

· 案例讨论 ·

氯氮平撤药后发生胆碱能受体超敏综合征 1 例

李冠华¹, 孙旭², 李功迎^{1*}

(1. 济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272000;

2. 济宁市精神病防治院, 山东 济宁 272000

* 通信作者: 李功迎, E-mail: ligongying2005@126.com)

【关键词】 氯氮平; 撤药综合征; 胆碱能受体超敏综合征

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

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.03.016

1 病 例

患者, 女性, 56 岁。因“间歇性骂人、多疑、话多 27 年, 复发 1 月”入院。患者于 27 年前无明显原因及诱因缓慢起病, 起初表现为骂人、多疑, 怀疑有人说自己坏话, 经常与别人对骂, 曾住院治疗, 诊断为“精神分裂症”。给予氯氮平治疗(具体不详), 好转后出院。在家服用氯氮平, 半年后自行停药, 病情稳定, 间歇期完全正常。此后稍有不顺心就表现为话多、爱发脾气、摔砸东西, 每次发病自行服用氯氮平, 持续服药 1 周后好转, 后又停药。入院 2 月前因丈夫去世, 表现为兴奋、话多、行为冲动, 自述半夜听见丈夫回来。在家服用半片氯氮平治疗, 未见好转。2018 年 11 月 14 日门诊以“双相情感障碍, 目前为伴有精神病性症状的躁狂发作”收入院。

入院查体: 生命体征正常, 心脏、胸、腹部及神经系统检查未见异常。精神检查: 意识清楚, 无定向力障碍, 貌龄相符, 接触差。无感觉障碍, 存在幻听, 语量多, 神态丰富, 入病房后不停地讲话, 思维联想迅速, 自觉脑子反应快, 未查及其他妄想及病理性信念, 注意力不集中, 记忆、智力未见异常。情绪不稳, 易激惹, 情感反应尚协调。意志活动病理性增强, 无自知力。辅助检查: 血常规、血生化、传染四项、肿瘤标志物等均未见异常, 脑电图正常, 甲状腺、腹部、生殖系统彩超未见异常。

入院诊断: 双相情感障碍, 目前为伴有精神病性症状的躁狂发作。

项目基金: 国家自然科学基金项目(81571334); 山东省研究生教育创新计划项目(SDY15012); 山东省本科高校教学改革研究项目(2015M049)

诊疗经过: 入院后给予“氯氮平(维必朗, 25 mg/片, 江苏恩华药业有限公司)25 mg, 每日一次; 碳酸锂(宝庆, 0.25 g/片, 湖南省湘中制药有限公司)0.25 g, 每日两次”治疗。治疗 1 月后服氯氮平 300 mg/d, 碳酸锂 1 g/d。1 月后复查, 血常规示白细胞 $3.0 \times 10^9/L$, 故加用“利可君(吉贝尔, 20 mg/片, 江苏吉贝尔药业有限公司)20 mg, 每日两次”治疗, 12 月 20 日复查血常规, 白细胞为 $2.8 \times 10^9/L$, 考虑患者已服用利可君, 且服用碳酸锂, 白细胞仍低, 遂将氯氮平逐步减量, 并加用“喹硫平(启维, 100 mg/d, 湖南洞庭药业股份有限公司)50 mg, 每日两次”替代治疗, 12 月 24 日氯氮平减至 25 mg/d, 喹硫平增至 400 mg/d。12 月 25 日, 患者突然呕吐, 测血压 131/78 mmHg, 后患者频繁呕吐、在娱乐室来回走动, 夜间睡眠差, 查血锂浓度在正常范围内, 排除血锂中毒; 行颅脑 CT 未见异常。当时服用喹硫平 400 mg/d、碳酸锂 1 g/d、氯氮平 25 mg/d 及其他对症治疗。4 天后病情未见好转, 请会诊, 会诊意见: 在没有其他药物变化的情况下, 患者症状发展与氯氮平的停止存在时间关联, 考虑是由氯氮平撤药导致, 暂将氯氮平恢复至 50 mg/d。恢复氯氮平治疗 1 天后患者未再呕吐, 但坐立不安, 睡眠欠佳。2 天后, 未诉躯体不适, 病情好转, 睡眠可。复查血常规, 白细胞为 $2.9 \times 10^9/L$, 考虑患者白细胞低, 仍需停用氯氮平。将 50 mg/d 氯氮平逐渐减量至 25 mg/d、12.5 mg/d 直至完全停用, 与此同时合并“奥沙西洋片(优菲, 15 mg/d, 北京益民药业有限公司)15 mg, 每晚一次”治疗。期间密切观察患者病情变化, 未见异常。1 周后停用奥沙西洋片。后继续观察, 病情稳定, 未见异常。

2 讨 论

撤药反应是当撤药过快或骤停目前抗精神病药物(不含抗焦虑药和中枢兴奋药)时出现相应的症状反跳^[1]。在抗精神病药物中,以停用氯氮平后出现撤药反应较常见。所有抗精神病药的核心是阻断 D₂ 受体的能力,而氯氮平有阻断多个受体的能力,除 D₂ 受体外,还有血清素 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 受体、组胺 H₁、肾上腺素能 α₁、α₂ 和 M₁ 至 M₅ 受体等^[2],长期服用氯氮平的患者体内其他受体相应的神经递质长时间不能发挥作用,破坏了受体和神经递质的平衡状态,机体反馈性地使突触前神经元的神经递质合成和释放增多,突触后的受体长期与拮抗剂接触,最终导致受体对神经递质的敏感性增高,即受体增敏或向上调节,突然撤药时,这些受体功能亢进,则会出现一系列的撤药综合征^[3]。例如:①D₂ 受体超敏综合征:超敏性精神病、一过性迟发性运动障碍;②5-HT_{2A} 受体超敏综合征:表现为神经症状(震颤、肌阵挛和反射亢进)、交感、副交感症状;③胆碱能受体超敏综合征:表现为失眠、坐立不安、胃肠蠕动增加;④组胺 H₁ 受体超敏综合征:表现为焦虑、激越、坐立不安。此外,还有一些罕见的症状如谵妄、紧张症、躁狂等^[4-6]。

抗精神病药阻断胆碱能受体由强到弱依次为氯氮平 = 奥氮平 > 喹硫平 > 齐拉西酮 > 氟哌啶醇 > 阿立哌唑 = 利培酮^[7],因此该患者从阻断受体作用强的氯氮平换为阻断受体作用较弱的喹硫平时,就可能会出现胆碱能受体超敏综合征。提示精神科医生充分认识精神科药物特性的必要性,特别是在对患者进行更换药物或停用药物时,以使患者的不良反应降至最低。也强调了早期识别撤药综合征的重要性,因为它的治疗是特定且简单的。如未及时发现是因撤药所致而误诊为其他疾病,采取一系列不对症的治疗,不利于患者病情的好转。也再次提示精神科医生在任何情况下对需要突然停用氯氮平都应采取渐进式削减,为避免出现撤药反应,减量同时应该加用另一种抗精神病药,达到交叉逐渐换药,在渐进式削减同时短暂合并苯二氮草类药物,可避免或减轻戒断症状^[8]。本病例中,在逐渐减量且加用了其他抗精神病药物替代治疗的情况下,仍出现了撤药综合征,而患者在合并奥沙西洋后停药未出现任何不良反应。可能原因是苯二氮草类药物通过增强 GABA 与 GABA_A 受体的效应起作用,药物与受体结合后,显著增加氯离子通道的开放强度,使细胞膜超

极化,发挥中枢抑制的作用^[9]。而撤药综合征是一种神经兴奋性增强,受体超敏的表现,苯二氮草类药物作为中枢抑制剂,可能有助于缓解撤药的一些症状。如果氯氮平撤药综合征对渐进式削减及合并苯二氮草类药物替代具有耐药性,那么可恢复氯氮平或使用电休克治疗。Shields 等^[10]研究显示,如果撤药综合征发生于急性期,患者在过去 48 小时内停用氯氮平,应立即恢复常规剂量;但如果停药已超过 48 小时,药物应恢复为 12.5 ~ 25 mg/d,以防止呼吸停止和直立性低血压的风险,并向患者及护理人员提供有关氯氮平突然停止和随后戒断相关症状的风险宣教。Modak 等^[11]用电休克治疗了一例因氯氮平撤药导致的难治性谵妄。若使用上述方法 3 周后,病情仍未好转,那么就要考虑非撤药反应,需进一步系统评定患者,更改其他方案治疗。

参考文献

- [1] 汪志良, 寻知元, 范强. 浅谈精神药物的撤药反应与依赖综合征和戒断综合征[J]. 中国药物依赖性杂志, 2016, 25(3): 327 - 329.
- [2] Stefano A, Marco C, Shivakumar K, et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: from mechanism of action to clinical differences[J]. Pharmacol Ther, 2018, 192(12): 20 - 41.
- [3] 胡春水, 陆峥. 氯氮平使用历史及不良反应的再讨论[J]. 临床精神医学杂志, 2018, 28(2): 143 - 144.
- [4] 孙振晓, 孙宇新, 于相芬. 氯氮平撤药致谵妄 2 例[J]. 中国合理用药探索, 2015, 12(1): 52 - 54.
- [5] John B, Betsy MC, Jose DL. Catatonia secondary to sudden clozapine withdrawal: a case with three repeated episodes and a literature review[J]. Case Rep Psychiatry, 2017, 2017: 1 - 11.
- [6] Bastiampillai T, Juneja V, Nance MJ. Clozapine rebound mania [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2014, 48(1): 98 - 99.
- [7] 喻东山, 葛茂宏, 苏海陵. 精神科合理用药手册[M]. 3 版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2016: 79.
- [8] Ingole A, Bastiampillai T, Tibrewal P. Clozapine withdrawal catatonia, psychosis and associated neuroleptic malignant syndrome [J]. Asian J Psychiatr, 2017, 30(12): 96 - 97.
- [9] Möhler H. The legacy of the benzodiazepine receptor: from flumazenil to enhancing cognition in Down syndrome and social interaction in autism[J]. Advances in pharmacol, 2015, 72(1): 1 - 36.
- [10] Shields MK, Bastiampillai T, Mohan T. Managing clozapine discontinuation - acute and chronic maintenance strategies [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2012, 46(11): 1104 - 1105.
- [11] Modak A, Åhlin A. The treatment of clozapine - withdrawal delirium with electroconvulsive therapy [J]. Case Rep Psychiatry, 2017, 2017: 1 - 3.

(收稿日期:2019-03-10)

(本文编辑:吴俊林)