

# 丙戊酸钠致血小板减少性紫癜 8 例临床分析

徐宗秀(宁波市妇儿医院小儿神经内科,浙江 宁波 315012)

**摘要:**目的 探讨丙戊酸钠致血小板减少性紫癜可能发生机制。方法 对 8 例患儿服用丙戊酸钠在(3~5.5)个月内相继全身出现紫癜样皮疹进行血小板计数,出血时间和药物血浓度监测。结果 服用丙戊酸钠 3~5.5 个月全身出现紫癜样皮疹患儿血小板计数明显降低,出血时间延长,根据本组临床资料显示,血小板减少数量与丙戊酸钠药物血浓度正相关。结论 丙戊酸钠能影响患儿的小血小板计数和功能。导致血小板计数降低,出血时间延长,患儿以双下肢为主,全身皮肤出现紫癜样皮疹,其中 2 例并伴有牙龈出血,影响的程度可能与丙戊酸钠的剂量相关。

**关键词:** 癫痫;丙戊酸钠;血小板减少性紫癜

中图分类号:R971.6;R554.6 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2004)04-0339-02

## Clinical analysis of thrombocytopenic purpura caused by sodium valproate treatment in 8 children with epilepsy

XU Zhong-xiu( Ningbo Women and Children's Hospital, Ningbo 315012, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the pathogenesis of thrombocytopenic purpura caused by sodium valproate treatment. **METHOD** Platelet counts, bleeding times and blood levels of sodium valproate of 8 cases of children with epilepsy who presented purpura 3~5.5 months after Sodium valproate treatment were measured. **RESULTS** All patients presents purpura over the whole body skin, especially over two legs skin, and 2 cases of those patients presented gingival bleeding. All patients showed decreased platelet counts and prolonged bleeding times, and the decrements of platelet counts positively related with the blood levels of sodium valproate. **CONCLUSION** Treatment with sodium valproate may influence the count and function of platelets in children with epilepsy, the extent of which may correlate with the dosage of sodium valproate. **KEY WORDS:** epilepsy; sodium valproate; thrombocytopenic purpura

丙戊酸钠(VPA)为广谱抗癫痫药物,口服吸收完全,主要分布在细胞外液,在血中大部分与血浆蛋白结合,主要经肝脏代谢,而后经肾脏排出,为治疗典型失神发作,肌阵挛发作,全身强直阵挛发作首先药物。常见的不良反应是胃肠道功能紊乱,少数患者可以表现肝脏毒性,血清碱性磷酸酶及转氨酶升高,偶有中毒致死病例报导,多死于肝衰竭,多发生于儿童。15%患者体重可明显增加<sup>[1]</sup>。对血小板计数减少、出血时间延长,表现为血小板减少性紫癜报道甚少。我院小儿神经内科于1995年2月~2003年6月,8年内随访服用VPA患儿8例,现报告如下。

### 1 临床资料

男3例,女5例,年龄5~13岁。其中全身强直阵挛发生5例,失神发作3例。8例患儿脑电图(EEG)记录全部异常,5例EEG各导联可见阵发性,多量,多棘波、慢波及棘慢

综合波,3例EEG可见两侧半球同步对称,3Hz棘慢综合波。此8例患儿过去均无血小板减少或其它血液病史。我们使用抗癫痫药物前全部均予血常规及肝功能的检查,2周后复查血常规,以后在用药半年内每2~3个月定期复查血常规。

结果发现,8例患儿在用药过程中,以双下肢为主,全身皮肤出现紫癜皮疹,相继来医院复诊,化验血常规提示血小板计数减少,出血时间延长,其中2例男性患儿用药3个月时,双下肢皮肤抓搔时出现瘀点、瘀斑,查血小板计数分别为 $30 \times 10^9/L$ , $35 \times 10^9/L$ ;出血时间为8.5~11min,疑为VPA不良反应所致,故停用VPA。2周后血小板计数、出血时间恢复正常,皮肤紫癜消退。改用托吡酯(妥泰)片剂口服,随访无异常反应。在以后相继2年半时间内又发现6例,其中2例伴齿龈出血。详细检查结果见表1。

表 1 丙戊酸钠致血小板减少性紫癜 8 例检查结果

Tab 1 Detective results of 8 cases with thrombocytopenic purpura caused by sodium valproate

例号	年龄(岁)	性别	开始用药出现 皮肤紫癜血小 板减少总天数	治疗前 血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	治疗前 出血时间 (min)	治疗后 血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	治疗后 出血时间 (min)	药物 血浓度 ( $\mu g/mL$ )	紫癜皮疹 分布	伴随症状
1	5	男	91	300	3	30	8.5	80	双下肢皮肤抓搔处瘀点瘀斑	无
2	8	女	122	230	4	24	10	82	四肢为主全身可见紫癜样皮疹	无
3	10	女	102	180	3	40	8	76	四肢全身可见少量紫癜样皮疹	无
4	6	女	108	190	5	52	7.5	69	双下肢及腹部紫癜样皮疹	无
5	11	男	88	212	3.5	33	11	78	双下肢皮肤抓搔处瘀点,瘀斑	无
6	12	女	164	283	5	20	8.8	88	全身皮肤,可见瘀点,瘀斑	无
7	7	男	129	306	4.5	48	10	65	全身皮肤,可见瘀点,瘀斑	牙龈出血
8	13	女	147	170	3.5	39	9	71	全身皮肤,可见瘀点,瘀斑	牙龈出血

## 2 讨论

丙戊酸钠(VPA)是一种常用抗癫痫(EP)药物,对各型EP均有效,尤其对全身强直阵挛发作、失神发作、肌阵挛发作治疗明显。VPA口服吸收快而完全,是广谱抗EP药物,现已制成注射剂可静脉注射,临床使用方便,故常作为EP患儿的首选药物之一。但是对血小板迟发性减少性紫癜报道甚少。本组患儿因发现全身皮肤出现紫癜样皮疹相继来院复诊,因此及时发现血小板减少、出血时间延长,其中2例伴有牙龈出血。发生时间为用药(3~5.5)个月之间。8例患者经及时更换妥泰抗EP药物口服,2周后全身四肢紫癜样皮疹消失,复查血小板计数及出血时间全部恢复正常。8例患儿发现全身有紫癜样皮疹时不伴有上呼吸道感染或其它病毒感染迹象。

目前对VPA引起单纯性血小板减少性紫癜机制尚不清楚,我们认为可能与下列因素有关:(1)可能是对药物过敏反应所致;(2)VPA的不良反直接损伤造血干细胞<sup>[2]</sup>;(3)VPA可能通过改变RBC膜负性磷脂表达而降低血小板活化黏度,而影响血小板功能;(4)体内 von wille brand 因子水平

下降,导致血小板功能下降<sup>[4]</sup>。

同时本组资料显示血小板下降数量与VPA药物血浓度呈正相关。因此我们建议在临床用药应注意,VPA剂量不可过大,必要时可以下调VPA的剂量,即使VPA在推荐剂量范围内也要注意监测服用者的血小板计数和出血时间。8例患儿血小板减少性紫癜均在服药3~5.5个月内,提示我们在使用VPA早期,即应提高警惕,以避免严重出血反应。

## 参考文献

- [1] 吴逊主编. 癫痫和发作性癫痫[M]. 北京:人民军医出版社, 2001.9:350.
- [2] Schilenger RQ, Shear NH. Anti-epileptic drug hypersensitivity syndrome[J]. Epilepsia, 1998,39(suppl 7):83.
- [3] Davia r. RG, Sunder T, Barakat HA, et al. Valproate. alters the membrane phospholipius of erythrocytes[J]. Epilepsia, 1991, 32:11.
- [4] KreuZ W, Linde R, FRUNK M, et al. Valproate. therapy induces von willebrand disease type[J]. Epilepsia,1992,33:128.

收稿日期:2003-11-14