

## · 病例报告 ·

## 盐酸苯海索引起青少年女性一过性谵妄 1 例

王洪艳 王凯 任子旋 马燕 李春波 江文庆

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心儿少科(王洪艳、任子旋、江文庆), 药剂科(马燕), 上海市重性精神病重点实验室(李春波); 236800 亳州市第五人民医院情感障碍科(王凯)

通信作者: 江文庆, Email: jiangwenqingchildpsy@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.04.013

【关键词】 谵妄; 青少年; 女性; 盐酸苯海索

基金项目: 上海市精神卫生中心院级人才项目(2021-YJXYS-05)

**Transient delirium induced by trihexyphenidyl hydrochloride in an adolescent female: a case report**

Wang Hongyan, Wang Kai, Ren Zixuan, Ma Yan, Li Chunbo, Jiang Wenqing

Pediatric Psychiatry Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China(Wang HY, Ren ZX, Jiang WQ); Pharmacy Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China(Ma Y); Shanghai Key Laboratory of Severe Psychosis, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China(Li CB); Affective disorder Department, Fifth People's Hospital of Bozhou, Bozhou 236800, China(Wang K)

Corresponding author: Jiang Wenqing, Email: jiangwenqingchildpsy@126.com

【Key words】 Delirium; Adolescents; Female; Trihexyphenidyl hydrochloride

Fund program: Shanghai Mental Health Center Hospital-level Talent Project(2021-YJXYS-05)

目前, 抗胆碱能药物被广泛用于缓解抗精神病药物引起的锥体外系反应<sup>[1]</sup>。锥体外系调节肌张力、肌肉的协调运动与平衡等, 其功能发挥有赖于多巴胺神经元与胆碱能神经元的动态平衡。抗精神病药物可阻断多巴胺受体, 导致胆碱能神经元相对亢进, 患者表现 PD 综合征样症状、急性肌张力障碍等锥体外系反应<sup>[1]</sup>。抗胆碱能药物可阻断毒蕈碱乙酰胆碱受体, 降低胆碱能神经元兴奋性, 进而缓解抗精神病药物引起的锥体外系反应。但抗胆碱能药物可能导致外周和中枢不良反应, 外周不良反应主要包括口干、视物模糊、尿潴留和便秘, 中枢不良反应主要包括记忆减退、精神异常、烦躁不安和抑郁等<sup>[2]</sup>。苯海索是常见的抗胆碱能药物之一。

谵妄是一种以意识、觉醒和认知功能障碍为主要特征的急性脑功能障碍综合征, 常见于 65 岁以上老年患者, 往往起病急骤、病程进展快, 临床危害严重<sup>[3-4]</sup>。药物是谵妄常见的病因之一<sup>[5-6]</sup>。既往有关于服用苯海索引发谵妄的报告<sup>[7]</sup>, 但儿童青少年使用苯海索导致谵妄的报告比较少见。本文报告

1 例服用苯海索后出现一过性谵妄的青少年案例, 为临床提供参考。

**临床资料** 患儿女, 13 岁, 于 2021 年 6 月因考试压力开始反复重复某行为、反复担心听力受损, 明知没有必要仍重复, 自觉痛苦。症状持续 1 周后因考试结束而自行好转。2 周后, 患儿无明显诱因再次出现上述情况, 为此情绪低落, 常常哭泣。患儿主动要求父母带其就医, 门诊诊断为“强迫状态”, 予舍曲林 50 mg/d 口服治疗, 患儿诉其反复行为和担心较前减少。9 月开学后, 患儿诉“思维很混乱”, 感觉周围都是不真实的; 不愿去上学, 诉看到人害怕, 感觉有人在议论她、嘲笑她; 感觉周围人对其有敌意, 想要孤立她; 有时听到有人在叫她名字, 为班里男生或者女生朋友的声音, 曾听到有人骂她。为此患儿情绪低落, 有乏力感, 兴趣降低, 睡眠差, 早醒, 有消极观念及自伤行为。门诊先后予舍曲林(最大剂量 100 mg/d)、氟伏沙明(最大剂量 100 mg/d)口服治疗, 效果差, 症状加重, 主诉感觉有不属于人类的、更高级的文明在监视她; 感觉全人类都是假

的等。调整治疗方案为奥氮平片 5 mg/d, 联合氟伏沙明 100 mg/d, 患儿症状改善, 不再在意别人是否关注她、议论她, 感觉轻松了。门诊停用奥氮平, 换用度罗西汀、氟西汀、阿立哌唑等药物后, 患儿病情再次波动, 凭空闻声, 听到有人在叫她; 感觉自己的一举一动都是别人操控的、设定好的; 感觉周围人是假的, 为此情绪低落。为进一步诊治, 于 2021 年 11 月以“反复检查 5 月余, 非真实感、多疑 2 月余”收入院。既往史: 2019 年曾患中耳炎, 目前已好转, 不时需喷糠酸莫米松鼻喷雾剂。个人史: 足月顺产, 母亲围生期正常, 无缺氧、无产伤、无宫内窘迫、无黄疸等。自幼乖巧懂事, 普通实验中学读书, 学习成绩中上游水平, 学业压力大。家族史: 母亲患焦虑障碍, 口服盐酸度洛西汀 30 mg/d 治疗, 目前病情稳定。体格检查: 身高 160 cm, 体重 45.5 kg, 体重指数 17.8 kg/m<sup>2</sup>, 营养状况良好, 其他无异常。实验室检查: 血常规检查无异常; 肝功能检查示谷丙转氨酶 10 IU/L, 谷草转氨酶 21 IU/L, 谷氨酰转肽酶 15 IU/L, 总蛋白 76.9 g/L, 白蛋白 48.7 g/L; 肾功能检查示肌酐 46 μmol/L, 尿素氮 3.54 mmol/L, 尿酸 394 μmol/L; 阿立哌唑血药浓度 233.9 ng/ml。影像学检查: 11 月 8 日检查心电图示窦性心动过速, 心率 108 次/min, QRS 电轴右偏, 患者肢体紧张, 描记存在干扰; 11 月 11 日检查脑电图未见慢波、棘波和尖波, 提示未见痫样放电, 正常脑地形图。精神检查: 意识清, 定向全, 接触合作, 问答切题, 可引出言语性幻听, 未及其他感知觉障碍。思维顺畅, 可引出被害妄想, 有时感觉亲人要害她; 可引出关系妄想, 感觉有人在议论她; 可引出被控制感, 感觉有高于人类文明的另一种生物在控制着她的一举一动; 可引出被监视感, 经常感觉有人在背后监视她; 可引出替身妄想, 感觉父母是有人在扮演的, 父母也是被控制的; 称既往曾有强迫想法及强迫思维, 目前基本好转。情绪低落, 未及情绪高涨, 情感反应较协调。记忆力、理解力、判断力、常识均正常, 自知力部分存在。

诊疗经过: 经三级医师查房后确诊为“精神分裂症”。调整药物, 阿立哌唑由 10 mg/d 加量至 15 mg/d, 氟伏沙明由 75 mg/d 减量至 50 mg/d, 氟西汀由 20 mg/d 逐渐停用, 过程中未辅助物理治疗(如无抽搐电休克治疗或 rTMS 等), 患儿精神症状渐有好转。11 月 27 日患儿出现口唇及双上肢颤动, 肌张力升高, 考虑锥体外系不良反应, 予联合服用盐酸苯海索, 2 次/d, 每次 2 mg。11 月 29 日下午患儿突

然出现语速加快, 意识模糊, 人物、地点定向错误: 将病房认成自己的家, 将病友认成自己的妈妈和朋友, 喊病友为“妈妈”并讨论自己家里的事情, 称要到楼下 8 楼的外婆家去(患儿家和外婆家住在同一幢楼的上下楼)等, 病友对其行为无法理解, 提醒患儿后, 患儿以上行为略好转, 能认出病友。当天傍晚能配合病区管理进食, 行为如常。夜间患儿反复多次从寝室内走出, 并再次将病室认为是自己家里, 将夜班医务人员认为家人, 并对病友说:“为什么不吃夜宵?”。经工作人员安抚后入睡。第 2 天, 患儿晨起后未再发生类似情况, 但对昨天发生的事情感到害怕, 患儿告诉医生昨天下午记忆混乱, “我把医院当成了自己家, 把病友当成了我妈妈和朋友”“病友被我吓到了”, 称“感觉当时就像是做梦似的”“感觉记忆断片, 脑子被卡住了, 总共发生了 3 次”等等。行系统的精神检查, 患儿意识清, 定向力、远近记忆均正常。考虑患儿上述症状与服用盐酸苯海索有关, 当天即将盐酸苯海索减量至 2 次/d, 每次 1 mg, 其他药物种类及剂量均不变, 至患儿出院时均未再出现上述症状、出院后继续口服阿立哌唑 12.5 mg/d, 氟伏沙明 75 mg/d, 盐酸苯海索 2 mg/d。出院 3 个月后进行随访, 患儿诉出院后亦未再出现过上述症状, 且精神症状稳定控制, 情绪较稳定。考虑患儿病程相对较短, 病程间期社会功能尚可, 不排除后续修改诊断为伴有精神病性症状的重度抑郁发作的可能。

**讨论** 在本案例中, 患儿服用盐酸苯海索第 3 天下午及晚间均出现时间、地点及人物定向障碍, 同时伴有语速快的欣快样反应, 考虑与盐酸苯海索阻断中枢的胆碱能神经通路, 进而影响大脑功能, 引起中枢不良反应有关, 即盐酸苯海索药物导致的谵妄。Kinay 和 Soyata<sup>[8]</sup> 报告了 1 例 5 岁诊断对立违抗性障碍和分离焦虑症的男孩, 因肌张力障碍服用抗胆碱能药物 Biperiden 后 1 h 出现言语、行为紊乱, 考虑谵妄。该案例中患儿体重为 20 kg, 同时服用氟西汀 10 mg/d 和利培酮 0.25 mg/d, 发生谵妄, 提示儿童患者服用抗胆碱能药物, 即使是非毒性剂量, 也存在引发谵妄的风险。对于药物诱发的锥体外系反应, 一般建议盐酸苯海索起始剂量为 2~4 mg, 分 2~3 次服用, 儿童慎用。

本案例患儿是一名 13 岁青少年, 服用氟伏沙明 50 mg/d、阿立哌唑 15 mg/d, 盐酸苯海索起始剂量为 4 mg, 分 2 次服用。考虑患儿服用盐酸苯海索后出现谵妄可能与药物起始剂量相对偏大有关。且

本案例中患儿使用的药物还包括氟伏沙明。盐酸苯海索口服后吸收快而完全,可透过血脑屏障,药物在肝脏或胃肠道通过酶催化的一系列氧化还原反应发生生物转化,服用量的56%以原型或代谢物随尿排出<sup>[9]</sup>。氟伏沙明主要通过肝脏代谢,它是有效的CYP1A2和CYP2C19抑制剂和中效的CYP2C9、CYP2D6和CYP3A4抑制剂,因此与许多药物存在相互作用<sup>[10-11]</sup>。目前对盐酸苯海索在体内生物转化过程的研究较少,不排除氟伏沙明与盐酸苯海索存在药物相互作用导致盐酸苯海索药物浓度升高可能。虽然非典型抗精神病药引起的锥体外系不良反应较典型抗精神病药物少,临床上抗胆碱能药物仍然被广泛使用<sup>[12]</sup>。有研究表明儿童青少年可能比成人更容易发生锥体外系不良反应<sup>[13]</sup>,使用抗胆碱能药物可能难以避免。

盐酸苯海索引发的欣快感和导致谵妄的不良反应较少被报告,以至于临床较易忽视这些现象。在本案例中,患儿服药后出现了“语速加快”的欣快样表现,以及定向力的损害,药物减量后好转,提示该现象的发生与盐酸苯海索的使用有关。此外,患儿体重偏轻,与氟伏沙明合用,当药物减量后,该表现基本消失,提示对于儿童青少年盐酸苯海索的使用,需要小剂量使用,且应根据患儿身高体重进行个体化用药,并根据情况逐渐缓慢加量,同时慎重与氟伏沙明合用。

本病例报告存在一定的局限性:个案出现谵妄症状后未能及时进行记忆等认知功能评估。儿童青少年精神科医生应当加强对盐酸苯海索引起谵妄等药物不良反应的认识,对怀疑此类临床现象的案例及时进行认知评估,提出对儿童青少年使用盐酸苯海索的规范化临床建议。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 案例提供为王洪艳、王凯、江文庆,文章撰写为王凯,文章修订为王洪艳、任子旋,提供指导为江文庆、马燕、李春波

## 参 考 文 献

- [1] Naja WJ, Halaby A. Anticholinergic use and misuse in psychiatry: a comprehensive and critical review[J]. J Alcohol Drug Depend, 2017. DOI: 10.4172/2329-6488.1000263.
- [2] Chiappini S, Mosca A, Miuli A, et al. Misuse of anticholinergic medications: a systematic review[J]. Biomedicine, 2022, 10(2): 355. DOI: 10.3390/biomedicine10020355.
- [3] Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review[J]. Age Ageing, 2006, 35(4): 350-364. DOI: 10.1093/ageing/af1005.
- [4] 陈炜,李旭娟,黄满丽,等.对谵妄诊断标准的研究[J].中华精神科杂志, 2003, 36(4): 227. DOI: 10.3760/j.issn: 1006-7884.2003.04.015.  
Chen W, Li XJ, Huang ML, et al. A study of diagnostic criteria for delirium[J]. Chin J Psychiatry, 2003, 36(4): 227.
- [5] Carter GL, Dawson AH, Lopert R. Drug-induced delirium. Incidence, management and prevention[J]. Drug Saf, 1996, 15(4): 291-301. DOI: 10.2165/00002018-199615040-00007.
- [6] Laurila JV, Laakkonen ML, Tilvis RS, et al. Predisposing and precipitating factors for delirium in a frail geriatric population[J]. J Psychosom Res, 2008, 65(3): 249-254. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.026.
- [7] 杜登兵,覃事彬.安坦致谵妄一例[J].中华精神科杂志, 2009, 42(3): 157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2009.03.012.
- [8] Kinay D, Soyata AZ. Biperiden-induced delirium in a five-years old child[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 48-50. DOI: 10.2174/1574886313666181029101830.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(二部)[M].北京:中国医药科技出版社, 2015: 1002-1003.
- [10] Figgitt DP, McClellan KJ. Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders[J]. Drugs, 2000, 60(4): 925-954. DOI: 10.2165/00003495-200060040-00006.
- [11] Labellarte M, Biederman J, Emslie G, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of fluvoxamine in children and adolescents[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004, 43(12): 1497-1505. DOI: 10.1097/01.chi.0000143546.28821.11.
- [12] Xiang YT, Wang CY, Si TM, et al. Use of anticholinergic drugs in patients with schizophrenia in Asia from 2001 to 2009[J]. Pharmacopsychiatry, 2011, 44(3): 114-118. DOI: 10.1055/s-0031-1275658.
- [13] Hong IS, Bishop JR. Anticholinergic use in children and adolescents after initiation of antipsychotic therapy[J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(7/8): 1171-1180. DOI: 10.1345/aph.1M643.

(收稿日期: 2023-12-15)

(本文编辑: 郑圣洁)