

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.06.003

谷物发酵物促进产后缺乳小鼠泌乳功效的机制研究*

杨亚洁¹ 王明英² 刘红双¹ 热依拉·吐尔逊¹ 张 焱¹ 廖 艳^{1Δ}

(1 北京中医药大学中医学院 北京 102446; 2 大连悠铭屋生物科技有限公司 辽宁 大连 116000)

摘要 目的:研究谷物发酵物对产后缺乳小鼠促进泌乳的功效及作用机制。**方法:**选择分娩时间相差不超过 24 h 的 KM 小鼠,随机分为缺乳模型组、正常组、雌二醇组(17 α -雌二醇, 1 g/kg)和谷物发酵物组(24 mL/kg),每组 6 只。产后第 3 d 起,除正常组外,其余各组均采用溴隐亭(1.6 mg/kg)建立产后缺乳模型,共 10 d。观察仔鼠、母鼠体重变化,每日泌乳量变化,ELISA 法检测血浆催乳素(PRL)水平、HE 染色观察乳腺组织学形态变化,免疫组化法检测催乳素受体(PRLR)、 β -酪蛋白(β -casein)在乳腺组织中的表达。**结果:**正常组、雌二醇组及谷物发酵物组仔鼠窝重增加量,泌乳量,血浆 PRL 水平,乳腺中 PRLR 和 β -casein 的表达均高于缺乳模型组($P < 0.05$),母鼠体重减少量低于缺乳模型组($P < 0.05$),谷物发酵物组与缺乳模型组相比乳腺小叶面积明显变大,小叶间结缔组织和脂肪组织明显减少,腺泡大量增生,小叶内腺泡腔恢复到正常水平以上。**结论:**谷物发酵物对溴隐亭诱导的产后缺乳母鼠有促进泌乳作用,泌乳作用机制可能与增加 PRL 及其受体、 β -casein 表达有关。

关键词:谷物发酵物;产后缺乳;催乳素;受体; β -酪蛋白

中图分类号:R-33;R174;R271.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)06-1014-05

Mechanism of Cereal Fermentation to Promote Lactation on Mice with Postpartum Hypogalactia*

YANG Ya-jie¹, WANG Ming-ying², LIU Hong-shuang¹, REYILA·Tuerxun¹, ZHANG Xi¹, LIAO Yan^{1Δ}

(1 College of traditional Chinese medicine, Beijing University of traditional Chinese Medicine, Beijing, 102446, China;

2 Da Lian You Ming House Co., Ltd., Dalian, Liaoning, 116000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect and mechanism of cereal fermentation on promoting lactation on mice with postpartum hypogalactia. **Methods:** Selected KM mice which deliver baby mice within 24 hours and divide them into groups randomly: model group, normal group, estradiol group (1 g/kg), and cereal fermentation group (24 mL/kg), 6 mice in each group. Except the control group, from the 3rd day after postpartum, bromocriptine (1.6 mg/kg) was used to establish a postpartum milk loss model for a total of 10 days. Observe weight changes in filial mice and mother mice, and daily lactation volume, detect plasma prolactin (PRL) levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), observe changes in breast histology by HE staining, and detect prolactin receptor (PRLR), β -casein by immunohistochemistry (β -casein) expression in breast tissue. **Results:** The litter weight increase, milk production, plasma PRL level, and expression of PRLR and β -casein in the mammary gland were higher in the normal group, the estradiol group, and the cereal fermentation group than in the model group ($P < 0.05$). The amount of weight loss in female mice was lower than that in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the cereal fermentation group significantly increased the leaflet area of mammary gland, and the connective tissue and adipose tissue between the leaflet significantly reduced the large number of acinar hyperplasia and the intralobular gland. The vesicles returned to above normal levels. **Conclusions:** Cereal fermentation can promote the lactation of bromocriptine-induced postpartum lactating mother mice. The mechanism of lactation is related to increasing the expression of PRL, PRLR and β -casein.

Key words: Cereal fermentation; Postpartum hypogalactia; Prolactin; Receptor; β -casein

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R174; R271.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)06-1014-05

前言

产后缺乳是指产后哺乳期内,产妇乳汁甚少或无乳可下,不够喂养婴儿,乳房检查松软,不胀不痛,挤压乳汁点滴而出、

质稀,又称“缺乳”^[1]。《国民营养计划(2017-2030)》^[2]提出 0~6 个月婴儿纯母乳喂养率达到 50%以上。但近年来随着社会压力增大、工作生活紧张程度上升、饮食结构改变、高龄产妇增加等^[3]多种因素的影响,产后缺乳的发病率有增高的趋势^[4]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81503633);北京中医药大学校级科研纵向发展基金项目(2019-2XF2JJ-121)

作者简介:杨亚洁(1995-),女,学士,硕士研究生,研究方向:中西医结合营养学,E-mail: yangyajie9511@163.com

Δ 通讯作者:廖艳(1975-),女,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中医营养学和毒理学,E-mail: liaoyanaa@163.com

(收稿日期:2020-08-31 接受日期:2020-09-26)

醪糟,亦称米酒,早在《汤液醪醴论》中就有记载,其为糯米发酵而成。我国南北方均有产妇“坐月子”喝醪糟的民俗^[5],其对产妇发奶、消化、排恶露均有帮助,还有化瘀的功效^[6],但目前对于其促进下奶的说法缺乏深入研究,而传统发酵技术生产的米酒醪糟等,多含有不同程度的酒精。已有研究证明幼年时酒精暴露可导致动物中枢神经系统发育和认知异常^[7],产妇分娩后饮酒是造成婴儿猝死的危险因素^[8]。因此本研究在中医食疗的理论指导下,根据其特点并结合传统食用经验,制备了由糯米、米麴、水发酵而成的无酒精谷物发酵物,利用溴隐亭制备产后小鼠缺乳模型,观察该谷物发酵物的催乳作用及可能的催乳机制,以期为产后妇女促进泌乳的功效提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级健康KM种临产孕小鼠24只,日龄130日,体重 90 ± 10 g,由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,动物生产许可证SCXK(京)2016-0002,饲养于北京市中医研究所SPF级动物饲养间,相对恒温(25°C),恒湿(75%),常规小鼠颗粒饲料喂养,自由摄食和饮水。动物实验已得到北京市中医研究所实验动物管理委员会批准,伦理编号为BUCM-4-2019103101-4031。

1.1.2 药物与试剂 谷物发酵饮品(生产许可证号:SC10321021303312,产品标准号:Q/DYM0001S,大连悠铭屋生物科技有限公司);甲磺酸溴隐亭(上海源叶生物科技有限公司,货号B24215); 17α -雌二醇(上海源叶生物科技有限公司,货号YN1124DA14);催乳素ELISA试剂盒(武汉云克隆股份有限公司,货号:L190830505),Anti-PRLR抗体(北京BIOSS生物技术有限公司,货号bs-6445R), β -酪蛋白抗体(Proteintech公司,货号:00001731)。

1.1.3 谷物发酵物的制备 谷物发酵物根据专利发酵技术由糯米、水、米麴发酵而成,酒精度为0(专利号:201811261840.8),由大连悠铭屋生物科技有限公司提供。其制备工艺大致为:大米经过精磨后,浸米,洗米并沥水,蒸米,凉米;对接种室进行杀菌,将微生物菌体接种到处理后的大米中发酵,晾干,获得米麴;糯米经过精磨后,浸米,洗米并沥水,煮米,凉米,再与米麴混合,发酵,对原液加热沸腾杀菌。

1.1.4 主要仪器 PL-203电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司);Epoch酶标检测仪(美国BioTeK公司);Neofuge 15R台式冷冻离心机(香港Heal Force公司);MX-F涡旋混合器(武汉Servicebio公司);ULTS1490超低温冰箱(赛默飞世尔仪器有限公司);WD-9405A脱色摇床(北京市六一仪器厂);NIKON ECLIPSE TI-SR正置荧光显微镜(日本尼康株式会社);NIKON DS-U3成像系统(日本尼康株式会社)。

1.2 方法

1.2.1 造模与分组给药 取产仔时间前后相差不超过24h的24只母鼠作为实验研究对象,每窝仔鼠调整为8只,采用随机数表法将母鼠随机分为缺乳模型组(Model)、正常组(Normal)、阳性对照雌二醇组(Estradiol)和谷物发酵组(Cereal fermentation, CF),每组6只。分娩当日为第0d,于母鼠分娩后第3d起,除去正常组外,其余各组每日灌服溴隐亭(1.6 mg/kg)^[9]建立

小鼠产后缺乳模型,共10d。在造模同时,根据人与动物剂量换算法,谷物发酵组每日下午5时给予谷物发酵饮品(24 mL/kg)灌胃,雌二醇组予 17α -雌二醇(1 g/kg)^[9],正常组及缺乳模型组予等量的生理盐水。灌胃10d后(产后第12d)处死,取母鼠血液和乳腺组织进行指标检测。

1.2.2 仔鼠窝重增加量测量 仔鼠窝重增加量为第10d结束后,称量最后一次窝重减去首次窝重所得。

1.2.3 母鼠体重减少量测量 母鼠体重减少量为第10d结束后,称量最后一次体重减去首次称量体重所得。

1.2.4 泌乳量测量^[9] 从给药日开始,每天固定时间全窝仔鼠称重(W1),将仔鼠与母鼠隔离4h后再次称重(W2),再与母鼠合笼授乳1h后第三次称重(W3)。母鼠的每小时泌乳量用所带全窝仔鼠哺乳1小时前后的体重差(W3-W2),再加上全窝仔鼠平均1小时的基础代谢量((W1-W2)/4)来计算。即每小时泌乳量 = $W3 - W2 + (W1 - W2) / 4$ 。

1.2.5 ELISA法测定血液PRL含量 末次给药后母鼠禁食、不禁水12h取材。母鼠摘眼球取血,室温放置1h,4000 r/min离心15 min,取上清液于离心管中,放入 -80°C 冰箱保存。严格按照ELISA试剂盒说明书中步骤操作,测定母鼠血浆PRL含量。

1.2.6 苏木素-伊红(HE)染色法病理观察各组乳腺组织 采用脊椎脱臼法处死母鼠,无菌操作下摘取大鼠第3对左侧乳房,置于10%的甲醛溶液中固定。固定后乳腺组织常规石蜡包埋切片,苏木精-伊红(HE)染色光学显微镜下进行病理组织学检查。

1.2.7 免疫组织化学法检测各组乳腺组织PRLR、 β -酪蛋白表达 将石蜡切片二甲苯脱蜡后,经梯度乙醇和蒸馏水水洗,组织切片置于盛满EDTA抗原修复缓冲液(pH9.0)的修复盒中于微波炉内进行抗原修复,3%过氧化氢室内湿盒粉碎,加用3%BSA室温封闭,一抗 4°C 孵育过夜,二抗室温湿盒,DAB显色水洗后苏木素复染并返蓝,梯度脱水后中性树胶密封片光学显微镜下观察。采用Image Pro Plus 6.0软件分析。

1.3 统计方法

实验结果采用SAS 8.2统计软件处理。实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法。若两组非正态,采用非参数检验。组间差异显著性比较采用F检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用GraphPad Prism 8.0制作柱状图。

2 结果

2.1 各组仔鼠窝重增加比较

与正常组相比,缺乳模型组仔鼠窝重在产后泌乳期内增加较少($P < 0.05$)。正常组、雌二醇组及谷物发酵物之间仔鼠窝重增加无明显差别($P > 0.05$)。与缺乳模型组相比,雌二醇组与谷物发酵物组仔鼠窝重增加明显,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 各组母鼠体重减少比较

与正常组相比,缺乳模型组母鼠在生产后泌乳期内体重下降明显($P < 0.01$)。正常组、雌二醇组及谷物发酵物之间母鼠体重减少无明显差别($P > 0.05$)。与缺乳模型组相比,雌二醇组与谷物发酵物组母鼠体重降低程度较小,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

表 1 各组仔鼠窝重增加比较($\bar{x} \pm s$; n=6)

Table 1 Comparison of weight increase in young mice ($\bar{x} \pm s$; n=6)

Groups	Weight increase (g)
Normal group	36.83± 8.37 ^e
Model group	26.67± 4.91*
Estradiol group	33.72± 3.49 ^e
CF group	36.73± 4.88 ^a

Note: * $P < 0.05$, compared with normal group; ^a $P < 0.05$, compared with model group.

表 2 各组母鼠体重减少比较($\bar{x} \pm s$; n=6)

Table 2 Comparison of weight loss in female mice ($\bar{x} \pm s$; n=6)

Groups	Weight loss (g)
Normal group	5.61± 2.55 ^a
Model group	10.87± 2.25**
Estradiol group	5.95± 2.18 ^a
CF group	5.48± 2.82 ^a

Note: ** $P < 0.01$, compared with normal group; ^a $P < 0.01$, compared with model group.

2.3 各组母鼠产后泌乳量比较

与正常组相比,给药的第 3 d 开始缺乳模型组母鼠泌乳量开始明显下降($P < 0.05$)。与缺乳模型组相比,给药的第 4 d 开始谷物发酵物组泌乳量明显均高于缺乳模型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),给药的第 5 d 开始雌二醇组泌乳量明显均高于缺乳模型组

($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。正常组、雌二醇组及谷物发酵物之间泌乳量无明显差别($P > 0.05$)。实验周期内,各组泌乳量均不同程度有下降,与缺乳模型组相比,正常组、雌二醇组和谷物发酵物组下降程度较小。见表 3。

表 3 各组母鼠泌乳量比较($\bar{x} \pm s$; n=6)

Table 3 Comparison of lactation volume in female mice ($\bar{x} \pm s$; n=6)

Days	Normal group	Model group	Estradiol group	CF group	F	P
1 d	1.15± 0.20	1.14± 0.16	1.14± 0.27	1.15± 0.14	0.01	0.998
2 d	1.19± 0.20	0.94± 0.07	1.1± 0.22	1.22± 0.19	2.83	0.0644
3 d	1.11± 0.27	0.83± 0.18*	1.02± 0.36	1.08± 0.22	1.33	0.2938
4 d	1.05± 0.24	0.77± 0.19*	0.99± 0.29	1.06± 0.20 ^a	2.10	0.1325
5 d	0.93± 0.24	0.64± 0.15*	0.94± 0.23 ^a	0.96± 0.29 ^a	2.68	0.0745
6 d	1.07± 0.32	0.67± 0.29*	0.99± 0.14 ^a	1.02± 0.23 ^a	3.12	0.0491
7 d	0.92± 0.18	0.58± 0.31*	0.98± 0.30 ^a	0.98± 0.30 ^a	2.56	0.0873
8 d	0.93± 0.12	0.6± 0.17*	1.05± 0.24 ^a	0.98± 0.24 ^a	5.86	<0.01
9 d	0.83± 0.08	0.49± 0.13*	0.82± 0.17 ^a	0.79± 0.12 ^a	8.99	<0.01
10 d	0.77± 0.18	0.4± 0.16**	0.84± 0.20 ^a	0.86± 0.32 ^a	5.64	<0.01

Note: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, compared with normal group; ^a $P < 0.05$ ^a $P < 0.01$, compared with model group.

2.4 各组母鼠乳腺组织形态观察

正常组母鼠乳腺组织腺腔较大、规则,内可见分泌物,上皮细胞胞质内以及腺腔内均可见大量脂滴形成的圆形空泡。缺乳模型组母鼠腺腔较小,形状多不规则,缺乳模型组的乳腺组织严重萎缩,小叶间隔变厚,腺腔内分泌物明显减少。与缺乳模型

组相比,雌二醇组母鼠乳腺组织腺腔较大,较规则,内可见分泌物及较多脂滴形成的圆形空泡;谷物发酵物组母鼠乳腺小叶面积明显变大,小叶间结缔组织和脂肪组织明显减少成很薄的间隔,小叶内腺泡大量增生,小叶内腺泡腔恢复到正常水平以上,且无脂滴出现。见图 1。

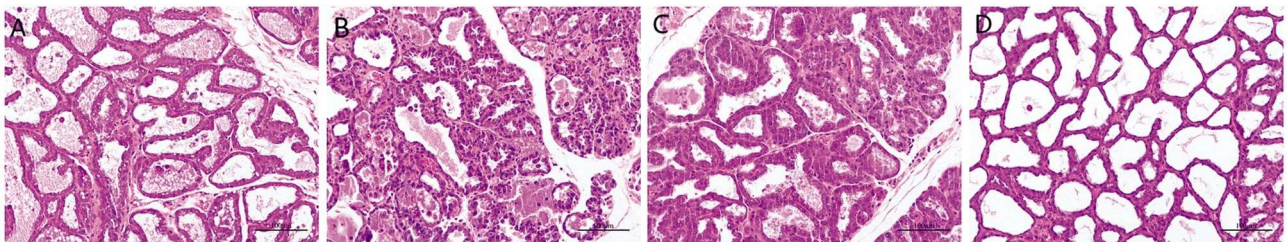


图 1 各组母鼠乳腺的组织学形态(HE, 200)

Fig.1 Histopathology of breast tissue in mice(HE, × 200)

标注:A.正常组;B.模型组;C.雌二醇组;D.谷物发酵物组。标尺=100 μm。

Note A: Normal group; B: Model group; C: Estradiol group; D: Cereal fermentation group. Scale = 100 μm.

2.5 各组母鼠对血浆 PRL 含量的比较

与正常组相比,缺乳模型组血浆 PRL 含量明显降低($P < 0.05$)。

与缺乳模型组相比,雌二醇组和谷物发酵物组血浆 PRL 含量均升高($P<0.05$)。正常组、雌二醇组及谷物发酵物之间无明显差别($P>0.05$)。见表 4。

2.6 各组母鼠乳腺 PRLR、 β -casein 表达的比较

PRLR、 β -casein 蛋白棕黄色阳性显色均集中在乳腺分泌小叶内各腺泡和乳导管细胞处。经软件分析,与正常组比较,缺乳模型组的 PRLR、 β -casein 的表达下降($P<0.05$);与缺乳模型组相比,雌二醇组和谷物发酵物组的表达均升高($P<0.05$)。正常组、雌二醇组及谷物发酵物之间的表达无明显差别($P>0.05$)。见图2、图3、表5。

表 4 各组母鼠血浆 PRLR 比较($\bar{x}\pm s$; n=6)

Table 4 Comparison of plasma PRLR of in female mice ($\bar{x}\pm s$; n=6)

Groups	PRL
Normal group	7.38 \pm 1.05
Model group	3.20 \pm 1.91**
Estradiol group	9.37 \pm 2.66 [△]
CF group	9.40 \pm 1.91 [△]

Note: ** $P<0.01$, compared with normal group; [△] $P<0.01$, compared with model group.

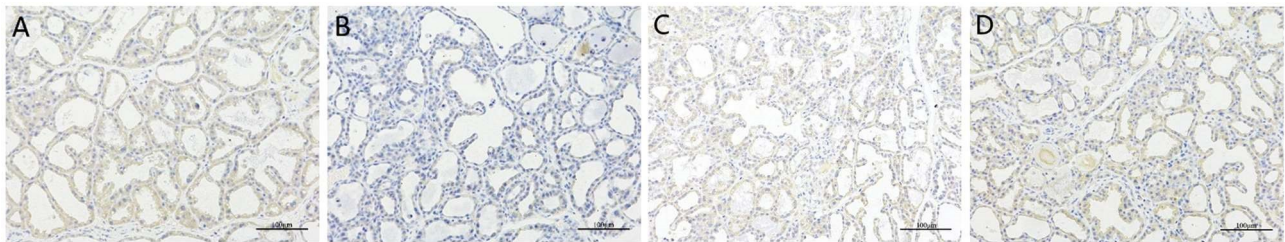


图 2 母鼠乳腺免疫组化图片(PRLR)($\times 200$)

Fig.2 Immunohistochemical images of maternal mice(PRLR)($\times 200$)

标注: A.正常组; B.模型组; C.雌二醇组; D.谷物发酵物组。标尺 = 100 μ m。

Note A: Normal group; B: Model group; C: Estradiol group; D: Cereal fermentation group. Scale = 100 μ m.

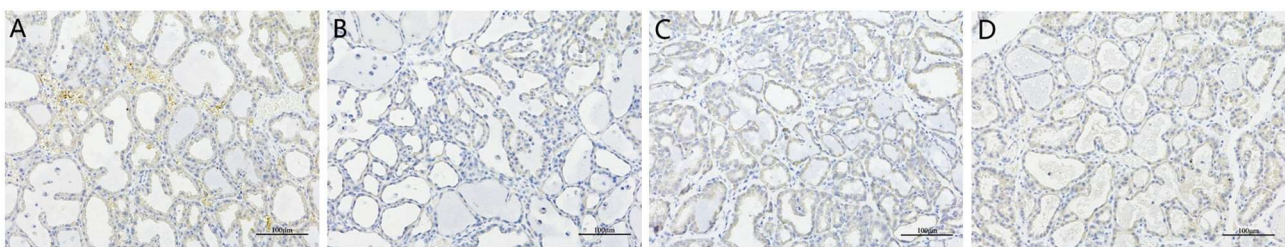


图 3 母鼠乳腺免疫组化图片(β -casein)($\times 200$)

Fig.3 Immunohistochemical images of maternal mice(β -casein)($\times 200$)

标注: A.正常组; B.模型组; C.雌二醇组; D.谷物发酵物组。标尺 = 100 μ m。

Note A: Normal group; B: Model group; C: Estradiol group; D: Cereal fermentation group. Scale = 100 μ m.

表 5 各组母鼠乳腺中 PRLR 和 β -casein 表达情况($\bar{x}\pm s$; n=6)

Table 5 Protein expression of PRLR and β -casein in female mice ($\bar{x}\pm s$; n=6)

Groups	PRLR	β -casein
Normal group	17.56 \pm 3.12	24.92 \pm 9.66
Model group	5.87 \pm 1.13**	9.45 \pm 2.99**
Estradiol group	18.80 \pm 3.80 [△]	23.10 \pm 4.39 [△]
CF group	20.31 \pm 7.32 [△]	28.68 \pm 7.84 [△]

Note: ** $P<0.01$, compared with normal group; [△] $P<0.01$, compared with model group.

3 讨论

中医食疗作为中医药的重要组成部分,早在隋唐时期孙思邈就在其《备急千金要方·食治篇·序论第一》中言道:"夫为医者当须先洞晓病源,知其所犯,以食治之;食疗不愈,然后命药"。中医食疗防治产后缺乳也源远流长,如"坐月子"时用炖食猪蹄、鲫鱼等^[10],客家妇女食用"米酒鸡"^[11],以调补身体,利于下乳。中医认为,产妇因产耗气、失血,产后冲任亏虚,气虚血少,

多虚多瘀。乳汁的化生与气血密切相关,气虚无力推动乳汁下行,血虚则乳汁生成受到抑制。糯米味甘,性温,归脾、胃、肾经,可补中益气,健脾止泻,如《饮膳正要》提到糯米"健脾、益气、温中"。米麴,亦称米曲,属曲霉科,具有消食健脾的功效,如《本草纲目·穀四·麴》"麵麴、米麴……主治:消食积、酒积、糯米积"。糯米、米麴二者合用健脾消食,益气和胃,使胃纳水谷精微,化生气血,则乳汁生化有源。

催乳作用需要在泌乳不足的情况下才能显示出来^[12],故本

文采用溴隐亭建立产后母鼠缺乳模型,研究谷物发酵物对母鼠泌乳的影响及机制。泌乳量是直接反应母鼠泌乳能力的客观指标,实验周期内缺乳模型组母鼠的泌乳量低于正常组,下降幅度明显,说明造模成功。本研究中谷物发酵物组较缺乳模型组仔鼠窝重增加明显,母鼠体重减少量低,泌乳量增多,乳腺病理形态明显恢复,与阳性对照雌二醇干预效果接近,提示谷物发酵物促进泌乳效果明显。

进一步对谷物发酵物促进泌乳机制进行研究发现,谷物发酵物组血浆催乳素(Prolactin, PRL)、乳腺中催乳素受体(Prolactin receptor, PRLR)及 β -酪蛋白的表达显著增加。泌乳是一个复杂的生理过程,需要生理、心理及激素调节的相互作用,其中PRL是激素调节中最重要的一种激素^[13,14]。PRL是脊椎动物垂体前叶分泌的一种肽类激素,在哺乳动物中PRL可调节乳腺生长和分化过程,促进乳汁生成,发动和维持泌乳^[15]。产后的泌乳主要依赖于脑垂体分泌PRL进行调节,而低PRL的水平往往是导致产后缺乳的重要原因^[16]。而PRL生物效应的发挥必须与PRLR结合,PRLR的增多能够为PRL提供更多的结合位点。当PRL与其受体结合时,可以激活JAK2/STAT5信号通路,开启CyclinD1的转录并调控CyclinD1的募集,实现对乳腺发育的调节^[17]。乳汁中最主要的蛋白是酪蛋白(Casein),PRL可以调节乳汁中酪蛋白、乳糖和脂肪的合成,并且能够加快酪蛋白mRNA的转录和翻译,从而促进酪蛋白的合成^[18]。 β -casein是酪蛋白的一种,主要由乳腺组织中的腺泡上皮细胞产生,乳汁中的 β -casein占酪蛋白总量的48%,它的合成与分泌已成为体外泌乳功能研究的标志性指标^[19-21]。谷物发酵物组乳腺组织 β -casein的表达明显高于缺乳模型组,可能是PRL与其受体结合,激活JAK2/STAT5信号通路,进一步激活STAT5来控制Casein基因的转录,STAT5转移到细胞核内可诱导Casein基因的转录^[22,23]。

此外,哺乳动物在哺乳期需要大量的氨基酸来支持乳汁的合成^[24],支链氨基酸在哺乳期乳腺中有着重要的代谢作用^[25]。有研究表明,在妊娠期和哺乳期大鼠的肠上皮细胞中,PRL可以调节与肠细胞增殖、分化和代谢有关的基因表达,并且可以增强某些与离子和养分转运有关的基因的表达^[26]。十二指肠负责吸收的主要养分如氨基酸、钙离子和微量元素等,并对PRL响应良好^[27]。本文研究的谷物发酵物富含氨基酸、葡萄糖、维生素、微量元素等多种营养素,为PRL参与代谢的调节提供了物质基础,从而可能促进乳汁分泌。

综上所述,本文研究表明谷物发酵物可明显增加产后缺乳母鼠的泌乳量,其作用机制可能与增加血浆中PRL的浓度、提升乳腺组织中PRLR和 β -casein的表达有关。此外,该谷物发酵物作为一种功能性食品,不含酒精,对产妇、婴儿安全可靠,可避免哺乳期产妇因缺乳用药而出现不良反应,并避免了当归猪蹄汤、参芪猪蹄汤、鲫鱼通草汤等催乳药膳^[10]加工繁琐的缺陷,为中医食疗理论和现代营养学的结合应用提供了新思路。对于谷物发酵物促进产后缺乳母鼠泌乳的具体作用靶点以及对乳汁中营养成分的影响,有待我们进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] 曾自珍,常惠礼,麦洁玲,等. 药物治疗产后缺乳的研究进展[J]. 北方药学,2019,16(01): 146-147
- [2] 国民营养计划(2017-2030年)[J]. 营养学报,2017,39(04): 315-320
- [3] 王彩珊,王朝红. 产后缺乳治疗研究进展[J]. 中国妇幼保健,2016,31(10): 2232-2234
- [4] 曹晶,王根华,颜璐璐,等. 催乳中药组方对产后缺乳模型大鼠的催乳作用研究[J]. 食品与药品,2013,15(06): 404-406
- [5] 潘诗霞. 传统产后调护理论与方法的文献研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018
- [6] 李灿东. "坐月子"的科学[J]. 中医健康养生,2016,(04): 25-26
- [7] 许传芹,陈卫星. 酒精诱发发育中大脑神经元凋亡机制研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2011,38(01): 95-98
- [8] 刘美仪,张燕. 产妇分娩后过量饮酒是造成婴儿猝死综合征的危险因素[J]. 国外医学. 护理学分册,1999,(11): 527
- [9] Lin M, Wang N, Yao B, et al. Quercetin improves postpartum hypogalactia in milk-deficient mice via stimulating prolactin production in pituitary gland[J]. Phytother Res, 2018, 32(8): 1511-1520
- [10] 范文昌,蔡丽华,莫妙玲,等. "坐月子"之药膳食疗[J]. 亚太传统医药,2018,14(12): 77-79
- [11] 王一飞,宋阳,陈宝艳,等. "米酒鸡"食疗方对产后缺乳母鼠催乳素受体及 β 酪蛋白表达的影响[J]. 广州中医药大学学报,2018,35(04): 689-693
- [12] 宋敏,麦晨,陈婉文,等. 催奶灵注射液对溴隐亭诱发大鼠缺乳的治疗作用[J]. 华南农业大学学报,2011,32(02): 113-115
- [13] Ibáñez-Costa A, Luque RM, Castaño JP. Cortistatin: A new link between the growth hormone/prolactin axis, stress, and metabolism[J]. Growth Hormone & IGF Research Official Journal of the Growth Hormone Research Society & the International IGF Research Society, 2017, 33: 23
- [14] 夏敬胜,陈永刚,邹吉利,等. 麦芽4个化学部位通过多巴胺D2受体对产后缺乳模型大鼠催乳作用研究[J]. 中草药,2020,51(03): 682-686
- [15] Wang XJ. Effects of Octylphenol on Expression of PRL and PRLR of Rana Chensinensis Tadpoles[D]. Shaanxi Normal University, 2016
- [16] Hill PD, Aldag JC, Demirtas H, et al. Association of serum prolactin and oxytocin with milk production in mothers of preterm and term infants[J]. Biol Res Nurs, 2009, 10(4): 340-349
- [17] Anderson SM, Rudolph MC, McManaman JL, et al. Key stages in mammary gland development. Secretory activation in the mammary gland: it's not just about milk protein synthesis![J]. Breast Cancer Res, 2007, 9(1): 3745-3755
- [18] 苗培. 催乳素及其受体的研究进展[J]. 中国畜牧兽医文摘,2016,32(03): 55
- [19] 周健,熊霞,李建中,等. 乳源生物活性肽对动物肠道功能的影响及作用机制[J]. 动物营养学报,2016,28(07): 1981-1987
- [20] 陈宝艳,李坤寅,甄玉花. 疏肝健脾方对产后缺乳肝郁脾虚证模型大鼠JAK2/STAT5A信号通路的影响[J]. 中医杂志,2019,60(10): 876-880
- [21] 史琳琳. 奶牛乳腺上皮细胞JAK2-STAT5和mTOR信号通路协同调控乳蛋白合成[D]. 哈尔滨:东北农业大学,2013
- [22] Yamashita H, Nevalainen MT, Xu J, et al. Role of serine phosphorylation of Stat5a in prolactin-stimulated beta-casein gene expression[J]. Mol Cell Endocrinol, 2001, 183(1-2): 151-163

- [14] Wang Y, Sun J, Liu C, et al. Protective effects of crocetin pretreatment on myocardial injury in an ischemia/reperfusion rat model[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2014, 741: 290-296
- [15] Rossi E, Noberasco C, Picchi M, et al. Complementary and Integrative Medicine to Reduce Adverse Effects of Anticancer Therapy [J]. *J Altern Complement Med*, 2018, 24(9-10): 933-941
- [16] Cutler NR, Narang PK. Implications of dosing tricyclic antidepressants and benzodiazepines in geriatrics [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 1984,7(4): 845-861
- [17] Nikoda VV, Bondarenko AV, Kiriushin DN, et al. Prevention of stress-induced damage of the upper gastrointestinal mucosa in patients during early postoperative period [J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2012, 2: 51-55
- [18] Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2009, 38(2): 245-265
- [19] Verma S, Kumar VL. Attenuation of Gastric Mucosal Damage by Artesunate in Rat: Modulation of Oxidative Stress and NF κ B Mediated Signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 257: 46-53
- [20] Macdonald JJ, Roberts JC, Washington S. Stress ulcer prophylaxis: friend or foe?[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2012, 73(4): e238
- [21] Janicki T, Stewart S. Stress-ulcer prophylaxis for general medical patients: a review of the evidence[J]. *J Hosp Med*, 2007, 2(2): 86-92
- [22] Tuorkey M, Karolin K. Anti-ulcer activity of curcumin on experimental gastric ulcer in rats and its effect on oxidative stress/antioxidant, IL-6 and enzyme activities[J]. *Biomed Environ Sci*, 2009, 22(6): 488-495
- [23] Tønseth KA, Villanger O. Stress ulcer [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2003, 123(9): 1195-1197
- [24] Kwiecien S, Jasnos K, Magierowski M, et al. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(5): 613-622
- [25] Feng Tao, Jie Zhu, Lijie Duan, et al. Anti-inflammatory Effects of Doxepin Hydrochloride Against LPS-induced C6-glioma Cell Inflammatory Reaction by PI3K-mediated Akt Signaling[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(2): e22424
- [26] Kwiecien S, Ptak-Belowska A, Krzysiek-Maczka G, et al. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, interacts with gastric oxidative metabolism and enhances stress-induced gastric lesions[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2012, 63(5): 515-524
- [27] Leppert W, Malec-Milewska M, Zajaczkowska R, et al. Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): e681
- [28] Zabihi M, Hajhashemi V, Minaiyan M, et al. Evaluation of the central and peripheral effects of doxepin on carrageenan-induced inflammatory paw edema in rat[J]. *Res Pharm Sci*, 2017, 12(4): 337-345
- [29] Dejban P, Eslami F, Rahimi N, et al. Involvement of nitric oxide pathway in the anti-inflammatory effect of modafinil on indomethacin-, stress-, and ethanol -induced gastric mucosal injury in rat[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887: e173579
- [30] Yisireyili M, Alimujiang A, Aili A, et al. Chronic Restraint Stress Induces Gastric Mucosal Inflammation with Enhanced Oxidative Stress in a Murine Model[J]. *Psychol Res Behav Manag*, 2020, 13: 383-393
- [31] 胡慧, 吴先哲. 硫酸铝和多虑平对心理应激大鼠行为的影响及其对胃粘膜保护作用的研究 [J]. *中国行为医学科学*, 2003, 12(4): 14-16
- [32] Reisi P, Eidelkhani N, Rafiee L, et al. Alaei H. Effects of doxepin on gene expressions of Bcl-2 family, TNF- α , MAP kinase 14, and Akt1 in the hippocampus of rats exposed to stress[J]. *Res Pharm Sci*, 2017, 12(1): 15-20

(上接第 1018 页)

- [23] M. C. Zhang MC, Zhao SG, Wang SS, et al. d -Glucose and amino acid deficiency inhibits casein synthesis through JAK2/STAT5 and AMPK/mTOR signaling pathways in mammary epithelial cells of dairy cows[J]. *Journal of Dairy Science*, 2017: 5153
- [24] Manjarin R, Bequette BJ, Wu G, et al. Linking our understanding of mammary gland metabolism to amino acid nutrition[J]. *Amino Acids*, 2014, 46(11): 2447-2462
- [25] Rezaei R, Wu Z, Hou Y, et al. Amino acids and mammary gland development: nutritional implications for milk production and neonatal growth[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2016, 7(1): 437-458
- [26] Teerapornpuntakit J, Klanchui A, Karoonuthaisiri N, et al. Expression of transcripts related to intestinal ion and nutrient absorption in pregnant and lactating rats as determined by custom-designed cDNA microarray[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 391(1-2): 103-116
- [27] Wongdee K, Charoenphandhu N. Regulation of epithelial calcium transport by prolactin: from fish to mammals [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2013, 181: 235-240