儿童误服五氟利多引起锥体外系反应 1 例并文献复习

张 宇[1]，杨巧玲[2]，胡文娟[2*]

（1. 河南省南阳市中心医院药学部，河南南阳 473500；2. 上海市儿童医院，上海交通大学医学院附属儿童医院药学部，上海 200025）

摘要：通过报道 1 例上海市儿童医院收治的误服五氟利多引起锥体外系反应（extra pyramidal symptom，EPS）患儿的诊治经过及文献复习，总结五氟利多引起药物不良反应（adverse drug reaction，ADR）的性别、年龄分布、症状发生时间、临床表现、疗法及转归等进行统计分析。结果提示五氟利多引起 ADR 主要为 EPS，多发生在服药 24 h 内，无特效药，对症处理大多预后良好，但部分出现延迟性功能障碍，需加强药物管理，对患儿进行合理用药教育，保障儿童用药安全。

关键词：误服；五氟利多；锥体外系反应；药物不良反应

中图分类号：R971+.41；R969 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)11-1492-04

DOI：10.13683/j.wph.2022.11.017

Extra pyramidal symptoms induced by taking penfluridol by mistake in children and literature review

ZHANG Yu[1], YANG Qiaoling[2], HU Wenjuan[2*]

(*1. Department of Pharmacy, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473500, Henan Province, China;*

2. Department of Pharmacy, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Key words: take medication by mistake; penfluridol; extra pyramidal symptom; adverse drug reaction

药物所致锥体外系反应（extra pyramidal symptom，EPS）在临床上较常见，尤其是抗精神病药物所致的 EPS[1]。部分药物可在一定程度上兴奋锥体外系，导致中枢神经系统对锥体外系的控制失调，进而使锥体外系控制的肌力和肌紧张度失控[2]。临床表现为静坐不能、急性肌张力障碍、迟发性运动障碍、帕金森病（Parkinson disease，PD）等[2]。

五氟利多属于二苯基丁酰哌啶类长效抗精神病药，可有效阻断脑内中脑 - 边缘和中脑 - 皮质系统的多巴胺（dopamine，DA）受体而发挥作用，其抗精神病作用较强，对精神分裂症有良好的疗效[3]。临床较少用于儿童，儿童多为误服而引起中毒。笔者报告了 1 例误服五氟利多引起 EPS 患儿的临床资料并查阅相关文献，对误服五氟利多或过量中毒患儿用药进行文献复习，为药物误服和错误用药特点及处理提供一定参考，现报道如下。

1 病历资料

患儿，女，2 岁，于 2018 年 3 月 21 日因“误服五氟利多片 14 h”入上海市儿童医院急诊治疗。患儿家属于 21 日 9 ：00 发现家中五氟利多片少 2 片（20 mg/ 片），推断患儿误服，患儿无不适症状，家属未予重视。21 日 16 ：00 左右，家属发现患儿手脚凉，表情呆滞，呼之不应，四肢抖动，舌外伸，遂至急诊就诊，医生给予开塞露、乳果糖通便、补液对症治疗。21 日 22 ：40，患儿出现烦躁、尖叫，考虑病情危重，拟诊“抗抑郁药（五氟利多片）中毒，支气管炎”收治入院。入院前 4 d 患儿有感冒病史，无发热，轻咳无呕吐，无大小便失禁。平素健康状

收稿日期：2022-04-06；**修回日期：**2022-08-06

作者简介：张宇，主管药师，研究方向：临床药学。

通信作者：胡文娟，副主任药师，研究方向：临床药学。

基金项目：中国药学会医院药学专业委员会医院药学科研专项资助项目（CPA-Z05-ZC-2021-002）

况良好，否认疾病史。

急诊血常规检查：白细胞计数 6.95×10^9/L，血红蛋白 133 g/L，血小板计数 243×10^9/L，中性细胞百分比 24%，C 反应蛋白（C-reaction protein，CRP）35 mg/L，胸片未见明显异常。

2 治疗经过

入院后予禁食、补液、吸氧，咪达唑仑（每小时 0.1 mg/kg）泵入、维生素 C、维生素 B_6 对症治疗，无创血液动力学监测提示低排高阻，血压正常，考虑与药物毒性所致心肌损害有关，予磷酸肌酸钠营养心肌。

治疗后 1 d，复查血常规、CRP 无异常，出凝血功能无异常。肾功能、电解质均基本正常。肌钙蛋白 I 0.47 ng/ml，肌红蛋白 18.70 ng/ml。胸部正位片示：两肺纹理增多。心电图示：窦性心律，P-R 间期延长。

服药后 20 h，监测五氟利多血药浓度为 0.13 ng/ml。结合病史、症状及体征，明确诊断，考虑目前血药浓度偏低，暂不行血液灌流治疗。经积极治疗 2 d 后，患儿神志转清，呼吸平稳，两肺呼吸音清，可闻及痰鸣音。症状消失，予 3 月 27 日办理出院。

3 讨论

据全球儿童安全组织 [4] 发布的数据，药物中毒约占儿童中毒的 2/3。在笔者检索到的文献中，发生 EPS 的 1 ～ 6 岁患儿占 87.3%（主要为误服），12 ～ 18 岁占 4.9%（过量服用）。儿童在生长发育过程中，组织器官和系统发育不完全，对药物吸收、分布、代谢、排泄、效果和毒性反应与成人不同 [5]。若家庭中有成员服用精神类药品而存放不当，极易造成儿童误服或中毒。

五氟利多说明书用法用量：开始剂量每次 20 ～ 40 mg，后逐渐增加至每次 30 ～ 60 mg，维持量为每次 20 mg，每周服 1 次。在笔者检索到的文献中，年龄最大 17 岁，口服 80 mg，3 d 后出现 EPS；年龄最小为 8 个月，误服 20 mg，7 h 出现症状。一 14 岁患儿服用剂量最大为 480 mg，数 h 后出现症状。药物不良反应（adverse drug reaction，ADR）发生时间≤ 24 h 占 75.5%，2 ～ 7 d 占 5.9%，推测剂量越大，症状出现越早，且多发生于第 1 个 24 h，且年龄越小，即使很小剂量也会很快发生 ADR。由于儿科临床极少使用此药，故对其引起的 ADR 认识不足，警惕性不高，易误诊。

五氟利多对各型精神疾病均有效。口服后 8 ～ 16 h 血药浓度达高峰，吸收后贮存于脂肪组织，缓慢释放，逐渐透入脑组织。儿童血脑屏障功能弱，药物更易透入，故中毒后神经精神症状明显。曾洁群等 [3] 报道的 10 例误服患儿，均接受了五氟利多血药浓度检查，血清药物浓度为 7.7 ～ 19.0 ng/ml，远高于成人常规服药时的血药浓度（2 ～ 5 ng/ml），故易引起神经系统精神症状。该患儿服药 20 h 后，监测五氟利多血药浓度为 0.13 ng/ml，可推测儿童误服即使远低于成人安全血药浓度范围，仍可引起严重 ADR，需警戒。

药物对自主神经及体温中枢的作用，可表现为自主神经功能紊乱及发热，严重者可出现昏迷及惊厥。检索五氟利多相关 ADR 文献显示嗜睡 37 例、抽搐 22 例、迟发性运动障碍 1 例，目前关于五氟利多对脑细胞远期损害机制尚无报道。研究表明，使用抗精神病药物过程中不仅需在疾病急性期进行 ADR 监测，也需定期监测 ADR，做好随访工作，保证用药远期安全 [6]。

锥体外系功能由 DA（DA 能神经对锥体外系起抑制作用）和乙酰胆碱（胆碱能神经对锥体外系起兴奋作用）相互协调来维持，正常情况下两种调节机制处于相对平衡状态。五氟利多引起锥体外系中毒的机制，目前认为主要是其可阻断脑内中脑 - 边缘和中脑 - 皮质系统的 D_2 受体而发挥作用 [3]，乙酰胆碱占优势致神经功能失调，临床上出现锥体外系的一系列中毒表现，以静坐或不能站立为主，其次有肢体震颤、凝视、发热及多汗。

确诊 EPS，应立即停用致敏药物，给予吸氧、及时洗胃、利尿、护胃等一般对症支持治疗。适当

补液、利尿，促进药物排出。出现抽搐或肠扭转痉挛时，以水合氯醛镇静或苯巴比妥类止惊。苯海索口服吸收快而完全，主要通过肾脏排出，多用于PD的治疗，其通过选择性地阻断纹状体胆碱能神经通路，有效改善患者肌肉强直和运动障碍症状，也可用于药物引起的EPS疾病，具有很好的抗震颤作用[7]。

有文献[8]报道，老年患者服用苯海索后出现精神障碍。儿童血脑屏障功能发育尚不完善，通透性增加，进入脑内药物增加，鉴于目前苯海索仍为治疗PD的常用药物，对于患儿建议从小剂量开始给药，避免或减轻ADR的发生，必要时给予盐酸戊乙奎醚护脑。近年来，盐酸戊乙奎醚成为一种新的治疗药物，在该疾病的治疗中发挥着重要作用。相关研究表明，盐酸戊乙奎通过下调微小RNA-217表达抑制缺氧/复氧诱导的心肌细胞氧化应激和凋亡，保护细胞损伤[9]。另有研究表明，盐酸戊乙奎醚可减轻局灶性脑缺血后神经元凋亡和氧化应激损伤脑缺血再灌注，从而发挥神经保护作用[10]。

本病例发病后经对症支持治疗预后良好，无后遗症，文献中的个别患儿未经处理也能自愈。有迟发性运动障碍患儿，出院后5年出现理解力、记忆力差。研究表明，DA对于激励工作和奖励驱动学习至关重要[11-12]。五氟利多能阻断脑内中脑-边缘和中脑-皮质系统的DA受体，使DA减少[2]。推测误服五氟利多可能导致理解力、记忆力的远期损伤，机制有待进一步研究。儿童发生EPS，与用药剂量、血脑屏障发育不完善等有关。临床药师要善于查阅文献和总结临床ADR信息。引起EPS的多为抗精神疾病药[13]，主要是药物治疗窗较窄引起。因此，应慎重使用易引起EPS的药物，预防ADR发生。

研究表明，家族既往有ADR史的患者ADR的发生率是无ADR史患者的7.2倍[14]。因此，除了关注ADR外，更要重视病史采集的重要性，尤其是家族用药史。儿童误服药物与药物存放不当密切相关[15]。最简单有效的方法即把药品放在儿童不易触及的地方；避免儿童因好奇而模仿服药，造成意外伤害；避免为提高儿童喂药依从性，告知儿童药物是糖丸或糖水等，造成误服。加强对家属安全用药宣教亦很关键，增强ADR防范意识，消除可能引起药物伤害的危险因素，保障儿童健康成长。

4 结论

儿童五氟利多引起EPS，多为误服，ADR事件多发生在用药24 h内，且大多患儿家族中有长期服药史。EPS的表现结合药物丢失、误服史，即可确诊。大多患儿接受对症治疗，预后良好，但部分出现延迟性功能障碍。药物管理与对高风险人群密切监护尤为重要，对于私自加大剂量导致中毒者，应积极健康引导，进行合理用药宣教，将用药风险降到最低，以保障用药安全。

参考文献：

[1] 高伟财, 韩霞. 抗精神病药导致的锥体外系反应药物治疗研究进展[J]. 中国当代医药, 2019, 26(32): 32-35.

[2] 翁加俊, 于文娟, 李华芳. 药物治疗抗精神病药所致锥体外系反应的进展[J]. 中国临床药学杂志, 2019, 28(1): 73-76.

[3] 曾洁群, 田杨, 王艳玲. 小儿五氟利多中毒10例的诊治体会[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(1): 64-65.

[4] 董超. 全球儿童安全组织发布《2015儿童用药安全报告》[EB/OL]. [2015-12-21]. https://xuewen.cnki.net/CCND-BJSB201512240020.html.

[5] 阎得胜, 闫可域, 权伟. 儿童青少年患者使用精神药物的不良反应101例分析[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(2): 112-114.

[6] 何淼泉, 吴思霖, 肖京平, 等. 对某住院患者使用抗精神病药物致不良反应报告的分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1888-1892.

[7] 张雪, 张雯, 杜立达, 等. 抗帕金森病药物及其作用靶点研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(1): 87-96.

[8] 孟超, 陈刚, 郑双艳, 等. 盐酸苯海索致精神障碍1例[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1911-1912.

[9] 靳涛, 武倩, 董雨, 等. 长托宁通过下调miR-217表达抑制缺氧/复氧诱导的大鼠心肌细胞H9C2损伤的机制研究[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(6): 1118-1123.

[10] Yu CC, Wang JK. Neuroprotective effect of penehyclidine hydrochloride on focal cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Neural Regen Res, 2013, 8(7): 622-632.

[11] Mohebi A, Pettibone JR, Hamid AA, *et al*. Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation[J]. Nature, 2019, 570(7759): 65-70.
[12] Lee JY, Jun H, Soma S, *et al*. Dopamine facilitates associative memory encoding in the entorhinal cortex[J]. Nature, 2021, 598(7880): 321-326.
[13] 雷莜, 范国荣, 刘皋林, 等. 药源性运动障碍的特点与诊治进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(2): 197-202.
[14] 胡晓玲, 牛亚珍, 杨柳盐, 等. 盐酸左氧氟沙星注射液不良反应及影响因素分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(20): 3468-3470.
[15] 潘春予, 曾惠权, 薛晓燕. 75例儿童药物中毒临床分析[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(8): 45-47.

(编辑：虞　瑛)

(上接第1461页)

[7] 曾时杰, 汪丹阳, 张至强, 等. 六味补气颗粒剂联合舒利迭治疗COPD稳定期患者的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(1): 16-20.
[8] 才让吉, 包八月, 才让卓玛, 等. 乙酰半胱氨酸泡腾片联合硫酸沙丁胺醇气雾剂对COPD患者稳定期肺功能及血清可溶性髓样细胞触发受体-1的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(5):716-722.
[9] 刘翠娟, 吕红兵. 乙酰半胱氨酸联合氨茶碱治疗老年COPD稳定期患者临床研究[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(6): 681-682.
[10] 李松明. 补肺汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(3): 518-521.
[11] 王丽娜, 邓虎, 徐艳玲. 益气补肺汤对慢性阻塞性肺疾病稳定期(肺气虚证)患者的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(7): 957-964.
[12] 殷文银. 参芪补肺汤对慢阻肺稳定期肺气虚证疗效及免疫功能的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(12): 16-18.
[13] 朱天碧, 张钊, 罗飘, 等. 党参药理学作用的相关研究进展[J]. 神经药理学报, 2018, 8(6): 46.
[14] 闫伟华, 常静侠. 黄芪多糖对哮喘大鼠气道炎症及肺组织血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 953-955.
[15] 李芊, 吴效科. 川芎化学成分及药理作用研究新进展[J]. 化学工程师, 2020, 34(1): 62-64.

(编辑：王　佳)