

阿戈美拉汀治疗抑郁症的研究进展[△]

翟倩*, 丰雷, 张国富, 刘敏, 王晶晶(首都医科大学附属北京安定医院国家精神心理疾病临床医学研究中心, 北京 100088)

中图分类号 R277.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2435-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.26

摘要 目的:为阿戈美拉汀的临床应用提供参考。方法:以“阿戈美拉汀”“抑郁症”“安全性”“有效性”“Agomelatine”“Depression”“Security”“Effectiveness”等为关键词,组合查询2000年1月—2018年12月在中国知网、万方数据、PubMed、Medline、Science Direct等数据库中的相关文献,对阿戈美拉汀的药理作用机制、临床有效性和不良反应进行综述。结果与结论:共检索到相关文献242篇,其中有效文献52篇。阿戈美拉汀是首个靶向褪黑素的抗抑郁药物,具有调节昼夜节律的作用,对抑郁情绪及睡眠改善显著,具有对体质量及性功能影响小、耐受性好、撤药反应小等优势,其作用机制与激动褪黑素MT1/MT2受体和拮抗5-HT_{2c}(5-HT_{2c})、5-HT_{2b}受体等有关。阿戈美拉汀对抑郁症急性期、维持期患者及老年抑郁症患者具有明显疗效;与五羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSRI)类抗抑郁药物(艾司西酞普兰、帕罗西汀、氟西汀等)和其他类抗抑郁药物(沃替西汀、米氮平、文拉法辛等)疗效相当;其在治疗过程中常见不良反应有头痛、头晕、腹泻、恶心、转氨酶升高等,因此,建议在临床使用时应注意监测其不良反应。

关键词 阿戈美拉汀;抑郁症;作用机制;有效性;不良反应

抑郁症是一种以情绪低落、兴趣减退、思维迟缓、认知功能损害为主要特征的情感障碍性疾病,具有患病率高、致残率高、复发率高和自杀率高等特点,给患者及其家庭带来较大的身心压力和经济负担^[1]。据世界卫生组织统计,2014年重度抑郁症在中国患病率为3.02%,在美国为4.45%,在阿富汗为22.5%^[2]。近年来,随着社会压力增加,抑郁障碍的患病率逐年增加,成为危害人类健康的常见严重慢性疾病之一^[3]。中国疾病预防控制中心估计,2020年我国抑郁症患病率将增至7.3%^[4]。抑郁症是一种高负担的疾病,需要长期的药物治疗和心理干预,治疗难度大且周期长,疾病自身以及药品不良反应会对患者的认知功能、性功能、社会功能造成严重的影响。

与高疾病负担相对的是,中国大部分抑郁症患者没有接受专业、规范、充分的治疗^[5]。在急性期未经过系统

评估与充分治疗的患者中,高达78%~96%会出现病情复发,使病情迁延,且慢性化、复杂化,难治性抑郁症发生风险和自杀风险显著升高^[6]。在抑郁症的治疗方面,美国精神科协会的实践指南首推选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、米氮平、安非他酮等抗抑郁药物,在临床实践中发现,约有30%~40%的患者对上述药物无效,能够获得缓解的患者不足60%^[6]。此外,抗抑郁药常有一些令人难以忍受的副作用,如失眠、性功能障碍、体质量增加、腹泻、便秘、头痛和恶心等,导致患者的用药依从性差,致使疾病反复发作^[7]。流行病学调查显示,我国6.40%的成年抑郁症患者在治疗后1年内有抑郁发作,其中83.60%存在睡眠紊乱^[8]。严保平等^[9]研究也表明,抑郁症患者低睡眠质量发生率约为70%。睡眠障碍不仅严重影响患者生活质量,

mentation with saffron and indomethacin on the delayed-onset muscle soreness[J]. *Clin J Sport Med*, 2015, 25(2):105-112.

[42] TAYEBE K, MAEDEH Z, HASSAN MM, et al. Anti-inflammatory effect of *Crocus sativus* on serum cytokine levels in subjects with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2017, 12(2): 122-126.

[43] SEYED AH, MARZIE Z, MARZIE Z, et al. An evaluation

of the effect of saffron supplementation on the antibody titer to heat-shock protein (HSP) 70hsCRP and spirometry test in patients with mild and moderate persistent allergic asthma: a triple-blind, randomized placebo-controlled trial [J]. *Resp Med*, 2018. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.016.

[44] 王瑜真, 孙守祥. 西红花致不良反应2例[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(18): 2146.

[45] MODAGHEGH MH, MASOUD S, ESMAEILI HA, et al. Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers[J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(12): 1032-1037.

△ 基金项目:国家科技重大专项课题(No.2018ZX09734-005);北京市自然科学基金资助项目(No.4182005)

* 主治医师。研究方向:精神心理学。电话:010-58303250。E-mail: maxicy@126.com

(收稿日期:2019-04-11 修回日期:2019-05-23)
(编辑:唐晓莲)

还会造成患者记忆、认知功能损害以及抗抑郁治疗效果降低^[10-11]。阿戈美拉汀作为首个靶向褪黑素的抗抑郁药物,可以调节昼夜节律,有效改善睡眠;此外,具有对体质量及性功能影响小、耐受性好、撤药反应小等优势^[12]。因此,2011年美国FDA批准阿戈美拉汀作为新型抗抑郁药应用于临床,2015年中国抑郁障碍防治指南(第二版)中推荐阿戈美拉汀作为伴有睡眠障碍抑郁患者的一线治疗药物^[12]。为了明确阿戈美拉汀的药理作用机制、临床有效性和不良反应,笔者以“阿戈美拉汀”“抑郁症”“安全性”“有效性”“Agomelatine”“Depression”“Security”“Effectiveness”等为关键词,组合查询2000年1月—2018年12月在中国知网、万方数据、PubMed、Medline、Science Direct等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献242篇,其中有效文献52篇。现就阿戈美拉汀的药理作用机制、临床有效性和不良反应进行综述,以期阿戈美拉汀的临床应用提供参考。

1 抑郁症的发病机制及常用药物分类

1.1 抑郁症的发病机制

抑郁症的成因复杂,其病因机制尚不十分清楚。目前其发病机制有:(1)神经递质及其受体的异常,如抑郁症患者脑脊液中5-HT、多巴胺、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, γ -GABA)水平降低,受体敏感性降低^[13];(2)海马的神经病理学改变^[14-16];(3)下丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常^[17-19];(4)炎性细胞因子表达水平升高,如白细胞介素6(IL-6)、快速反应蛋白(C-反应蛋白、触珠蛋白等)水平升高,导致脑脊液中5-HT水平下降^[20-23];(5)脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的改变^[24-25]。

1.2 抑郁症常用药物分类

目前常用的治疗药物根据其作用机制分为:去甲肾上腺素再摄取抑制剂(丙咪嗪、氯米帕明、马普替林),SSRI(帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明),5-HT去甲肾上腺素再摄取抑制剂(文拉法辛、度洛西汀),去甲肾上腺素能与特异性的5-HT能抗抑郁药(米氮平),5-HT₂受体拮抗药和5-HT再摄取抑制剂(曲唑酮),去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(安非他酮)^[26],褪黑素受体激动药(阿戈美拉汀)。

2 阿戈美拉汀治疗抑郁症的机制

2.1 对褪黑素MT₁/MT₂受体的激动作用

阿戈美拉汀在结构上与神经激素褪黑素有关,其昼夜节律的再同步化效应支持了其褪黑素源神经的特性^[12]。结合研究表明,该药对人类褪黑素MT₁/MT₂受体有很高的亲和力[抑制常数(K_i)分别为0.1、0.12 nmol/L],并起到激动药的作用^[27]。因此,阿戈美拉汀可以改善昼夜节律,具有很好地调节睡眠和改善抑郁情绪的作用。

2.2 对5-HT_{2c}/5-HT_{2b}受体的拮抗作用

阿戈美拉汀不与大多数血清素受体结合,但对

5-HT₂家族的一些受体具有亲和力。其与5-HT_{2c}受体($K_i=631$ nmol/L)以及5-HT_{2b}受体($K_i=660$ nmol/L)具有亲和力,是这两个受体的拮抗药^[27]。阿戈美拉汀与5-HT_{2c}受体的相互作用可能不仅仅是单纯的拮抗作用,因为该受体受rRNA编码的影响,可以产生具有各种性质(如亲和力、偶联和基本活性)的受体相似物^[28]。5-HT_{2c}受体的阻断会导致前额叶皮质去甲肾上腺素和多巴胺的细胞外浓度随药物剂量增加而增加,从而发挥抗抑郁作用,而纹状体中的多巴胺浓度却不受阿戈美拉汀的影响^[27,29]。阿戈美拉汀对肾上腺皮质激素、多巴胺、GABA、组胺、苯二氮卓和Sigma受体以及离子通道等大多数受体几乎没有亲和力($K_i>10$ μ mol/L)^[27],与单胺氧化酶和神经递质转运分子的相互作用最小^[30],与5-HT_{2a}受体的亲和力很弱,因此较少引起胃肠道反应、头痛、性功能障碍、体质量增加和5-HT综合征等不良反应,增加了患者的耐受性^[27]。

2.3 其他作用

阿戈美拉汀能够促进成年人海马和前额叶皮质神经发育、增强BDNF的表达以及触发多个细胞信号(蛋白激酶B、细胞外信号调节激酶1/2和糖原合成酶激酶3- β)的能力,通过调节细胞间信号直接控制神经元,影响神经元的可塑性和细胞恢复功能,改变海马区域和皮质的功能水平,恢复受损神经元通路,使抑郁情绪得以改善^[31]。

Tardito D等^[32]认为,阿戈美拉汀的分子细胞效应及其抗抑郁作用可能是MT₁/MT₂受体的激动作用和5-HT_{2c}受体的拮抗作用之间协同作用的结果,如对神经发育、细胞存活、BDNF的释放、细胞骨架活性调节相关蛋白和阻断应激诱导的杏仁核脑区谷氨酸盐释放的影响即是这种协同作用引起的。

3 阿戈美拉汀治疗抑郁症的临床研究

3.1 阿戈美拉汀治疗抑郁症的疗效研究

2015年中国抑郁障碍防治指南(第二版)中推荐阿戈美拉汀、SSRI、SNRI、安非他酮作为临床治疗抑郁症的一线药物^[12]。大量开放性和随机对照试验都显示阿戈美拉汀治疗抑郁症的疗效确切。

3.1.1 阿戈美拉汀治疗抑郁症急性期的疗效 阿戈美拉汀对抑郁症的急性期治疗的疗效确切。Kennedy SH等^[33]开展的一项随机双盲安慰剂对照试验证实了阿戈美拉汀的有效性,研究为期6周,纳入549例年龄在18~65岁之间的重度抑郁障碍患者[符合《DSM-IV精神疾病诊断准则手册》,简称为DSM-IV诊断标准,且使用简明国际神经精神障碍访谈(Mini international neuropsychiatric interview,简称为Mini)进一步确认],汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 ≥ 22 分。患者随机分为4组:安慰剂组($n=141$)、低治疗剂量组(10 mg/d, $n=133$)、中治疗剂量组(25 mg/d, $n=138$)、根

据效果可调整治疗剂量组(25~50 mg/d, $n=137$)。研究终点的结果显示,各治疗组各项评分均较基线明显改善,且各治疗组与安慰剂组之间HAMD的差异E(SE)分别为2.46(0.76)、4.71(0.75)、4.92(0.76), P 均 <0.001 ,临床总体印象量表(Clinical general impression scale, CGI)的差异E(SE)分别为0.25(0.14)、0.67(0.13)、0.65(0.13), P 均 <0.05 ,安慰剂组与各治疗组间差异均存在统计学意义,证实了阿戈美拉汀对于抑郁症急性期治疗的有效性,并以治疗剂量在25~50 mg/d效果更好。

3.1.2 阿戈美拉汀治疗抑郁症维持期的疗效 阿戈美拉汀对于抑郁症维持期的治疗同样具有很好的疗效,而且能够改善患者的认知功能。Sidney H等^[34]开展的一项长期随机双盲安慰剂对照研究证实了阿戈美拉汀治疗抑郁症维持期的有效性。研究为期24周,纳入411例年龄在18~65岁之间的重度抑郁障碍患者(符合DSM-IV诊断标准,且使用Mini进一步确认),HAMD评分 ≥ 22 分。该研究使用HAMD、CGI、席汉残疾量表(Sihan disability scale, SDS)作为评定工具。在该研究中,将患者随机分为4组:安慰剂组($n=85$)、低治疗剂量组(10 mg/d, $n=100$)、中治疗剂量组(25 mg/d, $n=111$)、高治疗剂量组(25~50 mg/d, $n=115$)。研究终点的结果显示,各治疗组与安慰剂组之间HAMD的差异E(SE)分别为4.51(1.06)、7.74(1.05)、7.72(1.05), P 均 $<0.000 1$,CGI的差异E(SE)分别为0.54(0.19)、1.18(0.17)、1.13(0.17), P 均 <0.001 ,证实了安慰剂组与各治疗组间差异均存在统计学意义,表明阿戈美拉汀在抑郁症维持期治疗上的有效性,并且以治疗剂量在25~50 mg/d效果更好。此外在认知功能改善方面,各治疗组与安慰剂组之间SDS的差异E(SE)分别为2.23(1.17)、6.42(1.18)、7.25(1.14), P 均 <0.01 ,证实了阿戈美拉汀可以改善患者认知功能,且治疗剂量在25~50 mg/d时效果更好。

3.1.3 阿戈美拉汀治疗老年抑郁症的疗效 阿戈美拉汀对于老年抑郁症患者同样有效。Heun R等^[35]开展的一项随机双盲安慰剂对照研究证实了阿戈美拉汀对于老年抑郁症患者的有效性。研究为期8周,纳入222例年龄在65岁以上的中重度抑郁障碍患者(符合DSM-IV诊断标准)。患者随机分为2组:阿戈美拉汀组(25~50 mg/d, $n=151$)、安慰剂组($n=71$)。治疗8周末,阿戈美拉汀组与安慰剂组间17项汉密尔顿抑郁评估量表(HDRS17)的差异E(SE)为2.67(1.06), $P<0.05$,阿戈美拉汀组与安慰剂组间CGI的差异E(SE)为0.48(0.19), $P<0.05$,阿戈美拉汀组与安慰剂组差异存在统计学意义,证实阿戈美拉汀对于老年抑郁症患者治疗有效。

3.2 阿戈美拉汀与SSRI类抗抑郁药物的有效性比较

阿戈美拉汀在抑郁症的治疗方面,不仅与经典的SSRI类抗抑郁药物疗效相当,而且在不良反应方面具有优势。Udrisioiu T等^[36]开展的一项多中心随机双盲病例

对照研究,将阿戈美拉汀与艾司西酞普兰进行疗效的比较。该研究为期12周,纳入287例年龄在18~65岁之间的重度抑郁障碍患者(符合DSM-IV诊断标准,且使用Mini进一步确认),且16项-抑郁症状快速自评量表[Quick inventory of depressive symptomatology(16-item) self-report, QIDS-SR16] ≥ 2 分、HAMD ≥ 22 分、CGI ≥ 4 分、SDS ≥ 12 分。该研究使用HAMD、CGI、SDS、QIDS-SR16作为评定工具。在该研究中,将患者随机分为阿戈美拉汀组(25~50 mg/d, $n=144$)和艾司西酞普兰组(10~20 mg/d, $n=143$)。治疗结束后,阿戈美拉汀组和艾司西酞普兰组QIDS-SR16分别下降了(9.9 \pm 4.6)分、(10.2 \pm 4.5)分,HAMD分别下降了(14.2 \pm 6.8)分、(14.9 \pm 7.2)分,CGI分别从(4.5 \pm 0.6)分降至(2.4 \pm 1.1)分,(4.5 \pm 0.6)分降至(2.2 \pm 1.1)分。两组患者各量表的分数下降水平相当。证实了阿戈美拉汀和艾司西酞普兰在治疗抑郁情绪和社会功能改善方面疗效相当。这与近期国内的研究结果相一致^[37]。

国内的一项随机病例对照研究,将阿戈美拉汀与帕罗西汀进行了疗效的比较^[38]。该研究为期8周,纳入60例年龄在19~60岁之间的中重度抑郁障碍患者[符合国际疾病分类(ICD)-10诊断标准],且HAMD ≥ 18 分。该研究使用HAMD作为评定工具。在该研究中,将患者随机分为阿戈美拉汀组(25~50 mg, $n=30$)和帕罗西汀组(40~60 mg, $n=30$)。治疗结束后,阿戈美拉汀组和帕罗西汀组HAMD评分均较基线发生明显变化,两组基线值分别为(30.2 \pm 4.8)、(29.7 \pm 4.3)分,8周末分别为(5.6 \pm 1.2)、(8.8 \pm 1.9)分。阿戈美拉汀组和帕罗西汀组分数下降水平相当,证实了阿戈美拉汀与帕罗西汀改善抑郁症状效果相当。这与近期国内的其他研究结果相一致^[39]。

此外,在近期有关阿戈美拉汀与氟西汀^[40-41]、舍曲林^[42]和氟伏沙明^[43]的病例对照研究的结果中,均证实了阿戈美拉汀与这3种药用于抑郁症时疗效相当。

3.3 阿戈美拉汀与其他抗抑郁药物的有效性比较

3.3.1 阿戈美拉汀与沃替西汀治疗抑郁症的有效性比较 Papakostas GI等^[44]开展了一项比较阿戈美拉汀与沃替西汀治疗抑郁症疗效和安全性的随机双盲对照研究,为期12周,纳入493例年龄在18~75岁之间的重度抑郁障碍患者(符合DSM-IV诊断标准),且蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery-asberg depression rating scale, MADRS)评分 ≥ 22 分。在该研究中,将既往使用SSRI/SNRI治疗的患者随机分为阿戈美拉汀组(25~50 mg, $n=241$)和沃替西汀组(10~20 mg, $n=252$)。治疗终末,两组MADRS总分与基线比较均有所下降,治疗终末MADRS总分差异无统计学意义($P=0.225 4$),两者疗效相当。

3.3.2 阿戈美拉汀与米氮平治疗抑郁症的有效性比

较 国内一项随机对照研究比较了阿戈美拉汀与米氮平治疗抑郁症的疗效^[45],该研究为期12周,纳入108例年龄在21~52岁之间的抑郁障碍患者(符合DSM-IV诊断标准)。在该研究中使用HAMD作为疗效评定工具。患者随机分为阿戈美拉汀组(25~50 mg, n=54)和米氮平组(30~45 mg, n=54)。两组HAMD总分基线值分别为(18.94±4.25)、(19.02±4.33)分,12周末分别为(7.42±1.56)、(7.38±1.53)分,表明两者疗效相当。这与其他研究结果相一致^[46]。

此外,还有研究证实阿戈美拉汀与文拉法辛^[47]、度洛西汀^[48]治疗抑郁症的疗效相当。

3.4 阿戈美拉汀治疗抑郁症安全性的研究

3.4.1 阿戈美拉汀常见的不良反应 阿戈美拉汀在治疗抑郁症中最常见的不良反应有头痛、头晕、嗜睡、腹泻、恶心、镇静、疲劳和失眠,但发生程度都在轻度到中度之间。阿戈美拉汀的肝毒性不良反应具有致命的结果,但严重的肝损害仅见于个例^[49]。2012年10月,英国出现使用阿戈美拉汀导致肝衰竭的病例后,英国药品和健康产品管理局警告阿戈美拉汀存在剂量相关性肝毒性和肝衰竭的风险^[49]。2013年,法国也加强了对阿戈美拉汀致肝损伤风险的管理,限制其禁用于年龄≥75岁的患者^[50]。欧洲药品管理局对医务人员提出以下建议:使用阿戈美拉汀前应对患者进行肝功能检查,若其转氨酶高于正常值上限3倍则不应使用^[51]。

对重度抑郁障碍患者使用阿戈美拉汀进行了一项临床研究,除了有1.1%的患者丙氨酸转氨酶和(或)天冬氨酸转氨酶升高(正常值上限3倍)外,其他实验室参数没有显示明显的变化。这种不良影响更多发生在每天服用50 mg的患者中,但在每日服用25 mg或服用安慰剂的人群中也观察到了这种情况;停药后,肝功能可恢复^[52]。

在Sidney H等^[34]开展的一项长期随机双盲安慰剂对照研究中,阿戈美拉汀组不良反应的发生率明显高于安慰剂组,其中头痛、恶心是最常见的不良反应,但多为轻中度的,研究中仅5例患者出现转氨酶升高3倍以上;该研究中并未发生用药相关的体质量增加、生命体征影响及心电图异常。

3.4.2 阿戈美拉汀与其他抗抑郁药物安全性比较 由于阿戈美拉汀的作用机制与血清素水平的升高无关,其引致的不良事件特征与SSRI和SNRI不同,特别是在体质量增加、头痛、性功能障碍、精神运动性激越和血清素综合征等方面^[27,34,52]。国内几项使用副反应量表(Treatment emergent symptom scale, TESS)作为评定工具的阿戈美拉汀与其他抗抑郁药物安全性比较的研究证实,阿戈美拉汀与艾司西酞普兰^[36-37]、度洛西汀^[48]、帕罗西汀^[38]、米氮平^[45]相比安全性较好,仅个别患者使用阿戈美拉汀出现转氨酶升高3倍以上。此外,阿戈美拉汀在胃肠道、

性功能、体质量增加和5-HT综合征等方面影响较少,具有明显优势。

4 结语

2014年,阿戈美拉汀在我国批准应用于临床,是一种同时作用于褪黑素源性和血清素源性神经系统的药物,不影响血清素的释放,又能导致继发性的去甲肾上腺素和多巴胺的释放,能有效地改善急性抑郁症状,并具有长期的抗抑郁疗效。阿戈美拉汀对于无法忍受单胺类抗抑郁剂引起的性功能下降、体质量增加、嗜睡、胃肠道不适的患者具有治疗优势;但其存在易使转氨酶升高的不良反应,因此,建议在临床使用过程中应注意监测。

参考文献

- [1] OLESEN J, GUSTAVSSON A, SVENSSON M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe[J]. *Eur J Neurol*, 2012. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x.
- [2] SMITH K. Mental health: a world of depression[J]. *Nature*, 2014. DOI: 10.1038/515180a.
- [3] 周焱. 氟西汀和氟伏沙明治疗首发抑郁症患者的疗效及其对社会功能影响的比较研究[J]. *中国民康医学*, 2016. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2016.20.004.
- [4] LIU S, LI C, WANG X, et al. Caregiver burden and prevalence of depression, anxiety and sleep disturbances in Alzheimer's disease caregivers in China[J]. *J Clin Nurs*, 2017, 26(9/10): 1291-1300.
- [5] GU J, LAU JT, LI M, et al. Socio-ecological factors associated with depression, suicidal ideation and suicidal attempt among female injection drug users who are sex workers in China[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2014, 144(3): 102-110.
- [6] BALDESSARINI RJ, LAU WK, SIM J, et al. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(1): 75-76.
- [7] KENNEDY SH, EISFELD BS, MEYER JH, et al. Antidepressants in clinical practice: limitations of assessment methods and drug response[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2001, 16(1): 105-114.
- [8] 余灿清, 吕筠, 陈怡平, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 中国30~79岁成年人抑郁发作的地区及人群分布特征[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(1): 52-56.
- [9] 严保平, 孙秀丽, 桑文华, 等. 双重抑郁症与单一抑郁症患者睡眠质量及应对方式的研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(1): 98-100.
- [10] 吴晓平, 戴兢, 张许来, 等. 原发性失眠患者工作记忆的相关研究[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(1): 27-30.
- [11] 王彦芳, 杜巧荣, 李素萍, 等. 伴发睡眠障碍首发抑郁症认知功能损害及影响因素分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(2): 71-75.
- [12] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2版. 北京: 中

- 华医学电子音像出版社, 2015: 45-92.
- [13] FERRARI F, VILLA RF. The neurobiology of depression : an integrated overview from biological theories to clinical evidence[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7) : 4847-4865.
- [14] ADAMSAMUEL SB, LEONARDO ED, HEN R. Hippocampal subfields and major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3):210-211.
- [15] SCHOENFELD TJ, MCCAUSLAND HC, MORRIS HD, et al. Stress and loss of adult neurogenesis differentially reduce hippocampal volume[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(12):914-923.
- [16] HILL AS, SAHAY A, HEN R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(10):2368-2378.
- [17] MORAITIS AG, BLOCK T, NGUYEN D, et al. The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.023.
- [18] 张国双, 杨坤. 抗抑郁新靶点: 糖皮质激素受体[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(1): 84-86.
- [19] KINLEIN SA, WILSON CD, KARATSOREOS IN. Dysregulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis function contributes to altered endocrine and neurobehavioral responses to acute stress[J]. *Front Psychiatry*, 2015. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00031.
- [20] ZHUANG F, ZHOU X, GAO X, et al. Cytokines and glucocorticoid receptors are associated with the antidepressant-like effect of alarin[J]. *Peptides*, 2016. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.01.002.
- [21] FELGER JC, LOTRICH FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications[J]. *Neuroscience*, 2013, 246(5):199-229.
- [22] SU WJ, CAO ZY, JIANG CL. Inflammatory mechanism of depression and its new strategy for diagnosis and treatment[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2017, 69(5):715-722.
- [23] 汪崇泽, 盛国红. 免疫炎症途径与抑郁症的研究进展[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(5): 397-400.
- [24] RANTAMAKI T, YALCIN I. Antidepressant drug action-from rapid changes on network function to network rewiring[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.001.
- [25] SCHMITT K, HOLSBOER-TRACHSLER E, ECKERT A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation[J]. *Ann Med*, 2016, 48(1/2): 42-51.
- [26] 黄良峰, 陈洋洋, 赵炳功, 等. 抑郁症的成因及其新药治疗研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(1): 180-185.
- [27] MILLAN MJ, GOBERT A, LEJEUNE F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine-2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways[J]. *J Pharm Exp Ther*, 2003, 306(3) : 954-964.
- [28] GUARDIOLA-LEMAITRE B, DEBODINAT C, DELAGRANGE P, et al. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(15):3604-3619.
- [29] STAHL SM. Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties[J]. *CNS Spectr*, 2014, 19(3):207-212.
- [30] DEBODINAT C, GUARDIOLA-LEMAITRE B, MOCAER E, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(8):628-642.
- [31] POMPILI M, SERAFINI G, INNAMORATI M, et al. Agomelatine, a novel intriguing antidepressant option enhancing neuroplasticity: a critical review[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(6):412-431.
- [32] TARDITO D, MOLteni R, POPOLIM, et al. Synergistic mechanisms involved in the antidepressant effects of agomelatine[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.06.016.
- [33] KENNEDY SH, AVEDISOVA A, GIMÉNEZ-MONTESINOS N, et al. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25-50 mg) in patients with major depressive disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(4):553-563.
- [34] SIDNEY H, KENNEDY SH, ALLA-AVEDISOVA, et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25-50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patient with major depressive disorder. a placebo-controlled study over 6 months[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(2):378-389.
- [35] HEUN R, AHOKAS A, BOYER P, et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(6):587-594.
- [36] 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, 199(15) : 6-12.
- [37] 杨丹. 阿戈美拉汀与草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症的对照研究[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(19):136-137.
- [38] 夏传红. 阿戈美拉汀与帕罗西汀治疗首发抑郁症对照研究[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2017, 39(1):40-42.
- [39] 姜海军, 苏金哥. 研究阿戈美拉汀与帕罗西汀治疗首发抑郁症的效果[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(5):759-760.

黄芩-黄连配伍治疗2型糖尿病的研究概述^Δ

丁美林^{1*},董宏利^{2,3},江国荣^{2,3},颜 帅^{3,4},宗 阳^{2,3#}(1.上海中医药大学中药学院,上海 201203;2.苏州市吴门医派研究院,江苏苏州 215009;3.南京中医药大学附属苏州市中医医院中药临床药学实验室,江苏苏州 215009;4.苏州市中医医院肛肠科,江苏苏州 215009)

中图分类号 R285;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2440-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.27

摘 要 目的:了解黄芩-黄连配伍治疗2型糖尿病(T2DM)的研究概况,为深入研究其作用靶点及作用机制提供参考。方法:以“黄芩-黄连”“2型糖尿病”“*Scutellariae radix and coptidis rhizoma*”“Type 2 diabetes mellitus(T2DM)”等为关键词,组合查询2008年1月—2019年1月在中国知网、万方数据、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献,对黄芩-黄连配伍治疗T2DM的理论依据、作用机制及其中药复方的临床应用进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献410篇,其中有效文献55篇。黄芩可清肺热,黄连可清胃热,两药配伍可治脾虚胃热型T2DM,且作用优于二者单用。黄芩-黄连配伍治疗T2DM的作用机制可能与改善胰岛素抵抗、保护胰岛B细胞、调节糖代谢、调节脂代谢、改善肠道菌群等有关。含黄芩-黄连配伍的中药复方(如葛根苓连汤、半夏泻心汤、黄连解毒汤)在临床治疗T2DM中应用广泛,具有显著的治疗效果。然而,现阶段对于黄芩-黄连配伍治疗T2DM的研究大多停留在某些特异性指标的改善上,尚未对其物质基础及其作用机制进行深入的挖掘;临床研究仅限于疗效的宏观评价,且存在样本量小、研究不深入、缺乏治疗标准等缺点。因此,今后的研究应重点以黄芩-黄连配伍治疗T2DM的药效物质基础为切入点,深入其作用靶点及其作用机制,以期对黄芩-黄连配伍治疗T2DM提供理论依据。

关键词 黄芩-黄连配伍;2型糖尿病;作用机制;中药复方;临床应用

- [40] 赵芳全.阿戈美拉汀治疗首发抑郁症患者的疗效及对认知功能的影响[J].中国民康医学,2018,30(10):50-51.
- [41] 徐莉.阿戈美拉汀改善重度抑郁症患者临床症状的效果及不良反应观察[J].医药前沿,2018,8(29):171-172.
- [42] 王晔.阿戈美拉汀与舍曲林治疗抑郁症的临床疗效对照研究[J].中国医药指南,2017,15(36):122-123.
- [43] 刘兴兰.阿戈美拉汀与氟伏沙明治疗抑郁症的临床疗效对照研究[J].医药前沿,2018,8(23):123-125.
- [44] PAPAKOSTAS GI, NIELSEN RZ, DRAGHEIM M, et al. Efficacy and tolerability of vortioxetine versus agomelatine, categorized by previous treatment, in patients with major depressive disorder switched after an inadequate response[J]. *J Psychiatr Res*, 2018. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.017.
- [45] 陈晓刚,毛智群,周德祥,等.阿戈美拉汀治疗抑郁症及其对患者性功能的影响[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(90):14-15,17.
- [46] 陈圣丽,黄兹高,洪亮,等.阿戈美拉汀与米氮平治疗抑郁症伴睡眠障碍的疗效比较[J].西南国防医药,2018,28(4):375-377.
- [47] 杨志,迟强,栾中山.阿戈美拉汀与文拉法辛治疗抑郁症的临床对照研究[J].神经损伤与功能重建,2015,10(4):356-357.
- [48] 任智勇,王斌红.阿戈美拉汀与度洛西汀治疗首发抑郁症患者的比较研究[J].中国药物与临床,2018,18(11):1995-1997.
- [49] MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY. *Agomelatine (valdoxan/thymanax): risk of dose-related hepatotoxicity and liver failure—updated warnings and monitoring guidance*[EB/OL]. (2012-10-30) [2019-01-12]. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199558>.
- [50] 国家食品药品监督管理局药品评价中心.药物警戒快讯:法国加强阿戈美拉汀的肝损害风险管理[EB/OL]. (2013-12-23) [2019-01-12]. <http://www.cdr.gov.cn/jjkkx258/ywjjkx/2013/201312/t201312247450.html>.
- [51] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *EMA confirms positive benefit-risk for antidepressant valdoxan/thymanax (agomelatine)* [EB/OL]. (2014-09-26) [2019-01-12]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/09/WC500173636.pdf.
- [52] DE BERARDIS D, FORNARO M, SERRONI N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2015,16(1):1111-1130.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81804098);苏州市中医医院院级科技计划项目(No.YQN2017004)

* 硕士研究生。研究方向:中药化学与分析。电话:0512-65222220。E-mail:m18621831936@163.com

通信作者:中药师,硕士。研究方向:中医药防治糖尿病。电话:0512-67872502。E-mail:1181835152@qq.com

(收稿日期:2019-02-26 修回日期:2019-05-29)

(编辑:唐晓莲)