

1105-1108.

[14] BLAKE R R, LONGO M, SANTARELLI G, et al. Coronary arteriovenous malformation in a dog with a complex arrhythmia and hypothyroidism[J]. J Vet Cardiol, 2019, 23(1): 38-44.

[15] 崔芳, 朱文佳, 刘若卓, 等. 甲状腺功能减退合并上矢状窦血栓形成及硬脑膜动静脉瘘一例[J].

中国脑血管病杂志, 2014, 11(4): 206-207.

[16] EREM C. Thyroid disorders and hypercoagulability[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(1): 17-26.

(收稿日期: 2022-01-22 修回日期: 2022-05-08)

· 短篇及病例报道 ·

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.036

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220719.1419.002.html> (2022-07-20)

## 丙戊酸钠致颅内动脉瘤栓塞术后低纤维蛋白原血症 1 例报道及文献复习

赵路, 江东方, 邓姣娇, 黄君富, 任章银<sup>△</sup>

(陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038)

[关键词] 丙戊酸钠; 低纤维蛋白原血症; 药物不良反应; 颅内动脉瘤栓塞术; 病例报道

[中图分类号] R446.11

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2022)23-4137-04

丙戊酸钠是临床广泛应用的广谱抗癫痫药物, 同时还用于治疗双向性情感障碍、预防偏头痛等<sup>[1]</sup>, 其药理机制是通过增强  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的合成或代谢来增强 GABA 的抑制作用<sup>[2]</sup>。丙戊酸钠主要经肝脏代谢, 相较于其简单的化学结构, 丙戊酸钠的代谢途径更为复杂, 至少包含 3 条主要的代谢途径: 细胞色素 P450 系统介导的  $\omega$ -氧化、线粒体  $\beta$  氧化途径和葡萄糖醛酸结合途径。由于其复杂的代谢路径, 为达到体内治疗浓度所需的丙戊酸钠剂量在个体中的差异显著, 与之对应的药物不良反应较多, 尤其是长期应用丙戊酸钠造成的肝功能损伤, 需要临床密切关注<sup>[3]</sup>。

纤维蛋白原(Fib)又称凝血因子 I, 是肝脏实质细胞合成的、由 3 对多肽链组成的二聚体糖蛋白。在凝血反应过程中, 纤维蛋白原被凝血酶裂解成纤维蛋白单体, 在 FXIIIa 和钙离子作用下交联形成稳定的纤维蛋白凝块, 是重要的凝血底物。正常情况下血浆中 Fib 水平为 2~4 g/L, 半衰期为 3~5 d, 血浆 Fib 水平与出血风险直接相关, 在术后和创伤等出血风险较高的情况下, 维持 Fib 的合理水平尤为重要<sup>[4]</sup>。

有文献表明, 丙戊酸钠的罕见不良反应主要有凝血因子缺乏、凝血筛查异常等, 对于 Fib 水平轻度降低的不良反应用偶有报道<sup>[5]</sup>。本文报道 1 例颅内动脉瘤栓塞术后患者应用丙戊酸钠治疗后出现低纤维蛋白原血症(Fib<1.0 g/L)的案例, 为此类患者应用丙

戊酸钠后的凝血监测提供一定的参考依据。

### 1 临床资料

患者, 男, 42 岁。于 2021 年 6 月 27 日夜间突发头痛, 头痛以双颞侧为主, 随即出现呕吐, 呕吐物为胃内容物, 并伴有颈部牵涉性疼痛, 于当地医院行头颅 CT 检查提示: 脑出血、蛛网膜下腔出血。后急诊转送至本院, 入院后完善相关检查, 诊断为: (1) 右侧大脑后动脉瘤破裂枕叶出血; (2) 右侧枕叶血管畸形; (3) 继发脑室出血; (4) 蛛网膜下腔出血(术前影像结果见图 1A、B)。查体结果: 患者精神差, 大小便正常, 意识模糊, 言语含糊, 粗测双眼无视野缺损, 颈阻阳性, 脑膜刺激征阳性, 其余查体不配合。肝肾功能检查: 葡萄糖 7.33 mmol/L, 其余检测指标正常。血常规提示白细胞数目  $12.97 \times 10^9/L$ , 其余正常。输血前 ICT(传染病检查)、C 反应蛋白、血栓弹力图试验、乙肝五项、心肌型脂肪酸结合蛋白、白细胞介素 6、心肌肌钙蛋白 T、血清肌红蛋白测定、B 型钠尿肽、凝血四项、D-二聚体和纤维蛋白降解产物等未见异常。拟急诊行脑血管造影+颅内动脉瘤及血管畸形介入栓塞术, 术前给予氨甲苯酸抗纤溶、丙戊酸钠预防癫痫、尼莫地平抗血管痉挛等治疗。患者于 6 月 28 日顺利行动脉瘤及血管畸形栓塞术, 术后继续脱水治疗, 监测血常规、肝肾功能等, 予以丙戊酸钠预防癫痫, 艾普拉唑钠抑酸防止消化道出血, 盐酸右美托咪定注射液镇静, 酒石酸布托啡诺注射液镇痛治疗。术后患者病情

平稳,7月14日患者凝血六项监测触发危急值:Fib为0.99 g/L,急查体:全身未见皮下瘀斑、淤点及出血点,无黑便、消化道出血表现,无其他出血体征。由于患者为动脉瘤栓塞术后,未使用抗凝相关药物,考虑

为丙戊酸钠导致的罕见不良反应,遂停药。停药后次日复查Fib,结果恢复正常,考虑患者病情稳定,无特殊治疗必要,准许患者出院(术后影像结果见图1C、D)。

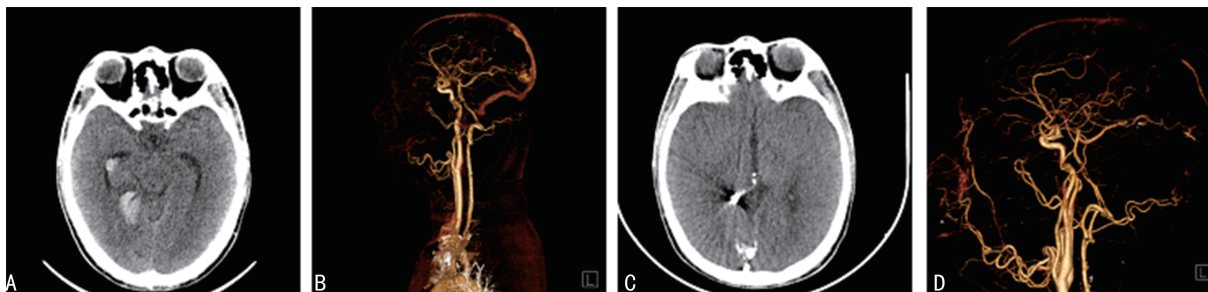


图1 患者颅内出血及栓塞介入影像

## 2 讨 论

低纤维蛋白原血症是指血浆中纤维蛋白原水平低于正常水平,主要见于肝脏功能受损导致的合成不足、出凝血所致的消耗增加及血液稀释,临床上以获得性减低为主。国内外对于低纤维蛋白原血症的诊断尚无统一标准,以血浆中Fib水平低于1.5 g/L为诊断标准较为多见<sup>[6-7]</sup>。根据ISTH在2018年发布的指南<sup>[8]</sup>建议,以Fib活性水平 $\geq 1$  g/L、 $\leq$ 正常水平下限,定义为低纤维蛋白原血症(轻度)。该患者治疗过程中,血浆Fib水平低于1g/L,低纤维蛋白原血症诊断明确。该病例应用丙戊酸钠预防癫痫,治疗剂量从0.8~3.2 g/d不等,Fib作为一种急性时相反应蛋白,在患者脑室出血急性期及手术应激之外,Fib均处于较低水平,由于患者术后病情相对稳定,蛛网膜下腔及脑室积血吸收明显,无明显出血体征、无抗凝药物应用,治疗期间患者用药史相对简单,可初步判断,该患者低纤维蛋白原血症是由丙戊酸钠导致的罕见不良反应。

丙戊酸钠是从天然戊酸中提取的支链、短链脂肪酸,偶然被发现具有抗癫痫作用,目前已用于治疗偏头痛、躁郁症、焦虑和精神疾病等<sup>[9]</sup>。直至今日,丙戊酸钠在100多个国家广泛应用,成为抗癫痫治疗的一线药物,其抗癫痫作用的广谱性、有效性在成人和儿童患者中均得到了验证<sup>[10]</sup>。丙戊酸钠的抗癫痫机制至今仍未充分阐明,其可能机制是增加GABA对中枢神经系统的抑制作用、抑制GABA的分解代谢、阻止神经胶质细胞和神经末梢对GABA的再吸收<sup>[11]</sup>。除此之外,丙戊酸钠还可能通过弱化N-甲基-天冬氨酸受体介导的兴奋作用,阻滞电压敏感的钠离子通道而抑制神经元的重复放电,发挥抗癫痫、抗惊厥作用<sup>[12]</sup>。丙戊酸钠通过上述多种机制改变神经元抑制与兴奋的平衡是其具有广谱抗癫痫特征的核心机制。

丙戊酸钠具有良好的安全性、可耐受性,多数不良反应为轻度或中度,临床应用经验认为,40~100  $\mu$ g/mL的血浆药物浓度水平是其合理的治疗浓度范围,超过100  $\mu$ g/mL时,不良反应的发生率明显增加<sup>[13]</sup>,其不良反应主要表现为肝损伤、骨髓抑制和致畸性。丙戊酸钠造成肝损伤的组织学表现为脂肪变性、胆汁淤积性肝损伤和肝细胞坏死等<sup>[3]</sup>,原因与丙戊酸钠对线粒体 $\beta$ -氧化途径的抑制作用有关<sup>[14]</sup>。除此之外,有15%~30%的患者表现为无临床症状、剂量依赖和一过性的肝酶升高,儿童肝损伤的报道较多见,与儿童肝酶的生理特点有关<sup>[15]</sup>。

与丙戊酸钠造成的肝损伤相比,丙戊酸钠对凝血系统影响的报道较为少见。丙戊酸钠对凝血系统的影响体现在:血小板、血管性血友病因子抗原、蛋白C活性和部分凝血因子(Fib、FⅧ)的减少或降低<sup>[5]</sup>。多个前瞻性研究或病例对照发现:丙戊酸钠可导致Fib水平不同程度的降低,偶有丙戊酸钠致低纤维蛋白原血症的报道<sup>[16-27]</sup>。本研究中患者应用丙戊酸钠后Fib均处于较低水平,并出现罕见的低纤维蛋白原血症,但患者其他凝血常规指标正常,未出现术后出血、皮肤淤点和瘀斑等症状。

Fib分子主要由肝脏合成,3个编码基因FGA、FGB和FGG分别合成A $\alpha$ 、B $\beta$ 和 $\gamma$ 肽链,在内质网和高尔基体中经过加工、组装和修饰后,分泌进入血液循环。人体中约3/4的Fib存在于血浆中,其余主要存在于血小板 $\alpha$ 颗粒中,其次是淋巴液和组织间液<sup>[28]</sup>。正常生理情况下,Fib的半衰期为3~5 d,参与凝血、纤溶过程消耗的Fib占总量的2%~3%,剩余的绝大多数Fib被分解代谢,但具体分解机制尚不明确<sup>[29]</sup>。目前认为,丙戊酸钠造成的Fib水平减低可能主要与肝脏合成功能异常有关;考虑血小板 $\alpha$ 颗粒中的Fib可能由血浆吸附而来,而非由血小板、巨核

细胞自身合成<sup>[30]</sup>。尚没有资料证明丙戊酸钠导致的血浆 Fib 降低是否与血小板膜内化作用增强、促进 Fib 向  $\alpha$  颗粒转移有关。除此之外,丙戊酸钠可以诱导组织型纤溶酶原激活物表达上调,这表明纤溶激活可能是 Fib 水平降低的原因之一<sup>[31]</sup>。TOPF 等<sup>[26]</sup>通过队列研究发现,应用丙戊酸钠后凝血酶生成与对照组没有差异,提示 Fib 消耗性的降低可能不是丙戊酸钠导致 Fib 降低的原因。丙戊酸钠导致的 Fib 降低仍有待于进一步探究。

综上所述,丙戊酸钠导致的血浆 Fib 水平降低并非罕见,相比之下,丙戊酸钠造成的临床出血事件较为罕见,这与凝血反应的机制有关。单一凝血因子抗原或活性轻度降低对系统性的凝血级联反应的影响是有限的。在一定程度上,丙戊酸钠导致的临床出血事件的罕见性,掩盖了凝血系统不良反应的真实发生率和临床医生对其安全性的认知。对创伤、肝功能衰竭等凝血系统较为脆弱或对意外出血较为敏感的颅脑手术、眼部手术患者,合理调整药物剂量、监测血药浓度和定期监测凝血功能十分必要。长期应用丙戊酸钠,尤其是肝肾功能异常或凝血系统较为脆弱的患者,用药期间应常规监测凝血功能,避免严重出血事件的发生。

#### 参考文献

- [1] MISHRA M K, KUKAL S, PAUL P R, et al. Insights into structural modifications of valproic acid and their pharmacological profile[J]. *Molecules*, 2022, 27(1): 104.
- [2] ALTENMÜLLER D M, HEBEL J M, DENIZ C, et al. Electrocorticographic and neurochemical findings after local cortical valproate application in patients with pharmacoresistant focal epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(6): e60-65.
- [3] GUO H, JING X, SUN J, et al. Valproic acid and the liver injury in patients with epilepsy: an update[J]. *Current Pharmaceut Design*, 2019, 25(3): 343-351.
- [4] GROTTKE O, MALLAIAH S, KARKOUTI K, et al. Fibrinogen supplementation and its indications[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(1): 38-49.
- [5] KUMAR R, VIDAURRE J, GEDELA S. Valproic acid-induced coagulopathy[J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 98(1): 25-30.
- [6] OZKAN D T, SARPER N, AKAR N. Genetic analysis of afibrinogenemia and hypofibrinogenemia: novel mutations in the FGB gene in the turkish population [J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(6): 529-532.
- [7] RAKMANOTHAM A, ITTIWUT R, KORRW ILAISAK P, et al. A novel deletion in the fibrinogen beta chain (FGB) gene causing hypofibrinogenemia[J]. *Thromb Res*, 2020, 186(1): 26-29.
- [8] CASINI A, UNDAS A, PALLA R, et al. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9): 1887-1890.
- [9] ROMOLI M, MAZZOCCHETTI P, D'ALONZO R, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(10): 926-946.
- [10] PENG X, YAN Y, CHEN R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of magnesium valproate versus sodium valproate in acute seizures[J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(2): 271-276.
- [11] HOLTKAMP M. Pharmacotherapy for refractory and super-refractory status epilepticus in adults[J]. *Drugs*, 2018, 78(3): 307-326.
- [12] ZANATTA G, SULA A, MILES A J, et al. Valproic acid interactions with the NavMs voltage-gated sodium channel [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(52): 26549-26554.
- [13] MISHRA M K, KUKAL S, PAUL P R, et al. Insights into structural modifications of valproic acid and their pharmacological profile [J]. *Molecules*, 2022, 27(1): 104.
- [14] DUARTE I F, CAIO J, MOEDAS M F, et al. Dihydrolipoamide dehydrogenase, pyruvate oxidation, and acetylation-dependent mechanisms intersecting drug iatrogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(23): 7451-7468.
- [15] ZACCARA G, LATTANZI S. A review of pharmacokinetic drug interactions between antimicrobial and antiseizure medications in children [J]. *Epileptic Disord*, 2021, 23(2): 229-256.
- [16] 齐晓涟, 张小莉, 董生. 15 例丙戊酸钠致血浆纤维蛋白原降低分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(4): 206-208.

- [17] 郭晨煜,郑文文,李凯敏,等. 丙戊酸钠致血小板减少及低 Fib 血症[J]. 药物不良反应杂志, 2016,18(3):216-217.
- [18] 陈海飞,李征洋,唐杰庆,等. 丙戊酸钠导致低纤维蛋白原血症与颅内出血一例[J]. 中华血液学杂志,2012,33(8):682.
- [19] JOHNSTON J P,NERENBERG S F. Valproic acid-induced thrombocytopenia-related spontaneous systemic bleeding[J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21:e927830.
- [20] KARAKAYALI B, ONSAL OZTURK D, YAZAR A S, et al. Hypofibrinogenemia and intra-articular hemorrhage due to valproic acid[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(12):1358-1359.
- [21] 李亚娟,刘亮,高巧林. 丙戊酸钠治疗脑卒中后癫痫患者疗效及对凝血指标的影响[J]. 血栓与止血学,2022,28(5):754-755.
- [22] KÖSE G, ARHAN E, UNAL B, et al. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment[J]. *J Child Neurol*, 2009, 24(12):1493-1498.
- [23] SERDAROGLU G, TÛTÛNCÛOGLU S, KAVAKLI K, et al. Coagulation abnormalities and acquired von willebrand's disease Type 1 in children receiving valproic acid [J]. *J Child Neurol*, 2002, 17(1):41-43.
- [24] EBERL W, BUDDER U, BENTELE K, et al. Acquired von Willebrand syndrome as side effect of valproic acid therapy in children is rare[J]. *Hämostaseologie*, 2009, 29(2):137.
- [25] KOENIG S, GERSTNER T, KELLER A, et al. High incidence of vaproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study[J]. *Blood Coagul Fibrinol*, 2008, 19(5):375-382.
- [26] TOPF H G, LISCHETZKI G, TROLLMANN R, et al. The effect of valproate therapy on thrombin generation determined by calibrated automated thrombography [J]. *Klin Pädiatr*, 2011, 223(3):165-168.
- [27] UGRAS M, YAKINCI C. Protein C, protein S and other pro-and anticoagulant activities among epileptic children using sodium valproate [J]. *Brain Dev*, 2006, 28(9):549-553.
- [28] LITVINOV R I, PIETERS M, DE LANGE-LOOTS Z, et al. Fibrinogen and Fibrin[J]. *Subcell Biochem*, 2021, 96:471-501.
- [29] GAULE T G, AJJAN R A. Fibrin(ogen) as a therapeutic target: opportunities and challenges [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6916.
- [30] ZHANG N, NEWMAN P J. Packaging functionally important plasma proteins into the  $\alpha$ -granules of human-induced pluripotent stem cell-derived megakaryocytes[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(2):244-252.
- [31] ULFHAMMER E, LARSSON P, MAGNUSON M, et al. Dependence of proximal gc boxes and binding transcription factors in the regulation of basal and valproic acid-induced expression of t-PA[J]. *Int J Vasc Med*, 2016, 2016:1-9.

(收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-05-08)

(上接第 4129 页)

- [12] 黄波,李巧琳. 创伤重点超声评估法在胸腹部创伤急诊中的应用研究[J]. 中国医疗器械信息, 2021,27(22):112-114.
- [13] MACIEJ D K, MAREK D I, JACEK S A, et al. Performance and skill retention of extended focused assessment with sonography for trauma for the paramedics [J]. *Anaest Critical Care Pain Med*, 2021, 40(2):100784.
- [14] MONTI J D, PERREAULT M D. Impact of a 4-hour introductory eFAST training intervention among ultrasound-naive US military medics[J]. *Military Med*, 2020, 185(5/6):E601-E608.
- [15] 王春霞,赵庆华,孙立倩,等. 三维超声模拟器在产科技能培训中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2021,13(26):57-61.

(收稿日期:2022-01-13 修回日期:2022-05-08)