

· 研究进展 ·

丙戊酸钠致严重急性肝损伤的回顾性分析

惠红岩, 周祥, 陈明, 邓智建* (新乡医学院第一附属医院, 卫辉 453100)

摘要 **目的:** 探讨丙戊酸类药物致急性严重肝损伤的特点、相关因素及临床转归, 为临床合理用药提供依据。**方法:** 关键词以“丙戊酸”分别搭配“肝损害”“肝损伤”“肝炎”“肝毒性”, 检索 CNKI 期刊全文数据库和万方医学网相关文献, 就药物不良反应 (ADR) 相关情况进行统计、分析。统计患者年龄、性别、日剂量、是否合并肝脏相关疾病、发生 ADR 时的用药时间、血药浓度、肝酶变化、临床表现与转归等情况。**结果:** 共检索到丙戊酸类药物致严重肝损伤的病例报告 13 篇, 共 15 例。1) 女性 (占 66.67%) 患者占比较高; 2) 儿童 (占 40%) 及老年人 (占 26.67%) 是丙戊酸肝损伤的高危人群; 3) 丙戊酸初次用药后的前两个月是发生肝损伤的高危期; 4) 临床转归与肝损伤始发表现中的转氨酶水平高低无必然联系; 5) 肝脏相关疾病史不是丙戊酸钠导致急性肝损伤的影响因素, 但肝脏疾病史与临床转归是否有必然联系尚有待临床进一步观察; 6) 肝损伤的发生与剂量过大、血药浓度过高无必然联系; 7) 多见皮肤 / 眼睑黄染、恶心 / 食欲不振等, 也可见腹泻、水肿、发热、皮疹, 偶见头晕头痛、皮肤红斑。**结论:** 丙戊酸类药物可致急性肝损伤, 严重时可致死。临床用药前应慎重选择用药人群, 对患者既往肝脏疾病史、儿童、老人要慎重选用, 使用过程中要密切监测肝功能; 加强患者及家属用药教育, 一旦发生疑似肝损伤症状, 要及时就医, 尽可能避免出现致死性结局。

关键词: 丙戊酸; 急性肝损伤; 合理用药; 回顾性

中图分类号: R27; R5 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)07-0819-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.07.019

Retrospective Analysis of Severe Acute Liver Injury Induced by Sodium Valproate

Hui Hongyan, Zhou Xiang, Chen Ming, Deng Zhijian* (The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China)

Abstract Objective: To discuss the characteristics, related factors and clinical outcomes of severe acute liver injury induced by sodium valproate so as to provide a basis for clinical rational drug use. **Methods:** The ages, sexes, daily dose, combination of liver related diseases, medication time of ADR, blood drug concentration, alteration of liver enzymes, clinical manifestations as well as prognosis were analyzed by searching CNKI and Wanfang databases with keywords of "sodium valproate" combined with "liver damage", "liver injury", "hepatitis", and "liver toxicity" respectively. **Results:** A total of 13 case reports including 15 cases of severe liver injury induced by sodium valproate were obtained. 1) Women (66.67%) accounted for a relatively high proportion of patients; 2) Children (40%) and the elderly (26.67%) were at high risk for liver injury; 3) The first two months after the initial use of the drug was the high-risk period of liver injury; 4) There was no necessary association

between the clinical outcome and the level of transaminase of the initial manifestations of liver injury; 5) The history of liver-related disease was not the influencing factor of acute liver injury caused by sodium valproate, but whether the clinical outcome and liver disease history were correlated or not had yet to be further clinically observed; 6) There was no necessary association between the live injury and the high dose as well as the high blood drug concentration; 7) Skin/eyelid yellow dye, nausea, loss of appetite, etc. were more common; diarrhea, edema, fever, rash, occasional dizziness headache, and skin erythema were also seen. **Conclusion:** Sodium valproate can cause acute liver injury and can be fatal. Patient population should be carefully selected before the clinical use of the drug. Patients with previous history of liver disease, children, and the elderly should carefully use the drug. The liver function should be closely monitored during the use of the drug. Education of patients and family members should be strengthened. Whenever suspected liver injury symptoms occur, patients should be given timely medical treatment as soon as possible to prevent the occurrence of fatal outcome.

Keywords: sodium valproate; acute liver injury; rational drug use; retrospective

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指药物或其代谢产物引起的肝脏损害^[1], DILI是最常见和最严重的药物不良反应 (ADR) 之一^[2], 重者可致急性肝衰竭 (ALF) 甚至死亡^[3]。大样本的研究显示引起我国肝损害常见的药物有抗结核药和抗微生物药等^[4], 抗癫痫药所致的肝损害则少见。但在所有抗癫痫药物引发的肝损害中, 丙戊酸钠占首位^[5]。美国FDA药品信息网已将丙戊酸钠可能导致的肝中毒、胎儿畸形、胰腺炎三项不良反应归入黑匣子警告^[6]。为了解丙戊酸钠致严重肝损害的特点、相关因素及临床转归, 本文检索CNKI期刊全文数据库和万方医学网相关文献共计13篇病例报告进行回顾性分析, 以期临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

检索CNKI 期刊全文数据库和万方医学网, 检索截至时间: 2016年12月30日。以“丙戊酸”分别搭配“肝损害”“肝损伤”“肝炎”或“肝毒性”等进行检索、下载病例报告原文。纳入标准: DILI临床诊断目前仍为排他性诊断, 结合用药史、临床特征和肝脏生化学指标动态改变的特点、药物再刺激反应、其他肝损伤病因的排除等进行综合分析。诊断标准采用符合RUCAM因果关系评分量表^[7]的病例报告; 剔除标准: 综述文献和重复的病例报告。统计患者年龄、性别、日剂量、合并用药、是否合并肝脏相关疾病、发生ADR时的用药时间、血药浓度、肝酶变化、临床表现与转归等情况进行分析和讨论。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

纳入分析的病例报告共13篇15例, 年龄范围2~86岁, 其中女性占66.67%; 2~12岁年龄段患者占40%, >60岁年龄段患者占26.67%, 共计66.67%。

2.2 发生肝损伤的时间

15例中的14例 (占87.5%) 均为初次使用丙戊酸钠; 1例为因双相障碍 (躁狂症) 3次使用丙戊酸钠症状好转后停药, 第四次使用丙戊酸镁缓释片45天后发生急性肝损伤。急性肝损伤的发生时间为用药后10天~3年不等, 其中, <60天的11例 (占73.33%)。

2.3 临床转归与转氨酶水平、肝脏既往疾病史的关系

2.3.1 临床转归与转氨酶水平

15例病例中, 经停药、保肝等治疗后9例肝功能恢复正常 (占60%), 肝组织变性、死亡的6例 (占40%)。肝功能恢复正常的9例中, 始发表现转氨酶正常2例, 转氨酶升高7例: ALT \geq 25~73 ULN, AST \geq 15~95 ULN; 肝组织变性、死亡的6例中, 转氨酶均升高, ALT \geq 6~78 ULN; AST \geq 8~70 ULN, 详见表1。

2.3.2 临床转归与肝脏相关疾病史

15例病例中, 仅2例有既往脂肪肝/乙肝史, 13例未合并任何肝脏相关疾病。但是, 2例既往脂肪肝/乙肝史者均因发生急性肝损伤而至死亡, 二者是否有必然联系尚有待临床进一步观察。

2.4 肝损伤与日剂量、血药浓度的关系

15例中, 儿童日剂量 $300 \sim 500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 成人日剂量 $600 \sim 1500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 血药浓度数据不全, 仅4例可获取, 血药浓度分别为10.11、57.77、72.43、 $108.3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。根据丙戊酸钠说明书: 日剂量均不超过说明书推荐剂量范围; 有效血药浓度范围为 $40 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($300 \sim 700 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 可获知的4例血药浓度数值均在有效血药浓度范围内/以

下, 患者仍然发生肝损伤。

2.5 累及器官及始发临床表现

丙戊酸钠所致急性肝损伤的始发临床表现多见皮肤/眼睑黄染6例, 恶心/食欲不振5例, 乏力3例, 腹泻2例, 发热2例, 皮疹2例, 头晕、头痛1例, 皮肤红斑1例, 详见表1 (患者临床表现可有多种, 统计数据大于15例)。

表1 丙戊酸致严重肝损伤的相关临床情况

始发临床表现	例数	临床转归	转氨酶
皮肤/眼睑黄染	6	1、好转(9例): 治疗后症状消失, 转氨酶恢复正常, 肝脏无器质性病变, 时间范围7~45天。 2、死亡(3例): 时间范围5~45天。 3、肝组织发生器质性改变(3例): 肝硬化、脂肪变性等。	1、正常(2例)
恶心/食欲不振	5		2、升高(13例)
乏力	3		ALT \geq 50 ULN (4例)
腹泻	2		ALT \geq 20~50 ULN (6例)
水肿	2		ALT \geq 5~20 ULN (3例)
发热	2		AST \geq 50 ULN (6例)
皮疹	2		AST \geq 20~50 ULN (4例)
头晕头痛	1		AST \geq 5~20 ULN (3例)
皮肤红斑	1		

3 讨论

3.1 丙戊酸钠致急性肝损伤的特点及相关因素分析

从上述分析可见, 丙戊酸钠致急性肝损伤的特点及相关因素有以下四个方面表现。

3.1.1 性别与年龄及用量

1) 女性(占66.67%)患者占比较高。2) 儿童(占40%)及老年人(占26.67%)是丙戊酸肝损伤的高危人群。资料显示, 丙戊酸钠除直接的肝毒性外, 也可发生特异质反应, 出现严重肝功能异常, 甚至是肝衰竭, 其特点肝损害的严重程度与丙戊酸钠剂量无关, 多发生于幼年患儿, 发生率为 $1/10000 \sim 1/45000$ ^[8]。此类患者使用需谨慎并密切观察。3) 15例病例中, 肝损伤的发生并非剂量过大、血药浓度过高所致, 二者无必然联系。

3.1.2 发病时间

15例中的14例(占87.5%)均为初次使用丙戊

酸钠; 急性肝损伤的发生时间为用药后10天~3年不等, 其中, <60天的占11例(占73.33%)。因此, 考虑丙戊酸初次用药后的前两个月可能是发生肝损伤的高危期, 建议密切监测肝损伤相关指标及体征变化。

3.1.3 基础病变对肝损伤及转归的影响

临床转归与肝损伤始发表现中的转氨酶水平高低无必然联系。

3.1.4 ADR主要临床表现

多见皮肤/眼睑黄染、恶心/食欲不振、恶心等, 也可见腹泻、水肿、发热、皮疹, 偶见头晕头痛、皮肤红斑。

3.2 丙戊酸钠致急性肝损伤的机制分析

肝脏相关疾病史不是丙戊酸钠发生急性肝损伤的影响因素, 但肝脏疾病史与临床转归是否有必然联系尚有待临床进一步观察。对于有既往肝脏相关

疾病史的患者,需要慎用丙戊酸类药物或者在使用过程中密切监测。

从本文可以看到,丙戊酸可引起不同类型的肝损伤,一种是可逆性肝功能不全,另一种类型的肝损害是不可逆性的肝中毒甚至死亡。

DILI发病机制复杂,往往是多种机制先后或共同作用的结果,迄今尚未充分阐明。通常可概括为药物的直接肝毒性和特异质性肝毒性作用。

药物的直接肝毒性往往呈剂量依赖性,通常可预测,潜伏期短,个体差异不显著,也称固有型DILI^[9-10],目前已相对少见。特异质性肝毒性(IDILI)的发生机制是近年的研究热点,具有不可预测性,现临床上较为常见,个体差异显著,与药物剂量常无相关性,动物实验难以复制,临床表现多样化^[9]。根据本文中15例急性肝损伤的特点,可判断属于丙戊酸钠的特异质性肝毒性。

IDILI又可分为免疫特异质性DILI和遗传特异质性DILI。免疫特异质性DILI有两种表现:一是超敏性,通常起病较快(用药后1~6周),临床表现为发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等,再次用药可快速导致肝损伤。本文中有2例患者始发临床表现为发热、皮疹,考虑为超敏性免疫特异质性DILI,1例使用20天左右出现发热、皮疹,最高体温40℃,经治疗28天后患者好转出院;1例使用60天左右发病,表现为皮疹、发热、昏睡,继而发展为肝坏死,18天后死亡。另一种是药物诱发的自身免疫性损伤,发生缓慢。遗传特异质性DILI通常无免疫反应特征,起病缓慢(最晚可达1年左右),再次用药未必快速导致肝损伤^[11],本文中3例患者发病在1年以上,均为12岁以下儿童,其中1例为2岁半,以癫痫持续状态为始发临床表现,5天后死亡,另外2例以眼睑、双下肢水肿/皮肤暗红斑为始发临床表现,经治疗后好转出院。

3.3 安全用药建议

结合以上分析,对丙戊酸钠所致急性肝损伤的首要治疗措施是及时停用导致肝损伤的可疑药物,为避免贸然停药可能导致癫痫等原发疾病加重的风险,可参考FDA药物临床试验中的停药标准^[12-13](出现下列情况之一):1)血清ALT或AST>8 ULN;2)ALT或AST>5 ULN,持续2周;3)ALT或AST>3 ULN,且TBil>2 ULN或INR>1.5;4)ALT或AST>3 ULN,伴疲劳及消化道症状等

逐渐加重,和/或嗜酸性粒细胞增多(>5%)。

尽管成人服用丙戊酸钠发生严重肝中毒较罕见,但还是应加强预防措施,治疗前查一次肝功能,治疗后定期复查。及时识别丙戊酸的这一副作用并及时停药,避免丙戊酸引起肝损害的致死性结局是有可能的。有基础肝病背景或存在多种肝损伤病因的患者,应用丙戊酸时应注意更密切地监测。

4 结论

丙戊酸类药物可致急性肝损伤,严重时可致死。因此,临床用药前应慎重选择用药人群,对患者既往患有肝脏疾病史、儿童、老人要慎重选用,使用过程中要密切监测肝功能;加强患者及家属用药教育,一旦发生疑似肝损伤症状,要及时就医,尽可能避免出现致死性结局。

参考文献:

- [1] 李建生,刘蔚.药物性肝病发病机制及分类[J].中国实用内科杂志,2008,(28):215-217.
- [2] Miguel A, Azevedo LF, Ara Case jo M, et al. Frequency of adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. Pharmacoeconom Drug Saf, 2012, (21): 1139-1154.
- [3] Li L, Jiang W, Wang J Y. Clinical Analysis of 275 Cases of Acute Drug-induced Liver Disease[J]. Front Med China, 2007, (1): 5861.
- [4] 姚飞,汪燕燕.综合分析药物性肝损害9355例[J].安徽医药,2011,(15):1312-1314.
- [5] 孙纪军,王学峰.抗癫痫药物引起的肝损伤[J].中华神经科杂志,2006,39(1):66-68.
- [6] Warning: Life Threatening adverse Reaction[EB/OL]. (2011-07-03) [2017-02-07]. <http://www.drugs.com/pro/valproate.html>.
- [7] 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组.药物性肝损伤诊治指南[J].肝脏,2015,20(10):750-767.
- [8] 黄静,任榕娜.抗癫痫药物致肝损伤的研究进展[J].实用儿科临床杂志,2007,(22):465-467.
- [9] Padda MS, Sanchez M, Akhtar A J, et al. Drug-induced Cholestasis[J]. Hepatology, 2011, (53): 1377-1387.
- [10] Khandelwal N, James L P, Sanders C, et al. Unrecognized Acetaminophen Toxicity as a Cause of Indeterminate Acute Liver Failure[J]. Hepatology, 2011, (53): 567-576.

- [11] Hayashi PH, Fontana R J. Clinical Features, Diagnosis and Natural History of Drug-induced Liver Injury[J]. Semin Liver Dis, 2014, (34): 134-144.
- [12] Ford R, Schwartz L, Dancey J, et al. US Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Drug-induced Liver Injury- Premarketing Clinical Evaluation[J]. Eur J Cancer, 2009, (45): 268-274.
- [13] 茅益民, 刘晓琳, 陈成伟. 2013年美国FDA药物性肝损伤指南介绍[J]. 肝脏, 2013, (1): 325-330.

(收稿日期 2017年2月27日 编辑 邹宇玲)