

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.054

舒眠胶囊联合阿戈美拉汀片对抑郁症伴失眠患者多导睡眠图特征和血清 5-HT、BDNF、GDNF 的影响*

王燕¹ 高茗^{1Δ} 谢学建¹ 苑小历² 魏彤¹

(1 中国人民解放军东部战区总医院药剂科 江苏 南京 210000;

2 中国人民解放军东部战区总医院精神科 江苏 南京 210000)

摘要 目的:探讨舒眠胶囊联合阿戈美拉汀片对抑郁症伴失眠患者多导睡眠图特征和血清 5-羟色胺(5-HT)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、脑源性神经营养因子(BDNF)的影响。**方法:**采用随机数字表法将 94 例抑郁症伴失眠患者分为研究组(接受阿戈美拉汀片、舒眠胶囊联合治疗)、对照组(接受阿戈美拉汀片治疗),各为 47 例。对比两组汉密顿抑郁量表-17(HAMD-17)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、疲劳量表(FS-14)量表评分、5-HT、BDNF、GDNF、多导睡眠监测(PSG)相关指标[总睡眠时间(TST)、睡眠效率(SE)、非快速眼动睡眠 1、2、3 期(NREM1、NREM2、NREM3)]。**结果:**与对照组治疗后相比,研究组 HAMD-17、PSQI、FS-14 评分相对更低($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,研究组 5-HT、BDNF、GDNF 相对更高($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,研究组 TST、SE、NREM1、NREM2、NREM3 相对更高($P<0.05$)。**结论:**抑郁症伴失眠患者经阿戈美拉汀片和舒眠胶囊联合治疗,失眠和抑郁症状得到显著改善,可能与改善血清 5-HT、BDNF、GDNF 水平有关。

关键词:舒眠胶囊;阿戈美拉汀片;抑郁症;失眠;多导睡眠监测;5-HT;BDNF;GDNF

中图分类号:R749.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3993-03

Effects of Shumian Capsules Combined with Agomelatine Tablets on Polysomnography Characteristics and Serum 5-HT, BDNF and GDNF in Patients with Depression and Insomnia*

WANG Yan¹, GAO Ming^{1Δ}, XIE Xue-jian¹, YUAN Xiao-li², WEI Tong¹

(1 Department of Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater of Chinese People's Liberation Army, Nanjing, Jiangsu, 210000, China;

2 Department of Psychiatry, General Hospital of Eastern Theater of Chinese People's Liberation Army, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of shumian capsules combined with agomelatine tablets on polysomnography characteristics and serum 5-hydroxytryptamine (5-HT), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with depression and insomnia. **Methods:** 94 patients with depression and insomnia who were divided into study group (treated with agomelatine tablets and shumian capsules) and control group (treated with agomelatine tablets) according to the random number table method, 47 cases in each group. The Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Fatigue Scale (FS-14) scale score, 5-HT, BDNF, GDNF, polysomnography (PSG) related indicators [total sleep time (TST), sleep efficiency (SE), non-rapid eye movement sleep 1, 2, 3 (NREM1, NREM2, NREM3)] were compared between two groups. **Results:** Compared with control group after treatment, the scores of HAMD-17, PSQI and FS-14 in study group were relatively lower ($P<0.05$). Compared with control group after treatment, 5-HT, BDNF and GDNF in study group were relatively higher ($P<0.05$). Compared with control group after treatment, TST, SE, NREM1, NREM2 and NREM3 in study group were relatively higher ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with depression and insomnia are treat with agomelatine tablets and shumian capsules, the symptoms of insomnia and depression are significantly improve, which may be relate to the improvement of serum 5-HT, BDNF and GDNF levels.

Key words: Shumian capsule; Agomelatine tablet; Depression; Insomnia; Polysomnography; 5-HT; BDNF; GDNF

Chinese Library Classification(CLC): R749.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3993-03

前言

抑郁症以思维迟缓、情感低落为主要表现,大部分抑郁症

患者存在失眠症状,既往研究显示,失眠可能是影响抑郁症发生和发展的重要因素^[1]。目前抑郁症伴失眠以药物治疗为主,阿戈美拉汀片为临床上用于治疗成人抑郁症的药物,也可用于治

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81703351)

作者简介:王燕(1987-),女,本科,初级药师,研究方向:临床药学,E-mail: 13770685226@163.com

Δ 通讯作者:高茗(1982-),女,本科,主管药师,研究方向:临床药学,E-mail: njzygaoming@163.com

(收稿日期:2024-06-05 接受日期:2024-06-29)

疗抑郁症伴失眠,但单一药物治疗的效果尚不理想^[2]。舒眠胶囊是一种具有疏肝解郁、宁心安神功效的中成药制剂,临床常用于治疗失眠症^[3]。多导睡眠监测(PSG)仪可动态监测抑郁症伴失眠患者的睡眠状态。抑郁症伴失眠患者发病期间伴随多种神经递质分泌紊乱,以5-羟色胺(5-HT)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、脑源性神经营养因子(BDNF)较为常见。鉴于此,本研究探讨舒眠胶囊联合阿戈美拉汀片在抑郁症伴失眠患者中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2020年6月~2023年1月期间收治的94例抑郁症伴失眠患者。本研究获得我院伦理委员会的批准(编号:伦审2020-124)。纳入标准:(1)抑郁症符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》中的诊断标准,且汉密顿抑郁量表-17(HAMD-17)评分 ≥ 17 分^[4];(2)失眠符合《中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)》中的诊断标准^[5],病程 >3 个月;(3)已签署相关治疗同意书;(4)匹兹堡睡眠质量指数(PSQI) >5 分。排除标准:(1)无法配合治疗者(如合并精神疾病);(2)有强烈自杀企图或行为者;(3)合并严重躯体性疾病者;(4)入组前存在药物滥用史者;(5)对舒眠胶囊或阿戈美拉汀片存在过敏症者。按照随机数字表法将患者分为研究组($n=47$,接受阿戈美拉汀片、舒眠胶囊联合治疗)、对照组($n=47$,接受阿戈美拉汀片治疗)。对照组抑郁症病程1~4年,平均(2.57 \pm 0.49)年;男20例,女27例;失眠病程6~15个月,平均(11.86 \pm 1.35)个月;年龄范围18~56岁,平均(41.98 \pm 5.27)岁;HAMD-17评分21~32分,平均(24.56 \pm 2.48)分。研究组抑郁症病程1~5年,平均(2.59 \pm 0.52)年;男22例,女25例;失眠病程7~17个月,平均(11.89 \pm 1.38)个月;年龄范围19~58岁,平均(41.35 \pm 4.96)岁;

HAMD-17评分20~34分,平均(24.97 \pm 3.26)分。两组的一般资料对比,无统计学差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

对照组睡前口服阿戈美拉汀片(国药准字H20143375,规格:25mg)治疗,1次25mg,每日1次,共治疗6周。研究组在对照组的基础上口服舒眠胶囊(国药准字Z20000105,规格:每粒装0.4g)。3粒/次,2次/d,于晚饭后或睡前服用,共治疗6周。

1.3 观察指标

(1)治疗前后采用PSQI评分^[6](总分21分,睡眠质量越差,则得分越高)、HAMD-17^[6](总分52分,分数越高,抑郁症状越严重)评分、疲劳量表^[7](FS-14,总分值为14分,分值越高,提示疲劳程度越严重)评估所有患者的抑郁程度、睡眠质量和疲劳程度。(2)抽取所有患者治疗前后清晨的5mL空腹静脉血,酶联免疫吸附法测定检测血清5-HT、BDNF、GDNF水平。(3)治疗前后使用SF-A22 PSG仪采集PSG相关指标。患者在独立病房内进行睡眠监测。分析总睡眠时间(TST)、睡眠效率(SE)等睡眠连续性指标以及非快速眼动睡眠1、2、3期(NREM1、NREM2、NREM3)等睡眠结构。

1.4 统计学方法

采用SPSS25.0软件分析数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行t检验;计数资料n(%)表示,行 χ^2 检验。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HAMD-17、PSQI、FS-14 评分及 BDNF、5-HT、GDNF 水平对比

治疗后,两组PSQI、HAMD-17、FS-14评分均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);两组5-HT、BDNF、GDNF升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 HAMD-17、PSQI、FS-14 评分及 BDNF、5-HT、GDNF 水平对比($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of HAMD-17, PSQI, FS-14 scores and 5-HT, BDNF, GDNF levels ($\bar{x}\pm s$)

| Groups | HAMD-17(scores) | | PSQI(scores) | | FS-14(scores) | | 5-HT(ng/L) | | BDNF(ng/L) | | GDNF(ng/L) | |
|----------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment |
| Control group (n=47) | 24.56 \pm 2.48 | 15.08 \pm 2.65* | 12.13 \pm 2.24 | 8.97 \pm 1.69* | 5.91 \pm 0.68 | 3.38 \pm 0.46* | 217.29 \pm 20.31 | 248.05 \pm 26.35* | 18.06 \pm 2.26 | 24.91 \pm 4.78* | 281.95 \pm 17.22 | 369.85 \pm 24.27* |
| Study group (n=47) | 24.97 \pm 3.26 | 11.79 \pm 1.27* | 12.19 \pm 1.89 | 5.56 \pm 1.28* | 5.87 \pm 0.52 | 2.19 \pm 0.39* | 216.38 \pm 24.25 | 281.32 \pm 30.28* | 18.34 \pm 3.74 | 31.33 \pm 5.27* | 281.24 \pm 20.23 | 415.08 \pm 26.19* |
| t | -0.686 | 7.675 | -0.140 | 11.027 | 0.320 | 13.528 | 0.197 | -5.682 | -0.439 | -6.186 | 0.183 | -8.684 |
| P | 0.494 | <0.001 | 0.889 | <0.001 | 0.749 | <0.001 | 0.844 | <0.001 | 0.661 | <0.001 | 0.855 | <0.001 |

Note: Comparison with before treatment in the same group, * $P<0.05$.

2.2 PSG 相关指标对比

治疗后,两组TST、SE、NREM1、NREM2、NREM3均升高,研究组TST、SE、NREM1、NREM2、NREM3较对照组更高($P<0.05$)。见表2。

3 讨论

抑郁症存在诸多伴随症状,其中失眠是其常见的伴随症状之一。睡眠是一种自然休息状态,睡眠可减弱对外界刺激反应,降低异化作用,有助于维持机体全身多个系统的生理功能的正常运行,故而伴有失眠的抑郁症患者会因多个系统的生理功能障碍而进一步加重抑郁^[8]。阿戈美拉汀除了具有较好的抗抑郁作用外,还可调节生物节律,改善睡眠质量,但长期应用也存在

表 2 PSG 相关指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of PSG related indicators ($\bar{x}\pm s$)

| Groups | TST(min) | | SE(%) | | NREM1(%) | | NREM2(%) | | NREM3(%) | |
|----------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment |
| Control group (n=47) | 359.62±32.57 | 373.22±24.89* | 68.39±6.84 | 77.23±6.35* | 12.94±2.87 | 15.38±2.07* | 47.66±5.62 | 52.28±6.95* | 14.53±3.75 | 18.28±4.39* |
| Study group (n=47) | 358.35±33.46 | 397.38±35.73* | 68.17±8.71 | 89.64±6.27* | 13.08±2.83 | 19.24±2.79* | 47.37±7.32 | 57.19±5.65* | 14.88±4.63 | 22.96±5.44* |
| t | 0.186 | -3.804 | 0.136 | -9.534 | -0.238 | -7.167 | 0.215 | -3.578 | -0.403 | -4.590 |
| P | 0.852 | <0.001 | 0.892 | <0.001 | 0.812 | <0.001 | 0.830 | <0.001 | 0.688 | <0.001 |

Note: Comparison with before treatment in the same group, * $P<0.05$.

潜在肝损伤问题^[9]。舒眠胶囊由灯心草、白芍(炒)、合欢花、蝉蜕、合欢皮、酸枣仁(炒)、柴胡(酒炒)、僵蚕 8 味药材组成,其功能主治疏肝解郁、养心安神^[10]。

本次研究结果显示,阿戈美拉汀片联合舒眠胶囊应用于抑郁症伴失眠患者,可显著改善 PSQI、FS-14、HAM-D-17 评分、PSG 相关指标,缓解患者的失眠和抑郁症状,且血清 5-HT、BDNF、GDNF 水平得到显著改善。舒眠胶囊这种的酸枣仁(炒)多擅长于安神,为养心安神之要药。方中合欢皮、蝉蜕、白芍(炒)、僵蚕、合欢花可解郁,灯心草可静心安神。柴胡具有镇静、抗疲劳、促进细胞免疫及体液免疫的药理作用,可疏肝解郁和安神。舒眠胶囊的多种药物成分共同发挥镇静催眠的效果,有助于改善抑郁症伴失眠患者的临床症状^[11]。睡眠的质量与单胺类神经递质分泌情况息息相关。相关报道显示,抑郁伴失眠患者血清 5-HT 水平较正常显著降低^[12]。此外,抑郁伴失眠的发生、发展与神经营养因子水平异常变化有关,而 BDNF 与神经元损伤死亡、病理状态以及受损伤的神经元再生及分化有关。研究显示,处于抑郁发作期的患者其体内的 GDNF 水平降低,通过给予抗抑郁药物治疗,可有效调节 GDNF 水平以起到显著的疗效^[13]。舒眠胶囊中所含的酸枣仁、白芍、僵蚕等富含色氨酸,因此,可服用舒眠胶囊以改善体内 5-HT 不足的情况^[14]。同时也提示舒眠胶囊联可协同阿戈美拉汀片刺激机体产生更多的神经递质或营养因子,减轻患者的抑郁症状。

综上所述,舒眠胶囊、阿戈美拉汀片联合应用于抑郁症伴失眠患者,失眠和抑郁症状可得到明显改善,可能与调节血清 5-HT、BDNF、GDNF 水平有关。

参考文献(References)

- [1] Fang H, Tu S, Sheng J, et al. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2324-2332.
- [2] Gargoloff PD, Corral R, Herbst L, et al. Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study[J]. Hum Psychopharmacol, 2016, 31(6): 412-418.
- [3] 段文喆,李俊男,李景淳,等.基于网络药理学和分子对接探讨舒眠胶囊治疗失眠的作用机制[J].世界中医药,2022,17(9):1246-1253.
- [4] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [5] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组.中国成人失眠诊断与治疗指南[J].中华神经科杂志,2012,45(7):534-540.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [M]. the 5th. USA: American Psychiatric Publishing, 2013: 135-227.
- [7] Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale[J]. J Psychosom Res, 1993, 37(2): 147-153.
- [8] 张志洋,薄奇静,李峰,等.重症抑郁障碍患者认知功能和失眠的相关性研究[J].神经疾病与精神卫生,2022,22(5):347-351.
- [9] 陈赛,李莎莎,熊翔,等.阿戈美拉汀联合舍曲林治疗抑郁症伴失眠的疗效及对睡眠质量评分、多导睡眠监测参数和血清神经递质的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(24):4720-4724.
- [10] 李静,程绍燕,傅峰军. HPLC 法同时测定舒眠胶囊中 7 种成分含量及主成分分析[J].中国药师,2020,23(6):1211-1215.
- [11] 修岩峰,潘秀娟.舒眠胶囊联合文拉法辛治疗抑郁症伴失眠临床研究[J].新中医,2022,54(10):92-94.
- [12] 阮莎,师维.血清 5-HT、NPY 以及 Hypocretin 水平与卒中后抑郁伴失眠患者失眠程度的相关性研究[J].中国实验诊断学,2023,27(1):4-6.
- [13] Maheu M, Lopez JP, Crapper L, et al. MicroRNA regulation of central glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) signalling in depression[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5(2): e511.
- [14] 陈海琴,胡丽英,陈慧琴.舒眠胶囊联合心理干预治疗抑郁症睡眠障碍临床研究[J].新中医,2019,51(12):268-271.