

# 乌灵胶囊联合氟西汀治疗青少年首发中重度抑郁伴失眠的疗效与安全性分析<sup>Δ</sup>

何 恋<sup>1\*</sup>, 舒燕萍<sup>2</sup>, 恽 渊<sup>1</sup>, 莫 芸<sup>2</sup>, 张 乾<sup>1#</sup>(1. 贵州省第二人民医院药剂科临床药理学室, 贵阳 550004; 2. 贵州省第二人民医院普通精神科, 贵阳 550004)

中图分类号 R971;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0456-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.08



**摘要** 目的 探讨乌灵胶囊联合氟西汀治疗青少年首发中重度抑郁伴失眠的疗效与安全性。方法 回顾性收集2022年6月至2025年5月本院收治的476例首发中重度抑郁伴失眠青少年患者的临床资料,根据初始治疗方案的不同分为对照组(241例,单用氟西汀治疗)和观察组(235例,乌灵胶囊联合氟西汀治疗)。比较两组患者治疗前及治疗第4、8周的抑郁程度(汉密尔顿抑郁量表17项、抑郁自评量表评分),睡眠质量(匹兹堡睡眠质量指数评分、入睡潜伏期、夜间觉醒次数、总睡眠时间、睡眠效率),血清神经内分泌指标(皮质醇)和炎症指标(C反应蛋白、白细胞介素6),治疗第8周的有效率,以及不良反应发生情况。结果 治疗前,两组患者的抑郁程度、睡眠质量、血清神经内分泌和炎症指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗第4、8周,两组患者上述指标均较同组治疗前显著改善,且观察组上述指标的改善均显著优于同期对照组( $P<0.05$ );治疗第8周,观察组患者的有效率为90.21%,显著高于对照组的80.50%( $P<0.05$ );两组患者恶心、头痛、乏力、口干、心悸的发生率及总不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 乌灵胶囊联合氟西汀能够显著提高首发中重度抑郁伴失眠青少年患者的有效率,加速缓解抑郁症状,改善睡眠质量,并降低血清神经内分泌和炎症指标水平,且安全性良好。

**关键词** 乌灵胶囊;氟西汀;中重度抑郁;失眠;青少年

## Efficacy and safety analysis of Wuling capsules combined with fluoxetine in the treatment of adolescents with first-episode moderate-to-severe depressive disorder accompanied by insomnia

HE Lian<sup>1</sup>, SHU Yanping<sup>2</sup>, YUN Yuan<sup>1</sup>, MO Yun<sup>2</sup>, ZHANG Qian<sup>1</sup>(1. Dept. of Clinical Pharmacy, the Second People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550004, China; 2. Dept. of General Psychiatry, the Second People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550004, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To investigate the efficacy and safety of Wuling capsules combined with fluoxetine in the treatment of adolescents with first-episode moderate-to-severe depressive disorder accompanied by insomnia. **METHODS** The clinical data of 476 adolescents with first-episode moderate-to-severe depression accompanied by insomnia admitted to our hospital from June 2022 to May 2025, were retrospectively collected. According to the initial treatment regimen, patients were divided into a control group (241 cases, treated with fluoxetine alone) and an observation group (235 cases, treated with Wuling capsules combined with fluoxetine). The depression severity (Hamilton Depression Rating Scale-17 Item and the Self-Rating Depression Scale scores), sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index score, sleep latency, wake after sleep onset, total sleep time, sleep efficiency), serum neuroendocrine indicator (cortisol) and inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6) were compared between the two groups before treatment and at 4th and 8th weeks of treatment. The effective rate at 8th weeks and the occurrence of adverse drug reactions (ADRs) were also compared between the two groups. **RESULTS** Before treatment, there were no significant differences in depression severity, sleep quality, serum neuroendocrine indicator, and inflammatory markers between the two groups ( $P>0.05$ ). At 4th and 8th weeks, both groups showed significant improvement in these indicators compared to those before

<sup>Δ</sup> 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82460282);贵州省卫生健康科学技术基金项目(No.gzkwkj2025-534)

\* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药理学。E-mail: 694992071@qq.com

# 通信作者 副主任药师。研究方向: 临床药理学、医院药理学。E-mail: zh84qian@163.com

treatment, with the observation group demonstrating significantly greater improvement than the control group at the corresponding time points ( $P<0.05$ ). At 8th week, the effective rate of the observation group was 90.21%, significantly higher than 80.50% in the control group ( $P<$

0.05). The incidence of nausea, headache, fatigue, dry mouth, and palpitations, as well as the total incidence of ADRs, did not differ significantly between the two groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS** Wuling capsules combined with fluoxetine can significantly improve the effective rate in adolescents with first-episode moderate-to-severe depression accompanied by insomnia, accelerate the relief of depressive symptoms, improve sleep quality, and reduce serum neuroendocrine indicator and inflammatory markers, with a favorable safety profile.

**KEYWORDS** Wuling capsules; fluoxetine; moderate-to-severe depression; insomnia; adolescents

近年来,青少年抑郁的发病率呈上升趋势,给个体及社会所造成的负担不容忽视。既往流行病学调查和系统评价显示,青少年抑郁的发生率较高,且常伴随学业成绩下降、人际交往能力减退、抑郁症状反复发作及自杀风险升高等情况,已成为突出的公共卫生问题之一<sup>[1]</sup>。其中,失眠是青少年抑郁最常见的伴随症状之一,其不仅是抑郁的危险因素,而且会对抗抑郁治疗的疗效及患者预后产生影响,值得临床重点关注<sup>[2]</sup>。研究显示,早期改善睡眠质量有助于患者整体情绪的恢复和自杀风险的降低<sup>[3]</sup>。需要强调的是,在青少年抑郁患者中,中重度抑郁的比例较高,此类患者症状较为复杂,且易出现焦虑、激越与睡眠障碍并存等症状,治疗难度相对较大<sup>[1]</sup>。

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)是当前儿童及青少年抑郁的一线治疗药物,其中氟西汀因疗效证据充分,被相关权威指南推荐为首选药物<sup>[4]</sup>。然而,在临床实践中,部分患者在治疗初期的情绪改善并不理想;同时,既往有研究指出,在早期治疗阶段,SSRIs有短期增加未成年患者自杀相关念头或行为的风险,需要临床重点监测<sup>[5-6]</sup>。因此,如何在保证安全性的前提下提升疗效、减轻伴随症状,成为临床关注的焦点之一。乌灵胶囊是一种以乌灵菌粉为主要成分的中药制剂,可用于改善神经衰弱、焦虑抑郁等相关症状<sup>[7]</sup>。研究显示,该药在改善睡眠方面具有一定成效,并可辅助缓解患者的情绪症状<sup>[8]</sup>。近年来,也有研究积极探索了其SSRIs联合应用的效果,结果显示,联合用药不仅能进一步改善失眠症状,而且患者耐受性良好<sup>[9]</sup>。这初步为乌灵胶囊作为对症辅助药物与化学药联合应用奠定了实践基础。

尽管现行指南推荐以氟西汀等SSRIs单药治疗青少年抑郁,但对于首发且伴随明显失眠的患者,单药治疗常常存在情绪改善起效较缓、睡眠质量提升不足等问题,而睡眠障碍又可反过来加重抑郁情绪,形成恶性循环,最终影响患者的整体康复进程<sup>[4-6]</sup>。乌灵胶囊具有调节神经递质平衡、改善睡眠节律以及缓和情绪波动的功效,可在改善睡眠的同时辅助缓解抑郁症状,与氟西汀以增强5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)神经递质水平为主的抗抑郁机制形成互补<sup>[7-8]</sup>。由此可见,两药联合治疗有望在抑郁的早期阶段促进睡眠与情绪的

同步改善,从而降低因睡眠恢复不佳而导致的主观治疗挫败感及中途停药风险,有利于患者坚持规范治疗、提高整体疗效。基于此,本研究以首发中重度抑郁伴失眠青少年患者为对象,比较氟西汀单药方案与乌灵胶囊联合氟西汀方案的疗效及安全性,以期为该类患者的联合用药策略提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 样本量估算

本研究的主要结局指标为汉密尔顿抑郁量表17项(Hamilton Depression Rating Scale-17 Item, HAMD-17)评分变化(用于评价抑郁症状的改善程度)。根据既往文献<sup>[10]</sup>及临床经验,预计两组患者HAMD-17减分率间存在小到中等效应量(Cohen's  $d\approx 0.30$ )的差异;在此基础上,本研究采用双侧检验,假设显著性水平 $\alpha=0.05$ 、检验效能 $1-\beta=0.80$ ,采用SPSS 25.0软件估算得每组样本量约为88例。

### 1.2 纳入与排除标准

患者的纳入标准包括:(1)年龄为12~18岁;(2)符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》<sup>[11]</sup>中抑郁发作的诊断标准;(3)符合《中医病证诊断疗效标准》中“郁病”的诊断标准,主要证候表现为情志抑郁、神疲乏力、悲观易哭、胸闷或胁肋胀闷、睡眠不宁,可伴食欲下降、头昏、心悸等;辨证属心神失养型或肝郁气滞型<sup>[12]</sup>;(4)为首发中重度抑郁,入院时HAMD-17评分 $\geq 17$ 分<sup>[13]</sup>;(5)合并失眠症状,入院时匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分 $> 7$ 分<sup>[14]</sup>;(6)首次接受抗抑郁药物治疗;(7)能理解并配合完成相关量表评估;(8)病历资料完整。

患者的排除标准包括:(1)既往接受电休克治疗者;(2)合并躁狂发作、精神分裂症、双相障碍或其他精神疾病者;(3)存在其他影响睡眠的疾病(如阻塞性睡眠呼吸暂停综合征)者;(4)合并严重心、肝、肾等器质性疾病者;(5)存在感染相关性疾病者;(6)有酒精或药物依赖史者。

### 1.3 研究对象

回顾性收集2022年6月至2025年5月在本院就诊的首发中重度抑郁伴失眠青少年患者的临床资料。为

减少非随机分组可能导致的选择偏倚,本研究采用倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)法对纳入患者进行最近邻匹配(匹配容差0.05,匹配比例1:1),匹配变量包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、抑郁病程、学业情况、是否独生子女、家庭环境等。本研究最终纳入青少年患者476例,根据初始治疗方案的不同分为对照组(241例,单用氟西汀治疗)和观察组(235例,乌灵胶囊联合氟西汀治疗)。本研究方案通过本院伦理委员会审核批准(审查意见号为人伦理字:[2025]44号)。

#### 1.4 治疗方案

所有患者均由同一精神科诊疗团队负责,治疗方案依据患者入院后情绪症状与睡眠障碍的综合评估结果制定,且执行过程遵循科室统一的诊疗流程与用药规范。对照组患者口服盐酸氟西汀胶囊[天津怀仁制药有限公司,国药准字H20213634,规格为20 mg(按 $C_{17}H_{18}F_3NO$ 计)],每次20 mg,每天1次,晨起顿服,疗程为8周。观察组患者在对照组用药基础上,额外口服乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司,国药准字Z19990048,规格为每粒装0.33 g),每次3粒,每天3次,疗程为8周。

#### 1.5 观察指标

##### 1.5.1 一般资料

收集两组患者的一般资料,包括年龄、性别、BMI、抑郁病程、学业情况、是否独生子女、家庭环境、家族抑郁史。

##### 1.5.2 抑郁程度

收集两组患者治疗前及治疗第4、8周患者的HAMD-17及抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)评分数据,以评估抑郁症状的改善情况。其中,HAMD-17评分由医生评定,该量表包括情绪、躯体症状、认知功能及日常生活等17个条目,总分0~52分,分数越高提示抑郁程度越高<sup>[13]</sup>。SDS评分由患者自评,该量表包括情绪、体能、精神活动及兴趣等20个条目,总分25~100分,分数越高提示抑郁症状越严重<sup>[15]</sup>。

##### 1.5.3 疗效

收集两组患者治疗第8周的疗效数据。疗效依据HAMD-17减分率[减分率=(治疗前HAMD-17评分-治疗后HAMD-17评分)/治疗前HAMD-17评分 $\times$ 100%]评估:减分率 $\geq$ 50%为有效, $<$ 50%为无效。有效率=有效例数/总例数 $\times$ 100%<sup>[10]</sup>。

##### 1.5.4 睡眠质量

收集两组患者治疗前及治疗第4、8周患者的PSQI评分以及入睡潜伏期(sleep latency, SL)、夜间觉醒次数

(wake after sleep onset, WASO)、总睡眠时间(total sleep time, TST)、睡眠效率(sleep efficiency, SE)检测数据。其中,PSQI涵盖主观睡眠质量、SL、睡眠时间、SE、睡眠障碍、安眠药物使用、日间功能7个维度,总分0~21分,分数越高提示睡眠质量越差<sup>[14]</sup>。SL指从卧床关灯至首次入睡所需时间;WASO指入睡后因各种原因觉醒的次数;TST指入睡至最终醒来期间的总睡眠时间;SE指TST与卧床时间之比,反映睡眠的连续性和稳定性;SL、WASO、TST、SE数据由多导睡眠图、便携式睡眠监测设备等记录,并由2名专业技师进行整理、判读及复核。

##### 1.5.5 神经内分泌与炎症指标

收集两组患者治疗前及治疗第4、8周的神经内分泌指标[血清皮质醇(cortisol, COR)]、炎症指标[血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)]检测数据。上述数据均以患者空腹静脉血(于清晨7:00-9:00采集)为样本,分别使用Microplate Reader 680型酶标仪(美国R&D Systems公司)、BC-7500型全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子有限公司)、Cobas 600 E 601型全自动电化学发光分析仪[罗氏诊断产品(上海)有限公司]检测。

##### 1.5.6 不良反应

收集两组患者治疗期间出现的药品不良反应,包括恶心、头痛、乏力、口干、心悸等,并计算上述不良反应发生率及总不良反应发生率。同时,对不良反应进行分级,包括——(1)轻度:症状轻微,不影响日常生活,无需特殊处理;(2)中度:症状明显,需干预但可耐受;(3)重度:严重影响生活或需住院处理<sup>[16]</sup>。

#### 1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。计量资料先进行Shapiro-Wilk检验,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较使用配对 $t$ 检验,组间比较使用两独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组内比较使用Wilcoxon符号秩检验,组间比较使用Mann-Whitney  $U$ 检验;随时间多次测量的连续变量,采用重复测量方差分析;计数资料以例数或率表示,采用 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

PSM后,两组患者的年龄、性别、BMI、抑郁病程、学业情况、是否独生子女、家庭环境及家族抑郁史等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。结果见表1。

表1 PSM后两组患者一般资料比较

组别	n	年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁	性别(男/女)/例	BMI( $\bar{x}\pm s$ )/(kg/m <sup>2</sup> )	抑郁病程( $\bar{x}\pm s$ )/月	学业情况(在读/休学)/例	独生子女(是/否)/例	家庭环境(健全/单亲)/例	家族抑郁史(有/无)/例
对照组	241	15.36±1.42	122/119	20.41±2.36	5.41±1.36	214/27	134/107	183/58	38/203
观察组	235	15.28±1.39	118/117	20.29±2.42	5.37±1.19	211/24	127/108	176/59	34/201

## 2.2 两组患者抑郁程度比较

治疗前,两组患者的HAMD-17、SDS评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗第4、8周,两组患者的HAMD-17、SDS评分均较同组治疗前显著降低( $P<0.05$ ),且观察组上述评分均显著低于同期对照组( $P<0.05$ )。结果见表2。

表2 两组患者治疗前后抑郁程度比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	HAMD-17评分			SDS评分		
		治疗前	治疗第4周	治疗第8周	治疗前	治疗第4周	治疗第8周
对照组	241	24.62±3.15	20.36±3.04 <sup>a</sup>	15.36±2.72 <sup>a</sup>	67.41±4.91	59.73±5.28 <sup>a</sup>	48.58±4.91 <sup>a</sup>
观察组	235	25.08±3.31	18.42±2.87 <sup>ab</sup>	12.74±2.15 <sup>ab</sup>	68.15±5.14	56.84±5.12 <sup>ab</sup>	44.26±4.73 <sup>ab</sup>

a:与同组治疗前比较, $P<0.05$ ;b:与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

## 2.3 两组患者疗效比较

治疗第8周,观察组患者的有效率为90.21%,显著高于对照组的80.50%( $P<0.05$ )。结果见表3。

表3 两组患者治疗第8周疗效比较

组别	n	有效/例	无效/例	有效率/%
对照组	241	194	47	80.50
观察组	235	212	23	90.21 <sup>a</sup>

a:与对照组比较, $P<0.05$ 。

## 2.4 两组患者睡眠质量比较

治疗前,两组患者的PSQI评分以及SL、WASO、TST、SE比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗第4、8周,两组患者的PSQI评分以及SL、WASO均较同组治疗前显著降低,而TST、SE均较同组治疗前显著升高( $P<0.05$ ),且观察组上述指标的改善均显著优于同期对照组( $P<0.05$ )。结果见表4。

## 2.5 两组患者神经内分泌与炎症指标比较

治疗前,两组患者的血清COR、CRP、IL-6水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗第4、8周,两组患者的血清COR、CRP、IL-6水平均较同组治疗前显著降低( $P<0.05$ ),且观察组上述指标均显著低于同期对照组( $P<0.05$ )。结果见表5。

表4 两组患者治疗前后睡眠质量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	PSQI评分			SL/min			WASO(次/夜)			TST/h			SE/%		
		治疗前	治疗第4周	治疗第8周	治疗前	治疗第4周	治疗第8周	治疗前	治疗第4周	治疗第8周	治疗前	治疗第4周	治疗第8周	治疗前	治疗第4周	治疗第8周
对照组	241	14.12±2.84	12.24±2.11 <sup>a</sup>	10.03±1.96 <sup>a</sup>	47.53±10.21	40.18±8.60 <sup>a</sup>	35.57±7.91 <sup>a</sup>	3.63±1.21	2.79±1.02 <sup>a</sup>	2.31±0.88 <sup>a</sup>	4.72±0.86	5.41±0.79 <sup>a</sup>	6.08±0.82 <sup>a</sup>	66.28±8.49	72.36±7.88 <sup>a</sup>	76.79±7.23 <sup>a</sup>
观察组	235	13.85±2.69	10.86±2.04 <sup>ab</sup>	6.42±1.88 <sup>ab</sup>	47.18±9.83	33.63±7.81 <sup>ab</sup>	24.18±6.94 <sup>ab</sup>	3.68±1.28	2.18±0.87 <sup>ab</sup>	1.39±0.69 <sup>ab</sup>	4.75±0.89	6.12±0.83 <sup>ab</sup>	7.34±0.88 <sup>ab</sup>	66.09±8.21	77.31±8.01 <sup>ab</sup>	85.59±7.42 <sup>ab</sup>

a:与同组治疗前比较, $P<0.05$ ;b:与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

表5 两组患者治疗前后神经内分泌与炎症指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	COR( $\mu$ g/dL)			CRP(mg/L)			IL-6(pg/mL)		
		治疗前	治疗第4周	治疗第8周	治疗前	治疗第4周	治疗第8周	治疗前	治疗第4周	治疗第8周
对照组	241	19.86±4.12	18.21±3.74 <sup>a</sup>	16.94±3.52 <sup>a</sup>	6.32±1.58	5.81±1.46 <sup>a</sup>	5.24±1.39 <sup>a</sup>	12.58±3.21	10.87±2.94 <sup>a</sup>	8.65±2.31 <sup>a</sup>
观察组	235	20.12±4.08	16.53±3.51 <sup>ab</sup>	13.42±3.27 <sup>ab</sup>	6.28±1.62	4.72±1.33 <sup>ab</sup>	3.65±1.21 <sup>ab</sup>	12.94±3.45	9.52±2.48 <sup>ab</sup>	6.23±1.54 <sup>ab</sup>

a:与同组治疗前比较, $P<0.05$ ;b:与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

## 2.6 两组患者药品不良反应发生情况比较

两组患者均发生了轻度的恶心、头痛、乏力、口干、心悸;上述不良反应发生率及总不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表6。

## 3 讨论

首发中重度抑郁伴失眠青少年患者具有情绪症状严重、抑郁缓解慢、合并睡眠障碍的特点,治疗难度较大<sup>[2]</sup>。研究表明,抑郁症的发生不仅与中枢神经递质功能失衡有关,还与神经内分泌异常及炎症反应密切相关<sup>[7]</sup>。氟西汀作为SSRIs之一,可通过抑制突触前神经元对5-HT的再摄取来提高中枢5-HT浓度,从而改善患者抑郁症状,增强其情绪稳定性<sup>[18]</sup>。然而,氟西汀单药治疗起效较慢,对部分患者早期抑郁症状及睡眠障碍的改善有限<sup>[9]</sup>。乌灵胶囊作为中药制剂,含有多种活性成分,可通过调节神经递质、抑制应激反应及改善自主神经功能,发挥镇静、安眠及轻度抗抑郁作用<sup>[7]</sup>。为此,本研究比较了氟西汀单药方案与乌灵胶囊联合氟西汀方案对首发中重度抑郁伴失眠青少年患者抑郁症状、睡眠质量及相关生物学指标的改善效果。

本研究结果显示,治疗第4、8周,两组患者的HAMD-17、SDS评分均显著降低,且观察组上述指标的改善更为明显,提示联合用药可加速患者抑郁症状的缓解。此外,疗效分析结果显示,治疗第8周,观察组患者的有效率显著高于对照组,提示联合用药在改善青少年首发中重度抑郁方面更具优势,这可能与乌灵胶囊具有辅助调节神经递质分泌及改善睡眠节律的作用有关<sup>[19]</sup>。既往研究表明,中药复方联合SSRIs可通过增加中枢5-HT浓度和 $\gamma$ -氨基丁酸活性来加速老年患者的情绪改善<sup>[20]</sup>,本研究结果与之基本一致。

表6 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	恶心	头痛	乏力	口干	心悸	总不良反应
对照组	241	8(3.32)	6(2.49)	6(2.49)	1(0.41)	5(2.07)	26(10.79)
观察组	235	9(3.83)	5(2.13)	5(2.13)	2(0.85)	3(1.28)	24(10.21)

睡眠改善在抑郁治疗中意义重大。本研究结果显示,治疗第4、8周,两组患者的PSQI评分均显著降低,且观察组显著低于同期对照组,这提示联合用药在缓解首发中重度抑郁伴失眠青少年患者失眠方面更具优势,这可能与乌灵胶囊具有养心安神、调节神经递质及改善睡眠的作用有关<sup>[7]</sup>。本研究结果进一步显示,治疗第4、8周,两组患者的TST、SE均显著升高,SL、WASO均显著降低,提示两种方案均能改善青少年患者的睡眠质量;此外,观察组患者上述指标的改善均显著优于同期对照组,与蔡传云等<sup>[21]</sup>的研究结果基本一致,提示与氟西汀单药治疗相比,加用乌灵胶囊在改善青少年患者睡眠多维度指标方面更具优势。笔者分析认为,相关作用机制可能与调控中枢神经递质、缓解下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴应激反应、提升脑源性神经营养因子水平,进而促进睡眠连续性及深度有关<sup>[22]</sup>。

研究表明,在抑郁症患者中,HPA轴过度激活的情况普遍存在,这与患者持续的高应激水平和频发的睡眠障碍密切相关<sup>[23]</sup>。晨间血清COR是反映HPA轴功能的重要指标,可作为辅助性检测指标。本研究显示,治疗第4、8周,两组患者的血清COR水平均显著降低,且观察组显著低于同期对照组,提示乌灵胶囊联合氟西汀在调节HPA轴反应性、降低应激水平方面更具优势<sup>[22]</sup>。此外,已有研究证实,炎症因子与抑郁症患者的情绪调节、神经可塑性及睡眠质量密切相关<sup>[24]</sup>。既往研究表明,抑郁患者体内CRP、IL-6等炎症因子水平普遍升高,且与病情严重程度密切相关<sup>[25]</sup>。本研究结果显示,治疗第4、8周,两组患者的血清CRP、IL-6水平均显著降低,且观察组显著低于同期对照组,提示与氟西汀单药比较,联用乌灵胶囊可能通过抗炎、调节免疫等作用,进一步改善患者神经递质失衡,这与祖鑫等<sup>[26]</sup>的研究结果基本一致。

安全性评价结果显示,两组患者在治疗期间均未发生严重不良反应;主要不良反应包括恶心、头痛、乏力、口干及心悸,各不良反应发生率及总不良反应发生率比较,差异均无统计学意义,提示在氟西汀的基础上加用乌灵胶囊,并未增加不良反应的发生风险。笔者从中医药性与作用机制角度分析认为,抑郁伴失眠多属“肝郁化火”“心脾不交”“阴血不足”范畴,表现为情志郁结、气机不畅、阴阳失衡<sup>[27]</sup>。氟西汀具有调神解郁的作用,可改善情绪和神经递质功能,但可能会因调节中枢神经递

质的分泌而引发头痛、乏力、胃气不和等不良反应;乌灵胶囊具有安神养心、疏肝解郁、益气养血的功效,可通过调和心肝脾三脏、疏通气机、平复阴阳失衡来改善患者的睡眠和情绪状态,其安神、益气之效可对情志及睡眠障碍的共病状态进行补充调节,并且能在一定程度上缓解部分中枢类药物的不良反应<sup>[28]</sup>。本研究中,观察组患者并未出现不良反应发生率升高的趋势,提示该联合方案的安全性良好。

然而,本研究仍存在一定局限性。首先,作为回顾性试验,本研究虽通过严格的纳入与排除标准筛选对象,并采用PSM法对潜在混杂因素进行校正,但仍无法完全排除病情严重程度、家庭支持及治疗依从性等不可测量或难以量化的潜在混杂因素。其次,本研究涉及多指标、多时间点的比较,但并未对所有多重比较进行严格校正,可能存在I类错误风险,这在一定程度上限制了结果解释的稳健性。再次,本研究未进行长期随访,目前尚不足以评价联合方案的长期疗效、复发风险及维持治疗效果。最后,本研究的疗效评价指标较为单一,尚未纳入临床总体印象量表、失眠严重指数、认知功能及生活质量等综合评价指标,也未对治疗整体效果及作用机制进行全面分析。可见,未来尚需开展前瞻性、多中心随机对照试验,延长随访周期,并结合更多生物学和功能学指标,以进一步验证联合治疗的长期疗效与安全性。

综上所述,乌灵胶囊联合氟西汀能够显著提高首发中重度抑郁伴失眠青少年患者的有效率,加速缓解抑郁症状,改善睡眠质量,并降低血清神经内分泌和炎症指标水平,且安全性良好。

### 参考文献

- [1] 赵霞. 我国儿童青少年抑郁症状的人口学及生活方式相关影响因素研究[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(20): 2360-2368.
- [2] 朱亚, 蔡炎, 石绪亮. 青少年失眠与自伤行为的关系: 情绪调节困难和抑郁症状的中介作用[J]. 中国健康心理学杂志, 2023, 31(4): 610-614.
- [3] 袁婷, 范雪菲, 陈网妮, 等. 青少年抑郁情绪与自杀意念的关系: 失眠的中介作用[J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(4): 1100-1103, 1115.
- [4] 梁家云, 李守春, 于世江, 等. 青少年抑郁症患者药物联合心理治疗的研究进展[J]. 临床精神医学杂志, 2024, 34(5): 418-420.
- [5] LI K, ZHOU G B, XIAO Y, et al. Risk of suicidal behaviors and antidepressant exposure among children and adolescents: a meta-analysis of observational studies[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 880496.

- [6] 侯淑君,李金阳,王纯. 认知行为疗法联合选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗抑郁症的疗效及影响因素研究现状与展望[J]. 中华精神科杂志,2025,58(5):384-391.
- [7] 张丽,杨耀芳,朱建萍,等. 乌灵菌制剂药理作用、临床应用的研究进展[J]. 中成药,2020,42(12):3241-3245.
- [8] 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.
- [9] 孙田烨,王新志,史梦龙,等. 口服中成药联合选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗卒中后抑郁有效性与安全性的网状Meta分析[J]. 中草药,2021,52(20):6291-6308.
- [10] 程方烁,钟怡,刘晓妍. 舍曲林联合重复经颅磁刺激对伴童年创伤青少年抑郁症的疗效观察[J]. 中国药物应用与监测,2025,22(2):293-296.
- [11] FIRST M B. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility[J]. J Nerv Ment Dis,2013,201(9):727-729.
- [12] 赵心华,安娜. 越鞠丸治疗抑郁症的临床疗效及安全性观察[J]. 浙江中医杂志,2020,55(12):874-875.
- [13] PENG R, ZHANG X, LI R, et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in first-episode untreated female Chinese patients with major depressive disorder[J]. BMC Psychiatry,2023,23(1):549.
- [14] JOO H J, KWON K A, SHIN J, et al. Association between sleep quality and depressive symptoms[J]. J Affect Disord,2022,310:258-265.
- [15] XIE W, LIANG L, LU Y, et al. Deep 3D-CNN for depression diagnosis with facial video recording of self-rating depression scale questionnaire[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc,2021,2021:2007-2010.
- [16] 周雨婷,叶国菊,刘尉,等. 药品不良反应严重程度分级评价模型的建立与应用[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(20):2133-2137.
- [17] 王春艳,林秀金,晏颖萱,等. 青少年发生焦虑、抑郁的影响因素及相关机制研究进展[J]. 广西医学,2024,46(7):955-960.
- [18] ZHANG W, JIN Y, ZHOU F M. Chronic fluoxetine treatment desensitizes serotonergic inhibition of GABAergic inputs and intrinsic excitability of dorsal raphe serotonin neurons[J]. Brain Sci,2025,15(4):384.
- [19] 李东彩,刘继洪,陈诗慧,等. 乌灵胶囊对心血亏虚、肾精不足型失眠症血清SP、NPY水平及睡眠质量的影响[J]. 辽宁中医杂志,2025,52(1):71-74.
- [20] 陈晓燕,赵桂琴,沈群弟. 乌灵胶囊辅助西药治疗老年抑郁症临床研究[J]. 新中医,2024,56(13):88-91.
- [21] 蔡传云,胡欣,朱华军,等. 乌灵胶囊联合小剂量喹硫平用于失眠伴焦虑抑郁高龄老年患者的疗效分析[J]. 中国药房,2024,35(12):1517-1521.
- [22] 钮伟芳,赵龙,刘强,等. 乌灵胶囊联合重复经颅磁刺激调控HPA轴对老年抑郁症的疗效及安全性分析[J]. 临床误诊误治,2025,38(12):93-97.
- [23] ZAJKOWSKA Z, GULLETT N, WALSH A, et al. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood: a systematic review and meta-analysis[J]. Psychoneuroendocrinology,2022,136:105625.
- [24] 吴百川,孙晨寅,张慧凤,等. 重视炎症细胞因子研究在青少年抑郁症临床实践中的价值[J]. 中华精神科杂志,2024,57(1):8-11.
- [25] 李嫣然,王慧颖,张金玉,等. 青少年与成年抑郁症患者血浆Maresin-1和炎症因子水平失衡的差异[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2024,33(11):1027-1033.
- [26] 祖鑫,陈科. 乌灵胶囊联合文拉法辛缓释片对老年抑郁症患者炎症因子、GDNF、S100 $\beta$ 和NSE水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(15):3273-3275.
- [27] 孙肇阳,单心觉,黄小圆,等. 针灸治疗抑郁症文献的知识结构及配穴规律可视化分析[J]. 中国针灸,2021,41(9):1049-1054.
- [28] 王凯丽,闫西鹏,赵颖颖,等. 中医治疗焦虑抑郁症简况[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(9):113-116.

(收稿日期:2025-10-13 修回日期:2026-01-27)

(编辑:张元媛)