

· 临床研究 ·

丙戊酸诱发肝衰竭 1 例报告及文献复习

傅大千, 蔡方成

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 重庆 400014)

[摘要] 报道 1 例丙戊酸(VPA)诱发婴儿肝衰竭病例。患儿,女,8个月16天,自生后1月余即被诊断为婴儿痉挛,以较大剂量 VPA 及氯硝西泮(CNP)治疗,近日合并肺炎伴癫痫发作加重,且颜面、颈胸部出现较多针尖大小出血点,伴牙龈出血,四肢尤双下肢明显凹陷性水肿。实验室检查见血象三系降低,严重低蛋白血症,但肝酶谱 ALT 正常,VPA 及 CNP 血药浓度均高于参考范围,考虑为 VPA 诱发肝衰竭。结合该病例的特殊临床表现和近年文献复习,对 VPA 诱发肝衰竭的高危因素、发生机制、早期临床判断、以及防治对策进行分析讨论。

[中国当代儿科杂志,2005,7(3):233-236]

[关键词] 丙戊酸;肝毒性;婴儿

[中图分类号] R971+.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2005)03-0233-04

Hepatic failure induced by valproic acid: a case report and review of the literatures

Da-Gan FU, Fang-Cheng CAI. Department of Neurology, Chongqing Children's Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400014, China (Email: fudagan@yahoo.com.cn)

Abstract: A case of valproic acid (VPA)-induced hepatic failure was reported. An 8.5-month-old female developed infantile spasm at 1 month of life. She was then treated with high-dose VPA and clonazepam (CNP). She manifested with frequent seizures in the presence of pneumonia. Gingival bleeding, as well as multiple punctuated hemorrhagic spots were observed on her face and cervico-thoracic areas. There was severe edema on her extremities, especially the lower extremities. A significant reduction of full blood count and severe hypoproteinemia were noted although transaminase ALT was still within normal range. Both serum VPA and CNP levels were beyond the reference range. Diagnosis of VPA-induced hepatic failure was based on the clinical and laboratory findings. This study reviewed the high risk factors, the pathogenesis, early diagnosis, prevention and treatment of VPA-induced hepatic failure based on the case report and published literatures.

[Chin J Contemp Pediatr, 2005, 7(3): 233 - 236]

Key words: Valproic acid; Hepatotoxicity; Infant

自 1961 年丙戊酸盐问世以来,迄今仍是最常用的一种抗癫痫药物(AED)。然而,对小儿患者存在引起肝衰竭的潜在危险。英国药物安全委员会^[1]曾对 1964~2000 年间英国儿童致死性药物副作用进行统计,发现最常见的死因为肝衰竭,占 15.1% (50/331),引起肝衰竭的主要药物是丙戊酸盐类药物(Valproic acid, VPA),占相关药物的 9.4% (31/331)。而且,VPA 致死性肝衰竭更容易发生在婴儿^[2]。国内很少见到 VPA 肝毒性的病例报道,现介绍我院神经内科于 2003 年诊治的 1 例,其临床表现和病情加重经过皆与文献报道一致,却不同于肝炎并发肝衰竭的一般表现,值得引起临床医师足够的重视。

1 病例报告

患儿,女,年龄 8 个月 16 天,因反复痉挛发作半年,咳嗽半月,加重伴气促、高热 3 d 入院。患儿出生后 1 月无明显诱因即出现频繁痉挛发作,EEG 报告变异型高幅失律,诊断为婴儿痉挛,先后予以丙戊酸(VPA)糖浆、氯硝西泮(CNP)口服治疗,10 d 后发作次数略有减少自动出院。入院前 4 周在另一医院就诊时被调整药物剂量为丙戊酸糖浆 2.5 mL,每日 3 次,CNP 0.5 mg,每日 3 次,发作次数曾一度减少。半月来咳嗽,近 3~4 d 咳嗽加重,伴发热、气促,以及恶心、呕吐、嗜睡和痉挛发作的明显加重。

[收稿日期]2004-06-03;[修回日期]2004-10-08

[作者简介]傅大千(1970-),男,博士,主治医师。主攻方向:小儿神经病学临床和实验研究。作者现单位:成都军区昆明总医院儿科。邮编:650032

患儿系 G2P1, 双胎之大, 孕 33 周, 脐带绕颈剖宫产娩出, 出生体重 1 600 g, 出生 5 min 的 Apgar 评分 6 分, 有缺氧缺血性脑病病史, 1 月另 5 天时头颅 CT 显示: “右室扩大, 中线向左偏移”。6 月龄才抬头, 迄今竖颈不稳, 仍不能翻身或扶坐。入院体检: T 37.5℃, P 152 次/min, R 62 次/min, 体重 6 kg, 头围 39 cm, 急性危重病容, 反应差, 刺激后无哭声, 嗜睡, 气促, 三凹征明显, 点头样呼吸, 鼻扇, 唇周紫绀, 口吐白沫。全身皮肤无明显黄染, 颜面轻度水肿。前囟 0.5 cm × 0.5 cm, 张力不高, 双瞳孔 0.3 mm, 等大等圆, 光反射迟钝, 双肺大量中细湿啰音, 心律齐, 有力, 无杂音。腹软, 肝肋下 1.5 cm, 四肢肌张力较低, 肌力 III ~ IV 级。双下肢凹陷性水肿, 克氏征、布氏征及巴氏征均未引出。实验室检查: 肝功检查中血清胆红素正常, 血清总蛋白 46.5 g/L、清蛋白 25.5 g/L、球蛋白 21 g/L、ALT 32 U/L、AST 59.3 U/L、LDH 341.0 U/L。小便常规及肾功能正常。血常规 RBC $2.94 \times 10^{12}/L$, Hb 84 g/L, PLT $26 \times 10^9/L$, WBC $3.2 \times 10^9/L$, N 0.3, L 0.7。荧光偏振法(FPIA)测定: VPA 血清峰浓度 132.04 μg/mL、谷浓度 125.92 μg/mL(正常参考值 50 ~ 100 μg/mL), CNP 血清峰浓度 99.72 ng/mL、谷浓度 69.86 ng/mL(正常参考值 20 ~ 90 ng/mL)。痰培养: 肺炎克雷伯菌。胸片: 双肺纹不清, 双肺野内可见较明显片状密度增高影, 未见心影增大, 符合支气管肺炎。入院诊断: ①婴儿痉挛; ②支气管肺炎; ③脑性瘫痪。入院后因考虑 VPA 引起肝衰竭可能性, 立即停用 VPA, 改用妥泰逐渐增量联合 CNP 抗癫痫治疗, 并以安定静脉推注或持续点滴控制频繁的痉挛发作。同时以西力欣和邻氯青霉素控制肺部感染。入院后第 4 天患儿面色苍白, 呼吸急促, 痰响明显, 且颜面颈胸部见较多针尖大小散在出血点, 伴牙龈出血。巩膜皮肤无黄染, 肝肋下 3.5 cm, 质稍硬, 脾未扪及。四肢尤双下肢凹陷性水肿更加明显, 皮肤发亮, 水肿遍及背部。呼吸困难进一步加重, 血气分析提示 II 型呼吸衰竭而转 ICU 抢救, 最后因继续频繁抽搐发作, 家长要求自动出院。

2 讨论

自 1978 年丙戊酸在美国正式上市以后, 即陆续有该药引起急性致死性肝衰竭的报告。1984 ~ 1996 年, Dreifuss 等^[2~4] 3 次回顾分析全美发生致死性肝毒性病例资料, 提出 VPA 致死性肝毒性最大的危险因素包括: 2 岁以下婴儿、大剂量、与其他抗癫

痫药(antiepileptic drug, AEDs)多药联合治疗、以及伴有智力迟缓、发育延迟、先天异常和其他神经系统疾病者。自 20 世纪 80 年代美国医师重视 VPA 的高危因素后, VPA 致死性肝衰竭的发生率从 1978 ~ 1984 年的 0.93/10 000 降到 1985 ~ 1986 年的 0.2/10 000。

目前多数认为, VPA 的肝毒性主要与其在体内的活性代谢产物导致线粒体功能障碍紧密相关。VPA 在体内酯酰 CoA(辅酶 A)合成酶作用下活化为丙戊酰 CoA 过程中, 竞争性消耗大量游离 CoA, 致使酯酰 CoA 与游离 CoA 的比率增高且线粒体基质内乙酰 CoA 浓度减低。结果导致: ①氧化过程受抑制, 丙戊酰 CoA 或 VPA 代谢产物酯酰 CoA 的堆积直接抑制一些酶的活性, 进而抑制线粒体的氧化过程; ②能量代谢障碍: 由于线粒体内游离 CoA 相对减少或耗竭使脂肪酸的 β-氧化、三羧酸循环等过程受到干扰, 进而能量生成障碍。此外, VPA 还直接使一些与能量密切相关的酶类, 如琥珀酸脱氢酶、醛缩酶 B 等关键酶的 mRNA 表达下调^[5], 或使呼吸链中细胞色素 aa3 含量及细胞色素氧化酶活力减低^[6], 均直接影响能量的生成; ③高氨血症: 能量生成障碍以及对线粒体中与鸟氨酸循环密切相关酶的影响等, 均可妨碍尿素合成, 使 VPA 治疗的患者出现高氨血症, 当 VPA 与其它抗癫痫药物联合使用时尤其值得注意^[7]。有研究表明^[8], 当 VPA 与苯妥英钠、苯巴比妥或卡马西平等酶诱导剂联合使用时, 婴儿及儿童显示出更高的具有非常强肝毒性 VPA 中间代谢产物 4-ene-VPA 与 VPA 血浓度比值, 表明有更多肝毒性代谢产物形成, 而且当有遗传性代谢缺陷时 VPA 诱发肝毒性的可能更大^[9]。

其他一些因素也参与 VPA 对肝的损伤, 如 VPA 使大鼠血浆及肝脏中过氧化应激的标志物质 F(2)-isoprostane(15-F(2t)-IsoP)明显增高^[10], 而且 VPA 的活性代谢产物 4-ene-VPA 能使谷胱甘肽耗竭^[11], 这都说明脂质过氧化在 VPA 的肝毒性中起一定作用。

据调查发生肝衰竭的患者中, 73% 发生在服用 VPA 后 90 d 内^[2]。及时发现其毒副作用并尽早采取干预措施, 可防止严重反应、甚至死亡的发生。临床上传统采用监测肝酶谱的方法, 然而, 据报道^[12] 近 44% 以上服用 VPA 患者会出现肝功异常但并无肝衰竭发生, 部分升高的肝功能值在继续服用丙戊酸中可以自行恢复正常, 与肝酶诱导性抗癫痫药联合治疗者更为多见。这说明肝功酶谱不是一种灵敏的用于预测 VPA 肝严重毒性发生的实验室指标。

Hauser^[13]报道50例VPA单药治疗的癫痫患儿,发现用药3周后肝酶谱无升高而血清总蛋白、清蛋白和纤维蛋白原含量明显减少,提示患儿早在“无症状”时其肝脏合成功能可能已经受到损害。而且该作者认为VPA导致血象三系减少,可能与VPA对骨髓造血干细胞或前体细胞的直接毒性作用有关。也有报道^[14]接受VPA治疗的病人,多伴有凝血功能改变等血液系统的副作用。由于凝血因子半衰期短,据此似乎提示在VPA肝毒性损害的监测中,涉及肝脏合成功能性的试验,可能比肝酶学检查更有提示意义。此外,Ratnaike等^[15]报道长期服用VPA,尤其联合酶诱导剂的患者,约半数以上可伴有高氨血症。

鉴于目前的常规肝功能检查尚不能可靠预测VPA引起的肝衰竭,密切观察VPA肝毒性的早期临床征象就显得十分重要。据Konig等^[9]两次对德国共24例与VPA相关的肝衰竭患儿临床表现分析认为,发生肝衰竭的早期主要表现为:①突然原因不明的恶心与呕吐、厌食及昏睡;②原因不明的水肿与黄疸;③2岁以下婴儿,若突然出现发热性疾病合并癫痫发作加重,甚至持续状态时,也要想到药物性肝损伤,甚至肝衰竭的可能性。

基于对VPA肝毒性的流行病学调查,一些作者提出以下几点措施对减少VPA肝损伤的发生有重要意义^[16]:①对3岁、尤其2岁以下小儿,应避免VPA与其它抗癫痫药的联合使用,不得已必需联合用药时,要充分权衡多药治疗的利弊;②对于那些本身已有肝脏疾病或有肝病家族史的小儿应避免使用VPA;③调整VPA的剂量,使之在能控制发作的最低剂量水平;④避免与水杨酸类药物同时使用;⑤严密监测药物性肝损伤的临床表现,如恶心、呕吐、头痛、嗜睡、水肿、黄疸或突然的癫痫发作加重,尤其发热性疾病后出现肝毒性临床症状者,应立即停止VPA治疗。自1985年全美医师对前述危险因素主动回避后,美国就很少再发生此类不良事件。这也进一步肯定了如上所述各种高危因素的重要价值。

药物性肝衰竭的致死率往往在80%以上^[17]。一旦发生肝毒性,应立即撤除药物,并予以支持治疗。针对VPA肝毒性主要与其对线粒体损伤有关,美国小儿神经病学专家组强调早期大剂量静脉使用L-肉碱^[18]。Bohan等^[19]报道10例急性严重VPA肝毒性损害患者,起病5d内经静脉给以L-肉碱治疗后全部存活。证明早期肉碱治疗是成功抢救VPA肝病最为关键的措施。尤其静脉用药保证了

较高肉碱血浓度,从而获得更为理想疗效。

此外,体外研究尚证明抗氧化剂如维生素C、维生素E对4-ene-VAP所致谷胱甘肽缺失的肝细胞损伤也有一定保护作用^[20]。最后,对能排除Alpers-Huttenlocher综合征等伴有神经系统变性疾病的肝衰患儿,原位肝移植也许是一种挽救生命的有效手段^[21]。

Kondo等^[22]发现使用VPA缓释剂患者较服用普通剂型者有更小的VPA白天血药浓度波动,并较少生成如4-ene-VPA等对肝脏有强烈毒性的VPA代谢产物,表明改变VPA药物剂型能在一定程度上降低其肝毒性的发生。

本例患儿所具有的以下临床表现均支持丙戊酸诱发肝脏毒性不良反应^[16]:①2岁以下婴儿,合并脑发育延迟和脑性瘫痪,均是容易发生VPA肝损伤的生理病理因素;②服用了较大剂量VPA,血药浓度高;③严重感染(肺炎)后同时出现恶心、呕吐、嗜睡和癫痫发作的明显加重;④虽然肝功酶谱检查仅AST轻度升高,但患儿出现原因不明的严重低蛋白血症和全身水肿,尿常规及肾功能正常,提示急性肝脏蛋白合成功能障碍的存在;⑤此次病情加重后同时存在皮肤、牙龈出血倾向,实验室检查血象三系降低,也支持VPA不良反应的发生;⑥联合使用抗癫痫药。

VPA是当前临床广泛使用的抗癫痫药,该药诱发致死性肝衰竭的发生率虽不高,但却更多发生在两岁前婴幼儿,且病死率高,预后严重,儿科医师尤应注意。预防其发生的关键是熟悉并注意该药诱发肝衰竭的各项危险因素。肝酶谱检测并不是VPA诱发肝衰竭的早期敏感指标,患儿常更多先表现为血清清蛋白、凝血酶原等肝脏合成功能的障碍,以及出现不能解释的恶心、呕吐、嗜睡、黄疸和癫痫发作加重等,皆值得临床医师重视。

[参 考 文 献]

- [1] Clarkson A, Choonara I. Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK[J]. Arch Dis Child, 2002, 87(6):462-466.
- [2] Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review[J]. Neurology, 1987, 37(3):379-385.
- [3] Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II. U. S. experience since 1984[J]. Neurology, 1989, 39(2 pt 1):201-207.
- [4] Bryant AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U. S. experience since 1986[J]. Neurology, 1996, 46(2):465-469.

- [5] Plant N, Barber P, Horner E, Cockburn CL, Gibson G, Bugelski P, et al. Differential gene expression in rats following subacute exposure to the anticonvulsant sodium valproate[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002,183(2):127-134.
- [6] Ponchaut S, van Hoof F, Veitch K. Cytochrome aa3 depletion is the cause of the deficient mitochondrial respiration induced by chronic valproate administration[J]. *Biochem Pharmacol*, 1992, 43(3):644-647.
- [7] Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs[J]. *Int J Clin Lab Res*, 1999, 29(1):36-40.
- [8] Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences[J]. *Epilepsia*, 2002, 43 (Suppl 3): 53-59.
- [9] Konig SA, Siemes H, Blaker F, Boenigk E, Gross-selbeck G, Hanefeld F, et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities[J]. *Epilepsia*, 1994, 35(5): 1005-1015.
- [10] Tong V, Chang TK, Chen J, Abbott FS. The effect of valproic acid on hepatic and plasma levels of 15-F(2t)-isoprostane in rats[J]. *Free Radic Biol Med*, 2003,34(11):1435-1446.
- [11] Tang W, Abbott FS. Characterization of thiol-conjugated metabolites of 2-propylpent-4-enoic acid (4-ene VPA), a toxic metabolite of valproic acid, by electrospray tandem mass spectrometry[J]. *J Mass Spectrom*, 1996,31(8):926-936.
- [12] Coulter DL, Wu H, Allen RL. Valproic acid therapy in childhood epilepsy[J]. *JAMA*, 1980,244(8):785-788.
- [13] Hauser E, Seidl R, Freilinger M. Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy[J]. *Brain Dev*, 1996,18(2):105-109.
- [14] Banerjee MC, Diener W, Kutschke G, Schneble HJ, Korinthenberg R, Sutor AH. Pro- and anticoagulatory factors under sodium valproate-therapy in children[J]. *Neuropediatrics*, 2002,33(4): 215-220.
- [15] Ratnaike RN, Schapel GJ, Purdie G. Hyperammonaemia and hepatotoxicity during chronic valproate therapy: enhancement by combination with other antiepileptic drugs[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1986,22(1):100-103.
- [16] Dreifuss FE. Fatal liver failure in children on valproate[J]. *Lancet*, 1987,1(8523):47-48.
- [17] Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(17):1118-1127.
- [18] De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives[J]. *Epilepsia*, 1998, 39(11): 1216-1225.
- [19] Bohan TP, Helton E, McDonald I, Konig S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity[J]. *Neurology*, 2001,56(10):1405-1409.
- [20] Jurima-Romet M, Abbott FS, Tang W, Huang HS, Whitehouse LW. Cytotoxicity of unsaturated metabolites of valproic acid and protection by vitamins C and E in glutathione-depleted rat hepatocytes[J]. *Toxicology*, 1996,112(1):69-85.
- [21] Delarue A, Paut O, Guys JM, Montfort MF, Lethel V, Roquelaure B, et al. Inappropriate liver transplantation in a child with Alpers-Huttenlocher syndrome misdiagnosed as valproate-induced acute liver failure[J]. *Pediatr Transplant*, 2000,4(1):67-71.
- [22] Kondo T, Tokinaga N, Suzuki A, Ono S, Yabe H, Kaneko S, et al. Altered pharmacokinetics and metabolism of valproate after replacement of conventional valproate with the slow-release formulation in epileptic patients[J]. *Pharmacol Toxicol*, 2002,90(3): 135-138.

(本文编辑:吉耕中)