临床借鉴意义,但是否可常规应用于介入术后患者术肢的护理以预防局部肿胀的发生,仍待进一步研究。

参考文献

- [1] 曾志华,彭家芹. 股动脉假性动脉瘤的治疗和护理[J]. 医学信息,2014(19):278-279.
- [2] POLYTARCHOU K, KRATIMENOS T, VARVAROUSIS D, et al. Ulnar pseudoaneurysm complicating infective endocarditis. The role of endovascular stenting[J]. Hellenic J Cardiol, 2019, 59(6):349-351.
- [3] 王娟娟,高慧平,白丽娟. 1例高龄女性经桡动脉采血并发假性动脉瘤的护理[J]. 当代护士(下旬刊),2019,12(7):141-142.
- [4] 宋平,罗明,王远,等. 经股动脉介入术后致假性动脉瘤 2例[J]. 中国临床神经外科杂志,2018,23(4):85.
- [5] 金壮,曹军英,张筠,等. 彩色多普勒超声诊治老年股动脉假性动脉瘤的临床价值[J]. 医学影像学杂志,2017,28

(1):63-66.

- [6] 马俊珍,夏桂兰. 芒硝加冰片治疗关节腔积液的护理体会[J]. 医学信息,2014,(36):156-157.
- [7] 张洁,李爱敏,常志伟,等. 微波热疗联合置管肢体运动预防肿瘤患者 PICC 置管后静脉血栓[J]. 护理学杂志,2019,34(8):71-72.
- [8] 胡建利,施雁,陈明君,等. 踝泵运动口令视频在下肢深静脉血栓预防中的应用效果[J]. 解放军护理杂志,2019,36(7):89-90.
- [9] 许春芳,郝婧,杨红梅,等. 冠状动脉介入诊疗术后并发假性动脉瘤的救治与标准护理流程[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2015,10(8):759-760.
- [10] 陈富梅. HYJ 微波治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察[J]. 检验医学与临床,2013,10(5):588-589.

(收稿日期:2019-12-28 修回日期:2020-03-20)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.053

2例难治性抑郁症患者治疗后五羟色胺中毒的临床分析

周佳¹,朱瑜^{2△}

北京回龙观医院:1. 医学检验中心;2. 心身医学科,北京 100096

关键词:五羟色胺; 中毒; 难治性抑郁症; 血药浓度

中图分类号:R595

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2020)15-2270-03

抑郁障碍(MDD)是一种常见的精神疾病,我国2013年MDD的患病率为3.3%^[1],2019年已上升至6.6%^[2]。抗抑郁药物治疗对疾病的改善具有重要的作用。目前,选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、五羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)被诸多指南列为MDD的一线治疗用药^[3]。但抗抑郁药物治疗中有30%~40%的患者疗效不佳^[4]。临床上将经历两种不同类型的抗抑郁药足量足程治疗仍然无效的患者归类于难治性抑郁症(TRD)患者^[5]。现将本院收治的2例TRD患者的诊治过程报道如下。

1 临床资料

病例1,男性,汉族,首诊时43岁。2016年8月因“心烦、夜眠差1个月”首诊,自述从2016年7月无明显诱因逐渐出现心烦、入睡困难、早醒的症状。首诊诊断为焦虑状态,予劳拉西泮进行治疗,剂量为0.5 mg,3次/天,遵医嘱服药2周。2016年9月1日患者复诊,自诉症状加重,心烦、失落、疲乏,对事物缺乏兴趣,不伴有自杀观念。更改诊断为不伴有躯体症状的中度抑郁发作,予盐酸帕罗西汀40 mg/d,同时给予劳拉西泮0.5 mg,3次/天进行治疗,2周后复诊时症状改善,停用劳拉西泮。服用帕罗西汀3个月后减量至20 mg/d维持,遵医嘱服药。

2017年4月病情反复,表现基本同前。2017年4月26日门诊将帕罗西汀加量至40 mg/d进行治疗,

至2017年7月8日复诊时症状仍无改善,心烦较前加重,将帕罗西汀40 mg/d减量至20 mg/d,予草酸艾司西酞普兰20 mg/d治疗,予劳拉西泮1 mg,3次/天,以改善心烦焦虑症状。2017年7月22日复诊时诉症状加剧明显,无法坚持,烦躁不安,考虑换药方案不能耐受,故减停草酸艾司西酞普兰,维持帕罗西汀20 mg/d,劳拉西泮1.0 mg,3次/天。2017年10月7日复诊,诉心烦较前改善,仍有疲乏感、情绪低落症状,故将帕罗西汀加量至40 mg/d治疗。2017年10月至2018年3月门诊复诊均未能实现临床治愈,2018年3月16日门诊调整治疗方案,予草酸艾司西酞普兰20 mg/d,帕罗西汀40 mg/d,富马酸喹硫平0.6 g/d治疗,坚持足疗程治疗16周。2018年7月复诊时上述症状较前次就诊时无明显改善,自觉心烦难以正常工作,已经长期请假在家。2018年10月8日门诊复诊考虑患者为TRD,在原基础上联用枸橼酸坦度螺酮10 mg,3次/天,以及劳拉西泮1.0 mg,3次/天治疗,该治疗方案维持30周。2019年5月5日,复诊时患者诉难以忍受的心烦和坐立不安,仍对事情没有兴趣,无法正常料理生活。就诊当日帕罗西汀血药浓度232 ng/mL(参考范围30~150 ng/mL),因考虑患者血药浓度明显高于参考范围,予治疗剂量调整,嘱患者将帕罗西汀由40 mg/d减量至20 mg/d治疗。2019年6月7日复诊时患者诉心烦较前减轻。2019

△ 通信作者, E-mail: raynyu@126.com.

年 7 月 14 日复诊时因情绪低落症状缓解不完全,将帕罗西汀由 20 mg/日再次加量至 40 mg/d。因加量后心烦,坐立不安,症状加剧无法耐受,提前于 2019 年 7 月 17 日在门诊复诊。结合患者 2019 年 5 月时帕罗西汀血药浓度情况,考虑患者或存在对帕罗西汀的异常代谢,导致药物在体内蓄积,引起心烦、坐立不安等症状,故将帕罗西汀全部减停,改为草酸艾司西酞普兰 20 mg/d 治疗。2019 年 7 月 22 日复诊,自觉心烦症状消失,情绪低落情况较前改善,目前以草酸艾司西酞普兰 20 mg/d 治疗。

病例 2,女性,汉族,首诊时 48 岁,主诉“心烦、紧张、情绪差,做事情没有兴趣伴睡眠质量下降”于 2016 年 2 月 18 日就诊于本院,门诊诊断焦虑、抑郁状态,予氟哌噻吨美利曲辛 1 片,2 次/天,以改善焦虑、抑郁;予劳拉西泮 0.5 mg/d,进行夜间助眠。治疗 12 周,症状无明显缓解,2016 年 5 月无明显诱因病情加重,自述使用劳拉西泮无法帮助入睡,情绪低落严重,伴自责、自罪感。2016 年 5 月 14 日门诊复诊改为帕罗西汀 20 mg/d 联用奥氮平 10 mg/d 治疗。1 个月后复诊时诉情绪改善,夜间睡眠情况亦有所恢复,但仍有情绪失落的症状,维持药物治疗 19 周。2016 年 10 月 7 日复诊时帕罗西汀加量至 30 mg/d,维持奥氮平 10 mg/d,治疗 3 周。2016 年 10 月 30 日在门诊复诊时将帕罗西汀加量至 40 mg/d,停用奥氮平。此后患者症状全部恢复,半年后自行停药。

2018 年 9 月患者无明显诱因病情反复,表现为情绪低落、心烦、夜间睡眠差。2018 年 10 月 28 日门诊就诊予帕罗西汀 60 mg/d、奥氮平 10 mg/d 治疗。2018 年 11 月复诊无明显改善,自觉心烦较前加重,烦躁、紧张,坐立不安,情绪低落无改善,坚持帕罗西汀足量治疗 28 周。2019 年 5 月 25 日复诊,考虑心烦、紧张、坐立不安为锥体外系综合征,予停用奥氮平,维持帕罗西汀,联用枸橼酸坦度螺酮 10 mg,3 次/天,并留取血液标本进行检查。5 月 25 日生化检测结果显示,肝、肾功能均正常,血脂升高,总胆固醇为 8.75 mmol/L,三酰甘油为 1.80 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇为 5.44 mmol/L,载脂蛋白 B 为 1.69 g/L;血常规结果显示,血红蛋白为 151 g/L,血细胞比容为 45.2%,血小板分布宽度为 10.8%,余均正常,甲状腺功能均正常。帕罗西汀血药浓度为 284 ng/mL(参考范围 30~150 ng/mL)。6 月 30 日复诊,诉烦躁、紧张症状均无改善,仍情绪低落。回顾前次检验结果考虑帕罗西汀血药浓度高于参考范围,故减量帕罗西汀至 30 mg/d,恢复奥氮平 10 mg/d 治疗。8 月 4 日复诊时诉烦躁、紧张症状均已消失,情绪较前改善。

回顾上述病例,2 例患者均在诊疗早期使用帕罗西汀治疗有效,但在第 2 次使用过程中表现出明显的焦虑、烦躁症状,且在治疗中抑郁情绪未明显改善,在多次治疗调整后诊断为 TRD 患者,在药物剂量增加或联用另一种抗抑郁剂治疗后均无明显改善,帕罗西汀剂量正常时,其血药浓度均已超过参考范围。提示

这 2 例患者存在药物的异常代谢,并在治疗中出现了五羟色胺中毒症状。

2 讨论

复习文献,可以发现 TRD 病例常出现药物异常代谢的表现,GRESSIER 等^[6]在 2014 年报道了 1 例 48 岁的白人男性 TRD 患者,在文拉法辛治疗中出现五羟色胺中毒症状的情况。STRAWN 等^[7]也报道在部分患者中存在艾司西酞普兰和舍曲林的低代谢症状。TSUCHIMINE 等^[8]报道了在亚洲人群中的此种症状。基于文献回顾,可以推测在 MDD 患者群体中存在这样一个亚组人群,该亚组人群由于低代谢状态而在药物治疗中表现出治疗反应差、不良反应明显,即为 TRD 患者。依据目前指南的建议和临床经验,对于 TRD 的治疗多联用另一种抗抑郁药物或增加增效剂^[3],这种调整尚不能够有效地帮助低代谢型亚组患者。回顾目前指南的药物选择中,并没有提及依靠药物浓度或肝酶学指标进行剂量的确定^[9]。可以推测在血药浓度监测指导下的药物调整可以提供更高质量的治疗。

目前认为个体间药物代谢存在异质性或可能与药物代谢基因的多态性有关^[10]。80% 的 1 期药物代谢和 65%~70% 的药物清除与细胞色素 P450 相关^[11],而 P450 相关基因遗传变异在个体和种族间差异性较大^[12]。有研究显示,SSRIs 与 SNRIs 类药物的药代动力学参数值和治疗结果的个体差异与细胞色素 P450 中 CYP2D6 或 CYP2C19 基因多态性相关^[13-14]。本研究中 2 个病例帕罗西汀的代谢障碍与 CYP2D6 的基因多态性有关^[15]。

CYP2D6 具有高度多态性,CYP2D6 等位基因频率存在显著的种族差异,CYP2D6 的低代谢主要与 CYP2D6 * 9、CYP2D6 * 10 和 CYP2D6 * 41 等位基因相关^[16]。其中 CYP2D6 * 10 几乎全部存在于非洲、南亚及东亚人群中。GAEDIGK 等^[17]利用 CYP2D6 等位基因频率数据预测,世界人口中 0.4%~5.4% 的人群具有 CYP2D6 等位基因的多态性。帕罗西汀、氟西汀及文拉法辛的代谢主要与 CYP2D6 有关^[5,18]。MCALPINE 等^[19]在研究中发现存在 CYP2D6 基因型变异的患者,不能耐受超过 75 mg/d 的文拉法辛治疗,提示 CYP2D6 基因型的变异在抗抑郁药物治疗的耐受性方面起到了重要作用。这种转变的过程也可能解释这 2 个病例在首次治疗中帕罗西汀治疗效果良好,而在病情反复过程中加量和调整剂量则产生了五羟色胺中毒症状。因此,应警惕长期使用帕罗西汀治疗的患者中,可能出现随用药时间延长而 CYP2D6 代谢能力下降出现五羟色胺中毒的患者。

3 结论

通过上述的病例回顾提示,如果不进行血药浓度检测,对于 TRD 患者可能无法设定合理的个体化治疗方案,甚至可能增加了此类患者发生五羟色胺中毒的风险。因此,对于 TRD 患者,临床中应考虑药物代谢异常的情况,在血药浓度监测下进行药物剂量

调整。对于低代谢的个体,药物剂量在正常治疗范围内时血药浓度可能会超出参考范围,导致神经递质浓度过度增高,出现五羟色胺中毒。TORRELLAS等^[20]研究报道,根据经验性用药选择抗抑郁药物时,发现很多低质量的处方,其错误率高达62.2%。因此,在传统治疗方案中可加入对药物代谢能力的评估,以提高治疗质量,降低风险。对于药物代谢酶活性检测的方法,目前常用的是探针药物法^[21],但是由于其操作复杂,分析周期长,底物存在交叉反应等因素,较难应用于临床^[22]。且药物代谢过程较为复杂,P450基因的多态性仅能部分解释药物代谢动力学的机制,所以尚不能仅依靠P450基因型来预测治疗结果^[23]。因此,通过监测血药浓度进行用药评估,完善个体化治疗,可以降低治疗风险,提高治疗质量,具有一定的临床价值。

参考文献

[1] GU L, XIE J, LONG J, et al. Epidemiology of major depressive disorder in mainland China: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65356.

[2] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.

[3] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 88-92.

[4] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357-1366.

[5] HOLTZMANN J, RICHIERI R, SABA G, et al. How to define treatment-resistant depression? [J]. *Presse Med*, 2016, 45(3): 323-328.

[6] GRESSIER F, ELLUL P, DUTECH C, et al. Serotonin toxicity in a CYP2D6 poor metabolizer, initially diagnosed as a drug-resistant major depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(8): 890.

[7] STRAWN J R, POWELEIT E A, RAMSEY L B. CYP2C19-guided escitalopram and sertraline dosing in pediatric patients: a pharmacokinetic modeling study [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2019, 29(5): 340-347.

[8] TSUCHIMINE S, OCHI S, TAJIRI M, et al. Effects of cytochrome P450 (CYP) 2C19 Genotypes on steady-state plasma concentrations of escitalopram and its desmethyl metabolite in Japanese patients with depression [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(3): 356-361.

[9] YATHAM L N, KENNEDY S H, PARIKH S V, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and international society for bipolar disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(2): 97-170.

[10] VELDIC M, AHMED A T, BLACKER C J, et al. Cytochrome P450 2C19 poor metabolizer phenotype in treat-

ment resistant depression: treatment and diagnostic implications [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 83.

[11] BERTZ R J, GRANNEMAN G R. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1997, 32(3): 210-258.

[12] ZHOU Y, INGELMAN-SUNDBERG M, LAUSCHKE V M. Worldwide distribution of cytochrome P450 Alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(4): 688-700.

[13] KARLSSON L, ZACKRISSON A L, JOSEFSSON M, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine metabolic ratios and stereo selective metabolism in forensic autopsy cases [J]. *Pharmacogenomics J*, 2015, 15(2): 165-171.

[14] AHMED A T, BIERNACKA J M, JENKINS G, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic interaction associated with venlafaxine-XR remission in patients with major depressive disorder with history of citalopram/escitalopram treatment failure [J]. *J Affect Disord*, 2019, 246: 62-68.

[15] STAHL S M. 司天梅, 黄继中, 于欣, 译. 精神药理学精要: 神经科学基础与临床应用 [M]. 3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 522-524.

[16] CREWS K R, GAEDIGK A, DUNNENBERGER H M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(4): 376-382.

[17] GAEDIGK A, SANGKUHL K, WHIRL-CARRILLO M, et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations [J]. *Genet Med*, 2017, 19(1): 69-76.

[18] LLORET-LINARES C, DAALI Y, CHEVRET S, et al. Exploring venlafaxine pharmacokinetic variability with a phenotyping approach, a multicentric french-swiss study (MARVEL study) [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2017, 18(1): 70.

[19] MCALPINE D E, O'KANE D J, BLACK J L, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage [J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(9): 1065-1068.

[20] TORRELLAS C, CARRIL J C, CACABELOS R. Optimization of antidepressant use with pharmacogenetic strategies [J]. *Curr Genomics*, 2017, 18(5): 442-449.

[21] KELLER G A, GAGO M, DIEZ R A, et al. In vivo phenotyping methods: cytochrome P450 probes with emphasis on the cocktail approach [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(14): 2035-2049.

[22] SPAGGIARI D, GEISER L, DAALI Y, et al. A cocktail approach for assessing the in vitro activity of human cytochrome P450s: an overview of current methodologies [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 101: 221-237.

[23] HODGSON K, TANSEY K E, UHER R, et al. Exploring the role of drug-metabolising enzymes in antidepressant side effects [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(14): 2609-2617.