

· 案例讨论 ·

# 奥氮平联合利培酮致抗利尿激素分泌紊乱综合征 1 例

李 雪<sup>1</sup>, 马 会<sup>2</sup>, 张冠禹<sup>3</sup>, 李 武<sup>2\*</sup>

(1. 济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067;

2. 济宁市精神病防治院, 山东 济宁 272051;

3. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272113

\*通信作者: 李 武, E-mail: sdszyylw@163.com)

**【摘要】** 抗利尿激素分泌紊乱综合征在临床实践中较罕见, 尤其是药源性抗利尿激素分泌紊乱综合征需要引起医生的关注。本文报告了 1 例奥氮平联合利培酮所致抗利尿激素分泌紊乱综合征病例, 提示对于长期使用抗精神病药物的患者, 精神科医生应注意对电解质的监测, 尤其是钠离子, 当出现药源性抗利尿激素分泌紊乱综合征时, 要及时停药、换药, 并补充浓盐液体支持治疗。

**【关键词】** 奥氮平; 利培酮; 抗利尿激素分泌紊乱综合征

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10. 11886/scjsws20190826002

## Olanzapine combined with risperidone-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a case report

Li Xue<sup>1</sup>, Ma Hui<sup>2</sup>, Zhang Guanyu<sup>3</sup>, Li Wu<sup>2\*</sup>

(1. College of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China;

2. Prevention and Treatment of Mental Illness in Jining City, Jining 272051, China;

3. School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272113, China

\*Corresponding author: Li Wu, E-mail: sdszyylw@163.com)

**【Abstract】** In clinical practice, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion is relatively rare, while drug-induced disease still needs to be concerned. This paper reports a case of olanzapine combined with risperidone-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, and it indicates that psychiatrists should monitor electrolytes, especially sodium ions, in patients on long-term use of antipsychotics. Moreover, countermeasures including drug withdrawal, prescription adjustment and related support treatment are also proposed for the treatment of drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

**【Keywords】** Olanzapine; Risperidone; Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

### 1 病 例

患者 32 岁, 女性, 因“多疑、言行紊乱 10 年, 加重 2 月”入院。患者 10 年前首次在济宁市精神病防治院住院治疗, 当时表现敏感、多疑, 认为别人害自己、怀疑丈夫有外遇。诊断为偏执型精神分裂症, 予奥氮平(欧兰宁, 江苏豪森药业) 10 mg/次 bid, 三个月好转后出院。出院后多次在当地医院就诊, 曾换用其他药物, 如喹硫平(启维, 湖南洞庭药业) 100 mg/次 bid, 效果欠佳。两年前末次出院后因自

行停药, 病情反复, 近两个月病情加重, 主要表现为自语自笑、言行紊乱、自伤, 认为别人害自己, 怀疑丈夫有外遇, 生活懒散, 饮食睡眠差, 家人难以管理而送入院。个人史、既往史无特殊, 体格检查未见异常, 家族史阴性。精神检查: 意识清, 被动接触可, 思维贫乏, 存在被害妄想、关系妄想, 注意力不集中, 情感平淡, 情感反应不协调, 意志活动减退, 无自知力。入院后实验室检查、胸片、腹部 B 超、脑电图、颅脑 CT 及心电图均未见异常。根据《国际疾病分类

(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10), 入院诊断: 偏执型精神分裂症。

入院后给予奥氮平系统治疗, 第一日予以奥氮平(欧兰宁, 5 mg/片, 江苏豪森药业) 2.5 mg bid, 氯硝西泮(0.5 mg/片, 江苏恩华药业) 0.5 mg qn, 第五日将奥氮平缓慢加至 7.5 mg bid, 氯硝西泮 2 mg qn, 患者能主动进食, 夜间睡眠可, 继续将奥氮平缓慢加量, 同时减用氯硝西泮, 第七日奥氮平加至 10 mg bid, 氯硝西泮 0.5 mg qn, 治疗 2 周后, 停用氯硝西泮。患者阳性症状减轻, 但仍存在精神运动性迟滞, 孤僻、懒散, 不主动与人交流, 生活自理差。因阴性症状改善不明显, 尝试联用利培酮改善精神症状, 首次予以利培酮分散片(泰维思, 江苏恩华药业) 0.5 mg/次 bid, 后缓慢加量至 1.5 mg bid。一周后, 患者早餐后突发呕吐, 呕吐物为胃内容物, 意识模糊, 急查血压: 124/66 mmHg, 脉搏 79 次/分, 体温 36.5℃, 血清电解质: 血钠 122 mmol/L, 血氯 88 mmol/L, 血钾 3.82 mmol/L [参考值: Na<sup>+</sup> (137~147) mmol/L, Cl<sup>-</sup> (99~110) mmol/L, K<sup>+</sup> (3.5~5.3) mmol/L], 予以 5% 葡萄糖氯化钠 500 mL+氯化钾 1g+浓氯化钠针剂(10 mL: 1g, 双鹤药业) 3 g 静脉滴注。约 7 小时后复查: 血钠 125 mmol/L, 血氯 94.6 mmol/L, 血钾 3.6 mmol/L, 指标略改善, 但仍未达正常值。患者意识逐渐恢复, 但饮水增多, 2 小时内饮水约 2 900 mL、尿频, 反复去厕所约十次, 查尿常规及肾功未见明显异常。次日早餐后再次呕吐, 呕吐物为进食物, 嘱外院完善抗利尿激素及血、尿渗透压检查: 尿渗透压 455 mOsm/(kg·H<sub>2</sub>O), 血清渗透压 225 mOsm/(kg·H<sub>2</sub>O), 比值 >1, [正常尿渗透压等于血清渗透压约 300 mOsm/(kg·H<sub>2</sub>O)], 醛固酮水平 197.7 pg/mL (正常卧位 30~160 pg/mL), 不排除呕吐可能为药源性, 故停用奥氮平、利培酮, 换用氯氮平, 当日下午患者小便次数明显减少, 晚餐后未再呕吐。复查电解质正常: 血钠 144 mmol/L, 血氯 109 mmol/L, 血钾 4.07 mmol/L, 患者意识清, 至出院后一直服用氯氮平 100 mg bid, 无明显不良反应, 尚能正常工作、生活。

## 2 讨 论

患者既往用药史复杂, 翻阅患者既往用药史, 虽种类较多, 但多单一用药, 考虑患者可能为药源性抗利尿激素分泌增多导致低渗性脑病, 诊断依据: ①青年女性, 长期使用抗精神病药物; ②急性起病, 生命体征平稳, 急查电解质示低钠、低氯, 呕吐剧烈, 但未见血钾异常, 补充液体后, 患者血钠、血

氯虽有改善, 但仍未达正常值, 且小便次数增多, 颅脑 CT、肾功、甲功等均未见异常; ③排除其他可能引起低钠血症或者抗利尿激素分泌紊乱的疾病, 如甲减、恶性肿瘤, 患者血生化及甲功检查均未见异常, 肿瘤标记物为阴性, 血、尿渗透压比值 >1, 醛固酮水平升高。故考虑为奥氮平联合利培酮所致药源性抗利尿激素分泌紊乱综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)。

SIADH 是指各种因素导致患者体内抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)或氨基酸加压素分泌异常, 从而出现尿钠、水潴留、稀释性低钠血症等一系列综合征<sup>[1]</sup>, 是临床中罕见的不良反应, 由于体内细胞外液的渗透压已降低, 仍有 ADH 分泌, 使体内水分潴留, 而尿钠和尿渗透压升高的稀释性低血症, 因起病隐匿, 症状缺乏特异性往往不被重视<sup>[2]</sup>。

SIADH 诱发因素常见于肺部疾病、肿瘤和药物, 常见药源性 SIADH 主要有抗肿瘤药物、利尿剂及抗精神病药物, 如抗癫痫药卡马西平、吩噻嗪类、丁酰苯类抗精神病药及三环类、单胺氧化酶类抗抑郁剂<sup>[3-4]</sup>。但抗精神病药物导致 SIADH 的机制并不清楚, 最可能与药物刺激抗利尿激素的释放并增加其对肾脏的作用、重置 ADH 分泌的渗透压调定点有关<sup>[5-6]</sup>。既往有文献报道, 利培酮联合卡马西平致抗利尿激素分泌紊乱性低渗性脑病<sup>[7]</sup>, 提示长期使用抗精神病药的患者体内由于多巴胺 D<sub>2</sub>受体长期阻滞从而导致 D<sub>2</sub>受体过敏, 打破了机体本身的受体平衡, 当与其他药物联用时, 增加了患 SIADH 的风险, 由于药源性抗利尿激素分泌紊乱综合征起病较隐匿, 临床上常被忽略, 但是曾有文献报道帕立哌酮合并拉莫三嗪后猝死的报道<sup>[8]</sup>, 再次提示精神科医师在临床对联合用药患者血钠的重视。而对于药源性 SIADH 的治疗, 不能单纯补充液体, 应在停药的基础上限制液体摄入。

本例患者为青年女性, 患有精神分裂症十余年, 予以奥氮平联合利培酮治疗后, 出现低钠、低氯血症、多尿, 抗利尿激素水平高, 其他器质性疾病的检查均为阴性, 予以浓氯化钠针剂治疗有效, 故不排除抗利尿激素分泌紊乱性低渗性脑病诊断, 推测本例患者由于长期使用多种抗精神病药物, 体内受体平衡被打破, 而利培酮的多受体机制中, 5-HT 可能参与抗利尿激素释放的调节, 通过刺激抗利尿激素的释放或增加肾小管加压素受体对循环中抗利尿激素的敏感性而致低钠血症。换用氯氮平后, 可

能较少作用于 D<sub>2</sub>受体<sup>[9]</sup>,减慢了 SIADH 的进程,进一步提示,奥氮平联合利培酮可能对 ADH 有一定的影响,精神科医生必须意识到与抗精神病药物相关的严重低钠血症的风险,应密切监测长期服用抗精神病药物患者的电解质水平,尤其是钠离子,早期意识到低钠血症发生的可能性<sup>[10-11]</sup>。

## 参考文献

- [1] Schwartz WB, Bennett W, Curelop S. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(12): 2860-2870.
- [2] Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, et al. Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion [J]. *Am J Med*, 2016, 129(5): 537.
- [3] Nyanti L, Samsudin A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Leser-Trélat syndrome as uncommon paraneoplastic manifestations of renal malignancy - a geriatric experience: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13(1): 188.
- [4] Miretti VS, Ávila RA, Sierra JT, et al. Prostate carcinoma and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion [J]. *Medicina*, 2018, 78(4): 290-293.
- [5] 周园媛,王战建.药源性抗利尿激素分泌紊乱综合征[J].药品评价,2014,11(11):8-12,26.
- [6] Ramos-Levi AM, Duran Rodriguez-Hervada A, Mendez-Bailon M. Drug-induced hyponatremia: an updated review [J]. *Minerva Endocrinol*, 2014, 39(1): 1-12.
- [7] Fadili A, Attouche N, Charra B, et al. Risperidone and carbamazepine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: case study [J]. *Pan Afr Med J*, 2019, 32: 78.
- [8] Monden MAH, van der Vorst LP, Martens HJM. The syndrome of inappropriate diuretic hormone secretion (SIADH) ending lethal during the use of paliperidone and lamotrigine [J]. *Tijdschr Psychiatr*, 2018, 60(12): 848-851.
- [9] Bakhla AK, Guria RT. A suspected case of olanzapine induced hyponatremia [J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(4): 441-442.
- [10] Anil SS, Ratnakaran B. A case report of rapid-onset hyponatremia induced by low-dose olanzapine [J]. *J Family Med Prim Care*, 2017, 6(4): 878-880.
- [11] Nyanti L, Samsudin A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Leser-Trélat syndrome as uncommon paraneoplastic manifestations of renal malignancy - a geriatric experience: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13(1): 188.

(收稿日期:2019-08-26)

(本文编辑:陈霞)

## (上接第 179 页)

儿童,姐弟相伴长大,姐姐的围巾被邻居拿走,咨客多次帮姐姐索要未果,遂开始偷拿邻居家的女性衣物,后来对象泛化,缺乏具体动机和目的,因此考虑咨客是偷盗狂,排除恋物障碍。

## 参考文献

- [1] 美国精神医学学会.精神障碍诊断与统计手册[M].5版.张道龙,刘春宇,张小梅,等译.北京:北京大学出版社,2015:31-37,55-62,469-471.
- [2] 迈克尔·弗斯特.DSM-5鉴别诊断手册[M].张小梅,张道龙,译.北京:北京大学出版社,2016:123,126,191.
- [3] 美国精神医学学会.理解DSM-5精神障碍[M].夏雅俐,张道龙,译.北京:北京大学出版社,2016:14-17,193-195.
- [4] 艾伦·F.沙茨贝格,查尔斯·德巴蒂斯塔.临床精神药理学手册[M].8版.范静怡,张小梅,张道龙,译.北京:北京大学出版社,2018:326.
- [5] 张道龙.整合式短程心理咨询[M].北京:北京大学出版社,2013:95-96.
- [6] Zhang ZH, Huang FR, Liu DH. Kleptomania: recent advances in symptoms, etiology and treatment [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(5): 937-940.

(收稿日期:2020-02-17)

(本文编辑:吴俊林)