

新型抗抑郁药物阿戈美拉汀的研究进展

赵凯^{1,4} 高磊磊² 邹春颖^{1,3} 吴成吉^{1,3} 戚询中^{1,3}

(¹佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯 154000; ²佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯 154000; ³佳木斯大学基础医学院, 黑龙江 佳木斯 154000; ⁴佳木斯大学临床医学院, 黑龙江 佳木斯 154000)

通讯作者: 邹春颖

【摘要】当前抑郁症发病率高, 公众对精神卫生的重视程度也不断提高, 抑郁症属于高致残疾病。目前医学界尚未研发出根治抑郁症的药物, 但是, 阿戈美拉汀 (AGO) 作为新型抗抑郁药物, 具有受体拮抗的作用, 而且, 经动物实验证实, AGO 具有明显的抗抑郁效果, 因此, 需要对 AGO 治疗轻中度抑郁症进行研究, 分析其应用效果以及安全性, 旨在减少抑郁症发病率, 从而对提高全民生活品质具有很重大的现实意义。因此, 本文主要对 AGO 治疗轻中度抑郁障碍进行探讨、分析, 以供参考。

【关键词】阿戈美拉汀; 抑郁症; 作用机制; 安全性

1 背景

根据国际精神疾病流行病学资料显示, 全球十个国家, 其抑郁症患病率高达 3% ~ 17%, 很多国家患病率为 8% ~ 12%。GBD2010 曾指出抑郁症是全球重大疾病负担。抑郁症还可导致自杀和其他心血管疾病。我国属于抑郁症发病率较高的国家, 年自杀率为 17.7/10 万, 抑郁症是导致自杀的主要因素^[1-2]。

抑郁症发病机制较为复杂, 其生物性、生理性及社会性环境等存在关联。在抑郁症的治疗方面, 美国精神科协会的实践指南中首推 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 类作为抗抑郁的药物^[3], 但在临床实践中, 其症状未获得明显的缓解, 另外, 抗抑郁药物常会伴随一些不良反应, 如失眠、头痛、增重、性功能障碍等, 导致依从性低^[4]。阿戈美拉汀 (AGO) 是一种新型抗抑郁药物, 该药具有褪黑素能的褪黑素受体 (Melatonin, MT) 1 型与 2 型受体激动剂及 5-HT₂C 受体拮抗剂。经实验得出^[5], 阻断 5-HT₂C 受体, 可阻断焦虑, 而 5-HT₂C 神经传导增强与焦虑相关。该药品可对 5-HT₂C 受体增加额叶皮质去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA) 水平起到抑制作用^[6], 并不引起性功能紊乱, 本文就 AGO 治疗轻中度抑郁障碍加以论述。

2 AGO 治疗抑郁症的作用机制

2.1 对褪黑素受体 1 型与 2 型的激动作用

褪黑素是一种内源性激素, 具有调节机体昼夜节律、神经内分泌、免疫功能及突触可塑性等作用, 且与抑郁症发病密切相关。临床试验发现抑郁症患者血清中 MT 水平显著增高^[7]。AGO 与 MT₁、MT₂ 具有相似的亲和力, 对环磷酸腺苷 (cAMP) 的合成可以起到一定的抑制作用, 并且, 通过剂量依赖性对视交叉上核 (SCN) 神经元自发放电的作用, 同褪黑激素作

用类似^[8-9]。而褪黑激素可以降低患者的睡眠唤醒次数、延长睡眠时间、调节体温、增加 24 h 心率最低时相。

2.2 对 5-羟色胺 (5-HT) 受体的拮抗作用

AGO 多集中于大脑前额叶皮质、海马及杏仁核处同 5-HT₂C 结合, AGO 同 5-HT₂B、5-HT₁A 受体均有较强的亲和力。AGO 的主要药理作用是对昼夜节律时相向前移动起到促进作用^[10-11], 特别是生物钟处于白天和夜晚交替点其药理作用更加显著。5-羟色胺的合成有昼夜节律, SCN 中 5-HT₂C 受体对非光感受和调节昼夜节律起到整合效果。而且, 研究指出, AGO 对 5-HT₂C 受体具有拮抗作用, 如此, AGO 可以显著提高慢波睡眠, 提高睡眠质量, 减少焦虑现象以及减少对性功能的抑制作用, 有效地改善患者抑郁和焦虑情绪^[12-13]。

2.3 其他作用

AGO 还具有显著增强人体海马、前额叶皮层神经发育的作用, 从而对 BDNF 的表达也起到增强的作用, 并且激活了多种细胞信号^[14], 比如蛋白激酶 B、糖原合酶 3-β 等, 可以起到间接调控细胞间信号的作用, 控制神经元, 促进细胞修复, 并对神经元可塑性产生影响, 改变海马区域以及大脑的皮质功能, 对大脑中受损的神经元起到修复作用, 缓解抑郁症。

3 AGO 治疗抑郁症有效性的临床研究

AGO 可以有效改善抑郁症患者的抑郁和焦虑状态, 具有抗抑郁、焦虑的作用, 而且, 该药品还对患者的睡眠节律起到显著的调节作用, 调节人体生物钟。同其他抗抑郁药物对比, AGO 起效快, 有利于促进睡眠的效果, 同时, 不良反应显著低于其他抗抑郁药物, 对性功能无影响, 即使停药也不会出现不良反应。

3.1 AGO 与 SSRI 类抗抑郁药物的有效性比较

AGO 同 SSRI 类抗抑郁药物有着相同的疗效,

而且,AGO 的不良反应显著优于 SSRI 类药物。UdristoiuT 等的研究结果证实了 AGO 同艾司西酞普兰对于改善焦虑等负面情绪有显著效果,而且,可以改善患者的社会功能,提高正确的认知。这研究结果同我国近期研究结果一致。研究结果证实了 AGO 同帕罗西汀有着相同的治疗效果。

此外,有关近期对 AGO 与氟西汀的研究指出,AGO 同 SSRI 类药物疗效一样。

3.2 AGO 与沃替西汀的有效性比较

PapakostasGI 等对比 AGO 与沃替西汀治疗抑郁症的疗效,用随机的方式展开对照研究,时间为 12 周,对 493 例中度抑郁症患者进行研究对比,并用抑郁症评定表分析抑郁症情况。结果显示,两组 MADRS 总分均下降,表示疗效相差不大 ($P < 0.05$)。

此外,研究证实 AGO 与文拉法辛治疗抑郁症的疗效也相差不大。

4 AGO 治疗抑郁症的安全性研究

4.1 安全性以及耐受性

AGO 不良反应为乏力、恶心等,但是发生率低,此外,长期服用 AGO 的患者,不良反应率更低。对于肝、肾功能不全者,体内血药浓度增加到 70 ~ 140 倍,因此,对于肝硬化、肝功能不全者谨慎用药;此外,肾功能不全者,血药浓度可增加 25%。此外,吸烟的抑郁症者对 CYP4501 A2 同工酶起诱导作用,降低了血药浓度,若是停止吸烟,便会对其浓度产生一定的影响,改变浓度,但是对 CYP450 酶活性无影响,因此,AGO 与其他药物合用较安全。

4.2 不良反应

AGO 的不良反应有头晕、抑郁、腹泻、便秘、腹痛、呕吐等,随着血液中转氨酶含量上升,患者的背痛以及疲劳现象会更加严重,并伴随体重增加等,肝毒性是严重的不良反应。但是,氧化苦参碱可以促进蛋白酶体介导作用,从而增强子结合蛋白(CHOP)降解,如此,便可以改善 AGO 诱导所致的肝细胞损伤,因此,临床可将苦参碱同 AGO 联用以提高用药安全性。

5 总结

综上所述,AGO 作为近些年临床应用的新型抗抑郁药物,相较其他类型的抗抑郁药物,其治疗抑郁症效果肯定,具有较强的催眠作用,能够改善睡眠周期,而不良反应较少、耐受性良好及药物相互作用较小。虽然本研究的结论是比较积极的,但是在国外的文献中,存在少数患者服药后转氨酶升高的情况,因此在临床使用中,应监测患者的肝功能。研究结果显示,AGO 应用效果以及安全性高,可以减少抑郁症发病率,

提高全民生活品质,具有很重大的现实意义。而且,AGO 具有广泛的抗氧化、抗炎、神经细胞保护作用,因此,AGO 在其他疾病的应用中有一定的前景,其药物机制有待进一步探索。

参考文献:

- [1] 翟倩,丰雷,张国富,等.阿戈美拉汀治疗抑郁症的研究进展[J].中国药房,2019,30(17):2435-2440.
- [2] 王叶情,蒋雅杰,赵洪庆,等.褪黑素及其受体激动剂抗抑郁作用研究进展[J].中国药理学通报,2022,38(3):343-346.
- [3] 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,2021,41(5):312-317
- [4] 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,2021,28(4):375-377
- [5] 凌政,乔颖,张蕾.养血清热中药辅助阿戈美拉汀治疗焦虑性失眠疗效及对 5-HT、DA 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,27(3):299-301
- [6] 钟古华,廖君兰,刘其贵.阿戈美拉汀联合重复经颅磁刺激治疗老年难治性抑郁症患者疗效及其对认知功能的影响[J].精神医学杂志,2021,31(2):122-125
- [7] 张新,刘长成,徐黎明,等.利培酮合并阿戈美拉汀治疗以阴性症状为主精神分裂症患者的对照研究[J].临床精神医学杂志,2021,28(1):36-38
- [8] 龙少红.阿戈美拉汀联合认知行为干预对缺血性脑卒中后抑郁患者再发脑卒中的影响[J].中国老年学杂志,2021,37(9):2147-2149
- [9] 宁征远,谢姗姗,李健,等.阿戈美拉汀联合坦度螺酮对老年抑郁患者血清 NE、5-HT 水平的影响[J].东南国防医药,2021,19(3):251-253
- [10] 周严灿,平晶,单建敏.乌灵胶囊联合阿戈美拉汀对女性抑郁伴睡眠障碍患者的疗效及对神经递质和内分泌激素的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2021,23(12):1415-1419.
- [11] 李志文,孟凡阳,张海燕.阿戈美拉汀与艾司西酞普兰治疗伴失眠抑郁症对照研究[J].中国处方药,2019,17(5):94-95.
- [12] 牛娟,陈晓芹,周田田.阿戈美拉汀治疗首发老年抑郁症的疗效研究[J].国际精神病学杂志,2019,45(1):65-67.
- [13] 程雪,杨辉,黄雪萍.阿戈美拉汀与艾司西酞普兰治疗伴失眠抑郁症对照研究[J].中国药业,2019,27(21):70-73.
- [14] 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,2019,12(19):136-137.
- [15] UdristoiuT,Deheleanp,Nussp,et al.Earlyeffectongeneralinterest,andsort-termantidepressantefficacyandsafetyofagomelatine(25-50mg/day)andescitalopram(10-20mg/day)inoutpatientswithmajordepressivedisorder.a12-weekrandomiseddoubleblindcomparativestudy[J].JAffectDisord,2019,199(15):6-12.