

艾司西酞普兰片治疗抑郁症的 PSG 及 BDNF 监测分析

陈军良¹, 田利萍¹, 赵世苗¹, 凌迎春¹, 冯彩琴¹, 贾玉柱^{2*} (1.浙江省绍兴市第七人民医院精神科, 浙江 绍兴 312000; 2.浙江省立同德医院放射科, 杭州 310012)

摘要: 目的 考察艾司西酞普兰片治疗对抑郁症患者的多导睡眠图(polysomnogram, PSG)及脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)变化的影响。方法 选择2018年10月—2020年7月60例抑郁症患者,入组第2天开始接受艾司西酞普兰片抗抑郁治疗:每天早餐后服用1次,10 mg·d⁻¹;2周后统一加量至20 mg·d⁻¹。观察治疗前后患者的PSG相关指标包括睡眠进程、睡眠结构、快速眼动睡眠阶段(rapid eye movement, REM)睡眠指标,采用ELISA法测定患者治疗前后血清BDNF表达水平。结果 各病例治疗后睡眠潜伏期及其觉醒时间变短、觉醒次数变少、睡眠效率提高,觉睡比升高($P<0.05$);但治疗前后,各病例的总睡眠时间差异不具有统计学意义。睡眠结构指标与治疗前比较,治疗后S1、S2百分比降低($P<0.05$),SWS百分比升高($P<0.05$);而REM百分比差异不具有统计学意义。REM睡眠指标与治疗前比较,REM睡眠时间增加、REM睡眠潜伏期降低、REM活动度缩短、REM强度变弱、REM密度减小、REM睡眠出现次数增加($P<0.05$)。与治疗前比较,各病例治疗后BDNF平均表达水平升高($P<0.05$)。结论 经过艾司西酞普兰片抗抑郁治疗后,患者的睡眠质量改善,且BDNF平均表达水平提升。

关键词: 抑郁症;失眠障碍;艾司西酞普兰片;多导睡眠图;脑源性神经营养因子

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)20-2581-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.20.019

引用本文: 陈军良, 田利萍, 赵世苗, 等. 艾司西酞普兰片治疗抑郁症的 PSG 及 BDNF 监测分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(20): 2581-2585.

Monitoring Analysis of PSG and BDNF in Patients with Depression Treated with Escitalopram

CHEN Junliang¹, TIAN Liping¹, ZHAO Shimiao¹, LING Yingchun¹, FENG Caiqin¹, JIA Yuzhu^{2*} (1.Department of Psychiatry, Shaoxing Seventh People's Hospital in Zhejiang Province, Shaoxing 312000, China; 2.Department of Radiology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the difference of polysomnography(PSG) and brain-derived neurotrophic factors(BDNF) in patients with depression after oral administration of escitalopram. **METHODS** All of 60 patients with depression from October 2018 to July 2020 were selected and oral administration of escitalopram: the initial was 10 mg·d⁻¹, and was gradually increased to 20 mg·d⁻¹ on the 14th day. Their sleep process, sleep structure and rapid eye movement(REM) sleep indicators were investigated before and after treatment. Serum BDNF level was measured by ELISA before and after the treatment. **RESULTS** Compared with before treatment, after treatment, sleep latency, wake time and wake times were decreased, sleep efficiency was improved, and sleep ratio was increased($P<0.05$), while the difference in total sleep time was not statistically significant. Compared with before treatment, after treatment, the percentages of S1 and S2 were significantly decreased($P<0.05$); the percentage of SWS was significantly increased($P<0.05$); while the REM ratio was not statistically significant. After the treatment, various REM indicators were significantly changed in patients with depression, appearing longer REM sleep time, shortened REM latency, decreased REM activity, REM intensity, REM density and larger number of REM sleep($P<0.05$). Compared with before treatment, BDNF average level was significantly increased after treatment($P<0.05$). **CONCLUSION** After oral administration of escitalopram combined with hypnotic, the sleep quality of patients is significantly improved, and the level of BDNF elevated.

KEYWORDS: depression; insomnia; escitalopram; polysomnogram; brain-derived neurotrophic factor

调查表明,抑郁症患者中>90%存在睡眠障碍的问题^[1]。另一方面,睡眠障碍亦是抑郁症患者的病因之一,并且严重影响抑郁症患者的预后康复^[2]。具有睡眠障碍的抑郁症患者临床症状严重、疗效

差和复发率高成为这一类型患者的特点。长期睡眠障碍患者会产生自杀行为,并且两者具有紧密的相关性。大多数抗抑郁药物无论是直接作用还是作为改善抑郁的结果,都会影响睡眠结构,从

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY849)

作者简介: 陈军良,男,副主任医师 Tel: (0575)85397827
Tel: (0571)89972226

E-mail: chen664758@163.com

*通信作者: 贾玉柱,男,博士,主任医师

E-mail: 13777572070@163.com

而加剧失眠^[3-5]。5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)是目前世界上使用最广泛的抗抑郁药^[6]。艾司西酞普兰是一种高选择性的 SSRI, 单独或者联合用药用于治疗抑郁症(如脑卒中后癫痫共病抑郁症、脑卒中后抑郁症、癫痫合并抑郁症、女性抑郁伴性功能障碍)^[7]、焦虑症^[8]、精神分裂症^[9]及老年缺血性卒中继发血管性认知功能障碍^[10]等。但从文献看, 目前艾司西酞普兰治疗抑郁症主要采用抑郁自评量表、汉密尔顿抑郁量表、汉密尔顿焦虑量表、蒙哥马利抑郁评定量表和临床总体评定量表等进行评价^[7,11-12], 而关于艾司西酞普兰改善睡眠的报道较少, 有提及该药可改善抑郁症患者主观睡眠, 或联合米氮平用药改善抑郁症患者主观睡眠质量^[13], 也有报道改善男性抑郁症患者睡眠潜伏期等。综合而言, 艾司西酞普兰单独给药后改善多导睡眠图(polysomnogram, PSG)指标的样本量仅有三十多例, 且仅仅局限于 PSG 的采集研究^[14], 未与抑郁症患者康复的重要指标之一脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达水平等相关联。因此, 本研究扩大样本量, 观察 60 例抑郁症患者艾司西酞普兰给药后能否改善睡眠障碍并提高 BDNF 表达水平, 为临床医师了解艾司西酞普兰的药理药效, 及在临床治疗中选择合适的抗抑郁药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月—2020 年 7 月在浙江省绍兴市第七人民医院精神科就诊的抑郁症患者作为研究对象, 入选标准: ①经过简明国际神经精神访谈(mini-international neuropsychiatric interview, MINI)筛查, 符合国际疾病分类(第 10 版)(International Classification of Diseases 10, ICD-10)抑郁发作诊断标准; ②年龄 25~60 岁(包括 25 与 60 岁); ③汉密尔顿抑郁量表(17 项, HAMD17)≥18 分; ④中文版心境障碍问卷<7 分; ⑤首次发病, 未用药; ⑥签署知情同意书并且配合研究方案。排除标准: ①严重自杀倾向者; ②哺乳期妇女、妊娠或在治疗期间可能怀孕的妇女; ③入组之前接受过抗抑郁药物等治疗者; ④患严重心、肝、肾疾病, 有肿瘤、癫痫、血液病病史的患者; ⑤听力及言语障碍患者; ⑥伴精神分裂症患者, 烟草、酒精及其他精神活性物质滥用史, 双相障碍患者。

该研究获得医学伦理委员会批准, 所有入选患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法

采用艾司西酞普兰片(H.Lundbeck A/S 公司, 批号: 2663513; 规格: 每片 10 mg)药物治疗对各病例进行治疗。治疗原则: 固定剂量, 单一用药。每天早餐后服用 1 次, 10 mg·d⁻¹ 起始; 2 周后统一加量至 20 mg·d⁻¹, 不能耐受药物不良反应或患者满足疗效不愿加药者视为脱落, 观察疗程共 4 周。

1.3 观察指标

考察患者治疗前和治疗 4 周后的 PSG[仪器: SOMNOscreen plus PSG 多导睡眠记录仪(德国 SOMNO medics GmbH 公司)]指标: ①睡眠进程, 观察参数包括睡眠总时间(total sleep time, TST)、睡眠潜伏期(sleep latency, SL)、觉醒次数(number of arousal, AN)、觉醒时间(arousal time, AT)、觉醒比(AT/TST)和睡眠效率(sleep efficiency, SE); ②睡眠结构, 观察参数包括非快速眼动睡眠(non rapid eye movement, NREM)阶段 1、阶段 2 和阶段 3+4 的百分比(S1、S2 和 SWS)及其快速眼动睡眠阶段(rapid eye movement, REM)百分比; ③REM 睡眠指标, 观察参数包括 REM 睡眠时间(REM time, RT)、REM 睡眠潜伏期(REM latency, RL)、REM 活动度(REM activity, RA)、REM 强度(REM intensity, RI)、REM 密度(REM density, RD)及 REM 睡眠出现的次数(number of REM sleep, RSN)。

采用 ELISA 法(ELISA 试剂盒, 武汉博士德生物, 批号: 201812037)测定患者治疗前以及治疗后血清 BDNF 表达水平, 测定数值保留小数点后 2 位, 记录在 Excel 表格内。

1.4 统计学方法

各观察参数中计量资料总体符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验方法进行组间统计学差异分析, 统计软件采用 SPSS 19.0; 计数资料用率(%)来表示, 组间比较采用独立样本 χ^2 检验进行统计学差异分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究病例资料

60 例患者中女性 22 例, 男性 38 例; 年龄分布 25~57 岁, 平均年龄(42.0±14.6)岁。

2.2 睡眠进程参数分析

入选病例接受艾司西酞普兰片治疗前后的睡

眠进程有关参数监测结果见表 1。

从表 1 中数据比较可见,患者经艾司西酞普兰片治疗前后的 TST 差异不具有统计学意义;与治疗前相比,治疗后 SL、AT、AN 缩短或减少,SE 和 AT/TST 增加,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 抑郁症患者治疗前后睡眠进程指标分析($n=60$)

Tab. 1 Comparison of sleep process parameter before and after treatment($n=60$)

参数	治疗前	治疗后
TST/min	469±126	462±104
SL/min	32.6±10.7	14.8±5.2 ¹⁾
AT/min	39.2±8.33	4.19±1.8 ¹⁾
AN/次	2.5±0.8	0.5±0.2 ¹⁾
SE/%	79.5±16.1	92.61±18.7 ¹⁾
AT/AST/%	9.17±3.29	1.22±0.08 ¹⁾

注:与治疗前相比,¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$.

2.3 睡眠结构指标参数分析

入选病例接受治疗前后,睡眠结构指标监测参数包括 S1, S2, SWS, 各阶段百分比平均值见表 2。

由表 2 中数据可见,治疗后 S1、S2 低于治疗前($P<0.05$),治疗后 SWS 高于治疗前($P<0.05$);但治疗前后的 RT/%差异不具有统计学意义。

表 2 抑郁症患者治疗前后睡眠结构分析($n=60$)

Tab. 2 Comparison of sleep structure parameter before and after treatment ($n=60$)

指标	治疗前	治疗后
S1/%	19.3±10.6	10.2±8.3 ¹⁾
S2/%	20.7±7.37	15.9±10.2 ¹⁾
SWS/%	30.9±10.7	42.8±9.92 ¹⁾
RT/%	22.7±11.5	23.1±7.58

注:与治疗前相比,¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$.

2.4 REM 睡眠指标参数分析

入选病例接受治疗前后 REM 睡眠指标监测结果见表 3。

监测数据显示,接受艾司西酞普兰片治疗后,抑郁症患者的 RT 时间变长、RL 缩短、RA 降低、RI 变弱、RD 减小。RSN 增加,其差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 HAMD 测定

ELISA 法测定患者治疗前后血清 BDNF 平均表达水平,治疗前为(7.84±1.19)ng·mL⁻¹,治疗后

为(15.90±4.66)ng·mL⁻¹。治疗后 BDNF 平均表达水平比治疗前明显提升,其差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 抑郁症患者治疗前后睡眠指标分析($n=60$)

Tab. 3 Comparison of REM scores before and after treatment($n=60$)

指标	治疗前	治疗后
RT/min	59.3±17.6	82.6±10.5 ¹⁾
RL/min	48.4±16.7	39.7±15.5 ¹⁾
RA/%	110±29.7	78.4±6.29 ¹⁾
RI/%	25.9±10.3	10.3±8.39 ¹⁾
RD/%	141±29.1	85.7±21.4 ¹⁾
RSN/次	3.15±0.79	5.19±0.48 ¹⁾

注:与治疗前相比,¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$.

3 讨论

传统理论认为,抑郁症的临床症状之一是睡眠障碍,即睡眠障碍是由于抑郁症所引起的^[15]。因此导致了对于抑郁症治疗过程中过多关注精神症状的治疗而忽略了患者睡眠障碍的管理。最近大量研究证明睡眠障碍与抑郁症具有双向作用的特征^[16],睡眠障碍不仅仅是抑郁症的重要临床表现之一,并且其改善与否对于抑郁症的治疗过程和结果都会产生独立影响^[17]。抑郁症临床治疗方法的变革随着这种观念的转变而产生了。有报道称艾司西酞普兰单一用药治疗证实,其受体选择性超越其他同类药物,对大约 150 种神经递质受体(包括 α 受体、 β 受体、H₁₋₃受体、M₁₋₅受体、5-HT₁₋₇受体和 D₁₋₅受体等)仅具有较低的亲和力或无亲和力^[18];艾司西酞普兰对各种离子(包括 Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Cl⁻)通道无亲和力或仅仅表现出较低亲和力。从目前的报道来看,仅有个位数的文献将艾司西酞普兰与睡眠障碍关联,且大部分是联合用药解决抑郁症并发其他疾病。有报道称该药能较好地改善抑郁症状及患者的主观睡眠,但样本量较小。也有报道称,艾司西酞普兰可改善男性抑郁症患者睡眠潜伏期,睡眠效率,睡眠维持,慢波睡眠(3 期)等^[14]。而在观察抗抑郁疗效方法上,大部分报道均是抑郁症评判表格进行评价,如抑郁自评量表、汉密尔顿抑郁量表、汉密尔顿焦虑量表、蒙哥马利抑郁评定量表、临床总体评定量表等。因此,本研究扩大样本量,通过 PSG 观察睡眠障碍改善情况,方法上加了 BDNF 这个客观的指标进

一步观察抑郁症改善情况。结果证实, 经过艾司西酞普兰的治疗, 睡眠障碍各项指标呈现改善效果, 且患者 BDNF 的表达水平也上升。

PSG 主要应用于对研究对象睡眠质量的监测。既可用于抑郁症诊断, 亦常被用于睡眠呼吸暂停综合征的诊断^[19]。PSG 是睡眠学和脑电图学共同发展相互融合的结果, 是当今世界研究的科学热点之一。主要的应用原理是将整夜睡眠分为 NREM 阶段与 REM 阶段 2 个部分^[20]。REM 时间段的运动机制是眼球产生快速运动受位于大脑根部的脑桥网状结构控制, 这个结构在此阶段向脊柱神经传递信号, 从而使身体固定不动, 但是使眼球产生快速运动, REM 时间段的主要特点为眼外肌的阵发性抽搐, 导致眼球快速的水平方向运动, 可以明显地观察到在闭合的眼睑中眼球的左右移动^[20]。而 NREM 时间段大脑的活动下降到最低, 人体处于完全的舒缓状态。不同于 REM 时间段的是, NREM 睡眠时间段眼球几乎没有运动。在此时也很少出现做梦现象, 而肌肉在 NREM 睡眠时并不会麻痹^[21], 通常, 人体在 NREM 睡眠时段处于副交感支配的状态。抑郁性失眠的 PSG 的主要特征为觉醒时间长、醒觉次数多、睡眠效率差、睡眠潜伏期时间长等^[22]。抑郁症患者米氮平联合唑吡坦给药后 PSG 显示, 治疗后抑郁患者的 AT、RT 及其 S2 时间缩短, 其他指标参数如 RL、睡眠效率、RT、S3+S4 时间等均延长^[14]。本研究与这一结果一致, 表明经过治疗后抑郁患者的睡眠质量获得很好的改善。

临床上多采用联合用药的方式对于抑郁症进行治疗, 最常见的是催眠药联合抗抑郁药的疗法, 因此, 探讨单一用药能否获得同联合用药相同的疗效而降低不良反应也成为临床和科研迫切需要解决的问题。目前而言, 联合用药较单一抗抑郁治疗, 效应时间要早并且 REM 睡眠指标显著提升^[23], 但从另一角度而言, 因药物-药物相互作用引发的不良反应有无增加尚不明确, 而单一用药的优势在于不良反应研究比较透彻, 质量可控。常用抗抑郁药包括选择性 5-HT 和 NE 再摄取抑制药及其 MT 受体激动药等, 镇静催眠药包括米氮平, 巴比妥类、苯二氮草类以及非苯二氮草类等^[24]。采用较多的是奥氮平联合艾司西酞普兰治疗难治性抑郁症伴随睡眠障碍患者效果良好^[25], 这是一种经典的镇静催眠药联合抗抑郁药对抑郁症患者进行

治疗的方法。今后可对比研究联合用药(艾司西酞普兰与奥氮平联合)与单一用药(艾司西酞普兰本身)治疗对改善抑郁症患者的睡眠效果是否存在显著性差异, 同时也需要关注联合用药有无潜在的药物-药物相互作用存在, 为临床应用提供参考。

BDNF 是神经系统营养因子之一, 可提高神经突触的可塑性, 促进神经细胞生长以及神经的发育与分化生长。近来有文献报道, 大脑海马锥体细胞中 BDNF 表达水平与抑郁症的病理生理和发病机制有重要的联系, 抗抑郁治疗疗效和 BDNF 重要关联^[26]。最近大量文献证实抑郁症患者血清中 BDNF 蛋白及表达 BDNF 的 mRNA 水平均存在下降趋势。在抑郁症自杀死亡者大脑中发现: 海马和前额皮质表达 BDNF 的 mRNA 水平较正常对照组降低^[27]。大鼠动物模型实验表明, 抗抑郁药给药后大鼠海马内 BDNF 的蛋白表达升高, 但若 BDNF 的 mRNA 蛋白表达降低, 则抗抑郁药的治疗效果可被阻断^[28]。同时也表明, 大鼠海马内注射 BDNF 能对抑郁症动物模型起到一定的抗抑郁作用^[29]。本研究对各患者艾司西酞普兰给药治疗后, 血清中 BDNF 平均表达水平显著升高, 这是抑郁症患者康复的重要指标之一, 表明睡眠障碍得到改善的同时抑郁症症状亦会改善, 治疗抑郁症时尤须关注睡眠障碍的改善, 为抗抑郁治疗的临床应用作一定的参考。

综上所述, 抑郁症与睡眠障碍存在双向作用关系, 经过艾司西酞普兰片抗抑郁治疗后, 患者的睡眠质量显著改善, 且 BDNF 平均表达水平显著提升。

REFERENCES

- [1] CARNEY C E, EDINGER J D, KUCHIBHATLA M, et al. Cognitive behavioral insomnia therapy for those with insomnia and depression: A randomized controlled clinical trial[J]. *Sleep*, 2017, 40(4). Doi: 10.1093/sleep/zsx019.
- [2] ŞAHİN M K, AKER S, ŞAHİN G, et al. Prevalence of depression, anxiety, distress and insomnia and related factors in healthcare workers during COVID-19 pandemic in Turkey[J]. *J Community Health*, 2020, 45(6): 1168-1177.
- [3] KAMBEITZ J, GOERIGK S, GATTAZ W, et al. Clinical patterns differentially predict response to transcranial direct current stimulation (tDCS) and escitalopram in major depression: A machine learning analysis of the ELECT-TDCS study[J]. *J Affect Disord*, 2020(265): 460-467.
- [4] JAYATISSA M N, BISGAARD C, TINGSTRÖM A, et al. Hippocampal cytotogenesis correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression[J].

- Neuropsychopharmacology, 2006, 31(11): 2395-2404.
- [5] CLARKE G, SHEPPLER C R, FIREMARK A J, et al. Augmenting usual care SSRIs with cognitive behavioral therapy for insomnia to improve depression outcomes in youth: Design of a randomized controlled efficacy-effectiveness trial [J]. *Contemp Clin Trials*, 2020(91): 105967. Doi: 10.1016/j.cct.2020.105967.
 - [6] XIAO M J, FENG L, WANG Q Z, et al. The therapeutic effects and safety of bright light therapy combined with escitalopram oxalate on insomnia in patients with poststroke depression[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(1): 182-189.
 - [7] MO L Y. Analysis of clinical effects and adverse reactions of Venlafaxine+Escitalopram in treatment of senile anxiety disorder[J]. *Chin Foreign Med Res(中外医学研究)*, 2020, 18(36): 126-127.
 - [8] LIU Q, MA A X. Clinical effective rate of four clinical commonly used antidepressants with different therapeutic mechanisms in depression disorder in China: A meta-analysis of single rate[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2016, 33(8): 1066-1070.
 - [9] LI X F. Control study on escitalopram combined with risperidone in the treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia patients[J]. *China Pract Med(中国实用医药)*, 2014, 9(19): 33-34.
 - [10] LV D. Clinical effect of escitalopram combined with oxcarbazepine in the treatment of epilepsy complicated with depression[J]. *Guid China Med(中国医药指南)*, 2020, 18(32): 87-88.
 - [11] 吴春喜, 阳前军, 熊华朝, 等. 奥氮平联合草酸艾司西酞普兰对抑郁患者睡眠质量、神经功能及血清 Hey、Cor 水平的影响[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2020, 4(20): 32-34.
 - [12] GUO J J. Analyze the clinical efficacy of escitalopram oxalate in the treatment of depression with sleep disorder[J]. *Smart Healthc(智慧健康)*, 2019, 5(34): 126-127.
 - [13] OU Q M, DENG S L. Clinical effect and safety of mirtazapine combined with escitalopram oxalate on patients with depression[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2015, 31(13): 1252-1254.
 - [14] PARK Y S, SUNG K W. Selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram inhibits 5-HT₃ receptor currents in NCB-20 cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2019, 23(6): 509-517.
 - [15] HUMENIUK E, BOJAR I, GUJSKI M, et al. Effect of symptoms of climacteric syndrome, depression and insomnia on self-rated work ability in peri- and post-menopausal women in non-manual employment[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2019, 26(4): 600-605.
 - [16] DYRBERG H, JUEL A, KRAGH M. Experience of treatment and adherence to cognitive behavioral therapy for insomnia for patients with depression: An interview study[J]. *Behav Sleep Med*, 2021, 19(4): 481-491.
 - [17] GOEL N J, SADEH-SHARVIT S, TROCKEL M, et al. Depression and anxiety mediate the relationship between insomnia and eating disorders in college women[J]. *J Am Coll Health*, 2020: 1-6.
 - [18] LAPOINTE T, HUDSON R, DANIELS S, et al. Effects of combined escitalopram and aripiprazole in rats: Role of the 5-HT_{1A} receptor[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(7): 2273-2281.
 - [19] MITCHELL M, WERKHAVEN J A. Cost-effectiveness of polysomnography in the management of pediatric obstructive sleep apnea[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020(133): 109943. Doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109943.
 - [20] BARROSO-GARCÍA V, GUTIÉRREZ-TOBAL G C, KHEIRANDISH-GOZAL L, et al. Usefulness of recurrence plots from airflow recordings to aid in paediatric sleep apnoea diagnosis[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2020(183): 105083. Doi: 10.1016/j.cmpb.2019.105083.
 - [21] CONROY D A, CZOPP A M, DORE-STITES D, et al. A pilot study on adolescents with depression and insomnia: Qualitative findings from focus groups[J]. *Behav Sleep Med*, 2017, 15(1): 22-38.
 - [22] PAJEDIENE E, PAJEDA A, URNIEZIUTE G, et al. Subjective and objective features of sleep disorders in patients with acute ischemic or haemorrhagic stroke: It is not only sleep apnoea which is important[J]. *Med Hypotheses*, 2020 (136): 109512. Doi: 10.1016/j.mehy.2019.109512.
 - [23] SCHWASINGER-SCHMIDT T E, MACALUSO M. Other antidepressants[J]. *Handb Exp Pharm*, 2019(250): 325-355.
 - [24] BIELECKA A M, OBUCHOWICZ E. Antidepressant drugs can modify cytotoxic action of temozolomide[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017, 26(5). Doi: 10.1111/ecc.12551.
 - [25] ZHANG K, ZHOU X Q, LIU H Z, et al. Treatment concerns for psychiatric symptoms in patients with COVID-19 with or without psychiatric disorders[J]. *Br J Psychiatry*, 2020, 217(1): 351. Doi: 10.1192/bjp.2020.84.
 - [26] SILVEIRA É M J, PASSOS I C, SCOTT J, et al. Decoding rumination: A machine learning approach to a transdiagnostic sample of outpatients with anxiety, mood and psychotic disorders[J]. *J Psychiatr Res*, 2020(121): 207-213.
 - [27] SUZUKI K, MONTEGGIA L M. The role of eEF2 kinase in the rapid antidepressant actions of ketamine[J]. *Adv Pharmacol*, 2020(89): 79-99.
 - [28] BILGIÇ A, ÇELİKKOL SADIÇ Ç, KİLİNC İ, et al. Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2020, 24(2): 143-150.
 - [29] SATTAR Y, WILSON J, KHAN A M, et al. A review of the mechanism of antagonism of N-methyl-D-aspartate receptor by ketamine in Treatment-resistant depression[J]. *Cureus*, 2018, 10(5): e2652. Doi: 10.7759/cureus.2652.

收稿日期: 2020-09-15
(本文责编: 曹粤锋)