

· 案例讨论 ·

氯氮平所致动眼危象 1 例

邓鸿将, 张 岚*

(四川大学华西医院, 四川 成都 610040)

*通信作者: 张 岚, E-mail: zhangzilan@126.com)

【摘要】 本文报告 1 例 14 岁精神分裂症女性患者, 病程 2 余年, 使用阿立哌唑、利培酮、奥氮平等非典型抗精神病药物后疗效差, 且在服药过程中出现急性肌张力障碍。随后更换为氯氮平治疗, 使用氯氮平治疗期间, 患者精神病性症状好转, 但出现了流涎以及氯氮平所致动眼危象、吐词不清、吞咽困难等不良反应。本文通过对该案例进行讨论, 以期为临床医生对氯氮平所致动眼危象的识别和处理提供参考。

【关键词】 精神分裂症; 氯氮平; 肌张力障碍; 动眼危象; 治疗性药物监测

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20220614001

Oculogyric crisis caused by clozapine: a case report

Deng Hongjiang, Zhang Lan*

(West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610040, China)

*Corresponding author: Zhang Lan, E-mail: zhangzilan@126.com)

【Abstract】 This paper reported a case of a 14-year-old female patient with schizophrenia of more than 2 years who had poor efficacy on atypical antipsychotics such as aripiprazole, risperidone and olanzapine, and who developed acute dystonia adverse effects during administration. Subsequently, the treatment was changed to clozapine therapy, and during this treatment, the patient's psychotic symptoms improved, but developed salivation and adverse effects such as clozapine-induced oculogyric crisis, slurred speech and dysphagia. This paper discussed this case with a view to providing a reference for clinicians in the recognition and management of oculogyric crisis caused by clozapine.

【Keywords】 Schizophrenia; Clozapine; Dystonia; Oculogyric crisis; Therapeutic drug monitoring

抗精神病药物所致急性肌张力障碍及类帕金森综合征在临床中较为常见, 多系中脑黑质-纹状体通路中多巴胺 D₂ 受体阻断后多巴胺能和胆碱能神经递质失衡所致^[1]。急性肌张力障碍表现为眼上翻、斜颈、颈后倾、吐舌、张口困难、尿潴留等, 多因氟哌啶醇等抗精神病药物使用后强效的多巴胺 D₂ 阻断作用所致^[2]。随着非典型抗精神病药物成为一线治疗药物, 药物所致的急性肌张力障碍发生率下降。抗精神病药物所致的类帕金森综合征表现为运动不能、肌张力增高、震颤和自主神经功能紊乱^[3]。动眼危象是一种罕见的局灶性肌张力障碍, 患者眼外肌发生强直痉挛, 导致双眼固定偏斜某方, 以向上凝视常见, 该症状可能持续数秒至数小时, 常伴有颈后倾和侧屈、眼部疼痛等症状^[4-5], 发作期间患者意识清楚, 无四肢强直、瘫痪及言语障碍等表现。动眼危象的病因多种多样, 最常见的是在

使用多巴胺阻滞剂后出现, 如抗精神病药(包括非典型的和典型的)、止吐药、抗癫痫药和抗抑郁药。氯氮平所致动眼危象、吐词不清、吞咽困难等不良反应在临床上十分罕见, 故通过对该案例进行分析, 以期为广大临床工作者提供参考。

1 病 例

患者女性, 14 岁, 因“凭空闻声、视物伴感被害 2 余年”入院。2020 年 7 月, 患者开始出现无故哭笑、敏感多疑、行动缓慢情形, 逐渐感觉周围同学及路人议论自己、有人陷害自己, 凭空听到同学的议论声, 如说自己的坏话以及指责自己不该活在这个世界上, 曾采取过割颈、割腕的方式实施自杀, 并诉有凭空视物情形, 曾凭空看到母亲抱着妹妹、游戏角色及以前养的猫出现在面前。患病期间, 患者常待在家中不愿意外出, 若走在路上便会四处张望, 觉得周围人会对自己不利, 同时觉得路人在用手势控

制着自己的大脑,并感觉有人用仪器侵入了自己的大脑进行操控,认为家中安装有监控器,故检查家中卧室、客厅等。起病后,患者于当地医院就诊,遵医嘱服用阿立哌唑 15 mg qn、利培酮 1 mg qn、舍曲林 50 mg qd、劳拉西泮 0.5 mg qn、盐酸苯海索 2 mg qn 治疗 3 个月未见改善,期间曾出现 2 次头颈侧歪、双眼上翻情形,每次持续时间约数十分钟,否认意识模糊、问话不答、口吐白沫、四肢强直痉挛、大小便失禁等表现。2021 年 4 月,患者于我院就诊,入院后完善头部增强 MRI 检查,显示中脑被盖背侧强化小结节,经神经内科会诊后考虑无功能性结节、无手术指征,嘱随诊,脑脊液、铜蓝蛋白、角膜色素环、尿液有机酸分析、自身免疫性及副肿瘤性脑炎、寄生虫抗体、遗传病全外显子基因检测等未见异常,先予以奥氮平 20 mg qn、苯海索 4 mg bid、氯硝安定 2 mg qn、普萘洛尔 5 mg bid 治疗,期间因幻觉、妄想等精神症状缓解差且伴头痛不适,经全科疑难病例讨论后,将奥氮平调整为氯氮平治疗,好转出院后嘱服用氯氮平 175 mg bid、普萘洛尔 10 mg tid 治疗。此后,患者规律服药,凭空视物、被害妄想等症状缓解,但仍偶有凭空闻声情形,多为听到他人喊自己的名字或评论性幻听,但不影响日常学习和生活。2021 年 10 月,患者于门诊随诊,将氯氮平调整为 400 mg/d,后逐渐出现吐词不清、吞咽困难以及偶发双眼上翻情形。2022 年 1 月,患者双眼上翻情形加重,发作频次增加至三天一次,持续时间最长可达数小时,伴有双眼疼痛、头痛不适,否认意识不清、四肢强直阵挛、大小便失禁情形,自觉双眼上翻期间幻听症状加重,故 2022 年 4 月再次于我院住院诊治。个人史:足月顺产,自幼生长发育正常,小学成绩良好,患病后成绩下降,母亲备孕时父亲有吸毒史,4 岁时父母离异,长期跟随奶奶生活。既往史、家族史无特殊。入院查体:体温 36.3℃,心率 96 次/min,呼吸 20 次/min,血压 105/82 mmHg (1 mmHg=0.133 kpa)。精神检查:引出评论性幻听、命令性幻听(真性幻听及假性幻听),既往存在视幻觉、被害妄想、被控制妄想、关系妄想,伴情绪低落、精力缺乏、社交减少,注意力集中差,无助无望及自杀行为等抑郁综合征,未引出明显焦虑综合征,自诉处于学校情景时存在紧张、害怕,伴全身发抖、胸闷等不适。辅助检查:2021 年 12 月,头部增强 MRI 复查较前未见变化。入院后予以完善普通脑电图检查,提示儿童异常脑电图,氯氮平血浆药物浓度为 1 488 ng/mL,入院 2 天后,患者双眼上翻

于夜间发作 1 次,持续时间约 2 小时,期间意识清楚,自觉伴双眼及头部疼痛,精神检查未见明显幻听等精神病性症状,后将氯氮平减量为 300 mg qd 并联合盐酸苯海索 2 mg bid 治疗。5 个氯氮平血药代谢周期后,复查氯氮平血浆药物浓度为 763 ng/mL,期间患者精神分裂症个体化用药基因检测结果示:患者 CYP2D6 基因型为 *2/*2,药物代谢酶活性正常,不影响氯氮平正常代谢;患者 CYP1A2 基因型为 *1F/*1F,服用氯氮平发生不良事件(如抽搐)的风险较高。患者在接受氯氮平减量并联合盐酸苯海索治疗期间,午后偶发一次双眼上翻,持续时间约数秒,患者自觉凭空闻声症状较前有所加重,否认影响其日常生活,故嘱其出院后门诊随诊。

2 讨 论

氯氮平常应用于难治性精神分裂症患者中,临床中推荐的治疗剂量为 300~600 mg/d,常见的不良反应包括过度镇静、流涎、体位性低血压、心动过速、代谢异常、脑电图异常或癫痫发作,严重的不良反应有粒细胞缺乏继发感染^[6]。氯氮平相关的肌张力障碍报道较少,因为氯氮平的主要优点之一是其产生的锥体外系综合征和迟发性运动障碍的情况较少,这一优势与氯氮平的非典型生化特征有关,特别是其对多巴胺 D₁受体的高阻断和对 D₂受体的低阻断,可以防止 D₁/D₂受体功能失衡,以致无法诱导锥体外系不良反应,也不易诱发迟发性运动障碍^[7],故在精神分裂症伴迟发性运动障碍中也得以应用。

动眼危象病因较复杂,与神经系统疾病的存在有关,并需与额颞叶癫痫发作进行鉴别,因其发作性、短暂性、重复性和刻板性与癫痫发作时的临床表现极为相似,故癫痫病史询问、头部 MRI 及脑电图检查十分必要。当确定为药物所致动眼危象时,大部分病例提示使用抗胆碱能药物有助于减少动眼危象的发作频次及持续时间,停用原先的多巴胺阻滞剂可避免再次发生^[4]。而氯氮平作为难治性精神分裂症的循证药物^[8],以及考虑到其对重症精神分裂症伴自杀风险的有效性,故在发生药物不良反应后,需优先评估不良反应的严重程度,以确定是否进行药物减量或停用。

由于缺乏有效的影像学指标和实验室指标监测,早期对精神疾病的临床用药多依赖于临床观察。目前,已知抗精神病药物血浆药物浓度与多巴胺 D₂受体的占用率密切相关,例如,随着抗精神病药物逐渐加量至有效剂量时,其血浆药物浓度的提

升会逐渐使其作用受体达到有效的占有率^[9]。几乎所有的抗精神病药物都是如此,直到其所作用受体达到最大占有率。一般而言,在氯氮平的最大治疗剂量内,其口服剂量与血浆药物浓度呈正相关^[10-11]。除血浆药物浓度的监测外,虽然已有脑多巴胺代谢影像学检查^[12],但由于其相关研究有限及检查费用昂贵,无法广泛应用于药物代谢的监测。神经精神药理学治疗性药物监测共识指南^[13]已将氨磺必利、氯氮平、奥氮平等非典型抗精神病药物列为治疗性药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)最高推荐类,而这些药物在治疗中的监测也主要依赖于药物代谢动力学分析。在整个氯氮平药物代谢过程中,氯氮平和甲基氯氮平的血浆药物浓度升高与精神症状的改善呈正相关^[7]。去甲基化主要由细胞色素 P450 家族 CYP1A2 完成,约占氯氮平总体代谢的 70%,但由于 CYP1A2 的含量个体差异极大,最大差异可达 160 倍,容易导致血浆药物浓度个体差异的出现,除 CYP1A2 外, CYP2C19、CYP3A4 和 CYP2D6 在去甲基化过程中也发挥着一定作用,但相对微弱^[10]。精神药理学治疗性药物监测共识指南推荐氯氮平治疗血浆药物浓度范围为 350~600 ng/mL,同时指出吸烟会对 CYP1A2 起到诱导作用,加速氯氮平的代谢,导致其血浆药物浓度降低^[14],而在躯体合并感染的情况下又会减缓其代谢速度,导致其血浆药物浓度上升,在氯氮平药物相互作用方面,卡马西平、苯妥英钠、咖啡因以及部分抗抑郁药也已明确是 CYP1A2 的诱导剂,会起到加速氯氮平药物代谢的作用^[15]。性别方面,女性 CYP1A2 活性略低,女性患者服用低剂量氯氮平即可达到药物治疗浓度,口服避孕药会抑制氯氮平代谢^[16],提示可能是雌激素对 CYP1A2 抑制所致。在种族方面,因亚洲人的 CYP1A2 活性相对较低,患者可能约服用白种人患者的 1/2 剂量即可达到相似的血浆药物浓度^[17]。此外,研究表明,应以 1 000 ng/mL 作为氯氮平的警戒血浆药物浓度,尽管高于 1 000 ng/mL 的血浆药物浓度可获得更好的疗效,但超出该警戒浓度可显著增加癫痫发作的风险^[18],严重时可能造成氯氮平中毒,在中毒状态下其药物半衰期会延长至 30 小时,从而进一步加重体内氯氮平的累积^[13]。

本例患者在接受氯氮平治疗中出现了动眼危象,并伴有吐词不清、吞咽困难等少见的氯氮平药物不良反应,通过对症状的有效识别进而对患者行氯氮平 TDM、药物基因检测,证实了该患者存在氯氮平低代谢的特点。但在临床氯氮平的应用中,肌

张力障碍及锥体外系不良反应鲜见,故可能忽略了患者是否存在氯氮平药物代谢能力异常的问题,虽然有研究表明,唾液分泌过多预示着患者的氯氮平血浆药物浓度升高^[13],但此类不良反应过于常见且无法进行有效的定量观察,故不足以成为个体氯氮平真实代谢水平的衡量指标。采用抗精神病药物血浆药物浓度监测,不仅可以帮助临床医生判断药物的使用剂量是否达到治疗所需量,也能及时避免因个体代谢差异导致的药物蓄积性中毒。

目前临床尚未推广精神疾病患者的 TDM 管理模式,但在临床中出现氯氮平治疗效果差、耐受性差的情况时,采取 TDM 就显得很有必要。除氯氮平外,其他非典型抗精神病药物也同样有必要进行 TDM,特别是在重型、偏难治性的精神疾病转为难治性精神疾病前, TDM 可能会成为重要的评估环节。除血浆药物浓度测定外,完善药物代谢基因检测可能有益于临床药物选择及用药观察,如本例患者的抗精神病药物基因检测结果提示,其服用氯氮平发生不良事件的风险较高。虽然既往研究显示, CYP2D6 基因多态性对 CYP2D6 相关的抗精神病药物代谢动力没有显著影响^[19],但也有研究表明, CYP1A2*1F/*1F 基因型是氯氮平治疗效果降低与不良反应增加的危险因素,尽管其不影响氯氮平的血浆药物浓度^[20]。

综上所述,本案例报道了氯氮平所致动眼危象,为临床工作者对此不良反应的识别及处理提供参考,进一步推广精准医学在精神疾病诊疗中的应用。

参考文献

- [1] Loonen AJ, Ivanova SA. Neurobiological mechanisms associated with antipsychotic drug-induced dystonia [J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(1): 3-14.
- [2] Casey DE. Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders [J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(Suppl 9): 25-28.
- [3] Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(Suppl 1): 4-8.
- [4] Nebhinani N, Avasthi A, Modi M. Oculogyric crisis with clozapine: a case report and review of similar case reports in the literature [J]. *Indian J Psychol Med*, 2015, 37(3): 342-344.
- [5] Boi S, Garcia-Malo C, Rodríguez CI. Oculogyric crisis: a rare type of dystonia [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2021, 46(4): E429-E430.
- [6] de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine

- levels[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2022, 55(2): 73–86.
- [7] Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49(7): 538–544.
- [8] Martini F, Spangaro M, Buonocore M, et al. Clozapine tolerability in treatment resistant schizophrenia: exploring the role of sex[J]. *Psychiatry Res*, 2021, 297: 113698.
- [9] Lako IM, van den Heuvel ER, Knegtering H, et al. Estimating dopamine D₂ receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2013, 33(5): 675–681.
- [10] Yada Y, Kitagawa K, Sakamoto S, et al. The relationship between plasma clozapine concentration and clinical outcome: a cross-sectional study[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2021, 143(3): 227–237.
- [11] Takano A, Suhara T, Kusumi I, et al. Time course of dopamine D₂ receptor occupancy by clozapine with medium and high plasma concentrations[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30(1): 75–81.
- [12] Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, et al. Dopamine D₂ receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(4): 497–502.
- [13] Schoretsanitis G, Kuzin M, Kane JM, et al. Elevated clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(3): 329–335.
- [14] Guo J, Zhu X, Badawy S, et al. Metabolism and mechanism of human cytochrome P450 enzyme 1A2[J]. *Curr Drug Metab*, 2021, 22(1): 40–49.
- [15] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1–2): 9–62.
- [16] Schoretsanitis G, Kane JM, de Leon J. Adding oral contraceptives to clozapine may require halving the clozapine dose: a new case and a literature review[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, 40(3): 308–310.
- [17] Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, et al. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(6): 537–546.
- [18] Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment[J]. *Can J Psychiatry*, 2007, 52(7): 457–463.
- [19] Na Takuathung M, Hanprasertpong N, Teekachunhatean S, et al. Impact of CYP1A2 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2019, 139(1): 15–25.
- [20] Balibey H, Basoglu C, Lundgren S, et al. CYP1A2*1F polymorphism decreases clinical response to clozapine in patients with schizophrenia[J]. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*, 2011, 21(2): 93–99.

(收稿日期:2022-06-14)

(本文编辑:戴浩然)