

氯氮平治疗引起致命性肠梗阻 1 例

钟銜江¹ 郑又祥¹ 刘卫斌¹ 曹学兵^{2*}

¹长江大学附属仙桃市第一人民医院精神科,湖北仙桃 433000

²华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科,湖北武汉,430022

关键词 氯氮平;肠梗阻

中图分类号 R574.2

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230521

氯氮平是一种非典型抗精神病药物,精神科医师对氯氮平治疗引起粒细胞缺乏都非常熟悉,但是对氯氮平治疗引起致命性肠梗阻仍缺乏认识。本文报道 1 例氯氮平治疗引起的致命性肠梗阻,并复习相关文献,以便早期识别并及时诊治。

病例资料

患者男,53岁,因情绪不稳 18年,再发兴奋 20d 于 2018年5月21日入院。患者自 18年前出现兴奋、话多,整日兴高采烈,精力旺盛,但不觉困倦。当时就诊于某人民医院精神科,诊断“躁狂发作”,具体服药不详,症状控制后停药。2011年、2014年、2017年再发以上症状,每次发作均在某精神病医院住院治疗,服用碳酸锂、氯氮平治疗,以上症状控制后,患者出现情绪低落,体验不到快乐,悲观失落,有轻生想法,否认出现自杀行为,一段时间后可缓解。病情平稳期间,服用碳酸锂、氯氮平治疗,能参与劳作。二十天前再次出现兴奋、话多,活动增多,日夜不眠。在某精神病医院住院治疗半个月,症状无改善,出院。5月21日,在家属陪同下就诊,拟“双相情感障碍”收入长江大学附属仙桃市第一人民医院精神科。既往史:双肾囊肿病史 20余年,于 2016年12月在我院泌尿外科行左肾囊肿穿刺硬化术。高血压病史 3年余,最高血压达 170/92 mmHg,服用硝苯地平缓释片 10 mg,2次/d,血压控制不详。个人史:吸烟 40余年,60支/d左右。入院体格检查:T 36.7℃,P 72次/min,R 20次/min,BP 138/90 mmHg。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心律齐,未闻及血管杂音,腹部平软,无压痛、反跳痛。神经系统检查无异常。精神检查:意识清晰,定向力准确,接触主动,未引出幻觉,存在夸大妄想,注意力不集中,记忆力增强,智力正常。情绪高涨,易激惹,协调性精神运动性兴奋,病理性意志增强,社会功能下

降,自知力无。辅助检查:心电图示窦性心律;头颅 CT 检查未见明显异常;血常规、生化功能、甲状腺功能检查未见异常;临床诊断:双相情感障碍,目前为不伴有精神病性症状的躁狂发作、高血压病 2 级(高危组)。诊疗经过:住院期间口服碳酸锂、氯氮平、硝苯地平缓释片治疗;方案如下:5月21日氯氮平 75 mg/d(5月30日加量为 250 mg/d);碳酸锂 750 mg/d(5月23日加量为 1 000 mg/d)、硝苯地平缓释片(20 mg/d)。5月27日患者出现便秘给予甘油灌肠剂治疗。5月30日患者有反酸,口服奥美拉唑 20 mg,1次/d。5月31日大便未解,开塞露治疗后排出大便。至 6月11日患者情绪基本稳定,症状控制,自知力部分恢复。6月21日 9:30 am 患者出现排便困难,腹部胀痛,呕吐一次伴少量胃液。查体:腹部膨隆,未见肠型及蠕动波,无压痛、反跳痛,叩诊鼓音,肠鸣音减弱。予甘油灌肠剂治疗后,排出少量大便,仍诉腹部胀痛。于 11:00 am 腹部 X 片检查示肠梗阻,见图 1;腹部 B 超示肠腔积气。请胃肠外科会诊,考虑为不完全性肠梗阻,予禁饮禁食,0.9%氯化钠注射液 500 mL + 甘油灌肠剂 100 mL 灌肠,并补液治疗;行胃肠减压,插入胃管过程中,患者有恶心、呕吐,呕吐物为黄色胃内容物,无明显食物残渣,暂缓胃肠减压。2:00 pm 查血常规:白细胞 $32.56 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $29.86 \times 10^9/L$;葡萄糖 8.60 mmol/L,尿素氮 9.46 mmol/L。3:40 pm 患者出现意识模糊、烦躁不安、大汗淋漓,BP 80/45 mmHg,予大量补充液体,肾上腺素 1 mg 静脉注射,0.9%氯化钠 500 mL + 多巴胺 160 mg 静脉滴注纠正休克;患者血压一直不能纠正。5:09 pm 测 P 127次/min,R 32次/min,BP 87/41 mmHg,SPO₂ 80%。患者呼吸急促,口唇紫绀,烦躁不安,腹部膨隆,明显腹胀,压痛、反跳痛不能配合检查。立即行气管插管,球囊辅助呼吸。5:35 pm 行全腹部 CT 增强检查,结果示结肠及

*通信作者:曹学兵,E-mail:caoxuebing@126.com,湖北省武汉市解放大道 1277 号

部分小肠明显扩张,考虑肠梗阻,见图2。8:00 pm 查血常规:白细胞 $25.98 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $24.55 \times 10^9/L$;8:30 pm 剖腹探查:全结肠重度扩张,呈黑褐色样坏死,恶臭味,远端回肠坏死;肠系膜上血管颜色呈黑色,见图3,考虑血栓形成。行全结肠坏死切除+远端回肠切除+近端回肠造瘘术,术后转入重症监护病房,予输血、补液、抗感染等对症治疗,最终因感染性休克、多器官功能衰竭,抢救无效,6月22日9:00 am患者死亡。



图1 腹部平片



图2 腹部增强CT



图3 术中切除的坏死肠段

讨论

本例患者双相情感障碍病史18年,长期服用碳酸锂、氯氮平治疗,出现肠梗阻并发症后未及时纠

正,快速进展为绞窄性肠梗阻,错失最佳手术时机。

心境稳定剂与抗精神病药物联合应用治疗双相情感障碍是精神科最常见的治疗方案之一,而碳酸锂与氯氮平联用在精神科也很常见。碳酸锂副作用包括口渴、多饮多尿、恶心、腹泻、体重增加、震颤、认知损害、性功能障碍、锂中毒,长期使用会对甲状腺、甲状旁腺、肾脏有不良影响。锂对胃肠道的副作用主要是恶心和腹泻,自最早的锂研究就被认可的^[1]。碳酸锂可增强骨髓中储备粒细胞的释放,上调粒细胞生成刺激因子,并可重新分配边缘的中性粒细胞^[2]。因此,精神科医师也常用碳酸锂来辅助治疗氯氮平引起的粒细胞减少症。

服用抗精神病药物引起胃肠道副作用很常见,特别是氯氮平,轻度胃肠道副作用表现为便秘,严重者会出现致命性肠梗阻或肠缺血。有报道使用氯氮平治疗的患者,30%~60%的患者会出现便秘,4%的患者出现严重的胃肠道并发症(包括肠梗阻、肠缺血或肠坏死),其中1‰的患者会死亡^[3]。在1997年至2009年期间,美国报告了70例这样的死亡病例,其死亡率是氯氮平引起的粒细胞缺乏症的3倍^[4]。一项大型前瞻性队列研究显示,与其他抗精神病药物相比,氯氮平导致致命性肠梗阻的风险最大^[5]。

一项横断面研究发现,接受氯氮平治疗的患者胃肠道运动功能明显减退,这可能是发生危及生命的胃肠道并发症的基础,几乎所有接受氯氮平治疗的患者均表现出结肠运动能力低下,且80%的患者结肠通过时间超过65h,高于人群平均值2个标准差;接受氯氮平治疗的患者组结肠通过时间是服用其他抗精神病药物组的4倍以上,较高的氯氮平水平与较长的结肠通过时间相关。该研究同时发现便秘症状对结肠运动能力低下的预测效应非常差(敏感性为25%)^[3]。同样有一项对102例确诊为严重或危及生命的氯氮平引起的胃肠道并发症的患者研究中,发现许多患者没有便秘或其他症状,但在手术室或尸检中发现有大量粪便嵌塞^[6]。如本例患者在出现致命性肠梗阻之前,仅有2次便秘,无其他腹部不适症状。氯氮平引起结肠运动功能低下的原因,考虑为氯氮平的抗胆碱能作用抑制胃肠道平滑肌收缩和蠕动^[7]。服用氯氮平治疗的患者主观胃肠道症状和客观病理之间差异的原因尚不明确,有研究认为精神障碍患者疼痛敏感性降低^[8],沟通困难,氯氮平的镇静和抗5-羟色胺能特性,这些因素都可能会减少肠道痛觉^[6]。如果肠道功能长期紊

乱,受影响的人也可能缺乏什么是正常的感觉。询问氯氮平治疗的患者是否便秘的普遍做法有时可能产生误导,而应该询问每天进食量,饮食内容,大便次数、性状及大便量,行腹部触诊、听诊肠鸣音。无论是否存在胃肠道症状,都应怀疑结肠功能减退。因此,对于接受氯氮平治疗的患者,应预防性使用泻药。

参考文献

- 1 Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies[J]. *Int J Bipolar Disord*,2016,4(1):27-37.
- 2 Esposito D,Rouillon F,Limosin F. Continuing clozapine treatment despite neutropenia[J]. *Eur J Clin Pharmacol*,2005,60(11):759-764.
- 3 Every-Palmer S,Nowitz M,Stanley J, et al. Clozapine-treated patients have marked gastrointestinal hypomotility, the probable basis of life-

threatening gastrointestinal complications;a cross sectional study[J]. *EBioMedicine*,2016,5:125-134.

- 4 De Hert M,Hudyana H,Dockx L, et al. Second-generation antipsychotics and constipation: A review of the literature[J]. *Eur Psychiatry*,2011,26(1):34-44.
- 5 Nielsen J,Meyer JM. Risk factors for Ileus in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*,2012,38(3):592-598.
- 6 Palmer SE,McLean RM,Ellis PM, et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases[J]. *J Clin Psychiatry*,2008,69(5):759-768.
- 7 Ozbilen M,Adams CE. Systematic overview of cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs[J]. *J Clin Psychopharmacol*,2009,29(2):141-146.
- 8 Singh MK,Giles LL,Nasrallah HA. Pain Insensitivity in Schizophrenia: Trait or State Marker? [J]. *J Psychiatr Pract*,2006,12(2):90-102.

(2022-07-26 收稿 2023-04-07 修回)

(上接第432页)

房间隔缺损患者大多左心房发育较小,植入多枚封堵器后其膨向左心房内的体积过大,可能对心房的长期功能存在不良影响;同时,使用多枚封堵器增加房间隔负担,牵拉心腔及瓣膜,远期可能会影响瓣膜的正常运动甚至导致各种心律失常的发生。此外,多枚封堵器介入封堵临床操作复杂,技术要求高,相应的血管损伤、气体栓塞、血栓和封堵器移位的发生率较高,费用明显增加^[4]。尤其对于多孔型房间隔缺损出现一个较大的房缺而其余缺损较小,临床中多数情况下用一个较大的伞在封堵大的房间隔缺损的同时可以挤压并覆盖小的房间隔缺损^[5]。对于这种封堵策略,介入治疗时指引导管进入最大的房间隔缺损是介入成功的关键。经大孔封堵既可以利用封堵器腰部的自膨胀性,挤压周围的组织,使相邻的小孔进一步变小,又可利用封堵器的伞面,遮盖相邻的小孔。另外有报道,多发筛孔样房间隔缺损之间距离如较小,可以采用球囊扩张或刀片切割成一个大孔,使多孔成一孔或使多孔间距离缩小,再采用一个封堵器封堵大孔并同时覆盖其余小孔^[6]。值得注意的是,切割或扩张成1个大孔由于形态不规则,对封堵器型号选择较困难,并且切割时可能损伤心房结构,增加并发症发病率。因此,临床应用非常有限。

本病例中,房间隔中部可见两处连续性中断,分别为9 mm、14 mm,两孔间距约10 mm,采用的两枚14 mm和18 mm封堵器盘面完全包夹在正常房间隔

组织,两枚封堵器之间“三明治样”交错夹合,使得封堵器位置更加牢靠稳定,减少残余分流发生,也使封堵器的整体形态及顺应性更好;同时减少了封堵器膨向左心房的体积,避免了过多占用左心房空间和对左心房功能的影响。因此,对于多孔型房间隔缺损,进行介入治疗时必须严格注意房间隔缺损介入的适应证及封堵器治疗原则;术前以及术中均需要经验丰富的心脏彩超医师进行心脏结构的评估和确认^[7];明确判断多个缺损的大小、位置、距离以及空间毗邻关系。甚至房间隔组织的软硬程度对于封堵器的选择也具有重要的参考价值,当房间隔组织薄软时可以选择更大的封堵器以使其更好的固定,同时尽可能多的推挤房间隔。

参考文献

- 1 许毓楷,张智伟. 房间隔缺损合并三尖瓣反流的研究进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*,2022,30:135-138.
- 2 刘硕,程艳彬,王永槐,等. 经食管三维超声心动图诊断特殊类型房间隔缺损1例[J]. *中国医学影像技术*,2019,35(5):789-789.
- 3 孙鑫,杨延坤,郑宏,等. 双封堵器介入治疗多孔性房间隔缺损[J]. *中国介入影像与治疗学*,2013,10(7):401-404.
- 4 何德,鄢华. 房间隔缺损介入封堵术后心脏穿孔1例[J]. *内科急危重症杂志*,2022,28(5):439-440.
- 5 赵鹏军,高伟,余志庆,等. 多孔型房间隔缺损封堵器封堵小儿多孔型房间隔缺损[J]. *介入放射学杂志*,2012,21(10):806-809.
- 6 李铁铮,黄连军,蒲俊舟,等. 成人多孔型房间隔缺损介入治疗的临床分析[J]. *心肺血管病杂志*,2015,34(3):168-170.
- 7 徐兴凯,张航,忻俊,等. COVID-19疫情下重症超声介入治疗1例急性心包填塞体会[J]. *内科急危重症杂志*,2020,26(5):433-435.

(2021-10-31 收稿 2022-04-16 修回)