

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 艾司西酞普兰对血小板功能的影响*

戴芳^a, 姜志茹^b, 孙艳芬^b (北京大学深圳医院 a. 输血科; b. 特诊老年科, 深圳 518036)

摘要:目的 观察选择性5-羟色胺再摄取抑制剂艾司西酞普兰对血小板功能的影响。方法 选取抑郁症患者61例, 随机分为治疗组(艾司西酞普兰10 mg/日)和安慰剂对照组, 测定治疗前后的血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、血小板聚集率(PAR)、血小板膜糖蛋白CD62P和CD63表达。结果 治疗组在治疗前后的PLT($10^9/L$), MPV(fl), PDW(fl), PAR(%), CD62P(%) 和 CD63(%) 分别为 175.8 ± 59.1 vs 169.1 ± 60.5 , 11.8 ± 1.2 vs 10.3 ± 0.9 , 15.6 ± 2.1 vs 16.7 ± 1.9 , 60.1 ± 11.5 vs 59.3 ± 14.9 , 23.8 ± 5.6 vs 25.1 ± 3.7 , 20.6 ± 7.2 vs 22.4 ± 4.7 , 对照组在治疗前后的PLT($10^9/L$), MPV(fl), PDW(fl), PAR(%), CD62P(%) 和 CD63(%) 分别为 198.6 ± 76.5 vs 203.2 ± 49.8 , 9.4 ± 1.1 vs 10.2 ± 0.8 , 12.5 ± 1.8 vs 13.3 ± 2.9 , 62.7 ± 13.6 vs 66.4 ± 10.7 , 27.9 ± 7.1 vs 24.8 ± 4.9 , 26.9 ± 8.1 vs 24.1 ± 6.4 , 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 艾司西酞普兰对血小板功能无明显影响。

关键词:选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;艾司西酞普兰;血小板

中图分类号:R446.111 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)04-131-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.037

Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Escitalopram to Platelet Function

DAI Fang^a, JIANG Zhi-ru^b, SUN Yan-sun^b

(a. Department of Blood Transfusion; b. the Special Clinic Department of Geriatrics, Shenzhen Hospital of Beijing University, Guangdong Shenzhen 518036, China)

Abstract: Objective To observe the effect of selective serotonin reuptake inhibitors Escitalopram on platelet function. **Methods** 61 depression patients were randomly divided into study group (Escitalopram 10 mg/d) and control group (placebo). The platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, platelet aggregation rate, platelet membrane glycoprotein CD62P and CD63 were measured before and after the therapy. **Results** There were no statistical difference in the level of platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, platelet aggregation rate, platelet membrane glycoprotein CD62P and CD63 between two groups before and after the therapy. **Conclusion** There was no significant effect of Escitalopram on platelet function.

Keywords: selective serotonin reuptake inhibitors; escitalopram; platelet

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)是目前抗抑郁治疗的一线用药,同三环类药物相比,SSRIs对肾上腺素受体、组胺受体及胆碱受体作用微弱,不良反应发生率较低,常见的有胃肠道反应、中枢神经系统副作用、5-羟色胺综合征等。近年来研究发现,SSRIs可增加出血风险^[1],但相关报道较少。本研究通过观察SSRIs艾司西酞普兰对血小板功能的影响,为临床安全用药提供进一步的理论依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象及分组 2015年1月~2016年3月我院特诊老年科门诊及住院的抑郁症患者61例,其中男性26例,女性35例,平均年龄45.3±

10.6岁。患者入选标准:①符合《中国精神障碍分类与诊断标准第3版》抑郁症的诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表(HAMD,24项)总分>20分;③未合并有其他精神性疾病;④未合并有严重心、肝、肾、癫痫病史。将患者随机分为两组:①治疗组41例,艾司西酞普兰(来士普)10 mg/日;②对照组20例,给予安慰剂。治疗前和治疗8周后分别抽取血液标本进行血小板功能的研究。

1.2 研究方法

1.2.1 采用全自动血细胞分析仪测定血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)。

1.2.2 血小板聚集率(platelet aggregation rate, PAR)测定:抗凝管抽取静脉血,采用比浊法检测

* 基金项目:深圳市科技计划项目(编号:JCYJ20150403091443306)。

作者简介:戴芳(1962—),女,大学学历,副主任技师,主要研究方向自体输血及成分血液临床应用, Tel:13923796168, E-mail:4497846@qq.com。

ADP 诱导的血小板聚集率。

1.2.3 血小板膜糖蛋白 CD62P 和 CD63 表达测定:抗凝管抽取静脉血,1 ml/dl 的多聚甲醛固定,取富含血小板的血浆层,加入 TEN 缓冲液调整血小板浓度为 $300 \times 10^9/L$,加入藻红素标记的血小板 α -颗粒膜蛋白抗 P-选择素单克隆抗体(CD62P)及藻红素标记的血小板溶酶体膜蛋白抗 P-选择素单克隆抗体(CD63),流式细胞仪测定 10 000 个血

小板,计算 CD62P,CD63 的百分含量。

1.3 统计学分析 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,应用 SPSS19.0 统计软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果 见表 1。治疗组和对照组在治疗前后的 PLT,MPV,PDW,PAR,CD62P 和 CD63 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 艾司西肽普兰对血小板功能的影响

项目	治疗组		<i>t</i>	<i>P</i>	对照组		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
PLT($10^9/L$)	175.8 \pm 59.1	169.1 \pm 60.5	0.12	0.23	198.6 \pm 76.5	203.2 \pm 49.8	0.14	0.28
MPV(fl)	11.8 \pm 1.2	10.3 \pm 0.9	0.20	0.30	9.4 \pm 1.1	10.2 \pm 0.8	0.25	0.29
PDW(fl)	15.6 \pm 2.1	16.7 \pm 1.9	0.18	0.26	12.5 \pm 1.8	13.3 \pm 2.9	0.17	0.30
PAR(%)	60.1 \pm 11.5	59.3 \pm 14.9	0.31	0.40	62.7 \pm 13.6	66.4 \pm 10.7	0.20	0.31
CD62P(%)	23.8 \pm 5.6	25.1 \pm 3.7	0.15	0.29	27.9 \pm 7.1	24.8 \pm 4.9	0.26	0.30
CD63(%)	20.6 \pm 7.2	22.4 \pm 4.7	0.25	0.38	26.9 \pm 8.1	24.1 \pm 6.4	0.32	0.42

3 讨论 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)亦称血清素,90%存在于消化道黏膜,8%~10%存在于血小板,1%~2%存在于中枢神经系统。周围循环中的 5-HT 主要来源于肠黏膜的嗜铬细胞,大部分由血小板摄取并贮存于血小板分泌型致密颗粒里,参与血小板活化与聚集^[2]。SSRIs 通过抑制 5-羟色胺再摄取增加突触间隙中 5-HT 的含量,是临床上常见的一种抗抑郁药。近年来研究表明,SSRIs 通过阻断血小板对 5-HT 的摄取,引起血小板功能的异常,可能与多种类型的出血有关^[3]。SSRIs 常用的药物有氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明等。艾司西肽普兰是西酞普兰的 S-异构体代谢产物,其疗效和安全性优于西酞普兰^[4],但有关艾司西肽普兰对出血影响的研究较少。

血小板源于巨核细胞的碎片,以未活化的形式进入周围循环。经过初始活化的血小板在止血过程中趋于稳定,进一步活化后可以在纤维蛋白凝集的止血区域聚集,并黏附于内皮细胞形成血栓。在周围循环中,血小板的活化和聚集与 5-HT 的大量释放有关。血小板膜糖蛋白分为质膜糖蛋白和颗粒膜糖蛋白,前者包括 GP I b-IX-V,GP II b-III a 和 GP I a-II a 等,后者包括 CD62P 和 CD63。CD62P 和 CD63 是血小板胞浆内颗粒上的膜糖蛋白及溶酶体膜糖蛋白,是血小板活化的关键物质,在血小板静息状态下有极少量表达,而在血小板活化时可随着血小板脱颗粒发生移位,与血小板质膜相融合,表达于血小板的表面膜上成为识别活化血小板的分子标志物^[5]。CD62P 亦称血小板活化依

赖性颗粒膜蛋白,其功能是维持机体止血-纤溶系统功能平衡,是目前所知的反映血小板活化与释放反应特异性的标志物。

本研究发现,艾司西肽普兰治疗组血小板功能的相关指标 PLT,MPV,PDW,PAR,CD62P 和 CD63 在治疗前后无明显变化,与对照组相比无统计学差异,提示艾司西肽普兰对血小板功能无明显影响,临床上对于有出血风险的抑郁症患者有较好的治疗安全性。

参考文献:

- [1] McCloskey JD, Postolache TT, Vittone BJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function [J]. *Translational Research*, 2008, 151(3): 168-172.
- [2] 曾繁松, 陈青松, 黄汉林. 5-羟色胺在周围循环中作用研究进展[J]. *中国职业医学*, 2015, 42(2): 217-220. Zeng FS, Chen QS, Huang HL. Research progress on functions of 5-hydroxytryptamine in peripheral circulation[J]. *China Occupational Medicine*, 2015, 44(2): 217-220.
- [3] 汪 玫, 瞿金涛, 吴爱群. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂不良反应的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(14): 2656-2658. Wang M, Qu JT, Wu AQ. Research progress on untoward effect of selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2010, 26(14): 2656-2658.
- [4] 王 健. 艾司西酞普兰治疗抑郁症有效性和安全性的随机双盲阳性药物对照试验[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(2): 16-17.

(下转 135 页)

尿中水平以评估肾脏滤过功能,因为外源性物质操作复杂,常做的肾功能评价试验有血清 Cr, BUN, UA, Cys C 及 Ccr 等。因为各物质排出体外的过程及肾小管重吸收和分泌存在差异以及膳食的影响,所以各个评价试验应用价值不尽相同。BUN 和 UA 受肾小管分泌及膳食影响较大, Cr 受年龄、性别、人种及肌肉量影响,而 Ccr 则需准确留取 24 h 尿液给实际操作带来不便。目前认为肾功能早期损害评价较敏感指标主要为 Ccr 和 Cys C, α_1 -微球蛋白和尿微量清蛋白(mAlb)等^[7,8]。目前许多国内外学者^[9,10]针对慢性肾病还提出几种关于肾功能评估的校准公式以期更准确地评估肾脏的功能。可见要能敏感且准确地反映肾脏滤过功能并不是一件容易的事。至于孕妇这个特殊的群体,要能准确反映其肾脏滤过功能,恐怕通过某个单一指标难以实现,所以有必要探索其联合检测模式或经验校正公式,这是今后要研究的问题。

参考文献:

- [1] 刘爱兵,李玲,李红梅,等.北京地区健康人血浆胱抑素 C 水平及参考范围[J].现代检验医学杂志,2009,24(2):116-118.
Liu AB, Li L, Li HM, et al. Plasma Cystatin C level and its reference interval in healthy volunteers in Beijing[J]. Journal of Modern Laboratory, 2009, 24(2): 116-118.
- [2] 周新,府伟灵.生物化学与生物化学检验[M].4版.北京:人民卫生出版社,1989:387-403.
Zhou X, Fu WL. Biochemistry and Biochemistry Laboratory Medicine [M]. 4th Ed. Beijing: People's Health Publish Press, 1989: 387-403.
- [3] 赵建军,朱武.血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及尿微量清蛋白/肌酐比值在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].现代检验医学杂志,2014,29(2):117-120.
Zhao JJ, Zhu W. Application of serum Cystatin C, Homocysteine, the ratio between microalbuminuria and creatinine in the early diagnosis of the diabetic nephrosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(2): 117-120.
- [4] 李海霞,张春丽,徐国宾,等.健康人群血清半胱氨酸蛋白酶抑制 C 与肌酐分布及其评价慢性肾脏病患者肾小球滤过功能的比较研究[J].中华检验医学杂志,2006,29(11):970-974.
Li HX, Zhang CL, Xu GB, et al. Reference values of serum Cystatin C and creatinine in healthy volunteers, and comparison of their evaluation of glomerular filtration function in chronic renal patients[J]. Chin J Lab Med, 2006, 29(11): 970-974.
- [5] 王艳,宋文琪,任娜,等.北京地区儿童肾功能生化项目参考区间调查[J].现代检验医学杂志,2013,28(6):26-28,31.
Wang Y, Song WQ, Ren N, et al. Investigation of reference intervals of kidney clinical biochemistry tests for healthy children in Beijing[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(6): 26-28, 31.
- [6] 张兴锋,徐文波,代艳娟,等.玉溪市儿童血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 参考区间的建立[J].检验医学,2014,29(10):1049-1052.
Zhang XF, Xu WB, Dai YJ, et al. The establishment of reference interval of serum Cystatin C of children in Yuxi City[J]. Lab Med, 2014, 29(10): 1049-1052.
- [7] Heiduk M, Páge I, Kliem C, et al. Pediatric reference intervals determined in ambulatory and hospitalized children and juveniles[J]. Clin Chim Acta, 2009, 406(1/2):156-161.
- [8] 张志明,张蓬杰.血肌酐、胱抑素 C、简化 MDRD 和 Le Bricon 公式在评估肾移植术后肾功能中的作用[J].现代检验医学杂志,2014,29(5):97-99,103.
Zhang ZM, Zhang PJ. Role of serum creatinine, Cystatin C, Abbreviated MDRD and Le Bricon formula in the evaluation of renal function after renal transplantation[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 97-99, 103.
- [9] 武冬娜,张文杰,唐招平,等.血清 Cys C 和 24 h 尿微量清蛋白定量联合检测对妊娠期糖尿病肾病的早期诊断价值[J].现代检验医学杂志,2015,30(2):139-141.
Wu DN, Zhang WJ, Tang ZP, et al. Diagnostic value of combined measuring of serum Cystatin C and 24h urine microalbumin in early gestational diabetes kidney disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(2): 139-141.
- [10] Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2006, 145(4):247-254.
Yu QP, Yang HW, Ye XW, et al. Clinical significance of early combined detection of platelet membrane glycoprotein and platelet parameters in patients with sepsis[J]. Journal Internal Intensive Medicine, 2015, 21(5):363-364,368.

收稿日期:2015-04-05 修回日期:2016-05-11

(上接 132 页)

Wang J. Efficacy and safety of Escitalopram in the treatment of depression; a double-blind randomized active-drug controlled trial[J]. Guide of China Medicine, 2016, 14(2):16-17.

- [5] 喻秋平,杨蕙文,叶兴文,等.早期联合检测血小板膜糖蛋白及血小板参数对脓毒症患者的临床意义[J].

收稿日期:2016-03-31 修回日期:2016-07-01