

阿戈美拉汀联合米氮平治疗抑郁症的临床研究

刘明天¹, 黄辉^{1*}, 熊文芳²

1. 江汉油田总医院 精神科, 湖北 潜江 433100

2. 武汉市中心医院 精神科, 湖北 武汉 430060

摘要: **目的** 探究阿戈美拉汀片联合米氮平片治疗抑郁症的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月江汉油田总医院心理精神科收治 100 例抑郁患者, 将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组睡前口服米氮平片, 初始剂量为 15 mg/d, 1 周后剂量增至 30 mg/d。治疗组在对照组治疗的基础上睡前口服阿戈美拉汀片, 初始剂量为 25 mg/次, 1 次/d, 若治疗两周后症状没有改善, 可增加剂量至 50 mg/次, 1 次/d。两组患者均持续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的抑郁程度和去甲肾上腺素 (NE)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、谷氨酸 (Glu) 和 γ -氨基丁酸 (GABA) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 84.00%, 明显高于对照组总有效率 66.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分均明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组患者 HAMD、HAMA 评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 NE、BDNF、GABA 水平均明显升高, Glu 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清 NE、BDNF、GABA 水平高于对照组, Glu 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 阿戈美拉汀片联合米氮平片治疗抑郁症具有较好的疗效, 能有效缓解患者的抑郁程度, 降低 Glu 水平, 提高 NE、BDNF、GABA 水平。

关键词: 阿戈美拉汀片; 米氮平片; 抑郁症; 汉密尔顿抑郁量表评分; 汉密尔顿焦虑量表评分; 去甲肾上腺素

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)05-1004-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.013

Clinical study on agomelatine combined with mirtazapine in treatment of depression

LIU Min-tian¹, HUANG Hui¹, XIONG Wen-fang²

1. Department of Psychiatry, Jiangnan Oilfield General Hospital, Qianjiang 433100, China

2. Department of Psychiatry, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan, 430060, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Agomelatine Tablets combined with Mirtazapine Tablets in treatment of depression. **Methods** Patients (100 cases) with depression in Jiangnan Oilfield General Hospital from March 2019 to March 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were *po* administered with Mirtazapine Tablets, with the initial dose 15 mg/d, then increased to 30 mg/d after 1 week. Patients in the treatment group were *po* administered with Agomelatine Tablets on the basis of the control group, with the initial dose 25/time, once daily. If the symptoms did not improve after two weeks of treatment, the dose could be increased to 50 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the degree of depression, the levels of NE, BDNF, Glu, and GABA in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 84.00%, which was significantly higher than 66.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of HAMD and HAMA in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the scores of HAMD and HAMA in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NE, BDNF, and GABA in two groups were significantly increased, but the level of Glu in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The serum levels of factors in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Agomelatine Tablets combined with Mirtazapine Tablets has clinical curative effect in treatment of depression, can effectively alleviate the degree of depression, reduce the level of Glu, and improve the levels of NE, BDNF and GABA.

Key words: Agomelatine Tablets; Mirtazapine Tablets; depression; HADA score; HAMA score; NE

收稿日期: 2022-03-08

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (2018CFB578)

作者简介: 刘明天 (1978—), 女, 主治医师, 本科, 研究方向为精神科。E-mail: j9b3gr@163.com

*通信作者: 黄辉 (1976—), 男, 副主任医师, 本科。E-mail: 1279544592@qq.com

抑郁症是一种常见的精神疾病,2008 年世界卫生组织将重度抑郁症列为全球第 3 大疾病负担原因,并预测到 2030 年该疾病将位居第 1 位。抑郁症主要表现为情绪低落、悲观、思维迟缓、缺乏主动性、自责自罪、担心自己患有各种疾病、感到全身多处不适,甚至可有自杀倾向而严重威胁着患者的生命安全^[1-2]。在西方国家,部分地区抑郁症终身患病率可高达 17%,尤其以女性的患病率较高,甚至比男性高 3 倍^[3]。我国抑郁症的形势也极为严重,据统计 2019 年我国共约有 4 400 万人罹患抑郁症,终身患病率达 3.4%,更重要的是自杀率高达 15%~25%^[4]。抑郁症患病规模的增加,为社会带来了沉重的负担,因此抑郁症现状和治疗方式的研究对保证人们健康、高水平的生活质量有重大意义^[5]。抑郁症在临床上的治疗以改善抑郁程度为主。米氮平、阿戈美拉汀是治疗抑郁症的新型药物,均有缓解患者抑郁症状的效果^[6-7]。然而临床上单一的抗抑郁药物治疗效果不太理想,常以联合用药的形式来提高疗效,因此本研究探究米氮平联合阿戈美拉汀片对抑郁症的治疗效果及其对患者血清谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月江汉油田总医院精神科收治 100 例抑郁症患者。其中男性 44 例,女性 56 例;年龄 21~44 岁,平均(31.22±4.87)岁;病程 1~3 年,平均(1.83±0.38)年;受教育水平:高中及以下 29 例,高中以上 71 例。本研究经江汉油田总医院医院伦理委员会批准同意,伦理编号 LLSCYJ201901023。

纳入标准:(1)符合抑郁症的诊断标准^[8];(2)3 个月内均未使用其他抗抑郁药物、抗精神病药物、电休克治疗等;(3)年龄在 18 岁以上;(4)患者知情同意并签订知情同意书。

排除标准:(1)对米氮平过敏者;(2)对阿戈美拉汀过敏者;(3)智力障碍、人格障碍、表达能力严重欠缺者;(4)有严重自杀倾向者;(5)肝肾功能不全,严重代谢功能障碍者。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 50 例。对照组男 20 例,女 30 例;年龄 21~40 岁,平均(30.94±4.45)岁;病程 1~3 年,平均(1.85±0.35)年;受教育程度:高中及以

下 14 例,高中以上 36 例。治疗组男 24 例,女 26 例;年龄 22~44 岁,平均(31.50±5.13)岁;病程 1~3 年,平均(1.81±0.41)年;受教育程度:高中及以下 15 例,高中以上 35 例。两组患者的性别、年龄、病程、受教育程度等基本资料相似,具有可比性。

所有患者均接受常规血生化检测、头颅磁共振成像(MRI)检测,排除其他躯体性疾病和脑器质性疾病。对照组睡前口服米氮平片(杭州默沙东制药有限公司分包装,规格 30 mg/片,产品批号 M049621、M049627、M049632),初始剂量为 15 mg/d,1 周后剂量增至 30 mg/d。治疗组在对照组基础上睡前口服阿戈美拉汀片(江苏豪森药业集团有限公司生产,规格 25 mg/片,产品批号 131180603、131181109、131181211),初始剂量为 25 mg/次,1 次/d,若治疗 2 周后症状没有改善,可增加剂量至 50 mg/次,1 次/d。两组患者均持续治疗 6 个月,并每 3 个月通过门诊随访 6 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[9]

临床痊愈:症状完全消失,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 ≤ 7 ;部分缓解:急性治疗症状部分缓解,HAMD 评分减分率 $> 50\%$;复燃:部分缓解或达到临床痊愈后因过早减药或停药症状再现;复发:临床痊愈后一次新的抑郁发作,维持治疗可有效预防复发。

$$\text{减分率} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分}$$

$$\text{总有效率} = (\text{临床痊愈例数} + \text{部分缓解例数}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 抑郁程度 治疗前后采用 HAMD 和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)比较两组患者的抑郁程度。HAMD 有 17 条目,其中有 10 条目计 0~4 分,7 条目计 0~2 分,总分 0~54 分,HAMD 评分 7 分以下为正常;HAMA 有 14 条目,每条目计 0~4 分,总分 0~56 分,HAMA 评分 7 分以下为正常^[10]。

1.4.2 血清学指标 治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm),取上清液,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测患者血清 Glu、GABA、去甲肾上腺素(NE)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平,所有操作均严格遵守试剂盒说明书。

1.5 不良反应观察

记录治疗期间患者不良反应(恶心、头痛、头晕、嗜睡、食欲增加)的发生情况。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理, 两组间 HAMD、HAMA、Glu、GABA 水平等数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验, 重复测量数据则采用重复测量方差分析, 疗效、药物不良反应采用例数表示, 行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 84.00%, 明显高于对照组总有效率 66.00% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者抑郁程度比较

治疗后, 两组患者 HAMD、HAMA 评分均明显

降低 ($P < 0.05$), 治疗组患者 HAMD、HAMA 评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清指标水平比较

治疗后, 两组患者血清 NE、BDNF、GABA 水平均明显升高, Glu 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清 NE、BDNF、GABA 水平高于对照组, Glu 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗组嗜睡的发生例数明显低于对照组 ($P < 0.05$), 但两组间不良反应总发生率无明显差异, 见表 4。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total efficacies between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	部分缓解/例	复燃/例	复发/例	总有效率/%
对照	50	9	25	12	4	66.00
治疗	50	14	28	6	2	84.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HAMD 和 HAMA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on HAMD scores and HAMA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HAMD 评分		HAMA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	22.87 ± 5.18	10.54 ± 3.49*	18.59 ± 4.08	11.74 ± 3.36*
治疗	50	23.14 ± 5.37	9.08 ± 3.02*▲	18.74 ± 4.32	9.81 ± 2.39*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清 NE、BDNF、GABA 和 Glu 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 3 Comparison on the serum levels of NE, BDNF, GABA, and Glu between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	NE/(ng·L ⁻¹)	BDNF/(μg·L ⁻¹)	Glu/(mg·L ⁻¹)	GABA/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	30.84 ± 4.41	23.08 ± 4.87	33.87 ± 3.51	5.13 ± 1.24
	治疗后	47.27 ± 6.54*	42.73 ± 6.82*	29.38 ± 3.14*	6.14 ± 1.37*
治疗	治疗前	31.06 ± 4.37	23.54 ± 5.36	34.56 ± 3.12	5.05 ± 1.12
	治疗后	51.53 ± 7.28*▲	48.86 ± 7.65*▲	27.12 ± 3.01*▲	7.01 ± 1.42*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	头痛/例	头晕/例	嗜睡/例	食欲增加/例	总发生率/%
对照	50	3	0	0	6	0	18.00
治疗	50	1	2	2	0*	3	16.00

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

近年来, 抑郁症的发病率逐年增高, 患病规模也日益扩大, 几乎 1/7 的成年人群存在抑郁症状, 是影响范围最广的心理疾病^[11-12]。迄今为止, 抑郁症的发病机制尚不清楚, 可能与体内某些神经递质水平异常有关, 但更多认为是机体内外多种因素共同起作用的结果, 常见公认的病因包括遗传因素、神经生化、神经内分泌、心理社会因素等^[13-14]。近年来随着多种新型抗抑郁药物的成功研制, 临床治疗抑郁症得到了较大的突破, 然而单一抗抑郁药物治疗效果依然欠佳, 有 30%~40% 的抑郁症患者无法获得较好的改善, 因此临床需要进一步深入研究, 通过探寻更优的治疗方案或研发新型药物来改变当前的局面^[15-16]。

本研究发现, 治疗后治疗组患者总有效率明显高于对照组, 说明阿戈美拉汀联合米氮平能显著提高疗效, 可能是因为阿戈美拉汀能够调节抑郁症患者的神经递质水平, 改善抑郁症状, 而米氮平是一种新型的抗精神类药物, 具有抗抑郁、镇静双重作用, 因此两种药物联合使用能显著降低患者的抑郁程度, 较对照组单药治疗的总有效率更高。

NE 是与抑郁相关的一种神经递质, 包括 NE 在内的神经递质水平的变化在抑郁症的发病、进展中发挥着至关重要的作用; BDNF 是一种神经营养因子, 具有营养神经的作用, 可增强突触的可塑性, 在各种神经的生长发育、再生中起重要作用^[17-19]。本研究中, 治疗后治疗组患者血清 NE、BDNF 水平高于对照组。米氮平是一种 NE、特异性 5-羟色胺 (5-HT) 能抗抑郁药, 可作用于中枢突触前 α_2 受体, 增强肾上腺素能的神经传导, 也可以通过与中枢 5-羟色胺 2 (5-HT₂)、5-羟色胺 3 (5-HT₃) 受体相互作用起调节 5-HT 的功能而发挥抗抑郁的效果^[9]。阿戈美拉汀是褪黑素受体激动剂和 5-羟色胺 2C (5-HT_{2C}) 受体拮抗剂, 前额叶皮质细胞外的 NE 水平与阿戈美拉汀有剂量依赖效应, 阿戈美拉汀能提高前额叶多巴胺水平, 而前额叶皮质多巴胺和 NE 水平增加会抑制 5-HT_{2C} 受体对 5-HT 的结合再摄取作用, 从而发挥抗抑郁的作用^[21]。同时阿戈美拉汀能促进海马和前额叶皮质神经发育, 增强 BDNF 表达、触发蛋白激酶 B 在内多个细胞信号, 从而影响神经元的可塑性, 恢复受损神经元通过, 从而改善抑郁情绪^[22]。本研究中, 治疗后治疗组患者血清 BDNF 水平高于对照组, 证实了这一点。

Glu 是一种重要的兴奋性神经递质, GABA 是一种重要的抑制性神经递质, 两者相互协调, 共同参与人体的行为、情感功能^[23]。研究表明, 抑郁症与 Glu 水平的升高、GABA 水平的降低存在重要关联^[24]。在本研究中, 治疗组患者 Glu 水平低于对照组, GABA 水平高于对照组, 说明阿戈美拉汀联合米氮平治疗抑郁症时能降低 Glu 水平, 提高 GABA 水平。可能一方面因为米氮平是一种重要的抗抑郁药物, 能有效缓解患者的抑郁症状, 另一方面阿戈美拉汀能与 5-HT 受体亲密结合, 促进额前叶皮质神经通路的传导, 通过对细胞间信号传导的调节达到控制神经元的目的, 从而改善抑郁程度^[25-26]。阿戈美拉汀联合米氮平通过改善患者的抑郁症状调节 Glu 和 GABA 水平, 所以本研究中, 治疗组患者 Glu 水平低于对照组, GABA 水平高于对照组。

值得注意的是对照组出现较多的嗜睡病例, 但治疗组对比对照组而言不良反应总发生率未见明显增加, 这与米氮平能兴奋 5-HT₂ 受体导致白天困倦、嗜睡而引起患者睡眠结构改变有关, 而阿戈美拉汀可以激动 MT₁ 和 MT₂ 受体发挥类似褪黑素的作用, 可以调节机体昼夜节律, 可能对米氮平导致的睡眠结构改变起到了一定的改善效果^[27]。

综上所述, 阿戈美拉汀片联合米氮平片治疗抑郁症具有较好的疗效, 能有效缓解患者的抑郁程度, 降低 Glu 水平, 提高 NE、BDNF、GABA 水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Malhi G S, Mann J J. Depression [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [2] Rihmer Z, Rihmer A. Depression and suicide - the role of underlying bipolarity [J]. *Psychiatr Hung*, 2019, 34(4): 359-368.
- [3] Zimmerman M, Balling C, Chelminski I, et al. Understanding the severity of depression: Do nondepressive symptoms influence global ratings of depression severity [J]. *CNS Spectr*, 2020, 25(4): 557-560.
- [4] 袁勇贵. 匠人学术—预见抑郁症患者的自杀行为! [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(26): 4-5.
- [5] 万钰婷, 欧红霞. 抑郁症患者家庭照料者负担研究进展 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2019, 19(6): 626-630.
- [6] 周晓丽, 林燕, 郑国庆. 精神疾病治疗进展 (二): 抑郁症 [J]. *医药导报*, 2017, 36(10): 1137-1142.
- [7] 汪丽佳, 王红梅, 宋捷, 等. 阿戈美拉汀对抑郁症疗效与安全性的 Meta-分析 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(9):

- 1856-1863.
- [8] 徐韬园. ICD-10 精神障碍分类 [J]. 临床精神医学杂志, 1992, 2(3): 164-165.
- [9] 卫生部疾病控制司, 中国疾病预防控制中心精神卫生中心, 中华医学会精神病学分会, 等. 中国精神障碍防治指南(试行) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2003: 68-69.
- [10] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 214-215, 225-226.
- [11] Cooper S A, Smiley E, Allan L, *et al.* Incidence of unipolar and bipolar depression, and mania in adults with intellectual disabilities: prospective cohort study [J]. *Br J Psychiatry*, 2018, 212(5): 295-300.
- [12] McCarron R M, Shapiro B, Rawles J, *et al.* Depression [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(5): ITC65-ITC80.
- [13] 李强, 陈敏, 杨泰, 等. 抑郁症发病机制的研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(5): 524-527.
- [14] 郝伟, 陆林. 精神病学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 106-108.
- [15] 李玥, 贺敏, 张磊阳, 等. 抗抑郁药物的研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 8-13.
- [16] 苑杰, 高静, 肖健, 等. 抗抑郁药物的联合用药研究进展 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(27): 40-43.
- [17] 张加强, 刘飞虎, 张燕, 等. 抑郁症 36 例患者 5-HT、NE、DA 水平检测及临床意义 [J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(4): 467-468.
- [18] 吕永良, 朱宏亮, 周振祥, 等. 抑郁症患者血清脑源性神经营养因子水平测定及临床意义 [J]. 中国基层医药, 2014, 21(14): 2084-2085.
- [19] 林荫, 罗海东, 刘向来, 等. 卒中后抑郁患者血清 BDNF 水平变化的临床意义 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 39-43.
- [20] Kessler D, Burns A, Tallon D, *et al.* Combining mirtazapine with SSRIs or SNRIs for treatment-resistant depression: the MIR RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2018, 22(63): 1-136.
- [21] Wang S M, Han C, Bahk W M, *et al.* Addressing the side effects of contemporary antidepressant drugs: A comprehensive review [J]. *Chonnam Med J*, 2018, 54(2): 101-112.
- [22] 翟倩, 丰雷, 张国富, 等. 阿戈美拉汀治疗抑郁症的研究进展 [J]. 中国药房, 2019, 30(17): 2435-2440.
- [23] 漆明, 王宇, 李春, 等. 癫痫患者血浆 Glu, Asp, Gly 和 GABA 水平检测与智力缺损程度的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 101-104.
- [24] Duman R S, Sanacora G, Krystal J H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments [J]. *Neuron*, 2019, 102(1): 75-90.
- [25] 许博. 米氮平、草酸艾司西酞普兰联合治疗抑郁症的药理特性分析 [J]. 心理医生, 2017, 23(30): 138-139.
- [26] 魏昆岭, 孙秀丽, 张彦恒, 等. 阿戈美拉汀片与帕罗西汀片治疗抑郁症伴失眠症状的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3009-3012.
- [27] Konstantakopoulos G, Dimitrakopoulos S, Michalopoulou P G. The preclinical discovery and development of agomelatine for the treatment of depression [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(10): 1121-1132.

[责任编辑 解学星]