

丙戊酸钠相关性高血氨脑病 1 例报道并文献复习

汪超甲, 王辉

湖北医药学院附属太和医院神外三科, 湖北 十堰 442000

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.015

丙戊酸钠相关性高血氨脑病(valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, VHE)是颅脑手术后一种严重的、罕见的中枢神经系统副反应。主要的临床表现为各种意识障碍如:嗜睡、谵妄、波动性意识障碍甚至一过性昏迷、扑翼样震颤、瞳孔散大、木僵、癫痫发作、肢体功能障碍等等^[1]。以上症状是可逆的,确诊停药后,多可自行缓解。引起血丙戊酸钠浓度相对升高的因素很多,可能与患者的体重、年龄、药物的相互作用以及患者对药物耐受的个体差异等有关。因此,实时监测丙戊酸钠血药浓度并结合患者自身特点个体化用药能更好地减少不良反应的发生。本文报道我科 1 例丙戊酸钠相关性高血氨脑病病例,并结合相关文献分析如下:

1 病例资料

患者,男,43 岁,身高 170 cm,体重 50 kg,体重指数 17.3。因“左侧肢体无力伴恶心呕吐 3 小时”入院。体格检查:血压:171/119 mmHg,神志嗜睡,双侧瞳孔等大等圆 $D = 2.0$ mm,光反射减弱,心肺听诊未见异常,左侧肢体肌力 2 级,右侧肢体肌力 4 级,左侧巴氏征阳性。颅脑 CT 示:右侧颞叶脑出血并脑疝形成(图 A)。急诊行去骨板减压+血肿清除术,术后第一天患者神志恢复至术前水平。复查颅脑 CT 示:血肿已清除 90%,轻度脑水肿,脑疝较前好转(图 B)。给予甘露醇 125 ml,静滴,1 次/4 h,速尿 20 mg,静推,1 次/12 h,丙戊酸钠缓释片 0.5 g,1 片/次,1 次/8 h,同时给予对症支持治疗。术后第 6 天,患者夜间躁动明显,加用

氯丙嗪肌肉注射后未见明显好转,次日下午患者出现神情呆滞、木僵、双眼凝视、呼之不应、过度通气、扑翼样震颤,意识障碍逐渐加重,肢体刺疼反应差,结合病程考虑脑水肿加重引起,经验性加大甘露醇的用量改为 250 ml,1 次/8 h,继续每晚使用镇静药物氯丙嗪。三天后者仍未见好转,以下午及晚间症状突出。复查颅脑 CT 示:颅内出血较前明显吸收,脑水肿较前无加重(图 C),肺部 CT 示:双下肺轻度坠积性肺炎(图 D),肝肾功能电解质提示: Na^+ 127 mmol/L,中度低钠血症补钠后复查 Na^+ 恢复正常范围,症状仍无缓解。排除脑水肿,肝肾功能电解质紊乱等因素。患者无咳嗽咳痰,无发热等不适,结合肺部 CT 排出肺部感染引起。查血氨 78.50 μ mol/L, $NHCO_3^-$ 15.5 mmol/L,丙戊酸钠血药浓度 162.3 μ g/ml,考虑各种因素引起的丙戊酸钠相对浓度增高,导致高血氨脑病。立即停用丙戊酸钠缓释片,并停用镇静药物,减少甘露醇为 125 ml,1 次/6 h,次日患者意识逐渐恢复,复查血氨 44.22 μ mol/L, $NHCO_3^-$ 22.7 mmol/L,丙戊酸钠血药浓度 86.3 μ g/ml,后患者逐渐好转出院。

2 讨论

继发性癫痫是神经外科最常见的并发症,尤其是在手术后更易发生。因此,在此类患者手术前、后常常会预防性的使用抗癫痫药物。目前,临床上使用的抗癫痫药物种类较多如:丙戊酸钠,苯妥英钠,拉莫三嗪,地西泮等等。而丙戊酸钠由于其适应范围广、不良反应少常被作为预防癫痫发作的最佳选择。

收稿日期:2016-09-13;修回日期:2016-12-07

作者简介:汪超甲(1981-),男,硕士,主治医师,主要研究方向:胶质瘤的临床及基础研究。

通讯作者:王辉(1971-),男,博士,主任医师,主要研究方向:颅内肿瘤的临床基础研究。

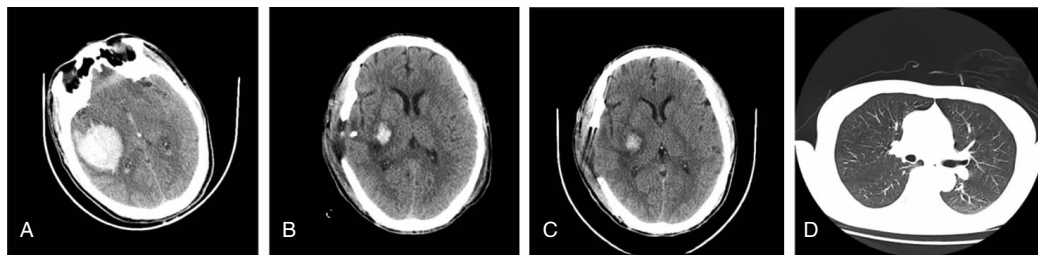


图1 图A:术前患者颅脑CT示:右侧颞叶脑出血并脑疝形成。图B:术后复查颅脑CT示:颅内血肿已清除约90%,中线略左移。图C:术后第九天患者颅脑CT示:颅内血肿较前明显吸收,中线略左移,无明显脑水肿。图D:术后第九天患者肺部CT示:双下肺轻度坠积性肺炎。

丙戊酸钠相关性脑病临床比较少见,16%~52%的患者表现为高血氨血症,其中20%的患者无任何临床症状,只有5%左右的患者有症状。表现为不同程度的意识障碍^[2]。丙戊酸钠血药浓度偏高(正常50~100 $\mu\text{g/L}$),血氨浓度也有不同程度的升高,但个体差异很大,有些患者丙戊酸钠浓度或者血氨浓度在正常范围。肝肾功能异常、血小板减少同时伴有凝血功能及内环境紊乱的表现。引起的具体原因不明确。有报道称:高血氨与丙戊酸钠的剂量有关^[3],然而也有研究显示即使在常规剂量甚至是低剂量时也会出现相应的症状。在用药疗程的相关性上同样存在争议^[4]。有学者认为长时间的使用是导致其发生的重要原因之一,但临床上有报道在使用2天后甚至是初次即出现上述情况,一般认为在4天左右出现^[5]。合并使用其它抗癫痫药物同样被认为可以增加VHE的可能性^[6]。尿素循环障碍及体重偏轻、血液浓缩、肝功能异常等因素也是导致VHE的原因^[7]。

丙戊酸钠引起VEH的具体机制并不清楚。丙戊酸钠主要通过肝脏代谢:1%~3%以原尿形式排出。蛋白结合率高达90%,主要与白蛋白相结合,且只有游离状态才能透过血脑屏障。白蛋白的浓度可能与结合率成正相关,结合率高的药物可以竞争结合位点,导致游离的丙戊酸钠浓度升高,引起中毒症状^[8]。而氨是蛋白质经胃肠道的产物,然后在肝脏中进行初步的代谢成尿素,在此过程中如果肝功能的衰竭或者有尿素循环中酶的缺失,肝脏的代谢能力下降,只能靠肾脏及大脑等器官来替代。然而脑组织中缺乏尿素循环,只能通过谷氨酰胺合成酶在星形细胞中将氨转化成谷氨酰胺,导致细胞内高渗,随后细胞肿胀而死亡。上述的过程导致了炎症反应的发生,从而激活NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸受体)受体通路和凋亡的发生,进一步是大

量的乳酸堆积,大脑失去自我调节的能力,导致脑水肿^[9]。丙戊酸钠可以加速谷氨酰胺线粒体的膜转运,使其更容易产氨。谷氨酰胺的聚集同样造成兴奋性神经元的损伤,加剧了癫痫的发作。鸟氨酸氨甲酰转移酶与氨甲酰磷酸合成酶的缺乏也可以导致患者对丙戊酸钠更加敏感,且与脑水肿有密切关系^[10]。大多数人认为丙戊酸钠相关性毒性与左旋肉碱的缺乏也有着密切的关系,但有时左旋肉碱正常却并没有人去检测。 β -氧化被认为是众多机制中导致左旋肉碱缺乏的最重要的因素^[11]。左卡尼汀被认为是治疗VHE最安全可靠的药物,它可以改善中毒症状同时可以降低患者的死亡率,但其真正作用有待进一步研究及评价^[12]。

本例患者为高血压脑出血术后常规剂量使用丙戊酸钠导致的VHE,有不同程度的意识障碍,血氨升高及丙戊酸钠血药浓度的升高。结合上述影响因素导致其VHE发生的原因可能有:①术后高代谢。②体重偏低。③合并使用有镇静药物。④大剂量脱水药物使体液失衡,血液浓缩^[6]。在临床实践过程中,常常会误认为是脑水肿高峰期的到来引起的意识障碍,可能会经验性的加大脱水剂量,患者的躁动不安其实是意识障碍的另一种表现形式,盲目的加用镇静药物同样会加重VHE的发生。

综上述,VHE常发生在初次使用丙戊酸钠或者是使用时未按体重剂量,同时联合使用其它抗癫痫药物或者镇静药物的情况下。其临床表现主要为不同程度的意识障碍,血氨及丙戊酸钠血药浓度往往超出正常范围,症状可逆,停药后好转。在预防性使用丙戊酸钠时要从小剂量开始,结合患者的个体差异(体重、年龄),并适时检测患者的血氨浓度及血药浓度,一旦出现症状,及时停药,做到早发现,早治疗,避免更严重的并发症发生。

参 考 文 献

- [1] Muraleedharan A , Palappallil DS , Gangadhar R , et al. Valproate Induced Hyper-ammonemic Delirium. J Clin Diagn Res ,2015 , 9 (12) : 1-3 .
- [2] Bega D , Vaitkevicius H , Boland TA , et al. Fatal hyperammonemic brain injury from valproic Acid exposure. Case Rep Neurol , 2012 ,4 (3) : 224-230 .
- [3] Farooq O , Zunga PM , Dar MI , et al. (2014) Non-Hyperammonemic valproate encephalopathy. Ann Neurosci , 2014 ,21 (2) : 76-79 .
- [4] Pegg EJ , Zaman F. Sodium valproate-related hyperammonaemic encephalopathy. BMJ Case Rep 2014 .4 (2) :1-2 .
- [5] Shobhana S , Sowmya S , Madhubala V , et al. Encephalopathy in an infant with infantile spasms : possible role of valproate toxicity. BMJ Case Rep 2014 , 5 (3) :1-3 .
- [6] Twilla JD , Pierce AS. Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid and topiramate interaction. Case Rep Psychiatry , 2014 , 2014 : 410403 .
- [7] Alqahtani S , Federico P , Myers RP , et al. A case of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy : look beyond the liver. CMAJ , 2007 ,177 (3) : 568-569 .
- [8] Lheureux PE , Penaloza A , Zahir S , et al. Science review : carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity- what is the evidence? Crit Care ,2005 , 9 (3) : 431-440 .
- [9] Surjit T , Mark S , Faisal A , et al. A Case of Valproate Induced Hyperammonemic Encephalopathy. Case Reports in Medicine , 2011 ,5 (2) :1-2 .
- [10] Limketkai BN , Zucker SD. Hyperammonemic encephalopathy caused by carnitine deficiency. J Gen Intern Med 2008 ,23 (2) : 210-213 .
- [11] Roh SY , Jang HS , Jeong EH , et al. Valproic Acid- induced Hyperammonemic Encephalopathy Promoted by Levetiracetam. J Epilepsy Res , 2014 ,4 (2) :82-84 .
- [12] Vázquez M , Fagiolino P , Maldonado C , et al. Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. Biomed Res Int. 2014 , 2014 : 217269 .