

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.049

氟哌噻吨美利曲辛片致谵妄 2 例病例报道

胡成琳, 侯妍利, 刘楠, 冯飞[△]
(重庆市中医院肿瘤科, 重庆 404000)

[中图分类号] R730.53

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)17-2447-02

氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新)是一种由盐酸氟哌噻吨和盐酸美利曲辛组成的复方制剂。氟哌噻吨,一种噻吨类神经阻滞剂,小剂量具有抗焦虑、抗抑郁作用。美利曲辛是一种双相抗抑郁剂,低剂量应用时,具有兴奋特性。黛力新用于治疗轻、中度抑郁和焦虑,尤其是治疗心身疾病伴发的焦虑抑郁^[1-3]。近年来该药在癌性疼痛的联合治疗中也有较好运用,且取得了良好的治疗效果^[4-6]。临床上虽已广泛应用,但相关不良反应报道较少,现作者就诊治过程中出现的 2 例以谵妄为主要表现的不良反应报道如下。

1 临床资料

患者 1,女,88 岁,因“左侧胸背疼痛 6 个月,加重 2 h”入院。入院前 6 个月因胸背部疼痛行胸部 CT 发现右肺上叶肿块,考虑周围型肺癌,骨显像示 T₃、T₆ 骨质破坏。临床诊断右侧肺癌骨转移。患者未行手术及放化疗,支持治疗过程中逐渐出现双侧胸前区肋骨疼痛,局部压痛叩击痛明显,考虑肿瘤骨转移导致疼痛,予以盐酸羟考酮缓释片止痛。本次因疼痛加重来院,入院后予盐酸吗啡注射液治疗爆发痛,逐渐增加盐酸羟考酮缓释片剂量至 120 mg 每 12 小时 1 次,但患者仍有每天 2 次爆发痛,且发作时间固定在午睡前及午睡醒来后,予盐酸吗啡注射液 20 mg 或 10 mg 均能有效解救。考虑患者存在精神焦虑,于入院第 20 天加用黛力新 1 片每天 1 次治疗。入院第 21 天傍晚患者出现嗜睡,呻吟,呼之不能对答,双侧瞳孔等大等圆,直径 4 mm,对光反射灵敏,余生命体征及查体无明显异常。予吸氧等对症处理,患者夜间安静休息。入院第 22 天,患者呈嗜睡状,阵性谵妄,出现幻觉,时有疼痛呻吟,持续 10 min 可停止,继续口服黛力新及盐酸羟考酮缓释片。入院第 24 天,患者出现精神兴奋,言语不断,幻觉,双侧瞳孔等大等圆,直径 4 mm,对光反射灵敏,病理征阴性。考虑可能与抗焦虑药物有关,停用黛力新。入院第 25 天,患者精神差,神智清楚,言语清楚,对答切题,未再出现谵妄。

患者 2,男,87 岁,因“右胸壁痛 18 个月,加重伴背痛 1 个月”入院。入院前 18 个月患者出现右侧胸壁疼痛,刺痛,咳嗽和深吸气时诱发,伴干咳,未重视。8 个月前胸壁疼痛发作频繁,行 PET/CT 示:右侧胸膜多处结节状增厚,考虑恶性肿瘤(间皮瘤)可能性大,右侧肺门及纵隔淋巴结肿大,考虑转移。未行手术及放化疗。1 个月前胸壁疼痛加重,伴背痛,持续性隐痛,咳嗽或活动时加重,影响睡眠。入院后予盐酸羟考酮缓释片止痛,逐渐加量至 80 mg 每 12 小时 1 次。入院第 8 天,患者诉疼痛明显,情绪激动,暴躁易怒,立即予盐酸吗啡注射液治疗爆发痛,调整盐酸羟考酮缓释片至 120 mg 每 12 小时 1 次,同时,考虑患者情绪焦虑,夜间睡眠差,加用抗焦虑药黛力新 1 片每天 1 次。服药后患者疼痛得以控制,精神情绪明显好转。入院第 14 天,患者出现睡眠差,时有胡言乱语,生命体征平稳,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,病理征阴性。头部 MRI 示多发腔隙性脑梗塞,脑脱髓鞘改变,老年性脑萎缩。考虑可能与黛力新有关,立即停用,继续同剂量盐酸羟考酮缓释片。入院第 17 天,患者精神情绪好转,睡眠改善,未再

出现谵妄。

2 讨论

黛力新由小剂量氟哌噻吨(0.5 mg)和小剂量美利曲辛(10 mg)组成,前者作用于突触前膜 D₂ 受体,促进多巴胺(DA)的合成和释放,增加突触间隙 DA 水平;后者通过抑制突触前膜对去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)的再摄取作用,增加突触间隙 NE 和 5-HT 水平。由此可见,氟哌噻吨美利曲辛片能同时提高突触间隙 DA、NE 和 5-HT 3 种神经递质水平,达到抗焦虑抑郁的作用。理论上,氟哌噻吨可削弱美利曲辛抗胆碱能不良反应,美利曲辛可对抗氟哌噻吨可能产生的锥体外系症状,二者相互拮抗,使不良反应减少。

近年来,氟哌噻吨美利曲辛片应用较为广泛,其不良反应也有报道,报道较多的为其产生的锥体外系不良反应^[7-8],精神状态异常报道较少。本文中的两例患者均为高龄老人,恶性肿瘤晚期,均长期服用强阿片类止痛药物,且药物止痛效果欠佳,在加用黛力新后,患者 1 迅速出现精神症状,患者 2 在服药第 7 天出现精神症状,两例患者在单独停用黛力新后 2~3 d,精神状态均恢复至正常,故考虑为黛力新不良反应。根据黛力新说明书,推荐初始剂量为每次 1 片每天 2 次,老年患者晨服 1 片即可,维持量每天 1 片,早晨服用,故老年患者在出现精神症状后,除选择停药外,是否可选择将黛力新减量,有待临床进一步探讨。同时,服用黛力新后发生精神症状是否与年龄、晚期肿瘤状态有关,还需进一步观察研究。张强^[9]就黛力新临床使用的注意事项曾作出详细描述。本文旨在提示医务工作者在临床使用中,严密监测患者用药期间的临床反应,及时处理,避免造成严重后果。

参考文献

- [1] Cai JM, Xie DY. Clinical analysis on Deanxit treating unstable angina patients with anxiety-depression[J]. Heart, 2012, 98(2): 286.
- [2] 叶佳媚, 陈道荣, 邱峰. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗伴焦虑抑郁障碍的功能性胃肠病的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(23): 1996-1998.
- [3] 张改英, 刘永兰, 刘彩霞, 等. 氟哌噻吨美利曲辛治疗非小细胞肺癌患者合并抑郁状态的临床研究[J]. 华北国防医药, 2010, 22(3): 229-231.
- [4] 田俊峰. 氟哌噻吨美利曲辛片辅治中重度癌性疼痛患者临床效果观察[J]. 临床合理用药, 2014, 7(1): 60.
- [5] 陈莉林, 曾茹. 氟哌噻吨美利曲辛片辅助阿片类止痛药物治疗中重度癌性疼痛临床观察[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(6): 868-870.
- [6] 邹三鹏, 胡刚, 周金梅, 等. 盐酸羟考酮控释片联合氟哌噻吨美利曲辛片对恶性肿瘤患者的治疗效果研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(28): 3448-3451.
- [7] 陈崇泽. 氟哌噻吨美利曲辛片致不良反应文献分析[J]. 药物评价研究, 2013, 36(5): 397-400.

[8] 马丽华,熊文,高焯. 黛力新不良反应误诊误治 2 例[J]. 当代医学,2011,17(33):141.

药,2010,5(19):225.

[9] 张强. 黛力新在临床应用中的注意事项[J]. 中国实用医

(收稿日期:2017-01-18 修回日期:2017-03-16)

• 短篇及病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.050

胰岛素瘤误诊为阿尔茨海默病 1 例

伍 强,李光耀,皮儒先,郭丽萍,蓝 翔[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肝胆外科,重庆 400042)

[中图分类号] R657.2

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)17-2448-01

胰岛素瘤是一种少见的肿瘤,临床误诊率较高,现就本院诊治的 1 例胰岛素瘤患者情况报道如下。

1 临床资料

患者,男,35 岁,因进行性智力障碍和认知功能不全 3 年余于 2011 年 9 月就诊本院神经内科。患者于 2008 年 7 月开始出现记忆力减退,计算障碍及定向障碍,且病情进行性发展。随着病情恶化,甚至无法辨识回家的道路。同时,患者食欲、食量较前增加,在就诊前 1 年中,体质量增加了 6 kg。除了年龄,所有上述症状与阿尔茨海默病的表现相似。该患者个人史及家族史中无老年痴呆症、帕金森病,无 2 型糖尿病和癫痫。初次就诊时,患者生命体征、血压、血糖、血常规、生生化均正常。仅神经系统检查结果呈阳性,表现为:急促步态,记忆力下降,计算和定向力减弱,四肢肌张力增高,罗姆伯格氏征阳性,对指试验不稳定。患者有低清蛋白血症和低钾血症,但甲状腺激素和垂体激素的水平正常。脑脊液检查正常。大脑的核磁共振成像(MRI)结果显示脑萎缩和双侧的海马体积减小,同时左海马 N-乙酰天冬氨酸值降低。因此考虑该患者为海马硬化症。患者就诊时由于指尖血糖正常且 C 肽略降低,因此未考虑胰岛素瘤,而考虑为脑细胞萎缩,给予营养脑细胞,促进脑组织发育等对症治疗。住院期间,该患者出现头晕出汗,特别是在早晨起床时尤为严重。检测末梢血糖,发现该患者存在低血糖(1.75~2.20 mmol/L)。腹部增强 CT 扫描可见胰尾处一直径为 20 mm 的包块。根据空腹低血糖和胰尾部肿瘤诊断为胰岛素瘤。2 周后在本院肝胆外科行胰尾部切除,切除后术中超声显示无肿瘤残留。组织学检查证实其为良性 β 细胞腺瘤。术后患者空腹血糖水平上升至 10 mmol/L,患者完全康复,其记忆、计算和定向能力恢复正常。

2 讨 论

本例胰岛素瘤患者最初表现为智力障碍和认知紊乱,其临床表现和脑部 MRI 扫描结果均易被误诊为神经系统疾病。另外,本例患者发病时血糖正常,无典型的 Whipple 三联征也是被忽略真正病因的重要原因。直到患者最后表现出头晕、出汗、低血糖时,才怀疑胰岛素瘤。由低血糖引起的晕厥和癫痫是胰岛素瘤最常见的临床症状。大量的病例因为突发癫痫而误诊为神经系统疾病,并且误诊的病例大多行脑电图检查显示相应脑区域的癫痫样放电^[1-3],这种表现可能与低血糖有关。有研究报道,这种病例的 39% 被误诊为癫痫,只有 12% 的患者用相关药物治疗^[4]。更进一步的研究表明,癫痫样放电也存在于糖尿病患者的低血糖期。近期有研究显示,胰岛素瘤的另一些异常行为,例如:突然在餐厅脱衣服,早晨反复开关卫生间的门等^[5-6]。有研究报道,有 64% 的胰岛素瘤患者有性格改变、睡眠紊乱和行为异常^[7]。而且,当胰岛素瘤患者表现为这些神经、精神症状时经常被误诊。

与低血糖相关的神经元损伤和认知障碍已逐渐被研究人员所知。一些研究还进一步发现,因为糖代谢紊乱而发生低血糖的糖尿病患者往往伴有脑萎缩和认知障碍^[8]。其中,糖原是脑细胞能量代谢的主要来源。长期隐匿的低糖血症能引起特定脑区域的脑细胞能量缺乏、脑萎缩和不可逆的脑细胞损害。有研究报道,长期的低糖血症可影响脑的结构,如海马、苍白球和丘脑的脑灰质容积减少,这已通过头颅 MRI 检查证实^[7]。这些结果与脑萎缩和双侧海马容积减少的患者表现一致。虽然如此,当胰岛素瘤患者表现为认知不全,智力障碍等神经系统症状时,仍极易发生误诊。

总之,胰岛素瘤是一种少见的肿瘤,临床表现多变,误诊率很高,当年轻患者表现为记忆力减退、认知障碍时,要首先注意排除胰岛素瘤。

参考文献

- [1] Snogdal LS, Folkestad L, Elsborg R, et al. Detection of hypoglycemia associated EEG changes during sleep in type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(1):91-97.
- [2] Maestri M, Monzani F, Bonanni E, et al. Insulinoma presenting as idiopathic hypersomnia [J]. *Neurological Sciences*, 2010, 31(3):349-352.
- [3] Fox R, Heartshorne R, Kobylecki C, et al. An unusual cause of seizures[J]. *Pract Neurol*, 2015, 15(2):145-147.
- [4] Reddy MR, Ramakrishnan S, Kalra P, et al. Chronic progressive encephalopathy, intractable seizures, and neuropathy; a triad of neurological features in insulinoma [J]. *Neurol India*, 2012, 60(2):238-239.
- [5] Deleo F, Matricardi S, Didato G, et al. An unusual behavioural and motor paroxysmal disorder caused by insulinoma-related hypoglycemia: A possible cause of epilepsy misdiagnosis[J]. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 2014, 23(10):909-911.
- [6] Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto TA. Insulinoma with early-morning abnormal behavior[J]. *Internal Medicine*, 2007, 46(7):397-400.
- [7] Kirchoff BA, Lugar HM, Smith SE, et al. Hypoglycemia-induced changes in regional brain volume and memory function[J]. *Diabetic Medicine*, 2013, 30(4):e151-156.
- [8] Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas AA. Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view[J]. *Neurochem Int*, 2013, 63(4):331-343.

(收稿日期:2017-01-02 修回日期:2017-03-06)