

艾灸疗法：在调节肠易激综合征肠道菌群与黏膜免疫中的展望

赵继梦¹, 黄艳¹, 窦传宇¹, 王硕硕², 王晓梅¹, 李垠和¹, 包春辉¹, 周次利¹, 翁志军¹, 陆嫻¹, 吴焕淦¹(¹上海中医药大学, 上海市 201203; ²上海中医药大学附属上海市中西医结合医院, 上海市 200082)

文章亮点:

1 此问题的已知信息: 肠道菌群和肠黏膜免疫在肠易激综合征发病过程中具有重要作用, 艾灸对肠易激综合征的修复作用确切。

2 文章增加的新信息: 将经络、腧穴、辨证等中医特色理论与肠道菌群, 肠道黏膜免疫相结合, 阐释了艾灸对肠易激综合征肠道菌群和肠黏膜免疫的调节作用。

3 临床应用的意义: 艾灸可从多环节、多靶点调节机体生理平衡, 在改善肠易激综合征各项症状, 尤其是内脏高敏感性腹痛方面凸显优势。

关键词:

组织构建; 组织工程; 肠易激综合征; 肠道菌群; 肠道黏膜免疫; 艾灸疗法; 国家自然科学基金

主题词:

灸法; 肠易激综合征; 免疫

基金资助:

国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(2015CB554500); 国家自然科学基金青年基金项目资助(81403474); 上海市自然科学基金资助项目(14ZR1438700)

摘要

背景: 肠道菌群在宿主肠道内寄生, 与肠黏膜免疫屏障相互作用, 相互影响, 在机体内肠道内环境稳态的调节中起着重要作用。

目的: 从肠道菌群失调和黏膜免疫激活角度, 探讨肠道菌群在肠易激综合征发病环节中的作用及其艾灸治疗肠易激综合征的作用机制。

方法: 以“肠易激综合征, 肠道菌群, 肠道黏膜免疫, 艾灸”为中文检索词, 以“irritable bowel syndrome, intestinal flora, intestinal immune, moxibustion”为英文检索词, 应用计算机在中国知网、维普和 PubMed 数据库检索 2001 年 10 月至 2014 年 10 月的相关文献, 并进行筛选、归纳和总结。

结果与结论: 共纳入 37 篇符合标准文献, 其中中文文献 15 篇, 英文文献 22 篇。文章阐述了肠道菌群失调和肠黏膜免疫在肠易激综合征发病的病理生理过程中发挥的重要作用, 肠道菌群失调可影响机体对直肠扩张刺激的感觉阈值、内脏敏感性等。艾灸可从多环节、多靶点调节机体生理平衡, 在改善肠易激综合征各项症状, 尤其是内脏高敏感性腹痛方面凸显优势。

赵继梦, 黄艳, 窦传宇, 王硕硕, 王晓梅, 李垠和, 包春辉, 周次利, 翁志军, 陆嫻, 吴焕淦. 艾灸疗法: 在调节肠易激综合征肠道菌群与黏膜免疫中的展望[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(2):289-293.

Moxibustion: its outlook in the intestinal flora and mucosal immunity for regulation of irritable bowel syndrome

Zhao Ji-meng¹, Huang Yan¹, Dou Chuan-zi¹, Wang Shuo-shuo², Wang Xiao-mei¹, Li Yin-he¹, Bao Chun-hui¹, Zhou Ci-li¹, Weng Zhi-jun¹, Lu Yuan¹, Wu Huan-gan¹ (¹Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; ²Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

Abstract

BACKGROUND: The interaction and mutual influence of intestinal flora in the host intestine with mucosal immune barrier play an important role in the homeostasis regulation within the intestine.

OBJECTIVE: To explore the role of intestinal flora in the pathogenesis of irritable bowel syndrome and the mechanism of moxibustion in the treatment of irritable bowel syndrome from the aspects of intestinal flora imbalance and mucosal immune activation.

METHODS: With the key words of “irritable bowel syndrome, intestinal flora, intestinal immune, moxibustion” in Chinese and in English, respectively, a computer-based search was performed for articles published in CNKI, VIP and PubMed databases from October 2001 to October 2014. After the initial screening, the reserved articles were further detailed, summarized and concluded.

RESULTS AND CONCLUSION: Totally 37 articles were collected, including 15 in Chinese and 22 in English. The analysis results showed that, the imbalance of intestinal flora and mucosal immune can play an important role in the pathogenesis of irritable bowel syndrome, and the former one can affect the body's feeling of rectal distension

赵继梦, 女, 1986 年生, 河南省洛阳市人, 汉族, 在读博士, 主要从事针灸作用原理与应用规律研究。

通讯作者: 吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海中医药大学, 上海市 201203

并列通讯作者: 陆嫻, 医师, 上海中医药大学, 上海市 201203

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.02.024
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344
(2015)02-00289-05

稿件接受: 2014-12-17

Zhao Ji-meng, Studying for doctorate, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: Wu Huan-gan, Professor, Doctoral supervisor, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: Lu Yuan, Physician, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Accepted: 2014-12-17

threshold and visceral sensitivity. Moxibustion excels at improvement of the symptoms of irritable bowel syndrome, particularly abdominal pain with high visceral sensitivity, by regulating the body's physiological balance from multi-link and multi-target aspects.

Subject headings: Moxibustion; Irritable Bowel Syndrome; Immunity

Funding: the National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2015CB554500; the National Natural Science Foundation of China for the Youth, No. 81403474; the Natural Science Foundation of Shanghai, No. 14ZR1438700

Zhao JM, Huang Y, Dou CZ, Wang SS, Wang XM, Li YH, Bao CH, Zhou CL, Weng ZJ, Lu Y, Wu HG. Moxibustion: its outlook in the intestinal flora and mucosal immunity for regulation of irritable bowel syndrome. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(2):289-293.

0 引言 Introduction

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性肠病,是以腹痛、腹胀、排便习惯和(或)大便性状改变为临床表现的临床综合征,持续存在或反复发作。该病是一种常见病、多发病,在发达国家,其发病率已达到10%-15%^[1]。大量研究表明,肠易激综合征可能涉及多种因素,包括肠道动力异常、内脏高敏感性、脑-肠轴功能失调、肠道感染、免疫系统激活、肠道菌群失调、精神心理障碍等。近年来,随着微生物学的发展,肠道菌群以及肠道菌群与黏膜免疫的相互关系在肠易激综合征发生发展中的作用日益受到关注。

艾灸,通过对特定腧穴的刺激,经络的传导,作用于相关脏腑,产生治疗作用。艾灸可从多环节、多靶点调节机体生理平衡,在改善肠易激综合征各项症状,尤其是内脏高敏感性腹痛方面凸显优势,但具体起效机制尚未完全阐明。本课题组前期研究表明,艾灸可调节溃疡性结肠炎患者肠道失调的有害菌和有益菌趋于平衡,是艾灸治疗溃疡性结肠炎的起效环节之一^[2]。作者拟从肠道菌群失调和黏膜免疫激活角度,探讨其在肠易激综合征发病环节中的作用,思考艾灸治疗肠易激综合征的起效机制。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 以“肠易激综合征,肠道菌群,肠道黏膜免疫,艾灸”为中文检索词,以“irritable bowel syndrome, intestinal flora, intestinal immune, moxibustion”为英文检索词,应用计算机在中国知网、维普和PubMed数据库检索2001年1月至2014年10月的相关文献,并进行筛选、归纳和总结。

检索人相关内容: 由第一作者检索。

检索时间范围: 2001年1月至2014年10月。

检索词: 英文检索词为“irritable bowel syndrome, intestinal flora, intestinal immune, moxibustion”; 中文检索词为“肠易激综合征,肠道菌群,肠道黏膜免疫,艾灸”。

检索文献量: 检索文献数量总计508篇。

1.2 检索方法

纳入标准: ①文章所述内容与肠易激综合征密切相

关。②文章涉及肠易激综合征肠道菌群方面的研究。③文章涉及肠易激综合征肠道黏膜免疫的相关研究。④艾灸治疗肠易激综合征的相关文献。

排除标准: ①与本文相关性不强,参考价值不高的文献。②发表时间过早,内容陈旧、重复的文献。

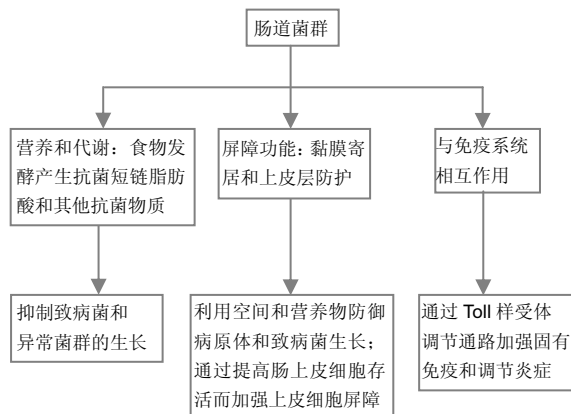
1.3 数据的提取 共检索到508篇文献,其中中文162篇,英文346篇,按纳入和排除标准筛选后,排除Meta分析,与本文主题不相关和重复性的研究类文献后,共纳入37篇文献。

2 结果 Results

2.1 肠道菌群失调是肠易激综合征发生发展的重要环境因素 健康成人肠道内约有500种细菌,包括需氧、兼性厌氧和厌氧菌,其中双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌占98%以上。正常情况下各菌属保持一定比例,维持肠道微生态系统平衡,当机体受环境、气候、饮食、用药、情绪等因素影响时,肠道微生态平衡被打乱,引起暂时或持久的菌群失调,导致肠道功能紊乱,引发多种肠道疾病^[3-4]。肠道内有些细菌对人体有益,而有些则具致病性,益生菌可改善宿主肠道菌群平衡,提高宿主健康水平,致病菌则可产生毒素,侵犯黏膜,引起多种病理变化。

多项研究报道肠易激综合征患者多存在肠道菌群失调^[5-6],表现为肠道菌群数量的增减,比例失调以及菌种性质的变化,如有益菌-双歧杆菌、乳酸杆菌数量减少^[7-8],韦荣球菌数量增加以及小肠细菌过度增殖等,肠易激综合征患者同时存在肠道微生物定植抗力减弱,抵抗病原菌侵袭能力降低的特点^[9]。另有研究证实肠易激综合征患者较之健康人群,肠道双歧杆菌和乳酸杆菌减少,类杆菌、肠杆菌、肠球菌增多^[10-12]。

近年来研究发现,肠道菌群失调与肠易激综合征的发生关系密切^[13]。正常情况下,肠道致病菌发挥侵袭作用,首先需突破由有益菌组成的第一道生物屏障,有益菌通过受体竞争、营养竞争、产生有害物质抑制或杀伤致病菌等方式拮抗致病菌入侵。肠易激综合征患者肠道菌群失调,有益菌数量减少而致病菌数量增多,致病菌可直接破坏肠黏膜屏障,导致通透性增高。致病菌及其

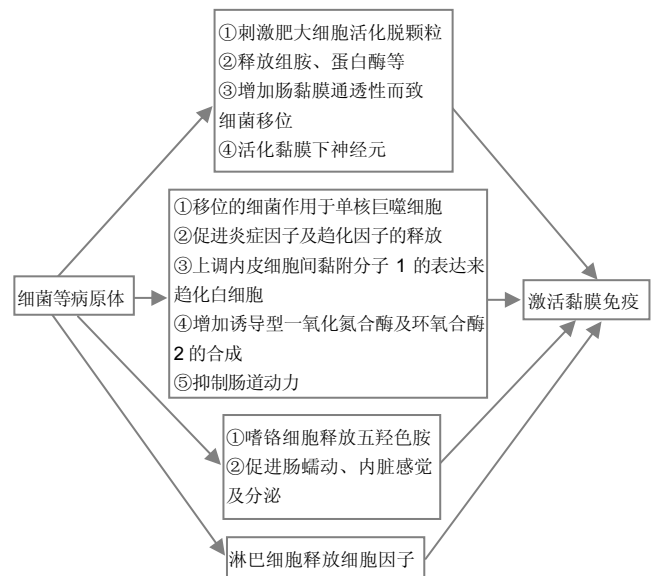
图1 肠道菌群的自我平衡作用^[22]

抗原易于通过肠黏膜并发生过度免疫,引起免疫细胞如肥大细胞的增殖、活化,肥大细胞被激活后可脱颗粒释放五羟色胺、前列腺素等多种活性物质,导致平滑肌收缩增强,肠道蠕动加快,出现腹泻等症状,同时干扰胃肠反射,导致内脏高敏,出现腹痛。此外,肠道菌群失调可影响机体对直肠扩张刺激的感觉阈值及内脏敏感性, McKernan等^[14]研究表明婴儿双歧杆菌和短双歧杆菌可显著提高内脏高敏感模型大鼠的感觉阈值,内脏敏感性下降。另有研究应用膜片钳技术检测发现乳杆菌可通过抑制背根神经节细胞产生动作电位来改善直肠扩张刺激引起的内脏疼痛^[15]。

2.2 肠道菌群与肠道黏膜免疫的相互作用及其与肠易激综合征的关系 肠道细菌以及来源于细菌的代谢产物包含了大量的免疫刺激物质如: 抗原、毒素等,而肠道黏膜作为第一道免疫防线,能对来自黏膜表面的各种抗原作出诸如免疫耐受,免疫清除或免疫排斥等反应^[16]。肠道免疫的效应部位主要是位于上皮内基底膜上的肠上皮内淋巴细胞(intestinal intraepithelial lymphocyte, iIEL)和位于固有层的淋巴细胞(lamina propria lymphocyte, LPL)。肠上皮内淋巴细胞是人体内最大的淋巴细胞群,是肠道免疫系统的重要组成部分。

肠上皮内淋巴细胞可通过Fas受体及穿孔素杀灭入侵的病原体 and 变性的上皮细胞,也能分泌一些细胞因子如白细胞介素22、白细胞介素24、白细胞介素25、肿瘤坏死因子2 α 、转化生长因子 β 来调节其他淋巴细胞与上皮细胞的功能。淋巴细胞主要包括CD4⁺T细胞和免疫球蛋白A+B细胞。前者可分泌下调免疫反应的细胞因子如白细胞介素10、转化生长因子 β 等,也能影响B细胞分泌免疫球蛋白A。

研究发现肠道菌群的鞭毛蛋白可刺激肠道固有层树突状细胞合成维甲酸^[17],维甲酸又可诱导肠黏膜固有层B细胞的分化成熟而促进免疫球蛋白A。郝亚宁等^[18]的实验研究发现双歧杆菌的免疫球蛋白A的阳性表达随着免疫后时间的增加而变化,双歧杆菌与抗原共同使

图2 细菌等病原体激活黏膜免疫的4个途径^[26]

用,能增强机体黏膜免疫应答的能力。此外,乳酸杆菌是肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6强有力的诱导剂,可激活巨噬细胞功能,刺激机体产生免疫应答,通过巨噬细胞、T细胞、自然杀伤细胞活性的增强提高机体免疫^[19]。加热灭活的双歧杆菌能刺激巨噬细胞产生过氧化氢、一氧化氮、白细胞介素6和肿瘤坏死因子 α ,尤其能刺激小鼠腹腔巨噬细胞白细胞介素6的分泌;嗜酸乳杆菌和瑞士乳杆菌能极显著提高感染大肠杆菌小鼠肠道内免疫球蛋白A和肠黏膜中白细胞介素2、白细胞介素4、白细胞介素6、干扰素 γ 的分泌量,对肠道黏膜免疫有一定的增强作用^[20]。两歧双歧杆菌在体外研究中表现出较强的黏附性、抗炎能力,耐氧性双歧杆菌,青春双歧杆菌属,或多形拟杆菌,其中一种处理DCs,通过减少CD4⁺效应T细胞增殖和干扰素 γ 的分泌刺激原始T细胞成熟和发挥其功能^[21]。

在正常情况下肠道微生物保持自我平衡的状态(肠道菌群的自我平衡作用见图1^[22])。当肠道菌群与肠道免疫之间的动态平衡状态被打破后,一系列疾病将会随之发生。当肠道免疫功能下降时,肠道细菌,会出现过度繁殖、细菌移位。若肠道免疫系统失去对正常菌群某些抗原的耐受,肠道免疫被激活,肠黏膜通透性增高,导致致病菌及其抗原与黏膜下免疫细胞接触,发生免疫反应,使多种炎症细胞及免疫细胞增加和活化,同时释放多种炎症因子,使肠黏膜处于持续性低度炎症状态,导致肠道功能异常,影响机体对直肠扩张刺激的感觉阈值及内脏敏感性,诱发肠易激综合征的发生^[23]。

近年来的研究证实,无论既往是否有胃炎病史,肠易激综合征患者肠黏膜均存在炎症细胞(肥大细胞、淋巴细胞等)浸润、细胞因子(肿瘤坏死因子、白细胞介素等)增多等肠黏膜免疫激活表现, Toll样受体4(该受

体为连接先天性免疫及获得性免疫的桥梁)表达明显上调^[24-25]。

细菌等病原体可能通过以下4个途径激活黏膜免疫^[26]: ①刺激肥大细胞活化脱颗粒, 释放组胺、蛋白酶等, 增加肠黏膜通透性而致细菌移位, 活化黏膜下神经元。②移位的细菌作用于单核巨噬细胞, 促进炎症因子及趋化因子的释放, 通过上调内皮细胞间黏附分子1的表达来趋化白细胞, 后者进一步增加诱导型一氧化氮合酶及环氧合酶2的合成, 从而抑制肠道动力。③嗜铬细胞释放五羟色胺, 促进肠蠕动、内脏感觉及分泌。④淋巴细胞释放细胞因子等(图2)。研究发现, 部分肠易激综合征患者外周血肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素1、白细胞介素6等细胞因子增加, 结肠固有层上皮内淋巴细胞CD3、CD25细胞增加, 黏膜活检发现存在非特异性炎症和增加的肥大细胞及中性粒细胞^[27-28]。炎症细胞分泌的细胞因子和介质可能导致肠易激综合征症状的发生, 已证实肠易激综合征存在促炎细胞因子的增加和抗炎性细胞因子的产生减少^[29]。以核糖体RNA为基础的16S RNA等微生物技术可应用于肠道菌群在肠易激综合征发病中作用机制的研究, 通过改变肠易激综合征肠道菌群的组成和阻止肠道炎症过程以及干扰肠道免疫系统的紊乱的治疗方法具有很好的前景。

3 讨论 Discussion

文章从肠道菌群及黏膜免疫角度探索艾灸治疗肠易激综合征效应机制的进行了思考。本课题组前期研究表明, 艾灸治疗腹泻型肠易激综合征具有显著疗效, 可明显改善腹泻型肠易激综合征患者常见临床症状如腹泻、腹痛、腹胀等, 近期痊愈率为43.2%, 总有效率为96%^[30-31]。现代医学认为腹痛、腹胀的发病基础是胃肠道分泌、消化、吸收和运动等功能障碍。

前期研究结果表明, 针灸上巨虚、天枢等穴治疗肠易激综合征, 不仅能改善肠易激综合征患者的临床症状与体征, 且能有效地纠正肠易激综合征肠道运动功能异常, 降低肠易激综合征肠道高敏感性, 能调节结肠黏膜异常升高的五羟色胺、前动力蛋白1/前动力蛋白受体1, 发挥缓解内脏痛敏的镇痛作用^[32-37], 从而保持或恢复肠道的生理恒定性, 重建机体免疫系统内环境的平衡及稳定。艾灸以多环节、多靶点的整合调节为特点, 对肠易激综合征等肠腑病症的疗效已得到认可。

本课题组开展的另一项关于艾灸治疗溃疡性结肠炎的研究表明, 艾灸可调节溃疡性结肠炎肠道有害菌和有益菌趋于平衡, 是艾灸治疗溃疡性结肠炎的起效环节之一^[2]。那么对于和溃疡性结肠炎同属于肠腑病症的肠易激综合征, 艾灸的起效环节是否和调节肠道菌群有关以及调节的具体途径是怎样的, 是值得探讨并深入研究的课题。作者认为可以从动物实验及临床两方面着手,

借鉴现代生命科学的先进技术, 结合微生物免疫学的研究进展, 探讨: ①艾灸对肠易激综合征患者肠道菌群构成, 尤其是有益菌, 有害菌的调控作用, 筛选与艾灸特异性相关的肠道菌群生物标志物。②艾灸对免疫细胞及多种细胞因子表达的影响, 寻找肠道菌群变化与黏膜免疫系统的相关性, 阐释艾灸在维持肠道菌群和免疫稳态中发挥的作用。③从腧穴配伍(如“合募配穴”), 不同灸法(如温和灸、隔物灸、麦粒灸)等角度, 将经络、腧穴、辨证等中医特色理论与肠道菌群, 肠道黏膜免疫相结合, 为提高针灸治疗肠易激综合征的临床疗效提供理论基础和实验依据。

将灸法与现代生命科学技术相结合, 为深入揭示灸法的作用机制提供新的思路与方法, 也必将推动艾灸治疗肠易激综合征基础研究和临床治疗的发展。

作者贡献: 赵继梦构思本研究并撰写, 黄艳、窦传字、王硕硕、李垠和、翁志军收集资料并提炼, 王晓梅、包春辉、周次利分析并解析数据, 陆嫒、吴焕淦设计并审校该文章。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语: 灸法—主要是借助火的热力给人体以温热性刺激, 通过经络腧穴的作用, 以达到防治疾病目的的一种方法。施灸的原料以艾叶为主。艾灸的主要包括艾炷灸、艾条灸、温针灸、温灸器灸。艾炷灸是将纯净的艾绒放在平板上, 用手搓捏成大小不等的圆锥形艾炷, 置于施灸部位而治病的方法。艾炷灸又可以分为直接灸与间接灸两类。艾条灸即将艾绒制作成艾条进行施灸。艾条灸可分为悬起灸和实按灸两种方式。温针灸是针刺和艾灸结合应用的一种方法, 适用于既需要留针而又适宜用艾灸的病症。温灸器灸又名灸疗器, 是一种专门用于施灸的器具, 用温灸器施灸的方法称温灸器灸。临床常用的有温灸盒和温灸筒。施灸时, 将艾绒, 或加掺药物, 装入温灸器的小筒, 点燃后, 将温灸器之盖扣好, 即可置于腧穴或应灸部位, 进行熨灸, 直到所灸部位的皮肤红润为度。艾灸的作用主要有温经散寒、扶阳固脱、消瘀散结、防病保健。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012; 303(2): G141-154.
- [2] Wang XM, Lu Y, Wu LY, et al. Moxibustion inhibits interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha and modulates intestinal flora in rat with ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2012;18(46): 6826-6835.
- [3] 刘慧, 孙涛. 肠道菌群失调的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(3): 468-471.

- [4] Dai C, Zheng CQ, Jiang M, et al. Probiotics and irritable bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(36):5973-5980.
- [5] Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(1):24-33.
- [6] Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(5):512-519.
- [7] 余颖聪, 刘健敏, 樊宇靖, 等. 肠易激综合征患者肠道微生态对照研究[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(7): 427.
- [8] 张营, 顾芳, 白鹏, 等. 16S rDNA荧光定量PCR法对肠易激综合征患者肠道目标菌群的分析[J]. 山东医药, 2009, 49(28): 51-52.
- [9] 胡乐义, 王巧民, 姜彬言, 等. 肠易激综合征患者肠道菌群的变化及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(1): 86-88.
- [10] Murray CD, Flyun J, Ratcliffe L, et al. Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;127(6): 1695-1703.
- [11] 姜彬言, 王巧民, 胡乐义. 肠易激综合征患者肠道菌群分析及应用益生菌疗效观察[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(2): 132-134.
- [12] 余娜, 卢葵花. 腹泻型肠易激综合征患者肠道菌群的变化[J]. 医学临床研究, 2009, 26(6): 1055-1056.
- [13] Dai C, Zheng CQ, Jiang M, et al. Probiotics and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(36): 5973-5980.
- [14] Mckernan DP, Fitzgerald P, Dinan TG, et al. The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(9):1029-1035.
- [15] Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13(1):35-37.
- [16] 徐凯进, 李兰娟. 肠道正常菌群与肠道免疫[J]. 国外医学·流行病学传染病学分册, 2005, 32(3): 181-183.
- [17] Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, et al. The sensing of environmental stimuli by follicular by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity*. 2010;33(1):71-83.
- [18] 郝亚宁, 王荣荣, 马永平, 等. 双歧杆菌对SD大鼠空肠黏膜分泌型免疫球蛋白A的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(10): 874-879.
- [19] 孙可一. 乳酸杆菌的分离鉴定及其对炎症反应的免疫调节作用的研究[D]. 南京医科大学. 2012
- [20] 王婷婷, 王雪芹, 霍贵成. 乳酸杆菌对感染大肠杆菌O157:H7小鼠肠道黏膜免疫的影响[J]. 微生物学通报, 2014, 41(10): 2082-2089.
- [21] Baba N, Samson S, Bourdet-Sicard R, et al. Commensal bacteria trigger a full dendritic cell maturation program that promotes the expansion of non-Tr1 suppressor T cells. *J Leukoc Biol*. 2008;84(2):468-476.
- [22] DuPont AW, DuPont HL. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8(9):523-531.
- [23] 殷燕, 董蕾. 肠道微生态与肠易激综合征[J]. 国际消化病杂志, 2006, 26(1): 43-45.
- [24] 高文艳, 王长洪, 吕冠华. 伴有食物不耐受的腹泻型肠易激综合征患者NF- κ B和TLR4的表达及健脾法对其表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(13): 1371-1373.
- [25] 王雪梅, 刘玉兰. 肠易激综合征腹泻型患者结肠黏膜Toll样受体2和4的表达[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(2): 105-108.
- [26] 袁作辉, 段丽萍. 肠道黏膜免疫与肠易激综合征[J]. 中国医学论坛报, 2011-09-09.
- [27] Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007; 132(3): 913-920.
- [28] Spiller R, Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(3): 258-268.
- [29] Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1778-1783.
- [30] Wu HG, Zhao C, Shi Z, et al. Clinical study on spleen-stomach-reinforcing moxibustion treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion*. 2002; 12(1):10-15.
- [31] 刘慧荣, 华雪桂, 杨允, 等. 腹泻型IBS 结肠黏膜5-HT表达及隔药灸治疗的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(8): 984-985.
- [32] Zhou EH, Liu HR, Wu HG, et al. Suspended moxibustion relieves chronic visceral hyperalgesia via serotonin pathway in the colon. *Neurosci Lett*. 2009;451 (2):144-147.
- [33] Wu LY, Bao CH, Zhou CL, et al. Mild moxibustion at Tianshu (ST25) decreases expression of prokineticin-1 and prokineticin receptor-1 in colon tissue of rats with chronic visceral hyperalgesia. *Neural Regen Res*. 2011; 6(33): 2600-2604.
- [34] Liu HR, Qi L, Wu LY, et al. Effects of moxibustion on dynorphin and endomorphin in rats with chronic visceral hyperalgesia. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(32): 4079-4083.
- [35] Yi T, Qi L, Wu HG, et al. Analgesic action of suspended moxibustion in rats with chronic visceral hyperalgesia: relations to enkephalins in the spinal cord. *Neural Regen Res*. 2012; 7(3):219-222.
- [36] Zhou EH, Wang XM, Ding GH, et al. Suspended moxibustion relieves chronic visceral hyperalgesia and decreases hypothalamic corticotropin-releasing hormone levels. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(5):662-665.
- [37] Qi, L, Liu HR, Yi T, et al. Warming moxibustion relieves chronic visceral hyperalgesia in rats: relations to spinal dynorphin and orphanin-FQ System. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013:920675.