

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.08.004

# 双歧杆菌对母婴分离大鼠成年后肠道敏感性及结肠脑源性神经营养因子表达的影响\*

孔军伶<sup>1</sup> 曾令娥<sup>2</sup> 高妍<sup>3</sup> 邵长玲<sup>1</sup> 沙素红<sup>4△</sup>

(1 首都医科大学燕京医学院检验学系检验实验中心病原与免疫学实验室 北京 101300;

2 首都医科大学燕京医学院教学办公室 北京 101300; 3 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科 北京 100016;

4 首都医科大学燕京医学院临床医学系生物医学实验中心形态学实验室 北京 101300)

**摘要 目的:**探讨双歧杆菌对母婴分离大鼠成年后肠道敏感性及结肠脑源性神经营养因子表达的影响。**方法:**将 60 只新生期 SD 大鼠随机分为 NS 组(正常组)、MS 组(模型组)、MS+Bif 组(双歧杆菌干预),每组 20 只大鼠,应用避水应激模型(chronic water avoidance stress, WAS)避水实验构建大鼠应激波形,通过兴盛时期母婴分离建立大鼠的肠道高敏感模型,新生鼠在断奶之后对溶剂组与双歧杆菌组分别进行灌胃干预,取大鼠的新鲜粪便进行选择培养培养基平皿技术方法检测大鼠粪便的菌群代表性菌种数量。到大鼠 8 w 成年之后应用阶梯体积直肠求精扩张对三组大鼠肠道敏感性进行评价。**结果:**与对照组相比,模型组大鼠的大肠杆菌和类杆菌数量明显增多,且通过双歧杆菌干预之后大肠杆菌和类杆菌数量下降,三组大鼠大肠杆菌和类杆菌数量差异显著( $P<0.05$ ),三组大鼠的双歧杆菌和乳酸菌对比无明显差异( $P>0.05$ );对比大鼠成年时利用阶梯体积为 0 mL、0.4 mL、0.8 mL 和 1.2 mL 直肠球囊扩张评价三组大鼠的肠道敏感性发现,NS 组与 MS 组在 0 mL 和 0.4 mL 体积球囊出现扩张的时候血管运动反应性(vascular motor reactivity, VMR)对比无明显差异( $P>0.05$ ),从 0.4 mL 到 1.2 mL 两组大鼠显著提高,且对比出现显著差异( $P<0.05$ ),MS 组与 MS+Bif 组,在 0 mL 到 0.4 mL 体积球囊出现扩张的时候 VMR 对比无明显差异( $P>0.05$ ),在 0.4 mL 到 1.2 mL 之后 VMR 差异显著( $P<0.05$ );对比大鼠血清中的促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)发现,三组 ACTH 和 CRF 表达差异显著( $P<0.05$ );对比大鼠结肠中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)发现,三组大鼠的 BDNF 表达与 SP(P 物质)表达对比出现显著差异( $P<0.05$ )。**结论:**母婴分离大鼠成年之后会出现肠道高敏感性现象,应用双歧杆菌干预之后能够调节肠道菌群,稳定结肠脑源性神经因子表达,改善肠道敏感性现象。

**关键词:**双歧杆菌;母婴分离大鼠;肠道敏感性;脑源性神经营养因子

**中图分类号:**R-33;R726;R975 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)08-1420-05

## Effects of Bifidobacterium on Intestinal Sensitivity and Colonic Brain-derived Neurotrophic Factor Expression in Adult Rats\*

KONG Jun-ling<sup>1</sup>, ZENG Ling-e<sup>2</sup>, GAO Yan<sup>3</sup>, SHAO Chang-ling<sup>1</sup>, SHA Su-hong<sup>4△</sup>

(1 Laboratory of Pathogens and Immunology, Department of Laboratory Medicine, Yanjing Medical College, Capital Medical University, Beijing, 101300, China; 2 Teaching Office, Yanjing Medical College, Capital Medical University, Beijing, 101300, China; 3 Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100016, China; 4 Morphology Laboratory, Biomedical Experimental Center, Department of Clinical Medicine, Yanjing Medical College, Capital Medical University, Beijing, 101300, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of Bifidobacterium on intestinal sensitivity and expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in adult rats. **Methods:** A total of 60 neonatal SD rats were randomly divided into NS group (normal group, n=20), MS group (model group, n=20) and MS + BIF group (Bifidobacterium intervention, n=20). The number of representative bacteria in rat feces was detected by selective culture medium plate technique. After the rats reached adult age at 8 weeks, the intestinal sensitivity of the three groups was evaluated by stepwise volume rectocentesis. **Results:** Compared with the control group, the number of Escherichia coli and bacteroides in the model group was significantly increased, and the number of Escherichia coli and Bacteroides decreased after the intervention of Bifidobacterium. The number of E.coli and bacteroides in the three groups of mice was significantly different ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in the Bifidobacterium and Lactobacillus among the three groups ( $P>0.05$ ). The step volume

\* 基金项目:北京市教委科技计划重点项目(KZ201810025033)

作者简介:孔军伶(1968-),女,本科,主管技师,研究方向:微生物学,免疫学和寄生虫学实验技术,电话:13661058631, E-mail:bjkjl123@163.com

△ 通讯作者:沙素红(1968-),女,本科,主管技师,研究方向:人体形态学,电话:18811025917, E-mail:shasuhong@sina.com

(收稿日期:2020-10-12 接受日期:2020-10-31)

of adult rats was as follows: 0 mL, 0.4 mL, 0.8 mL and 1.2 mL rectal balloon dilation, which was used to evaluate the intestinal sensitivity of rats in the three groups. The VMR of NS group and MS group had no significant difference when 0 mL and 0.4 mL balloon dilation appeared ( $P>0.05$ ), but the VMR was significantly increased from 0.4 mL to 1.2 mL ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in VMR between MS group and MS+BIF group ( $P>0.05$ ), but there was significant difference in VMR after 0.4 mL to 1.2 mL ( $P<0.05$ ). There were significant differences in the expression of ACTH and CRF and in the expression of BDNF and SP among the three groups ( $P<0.05$ ).

**Conclusions:** The intestinal hypersensitivity phenomenon will appear in adult rats after mother infant separation. Bifidobacterium intervention can regulate intestinal flora, stabilize the expression of brain-derived nerve factors in colon and improve intestinal sensitivity.

**Key words:** Bifidobacterium; Mother infant isolated rat; Intestinal sensitivity; Brain-derived neurotrophic factor

**Chinese Library Classification (CLC):** R-33; R726; R975 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)08-1420-05

## 前言

近年来随着社会的发展,人们的压力等社会因素增加,导致了慢性疲劳综合征、糖尿病、代谢综合征、肥胖以及肠道应激综合征等疾病<sup>[1]</sup>。越来越多的学者发现生活压力会加重肠道疾病,导致人们出现肠道应激综合征的情况。肠道应激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)临床多表现为反复腹痛或肠道不适,而且还会伴随粪便性状异常与排便习惯改变的情况,属于一种功能性肠胃疾病。相关研究显示<sup>[2-4]</sup>,IBS除了和胃食管反流功能性消化不良等一些胃肠道疾病具有共病之外,还与应急相关的情绪障碍的共病率达到30%~50%。随着临床研究的发展,益生菌用于应激所导致的胃肠道疾病的研究逐渐增多,但是其主要治疗机制目前尚不明确。一般临床上主要集中在益生菌对CRF的调节上。相关实验表明<sup>[5,6]</sup>,应急大鼠的肠道通透性会发生改变、血清CRF升高,而且应用双歧杆菌能够有效缓解这一情况。本研究之中主要应用对大鼠母婴分离的方法建立大鼠肠道敏感性模型,并分析了出现肠道应激反应大鼠应用双歧杆菌之后对肠道菌群、血清CRF以及脑源性神经营养因子的影响,从而判断双歧杆菌对肠道应激综合征的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 实验动物

所有大鼠先由交通大学医学部动物实验中心所提供,并将大鼠进行受孕,在受孕13~14 d之后,将每只孕鼠进行单独饲养,将饲养的温度控制在20~25°之间,湿度保持在50~55%之间。将出生后的60只新生大鼠作为主要研究对象,并将60只新生期SD大鼠随机分为NS组(正常组)、MS组(模型组)、MS+Bif组(双歧杆菌干预),每组20只大鼠。

### 1.2 方法

1.2.1 主要设备 超纯水纯化系统(台湾艾柯公司);透射电子

显微镜(日立H-7500);LEICA ASP300S全自动脱水机(德国徕卡(Leica)公司);形态学图像分析系统(Motic);HEPA100型二氧化碳培养箱(美国热电公司)、台式离心机(Sigma公司);4℃冰箱(中国海尔);倒置相差显微镜(日本Olympus公司);超净工作台SW-CJ-2FD(苏州安泰空气技术有限公司)。

1.2.2 母婴分离方法 应用母婴分离建立大鼠肠易激综合征的高敏感模型,将新生的SD大鼠出生后的第2 d到12 d,从早上9点到12点将幼鼠与母鼠分离,并单独放置在大鼠的饲养笼之中,将温度控制在30~33℃之间,并在第13 d放置于母鼠笼子中共同饲养,其中对照组的幼鼠不做分离处理与母鼠共同饲养。

1.2.3 大鼠分组、干预方法与测定指标 在新生期的SD大鼠断奶之后,给予母婴分离模型组大鼠不进行相关处理,对于双歧杆菌干预的大鼠每天给予双歧杆菌 $10^7$  CFU/mL灌胃,每日8点给药一次。在大鼠8周龄之后测定粪便菌群数量、VMR(肠道敏感性),并测定三组大鼠血清中的血清中的ACTH(促肾上腺皮质激素)和CRF,并应用Western blot测定每组大鼠的BDNF(结肠脑源性神经营养因子)表达。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 23.0,计数资料以(n/%)表示,进行 $\chi^2$ 检验;计量资料以符合正态分布则用均数 $\pm$ 标准差表示,多组间比较采用F检验; $P<0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组大鼠粪便菌群结果对比分析

与对照组相比,模型组大鼠的大肠杆菌和类杆菌数量明显增多,且通过双歧杆菌干预之后大肠杆菌和类杆菌数量下降,三组大鼠大肠杆菌和类杆菌数量差异显著( $P<0.05$ ),三组大鼠的双歧杆菌和乳酸菌对比无明显差异( $P>0.05$ ),如表1所示。

表1 三组大鼠粪便菌群结果对比分析( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparative analysis of faeces bacteria among three groups of rats( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	Bacillus bifidus	Bacterium lacticum	Bacteroid	Bacterium acidi lactici
NS group	20	9.17 $\pm$ 0.31	8.15 $\pm$ 0.29	9.21 $\pm$ 0.32	7.08 $\pm$ 0.23
MSgroup	20	9.02 $\pm$ 0.35	8.04 $\pm$ 0.24	9.48 $\pm$ 0.39	7.45 $\pm$ 0.30
MS+Bifgroup	20	9.08 $\pm$ 0.29	8.12 $\pm$ 0.25	9.12 $\pm$ 0.32	7.13 $\pm$ 0.30
F		1.129	0.950	5.900	10.382
P		0.330	0.392	0.004	<0.001

### 2.2 双歧杆菌对母婴分离大鼠肠道敏感性影响分析

对比大鼠成年时利用阶梯体积为 0 mL、0.4 mL、0.8 mL 和 1.2 mL 直肠球囊扩张评价三组大鼠的肠道敏感性发现,NS 组与 MS 组在 0 mL 和 0.4 mL 体积球囊出现扩张的时候 VMR 对比无明显差异( $P>0.05$ ),从 0.4 mL 到 1.2 mL 两组大鼠显著提

高,且对比出现显著差异( $P<0.05$ ),MS 组与 MS+Bif 组,在 0 ml 到 0.4 ml 体积球囊出现扩张的时候 VMR 对比无明显差异( $P>0.05$ ),在 0.4 mL 到 1.2 mL 之后 VMR 差异显著 ( $P<0.05$ ),如图 1 所示。

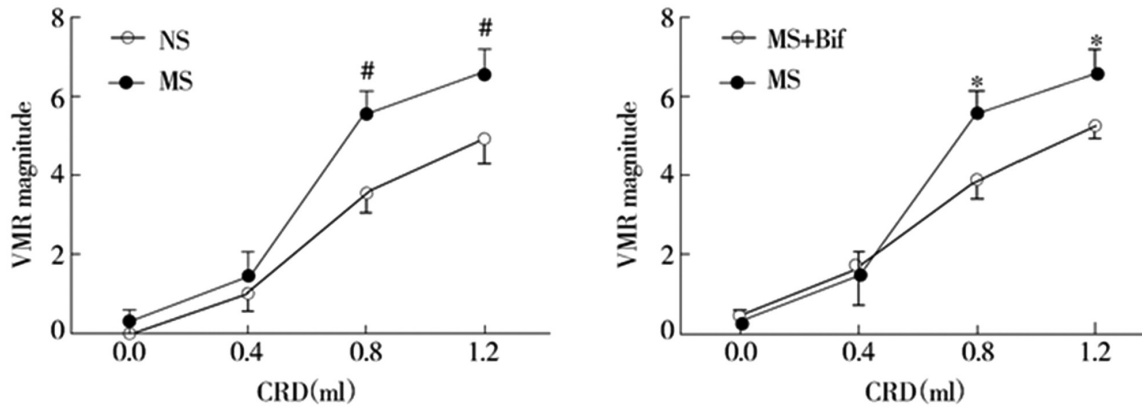


图 1 双歧杆菌对母婴分离大鼠肠道敏感性影响分析

Fig.1 Analysis of influence of bifidobacterium on intestinal sensitivity in rats isolated from mother and child

### 2.3 双歧杆菌对应激大鼠血清 ACTH 和 CRF 的影响

对比大鼠血清中的 ACTH 和 CRF 发现,三组 ACTH 和 CRF 表达差异显著 ( $P<0.05$ ),NS 组大鼠的血清 ACTH 和

CRF 表达最低,建立母婴分离模型之后 ACTH 和 CRF 水平升高,利用双歧杆菌干预 ACTH 和 CRF 水平有所降低,如表 2 所示。

表 2 双歧杆菌对应激大鼠血清 ACTH 和 CRF 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effects of bifidobacterium on serum ACTH and CRF in stressed rats( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	ACTH	CRF
NS group	20	5.35± 0.81	257.12± 32.53
MS group	20	6.24± 0.75	281.38± 32.2
MS+Bif group	20	5.94± 0.69	277.83± 31.94
F	-	7.259	3.306
P	-	0.001	0.043

### 2.4 双歧杆菌对母婴分离大鼠结肠的 BDNF 表达影响

对比大鼠结肠中 BDNF 发现,三组大鼠的 BDNF 表达与 SP 表达对比出现显著差异( $P<0.05$ ),NS 组大鼠的血清 BDNF

表达与 SP 表达最低,建立母婴分离模型之后 BDNF 表达与 SP 表达水平升高,利用双歧杆菌干预 BDNF 表达与 SP 表达水平有所降低,如表 3 所示。

表 3 双歧杆菌对母婴分离大鼠结肠的 BDNF 表达影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect of bifidobacterium on BDNF expression in colon of rats isolated from mother and infant( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	BDNF	SP
NS group	20	3.26± 0.45	256.38± 13.38
MS group	20	6.46± 0.62	667.38± 21.28
MS+BIF group	20	5.38± 0.43	582.48± 18.48
F	-	206.022	2901.97
P	-	<0.001	<0.001

## 3 讨论

BDNF 属于内源性神经营养因子,不仅和神经的发育生长相关,还与高敏感性、内脏疼痛以及躯体具有密切的关系。相关

研究中显示<sup>[7-9]</sup>,很多 IBS 患者出现肠道菌群失调的情况,应用益生菌能够调节肠道菌群失调,并改善炎症性肠病和 IBS。相关动物实验研究发现<sup>[10-12]</sup>,肠道微生物环境的变化之后可以应用益生菌改善大鼠肠道敏感性,这可能与炎症基因和调节疼痛

具有重要关系。

本研究结果显示,与对照组相比,模型组大鼠的大肠杆菌和类杆菌数量明显增多,且通过双歧杆菌干预之后大肠杆菌和类杆菌数量下降,三组大鼠大肠杆菌和类杆菌数量差异显著,三组大鼠的双歧杆菌和乳酸菌对比无明显差异,人体肠道主要是发挥防御病原体入侵和消化吸收功能,从而防止病原体入侵到人体的肠道之内。而肠道菌群一旦因为外界因素打破,会出现代谢紊乱的情况,导致菌群失调<sup>[13-15]</sup>。其中乳酸杆菌与双歧杆菌是胃肠道内的两种重要的益生菌,会终生与宿主相伴,发挥维持肠道菌群平衡、消化营养的重要作用。在本实验中,母婴分离大鼠模型出现了大肠杆菌和类杆菌数量增加的情况,这也表现了肠道紊乱的情况。在应用双歧杆菌之后,肠道菌群的失调现象出现缓解,这也说明了双歧杆菌能够调节肠道敏感大鼠的菌群失调状态,从而维持肠道屏障功能的完整性。相关研究发现<sup>[16-18]</sup>,应激能够影响肠道菌群,而且应激刺激之后小肠的需氧量会增加,从而导致大肠杆菌的数量有所增加,抑制小肠动力异常现象,进而导致菌群失调之后影响肠粘膜变化,对肠动力产生不利影响,与本研究结果相符。

本研究结果发现,对比大鼠成年时利用阶梯体积为 0 mL、0.4 mL、0.8 mL 和 1.2 mL 直肠球囊扩张评价三组大鼠的肠道敏感性发现,NS 组与 MS 组在 0 mL 和 0.4 mL 体积球囊出现扩张的时候 VMR 对比无明显差异,从 0.4 mL 到 1.2 mL 两组大鼠显著提高,且对比出现显著差异,MS 组与 MS+Bif 组,在 0 mL 到 0.4 mL 体积球囊出现扩张的时候 VMR 对比无明显差异,在 0.4 mL 到 1.2 mL 之后 VMR 差异显著,由此证明通过母婴分离建立的 IBS 动物模型在大鼠成年之后会出现肠道高敏感性现象,相关研究也证实了,慢性避水应激能够增加大鼠结肠中的 BDNF 表达量,从而增加肠道敏感性<sup>[19-21]</sup>。

本研究结果表明,对比大鼠血清中的 ACTH 和 CRF 发现,三组 ACTH 和 CRF 表达差异显著,最近几年来益生菌对应激导致的胃肠道疾病研究比较多,但是治疗机制目前还不是十分明确。在本实验中,与对照组相比,模型组的大鼠在母婴分离之后出现肠道敏感性,从而出现了 CRF 升高的情况,然而双歧杆菌应用之后能够明显缓解这种现象,而且改变了肠道菌群失调的情况。相关研究等发现<sup>[22-24]</sup>,在幼年时和母体分离饲养的幼豹身上也出现了 CRF 升高和肠道屏障功能降低的情况,在应用乳酸杆菌进行干预之后,肠道功能显著恢复,并且能够稳定肠道敏感状态下活跃 HPA 轴,这种情况可能是通过肠道神经介导,也说明神经系统和肠道系统之间有着密切联系,所以脑肠轴在一些应激性导致的肠道疾病之中具有重要作用<sup>[25-27]</sup>。

本研究结果发现,对比大鼠结肠中 BDNF 发现,三组大鼠的 BDNF 表达与 SP 表达对比出现显著差异,母婴分离大鼠其成年结肠 SP 和 BDNF 表达水平显著增加。肠道敏感性会导致肠道 BDNF 的分泌增加,而且 BDNF 可能会通过兴奋肠神经元与黏膜细胞,从而促进 SP 释放导致肠道动力增强<sup>[28,29]</sup>。这一研究结果也表明大鼠成年后表达出的肠道高敏感性,与正常的对照组相比较而言,模型大鼠的 BDNF 和 SP 水平升高,因此提示在母婴分离大鼠其成年直肠异常表达出 BDNF 和 SP 参与了内脏高敏感的形成。Kiank C 等<sup>[30]</sup>研究发现应激能够导致肠道菌群失调,而且微生态制剂应用能够改善肠道菌群紊乱情

况,从而改善一些 IBS 患者腹胀、腹痛以及大便不成型等情况。因此本研究结果表明早期给予双歧杆菌能够降低 BDNF 与 SP 的表达,并改善 IBS 大鼠内脏的高敏感性状态。

#### 参考文献(References)

- [1] Delafoy L, Gelot A, Ardid D, et al. Interactive involvement of brain derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and calcitonin gene related peptide in colonic hypersensitivity in the rat [J]. *Gut*, 2018, 55(7): 940-945
- [2] Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 85(3): 297-317
- [3] Hormannspenger G, Haller D. Molecular crosstalk of probiotic bacteria with the intestinal immune system: clinical relevance in the context of inflammatory bowel disease [J]. *Int J Med Microbiol*, 2017, 300(1): 63-73
- [4] Gareau MG, Jury J, MacQueen G, et al. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation[J]. *Gut*, 2017, 56(11): 1522-1528
- [5] Johnson AC, Greenwood-Van Meerveld B, McRorie J. Effects of bifidobacterium infantis 35624 on post-inflammatory visceral hypersensitivity in the rat[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 56(11): 3179-3186
- [6] Distrutti E, Cipriani S, Mencarelli A, et al. Probiotics VSL#3 protect against development of visceral pain in murine model of irritable bowel syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63893
- [7] Gosselin RD, O'Connor RM, Tramullas M, et al. Riluzole normalizes early-life stress-induced visceral hypersensitivity in rats: role of spinal glutamate reuptake mechanisms [J]. *Gastroenterology*, 2019, 138(7): 2418-2425
- [8] 付蕾,冀建伟,郑鹏远,等. 双歧杆菌对应激大鼠肠道菌群及促肾上腺皮质激素释放激素的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 18(15): 1544-1549
- [9] Miller G, Chen E, Cole SW. Health psychology: developing biologically plausible models linking the social world and physical health[J]. *Annu Rev Psychol*, 2019, 60: 501-524
- [10] Muscatell KA, Slavich GM, Monroe SM, et al. Stressful life events, chronic difficulties, and the symptoms of clinical depression [J]. *J Nerv Ment Dis*, 2019, 197(3): 154-160
- [11] Santos J, Alonso C, Vicario M, et al. Neuropharmacology of stress-induced mucosal inflammation: implications for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome [J]. *Curr Mol Med*, 2008, 8(4): 258-273
- [12] Stengel A, Taché Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 71: 219-239
- [13] Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence[J]. *Curr Mol Med*, 2018, 8(4): 247-252
- [14] Taché Y, Brunnhuber S. From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotropin-releasing factor signaling pathways: implication in stress-related functional bowel diseases[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1148: 29-41
- [15] Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(18): 1979-1988
- [16] van den Wijngaard RM, Klooker TK, Welting O, et al. Essential role

- for TRPV1 in stress-induced (mast cell-dependent) colonic hypersensitivity in maternally separated rats [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 21(10): 1107-e94
- [17] Quan X, Luo H, Fan H, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to colonic hypermotility in a chronic stress rat model [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 60(8): 2316-2326
- [18] Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 12(1): 95-102
- [19] Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 108(7): 1140-1151
- [20] Yuan H, Zhu X, Zhou S, et al. Role of mast cell activation in inducing microglial cells to release neurotrophin [J]. *J Neurosci Res*, 2019, 88(6): 1348-1354
- [21] Fekete EM, Zorrilla EP. Physiology, pharmacology, and therapeutic relevance of urocortins in mammals: ancient CRF paralogs [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2017, 28(1): 1-27
- [22] Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 42(17): 48-51
- [23] Paschos KA, Kolios G, Chatzaki E. The corticotropin-releasing factor system in inflammatory bowel disease: Prospects for new therapeutic approaches[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 14(13-14): 713-720
- [24] 张利利, 郑鹏远, 罗予, 等. 双歧杆菌对食物过敏大鼠肠道屏障功能及 Th1/Th2 细胞因子的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(11): 450-550
- [25] Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress[J]. *Gut*, 2016, 55(11): 1553-1560
- [26] 梁超, 徐斌. 脑源性神经营养因子在肠道中作用的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(35): 5649-5654
- [27] 周小江, 胡园, 刘屏. 脑源性神经营养因子与抑郁症的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2011, 38(12): 1085-1090
- [28] 赵迎盼, 苏敏, 王凤云, 等. 肠安 I 号方对肠易激综合征内脏高敏感大鼠 5-HT 信号系统及海马 BDNF mRNA 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(10): 1228-1235
- [29] Farhadi A, Keshavarzian A, Holmes EW, et al. Gas chromatographic method for detection of urinary sucralose: application to the assessment of intestinal permeability [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003, 784(1): 145-154
- [30] Kiank C, Taché Y, Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 24: 41-48

(上接第 1468 页)

- [21] Warnecke S, Rinnan Å, Allesø M, et al. Measurement of active content in escitalopram tablets by a near-infrared transmission spectroscopy model that encompasses batch variability [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(4): 1268-1280
- [22] 杨阎峙, 许晓梅, 高杰, 等. 血府逐瘀丸治疗老年 2 型糖尿病伴失眠的临床疗效及其对认知功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(15): 2930-2933
- [23] 张东, 于逢春, 罗斌, 等. 百乐眠胶囊治疗失眠症 85 例 [J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(5): 488-490
- [24] Jiang T, Rong Z, Xu Y, et al. Pharmacokinetics and bioavailability comparison of generic and branded citalopram 20 mg tablets: an open-label, randomized-sequence, two-period crossover study in healthy Chinese CYP2C19 extensive metabolizers [J]. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(1): 1-9
- [25] 王冬梅. 百乐眠胶囊联合黛力新治疗脑梗死后焦虑抑郁失眠症状的疗效观察[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(z1): 222-223
- [26] La YK, Choi YH, Chu MK, et al. Gender differences influence over insomnia in Korean population: A cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227190
- [27] 张乃菊, 刘金春, 何丹, 等. 百乐眠胶囊致急性重度肝损伤中的药理学实践[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(14): 1503-1506
- [28] 唐旻忠, 付军. 百乐眠胶囊联合柴合助眠汤对失眠症病人 PSQI 评分及脑内神经递质水平的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(10): 1567-1570
- [29] 张东子, 陈亚兰, 刘建丛. 百乐眠胶囊联合艾司西酞普兰片治疗失眠伴抑郁焦虑的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(17): 133-136
- [30] 肖文, 边娜, 杨丽英, 等. 百乐眠胶囊联合双重抗血小板治疗进展性脑梗死伴睡眠障碍患者的临床效果及其作用机制分析[J]. *四川医学*, 2018, 39(12): 1400-1404