

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.05.007

从“胆”认识肠易激综合征的发病机制

刘镇亚¹, 王晓鸽², 李合国²✉, 郭敏², 杨竹青¹, 王璐¹, 姚翠翠¹

1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南省郑州市郑东新区金水东路 156 号, 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院

[摘要] 中医学既往多从肝脾论治肠易激综合征, 以疏肝健脾为基本治法。基于对中西医理论的分析及临床观察, 认为胆腑参与消化和精神活动, 与肠易激综合征的相关性更强。中医胆腑的生理功能异常时, 其藏精汁助运化、主决断调情志、主升发调气机和司勇怯御外辱的功能失常, 会出现肠道菌群失调、内脏高敏感、焦虑抑郁状态、胃肠道功能紊乱和肠道感染, 均与现代医学对肠易激综合征发病机制的认识相合, 故而提出从“胆”认识本病的发病, 为本病的防治提供新思路。

[关键词] 肠易激综合征; 胆; 胆汁酸; 发病机制

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种功能性肠道疾病, 具有慢性或反复发作、但无器质性病变的特点, 可表现为反复发作的腹痛, 多与排便相关或伴随排便习惯改变, 严重影响患者的生活质量。排便习惯改变表现为便秘、腹泻, 或便秘与腹泻交替, 同时可伴有腹胀、腹痛或腹部膨胀的症状。根据临床症状表现不同可分为腹泻型 (IBS-D)、便秘型 (IBS-C)、混合型 (IBS-M) 和未定型 (IBS-U), 其中以 IBS-D 居多^[1]。根据其证候特点可归属于中医学“泄泻”“便秘”“腹痛”范畴。现代医学从内脏高敏感^[2]、胃肠动力紊乱^[3]、肠道菌群失调^[4]和脑肠轴功能异常^[5]等方面对症治疗, 取得了一定的疗效, 但容易反复, 患者依从性较差; 中医药多从肝脾入手辨证论治, 可明显改善患者症状, 提高患者生活质量^[6-7], 但尚未揭示本病的发病本质。我们结合临床实践、查阅相关文献, 认为 IBS 是一种身心疾病, 往往兼具消化系统和神经系统症状, 而胆腑贮藏、排泄胆汁, 助运化, 又主决断调情志, 同时参与消化和精神活动, 所以基于中医之“胆”来解释 IBS 的发病机制可能更为合理, 另外, 现代医学也认识到了胆与 IBS 的发病具有相关性。本文从中医“胆”的生理功能为切入点, 并结合现代医学研究来探讨 IBS 的发病

机理, 以期对 IBS 的深入研究及有效治疗提供新的思路。

1 胆腑与 IBS 发病的中医理论基础

1.1 胆藏精汁助运化

中医学认为胆为六腑之一, 又为奇恒之腑, 生理特点是以通为用, 以降为顺, 具有贮藏和排泄胆汁的功能。《类经·藏象类》中“胆为中正之官, 藏精净液, 故曰中精之府”; 胆在《难经·三十五难》中又被称为“青肠”, 因其贮藏青绿色胆汁而得名^[8]; 《东医宝鉴》记载“肝之余气, 泄于胆, 聚而成精”, 提示胆汁由“肝之余气”所化, 通过肝的疏泄作用流入肠中, 助脾运化, 以促水谷精微消化和吸收, 正如《难经正义》云胆汁“感肝木之气化而成, 人食后小肠饱满, 肠头上逼胆囊, 使其汁流入小肠之中, 以融化食物, 而利传渣滓”。虽然食物的消化吸收有赖于脾胃的运化和肝的疏泄, 但同时应重视胆在消化吸收中的枢纽作用, 肝胆互为表里, 同气相求, 肝胆之气需要相互协调, 疏泄功能才可正常, 以帮助胆汁输送至小肠而助脾胃的运化; 胆属少阳, 《黄帝内经素问注证发微》中“少阳初生之气也, 归于上焦而主纳, 归于中焦而主化, 纳化水谷之精微”, 进一步阐述了少阳之气可助中焦运化的功能。当胆气虚弱, 疏泄失职, 胆汁分泌异常则无法调节脾胃的运化, 胆的疏泄失职又可影响到肝的疏泄, 脾胃功能会再次受到影响,

基金项目: 国家自然科学基金 (82104776); 国家中医药治疗难治性胃肠病的传承与创新团队项目 (ZYXCXTD-C-202010)

✉ 通讯作者: lhg1964@163.com

水谷精微难以有效吸收,清浊移位,浊邪内生,导致大肠传导失司,或可见大便稀溏、次数增多;或可见粪质干硬、便而不畅,这些胃肠道症状可见于典型的 IBS 患者。

1.2 胆主升发调气机

《医学见能》载“胆者,肝之腑属木,主升清降浊,疏利中土”,肝胆同属木行、表里相合,故胆亦具有升发之性、疏利之功。另外,《脾胃论·脾胃虚实传变论》云:“胆者,少阳春生之气,春气生则万物化安,故胆气春生,则余脏从之。胆气不升,则飧泄,肠痹不一而起矣”,胆主少阳春生之气,胆气升发条达则诸脏腑气机升降出入正常,气血条达。《血证论》记载:“胆中相火,如不亢烈,则为清阳之木气,上升于胃,胃土得以疏达,故水谷化”,胆内寄相火,相火温煦和护养中焦,健运脾胃,相火守位禀命,受君火驱动,散入五脏六腑四肢百骸,以“领五脏六腑、营、卫、经络,上主纳,中主化,下主出”^[9]。胃肠动力紊乱是 IBS 发病的核心机制之一^[10],而结肠运动及 IBS 患者排便习惯的改变与胆汁代谢相关^[11]。胆气升发功能正常则胆汁疏泄有序,助胃受纳腐熟和脾升清转输精微物质;胆中相火温煦之力又可保证气化推动功能的正常,脏腑气行有根,使脾升胃降,清浊安位,肠腑亦通降下行,排便正常。

1.3 胆调情志主决断

IBS 是身心共患的疾病,不仅有胃肠道症状,还存在明显的焦虑、抑郁等精神情志症状^[12]。中医通常认为肝与情志状态息息相关,但也不尽然,原因有二。一是胆腑本身就可产生多种情绪表现,如《素问·宣明五气篇》曰:“胆为怒”;《灵枢·邪气藏府病形》曰:“胆病者,善太息,口苦,呕宿汁,心下澹澹恐,如人将捕之,噤中介介然,善唾”,胆病者常惊恐不安。另外《灵枢·口问》中“黄帝曰:人之太息者,何气使然?岐伯曰:忧思则心系急,心系急则气道约,约则不利,故太息以伸出之”,可见“太息”常因忧、思过度而致。《灵枢·经脉第十》记载:“胆足少阳之脉,……是动则病口苦,善太息”,故忧、思亦与胆腑有关。二是胆腑在情志活动中起主导作用,如《黄帝内经素问注证发微》所言:“灵兰秘典论云:故凡十一脏皆取决于胆耳。盖肝之志为怒,心之志为喜,脾之志为思,肺之志为忧,肾之志为恐,其余六脏,孰非由胆以决断之者乎”,故胆腑与人的精神情志活动联系更为密切,胆气虚弱之人,机体受到精神刺

激影响时易致病,如胆怯易惊、失眠多梦等^[13]。部分学者也认为胆病时容易出现焦虑、抑郁、恐惧等精神情志症状,胆与情志调节密切相关^[14],而焦虑、抑郁、恐惧恰是诱发 IBS 的常见诱因。胆为东方甲木,脾胃为中土,恼怒则胆气亢盛,克土太过,土气不足,由此而成泄泻或便秘^[15]。

腹痛、腹胀是 IBS 患者的主要症状,现代医学多从内脏高敏感的角度解释其机理^[16],内脏高敏感表现为很小的生理变化或病理刺激就可以使内脏明显反应,产生强烈不适感^[17]。内脏高敏感性被认为是 IBS 发病的关键机制^[10]。《素问·灵兰秘典论篇》曰:“胆者,中正之官,决断出焉”,胆主决断,指对外界事物判断和做出决定的功能,还可引申为可以处理某些外界刺激的能力,当胆失决断,而出现“判断失误”,机体无法正确应对外界的刺激,为了“自我保护”而过度反应^[15],由此可引起胃肠道的应激表现。胆主决断和调情志两者是不可分割的,胆主决断功能正常可对外界复杂多变的情志刺激“明辨是非”,帮助胆腑调养情志,使五志无太过不及,与五脏协调相合。

1.4 胆司勇怯御外辱

《灵枢·师传》曰“肝者,主为将,使之候外”,说明肝具有防御外邪的功能,而肝胆互为表里,肝胆同行抵御外邪。《素问·经脉别论篇》指出:“勇者气行则已,怯者则著而为病也。”“勇怯”的本质是胆气的强弱,也有学者^[18]认为“勇”即少阳生发之气旺盛,“怯”指少阳生发之气不足,胆气勇盛可旁通他脏,则正气充盛,抵御外邪而不起病;胆气怯弱则正不胜邪,百病丛生。《医参》曰“气以胆壮,邪不可干”,《素问·刺法论篇》指出“正气存内,邪不可干”,进一步说明胆气的充足与否与正气盛衰、抗邪能力强弱密切相关。近年来,人们越来越重视肠道感染在 IBS 发病中的作用,肠道感染可能通过破坏肠道黏膜屏障、改变脑-肠轴、导致小肠细菌过度生长从而导致 IBS 的发生^[19]。中医学长期的临床实践中以动物胆汁入药的历史悠久,如《伤寒论》中的通脉四逆加猪胆汁汤、蜜煎导法,胆汁本身也可以解毒、抑菌,治疗胃肠道疾病,如猪胆汁可清热解毒、润燥通便,《随息居饮食谱》记载其可“补胆,清热,治热痢,通热秘。治厥颠疾”。

2 胆与 IBS 发病的现代医学研究

2.1 胆与 IBS 发病的相关性

现代医学中的胆主要包括胆囊、胆汁和胆管三

个部分,胆汁成分比较复杂,其中胆汁酸(BAs)是胆汁正常发挥作用的关键物质之一^[20]。现代医学已经认识到IBS病变部位不仅局限于结肠,还可能累及整个肠道、尿道和胆囊^[21]。IBS与胆囊切除术后症状持续有关,如消化不良、腹泻等^[22]。有研究者采用调查问卷的方法发现胆囊切除术会使BAs的分泌改变,从而使功能性肠道疾病的发病风险增加,例如IBS;胆囊切除术后也可能会导致类似IBS的症状^[23]。另外,研究表明约有68%IBS-D患者存在胆汁酸吸收不良或粪便中总胆汁酸增加,胆汁酸螯合剂或可通过调节胆汁酸-肠道菌群来治疗IBS^[24]。上述研究提示胆囊病变和胆汁酸代谢异常与IBS发病有关。

2.2 胆与肠道微生态失调

肠道微生态是由肠道正常菌群及其所生活的环境共同构成,在消化吸收方面发挥重要作用^[25]。肠道微生态失衡目前被认为是IBS发病的因素之一,临床使用益生菌调节IBS患者肠道菌群取得良效^[26]。有研究^[27]发现BAs可以通过激活G蛋白偶联受体5(TGR5)来调节整体胃肠道功能,TGR5有许多下游功能,包括影响肠道菌群组成和改变肠道运动。另外,IBS患者肠道菌群组成的改变也会影响BAs的合成,并且可能会进一步加重IBS的症状^[28]。相关研究^[29]也证实BAs和肠道菌群可以相互作用,而胆囊切除改变了胆汁的分泌模式,增加了胆盐的肠肝循环,同时也增加了脱氧胆酸盐(DOC)的产生,DOC是一种可以致癌和导致肠道菌群失调的胆盐。

2.3 胆与内脏高敏感、精神情绪异常

当人们出现恐惧、抑郁等精神心理问题时更容易罹患IBS,精神心理因素与IBS呈正相关^[30]。胆囊收缩素(CCK)是由小肠黏膜I细胞释放的一种神经肽类激素,神经肽是目前治疗焦虑、抑郁的潜在靶点。有研究者^[31]通过免疫组化等方法发现IBS组结肠黏膜和血浆中的CCK水平明显高于对照组,腹痛的频率和程度与结肠黏膜和血浆中的CCK水平呈正相关。还有研究^[32]发现抑郁症患者治疗前血清CCK含量则明显高于对照组,经抗抑郁治疗后CCK含量下降,说明CCK是IBS的危险因素。胆囊切除术后,通过放射免疫法观察到患者血清CCK明显增加,而胃动素(MTL)明显减少,MTL属于兴奋性神经递质,可以促进胃电活动和胃肠运动^[33]。BAs通常不会通过血脑屏障,但当血清BAs浓度异常升高时,比如出现胆汁淤积症时,BAs就

可以通过血脑屏障进入中枢神经系统,可能会进一步影响肠道功能的中枢调节,从而参与IBS的病理生理过程^[34]。法尼醇X受体(FXR)是一种胆汁酸受体,参与BAs的合成和代谢,研究发现FXR的缺失会使小鼠出现情绪焦虑的现象,FXR通过参与调控中枢神经系统中神经递质稳态平衡,进而影响动物的情感和社交行为^[35]。

研究者^[36]通过建立“焦虑性痛觉过敏”大鼠模型发现,与焦虑相关的痛觉过敏与额叶皮质微透析液中胆囊收缩素样物质(CCKLM)的显著增加有关;脊髓中的CCK通过上调其受体可以引起大鼠躯体痛觉过敏^[37];神经生长因子(NGF)由肥大细胞合成、储存和分泌,是产生和维持疼痛的重要介质,在暴露于BAs后,BAs通过刺激肥大细胞释放NGF,伤害感受器随之被激活,从而诱导内脏超敏反应^[38]。

2.4 胆与胃肠功能紊乱

通过分级注射CCK发现,当CCK的剂量导致胆囊体积减小90%时,IBS-D患者空肠动力不成比例地增加,IBS-C患者中空肠动力不成比例地下降^[39]。另有研究者^[40]通过超声检查评估IBS患者的胆囊功能和收缩性时发现,IBS患者在餐后3 h胆囊收缩明显增强,其胆囊射血分数显著高于对照组。BAs可以加速结肠转运^[41],当出现胆汁淤积症时向结肠输送的BAs就会减少,结肠转运时间缩短,容易出现便秘^[42],而IBS-D患者多存在胆汁酸吸收不良,结肠暴露于过多的BAs,结肠转运加速,导致慢性水样腹泻,这也是IBS-D的特征表现之一^[43]。进一步研究也发现,TGR5基因被敲除后,BAs不能刺激纵向肌肉收缩,全肠转运减慢,粪便含水量减少,可以认为BAs在结肠的促动力作用是由TGR5介导的^[44]。

2.5 胆与肠道感染

BAs有显著的抗菌特性,可以通过激活抗菌因子防止小肠细菌的过度生长,并且在营养功能方面也具有一定作用^[45]。研究者^[46]通过建立小鼠感染模型发现铜绿假单胞菌(PA)可以从血液扩散到胆囊,在胆囊中急剧复制并且在肠道播种,认为可能是因为胆汁暴露促进抗生素耐药的产生,再经过胆囊的转运促使耐药PA的排泄。另一组实验^[47]发现BAs-TGR5轴在体内先天抗病毒免疫中发挥重要的作用,当TGR5缺乏时小鼠更容易受到病毒诱导死亡。

3 小结

综上所述, 中医的胆腑不完全等同于现代医学的胆, 但应包括胆囊和胆汁。当胆囊或胆汁代谢异常时, 胆“藏精汁助运化”的生理功能就会失常, 从而影响到肠道微生态的平衡, 不利于食物的消化吸收; 胆“主升发调气机”受影响则进一步累及正常的胃肠运动; 胆“调情志主决断”异常, 会增加内脏高敏感和不良精神情志产生的风险; 胆气孱弱升发不足, 不得扶助正气, 无法帮助机体维持抗病毒和细菌的能力, 则肠道感染的概率增加。IBS 是身心疾病, 多因素共同参与而发病, 患者胃肠道症状与神志异常往往并见, 中焦气血运行依赖胆的枢调, 胆又可主导、调控情志活动, 故胆与 IBS 的发病关联性更强。

IBS 的发病是多种因素共同作用的结果, 从肝脾论治并未全面认识到本病的病机, 在某些病例中运用疏肝健脾法疗效也不甚满意, 故未得到实质性的突破, 所以需要拓宽思路, 考虑新的治疗策略。中西医存在相通的地方, 只是两者从不同的角度揭示疾病的本质。通过分析我们发现, IBS 的发病是外周(肠道)和中枢(脊髓)双向作用的结果, BAs 除了可以作用于肠道外, 还可以作为信号分子发挥巨大的作用, 通过相关受体调节中枢神经系统, 而胆囊功能的异常很大程度上会改变 BAs 的分泌, 并且从中医“胆”的四个生理功能来阐释 IBS 的发病也都有一定的科学内涵, 说明二者密切相关, 可为防治 IBS 提供新的理论依据。

参考文献

- [1] 李军祥, 陈詒, 唐旭东, 等. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 227-232.
- [2] 李竹青, 张文雪, 李理想, 等. 丁酸钠下调 IRAK1 改善肠易激综合征内脏高敏感[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(9): 23-28.
- [3] 郭朝书, 黄中华, 陈明, 等. 伊托必利治疗伴腹胀的腹泻型肠易激综合征患者的随机对照研究[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(1): 54-57.
- [4] 聂莹莹. 马来酸曲美布汀片联合乳酸菌素片对腹泻型肠易激综合征患者肠道微生态功能的影响[J]. 黑龙江医药, 2021, 34(4): 868-870.
- [5] BLACK CJ, YUAN Y, SELINGER CP, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuro-modulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(2): 117-131.
- [6] 王树芮, 傅文斌, 孙弋淇, 等. 痛泄要方缓解肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征患者内脏高敏的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 97-102.
- [7] 刘晓周. 肠宁汤治疗肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征 47 例[J]. 河南中医, 2022, 42(3): 423-427.
- [8] 胡剑北. 中医胆腑实体及其医理研究[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(11): 730-732.
- [9] 周颖, 李佳, 王华, 等. 从心胆论治肠易激综合征探析[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(8): 68-70.
- [10] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020 年中国肠易激综合征专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(12): 803-818.
- [11] BAJOR A, TÖRNBLOM H, RUDLING M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS[J]. Gut, 2015, 64(1): 84-92.
- [12] 陈懿榕, 林柳兵, 李勇. 腹泻型肠易激综合征中西医结合研究进展探微[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(22): 2496-2500.
- [13] 李德新, 刘燕池. 中医基础理论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 267.
- [14] 梁婉嫻, 张锂泰, 姜彦妮, 等. 贾立群教授从“胆主决断”的视角论治恶性肿瘤经验介绍[J]. 中国医药导报, 2021, 18(8): 145-148.
- [15] 王俞铎, 王雨鸽, 许静茹, 等. 刘启泉从胆论治腹泻型肠易激综合征[J]. 中医学报, 2022, 37(3): 561-564.
- [16] 王玉婷, 许文燮. 应激在肠易激综合征致病机制中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(17): 1064-1070.
- [17] 武建明, 雷源, 古巧燕, 等. Nesfatin-1 致肠易激综合征内脏高敏感发生机制的研究[J]. 医学综述, 2022, 28(7): 1389-1393.
- [18] 张靓, 刘佳, 张宁, 等. 广泛性焦虑从胆论治理论探析[J]. 环球中医药, 2020, 13(1): 70-73.
- [19] 贺星, 崔立红. 肠道感染在肠易激综合征发病机制中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(31): 3323-3329.
- [20] 杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 等. 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(3): 183-189.
- [21] MATHISON R, SHAFFER E, PFANNKUCHE HJ, et al. Effects of tegaserod on bile composition and hepatic secretion in Richardson ground squirrels on an enriched cholesterol diet[J]. Lipids Health Dis, 2006; 15. doi: 10.1186/1476-511X-5-15.
- [22] KIM GH, LEE HD, KIM M, et al. Fate of dyspeptic or colonic symptoms after laparoscopic cholecystectomy[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 20(2): 253-260.

- [23] DE JONG JJ, LATENSTEIN CSS, BOERMA D, et al. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome are highly prevalent in patients with gallstones and are negatively associated with outcomes after cholecystectomy: a prospective, multicenter, observational study (PERFECT-Trial)[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(6):e766-e772.
- [24] ZHAN K, ZHENG H, LI J, et al. Gut microbiota-bile acid crosstalk in diarrhea-irritable bowel syndrome [J]. *Biomed Res Int*, 2020; 3828249. doi: 10.1155/2020/3828249.
- [25] 陈新宇. 肠道菌群与消化系统疾病的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(3):311-314.
- [26] 郑俊佳, 黄彬, 张竞超, 等. 益生菌联合奥替溴铵治疗腹泻型肠易激综合征有效性与安全性的 meta 分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(1):25-31.
- [27] DE AGUIAR VTQ, TARLING EJ, EDWARDS PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism [J]. *Cell Meta*, 2013, 17(5):657-669.
- [28] LEE SM, KIM N, YOON H, et al. Compositional and functional changes in the gut microbiota in irritable bowel syndrome patients[J]. *Gut Liver*, 2021, 15(2):253-261.
- [29] CHEN J, SALI A, VITETTA L. The gallbladder and vermiform appendix influence the assemblage of intestinal microorganisms [J]. *Future Microbiol*, 2020; 541-555. doi: 10.2217/fmb-2019-0325.
- [30] 管丽红. 肠易激综合征与精神心理因素的相关性研究[J]. 医学信息, 2014, 27(1):87-88.
- [31] QIN G, ZHANG Y, YAO SK. Serotonin transporter and cholecystokinin in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: associations with abdominal pain, visceral hypersensitivity and psychological performance [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(9):1632-1641.
- [32] 姜俊. 抑郁症患者血浆胃肠激素变化及临床意义[J]. 中国现代医生, 2013, 51(32):38-40.
- [33] 庞彩霞, 冯健科. 胆囊切除术后慢性胃炎伴胆汁反流患者血清胆囊收缩素、胃泌素、胃动素水平研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(10):34-35.
- [34] NÍ DHONNABHÁÍN R, XIAO Q, O'MALLEY D. Aberrant gut-to-brain signaling in irritable bowel syndrome: the role of bile acids [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 745190. doi: 10.3389/fendo.2021.745190.
- [35] 曹秦, 黄菲, 王婷婷, 等. 法尼醇 X 受体基因缺失对雌性小鼠神经行为及神经传递系统的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(4):560-564.
- [36] ANDRE J, ZEAU B, POHL M, et al. Involvement of cholecystokininergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: behavioral and biochemical studies [J]. *Neurosci*, 2005, 25(35):7896-7904.
- [37] DUAN LL, QIU XY, WEI SQ, et al. Spinal CCK contributes to somatic hyperalgesia induced by orofacial inflammation combined with stress in adult female rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 913:174619. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174619.
- [38] LI WT, LUO QQ, WANG B, et al. Bile acids induce visceral hypersensitivity via mucosal mast cell-to-nociceptor signaling that involves the farnesoid X receptor/nerve growth factor/transient receptor potential vanilloid 1 axis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(2):2435-2450.
- [39] MCKEE DP, QUIGLEY EM. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 2. Motility of the small bowel, esophagus, stomach, and gall-bladder [J]. *Dig Dis Sci*, 1993, 38(10):1773-1782.
- [40] GÜÇLÜ M, POURBAGHER A, SERIN E, et al. Ultrasonographic evaluation of gallbladder functions in patients with irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(8):1309-1312.
- [41] VIJAYVARGIYA P, BUSCIGLIO I, BURTON D, et al. Bile acid deficiency in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome with constipation based on biomarkers in serum and fecal samples [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(4):522-527.
- [42] GHAFARI K, SAVADKUI ST, HONAR H, et al. Obstructive cholestasis alters intestinal transit in mice: role of opioid system [J]. *Life Sci*, 2004, 76(4):397-406.
- [43] SLATTERY SA, NIAZ O, AZIZ Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhea [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(1):3-11.
- [44] ALEMI F, POOLE DP, CHIU J, et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1):145-154.
- [45] DAWSON PA, KARPEN SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids [J]. *Lipid Res*, 2015, 56(6):1085-1099.
- [46] BACHTA KER, ALLEN JP, CHEUNG BH, et al. Systemic infection facilitates transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in mice [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):543.
- [47] HU MM, HE WR, GAO P, et al. Virus-induced accumulation of intracellular bile acids activates the TGR5- β -arrestin-SRC axis to enable innate antiviral immunity [J]. *Cell Res*, 2019, 29(3):193-205.