

· 论著 · 二次研究 ·

重复经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗抑郁症有效性与安全性的Meta分析与试验序贯分析



张瑞环¹, 杨耀峰¹, 郝涛², 陈钧³

1. 榆林市中医医院脑病科 (陕西榆林 719000)
2. 榆林市中医医院针灸科 (陕西榆林 719000)
3. 陕西省中医医院脑病科 (西安 710000)

【摘要】目的 系统评价重复经颅磁刺激 (rTMS) 联合阿戈美拉汀治疗抑郁症的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、WanFang Data、SinoMed 和 Yiigle 数据库, 搜集 rTMS 联合阿戈美拉汀 (联合组) 对比阿戈美拉汀单用或联合伪刺激 (对照组) 治疗抑郁症的随机对照试验 (RCT)。检索时限均为建库至 2024 年 5 月 10 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析, 采用 GRADE 分级系统评价结局指标的证据级别, 采用 TSA 0.9.5.1 Beta 软件进行试验序贯分析。**结果** 共纳入 15 个 RCT, 包括 1 196 例患者。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 联合组患者的有效率较高 [RR=1.24, 95%CI (1.15, 1.34), $P < 0.001$], 抑郁量表评分 [SMD=-2.95, 95%CI (-3.71, -2.19), $P < 0.001$]、焦虑量表评分 [SMD=-2.21, 95%CI (-3.29, -1.14), $P < 0.001$]、匹兹堡睡眠质量 (PSQI) 评分 [MD=-1.69, 95%CI (-2.79, -0.59), $P=0.003$] 较低; 而两组患者的去甲肾上腺素 (NE) 水平、5-羟色胺 (5-HT) 水平、不良反应发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。GRADE 证据分级结果显示, 有效率、不良反应发生率的证据等级为中等质量; 抑郁量表评分、NE 水平的证据等级为低质量; 焦虑量表评分、PSQI 评分、5-HT 水平的证据等级为极低质量。试验序贯分析结果显示, 联合组患者的有效率优于对照组的分析结果较为可靠, 结论排除假阳性的可能。**结论** rTMS 联合阿戈美拉汀治疗抑郁症在有效率、抑郁量表评分、焦虑量表评分和 PSQI 评分方面优于阿戈美拉汀单用或联合伪刺激, 不良反应发生率与阿戈美拉汀单用或联合伪刺激等同。

【关键词】 阿戈美拉汀; 重复经颅磁刺激; 抑郁症; Meta 分析; GRADE 证据; 试验序贯分析; 随机对照试验

Efficacy and safety of rTMS combined with agomelatine in the treatment of depression: a Meta-analysis and trial sequential analysis

ZHANG Ruihuan¹, YANG Yaofeng¹, HAO Tao², CHEN Jun³

1. Department of Encephalopathy, Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin 719000, Shaanxi Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407033

基金项目: 陕西省自然科学基金项目 (2023-JC-YB 656); 陕西省中医药管理局资助项目 (SZY-NLTL-2024-011); 陕西省中医药管理局资助项目 (2021-ZZ-JC018); 榆林市科协青年人才托举计划项目 (20230535)

通信作者: 杨耀峰, 主任医师, Email: 1399146827@qq.com

2. Department of Acupuncture and Moxibustion, Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin 719000, Shaanxi Province, China

3. Department of Encephalopathy, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710000, China

Corresponding author: YANG Yaofeng, Email: 1399146827@qq.com

【Abstract】Objective To systematically review the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with agomelatine in the treatment of depression. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP, WanFang Data, SinoMed and Yiigle databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of comparison between rTMS combined with agomelatine (combined group) and agomelatine or combined pseudostimulation (control group) in the treatment of depression from inception to May 10, 2024. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software, GRADE grading system for evaluating the level of evidence for observational indicators, and TSA 0.9.5.1Beta software for trial sequential analysis. **Results** A total of 15 RCTs involving 1 196 patients were included. Meta-analysis showed that compared with control group, combination group had a higher effective rate (RR=1.24, 95%CI 1.15 to 1.34, $P<0.001$), lower depression scale score (SMD=-2.95, 95% CI-3.71 to -2.19, $P<0.001$), anxiety scale score (SMD=-2.21, 95%CI -3.29 to -1.14, $P<0.001$), PSQI score (MD=-1.69, 95%CI -2.79 to -0.59, $P=0.003$). There was no statistical difference between the two groups in terms of NE level, 5-HT level and incidence of adverse reactions ($P>0.05$). GRADE quality grading of the evidence showed moderate-quality evidence for the effectiveness rate and incidence of adverse reactions, with the depression scale score and the NE level of the evidence being low-quality, and the level of evidence for the anxiety scale score, the PSQI score, and the 5-HT content was very low. The trial sequential analysis results showed that in terms of effective rate, the analysis results of combination group superior to control group were reliable, and the conclusion could exclude false positives. **Conclusion** The rTMS combined with agomelatine in the treatment of depression has advantages in improving effective rate, depression scale score, anxiety scale score and PSQI score compared with agomelatine alone or combined pseudostimulation, incidence of adverse reactions were equivalent to those of agomelatine alone or combined pseudostimulation.

【Keywords】 Agomelatine; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Depression; Meta-analysis; GRADE evidence; Trial sequential analysis; Randomized controlled trial

抑郁症是以显著、持久的快感缺失或心境低落为主要症状,常伴有食欲、睡眠、精神运动等异常的精神疾病。全世界患抑郁症的人数约为 3.5 亿,2019 年的调查显示,我国抑郁症的终生发病率达 3.4%,至 2030 年抑郁症或将居于全球疾病负担首位^[1-2]。抑郁症具有发病率高、治疗率低和复发率高的特点,且规范化治疗周期较长^[3]。目前,单用抗抑郁的化学药物起效慢、复发风险较高,且不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率较高^[4]。因此,探索有效

提高抗抑郁效果、降低复发率及 ADR 发生率的治疗方案,对于优化抑郁症的治疗尤为关键。新型抗抑郁药物阿戈美拉汀可通过双重拮抗褪黑素受体、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 2C 受体发挥同步化调节紊乱的生物节律和抗抑郁的效果。然而,患者使用该药后多见嗜睡、恶心、呕吐、头晕、疲劳等 ADR,长周期、大剂量的应用该药可能会导致肝脏毒性,甚至危及生命^[5]。因此,寻求阿格美拉汀的协同疗法以降低 ADR 风险、提高临床疗效,对抑郁症患者的康复具有

重要意义。研究^[6]表明在药物治疗的基础上应用重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS), 可通过延长抗抑郁药物的药效维持时间, 提高抗抑郁的效果, 亦可增加患者的药物敏感性, 提高整体疗效。然而, 与阿戈美拉汀单用相比较, 阿戈美拉汀联合 rTMS 治疗抑郁症的临床疗效分析缺乏循证依据, 且已有研究中关于 ADR 的发生情况存在分歧。因此, 本研究系统评价 rTMS 联合阿戈美拉汀治疗抑郁症的疗效、安全性和治疗的潜在机制, 旨在为临床实践提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

公开发表的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

抑郁症发作患者, 其诊断参照《中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版 (CCMD-3)》、国际疾病分类第 10 版 (ICD-10)^[6-7] 抑郁症诊断标准, 不限定抑郁症发作的分型、分期; 其年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施

联合组患者采用 rTMS 联合阿戈美拉汀治疗。对照组患者采用口服阿戈美拉汀或联合伪刺激治疗。两组疗程均 ≥ 3 周。

1.1.4 结局指标

①有效率: 以患者抑郁量表减分率为疗效评价标准, 抑郁量表减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 $\times 100\%$; 无效为治疗后患者的抑郁量表减分率 $< 25\%$ ^[7], 有效率 = (总人数 - 无效人数) $\times 100\%$; ②抑郁量表评分包括抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 评分、汉密顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评分; ③焦虑量表评分包括焦虑自评量表 (self-rate anxiety scale, SAS) 评分和汉密顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA) 评分; ④匹兹堡睡眠质量表 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评分; ⑤血液指标包括去甲肾上腺素 (noradrenalin, NE) 水平、5-HT 水平; ⑥ ADR 发生率包括有明显症状、化验及辅助检查异常等 ADR 发生率。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①会议报告; ②重复发表文献; ③对照组给予 rTMS 治疗的文献; ④联合组或对照组样本量 < 30 例的文献; ⑤硕士、博士学位论文。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、WanFang Data、SinoMed、Yiigle 数据库, 搜集 rTMS 联合阿戈美拉汀对比阿戈美拉汀单用或联合伪刺激治疗抑郁症的 RCT。检索时限均为建库至 2024 年 5 月 10 日。中文检索词包括: 抑郁症、抑郁、阿戈美拉汀、重复经颅磁刺激。英文检索词包括: depression、despondent、Agomelatine、repeated transcranial magnetic stimulation、rTMS。以 CNKI 数据库为例, 具体的检索策略见框 1。

```
#1 抑郁症[主题]
#2 抑郁[主题]
#3 阿戈美拉汀[主题]
#4 重复经颅磁刺激[主题]
#5 #1 OR #2
#6 #3 AND #4
#7 #5 AND #6
```

框 1 CNKI 检索策略

Box 1. Search strategy in CNKI

1.3 文献筛选、资料提取与偏倚风险评价

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料、评价纳入研究的偏倚风险并交叉核对。如遇分歧, 则通过讨论解决。文献筛选时首先通过 NoteExpress 软件剔除重复文献, 再阅读标题、摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文以确定是否纳入。资料的内容提取包括: ①第一作者、发表时间等纳入研究的基本信息; ②研究分组的样本量、干预措施、随访时间和患者性别、年龄、病程; ③所关注的结局指标及其测量数值; ④偏倚风险评价的关键要素。

采用 Cochrane 手册 5.0.2 版推荐的 RCT 偏倚风险评价工具^[8]对纳入的 RCT 进行偏倚风险评价, 内容包括随机序列产生、分配隐藏、研究者和受试者盲法、结局评价者盲法、结果数据的完整性、选择性报告、其他来源偏倚。每项内容按低风险、不确定、高风险进行评价。

1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。连续性变量若研究间测量工具相同采用均数差 (mean difference, MD) 为效应分析统计量, 若测量工具或单位不同, 则用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 分类变量采用相对危险度 (relative risk, RR) 为效应分析统计量, 各效应量均提供其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验进行分析, 同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性 ($I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.10$), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究结果间存在统计学异质性 ($I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.10$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 再通过亚组分析或逐一剔除单项研究进行敏感性分析, 寻找异质性来源。 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。对于纳入研究数量 ≥ 10 的结局指标进行漏斗图绘制以评估发表偏倚。

1.5 GRADE 证据质量评价与试验序贯分析

采用 GRADE 分级系统 (<https://gdt.gradepro.org/>) 对结局指标进行证据质量评价, 将证据质量分为高、中、低和极低 4 个等级。RCT 被定为高质量证据。证据质量评价中, 偏倚风险、研究不一致性、研究结果间接性、研究不精确性、发表偏倚均可能降低 RCT 的证据质量^[9]。

采用 TSA 0.9.5.1Beta 软件对有效率进行试验序贯分析 (trial sequential analysis, TSA)^[10]。本研究设定 RR 减少率为 20%, I 类错误 $\alpha=0.05$ 、II 类错误 $\beta=0.2$, 计算期望信息量 (required information size, RIS)。以 RIS 为标准进行累积 Meta 分析。当累计 Z 曲线越过 TSA 阈值, 提示校正结果与原结果一致, 可作为确切证据。此外, 通过 RIS 判断累积证据的样本量是否足够^[10], 表示与 Meta 分析的结果得以验证, 可作为确切证据。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 103 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 15 个 RCT^[7, 11-24]。筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

共纳入 15 项研究, 累计患者 1 196 例, 纳入研究的基本特征见表 1。纳入 11 项研

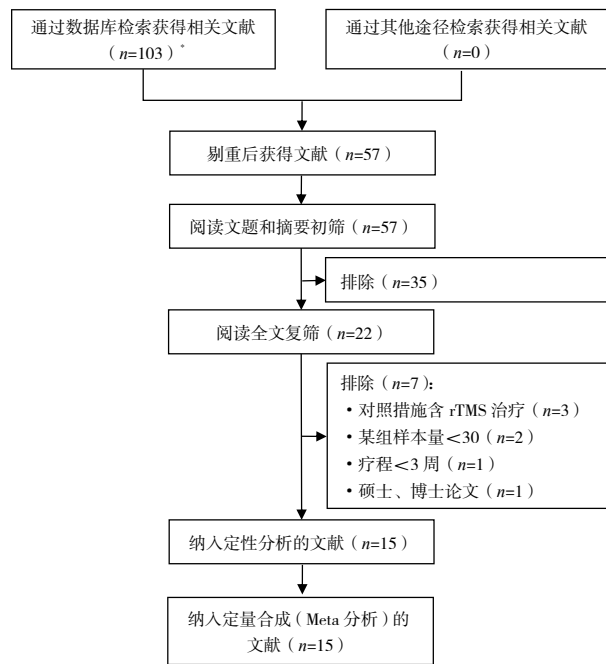


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed (n=4)、Embase (n=0)、Cochrane Library (n=3)、Web of Science (n=5)、CNKI (n=21)、WanFang Data (n=27)、VIP (n=23)、SinoMed (n=20)、Yiigle (n=0)。

究^[7, 14, 18-22, 23-24]提及医学伦理委员会审批通过, 13 项研究^[7, 11, 16, 18-24]表明患者签署知情同意书。6 项研究^[14, 16, 18-19, 22, 24]采用随机数字表法, 2 项研究^[12-13]采用抛掷硬币随机, 1 项研究^[15]按计算机程序随机分组; 5 项研究^[7, 11, 20-21, 23]仅提及随机字样, 未说明具体随机方法; 1 项研究^[17]按就诊随机分组。2 项研究^[7, 23]仅提及分配隐藏过程中实施抽签法, 3 项研究^[7, 11, 13]提及分配过程中实施掷硬币法; 1 项研究^[21]提及分配过程中实施信封隐藏法; 剩余文献均未提及分配隐藏、盲法。1 项研究^[17]存在脱落病例, 未说明具体原因; 余文献均未提及脱落或退出病例。纳入研究无明显的选择性报告; 其他偏倚来源未知。见图 2、图 3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率

共纳入 8 项研究^[7, 12, 15, 17-18, 20, 22, 24]。各研究间无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.98$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 联合组患者的有效率显著高于对照组 [RR=1.24, 95%CI (1.15, 1.34), $P < 0.001$]。见图 4。

2.3.2 抑郁量表评分

共纳入 15 项研究^[7, 11-24]。其中, 2 项研

表1 纳入研究的基本特征
Table 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数 (男/女)		年龄 (岁)		病程		干预措施		随访时间	结局指标
	联合组	对照组	联合组	对照组	联合组	对照组	联合组	对照组		
宁征远 2019 ^[7]	45 (20/25)	40 (19/21)	69.10 ± 8.69	68.18 ± 8.59	-	-	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4、8周	①②⑤⑥
钟古华 2018 ^[11]	45 (27/18)	45 (28/17)	70.28 ± 3.34	70.24 ± 3.30	(4.55 ± 0.47) 年	(4.57 ± 0.50) 年	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4周	②③⑤
石雪丽 2020 ^[2]	44	44	-	-	-	-	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	8周	①②⑤
朱炼 2020 ^[13]	32 (16/16)	32 (15/17)	68.36 ± 5.28	68.47 ± 5.34	(4.20 ± 0.53) 月	(4.21 ± 0.55) 月	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4、8周	②⑤
苏雪明 2021 ^[14]	38 (22/16)	38 (21/17)	70.16 ± 3.46	71.42 ± 4.03	(4.24 ± 0.63) 年	(4.37 ± 0.87) 年	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	1个月	②③⑥
李婷 2023 ^[15]	50 (21/29)	50 (20/30)	31.18 ± 2.15	31.15 ± 2.14	(4.20 ± 0.13) 年	(4.22 ± 0.12) 年	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	8周	①②③④⑥
周春 2018 ^[16]	30 (0/30)	30 (0/30)	35.90 ± 1.10	35.40 ± 1.60	-	-	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4周	②
叶庆红 2017 ^[7]	40 (0/40)	39 (0/39)	29.00 ± 5.90	28.70 ± 5.80	(28.3 ± 7.50) d	(29.10 ± 5.90) d	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4、6、8周	①②⑥
袁广超 2022 ^[18]	40 (31/9)	40 (29/11)	35.42 ± 3.13	36.20 ± 3.41	-	-	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4、8周	①②⑥
吕丽华 2023 ^[19]	30 (11/19)	30 (12/18)	19.93 ± 1.31	20.07 ± 1.21	(5.33 ± 1.69) 月	(5.67 ± 2.19) 月	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4、6周	②④
张岩滨 2018 ^[20]	32 (17/15)	30 (16/14)	28.80 ± 6.30	28.80 ± 4.10	(8.30 ± 4.50) 年	(7.80 ± 3.90) 年	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4、8周	①②⑥
丰秀娟 2021 ^[21]	50 (21/29)	50 (15/35)	36.85 ± 6.20	37.50 ± 5.35	-	-	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4、8周	②⑤⑥
宫媛 2018 ^[22]	51 (28/23)	51 (30/21)	39.00 ± 4.00	38.00 ± 4.00	-	-	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	3周	①②⑥
梁卫峰 2016 ^[23]	30 (15/15)	30 (13/17)	36.60 ± 5.75	36.45 ± 5.71	(4.58 ± 1.13) 月	(4.65 ± 1.10) 月	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀	4、8周	②
马长寿 2024 ^[24]	45 (0/45)	45 (0/45)	30.40 ± 7.60	29.92 ± 8.08	-	-	rTMS+阿戈美拉汀	阿戈美拉汀 +伪刺激	1个月	①②⑤⑥

注：①有效率；②抑郁量表评分，包括SDS评分、HAM-D评分；③焦虑量表评分，包括SAS评分、HAMA评分；④PSQI评分；⑤血液指标，包括NE水平、5-HT水平；⑥ADR发生率；-：未提及。

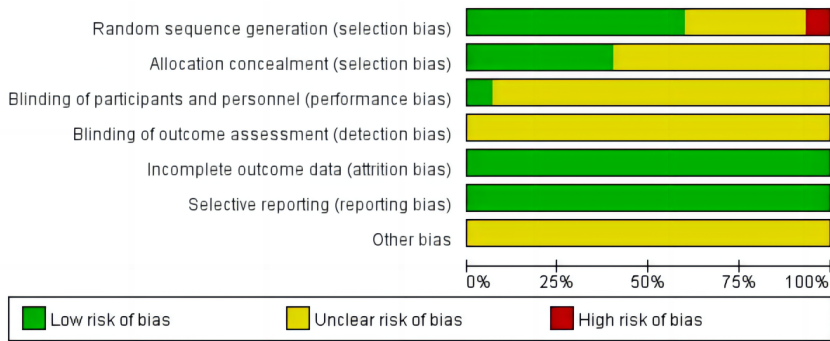


图2 纳入研究的整体偏倚风险评价结果

Figure 2. Evaluation results of the overall risk of bias in the included studies

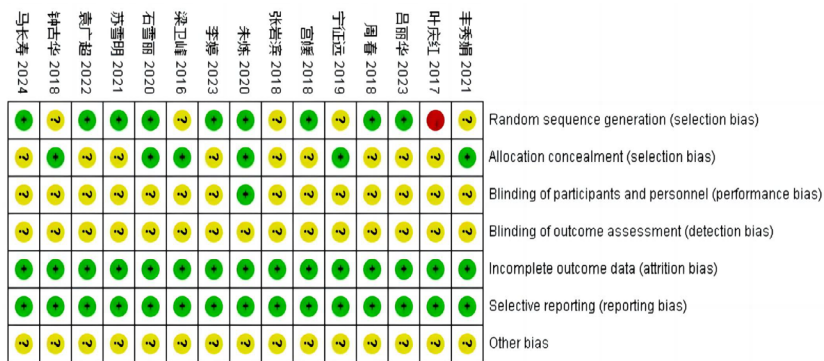


图3 纳入研究的个体偏倚风险评价结果

Figure 3. Evaluation results of the risk of individual bias in the included studies

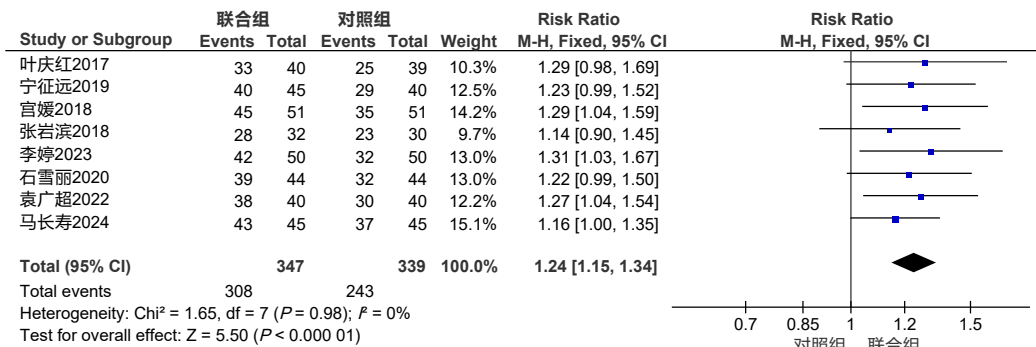


图4 联合组与对照组有效率比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of efficient comparing combination group and control group

究^[15, 18]使用 SDS 评分, 13 项研究^[7, 11-14, 16-17, 19-24]使用 HAMD 评分。各研究间有统计学异质性 ($I^2=96\%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 联合组患者的抑郁量表评分显著低于对照组 [SMD=-2.95, 95%CI (-3.71, -2.19), $P < 0.001$]。按抑郁量表的分类行亚组分析, 结果显示, 联合组患者的 SDS 评分 [SMD=-2.75, 95%CI (-3.43, -2.06), $P < 0.001$] 和 HAMD 评分 [SMD=-2.99, 95%CI (-3.87, -2.11),

$P < 0.001$] 均显著低于对照组。见图 5。

2.3.3 焦虑量表评分

共纳入 3 项研究^[11, 14-15]。其中, 2 项研究^[11, 15]使用 SAS 评分, 1 项研究^[14]使用 HAMA 评分。各研究间有统计学异质性 ($I^2=92\%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 联合组患者的焦虑量表评分低于对照组 [SMD=-2.21, 95%CI (-3.29, -1.14), $P < 0.001$]。按焦虑量表的分类行亚组分析, 结果显示, 联合组患者的 SAS

评分[SMD=-2.39, 95%CI (-4.31, -0.48), P=0.01]和HAMA评分[SMD=-1.89, 95%CI (-2.43, -1.34), P < 0.001]均显著低于对照组。见图6。

2.3.4 PSQI评分

共纳入2项研究^[15, 19]。其中, 吕丽华等^[19]报道了4、6周的PSQI评分。各研究间有统计学异质性($I^2=91%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 联合组患者的PSQI评分[MD=-1.69, 95%CI(-2.79, -0.59), $P=0.003$]低于对照组。按随访时间行亚组分析, 结果显示, 联合组患者的PSQI评分在随访时间

≤ 4周[MD=-1.17, 95%CI(-1.82, -0.52), $P < 0.001$]和随访时间 >4周[MD=-1.94, 95%CI(-3.46, -0.41), $P=0.01$]均低于对照组。见图7。

2.3.5 血液指标

4项研究^[7, 12-13, 21]报道了NE水平, 其中, 2项研究^[7, 21]均报道了4、8周的NE水平。各研究间无统计学异质性($I^2=0%$, $P=0.74$), 采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 两组患者的NE水平差异无统计学意义[MD=-4.31, 95%CI(-3.71, 12.33), $P=0.29$]。按随访时间

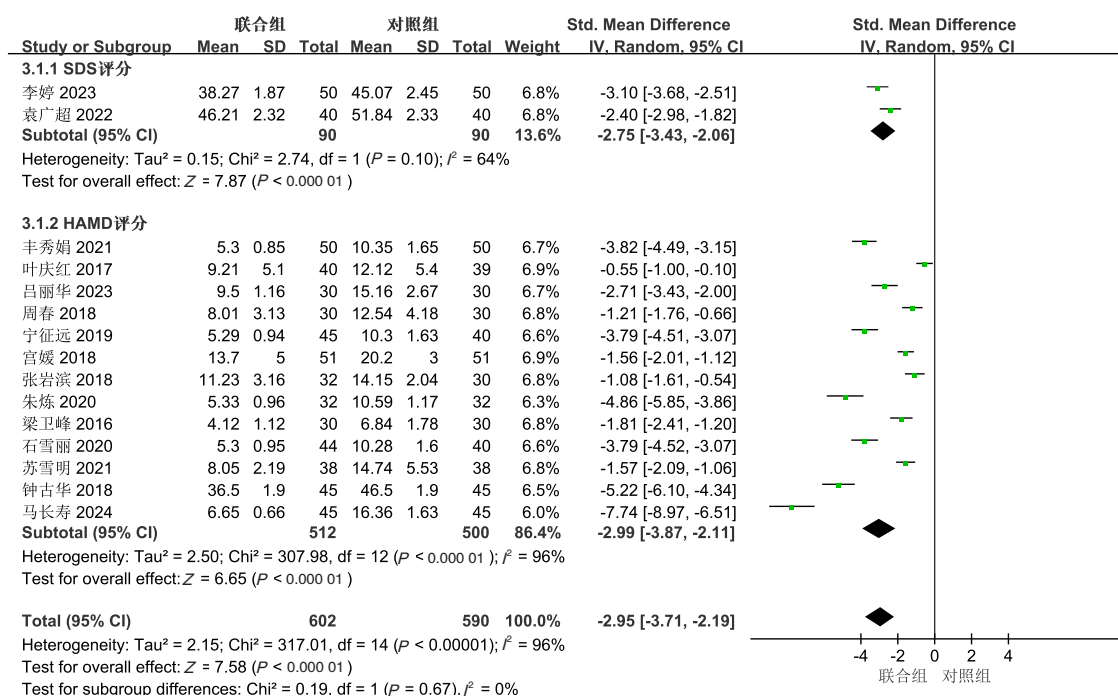


图5 联合组与对照组抑郁量表评分比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of depression scale scores comparing combination group and control group

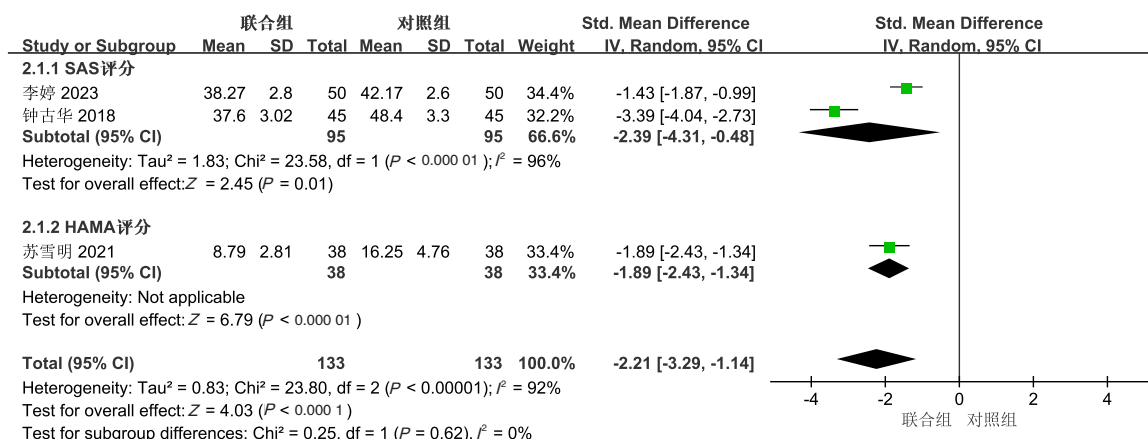


图6 联合组与对照组焦虑量表评分比较的Meta分析

Figure 6. Meta-analysis of anxiety scale scores comparing combination group and control group

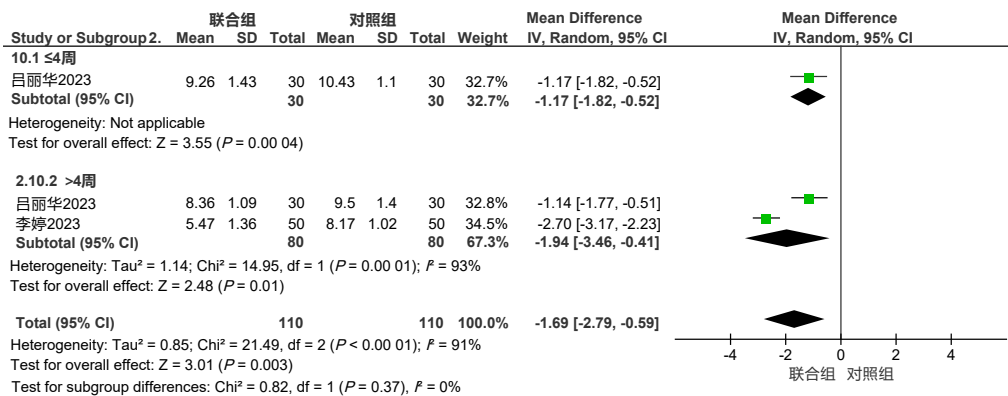


图7 联合组与对照组PSQI评分比较的Meta分析

Figure 7. Meta-analysis of PSQI scores comparing combination group and control group

行亚组分析,结果显示,两组患者的NE水平在随访时间 ≤ 4 周 [MD=2.72, 95%CI (-8.70, 14.15), P=0.64] 和随访时间 > 4 周 [MD=5.85, 95%CI (-5.41, 17.10), P=0.31] 差异均无统计学意义。见图 8。

5 项研究 [7, 11-12, 21, 24] 报道了 5-HT 水平,其中,2 项研究 [7, 21] 均报道了 4、8 周的 5-HT 水平。各研究间有统计学异质性 (I²=98%, P < 0.001), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患者的 5-HT 水平差异无统计学意义 [MD=22.41, 95%CI (-11.94, 56.77), P=0.20]。按随访时间行亚组分析,结果显示,两组患者的 5-HT 水平在随访时间 ≤ 4 周 [MD=1.10, 95%CI (-7.50, 9.70), P=0.80] 和随访时间 > 4 周 [MD=30.75, 95%CI (-16.94, 78.44), P=0.21] 差异均无统计学意义。见图 9。

2.3.6 ADR 发生率

共纳入 10 项研究 [7, 11, 14-15, 17-18, 20-23], 其中 4 项研究 [7, 14, 17, 21] 未发生 ADR, 6 项研究 [11, 15, 18, 20, 22-23] 发生的 ADR 见表 2。各研究间有统计学异质性 (I²=0%, P=0.83), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患者的 ADR 发生率差异无统计学意义 [RR=1.17, 95%CI (0.82, 1.69), P=0.39]。见图 10。

2.4 敏感性分析

采用逐一剔除单项研究的方法进行敏感性分析,发现 PSQI 量表评分在剔除李婷等 [15] 单项研究时,异质性较前 (I²=0%, P=0.95) 缩小,采用固定效应模型分析结果为 [MD=-1.15, 95%CI (-1.61, -0.70), P < 0.001], 虽异质性发生改变,但其统计的结论同前。抑郁量表评分、焦虑量表评分及 5HT 水平均逐一剔除单项研究后,异

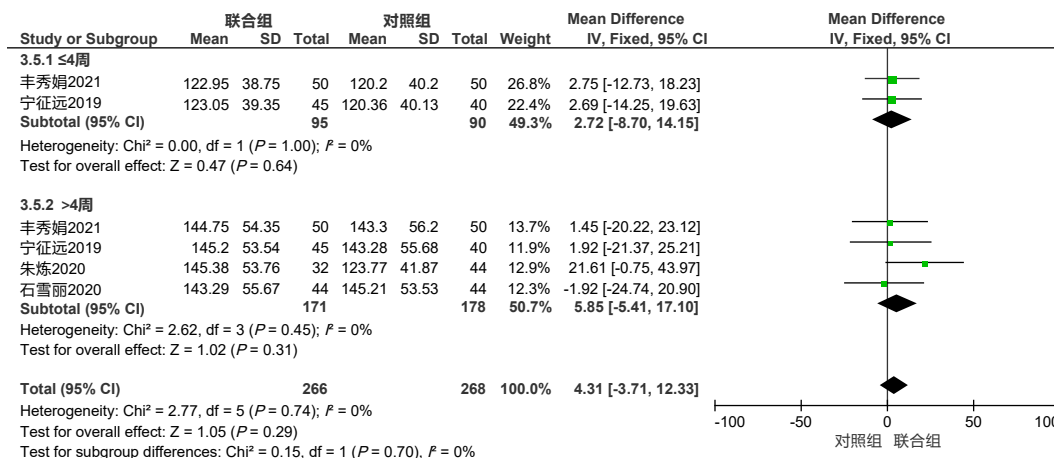


图8 联合组与对照组NE水平比较的Meta分析

Figure 8. Meta-analysis of NE content comparing combination group and control group

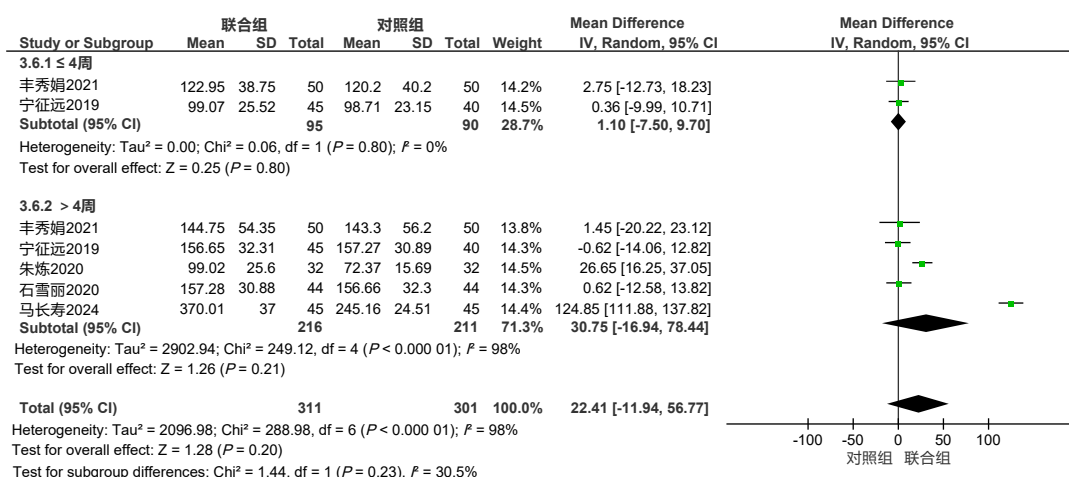


图9 联合组与对照组5-HT水平比较的Meta分析

Figure 9. Meta-analysis of 5-HT content comparing combination group and control group

表2 联合组与对照组ADR的发生情况

Table 2. Number of ADR cases in the combined group and control group

纳入研究	联合组	对照组
钟古华 2018 ^[8]	厌食1例、恶心3例、便秘4例、口干5例、出汗3例、视物模糊2例、血压升高1例	厌食3例、恶心1例、便秘5例、口干5例、潮红1例、出汗2例、血压升高2例
李婷 2023 ^[13]	头晕头痛1例、恶心1例	头晕头痛1例
袁广超 2022 ^[16]	恶心2例、厌食1例	恶心2例、厌食2例
张岩滨 2018 ^[18]	局部隐痛不适2例，头痛头昏6例	头痛头昏5例
宫媛 2018 ^[20]	2例轻微头痛、刺激部位头皮不适	无
梁卫峰 2016 ^[22]	头晕头痛3例、口干1例、便秘2例、恶心4例	头晕头痛2例、口干2例、便秘1例、恶心3例

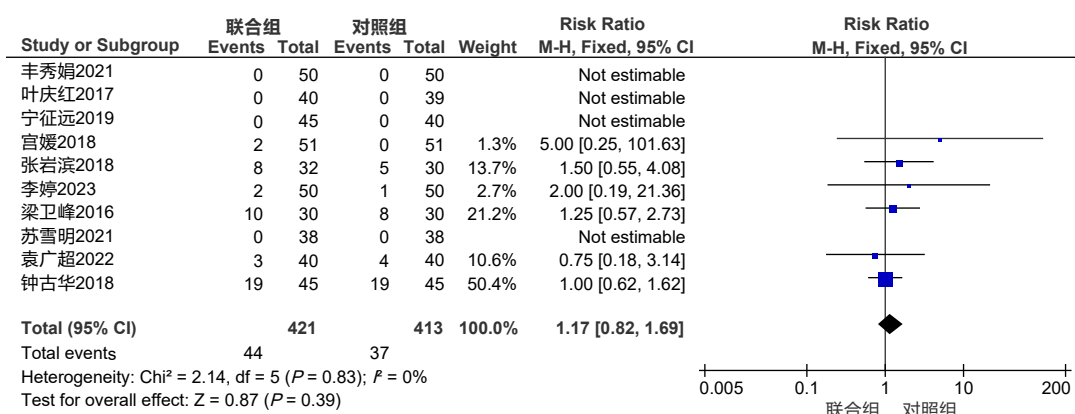


图10 联合组与对照组ADR发生率比较的Meta分析

Figure 10. Meta-analysis of incidence of ADR comparing combination group and control group

质性未发生明显改变，其结果相对稳定。以上异质性可能源于研究间人群、干预药物及量表评价的主观性差异及研究的偏倚风险等。

2.5 发表偏倚

针对抑郁量表评分这一结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚检验，发现抑郁量表评分的散点图呈一定的偏态分布，可能存在发表偏倚。见图 11。

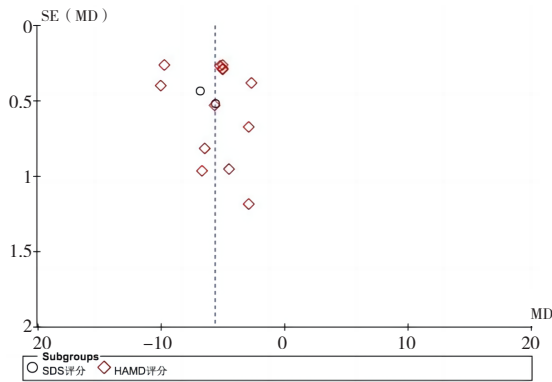


图11 抑郁量表评分发表偏倚的漏斗图
Figure 11. Funnel plot of publication bias for depression scale scores

2.6 GRADE证据质量评价结果

GRADE 证据质量评价结果显示，有效率、ADR 发生率的证据等级为中等质量；抑郁量表评

分、NE 水平的证据等级为低质量；焦虑量表评分、PSQI 评分、5-HT 水平的证据等级为极低质量。见表 3。

2.7 TSA分析

有效率的 TSA 分析中，设定 I 类错误概率为 5%，以样本量为 RIS，据 Meta 分析结果所得：联合组有效率为 88.8%；对照组为 71.7%，获得 RR 减少率为 -23.85%。结果显示，纳入第 2 项研究 [20] 后有效率累计 Z 曲线穿越了传统界限值，也跨过了 RIS，表明 rTMS 联合阿格美拉汀治疗抑郁症的有效率高于阿戈美拉汀，结论可排除假阳性，见图 12。继续给予惩罚统计量分析，结果显示，纳入第 2 项研究 [20] 后有效率惩罚后的 Z 曲线（绿色）超过了传统界值（Z=1.96），也跨过了 RIS，表明 rTMS 联合阿格美拉汀治疗抑郁症的有效率高于阿格美拉汀的结果分析可靠。见图 13。

表3 结局指标的GRADE证据评价结果

Table 3. GRADE evidence ratings for outcome indicators

结局指标	证据质量评价标准						有无升级条件	结局指标的重要性	证据等级
	文献数量	研究类型	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性			
有效率	8	RCT	降1级 ^a	不降级	不降级	不降级	无	关键结局	中
ADR发生率	10	RCT	降1级 ^a	不降级	不降级	不降级	无	关键结局	中
抑郁量表评分	15	RCT	降1级 ^a	降1级 ^b	不降级	不降级	无	关键结局	低
焦虑量表评分	3	RCT	降1级 ^a	降1级 ^b	不降级	不降级	无	次要结局	极低
PSQI评分	2	RCT	降1级 ^a	降1级 ^b	不降级	不降级	无	次要结局	极低
NE水平	4	RCT	降1级 ^a	不降级	不降级	不降级	无	关键结局	低
5-HT水平	5	RCT	降1级 ^a	降1级 ^b	不降级	不降级	无	关键结局	极低

注：^a盲法不清或缺失，隐藏分配不充分；^b异质性未能通过敏感性分析消除。

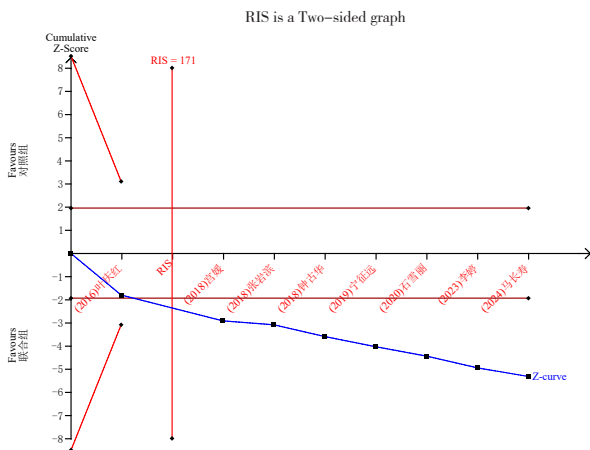


图12 有效率的TSA分析
Figure 12. Efficient TSA analysis

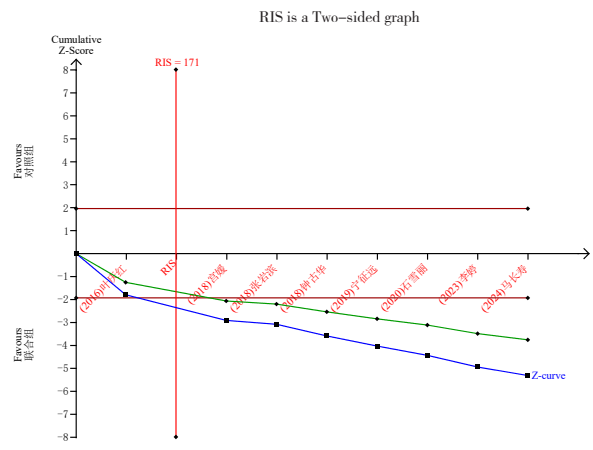


图13 有效率的惩罚统计量
Figure 13. Efficient penalty statistics

3 讨论

抑郁症作为精神科常见的慢性疾病,会对患者的生活、工作产生不同程度的影响,轻者表现为生活质量、工作能力下降,重者表现为生活不能自理,甚者出现轻生、自杀等危及生命的认知行为。抑郁症将成为导致非致命性健康损失的最大单一因素^[25]。目前,抑郁症的发病机制假说多样,有单胺神经递质假说、炎症假说、下丘脑-垂体-肾上腺轴假说、神经可塑性假说等^[26]。而5-HT、NE水平下降为单胺神经递质假说的重要基础。抗抑郁药物多通过增加5-HT、NE水平达到治疗抑郁症目的。本研究结果显示,首先在纵向时间轴的观察中,阿戈美拉汀单用或联合rTMS均可升高5-HT、NE水平;而从组间横向分析显示,rTMS联合阿戈美拉汀治疗抑郁症在升高5-HT、NE水平与阿戈美拉汀单用等同。其次,rTMS联合阿戈美拉汀治疗抑郁症在有效率、抑郁量表评分方面优于阿戈美拉汀单用,且通过TSA分析显示有效率的分析结果可靠,排除假阳性的可能;而两组的ADR发生率无差异性。最后,在抑郁症伴发的不同程度的焦虑、失眠的症状中,rTMS联合阿戈美拉汀在改善焦虑量表评分、PSQI评分均优于阿戈美拉汀单用。因此,在临床中治疗抑郁症时应用阿戈美拉汀多宜联合rTMS以提高临床疗效。

本研究存在以下局限性:①纳入研究中研究对象所患抑郁症的分型、分期可能存在一定的差异;②多数研究实施分配隐藏不清楚,对受试者、执行者、结果测量评估者实施盲法不清楚,可能存在实施、测量等偏倚;③干预措施中rTMS刺激频率存在一定的差异;④量表评分中,存在多种同类量表,但其评分值越低,则治疗效果越好,多种量表可能对异质性产生一定的影响。

综上所述,rTMS联合阿戈美拉汀治疗抑郁症在有效率方面优于阿戈美拉汀,且分析结果可靠,排除假阳性的可能;在抑郁量表评分、焦虑量表评分、PSQI评分方面均低于阿戈美拉汀;而在ADR发生率、5-HT、NE水平中均与阿戈美拉汀单用治疗等同。因此,临床中应用阿戈美拉汀治疗抑郁症时,宜联合rTMS以提高其临床疗效。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- 1 马莉莉. 重度抑郁症患者心理弹性及应对方式的特点及影响因素分析[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- 2 王艳婕, 曹威, 李庆丽, 等. 阿戈美拉汀联合解郁丸治疗对抑郁症患者炎症因子和脑源性神经营养因子的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(1): 61-63. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2020.01.015.
- 3 Moriarty AS, Meader N, Snell KIE, et al. Predicting relapse or recurrence of depression: systematic review of prognostic models[J]. Br J Psychiatry, 2022, 221(2): 448-458. DOI: 10.1192/bjp.2021.218.
- 4 秦甜甜, 谢红潇, 胡靖文, 等. 基于网络药理学及实验验证探究荆芥挥发油治疗抑郁症的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1066-1075. [Qin TT, Xie HX, Hu JW, et al. Mechanism of essential oil from Schizonepeta tenuifolia in treatment of depression based on network pharmacology and experimental verification[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2023, 48(4): 1066-1075.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20221014.705.
- 5 张瑞环, 何旭, 姚震, 等. 基于“昼夜节律”探讨疏肝法治疗抑郁症[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(12): 203-207. [Zhang RH, He X, Yao Z, et al. Exploration of the treatment of depression with regulating liver method based on "circadian rhythm"[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(12): 203-207.] DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.12.043.
- 6 屠莉, 刘康, 谢文姣. 帕罗西汀、低频重复经颅磁刺激联合心理干预对伴焦虑的抑郁患者的效果分析[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(6): 1360-1363. [Tu L, Liu K, Xie WJ. Effect analysis of paroxetine, low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with psychological intervention on depression patients with anxiety[J]. Journal of International Psychiatry, 2023, 50(6): 1360-1363.] DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2023.06.059.
- 7 宁征远. 重复低频经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症的临床疗效[J]. 东南国防医药, 2019, 21(1): 62-64. [Ning ZY. Clinical effect of low frequency transcranial magnetic stimulation combined with agomelatine in the treatment of senile depression[J]. Military Medical Journal of Southeast China, 2019, 21(1): 62-64.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.01.014.
- 8 张瑞环, 杨耀峰, 王晓斌, 等. 针刺联合中药治疗偏头痛疗效与安全性的Meta分析[J]. 广州中医药大学

- 学报, 2024, 41(2): 520–530. [Zhang RH, Yang YF, Wang XB, et al. Therapeutic effect and safety of acupuncture combined with Chinese medicine in the treatment of migraine: a meta-analysis[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 41(2): 520–530.] DOI: [10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.02.040](https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.02.040).
- 9 俞恬, 刘少华, 魏安华, 等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂治疗合并超重或肥胖的 2 型糖尿病的疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(5): 519–538. [Yu T, Liu SH, Wei AH, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in the treatment of overweight or obese patients with type 2 diabetes: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(5): 519–538.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202306027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202306027).
- 10 Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, et al. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive—Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses[J]. Int J Epidemiol, 2009, 38(1): 287–298. DOI: [10.1093/ije/dyn188](https://doi.org/10.1093/ije/dyn188).
- 11 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, 2018, 31(2): 122–125. [Zhong GH, Liao JL, Liu QG. The study on efficacy and cognitive function of Agomelatine combined with rMTS in treatment of elderly patients with treatment resistant depression (TRD)[J]. Journal of Psychiatry, 2018, 31(2):122–125.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-9346.2018.02.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-9346.2018.02.011).
- 12 石雪丽. 老年抑郁症予以阿戈美拉汀和重复低频经颅磁刺激的效果评价 [J]. 中国保健营养, 2020, 30(19): 108–109. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgbjyy-kp202019164>.
- 13 朱炼, 李春萍. 重复低频经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症的效果及其对血清 NE、5-HT 水平的影响 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(29): 55–57. [Zhu L, Li CP. Effect of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation combined with agomelatine on serum NE and 5-HT levels in elderly patients with depression[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2020, 18(29): 55–57.] DOI: [10.14033/j.cnki.cfmr.2020.29.020](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2020.29.020).
- 14 苏雪明, 孙程杰, 冯娜. 重复经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗老年难治性抑郁症的效果观察 [J]. 反射疗法与康复医学, 2021, 2(12): 162–164. [Su XM, Sun CJ, Feng N. Observation on the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with agomelatine in the treatment of elderly patients with treatment-resistant depression[J]. Reflexology And Rehabilitation Medicine, 2021, 2(12): 162–164.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/fshlfykfyx202112046>.
- 15 李婷, 赵丽娟. 阿戈美拉汀联合低频重复经颅磁刺激对难治性抑郁症的临床疗效研究 [J]. 智慧健康, 2023, 9(18): 91–95. [Li T, Zhao LJ. Clinical effect research of agomelatine combined with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in two-dimensional treatment of refractory depression[J]. Smart Healthcare, 2023, 9(18): 91–95.] DOI: [10.19335/j.cnki.2096-1219.2023.18.021](https://doi.org/10.19335/j.cnki.2096-1219.2023.18.021).
- 16 周春. 阿戈美拉汀联合高频经颅磁刺激治疗产后抑郁症的效果探讨 [J]. 饮食保健, 2018, 5(25): 25–26. DOI: [10.3969/j.issn.2095-8439.2018.25.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-8439.2018.25.031).
- 17 叶庆红, 陈志斌, 唐锴, 等. 阿戈美拉汀联合高频经颅磁刺激治疗产后抑郁症疗效观察 [J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(1): 55–55. DOI: [10.3969/j.issn.1005-3220.2017.01.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-3220.2017.01.021).
- 18 袁广超, 郑玉玲, 夏韵妍, 等. 阿戈美拉汀联合高频重复经颅磁刺激对轻度抑郁发作的疗效研究 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(13): 180–183. [Yuan GC, Zheng YL, Xia YY, et al. Research on the therapeutic efficacy of agomelatine combined with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on mild depressive episode[J]. China Medicine and Pharmacy, 2022, 12(13): 180–183.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-0616.2022.13.044](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-0616.2022.13.044).
- 19 吕丽华, 刘敏. 低频重复经颅磁刺激联合阿戈美拉汀对大学生抑郁症急性发作伴失眠障碍的疗效研究 [J]. 成都医学院学报, 2023, 18(1): 58–63. [Lyu LH, Liu M. Study on therapeutic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with agomelatine on acute depressive disorder with insomnia in college students[J]. Journal of Chengdu Medical College, 2023, 18(1): 58–63.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-2257.2023.01.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-2257.2023.01.012).
- 20 张岩滨. 高频经颅磁联合阿戈美拉汀治疗难治性抑郁症疗效 [J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(12): 147–148. <https://k.vipslib.com/asset/detail/203454852950>.
- 21 丰秀娟, 田晔, 哈保卫, 等. 高频经颅磁治疗难治性抑

- 郁症的效果分析[J]. 系统医学, 2021, 6(7): 38–40. [Feng XJ, Tian Y, Ha BW, et al. Analysis of the effect of high-frequency transcranial magnetism in treatment of refractory depression[J]. Systems Medicine, 2021, 6(7): 38–40.] DOI: [10.19368/j.cnki.2096-1782.2021.07.038](https://doi.org/10.19368/j.cnki.2096-1782.2021.07.038).
- 22 宫媛, 胡小芳, 赵锦成. 经颅磁刺激结合阿戈美拉汀治疗难治性抑郁症的临床效果[J]. 中国医药, 2018, 13(2): 274–277. [Gong Y, Hu XF, Zhao JC. Clinical effect of transcranial magnetic stimulation combined with agomelatine on refractory depression[J]. China Medicine, 2018, 13(2): 274–277.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.02.028](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.02.028).
- 23 梁卫峰, 肖旭曼, 莫珠成, 等. 重复经颅磁刺激辅助阿戈美拉汀对成人首发抑郁症患者 HAMD 评分、生活质量及不良反应的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2016, 48(8): 897–900. [Liang WF, Xiao XM, Mo ZC, et al. Effect of rTMS assisted with agomelatine on HAMD score, quality of life and adverse reactions of adult patients with first-episode depression[J]. Inner Mongolia Medical Journal, 2016, 48(8): 897–900.] DOI: [10.16096/J.cnki.nmgyxz.2016.48.08.001](https://doi.org/10.16096/J.cnki.nmgyxz.2016.48.08.001).
- 24 马长寿, 陈光强, 琼琼. 重复经颅磁刺激联合阿戈美拉汀对产后抑郁患者神经肽 Y 和 5-羟色胺水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(8): 1407–1410. DOI: [10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2024.08.013](https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2024.08.013).
- 25 Peng G, Tian J, Gao X, et al. Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression[J]. Cur Neuropharmacol, 2015, 13(4): 514–523. DOI: [10.2174/1570159X1304150831120428](https://doi.org/10.2174/1570159X1304150831120428).
- 26 赵源, 林森, 杨清武. 谷胱甘肽改善卒中后抑郁和慢性社会挫败应激小鼠行为及其机制研究[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(8): 775–785. [Zhao Y, Lin S, Yang QW. Mechanism of glutathionein improving depression-like behaviors in post-stroke depressed mice and chronic social defeat stress mice[J]. Journal of Army Medical University, 2024, 46(8): 775–785.] DOI: [10.16016/j.2097-0927.202401108](https://doi.org/10.16016/j.2097-0927.202401108).

收稿日期: 2024 年 07 月 13 日 修回日期: 2024 年 08 月 27 日
本文编辑: 杨 燕 周璐敏