

• 病例报告 •

## 丙戊酸钠致高氨血症 1 例\*

余菲<sup>1</sup> 叶友胜<sup>1</sup> 张琳<sup>1</sup>

**[摘要]** 回顾性分析合肥市第一人民医院重症医学科 ICU 收治的 1 例复杂高氨血症老年患者的临床资料并进行总结。患者因脑外伤伴癫痫发作收住入院,既往有胆管癌伴肝转移病史,入院后予丙戊酸钠控制癫痫发作,病程中患者肺部感染严重,肝功能正常,血氨升高,加用苯巴比妥肌内注射联合丙戊酸钠缓释片口服后出现血氨迅速升高。停用抗癫痫药物后,患者血氨逐步降至正常。高氨血症的病因不易鉴别,尤其是丙戊酸钠引起的非肝硬化性高氨血症临床不常见,在诊疗工作中需高度重视,避免漏诊、误诊。

**[关键词]** 非肝硬化性高氨血症;丙戊酸钠;不良反应

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2022.05.012

**[中图分类号]** R651 **[文献标志码]** D

## Hyperammonemia caused by sodium valproate: a case report

YU Fei YE Yousheng ZHANG Lin

(Department of Critical Care Medicine, Hefei First People's Hospital, Hefei, 230001, China)

Corresponding author: ZHANG Lin, E-mail: 2005202zhl@sina.com

**Summary** To study the clinical diagnosis and treatment characteristics of sodium valproate-related hyperammonemia. To retrospectively analyze and summarize the clinical data of an elderly patient with complex hyperammonemia in ICU of our hospital. The patient was admitted to the hospital due to brain trauma and seizures. He had a history of cholangiocarcinoma with liver metastasis. After admission, sodium valproate was used to control the seizures. During the course of the disease, the patient had severe lung infection, normal liver function, and elevated blood ammonia. After oral administration of phenobarbital combined with sodium valproate sustained-release tablets, blood ammonia rapidly increased. After stopping the antiepileptic drugs, the patient's blood ammonia gradually decreased to normal. The etiology of hyperammonemia is not easy to identify, especially non-hepatic hyperammonemia caused by sodium valproate is not common in clinical practice. It is necessary to attach great importance to clinical diagnosis and treatment to avoid missed diagnosis and misdiagnosis.

**Key words** non-hepatic hyperammonemia; valproate; adverse reactions

临床上高氨血症患者常合并肝脏基础疾病,非肝脏损伤引起的高氨血症临床上容易忽视、误诊,耽误病情。ICU 患者病情复杂,常合并有引起血氨升高的多种高危因素,并且病因鉴别困难。丙戊酸钠诱发的伴有神经系统异常症状的高氨血症称为丙戊酸钠相关性高氨血症脑病(valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, VHE),临床少见,不易诊断<sup>[1-3]</sup>。现将我科收治的 1 例合并肝脏基础疾病的老年患者应用丙戊酸钠诱发高氨血症的诊治情况报告如下。

### 1 病例资料

患者,男,77 岁。“跌倒后出现意识不清伴四

肢抽搐半小时余”于 2021 年 6 月 10 日入院。急诊予地西洋静推注后癫痫症状得以控制,完善头部 CT 检查提示“蛛网膜下腔出血、左侧额颞顶硬膜下血肿”,收住我院神经外科治疗。该患者有胆管癌病史 2 年,2019 年 2 月于外院行经皮经肝胆道引流治疗解除梗阻性黄疸,2019 年 4 月行“胆管癌根治术”治疗,术后因并发腹腔淋巴结及肝脏转移,于 2019 年 9 月开始规律化疗,末次化疗时间为 2021 年 4 月 28 日,化疗期间未见明显不良反应。入院体检:神志浅昏迷,格拉斯哥昏迷评分为 8 分(E1V2M5)。全身皮肤黏膜无异常,心肺体检(-),四肢肌张力稍高,肌力检查不配合,双下肢无水肿,脑膜刺激征(-),病理征(-)。

患者入住神经外科后完善检查,结果提示:白细胞  $18.98 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分率 47.0%,血小板、胆红素、转氨酶、肌酐均正常,血氨  $28.02 \mu\text{mol/L}$ 。治疗上予头孢替安抗感染、止

\*基金项目:合肥市重点学科建设资助项目[No:合卫科教(2019)160 号];合肥市名医工作室资助项目[No:合人才(2019)1 号]

<sup>1</sup>合肥市第一人民医院重症医学科(合肥,230001)  
通信作者:张琳, E-mail: 2005202zhl@sina.com

血、营养神经、维持内环境稳定、营养支持等,因再次出现癫痫发作,予丙戊酸钠静脉泵入处理。2021年6月11日患者突然出现意识障碍程度加深,复查头颅CT未见新发病灶,血常规同前,胆红素、转氨酶、肌酐仍正常,血氨升高至 $100.02\ \mu\text{mol/L}$ 。予加用精氨酸谷氨酸静脉滴注、门冬氨酸鸟氨酸静脉滴注、乳果糖口服、醋酸灌肠等降血氨治疗。2021年6月14日患者突发呼吸困难,吸氧下经皮无创氧饱和度在70%左右,雾化吸痰等处理无改善,予气管插管后转入我科。患者入我科当天完善相关检查:血常规较前进一步升高,降钙素原 $1.62\ \text{ng/mL}$ ,胆红素、转氨酶、肌酐均正常,血氨 $102.12\ \mu\text{mol/L}$ ;痰涂片示:G-杆菌略呈优势;尿涂片未见异常;急诊X线胸片示:双肺炎症。故更换头孢哌酮钠舒巴坦钠加强抗感染,降血氨治疗同前,因未见再次癫痫发作,暂停丙戊酸钠抗癫痫治疗。2021年6月16日痰培养回示肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌,予加用万古霉素 $500\ \mu\text{g}$ ,q8h。2021年6月18日血常规恢复正常,降钙素原 $1.03\ \text{ng/mL}$ ,血氨降低至 $57.62\ \mu\text{mol/L}$ 。患者神志转嗜睡,请神经内科会诊后予加用苯巴比妥肌内注射联合丙戊酸钠缓释片 $0.5\ \text{g}\ \text{qd}$ 口服预防癫痫发作。2021年6月21日,患者复查血氨为 $168.16\ \mu\text{mol/L}$ ,立即停用丙戊酸钠及苯巴比妥。2021年6月22日,患者再次复查血氨为 $112.04\ \mu\text{mol/L}$ 。2021年6月23日,复查血氨为 $86.3\ \mu\text{mol/L}$ 。2021年6月24日,复查血氨为 $60.2\ \mu\text{mol/L}$ ,患者神志转清,成功脱机拔管。2021年6月26日患者血氨水平复测正常,转至普通病房。患者血氨水平变化见图1。

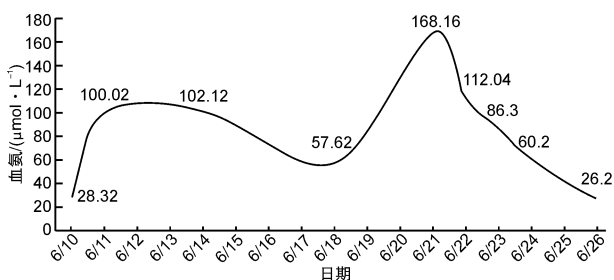


图1 患者血氨水平变化

## 2 讨论

血氨是人体正常代谢产物,由肠道、肾脏和肌肉代谢产生,在肝脏转化为尿素和谷氨酰胺,再以水溶性尿素和氨的形式经肾脏排泄<sup>[1-4]</sup>。氨是一种强效的神经毒素,通常由于感染或蛋白负荷(激烈锻炼、癫痫、创伤、烧伤、激素、化疗、胃肠出血等)产氨增多、肝肾功能损害影响氨的转化排出、影响尿

素循环和其他代谢途径的遗传缺陷等原因导致血氨升高<sup>[4-5]</sup>。游离的氨透过血脑屏障,进而干扰脑细胞三羧酸循环,增加中性氨基酸对脑功能的抑制,增加谷氨酰胺合成,导致脑星形胶质细胞水肿及直接干扰神经电活动,可使患者神经、精神、肌肉活动等方面发生异常<sup>[6-7]</sup>。

本例患者病情复杂,转入我科后全面分析影响血氨升高的主要因素如下:创伤、癫痫发作、严重营养不良、严重感染导致产氨增多;肝功能不全影响氨的转化;药物不良反应。该例患者合并胆管癌伴肝脏转移,易单纯诊断为肝性脑病伴高氨血症。但该患者无黄疸、蜘蛛痣等临床表现,入院后多次复查血清转氨酶、胆红素等指标均为正常;腹部CT未见肝硬化、胆道梗阻、感染等影像学变化,入我院神经外科予针对肝性脑病治疗后血氨指标未降低,意识状态无好转,故排除肝性脑病。患者肺部感染肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌,严重感染可引起组织分解代谢增强导致血氨生成增加。既往有文献资料报道尿路感染、消化系统感染与高氨血症存在相关性,笔者未查阅到肺部感染肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌引起高氨血症的相关报道<sup>[8-10]</sup>。本例患者经加强抗感染治疗后血常规明显下降,但与血氨降低无平行关系,再次加用丙戊酸钠及苯巴比妥后血氨骤升,停用后血氨很快下降至正常,血氨水平与使用抗癫痫药物密切相关。因此,本例患者此次血氨升高主要考虑丙戊酸钠、苯巴比妥用药导致。

丙戊酸钠是一线抗癫痫药物,目前认为该药物的主要机制是通过影响 $\gamma$ -氨基丁酸的合成或代谢进而增强氨基丁酸的抑制作用,在临床上广泛应用,常见不良反应有血液、淋巴、神经系统异常等<sup>[1-3]</sup>。VHE的发病机制主要认为有以下3个途径:①丙戊酸钠及其代谢产物直接抑制鸟氨酸循环的关键酶氨甲酰磷酸合成酶I(carbamylphosphatesynthetase I,CPS-I)的活性,引起血氨升高、尿素生成减少;②丙戊酸钠通过减少CPS-I的必需激活辅助因子N-乙酰谷氨酸(NAG)合成来间接抑制CPS-I;③丙戊酸钠代谢消耗长链脂肪酸代谢所需的辅助因子肉碱,影响乙酰辅酶A生成,进而抑制尿素循环,影响氨降解<sup>[3]</sup>。VHE易与肝性脑病混淆,尤其对于合并肝脏基础疾病、颅脑外伤或应用镇静药物等病情复杂的重症患者,极易误诊、漏诊<sup>[1,3]</sup>。肝性脑病导致的高氨血症常表现为存在明显肝功能损害,肝功能指标常与血氨水平呈密切相关。VHE通常表现为肝功能正常而血氨升高,伴有不同程度意识障碍、神经系统阳性体征、癫痫发作频率增加等,通常发生在单独使用丙戊酸钠或联合其他抗癫痫药物后1d或数天,一旦发生需

立即停止抗癫痫药物的治疗<sup>[2-3]</sup>。本例患者入院后误诊为肝性脑病,给予相应降血氨治疗未见有效,仔细鉴别病因后予停用丙戊酸钠及其他抗癫痫药物,随后患者症状明显好转。

因此,临床上对于使用丙戊酸钠的患者需定期监测血氨浓度,尤其对合并高龄、严重营养不良、免疫力低下等高危因素的患者,应高度警惕 VHE 的发生<sup>[11-14]</sup>。对于高氨血症患者需要认真鉴别病因,对于 VHE 可采取排除法诊断<sup>[15-18]</sup>,一旦确诊,停用丙戊酸钠和其他抗癫痫药物是关键,加用降血氨药物常可达到较好的临床疗效,必要时可补充肉碱、采取血液净化治疗等<sup>[19-21]</sup>。

综上所述,临床上高氨血症病因复杂,需加强重视 VHE 的发生,以避免误诊、漏诊。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- [1] Lee S, Cheong J, Kim C, et al. Valproic Acid-Induced Hyperammonemic Encephalopathy as a Cause of Neurologic Deterioration after Unruptured Aneurysm Surgery[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 58(2): 159-162.
- [2] Smith KM, Britton JW, Hocker SE, et al. Hyperammonemia in Patients With Status Epilepticus Treated With or Without Valproic Acid [J]. *Neurologist*, 2021, 26(3): 80-82.
- [3] Woo P, Woo A, 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.
- [4] 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.
- [5] Kido J, Matsumoto S, Sugawara K, et al. Variants associated with urea cycle disorders in Japanese patients: Nationwide study and literature review [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(7): 2026-2036.
- [6] Garcia-García R, Guerrero JF, Lavilla-Miyasato M, et al. Hyperammonemia alters the mismatch negativity in the auditory evoked potential by altering functional connectivity and neurotransmission [J]. *J Neurochem*, 2020, 154(1): 56-70.
- [7] Drews L, Zimmermann M, Westhoff P, et al. Ammonia inhibits energy metabolism in astrocytes in a rapid and glutamate dehydrogenase 2-dependent manner [J]. *Dis Model Mech*, 2020, 13(10): dmm047134.
- [8] 陈曦,付春毅,张新超.肺炎克雷伯菌肝脓肿侵袭性综合征 10 例临床分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(6): 451-455.
- [9] 刘晓蕾,黄欢,朱长清,等.肺炎克雷伯菌导尿管相关性尿路感染单中心临床特点及危险因素分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(5): 339-343.
- [10] Hashiguchi M, Tamai T, Kiyama K, et al. Two cases of liver cirrhosis with hyperammonemic encephalopathy caused by urease-producing bacteria in the urinary tract [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2021, 14(2): 650-655.
- [11] Mazzoglio YNMJ, Munoz S, Muniz M, et al. Clinical Pharmacology of Hyperammonemia by Sodium Valproate and Carbamazepine in People Living with HIV. [J]. *CNS Spectr*, 2021, 26(2): 143.
- [12] Abily-Donval L, Dupic L, Joffre C, et al. Management of 35 critically ill hyperammonemic neonates: Role of early administration of metabolite scavengers and continuous hemodialysis [J]. *Arch Pediatr*, 2020, 27(5): 250-256.
- [13] 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.
- [14] Habbab SF, Ulvin LB, Taubll E, et al. Influence of valproate-induced hyperammonemia on treatment decision in an adult status epilepticus cohort [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107193.
- [15] 崔荣周,詹彦,谢延风,等.丙戊酸钠致高氨血症脑病性意识障碍(附 5 例报告) [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(7): 430-432.
- [16] Li Y, Zhou Q, Song JN, et al. Analysis of clinical prognosis in patients with non-hepatic hyperammonemia [J]. *Medicine*, 2021, 100(3): e24157.
- [17] Tarazona S, Carmona H, Conesa A, et al. A multi-omic study for uncovering molecular mechanisms associated with hyperammonemia-induced cerebellar function impairment in rats [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(3): 129-149.
- [18] Zhao L, Gao Y, Guo S, et al. Prognosis of Patients with Sepsis and Non-Hepatic Hyperammonemia: A Cohort Study [J]. *J Exp Clin Res*, 2020, 26: e928573.
- [19] Naorungroj T, Yanase F, Eastwood GM, et al. Extracorporeal Ammonia Clearance for Hyperammonemia in Critically Ill Patients: A Scoping Review [J]. *Blood Purification*, 2020: 1-9.
- [20] 程媛,甘大楠,叶永安.血氨水平与肝性脑病的相关性研究进展 [J]. *肝脏*, 2019, 24(10): 1202-1204.
- [21] Pérez LMP, Rivada LM, Villaroya EC, et al. Use of carglumic acid in valproate-induced hyperammonemia: 25 pediatric cases [J]. *J Inherited Metabolic Dis*, 2020, 55(1): 3-11.

(收稿日期:2021-08-08)