

间歇性禁食的抗抑郁机制研究进展[☆]陈宁宁^{*} 洪武^{*△※◎}

【摘要】目前的抗抑郁治疗方法都有不同程度的不良反应,间歇性禁食(intermittent fasting, IF)的出现为抗抑郁治疗提供了新的方案。本文从神经可塑性、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和自噬、神经递质、免疫炎症、生物钟和肠道菌群、胰岛素抵抗方面总结 IF 的抗抑郁机制,并且讨论 IF 的临床应用和限制,发现 IF 在抗抑郁方面有很大的潜力,有望成为不良反应少且接受度高的抗抑郁治疗方案。

【关键词】间歇性禁食 抗抑郁 神经可塑性 雷帕霉素靶蛋白 神经递质 免疫炎症 生物钟 肠道菌群 胰岛素抵抗

【中图分类号】R749.4

【文献标识码】A

Advances in the antidepressant mechanism of intermittent fasting. CHEN Ningning, HONG Wu. Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China. Tel: 021-64387250.

【Abstract】The current antidepressant treatment methods have different degrees of adverse reactions. The emergence of intermittent fasting (IF) provides a new scheme for antidepressant treatment. This review summarizes the antidepressant mechanisms of IF from the aspects of neuroplasticity, mechanistic target of rapamycin (mTOR) and autophagy, neurotransmitters, immune inflammation, circadian clock and intestinal flora, insulin resistance, and discusses the clinical application and limitations of IF. Then IF has great potential in antidepressant and is expected to become a highly acceptable antidepressant regimen with few adverse reactions.

【Key words】Intermittent fasting Antidepressant Neuroplasticity mTOR Neurotransmitters Immune inflammation Circadian clock Intestinal flora Insulin resistance

在抗抑郁治疗中,部分患者药物的疗效不佳,并且大多数患者在进行药物治疗和物理治疗后产生不同程度的不良反应,导致患者依从性差、起效慢和频繁换药^[1]。间歇性禁食(intermittent fasting, IF)可能成为一种不良反应少的有效治疗方法。研究表明,间歇性禁食和热量限制两种方法可能会改善抑郁症状^[2]。但是患者对热量限制的依从性差,而 IF 能发挥与热量限制相似的作用并且患者的接受度高。IF 有望成为辅助治疗抑郁障碍的新策略。本文综述 IF 抗抑郁作用机制的研究进展,并讨论 IF 在抗抑郁方面潜在的临床

应用,为进一步探索抗抑郁的治疗方法提供参考。

1 IF 的抗抑郁作用

IF 是指在不限制热量、食物成分和营养素的条件下,进食和禁食交替进行的饮食干预方式^[3]。IF 主要包括隔日进食(alternate-day fasting, ADF)、5:2 饮食法和限时进食(time-restricted eating, TRE)三种方法。ADF 是指 1 d 盛宴(通常是随意饮食)和 1 d 禁食(摄入 0 kcal 到 25% 的能量)交替进行。5:2 饮食法是 ADF 的改良版,包括每周 5 d 盛宴

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.07.011

[☆] 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(编号:21ZR1455100);上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项(编号:21Y11905600);上海交通大学医学院科技创新项目(人文社科类)(编号:WK2017)

^{*} 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(上海 200030)

[△] 上海市重性精神病重点实验室

[※] 上海交通大学中国医院发展研究院心理健康管理研究所

[◎] 通信作者(E-mail: drhongwu@126.com)

(随意饮食)和2 d禁食(摄入0 kcal到25%的能量)。TRE是指与生物钟同步的每日进食和禁食时间,每天的进食时间限制在特定的小时数(通常为4~10 h),并在一天的剩余时间内禁止摄入食物^[3]。

许多研究证实禁食可以降低非抑郁症患者的抑郁水平^[4],并且在抗抑郁方面有很大的潜力。早期研究显示在斋月禁食期间双相障碍患者的汉密尔顿抑郁量表得分显著下降,抑郁症状得到缓解并且没有产生不良反应^[5]。最近的一项研究发现,IF改善了既往治疗无效的重度抑郁症患者的认知功能和情感症状^[6]。限时进食改善了轮班工作模型大鼠的以活动减退和快感缺乏为特征的抑郁样行为^[7]。就目前的研究来看,IF具有抗抑郁作用并且不良反应少,有望成为新型抗抑郁方法。

2 IF抗抑郁的作用机制

2.1 海马神经可塑性假说 抑郁症患者海马脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)生成减少和cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)活性显著下调^[8],提高神经可塑性对抗抑郁治疗至关重要。

禁食10~14 h或更长时间会导致肝糖原储存的耗竭和脂肪细胞中甘油三酯水解为游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs),释放到循环中的FFAs在肝细胞中产生 β -羟基丁酸酯(β -hydroxybutyrate, BHB),BHB从血液输送到大脑的神经元。BHB具有信号传导功能,能激活CREB和核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等转录因子,以及BDNF的表达^[9]。

CREB是抗抑郁药起效的作用机制之一。动物研究发现禁食9 h可提高额叶皮质和海马的p-CREB/CREB比值,能够增加海马颗粒区的神经发生,并且禁食9 h与丙咪嗪(30 mg/kg)联合给药产生了附加的抗抑郁作用,驱动BDNF和c-Fos的下游蛋白^[10]。其次,IF使神经元中AMP/ATP的比例下降,从而激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),进而增加CREB和过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC1 α)的表达,并且上调自噬和BDNF水平^[11-12]。

IF条件下谷氨酸与突触后膜受体结合导致膜去极化,并且Ca²⁺通过谷氨酸受体通道(主要是N-甲基-D-天冬氨酸受体)流入使激酶磷酸化并激活转录因子,包括CREB、NF- κ B和激活蛋白-1,这些转录因子的基因靶标包括编码

BDNF、成纤维生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)、超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)和DNA修复酶的基因靶标,这些信号通路的激活增强了神经可塑性^[13]。

研究显示在抑郁模型小鼠中,海马中过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)的表达显著下调^[14]。N-棕榈酰乙醇胺(N-palmitoylethanolamide, PEA)可通过调控额叶皮质和海马的PPAR α 通路促进神经可塑性、缓解神经炎症,改善大鼠的抑郁样行为^[15]。PPAR α 是禁食激活的关键转录因子之一^[16],并且PPAR α 与其启动子区的过氧化物酶体增殖反应元件相结合,直接调控CREB的转录活性^[17]。

以上研究说明禁食可通过多条通路改善海马的神经可塑性而发挥抗抑郁作用。

2.2 抑制mTOR和上调自噬 IF的作用机制还包括抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和刺激自噬^[18]。动物模型研究显示自噬增强剂具有抗抑郁药样作用^[19]。而氯胺酮通过抑制mTOR诱导抗抑郁作用^[20],并且mTORC1抑制是禁食诱导PPAR α 激活所必需的^[21]。说明IF可通过降低mTOR表达和上调自噬来发挥抗抑郁作用。

2.3 神经递质假说 IF的抗抑郁作用机制与神经递质相关。抑郁症患者脑脊液、杏仁核、前扣带回皮质等脑区中的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)水平降低^[22]。IF期间,海马神经网络增强了GABA的表达,IF降低神经网络过度兴奋性并通过沉默调节蛋白3(sirtuin 3, SIRT3)的方式改善海马突触可塑性的缺陷,增强GABA能抑制性神经传递^[23]。说明IF可通过调节GABA水平发挥抗抑郁作用。

研究显示禁食的抗抑郁作用能被5-HT_{2A/2C}受体激动剂2,5-二甲氧基-4-碘苯基丙烷-2-胺盐酸盐(($\pm$)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane hydrochloride, DOI)阻断,表明禁食的抗抑郁作用可能与调节5-HT₂受体有关^[24]。

2.4 免疫炎症调节 抑郁症患者的炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6等表达水平升高,而抗炎因子IL-4、IL-8和IL-10在抗抑郁治疗后表达上调^[25]。对高脂饮食大鼠的研究显示IF可降低小脑TNF- α 表达,降低氧化应激标志物,平衡p-AMPK和p-mTOR并改善自噬^[26]。斋月期间对肥胖男性的随机对照研究显示,禁食组与对照组相比IL-6和TNF- α 的水平降低^[27]。IF阻止轮班工作模型大鼠中前额

叶皮质、基底外侧杏仁核和海马区胶质原纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 和离子钙接头蛋白分子-1 (ionized calcium-binding adaptor molecule-1, IBA-1) 阳性细胞数量的增加, 改善由海马 CA3 区小胶质细胞形态学变化而引起的神经炎症反应^[28], 从而改善抑郁、焦虑样行为^[7, 29]。这些结果说明 IF 可通过调节免疫炎症反应来改善抑郁。

2.5 生物钟和肠道菌群 抑郁症患者常常伴有生物节律紊乱^[30-31], 包括睡眠觉醒障碍、激素(褪黑素和皮质醇)节律紊乱、时钟基因的振幅降低和相位移动、肠道菌群组成和振荡失调等改变。IF 可以增强进食周期节律, 使生物钟激活剂和阻遏因子的振荡幅度增强, 进而调节具有节律性的组织转录, 并可能有助于抑郁的缓解。持续 12 周的限时禁食, 可恢复高脂饮食喂养小鼠核心生物钟转录基因的昼夜节律, 并增加包括隐色素蛋白 1 (cryptochrome 1, CRY1)、孤儿核激素受体超家族成员 REV-ERB α 、周期蛋白 2 (period 2, PER2) 与脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白 1 (brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1, BMAL1) 的峰值表达水平^[32]。对超重成年人限时进食的结果显示, 2~18 点的早期禁食方案显著增加了时钟基因 *BMAL1*、*CRY1*、*CRY2* 在上午的表达^[33]。但目前尚缺乏有关间歇性禁食对抑郁动物模型和抑郁症患者昼夜节律影响的研究。

IF 可通过改善微生物群多样性、肠道屏障功能、免疫和炎症反应以及肠道菌群代谢物(如短链脂肪酸)的产生, 对急性胃肠道损伤患者的肠道产生积极影响^[34]。研究发现限时禁食可丰富健康男性肠道微生物群的组成, 导致 *BMAL1* 和 *CLOCK* 基因转录上调, 从而改善昼夜节律紊乱^[35]。这提示肠道菌群也是 IF 抗抑郁机制之一。

2.6 改善胰岛素抵抗 抑郁症与胰岛素抵抗共患病率很高, 研究报道胰岛素抵抗与抑郁症的发生和严重程度成正相关, 胰岛素抵抗参与了抑郁症的发生与发展^[36-37]。一项纵向队列研究显示斋月禁食可以缓解 2 型糖尿病患者的抑郁症状^[38]。IF 可降低糖尿病前期患者和 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白、胰岛素水平和胰岛素抵抗。在一项持续 12 个月的研究中, 2 型糖尿病患者被随机给予 5:2 间歇性禁食或持续热量限制, 结果显示两组减重和糖化血红蛋白的下降程度类似, 但 5:2 禁食组胰岛素的下降幅度显著高于持续热量限制组^[39]。ADF 可以逆转胰岛素抵抗, 增强胰岛素受体的敏感性并上调胰岛素/胰岛素样生长因子-1 信号传导 (insulin/IGF-1 signaling, IIS) 通路活性^[40], 提高的 IIS 活性可以降低

mTOR 通路活性^[41], 并与增强神经可塑性和抗氧化应激有关。

虽然目前没有针对抑郁症伴胰岛素抵抗的禁食研究, 但是目前的研究说明 IF 通过改善胰岛素抵抗来缓解抑郁具有很大潜力。

3 IF 在抑郁症中的应用与限制

根据以上机制的综述, IF 在抗抑郁治疗方面有很大的潜力并且有多方面的应用。尤其适合于伴有肥胖、胰岛素抵抗、共病糖尿病的抑郁症患者, 因为肥胖和抑郁症、糖尿病和抑郁症都是双向作用的关系。并且 IF 可以与具有增重副作用的抗抑郁药物联合应用。

与其他的治疗方法一样, IF 也会产生不良反应, 但是程度轻微, 包括疲劳、失眠、恶心、头痛、便秘等^[42]。增加纤维摄入量可以缓解禁食期间发生的便秘^[43]。需注意的是有一部分人不适合进行 IF, 包括孕妇或哺乳期妇女、12 岁以下儿童、有饮食失调史者、体质量指数 (BMI) 低于 18.5 kg/m² 者, 以及患有急性感染、肾结石、胃食管返流的患者。

4 总结与展望

综上所述, IF 在抗抑郁治疗中具有很大潜力。目前关于 IF 的临床研究很少, IF 在临床上实施有一定的难度, 目前还没有研究比较哪种 IF 方案对抑郁症的疗效更优, 需要对三种方案进行随机对照试验, 并且进行长期观察, 探索 IF 的可行性和长期疗效。未来的研究可着眼于开发疗效等同于间歇性禁食的靶向药物治疗, 而不需患者实质性地改变饮食节律。

参考文献

- [1] 赵广威, 丰雷, 肖乐, 等. 抗抑郁剂联合治疗在抑郁症中的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(2): 99-103.
- [2] GWE O, SONE M, MATVEYCHUK D, et al. A review of effects of calorie restriction and fasting with potential relevance to depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 111: 110206.
- [3] VARADY K A, CIENFUEGOS S, EZPELETA M, et al. Cardio-metabolic Benefits of Intermittent Fasting[J]. Annu Rev Nutr, 2021, 41: 333-361.
- [4] BERTHELOT E, ETCHECOPAR-ETCHART D, THELLIER D, et al. Fasting Interventions for Stress, Anxiety and Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 3947.

- [5] FAROOQ S, NAZAR Z, AKHTAR J, et al. Effect of fasting during Ramadan on serum lithium level and mental state in bipolar affective disorder[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010, 25(6): 323–327.
- [6] STAPEL B, FRACCAROLLO D, WESTHOFF-BLECK M, et al. Impact of fasting on stress systems and depressive symptoms in patients with major depressive disorder: a cross-sectional study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7642.
- [7] GUERRERO-VARGAS N N, Z RATE-MOZO C, GUZM N-RUIZ M A, et al. Time-restricted feeding prevents depressive-like and anxiety-like behaviors in male rats exposed to an experimental model of shift-work[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(2): 604–620.
- [8] NESTLER E J, BARROT M, DILEONE R J, et al. Neurobiology of depression[J]. *Neuron*, 2002, 34(1): 13–25.
- [9] TESIC V, CIRIC J, JOVANOVIĆ MACURA I, et al. Corticosterone and Glucocorticoid Receptor in the Cortex of Rats during Aging—The Effects of Long-Term Food Restriction[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4526.
- [10] WANG P, LI B, FAN J, et al. Additive antidepressant-like effects of fasting with β -estradiol in mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5508–5517.
- [11] MATTSON M P, LONGO V D, HARVIE M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 39: 46–58.
- [12] LIU Z, DAI X, ZHANG H, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 855.
- [13] RAEFSKY S M, MATTSON M P. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 102: 203–216.
- [14] CHEN C, SHEN J-H, XU H, et al. Hippocampal PPAR α is involved in the antidepressant-like effects of venlafaxine in mice [J]. *Brain Research Bulletin*, 2019, 153: 171–180.
- [15] 李瑞瑞, 张露文, 张渺, 等. 皮质前额叶和海马 PPAR- α 通路参与 N-棕榈酰乙醇胺抗大鼠抑郁样行为[J]. *天津医药*, 2022, 50(3): 248–253.
- [16] LOFT A, SCHMIDT S F, CARATTI G, et al. A macrophage-hepatocyte glucocorticoid receptor axis coordinates fasting ketogenesis[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(3): 473–486, e9.
- [17] ROY A, JANA M, CORBETT G T, et al. Regulation of cyclic AMP response element binding and hippocampal plasticity-related genes by peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *Cell Rep*, 2013, 4(4): 724–737.
- [18] MANI K, JAVAHERI A, DIWAN A. Lysosomes Mediate Benefits of Intermittent Fasting in Cardiometabolic Disease: The Janitor Is the Undercover Boss[J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(4): 1639–1667.
- [19] KARA N Z, FLAISHER-GRINBERG S, ANDERSON G W, et al. Mood-stabilizing effects of rapamycin and its analog temsirolimus: relevance to autophagy[J]. *Behavioural Pharmacology*, 2018, 29(4): 379–384.
- [20] ZANOS P, GOULD T D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(4): 801–811.
- [21] SENGUPTA S, PETERSON T R, LAPLANTE M, et al. mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing[J]. *Nature*, 2010, 468(7327): 1100–1104.
- [22] GABBAY V, BRADLEY K A, MAO X, et al. Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid deficits in youth with depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(8): e1216.
- [23] MATTSON M P. Involvement of GABAergic interneuron dysfunction and neuronal network hyperexcitability in Alzheimer's disease: Amelioration by metabolic switching[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2020, 154: 191–205.
- [24] CUI R, FAN J, GE T, et al. The mechanism of acute fasting-induced antidepressant-like effects in mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 223–229.
- [25] LIU J J, WEI Y B, STRAWBRIDGE R, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(2): 339–350.
- [26] EBRAHIM H A, EL-GAMAL R, SHERIF R N. Intermittent Fasting Attenuates High-Fat Diet-Induced Cerebellar Changes in Rats: Involvement of TNF- α , Autophagy, and Oxidative Stress [J]. *Cells Tissues Organs*, 2021, 210(5–6): 351–367.
- [27] ZOUHAL H, BAGHERI R, ASHTARY-LARKY D, et al. Effects of Ramadan intermittent fasting on inflammatory and biochemical biomarkers in males with obesity[J]. *Physiol Behav*, 2020, 225: 113090.
- [28] 巩亚军, 邱凯瑞, 周孝来. 神经退行性疾病的眼部病理改变[J]. *眼科学报*, 2023, 38(3): 225–238.
- [29] 焦博钰, 孟凡琪, 肖兴茹, 等. 四神聪电针预防急性睡眠剥夺大鼠海马神经元凋亡的机制及对焦虑行为的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(6): 958–966.
- [30] 黄秦特, 胡莺燕, 曹彤丹, 等. 抑郁症与生物钟基因的研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(11): 685–688.
- [31] 魏喆懿, 王凡, 黄秦特, 等. 生物节律紊乱与免疫炎症相互作用

- 用在抑郁症发病及治疗中作用研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(2): 125–128.
- [32] HATORI M, VOLLMERS C, ZARRINPAR A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6): 848–860.
- [33] JAMSHED H, BEYL R A, DELLA MANNA D L, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1234.
- [34] ZHANG D, LI H, LI Y, et al. Gut rest strategy and trophic feeding in the acute phase of critical illness with acute gastrointestinal injury[J]. *Nutr Res Rev*, 2019, 32(2): 176–182.
- [35] ZEB F, WU X, CHEN L, et al. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males[J]. *Br J Nutr*, 2020, 123(11): 1216–1226.
- [36] ZOU X H, SUN L H, YANG W, et al. Potential role of insulin on the pathogenesis of depression[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(5): e12806.
- [37] WATSON K T, SIMARD J F, HENDERSON V W, et al. Association of Insulin Resistance With Depression Severity and Remission Status: Defining a Metabolic Endophenotype of Depression [J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(4): 439–441.
- [38] AL-OZAIRI E, ALAWADHI M M, AL-OZAIRI A, et al. A prospective study of the effect of fasting during the month of Ramadan on depression and diabetes distress in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 153: 145–149.
- [39] CARTER S, CLIFTON P M, KEOGH J B. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(3): e180756.
- [40] RAHMANI J, KORD VARKANEH H, CLARK C, et al. The influence of fasting and energy restricting diets on IGF-1 levels in humans: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53: 100910.
- [41] LONGO V D, MATTSON M P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(2): 181–192.
- [42] FINNELL J S, SAUL B C, GOLDHAMER A C, et al. Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 67.
- [43] CIENFUEGOS S, GABEL K, KALAM F, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 366–378, e3.
- (收稿日期: 2023-03-16)
(责任编辑: 肖雅妮)

描述统计检验结果需注意的问题

论文描述统计检验结果时,应注意以下问题:

1. P 值指零假设成立的前提下,出现目前样本数据对应的统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)乃至更极端数值的概率。因此,描述统计检验结果时应给出统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)和 P 值。

2. 目前统计分析软件已可以计算精确的 P 值,文中应报告精确的 P 值。当 P 值过小,统计软件输出结果 P 值为“0.000”,是因为目前小数位数不足以显示有效数字,在文中描述结果应写为“ $P < 0.001$ ”或“ $P < 0.01$ ”。

3. 当 $P < 0.05$ 时,其统计学含义为可以拒绝零假设,因此可以得到“组间差异有统计学意义(significant difference)”的结论,而不译作“有显著差异”。更不能因为 P 值较小,如 $P < 0.01$,而称“差异非常显著”。