

硫酸羟氯喹片致神经精神症状 1 例

潘祺琦 罗璨* (南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029)

病例: 患儿, 女, 14 岁 4 个月, 40 kg。因“反复发热、面部皮疹、神志异常 5 天”入院。患儿 3 年前于我院诊断为“系统性红斑狼疮 (SLE)”, 给予甲泼尼龙和环磷酰胺冲击治疗后缓解。1 年前于我院诊断为“狼疮性肾炎 (Ⅲ级)”, 一直口服泼尼松片和吗替麦考酚酯片治疗。近半年来患儿服用药物欠规律, 20 余日前出现发热 (最高 39 ℃) 伴有面部皮疹, 无头痛、呕吐, 神经系统查体阴性, 诊断为“系统性红斑狼疮复发”。给予环磷酰胺冲击治疗后缓解, 5 日前开始口服硫酸羟氯喹片 (Sanofi-Synthelabo Ltd., U.K., 批号: 不详) 0.2 g, 每日 2 次和泼尼松片 40 mg, 每日 1 次治疗。患儿家长诉患儿服用硫酸羟氯喹片后易兴奋, 睡眠差及食欲减退。入院当日患儿神志不清、胡言乱语、妄想, 伴有手足舞动、伤人。脑膜刺激征阴性。脑脊液检查未见异常。患儿无神经系统疾病史, 无精神病史; 否认药物过敏史。其父亲身体健康; 母亲、姨妈曾患有精神分裂症, 现已治愈; 有一姐, 16 岁, 身体健康。入院实验室检查血常规: 外周血白细胞计数 $7.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞比例 75.4%, 血红蛋白 $116 g \cdot L^{-1}$, 血小板计数 $321 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 尿常规: 尿蛋白 (+++), 尿白细胞 (++) , 红细胞 (++) ; 肝肾功: 谷丙转氨酶 $15 U \cdot L^{-1}$, 谷草转氨酶 $43 U \cdot L^{-1}$, 血肌酐 $62 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。入院诊断: 系统性红斑狼疮, 狼疮性肾炎, 狼疮性脑病。入院后停用该药, 2 日后患儿仍神志不清、胡言乱语。请精神科医生会诊, 给予口服奥氮平片 7.5 mg, 每日 1 次对症治疗。治疗 2 周后, 患儿兴奋、失眠、食欲等已好转, 仍有自言自语, 予以出院继续口服奥氮平片治疗。40 日后复诊时, 患儿精神症状已正常。

讨论: 患儿口服泼尼松片和吗替麦考酚酯片治疗期间神志正常, 因系统性红斑狼疮复发, 换用泼尼松片和硫酸羟氯喹片第 6 日出现精神症状。该药品说明书及文献报道^[1-2]中有关于羟氯喹致神经精神症状不良反应的报道。患儿同时服用泼尼松片, 有文献报道^[3]以 $1 mg \cdot kg^{-1}$ 或以上的剂量治疗的患儿中, 约有 10% 的患儿可出现糖皮质激素相关的精神症状, 但多数 (93%) 表现为情绪障碍而不是精神病, 故泼尼松引起神经精神症状的可能小, 暂予排除。虽患儿 20 余天前有发热, 但神经系统查体阴性, 脑脊液检查正常, 无头痛、呕吐等临床

症状, 颅内感染可能性小, 可基本排除。患儿虽有 SLE 基础疾病, 近期有狼疮复发, 不能排除狼疮脑病的可能 (由于病程中患儿烦躁不配合检查, 给予静推地西洋后仍不配合, 故未能行脑电图、头颅核磁共振等协助诊断), 但患儿无癫痫样发作、认知障碍, 此前无精神症状, 无抗磷脂综合征、脑血管疾病、脊髓病、运动障碍等发生狼疮脑病的高危因素^[3], 并且约 25% 患儿 SLE 的神经系统表现于病后第 1 年内出现 (患儿患病 3 年)^[4]; 此外, SLE 的精神症状中以幻视为儿童的特征性表现^[4], 而羟氯喹所致的精神症状主要表现为思维不受控制, 肢体僵硬, 易兴奋等^[1]。综上, 结合患儿的临床表现, 认为羟氯喹导致精神症状的可能性大。但又由于患儿停药 2 日后神经症状未消失或减轻, 且患儿母亲、小姨有精神分裂症家族史, 故尚不能完全排除原患疾病进展所致精神疾病的可能性, 根据药品不良反应关联性评价, 患儿出现神经精神症状可能与服用该药品有关。

硫酸羟氯喹是一种抗疟药, 其通过改变细胞内酸性微环境来稳定溶酶体的功能, 抑制由 PHA 所诱导的 TNF2 α 、IFN2 γ 的合成, 减少自身抗体的形成和淋巴细胞的增殖, 通过光照保护机制减轻狼疮患者的皮损。目前该药为治疗系统性红斑狼疮的二线药物。一项回顾性研究^[5]评价了 778 位使用抗疟药治疗风湿性疾病患者的不良反应, 最长随访 17.5 年, 其中 45.5% 的患者因眼毒性停止用药, 54.5% 的患者因胃肠道、神经精神症状、皮肤毒性停止用药。其神经系统不良反应以头痛、头晕、烦躁、精神紧张多见, 而神经精神症状发生率低, 国内报道 3 例^[1], 国外至少报道 3 例^[2]。目前, 羟氯喹导致神经精神症状的机制尚有争议, 有文献认为其与用药剂量无关, 属于特异质反应^[6]。也有文献认为可能与其半衰期长 (约 40 天), 长期应用在脑内蓄积有关^[2]。

本例提示, 临床使用羟氯喹前应评估患儿及家族既往有无精神病史, 用药过程中定期随访, 尽量避免长期服用该类药物。由于 SLE 患者也可能伴有精神症状, 故一旦出现精神症状, 应给予脑脊液、影像学检查等以排除其他因素, 尤其是头颅核磁共振具有一定的特异性和敏感性, 应首先予以考虑^[3], 并应立即停药, 可使用抗精神病药治疗^[2], 尽快进行心理干预^[7]。此外, SLE 患者往往存在合并用药, 药师进行医嘱审核时应充分考虑药物间的相互作用。CYP2D6、2C8、3A4、3A5 参与硫酸羟氯喹的体内代谢, 有文献报道^[2]羟氯喹与 CYP450 诱导 (下转第 248 页)

作者简介: 潘祺琦, 女, 本科, 主管药师, 医院药学。

***通讯作者:** 罗璨, 女, 博士, 主任药师, 医院药学。

Email: annyluocan@163.com.

