

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.02.007

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210923.1628.012.html>(2021-09-24)

## 肠易激综合征患者神经内分泌轴功能和血糖变化及其与病情严重程度相关性研究\*

曾玮玮,王彦钧<sup>#</sup>,王静,陈东风,杨敏<sup>△</sup>

(陆军军医大学大坪医院消化内科,重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 探讨肠易激综合征(IBS)患者神经内分泌轴功能和血糖水平变化及其与 IBS 病情严重程度的相关性。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 5 月该院消化内科门诊 IBS 患者 98 例为研究对象,79 例健康者为对照。在 24 h 中 3 个时间点(8:00、16:00 及 24:00)采用化学发光法检测受试者促肾上腺皮质激素(ACTH)水平,放射免疫分析法检测皮质醇(COR)水平。采用化学发光法测定受试者甲状腺激素水平,己糖激酶法测定空腹血糖水平,肠易激综合征症状严重程度量表(IBS-SSS)评估患者临床症状。**结果** 与对照组比较,IBS 患者 8:00 血清 ACTH 水平明显降低 $[(19.09 \pm 8.72) \text{ pg/mL vs. } (14.65 \pm 8.47) \text{ pg/mL}, P=0.001]$ , 24:00 血清 ACTH 水平明显升高 $[(6.99 \pm 4.00) \text{ pg/mL vs. } (10.23 \pm 3.67) \text{ pg/mL}, P<0.001]$ ; IBS 患者 16:00 COR 水平明显升高 $[(152.88 \pm 22.07) \text{ ng/mL vs. } (188.64 \pm 52.91) \text{ ng/mL}, P=0.002]$ 。IBS 患者游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平亦明显升高 $[(4.86 \pm 0.59) \text{ pmol/L vs. } (5.14 \pm 0.57) \text{ pmol/L}, P=0.007]$ , 游离甲状腺素(FT4)水平明显降低 $[(11.99 \pm 1.63) \text{ pmol/L vs. } (11.06 \pm 1.41) \text{ pmol/L}, P=0.001]$ , 总的三碘甲状腺原氨酸(T3)水平明显升高 $[(1.56 \pm 0.21) \text{ nmol/L vs. } (1.70 \pm 0.29) \text{ nmol/L}, P=0.006]$ 。IBS 患者 24:00 的 ACTH 水平与腹痛程度呈负相关( $r=-0.308, P=0.035$ )。IBS 患者空腹血糖水平与当天腹胀不适程度、肠道症状对生活的困扰、IBS-SSS 总分呈正相关( $r=0.335, 0.239, 0.218, P<0.05$ )。**结论** IBS 患者存在下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)、下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT 轴)功能及其节律紊乱,且与 IBS-SSS 存在一定程度的相关性。

**[关键词]** 肠易激综合征;下丘脑-垂体-肾上腺轴;下丘脑-垂体-甲状腺轴;血糖;肠易激综合征病情严重程度量表

[中图分类号] R574.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)02-0214-05

## Correlation between neuroendocrine axis and blood glucose change with disease severity in patients with irritable bowel syndrome\*

ZENG Weiwei, WANG Yanjun<sup>#</sup>, WANG Jing, CHEN Dongfeng, YANG Min<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between the changes of neuroendocrine axis function and blood glucose level with the disease severity in the patients with irritable bowel syndrome (IBS). **Methods** Ninety-eight patients with IBS in the gastroenterology clinic of this hospital from January 2019 to May 2021 were selected as the study subjects, and other 79 healthy subjects served as the controls. The level of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the subjects was detected by chemiluminescence at 3 time points (8:00, 16:00 and 24:00) in 24 h; the level of cortisol was determined by radioimmunoassay. The chemiluminescence method was used to determine the levels of thyroid hormones, and the fasting blood glucose level was detected by the hexokinase method. The clinical symptoms of the patients were assessed by using the IBS symptom severity scoring (IBS-SSS). **Results** Compared with the control group, serum ACTH level at 8:00 in the IBS group was significantly decreased  $[(19.09 \pm 8.72) \text{ pg/mL vs. } (14.65 \pm 8.47) \text{ pg/mL}, P=0.001]$ , while the ACTH level at 24:00 was significantly increased  $[(6.99 \pm 4.00) \text{ pg/mL vs. } (10.23 \pm 3.67) \text{ pg/mL}, P<0.001]$ . The COR level at 16:00 in the IBS group was obviously increased  $[(152.88 \pm 22.07) \text{ ng/mL vs. } (188.64 \pm 52.91) \text{ ng/mL}, P=0.002]$ . The free triiodothyronine (FT3) level in the IBS patients was significantly increased  $[(4.86 \pm 0.59) \text{ pmol/L vs. } (5.14 \pm 0.57) \text{ pmol/L}, P=0.007]$ , the free thyroxine (FT4) level was

\* 基金项目:重庆市基础研究与前沿探索项目(cstc2018jcyjAX0620);陆军军医大学临床医学科研人才资助项目(2019XLC3062)。作者

简介:曾玮玮(1996—),在读硕士,主要从事消化系统疾病研究。<sup>#</sup> 共同第一作者:王彦钧(1988—),在读硕士,主要从事消化系统疾病研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yangmindocor@126.com。

significantly decreased  $[(11.99 \pm 1.63) \text{ pmol/L vs. } (11.06 \pm 1.41) \text{ pmol/L}, P = 0.001]$  and the total triiodothyronine (T3) level was significantly elevated  $[(1.56 \pm 0.21) \text{ nmol/L vs. } (1.70 \pm 0.29) \text{ nmol/L}, P = 0.006]$ . The level of ACTH at 24:00 in the IBS patients was negatively correlated with the abdominal pain degree ( $r = -0.308, P = 0.035$ ). The fasting blood glucose level in the IBS patients was positively correlated with the abdominal distension degree ( $r = 0.335, P = 0.003$ ), distress degree of intestinal symptoms ( $r = 0.239, P = 0.035$ ), and the total score of IBS-SSS ( $r = 0.218, P = 0.032$ ). **Conclusion** The patients with IBS have the functions of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and rhythm disorder, moreover which have a certain degree of correlation with the main symptoms of IBS-SSS.

**[Key words]** irritable bowel syndrome; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; hypothalamic-pituitary-thyroid axis; blood glucose; irritable bowel syndrome symptom severity score

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是消化内科常见的功能性胃肠病之一。IBS 在普通人群中的发生率达 7%~21%, 占消化专科门诊的 30% 以上<sup>[1-2]</sup>。按照罗马 IV 标准<sup>[3]</sup>, IBS 定义为脑-肠互动异常, 主要临床表现为反复发作的腹痛, 发作时伴排便频率改变或大便性状改变。随着人们生活节奏的加快, 各种应激事件增加, 其发病率呈逐年上升的趋势<sup>[4-5]</sup>。IBS 发生的确切机制尚不清楚, 故临床疗效不满意, 严重影响患者的生活质量, 占用大量医疗资源, 是消化内科的临床难点和研究热点之一<sup>[6]</sup>。

目前认为, 内脏高敏感与胃肠动力紊乱是 IBS 症状产生的核心病理生理学机制<sup>[7]</sup>。近年来, 神经内分泌轴及其应激-生物节律紊乱在 IBS 内脏高敏感与胃肠动力紊乱中的作用越来越受到重视<sup>[8]</sup>。本研究探讨 IBS 患者神经内分泌轴功能和血糖变化及其与病情严重程度相关性, 为寻求新的、有效的 IBS 治疗靶点提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 5 月本院消化内科门诊 IBS 患者 98 例为研究对象, 其中男 43 例, 女 55 例, 年龄 20~66 岁, 平均  $(44.40 \pm 12.25)$  岁。所有患者在过去 2 个月中没有使用中枢类作用药物(如抗焦虑药物、抗抑郁药等)、皮质类固醇药物或其他可能影响神经内分泌激素功能的药物, 诊断标准参照罗马 IV。另选取健康者 79 例为对照, 其中男 40 例, 女 39 例, 年龄 23~75 岁, 平均  $(48.47 \pm 14.53)$  岁。两组对象年龄、性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会审核批准(2018, 第 136 号), 所有研究对象均签署了知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, HPA 轴)功能的测定

在 24 h 内的 3 个时间点(8:00、16:00、24:00)采用化学发光法(意大利索灵公司, 全自动化学发光免疫分析仪)检测促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)水平, 放射免疫分析法( $\gamma$  放射免疫计数器)测定皮质醇(cortisol, COR)水平。

#### 1.2.2 下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT 轴)功能的测定

采用化学发光法(美国贝克曼库尔特公司, 全自动化学发光免疫分析仪)检测甲状腺激素水平, 包括总的三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、总的甲状腺素(thyroxine, T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平。

#### 1.2.3 空腹血糖水平的检测

采用己糖激酶法(美国贝克曼库尔特公司, 全自动生化分析仪)测定受试者空腹血糖水平。

#### 1.2.4 病情严重程度评估

采用肠易激综合征症状严重程度量表(irritable bowel syndrome symptom severity score, IBS-SSS)<sup>[9]</sup>评估 IBS 病情严重程度。量表从腹痛程度、腹痛时间、腹胀情况、排便满意度、生活干扰程度 5 个项目进行评分, 每个项目最高 100 分, 最低 0 分, 分数越高, 病情越严重, 根据评分分为轻度( $< 175$  分), 中度( $175 \sim 300$  分)和重度( $> 300$  分)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验或秩和检验, 多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)或秩和检验。采用 Spearman 进行相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组受试者 HPA 轴功能变化及其与 IBS-SSS 评分的相关性分析

与对照组比较, IBS 组患者 8:00 血清 ACTH 水平明显降低, 24:00 血清 ACTH 则明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组 16:00 血清 ACTH 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组 3 个时间点 ACTH 水平两两比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但在 IBS 组, 与 16:00 比较, 8:00、24:00 的 ACTH 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与对照组比较, IBS 组 16:00 的 COR 水平明显升高( $P < 0.05$ ); 但在 8:00、24:00, 两组 COR 水平比较差异无

统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

IBS 患者 24:00 血清 ACTH 水平与 IBS-SSS1 得分呈负相关( $r=-0.308, P=0.035$ ),见表 2。IBS 患者 COR 水平与 IBS-SSS 各项评分无明显相关性( $P>0.05$ ),见表 3。

表 1 两组 HPA 轴功能变化( $\bar{x}\pm s$ )

项目	对照组( $n=79$ )	IBS 组( $n=98$ )	$P$
ACTH(pg/mL)			
8:00	19.09±8.72	14.65±8.47	0.001
16:00	11.07±4.55 <sup>a</sup>	13.10±7.01	0.357
24:00	6.99±4.00 <sup>ab</sup>	10.23±3.67 <sup>a</sup>	<0.001
COR(ng/mL)			
8:00	232.11±35.75	257.77±65.49	0.117
16:00	152.88±22.07 <sup>a</sup>	188.64±52.91 <sup>a</sup>	0.002
24:00	119.08±22.43 <sup>ab</sup>	130.64±41.14 <sup>ab</sup>	0.330

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 8:00 比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 16:00 比较。

表 2 IBS 患者 ACTH 水平与 IBS-SSS 评分的相关性分析

项目	ACTH 8:00		ACTH 16:00		ACTH 24:00	
	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$
IBS-SSS1	-0.052	0.724	0.062	0.674	-0.308	0.035
IBS-SSS2	-0.149	0.305	0.087	0.552	-0.276	0.061
IBS-SSS3	-0.077	0.598	-0.045	0.761	-0.198	0.183
IBS-SSS4	-0.088	0.547	-0.063	0.668	-0.056	0.710
IBS-SSS5	0.117	0.422	0.110	0.453	-0.033	0.827
IBS-SSSs	-0.087	0.553	0.054	0.714	-0.285	0.052

IBS-SSS1:腹痛不适;IBS-SSS2:每 10 天中腹痛发作次数;IBS-SSS3:当天腹胀不适程度;IBS-SSS4:对大便情况满意度;IBS-SSS5:肠道症状对生活的困扰;IBS-SSSs:总分。

## 2.2 两组受试者 HPT 轴功能变化及其与 IBS-SSS

表 5 IBS 患者甲状腺功能水平与 IBS-SSS 评分的相关性分析

项目	T3		FT3		T4		FT4		TSH	
	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$
IBS-SSS1	0.031	0.836	0.027	0.855	-0.062	0.681	-0.162	0.267	0.010	0.947
IBS-SSS2	0.084	0.578	0.148	0.311	0.140	0.354	-0.033	0.822	0.007	0.961
IBS-SSS3	0.081	0.591	-0.119	0.415	0.029	0.850	-0.167	0.250	0.007	0.963
IBS-SSS4	-0.135	0.372	-0.078	0.592	-0.186	0.215	-0.114	0.435	-0.092	0.528
IBS-SSS5	-0.092	0.542	-0.146	0.316	-0.076	0.614	-0.228	0.115	-0.081	0.581
IBS-SSSs	0.010	0.945	-0.031	0.830	-0.022	0.883	-0.190	0.190	-0.006	0.967

表 6 IBS 患者空腹血糖水平与 IBS-SSS 评分的相关性分析

项目	空腹血糖	
	$r$	$P$
IBS-SSS1	0.083	0.451
IBS-SSS2	0.180	0.102
IBS-SSS3	0.335	0.003

## 评分的相关性分析

与对照组比较,IBS 组 FT4 水平明显降低,T3、FT3 水平明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 TSH、T4 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。IBS 患者 T3、T4、FT3、FT4、TSH 水平与 IBS 病情严重程度无关( $P>0.05$ ),见表 5。

表 3 IBS 患者 COR 水平与 IBS-SSS 评分的相关性分析

项目	COR 8:00		COR 16:00		COR 24:00	
	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$
IBS-SSS1	0.026	0.825	0.131	0.269	-0.028	0.816
IBS-SSS2	0.068	0.569	0.084	0.476	0.006	0.963
IBS-SSS3	0.082	0.490	-0.124	0.292	-0.004	0.973
IBS-SSS4	-0.009	0.938	0.078	0.512	0.040	0.739
IBS-SSS5	0.085	0.490	0.103	0.396	0.182	0.141
IBS-SSSs	0.042	0.698	0.050	0.643	0.018	0.870

## 2.3 两组空腹血糖水平变化及其与 IBS-SSS 评分的相关性分析

与对照组空腹血糖水平( $5.43\pm 0.54$ )mmol/L 比较,IBS 组( $5.45\pm 0.36$ )mmol/L 无明显变化,差异无统计学意义( $P=0.829$ )。IBS 患者空腹血糖水平与 IBS-SSS3、IBS-SSS5、IBS-SSSs 呈正相关( $P<0.05$ ),见表 6。

表 4 两组 HPT 轴功能变化( $\bar{x}\pm s$ )

项目	对照组( $n=79$ )	IBS 组( $n=98$ )	$P$
T3(nmol/L)	1.56±0.21	1.70±0.29	0.006
FT3(pmol/L)	4.86±0.59	5.14±0.57	0.007
T4(nmol/L)	106.78±16.18	108.81±15.39	0.466
FT4(pmol/L)	11.99±1.63	11.06±1.41	0.001
TSH(uIU/mL)	2.47±1.29	2.38±1.18	0.677

续表 6 IBS 患者空腹血糖水平与 IBS-SSS 评分的相关性分析

项目	空腹血糖	
	$r$	$P$
IBS-SSS4	-0.057	0.610
IBS-SSS5	0.239	0.035
IBS-SSSs	0.218	0.032

### 3 讨 论

有研究表明<sup>[10]</sup>,在机体遭受应激刺激时,HPA 轴可被激活,COR 水平相对增高,从而促进机体各系统做出适应性调节,如抑制过度的炎症反应、介导组织修复等来维持机体稳态,但长期处于高 COR 水平异常也会导致器官功能紊乱而产生一系列症状和疾病。目前越来越多的研究表明,神经内分泌激素网络调控异常在 IBS 发病中起重要作用。中枢神经系统(central nervous system,CNS)可以通过神经内分泌轴调控 IBS 内脏高敏感、胃肠动力功能及胃肠道局部的神经内分泌功能<sup>[7]</sup>。

健康人 ACTH 具有明显的昼夜节律变化,高峰时间在清晨清醒后 1~2 h,夜间熟睡后降至最低。而 COR 分泌节律依赖于 ACTH 的昼夜节律分泌,每天 8:00-10:00 为分泌高峰,24:00 最低,随后又逐渐增多<sup>[11-13]</sup>。有研究表明<sup>[14]</sup>,持续应激可导致 HPA 轴、自主神经系统的慢性过度活动或抑制现象,并导致胃肠动力紊乱与内脏敏感性改变,进而诱发或恶化 IBS 症状。本研究发现,IBS 患者在 8:00、24:00 的 ACTH 水平与健康者有明显的差异( $P < 0.05$ ),且 IBS 患者在 16:00 点的 ACTH 水平与 8:00、24:00 相比差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示 IBS 患者存在 ACTH 分泌异常及其昼夜节律紊乱。既往有研究显示<sup>[15]</sup>,在 IBS 患者的 ACTH 水平升高或降低时,COR 水平可无明显变化。本研究显示,与对照组比较,IBS 组患者 8:00、24:00 点 COR 水平无明显改变,但在 16:00 升高( $P < 0.05$ )。提示在 IBS 患者 ACTH 水平升高或降低不一定会导致 COR 同步差异性变化。IBS 患者 COR 未表现出随 ACTH 改变而明显变化的原因主要为:IBS 患者的 HPA 轴功能及其节律紊乱,处于慢性激活状态,当 ACTH 水平降低时,肾上腺皮质对于 ACTH 的敏感性增强,导致 COR 分泌增高。

HPT 轴也属于神经内分泌网络的重要部分,与 HPA 轴密切相关,互为影响。HPT 轴功能活动不仅可以促进生长发育,调节新陈代谢,还参与了内脏感觉及胃肠运动功能,如促进肠道蠕动、加速肠排空等<sup>[16-19]</sup>。既往研究发现<sup>[16-17]</sup>,甲状腺激素缺乏可能通过改变激素受体的表达或调节胃肠道的神经肌肉收缩而导致肠道基本电节律减慢、结肠动力减退等,提示甲状腺激素的改变参与了 IBS 发生的病理生理学机制。本研究显示,IBS 患者 T3、FT3、FT4 水平尽管在正常范围波动,但与对照组比较差异有统计学差异( $P < 0.05$ )。IBS 患者 T3、FT3 增高,FT4 降低与以下因素有关:(1)胃肠道是甲状腺激素作用的重要靶器官,IBS 患者可能存在甲状腺激素受体或转运蛋白的改变<sup>[17]</sup>;(2)HPA 轴功能变化会影响 HPT 轴的活动,可引起甲状腺激素水平的改变,也会导致自主神经的紊乱<sup>[20]</sup>,诱发或加重 IBS 症状;(3)IBS 患者多合

并焦虑、抑郁状态,可出现 5-羟色胺或去甲肾上腺素缺乏,进而引起 HPT 轴激素的变化<sup>[21-22]</sup>。

目前,脑-肠轴、脑-肠互动紊乱是 IBS 发病机制的研究热点和重点,神经内分泌轴及其相互作用是脑-肠互动的重要基础之一。神经内分泌网络在病理、生理状态下可调节内脏敏感性与胃肠动力功能,进而参与 IBS 的发生、发展<sup>[7,23-24]</sup>。既往研究表明<sup>[25]</sup>,应激性生活事件、慢性社会压力、不良情绪等和 IBS 症状密切相关,且压力、应激可改变 HPA 轴激素水平,但 HPA、HPT 轴激素与 IBS 病情严重程度关系的相关研究较少。

本研究表明,夜间 ACTH 水平与 IBS 患者 IBS-SSS1 呈负相关;IBS 患者空腹血糖水平与 IBS-SSS3、IBS-SSS5、IBS-SSSs 呈正相关。这可能是由于下丘脑-垂体-靶腺轴的持续激活并增加胰岛素拮抗激素分泌、降低胰岛素敏感性有关,从而出现在正常范围的血糖升高<sup>[20]</sup>。提示 ACTH、血糖水平与 IBS 病情严重程度存在一定程度的相关性。

综上所述,IBS 患者存在 HPA 轴、HPT 轴功能及其节律紊乱,且夜间 ACTH、血糖水平与 IBS-SSS 存在一定程度的相关性,提示干预神经内分泌轴可能为 IBS 患者临床诊疗提供新思路。

### 参考文献

- [1] CHEY W D, KURLANDER J, ESWARAN S. Irritable bowel syndrome: a clinical review[J]. JAMA, 2015, 313(9): 949-958.
- [2] DAI L, ZHONG L L, JI G. Irritable bowel syndrome and functional constipation management with integrative medicine: a systematic review [J]. World J Clin Cases, 2019, 7(21): 3486-3504.
- [3] DROSSMAN D A, HASLER W L. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1257-1261.
- [4] VASQUEZ-RIOS G, MACHICADO J D, TICSE R, et al. Stress and a sedentary lifestyle are associated with irritable bowel syndrome in medical students from Peru: a cross-sectional study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(11): 1322-1327.
- [5] BLACK C J, FORD A C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(8): 473-486.
- [6] FORD A C, SPERBER A D, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome[J]. Lancet, 2020, 396(10263): 1675-1688.

- [7] PELLISSIER S, BONAZ B. The place of stress and emotions in the irritable bowel syndrome [J]. *Vitam Horm*, 2017, 103: 327-354.
- [8] TANAKA Y, KANAZAWA M, KANO M, et al. Relationship between sympathoadrenal and pituitary-adrenal response during colorectal distention in the presence of corticotropin-releasing hormone in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0199698.
- [9] FRANCIS C Y, MORRIS J, WHORWELL P J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11(2): 395-402.
- [10] RUSSELL G, LIGHTMAN S. The human stress response [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(9): 525-534.
- [11] KAUSHIK A, VASUDEV A, ARYA S K, et al. Recent advances in cortisol sensing technologies for point-of-care application [J]. *Biosens Bioelectron*, 2014, 53: 499-512.
- [12] MOHD AZMI N A S, JULIANA N, AZMANI S, et al. Cortisol on circadian rhythm and its effect on cardiovascular system [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(2): 676.
- [13] ADAM E K, QUINN M E, TAVERNIER R, et al. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 83: 25-41.
- [14] CHANG L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 761-765.
- [15] CHANG L, SUNDARESH S, ELLIOTT J, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(2): 149-159.
- [16] WANG F, JING P, ZHAN P, et al. Thyroid hormone in the pathogenesis of congenital intestinal dysganglionosis [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2020, 23(4): 285-295.
- [17] FRAU C, GODART M, PLATEROTI M. Thyroid hormone regulation of intestinal epithelial stem cell biology [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 459: 90-97.
- [18] DAHER R, YAZBECK T, JAOUDE J B, et al. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(23): 2834-2838.
- [19] NAKAZAWA N, SOHDA M, OGATA K, et al. Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9975.
- [20] ZHOU Y, DONG Z, LIAO Z, et al. The prevalence of impaired glucose regulation in anxiety disorder patients and the relationship with hypothalamic-pituitary-adrenal axis and hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity [J]. *J Evid Based Med*, 2019, 12(1): 51-55.
- [21] BROUWER J P, APPELHOF B C, HOOGENDIJK W J, et al. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients [J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(2): 185-191.
- [22] FISCHER S, EHLERT U. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review [J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35(1): 98-110.
- [23] THEODOROU V, BEAUFRAND C, YVON S, et al. The multicomponent medication spascupreel attenuates stress-induced gut dysfunction in rats [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(5): e13798.
- [24] HETTERICH L, STENGEL A. Psychotherapeutic interventions in irritable bowel syndrome [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 286.
- [25] MIDENFJORD I, POLSTER A, SJOVALL H, et al. Anxiety and depression in irritable bowel syndrome: exploring the interaction with other symptoms and pathophysiology using multivariate analyses [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(8): e13619.

(收稿日期: 2021-05-22 修回日期: 2021-09-21)