

神经内科学

过量巴氯芬导致的酷似脑死亡的昏迷

Coma mimicking brain death following baclofen overdose

M. E. Ostermann, B. Young, W. J. Sibbald, M. W. Nicolle

【摘要】 巴氯芬中毒可能是引起脑干功能失调,产生酷似脑死亡的深昏迷的一种原因。这种情况是一种临床诊断,有时血清浓度测不到而且结果也可能产生误导。影像结果往往正常。脑电图显示一种发放抑制模式。目前尚无特效的治疗方法。然而,正如在我们病例中显示的,即使是很严重的病例,如果能尽早识别并给予恰当的支持治疗,预后较好。

【关键词】 巴氯芬中毒 昏迷

昏迷病人的最初诊断应涉及病史及体格检查的各个方面,包括结构性/局灶性或系统性/代谢性方面。在此过程中,检查瞳孔反射很有帮助:在包括药物中毒的代谢性疾病中,瞳孔反应往往是正常的;在器质性疾病中,瞳孔往往不对称。然而,严重的巴氯芬中毒导致脑干功能丧失,包括瞳孔反射消失,其表现酷似局灶性脑干损害。

病例报道

患者,男,59岁。因昏迷在家被人发现而送往急诊室。

体格检查:深昏迷状,Glasgow昏迷评分3/15分。BP 120/65mmHg,HR 72次/分,律齐,R 6次/分,T 38.1℃,皮肤上无纹身、针眼,亦无其它征象显示脑外伤或舌咬伤。双瞳孔固定,瞳孔直径为3mm,直接对光反射及间接对光反射消失,眼底正常,头眼反射及角膜反射消失。刺激后既无咳嗽反射也无呕吐反应。脑膜刺激征(-)。四肢肌肉松弛,无自发运动。对声音、针刺、压眶刺激均无反应。上肢深反射减弱(1/4),下肢深反射消失,跖反射消失。心脏、肺、腹体检均正常。

既往史:有慢性后背部及腿部骨骼肌疼痛病史,为此服用各种药物。最近服用了对乙酰氨基酚、可待因及其它一些不知名的药片。

急诊室里,给予50%葡萄糖50ml、纳洛酮1.2g、VitB₁ 100mg治疗,疗效不佳。随后给予气管内插管及辅助通气。

检查结果:心电图、胸片正常。血常规:HB 16g/dl, WBC $10.9 \times 10^9/l$, PLT $265 \times 10^9/l$;血 Na⁺ 143mmol/l, K⁺ 3.6mmol/l, BUN 6.7mmol/l, CR 97μmol/l, GLU 6.7mmol/l;血 Ca²⁺、肝酶谱、肌酸激酶、凝血因子均正常;血浆渗透压 298mosm/kg。插管后动脉血气分析,pH 7.30, pCO₂ 49mmHg, pO₂ 67mmHg, HCO₃⁻ 23mmol/l, 碱剩余 3.0mmol/l。包括水杨酸盐、对乙酰氨基酚、苯二氮䓬类、三环类抗抑郁药、可待因及苯环利定在内的毒物谱为阴性。阳性结果有:尿中阿片制剂微量,血清酒精浓度 2.2mmol/l。头颅CT检查(-),头颅(尤其脑干)MRI检查(-)。CSF清亮、无色,RBC $12 \times 10^6/l$, 无有核细胞, GLU 4.4mmol/l, PRO 465mg/l。EEG在无刺激的情况下出现发放抑制模式。

12h之后,患者出现低血压,需要升压药维持血压。持续深昏迷状态无自发运动,但是在气管插管内吸引时偶尔出现咳嗽,屈曲其肘关节时出现对抗反应。瞳孔直径为3mm,对光反射消失,但是给予中枢疼痛刺激时它们在某种程度上扩大。头眼运动时可观察到相应的眼外肌运动,角膜反射恢复。

入院后第2天,患者妻子出示了他所服用药物的药瓶。根据处方的时间、总量及余下的药量,推测患者在过去的18天内服用了141片Tylenol #3(对乙酰氨基酚及可待因),11天内服用了187片Baclofen(巴氯芬,10mg/片),6天内服用了7片Oxazepam(奥沙西洋,30mg/片)。

48h之后,患者已可执行命令。血液动力学稳定,升压药已停用,气管插管已拔除,仍持续发热却没有任何感染的证据。入院后48h复查头颅CT(-)。经过4天重症监护后他被转到普通病房,但是间歇性地出现

意识模糊及定向力障碍。神经心理学方面评估有中度认知功能障碍。住院 7 天复查 EEG 完全正常。出院 6 周后随诊时神经系统正常但持续诉骨骼肌疼痛。再三交谈之后患者承认在入院前晚,因为后背部剧烈疼痛,他服用了比往常剂量大得多的巴氯芬。

讨 论

这个病例揭示了一个无瞳孔反射、无正常呼吸、无脑干反射、处于深昏迷状态的病人神经功能完全康复的过程。这个病例最可能的诊断为巴氯芬中毒。但在住院部无法测量血清巴氯芬浓度,因为只有有在研究实验室中才有此技术。缺乏引起昏迷的其他原因。患者完全康复支持这种病因诊断。另外,患者在入院前一天有服用大量巴氯芬的病史。

巴氯芬为抑制性神经递质 GABA 的类似物,GABA 的抑制作用发生在脊髓神经元水平。其主要适应证为减轻脊髓病后继发的肌痉挛。在某些疾病中,巴氯芬用来治疗肌痉挛后继发的疼痛。

该患者在入院后立即行 EEG 示一种发放抑制模式,这种模式由少电或无电活动期之间的短暂发作活动组成,提示大脑功能遭受广泛严重损害,可以认为这种发作是急性缺血缺氧性脑损害的结果(如心脏猝死或严重脑损伤之后),它也可与脓毒血症、药物过量、癫痫持续状态相关,也可与治疗诱导的昏迷相关(如戊巴比妥昏迷)。它通常,但并非总是提示预后不良。然而一些病人(如本病例)获得了完全神经功能康复。仅有 1 例报道巴氯芬中毒时出现这种模式。

已有相关报道指出在口服或鞘内注射药物之后出现巴氯芬中毒,包括医源性、自杀性及娱乐性服用,临床症状为巴氯芬肌松作用夸大及直接 CNS 抑制作用的共同结果,其抑制作用可能通过激活脊髓、脑干、海马处 GABA 的 B 受体产生。这些作用可以被其他 CNS 抑

制剂诱发(如酒精)。中毒症状迅速出现,导致广泛性肌张力低下、腱反射消失、昏迷、呼吸抑制、心动过缓、低血压及体温调节障碍。强直性肌痉挛及癫痫大发作也有报道。

巴氯芬中毒为一临床诊断,有时血清浓度测不到而且结果也可能产生误导。治疗剂量的巴氯芬半衰期为 3.5h,但是据估计过量巴氯芬血清半衰期最高达 34h。在动物实验中放射标记的巴氯芬在神经组织及脑内的浓度低于外周血,但神经组织中巴氯芬 24h 清除率明显慢于外周血,这就可以解释为什么当血清巴氯芬在治疗范围内时,患者持续长时间意识丧失。

治疗包括对症及支持治疗,静脉内输液,调节肌张力,必要时机械通气。毒扁豆碱,用以拮抗苯二氮草类诱导的抗胆碱能症状,从而逆转巴氯芬中毒。然而,有报道称毒扁豆碱并非一直有效而且可能产生不良反应(包括心动过缓、呼吸道分泌物增多等)。这种情况下专家们反对使用常规用法。也有报道认为氟马西尼(特殊苯二氮草类拮抗剂)可拮抗巴氯芬的中枢神经元抑制作用而不干扰其肌松作用,但是在其它病例报道中也没有肯定这种治疗。

结 论

巴氯芬中毒可引起类似于脑死亡的临床表现,诊断时需详细询问药物服用史。巴氯芬中毒为临床诊断,常规的毒理学筛选并不包括巴氯芬,如果在就诊前提供较好的支持治疗及无缺血缺氧损伤,预后较好。目前尚无特效的 GABA-B 受体拮抗剂用于治疗。

正如其潜在可逆性,当涉及到瞳孔及脑干反射以及神经系统定位体征缺乏的深昏迷病人,鉴别诊断中应考虑到巴氯芬中毒。

华中科技大学同济医学院附属同济医院 李志军 译 张苏明 校
Intensive Care Med, 2000, 26: 1144-1146