

## 阿戈美拉汀联合第二代抗精神病药治疗精神分裂症阴性症状和认知功能的随机对照试验

樊园媛<sup>1,5</sup> 陈作为<sup>2</sup> 王元<sup>3,5</sup> 金怡欣<sup>3,4</sup> 许俊峰<sup>3,4</sup> 张新风<sup>5,6</sup> 涂哲明<sup>3,4</sup>

**【摘要】目的** 探讨阿戈美拉汀联合第二代抗精神病药物治疗精神分裂症阴性症状和认知功能的疗效和安全性。**方法** 一项为期24周的开放性随机对照试验共纳入83名以阴性症状为主的精神分裂症患者。参与者被随机分为两组：实验组接受阿戈美拉汀(25 mg/天)联合第二代抗精神病药物治疗，对照组仅接受第二代抗精神病药物。随访评估在第2、4、8、16和24周进行。主要评估工具包括阴性症状评定量表(SANS)、阳性和阴性症状量表(PANSS)、临床总体印象量表(CGI)、重复神经心理状态评定量表(RBANS)、治疗副反应量表(TESS)。**结果** 实验组在SANS总分及其情感淡漠、言语贫乏、快感缺失/社交退缩等分量表上均显示显著的时间×组交互作用( $P<0.001$ ,  $P<0.01$ )。PANSS总分、阴性症状及一般精神病理分量表上也表现出类似的显著交互作用( $P<0.01$ )，CGI-E亦显示出显著的交互作用( $P<0.05$ )。至第24周，实验组在RBANS得分上明显优于对照组，尤其在即时记忆和延迟记忆方面。不良事件的发生率在两组间无显著差异。**结论** 阿戈美拉汀联合第二代抗精神病药物有效改善精神分裂症患者的阴性症状和认知功能，且安全性良好。

**【关键词】**阿戈美拉汀；精神分裂症；阴性症状；认知功能；随机对照试验

【中图分类号】R749.053 【文献标识码】A 【文章编号】1673-2952(2025)02-0394-08

### A randomized controlled trial of agomelatine combined with second-generation antipsychotics in the treatment of negative symptoms and cognitive function in schizophrenia

FAN Yuanyuan, CHEN Zuowei, WANG Yuan, et al. Jingzhou Hospital Affiliated with Yangtze University, Jingzhou 434000, China

**【Abstract】Objective** To investigate the efficacy and safety of agomelatine combined with second-generation antipsychotic drugs in the treatment of negative symptoms and cognitive function in schizophrenia. **Methods** A 24-week open-label randomized controlled trial was conducted, enrolling 83 schizophrenia patients primarily exhibiting negative symptoms. Participants were randomly assigned to two groups: the experimental group received agomelatine (25 mg/day) combined with second-generation antipsychotic medication, while the control group received only second-generation antipsychotic drugs. Follow-up assessments were conducted at weeks 2, 4, 8, 16, and 24. The primary assessment tools included the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impressions (CGI), Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), and the Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** The experimental group showed significant time × group interactions on the total SANS score and subscales, including emotional blunting, poverty of speech, anhedonia/social withdrawal ( $P<0.001$ ,  $P<0.01$ ). Similar significant interactions were observed in the PANSS total score, negative symptom, and general psychopathology subscales ( $P<0.01$ ), and in CGI-E ( $P<0.05$ ). By week 24, the experimental group significantly outperformed the control group in RBANS scores, particularly in immediate and delayed memory. The incidence of adverse events was similar between the two groups. **Conclusion** Agomelatine combined with

【作者工作单位】1. 长江大学附属荆州医院(荆州, 434000); 2. 上海宝山区精神卫生中心; 3. 长江大学精神卫生中心; 4. 长江大学精神卫生研究所; 5. 荆州市荣军优抚医院; 6. 荆州市精神卫生中心。

【第一作者简介】樊园媛(1982.8-), 女, 湖北宜昌, 本科, 副主任医师, 研究方向: 精神疾病的认知障碍。

【通讯作者】涂哲明 (Email: 55846705@qq.com)。

second-generation antipsychotic drugs effectively improves negative symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia, with a good safety profile.

**【 Key words 】**Agomelatine; Schizophrenia; Negative symptoms; Cognitive function; Randomized controlled trial

阴性症状通常在精神分裂症早期出现,并持续贯穿整个病程<sup>[1]</sup>。尽管现有抗精神病药物在缓解阴性症状方面取得了一定成效,但对阴性症状的改善效果仍不理想。

随着跨诊断理论的兴起,传统精神疾病分类的界限被打破。这一理论强调不同精神障碍可能共享相似的症状维度和病理机制<sup>[2]</sup>,为探索抗抑郁药物治疗阴性症状提供了新的视角,并已取得初步进展<sup>[3]</sup>。阿戈美拉汀,一种创新的抗抑郁药物,除了能对5-羟色胺2C受体有效拮抗,还能特异性激活褪黑素受体<sup>[4]</sup>。研究表明,褪黑素及其类似物可通过调节昼夜节律和睡眠模式,稳定生物钟,缓解情绪和行为波动<sup>[5]</sup>,从而改善精神分裂症的阴性症状。基于此,我们提出假设:阿戈美拉汀可能对精神分裂症患者的阴性症状产生积极效果。本研究设计了一项随机对照试验,旨在探索阿戈美拉汀与第二代抗精神病药物联合使用时的潜力,尤其是其在缓解阴性症状和提升认知功能方面的作用。

## 1 方法

### 1.1 研究设计

本项为期24周的开放性随机对照试验(RCT)于2022年12月~2023年9月在湖北省荆州市精神卫生中心开展。研究方案已获得机构伦理委员会批准(批准号:LL20221101),并在中国临床试验注册中心登记(注册号:ChiCTR2400090044)。所有参与者或其法定代表人均签署了书面知情同意书。

### 1.2 参与者

患者根据《国际疾病分类》第十版(ICD-10)诊断为精神分裂症。

纳入标准:(1)年龄18~65岁,右利手;(2)阴性症状评定量表(SANS)至少三项得分超过3分;(3)阳性与阴性症状量表(PANSS)中阴性症状维度总分超过23分,至少两项核心症状得分超过3分,且阳性症状维度总分低于28分;(4)卡尔加里精神分裂症抑郁量表(CDSS)单项评分均小于3分,总分小于19分。

排除标准:(1)严重躯体疾病;(2)有严重自杀意念或自杀未遂史;(3)过去一年内物质滥用或依赖;(4)肝炎病毒、肝酶异常;(5)近一个月内接受

过电休克治疗(ECT)或重复经颅磁刺激(rTMS);(6)对阿戈美拉汀或其辅料过敏;(7)妊娠或哺乳期妇女。(8)出现严重不良反应或需额外抗精神病药物的患者将退出研究。

### 1.3 样本量

采用两组均值比较的差异检验估计样本含量,样本量估计公式为: $n=(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2\sigma^2/\delta^2$ 。参考以往的研究试验结果,试验组在试验后的PANSS阴性症状分量表平均值为15,标准差为2,对照组平均值17,标准差为3,测试效率(1- $\beta$ )设置为80%,测试水平( $\alpha$ )设置为0.05,本试验的测试效率(1- $\beta$ )设置为80%,测试水平( $\alpha$ )设置为0.05。计算样本量为每组22人。即两组至少分别纳入22名患者。

### 1.4 干预

符合纳入标准的参与者通过计算机生成的随机表按1:1比例分配至实验组或对照组。实验组每日接受25mg阿戈美拉汀联合第二代抗精神病药物治疗,而对照组仅接受第二代抗精神病药物治疗。

### 1.5 评估

入组时记录了包括年龄、性别、发病年龄、病程和用药史在内的人口学数据。阴性症状评定量表(SANS)作为主要结局指标用于评估阴性症状,阳性与阴性症状量表(PANSS)提供了额外的症状评估。认知功能通过重复神经心理状态评定量表(RBANS)进行评估。症状严重程度、治疗反应和整体治疗效果通过临床总体印象量表(CGI)进行评估。不良事件通过治疗副反应量表(TESS)进行监测。SANS和PANSS评估在基线、第2、4、8、16和24周进行;RBANS评估在基线和第24周进行;CGI和TESS评估在第2、4、8、16和24周进行。每次随访包括体格检查、心电图、血液检查、生化检测及不良事件监测。临床评估由经过评估者间一致性训练的经验丰富的精神科医师进行(相关性>0.8)。

### 1.6 统计分析

数据分析使用SPSS 21.0软件完成。定量数据以均数±标准差(Mean±SD)表示,定性数据以频数和百分比表示。Shapiro-Wilk检验用于评估连续变量的正态性。独立样本t检验或Mann-Whitney U检验用于比较两组间的连续基线变量, $\chi^2$ 检验或Fisher

精确检验用于分类变量的比较。采用重复测量的广义线性模型分析 SANS、PANSS、CGI 和 TESS 评分，以检验时间、治疗和疗效之间的交互作用。所有假设检验均为双侧检验，显著性水平为  $\alpha=0.05$ ，当  $P>0.05$  时认为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入组患者的基线特征和用药情况

基线时共纳入 83 名以阴性症状为主的精神分裂症患者，所有患者均接受第二代抗精神病药物治疗。实验组包括 42 名患者，对照组包括 41 名患者。至研究结束，共有 80 名患者（每组 40 名）完成了随访，因需额外抗精神病药物而中途退出者如图 1 所示。两组在基线时的年龄、性别、其他人口学数据及各类临床心理评估指标上均无统计学差异 ( $P>0.05$ )。此外，两组脱落患者之间也无显著差异。

在实验组中，患者接受了利培酮 ( $n=16$ )、奥氮平 ( $n=14$ ) 和阿立哌唑 ( $n=10$ ) 治疗，氯丙嗪当量剂量平均为  $414.2\pm 48.6$  mg。对照组中使用了利培酮 ( $n=12$ )、奥氮平 ( $n=16$ ) 和阿立哌唑 ( $n=12$ )，氯丙嗪当量剂量平均为  $420.6\pm 55.8$  mg。统计分析显示两组在药物类型和剂量方面无显著差异 (表 1)。

### 2.2 疗效评估

#### 2.2.1 主要结局

SANS 总分：重复测量方差分析显示 SANS 总分在时间  $\times$  组别交互作用上具有显著性 ( $F=178.50$ ,

表1 试验组与对照组的人口学和临床特征 (平均值 $\pm$ 标准差)

	试验组 (n=40)	对照组 (n=40)	$\chi^2/F$	P
性别(男/女)	19/21	21/19	0.200	0.655
年龄	50.28 $\pm$ 10.21	51.18 $\pm$ 12.30	0.127	0.723
BMI	23.90 $\pm$ 3.39	23.70 $\pm$ 2.73	0.082	0.775
起病年龄	26.23 $\pm$ 7.74	25.38 $\pm$ 7.13	0.261	0.611
病程	24.05 $\pm$ 9.73	25.80 $\pm$ 10.50	0.597	0.442
高血压病(是/否)	9/31	7/33	0.313	0.576
糖尿病(是/否)	5/35	6/34	0.105	0.745

$P<0.001$ )，表明实验组的阴性症状随时间的减轻幅度大于对照组 (表 2)。至第 4 周，实验组的 SANS 总分显著低于对照组，且该差异在第 24 周进一步扩大 (图 1a)。

SANS 分量表评分：SANS 的情感淡漠 ( $F=31.66$ ,  $P<0.001$ )、言语贫乏 ( $F=10.63$ ,  $P<0.001$ ) 和快感缺失/社交退缩 ( $F=3.29$ ,  $P<0.01$ ) 分量表均表现出显著的时间  $\times$  组别交互作用。言语贫乏和快感缺失/社交退缩的差异在第 4 周出现，而情感淡漠在第 8 周时实验组表现出显著改善。动力缺乏或注意力分量表未观察到显著交互作用 (图 1 及表 2)。

#### 2.2.2 次要结局指标

PANSS 评分：PANSS 总分 ( $F=11.72$ ,  $P<0.0001$ )、阴性症状分量表 ( $F=9.196$ ,  $P<0.0001$ ) 和一般精神病

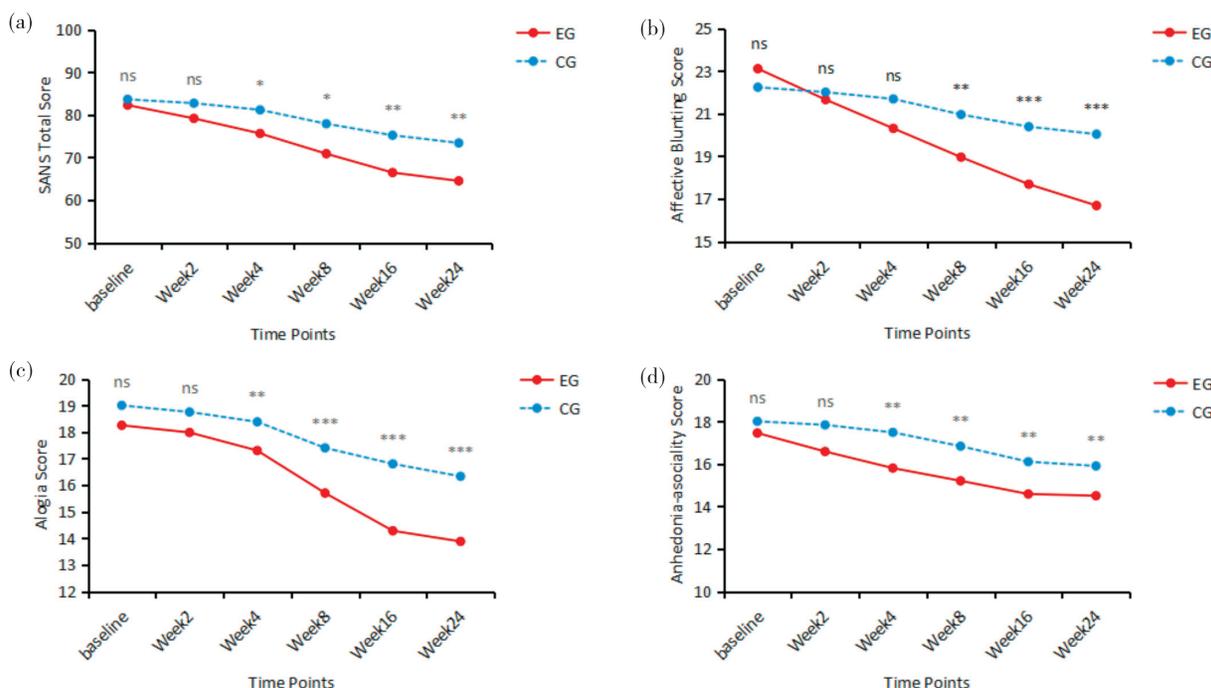


图1 SANS折线图

理分量表 ( $F=4.562, P=0.005$ ) 均显示出显著的时间 × 组别交互作用。在阳性症状分量表上, 两组间无显著差异 (表 3)。PANSS 总分和一般精神病理评分的差异在第 4 周出现, 阴性症状的显著组间差异从第 8 周起开始出现 (图 2)。

CGI 评分: 在 CGI 量表上, 仅 CGI-E 评分显示出显著的时间 × 组别交互作用效果 ( $F=2.450, P<0.05$ ), 实验组在疾病严重程度方面的改善从第 8 周起更加显著 (表 4)。

RBANS 评分: RBANS 总分存在显著差异

( $t=-3.627, P=0.001$ ), 实验组在即时记忆 ( $t=-6.564, P<0.0001$ ) 和延迟记忆 ( $t=-5.948, P<0.0001$ ) 方面获得显著提高, 而在视空间/结构、语言或注意力方面无显著组间差异 (表 5)。

2.3 不良反应

TESS 总分或肝功能指标未显示显著的组别 × 时间交互作用或组间效应, 表明两组具有相似的安全性 ( $P>0.05$ )。常见的轻度不良反应包括头晕、嗜睡和头痛, 两组在第 24 周的不良反应发生率无显著差异 (表 4)。

表2 SANS量表得分情况

	基线	2周	4周	8周	16周	24周
<b>SANS 总分</b>						
试验组	82.25 ± 9.00	79.13 ± 9.12	75.60 ± 8.24	70.85 ± 8.79	66.43 ± 8.52	64.48 ± 7.97
对照组	83.60 ± 8.16	82.70 ± 8.12	81.13 ± 7.00	77.88 ± 7.36	75.18 ± 7.23	73.37 ± 8.00
<i>F</i>	$F_{time}=188.88$		$F_{group}=12.50$		$F_{time \times group}=178.50$	
<i>P</i>	$P_{time}<0.001$		$P_{group}<0.01$		$P_{time \times group}<0.001$	
<b>情感平淡分</b>						
试验组	23.10 ± 3.93	21.65 ± 4.07	20.30 ± 3.44	18.95 ± 3.34	17.68 ± 3.14	16.68 ± 3.05
对照组	22.23 ± 3.34	22.00 ± 3.31	21.68 ± 2.88	20.95 ± 2.78	20.38 ± 2.59	20.03 ± 2.73
<i>F</i>	$F_{time}=144.16$		$F_{group}=4.75$		$F_{time \times group}=31.66$	
<i>P</i>	$P_{time}<0.001$		$P_{group}<0.05$		$P_{time \times group}<0.001$	
<b>思维贫乏分</b>						
试验组	18.25 ± 1.58	17.98 ± 1.72	17.30 ± 1.42	15.70 ± 1.80	14.28 ± 1.88	13.88 ± 1.90
对照组	19.00 ± 2.16	18.75 ± 2.05	18.38 ± 2.07	17.40 ± 2.30	16.80 ± 2.46	16.33 ± 2.80
<i>F</i>	$F_{time}=145.90$		$F_{group}=15.11$		$F_{time \times group}=10.63$	
<i>P</i>	$P_{time}<0.001$		$P_{group}<0.001$		$P_{time \times group}<0.001$	
<b>意志缺乏分</b>						
试验组	14.53 ± 1.68	14.33 ± 1.56	14.12 ± 1.54	13.40 ± 1.77	12.55 ± 2.01	12.13 ± 2.07
对照组	15.18 ± 1.88	15.08 ± 1.80	14.88 ± 1.81	14.28 ± 2.10	13.73 ± 2.25	13.43 ± 2.52
<i>F</i>	$F_{time}=60.61$		$F_{group}=5.74$		$F_{time \times group}=1.39$	
<i>P</i>	$P_{time}<0.001$		$P_{group}<0.05$		$P_{time \times group}=0.227$	
<b>兴趣与社交缺乏分</b>						
试验组	17.45 ± 2.80	16.58 ± 3.01	15.80 ± 2.87	15.20 ± 2.78	14.58 ± 2.48	14.50 ± 2.28
对照组	18.00 ± 2.39	17.83 ± 2.59	17.48 ± 2.45	16.83 ± 2.46	16.10 ± 2.65	15.90 ± 2.67
<i>F</i>	$F_{time}=78.68$		$F_{group}=5.93$		$F_{time \times group}=3.29$	
<i>P</i>	$P_{time}<0.001$		$P_{group}<0.05$		$P_{time \times group}<0.01$	
<b>注意障碍分</b>						
试验组	9.18 ± 2.60	8.68 ± 2.40	8.22 ± 2.51	7.78 ± 2.38	7.35 ± 2.38	7.00 ± 2.22
对照组	9.20 ± 2.23	8.93 ± 2.29	8.63 ± 2.11	8.20 ± 2.27	7.88 ± 2.11	7.52 ± 2.23
<i>F</i>	$F_{time}=24.52$		$F_{group}=0.52$		$F_{time \times group}=1.30$	
<i>P</i>	$P_{time}<0.001$		$P_{group}<0.001$		$P_{time \times group}=0.259$	

### 3 讨论

在为期 24 周的试验中，阿戈美拉汀组的阴性症状显著改善，与 Bruno 等的研究结果一致<sup>[6]</sup>，进一步

支持了阿戈美拉汀在治疗阴性症状方面的潜力。

本研究采用阴性症状评定量表（SANS）作为主要评估工具，其包含五个维度和 19 个项目，能够提

表3 PANSS 量表得分情况

	基线	2周	4周	8周	16周	24周
<b>PANSS总分</b>						
试验组	83.95±7.25	80.28±8.22	74.93±8.53	71.00±8.24	65.03±7.45	62.00±7.95
对照组	84.33±6.69	82.80±6.11	80.45±6.37	76.77±6.46	74.35±6.66	72.40±8.52
<i>F</i>		$F_{\text{time}}=78.29$		$F_{\text{group}}=15.20$		$F_{\text{time} \times \text{group}}=11.71$
<i>P</i>		$P_{\text{time}}<0.001$		$P_{\text{group}}<0.001$		$P_{\text{time} \times \text{group}}<0.001$
<b>阳性症状量表分</b>						
试验组	13.05±2.62	12.50±2.94	11.52±3.12	10.93±2.88	10.10±2.80	9.57±2.89
对照组	13.05±3.39	13.02±3.97	12.62±3.93	11.85±3.59	11.55±3.58	11.22±3.33
<i>F</i>		$F_{\text{time}}=22.47$		$F_{\text{group}}=1.86$		$F_{\text{time} \times \text{group}}=4.01$
<i>P</i>		$P_{\text{time}}<0.01$		$P_{\text{group}}=0.176$		$P_{\text{time} \times \text{group}}<0.01$
<b>阴性症状量表分</b>						
试验组	33.35±4.70	31.78±4.60	29.55±4.66	27.92±4.18	25.30±4.30	23.98±4.38
对照组	32.75±4.66	32.17±4.43	31.35±4.38	29.73±4.46	28.73±4.43	28.05±5.09
<i>F</i>		$F_{\text{time}}=49.24$		$F_{\text{group}}=3.79$		$F_{\text{time} \times \text{group}}=9.17$
<i>P</i>		$P_{\text{time}}<0.001$		$P_{\text{group}}<0.05$		$P_{\text{time} \times \text{group}}<0.001$
<b>一般精神病量表分</b>						
试验组	37.55±4.01	35.98±4.23	33.75±4.23	32.28±4.08	29.85±3.68	28.60±3.85
对照组	38.45±3.73	37.63±3.71	36.48±3.57	35.20±3.73	34.00±4.29	33.30±4.54
<i>F</i>		$F_{\text{time}}=56.93$		$F_{\text{group}}=12.82$		$F_{\text{time} \times \text{group}}=4.56$
<i>P</i>		$P_{\text{time}}<0.001$		$P_{\text{group}}<0.01$		$P_{\text{time} \times \text{group}}=0.01$

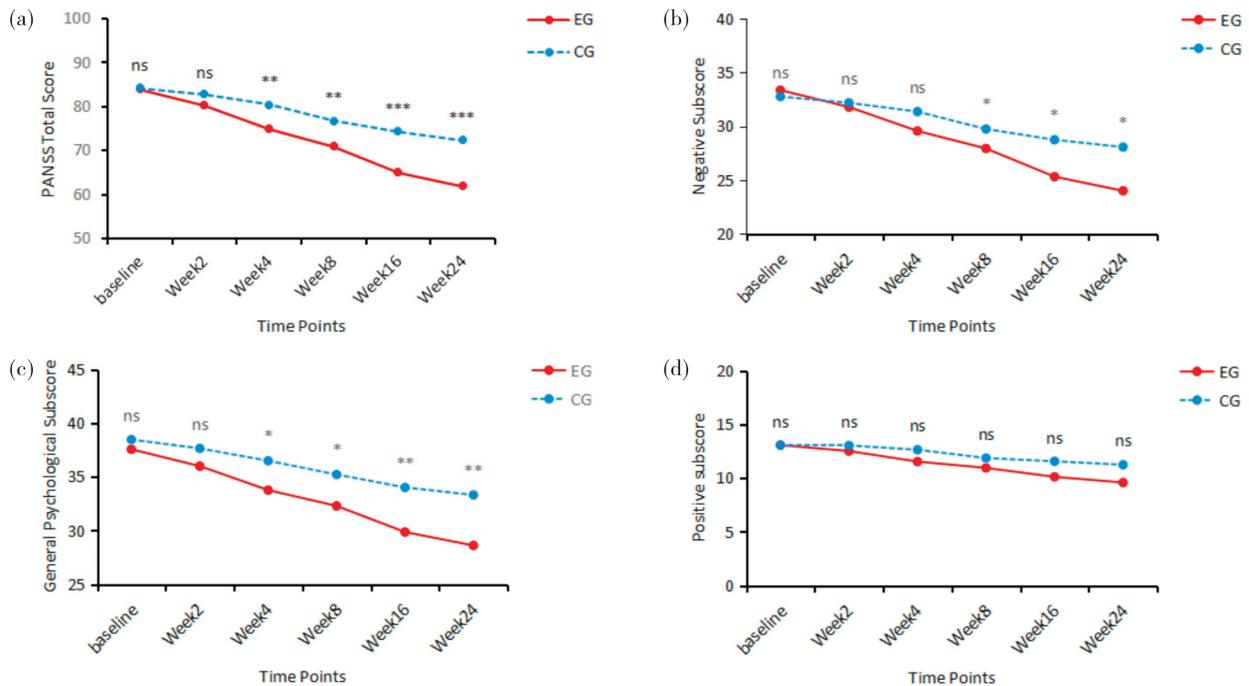


图2 PANSS折线图

表4 临床疗效总评量表及药物副反应量表

	2周	4周	8周	16周	24周
CGI-S分					
试验组	5.60±0.71	5.28±0.55	4.88±0.69	4.62±0.59	4.22±0.86
对照组	5.73±0.55	5.60±0.55	5.28±0.60	5.00±0.60	4.80±0.88
<i>F</i>	$F_{\text{time}}=61.73$		$F_{\text{group}}=11.56$		$F_{\text{time} \times \text{group}}=1.88$
<i>P</i>	$P_{\text{time}}<0.001$		$P_{\text{group}}<0.01$		$P_{\text{time} \times \text{group}}=0.11$
CGI-I分					
试验组	3.65±0.80	3.25±0.63	2.95±0.55	2.85±0.43	2.77±0.53
对照组	3.60±0.50	3.45±0.60	3.28±0.60	3.18±0.64	3.20±0.76
<i>F</i>	$F_{\text{time}}=18.56$		$F_{\text{group}}=9.58$		$F_{\text{time} \times \text{group}}=2.15$
<i>P</i>	$P_{\text{time}}<0.001$		$P_{\text{group}}=0.01$		$P_{\text{time} \times \text{group}}=0.07$
CGI-E分					
试验组	1.08±0.41	1.47±0.70	1.55±0.71	1.66±0.78	1.78±0.99
对照组	1.18±0.40	1.29±0.50	1.38±0.46	1.24±0.53	1.36±0.63
<i>F</i>	$F_{\text{time}}=7.383$		$F_{\text{group}}=4.833$		$F_{\text{time} \times \text{group}}=2.450$
<i>P</i>	$P_{\text{time}}<0.001$		$P_{\text{group}}<0.05$		$P_{\text{time} \times \text{group}}<0.05$
TESS分					
试验组	2.35±1.69	2.60±1.94	2.58±2.26	3.07±2.39	3.22±2.68
对照组	2.83±1.77	2.23±1.99	2.55±2.08	2.50±2.23	2.78±2.26
<i>F</i>	$F_{\text{time}}=0.954$		$F_{\text{group}}=0.827$		$F_{\text{time} \times \text{group}}=0.638$
<i>P</i>	$P_{\text{time}}=0.433$		$P_{\text{group}}=0.509$		$P_{\text{time} \times \text{group}}=0.427$

表5 重复性成套神经心理状态测验得分的差异

		试验组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
RBANS总分	基线	310.70±37.81	309.97±36.87	-0.087	0.931
	24周	356.05±5.46	328.03±5.46	-3.627	0.001
即刻记忆分	基线	61.78±8.43	58.90±9.58	-1.425	0.158
	24周	73.65±7.55	61.40±9.07	-6.564	<0.0001
视觉广度分	基线	65.55±7.50	66.25±6.38	0.450	0.654
	24周	71.80±6.26	69.65±6.57	-1.498	0.138
言语功能分	基线	67.82±7.79	68.38±7.22	0.328	0.744
	24周	77.60±8.32	75.75±7.28	-1.059	0.293
注意功能分	基线	59.05±9.96	61.30±8.38	1.092	0.278
	24周	65.60±8.18	65.07±6.71	-0.314	0.754
延迟记忆分	基线	56.50±7.11	55.15±8.84	-0.752	0.454
	24周	67.40±7.72	56.15±9.14	-5.948	<0.0001

供相对全面的评估框架。阿戈美拉汀在快感缺失/社交退缩维度上表现出快速改善，第4周即显现显著效果。快感缺失虽常与抑郁障碍相关，但也是精神分裂症的核心特征之一<sup>[7]</sup>。与传统抗抑郁药如SSRIs和SNRIs相比，阿戈美拉汀在改善快感缺失方面显

示出更快速且显著的效果，且不会引起情感钝化<sup>[8]</sup>。思维贫乏通常表现为言语量减少、语调缺乏及内容空洞，其严重程度与特定大脑区域（如右侧尾状核、左侧苍白球、双侧丘脑及后扣带回）的激活水平呈负相关<sup>[9]</sup>。针对该症状的有效治疗策略仍较为稀缺，

本研究结果使阿戈美拉汀成为新的治疗选择。此外,从第8周起,阿戈美拉汀在情感平淡维度上的改善也显著显现,这可能与其通过增强前额叶皮层儿茶酚胺活性、调节情感处理通路的作用机制有关<sup>[10]</sup>。尽管网络分析表明动力缺乏在阴性症状中具有核心作用<sup>[11]</sup>,但本研究未发现其在动力缺乏和注意力缺陷维度上具有显著的时间×组别交互作用,提示阿戈美拉汀在这些方面的直接作用可能有限。本研究采用固定剂量25 mg/天,未考虑个体差异,可能导致部分患者疗效不佳。荟萃分析表明,对于无反应者,将剂量增加至50 mg/天可能增强疗效<sup>[12]</sup>。此外,SANS在捕捉动力缺乏-冷漠的微小变化方面可能存在局限性,且注意力缺陷是否应纳入阴性症状分类仍存争议,因其与认知功能关系更为密切。

在认知功能方面,阿戈美拉汀也表现出积极影响。实验组在RBANS总分上显著改善,特别是在即时记忆和延迟记忆方面。该结果与前人的研究一致<sup>[13]</sup>,显示阿戈美拉汀治疗后显著改善了精神分裂症患者的推理和问题解决能力。阿戈美拉汀在其他神经系统疾病(如阿尔茨海默病和额颞叶痴呆)中的认知增强效果进一步支持其在更广泛的神经精神应用中的潜力<sup>[14]</sup>。

阿戈美拉汀最常见的不良反应为无症状的肝酶升高,发生率高达79%,而中毒性肝炎的发生率约为10%<sup>[15]</sup>。本研究中,实验组和对照组的不良反应发生率无显著差异,可能与阿戈美拉汀的剂量依赖性肝毒性特征有关,较低剂量显示出更好的安全性和耐受性。

#### 4 局限性

尽管本研究具有一定的优势,但仍存在若干局限性。首先,样本量相对较小且为单中心设计,限制了结果的外部推广性。其次,开放性设计可能引入观察者和患者的偏倚,从而影响结果的客观性。第三,依赖于SANS等传统量表可能无法完全捕捉阴性症状的复杂性,限制了评估的全面性和精确性。此外,阿戈美拉汀机制中涉及的睡眠调节这一在精神症状管理中至关重要的因素未在本研究中得到充分评估,限制了我们对其更广泛治疗效果的理解。

#### 5 结论

总之,阿戈美拉汀在缓解精神分裂症患者的阴性症状和改善认知功能方面显示出显著的疗效,且安全性良好。未来的研究应采用更大规模的随机双盲试验以验证这些发现,并探讨不同剂量的效果。

此外,建议使用更全面和敏感的评估工具,以更好地捕捉阴性症状的多维特性,并进一步探讨阿戈美拉汀在各类患者群体中的治疗潜力。

#### 参考文献

- [1] Brandl F, Knolle F, Avram M, et al. Negative symptoms, striatal dopamine and model-free reward decision-making in schizophrenia [J]. *Brain*, 2023, 146 (2): 767-777.
- [2] Guessoum SB, Le Strat Y, Dubertret C, et al. A transnosographic approach of negative symptoms pathophysiology in schizophrenia and depressive disorders [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 99: 109862.
- [3] Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments [J]. *Schizophr Res*, 2023, 258: 71-77.
- [4] Naveed M, Li LD, Sheng G, et al. Agomelatine: an astounding Sui-generis antidepressant? [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2022, 15 (7): 943-961.
- [5] Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: the role of melatonin [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10): 3480.
- [6] Bruno A, Zoccali RA, Abenavoli E, et al. Augmentation of clozapine with agomelatine in partial-responder schizophrenia: a 16-week, open-label, uncontrolled pilot study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34 (4): 491-494.
- [7] Spano MC, Lorusso M, Pettorruso M, et al. Anhedonia across borders: Transdiagnostic relevance of reward dysfunction for noninvasive brain stimulation endophenotypes [J]. *CNS neurosci ther*, 2019, 25 (11): 1229-1236.
- [8] Serretti A. Anhedonia and depressive disorders [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2023, 21 (3): 401-409.
- [9] Fernandez-Egea E, Mucci A, Lee J, et al. A new era for the negative symptoms of schizophrenia [J]. *Br J psychiatry*, 2023, 223 (1): 269-270.
- [10] Strauss GP, Zamani Esfahlani F, Sayama H, et al. Network analysis indicates that avolition is the most central domain for the successful treatment of negative symptoms: evidence from the roluperidone randomized clinical trial [J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46 (4): 964-970.
- [11] Demyttenaere K, Leenaerts N, Acsai K, et al. Disentangling the symptoms of schizophrenia: network analysis in acute phase patients and in patients with predominant negative symptoms [J]. *Eur Psychiatry*, 2021, 65 (1): e18.
- [12] Guo YH, Zhou L, Cui ZA, et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of patients with depressive disorder: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*,