

REVIEW ARTICLE

과민성장증후군과 연관된 중개연구 현황

권용환, 김현진¹

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실, 경상대학교 의학전문대학원 내과학교실¹

Current Status of Translational Research on Irritable Bowel Syndrome

Yong Hwan Kwon and Hyun Jin Kim¹

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju¹, Korea

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder. The pathophysiology of IBS is not completely understood. Genetic, immune, environmental, inflammatory, neurological and psychological factors contribute to the risk of this condition. Traditional research explored gastrointestinal motor abnormalities, central neural dysregulation, abnormal psychological features, and visceral hypersensitivity. More recent investigations consider bacterial overgrowth, abnormal serotonin pathways, altered gut flora, immune activation and mucosal inflammation. The purpose of this article is to review recent translational research concerning the pathophysiology, biomarker and genetic factors of IBS and to encourage IBS research in Korea. (*Korean J Gastroenterol* 2016;68:138-142)

Key Words: Irritable bowel syndrome; Translational medical research; Biomarkers; Genetic; Physiopathology

서론

과민성장증후군은 복통 혹은 복부 불편감, 배변 후 증상의 완화, 배변 빈도 혹은 대변 형태의 변화 등의 특징적인 소화관 증상들이 만성적으로 반복되는 대표적인 기능성 위장관 질환으로, 서구의 10-20%,¹ 국내 인구의 8-9.6%에서 진단기준에 합당한 증상을 보인다.^{2,3} 대부분은 중등도 이하의 증상이지만, 심한 경우 일상 생활에 장애를 겪을 정도로 삶의 질이 감소한다.⁴⁻⁶

과민성장증후군의 진단은 증상에 근거한다. 최근 개정된 Rome IV 진단 기준에 따르면 지난 3개월간 적어도 주 1회 이상 배변과 관련된 또는 배변 양상의 변화가 동반된 반복적인 복통이 있을 경우를 과민성장증후군으로 진단하며, 아형은 변비형, 설사형, 혼합형 및 분류 불능형으로 분류한다.⁷

과민성장증후군의 병태생리는 전통적으로 내장운동성의

변화, 내장과민성, 중추신경 조절 이상, 정신학적 이상 등이 언급되었으나, 다양한 방면의 중요한 연구가 진행되면서 면역 활성화, 장내 미생물 불균형(gut dysbiosis), 신경 감각(nerve sensitization), 감염 후 장 소성변화(post-infectious plasticity), 장점막 내 면역 매개체의 분비 및 발현 이상 등과 같이 다양하고 새로운 병태생리학적 접근이 이루어지고 있다. 이는 과민성장증후군을 유사한 증상의 다양한 병태생리에서 비롯된 다양한 질환군으로 이해해야 한다는 점을 시사한다.⁸ 더욱이 동일한 증상에 대해서도 이미 알려진 기전들이 후속 연구에서 불일치성을 보이는 경우가 많아, 그 진단에 있어 세분화된 임상 증상 및 병태생리와 관련된 생체표지자(biomarker) 연구의 필요성이 높아지고 있다.

이에 본 고에서는 과민성장증후군과 관련된 병태생리 기전에 관해 최신 국내외에서 발표된 중개연구와 이를 이용한 생체표지자 및 유전적 요인에 관한 현황을 소개하고자 한다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김현진, 52727, 진주시 진주대로 816번길 15, 경상대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Hyun Jin Kim, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Korea. Tel: +82-55-750-8820, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: imdrkim@naver.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. 과민성장증후군의 새로운 병태생리 기전

1) 장점막 상피 투과도 변화

장점막 투과도의 증가는 감염 후 과민성장증후군의 연구에서 처음으로 알려졌으며, 이러한 변화는 설사형인 경우에서 흔하지만 변비형 및 혼합형의 원인으로도 일부 관여하는 것으로 알려져 있다.

설사형 환자의 장점막 조직을 전자현미경으로 관찰하여 장 상피세포와 세포 골격(cytoskeletal condensation)의 간격이 대조군에 비해 증가해 있는 것을 관찰하였다.⁹ 장점막 투과도의 정도를 객관적으로 측정할 수 있는, 우상 챔버(using chamber)를 이용한 연구에서도, 대조군에 비해 과민성장증후군의 장점막 세포에서 고분자(macromolecules)의 과도한 누출이 일어나고 있었다.¹⁰ 이러한 상피 투과성(epithelial permeability)과 연관된 세포의 형태 및 기능의 변화는 유전자 변이와 세포결합단백(tight junction protein)의 이상 발현과 연관되며, 다양한 세포결합단백 중 occludin과 zonula occludens protein 1의 감소가 중요한 역할을 하는 것이 알려졌다.¹⁰ 최근의 연구로 세포결합단백 claudin 1, claudin 2 및 cingulin 등이 발견됨에 따라 그 원인에 대한 근거가 뒷받침되고 있다. 세포결합단백의 변화는 박테리아 감염과 저도 염증에 의해 유발된 단백질가수분해효소에 의한 손상에 기인한다. 증가된 장점막 상피 투과도는 과민성장증후군의 설사 및 복부 통증의 강도와 연관이 있으며, 그 유발 원인에 유전적 요소, 환경 인자, 장내 세균총의 변화 및 음식에 의한 알레르기 등이 관여하는 것으로 알려져 있다.^{9,11}

2) 면역 반응

과민성장증후군의 병태생리에 면역반응이 관여한다는 것은, 과민성장증후군 환자의 소장과 대장 조직의 면역화학염색에서 T 림프구와 비만세포의 침윤이 관찰되는 것에서 시작되었다. 하지만 점막의 면역세포 수는 모든 과민성장증후군에서 증가하는 것은 아니며, 약 절반에서만 면역세포의 활성화가 증가하는 것으로 보고되었다.¹² 과민성장증후군 환자의 대장 조직 내에서 높은 비만세포 탈 과립반응이 관찰되었으며,¹³ 다른 연구에서는 비만세포 매개체인 단백분해효소 및 히스타민의 양이 증가하는 것으로 알려졌다.¹² 이러한 장점막 면역의 활성화는 장내 미생물의 병인에 의해 변화된 유전적 표현 및 숙주 반응 등으로 생각된다.¹³

3) 장내 신경-면역 상호작용

과민성장증후군 환자 및 동물의 장점막 조직을 이용하여 장운동의 생리 및 감각신경 인지에 관련된 신경매개체의 영향을 관찰한 연구들에서, 비만세포에서 분비된 히스타민, 장내

분비세포에서 유래한 세로토닌 등은 단백분해효소 활성화와 같은 기전을 통해 장내 내장 신경 전달에 이상을 일으키는 것이 알려졌다.¹⁴⁻¹⁶ 특히, 과민성장증후군 환자의 분변에서 발견된 세린 단백분해효소(serine protease)는 대장의 내경 확장에 대한 과민 반응을 보였다.¹⁷ 반면, 분변 시스테인 단백분해효소(cysteine protease)의 활성화는 일부 변비형에서 증가하는 양상을 보여, 복통과 상피 투과성의 장애가 서로 연관성이 있음을 보여 주었다.¹⁸ 중요한 점은, 비록 동물실험이지만 과민성장증후군의 내장과민성에 관련되어 분비되는 신경매개인자가 척추에 수용체를 직접적으로 활성화시켰다는 것이다.¹⁹ 설사형이 장기간 지속되어 이러한 신경전달물질에 오래 노출되는 경우, 수용체 신경이 감각화되어 신경 수용체의 변화를 일으키는 것을 질병의 만성화 기전으로 보고 있다.²⁰

TRP 통로(transient receptor potential channel)는 내장 과민성의 중요한 원인으로 알려져 있다. 과민성장증후군 환자 대장 조직의 TRPV4 (TRP subfamily V member 4)의 활성화로 감각 신경에 관여하는 특정 불포화지방산이 증가한다는 것이 알려져 있다.²¹ 또한 TRPs의 발현에 관련된 내장 수입 감각능(visceral afferent)은 말초혈액 단핵세포에서 분비된 종양괴사인자(tumour necrosis factor, TNF) 및 TRPA1을 통해 내장감각 기능의 과민화에 관여하는 것이 알려졌다.²¹

Dothel 등²²은 과민성장증후군의 장내 신경총 분화가 정상인에 비해 증가하는 것을 통해 과민성장증후군에서 장점막 비만세포에서 분비되는 신경 성장인자(nerve growth factor, NGF)와 neurotrophic receptor tyrosine kinase 1 (NTRK1)가 증가한다는 것을 밝혀냈다.

2. 과민성장증후군의 진단 생체표지자

현재까지 과민성장증후군은 ‘기질적’ 질환이 아닌 ‘기능적 이상’으로 주로 인식되고 있어, 증상을 기반으로 진단기준을 정하다 보니 그 정확도가 민감도 68.8%, 특이도 79.5%에 불과하였다.²³ 최근 진단을 보조하기 위한 생리적 특징, 단백질, 유전자 및 대사 산물 등의 정량적 측정이 가능한 생체표지자 개발에 관심이 쏠리고 있다.²⁴

위장관 감염 후 10%의 환자에서 설사형 과민성장증후군과 증상이 유사한 감염 후 과민성장증후군이 발생한다고 알려지면서,^{25,26} 진단에 호기 검사,²⁷ 균배양,²⁸ 유전자 분석(deep sequencing) 등을 통해 소장 장내 세균총의 변화를 확인하는 방법이 사용되기도 한다. 쥐를 이용한 동물 실험에서 *Campylobacter jejuni* 감염 후 사람의 과민성장증후군과 유사한 증상과 함께 소장 장내 세균총 변화를 확인하였다.^{29,30} 이 동물 모델에서 cytolethal distending toxin B (CdtB)라고 불리는 세균 독소의 존재는 과민성장증후군의 진행을 예측하는 인자로 밝혀졌다. 또한 CdtB에 노출되어 항체가 확인된

취들은 장내 세균총의 변화와 카할 간질세포의 감소가 증명되었다.^{31,32} 동일한 실험에서 anti-CdtB는 숙주세포 부착단백(adhesion protein)인 vinculin과의 교차 반응이 있었다.³²

Lembo 등³³은 과민성장증후군과 연관된 10개의 생체표지자 후보군으로, interleukin-1 β (IL-1 β), growth-related oncogene- α (GRO- α), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) IgA, antibody against CBir₁ (anti-CBir₁), antihuman tissue transglutaminase (tTG), TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), antineurotrophil cytoplasmic antibody (ANCA), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)을 선정하고 진단적 정확성을 분석하여, 과민성장증후군 진단에 50%의 민감도와 88%의 특이도를 보고하였다.

과민성장증후군 환자(168명)와 대조군(76명)을 대상으로 한 미국 연구는 기존의 10개에 새로운 혈청 표지자(histamine, prostaglandin E₂, tryptase, serotonin, substance P, IL-12, IL-10, IL-6, IL-8 및 TNF- α)와 14개의 유전자 표현 마커(CBFA2T2, CCDC147, HSD17B11, LDLR, MAP6D1, PRB7L1, RNF26, RRP7A, SUS4, SH3BGRL3, VIPR1, WEE1 및 ZNF326)를 포함한 34개의 표지자 분석으로 높은 민감도 81% 및 특이도 64%를 보여주었다.³⁴

현재까지 알려진 43개의 생체표지자 중에서 소장세포의 기능적 지표이자 흡수 및 장벽 기능을 나타내는 장혈청 citrulline,^{29,30,32,35} non-stimulated plasma cytokine, 면역 반응을 반영하는 IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF- α ,^{32,36} 분변 calprotectin,^{37,38} human β -defensin 2 (HBD2),^{39,40} acetate, propionate, butyrate, valerate, caproate와 같은 short chain fatty acids,⁴¹ 분변 chromogranin A (CgA)⁴² 등은 진단적 가치가 높다. Mujagic 등²⁶은 이 표지자들을 과민성장증후군의 진단적 생체표지자 후보군으로 분석하여, 8개의 생체표지자(혈청 IL-1 β , IL-6, IL-12p70 및 대변 CgA, calprotectin, HBD2, valerate와 caproate)에서 민감도 88.1% 및 특이도 86.5%로 진단의 생체 표지자로서의 이용 가능성을 제시하였다.

이와 같은 과민성장증후군의 생체표지자를 찾기 위한 노력이 빠르게 진행되고 있으며, 이를 임상에 적용하려는 시도가 계속되고 있다.

3. 과민성장증후군의 유전학

과민성장증후군 환자의 가족 구성원에서 이 질병의 유병률이 높고,^{43,44} 쌍둥이 대상 연구에서 유병률이 높다는 보고⁴⁵에서 유전학적 중요성도 대두되고 있다. 유전학적인 측면을 밝혀내기 위한 유전형 분석(genotyping)에서 현재까지 개별 유전자

의 질환 발현에 대한 중요성을 보고한 연구는 많지 않다. IL-10,⁴⁶ 세로토닌 수송체(serotonin transporter, SERT),⁴⁷⁻⁴⁹ 알파-2 아드레날린 수용체,⁵⁰ G 단백질^{51,52} 등의 유전자에 대한 연구는 개연성이 불분명하였다. 상피장벽 기능 유지를 담당하는 유전학적 단백질인 cadherin 1 (CDH1), cell division cycle 42 (CDC42) 및 면역체계와 관련된 IL6, IL10, TNF, TNF superfamily member 15 (TNFSF15), neurexophilin 1 (NXPH1), sodium voltage-gated channel α -subunit 5 (SCN5A) 등의 유전자가 과민성장증후군의 유전적 요인의 후보물질이다.⁵³

SERT 유전자에서 solute carrier family 6 member 4 (기존 5-HTTLPR 또는 SERT로 알려진 SCL6A4)와 5 HT receptor 3A (HTR3A), HTR3E 및 HTR4 등은 유전적 관련성이 있음을 보여준다.⁵³ 2014년 Beyder 등⁵⁴은 과민성장증후군의 약 2%에서 나트륨 채널 기능을 방해하는 SCN5A 유전자의 돌연변이를 확인하여, 과민성장증후군의 새로운 병태생리와 새로운 치료법에 대한 가능성의 단서를 제공한다. SCN5A 유전자 돌연변이는 위장의 평활근 세포와 카할 간질세포에서 나트륨의 투과에 관여하는 나트륨 통로(Na_v 1.5)에 영향을 주어 평활근 운동이 감소하는 것이 보였다. 구체적으로 SCN5A 변이가 나트륨 통로(voltage-gated Na⁺ channel)인 Na_v 1.5의 α subunit을 암호화한다는 것이다.

SCN5A의 돌연변이로 인한 심장 부정맥을 가진 경우(브루가다 증후군) 과민성장증후군의 증상을 호소한다는 것에서, 과민성장증후군의 일부에서 SCN5A 변이가 Na_v 1.5의 기능에 영향을 미치는지 여부에 대한 의문이 생겨났다. 과민성장증후군(584명)과 대조군(1,380명)의 나트륨 통로 유전자형 분석에서, 과민성장증후군의 2.2%에서 SCN5A 유전자 결함이 발견되었다. 이는 일부 과민성장증후군의 병태생리에 나트륨 통로의 장애와 같은 기질적, 유전적 장애가 동반되어 있으며, 이러한 환자에서는 맞춤형 치료가 필요함을 시사한다.

Camilleri 등⁵⁵은 선행 연구를 통해 설사형 환자의 소장 접막에서 tight junction proteins, chemokines, innate immunity, ion channels, transmitters, house-keeping genes 등에 관련된 91개의 유전자를 reverse transcription PCR (RT-PCR) 분석하여, INADL, MAGI1, PPP2R5C, MAPKAPK5, TLR3, IL-15 등의 유전자가 과발현되는 것으로 밝혀내어 과민성장증후군에서의 유전적 이상이 점차 밝혀지고 있는 실정이다.

결론

과민성장증후군은 다양하고 복잡한 병태생리 기전을 가지고 있으며, 계속적으로 새로운 기전이 밝혀지면서 그 동안 설명하지 못했던 증상의 원인을 설명하거나 치료에 응용되고 있다. 현재 과민성장증후군 진단에는 증상을 바탕으로 한 Rome 진

단기준을 사용하고 있으나, 향후 중개연구를 통해 과민성장증후군의 기전이 더욱 명확히 밝혀진다면 기존의 기능적 이상에서 나아가 기질적 질환으로 인식되어 생체표지자 및 유전적 요인 등을 병합한 진단 및 치료가 가능할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-1580.
2. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201.
3. Park DW, Lee OY, Shim SG, et al. The differences in prevalence and sociodemographic characteristics of irritable bowel syndrome according to Rome II and Rome III. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:186-193.
4. El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1171-1185.
5. Lu CL, Chang FY, Lang HC, Chen CY, Luo JC, Lee SD. Gender difference on the symptoms, health-seeking behaviour, social impact and sleep quality in irritable bowel syndrome: a Rome II-based survey in an apparent healthy adult Chinese population in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1497-1505.
6. Rey E, García-Alonso MO, Moreno-Ortega M, Alvarez-Sanchez A, Diaz-Rubio M. Determinants of quality of life in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1003-1009.
7. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. [Epub ahead of print]
8. Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16014.
9. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014;14:189.
10. Martínez C, Lobo B, Pigrau M, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013;62:1160-1168.
11. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1012-1020.e4.
12. Barbara G, Cremon C, Carini G, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:349-359.
13. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
14. Nasser Y, Boeckstaens GE, Wouters MM, Schemann M, Vanner S. Using human intestinal biopsies to study the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:455-469.
15. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132:26-37.
16. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007;117:636-647.
17. Annaházi A, Gecse K, Dabek M, et al. Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients exert opposite effect on visceral sensitivity in mice. *Pain* 2009;144:209-217.
18. Annaházi A, Ferrier L, Bézirard V, et al. Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1322-1331.
19. Buhner S, Braak B, Li Q, et al. Neuronal activation by mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients is linked to visceral sensitivity. *Exp Physiol* 2014;99:1299-1311.
20. Valdez-Morales EE, Overington J, Guerrero-Alba R, et al. Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: a role for PAR2. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1634-1643.
21. Cenac N, Bautzova T, Le Faouder P, et al. Quantification and potential functions of endogenous agonists of transient receptor potential channels in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:433-444.e7.
22. Dothel G, Barbaro MR, Boudin H, et al. Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015;148:1002-1011.e4.
23. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology* 2013;145:1262-1270.e1.
24. Sood R, Law GR, Ford AC. Diagnosis of IBS: symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or 'psychomarkers'? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:683-691.
25. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:1626-1635.
26. Mujagic Z, Ludidi S, Keszthelyi D, et al. Small intestinal permeability is increased in diarrhoea predominant IBS, while alterations in gastroduodenal permeability in all IBS subtypes are largely attributable to confounders. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:288-297.
27. Sood R, Gracie DJ, Law GR, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:491-503.
28. Sood R, Ford AC. Combining biomarkers in irritable bowel syndrome: a forward step toward making a positive diagnosis and directing therapy? *Gastroenterology* 2015;148:1471-1473.
29. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr* 2008;27:328-339.
30. Windmueller HG, Spaeth AE. Source and fate of circulating

- citrulline. *Am J Physiol* 1981;241:E473-E480.
31. Lutgens LC, Blijlevens NM, Deutz NE, Donnelly JP, Lambin P, de Pauw BE. Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: a comparison with sugar permeability tests. *Cancer* 2005;103:191-199.
32. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1036-1048.
33. Lembo AJ, Neri B, Tolley J, Barken D, Carroll S, Pan H. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:834-842.
34. Jones MP, Chey WD, Singh S, et al. A biomarker panel and psychological morbidity differentiates the irritable bowel syndrome from health and provides novel pathophysiological leads. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:426-437.
35. van Vliet MJ, Tissing WJ, Rings EH, et al. Citrulline as a marker for chemotherapy induced mucosal barrier injury in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1188-1194.
36. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-551.
37. Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, Yong A, Hawthorne AB. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:615-621.
38. Ohman L, Stridsberg M, Isaksson S, Jerlstad P, Simrén M. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am J Gastroenterol* 2012;107:440-447.
39. Vora P, Youdim A, Thomas LS, et al. Beta-defensin-2 expression is regulated by TLR signaling in intestinal epithelial cells. *J Immunol* 2004;173:5398-5405.
40. Langhorst J, Junge A, Rueffer A, et al. Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:404-410.
41. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:512-519, e114-e115.
42. Facer P, Bishop AE, Lloyd RV, Wilson BS, Hennessy RJ, Polak JM. Chromogranin: a newly recognized marker for endocrine cells of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1985;89:1366-1373.
43. Ford AC, Talley NJ. IBS in 2010: advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:76-78.
44. Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:833-841.
45. Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006;55:1754-1759.
46. van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2510-2516.
47. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
48. Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, Ulu O. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1780-1784.
49. Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: a functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:979-986.
50. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2004;53:829-837.
51. Andresen V, Camilleri M, Kim HJ, et al. Is there an association between GNBeta3-C825T genotype and lower functional gastrointestinal disorders? *Gastroenterology* 2006;130:1985-1994.
52. Saito YA, Locke GR 3rd, Zimmerman JM, et al. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNBeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:465-470.
53. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojski L, et al. Lessons learned—resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:77-87.
54. Beyder A, Mazzone A, Strege PR, et al. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV1.5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:1659-1668.
55. Camilleri M, Carlson P, Valentin N, et al. Pilot study of small bowel mucosal gene expression in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016. doi: 10.1152/ajpgi.00037.2016. [Epub ahead of print]