

1例抗精神病药恶性综合征患者的药学监护及文献复习[△]

薛莹*,司方莹,刘帅兵[#](郑州大学第一附属医院药学部,郑州 450000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)02-0234-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.02.20

摘要 目的:为抗精神病药恶性综合征(NMS)患者的个体化治疗提供参考。方法:对我院于2018年9月19日收治的1例NMS患者,临床药师全程提供药学监护,并提出用药建议;查阅文献,总结NMS的临床表现、危险因素、发病机制、鉴别诊断及治疗药物。结果与结论:临床药师结合患者抗精神病药物用药史、NMS特征性临床表现及实验室检查,提出该患者为NMS,医师采纳建议。在治疗过程中,临床药师针对患者入院前的用药情况和入院后医师的用药方案,建议停用亚冬眠合剂,改用甲磺酸溴隐亭片并行持续低温仪物理降温,用药疗程至少10 d,医师采纳建议。用药第3天,患者症状开始缓解,第10天症状基本消失,并于第13天出院。文献复习结果显示,NMS的临床表现主要为高热、肌强直、精神状态改变、自主神经紊乱、磷酸肌酸激酶升高、白细胞增加等;危险因素包括药物因素、人口统计学因素、遗传因素等;发病机制可能与多巴胺能受体阻断及肌肉骨骼纤维毒性有关;鉴别诊断主要依据其临床表现,主要包括发病时间、神经肌肉反应性、缓解时间等;常用治疗药物为甲磺酸溴隐亭和丹曲林等。

关键词 抗精神病药恶性综合征;药学监护;临床药师

Pharmaceutical Care of 1 Case of Neuroleptics-induced Malignant Syndrome and Literature Review

XUE Ying, SI Fangying, LIU Shuaibing (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for individualized treatment of patients with Neuroleptics-induced malignant syndrome (NMS). METHODS: A patient with NMS related to antipsychotics was admitted to our hospital in Sept. 19th 2018. Clinical pharmacists provided pharmaceutical care throughout the whole process, and put forward suggestions for medication. Through literature review, clinical pharmacists summarized the clinical manifestations, risk factors, pathogenesis, diagnosis and therapeutic drugs of NMS. RESULTS & CONCLUSIONS: Based on the history of antipsychotic drug use, the characteristic clinical manifestations of NMS and laboratory examination, the clinical pharmacist proposed that the patient suffered from antipsychotic drug-related NMS, and the doctor adopted the suggestions. In the course of treatment, the clinical pharmacist suggested that the subhypnotic mixture should be stopped; Bromocriptine mesylate tablets should be used in combination with continuous hypothermia instrument for physical cooling, and the treatment course should be at least 10 days according to drug use before admission and medication plan after admission. The doctor adopted the suggestion. The symptoms began to relieve on the third day, and the symptoms basically disappeared on the 10th day, then the patient was discharged on the 13th day. The clinical manifestations of NMS were high fever, myotonia, mental state change, autonomic nervous disorder, creatine phosphokinase and leukocyte increase etc.; risk factors included drug factors, demographic factors, genetic and etc.; the pathogenesis may be associated with dopaminergic receptor block and musculoskeletal fiber toxicity; the identification diagnosis was based on clinical manifestation, including the onset time, neuromuscular reactivity, remission time, etc.; the commonly used drugs were bromocriptine mesylate and dantraline.

KEYWORDS Neuroleptics-induced malignant syndrome; Pharmaceutical care; Clinical pharmacist; Literature review

抗精神病药恶性综合征(Neuroleptics induced malignant syndrome, NMS)是一种由药物引起的罕见的、不可预测的不良反应,常与抗精神病药物的使用相关,其患者死亡率可达20%~30%^[1],临床主要表现为高热、震

颤、自主神经紊乱、精神状态改变、白细胞增加、磷酸肌酸激酶升高^[2]。目前,对于如何降低NMS发病率、提高治愈率仍是临床面临的一大难题。NMS的临床表现与中枢神经系统感染、锂中毒、热休克、中枢抗胆碱能综合征、恶性高热及5-羟色胺(5-HT)综合征等多种疾病相似^[3],而且该疾病目前尚未有病理学诊断标准或特异性诊断标准;此外,该疾病在流行病学、病因学等方面尚存在许多争议^[4],其发病机制尚未明确,可能与多巴胺能受体阻断^[2,5]及肌肉骨骼纤维毒性^[2,6]有关。有研究表明,常

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603204)

* 药师,硕士。研究方向:临床药物治疗与药学服务实践。电话:0371-66862018。E-mail:xue_sysu0527@qq.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药动学。电话:0371-66862018。E-mail:Shuaibing.Liu@ucsf.edu

用的抗精神病药物几乎都有引起NMS的风险,但非典型抗精神病药物诱导的NMS发生率及严重程度较低,致死风险较小^[7];而Tse L、Trollor JN等^[4,8]经研究则认为,非典型抗精神病药物引起NMS的发生风险显著高于典型抗精神病药物;也有研究认为,典型与非典型抗精神病药物引起NMS的发生风险无显著性差异^[9]。为此,笔者基于我院2018年9月19日收治的1例NMS患者的药学监护过程,对NMS的临床诊断及药物治疗提出合理建议,同时通过文献复习总结了NMS的临床表现、危险因素、发病机制、鉴别诊断和治疗药物,旨在为NMS患者的个体化治疗提供参考。

1 病例情况

患者女性,47岁,身高167 cm,体质量70 kg,于2018年9月19日因“家属发现其卧地,呼之不应,伴四肢僵硬、口吐白沫、呼吸急促、小便失禁”紧急入院。

入院查体:患者神志淡漠,无法对答,体温40.4℃,心率120次/min,血压131/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。辅助检查:白细胞计数 17.5×10^9 个/L,肌酐357 μmol/L,丙氨酸转氨酶121 U/L,天冬氨酸转氨酶239 U/L,肌红蛋白295.8 ng/mL,血清钠浓度150 mmol/L,血清磷酸肌酸激酶1475 U/L,降钙素原0.262 ng/mL,C反应蛋白50.7 mg/L,真菌葡聚糖<37.50 pg/mL;脑脊液常规、生化检测及头颅磁共振成像均未见异常;免疫及抗体结果显示结核等抗体均为阴性;胸腔、甲状腺、妇科、下肢血管及泌尿系彩超均未见明显异常;胸部层析成像考虑左上肺轻微炎症。

入院诊断:(1)横纹肌溶解肾损害;(2)精神分裂症(家属自述);(3)肝功能不全;(4)轻度肺炎;(5)轻度高钠血症。

2 治疗过程

2018年9月19日入院后立即暂停原口服抗精神病药物并予以亚冬眠合剂(氯丙嗪注射液50 mg+异丙嗪注射液50 mg+5%葡萄糖注射液100 mL)微量泵持续泵入+赖氨匹林注射液1.8 g,静脉滴注,每日2次+冰敷降温;异甘草酸镁注射液0.2 g,静脉滴注,每日1次+注射用还原型谷胱甘肽1.2 g,静脉滴注,每日1次改善肝功能;盐酸苯海索片2 mg,口服,每日1次+盐酸苯海拉明注射液20 mg,肌肉注射,每日1次改善肌强直等症状;注射用头孢哌酮舒巴坦钠3 g,静脉滴注,每日2次控制感染;口服温水降低血清钠浓度等。9月21日患者肝、肾功能损伤及肌强直等症状有所缓解,血清钠浓度降低,但仍持续高热(38.5~39.0℃)。临床药师分析患者用药史并结合临床症状认为该患者可能为抗精神病药引起的NMS,建议停用亚冬眠合剂,改用甲磺酸溴隐亭片2.5 mg,口服,每日3次,并使用持续低温仪物理降温,其余治疗方案不变。临床医师采纳了临床药师的建议。改用甲磺酸溴隐亭片12 d后,患者体温恢复正常,肌强直等症状消失,血清钠浓度及肝、肾功能均恢复正

常,肺部感染消失,于2018年10月4日转至精神病院继续治疗。6个月后随访,患者改用阿立哌唑进行精神分裂症治疗,NMS未见复发。

3 药学监护过程

3.1 疾病的诊断

患者入院查体神志淡漠,四肢肌张力高,持续高热,心率、血压异常,实验室检查磷酸肌酸激酶水平、肌红蛋白水平及白细胞计数异常增高。与家属沟通后发现该患者常年服用抗精神病药物(喹硫平+奥氮平),且于发病前数日(约2周)自行增减(时增时减)药物剂量,无其他合用药物,除中枢神经系统、内分泌系统及自身免疫性疾病。临床药师结合患者用药史、NMS特征性临床表现及实验室检查异常提出该患者可能为抗精神病药物引起的NMS,医师采纳建议。同时,临床药师查阅相关文献(详见下文文献复习),总结了NMS与其他易混淆疾病[中枢神经系统感染、锂中毒性脑病、热休克、神经松弛剂性热休克、中枢抗胆碱能综合征、恶性高热及5-羟色胺(5-HT)综合征]的主要鉴别诊断点以及可能诱发NMS的药物,以协助医师发现治疗环节的用药风险,调整治疗方案,避免NMS的复发。

3.2 治疗方案的调整

临床医师考虑患者曾自行增减抗精神病药物的用药剂量,拟行血液透析以消除体内药物。对此,临床药师建议不需要进行血液透析,建议停用亚冬眠合剂,改用甲磺酸溴隐亭进行治疗。使用甲磺酸溴隐亭第2天,患者出现双手及面部肌肉颤抖,症状较前略有加重。医师咨询临床药师是否需要停用溴隐亭,药师建议继续使用,同时密切观察患者临床反应以决定是否停药,医师采纳建议。使用该药的第3天,患者症状开始缓解,第10天症状基本消失,第13天出院。

治疗方案调整依据:(1)查阅药品说明书,该患者原用喹硫平片(湖南洞庭药业股份有限公司)的平均消除半衰期为6 h,奥氮平片(江苏豪森药业股份有限公司)的平均消除半衰期为32.3~36.7 h,而患者NMS症状出现在随意更改上述药物剂量约2周后,药物在体内已基本消除,无需进行血液透析,且上述两种药物与血浆蛋白的结合率较高(喹硫平片为83%,奥氮平片为93%),血液透析难以清除;(2)亚冬眠合剂的组分之一氯丙嗪是引起NMS的危险药物^[6],应停止使用;(3)NMS症状缓解较慢,一般需数日乃至数周(平均9 d)^[10],过早停用甲磺酸溴隐亭,NMS有复发的危险,故未停药。

4 文献复习

4.1 NMS的临床表现及诊断

目前关于NMS尚无特异性的诊断标准,常以其临床表现作为诊断依据^[1],如根据《抗精神病药恶性综合征诊断标准》^[11]、《抗精神病药恶性综合征国际共识研究》^[12]、《精神障碍诊断与统计手册第五版标准》(DSM-5)^[13]等进行诊断。目前,以DSM-5作为金标

准^[4],主要包括临床表现及实验室检查。其中,临床表现主要为:(1)高热(至少2次口腔温度>38.0℃);(2)肌强直;(3)精神状态改变(谵妄、意识改变);(4)自主神经紊乱,包括心动过速(高于基线值>25%)、发汗、血压升高(收缩压或舒张压高于基线值≥25%)或波动(舒张压变化值≥20 mmHg或收缩压变化值≥25 mmHg)、小便失禁、面色苍白、呼吸急促(高于基线值>50%)。实验室检查主要包括:(1)磷酸肌酸激酶>4倍正常值上限;(2)白细胞计数异常增高;(3)电解质紊乱,包括低钙、低镁、低钠或高钠、高钾。此外,也有研究发现,血清铁含量降低(降低至平均5.71 μmol/L)是NMS敏感性、非特异性的指标^[15]。

4.2 危险因素

有研究表明,确定引起NMS的危险因素对患者生存及预后至关重要^[16]。笔者查阅相关文献^[5,17-19]总结了引起NMS的危险因素:(1)药物因素(见表1),其是NMS最显著的致病因素,包括药物类别(抗精神病药物、止吐药物或突然停用抗帕金森药物等)、药物效能、剂型、剂量、给药途径(主要指肠外给药途径)及联合用药等。(2)人口统计学因素,包括年龄、性别等。有研究显示,男性与女性发生NMS的比例为2:1,且<40岁男性的发生风险更高,但原因尚不清楚,可能与药物的使用频率或依赖程度及药物在不同性别患者中的药动学及药效差异有关^[6]。(3)遗传因素,例如有研究发现基因缺陷是NMS的重要危险因素,其原因可能与该基因缺陷可导致相应多巴胺D2受体的功能降低有关,有紧张综合征及肌肉通道病家史的人群均为高风险人群^[15,20]。(4)其他因素,包括脱水、器官衰竭、高温暴露、低钠血症、缺铁、营养不良、紧张症发作、极度躁动等^[6]。

表1 易引起NMS的药物

Tab 1 Drugs that can cause NMS

类别	具体药物
抗精神疾病药	典型类:氯哌啶醇、氯丙嗪、奋乃静、氟哌利多 非典型类:氯氮平、喹硫平、奥氮平、帕利哌酮、利培酮、齐拉西酮、氨磺必利、阿立哌唑
止吐药	多潘立酮、甲氧氯普胺

4.3 发病机制

目前,关于NMS的发病机制主要有多巴胺受体阻断及肌肉骨骼纤维毒性两大假说^[5-6]。有研究认为,多巴胺神经递质的减少或突触后膜受体的阻断是NMS患者发生高热的主要原因,而基底节多巴胺神经传导阻滞则是引起NMS其他症状如肌强直等的主要原因^[6]。其分子机制包括:(1)促炎因子可活化色氨酸代谢关键酶,从而促进3-羟基犬尿氨酸产生,进一步导致犬尿氨酸的减少,最终使中枢多巴胺神经元放电活性减弱,引起肌强直及意识改变等^[15];(2)四氢生物蝶呤的减少使多巴胺及一氧化氮生成减少,进而破坏线粒体电子传递链,使细胞内三磷酸腺苷减少,肌肉细胞受损,最终引起高热及细胞组分(如电解质、蛋白)等释放入血^[3]。肌肉骨骼纤维毒性的分子机制为:(1)NMS与恶性高热临床症状

的相似性;(2)NMS对丹曲林治疗的反应性;(3)典型(第一代)抗精神病药物对骨骼肌纤维钙调节的影响等^[2]。

4.4 鉴别诊断

目前关于NMS尚未有明确的诊断标准,主要以其临床表现作为诊断依据,因其临床表现与多种其他疾病相似^[3],故NMS的鉴别诊断仍是难点。为此,临床药师查阅相关文献^[21-25],总结了NMS与相关疾病的主要鉴别诊断点及NMS与5-HT综合征的主要不同点(因NMS与5-HT综合征的鉴别诊断点极易混淆,故对NMS与5-HT综合征的鉴别诊断点单独进行分析),详见表2、表3[表3中a指赛庚啶推荐起始剂量为12 mg,之后每2 h给予2 mg,直至观察到临床反应;b指具有5-HT2A受体拮抗活性的抗精神病药物,但尚未证实有效性;c指5-HT综合征通常在停用5-HT能药物并开始治疗的24 h内有所缓解,但半衰期较长或具有活性代谢产物的药物(如氟西汀)以及与易产生相互作用的药物(如单胺氧化酶抑制剂)合用时可导致症状持续]。

表2 NMS与相关疾病的主要鉴别诊断点

Tab 2 Main differential diagnosis points of NMS and related diseases

相关疾病	不同于NMS的主要鉴别诊断点
中枢抗胆碱能综合征	无肌强直且磷酸肌酸激酶水平正常
锂中毒性脑病	无发热且磷酸肌酸激酶水平正常
恶性高热	患者有含氟麻醉剂用药史
神经松弛剂性热休克	无发汗及肌强直
热休克	无发汗及肌强直、有高温或强光暴露史
中枢神经系统感染	存在脑脊液异常且通常有神经系统病灶
5-HT综合征	磷酸肌酸激酶水平正常、无白细胞增多、无肌强直但有阵挛、有反射亢进/共济失调(以下肢更突出)

表3 NMS与5-HT综合征的主要不同鉴别诊断点

Tab 3 Main differential diagnosis points of NMS and 5-HT syndrome

指标	5-HT综合征	NMS
出现时间	较快,改变剂量或开始用药的24 h内(大多发生在6 h内)	较慢,可数日至数周
神经肌肉反应性	高反应性(震颤、反射亢进和肌阵挛)、共济失调(以下肢更突出)	反应迟缓(严重的肌强直、反射迟钝)
分子机制	5-HT能活性增强	多巴胺受体阻断
治疗药物	赛庚啶 ^a 、苯二氮草类、其他 ^b	溴隐亭、丹曲林、其他
缓解时间	24 h内 ^c	较慢,可数日至数周(平均9 d)

4.5 治疗药物

NMS的治疗应个体化给药,且需立即停用具有引起NMS发生风险的药物^[13],同时给予对症治疗,如降温、改善肝肾功能、调节电解质紊乱等。但如果NMS发生于多巴胺能药物突然停用的情况下,则应尽快恢复多巴胺能药物使用,对于较严重的NMS患者应进行对症治疗^[26]。

目前治疗NMS的药物主要有溴隐亭和丹曲林^[27-28]。有研究发现,上述两种药物单独或联合使用可能会缩短NMS病程,降低患者死亡率^[4,29]。溴隐亭为多巴胺受体激动药,可逆转低多巴胺能状态,经口服或鼻胃管给药,剂量为2~3次/日,2.5 mg/次,可根据临床反

应每24 h增加2.5 mg,直至出现反应或达到最大剂量45 mg/d,疗程至少10 d^[40],对于消除半衰期较长药物所致的NMS则需用药2~3周^[23]。丹曲林为肌松剂,可作用于骨骼肌的肌浆网,通过抑制肌浆网释放钙离子而减弱肌肉收缩,可静脉注射给予首剂1~2.5 mg/kg,之后维持1 mg/kg,每6 h 1次,总剂量不超过10 mg/kg。口服丹曲林剂量为50~200 mg/d,但口服给药仅用于症状较轻患者或者作为静脉注射的序贯治疗。由于该药具有严重的肝毒性,因此在NMS症状开始消退时即可停药^[28]。除上述两种药物外,治疗NMS的药物还包括其他多巴胺能药物^[21]、苯二氮䓬类^[30]及N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂^[31]等。

5 结语

近年来,随着抗精神病药物使用的增加,NMS发病率呈升高趋势,其死亡率亦有所增加,尤其是在延迟诊断和延迟干预的情况下^[32],因此及早诊断、精准治疗对降低NMS死亡率及改善患者预后至关重要,但目前尚未有NMS的病理学诊断标准或特异性诊断标准,且治疗药物较少。在治疗过程中,作为医师及药师,应密切注意服用抗精神病药物的高风险人群,结合临床判断风险药物及危险因素,以进一步明确NMS与其他疾病的区别,早期诊断及停用风险药物并给予对症治疗;临床药师在药学监护过程中,应积极参与治疗全过程,询问患者用药史,为医师鉴别诊断提供依据,同时参与药物治疗方案的制订、调整及患者的用药教育。此外,本研究通过文献复习,从临床药师角度总结了NMS的临床表现、危险因素、发病机制、鉴别诊断和治疗药物,可为NMS的诊断和个体化治疗提供参考。

参考文献

[1] MODI S, DHARAIYA D, SCHULTZ L, et al. Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(1): 97-103.

[2] TURAL U, ONDER E. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64(1): 79-87.

[3] SAS K, SZABÓ E, VÉCSEI L. Mitochondria, oxidative stress and the kynurenine system, with a focus on ageing and neuroprotection[J]. *Molecules*, 2018, 23(1): 191-219.

[4] TSE L, BARR AM, SCARAPICCHIA V, et al. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(3): 395-406.

[5] SARKAR S, GUPTA N. Drug information update. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: nuances and pragmatics of the association[J]. *B J Psych Bull*, 2017, 41(4): 211-216.

[6] ORUCH R, PRYME IF, ENGELSEN BA, et al. Neurolep-

tic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017. DOI: 10.2147/NDT.S118438.

[7] BELVEDERI MURRI M, GUAGLIANONE A, BUGLIANI M, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis[J]. *Drugs R D*, 2015, 15(1): 45-62.

[8] TROLLOR JN, CHEN X, CHITTY K, et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second generation antipsychotics[J]. *Br J Psychiatry*, 2012, 201(1): 52-56.

[9] SACHDEV P, KRUK J, KNEEBONE M, et al. Clozapine induced neuroleptic malignant syndrome: review and report of new cases[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1995, 15(5): 365-371.

[10] REULBACH U, DÜTSCH C, BIERMANN T, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome[J]. *Crit Care*, 2007, 11(1): R4.

[11] LEVENSON JL. Neuroleptic malignant syndrome[J]. *Am J Psychiatry*, 1985, 142(10): 1137-1145.

[12] GURRERA RJ, CAROFF SN, COHEN A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(9): 1222-1228.

[13] VICKERY PB, MEADOWCRAFT L, VICKERY SB. Early detection of an atypical presentation of neuroleptic malignant syndrome: a case report[J]. *Ment Health Clin*, 2017, 7(3): 137-142.

[14] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*[M]. 5th ed. Washington: The Association, 2013: 709-711.

[15] FUKUDA K. Integrated theory to unify status among schizophrenia and manic depressive illness[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 85(4): 506-511.

[16] SAHIN A, CICEK M, GONENC CEKIC O, et al. A retrospective analysis of cases with neuroleptic malignant syndrome and an evaluation of risk factors for mortality[J]. *Turk J Emerg Med*, 2017, 17(4): 141-145.

[17] LANGAN J, MARTIN D, SHAJAHAN P, et al. Antipsychotic dose escalation as a trigger for neuroleptic malignant syndrome (NMS): literature review and case series report[J]. *BMC Psychiatry*, 2012, 12(1): 214-222.

[18] 庄红艳, 刘珊珊, 果伟, 等. 我院奥氮平致中枢神经系统不良反应30例分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(20): 2775-2778.

[19] 马燕, 李方捷, 毛叶萌. 我中心奥氮平致不良反应报告分析[J]. *中国药房*, 2013, 24(24): 2235-2237.

[20] BUTWICKA A, KRYSZYNA S, RETKA W, et al. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(12): 1639-1642.

[21] FEKADU A, BISSON JI. Neuroleptic malignant syn-

红细胞载药递送系统的研究进展[△]

周超培^{1,2*}, 刘芊芊², 杨春荣^{1#}, 杨阳², 高春生²(1. 佳木斯大学药学院药理学系, 黑龙江佳木斯 154007; 2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所/抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)02-0238-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.02.21

摘要 目的:了解红细胞作为载药系统的研究进展,以期为其相关研究和应用提供参考。方法:以“红细胞”“载药体系”“Red blood cell”“Erythrocyte”“Drug delivery system”等关键词,对PubMed、Elsevier、中国知网等国内外数据库中收录的于1960—2019年发表的文献进行单一或组合搜索,据此综述红细胞作为载药系统的研究进展。结果与结论:共检索到相关文献214篇,其中有效文献70篇。红细胞作为人体的内源性成分,不需要通过合成就可作为天然的载药体系。目前红细胞的载药方法包括渗透法、化学干扰法、电穿孔法、内吞包埋法、电融合包埋法、脂质体融合法等,其中渗透法又包括低渗稀释法、改良低渗稀释法、低渗溶血法、等渗渗透溶解法和低渗透析法等;此外,还可以采用红细胞包载机或者将药物偶联到红细胞膜上等方式。红细胞作为药物载体,可实现药物靶向性递送,延长药物在体内的半衰期,增强药物在体内的稳定性,提高药物的生物相容性。目前,其已用于包载抗肿瘤药、抗炎药、镇痛药、抗感染药、心血管系统药物和免疫抑制剂等小分子药物,还可包载部分大分子药物和诊断剂等,被认为是一种良好的药物载体。但红细胞载药系统尚存在来源复杂、理化性质不统一、载药过程可能对红细胞造成破坏、储存过程中如何保持其生物活性等问题。

关键词 红细胞;药物载体;载药系统;细胞膜

- drome: diagnostic and therapeutic dilemmas[J]. *Behav Neurol*, 2005, 16(1):9-13.
- [22] HIRAGA A, KUWABARA S. Malignant syndrome and serotonin syndrome in a general hospital setting: clinical features, frequency and prognosis[J]. *Intern Med*, 2017, 56(21):2865-2869.
- [23] KOMATSU T, NOMURA T, TAKAMI H, et al. Catatonic symptoms appearing before autonomic symptoms help distinguish neuroleptic malignant syndrome from malignant catatonia[J]. *Intern Med*, 2016, 55(19):2893-2897.
- [24] DREWS JD, CHRISTOPHER A, EVANS DC. Neuroleptic malignant syndrome in the trauma intensive care unit: diagnosis and management of a rare disease in a challenging population[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2017, 7(2):119-121.
- [25] TEO DC, WONG HK, TAN SN. Atypical neuroleptic malignant syndrome precipitated by clozapine and quetiapine overdose: a diagnostic challenge[J]. *Innov Clin Neurosci*, 2018, 15(7/8):20-22.
- [26] 彭晓晗, 祝东林, 胡君, 等. 帕金森病撤药恶性综合征1例报告[J]. *临床神经病学杂志*, 2018, 31(5):395-396.
- [27] VAN RENSBURG R, DECLOEDT EH. An approach to the pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2019, 49(1):84-91.
- [28] NGO V, GUERRERO A, LANUM D, et al. Emergent treatment of neuroleptic malignant syndrome induced by antipsychotic monotherapy using dantrolene[J]. *Clin Pract Cases Emerg Med*, 2019, 3(1):16-23.
- [29] ROSENBERG MR, GREEN M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy[J]. *Arch Intern Med*, 1989, 149(9):1927-1931.
- [30] YACOUB A, FRANCIS A. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical neuroleptics and responsive to lorazepam[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2006, 2(2):235-240.
- [31] VERMA K, JAYADEVA V, SERRANO R, et al. Diagnostic, treatment, and system challenges in the management of recurrent neuroleptic malignant syndrome on a general medical service[J]. *Case Rep Psychiatry*, 2018. DOI: 10.1155/2018/4016087.
- [32] 汪加朋, 徐化强, 周权, 等. 恶性综合征继发横纹肌溶解1例报道[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(8):499-500.
(收稿日期:2019-03-28 修回日期:2019-12-16)
(编辑:陈宏)

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81874305);国家重大新药创制科技重大专项(No.2018ZX09711003-008-001);黑龙江省自然科学基金面上项目(No.H2017073)

* 硕士研究生。研究方向:靶向缓释给药系统及新药开发。E-mail:947923758@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:靶向缓释给药系统及新药开发。E-mail:yangchunrong98@163.com