

阿戈美拉汀对脑卒中后抑郁的疗效和安全性 Meta 分析

郭 飞 黄云慧 牛慧芳 杨庆芳 杜爱玲

摘 要 **目的** 系统评价阿戈美拉汀治疗脑卒中后抑郁的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、VIP、万方和中国知网数据库,搜集有关阿戈美拉汀联合常规方法治疗脑卒中后抑郁患者的临床研究,检索时限为建库至 2021 年 1 月。提取治疗前后各项研究中的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)、Barthel 指数、睡眠障碍量表(SDRS)等评分,以及生物因子(BDNF、NGF、NE、5-HT)水平,采用 Revman5.3 软件进行文献质量评价及 Meta 分析。**结果** 共纳入 9 篇文献,合计 324 例患者。Meta 分析结果显示,脑卒中后抑郁患者采用阿戈美拉汀联合常规方法治疗,其 HAMD 评分较治疗前明显降低($MD = -13.79, 95\% CI: -18.18 \sim -9.41, P < 0.001$),且有效率为 83% ($95\% CI: 0.52 \sim 1.15, P < 0.001$);NIHSS 评分明显降低($MD = -6.35, 95\% CI: -7.50 \sim -5.20, P < 0.001$),BI 指数明显升高($MD = 17.73, 95\% CI: 5.52 \sim 29.94, P < 0.001$),SDRS 评分明显降低($MD = -19.71, 95\% CI: -23.86 \sim -15.57, P < 0.001$);BDNF 水平明显升高($MD = 2.95, 95\% CI: 0.90 \sim 4.99, P < 0.001$)。**结论** 当前证据显示,阿戈美拉汀联合常规治疗可有效改善脑卒中后抑郁患者的抑郁症状、神经功能、日常生活能力和失眠症状,且一定程度提升 BDNF 水平,但受纳入研究数量和质量限制,所得结果仍需进一步研究证实。

关键词 脑卒中后抑郁 Meta 分析 阿戈美拉汀 神经功能评分

中图分类号 R741

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.017

Meta – analysis on the Efficacy and Safety of Agomelatine in the Treatment of Post – stroke Depression. GUO Fei, HUANG Yunhui, NIU Huifang, et al. The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan 453002, China

Abstract Objective Meta – analysis was performed to evaluate the efficacy and safety of agomelatine in the treatment of post – stroke depression. **Methods** The databases of PubMed, The Cochrane Library, VIP, Wan Fang and CNKI were searched for clinical studies related to agomelatine combined with conventional therapy in the treatment of patients with post – stroke depression. The retrieval time was from the establishment of the database to January in 2021. The scores of Hamilton depression scale (HAMD), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel index, and sleep disorders scale (SDRS), as well as the levels of neurotrophic factors or neurotransmitters (BDNF, NGF, NE, 5 – HT), were extracted from all the studies before and after treatment. RevMan 5.3 software was used for literature quality evaluation and Meta – analysis. **Results** A total of 9 papers, including 324 patients, were contained. The results of Meta – analysis showed that the HAMD scores of patients with post – stroke depressive symptoms treated with agomelatine combined with conventional treatment were significantly lower than those before treatment ($MD = -13.79, 95\% CI: -18.18 \sim -9.41, P < 0.001$), and the effective rate was 83% ($95\% CI: 0.52 \sim 1.15, P < 0.001$). NIHSS scores were significantly lower than those before treatment, and the difference was statistically significant($MD = -6.35, 95\% CI: -7.50 \sim -5.20, P < 0.001$). SDRS scores were significantly lower than those before treatment, and the difference was statistically significant($MD = -19.71, 95\% CI: -23.86 \sim -15.57, P < 0.001$). The level of BDNF was significantly higher than that before treatment, and the difference was statistically significant($MD = 2.95, 95\% CI: 0.90 \sim 4.99, P < 0.001$). **Conclusion** The evidence shows that agomelatine combined with conventional treatment can improve depressive symptoms, neurological function, daily living ability and insomnia symptoms effectively in patients with post – stroke depression, and promote BDNF level partly. However, due to the limitation of the numbers and quality of included studies, the results still need to be further confirmed.

Key words Post – stroke depression; Meta – analysis; Agomelatine; Neurological deficit score

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018020372)

作者单位:453002 新乡医学院第二附属医院(郭飞、杜爱玲);453000 新乡市第一人民医院(黄云慧);453003 新乡医学院(牛慧芳);310005 杭州,浙江中医药大学附属第二医院(杨庆芳)

通信作者:杜爱玲,主任医师,教授,电子信箱:duailing827@163.com

脑卒中是由脑血管循环障碍引起的,且伴有神经功能损伤和精神疲倦的高致残率和病死率的一种疾病^[1]。研究表明,诸多脑卒中患者还伴有失语、失眠和精神症状,即脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD),并会导致躯体症状加重、精神痛苦和生存质量下降^[2, 3]。为了更好地治疗该类疾病,探寻更准确的生物学机制,研究者提出了单胺类神经递质假说、神经内分泌假说和神经营养假说等与脑卒中后抑郁可能相关的假说^[4]。多数研究认为脑卒中后会起多种生物因子水平显著下降,其中包括 BDNF、NGF、5-HT 和 NE,而因子水平下降会诱发和加重抑郁症状的发生^[5, 6]。阿戈美拉汀作为一种新型的抗抑郁药,其除具有较好的睡眠改善作用,还可作用到 5-HT_{2c}受体起到抗抑郁作用,因此临床多联合阿戈美拉汀和常规方法治疗脑卒中后抑郁患者,但相关报道样本量较小。为全面的了解该联用方法治疗脑卒中后抑郁患者的疗效,现对该方法进行 Meta 分析,以期对脑卒中后抑郁患者的预防和治疗提供参考。

资料与方法

1. 文献检索策略:计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、万方、知网和 VIP 数据库,搜索有关阿戈美拉汀联合常规方法治疗脑卒中后抑郁患者的随机对照试验,检索时限为建库至 2021 年 1 月。中文检索词包括:阿戈美拉汀、卒中后抑郁、卒中、中风、脑梗死、抑郁;英文检索词包括:agomelatine、post-stroke depression、stroke、depression 等。

2. 纳入与排除标准:(1)研究类型为国内外公开发表的关于该联用方法治疗脑卒中后抑郁的随机对照试验(randomized controlled, RCT),无论是否采用盲法,语言限定为中文和英文。(2)研究对象符合第四届全国脑血管病学术会议制定的脑血管诊断标准或经头颅 CT 或 MRI 证实,抑郁症状符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》或 ICD-10 关于抑郁发作的诊断标准。(3)干预措施:研究对象均采用联合方法进行系统治疗,阿戈美拉汀口服初始剂量为 25mg/d,视病情可调整至 50mg/d;常规治疗方法为溶栓、抗血小板聚集、脱水、神经保护药、康复训练等,治疗时间为≥4 周。(4)结局指标:HAMD 评分、抑郁症状有效率、NIHSS 评分、BI 指数、SDRS 评分,以及静脉血中 BDNF、NGF、NE 和 5-HT 等生物因子水平。采用 HAMD 减分率计算改善抑郁症状的有效率, HAMD 减分率(%)=(治疗前 HAMD 总分-治疗后 HAMD 总分)/治疗前 HAMD 总分×100%;减分率≥

75%者为痊愈;减分率≥50%且<75%者为显著进步;有效率=痊愈率+显著进步率。(5)排除标准:重复发表的文献;仅有摘要而无全文的文献;研究结果明显存在问题的文献;动物或细胞实验;诊断标准或随机方法过于随意的文献;其他不符合纳入标准的文献^[7]。

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独立进行文献筛选,提取资料并交叉核对。如遇分歧需咨询第 3 位研究者协商解决。本研究提取的资料内容为:纳入研究的基本信息(作者、年份、发表杂志等);研究对象的基本特征;干预措施;结局指标等。同时根据 Cochrane 手册对纳入的研究进行质量评价,并对评价结果交叉核对^[7]。

4. 统计学方法:采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析,有效率采用单个率的 Meta 分析,效应指标采用风险差(risk difference, RD);其他连续性变量单位一致者采用标准化均数差(mean difference, MD),变量单位不一致者采用加权均数差(weighted mean difference, WMD),并计算 95% 置信区间(CI)。使用 Q 检验进行异质性检验,当检验结果无异质性或异质性较小时($I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;当检验结果存在较大统计学异质性($I^2 > 50\%$)而临床异质性不明时,采用随机效应模型进行 Meta 分析;当存在明显异质性时,分析异质性来源,并采用亚组分析或敏感度分析等方法进行处理。

结 果

1. 文献检索结果:共检索到 58 篇,剔除重复文献等不符合纳入和排除标准文献后,最终纳入 9 篇文献^[3, 8-15]。详见图 1。

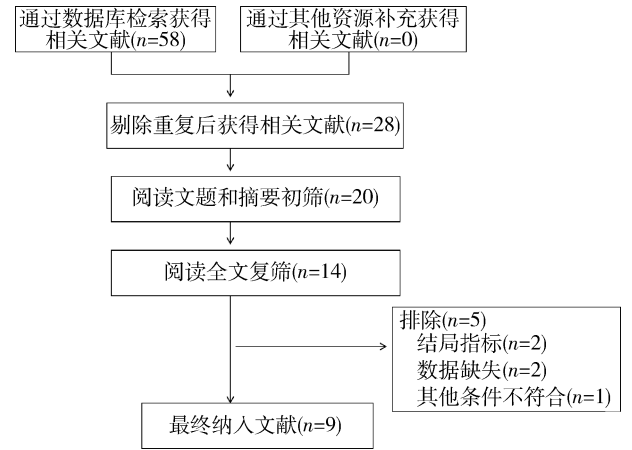


图 1 文献筛选流程与结果

2. 纳入文献的基本情况:9 篇文献共 324 例患者

采用联合方法进行治疗,治疗周期为 4 ~ 12 周,纳入文献的基本信息详见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	病例数	男性/女性	年龄(岁)	诊断标准	干预措施	治疗周期	结局指标
丁方 ^[8]	34	20/14	45.71 ± 50.30	脑梗死和抑郁症诊断标准,但未标明具体标准	常规治疗 + 阿戈美拉汀 25 ~ 50mg/d	8 周	①②
么宪伟 ^[12]	38	29/9	69.12 ± 9.76	第四届全国脑血管病学术会议制定的脑血管诊断标准,且 CT 或 MRI 证实;《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》抑郁诊断标准	常规治疗 + 阿戈美拉汀 25mg/d	6 周	①③④
么宪伟 ^[11]	30	16/14	67.4 ± 8.3	第四届全国脑血管病学术会议制定的脑血管诊断标准,且 CT 或 MRI 证实;《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》抑郁诊断标准	常规治疗 + 阿戈美拉汀 25mg/d	4 周	①②
于志军 ^[3]	45	20/25	68.8 ± 14.4	第四届全国脑血管病学术会议制定的脑血管诊断标准,且 CT 或 MRI 证实;《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》抑郁诊断标准	常规治疗 + 阿戈美拉汀 25mg/d, 视病情调整至 50mg/d	12 周	②⑤⑥⑦⑧⑨
傅驰 ^[9]	47	29/12	65.91 ± 7.86	《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》关于脑卒中后抑郁诊断标准	常规治疗 + 阿戈美拉汀 25mg/d, 1 周后调整至 50mg/d	6 周	①②③④
宁征远 ^[13]	50	25/25	55.30 ± 7.26	《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》关于脑卒中后抑郁诊断标准	常规治疗 + 阿戈美拉汀 25mg/d	12 周	①②⑧⑨
王喜苹 ^[14]	37	16/21	58.22 ± 5.13	经颅 CT 或 MRI 证实;《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》抑郁诊断标准	常规治疗 + 阿戈美拉汀 25mg/d, 视病情调整至 50mg/d	4 周	②③⑤
罗奕 ^[10]	56	32/24	57.5 ± 7.0	经颅 CT 或 MRI 证实;《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》抑郁诊断标准	常规治疗 + 阿戈美拉汀 25 ~ 50mg/d	6 周	①⑥⑦
赵松涛 ^[15]	43	25/18	58.31 ± 4.43	第四届全国脑血管病学术会议制定的脑血管诊断标准;ICD - 10 关于抑郁发作的诊断标准	常规治疗 + 阿戈美拉汀 25mg/d, 视病情调整至 50mg/d	8 周	②

①. 有效率;②. HAMD;③. NIHSS;④. Barthel 指数;⑤. SDRS;⑥. BDNF;⑦. NGF;⑧. 5-HT;⑨. NE

3. 文献质量评估及发表偏倚评估:9 篇文献均采用随机方法,其中 3 篇采用数字表法^[10,12,15];9 篇文献均未描述采用分配隐藏的方式,但有 2 篇文献采用盲法设计^[9,12];所有研究无失访患者,且选择性报道的风险较低,风险偏倚评估详见图 2。

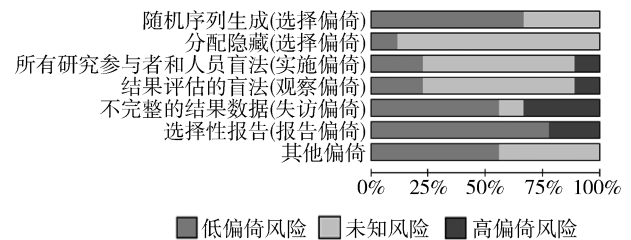


图 2 9 项研究的风险偏倚评估

4. Meta 分析结果:(1)抑郁症状评价:8 篇文献报道了 HAMD 具体结果,但各研究间的异质性相对较高($I^2 = 99\%$, $P < 0.001$),故采用随机效应模型进行分析。经联合治疗后,其抑郁症状明显改善($MD = -13.79$, 95% $CI: -18.18 \sim -9.41$, $P < 0.001$),详见图 3^[3,8,9,11~15]。(2)有效率:5 篇文献报道了联合方法的有效率,有效率为 83% (95% $CI: 0.52 \sim 1.15$, $P < 0.001$),详见图 4^[8~11,13]。(3)神经功能评价:3 篇文献采用 NIHSS 评分进行评价,结果显示,联合方法治疗后其 NIHSS 评分明显降低($MD = -6.35$, 95% $CI: -7.50 \sim -5.20$, $P < 0.001$),详见图 5^[3,12,14]。(4)日常生活能力评价:2 篇文献采用

BI 指数进行评价,结果显示,联合方法治疗后其 BI 指数明显升高 (MD = 17.73, 95% CI: 5.52 ~ 29.94, $P < 0.001$), 详见图 6^[9, 12]。(5) 睡眠功能评价: 2 篇文献采用 SDRS 评分进行评价, 结果显示, 联合方法治疗后其 SDRS 评分明显降低 (MD = -19.71, 95%

CI = -23.86 ~ -15.57, $P < 0.001$), 详见图 7^[3, 14]。(6) 生物因子评价: 3 篇文献报道了各生物因子水平, 结果显示, 联合方法治疗后其 BDNF 水平明显升高 (MD = 2.95, 95% CI: 0.90 ~ 4.99, $P < 0.001$), 而 NGF (MD = 2.22, 95% CI: -1.89 ~ 6.32, $P = 0.29$)、

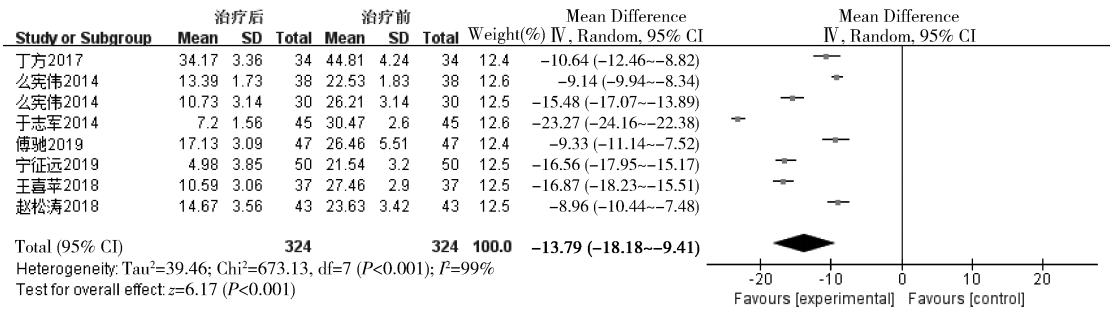


图3 治疗前后患者 HAMD 评分比较的 Meta 分析森林图

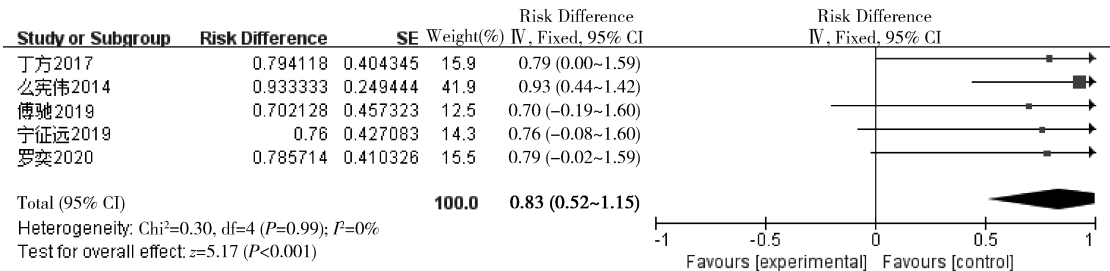


图4 治疗前后患者有效率 Meta 分析森林图

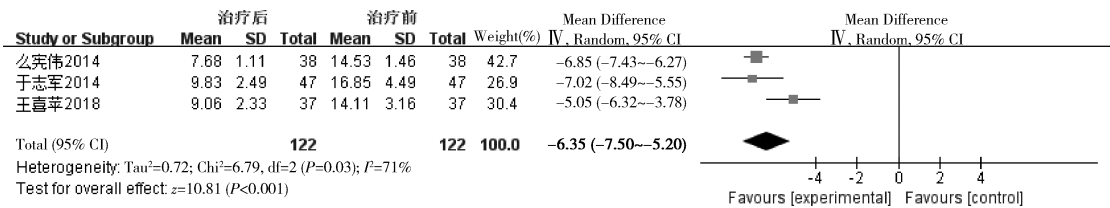


图5 治疗前后 NIHSS 的 Meta 分析森林图

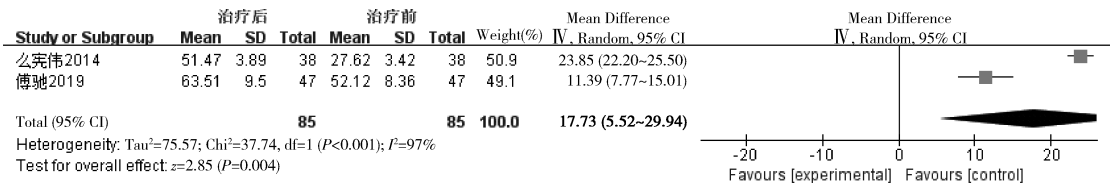


图6 治疗前后 BI 的 Meta 分析森林图

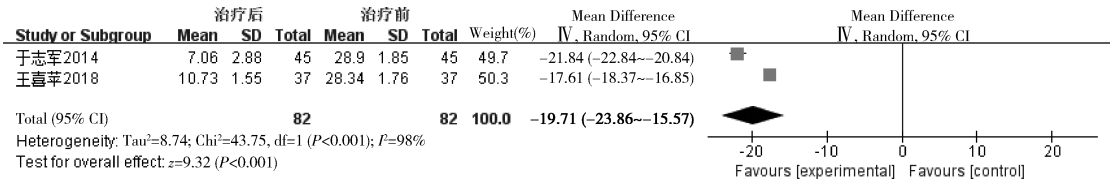


图7 治疗前后 SDRS 的 Meta 分析森林图

5-HT (MD = 3.77, 95% CI: -0.72 ~ -8.26, $P = 0.10$)
和 NE (MD = 2.59, 95% CI: -0.71 ~ 5.89, $P = 0.12$)

差异无统计学意义, 详见图 8^[9,10,13]。

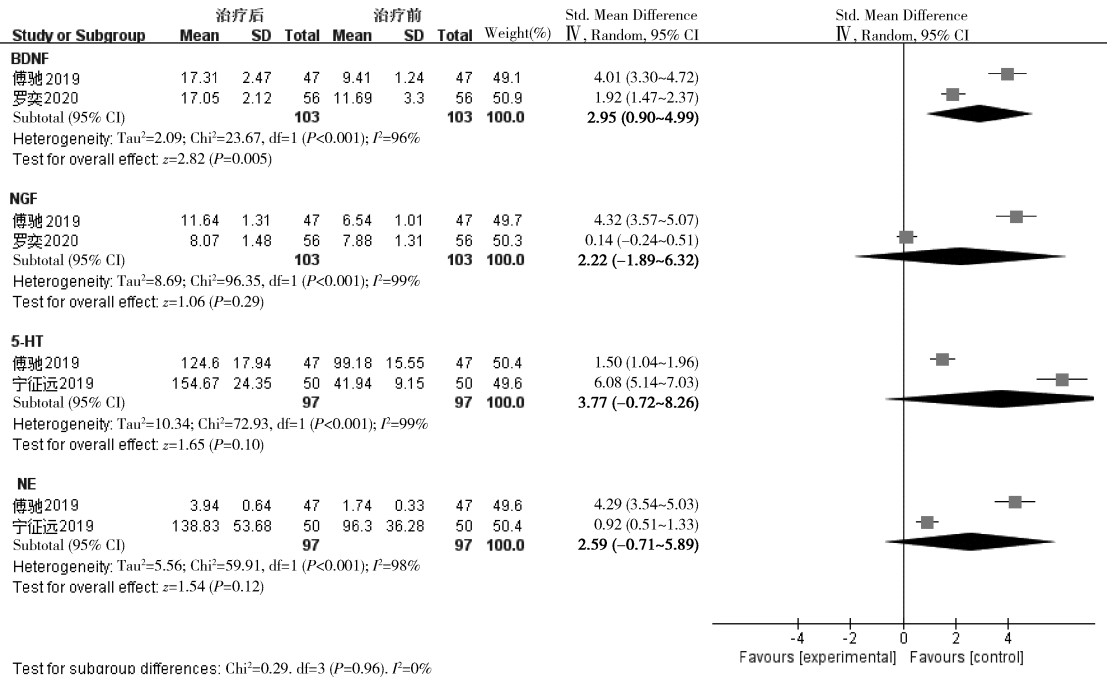


图 8 治疗前后 BDNF、NGF、5-HT 和 NE 的 Meta 分析森林图

5. 偏倚分析: 针对 HAMD 评分绘制漏斗图, 所纳入的研究基本呈对称分布, 发表偏倚的可能性相对较小, 详见图 9。

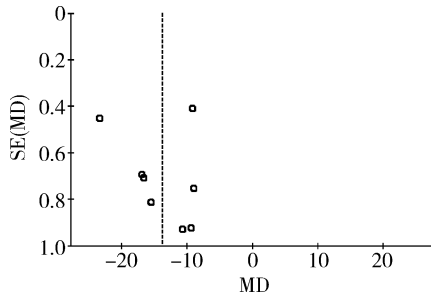


图 9 HAMD 评分的漏斗图

6. 安全性评价: 5 篇文献报道了治疗后的不良反应, 其中有消化道系统、头痛头晕、焦虑、肝功能异常等的不良反应, 但发生不良反应的患者中可能存在同一患者两种不良反应并存的现象, 以及部分研究未报告具体例数, 因此本研究仅针对单一不良反应进行如下阐述^[3,8,10-12]。4 篇文献报告了联合方法治疗后产生恶心、呕吐等症状^[3,8,10,11], 仅 3 篇文献有具体病例数, 共 16 例^[3,8,10]; 4 篇文献报告了头痛头晕等症状^[3,8,10,11], 仅 3 篇文献有具体病例数, 共 11 例^[3,8,10]。另有 3 篇文献报告患者出现肝功能异常, 共 6 例^[3,11,12]; 2 篇文献报告共 4 例出现失眠症状, 4

例患者出现嗜睡症状^[3,10], 1 篇文献报告 1 例出现静坐不能症状和直立性低血压^[3]。

7. 敏感度分析: 针对 Meta 分析结果的异质性, 本研究采用剪补法进行异质性检验, 即每次去除任意文献, 重新对剩余的研究进行评价, HAMD 和 NIHSS 评价结果均不受影响。

讨 论

脑卒中后抑郁是常见的心理障碍性疾病, 患者除有心境低落、活动能力减退、思维迟缓等抑郁症状外, 还常伴有失眠等。失眠症状的出现不仅增加了疾病的治疗难度, 还可延长患者康复进程^[14]。现临床中对脑卒中的治疗除采用常规溶栓、抗血小板聚集、脱水、神经保护治疗外, 多数患者还进行抗抑郁治疗^[16]。阿戈美拉汀作为褪黑素受体激动剂, 其不仅具有抗抑郁作用, 还可恢复患者生物节律, 调节睡眠周期, 因此较多研究采用阿戈美拉汀联合常规方法治疗卒中后抑郁患者^[17,18]。

Meta 分析结果显示, 联合方法能改善脑卒中后抑郁患者的抑郁症状, 且有效率为 83%。另外该方法还可改善患者的神经功能, 但因评价此类结局指标的文献相对较少, 且改善神经功能的作用是否和联合阿戈美拉汀有关, 多数文献均未给出统计学指标上的回答。有文献报道阿戈美拉汀可有效改善患者的睡

眠障碍,并缩短睡眠潜伏期和觉醒总时间,同时增加患者的总睡眠时间和睡眠效率^[10]。本研究共收集到 2 篇采用 SDRS 评价睡眠功能的文献,Meta 分析显示该治疗方法可有效改善患者的睡眠障碍。另有研究发现,阿戈美拉汀可升高脑卒中后抑郁患者的神经营养水平(BDNF 和 NGF)和神经递质(NE 和 5-HT),但 Meta 结果显示该治疗手段仅可升高患者的 BDNF,而对 NGF、NE 和 5-HT 等无明显影响^[9,13]。从安全性角度分析,暂无该方法对该群体产生严重不良反应的报道,但基于阿戈美拉汀特点分析,其肝损伤等不良反应应重点关注,且在加强阿戈美拉汀肝损伤监测时,应限制应用到 75 岁以上人群,但此类人群又是脑卒中的高发人群,因此临床中应综合考量后方可决定阿戈美拉的取舍问题^[19,20]。

由于所纳入的文献均为小样本量的临床对照研究,且局限在中国,另外各研究间所使用的阿戈美拉汀生产公司不同,同时各研究随访时间存在一定差异,以上可能是导致本研究异质性较大的原因。另外从文献检索结果分析,所纳入的文献均为已发表的中英文研究,未纳入未发表或以其他语种发表的文章,可能存在资料收集不完整的风险,最终导致研究结果的异质性较大。基于现有证据阿戈美拉汀联合常规方法治疗脑卒中后抑郁患者时,可有效改善抑郁症状、神经功能、日常生活能力和失眠症状,且可升高 BDNF 水平。因此该治疗方法可为脑卒中后抑郁患者的治疗提供较好的治疗思路,但因受纳入文献的随访时间、盲法设置、诊断和排除标准的不同、治疗方案的调整等因素的限制,所得结果可能存在一定偏倚,因此需要进一步延长随访时间,规范合理设计多中心、高质量、大样本量的随机双盲试验,以验证阿戈美拉汀联合常规方法的疗效,并方便系统记录长期用药可能产生的不良反应。

参考文献

- 1 史莉瑾,宋景贵,陈志军,等. 豫北地区老年卒中后抑郁患者危险因素及其与 BDNF 基因多态性的关系[J]. 现代预防医学, 2020, 47(19): 3563-3566
- 2 王思捷,张峻,柳汝明,等. 艾司西酞普兰预防卒中后抑郁有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(10): 1181-1186
- 3 于志军,么宪伟,段新,等. 阿戈美拉汀治疗老年卒中后抑郁的临床疗效比较[J]. 中南药学, 2014, 12(7): 708-710

- 4 Shunji S, Chiharu T. Effect of acupressure, acupuncture and moxibustion in women with pregnancy-related anxiety and previous depression: a preliminary study[J]. J Clin Med Res, 2017, 9(6): 525-527
- 5 宋扬,刘津,臧大维,等. 神经递质功率及血浆 5-羟色胺水平与脑卒中后抑郁的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2): 439-440
- 6 李霞,谭洪华. 温胆安神汤联合针刺疗法对卒中后抑郁的临床研究[J]. 河北中医学报, 2019, 34(6): 28-30
- 7 郭飞,黄云慧,牛慧芳,等. 碳酸锂联合¹³¹I 治疗毒性弥漫性甲状腺肿伴白细胞减少症疗效和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(9): 1107-1111
- 8 丁方,英俊岐,马珍,等. 舒肝解郁胶囊联合阿戈美拉汀治疗脑梗死后抑郁的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2101-2103
- 9 傅驰,王静. 疏肝解郁胶囊联合阿戈美拉汀治疗脑卒中后抑郁的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2019, 19(71): 233-234
- 10 罗奕. 阿戈美拉汀在缺血性脑卒中后抑郁中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(12): 1368-1371
- 11 么宪伟,李滢岚. 坦度螺酮联合阿戈美拉汀治疗老年性卒中后抑郁的临床研究[J]. 分子影像学杂志, 2014, 37(2): 71-73
- 12 么宪伟,于志军,李滢岚,等. 阿戈美拉汀与舍曲林治疗老年患者卒中后抑郁的比较: 随机双盲对照试验[J]. 国际脑血管病杂志, 2014, 22(12): 907-910
- 13 宁征远,谢姗姗,李健,等. 阿戈美拉汀对脑梗死后抑郁病人血清去甲肾上腺素、5-羟色胺的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(17): 2688-2690
- 14 王喜苹,周梦煜,赵星梅,等. 阿戈美拉汀联合高频 rTMS 疗法治疗脑卒中后抑郁症的效果[J]. 河南医学研究, 2018, 27(23): 4286-4287
- 15 赵松涛. 阿戈美拉汀联合认知行为治疗对脑卒中后抑郁患者生活质量的影响[J]. 潍坊医学院学报, 2018, 40(4): 268-270
- 16 韩琳,陈宁,何俐. 抗抑郁药预防卒中后抑郁有效性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(10): 1153-1160
- 17 吕志强,杨建云,肖炳坤,等. 褪黑素类药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2013, 40(2): 162-166
- 18 万宁,梁虹艺,杨晨,等. 阿戈美拉汀治疗成人抑郁症的快速卫生技术评估[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(22): 2345-2352
- 19 翟倩,丰雷,张国富. 阿戈美拉汀治疗抑郁症的研究进展[J]. 中国药房, 2019, 17(30): 2435-2440
- 20 郭飞,黄云慧,杜爱玲,等. 阿戈美拉汀治疗抑郁伴睡眠障碍的疗效和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(2): 195-198

(收稿日期: 2021-10-22)

(修回日期: 2021-11-16)