DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.01.026

个案与短篇

丙戊酸钠过量引起脑心肝胰毒性反应一例报导

周子成 冯 刚 程相岭 邵淑琴（第一附属医院）

丙戊酸钠(Sodium Valproate, VPA)治疗癫痫引起副反应的报告日渐增多，但一次口服大剂量造成多脏器毒性反应实属罕见。本院曾遇一例并获抢救成功，特报告如下：

患者，女，18岁，工人，住院号89108。因口服大量丙戊酸钠致昏迷6h入院。当日上午10时患者因与同事口角，回家自服丙戊酸钠110余片（总量22+g），1h后被家人发现躺在床上，呼之不应，不省人事，尿失禁。即送门诊抢救，经洗胃、导泻及静脉推注美解眠后送入院。曾于70年患"脑炎"，后遗轻度智能障碍和偶发全身痉挛阵挛型癫痫及频繁失神症。鲁米那控制不完全，77年下半年改服VPA200mg，2/日，82年发作停止。长期用药无不良反应。

查体 体温38.4℃，脉搏124次/min，呼吸28次/min，血压14.7/10.7 kPa (110/80 mmHg)。深昏迷。双眼睑红肿。眶压及睫毛反射消失，双瞳等大，直径0.2cm，光反应迟钝，角膜反射消失。巩膜无黄染。胸前及两下肢皮肤可见毛细血管网和瘀斑。四肢厥冷、发绀。淋巴结不大。颈软，甲状腺不大。双肺闻及湿罗音。心界不大，心率124次/min，律齐，无病理性杂音。颅神经和眼底(-)，四肢肌张力低，肱二头、肱三头肌反射及膝、跟腱反射消失，腹壁反射（-），巴彬士奇征（-），布氏征（-），克氏征（-）。

实验室检查 RBC4.27×10¹²/L，HB126g/L，WBC9.05～22.10×10⁹/L，中性74～93%，淋巴6～24%，单核1～2%。血K、Na、Cl正常，CO_2CP 18.2 mmol/L。BUN 2.50 mmol/L。血糖11.66mmol/L。TB正常，ZnTT正常，白蛋白/球蛋白=4.0/2.6，SGPT57u，SGOT58u，AKP6.4u，LDH742u，γ-GT 10.3u，CPK 544u。血淀粉酶340～540苏氏单位，尿淀粉酶1320～1550苏氏单位。尿常规蛋白±，RBC 1～2/高。三次心电图显示阵发性房性心动过速，心肌缺氧。胸片示双侧支气管肺炎。

住院中频繁呕吐胆汁。经补液，加用少量中枢兴奋剂静滴，利尿等治疗，当晚24时意识好转，次晨6时可睁眼注视，点头示意，但不语。神经体征（-）。皮肤血管网及瘀斑消退，肢体转温。双肺湿罗音增多，心率一直在120次/min以上。该日下午病情再度加重，昏迷，血压升达186/86，呼吸不规则，有短时暂停。痰粘稠培养为绿脓杆菌。双肺布满湿罗音，心率200+次/min，律齐。有阵性口角和肢体肌阵挛，阵性强直性痉挛发作，全身肌张力增高，上肢屈曲位，下肢伸直，踝关节跖屈强直，呈去皮层状态。双侧巴彬士奇征阳性。临床讨论诊断为急性脑炎、心肌炎、肝炎及胰腺炎等丙戊酸钠毒性反应，并发肺部感染。经给予吸氧，气管切开，头部降温，脱水剂，皮质激素，抗生素，肌苷，能量合剂、维生素C及应用安定控制抽搐和降低肌张力等治疗，病情逐日好转，意识恢复，体征消失，心肺正常。血象、血尿淀粉酶、肝功能、血清酶谱及胸片、心电图复查均恢复正常。二年后随访患者，一直正常上班工作，仍用VPA 400mg/d治疗，未发作癫痫。智能状况同中毒反应前，未见在原脑炎后遗基础上加重。心、肺、肝、胰功能均正常。

讨 论

本例口服大剂量VPA 1h后送医院抢救。表现多脏器的毒性反应，尤为突出的是表现为急性脑病，重度昏迷。说明该药在一h内已相当量吸收，与文献认为在1～2h内可达高峰血浓度相符[2]。因本药半衰期短约为5.4～13h，加上洗胃、导泻、利尿及频繁呕吐排出一定量药物，故终于服药后10～14h内意识恢复。6～7h后再度昏迷，伴肌阵

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

挛，强直性抽搐及去皮层状态等脑干症状。解释与该药在肝细胞内代谢及经肠肝循环再吸收有关[1]。也可能药物在细胞内积聚远比体液排泄慢。此类脑反应往往见于伍用治疗，尤以鲁米那伍用，但也见于单用。

循环系统毒性反应未见诸文献。本例却很明显，早期即有心率快，血压偏低，四肢厥冷，发绀，瘀斑等，可能为中毒性休克表现。病情再度加重后，心率达200⁺次/min，多次心电图为阵发性房性心动过速，心肌缺氧，伴LDH、CPK、GOT增高，提示中毒性心肌炎的存在。引起如此严重的心脏毒性反应，值得临床警惕。

肝毒性近年报导增多，因本药主要在肝内代谢，其代谢物亦以葡萄糖醛酸结合物为主。Kingsfey等[3]观察临床和动物资料，提出中毒性肝炎主要表现为肝酶的变化，尤其LDH和γ-GT。本例LDH、SGPT、SGOT同时增高，支持中毒性肝炎诊断。

多次血尿淀粉酶的显著增高，结合临床有休克及反复呕吐，血相亦高，均提示急性胰腺炎的存在，唯因患者昏迷不能反映出腹部的症状体征。

上述多脏器损害中关键在脑。目前公认VPA抗痫作用是影响脑内神经介质尤其抑制性介质GABA[1]。直接测定服VPA后血GABA量可增高30～90%，从而提高大脑神经元兴奋阈，抑制脑细胞放电和扩散。Davidson[4]解释引起急性脑病的机理主要是影响脑干醒觉反应系统。也可能诱起癫痫本身的恶化造成，尤其在伍用药中药物的相互作用也不能排除，故可解释本例情况。

参考文献

1. Simon D, et al. Epilepsia 1975; 16:549
2. Redenfaugh JE, et al. Neurology 1980; 30:1
3. Kingsfey E, et al. Epilepsia 1980; 21:699
4. Davidson DLW. Brit J Clin Prac 1983; 27(Suppl):79

（上接71页）

组资料与之相比有不同程度的差别。本组女孩初发病年龄在2岁以内者26例(89.66%)与文献[1]记载相同，可能与女孩的大脑成熟较早有关。

高热惊厥转为癫痫的发生率各家报导不一，为3～27.4%[1]，多数认为15～20%。本组转为癫痫者4/39（10.26%），与之相近，其发生年龄均小于5岁(10月～$4\frac{3}{12}$岁)与文献报导一致[1]。但由于随访病例少，时短间，尚不能完全说明问题。一般认为随访时间越长，癫痫的发生率增高。

高热惊厥的发病率甚高(2.1～11.4%)[1]，而住院病儿中仅2%左右为高热惊厥病例[1]。我院6年间收治病儿5394例，高热惊厥95例占1.76%，大量的高热惊厥患儿仍在门诊治疗，因此预防是相当重要的。预防高热惊厥的复发现在文献意见已趋于一致，首先避免感染与高热，此外对复杂性高热惊厥的患儿一律长期服用抗惊厥药物[1]。本组病例预防复发的主要措施是使家长了解高热惊厥的危害，尽量减少热性病的发生，一旦发热立即口服备用的APC和水化氯醛合剂，然后及时就诊。

（本文经儿科王晓云主任审阅，特此致谢）

参考文献

1. 左启华。小儿神经系统疾病。第1版，北京：人民卫生出版社，1983:171～206
2. 钟炎皋，等。高热惊厥预后的探讨。北京医学 1984; 6(3):147
3. 李云凤。92例小儿惊厥病因分析。吉林医学 1982; 3(2):14

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net