

脑-肠轴与炎症性肠病关系的研究进展

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032
李茂涓, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究。
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074
云南省卫生厅卫生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215
云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021
作者贡献分布: 本文综述由李茂涓与牛俊坤完成; 缪应雷审校。
通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. myldu@sina.com
电话: 0871-5324888-2532
收稿日期: 2015-01-01 修回日期: 2015-01-20
接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

Relationship between brain-gut axis and inflammatory bowel disease

Mao-Juan Li, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao

Mao-Juan Li, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao, Yunnan Institute of Digestive Disease, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Medical Academic Leader of Yunnan Provincial Bureau of Health, No. D-201215; Social Development of Science and Technology Projects of Yunnan Province, No. 2013CA021

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Disease, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2015-01-01 Revised: 2015-01-20

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic relapsing inflammatory disease affecting the gastrointestinal tract. The

incidence of IBD has increased dramatically year by year in China. Currently, the IBD research is focused on genetically predisposed factors, immune response, environmental triggers and infections. However, the etiology of IBD is still unclear. Recently, more attention has been paid to the research of neural regulation affecting the progression of IBD. Previous research has revealed that psycho-neuro-endocrine-immune modulation through the brain-gut axis plays a crucial role in the pathogenesis of IBD. It is important to explore other psychotherapies applied to adjunct therapy in IBD. This review reviews the recent advances in understanding the relationship between the brain-gut axis and inflammatory bowel disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Brain-gut axis; Enteric nervous system; Progression

Li MJ, Niu JK, Miao YL. Relationship between brain-gut axis and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1097-1103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1097.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1097>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一种慢性、复发性肠道炎症性疾病。在我国, IBD发病率逐年上升。现阶段对于IBD发病机制的研究, 焦点多集中于遗传易感性、免疫调节、环境、感染等方面, 但其病因仍未完全明确。近期IBD神经调节机制的研究

■背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)病因及发病机制迄今尚不明确, 部分患者传统治疗效果不佳, 常出现情绪障碍、对应激过度反应、适应不良等。近期IBD神经调节机制的研究提示脑-肠轴可能成为IBD治疗的又一突破口。

■同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研发前沿
探索新的脑-肠轴功能检测指标, 研发特异性的神经刺激药物, 观察迷走神经刺激及药物刺激对于IBD患者的治疗效果都是今后研究中亟待解决的问题。

也逐渐引起学者的关注。目前, 诸多研究发现脑-肠轴的心理-神经-内分泌-免疫调节在IBD的发病中起着重要的作用, 探讨其他心理治疗方法可能会成为IBD重要的辅助治疗方案。本文就近年来关于脑-肠轴与IBD的研究进展进行阐述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 脑-肠轴; 肠神经系统; 研究进展

核心提示: 脑-肠轴可通过心理-神经-内分泌-免疫调节在炎症性肠病发生、发展中发挥重要作用。通过神经刺激、药物刺激等方法可有效减轻肠道炎症。

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷. 脑-肠轴与炎症性肠病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1097-1103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1097.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1097>

0 引言

脑-肠轴即指中枢神经系统(central nervous system, CNS)与肠道通过神经递质、化学或者电信号相互影响和控制的生理及病理生理现象, 其在功能、动力性及免疫相关性等多种胃肠道疾病中均发挥作用^[1]。精神、心理因素及肠道菌群通过脑-肠轴参与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的疾病过程。IBD患者常出现情绪障碍、对应激过度反应、适应不良以及肠道菌群失调。而保持良好的情绪、给患者心理疏导及肠道菌群调节则可减少疾病复发频率、提高活动期诱导缓解效率。这些证据提示脑-肠轴的心理-神经-内分泌-免疫调节在IBD的发生、发展中起着重要作用^[2]。脑-肠轴功能失调可能参与IBD的发病、病情进展及复发各个环节, 维持脑-肠轴平衡有望成为IBD一个新的治疗靶点。

1 脑-肠轴的神经解剖学基础

在脑-肠轴中, CNS释放神经递质到达食管、胃及肠道, 影响后者的分泌及运动功能。同样, 胃肠道也可通过化学或者电信号反馈于大脑, 继而出现饥饿、疼痛及不适等感觉^[3]。脑-肠轴除了受中枢、副交感神经、交感神经及肠神经系统调节外, 也受肾上腺髓质和皮质产生的神经内分泌因子的调节。脑肠之间的交流在健康或

疾病状态都持续进行着。通常情况下, 消化系统的大多数信息传递至CNS尚未达到能让人所感知的水平, 但内脏信息仍持续不断的传送至大脑。在病理状态下, 肠道信号传至大脑皮质可让人们感知, 引起不适感、腹泻或疼痛等感觉。在传统的观点认为脑-肠轴通过3个主要途径实现脑肠间的信息传递: (1)迷走神经及脊髓传入神经元传递神经信号; (2)细胞因子传递免疫信号; (3)肠道激素传递内分泌信号。胃肠道因此也被认为是一个神经、内分泌及免疫器官。近来越来越多的观点认为, 肠道微生物通过第四条通路将肠道与包括大脑在内的远隔器官联系起来, 其除可调节肠免疫系统细胞因子的产生, 也可释放脂多糖和肽聚糖等信号分子, 直接作用于CNS^[4]。

2 脑-肠轴与IBD相互作用机制

2.1 交感神经系统与IBD 交感神经纤维不仅位于肠神经丛, 还分布于肠黏膜和肠相关淋巴组织^[5], 交感神经通过释放去甲肾上腺素、神经肽Y、ATP及相关嘌呤等递质与相应配体结合, 调节胃肠道的运动、分泌、感觉及免疫活动等^[5]。而肠道炎症可干扰上述递质的释放、配体结合及递质代谢等过程。在关节炎和糖尿病的研究中发现炎症区域交感神经纤维的消失^[6-8], 在克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者中也发现肠黏膜及黏膜下层交感神经纤维消失, 同样的现象也在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎小鼠中发现^[9,10], 并伴有去甲肾上腺素和儿茶酚胺等交感神经递质分泌减少^[11]。这一现象与在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中所观察到的相反, 在UC患者结肠黏膜中发现交感神经纤维增加, 交感神经活性增强, 运用可乐宁降低交感神经活性后可改善患者病情, 降低疾病的活动指数^[12], 提示CD和UC的交感神经支配可能存在显著的不同^[5]。目前对于交感神经在肠道炎症中作用, 不同疾病模型研究结果尚存在矛盾之处。如6-羟多巴胺阻断交感神经功能后, 可加重DSS诱导的小鼠慢性结肠炎及白介素-10(interleukin-10, *IL-10*)基因敲出小鼠IBD模型的肠道炎症, 却可以减轻DSS和三硝基苯磺酸诱导大鼠IBD模型的肠道炎症^[13]。因此, 交感神经可能兼具促炎与抗炎的双重作用, 相关机制尚需进一步研究。

2.2 迷走神经 Tracey^[14]在脓毒症动物模型中发现, 通过迷走神经刺激可抑制细胞因子的产

生, 这一发现也使人们开始认识到胆碱能抗炎通路这一概念^[14,15]. 即系统性炎症存在时, 可通过环脑室器官及迷走神经传入纤维激活CNS, 这些信息经过整合后, 触发CNS的传出端活动, 通过腹腔肠系膜上神经节调节脾脏免疫反应, 脾脏胆碱能神经激活后可刺激去甲肾上腺素的释放, 继而使乙酰胆碱释放增加, 后者与表达于巨噬细胞表面的 $\alpha 7$ 烟碱性乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)相互作用, 引起 α -肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-1、IL-18及其他炎症因子的表达量减少. 肠道炎症时可经迷走神经传入神经激活CNS, 使迷走神经传出神经激活, 继而激活与其相连的肠肌层神经元, 使乙酰胆碱及其他神经递质释放增加, 从而减少炎症因子的释放、控制肠道炎症、恢复肠道稳态. O'Mahony等^[16]在动物模型中发现, 迷走神经切断后, 用DSS可诱导出更为严重的UC, 而这一现象可被提前运用烟碱所逆转. 而运用乙酰胆碱酯酶抑制剂新斯的明及毒扁豆碱则可减轻二硝基苯磺酸诱导的结肠炎^[17]. $\alpha 7$ nAChR基因敲出小鼠运用DSS可诱导出较野生型小鼠更为严重的结肠炎, 而运用 $\alpha 7$ nAChR激动剂可减轻小鼠的肠道炎症^[18]. 在临床实践中, 不难发现许多重症UC患者均存在抑郁症状或精神压力. 抑郁症动物模型发现其肠道内乙酰胆碱量减少, 更为有趣的是, 这一模型更易诱导出UC, 而这一现象又可被抗抑郁药所逆转^[19]. 因此, 迷走神经可能成为一个新的治疗靶点. Ingram等^[20]基于此开展了一项药物试验, 运用烟碱灌肠评估对UC患者治疗作用, 但试验的结果却存在争议. 主要原因在于烟碱可作用于所有亚型的烟碱能受体, 使治疗中产生不良反应. $\alpha 7$ nAChR特异性的激动剂已经研发, 其作用也尚需进一步试验及临床研究.

2.3 肠道微生态 肠道菌群可影响肠道消化、吸收、黏膜功能及局部免疫活动, 还参与了代谢平衡、系统免疫、大脑情感及认知的调节. 胃肠道早已被证实对应激敏感, 溃疡和胃肠动力异常是较早被认识到的应激相关胃肠道表现, 但随后的研究表明应激同样也能影响肠道黏膜及其表面的菌群分布, 甚至引起肠炎^[21]. Goehler等^[22]研究发现, 给小鼠口服空肠弯曲菌后c-Fos(神经激活标志物)表达显著升高, 这一表现早于循环中促炎因子水平的升高, 并可经迷走神经介导孤束核活化, 而不引起肠道炎症.

在无菌小鼠中观察到应激时可引起HPA轴过度反应, 这一现象可在重建肠道菌群后逆转^[23], 运用益生菌可减轻大鼠面对急性心理应激时HPA轴的过度反应^[24], 运用抗生素可消除应激引起的循环细胞因子的增加^[25]. 此外, 肠道菌群影响中枢脑源性神经生长因子的水平, 该因子又可调节自主神经系统的独立行为、胃肠道特异的神经递质及炎症^[26].

IBD患者粪便和肠道黏膜菌群组成与正常人相比存在差异, 在疾病不同时期其组成也存在差异, IBD患者存在着微生态失衡这一观点已得到公认^[27]. 肠道微生物在脑肠交流中可能扮演着介质的作用, 在整合肠与CNS活动中起着十分重要的作用. 中枢可通过调节食欲控制食物摄入的种类, 影响肠道微生物的营养摄入, 继而影响菌群分布. 此外, CNS还可通过神经及内分泌途径直接或间接的影响肠道微生态. 同样地, 肠道菌群也可对CNS起到调节作用, 外源致病菌的感染可促进大脑功能预调, 抗生素对菌群的调节可影响神经递质的功能. CNS通过肠道菌群调节肠道神经、内分泌、代谢及免疫活动^[28], 中枢神经系统、肠道菌群及肠道三者相互作用形成了微生态-脑-肠轴^[29]. 在IBD中所出现的病态的压力反应是肠道炎症及肠道菌群共同改变的结果, 许多研究证实肠道菌群与IBD有关, 而这一改变是疾病的原因还是疾病的结果仍未完全阐明^[30].

2.4 促肾上腺皮质激素释放因子系统(CRFergic system) CRFergic系统包括外周CRFergic系统和下丘脑CRFergic系统, 在外周CRFergic系统, 促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)配体和受体在胃肠道炎症细胞中均有表达, 外周CRF能系统是一个相互影响而保持平衡的系统, 其在肠道炎症中充当抗炎或促炎作用在不同研究中尚存在分歧. Sakai等^[31]认为CRF的促炎与抗炎的双重作用与其受体上调或者下调有关, Cantarella等^[32]认为研究中所观察到得CRF矛盾的作用可能与其受体CRH-R1和CRH-R2表达的不同有关, 而有学者认为CRF在炎症中的作用分为两个阶段: 在低组织浓度时其充当抗炎物质, 当其浓度持续增加达一定水平时就发挥促炎作用^[33].

IBD中HPA轴倾向于低反应性, 抑制了中枢对慢性应激的反应. 在避水应激实验中, 大鼠慢性结肠炎减弱下丘脑CRF基因的活性, 减

□ 相关报道
大脑功能运作的载体神经递质, 在胃肠道发挥调控运动、分泌和感觉作用, 脑肠肽和肠道菌群也同样参与了中枢神经功能调控. 通过迷走神经刺激等方法可抑制炎症因子的产生, 减轻IBD患者肠道炎症.

创新盘点

本文阐述了MRI和心率变异性可作为脑-肠轴功能监测指标, 调节脑肠肽治疗IBD的迷走神经刺激和药物治疗, 以及探讨其他心理治疗方法可为今后IBD治疗开辟新思路。

少血浆皮质激素的水平, 减弱负反馈的抗炎机制^[34]。通常Lewis大鼠HPA轴作用减弱, 而Fischer大鼠则表现为HPA轴活性增强, 对比应激对2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的Lewis/N大鼠和Fischer344/N大鼠结肠炎的严重程度的影响时, 可发现与Fischer大鼠相比, 慢性应激更容易引起Lewis/N大鼠结肠炎病情加重。予Lewis/N大鼠和Fischer344/N大鼠每日经侧脑室注射CRF均可抑制结肠炎的发生, 而经侧脑室注射CRF拮抗剂时, 会加重结肠炎, 甚至引起小鼠死亡^[35]。这说明在结肠炎中, 中枢CRF抑制了应激引起的促炎活动。

2.5 精神因素 神经胃肠病学研究, 采用PET-CT、功能性磁共振等检查方法发现, 功能性消化不良出现的功能异常几乎与掌管情绪的大脑区域完全重叠^[36]。多巴胺和五羟色胺等影响和参与中枢神经功能调控的神经递质也直接参与胃肠运动、分泌和感觉功能。抑郁和压力等精神因素在IBD患者中也可能充当触发或者放大症状的角色。IBD患者的疼痛、疲劳等症状会被患者的心理健康状况所影响, 肠道炎症消除后有时仍不能消除这些症状。此外, 早期生活事件也会对结肠炎产生影响, 新生大鼠经G⁻细菌内毒素感染后, 可引起HPA轴活动、免疫调节发生长期改变^[37]。母婴过早分离的大鼠动物模型(早期生活应激模型), 可长期引起HPA轴对应激过度反应及中枢CRF能系统异常, 继而引起肠道菌群改变及肠上皮屏障功能失调, 使肠固有层细菌渗透、黏膜肥大细胞及肠道细胞因子表达增加等^[38,39]。因此, 心理疏导及必要时适当的精神药物干预可能使IBD患者获益。

3 脑-肠轴功能监测指标

3.1 影像学研究 目前对于脑-肠轴的影像学研究多集中于大脑MRI的研究。Agostini等^[40]通过对比缓解期CD患者与正常对照组功能性磁共振成像发现, 在CD患者中, 与痛觉过敏、情绪、认知相关的大脑皮质及皮质下层出现形态改变。研究还发现CD患者对应激存在适应不良, 杏仁核、海马、小脑区域等部位的神经活性在CD中与正常人间存在差异, 而这些结构恰好可通过调节神经内分泌及自主应激反应来控制炎症反应^[41]。IBD等慢性炎症性疾病可引起局部皮质厚度发生改变, Hong等^[42]研究表明UC患者眼窝前额皮质和中后岛叶皮质

厚度较健康对照组减低, 且中央后回和眼窝前额皮质的厚度与UC症状持续时间有明显的相关性。

3.2 心率变异性(heart rate variability, HRV) HRV是指心率节奏快慢随时间所发生的变化, 主要反映中枢通过自主神经系统对心脏节律的调节, 目前胃肠道生理研究中, HRV是广泛用于评价自主神经失衡的一种无创性检查方法。HRV大体分为高频(high frequency, HF)成分和低频(low frequency, LF)成分, HF成分反映了副交感功能, 而LF成分和HF成分的比值(LF/HF)反映交感活动。反应副交感神经系统功能的HRV与促炎标志物之间存在反比关系, 迷走神经功能及HRV减低后会出现夜尿皮质醇、促炎因子及急性期蛋白的增加^[2]。Pellissier等^[43]通过HRV反应交感迷走神经的研究表明, UC患者中, 消极情绪状态的患者存在副交感神经迟钝, 而积极情绪状态的患者交感神经与副交感神经间保持平衡。因此, HRV可成为IBD患者一项疾病活动情况的检测指标。

4 辅助治疗

4.1 迷走神经刺激 HF(20-30 Hz)迷走神经刺激已用于药物依赖性癫痫和抑郁症的治疗, 而LF(5 Hz)迷走神经刺激用于激活胆碱能抗炎通路而发挥其抗炎作用^[44]。迷走神经刺激主要是通过调节迷走神经末梢乙酰胆碱的释放, 继而激活巨噬细胞而发挥作用, 动物实验研究表明迷走神经刺激可减轻大鼠结肠炎的症状、肠道炎症及组织学评分等指标^[45], 还可减轻炎症细胞的聚集及大鼠结肠炎病死率^[46]。这也提示迷走神经刺激可能是IBD一个潜在的治疗措施。目前运用的迷走神经刺激术是一个有创性的操作, 由外科手术将线圈置于左颈部内的迷走神经上, 并且将刺激装置埋在胸前, 透过仪器来调整刺激装置中的参数与模式, 机器会依照预设模式, 自动刺激迷走神经。一项CD患者迷走神经刺激治疗研究正在进行中。此外, 营养加强胆碱能抗炎通路, 即摄入高脂饮食刺激CCK受体, 也可经迷走神经传出神经及烟碱样受体减轻炎症反应^[47]。

4.2 药物刺激 Galantamine: 是运用于治疗阿尔茨海默病的药物, 为乙酰胆碱酯酶抑制剂及包括 $\alpha 7$ nAChR在内的烟碱能受体变构调节剂, 能通过刺激迷走神经活性, 抑制TNF- α 和IL-6释

放,可抑制炎症反应^[48]。

CNI-1493: 一种被称为CNI-1493的四价丙脒脒,可抑制p38 MAPK磷酸化而减少巨噬细胞炎症因子的释放,其可在炎症因子翻译过程中起抑制作用, Hommes等^[49]临床研究发现,CD患者经CNI-1493治疗12 d,在第4周和第8周,分别有25%和42%的患者达到临床缓解,除1例外内镜下表现均有改善。

GTS-21: 为nAChRs激动剂,在志愿者中,GTS-21予150 mg的剂量,3次/d,治疗3 d,经静脉予小剂量(2 ng/kg)LPS注射,可发现GTS-21血清浓度与TNF- α 、IL-6及IL-1ra血清浓度呈反比^[50,51],提示GTS-21可抑制炎症因子产生,有望成为IBD可能的治疗药物,但尚需进一步研究结果证实。

此外抗抑郁药在小样本的临床研究中发现,其具有改善IBD患者症状的作用^[52]。抗抑郁药用于IBD患者,不仅可以改善、疼痛、抑郁、焦虑、失眠等症状,还可以减轻炎症反应^[53],但其一定的不良反应及患者的接受程度不同限制其在临床上的使用。

5 结论

脑-肠轴可调节胃肠道免疫系统、黏膜炎症和肠道菌群对应激、情绪、环境影响的反应,从而调节胃肠道功能。脑-肠轴中任何环节出现问题都会引起肠道结构或者功能的异常,尽管还缺乏大样本的人体研究证据,但脑-肠轴仍然被认为是IBD治疗的一个潜在的突破点,保持和重建脑-肠轴平衡可能成为治疗IBD及其他相关肠道炎症的又一革新性的治疗措施。

6 参考文献

- Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays* 2014; 36: 933-939 [PMID: 25145752 DOI: 10.1002/bies.201400075]
- Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
- Julio-Pieper M, O'Connor RM, Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the brain-gut axis by group III metabotropic glutamate receptors. *Eur J Pharmacol* 2013; 698: 19-30 [PMID: 23123053 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.10.027]
- Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012; 46: 261-274 [PMID: 22979996 DOI: 10.1016/j.npep.2012.08.005]
- Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Härle P, Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut* 2006; 55: 1640-1649 [PMID: 17047110 DOI: 10.1136/gut.2006.091322]
- Miller LE, Jüsten HP, Schölmerich J, Straub RH. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *FASEB J* 2000; 14: 2097-2107 [PMID: 11023994 DOI: 10.1096/fj.99-1082com]
- Weidler C, Holzer C, Harbuz M, Hofbauer R, Angele P, Schölmerich J, Straub RH. Low density of sympathetic nerve fibres and increased density of brain derived neurotrophic factor positive cells in RA synovium. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 13-20 [PMID: 15608299 DOI: 10.1136/ard.2003.016154]
- Mei Q, Mundinger TO, Lernmark A, Taborsky GJ. Early, selective, and marked loss of sympathetic nerves from the islets of BioBreeder diabetic rats. *Diabetes* 2002; 51: 2997-3002 [PMID: 12351439 DOI: 10.2337/diabetes.51.10.2997]
- Straub RH, Grum F, Strauch U, Capellino S, Bataille F, Bleich A, Falk W, Schölmerich J, Obermeier F. Anti-inflammatory role of sympathetic nerves in chronic intestinal inflammation. *Gut* 2008; 57: 911-921 [PMID: 18308830 DOI: 10.1136/gut.2007.125401]
- Straub RH, Stebner K, Härle P, Kees F, Falk W, Schölmerich J. Key role of the sympathetic microenvironment for the interplay of tumour necrosis factor and interleukin 6 in normal but not in inflamed mouse colon mucosa. *Gut* 2005; 54: 1098-1106 [PMID: 15845563 DOI: 10.1136/gut.2004.062877]
- Magro F, Vieira-Coelho MA, Fraga S, Serrão MP, Veloso FT, Ribeiro T, Soares-da-Silva P. Impaired synthesis or cellular storage of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine in human inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 216-224 [PMID: 11837726]
- Furlan R, Ardizzone S, Palazzolo L, Rimoldi A, Perego F, Barbic F, Bevilacqua M, Vago L, Bianchi Porro G, Malliani A. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R224-R232 [PMID: 16123227 DOI: 10.1152/ajpregu.00442.2005]
- Boissé L, Chisholm SP, Lukewich MK, Lomax AE. Clinical and experimental evidence of sympathetic neural dysfunction during inflammatory bowel disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 1026-1033 [PMID: 19566829 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05242.x]
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-859 [PMID: 12490958 DOI: 10.1038/nature01321]
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541 DOI: 10.1038/35013070]
- O'Mahony C, van der Kleij H, Bienenstock J, Shanahan F, O'Mahony L. Loss of vagal anti-

应用要点

实验研究表明脑-肠轴中任一环节出现问题都会引起肠道结构或者功能的异常,使得将保持和重建脑-肠轴平衡,用于治疗IBD成为可能。

同行评价

本研究立题有依据, 综述内容集中, 观点明确, 阐述了脑-肠轴是IBD治疗的一个潜在的突破点, 对IBD的临床防治有参考意义。

- inflammatory effect: in vivo visualization and adoptive transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: R1118-R1126 [PMID: 19675277 DOI: 10.1152/ajpregu.90904.2008]
- 17 Miceli PC, Jacobson K. Cholinergic pathways modulate experimental dinitrobenzene sulfonic acid colitis in rats. *Auton Neurosci* 2003; 105: 16-24 [PMID: 12742187 DOI: 10.1016/S1566-0702(03)00023-7]
- 18 Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *Gastroenterology* 2009; 136: 2280-2288.e1-4 [PMID: 19272381 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.069]
- 19 Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest* 2008; 118: 2209-2218 [PMID: 18451995 DOI: 10.1172/JCI32849]
- 20 Ingram JR, Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Hawkes ND, Swift JL, Srivastava ED, Evans BK, Williams GT, Newcombe RG, Courtney E, Pillai S. A randomized trial of nicotine enemas for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1107-1114 [PMID: 16271342 DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00849-9]
- 21 Hart A, Kamm MA. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2017-2028 [PMID: 12452934 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01359.x]
- 22 Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 334-344 [PMID: 15944073 DOI: 10.1016/j.bbi.2004.09.002]
- 23 Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-275 [PMID: 15133062 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388]
- 24 Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, Houdeau E, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1885-1895 [PMID: 22541937 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024]
- 25 Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 397-407 [PMID: 21040780 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.023]
- 26 Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609, 609.e1-3 [PMID: 21683077 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052]
- 27 钱家鸣, 沈冰冰. 肠道菌群与炎症性肠病. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 161-162
- 28 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12 [PMID: 24370461 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015]
- 29 Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5212-5225 [PMID: 24833851 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5212]
- 30 Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
- 31 Sakai Y, Horiba N, Sakai K, Tozawa F, Kuwayama A, Demura H, Suda T. Corticotropin-releasing factor up-regulates its own receptor gene expression in corticotropic adenoma cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1229-1234 [PMID: 9100600 DOI: 10.1210/jcem.82.4.3883]
- 32 Cantarella G, Lempereur L, Lombardo G, Chiarenza A, Pafumi C, Zappalà G, Bernardini R. Divergent effects of corticotropin releasing hormone on endothelial cell nitric oxide synthase are associated with different expression of CRH type 1 and 2 receptors. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 837-844 [PMID: 11606324 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704322]
- 33 Correa SG, Riera CM, Spiess J, Bianco ID. Modulation of the inflammatory response by corticotropin-releasing factor. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 85-90 [PMID: 9030902 DOI: 10.1016/S0014-2999(96)00824-2]
- 34 Kresse AE, Million M, Saperas E, Taché Y. Colitis induces CRF expression in hypothalamic magnocellular neurons and blunts CRF gene response to stress in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1203-G1213 [PMID: 11668029]
- 35 Million M, Taché Y, Anton P. Susceptibility of Lewis and Fischer rats to stress-induced worsening of TNB-colitis: protective role of brain CRF. *Am J Physiol* 1999; 276: G1027-G1036 [PMID: 10198347]
- 36 Tillisch K, Labus JS. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2011; 140: 407-411.e1 [PMID: 21167161 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.014]
- 37 Shanks N, Windle RJ, Perks PA, Harbuz MS, Jessop DS, Ingram CD, Lightman SL. Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and predisposition to inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 5645-5650 [PMID: 10779563 DOI: 10.1073/pnas.090571897]
- 38 O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 71-88 [PMID: 20886335 DOI: 10.1007/s00213-010-2010-9]
- 39 Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004; 53: 501-506 [PMID: 15016743 DOI: 10.1136/gut.2003.024174]
- 40 Agostini A, Benuzzi F, Filippini N, Bertani A, Scarcelli A, Farinelli V, Marchetta C, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Campieri M, Nichelli P. New insights into the

- brain involvement in patients with Crohn's disease: a voxel-based morphometry study. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 147-e82 [PMID: 22998431 DOI: 10.1111/nmo.12017]
- 41 Agostini A, Filippini N, Benuzzi F, Bertani A, Scarcelli A, Leoni C, Farinelli V, Riso D, Tambasco R, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Nichelli P, Campieri M. Functional magnetic resonance imaging study reveals differences in the habituation to psychological stress in patients with Crohn's disease versus healthy controls. *J Behav Med* 2013; 36: 477-487 [PMID: 22752251 DOI: 10.1007/s10865-012-9441-1]
 - 42 Hong JY, Labus JS, Jiang Z, Ashe-McNalley C, Dinov I, Gupta A, Shi Y, Stains J, Heendeniya N, Smith SR, Tillisch K, Mayer EA. Regional neuroplastic brain changes in patients with chronic inflammatory and non-inflammatory visceral pain. *PLoS One* 2014; 9: e84564 [PMID: 24416245 DOI: 10.1371/journal.pone.0084564]
 - 43 Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 653-662 [PMID: 19910123 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.004]
 - 44 Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 208-221 [PMID: 23360102 DOI: 10.1111/nmo.12076]
 - 45 Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2011; 160: 82-89 [PMID: 21071287 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.10.007]
 - 46 de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, van Westerloo DJ, Bennink RJ, Berthoud HR, Uematsu S, Akira S, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol* 2005; 6: 844-851 [PMID: 16025117 DOI: 10.1038/ni1229]
 - 47 Luyer MD, Greve JW, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med* 2005; 202: 1023-1029 [PMID: 16216887 DOI: 10.1084/jem.20042397]
 - 48 Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Ochani M, Puerta M, Ochani K, Chavan S, Al-Abed Y, Tracey KJ. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 41-45 [PMID: 18639629 DOI: 10.1016/j.bbi.2008.06.011]
 - 49 Hommes D, van den Blink B, Plasse T, Bartelsman J, Xu C, Macpherson B, Tytgat G, Peppelenbosch M, Van Deventer S. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 7-14 [PMID: 11781274]
 - 50 Kox M, Pompe JC, Gordinou de Gouberville MC, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW, Pickkers P. Effects of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 on the innate immune response in humans. *Shock* 2011; 36: 5-11 [PMID: 21368716 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182168d56]
 - 51 The FO, Boeckxstaens GE, Snoek SA, Cash JL, Bennink R, Larosa GJ, van den Wijngaard RM, Greaves DR, de Jonge WJ. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates postoperative ileus in mice. *Gastroenterology* 2007; 133: 1219-1228 [PMID: 17919496 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.022]
 - 52 Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, Andrews JM. A magic pill? A qualitative analysis of patients' views on the role of antidepressant therapy in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 93 [PMID: 22816728 DOI: 10.1186/1471-230X-12-93]
 - 53 Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. "It doesn't do any harm, but patients feel better": a qualitative exploratory study on gastroenterologists' perspectives on the role of antidepressants in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 38 [PMID: 17892587 DOI: 10.1186/1471-230X-7-38]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

