

# 睡眠障碍与肠道疾病：基于肠道菌群的研究进展

尹乐涵

潍坊医学院, 山东 潍坊

收稿日期: 2022年6月22日; 录用日期: 2022年7月13日; 发布日期: 2022年7月25日

## 摘要

人类肠道中有着数量庞大的肠道菌群, 肠道菌群紊乱可能是引发肠道疾病的风险因素。睡眠障碍患者肠道菌群的变化和与肠道疾病相关的菌群变化存在一定的相关性, 此外, 肠道疾病的患者也易发生睡眠障碍。本综述以肠道菌群为切入点, 对睡眠障碍与肠道疾病关系的研究进行汇总分析, 发现睡眠障碍与肠道疾病通过肠道菌群相互影响, 改善肠道菌群对睡眠障碍及肠道疾病均有治疗作用, 对肠道菌群在睡眠障碍与肠道疾病关系中的作用的进一步研究有利于更好地理解脑 - 肠互动。

## 关键词

睡眠障碍, 肠道疾病, 肠道菌群, 肠道炎症

# Sleep Disorders and Intestinal Diseases: Advances Based on Intestinal Microbiota

Lehan Yin

Weifang Medical University, Weifang Shandong

Received: Jun. 22<sup>nd</sup>, 2022; accepted: Jul. 13<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 25<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

There are a large number of intestinal floras in the human gut. Disorders of the intestinal flora may increase the risk of intestinal diseases. The alterations in intestinal flora seen in people with sleep disorders and those linked to intestinal illnesses are correlated to some extent. Patients with intestinal diseases are also more likely to have sleep disorders. This review collected and evaluated the studies on the association between sleep disorders and intestinal diseases, using the

intestinal flora as a starting point. It was discovered that the intestinal flora had a role in the interaction between sleep disorders and intestinal diseases, and improved intestinal flora was therapeutic for sleep disorders and intestinal diseases. Further study on the function of intestinal flora in the association between sleep disorders and intestinal diseases is favorable to a greater comprehension of the brain-intestine connection.

## Keywords

Sleep Disorders, Intestinal Disease, Intestinal Flora, Intestinal Inflammation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

睡眠障碍是由于昼夜节律和睡眠-觉醒周期失调引起的疾病, 主要包括失眠障碍、嗜睡障碍、异态睡眠等。睡眠障碍的患者常常伴有一系列胃肠道症状。对于经常倒班的工人来说, 因工作发生的昼夜节律失调使他们患肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的风险增加了 1.6 倍[1]。与此同时, 各类常见肠道疾病的患者亦常伴有不同程度睡眠质量的下降。

肠道菌群和睡眠一样, 也具有昼夜节律性[2]。不断有研究表明, 肠道菌群可能是睡眠机制的关键调节者, 肠道疾病和睡眠障碍存在一定的相关性[3]。肠道菌群紊乱还是引发肠道疾病的风险因素, 如 IBS、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等[4]。大多数 IBS 患者肠道中益生菌数量减少(双歧杆菌、乳酸杆菌等)、致病菌数量增多(酵母菌、肠杆菌等) [5]。

本综述回顾了近年来关于睡眠障碍和肠道疾病的研究, 在肠道菌群的基础上探讨了二者的相互关系, 发现睡眠障碍与肠道疾病患者的肠道菌群改变存在一定程度的相关性。睡眠障碍可以作用于肠道菌群, 通过破坏肠黏膜的屏障, 减少短链脂肪酸的合成, 增加炎症分泌物引起炎症反应, 从而促进肠道疾病的发生[6]。同时, 肠道疾病引起的菌群紊乱可能通过不同机制影响患者的睡眠结构。

## 2. 睡眠障碍可能影响肠道疾病的发生

某些肠道疾病在发病前就存在睡眠障碍。北京协和医院的一项病例对照研究通过倾向性评分和 SPSS 统计分析, 发现 IBD 患者起病前睡眠不佳的比例高于体健的对照组, 其中, 克罗恩病(Crohn disease, CD)患者睡眠障碍中的发作性异常更加显著[7]。睡眠障碍与肠道菌群存在强相关性, 睡眠障碍可破坏肠道微环境, 而肠道菌群紊乱又可引发肠道疾病。下文通过详细分析睡眠障碍、肠道菌群及肠道疾病三者的关系, 推断睡眠障碍可能通过影响肠道菌群导致疾病发生。

### 2.1. 睡眠障碍可导致肠道菌群紊乱

睡眠障碍可通过多种途径影响肠道菌群, 包括调节脑肠肽、激活下丘脑-垂体-肾上腺轴、改变饮食模式、调节免疫代谢通路等[8]。在来自瑞士的一项研究中, 研究人员对 162 名健康婴儿进行纵向评估, 认为白天睡眠与肠道菌群多样性有关, 而夜间睡眠与肠道菌群的细菌成熟度和肠道类型有关[9]。以小鼠为模型的研究表明, 睡眠障碍可通过改变肠道菌群, 显著抑制调节炎症的趋化因子(CCL3, CCL4 及其受体 CCR5), 并通过维持免疫黏膜屏障(Cxcl13)抑制黏膜免疫[10]。表 1 总结了近三年来以人类和动物为模型

探究睡眠导致的肠道菌群变化。

**Table 1.** Changes in intestinal microbiota in humans or animals with sleep disorders/sleep deprivation/decreased sleep quality

**表 1.** 睡眠障碍/睡眠剥夺/睡眠质量下降的人或动物肠道菌群的变化

参考文献	年份	研究对象	增多/丰度增加的菌群	减少/丰度降低的菌群
[11]	2022	无特定病原体的大鼠	<i>Streptococcus</i>	<i>Butyricoccus</i> , <i>Butyricimonas</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Intestinimonas</i> , <i>Lactobacillus</i>
[12]	2022	无特定病原体的人源化大鼠	<i>Turicibacter</i> , <i>Lachnospiraceae</i> (位于盲肠部分)	<i>Lactobacillales</i> (乳酸杆菌目)、 <i>Ruminococcus</i> , <i>Succinivibrio</i> , <i>Bacteroides</i> (拟杆菌科)、 <i>Enterobacteriaceae</i> (肠杆菌科)
[13]	2021	63 名无息肉的美国成人(206 份黏膜活检)	<i>Pseudomonas</i> (假单胞菌属)	<i>Sutterella</i> (萨特氏菌属)相对丰度显著降低
[14]	2021	132 只雄性 SPF ICR 小鼠	<i>Firmicutes</i> (厚壁菌门)、 <i>Proteobacteria</i> (变形菌门)	<i>Bacteroidetes</i> (拟杆菌门)、 <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Faecalibacterium</i>
[15]	2020	成年雄性 Wistar-Kyoto 大鼠	<i>Escherichia</i> (大肠杆菌)、 <i>Shigella</i> (志贺菌)、 <i>Enterococcus</i> (肠球菌)、 <i>Lachnospiraceae</i>	<i>Butyrivibrio</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Dorea</i>
[16]	2020	健康青年 28 人 (男 17 人, 女 11 人)	<i>Prevotella</i> (普雷沃菌属)	<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Blautia</i> (毛螺菌科)、 <i>Ruminococcus</i>

如表 1 所示, 对于有睡眠障碍的人群来说, 他们肠道中的 *Pseudomonas* (假单胞菌)、*Prevotella* (普雷沃菌) 的比例升高。同时, 他们的 *Lactobacillales* (乳酸杆菌)、*Ruminococcus*、*Bacteroides* (拟杆菌)、*Enterobacteriaceae* (肠杆菌)、*Lachnospiraceae*、*Blautia* (毛螺菌) 等在种属水平上减少。

对于受到睡眠剥夺的动物来说, 它们肠道中的 *Streptococcus*、*Turicibacter*、*Escherichia* (大肠杆菌)、*Shigella* (志贺菌)、*Enterococcus* (肠球菌)、*Lachnospiraceae* 在种属水平上增加。动物模型的 *Lactobacillus* (乳酸菌)、*Bacteroides* (拟杆菌)、*Enterobacteriaceae* (肠杆菌)、*Ruminococcus*、*Succinivibrio*、*Butyrivibrio* 等菌群丰富度下降。此外, 有研究发现睡眠碎片化可引起近端结肠绒毛高度降低。

## 2.2. 肠道菌群紊乱与肠道疾病

近年来, 不断有研究表明, 肠道菌群紊乱可诱发多种肠道疾病。

IBD 是一种慢性非特异性肠道疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和 CD。多项研究已经证明, IBD 患者肠道菌群的构成与健康个体相比存在差异, 菌群的多样性和丰富度都发生了变化 [17]。对于 CD 患者, 他们的肠粘膜被致病菌侵袭的几率大幅增加。粘附性侵袭性大肠杆菌 (adherent-invasive *E. coli*, AIEC) 是 CD 的潜在致病菌, 有临床研究显示, AIEC 在 CD 患者肠粘膜中的定植率高于其他肠道疾病 [18]。在首都儿科研究所附属儿童医院的一项研究中, 处于活动期和缓解期的 CD 儿童变形菌门数量增多, 相较于健康的儿童, 他们的 *Faecalibacterium*、*Bifidobacterium* (双歧杆菌属)、*Lachnospira* (毛螺旋菌属) 减少, *Klebsiella* (克雷伯菌属)、*Enterococcus* (肠球菌属) 丰度增加 [19]。此外, 有研究表明, CD 患者 *Ruminococcus* (瘤胃球菌属) 的丰度降低 [20]。UC 患者的肠道菌群改变与 CD 相似, 主要表现为厚壁菌门的减少和变形菌门的增加。从种属水平上比较, UC 患者的 *Ruminococcus* (瘤胃球菌属)、*E. coli* (大肠杆

菌属)、*Helicobacter* (螺杆菌属)和 *Campylobacter* (弯曲菌属)增加[21]。

IBS 是一种功能性肠病,常以腹痛伴排便习惯改变为特征。短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的主要代谢产物之一,有屏障、抗炎、免疫等重要功能。许多研究认为,肠道菌群可通过调节 SCFAs 的合成影响 IBS 的发生[22]。同时,在 IBS 中,与炎症相关的肠道细菌丰富度提高,如 *Enterobacteriaceae* (肠杆菌科)、*Streptococcus* (链球菌属)、*Fusobacterium* (梭杆菌属)、*Gemella* (双歧杆菌属)。部分对身体有益的菌群减少,如 *Roseburia*、*Faecalibacterium* 等[23]。

### 2.3. 睡眠障碍可能通过影响肠道菌群导致肠道疾病的发生

与睡眠相关的肠道菌群变化和与肠道疾病相关的菌群变化存在一定的相关性。例如,睡眠剥夺的大鼠表现出大肠杆菌的丰度增加,这一点在 UC 的患者中也有体现。AIEC 在 CD 的发病机制中有重要作用。AIEC 可以通过分泌蛋白水解酶破坏肠化学屏障,依靠自身菌毛粘附于肠上皮细胞,通过定植导致促炎因子释放。黏附于肠上皮细胞的 AIEC 可以激活 NF- $\kappa$ B 信号通路而引起 TNF- $\alpha$ 、IL0-2 等促炎因子的释放,引起肠道炎症[24]。

睡眠剥夺的小鼠肠道中 *Bacteroidetes* (拟杆菌门)和 *Verrucomicrobia* 的丰度下降,尤其是 *Faecalibacterium* (粪杆菌属)的丰度下降,而 *Faecalibacterium* 的丰度下降又与肠易激综合征存在关联。*Faecalibacterium* 是一种可以生产丁酸的益生菌,它有抗炎作用,有助于肠道内稳态。有研究表明,使用此种菌群或其衍生产品可能调节肠道稳态、治疗与肥胖及其合并症相关的肠道疾病[25]。

此外,有研究显示,睡眠剥夺后人类粪便中的 SCFAs 浓度显著下降。SCFAs 是肠道菌群的主要代谢产物之一,有着重要的抗炎作用。同时,如前文中所提,肠道菌群可通过调节 SCFAs 的合成影响 IBS 的发生。

综上所述可做出推断,睡眠障碍可能通过影响肠道菌群进而导致肠道疾病的发生,然而这些疾病与肠道微生物组成之间的因果关系尚未有研究确定。

## 3. 肠道疾病患者常伴有睡眠障碍

睡眠障碍在肠道疾病患者中普遍存在。有研究表明,入睡困难、睡眠时间短、频繁觉醒或无恢复性睡眠是 IBS 的常见表现[26]。一项 meta 分析显示,睡眠障碍与 IBS 显著相关,IBS 患者伴有睡眠障碍的概率为 37.6%,脑-肠-微生物轴可能是这种联系的基础[27]。

IBD 患者的睡眠障碍更为显著。在 CD 和 UC 中,疾病活动度与匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分之间存在显著相关性,尤其是在临床加重期[28]。另一项研究通过验证 PSQI 和 生活质量问卷,发现 IBD 患者的睡眠潜伏期延长,且睡眠多呈碎片化,有较高的安眠药使用率,整体睡眠质量较差,存在较为严重的睡眠障碍[29]。此外,睡眠障碍亦可能是肠道疾病预后较差的潜在标志。

肠道疾病患者常伴有肠道菌群的变化。具体的变化及两者的相关性已经在前文中有所叙述。肠道菌群和睡眠障碍呈双向轴状态。肠道菌群可以通过不同的机制影响睡眠结构及下丘脑-垂体-肾上腺轴的应激反应,例如,肠道菌群生态失调引起的过度刺激、肠道通透性增加可引起全身或中枢神经系统炎症;细菌酶可产生 D-乳酸和氨等神经毒性代谢物。即使是有益的代谢物,如 SCFA,也可能产生神经毒性;肠道细菌可直接刺激肠神经系统的传入神经元,通过迷走神经向大脑发送信号[30]。此外,细菌蛋白可能与人抗原发生交叉反应,导致免疫系统功能失调。肠道菌群的降解产物如胞壁肽(muramyl peptides, MPs)、脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、褪黑激素等可以激活免疫细胞,促使细胞因子释放,从而影响睡眠。

综上所述可以推测,肠道疾病患者的肠道菌群紊乱可能是其睡眠障碍的影响因素之一。



## 4. 肠道菌群研究的意义

在肠道菌群的基础上对睡眠障碍和肠道疾病的相关性的讨论，为我们诊疗睡眠失调及常见肠道疾病提供了新的思路，以此为理论基础的益生菌治疗和抗生素治疗也是近年来较受关注的热点研究方向。

在睡眠障碍的治疗中，应用肠道益生菌可以改善睡眠，调节睡眠障碍。新的证据表明，乳酸菌可以帮助改善睡眠、减少睡眠剥夺的影响。短乳杆菌可以增加几种微生物代谢产物的水平，从而改善睡眠，防止与压力相关的睡眠障碍[31]。有研究表明，益生菌 NVP-1704（一种由 reuteri 乳杆菌 NK33 和青少年双歧杆菌 NK98 组成的混合物）对睡眠质量的改善有正向作用，并能够增加双歧杆菌科和乳酸杆菌科，降低了肠杆菌科的肠道微生物组成[32]。

在肠道疾病的治疗方面，粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为一种新的治疗 IBS 的策略在近些年备受关注，其可以重构肠道微环境，已广泛用于多种肠道疾病的治疗。有研究认为，FMT 对于 IBS 可能是一种有效、安全的治疗策略，患者的生活质量可在治疗后得到提高[33]。

治疗肠道疾病可以同时改善睡眠障碍，提高生活质量。一种营养护理胃肠道缓解配方可以改变肠道的微生物状况，使乳酸杆菌、梭状芽胞杆菌、*Faecalibacterium* 等显著增加，显著改善消化不良、肠胃胀气等消化道症状，同时伴有睡眠质量的提高[34]。然而其具体的临床意义及治疗方法仍需进一步研究。

通过抗生素治疗睡眠障碍和肠道疾病的手段仍存在较多争议。有研究认为，抗生素诱导的生物失衡促进了 IBD 的发展和长期存在[35]。抗生素对肠道菌群的改变是否会增加致病性仍未明确。

## 5. 总结

睡眠障碍和肠道疾病互相影响。肠道菌群作为人体的“微生物器官”，通过神经、内分泌、免疫、代谢等途径参与了机体的各项病理生理活动。肠道疾病患者常伴有睡眠障碍，睡眠障碍者可能通过影响肠道菌群导致肠道疾病的发生。本文在肠道菌群的基础上进行了睡眠障碍与肠道疾病因果关系的分析，并对其意义进行了探讨。然而，构成睡眠障碍与肠道疾病导致肠道菌群变化的因果关系的具体机制，仍需更多的研究结果来证明，明确不同种类的肠道菌群对特定疾病的潜在影响。

## 参考文献

- [1] Vege, S.S., Locke 3rd, G.R., Weaver, A.L., Farmer, S.A., Melton 3rd., L.J. and Talley, N.J. (2004) Functional Gastrointestinal Disorders among People with Sleep Disturbances: A Population-Based Study. *Mayo Clinic Proceedings*, **79**, 1501-1506. <https://doi.org/10.4065/79.12.1501>
- [2] Wang, Y., Kuang, Z., Yu, X., Ruhn, K.A., Kubo, M. and Hooper, L.V. (2017) The Intestinal Microbiota Regulates Body Composition through NFIL3 and the Circadian Clock. *Science*, **357**, 912-916. <https://doi.org/10.1126/science.aan0677>
- [3] Krueger, J.M. and Opp, M.R. (2016) Sleep and Microbes. *International Review of Neurobiology*, **131**, 207-225. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2016.07.003>
- [4] Hoogerwerf, W.A. (2009) Role of Biological Rhythms in Gastrointestinal Health and Disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **10**, 293-300. <https://doi.org/10.1007/s11154-009-9119-3>
- [5] Ahmed, I., Roy, B.C., Khan, S.A., Septer, S. and Umar, S. (2016) Microbiome, Metabolome and Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*, **4**, Article No. 20. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4020020>
- [6] Wang, Z., Chen, W.H., Li, S.X., He, Z.M., Zhu, W.L., Ji, Y.B., et al. (2021) Gut Microbiota Modulates the Inflammatory Response and Cognitive Impairment Induced by Sleep Deprivation. *Molecular Psychiatry*, **26**, 6277-6292. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01113-1>
- [7] 武美序, 陈轩馥, 张慧敏, 杨红. 基于倾向性评分匹配法评估睡眠因素对炎症性肠病患者的影响[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(20): 1551-1556.
- [8] 彭维, 申治富, 王亚楠, 皇甫亚茹, 胡幼平. 肠道菌群对睡眠调节的研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(19): 3346-3350.
- [9] Schoch, S.F., Castro-Mejia, J.L., Krych, L., Leng, B., Kot, W., Kohler, M., et al. (2022) From Alpha Diversity to Zzz:

- Interactions among Sleep, the Brain, and Gut Microbiota in the First Year of Life. *Progress in Neurobiology*, **209**, Article ID: 102208. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102208>
- [10] Sanford, L.D., Wellman, L.L., Ciavarra, R.P., Oldfield, E.C., Shams, R., Copare, J.L., *et al.* (2021) Differential Effect of Light and Dark Period Sleep Fragmentation on Composition of Gut Microbiome and Inflammation in Mice. *Life*, **11**, Article No. 1283. <https://doi.org/10.3390/life11121283>
- [11] Wang, Z., Yuan, K., Ji, Y.B., Li, S.X., Shi, L., Wang, Z., Zhou, X.Y., *et al.* (2022) Alterations of the Gut Microbiota in Response to Total Sleep Deprivation and Recovery Sleep in Rats. *Nature and Science of Sleep*, **14**, 121-133. <https://doi.org/10.2147/NSS.S334985>
- [12] Triplett, J., Braddock, A., Roberts, E., Ellis, D. and Chan, V. (2022) Identification of Sleep Fragmentation-Induced Gut Microbiota Alteration and Prediction of Functional Impact in Sprague Dawley Rats Harboring Microbiome Derived from Multiple Human Donors. *Sleep Science*, **15**, 7-19. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200116>
- [13] Agrawal, R., Ajami, N.J., Malhotra, S., Chen, L., White, D.L., Sharafkhaneh, A., *et al.* (2021) Habitual Sleep Duration and the Colonic Mucosa-Associated Gut Microbiota in Humans—A Pilot Study. *Clocks & Sleep*, **3**, 387-397. <https://doi.org/10.3390/clockssleep3030025>
- [14] Gao, T., Wang, Z., Dong, Y., Cao, J. and Chen, Y. (2021) Melatonin-Mediated Colonic Microbiota Metabolite Butyrate Prevents Acute Sleep Deprivation-Induced Colitis in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11894. <https://doi.org/10.3390/ijms222111894>
- [15] Maki, K.A., Burke, L.A., Calik, M.W., Watanabe-Chailland, M., Sweeney, D., Romick-Rosendale, L.E., *et al.* (2020) Sleep Fragmentation Increases Blood Pressure and Is Associated with Alterations in the Gut Microbiome and Fecal Metabolome in Rats. *Physiological Genomics*, **52**, 280-292. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00039.2020>
- [16] Grosicki, G.J., Riemann, B.L. Flatt, A.A., Valentino, T. and Lustgarten, M.S. (2020) Self-Reported Sleep Quality Is Associated with Gut Microbiome Composition in Young, Healthy Individuals: A Pilot Study. *Sleep Medicine*, **73**, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.013>
- [17] Ni, J., Wu, G.D., Albenberg, L. and Tomov, V.T. (2017) Gut Microbiota and IBD: Causation or Correlation? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 573-584. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
- [18] Palmela, C., Chevarin, C., Xu, Z., Torres, J., Sevrin, G., Hirten, R., *et al.* (2018) Adherent-Invasive *Escherichia coli* in Inflammatory Bowel Disease. *Gut*, **67**, 574-587. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314903>
- [19] 宫幼喆, 钟雪梅, 朱丹, 张岬, 王福萍, 廖伟伟. 基于 16S rDNA 高通量测序技术对克罗恩病患者肠道菌群变化的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(9): 993-999.
- [20] Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L.A., Vázquez-Baeza, Y., Van Treuren, W., Ren, B., *et al.* (2014) The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease. *Cell Host & Microbe*, **15**, 382-392. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.005>
- [21] Halfvarson, J., Brislawn, C.J., Lamendella, R., Vázquez-Baeza, Y., Walters, W.A., Bramer, L.M., *et al.* (2017) Dynamics of the Human Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Microbiology*, **2**, Article No. 17004. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.4>
- [22] 杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业. 短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2021. 29(19): 1102-1109.
- [23] Sciavilla, P., Strati, F., Di Paola, M., Modesto, M., Vitali, F., Cavalieri, D., *et al.* (2021) Gut Microbiota Profiles and Characterization of Cultivable Fungal Isolates in IBS Patients. *Applied Microbiology and Biotechnolog*, **105**, 3277-3288. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11264-4>
- [24] Jarry, A., Caroff, N., Bou-Hanna, C., Mussini, J.M., Reynaud, A. and Servin, A.L. (2015) Subversion of Human Intestinal Mucosa Innate Immunity By A Crohn's Disease-Associated *E. Coli*. *Mucosal Immunology*, **8**, 572-581. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.89>
- [25] Maioli, T.U., Borrás-Nogues, E., Torres, L., Barbosa, S.C., Martins, V.D., Langella, P., *et al.* (2021) Possible Benefits of *Faecalibacterium prausnitzii* for Obesity-Associated Gut Disorders. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 740636. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.740636>
- [26] Tu, Q., Heitkemper, M.M., Jarrett, M.E. and Buchann, D.T. (2017) Sleep Disturbances in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Neurogastroenterology & Motility*, **29**, Article No. e12946. <https://doi.org/10.1111/nmo.12946>
- [27] Wang, B., Duan, R. and Duan, L. (2018) Prevalence of Sleep Disorder in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **24**, 141-150. [https://doi.org/10.4103/sjg.SJG\\_603\\_17](https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_603_17)
- [28] Sobolewska-Włodarczyk, A., Włodarczyk, M., Gasiorowska, A., Wisniewska-Jarosinska, M. and Fichna, J. (2018) Sleep Disturbance and Disease Activity in Adult Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **69**, 141-150.
- [29] Ranjbaran, Z., Keefer, L., Farhadi, A., Stepanski, E., Sedghi, S. and Keshavarzian, A. (2007) Impact of Sleep Distur-

- 
- bances in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **22**, 1748-1753. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04820.x>
- [30] Galland, L. (2014) The Gut Microbiome and the Brain. *Journal of Medicinal Food*, **17**, 1261-1272. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.7000>
- [31] Sen, P., Molinero-Perez, A., O’Riordan, K.J., McCafferty, C.P., O’Halloran, K.D., Cryan, J.F., *et al.* (2021) Microbiota and Sleep: Awakening the Gut Feeling. *Trends in Molecular Medicine*, **27**, 935-945. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.07.004>
- [32] Lee, H.J., Hong, J.K., Kim, J.K., Kim, D.-H., Jang, S.W., Han, S.-W., *et al.* (2021) Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, **13**, Article No. 2660. <https://doi.org/10.3390/nu13082660>
- [33] Huang, H.L., Chen, H.T., Luo, Q.L., Xu, H.M., He, J., Li, Y.Q., *et al.* (2019) Relief of Irritable Bowel Syndrome By Fecal Microbiota Transplantation Is Associated with Changes in Diversity and Composition of the Gut Microbiota. *Journal of Digestive Diseases*, **20**, 401-408. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12756>
- [34] Ried, K., Travica, N., Dorairaj, R. and Sali, A. (2020) Herbal Formula Improves Upper and Lower Gastrointestinal Symptoms and Gut Health in Australian Adults with Digestive Disorders. *Nutrition Research*, **76**, 37-51. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.02.008>
- [35] Lange, K., Buerger, M., Stallmach, A. and Bruns, T. (2016) Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Digestive Diseases*, **34**, 260-268. <https://doi.org/10.1159/000443360>