 200$

图2 各组小鼠肠组织病理改变HE染色

Fig.2 Histological changes in ileocecus and colon in control and infected mice at different time points by HE staining

2.3 AWR评分

向气囊内注入空气越多,AWR评分越高。与对照组相比,当气囊内注入空气体积为0.35 mL和0.5 mL时,感染后2、4、6、8周组小鼠的AWR评分显著增高,差异具有显著统计学意义($P < 0.01$; 图3)。



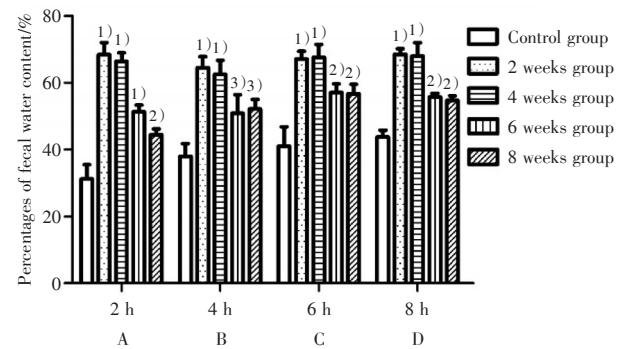
One-Way ANOVA and LSD or Dunnett's T3, $n=24$ /group. A: $F=7.136, P=0.000$; B: $F=9.210, P=0.000$. vs control group 1) $P < 0.01$

图3 各组小鼠AWR评分

Fig.3 AWR scores of mice in different groups

2.4 粪便含水百分数检测

与对照组相比,感染后2、4、6、8周组小鼠粪便含水百分数均显著升高($P < 0.05$; 图4)。



One-Way ANOVA and LSD or Dunnett's T3, $n=8$ /group. A: $F=26.899, P=0.000$; B: $F=6.959, P=0.000$; C: $F=8.477, P=0.000$; D: $F=19.886, P=0.000$. vs control group: 1) $P=0.000$; 2) $P < 0.01$; 3) $P < 0.05$

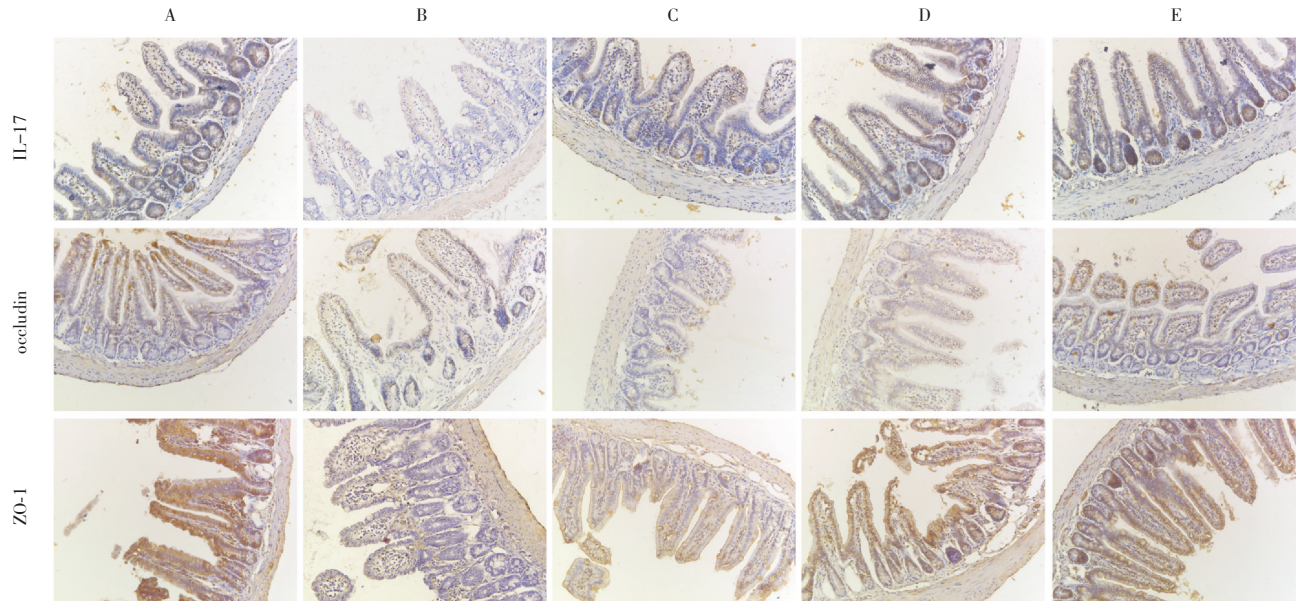
图4 各组小鼠粪便含水百分数的比较

Fig.4 Comparison of percentages of fecal water content in different groups

2.5 免疫组织化学法检测回盲部和结肠中 IL-17、occludin 和 ZO-1 的表达

免疫组织化学染色显示: IL-17 位于细胞核和胞浆中,分布在肠黏膜上皮层、腺体及固有层中,呈棕褐色点状分布;occludin 和 ZO-1 位于胞膜和靠近胞膜的胞浆中,分布在肠黏膜上皮层和腺体中(图5、图6)。与对照组相比,IL-17 于感染

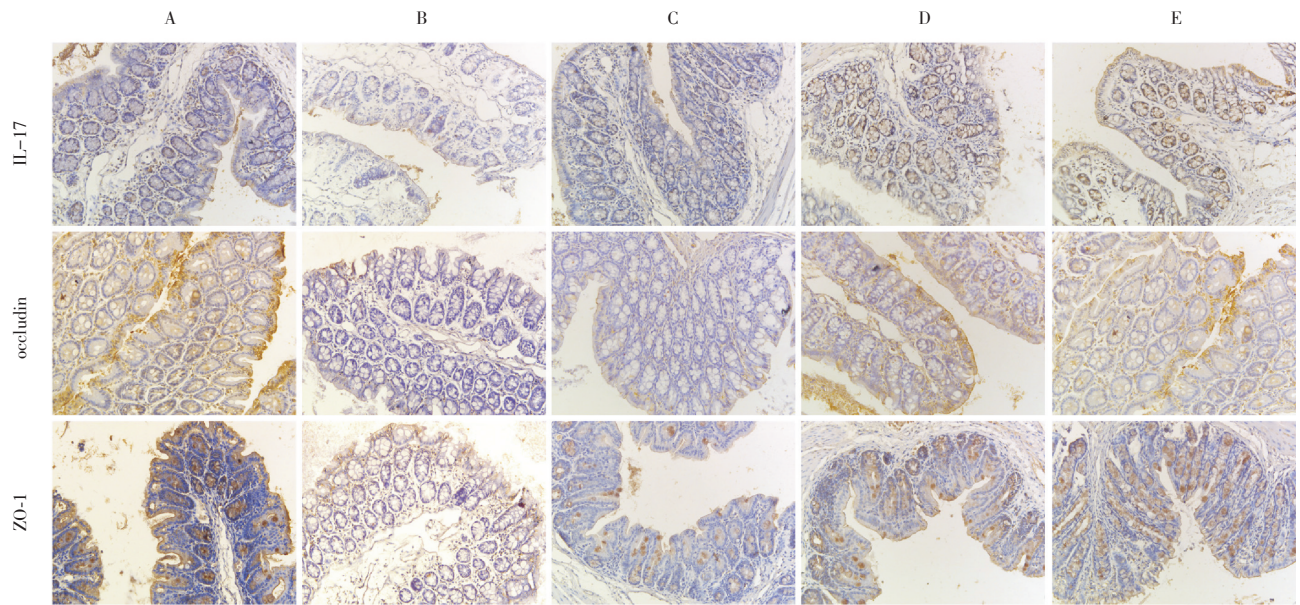
后2周组显著降低($P<0.05$);感染后4周组逐渐恢复至正常;感染后6、8周组高于对照组,有统计学差异($P<0.05$)。occludin 和 ZO-1 于感染后2周组显著降低($P=0.000$),随后表达逐渐增强,但至感染后8周组仍低于对照组,有统计学差异($P<0.05$,图7)。



A: control group; B: 2 weeks group; C: 4 weeks group; D: 6 weeks group; E: 8 weeks group. $\times 200$

图5 回盲部 IL-17 occludin 和 ZO-1 的表达(免疫组化 SP 染色)

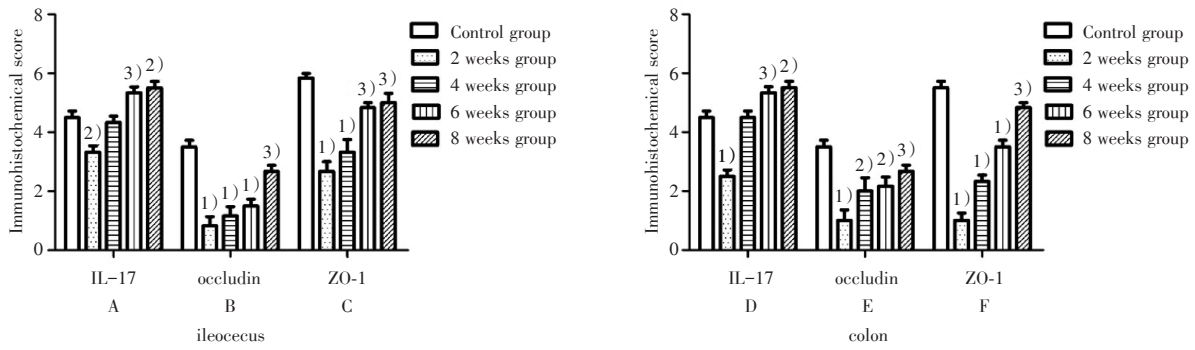
Fig.5 The expressions of IL-17, occludin, and ZO-1 in ileocecus (immunohistochemical SP staining)



A: control group; B: 2 weeks group; C: 4 weeks group; D: 6 weeks group; E: 8 weeks group. $\times 200$

图6 结肠 IL-17 occludin 和 ZO-1 的表达(免疫组化 SP 染色)

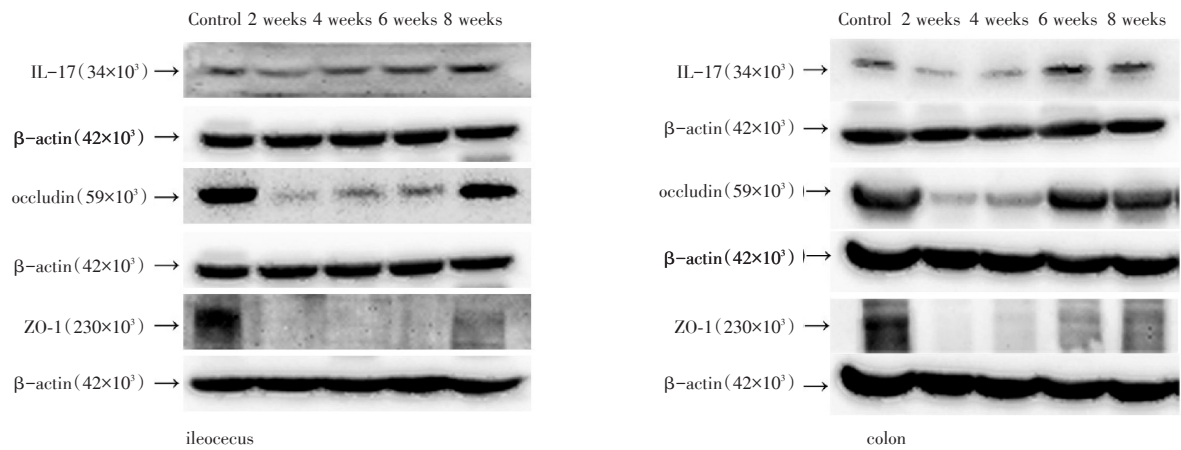
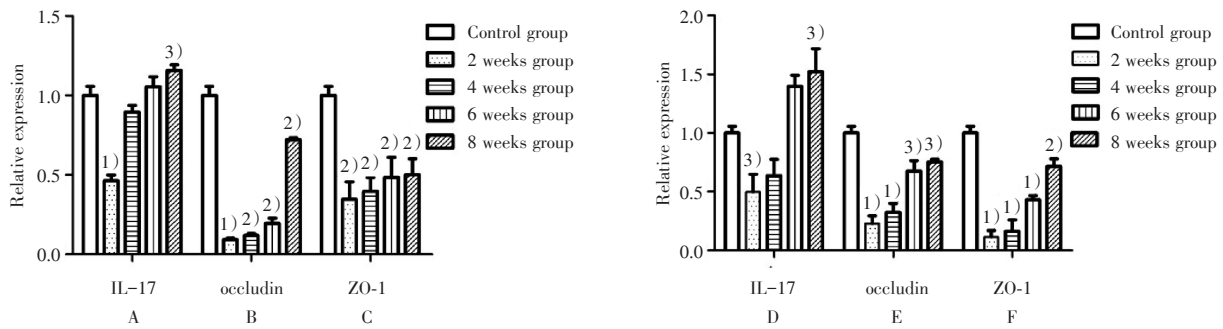
Fig.6 The expressions of IL-17, occludin, and ZO-1 in colon (immunohistochemical SP staining)



One-Way ANOVA and LSD or Dunnett's T3, $n=6/\text{group}$. A: $F=16.250, P=0.000$; B: $F=18.667, P=0.000$; C: $F=26.458, P=0.000$; D: $F=29.091, P=0.000$; E: $F=8.059, P=0.000$; F: $F=69.942, P=0.000$. vs control group: 1) $P=0.000$; 2) $P<0.01$; 3) $P<0.05$

图7 各组回盲部和结肠中 IL-17、occludin, 和 ZO-1 表达

Fig.7 The expressions of IL-17, occludin, and ZO-1 in ileocecus and colon in different groups



One-Way ANOVA and LSD or Dunnett's T3, $n=3/\text{group}$. A: $F=43.113, P=0.000$; B: $F=545.808, P=0.000$; C: $F=7.508, P=0.005$; D: $F=11.426, P=0.001$; E: $F=27.734, P=0.000$; F: $F=39.735, P=0.000$. vs control group: 1) $P=0.000$; 2) $P<0.01$; 3) $P<0.05$

图8 Western blotting 检测各组回盲部和结肠中 IL-17、occludin 和 ZO-1 的表达

Fig.8 The expressions of IL-17, occludin, and ZO-1 in ileocecus and colon in different groups by Western blotting

2.6 Western blotting 检测回盲部和结肠组织中 IL-17、occludin 和 ZO-1 的表达

与对照组相比,感染后2周组回盲部和结肠中 IL-17 显著降低 ($P<0.05$), 随后逐渐增高, 感染

后8周组增高具有统计学意义 ($P<0.05$); 感染后2周组回盲部和结肠中 occludin 和 ZO-1 显著降低, 随后逐渐升高, 但至感染后8周组仍低于对照组 ($P<0.05$; 图8)。

3 讨论

本实验中,旋毛虫感染后第2周小鼠回盲部和结肠间质充血水肿,可见中性粒细胞浸润,提示肠道有急性炎症反应。至感染后第8周肠黏膜炎症基本恢复至正常,但 AWR 评分及粪便含水百分数仍高于对照组。上述结果提示旋毛虫感染 C57BL/6 小鼠 8 周后虽然肠黏膜炎症基本恢复至正常,但内脏高敏感及肠道通透性增加持续存在,说明该模型适合作为 PI-IBS 的动物模型。

本实验中,免疫组化和 Western blotting 检测均显示感染后 2 周组回盲部和结肠中 IL-17 显著降低。Kang 等^[12]发现在旋毛虫感染的第 2 周 IL-17 降低,推测 IL-17 的降低可能与蠕虫感染诱导的 Th2 优势免疫应答有关,进而抑制 Th1 和 Th17 的免疫应答,从而有助于机体排虫。随着旋毛虫离开肠道进入肌肉组织,肠黏膜炎症逐渐减轻,感染后第 4 周 IL-17 逐渐恢复。

本实验中,旋毛虫感染后第 6、8 周 IL-17 的表达高于对照组。IL-17 的增加可能与 PI-IBS 肠黏膜屏障受损及感染造成的肠道菌群失调导致肠黏膜免疫激活有关^[13-15]。从肠道急性感染至 PI-IBS 形成的过程中 IL-17 出现先降低后低度增高的动态变化,至感染后第 8 周小鼠造模成功时 AWR 评分和粪便含水百分数仍高于对照组,提示 IL-17 的动态改变可能参与了 PI-IBS 的发生发展。

肠上皮之间的紧密连接蛋白是肠黏膜机械屏障的重要组成部分,主要包括 claudins (CLDN)、occludin (OCLN)、junctional adhesion molecule (JAM)、tricellulin 和 zonula occludens (ZO),在保护肠黏膜屏障的完整性及调节肠道通透性中起着重要作用^[16]。本实验发现旋毛虫感染小鼠后第 2 周肠黏膜出现急性炎症反应,occludin 和 ZO-1 的表达显著降低,随着肠黏膜炎症减轻,occludin 和 ZO-1 的表达逐渐增高,感染后第 8 周肠黏膜炎症虽然已基本恢复,但 occludin 和 ZO-1 的表达仍低于对照组。提示 PI-IBS 模型小鼠存在肠黏膜屏障完整性的缺

失,这可能是 PI-IBS 肠黏膜通透性增加的原因,且可能是小鼠粪便含水百分数显著增加的原因之一。

本实验中,旋毛虫感染后第 2 周,occludin、ZO-1 和 IL-17 显著降低,随着肠道炎症的恢复,occludin、ZO-1 和 IL-17 逐渐增高,occludin、ZO-1 和 IL-17 呈同步改变。Hönzke 等^[17]研究发现 Th2 类细胞因子可以破坏紧密连接蛋白的表达,旋毛虫感染可造成肠道出现 Th2 反应,这可能是旋毛虫感染后第 2 周肠黏膜 occludin 和 ZO-1 的表达显著降低的原因之一。旋毛虫感染早期出现了以 Th2 占优势的免疫失衡,可能是引起感染后第 2 周肠黏膜 IL-17 和紧密连接蛋白均降低的原因。旋毛虫感染后期肠道感染恢复,肠黏膜 IL-17 和紧密连接蛋白逐渐恢复,但至感染后第 8 周紧密连接蛋白仍未完全恢复至正常。肠黏膜紧密连接蛋白的减少,肠黏膜通透性增加,肠腔内的食物、微生物、毒素等抗原易通过肠黏膜屏障激活肠黏膜免疫反应,使免疫细胞活化并释放多种细胞因子,导致肠黏膜低度炎症的形成,这可能是后期 IL-17 低度升高的原因;而激活的免疫细胞及释放的细胞因子可参与紧密连接蛋白的调控,使紧密连接蛋白不能完全恢复至正常,从而造成肠黏膜通透性增加、持续低度炎症的发生^[7,18-19]。本实验中感染后第 8 周,肠黏膜炎症基本恢复至正常,但紧密连接蛋白的减少仍未恢复正常,IL-17 呈低度升高状态,可能是肠黏膜屏障与肠黏膜免疫相互作用的结果。以紧密连接蛋白为代表的肠黏膜屏障受损和以 IL-17 为代表的肠黏膜免疫激活两者的相互作用,可能是 PI-IBS 粪便含水百分数增高、内脏高敏感性长期持续存在的原因之一。

综上所述,本实验观察了旋毛虫急性感染到 PI-IBS 形成过程中 IL-17、occludin 和 ZO-1 的动态改变,发现 PI-IBS 同时存在肠黏膜屏障的破坏和肠黏膜低度炎症的形成,二者的改变可能是 PI-IBS 小鼠内脏敏感性和粪便含水百分数增高的原因之一,参与了 PI-IBS 的发生。但是在 PI-IBS 中 IL-17 的主要来源细胞及 IL-17 的具体信号传导机制,目前尚不清楚,需要进一步研究。

参考文献

[1] Lacy BE, Mearin F, Lin C, et al. Bowel disorders

[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1393-1407.

[2] Porter CK, Gormley R, Tribble DR, et al. The incidence and gastrointestinal infectious risk of function-

- al gastrointestinal disorders in a healthy US adult population [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(1): 130-138.
- [3] Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(2): 133-146.
- [4] 苏斌涛,徐宏,关飞,等. 日本血吸虫感染小鼠 IL17IL23 动态变化研究 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2012, 24(2): 189-192.
Su BT, Xu H, Guan F, et al. Dynamic expressions of IL-17 and IL-23 in mice infected with *Schistosoma japonicum* [J]. *Chin J Schi Contl*, 2012, 24(2): 189-192.
- [5] 刘丹,杨波,蓝程,等. 感染后肠易激综合征小鼠肠黏膜和血中细胞因子的表达变化 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2015, 36(6): 841-845.
Liu D, Yang B, Lan C, et al. Altered expression of intestinal mucosa and blood cytokines in post-infectious irritable bowel syndrome mouse [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2015, 36(6): 841-845.
- [6] 代迎欢,蓝程,刘丹,等. 感染后肠易激综合征患者临床特征和细胞因子的表达 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(2): 260-266.
Dai YH, Lan C, Liu D, et al. Clinical features and expression of cytokine in post-infectious irritable bowel syndrome patients [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2017, 38(2): 260-266.
- [7] GonzálezCastro AM, Martínez C, SalvoRomero E, et al. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in Irritable Bowel Syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(1): 53-63.
- [8] Martínez C, Vicario M, Ramos L, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(5): 736-746.
- [9] 杨波,蓝程,周旭春. 感染后肠易激综合征小鼠 Cajal 间质细胞改变对肠道动力和内脏敏感性的影响 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34(7): 978-983.
Yang B, Lan C, Zhou XC. Effects of changes of interstitial cells of Cajal from mice with post-infection irritable bowel syndrome on intestinal motility and visceral sensitivity [J]. *J Shang Hai Jiao Tong Univ (Med Sci)*, 2014, 34(7): 978-983.
- [10] Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(5): 1276-1285.
- [11] Yang B, Zhou XC, Lan C. Impact of the alterations in the interstitial cells of Cajal on intestinal motility in post-infection irritable bowel syndrome [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2735-2740.
- [12] Kang SA, Cho MK, Park MK, et al. Alteration of helper T-cell related cytokine production in splenocytes during *Trichinella spiralis* infection [J]. *Vet Parasitol*, 2012, 186(3-4): 319-327.
- [13] Piche T. Tight junctions and IBS—the link between epithelial permeability, lowgrade inflammation, and symptom generation? [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(3): 296-302.
- [14] 毕胜,齐宗春,马淑霞,等. 旋毛虫感染小鼠肠道菌群变化的研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(8): 707-710.
Bi S, Qi ZC, Ma SX, et al. Changes of intestinal flora in mice with *trichinella spiralis* infection [J]. *Chin J Microecol*, 2012, 24(8): 707-710.
- [15] Jin Y, Ren X, Li G, et al. Beneficial effects of Rifaximin in post-infectious irritable bowel syndrome mouse model beyond gut microbiota [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(2): 443-452.
- [16] Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability [J]. *Immunity*, 2015, 43(4): 727-738.
- [17] Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, et al. Influence of Th2 cytokines on the cornified envelope, tight junction proteins, and β -defensins in filaggrin-deficient skin equivalents [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(3): 631-639.
- [18] Vanuytsel T, Vanormelingen C, Vanheel H, et al. From intestinal permeability to dysmotility: The bio-breeding rat as a model for functional gastrointestinal disorders [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): 1-12.
- [19] Farré R, Vicario M. Abnormal barrier function in gastrointestinal disorders [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 239(23): 193-217.

(编辑 孙慧兰)