

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.22.022

低 FODMAP 饮食治疗腹泻型肠易激综合征的效果分析*

杨 斌¹ 李 超² 朱华军¹ 程 曦¹ 何友军¹ 马立作¹ 胡 欣^{1Δ}

(1 中国人民解放军第 105 医院干部病房 安徽 合肥 230032; 2 海军总医院消化内科 北京 100048)

摘要 目的: 研究低发酵(fermentable)寡糖(oligosaccharides)、单糖(monosaccharides)、双糖(disaccharides)及多元醇(polyols)(FODMAP)饮食治疗腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)的治疗临床效果及可能机制。**方法:** 选择 2015 年 6 月至 2017 年 6 月我院收治的 107 例 IBS-D 患者作为研究对象, 并采用随机数字表法将其分为低 FODMAP 饮食组 54 例(LFD)和正常饮食组 53 例(ND), 分别给予低 FODMAP 饮食、正常饮食。实验前采集患者的一般情况, 于实验的第 0 天、28 天完善 IBS 症状积分量表(IBM-severity scoring system, IBM-SSS)、生活质量评分量表(IBM-Quality of Life, IBM-QOL)、完善粪便双歧杆菌、乳杆菌及大肠杆菌检查, 计算相应积分及菌群计数。**结果:** 两组患者实验前一般情况、IBM-SSS、IBM-QOL 比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。实验 28 天时, LFD 患者 IBM-SSS(156.35 ± 95.44 vs 223.18 ± 66.96)、IBM-QOL(64.81 ± 19.27 vs 54.62 ± 18.98)较实验前明显改善, 且 IBM-SSS(156.35 ± 95.44 vs 201.42 ± 91.28)及 IBM-QOL(64.81 ± 19.27 vs 55.76 ± 20.38)评分明显优于 ND 组($P<0.05$); 低 FODMAP 饮食组肠道乳杆菌(6.33 ± 0.95 vs 6.45 ± 1.12)、双歧杆菌(8.57 ± 0.84 vs 8.61 ± 0.79)的活菌数量无显著变化($P>0.05$), 而大肠杆菌数量较前减少(8.01 ± 1.12 vs 8.65 ± 1.11)($P<0.05$); LFD 患者 BMI 指数间与 0 天(23.42 ± 2.38 vs 22.67 ± 3.75)及 ND(23.42 ± 2.38 vs 22.93 ± 2.43)相比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 低 FODMAP 饮食治疗 IBS-D 患者的效果明显, 其机制除了食物的直接作用, 还可能与肠道菌群的改变有关。

关键词: 低 FODMAP 饮食; 腹泻型肠易激综合征; 肠道菌群; 体质指数

中图分类号: R574.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)22-4298-05

Treatment Effect of Low FODMAP Diet on the Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome*

YANG Bin¹, LI Chao², ZHU Hua-jun¹, CHENG Xi¹, HE You-jun¹, MA Li-zuo¹, HU Xin^{1Δ}

(1 Cadre ward, The 105th hospital of PLA, Hefei, Anhui, 230032, China;

2 Department of Gastroenterology, Navy General Hospital, Beijing, 100048, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effect and possible mechanism of low FODMAP (fermentable oligosaccharides, monosaccharides, disaccharides, polyols) in the treatment of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). **Methods:** During June 2015 to June 2017, a total of 107 eligible IBS-D patients were randomly assigned into two groups: low FODMAP (LFD) group (54 cases) and normal diet (ND) group (53 cases). Before experiment, general conditions (age, gender, BMI, smoking history, drinking history) were collected. Quality of Life Scale (IBM-QOL) and IBM Symptom Score Scale (IBM-SSS) of the two groups were recorded on the baseline and day 28. Fecal microbiota (Escherichia coli, Lactobacillus and Bifidobacterium) was examined on the baseline and 28th day of the experiment. **Results:** No statistical difference was found in the general conditions, IBM-QOL, IBM-SSS between two groups before experiment. On the 28th day of experiment, the IBM-SSS (156.35 ± 95.44 vs 223.18 ± 66.96) of LFD group was evidently lower ($P=0.000$) while IBM-QOL (64.81 ± 19.27 vs 54.62 ± 18.98) was significantly higher ($P=0.007$) than those before experiment, the IBM-SSS (156.35 ± 95.44 vs 201.42 ± 91.28) of LFD group was evidently lower ($P=0.014$) while IBM-QOL (64.81 ± 19.27 vs 55.76 ± 20.38) was significantly higher ($P=0.020$) than those of the ND group, the Escherichia coli of LFD (8.01 ± 1.12) was lower ($P=0.004$) than that before experiment (8.01 ± 1.12 vs 8.65 ± 1.11) while no statistical difference ($P>0.05$) of bifidobacterium (8.57 ± 0.84 vs 8.61 ± 0.79) and lactobacillus (6.33 ± 0.95 vs 6.45 ± 1.12) was observed, the BMI of LFD group at 4th week (23.42 ± 2.38) ($P=0.217$) had no significant difference than that before experiment (22.67 ± 3.75). **Conclusion:** Low FODMAP diet showed significant effect on IBS-D, the mechanism may not only related to the direct role of food, but also with the intestinal flora change.

Key words: Low fermentable oligosaccharides, monosaccharides, disaccharides diet; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Intestinal flora; Body Mass Index

Chinese Library Classification (CLC): R574.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)22-4298-05

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81670494)

作者简介: 杨斌 (1982-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事老年疾病的基础与临床研究, 电话: 18909696179, E-mail: tutuyb313@sina.com

Δ 通讯作者: 胡欣, E-mail: huxin_1119@126.com

(收稿日期: 2018-03-26 接受日期: 2018-04-22)

前言

肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠病之一,症状为腹痛伴有排便习惯变化(如腹泻、便秘或便秘和腹泻交替),且无明显形态学改变和生化异常^[1,2]。一般人群 IBS^[3,4]发病率为 10-20%,病因不明,多因素参与其发病^[5]。包括感染、饮食和神经内分泌因素、遗传和免疫因素等通过脑-肠轴导致肠道菌群改变、肠道通透性的改变、肠道动力异常^[7],且缺乏简单有效的治疗方法。根据患者肠道习惯的改变,该疾病可以分为腹泻型 IBS(IBS-D)、便秘型 IBS(IBS-C)以及便秘腹泻交替型 IBS(IBS-A)^[8],以 IBS-D 最常见^[9],对患者危害最大。

近年来,发酵(fermentable)寡糖(oligosaccharides)、单糖(monosaccharides)、双糖(disaccharides)及多元醇(polyols)(简称 FODMAP)在 IBS-D 发病中的作用受到重视。部分国外研究显示减少 FODMAP 的摄入可以显著改善 IBS-D 症状^[10],提示低 FODMAP 在 IBS-D 的治疗中起一定作用。但由于饮食的差异,国内报道较少。本研究通过比较低 FODMAP 饮食、正常饮食 4 周后,IBS-D 患者的相关症状、生活质量、肠道菌群及体质指数的变化,研究低 FODMAP 饮食在我国在 IBS-D 患者中的治疗作用及可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象均源于解放军 105 医院,选择 2015 年 6 月至 2017 年 6 月期间我院门诊及住院收治的 IBS-D 患者 121 例,年龄 18-80 岁,性别不限。所有患者均已完善血尿便常规、肝肾功能、腹部超声、胸部平片、胃肠镜、胶囊内镜或全消化道造影检查,未发现明显器质性改变。诊断标准:IBS-D 罗马 III 诊断标准。排除标准:伴有其它胃肠道疾病、生化指标异常、肿瘤、代谢性疾病、自身免疫性疾病、有消化道手术史者、妊娠或哺乳期妇女、BMI 指数<18、试验前 4 周内曾使用益生菌、抗生素或含有类似成分的中药等影响本研究的药物及不能按要求随访者。所用实验对象均知情同意并签署同意书,本研究符合医学伦理规范和要求并通过医院医学伦理委员会审查。

1.2 实验设计

本研究为 28 天的单中心、随机、双盲、对照临床研究。采用随机数字表法将所有 IBS-D 患者随机分为两个组(低 FODMAP 饮食组,正常饮食组),分别接受低 FODMAP 饮食、正常饮食。实验前采集患者的一般情况,如年龄、性别、身高、体重、抽烟史,两组患者均在 0 天、28 天完善 IBS 症状积分量表(IBS-SSS)、生活质量评分量表(IBS-QOL)并计算 BMI(Body Mass Index),完善粪便菌群检查。

1.3 样本量估算

本研究的主要评估指标是比较 LFD 组 IBS-SSS(76±105)与 ND 组(10±75)的降低值。根据主要终点,计算所需样本量的估计值: $n_1=n_2 \geq N = \frac{[(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})\sigma/\delta]^2 (Q_1 + 1 + Q_2 - 1)}{(Q_1/Q_2 - 0.5/0.5)} = 52$ 。

1.4 干预情况

低 FODMAP 饮食组:由一名营养科医生和一名研究方向

为 IBS 的消化科主治医生组成饮食指导小组,指导受试者饮食,要求所有受试者的饮食严格遵循低 FODMAP 饮食列表目录^[11,12](表 1)。由饮食指导小组向该组患者发放 FODMAP 饮食列表,并采用一对一指导结合集体宣教的方式对该组患者进行 FODMAP 饮食指导。正常饮食组:要求所有患者继续按照以往的饮食习惯进食。

1.5 检测项目

1.5.1 疾病严重程度评分 使用 IBS-SSS 问卷检测 IBS 的疾病严重程度,该问卷基于以下 5 个项目^[13],分别为腹痛的严重程度(问题 1)、频率(问题 2)、腹胀严重程度(问题 3)、对排便的满意程度(问题 4)和肠道症状对生活的困扰(问题 5)。每一个项目分 5 个等级,分别计为 20-100 分,总分为 500 分。IBS-SSS 肠道症状严重程度分级:轻度:75-175;中度:175-300;重度:>300,症状积分减少 50 分以上认为症状得到改进。

1.5.2 生活质量评分 在试验过程中采用 IBS-QOL 问卷衡量生活质量是否改善。问卷是基于以下八个变量,健康担心、身体形象、烦躁不安、干扰活动、社会反应、食品避免、人际关系和性^[14]34 个项目组成,每一个项目都有五个不同程度的选项(无、轻度、中度、重度、很重)。34 项是总得分是 170,计算出患者的得分后,然后转换为百分制得分。

1.5.3 肠道菌群检测 检测粪便中大肠杆菌、乳杆菌、双歧杆菌的活菌数量:将受试者 2~5 g 粪便标本置于厌氧密闭罐中,低温冷藏待检测。检测粪便中的双歧杆菌、乳杆菌、大肠杆菌活菌数量的方法为绝对定量法。

1.5.4 体质指数(BMI) BMI= 体重(kg)× 身高⁻²(m),正常范围:18.5-22.9。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,所有数据进行正态性检验,计量资料采用均数±标准差(mean±SD)表示,两组之间的比较采用成组 t 检验,同组治疗前后的比较采用配对 t 检验;计数资料采用例数和率(n,%)表示,两组之间的差异使用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共收集 121 例 IBS-D 患者作为研究对象。14 例患者入选后停止参加研究;ND 组 5 例,LFD 组 9 例。因此,最终的分析组包括 107 例 IBS-D 患者;54 例 ND 患者和 53 例 LFD 患者。

2.1 两组患者一般情况比较

两组患者年龄、性别、抽烟饮酒史、BMI 方面比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,见表 2。

2.2 两组受试者治疗前后 IBS-SSS、IBS-QOL、BMI 比较

两组受试者试验 0 周时 IBS-SSS、IBS-QOL、BMI 积分均无统计学差异($P>0.05$)。试验 4 周后,低 LFD 患者 IBS-SSS 明显降低($P<0.05$),IBS-QOL 较前显著升高($P<0.05$)、BMI 无统计学改变($P>0.05$);ND 组患者 IBS-SSS、IBS-QOL、BMI 积分均无统计学差异($P>0.05$),见表 3。

2.3 两组受试者治疗前后肠道主要菌群比较

试验 0 周时,两组患者的双歧杆菌、乳杆菌及肠杆菌数量无统计学差异($P>0.05$);试验 4 周时,LFD 患者双歧杆菌、乳杆菌较 0 周相比无统计学变化($P>0.05$),而肠杆菌数量明显减少

表 1 低 FODMAP 饮食表
Table 1 Low-FODMAP diet list

种类 Species	食物 Diets						
谷物 cereals							
糙米 Brown rice	小麦片 Quinoa	玉米 Corn	燕麦 Oat	华夫饼 Waffles	绿豆 Green beans		
蛋白质来源 Protein source							
鸡 Chicken	鱼 Fish	羊肉 Lamb	猪肉 Pork	火鸡 Turkey	豆腐 Tofu	牛肉 Beef	蛋 Egg
贝类 Shellfish							
蔬菜 vegetables							
芝麻菜 Arugula	甜菜 Beet	竹笋 Bamboo shoots	柿子椒 Persimmon pepper	西兰花 Broccoli	白菜 Cabbage	番茄 Tomato	甘薯 Sweet potato
块根芹 Root celery	羽衣甘蓝 Kale	甘蓝 Cabbage	玉米 Corn	菊苣 Endive	茴香 Fennel	菱角 Water chestnut	南瓜 Pumpkin
生菜 Lettuce	香菜 Coriander	防风草 Wind grass	马铃薯 Potato	菠菜 Spinach			
水果 Fruits							
芭蕉 Banana	蓝莓 Blueberry	香蕉 Banana	葡萄 Grapes	蜜瓜 Melon	猕猴桃 Kiwi	菠萝 Pineapple	草莓 Strawberry
柠檬 Lemon	酸橙 Lime	橘子 Oranges	橄榄 Olives	橘柚 Tangelo	木瓜 Papaya	覆盆子 Raspberry	
坚果 nut							
榛子(限 10) Hazelnut(<10)	澳洲坚果 Macadamia	杏仁(限 10) Almond (<10)	胡桃 Walnut	松子 Pine nuts	核桃 Walnut	花生 Peanuts	香芹籽 Caraway
芝麻 Sesame	南瓜籽 Pumpkin seeds	向日葵 Sunflower					
奶制品和替代品 Dairy products and alternatives							
杏仁奶 Almond milk	椰奶 Coconut milk	酸奶 Yogurt	牛油 Butter	麻奶 Hemp milk	奶酪 Cheese	冰淇淋 Ice cream	
甜味剂 Sweetener							
红糖 Brown sugar	葡萄糖 Glucose	枫树糖浆 Maple syrup	糖粉 Powdered sugar	蔗糖 Sucrose			

($P < 0.05$), ND 患者试验前后三种菌群均无统计学差异见 ($P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

IBS-D 发病机制不明, 目前虽然治疗手段较多, 但治疗效果有限, 亟需一种安全有效的治疗方法。在众多治疗方法中, 控制饮食成为其中重要手段^[15]。本课题组前期通过流行病学调查发现饮食因素及饮食习惯在 IBS-D 的发病中起到作用。近年来, 随着研究的深入, FODMAP 食物在 IBS 中的作用逐渐受到

重视, FODMAP 食物中的碳水化合物增加肠道细菌发酵产气(氢气或甲烷), 导致 IBS-D 患者腹痛、腹胀症状^[16]; 同时, 增加肠道渗透性, 使得小肠液产量增加^[17-19], 改变肠道动力, 使肠道蠕动增快^[20], 导致 IBS-D 患者腹泻症状。

FODMAP 食物对 IBS-D 的作用与其特点^[21]密切相关: (1) FODMAP 食物存在小肠吸收不良。缓慢低容量的上皮运输(果糖)、刷状缘水解酶活性降低(乳糖)、缺乏水解酶(果聚糖、半乳糖)及大分子无法简单扩散(多元醇)为其作用机制。(2) 细菌发酵 FODMAP 食物速度快。细菌发酵速度是由碳水化合物的链

表 2 两组患者一般情况比较

Table 2 Comparison of the general characteristics between two groups

Item	Group	LFD group (n=54)	ND group (n=53)	<i>P</i>
Age(year,mean± SD)		40.6± 8.1	39.4± 8.9	0.467
Sex				0.781
Male		32(59.26%)	30(56.60%)	
Female		22(40.74)	23(43.40%)	
Smoke				0.898
Yes		20(37.04%)	19(35.85%)	
No		34(62.96%)	34(64.15%)	
Alcohol				0.630
Yes		16(29.63%)	18(33.96%)	
No		38(70.37%)	35(66.04%)	
BMI		22.4± 4.2	22.9± 5.1	0.581

表 3 两组患者治疗前后 IBS-SSS, IBS-QOL 及 BMI 比较

Table 3 Comparison of the IBS-SSS, IBS-QOL and BMI between two groups before and after treatment

Item	LFD group (n=54)	ND group (n=53)	<i>P</i> value
IBS-SSS			
0wk	223.18± 66.96	228.02± 75.02	0.725
4wk	156.35± 95.44	201.42± 91.28	0.014
<i>P</i>	0.000	0.104	
IBS-QOL			
0wk	54.62± 18.98	55.46± 20.54	0.826
4wk	64.81± 19.27	55.76± 20.38	0.020
<i>P</i>	0.007	0.939	
BMI			
0wk	22.67± 3.75	22.57± 2.87	0.877
4wk	23.42± 2.38	22.93± 2.43	0.294
<i>P</i>	0.217	0.487	

长决定的,与多糖如可溶性膳食纤维相比,寡糖发酵明显增快。(3)FODMAP 食物含有小的渗透活性分子,增加管腔内容物的流动性和增加肠道蠕动^[5]。因此,剔除食物中部分 FODMAP 可能成为治疗 IBS-D 的有效手段。

目前,已有研究证实^[10,22]低 FODMAP 饮食可以改善 IBS 患者症状,达到治疗效果。但研究多集中在欧美及澳洲地区,这与其饮食结构相对简单,容易控制有关。如前所述,由于我国饮食结构相对复杂、饮食习惯多样,饮食因素不易控制,故国内的相关报道不多。因此,本课题组通过专业的营养师及消化科医生的团队合作,综合国内外低 FODMAP 食物列表制定了适合国人饮食习惯的低 FODMAP 食谱,该食谱食材易得,种类全面,营养丰富,易于接受。结果显示使用该食谱 4 周后,IBS-D 患者无论是在症状积分、生活质量积分改善方面均明显改善,且均显著优于对照组,证实低 FODMAP 饮食在国人 IBS-D 患者中

也能发挥治疗效果。由于低 FODMAP 饮食限制部分饮食后,我们食谱采用相应的替代品,保证了热量和营养的供应,因此在 4 周时间内患者 BMI 指数并未发生显著变化。

IBS 患者肠道菌群与健康者存在不同^[23],益生菌如双歧杆菌和乳酸菌数量减少,产气菌如肠杆菌数量增加,导致肠道产气增多、腹胀加重,并通过影响肠道敏感性及通透性产生或加重 IBS 相关症状。目前研究显示低 FODMAP 饮食不仅能够减少肠道菌群产生气体的量及短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA),还可以改变肠道菌群的数量和比例。由于 FODMAP 中难消化的低聚糖具有益生元功效,因此低 FODMAP 饮食可以减少肠道内细菌种类,但是何种细菌减少以及减少后细菌比例是否发生变化尚不明确。有报道^[24]低 FODMAP 饮食可以明显减少肠道双歧杆菌数量,但是最近一项研究^[22]显示与高 FODMAP 相比,低 FODMAP 饮食后部分种属的产气荚膜杆菌

表 4 两组受试者治疗前后肠道主要菌群比较

Table 4 Comparison of the main intestinal microbiota between two groups before and after treatment

Strains(lg cfu/g)	LFD group (n=54)	ND group (n=53)	Pa value
Bifidobacterium			
0wk	8.61± 0.79	8.67± 0.85	0.705
4wk	8.57± 0.84	8.68± 0.81	0.492
P	0.799	0.951	
Lactobacillus			
0wk	6.45± 1.12	6.49± 1.08	0.851
4wk	6.33± 0.95	6.41± 1.02	0.675
P	0.549	0.696	
Escherichia coli			
0wk	8.65± 1.11	8.53± 0.98	0.555
4wk	8.01± 1.12	8.63± 1.08	0.004
P	0.004	0.618	

减少更明显,但未发现双歧杆菌或乳酸菌等益生菌数量的改变。因此本实验就 FODMAP 饮食对受试对象粪便的双歧杆菌、乳酸菌及大肠杆菌进行研究,结果显示低 FODMAP 饮食后双歧杆菌和乳酸菌的数量无明显改变,但大肠杆菌数量明显减少,低 FODMAP 饮食有调整肠道菌群及其比例的作用,该作用可能也是其治疗 IBS-D 的机制。但是低 FODMAP 饮食后为何双歧杆菌、乳酸菌数量未见减少,其具体机理仍不明确,可能与患者摄入饮食中的天然益生元有关。

本研究在 4 周治疗时间内发现低 FODMAP 饮食治疗中国人群 IBS-D 患者效果明显,并未出现体重指数减低及益生菌减少,可以作为一种治疗手段在临床应用。但如前所述,由于低 FODMAP 饮食中益生元含量减少,长期食用可能出现益生菌数量减少,故可以适当增加益生元以提高低 FODMAP 饮食治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Maagaard L, Ankersen D V, Vêgh Z, et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet [J]. World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(15): 4009
- [2] Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies [J]. World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(7): 2219-2241
- [3] Krogsgaard LR, Engsbø AL, Jones MP, et al. The epidemiology of irritable bowel syndrome: Symptom development over a 3-year period in Denmark. A prospective, population-based cohort study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2017, 29(4) Epub
- [4] Krogsgaard LR, Engsbø AL, Jones MP4, et al. The epidemiology of irritable bowel syndrome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 71-80
- [5] Iacovou M, Tan V, Muir J G, et al. The Low FODMAP Diet and Its Application in East and Southeast Asia [J]. Journal of Neurogastroenterology & Motility, 2015, 21(4): 459-470
- [6] Ballou S, Keefer L. Psychological Interventions for Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Diseases [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2017, 19: 8(1): e214
- [7] Lee Y J, Park K S. Irritable bowel syndrome:Emerging paradigm in pathophysiology[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(10): 2456-2469
- [8] Su A M, Shih W, Presson A P, et al. Characterization of symptoms in irritable bowel syndrome with mixed bowel habit pattern [J]. Neurogastroenterology & Motility the Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society, 2014, 26(1): 36-45
- [9] Xu X J, Liu L, Yao S K. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): a potential therapeutic target?[J]. Journal of Zhejiang University B, 2016, 17 (1): 1-9
- [10] Natalia, Pedersen, Nynne, et al. Ehealth:Low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome [J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(43): 16215-16226
- [11] Gibson P R, Shepherd S J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(2): 252-258
- [12] Halmos E P, Power V A, Shepherd S J, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. [J]. Gastroenterology, 2014, 146(1): 67
- [13] Litlekare S, Wensaas K A, Eide G E, et al. Perceived food intolerance and irritable bowel syndrome in a population 3 years after a giardiasis-outbreak: a historical cohort study [J]. BMC Gastroenterology, 2014, 15(1): 1-9
- [14] Zhu Y, Wu Z, Ma X, et al. Brain regions involved in moxibustion-induced analgesia in irritable bowel syndrome with diarrhea: a functional magnetic resonance imaging study [J].Bmc Complementary & Alternative Medicine, 2014, 14(1): 1-12
- [15] Foxxoreinstein A E. New and emerging therapies for the treatment of irritable bowel syndrome: an update for gastroenterologists. [J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2016, 9(3): 354-375

- [16] Chowdhury R, Yeoh KK, Tian YM, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases [J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(5): 463-469
- [17] Kernytzky A, Wang F, Hansen E, et al. IDH2 mutation-induced histone and DNA hypermethylation is progressively reversed by small-molecule inhibition[J]. *Blood*, 2015, 125(2): 296-303
- [18] Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(4): 764-772
- [19] Sasaki M, Knobbe CB, Itsumi M, et al. D-2-hydroxyglutarate produced by mutant IDH1 perturbs collagen maturation and basement membrane function[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(18): 2038-2049
- [20] Kohanbash G, Carrera DA, Shrivastav S, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and CD8⁺ T cell accumulation in gliomas[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(4): 1425-1437
- [21] Birner P, Pusch S, Christov C, et al. Mutant IDH1 inhibits PI3K/Akt signaling in human glioma[J]. *Cancer*, 2014, 120(16): 2440-2447
- [22] Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1058-1066
- [23] Thol F, Damm F, Wagner K, et al. Prognostic impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(4): 614-616
- [24] Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, et al. IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status[J]. *Blood*, 2010, 116(25): 5486-5496
- [25] Dinesh Rakheja MD, Sergej Konoplev MD, L. Jeffrey Medeiros MD, et al. IDH mutations in acute myeloid leukemia[J]. *Human Pathology*, 2012, 43(10): 1541-1551
- [26] Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(6): 553-567
- [27] Losman JA, Looper RE, Koivunen P, et al. (R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible[J]. *Science*, 2013, 339(6127): 1621-1625
- [28] Sasaki M, Knobbe CB, Munger JC, et al. IDH1 (R132H) mutation increases murine haematopoietic progenitors and alters epigenetics[J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 656-659
- [29] Amary MF, Bacsí K, Maggiani F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours[J]. *J Pathol*, 2011, 224(3): 334-343
- [30] Hirata M, Sasaki M, Cairns RA, et al. Mutant IDH is sufficient to initiate enchondromatosis in mice[J]. *PNAS*, 2015, 112(9): 2829-2834
- [31] Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping [J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 72-79
- [32] Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, et al. Mutant IDH inhibits HNF-4 α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer[J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 110-114
- [33] Colvin H, Nishida N, Konno M, et al. Oncometabolite D-2-Hydroxyglutarate directly induces Epithelial-Mesenchymal Transition and is associated with distant metastasis in colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36289
- [34] Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells[J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626-630
- [35] Wang F, Travins J, DeLaBarre B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation [J]. *Science*, 2013, 340(6132): 622-626
- [36] Yen K, Travins J, Wang F, et al. AG-221, a First-in-Class Therapy Targeting Acute Myeloid Leukemia Harboring Oncogenic IDH2 Mutations[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(5): 478-493

(上接第 4302 页)

- [16] Gibson PR. History of the low FODMAP diet [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32 Suppl 1: 5-7
- [17] Barrett J S, Gearry R B, Muir J G, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 31(8): 874-882
- [18] Marciani L, Cox E F, Hoad C L, et al. Postprandial Changes in Small Bowel Water Content in Healthy Subjects and Patients With Irritable Bowel Syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 469-477
- [19] Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2013, 109(1): 110-119
- [20] Madsen J L, Linnet J, Rumessen J J. Effect of Nonabsorbed Amounts of a Fructose-Sorbitol Mixture on Small Intestinal Transit in Healthy Volunteers[J]. *Digestive Diseases & Sciences*, 2006, 51(1): 147-153
- [21] Huamán JW, Felip A, Guedea E, et al. The diet low in fermentable carbohydrates short chain and polyols improves symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders in Spain [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2015, 38(3): 113-122
- [22] Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment [J]. *Gut*, 2015, 64(1): 93-100
- [23] Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet [J]. *Proc Nutr Soc*, 2016, 24: 1-13
- [24] Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet[J]. *Proc Nutr Soc*, 2016, 75(3): 306-318