

高选择性 5-羟色胺受体拮抗剂引起椎体外系反应 1 例

Highly Selective 5-HT Receptor Antagonist Induced Extrapyrarnidal Reactions:
One Case Report // CHEN Yan-chun

陈延春 (解放军 105 医院 安徽 合肥 230031)

主题词:骨肿瘤;5-羟色胺;椎体外系;不良反应;病例报告
中图分类号:R730.5 文章标识码:B
文章编号:1671-170X(2015)11-0943-02
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.11.B018

1 资料

患者,女性,55岁,因“腹胀消瘦1月”就诊,2009年10月6日外院B超检查提示胃壁增厚性改变,腹腔腹膜后淋巴结肿大。2009年10月9日胃镜示:贲门胃底胃体可见广泛浸润性病灶,病理提示:(胃底)黏液细胞癌,部分低分化腺癌,(十二指肠球部)黏膜固有层及黏膜肌层下脉管内见癌栓。10月19日就诊我院要求化疗,入院检查双侧锁骨上可触及多枚肿大淋巴结,质韧,活动度差,压痛(-)。根据AJCC第6版胃癌分期标准,临床分期为IV期,病理采用Borrmann分型为Borrmann IV型。因考虑胃癌晚期预后差,患者家属要求给予姑息性化疗及营养支持治疗。入院给予以营养支持治疗,无化疗禁忌,于2009年10月22日开始化疗,具体用药为:奥沙利铂(L-OHP)150mg d₁,醛氢叶酸(CF)200mg d₂₋₆,氟尿嘧啶(5-Fu)0.5g d₂₋₆。化疗前常规给予5-羟色胺(5-HT₃)受体拮抗剂止吐。第1d予以托烷司琼5mg化疗前30min静脉滴注,滴注结束约10min后,患者出现眼球上翻,凝视,舌外伸,言语不清,四肢僵硬,双上肢震颤。查体:神志清楚,血压、心率正常,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在,颅神经检查(-),四肢肌张力增高,腱反射亢进,病理反射(-)。予以安定10mg静脉注射后即缓解。第2d换用昂丹司琼4mg再次出现同样情况,第3d昂丹司琼联合5mg地塞米松时,同样出现上述症状,予以安定15mg静脉注射后20min才缓解,第4~6d未再应用5-HT₃受体拮抗剂一类止吐药,患者感有恶心但未再发生上述反应。患者自入院到10月29日出院使用辅助药物均为复方氨基酸(18AA)和20%脂肪乳,既往无癫痫病史和其他慢性病史,无长期服药史,头颅磁共振检查未见明显异常。

2 讨论

椎体外系主要调节肌张力、肌肉的协调运动与平衡,是

人体运动系统的重要组成部分。中枢神经递质多巴胺和乙酰胆碱的动态平衡是维持机体协调运动的基础,当中枢神经递质多巴胺减少或乙酰胆碱相对增多时,则可能出现胆碱能神经亢进的症状,表现为急性肌张力增高、肌肉震颤、流涎等类似帕金森综合征样症状^[1],这一表现称为椎体外系反应^[2]。据近年报道,除了抗精神类药物^[3]外,临床许多其它药物也会引起椎体外系反应的副作用,如:质子泵抑制剂^[4]、多巴胺受体拮抗剂^[2,5,6]、抗组胺药^[7]、喹诺酮类抗生素^[8]等。这些药物因为会导致中枢神经系统对椎体外系的控制失调,使得椎体外系兴奋性增强,结果引起肌力和肌紧张度失控^[5]。以往预防和治疗肿瘤化疗引起的呕吐反应,我们常常使用胃复安,胃复安为多巴胺受体拮抗剂,抑制多巴胺生物效应,从而强化了胆碱能效应,易引起椎体外系反应^[9]。

新型5-HT₃受体拮抗剂能选择性地阻断引起呕吐反射的外周神经元突触前5-HT₃受体的兴奋,能有效预防化疗过程中出现的恶心、呕吐不适,与多巴胺受体拮抗剂相比,疗效更好,副作用更低,临床罕见这类药物引起椎体外系反应的报道。此类药物的共同特点是其结构与5-HT₃类似,可以竞争性地阻断消化道黏膜5-HT₃与5-HT₃受体结合,具有高效、低毒,使用方便等优点,联合地塞米松应用时增强止吐效果。其不良反应发生率很低,几乎不发生椎体外系反应^[10]。主要不良反应有肝功能损害、皮疹、便秘等。目前临床上常用的5-HT₃受体拮抗剂主要有:昂丹司琼^[11]、格拉司琼、帕洛诺司琼^[12]及托烷司琼^[13]。这些药物具有高选择性拮抗5-HT₃受体引起的呕吐反应,不会引起神经抑制作用,因此理论上讲不会出现椎体外系反应。吕新颜等^[14]最近对国内使用5-HT₃受体拮抗剂引起的不良反应做了一次全面归纳,发现不良反应主要累及皮肤及附件、心血管系统、呼吸系统等,少见头晕、头痛、烦躁等神经系统反应,椎体外系反应更是罕见^[14]。

本例患者在应用托烷司琼后出现四肢强直、肢体震颤等典型椎体外系症状,换用同类药物后出现同样症状,与地塞米松应用时症状加重,停药后症状消失,且患者既往无神经系统疾病史,据此诊断为5-HT₃受体拮抗剂引起的椎体外系反应。其机制可能是该类药物通过某种途径抑制黑质-纹状体—多巴胺释放或直接激发胆碱能受体效应,导致中枢兴奋

通讯作者:陈延春,主治医师,学士;解放军第105医院肿瘤科,安徽省合肥市长江西路424号(230031),E-mail:a2000chun@163.com
收稿日期:2014-10-19;修回日期:2014-12-16

递质乙酰胆碱处于优势从而引起锥体外系反应。此类药物引起的锥体外系反应因为极为罕见, 临床医师未予十分重视, 几乎没有文献报道。此案例的报道, 提醒临床工作者在使用 5-HT₃ 受体拮抗剂这类药物时, 在关注和预防其常见不良反应的同时, 也要警惕其罕见不良反应的发生。一旦发现锥体外系反应的出现, 应及时停药, 并给予抗乙酰胆碱药物治疗, 如地西泮、东莨菪碱等阻断乙酰胆碱作用, 可迅速改善或消除锥体外系症状。

参考文献:

- [1] De Ronde MW, Kingma HJ, Muntz AG. Severe parkinsonism due to metoclopramide: the importance of early recognition[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2013, 157(26): A6037.
- [2] He YY, Ren SX, Liu QH. Metoclopramide-induced extrapyramidal reactions analysis of 19 cases of misdiagnosis[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2013, 26 (7): 102-103. [何幼英, 任绍学, 刘庆宏. 甲氧氯普胺致锥体外系反应误诊 19 例分析[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(7): 102-103.]
- [3] Lin L, Qu FL. Extrapyramidal symptoms induced by antipsychotic drugs and the preventions[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2012, 15(2): 115-117. [林琳, 瞿发林. 抗精神病药所致的锥体外系反应及其防治 [J]. 实用药物与临床, 2012, 15(2): 115-117.]
- [4] Yu QY, Chen J, Li YL, et al. Lansoprazole-induced extrapyramidal reactions: one case report[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2013, 33(22): 1905-1906. [于秋影, 陈娟, 李永丽, 等. 兰索拉唑致锥体外系反应 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1905-1906.]
- [5] Zhang CL, Wei SG, Guo MH. Talking about drug-induced extrapyramidal reactions [A]. The 2012 national pharmaceutical development and the rational use of drugs in hospital safety seminar [C]. Haikou: Chinese Society for the Study of Medicine and Health Care, 2012. [张翠玲, 魏树刚, 郭铭花. 药物致锥体外系反应浅谈[A]. 2012 全国药学发展与医院安全合理用药研讨会论文集[C]. 海口: 中国医药卫生研究会, 2012.]
- [6] Wu XY, Li SZ, Jiang PJ. Clinical observation on metoclopramide induced extrapyramidal reactions commonly in young people [J]. Road to Health Magazines, 2013 (7): 112-112. [吴小勇, 李书忠, 蒋彭俊. 浅谈胃复安引起锥体外系反应年轻人多见的临床观察[J]. 健康之路, 2013(7): 112-112.]
- [7] Xue XY, Yang ZX, Sun XC. Promethazine induced extrapyramidal reactions in one case with lung cancer patient elderly [J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2013, 28(2): 365-365. [薛秀燕, 杨忠玺, 孙显臣. 异丙嗪致老年肺癌患者严重锥体外系反应 1 例 [J]. 光明中医, 2013, 28(2): 365-365.]
- [8] Li JP, Liu TL, Zeng DF, et al. Levofloxacin caused drug-induced extrapyramidal reactions in 1 case[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2011, 32(11): 1272-1273. [李杰平, 刘通林, 曾东风, 等. 左氧氟沙星致药源性锥体外系反应 1 例的报道 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(11): 1272-1273.]
- [9] Lin YY, Zhong YQ, Chen YH. Metoclopramide chemotherapy induced extrapyramidal reactions in 8 cases[J]. Cancer Research and Clinic, 2003, 15 (1): 62-63. [林育毅, 钟亚清, 陈映辉. 胃复安在化疗应用中致锥体外系反应 8 例报告[J]. 肿瘤研究与临床, 2003, 15(1): 62-63.]
- [10] Hsu ES. A review of granisetron, 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists, and other antiemetics [J]. Am J Ther, 2010, 17(5): 476-486.
- [11] Zhang L, Zhen LK, Feng HR. Comparison of azaseton and ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing chemotherapy for leukemia [J]. Journal of Nanchang University (Medical Sciences), 2014, 54(1): 43-45. [张磊, 郑丽坤, 冯海容. 阿扎司琼与昂丹司琼预防白血病化疗后恶心、呕吐的对比研究[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 54(1): 43-45.]
- [12] Hu WH, Fang J, Nie J, et al. Palonosetron in preventing cisplatin chemotherapy-induced nausea and vomiting following [J]. Chinese Clinical Oncology, 2011, 16 (3): 254-257. [胡维亨, 方健, 聂鋈, 等. 盐酸帕洛诺司琼注射液预防晚期肺癌含顺铂方案引起的恶心呕吐[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(3): 254-257.]
- [13] Li RC, Zhen LJ, Qiu H. Comparison of the effect of palonosetron versus tropisetron in prevention of vomiting in patients receiving high dose cisplatin-based chemotherapy[J]. Chinese Journal of Oncology, 2012, 34(3): 228-231. [李瑞超, 郑丽君, 邱红. 盐酸帕洛诺司琼与托烷司琼预防含大剂量顺铂方案化疗所致呕吐的疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(3): 228-231.]
- [14] Lv XY, Liang MB. Literature analysis of 44 ADR reports induced by 5-HT₃ receptor antagonist[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2013, 10 (3): 166-168. [吕新颜, 梁茂本. 44 例 5-HT₃ 受体拮抗剂不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(3): 166-168.]