

· 综述 ·

肠易激综合征与肠道菌群的相关研究进展

戴莉莉¹, 姜正艳¹, 孙志广²

1. 南京中医药大学第二附属医院消化科, 江苏 南京 210017;

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029

摘要: 肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种肠道功能紊乱性疾病, 由于诊断、治疗费用以及对患者生活的影响, IBS 给医疗服务系统和社会带来了沉重的负担。当前 IBS 的发病机制复杂且尚不明确, 随着研究的深入, 肠道菌群的改变可能是其发病的潜在机制之一。该文将着重于肠道菌群的变化、肠道菌群与 IBS 发病机制之间的关系以及靶向肠道菌群疗法展开综述。

关键词: 肠易激综合征; 肠道菌群; 发病机制; 微生物; 低 FODMAP 饮食; 抗生素; 微生态制剂

中图分类号: R574.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1261-04

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种无明显器质性病变的慢性功能性胃肠疾病, 临床特征主要为反复腹痛, 伴随排便习惯改变或排便异常。按不同的排便习惯, 罗马 IV 标准将 IBS 分为四种亚型: 便秘为主的便秘型 (IBS-C)、腹泻为主的腹泻型 (IBS-D)、便秘腹泻交替的混合型 (IBS-M) 和符合 IBS 诊断标准但无法归类为前三种的未分型 (IBS-U)^[1]。该病在全球范围流行, 发病率高, 总体患病率约为 11%^[2]。IBS 的发病机制复杂且尚不明确, 可能涉及多种途径, 包括肠道菌群改变、低度黏膜炎症和免疫活化、内脏超敏反应、肠道屏障功能、胆汁酸代谢等^[3]。现肠道菌群与 IBS 之间的关系已在研究和临床领域引起广泛关注, 故本文就两者关系展开综述。

1 肠道菌群

健康人的胃肠道内寄居复杂而丰富的微生物, 包括细菌、病毒、真菌和原生动物, 统称为肠道菌群, 是人体不可或缺的一部分。在正常人中, 肠道菌群在维持宿主和局部生态系统的健康和生理功能方面起着复杂而有益的作用, 主要涉及代谢化合物, 生成微量元素, 激发宿主的免疫系统, 产生多种神经调节剂等^[3]。肠道菌群组成和功能的不利改变被称为肠道菌群失调, 这会影响宿主-菌群的相互作用和宿主的免疫系统。越来越多的证据表明, 肠道菌群失调与人类疾病有关, 例如 IBS、炎症性肠病、过敏、哮喘、代谢综合征和心血管疾病等^[4]。

2 IBS 患者的肠道菌群变化

肠道菌群失调被认为与 IBS 的病理生理有关。与健康个体相比, IBS 患者的肠道菌群发生了变化, 其肠杆菌科和拟杆菌属的潜在有害细菌水平增加^[4]。Liu 等^[5]对 13 项研究的数据进行荟萃分析, 结果显示, IBS 患者与健康人相比, 乳酸杆菌、双歧杆菌和普拉梭菌表达水平差异有统计学意义。Tap 等^[6] IBS 症状严重程度与微生物丰富度、甲烷呼气量、产甲烷菌以及梭状芽胞杆菌或普氏菌肠型呈负相关, 这种微生物群的特征是不能通过饮食或药物使用的差异来解释的。不同亚型的 IBS 有不同的肠道菌群组成, 但均显示硬壁菌数量增加, 类杆菌数量减少^[7]。然而, IBS 症状与特定细菌种类之间的关联还有待研究。

菌、双歧杆菌和普拉梭菌表达水平差异有统计学意义。Tap 等^[6] IBS 症状严重程度与微生物丰富度、甲烷呼气量、产甲烷菌以及梭状芽胞杆菌或普氏菌肠型呈负相关, 这种微生物群的特征是不能通过饮食或药物使用的差异来解释的。不同亚型的 IBS 有不同的肠道菌群组成, 但均显示硬壁菌数量增加, 类杆菌数量减少^[7]。然而, IBS 症状与特定细菌种类之间的关联还有待研究。

3 肠道菌群失调引起 IBS 的发病机制

肠道菌群失调是引起 IBS 的原因, 还是 IBS 引起的饮食和胃肠动力的改变导致了肠道菌群失调, 目前尚无确切的答案。肠道菌群失调引起 IBS 的可能机制, 涉及以下几点。

3.1 肠道菌群失调影响低度黏膜炎症和免疫活化 肠道免疫系统与肠道菌群相互作用, 有助于维持正常的胃肠功能, 肠道菌群的任何变化都可能与肠道黏膜免疫的激活和炎症有关。有研究证实部分 IBS 患者存在低度的肠道黏膜炎症^[8]。IBS 患者的黏膜炎症通常与细菌、病毒、寄生虫引起的感染性胃肠炎病史有关, 被称为感染后肠易激综合征 (postinfectious IBS, PI-IBS)^[9]。PI-IBS 可改变肠道微生物的多样性, 引起肠道黏膜或是全身性炎症, 进而导致慢性、低度、亚临床炎症的持续循环。PI-IBS 患者的肠黏膜活检显示免疫细胞 (如淋巴细胞、肥大细胞等) 数量升高^[8]。其中肥大细胞通过模式识别受体的表达来调节先天免疫, 例如 Toll 样受体 (TLR) 等。与 IBS 相关的 TLR 主要包括 TLR-4、TLR-5。有研究发现 IBS-D 患者结肠隐窝和管腔表面的 TLR-4 和 TLR-5 蛋白水平分别比健康人高 4.2 倍和 6.6 倍, 同样, IBS-C 患者中 TLR-5 表达比对照组高 4.1 倍。其中 TLR-4 基因表达水平与 IBS 患者的大便次数有关^[10]。此外, 印度的一项研究也表明, 肠道菌群失调引起的免疫活化改变可能会促进 IBS 患者肠道炎症^[11], 但免疫活化引起 IBS 的具体机制还需深入研究。

3.2 肠道菌群失调影响内脏超敏反应 下消化道内脏超敏反应(对结肠刺激的反应增强)是引起大部分 IBS 患者疼痛的潜在机制之一。肠道微生物的免疫识别可能会改变神经元信号传导,从而改变内脏敏感性^[12]。与肠道菌群正常的小鼠相比,无菌小鼠对肠道疼痛更敏感。无菌小鼠还会产生大量参与免疫反应的特定蛋白,导致对疼痛的敏感性增加;若给无菌小鼠定植肠道微生物则可逆转这些变化^[13]。将 IBS 患者的粪便转移到无菌大鼠体内会引起内脏超敏反应^[14],在大鼠至大鼠粪便转移实验中也显示了这一点^[15]。

3.3 肠道菌群失调影响肠道屏障功能 胃肠道屏障由复杂的分子紧密连接,其细胞内和表面膜蛋白使肠上皮细胞紧密连接,以调控分子穿过上皮细胞的通道。上皮屏障结构和功能的丧失可引发免疫反应,导致 IBS 的发生。肠道菌群失调可改变肠道屏障的完整性和功能性。随着肠道细菌对多糖的发酵,可产生副产物氢气和甲烷等气体;另外,肠道细菌还可以产生乙酸、丙酸酯和丁酸酯等短链脂肪酸,这些气体和短链脂肪酸会影响肠道通透性。已知产生丁酸盐的细菌可改善肠屏障功能,Pozuelo 等^[16]发现 IBS 患者(尤其是 IBS-D 和 IBS-M 患者)肠道中产生丁酸盐的细菌数量较低,因此 IBS-D 和 IBS-M 患者肠道中此类细菌数量的减少可能导致肠通透性受损。

3.4 肠道菌群失调影响胆汁酸代谢 粪便中胆汁酸含量受肠道细菌的类型和丰度的影响,微生物群、胆汁酸的相关作用可能涉及 IBS 的病理生理学和肠道症状(如腹泻等)^[17]。胆汁酸池中包含初级胆汁酸和次级胆汁酸。通常初级胆汁酸会在回肠末端被重吸收,约 5% 的初级胆汁酸无法被重吸收,在肠道细菌的作用下转化为次级胆汁酸而排出^[18]。据统计,约 25% 的 IBS-D 患者存在末端回肠胆汁酸吸收障碍^[19]。过度的细菌活动会增加胆汁酸池中次级胆汁酸的比例,但并非所有肠道细菌都会参与胆汁酸的转化并在胆汁酸的杀菌作用下存活下来。因此,肠道菌群失调会导致胆汁酸代谢紊乱,而胆汁酸又可以通过各种机制来改变肠道菌群的结构,影响 IBS 发生发展。

4 IBS 的微生物群治疗

IBS 是一种多因素疾病,肠道菌群失调在 IBS 的发生发展过程中起着重要作用,并可影响其他病理学途径。因此,调整肠道微生物群以改善 IBS 症状已成为近十年来一种新的治疗策略。改善肠道菌群组成的方式主要有以下几类。

4.1 低 FODMAP 饮食 现普遍认为饮食是肠道菌群组成的主要决定性因素之一^[20],约 60% 的 IBS 患者的症状受饮食影响^[21]。一项法国研究表明随着饮食中超加工食品所占比例的增加,患 IBS 的可能性更大^[22]。目前,我国尚无关于 IBS 饮食管理的相关指南。根据 2016 年英国饮食协会指南^[23],IBS 饮食治疗方法主要包括传统饮食建议、低 FODMAP(一类不易被小肠吸收的短链碳水化合物,包括低聚糖、双糖、单糖和多元醇等)或无麸质饮食。其中,低 FODMAP 饮食与肠道菌群密切相关。研究表明,低 FODMAP 饮食可以改善一半以上 IBS 患者的症状(尤其是腹痛和腹胀)^[24]。McIntosh 等^[25]发

现低 FODMAP 组的组胺含量降低了 8 倍($P < 0.05$),组胺含量是免疫激活的度量;低 FODMAP 饮食增加了放线菌的丰富性和多样性,而高 FODMAP 饮食减少了与气体消耗有关的细菌的相对丰度研究表明,低 FODMAP 饮食可以减少粪便微生物多样性^[26]。另一项研究利用荧光原位杂交技术,探究 4 周低 FODMAP 饮食对 IBS 患者粪便微生物群的影响,与保持习惯性饮食的对照组相比,减少 50% 的 FODMAP 摄入量可使双歧杆菌的相对丰度显著降低 6 倍,但肠道总菌群或其他菌群(如乳酸杆菌或普氏粪杆菌)或发酵副产物(如粪便短链脂肪酸浓度或 pH)在各组间无差异^[27]。故低 FODMAP 饮食对患者肠道微生物组成和(或)微生物群代谢产物的影响尚需进一步研究。

4.2 抗生素 利福昔明是一种肠道特异性强、细菌耐药性低、副作用有限、覆盖面广的抗生素,是治疗 IBS-D 患者相对安全的选择,现已被美国和加拿大批准用于 IBS-D 成年患者的治疗。有研究发现利福昔明可调节大鼠的肠道菌群,通过周围和中枢神经元的 TRPV1 通道改善内脏痛觉过敏^[28]。随机对照研究发现,短期(2 周内)单次或重复使用利福昔明可缓解 IBS-D 患者症状,且与安慰剂相比安全性相当^[29]。尽管利福昔明未注明可用于 IBS-C 的治疗,但一项小型双盲试验表明,利福昔明也可改善便秘患者的症状^[30]。但是,目前尚未清楚反复或长期使用抗生素治疗是否会导致不良后果的发生。

4.3 微生态制剂 微生态制剂包含益生菌、益生元和合生元。益生元是不易消化、可发酵的食品成分,已被证明可选择性地促进有益细菌的生长,如乳酸杆菌和双歧杆菌,且可激发强大的抗炎作用,阻挡肠道中的有害病原体。益生元可以通过增加腹泻时粪便的体积及便秘时粪便的含水量来诱导粪便稠度的质量变化^[31]。益生元对 IBS 症状的影响研究不多,有研究发现 B-低聚半乳糖对 IBS 患者腹胀、大便稠度等都有改善作用^[32]。益生菌可增加有益细菌种类的数量,减少肠道中的致病菌种类,从而改善症状。一项荟萃分析报告显示,与安慰剂相比,组合益生菌产品可显著降低 IBS 症状的持久性;在 19 项评估总体症状或腹痛评分改善的试验中,益生菌的疗效显著高于安慰剂^[33]。对于 IBS-C 患者,使用单菌种益生菌治疗 4 周后对改善大便稠度和生活质量产生了持久影响^[34]。同样,对于 IBS-D 患者的腹痛、腹泻和生活质量的改善也具有好的效果^[35]。但是,哪种细菌菌株,剂量和治疗持续时间对 IBS 患者最有效仍有待研究^[36]。合生元是益生菌和益生元的结合,从理论上讲,合生元应比益生菌或益生元更有效。然而,迄今为止,针对 IBS 患者进行合生元疗法的临床试验数量相对有限,其结果也有所不同,这可能是由于在不同试验中使用了不同的益生菌和益生元成分,以及所研究的 IBS 患者的不同亚型所致。

4.4 粪菌移植 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是通过分离纯化健康人的粪便,将提取的功能菌群移植到患者胃肠道中,重建新的肠道菌群。FMT 理论上适用于所有年龄的患者,目前主要用于治疗艰难梭状芽胞杆菌感染,近

年来也被应用于 IBS 的治疗。Johnsen 等^[37]的一项 FMT 治疗中重度 IBS-D 或 IBS-M 患者的随机对照试验显示,移植后 3 个月,与安慰剂组相比,FMT 治疗组的 IBS 症状显著改善,FMT 组患者缓解率明显高于安慰剂组。丹麦随机双盲安慰剂试验在 6 个月的时间里调查了 52 名中重度 IBS 患者,FMT 改变了 IBS 患者的肠道菌群,但安慰剂组的患者在 3 个月后比 FMT 组的患者症状缓解更明显^[38]。一项开放性观察研究发现,经过 FMT 治疗后,肠道微生物群多样性增加,抑郁评分也有所改善^[39]。最近的两个荟萃分析发现,通过结肠镜将供者粪菌输注到患者的下消化道,对于调节肠道细菌作用明显;但与安慰剂相比,在 IBS 症状的改善方面并无明显差异^[40-41]。研究表明,富含双歧杆菌的供体在 IBS 患者中有效地诱导共生^[42]。FMT 治疗 IBS 仍在研究阶段,具体疗效待反复验证。

4.5 中医药治疗 中医药治疗 IBS 在临床上应用广泛,具有疗效明显、副作用少、可用于长期维持治疗等独特优势。由于中医“天人合一”的整体观与微生态平衡原理不谋而合二者结合,治疗 IBS 可能有意想不到的效果。有研究发现,平胃胶囊能显著改善肝郁脾虚型 IBS-D 患者的临床症状,提高其生活质量,降低复发率,且可增加患者粪便菌群的丰富度,调节患者肠道菌群结构^[43]。杜丽朋^[44]发现通腑降浊方对 IBS-C 模型大鼠肠道菌群具有调节作用,能够提高大鼠粪便性状评分,增加粪便含水量,降低内脏敏感性。刘涛等^[45]提出脑-肠-菌轴(BGMA)理论可能是 IBS 发生发展的主要机制,针刺可通过影响 BGMA 各环节来治疗 IBS。黄连、吴茱萸等组成的无极丸被认为具有益生元的作用,其作用机制可能是通过调节肠道菌群和稳定肠道黏膜屏障来逆转 IBS,可以改善腹胀、排便频率等,特别是对于 IBS-D 患者作用明显^[46]。何婉婷等^[47]使用穴位贴敷联合复方嗜酸乳杆菌片治疗脾胃阳虚型 IBS-D 患者 4 周后,发现治疗组的总有效率(98%)高于对照组(80%),且治疗组患者肠道中的嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌含量明显增加,而对照组患者肠道中仅嗜酸乳杆菌增加,双歧杆菌、粪链球菌无明显改变。基于中医整体观,从肠道微生态角度切入治疗 IBS 具有一定的优势,但介于中医“辨证施治”的特殊性,如何广泛推广中医治疗方法,各取中西医之所长,仍需努力。

5 总结

肠道菌群失调是 IBS 发病机制中的中心环节。对肠道微生态进行调控已经成为一种新的治疗策略,饮食调整、微生态制剂的使用等,均可调整肠道微生物群的组成,从而改善患者症状,提高患者生活质量。然而,迄今为止,还没有明确识别出 IBS 特有的肠道菌群模式,针对肠道菌群的疗法也都存在一定的局限性,需要进一步深入的研究,以便更好地为 IBS 患者制定个性化治疗方案。

参考文献

[1] Stanghellini V. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: beyond Rome IV [J]. *Dig Dis*, 2017, 35(Suppl 1):14-17.
[2] Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome [J]. *N Engl J*

Med, 2017, 376(26):2566-2578.

- [3] Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(2):133-146.
[4] Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2018, 11(1):1-10.
[5] Liu HN, Wu H, Chen YZ, et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(4):331-337.
[6] Tap J, Derrien M, Törblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1):111-123.e8.
[7] Salem AE, Singh R, Ayoub YK, et al. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2018, 19(3):136-141.
[8] Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome [J]. *Ann Gastroenterol*, 2018, 31(2):171-187.
[9] Beatty JK, Bhargava A, Buret AG. Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(14):3976-3985.
[10] Shukla R, Ghoshal U, Ranjan P, et al. Expression of toll-like receptors, pro-, and anti-inflammatory cytokines in relation to gut microbiota in irritable bowel syndrome: the evidence for its micro-organic basis [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(4):628-642.
[11] Srivastava D, Ghoshal U, Mittal RD, et al. Associations between IL-1RA polymorphisms and small intestinal bacterial overgrowth among patients with irritable bowel syndrome from India [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(10):1408-1416.
[12] van Thiel IAM, de Jonge WJ, Chiu IM, et al. Microbiota-neuroimmune cross talk in stress-induced visceral hypersensitivity of the bowel [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(6):G1034-G1041.
[13] Luczynski P, Tramullas M, Viola M, et al. Microbiota regulates visceral pain in the mouse [J]. *Elife*, 2017, 6:e25887.
[14] Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(4):e272-e282.
[15] Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, et al. Intestinal fungal dysbiosis is associated with visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome and rats [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(4):1026-1039.
[16] Pozuelo M, Panda S, Santiago A, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:12693.
[17] Winston JA, Theriot CM. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(2):158-171.
[18] Zhao Q, Yang WR, Wang XH, et al. *Clostridium butyricum* alleviates intestinal low-grade inflammation in TNBS-induced irritable bowel

- syndrome in mice by regulating functional status of Lamina propria dendritic cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (36) : 5469- 5482.
- [19] Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD, et al. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline on the management of bile acid diarrhea [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (1) : 24-41.
- [20] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what You eat; diet, health and the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (1) : 35- 56.
- [21] Lacy BE. The science, evidence, and practice of dietary interventions in irritable bowel syndrome [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (11) : 1899-1906.
- [22] Schnabel L, Buscail C, Sabate JM, et al. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-santé cohort [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (8) : 1217-1228.
- [23] McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update) [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2016, 29 (5) : 549-575.
- [24] Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores Bifidobacterium species: a randomized controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153 (4) : 936-947.
- [25] McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2017, 66 (7) : 1241-1251.
- [26] Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and recent developments of the low-FODMAP diet [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2017, 13 (1) : 36-45.
- [27] Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS [J]. *Gut*, 2017, 66 (8) : 1517-1527.
- [28] Yang CQ, Guo XS, Ji-Li, et al. Rifaximin improves visceral hyperalgesia via TRPV1 by modulating intestinal flora in the water avoidance stressed rat [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020:4078681.
- [29] Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13:1756284819897531.
- [30] Pimentel M, Chang C, Chua KS, et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59 (6) : 1278-1285.
- [31] Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation [J]. *Cell*, 2018, 172 (6) : 1198-1215.
- [32] Vulevic J, Tzortzis G, Juric A, et al. Effect of a prebiotic galactooligosaccharide mixture (B-GOS[®]) on gastrointestinal symptoms in adults selected from a general population who suffer with bloating, abdominal pain, or flatulence [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30 (11) : e13440.
- [33] Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48 (10) : 1044-1060.
- [34] Yoon JY, Cha JM, Oh JK, et al. Probiotics ameliorate stool consistency in patients with chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63 (10) : 2754-2764.
- [35] Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult[®]) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18 (1) : 71.
- [36] Shapiro J, Bernica J, Hernaez R. Risk of bias analysis of systematic reviews of probiotics for treatment of irritable bowel syndrome [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (4) : 784-785.
- [37] Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3 (1) : 17-24.
- [38] Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study [J]. *Gut*, 2018, 67 (12) : 2107-2115.
- [39] Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: an open-label observational study [J]. *J Affect Disord*, 2018, 235:506-512.
- [40] Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50 (3) : 240-248.
- [41] Xu DB, Chen VL, Steiner CA, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114 (7) : 1043-1050.
- [42] Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, et al. Bifidobacterium-rich fecal donor may be a positive predictor for successful fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Digestion*, 2017, 96 (1) : 29-38.
- [43] 吴亚娜. 平胃胶囊治疗肝郁脾虚型 IBS-D 的临床观察及对肠道菌群影响的研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2019.
- [44] 杜朋丽. 基于肠道微生物对神经内分泌因子的调控探讨通腑降浊方治疗 IBS-C 的作用机制 [D]. 河北: 河北医科大学, 2018.
- [45] 刘涛, 刘霞, 张驰, 等. 基于脑-肠-菌轴阐述针刺与肠易激综合征的关系 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2018, 16 (8) : 152-155.
- [46] Thumann TA, Pferschy-Wenzig EM, Moissl-Eichinger C, et al. The role of gut microbiota for the activity of medicinal plants traditionally used in the European Union for gastrointestinal disorders [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 245:112153.
- [47] 何婉婷, 戴高中, 张征波, 等. 穴位贴敷联合复方嗜酸乳杆菌片治疗腹泻型肠易激综合征 25 例临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2019, 51 (9) : 38-40.