

开颅术后丙戊酸钠相关性高血氨脑病 6 例临床分析*

邓瑛瑛,朱敏芳[△],陈飞亚,雷清梅,包 赞,邱炳辉

(南方医科大学南方医院神经外科,广州 510515)

[摘要] **目的** 分析开颅术后丙戊酸钠相关性高血氨脑病(VHE)的临床表现和预后效果。**方法** 回顾性收集 2015 年 12 月至 2016 年 12 月该院收治的 6 例开颅术后 VHE 患者资料,并进行分析。**结果** 6 例患者中 4 例首发临床表现为烦躁,5 例丙戊酸钠血药浓度与血氨水平均高于正常范围,但两者之间无相关性,影像学检查均无明显变化。最后 5 例患者痊愈,1 例死亡。痊愈患者中 1 例肝功能正常,4 例出现迟发性肝功能损伤。**结论** 一旦确诊 VHE,及时对症处理十分关键。

[关键词] 丙戊酸;高血氨脑病;颅骨切开术;血浆氨浓度

[中图分类号] R651.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)01-0061-03

Clinical analysis of six patients with valproate-induced hyperammonemic encephalopathy after craniotomy*

DENG Yingying, ZHU Minfang[△], CHEN Feiya, LEI Qingmei, BAO Yun, QIU Binghui

(Department of Neurosurgery, Southern Medical University Nanfang Hospital, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the clinical characteristics and recovery of patients with valproate-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE) after craniotomy. **Methods** Data of six patients with VHE after craniotomy from December 2015 to December 2016 were collected and analysed. **Results** Four patients showed irritable as the first clinical symptom. Five patients' plasma drug concentrations of valproate and blood ammonia level were high, but there was no correlation between them. And their imaging examinations presented no difference. Finally, 1 patient died and 5 patients recovered. Among those who recovered, 4 patients had tardive liver damage. **Conclusion** Once the diagnosis is made as VHE, prompt symptomatic management is critical.

[Key words] valproic acid; valproate-induced hyperammonemic encephalopathy; craniotomy; ammonia concentration

丙戊酸钠是广泛用于神经外科开颅术后预防和治疗癫痫的药物,国内临床推荐平均使用剂量为 $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,起始剂量为 $10\sim 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,在使用过程中可出现不良反应。丙戊酸钠相关性高血氨脑病(valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, VHE)是使用丙戊酸钠后出现的致命性不良反应,其显著的临床表现为血氨水平升高同时伴或不伴有肝功能损伤,可出现中枢神经系统表现,包括不同程度的意识障碍或意识障碍加深、呼吸功能障碍、代谢性酸中毒等^[1-2]。长期使用或短期大量使用丙戊酸钠可导致 VHE。目前国内针对开颅术后发生 VHE 的病例报道较少。回顾分析本院神经外科开颅术后患者 VHE 的发生及诊治过程的临床特点,以提高医护人员对开颅术后 VHE 患者的认识,进而及时发现和治疗 VHE 患者,改善患者预后,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2015 年 12 月至 2016 年 12 月于本院神经外科接受开颅术后出现 VHE 的患者 6 例, VHE 诊断标准^[1]: (1) 治疗过程中长期使用或短期大量使用丙戊酸钠; (2) 血氨水平高于正常范围(正常范围 $16\sim 60\text{ }\mu\text{mol/L}$); (3) 可出现一系列中枢神经系统表现,如兴奋不安、烦躁易激惹、癫痫次数增多、甚至昏迷等; (4) CT、磁共振(MRI)或脑电图等影像检查无明显变化; (5) 在适当减少或停止丙戊酸钠用量后,血浆氨水平可恢复正常,患者中枢神经系统表现可得到改善。6 例患者中男 5 例,女 1 例;年龄 $3\sim 51$ 岁,平均 (36.83 ± 17.69) 岁;所有患者均无癫痫病史,无肝功能异常史。各患者确诊如下:左额颞部脑膜瘤 1 例,颅咽管瘤 1 例,左侧颞顶枕部硬膜下血肿 1 例,自发性脑出血 1 例,右侧顶叶胶质母细胞瘤 1 例,右侧蝶骨嵴脑膜瘤 1 例。

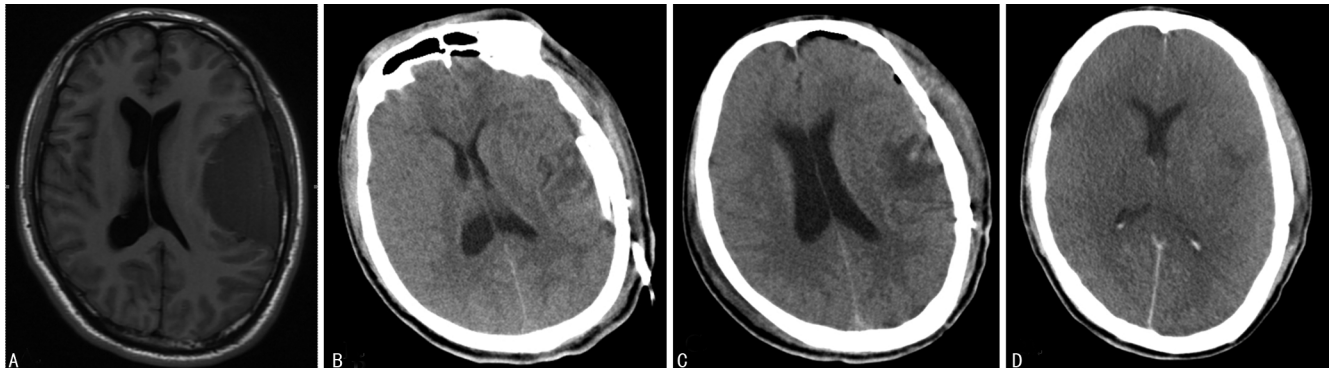


图 1 左额颞部脑膜瘤患者影像学资料
A:术前 MRI 示左额颞部脑膜瘤并间质性脑水肿;B:术后 1 d CT 呈肿瘤切除术后改变,左侧颞叶少许积血及积气;C:术后 3 d,VHE 发生前 4 d CT 示左侧颞叶积血及积气较前吸收;D:术后 6 d,VHE 发生当天 CT 呈缺血缺氧性改变,术区少许积血及积气较前较少

图 1 左额颞部脑膜瘤患者影像学资料

1.2 方法 术前 4 例患者每 12 小时口服 1 次丙戊酸钠缓释片 0.5 g,口服 1~5 d,平均 (2.75 ± 1.71) d,术后所有患者均予丙戊酸钠 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 微量泵 24 h 持续泵注。

2 结果

2.1 首发临床表现 6 例患者中 4 例患者首发临床表现为不同程度的烦躁,其中 1 例出现易激惹伴有攻击行为,3 例表现为易激惹伴神志意识转差,查体生命体征平稳,瞳孔及对光反射无明显变化,无恶心、呕吐,颅内压平稳。1 例患者仅出现神志意识变差,呼之不应。1 例患者则神志意识无明显改变,但出现血氧下降伴肌张力增高。

2.2 实验室检查 患者出现病情变化后急查血常规、凝血功能、电解质、血气、血糖、肾功能均无明显异常。血氨均高于正常范围 6~10 倍以上,2 例患者血浆氨浓度为 $700 \mu\text{mol/L}$ 以上。丙戊酸钠血药浓度(正常范围 $50 \sim 100 \mu\text{g/mL}$)除 1 例在正常范围内,其余 5 例患者丙戊酸钠浓度均高出正常值,3 例患者为 $150 \mu\text{g/mL}$ 以上。期间 1 例患者出现肝功能损伤:天门冬氨酸氨基转移酶 62 U/L (正常范围 $15 \sim 40 \text{ U/L}$)。

2.3 影像学检查 患者术前、术后及 VHE 发生后均常规进行 CT 或 MRI 检查。VHE 确诊后,所有患者影像资料显示术区积血及积气较前较少,5 例患者示脑部出现缺血缺氧性改变,1 例患者无异常改变,见图 1。

2.4 治疗情况 所有患者确诊为 VHE 后立即停止丙戊酸钠持续泵注,连续监测丙戊酸钠血药浓度和血浆氨浓度。予门冬氨酸鸟氨酸注射液 $10 \sim 20 \text{ g}$ 和左卡尼汀注射液 $1 \sim 2 \text{ g}$ 联合治疗,并使用乳果糖溶液胃管注入或灌肠,加速氨的代谢与排出。

2.5 预后情况 1 例死亡,5 例痊愈。所有患者血氨恢复正常时间为 $1 \sim 3 \text{ d}$,平均 (2.17 ± 0.75) d。死亡患者血浆氨恢复正常后症状有所减弱但没有消失,不排除因其有长达 15 年的吸毒史和“小三阳”病史。痊愈患者中,临床症状消失时间为 $1 \sim 3 \text{ d}$,平均 $(2.00 \pm$

$1.00)$ d,无癫痫发作。其余 4 例出现迟发性肝功能损伤,出院前肝功能水平恢复正常;1 例患者肝功能无异常。

3 讨论

以往研究显示,接受丙戊酸钠治疗的患者中出现 VHE 相关症状的发病率约为 2.52% ^[3],但 VHE 的发病率尚未明确。自 1980 年 COULTER 等^[4]报道了第 1 例 VHE 以来,国内外仅以个案报道为主^[5-9],针对开颅术后患者发生的 VHE 报道较少。

丙戊酸钠引起高血氨的发病机制暂无统一说法。人体中丙戊酸钠的代谢过程主要包括线粒体内 β 氧化、葡萄糖酸化和 ω 氧化,其中通过肝脏进行代谢占 40% 以上^[10]。丙戊酸钠进入肝线粒体后,可产生减少游离肉碱和游离辅酶 A 的一系列反应,导致血氨堆积现象^[11]。MOJUMDER 等^[12]认为,丙戊酸钠代谢引起高血氨的反应可能原因包括:(1)丙酸抑制鸟氨酸循环中的限速酶氨甲酰磷酸合成酶 I 的活性;(2)丙戊酸-辅酶 A 或相关复合物直接抑制线粒体尿素生成;(3)丙戊酸-肉碱酯导致相应肉碱酯减少;(4)2,4-dien-VPA 抑制肝细胞的 β 氧化作用。在使用左卡尼汀治疗过程后,肝线粒体 β 氧化作用有所增强、丙戊酸钠代谢的 ω 氧化有所减弱的现象可证明丙戊酸钠在肝脏线粒体代谢并引起血氨升高的推论^[13]。

本研究 5 例的首发临床表现与以往国内报道有所差异。6 例患者中,4 例患者首发临床表现为不同程度的烦躁,其中 1 例为烦躁、易激惹伴有攻击行为。与王红霞等^[14]报道的开颅术后 VHE 患者出现与颅内压增高相似的临床表现的结论完全不同,本组患者首发临床表现为神志意识转差的仅有 1 例,均未出现呕吐、视乳头水肿或瞳孔明显改变等颅内压增高的表现,提示监测颅内压对诊断 VHE 的意义不大。李大军等^[15]报道的 10 例 VHE 患者中包括了 3 例术后 VHE 患者,全部表现为昏迷,与本组患者首发临床表现也存在不同。存在差异的原因很多,如患者自身个体对丙戊酸钠作用的差异性表现;不同批号、生产商等生产出的丙戊酸钠具体成分或药物比例可能不同;

治疗开颅术后患者往往联合使用多种药物,不同用药方案可能也会有所影响。

实验室检查表明,丙戊酸钠血药浓度与血氨水平明显关系。本研究 5 例患者都存在丙戊酸钠浓度异常升高的表现,但升高程度也无明显规律。患者发生 VHE 后脑电图可出现 θ 和 δ 波为主的弥漫性慢波增加^[15],但本组病例在治疗中均未接受脑电图连续监测,因此对 VHE 患者脑电图特征及其规律的分析有所受限。

丙戊酸钠主要在肝脏进行代谢^[5],而 VHE 患者可出现或不出现肝功能损伤。本组 6 例患者中,4 例出现迟发性肝功能损伤,表现为患者丙戊酸钠血药浓度和血氨水平恢复正常范围后才出现的肝功能指标异常,往往容易忽视或漏诊。因此确诊 VHE 时,在监测丙戊酸钠血药浓度和血氨水平的同时,必须连续监测肝功能指标,并在停止丙戊酸钠使用的同时,尽早开始护肝治疗。若患者出院后仍进行丙戊酸钠治疗,则需嘱患者定期监测肝功能情况。

综上所述,VHE 是丙戊酸钠治疗时可出现的致命性的不良反应,发病机制不明,首发临床表现不一,临床症状及预后存在个体差异,这都对 VHE 的诊断和治疗带来很大的挑战,因此提高医务人员对 VHE 的警惕性非常重要。一旦确诊 VHE,则需立即停止丙戊酸钠的使用,及时监测其血药浓度、血氨水平和肝功能指标并对症处理,此外还应警惕迟发性肝功能损伤的出现。

参考文献

- [1] RIGAMONTI A, LAURIA G, GRIMOD G, et al. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy successfully treated with levocarnitine[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(4): 690-691.
- [2] AMANAT S, SHAHBAZ N, HASSAN Y. Valproic acid induced hyperammonaemic encephalopathy[J]. *J Pak Med Assoc*, 2013, 63(1): 72-75.
- [3] LEWIS C, TESAR G E, DALE R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in general hospital patients with one or more psychiatric disorders[J]. *Psychosomatics*, 2017, 58(4): 415-420.
- [4] COULTER D L, ALLEN R J. Secondary hyperammonemia; a possible mechanism for valproate encephalopathy[J]. *Lancet*, 1980, 1(8181): 1310-1311.
- [5] CHEUNG E, WONG V, FUNG C W. Topiramate-valproate-induced hyperammonemic encephalopathy syndrome: case report[J]. *J Child Neurol*, 2005, 20(2): 157.
- [6] DEALBERTO M J, SARAZIN F F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy without cognitive sequelae: a case report in the psychiatric setting[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20(3): 369-371.
- [7] 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.
- [8] MANGEWALA V, SARWAR S, ROSENBERGER R, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a case report[J]. *Innov Clin Neurosci*, 2013, 10(5): 12-13.
- [9] SUNKAVALLI K K, IQBAL F M, SINGH B, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a case report and brief review of the literature[J]. *Am J Ther*, 2013, 20(5): 569.
- [10] VAZQUEZ M, FAGIOLINO P, MALDONADO C, et al. Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations[J]. *Biomed Res Int*, 2014(1): 217269.
- [11] CARR R B, SHREWSBURY K. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(7): 1020-1027.
- [12] MOJUMDER D K, De Oleo R R. differential ammonia decay kinetics indicates more than one concurrent etiological mechanism for symptomatic hyperammonemia caused by valproate overdose[J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(3): 345-347.
- [13] MOCK C M, SCHWETSCHENAU K H. Levocarnitine for valproic-acid-induced hyperammonemic encephalopathy[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2012, 69(1): 35-39.
- [14] 王红霞, 杨晓菊, 李冬眉, 等. 12 例开颅术后应用丙戊酸钠引起丙戊酸钠脑病患者的护理[J]. *中华护理杂志*, 2014, 49(3): 290-292.
- [15] 李大军, 刘庆杰, 戚游, 等. 丙戊酸钠诱导高血氨脑病 10 例临床分析[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(1): 73-76.

(收稿日期: 2018-05-20 修回日期: 2018-08-03)