

乌灵胶囊辅助治疗精神分裂症的有效性和安全性的Meta分析

侯靖萱*, 安春平#(黑龙江中医药大学人文与管理学院, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)10-1228-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.017



摘要 目的:对乌灵胶囊辅助治疗精神分裂症的疗效及安全性进行系统评价。方法:计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、Embase、OVID、CINAHL、Scopus、APA PsycInfo 等数据库,检索时限为建库至2024年4月,纳入乌灵胶囊辅助治疗精神分裂症的临床随机对照试验(对照组采用常规基础治疗,研究组在对照组的基础上联合应用乌灵胶囊)。按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料并进行质量评价后,采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果:共纳入8篇文献,包含研究对象836例。Meta分析结果显示,联合应用乌灵胶囊降低阳性与阴性症状量表(PANSS)总分($MD=-8.33, 95\%CI=-15.75\sim-0.90, P=0.03$)、PANSS阴性症状评分($MD=-2.49, 95\%CI=-4.91\sim-0.06, P=0.04$)的效果优于单纯使用化学药,差异有统计学意义,但在降低PANSS阳性症状评分方面与单纯使用化学药的差异无统计学意义($MD=-1.67, 95\%CI=-3.80\sim-0.67, P=0.13$)。乌灵胶囊联合奥氮平降低PANSS一般精神病理症状评分的效果优于单纯使用奥氮平($MD=-5.38, 95\%CI=-9.08\sim-1.67, P=0.004$);联合应用乌灵胶囊降低PANSS一般精神病理症状评分($MD=-5.57, 95\%CI=-7.62\sim-3.51, P<0.00001$)、匹兹堡睡眠质量指数评分($MD=-2.13, 95\%CI=-4.11\sim-0.16, P=0.03$)的效果优于单纯使用化学药,差异均有统计学意义。联合应用乌灵胶囊与单纯使用化学药的不良反应发生率、降低不良反应量表评分的效果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:乌灵胶囊辅助治疗能够改善精神分裂症患者的阳性症状、阴性症状及一般精神病理症状,同时能够患者的睡眠质量,且安全性较好,但尚需更多高质量、大样本且长期随访的研究进一步确认疗效。

关键词 乌灵胶囊;精神分裂症;有效性;安全性;Meta分析

Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Wuling Capsule in Adjuvant Treatment of Schizophrenia
HOU Jingxuan, AN Chunping (School of Humanities and Management, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of Wuling capsule in adjuvant treatment of schizophrenia. **METHODS:** CBM, CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, Embase, OVID, CINAHL, Scopus, and APA PsycInfo were retrieved to collect randomized controlled trials of Wuling capsule in adjuvant treatment of schizophrenia (the control group received conventional treatment, while the research group was treated with Wuling capsule on the basis of the control group) from the database establishment to Apr. 2024. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software after literature screening, data extraction and quality assessment according to inclusion and exclusion criteria. **RESULTS:** A total of 8 articles were enrolled, including 836 cases. Meta-analysis revealed that, the combined use of Wuling capsule was better than chemical drugs alone in reducing the total score of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ($MD=-8.33, 95\%CI=-15.75\sim-0.90, P=0.03$) and PANSS negative symptom score ($MD=-2.49, 95\%CI=-4.91\sim-0.06, P=0.04$), the difference was statistically significant, but there was no significant difference in the reduction of PANSS positive symptom scores compared with chemical drugs alone ($MD=-1.67, 95\%CI=-3.80\sim-0.67, P=0.13$). The Wuling capsules combined with olanzapine was more effective in reducing the general psychopathological symptom score of PANSS than olanzapine alone ($MD=-5.38, 95\%CI=-9.08\sim-1.67, P=0.004$); the effect of combined use of Wuling capsule in the reduction of PANSS general psychopathological symptom score ($MD=-5.57, 95\%CI=-7.62\sim-3.51, P<0.00001$) and Pittsburgh sleep quality index ($MD=-2.13, 95\%CI=-4.11\sim-0.16, P=0.03$) was better than that of chemical drugs alone, the differences were statistically significant. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions and reduction of adverse drug reaction scale scores between the combined use of Wuling capsule and chemical drugs alone ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Wuling capsule can improve the positive symptoms, negative symptoms and general psychopathological symptoms of patients with schizophrenia, and improve the sleep quality of patients with good safety, which still needs more high-quality large

* 硕士研究生。研究方向:社会文化与心理健康。E-mail:hjx1319663@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:中医药干预精神疾病的研究。E-mail:anchp@qq.com

samples and long-term follow-up study to further confirm the efficacy.

KEYWORDS Wuling capsule; Schizophrenia; Efficacy; Safety; Meta-analysis

精神分裂症是一种常见的精神神经障碍性疾病,其主要特征为精神病理学和社会功能的恶化,可能会导致患者出现幻觉、妄想、思维紊乱、情感混乱和行为异常等症状,严重影响患者的日常生活、社交功能和自我照顾能力。精神分裂症的发病机制尚不完全清楚,但是许多研究结果表明,心理因素、环境因素和遗传因素都与该病的发生有关。例如,生活中的压力、创伤或药物滥用可能会引起精神分裂症的发生,而某些基因变异也可能会增加罹患精神分裂症的风险^[1]。根据世界卫生组织的数据,我国精神分裂症的患病率约为0.42%。我国是全球精神分裂症患病率最高的国家,且精神分裂症患病率呈逐年升高趋势^[2]。治疗精神分裂症通常需要综合的方法,包括药物治疗、心理治疗、社会支持和康复治疗等。抗精神病药是治疗精神分裂症最常用的药物,但是其不良反应也很明显。另外,认知行为疗法、社交技能训练和康复治疗等方法也可以帮助患者控制症状,提高生活质量。目前,西医治疗以抗精神病药为主,通过调节大脑中的神经递质,从而缓解幻觉、妄想以及思维混乱等症状。常见的抗精神病药包括利培酮、奥氮平以及阿立哌唑等,虽能快速消除症状,但是存在显著的不良反应,如困倦、肌肉僵硬、震颤、不自主运动(如迟发性运动障碍)、体重增加和坐立不安等^[3]。中医药治疗精神分裂症,在改善意识中断、思维破裂、烦躁抑郁等症状方面表现出较好疗效,有助于提高患者的生活质量。此外,对于较为复杂的阴性症状,如情感淡漠、反应迟钝、生活散漫等,中医药治疗亦具有较好的处理能力^[4]。

精神分裂症在中医理论中被纳入“癫狂”或“疯疾”的范畴,其主要内因在于脏腑功能失调,脾虚导致湿邪不能化解,肝气郁结,痰浊蒙蔽心窍,进而影响神智,而外部因素主要包括长期的精神压力、情绪刺激,导致身体阴阳失衡,以及思虑过度、睡眠质量不佳等,均为诱发因素^[5]。乌灵胶囊的主要成分为乌灵菌粉,功效与作用为补肾健脑、养心安神,在临床上主要被用于镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁、改善记忆、脑保护等方面^[6]。有研究指出,乌灵胶囊联合西医常规治疗对精神分裂症的患者疗效更好,不良反应更小^[7]。但尚未见相关Meta分析发表。因此,本研究拟对乌灵胶囊辅助治疗精神分裂症的有效性和安全性进行Meta分析,以提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:临床随机对照试验。(2)研究对象:精神分裂症患者,无伴随其他严重基础疾病。西医诊断标准参考《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》(CCMD-3标准)^[8]或《ICD-11精神与行为障碍分类》^[9]。(3)干预措施:对照组采用常规基础治疗,研究组在对照组的基础上联合应用乌灵胶囊。常规基础治疗按照《精神分裂症患者治疗实践指南》中推荐方法进行,治疗方案采用抗精神病药^[10]。(4)结局指标:阳性与阴性症状量表(PANSS)总分、PANSS阳性症状评分、PANSS阴性症状评分、PANSS一般精神病症状评分、匹

兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分、不良反应量表(TESS)评分和不良反应率。(5)排除标准:重复文献;非随机对照试验;研究内容不符;结局指标不符;数据缺失。

1.2 文献检索策略

检索12个电子文献数据库,寻找符合条件的随机对照试验,包括中国知网、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、Embase、OVID、CINAHL、Scopus和APA PsycInfo。中文检索词为“乌灵胶囊”“精神分裂”和“精神分裂症”,英文检索词为“schizophrenia”“schizophrenic patients”“schizophrenics”和“Wuling capsule”。同时手动检索纳入文献的参考文献等进行补充检索。检索时限均为建库至2024年4月。

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

通过剔重、阅读题目和摘要、阅读全文,对文献进行逐级筛选。数据提取内容:(1)文献题目、第一作者及发表年份等;(2)质量评价的关键要素;(3)研究组与对照组的样本量、性别、年龄、干预措施和疗程等;(4)结局指标。按照Cochrane 5.1.0中的标准评价纳入研究的质量,对纳入文献的随机序列产生、分配隐藏、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚共7个方面进行评判,分为“低风险”“高风险”或“未知风险”。由2名研究者交叉核对评价结果,结果不一致时由2名研究者讨论判断。

1.4 统计学方法

使用RevMan 5.4软件进行统计分析。计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)表示,用95%CI进行合并统计量检验。通过 χ^2 检验判断研究间的异质性, $P>0.1$ 且 $I^2<50%$,表示异质性较小,采用固定效应模型分析; $P\leq 0.1$, $I^2\geq 50%$,认为各研究间异质性较大,采用随机效应模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用Stata 15.0软件检测结局指标的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略在电子数据库中识别了127篇文献,去除重复文献后,对剩余98篇文献通过审查其标题和摘要进行筛选,阅读全文后,排除90篇文献,最终纳入8篇文献^[11-18],见图1。

2.2 纳入研究的基本信息

研究组共纳入418例患者,对照组共纳入418例患者,两组患者的年龄和病程等基线特征具有可比性;对照组患者的常规基础治疗药物包括阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、齐拉西酮、帕利哌酮和棕榈酸帕利哌酮,研究组患者在对照组的基础上加用乌灵胶囊,见表1。

2.3 文献质量评价

纳入的8篇文献中,3篇采用随机数字表法^[13-14,18],1篇采用随机信封法^[15],1篇采用硬币投掷法^[16],1篇采用数字抽样法^[17],其余2篇虽有提到随机分组但未具体描述方法;仅1篇文献实施了分配隐藏及双盲操作方法^[15];所有研究数

初步检索相关文献($n=127$):维普数据库($n=94$),中国知网($n=10$),万方数据库($n=12$),中国生物医学文献数据库($n=11$),PubMed($n=0$), Web of Science($n=0$),the Cochrane Library($n=0$), Embase($n=0$),OVID($n=0$),CINAHL($n=0$),Scopus($n=0$),APA PsycInfo($n=0$)

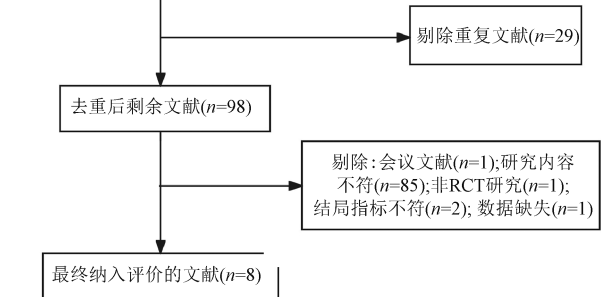


图1 文献筛选流程与结果

表1 纳入研究的基本特征

文献	诊断标准	病例数(男性/女性)		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		病程/($\bar{x}\pm s$,年)		干预措施		疗程/周	结局指标
		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
冯金河等(2013年) ^[11]	CCMD-3	38/22	42/18	42.7 \pm 12.8	42.31 \pm 9.82	10.21 \pm 6.31	10.52 \pm 5.83	乌灵胶囊+基础治疗	基础治疗	12	①②③④⑥
徐政权(2016年) ^[12]	CCMD-3	21/19	22/18	47.7 \pm 18.2	48.2 \pm 18.0	6.4 \pm 2.8	6.1 \pm 2.5	乌灵胶囊+阿立哌唑	阿立哌唑	8	⑥
石保青(2019年) ^[13]	CCMD-3	25/18	23/20	38.07 \pm 3.69	37.99 \pm 4.39	4.01 \pm 1.17	3.94 \pm 1.18	乌灵胶囊+喹硫平	喹硫平	8	①②③⑦
周严灿(2019年) ^[14]	CCMD-3	30/10	31/9	32.56 \pm 12.34	31.68 \pm 12.89	19.96 \pm 6.88	19.43 \pm 7.21	乌灵胶囊+棕榈酸帕利哌酮	棕榈酸帕利哌酮	13	①⑤
范琳达等(2021年) ^[15]	ICD-10	27/22	28/21	36.29 \pm 9.70	36.30 \pm 8.91	6.54 \pm 1.23	6.12 \pm 1.30	乌灵胶囊+齐拉西酮	齐拉西酮	8	①②③④⑤⑦
汪迪等(2023年) ^[16]	ICD-10	58/42	56/44	41.27 \pm 5.68	41.32 \pm 5.73	13.35 \pm 3.62	13.42 \pm 3.54	乌灵胶囊+奥氮平	奥氮平	8	①②③④⑤⑥
王轶虎等(2018年) ^[17]	ICD-10	24/21	25/20	35.3 \pm 6.5	35.5 \pm 6.8	1.6 \pm 1.2	1.5 \pm 1.3	乌灵胶囊+奥氮平	奥氮平	8	①②③④⑤⑥
李和军(2020年) ^[18]	CCMD-3	23/18	25/16	38.92 \pm 6.04	38.72 \pm 6.36	3.02 \pm 0.87	3.13 \pm 0.91	乌灵胶囊+帕利哌酮	帕利哌酮	8	①⑦

注:①PANSS总分;②PANSS阳性症状评分;③PANSS阴性症状评分;④PANSS一般精神病理症状评分;⑤PSQI评分;⑥TESS评分;⑦不良反应发生率。

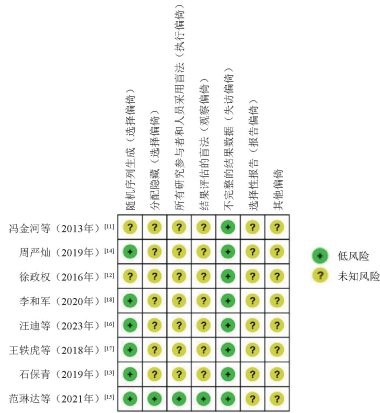


图2 纳入研究的偏倚风险

据完整,所有研究均未报告选择性报告偏倚及其他偏倚来源。纳入研究的偏倚风险见图2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 PANSS评分:(1)7项研究^[11,13-18]报告了治疗前后PANSS总分变化,随机效应模型的Meta分析结果显示,研究组方案降低PANSS总分的效果优于对照组,差异有统计学意义($MD=-8.33, 95\%CI=-15.75\sim-0.90, P=0.03$),见图3。(2)5项研究^[11,13,15-17]报告了治疗前后PANSS阳性症状评分变化,随机效应模型的Meta分析结果显示,研究组与对照组方案降低PANSS阳性症状评分的效果比较,差异无统计学意义($MD=-1.67, 95\%CI=-3.80\sim0.67, P=0.13$)。(3)5项研究^[11,13,15-17]报告了治疗前后PANSS阴性症状评分变化,随机效应模型的Meta分析结果显示,研究组方案降低PANSS阴性症状评分的效果优于对照组,差异有统计学意义($MD=-$

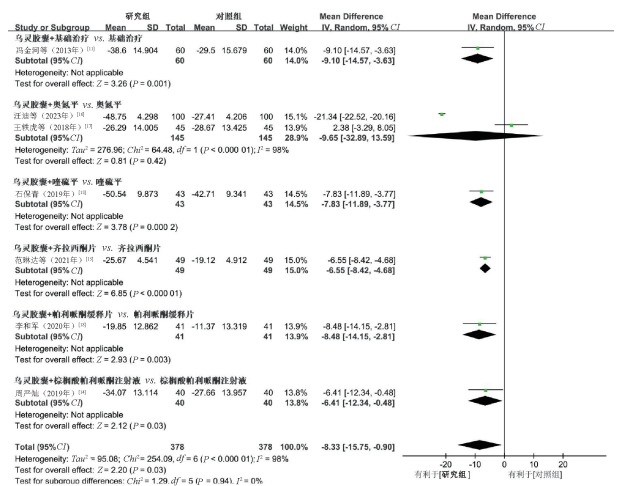


图3 PANSS总分的Meta分析森林图

-2.49, 95%CI=-4.91~-0.06, $P=0.04$),见图4。(4)4项研究^[11,15-17]报告了治疗前后PANSS一般精神病理症状评分变化,随机效应模型的Meta分析结果显示,研究组方案降低PANSS一般精神病理症状评分的效果优于对照组,差异有统计学意义($MD=-5.57, 95\%CI=-7.62\sim-3.51, P<0.0001$);亚组分析结果显示,联合应用乌灵胶囊降低PANSS一般精神病理症状评分的效果优于单纯使用奥氮平($MD=-5.38, 95\%CI=-9.08\sim-1.67, P=0.004$),见图5。

2.4.2 PSQI评分:4项研究^[14-17]报告了治疗前后PSQI评分变化,随机效应模型的Meta分析结果显示,研究组方案降低PSQI评分的效果优于对照组,差异有统计学意义($MD=-2.13, 95\%CI=-4.11\sim-0.16, P=0.03$),见图6。

2.4.3 安全性:(1)4项研究^[11-12,16-17]报告了TESS评分,随机效应模型的Meta分析结果显示,研究组与对照组方案降低TESS评分的效果比较,差异无统计学意义($MD=-0.48, 95\%CI=-1.57\sim0.61, P=0.38$)。(2)3项研究^[13,15,18]报告了不良反应具体发生例数,固定效应模型的Meta分析结果显示,研究组与对照组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($RR=1.00, 95\%CI=0.66\sim1.52, P=1.00$)。

2.5 发表偏倚

采用Stata 15.0软件的Egger检验检测结局指标的发表偏倚,结果显示,各项结局指标的 P 值均 >0.05 ,提示不存在明显

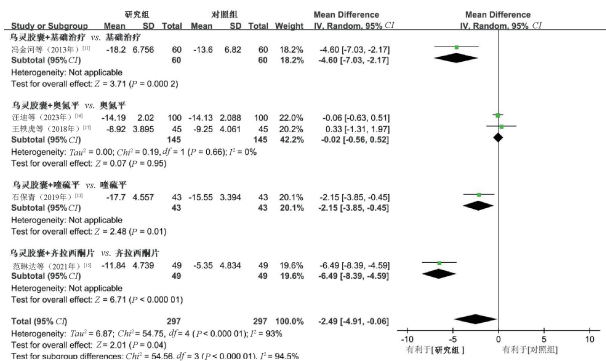


图4 PANSS 阴性症状评分的 Meta 分析森林图

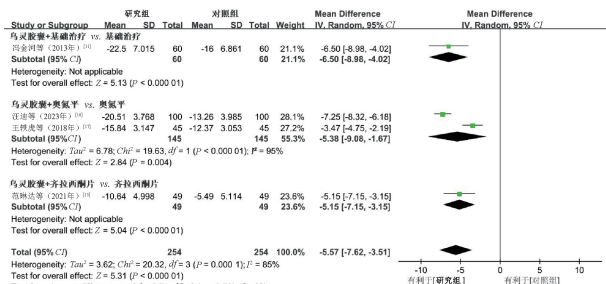


图5 PANSS 一般精神病理症状评分的 Meta 分析森林图

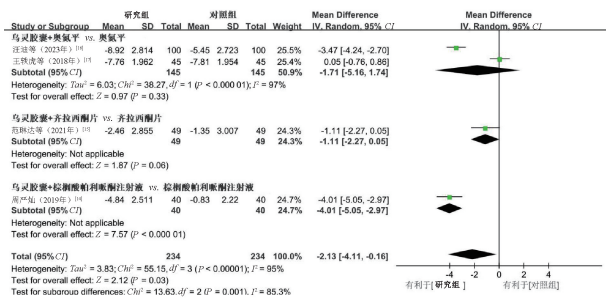


图6 PSQI 评分的 Meta 分析森林图

表2 结局指标的 Egger 检验结果

项目	PANSS 总分	PANSS 阳性症状评分	PANSS 阴性症状评分	PANSS 一般精神病理症状评分	PSQI 评分	TESS 评分	不良反应发生率
P	0.089	0.378	0.147	0.847	0.964	0.155	0.918

3 讨论

乌灵胶囊是发酵乌灵菌粉制成的胶囊,源于我国珍贵药用真菌乌灵参,经过现代生物工程技术提炼而成,为纯中药制剂。其独特的制备工艺和菌种在国内均为首创,化学成分与天然乌灵菌相近。乌灵菌性温、味甘,入心、肾、膀胱经,具有除湿、镇惊、止心悸、补心肾等功效,以往常被用于治疗失眠、健忘、神疲乏力等症状,近年来有研究将其用于精神病后衰弱状态,在改善精神分裂患者失眠、抑郁、焦虑等状态中也表现出较好的应用前景^[19-20]。目前,精神分裂症的主要治疗方法仍是使用抗精神病药,但存在患者依从性较差、容易产生被歧视感,存在一定不良反应等受限因素,而近年来中医药防治精神分裂症已取得一定的进展且临床疗效显著^[21]。陈向丽等^[22-23]在抗精神病药的基础上联合应用乌灵胶囊和银杏叶片,结果显示,治疗后

联合用药组患者的 PANSS 评分较治疗前显著降低且低于对照组,而 TESS 评分与对照组相近,提示联合用药的疗效较好、不良反应较小。乌灵胶囊等中医药是精神分裂症新药研发的重要方向,有在防治精神分裂症中发挥辅助治疗作用的潜力^[24]。

3.1 乌灵胶囊辅助治疗精神分裂症的有效性

基于现有研究结果,在常规基础治疗的基础上,联合应用乌灵胶囊在降低精神分裂症患者的 PANSS 总分方面有显著疗效,主要体现在降低 PANSS 阴性症状评分和 PANSS 一般精神病理症状评分,而在降低 PANSS 阳性症状评分方面暂无明显优势。乌灵胶囊联合奥氮平在降低 PANSS 一般精神病理症状评分方面比单纯使用奥氮平有明显优势,乌灵胶囊联合其他化学药的疗效优势尚需更多证据证明。另外,联合应用乌灵胶囊在降低 PSQI 评分、改善睡眠效果方面优于常规基础治疗。

3.2 乌灵胶囊辅助治疗精神分裂症的安全性

本研究结果显示,研究组与对照组患者 TESS 评分、不良反应发生率的差异均无统计学意义 ($P>0.05$),提示在精神分裂症常规治疗基础上联合应用乌灵胶囊在改善精神分裂症症状的同时不会明显增加不良反应,安全性较好。各结局指标没有明显的发表偏倚,但由于研究间存在明显异质性,且未找到明显异质性来源,仍需更多高质量循证证据来阐述乌灵胶囊辅助治疗精神分裂症的有效性和安全性。

3.3 局限性与展望

本研究的局限性:纳入文献的方法学质量较低、数量较少,且全部为中文文献,存在较大的偏倚风险。由于纳入分析的样本量较小和存在的偏倚风险,降低了分析结果的可信度。纳入文献的治疗时间为 8~13 周,疗程较短,缺少长期随访数据,未能对乌灵胶囊辅助治疗的远期疗效进行研究分析。对照组常规治疗使用的化学药不一致,除 2 篇文章^[16-17]使用奥氮平外,其他文献使用的药物均不相同,不能对具体药物间进行更多比较。未来研究应采用最新指南推荐的药物进行对比;同时,仍需更多大样本、多中心、高质量的临床研究数据,以期更好地为乌灵胶囊辅助治疗精神分裂症的有效性和安全性提供循证参考。

参考文献

- [1] OWEN M J, SAWA A, MORTENSEN P B. Schizophrenia [J]. Lancet, 2016, 388(10039): 86-97.
- [2] CHARLSON F J, FERRARI A J, SANTOMAURO D F, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016 [J]. Schizophr Bull, 2018, 44(6): 1195-1203.
- [3] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组, 中国神经科学学会精神病学基础与临床分会精神分裂症临床研究联盟. 精神分裂症维持治疗中国专家共识 (2024) [J]. 中华精神科杂志, 2024, 57(7): 397-406.
- [4] 林琴韵, 杨朝阳. 中医药治疗精神分裂症研究进展 [J]. 河南中医, 2022, 42(9): 1429-1434.
- [5] 贾竑晓, 尹冬青. 精神分裂症中医证候辨证分型标准专家共识 [J]. 现代中医临床, 2022, 29(1): 11-16.
- [6] 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.

(下转第 1237 页)