

非典型恶性综合征 1 例报告暨文献复习

郭艳娥 贾建军 谭纪萍 时霄冰 管锦群

(解放军总医院南楼神经内科 北京 100853)

摘要 目的 探讨恶性综合征的病因、发病机制、临床表现及治疗。方法 回顾性分析 1 例非典型恶性综合征患者 1 例 结合文献进行分析讨论。结果 患者因高龄、全身状况差、长期并联合应用多种抗精神病药物、合并应用多种其他药物而诱发 表现为肌张力增高、心率增快、血压增高、经过停用抗精神病药、给予甲磺酸溴隐亭片、盐酸金刚烷胺片及对症支持治疗,患者病情好转。结论:恶性综合征是抗精神病药物治疗的严重并发症,其临床表现可无发热等典型表现,且可出现各系统症状,可能首诊于多个科室,各科临床医师均应熟悉该病的临床表现,以便及时作出诊断,及时治疗,改善患者预后。

关键词 抗精神病药 恶性综合征 药物不良反应

中图分类号 R749.61 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)05-925-02

A Case Report of Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome and Review of the Literature

GUO Yan-e, JIA Jian-jun, TAN Ji-ping, GUAN Jin-qun, SHI Xiao-bing

(South building neurology department of PLA general hospital, Beijing, 100853)

ABSTRACT Objective: To investigate the etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of neuroleptic malignant syndrome (NMS). **Methods:** All clinical data of one NMS were studied retrospectively. **Results:** The patient presented with altered levels of consciousness, increased muscular rigidity, tachycardia and hypertension, tremor, and elevation of serum creatine kinase (CK). Antipsychotic drugs was discontinued, and he received oral bromocriptine mesilate and amantadine, the patient was recovered quickly. **Conclusion:** NMS is a severe complication during treatment with antipsychotic drug. The manifestation can be atypical and various. The patient may come to other department beside neurology and psychiatry, so all the internal medicine doctors should be familiar with the disease. Then the NMS patient can be diagnosed and treated quickly and correctly. The prognosis will be better.

Key words: Antipsychotic drugs; Neuroleptic malignant syndrome (NMS); Adverse drug reaction

Chinese Library Classification (CLC): R749.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)05-925-02

1 临床资料

患者,女性,83岁。1972年出现幻觉、妄想症状,诊断“精神分裂症”。先后服用吩噻嗪类药物(氯丙嗪、奋乃静)、舒必利、硫必利、利培酮、奥氮平、思诺思、氟哌啶醇、安坦等药物治疗,症状逐渐好转,1982~1998年、2001年~2006年曾2次停药,期间精神症状缓解。2007年2月因再次出现精神症状开始口服喹硫平 75 mg 1/日。2008年加用硫必利 0.1 g 口服 1/日、盐酸曲唑酮 12.5 mg 1/晚,安坦 2 mg/早。2009年4月以后精神症状基本控制,2009年7月因口部不自主运动考虑迟发性运动障碍停用安坦。9月29日晚患者出现意识模糊、躁动,四肢肌张力较前显著增高,全身大汗、心率、血压升高,考虑不排除恶性综合征。9月30日停用喹硫平,患者呈持续昏睡状态,四肢肌张力明显增高,阵发四肢抖动。查血常规:白细胞 $10.3 \times 10^9/L$,血肌酸磷酸激酶 113.2 U/L,血肌红蛋白 374 ng/ml。考虑诊断为非典型抗精神病药物恶性综合征,10月2日停用硫必利。查体:体温 $36.4^\circ C$,脉搏 80 次/分,呼吸 19 次/分,血压

130/80 mmHg。昏睡状态,颅神经未见异常。四肢肌张力高,右侧上肢为著,右侧肢体可见震颤。四肢腱反射对称活跃,双侧病理征阳性。皮肤多汗。头颅 CT 检查未见明显异常。既往有冠心病、稳定型心绞痛、持续房颤、心脏起搏器植入术、高血压病、2型糖尿病、慢性肾功能不全等病史。10月3日开始给予盐甲磺酸溴隐亭片 0.625 mg 口服 3/日、盐酸金刚烷胺片 0.1 g 口服 2/日。10月5日患者意识水平恢复,对答切题,肌张力逐渐下降。

2 讨论暨文献复习

恶性综合征 (Neuroleptic malignant syndrome, NMS) 是一种由使用神经阻滞剂治疗时所产生的危及生命的严重并发症,是一种罕见可致命的不良反应,几乎所有抗精神病药物都可引起,发病率为 0.02%~3.23%^[1-2]。该病主要表现为高热和严重的锥体外系症状,明显的自主神经功能紊乱,意识障碍,急性肾衰,循环衰竭^[3]。

NMS 的危险因素主要包括:①个体因素^[4] 各种年龄均可发生,长期用药后出现 NMS 的患者中,老年患者要多见一些。②精神和躯体状况 严重的躯体或精神疾病、脱水、脑部器质性疾病、甲状腺功能减退,引起体温调节障碍的疾病,女性月经前期、酗酒都可能是 NMS 的危险因素^[4-6];③病种因素 大部分是精神分裂症、躁狂相患者和躯体疾病所致的精神障碍(如谵妄

作者简介 郭艳娥(1981-),女,硕士,医师,电话:15910761837,
E-mail: jiguoyane@sohu.com

(收稿日期:2011-09-23 接受日期:2011-10-18)

和痴呆) ;④药物因素 长期大量应用抗精神病药、调整药物剂量过快、多种药物联合应用等^[7]。

目前认为 NMS 可能与下列机制有关: ①抗精神病药物与多巴胺受体有高度亲和力, 因此能够占据受体, 使其不与多巴胺正常结合, 并改变受体敏感度, 从而起到竞争性抑制多巴胺能递质传递的作用^[8]。②部分药物有排空、耗竭多巴胺的作用, 从而破坏颅内多巴-胆碱能平衡, 使多巴胺的抑制作用降低而胆碱能作用占优势, 产生锥体外系症状。③药物通过阻滞外周肾上腺素能受体及胆碱能受体, 作用于自主神经系统, 从而出现低血压、心动过速、尿失禁等自主神经功能失调症状。④药物作用于下丘脑, 使体温调节中枢功能紊乱, 体温持续升高。⑤还有研究提示 NMS 可能与基因改变有关^[9]。

NMS 的起病形式多很急, 可在 1 次大量服药后发生, 典型者多在 1 d~3 d 内发生。从服药到发病时间看, 可分为 3 型: 突发型(24 h-48 h)、早发型(5 d-15 d)、迟发型(长期服药)^[10]。早发型典型者多, 典型者表现先有激动不安、不同程度意识障碍、缄默、幻觉、木僵, 甚至昏迷。下丘脑功能以植物神经功能紊乱为突出, 如中枢性高热、心动过速、呼吸急促、深浅不一、血压不稳、面色苍白、大汗、二便潴留或失禁、上消化道出血、流涎、皮疹、水肿、肠麻痹等, 尚可伴锥体外系的肌强直、咽喉痉挛、张口困难。不典型者可无发热, 无肌强直, 夏天无汗等^[11,12]。迟发型多不典型, 诊断困难。

《美国精神疾病诊断手册》第 5 版中提出 NMS 诊断标准为^[13]: ①使用抗精神病药物后出现严重的肌肉强直和体温增高。②患者伴有 2 项或 2 项以上下述症状: 大汗、吞咽困难、震颤、大、小便失禁、意识改变(从较轻的意识模糊到严重的昏迷)、缄默不语、心动过速、血压升高或血压不稳、白细胞增高、肌肉损伤的实验室证据(如 CPK 增高)。③上述症状不是由使用其他药物、神经科疾病或者躯体疾病引起, 亦不能由某种精神疾病来解释。

NMS 的治疗主要是早期停用抗精神病药物, 对大多数患者来说在停药后 1 周-2 周, 症状能够自然缓解。如果是使用长效针剂出现的恶性综合征, 血药浓度逐步代谢的时间将延长。停药 1 个月左右后症状才逐渐缓解。大多数 NMS 患者在急性期有脱水的症状, 补液支持、纠正电解质紊乱是关键。如果患者能够口服液体, 鼓励患者多进水, 补液促排同时也可以降低抗精神病药物的血药浓度。对于出现横纹肌溶解、尿肌红蛋白增高的患者, 则可以辅助血液透析和血液过滤, 改善肾功能衰竭的症状。解热药一般多无效, 监测深部体温的同时, 立即用冰枕和冰袋进行全身降温。

本例患者与既往报告的病例不同, 患者高龄, 国内尚未见到此年龄阶段患者的报道, 合并多种内科疾病, 病程中始终无发热, 肌酶升高程度较轻。主要表现为意识障碍、肌张力增高、心率血压增高、大汗, 且服用抗精神病药物时间较长, 应属于抗精神病药物导致的迟发型非典型恶性综合征。该患者诊断及治疗, 给予停用抗精神病药物及对症支持治疗后患者很快恢复。分析该患者患恶性综合征可能的危险因素如下: ①高龄, 患者代谢慢, 且患者本身有慢性肾功能不全, 药物容易在体内蓄积; ②全身情况差, 患者食欲欠佳, 营养状况较差; ③合并疾病腔隙性脑梗死, 对抗精神药物比较敏感, 容易产生不良反应; ④长期

用药、联合用药; ⑤季节为夏季, 高温环境, 且湿度较大; ⑥个体耐受性差; ⑦合并使用抗胆碱药、抗抑郁药; ⑧由于合并心脏疾病, 脱水治疗, 诱发恶性综合征的发生。

恶性综合征可表现为体温升高、心率增快、血压不稳、肌张力增高、白细胞升高、肌酶升高等, 涉及多个系统症状体征, 早期症状可不典型, 有些病例甚至始终无肌强直或发热表现, 且肌酶升高程度不重, 初次就诊至心内科、呼吸科、神经科均有可能, 如临床医师不熟悉该病容易误诊误治, 该病死亡率较高, 早期诊断能显著改善该病预后, 所以心内科、呼吸科、神经科医师均应熟悉恶性综合征的常见症状、体征, 对于有抗精神病药服用史的病人出现肌张力改变或震颤等相关症状, 要高度警惕该病, 以及早做出诊断和处理。

参考文献(References)

- [1] Tsi H C, Kuo P H, Yang P C. Fever, consciousness disturbance, and muscle rigidity in a 68-year-old man with depressive disorder[J]. Chest, 2003, 124(4):1598-1601
- [2] Montoya A, Ocampo M, Torres-Ruiz A. Neuroleptic malignant syndrome in Mexico[J]. Can J Clin Pharmacol, 2003, 10(3):111-113
- [3] 张继志, 吉中孚. 精神药物的合理应用[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 280-284
Zhang Ji-zhi, Ji Zhong-fu. Rational use of psychiatric drug [M]. Third Edition. Bei Jing: People's Medical Publishing House, 2003: 280-284
- [4] 匡培根. 药物引起的神经精神不良反应[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 248-249
Kang Pei-gen. Drug induced neuropsychiatric adverse reaction [M]. Third Edition. Bei Jing: People's Medical Publishing House, 2001: 248-249
- [5] Rosebush PA. Prospective analysis of 24 episodes of NMS [J]. Am J Psychiatry, 1989, 146: 717-721
- [6] Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome[J]. Br J Anaesth, 2000, 85(1): 129-135
- [7] 茂森. 迟发型恶性综合征疑诊 10 例[J]. 国外医学: 精神病学分册, 1989, 3: 169
Mao Sen. Late onset neuroleptic malignant syndrome-10 suspected cases[J]. Foreign Medical Sciences: Section of Psychiatry, 1989, 3: 169
- [8] 赵春晓. 抗精神病药物恶性综合征 1 例报告[J]. 脑与神经疾病杂志, 1997, 5(5): 278
Zhao Chun-xiao. A case report of neuroleptic malignant syndrome[J]. J Brain and Nervous Diseases, 1997, 5(5): 278
- [9] Kawanishi C. Genetic predisposition to neuroleptic malignant syndrome: implications for antipsychotic therapy[J]. Am J Pharmacogenomics, 2003, 3(2): 89-95
- [10] 伟盛中. 精神科恶性综合征研究进展[J]. 临床心身疾病杂志, 2010, (16)2: 188-191
Wei Sheng-zhong. Research progress of psychiatric malignant syndrome[J]. J Clin Psychosom Dis, 2010, (16)2: 188-191
- [11] 池森, 戴迪. 氯氮平致非典型恶性综合征 1 例报告[J]. 上海精神医学, 2004, 14(3): 163
Chi Sen, Dai Di. A case report of clozapine induced atypical neuroleptic malignant syndrome[J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2004, 14(3): 163

(下转第 935 页)

的应用前景。

参 考 文 献(References)

- [1] 赵欣. 早产与胎膜早破[J]. 实用妇产科杂志, 2001, 7(1): 7
Zhao Xin. Premature birth and premature rupture of membrane [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2001, 7(1): 7
- [2] 刘芳芳, 李小英, 黄莺. 孕妇血中细胞粘附因子-1、白介素-6与胎膜早破的关系[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(17): 3394-3397
Liu Fang-fang, Li Xiao-ying, Huang Ying. Relationship between Inter-cellular Adhesion Molecule-1, Interleukin-6 and Premature Rupture of Fetal Membranes [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(17): 3394-3397
- [3] Cai xin, Xie Yanping. A survey and analysis on the home enteral nutrition complication in patients with head and neck cancer [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2011, 1(2): 229-231
- [4] Sciscione AC, Manley JS, Pollock M, et al. Intracervical fibrin sealant: a potential treatment for early preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(3): 368-373
- [5] 陈红, 李萍. 生物蛋白胶宫颈封堵术治疗早产胎膜早破的可行性分析[J]. 四川医学, 2008, 29(3): 1216-1217
Chen Hong, Li Ping. Application of Fibrin glue in preterm premature rupture of membranes[J]. Sichuan Medical Journal, 2008, 29(3): 1216-1217
- [6] 张雪梅. 生物蛋白胶用于胎膜早破的疗效观察 [J]. 山东医药, 2003, 43(14): 67-68
Zhang Xuemei. Clinical Observation on the Fibrin glue in treating premature rupture of membranes[J]. Shandong Medical Journal, 2003, 43(14): 67-68
- [7] 陈秀金, 曹健, 汤克勇. 胶原蛋白和明胶在食品中的应用[J]. 郑州工程学院学报, 2002, (1): 66-69
Chen Xiujin, Cao Jian, Tang Ke-yong. Application of collagen and gelatin in food product [J]. Journal of Henan University of Technology, 2002, (1): 66-69
- [8] Rust OA, Atlas RO, Meyn J, et al. Does cerclage location influence Perinatal outcome? [J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 189(6): 1688
- [9] 陈红, 王涛. 生物蛋白胶宫颈封堵术治疗早产胎膜早破的临床应用 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2010, 2(6): 23-25
Chen Hong, Wang Tao. Clinical application of Fibrin glue on preterm premature rupture of membranes[J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology, 2010, 2(6): 23-25
- [10] Zhao Xiao-qiong, Ou Xue-ping, Ou Chao-ying, et al. Nursing care of patients with uterine sarcoma chemotherapy[J]. Antitumor Pharmacy, 2011, 1(3): 232-234
- (上接第 926 页)
- [12] 崔拥军, 刘洪玺, 贺海玉, 等. 非典型恶性综合征 1 例报告[J]. 四川精神卫生, 2008, 21(3): 184
Cui Yong-jun, Liu Hong-xi, He Hai-yu. A case report of atypical neuroleptic malignant syndrome[J]. Sichuan Mental Health, 2008, 21(3): 184
- [13] 王红星, 白培深. 对恶性综合征再认识[J]. 国外医学: 精神病学分册, 2004, 31(3): 160-163
Wang Hong-xing, Bai Pei-shen. Recognition of neuroleptic malignant syndrome [J]. Foreign Medical Sciences: Section of Psychiatry, 2004, 31(3): 160-163