

关于抗精神病药致恶性综合征的2例病例讨论及分析

沈学谦

(浙江省金华市第二医院, 浙江 金华 321016)

【摘要】目的:笔者主要是通过收集抗精神病药物使用后出现恶性综合征的病历, 并对该不良反应做出处理和分析。探讨恶性综合征的诱发因素及发病特征, 为临床合理用药提供参考。**方法:**跟踪我院精神科住院患者出现恶性综合征的2例病历, 分析恶性综合征的发病原因, 发病过程, 制定给药方案。**结果:**通过合理治疗, 两例患者均能康复出院。**结论:**恶性综合征是一种与抗精神病药物治疗有关的严重并发症, 治疗的关键就在于早期发现、立即停用抗精神病药物, 及时对症治疗, 支持治疗, 加强护理。

【关键词】恶性综合征; 抗精神病药; 对症治疗

【中图分类号】 R971.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)05-0062-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.015

Analysis of two cases of neuroleptic malignant syndrome induced by antipsychotics

SHEN Xue-qian

(Second Hospital of Jinhua City in Zhejiang Province, Jinhua 321016, China)

【Abstract】Objective: Cases with Neuroleptic malignant syndrome (NMS) caused by antipsychotics were collected - and the adverse reactions were analyzed. To explore the predisposing factors and clinical features of NMS and provide reference for clinical rational drug use. **Method:** By tracking patients medical records in our psychiatric department, two cases of NMS were enrolled and treated. We analyzed the causes, pathogenesis, dosing regimens. **Results:** With proper treatment, two patients can discharged. **Conclusion:** Malignant syndrome is a rare, life-threatening adverse reaction to antipsychotic medication. The key of the treatment for NMS lies on early detection, immediately discontinuing antipsychotics medication, timely symptomatic treatment, supportive therapy, and intensive care.

【Keywords】 neuroleptic malignant syndrome; antipsychotics; symptomatic treatment

1 病例介绍

1.1 病例 1

患者男, 38岁, 因“自语, 多疑”于2014年1月10日收住我院精神科。患者既往有精神分裂症病史21年, 曾2次住院, 以氯氮平治疗为主。入院查体: T: 37.7℃, P: 90次/分, R: 18次/分, BP: 140/80 mmHg, 意识清, 自知力无。血常规、生化检测各项指标均正常, 予氟哌啶醇针10 mg, 每日2次, 氢溴酸东莨菪碱注射液0.3 mg, 每日2次肌注治疗。

1月17日: 患者意识清, 四肢肌张力增高, 小便失禁, T: 38.7℃, 血常规示白细胞、中性比率升高, 见表1。临床药师查房后考虑为药物致急性肌张力障碍, 建议暂停氟哌啶醇注射液, 肌注氢

溴酸东莨菪碱注射液0.3 mg。

1月19日: T: 38.6℃, 四肢肌张力高, 为亚木僵状态。予头孢曲松2 g·d⁻¹抗感染治疗及雷尼替丁、肌苷等支持治疗。

1月21日: 患者意识模糊, 表情呆板, 四肢肌张力高, 自知力无, 尿潴留, 予以导尿1次。T: 39.6℃, 出汗多, 予双氯芬酸钠栓50 mg纳肛对症治疗。

1月22日: 患者意识模糊, T: 39.2℃, 四肢肌张力增高, 出汗多, 血常规示白细胞增高, 生化示肝功能异常、肌酸激酶明显增高(见表1), 血气分析示氧气分压61.60 mmHg ↓, 标准碳酸氢盐24.97 mmol·L⁻¹ ↑, 氧饱和度91.37% ↓。临床医生会诊后提出不排除抗精神病药物引起的不良

[收稿日期] 2015-05-28

[作者简介] 沈学谦, 女, 药师, 硕士, 研究方向: 临床药学, Tel: (0579)-82271711, E-mail: 498392846@qq.com

反应，建议调整抗感染治疗方案：停头孢曲松针，加嘱阿奇霉素 $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 、阿米卡星 $0.4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合静滴，地塞米松 10 mg 静推抗感染治疗，甘利欣 $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注护肝治疗，吸氧，加强支持治疗，并监测生命体征。

1月24日：T: 38.8°C ，意识模糊，出汗多，表情呆板，四肢肌张力增高，大小便失禁。临床药师分析住院经过，患者予氟哌啶醇针治疗后出现体温升高、出汗多、肌强直、大小便失禁、白细胞增高、

表1 病例1患者血常规及生化指标

体格检查 / 项目	检查日期					
	1.10	1.17	1.22	1.24	1.29	2.4
意识障碍	清晰	清晰	模糊	模糊	清晰	清晰
出汗	无	有	有	有	无	无
大小便失禁	无	有	尿潴留	有	无	无
肌强直	-	++	++++	+++	+	-
BP/mmHg	140/80	130/90	116/70		120/80	120/72
T/ $^{\circ}\text{C}$	37.7	38.7	39.2	38.8	37.9	37.2
P: 次 / 分	90	100	92	100	88	80
WBC $\times 10^9/\text{L}$	8.14	10.94	12.97	-	8.95	6.53
LYM%	26.00	10.60	9.4	-	18.10	20.70
NEUT $\times 10^9/\text{L}$	66.60	81.50	83.00	-	72.40	69.70
ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	21.1		132.2	142.8	94.1	68.5
AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	33.8		291.6	222.0	75.3	68.9
LDH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	268		941	805	517	464
CK/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	474.7		1569	756	1289	412.1
CKMB/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	23.4		78	18.3	46.5	28.7

表2 病例2患者血常规与生化指标

检查项目	检查日期								
	2.6	2.8	2.9	2.11	2.13	2.15	2.17	2.22	3.6
意识障碍	清晰	模糊	模糊	模糊	浑浊	模糊	清晰	清晰	清晰
出汗	无	有	有	有	有	有	有	无	无
大小便失禁	有	有	有	有	有	有	有	无	无
肌强直	-	++	+++	++++	++++	+++	++	+	-
BP/mmHg	120/80	120/80	130/80	152/95	117/72	133/86	103/67	136/86	
T/ $^{\circ}\text{C}$	37.8	38.1	38.6	38	37.6	37.1	37.9	37.4	36.9
P: 次 / 分	108	100	94	80	73	76	73	78	72
WBC $\times 10^9/\text{L}$	10.16	12.35	14.92	11.06	8.88	7.72	8.62	6.10	7.15
LYM%	17.60	9.40	7.6	7.7	9.3	13.4	13	20.5	23.60
NEUT $\times 10^9/\text{L}$	76.9	86.00	82.70	83.9	83.2	77.5	79	72.5	67.20
ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	16.6	3.7	93.2	192.2	149.4	97.2	64.4	33.0	26.7
AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	21.9	71.5	269.2	491.6	219.7	82.2	49.4	37.2	22.6
LDH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	317	400	1058	1348	856	589	433	391	223
CK/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	244.9	3026.9	4030.1	5080.7	5537.8	1608.3	520.0	480.8	146.9
CKMB/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	24.5	102.3	247.6	301.3	183.4	47.7	16.7	8.9	9.7

肌酸激酶明显增高等表现，虽已对症治疗，但临床症状仍未明显好转，考虑可能为抗精神病药物引起的恶性综合征，建议使用溴隐亭 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ po，并予支持治疗，复查生化全套。

1月29日：患者意识清，测体温正常，无明显出汗，接触交谈较前明显改善，肌张力增高较前好转，能缓慢移动四肢，胃纳好转，临床药师参与查房后提示恶性综合征症状明显缓解。

2月4日查体：患者意识清，体温升高、出汗、肌强直等恶性综合征症状已完全缓解，血常规及生化指标示基本缓解(表1)，予停溴隐亭及支持治疗。

1.2 病例2

患者男，25岁，因“乱语，多疑5年，加重3d”于2015年2月5日门诊拟“精神分裂症”收住我院精神科。患者长期服用“利培酮 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，氯氮平 $250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ”治疗。3d前病情加重，于2月4日来我院门诊就诊，增加奥氮平 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 后，自言自语增多。2月5日入住我院精神科。入院查体：神志清，T: 37.3°C ，P: 120次/分，R: 18/分，BP: 120/80 mmHg，肠鸣音: 3次/分。心电图示：窦性心动过速，顺钟向转位。脑诱发电位示：轻-中度异常。B超示：脾大。骨密度及胸片检查无异常。予以利培酮 $2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服治疗。

2月6日：神志清，拒食，检查欠配合，14时小便失禁，予MECT联合利培酮 $2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗，余辅助检查见表2。

2月8日：患者意识模糊，拒食，小便失禁，四肢肌张力增高，出汗明显，双侧瞳孔等大等圆，对光反射灵敏，心肺听诊无明显异常，余辅助检查见表2。查房后考虑为利培酮导致的急性肌张力增高，药师建议暂停抗精神病药，肌注氢溴酸东莨菪碱注射液 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，予支持治疗。

2月9日：患者彻夜未眠，表情呆板，意识模糊，出汗明显，T: 38.6°C ，四肢肌张力明显增高，急查血常规及生化全套见表2。白细胞、转氨酶、肌酸激酶显著增高，C蛋白检测 $10.98 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，提示为非炎症性感染。结合临床症状，考虑为抗精神病药引起的“恶性综合征”可能性，药师建议使用甘草酸二胺 $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 改善肝功能等对症治疗，加速药物在体内的排泄，监测病人生命体征。

2月11日：患者卧床，意识模糊，咳痰，肌张力仍高，心电图示无明显异常，查胸片示双肺纹理增粗，右肺明显。余辅助检查（表2）。予心电监护、口腔护理、吸痰处理，加嘱头孢哌酮钠舒巴坦钠 $6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，泮托拉唑 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 对症治疗。

2月13日：患者卧床，出汗，神志浑浊，双侧瞳孔等大等圆，对光反射灵敏，痰鸣明显，四肢肌张力增高，余辅助检查表2，临床药师建议维持原治疗方案。

2月15日：患者卧床少动，无明显咳痰，少许出汗，四肢肌张力高，自知力无，复查血常规（表2）示患者较前明显改善，维持原治疗方案，继观。

2月20日：患者意识清晰，偶有咳嗽，无痰，能下床走动，恶性综合征症状明显缓解，停部分支持治疗。

2月22日：患者能少量进食，下床走动，恶

性综合征症状基本缓解，实验室检查结果见表2，临床药师建议可停用头孢哌酮钠舒巴坦钠、泮托拉唑、甘利欣。

3月6日：患者恶性综合征症状已完全缓解，血常规、生化检测基本恢复正常。

2 讨论

恶性综合征（NMS）由法国精神病学 Delay 于 1960 年首先报道，是一种与抗精神病药物治疗有关的严重并发症，漏诊、误诊率高，来势凶险，发病率约为 $0.01\% \sim 0.02\%$ ^[1]。其临床特征为高热、肌强直、意识障碍、木僵、缄默、自主神经功能紊乱（出汗、心动过速等）。NMS 患者均会出现较为明显的面部惊恐表情，其中有些病例会表现出欲说不能和濒死感，个别病例会出现幻觉妄想^[2]。NMS 确切病理生理机制至今尚未明确。有研究^[3-5]表明与一系列神经生化和神经内分泌系统功能失调有关，与多巴胺拮抗作用、受体阻滞及功能低下有关。

目前尚无统一诊断 NMS 的标准，主要有影响的标准有：Delay 标准（1960）、Levenson 标准（1985）、Adityanjee(1988)、DSM- IV 标准。在临床实践中，上述标准都比较严格，精神科使用表 3 标准较为实用，两名患者的临床表现符合下述诊断标准。

鉴别诊断：①致死性紧张：NMS 与其最大的区别是致死性紧张症无抗精神病用药史。②中枢神经系统感染：以病毒性脑炎最难与 NMS 相鉴别，区别是病毒性脑炎有病毒感染的前驱症状、头疼、癫痫发作、神经系统的定位体征、脑膜刺激症、脑脊液及神经影像学改变。③热射病：主要是在高温

表 3 精神科诊断恶性综合征标准对照

精神科诊断标准	病例 1 患者的表现	病例 2 患者的表现
①发病一周内使用了抗精神病药物	使用了氟哌啶醇针	使用了奥氮平及利培酮
②高热，体温大于 38°C	有高热，体温最高达 39.6°C	有高热，体温最高达 38.6°C
③肌强直	四肢肌张力增高，肌强直，	四肢肌张力增高，肌张力障碍，肌强直
④具有下述症状中的 3 项或 3 项以上： a: 意识改变 b: 心动过速（ $> 90 \text{ 次} / \text{min}$ ） c: 血压不稳（SBP: 30 mmHg , DBP: 15 mmHg ） d: 呼吸急促或缺氧感 e: CK 增高或肌红蛋白尿 f: 白细胞增高 g: 代谢性酸中毒	意识模糊 $90 \sim 100 \text{ 次} / \text{min}$ 血压波动（SBP: 30 mmHg , DBP: 18 mmHg ） CK 增高 白细胞增高 有	意识模糊，甚至意识浑浊 血压波动（SBP: 49 mmHg , DBP: 23 mmHg ） CK 增高 白细胞增高
⑤以上症状不是由全身性疾病或精神科疾病所致	以上症状为用药后逐渐出现的症状，非全身性疾病或精神科疾病所致	以上症状为用药后逐渐出现的症状，非全身性疾病或精神科疾病所致

下出现高热、皮肤干燥、低血压、意识障碍、肢体柔软, 一般没有出汗、肌强直。④恶性高热: 也会出现高热、肌强直, 但发生在使用麻醉药物或肌松剂之后, 有术中恶性高热的家族史。⑤ 5-HT 综合征: 多有抗抑郁药或合并其他药引起, 起病较 NMS 急, 以意识迷糊、轻度躁狂的精神改变为首发症状。

NMS 急性起病, 通常发生于开始给药的 1~2 周内, 随意的增加或减少药量, 合并或者更换药物均有可能发生。上述两例患者均有精神病史, 病例 1 中的男性在肌注氟哌啶醇针 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 一周后急性起病, 2 d 内患者出现典型的临床表现。该 NMS 的发生与氟哌啶醇使用剂量过大、加量过快有关。病例 2 中的男性既往服用利培酮 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 氯氮平 $250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 联合奥氮平 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 1 d 后即停, 改用药利培酮 $2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 2 d 后增加利培酮至 $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 氯氮平至 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 1 d 后急性起病, 临床表现出一系列典型的 NMS 症状。查阅文献不难发现最近几年不断有非经典抗精神病药致恶性综合征的报道^[6-7]。该 NMS 的发生与利培酮与奥氮平加量减量过快有关。

目前主要的治疗方法包括: 支持和对症治疗、药物治疗、电休克治疗。

支持和对症治疗: ①予碳酸氢盐碱化液体, 甚至负荷量可预防肾功能衰竭。②应用抗生素预防感染。③监测并发症, 加强对心脏、肝肾功能的保护。

药物治疗: ①苯二氮草类: 如劳拉西泮 $1 \sim 2 \text{ mg}$, 可改善 NMS 症状和预后。② DA 受体激动剂: 溴隐亭 2.5 mg , $2 \sim 3$ 次 / d po , 必要时增至 $45 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 金刚烷胺 $200 \sim 400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 分次口服或胃管给药, 可缩短恢复时间, 降低病死率。③肌松剂: 丹曲林 / 硝苯呋海因 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 可快速逆转高热和肌强直。④抗胆碱药: 苯扎托品 $1 \sim 2 \text{ mg}$ 肌肉注射; 苯海拉明 $25 \sim 50 \text{ mg}$ 肌肉注射, 可有助于预防锥体外系副反应的反跳。

电休克治疗: ECT 可控制 NMS 的急性精神症状, 效果较好。

3 体会

Bristow (1996) 提出长期服用精神科药物的患者, 当脱水、激越不安、过度消耗等情况出现时均能引发 NMS。一旦出现意识模糊以及肌强直, 应高度怀疑 NMS, 立即密切观察及对症处理。Hall (2001) 研究发现, 精神症状的早期波动、大量出汗、震颤、流涎、锥体外系反应等症状可能是 NMS 前

驱症状。

NMS 发病特点为男性是女性的 2 倍, 常伴发躯体疾病, 联合用药及不规范用药者多发, 用长效制剂、高效价精神科药物者多发, 有持续不眠、过度兴奋、拒食、脱水等因素者多发, 夏季多见。既往有过 NMS 发生的患者多见。

通过密切观察 NMS 的前驱症状, 发病特点, 对 NMS 早期发现、早期诊断, 及时停用所有抗精神病药物, 予以静脉输液, 纠正水电解质、酸碱平衡紊乱, 物理降温, 治疗 NMS 合并症, 密切观察患者呼吸、循环及肝肾功能, 予以支持、对症治疗, 加强护理。文献报道 65% 的 NMS 与各种抗精神病药物使用不当有关, 其次是联合用药, 再次是剂量过大、加量减量过快及胃肠道外给药量过多等。

上述 2 病例治疗成功的关键就在于早期发现、立即停药, 及时对症治疗, 予支持治疗, 密切关注患者的病情变化, 出现的合并症能一一对症治疗, 加强护理。同时也提示我们在抗精神病药物引起的 NMS 治疗中, 除对症治疗和支持治疗外, 及早的使用溴隐亭等药物治疗, 可有效地缩短恢复时间, 降低病死率。对于精神病患者, 抗精神病药物的继续使用是必然的, 在 NMS 症状缓解 2 周后可根据病情需要, 考虑逐渐小剂量、低效价、非经典抗精神病药物的使用^[8]。

因此, NMS 的预防应从观察患者的躯体情况开始, 精神科药物宜小剂量开始, 尽量避免胃肠道外快速大剂量给药、联合用药及骤增骤减精神科药物, NMS 预防的关键在于合理使用精神科药物, 普及对 NMS 的有关知识。

【参考文献】

- [1] Strawn J R, Keck P E Jr, Caroff S N. Neuroleptic malignant syndrome[J]. Am J Psychiat, 2007, 164(8):870-876.
- [2] 于相芬. 恶性综合征例临床护理体会 [J]. 精神医学杂志, 2012, 25(3):219-221.
- [3] Tsai 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.
- [4] Chandran G J, Mikler J R, Keeqan D L. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion[J]. CMAJ, 2003, 169(5):439-442.
- [5] Waldorf S. AANA journal course Update for nurse anesthetists. Neuroleptic malignant syndrome[J]. AANA J, 2003, 71(5):389-394.
- [6] 李玲红, 徐丽华. 1 例喹硫平与丙戊酸钠联用致恶性综合征的护理 [J]. 护理实践与研究, 2013, 10(9):157-158.
- [7] 李甦. 抗精神病药物致恶性综合征 36 例分析 [J]. 大家健康, 2013, 7(7):57-57.
- [8] 陈华. 恶性综合征的防治进展 [J]. 上海精神医学, 2008, 20(5):316-318.