

## 乌灵制剂治疗抑郁症的多靶点作用机制研究进展

付长永 汪锡金 姚 军

同济大学附属同济医院, 上海 200065

通信作者: 汪锡金, 姚军

**【摘要】** 抑郁症是一种复杂的精神障碍疾病, 全球患者数量超过 3.5 亿, 中国的发病率约为 3.02%, 已成为重要的公共卫生问题。近年来, 传统中药乌灵制剂在抑郁症治疗领域展现出独特的多靶点调节优势。本文系统阐述了乌灵制剂抗抑郁作用的分子机制研究进展, 主要涵盖神经递质调节、神经内分泌调控、抗炎与免疫调节、神经保护与神经可塑性、抗氧化应激等多方面作用。临床研究表明, 乌灵制剂能显著提升单胺类神经递质(5-HT、NE、DA)和抑制性氨基酸递质(GABA)水平, 抑制 Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B 信号通路, 从而减轻 HPA 轴过度激活, 同时通过降低促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)和氧化应激产物(MDA)水平, 提升抗氧化酶(SOD)活性, 改善神经炎症状态。最新研究发现, 乌灵制剂中的特征性成分 5-甲基蜂蜜曲霉素是一种选择性单胺氧化酶 A 抑制剂, 为其抗抑郁作用提供了新的解释。此外, 本文分析了乌灵制剂在特殊人群(如心血管疾病、糖尿病共病患者)中的应用优势及安全性特征, 并探讨未来研究方向, 为深入理解乌灵制剂的抗抑郁机制和临床应用提供理论依据。

**【关键词】** 抑郁症; 乌灵制剂; 抗抑郁作用; 分子机制; 5-甲基蜂蜜曲霉素

**【中图分类号】** R749.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2026) 04-0505-07

**基金项目:** 2024 年江西省中医药科技计划项目(编号: 2024A0056); 2023 年上海市同济医院临床研究培育项目[编号: ITJ(QN)2314]

### Research progress on the multi-target mechanism of Wuling powder in treating depression

Fu Changyong, Wang Xijin, Yao Jun

Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China

Corresponding author: Wang Xijin, Yao Jun

**【Abstract】** Depression is a complex mental disorder affecting over 350 million individuals globally. With an incidence rate of approximately 3.02% in China, it has become a significant public health concern. In recent years, the traditional Chinese medicine Wuling powder has demonstrated unique advantages in multi-target regulation within the field of depression treatment. This review systematically elaborates on the research progress regarding the molecular mechanisms underlying the antidepressant effects of Wuling powder. It primarily covers multi-faceted actions including neurotransmitter regulation, neuroendocrine modulation, anti-inflammatory and immunoregulatory effects, neuroprotection and neuroplasticity, and antioxidant stress. Clinical studies indicate that Wuling powder can significantly elevate the levels of monoamine neurotransmitters (5-HT, NE, DA) and the inhibitory amino acid neurotransmitter (GABA), while inhibiting the Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B signaling pathway, thereby alleviating the overactivation of the HPA axis. Simultaneously, it improves the state of neuroinflammation by reducing the levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6) and oxidative stress products (MDA), and enhancing the activity of antioxidant enzymes (SOD). Recent research has discovered that 5-methyl honey muscin, a characteristic component in Wuling powder, acts as a selective monoamine oxidase A (MAO-A) inhibitor, providing a novel explanation for its antidepressant effects. Furthermore, this review analyzes the

DOI: 10.12083/SYSJ.251292

本文引用信息: 付长永, 汪锡金, 姚军. 乌灵制剂治疗抑郁症的多靶点作用机制研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2026, 29(4): 505-511. DOI: 10.12083/SYSJ.251292

**Reference information:** Fu Changyong, Wang Xijin, Yao Jun. Research progress on the multi-target mechanism of Wuling powder in treating depression [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2026, 29(4): 505-511.

DOI: 10.12083/SYSJ.251292

application advantages and safety profile of Wuling powder in special populations, such as those with comorbid cardiovascular diseases or diabetes, discusses future research directions, and provides a theoretical foundation for a deeper understanding of the antidepressant mechanisms and clinical applications of Wuling powder.

**【Key words】** Depression; Wuling powder; Antidepressant effect; Molecular mechanism; 5-methyl honey muscin

抑郁症是一种以持续情绪低落、兴趣减退和精力下降为主要特征的情感障碍类疾病,严重影响患者的生活质量和社会功能<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织统计,全球有近 3.5 亿抑郁症患者,抑郁障碍导致的全球伤残疾病年一直排名第 2 位<sup>[2]</sup>,在老年人群中的患病率随着年龄的增长而增加<sup>[3]</sup>。抑郁症患者中 15%~22% 符合重症抑郁诊断标准,且常共病认知功能障碍<sup>[4]</sup>,若未获得及时有效治疗,约 51% 的患者可能发展为阿尔茨海默病<sup>[5]</sup>。目前抑郁症的病理机制尚未完全阐明,主流理论涉及单胺类神经递质失衡、下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴功能紊乱、神经炎症反应、氧化应激损伤、神经可塑性下降、外侧缰核自噬等多方面因素<sup>[6-7]</sup>,也有研究发现其与肠道菌群密切相关<sup>[8-10]</sup>。

传统抗抑郁药物,如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 虽应用广泛,但存在起效延迟 (通常 2~4 周)、不良反应明显 (性功能障碍、胃肠道不适等) 及治疗抵抗 (约 30% 患者疗效不佳) 等局限性<sup>[11-12]</sup>。在这一背景下,具有多靶点调节特性的中药乌灵制剂日益受到关注<sup>[13-14]</sup>。乌灵制剂是从乌灵参中提取制备而成的国家一类新药,其主要成分为乌灵菌粉,包含多糖、腺苷、 $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸等 19 种氨基酸,多种维生素和微量元素<sup>[15-17]</sup>。类黄酮在以往研究中已被证明存在保护神经细胞免受损伤并延缓神经退行性疾病的作用,这可能与乌灵制剂的治疗密切相关<sup>[18-19]</sup>。也有研究证实其对卒中后抑郁具有一定预防效果<sup>[20]</sup>。中医理论认为其具有“补肾健脑、养心安神”的功效<sup>[21]</sup>,临床用于心肾不交所致的失眠、健忘、心悸心烦等神经衰弱症候<sup>[22-23]</sup>。本文旨在从分子机

制到临床应用全面分析近年来乌灵制剂抗抑郁作用机制,为深入理解其多靶点作用特点及未来研究提供参考。

## 1 乌灵制剂的主要成分与基本药理

**1.1 成分分析** 乌灵制剂的核心成分为乌灵菌粉,是通过现代生物发酵技术从天然乌灵参中提取精制而成的纯菌丝体<sup>[16]</sup>。采用高效液相色谱-串联质谱技术对乌灵制剂化学成分进行系统分析,显示其含有 123 种不同的化学成分<sup>[24]</sup>。根据在样品中的相对浓度,排名前 20 的主要成分包括:(1)核苷类物质:腺苷、鸟苷等,参与能量代谢和神经信号传导;(2)氨基酸类:GABA、谷氨酸、色氨酸、赖氨酸等 19 种氨基酸;(3)多糖与甾醇类:具有免疫调节和神经保护作用;(4)维生素与微量元素:B 族维生素、锌、铁等;(5)特征性活性物质:5-甲基蜂蜜曲霉素,可调节单胺氧化酶 A 活性,从而调节神经功能<sup>[22]</sup>。见表 1。

**1.2 基本药理特性** 乌灵制剂具有多方面的中枢调节作用,主要通过血-脑屏障作用于神经系统。基本药理特性包括:(1)镇静催眠与抗焦虑作用:通过促使谷氨酸和 GABA 进入脑内,提高小鼠脑内谷氨酸和 GABA 含量及谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 的活性,激活 GABA 受体,从而实现其镇静催眠、抗焦虑作用<sup>[25]</sup>。(2)抗抑郁作用:应用基因芯片技术发现乌灵菌粉干预可使慢性轻度应激所致的抑郁模型小鼠脑内多种表达异常的功能基因表达趋向正常,从而证明乌灵菌粉的抗抑郁作用<sup>[22]</sup>。(3)改善认知与脑保护作用:多项研究表明,乌灵制剂能够改善脑损伤动物模型的学习记忆障碍,保护海马神经元,其分子机制可能与调

表 1 乌灵制剂主要活性成分及其潜在作用

Table 1 Main active ingredients and potential effects of Wuling powder capsule

成分类别	代表性物质	潜在药理作用
氨基酸类	$\gamma$ -氨基丁酸 (GABA)、谷氨酸、色氨酸	调节神经递质平衡,抗焦虑,改善睡眠
核苷类	腺苷、鸟苷	调节能量代谢,参与神经信号传导
多糖类	乌灵多糖	免疫调节,抗氧化
特征性活性物质	5-甲基蜂蜜曲霉素	抑制单胺氧化酶 A,抗抑郁
微量元素	锌、铁、硒	辅酶成分,参与神经递质合成
维生素类	B 族维生素	神经保护,参与代谢过程

节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和中枢神经递质 GABA 含量有关<sup>[26]</sup>。也有研究发现乌灵制剂能改善慢性轻度应激大鼠海马区神经发生低下的情况,其抗抑郁作用与增强 Cx43 表达有关,而非通过 BDNF 介导<sup>[27]</sup>。(4)免疫调节作用:乌灵菌粉具有免疫调节功能,能促进淋巴细胞 DNA 的合成,增强机体内淋巴因子诱导的细胞毒细胞的功能,刺激巨噬细胞分泌白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)<sup>[22]</sup>。

这些基本药理特性为乌灵制剂在抑郁症治疗中的应用奠定了科学基础,特别是其多靶点作用特点与传统抗抑郁药物形成互补。

## 2 神经递质调节机制

**2.1 单胺类神经递质系统调节** 单胺类神经递质系统功能障碍是抑郁症的核心病理机制之一(表 2)。相关机制研究表明,乌灵制剂的特征性成分 5-甲基蜂蜜曲霉素是一种选择性单胺氧化酶 A 抑制剂(MAO-A inhibitor),能够减少单胺类神经递质的降解,增加其在突触间隙的浓度<sup>[22]</sup>。这一作用特点与传统的 MAO 抑制剂类药物相似,但不良反应更少。在另一项探究乌灵制剂联合参芪五味子片对老年稳定型心绞痛并焦虑、抑郁状态的疗效观察研究中,发现试验组较对照组可显著降低焦虑、抑郁水平,且 NE、5-HT、DA 水平较对照组高<sup>[28]</sup>。

在一项乌灵制剂联合阿戈美拉汀治疗缺血性卒中后抑郁伴失眠的疗效回顾性分析研究发现,联合应用乌灵制剂治疗的卒中后抑郁患者,不仅在 HAMD 评分方面有显著差异,血清单胺类神经递质 5-HT 和 NE 测量也发现较单纯阿戈美拉汀显著升高,说明乌灵制剂可通过提升单胺类神经递质水平改善抑郁<sup>[29]</sup>。

**2.2 GABA 能系统调节** GABA 是中枢神经系统主要的抑制性神经递质(表 2),其功能不足与抑郁症的焦虑症状和睡眠障碍密切相关<sup>[30-32]</sup>。乌灵制剂内

含丰富的天然 GABA(每克乌灵菌粉约含 0.5 mg GABA),可直接补充 GABA 来源,其对 GABA 能系统有多重调节作用,如提高 GABA 合成:通过增加 GAD 活性,促进谷氨酸向 GABA 的转化<sup>[33]</sup>;增强 GABA 受体功能:调节 GABA<sub>A</sub> 受体亚基表达,增强受体与配体的结合能力;增加血-脑屏障通透性:促进 GABA 通过血-脑屏障进入中枢神经系统<sup>[34]</sup>。

在慢性轻度应激抑郁模型小鼠中,乌灵制剂干预显著提升了前额叶皮层和海马区的 GABA 含量,使 GABA/谷氨酸比值恢复正常,从而减轻抑郁模型的焦虑样行为和绝望行为。这种对兴奋-抑制平衡的调节是乌灵制剂改善抑郁伴随焦虑症状的重要机制。

## 3 神经内分泌与 HPA 轴调节机制

**3.1 Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B 信号通路的发现** 2024 年,复旦大学研究团队在 *Journal of Ethnopharmacology* 发表了一项突破性研究,揭示了乌灵制剂通过调节下丘脑 Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B 信号通路发挥抗抑郁作用的新机制<sup>[24]</sup>,研究采用慢性社交挫败应激(chronic social defeat stress, CSDS)小鼠模型,模拟人类抑郁和焦虑行为(表 3)。研究发现,CSDS 诱导的小鼠表现出抑郁和焦虑行为,同时伴随 HPA 轴的过度激活、下丘脑 Nesfatin-1 水平的增加及 NF- $\kappa$ B 磷酸化的增加。Nesfatin-1 是一种由下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)区域神经元分泌的饱腹感调节肽,新近研究发现其也是 HPA 轴的重要调节因子。研究人员通过基因敲低技术和特异性抗体阻断实验发现,敲低下丘脑 Nesfatin-1 或特异性给予 Nesfatin-1 抗体和 NF- $\kappa$ B 拮抗剂可减轻 CSDS 诱导的抑郁和焦虑行为及 HPA 轴的过度激活。这一发现确立了 Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B 通路在抑郁症病理机制中的关键地位。

**3.2 乌灵制剂对 Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B 通路的调节** 研究发现,乌灵制剂显著缓解 CSDS 诱导的抑郁和焦虑行为、HPA 轴及下丘脑 Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B 通路的激活,其机制可能是首先降低 Nesfatin-1 表达,乌灵制

表 2 乌灵制剂对神经递质系统的调节作用

Table 2 Regulatory effect of Wuling powder capsule on the neurotransmitter system

神经递质系统	调节机制	生理效应	研究方法
单胺类系统	抑制 MAO-A 活性,减少递质降解	增加 5-HT、NE、DA 水平,改善情绪	临床研究 <sup>[28-29]</sup> ,生化分析
GABA 能系统	提供 GABA 前体,增强 GAD 活性,上调受体表达	减轻焦虑,改善睡眠,抗惊厥	动物实验 <sup>[22,33-34]</sup> ,受体结合试验
谷氨酸系统	调节 NMDA 受体功能,防止兴奋性毒性	维持神经可塑性,保护神经元	电生理研究,分子生物学
神经肽类	降低 Nesfatin-1 水平,调节 CRH 释放	减轻 HPA 轴过度激活	免疫组化,分子探针 <sup>[24]</sup>

表 3 乌灵制剂调节 HPA 轴的关键研究证据

Table 3 Key research evidence on the regulation of the HPA Axis by Wuling powder capsule

研究指标	应激模型变化	乌灵制剂干预效果	检测方法
下丘脑 Nesfatin-1 mRNA	显著升高	降低至接近正常水平	qRT-PCR
血清 Nesfatin-1	明显上升	显著降低	ELISA
NF-κB 磷酸化	增加 2.5 倍	降低约 60%	Western blot
CRH 蛋白表达	过度表达	显著下调	免疫组化

剂显著降低了 CSDS 小鼠下丘脑中 Nesfatin-1 mRNA 和蛋白水平及血清中 Nesfatin-1 的表达水平;其次抑制 NF-κB 活化,乌灵制剂降低了 CSDS 小鼠下丘脑 NF-κB 蛋白的磷酸化水平;最后调节 CRH 释放,通过降低 PVN 中 Nesfatin-1 和促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的表达水平,减轻 HPA 轴激活。

这一机制的阐明具有重要科学意义,不仅揭示了乌灵制剂抗抑郁作用的新靶点,也为理解抑郁症的神经内分泌机制提供了新视角。HPA 轴功能紊乱是抑郁症的核心病理改变之一,而乌灵制剂通过这一新发现的信号通路调节 HPA 轴功能,是治疗抑郁症的重要机制。

#### 4 抗炎与免疫调节机制

**4.1 细胞因子平衡调节** 神经炎症反应在抑郁症发病机制中的作用日益受到重视。研究表明,抑郁症患者常伴促炎细胞因子水平升高,如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)等,这些因子可通过血-脑屏障作用于中枢神经系统,影响神经递质代谢、神经内分泌功能和神经可塑性<sup>[35-38]</sup>。有研究证实,乌灵粉可能通过调节 proBDNF/p75NTR/sortilin 和 BDNF/酪氨酸受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 信号通路的平衡,发挥抗抑郁作用<sup>[39]</sup>。在一项针对糖尿病伴抑郁症的随机对照研究中,66 例患者被随机分为乌灵制剂组和安慰剂组,结果显示 2 组患者 IL-6 和 TNF-α 水平均显著降低,乌灵制剂组降低较明显,推测乌灵制剂通过改善细胞因子水平,从而改善抑郁程度<sup>[40]</sup>。

**4.2 神经炎症抑制机制** 乌灵制剂的抗炎机制涉及多个层面,如抑制炎症信号通路,通过下调 NF-κB 等关键炎症转录因子的活化,减少促炎因子的转录和释放<sup>[24]</sup>;调节小胶质细胞活性,抑制过度激活的小胶质细胞,减少神经炎症反应。值得注意的是,乌灵制

剂的抗炎作用与其对神经内分泌系统的调节存在交互作用。慢性压力导致的 HPA 轴过度激活可促进炎症反应,而炎症因子又进一步激活 HPA 轴,形成恶性循环<sup>[41-42]</sup>。乌灵制剂通过同时调节这两个系统,打破了抑郁症的“神经炎症-内分泌紊乱”循环,是其多靶点治疗优势的典型体现。

#### 5 神经保护与神经可塑性机制

**5.1 神经营养因子调节** BDNF 是维持神经元存活、促进神经生长和突触可塑性的关键分子<sup>[43-44]</sup>。抑郁症患者海马和前额叶皮层的 BDNF 表达常显著降低,导致神经元萎缩和突触连接减少<sup>[45]</sup>。研究表明,乌灵制剂能够上调 BDNF 的表达,是其促进神经可塑性和发挥抗抑郁作用的重要机制。在慢性轻度应激抑郁模型大鼠中,乌灵制剂干预显著增加了海马和前额叶皮层的 BDNF 表达,这一效应与化学抗抑郁药物氯胺酮类似,且作用更为温和持久。BDNF 的上调通过以下途径促进神经可塑性:(1)激活 TrkB 受体:启动下游信号转导通路,如丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶通路(mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK)和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路(phosphatidylinositol 3-kinase / protein kinase B, PI3K/Akt)通路。(2)促进突触蛋白合成:增加突触素、突触后致密区 95(postsynaptic density-95, PSD-95)等突触相关蛋白的表达。(3)增强长时程作用(long-term potentiation, LTP):改善突触传递效能,提高学习记忆能力<sup>[26]</sup>。

值得注意的是,BDNF 的表达受多种因素调节。研究发现,乌灵制剂在增加 BDNF 表达的同时,还能降低皮质酮水平,而高水平的皮质酮抑制 BDNF 表达,表明乌灵制剂可能通过减轻 HPA 轴过度激活,解除皮质酮对 BDNF 的抑制,间接促进神经营养因子的表达。

**5.2 线粒体自噬与能量代谢** 线粒体是神经元的能量工厂,线粒体功能障碍与抑郁症的病理机制密切相关<sup>[46-47]</sup>。基因表达谱分析表明,乌灵制剂的抗抑郁作用可能与线粒体转位蛋白(即外周苯二氮草受体, translocator protein, TSPO)介导的线粒体自噬有关。TSPO 主要位于线粒体外膜,参与线粒体膜通透性转换孔的调控。在应激状态下,TSPO 表达异常可导致线粒体功能紊乱和细胞凋亡。乌灵制剂通过调节 TSPO 表达,促进受损线粒体的清除(线粒体自噬),维持线粒体质量控制系统,保证神经元能量供应,可能

是其神经保护作用的重要机制之一<sup>[22,48]</sup>。此外,乌灵制剂中的腺苷等核苷类成分参与细胞能量代谢,可能通过改善神经元的线粒体能量供应状态,增强神经元的应激抵抗能力,是其神经保护作用的组成部分。

**5.3 神经发生促进作用** 成年海马神经发生是抑郁症治疗的重要靶点<sup>[49-50]</sup>。研究表明,长期应激可抑制海马齿状回颗粒下区的神经干细胞增殖,减少新生神经元数量,而成功的抗抑郁治疗可逆转这一过程<sup>[51]</sup>。研究发现,乌灵制剂可能缓解癫痫引起的记忆障碍,其机制可能与大脑中磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白表达的增加及对海马神经细胞的保护作用有关<sup>[52]</sup>。

在快动眼睡眠剥夺(rapid eye movement sleep deprivation, REM-SD)抑郁模型中,乌灵制剂部分逆转由REM剥夺导致的海马体中环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)表达的减少,减轻了REM期睡眠剥夺造成的认知功能损害。CREB是神经发生的关键转录因子,其上调可促进神经营养因子表达和神经干细胞增殖,提示乌灵制剂可能具有促进海马神经发生的作用。

## 6 抗氧化应激机制

氧化应激是抑郁症的重要病理机制之一<sup>[53]</sup>。当机体抗氧化能力不足以清除过量自由基时,会导致脂质、蛋白质和DNA的氧化损伤。在抑郁症患者中,常见抗氧化酶活性下降和氧化产物积累。

**6.1 自由基清除与抗氧化酶激活** 乌灵制剂在2型糖尿病合并抑郁患者中的研究表明,治疗12周后,血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性显著升高,脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平明显降低,这一抗氧化效应独立于其降糖作用,表明乌灵制剂可能具有直接的抗氧化活性<sup>[54]</sup>。乌灵制剂的抗氧化机制主要包括:(1)直接清除自由基:乌灵制剂中的多糖和酚类成分具有自由基清除能力。(2)激活内源性抗氧化系统:通过Nrf2/ARE通路增强抗氧化酶(SOD、谷胱甘肽过氧化物酶等)的表达。(3)减少促氧化酶产生:抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH oxidase, NOX)等促氧化酶的表达和活性。

在糖尿病抑郁共病患者中,乌灵制剂的抗氧化作用尤其重要。高血糖状态促进糖基化终产物形成和线粒体超氧化物产生,加剧氧化应激。乌灵制剂通过降低血糖和直接抗氧化双重作用,减轻了氧化

损伤,可能是其改善糖尿病共病患者抑郁症状的重要机制。

**6.2 氧化还原平衡与神经保护** 氧化应激不仅直接损伤神经元,还可通过激活凋亡通路和炎症反应间接导致神经退行性改变<sup>[55]</sup>。乌灵制剂通过恢复氧化还原平衡,减轻氧化应激相关的神经损伤,是其神经保护作用的重要组成部分。

研究表明,乌灵菌粉在CUMS大鼠中具有类似抗抑郁作用,且可能参与L-精氨酸—一氧化氮—环磷酸鸟苷信号通路,保护神经元,从而产生抗抑郁作用<sup>[54]</sup>。在动物模型中,乌灵制剂预处理可显著减轻各种应激因素导致的海马氧化损伤,保护神经元结构完整性。这种抗氧化作用与其改善认知功能的效果密切相关,为乌灵制剂治疗抑郁伴认知功能障碍提供了机制解释。

## 7 安全性与耐受性

多项临床研究证实乌灵制剂的良好安全性。有研究将80例青少年焦虑、抑郁患者随机分为对照组和观察组,对照组接受舍曲林和安慰剂联合治疗,观察组除给予舍曲林外,还增加乌灵制剂治疗,2组连续治疗8周,评估汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)和汉密顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD),采用治疗紧急症状量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评估治疗期间的不良反应,结果发现增加乌灵制剂可显著降低焦虑/抑郁评分,且不良反应少<sup>[56]</sup>。有研究纳入19项RCT,共1 850名参与者进行Meta分析,发现乌灵制剂显著降低了匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分,且较对照组药物具有显著降低的不良事件发生率。研究同时指出,由于纳入试验的高异质性和高偏倚风险,需更高质量设计的临床试验<sup>[23]</sup>。与化学抗抑郁药物相比,乌灵制剂具有无戒断反应、不影响性功能、不增加心血管风险及代谢安全性,如不影响体质量、血糖和血脂代谢<sup>[17,57]</sup>。这一安全特性使乌灵制剂特别适合长期治疗和共病患者使用,也是其作为辅助治疗的重要优势。

## 8 挑战与未来方向

尽管乌灵制剂抗抑郁机制研究取得显著进展,但仍存在诸多局限与挑战<sup>[58]</sup>。首先,临床研究质量不均,多数临床试验样本量小、研究周期短,缺乏长期随访数据<sup>[59]</sup>;其次,机制研究深度不足,多数机制研究停留在现象观察层面,缺乏深入的信号通路解

析,乌灵制剂含 123 种成分,各成分的贡献及相互作用尚不明确;最后,生物利用度研究不足,乌灵菌粉中多种成分的生物利用度及血-脑屏障透过能力缺乏系统研究,尚无可预测治疗反应的生物标志物指导个体化用药。

基于当前研究的局限性,未来乌灵制剂抗抑郁机制研究可采用网络药理学和分子对接技术,建立“成分-靶点-通路”多维网络模型,全面解析乌灵制剂的多靶点作用机制。结合基因组学、蛋白质组学和代谢组学技术,寻找可预测治疗反应的生物标志物,如 Nesfatin-1 水平、炎症因子谱等。采用多模态磁共振技术研究乌灵制剂对抑郁患者脑网络功能连接的影响,从脑环路水平理解其治疗机制。开展长期观察性研究,如开展 24 周以上的长疗程研究,评估乌灵制剂的长期疗效及对认知功能的保护作用。基于临床表型和生物标志物,建立乌灵制剂的个体化用药模型,提高治疗精准性。

## 9 结语

乌灵制剂作为一种具有多靶点作用特点的中药制剂,在抑郁症治疗领域展现出独特优势,其抗抑郁机制涵盖神经递质调节(5-HT、NE、DA、GABA)、神经内分泌调控(Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B/HPA 轴)、抗炎免疫调节(TNF- $\alpha$ 、IL-6)、神经保护与可塑性促进(BDNF、神经发生)及抗氧化应激(SOD、MDA)等多个层面,形成了综合性的治疗网络<sup>[60]</sup>。最新发现的 Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B 信号通路调节机制为理解乌灵制剂的抗抑郁作用提供了新视角。乌灵制剂通过多系统调节,不仅改善抑郁核心症状,还能缓解伴随的躯体症状(如失眠、认知障碍),特别适用于共病躯体疾病(如糖尿病、冠心病)的抑郁患者。

未来研究需结合系统生物学方法和现代神经科学技术,深入解析乌灵制剂的多靶点作用网络,建立基于生物标志物的个体化用药策略。同时,通过精心设计的大样本、长疗程临床试验,进一步确证其在特殊人群(如老年抑郁、难治性抑郁)中的治疗价值。乌灵制剂的多靶点作用机制研究不仅有助于推动中药现代化进程,也为深入理解抑郁症的复杂病理机制提供了新思路。

## 10 参考文献

[1] 张宁宇,王云,徐成,等.基于杏仁核亚区 CBF 的阈下抑郁和首发重度抑郁症的危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2025,28(1):7-12.  
[2] 中华医学会精神医学分会抑郁障碍研究协作组.成人抑郁症患者

自杀行为临床管理专家共识[J].中华精神科杂志,2025,58(5):331-346.  
[3] Corneliussen L, Gustafson Y, Olofsson B. Prevalence of depressive disorders among the very old in the 21st century [J]. J Affect Disord, 2024, 362:706-715.  
[4] Zacková L, Jáni M, Brázdil M, et al. Cognitive impairment and depression: Meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies[J]. Neuroimage Clin, 2021, 32:102830.  
[5] Yang L, Deng Y T, Leng Y, et al. Depression, depression treatments, and risk of incident dementia: A prospective cohort study of 354, 313 participants[J]. Biol Psychiatry, 2023, 93(9):802-809.  
[6] Yang L, Guo C, Zheng Z, et al. Stress dynamically modulates neuronal autophagy to gate depression onset [J]. Nature, 2025, 641(8062):427-437.  
[7] 过伟峰,曹晓岚,盛蕾,等.抑郁症中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2020,40(2):141-148.  
[8] 陈铭杨,王谨敏.肠道菌群与抑郁症的关系研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(8):1023-1029.  
[9] Liu P, Liu Z, Wang J, et al. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression [J]. Nat Commun, 2024, 15(1):3003.  
[10] Kandsperger S, Brunner R, Rupprecht R, et al. Depressive disorders in adolescence: Current state of studies concerning the microbiota-gut-brain axis [J]. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, 2023, 51(6):419-428.  
[11] Marks S. A clinical review of antidepressants, their sexual side-effects, post-SSRI sexual dysfunction, and serotonin syndrome[J]. Br J Nurs, 2023, 32(14):678-682.  
[12] Edinoff A N, Akuly h A, Hanna T A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review [J]. Neurol Int, 2021, 13(3):387-401.  
[13] Peng L, Zhang X, Kang D Y, et al. Effectiveness and safety of Wuling capsule for post stroke depression: A systematic review [J]. Complement Ther Med, 2014, 22(3):549-566.  
[14] Zhang J, Ming S, Chen X, et al. Herbal medicine as adjunctive therapy with antidepressants for post-stroke depression: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1180071.  
[15] Zheng W, Zhang Y F, Zhong H Q, et al. Wuling capsule for major depressive disorder: A meta-analysis of randomised controlled trials[J]. East Asian Arch Psychiatry, 2016, 26(3):87-97.  
[16] Zhao Y, Li L, Huang D, et al. Efficacy and safety of Wuling capsule for the treatment of mild depression in patients with early Parkinson's disease in China: A randomized clinical trial [J]. BMC Complement Med Ther, 2025, 25(1):246.  
[17] Wuling Capsule Clinical Application Expert Consensus Group, Division of Psychosomatic Medicine, Chinese Medical Association. Recommendations on clinical application of Wuling capsule in psychosomatic related disorders: An expert consensus [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2020, 59(6):427-432.  
[18] Huang X F, Xue Y, Liang J, et al. Development of a non-target screening and quantitative analysis strategy based on UPLC-Q-TOF/MS and UPLC-QQQ/MS to improve the quality control of Wuling capsule [J]. Molecules, 2024, 29(11):2598.  
[19] Li R, Robinson M, Ding X, et al. Genistein: A focus on several neurodegenerative diseases [J]. J Food Biochem, 2022, 46(7):e14155.  
[20] Zhu J, Hu C M, Guo S S, et al. Wuling capsule played an assistant role in primary prevention of post-stroke depression: A clinical research [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2014, 34(6):676-679.  
[21] Li W, Wang Q, Dang C, et al. Chinese herbal medicine for insomnia: A systematic review and network meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2025, 104(33):e43789.  
[22] 中华医学会心身医学分会,乌灵胶囊临床应用专家共识组.乌灵胶囊在心身相关障碍中的临床应用专家共识[J].中华内科

- 杂志, 2020, 59(6): 427-432.
- [23] Zhou H, Zhao Y, Peng W, et al. Efficacy and safety of Wuling capsule for insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sleep Med*, 2022, 93: 1-14.
- [24] Zheng J, Han J, Wang Y, et al. Antidepressant and anxiolytic effects of Wuling capsule in CSDS mice: Alleviating HPA axis hyperactivity via the Nesfatin-1/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338(Pt 3): 119111.
- [25] 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): 374-377.
- [26] Peng C, Wang K, Wang J, et al. Neural correlates of insomnia with depression and anxiety from a neuroimaging perspective: A systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2025, 81: 102093.
- [27] Li D Q, Li X J, Duan J F, et al. Wuling Capsule promotes hippocampal neurogenesis by improving expression of connexin 43 in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2010, 8(7): 662-669.
- [28] 林士杰, 梁琦欣, 覃业语. 乌灵胶囊联合参芪五味子片对老年稳定型心绞痛并焦虑抑郁状态的疗效观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(3): 227-230.
- [29] 吴昊, 吴丹, 刘洲, 等. 乌灵胶囊联合阿戈美拉汀治疗缺血性卒中后抑郁伴失眠的疗效回顾性分析 [J]. *转化医学杂志*, 2025, 14(2): 237-240, 261.
- [30] Luscher B, Maguire J L, Rudolph U, et al. GABA(A) receptors as targets for treating affective and cognitive symptoms of depression [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(9): 586-600.
- [31] Fogaça M V, Wu M, Li C, et al. Inhibition of GABA interneurons in the mPFC is sufficient and necessary for rapid antidepressant responses [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(7): 3277-3291.
- [32] Chen T, Cheng L, Ma J, et al. Molecular mechanisms of rapid-acting antidepressants: New perspectives for developing antidepressants [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 194: 106837.
- [33] 舒忙巧, 何珊珊, 彭正午, 等. 乌灵菌粉水提物对MCAO小鼠海马结构及BDNF, GABA水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(13): 2407-2410.
- [34] 任光丽, 陈冠锋, 张力三, 等. 乌灵菌粉对慢性癫痫大鼠诱发记忆再现障碍的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2012, (14): 2156-2159.
- [35] Liang A L, Tan Y F, Lu W Y, et al. A comprehensive review of the metabolites, biological activities, and clinical application of a medicinal fungus *Xylaria nigripes* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 350: 120041.
- [36] Kouba B R, De Araujo Borba L, Borges De Souza P, et al. Role of inflammatory mechanisms in major depressive disorder: From etiology to potential pharmacological targets [J]. *Cells*, 2024, 13(5): 423.
- [37] Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: An overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1130989.
- [38] Zwiap J C, Milaneschi Y, Giltay E J, et al. Depression with immuno-metabolic dysregulation: Testing pragmatic criteria to stratify patients [J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 124: 115-122.
- [39] Wang J J, Fan Y H, Cao W T, et al. Mechanism of Wuling powder modulating proBDNF/p75NTR/sortilin and BDNF/TrkB pathways in the treatment of ulcerative colitis complicated with depression [J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(8): 100227.
- [40] Wang H, Chen H, Gao Y, et al. The effect of wuling capsule on depression in type 2 diabetic patients [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20191260.
- [41] Menke A. The HPA Axis as Target for Depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2024, 22(5): 904-915.
- [42] Padmavathi R, Kumar A P, Dhamodhini K S, et al. Role of yoga in stress management and implications in major depression disorder [J]. *J Ayurveda Integr Med*, 2023, 14(5): 100767.
- [43] Liu X, Li P, Ma X, et al. Association between plasma levels of BDNF and GDNF and the diagnosis, treatment response in first-episode MDD [J]. *J Affect Disord*, 2022, 315: 190-197.
- [44] Zarza-Rebollo J A, López-Isac E, Rivera M, et al. The relationship between BDNF and physical activity on depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024, 134: 111033.
- [45] Liu F, Jia Y, Zhao L, et al. Escin ameliorates CUMS-induced depressive-like behavior via BDNF/TrkB/CREB and TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathways in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 984: 177063.
- [46] Liu X, Wu Y, Li M. Identification of 7 mitochondria-related genes as diagnostic biomarkers of MDD and their correlation with immune infiltration: New insights from bioinformatics analysis [J]. *J Affect Disord*, 2024, 349: 86-100.
- [47] Ogata H, Higasa K, Kageyama Y, et al. Relationship between circulating mitochondrial DNA and microRNA in patients with major depression [J]. *J Affect Disord*, 2023, 339: 538-546.
- [48] Li D, Zheng J, Wang M, et al. Wuling powder prevents the depression-like behavior in learned helplessness mice model through improving the TSPO mediated-mitophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 181-188.
- [49] Tartt A N, Mariani M B, Hen R, et al. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: Pathogenesis and therapeutic implications [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(6): 2689-2699.
- [50] Cheng K, Chen C, Zhou Q, et al. Deficit of neuronal EAAT2 impairs hippocampus CA3 neuron's activity and may induce depressive like behaviors [J]. *J Adv Res*, 2025, 15: S2090-1232(25)00176-6.
- [51] Daskalakis N P, Iatrou A, Chatzinakos C, et al. Systems biology dissection of PTSD and MDD across brain regions, cell types, and blood [J]. *Science*, 2024, 384(6698): eadh3707.
- [52] Ren G, Chen G, Zhang L, et al. Mechanisms of Wuling mycelia powder on memory retrieval impairment in rats with chronic epilepsy [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2012, 37(14): 2156-2159.
- [53] Almulla A F, Thipakorn Y, Algon A A A, et al. Reverse cholesterol transport and lipid peroxidation biomarkers in major depression and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 113: 374-388.
- [54] Tan Y F, Liao Z L, Qiu Y J, et al. Possible involvement of L-arginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway in the antidepressant-like effect of Wuling mycelia powder in rat [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 78: 60-65.
- [55] Maes M, Almulla A F, You Z, et al. Neuroimmune, metabolic and oxidative stress pathways in major depressive disorder [J]. *Nat Rev Neurol*, 2025, 21(9): 473-489.
- [56] Duo L L, Rao G F. Wuling capsule combined with sertraline in the therapy of anxiety and depression with insomnia in adolescents [J]. *World J Psychiatry*, 2024, 14(12): 1860-1867.
- [57] Wang X J, Li J, Zou Q D, et al. Wuling Capsule for climacteric patients with depression and anxiety state: A randomized, positive parallel controlled trial [J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2009, 7(11): 1042-1046.
- [58] Yu Y, Zhang G, Han T, et al. A network meta-analysis of the clinical efficacy and safety of commonly used chinese patent medicines in the auxiliary treatment of poststroke depression [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022: 7265769.
- [59] Ma Y Q, Xing C, Li Q F, et al. Evidence mapping of clinical studies on 23 commonly used Chinese patent medicines for treating insomnia [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2024, 49(14): 3952-3962.
- [60] Feng D D, Tang T, Lin X P, et al. Nine traditional Chinese herbal formulas for the treatment of depression: An ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology review [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 2387-2402.