

## · 综述 ·

## 乌灵胶囊在精神障碍中的应用现状

翟倩 丰雷 张国富

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室(翟倩、丰雷、张国富); 100069 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心(翟倩、丰雷、张国富)

通信作者: 翟倩, Email: maxicy@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.015

**【摘要】** 精神障碍的发病率逐年增高,且疾病负担重,给患者的身心健康以及家庭社会生活造成严重危害。然而,精神障碍治疗药物往往不良反应较多,部分患者难以耐受而导致治疗依从性差。此外,对于一些特殊人群的治疗,如伴有严重躯体疾病的患者、青少年和老年患者等,受用药安全性的限制,往往使得临床医生难以决策。乌灵胶囊是从我国珍稀药用真菌乌灵参中分离获得的菌种,成分单一,临床上常用于轻中度抑郁、焦虑及失眠的治疗,以及重度抑郁障碍的辅助治疗,尤其对于伴有躯体疾病的患者临床用药安全性好。现就目前乌灵胶囊在各类精神障碍中应用的安全性及有效性做进一步综述。

**【关键词】** 精神障碍; 乌灵胶囊; 安全性; 疗效; 综述

**基金项目:** 北京市医院管理局“青苗”计划专项经费资助(QML20181904); 首都卫生发展科研专项(2018-1-2121)

**Application status of Wuling capsule in mental disorders** Zhai Qian, Feng Lei, Zhang Guofu  
Beijing Key Laboratory of the Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, The National Clinical Research Center for Mental Disorder, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhai Q, Feng L, Zhang GF); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Beijing 100069, China (Zhai Q, Feng L, Zhang GF)

Corresponding author: Zhai Qian, Email: maxicy@126.com

**【Abstract】** The incidence of mental disorders is increasing year by year, and the burden of disease is heavy, causing serious harm to the physical and mental health of patients and family social life. However, the medicine of mental disorders often reflects adverse reactions, and are difficult to tolerate, which leads to poor treatment compliance. In addition, the treatment of special groups, such as patients with severe physical diseases, adolescents and elderly patients, is limited by the safety of medication, which often makes it difficult for clinicians to make decisions. Wuling capsule is a species obtained from the rare medicinal fungus Wuling ginseng in China. It has a single component and is commonly used clinically for the treatment of mild and

- [15] 李晓波, 史克珊. 髓鞘碱性蛋白(MBP)对脑损伤判断价值[J]. 海南医学, 2012, 23(10): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2012.10.053.
- [16] 刘慧丽, 刘瑞珍. MBP与多发性硬化[J]. 临床医药实践杂志, 2004, 13(8): 563-565. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8631.2004.08.001.
- [17] 吴玉华, 王晓红, 王蒙, 等. 少突胶质细胞、髓鞘碱性蛋白与抑郁症的相关性研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(6): 732-734. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.06.029.
- Wu YH, Wang XH, Wang M, et al. Research progress of the relationship between oligodendrocyte, myelin basic protein and depression[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2016, 16(6): 732-734.
- [18] 祁鑫洋, 张志珺.  $\beta$ -淀粉样蛋白诱导的少突胶质细胞死亡[J]. 东南大学学报(医学版), 2014, 33(3): 385-387. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2014.03.030.
- [19] 肖兴军, 刘莹莹, 林鹿杰, 等. MAG抗体和硫脂抗体在格林-巴利综合征中的意义[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2010, 44(2): 152-155. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1905.2010.02.016.
- Xiao XJ, Liu YY, Lin LJ, et al. Significance of anti-MAG antibodies and anti-sulfolipid antibodies in patients with Guillain-Barre syndrome[J]. Journal of Harbin Medical University, 2010, 44(2): 152-155.
- [20] Chao LL, Tosun D, Woodward SH, et al. Preliminary Evidence of Increased Hippocampal Myelin Content in Veterans with Posttraumatic Stress Disorder[J]. Front Behav Neurosci, 2015, 9: 333. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00333.

(收稿日期: 2019-05-19)

(本文编辑: 戚红丹)

moderate depression, anxiety, and insomnia, as well as auxiliary treatment for severe depressive disorder. It is especially safe for patients with physical diseases. This paper mainly reviews the safety and effectiveness of Wuling capsule in various mental disorders.

**【Key words】** Mental disorders; Wuling capsule; Safety; Effectiveness; Review

**Fund programs:** Beijing Hospitals Authority Youth Programme(QML20181904); Capital's Funds for Health Improvement and Research(2018-1-2121)

近年来,随着社会压力增加以及人们对于精神障碍的重视程度提高,精神障碍的患病率逐渐递增。资料显示,我国统计六类重性精神疾病患者(精神分裂症、双相情感障碍、偏执性精神病、分裂情感性障碍、癫痫所致精神障碍和精神发育迟滞伴发精神障碍)高达1 600多万例,其中精神分裂症有780多万例<sup>[1]</sup>。此外,根据世界卫生组织2017年统计,全球抑郁症患者总数为3.22亿例,患病率约为4.4%,我国抑郁症患病率为4.2%<sup>[2]</sup>。中国疾病预防控制中心估计,2020年我国抑郁症疾病总负担的比例将增至7.3%<sup>[3]</sup>。然而,精神障碍的治疗面临许多问题。首先,治疗药物往往不良反应较多,例如抗抑郁药物常有失眠、性功能障碍、体重增加、腹泻、便秘、头疼和恶心等令人难以忍受的不良反应。抗精神病药物常常引起锥体外系反应、催乳素升高、过度镇静等不良反应。部分患者由于难以耐受药物不良反应而导致治疗依从性差<sup>[4]</sup>。其次,对于一些特殊人群的治疗,如伴有严重躯体疾病的患者、青少年和老年患者等,受用药安全性的限制,往往使得临床医生难以决策<sup>[4]</sup>。因此,精神疾患给患者及其家庭带来了巨大的身心压力和经济负担。

乌灵胶囊从乌灵参中分离获得,是一种仅含乌灵菌粉的纯中药制剂。乌灵菌粉化学成分与天然乌灵菌相似,含有腺苷、腺嘌呤、尿苷、鸟苷、多糖、甘露醇、麦角甾醇、胆甾醇、 $\beta$ -谷甾醇及门冬氨酸、谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、赖氨酸等19种氨基酸,此外还含有铁、锌、锰、铜、磷、镁、钙、锗和维生素(B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, E, A, D<sub>2</sub>, K<sub>1</sub>)等多种成分。乌灵胶囊在临床上广泛应用于各种慢性疾病的治疗<sup>[4]</sup>。在精神障碍的治疗中,常用于改善焦虑抑郁症状、睡眠障碍,以及认知功能损害,疗效较好<sup>[5]</sup>。乌灵胶囊的不良反应该少且轻微,临床应用安全性好是其最大的优势,因此常被用于各种躯体疾病伴发的精神障碍,青少年及中老年患者<sup>[5]</sup>。

### 一、乌灵胶囊功效及基础研究

1. 镇静、抗焦虑和抗抑郁作用: 乌灵胶囊主要通过3种途径发挥镇静、抗焦虑作用。首先,乌灵胶囊能提高血脑屏障的通透性,增加兴奋神经递质

谷氨酸和抑制性神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)在中枢神经的含量,保护大脑的生理功能。其次,还可以增强谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)的活性,使GABA合成增加。再者,乌灵胶囊可以提高GABA受体的结合活性<sup>[6]</sup>。此外,乌灵胶囊还具有较好的抗抑郁作用,其通过改善神经递质异常释放、降低炎症反应、减少氧化应激损伤、修复DNA损伤等多个靶点起到抗抑郁作用<sup>[7]</sup>。这些功效在以下的基础研究中得到进一步证实。

以常规的药理试验方法检测乌灵菌粉在戊巴比妥钠协同下对小鼠睡眠的影响,结果显示乌灵胶囊可以缩短睡眠诱导时间,增强中枢镇静作用,并拮抗脑内多巴胺神经系统的异常兴奋,发挥镇静安眠的作用<sup>[6]</sup>。

杨楠等<sup>[8]</sup>将小鼠分为3组,乌灵胶囊组(低、中、高3个剂量:0.25、0.50和1.00 g/kg)、阳性药物对照组(丁螺环酮2 mg/kg和地西洋1.5 mg/kg)、安慰剂组(生理盐水)。给药7 d后进行高架十字迷宫实验、爬梯实验和抗戊四唑致惊厥实验。在高架十字迷宫实验中观察5 min内小鼠进入开臂的次数,发现乌灵胶囊中剂量组与丁螺环酮组均明显增加。在爬梯实验中观察,3 min小鼠站立次数和爬梯次数与对照组比,乌灵胶囊低、高组的站立次数明显减少。在抗戊四唑试验中,中剂量乌灵胶囊明显延长了惊厥发作潜伏期,并显著降低了惊厥评分。因此,结果提示乌灵胶囊具有抗焦虑作用。

郝文字等<sup>[7]</sup>以慢性轻度应激(chronic mild stress, CMS)致抑郁模型小鼠为观察对象,这些小鼠在多个基因组别的表达上出现亢奋或功能不全。乌灵菌粉和氟西汀的干预作用可以使这些变化的基因表达水平趋于正常,从而证实其具备抗抑郁作用。

2. 改善认知功能: 乌灵胶囊能够增加AD患者脑内缝隙连接蛋白43(Cx43)的表达,从而改善患者的认知功能<sup>[9]</sup>。邹小冬等<sup>[10]</sup>进行了乌灵胶囊对小鼠认知功能影响的研究,周期2个月,研究将AD模型小鼠随机分为模型组( $n=10$ )和实验组( $n=10$ ),选择健康小鼠作为对照组( $n=10$ )。实验组给予乌灵胶囊150 mg/(kg·d),对照组与模型组小鼠常规膳食。

用水迷宫和Y形迷宫实验评价小鼠的认知功能,用免疫组化法检测小鼠脑内C×43蛋白的表达情况。结果显示,实验组小鼠对被动刺激安全逃避的错误反应次数明显低于模型组小鼠,且实验组小鼠脑内C×43蛋白的表达明显高于模型组小鼠。此外,研究还发现实验组小鼠的神经胶质细胞与神经元间相互作用明显改善。因此证明,乌灵胶囊通过增加C×43蛋白的表达,促进胶质细胞与神经元的反应而发挥改善认知功能的作用。

3. 提高机体免疫功能、调节内分泌功能,以及抗疲劳和抗衰老作用:首先,抑郁症被认为是一种心理神经免疫紊乱障碍性疾病。各种患有慢性炎症、肿瘤、自身免疫性疾病的患者更易罹患抑郁症<sup>[11]</sup>。动物实验显示,乌灵菌粉能促进小鼠淋巴细胞DNA合成,增强巨噬细胞的吞噬功能,刺激巨噬细胞分泌白细胞介素-1,加强对肿瘤细胞的细胞毒作用,明显提高机体的免疫功能<sup>[4]</sup>。

其次,乌灵胶囊能够增强造血功能,明显提高红细胞和血红蛋白含量。此外,能够改善妇女月经周期不规则、经期不准、经量过多或过少、淋漓不尽、经期不适、腰膝酸软等症状<sup>[12]</sup>。一些常用的抗精神病药物(利培酮等)常引起女性月经失调,而乌灵胶囊具有改善女性月经的功效,但是否对于抗精神病药物引起的月经失调具有疗效,尚需进一步研究加以证实。

再者,乌灵胶囊能显著增加小白鼠游泳时间和爬杆时间,延长耐缺氧存活时间,显示出较好的抗疲劳和抗衰老作用<sup>[12]</sup>。神经症(神经衰弱)以及抑郁症的患者常常伴有易疲劳、精力缺乏的症状,乌灵胶囊是否对于这些症状具有改善作用,需进一步研究以证实。

## 二、乌灵胶囊有效性及安全性的临床研究

乌灵胶囊临床上常用于抑郁症、广泛性焦虑症、睡眠障碍、各类神经症的治疗,疗效肯定。而且动物系统毒理学实验均未见明显毒副反应,患者的Ⅲ期临床试验中未发现严重不良反应,其不良反应主要表现为大便次数增多、腹泻、口干、皮疹、晨起头晕等,发生率均小于1%,能够自行缓解。因此,乌灵胶囊临床应用安全性好<sup>[5]</sup>。

### (一) 乌灵胶囊治疗抑郁障碍的有效性及安全性的临床研究

研究证明,乌灵胶囊对于抑郁障碍疗效好,临床上常用于轻中度抑郁的治疗以及重度抑郁障碍的辅助治疗<sup>[13-17]</sup>。并且由于其安全性的优势,也常被

应用于一些特殊人群(老年人、产后抑郁症)的抑郁患者<sup>[18-23]</sup>。

1. 乌灵胶囊单药治疗轻中度抑郁障碍的随机对照研究:一项为期8周的随机对照研究<sup>[13]</sup>,共入组80例轻中度抑郁症患者[汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD-24)评分 $\geq 24$ 分]。随机分为两组,分别给予乌灵胶囊(0.99 g, 3次/d)和氟西汀(20 mg/d)治疗。使用HAMD评估疗效(HAMD减分率在50%~75%为有效,减分率 $\geq 75%$ 为痊愈),以及治疗不良反应症状量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评估安全性。研究结果显示,乌灵胶囊组、氟西汀组总有效率分别为90%、85%,两组间疗效差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。乌灵胶囊组未见明显不良反应,氟西汀组不良反应发生率为47.5%,主要为恶心、胃不适和口干。提示乌灵胶囊治疗轻度抑郁症疗效显著,且不良反应少。

另一项为期6周的随机对照研究<sup>[14]</sup>,入组84例轻度抑郁症患者。随机分为两组,分别给予乌灵胶囊(0.66 g, 3次/d)和阿米替林(50~150 mg/d)治疗。使用HAMD评估疗效(HAMD减分率在30%~80%为有效,减分率 $\geq 80%$ 为痊愈),以及TESS评估安全性。结果显示,乌灵胶囊组、阿米替林组总有效率分别为78.57%和83.33%,两组间疗效相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组未见明显不良反应,对照组不良反应发生率为43.42%,主要为口干、便秘、嗜睡、排尿困难等。

此外,一项多中心随机双盲双模拟平行对照研究<sup>[15]</sup>,将乌灵胶囊和氟哌噻吨美利曲辛片(商品名:黛力新)治疗抑郁、焦虑状态的疗效与安全性进行了比较,研究为期6周,分为乌灵胶囊组(67例, 0.99 g, 3次/d)、黛力新组(2片/d)。使用HAMD、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评估疗效,以及TESS评估安全性。治疗6周末,两组治疗抑郁或焦虑的临床显效率和临床治愈率差异无统计学意义。乌灵胶囊组、黛力新组的常见不良事件为消化系统(分别为47.8%、64.4%)和神经系统症状(分别为17.9%和27.4%)。这些不良反应多数为轻中度、一过性,停药或给予对症处理后可很快缓解。

以上研究结果显示,在轻中度抑郁障碍的治疗中,乌灵胶囊与经典的抗抑郁药物氟西汀[选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)]、三环类抗抑郁药物阿米替林、复合制剂的抗抑郁药物黛力新的疗效相当,而且不良反应少,安全性方面更具优势。

2. 乌灵胶囊联合治疗中重度抑郁障碍的疗效与安全性的临床研究:一项为期8周的随机对照研究<sup>[16]</sup>,将200例中重度抑郁障碍的患者随机分为两组,乌灵胶囊组( $n=100$ , 3 g/d)、度洛西汀联合乌灵胶囊组( $n=100$ , 度洛西汀 1 g/d+ 乌灵胶囊 3 g/d)。结果显示,治疗后联合用药组患者的临床有效率为85.0%,高于对照组(70.0%)。联合用药组患者的不良反应发生率为7.0%,低于对照组(18.0%),均为轻微不适反应。考虑与联合用药组抑郁症状恢复较快有关系。与其他的检查结果相一致<sup>[17]</sup>。

以上研究结果显示,乌灵胶囊联合其他抗抑郁药物治疗中重度抑郁障碍,可以快速改善临床症状,提高治愈率;并且降低了不良反应的发生率,增加患者治疗的依从性。

3. 乌灵胶囊在老年抑郁障碍中安全性及有效性的临床研究:一项为期8周的乌灵胶囊联合重复经颅磁刺激治疗老年抑郁障碍疗效分析<sup>[18]</sup>,将120例老年(年龄 $\geq 60$ 岁)抑郁障碍患者,随机分为试验组( $n=60$ , 乌灵胶囊 0.99 g、3次/d+重复经颅磁刺激)、对照组( $n=60$ , 重复经颅磁刺激+安慰剂空心胶囊)。使用HAMD作为疗效评估工具。结果显示,试验组和对照组总有效率分别为88.33%和81.67%,差异无统计学意义,而第1周末试验组疗效好于对照组。未见与乌灵胶囊相关的不良反应。因此,乌灵胶囊联合重复经颅磁刺激治疗老年抑郁障碍疗效较单用重复经颅磁刺激治疗起效更快,安全性良好。

另一项为期8周的乌灵胶囊联合米氮平治疗老年抑郁障碍的临床研究<sup>[19]</sup>,将120例老年抑郁障碍患者随机分为试验组( $n=60$ , 乌灵胶囊+米氮平)、对照组( $n=60$ , 米氮平)。使用HAMD评估疗效,以及TESS评估安全性。结果显示,试验组HAMD评分优于对照组( $P < 0.05$ ),试验组不良反应发生率低于对照组( $P < 0.05$ ),与其他的检查结果相一致<sup>[20]</sup>。

老年抑郁障碍发生于55岁以上老年人,多数表现为轻中度抑郁<sup>[24]</sup>。然而,老年人由于代谢相对缓慢,且躯体疾患较多,对于药物的耐受程度更差。因此,药物的安全性更为重要。以上研究结果显示,乌灵胶囊对于老年抑郁障碍疗效肯定,而且不良反应发生率低,安全性好。乌灵胶囊单药治疗轻中度抑郁障碍肯定。但目前的老年抑郁障碍相关研究多为联合用药,今后应进一步进行乌灵胶囊单药治疗老年轻中度抑郁障碍安全性及有效性的随机对照研究,为老年抑郁障碍治疗提供更安全有效的治疗选择。

4. 乌灵胶囊治疗产后抑郁的有效性及安全性的临床研究:孕产期是抑郁症的高发时期,发病率逐渐上升,国外的发病率为10%~40%,在我国其发病率平均约14.7%<sup>[25]</sup>。目前尚未有一种抗抑郁药物能够保证对于孕期妇女的安全性。乌灵胶囊安全性好,对于轻中度抑郁症单药治疗效果肯定。然而,受医学伦理学的限制,无法进行相关随机对照研究,目前也尚无孕期应用的相关报道。目前几项关于乌灵胶囊联合用药(氟西汀、帕罗西汀、舍曲林)治疗产后抑郁障碍的临床疗效及安全性的研究均显示,联合应用乌灵胶囊疗效更好,且不良反应更少<sup>[21-23]</sup>。

(二) 乌灵胶囊治疗焦虑障碍的有效性及安全性的临床研究

一项为期6周的乌灵胶囊联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑的疗效观察<sup>[26]</sup>,将80例广泛性焦虑障碍的患者,随机分为观察组( $n=40$ , 乌灵胶囊3片、3次/d+帕罗西汀20 mg/d)和对照组( $n=40$ , 帕罗西汀20 mg/d)。使用HAMA评估疗效,以及TESS评估安全性。结果显示,帕罗西汀联合乌灵胶囊治疗,起效快,在第1周末就有明显的疗效,比单一使用帕罗西汀,疗效更好,且不良反应更小。与其他研究结果相一致<sup>[27-28]</sup>。

焦虑障碍具有症状重、病程迁延慢性化、社会功能损害明显等特点,临床治愈更加困难。抑郁障碍如果合并焦虑情绪,其治疗难度也会增加。因此,有关乌灵胶囊治疗焦虑障碍的研究多为联合用药的研究。目前研究结果显示,乌灵胶囊联合抗焦虑药治疗焦虑障碍起效更快、疗效更好,且不良反应更少,患者依从性也更好。

(三) 乌灵胶囊治疗睡眠障碍的有效性及安全性的临床研究

一项为期30 d的乌灵胶囊与经典的苯二氮草类镇静催眠药物的随机对照研究<sup>[29]</sup>,将68例失眠患者,随机分为治疗组( $n=35$ , 乌灵胶囊3粒、3次/d)和对照组( $n=33$ , 艾司唑仑2 mg,睡前服用)。使用匹兹堡睡眠质量指数(Pitts-Burgh Sleep Quality Index, PSQI)评定疗效,同时观察治疗前后检查血常规、肝肾功能、尿常规及心电图、药物不良反应。结果显示,两组治疗15、30 d后PSQI评分与治疗前比较均有下降,差异无统计学意义,但治疗组不良反应发生率明显低于对照组( $P < 0.05$ )。与其他研究结果相一致<sup>[30-31]</sup>。

一项乌灵胶囊治疗失眠疗效和安全性的Meta分析结果显示<sup>[32]</sup>,在疗效方面,乌灵胶囊能提高治疗的总有效率,改善PSQI评分及睡眠障碍评定量表

(Sleep Dysfunction Rating Scale, SDRS) 评分。安全性方面,乌灵胶囊发生不良反应极少,主要不良反应为口干、乏力等,患者均未因不良反应而停药。

总之,乌灵胶囊治疗失眠疗效确切,不良反应发生率低且程度轻微,临床应用安全性好。老年人、更年期妇女的失眠症状更为普遍,然而目前相关研究较少。乌灵胶囊具有调节内分泌,改善女性月经的作用,以及提高机体免疫功能,具有抗疲劳、抗衰老作用,因此,是否会对更年期的失眠症状和老年患者的失眠疗效更好尚不明。今后应进一步加强对于特殊人群睡眠障碍疗效的研究。

(四) 乌灵胶囊改善精神分裂症患者的症状及认知水平的相关临床研究

一项为期8周的探讨喹硫平联合乌灵胶囊治疗精神分裂症的临床疗效以及对患者阴性症状、D-二聚体(D-D)和同型半胱氨酸(Hcy)影响的研究<sup>[33]</sup>,将86例精神分裂症患者分为治疗组( $n=43$ ,喹硫平+乌灵胶囊0.99 g、3次/d)和对照组( $n=43$ ,喹硫平),使用阳性与阴性症状量表(the Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)作为疗效评定工具。PANSS总分比较,减分率 $\geq 75\%$ 为治愈,50%~74%为显效,25%~49%为有效,总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。结果显示,治疗组临床总有效率为93.02%,高于对照组(86.05%),治疗组5项阴性症状得分均低于对照组,治疗组治疗后D-D及Hcy水平均低于治疗前,且低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。因此,乌灵胶囊联合喹硫平治疗精神分裂症的阴性症状疗效显著,并且有助于降低D-D及Hcy水平,提高患者认知水平及社会功能,且安全性高。

同样,另一项乌灵胶囊联合棕榈酸帕利哌酮注射液对精神分裂症患者睡眠质量和神经营养因子影响的研究<sup>[34]</sup>,结果显示,联合乌灵胶囊治疗组总有效率和PANSS评分稍优于对照组,提示乌灵胶囊具有增效作用。乌灵胶囊有效成分乌灵菌粉可通过增强脑内组胺能神经功能,有效改善健忘失眠症状。该研究显示治疗后两组脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、NT-3水平较治疗前明显升高,且观察组明显高于对照组,提示乌灵胶囊可能通过上调BDNF、NGF、NT-3水平来改善精神分裂症的认知症状。

认知损害的恢复是判断精神分裂症及抑郁障碍预后的一个重要指标。目前研究结果显示,乌灵胶

囊联合抗精神病药物能够更好地改善精神分裂症的症状,尤其对于阴性症状效果较好,并且能够改善患者的认知症状,有助于患者社会功能的恢复。目前尚无乌灵胶囊治疗抑郁障碍的认知功能损害的相关研究,今后应进一步研究加以证实。

(五) 乌灵胶囊治疗青少年适应障碍的有效性及安全性的临床研究

受用药安全性的限制,目前批准应用于青少年的精神科药物极为有限,而有关乌灵胶囊应用于青少年的研究较少。一项为期6周的乌灵菌粉治疗青少年适应障碍的效果及安全性的研究<sup>[35]</sup>,纳入34例青少年适应障碍的患者,服用乌灵胶囊(0.99 g、3次/d)治疗。以抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、SAS和临床疗效总评量表为评估疗效的工具。研究结果显示SDS、SAS、临床疗效总评量表评分均较治疗前明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。全部患者无明显不良反应。提示乌灵菌粉治疗青少年适应障碍有效,且对于青少年患者安全性高。

(六) 乌灵胶囊治疗躯体疾病伴发精神障碍的有效性及安全性的临床研究

慢性躯体疾病的患者往往受疾病的困扰,比较容易出现焦虑、抑郁情绪、失眠等精神症状。乌灵胶囊以其安全性的优势,常用于治疗躯体疾病伴发的精神障碍。因此,除了精神科之外,在综合科室的应用也相当普遍。

目前关于乌灵胶囊治疗躯体疾病伴发精神障碍的研究,包括频发房性期前收缩<sup>[36]</sup>、系统性红斑狼疮<sup>[37]</sup>、眩晕<sup>[38]</sup>、冠心病<sup>[39]</sup>、癫痫<sup>[40-41]</sup>、脑卒中<sup>[42-44]</sup>、帕金森病<sup>[45]</sup>、脑梗死<sup>[46]</sup>、恶性肿瘤<sup>[47]</sup>、原发性高血压<sup>[48]</sup>、功能性消化不良<sup>[49]</sup>等伴发的焦虑抑郁情绪。研究结果均显示乌灵胶囊具有较好的临床效果,而且安全性好,对于原有的躯体疾病影响小。

综上所述,乌灵胶囊是一种安全性较好的中药制剂,精神科临床治疗中常应用于抑郁症状、焦虑症状、睡眠障碍的治疗,具有较好的疗效。此外,临床研究显示,乌灵胶囊对于精神分裂症的症状及认知功能同样具有改善作用<sup>[33-34]</sup>。目前,精神科药物往往由于其不良反应较多,部分人群用药受限制而导致临床用药选择困难,大量研究证明,乌灵胶囊对于严重躯体疾病伴发精神障碍、青少年、高龄患者具有较好的安全性,而孕期用药由于受医学伦理学的限制,无法进行随机对照研究,且目前尚无相关报道,因而无法验证其对于孕妇的安全性。

目前研究尚有许多不足之处。首先,目前多为乌灵胶囊联合用药的研究,今后应进一步进行针对轻中度抑郁、焦虑症患者,进行乌灵胶囊单药与经典的SSRIs的随机对照研究,进一步增强其临床疗效上的说服力,使更多用药受限的轻中度抑郁、焦虑症患者可以单一用药,增加治疗的安全性。其次,认知损害的恢复是判断精神分裂症及抑郁障碍预后的一个重要指标。有研究显示,乌灵胶囊能够改善AD及精神分裂症的认知功能<sup>[9, 33-34]</sup>,但目前尚无乌灵胶囊治疗抑郁障碍的认知功能损害的相关研究,今后应进一步研究加以证实。再者,乌灵胶囊具有改善女性月经的功效,且常用的抗精神病药物常引起女性月经失调,但有关乌灵胶囊对于抗精神病药物引起的月经失调是否具有疗效尚需进一步证实。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 构思设计为翟倩,资料收集为翟倩、张国富,论文撰写,论文修订为翟倩,丰雷审核

### 参 考 文 献

- [1] 张宝霞.国内外社区严重精神障碍患者管理概述[J].中国慢性病预防与控制, 2019, 27(2): 140-143. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2019.02.016.
- [2] 代硕,况利.抑郁症治疗与行为激活疗法研究进展[J].现代医药卫生, 2019, 35(9): 1362-1364. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.09.024.
- [3] Liu S, Li C, Shi Z, et al. Caregiver burden and prevalence of depression, anxiety and sleep disturbances in Alzheimer's disease caregivers in China[J]. J Clin Nurs, 2017, 26(9/10): 1291-1300. DOI: 10.1111/jocn.13601.
- [4] 李振,赵忠新.乌灵胶囊基础及临床应用研究进展[J].中成药, 2010, 32(1): 120-121. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2010.01.035.
- [5] 韩杰,高素强.乌灵胶囊的临床应用及不良反应[J].中国药房, 2007, 18(15): 1184-1186. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2007.15.030.
- [6] 马志章,左萍萍,陈宛如,等.乌灵菌粉的镇静作用及其机理研究[J].中国药学杂志, 1999, 34(6): 374. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-2494.1999.06.007.
- [7] 郝文字,杨楠,刘雁勇,等.应用基因芯片技术探讨乌灵菌粉的抗抑郁机制[J].中国康复理论与实践, 2010, 16(4): 328-331. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2010.04.009.  
Hao WY, Yang N, Liu YY, et al. Anti-depressant Mechanisms of Wuling Jun Powder by Gene Microarray Analysis[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2010, 16(4): 328-331.
- [8] 杨楠,郝文字,刘雁勇,等.乌灵菌胶囊抗焦虑作用的行为学实验研究[J].中国民族民间医药, 2010, 19(5): 27-28, 30. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2010.05.019.  
Yang N, Hao WY, Liu YY, et al. Behavioral studies on anxiolytic effects of Xylaria nigripes[J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2010, 19(5): 27-28, 30.
- [9] Yi C, Mei X, Ezan P, et al. Astroglial connexin43 contributes to neuronal suffering in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Cell Death Differt, 2016, 23(10): 1691-1701. DOI: 10.1038/cdd.2016.63.
- [10] 邹小冬,张震中,程有根,等.乌灵胶囊对小鼠认知功能的影响[J].中国临床药理学杂志, 2018, 34(20): 2421-2423. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.20.008.  
Zhou XD, Zhang ZZ, Cheng YG, et al. Effect of Wuling Capsule on cognitive function of mice[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 34(20): 2421-2423.
- [11] 张珊,赵静洁,李丽.免疫炎症与抑郁症[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(7): 660-665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.07.017.
- [12] 廖名龙,郁杰.乌灵胶囊[J].中国新药杂志, 2000, 9(11): 797. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-3734.2000.11.027.
- [13] 占丹红,支胜利.乌灵胶囊治疗轻度抑郁症40例[J].医药导报, 2010, 29(8): 1032-1033. DOI: 10.3870/ydyb.2010.08.020.
- [14] 许彦松.乌灵胶囊和阿米替林治疗轻度抑郁症对照研究[J].山东医学高等专科学校学报, 2006, 28(4): 281-282. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0947.2006.04.011.  
Xu YS. A paralleled comparative study of wuling capsule and amitriptyline in the treatment of mild depression[J]. Journal of Shandong Medical College, 2006, 28(4): 281-282.
- [15] 史丽丽,赵晓晖,王瑛,等.乌灵胶囊治疗焦虑、抑郁状态的随机双盲对照研究[J].中华神经科杂志, 2009, 42(11): 776-779. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2009.11.018.  
Shi LL, Zhao XH, Wang Y, et al. A randomized study on comparing effect and safety of wuling capsule and deanxit in patients with anxiety or depression status[J]. Chin J Neurology, 2009, 42(11): 776-779.
- [16] 张帅.度洛西汀联合乌灵胶囊治疗中重度抑郁症的临床观察[J].中国伤残医学, 2016, 24(11): 96-97. DOI: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2016.11.069.
- [17] 万树焜,张海静,段斐,等.度洛西汀联合乌灵胶囊治疗中重度抑郁症的临床观察[J].北方药学, 2015, 12(1): 29-31.  
Wan SK, Zhang HJ, Duan F, et al. The efficacy of Duloxetine combined with Wuling Capsule in the treatment of moderate to severe depression[J]. Journal of North Pharmacy, 2015, 12(1): 29-31.
- [18] 吴文涛,李雷俊,文飞,等.乌灵胶囊联合重复经颅磁刺激治疗老年抑郁症疗效分析[J].实用中医药杂志, 2016, 32(10): 951-952. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2016.10.002.
- [19] 吴文涛,李雷俊,文飞,等.乌灵胶囊联合米氮平治疗老年抑郁症临床研究[J].河南中医, 2017, 37(6): 1041-1042. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.06.0367.  
Wu WT, Li LJ, Wen F, et al. The Clinical Research into Senile Depression Treated with Wuling Capsules in Combination with Mirtazapine[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2017, 37(6): 1041-1042.
- [20] 李菊琴,常琼.乌灵胶囊联合安非他酮治疗老年抑郁症的疗效观察[J].现代药物与临床, 2018, 33(12): 3153-3156. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.015.  
Li JQ, Chang Q. Clinical observation of Wuling Capsules combined with bupropion in treatment of geriatric depression[J]. Drugs & Clinic, 2018, 33(12): 3153-3156.
- [21] 白雪梅.乌灵胶囊以及氟西汀联合治疗产后抑郁症的效果观察[J].健康之友, 2019(5): 229-230.
- [22] 孙玉霞.乌灵胶囊联合舍曲林在产后抑郁治疗中的应用[J].

- 临床医学研究与实践, 2016, 1(15): 106-107.
- [23] 胡豪, 林芳. 帕罗西汀联合乌灵胶囊治疗产后焦虑抑郁的临床效果[J]. 中外医疗, 2018, 37(14): 107-109. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.14.107.
- Hu H, Lin F. Effect of Paroxetine and Wuling Capsule on Postpartum Anxiety and De-pression[J]. China Foreign Medical Treatment, 2018, 37(14): 107-109.
- [24] 周桦. 老年抑郁症患者心理疏导与精神护理的效果观察[J]. 护理实践与研究, 2019, 16(13): 144-146. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2019.13.061.
- [25] 陈莉, 单楠, 漆洪波. 孕产期抑郁症的治疗策略[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(4): 248-251.
- [26] 高力舒, 谢健. 乌灵胶囊和帕罗西汀治疗广泛性焦虑的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(2): 124-125. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2007.02.095.
- [27] 李剑虹. 乌灵胶囊合并度洛西汀治疗焦虑障碍的疗效及安全性对照研究[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(17): 2050-2052. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.17.031.
- [28] 陆伟珍. 乌灵胶囊治疗焦虑性失眠临床观察[J]. 中成药, 2008, 30(12): 1734-1735. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2008.12.005.
- [29] 陈娟燕. 乌灵胶囊和艾司唑仑治疗失眠症对照研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(4): 318-319. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2014.04.014.
- [30] 朱华凤. 乌灵胶囊和艾司唑仑治疗失眠症对照研究[J]. 中国医药指南, 2009, 7(12): 81-82. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2009.12.052.
- [31] Lin Y, Wang XY, Ye R, et al. Efficacy and safety of Wuling capsule, a single herbal formula, in Chinese subjects with insomnia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1): 320-327. DOI: 10.1016/j.jep.2012.11.009.
- [32] 李红艳, 侯玉立, 何艳茹. 乌灵胶囊治疗失眠疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(9): 1367-1368. DOI: 10.11655/zgywylc.2015.09.064.
- [33] 石保青. 奎硫平联合乌灵胶囊治疗精神分裂症阴性症状的疗效及对患者D-二聚体、Hey的影响[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(6): 93-96, 100. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2019.6.030.
- [34] 周严灿. 乌灵胶囊联合棕榈酸帕利哌酮注射液对精神分裂症患者睡眠质量和神经营养因子的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(7): 557-559. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2019.07.012.
- [35] 郭慧荣, 任玉明. 乌灵菌粉治疗青少年适应障碍的效果及安全性[J]. 中国临床康复, 2006, 10(15): 45-47. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2006.15.019.
- Guo HR, Ren YM. Efficacy and reliability of wuling capsule in treating adjustment disorder of adolescents[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2006, 10(15): 45-47.
- [36] 邵惠琴, 徐连忠, 周金亮. 乌灵胶囊治疗伴焦虑抑郁的频发房性过早搏动效果观察[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(23): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2015.23.020.
- [37] 王慧娟, 周淑红, 张佳红, 等. 乌灵胶囊改善系统性红斑狼疮合并有焦虑抑郁患者的疗效观察[J]. 甘肃医药, 2018, 37(3): 257-258, 264.
- [38] 张平. 乌灵胶囊治疗眩晕伴焦虑状态的疗效观察[J]. 北方药学, 2019, 16(1): 113-114. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2019.01.089.
- [39] 郭志英, 李玉锋. 乌灵胶囊治疗冠心病合并焦虑抑郁患者疗效观察[J]. 医学食疗与健康, 2019(1): 75-76.
- [40] 齐向征. 乌灵胶囊联合帕罗西汀治疗癫痫合并抑郁症效果与安全性[J]. 北方药学, 2019, 16(3): 182-183. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2019.03.140.
- [41] 智慧聪. 乌灵胶囊结合帕罗西汀治疗癫痫伴抑郁的应用评价[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(20): 3161-3163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2018.20.036.
- [42] 岳亚男, 郑晨星, 李雷申, 等. 乌灵胶囊联合盐酸帕罗西汀治疗卒中后焦虑抑郁症106例分析[J]. 北方药学, 2019, 16(2): 72-73. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2019.02.053.
- [43] 林吉, 张燕儿, 戴方瑜. 乌灵胶囊联合心理干预治疗中风后抑郁临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(6): 209-211. DOI: 10.13457/J.cnki.jnem.2018.06.061.
- [44] Zhu J, Hu CM, Guo SS, et al. Wuling capsule played an assistant role in primary prevention of post-stroke depression: a clinical research[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2014, 34(6): 676-679.
- [45] 谢燕, 高智玉, 王雪花, 等. 乌灵胶囊治疗帕金森病伴抑郁的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 980-982. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.11.006.
- Xie Y, Gao ZY, Wang XH, et al. Clinical trial of Wuling capsules in the treatment of Parkinson's disease with depression[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33(11): 980-982.
- [46] 汤红伟. 乌灵胶囊对脑梗死合并焦虑的临床及社区干预[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(10): 54-55. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2017.10.023.
- Tang HW. Clinical and Community Intervention of Wuling Capsule on Cerebral Infarction with Anxiety[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2017, 15(10): 54-55.
- [47] 沈俊俊, 潘月芬, 姜亦珍, 等. 乌灵胶囊治疗恶性肿瘤化疗相关性焦虑抑郁的疗效观察[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(10): 1557-1559. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1008-1372.2016.10.034.
- [48] 丁森华. 乌灵胶囊治疗原发性高血压伴焦虑症疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(3): 135-136. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2016.03.107.
- [49] 王雯. 乌灵胶囊辅助治疗功能性消化不良的Meta分析[J]. 现代实用医学, 2019, 31(2): 240-242, 封4. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2019.02.048.

(收稿日期: 2019-06-20)

(本文编辑: 戚红丹)