

# 糖皮质激素所致精神障碍

孙振晓 于相芬

【关键词】糖皮质激素;精神障碍

中图分类号:R749

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.05.023

自 1948 年 Hensch 首先将糖皮质激素用于治疗类风湿性关节炎以来,便成为治疗许多疾病的重要手段<sup>[1]</sup>。随着其在临床的广泛应用,也发现了一些严重不良反应,包括躯体及精神方面不良反应。对其所致的躯体方面不良反应已有较深入的认识,而其所致精神方面不良反应尚未引起足够重视。本文对糖皮质激素所致精神障碍的发生率、危险因素、发病机制、临床表现、诊断、治疗、预后等作一梳理。

## 1 发生率

糖皮质激素所致精神障碍的发生率因原发病、用药种类、给药方式不同等报道各异。Dubovsky 等<sup>[2]</sup>报道接受糖皮质激素治疗的患者严重神经精神症状的发生率为 6%,可表现为情感、行为、认知变化。Lewis 等<sup>[3]</sup>对 11 项研究涉及 935 例成年患者应用糖皮质激素所致精神障碍发生率的 Meta 分析发现,发生率为 13%~62%,加权平均发生率为 27.6%,多为轻、中度精神障碍。Ross 等<sup>[4]</sup>对 11 项研究涉及 2555 例应用糖皮质激素治疗患者精神障碍发生率的 Meta 分析发现,严重精神障碍的加权平均发生率为 5.7%,在接受泼尼松 >80mg/d(地塞米松 12mg/d)的患者精神障碍发生率为 18.6%。可在应用低剂量时快速发生<sup>[4]</sup>。各种用药方式均可发生,可发生于口服、静脉滴注、肌肉注射、硬膜外、鼻腔内或关节内用药<sup>[4-6]</sup>。Naber 等<sup>[7]</sup>对 50 例既往无精神症状的眼科患者,应用大剂量甲基强的松龙或氟可龙[起始剂量(119±41)mg/d,渐减至(75±22)mg/d],治疗 8 天,13 例(26%)患者发生躁狂 5 例(10%)发生抑郁,均发生于开始治疗的前 3

天。王育琴等<sup>[8]</sup>报道我国在 2003 年传染性非典型肺炎(SARS)流行期间,对大量患者使用了糖皮质激素以抑制肺纤维化,其中在应用甲泼尼龙冲击治疗的患者中发生精神障碍者占 12.7%~20.1%,尤以甲泼尼龙 >320mg/d 时发生率明显增加,可高达 29.3%。这些患者精神障碍主要表现为兴奋、失眠、焦虑、抑郁、躁狂、记忆力下降、言行异常、认知障碍,甚至幻听、幻视、被害妄想、自杀倾向。Nishimura 等<sup>[9]</sup>报道 135 例系统性红斑狼疮患者,均无脑病,应用糖皮质激素治疗 8 周后,精神症状的发生率为 14.4%,泼尼松龙的剂量为 0.24~1.39 mg/d,平均 0.98 mg/d,临床表现情感障碍 13 例(抑郁 2 例,躁狂 9 例,混合状态 2 例)、精神病性症状 1 例、谵妄 1 例、其他 4 例。

## 2 危险因素

糖皮质激素剂量是发生精神障碍的最重要危险因素<sup>[2]</sup>。波士顿协作药品监督项目监测了 676 例连续住院接受泼尼松治疗的患者,在剂量 ≤40mg/d 时精神症状的发生率为 1.3%(6/463),在剂量为 41~80mg/d 时精神症状的发生率为 4.6%(8/175),在剂量 >80mg/d 时,精神症状的发生率为 18.4%(7/38)<sup>[10]</sup>。但糖皮质激素的剂量不能预测精神障碍发生时间、严重性、临床类型及病程<sup>[4]</sup>。Suwalska 等<sup>[11]</sup>认为与既往性格、酒精中毒病史、精神病家族史和躯体状况有关,且女性更易发生。而 Warrington 等<sup>[1]</sup>认为与年龄无关。

## 3 发病机制

糖皮质激素属于甾体激素,为脂溶性小分子物质,易透过血脑屏障,其作用于中枢神经系统的机制

作者单位:276005 山东省临沂市精神卫生中心

通信作者:孙振晓 E-mail:szx.ywk@163.com

尚未完全阐明,目前认为包括基因机制、非基因机制和神经毒性作用三个方面。基因机制由核受体介导,通过调节基因转录而影响中枢神经系统的发育和活动。非基因机制为快速效应,包括糖皮质激素对中枢神经递质受体的调节和糖皮质激素膜受体介导的效应<sup>[4]</sup>。动物实验表明,体内激素过量可引起内分泌功能失调而致脑皮质 5-HT<sub>2A</sub> 受体密度增加<sup>[12]</sup>。糖皮质激素浓度较高时,快速效应可在数秒至数分钟内出现。过度糖皮质激素暴露可导致内源性类固醇生成减少,导致无对抗的糖皮质激素效应<sup>[4]</sup>。糖皮质激素引起神经细胞膜超极化,选择性抑制自发性电活动,并增强多巴胺 β-羟化酶及苯乙醇胺 N-转甲基酶的活性,增加去甲肾上腺素、肾上腺素的合成,去甲肾上腺素能抑制色氨酸羟化酶活性,降低中枢 5-HT 浓度,扰乱中枢神经递质间的平衡,导致精神异常<sup>[13]</sup>。

#### 4 临床表现

糖皮质激素所致精神障碍可发生于治疗的任何时期,可发生于开始用药时及停药后,但多发生于开始治疗的早期。Hall 等<sup>[14]</sup>发现 86% 的患者发生于开始治疗的第一周。Lewis 等<sup>[3]</sup>发现糖皮质激素所致精神障碍发生的时间中位数为 11.5 天,39% 的患者发生于治疗的第一周,62% 的患者发生于治疗的 2 周内,83% 的患者发生于开始治疗的 6 周内。其常见的精神症状包括激越、焦虑、注意涣散、恐惧、躁狂、冷漠、失眠、易激惹、昏睡、情绪不稳定、强制言语、坐立不安、哭泣等<sup>[1]</sup>。糖皮质激素所致精神障碍以情感障碍最为常见,表现为情绪不稳定、躁狂、抑郁及混合状态。接受短期糖皮质激素治疗的患者常见欣快、轻躁狂,而长期接受糖皮质激素治疗的患者常见抑郁症状<sup>[15]</sup>。也可出现谵妄、精神病性症状

(如幻觉、妄想、思维混乱)、认知损害、痴呆<sup>[16]</sup>、强迫症状<sup>[17]</sup>、惊恐障碍<sup>[18-19]</sup>、木僵<sup>[20]</sup>,严重时可出现自杀<sup>[21-22]</sup>及伤人<sup>[23]</sup>等。在临床工作中遇到 1 例 44 岁女性席汉氏综合征患者口服泼尼松 40mg/d 两天后出现精神障碍,表现为失眠、兴奋话多、行为紊乱,症状波动性大,经停药及对症处理后精神症状逐渐缓解。随访 17 年,无类似精神症状复发。

#### 5 诊断

糖皮质激素所致精神障碍的诊断主要依靠用药史及临床表现等,诊断标准为:①有确切的应用糖皮质激素史,并可确定精神障碍由此引起;②出现躯体或心理症状,如中毒、精神病性症状、情感障碍、神经症样症状、智能障碍、遗忘综合征,以及人格改变;③社会功能受损。

#### 6 治疗

6.1 早期发现,早期干预 加强健康教育,在应用糖皮质激素治疗时,应告知患者发生精神障碍不良反应的可能性,并随时询问患者这些表现,有助于早期发现,早期干预。对于躁狂及谵妄患者,应安置在舒适、安全的环境,防止伤人与自伤。应认真评估患者的自杀行为,Bräunig 等<sup>[21]</sup>报道,33% 的糖皮质激素所致精神障碍患者有自杀危险,而且在发现 26 例有自杀危险性的患者中,自杀意念 15 例,自杀未遂 8 例,自杀成功 3 例。Lewis 等<sup>[3]</sup>报道 79 例糖皮质激素所致严重情感障碍患者有 2 例自杀死亡。

6.2 糖皮质激素停用或减量 糖皮质激素所致精神障碍的治疗首先是停用糖皮质激素或减量,如果病情不允许停药,可先将糖皮质激素减至泼尼松 40mg/d 等值量,然后尽快减至 7.5mg/d 泼尼松等值量<sup>[24]</sup>。糖皮质激素等值量见表 1<sup>[1]</sup>。

表 1 糖皮质激素等值量

糖皮质激素	糖皮质激素活性	半衰期( h)	等值量( mg)	等值量( mg)
氢化可的松	1	8 ~ 12	20	160
可的松	0.8	8 ~ 12	25	200
氢化泼尼松	4	18 ~ 36	5	40
泼尼松	4	18 ~ 36	5	40
甲基泼尼松龙	5	18 ~ 36	4	32
地塞米松	25	36 ~ 54	0.8	6.4

6.3 药物治疗 对于不能耐受糖皮质激素停用或减量或突发精神病性症状、严重激越、攻击行为或其他不能忍受的复杂症状,是药物治疗的适应证。

6.3.1 抗精神病药物 Davis 等<sup>[25]</sup>发现小剂量抗精神病药物可使 83% (24/29) 的糖皮质激素所致精神障碍患者症状快速缓解,33% 在 3 天内有效,60% 在 1 周内有效,80% 在 2 周内有效。由于非典型抗精神病药物较典型抗精神病药物锥体外系不良反应少而被推荐为一线用药。Brown 等<sup>[26]</sup>应用奥氮平治疗 12 例糖皮质激素所致躁狂及混合症状,92% (11 例) 有效。也有利培酮<sup>[4]</sup>、阿立哌唑<sup>[27]</sup>、奎硫平<sup>[28]</sup>治疗糖皮质激素所致躁狂有效的报道。

6.3.2 心境稳定剂 糖皮质激素所致躁狂或混合状态可应用心境稳定剂治疗。已有锂盐、卡马西平及丙戊酸盐治疗有效的报道<sup>[1]</sup>。Brown 等<sup>[29]</sup>报道拉莫三嗪可改善糖皮质激素所致的情感及认知症状。

6.3.3 抗抑郁药 糖皮质激素所致抑郁可应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)治疗,已有氟西汀、舍曲林、氟伏沙明等治疗有效的报道<sup>[1,48]</sup>。Ismail 等<sup>[30]</sup>报道应用 5-HT 及去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRIs)文拉法辛治疗糖皮质激素所致精神病性抑郁获得满意疗效。但三环抗抑郁剂(TCAs)可使激越及精神病性症状恶化,不主张使用<sup>[1]</sup>。

6.3.4 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂 NMDA 受体拮抗剂忆必佳(memantine)可治疗糖皮质激素引起的认知改变。Brown 等<sup>[31]</sup>对 20 例长期接受糖皮质激素治疗的门诊患者随机双盲分为 8 周忆必佳组(最大日剂量 20mg)及安慰剂治疗组,中间有 4 周清洗期,应用霍普金斯词汇学习测验(Hopkins Verbal Learning Test, HVLT)评估陈述性记忆,应用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD)及杨氏躁狂评定量表(Young Manic Rating Scale, YMRS)评估情感症状,结果发现忆必佳组 HVLT 总评分及再认评分与安慰剂组比较,差异有显著性,而 HRSD、YMRS 评分差异无显著性。

6.4 电休克治疗 Sutor 等<sup>[32]</sup>报道 1 例 15 岁女性糖皮质激素所致抑郁障碍患者,应用电休克治疗快速起效。对于糖皮质激素所致严重情感性精神障碍,尤其是药物治疗效果差的患者可考虑电休克治疗<sup>[1]</sup>。

6.5 糖皮质激素所致精神障碍的治疗程序 Warrington 等<sup>[1]</sup>提出了短期(<1 月)及长期(>1 月)应用糖皮质激素所致精神障碍的治疗流程。短期应用糖皮质激素所致精神障碍的治疗流程:对患者进行评估,如存在自杀意念或严重激越,则考虑住院治疗;复习患者用药情况,是否使用其他精神活性药物,如果有考虑减量或停用;如考虑为糖皮质激素所致,在考虑到耐受性因素的情况下,谨慎地尽可能快地减少剂量;如果症状较重,对减量无反应,考虑加用非典型抗精神病药物治疗。长期应用糖皮质激素所致精神障碍的治疗流程:评估患者自杀意念,如存在则考虑住院治疗;复习患者用药情况,是否使用其他精神活性药物,如果有考虑减量或停用;使用糖皮质激素的剂量尽可能小,尽可能快地停用糖皮质激素,但必须逐渐减量以减少 HPA 轴的抑制。对于进行性情感症状,可试用下列方案:躁狂症状采用心境稳定剂、非典型抗精神病药物,抑郁症状采用心境稳定剂、SSRIs;对于精神病性症状,可试用非典型抗精神病药物。

## 7 预 后

糖皮质激素所致精神障碍预后良好,90% 以上的患者在 6 周内恢复<sup>[33]</sup>。常在糖皮质激素停用或减量后缓慢恢复,但由于临床表现不同,病程差异较大。谵妄常在几天内恢复,精神病性症状常需一周以上才能恢复,而抑郁、躁狂或混合性情感症状常需停药 6 周才能恢复<sup>[1]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids[J]. Mayo Clin Proc 2006 81(10):1361-1367.
- [2] Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, et al. The neuropsychiatric complications of glucocorticoid use: steroid psychosis revisited[J]. Psychosomatics 2012 53(2):103-115.
- [3] Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes: a report of 14 cases and a review of the literature[J]. J Affect Disord 1983 5(4):319-332.
- [4] Ross DA, Cetas JS. Steroid psychosis: a review for neurosurgeons[J]. J Neurooncol 2012 109(3):439-447.
- [5] 冯春霞, 刘兰花, 王艳, 等. 糖皮质激素所致精神障碍临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志 2002 28(4):279.
- [6] Pokladnikova J, Meyboom RH, Vlcek J, et al. Intranasally administered corticosteroids and neuropsychiatric disturbances: a review

- of the international pharmacovigilance programme of the World Health Organization[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 ,101( 1) :67 -73.
- [7] Naber D ,Sand P ,Heigl B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8 - days' corticosteroid treatment: a prospective study[J]. *Psychoneuroendocrinology* ,1996 21( 1) :25 -31.
- [8] 王育琴, 闻满华, 常明, 等. 460 例 SARS 患者应用糖皮质激素致不良反应的探讨[J]. *药物不良反应杂志* 2004 6( 2) :78 -82.
- [9] Nishimura K , Omori M , Sato E ,et al. New - onset psychiatric disorders after corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: an observational case - series study[J]. *J Neurol* 2014 261( 11) :2150 -2158.
- [10] Drug - induced convulsions: report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program[J]. *Lancet* ,1972 2( 7779) :677 -679.
- [11] Suwalask A , Lojko D , Rybakowski J , et al. Psychiatric complications of glucocorticoid treatment[J]. *Psychiatr Pol* 2002 36( 2) :271 -280.
- [12] 任新国. 肾上腺皮质激素对大鼠 5 - 羟色胺<sub>2A</sub>受体密度的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志* ,1997 23( 5) :296 -297.
- [13] 徐西嘉, 唐劲松, 郭文斌. 糖皮质激素致精神障碍 2 例[J]. *临床精神医学杂志* 2007 ,17( 5) :334.
- [14] Hall RC ,Popkin MK ,Stickney SK ,et al. Presentation of the steroid psychoses[J]. *J Nerv Ment Dis* ,1979 ,167( 4) :229 -236.
- [15] Bolanos SH ,Khan DA ,Hanczyc M ,et al. Assessment of mood states in patients receiving long - term corticosteroid therapy and in controls with patient - rated and clinician - rated scales[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 92( 5) :500 -505.
- [16] Kenna HA ,Poon AW ,de los Angeles CP ,et al. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report[J]. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011 65( 6) :549 -560.
- [17] Scheschonka A , Bleich S , Buchwald AB ,et al. Development of obsessive - compulsive behaviour following cortisone treatment[J]. *Pharmacopsychiatry* 2002 35( 2) :72 -74.
- [18] Charbonneau Y , Ravindran AV. Successful treatment of steroid - induced panic disorder with fluvoxamine[J]. *J Psychiatry Neurosci* ,1997 22( 5) :346 -347.
- [19] Raskin DE. Steroid - induced panic disorder[J]. *Am J Psychiatry* , 1984 ,141( 12) :1647.
- [20] Doherty M , Garstin I , McClelland RJ ,et al. A steroid stupor in a surgical ward[J]. *Br J Psychiatry* ,1991 ,158:125 -127.
- [21] Bräunig P ,Bleistein J ,Rao ML. Suicidality and corticosteroid - induced psychosis[J]. *Biol Psychiatry* ,1989 26( 2) :209 -210.
- [22] Chan C , Shaw T. Suicidality induced by steroid treatment[J]. *Aust N Z J Psychiatry* 2009 43( 5) :484.
- [23] Airagnes G , Rouge - Maillart C , Garre JB ,et al. Homicide and acute cortico - induced psychosis: A case report[J]. *Encephale* , 2012 38( 5) :440 -444.
- [24] Richter B ,Neises G ,Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders: a systemic review[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002 31( 3) :751 -778.
- [25] Davis JM ,Leach A ,Merk BS ,et al. Treatment of steroid psychoses[J]. *Psychiatr Ann* ,1992 9( 22) :487 -491.
- [26] Brown ES ,Chamberlain W ,Dhanani N ,et al. An open - label trial of olanzapine for corticosteroid - induced mood symptoms[J]. *J Affect Disord* 2004 83( 2 -3) :277 -281.
- [27] Kimmel RJ ,Combs H. Steroid - induced mania treated with aripiprazole[J]. *Psychosomatics* 2012 53( 2) :181 -183.
- [28] Siddiqui Z ,Ramaswamy S ,Petty F. Quetiapine therapy for corticosteroid - induced mania[J]. *Can J Psychiatry* 2005 50( 1) :77 -78.
- [29] Brown ES ,Frol A ,Bobadilla L ,et al. Effect of lamotrigine on mood and cognition in patients receiving chronic exogenous corticosteroids[J]. *Psychosomatics* 2003 44( 3) :204 -208.
- [30] Ismail M ,Lyster G. Treatment of psychotic depression associated with steroid therapy in Churg - Strauss syndrome[J]. *Ir Med J* , 2002 95( 1) :18 -19.
- [31] Brown ES ,Vazquez M ,Nakamura A. Randomized , placebo - controlled , crossover trial of memantine for cognitive changes with corticosteroid therapy[J]. *Biol Psychiatry* 2008 64( 8) :727 -729.
- [32] Sutor B ,Wells LA ,Rummans TA. Steroid - induced depressive psychosis responsive to electroconvulsive therapy[J]. *Convuls Ther* ,1996 ,12( 2) :104 -107.
- [33] Suwalska A , Łojko D , Rybakowski J. Psychiatric complications of glucocorticoid treatment[J]. *Psychiatr Pol* 2002 36( 2) :271 -280.

( 收稿日期: 2015 - 02 - 10)