

·临床研究·

感染后肠易激综合征患者临床特征和细胞因子的表达

代迎欢¹, 蓝程², 刘丹³, 彭云丽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. 海南省人民医院消化内科, 海南 海口 570311; 3. 绵阳市第三人民医院, 四川 绵阳 621000)

摘要:【目的】探讨感染后肠易激综合征(PI-IBS)和非感染后肠易激综合征(NPI-IBS)患者临床特征及肠黏膜、外周血IL-17A、IFN- γ 和IL-10的表达。【方法】腹泻型IBS患者44例(PI-IBS 21例, NPI-IBS 23例), 健康对照组10例, 采用GSRS、SAS、SDS量表评估肠易激综合征患者胃肠道症状、焦虑及抑郁状态。肠镜下取回盲部及直肠黏膜标本, 免疫组化法检测IL-17A、IFN- γ 和IL-10的表达。ELISA法检测外周血IL-17A、IFN- γ 和IL-10的表达。【结果】NPI-IBS患者较对照组SDS评分升高($P < 0.05$); PI-IBS患者较对照组SAS和SDS评分升高($P < 0.05$); PI-IBS组较NPI-IBS组GSRS、SAS和SDS评分显著升高($P < 0.05$); 与对照组相比, PI-IBS组和NPI-IBS组回盲部和直肠IL-17A、IFN- γ 的表达升高, IL-10的表达降低($P < 0.05$); PI-IBS组血清中IL-17A的表达较对照组升高, IL-10的表达降低($P < 0.05$); 肠黏膜和外周血中PI-IBS组IL-17A和IFN- γ 的表达较NPI-IBS组稍高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】PI-IBS和NPI-IBS患者存在不同程度的焦虑、抑郁表现, 外周血和肠黏膜中IL-17A和IFN- γ 的表达升高, IL-10表达降低, 但PI-IBS患者临床症状相对较重, 细胞因子的改变更明显, PI-IBS可能与NPI-IBS有不同的发病机制。

关键词:PI-IBS; NPI-IBS; 焦虑; 抑郁; IL-17A; IFN- γ ; IL-10

中图分类号: R574.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)02-0260-07

Clinical Features and Expression of Cytokine in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Patients

DAI Ying-huan¹, LAN Cheng², LIU Dan³, PENG Yun-li¹, ZHOU Xu-chun¹

(1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Gastroenterology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China; 3. The Third People's Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China)

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

Abstract: 【Objective】 To study the clinical features and expressions of IL-17A, IFN- γ , and IL-10 in serum and intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome and non post-infectious irritable bowel syndrome. 【Methods】 44 diarrhea-predominate IBS patients (21 with PI-IBS, 23 with NPI-IBS) and 10 healthy controls were recruited in this study. Investigation questionnaires of GSRS, SAS, SDS were carried out to evaluate the gastrointestinal function, anxiety status and depression status of IBS patients. The expressions of IL-17A, IFN- γ , and IL-10 in intestinal mucosa and serum were measured by immunohistochemistry (IHC) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 【Results】 The SDS scores of NPI-IBS patients were higher than those of controls ($P < 0.05$), and the SAS and SDS scores of PI-IBS patients were higher than those of controls ($P < 0.05$). The GSRS, SAS and SDS scores of PI-IBS group were higher than those of NPI-IBS group ($P < 0.05$). Compared with healthy controls, PI-IBS and NPI-IBS group showed significant rise of IL-17A, IFN- γ levels and decrease of IL-10 level in intestinal mucosa ($P < 0.05$); In serum, the IL-17A levels were up-regulated and the IL-10 levels were decreased in PI-IBS group but not in NPI-IBS group when

收稿日期: 2016-10-10

基金项目: 重庆市卫计委医学科研课题(2016MSXM002)

作者简介: 代迎欢, 硕士研究生, E-mail: docdaiyinghuan@sina.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

compared with controls ($P < 0.05$). In intestinal mucosa and serum, IL-17A and IFN- γ levels in PI-IBS group were slightly higher than those in NPI-IBS group ($P > 0.05$). 【Conclusion】 PI-IBS and NPI-IBS patients existed various anxiety and depression. The levels of IL-17A and IFN- γ increased and level of IL-10 decreased in PI-IBS and NPI-IBS group. But the clinical symptoms and changes of cytokines of PI-IBS patients were more significant. There may exist other pathogenesis in PI-IBS but not in NPI-IBS.

Key words: PI-IBS; NPI-IBS; anxiety; depression; IL-17A; IFN- γ ; IL-10

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(2):260-266]

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种慢性、复发性的肠道功能性疾病,以腹痛、腹部不适、排便习惯改变或大便性状异常为主要临床表现,我国IBS总发病率为6.5%^[1]。研究发现肠道的早期感染在部分IBS的发生发展中扮演着重要的角色,这种急性胃肠道感染恢复后出现IBS症状的情况被称为感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)^[2]。研究显示肠道感染后8年内患PI-IBS的风险较对照组升高,女性、较低年龄、伴有焦虑或抑郁等为其危险因素^[3]。近年来研究发现肠易激综合征患者血或肠黏膜有炎性细胞因子的改变和焦虑抑郁的表现^[4-6],但不同的学者其研究结果存在差异,且既往的研究鲜有按照患者是否有前期感染即是否为感染后肠易激综合征进行分析研究。因而感染后肠易激综合征与非感染后肠易激综合征(non post-infectious irritable bowel syndrome, NPI-IBS)的发病机制是否相同目前尚不清楚。因此本研究根据有无前期胃肠道感染将IBS患者分为PI-IBS组和NPI-IBS组,由于PI-IBS主要表现为腹泻型^[7],故本研究纳入腹泻型IBS患者,检测其外周血和肠黏膜细胞因子IL-17A、IFN- γ 和IL-10有无改变,评估其焦虑、抑郁等精神心理异常及临床症状,以探讨PI-IBS与NPI-IBS的发病机制是否存在差异。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

收集2015年4月至2016年6月就诊于重庆医科大学附属第一医院消化内科的腹泻型IBS患者44例。入选标准:所有患者均经常规实验室检查及结肠镜检查且符合IBS罗马Ⅲ诊断标准,年龄18~65岁,男女不限。结合文献^[2]根据其是否有胃肠道感染(发热、腹泻、呕吐、大便培养阳性

中至少2种表现)病史将患者分为PI-IBS组21例和NPI-IBS组23例,同时选取健康对照者10例。所有受试者均知情同意,并经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审批通过。

1.2 研究方法

1.2.1 临床症状评估 胃肠道症状分级量表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS),总分45分,得分越高表示胃肠道症状越重。心理状态评分包括焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS),每个量表20项,每项1~4分,SAS标准分大于50认为伴有焦虑,SDS标准分大于53认为伴有抑郁,分值越高表示其焦虑或抑郁状况越严重。

1.2.2 组织病理学 所有受试者结肠镜检查未见肠镜下异常,分别取回盲部和直肠黏膜各2块,经40 g/L的多聚甲醛溶液固定,常规脱水石蜡包埋切片,HE染色,光学显微镜下进行组织病理学评估。

1.2.3 肠黏膜细胞因子的表达 肠黏膜石蜡标本常规切片,脱蜡至水,免疫组织化学法分别对回盲部和直肠黏膜中的细胞因子IL-17A(Abcam公司)、IFN- γ (Immuno Way公司)、IL-10(ImmunoWay公司)进行染色。光镜下观察,肠黏膜内被染为黄色或棕黄色的区域认为是阳性表达,每张切片随机选取5个不重叠高倍镜视野,使用Image Pro Plus图像分析软件计算阳性表达区域平均光密度值(IOD)^[8],即阳性表达总IOD值/视野内组织总面积。

1.2.4 外周血细胞因子的表达 清晨空腹采集肘静脉血4 mL于促凝管中,室温静置20 min,1000 × g离心20 min,取上清,于-80 ℃低温冰箱保存。按照IL-17A(eBioscience公司)、IFN- γ (eBioscience公司)、IL-10(eBioscience公司)ELISA试剂盒说明书操作,标准品和样本均设置复孔。酶标仪检测

各孔 OD 值,用 CurveExpert 软件绘制标准曲线,计算相应细胞因子的浓度。

1.3 统计学分析

IBM SPSS Statistics 22 软件进行数据统计,各组之间性别比采用卡方检验;患者年龄、SAS 评分、SDS 评分、ELISA 数据和免疫组化阳性表达 IOD 值用均数±标准差 (means±SD) 表示,用 W 检验 (Shapiro-Wilk 检验) 分析正态性,Levene 检验分析方差齐性,满足正态性和方差齐性后多组均数比较采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA),均数间两两比较采用 Post-hoc (Bonferroni) 法分析。GSRs 评分用均数±标准差 (means±SD) 表示,正态性检验后,两组比较用独立样本 *t* 检验进行统计分

析。患者 SAS 与 SDS 评分和 GSRs 临床症状评分相关性分析采用 Spearman 相关性检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征比较

本研究中健康对照组, NPI-IBS 组及 PI-IBS 组在性别、年龄方面无统计学差异 ($P > 0.05$); 与对照组相比, NPI-IBS 组 SDS 评分较高 ($P < 0.05$), SAS 评分稍高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), PI-IBS 组 SAS 和 SDS 评分较高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 NPI-IBS 组相比, PI-IBS 患者

表 1 对照组与病例组临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical features among control group, NPI-IBS group and PI-IBS group

	Control	NPI-IBS	PI-IBS	$\chi^2/F/t$	<i>P</i> value
Cases	10	23	21	/	/
Gender(male/female)	4:6	12:11	10:11	0.418	0.812
Age/years	40.9±13.0	43.4±8.5	43.0±12.9	0.177	0.838
SAS scores	39.6±4.6	44.6±5.8	50.4±7.6 ^{2),3)}	10.621	0.000
SDS scores	36.4±2.8	44.4±8.9 ¹⁾	52.3±12.7 ^{2),3)}	9.221	0.000
GSRs scores	/	7.6±2.5	10.7±3.6 ⁴⁾	3.299	0.002

Chi-square test was used for the statistical analysis of gender; One-Way ANOVA and Bonferroni was performed for analysis of age, SAS and SDS scores; Student's *t*-test was used for analysis of GSRs scores. ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, vs control group; ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$, vs NPI-IBS group

表 2 NPI-IBS 和 PI-IBS 患者焦虑、抑郁评分与 GSRs 评分相关性分析

Table 2 Correlation analysis between psychological status and clinical symptoms of IBS patients

	SAS scores		SDS scores	
	<i>r</i>	<i>P</i> value	<i>r</i>	<i>P</i> value
NPI-IBS GSRs scores	0.490	0.018	0.483	0.020
PI-IBS GSRs scores	0.506	0.019	0.485	0.026

r: Spearman correlation coefficient

GSRs、SAS 和 SDS 评分明显升高 ($P < 0.05$, 表 1)。Spearman 相关性检验显示在 NPI-IBS 患者和 PI-IBS 患者中,焦虑、抑郁与患者胃肠道症状显著相关 ($P < 0.05$; 表 2)。

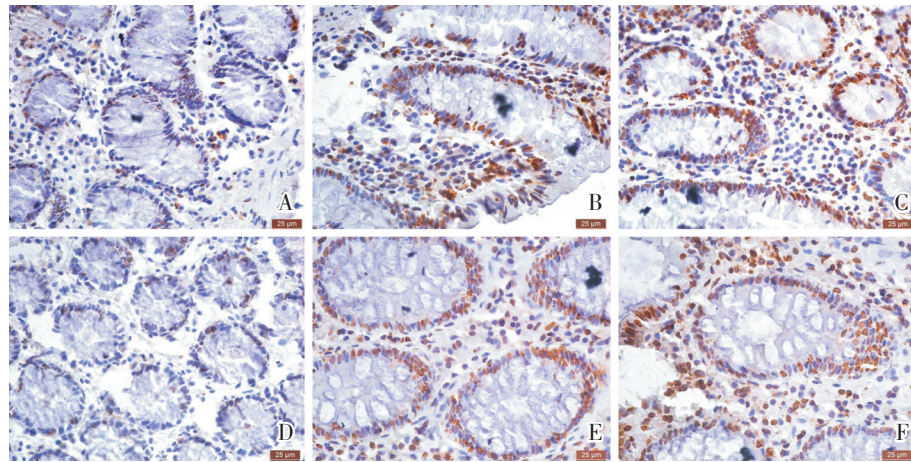
2.2 组织病理学

结肠镜下观察受试者肠黏膜光滑,血管纹理清晰,无明显充血、水肿、糜烂等炎性改变。回盲部和直肠黏膜组织切片经 HE 染色,显微镜下观察,肠黏膜上皮完整,黏膜层和黏膜下层

可见少量淋巴细胞和浆细胞浸润,各组间无明显差异。

2.3 IL-17A, IFN- γ 和 IL-10 免疫组化染色

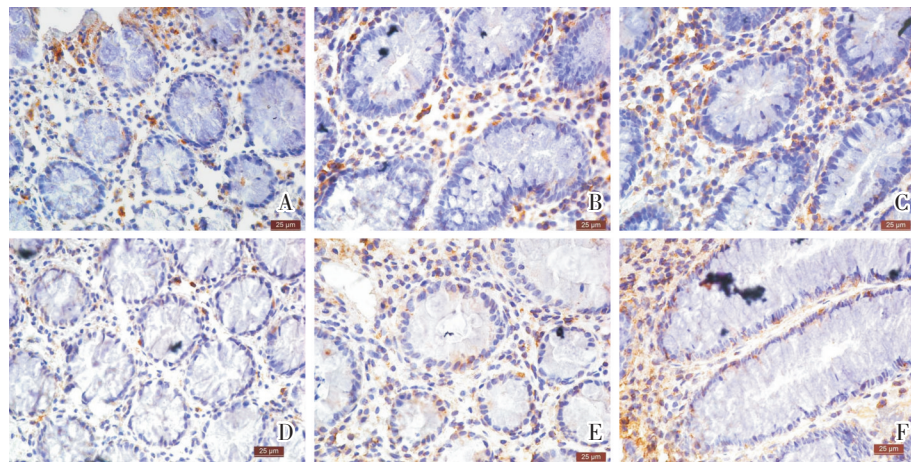
免疫组化显示: IL-17A 免疫反应阳性细胞分布于黏膜腺体上皮之间及固有层中,阳性细胞散在点状分布,呈棕黄色 (图 1)。IFN- γ 和 IL-10 主要表达于回盲部和直肠黏膜固有层,呈现黄色或者棕黄色,在腺体周围呈散在分布 (图 2、图 3)。



Ileocecus: A: control group, B: NPI-IBS group, C: PI-IBS group; Rectum: D: control group, E: NPI-IBS group, F: PI-IBS group; ×400

图1 IL-17A在肠黏膜组织的表达 免疫组化SP染色

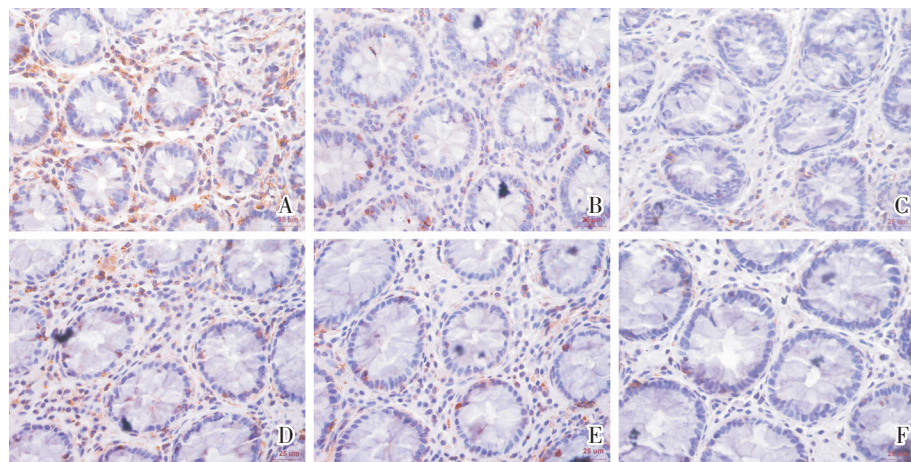
Fig.1 The expression of IL-17A in intestinal tissues immunohistochemical staining



Ileocecus: A: control group, B: NPI-IBS group, C: PI-IBS group; Rectum: D: control group, E: NPI-IBS group, F: PI-IBS group; ×400

图2 IFN-γ在肠黏膜组织的表达 免疫组化SP染色

Fig.2 The expression of IFN-γ in intestinal tissues immunohistochemical staining



Ileocecus: A: control group, B: NPI-IBS group, C: PI-IBS group; Rectum: D: control group, E: NPI-IBS group, F: PI-IBS group; ×400

图3 IL-10在肠黏膜组织的表达 免疫组化SP染色

Fig.3 The expression of IL-10 in intestinal tissues immunohistochemical staining

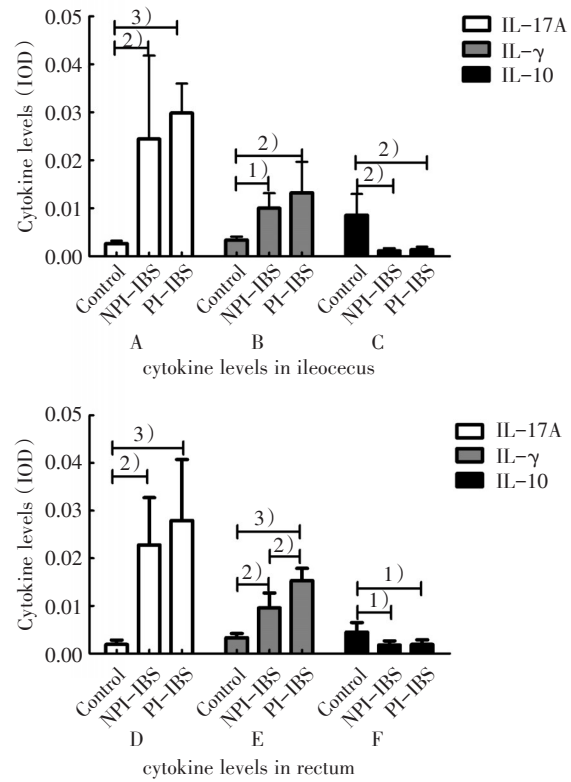
PI-IBS 和 NPI-IBS 组回盲部和直肠中 IL-17A 表达均较对照组明显升高 ($P < 0.05$), 且回盲部和直肠中 PI-IBS 组较 NPI-IBS 组都稍高, 但二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PI-IBS 和 NPI-IBS 组回盲部和直肠中 IFN- γ 表达均较对照组明显升高, 且 PI-IBS 组直肠 IFN- γ 的表达高于 NPI-IBS 组 ($P < 0.05$); 而在 PI-IBS 和 NPI-IBS 组中, IL-10 的表达显著低于对照组 ($P < 0.05$), 但 PI-IBS 和 NPI-IBS 相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 图 4)。

2.4 外周血 IL-17A, IFN- γ 和 IL-10 的表达

外周血中, PI-IBS 组 IL-17A 的表达水平较对照组高 ($P < 0.05$), NPI-IBS 组与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), PI-IBS 组 IL-17A 稍高于 NPI-IBS 组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PI-IBS 组 IFN- γ 的表达较 NPI-IBS 组和对照组稍高, 但无统计学意义 ($P > 0.05$); PI-IBS 和 NPI-IBS 组 IL-10 的表达水平较对照组低 ($P < 0.05$, 图 5)。

3 讨论

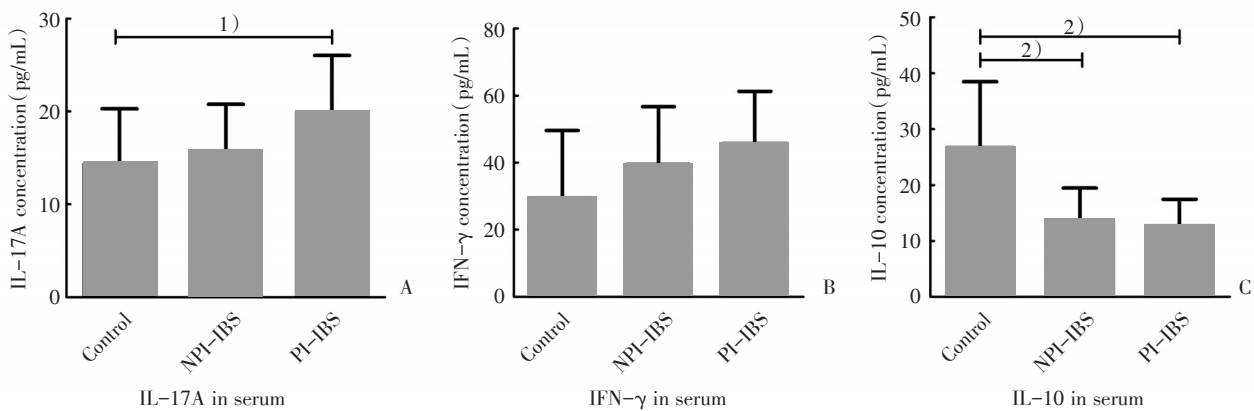
IL-17A 属于 IL-17 的一种重要亚型, 主要由 TH17 细胞分泌, 与相应受体结合后可以增加细胞的通透性, 也可刺激上皮细胞、巨噬细胞、纤维细胞等产生 IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 、MCP-1、趋化因子等发挥促炎效应^[9]。IFN- γ 是一种主要由活化的 T 细胞产生的细胞因子, 属于 TH1 类细胞因子。上调的 IFN- γ 可通过 NF- κ B/HIF-1 α 通路参与对



Case: $n(\text{control})=10, n(\text{NPI-IBS})=23, n(\text{PI-IBS})=21$, One-Way ANOVA and Post-hoc comparisons (Bonferroni). A: $F=20.649, P=0.000$; B: $F=6.697, P=0.004$; C: $F=11.926, P=0.000$; D: $F=11.506, P=0.000$; E: $F=29.592, P=0.000$; F: $F=6.485, P=0.005$. 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$, 3) $P < 0.001$

图 4 各组肠黏膜 IL-17A, IFN- γ 和 IL-10 表达水平的比较

Fig.4 The expressions of IL-17A, IFN- γ and IL-10 in ileocecus and rectum tissues among control group, NPI-IBS group and PI-IBS group



Case: $n(\text{control})=10, n(\text{NPI-IBS})=23, n(\text{PI-IBS})=21$, One-Way ANOVA and Post-hoc comparisons (Bonferroni). A: $F=4.459, P=0.016$; B: $F=3.084, P=0.054$; C: $F=15.647, P=0.000$; 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$

图 5 PI-IBS, NPI-IBS 组及健康对照组外周血细胞因子 IL-17A, IFN- γ 和 IL-10 水平的比较

Fig.5 Cytokine levels of IL-17A, IFN- γ and IL-10 in serum among control group, NPI-IBS group and PI-IBS group

肠上皮细胞紧密连接表达的调控,进而影响肠上皮屏障功能^[10]。IL-10属于TH2类细胞因子,能够通过下调MHC-II类分子降低单核细胞的抗原提呈作用来抑制T细胞增殖发挥抗炎作用^[11]。本研究发现PI-IBS和NPI-IBS患者肠黏膜IL-17A和IFN- γ 的表达较对照组升高,而IL-10的表达较对照组降低,且肠黏膜与外周血IL-17A和IL-10的表达变化呈同步化趋势,这和我们前期PI-IBS动物实验结果相似^[12],而外周血中IFN- γ 的表达在PI-IBS组较NPI-IBS组和对照组稍高,但无统计学差异,这可能与样本量偏少有关。本研究中肠易激综合征患者肠黏膜IL-17A和IFN- γ 的表达升高,而IL-10的表达降低,促炎因子增高,抑炎因子降低,提示肠易激综合征可能存在肠黏膜低度炎症反应与血中细胞因子的同步变化趋势提示肠黏膜细胞因子的变化可能是血中细胞因子的主要来源。当肠黏膜存在低度炎症时,肠黏膜屏障受到破坏,肠黏膜通透性改变,肠道各种抗原容易透过受损的肠黏膜屏障激活肠黏膜免疫系统,导致肥大细胞、淋巴细胞、内分泌细胞的增加,激活的免疫细胞相互作用可通过脑-肠轴使肠道敏感性增加导致腹痛、腹泻等IBS症状^[13-14]。

本研究发现PI-IBS组直肠IFN- γ 的表达高于NPI-IBS组,PI-IBS组肠黏膜IL-17A较NPI-IBS组稍高,提示PI-IBS组患者肠道低度炎症程度可能较NPI-IBS组略重,同时与NPI-IBS组相比较,PI-IBS患者GSRS评分较高,胃肠道症状较重,提示肠黏膜细胞因子的改变可能是PI-IBS患者症状较重的原因之一,PI-IBS和NPI-IBS可能有着不同的发病机制。

本研究发现腹泻型IBS患者焦虑、抑郁评分均较对照组高,这与Chu等^[15]学者的研究结果相似。有研究显示紧张、抑郁等心理异常与血中细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-17、IFN- γ 的表达异常及下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)功能亢进有关^[16]。焦虑、抑郁等心理异常的患者可伴随着免疫异常,炎症反应系统被激活,血清中促炎因子IL-17和TGF- β 升高,IL-17与患者抑郁状态有着重要关系^[17]。焦虑、抑郁等心理精神异常可能通过影响炎症细胞因子IL-10的表达,导致促炎因子和抗炎因子的失平衡,加重IBS患者的临床症状^[18],这可能是本研究

中腹泻型IBS患者焦虑和抑郁评分与其胃肠道症状显著相关的原因之一。

本研究还发现PI-IBS与NPI-IBS比较,PI-IBS组焦虑和抑郁评分显著升高,胃肠道症状也相对较重。有研究显示细菌抗原可诱导健康人群的细胞因子分泌和焦虑、抑郁情绪发生^[19],因此我们推测PI-IBS患者前期的感染诱发患者焦虑抑郁等心理异常及其IL-17A和IFN- γ 细胞因子水平升高,导致PI-IBS患者临床症状较NPI-IBS患者重。较高水平的促炎因子增强了肠黏膜的免疫反应,导致胃肠道动力异常和内脏高敏感发生,从而加重患者腹痛、腹泻等临床表现^[20],同时长期反复的胃肠道不适又会导致患者频繁就医,加重其焦虑、抑郁等负面情绪,导致PI-IBS患者症状迁延不愈。

总之,PI-IBS患者和NPI-IBS患者都存在促炎细胞因子表达增加和抗炎细胞因子表达减少,但在程度上存在一定的差异,且PI-IBS患者焦虑抑郁评分较NPI-IBS患者明显升高。这可能与患者是否存在前期感染有关,提示PI-IBS和NPI-IBS发病机制或有不同,感染在肠易激综合征发病机制中起了重要的作用。但本研究样本量尚偏小,需要进一步扩大样本量,探究感染在腹泻型IBS的发生中的具体作用。

参考文献:

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组,中国肠易激综合征专家共识意见(2015年,上海)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(5): 299-312.
- [2] Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterology, 2009, 136(6): 1979-1988.
- [3] Youn YH, Kim HC, Lim HC, et al. Long-term clinical course of post-infectious irritable bowel syndrome after shigellosis: a 10-year follow-up study [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2016, 22(3): 490-496.
- [4] Pike BL, Paden KA, Alcalal AN, et al. Immunological biomarkers in postinfectious irritable bowel syndrome [J]. J Travel Med, 2015, 22(4): 242-250.
- [5] Darkoh C, Comer L, Zewdie G, et al. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. PLoS ONE, 2014, 9(3): e93144.
- [6] Spedce MJ, Moss-morris R. The cognitive behavioural

- model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis [J]. *Gut*, 2007, 56(8): 1066-1071.
- [7] Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(2): 445-450.
- [8] Zhao C, Bao C, Li J, et al. Moxibustion and acupuncture ameliorate crohn's disease by regulating the balance between Th17 and Treg cells in the intestinal mucosa [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:938054.
- [9] Zhu S, Qian YC. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Clin Sci(Lond)*, 2012, 122(11): 487-511.
- [10] Yang S, Yu M, Sun L, et al. Interferon- γ -induced intestinal epithelial barrier dysfunction by NF- κ B/HIF-1 α pathway [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(3): 195-203.
- [11] De Waal MR, Haanen J, Spits H, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression [J]. *J Exp Med*, 1991, 174(4): 915-924.
- [12] 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.
- [13] Sundin J, Rangel I, Kumawat AK, et al. Aberrant mucosal lymphocyte number and subsets in the colon of post-infectious irritable bowel syndrome patients [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(9): 1068-1075.
- [14] Gonzulez-castro AM, Marinez C, Salvo-romero E, et al. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, DOI: 10.1111/jgh.13417.
- [15] Chu H, Fox M, Zheng X, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome: clinical characteristics, psychological factors, and peripheral cytokines [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016(2): 1-8.
- [16] Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders [J]. *Life Sci*, 1998, 62(7): 583-606.
- [17] Davami MH, Baharlou R, Ahmadi Vasmehj A, et al. Elevated IL-17 and TGF- β serum levels: a positive correlation between t-helper 17 cell-related pro-inflammatory responses with major depressive disorder [J]. *Basic Clin Neurosci*, 2016, 7(2): 137-142.
- [18] Gao JG. Correlation between anxiety-depression status and cytokines in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1): 93-96.
- [19] Wouters MM, Van W, Nguyen A, et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis [J]. *Gut*, 2016, 65(8): 1279-1288.
- [20] Wang JB, Lu SH, Zhao SJ. Post-infectious and non-post-infectious irritable bowel syndrome: a comparative study [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(1): 116-119.

(编辑 孙慧兰)