专家论坛

微生物–肠–脑轴在功能性胃肠病发病中的作用新诠释

邓　郁，李子俊
广东省人民医院（广东省医学科学院）协和高级医疗中心　全科医学科（广州　510055）

【摘　要】微生物–肠–脑轴（microbiota–gut–brain–axis，MGBA）在肠道微生物和大脑之间起着双向调节的作用，肠道内环境尤其是微生物的变化可作用于人的中枢神经系统表现出心理和行为的变化如焦虑和抑郁状态，进而影响着胃肠道运动和消化吸收功能。目前，越来越多的研究表明，MGBA在功能性胃肠病中起着重要的作用，所涉及的途径包括神经信号通路、免疫应答、内分泌及代谢产物作用等。本文就MGBA形成的理论基础及其在功能性胃肠病应用的研究作一概述，以期为功能性胃肠病的研究和临床治疗提供新的思路和方法。

【关键词】微生物–肠–脑轴；肠道微生物群；焦虑和抑郁；功能性胃肠病
【中图分类号】R573.5　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096–3351.2022.01.005

A new interpretation of the role of microbial–gut–brain axis in the pathogenesis of functional gastrointestinal diseases

DENG Yu, LI Zijun
Department of General Practice, Concord Medical Center, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510055, China

【**Abstract**】Microbiota–gut–brain axis (MGBA) plays a role of bidirectional regulation between gut microbiota and brain, and the change in intestinal environment, especially gut microbiota, can act on the central nervous system of human and thus lead to psychological and behavioral changes such as anxiety and depression, which in turn affects gastrointestinal motility and digestion–absorption function. At present, more and more studies have shown that MGBA plays an important role in functional gastrointestinal diseases, and the pathways involved included the neural signaling pathway, immune response, endocrine and role of metabolites. This article reviews the theoretical basis for the formation of MGBA and summarizes the studies on its application in functional gastrointestinal diseases, in order to provide new ideas and methods for the research and clinical treatment of functional gastrointestinal diseases.

【**Key words**】Microbiota–gut–brain–axis; Gut microbiota; Anxiety and depression; Functional gastrointestinal diseases



专家简介：李子俊，广东省人民医院东病区副主任、协和高端医疗中心副主任、一病区主任，主任医师，教授，博士研究生导师。中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会肠病联盟主席，中国老年学和老年医学会老年病学分会常务委员和消化病专家委员会常务委员，广东省医疗行业协会消化系统疾病规范化管理分会主任委员，中国医院协会国际医疗服务与管理专业委员会常务委员，中华医学会消化病分会消化心身学组委员、微生态学组委员、转化医学学组委员。担任国家自然科学基金评委，*Cancer Prevention Research* 和 *PLOS* 杂志审稿人。曾在美国宾夕法尼亚大学医院及加洲太平洋医学中心肝病胃肠科及介入内镜中心作博士后研究和访问学者。2016年获得第二届“羊城好医生”称号，2017年被评为“岭南名医”，2019年获评“胡润·平安中国好医生”。发表SCI和国内核心期刊论文近50余篇，主编及参编专著2部。承担国家自然科学基金2项，省市级科研基金和重点项目12项。获省科研成果二等奖1项。

人体胃肠道内存在着一个复杂且动态平衡的微生物群体，它们与人的生理、免疫和代谢过程息息相关。在过去的二十年里，发表了大量关于肠道菌群在人健康和疾病发生中的作用的文章。测序技术的改进和生物信息学的应用使这项研究更具可行性。近期研究证实，肠道微生物群不仅在局部发挥调节胃肠道功能包括免疫和内分泌及代谢作用，同时也通过微生物–肠–脑轴影响脑生理代谢和个体行为改变。而微生物–肠–脑轴在功能性胃肠病、精神性疾病中均有作用，所涉及的途径和物质包括神经信号通路、内分泌、免疫应答、细菌代谢产物等。本文总结了肠道微生物与肠–脑轴相互作用机制及微生物–肠–脑轴在功能性胃肠病中的作

第一作者简介：邓　郁，主治医师。
通信作者：李子俊，主任医师，博士研究生导师。E–mail: zijunli2005@aliyun.com
本文引用：邓郁，李子俊.微生物–肠–脑轴在功能性胃肠病发病中的作用新诠释[J].西南医科大学学报，2022，45（1）：21–25.DOI：10.3969/j.issn.2096–3351.2022.01.005

用的最新研究进展。

1 肠道微生物与肠-脑轴的相互作用

肠道微生物群是由细菌、真菌和病毒等组成的高度复杂的微生物群落。人类与这些微生物一起进化，创造了一种共生的生态系统。这种生态系统会随着宿主生理机能的变化而变化。肠道微生物绝大多数为细菌，其中厚壁菌门（Firmicutes）、拟杆菌门（Bacteroidetes）和放线菌门（Actinobacteria）是三大细菌门，占肠道微生物的90%以上。肠道微生物群在人体中发挥着许多作用，包括营养物质代谢吸收、供能、免疫、调节肠道运动和分泌及内脏感觉等，还能调节机体的生理、心理功能。肠道菌群还通过参与肠道神经和中枢神经之间的双向交流即肠-脑轴，进而影响大脑功能。

近年来随着定向细菌感染动物以及无菌动物的培养、动物行为模型建立等研究手段的发展，“微生物-肠-脑轴”的概念被提出并受到重视。微生物-肠-脑轴是一个双向系统，包括肠神经系统（enteric nervous system，ENS）、自主神经系统（autonomic nervous system，ANS）、中枢神经系统（central nervous system，CNS）和下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPAA）。该网络不仅调节宿主的激素水平和免疫反应，还调控肠道通透性以及神经活性物质的产生和降解。影响微生物-肠-脑轴的因素包括饮食、基因、药物、环境、锻炼、认知行为、压力、社会互动和恐惧等。

肠神经系统（ENS）位于消化道壁内，被称为第二大脑。ENS包含大约数十亿个神经元，其中大部分位于肌间神经丛及粘膜下神经丛，调节肠道的运动和分泌，并且可产生30多种不同的神经递质。肠道微生物通过模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）和toll样受体（toll-like receptor，TLR），尤其是TLR-2和TLR-4来影响ENS的发育和功能[1]。

自主神经系统（ANS）包括交感神经和副交感神经，其将来自肠腔的传入信号通过肠道、脊髓和迷走神经通路传递给中枢神经系统。迷走神经具有数千个神经末梢，其中80%是传入神经，是微生物群与大脑之间的主要通信途径。ENS和CNS通过ANS以及外周初级感觉神经组成反馈环路（肠-脑轴），进一步影响个体的情绪、食欲和行为等。

HPA轴是神经内分泌系统的重要角色，控制对压力的反应，并调节消化系统和免疫系统。此外，它在应对环境压力时产生皮质激素的过程中发挥着核心作用。HPA轴可以由应激原引发下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放因子（corticotropin releasing factor，CRF）而激活。CRF的分泌刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素，进而导致肾上腺释放皮质醇。皮质醇的产生是应激反应的关键，可能在功能性胃肠病中发挥重要作用。微生物-肠-脑轴的信号传递机制是复杂的，主要包括神经信号通路、内分泌、免疫和代谢等途径。

1.1 神经信号通路

已发现传导神经冲动的多种神经递质如5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、生长抑素、去甲肾上腺素、多巴胺和γ-氨基丁酸（γ-Aminobutyric Acid，GABA）等，可由肠道内的乳杆菌属、双歧杆菌属、大肠杆菌属、肠球菌属等多种细菌产生[2]。这些神经递质在脑内也担任着化学信使，即通过化学突触将信号从一个神经元传递到另一个目标神经元、肌肉细胞或腺体细胞。神经递质也被认为是调节MGBA功能的重要信号分子[3]，它们的不平衡会对大脑和大脑支配的行为产生显著的影响。5-HT是一种由色氨酸合成的单胺分子，在中枢神经系统中，5-HT作为一种关键的神经递质，参与情绪控制、食物摄入、睡眠和疼痛处理的调节。但是，中枢神经系统的5-HT只占人体5-HT总量的3%，95%的5-HT位于胃肠道，由肠嗜铬细胞产生。有研究表明5-HT和肠道微生物群之间存在相互作用。肠道细菌及细菌产物，如短链脂肪酸，已被证明可以调节5-HT的产生[4-5]。基于5-HT在CNS、ENS和微生物组的交互中的作用，5-HT可能是连接微生物-肠-脑轴的节点物质，参与调节肠-脑间信息交流。

1.2 内分泌信号途径

人体内分泌调节途径的核心是下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPAA），是参与应激反应的主要通路。应激时下丘脑室旁核神经元分泌促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH），CRH刺激垂体产生促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH），ACTH促使肾上腺释放糖皮质激素。糖皮质激素是HPA轴的主要效应分子，通过与各组织细胞内受体结合，调节机体对应激的生理适应。应激可以改变肠道上皮的完整性、调节肠道运动、介导相关激素的释放，影响胃肠道的功能。在应对慢性和不可控制的应激原时，机体也会引发适应性不良变化，并导致大脑结构和功能的改变[6]。动物研究发现无菌小鼠在应激时表现出HPAA异常，促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）和皮质醇异常升高，而将正常共生菌定殖到小鼠的肠道后，发现HPAA恢复正常。说明肠道菌群可影响HPAA从而影响宿主行为和认知水平。

1.3 免疫应答反应

胃肠道是人体免疫细胞数量最多的区域，与肠道菌群之间有着微妙联系[7]。由肠上皮杯状细胞产生的粘液提供了宿主细胞和微生物间接触的屏障。肠道微生物群影响着肠粘膜内免疫细胞亚群的调节，包括T辅

助细胞（T helper cell，Th）、T调节细胞（T regulatory cell，Treg）、自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）、单核吞噬细胞和先天淋巴细胞[8]。某些细菌化合物，如肽聚糖（peptidoglycan，PGN）、脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、鞭毛、细胞壁碎片被认为是病原体相关的分子模式。这些分子模式由模式识别受体和非模式识别受体识别，它们是免疫系统的重要组成部分。研究发现脂多糖（LPS）和肽聚糖（PGN）通过与模式识别受体PRRs结合，包括Toll样受体和核苷酸结合寡聚结构域（nucleotide binding oligomeric domain，NOD）样受体，介导肠道和大脑中相应的免疫反应的发生[9]。LPS和PGN除了存在于血液中，也能通过血脑屏障进入大脑，并激活脑室周围器官、星形胶质细胞、内皮细胞表面NOD样受体，进而影响5-HT信号的传递[10-11]，同时，还能通过激活肠道PRRs受体产生促炎因子影响大脑的功能与精神状态。

1.4 细菌代谢产物

肠道微生物还可以通过产生代谢物经血循环作用于中枢神经系统，包括短链脂肪酸（short chain fatty acid，SCFAs）、次级胆汁酸和色氨酸代谢物等。SCFAs是蛋白质及碳水化合物经肠道微生物发酵后产生的，主要包括乙酸、丙酸和丁酸。SCFAs能改变肠道粘膜通透性，同时能刺激肠上皮的肠内分泌细胞（enteral secretion cells，EECs）产生包括YY肽（YY peptide，PYY）、胆囊收缩素（cholecystokinin，CCK）、胰高血糖素样肽-1等神经肽，作用于迷走神经传入途径上的受体并影响神经系统。SCFAs可抑制多巴胺和去甲肾上腺素的合成，并促进激素的释放，通过免疫调节作用进一步影响CNS功能。SCFAs被认为是肠道与大脑之间的直接介质，影响大脑功能和行为。色氨酸是5-HT的唯一前体，此外，色氨酸可进一步代谢为犬尿氨酸、色胺和吲哚，进而调节神经内分泌和肠道免疫反应。综上所述，这些肠道细菌代谢产物被认为是微生物-肠-脑轴的重要介质，可作为临床干预的有效靶标。

2 肠道菌群与焦虑和抑郁状态

肠道菌群对大脑的影响是通过迷走神经的激活、信号分子的分泌和免疫系统的调节来传递的。焦虑障碍是以担心或恐惧为特征的常见的精神障碍[12]。抑郁症则是一种以心境低落、意志减退为主的情感障碍疾病。研究发现抑郁症患者的肠道菌群组成和健康对照组之间存在巨大差异[13-14]，抑郁患者拟杆菌门和变形菌门水平升高，厚壁菌门水平降低。正常肠道微生物群的移植有利于改善焦虑和抑郁相关症状。研究人员发现抑郁症患者的体内炎症介质（IL-1、IL-6、TNF-α等）增加[15]，正是由于肠道菌群紊乱产生的各种炎性因子，通过循环系统进入中枢神经，激活神经胶质细胞中的小胶质细胞，促使抑郁发作。

3 肠道菌群与功能性胃肠病

据估计功能性胃肠病（functional gastrointestinal disease，FGIDs）是影响全球三分之一以上人口的疾病。功能性胃肠病的病因尚不清楚，其特征是慢性或反复出现的胃肠道症状，这些症状不能用已知的组织结构或生化异常来解释。现研究表明：肠道炎症或免疫激活、肠道菌群失调和肠-脑轴功能障碍可能参与该类疾病的发生。罗马标准定义的26种不同成年的FGIDs，包括肠易激综合征（irritable bowel syndrome，IBS）和功能性消化不良（functional digestion，FD），虽然发病机制不明确，但研究发现与精神疾病存在共病关系，包括惊恐发作、焦虑障碍、抑郁等。最近的研究也表明，这些行为变化与肠-脑轴的紊乱，即与肠道微生物群紊乱有关[16]。

肠易激综合征（IBS）是以慢性、反复发作性的腹痛以及大便习惯改变为特征的常见功能性胃肠病之一，在一般人群中患病率为4% ~ 5%[17-18]。其发病机制包括胃肠运动障碍、内脏高敏感、免疫激活以及肠道粘膜屏障功能异常等。患者除了表现胃肠道症状外，还常伴有焦虑、抑郁、睡眠障碍等神经系统症状。IBS患者常有肠道菌群稳定性和多样性的紊乱。

功能性消化不良（FD）是指包括早饱、餐后不适、腹胀等一系列不适症状，而这些临床症状无法用器质性疾病包括代谢性或系统性病变来解释。最近的调查显示，人群功能性消化不良（FD）的患病率为7.2%[18]。调查原因其一方面肠道菌群失调能够引起胃肠道动力异常以及黏膜屏障受损进而影响FD的发生和发展；另一方面肠道菌群失调能够通过影响肠-脑轴而导致FD的发生。

4 焦虑和抑郁样的功能性胃肠病

临床和临床前研究表明，心理应激对肠道的敏感性、运动性、通透性和粘膜免疫激活有很大的影响。这些改变是通过中枢神经系统、周围神经元和胃肠道微生物群介导的[19]。心理因素，尤其是焦虑和抑郁，长期以来被认为与功能性胃肠病（FGIDs）发病有关[20-22]。有meta分析显示，肠易激综合征患者中焦虑和抑郁症状的患病率分别为39.1%和28.8%，其中近1/4符合焦虑或抑郁障碍的诊断标准。与健康受试者相比，肠易激综合征患者出现焦虑或抑郁的风险是前者的3倍。一项前瞻性研究发现在随访期间，在无症状受试者中，较高的焦虑水平而非基线的抑郁水平是出现新发FGIDs的重要独立预测因素。因此，临床上常见功能性胃肠病患

者伴有焦虑或抑郁样的表现。

5 益生菌干预功能性胃肠病治疗

益生菌被定义为“有助于肠道微生物平衡并有可能改善人类宿主健康的活性微生物”[23]，常见的益生菌包括乳酸杆菌属和双歧杆菌属。益生菌能恢复肠道菌群的稳态，改善肠道和免疫功能[24]。长期服用益生菌可以减少焦虑和抑郁的行为，并可以使包括皮质酮、去甲肾上腺素等激素正常分泌，同时益生菌可能通过影响大脑信号来影响疼痛通路。长双歧杆菌NCC3001被证明可以减少成人IBS患者的抑郁症状，同时降低IBS相关大脑区域（包括杏仁核和额叶边缘区）对负面情绪刺激的反应[25]。已有较多关于益生菌治疗IBS的文献报道，包括随机双盲安慰剂对照研究以及meta分析等[26]。益生菌中，乳杆菌、双歧杆菌以及新近研究[27]发现的丁酸梭菌等菌种在改善IBS患者总体症状、生活质量等方面的疗效均优于安慰剂。

然而，益生菌治疗IBS在临床中仍面临许多问题，包括如何有效地补充肠道益生菌。益生菌种类繁多，不同菌种在肠道中的定植方式以及不同菌群之间的相互作用、肠上皮细胞对益生菌的免疫识别、以及益生菌对肠黏膜免疫的调节方式等均有不同。目前已知长双歧杆菌、多形拟杆菌可在肠道内定植，并发挥作用，而更多菌种虽可在肠道内存活，但却无法长期定植，原因可能与肠道固有菌群形成竞争性抑制，如婴儿双歧杆菌、动物双歧杆菌，这些益生菌则通过影响固有的肠道内菌群发挥作用[28]。为此，我们需要更深入的了解益生菌在肠道中发挥作用的机制，以期更好地了解如何在大量细菌中筛选出在宿主和环境间影响和控制肠-脑轴功能的潜在微生物。

6 小结与展望

近年来，人类微生物组的研究不断深入、扩大，人们对肠道微生物群与疾病关系也有进一步了解。已有证据表明，人类可通过释放共生细菌识别的神经活性分子与肠道微生物群进行交流，而栖息在我们肠道内的微生物群也可能通过释放生物活性分子，经由神经、免疫、内分泌、代谢等途径影响着中枢神经系统，进而对人的大脑和行为发挥作用。然而，肠道菌群和中枢神经系统之间如何相互作用和相互影响需要进一步深入研究和探索。明确微生物-肠-脑轴的具体作用机制，掌握肠道微生物群与疾病之间的内在联系，将为肠道菌群在治疗或预防神经系统疾病以及功能性胃肠病等方面提供新的思路和靶点。

（利益冲突：无）

参　考　文　献

[1] ROOKS MG, GARRETT WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(6): 341-352.
[2] BARRETT E, ROSS RP, O'TOOLE PW, *et al*. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine[J]. J Appl Microbiol, 2012, 113(2): 411-417.
[3] SUDO N. Biogenic amines: signals between commensal microbiota and gut physiology[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 504.
[4] REIGSTAD CS, SALMONSON CE, RAINEY JF 3rd, *et al*. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells[J]. FASEB J, 2015, 29(4): 1395-1403.
[5] YANO JM, YU K, DONALDSON GP, *et al*. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. Cell, 2015, 161(2): 264-276.
[6] MCEWEN BS. Brain on stress: how the social environment gets under the skin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(Suppl 2): 17180-17185.
[7] WU HJ, WU E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity[J]. Gut Microbes, 2012, 3(1): 4-14.
[8] GANAL-VONARBURG SC, DUERR CU. The interaction of intestinal microbiota and innate lymphoid cells in health and disease throughout life[J]. Immunology, 2020, 159(1): 39-51.
[9] ARENTSEN T, QIAN Y, GKOTZIS S, *et al*. The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(2): 257-266.
[10] VARGAS-CARAVEO A, SAYD A, MAUS SR, *et al*. Lipopolysaccharide enters the rat brain by a lipoprotein-mediated transport mechanism in physiological conditions[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13113.
[11] PUSCEDDU MM, BARBOZA M, KEOGH CE, *et al*. Nod-like receptors are critical for gut-brain axis signalling in mice[J]. J Physiol, 2019, 597(24): 5777-5797.
[12] BAXTER AJ, PATTON G, SCOTT KM, *et al*. Global epidemiology of mental disorders: what are we missing?[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65514.
[13] JIANG HY, LING ZX, ZHANG YH, *et al*. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2015, 48: 186-194.
[14] ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, *et al*. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(6): 786-796.
[15] REA K, DINAN TG, CRYAN JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation[J]. Neurobiol Stress, 2016, 4: 23-33.
[16] FOND G, LOUNDOU A, HAMDANI N, *et al*. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 264(8): 651-660.
[17] PALSSON OS, WHITEHEAD W, TÖRNBLOM H, *et al*. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the United Kingdom[J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1262-1273.e3.
[18] SPERBER AD, BANGDIWALA SI, DROSSMAN DA, *et al*. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study[J]. Gastroenterology, 2021, 160(1): 99-114.e3.
[19] QIN HY, CHENG CW, TANG XD, *et al*. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome[J]. World J Gastroenter-

ol，2014，20(39)：14126-14131.
[20] LEE C，DOO E，CHOI JM，*et al*. The increased level of depression and anxiety in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: systematic review and meta-analysis[J]. J Neurogastroenterol Motil，2017，23(3)：349-362.
[21] ZHANG QE，WANG F，QIN G，*et al*. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome：a meta-analysis of comparative studies[J]. Int J Biol Sci，2018，14(11)：1504-1512.
[22] ZAMANI M，ALIZADEH-TABARI S，ZAMANI V. Systematic review with meta-analysis：the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther，2019，50(2)：132-143.
[23] DESBONNET L，GARRETT L，CLARKE G，*et al*. The probiotic Bifidobacteria infantis：an assessment of potential antidepressant properties in the rat[J]. J Psychiatr Res，2008，43(2)：164-174.
[24] REID G，YOUNES JA，VAN DER Mei HC，*et al*. Microbiota restoration：natural and supplemented recovery of human microbial communities [J]. Nat Rev Microbiol，2011，9(1)：27-38.
[25] PINTO-SANCHEZ MI，HALL GB，GHAJAR K，*et al*. Probiotic bifidobacterium longum NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity：a pilot study in patients with irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology，2017，153(2)：448-459.e8.
[26] 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.
[27] SUN YY，LI M，LI YY，*et al*. The effect of Clostridium butyricum on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome：a randomized，double-blind，placebo-controlled trial[J]. Sci Rep，2018，8(1)：2964.
[28] OHLAND CL，MACNAUGHTON WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol，2010，298(6)：G807-G819.

（2021-10-27 收稿；2021-12-07 修回）

（上接第16页）

[25] KAMISAWA T，EGAWA N，NAKAJIMA H，*et al*. Gastrointestinal findings in patients with autoimmune pancreatitis[J]. Endoscopy，2005，37(11)：1127-1130.
[26] CHETTY R，SERRA S，GAUCHOTTE G，*et al*. Sclerosing nodular lesions of the gastrointestinal tract containing large numbers of IgG4 plasma cells[J]. Pathology，2011，43(1)：31-35.
[27] HIYOSHI Y，OKI E，ZAITSU Y，*et al*. IgG4-related disease of the ileocecal region mimicking malignancy：a case report[J]. Int J Surg Case Rep，2014，5(10)：669-672.
[28] 冯洁，陈静，吴保平. 类似恶性肿瘤的升结肠IgG4相关性疾病1例报告[J]. 解放军医学院学报，2019，40(11)：1093-1096，1105.
[29] WANG XE，NG CS，YIN WH. A comparative study of Kimura′s disease and IgG4-related disease：similarities，differences and overlapping features[J]. Histopathology，2021，79(5)：801-809.
[30] MOUSSIEGT A，MÜLLER R，EBBO M，*et al*. IgG4-related disease and hypereosinophilic syndrome: overlapping phenotypes[J]. Autoimmun Rev，2021，20(9)：102889.
[31] UMEHARA H，OKAZAKI K，KAWA S，*et al*. The 2020 revised comprehensive diagnostic（RCD）criteria for IgG4-RD[J]. Mod Rheumatol，2021，31(3)：529-533.
[32] UMEHARA H，OKAZAKI K，MASAKI Y，*et al*. A novel clinical entity，IgG4-related disease（IgG4RD）：general concept and details[J]. Mod Rheumatol，2012，22(1)：1-14.
[33] WALLACE ZS，DESHPANDE V，MATTOO H，*et al*. IgG4-related disease：clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients[J]. Arthritis Rheumatol，2015，67(9)：2466-2475.
[34] CARRUTHERS MN，KHOSROSHAHI A，AUGUSTIN T，*et al*. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease[J]. Ann Rheum Dis，2015，74(1)：14-18.
[35] DE VRIES E，TIELBEKE F，HUBERS L，*et al*. IgG4/IgG RNA ratio does not accurately discriminate IgG4-related disease from pancreatobiliary cancer[J]. JHEP Rep，2020，2(4)：100116.
[36] EBBO M，DANIEL L，PAVIC M，*et al*. IgG4-related systemic disease：features and treatment response in a French cohort：results of a multicenter registry[J]. Medicine（Baltimore），2012，91(1)：49-56.
[37] RAINA A，YADAV D，KRASINSKAS AM，*et al*. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis：experience at a large US center[J]. Am J Gastroenterol，2009，104(9)：2295-2306.
[38] KHOSROSHAHI A，WALLACE ZS，CROWE JL，*et al*. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. Arthritis Rheumatol，2015，67(7)：1688-1699.
[39] LÖHR JM，BEUERS U，VUJASINOVIC M，*et al*. European guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations[J]. United European Gastroenterol J，2020，8(6)：637-666.
[40] HART PA，TOPAZIAN MD，WITZIG TE，*et al*. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab：the Mayo Clinic experience[J]. Gut，2013，62(11)：1607-1615.

（2021-10-15 收稿；2021-12-05 修回）