

慢性便秘与脑肠菌群轴的关系

陈启仪¹ 李宁¹ 姜军²

¹上海市第十人民医院结直肠病专科 同济大学消化系统疾病临床研究中心 200072;

²东部战区总医院普通外科研究所, 南京 210002

通信作者: 姜军, Email: jiangjun6987@163.com

【摘要】 脑肠菌群轴在功能性胃肠疾病中的作用逐渐受到关注, 根据罗马便秘Ⅳ诊断标准, 将功能性胃肠疾病归类于脑肠功能互动异常, 该概念的提出对功能性胃肠疾病诊疗模式的改变具有重要意义。慢性便秘是最为常见的功能性胃肠疾病之一, 其发病机制与肠道菌群失衡、肠神经系统及脑神经递质异常密切相关, 且互为因果, 恶性循环。因此, 在慢性便秘的诊疗中, 脑肠菌群轴的整合理念应该得到足够的重视, 国内外对于脑肠菌群轴的临床应用较为局限, 这可能是慢性便秘虽然发病率高, 但临床疗效欠佳的因素之一。本文根据国内外研究进展和作者临床经验, 就脑肠菌群轴在慢性便秘的临床意义进行阐述。

【关键词】 慢性便秘; 肠道菌群; 脑肠轴

基金项目: 上海市科技创新行动计划(21Y11908300); 上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助(SHDC2020CR4026)

Relationship between chronic constipation and brain-gut microflora axis

Chen Qiyi¹, Li Ning¹, Jiang Jun²

¹Department of Colorectal Disease, Shanghai Tenth People's Hospital, Clinical Research Center for Digestive Diseases, Tongji University, Shanghai 200072, China; ²Institute of General Surgery, East War Zone Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Jiang Jun, Email: jiangjun6987@163.com

【Abstract】 The role of the brain-gut microbiota axis in functional gastrointestinal diseases has been gradually recognized. According to the ROME IV diagnostic criteria, functional gastrointestinal diseases are classified as diseases caused by abnormal brain-gut interaction. This concept is of great significance to the change of diagnosis and treatment paradigm of functional gastrointestinal diseases. Chronic constipation is the most common functional gastrointestinal disease. The pathogenesis of chronic constipation is closely related to the imbalance of intestinal flora, the abnormality of enteric nervous system and neurotransmitter in brain. Therefore, in the diagnosis and treatment of chronic constipation, enough attention should be paid to the concept of integration of brain-gut microflora axis, but the clinical application of brain-gut microflora axis is still limited. This may be one of the factors for high incidence but poor treatment efficacy of chronic constipation. Based on the global research progress and our clinical experience, this article expounds the clinical significance of the brain-gut microbiota axis in chronic constipation.

【Key words】 Chronic constipation; Intestinal flora; Brain-gut axis

Fund program: Shanghai Action Plan on Science, Technology and Innovation (21Y11908300); Clinical Research Plan of SHDC (SHDC2020CR4026)

DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20210921-00377

收稿日期 2021-09-21 本文编辑 王静

引用本文: 陈启仪, 李宁, 姜军. 慢性便秘与脑肠菌群轴的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(12): 1048-1053. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210921-00377.



慢性便秘在全球发病率为 11%~20%,近期的一项荟萃分析总结了 45 项横断面、纳入 275 260 例患者研究的数据,结果显示,全球患病率为 10.1%(罗马 III 标准)^[1]。慢性便秘病因复杂,涉及社会心理、饮食结构、药物、肠道菌群失调、黏膜免疫功能改变(低度肠道炎症、肠道通透性增加、免疫活化)、内脏高敏和胃肠动力异常等综合因素^[2-3];其中,脑肠功能互动异常因素尤为显著,腹部不适症状对精神神经系统的影响明显,慢性便秘患者的心理障碍发生率是普通人群的 14 倍,高达 65% 的患者存在不同程度的精神心理疾病^[4]。而精神性疾病本身及药物所致的慢性便秘的发生率也较高。在临床治疗慢性便秘过程中较少关注精神心理问题,更少去鉴别两者间互为因果的关系。肠道菌群的失衡是慢性便秘的主要因素之一。近年来的研究发现,肠道菌群是脑肠轴的最重要的媒介,肠道菌群及其代谢产物影响肠和神经递质的释放,影响迷走神经的活性,而神经系统的异常又影响肠道功能,也影响肠道菌群,因此,对脑-肠-菌群同时调节,可能是慢性便秘诊疗新的重要方向。而在临床中,慢性便秘和精神心理问题很难得到同时解决,既有临床医师认识的局限,也有患者求诊时的误区。本文首先结合文献阐述慢性便秘与脑肠菌群轴关系,再依据临床经验,分享以脑肠菌群轴为基础的慢性便秘的治疗策略,以期对临床诊疗有所裨益。

一、慢性便秘与脑肠菌群轴关系的理论依据

(一)慢性便秘与肠道菌群的变化

近年来,肠道微生物群与便秘的关系逐渐证实,并明确肠道微生物群与功能性胃肠道疾病的病理生理学密切相关。有研究发现,厚壁菌门的属(乳酸球菌和粉刺菌)有利于促进结肠运输^[5]。另有研究报道了粪便分含量与肠道微生物群的丰富度和组成,结果显示,肠型和细菌生长速度密切相关^[6]。我们前期研究结果也显示,顽固性便秘粪便样本中双歧杆菌属、乳酸杆菌属明显低于正常人群,黏膜样本中双歧杆菌明显低于正常人群^[7-8]。同时,笔者对顽固性便秘黏膜菌群的改变进行研究,同样显示,顽固性便秘患者结肠黏膜菌群物种丰度和多样性指数均显著低于正常人群^[9]。我们近期研究显示,便秘患者瘤胃球菌含量与疾病史呈正相关,罗斯氏菌属与乙酸酯、丁酸酯的含量呈正相关^[10]。

(二)慢性便秘与肠道代谢产物的变化关系

饮食结构对慢性便秘有很大的影响。研究发

现,高果糖和高脂饮食改变小鼠肠道菌群结构和代谢组,引起肠道炎症,导致体质量增加,引起便秘症状;揭示出肠道菌群及其代谢物的变化,肠道菌群失衡导致异常的代谢产物,导致肠动力功能的障碍,可能是高果糖和高脂饮食导致慢性肠道炎症和便秘的关键因素^[11]。短链脂肪酸(scfas)是结肠内生的主要代谢产物之一,它为肠道菌群与宿主之间的相互作用提供了纽带。肠道细菌发酵未消化的碳水化合物而产生的粪便,也可以增强结肠液体和钠的吸收,从而加重便秘的症状。我们团队对 30 例重度慢性便秘患者检测粪便中短链脂肪酸及结肠标本中的 G 蛋白偶联受体 43(GPR43)和胆碱乙酰转移酶(Choline acetyltransferase, ChAT)发现,乙酸、丙酸、丁酸明显低于对照组,GPR43 和 ChAT 蛋白的密度、平均密度及 GPR43 和 ChAT 基因的表达明显降低,且发现乙酰胆碱的含量均降低,并且与 Wexner 评分呈负相关^[12]。

(三)肠道菌群和代谢产物对精神系统的影响

中枢和肠神经系统的生长、发育、活性及神经递质的释放均受肠道菌群的影响。肠道内的微生物能够调控人的生理和心理,人类诸多行为受肠道菌群的调控。动物和临床研究的结果均表明,肠道菌群的失衡是抑郁和焦虑、自闭症、多发性硬化症、阿尔兹海默症和帕金森症等的重要发病机制。而神经精神性疾病由于疾病本身及药物的双重作用,也可导致肠道菌群的失衡,从而形成恶性循环^[13]。研究肠道菌群对神经系统的影响,最经典的模型为无菌动物模型。在一项研究中显示,无菌大鼠海马脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平明显降低,大鼠表现为探究行为减少,而肠道给予移植正常大鼠菌粪便后,BDNF 水平明显升高,其探究行为也增加^[14]。应激状态可重塑肠道菌群的结构,动物实验已经证实,在应激状态下粪便乳酸杆菌的数量下降,焦虑的表现类型也可通过粪菌移植产生改变。给小鼠移植便秘患者(FMT-C)或健康个体的粪菌,FMT-C 小鼠表现出便秘症状,表现为单位时间内排粪减少、肠道运动减弱。其肠道组织中,5-羟色胺转运体(SERT)的 mRNA 和蛋白水平显著升高,与体外 Caco-2 细胞实验结果一致,5-羟色胺水平显著降低,与肠道通过时间呈反比,FMT-C 小鼠肠道菌群失调(厚壁菌门减少、拟杆菌门增加、Akk 菌属增加等),肠道屏障功能受损;肠道菌群失调使肠道 SERT 表达增高,5-羟色胺水平降低,抑制肠道运动导致慢性便秘^[15]。

(四) 精神系统对肠道菌群的影响

有临床研究显示,抑郁症患者拟杆菌目和毛螺菌科均明显下降,同时,肠杆菌科和另枝菌属明显增加,*Fecalibacterium* 菌含量降低^[16]。最近研究发现,益生菌如乳酸杆菌和双歧杆菌可通过调节脑-肠-菌群轴而对情绪、焦虑、认知和抑郁有益^[17-18]。迷走神经的胆碱能抗炎途径参与抑制炎症和减少肠道通透性,从而可能调节微生物组成。应激时抑制迷走神经系统,对胃肠道和微生物群产生有害影响,从而参与胃肠道疾病的病理生理改变,如肠易激综合征和炎性肠病,这两种疾病都以肠道功能失调为特征。炎性肠病和肠易激综合征患者的迷走神经张力较低,可能因此进一步导致炎症发展。针对迷走神经系统的治疗,例如通过具有抗炎特性的迷走神经靶向刺激,有助于恢复菌-肠-脑轴的内稳态^[19]。大脑可以控制神经元、免疫细胞和肠嗜铬细胞释放信号分子影响肠道菌群,也可以调节肠道的运动、酸碱度、黏蛋白和肠液的分泌,维持肠屏障功能和菌群微环境。大脑还可调控肠道通透性,使一些病原体穿过上皮细胞,激活肠黏膜免疫反应,影响肠道菌群的组成和功能。动物研究表明,部分社会应激因素对肠道黏液分泌、菌群组成及数量均有一定影响,大脑功能在调节脑-肠-菌轴信号中起着重要作用。

(五) 精神神经系统异常对胃肠动力的影响

对脑肠轴的深入研究揭示了一个复杂的网络系统,它不仅确保了胃肠道稳态的适当维持,而且可能对情感、动机和更高的认知功能产生多种影响。这种双向网络包括中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统和下丘脑垂体肾上腺轴。自主神经系统连同交感神经和副交感神经,驱动来自肠腔并通过肠道、脊髓和迷走神经通路传输到中枢神经系统的传入信号,以及从中枢神经系统到肠壁的传出信号。下丘脑垂体肾上腺轴被认为是协调生物体对任何类型压力源的适应性反应的核心压力传出轴^[20]。环境压力及升高的全身促炎细胞因子激活该系统,该系统通过从下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放因子,刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素,进而导致皮质醇从肾上腺释放。因此,神经和激素的通讯网络结合起来使大脑能够影响肠道功能效应细胞的活动,例如免疫细胞、上皮细胞、肠神经元、平滑肌细胞、Cajal 间质细胞和肠嗜铬细胞^[21]。在焦虑和抑郁等精神性疾病中,其通过复杂的网络系

统,对消化道运动功能产生影响,因此,腹胀、便秘、腹泻在该类疾病中较为常见,同时,诸多抗焦虑抑郁的药物本身又可抑制结肠动力功能。因此,便秘发生率在此类疾病中更高。

二、以脑肠菌群轴为基础的慢性便秘的治疗策略

(一) 益生菌在慢性便秘中的治疗作用

越来越多的动物和人体实验显示,益生菌可以改善便秘症状。肠道蠕动与免疫和神经系统功能、胆汁酸代谢和黏液分泌、肠道菌群和发酵等因素密切相关;任何因素失衡或紊乱都将引发慢性便秘。慢性便秘的成年人粪便中双歧杆菌和乳酸杆菌丰度显著降低,呼吸甲烷水平更高。特定益生菌通过促进肠道蠕动、调节肠道分泌而改善便秘症状。目前的研究证据以动物模型为主,未来应开展更多的人体实验,以研究特定菌株改善便秘的作用及其有效剂量和治疗时间^[22]。最近的系统综述和荟萃分析还表明,给予 $0.01 \sim 3 \times 10^{10}$ 菌落形成单位/d 的特定益生菌和菌株,肠道传输时间减少了 12 h,排粪次数增加了 1.5 次/周,并改善了一些与便秘相关的症状^[23]。一篇纳入 43 项随机对照试验的荟萃分析研究了益生元、益生菌和合生制剂对肠易激综合征和慢性特发性便秘的疗效,结果显示,益生菌对肠易激综合征、腹痛、腹胀和肠胃胀气有积极作用;而益生元和合生制剂对肠易激综合征的治疗数据较少。益生菌和合生制剂对慢性特发性便秘似乎有效,但数据有限,证据力度较弱;益生元对慢性特发性便秘的治疗数据较少。益生菌对肠易激综合征有疗效,但尚不知哪种菌株有效;需要更多研究来证实益生元、合生制剂对肠易激综合征的疗效及三者对慢性特发性便秘的疗效^[24]。

(二) 益生菌对精神系统疾病的治疗作用

益生菌在精神系统疾病中的应用得到认可和证实。国际上将可产生并递送神经活性物质(例如, γ -氨基丁酸、5 羟色胺,可直接作用于脑-肠轴)的益生菌,定义为精神病益生菌(psychobiotics)^[25]。研究证实,精神病益生菌可通过迷走神经、脊髓、神经内分泌系统起到抗抑郁及抗焦虑的作用。可能与益生菌的抗炎症及减少下丘脑-垂体-肾上腺轴活性相关。精神益生菌治疗指被摄入足够数量时,呈现精神健康益处的活细菌,能与与压力相关的焦虑和抑郁症提供新疗法。在临床前研究中,发现对行为、肠道通透性、神经活性有益处和减少促炎与应激反应的菌株,并通过临床随机对照研究,确定特

定菌株的益生菌功效^[26]。在一篇纳入 32 项评估精神益生制剂(包括益生菌、益生元和合生制剂)对成人抑郁症状效果的随机临床研究的 Meta 分析研究显示,7 项研究认为,精神益生制剂有显著的抗抑郁作用,部分益生菌株或有助于改善抑郁,如瑞士乳杆菌 R0052+长双歧杆菌 R0175、凝结芽孢杆菌 MTCC5856、丁酸梭菌 CBM588 等^[27]。

(三)慢性便秘的心理治疗

1. 认知干预:慢性便秘往往容易被忽视,包括家属、亲戚和朋友,对慢性便秘危害的认知和重视程度不够,对患者所表现的痛苦难以理解,导致就医意愿不强而不能接受正规的治疗,同时,部分患者对疾病的认识不足,也会耽误病情的诊治。父母因素在儿童慢性便秘的病理生理和预后中有重要作用,神经质和存在抑郁症状的父母及父母的养育态度和培养行为与便秘严重程度相关;在这种情况下,基于家庭的认知干预也许有好处^[28]。因此,家庭和社会对该类疾病应予以充分的认识和理解,营造宽松的氛围,增加患者面对疾病的信心,及时接受正规的治疗。

2. 行为干预:慢性便秘与行为存在密切的关系。水分摄入不足、饮食单一饮食、高脂饮食、过度摄入深加工食品习惯与便秘症状密切相关,尤其以在儿童便秘患者多见。克制排粪行为被认为是儿童便秘的最常见原因,25%~35%的患儿用力时排粪失败(或排粪障碍)是导致慢性便秘的重要原因。克制排粪行为可能由粪便坚硬或疼痛引发,会因肛裂史或如厕时的恐惧而加重。在 50%的青少年和 40%的成年人中,也存在抑制排粪冲动的习惯行为。青少年和成人有时会避免在学校和工作场所或不熟悉的地方使用洗手间,从而忽略了排粪的冲动。在老年人中,粪便滞留可能是由于对排粪冲动的意识下降,频繁的滞留最终会导致直肠扩张,直肠感觉下降,并最终导致感觉和排粪冲动受损。因此,随着时间的推移,反复抑制排粪的冲动可能最终导致排粪失调和慢传输性便秘等症状^[29]。滥用药物在我国慢性便秘患者中也较为常见,往往在便秘早期即大量和长期使用刺激性泻剂,导致结肠黏膜、神经、平滑肌和肠道菌群平衡受损,最终发展为严重的慢性便秘。

3. 药物干预:慢性便秘与焦虑、抑郁密切相关,两者互为因果,恶性循环,如评估存在严重心理问题,需要正规治疗。一方面我国患者接受心理治疗

的意愿不强,认知不够,排斥使用精神心理药物。另一方面是医师认识不足,如消化专业医师对心理认识的缺陷,不能给予合理的指导,而心理医师对胃肠道关注不够,在治疗心理疾患的时候,不能对胃肠道疾病进行干预,形成交叉专业的盲点。为了解决这一问题,我们团队配备一名全职的心理医师,为每一位患者及时给予心理评估,如存在心理问题,根据不同类型心理疾病,给予专业的心理宣教,98%的患者都能接受心理的治疗。及时给予行为和药物的干预,能够提高慢性便秘治疗的有效率。

(四)菌群移植在脑肠菌群轴中的作用

菌群移植在慢性便秘中的作用已经得到认可。我们团队是国际上最早开展菌群移植在慢性便秘中应用的,被国际指南推荐作为慢性便秘安全有效的治疗方式^[29-30]。目前通过菌群移植治疗便秘病例达到 2 267 例,有效率达到 52.75%,菌群移植可以改善肠道菌群平衡,促进结肠蠕动功能^[31]。同时我们发现,菌群移植在改善便秘的同时,可以明显改善精神症状,在移植 8 周后,抑郁症状的改善率为 27.78%^[32]。在国际上,有诸多关于菌群移植改善精神症状的报道,将抑郁症患者体内的肠道菌群移植到无菌动物体内,可以诱导受体动物具有抑郁症的行为^[33]。相反,将健康人群的粪便移植至自闭症、帕金森病、焦虑症等患者,在改善肠道功能的同时,精神行为得到明显的改善^[34]。近期,我们临床观察,胃肠功能疾病患者容易伴随焦虑、抑郁和厌食心理疾病,同时存在营养不良和内分泌失调(将胃肠疾病、精神障碍、营养不良和内分泌失调四联症定义为李氏四联症),经过菌群移植、营养支持和心理治疗后,四联症状消失,尤其是功能性胃肠疾病纠正后,另外 3 个症状可以得到明显的改善。本研究团队另外一项研究显示,肠易激综合征患者行菌群移植治疗,经过 5 年的随访发现,患者胃肠道症状改善的同时,其精神状态如疲劳指数得到明显的改善^[35]。因此,菌群移植在胃肠道疾病合并精神症状的机体,具有双向调节作用,为慢性便秘合并精神心理症状的患者提供了整体治疗思路。

三、小结

脑肠菌群轴在慢性便秘中扮演重要角色,但目前病理生理机制尚不明确,临床医师对其重要性认识不足,因此,重视对脑肠菌群轴的认识和研究,对慢性便秘以及其他功能性胃肠疾病的诊治具有重要的意义。功能性胃肠疾病的治疗过程中,需要综

合调节肠道菌群和心理干预等治疗方法。本研究团队根据长期诊治慢性功能性胃肠疾病的经验总结和基础研究的进展,提出“胃肠精神病学”的概念,该概念旨在利用整合医学和交叉医学观念,提高脑肠菌群轴的理解和认识,进一步提高疑难复杂胃肠功能性疾病的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Barberio B, Judge C, Savarino EV, et al. Global prevalence of functional constipation according to the Rome criteria: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(8): 638-648. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00111-4.
- [2] Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1664-1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
- [3] Schiller LR. Chronic constipation: new insights, better outcomes? [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(11): 873-882. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30199-2.
- [4] Hosseinzadeh ST, Poorsaadati S, Radkani B, et al. Psychological disorders in patients with chronic constipation [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2011, 4(3): 159-163.
- [5] Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016, S0016-5085(16)00223-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- [6] Parthasarathy G, Chen J, Chen X, et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(2): 367-379. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.005.
- [7] 冯啸波, 苏勇, 姜军, 等. 顽固性便秘患者金陵术前术后肠道菌群变化的研究 [J/CD]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2012, 6(4): 403-409.
- [8] Feng X, Su Y, Jiang J, et al. Changes in fecal and colonic mucosal microbiota of patients with refractory constipation after a subtotal colectomy [J]. *Am Surg*, 2015, 81(2): 198-206.
- [9] 王林, 姜军, 丁威威, 等. 顽固性便秘患者结肠黏膜菌群的变化特征 [J]. *肠外与肠内营养*, 2014, 21(1): 12-15.
- [10] Tian H, Chen Q, Yang B, et al. Analysis of gut microbiome and metabolite characteristics in patients with slow transit constipation [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(9): 3026-3035. DOI: 10.1007/s10620-020-06500-2.
- [11] Tan R, Dong H, Chen Z, et al. Intestinal microbiota mediates high-fructose and high-fat diets to induce chronic intestinal inflammation [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 654074. DOI: 10.3389/fcimb.2021.654074.
- [12] Shi Y, Chen Q, Huang Y, et al. Function and clinical implications of short-chain fatty acids in patients with mixed refractory constipation [J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(8): 803-810. DOI: 10.1111/codi.13314.
- [13] Dinan TG, Cryan JF. Brain-gut-microbiota axis and mental health [J]. *Psychosom Med*, 2017, 79(8): 920-926. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000519.
- [14] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167(4): 915-932. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.027.
- [15] Cao H, Liu X, An Y, et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10322. DOI: 10.1038/s41598-017-10835-8.
- [16] Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(8): 1155-1162. DOI: 10.1111/nmo.12378.
- [17] Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry [J]. *Ann Epidemiol*, 2016, 26(5): 366-372. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.02.008.
- [18] Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(10): 720-726. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- [19] Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049.
- [20] Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6): 692-699. DOI: 10.1038/mp.2012.144.
- [21] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice [J]. *J Physiol*, 2004, 558(Pt 1): 263-275. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388.
- [22] Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, et al. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation [J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(3): 484-494. DOI: 10.3945/an.116.014407.
- [23] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(4): 1075-1084. DOI: 10.3945/ajcn.114.089151.
- [24] Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(10): 1547-1561; quiz 1546, 1562. DOI: 10.1038/ajg.2014.202.
- [25] Burnet PW, Cowen PJ. Psychobiotics highlight the pathways to happiness [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(10): 708-709. DOI:

- 10.1016/j.biopsych.2013.08.002.
- [26] Bambury A, Sandhu K, Cryan JF, et al. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(24):4430-4438. DOI:10.1111/bph.14127.
- [27] Vaghef - Mehrabany E, Maleki V, Behrooz M, et al. Can psychobiotics "mood" ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics [J]. Clin Nutr, 2020, 39(5):1395-1410. DOI:10.1016/j.clnu.2019.06.004.
- [28] Vriesman MH, Koppen I, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(1):21-39. DOI:10.1038/s41575-019-0222-y.
- [29] Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines[J]. Gut, 2018, 67(11):1920-1941. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316818.
- [30] Tian H, Ge X, Nie Y, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: a randomized, clinical trial [J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0171308. DOI:10.1371/journal.pone.0171308.
- [31] 陈启仪, 杨波, 田宏亮, 等. 菌群移植 3 932 例治疗效果和并发症的 5 年随访分析[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(11):768-777. DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200706-00432.
- [32] 杨波, 顾立立, 张雪莹, 等. 粪菌移植治疗顽固性便秘合并抑郁 18 例的临床疗效[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(3):197-199. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.03.013.
- [33] Dinan TG, Cryan JF. Gut-brain axis in 2016: brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(2):69-70. DOI:10.1038/nrgastro.2016.200.
- [34] Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2020, 60:477-502. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628.
- [35] Cui J, Lin Z, Tian H, et al. Long-term follow-up results of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: a single-center, retrospective study[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:710452. DOI:10.3389/fmed.2021.710452.

·读者·作者·编者·

本刊“胃肠新视野”栏目征稿启事

“胃肠新视野”栏目为本刊特设的视频栏目。视频内容通过“e-Surgery 伊索云®/医路有伴®平台”为我刊设置的“专区”呈现,大家可通过手机进行观看。同时,视频内容的相关文字内容(包括手术方式的介绍、新技术的创新背景、病例介绍、手术相关并发症的处理要点等)会在相应的杂志上刊登并附二维码。诚挚欢迎各位同道积极投稿,具体投稿要求如下。

1. 内容:主要为手术视频,侧重展示胃肠新技术、新术式以及术中并发症的处理等;并附相应的文字介绍(1000 字左右)。

2. 视频:视频时长不超过 9 min,视频附带解说,大小< 350 MB,格式: MPEG、MOV、MP4、AVI 或 WMV。请注明解剖部位;无背景音乐,避免“花俏”转场。已发行的具有著作权的视频资料 DVD 不宜。

3. 本栏目的视频及文字内容请以“胃肠新视野栏目投稿”为主题,发至我刊 Email: china_gisj@vip.163.com。