维普资讯 http://www.cqvip.com

(20)
92,17(1)
78-80

抗精神病药物，恶性综合征，病理

抗精神病药物所致恶性综合征(NMS)的病因、病理研究进展

第一医院精神科 杨德兰 综述

R971.4

中图分类号 R971.41

NMS (neuroleptic malignant syndrome)是一种主要见于抗精神病药物特别是高效价抗精神病药物在治疗剂量（非中毒剂量）时的副作用。其病因不明。虽少见，却潜在致死危险。死亡率为20—30%。临床表现为严重的锥体外系和植物神经功能障碍，高热和意识障碍。诊断根据临床症状特征。治疗无指抗剂，主要是停药和对症、支持疗法。有复发性。以上NMS的种种特征引起了作者的兴趣，故围绕NMS的病因、病理学这个重要问题，复习了近年来有关文献并综述如下：

临床过程研究方面

Shalev等人（1986）报导了一份120例NMS详细的资料，认为NMS的发生与抗精神病药物、药物剂量的突然改变和脑部器质性疾病有关。发现有25种药物与NMS有关，主要为高效价抗精神病药物。氟哌啶醇是主要的促发药物，在他统计的NMS病例中，有49.5%与用氟哌啶醇有关。在药物剂量减少时，发生1例，剂量无改变时发生4例，其余56例药物剂量变化大，相当于氯丙嗪500～700mg/d。认为突然大幅度增加剂量为NMS发生的一个肯定的重要因素，原因是急剧降低了多巴胺（DA）能传递效应。脑器质性疾患者的发病率高达10%（12/120），分别为精神发育迟滞（MR）（5例），鸦片瘾（3例）、酒中毒（3例）、亨廷顿氏舞蹈病（1例）。未发现与同时存在的躯体疾病有明显关系[1]。Abbott等（1986）的资料提出脑器质性疾患的存在与NMS的发生有重要关系，在60例NMS病人中，有11例患脑损害、酒中毒、药物滥用等疾病[2]。认为NMS的发生可能是上述某些综合因素的结果[2]。

实验室研究方面 有以下几种假说。

中毒假说：Vedrinne等提出NMS可

:285
[28] Corsini GV, et al. Life Sci 1977; 20: 1613
[29] Smith RC, et al. Am J Psychiatry 1977; 134:763
[30] Creese I. The brain, biochemistry and behavior. Washington, DC:The American Association for Clinical Chemistry, 1981:213
[31] Bannon MJ, et al. Nature 1992; 296: 444
[32] Titeler M, et al. Commun Psychopharmacol 1979; 3:411
[33] Sokoloff P, et al. Arch Pharmacol 1980; 315:89

（收稿日期：1991—03—27）

重医学报朱

维普资讯 http://www.cqvip.com

能是抗精神病药物对间脑、延脑的植物神经系统及锥体外系统的毒性所致[3][4]。

变态反应假说：NMS可能是一种对抗精神病药物的特殊的变态反应，与病人的个体素质有关[5]。

遗传性神经肌肉疾病假说：陈玉光等（1987）指出，有作者发现NMS的临床症状与实验室检查，尤其是肌酸磷酸激酶(PK)增高等与麻醉时发生的"恶性高热症"极为相似，后者被认为是一种遗传性的神经肌肉障碍，故有人认为NMS也可能是一种类似的障碍[3][2]。

5-羟色胺（5-HT）代谢失调假说：山胁成人等(1989)采用硝苯呋海因（肌肉松弛剂）治疗脑脊液（C.S.F）中5-羟吲哚醋酸（5-HIAA）异常增高的NMS患者有效，认为从5-HIAA值的正常化说明NMS的病理生理与一部分中枢5-HT的代谢异常有关。他后来报告的一例NMS，曾经硝苯呋海因和哌隐亭（多巴胺受体激动剂）治疗均无效，但加用赛庚啶（5-HT拮抗剂）后，症状迅速改善，说明NMS的发热，意识障碍等症状与视丘下部的5-HT亢进有关。NMS的发生与视丘下部5-HT神经末梢内钙代谢异常Ca浓度过度增加有关[6]。

Nisi jima等（1990）测定了8例NMS患者C.S.F中DA代谢产物高香草酸（HVA）、5-HIAA、去甲肾上腺素（NA）、3-甲氧-4羟苯乙二酸（MHPG）含量，发现5-HIAA在NMS活动期和恢复期，同HVA一样较正常对照组显著降低，表明NMS的发生不但与DA代谢失调有关，而且与5-HT代谢失调有关，但不能肯定后者对NMS发生有重要作用[7]。

多巴胺（DA）功能低下，脑内胆碱能活性缺乏假说：Abbott等（1986）报导指出NMS症状的减轻与尿中吩噻嗪药物分解产物的浓度降低一致[2]。江原崇（1988）等检查了3例NMS重症期间，尿中肾上腺素(AD)和NA含量，均为显著高值，特别是NA增高更明显。随症状改善，尿中AD、NA浓度下降。但DA浓度在整个病程中始终正常，认为中枢DA功能衰竭为NMS的病因[8]。

Nisi jima（1990）等对NMS患者脑脊液单胺代谢产物的研究，发现在NMS活动期和恢复期HVA、5-HIAA较正常对照组显著降低（$P<0.01$），在NMS活动期NA显著高值（$P<0.01$），恢复期正常。MHPG在活动期和恢复期无显著差异。他认为C.S.F中HVA含量显著低下，不是长期服用抗精神病药物的结果。因为一般认为抗精神病药物在3周内可使C.S.F内HVA含量增高，3周后降至用药前水平，而HVA低值是出现在用药3周内，而非3周后。提示在NMS活动期可能有DA代谢降低，这一点可能是活动性NMS的一个特征性表现。NMS恢复期HVA仍低值，很可能因为患者既往基础水平就较低，在应用抗精神病药物后容易出现DA能活动显著抑制[7]。

Kish等（1990）通过3例NMS患者尸检脑及脑神经递质变化的研究，发现所有3例脑结构都正常，但神经化学变化却非常显著。3例均有明显的下丘脑NA耗竭。2例脑内胆碱乙酰基转移酶严重缺乏伴基底核细胞消失，另一例胆碱乙酰基转移酶轻至中度缺乏。2例纹状体HVA/DA比率（DA活性指标）低于正常，第3例在抗精神病药物短期治疗后HVA/DA比率无增高。提示黑质纹状体DA功能低下，脑内胆碱能活性缺乏及抗精神病药物所致受体阻断，对NMS的发生和发展有重要作用[9]。Abbott等1986也报告NMS患者尸检显示了正常脑部结构，也无躯体感染证据[2]。

结　语

在临床过程方面对NMS病因、病理的研究，提示可能抗精神病药物是NMS发生的直接原因，突然大幅度改变药物剂量是导火线，脑器质性疾病在部分患者中是基础。NMS很可能是综合因素的结果。在病因、病理的实验室研究方面，重要的是DA功能

维普资讯 http://www.cqvip.com

低下，Ach活性缺乏假说。Abbott、江原嵩和Nisi jima等人对NMS患者尿、C·S·F中单胺代谢产物的研究，均发现NMS活动期NA显著高值，恢复期正常。认为中枢DA功能衰竭为NMS病因。Kish对NMS患者尸脑的研究，证实并补充了上述观点，认为黑质纹状体DA功能低下，脑内Ach活性缺乏及抗精神病药物所致受体阻断为NMS病因。但三环类抗抑郁药可致NMS及肌肉松弛剂等药治疗NMS有效的事实与这一假说相悖。故NMS病因仍不明，今后应集中研究下丘脑和锥体外系统，特别注重于NMS可能存在DA和Ach异常方面。治疗前是否需检查患者体内DA及其代谢产物的基础水平，以期研究对NMS的发生和预测的意义。临床医师应警惕有NMS发生的可能。在一种药物，尤其是高效价或长效制剂开始治疗的初期，应仔细观察药物反应。脑器质性疾患如MR、酒中毒等，及一些脑内胆碱能缺乏综合征如阿尔采莫氏痴呆、艾滋病等可能潜在发生NMS的危险。对这类病人抗精神病药物治疗需谨慎，切忌大幅度突然改变药物剂量。在NMS病程中，检查NA/DA比值和CPK浓度，可能为NMS严重程度和动态变化的一个有用的实验室指标。需牢记Delay及Deniker（1968）的忠告：用抗精神病药物治疗的病人，如果出现发热，特别是无明显感染原因的发热，应该立即，全部停药。

（本文承蒙张述春教授、张承芳教授审阅、特此志谢。）

参 考 文 献

[1] Shalev A, et al. Acja Psychiatr Scand 1986; 73:337

[2] Abbott RJ, et al. Brit J Psychiatry 1986; 148:47

[3] 陈远光，等. 中华神经精神科杂志 1987; 6:332

[4] 王祖沂，等. 国外医学精神病学分册1979; 4:193

[5] 夏镇夷，等. 实用精神医学 上海科技出版社 1990; 385

[6] 山胁成人，等.（杨累泉摘译）国外医学精神病学分册 1990; 3:183

[7] Nisijima K, et al.（于苏文摘译）国外医学精神病学分册 1990; 3:184

[8] 江原嵩，等.（尹茂森摘译）国外医学精神病学分册 1989; 1:60

[9] Kish ST, 等. Am J Psychiatry 1990; 147(10):1358

（收稿日期：1991—04—04）

简 介

重庆医科大学科技产业开发总公司

重庆医科大学是四川省属重点大学，由原上海医学院分迁建校于一九五六年，现下属有三所附属医院，二十个研究所（室），八十二个教研室，教职工四千六百余人，正副教授四百余人，占地面积近六百亩，全校仪器设备资产达五千万元，有雄厚的科技开发实力和条件。一九九一年根据国发〔1991〕12号文件精神，学校创办科技产业开发总公司。

公司为全民所有制性质，对内是学校科技开发和兴办产业归口管理部门（正处级单位），对外具有独立法人资格，集技、工贸于一体，充分利用大学优势及条件从事生命科学和生物工程技术，生态科学和环境保护技术，医药科学和生物医学工程及电子科技等高技术的研制开发、成果转化、产品销售、技术服务并开展医疗卫生服务和相关贸易。公司已正式加入重庆高新技术产业重点开发区。公司坚持以"质量第一，信誉至上"为经营服务方针，树立"以人为中心"的经营理念，充分引入竞争机制、公平机制、激励机制，为每个公司成员创造发挥才能的最佳环境，使每个顾客得到满足需要的最佳服务。公司以"勤奋、务实、高效、严谨、开拓"的风格和精神服务于四化建设并为高等教育事业的发展作出贡献。

公司经营的范围有：生物、生化、血液制品、医药、保健饮食品、卫生、环保劳保用品、医疗科研仪器、电子产品的技术开发、咨询服务、试产试销；同时批零兼营日化产品、电子元器件、计算机及零部件、化学试剂、医疗仪器设备维修印刷、机械修配。

公司热忱欢迎社会各界朋友前来洽谈业务，合作研究，联合开发，投资联营。

重庆医科大学科技产业开发总公司　　地址：重庆市医学院路1号

邮编：630046　电话：810990—144　传真：812985　电挂：3643