

REFERENCES

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Trend analysis and projection of cancer incidence in China between 1989 and 2008 [J]. *Chin J Oncol*(中华肿瘤杂志), 2012, 34(7): 517-524.
- [2] HE W, ZHANG Z M, ZHOU Q, et al. Analysis of the irrational drug use of intravenous antineoplastic agents [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2009, (3): 252-255.
- [3] 刘燕湘. 细胞毒药物的给药时序应遵循的四原则[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(5): 92.
- [4] 周际昌. *实用肿瘤内科学*[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 11-15.
- [5] GUO J C, ZHANG P. Questions and analysis on the irrational use of antitumor drugs in PIVAS [J]. *Chin J Clin Rational Drug Use*(临床合理用药杂志), 2014, 7(5): 3-4.
- [6] 李俊. *临床药理学*[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 383.
- [7] 王哲海, 孔莉, 于金明. 肿瘤化疗不良反应与对策[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 43-51.
- [8] TANG P L, CHEN L F, CHENG S Z, et al. The maintenance comparison of applying PICC and VPA among cancer patients undergoing chemotherapy [J]. *Chin Nurs Manage*(中国护理管理), 2014, 14(4): 420-422.
- [9] 江会, 李武平, 付菊芳. 抗癌药物对护士职业性危害及防护研究进展[J]. *护理学杂志*, 2004, 19(19): 77-78.

收稿日期: 2016-01-28

1 例丙戊酸钠所致高血氨脑病的案例分析

张玲娣¹, 戴海斌^{2*} (1.浙江萧山医院, 杭州 311201; 2.浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 探讨丙戊酸钠引起高血氨脑病的机制、危险因素以及防治措施, 为临床用药提供建议。方法 临床药师参与并总结 1 例丙戊酸钠所致高血氨脑病患者的诊治。结果 丙戊酸钠在与苯巴比妥、托吡酯等药物联用时可能会增加高血氨脑病的风险。结论 临床上需要避免苯巴比妥等药物和丙戊酸钠的联用, 对于有意识状态改变使用丙戊酸钠的患者及时监测血氨。

关键词: 丙戊酸钠; 高血氨脑病; 危险因素

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1202-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.025

A Case Report of Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy

ZHANG Lingdi¹, DAI Haibin^{2*} (1. Department of Pharmacy, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311201, China; 2. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the mechanism, risk factors and management of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy(VHE), provide suggestions for clinical medication. **METHODS** Clinical pharmacists had involved the treatment of a case of VHE. **RESULTS** While valproate was combined with some drugs, such as phenobarbital or topiramate, the risk of high blood ammonia encephalopathy may be enhanced. **CONCLUSION** It is necessary to avoid the usage of valproate combined with phenobarbital clinically, meanwhile to timely monitor ammonia of the patients who are taking valproate due to the decreased consciousness.

KEY WORDS: valproate; valproate-induced hyperammonemic encephalopathy; risk factors

丙戊酸钠是一线广谱的抗癫痫药物, 同时也可以用于双向障碍等精神疾病, 在临床中被广泛应用。丙戊酸钠在临床治疗过程中常见的不良反应有肝功能损伤、血小板减少等, 而其诱导的高血氨脑病(valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, VHE)在临床十分罕见, 很容易被

忽视, 但是后果却十分严重。目前国内外也有丙戊酸钠诱发高血氨脑病的案例报道^[1-3], 多由临床医师发现, 重点在丙戊酸钠诱导高血氨脑病临床表现与治疗, 而本研究通过临床药师参与诊治 1 例 VHE, 探讨 VHE 发生机制、危险因素以及对此的预防措施, 从药学的思维去思考临床实际问题,

作者简介: 张玲娣, 女, 主管药师 Tel: (0571)83865938 E-mail: kristylao@163.com
(0571)87713891 E-mail: haibindai@163.com

*通信作者: 戴海斌, 男, 博士, 主任药师 Tel:

为临床用药提供建设性意见,发挥临床药师在临床一线治疗中作用。

1 病例介绍

患者,男性,37岁,167 cm,52 kg,因“反复肢体抽搐30年,再发伴加重1周”,收治入院。患者30年前起无明显诱因下出现肢体抽搐,双上肢伸直僵硬,双眼上翻,有时双下肢僵硬跳动,有时起蹲,意识不清,持续20~30 s后自行缓解,缓解后无明显不适,反复发作,当时诊断癫痫,长期口服“苯妥英钠片0.1 g qn”控制。起初上述症状几年发作一次,今年来发作4~5次,1周前劳累后上述症状再发伴加重,每日发作频繁,最多时10 min内发作4~5次,持续20~30 s,1 d内发作10余次,4 d前至嘉兴二院住院治疗,予“丙戊酸钠缓释片0.5 g bid、苯巴比妥针0.1 g im q8h”对症治疗,期间有发热,嗜睡,大小便失禁1次,时有烦躁,对答差,为求进一步治疗,来浙江大学医学院附属第二医院急诊。

入院后查体:体温37.4℃,心率81次/分,呼吸18次/分,血压:106/74 mmHg,神志清,精神疲软,对答反应差,颈软,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,未见明显眼颤,眼球活动欠灵活,两肺呼吸音粗,未及明显干湿性啰音,心律齐,未闻及杂音,腹软,无压痛反跳痛,肝脾肋下未及,四肢肌力V级,肌张力正常,病理征阴性。辅助检查:(2016年1月2日)头颅磁共振:小脑萎缩,大脑实质及脑血管成像未见明显异常;脑血流动力学检查:未见明显异常。

患者癫痫病史30余年,长期口服苯妥英钠片,头颅MRI示小脑萎缩考虑苯妥英钠导致,本次入院拟调整抗癫痫药物,撤换苯妥英钠。入院第1天(2016-1-7),调整抗癫痫方案:丙戊酸钠缓释片0.5 g po bid,苯妥英钠0.1 g po qd,入院第2天(2016-1-8),患者突发意识不清,呈昏睡状态,当时急查血常规、肝肾功能、血气、血氨等生化指标,结果肝功能等生化指标无明显异常,测得血氨 $272.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常值: $9\sim 33 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)升高明显。患者突发的意识不清,考虑药物引起,临床药师根据药物不良反应时间相关性以及药物说明书,考虑VHE可能性大,建议医师停用丙戊酸钠缓释片,医师采纳意见,停用丙戊酸钠缓释片同

时改用左乙拉西坦片。

药师建议医师及时给予降血氨治疗,予乳果糖口服液30 mL po tid促进肠道氨排泄,予门冬氨酸鸟氨酸600 mg ivgtt qd改善氨代谢,复方氨基酸20AA针对治疗。治疗过程中,患者意识状态逐渐好转,同时苯妥英钠入院第5天(2016-1-11)剂量减半,入院第9天(2016-1-15)苯妥英钠停药,单用左乙拉西坦抗癫痫,中间未有肢体抽搐发作。入院第12天(2016-1-18)患者神清,精神可,无肢体抽搐发作,已停用苯妥英钠片3 d,血氨降至正常值 $24 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,停用降血氨药物,血常规、肝肾功能生化指标未见明显异常,患者病情稳定好转,予出院带药:左乙拉西坦片0.5 g po bid继续抗癫痫治疗。

2 讨论

丙戊酸钠是一线广谱抗癫痫药物,在临床有较多的应用,而VHE是一种罕见但是严重的不良反应,临床表现为意识障碍、嗜睡甚至昏迷、癫痫发作频率增加、急性认知功能症状和胃肠道症状。通常伴有血氨升高,但不伴有肝功能损害,也无研究证明高血氨症与丙戊酸钠用量、血药浓度以及肝功能损害之间的联系^[2]。高血氨被认为是引起脑病的主要原因。在脑内,血氨通过血脑屏障刺激谷氨酰胺酶活性增加,导致谷氨酰胺的合成增加,星形胶质细胞内谷氨酰胺增加导致细胞内渗透压增高,细胞外水分进入细胞内引起星形胶质细胞肿胀和脑水肿^[4]。

2.1 丙戊酸钠诱导高血氨脑病的发病机制

氨是氨基酸转化为酮酸的副产物,最终在肝脏中转化为尿素排出体外。丙戊酸钠引起高血氨的机制尚未明确,目前认为丙戊酸钠诱发高血氨可能涉及肝肾途径。

2.1.1 肝脏方面 在肝脏,丙戊酸钠可以直接抑制尿素循环的第一个酶,即氨甲磷酸合成酶(carbamoylphosphate synthetase, CPS),进而抑制尿素循环,使血氨升高;其次,丙戊酸钠和其代谢产物2-丙基-4-戊酸(4-en-VPA)可以减少N-乙酰合成酶(N-acetylglutamate, NAG)的产生,NAG是CPS的别构激活剂,从而使血氨升高;最后,肉毒碱是脂肪酸进入线粒体的重要辅助因子,结合成酰基肉碱进入线粒体,经过 β 氧化生成乙酰辅酶A(coenzyme A, CoA),后者是NAG合成原料,

而丙戊酸钠可以与肉毒碱结合从尿中排出，抑制酰基肉碱与肉毒碱的肾小管重吸收，阻断左旋肉碱的膜转运三方面来抑制乙酰 CoA 的合成进而使血氨升高^[4]。

2.1.2 肾脏方面 在肾脏，正常的血氨主要是谷氨酰胺在谷氨酰胺酶的作用下转化为谷氨酸产生。丙戊酸钠可以使谷氨酰胺通过线粒体膜的转运增加，促进血氨的生成；丙戊酸钠及其代谢产物 4-en-VPA 可通过刺激肾脏的谷氨酰胺酶促进高血氨产生^[4]。

2.2 丙戊酸钠诱导高血氨脑病的危险因素

根据发病机制可以看出，尿素循环障碍，先天或者饮食所致肉毒碱缺乏，低营养摄入，高蛋白负荷，高代谢状态都是丙戊酸钠诱发高血氨脑病的高危因素，同时 Chopra 等^[5]认为，丙戊酸钠与其他药物相互作用也会加重出现 VHE 的风险。有文献^[6-7]报道托吡酯、苯巴比妥、利培酮等会加重丙戊酸钠脑病的风险。结合本例患者，在入院前，曾联合使用 5 d 丙戊酸钠缓释片与苯巴比妥针，不能排除联用增加了 VHE 的可能。有文献^[8]指出托吡酯抑制碳酸酐酶来抑制 CPS 的合成，进而抑制尿素循环，同时可以抑制谷氨酰胺合成酶，阻碍脑内氨转换成谷氨酰胺；而苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠等会增加 4-en-VPA 的浓度，进而影响血氨；利培酮能够增加和丙戊酸钠竞争蛋白结合位点，增加血清丙戊酸钠的浓度^[5]。

2.3 丙戊酸钠诱导高血氨脑病的处置

VHE 的处置主要有 3 个方面。首先，停用丙戊酸钠，相关的病例报道显示，停用丙戊酸钠对于 VHE 的恢复有着显著的效果。其次，补充左旋肉碱可改善 VHE，越来越多的报道显示左旋肉碱对于 VHE 的治疗效果，1996 年，小儿神经科咨询委员会提出左旋肉碱可以作为 VHE 的治疗手段^[4]。最后，对症降血氨措施也是十分必要的，主要有 2 个方面，减少肠道氨的生成吸收与加快体内的氨代谢，前者主要治疗药物有乳果糖等，后者的主要治疗药物有门冬氨酸鸟氨酸、鸟氨酸- α -酮戊二酸、谷氨酸等。

3 结论

丙戊酸钠诱发高血氨脑病在临床上并不多见，使用丙戊酸钠的患者，大多有无症状性的血氨升高，不需处理，当患者出现意识下降等神经症状时，特别是有尿素循环障碍等高危因素的患者，需要立即测血氨并作相应处理；同时，临床上需要尽量避免丙戊酸钠与苯巴比妥、托吡酯、利培酮等药物合用，如合用，需监测血氨，警惕 VHE 的发生。在本案例中，临床药师在第一时间发现药物不良反应，并积极参与到临床的诊治过程中，为之后良好的治疗效果提供了保障。事后通过查阅文献，追问病史等对 VHE 的发病机制、高危因素、处置措施进行总结，以期在今后的临床治疗过程中避免此类严重不良反应的发生^[9]。

REFERENCES

- [1] AGARWAL R, SHARMA S, CHILLAR N, et al. Hyperammonemia and hepatic status during valproate therapy [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2009, 24(4): 366-369.
- [2] RATH A, NARYANAN T J, CHOWDHARY G V, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy with normal liver function [J]. *Neuro India*. 2005, 53(2): 226-228.
- [3] 孙振晓, 于相芬. 丙戊酸钠引起高血氨性脑病 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22(5): 278-279.
- [4] LEWIS C, DESHPANDE A, TESAR G E, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review [J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(6): 1039-1042.
- [5] CHOPRA A, KOLLA B P, MANSUKHANI M P, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(3): 290-298.
- [6] VIVEKANANDAN S, NAYAK S D. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy enhanced by topiramate and phenobarbitone: A case report and an update [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2010, 13(2): 145-147.
- [7] RODRIGUES-SILVA N, VENÂNCIO Â, BOUÇA J. Risperidone, a risk factor for valproate-induced encephalopathy? [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013, 35(4): 452. e5-6. Doi: 10.1016/j.genhosppsy.2012.11.009.
- [8] DEUTSCH S I, BURKET J A, ROSSE R B. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2009, 32(6): 350-352.
- [9] ZHENG Z Q, WANG X J, YANG X L, et al. Anaphylactoid purpura induced by cefoxitin sodium: a case report [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2015, 32(1): 112-113.

收稿日期: 2016-04-07