

益生菌辅助治疗广泛性焦虑障碍患者的短期疗效分析



帅亦斌¹, 王本红², 沈仲夏²

1. 湖州市第三人民医院心身科 (浙江湖州 313000)

2. 湖州市第三人民医院睡眠医学中心 (浙江湖州 313000)

【摘要】目的 探究复方嗜酸乳杆菌辅助治疗广泛性焦虑障碍 (GAD) 的临床疗效和安全性。**方法** 回顾性分析湖州市第三人民医院 2021 年 9 月至 2023 年 8 月睡眠医学中心诊治的 GAD 患者的临床资料。根据是否联用益生菌, 将患者分为联合组 (益生菌联合度洛西汀或帕罗西汀) 和单药组 (度洛西汀或帕罗西汀)。本研究主要疗效指标为治疗 8 周临床有效率。次要观察指标为治疗前后焦虑自评量表 (SAS) 评分、汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分、匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评分、血清神经递质水平 [去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT)、谷氨酸 (Glu)] 和血清炎症因子 [C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6)] 水平的变化情况。此外, 评估两组患者治疗期间不良反应的发生情况。**结果** 共纳入 105 例 GAD 患者, 其中联合组 40 例, 单药组 65 例。治疗 8 周后, 联合组临床有效率显著高于单药组 (95.00% vs. 80.00%, $P < 0.05$)。与治疗前比较, 联合组和单药组治疗后 SAS 评分、HAMA 评分、PSQI 评分、NE、5-HT、Glu、CRP、TNF- α 和 IL-6 显著下降 ($P < 0.05$), 而 5-HT 水平显著上升 ($P < 0.05$)。此外, 联合组治疗后 SAS 评分、HAMA 评分、PSQI 评分、NE、5-HT、Glu、CRP、TNF- α 和 IL-6 水平显著低于单药组 ($P < 0.05$), 而 5-HT 水平显著高于单药组 ($P < 0.05$)。在不良反应方面, 联合组不良反应发生率低于单药组, 但差异无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论** 益生菌辅助治疗可提高 8 周疗效, 改善焦虑症状和睡眠质量, 其可能是通过调节神经递质和炎症平衡发挥作用。

【关键词】 广泛性焦虑障碍; 复方嗜酸乳杆菌; 神经递质; 炎症因子

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Short-term efficacy of probiotic adjuvant therapy in patients with generalized anxiety disorder

SHUAI Yibin¹, WANG Benhong², SHEN Zhongxia²

1. Department of Psychosomatic, Huzhou Third Municipal Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

2. Sleep Medical Center, Huzhou Third Municipal Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: SHEN Zhongxia, Email: snowszx@sina.com

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus complex as adjuvant therapy for generalized anxiety disorder (GAD), and preliminarily explore its mechanism of action from the perspectives of neurotransmitters and inflammatory factors. **Methods** The clinical data of GAD patients diagnosed and treated in the Sleep Medical Center of

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202503047

基金项目: 湖州市科学技术公益性应用研究项目 (2023GZB07)

通信作者: 沈仲夏, 博士, 主任医师, Email: snowszx@sina.com

Huzhou Third People's Hospital from September 2021 to August 2023 were retrospectively collected in this study. According to whether probiotics were used in combination, the patients were divided into the combination group (probiotics combined with duloxetine or paroxetine) and the monotherapy group (duloxetine or paroxetine). The primary efficacy indicator of this study was the clinical response rate after 8-week treatment. The secondary observation indicators were the changes in Self-Rating Anxiety Scale (SAS) scores, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) scores, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores, serum neurotransmitter levels [norepinephrine (NE), 5-hydroxytryptamine (5-HT), glutamate (Glu)] and serum inflammatory factor levels [C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6)] before and after treatment. In addition, the occurrence of adverse reactions during treatment in the two groups was evaluated. **Results** A total of 105 GAD patients were included in this study, with 40 in the combination group and 65 in the monotherapy group. After 8-week treatment, the clinical response rate of the combination group was significantly higher than that of the monotherapy group (95.00% vs. 80.00%, $P < 0.05$). Compared with those before treatment, the SAS scores, HAMA scores, PSQI scores, and the levels of NE, Glu, CRP, TNF- α and IL-6 in both the combination group and the monotherapy group decreased significantly ($P < 0.05$), while the 5-HT level increased significantly ($P < 0.05$). In addition, after treatment, the SAS scores, HAMA scores, PSQI scores, and the levels of NE, Glu, CRP, TNF- α and IL-6 in the combination group were significantly lower than those in the monotherapy group ($P < 0.05$), while the 5-HT level was significantly higher than that in the monotherapy group ($P < 0.05$). In terms of adverse reactions, the incidence of adverse reactions in the combination group was lower than that in the monotherapy group, but there was no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Probiotic adjuvant therapy can improve the efficacy after 8 weeks, alleviate anxiety symptoms and sleep quality. It may exert its effects by regulating neurotransmitter and inflammatory balance.

【Keywords】 Generalized anxiety disorder; Lactobacillus acidophilus complex; Neurotransmitters; Inflammatory factors

广泛性焦虑障碍 (generalized anxiety disorder, GAD) 是一种以持续的、过度的、难以控制的焦虑为核心特征的精神障碍。流行病学调查数据显示全球 GAD 发病率呈上升趋势, 我国城市 GAD 发病率达 5.3%^[1], 已然成为严重影响公众心理健康的重要公共卫生问题。GAD 不仅严重影响患者认知功能, 还对患者情绪调节、睡眠模式以及日常行为产生负面影响, 进而全方位损害患者的身心健康、日常生活质量及社会功能^[2]。GAD 临床治疗包括药物治疗和非药物治疗, 以药物治疗为主^[3]。以苯二氮草类、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 再摄取抑制剂等为代表的抗焦虑药物虽能在一定程度上调节神经递质系统, 缓解焦虑症状, 但却常伴嗜睡、头晕、恶心、性功能障碍等不良反应, 严重影响患者治疗依从性, 甚至加重焦虑情绪^[4]。此外, 部分患者对药物治疗反应欠佳, 难以达到临床治愈标准, 且长期用药还面临药物依赖及撤药反应等风险^[5]。心理治疗、物理治疗等非药物手段虽可一定程度上缓解焦虑症状, 但其疗效个体差异大, 具有不确定性^[6]。因此, 探索疗效

稳定、不良反应少的治疗方案成为临床研究热点与重点。

近年来, 大量研究表明炎症反应在精神疾病的发生发展过程中扮演着重要角色。越来越多的证据显示, 免疫系统的异常激活与精神障碍之间存在紧密联系。C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是一种急性期反应蛋白, 在 GAD 患者血清中显著升高^[7]。CRP 可能通过影响神经递质代谢、神经可塑性以及下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能, 参与 GAD 的发病过程^[8]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是一种具有广泛生物学活性的促炎细胞因子, TNF- α 水平升高与焦虑样行为增加相关^[9]。此外, TNF- α 可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 导致皮质醇分泌增加, 进一步加重焦虑症状^[10]。白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是一种重要的促炎细胞因子, 其可通过血脑屏障进入中枢神经系统, 抑制 5-HT 的合成, 增强去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的活性, 导致焦虑样行为的增加^[11]。

随着神经科学、微生物学等多学科交叉研究

的深入发展, 多项研究表明肠道菌群与 CAD 发生发展密切相关^[12]。临床研究证实焦虑障碍肠道菌群的物种丰度和多样性均低于健康人群^[13], 如双歧杆菌和乳酸杆菌减少^[14]。因此, 调节肠道菌群平衡是一种可能治疗 GAD 的方法。益生菌作为一类对宿主有益的活性微生物, 能够通过调节肠道微生物群的组成和功能, 改善肠道屏障功能、调节免疫反应以及影响神经递质代谢等途径, 间接作用于大脑神经功能和行为^[15]。Akhgarjand 等^[16]通过随机对照试验表明, 与安慰剂相比, 益生菌补充治疗可改善 GAD 患者的认知功能。多项研究表明, 相较于单独抗焦虑药物治疗, 益生菌联合抗焦虑药物在改善 GAD 焦虑症状方面更为显著^[17-18]。尽管益生菌在 GAD 治疗领域展现出了潜在价值, 但目前针对其在 GAD 患者中疗效的临床研究仍相对匮乏。

综上所述, 本研究旨在探讨益生菌辅助治疗 GAD 的临床疗效和安全性, 并比较治疗前后神经递质 [NE、5-TH 和谷氨酸 (Glutamate, Glu)] 和炎症指标 [CRP、TNF- α 和 IL-6] 的变化情况, 初步明确益生菌治疗 GAD 的机制, 以期为 GAD 临床诊疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析湖州市第三人民医院 2021 年 9 月至 2023 年 8 月睡眠医学中心诊治的 GAD 患者的临床资料。纳入标准: ①符合 GAD 诊断标准^[19]; ②汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety rating scale, HAMA) ≥ 18 分, 汉密尔顿抑郁量表 17 项 (Hamilton depression, HAMD-17) 评分 ≤ 17 分; ③年龄 ≥ 18 岁, 性别不限; ④文化程度在初中及以上; ⑤右利手; ⑥无严重躯体疾病。排除标准: ①合并严重器质性疾病者; ②创伤后应激障碍、强迫障碍、双相情感障碍、精神分裂症、酒精和药物依赖史等; ③脑器质性疾病, 严重心、肝、肾功能异常者; ④妊娠期或哺乳期妇女; ⑤入组前 2 周内服用其他影响精神活动的药物, 或接受过电休克治疗或正在接受系统的心理治疗; ⑥未规律就诊, 资料不全, 无法评估疗效。本研究已获得湖州市第三人民医院医学伦理审查委员会的审核和批准 (伦理审批号: 2023 伦审第 149 号), 并豁免知情同意。

1.2 治疗方案

所有患者均使用抗焦虑药物一线治疗, 包括度洛西汀肠溶胶囊 (青岛百洋制药有限公司, 规格: 20 mg, 批号: H20203674) 和帕罗西汀 (浙江华海药业股份有限公司, 规格: 20 mg, 批号: H20031106)。具体用药方案如下: ①度洛西汀肠溶胶囊: 60 mg/次, po, qd, 治疗 8 周; ②帕罗西汀: 40 mg/次, po, qd, 治疗 8 周。此外, 根据是否联合用复方嗜酸乳杆菌 (通化金马药业公司, 规格: 0.5 g, 批号: H10940114) 分为联合组 (益生菌联合抗焦虑药物) 和单药组。益生菌用药方案如下: 2 片/d, po, tid, 治疗 8 周。

1.3 资料收集

本研究所有数据资料均从湖州市第三人民医院电子病例系统获取。(1) 一般资料: 年龄、性别、病程、吸烟史、饮酒史、一线抗焦虑方案。(2) 疗效评估指标 (治疗前和治疗后): ①临床量表: 焦虑自评量表 (Self-rating anxiety scale, SAS)、HAMA、HAMD 和匹兹堡睡眠质量指数 (pittsburgh sleep quality index, PSQI); ②神经递质含量: NE、5-TH、Glu; ③炎症指标: CRP、TNF- α 和 IL-6。

1.3.1 SAS评分

SAS 评分包含 20 个项目, 从焦虑情绪及躯体表现多方面评估。采用 4 级评分法, 15 个项目为正向计分, 5 个项目为反向计分。将所有项目的得分相加, 得到原始分, 然后通过公式 (原始分 $\times 1.25$) 取整, 得到标准分。标准分越高, 表明患者的焦虑程度越严重^[20]。

1.3.2 HAMA评分

HAMA 评分共 14 项, 涵盖精神性和躯体性焦虑维度。采用 0~4 分 5 级评分。将所有项目的得分相加, 得到总分。一般来说, 总分 < 7 分表示没有焦虑症状; 7~13 分表示可能有焦虑症状; 14~20 分表示肯定有焦虑症状; 21~29 分表示明显有焦虑症状; ≥ 30 分表示严重焦虑症状^[21]。

1.3.3 PSQI评分

PSQI 由 18 个自评条目组成, 这些条目归属于 7 个成分, 分别是睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物使用和日间功能障碍。每个成分由 1~3 个条目组成。每个成分按 0~3 分计分, 0 分表示无问题, 3 分表示问题最严重。将 7 个成分的得分相加, 得到 PSQI

总分，总分范围为 0~21 分。总分越高，表明睡眠质量越差^[21]。

1.4 疗效评估

1.4.1 临床有效率

采用 HAMA 评分变化率评估临床有效率^[22]，
HAMA 评分变化率 (%) = (HAMA 治疗前 - HAMA 治疗后 / 治疗前) × 100%。有效：HAMA 评分变化率 ≥ 25%，无效：HAMA 评分变化率 < 25%。

1.4.2 血清神经递质和血清炎症指标水平

治疗前和治疗后清晨空腹于肘静脉取静脉血 5 mL，离心分离，上清液保存于 -80℃ 待测。采用 ELISA 检测 NE、5-TH、Glu、TNF-α 和 IL-6 的含量。采用免疫比浊法检测血清 CRP 的含量。以上所有检测均由湖州市第三人民医院检验科完成。

1.5 不良反应

通过住院电子病例、门诊电子病例等书面记录收集不良反应发生情况。不良反应评估包括头晕、腹胀、口干、便秘等。

1.6 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，前后比较采用配对样本 *t* 检验；计数资料采用 *n* (%) 表示，组间比较使用卡方检

验或 Fisher 精确检验。检验水准 α=0.05，以双侧 *P* < 0.05 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 105 例 GAD 患者，联合组 40 例，单药组 65 例。联合组 GAD 患者与单药组 GAD 患者一般资料比较，年龄、性别、病程、家族史、吸烟史、饮酒史、HAMD 和抗焦虑药物使用情况差异均无显著统计学意义 (*P* > 0.05)。具体见表 1。

2.2 临床疗效

经过 8 周治疗后，联合组治疗有效 38 例 (95.00%)，单药组治疗有效 52 例 (80.00%)。联合组临床有效率显著高于单药组，差异具有统计学意义 (95.00% vs. 80.00%, $\chi^2=4.550$, *P* < 0.05)。

治疗前联合组 GAD 患者 SAS 评分、HAMA 评分和 PSQI 评分与单药组 GAD 患者评分差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。与治疗前比较，联合组和单药组 GAD 患者治疗后 SAS 评分、HAMA 评分和 PSQI 评分均显著下降 (*P* < 0.05)。治疗后，联合组 GAD 患者 SAS 评分、HAMA 评分和 PSQI 评分显著低于单药组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。具体见表 2。

表1 联合组和单药组一般资料
Table 1. General data between the combined and single-agent groups

特征	联合组 (n=40)	单药组 (n=65)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	43.35 ± 15.57	41.85 ± 14.35	0.495	0.622
性别 [<i>n</i> (%)]			0.006	0.939
女	33 (82.50)	54 (83.08)		
男	7 (17.50)	11 (16.92)		
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	1.85 ± 0.78	1.79 ± 0.67	0.379	0.706
家族史 [<i>n</i> (%)]			0.039	0.842
否	35 (87.50)	56 (86.15)		
是	5 (12.50)	9 (13.85)		
吸烟史 [<i>n</i> (%)]			1.306	0.253
否	31 (77.50)	56 (86.15)		
是	9 (22.50)	9 (13.85)		
饮酒史 [<i>n</i> (%)]			—	1.000 ^a
否	37 (92.50)	60 (92.31)		
是	3 (7.50)	5 (7.69)		
HAMD ($\bar{x} \pm s$, 分)	11.73 ± 2.48	11.06 ± 2.46	1.339	0.183
抗焦虑药物使用情况 [<i>n</i> (%)]			0.018	0.893
度洛西汀	21 (52.50)	35 (53.85)		
帕罗西汀	19 (47.50)	30 (46.15)		

注：^aFisher's确切概率法。

表2 联合组和单药组SAS、HAMA及PSQI评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2. Comparison of SAS, HAMA and PSQI scores in the combined and single-agent groups ($\bar{x} \pm s$, points)

指标	联合组 ($n=40$)	单药组 ($n=65$)	t	P
SAS				
治疗前	54.90 $\pm$ 4.78	55.28 $\pm$ 5.51	0.169	0.721
治疗后	29.80 $\pm$ 3.95 ^a	41.69 $\pm$ 5.79 ^a	0.003	<0.001
HAMA				
治疗前	31.00 $\pm$ 3.76	30.54 $\pm$ 3.3	0.106	0.511
治疗后	6.98 $\pm$ 3.21 ^a	14.51 $\pm$ 2.55 ^a	0.152	<0.001
PSQI				
治疗前	16.73 $\pm$ 2.41	17.03 $\pm$ 2.4	0.995	0.528
治疗后	13.00 $\pm$ 2.11 ^a	14.57 $\pm$ 2.56 ^a	0.071	0.002

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

2.3 神经递质指标

治疗前，联合组和单药组 GAD 患者血清 NE、5-HT 和 Glu 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较，联合组和单药组 GAD 患者治疗后血清 NE 和 Glu 水平显著下降，而血清 5-HT 水平显著上升 ($P<0.05$)。治疗后，联合组 GAD 患者血清 NE 和 Glu 水平显著低于单药组，而血清 5-HT 水平显著高于单药组 ($P<0.05$)。具体见表 3。

2.4 炎症指标

治疗前，联合组和单药组 GAD 患者血清 CRP、TNF- α 和 IL-6 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较，联合组和单药组 GAD 患者治疗后血清 CRP、TNF- α 和 IL-6 水平显著下降 ($P<0.05$)。治疗后，联合组 GAD 患者血清 CRP、TNF- α 和 IL-6 水平显著低于单药组 ($P<0.05$)。具体见表 4。

表3 联合组和单药组神经递质指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of neurotransmitter indexes in the combined and single-agent groups ($\bar{x} \pm s$)

神经递质指标	联合组 ($n=40$)	单药组 ($n=65$)	t	P
NE (pg/mL)				
治疗前	229.59 $\pm$ 18.11	225.43 $\pm$ 17.99	0.839	0.253
治疗后	143.33 $\pm$ 26.51 ^a	173.04 $\pm$ 30.74 ^a	0.335	<0.001
5-HT (μ g/L)				
治疗前	256.03 $\pm$ 23.67	251.88 $\pm$ 30.41	0.170	0.464
治疗后	297.19 $\pm$ 28.17 ^a	253.87 $\pm$ 27.18 ^a	0.528	<0.001
Glu (μ g/L)				
治疗前	82.59 $\pm$ 12.38	86.19 $\pm$ 13.2	0.235	0.167
治疗后	45.77 $\pm$ 7.27 ^a	60.07 $\pm$ 7.96 ^a	0.182	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

表4 联合组和单药组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of inflammatory markers in the combination and single-agent groups ($\bar{x} \pm s$)

炎症指标	联合组 ($n=40$)	单药组 ($n=65$)	t	P
CRP (pg/L)				
治疗前	2.66 $\pm$ 0.53	2.65 $\pm$ 0.42	0.073	0.868
治疗后	0.89 $\pm$ 0.22 ^a	1.46 $\pm$ 0.38 ^a	0.001	<0.001
TNF- α (ng/L)				
治疗前	30.68 $\pm$ 6.32	28.98 $\pm$ 5.47	0.380	0.150
治疗后	16.49 $\pm$ 2.29 ^a	21.89 $\pm$ 3.89 ^a	0.017	<0.001
IL-6 (pg/L)				
治疗前	21.59 $\pm$ 2.25	22.05 $\pm$ 2.00	0.327	0.275
治疗后	13.84 $\pm$ 2.04 ^a	21.76 $\pm$ 1.95 ^a	0.428	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

2.5 不良反应

治疗期间，联合组 GAD 患者头晕 1 例、腹胀 3 例、口干 1 例及便秘 2 例，故总不良反应发生率为 17.50%；单药组 GAD 患者头晕 5 例、腹

胀 3 例、口干 5 例及便秘 3 例，故总不良反应发生率为 24.62%。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 5。

表5 联合组和单药组不良反应比较
Table 5. Comparison of adverse reactions in the combination and single-drug groups

不良反应	联合组 (n=40)	单药组 (n=65)	χ^2	P
头晕	1 (2.50)	5 (7.69)		
腹胀	3 (7.50)	3 (4.62)		
口干	1 (2.50)	5 (7.69)		
便秘	2 (5.00)	3 (4.62)		
合计	7 (17.50)	16 (24.62)	0.733	0.392

3 讨论

本研究围绕复方嗜酸乳杆菌辅助治疗 GAD 展开，从治疗效果来看，联合组临床有效率达 95.00%，而单药组为 80.00%，这表明益生菌辅助治疗能显著提升 GAD 的治疗效果。一项来自韩国的调查分析显示，益生元和益生菌食品的消费与较低的焦虑严重程度相关，提示益生菌可能作为一种辅助手段帮助管理焦虑^[18]。另有研究表明，益生菌与舍曲林联合使用在减轻 GAD 患者焦虑症状方面优于单独使用舍曲林^[17]。上述研究结果均与本研究结果大致相符，即联合组和单药组治疗后 SAS 评分和 HAMA 评分均显著下降，但联合组的改善更为显著。此外，联合组治疗后 PSQI 评分也显著低于单药组，该结果可能与益生菌显著改善了 GAD 患者的焦虑症状有关，从而改善患者睡眠质量。

深入探究益生菌治疗 GAD 的分子机制，涉及多个复杂且相互关联的层面。神经递质在大脑的神经传导和情绪调节中起着关键作用，例如 NE 参与调节觉醒、注意力和情绪反应，其水平的合理调整有助于改善焦虑状态下的神经功能^[23]。5-TH 作为一种重要的神经递质，对情绪、睡眠和认知功能具有深远影响，其水平上升有助于缓解焦虑症状^[24]。肠道微生物群与大脑之间存在双向交流，益生菌可调节肠道菌群，影响神经递质的合成与代谢。肠道中的某些乳酸菌和双歧杆菌能促进 5-HT 的合成与释放^[25]。本研究结果显示联合组血清 NE 和 Glu 显著下降，而 5-TH 水平显著上升，提示复方嗜酸乳杆菌调节神经递质缓解焦虑症状。炎症因子与 GAD 的发病机制密切相关，CRP、TNF- α 和 IL-6 的异常升高往往

反映出体内的炎症状态，而炎症在 GAD 的发展中起到推动作用^[26]。本研究结果显示联合组 GAD 患者治疗后血清 CRP、TNF- α 和 IL-6 显著低于单药组。既往研究显示益生菌可能通过调节肠道免疫系统，抑制炎症信号通路的激活，减少炎症因子的产生^[27]。肠道免疫细胞在益生菌的作用下，对炎症刺激的反应性发生改变，使得 CRP、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的释放减少，减轻炎症对神经系统的损害。

在不良反应方面，联合组不良反应发生率低于单药组，但差异无统计学意义显示出益生菌辅助治疗良好的安全性，为临床应用提供了一定的安全保障。

本研究也存在一些局限性：第一，单中心回顾性研究，且样本量较小，结果可能性受到限制；第二，观察时间较短，益生菌的长期疗效缺乏评估，如长期的症状改善情况、复发率、对患者生活质量的持续影响等，难以确定益生菌辅助治疗的持久有效性；第三，在不良反应方面，可能是由于样本量较小，导致检验效能不足，无法准确检测出两组之间真实的不良反应差异，同时，对于不良反应的评估可能不够全面和细致，仅提及总体不良反应发生率，未对具体不良反应类型进行更深入的分析；第四，由于回顾性研究限制，患者药物依从性无法控制，可能影响了疗效评估结果；第五，由于样本量限制，未进一步细分不同抗焦虑药物联合益生菌的具体疗效是否存在差异；第六，由于研究设计的局限性，未对饮食、生活方式等可能影响肠道菌群和焦虑状态的变量进行控制或校正。未来的研究可进通过多中心、前瞻性、大样本量研究进一步证实研究结论的可靠性。

综上所述,本研究充分证实了复方嗜酸乳杆菌辅助治疗 GAD 在提高临床疗效、改善症状、调节神经递质和炎症因子方面的积极作用,且具有良好的安全性。其作用机制涉及“肠-脑轴”调节、神经递质和炎症平衡调节等多个层面。此外,进一步深入探究这些机制的细节,例如明确不同益生菌菌株的具体作用靶点和信号通路,以及如何根据患者个体差异优化益生菌辅助治疗方案等,为 GAD 的精准治疗提供更有力的理论支持和实践指导。

参考文献

- 1 Yu W, Singh SS, Calhoun S, et al. Generalized anxiety disorder in urban China: Prevalence, awareness, and disease burden[J]. *J Affect Disord*, 2018, 234: 89–96. DOI: [10.1016/j.jad.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.012).
- 2 胡盼, 吕龙琴, 毛善平. 广泛性焦虑障碍相关认知缺陷的机制及治疗进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(11): 817–822. [Hu P, Lyu LQ, Mao SP. Mechanism and treatment of cognitive deficits associated with generalized anxiety disorder[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2021, 21(11): 817–822.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6574.2021.11.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6574.2021.11.011).
- 3 张琬云, 颜嘉怡, 邱晴宜, 等. 经颅磁刺激及心理基础治疗下园艺疗法联合皮内针治疗肝郁化火型广泛性焦虑障碍患者 60 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2025, 66(1): 50–58. [Zhang WY, Yan JY, Qiu QY, et al. Horticultural therapy combined with intradermal needling for patients with generalized anxiety disorder of liver depression transforming into fire syndrome under transcranial magnetic stimulation and psycho-logical therapy: clinical observation of 60 cases[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 66(1): 50–58.] DOI: [10.13288/j.11-2166/r.2025.01.009](https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2025.01.009).
- 4 张宝燕. 广泛性焦虑症的药物治疗现状与进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2015, 2(28): 5964–5965. [Zhang BY. Current status and progress of drug treatment for generalized anxiety disorder[J]. *Electronic Journal of Clinical Medical Literature*, 2015, 2(28): 5964–5965.] DOI: [10.16281/j.cnki.jocml.2015.28.147](https://doi.org/10.16281/j.cnki.jocml.2015.28.147).
- 5 Katzman MA. Current considerations in the treatment of generalized anxiety disorder[J]. *CNS Drugs*, 2009, 23(2): 103–120. DOI: [10.2165/00023210-200923020-00002](https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00002).
- 6 张润琛, 李华南, 刘斯文, 等. 中医疗法治疗广泛性焦虑症作用机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(12): 3015–3018. [Zhang RC, Li HN, Liu SW, et al. Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine for generalized anxiety disorder[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 35(12): 3015–3018.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2017.12.008](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2017.12.008).
- 7 Ali S, Zehra A, Khalid MU, et al. Role of C-reactive protein in disease progression, diagnosis and management[J]. *Discoveries (Craiova)*, 2023, 11(4): e179. DOI: [10.15190/d.2023.18](https://doi.org/10.15190/d.2023.18).
- 8 Kageyama K, Iwasaki Y, Daimon M. Hypothalamic regulation of corticotropin-releasing factor under stress and stress resilience[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12242. DOI: [10.3390/ijms222212242](https://doi.org/10.3390/ijms222212242).
- 9 Kemp GM, Altimimi HF, Nho Y, et al. Sustained TNF signaling is required for the synaptic and anxiety-like behavioral response to acute stress[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(11): 4474–4484. DOI: [10.1038/s41380-022-01737-x](https://doi.org/10.1038/s41380-022-01737-x).
- 10 Grabarek B, Cholewa K, Lodowska J. The influence of TNF- α on the expression profile of key enzymes of steroidogenesis in H295R cells[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2021, 38(3): 404–411. DOI: [10.5114/ada.2021.107926](https://doi.org/10.5114/ada.2021.107926).
- 11 Niraula A, Witcher KG, Sheridan JF, et al. Interleukin-6 Induced by social stress promotes a unique transcriptional signature in the monocytes that facilitate anxiety[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(8): 679–689. DOI: [10.1016/j.biopsych.2018.09.030](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.030).
- 12 舒芳芳, 沈春华, 唐宇. 益生菌与焦虑抑郁障碍性疾病的相关研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2023, 44(2): 117–121. [Shu FF, Shen CH, Tang Y. Advances in the study of probiotics and anxiety and depression disorders[J]. *Journal of Jilin Medical College*, 2023, 44(2): 117–121.] DOI: [10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2023.02.015](https://doi.org/10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2023.02.015).
- 13 魏大能. 针灸对 UC 模型小鼠焦虑情绪的改善作用及其与肠道菌群的关系研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017. <https://d.wanfangdata.com.cn/thesis/D01375166>.
- 14 孙一焱, 吴宏赞, 赵雷勇, 等. 基于“脑肠同调”治疗广泛性焦虑障碍伴便秘的中医研究进展[J]. *天津中医药*, 2022, 39(8): 1082–1088. [Sun YY, Wu HY, Zhao LY, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of generalized anxiety disorder with constipation based on "brain gut homology"[J]. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 39(8): 1082–1088.] DOI: [10.11656/j.issn.1672-1519.2022.08.24](https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2022.08.24).
- 15 Ansari F, Neshat M, Pourjafar H, et al. The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 15. DOI: [10.3389/fnut.2023.1173660](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1173660).
- 16 Akhgarjand C, Vahabi Z, Shah-Bidar S, et al. Effects of probiotic supplements on cognition, anxiety, and physical activity in subjects with mild and moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1032494. DOI: [10.3389/fnagi.2022.1032494](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1032494).
- 17 Eskandarzadeh S, Effatpanah M, Khosravi-Darani K, et al. Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(2): 102–108. DOI: [10.1080/1028415x.2019.1598669](https://doi.org/10.1080/1028415x.2019.1598669).
- 18 Tae H, Kim TS. The effect of prebiotic and probiotic food consumption on anxiety severity: a nationwide study in Korea[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1385518. DOI: [10.3389/fnut.2024.1385518](https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1385518).
- 19 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 广泛性焦虑障碍基层诊疗指南(2021 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(12): 1232–1241. DOI: [10.3760/cma.j.cn114798-20211025-00790](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114798-20211025-00790).
- 20 Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders[J].

- Psychosomatics, 1971, 12(6): 371–379. DOI: [10.1016/s0033-3182\(71\)71479-0](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(71)71479-0).
- 21 Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. Psychiatry Res, 1989, 28(2): 193–213. DOI: [10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
- 22 伍华林, 郑广恩, 谢筱颖, 等. 艾司西酞普兰联合重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑障碍疗效及对甲状腺激素的影响分析 [J]. 基层医学论坛, 2021, 25(17): 2377–2379. [Wu HL, Zheng GE, Xie XY, et al. Efficacy of escitalopram combined with transcranial magnetic stimulation in the treatment of generalized anxiety disorder and analysis of thyroid hormone[J]. The Medical Forum, 2021, 25(17): 2377–2379.] DOI: [10.19435/j.1672-1721.2021.17.005](https://doi.org/10.19435/j.1672-1721.2021.17.005).
- 23 姚娇, 杨岩涛, 艾启迪, 等. 神经递质功能与抑郁症发病的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(7): 1217–1221. [Yao J, Yang YT, Ai QD et al. Review of research progress on neurotransmitter function and depression[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2023, 39(7): 1217–1221.] DOI: [10.12356/CPB202204076](https://doi.org/10.12356/CPB202204076).
- 24 Trisha J, Jason N, Kate P, et al. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut–brain axis[J]. Nutrients, 2016, 8(1): 56. DOI: [10.3390/nu8010056](https://doi.org/10.3390/nu8010056).
- 25 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. Cell, 2015, 161(2): 264–276. DOI: [10.1016/j.cell.2015.02.047](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047).
- 26 Sarmin N, Roknuzzaman ASM, Sarker R, et al. Association of interleukin–2 and interleukin–10 with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder: a case–control study[J]. BMC Psychiatry, 2024, 24(1): 462. DOI: [10.1186/s12888-024-05911-z](https://doi.org/10.1186/s12888-024-05911-z).
- 27 Doron I, Leonardi I, Li XV, et al. Human gut mycobiota tune immunity via CARD9–dependent induction of anti–fungal IgG antibodies[J]. Cell, 2021, 184(4): 1017–1031.e14. DOI: [10.1016/j.cell.2021.01.016](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.016).
- 收稿日期: 2025 年 03 月 14 日 修回日期: 2025 年 04 月 16 日
本文编辑: 桂裕亮 钟巧妮