

阿戈美拉汀对抑郁症疗效与安全性的Meta-分析

汪丽佳, 王红梅, 宋捷, 胡小娅, 邱峰*

重庆医科大学附属第一医院 药学部, 重庆 400016

摘要: 目的 比较阿戈美拉汀与选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)治疗抑郁症的疗效和安全性。方法 计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库, 筛选阿戈美拉汀与SSRIs相比较治疗抑郁症的随机对照试验(RCT), 比较阿戈美拉汀与SSRIs的疗效与不良反应(ADR)。检索时限从建库至2019年4月, 采用RevMan 5.3统计软件进行Meta-分析。结果 共纳入12项RCTs, 计3 292例患者。Meta-分析结果显示阿戈美拉汀与SSRIs治疗后总有效率、治愈率比较, 差异无统计学意义; 阿戈美拉汀较SSRIs恶心的发生率低, 差异有统计学意义[RR=0.58, 95%CI(0.47, 0.72), P<0.000 01]; 致失眠发生率低, 差异有统计学意义[RR=0.47, 95%CI(0.32, 0.69), P=0.000 1]; 致腹泻、便秘及多汗差异均有统计学意义, 其他ADR发生率比较差异无统计学意义。结论 阿戈美拉汀治疗抑郁症与SSRIs疗效相当、安全性尚可, 致ADR发生率不比SSRIs的高。

关键词: 阿戈美拉汀; 选择性五羟色胺再摄取抑制剂; 抑郁症; 不良反应; Meta-分析

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)09-1856-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.030

Effect and safety of agomelatin in treatment of depression: A Meta-analysis

WANG Lijia, WANG Hongmei, SONG Jie, HU Xiaoya, QIU Feng

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Objective To systematically review the effect and safety for the treatment of depression comparing between agomelatin and selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), and provide evidence-based reference for clinical treatment. **Methods** Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, CBM, CNKI Database and VIP Database, randomized controlled trials (RCT) about the effect and safety for the treatment of depression comparing between agomelatin and SSRIs were collected, the retrieval period was up to April 2019 and Meta-analysis was performed by using Revman 5.3 software after data extracting. **Results** Totally 12 RCTs were enrolled, involving 3 292 patients. Results of Meta-analysis showed that there were no significant differences between agomelatin and SSRIs on response and remission rate. The incidence of nausea caused by agomelatin group were lower than SSRIs group [RR=0.58, 95%CI(0.47, 0.72), P<0.000 01], the incidence of insomnia caused by agomelatin group were lower than SSRIs group [RR=0.47, 95%CI(0.32, 0.69), P=0.000 1], there was significant difference in diarrhea, constipation. And hyperhidrosis between 2 groups. **Conclusion** The effect of agomelatin was similar to SSRIs and the safety was generally acceptable, there were no higher incidence of adverse reactions for the treatment of depression compared with SSRIs.

Key words: agomelatin; SSRIs; depression; incidence of adverse reactions; Meta-analysis

目前市场上抑郁症药物治疗主要作用于单胺神经系统, 其中最为常用的是选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)。这类抗抑郁药临床疗效确切, 但也有无法避免的局限性——引起睡眠障碍、扰乱生物节律、阻碍患者的长期治疗^[1]。有研究报道约

75%的成年抑郁患者存在入睡或维持睡眠困难等睡眠障碍^[2]。流行病学调查已证实睡眠障碍可以作为精神疾病的预测, 在临床尚未出现抑郁的其他症状时, 失眠可能已经出现。经过抗抑郁药治疗失眠往往是首先改善的症状之一^[2]。因此, 恢复昼夜节

收稿日期: 2019-05-22

第一作者: 汪丽佳, 药师, 硕士, 研究方向为循证药学。Tel: (023)89012609 E-mail: 492759231@qq.com

*通信作者: 邱峰, 主任药师, 博士, 研究方向为临床药学与循证药学。Tel: (023)89012410 E-mail: qiufeng.cn@gmail.com

律逐渐成为抗抑郁治疗有效的一个标志,反之则预示抑郁症状持续存在或复发^[3]。

阿戈美拉汀作为新型的抗抑郁药,是第一个针对生物节律紊乱的,它是褪黑激素受体(melatonin receptor, MT)的激动剂及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体拮抗剂,对5-HT_{1A}和5-HT_{2B}受体也具有一定亲和力^[4]。通过对MT1/MT2和5-HT_{2C}受体的互补和协同作用,重新同步化昼夜节律,增强向额叶皮层的多巴胺能和去甲肾上腺素能神经传导,针对抑郁症的发病机制改善抑郁、睡眠等症状^[5-7]。然而阿戈美拉汀2009年才在欧洲上市,其上市时间短,与其他抑郁药相比阿戈美拉汀疗效及安全性高低并没有系统的评价。因此,本研究采用Meta-分析的方法系统评价阿戈美拉汀与SSRIs治疗抑郁症疗效及安全性是否存在差异,以期为临床治疗抑郁症筛选药品提供可靠的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否使用盲法均纳入。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 抑郁症患者,患者符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第4版(DSM-IV)或中国精神障碍分类方案与诊断标准(CCMD-3或CCMD-2-R),无其他严重精神或躯体疾病,年龄为18岁以上的成年患者,性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予阿戈美拉汀治疗;对照组患者给予SSRIs类抗抑郁药治疗,其他干预措施对照组和试验组一致。

1.1.4 结局指标 疗效结局指标包括总有效率、治愈率。安全性结局指标来源不良反应量表(TESS)中提取药品不良反应(ADR)发生率。

1.1.5 排除标准 (1)重复发表文献以首次发表的数据为准;(2)伴有除抑郁症以外的其他精神疾病;(3)资料无法提取的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库。检索时限均从各数据库建库起至2019年4月。中文检索词包括“阿戈美拉汀”“选择性5羟色胺再摄取抑制剂”“抑郁症”“不良反应”;英文检索词包括“agomelatine”“SSRIs”“depression”“adverse

reaction”等。同时,追溯纳入研究的参考文献。

1.3 资料提取

两位评价者按预先设计的文献提取表提取原始资料,包括纳入研究的一般资料,如作者及发表年份、例数、干预措施、治疗周期等。评价者根据纳入与排除标准独立筛选文献,提取数据,如遇分歧则进行讨论解决或请第3位评价者裁定。

1.4 质量评价

按照Cochrane协作网偏倚风险评价工具5.1.0评价纳入研究的质量^[8],具体包括:(1)是否采用随机方法;(2)是否分配隐藏;(3)对受试者和医疗服务者是否采用盲法;(4)结果数据是否完整;(5)是否选择性报告研究结果;(6)有无其他偏倚来源。进行质量评价时如果意见不一致则通过讨论解决或交由第3位评价者裁决。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件进行Meta-分析。合并效应量时若为二分类变量则采用相对危险度(RR)、计量资料采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(95%CI)。用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各纳入研究结果间无异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50%$),则采用固定效应模型进行Meta-分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta-分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检索出相关文章514篇,其中PubMed 439篇,EMBASE 99篇,Cochrane图书馆14篇,中文数据库共17篇;剔除重复后获得文献319篇;阅读文题和摘要后初筛出文献124篇;进一步阅读全文复筛后获得23篇;再按照纳入与排除标准进行筛选,最终纳入12篇RCTs,全部是英文^[9-20],总计3 292例患者,其中阿戈美拉汀组1 642例,SSRIs组1 642例。SSRIs组使用的药物包括氟西汀、舍曲林、帕罗西汀和艾司西酞普兰,纳入研究的基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

纳入12项研究均提及随机。其中,7项研究^[9,12-13,16-18,20]随机方式采用随机数字表法,其余5项研究^[10-11,14-15,19]随机方法不清楚。9项研究^[9-12,15-19]对受试者和评价者实施盲法,1项^[20]实施单盲,2项研究^[13-14]未描述盲法;10项研究^[9-12,15-20]报道了失访和退出情况及具体人数。纳入研究方法学质量评价结果见表2。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characters of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	剂量/(mg·d ⁻¹)	疗程/周	结局指标
Che ^[20] , 2018	对照	40	52.65±10.77	氟西汀	30~40	12	①②③
	试验	44	52.65±10.77	阿戈美拉汀	25~50		
Corruble ^[19] , 2013	对照	160	42.8±11.8	艾司西酞普兰	10~20	24	①②③
	试验	164	43.6±12.9	阿戈美拉汀	25~50		
Gupta ^[14] , 2017	对照	30	35.83±9.89	氟西汀	20	12	①③
	试验	30	34.63±9.97	阿戈美拉汀	50		
Hale ^[11] , 2010	对照	263	42.7±11.9	氟西汀	20~40	8	①②③
	试验	252	41.8±11.2	阿戈美拉汀	25~50		
Kasper ^[10] , 2010	对照	157	44.4±10.2	舍曲林	50~100	6	①②③
	试验	150	43.3±10.3	阿戈美拉汀	25~50		
Komaram ^[13] , 2015	对照	54	41.22±7.88	艾司西酞普兰	10~20	8	①②③
	试验	52	40.98±8.16	阿戈美拉汀	25~50		
Quera-salva ^[17] , 2011	对照	67	41.4±10.7	艾司西酞普兰	10~20	24	①②③
	试验	71	41.3±12.4	阿戈美拉汀	25~50		
Shu ^[9] , 2014	对照	314	38.9±12.6	氟西汀	20~40	8	①③
	试验	314	39.2±12.8	阿戈美拉汀	25~50		
Stein ^[18] , 2018	对照	262	40.9±12.0	艾司西酞普兰	10~20	12	①③
	试验	261	41.1±12.3	阿戈美拉汀	25~50		
Udrisioiu ^[12] , 2016	对照	143	46.4±9.9	艾司西酞普兰	10~20	12	①③
	试验	144	47.1±9.4	阿戈美拉汀	25~50		
Urade ^[16] , 2015	对照	32	38.56±13.48	艾司西酞普兰	10~20	24	①②③
	试验	32	35.69±11.71	阿戈美拉汀	25~50		
Yu ^[15] , 2018	对照	126	37.89±13.05	帕罗西汀	20~40	8	①②③
	试验	130	39.94±12.2	阿戈美拉汀	25~50		

①-总有效率;②-治愈率;③-TESS

①-responder rate;②-remission rate;③-TESS

表2 纳入研究的方法学评价

Table 2 Methodological evaluation of included studies

纳入研究	随机分配方法	分配方案隐藏	盲法		结局数据完整性	选择性报告	其他偏倚来源
			受试者	评价者			
Shu ^[9] , 2014	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险
Kasper ^[10] , 201	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险
Gupta ^[14] , 2017	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险
Yu ^[15] , 2018	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险
Udrisioiu ^[12] , 2016	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险
Urade ^[16] , 2015	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险
Quera-salva ^[17] , 2011	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险
Stein ^[18] , 2018	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险
Corruble ^[19] , 2013	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险
Che ^[20] , 2018	低风险	不清楚	高风险	低风险	不清楚	不清楚	不清楚
Hale ^[11] , 2010	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险
Komaram ^[13] , 2015	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 两组治疗后总有效率及治愈率 12项研究^[9-20]报道了阿戈美拉汀与SSRIs治疗后的总有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.7, I^2=0\%$),采用固定效应模型合并效应量分析;8项研究^[10-11,13,15-17,19-20]报道了阿戈美拉汀与SSRIs治疗后的治愈率,各研究间无统计学异质性($P=0.72, I^2=0\%$),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta-分析结果显示两组总有效率和治愈率差异均无统计学意义($P>0.05$),见图1,2。

2.3.2 两组致恶心发生率 10项研究^[9,11-15,17-20]报道了阿戈美拉汀与SSRIs致恶心呕吐发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.53, I^2=0\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,见图3。结果显示,与SSRIs相比阿戈美拉汀治疗抑郁症恶心的不良反应发生率更低,差异有统计学意义[RR=0.58, 95%CI(0.47, 0.72), $P<0.0001$]。

2.3.3 两组致腹泻发生率 9项研究^[10-14,17-20]报道了阿戈美拉汀与SSRIs致腹泻发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.22, I^2=25\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,见图4。结果显示,与SSRIs相比阿戈美拉汀治疗抑郁症导致腹泻发生率更低,差异有统计学意义[RR=0.64, 95%CI(0.44, 0.92), $P=0.01$]。

2.3.4 两组致失眠发生率 9项研究^[9,12-16,18-20]报道了阿戈美拉汀与SSRIs致失眠发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.29, I^2=17\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,见图5。结果显示,与SSRIs相比阿戈美拉汀治疗抑郁症致失眠发生率更低,差异有统计学意义[RR=0.47, 95%CI(0.32, 0.69), $P=0.0001$]。

2.3.5 两组致便秘发生率 5项研究报道了阿戈美拉汀与SSRIs致性功能障碍发生率^[9,12-16],各研究间无统计学异质性($P=0.39, I^2=3\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,见图6。结果显示,与SSRIs相比阿戈美拉汀治疗抑郁症致便秘发生率更高,差异有统计学意义[RR=3.04, 95%CI(1.47, 6.28), $P=0.003$]。

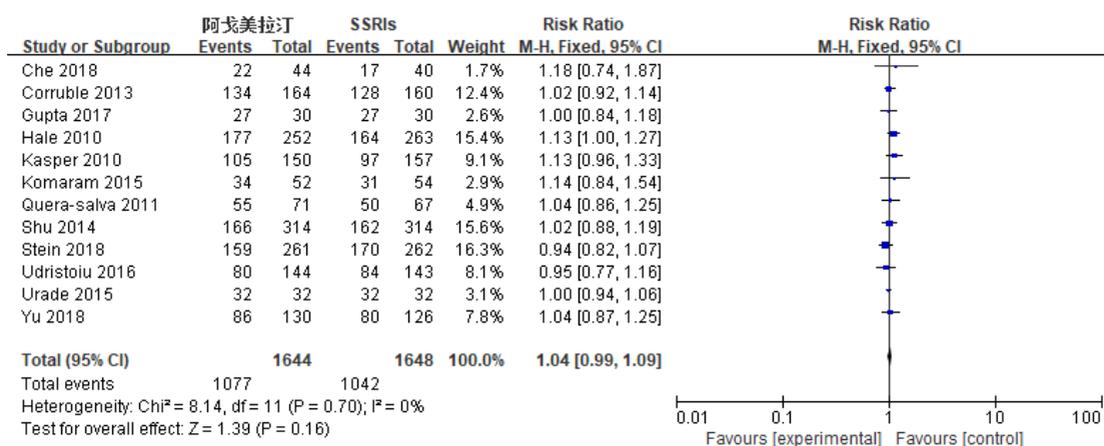


图1 两组治疗后总有效率的Meta-分析森林图

Fig.1 Meta-analysis of forest plot for responder rate between two groups

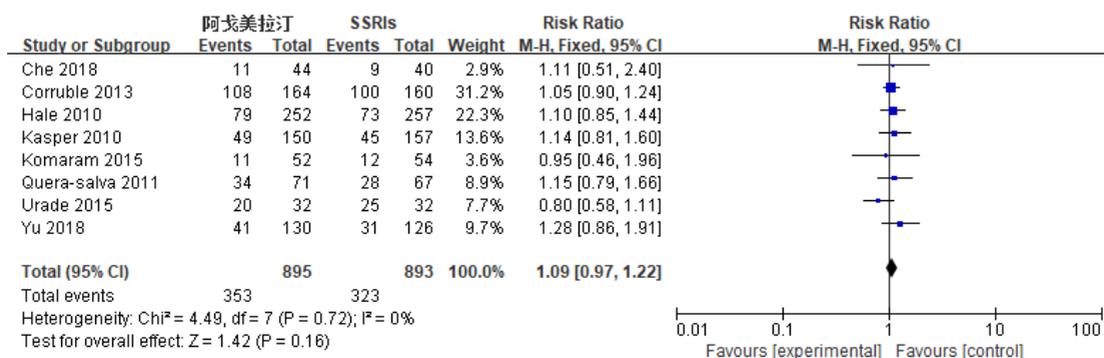


图2 两组治疗后治愈率的Meta-分析森林图

Fig.2 Meta-analysis of forest plot for remission rate between two groups

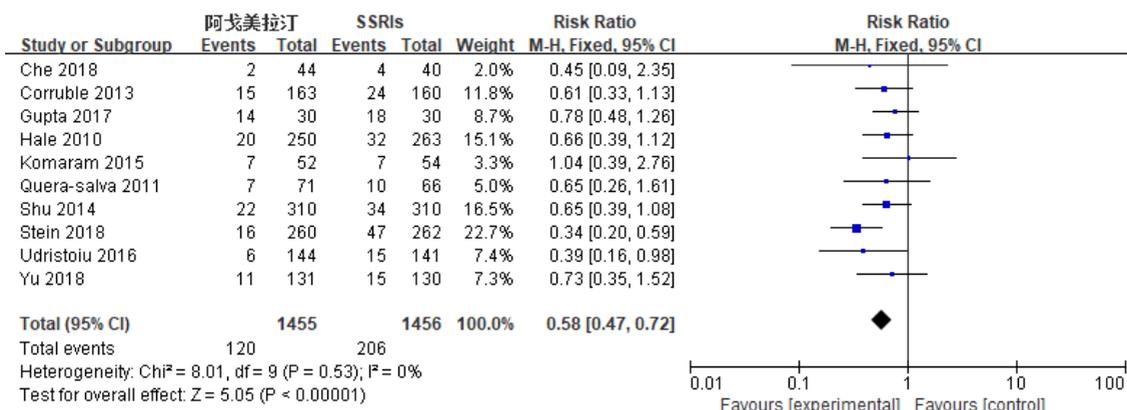


图3 两组致恶心发生率的Meta-分析森林图

Fig.3 Meta-analysis of forest plot for incidence of nausea caused by two groups

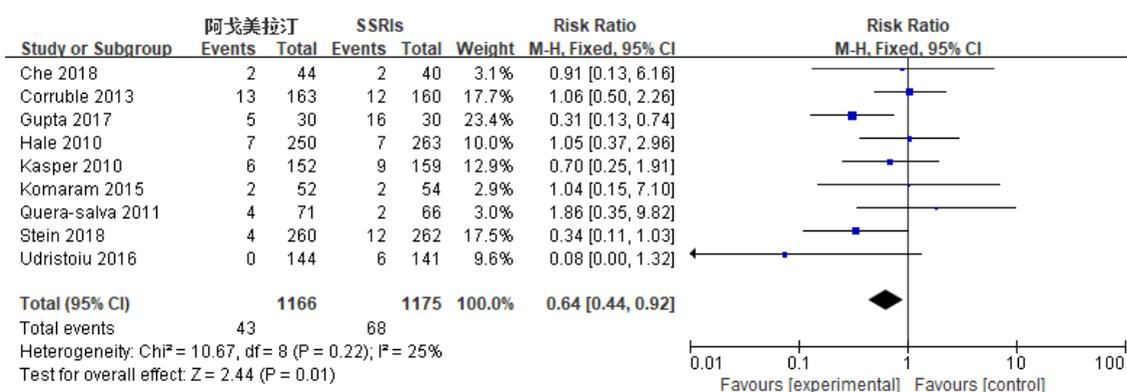


图4 两组致腹泻发生率的Meta-分析森林图

Fig.4 Meta-analysis of forest plot for incidence of diarrhea caused by two groups

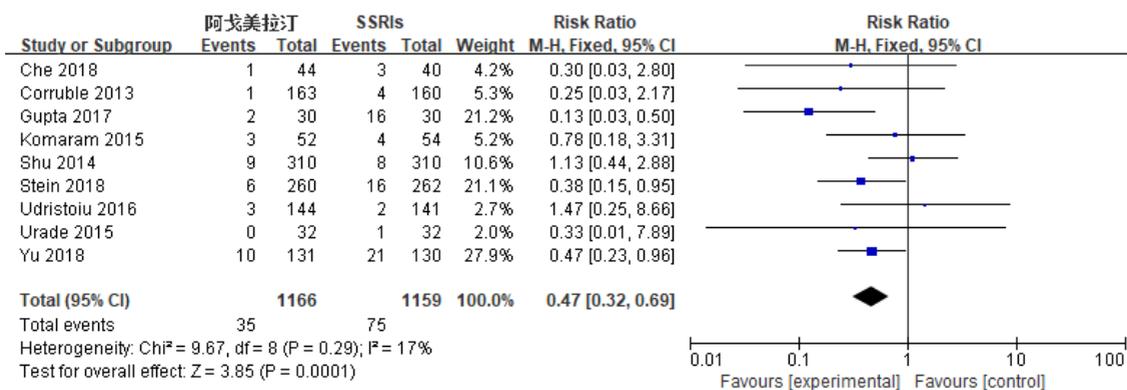


图5 两组致失眠发生率的Meta-分析森林图

Fig.5 Meta-analysis of forest plot for incidence of insomnia caused by two groups

2.3.6 两组致其他 ADR 发生率 7项研究^[10,12,15,17-20]报道了阿戈美拉汀与 SSRIs 致多汗的发生率;5项研究^[9,14,16,18-19]报道了两组致焦虑发生率;3项研究^[14,17,20]报道了阿戈美拉汀与 SSRIs 致性功能障碍发生率;7项研究^[9-12,15,18-19]报道了阿戈美拉汀与 SSRIs 致肝损害发生率;11项研究^[9-18,20]报道了阿戈美拉汀与 SSRIs 致头晕发生率;12项研究^[9-20]报道了阿戈美拉汀与

SSRIs 致头痛发生率;7项研究^[9-18,20]报道了阿戈美拉汀与 SSRIs 致口干发生率;8项研究^[9,11-16,18]报道了阿戈美拉汀与 SSRIs 致嗜睡发生率;6项研究^[10,13,15,17-19]报道了阿戈美拉汀与 SSRIs 致疲劳发生率。与 SSRIs 相比,阿戈美拉汀治疗抑郁症致多汗、焦虑、性功能障碍发生率更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余 ADR 发生率无统计学差异($P > 0.05$),结果见表3。

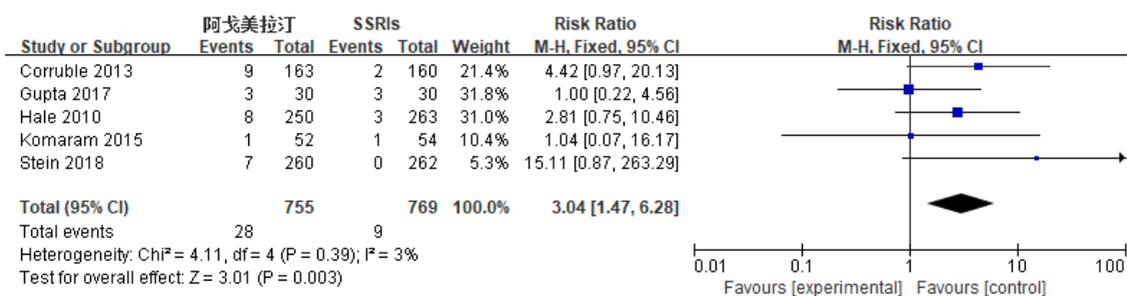


图6 两组致便秘发生率的Meta-分析森林图

Fig.6 Meta-analysis of forest plot for incidence of constipation caused by two groups

表3 阿戈美拉汀与SSRIs其他不良反应发生率的Meta-分析

Table 3 Meta-analysis of incidence of other adverse reactions between agomelatine and SSRIs

ADR表现	ADR发生率/%		异质性检验		Meta-分析		
	阿戈美拉汀组	SSRIs组	P值	I ² /%	RR	95%CI	P值
多汗	0.9	4.3	0.41	0	0.22	0.11~0.44	<0.000 1
焦虑	1.9	4.4	0.63	0	0.44	0.24~0.78	0.005
性功能障碍	0.0	5.1	0.99	0	0.17	0.03~0.94	0.04
肝损害	1.8	1.3	0.71	0	1.38	0.77~2.50	0.28
头晕	5.9	5.6	0.41	3	1.06	0.78~1.43	0.73
头痛	10.7	11.1	0.13	32	0.97	0.8~1.17	0.74
口干	3.8	3.6	0.68	0	1.05	0.7~1.57	0.83
嗜睡	4.5	4.4	0.11	41	1.02	0.71~1.48	0.9
疲劳	4.1	4.8	0.1	47	0.85	0.55~1.33	0.48

2.4 发表偏倚与敏感性分析

针对以上各项结局指标,通过RevMan 5.3系统评价软件绘制漏斗图进行发表偏倚评价,发现肝损害发生率的结果存在发表性偏倚(图7),其余指标的倒漏斗图基本对称,说明进行合并分析的各研究并无明显的发表偏倚。此外,通过改变统计模型、排除个别低质量研究进行敏感性分析,前后结果一致,说明本次Meta分析的结果稳定,所得结论较为可信。

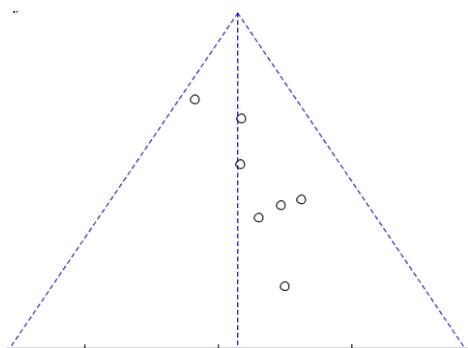


图7 肝损害发生率的倒漏斗图

Fig.7 Funnel chart of liver injury rate

3 讨论

3.1 阿戈美拉汀治疗现状及Meta-分析结果汇总

阿戈美拉汀作为褪黑激素受体的激动剂及5-羟色胺受体拮抗剂,是第一个针对生物节律紊乱的抗抑郁药,针对抑郁症快感缺乏、睡眠不足等症状发挥抗抑郁作用,为抑郁症的治疗提供的新的用药支持^[5-7]。但其上市时间短,与传统抗抑郁药相比疗效及安全性不确定。因此本研究通过收集阿戈美拉汀与SSRIs治疗抑郁症总有效率、治愈率及ADR发生率,系统评价二者疗效与安全性是否存在差异,结果发现阿戈美拉汀与SSRIs疗效无统计学差异;与SSRIs相比阿戈美拉汀致恶心、腹泻、失眠、焦虑、性功能障碍及多汗的ADR发生率更低,差异有统计学意义;致便秘发生率较SSRIs更高,差异有统计学意义;其余ADR发生率差异没有统计学意义。提示阿戈美拉汀胃肠道、睡眠障碍的ADR发生率较SSRIs低,且不易导致焦虑。

3.2 阿戈美拉汀与SSRIs疗效的比较

本次研究显示阿戈美拉汀与SSRIs在改善抑郁症状的疗效上无差异,即阿戈美拉汀并没有显示比SSRIs更佳的治疗效果。有研究报道认为阿戈美拉

汀较其他抗抑郁药能显著改善睡眠质量^[10,21-22],缩短抑郁患者入睡时间,延长睡眠持续时间且减少觉醒次数。但本次研究纳入文献睡眠指标收集有限,尚不能进行关于阿戈美拉汀与SSRIs改善睡眠质量的Meta-分析。下一步可全面收集睡眠指标研究阿戈美拉汀是否有改善睡眠之功效。

3.3 阿戈美拉汀与SSRIs安全性的比较

本研究从ADR发生率入手发现阿戈美拉汀致失眠、焦虑等副作用发生率低于SSRIs。有文章提出患有睡眠障碍的抑郁患者接受传统抗抑郁药治疗效果不如无睡眠障碍的抑郁患者^[23],因此结合本研究可考虑阿戈美拉汀更适用于临床有睡眠障碍的抑郁患者。碍于本研究睡眠指标收集不足,今后可单独将睡眠作为疗效的评价指标进行Meta分析求证。另发现服药阿戈美拉汀较SSRIs易致便秘,而SSRIs较阿戈美拉汀易致恶心、腹泻等胃肠道反应,该研究有利于临床对伴有胃肠道疾病的抑郁症患者合理选用抗抑郁药物。焦虑、性功能障碍及多汗的发生率阿戈美拉汀均低于SSRIs的发生率,提示服药阿戈美拉汀生活质量较SSRIs影响更小。其他不良反应发生率也不高于SSRIs,提示阿戈美拉汀安全性尚可,耐受良好。

3.4 本次研究的不足和局限

本系统评价纳入的研究尚存在缺陷:(1)8项RCTs研究中4项报道了随机方法,其余仅表述“随机”二字,未对具体的随机方案、方案隐藏情况进行明确阐述。有研究显示,不充分或者不清楚的随机分配方法、分配方案隐藏可能夸大疗效高达30%~41%^[24];(2)本研究仅收集了文献报道的不良反应发生率,对未报道或新不良反应无法收集数据。近几年关于阿戈美拉汀致严重肝损害的研究报道不断增加^[25]。自上市以来,报道的肝反应病例包括肝炎和黄疸,以及肝酶升高,严重者有致肝功能衰竭病例的报道^[26]。鉴于此,2013年欧洲提出阿戈美拉汀治疗期间应监测肝功能。在本次Meta-分析中肝损害的ADR发生率共纳入7项研究,结果显示与SSRIs相比发生率无统计学差异。通过漏斗图显示肝损害发生率存在偏倚风险,结果可能失准。由于阿戈美拉汀上市时间较短,缺乏详尽的肝损害不良反应发生率报道,后期可重点收集此类ADR进行再评价。

参考文献

[1] Sunderajan P, Gaynes B N, Wisniewski S R, et al. Trivedi^{MH}: Insomnia in patients with depression: A

STAR*D report [J]. *CNS Spectr*, 2010, 15: 394-404.

- [2] O'Brien E M, Chelminski I, Young D, et al. Severe insomnia is associated with more severe presentation and greater functional deficits in depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45: 1101-1105.
- [3] Cho H J, Lavretsky H, Olmstead R, et al. Sleep disturbance and depression recurrence in community-dwelling older adults: a prospective study [J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(12): 1543-1550.
- [4] San LArranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system [J]. *Eur Psychiatry*, 2008, 23: 396-402.
- [5] 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]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(11): 1723-1732.
- [6] Kennedy S H, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16(2): 93-100.
- [7] Olie J P, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonist properties, in major depressive disorder [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007, 10(5): 661-673.
- [8] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03)[2019-01-15]. <http://handbook.Cochrane.org/>.
- [9] Shu L, Sulaiman A H, Huang Y S, et al. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25 - 50 mg or fluoxetine 20 - 40 mg in Asian outpatients with major depressive disorder [J]. *Asian J Psychiatry*, 2014, 8: 26-32.
- [10] 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]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(2): 109-120.
- [11] Hale A, Corral R M, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010, 25(6): 305-314.
- [12] Udristoiu T, Dehelean P, Nuss P, et al. Early effect on general interest, and short-term antidepressant efficacy and safety of agomelatine (25 - 50 mg/day) and escitalopram (10 - 20 mg/day) in outpatients with major depressive disorder. A 12-week randomised double-blind

- comparative study [J]. *J Affect Disord*, 2016: 6-12. Doi: 10.1016/j.jad.2016.03.048.
- [13] Komaram R B, Nukala R, Palla J, et al. A comparative study of efficacy and safety of agomelatine and escitalopram in major depressive disorder [J]. *J Clinic Diagnos Res*, 2015, 9(6): 5-8.
- [14] Gupta K, Gupta R, Bhatia M S, et al. Effect of agomelatine and fluoxetine on HAM-D score, serum brain-derived neurotrophic factor, and tumor necrosis factor- α level in patients with major depressive disorder with severe depression [J]. *J Clinic Pharmacol*, 2017, 1-8. Doi: 10.1002/jcph.963.
- [15] Yu Y M, Gao K R, Yu H, et al. Efficacy and safety of agomelatine vs paroxetinehydrochloride in Chinese Han patients with major depressive disorder [J]. *J Clin Psychopharm*, 2018, 1-8. Doi: 10.1097/JCP.0000000000000878.
- [16] Urade C S, Mahakalkar S M, Tiple P G. A comparative study of the clinical efficacy and safety of agomelatine with escitalopram in major depressive disorder patients: A randomized, parallel-group, phase IV study [J]. *J Pharmacol Pharmacotherap*, 2015, 6(4): 198-203.
- [17] Quera-Salvaa M A, Hajakd G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients [J]. *Int Clinic Psychopharmacol*, 2011, 26(5): 252-262.
- [18] Steina D J, Khoob J P, Ahokas A, et al. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25 - 50 mg/day) versus escitalopram (10-20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28: 970-979.
- [19] Corruble E, Bodinat C, Belaidi 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]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16: 2219-2234.
- [20] Che T T, Teng X C, Huang Q, et al. Agomelatine versus fluoxetine in glycemic control and treating depressive and anxiety symptoms in type 2 diabetes mellitus subjects: a single-blind randomized controlled trial [J]. *Neuropsych Dis Treat*, 2018, 14: 1527-1533.
- [21] 刘晓华, 江开达. 阿戈美拉汀治疗抑郁症临床疗效与安全性的循证证据 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(5): 312-317.
- [22] 邹卿, 袁也丰, 孙伟铭, 等. 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 [J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(10): 1288-1292.
- [23] Emslie G J, Kennard B D, Mayes T L, et al. Insomnia moderates outcome of serotonin-selective reuptake inhibitor treatment in depressed youth [J]. *J Child Adoles Psychopharmacol*, 2012, 22(1): 21-28.
- [24] Wood L, Egger M, Gluud L L, et al. Empirical evidences of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: Meta-epidemiological study [J]. *BMJ*, 2008, 336(2): 601-605.
- [25] Voican C S, Martin S, Verstuyft C, et al. Liver function test abnormalities in depressed patients treated with antidepressants: Areal-worldsystematicobservationalstudy inpsychiatricsettings[J].*PLOS ONE*,2016,11(5):1-12.
- [26] Friedrich M E, Akimova E, Huf W, et al. Drug-induced liver injury during antidepressant treatment: Results of AMSP, a drug surveillance program [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(4): 1-9.