

• 综 述 •

性激素在肠易激综合征发病中的相关机制研究进展*

吴康棋 综述, 肖娟, 孙文静[△] 审校

(重庆市第十三人民医院消化内分泌科, 重庆 400053)

[摘要] 肠易激综合征(IBS)是最常见的功能性胃肠道疾病,其发病呈现出明显的性别差异,女性患病率高于男性,且该疾病的临床特征也呈现出一定的性别差异。IBS 患者的雌激素和雄激素水平与健康对照者之间存在着明显的差异,这提示男女的性别差异、性激素水平及其生物学效应的差异可能在 IBS 发病中起着重要作用。因此,该文系统综述了性激素与 IBS 发病的相关性,及其在 IBS 发病中的相关机制的研究进展,旨在为解释 IBS 的发病规律及探索新的治疗策略提供新思路。

[关键词] 肠易激综合征; 雌激素; 雄激素; 性激素; 相关性; 发病机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.022 中图法分类号:R574.4

文章编号:1009-5519(2023)03-0471-06 文献标识码:A

Research progress on the related mechanism of sex hormones in irritable bowel syndrome*

WU Kangqi, XIAO Juan, SUN Wenjing[△]

(Department of Gastroenterology, the Thirteenth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400053, China)

[Abstract] Irritable bowel syndrome (IBS) is the most common functional gastrointestinal disease, and its incidence shows obvious gender differences. The incidence of IBS in females is higher than that in males, and the clinical characteristics of IBS also show some gender differences. The levels of estrogen and androgen in patients with IBS are significantly different from those in healthy controls, which suggests that gender differences, sex hormone levels and their biological effects between men and women may play an important role in the pathogenesis of IBS. Therefore, the review systematically reviews the correlation between sex hormones and the pathogenesis of IBS, and the research progress of its related mechanism in IBS, in order to provide new ideas for explaining the pathogenesis of IBS and exploring new therapeutic strategies.

[Key words] Irritable bowel syndrome; Estrogen; Androgen; Sex hormone; Correlation; Pathogenesis; Review

肠易激综合征(IBS)是最常见的功能性胃肠道疾病。参照 Rome III 及 Rome IV 诊断标准,全球调查显示 IBS 的患病率为 9.2%~10.1%^[1-2],荟萃分析显示,我国 IBS 患病率为 6.5%^[3]。IBS 以反复腹痛、排便习惯改变为主要临床表现,可伴随躯体疼痛及精神症状,治疗难度大,疗效欠佳,严重影响患者的生活和工作质量,已成为世界范围的重要健康问题。IBS 的发病与内脏高敏感、肠道动力异常、肠黏膜微炎症反应、肠道菌群失调、脑肠互动异常等机制有关。因此,积极探索 IBS 患者的疾病特征及发病机制有重要的意义。IBS 发病呈现出明显的性别差异^[4],女性患病

率高于男性,且有调查显示,女性与男性 IBS 患病率比值为 2:1~5:1^[5]。这提示男女的性别差异、性激素水平及其生物学效应的差异可能在 IBS 发病中起着重要作用。为此,本文就性激素与 IBS 发病的相关性,及其在 IBS 发病中的相关机制研究进展做一综述。

1 雌激素与 IBS 发病的相关性及其作用机制

1.1 雌激素与 IBS 的相关性 IBS 的发病不仅呈现出一定的性别差异,临床特征也呈现出较为明显的性别差异。例如,女性 IBS 患者较男性更容易合并头痛、厌食等肠外表现;而男性 IBS 患者较女性更容易

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科科研项目(2022WSJK033)。

[△] 通信作者, E-mail: fountains@163.com。

表现为腹泻症状^[6],且更容易合并排尿困难、胃烧灼等症状;老年男性则容易以便秘为主要症状^[7-8]。这种与性别相关的临床特征差异可能与性激素差异有关^[9]。

性激素是重要的内分泌激素,性激素的差异决定了男女性别根本上的不同。近年来有研究显示,功能性消化疾病存在一定的性激素依赖性^[10]。目前,关于 IBS 与性激素的研究主要集中在孕激素对女性 IBS 患者的影响。研究显示,女性 IBS 患者的循环雌激素和孕酮水平显著低于健康人群^[5,11-12],且 IBS 女性患者的临床症状在月经期更为明显的现象也可能与循环孕激素水平的降低有关^[13]。另外,女性 IBS 患者的发病在青少年至中年时期较高,但其发病随着年龄的增长有所下降^[14]。上述证据表明,孕激素可能与女性 IBS 的疾病特征相关,并且参与了 IBS 的发病机制。

1.2 雌激素在 IBS 发病中的作用机制研究进展 已有研究显示,女性 IBS 患者发病的影响因素包括内脏高敏感、肠道菌群失衡、肠道动力障碍、内分泌激素水平的改变、对应激创伤的反应行为及心理因素等,上述因素均可影响脑肠互动异常,导致 IBS 的发生。

关于雌激素在 IBS 发病中的作用机制尚不明确,其可能通过以下机制发挥作用:(1)参与内脏高敏感。雌激素可通过增加神经元的兴奋性、诱导 μ -阿片类受体的表达、增强中枢神经系统突触后 5-羟色胺(5-HT)的反应性,介导痛觉敏化和内脏高敏感^[15-16];孕激素通过激活中枢神经系统抑制性受体 γ -氨基丁酸(GABA)受体,介导痛觉敏化及脑肠互动异常^[17]。雌激素还可作用于表达雌激素受体的肠神经元及结肠神经激肽 1 受体参与内脏高敏感反应^[5]。(2)参与肠道动力的调节。有研究表明,女性 IBS 患者中便秘型所占的比例高于男性 IBS 患者,这与女性的肠道传输速度慢于男性有关,然而女性 IBS 患者的便秘症状在月经期则会有所改善,推测这与月经期孕激素水平降低有关^[18]。孕激素参与肠道动力调节的具体机制尚不明确,可能与其参与对 5-HT 代谢的调节,从而抑制肠道平滑肌收缩有关^[19]。(3)参与肠道黏膜微炎症反应。有研究表明,女性 IBS 患者的结肠黏膜内可见 CD3⁺ 及 CD8⁺ 的 T 淋巴细胞数量增加,且该现象存在性别差异,提示孕激素可能参与了肠道黏膜免疫激活^[20]。(4)影响肠道黏膜通透性。雌激素在维持胃肠道黏膜屏障中起着重要作用。动物实验表明,给予雌性大鼠口服一种富含植物雌激素的大豆细菌发酵成分,可有效预防应激诱发的肠道黏膜通透性增加。其可能机制与雌激素影响肠道上皮细胞对钙和维生素

D 的转运有关^[21]。(5)肠道菌群-性激素对话。雌激素可通过作用于雌激素受体影响肠道细菌的代谢及毒力因子的生长和表达。MARKLE 等^[22]在研究中发现,在 1 型糖尿病非肥胖糖尿病小鼠模型中,早期接触微生物会影响性激素水平,并导致其向自身免疫性疾病的方向进展。另有研究表明,雄性和雌性老鼠的肠道微生物呈现出不同的短链脂肪酸(SCFA)形态,SCFA 不仅是肠道细菌重要的能量来源,也在肠道黏膜炎症反应及肠道动力中起着重要的调节作用。然而,肠道菌群与孕激素之间存在何种相互作用机制有待于更深入的研究予以阐明。

2 雄激素与 IBS 发病的相关性及其发病机制

2.1 雄激素与 IBS 发病的相关性 由于 IBS 的发病具有男女性别的差异,女性患病多于男性,因此较多的研究主要集中在雌激素与 IBS 的发病上,而对于雄激素与 IBS 患者的临床特征及机制研究目前甚少。KIM 等^[23]比较了 38 例青年男性 IBS 患者和 20 例青年男性健康对照者的睾酮水平,发现青年男性 IBS 患者的睾酮水平高于青年健康对照者。崔楠等^[24]比较了 26 例男性 IBS 患者及 15 例健康对照者,发现男性 IBS 患者的睾酮水平明显低于健康对照者。HORGHTON 等^[25]对 50 例成年男性 IBS 患者和 25 例成年男性健康对照组的血清睾酮、血清游离睾酮、黄体生成素、卵泡刺激素等进行了比较,结果发现男性 IBS 患者的症状严重程度及肠道敏感性与睾酮及游离睾酮水平呈负相关。RASTELLI 等^[26]对 208 例 IBS 患者及 28 例健康对照组的雄激素水平进行了比较,发现不管是 IBS 的女性患者还是 IBS 男性患者,其血清总睾酮水平及血清游离睾酮水平均低于健康对照组,而 2 组血清 α -二氢睾酮水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且 IBS-严重程度评分与血清游离睾酮水平呈负相关。上述研究结果提示,血清睾酮水平降低及睾酮相关的信号通路可能与肠道功能紊乱有关。但是,关于 IBS 发病与雄激素的相关性及其机制研究目前仍较少,尚有待更多的数据来证实雄激素与 IBS 疾病特征的相关性。

2.2 雄激素与 IBS 发病机制 雄激素主要由睾丸间质细胞合成和分泌,肾上腺和女性的卵巢也能分泌部分雄激素。雄激素不仅是维持男性生理特征与生殖功能的重要激素,还在调控造血功能、肌肉细胞的收缩功能、免疫炎症反应等方面发挥重要的作用。关于雄激素与 IBS 的发病及其作用机制目前尚不清楚。作者拟从免疫炎症反应、内脏高敏感、肠道动力、脑肠互动异常、肠道菌群等方面探讨雄激素在 IBS 发病中

可能的作用机制。

2.2.1 雄激素与免疫炎症反应 雄激素可通过以下机制调节免疫炎症反应:(1)雄激素可抑制淋巴细胞,尤其是辅助型 T 细胞 2 及其相应炎症因子的产生,从而抑制了特异性免疫球蛋白 E 的产生,抑制了机体体液免疫作用^[27-28];(2)雄激素可抑制 2 型固有淋巴细胞的激活,进而抑制促炎因子的释放^[29];(3)雄激素及雄激素受体可促进巨噬细胞 M2 的极化,从而发挥抗炎作用^[30];(4)雄激素可抑制肥大细胞的活性,使得肥大细胞分泌功能,从而减少促炎细胞因子的产生,发挥抗炎作用^[31]。黏膜免疫炎症反应是 IBS 发病的重要机制,由此推断,雄激素可能作用于炎症反应的多个环节,从而参与 IBS 的发病。

2.2.2 雄激素与内脏高敏感 在内脏高敏感方面,有动物研究显示,雄激素与直肠感觉阈值呈负相关,提示睾酮可降低雌性大鼠的内脏高敏感反应^[32]。另有研究显示,IBS 的发病与冷觉感受器瞬时受体电位 M8(TRPM8)的基因多态性有关,其相应的配体薄荷则通过作用于 TRPM8 而在 IBS 患者中具有镇痛的作用^[33-34]。近年来有研究显示,雄激素也可通过增强 TRPM8 的表达及活性来减轻内脏疼痛^[35]。关于雄激素调节肠道动力的机制研究目前较少。有研究显示,雄激素可通过钙敏感的非基因组通路引起啮齿类动物小肠平滑肌收缩^[36-37]。RASTELLI 等^[26]在研究中发现,雄激素减少可引起小鼠结肠动力,但不会影响胃的排空及小肠动力,且发现小鼠胃及结肠的平滑肌及肌肠神经节内均可表达雄激素受体。与此同时,RASTELLI 等^[26]对人类结肠组织的雄激素受体的表达及雄激素信号进行了检测,发现雄激素信号的传递效应是最终传递到神经元,而非平滑肌组织,提示雄激素通过雄激素受体信号通路对神经元的调节作用实现了对肠道动力的调节。

2.2.3 雄激素与脑肠互动异常 脑肠互动异常是 IBS 的主要发病机制之一。雄激素对脑肠互动异常的影响主要体现在以下 3 个方面:(1)对下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的影响。研究表明,早期生活的创伤应激事件会增加 IBS 的发生,这与 HPA 轴失调有关。HPA 轴是神经内分泌的重要组成部分,在调节应激反应中起关键作用,然而 IBS 症状和 HPA 轴反应之间的确切联系尚未得到一致性报告。但有研究显示,IBS 中的 HPA 轴反应呈现出一定的性别差异,表现为男性患者增强,女性患者减弱^[38]。另有研究显示,雄激素的增多及补充雄激素的治疗可抑制 HPA 轴活动;同样,在 AR 信号失调的雄性小鼠中,HPA 轴对

应力的响应则呈现出升高的趋势,表明 AR 与下丘脑轴抑制有关^[39]。(2)对自主神经系统的影响。自主神经系统是由交感神经系统和副交感神经系统组成,除参与调节血压、心率等重要生理功能以外,还参与胃肠道动力、胃肠道血流动力、胃肠肽类激素的释放及内脏敏感性等功能的调节。通常来讲,男性的交感神经活性较强,而女性的副交感神经活性较强。研究显示,IBS 患者的交感神经活性上调,而副交感神经活性下调^[40]。有研究显示,雄激素升高与交感神经活动增强密切和副交感神经活动受抑制相关;男性的雄激素水平降低可导致其心血管系统无法维持较好的应答反应^[41]。而另有研究显示,男性的雄激素水平与维持副交感神经活性密切相关^[42]。然而,雄激素如何参与交感神经与副交感神经的调节并影响 IBS 的发病,目前此机制尚不清楚,但上述研究结果提示自主神经功能调节具有激素依赖性,并参与了胃肠道功能等的调节^[26,43-44]。(3)对胃肠神经递质的影响。研究显示,雄激素与健康男性 5-HT 水平升高有关,雄激素可促进 5-HT 的合成,上调 5-HT 配体及 5-HT 重摄取蛋白的表达;与此同时,5-HT 可通过抑制雄激素受体的活性,从而抑制雄激素的生物学效应^[39]。

2.2.4 雄激素与肠道菌群 越来越多的研究显示,IBS 患者肠道菌群发生一定的变化,并且肠道菌群的改变与临床症状密切相关。肠道菌群失调及脑-肠-肠道菌群轴的稳态失衡可导致肠道慢性低度炎症反应、肠道黏膜通透性升高、肠道动力紊乱及内脏高敏感。目前认为,男女性别差异及雄激素水平的差异影响着肠道菌群组成及丰度,甚至还可影响肠道菌群的代谢产物,例如短链脂肪酸(SCFA),而肠道菌群及 SCFA 在肠道动力、内脏高敏感的调节中发挥着重要作用^[45]。此外,研究还表明肠道菌群的改变与雄激素水平有关,且还可通过调节 T、B 细胞的功能,从而影响自身免疫性疾病的进程^[23]。然而,目前尚无直接的证据阐明雄激素与肠道菌群相互影响,以及如何影响肠道动力紊乱、内脏高敏感、肠道慢性低度炎症反应。深入研究雄激素与肠道菌群之间的相互关系,以及对肠道功能的影响,对于阐明 IBS 发病及疾病特征存在男女性别差异有重要的意义。

3 小 结

IBS 的发病及临床特征呈现出一定的性别差异,且现有的研究提示性激素可能从多个维度影响了 IBS 的发病。然而,关于性激素与 IBS 疾病特征的相关性方面,现有的临床研究尚缺乏一致性的结果;而在性激素与 IBS 发病机制方面,还有待更深入的研究予以

阐明。深入探讨性激素与 IBS 发病及临床特征的相关性,以及性激素与脑-肠-肠道菌群轴之间的相关性,对于解释 IBS 的发病规律及探索新的治疗策略有重大的影响。

参考文献

- [1] OKA P, PARR H, BARBERIO B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(10):908-917.
- [2] SPERBER A D, BANGDIWALA S I, DROSSMAN D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation of global study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):99-114.
- [3] LIU Y L, LIU J S. Irritable bowel syndrome in China: A review on the epidemiology, diagnosis, and management [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(12):1396-1401.
- [4] KIM Y S, KIM N Y. Sex-gender differences in irritable bowel syndrome [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24:544-558.
- [5] MELEINE M, MATRICON J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: Potential mechanisms of sex hormones [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(22):6725-6743.
- [6] LOVELL R M, FORD A C. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: Systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 991-1000.
- [7] KOSAKO M, AKIHO H, MIWA H, et al. Impact of symptoms by gender and age in Japanese subjects with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): A large population-based internet survey [J]. *Biopsychosoc Med*, 2018, 12:12.
- [8] CAMILLERI M. Sex as a biological variable in irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020: e13802.
- [9] WEAVER K R, MELKUS G D, FLETCHER J, et al. Relevance of sex and subtype in patients with IBS: An exploratory study of gene expression [J]. *Biol Res Nurs*, 2020, 22(1):13-23.
- [10] MULAK A, TACHÉ Y, LARAUCHE M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10):2433-2348.
- [11] HOUGHTON L A, LEA R, JACKSON N, et al. The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers [J]. *Gut*, 2002, 50:471-474.
- [12] SANOJA R, CERVERO F. Estrogen-dependent changes in visceral afferent sensitivity [J]. *Auton Neurosci*, 2010, 153:84-89.
- [13] CAIN K C, JARRETT M E, BURR R L, et al. Gender differences in gastrointestinal, psychological, and somatic symptoms in irritable bowel syndrome [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54:1542-1549.
- [14] GARCÍA RODRÍGUEZ L A, RUIGÓMEZ A, WALLANDER M A, et al. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2000, 35:306-311.
- [15] CHEN J H, SUN Y, JU P J, et al. Estrogen augmented visceral pain and colonic neuron modulation in a double-hit model of prenatal and adult stress [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(30):5060-5075.
- [16] CHEN J, LI Q, SALIUK G, et al. Estrogen and serotonin enhance stress-induced visceral hypersensitivity in female rats by up-regulating brain-derived neurotrophic factor in spinal cord [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(10): e14117.
- [17] KAPUR J, JOSHI S. Progesterone modulates neuronal excitability bidirectionally [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 744:135619.
- [18] VAN KESSEL L, TEUNISSEN D, LAGROJANSSEN T. Sex-gender differences in the effectiveness of treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:867-884.

- [19] HOUGHTON L A, BROWN H, ATKINSON W, et al. 5-hydroxytryptamine signalling in irritable bowel syndrome with diarrhoea: Effects of gender and menstrual status [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(9): 919-929.
- [20] KARAOGLAN M, NACARKAHYA G. Immunological interpretation of minipuberty: Minipuberty as the driving force of sexual dimorphism in the immune response [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 94(4): 575-582.
- [21] WONGDEE K, RODRAT M, TEERAPORN-PUNTAKIT J, et al. Factors inhibiting intestinal calcium absorption: Hormones and luminal factors that prevent excessive calcium uptake [J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(5): 683-696.
- [22] MARKLE J G, FRANK D N, MORTIN-TOTH S, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone dependent regulation of autoimmunity [J]. *Science*, 2013, 339: 1084-1088.
- [23] KIM B J, RHEE P L, PARK J H, et al. Male sex hormones may influence the symptoms of irritable bowel syndrome in young men [J]. *Digestion*, 2008, 78(2/3): 88-92.
- [24] 崔楠, 吴保平, 吴赛珠. 肠易激综合征患者外周血雌激素孕激素及睾酮激素含量分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26(3): 367-368.
- [25] HOUGHTON L A, JACKSON N A, WHORWELL P J, et al. Do male sex hormones protect from irritable bowel syndrome? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(9): 2296-3000.
- [26] RASTELLI D, ROBINSON A, LAGOMARSINO V N, et al. Diminished androgen levels are linked to irritable bowel syndrome and cause bowel dysfunction in mice [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(2): e150789.
- [27] TRIGUNAITE A, DIMO J, JØRGENSEN T N. Suppressive effects of androgens on the immune system [J]. *Cell Immunol*, 2015, 294(2): 87-94.
- [28] MARRIOTT I, BOST K L, HUET-HUDSON Y M. Sexual dimorphism in expression of receptors for bacterial lipopolysaccharides in murine macrophages: A possible mechanism for gender-based differences in endotoxic shock susceptibility [J]. *J Reprod Immunol*, 2006, 71(1): 12-27.
- [29] BUSADA J T, PETERSON K N, KHADKA S, et al. Glucocorticoids and androgens protect from gastric metaplasia by suppressing group 2 innate lymphoid cell activation [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161: 637-652.
- [30] BECERRA-DÍAZ M, STRICKLAND A B, KESSELMAN A, et al. Androgen and androgen receptor as enhancers of M2 macrophage polarization in allergic lung inflammation [J]. *J Immunol*, 2018, 201(10): 2923-2933.
- [31] MACKEY E, THELEN K M, BALI V, et al. Perinatal androgens organize sex differences in mast cells and attenuate anaphylaxis severity into adulthood [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2020, 117: 23751-23761.
- [32] ASUTHKAR S, ELUSTONDO P A, DEMIRKHANYAN L, et al. The TRPM8 protein is a testosterone receptor; I. biochemical evidence for direct trpm8-testosterone interactions [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290: 2659-2669.
- [33] FARCO J A, GRUNDMANN O. Menthol: Pharmacology of an important naturally medicinal "cool" [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2013, 13(1): 124-131.
- [34] PEIRIS M, WEERTS Z Z, AKTAR R, et al. A putative anti-inflammatory role for TRPM8 in irritable bowel syndrome—an exploratory study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(9): e14170.
- [35] HENSTRÖM M, HADIZADEH F, BEYDER A, et al. TRPM8 polymorphisms associated with increased risk of IBS-C and IBS-M [J]. *Gut*, 2017, 66: 1725-1727.
- [36] GONZÁLEZ-MONTELONGO M C, MARIN R, GÓMEZ T, et al. Androgens induce non-genomic stimulation of colonic contractile activity through induction of calcium sensitization and phosphorylation of LC20 and CPI-17 [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24: 1007-1023.
- [37] GONZÁLEZ-MONTELONGO M C, MARIN R, GÓMEZ T, et al. Androgens differentially potentiate mouse intestinal smooth muscle by

- nongenomic activation of polyamine synthesis and rho kinase activation[J]. *Endocrinology*, 2007, 147:5715-5729.
- [38] VIDELOCK E J, SHIH W, ADEYEMO M, et al. The effect of sex and irritable bowel syndrome on hpa axis response and peripheral glucocorticoid receptor expression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 69:67-76.
- [39] SO S Y, SAVIDGE T C. Sex-bias in irritable bowel syndrome: Linking steroids to the gut-brain axis [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 684096.
- [40] WALTER S, BODEMAR G, HALLBÖÖK O, et al. Sympathetic (electrodermal) activity during repeated maximal rectal distensions in patients with irritable bowel syndrome and constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20(1):43-52.
- [41] KOUIDI E J, KALTSATOU A, ANIFANTI M A, et al. Early left ventricular diastolic dysfunction, reduced baroreflex sensitivity, and cardiac autonomic imbalance in anabolic-androgenic steroid users [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(13):6974.
- [42] WRANICZ J K, ROSIAK M, CYGANKIE WICZ I, et al. Sex steroids and heart rate variability in patients after myocardial infarction[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2004, 9(2):156-161.
- [43] SVERRISDÓTTIR Y B, MOGREN T, KAT AOKA J, et al. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294:E576-E581.
- [44] JÚNIOR J F C R, SILVA A S, CARDOSO GA, et al. Differences in nervous autonomic control in response to a single session of exercise in bodybuilders using anabolic androgenic steroids[J]. *J Hum Kinet*, 2021, 80:93-101.
- [45] LI X, CHENG W, SHANG H, et al. The interplay between androgen and gut microbiota: Is there a microbiota-gut-testis axis [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(6):1674-1684.
- (收稿日期:2022-06-19 修回日期:2022-12-29)

(上接第 470 页)

- [42] 林燕华. 多学科合作协同护理模式在脊髓损伤神经源性直肠便秘中的应用效果[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(27):261-263.
- [43] 刘畅, 王晓梅, 高兴, 等. 30 例脊髓损伤后神经源性肠道功能障碍患者的护理[J]. *护理学报*, 2020, 27(24):57-59.
- [44] 孙巨, 闵瑜. 脑卒中后便秘的治疗进展[J]. *按摩与康复医学*, 2021, 12(18):43-45.
- [45] 邓艳红, 张秀淋, 余同英. 直肠球囊扩张术联合直肠功能训练治疗神经源性肠道功能障碍的临床研究[J]. *全科护理*, 2021, 19(31):4415-4417.
- [46] TAMBURELLA F, PRINCI A A, PIERMAR-IA J, et al. Neurogenic bowel dysfunction changes after osteopathic care in individuals with spinal cord injuries: A preliminary randomized controlled trial[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(2):210.
- [47] LIU X, LIANG F, SONG W, et al. Effect of Nrf2 signaling pathway on the improvement of intestinal epithelial barrier dysfunction by hyperbaric oxygen treatment after spinal cord injury[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 26(2):433-441.
- [48] LIU X, LIANG F, ZHANG J, et al. Hyperbaric oxygen treatment improves intestinal barrier function after spinal cord injury in rats [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:563281.
- (收稿日期:2022-04-26 修回日期:2022-12-27)