

抗抑郁剂与抑郁症患者白细胞减少相关性研究

张洪燕 张向荣 陆蓉 袁道瑞

【摘要】目的 探讨抑郁症患者抗抑郁剂治疗与白细胞减少的关系。**方法** 病例组为符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)的抑郁症患者,入组后分别予艾司西酞普兰、帕罗西汀、米氮平、舍曲林单药治疗4周,采用血细胞分析仪分别测定正常对照组及病例组治疗前、治疗2周、治疗4周的白细胞及中性粒细胞计数。**结果** 对照组与病例组治疗前白细胞、中性粒细胞计数差异无统计学意义($P > 0.05$);艾司西酞普兰组治疗前与治疗4周中性粒细胞计数分别为 $(3.75 \pm 1.30) \times 10^9/L$ 、 $(3.34 \pm 1.12) \times 10^9/L$,差异有统计学意义($t = 2.16, P = 0.03$);其余病例组治疗前后白细胞、中性粒细胞计数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 艾司西酞普兰可能在一定程度上降低抑郁症患者中性粒细胞数量。

【关键词】 抑郁症;抗抑郁剂;白细胞减少

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.03.013

Study on the correlation between antidepressants and leucopenia in the patients with major depressive disorder

ZHANG Hong-yan, ZHANG Xiang-rong, LU Rong, YUAN Dao-ru

Nanjing Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】Objective To investigate the correlation between antidepressants and leucopenia in the patients with major depressive disorder. **Methods** All patients met the Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease (third edition) (CCMD-3) for depression. Antidepressant treatment by escitalopram, paroxetine, mirtazapine and sertraline respectively was received according to normal clinical practice for 4 weeks. The leukocyte and neutrophil numbers were measured in normal controls and the patients with major depressive disorder before antidepressant treatment, 2 and 4 weeks after treatment. **Results** The leukocyte and neutrophil numbers were not significantly different between the patients with depression and the control group ($P > 0.05$). The neutrophil number in escitalopram group was $(3.75 \pm 1.30) \times 10^9/L$ before treatment, which was significantly decreased to $(3.34 \pm 1.12) \times 10^9/L$ after 4 weeks treatment ($t = 2.16, P = 0.03$). There were no significant difference of the leukocyte and neutrophil numbers before and after 4 weeks treatment with paroxetine, mirtazapine and sertraline. **Conclusion** Escitalopram might decrease the neutrophil number in the patients with major depressive disorder.

【Key words】 Depression; Antidepressants; Leucopenia

药物所致粒细胞减少和粒细胞缺乏是严重且可能威胁生命安全的药物副作用^[1-2]。粒细胞包括中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞,粒细胞减少通常指中性粒细胞减少^[3]。中性粒细胞减少指中性粒细胞绝对计数(ANC) $< 1.5 \times 10^9/L$;此时感染的风险就会增加;ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 称为粒细胞缺乏,严重的粒细胞减少或者粒细胞缺乏可能出现脓毒血症,伴发严重的感染如肺炎、败血症或感染性

休克^[1]。新型抗抑郁剂包括选择性5羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SS-RIs)、5羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Serotonin - Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRIs)、去甲肾上腺素能及特异性5羟色胺能抗抑郁剂(Norenergic and Specific Serotonergic Antidepressant, NaSSA)等。三环类、SSRI类、SNRI类、NaSSA类抗抑郁剂都被报道可能与粒细胞减少有关^[4-5]。

目前国内抑郁症患者抗抑郁治疗前后白细胞变化的相关研究较少,且大部分是按照白细胞升高或降低进行定性分析,本研究采用白细胞及中性粒细胞的定量数值,分析抑郁症患者抗抑郁治疗前后白细胞及中性粒细胞计数的变化。

基金项目:国家临床重点专科建设项目(精神科,卫生部医政司2011-873);江苏省医学重点专科(精神病学,江苏省卫生厅2011-12)

作者单位:210029 南京医科大学附属脑科医院

通信作者:张向荣, E-mail: drxrz@hotmail.com

1 对象与方法

1.1 对象 病例组为 2012 年 1 月 - 2014 年 12 月 在南京医科大学附属脑科医院住院的抑郁急性发作期患者。入组标准:符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CC-MD-3) 抑郁症诊断标准;无严重躯体及其他精神疾病;无药物或酒精依赖;入组前 2 周药物清洗期。入组后分别予艾司西酞普兰、帕罗西汀、米氮平、舍曲林单药治疗。临床医师根据患者病情调整用药剂量,对更换抗抑郁剂种类或电休克治疗的患者不予入组。对住院过程中出现细菌或病毒感染等可能影响白细胞计数的疾病患者不予入组。符合入组标准并完成实验者共 253 例,其中男性 72 例,女性 181 例,平均年龄(66.5 ± 9.8)岁。病例组依据抗抑郁药种类分为艾司西酞普兰组(95 例),帕罗西汀组(94 例),米氮平组(42 例),舍曲林组(22 例)。正常对照组入组标准:无血液系统疾病,无发热,无细菌或病毒感染等可能影响白细胞计数的疾病,无其他严重躯体疾病,无精神疾病史及家族史,无药物或酒精依赖史。符合入组标准者共 200 例,其中男性 82 例,女性 118 例,平均年龄(66.9 ± 12.6)岁。病例组与对照组年龄差异无统计学意义($t = 0.31, P = 0.76$)。病例组与对照组性别比较,差异有统计学意义($P = 0.02$),进而比较不同性别间白细胞及中性粒细胞计数,差异均无统计学意义($P > 0.05$),因此认为性别对白细胞及中性粒细胞计数无明显影响。

1.2 方法

1.2.1 血标本处理 入组次日晨空腹抽静脉血 2ml,使用日本希森美康公司(SYSMEX)全自动血细胞分析仪 XT-1800i 测定白细胞及中性粒细胞计数。病例组抗抑郁药治疗后 2 周、4 周分别复查白细胞及中性粒细胞计数。

1.2.2 研究方法 采用队列对照研究,分为正常对照组、病例组(抗抑郁药物治疗组)。自制调查表,调查项目包括患者姓名、性别、年龄、住院号、用药种类、用药剂量、用药前、用药 2 周、用药 4 周白细胞及

中性粒细胞计数。

1.2.3 治疗方法 抑郁症患者入组后分别予艾司西酞普兰、帕罗西汀、米氮平、舍曲林单药治疗 4 周。药物剂量:艾司西酞普兰(丹麦灵北药厂或四川科伦药业股份有限公司生产)治疗剂量 10 ~ 20mg/d;帕罗西汀(葛兰素史克有限公司或浙江华海药业股份有限公司生产)治疗剂量 20 ~ 40mg/d;米氮平(南京欧加农制药有限公司或华裕制药有限公司生产)治疗剂量 15 ~ 45mg/d;舍曲林(辉瑞制药有限公司生产)治疗剂量 100 ~ 150mg/d。

1.3 统计方法 采用 SPSS16.0 进行统计分析。计量资料比较采用独立样本 t 检验、单因素方差分析(ANOVA)、两因素方差分析,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前白细胞、中性粒细胞计数比较 对照组与病例组治疗前白细胞、中性粒细胞计数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 对照组与病例组治疗前白细胞及中性粒细胞计数比较($\bar{x} \pm s, * 10^9/L$)

组别	白细胞计数	中性粒细胞计数	
病例组	艾司西酞普兰组	5.81 ± 1.54	3.75 ± 1.30
	帕罗西汀	5.94 ± 1.62	3.84 ± 1.29
	米氮平	5.85 ± 1.86	3.79 ± 1.65
	舍曲林	5.03 ± 1.39	3.24 ± 1.26
对照组	5.92 ± 1.37	3.69 ± 1.14	
F	1.83	1.07	
P	0.12	0.37	

2.2 病例组间治疗前后白细胞、中性粒细胞计数比较 艾司西酞普兰组治疗前与治疗 4 周中性粒细胞计数分别为(3.75 ± 1.30) × 10⁹/L、(3.34 ± 1.12) × 10⁹/L,差异有统计学意义($t = 2.16, P = 0.03$);其余各病例组治疗前后白细胞计数差异无统计学意义($F = 2.42, P > 0.05$),治疗前后中性粒细胞计数差异无统计学意义($F = 1.34, P > 0.05$)。

表 2 病例组间白细胞、中性粒细胞计数比较($\bar{x} \pm s, * 10^9/L$)

组别	白细胞计数			中性粒细胞计数		
	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
艾司西酞普兰组	5.81 ± 1.54	5.62 ± 1.47	5.49 ± 1.40	3.75 ± 1.30	3.54 ± 1.19	3.34 ± 1.12 ^a
帕罗西汀组	5.94 ± 1.62	5.73 ± 1.55	5.59 ± 1.49	3.84 ± 1.29	3.60 ± 1.20	3.41 ± 1.22
米氮平组	5.85 ± 1.86	5.68 ± 1.54	5.46 ± 1.44	3.79 ± 1.65	3.40 ± 1.17	3.24 ± 1.08
舍曲林组	5.03 ± 1.39	5.18 ± 1.26	5.38 ± 2.13	3.24 ± 1.26	3.32 ± 1.16	3.35 ± 1.57

注:^a艾司西酞普兰组治疗前 VS 治疗 4 周中性粒细胞计数差异有统计学意义($t = 2.16, P = 0.03$)。

3 结 论

本研究旨在探讨新型抗抑郁药物治疗与白细胞及中性粒细胞计数变化之间的相关性。研究发现,艾司西酞普兰组抗抑郁治疗 4 周后中性粒细胞计数低于治疗前。

近年来,临床及文献常有报道抗抑郁药引起白细胞减少甚至粒细胞缺乏的病例。本研究发现抑郁症患者经抗抑郁剂治疗后中性粒细胞计数下降,与临床病例及文献报道一致。在西方国家,由药物导致的粒细胞缺乏引起的死亡率估计在 5% ~ 10% (早年使用氯氮平曾报道高达 32%);精神科药物中,抗精神病药、吩噻嗪类、抗癫痫药、以及情感稳定剂是最常见的原因^[3,12]。关于新型抗抑郁剂引起粒细胞减少,文献报道最多的是米氮平,其上市前的临床实验中就有 3 例患者出现粒细胞缺乏,发生在采用米氮平治疗后第 9 ~ 61 天;文献报道米氮平所致粒细胞减少大部分出现在治疗后最初几周内,但也有延迟(治疗后 8 个月至 5 年)^[4,6-8]。出现粒细胞缺乏的时间变化之大,提示其发生机制可能不止一种。曾有报道三环类抗抑郁剂与白细胞减少相关^[9],且有研究显示该副作用出现后,换用 SSRI 类抗抑郁剂舍曲林治疗,白细胞可逐渐恢复^[4],据此推测,同种类的抗抑郁剂可能通过不同机制导致粒细胞减少。

抗抑郁药物所致粒细胞减少的机制尚不明确。可能与免疫介导高敏反应,包括调控补体的毒性,以及药物诱导拮抗造血干细胞、前体细胞或者成熟血细胞的抗体,长期服药可能加速细胞凋亡^[10-11]等因素有关。

本研究除艾司西酞普兰组外,其他病例组治疗前后白细胞及中性粒细胞比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但有下降趋势。本课题研究时间仅 4 周,未能评估此后可能出现的白细胞及中性粒细胞

计数下降,因此研究时间较短是本研究的不足之处,有待今后进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia [J]. *Curr Opin Hematol* 2008, 15(1): 15-21.
- [2] Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, et al. Population-based drug-induced agranulocytosis [J]. *Arch Intern Med* 2005, 165(8): 869-874.
- [3] Flanagan RJ, Dunk L. Hematological toxicity of drugs used in psychiatry [J]. *Hum Psychopharmacol* 2008, 23(suppl 1): 27-41.
- [4] Anghelescu I, Klawe C, Dahmen N. Venlafaxine in a patient with idiopathic leukopenia and mirtazapine-induced severe neutropenia [J]. *J Clin Psychiatry* 2002, 63(9): 838.
- [5] Ozcanli T, Unsalver B, Ozdemir S, et al. Sertraline- and mirtazapine-induced severe neutropenia [J]. *Am J Psychiatry* 2005, 162(7): 1386.
- [6] Ahmed A. Neutropenia associated with mirtazapine use: is a drop in the neutrophil count in asymptomatic older adults a cause for concern [J]. *J Am Geriatr Soc* 2002, 50(8): 1461-1463.
- [7] Civalier KA, Krahn LE, Agrwal N. Repeated episodes of neutropenia triggered by mirtazapine [J]. *Psychosomatics* 2009, 50(3): 299-300.
- [8] Dholakia R, Schleifer SJ, Ahmad YJ, et al. Delayed-onset mirtazapine-related leucopenia and rechallenge [J]. *J Clin Psychopharmacol* 2010, 30(6): 758.
- [9] Draper BM, Manoharan A. Neutropenia with cross-intolerance between two tricyclic antidepressant agents [J]. *Med J Aust* 1987, 146(8): 452-453.
- [10] Lahdelma L, Ahokas A, Andersson LC, et al. Human leukocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia [J]. *J Clin Psychopharmacol* 2001, 21(1): 4-7.
- [11] Bhatt V, Saleem A. Review: Drug-induced neutropenia - pathophysiology, clinical features, and management [J]. *Ann Clin Lab Sci* 2004, 34(2): 131-137.
- [12] 王绍礼, 燕江陵. 抗精神病药物引起白细胞异常 13 例分析 [J]. *临床精神医学杂志* 2003, 13(1): 21.

(收稿日期: 2015-03-22)

《四川精神卫生》杂志邮发代号: 62-283