

丙戊酸钠相关性高氨血症脑病

Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy

侯焱辉

Yihui Hou

承德医学院附属医院神经内科 中国·河北 承德 067000

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 丙戊酸钠是一种常见的抗癫痫药物,常用于控制癫痫发作、偏头痛和精神疾病等。通常不良反应轻微,然而应用丙戊酸钠后可出现一种罕见、严重的并发症,即丙戊酸钠相关性高氨血症脑病。当患者应用丙戊酸钠出现急性、慢性脑病症状时,应高度怀疑该病,最有效的治疗是及时停药、降氨和补充左旋肉碱。论文就丙戊酸钠脑病的危险因素、发病机制、临床表现、诊断和治疗的最新研究进展进行综述,以期为临床诊治丙戊酸钠相关性高氨血症脑病提供借鉴。

Abstract: Sodium valproate is a common antiepileptic drug commonly used to control seizures, migraines, and mental illnesses. Usually, the adverse reactions are mild, but a rare and serious complication can occur after the application of sodium valproate, which is sodium valproate associated hyperammonemia encephalopathy. When patients experience symptoms of acute or chronic encephalopathy due to the use of sodium valproate, the disease should be highly suspected. The most effective treatment is to stop the medication in a timely manner, reduce ammonia levels, and supplement with L-carnitine. This paper reviews the latest research progress on risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sodium valproate encephalopathy, in order to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of sodium valproate associated hyperammonemia encephalopathy.

关键词: 丙戊酸钠; 高氨血症; 脑病

Keywords: sodium valproate; hyperammonemic; encephalopathy

DOI: 10.12346/pmr.v5i4.8981

1 引言

丙戊酸(valproic acid, VPA)或丙戊酸钠(sodium valproate)是临床上常用的抗癫痫药物,多用于控制癫痫发作、颅脑术后预防癫痫、偏头痛以及躁狂症、双相情感障碍等精神疾病^[1,2]。丙戊酸钠通常耐受性良好,不良反应轻微。常见的不良反应包括有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道症状,震颤、意识障碍、记忆障碍、锥体外系障碍等神经系统症状,体重增加以及脱发等。胰腺炎、肝毒性、骨髓抑制、凝血异常、致畸性及多囊卵巢综合征等是其严重的不良反应^[3,4]。其中丙戊酸钠相关性高氨血症脑病(Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, VHE)是丙戊酸钠引起的严重、罕见并发症,通常伴随着血氨升高而肝功能不受影响,也有学者称为丙戊酸诱发的高氨血症性脑病或丙戊酸脑

病等^[5,6]。应用丙戊酸钠的患者发生高氨血症的几率可达到16%~100%,并且大多数患者无症状^[7],而研究报道丙戊酸钠相关性高氨血症脑病的发病率在0.1%~2.52%不等^[2,8-10]。该病早期识别并及时治疗是可逆的,延误治疗会有生命危险。因此,论文中主要阐述概括丙戊酸钠的危险因素、发病机制、临床表现、临床诊断和治疗方案,以期为临床医生对丙戊酸钠相关性高氨血症脑病的识别及治疗提供参考。

2 危险因素

多种因素都能诱使VHE的发生。研究表明CPS14217A多态性、CYP2C9*等位基因3、CYP2A6*4、CPS14217C>A突变、过氧化氢酶基因(CAT c262t)缺陷、线粒体基因组MT-ATP8变异的患者更容易发生VHE^[1,11,12]。VPA

【作者简介】侯焱辉(1995-),女,中国河北邯郸人,本科,在读硕士,从事脑小血管病等研究。

与特定的抗癫痫药物联用会增加发生 VHE 风险, Woo 与 May 等人认为 VPA 与苯巴比妥、苯妥英和卡马西平等 CYP 酶诱导的抗癫痫药物联用会降低血清 VPA 浓度, 临床上会加大使用剂量从而使血氨水平升高^[2,13], 也有研究认为这些药物可以促进丙戊酸有毒代谢产物 4-en-VPA 的形成导致血氨程度上升。既往研究证实利培酮与 VPA 联用时, 可以竞争性结合血液中的蛋白质结合位点使游离 VPA 浓度增加, 引起血氨浓度升高^[14,15]。此外亦有联用左乙拉西坦、托吡酯、拉莫三嗪、奥氮平、唑尼沙胺等诱发 VHE 的报道^[1]。woo 等人最新的一项研究中发现动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者容易发生高氨血症, 可能是由于脑损伤的程度以及蛋白质分解代谢增加、肠外营养、胃肠道出血等多因素所致^[2]。当激烈锻炼、饥饿、创伤、烧伤、癫痫、激素、化疗、胃肠出血或分解代谢疾病等感染或蛋白负荷增高时也可以引起血氨增高^[16,17]。严格的素食 (75% 的肉毒碱来自饮食, 特别是红肉和奶制品)、透析患者会导致肉毒碱缺乏引起血氨升高^[1,14,18]。其他危险因素包括年龄较小、肝脏损伤和鸟氨酸氨甲酰基转移酶 (OTC) 缺乏症等^[12]。

3 发生 VHE 致病机制

3.1 人体内血氨的来源、去路及危害

人体内氨主要来源于氨基酸分解、肠道吸收、肾脏合成以及胺的氧化和核苷酸碱基的分解。氨的去路有尿素循环、合成谷氨酰胺、再利用及肾脏直接泌氨。其中尿素循环是人体清除氨最主要的途径。氨的毒性主要体现在神经系统及肝脏。大脑中的氨主要通过 α -酮戊二酸 (三羧酸循环的重要中间产物) 生成谷氨酰胺以解毒, 当血氨升高时, 大量 α -酮戊二酸被消耗, 神经系统的能量代谢受到影响^[19]。另一方面, 随着血氨水平的升高, 谷氨酸和氨在谷氨酰胺合成酶的作用下生成谷氨酰胺, 导致星形胶质细胞中谷氨酰胺浓度升高, 引起渗透压升高、脑水肿; 此外血氨水平的升高, 会抑制星形胶质细胞对谷氨酸的摄取, 从而增加细胞的兴奋性^[1]。

3.2 丙戊酸代谢及致病机制

VPA 是一种支链短链脂肪酸, 其在肝脏中主要通过三个步骤代谢: ①肝脏内葡萄糖醛酸化 (占 50%)。②线粒体内 β -氧化, 产生无毒代谢物 2-en-VPA (占 40%)。③细胞质内 ω -氧化 (占 10%), 产生有毒代谢物 4-en-VPA^[17,20]。

VHE 的致病机制目前尚未明确, 目前的观点主要包括: ① VPA 的代谢产物丙酸、4-en-VPA、VP-CoA 可以直接或间接抑制尿素循环中关键酶氨甲酰磷酸合成酶 I (CPS-I) 的活性, 升高血氨。间接机制是丙酸抑制 N-乙酰谷氨酸合成酶、4-en-VPA 抑制乙酰辅酶 A (合成 N-乙酰谷氨酸的底物), 最终都使得 N-乙酰谷氨酸 (NAG) 水平减低, NAG 是 CPS-I 的变构激活剂, 其水平降低会抑制 CPS-I 水平。直接机制包括 VP-CoA 可以抑制 CPS-I 合成酶, 引起血氨浓度升高^[1,2,4,21,22]。② VPA 可以增强肾脏线粒体摄取谷氨酰胺,

然后谷氨酰胺在肾小管中转化为谷氨酸和氨, 引起血氨浓度升高^[23]。③左旋肉碱缺乏可引起血氨升高。肉碱将脂肪酸运输至线粒体进行 β -氧化产生乙酰辅酶 A, 乙酰辅酶 A 在 N-乙酰谷氨酸合成酶的作用下与谷氨酸合成 N-乙酰谷氨酸 (NAG)。丙戊酸可以与肉碱相互作用以及 VPA、辅酶 A 和肉碱形成的化合物可以通过增加肉碱排泄来减少肉碱水平, 肉碱水平降低会导致乙酰辅酶 A 和 NAG 的缺乏, 从而影响尿素循环, 造成血氨程度升高。亦有研究表明当接受高剂量 VPA 治疗或急性中毒时, 肉碱的减少会导致 VPA 代谢由线粒体 β -氧化向细胞质 ω -氧化转变, 致使有毒代谢产物增加继而影响尿素循环^[24]。

4 VHE 的临床表现及辅助检查

VHE 通常发生在应用 VPA 数天后或数周后, 多数患者存在血氨水平升高, 而没有肝脏损害证据。临床可表现为急性脑病症状和亚急性脑病症状。急性脑病症状可表现为嗜睡、昏睡、昏迷等意识障碍, 癫痫发作频率增加或癫痫持续状态, 性格改变、易怒、精神状态的急剧变化及行为异常, 以及共济失调、感觉障碍、视力障碍、紧张症等神经系统常见症状。亚急性脑病症状临床表现为认知障碍、可逆性帕金森病、自闭症和夜间遗尿等^[1]。VHE 患者的脑电图可表现中毒性或代谢性脑病表现。可表现为以 δ 波及 θ 波占优势的弥漫性慢波增加、持续发放, 额叶优势三相波或高波幅 δ 波, 癫痫样放电增加以及爆发抑制模式脑电图^[1,2,25,26]。VHE 患者的磁共振表现多为高氨血症继发的脑损伤^[25], 以细胞毒性脑水肿为主, 好发部位是双侧大脑皮质及皮质下, 尤其是在额、颞、岛叶, 扣带回及小脑, 病情严重时可累及基底节区、丘脑、脑干^[27]。磁共振波谱 (MRS) 可表现为肌醇和胆碱严重耗竭, 谷氨酰胺过量, n-乙酰天冬氨酸中度下降^[14,28]。

5 VHE 临床识别及治疗方案

当服用 VPA 的患者出现意识障碍、癫痫持续状态、恶心和呕吐等胃肠道不良反应或精神行为障碍等脑病症状时, 检测血氨浓度上升、肉碱水平下降、脑电图表现为代谢性脑病症状时应考虑 VHE。发生 VHE 时, 停药是最基本的治疗方案, 患者的意识状态一般在停药 1 天至数天后会出现明显好转, 也有患者在停药后较长时间才恢复。此外限制蛋白质摄入, 减少氨的产生也至关重要。如果检测到肉碱缺乏, 应补充肉碱, 补充肉碱可以使 VPA 代谢恢复至 β -氧化途径, 减少有毒代谢物生成^[26,29]。在情况严重时应积极干预, 血液透析是最有效的干预措施, 间歇血液透析是 VPA 中毒的首选, 若条件不允许, 可接受的替代治疗方案是间歇性血液灌流或连续肾脏替代治疗。Ghannoum 等人建议严重 VPA 中毒如急性高氨血症、脑水肿、休克或 VPA 浓度 $>1300\text{mg/L}$ (9000lmol/L) 的患者可透析治疗, 直至患者临床症状明

显改善或 VPA 浓度降至 50~100mg/L (350~700 μ mol/L)^[30]。其他的一些降氨的治疗方案有使用乳果糖降低结肠 pH 值及干扰肠道对谷氨酰胺的吸收,使用新霉素、利福昔明、甲硝唑等药物抑制肠道菌群减少细菌产氨。一些研究提出使用精氨酸、灌肠、维生素 B、静脉水合、活性炭和甘露醇治疗 VHE^[1,2,14,18,23,31-33]。

6 识别 VHE 困难及原因

朱丹化等人对 12 例神经外科术后诊断 VHE 的患者分析总结,认为神经外科术后患者常见的颅内原发疾病如脑血管疾病、颅内水肿、颅内感染、缺血缺氧疾病、二氧化碳潴留以及全身性疾病如电解质紊乱、高渗性昏迷等均可以表现出意识状态的改变,而很难想到 VHE^[5]。Maldonado 等人也提出 VHE 误诊的原因可能是临床上更多考虑的是 VPA 治疗效果欠佳,而不会想到是应用 VPA 诱发的严重不良反应^[24]。

7 结语

丙戊酸钠相关性高氨血症脑病是患者应用丙戊酸钠后发生的严重不良反应,通常伴随着血氨升高而肝功能正常。该病通常是可逆的,当患者服用 VPA 后出现胃肠道症状、癫痫持续状态、意识状态改变、帕金森等脑病症状时,除考虑治疗无效及原发病以外还应考虑 VHE。临床上应注意避免与引起血氨升高的其他药物如苯妥英、苯巴比妥和卡马西平、利培酮等合用。发生 VHE 时立即停用 VPA、限制蛋白摄入、降血氨及补充左旋肉碱等治疗是有效的,严重 VPA 中毒时应考虑采取透析治疗。

参考文献

- [1] Wu J, Li J, Jing W, et al. Valproic acid-induced encephalopathy: A review of clinical features, risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Epilepsy Behav*, 2021(120): 107967.
- [2] Woo PYM, Woo AWY, Lam SW, et al. Incidence, Presentation, and Risk Factors for Sodium Valproate-Associated Hyperammonemia in Neurosurgical Patients: A Prospective, Observational Study[J]. *World Neurosurg*, 2020(144): e597-e604.
- [3] Baumgartner J, Hoeflich A, Hinterbuchinger B, et al. Fulminant Onset of Valproate-Associated Hyperammonemic Encephalopathy[J]. *Am J Psychiatry*, 2019,176(11): 900-903.
- [4] Duman B, Can KC, Ağtaş-Ertan E, et al. Risk factors for valproic acid induced hyperammonemia and its association with cognitive functions[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2019(59): 67-72.
- [5] 朱丹化,苏志鹏,叶盛,等.丙戊酸钠脑病的临床误诊分析[J].*中华医学杂志*,2014,94(33):2610-2612.
- [6] 王晓斌,张宇,敬华军,等.丙戊酸钠相关的高氨血症脑病[J].*中国神经精神疾病杂志*,2013,39(2):123-126.
- [7] Chicharro AV, de Marinis AJ, Kanner AM. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: looking for

problems where they do not exist?[J]. *Epilepsy Behav*, 2007,11(3): 361-366.

- [8] Yagi M, Nakamura T, Okizuka Y, et al. Effect of CPS14217C>A genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia[J]. *Pediatr Int : Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 2010,52(5): 744-748.
- [9] Noh Y, Kim DW, Chu K, et al. Topiramate increases the risk of valproic acid-induced encephalopathy[J]. *Epilepsia*, 2013,54(1): e1-e4.
- [10] Lewis C, Tesar GE, Dale R. Valproate-Induced Hyperammonemic Encephalopathy in General Hospital Patients With One or More Psychiatric Disorders[J]. *Psychosomatics*, 2017,58(4): 415-420.
- [11] De Michele G, Sorrentino P, Nesti C, et al. Reversible Valproate-Induced Subacute Encephalopathy Associated With a MT-ATP8 Variant in the Mitochondrial Genome[J]. *Front Neurol*, 2018(9): 728.
- [12] Zhu X, Li X, Zhang T, et al. Risk Factors for Valproic Acid-induced Hyperammonemia in Chinese Paediatric Patients with Epilepsy[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(5): 628-634.
- [13] May T, Rambeck B. Serum concentrations of valproic acid: influence of dose and comedication[J]. *Ther Drug Monit*, 1985,7(4): 387-390.
- [14] Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012,34(3): 290-298.
- [15] Rodrigues-Silva N, Venâncio Â, Bouça J. Risperidone, a risk factor for valproate-induced encephalopathy?[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013,35(4): e455-452+e456.
- [16] Stergachis AB, Mogensen KM, Khoury CC, et al. A retrospective study of adult patients with noncirrhotic hyperammonemia[J]. *J Inher Metab Dis*, 2020,43(6): 1165-1172.
- [17] Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders[J]. *Adv Clin Chem*, 2014(67).
- [18] Kumar A, Suri A, Sharma BS. Severe valproate induced hyperammonemic encephalopathy successfully managed with peritoneal dialysis[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014,18(7):461-463.
- [19] 曾健生.高氨血症相关遗传代谢病危重症[J].*中国实用儿科杂志*,2015,30(8):573-578.
- [20] Camilleri L. Lesson of the month 1: Sodium valproate-induced encephalopathy[J]. *Clin Med (Lond)*, 2018,18(5):430-432.
- [21] 朱占胜,李茂坤.丙戊酸钠诱发高氨血症脑病研究进展[J].*脑与神经疾病杂志*,2013,21(5):389-391.
- [22] 孙振晓,于相芬.丙戊酸钠导致高氨血症及脑病的研究进展[J].*中华临床医师杂志(电子版)*,2012,6(8):2163-2164.
- [23] Vakrinou A, Murphy E, Sisodiya SM, et al. Risk factors and outcome of hyperammonemia in people with epilepsy[J]. *J Neurol*, 2022,269(12):6395-6405.
- [24] Maldonado C, Guevara N, Silveira A, et al. L-Carnitine

- supplementation to reverse hyperammonemia in a patient undergoing chronic valproic acid treatment: A case report[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(3): 1268-1272.
- [25] 陈晶贞,朱仁敬,林晓芳,等.丙戊酸致高氨血症脑病二例并文献复习[J].*实用药物与临床*,2019,22(7):730-733.
- [26] Cherian KA, Legatt AD. Burst Suppression Pattern on Electroencephalogram Secondary to Valproic Acid-Induced Hyperammonemic Encephalopathy[J]. *Pediatr Neurol*, 2017,73: 88-91.
- [27] 马璐,郑彬,宋立芳.儿童丙戊酸钠相关性高血氨脑病的影像及临床表现[J].*实用医学影像杂志*,2020,21(6):573-575.
- [28] Ziyeh S, Thiel T, Spreer J, et al. Valproate-induced encephalopathy: assessment with MR imaging and 1H MR spectroscopy[J]. *Epilepsia*, 2002, 43(9): 1101-1105.
- [29] Farooq F, Sahib Din J, Khan AM, et al. Valproate-Induced Hyperammonemic Encephalopathy[J]. *Cureus*, 2017, 9(8): e1593.
- [30] Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2015, 53(5): 454-465.
- [31] Meijer R, Vivekananda U, Balestrini S, et al. Ammonia: what adult neurologists need to know[J]. *Pract Neurol*, 2020.
- [32] Maldonado C, Guevara N, Silveira A, et al. L-Carnitine supplementation to reverse hyperammonemia in a patient undergoing chronic valproic acid treatment: A case report[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(3): 1268-1272.
- [33] Schrettl V, Felgenhauer N, Rabe C, et al. L-Arginine in the treatment of valproate overdose - five clinical cases[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2017, 55(4): 260-266.