

丙戊酸钠致高血氨脑病的文献病例分析

王利媛, 李 晶, 段自皞, 王法财, 蒋俊杰

安徽医科大学附属六安医院/六安市人民医院药学部 (安徽六安 237005)

【摘要】目的 探讨丙戊酸钠致高血氨脑病不良反应的发生情况及临床特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 计算机检索 CNKI、WanFang Data、VIP、PubMed 和 Web of Science 数据库, 搜集丙戊酸钠致高血氨脑病的中英文文献病例报道, 检索时限为建库至 2023 年 3 月, 提取相关信息进行统计分析。**结果** 纳入 37 篇文献, 共 41 例患者, 其中男性 28 例 (68.3%), 女性 13 例 (31.7%), 年龄 5~78 岁, 中位年龄 41 岁。大多数患者均无基础疾病, 实验室检查血氨浓度均高于正常范围, 临床主要表现为神经系统损害如认知障碍、嗜睡、昏迷等意识障碍; 经停药、换药及对症治疗患者意识均逐渐恢复, 血氨浓度恢复正常。**结论** 丙戊酸钠致高血氨脑病临床上不易识别和发现, 应用此类药物时应密切监测患者临床表现及血药浓度, 一旦发现异常应及时对症处理, 保障患者用药安全。

【关键词】 丙戊酸钠; 高血氨脑病; 药品不良反应; 病例分析

Literature case analysis of hyperammonemic encephalopathy caused by sodium valproate

Li-Yuan WANG, Jing LI, Zi-Hao DUAN, Fa-Cai WANG, Jun-Jie JIANG

Department of Pharmacy, Lu'an Hospital of Anhui Medical University (Lu'an People's Hospital of Anhui Province), Lu'an 237005, Anhui Province, China

Corresponding author: Jun-Jie JIANG, Email: jiangjunjie07@126.com

【Abstract】Objective To investigate the occurrence and clinical characteristics of the adverse reactions of hyperammonemic encephalopathy caused by sodium valproate and provide reference for the safe clinical use of the drug. **Methods** CNKI, WanFang Data, VIP, PubMed and Web of Science databases were electronically searched to collect case reports on valproate-induced hyperammonemic encephalopathy from the inception to March 2023. The extracted data was conducted for statistical analysis. **Results** A total of 37 documents with 41 patients were finally included. Among them, 28 patients (68.3%) were males and 13 patients (31.7%) were females, aged 5 to 78 years, the median age was 41 years; most of the patients had no underlying diseases but the blood ammonia concentrations of them were abnormally high in laboratory tests, and the main clinical manifestations were neurological impairment such as cognitive impairment, drowsiness, coma and other disorders of consciousness. After drug discontinuation, drug switch and symptomatic treatment, they gradually recovered consciousness and the blood ammonia concentrations returned to normal. **Conclusion** It is not

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312012

基金项目: 六安市科技计划项目 (2022lakj005)

通信作者: 蒋俊杰, 副主任药师, Email: jiangjunjie07@126.com

<https://ywlxwb.whuznhmedj.com/>

easy to recognize and detect the high blood ammonia encephalopathy caused by the application of sodium valproate in clinical practice, so the clinical performance and blood concentration of this drug should be closely monitored, and once the abnormalities are detected, patients should be treated symptomatically in time to ensure the safety of the drug use.

【Keywords】 Sodium valproate; Hyperammonemic encephalopathy; Adverse drug reactions; Case analysis

丙戊酸钠 (sodium valproate, VPA) 自 1967 年上市以来, 临床上广泛用于治疗失神、肌阵挛和强直-阵挛性癫痫发作及双相情感障碍, 也常用于神经外科患者围手术期癫痫的预防与治疗^[1]。但长期常规剂量或慢性用药过程中过量应用 VPA 可导致血氨升高, 其中丙戊酸钠相关性高血氨脑病 (valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, VHE) 是临床上较为罕见且严重的不良反应 (adverse drug reaction, ADR), 常伴有精神意识障碍、癫痫发作频率增加及脑电图弥漫性慢波与癫痫样放电增多等^[2], 及时有效地发现、鉴别和救治 VHE 患者极为重要。Coulter 等^[3]于 1980 年报道首例 VHE。查阅资料发现国内外有关 VHE 的文献多为案例报道, 尚无相关系统性分析文献, 且报道的案例多为临床医师及护士发现, 侧重于患者临床表现、治疗及护理的描述。本研究通过回顾性分析国内外 VPA 致 VHE 的病例报道, 旨在从药师角度思考 ADR 的发生、发展与转归, 为临床安全使用 VPA 提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

(1) 国内外公开发表的 VHE 诊断明确且判定与 VPA 有关的病例报道 (根据我国 ADR 关联性评价标准和诺氏评估量表评价 VPA 与 ADR 的关联性^[4], 或对因果关系进行推断性叙述); (2) 文献中患者临床资料相对完整, 包括给药方案、VHE 发生时间、血氨浓度监测、治疗及预后; (3) 文献语种为中文或英文。其中 VHE 常见临床表现: ①血氨浓度高于正常范围 ($9\sim 30\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 $0\sim 100\ \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ ^[3,5]), 但不伴有肝损伤; ②急性或亚急性进行性认知障碍, 可伴有共济失调、扑翼样震颤、嗜睡甚至昏迷^[6-7]。

1.1.2 排除标准

(1) 非公开发表的文献如会议论文; (2)

综述及论著类文献; (3) 重复报道或含重复病例的文献。

1.2 文献检索策略

以丙戊酸钠、高血氨脑病、高血氨症为中文关键词, 以 Sodium Valproate, hyperammonemic encephalopathy, Hyperammonemia 为英文关键词, 分别检索 Web of Science、PubMed、CNKI、VIP 和 WanFang Data 等国内外文献数据库, 检索时限为建库至 2023 年 3 月, 搜集 VHE 的病例报道, 具体检索策略见框 1。

```
#1 "Sodium Valproate" AND "hyperammonemic encephalopathy"
#2 "Sodium Valproate" AND "Hyperammonemia"
#3 #1OR#2
```

框1 文献检索策略

Box 1. Retrieval strategy of literature

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究员依据纳入排除标准独立进行文献筛选和资料提取, 如遇到分歧讨论解决或由第 3 位研究员进行判断和裁决。对于未进行关联性评价的文献, 采用诺氏评估量表评价。详细阅读全文后提取资料, 包括患者特征 (性别、年龄、临床诊断、用药情况) 及 VHE 发生时间、影像学检查、临床表现、治疗措施及转归等有效信息。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由两位研究员对纳入文献采用乔安娜·布里格斯研究所 (JBI) 的病例报告质量评价工具^[8-9]独立进行质量评价并交叉核对评价结果。JBI 质量评价工具共 8 个条目, 每个条目均采用是、否、不清楚及不适用进行判定。

1.5 统计学分析

将提取的文献数据录入 Microsoft Excel 软件进行整理, 采用 SPSS 26.0 软件进行描述性统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以频数和构成比 (%) 表示。

2 结果

2.1 文献筛选流程与患者基本情况

初步检索得到中英文文献共 322 篇，依据文献纳排标准筛选后，最终纳入 37 篇文献^[5-7, 10-43]，其中中文文献 25 篇，英文文献 12 篇，文献筛选流程见图 1。

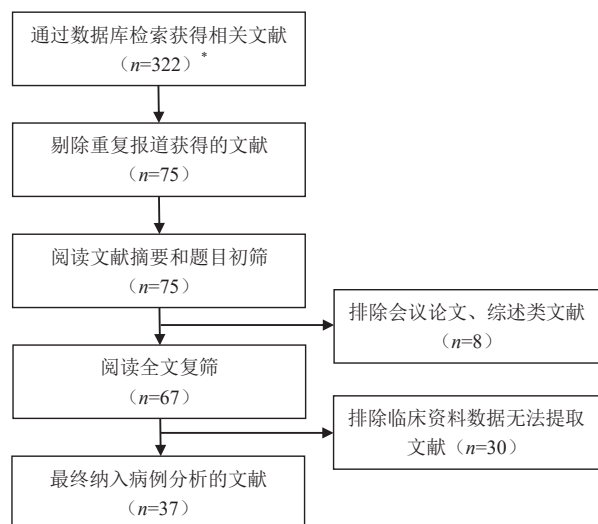


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注：*检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=87)、Web of Science (n=64)、CNKI (n=52)、VIP (n=61)、WanFang Data (n=58)

37 篇文献共涉及 41 例患者，其中男性 28 例 (68.3%)，女性 13 例 (31.7%)；年龄 5~78 岁，中位年龄为 41 岁。依据世界卫生组织的年龄分段进行统计，占比最高的为 18~44 岁患者 (20 例，48.8%)，其次为 45~59 岁患者 (14 例，34.1%)。41 例中进行 ADR 关联性评价的有 10 例，均采用了我国的 ADR 关联性评价标准判定，其中 4 例结果为“肯定有关”，4 例结果为“很可能有关”，2 例结果为“可能有关”。本研究采用诺氏评估量表对其余 31 例进行关联性评价，结果“肯定有关” (≥ 9 分) 3 例，“很可能有关” (5~8 分) 28 例。

2.2 纳入文献的偏倚风险评价结果

依据 JBI 质量评价工具的 8 个条目，对纳入文献进行偏倚风险评价，结果 37 篇文献的 8 个条目均判定为“是”。

2.3 合并疾病及临床用药情况

41 例患者中，合并基础疾病 4 例，包括脑炎病史 1 例，脑梗死 3 例；原患疾病中，癫痫 24

例 (58.5%)，双相情感障碍 8 例 (19.5%)，神经疾病术后 9 例 (22.0%)。41 例患者中静脉给药 9 例 (22.0%)，其中 6 例采用静脉与口服给药相结合方式；32 例 (78.0%) 为口服给药，包括服用缓释片 12 例 (37.5%)，服用普通片 7 例 (21.9%)，以及未明确给药剂型的 13 例 (40.6%)。VPA 给药剂量 0.5~1.5 g·d⁻¹ 不等；合并用药 25 例 (61.0%)，合并用药 1~4 种，主要有抗癫痫药物左乙拉西坦、奥卡西平、苯妥英钠和苯巴比妥等，其他包括抗抑郁药文拉法辛、调脂药阿托伐他汀钙、抗血小板聚集药阿司匹林、利尿药甘露醇和抗菌药物头孢曲松等。18 例患者进行 VPA 血药浓度检测，其中谷浓度在正常范围 (推荐 VPA 治疗癫痫的血药浓度参考范围为 50~100 μg·mL⁻¹，用于双相情感障碍时参考范围为 50~125 μg·mL⁻¹[43]) 的 7 例，谷浓度高于正常范围上限的 9 例，低于正常范围下限的 2 例^[7]。

2.4 VHE 发生情况

2.4.1 诱导时间

从使用 VPA 至发生 VHE 的诱导时间最短为 1 d，最长为 2 年，跨度较大，主要集中在用药后 1~13 d，共 31 例 (75.6%)，具体见表 1。

表1 VPA导致VHE的诱导时间

发生时间 (d)	例数	构成比 (%)
1~	15	36.6
7~	16	39.0
14~	2	4.9
20~26	2	4.9
>26	6	14.6

2.4.2 脑电图检查及血氨浓度

41 例患者中，20 例 (48.8%) 在发生 VHE 后复查脑电图，其中 1 例脑电图示重度异常，4 例示中度异常，11 例示弥漫性高幅度慢波，1 例示反复出现以双额为著的中高波幅三相波，1 例示全导弥漫性持续性 θ 波，1 例示非常频繁的右半球和广泛的棘波放电，缺乏正常的睡眠活动，1 例示间歇性额叶节律性 θ 波活动。41 例患者发生 VHE 后的血氨浓度主要分布在 100~199 μmol·L⁻¹，其次是 200~299 μmol·L⁻¹，分别占比 43.9% 和 24.39%，均高于正常血氨浓度范围。见表 2。

表2 VHE发生后的血氨浓度

Table 2. Blood ammonia concentrations after the onset of VHE

血氨浓度 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	例数	构成比 (%)
30~	8	19.5
100~	18	43.9
200~	9	22.0
>300	6	14.6

注: $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} = 1.703 \mu\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$

2.4.3 临床表现

VHE发生后均会损伤神经系统,轻者表现为头晕、神情呆滞、精神恍惚、言语混乱木僵、反应迟钝等,严重者出现嗜睡、昏迷甚至需要呼吸机支持。此外,41例患者中5例(12.2%)患者同时损伤消化系统,表现为恶心、呕吐等,也有6

例(14.6%)患者累及眼部或肌肉骨骼组织,见表3。

2.5 治疗措施及转归

41例患者诊断为VHE后大多立即停药(39例,95.1%),也有2例患者(4.9%)为先减量后停药。停药后8例(19.5%)改用左乙拉西坦片,5例(12.2%)改用奥卡西平,5例(12.2%)为两药联用,3例(7.3%)改用拉莫三嗪、苯妥英钠、苯巴比妥等抗癫痫药物。有19例(46.3%)接受辅助降血氨治疗。具体见表4。

41例患者经停药或停药后对症处理均好转,复查血氨浓度均降至正常范围,其中2例(7.3%)减量后停药好转;16例(39.0%)停用VPA改用其他抗精神药物后好转;19例(46.3%)停药同时予降血氨治疗后好转;3例(7.3%)停药并支持治疗后好转。

表3 VHE累及的系统/器官及临床表现

Table 3. Involved systems / organs and clinical manifestations by VHE

累及的系统/器官	临床表现	例数	构成比 (%)
神经系统	缄默、呆滞、反应迟钝、头晕、出冷汗、烦躁谵妄、易激惹、言语混乱、攻击性行为、过度通气、扑翼样震颤、间断性四肢抽搐	11	26.8
	嗜睡、意识模糊、昏睡、浅昏迷意识障碍、共济失调、昏迷呼之不应	30	73.2
	消化系统	呕吐、食欲下降、纳差、大便困难	5
肌肉骨骼组织	肌张力增高、四肢活动力差、双下肢酸痛	3	7.3
眼部	眼球向上凝视	3	7.3

表4 VHE发生后的治疗措施

Table 4. Therapeutic measures after the occurrence of VHE

治疗措施	例数	构成比 (%)	
停药	立即停药	39	95.1
	减量后停药	2	4.9
改用其他抗精神病药物	左乙拉西坦	8	19.5
	奥卡西平	5	12.2
	托吡酯+苯巴比妥、奥卡西平+左乙拉西坦、拉莫三嗪+喹硫平	5	12.2
	拉莫三嗪、苯妥英钠、苯巴比妥	3	7.3
降血氨治疗	乳果糖、精氨酸、左卡尼汀、左旋肉碱、门冬氨酸鸟氨酸和复方氨基酸、白醋	19	46.3
	支持治疗	高压氧治疗	1
腹膜透析		1	2.4
血液透析		1	2.4

3 讨论

3.1 VHE与性别、年龄关系

本研究收集41例VPA致VHE案例报道,其中男女患者比例为2.2:1,男性患者明显多于女

性。患者年龄范围跨度广,主要集中于18~59岁年龄段(共34例,占比为82.9%)。神经外科术后患者发生VHE共9例。由于针对神经外科围手术期的病例报道有限,VHE初期表现为无症状性血氨浓度升高,且用于预防神经疾病术后癫痫

发作和原发癫痫患者病情复杂,加之服药后患者本身精神状态也会发生改变,VHE 易与疾病本身症状混淆而造成漏诊,提示术后应警惕中老年患者预防使用 VPA 致 VHE 的可能性。林万春等^[44]回顾性分析了 187 例接受了 3 个月以上丙戊酸单药治疗的癫痫患儿血氨浓度数据,Logistic 回归分析结果也显示年龄 [OR=2.87, 95%CI (1.452, 5.934), $P < 0.05$] 是影响癫痫患儿发生高血氨的相关危险因素。

3.2 VHE与药物剂量、合并用药的关系

VPA 说明书推荐剂量为每日按体重 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或每日 600~1 200 mg 分 2~3 次服用,初始剂量 $5\sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。41 例患者均超过了说明书推荐的最大剂量范围,其中 7 例患者剂量为 $1.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 1 例患者剂量为 $1.8 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 4 例患者剂量为 $2.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。18 例病例提及监测 VPA 血药浓度,其中 7 例血药浓度处于正常范围。患者临床症状较为相似,表明 VPA 剂量对 VHE 影响有限,但长期及大剂量应用可增加 VHE 发生风险。25 例提及合并用药的患者中,合并使用左乙拉西坦、奥卡西平、苯妥英钠、苯巴比妥、利培酮等药物的有 20 例 (80.0%), 表明合并其他抗癫痫药物和抗精神病药物更易诱发 VHE。刘春河等^[45]研究也表明合用抗精神病药物会降低 VPA 血药浓度的达标水平,增加不良事件发生风险。

3.3 VHE的诱导时间与临床表现

VHE 的诱导时间范围较广,主要集中在 1~13 d (31 例, 75.6%), 表明 VHE 多发生于用药后数天。VHE 发生后患者神经系统均受损伤,也累及消化系统和皮肤肌肉等组织。

3.4 VHE的治疗与转归

VHE 临床上较为罕见,研究^[5]表明使用 VPA 致 VHE 发生率约为 5.1%。目前最有效的方法是停药和进行个体化对症治疗并尽可能避免再次用药,也应避免与利培酮、苯巴比妥及奥卡西平等药物联用。临床也多采用停药和给予降血氨药物治疗,包括减少氨生成的乳果糖及降低氨排泄的精氨酸等。本研究 41 例患者经停药及降氨治疗后意识均转清,复查血氨浓度恢复正常,均好转出院,无死亡患者,随访也未有复发情况。

3.5 VHE的可能发生机制

目前 VPA 引起血氨升高的机制尚未完全明确,可能主要涉及肝肾代谢途径中,在肝脏中

VPA 直接抑制氨基甲酰磷酸合成酶 -1 进而抑制尿素循环从而升高血氨浓度,某些患者有合成尿素缺陷也会升高血氨^[46];在肾脏中 VPA 及其代谢产物 2-丙基 -4-戊酸刺激肾脏中谷氨酰胺酶生成迅速升高血氨,当再次使用相同或相近剂量的 VPA 可能重复导致 VHE;长链脂肪酸代谢所需的辅助因子肉碱也会在 VPA 代谢过程中被消耗,影响乙酰辅酶 A 生成,阻碍血氨降解从而升高体内血氨^[47];免疫力低下,高蛋白摄入过多也会增加 VHE 的发生风险。本研究有 6 例先静脉负荷量给药再续以口服给药;25 例患者合并用药,其他患者用药时间或长或剂量过高导致 VPA 蓄积无法及时代谢从而升高血氨。

3.6 小结

综上所述,本研究通过回顾性分析国内外 VPA 致 VHE 个案报道,为临床安全使用 VPA 提供参考。临床上对于使用 VPA 治疗的患者,尤其是有尿素循环障碍等高危病史因素者、老年人和儿童,药师应和医师、护士共同加强监护,避免患者长期大剂量或合并用药,定期监测血氨及 VPA 血药浓度,及时评估 VPA 引起 VHE 的相关性,也加强对患者的用药教育,早预防、早诊断、早治疗,减少 VHE 事件的发生。本研究案例有限无法完全获知 VHE 的发生率,各案例报道对患者病例描述详实程度不一,故统计分析结果可能存在一定的偏差,后续仍有待在临床真实世界进一步深入研究。

参考文献

- 1 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. DOI: 10.1080/03007995.2019.1699520.
- 2 Baddour E, Tewksbury A, Stauner N. Valproic acid-induced hyperammonemia: incidence, clinical significance, and treatment management[J]. *Ment Health Clin*, 2018, 8(2): 73-77. DOI: 10.9740/mhc.2018.03.073.
- 3 Coulter DL, Allen RJ. Secondary hyperammonaemia: a possible mechanism for valproate encephalopathy[J]. *Lancet*, 1980, 1(8181): 1310-1311. DOI: 10.1016/s0140-6736(80)91773-0.
- 4 陈静静, 钱佩佩, 曹凯, 等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析 [J]. *中国药*

- 事, 2020, 34(8): 988–992. [Chen JJ, Qian PP, Cao K, et al. Comparison and analysis of causality assessment method in china and naranjos method in the evaluation of adverse drug reactions[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2020, 34(8): 988–992.] DOI: 10.16153/j.1002-7777.2020.08.021.
- 5 孙章皓, 马丽娟. 1例丙戊酸钠治疗癫痫持续状态引起高血氨脑病的病例分析[J]. 疾病监测与控制, 2021, 15(5): 412–414, 420. [Sun ZH, Ma LJ. Analysis of a case of sodium valproate in the treatment of status epilepticus with hyperammonemic encephalopathy[J]. Journal of Diseases Monitor & Control, 2021, 15(5): 412–414, 420.] DOI: 10.19891/j.issn1673-9388.(2021)05-0412-04.
- 6 张玲娣, 戴海斌. 1例丙戊酸钠所致高血氨脑病的案例分析[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(9): 1202–1204. [Zhang LD, Dai HB. A case report of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2016, 33(9): 1202–1204.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.025.
- 7 齐晓涟. 3例丙戊酸钠脑病患者的用药分析与防治[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(11): 763–766. [Qi XL. An analysis of drug use, prevention and treatment of 3 patients with valproate encephalopathy[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(11): 763–766.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.010.
- 8 Ma LL, Wang YY, Yang ZH, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. Mil Med Res, 2020, 7(1): 7. DOI: 10.1186/s40779-020-00238-8.
- 9 李柄辉, 訾豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. 医学新知, 2021, 31(1): 51–58. [Li BH, Zi H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. New Medicine, 2021, 31(1): 51–58.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07.
- 10 Zafar F, Billadeau BM, Ahmed AU. A case of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy[J]. Cureus, 2020, 12(7): e9114. DOI: 10.7759/cureus.9114.
- 11 Shah S, Wang R, Vieux U. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a case report[J]. J Med Case Rep, 2020, 14(1): 19. DOI: 10.1186/s13256-020-2343-x.
- 12 田海港, 郭效东, 王本瀚. 丙戊酸钠联用利培酮继发丙戊酸钠相关性高血氨脑病1例[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(6): 462. [Tian HG, Guo XD, Wang BH. A case of sodium valproate combined with risperidone secondary to sodium valproate-associated hyperammonemic encephalopathy[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2021, 26(6): 462.] DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2021.06.017.
- 13 Patel N, Landry KB, Fargason RE, et al. Reversible encephalopathy due to valproic acid induced hyperammonemia in a patient with bipolar I disorder: a cautionary report[J]. Psychopharmacol Bull, 2017, 47(1): 40–44. <https://pm.yuntsq.com/searchList.html>.
- 14 Farooq F, Sahib Din J, Khan AM, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy[J]. Cureus, 2017, 9(8): e1593. DOI: 10.7759/cureus.1593.
- 15 王林. 丙戊酸钠脑病1例[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(26): 166–167. [Wang L. A case of sodium valproate encephalopathy[J]. Journal of Clinical Rational Drug Use, 2015, 8(26): 166–167.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.26.120.
- 16 张彤, 杨学军, 董可辉. 丙戊酸钠脑病1例报道[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(9): 717–718. [Zhang T, Yang XJ, Dong KH. A case report of sodium valproate encephalopathy[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2008, 43(9): 717–718.] DOI: 10.3321/j.issn:1001-2494.2008.09.023.
- 17 刘举, 杨改清, 李晓昶. 丙戊酸钠脑病1例报告[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(8): 75, 96. [Liu J, Yang GQ, Li XC. Report of a case of sodium valproate encephalopathy[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2013, 16(8): 75, 96.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2013.08.
- 18 王子高, 张建峰, 邬军锋, 等. 丙戊酸钠脑病1例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(6): 407. [Wang ZG, Zhang JF, Wu JF, et al. Report of a case of sodium valproate encephalopathy[J]. Journal of Clinical Neurology, 2011, 24(6): 407.] DOI: CNKI:SUN:LCSJ.0.2011-06-005.
- 19 吴著明. 丙戊酸钠脑病1例报告[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(6): 568. [Wu ZM. Report of a case of sodium valproate encephalopathy[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2010, 30(6): 568.] DOI: CNKI:SUN:SYNK.0.2010-06-036.

- 20 王晓丹, 张建松, 田春雷. 丙戊酸钠脑病 2 例 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(6): 384. [Wang XD, Zhang JS, Tian CL. Two cases of sodium valproate encephalopathy[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2019, 24(6): 384.] DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2019.06.024.
- 21 周莲芝, 笱玉兰, 李静. 丙戊酸钠脑病 2 例报告 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(2): 213-215. [Zhou LZ, Gou YL, Li J. Report of two cases of sodium valproate encephalopathy[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2019, 22(2): 213-215.] DOI: 10.12083/SYSJ.2019.02.041.
- 22 Wu MY, Chang FY, Ke JY, et al. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with bipolar disorder: a case report[J]. Brain Sci, 2020, 10(3): 187. DOI: 10.3390/brainsci10030187.
- 23 Mithani F, Cullum S, Chacko R. Valproic acid rechallenge after valproate-induced hyperammonemic encephalopathy[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2020, 33(3): 471-472. DOI: 10.1080/08998280.2020.1767460.
- 24 刘宇, 张媛媛, 吴亦美, 等. 丙戊酸钠相关高血氨脑病 1 例报告及文献回顾 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(3): 203-205. [Liu Y, Zhang YY, Wu YM, et al. Sodium valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a case report and literature review[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2009, 11(3): 203-205.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2009.03.015.
- 25 李文玲, 林玮玮, 徐新. 临床药师对 1 例蛛网膜下腔出血患者使用丙戊酸钠出现高血氨脑病的分析与干预 [J]. 中国临床药学杂志, 2022, 31(8): 619-622. [Li WL, Lin WW, Xu X. Analysis and intervention of clinical pharmacists on hyperammonia-induced encephalopathy in a patient with subarachnoid hemorrhage treated with sodium valproate[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2022, 31(8): 619-622.] DOI: 10.19577/j.1007-4406.2022.08.012..
- 26 邓其盼, 宋健, 姚国杰, 等. 丙戊酸钠相关性高血氨脑病 1 例报告并文献复习 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, 21(1): 30-33. [Deng QP, Song J, Yao GJ. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: case report and literatures review[J]. Chin J of Clinical Neurosurgery, 2016, 21(1): 30-33.] DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2016.01.011.
- 27 史向松, 王守勇, 潘晨曦, 等. 丙戊酸钠相关性高血氨脑病二例 [J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(3): 216-217. [Shi XS, Wang SY, Pan CX, et al. A case of hyperammonemic encephalopathy caused by sodium valproate[J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2018, 51(3): 216-217.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.03.013.
- 28 洪雪姣, 秦玉花, 赵红卫. 丙戊酸钠引起高氨血症脑病 1 例 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(3): 206-207. [Hong XJ, Qin YH, Zhao HW. A case of hyperammonemic encephalopathy caused by sodium valproate[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2016, 10(3): 206-207.] DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2016.03.163.
- 29 孙振晓, 于相芬. 丙戊酸钠引起高血氨性脑病 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(5): 278-279. [Sun ZX, Yu XF. A case of hyperammonemic encephalopathy caused by sodium valproate[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2013, 22(5): 278-279.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2013.05.021.
- 30 崔海珍, 王华. 丙戊酸钠致高氨血症脑病和癫痫加重 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(3): 204-206. [Cui HZ, Wang H. One case of hyperammonemia encephalopathy and aggravation of epilepsy caused by sodium valproate[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2021, 18(3): 204-206.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2021.03.017.
- 31 李云歌, 张岚. 丙戊酸钠致高血氨性脑病 1 例报告 [J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(1): 156. [Li YG, Zhang L. Hyperammonemic encephalopathy caused by sodium valproate: a case report[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2016, 13(1): 156.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2016.01.055.
- 32 赵金华, 汤继宏, 肖潇, 等. 丙戊酸相关脑病 1 例报告及文献复习 [J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(6): 456-458. [Zhao JH, Tang JH, Xiao X, et al. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy: a case report and literature review[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2020, 38(6): 456-458.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.06.013.
- 33 陈晶贞, 朱仁敬, 林晓芳, 等. 丙戊酸致高氨血症脑病二例并文献复习 [J]. 实用药物与临床, 2019, 22(7): 730-733. [Chen JZ, Zhu RJ, Lin XF, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: report of two cases and literature review[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2019, 22(7): 730-733.] DOI: 10.14053/

- j.cnki.pper.201907015.
- 34 丁茂华, 董楠, 王博, 等. 地西洋加重脑膜瘤术后并发丙戊酸钠脑病一例报道 [J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(1): 88–89. [Ding MH, Dong N, Wang B, et al. Diazepam aggravates development of valproate-associated hyperammonemic encephalopathy after meningioma operation:one case report[J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2017, 16(1): 88–89.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–8925.2017.01.019.
 - 35 丁茂华, 姜德华. 前交通动脉动脉瘤栓塞术后并发丙戊酸钠脑病 1 例 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(1): 58. [Ding MH, Jiang DH. A case of valproate encephalopathy complicating an anterior communicating artery aneurysm embolization[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2020, 25(1): 58.] DOI: 10.13798/j.issn.1009–153X.2020.01.022.
 - 36 何亮, 甄勇, 宋炳伟, 等. 特发性甲状旁腺功能减退症合并丙戊酸钠相关性高血氨脑病一例报道 [J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(3): 301–302. [He L, Zhen Y, Song BW, et al. Idiopathic hypoparathyroidism associated with valproate-induced hyperammonemic encephalopathy:one case report[J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2016, 15(3): 301–302.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–8925.2016.03.018.
 - 37 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. DOI: 10.3340/jkns.2015.58.2.159.
 - 38 Vivekanandan S, Nayak SD. 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. DOI: 10.4103/0972–2327.64638.
 - 39 Chou HF, Yang RC, Chen CY, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy[J]. Pediatr Neonatol, 2008, 49(5): 201–204. DOI: 10.1016/S1875–9572(09)60010–3
 - 40 仇东婷, 张艳娟. 丙戊酸钠相关性高血氨脑病 1 例及药学监护讨论 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(3): 423–426. [Qiu DT, Zhang YJ. Clinical pharmacists participate in the pharmaceutical care of a case of sodium valproate-related hyperammonemia encephalopathy[J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment, 2023, 29(3): 423–426.] DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2023.03.015.
 - 41 Weise S, Syrbe S, Preuss M, et al. Pronounced reversible hyperammonemic encephalopathy associated with combined valproate-topiramate therapy in a 7-year-old girl[J]. Springerplus, 2015, 4: 276. DOI: 10.1186/s40064–015–1057–9.
 - 42 Kumar A, Suri A, Sharma BS. Severe valproate induced hyperammonemic encephalopathy successfully managed with peritoneal dialysis[J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18(7): 461–463. DOI: 10.4103/0972–5229.136076.
 - 43 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. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.04.033.
 - 44 林万春, 金瓯. 丙戊酸治疗小儿癫痫的药理作用及影响因素 [J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(10): 1263–1265. [Lin WC, Jin O. Pharmacological effect of valproic acid in the treatment of children with abnormal blood ammonia after epilepsy and analysis of its influencing factors[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2019, 30(10): 1263–1265.] DOI: 10.3969/j.issn.1673–5293.2019.10.017.
 - 45 刘春河, 邓莉, 赵璞, 等. 2016–2018 年我院 856 例患者的丙戊酸钠血药浓度监测结果分析 [J]. 中国药房, 2020, 31(3): 344–348. [Liu CH, Deng L, Zhao Y, et al. Analysis of blood concentration monitoring results of sodium valproate in 856 patients of our hospital from 2016–2018[J]. China Pharmacy, 2020, 31(3): 344–348.] DOI: 10.6039/j.issn.1001–0408.2020.03.18.
 - 46 Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E, et al. Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients[J]. Epilepsy Res, 2012, 101(3): 202–209. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.04.001.
 - 47 Woo PYM, Woo AWY, 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. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.09.027.

收稿日期: 2023 年 04 月 18 日 修回日期: 2023 年 09 月 18 日
 本文编辑: 洗静怡 杨燕