

文拉法辛联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症患者的疗效 及对血清脑源性神经营养因子的影响

许可 何宇 王德燧

628001 四川省广元市精神卫生中心精神科

通信作者:许可, Email: xuke619955@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.03.006

【摘要】目的 探讨文拉法辛联合阿戈美拉汀对老年抑郁症患者疗效及血清脑源性神经营养因子(BDNF)的影响。**方法** 选取广元市精神卫生中心2019年10月至2020年11月收治的104例老年抑郁症患者为研究对象,以随机数字表法分为研究组(52例)与对照组(52例)。对照组采用阿戈美拉汀联合安慰剂治疗,研究组采用文拉法辛联合阿戈美拉汀治疗。比较两组治疗前后的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、临床疗效及BDNF、中枢神经特异蛋白(S100 β)、认知功能情况,记录两组的药物安全性。**结果** 对照组治疗4、12周后的HAMD评分为(15.58 \pm 3.01)、(11.37 \pm 2.13)分,研究组为(12.11 \pm 2.34)、(9.23 \pm 1.57)分,均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗12周后的HAMD评分均低于治疗4周后,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组治疗4、12周后的HAMD评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组的总有效率(92.31%, 48/52)高于对照组(76.92%, 40/52),差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗4、12周后的S100 β 为(1.81 \pm 0.32)、(1.41 \pm 0.25) μ g/L,研究组为(1.52 \pm 0.28)、(1.19 \pm 0.18) μ g/L,均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗12周后的S100 β 均低于治疗4周后,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗4、12周后的BDNF为(29.18 \pm 5.46)、(43.52 \pm 8.24) μ g/L,研究组为(33.43 \pm 6.17)、(47.49 \pm 7.83) μ g/L,均高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗12周后的BDNF均高于治疗4周后,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组治疗4、12周后的S100 β 均低于对照组,BDNF均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。对照组治疗12周后的重复性成套神经心理状态测验(RBANS)评分为(78.28 \pm 10.23)分,研究组为(82.09 \pm 11.76)分,均高于治疗前、治疗4周后,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组治疗12周后的RBANS评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组总药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 文拉法辛联合阿戈美拉汀可明显降低老年抑郁症患者的抑郁症状评分,增强疗效,改善神经功能及认知功能,且安全性良好。

【关键词】 抑郁症; 老年人; 文拉法辛; 阿戈美拉汀; 疗效; 脑源性神经营养因子

Effect of venlafaxine combined with agomelatine on the efficacy of senile depression and the effect of serum brain-derived neurotrophic factor Xu Ke, He Yu, Wang Desui

Department of Psychiatry, Guangyuan Mental Health Center, Guangyuan 628001, China

Corresponding author: Xu Ke, Email: xuke619955@163.com

【Abstract】Objective To explore the effect of venlafaxine combined with agomelatine on the efficacy of senile depression and the effect of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Methods** A total of 104 elderly patients with depression admitted to Guanyuan Mental Health Center from October 2019 to November 2020 were selected as the research objects, and they were divided into study group (52 cases) and control group (52 cases) by a random number table. The control group was treated with agomelatine combined with placebo, and the study group was treated with venlafaxine combined with agomelatine. The scores of Hamilton Depression Scale (HAMD), clinical efficacy, BDNF, S100 β and cognitive function were compared between the two groups before and after treatment. The drug safety of the two groups were recorded. **Results** The HAMD scores of the control group after 4 weeks of treatment and after 12 weeks of treatment were (15.58 \pm 3.01) points and (11.37 \pm 2.13) points respectively, and the study group were (12.11 \pm 2.34) points and (9.23 \pm 1.57) points respectively, which were all lower than those before treatment ($P < 0.05$). HAMD scores of the two groups after 12 weeks of treatment were lower than those after 4 weeks of treatment ($P < 0.05$). HAMD scores of the study

group after 4 weeks and after 12 weeks of treatment were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the study group (92.31%, 48/52) was higher than that of the control group (76.92%, 40/52) ($P < 0.05$). The S100 β of the control group after 4 weeks of treatment and after 12 weeks of treatment were (1.81 ± 0.32) $\mu\text{g/L}$ and (1.41 ± 0.25) $\mu\text{g/L}$, study group were (1.52 ± 0.28) $\mu\text{g/L}$ and (1.19 ± 0.18) $\mu\text{g/L}$, which were lower than those before treatment ($P < 0.05$). S100 β after 12 weeks of treatment in two groups was lower than that after 4 weeks of treatment ($P < 0.05$). The BDNF of the control group after 4 weeks of treatment and after 12 weeks of treatment were (29.18 ± 5.46) $\mu\text{g/L}$ and (43.52 ± 8.24) $\mu\text{g/L}$, and the study group were (33.43 ± 6.17) $\mu\text{g/L}$ and (47.49 ± 7.83) $\mu\text{g/L}$, which were higher than those before treatment ($P < 0.05$). BDNF after 12 weeks of treatment in both groups was higher than that after 4 weeks of treatment ($P < 0.05$). The S100 β of the study group after 4 weeks of treatment and 12 weeks of treatment were lower than that of the control group ($P < 0.05$), and BDNF was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The score of the Repetitive Neuropsychological State Test (RBANS) after 12 weeks of treatment in the control group was (78.28 ± 10.23) points, the study group was (82.09 ± 11.76) points, which were both higher than those before treatment and 4 weeks after treatment ($P < 0.05$). The RBANS score of the study group after 12 weeks of treatment was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Venlafaxine combined with agomelatine can significantly reduce the score of depression symptoms in elderly depression patients, enhance the efficacy, improve neurological function and cognitive function, and has good safety.

【Key words】 Depression; Aged; Venlafaxine; Agomelatine; Curative effect; Brain-derived neurotrophic factor

老年抑郁症是严重威胁老年群体生命的疾病之一,可导致患者产生社会剥夺感、孤独感、生活质量差、认知功能减退、健康状况差、自杀倾向等^[1]。相关资料显示,在65岁以上老年人群中,抑郁症发生率可达5%~30%^[2]。老年抑郁症是目前精神疾病科关注的焦点,临床针对老年抑郁症多采取药物治疗。阿戈美拉汀是一种混合型5-羟色胺拮抗剂、激动剂,具有调节生物节律紊乱的作用,且安全性较高^[3]。文拉法辛是5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,是临床中抗焦虑、抑郁障碍的重要药物^[4]。目前,国内已有研究显示阿戈美拉汀、文拉法辛及两者不同剂量联合对抑郁症治疗有一定疗效^[5-7],但关于阿戈美拉汀、文拉法辛联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症的疗效对比报道较少,且既往报道样本量有限。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是人体大脑内合成的重要蛋白质,具有保护神经元细胞的功能,但目前国内鲜有阿戈美拉汀、文拉法辛联合阿戈美拉汀对老年抑郁症患者血清BDNF、认知功能影响的对比报道。鉴于此,本研究开展前瞻性研究,并严格纳入标准,将104例老年抑郁症患者纳入研究,探讨上述问题,详情如下。

一、对象与方法

1.研究对象:选取广元市精神卫生中心精神科2019年10月至2020年11月收治的104例老年抑郁症患者为研究对象,以随机数字表法^[8]分为研究组(52例)与对照组(52例)(将104例患者依次编号,从统计学随机数字表中任一行任一列开始,依次读取三位数作为一个随机数记录于编号下,之后将全部

随机数从小到大编序号,数据相同者按照先后顺序编序号,规定随机数字号为1~52所对应的编号为研究组,其余为对照组)。纳入标准:(1)符合国际疾病分类第11版(ICD-11)中抑郁症诊断标准^[9]; (2)汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD-24) > 17分^[10]; (3)年龄 > 60岁; (4)生命体征稳定; (5)首发且首次接受药物治疗; (6)签署研究知情同意书。排除标准:(1)伴吸毒史、药物滥用史; (2)心、肝、肾等重要脏器功能障碍; (3)伴免疫缺陷肺部感染性疾病、传染性疾病、器质性疾病; (4)伴脑血管、肿瘤等严重疾病; (5)有自杀倾向; (6)对治疗药物过敏或既往服用过研究药物; (7)血管性痴呆、阿尔茨海默病等相关认知功能障碍; (8)未完成治疗疗程。两组患者的性别、年龄、病程、受教育年限比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究经广元市精神卫生中心伦理委员会审批通过(批号:GJWLP20190021)。

表1 两组老年抑郁症患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	受教育时间 (年, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
对照组	52	27	25	64.84 ± 6.03	52.97 ± 9.04	7.97 ± 1.24
研究组	52	24	28	65.13 ± 6.28	50.18 ± 9.27	7.58 ± 1.36
χ^2 值		0.346		0.240	1.554	1.528
P 值		0.556		0.811	0.123	0.130

2.方法:(1)治疗方法。参照美国精神病学学会发布的第3版《抑郁症治疗指南》^[11],对照组给予

阿戈美拉汀(江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20143375) 治疗, 25 mg/次、1次/d, 睡前口服; 持续治疗2周后症状无明显改善, 剂量调整至50 mg/次、1次/d; 另给予与文拉法辛外观相似、给药方案一致的安慰剂。研究组在对照组的基础上另给予文拉法辛(成都康弘药业集团股份有限公司, 国药准字 H20070269), 75 mg/次、1次/d, 早饭后口服; 持续治疗2周后症状无明显改善, 剂量调整至150 mg/次、1次/d。治疗期间视个体情况给予改善便秘等药物。两组均持续治疗12周后观察效果。(2) 抑郁情况测定方法。所有患者治疗前及持续治疗4、12周后采用HAMD量表对其抑郁情况进行评定, HAMD量表包括抑郁情绪、精神性焦虑、有罪感、自卑感等24项条目, 采用5级计分法与3级计分法, 总分为52分, 评分越高表示抑郁症状越严重。(3) 疗效评价方法^[11]。HAMD减分率=(治疗前HAMD评分-治疗12周后HAMD评分)/治疗前HAMD评分×100%, 患者治疗12周后HAMD减分率≥75%, 临床症状消失为痊愈; 将患者治疗12周后HAMD减分率≥50%且<75%, 临床症状明显改善为显效; 患者治疗12周后HAMD减分率≥30%且<50%, 临床症状有所改善为有效; 患者治疗12周后HAMD减分率<30%, 临床症状无改善甚至病情加重者为无效。总有效率(%)=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。(4) 血清脑神经营养因子测定方法。所有患者治疗前及持续治疗4、12周后空腹抽取静脉血液5 ml, 离心分离, 收集血清, 采用酶联免疫吸附实验法测定血清BDNF、中枢神经特异蛋白(S100β)水平, 严格按照试剂盒说明进行操作, 试剂盒购自美国USCNLife科技公司。(5) 认知功能评价方法。所有患者治疗前及持续治疗4、12周后采用重复性成套神经心理状态测验(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)量表测定认知功能, RBANS量表包括神经心理状态下的注意、言语、视觉广度、即刻记忆、延迟记忆5个方面, 总分越高认知功能越好^[12], 由3名从业8年以上研究人员完成认知功能的评定。在研究开始前, 对参与认知功能评定的研究人员集中进行一致性培训, 各认知功能评定工具研究前组内相关系数>0.85。(6) 药物安全性。通过患者主诉、医生观察询问方式记录两组治疗期间出现的药物不良反应情况, 包括心悸、嗜睡、头痛、头晕、恶心呕吐、便秘等。

3. 统计学方法: 采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以均数±标准

差($\bar{x} \pm s$)表示, HAMD评分、脑神经因子、RBANS评分比较采用重复测量方差分析, 采用LSD-*t*进行两两比较; 计数资料用频数与百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组老年抑郁症患者治疗前后抑郁情况比较: 两组治疗4、12周后的HAMD评分均低于治疗前, 两组治疗12周后的HAMD评分均低于治疗4周后, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗前的HAMD评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 研究组治疗4、12周后的HAMD评分均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组老年抑郁症患者治疗前后HAMD评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗4周后	治疗12周后
对照组	52	24.61 ± 4.51	15.58 ± 3.01 ^a	11.37 ± 2.13 ^{ab}
研究组	52	24.23 ± 4.42	12.11 ± 2.34 ^{ac}	9.23 ± 1.57 ^{abc}
<i>F</i> _{组间} 值			8.465	
<i>P</i> _{组间} 值			< 0.001	
<i>F</i> _{时间} 值			9.134	
<i>P</i> _{时间} 值			< 0.001	
<i>F</i> _{交互} 值			7.497	
<i>P</i> _{交互} 值			< 0.001	

注: HAMD 汉密尔顿抑郁量表; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗4周后比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^c $P < 0.05$

2. 两组老年抑郁症患者疗效比较: 研究组的总有效率为92.31%, 对照组的总有效率为76.92%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组老年抑郁症患者治疗后临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	52	2(3.85)	22(42.31)	16(30.77)	12(23.08)	40(76.92)
研究组	52	3(5.77)	26(50.00)	19(36.54)	4(7.69)	48(92.31)
χ^2 值						4.727
<i>P</i> 值						0.030

3. 两组老年抑郁症患者治疗前后血清脑神经因子情况: 两组治疗4、12周后的S100β水平均低于治疗前, 两组治疗12周后的S100β水平均低于治疗4周后, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗4、12周后的BDNF水平均高于治疗前, 两组治疗12周后的BDNF水平均高于治疗4周后, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前的BDNF、S100β水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 研究组治疗4、12周后的S100β水平均低于对照组, 差异有统

计学意义($P < 0.05$); 研究组治疗4、12周后的BDNF水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

4. 两组老年抑郁症患者治疗前后认知功能情况比较: 两组治疗12周后的RBANS评分均高于治疗前、治疗4周后, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前、治疗4周后的RBANS评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 研究组治疗12周后的RBANS评分高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

5. 两组老年抑郁症患者药物不良反应情况: 治疗期间, 研究组有1例头晕、1例心悸、1例嗜睡、2例恶心呕吐、2例便秘, 共7例发生不良反应, 研究组的总不良反应发生率为13.46%; 对照组有1例头晕、1例嗜睡、2例恶心呕吐、1例便秘, 共5例发生不良反应, 对照组的总不良反应发生率为9.62%。两组的总药物不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.377, P=0.539$)。

讨论 抑郁症是一种心理障碍疾病, 临床多表现为情感低落、躯体活动减弱等症状, 部分患者甚至有自杀倾向及自杀行为。老年人群作为社会的弱势群体, 抑郁症发生风险较高^[13]。阿戈美拉汀、文拉法辛是临床治疗抑郁症的常用药物, 但关于阿戈美拉汀、文拉法辛联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症的疗效、脑神经营养因子的对比尚缺乏报道。

本研究发现, 研究组治疗4、12周后的HAMD评分均低于对照组, 总有效率高于对照组; 且研究组治疗12周后的RBANS评分高于对照组, 提示文拉法辛联合阿戈美拉汀可明显降低老年抑郁症患者的抑郁症状评分, 增强治疗效果, 提高认知功能。阿戈美拉汀是褪黑素受体激动剂, 可通过拮抗血清素2C受体刺激中枢神经系统分泌去甲肾上腺素、多

巴胺, 重新调整昼夜规律, 进而改善睡眠、焦虑等抑郁症状。文拉法辛属于5-羟色胺受体和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 可抑制神经元突触前膜分泌去甲肾上腺素, 增强中枢神经间隙去甲肾上腺素和5-羟色胺功能, 使机体 β -受体敏感性降低, 进而发挥抗抑郁作用。阿戈美拉汀对伴有睡眠障碍的抑郁症患者有针对性调节作用, 文拉法辛对伴有广泛性焦虑感的抑郁症患者作用较强, 两种药物联合用于老年抑郁症患者的治疗中可发挥协同、增效效应。刘涛和钟艳丽^[14]的研究表明文拉法辛治疗抑郁症的作用机制可能与细胞因子表达、神经递质调节有关, 疗效确切, 能够明显缓解抑郁症患者症状, 改善其生活质量。Saade等^[15]的研究指出, 文拉法辛可明显缓解抑郁症患者的焦虑情绪, 进而改善其临床症状。Behlke等^[16]的研究指出, 文拉法辛治疗不会改变老年抑郁症患者的心电图参数, 即使在老年抑郁症患者中使用高剂量也是如此, 说明文拉法辛对大多数老年抑郁症患者的心脏传导无明显影响, 安全性较高。本研究中, 研究组、对照组分别有7、5例发生药物不良反应, 两组的药物总不良反应发生率相当, 且患者不良反应症状轻微, 无需对症药物治疗, 治疗期间可自行消失, 患者耐受性良好, 印证了文拉法辛安全可靠。

BDNF是人体大脑内合成的蛋白质之一, 具有保护运动神经元、脑胆碱能神经元、多巴胺神经元等作用, 同时BDNF也可刺激受损神经元再生、分化, 维持神经细胞内钙的稳定, 发挥抗自由基损伤刺激、增强抗氧化酶活性的作用, 进而改善神经元病理状态, 达到神经保护效果^[17]。S100 β 蛋白主要存在于人体神经胶质细胞中, 是一种神经胶质细胞标志物, 属于可溶性酸性蛋白, 其含量过高可诱导神经元细胞凋亡。S100 β 蛋白含量越高, 脑损

表4 两组老年抑郁症患者治疗前后血清脑神经营养因子情况($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	BDNF			S100 β		
		治疗前	治疗4周后	治疗12周后	治疗前	治疗4周后	治疗12周后
对照组	52	23.05 \pm 4.32	29.18 \pm 5.46 ^a	43.52 \pm 8.24 ^{ab}	2.23 \pm 0.45	1.81 \pm 0.32 ^a	1.41 \pm 0.25 ^{ab}
研究组	52	23.43 \pm 4.28	33.43 \pm 6.17 ^{ac}	47.49 \pm 7.83 ^{abc}	2.19 \pm 0.41	1.52 \pm 0.28 ^{ac}	1.19 \pm 0.18 ^{abc}
$F_{\text{组间}}$ 值			7.591			8.003	
$P_{\text{组间}}$ 值			<0.001			<0.001	
$F_{\text{时间}}$ 值			8.274			9.718	
$P_{\text{时间}}$ 值			<0.001			<0.001	
$F_{\text{交互}}$ 值			9.015			7.846	
$P_{\text{交互}}$ 值			<0.001			<0.001	

注: BDNF 脑源性神经营养因子; S100 β 中枢神经特异蛋白; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗4周后比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^c $P < 0.05$

表5 两组老年抑郁症患者治疗前后RBANS量表评分情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗4周后	治疗12周后
对照组	52	68.35 ± 8.62	70.28 ± 9.11	78.28 ± 10.23 ^{ab}
研究组	52	69.72 ± 8.91	71.30 ± 9.33	82.09 ± 11.76 ^{abc}
$F_{组间}$ 值			7.382	
$P_{组间}$ 值			<0.001	
$F_{时间}$ 值			8.056	
$P_{时间}$ 值			<0.001	
$F_{交互}$ 值			6.904	
$P_{交互}$ 值			<0.001	

注:RBANS 重复性成套神经心理状态测验;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗4周后比较,^b $P < 0.05$;与对照组比较,^c $P < 0.05$

伤越严重^[18]。本研究中,研究组治疗4、12周后的S100 β 水平均低于对照组, BDNF水平均高于对照组,说明文拉法辛联合阿戈美拉汀可明显改善老年抑郁症患者的神经营养因子情况,笔者推测可能与文拉法辛联合阿戈美拉汀可明显减轻老年抑郁症患者的抑郁症状,降低抑郁症状量表评分,改善不良情绪、提升幸福感相关。

综上所述,文拉法辛联合阿戈美拉汀可明显降低老年抑郁症患者的抑郁症状评分,增强疗效,改善神经功能及认知功能,且安全性良好。后续有待多中心临床联合用药数据佐证本研究结论。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计及论文撰写为许可,研究实施、数据收集及数据整理为许可、何宇、王德燧,论文修订为许可、何宇,王德燧审核

参 考 文 献

[1] Levin OS, Vasenina EE. Depression and cognitive decline in elderly: causes and consequences[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2019, 119(7): 87-94. DOI: 10.17116/jnevro201911907187.

[2] Reynolds CF, Lenze E, Mulsant BH. Assessment and treatment of major depression in older adults[J]. Handb Clin Neurol, 2019, 167(1): 429-435. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00023-6.

[3] Norman TR, Olver JS. Agomelatine for depression: expanding the horizons[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(6): 647-656. DOI: 10.1080/14656566.2019.1574747.

[4] Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, et al. Treatment of endogenous depression with venlafaxine: clinical action, tolerability and personalized treatment options[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2015, 115(1): 43-51. DOI: 10.17116/jnevro20151152243-51.

[5] 许峰,王建民,焦宗久,等.不同剂量文拉法辛与阿戈美拉汀治疗难治性抑郁症的疗效分析[J].国际精神病学杂志, 2017, 10(1): 82-84.

Xu F, Wang JM, Jiao ZJ, et al. Analysis of curative effect of different doses of venlafaxine and agomelatine in the treatment

of treatment-resistant depression[J]. Journal of International Psychiatry, 2017, 10(1): 82-84.

[6] 陈景华.文拉法辛缓释剂与帕罗西汀治疗抑郁症伴发焦虑效果观察[J].现代中西医结合杂志, 2015, 24(27): 3006-3008. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.27.016.

[7] 王欣,陈一鸣,梁凌,等.阿戈美拉汀联合低剂量奥氮平对184例伴抑郁、焦虑和睡眠障碍的餐后不适综合征的疗效和安全性[J].中华消化杂志, 2021, 41(9): 593-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210325-00183.

Wang X, Chen YM, Liang L, et al. Efficacy and safety of the combination of agomelatine and low-dose olanzapine in 184 cases of postprandial distress syndrome with depression, anxiety and sleep disorders[J]. Chin J Dig, 2021, 41(9): 593-598.

[8] 刘元江,李高. Minitab快速实现实验对象的随机分组[J].中国卫生统计, 2009, 26(1): 103, 110. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2009.01.035.

[9] Barbano AC, Van der Mei WF, DeRoos-Cassini TA, et al. Differentiating PTSD from anxiety and depression: lessons from the ICD-11 PTSD diagnostic criteria[J]. Depress Anxiety, 2019, 36(6): 490-498. DOI: 10.1002/da.22881.

[10] Kuru N, Piyal B. Perceived social support and quality of life of parents of children with Autism[J]. Niger J Clin Pract, 2018, 21(9): 1182-1189. DOI: 10.4103/njcp.njcp_13_18.

[11] 赵靖平.2010版美国抑郁症治疗指南要点介绍[J].中华精神科杂志, 2012, 45(3): 177-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2012.03.018.

[12] Tsatali M, Fotiadou F, Giaglis G, et al. The repeatable battery for the assessment of the neuropsychological status (RBANS): a diagnostic validity study in Greek elderly[J]. Aging Clin Exp Res, 2019, 31(9): 1305-1312. DOI: 10.1007/s40520-018-1076-9.

[13] Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(3): 530-543. DOI: 10.1038/s41380-019-0615-x.

[14] 刘涛,钟艳丽.抑郁症患者治疗中文拉法辛对生活质量及脑涨落图仪观察的神经递质的影响[J].河北医学, 2019, 25(8): 1316-1320. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.08.022.

Liu T, Zhong YL. Analysis of quality of life and neurotransmitter tested by encephalofluorograph of venlafaxine in the treatment of depression[J]. Hebei Medicine, 2019, 25(8): 1316-1320.

[15] Saade YM, Nicol G, Lenze EJ, et al. Comorbid anxiety in late-life depression: relationship with remission and suicidal ideation on venlafaxine treatment[J]. Depress Anxiety, 2019, 36(12): 1125-1134. DOI: 10.1002/da.22964.

[16] Behlke LM, Lenze EJ, Pham V, et al. The effect of venlafaxine on electrocardiogram intervals during treatment for depression in older adults[J]. J Clin Psychopharmacol, 2020, 40(6): 553-559. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001287.

[17] Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, et al. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(5): 3295-3312. DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6.

[18] D' Cunha NM, McKune AJ, Panagiotakos DB, et al. Evaluation of dietary and lifestyle changes as modifiers of S100 β levels in Alzheimer's disease[J]. Nutr Neurosci, 2019, 22(1): 1-18. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1349032.

(收稿日期: 2021-07-21)

(本文编辑: 赵金鑫)