

盐酸羟考酮缓释片致5-羟色胺综合征1例分析



张梦宇¹, 邢晓敏², 王基凯³, 李进峰¹, 张媛¹, 荆凡波²

1. 山东大学附属威海市立医院药剂科 (山东威海 264200)
2. 青岛大学附属医院药学部 (山东青岛 266000)
3. 滨州医学院附属威海卫人民医院普外二科 (山东威海 264200)

【摘要】 1 例女性患者因乳腺癌骨转移所致癌性疼痛, 先后服用新癢片、双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊、氨酚双氢可待因片、氨酚羟考酮片, 后调整为盐酸羟考酮缓释片。患者规律服用盐酸羟考酮缓释片 20 mg, q12h, 未见异常, 因疼痛控制不佳增量至 40 mg, q12h, 1 d 后出现间断性反复震颤、肌强直、头皮出汗、烦躁不安及血压升高, 诊断为 5-羟色胺综合征。调整盐酸羟考酮缓释片剂量为 20 mg, q12h, 加用加巴喷丁胶囊 0.1 g, tid, 患者震颤、肌强直发作频次轻微下降, 出汗、躁动症状未见缓解。14 d 后停用盐酸羟考酮缓释片, 更换为硫酸吗啡缓释片 60 mg, q12h, 3 d 后患者症状消失。随访 5 个月, 患者疼痛控制良好, 硫酸吗啡缓释片未增减剂量, 未见不良反应发生。采用 Naranjo's 评估量表对患者的 5-羟色胺综合征与可疑药物盐酸羟考酮缓释片进行关联性评价, 结果为“很可能有关”。本文提示临床医师应重点关注阿片类药物突然增量引发的不良反应, 确保患者用药安全。

【关键词】 盐酸羟考酮缓释片; 5-羟色胺综合征; 硫酸吗啡缓释片; 药品不良反应

【中图分类号】 R 971 **【文献标识码】** A

Analysis of a case of 5-hydroxytryptamine syndrome caused by oxycodone hydrochloride sustained-release tablets

ZHANG Mengyu¹, XING Xiaomin², WANG Jikai³, LI Jinfeng¹, ZHANG Yuan¹, JING Fanbo²

1. Department of Pharmacy, Weihai Municipal Hospital Affiliated to Shandong University, Weihai 264200, Shandong Province, China
 2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China
 3. Second Department of General Surgery, Weihaiwei People's Hospital Affiliated to Binzhou Medical College, Weihai 264200, Shandong Province, China
- Corresponding author: JING Fanbo, Email: jingbf178@sina.com

【Abstract】 One female patient with cancer pain due to bone metastasis from breast cancer was initially treated with Xinhuang tablets, diclofenac sodium double-release enteric-soluble capsules, paracetamol dihydrocodeine tablets and paracetamol oxycodone tablets, before being switched to controlled-release oxycodone hydrochloride tablets. She regularly took oxycodone hydrochloride sustained-release tablets 20 mg, q12h, no abnormalities were observed, and the dosage was increased to 40 mg, q12h due to poor pain control. The patient was diagnosed with

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202503005

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202202040596)

通信作者: 荆凡波, 博士, 副主任药师, Email: jingbf178@sina.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

5-hydroxytryptamine syndrome after 1 d of intermittent recurrent tremor, myotonia, scalp sweating, restlessness and elevated blood pressure. When oxycodone hydrochloride sustained release tablet was adjusted to 20 mg, q12h and gabapentin capsule was added to 0.1 g, tid, the frequency of tremor and myotonia attacks slightly decreased, and sweating and agitation symptoms were not relieved. After 14 days, oxycodone hydrochloride sustained release tablets were stopped and morphine sulfate sustained release tablets 60 mg, q12h were replaced. Three days later, the patient's symptoms disappeared. During 5-month follow-up, the patient's pain was well-controlled, with no change in the dose of morphine sulfate sustained-release tablets, and no adverse drug reactions observed. Using the Naranjo's Assessment Scale, the association between the patient's serotonin syndrome and the suspected drug oxycodone hydrochloride sustained-release tablets was evaluated as "probable". This case highlights the importance for clinicians to closely monitor adverse reactions induced by rapid opioid dose escalation to ensure medication safety in patients.

【Keywords】 Oxycodone hydrochloride sustained-release tablets; 5-Hydroxytryptamine Syndrome; Morphine sulfate sustained-release tablets; Adverse drug reaction

5-羟色胺综合征（5-hydroxytryptamine syndrome）是由中枢和外周神经系统中过量5-羟色胺引发的可能致命的一组症状群^[1]。根据Hunter标准^[2]，患者服用5-羟色胺能药物若表现出典型的“三联征”，包括：①精神状态改变，如焦虑、躁动、多动、谵妄；②神经肌肉异常，如震颤、肌强直、阵挛、横纹肌溶解、反射亢进；③自主神经亢进，如发热、出汗、肠鸣音亢进、高血压、心动过速，即可诊断为5-羟色胺综合征。盐酸羟考酮缓释片是控制中重度癌痛的首选药物之一，与其他5-羟色胺能药物联用时易导致5-羟色胺综合征，但国内外尚无单用该药出现5-羟色胺综合征的文献报道。本文报道1例单用盐酸羟考酮缓释片引起5-羟色胺综合征的病例，为临床安全用药提供参考。本研究已获青岛大学附属医院医学伦理委员会批准，并取得患者知情同意。

1 病例资料

患者，女，49岁，因“乳腺癌 rIV 期，颈部淋巴结转移，骨转移”于2023年4月6日就诊于青岛大学附属医院乳腺外科门诊。2022年10月20日患者确诊，接受来曲唑片 2.5 mg, qd, 阿贝西利片 150 mg, bid 抗肿瘤治疗；注射用唑来膦酸浓溶液 4 mg, ivd, 每4周1次，口服碳酸钙 D₃ 片 1 片, qd 治疗骨转移。患者无高血压病史，16年前行阑尾切除术，6年前行腹腔下胆囊切除术，术后恢复良好；2年前因甲状腺乳头状癌行甲状腺全切术，术后规律服用左甲状腺素钠片 50 μg, qd。否认食物、药物过敏史，其他无特殊。

2022年11月2日，患者出现胸背部及右侧臀部持续性钝性疼痛，活动不能缓解，夜间疼痛加重，数字等级评分法（numeric rating scales, NRS）评分 7~8 分，考虑为骨转移引起的癌性疼痛，先后服用新癢片 0.64 g, tid, 双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊 75 mg, qd, 氨酚双氢可待因片（每片含对乙酰氨基酚 500 mg 与酒石酸双氢可待因 10 mg）510 mg, tid, 氨酚羟考酮片（每片含盐酸羟考酮 5 mg 和对乙酰氨基酚 325 mg）330 mg, q6h。2023年2月16日开始口服盐酸羟考酮缓释片（萌蒂制药有限公司，批号：254805）10 mg, q12h, 3月2日因疼痛控制不佳，剂量调整为 20 mg, q12h。3月30日，盐酸羟考酮缓释片（萌蒂制药有限公司，批号：252018）增量至 40 mg, q12h, 次日患者出现间断性反复震颤、肌强直、头皮出汗、烦躁不安及血压升高（140/99 mmHg），遂来院就诊。患者于门诊行脑电图、磁共振检查、血液检查、甲状腺功能检查，均无异常。

结合患者出现的典型“三联征”症状、既往用药史与疼痛状态，推测震颤、肌强直等不适与盐酸羟考酮缓释片突然增量有关，排除阿片受体过度激活产生的不良反应。将盐酸羟考酮缓释片剂量调整为 20 mg, q12h, 加用加巴喷丁胶囊 0.1 g, tid, 患者震颤、肌强直发作频次轻微下降，出汗、躁动症状未见缓解。4月20日，患者自述不能耐受间断性震颤和肌强直，予停用盐酸羟考酮缓释片，更换为硫酸吗啡缓释片 60 mg, q12h。3 d 后患者症状消失。2023年9月10日电话随访，患

者疼痛控制良好，NRS 评分 3 分，硫酸吗啡缓释片未增减剂量，无不良反应发生。

2 讨论

2.1 5-羟色胺综合征与盐酸羟考酮缓释片的关联性评价

患者因癌痛控制不佳，换用多种镇痛药物，使用盐酸羟考酮缓释片初始剂量为 20 mg · d⁻¹，后调整至 40 mg · d⁻¹，期间未见不良反应发生，继续增量至 80 mg · d⁻¹，次日即出现典型“三联征”，诊断为 5-羟色胺综合征，入院后盐酸羟考酮缓释片减量至 40 mg · d⁻¹，症状部分缓解，完全停药后不良反应消失，表明盐酸羟考酮缓释片与患者发生 5-羟色胺综合征有合理的时间相关性。患者入院前定期服用左甲状腺素钠片 2 年余，使用来曲唑片、阿贝西利片、碳酸钙 D₃ 片及注射用唑来膦酸浓溶液 5 月余，与多种镇痛药物合用均未见异常。上述药物均非 5-羟色胺能药物，药品说明书未记载肌强直相关不良反应，也没有相关文献报道，故考虑间断性反复震颤、肌强直、出汗及血压升高与上述药品无关。药物减量及停药后患者病情得到缓解，考虑该不良反应具有剂量依赖性。采用 Naranjo's 评估量表^[3]对该患者的不良反应与可疑药物盐酸羟考酮缓释片进行关

联性评价，得分为 8 分，判定为“很可能有关”（表 1）。

2.2 5-羟色胺综合征发生的原因与机制

5-羟色胺综合征的发生与 5-羟色胺 1A 受体和 5-羟色胺 2A 受体的增加以及持续刺激有关^[9]，过度激活 5-羟色胺 1A 受体可引发肌阵挛、精神状态改变和反射亢进；而 5-羟色胺 2A 受体激活可致高血压、心动过速、发热甚至肾衰竭^[10]。5-羟色胺综合征发生的其他因素包括①肝药酶 CYP2C19、CYP2D6 与 CYP3A4 活性降低可抑制 5-羟色胺代谢；② 5-HT_{2A} 基因 C102 等位基因可影响细胞膜表面的表达、改变信号转导及与配体的亲和力，与 5-羟色胺相关不良反应的高发呈正相关性^[11]；③具有 CYP2D6 与 CYP2C19 基因多态性患者服用 5-羟色胺能药物（抗抑郁药）可能发生更多不良反应^[12]。

羟考酮是阿片受体激动剂，具有较强的镇痛作用，但易产生成瘾性、耐受性，以及呼吸抑制、幻觉、妄想等不良反应。资料^[13]显示，羟考酮通过 CYP3A4 与 CYP2D6 代谢，易与其他药物产生相互作用。美国食品药品监督管理局 2016 年发布药物安全警示信息，提示曲马多、芬太尼等为主的阿片类药物联合其他 5-羟色胺能药物致 5-羟色胺综合征的发生频次显著升高^[4]。已有关于盐酸

表1 盐酸羟考酮缓释片致5-羟色胺综合征的 Naranjo's 评估量表评分

Table 1. The scores of the Naranjo's Assessment Scale for 5-hydroxytryptamine syndrome induced by oxycodone hydrochloride sustained-release tablets					
相关问题	问题分值			得分 (分)	得分理由
	是	否	未知		
该不良反应是否已有结论性报告？	+1	0	0	0	盐酸羟考酮缓释片说明书未记载单独使用可引发 5-羟色胺综合征
该不良反应是否在使用可疑药物后发生？	+2	-1	0	+2	该反应发生于使用盐酸羟考酮缓释片后第2天
该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解？	+1	0	0	+1	停药并更换镇痛药物硫酸吗啡缓释片后，未出现该反应
再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现？	+2	-1	0	+2	再次口服盐酸羟考酮缓释片20 mg，q12h，震颤、肌强直、出汗、躁动再次发生
是否存在其他原因能单独引起该不良反应？	-1	+2	0	+2	不存在其他原因
该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现？	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度？	+1	0	0	0	未监测盐酸羟考酮缓释片的血药浓度
该不良反应是否随剂量增加而加重，或随剂量减少而缓解？	+1	0	0	+1	降低盐酸羟考酮缓释片剂量后，患者震颤、肌强直发作频次轻微下降
患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应？	+1	0	0	0	患者未出现过类似反应
该不良反应是否存在任何客观证据证实？	+1	0	0	0	无增加盐酸羟考酮缓释片剂量引发5-羟色胺综合征的个案报道

注：不可能：≤0分；可能：1~4分；很可能：5~8分；明确≥9分。

羟考酮与舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰等联合用药引发的5-羟色胺综合征的报道,但尚无无羟考酮单用引发不良反应的文献报道。

盐酸羟考酮缓释片致5-羟色胺综合征的发生机制尚不明确,推测机制如下:①羟考酮作为一种5-羟色胺类似物可直接激动5-羟色胺受体^[14],且其剂量短时间内由40 mg·d⁻¹突然增至80 mg·d⁻¹,导致体内5-羟色胺受体过度激活;②羟考酮可兴奋海马椎体细胞,抑制γ-氨基丁酸释放^[15],减弱γ-氨基丁酸能神经元在突触前抑制5-羟色胺释放的作用^[10];③羟考酮主要通过CYP3A4代谢,抗肿瘤药阿贝西利与来曲唑可与羟考酮竞争CYP3A4受体,致使大量羟考酮难以及时代谢,从而引起5-羟色胺综合征。

2.3 预防与治疗措施

5-羟色胺综合征的发作时间在数小时到数周不等,症状可轻微,也可出现横纹肌溶解甚至危及生命,早期识别早做干预极为重要。停用5-羟色胺能药物是临床治疗5-羟色胺综合征的基本措施。停用5-羟色胺能药物后,70%患者可在24~36 h自行缓解,部分患者需要支持性治疗,更甚者需行气管插管与非去极化麻痹^[10]。赛庚啶可拮抗多种5-羟色胺受体亚型,是目前治疗5-羟色胺综合征的最有效解毒剂^[16]。研究^[17]表明,给予5-羟色胺综合征患者赛庚啶24 h后,患者阵挛、肌强直发作频次显著减少,出汗、发热及精神状态均有所改善。苯二氮䓬类药物作为γ-氨基丁酸受体激动剂,可降低乙酰胆碱释放量,改善焦虑、静坐不能、激越等症状,抑制阵挛、肌强直、癫痫发作及谵妄。普萘洛尔可通过拮抗5-羟色胺1A受体降低血压,但研究^[18]指出高热与5-羟色胺2A受体有关,普萘洛尔在动物模型中的治疗效果不佳。5-羟色胺综合征引发的高热不经下丘脑体温调节中枢控制,故解热镇痛药不被推荐用于5-羟色胺综合征导致的高热^[11],有学者^[19]证实降温帽、降温毯等外部降温措施具有良好效果。为避免5-羟色胺综合征的发生,可选用非5-羟色胺能药物(如吗啡)治疗癌性疼痛^[5]。

基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库的研究^[20]表明,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂被报道致5-羟色胺综合征最多,其次是阿片类药物及抗抑郁药;单胺氧化酶、吗氯贝胺、美利曲辛、利奈唑胺等药物的报告比值比排名前

十;老年人及男性的报告比值比较高。临床医生及药师需警惕致5-羟色胺综合征的合并用药与易患人群,加强不良反应监测与预防,保障患者用药安全。

该病例因盐酸羟考酮缓释片增量导致5-羟色胺综合征,期间未合并其他5-羟色胺能药物,减量及更换硫酸吗啡缓释片后症状消失,目前尚未见单独使用羟考酮引发的不良报道。临床药师需加强药学监护,早期识别不良反应,积极开展用药教育,为安全合理用药保驾护航。

利益冲突声明:作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Khan A, Lahmar A, Asif H, et al. Serotonin syndrome precipitated by the use of cocaine and fentanyl[J]. *Cureus*. 2022, 14(3): e22805. DOI: 10.7759/cureus.22805.
- 2 Hölle T, Purucker JC, Morath B, et al. Zentrales anticholinerges, malignes neuroleptisches und serotoninsyndrom: wichtige differenzialdiagnosen bei postoperativen bewusstsstörungen [Central anticholinergic, neuroleptic malignant and serotonin syndromes: important differential diagnoses in postoperative impairment of consciousness][J]. *Anaesthesiologie*. 2023, 72(3): 157–165. DOI: 10.1007/s00101-023-01256-6.
- 3 Manjhi PK, Singh MP, Kumar M. Causality, severity, preventability and predictability assessments scales for adverse drug reactions: a review[J]. *Cureus*. 2024, 16(5): e59975. DOI: 10.7759/cureus.59975.
- 4 Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, et al. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters *in vitro*: link to clinical reports of serotonin syndrome[J]. *Br J Pharmacol*. 2018, 175(3): 532–543. DOI: 10.1111/bph.14105.
- 5 吴军, 尹长森, 汤其强. 国内41例5-羟色胺综合征文献报告回顾性分析研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(6): 526–529. [Wu J, Yin CS, Tang QQ. Clinical features of serotonin syndrome in China: a retrospective analysis of 41 case reports[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2021, 38(6): 526–529.] DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjz.2021.0140.
- 6 闫雪莲, 许林林, 梅丹, 等. 芬太尼透皮贴剂致疑似5-羟色胺综合征[J]. *药物不良反应杂志*, 2018, 20(2): 144–146. [Yan XL, Xu LL, Mei D, et al. Suspected serotonin syndrome induced by fentanyl[J]. *Journal of Adverse Drug Reactions*, 2018, 20(2): 144–146.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2018.02.013.
- 7 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 患者自控镇痛治疗癌痛专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(15): 757–763. [Committee of Rehabilitation and Palliative Care, China Anti-Cancer Association. Expert consensus on patient-controlled analgesia for cancer pain treatment[J]. *Chinese Journal*

- of Clinical Oncology, 2023, 50(15): 757–763.] DOI: [10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230486](https://doi.org/10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230486).
 - 8 Sharma P, Collis RW, Thomas J. Serotonin syndrome triggered by an interaction between opioid analgesics and cobicistat: a challenging diagnostic case report[J]. Cureus, 2023, 15(10): e47138. DOI: [10.7759/cureus.47138](https://doi.org/10.7759/cureus.47138).
 - 9 Badar A. Serotonin syndrome: an often-neglected medical emergency[J]. J Family Community Med, 2024, 31(1): 1–8. DOI: [10.4103/jfcm.jfcm_236_23](https://doi.org/10.4103/jfcm.jfcm_236_23).
 - 10 Kanova M, Kohout P. Serotonin—its synthesis and roles in the healthy and the critically ill[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4837. DOI: [10.3390/ijms22094837](https://doi.org/10.3390/ijms22094837).
 - 11 Poian LR, Chiavegatto S. Serotonin Syndrome: the role of pharmacology in understanding its occurrence[J]. Cureus, 2023, 15(5): e38897. DOI: [10.7759/cureus.38897](https://doi.org/10.7759/cureus.38897).
 - 12 Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2021, 78(3): 270–280. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2020.3643](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643).
 - 13 Hulskotte LMG, Töpfer W, Reyners AKL, et al. Drug-drug interaction perpetrators of oxycodone in patients with cancer: frequency and clinical relevance[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(3): 455–464. DOI: [10.1007/s00228-023-03612-2](https://doi.org/10.1007/s00228-023-03612-2).
 - 14 曹宇, 郑策, 杨媛. 氨酚羟考酮片致抽搐等新的不良反应 2 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 785. [Cao Y, Zheng C, Yang Y. 2 cases of new adverse reactions such as convulsions caused by oxycodone tablets[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2016, 36(9): 785–785.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2016.09.21](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2016.09.21).
 - 15 Umukoro NN, Aruldas BW, Rossos R, et al. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review[J]. Pharmacogenomics, 2021, 22(5): 275–290. DOI: [10.2217/pgs-2020-0143](https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0143).
 - 16 Petroianu GA. Hyperthermia and serotonin: the quest for a "better cyproheptadine"[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3365. DOI: [10.3390/ijms23063365](https://doi.org/10.3390/ijms23063365).
 - 17 Prakash S, Patel H, Kumar S, et al. Cyproheptadine in serotonin syndrome: a retrospective study[J]. J Family Med Prim Care, 2024, 13(4): 1340–1346. DOI: [10.4103/jfmpe.jfmpe_652_23](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_652_23).
 - 18 Nisijima K, Yoshino T, Yui K, et al. Potent serotonin (5-HT_{2A}) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome[J]. Brain Res, 2001, 890(1): 23–31. DOI: [10.1016/s0006-8993\(00\)03020-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)03020-1).
 - 19 Krishnamoorthy S, Ma Z, Zhang G, et al. Involvement of (5-HT_{2A}) receptors in the serotonin (5-HT) syndrome caused by excessive 5-HT efflux in rat brain[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010, 107(4): 830–841. DOI: [10.1111/j.1742-7843.2010.00586.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00586.x).
 - 20 Elli C, Novella A, Pasina L. Serotonin syndrome: a pharmacovigilance comparative study of drugs affecting serotonin levels[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(2): 231–237. DOI: [10.1007/s00228-023-03596-z](https://doi.org/10.1007/s00228-023-03596-z).
- 收稿日期: 2025 年 03 月 03 日 修回日期: 2025 年 05 月 09 日
 本文编辑: 周璐敏 杨 燕