

文章编号:1003-2754(2021)06-0526-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2021.0140

国内 41 例 5-羟色胺综合征文献报告 回顾性分析研究

吴 军¹, 尹长森¹, 汤其强²

摘要: **目的** 通过文献分析,了解国内 5-羟色胺综合征(SS)的临床特点及诊治现状。**方法** 通过数据库检索,对已发表的国内 5-羟色胺综合征病案报告文献进行汇总,分析临床特点及治疗转归情况。**结果** 共入选 41 例患者,最主要症状为血压或心率的升高(97.6%)、大汗(92.7%),其次为震颤(80.5%)、肌阵挛或肌强直(73.2%)、发热(58.6%)、激越或谵妄(61%)、意识障碍(58.5%)等,39 例患者转归良好,1 例死亡,1 例因合并其他疾病死亡。**结论** 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂仍是最常见的导致 SS 的药物,最常见的表现为自主神经系统障碍,其次为神经肌肉症状、精神或意识状态改变。5-羟色胺综合征在国内目前重视度尚不够,早期发现、早期干预对于减少临床不良结局有积极作用。

关键词: 5-羟色胺综合征; 血清素综合征; 文献分析; 机制; 临床特点

中图分类号:R741.05 文献标识码:A

Clinical features of serotonin syndrome in China; a retrospective analysis of 41 case reports WU Jun, YIN Changsen, TANG Qiqiang. (Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical features, diagnosis and treatment status of serotonin syndrome (SS) in China by analyzing the case report of serotonin syndrome. **Methods** We studied all case report of serotonin syndrome by database retrieval. The clinical features, treatment and outcome were analyzed statistically. **Results** A total of 41 patients with serotonin syndrome were collected, the most common clinical features were the increase of blood pressure or heart rate (97.6%), sweating (92.7%), tremor (80.5%), Secondly were myoclonus or myotonia (73.2%), fever (58.6%), agitation or delirium (61%), and disturbance of consciousness (58.5%). **Conclusion** Selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitors are still the most common drugs leading to serotonin syndrome. The most common features were autonomic nervous system disorders, followed by neuromuscular symptoms, mental or consciousness changes. At present, the prevention and diagnosis of serotonin syndrome have not been given enough attention in our country. Early detection and early intervention have a positive effect on reducing the clinical adverse outcome.

Key words: Serotonin syndrome; SS; Literature analysis; Pathogenesis; Clinical features

5-羟色胺综合征又名血清素综合征(serotonin syndrome, SS),是指由药物或药物相互作用引起的 5-羟色胺在体内蓄积,导致中枢和外周神经系统相关症状的一种药物反应综合征,Stembach 在 1991 年对该综合征进行总结,并提出了相应的诊断标准,国外曾对该综合征多次总结研究,一项 2009 年-2013 年美国退伍军人回顾性队列研究显示,暴露于 5-羟色胺类药物的患者 SS 发病率为 0.23% (总体 0.07%)^[1]。国内近年来亦有间断的病例报告,但缺乏系统的汇总研究分析。近年来临床上选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-HT 及 NE 再摄取抑制剂(SNRI)等抗焦虑抑郁药物在内的精神类药物应用明显增加,5-羟色胺综合征的发生风险增加,5-羟色胺综合征可导致严重不良后果,故提高临床

医生尤其是综合医院的医生对该综合征的进一步认知是非常必要的。本文拟对国内报道的 5-羟色胺综合征个案报告进行汇总分析,提炼发病特点,以期加深认识。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

本文对 5-羟色胺综合征的诊

收稿日期:2020-12-09;修订日期:2021-03-30

基金项目:中国科学院战略性先导科技专项(B类)子课题(No. XDB39040400)

作者单位:(1. 中国科学技术大学附属第一医院老年医学科,安徽合肥 230001;2. 中国科学技术大学附属第一医院神经内科,安徽合肥 230001)

通讯作者:汤其强, E-mail: tqq1995@126.com

断参照 Dunkly 2003 年提出的诊断标准^[2]:5 w 内服用过 5-HT 能药物,出现以下任何一条症状:(1)震颤、反射亢进;(2)自发阵挛;(3)肌肉僵直,体温 > 38 ℃,眼震或诱导阵挛;(4)眼震、激惹或出汗;(5)诱导阵挛,易激惹或出汗。同时排除其他疾病原因引起的症状。

1.2 检索方法 以“5-羟色胺综合征”“血清素综合征”“serotonin syndrome”“SS”为题名检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库和万方数据库,时间范围为建库以来至 2019 年 10 月份,由国内医疗单位发表,剔除不同数据库重复收录的,共检索出相关病案报告文献 41 篇,对照诊断标准,剔除临床资料不全或诊断难以成立的文献 3 篇,入选文献 38 篇,共计病例 41 例,分别由任冬冬、叶指南、孟媛媛等作者报告发表^[3,4]。对患者性别、年龄、原患疾病、合并疾病、怀疑药物、药物以外的诱发因素、5-羟色胺(5-HT)能药物种类、用药至 SS 发生时间、是否增量过程中发生、是否换药过程发生、合用的相关药物、SS 症状表现、治疗措施、临床转归、转归时间等进行分类统计分析。其中 SS 症状又具体按有无前兆症状(恶心、乏力、坐立不安、腹泻等)、意识障碍、谵妄或激越、多汗大汗、震颤、肌强直或肌阵挛、发热、血压或心率升高 8 各方面进行分类统计。

2 结果

2.1 一般情况 41 例病例报道一般情况(见表 1),患者平均年龄(48.6 ± 20.7)岁。从用相关药物至症状出现的发病时间长短不一,最短 1 h,最长的 1 例长达 18 m,中位数为 5 d。

2.2 用药情况 41 例患者中有 10 例(24.4%)有使用帕罗西汀(其中 6 例为联合用药),8 例(19.5%)有使用氟西汀(其中 6 例为联合用药),7 例(17.1%)有使用舍曲林(其中 5 例联合用药),6 例(14.6%)有使用氯米帕明,5 例(12.2%)使用曲唑酮(均为联合用药),4 例有使用文拉法辛(其中 2 例为联合用药),3 例(7.3%)使用阿米替林(均为联合用药),3 例(7.3%)使用黛力新(均为联合用药),3 例 7.3% 使用西酞普兰(2 例为联合用药),2 例(4.9%)使用利奈唑胺(1 例联合用药),2 例(4.9%)使用曲马多(1 例联合用药),米氮平 1 例(联合用药),芬太尼贴剂 1 例。

5-HT 能药物用药方面,1 例患者应用 3 种 5-HT 能药物,17 例患者应用两种 5-HT 能药物,21 例患者仅应用一种 5-HT 能药物,2 例患者应用的为非传统 5-HT 能药物(利奈唑胺和芬太尼)。

进一步分析,17 例(41.5%)患者是在 5-HT 能

药物增量过程中出现症状,12 例(29.3%)患者是在增加 5-HT 能类药物过程中出现症状。26 例(63.4%)患者存在一种可能影响 5-HT 能药物的合并用药,3 例(7.3%)存在两种及以上的可能影响 5-HT 能药物的合并用药,最常见的相关合并用药是碳酸锂(6/30),其次为氯硝西泮(3/30)和阿普唑仑片(3/30),非典型抗精神病药物(氯氮平、奥氮平、喹硫平、舒必利等)共 5 例,苯二氮卓类 7 例,中药 2 例(大黄 1 例,疏肝解郁胶囊 1 例),其他可能药物包括羟考酮、丙戊酸钠、司来吉兰、普拉克索、异烟肼、氟康唑、甲状腺素片、胃复安片等。

2.3 症状表现特点 5-羟色胺综合征的表现呈现多样化的特点,本文对相关症状进行总结(见图 1)。前兆症状指在 5-羟色胺综合征诊断标准中的症状出现之前的一些相对较轻的先兆性症状,包括恶心、乏力、坐立不安或腹泻等,结果显示 41.5% 病例有先兆症状出现。

值得注意的是 3 例发生了横纹肌损伤,2 例患者发生快速房颤发作(1 例舍曲林 + 曲唑酮,1 例舍曲林 + 利奈唑胺),2 例患者在综合征出现后发生呼吸心跳骤停(1 例文拉法辛,1 例文拉法辛 + 阿米替林),1 例心肺复苏成功,1 例死亡。

2.4 治疗及恢复转归情况 41 例患者中,40 例 SS 相关症状缓解,1 例呼吸心跳骤停死亡。40 例缓解的患者平均恢复时间为(3.60 ± 3.19) d,最短 1 d,最长 18 d。死亡的患者因未能完成尸检,故不能确定死亡原因是否与 5-羟色胺综合征直接相关。处理措施上均采取了停药补液等对症支持措施,9 例患者使用了赛庚啶,9 例应用了氯硝西泮等苯二氮卓类药物。

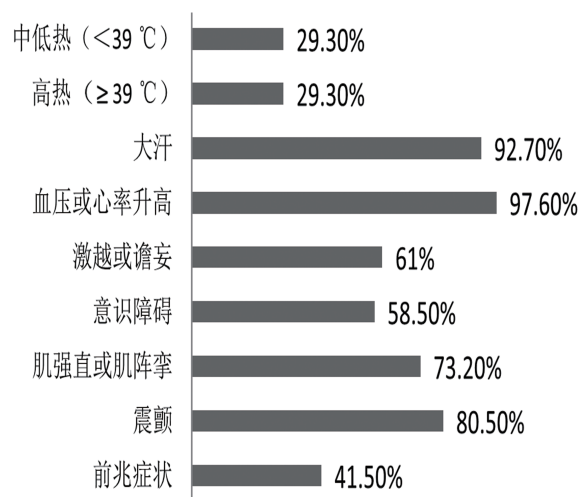


图 1 41 例患者 SS 相关症状发生率

表 1 41 例 SS 病例报道一般资料一览表

作者	杂志	年份	例数	年龄	性别	作者	杂志	年份	例数	年龄	性别
陶金	护理学报	2019	1	49	男	朱金富	中华精神科杂志	2001	1	23	男
盛志娟	药物与护理	2002	1	46	男	李芳捷	实用药物与临床	2017	1	71	男
王飏	上海精神医学	1999	1	62	女	张治华	临床精神医学	2014	1	74	男
王银龙	中国厂矿医学	2006	1	42	女	周桂华	医药导报	2004	1	30	女
张熙	临床精神医学	2009	1	22	女			2004	1	21	男
孙振晓	临床精神医学	2016	1	38	男	李俐	药物流行病学	2008	1	83	男
乔泽国	临床精神病学	2009	1	64	男	贺佳丽	安定医院	1999	1	35	女
			1	55	男	刘增龙	河北职工医学院学报	2003	1	45	男
陈华	浙江中医药大学学报	2012	1	72	男	何宏伟	临床精神病学	2008	1	36	女
叶指南	中华精神科	2018	1	79	男	马军平	神经疾病与精神卫生	2004	1	24	女
任冬冬	中华神经科	2012	1	50	女				1	20	男
闫雪莲	药物不良反应杂志	2018	1	64	男	智睿	临床心血管病	1999	1	58	男
穆维静	药物不良反应杂志	2013	1	72	男	戚晨岑	医药导报	2018	1	76	男
孟媛媛	临床神经病学	2017	1	62	女	张云琛	药物不良反应杂志	2016	1	73	女
孟媛媛	中华老年医学	2009	1	78	男	高鸿兴	临床误诊误治	2011	1	55	男
任嘉伟	中华结核和呼吸杂志	2015	1	82	女	徐鸿	中华医学杂志电子版	1999	1	32	男
陈玉麟	中华传染病杂志	2013	1	25	男				1	32	男
杨成超	山东精神医学	2003	1	20	男	龙东陵	中国男科学杂志	2011	1	28	男
张志春	临床精神医学	2015	1	24	男				1	32	男
孙振晓	精神医学杂志	2011	1	57	男				1	26	男
徐成敏	中华精神科杂志	2003	1	39	男						

3 讨论

3.1 5-羟色胺综合症的发病机制 5-羟色胺综合症的发生机制目前认为是由于药物等作用导致中枢或外周神经突触间隙内 5-羟色胺神经递质浓度过度浓聚,不同类型的 5-羟色胺受体分布于脑中不同类型的神经元上,重要的受体包括 5-HT1A 受体、5-HT2A 受体和 5-HT2C 受体,其他还有如 5-HT3、5-HT4、5-HT5 等,前期研究认为 SS 产生机制上可能主要与 5-HT2A 受体相关。5-HT2A 受体存在于大脑皮质、下丘脑、胃肠道、血管和支气管平滑肌等部位^[5],契合 SS 多样化症状。

基因遗传学层面上,发现 SS 的发生可能与 5-HT2A 受体 T102C 位点多态性、CYP 多态性有关,某些 T102C 位点多态性个体更易发生 SS^[6,7]。另有研究报告 CYP2D6 等位基因多态性个体在服用帕罗西汀发生 SS^[8]。

5-羟色胺综合征并非都是在超剂量使用 5-羟色胺能药物时出现,以上文献分析及国外研究均显示相当部分患者在单药常规剂量使用时发病,推测与个体敏感性以及合并用药的因素有关。血液中血清素水平与发生 SS 综合征无直接关联,检测血液血清素对于 SS 综合征的诊断并无明确价值。

3.2 诊断进展 SS 的诊断基础包括精神状态改变、自主神经活动亢进和神经肌肉异常,SS 的诊断至今经历了 3 个较为公认的诊断标准,先后是 1993 年的 Sternbach 标准,2001 年的 Radomski 标准^[9]和 2003 年 Dunkly 提出的 Hunter 标准,因 SS 的诊断几乎完全依赖临床症状及用药史诊断,缺乏特征性的实验室指标,而其临床表现又多样化,故暂时难有十分完美的诊断标准,上述 3 个标准各有优缺点, Hunter 标准表现出相对较好的灵敏度与特异性,可优先推荐^[10,11]。

3.3 临床特征 早期的研究认为 SS 一般在调整药物或过量服药后短时间内起病,大概 60% 的患者起病时间在 6 h 内^[12],但近年来有研究提出不同意见,对 236 例患者的回顾性分析中发现仅有 27.5% 发生 6 h 内,44.5% 的患者发生在 24 h 后,进一步亚组分析发现,快速或过量服药的组中多达 50.2% 发生在 6 h 内,而非快速加量或过量组仅有 11.8% 发生在 6 h 内,60.4% 发生在 24 h 后^[11]。产生差别可能与前者研究包含的病例以服药过量患者为主有关。本文统计患者从最初用药至发病的时间长短不一,多数在 5 d 内发病,考虑与 5-羟色胺递质浓度聚集需要一定时间有关,少数病例用药初期无特殊,超过 1 个月以上发

病,经分析与叠加药物、合并感染、腹泻等诱发因素有关,这些因素可能诱导突触间隙内5-羟色胺递质浓度进一步升高,导致SS综合征发生。

根据Hunter标准,SS的症状表现分为精神状态改变、自主神经活动亢进和神经肌肉异常3个方面。本文分析结果显示大量出汗、血压心率升高、发热等自主神经活动亢进是最常见的症状,其次是震颤、肌阵挛或强直等神经肌肉的异常表现,而谵妄、激越或意识内容变化等精神异常则相对较少,这有助于与恶性综合征、抗胆碱能综合征鉴别。值得注意的是,本文总结发现SS患者在出现典型的SS症状之前有41.5%出现恶心、乏力、坐立不安或腹泻等先兆症状,既往研究较少有提及先兆症状,对先兆症状的重视或可早发现早干预,降低严重后果的风险。

横纹肌损害或心血管并发症往往提示为重度SS,目前机制尚不明确,横纹肌损害以肌酶升高为表现,严重可出现肾衰竭。心血管并发症相对多见如房颤发作、室上速发作,严重的心源性猝死可能是极度心动过速诱发恶性心律失常,本身可能存在心脏基础疾患。

可导致SS的药物除了常用的抗抑郁剂如SSRI、SNRI类等以外,其他可能诱发SS的药物包括镇痛药如曲马多、芬太尼、利奈唑胺等,偏头痛药物曲坦类国外亦有报告有诱发SS可能,但目前未有定论。单胺氧化酶抑制剂司来吉兰、呋喃唑酮、异烟肼等在与5-HT能药物合用时增加SS风险,上述文献分析发现有部分病例初期单用抗抑郁剂无反应,后期合用单胺氧化酶抑制剂类药物时发生SS,故应促使临床医生及药剂师提高警惕,降低此类不良风险。文献分析发现米氮平相对较少发生SS,有研究佐证原因为米氮平仅通过5-HT_{1A}受体途径增强血清素,而阻断5-HT₂和5-HT₃受体^[13]。

3.4 治疗进展 对于SS的治疗分为对因及对症治疗,对因治疗包括停用相关药物,使用5-HT_{2A}受体拮抗剂如赛庚啶或酮替芬,已有研究证明,SS综合征特别是严重病例,可以通过冰水喷雾、降温毯和许多其他外部降温措施来缓解,有学者通过大鼠模型,验证了外部降温措施通过降低5-HT(2A)受体对过量5-HT的反应性,减轻SS症状的假设^[14]。故在伴有高热的SS患者采取有效的降温措施非常重要,包括物理及药物降温、补液等,是否可进一步采取亚低温治疗目前尚无临床证据,尚需进一步研究阐明。

4 结论

由于SS表现多样化,诊断标准仍存在一定程度

的局限性,在临床实践中容易被漏诊,目前对其机制的研究比较有限,许多研究数据来自动物模型和个案报告的病例描述,仍需进一步探索精准的诊断手段。在预防方面,T102C位点多态性等高危基因的检测或可为使用SSRI类等5-羟色胺能药物时降低SS风险提供帮助。

[参考文献]

- [1] Nguyen CT, Xie L, Alley S, et al. Epidemiology and economic burden of serotonin syndrome with concomitant use of serotonergic agents: A retrospective study utilizing two large US claims databases [J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2017, 19(6): 17m02200.
- [2] Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity [J]. *QJM*, 2003, 96(9): 635-642.
- [3] 叶指南, 陈 瑛, 张建利, 等. 草酸艾司西酞普兰片合并氟哌噻吨美利曲辛片诱发5-羟色胺综合征一例 [J]. *中华精神科杂志*, 2018, 51(4): 280-281.
- [4] 任冬冬, 罗 巍, 王 波, 等. 多巴胺失调综合征伴5-羟色胺综合征一例 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(4): 286-287.
- [5] Pithadia AB, Jain SM. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes and their modulators with therapeutic potentials [J]. *J Clin Med Res*, 2009, 1(2): 72-80.
- [6] Cooper JM, Newby DA, Whyte IM, et al. Serotonin toxicity from antidepressant overdose and its association with the T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor [J]. *Pharmacogenomics Journal*, 2013, 14(4): 390-394.
- [7] Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome [J]. *BMJ* (online), 2014, 348(6): 1626.
- [8] Kaneda Y, Kawamura I, Fujii A, et al. Serotonin syndrome- "potential" role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002, 5(1): 105.
- [9] Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, et al. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria [J]. *Med Hypotheses*, 2000, 55(3): 218-224.
- [10] Uddin MF, Lateef N, Kumar RO. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: A review [J]. *J Clin Diagnostic Res*, 2017, 11(9): 5-7.
- [11] Werneke U, Jamshidi F, Taylor DM, et al. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome-a meta-analysis of cases [J]. *BMC Neurol*, 2016(1): 97.
- [12] Mason PJ, Al E. Serotonin syndrome. presentation of 2 cases and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2000, 79(4): 201-209.
- [13] James F, Kunal K, Meghan P, et al. The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2288.
- [14] Krishnamoorthy S, Ma Z, Zhang G, et al. Involvement of 5-HT_{2A} receptors in the serotonin (5-HT) syndrome caused by excessive 5-HT efflux in rat brain [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 107(4): 830-841.