



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.020

## · 病例报告 ·

## 阿咖酚散致精神异常一例

徐艳霞 王丽

[关键词] 阿咖酚散; 肾功能不全; 精神失常

[中图分类号] R447

[文献标识码] B

患者,男,69岁,因“视幻觉、听幻觉2天,发现血肌酐升高1天”,于2020年2月29日入院。患者2天前出现视幻觉(如看见门上有人站立、麻将悬空飞舞、墙上有人、饭菜里有扑克牌、鱼、水蛭等)、听幻觉(如听到有人在身旁说话并与之对话)及外出而不自知,伴头晕头痛,无发热、皮疹、耳鸣、视物旋转、黑朦、晕厥、抽搐等,于我院就诊发现血尿素氮14.85 mmol/L(1.73~8.30 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),血肌酐356.5 μmol/L(45.0~92.0 μmol/L),颅脑CT:左侧基底节及半卵圆中心腔隙性陈旧性脑梗死,老年性脑改变。门诊以“肾功能不全,精神异常查因”收住我科。患者起病以来夜间入睡困难,睡眠短浅,精神亢奋,食欲欠佳,大小便正常,体重无明显变化。既往有“高血压病”病史25年,目前口服“拜新同30 mg 每日3次”;有“2型糖尿病”病史14年,目前口服“阿卡波糖50 mg 每日3次”;规律用药,间断监测血压、血糖,平素血压、血糖控制理想。个人史:患者长期居住于四川农村,4天前迁居深圳,无烟酒嗜好,20年前有冶游史。否认其他疾病史及家族史。体格检查:T 36.7℃,P 90次/分,R 20次/分,Bp 182/100 mmHg,体重65 kg,神志清楚,对答正确,体格检查配合,心、肺、腹检查无明显异常,颜面及双下肢无水肿,四肢肌力5级,肌张力正常,病理征未引出。辅助检查:血常规:白细胞计数 $11.38 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数 $7.47 \times 10^9/L$ ,红细胞计数 $3.38 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白99 g/L,红细胞压积30.1%,血小板计数 $317 \times 10^9/L$ ;尿常规:pH 6.5,比重1.016,尿糖(++),尿蛋白(++++) ,尿隐血(+),白细胞(-),沉渣红细胞7.50/μl,白细胞13.40/μl;血尿酸489.4 μmol/L(89.0~357.0 μmol/L);空腹血糖5.06 mmol/L;糖化血红蛋白6.10%;红细胞沉降率110 mm/h;甘油三酯1.52 mmol/L,总胆固醇6.36 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇1.17 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇4.17 mmol/L;梅毒螺旋体颗粒凝集试验(TPPA)阳性(>1:320),甲苯胺红梅毒血清学试验阴性,梅毒血清稀释试验阴性。粪便常规+隐血、电解质、男性肿瘤标志物、甲状腺功能、肝功能、类风湿因子、抗O抗体、C反应蛋白、乙肝五项、丙肝抗体、HIV抗体、血管炎三项、狼疮三项、抗核抗体谱检查结果均为阴性;心电图、胸部X线及肝、胆、脾、胰超声检查均未见明显异常;泌尿系统超声检查示:左肾大小约98 mm×44 mm×39 mm,右肾大小约101 mm×54 mm×42 mm,双

肾实质回声增强,皮、髓质分界欠清,皮质厚度约8.8 mm,左肾下极实质可见一个囊性暗区,切面径约12 mm×9 mm,形状呈圆形,内呈一致性暗区,囊壁薄而光滑,后壁回声增强,异常暗区外肾实质可显示,双肾窦内可见几个强光斑,较大约3 mm×2 mm,后伴声影,双肾血流信号稍减少,双肾动脉呈高阻血流频谱改变;双侧颈部动脉超声检查示:双侧颈动脉内-中膜不均增厚伴多发斑块,左侧颈内动脉起始处狭窄(<50%),右侧锁骨下动脉斑块,右侧椎动脉阻力指数增高;心脏超声检查示:1.室间隔与左室壁对称性稍增厚,2.左心室射血分数60%。患者入院后经神经内科专家会诊建议完善颅脑核磁共振影像学检查后再择期行腰椎穿刺检查。2020年3月6日患者颅脑磁共振成像(MRI)+磁共振血管成像(MRA)+弥散加权成像(DWI)结果示:1.老年性脑改变;2.脑动脉硬化;3.颅脑磁共振静脉血管成像(MRV)未见异常。因颅脑MRI+MRA+DWI检查结果未见明显异常,未行腰椎穿刺。皮肤性病科专家会诊认为TPPA阳性(>1:320)但梅毒定性试验及梅毒血清稀释试验均为阴性,考虑为既往梅毒感染后血清学反应,无需驱梅治疗。追问病史得知患者近半年来因反复头痛服用“头痛粉”(白云山何济公制药厂,国药准字H44024373),起初剂量为每日1包,后逐渐增加至每日3~4包,若停药则出现头痛加重、心悸、焦虑、坐立不安,再次服用症状可缓解。入院后予以硝苯地平控释片30 mg 每日2次、特拉唑嗪2 mg 每日2次、美托洛尔缓释片47.5 mg 每日1次降压治疗,诺和锐6U 每日3次皮下注射降糖治疗,血压波动于120~138/70~85 mmHg,血糖波动于5.2~7.8 mmol/L;予患者奥氮平片2.5 mg 每日上午1次+5 mg 每晚睡前1次口服及营养脑神经、护肾、改善微循环、对症支持处理后,幻觉逐渐消失,神志清楚,缓慢减量奥氮平片,于3月17日办理出院,当日复查白细胞计数 $7.99 \times 10^9/L$ ,红细胞计数 $3.42 \times 10^{12}/L$ ,Hb 100 g/L,红细胞压积31.3%,血小板计数 $282 \times 10^9/L$ ,血肌酐362.7 μmol/L,血尿素氮25.10 mmol/L,血尿酸462.2 μmol/L,eGFR 13.88 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,尿蛋白(++++)。住院期间患者拒绝行肾脏组织穿刺活检。出院诊断:1.药物相关性精神异常;2.慢性肾脏病5期;3.高血压病3级(很高危组);4.2型糖尿病;5.高脂血症;6.高尿酸血症;7.轻度贫血;8.左肾囊肿;9.颈部动脉多发斑块。2020年3月30日患者来我科门诊复诊精神正常,对答正确,无明显不适,体格检查未见神经系统阳性体征,Hb 102 g/L,尿蛋白(++++) ,血尿素氮18.30 mmol/L,血肌酐346.51 μmol/L,血尿酸450.0 μmol/L。后续电话随访患

者血压血糖平稳,尿量约 1 500 ml/d,无精神异常。

## 讨 论

“头痛粉”商品名为阿咖酚散,说明书示每袋含有主要成份为阿司匹林 230 mg、对乙酰氨基酚 126 mg、咖啡因 30 mg,用于感冒或流感引起的发热、头痛,也用于缓解轻中度疼痛如关节痛、神经痛、牙痛、肌肉痛等。该药价格低廉,为非处方药品,在我国农村目前仍有广泛使用。本例患者未在正规医院就诊,自服“头痛粉”,起初每日 1 包能缓解头痛,随后所需药物剂量逐渐增加,最多时每日需服用 4 包。阿咖酚散中的阿司匹林与对乙酰氨基酚同为非甾体抗炎药:阿司匹林为水杨酸类非甾体抗炎药,它使血小板的环氧合酶乙酰化,从而减少血栓素 A<sub>2</sub> 的生成,抑制血小板聚集;对乙酰氨基酚为乙酰苯胺类非甾体抗炎药,通过抑制前列腺素等的合成和释放,提高痛阈而起到镇痛作用,属于外周性镇痛药<sup>[1]</sup>。非甾体抗炎药的不良反应涉及消化、皮肤、呼吸、神经、血液、泌尿、心血管系统等多个系统,临床上以消化道溃疡、出血、过敏、骨髓抑制、肝肾毒性常见<sup>[2-3]</sup>。Rothwell<sup>[4]</sup>等认为阿司匹林的使用需要有针对性、个体化的剂量选择。目前我国临床上通常使用的阿司匹林单日剂量不超过 100 mg。而刘梅林等<sup>[5-6]</sup>认为我国中国老年患者服用较低剂量阿司匹林(40~50 mg/d)即能明显抑制血小板聚集,且不良反应更低。国外研究认为,对乙酰氨基酚的单日用量不宜超过 4 g,而我国学者认为中国人群的对乙酰氨基酚单日用量不宜超过 2 g<sup>[3,7-8]</sup>。本例患者每日服用 4 包“头痛粉”,其中阿司匹林摄入量 920 mg、对乙酰氨基酚 504 mg,非甾体类抗炎药每日摄入量达 1 424 mg,长期超大剂量使用非甾体抗炎药,未出现该药的常见不良反应而出现精神症状,临床上较为罕见。

综合病史分析,患者发病初期头痛考虑为高血压所致,未行降压治疗而是采取服用“头痛粉”方式止痛对症处理,初期有效,但后续需要将药物加量,且加大服用剂量后头痛症状并无明显缓解,考虑存在药物滥用引起的药物过量性头痛(MOH)<sup>[9]</sup>。MOH 又称止痛药物过度使用性头痛,是一类发生在原发性头痛基础上由于长期服用缓解头痛药物而导致原有头痛加重或出现新型头痛的一种临床综合征。该类患者因药物依赖而又难以用药物防治的头痛,通常会自行增加药物剂量,久而久之对药物产生耐受,停药时会出现头痛加剧。与 MOH 相关的止痛药物包括<sup>[10]</sup>:(1)单成分的止痛药物,如对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸及其他非甾体抗炎药;(2)阿片类药物;(3)曲普坦类;(4)麦角胺类;(5)复方止痛药物,即由两种或两种以上止痛药物或其辅助药组成的止痛药物,如阿咖酚散。阿咖酚散的成分之一咖啡因<sup>[11]</sup>是甲基黄嘌呤类物质,在细胞表面拮抗腺苷受体发挥作用,用药后能快速进入中枢神经系统。因其能兴奋呼吸中枢,增加外周化学感受器对 CO<sub>2</sub> 的敏感性,已于 1999 年由美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准用于 28~33 周早产儿呼吸暂停综合征的短期治疗<sup>[12]</sup>。2013 年我国上市商品化的枸橼酸咖啡因被批准在应用的同时进行临床安全性多中心评估<sup>[13]</sup>。咖啡因还是世界上使用最广泛的精神刺激剂<sup>[12]</sup>。有研究认为,过量咖啡因摄入会引起一系列急性和慢性生理变化,可能导致认知功能下降、抑郁、疲劳、失眠、心血管改变和头痛,咖啡因的长期使用使得皮质层处于过度兴奋状态,可能加剧原

发性头痛,增加原发性头痛发作的频率<sup>[14]</sup>。该研究还证实,咖啡因有缓解或辅助缓解头痛作用,但是长期服用咖啡因将导致止痛药相关性头痛、日常慢性头痛及药物依赖,停用后出现以头痛、精神异常等为主的戒断症状。本例患者长期服用大剂量阿咖酚散后新发 MOH 并因此产生药物依赖。

此外,本例患者高龄、患高血压病、糖尿病多年,加上长期大量摄入含有非甾体抗炎药的头痛粉,多重因素均可能导致其肾功能不全,但患者拒绝行肾脏穿刺活检,其肾功能损害原因最终未能明确。患者血肌酐水平为 356.50 μmol/L,临床上一般该水平的血肌酐值尚不足以导致尿毒症性脑病而出现精神异常。因患者肾功能不全,药物代谢排泄减少,药物蓄积所致精神异常不能排除,我们建议检测患者体内相关药物的血药浓度,但患者及家属拒绝。值得一提的是,该患者的精神异常还需与神经梅毒鉴别。由于患者无神经系统阳性体征,TPPA 阳性但甲苯胺红梅毒血清学试验及梅毒血清稀释试验结果均为阴性,停用阿咖酚散后精神症状逐渐消失,因此不考虑为梅毒所致。

综上,我们从该病例中认识到,目前我国农村边远地区依旧存在就医不及时、药物滥用情况,需要医务工作者加强用药宣教;对某些非处方类药物也应当重视管理;民众的医药卫生知识普及任重而道远。

## 参 考 文 献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018. 212-252.
- [2] 许玉红,潘晓棠. 非甾体消炎药物临床应用不良反应的相关分析[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(2):93-94.
- [3] 于洋,范捷. 对乙酰氨基酚超剂量使用致肝毒性及防治概述[J]. 药物流行病学杂志,2015,24(5):305-308.
- [4] Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2018, 392(10145):387-399.
- [5] 刘梅林,刘雯雯. 聚焦阿司匹林一级预防[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(2):85-87.
- [6] 陈夏欢,刘梅林,秦名芳,等. 小剂量阿司匹林对老年人血小板聚集率的影响和短期安全性评估:一项多中心随机对照临床研究[J]. 中国循环杂志,2018,33(5):457-462.
- [7] Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern[J]. Acta Pol Pharm, 2014, 71(1):11-23.
- [8] 张婷,杨劲. 对乙酰氨基酚种族差异研究[J]. 药学进展,2019,43(3):194-201.
- [9] Jes O. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders [M]. 3rd edition. United Kingdom: Sage Publications Ltd, 2018, 38. 1-211.
- [10] 刘欢赞,陈小燕,张美辰,等. 药物过量性头痛病人临床特征[J]. 中国疼痛医学杂志,2019,25(4):282-285.
- [11] 杜立中. 早产儿呼吸暂停的药物治[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(2):88-92.
- [12] Zhu Q, Yu X, Wu Z, et al. Antipsychotic drug poisoning monitoring of clozapine in urine by using coffee ring effect based surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. Anal Chim Acta, 2018, 1014:64-70.
- [13] 张羽冠,申乐,许力,等. 咖啡因对急性慢性疼痛的调控及其可能的机制[J]. 中国医学科学院学报,2014,36(6):697-700.
- [14] Espinosa Jovel CA, Sobrino Mejia FE. Caffeine and headache: specific remarks[J]. Neurologia, 2017, 32(6):394-398.

(收稿日期:2020-05-26)

(本文编辑:张一冰)