

# 瘦素与 BDNF 参与肠易激综合征发病机制的研究进展

赵凯乐 连海峰 陈 艳 付梓龙 牛 琼

**摘 要** 肠易激综合征( IBS)是一种以腹痛、腹部不适伴排便习惯改变为表现而经检查后排除器质性疾病的功能性胃肠道病,发生率呈逐年上升趋势,严重影响患者生活质量,但其发病机制仍不明确,目前较多研究认为瘦素、脑源性神经营养因子( BDNF)通过多种机制(如肥胖、内脏高敏感、焦虑抑郁状态、炎症等)参与 IBS 的发生、发展。本文将探讨瘦素及 BDNF 在 IBS 发病机制中的重要作用,以期对 IBS 的研究提供理论基础。

**关键词** 肠易激综合征 焦虑抑郁 肥胖 内脏高敏感 炎症 瘦素 脑源性神经营养因子

**中图分类号** R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.031

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床中最常见的功能性肠道疾病,其发生率因国家不同而存在差异,据统计,受地域、性别、年龄、职业等因素的影响,IBS 全球发生率为 3.3%~31.6%,中国人 IBS 发生率约为 5.7%~12.9%,近年来 IBS 发生率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。IBS 虽为非器质性疾病,但严重影响患者的生活及工作,一项涉及 525 例 IBS 的研究表明,因躯体不适及焦虑,有 24.3% 的患者出现旷工,86.8% 的患者缺乏工作积极性<sup>[2]</sup>。但 IBS 的发病机制尚不明确,目前主要以对症治疗为主,本文将探讨瘦素及 BDNF 为出发点,探讨 IBS 发病机制的最新进展。

## 一、瘦素与 BDNF 的关系

瘦素是一种由 ob 基因编码,在白色脂肪组织中合成,进而分泌到循环中的蛋白质激素,循环中的瘦素水平与脂肪组织呈正相关,并通过能量存储状态与大脑相互沟通从而调节瘦素表达,如禁食可降低循环瘦素水平,而进食或肥胖则增加瘦素水平。同时瘦素的表达也受到炎症因子、胰岛素、糖皮质激素、去甲肾上腺素以及瘦素本身的调节。瘦素受体由 db 基因编码,在几乎所有的组织中均有表达,从而在人体多系统中发挥着多种不同的生物学功能。在大脑中,瘦素受体在下丘脑 ARC 区域强表达,这种分布特点表明下丘脑是中枢瘦素作用的主要靶点,通过血-脑脊液屏障与其受体结合,从而发挥调节能量代谢及营养状态的功能<sup>[3]</sup>。

神经营养因子是神经系统中调节神经生长及发

育的一类蛋白质物质,其中 BDNF 是神经营养因子家族成员之一,是脑内最丰富的神经营养因子,通过选择性地与酪氨酸激酶受体 B(TrkB)受体结合,广泛作用于中枢和周围神经元,是神经元生长发育、突触活动的重要调节因子<sup>[4]</sup>。近年来研究发现,瘦素与 BDNF 之间亦存在密切联系。Liao 等<sup>[5]</sup>研究发现,瘦素可以通过激活的神经回路来激活 BDNF 表达的下丘脑神经元,进而刺激树突状 BDNF 的合成;同样的,缺乏 BDNF 基因的小鼠在摄食方面对外源性瘦素无反应,提示瘦素的厌食作用需要 BDNF 的合成。同样在丰富的环境下,小鼠肿瘤的生长和扩散受到抑制,并且丰富环境下的小鼠瘦素水平显著降低,BDNF 的表达明显上调,实验证实其机制是下丘脑 BDNF 可通过交感神经  $\beta$ -肾上腺素信号转导下调脂肪细胞中的瘦素生成,从而发挥抑制肿瘤的作用<sup>[6]</sup>。以上结果表明瘦素与 BDNF 密切相关,因此,本文将探讨瘦素与 BDNF 在 IBS 发病机制中的作用。

## 二、瘦素与 IBS 的关系

目前仅有少数文献报道了 IBS 患者与瘦素的关系,且结果不一致。Russo 等<sup>[7]</sup>研究发现,IBS 患者血清瘦素水平较对照组升高,但差异无统计学意义。Semnan 等<sup>[8]</sup>研究发现,IBS 组患者的压力水平较对照组高,但血清瘦素水平较对照组明显降低,且与其他变量例如压力水平、BMI 无关。另有研究发现,腹泻型 IBS( IBS-D)患者血清瘦素水平与健康对照组比较,差异无统计学意义,而在结肠黏膜中,IBS-D 患者瘦素表达水平明显升高,且瘦素及瘦素受体基因表达较对照组明显升高<sup>[9]</sup>。疲劳是一种主观不适感觉,但客观上会在同等条件下,使人们失去其完成原来所从事的正常活动或工作能力,从而影响人类社会

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81700472)

作者单位:256603 滨州医学院附属医院消化内科

通讯作者:牛琼,电子信箱:byfyniuqiong@163.com

心理健康。疲劳存在于多种疾病中, Piche 等<sup>[10]</sup>首次使用疲劳影响量表(FIS)评估了 IBS 患者与疲劳之间的关系,结果显示有 62.7% 的 IBS 患者存在慢性疲劳,并发现疲劳程度与血清瘦素水平呈正相关,且这种关系与年龄、性别、体重指数无关,但其机制尚不明确,可能与 HPA 轴功能异常、神经传递异常如 5 - 羟色胺通路以及免疫活化有关。

### 三、BDNF 与 IBS 的关系

近年来研究发现, BDNF 与许多慢性疼痛疾病有关,在胃肠道亦有大量表达, BDNF 能与 P 物质、降钙素基因相关肽等调节肠道感觉和动力的因子相互作用,增强肠道蠕动,并与肠道感觉异常、内脏高敏感有关<sup>[11]</sup>。在动物实验中,应激诱导的小鼠肠道活动增加,并检测到结肠 BDNF 及其 TrkB 受体的表达增加,而使用 TrkB 受体抗体后可逆转结肠运动亢进<sup>[12]</sup>。慢性便秘患者 BDNF 水平及神经纤维密度明显降低、黏膜神经纤维超微结构出现退化,同时在 BDNF 基因敲除鼠中,发现排便频率、粪便含水量、肠道转运速度均明显降低,而给予外源性 BDNF 可观察到以上指标呈剂量依赖度增加;其机制是通过 TrkB - PLC/IP3 通路的激活,从而调节肠道神经支配结构以及平滑肌继发性变性来介导的<sup>[13]</sup>。由此证实 BDNF 在调节肠道运动中具有重要作用,而 BDNF 的过度表达可能导致肠道蠕动增加、内脏敏感度增强,从而导致 IBS 的发生。

### 四、瘦素与 BDNF 对 IBS 发病因素的影响

1. 肥胖:肥胖症是一种慢性代谢性疾病,也是许多疾病(如心脑血管疾病、癌症、2 型糖尿病)的重要诱因,随着生活方式的改变,全球肥胖率呈逐年上升趋势。Yuan 等<sup>[14]</sup>研究发现肥胖与 IBS 亦密切相关,尤其在 IBS - D 中,随着体重指数(BMI)的增加,其症状严重程度也越大。内脏型腹型肥胖亦与 IBS 密切相关, Lee 等<sup>[15]</sup>研究内脏脂肪组织(VAT)与 IBS 风险之间的关系,通过 VAT、VAT/SAT(皮下脂肪组织)测量的内脏型腹型肥胖与 IBS 风险增高密切相关,而 SAT 与 BMI 与 IBS 的患病风险无明显关联性,可能的机制为:①内脏型腹型肥胖可通过增加腹腔内压力,导致胃肠道动力异常;②内脏脂肪组织可产生某些促炎细胞因子,从而增加 IBS 的易感性。瘦素作为一种脂肪源性的蛋白质激素,可通过瘦素受体发挥减少动物摄食、提高能量代谢效率、减少脂肪存储的作用,研究发现,瘦素可逆转动物多食及肥胖症状,而对于大多数肥胖患者,其体内瘦素水平并不低,甚至高于正

常水平,其机制可能与瘦素抵抗或瘦素分泌节律异常有关<sup>[16]</sup>。关于瘦素与瘦素抵抗的关系,研究发现肥胖症导致的瘦素水平增加,同样会促进瘦素抵抗,而瘦素抵抗又会促进肥胖症,从而导致代谢障碍的恶性循环,其机制可能是长期中枢瘦素水平增高导致下丘脑瘦素受体的表达降低并削弱瘦素信号的转导<sup>[17]</sup>。BDNF 在调节能量平衡中亦起重要作用,由于存在两种多聚腺苷酸位点, BDNF 基因可产生两种转录本,即短(~0.4kb)和长(~2.9kb)的 3' 未翻译区域(3' UTR)。研究发现,敲除 BDNF 长 3' UTR 的实验鼠出现了明显的过度摄食及肥胖,并发现禁食能减少 BDNF 基因的表达,相反长 BDNF 3' UTR 的过表达可治疗肥胖,且瘦素及胰岛素可刺激长 BDNF 3' UTR 的翻译,由此证明 BDNF 在控制摄食、维持能量平衡中发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。以上说明瘦素与 BDNF 可通过能量代谢的调节参与 IBS 的发生。

2. 内脏高敏感:内脏高敏感是指肠道对机械刺激的敏感度增强而表现出过度反应,引起腹痛或不适。已有大量研究报道 IBS 与内脏敏感度增高有关,但机制尚不清楚, TLR4 主要表达在中枢神经系统的小胶质细胞,并与病理性疼痛状态有关,有文献报道长期高脂饮食诱导的肥胖模型中出现了内脏高敏感,其机制可能与 TLR4 过度表达导致促炎因子水平增高有关,而 TLR4 敲除后的小鼠模型则未出现内脏高敏感<sup>[18]</sup>。Yu 等<sup>[19]</sup>研究发现 IBS 患者结肠活检中 BDNF 表达明显上调,其升高程度与腹痛程度及频率显著相关,且 IBS 患者存在结肠黏膜神经结构的改变(黏膜神经纤维总量增加及超微结构损伤);同时动物实验显示 BDNF 基因敲除鼠的内脏敏感度减退,其电镜下神经结构出现退化改变,而给予外源性 BDNF 后可观察到其受体 TrkB 表达呈剂量依赖性增加,导致内脏敏感度呈剂量依赖性增加,由此证实 BDNF 促进 IBS 内脏高敏感的发生。肥大细胞是诱导和维持 IBS 患者低级别免疫激活的关键成分,也具有引起上皮通透性增加、内脏高敏感、破坏胃肠分泌和动力的功能。研究发现, IBS 患者肥大细胞的活化率明显增加,而瘦素能够通过诱导干扰素 -  $\gamma$  和抑制白介素 - 4 促进肥大细胞炎症表型的产生<sup>[20]</sup>。同时瘦素表达水平与排便感觉阈值和最大耐受阈值呈负相关,即瘦素促进内脏高敏感度。因此推断瘦素可能通过促进肥大细胞的活化,从而导致 IBS 的发生、发展<sup>[9]</sup>。通过以上研究,笔者推测瘦素及 BDNF 可能通过免疫活化促进结肠低炎症状态,使肠道黏膜神经数量及功能

结构的改变,最终因内脏高敏感而促进 IBS 的发生、发展。

3. 炎症:肠黏膜作为肠道免疫系统的一部分,存在大量的免疫细胞,经细菌、病毒等不良因素刺激后可促进炎性因子的释放,产生炎症级联反应;虽然 IBS 患者内镜下无明显器质性改变,但从微观和分子水平上,越来越多的研究表明 IBS 患者肠道黏膜存在长期低度炎症状态,其机制可能与促炎(IL-6、IL-8、IL-12、TNF- $\alpha$ 等)和抗炎的细胞因子(IL-10)比例失调以及免疫细胞的激活有关<sup>[21]</sup>。而焦虑抑郁症状亦可促进以上细胞因子的失衡,导致肠道炎症的发生<sup>[22]</sup>。同样 Sitaraman 等<sup>[23]</sup>研究发现,在正常结肠上皮细胞中没有检测到瘦素的表达,当使用促炎因子刺激后则诱导出瘦素的表达,同时,炎症结肠上皮细胞可直接检测到瘦素的表达。在小鼠直肠内使用重组瘦素干预后 48h,发现结肠上皮的脱落和损伤,并发现了隐窝脓肿,这表明瘦素可诱导肠道炎症,从而促进 IBS 的发生、发展。研究发现 BDNF 与炎症相关疾病密切相关,肠胶质细胞(EGCs)是肠道完整所必需的,EGCs 的缺乏可导致严重的肠道炎症,如克罗恩病,而促炎因子可诱导 EGCs 凋亡。研究发现当 EGCs 受到炎症刺激时,其可产生大量的神经营养因子,从而对 EGCs 细胞起到保护作用,这提示 BDNF 具有抗炎的作用<sup>[24]</sup>。

4. 焦虑抑郁状态:随着罗马 IV 标准的出现,IBS 已被正式认定为肠-脑轴疾病,精神心理状态对 IBS 患者的影响也越来越得到关注,但其机制尚不明确,可能与肥胖、内脏高敏感、瘦素、BDNF 等均有关。已有研究证实,针对伴焦虑抑郁状态的 IBS 患者联合使用抗抑郁药物组较单用常规药物组的总有效率明显提高,且抑郁评分降低更明显<sup>[25]</sup>。由此表明 IBS 与焦虑抑郁状态密切相关。研究发现,使用恒压器进行直肠扩张时,即使直肠感觉阈值相同,IBS 患者仍表现出更明显的疼痛及不适,且与焦虑抑郁评分密切相关,通过颅脑 MRI 检查发现这一现象与大脑内相关脑区激活有关<sup>[26]</sup>。这表明控制情绪及疼痛的脑区均受到焦虑抑郁状态的影响,从而导致内脏高敏感的发生,而慢性腹痛又增加了患者的焦虑抑郁状态,从而形成恶性循环。据统计有 58% 的抑郁症患者可能出现肥胖,其病理生理机制复杂,抑郁症与肥胖之间存在互相影响、甚至互为因果的关系,其机制可能与不良生活习惯、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)过度激活、低炎症状态、瘦素的异常表达、外周胰岛素抵抗

有关<sup>[27]</sup>。一项对 42 例抑郁发作患者的病例对照研究发现,抑郁症组血清瘦素及 BDNF 水平明显低于正常组,经抗抑郁治疗后患者抑郁评分降低,瘦素及 BDNF 水平均明显增加,提示瘦素及 BDNF 可能协同参与抗抑郁治疗中<sup>[28]</sup>。与此结果相反的是,Liu 等<sup>[9]</sup>研究发现在 IBS-D 患者中,瘦素表达水平与焦虑抑郁状态呈显著正相关。母婴分离是建立 IBS 动物模型的常用方法,赵宏宇等<sup>[29]</sup>研究发现,母婴分离大鼠的焦虑水平与内脏敏感度均增加,且二者呈正相关,在母婴分离大鼠的 IBS 模型中,其脑组织海马区 BDNF 表达水平增高,且焦虑及内脏敏感度增加,而在血清中 BDNF 的表达无明显改变。以上研究均表明瘦素与 BDNF 与焦虑抑郁状态密切相关,但作用机制仍不明确。

## 五、展 望

综上所述,IBS 是一种在多种发病因素的作用下,出现的神经-内分泌-免疫功能紊乱导致的心身疾病,但其发病机制目前尚不明确。本文从瘦素及 BDNF 为出发点,探讨了肥胖、内脏高敏感、焦虑抑郁状态以及炎症在 IBS 中的发病作用,通过大量文献研究,笔者发现 IBS 的发病因素相互关联,甚至互为因果,协同参与 IBS 的发生、发展过程,因此这也要求临床医生需要对 IBS 患者进行综合管理,包括精神心理调节、体重控制、饮食习惯等。从分子角度来看,瘦素及 BDNF 与发病因素密切相关,且二者也相互关联,这表明瘦素及 BDNF 可能发病机制中发挥了重要的作用,但具体机制尚不明确,仍需要开展深入研究。

## 参考文献

- 1 朱佳杰,刘珊,赵鹏程,等. 肠易激综合征的流行病学研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2017, 37(5): 271-273
- 2 Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, et al. Work productivity and activity impairment in irritable bowel syndrome (IBS): a multifaceted problem[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(10): 1540-1549
- 3 Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin[J]. Metabolism, 2015, 64(1): 13-23
- 4 Lin CC, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders[J]. Biomed J, 2020, 43(2): 134-142
- 5 Liao GY, An JJ, Gharami K, et al. Dendritically targeted Bdnf mRNA is essential for energy balance and response to leptin [J]. Nat Med, 2012, 18(4): 564-571
- 6 Cao L, Liu X, Lin EJ, et al. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition[J]. Cell, 2010, 142(1): 52-64

(下转第 135 页)

153 - 159

- 20 Guo J, Huang YR, Zhang X, *et al.* Safety and efficacy of everolimus in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma resistant to vascular endothelial growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor therapy: an open - label phase 1b study[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 136
  - 21 Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, *et al.* Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma\_ a randomised, phase 2, open - label, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 1473 - 1482
  - 22 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, *et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal - cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2271 - 2281
  - 23 Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, *et al.* Effect of temsirolimus versus interferon - alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies[J]. *Med Oncol*, 2009, 26(2): 202 - 209
  - 24 Li J, Kluger H, Devine L, *et al.* Phase I study of safety and tolerability of sunitinib in combination with sirolimus in patients with refractory solid malignancies and determination of VEGF (VEGF - A) and soluble VEGF - R2 (sVEGFR2) in plasma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(6): 1193 - 1200
  - 25 Carlo MI, Molina AM, Lakhman Y, *et al.* A phase Ib study of BEZ235, a dual inhibitor of phosphatidylinositol 3 - kinase (PI<sub>3</sub>K) and mammalian target of rapamycin (mTOR), in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Oncologist*, 2016, 21(7): 787 - 788
  - 26 Xu W, Atkins MB, McDermott DF. Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2020, 17(3): 137 - 150
  - 27 Esfahani K, Al - Aubodah TA, Thebault P, *et al.* Targeting the mTOR pathway uncouples the efficacy and toxicity of PD - 1 blockade in renal transplantation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4712  
(收稿日期: 2020 - 06 - 27)  
(修回日期: 2020 - 06 - 30)
- (上接第 131 页)
- 7 Russo F, Chimienti G, Clemente C, *et al.* Adipokine profile in celiac patients: differences in comparison with patients suffering from diarrhea - predominant IBS and healthy subjects[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(12): 1377 - 1385
  - 8 Semnani S, Roshandel G, Keshkar A, *et al.* Serum leptin levels and irritable bowel syndrome: a new hypothesis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(9): 826 - 830
  - 9 Liu DR, Xu XJ, Yao SK. Increased intestinal mucosal leptin levels in patients with diarrhea - predominant irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 46 - 57
  - 10 Piche T, Huet PM, Gelsi E, *et al.* Fatigue in irritable bowel syndrome: characterization and putative role of leptin[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 19(3): 237 - 243
  - 11 Chen FX, Yu YB, Yuan XM, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor enhances the contraction of intestinal muscle strips induced by SP and CGRP in mice[J]. *Regul Pept*, 2012, 178(1 - 3): 86 - 94
  - 12 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*, 2015, 60(8): 2316 - 2326
  - 13 Chen F, Yu Y, Wang P, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor accelerates gut motility in slow - transit constipation[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 212(3): 226 - 238
  - 14 Dong Y, Berens S, Eich W, *et al.* Is body mass index associated with symptom severity and health - related quality of life in irritable bowel syndrome? A cross - sectional study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10): e019453
  - 15 Lee CG, Lee JK, Kang YS, *et al.* Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(2): 310 - 319
  - 16 Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno - Aliaga MJ, *et al.* Leptin resistance and diet - induced obesity: central and peripheral actions of leptin [J]. *Metabolism*, 2015, 64(1): 35 - 46
  - 17 Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity[J]. *Physiol Behav*, 2006, 88(3): 249 - 256
  - 18 Tramullas M, Finger BC, Dinan TG, *et al.* Obesity takes its toll on visceral pain: high - fat diet induces toll - like receptor 4 - dependent visceral hypersensitivity[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155367
  - 19 Yu YB, Zuo XL, Zhao QJ, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor contributes to abdominal pain in irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2012, 61(5): 685 - 694
  - 20 Zhou Y, Yu X, Chen H, *et al.* Leptin deficiency shifts mast cells toward anti - inflammatory actions and protects mice from obesity and diabetes by polarizing M2 macrophages[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 1045 - 1058
  - 21 Vazquez - Frias R, Gutierrez - Reyes G, Urban - Reyes M, *et al.* Proinflammatory and anti - inflammatory cytokine profile in pediatric patients with irritable bowel syndrome[J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2015, 80(1): 6 - 12
  - 22 魏薇, 费贵军. 焦虑抑郁状态在肠易激综合征发病机制中的作用[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(1): 77 - 80
  - 23 Sitaraman S, Liu X, Charrier L, *et al.* Colonic leptin: source of a novel proinflammatory cytokine involved in IBD[J]. *FASEB J*, 2004, 18(6): 696 - 698
  - 24 Steinkamp M, Schulte N, Spaniol U, *et al.* Brain derived neurotrophic factor inhibits apoptosis in enteric glia during gut inflammation [J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(4): Br117 - 122
  - 25 董渊, 曲美布汀联合氟哌噻吨美利曲辛治疗伴有焦虑抑郁状态肠易激综合征患者的效果评估[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(15): 20 - 22
  - 26 Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P, *et al.* Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study[J]. *Gut*, 2010, 59(4): 489 - 495
  - 27 王嫩妮, 崔东红. 抑郁症与肥胖共病的研究进展[J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(2): 134 - 135
  - 28 汪卫华, 刘丽, 李光耀, 等. 抑郁症患者血清瘦素和脑源性神经营养因子与疗效的相关性[J]. *临床精神医学杂志*, 2015, 25(5): 332 - 334
  - 29 赵宏宇, 陈飞雪, 曹静, 等. 脑组织海马区脑源性神经营养因子在焦虑调节内脏高敏感中的作用[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2014, 52(3): 33 - 36  
(收稿日期: 2020 - 07 - 04)  
(修回日期: 2020 - 07 - 22)