

阿戈美拉汀治疗首发抑郁障碍效果和安全性 的 Meta 分析

孙桂芝, 崔明湖*, 都萌萌, 武晓锐, 张兰兰, 张书懂

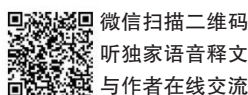
(滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256600)

*通信作者: 崔明湖, E-mail: mhcu@sohu.com)

【摘要】 目的 系统评价阿戈美拉汀治疗首发抑郁障碍患者的效果和安全性, 以期为抑郁障碍的药物治疗提供参考。方法 检索 PubMed、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库中关于阿戈美拉汀治疗首发抑郁障碍患者的临床随机对照研究, 提取阿戈美拉汀与 SSRI/SNRI 类抗抑郁药物在治疗首发抑郁障碍的效果和安全性的数据, 采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 篇文章, 其中中文 10 篇, 英文 2 篇。Meta 分析结果显示, 治疗后阿戈美拉汀组与对照组 HAMD-17 评分差异有统计学意义($SMD=-1.31, 95\% CI: -1.55 \sim -1.07, Z=10.77, P<0.01$)。由于研究间异质性较大($I^2=83\%, P<0.01$), 根据对照组所采用抗抑郁药种类进行亚组分析, 分别以氟西汀($SMD=-1.22, 95\% CI: -1.66 \sim -0.77, Z=5.30, P<0.01$)、度洛西汀($SMD=-0.88, 95\% CI: -1.26 \sim -0.50, Z=4.49, P<0.01$)为对照的研究治疗后 HAMD-17 评分与阿戈美拉汀组差异均有统计学意义。关于副作用的 Meta 分析显示, 阿戈美拉汀组与对照组之间差异有统计学意义($RR=0.63, 95\% CI: 0.49 \sim 0.80, Z=3.73, P<0.01$)。结论 阿戈美拉汀治疗首发抑郁障碍的疗效优于 SSRI/SNRI 类抗抑郁药物或与其疗效相当, 副作用小于 SSRI/SNRI 类抗抑郁药物。

【关键词】 首发抑郁障碍; 阿戈美拉汀; SSRI/SNRI; Meta 分析

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20200311001

Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of first-episode depression : a Meta-analysis

Sun Guizhi, Cui Minghu*, Du Mengmeng, Wu Xiaorui, Zhang Lanlan, Zhang Shudong

(Binzhou Medical University Hospital, Shandong 256600, China)

*Corresponding author: Cui Minghu, E-mail: mhcu@sohu.com)

【Abstract】 Objective To systematically assess the efficacy and safety of agomelatine in the treatment of first-episode depression, so as to provide references for drug treatment of depression. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) related to agomelatine in the treatment of first-episode depression published in PubMed, Web of Science, CNKI, VIP, and Wangfang were retrieved. Extracted data on the efficacy and safety of agomelatine and SSRI/SNRI in the treatment of first-episode depression, and the collected data were processed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 12 RCTs were included (10 in Chinese and 2 in English). Meta-analysis showed that the HAMD-17 scores of agomelatine group were statistically different from those of control group ($SMD=-1.31, 95\% CI: -1.55 \sim -1.07, Z=10.77, P<0.01$). High heterogeneity was found in control group ($I^2=83\%, P<0.01$), so subgroup analysis was further performed, and the results indicated that HAMD-17 scores of fluoxetine subgroup ($SMD=-1.22, 95\% CI: -1.66 \sim -0.77, Z=5.30, P<0.01$) and duloxetine subgroup ($SMD=-0.88, 95\% CI: -1.26 \sim -0.50, Z=4.49, P<0.01$) showed significant different with those of agomelatine group. The incidence of side effects were statistically different between groups ($RR=0.63, 95\% CI: 0.49 \sim 0.81, Z=3.73, P<0.01$). **Conclusion** Agomelatine is superior or comparable to SSRI/SNRI antidepressants in the treatment of first-episode depression, and has fewer side effects than SSRI/SNRI antidepressants.

【Keywords】 First-episode depression; Agomelatine; SSRI/SNRI; Meta-analysis

抑郁障碍以持续的情绪低落、兴趣减退为主要临床表现, 同时伴有相应的认知和行为改变。抑郁障碍患病率高, 致残率高, 社会负担重, 据世界卫生组织统计全球约有 3.5 亿抑郁障碍患者^[1]。Lim 等^[2]2018

年的调查结果表明, 全球抑郁障碍的时点患病率和终生患病率分别为 12.9% 和 10.8%。研究显示, 抗抑郁药物能够改善抑郁障碍患者的抑郁情绪和社会功能^[2-3], 目前临床上应用的抗抑郁药多为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再

基金项目: 滨州医学院科研启动基金(项目基金: 首发抑郁症患者头发皮质醇激素水平的相关研究, 项目编号: BY2016KJ24)

摄取抑制剂 (Selective Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRIs), 阿戈美拉汀是褪黑素 MT1/MT2 受体激动剂和 5-HT_{2c} 受体拮抗剂, 是一种新型抗抑郁药物^[4-5], 阿戈美拉汀与安慰剂^[6]及其他抗抑郁药^[7]的对照研究表明阿戈美拉汀具有抗抑郁作用且耐受性较好^[3], 然而关于阿戈美拉汀的有效性和安全性还存在争议^[8], 抗抑郁药的治疗效果受许多因素影响, 而既往的研究多为反复发作抑郁障碍患者, 且易受药物治疗的影响, 故本研究纳入的文章均以首发抑郁障碍患者为研究对象, 比较阿戈美拉汀与 SSRI/SNRI 类抗抑郁药物对首发抑郁障碍的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准: ①研究对象为首发抑郁障碍患者, 诊断标准包括《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)、《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)、《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)或《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3); ②无其他严重精神或躯体疾病; ③研究设计类型为临床随机对照试验; ④研究组采用阿戈美拉汀抗抑郁治疗, 对照组采用 SSRI/SNRI 类抗抑郁药物治疗, 可使用苯二氮草类药物改善睡眠, 不能应用其他抗精神病或心境稳定剂等; ⑤结局指标为汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17) 评分; ⑥中英文文献。排除标准: ①文献信息不完整或数据有误; ②综述或个案分析、动物实验、重复文献; ③基线期组间资料(年龄、性别、抑郁量表评分等)差异有统计学意义。

1.2 文献检索策略

根据抗抑郁药阿戈美拉汀的上市和临床应用时间, 检索发表于自 2005 年 1 月 1 日-2019 年 12 月 31 日的文献。中文文献检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普数据库 (VIP)、万方数据库, 检索主题词或关键词为抑郁障碍/抑郁症/首发抑郁障碍、阿戈美拉汀/阿美宁/维度新; 英文文献检索 PubMed、Web of Science (SCI) 数据库, 检索词为 First-episode depression/depression、agomelatine。对所检文献进行扩展检索, 以减少漏检。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价

由两名研究者根据纳入和排除标准筛选文献, 若遇分歧则共同讨论决定。采用自制数据表提取数据, 提取内容包括纳入文献发表时间、对照组所用药物及剂量、治疗时间、HAMD-17 评分、副作用。

按照 Cochrane 风险偏移评估工具中所列内容对纳入文献进行质量评价, 包含随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性研究报告结果及其他偏移。由两名研究者对纳入文献独立评价, 如遇分歧则由所有研究者共同讨论决定。

1.4 统计方法

采用 RevMan 5.3 进行数据分析。疗效性评价应用连续性变量进行分析, 药物副作用应用二分类变量进行 Meta 分析。采用 I^2 和 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验, 当 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$ 时, 采用固定效应模型; 当 $I^2 \geq 50\%$ 或 $P \leq 0.1$ 采用随机效应模型; 当 $I^2 \geq 75\%$, 根据研究对象和研究方法的不同进行亚组分析并探讨异质性来源。检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索获得英文文献 918 篇, 中文文献 303 篇。通过阅读摘要和全文筛选, 最终纳入 12 篇^[9-20], 其中中文文献 10 篇, 英文文献 2 篇。文献筛选流程见图 1。

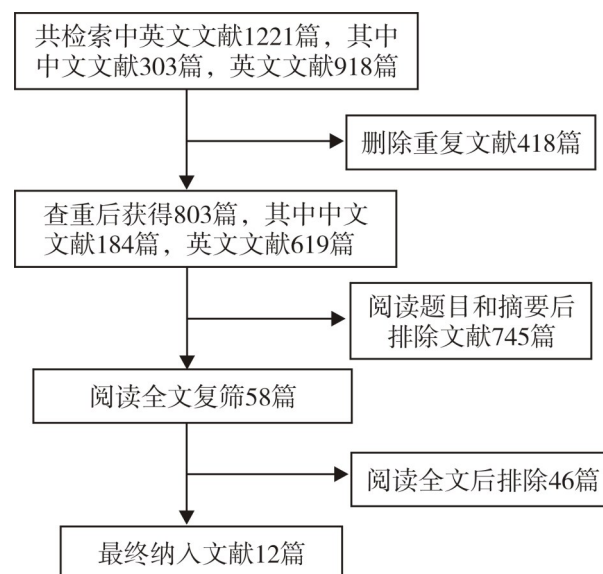


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价

纳入的 12 项研究样本量共 932 例, 其中研究组 466 例, 对照组 466 例。纳入文献的基本特征见表 1。纳入研究均为随机对照研究, 其中有 3 篇^[9-10,15]文献对盲法进行了说明, 纳入文献总体质量不高, 见表 2。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	治疗剂量(mg/d)		诊断标准	样本量(n) 研究组/对照组	临床症状 评定量表	副反应 评定量表	治疗 时间
	研究组	对照组(药物及剂量)					
马素杰等 ^[16] 2016年	25~50	氟西汀 20~40	ICD-10	38/38	HAMD-17	TESS	6周
夏传红 ^[12] 2017年	25~50	帕罗西汀 20~60	ICD-10	30/30	HAMD-17	TESS	8周
苏金哥等 ^[13] 2018年	25~50	帕罗西汀 20~60	ICD-10	50/50	HAMD-17	TESS	8周
刘茜 ^[20] 2018年	25~50	帕罗西汀 20~60	DSM-5	60/60	HAMD-17	TESS	8周
赵芳全 ^[14] 2018年	25~50	氟西汀 20~40	ICD-10	42/42	HAMD-17	自编量表	6周
刘陈等 ^[11] 2018年	25~50	氟西汀 20~40	ICD-10	45/45	HAMD-17	TESS	6周
任智勇等 ^[19] 2018年	25~50	度洛西汀 60~120	ICD-10	55/55	HAMD-17	TESS	6周
陆东曦 ^[15] 2019年	25~50	度洛西汀 60~120	ICD-10	24/24	HAMD-17	自编量表	6周
李红丽等 ^[18] 2019年	25~50	舍曲林 50~200	ICD-10	40/40	HAMD-17	自编量表	6周
李慧敬等 ^[17] 2019年	25~50	艾司西酞普兰 5~20	ICD-10	30/30	HAMD-17	TESS	8周
Urade 等 ^[10] 2014年	25~50	艾司西酞普兰 10~20	DSM-IV	32/32	HAMD-17	自编量表	24周
Brunnauer 等 ^[9] 2014年	25~50	文拉法辛 150~300	ICD-10	20/20	HAMD-17/CGI	无	4周

注:ICD-10,《国际疾病分类(第10版)》;DSM-IV,《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》;DSM-5,《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》;HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表17项版;CGI,临床疗效总体量表;TESS,副反应量表

表 2 文献质量评价

纳入文献	随机序列的产生	分配隐藏	患者及实施者盲法	评价者盲法	不完整数据报道	选择性报道	其他来源偏移
马素杰等 ^[16] 2016年	LR	UC	UC	UC	LR	LR	UC
夏传红 ^[12] 2017年	LR	UC	UC	UC	LR	LR	UC
苏金哥等 ^[13] 2018年	LR	UC	UC	UC	LR	LR	UC
刘茜 ^[20] 2018年	LR	UC	UC	UC	LR	LR	UC
赵芳全 ^[14] 2018年	LR	UC	UC	UC	LR	LR	UC
刘陈等 ^[11] 2018年	LR	UC	UC	UC	LR	LR	UC
任智勇等 ^[19] 2018年	LR	UC	UC	UC	LR	LR	UC
陆东曦 ^[15] 2019年	LR	UC	LR	UC	LR	LR	UC
李红丽等 ^[18] 2019年	LR	UC	UC	UC	LR	LR	UC
李慧敬等 ^[17] 2019年	LR	UC	UC	UC	LR	LR	UC
Urade 等 ^[10] 2014年	LR	UC	LR	LR	LR	LR	UC
Brunnauer 等 ^[9] 2014年	LR	UC	LR	UC	LR	LR	UC

注:LR,低偏倚风险;UC,无法判断

2.3 两类药物疗效性评价

2.3.1 HAMD-17 评分比较

以 HAMD-17 评定疗效,12 项研究之间存在异质

性($P=83%, P<0.01$)。Meta 分析结果显示,治疗后阿戈美拉汀组与 SSRI/SNRI 组 HAMD-17 评分差异有统计学意义($SMD=-1.31, 95% CI: -1.55~-1.07, Z=10.77, P<0.01$),阿戈美拉汀组疗效更好。见图 2。

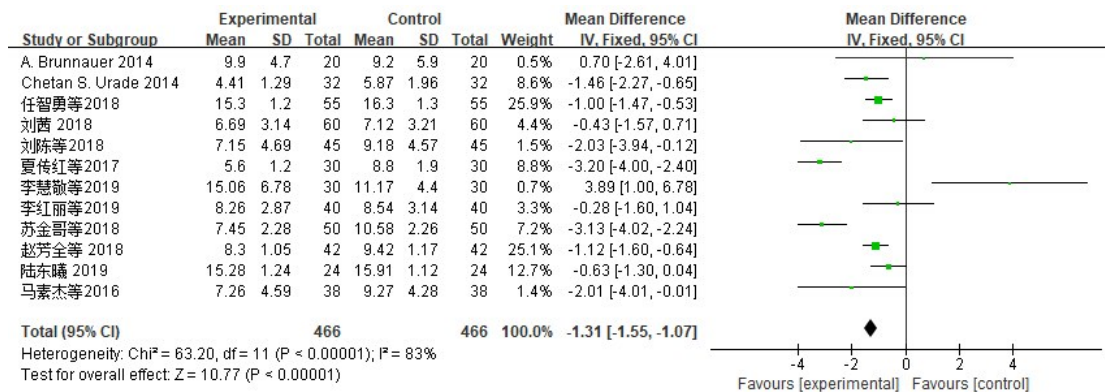


图 2 疗效评价的 Meta 分析森林图

2.3.2 亚组分析

2.3.2.1 按药物种类的亚组分析

因对照组所用药物不同,治疗观察时间不同,故研究的异质性较大。根据对照组采用抗抑郁药物的种类进行亚组分析。

3 项以氟西汀为对照的研究之间同质性较好 ($I^2=0\%$, $P=0.48$), Meta 分析结果显示,治疗后阿戈美拉汀组疗效优于氟西汀组, HAMD-17 评分差异有统计学意义 ($SMD=-1.22$, $95\% CI: -1.66 \sim -0.77$, $Z=5.30$, $P<0.01$)。

2 项以度洛西汀为对照的研究之间同质性较好 ($I^2=0\%$, $P=0.37$), Meta 分析结果显示,治疗后阿戈美拉汀组疗效优于度洛西汀组, HAMD-17 评分差异有统计学意义 ($SMD=-0.88$, $95\% CI: -1.26 \sim -0.50$, $Z=4.49$, $P<0.01$)。

3 项以帕罗西汀为对照的研究之间异质性较大 ($I^2=89\%$, $P<0.01$), Meta 分析结果显示,治疗后阿戈美拉汀组疗效优于帕罗西汀组, HAMD-17 评分差异有统计学意义 ($SMD=-2.58$, $95\% CI: -3.10 \sim -2.05$, $Z=9.56$, $P<0.01$)。

2 项以草酸艾司西酞普兰为对照的研究异质性较大 ($I^2=92\%$, $P<0.01$), Meta 分析结果显示,治疗后阿戈美拉汀组疗效优于帕罗西汀组, HAMD-17 评分差异有统计学意义 ($SMD=-1.07$, $95\% CI: -1.85 \sim -0.35$, $Z=2.68$, $P=0.007$)。

以舍曲林^[18]和文拉法辛^[10]为对照的研究与阿戈美拉汀组治疗效果相当, Meta 分析结果显示,治疗后 HAMD-17 评分差异无统计学意义 (舍曲林: $SMD=-0.28$, $95\% CI: -1.60 \sim 1.04$, $Z=0.42$, $P=0.68$; 文拉法辛: $SMD=0.70$, $95\% CI: -2.61 \sim 4.01$, $Z=0.42$, $P=0.68$)。见图 3。

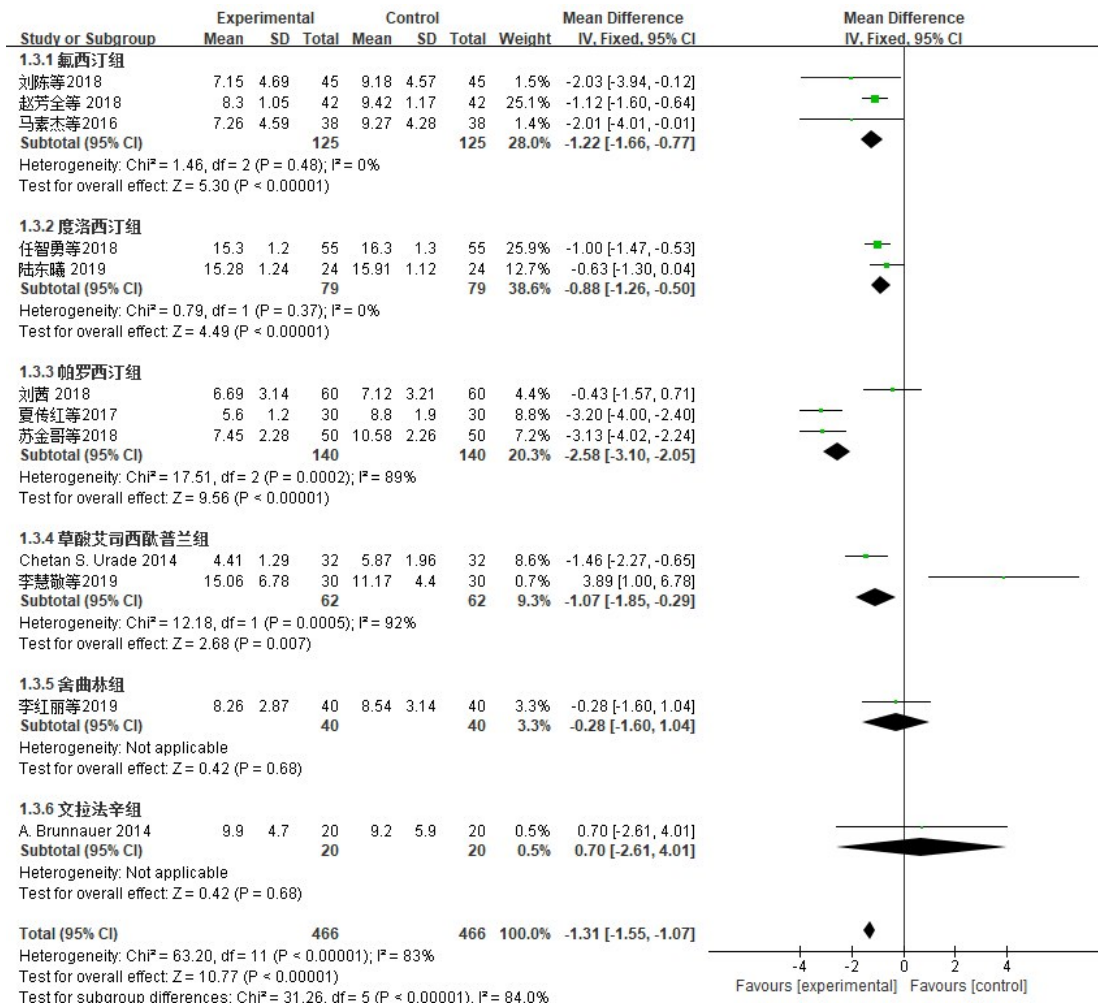


图3 不同对照药物疗效评价的亚组分析森林图

2.3.2.2 按观察时间的亚组分析

根据研究观察时间不同进行亚组分析,分为观察时间6周组、8周组。6项观察时间为6周的对照

研究之间同质性较好 ($I^2=0\%$, $P=0.46$), Meta 分析结果显示治疗后阿戈美拉汀组治疗效果优于对照组, HAMD-17 评分差异有统计学意义 ($SMD=-0.98$,

95% CI: -1.27~-0.70, Z=6.78, P<0.01)。4 项观察时间为 8 周的对照研究之间异质性较大 ($I^2=92%$, $P<0.01$), Meta 分析结果显示, 治疗后阿戈美拉汀组

疗效优于对照组, HAMD-17 评分差异有统计学意义 ($SMD=-2.34$, 95% CI: -2.86~-1.82, Z=8.82, $P<0.01$)。见图 4。

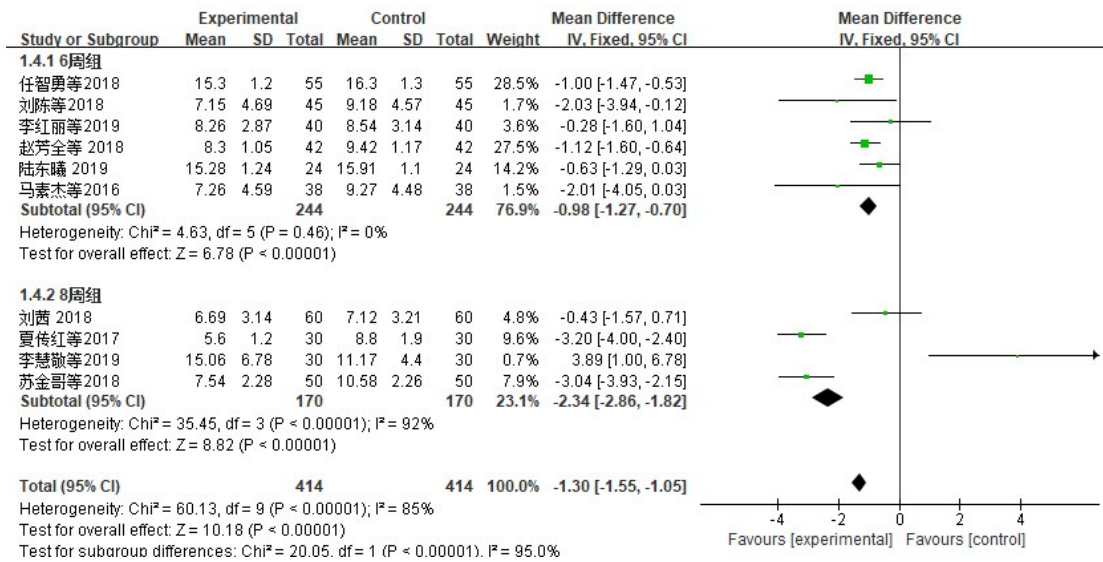


图4 不同观察时间疗效评价的亚组分析森林图

2.4 副作用分析

纳入的 12 项研究中有 11 项研究进行了副作用的评定。Meta 分析结果显示, 该 11^[10-20] 项研究同质

性较好 ($I^2=0%$, $P=0.93$), 阿戈美拉汀组发生副作用的例数少于对照组, 差异有统计学意义 ($RR=0.63$, 95% CI: 0.49~0.80, Z=3.73, $P<0.01$)。见图 5。

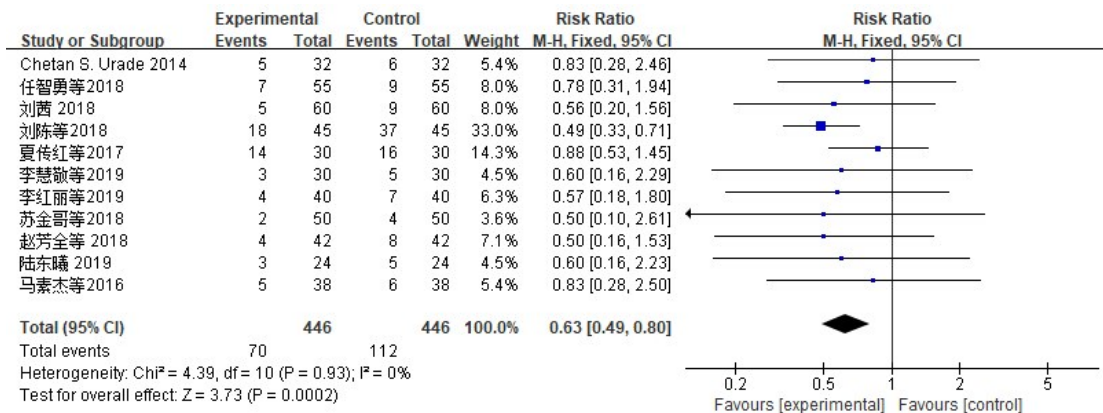


图5 副作用评价的 Meta 分析森林图

3 讨论

本研究对阿戈美拉汀治疗首发抑郁障碍患者的临床随机对照研究进行 Meta 分析, 比较阿戈美拉汀与 SSRIs/SNRIs 类抗抑郁药物的治疗效果。首发抑郁障碍患者入组前未服用任何抗抑郁药物, 避免了药物和反复发作的影响, 治疗前组间基线资料无明显差异, 能较好地比较其治疗效果和副作用。

纳入的 12 项研究中, 总体分析或亚组分析均表明阿戈美拉汀的治疗效果优于其他抗抑郁药物, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 或与其他抗抑郁药效果相当, 差异无统计学意义。阿戈美拉汀与安慰剂及其他抗抑郁药物的对照研究中均显示阿戈美拉汀有抗抑郁作用^[3]。

阿戈美拉汀是一种新型抗抑郁药, 对抑郁和焦虑都有较好的治疗作用^[3]。阿戈美拉汀主要通过激动褪黑素 MT1/MT2 受体和选择性拮抗 5-HT_{2c} 受体起作用, 并且对单胺递质系统没有明显影响^[21-22]。在抑郁障碍的治疗中, 激动褪黑素受体主要与调节生物节律有关^[3]。5-HT_{2c} 受体能够抑制多巴胺 (DA) 和去甲肾上腺素 (NE) 的释放, 拮抗 5-HT_{2c} 受体则阻断了原先的抑制功能, 引起 DA 和 NE 的释放, 增加其细胞外水平而增加抗抑郁效果^[22-23]。同时, 神经可塑性和细胞顺应性的损害被认为是抑郁障碍发病的主要生物学理论之一, 多项临床研究也表明阿戈美拉汀能够促进神经形成, 增加海马区脑源性神经营养因子 (BDNF) 的水平, 并减少急性

应激引起的前额叶皮质谷氨酸(Clu)的释放^[24-25]。综上所述,阿戈美拉汀能够调节DA、NE和Clu的分泌和释放,从而改善抑郁症状,与本研究得出的阿戈美拉汀有助于改善抑郁症状的结果一致。

副反应方面,阿戈美拉汀与SSRIs/SNRIs类抗抑郁药物相比,阿戈美拉汀的副作用更少。这可能与阿戈美拉汀的作用机制有关,阿戈美拉汀主要通过激动褪黑素MT1/MT2受体和选择性拮抗5-HT_{2C}受体起作用,不会明显增加5-HT的水平,而SSRIs/SNRIs类抗抑郁药物会增加5-HT的水平,易引起胃肠道反应、头痛、性功能障碍、精神运动性激越、体重增加等副作用甚至有发生5-羟色胺综合征的风险^[21]。

综上所述,阿戈美拉汀对首发抑郁障碍的效果优于SSRIs/SNRIs类抗抑郁药物或者与其药效相当,且安全性更好。然而由于纳入的外文文献较少,并且纳入的中文文献因对照药物不同导致研究之间异质性较大,且亚组分析中每组的对照药物文献较少,可能在一定程度上影响了结果的可靠性,所以之后需要更多随机对照研究来综合分析阿戈美拉汀在抗抑郁治疗中的效果和安全性。

参考文献

- [1] Plesničar BK. Efficacy and tolerability of agomelaine in the treatment of depression[J]. Patient Prefer Adherence, 2014, 8: 603-612.
- [2] Lim GY, Tam WW, Lu YX, et al. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2861.
- [3] Lee Y, Rosenblat JD, Lee JG, et al. Efficacy of antidepressants on measures of workplace functioning in major depressive disorder: a systematic review[J]. J Affect Disord, 2018, 227: 406-415.
- [4] Berardis DD, Fornaro M, Orsolini L, et al. Effect of agomelaine treatment on c-reactive protein levels in patients with major depressive disorder: an exploratory study in "real-world," everyday clinical practice [J]. Cns Spectr, 2016, 22 (4) : 342-347.
- [5] Martinotti G, Pettorruso M, Berardis DD, et al. Agomelaine increases BDNF serum levels in depressed patients in correlation with the improvement of depressive symptoms [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2016, 19(5): 1-13.
- [6] Howland RH. Publication bias and outcome reporting bias: agomelaine as a case example[J]. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 2011, 49(9): 11-14.
- [7] Taylor D, Sparshatt A, Varma S, et al. Antidepressant efficacy of agomelaine: meta-analysis of published and unpublished studies[J]. BMJ, 2014, 348: g1888.
- [8] Gahr M. Agomelaine in the treatment of major depressive disorder: an assessment of benefits and risks [J]. Current Neuropharmacology, 2014, 12(5): 387-398.
- [9] Brunnauer A, Buschert V, Fric M, et al. Driving performance and psychomotor function in depressed patients treated with agomelaine or venlafaxine [J]. Pharmacopsychiatry, 2015, 48 (2): 65-71.
- [10] Urade CS, Mahakalkar SM, Tiple PG. A comparative study of the clinical efficacy and safety of agomelaine with escitalopram in major depressive disorder patients: a randomized, parallel-group, phase IV study [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2015, 6 (4): 198-203.
- [11] 刘陈, 王红, 黄光彪, 等. 阿戈美拉汀对首发抑郁症及性功能障碍的疗效[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(5): 861-863, 880.
- [12] 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.
- [13] 苏金哥, 姜海军, 李菲, 等. 阿戈美拉汀治疗首发抑郁症的对照研究[J]. 中国医药科学, 2018, 8(5): 85-88.
- [14] 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.
- [15] 陆东曦. 阿戈美拉汀与度洛西汀治疗首发抑郁症患者的对比分析[J]. 中外医学研究, 2019, 17(16): 155-156.
- [16] 马素杰, 王润泽, 马元业. 阿戈美拉汀治疗首发抑郁症的临床效果[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(4): 319-322.
- [17] 李慧敬, 崔明湖, 张兰兰, 等. 阿戈美拉汀与艾司西酞普兰治疗首发抑郁症的随机对照研究[J]. 滨州医学院学报, 2019, 42(5): 332-334.
- [18] 李红丽, 王飞. 阿戈美拉汀与舍曲林治疗首发抑郁症的疗效比较[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(8): 1192-1193.
- [19] 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.
- [20] 刘茜. 阿戈美拉汀治疗首发抑郁障碍患者临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(A5): 212-213.
- [21] Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression [J]. Lancet, 2011, 378(9791): 621-631.
- [22] Demyttenaere K. Agomelaine: a narrative review [J]. Eur Neuropsychopharmacology, 2011, 21(4): S703-S709.
- [23] Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10 (5): 575-578.
- [24] Pompili M, Serafini G, Innamorati M, et al. Agomelaine, a novel intriguing antidepressant option enhancing neuroplasticity: a critical review [J]. World J Biol Psychiatry, 2013, 14 (6) : 412-431.
- [25] Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(1): 88-109.

(收稿日期:2020-03-11)

(本文编辑:戴浩然)