

· 案例讨论 ·

强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物导致精神分裂症患者自感发热不适 1 例

孙林远¹, 高 阳^{2*}, 苏 斌^{2*}, 李名立¹

(1. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041;

2. 克拉玛依市中西医结合医院, 新疆 克拉玛依 834000

*通信作者: 苏 斌, E-mail: cc9956@126.com)

【摘要】 本文报道了 1 例精神分裂症患者服用强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物奥氮平、利培酮、帕利哌酮和氯氮平后出现自感身体发热不适, 考虑系药物副反应, 换用阿立哌唑后, 患者自感发热不适消失。该病例报道旨在提示精神科医生关注强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物导致的副反应, 并需结合药物作用机制、患者的病理生理、个体差异等综合考虑, 提高患者的治疗依从性, 改善预后。

【关键词】 精神分裂症; 强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物; 发热

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/scjsws20240124001

Atypical antipsychotic drugs with strong alpha 1 receptor antagonism resulting in self-perceived hot in patients with schizophrenia: a case report

Sun Linyuan¹, Gao Yang^{2*}, Su Bin^{2*}, Li Mingli¹

(1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Karamay Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Karamay 834000, China

*Corresponding author: Su Bin, E-mail: cc9956@126.com)

【Abstract】 This article reported a case of a patient with schizophrenia who experienced self-perceived fever and discomfort after taking atypical antipsychotic drugs with strong alpha 1 receptor antagonism, which included olanzapine, risperidone, paliperidone and clozapine. Such phenomenon was believed to be a medication side effect. Therefore, the patient switched to aripiprazole and the fever disappeared. This case report is intended to remind psychiatrists to pay attention to the side effects caused by atypical antipsychotic drugs with strong alpha 1 receptor antagonism as well as to suggest that various factors should be considered, including mechanisms of drug action, patient pathophysiology and individual differences, in order to improve treatment compliance and prognosis.

【Keywords】 Schizophrenia; Atypical antipsychotic drugs with strong alpha 1 receptor antagonism; Fever

强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物具有复杂的药理特性, 除了能阻断多巴胺 D_2 受体及 $5-HT_{2A}$ 受体, 还能抑制去甲肾上腺素转运体、 M_1 、 M_3 、 H_1 、 α_1 肾上腺素能和 α_2 肾上腺素能受体, 其中, 阻断 α_1 受体可导致患者心血管不良反应如体位性低血压、头晕和嗜睡^[1-2]。强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药也可能导致患者发热^[3], 降低患者的服药依从性, 影响预后。现报道 1 例精神分裂症患者因服用强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物而出现自感身体发

热不适, 故患者自行停药, 导致病情反复, 换药后发热感消失, 社会功能恢复的病例, 以期为临床用药提供参考。

1 病 例

患者, 男性, 31 岁, 汉族, 因“凭空闻声, 感被害, 感被议论 6 年^{*}, 复发 1 周”, 于 2023 年 1 月 24 日入院治疗。6 年^{*}前患者出现凭空闻声, 感被害、被议论, 持续存在 2 年^{*}后, 于 2019 年 1 月 21 日首次住院治疗, 诊断为精神分裂症。服用奥氮平 20 mg qn, 幻听、关系妄想和被害妄想逐渐消失, 但服药 2~3 天

#为共同第一作者

后,患者自感浑身发热不适,否认坐立不安、否认过度紧张担心。监测患者体温及其他生命体征均未见明显异常,反复冲洗冷水澡方能缓解。患者既往对头孢、红霉素、青霉素类药物过敏,否认其他重大躯体疾病。出院后患者坚持服药,社会功能部分恢复,但仍感发热,需冲凉水澡缓解。服药6个月后自行停药,停药期间自感发热不适好转,停药8个月后病情复发,患者社会功能受损,需家属照料生活。2021年7月7日再次住院治疗,药物调整为利培酮2 mg bid、苯海索2 mg bid,精神病性症状得到改善,但仍自觉身体发热并感烦躁,间断影响夜间睡眠。测体温仍正常,血常规、肝肾功、免疫全套等检查未见明显异常,未特殊处理。出院后在家属监督下规律服药1年,尚能够坚持工作,随后患者开始假服药。2023年1月,患者病情再次波动,认为有人要害自己,用冰箱、洗衣机将门堵住,屋内准备刀具及棍棒以自卫,并凭空谩骂,于1月24日再次被家人送入院治疗。入院后再次诊断为精神分裂症,药物调整为帕利哌酮3 mg qd、氯氮平25 mg qn。服药后次日,患者诉自感浑身发热不适,心情烦躁,要求洗冷水澡,测体温及血压均在正常范围内。患者补充病史,因既往服药后身体发热不适,故未按医嘱服药,并表示本次出院后若服药有不适感,仍会停用抗精神病药物。辅助检查:心电图提示正常窦性心律。头颅CT检查见双侧额叶、右侧顶叶低密度影,考虑脑缺血改变,轻度脑白质脱髓鞘改变可能,双侧苍白球、双侧额叶及四脑室钙化灶。神经内科医师会诊考虑患者精神病性症状及自感发热不适与头颅CT检查结果无关,未做特殊处理。患者停用抗精神病药物后,自觉发热症状消失,故主任医师查房后不考虑是躯体幻觉;且诺氏评估量表^[4]评分为8分,提示患者的自感发热不适可能与使用奥氮平、利培酮、帕利哌酮和氯氮平有关。考虑阿立哌唑拮抗 α_1 肾上腺素能受体作用较弱,停用帕利哌酮,换为阿立哌唑20 mg qd治疗。住院期间,患者未再诉自感身体发热,未再出现心情烦躁,幻听及被害感逐渐消失,2023年2月20日出院。出院后随访至2024年1月,患者未再出现发热感,精神病性症状控制良好,社会功能恢复。

2 讨 论

强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物具有复杂的药理学机制,目前关于强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物导致患者自感发热的个案报告较少。

患者既往使用的抗精神病药物均具有拮抗 α_1 肾上腺素能受体的作用,该受体被拮抗后可引起毛细血管扩张^[5],可能导致患者发热不适。而阿立哌唑和氨磺必利拮抗 α_1 肾上腺素能受体的作用相对较弱^[6-7],换用阿立哌唑后,患者的发热感消失。

从大脑结构的功能来说,本体感觉、触觉、痛觉、温度觉等感觉由大脑体感皮层负责处理,精神分裂症患者的大脑皮层功能和连接存在异常,而体感皮层位于顶叶^[8]。已有研究表明,激动 α_1 肾上腺素能受体可促进大脑区域的兴奋过程,其中包括体感皮层^[9-10]。若 α_1 肾上腺素能受体被拮抗,兴奋过程减弱,体感皮层对神经递质的兴奋性降低,可能导致特定感受路径的抑制不足,从而导致特定感觉的放大,如对热的敏感。

该患者既往对头孢、红霉素、青霉素类药物过敏,提示其具有过敏体质的特征,这也可能是患者在服用抗精神病药物后出现自感发热的原因之一。

既往文献表明,抗精神病药物可能会导致恶性综合征,其临床特征主要为发热、肌强直、植物神经功能紊乱和明显的精神症状。在采用抗精神病药物进行治疗时,需慎重选择药物,密切观察不良反应,并及时采取相应处理措施^[11]。

强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物的疗效和不良反应可能与患者既往服用药物的时间长短有关,药物作为外在刺激影响患者大脑,大脑逐渐对外来药物出现适应性反应,对药物的敏感性发生变化^[12-13]。与长期服用强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物的慢性患者相比,首发精神分裂症患者对低剂量强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物有相对较高的应答率,出现药物不良反应的发生风险也较高^[14]。这也提示临床医生在关注不同个体的药物不良反应时,需结合其既往治疗史综合考虑。

综上所述,本例患者服用强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物后出现自感发热不适,可能与强 α_1 受体拮抗的非典型抗精神病药物与受体的亲和力、精神分裂症患者大脑皮层功能连接异常以及个体差异有关。该案例提示:关注患者既往过敏史,对于正在接受药物治疗的精神分裂症患者,当其报告体感异常等不良反应时,需引起医生的重视,重新评估患者所使用的抗精神病药,熟悉其药理学机制,通过减药或换药以减轻或避免不良反应,提高患者治疗依从性,降低复发风险,促进患者社会功能的恢复。

参考文献

- [1] Tanzer TD, Brouard T, Pra SD, et al. Treatment strategies for clozapine-induced hypotension: a systematic review [J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2022, 12: 20451253221092931.
- [2] Van Gastel A. Drug-induced insomnia and excessive sleepiness [J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(3): 471-484.
- [3] 邱晓燕, 戚玮琳, 王大猷. 奥氮平致非典型的抗精神病药恶性综合征[J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(6): 438-439.
- Qiu XY, Qi WL, Wang DY. Olanzapine-induced atypical neuroleptic malignant syndrome [J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2010, 12(6): 438-439.
- [4] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- [5] Tsuru H, Tanimitsu N, Hirai T. Role of perivascular sympathetic nerves and regional differences in the features of sympathetic innervation of the vascular system [J]. *Jpn J Pharmacol*, 2002, 88(1): 9-13.
- [6] Fischer B, Davids E, Gastpar M. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2004, 72(9): 497-502.
- [7] Kumar A, Singh H, Mishra A, et al. Aripiprazole: an FDA approved bioactive compound to treat schizophrenia: a mini review [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2020, 17(1): 23-29.
- [8] Dong D, Wang Y, Chang X, et al. Dysfunction of large-scale brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity [J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44 (1) : 168-181.
- [9] Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ. Noradrenergic modulation of somatosensory cortical neuronal responses to iontophoretically applied putative neurotransmitters [J]. *Exp Neurol*, 1980, 69(1): 30-49.
- [10] Mouradian RD, Sessler FM, Waterhouse BD. Noradrenergic potentiation of excitatory transmitter action in cerebrocortical slices: evidence for mediation by an alpha 1 receptor-linked second messenger pathway [J]. *Brain Res*, 1991, 546 (1) : 83-95.
- [11] 陈华. 恶性综合征的防治进展 [J]. *上海精神医学*, 2008, 20 (5) : 316-318.
- Chen H. Progress in the prevention and treatment of neuroleptic malignant syndrome [J]. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2008, 20(5): 316-318.
- [12] Li M. Antipsychotic-induced sensitization and tolerance: behavioral characteristics, developmental impacts, and neurobiological mechanisms [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(8): 749-770.
- [13] Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(10): 729-742.
- [14] Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1993, 50(5): 369-376.

(收稿日期:2024-01-24)

(本文编辑:吴俊林)