

阿戈美拉汀与SSRIs治疗抑郁症的效果及安全性网状Meta分析

郭会会, 赵中秋, 霍瑞平, 吉 峰*

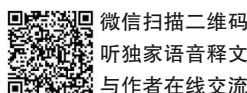
(济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067)

*通信作者: 吉 峰, E-mail: jf6060@163.com)

【摘要】 目的 采用网状Meta分析的方法评价阿戈美拉汀与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)治疗抑郁症的效果及安全性。**方法** 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase和Cochrane Library数据库,检索时限为建库至2021年11月,两名研究员独立按照纳入及排除标准对检索文献进行筛选、质量评价和数据提取。采用ADDIS进行统计分析。**结果** 共纳入22项随机对照试验,共7 256例抑郁症患者。网状Meta分析结果显示,依据贝叶斯统计学方法对一致性分析结果排序,在治疗效果方面,艾司西酞普兰($P=0.63$)在有效率指标中成为最佳治疗措施的概率最高,帕罗西汀($P=0.31$)在治愈率指标中成为最佳治疗措施的概率最高;在安全性方面,帕罗西汀($P=0.44$)成为不良事件发生率最高的治疗措施的概率最高,舍曲林($P=0.74$)成为中途退出研究的患者人数最多的治疗措施的概率最高。**结论** 在治疗抑郁症的效果方面,艾司西酞普兰与帕罗西汀可能优于舍曲林、阿戈美拉汀、西酞普兰和氟西汀;在安全性方面,帕罗西汀和舍曲林可能最差。

【关键词】 阿戈美拉汀;SSRIs;抑郁症;网状Meta分析

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20220106001

Efficacy and safety of agomelatine and SSRIs in the treatment of depressive disorder : a network Meta-analysis

Guo Huihui, Zhao Zhongqiu, Huo Ruiping, Ji Feng*

(School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China)

*Corresponding author: Ji Feng, E-mail: jf6060@163.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of depressive disorder via network Meta-analysis. **Methods** The literature databases such as China National Knowledge Network (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform, VIP Database for Chinese Technical Periodical (VIP), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), PubMed, Embase and Cochrane Library were searched from the inception to November 2021. Based on the preset inclusion and exclusion criteria, literature screening, quality assessment of methodology and data extraction were conducted by two researchers separately, then statistical analysis was carried out using ADDIS software. **Results** A total of 7 256 patients with depressive disorder in 22 randomized controlled trials were included. According to the consistency assessed in Bayesian network Meta-analysis and the estimation of the probability of being the best treatment, escitalopram ($P=0.63$) ranked first for response rate and paroxetine ($P=0.31$) was associated with the best ranking for cure rate in terms of the effectiveness, meantime, paroxetine ($P=0.44$) had the highest adverse events risk and sertraline ($P=0.74$) had the highest study drop-outs proportion in terms of safety. **Conclusion** Escitalopram and paroxetine may be superior to sertraline, agomelatine, citalopram and fluoxetine in the treatment of depressive disorder, furthermore, paroxetine and sertraline demonstrate poor safety profiles.

【Keywords】 Agomelatine; SSRIs; Depressive disorder; Network Meta-analysis

2008年抑郁症位列全球疾病负担第三位,预计到2030年将成为全球疾病负担第一位^[1]。抑郁症是与自杀关系最为密切的精神疾病,全球每年约有100万人自杀,在自杀者中,约有50%可诊断为抑郁

症^[2]。抑郁症的发病机制目前尚未完全阐明,其中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)假说认为5-HT功能低下导致了抑郁发作^[2]。

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Sero-

tonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)被广泛用于治疗抑郁症,是目前治疗抑郁症的一线药物^[3],如氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰、氟伏沙明,但它们之间相对的疗效及安全性目前并不十分清楚。近年来,阿戈美拉汀作为一种全新机制的新一代抗抑郁药被逐渐应用于临床^[4],有研究通过传统 Meta 分析比较了阿戈美拉汀与 SSRIs 这两类药物之间的疗效和安全性^[5],但传统 Meta 分析无法进行间接比较,故本研究运用网状 Meta 分析的方法,整合直接比较与间接比较关系的临床相关证据,对 6 种 SSRIs 药物及阿戈美拉汀进行定量化的综合统计分析,探讨这几种药物之间疗效和安全性的差异,以期服务于临床实践,为患者、医生及指南制定者提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究设计为随机对照试验;②研究对象为符合《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)、《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Disease, ten edition, ICD-10)诊断标准的抑郁症患者;③患者汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)评分 ≥ 17 分或汉密尔顿抑郁量表 24 项版(Hamilton Depression Scale-24 item, HAMD-24)评分 ≥ 20 分、蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MARDS)评分 ≥ 24 分;④患者接受阿戈美拉汀、SSRIs 或安慰剂单药治疗;⑤采用 HAMD 或 MARDS 评定临床疗效。排除标准:①患者合并其他严重精神疾病或躯体疾病;②研究质量较差、样本量太小(< 50 例);③重复发表的文献;④非中英文文献;⑤结局指标不明确或无法获取全文的文献。

1.2 文献检索

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库,检索时限为建库至 2021 年 11 月。中文检索主题词或关键词为抑郁症、抑郁障碍、随机对照试验、阿戈美拉汀、氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、SSRIs、安慰剂。英文主题词或

关键词为 depression、depressive disorder、randomized controlled trial、controlled clinical trial、agomelatine、fluoxetine、fluvoxamine、sertraline、citalopram、escitalopram、paroxetine、SSRIs、placebo。不同数据库选取相应的主题词、自由词、关键词组合检索的方式(检索式见 OSID 码开放科学数据与内容)。

1.3 文献筛选与数据提取

由两位研究者根据纳入和排除标准独立筛选文献,若遇分歧则共同讨论决定。提取数据包括:①文献基本信息(第一作者、发表年份和研究设计类型);②试验组及对照组基本信息(样本量、年龄、干预措施和结局指标);③试验组及对照组的有效率、治愈率、不良事件发生率以及研究过程中退出的患者人数(包含因副作用及试验过程中出现不良事件而退出研究的患者人数),本研究将从文献中提取的有效率与治愈率作为疗效评价指标,将不良事件发生率及中途退出研究的人数作为安全性评价指标。

1.4 方法学质量评价

采用 Cochrane 手册 5.1 版推荐的质量评价工具对纳入的文献进行质量评价^[7]。评价指标包括:随机分配方法、分配是否隐藏、研究者和受试者是否施盲、研究结局盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告研究结果以及其他偏倚。

1.5 统计方法

基于贝叶斯统计方法,采用 ADDIS 对提取的数据进行网状 Meta 分析并绘制图形,所有指标均为二分类变量,使用优势比(OR)及 95% 置信区间(95% CI)在网状模型中进行统计。ADDIS 绘制的网状关系图表明不同干预措施之间的比较关系。采用点分发模型(node-split model)进行异质性检验,若亚组内各研究无统计学差异($P > 0.05$),表明所纳入的研究异质性较小,采用一致性模型进行分析;反之,则采用不一致性模型进行分析。当潜在尺度减少因子(Potential scale reduction factors, PSRF)均接近或等于 1,则说明已达到较好的收敛效能,一致性模型分析所得结果可信度较高^[8]。完成一致性分析后,依据贝叶斯统计方法对结果进行排序。使用 RevMan 5.3 对纳入文献绘制偏移风险评价图及发表偏移漏斗图。

2 结 果

2.1 文献检索结果

通过检索国内外数据库共获得文献 15 885 篇,删除重复文献后获得文献 12 855 篇,对标题和摘要进行筛选后,排除文献 12 341 篇,阅读全文后排除 492 篇(其中无结局指标 58 篇、样本量<50 例 3 篇、非随机对照试验 388 篇、无诊断标准 18 篇、无法获得数据 25 篇),最终纳入文献 22 篇。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

共纳入 22 篇^[9-30]文献,其中双臂研究 20 项^[9-12,14-27,29-30],三臂研究 2 项^[13,28];双盲随机对照试验 21 项^[9-17,19-30],非双盲随机对照试验 1 项^[18]。共 7 256 例抑郁症患者,涉及的药物包括阿戈美拉汀、氟西汀、舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰以及帕罗西汀。因没有符合纳入标准的随机对照试验,本研究没有纳入关于氟伏沙明的研究。纳入文献基本特征见表 1。

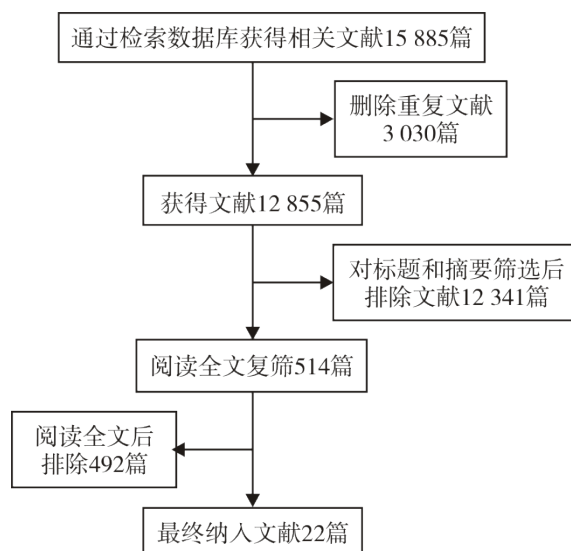


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.3 偏倚风险评价

从纳入文献整体来看,部分文献质量不高,存在高风险和不清楚的风险。部分文献^[10,12-13,17,20-21]虽提及随机双盲研究以及分配隐藏,但未说明随机及分配隐藏的方法。见图 2。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic features of the included literatures

作者及发表年份	样本量 (T/C)	盲法	年龄(岁)		干预措施 (T/C)	疗程	评价指标	诊断标准
			T	C				
Hale 等 ^[9] 2010 年	252/263	双盲	41.8±11.2	42.7±11.9	阿戈美拉汀/氟西汀	8 周	HAMD	DSM-IV
Higuchi 等 ^[10] 2011 年	158/171	双盲	36.40±11.47	36.80±10.07	帕罗西汀/安慰剂	8 周	HAMD	DSM-IV
Yu 等 ^[11] 2018 年	130/126	双盲	39.94±12.20	37.89±13.05	阿戈美拉汀/帕罗西汀	8 周	HAMD	DSM-IV
Corruble 等 ^[12] 2013 年	164/160	双盲	43.6±12.9	42.8±11.8	阿戈美拉汀/艾司西酞普兰	12 周	HAMD	DSM-IV
Lôo 等 ^[13] 2002 年	137/147/139	双盲	-		阿戈美拉汀/帕罗西汀/安慰剂	8 周	HAMD	DSM-IV
Olié 等 ^[14] 2007 年	118/120	双盲	44.5±11.4	45.6±11.2	阿戈美拉汀/安慰剂	6 周	HAMD	DSM-IV
Zajacka 等 ^[15] 2010 年	168/173	双盲	18~70		阿戈美拉汀/安慰剂	8 周	HAMD	DSM-IV
Shu 等 ^[16] 2014 年	314/314	双盲	39.2±12.8	38.9±12.6	阿戈美拉汀/氟西汀	8 周	HAMD	DSM-IV
Kennedy 等 ^[17] 2006 年	106/105	双盲	42.2±12.7	42.2±12.0	阿戈美拉汀/安慰剂	6 周	HAMD	DSM-IV
Kennedy 等 ^[18] 2014 年	137/141	非双盲	43.1±12.6	45.0±13.0	阿戈美拉汀/安慰剂	6 周	HAMD	DSM-IV
Kennedy 等 ^[19] 2018 年	422/211	双盲	54.3±16.7	53.9±16.7	阿戈美拉汀/安慰剂	8 周	HAMD	DSM-IV
Udristoiu 等 ^[20] 2016 年	144/143	双盲	47.1±9.4	46.4±9.9	阿戈美拉汀/艾司西酞普兰	12 周	HAMD	DSM-IV
Sheehan 等 ^[21] 2009 年	99/95	双盲	37.8±11.1	39.9±13.0	氟西汀/安慰剂	6 周	HAMD	DSM-IV
Wade 等 ^[22] 2002 年	191/189	双盲	41±11	41±12	艾司西酞普兰/安慰剂	8 周	MARDS	DSM-IV
Nierenberg 等 ^[23] 2007 年	274/137	双盲	43.3±13	42.5±12.3	艾司西酞普兰/安慰剂	8 周	HAMD	DSM-IV
Ventura 等 ^[24] 2007 年	104/107	双盲	40.6±13.7	38.1±11.5	艾司西酞普兰/舍曲林	8 周	HAMD	DSM-IV
Ou 等 ^[25] 2011 年	115/117	双盲	36.7±12.5	36.4±12.3	艾司西酞普兰/西酞普兰	6 周	HAMD	DSM-IV
Moore 等 ^[26] 2005 年	138/142	双盲	44.1±10.9	46.2±11.1	艾司西酞普兰/西酞普兰	8 周	MARDS	DSM-IV
Mao 等 ^[27] 2008 年	123/117	双盲	37.1±14.1	40.7±13.9	艾司西酞普兰/氟西汀	8 周	HAMD	DSM-IV
Stahl ^[28] 2000 年	103/106/107	双盲	-		西酞普兰/舍曲林/安慰剂	8 周	HAMD	DSM-IV
Yevtushenko 等 ^[29] 2007 年	108/108	双盲	35.19±0.63	35.12±0.63	艾司西酞普兰/西酞普兰	6 周	MARDS	DSM-IV
Kasper 等 ^[30] 2013 年	154/159	双盲	43.3±10.3	44.4±10.2	阿戈美拉汀/舍曲林	6 周	HAMD	DSM-IV

注:T 为试验组,C 为对照组;HAMD,汉密尔顿抑郁量表;DSM-IV,《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》;MARDS,蒙哥马利抑郁评定量表

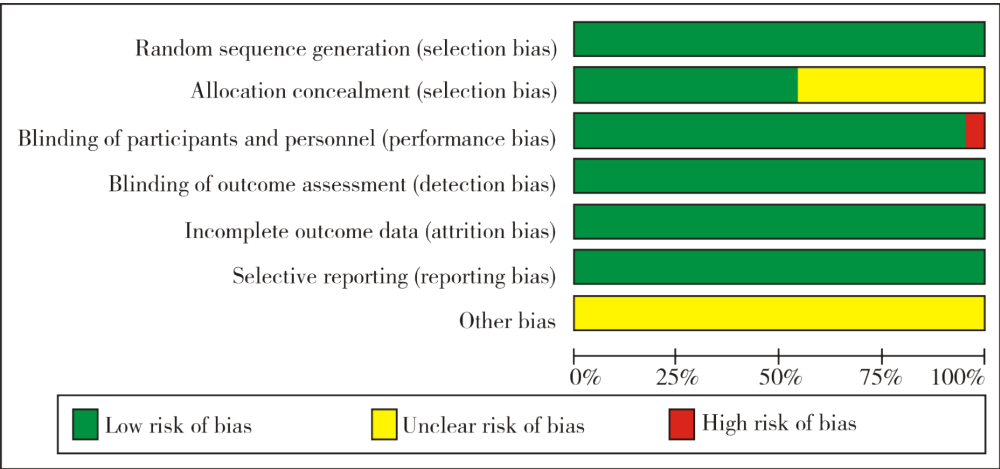


图2 纳入文献的偏移风险评价图
Figure 2 Offset risk assessment map of the included literatures

2.4 网状 Meta 分析

2.4.1 治疗有效率的网状 Meta 分析结果

共 22 篇^[9-30]文献提及治疗有效率的情况,包含 7 256 例患者,涉及 7 种干预措施,构成 26 对直接比较,通过绘制网络证据图,呈现各个干预措施之间的关系。网络证据图中连线表示干预措施之间的直接比较,连线上的数字表示直接比较的数目,不存在连线的干预措施可通过网状 Meta 分析得出间接比较证据。见图 3。

PSRF 值=1.00,收敛性良好。节点分析结果显示,仅阿戈美拉汀和艾司西酞普兰组之间存在统计学异质性($P=0.01$),其余各组间异质性较小(P 均 >0.05),故采用一致性分析模型。结果显示,在有效率方面,阿戈美拉汀($OR=1.84,95\% CI:1.36\sim2.52$)、艾司西酞普兰($OR=2.27,95\% CI:1.50\sim3.42$)、帕罗西汀($OR=1.74,95\% CI:1.03\sim2.91$)优于安慰剂,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),其余各干预措施之间两两比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 2。

依据贝叶斯统计学方法对一致性分析结果排序,在有效率方面,各干预措施成为最佳治疗措施的概率排序为:艾司西酞普兰($P=0.63$)>帕罗西汀($P=0.15$)>阿戈美拉汀($P=0.08$)>西酞普兰($P=0.06$)>舍曲林($P=0.04$)=氟西汀($P=0.04$)>安慰剂($P=0$)。

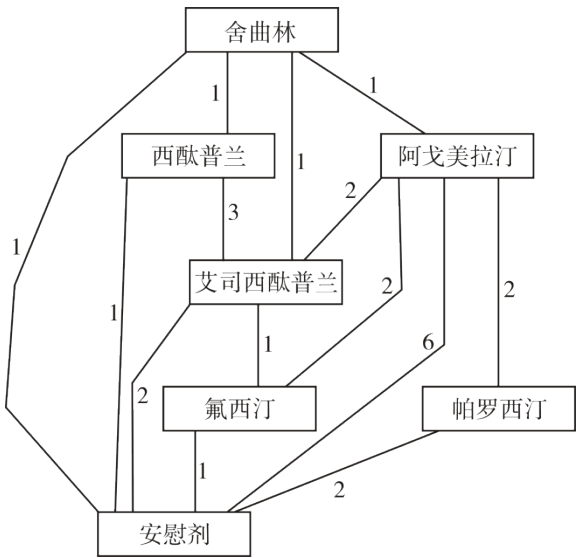


图3 治疗有效率的网络证据图
Figure 3 Network evidence graph of treatment efficiency

表2 有效率的网状 Meta 分析结果[OR(95% CI)]
Table 2 Network Meta-analysis results of treatment efficiency

药 物	舍曲林	阿戈美拉汀	西酞普兰	艾司西酞普兰	氟西汀	帕罗西汀
阿戈美拉汀	0.80(0.44~1.42)	-	-	-	-	-
西酞普兰	0.92(0.47~1.81)	1.15(0.63~2.12)	-	-	-	-
艾司西酞普兰	0.65(0.36~1.15)	0.81(0.53~1.23)	0.71(0.42~1.17)	-	-	-
氟西汀	0.98(0.48~1.99)	1.22(0.76~2.00)	1.07(0.52~2.16)	1.50(0.87~2.62)	-	-
帕罗西汀	0.86(0.40~1.79)	1.07(0.63~1.80)	0.93(0.43~1.99)	1.31(0.71~2.46)	0.88(0.44~1.73)	-
安慰剂	1.48(0.83~2.60)	1.84(1.36~2.52) ^a	1.61(0.89~2.89)	2.27(1.50~3.42) ^a	1.51(0.90~2.51)	1.74(1.03~2.91) ^a

注:^a $P<0.05$

2.4.2 治愈率的网状 Meta 分析结果

共 16 篇^[9-13,15,17,19,21-27,29]文献提及治愈率,包含 5 196 例患者,涉及 7 种干预措施,构成 18 对直接比较。见图 4。

PSRF 值=1.00,收敛性好。节点分析结果显示,各组间异质性较小(P 均 >0.05),故采用一致性分析模型。结果显示,在治愈率方面,各药物治疗组与安慰剂比较差异均无统计学意义,且各药物治疗组之间两两相比差异也无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 3。

概率排序结果显示,在治愈率方面,各干预措施成为最佳治疗措施的概率排序为:帕罗西汀($P=0.31$) $>$ 舍曲林($P=0.27$) $>$ 艾司西酞普兰($P=0.16$) $>$ 阿戈美拉汀($P=0.13$) $>$ 氟西汀($P=0.12$) $>$ 西酞普兰($P=0$)=安慰剂($P=0$)。

2.4.3 不良事件发生率的网状 Meta 分析结果

共 18 篇^[9-10,12-21,23-24,26-28,30]文献提及不良事件发生率,包含 6 172 例患者,涉及 7 种干预措施,构成 22 对直接比较。见图 5。

PSRF 值=1.01,收敛性良好。节点分析结果显示,各组间异质性较小(P 均 >0.05),故采用一致性分析模型。结果显示,帕罗西汀不良事件发生率($OR=1.50,95\% CI:1.05\sim2.21$)高于安慰剂,差异有统计学意义($P<0.05$)。其余各药物之间两两比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 4。

概率排序结果显示,在不良事件发生率方面,各干预措施成为发生率最高的治疗措施的概率排

序为:帕罗西汀($P=0.44$) $>$ 舍曲林($P=0.40$) $>$ 西酞普兰($P=0.10$) $>$ 氟西汀($P=0.03$)=艾司西酞普兰($P=0.03$) $>$ 阿戈美拉汀($P=0$)=安慰剂($P=0$)。

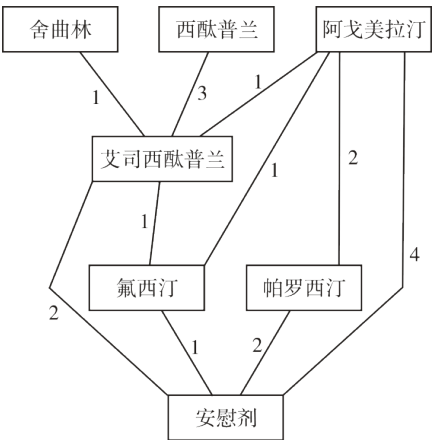


图 4 治愈率网络证据图

Figure 4 Network evidence graph of cure rates

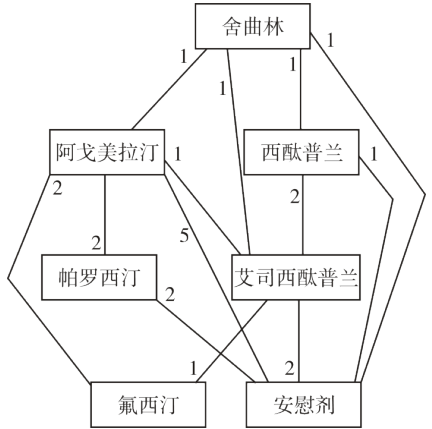


图 5 不良事件发生率网络证据图

Figure 5 Network evidence graph of adverse event incidence

表 3 治愈率的网状 Meta 分析结果 [$OR(95\% CI)$]

Table 3 Network Meta-analysis results of cure rates

药 物	舍曲林	阿戈美拉汀	西酞普兰	艾司西酞普兰	氟西汀	帕罗西汀
阿戈美拉汀	0.90(0.17~4.66)	-	-	-	-	-
西酞普兰	2.07(0.42~10.69)	2.33(0.76~7.90)	-	-	-	-
艾司西酞普兰	0.87(0.21~3.54)	0.97(0.42~2.26)	0.42(0.18~0.93)	-	-	-
氟西汀	1.05(0.19~5.78)	1.16(0.47~2.88)	0.50(0.14~1.79)	1.19(0.46~3.26)	-	-
帕罗西汀	0.82(0.14~5.11)	0.91(0.40~2.15)	0.39(0.10~1.51)	0.94(0.32~2.84)	0.79(0.24~2.51)	-
安慰剂	1.54(0.30~7.68)	1.71(0.94~3.16)	0.74(0.23~2.21)	1.77(0.82~3.83)	1.48(0.59~3.64)	1.87(0.80~4.35)

表 4 不良事件发生率的网状 Meta 分析结果 [$OR(95\% CI)$]

Table 4 Network Meta-analysis results of adverse events incidence

药 物	舍曲林	阿戈美拉汀	西酞普兰	艾司西酞普兰	氟西汀	帕罗西汀
阿戈美拉汀	1.30(0.83~2.01)	-	-	-	-	-
西酞普兰	1.24(0.71~2.26)	0.96(0.60~1.58)	-	-	-	-
艾司西酞普兰	1.22(0.74~1.93)	0.93(0.68~1.27)	0.97(0.63~1.48)	-	-	-
氟西汀	1.26(0.74~2.12)	0.97(0.72~1.32)	1.01(0.58~1.74)	1.05(0.71~1.54)	-	-
帕罗西汀	0.99(0.57~1.71)	0.75(0.52~1.07)	0.78(0.43~1.40)	0.82(0.52~1.28)	0.77(0.48~1.24)	-
安慰剂	1.50(0.91~2.38)	1.14(0.91~1.46)	1.19(0.72~1.91)	1.22(0.91~1.66)	1.17(0.82~1.71)	1.50(1.05~2.21) ^a

注:^a $P<0.05$

2.4.4 中途退出研究的患者数网状Meta分析结果

共 17 篇^[10,12-18,20-24,26-28,30]文献提及中途退出研究的患者人数,包含 5 404 例患者,涉及 7 种干预措施,构成 21 对直接比较。见图 6。

PSRF 值=1.01,接近于 1,收敛性良好。节点分析结果显示,仅舍曲林和艾司西酞普兰组间存在统计学异质性($P=0.04$),其余各组间异质性较小(P 均 >0.05),故采用一致性分析模型。结果显示,在中途退出研究的患者人数方面,阿戈美拉汀($OR=1.96, 95\% CI: 1.23\sim 3.03$)、帕罗西汀($OR=2.05, 95\% CI: 1.07\sim 3.96$)、氟西汀($OR=2.00, 95\% CI: 1.17\sim 3.35$)及艾司西酞普兰($OR=1.83, 95\% CI: 1.14\sim 2.97$)均少于舍曲林,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),其他各药物之间两两比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 5。

概率排序结果显示,在中途退出研究的患者人数方面,各干预措施成为退出者最多的治疗措施的概率排序为:舍曲林($P=0.74$)>西酞普兰($P=0.24$)>安慰剂($P=0.02$)>帕罗西汀($P=0.01$)>氟西汀($P=0$)=阿戈美拉汀($P=0$)=艾司西酞普兰($P=0$)。

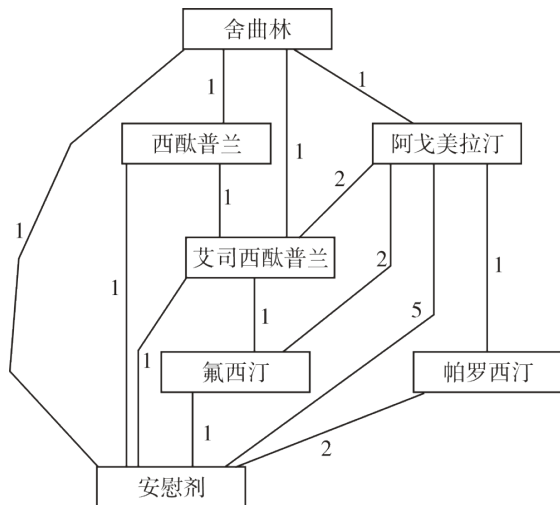


图 6 中途退出研究的患者人数网络证据图
Figure 6 Network evidence graph of number of patients who dropped out of the study

表 5 中途退出研究的患者人数网状Meta分析结果[$OR(95\% CI)$]

Table 5 Network Meta-analysis results of the number of patients who dropped out of the study

药 物	舍曲林	阿戈美拉汀	西酞普兰	艾司西酞普兰	氟西汀	帕罗西汀
阿戈美拉汀	1.96(1.23~3.03) ^a	—	—	—	—	—
西酞普兰	1.26(0.66~2.45)	0.64(0.36~1.13)	—	—	—	—
艾司西酞普兰	1.83(1.14~2.97) ^a	0.94(0.65~1.31)	1.44(0.84~2.67)	—	—	—
氟西汀	2.00(1.17~3.35) ^a	1.01(0.73~1.41)	1.57(0.84~3.01)	1.07(0.71~1.66)	—	—
帕罗西汀	2.05(1.07~3.96) ^a	1.04(0.66~1.72)	1.62(0.81~3.43)	1.12(0.65~2.00)	1.02(0.58~1.85)	—
安慰剂	1.51(0.96~2.44)	0.77(0.59~1.01)	1.20(0.66~2.15)	0.83(0.57~1.19)	0.76(0.52~1.12)	0.74(0.47~1.14)

注:^a $P<0.05$

2.5 发表偏倚

对四个结局指标进行发表偏移分析,分别绘制漏斗图。有效率和中途退出研究的患者人数的漏斗图两侧基本对称,说明该两组纳入文献存在发表偏移或小样本效应的可能性较小。治愈率和不良事件发生率的漏斗图中分别有 3 项和 2 项研究落于 95% 置信区间外侧,提示可能存在发表偏移或小样本效应。见图 7。

2.6 敏感性分析

利用不一致性模型来检测结果的稳定性,中途退出研究的患者人数结局指标中有一组异质性分析结果不同,但研究总体稳定性较好。其余 3 种结局指标的所有文献间的异质性网状Meta分析结果一致,稳定性好。

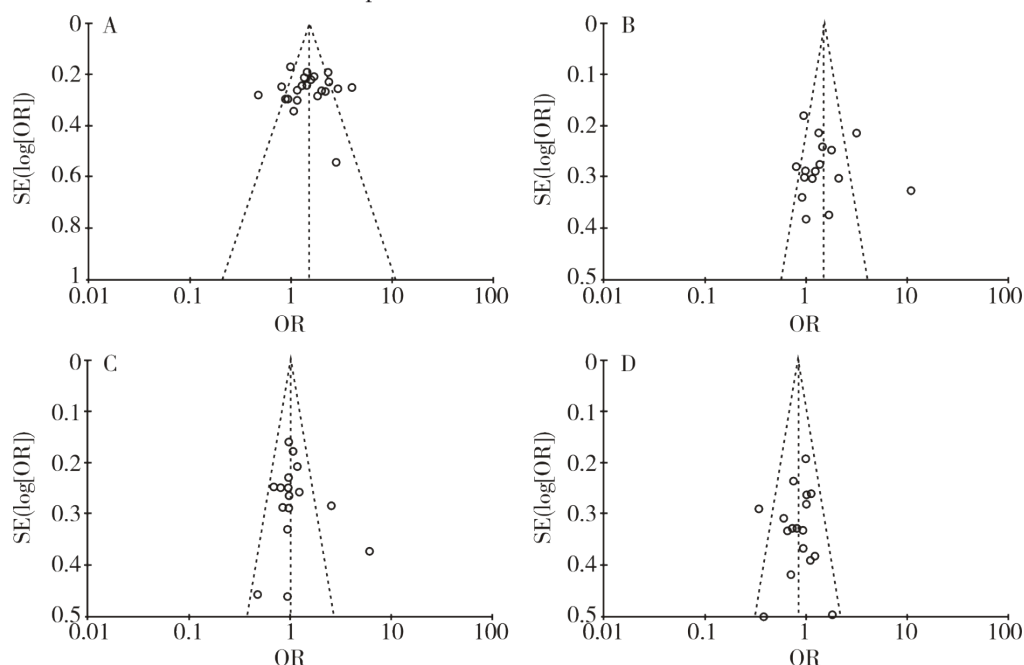
3 讨 论

本研究评价了阿戈美拉汀、帕罗西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、氟西汀及安慰剂治疗抑郁症的效果及安全性。有效率方面,成为最佳治疗措施的概率排序,各干预措施从高到低依次为艾司西酞普兰、帕罗西汀、阿戈美拉汀、西酞普兰、舍曲林、氟西汀、安慰剂;治愈率方面,成为最佳治疗措施的概率排序依次为帕罗西汀、舍曲林、艾司西酞普兰、阿戈美拉汀、氟西汀、西酞普兰、安慰剂。提示艾司西酞普兰的有效率可能最好,帕罗西汀的治愈率可能最好。从药物作用机制方面分析艾司西酞普兰和帕罗西汀疗效较好的原因,可能有两点:①艾司西酞普兰为西酞普兰的左旋异构体,抑制 5-HT 的再摄取比其他 SSRIs 具有更高的选择性,不仅可以结合突触前膜 5-HT 转运蛋白的本位点,同时也可以结合异构位点,从而能更有效地抑制 5-HT 的回收,更高效地发挥抗抑郁作用。②帕罗西汀是 SSRIs 中选择性抑制 5-HT 再摄取能力最强的药物。Khoo 等^[31]

对 10 种抗抑郁药的一项网状Meta分析结果表明,米

氮平和阿戈美拉汀的有效率及治愈率最好,综合治愈率和耐受性的结果中,排名前三的为阿戈美拉汀、艾司西酞普兰和米氮平,与本研究结果不一致,原因可能在于两项研究纳入的文献涉及的干预措施不同,本研究未纳入有关米氮平的研究。Cipriani 等^[32]

对 21 种抗抑郁药进行的网状 Meta 分析的结果表明,就疗效而言,阿戈美拉汀、阿米替林、艾司西酞普兰、米氮平、帕罗西汀、文拉法辛和伏地西汀比其他抗抑郁药的疗效更好,其中艾司西酞普兰和帕罗西汀也被证明具有较好的疗效,与本研究结果基本相似。



注:A为有效率比较-校正漏斗图;B为治愈率比较-校正漏斗图;
C为不良事件发生率比较-校正漏斗图;D为中途退出研究的患者人数比较-校正漏斗图

图7 四项结局指标的比较-校正漏斗图

Figure 7 A comparison-adjusted funnel plot for four outcome indicators

安全性评定指标包括不良事件发生率及中途退出研究的患者人数。在不良事件发生率方面,各药物成为不良事件发生率最高的治疗措施的概率排序依次为:帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟西汀、艾司西酞普兰、阿戈美拉汀、安慰剂;成为中途退出研究的患者人数最多的治疗措施的概率排序为:舍曲林、西酞普兰、安慰剂、帕罗西汀、氟西汀、阿戈美拉汀、艾司西酞普兰。提示舍曲林和帕罗西汀的安全性可能最差,艾司西酞普兰、氟西汀和阿戈美拉汀的安全性较好。帕罗西汀是研究所涉及的药物中唯一一个和M受体结合的SSRIs,对毒蕈碱受体阻断作用强,服用帕罗西汀的患者更容易出现抗胆碱能副反应,如口干、便秘、视物模糊、记忆力减退等,这可能是帕罗西汀安全性较差的原因。阿戈美拉汀是一种褪黑素受体激动剂,也是5-HT受体拮抗剂,主要激动褪黑素受体改善紊乱的生物节律,故相对于SSRIs药物,其副作用较少。Khoo等^[31]进行的网状Meta分析表明,阿戈美拉汀、艾司西酞普兰和舍曲林是所分析药物中安全性最好的,与本研究结果部分一致。Cipriani等^[32]的网状Meta分析结

果显示,只有阿戈美拉汀和氟西汀的安全性优于安慰剂,与本研究结果基本相似。

本研究也存在可能影响结果的偏差:①潜在的偏差可能来自研究异质性,如研究人群(年龄和疾病严重程度)和临床试验设计(测量时间点);②只纳入了英文文献和结果完全发表的文献,无法排除发表偏倚对结果产生影响的风险;③只考虑用药种类,未涉及药物剂量,结论的推广可能存在一定的局限性。未来仍需大样本、高质量的随机对照试验对本研究结论加以验证。

参考文献

- [1] WHO. The global burden of disease: 2004 update[M]. Geneva: World Health Organization Press, 2008: 5-26.
- [2] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 382.
- [3] Lu L. Shen Yucun's psychiatry[M]. 6th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 382.
- [4] 张石革. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂应用与评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(3): 172-175.
- [5] Zhang S. Evaluation and application of the selective serotonin

- reuptake inhibitor[J]. Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospital of China, 2007, 7(3): 172-175.
- [4] Norman TR, Olver JS. Agomelatine for depression: expanding the horizons? [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(6): 647-656.
 - [5] 况雷雨, 谷传正, 吉峰. 阿戈美拉汀与 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗抑郁症安全性的 Meta 分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(6): 565-571.
 - Kuang L, Gu C, Ji F. A meta-analysis of safety of agomelatine and SSRIs for depression [J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2016, 25(6): 565-571.
 - [6] 陈瑶, 曾雪扬, 刘涤非, 等. 网状 Meta 分析在中医药领域的发表质量现状与应用价值[J]. 中国中医药杂志, 2019, 44(24): 5322-5328.
 - Chen Y, Zeng X, Liu D, et al. Critical quality evaluation and application value of network Meta-analyses in traditional Chinese medicine [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2019, 44(24): 5322-5328.
 - [7] McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement [J]. JAMA, 2018, 319(4): 388-396.
 - [8] 田金微, 李伦. 网状 Meta 分析方法与实践[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 47-54, 91-107.
 - Tian J, Li L. Methods and practice of mesh meta-analysis[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2017: 47-54, 91-107.
 - [9] Hale A, Corral RM, 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.
 - [10] Higuchi T, Hong JP, Jung HY, et al. Paroxetine controlled-release formulation in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japan and Korea[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2011, 65(7): 655-663.
 - [11] Yu YM, Gao KR, Yu H, et al. Efficacy and safety of agomelatine vs paroxetine hydrochloride in Chinese Han patients with major depressive disorder: a multicentre, double-blind, noninferiority, randomized controlled trial [J]. J Clin Psychopharmacol, 2018, 38(3): 226-233.
 - [12] Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi 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(10): 2219-2234.
 - [13] Lóo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2002, 17(5): 239-247.
 - [14] Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10(5): 661-673.
 - [15] Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Psychopharmacol, 2010, 30(2): 135-144.
 - [16] Shu L, Sulaimanb AH, Huangc YS. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25-50 mg or fluoxetine 20-40 mg in Asian out-patients with major depressive disorder[J]. Asian J Psychiatr, 2014, 8: 26-32.
 - [17] Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2006, 16(2): 93-100.
 - [18] 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.
 - [19] Kennedy SH, Heun R, Avedisova A, et al. Effect of agomelatine 25-50 mg on functional outcomes in patients with major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2018, 238: 122-128.
 - [20] Udristoiu T, Dehelean P, Nuss P, et al. Early effect on general interest, and short-term antidepressant efficacy and safety of agomelatine (25-50mg/day) and escitalopram (10-20mg/day) in outpatients with major depressive disorder. A 12-week randomised double-blind comparative study[J]. J Affect Disord, 2016, 199: 6-12.
 - [21] Sheehan DV, Nemeroff CB, Thase ME, et al. Placebo-controlled inpatient comparison of venlafaxine and fluoxetine for the treatment of major depression with melancholic features[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2009, 24(2): 61-86.
 - [22] Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2002, 17(3): 95-102.
 - [23] Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study [J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(2): 401-416.
 - [24] Ventura D, Armstrong EP, Skrepnek GH, et al. Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial[J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(2): 245-250.
 - [25] Ou JJ, Xun GL, Wu RR, et al. Efficacy and safety of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose study[J]. Psychopharmacology(Berl), 2011, 213(2-3): 639-646.
 - [26] Moore N, Verdoux H, Fantino B. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2005, 20(3): 131-137.
 - [27] Mao PX, Tang YL, Jiang F, et al. Escitalopram in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind,

- fixed-dose, parallel trial in a Chinese population [J]. *Depress Anxiety*, 2008, 25(1): 46–54.
- [28] Stahl SM. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline [J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(9): 894–901.
- [29] Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG, et al. Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(11): 2319–2332.
- [30] Kasper S, Corruble E, Hale A, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013, 28(1): 12–19.
- [31] Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network Meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants [J]. *CNS drugs*, 2015, 29(8): 695–712.
- [32] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357–1366.
- (收稿日期:2022-01-06)
(本文编辑:戴浩然)

更正声明

本刊2022年35卷第2期《伴失眠的缓解期抑郁症患者客观睡眠质量与认知功能的关系》一文基金项目由“北京市医院管理中心临床医学发展专项经费(项目名称:网络化失眠认知行为疗法干预缓解期抑郁症失眠的应用研究,项目编号:XM-LX202150)”更正为“河北省教育厅在读研究生创新能力培养资助项目(项目名称:失眠认知行为疗法干预缓解期抑郁症残留失眠症状的临床疗效分析,项目编号:CXZZSS2021134)”。特此声明。