

· 实践与交流 ·

丹曲林钠治疗氨磺必利相关恶性综合征1例



吴书梅^{1,2}, 石玉霞³, 周莉¹

1. 四川大学华西医院麻醉手术中心 (成都 610041)
2. 四川大学华西护理学院 (成都 610041)
3. 四川大学华西临床医学院 (成都 610041)

【摘要】 1例32岁女性精神分裂症患者,长期使用氯氮平治疗,抗精神病药更换为氨磺必利后次日出现浅昏迷、持续高热和肌张力高等症状,结合患者肌酸磷酸激酶增高及其他检查结果,诊断为氨磺必利相关恶性综合征。立即停用氨磺必利,给予溴隐亭治疗后无改善。静脉注射丹曲林钠后,当日患者体温开始下降,抽搐与震颤好转,其余症状也逐步缓解,5 d后意识好转,10 d后出院。氨磺必利相关恶性综合征较为罕见,在常规治疗无效时,可使用丹曲林钠治疗。

【关键词】 抗精神病药恶性综合征; 氨磺必利; 丹曲林钠

Dantrolene sodium treatment of amisulpride-related neuroleptic malignant syndrome: a case report

WU Shumei^{1,2}, SHI Yuxia³, ZHOU Li¹

1. Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2. West China School of Nursing, Sichuan University, Chengdu 610041, China

3. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHOU Li, Email: zlmz@wchscu.cn

【Abstract】 A 32-year-old woman, previously diagnosed with schizophrenia and undergoing long-term treatment with clozapine, experienced the onset of symptoms such as shallow coma, persistent high fever, and increased muscle tone one day after transitioning from clozapine to amisulpride. Combining with elevated creatine kinase levels and other examination findings, the patient was diagnosed with amisulpride-related neuroleptic malignant syndrome (NMS). Amisulpride treatment was promptly discontinued, and the patient was treated with bromocriptine, but it failed to relieve the symptoms. On the same day, intravenous administration of dantrolene sodium was conducted, then her body temperature decreased, convulsions and tremors improved, and other symptoms gradually relieved. After 5 days, her consciousness improved, and she was discharged after 10 days. Amisulpride-related NMS are relatively rare, and dantrolene sodium can be used as a potential option when conventional treatments prove ineffective.

【Keywords】 Neuroleptic malignant syndrome; Amisulpride; Dantrolene sodium

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202312087

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82002084)

通信作者: 周莉, 博士, 副主任医师, Email: zlmz@wchscu.cn

抗精神病药恶性综合征 (neuroleptic malignant syndrome, NMS) 作为一种罕见的综合征, 多与奥氮平、氯氮平、氟哌啶醇等抗精神病药的使用相关^[1], 临床表现为肌强直、高热、意识障碍, 伴出汗和心动过速等^[2-4], 实验室检查提示白细胞计数和肌酸磷酸激酶水平升高, 伴或不伴肝酶升高与脑电图异常, 但脑脊液检查正常。NMS 的病理生理机制可能与交感-肾上腺素能系统功能失调, 骨骼肌细胞内钙离子浓度升高相关^[5], 其发病率仅为 0.01%~3.0%^[6-7], 但误诊率较高, 达 53.6%^[8], 病死率则高达 5%~22%^[9-10]。本文报道 1 例罕见的氨磺必利相关 NMS^[11], 并与文献^[12]报道的氨磺必利相关 NMS 进行对比, 为该疾病的诊治提供参考。本研究已获四川大学华西医院生物医学伦理审查委员会审批 (批件编号: 2023 年审 1605 号), 并取得患者及家属知情同意。

1 临床资料

患者, 女, 32 岁, 患精神分裂症 13 年余, 规律服用氯氮平 75 mg, bid, 症状控制尚可。2022 年 2 月 16 日出现精神异常, 伴幻听、狂躁, 自行增加氯氮平剂量至 125 mg, bid, 症状无缓解。2 月 17 日于外院就诊, 停用氯氮平, 替换为氨磺必利片 (河北龙海药业有限公司, 批号: 21070731) 0.2 g, bid。2 月 18 日患者体温升高至 38.5 °C, 伴大汗、呼之不应和四肢僵硬, 诊断为“脑炎待诊”。脑脊液常规及生化检查结果无异常。予以阿昔洛韦和丙种球蛋白等治疗后, 症状仍然无缓解。2 月 26 日转入四川大学华西医院 (以下简称“我院”) 急诊科进一步诊治。入院体检: T 39 °C, P 132 次/min, R 36 次/min, BP 165/103 mmHg; 浅昏迷, 双目凝视; 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 1.5 mm, 对光反射灵敏; 双肺闻及少量湿啰音; 肠鸣音减弱。专科查体: 脑膜刺激性阳性; 四肢抽搐、持续震颤、肌张力高。实验室检查: 酸碱度 7.515, 动脉血氧分压 74.6 mmHg, 动脉血二氧化碳分压 31.7 mmHg, 血钾 3.09 mmol·L⁻¹, 血钙 1.0 mmol·L⁻¹; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 50 U·L⁻¹, 门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 90 U·L⁻¹, 肌酸磷酸激酶 (CPK) 3 805 U·L⁻¹, 乳酸脱氢酶 (LDH) 418 U·L⁻¹, 羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 335 U·L⁻¹, 血清 β 羟基丁酸 1.20 mmol·L⁻¹; 白细胞计数 (WBC)

10.63 × 10⁹ · L⁻¹, 中性粒细胞比例 77.1%。胸腹部 CT 示: 直肠及结肠稍扩张、积气、积液, 并见多发气液平面, 未见明显异常肿块及强化影, 考虑不完全性肠梗阻。初步诊断为: 发热待诊。予以补液、抗感染、补钾等对症支持治疗, 症状无明显改善。

2 月 27 日, 心理卫生中心会诊。该患者更换抗精神病药后出现浅昏迷、高热和肌张力高等, 且脑脊液检查无明显异常, 结合病史特征和辅助检查, 可诊断为 NMS。立即停用所有抗精神病药, 予以溴隐亭 2.5 mg, 直肠内给药, bid, 症状仍无缓解。经患者家属同意, 并在医院进行超说明书用药备案后, 通过“全国恶性高热远程急救系统” (national remote emergency system for malignant hyperthermia, MH-NRES)^[13] 微信小程序, 获取注射用丹曲林钠 (丽珠集团丽珠制药厂, 规格: 20 mg, 批号: 210901) 用于治疗。2 月 27 日给予丹曲林钠 80 mg, iv, 当日患者体温开始下降, 抽搐与震颤好转, 其余症状也逐步缓解。3 月 4 日, 患者意识好转, 3 月 9 日好转出院。患者在我院住院期间具体症状体征变化如表 1。2023 年 2 月 28 日随访, 患者口服氯氮平 75 mg, bid, 症状控制尚可, 无幻听和狂躁等精神分裂发作相关症状, 生活可自理。

2 讨论

精神分裂症具有病程长、易反复的特点, 药物是目前主要的治疗手段。本例患者精神分裂症病程长达 13 年余, 自患病以来一直服用氯氮平, 症状控制尚可。本次发作, 增加氯氮平剂量后症状控制不佳。根据《氨磺必利治疗精神分裂症临床应用专家意见》^[14], 氨磺必利具有拮抗 D₂、D₃ 双重多巴胺受体的作用, 在其他抗精神病药疗效不佳时, 可考虑换用该药。但突然停止服用原药更换为氨磺必利后, 可能出现 NMS^[14]。本例患者停用氯氮平替换为氨磺必利 24 h 内, 即出现了发热、大汗、呼之不应、眼球凝视和四肢僵硬等症状。分析该病例发生 NMS 的可能原因: ①氯氮平有较强的抗胆碱能作用, 突然停药可能出现抗胆碱能作用的反跳, 表现为心动过速、高热、大汗和呼吸急促等症状。因此, 建议采用交叉减量或重叠联合减量换药法, 以逐渐减少原药剂量且逐渐增加氨磺必利至目标剂量, 在 2~4 周或更长

表1 丹曲林钠治疗后的变化
Table 1. Changes after dantrolene sodium treatment

日期	CPK (U·L ⁻¹)	ALT (U·L ⁻¹)	AST (U·L ⁻¹)	WBC (×10 ⁹ ·L ⁻¹)	K ⁺ (mmol·L ⁻¹)	体温 (℃)	心率 (次/min)	血压 (mm Hg)	意识	抽搐 及震颤
2月26日	3 805 ↑	50 ↑	90 ↑	10.63 ↑	3.09 ↓	38.3~39.1 ↑	94~135 ↑	127~176/76~106 ↑	浅昏迷	是
2月27日	-	-	-	12.30 ↑	3.27 ↓	37.9~39.8 ↑	94~139 ↑	132~156/75~99 ↑	浅昏迷	是
2月28日	1 161 ↑	39	45 ↑	6.84	3.38 ↓	36.7~38.6 ↑	72~132 ↑	127~159/59~98 ↑	浅昏迷	否
3月1日	302 ↑	30	24	-	3.06 ↓	36.7~37.1	102~116 ↑	121~141/65~99 ↑	浅昏迷	否
3月2日	351 ↑	38	35 ↑	6.09	3.73 ↓	36.6~38.8 ↑	96~116 ↑	119~133/49~89	浅昏迷	否
3月4日	366 ↑	40 ↑	33	8.75	4.14	36.9~37.1	92~118 ↑	109~133/75~87	谵妄	否
3月9日	-	-	-	-	-	36.1~36.8	76~88	129~139/77~83	嗜睡	否

注: CPK: 肌酸磷酸激酶, 正常范围20~140 U·L⁻¹; ALT: 丙氨酸氨基转移酶, 正常范围<40 U·L⁻¹; AST: 门冬氨酸氨基转移酶, 正常范围<35 U·L⁻¹; WBC: 白细胞计数, 正常范围(4~10) ×10⁹·L⁻¹; K⁺: 血钾, 正常范围3.5~5.0 mmol·L⁻¹; -: 未检测。

时间内完成替换^[14]。②氨磺必利有双重多巴胺受体的拮抗作用, 该患者更换药物后发生的意识改变、肌强直和CPK升高与该作用相关。

尽管NMS的早期诊断有助于改善患者预后^[2], 但是其快速诊断较难, 需要与多种疾病进行鉴别, 尤其难以与病毒性脑炎(多有脑膜刺激征等)和5-羟色胺综合征(以意识障碍和轻躁狂为首发症状, 其中腱反射亢进和肌阵挛更常见)进行鉴别^[6]。该病例在发病近10 d才明确诊断, 原因如下: ①与既往NMS病例报道男性高发不同^[15], 本病例为女性, 容易漏诊; ②截至2019年全球报道的405例NMS病例, 其诱发因素多与使用奥氮平或氯氮平等抗精神病药有关^[16], 氨磺必利相关NMS的报道极其罕见, 仅有8例^[12]; ③与已报道的氨磺必利相关NMS病例比较, 本病例仅合并高热、震颤等症状。且本病例合并脑膜刺激征阳性, 以及WBC升高, 进一步增加了与脑炎鉴别诊断的难度。本病例在明确排除脑炎的基础上, 根据《美国精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-5*)^[17]和诊断NMS的国际专家共识^[18-19], 才得以确诊为NMS(具体见表2、表3)。因此, 当临床中遇到疑似NMS案例时, 可联合使用DSM-5与诊断NMS的国际专家共识, 以协助诊断。

一旦NMS诊断明确, 需立即停用抗精神病药, 并给予对症支持治疗。目前针对NMS的治疗有14个推荐意见^[20]。其中, Woodbury分级体系^[21]较为常用, 其将NMS分为轻度、中度和重度, 并相应给予不同的治疗, 轻度给予苯二氮草类药物, 中重度给予多巴胺受体激动剂(如溴隐亭), 丹曲林钠仅用于有高热和高代谢症状的NMS, 药物治疗无效可考虑电休克治疗^[20-23]。根据该分级体系, 本病例属于中度。然而采用溴隐亭治疗后, 患者症状并无改善, 遂启动丹曲林钠治疗。对比薛莹等^[1]报道的病例, 溴隐亭用药第3天症状开始缓解, 本病例给予丹曲林钠治疗后症状缓解起效时间迅速缩短至24 h内。且与李英亭等^[24]报道的NMS病例治疗后的平均住院天数为(18±2) d相比, 本病例的住院天数为10 d, 也明显缩短。

丹曲林钠是恶性高热的特效药物, 其通过直接抑制肌浆网内钙离子释放, 减少肌肉细胞代谢, 使骨骼肌松弛, 因此也具有治疗NMS的作用^[1]。但

表2 参照DSM-5的NMS诊断

Table 2. Referring to the DSM-5 diagnosis of NMS

DSM-5标准	本病例情况
症状出现前72 h内使用过多巴胺拮抗剂或停用多巴胺激动剂	氯氮平替换为氨磺必利次日出现症状
发热（至少2次体温>38.0℃）	2月26日体温38.3~39.1℃
肌强直	脑膜刺激性阳性，肌张力高
震颤	四肢抽搐，持续震颤
精神状态改变（谵妄、意识改变）	意识改变（浅昏迷）
心动过速（高于基线值>25%）、发汗、血压升高（收缩压或舒张压高于基线值≥25%）或波动（舒张压变化值≥20 mmHg或收缩压变化值≥25 mmHg）、小便失禁、呼吸急促（高于基线值>50%）	心率139次/min、大汗、血压176/106 mmHg、呼吸36次/min
CPK>4倍正常值上限	3 805 U·L ⁻¹ （正常值上限为140 U·L ⁻¹ ）
WBC异常增高	WBC 12.30×10 ⁹ ·L ⁻¹ （升高）
电解质紊乱	K ⁺ 3.09 mmol·L ⁻¹ , Ca ²⁺ 1.0 mmol·L ⁻¹

表3 参照国际专家共识（2011年）NMS的诊断

Table 3. Referring to International Expert Consensus On Diagnosing NMS (2011)

诊断NMS的国际专家共识中的临床特征	本病例情况
72 h内使用过多巴胺拮抗剂或停用多巴胺激动剂（20分）	氯氮平替换为氨磺必利次日出现症状（20分）
两次不同时间测量口腔温度≥100.4 F（38℃）（18分）	2月26日体温38.3~39.1℃（18分）
肌强直（17分）	脑膜刺激性阳性，肌张力高（17分）
精神状态改变（13分）	浅昏迷（13分）
CPK≥4倍正常值上限（10分）	3 805 U·L ⁻¹ （正常值上限为140 U·L ⁻¹ ）（10分）
交感神经紊乱，至少满足以下两项：（10分）	大汗、血压176/106 mmHg（10分）
血压升高（收缩压或舒张压高于基线值≥25%）、血压波动（24 h内舒张压变化20 mmHg或收缩压变化25 mmHg）、小便失禁、发汗	
排除感染性、代谢性、神经性、中毒性疾病（7分）	疾病非感染性、代谢性、神经性、中毒性原因所致（7分）
心动过速（高于基线值≥25%）和呼吸急促（高于基线值≥50%）（5分）	心率139次/min、呼吸36次/min（5分）

注：总分≥74分，高度考虑NMS。

目前国内尚无丹曲林钠治疗 NMS 的报道，可能由于丹曲林钠治疗 NMS 属于超说明书用药，且目前储备该药的医院较少，获取相对困难。本病例依据 NMS 治疗指南，在充分告知患者家属丹曲林钠超说明书治疗的相关风险，并取得家属同意后，经医院超说明书用药备案，通过我院麻醉科研发的 MH-NRES^[13] 及时获取了该药。

综上，本病例丰富了氨磺必利相关 NMS 的临床诊治经验，尤其是我国丹曲林钠治疗 NMS 的个案经验。

参考文献

- 薛莹, 司方莹, 刘帅兵. 1 例抗精神病药恶性综合征患者的药学监护及文献复习 [J]. 中国药房, 2020, 31(2): 234-238. [Xue Y, Si FY, Liu SB. Pharmaceutical care of 1 case of neuroleptics-induced malignant syndrome and literature review [J]. China Pharmacy, 2020, 31(2): 234-238.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.02.20.
- Sato I, Onishi H, Kawanishi C, et al. Neuroleptic malignant syndrome in patients with cancer: a systematic review [J].

- BMJ Support Palliat Care, 2020, 10(3): 265–270. DOI: [10.1136/bmjspcare-2020-002200](https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002200).
- 3 Kiyangi M, Bongomin F, Kizito M, et al. Neuroleptic malignant syndrome: early diagnosis saves lives in low-resource settings[J]. *Int Med Case Rep J*, 2020, 13: 359–362. DOI: [10.2147/IMCRJ.S270332](https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S270332).
 - 4 Angulo NY, Castaño PA, Gómez CC, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with acute organophosphate poisoning: case report[J]. *Biomedica*, 2022, 42(3): 445–449. DOI: [10.7705/biomedica.6428](https://doi.org/10.7705/biomedica.6428).
 - 5 Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome[J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(2): 169–180. DOI: [10.1176/ajp.156.2.169](https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.169).
 - 6 Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(6): 870–876. DOI: [10.1176/ajp.2007.164.6.870](https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.870).
 - 7 Nielsen RE, Jensen SO, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome—an 11-year longitudinal case-control study[J]. *Can J Psychiatry*, 2012, 57(8): 512–518. DOI: [10.1177/070674371205700810](https://doi.org/10.1177/070674371205700810).
 - 8 何彦侠, 赵慧敏, 陈兴, 等. 恶性综合征临床误诊分析[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(9): 20–23. [He YX, Zhao HM, Chen X, et al. Analysis of causes of clinical misdiagnosis in neuroleptic malignant syndrome[J]. *Clinical Misdiagnosis & Mistherapy*, 2020, 33(9): 20–23.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-3429.2020.09.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3429.2020.09.006).
 - 9 Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy[J]. *Arch Intern Med*, 1989, 149(9): 1927–1931. DOI: [10.1001/archinte.149.9.1927](https://doi.org/10.1001/archinte.149.9.1927).
 - 10 Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1986, 73(4): 337–347. DOI: [10.1111/j.1600-0447.1986.tb02694.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1986.tb02694.x).
 - 11 Sarkar S, Gupta N. Drug information update. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: nuances and pragmatics of the association[J]. *BJPsych Bulletin*, 2017, 41(4): 211–216. DOI: [10.1192/pb.bp.116.053736](https://doi.org/10.1192/pb.bp.116.053736).
 - 12 Raj K, Jajor TR, Khandelwal A, et al. Neuroleptic malignant syndrome with minimal dose of amisulpride[J]. *J Acute Med*, 2017, 7(3): 122–124. DOI: [10.6705/j.jacme.2017.0703.005](https://doi.org/10.6705/j.jacme.2017.0703.005).
 - 13 Yu H, Tan L, Zhu T, et al. A WeChat applet-based national remote emergency system for malignant hyperthermia in China: a usability study[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2023, 23(1): 175. DOI: [10.1186/s12911-023-02275-4](https://doi.org/10.1186/s12911-023-02275-4).
 - 14 梁英, 刘登堂, 司天梅, 等. 氨磺必利治疗精神分裂症临床应用专家意见[J]. *中国心理卫生杂志*, 2017, 31(6): 425–431. [Liang Y, Liu DT, Si TM, et al. Expert advice on practical use of amisulpride in treatment of schizophrenia[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2017, 31(6): 425–431.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-6729.2017.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-6729.2017.06.001).
 - 15 Gurrera RJ. A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 135(5): 398–408. DOI: [10.1111/acps.12694](https://doi.org/10.1111/acps.12694).
 - 16 Kuhlwilm L, Schönfeldt-lecuona C, Gahr M, et al. The neuroleptic malignant syndrome—a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome(Review)[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2020, 142(3): 233–241. DOI: [10.1111/acps.13215](https://doi.org/10.1111/acps.13215).
 - 17 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed[M]. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013: 709–711.
 - 18 Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(9): 1222–1228. DOI: [10.4088/JCP.10m06438](https://doi.org/10.4088/JCP.10m06438).
 - 19 Gurrera RJ, Mortillaro G, Velamoor V, et al. A validation study of the International Consensus Diagnostic Criteria for neuroleptic malignant syndrome[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(1): 67–71. DOI: [10.1097/JCP.0000000000000640](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000640).
 - 20 Schönfeldt-lecuona C, Kuhlwilm L, Cronemeyer M, et al. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome in international therapy guidelines: a comparative analysis[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2020, 53(2): 51–59. DOI: [10.1055/a-1046-1044](https://doi.org/10.1055/a-1046-1044).
 - 21 Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992, 31(6): 1161–1164. DOI: [10.1097/00004583-199211000-00028](https://doi.org/10.1097/00004583-199211000-00028).
 - 22 Levenson JN. Neuroleptic malignant syndrome[J]. *Am J Psychiatry*, 1985, 142(10): 1137–1145. DOI: [10.1176/ajp](https://doi.org/10.1176/ajp).

- 142.10.1137.
- 23 Assion HJ, Heinemann F, Laux G. Neuroleptic malignant syndrome under treatment with antidepressants? A critical review[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1998, 248(5): 231-239. DOI: [10.1007/s004060050043](https://doi.org/10.1007/s004060050043).
- 24 李英亭, 李思媛, 张炜. 抗精神病药物所致恶性综合征 15 例临床分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(12): 2184-2186. [Li YT, Li SY, Zhang W. Clinical

analysis of 15 cases of malignant syndrome caused by antipsychotic drugs[J]. Journal of Clinical Medical, 2017, 4(12): 2184-2186.] DOI: [10.3877/j.issn.2095-8242.2017.12.003](https://doi.org/10.3877/j.issn.2095-8242.2017.12.003).

收稿日期: 2023 年 12 月 28 日 修回日期: 2024 年 04 月 15 日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏