

# 丙戊酸镁缓释片致全血细胞减少 1 例

梁秋凤\*, 梁鸿伟, 洪家坤, 刘小兵

(中国人民解放军第三〇三医院 191 临床部, 广西 贵港 537105)

\*通信作者: 梁秋凤, E-mail: lqfym37@163.com

**【摘要】** 丙戊酸镁对各型癫痫的治疗效果较好, 同时也是美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗双相情感障碍的药物。丙戊酸盐的临床反应个体差异较大, 消化道功能紊乱和肝功能异常是丙戊酸镁缓释片常见不良反应, 而丙戊酸镁引起全血细胞减少鲜有报道。本案例报道了一例丙戊酸镁缓释片致全血细胞减少, 以供临床参考。

**【关键词】** 丙戊酸镁缓释片; 全血细胞减少

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: B

doi: 10. 11886/scjsws20190525002

## Magnesium valproate sustained release tablets induced pancytopenia: a case report

Liang Qiufeng<sup>\*</sup>, Liang Hongwei, Hong Jiakun, Liu Xiaobing

(Clinical Department of 303th Hospital of the People's Liberation Army, Guigang 537105, China)

\*Corresponding author: Liang Qiufeng, E-mail: lqfym37@163.com

**【Abstract】** Magnesium valproate has been shown to be clinically effective in the treatment of various types of epilepsy and is an FDA approved drug for bipolar disorder. Clinical reactions of valproate varied greatly among individuals. Digestive tract dysfunction and liver dysfunction were common adverse reactions of magnesium valproate sustained release tablets, while pancytopenia caused by valproate was rarely reported. This paper reported a case of pancytopenia induced by magnesium valproate sustained release tablet, which arouse widespread attention in clinical.

**【Keywords】** Magnesium valproate; Pancytopenia

丙戊酸镁是一种新的广谱抗癫痫药, 其作用机制与增强  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)含量有关。作为 GABA 能药物, 丙戊酸盐抑制了 GABA 转氨酶, 增强了中枢 GABA 的功能, 使中脑边缘系统及额叶皮层神经通路的多巴胺(DA)受体功能减弱<sup>[1]</sup>。丙戊酸镁对各型癫痫的治疗效果较好, 同时也是美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗双相情感障碍的药物。丙戊酸盐的临床反应个体差异较大, 主要副作用: 胃肠道方面有恶心、呕吐、腹泻便秘等, 也可有肝转氨酶一过性升高, 神经系统方面有困倦、思睡、头晕、共济失调等<sup>[2]</sup>, 但对血液的影响罕见报道。本文报道丙戊酸镁引起全血细胞减少 1 例, 以供临床参考。

### 1 病 例

患者, 男性, 33 岁, 汉族, 已婚。既往于 2018 年 5 月 3 日第一次入院, 给予“富马酸喹硫平 0.4 g/次 bid, 碳酸锂 0.5 g/次 bid”治疗, 临床治愈出院。出院后患者坚持服药病情稳定。2019 年 1 月自行停药后病情复发。主要表现为睡眠减少, 精力充沛, 自

我感觉良好, 计划多; 有时又感觉生活无趣, 兴趣减退, 烦躁不安。2019 年 3 月 4 日因“失眠、情感高涨与情绪低落交替出现 1 年余, 复发 3 个月”第二次入院。再入院后行精神专科检查: 意识清晰, 对答切题, 接触主动, 思维连贯, 情感高涨, 情感反应协调, 自知力部分存在。血常规检查: 白细胞计数(WBC)  $4.99 \times 10^9/L$ 、血红蛋白(HGB)(男) 133 g/L、红细胞计数(RBC)(男)  $4.0 \times 10^{12}/L$ 、血小板计数(PLT)  $184 \times 10^9/L$ 。肝肾功能、血脂、电解质、心肌酶、血凝四项均未见异常。患者总病程 1 年余, 结合病史及目前检查, 依据《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10) 诊断为双相情感障碍-躁狂发作。给予“富马酸喹硫平 0.1 g/次 bid, 碳酸锂 0.25 g/次 bid”治疗, 两天后用药调整为“富马酸喹硫平 0.2 g/次 bid, 碳酸锂 0.5 g/次 bid”, 治疗半个月后反复出现四肢震颤、恶心、呕吐、饮食差等不适, 考虑碳酸锂所致, 复查微量元素: 锂  $1.2 \text{ mmol/L} \uparrow$ , 逐步减少碳酸锂至停用, 3 月 27 日换用丙戊酸镁缓释片 0.25 g/次 bid。4 月 2 日患者出现发烧、咳嗽等感冒症状, 复查血常规: WBC  $4.24 \times 10^9/L$ 、

HGB 105 g/L、RBC  $3.70 \times 10^{12}$ /L、PLT  $187 \times 10^9$ /L、中性细胞比率 59.5%、血锂浓度 0.4 mmol/L,其余检查均未见异常;给予泰诺 1 片/次 tid。4 月 15 日将丙戊酸镁缓释片加至 0.5 g/次 bid。期间时有恶心、呕吐等不适。患者服用丙戊酸镁缓释片一个月后主诉头晕、恶心、呕吐、饮食差,复查血常规:WBC  $1.21 \times 10^9$ /L、HGB 64 g/L、RBC  $1.51 \times 10^{12}$ /L、PLT  $82 \times 10^9$ /L、中性细胞比率 37.3%、淋巴细胞比率 58.6%、单核细胞比率 0.1%、谷草转氨酶(AST)42U/L、总胆红素 23.6  $\mu$ mol/L、直接胆红素 10.1  $\mu$ mol/L、血锂浓度 0 mmol/L、乳酸脱氢酶 352 U/L、血清  $\alpha$  羟基丁酸脱氢酶 298 U/L,大小便常规未见异常。第二日复查血常规:WBC  $0.94 \times 10^9$ /L、HGB 65 g/L、PLT  $71 \times 10^9$ /L、中性细胞比率 37.9%、淋巴细胞比率 58.9%、单核细胞比率 0.5%,凝血四项未见异常,生命体征正常。患者既往服用富马酸喹硫平治疗,未见血象异常,给予换用丙戊酸镁治疗后出现血象异常,初步考虑由丙戊酸镁引起,遂停用丙戊酸镁缓释片,继续给予富马酸喹硫平治疗。

## 2 讨 论

近年来,在国内外关于双相障碍的药物治疗指南中,均推荐以心境稳定剂作为治疗双相障碍的核心药物<sup>[3-4]</sup>。丙戊酸盐目前被广泛用于双相情感障碍、分裂情感障碍和精神分裂症的治疗。丙戊酸镁缓释片适应症:①抗癫痫:用于治疗全身性或部分性癫痫,尤其是失神发作、肌阵挛发作、强直阵挛发作、失张力发作及混合型发作、简单性或复杂性发作、继发性全身性发作以及特殊类型的综合征;②抗躁狂:主要用于急性躁狂、双相情感障碍躁狂相与分裂情感躁狂相的治疗。丙戊酸盐稳定情感的作用是通过改变 GABA 的代谢获得,GABA 是一种抑制性神经递质,丙戊酸盐能增加它的释放,抑制它的分解代谢,增强神经元对 GABA 的反应性。丙戊酸盐的临床反应个体差异较大,消化道紊乱(如恶心、呕吐)及肝功能异常是丙戊酸镁缓释片常见不良反应。其不良反应中,对肝脏的损害已被精神科

医生所熟知,但丙戊酸盐所致全血细胞减少目前易被忽视。曾有关于丙戊酸钠缓释片引起贫血 1 例的报道,分析其原因,可能与丙戊酸钠有直接抑制骨髓造血系统的作用相关<sup>[5]</sup>。丙戊酸盐所致血小板减少症发生率约为 1%~10%,机制不明,有可能为非免疫性<sup>[6]</sup>。丙戊酸盐所致血小板减少的相关数据多来自神经内科及儿科对癫痫的治疗<sup>[7]</sup>。有学者通过长期的观察发现,服用丙戊酸钠不仅引起血小板减少,同时还引起红细胞和粒细胞减少,因此认为丙戊酸钠对造血干细胞有毒性作用<sup>[8]</sup>。本例患者在换用丙戊酸镁治疗后出现全血细胞减少,停用丙戊酸镁,单一使用富马酸喹硫平后未见血象异常。4 月 2 日曾有发热等症状,给予感冒药物后复查血象并未见明显异常。此案例提示:精神科医师在应用丙戊酸镁治疗精神疾病时,一定要严格掌握适应证和禁忌证,监测血象方面的变化,一旦出现血象异常或体征,应立即停药观察,并积极采取对症治疗。

## 参考文献

- [1] 李祎璠,钟远惠,梁美娟,等.利培酮口服液联合丙戊酸镁治疗男性难治性精神分裂症的效果[J].四川精神卫生,2016,29(5):434-438.
- [2] 沈渔邨.精神病学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2017:364.
- [3] 樊作树.认识双相情感障碍[J].中国乡村医药,2013(5):3-4.
- [4] 于欣,方贻儒.中国双相障碍防治指南[M].2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:23-40.
- [5] 周林,徐东杰,陈涛,等.丙戊酸钠缓释片治疗双相情感障碍患者致贫血一例[J].中国疗养医学,2018,27(2):222-223.
- [6] Kendall T, Morriss R, Mayo-Wilson E. NICE guidance on psychological treatments for bipolar disorder [J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3(4): 317-320.
- [7] 王健,马辛.丙戊酸镁缓释片致血小板减少症 1 例[J].临床精神医学杂志,2016,26(3):216.
- [8] 罗海伶.儿童丙戊酸钠中毒致全血细胞减少一例[J].海南医学,2012,23(23):138-139.

(收稿日期:2019-05-25)

(本文编辑:吴俊林)