

# 淺談血清素症候群的 診斷、處置及預防

署立胸腔病院藥劑科藥師 陳建坊、柯博文

## 摘要

血清素症候群是一種因為神經系統有過度的血清素活性而可能產生致命的臨床反應。它的臨床特徵包括有精神狀態的改變、自律神經失調及神經肌肉組織過度活化。血清素症候群可能是由治療藥物的使用、藥物過量或藥物交互作用所引起。

處置血清素症候群應包括：移除可能促使發生的藥物、給予支持治療、控制病人的激動反應、給予 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑、控制自律神經失調及體溫過高現象。血清素症候群可以透過臨床醫療人員的教育訓練、適當調整病人處方、使用電腦資訊系統及藥物基因學的搜索來預防其發生。

關鍵字：血清素症候群、serotonin syndrome

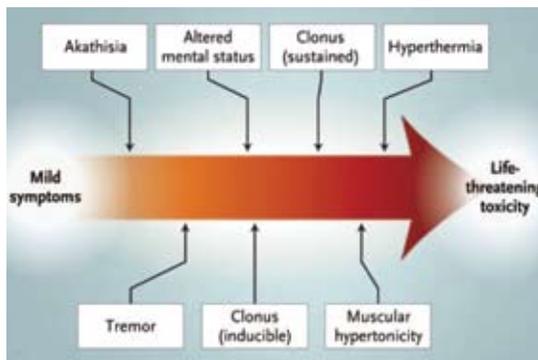
## 壹、前言

血清素症候群 (serotonin syndrome) 是一連串可能會危及生命的臨床症狀，通常是因為併用藥物而造成血清素活性過度激化而引起血清素毒性 (serotonin toxicity)。在1980年，Gerson 學者回顧文獻，發現有70例用藥後有高燒及行為改變狀況，而以「血清素症狀群」稱之<sup>1</sup>。造成 serotonin syndrome 的機轉包括有增加 serotonin 的製造與分泌、減少 serotonin 的再吸收 (reuptake) 或代謝 (metabolism)，以及直接作用在 serotonin receptor 而增加其活性。

## 貳、定義與病理學

Serotonin syndrome 被定義為在中樞及周邊神經系統有過度的血清素活性。典型的臨床症狀包括有精神狀態的改變 (mental status changes)、自律神經失調 (autonomic instability) 及神經肌肉組織過度活化 (neuromuscular hyperactivity)<sup>2</sup>，然而並不是所有 serotonin syndrome 的病人都會出現這些症狀；症狀的嚴重度從輕度的顫抖 (tremor)、腹瀉 (diarrhea) 到重度危及生命的譫妄 (delirium)、神經肌肉組織僵硬 (neuromuscular rigidity) 及體溫過高 (hyperthermia) 等 (圖一)<sup>3</sup>。當 serotonin syndrome 發生時，臨床醫療人員有可能會忽略其輕度症狀，而讓引起問題的藥物繼續增加劑量或者又加入另一個具血清素活性

的藥物 (serotonergic agents) 而造成症狀的惡化。大部份發生 serotonin syndrome 的個案報告，起因都是來自於藥物併用之協同作用 (synergistic) 所引起。另一個會造成 serotonin syndrome 的原因則是，在使用抗憂鬱藥選擇性血清素回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 時併用抑制 cytochrome P450 2D6 and/or 3A4 (CYP3A4) 的藥物。在不同的藥物類別中，表一列出可能會引起 serotonin syndrome 的藥物<sup>4</sup>。



圖一 Serotonin syndrome 的臨床症狀範圍<sup>3</sup>

表一 可能引起 serotonin syndrome 的藥物<sup>4</sup>

類別	藥物
安非他命及其衍生物 (Amphetamines and derivatives)	3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy)、Dextroamphetamine、Methamphetamine、Sibutramine
止痛劑 (Analgesics)	Cyclobenzaprine、Fentanyl、Meperidine、Tramadol
抗憂鬱藥/情緒穩定劑 (Antidepressants/mood stabilizers)	Bupirone、Lithium、Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)、Selective serotonin reuptake inhibitors (例如：fluoxetine)、Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (例如：venlafaxine)、Serotonin 2A receptor blockers (例如：trazodone)、St. John's wort、Tricyclic antidepressants (例如：amitriptyline, nortriptyline)
止吐劑 (Antiemetics)	Metoclopramide、Ondansetron
偏頭痛用藥 (Antimigraine drugs)	Carbamazepine、Ergot alkaloids、Triptans、Valproic acid
其他	Cocaine、Dextromethorphan、Linezolid、L-tryptophan、5-hydroxytryptophan

### 參、發生率

從通報至美國毒物管控中心 (U.S. poison control centers) 的報告可以窺知 (表二)<sup>4</sup>，serotonin syndrome 的發生率已有逐漸增加的趨勢，這代表著臨床上 serotonergic agents 的使用是愈來愈頻繁，當然這也是提醒臨床醫療人員應該多加警覺 serotonin syndrome 的發生。另有研究指出，當 SSRIs 的使用超過劑量時，約有14-16%的個案會引起 serotonin syndrome<sup>5</sup>。不過目前仍有許多個案報告並沒有真正被確認和報告，因此 serotonin syndrome 的確切發生率尚無法得知。

表二 SSRI ingestions reported to U.S. poison control centers<sup>4</sup>

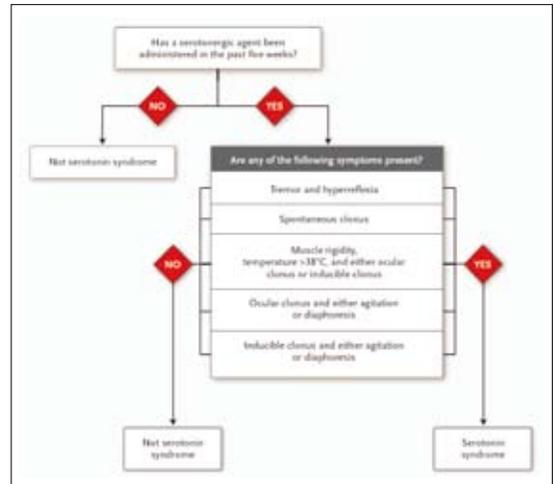
Ingestions	2002	2005
Total exposures reported	46,244	48,279
Moderate to major effects*	7,349 (16%)	8,585 (18%)
Deaths	93 (0.2%)	118 (0.2%)

\*: Moderate effects are defined as prolonged, pronounced, or systemic effects requiring treatment but are not considered life threatening. Major effects are defined as signs or symptoms that are life threatening or that lead to significant disability.

## 肆、診斷

如何來診斷 serotonin syndrome？在使用 serotonergic agents 的前提下，發生了自律神經失調、神經肌肉症狀及精神狀態的改變 (詳見表三)<sup>4</sup>。Serotonin syndrome 的發生最常見於 serotonergic agents 併用至 SSRIs 藥物處方中、改變了藥物劑量或者藥物劑量過量。當服用藥物數分鐘內，症狀就有可能會快速的發生，但大部份的病人都是在藥物劑量改變或者服用過量的6-24小時內才引起症狀<sup>6</sup>。Serotonergic agents 可能包括了非處方藥物、毒品及營養補充劑，因此完整及正確的藥歷將有助於鑑別診斷。臨床上用來診斷 serotonin syndrome 的準則並沒有一致性的標準，但建議可依照 Hunter's serotonin toxicity criteria 或者 Sternbach's criteria，但 Hunter's criteria 比 Sternbach's 更具敏感度 (84 versus 75 percent) 及專一性 (97 versus 96 percent)<sup>7</sup>。Hunter's criteria 是在已知病人已服用serotonergic agents 的情況下，利用是非決定原則來預測是否具 serotonin toxicity，並依照單一或一些臨床症狀來做判斷 (圖二)<sup>3</sup>；若依據 Sternbach's criteria，則是病人有服用 serotonergic agents 或提高服用劑量，且在10個臨床症狀中至少符合3項 (表三)<sup>4</sup>。在鑑別診斷過程中，也需要排除病人是否有使用具多巴胺活性藥物 (dopaminergic drugs) 及其他的原因，包括感染症、代謝疾病或物質濫用中毒等。此外，抗膽鹼症候群 (anticholinergic syndrome)、惡性高體熱 (malignant hyperthermia) 及抗精神病藥物惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome, NMS) 與 serotonin syndrome 在某些臨床症狀上有些類似 (表四)<sup>4</sup>，因此了解病人的用藥史及目前服用的藥物將有助於排除這些狀

況。不過，目前尚未有特定的檢驗方法可以來確認 serotonin syndrome。



圖二 Hunter's decision rules for diagnosis of serotonin toxicity<sup>3</sup>

表三 Serotonin syndrome 的臨床表徵及症狀<sup>4</sup>

Agitation (restlessness)*	Disseminated intravascular
Diaphoresis*	Fever above 38 °C
Diarrhea*	Mental status changes
Hyperreflexia*	Ocular clonus
Incoordination (ataxia)*	coagulation†
Confusion*	Multi-organ failure†
Hypomania*	Rhabdomyolysis†
Myoclonus*	Tonic-clonic seizures†
Shivering*	
Tremor*	

\*: Sternbach's diagnostic criteria require three of 10 signs and symptoms.

†: Extremely severe cases.

## 伍、處置

當 serotonin syndrome 很快被診斷出且其臨床症狀亦可被控制時，其預後通常會是良好的。處置 serotonin syndrome 的步驟包括：停用引起問題的藥物、給予支持性治療、控制激動症狀、給予 5-HT<sub>2A</sub> antagonists、控制 autonomic instability 及

表四 Differential Diagnosis of Serotonin Syndrome<sup>4</sup>

Clinical condition	History	Vital signs	Clinical features
Anticholinergic syndrome	服用三環類抗憂鬱劑或其他抗膽鹼藥物	心跳過速、呼吸迫促、體溫過高 (usually 39° C or below)	口乾、視力模糊、散瞳、皮膚潮紅、激動/譫妄、腸音減少
Malignant hyperthermia	使用吸入性鹵化麻醉劑或去極化骨骼肌鬆弛劑	高血壓、心跳過速、呼吸迫促、體溫過高 (up to 46° C)	發汗、皮膚大理石斑、激動、腸音減少、肌肉僵硬、反射減退
Neuroleptic malignant Syndrome	服用抗精神病藥物	高血壓、心跳過速、呼吸迫促、體溫過高 (above 41° C)	流涎、發汗、臉色蒼白、恍惚、昏迷、腸音正常或減少、鉛管樣強直、遲緩/木僵

hyperthermia<sup>8</sup>。對於支持性治療給予的寡寡程度，乃是依據症狀的嚴重度而決定。輕微程度的個案 (例如反射亢進或者顫抖，但沒有發燒)，通常只要給予一般性支持性治療，停用藥物並給予 benzodiazepines 治療即可。若是產生 hyperthermia (體溫超過 41.1°C) 則是屬於嚴重程度的個案，必須立即給予鎮定劑，神經肌肉鬆弛劑甚至氣管插管 (orotracheal intubation)。然而，不管個案症狀的程度如何，給予 benzodiazepines 控制激動症狀是最基本的處置。

1. Cyproheptadine (5-HT<sub>2A</sub> antagonist)：常被建議用來當作 serotonin syndrome 的解毒劑 (antidote)<sup>8</sup>，並且成人需在24小時內給予劑量12-32 毫克。Cyproheptadine 起始劑量為12毫克，若症狀持續則每2小時再給予2毫克；當病人之症狀已穩定時，則維持劑量為每6小時給予8毫克。雖然 cyproheptadine 被廣泛使用，但對於其在 serotonin syndrome 的治療效果仍缺乏確切的實證。此外，具有 5-HT<sub>2A</sub> antagonist 作用的非典型抗精神病藥物 (atypical antipsychotic agents) 也可用來治療 serotonin syndrome，例如舌下給予 olanzapine 10 毫克；但同樣的，對於其治療效果仍有待進一步的驗證<sup>9</sup>。若想選用非口服方式給予治療，則可以給予肌肉注

射50-100毫克的 chlorpromazine<sup>8</sup>。2. 控制 autonomic instability：以穩定脈搏及血壓為要；對於由藥物 MAOI 交互作用所引起的低血壓，可以低劑量之具直接作用之擬中樞神經胺類藥物 (direct-acting sympathomimetic amines) 來治療，例如 norepinephrine、phenylephrine 及 epinephrine<sup>3</sup>。若是病人有高血壓及心跳過速的症狀，則可以短效作用的藥物來治療，例如 nitroprusside 或 esmolol<sup>3</sup>。3. 控制 hyperthermia：必須包括處理肌肉活動過度之狀況；中等程度的個案以 benzodiazepines 來治療具有良好的效果，然而對於嚴重程度的個案則必須立即給予去極化劑 (nondepolarizing agents，如 vecuronium，但應避免使用 succinylcholine，以免因為橫紋肌溶解症引發高血鉀而造成心律不整)，之後給予 orotracheal intubation。

在整個 serotonin syndrome 治療處置過程中，解熱劑 (antipyretic agents) 並沒有被使用，因為體溫的升高與肌肉過度活動有關，而非下視丘控溫點 (hypothalamic temperature set point) 受到影響。臨床上，醫療人員對於 serotonin syndrome 治療易犯的錯誤包括有：未診斷出 serotonin syndrome、無法了解 serotonin syndrome 發展的迅速與藥物直接治療時產生的藥物不良反應。在診斷方

面，myoclonus 及 hyperreflexia 的症狀表現有可能被嚴重的 muscle rigidity 給遮蔽而延誤診斷。因此，為了避免這樣的錯誤發生，建議先以受體阻斷劑療法 (antagonist therapy) 進行治療，並積極提供支持療法，以 benzodiazepines 藥物來發揮鎮靜作用，當然若情況必要時，則需執行 intubation 及 paralysis<sup>10</sup>。此外，病人病況惡化的速度有可能急轉直下，因此臨床醫療人員也必須在臨床症狀指標發生前事先預料並做好積極治療的準備。治療過程中，並不建議使用 propranolol、bromocriptine 及 dantrolene 等藥物來治療<sup>8,10</sup>，原因如下：1. Propranolol (具有 5-HT<sub>1A</sub> antagonist 作用) 在 autonomic instability 使用時，可能會造成病人低血壓及休克。此外，propranolol 具抑制心跳過速 (tachycardia) 的作用，然而 tachycardia 卻可用來作為整體治療效果的指標，因此 propranolol 的使用反而會遮蔽了醫療人員對於治療效果的觀察<sup>7</sup>。2. Bromocriptine (具有 dopamine agonist 作用) 與 dantrolene 對於 serotonin syndrome 並不是有效用的治療。當病人為 serotonin syndrome 卻被誤診為 NMS 而使用 bromocriptine 時，將會惡化 serotonin syndrome。一份個案報告指出，當 serotonin syndrome 的病人被給予 bromocriptine 及 dantrolene 時，突然引起病人體溫驟昇，最後造成死亡<sup>11</sup>。動物實驗也發現，dantrolene 的使用對於存活率並沒有幫助<sup>12</sup>。

## 陸、預防

對於預防 serotonin syndrome 的發生，必須依賴臨床醫療人員及病人本身能夠警覺 serotonergic agents 可能潛在的風險<sup>1</sup>。事實上，目前並沒有可以用來預防 serotonin

syndrome 的準則 (guidelines)。但是最基本的，就是要避免同時併用兩種以上之 serotonergic agents，因此醫師在處方時就必須儘量避免併用兩種以上具高風險可能會引起 serotonin syndrome 的藥物。當然，藥師在處方核對過程中也可以檢視出可能會產生的藥物交互作用，或者透過電腦系統來檢視出多重藥物使用時可能發生的藥物交互作用並照會醫師。此外，若能運用藥物基因學 (pharmacogenomic) 的技術，在給予病人 serotonergic agents 之前，將有助於辨識並保護病人免於可能發生 serotonin syndrome 的風險<sup>3-4</sup>。

## 參考資料：

1. Gerson SC, Baldessarini RJ: Motor effects of serotonin in the central nervous system. *Life Sci* 1980; 27:1435-51.
2. Ener RA, Meglathery SB, Van Decker WA, et al: Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003; 4(1): 63-74.
3. Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005 17; 352(11): 1112-20.
4. Ables AZ, Nagubilli R: Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 2010 1; 81(9): 1139-42.
5. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, et al: Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 277-85.
6. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ: Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(4): 201-209.
7. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al: The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96(9): 635-642.
8. Gillman PK: The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 100-9.
9. Boddy R, Ali R, Dowsett R: Use of sublingual olanzapine in serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 725.
10. Graudins A, Stearman A, Chan B: Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998; 16: 615-9.
11. Kline SS, Mauro LS, Scala-Barnett DM: Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharm* 1989; 8: 510-4.
12. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, et al: Potent serotonin (5-HT<sub>2A</sub>) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res* 2001; 890: 23-31.

# Diagnosis, Management, and Prevention of Serotonin Syndrome

Chien-Fang Chen, Po-Wen Ko

Department of Pharmacy, Chest Hospital, DOH, Taiwan

## Abstract

Serotonin syndrome is a potentially life-threatening condition caused by excessive serotonergic activity in the nervous system. It is characterized by mental status changes, autonomic instability, and neuromuscular hyperactivity. Serotonin syndrome could be resulted from therapeutic drug use, intentional self-poisoning, or inadvertent interactions between drugs.

Management of the serotonin syndrome involves the removal of the precipitating drugs, the provision of supportive care, the control of agitation, the administration of 5-HT<sub>2A</sub> antagonists, the control of autonomic instability, and the control of hyperthermia. Patients with moderate or severe cases of serotonin syndrome require hospitalization. The serotonin syndrome can be avoided by a combination of the education of health care professionals, modifications in prescribing practices, the use of technological advances, and pharmacogenomic research.

