

# 氯氮平联合利培酮治疗精神分裂症致粒细胞缺乏1例报告

李 骐<sup>1</sup>, 付 婕<sup>2</sup>

<sup>1</sup>楚雄医药高等专科学校基础医学系, 云南 楚雄

<sup>2</sup>楚雄州第二人民医院, 云南 楚雄

收稿日期: 2022年10月14日; 录用日期: 2022年11月14日; 发布日期: 2022年11月22日

## 摘 要

本文介绍了1例氯氮平联合利培酮治疗精神分裂症致患者粒细胞缺乏病例, 叙述了其临床表现、辅助检查、治疗经过, 结合相关文献, 探讨氯氮平、利培酮致患者粒细胞减少、缺乏的风险, 以及防范措施。

## 关键词

氯氮平, 利培酮, 粒细胞缺乏

# Clozapine Combined with Risperidone in the Treatment of 1 Case of Granulocytopenia in Schizophrenia

Qi Li<sup>1</sup>, Jie Fu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Basic Medicine Department, Chuxiong Medical and Pharmaceutical College, Chuxiong Yunnan

<sup>2</sup>The Second People's Hospital of Chuxiong Prefecture, Chuxiong Yunnan

Received: Oct. 14<sup>th</sup>, 2022; accepted: Nov. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

This paper introduces a case of granulocytopenia caused by clozapine combined with risperidone in the treatment of patients with schizophrenia, describes its clinical manifestations, secondary examination, and treatment process, combined with the relevant literature, to discuss the risk of granulocytopenia caused by clozapine and risperidone, and the preventive measures.

## Keywords

### Clozapine, Risperidone, Granulocytopenia

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

氯氮平为经典的非典型抗精神分裂药, 其具有抗胆碱、抗组胺、抗  $\alpha$  肾上腺素能作用, 我国许多地区将氯氮平作为治疗精神分裂症的首选药, 但单一用药时部分患者症状缓解不理想, 故在治疗时常采取联合用药方案。其中以氯氮平联合利培酮治疗(难治性)精神分裂症的联合方案最为常见。利培酮同样为临床常用的非典型抗精神分裂药, 其作用机制与氯氮平不同: 利培酮对患者的 5-HT 受体和  $D_2$  亚型受体均有拮抗作用。本文中患者入院后单用利培酮效果欠佳, 后采用氯氮平联合利培酮的治疗方案后精神症状好转, 但出院因上呼吸道感染症状再次入院, 检查提示患者粒细胞缺乏, 故在临床使用氯氮平联合利培酮方案时, 因两种药物所引起的粒细胞减少甚至缺乏可能应该引起重视。

## 2. 病例简介

### 2.1. 发病情况

患者男, 33 岁, 于 2018 年 2 月因无明显诱因出现幻视、幻听、被害妄想及攻击行为送入玉溪市第二人民医院, 入院诊断为“急性精神分裂症样精神病性障碍; 酒精依赖综合征”, 入院后先予利培酮(6 mg/d)抗精神病治疗, 但治疗效果欠佳, 患者仍存在幻觉及妄想, 随后采用氯氮平(250 mg/d)联合利培酮(4 mg/d)治疗后好转出院, 出院后患者坚持服药, 病情稳定。出院 15 天后, 患者出现畏寒、发热、咽痛、咳嗽、乏力、全身酸痛, 精神差, 体温最高达 40℃, 遂再次入院。

既往史及个人史否认高血压、冠心病、糖尿病病史, 否认外伤、手术史, 否认传染性病史及传染性接触史, 否认输血史。

### 2.2. 体格检查

体温 40.1℃, 呼吸 30 次/min, 血压 130/83mm·Hg; 一般情况欠佳, 皮肤黏膜苍白, 未见皮疹、瘀点、瘀斑, 巩膜无黄染, 全身浅表淋巴结未触及肿大; 咽充血, 双侧扁桃体 I 度肿大, 左侧扁桃体可见白色分泌物附着。胸骨无压痛。双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音; 心率 107 次/min, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音; 腹部平软, 无压痛反跳痛, 肝脾未触及, 未触及包块, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常; 四肢肌力、肌张力正常, 生理反射存在, 病理反射未引出。

### 2.3. 一般情况

主要精神症状意识清, 接触、交谈被动, 对答少答, 定向力完整, 存在言语性幻听、被害妄想、被跟踪妄想、被监视妄想、内心被揭露体验, 思维散漫, 情感反应不协调, 自知力无, 社会功能受损。

### 2.4. 辅助检查

入院后完善检查, 血细胞分析、C-反应蛋白、降钙素原和电解质结果见表 1; 血生化及大小便常规

结果正常; 肾功、甲功测定无异常; 心电图、心肌酶、空腹血糖结果正常; 免疫检查均阴性; CT、腹部彩超、心脏彩超无异常; 骨髓穿刺涂片: 骨髓象表现有核细胞增生减低, 粒、红两系列生成重度减低, 巨核系列生成血小板增多。

**Table 1.** Blood cell analysis, CRP, PCT and electrolyte results

**表 1.** 血细胞分析、CRP、PCT、电解质结果

项目	测定值	参考值
RBC	$4.35 \times 10^{12}/L$	$3.5\sim 5.5 \times 10^{12}/L$
WBC	$1.1 \times 10^9/L$	$4\sim 10 \times 10^9/L$
NE%	0.5%	50%~70%
NE	$0.0 \times 10^9/L$	$2\sim 7.5 \times 10^9/L$
LY%	92.3%	20%~40%
LY	$1.1 \times 10^9/L$	$0.8\sim 4 \times 10^9/L$
PLT	$332 \times 10^9/L$	$100\sim 300 \times 10^9/L$
CRP	221.0 mg/L	0~10 mg/L
PCT	1.68 ng/ml	<0.5 ng/ml
K <sup>+</sup>	2.90 mmol/L	3.5~5.5 mmol/L

### 3. 治疗经过

患者入院诊断为“精神分裂症; 急性粒细胞缺乏症; 急性化脓性扁桃体炎; 白细胞减少症; 低钾血症”, 给予利可君片、鲨肝醇片、粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗; 左氧氟沙星联合头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗; 暂停服用氯氮平、利培酮, 予盐酸氯丙嗪片 100 mg/d 抗精神病治疗; 予氯化钾缓释片补钾治疗, 临时予口服氯化钾注射液 4.0 g、静脉补钾 1.5 g。入院第 2 d, 患者体温 37.1℃, 咽充血, 双侧扁桃体 I 度肿大, 左侧扁桃体可见白色分泌物附着, 血细胞分析: RBC  $3.46 \times 10^{12}/L$ , WBC  $3.5 \times 10^9/L$ 、NE% 25.2%、LY% 56.6%、NE  $0.8 \times 10^9/L$ 、LY  $1.9 \times 10^9/L$ , PLT  $514 \times 10^9/L$ , K<sup>+</sup> 3.6 mmol/L, CRP 142.6 mg/L。入院第 3 d, 患者体温 36.9℃, 咽充血, 双侧扁桃体 I 度肿大, 未见白色分泌物附着, 血细胞分析: RBC  $3.54 \times 10^{12}/L$ , WBC  $10.1 \times 10^9/L$ 、NE% 50.8%、NE  $5.1 \times 10^9/L$ 、LY% 22.6%、LY  $2.3 \times 10^9/L$ , PLT  $550 \times 10^9/L$ , K<sup>+</sup> 3.9 mmol/L, CRP 72.7 mg/L, 因白细胞及中性粒细胞均上升至正常范围, 故暂停注射重组人粒细胞集落刺激因子, 继续给予患者口服利可君片、鲨肝醇片升白细胞治疗。入院第 4 d, 患者体温 36.6℃, 咽充血, 双侧扁桃体 I 度肿大, 未见白色分泌物附着, 血细胞分析: RBC  $3.52 \times 10^{12}/L$ , WBC  $17.4 \times 10^9/L$ 、LY% 14.2%、NE  $11.0 \times 10^9/L$ , PLT  $628 \times 10^9/L$ , CRP 18.8 mg/L, PCT 0.62 ng/ml, K<sup>+</sup> 3.90 mmol/L, 提示患者白细胞及中性粒细胞计数升高, 故停用利可君片及鲨肝醇片; 血小板升高明显, 考虑为使用重组人粒细胞集落刺激因子后白细胞增加有关, 予加用阿司匹林肠溶片 100 mg/晚抗血小板聚集治疗; 患者血钾正常且饮食好, 故停氯化钾缓释片口服; 患者 CRP、PCT 较前明显下降, 体温降至正常, 为避免二重感染发生, 停用盐酸左氧氟沙星注射液, 单一使用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗。入院第 5 d, 患者体温 36.6℃, 咽充血, 双侧扁桃体无肿大, 未见白色分泌物附着, 血细胞分析: RBC  $3.56 \times 10^{12}/L$ , WBC  $12.2 \times 10^9/L$ 、NE% 57.9%、LY% 21.4%、NE  $7.1 \times 10^9/L$ 、LY  $2.6 \times 10^9/L$ , PLT  $610 \times 10^9/L$ , CRP 12.8 mg/L, PCT 0.35 ng/ml。入院第 6 d, 患者查体无异常, 血细胞分析: RBC  $3.53 \times 10^{12}/L$ , WBC  $9.7 \times 10^9/L$ 、NE% 59.1%、LY% 22.5%、NE  $5.8 \times 10^9/L$ 、LY  $2.2 \times 10^9/L$ 、PLT  $603 \times 10^9/L$ 、CRP 9.7 mg/L, PCT 0.26 ng/ml。

入院第 7 d, 患者白细胞计数( $9.2 \times 10^9/L$ )及中性粒细胞比例( $4.5 \times 10^9/L$ )恢复正常, 感染症状及体征均消失, 但存在言语性幻听、被害妄想、被跟踪妄想等精神症状, 患者家属拒绝进一步精神科治疗, 自动要求出院, 出院后继续服用盐酸氯丙嗪片 100 mg/d 抗精神病治疗。

#### 4. 讨论

该例患者在第一次住院期间, 采用逐渐加量利培酮至 6 mg/d 抗精神病治疗 10 d, 但效果不佳, 患者仍然存在真性言语性幻听、被害妄想、被跟踪妄想等精神症状, 故换用逐渐加用氯氮平至 250 mg/d 联合利培酮 4 mg/d 的治疗方案, 按照该方案治疗 13 d, 患者精神症状好转出院。出院后坚持服用氯氮平 250 mg/d、利培酮 2 mg/d, 出院 15 d 后患者出现高热、咽痛等感染症状, 血细胞分析支持粒细胞缺乏的诊断标准: 白细胞总数  $< 2.0 \times 10^9/L$  或中性粒细胞总数  $< 1.0 \times 10^9/L$  [1]。收入院后采用利可君片、鲨肝醇片、粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗, 左氧氟沙星联合头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗, 治疗 7 d 后, 患者白细胞计数、中性粒细胞比例恢复正常, 感染症状消失。

根据美国、欧洲、世界精神卫生协会治疗规则系统的建议[2], 一般推荐氯氮平、利培酮和齐拉西酮等第二代抗精神病药物(Second generation antipsychotic drugs, SGAs)作为首发患者的一线用药选择。氯氮平作为 SGAs 的代表, 因为其价格低廉、效果显著受到广泛应用, 但是其引起的粒细胞减少的概率是其他抗精神病药的 10 倍[3], 其中最为严重的粒细胞缺乏症会因继发感染导致患者死亡[4], 根据 Honigfeld 等[5]研究, 使用氯氮平致粒细胞缺乏的发生率为 0.38%。同时侯成业等[6]指出, 利培酮在治疗精神分裂症患者时出现白细胞减少的发生率不低于氯氮平, 这与利培酮对粒细胞无影响或影响轻微的传统认知不同[3]。利培酮引起的粒细胞减少的发病机制尚不清楚, 但其是一种可逆反应, 大多发生于用药初期, 经停药可防止粒细胞进一步减少, 及早处理, 可以完全恢复[7]。

该例患者在第一次住院期间服用利培酮效果不理想, 加用氯氮平后精神症状好转, 说明氯氮平对其他药物无效的精神分裂症有肯定的疗效, 患者第二次出院时仍然存在较明显的精神症状, 进一步验证了这一结论, 但氯氮平是引起白细胞减少症及中性粒细胞减少风险最高的药物[8], 而利培酮引起粒细胞减少的发生率在多项研究中也并不低, 因而在临床单一使用或联合使用两种药物时, 笔者认为应做到以下几点: 加强用药监测, 每日对患者进行治疗效果与不良反应的评估监测, 按需进行血常规检查; 严密监测服用氯氮平患者体温, 如患者体温  $\geq 37^\circ\text{C}$ , 或实测体温超出其平日体温正常范围时, 则连续监测血常规[9]; 严密观察头昏、乏力、嗜睡、口水过多、发热咽痛等症状; 对于非难治性精神分裂症, 提倡单一使用氯氮平或利培酮治疗, 有研究提示[10], 联用 2 种及以上抗精神分裂药物, 可能会增加患者粒细胞减少的发生率; 对长期服用两种药物的患者说明风险, 过程中定期监测血常规, 发现白细胞计数下降, 应立即停药, 及时对症治疗, 患者出院时要求定期复查血常规, 如有不适及时就医。

#### 5. 小结

氯氮平与利培酮作为常用的 SGAs, 两种药物都会引起粒细胞减少甚至缺乏。虽然粒细胞缺乏症发生率低, 但一旦发生患者死亡率为 17.11%~33.33% [11], 可见对于粒细胞缺乏, 预防重于治疗。对于临床医师而言, 在使用两种药物时要做到严密监测、认真对待, 掌握预防、处理措施, 才能趋利避害, 更好地为患者服务。

#### 参考文献

- [1] 陆明康, 侯希相, 殷美莉, 等. 氯氮平主要副反应的临床分析(附 60 例报告) [J]. 中华神经精神科杂志, 1991, 24(2): 71-74.

- 
- [2] Claghorn, J., Honigfeld, G., Abuzzahab, F.S., *et al.* (1987) The Risks and Benefits of Clozapine Versus Chlorpromazine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **7**, 377-384. <https://doi.org/10.1097/00004714-198712000-00002>
- [3] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 849.
- [4] Subas, E., Alkan, S., Yalcin, S., *et al.* (2018) Rapid-Onset Agranulocytosis Following the Introduction of Clozapine: A Case Report. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, **28**, 255.
- [5] Honigfeld, G., Arellano, F., Sethi, J., *et al.* (1998) Reducing Clozapine-Related Morbidity and Mortality: 5 Years of Experience with the Clozaril National Registry. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **59**, 3-7.
- [6] 侯成业, 梁英. 三种非典型抗精神病药物治疗精神分裂症对白细胞影响的对照研究[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2017, 34(5): 499-501.
- [7] 卢翠翠, 赵文博, 沈姗, 张文, 沈承武. 药物诱导的粒细胞缺乏症研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(12): 1524-1528. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.12.021>
- [8] Cowan, C. and Oakley, C. (2007) Leukopenia and Neutropenia Induced by Quetiapine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **31**, 292-294. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.07.003>
- [9] 白茹. 氯氮平引起粒细胞减少或缺乏的预测[J]. 临床精神医学杂志, 2005, 15(6): 365.
- [10] 蒲玉春, 阮淑芳. 抗精神分裂药致白细胞减少的调查分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(12): 67-69.
- [11] 杨健身, 张尉良. 氯氮平与粒细胞缺乏[J]. 上海精神医学杂志, 1990, 新 2(4): 189-190.