

# 阿戈美拉汀与帕罗西汀对首发抑郁症患者认知功能的影响

孙磊<sup>1,2\*</sup>, 陈清刚<sup>2</sup>, 王莹<sup>2</sup>, 杨建立<sup>1,2#</sup>(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市安定医院, 天津 300222)

中图分类号 R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1545-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.34

**摘要** 目的:比较阿戈美拉汀与帕罗西汀对首发抑郁症患者认知功能的影响及安全性。方法:将84例首发抑郁症患者按随机数字表法分为阿戈美拉汀组(43例)和帕罗西汀组(41例)。阿戈美拉汀组患者给予阿戈美拉汀片,初始剂量25 mg,2周后增至25~50 mg, qd;帕罗西汀组患者给予帕罗西汀片,初始剂量20 mg,2周后增至25~50 mg, qd。两组患者均连续治疗6周,治疗期间不合用其他抗抑郁药治疗。观察两组患者治疗前后数字划销测验(NCT)评分、修订韦氏成人记忆量表(WMS-RC)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者NCT、WMS-RC、MoCA各项评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者NCT、WMS-RC、MoCA各项评分均显著提高,NCT失误率显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,阿戈美拉汀组患者NCT失误率低于帕罗西汀组,NCT、WMS-RC、MoCA总评分及注意、记忆、延迟记忆评分均高于帕罗西汀组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。阿戈美拉汀组患者不良反应发生率显著低于帕罗西汀组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:阿戈美拉汀在改善首发抑郁症患者认知功能及安全性方面均优于帕罗西汀。

**关键词** 首发抑郁症;阿戈美拉汀;帕罗西汀;认知功能

## Effects of Agomelatine and Paroxetine on Cognitive Function in First-episode Depression Patients

SUN Lei<sup>1,2</sup>, CHEN Qinggang<sup>2</sup>, WANG Ying<sup>2</sup>, YANG Jianli<sup>1,2</sup>(1.College of Graduate, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the effect and safety of agomelatine and paroxetine on cognitive function in first-episode depression patients. METHODS: 84 first-episode depression patients were randomly divided into agomelatine group(43 cases) and paroxetine group(41 cases). Agomelatine group was given Agomelatine tablet with initial dose of 25 mg, increasing to 50 mg 2 weeks later, qd; paroxetine group was given paroxetine with initial dose of 20 mg, increasing to 50 mg 2 weeks later, qd. Treatment course of 2 groups lasted for 6 weeks. They were not given any other anti-depression agent. NCT, WMS-RC and MoCA score and the occurrence of ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: There was no statistical significance in NCT, WMS-RC and MoCA between 2 groups before treatment ( $P>0.05$ ); after treatment, those of 2 groups improved significantly, and the rate of NCT error reduced significantly, with statistical significance ( $P<0.05$ ). After treatment, the rate of NCT error in agomelatine group was lower than in paroxetine group, while the NCT, WMS-RC, MoCA scores and attention, recall and delayed recall score were higher than paroxetine group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The incidence of ADR in agomelatine group was significantly lower than in paroxetine group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Agomelatine is better than paroxetine in improving the first-episode depression patients in cognitive function and safety.

**KEYWORDS** First-episode depression; Agomelatine; Paroxetine; Cognitive function

抑郁症患者存在明显抑郁症状的同时合并认知功能损害,主要表现在注意力、执行功能、记忆、学习、智力等方面<sup>[1]</sup>。新型抗抑郁药具有确切的疗效及较轻的不良反应,且能改善抑郁患者的认知障碍,被广泛应用于临床。阿戈美拉汀是一种新型抗抑郁药,能有效调整患者生物节律、改善睡眠质量,且无性功能障碍和撤药症状<sup>[2]</sup>,但目前国内尚无该药对抑郁患者认知功能影响的报道。因此,本研究观察了阿戈美拉汀与帕罗西汀对首发抑郁症患者认知功能的影响。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

选取2013年10月—2015年5月在天津市安定医院门诊和住院治疗的首发抑郁症患者84例,按随机数字表法分为阿戈

美拉汀组(43例)和帕罗西汀组(41例)。两组患者性别、年龄、受教育年限、病程、汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17)评分等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	性别,例		年龄,岁	病程,月	教育年限,年	HAMD-17评分,分
		男	女				
阿戈美拉汀组	43	20	23	35.3±9.6	4.5±3.2	13.4±6.2	23.4±3.7
帕罗西汀组	41	19	22	34.5±8.8	5.2±3.7	14.1±5.9	22.9±4.1

#### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合国际疾病分类第10版(ICD-10)<sup>[3]</sup>中有关首次抑郁发作诊断标准者;(2)未服用过抗抑郁药及其他精神药物者;(3)年龄18~60岁;(4)文化程度小学以上;(5)

\* 主治医师。研究方向:临床精神病学。电话:022-88188398。E-mail:13920338557@126.com

# 通信作者:主任医师,博士生导师,博士。研究方向:临床精神病学。电话:022-88188398。E-mail:adsunlei@126.com

HAMD-17评分≥17分。

排除标准:(1)伴有器质性精神病或精神发育迟滞者;(2)伴发严重心、肝、肾等严重疾病者;(3)妊娠或哺乳期妇女。

### 1.3 治疗方法

阿戈美拉汀组患者给予阿戈美拉汀片(法国施维雅制药厂,注册证号:H20110169,规格:25 mg/片),初始剂量25 mg,2周后根据患者病情增至25~50 mg, qd;帕罗西汀组患者给予帕罗西汀片(浙江尖峰药业有限公司,批准文号:国药准字H20040533,规格:20 mg/片),初始剂量20 mg,2周后根据患者病情增至25~50 mg, qd。两组患者疗程均为6周。治疗期间不合用其他抗抑郁药,对失眠者可酌情合用非苯二氮草类催眠药佐匹克隆或唑吡坦。

### 1.4 观察指标

1.4.1 认知功能评分 (1)采用数字划销测验(NCT)评估患者注意功能。测验由阿拉伯数字构成,分5个阶段连续进行,每阶段3 min,分别计算出每阶段的划对数目、划错数目、划漏数目、净分和失误率。各阶段NCT净分=(划对数目-划错数目-划漏数目)/2;各阶段NCT失误率=(划错数目+划漏数目)/2×100%。最后的NCT净分和NCT失误率均取5个阶段的平均数。(2)采用修订韦氏成人记忆量表(WMS-RC)评估患者记忆功能。1~3分测验为长时记忆,4~9分测验为短时记忆,10分测验为瞬时记忆;根据全量表评分和患者年龄,查得相应的记忆商数,用记忆商数来表示记忆的总体水平。(3)采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)<sup>[6]</sup>快速筛查患者轻度认知功能损害程度。该量表是在简易精神状态量表(MMSE)的认知项目设置和评分标准基础上改良制定,通过临床应用不断修改评估的认知方面,全面地涵盖了视空间与执行、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟记忆、定向8个方面。该量表对轻度认知功能损害患者的敏感性及其特异性较好,可短时间内对认知损害完成测评,适用于抑郁患者的认知功能评定<sup>[6]</sup>。

1.4.2 不良反应 采用副反应量表(TESS)评估患者不良反应发生情况,TESS评分>2分为出现不良反应,并计算不良反应发生率。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 11.5软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

表4 两组患者治疗前后MoCA各项评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 4 Comparison of MoCA score between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ , score)

组别	n	时期	MoCA总评分	视空间与执行	命名	注意	记忆	语言	抽象	延迟记忆	定向
阿戈美拉汀组	43	治疗前	22.35 ± 1.72	2.54 ± 0.85	2.63 ± 0.78	4.73 ± 0.44	2.13 ± 1.04	2.36 ± 0.52	1.72 ± 0.63	2.03 ± 1.24	5.32 ± 0.83
		治疗后	24.63 ± 1.98**	3.29 ± 0.73*	2.75 ± 0.84*	5.74 ± 0.65**	2.55 ± 0.76**	2.92 ± 0.41*	1.82 ± 0.41*	2.85 ± 0.86**	5.46 ± 0.65*
帕罗西汀组	41	治疗前	21.89 ± 1.81	2.47 ± 0.92	2.59 ± 0.56	4.84 ± 0.41	1.98 ± 1.06	2.41 ± 0.38	1.68 ± 0.57	1.98 ± 1.26	5.45 ± 0.76
		治疗后	23.14 ± 1.76*	3.18 ± 0.84*	2.71 ± 0.69*	5.06 ± 0.68*	2.05 ± 1.02*	2.87 ± 0.43*	1.85 ± 0.76*	2.25 ± 0.92*	5.53 ± 0.49*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与帕罗西汀组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. paroxetine group, \*\* $P < 0.05$

### 2.4 不良反应

阿戈美拉汀组患者不良反应发生率显著低于帕罗西汀组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较见表5。

## 3 讨论

抑郁症患者伴有认知功能障碍是导致其在发作期或缓解

### 2.1 两组患者治疗前后NCT净分及失误率比较

治疗前,两组患者NCT净分及失误率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者NCT净分显著升高,NCT失误率显著降低,且阿戈美拉汀组优于帕罗西汀组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后NCT净分及失误率比较见表2。

表2 两组患者治疗前后NCT净分及失误率比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of NCT score and error rate between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时期	NCT净分,分	NCT失误率,%
阿戈美拉汀组	43	治疗前	102.86 ± 41.39	21.43 ± 10.67
		治疗后	136.81 ± 25.17**	11.77 ± 5.89**
帕罗西汀组	41	治疗前	103.23 ± 40.05	21.67 ± 10.96
		治疗后	119.26 ± 31.74*	16.43 ± 8.72*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与帕罗西汀组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. paroxetine group, \*\* $P < 0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后WMS-RC记忆商数比较

治疗前,两组患者WMS-RC记忆商数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者WMS-RC记忆商数明显升高,且阿戈美拉汀组高于帕罗西汀组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后WMS-RC记忆商数比较见表3。

表3 两组患者治疗前后WMS-RC记忆商数比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of WMS-RC score between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时期	WMS-RC记忆商数
阿戈美拉汀组	43	治疗前	89.13 ± 16.56
		治疗后	108.64 ± 17.94**
帕罗西汀组	41	治疗前	88.96 ± 17.14
		治疗后	96.79 ± 14.63*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与帕罗西汀组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. paroxetine group, \*\* $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后MoCA评分比较

治疗前,两组患者MoCA总评分及视空间与执行功能、命名、注意、记忆、语言、抽象、延迟记忆、定向评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者上述各项评分均显著提高,且阿戈美拉汀组患者的MoCA总评分及注意、记忆、延迟记忆评分高于帕罗西汀组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后MoCA各项评分比较见表4。

期均不能拥有正常社会功能的原因之一<sup>[6]</sup>。积极合理地抗抑郁治疗可有效改善抑郁症状,但认知功能损害后的康复给临床工作者带来了很大的挑战,如果认知功能损伤得不到有效改善,也将严重影响患者的生活质量<sup>[7]</sup>。

人体中枢系统的5-羟色胺(5-HT)能、去甲肾上腺素(NE)能、多巴胺(DA)能神经元递质参与认知功能的调节,故抗抑郁

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	恶心	头痛	口干	出汗	失眠	乏力	性功能障碍	便秘	排尿困难	不良反应发生率
阿戈美拉汀组	43	3(7.0)	2(4.7)	0(0)	3(7.0)	1(2.3)	1(2.3)	0(0)	1(2.3)	0(0)	5(11.6)
帕罗西汀组	41	3(7.3)	2(4.9)	4(9.8)	1(2.4)	5(12.2)	4(9.8)	6(14.6)	4(9.8)	2(4.9)	13(31.7)
$\chi^2$		0.003 7	0.002 4	4.404 9	0.952 9	3.082 3	2.070 0	6.776 7	2.070 0	2.148 7	5.025 9
P		0.951 7	0.961 1	0.035 8	0.329 0	0.079 1	0.150 2	0.009 2	0.150 2	0.142 7	0.025 0

药通过提高突触间隙递质浓度来缓解患者抑郁症状,提高患者认知功能<sup>[9]</sup>。阿戈美拉汀主要通过褪黑激素受体(MT)1、MT2激动及5-HT<sub>2C</sub>受体拮抗的协同作用,使抑郁患者紊乱的生物节律恢复同步化,从而发挥抗抑郁疗效<sup>[9]</sup>;且在大脑的杏仁核、海马和前额叶皮质等部位与5-HT<sub>2C</sub>受体结合,通过协同作用阻断5-HT<sub>2C</sub>受体激活,从而有效恢复前额叶皮质DA以及NE的表达<sup>[10]</sup>,对认知功能有改善作用<sup>[11]</sup>。三环类抗抑郁药和部分5-HT再摄取抑制剂(SSRI)类抗抑郁药对中枢神经系统M受体有较高亲和力,抗胆碱能作用显著,可损害注意、记忆等认知功能<sup>[12]</sup>,而阿戈美拉汀对M受体无作用。多项研究表明,阿戈美拉汀抗抑郁的疗效与艾司西酞普兰相当<sup>[13]</sup>,显著优于舍曲林、氟西汀<sup>[14-15]</sup>。

抑郁症患者认知功能障碍的范围较广,包括注意功能、记忆功能及执行功能等方面的损害,因此本研究采用NCT、WMS-RC及MoCA 3种认知评定工具对患者认知功能进行全面评价。本研究结果显示,治疗后两组患者NCT、WMS-RC及MoCA各项认知测验结果均有提高,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明这两种新型抗抑郁药均有改善认知功能作用。但阿戈美拉汀组患者MoCA总评分及注意、记忆、延迟记忆因子分值均显著高于帕罗西汀组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明阿戈美拉汀对认知功能、注意功能、记忆功能的改善程度优于帕罗西汀,可能与阿戈美拉汀通过调节5-HT<sub>2C</sub>受体提高DA和NE浓度、改善认知功能的独特机制有关。另外,帕罗西汀具有一定抗胆碱能作用,也影响了其对认知功能、注意和记忆功能的改善程度<sup>[16]</sup>。阿戈美拉汀组患者NCT净分、WMS-RC记忆商数均显著高于帕罗西汀组,NCT失误率显著低于帕罗西汀组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与两者在MoCA量表中注意、记忆、延迟记忆因子分值结果一致。

阿戈美拉汀组患者主要不良反应为恶心、头痛和出汗,且无性功能障碍,不良发生率显著低于帕罗西汀组,提示阿戈美拉汀有更好的安全性和耐受性。既往研究也表明阿戈美拉汀不良反应和安慰剂相当,无性功能障碍和撤药反应<sup>[12,17]</sup>,未见5-HT综合征病例<sup>[18]</sup>。

综上所述,阿戈美拉汀在改善首发抑郁症患者认知功能及安全性方面均优于帕罗西汀。但本研究样本数量较少,还有待进一步大规模研究予以验证。

### 参考文献

[1] 张玉梅,张志瑁,沙维伟,等.抑郁症治疗前后执行功能及其与血清脑源性神经营养因子水平的关系[J].中国神经精神疾病杂志,2009,35(10):613.

[2] 于志军,么宪伟,潘红珊.阿戈美拉汀与帕罗西汀治疗老年抑郁症对照研究[J].中国现代医生,2014,52(20):41.

[3] 戴云飞,肖泽萍.中国精神障碍分类与诊断标准第3版与国际疾病分类第10版的比较[J].临床精神医学杂志,2013,23(6):426.

[4] 陈宁,何俐.蒙特利尔认知评估(MoCA)的研究和应用概

况[J].中国神经精神疾病杂志,2009,35(10):632.

[5] 许敬敬,崔才三.女性抑郁症患者抗抑郁治疗前后认知功能的变化[J].现代妇产科进展,2013,22(5):382.

[6] 陈景清,张丽,付凤珍,等.帕罗西汀、文拉法辛、阿米替林对首发抑郁症认知功能的影响[J].精神医学杂志,2011,24(4):263.

[7] 安彦敏,时立姐,丛晓山,等.度洛西汀与帕罗西汀治疗抑郁症的对照研究[J].河北医药,2011,33(9):2 922.

[8] 苏晖,江开达,楼翡瓔,等.文拉法辛与氟西汀治疗首发抑郁症对认知功能影响的对照研究[J].中国神经精神疾病杂志,2006,32(1):32.

[9] 胡孝芬,欧阳泽祥,韩友松.阿戈美拉汀抗抑郁应用的现状与进展[J].中国药房,2014,25(6):554.

[10] 张永超.5-羟色胺受体与抑郁症相关性的研究进展[J].医学综述,2014,20(5):772.

[11] 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.

[12] 吴香巍,李清伟,吴文源.抗抑郁剂对认知功能的影响[J].上海精神医学,2010,22(2):123.

[13] Quera-Salva MA, Hajak 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 Clin Psychopharmacol*, 2011, 26(5): 252.

[14] 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.

[15] 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.

[16] Schmitt JA, Kruijzinga MJ, Riedel WJ. Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors[J]. *J Psychopharmacol*, 2001, 15(3): 173.

[17] 徐昌武,郑朝盾,谭就维.帕罗西汀与阿米替林治疗首发抑郁症认知功能损害的疗效比较[J].广州医药,2010,41(4):3.

[18] 胡茂荣,陈晋东,李乐华,等.阿戈美拉汀:一种新型抗抑郁药[J].中国新药与临床杂志,2009,28(2):81.

(收稿日期:2015-08-01 修回日期:2015-11-24)

(编辑:黄 欢)