神经病学 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000918

阿戈美拉汀与 SSRI、SNRI 类药物治疗抑郁症疗效与安全性的 Meta 分析

邹 卿[1],袁也丰[1],孙伟铭[2],童恋茹[1],姜 超[1],董香丽[1]
(南昌大学第一附属医院 1. 心身医学科;2. 康复医学科,南昌 330006)

【摘 要】**目的**:利用 Meta 分析的方法分别评估阿戈美拉汀与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor,SSRI)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin noradrenaline reuptake inhibitor,SNRI)类药物治疗抑郁症的疗效,为临床治疗提供参考。**方法**:计算机检索 Cochrane library、Pubmed、Elsevier、中国知网、维普数据库、中国生物医学数据库、万方数据库,收集阿戈美拉汀与 SSRI、SNRI 类药物治疗抑郁症的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后,采用 RevMan5.2 统计软件进行 Meta 分析。**结果**:研究共纳入 8 项 RCTs,总计 2 632 例患者;Meta 分析结果显示,阿戈美拉汀组患者有效率(*RR*=1.07,95%*CI*=1.01~1.12,*P*=0.010)、治愈率(*RR*=1.10,95%*CI*=1.01~1.20,*P*=0.030)均明显高于 SSRI、SNRI 类药物组,抑郁量表终点评分与基线的差值值高于 SSRI、SNRI 类药物组(*MD*=0.46,95%*CI*=-0.13,1.05,*P*=0.130),2 组差异无统计学意义。阿戈美拉汀在不良反应反应方面优于 SSRI、SNRI 类药物组(*RR*=0.50,95%*CI*=0.37~0.68,*P*=0.000),差异存在统计学意义。**结论**:阿戈美拉汀较其他 SSRI、SNRI 类药物治疗抑郁症的疗效更好、更安全。尚需高质量、大样本 RCT 研究进一步验证。

【关键词】阿戈美拉汀;抑郁症;Meta 分析;随机对照试验
【中图分类号】R749.41 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-11-15

Efficacy and safety of agomelatine and SSRIs or SNRIs treating depression: a Meta-analysis

Zou Qing[1], Yuan Yefeng[1], Sun Weiming[2], Tong Lianru[1], Jiang Chao[1], Dong Xiangli[1]
(1. Department of Psychosomatic Medicine; 2. Department of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of Nanchang University)

【Abstract】***Objective***: To explore the efficacy and safety of agomelatine in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitor(SNRIs) used as anti-depressants in treatment of depressive disorder. ***Methods***: Computer retrieval Cochrane library, Pubmed, Elsevier, CNKI, VIP, CBM, WanFang electronic database searches were performed to identify reports of head-to-head randomized controlled trials that have compared agomelatine with SSRIs or SNRIs in terms of efficacy/effectiveness in treating depressive disorder. The clinical trails meet the eligibility criteria for quality evaluation and information were extracted, and the RevMan 5.2 statistic software was used for Meta analysis. ***Results***: A total of 8 RCTs were enrolled including 2 632 patients. Meta-analysis results showed that agomelatine had higher response rates(*RR*=1.07, 95%*CI*=1.01 to 1.12, *P*=0.010) compared with SSRIs and SNRIs. In the remission analysis, remission rates(*RR*=1.10, 95%*CI*=1.01 to 1.20, *P*=0.030) were significantly different. Depression scale at the end of the scale and the baseline values was higher than in agomelatine group than in SSRI or SNRI drug groups(*MD*=0.46, 95%*CI*=-0.13 to 1.05, *P*=0.130) without significant differences between the two groups. Agomelatine group was superior to SSRIs and SNRIs groups in side effects(*RR*=0.50, 95%*CI*=0.37 to 0.68, *P*=0.000). ***Conclusion***: Agomelatine has significantly higher efficacy and lower side effects compared with SSRIs and SNRIs when treating depression. However, this conclusion needs further validation by high quality and large sample RCTs.

【Key words】agomelatine; depression; Meta-analysis; randomized controlled trials

作者介绍:邹 卿,Email:qinzo@163.com,
研究方向:精神病与精神卫生。
通信作者:袁也丰,Email:yuanyefen@sina.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20160428.1532.004.html
(2016-04-28)

抑郁障碍是临床上最常见的精神障碍之一，是指各种原因引起的以显著而持久的心境低落为主要临床特征的一类心境障碍[1]。据国际精神疾病流行病学调查资料表明，在全球 10 个国家（包括美洲、欧洲和亚洲）37 000 成人样本中，抑郁障碍的终身患病率为 3.0%~16.9%，大多数国家为 8%~12%；亚太地区资料显示为 1.1%~19.9%。抑郁症导致患者内心体验痛苦、自杀率显著增高、生活质量下降及社会功能降低，给社会带来沉重的社会经济负担。抑郁症是全球范围内造成残疾的 20 个主要原因之一[2]；Murray 等[3]在《全球疾病负担》中预测，到 2020 年抑郁症将上升到全球疾病负担的第 2 位。目前抗抑郁药物治疗是当前各种抑郁障碍的主要治疗方法，主要首先选用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor，SSRI），选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor，SNRI）作为一线用药。阿戈美拉汀作为新型抗抑郁药物，于 2009 年 2 月获得欧盟上市批准，用于成人抑郁症的治疗，在国内尚未广泛应用于抑郁症的临床治疗；其独特的作用机制被认为是抑郁症治疗领域的一个新突破。本研究以阿戈美拉汀与 SSRI、SNRI 类抗抑郁药物，采用 Meta 分析的方法，比较阿戈美拉汀与其他抗抑郁药物的疗效。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验（Randomized controlled trial，RCT）。语种限于：中文、英文。

1.1.2 研究对象 纳入标准：①按中国诊断分类系统及诊断标准[4]诊断或符合疾病和有关健康问题的国际统计分类第十次修订本[5]、美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版[6]诊断的抑郁障碍患者。②年龄在 18~55 岁之间、民族不限、性别不限；2 周前未服用抗抑郁药物治疗。排除标准：①排外抑郁障碍患者合并精神分裂症或妄想障碍。②排外药物、躯体疾病、精神物质引起的抑郁障碍。③排除孕妇、哺乳期妇女及特殊人群抑郁障碍疾病患者。

1.1.3 干预措施 研究试验中单独采用阿戈美拉汀或其他 SSRI 或者 SNRI 类抗抑郁治疗。治疗组予以单独服用阿戈美拉汀抗抑郁治疗，治疗剂量 25~50 mg/d；对照组予以 SSRI 或 SNRI 类药物抗抑郁治疗，治疗剂量均在有效治疗剂量内，联合用药的临床研究除外。

1.1.4 结局指标 选取能提供 Meta 分析所需的信息，包括样本含量，随机化隐藏程度的试验。主要结局指标：①有效率：汉密尔顿抑郁量表（Hamilton's depression scale，HAMD）、蒙哥马利抑郁评定量表（Montgomery asberg depression rating scale，MADRS）或其他任何抑郁量表分值减少至少 50%的患者例数与总例数的比值；②治愈率：治疗后，HAMD<7 分的例数，或者 MADRS<12 分的患者例数与总例数的比值；③试验终止时 HAMD 抑郁量表终点评分与基线的差值。

1.2 检索策略

文献检索按照 PICOS 原则进行检索，检索中国知网、中国生物医学文献数据库）、中文科技期刊全文数据库、万方数据库各数据库、PubMed、Elsevier、Cochrane Library，检索时间均以各数据库建库时间至 2015 年 7 月 31 日。中文基本检索策略：（抑郁症 or 忧郁症 or 抑郁障碍）and（阿戈美拉汀 or 阿美宁 or 维度新）and 随机对照；英文基本检索策略：（"depression" OR "depressive disorder"? OR "mood disorder"OR "Dysthymic disorder"） and （"agomelatine" OR "Valdoxard/thymanax"） and （"Randomized controlled trial"OR "controlled clinical trial" OR "random allocation" OR "double blind" OR "single blind"）。

1.3 文献筛查和资料提取

文献筛查工作由 2 名研究者独立完成，根据研究纳入与排除标准，分别对文献进行筛查，对不符合标准的临床试验予以剔除，保证进入 Meta 分析的各个独立研究具有较好的同质性；数据收集采用统一的提取表，提取资料后进行交叉核对，如有分歧，交由第 3 名研究者协助解决。数据收集主要包括：研究来源，研究方法（研究设计、序列产生、分配隐藏、盲法、其他偏倚因素），研究对象（总数、诊断标准、年龄、国家、干预措施，干预时间），结局指标等信息。

1.4 文献质量评价

采用 Jadad 量表[7]量化文献质量结果。①随机分配：描述随机方法且正确（2 分）；未描述随机分配的方法（1 分）；未采用随机分配（0 分）。②盲法：采用正确的双盲方法（2 分）；提及单盲或双盲，但未描述（1 分）；未采用盲法（0 分）。③撤出与退出：描述了失访或退出的原因及数目（1 分）；未描述数据丢失的原因及数目（0 分）。Jadad 采用 5 分制：分 1~2 分视为低质量研究，3~5 分视为高质量研究。

1.5 统计方法

采用 RevMan 5.2 统计软件进行 Meta 分析。各研究间的异质性采用 Q 检验和 I^2 统计。其中 Q 检验的 P 值>0.10 或者 I^2<50%，认为研究间的存在轻度异质性，采用固定效应模型；当 Q 检验的 P 值<0.10 或者 I^2>50%时，认为研究间存在高度异质性，应尽量找出异质性的来源，例如采用亚组分析方法，如无法找出异质性来源时，采用随机效应模型。二分类变量事件采用 *RR* 及 95%*CI* 进行合并分析，连续性变量当各研究的效应变量的测量方法一致时，采用 *MD* 及 95%*CI* 进行分析，当测量方法不一致时，采用 *SMD* 及 95%*CI* 进行合并分析。发表偏倚分析采用漏斗图法，通过检验漏斗图的不对称性来识别存在的发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果

根据相应的检索方式，初检共获得 421 篇相关文献。去除重复文献后获得 122 篇文献。根据研究的纳入与排除标

准，阅读文题及摘要后，排除与临床研究无关的文献 84 篇，对剩下的 38 篇文献进行全文阅读发现，共剔除 30 篇不符合要求文献。最终共纳入 8 项 RCT，共 2 632 名患者（图 1）。

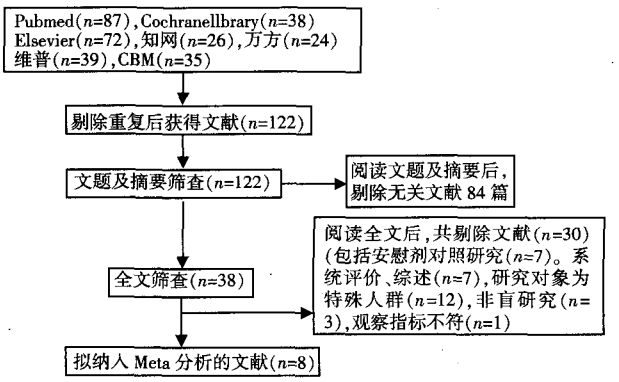


图 1 文献检索与筛选流程图

Fig.1 Flow chart of literature search and selection

2.2 纳入研究的一般情况

纳入研究一般特征（表 1）。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

文献质量评价，对序列产生、分配隐藏、盲法、不完全结局数据进行评判。文献质量评价量化指标采用 Jadad 量表评价，量化结果（表 2）。

2.4 Meta 分析的结果

2.4.1 有效率 纳入研究的 8 个 RCTs 试验均比较了治疗组与对照组的有效率。采用 Revman5.2 统计软件进行分析，异质性检验显示（P=0.800，I^2=0%），表明研究间无显著异质性，采用固定模型分析，Meta 分析结果显示，阿戈美拉汀组患者有效率显著高于其他抗抑郁药物组，差异有统计学意义（RR=1.07，95%CI=1.01，1.12，P=0.010）（图 2）。

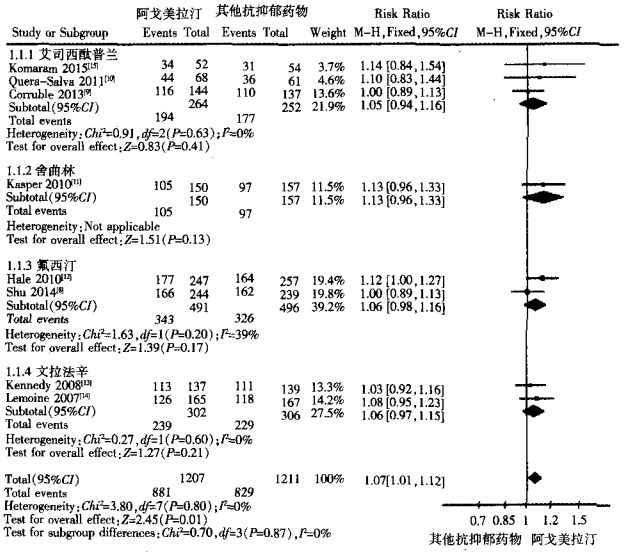


图 2 阿戈美拉汀与其他抗抑郁药物有效率的比较

Fig.2 Response rate: Agomelatine compared with SSRIs and SNRIs

表 1 纳入研究一般情况

Tab.1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

研究 ID	干预措施	剂量（mg/d）	例数	女性比例（%）	年龄（岁）	当前抑郁发作持续时间（月）	观察时间（周）	结局指标
Shu 2014[8]	阿戈美拉汀	25~50	314	69.8	39.2 ± 12.8	5.04 ± 4.06	8	HAMD
	氟西汀	20~40	314		38.9 ± 12.6	5.01 ± 4.16		
Corruble 2013[9]	阿戈美拉汀	25~50	164	71	43.6 ± 12.9	5.54 ± 10.7	12	HAMD
	艾司西酞普兰	10~20	160		42.8 ± 11.8	4.62 ± 4.23		
Quera-Salva 2011[10]	阿戈美拉汀	25~50	71	65	41.3 ± 12.4	6.6 ± 5.2	6,24	HAMD
	艾司西酞普兰	10~20	67		41.4 ± 10.7	5.7 ± 4.9		
Kasper 2010[11]	阿戈美拉汀	25~50	154	70.6	43.9 ± 10.3	4.7 ± 4.2	6,24	HAMD
	舍曲林	50~100	159					
Hale 2010[12]	阿戈美拉汀	25~50	252	77.7	41.8 ± 11.2	5.0 ± 3.9	8	HAMD
	氟西汀	20~40	263		42.7 ± 11.9	4.8 ± 3.8		
Kennedy 2008[13]	阿戈美拉汀	50	137	72	40.9 ± 10.2	3.0 ± 1.4	12	MDRS
	文拉法辛	150	139			2.9 ± 1.3		
Lemoine 2007[14]	阿戈美拉汀	25~50	165	71.1	40.1	2.8	6,24	HAMD
	文拉法辛	75~150	167					
Komaram 2015[15]	阿戈美拉汀	25~50	52	51.8	40.98 ± 8.16	5.0	8	HAMD
	艾司西酞普兰	10~20	54		41.22 ± 7.88	5.0		

表 2 Jadad 质量评分表

Tab.2 Jadad scale

纳入研究	设计类型	随机分组序列产生的方法	盲法	退出与失访	评分
Shu 2014[8]	RCT	详尽描述	双盲	描述	5
Corruble 2013[9]	RCT	详尽描述	双盲	描述	5
Quera-Salva 2011[10]	RCT	描述不充分	双盲	未描述	3
Kasper 2010[11]	RCT	描述不充分	双盲	未描述	3
Hale 2010[12]	RCT	详尽描述	双盲	未描述	4
Kennedy 2008[13]	RCT	描述不充分	描述不充分	描述	3
Lemoine 2007[14]	RCT	描述不充分	双盲	未描述	3
Komaram 2015[15]	RCT	详尽描述	描述不充分	描述	4

2.3.2 治愈率 将提供了 2 组患者的治愈率的 6 项研究，采用 Revman 5.2 统计软件进行分析；异质性检验结果发现（P=0.970，I^2=0%），表明研究间异质性无统计学差异，采用固定效应模型分析；Meta 分析结果示：阿戈美拉汀组患者治愈率明显高于其他抗抑郁药物组，差异存在统计学意义（RR=1.10，95%CI=1.01~1.20，P=0.030）（图 3）。

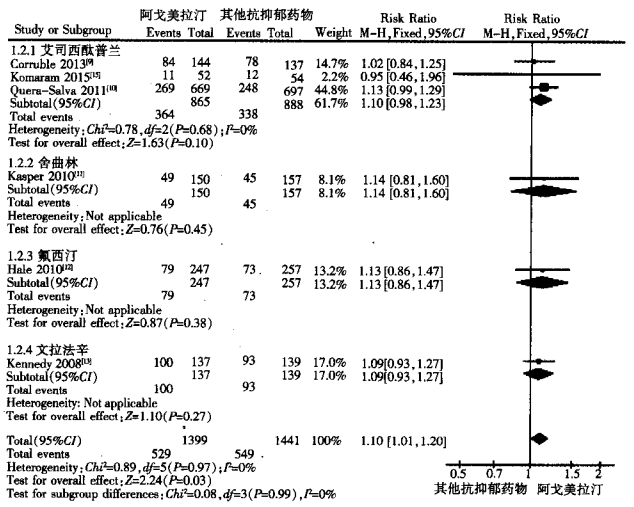


图 3 阿戈美拉汀与其他抗抑郁药物治愈率的比较

Fig.3 Remission rate: Agomelatine compared with SSRIs and SNRIs

2.3.3 量表评分差值 将提供了 HAMD 终点评分与基线差值的 7 项研究纳入 Meta 分析，异质性检验示：P=0.260，I^2=23%，表明各研究间异质性不存在统计学意义；故采用固定效应模型分析，Meta 分析结果显示，阿戈美拉汀组患者治疗后抑郁量表评分差值高于其他抗抑郁药物组，差异不存在统计学意义（MD=0.46，95%CI=-0.13~1.05，P=0.130）（图 4）。

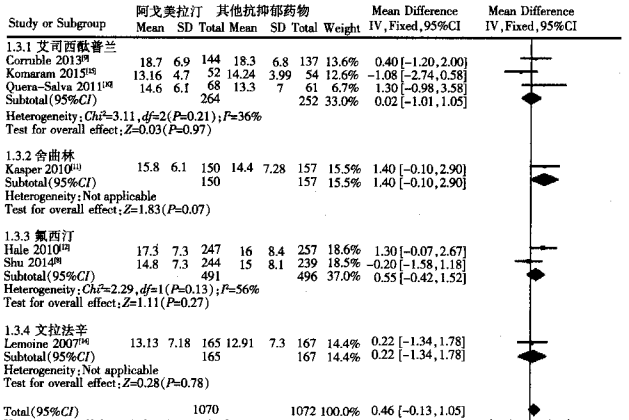


图 4 阿戈美拉汀与其他抗抑郁药物抑郁量表评分差值的比较

Fig.4 Change of the depression scale score: Agomelatine compared with SSRIs and SNRIs

2.3.4 安全性 提取 7 个 RCTs 因不良反应退出试验的数据，进行 Meta 分析；异质性检验结果示：P=0.350，I^2=11%；采用固定模型分析，结果显示：阿戈美拉汀的在不良反应方面优于其他抗抑郁药物，差异存在统计学意义（RR=0.50，95%CI=0.37~0.68，P=0.000）（图 5）。

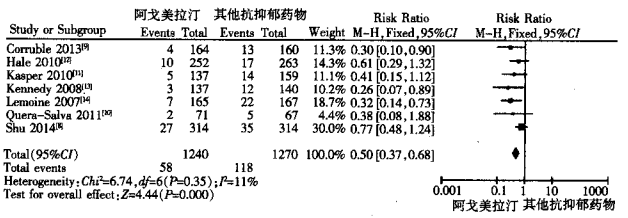


图 5 阿戈美拉汀与其他抗抑郁药物安全性的比较

Fig.5 Dropout rate due to side effects: Agomelatine compared with SSRIs and SNRIs

2.4 偏移分析

研究采用漏斗图发来识别发表偏倚，由下图可知：①研究中多数研究相对集中分布在图形顶部，缺乏小样本研究；②漏斗图不对称，可能存在一定程度上的报告偏倚（图 6）。

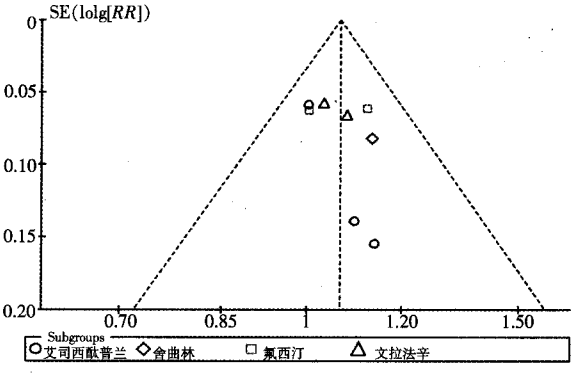


图 6 漏斗图

Fig.6 Funnel plot

3 讨 论

阿戈美拉汀由法国施维雅公司研发，是一种新型抗抑郁药，通过作用于褪黑激素受体 MT1 和 MT2 激动剂，同时又是 5-羟色胺受体拮抗剂；其作用机制突破了传统的单胺递质系统作用[16]。目前国内尚未广泛应用于临床治疗，研究拟针对阿戈美拉汀与第二代抗抑郁药物（SSRIs、SNRIs）进行疗效及安全性的比较，为今后临床用药提供参考。

研究共纳入 8 项 RCT，合计 2 632 例患者。8 项 RCT 研究均为外文文献，文献质量评价均属于高质量文献；Meta 分析结果发现，在疗效方面，阿戈美拉汀组患者治疗后有效率及治愈率均明显优于 SSRI、SNRI 类抗抑郁药物组；表明阿戈美拉汀的抗抑郁效果优于其他SSRI、SNRI 类抗抑郁药物。汉密尔顿抑郁量表评分差值高于 SSRI、SNRI 类药物组，差异不存在统计学差异（P=0.130），表明阿戈美拉汀与 SSRI、SNRI 类抗抑郁药物在汉密尔顿抑郁量表减分方面相当。阿戈美拉汀疗效优于其他抗抑郁药物，

与其药物作用机制密切相关，阿戈美拉汀主要通过对褪黑激素受体 MT1 和 MT2 激动和 5-羟色胺 2C 受体拮抗的协同作用，改善抑郁症患者紊乱的生物节律，发挥抗抑郁效果；同时，通过对 5-羟色胺 2C 受体拮抗作用，增强前额叶皮质多巴胺和去甲肾上腺素的神经传递，促进神经再生，改善抑郁状态，并且对焦虑症状、睡眠及性功能均有改善作用[17-19]。安全性方面，阿戈美拉汀在不良反应方面优于SSRI、SNRI 类抗抑郁药物（P=0.000）。其可能原因与该药物不直接影响中枢神经元对 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺的摄取有关。另外，该药物也不与肾上腺素能、胆碱能以及多巴胺受体结合[20]，因此与现有的抗抑郁药相比可能具有更好的安全性。

研究的局限性：①研究共纳入 8 各 RCT，需更多的临床试验来验证；②纳入的研究均存在一定的偏倚风险；③研究纳入的语种主要为英文、中文，可能存在一定的语言偏倚；④纳入的研究中无国内的 RCT，可能存在一定程度地域偏倚，国内尚无高质量的临床随机试验研究。

4 结 论

阿戈美拉汀较 SSRI、SNRI 药物治疗抑郁症疗效更显著，更安全。今后尚需开展更多严格的临床设计，大量本的 RCT 研究进一步验证。

参 考 文 献

[1] Wurtman RJ. Genes, stress, and depression[J]. Metabolism, 2005, 54(5): 16-19.

[2] Mathers C, Fat DM, Boerma JT. The global burden of disease: 2004 update[M]. World Health Organization, 2008.

[3] Murray CJL, Lopez AD. Summary: The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020[M]. Geneva and Boston: World Health Organization and Harvard School of Public Health, 1996.

[4] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版（CCMD-3）[M]. 济南：山东科学技术出版社，2001.

[5] World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems[M]. World Health Organization, 2004.

[6] American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn, text revision[M]. American Psychiatric Association, 2000.

[7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. Controlled clinical trials, 1996, 17(1): 1-12.

[8] Shu L, Sulaiman AH, Huang YS, et al. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25-50 mg or fluoxetine 20-40 mg in Asian out-patients with major depressive disorder[J]. Asian Journal of Psychiatry, 2014, 8: 26-32.

[9] Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C, et al. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial[J]. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2013, 16(10): 2219-2234.

[10] Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients[J]. International Clinical Psychopharmacology, 2011, 26(5): 252-262.

[11] Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2010, 71(2): 109.

[12] Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study[J]. International Clinical Psychopharmacology, 2010, 25(6): 305-314.

[13] Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR[J]. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2008, 28(3): 329-333.

[14] Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2007, 68(11): 1723-1732.

[15] Komaram RB, Nukala S, Palla J, et al. A Comparative Study of Efficacy and Safety of Agomelatine and Escitalopram in Major Depressive Disorder[J]. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2015, 9(6): VC05.

[16] 戴雯姬，司天梅. 阿戈美拉汀的药理机制及临床疗效[J]. 中国心理卫生杂志，2012，26(3)：193-198.

[17] Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2003, 367(6): 553-561.

[18] Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action[J]. The World Journal of Biological Psychiatry, 2009, 10(2): 117-126.

[19] de Bodinat C, MocaÃ E, Renard P, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, 9(8): 628-642.

[20] Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways[J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 306(3): 954-964.

（责任编辑：张辉洁）