

羟基氯喹引起的神经精神症状 3 例报道

姜林娣[△] 马莉莉

(复旦大学附属中山医院风湿科 上海 200032)

早在 19 世纪末期,抗疟药就被用来治疗盘形红斑狼疮和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的皮损。因为抗疟药潜在的不良反应,尤其是视网膜蓄积毒性,在以往的临床上应用并不广泛^[1]。2000 年随着硫酸羟基氯喹在国内上市,抗疟药在风湿病领域的应用逐渐广泛。我们在应用羟基氯喹治疗 SLE、类风湿关节炎(RA)等风湿病时发现数例患者伴有精神和神经症状,现将 3 例患者的情况介绍如下:

例 1 女性,18 岁,因发热、皮疹、尿蛋白阳性于半年前收住入院。患者于四年前曾在我院诊断为 SLE、狼疮性肾炎,应用糖皮质激素治疗 4 年,期间应用过环磷酰胺和硫唑嘌呤,因不良反应停用。2 年前因疾病复发,肾组织穿刺提示狼疮性肾炎 IV 型,应用甲基泼尼松龙激素 120 mg,共 5 d,以后口服激素和霉酚酸酯治疗,病情尚稳定。一年来泼尼松 20 mg 维持,因经济原因停用霉酚酸酯。以后因上呼吸道感染出现尿蛋白增加、低热。半年后加用羟基氯喹每次 0.1 g,每日 2 次,沙利度胺 50 mg,每日 1 次。用药一月后患者自觉情绪不易控制,时而兴奋,时而想哭,呈间歇性和发作性。入院后,停用沙利度胺。患者肢体发作性僵直,以足趾、小腿、颈部、胸部为主,每次发作数分钟,每天发作 1~3 次,时间短,自行能好转。经检查,智力正常,能对答,颈无抵抗,四肢肌力和感觉无异常,膝反射、跟腱反射存在,不亢进,病理征阴性。脑电图示无异常发现,脑 MRI 为脑皮质脱髓鞘病变。心理科会诊为焦虑状态,无特殊处理。分析病情后,不能排除药物因素,故停用羟基氯喹,3d 后,患者发作次数明显减少。

例 2 女性,29 岁,因面部皮疹、发热关节痛一月余收住入院。患者一月前因发热、面部皮疹,尿蛋白阳性,ANA(+),dsDNA 升高,在外院诊断为“SLE”,予以泼尼松 60 mg,qd。2 周后加用羟基氯喹 0.2 g,bid,此后出现失眠、兴奋、多语、痴笑,自觉整个头脑不受控制,由外来信号指挥。入院后,神志清,对答尚切题,心肺及腹部和神经系统体格检查无异常发现。实验室检查,血糖、血电解质、血气分析、甲状腺功能、肝肾功能均正常,脑电图无异常,头颅 MRI 无异常发现,脑脊液检查压力 17 mmH₂O,红细胞 0-1,白细胞 2-3,蛋白 28 g/L,Cl-131,葡萄糖 3.3 mmol/L。考虑狼疮脑病证据不足,故停用羟基氯喹,减少泼尼松用量 30 mg,qd,患者症状有好转。2 周后门诊随访,患者症状明显改善。

例 3 女性,37 岁,因眼睑水肿,皮疹,尿蛋白(+++),血小板减少,ANA(+),dsDNA 800 IU/mL 于 10 个月前诊断为 SLE,肾穿刺提示狼疮肾炎 IV 型,故给予泼尼松 30 mg,bid 和 CTX 0.8,每月冲击治疗,同时给与羟基氯喹治疗,一

月后患者诉说原先敏捷的思维变得反应迟缓,好像不受自己控制,头皮麻木。体格检查颈软,无抵抗力,四肢活动正常,病理征阴性。血尿常规、肝肾功能、补体、dsDNA、脑电图检查均正常。继续泼尼松和每月 CTX 治疗,停用羟基氯喹,一周后上述症状缓解。

讨论

抗疟药羟基氯喹较以往磷酸氯喹不良反应减少,特别是近几年来,基础研究发现抗疟药通过改变细胞内酸性微环境来稳定溶酶体的功能;抑制由 PHA 所诱导的 TNF- α 、IFN- γ 的合成,减少自身抗体的形成和淋巴细胞的增殖,通过光照保护机制减轻狼疮患者的皮损。一些临床研究发现,在 SLE 患者治疗中加用羟基氯喹可以减少激素用量和有利于激素减量,因此,临床医生经常应用抗疟药治疗 SLE 和皮肤炎患者的皮疹,将它作为 SLE 基本治疗药物之一^[2]。来自于临床资料还提示羟基氯喹治疗类风湿关节炎优于安慰剂,甲氨喋呤、柳氮磺吡啶和羟基氯喹被证实为最有效的治疗类风湿关节炎之一。而且,抗疟药应用范围不断扩展至皮肤血管炎、干燥综合征等风湿病治疗,因此,抗疟药治疗的安全性,特别是在长期治疗安全性和安全维持剂量资料需要不断地得到补充和完善。通过我们近一年观察,发现应用羟基氯喹出现的精神或神经肌肉症状患者,往往与糖皮质激素合用。主要症状表现为思维不受控制,肢体僵硬,易兴奋,有时与风湿病精神症状不易区别,但是通过作脑电图、脑脊液检查和头颅影像学检查,可以发现羟基氯喹引起者上述检查均为阴性。另外,我们还观察到部分类风湿、白塞氏病等患者应用羟基氯喹后出现失眠,但是临床症状均不严重;由药物所致的患者神经、精神症状突出,但神志清楚,能清晰描述发作时症状,一般情况稳定;停用药物后症状均能缓解。

【关键词】 抗疟药; 羟基氯喹; 不良反应; 精神症状

【中图分类号】 R 978.61 **【文献标识码】** B

参 考 文 献

- [1] 陈虹,郑捷. 氯喹与羟基氯喹的不良反应[J]. 中国临床药理学杂志,2001,9(11):363-365.
- [2] Kasitanon N, Fine DM, Haas M, et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2006, 15: 366-370.

(收稿日期:2008-03-20;编辑:沈玲)

[△]Corresponding author E-mail:jianglindi@medmail.com.cn