

喹硫平致低体温的病例分析及文献复习

洪顺福(杭州市中医院临床药学区, 杭州 310007)

摘要: 目的 提高医务人员对喹硫平引起低体温的认识, 为防治该不良反应提供参考。方法 回顾性分析 1 例因服用喹硫平引起低体温病例的临床表现、诊治经过和药物不良反应因果关系, 并结合相关文献复习加以讨论。**结果** 该患者出现低体温很可能与使用喹硫平有关。抗精神病药引发低体温的主要危险因素包括高龄、合用苯二氮草类药物、亚临床甲状腺功能减退、低温环境暴露等。**结论** 喹硫平引起患者低体温虽不常见, 医务人员仍应加强防范。

关键词: 喹硫平; 低体温; 药物不良反应; 文献复习

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)16-2135-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.16.014

引用本文: 洪顺福. 喹硫平致低体温的病例分析及文献复习[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(16): 2135-2139.

Case Analysis and Literature Review of Hypothermia Caused by Quetiapine

HONG Shunfu(Department of Clinical Pharmacy, Hangzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the medical staff's understanding of the hypothermia caused by quetiapine and to provide reference for the prevention and treatment of the adverse reaction. **METHODS** The clinical manifestations, diagnosis, treatment and causality of adverse drug reactions in a case of hypothermia caused by quetiapine were retrospectively analyzed and discussed in combination with related literature review. **RESULTS** Hypothermia in this patient might be related to the use of quetiapine, and the main risk factors of hypothermia caused by antipsychotics include advanced age, combination of benzodiazepines, subclinical hypothyroidism, hypothermic exposure and so on. **CONCLUSION** Although hypothermia caused by quetiapine is not common, the prevention should be strengthened by medical staff.

KEYWORDS: quetiapine; hypothermia; adverse drug reactions; literature review

喹硫平是第 2 代抗精神病药物(非典型抗精神病药物)的代表药之一, 于 1997 年上市用于精神分裂症的治疗, 因对 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、D₂、α₁、α₂、M 受体均具有阻断作用, 之后又被批准用于急性躁狂发作与双相情感障碍、重度抑郁等的治疗^[1], 目前相关指南推荐喹硫平为抗精神分裂症治疗的一线用药^[2], 喹硫平临床应用广泛, 常见的不良反应包括嗜睡、头痛、口干、血脂异常、体质量增加、锥体外系反应等, 本研究就 1 例使用喹硫平片引起低体温的病例进行分析, 并完成相应的文献复习, 为防治该不良反应提供参考。

1 病例资料

患者, 女, 56 岁, 因“发作性意识障碍伴低体温 4 月余, 再发 1 天”于 2021 年 11 月 27 日入院。

现病史: 患者 2021 年 7 月 3 日夜间断无明显诱因下出现全身冰凉、意识障碍, 送至杭州市中医

院丁桥院区急诊, 测体温 35 °C(耳温), 予复温毯治疗效果不佳, 期间测得最低体温 32.9 °C(肛温), 伴血压进行性下降, 拟“低体温、休克”收住 ICU, 入科后予机械通气、复温毯及鼓风机复温、抗感染、抗精神分裂、平衡电解质、维持血压心率、营养支持等对症治疗, 体温及各项生命体征稳定后出院。2021 年 11 月 26 日患者再次出现体温下降, 意识障碍, 呼叫不应, 伴血压下降(具体不详), 无恶心呕吐及肢体抽搐等表现, 再次送笔者所在医院急诊就诊, 当时体温 32.2 °C(耳温)、血糖 3.8 mmol·L⁻¹、血压 116/79 mmHg, 予复温补糖补液治疗, 后患者血压降至 77/49 mmHg, 加用去甲肾上腺素维持, 为进一步诊治, 拟“低体温”收治入院。

既往史: 诊断精神分裂症 20 余年, 长期服用富马酸喹硫平片 0.2 g qn、氯硝西泮片 2 mg qd 控制精神症状, 盐酸苯海索片 2 mg tid 拮抗锥体外

基金项目: 浙江省中医药科技计划青年人才基金项目(2022ZQ065)

作者简介: 洪顺福, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: hongshunfu0317@163.com

系反应；20余年前行“左侧颅脑肿瘤切除术”，后常有痫样发作，先后服用卡马西平片、苯巴比妥片、托吡酯片、丙戊酸钠片等药物治疗(具体用量不详)，2021年4月因癫痫大发作调整用药为托吡酯片 125 mg bid、丙戊酸钠片 0.2 g tid、左乙拉西坦片 0.5 g bid，服用至今，癫痫控制情况不明；诊断甲状腺功能减退数年，曾服用左甲状腺素钠片 25 μg qd，自行停用3月余；诊断2型糖尿病5年余，现服用瑞格列奈片 0.5 mg tid 控制血糖；4年前开始出现言语减少，仅能说单个字或词组，逐渐出现右侧肢体及左下肢活动不利(未就诊)。2021年7月因血小板减少在外院行骨髓穿刺，结果未见明显异常，考虑药源性(家属口述，具体不详)，服用益血生胶囊 1 g tid 至今。

入院查体：体温 32.9 °C(耳温)、脉搏每分钟 45 次、呼吸每分钟 20 次、血压 107/79 mmHg(去甲肾上腺素维持)，皮肤白皙，昏睡状态，压眶反射存在，双眼向左凝视，双侧瞳孔等大等圆，对光反射存在，无遵嘱动作，疼痛刺激后有喊叫，余查体不配合。入院诊断：低体温(下丘脑综合征?)、低血糖、精神分裂症、癫痫、甲状腺功能减退症、2型糖尿病、贫血、药物性血小板减少。

治疗经过：入院后积极复温、升压、补液、营养支持等对症治疗，因血糖偏低暂停降糖治疗。余治疗用药如下：富马酸唑硫平片 0.2 g qn、氯硝西泮片 2 mg qd、盐酸苯海索片 2 mg tid、托吡酯片 125 mg bid、丙戊酸钠片 0.2 g tid、左乙拉西坦片 0.5 g bid、益血生胶囊 1 g tid、去甲肾上腺素 8 mg 稀释在 0.9%氯化钠注射液 50 mL 中，以 5 mL·h⁻¹ 速度微泵输注维持血压，根据血压情况调整输注速度。11月28日早8点停去甲肾上腺素，后血压维持在 91/56 mmHg 以上，当日上午9点神志转清，夜间21点体温上升至 36.3 °C(耳温)，停物理复温治疗，查血小板计数 79×10⁹·L⁻¹、游离三碘甲状腺素(free triiodothyronine, FT3) 2.60 pmol·L⁻¹、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) 12.32 pmol·L⁻¹、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH) 8.49 mIU·L⁻¹、丙戊酸钠浓度为 83.8 mg·L⁻¹，加用左甲状腺素钠片 25 μg qd、氢化可的松注射液 100 mg ivgtt q8h 治疗；11月29日查得皮质醇(cortisol, CORT)及促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)均在正常范围，停用氢化可的松注射液，考虑药源性低体温，

予停用唑硫平片和氯硝西泮片；11月30日查垂体及下丘脑 MRI、双侧肾上腺 CT 均未见明显异常；12月3日改左甲状腺素钠片 75 μg qd、加用注射用氢化可的松琥珀酸钠 50 mg ivgtt qd 治疗；12月8日患者精神好转，呼之有眼神交流，有微笑表情，尚无自发言语，查 FT3 2.90 pmol·L⁻¹、FT4 11.77 pmol·L⁻¹、TSH 3.81 mIU·L⁻¹，动态脑电图提示中-重度异常伴右额颞区痫样放电，因未见明显痫样发作，暂不进行治疗药物调整；12月9日加用二甲双胍片 0.25 g tid 控制血糖，至出院前患者血糖维持在正常范围；12月13日起患者精神进一步好转，有自发言语，可简单应答，各项生命体征平稳，继观至12月17日出院。患者停用唑硫平片及氯硝西泮片后，未见明显精神分裂症出现，嘱门诊定期随访，不适随诊，视病情决定是否需要重新开始抗精神病治疗。

2 讨论

2.1 不良反应判断

低体温是指人体核心体温<35 °C，根据严重程度可分为轻度(33~35 °C)、中度(28~33 °C)和重度(<28 °C)。根据病因又可分为原发性低体温和继发性低体温，原发性低体温是由身体暴露在极端寒冷环境中引起的；继发性低体温是由于代谢障碍、创伤、药源性等原因引发人体体温调节机制改变而引起^[3]。本案例患者此次入院测得最低体温 32.2 °C，属于中度低体温，患者长期在医养中心疗养，不存在极端寒冷环境，因此排除了原发性低体温。

患者在4个月内因低体温住院2次，通过追问病史、查阅病历，低体温原因分析如下。第1阶段7月3日入住ICU：当时血糖正常仅存在低体温及低血压，复温后血糖较前降低(表1)，低血糖引起低体温依据不足。患者有“甲减”病史，入院前口服左甲状腺素钠 25 μg qd，7月3日测得 FT3 2.78 pmol·L⁻¹、FT4 11.24 pmol·L⁻¹、TSH 3.60 mIU·L⁻¹，“甲减”导致低体温的依据也不足。7月4日—7月5日测 ACTH，3次结果均低于 5 ng·L⁻¹，由于当时 CORT 分泌无昼夜节律且明显大于参考值上限(表2)，外加当时正使用注射用氢化可的松琥珀酸钠治疗，考虑外源性 CORT 激素抑制，尚无法明确是否存在肾上腺功能不全。第2阶段11月27日夜间入住神经内科：患者此次入院同时存在低体温及低血糖，鉴于患者前一次入院时血糖不低，暂不考虑低血糖引起的低体温。

表 1 患者 7 月 3 日住院期间体温及血糖记录表

Tab. 1 Record of patients' body temperature and blood glucose during hospitalization on July 3

时间	体温/°C	血糖/mmol·L ⁻¹
2: 02	32.9	10.2
4: 08	33	12.8
5: 46	33.3	10.9
7: 07	34	9.8
8: 07	34	10.4
9: 27	36	8.1
14: 23	37.4	5.9
22: 10	36	8.9

表 2 患者 2 次住院 ACTH 及 CORT 检验值

Tab. 2 Results of ACTH and CORT tests values of the patient's in twice hospitalizations

指标	7 月 4 日—7 月 5 日			11 月 27 日—11 月 28 日		
	午夜 12 时	早 8 时	晚 4 时	午夜 12 时	早 8 时	晚 4 时
ACTH/ng·L ⁻¹	<5.0	<5.0	<5.0	17.20	47.40	48.40
CORT/μg·L ⁻¹	417.69	479.78	484.33	33.50	84.73	85.88

从患者所在医养中心处得知患者此次发病前进食量明显减少,且长期口服瑞格列奈,考虑药源性低血糖,入院后停用降糖药,加强鼻饲营养补充剂,患者在复温过程中再次出现低血糖,与首次入院治疗过程类似,考虑与复温相关。11 月 28 日测得 ACTH、CORT 分泌正常,且有正常昼夜节律(表 2),未使用外源性皮质激素,可排除肾上腺皮质功能不全;当日测得 FT3 2.60 pmol·L⁻¹、FT4 12.32 pmol·L⁻¹、TSH 8.49 mIU·L⁻¹,患者上次出院回到医养中心后未继续服用左旋甲状腺素钠片,故 TSH 再次升高,但 FT4 处于正常范围,患者属于亚临床“甲减”状态,结合患者前一次入院时甲状腺功能正常,暂不考虑“甲减”引起的低体温;此外患者 2 次住院时生长激素、黄体生成素、卵泡刺激素检查均无殊,因此可排除垂体功能异常,进一步支持患者下丘脑-垂体-肾上腺轴/甲状腺轴/性腺轴功能无殊。根据病史和检验结果亦可排除外伤、感染引起低体温。综上所述基本排除了单纯由疾病引起的低体温,考虑药源性因素,7 月 5 日曾查患者喹硫平、丙戊酸钠、托吡酯、左乙拉西坦血药浓度,排除了药物中毒。虽然丙戊酸钠和托吡酯已有引起低体温的文献报道^[4-5],但患者长期服用这 2 种药物且近期没有剂量调整,暂不考虑以上 2 种药物诱发低体温。向医养中心追问患者病史得知:6 月 4 日曾调整患者富马酸喹硫平片用量为 0.2 g

qn, 6 月 11 日调整为早 0.1 g、晚 0.2 g, 10 月 19 日再次调整为 0.2 g qn, 且患者上次出院后仍有低体温发生,严重时体温测不出,但余生命体征基本平稳,予开空调、盖棉被等复温后体温可恢复正常,可见患者出现低体温与服用喹硫平片有时间相关性。综合前述分析及文献查阅结果,笔者认为喹硫平导致该患者低体温的可能性大。诺氏(Naranjo's)评估量表评分为 8 分(表 3),该患者服用喹硫平与低体温的因果关系为很可能^[6]。

表 3 喹硫平片引起患者低体温的 Naranjo's 评分

Tab. 3 Naranjo's score of patients' hypothermia caused by quetiapine

相关问题	分值		得分
	是	否未知	
1.该不良反应先前是否有结论性报告?	+1	0	0 +1
2.该不良反应是否在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0 +2
3.该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0 +1
4.该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0 +2
5.是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	+2	0 +2
6.该不良反应是否应用安慰剂后再次出现?	-1	+1	0 0
7.该药物在血液或者其他体液的浓度是否达到中毒剂量?	+1	0	0 0
8.该不良反应是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0 0
9.患者之前对相同或相似药物是否存在相似反应?	+1	0	0 0
10.该不良反应是否经过客观检查证实?	+1	0	0 0
总分			8

2.2 文献复习

2.2.1 喹硫平引起低体温 笔者以“喹硫平”和“低体温”为关键词检索中国知网、维普、万方三大中文期刊数据库未检索到相关文献。在 Pubmed 数据库中也仅检索到 1 篇案例报告^[7]: 1 名 89 岁老年女性,因“低体温”送至急诊就诊,当时意识模糊,肛温 28.5 °C、血压 68/40 mmHg、心率每分钟 35 次,患者有“甲减”病史,目前服用左旋甲状腺素钠片,入院后查 TSH 正常,在排除了低温环境暴露、外伤、脓毒血症、低血糖及内分泌障碍等病因后考虑药物因素,患者既往服用溴替唑仑片 0.25 mg qn、喹硫平片 125 mg qd, 2 d 前自行增加喹硫平剂量至 200 mg qd, 停用喹硫平并积极对症治疗顺利出院。该病例与本研究病例有诸多相似之处:老年女性、“甲减”、合用喹硫平及苯二氮草类药物、在调整喹硫平片剂量不久后出现低体温、Naranjo's 评分 8 分。

2.2.2 抗精神病药引起低体温 笔者将检索对象

扩大至所有抗精神病药,发现氟哌啶醇^[8]、氯氮平^[9]、帕利哌酮^[3]、利培酮^[10]、硫利达嗪^[11]、匹泮哌隆^[12]等均有引起低体温的文献报道。虽然高热是使用抗精神病药伴发神经阻滞剂恶性综合征的常见症状,但一份来自世界卫生组织药物不良反应国际数据库关于抗精神病药引起不良反应的数据^[13]显示,在接收 524 例引起高热不良反应报告的同期接收到了 480 例低体温不良反应报告;另一份药物监测相关数据提示抗精神病药引起的低体温的病例数量至少是文献报道病例数的 10 倍^[14];可见抗精神病药引发低体温并不少见,文献报道的低体温病例仅仅是真实世界中出现低体温病例的一小部分;此外有研究者发现非典型抗精神病药比经典抗精神病药更容易引起低体温^[15]。一项回顾性病例对照研究^[16]显示:在 2020 例接受抗精神病药物治疗的观察组中有 54 例出现低体温,总发生率为 2.67%,而 916 例未使用抗精神病药患者的对照组中有 12 例出现低体温,总发生率为 1.31%($P < 0.05$),亚组分析显示匹泮哌隆引发低体温的风险最大,利培酮和喹硫平的风险相对较低,且两者之间未见差异。Szota 等^[17]分析了美国 FDA 相关数据发现容易引起低体温的抗精神病药物主要有奥氮平、利培酮和氯氮平,而喹硫平引起患者低体温相对少见。虽然这 2 个研究的方法和对象并不相同,获得的结果也不完全一致,但两者都提示喹硫平引起低体温的风险相对较低。一项针对抗精神病药引发低体温的系统评价^[14]显示,抗精神病药引发低体温的危险因素主要有高龄、合用苯二氮草类药物、亚临床甲状腺功能减退、低温环境暴露。相关研究^[13-14]还发现抗精神病药引发的低体温最容易出现在开始用药或者进行剂量调整的 7~10 d 内,但亦有文献报道^[18]个别患者服药数年且近期没有剂量调整依然出现了低体温,可见不能简单依据用药时间长短和近期是否有剂量调整来判断是否会出现该不良反应。

目前抗精神病药引起低体温的机制尚不完全明确,一般认为受到以下三方面因素的综合影响所致^[7,13,18]:①抗精神病药阻断了 5-HT 和多巴胺受体,导致体温调节机制紊乱,从而出现低体温,且由于非典型抗精神病药比经典抗精神病药具有更强的拮抗 5-HT 能力,这也解释了为什么非典型抗精神病药更容易引起低体温;②神经降压素是一种具有诱导低温能力的内源性多肽,其在精神

分裂症患者脑脊液中的浓度往往偏低,在接受抗精神病药物治疗后,其浓度逐渐升高,进而诱发、加重低体温;③抗精神病药阻断了 α -受体,导致外周血管收缩减弱,加剧了低体温的出现。

2.2.3 喹硫平致低体温的处理 抗精神病药引起低体温的治疗以对症治疗为主,在严格监测生命体征的前提下进行物理复温,必要时可给予温热的静脉输液。第一次发生低体温时可不必要过于积极停药,应先纠正存在的风险因素,可酌情降低药物剂量,如纠正了风险因素后依旧发生低体温,应停用正在使用的抗精神病药,如患者病情不允许停药,可在严密监测体温的前提下尝试换用其他抗精神病药^[16]。

3 结论

综上所述,由于本病例患者合并有亚临床甲状腺功能减退、低血糖及合用苯二氮草类药物等引起低体温的高危因素,使用喹硫平片是引起该患者低体温的直接诱因。虽然喹硫平引起患者低体温并不常见,但如处理不当可危及生命。该药在治疗初期或剂量调整时,应加强监测患者体温,患者合并“甲减”、联用苯二氮草类药物、高龄等是诱发低体温的危险因素。

REFERENCES

- [1] PU Q H. Progress study on quetiapine in the treatment of psychiatric disorders[J]. J Gannan Med Univ(赣南医学院学报), 2015, 35(1): 156-160.
- [2] 李晓骝,王克永,董毅,等. 安徽省精神分裂症分级诊疗指南[J]. 安徽医学, 2018, 39(2): 105-126.
- [3] FERNÁNDEZ-BARGIELA N, YÁÑEZ-RUBAL J C, VÁZQUEZ-VENTOSO C, et al. A case of severe hypothermia following three-month administration of paliperidone palmitate: A case report[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2020, 48(4): 181-190.
- [4] SERVATI N, PRIANO J, VILAR J, et al. A cool side effect of valproic acid administration: Single dose-induced hypothermia[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(11): 2129.e3-2122129.e4.
- [5] MUTCH A M. Recurrent admissions for hypothermia from concomitant topiramate and phenobarbital: A case report[J]. J Pharm Pract, 2019, 32(1): 109-112.
- [6] CHEN J J, QIAN P P, CAO K, et al. Comparison and analysis of causality assessment method in China and naranjo's method in the evaluation of adverse drug reactions[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2020, 34(8): 988-992.
- [7] SCHATTNER A, DUBIN I. Hypothermia induced by quetiapine[J]. Postgrad Med J, 2021, 97(1145): 140.
- [8] ELBAKARY N A H, OUANES S. First generation antipsychotic-induced severe hypothermia: A case report and

- review of the literature[J]. *Asian J Psychiatr*, 2019(44): 35-37.
- [9] BURK B G, WARD A H, CLARK B. A case report of acute hypothermia during initial inpatient clozapine titration with review of current literature on clozapine-induced temperature dysregulations[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 290.
- [10] SHARMA N, BHAT S, RAVI D, et al. Severe hypothermia, bradycardia and cardiac arrest in association with risperidone[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(5): e234999.
- [11] GOODBAR N H, FOUSHEE J A, NASH K, et al. Hypothermia associated with thioridazine use in an intellectually disabled patient[J]. *J Pharm Pract*, 2016, 29(3): 250-252.
- [12] KAMP D, PASCHALI M, LANGE-ASSCHENFELDT C. Reversible hypothermia in a drug-naive inpatient with Alzheimer's disease receiving pipamperone[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2016, 49(5): 213-214.
- [13] VAN MARUM R J, WEGEWIJS M A, LOONEN A J M, et al. Hypothermia following antipsychotic drug use[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(6): 627-631.
- [14] ZONNENBERG C, BUENO-DE-MESQUITA J M, RAMLAL D, et al. Hypothermia due to antipsychotic medication: A systematic review[J]. *Front Psychiatry*, 2017(8): 165.
- [15] HIRAPARA K, MUNIR A, AGGARWAL R. Hypothermia associated with paliperidone depot injection in schizophrenia patient: A case report[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, 40(1): 86-87.
- [16] KAMP D, PASCHALI M, BOUANANE A, et al. Characteristics of antipsychotic drug-induced hypothermia in psychogeriatric inpatients[J]. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2022, 37(2): e2816.
- [17] SZOTA A M, ARASZKIEWICZ A S. The risk factors, frequency and diagnosis of atypical antipsychotic drug-induced hypothermia: Practical advice for doctors[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2019, 34(1): 1-8.
- [18] ZONNENBERG C, BUENO-DE-MESQUITA J M, RAMLAL D, et al. Antipsychotic-related hypothermia: Five new cases[J]. *Front Psychiatry*, 2019(10): 543.

收稿日期: 2022-01-22
(本文责编: 沈倩)