

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research度洛西汀联合双歧杆菌四联活菌片在抑郁症
伴胃肠紊乱患者中的临床研究Clinical trial of duloxetine combined with *Bifidobacterium* quadruple live bacteria
tablets in patients with depression accompanied by gastrointestinal disorders李薇薇^a, 王 鹭^a, 陈 晶^b(绍兴市第七人民医院 a. 心身一病区/睡眠病区;
b. 心身二病区, 浙江 绍兴 312000)LI Wei-wei^a, WANG Lu^a,
CHEN Jing^b(a. Psychosomatic Ward 1/Sleep Ward;
b. Psychosomatic Ward 2, the Seventh
People's Hospital of Shaoxing, Shaoxing
312000, Zhejiang Province, China)基金项目: 浙江省医药卫生科技计划基金资助
项目(2023KY1272)作者简介: 李薇薇(1986-), 女, 硕士研究生,
主治医师, 主要从事精神病学方面的
临床工作和研究通信作者: 王鹭, 副主任医师
MP: 13957503939

E-mail: moonlai2024@163.com

摘要:目的 观察盐酸度洛西汀肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌片对抑郁症伴胃肠紊乱患者的临床疗效及安全性。**方法** 根据治疗方式将抑郁症伴胃肠功能紊乱患者分为对照组和试验组。对照组早餐后口服 30 mg 盐酸度洛西汀肠溶胶囊, 每天 1 次, 1 w 后调整为 60 mg, 每天 1 次。试验组于对照组基础上联合 1.5 g 双歧杆菌四联活菌片口服, 每天 3 次。2 组均治疗 8 w。对比 2 组患者的临床治疗效果和肠道菌群, 并进行安全性评价。**结果** 本研究共纳入 76 例患者, 对照组纳入 32 例, 试验组纳入 44 例。治疗后, 试验组的总有效率为 84.09% (37 例/44 例), 对照组的总有效率为 62.50% (20 例/32 例), 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 试验组和对照组的乳杆菌分别为 (7.14 ± 1.14) 和 (6.54 ± 1.24) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, 葡萄球菌分别为 (3.73 ± 0.73) 和 (4.12 ± 0.74) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, 双歧杆菌分别为 (8.39 ± 1.44) 和 (7.69 ± 1.34) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, 大肠杆菌分别为 (7.08 ± 0.93) 和 (7.52 ± 0.81) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, 粪肠球菌分别为 (5.95 ± 0.76) 和 (6.50 ± 0.84) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, 试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。试验组的药物不良反应主要包括恶心、口干、便秘、失眠和眩晕; 对照组的主要有心悸、恶心、口干、便秘、失眠、眩晕。试验组与对照组的总药物不良反应发生率分别为 15.91% (7 例/44 例) 和 40.63% (13 例/32 例), 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 盐酸度洛西汀肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌片对抑郁症伴胃肠紊乱患者的临床疗效好, 能改善患者肠道菌群, 且能够降低药物不良反应发生情况。

关键词: 度洛西汀肠溶胶囊; 双歧杆菌四联活菌片; 抑郁症; 胃肠紊乱; 肠道菌群**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.003**中图分类号:** R749.4 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2025)24-3465-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of duloxetine hydrochloride enteric-coated capsules combined with *Bifidobacterium* quadruple live bacteria tablets in patients with depression accompanied by gastrointestinal disorders. **Methods** According to the treatment method, patients with depression and gastrointestinal dysfunction were divided into control group and treatment group. The control group took 30 mg duloxetine hydrochloride enteric-coated capsules once a day after breakfast, and adjusted to 60 mg once a day after 1 week. The treatment group was combined with 1.5 g *Bifidobacterium* quadruple viable tablets, 3 times a day. Both groups were treated for 8 weeks. The clinical therapeutic effects, and intestinal

microbiota composition of the two groups of patients were compared, and safety evaluation was conducted. **Results** A total of 76 patients were enrolled, 32 patients were included in the control group and 44 patients in the treatment group. After treatment, the total effective rate of the treatment group was 84.09% (37 cases /44 cases), and that of control group was 62.50% (20 cases/32 cases), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the *Lactobacillus* of treatment group and control group were (7.14 ± 1.14) and (6.54 ± 1.24) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, respectively; *Staphylococcus* were (3.73 ± 0.73) and (4.12 ± 0.74) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, respectively; *Bifidobacterium* were (8.39 ± 1.44) and (7.69 ± 1.34) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, respectively; *Escherichia coli* were (7.08 ± 0.93) and (7.52 ± 0.81) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, respectively; *Enterococcus faecalis* were (5.95 ± 0.76) and (6.50 ± 0.84) lg CFU $\cdot$ g⁻¹, respectively. The above indicators of treatment group were compared with those of the control group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The adverse drug reactions in the treatment group mainly included nausea, dry mouth, constipation, insomnia and dizziness. The adverse drug reactions in the control group mainly included palpitations, nausea, dry mouth, constipation, insomnia and dizziness. The total incidence of adverse drug reactions in the treatment group and the control group were 15.91% (7 cases /44 cases) and 40.63% (13 cases /32 cases), respectively, with no statistically significant different ($P < 0.05$). **Conclusion** Duloxetine hydrochloride enteric-coated capsules combined with *Bifidobacterium* quadriflora live bacteria tablets have a good clinical efficacy in patients with depression accompanied by gastrointestinal disorders. They can improve the intestinal flora of patients and reduce the occurrence of adverse drug reactions.

Key words: duloxetine enteric-coated capsule; *Bifidobacterium* quadruple viable tablet; depression; gastrointestinal disorders; intestinal flora

随着社会节奏的加快和生活压力的增大,抑郁症的发病率逐年上升。抑郁症作为全球致残率最高的精神疾病之一,其与胃肠功能紊乱的高共病率已成为跨学科研究热点。人体大脑与肠道菌群之间通过胃肠道、肠神经系统以及中枢神经系统双向交流,抑郁症能够改变肠道菌群并影响宿主的代谢表型^[1-2]。同时,精神类疾病相关的情绪及认知障碍也与不同脑区间功能连接的异常有关。度洛西汀作为一种新型的抗抑郁药物,通过增加突触间隙5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平来治疗抑郁症,具有疗效快、安全性高、耐受性好的特点^[3]。度洛西汀等5-HT/NE双通道药物,虽能改善核心情绪症状,但对胃肠紊乱的调节效果有限。双歧杆菌四联活菌片为4种活菌制成的复方制剂,属于多靶点、多通路的药物,可应用于多种肠道菌群相关的疾病^[4]。本研究旨在观察度洛西汀联合双歧杆菌四联活菌片治疗对抑郁症伴胃肠紊乱患者脑网络特征及菌群结构的影响,以为抑郁症伴胃肠紊乱患者的治疗提供新的思路和方法。

材料、对象与方法

1 研究对象

2021年1月至2024年1月以我院治疗的抑郁症

伴胃肠功能紊乱患者入选为研究对象。本研究经绍兴市第七人民医院伦理委员会批准(伦理批号:2024-001-01)。

诊断与入选标准 ①符合《精神障碍诊断与统计手册》^[5]中关于抑郁症的诊断标准,且首次确诊;②汉密顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分(17项版本)≥17分;③符合功能性胃肠病罗马IV诊断标准;④年龄18~65岁;⑤患者体征平稳且沟通表达无障碍;⑥临床资料完整。

排除标准 ①伴有明显自杀倾向者,或合并双相情感障碍、精神分裂症者;②患有原发性胃肠道疾病者;③有药物、酒精或者其它精神活性物质滥用史者;④患有脑器质性疾病者;⑤2个月内曾因发生严重感染入院治疗,或近2w内使用过抗生素、微生态制剂者;⑥妊娠及哺乳期妇女;⑦伴肺、肾、肝、心等功能严重异常者。

2 药品、试剂与仪器

米氮平片(米尔宁),规格:每片30mg,批号:2101022、2206261、2308301,批准文号:国药准字H20184125,黑龙江哈尔滨三联药业公司生产;盐酸度洛西汀肠溶胶囊(奈舒),规格:每粒60mg,批号:210600211、221003411、230706911,批准文号:国药准字H20203676,山东青岛百洋制药公司生产;双歧杆菌四联活菌片,规格:每粒0.5g,批号:2023121197、

2023121206、2024010018,批准文号:国药准字S20060010,浙江杭州远大生物制药有限公司生产;5-HT试剂盒,上海优科唯生物公司生产;NE试剂盒,上海联祖生物公司生产;多巴胺(dopamine,DA)试剂盒,广州奥瑞达生物科技有限公司生产;胃动素(motilin,MTL)、生长抑素(somatostatin,SS)和胃泌素(gastrin,GAS)试剂盒,均由上海西唐生物科技有限公司生产。

Varioskan LUX 全能酶标仪,美国 Thermo Fisher 公司产品。

3 分组与治疗方法

纳入患者依据治疗方法分为对照组和试验组。2 组患者均进行认知行为疗法,第一阶段(识别与评估):通过积极倾听与引导性沟通,帮助患者识别并表述其诱发不良情绪与行为的自动化负性思维;第二阶段(认知重构):在建立信任的基础上,以协作探讨的方式,温和地挑战患者的认知偏差,并共同建立更客观、合理的替代性思维模式;第三阶段(实践与巩固):指导患者将新建构的思维模式应用于日常生活场景,通过行为实践强化正向认知,最终内化为稳定的、适应性的思维习惯;同时口服 15 mg 米氮平片,每天 1 次,睡前服用。对照组在常规治疗方案基础上,早餐后口服 30 mg 盐酸度洛西汀肠溶胶囊,每天 1 次,1 w 后调整为 60 mg,每天 1 次。试验组于对照组基础上联合 1.5 g 双歧杆菌四联活菌片口服,每天 3 次。2 组均以 4 w 为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

4 观察指标与疗效判定

抑郁症状及胃肠症状^[6] 分别于治疗前及治疗后,用 HAMD 评分判断患者的抑郁症状。HAMD 评分范围在 0 至 54 分之间,分数递增意味着抑郁症状的加剧。在治疗期间,记录患者的腹痛情况、腹痛发作频次、排便次数以及粪便的形态。

单胺类神经递质水平^[7] 分别于治疗前及治疗后,抽取患者空腹静脉血液样本 5 mL 并离心处理(3 500 r·min⁻¹,10 min)。用试剂盒法检测血清中 5-HT、NE 和 DA 水平。

胃肠激素水平^[8] 分别于治疗前及治疗后,取患者血清,用试剂盒法检测 2 组患者血清中 MTL、SS 和 GAS 水平。

肠道菌落组成^[9] 分别于治疗前及治疗后,用光冈法检测 2 组患者粪便中乳杆菌、葡萄球菌、双歧杆菌、大肠杆菌和粪肠球菌数量,结果以 lg CFU·g⁻¹表示。

临床疗效评价 在文献[10]的基础上制定疗效评价标准。当患者 HAMD 评分减少≥75%,胃肠功能完全恢复且无相关紊乱表现时,视为治愈。若 HAMD

评分减少介于 50%~74%之间,存在轻微胃肠功能紊乱症状如腹泻、便秘、腹痛、上腹灼烧感或餐后饱胀感且有明显好转,视为显效。当 HAMD 评分减少介于 25%~49%之间,胃肠功能紊乱症状有所缓解但仍未完全消失时,判定为治疗有效。若 HAMD 评分减少<25%,且胃肠功能紊乱症状未见改善甚至恶化,则视为治疗无效。总有效率的计算方式为:(治愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

安全性评价 记录患者治疗期间的药物不良反应。

5 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 *t* 检验;计数资料用率(%)表述,组间比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

共入组 76 例,试验组 44 例、对照组 32 例。试验组和对照组的性别、年龄、体质量指数、心率和血压等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者抑郁症状及胃肠症状的比较

治疗后,2 组患者的 HAMD 总分和胃肠症状评分较治疗前均显著降低(均 *P*<0.001),且试验组显著低于对照组(*P*<0.05,*P*<0.01),见表 2。

3 2 组患者单胺类神经递质水平的比较

治疗后,2 组患者的 NE、5-HT 和 DA 水平较治疗前均显著升高(均 *P*<0.001),且试验组均显著高于对照组(均 *P*<0.05),见表 3。

表 1 2 组患者一般资料的比较
Table 1 Comparison of fundamental information between the two groups

Item	Control(<i>n</i> = 32)	Treatment(<i>n</i> = 44)
Gender(male/female)	17/15	18/26
Age(year, $\bar{x} \pm s$)	39.75 ± 8.76	39.23 ± 10.17
Body mass index(kg·m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	21.77 ± 1.83	21.84 ± 1.82
Duration of gastrointestinal disorders (months, $\bar{x} \pm s$)	2.03 ± 0.82	1.98 ± 0.82
Heart rate(beats·min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	76.25 ± 5.92	75.86 ± 5.73
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	130.94 ± 12.52	129.82 ± 12.86
Diastolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	75.66 ± 10.93	77.39 ± 10.21

Control group: Took 30 mg duloxetine hydrochloride enteric-coated capsules once a day after breakfast, and adjusted to 60 mg once a day after 1 week; Treatment group: Combined with 1.5g bifidobacterium quadruple viable tablets, 3 times a day.

4 2组患者胃肠激素水平比较

治疗后,2组患者的MTL水平较治疗前显著升高($P < 0.001$)且试验组显著高于对照组($P < 0.05$);SS、GAS水平较治疗前均显著降低(均 $P < 0.001$)且试验组的上述指标均显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表4。

5 2组患者肠道菌落组成比较

治疗后,2组患者的乳杆菌与双歧杆菌数量较治疗前显著升高(均 $P < 0.001$)且试验组均显著高于对照组(均 $P < 0.05$);葡萄球菌、大肠杆菌及粪肠球菌数量较治疗前显著降低(均 $P < 0.001$)且试验组显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表5。

表2 2组患者抑郁症状及胃肠症状的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of depressive symptoms and gastrointestinal symptoms between two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 32$)		Treatment($n = 44$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
HAMD	26.19 $\pm$ 3.96	20.22 $\pm$ 2.22 ^{###}	25.27 $\pm$ 3.56	18.64 $\pm$ 2.80 ^{*###}
Abdominal pain	2.63 $\pm$ 0.49	1.63 $\pm$ 0.49 ^{###}	2.50 $\pm$ 0.51	1.36 $\pm$ 0.75 ^{*###}
Frequency of abdominal pain	2.16 $\pm$ 0.77	1.50 $\pm$ 0.51 ^{###}	2.09 $\pm$ 0.91	1.16 $\pm$ 0.64 ^{*###}
Frequency of defecation	2.56 $\pm$ 0.72	1.84 $\pm$ 0.57 ^{###}	2.61 $\pm$ 0.58	1.52 $\pm$ 0.82 ^{*###}
Fecal trait	0.63 $\pm$ 0.49	0.22 $\pm$ 0.42 ^{###}	0.59 $\pm$ 0.50	0.05 $\pm$ 0.21 ^{*###}

HAMD: Hamilton depression scale; Compared with control group at the same time, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$; Compared with before treatment in the same group, $^{***} P < 0.001$

表3 2组患者单胺类神经递质含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of monoamine neurotransmitters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 32$)		Treatment($n = 44$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NE($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	37.57 $\pm$ 4.26	54.11 $\pm$ 7.61 ^{###}	38.98 $\pm$ 5.29	58.21 $\pm$ 7.97 ^{*###}
5-HT($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	131.24 $\pm$ 24.41	245.76 $\pm$ 35.06 ^{###}	129.73 $\pm$ 22.27	266.12 $\pm$ 46.22 ^{*###}
DA($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	59.68 $\pm$ 9.69	94.57 $\pm$ 13.10 ^{###}	62.51 $\pm$ 9.89	104.64 $\pm$ 20.35 ^{*###}

NE: Norepinephrine; 5-HT: 5-hydroxytryptamine; DA: Dopamine; Compared with the control group at the same time, $^* P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, $^{***} P < 0.001$.

表4 2组患者胃肠激素水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of gastrointestinal hormone levels in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 32$)		Treatment($n = 44$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
MTL($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	57.36 $\pm$ 10.98	83.11 $\pm$ 11.05 ^{###}	57.68 $\pm$ 11.80	90.19 $\pm$ 15.12 ^{*###}
SS($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	38.17 $\pm$ 6.23	25.77 $\pm$ 5.69 ^{###}	37.95 $\pm$ 8.80	22.00 $\pm$ 4.55 ^{*###}
GAS($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	98.02 $\pm$ 16.63	87.81 $\pm$ 12.11 ^{###}	99.26 $\pm$ 19.78	82.63 $\pm$ 9.51 ^{*###}

MTL: Motilin; SS: Somatostatin; GAS: Gastrin; Compared with the control group at the same time, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$; Compared with before treatment in the same group, $^{***} P < 0.001$.

表5 2组患者肠道菌落组成的比较($\lg \text{CFU} \cdot \text{g}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of intestinal microbiota composition between two groups ($\lg \text{CFU} \cdot \text{g}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 32$)		Treatment($n = 44$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
<i>Lactobacillus</i>	4.11 $\pm$ 0.73	6.54 $\pm$ 1.24 ^{###}	4.17 $\pm$ 0.95	7.14 $\pm$ 1.14 ^{*###}
<i>Staphylococcus</i>	6.01 $\pm$ 0.99	4.12 $\pm$ 0.74 ^{###}	5.91 $\pm$ 1.02	3.73 $\pm$ 0.73 ^{*###}
<i>Bifidobacterium</i>	5.59 $\pm$ 1.11	7.69 $\pm$ 1.34 ^{###}	5.62 $\pm$ 0.98	8.39 $\pm$ 1.44 ^{*###}
<i>Escherichia coli</i>	8.50 $\pm$ 1.20	7.52 $\pm$ 0.81 ^{###}	8.20 $\pm$ 0.92	7.08 $\pm$ 0.93 ^{*###}
<i>Enterococcus faecalis</i>	7.83 $\pm$ 1.27	6.50 $\pm$ 0.84 ^{###}	7.80 $\pm$ 1.11	5.95 $\pm$ 0.76 ^{*###}

Compared with control group at the same group, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$; Compared with before treatment in the same group, $^{***} P < 0.001$.

6 2 组患者的临床疗效评价

治疗后, 试验组与对照组的治疗总有效率分别为 84. 09% 和 62. 50%。与对照组相比, 试验组治疗总有效率显著升高 ($P < 0. 05$), 见表 6。

7 安全性评价

治疗期间, 试验组和对照组发生恶心分别为 2 例和 3 例, 发生口干分别为 1 例和 3 例, 发生便秘分别为 1 例和 2 例, 发生失眠分别为 1 例和 2 例, 发生眩晕分别为 2 例和 2 例, 发生心悸分别为 0 例和 1 例, 总药物不良反应发生率分别为 15. 91% (7 例/44 例) 和 40. 63% (13 例/32 例), 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0. 05$)。

表 6 2 组患者临床疗效的比较 ($n, \%$)
Table 6 Comparison of therapeutic outcomes between the two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 32$)	Treatment ($n = 44$)
Cure	1 (3. 13)	5 (11. 36)
Excellence	8 (25. 00)	13 (29. 55)
Effective	11 (34. 38)	19 (43. 18)
Invalid	12 (37. 50)	7 (15. 91)
Total effective rate	20 (62. 50)	37 (84. 09) *

Compared with the control group, * $P < 0. 05$.

讨 论

抑郁症常与大脑特定区域神经元受损相关联, 胃肠功能紊乱的确切成因尚未明晰, 不过广泛认为是生物、心理以及社会因素相互作用的结果, 最终引发肠 - 脑轴功能失调, 而患者本身并无器质性改变^[11]。相较于健康人群, 功能性胃肠病患者更容易出现抑郁和焦虑症状, 且抑郁情绪的加重往往伴随着胃肠道症状的明显恶化。度洛西汀对脑及脊髓相关疼痛具有良好的抑制作用, 但若患者长期服用会出现胃肠方面的药物不良反应。双歧杆菌四联活菌片作为一种益生菌制剂, 能够调节患者肠道菌群失衡状态, 并被应用于治疗腹泻、结肠炎等多种肠道疾病中。基于肠 - 脑轴调控理念, 将 2 者联用有望实现精神症状与胃肠症状的协同改善^[12]。本研究显示, 试验组较对照组的治疗总有效率更高, 且试验组的 HAMD 及胃肠症状评分均显著低于对照组。说明盐酸度洛西汀肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗抑郁症伴胃肠紊乱患者有效, 不仅能改善患者胃肠功能紊乱症状, 还能进一步缓解其抑郁状态, 提示 2 者联用可实现‘调胃肠、改善抑郁’的双重获益。其作用机制可能为盐酸度洛

西汀肠溶胶囊能有效作用于脑部及脊髓疼痛相关区域, 改善抑郁症患者神经递质失衡及疼痛相关神经功能异常, 双歧杆菌四联活菌片能够减轻患者胃肠功能紊乱症状, 还可缓解度洛西汀可能引发的胃肠药物不良反应, 同时通过调节肠 - 脑轴信号传递, 进一步协同改善抑郁情绪, 从而实现综合治疗、提升疗效的目标。

抑郁症的发病机制复杂, 主要与神经内分泌系统功能失调、神经递质水平变化、自主神经功能紊乱以及涉及认知、情感调节等功能的脑区结构和功能改变密切相关。NE、5 - HT 和 DA 是评估单胺类神经递质活性的重要指标, 其水平异常是抑郁症核心病理机制之一。当 5 - HT 受体功能下调及 NE、DA 等神经递质的合成、再摄取异常时, 可能会引发抑郁症状^[13]。MTL 能促进体内胰液、胆汁分泌, 影响消化功能, 这 3 种胃肠激素的平衡是维持正常胃肠动力与消化功能的关键。SS 可以在一定程度上减少胃肠动力, GAS 水平升高缩短胃排空时间。本研究发现, 治疗后试验组患者 NE、5 - HT、DA 等单胺类神经递质及 MTL 水平较对照组显著升高, SS 和 GAS 水平较对照组显著降低, 提示联合治疗可改善患者脑区间信息传递效率, 修复情感调节相关脑区功能。肠道菌群对抑郁症具有直接或间接的影响, 保持肠道菌群的平衡状态对于维护宿主的精神健康极为关键。同时, 相较于对照组, 试验组患者的乳杆菌、双歧杆菌数量升高, 葡萄球菌、大肠杆菌、粪肠球菌数量降低, 表明有益菌丰度提升、有害菌丰度下降, 提示联合治疗可优化肠道菌群结构, 分析其整体作用机制可能是: 盐酸度洛西汀肠溶胶囊通过抑制 NE 和 5 - HT 的再摄取, 增强中枢神经系统内这 2 种神经递质的功能, 双歧杆菌四联活菌片通过调节肠道菌群平衡, 调控肠 - 脑轴的神经和免疫及代谢信号传递。综上, 度洛西汀可通过抑制 NE 和 5 - HT 再摄取改善中枢神经递质平衡, 双歧杆菌四联活菌片可调节肠道菌群结构并调控胃肠激素分泌, 2 者通过肠 - 脑轴实现中枢与外周的协同调控, 最终改善神经递质水平、胃肠功能及肠道菌群平衡^[14 - 15]。

度洛西汀在临床应用中可出现口干、疲倦等药物不良反应, 长期用药还易引发胃肠不适, 进而影响治疗依从性与整体疗效。而双歧杆菌四联活菌片可通过调节肠道菌群、修复肠黏膜屏障, 缓解度洛西汀所致胃肠损伤, 且其安全性良好, 无明显严重药物不良反应。本研究出现的药物不良反应主要有心悸、恶心、口干、便秘、失眠、眩晕, 其中试验组未出现心悸。试验组药物不良反应总发生率 15. 91% 显著低于对照组的 40. 63%。说明盐酸度洛西汀肠溶胶囊联合双歧

杆菌四联活菌片对抑郁症伴胃肠紊乱患者不仅具有良好的临床疗效,且相较于单独使用盐酸度洛西汀肠溶胶囊,联合用药能够显著降低药物不良反应的发生率。

本研究提示:盐酸度洛西汀肠溶胶囊联合双歧杆菌四联活菌片对抑郁症伴胃肠紊乱患者的具有显著临床疗效,能改善患者抑郁症状及胃肠症状,调节神经递质和胃肠激素水平,优化肠道菌群生态平衡,且整体安全性较佳。但本研究样本量较少且随访时间短,其长期疗效及具体作用靶点仍需大样本、多中心前瞻性研究进一步验证;后续可深入探索肠道菌群与脑网络功能的具体调控通路,为该方案的精准应用提供更充分的理论依据,提升讨论的完整性与前瞻性。

参考文献:

- [1] 许慧,李恋秋,周鑫,等. 微生物-脑-肠轴与脑卒中后抑郁的研究进展[J]. 世界中医药,2023,18(21):3149—3155.
- [2] 邹欣甫,王得昌,邹欣妍,等. 基于脑-肠轴理论的便秘型肠易激综合征伴焦虑抑郁中西医认识述要[J]. 世界中医药,2024,19(12):1833—1839.
- [3] 黄志伟,王蕊,余一旻,等. 度洛西汀在中国健康受试者中的群体药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(4):598—602.
- [4] 李文婧,田杨,程虹,等. 双歧杆菌四联活菌片药学特性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(18):2718—2723.
- [5] 美国精神医学学会,张道龙. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 北京:北京大学出版社,2016:149—176.
- [6] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1998:121—126.
- [7] 毛亮,张威,刘光辉,等. 眼针联合柴胡疏肝汤治疗肝气郁结型中风后抑郁的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(6):154—156.
- [8] 尹宏,陈庆春,苏艳蓉,等. 重症高血压脑出血并发应激性胃溃疡影响因素及 GAS、MTL、SS、CCK-8、VIP 水平变化意义[J]. 分子诊断与治疗杂志,2020,12(2):156—160.
- [9] 何启卓,郭彩霞. 溃疡性结肠炎与克罗恩病患者肠道优势菌群的特征及与发病关系的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2019,27(11):844—849.
- [10] 刘健,吴爵,王彤宇,等. 舍曲林对经皮冠状动脉介入术后伴焦虑抑郁的高龄冠心病患者的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(6):613—616.
- [11] 徐肆昭,马岩石,王丹萍,等. 基于“微生物-肠-脑”轴的肠道菌群参与抑郁症相关研究进展[J]. 食品科学,2023,44(5):383—391.
- [12] 徐芳,陈文玲,潘凌云,等. 补益心脾法联合双歧杆菌三联活菌对心脾两虚产后抑郁患者肠道菌群的影响[J]. 中国计划生育和妇产科,2024,16(10):68—71.
- [13] 李润霞,张峥,刘艳清. 疏肝解郁胶囊联合个性化愉悦元素积极刺激干预对脑卒中后抑郁患者 5-HT、NE、DA 的影响[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(4):122—126.
- [14] 杨世涛,祝一虹,唐文新. 阿立哌唑联合度洛西汀对难治性抑郁的疗效及对血管内皮生长因子的作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(8):937—942.
- [15] 孙萍萍,方磊,齐瑞,等. 改良易筋经对卒中后轻度抑郁患者的临床疗效及脑网络机制研究[J]. 中国康复医学杂志,2022,37(11):1506—1510.

(收稿日期 2025-05-08)

· 科学文摘 ·

原发性及转移性脑肿瘤中的微生物信号

引自:MORAD G, DAMANIA AV, MELENDEZ B, *et al.* Microbial signals in primary and metastatic brain tumors. *Nat Med*, 2025, 31(11):3675—3688.

胶质瘤和脑转移瘤通常预后不良,因此需深入理解脑肿瘤的生物学特征并开发有效的治疗策略。这项前瞻性、多中心研究共纳入了来自 221 例患者的 243 份样本,包括 168 份胶质瘤和脑转移瘤样本以及 75 份非癌性或肿瘤旁组织样本。通过荧光原位杂交、免疫组织化学和高分辨率空间成像技术,在胶质瘤和脑转移瘤样本中均检测到位于肿瘤细胞、免疫细胞和基质细胞内的细菌 16S rRNA 和脂多糖。16S rRNA 测序和宏基因组测序识别出与肿瘤微环境中瘤内细菌信号相关的分类单元;然而,标准培养方法未能获得易培养的微生物群。空间分析显示,在区域、邻近区域和细胞水平上,细菌 16S 信号与抗菌及免疫代谢特征存在显著相关性。此外,瘤内 16S 细菌信号与匹配的口腔及肠道微生物群存在序列重叠,提示其可能与远端微生物群落存在关联。综上,这些发现将微生物因素确立为脑肿瘤微环境的组成部分,并为未来机制研究和转化应用奠定了基础。