

[15] 谢涛,肖金苗. 妇科腹腔镜手术气腹压力对机体免疫功能的影响及其临床意义[J]. 中华腔镜外科杂志: 电子版 2014, 7(3): 212.

[16] Makotos S, Yukilshimaru, Tajara K, et al. The benefits of diagnostic laparoscopy for acute abdominal emergencies [J].

Journal of Abdominal Emergency Medicine 2011, 31(1): 37.

[17] 李智勇, 黄允宁, 马强波, 等. 腹腔镜探查及治疗急腹症患者 54 例的体会[J]. 宁夏医学杂志 2016, 38(4): 342.

[收稿日期: 2018-05-28 编校: 王丽娜]

## 金刚烷胺撤药恶性综合征 1 例报告

肖文<sup>1</sup>, 肖恒<sup>2</sup>, 赖思嘉<sup>3</sup> (1. 成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都 610000; 2. 成都中医药大学银海眼科医院, 四川 成都 610000; 3. 成都中医药大学, 四川 成都 610000)

[关键词] 金刚烷胺; 帕金森病; 恶性综合征

恶性综合征 (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) 在临床上是一组少见却可能致命的临床症候群, 但往往容易被误诊、漏诊, 其来势汹汹, 常因耽误治疗而产生严重的临床后果。抗精神病药物是其常见的诱发因素, 临床报道相对较多<sup>[1]</sup>。随着临床工作者的重视度提高, 近年来关于抗帕金森药物突然撤药诱发恶性综合征的报告越来越多, 但金刚烷胺撤药引起该病的报告相对少见。

### 1 病历摘要

患者男, 52 岁, 因“肢体震颤 3 年, 噩梦 1 年, 加重伴恶心、呕吐 20 d”于 2017 年 12 月 16 日 15:19 入院。患者于 3 年前诊断帕金森病, 长期服用美多芭、金刚烷胺, 症状控制尚可, 后因症状加重自行将剂量调整为美多芭 125 mg, 1 次/d, 金刚烷胺 300 mg 2 次/d, 尚能控制。1 年前患者肢体震颤症状加重, 严重影响生活, 且出现多噩梦, 醒后对梦境记忆深刻, 平时感精神紧张, 间断求诊, 症状时好时坏。20 d 前, 患者出现震颤加重, 行走困难, 容易激动, 恶心、呕吐, 睡眠中常发惊恐, 遂来神经科住院。患者乘轮椅推入病房, 入院查体温、呼吸、心率、血压基本正常, 意识清楚, 对答切题, 容易激动, 激动时吐词不清, 四肢“铅管样”肌强直, 病理征阴性。急查血常规未见明显异常, 实验室检查提示转氨酶升高, 血清磷酸肌酸激酶 (CPK) 621 U/L, 结合患者不规律使用抗帕金森药物病史, 考虑患者精神症状可能与长期超剂量使用金刚烷胺有关, 并伴异动症可能, 遂停用抗帕金森药物。当天晚上 19:55 患者出现醒后惊恐, 诉“被车冲下悬崖”, 肢体震颤加重, 全身肌肉强直, 心率 112 次/min。给予地西洋镇静, 患者稍安静, 于 12 月 17 日 2:00 出现全身汗出, 谵妄, 双目闭合, 狂躁, 上肢挥舞, 吼叫, 心率 128 次/min, 血压升高至 171/94 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 体温 38℃。予对症降温, 奥氮平 5mg 抗精神症状, 症状未缓解。5:09 患者剧烈震颤, 肌肉强直, 双目怒睁, 大汗出, 心率 122 次/min, 体温 38.7℃, 急查血常规示白细胞数、中性粒细胞比升高, C-反应蛋白 (CRP) 正常, 降钙素原 (PCT) 0.07 ng/ml, CPK 608 U/L。结合患者体温持续升高, 精神症状表现, 不排除病毒性脑炎可能, 拟完善腰椎穿刺术、脑电图等检查, 但目前不能配合, 给予头孢哌酮舒巴坦钠抗感染、补液、降温等治疗。患者症状持续加重, 喉间痰鸣, 体温升至 40℃, 心率加快至 140 次/min, 16:00

左右氧饱和度下降至 85%, 给予吸痰、面罩吸氧, 症状未缓解, 遂转入重症监护室。给予丙泊酚、咪达唑仑镇静, 芬太尼镇痛, 气管插管, 查血气分析: pH 值 7.336、PaCO<sub>2</sub> 36.5 mm Hg、PaO<sub>2</sub> 180.5 mm Hg、Lac 6.1 mmol/L, 头颅 CT 未见明显异常, 胸部 CT 提示双肺下叶感染灶, 腰椎穿刺术脑脊液检查常规、实验室检查、微生物大致正常, 4 次血培养正常。多次请神经内科会诊, 结合患者高热、意识障碍、肌强直、大汗淋漓表现, 考虑为恶性综合征, 金刚烷胺撤药所致可能性最大。遂给予金刚烷胺 300 mg 2 次/d, 并给予抗感染、补液、纠正电解质紊乱、维持酸碱平衡、呼吸支持等治疗。患者于 12 月 22 日停用镇静药后逐渐转醒, 意识内容逐步恢复, 四肢震颤轻微, 反复复查白细胞、CPK、肌红蛋白、转氨酶等指标逐步趋于正常, 于 12 月 22 日脱机, 12 月 24 日拔管, 调整美多芭剂量为 125 mg 3 次/d, 金刚烷胺 200 mg 2 次/d, 患者好转出院, 神经专科随诊。患者各项指标变化见表 1~3。

表 1 患者血常规、CPR 变化

时间点	白细胞 ( $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞比 (%)	C-反应蛋白 (mg/L)
2017-12-16 17:14	6.22	69.2	2.8
2017-12-17 4:00	11.48	88.8	2.4
2017-12-19 8:23	10.7	95.7	96.5
2017-12-26 9:00	6.56	77	32

表 2 患者 CPK、肌红蛋白变化

时间点	CPK (U/dL)	肌红蛋白 ( $\mu g/L$ )
2017-12-17 19:35	1 773	>1 000
2017-12-19 9:27	963	426
2017-12-22 9:40	352	172
2017-12-26 9:50	217	258

表 3 患者肝功能变化

时间点	ALT( U/L)	AST( U/L)
2017-12-16		
17:48	127	87
2017-12-17		
19:35	87	66
2017-12-21		
9:00	44	21

## 2 讨论

金刚烷胺对震颤麻痹有明显疗效,缓解震颤、僵直效果好。治疗帕金森病的作用机制尚不清楚,可能与金刚烷胺促进纹状体内多巴胺能神经末梢释放多巴胺(DA)并加强中枢神经系统的多巴胺与儿茶酚胺的作用,增加神经元的多巴胺含量有关。成人口服剂量 100 mg/次,2 次/d,一般不超过 400 mg/d。较常见的不良反应有幻觉、精神混乱、情绪或其他精神改变;过量中毒的表现:严重的情绪或其他精神改变,严重的睡眠障碍或恶梦、惊厥(见于用 4 倍于常用量时)。该患者长期超剂量使用,1 年前出现顽固性噩梦,应该考虑与金刚烷胺慢性中毒有关<sup>[2]</sup>。患者多年帕金森病史,应该存在黑质纹状体多巴胺系统功能减退,20 d 前患者开始出现呕吐,存在金刚烷胺吸收障碍的因素,入院时直接停药,导致金刚烷胺血药浓度快速下降,从而诱发恶性综合征。患者入院前无发热,入院时急查血常规不支持急性感染的诊断,其高热、意识障碍、肌强直、自主神经障碍(如出汗、心动过速)及血象、CPK 的升高均支持恶性综合征的表现,结合 ICU 的两次腰椎穿刺术结果,可以排除颅内感染的可能。经过恢复金刚烷胺剂量及其他对症支持治疗,患者病情在数日内明显好转,符合恶性综合征的预后特点。

**2.1 帕金森病相关恶性综合征的概念:**恶性综合征是指以高热、意识障碍、肌强直、木僵、缄默伴多种自主神经障碍(如出汗、心动过速等)为主要临床特征的一组综合征。为严重药源性不良反应,主要见于抗精神病药、抗躁狂药、抗抑郁药等治疗精神疾病的过程中,也见于抗帕金森病药物治疗突然撤药时。其来势凶险,因此,也称为药源性恶性症状群、神经阻滞剂所致的恶性综合征、药源性恶性综合征,简称恶性综合征<sup>[3]</sup>。

1981 年 Toru 等最先报道在帕金森病治疗过程中也可出现恶性综合征以来,国内外陆续开始有关于抗帕金森病药物引起恶性综合征的报道。据统计约有 2.1% 的帕金森病患者在治疗过程中出现恶性综合征,复习文献发现美多巴停药引起的恶性综合征最多见,但金刚烷胺撤药引起恶性综合征的报导很少见<sup>[1]</sup>。

**2.2 帕金森病相关恶性综合征发病机制:**目前,帕金森病相关的恶性综合征的发病机制尚不明确。发病前躯体的耗竭或脱水往往是该病的危险因素。有人认为抗帕金森病药物的突然减量或停药,导致了下丘脑、黑质-纹状体以及皮质多巴胺系统内多巴胺能物质的缺乏,递质间的平衡被打破,而引起谷

氨酸物质的功能相对亢进,从而诱发恶性综合征。①可能影响恶性综合征患者肌细胞钙转运,造成肌强直、横纹肌溶解等反应;②发热及自主神经功能紊乱主要与下丘脑损害有关;③意识障碍等其他中枢神经系统症状与皮质多巴胺能物质的缺乏有关<sup>[4]</sup>。除此之外,基因关联研究已发现恶性综合征易感的基因多态性,尤其是 D<sub>2</sub> 受体、5-HT 受体和细胞色素 P450 2D6,这说明其发病存在一定的基因易感性<sup>[5]</sup>。

**2.3 诊断:**目前国内外尚无关于帕金森病相关恶性综合征的诊断标准,经常被误诊、漏诊。本病的诊断主要根据用药史及临床表现。日本学者建议采用改良的 Levenson NMS 诊断标准,具备以下 3 个主要表现或 2 个主要表现,同时伴有 4 个次要表现即可诊断:①主要表现:发热、PD 原有症状的恶化、血清 CK 升高;②次要表现:心动过速、血压异常、呼吸频率加快、意识障碍、出汗异常、白细胞增多<sup>[6]</sup>。

**2.4 治疗原则及预后:**恶性综合征有一定自限性,对于恶性综合征目前主要在于综合治疗,关键是要避免漏诊,早发现、早治疗,减少弥漫性血管内凝血(DIC)、急性肾功能衰竭(ARF)等严重并发症的发生,降低病死率。大多数患者在经过早期干预及对症支持等治疗下预后良好,主要治疗措施包括维持水及电解质的平衡;尽早给予恶性综合征发病前剂量的抗帕金森病治疗药物;对症处理合并感染、DIC 及 ARF;呼吸循环支持治疗等<sup>[7]</sup>。

## 3 参考文献

- [1] 董宁,陈秋惠,张颖,张医芝. 帕金森病相关恶性综合征的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3527.
- [2] 赵桂宏,白向荣,李晓玲,等. 金刚烷胺治疗帕金森病的有效性和安全性评价[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(23): 1847.
- [3] Leóncaballero J, Albapale L, Salgado serrano P, et al. Neuroleptic malignant syndrome with slight elevation of creatine kinase in serum: a brief review[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2015, 43(5): 194.
- [4] 樊瑞敏,何蕴,罗志刚,等. 10 例帕金森病相关的恶性综合征临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(5): 65.
- [5] Nagel M, Freisberg S, Junghanns K, et al. Das maligne neuroleptische Syndrom (MNS) - Eine systematische ? bersicht[J]. Fortschritte Der Neurologie • Psychiatrie, 2015, 83(7): 373.
- [6] Takubo H, Harada T, Hashimoto T, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2003, 9(suppl 1): 31.
- [7] 梁颖杰,王永军,梁伟业,等. 中国大陆恶性综合征病例报告的调查分析[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(2): 137.

[收稿日期: 2018-05-02 编校: 王丽娜]