

【临床研究】

通信作者:王家勤(1955-),女,四川崇庆人,学士,教授,硕士研究生导师。研究方向:神经系统疾病。E-mail: wangjiqin2005@sina.com

在新乡医学院第三附属医院接受丙戊酸钠治疗,且丙戊酸钠血药浓度 $>60\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的癫痫患儿253例为研究对象,其中男131例,女122例,年龄5个月至15岁,平均 (7.3 ± 3.7) 岁。按照丙戊酸钠血药浓度分为低浓度组 $(56\sim70\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1})$ 、中浓度组 $(71\sim100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1})$ 和高浓度组 $(101\sim120\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1})$ 。低浓度组53例,男31例,女22例,平均年龄 (6.0 ± 3.9) 岁;中浓度组151例,男79例,女72例,平均年龄 (7.4 ± 3.5) 岁;高浓度组49例,男21例,女28例,平均年龄 (8.3 ± 3.8) 岁;3组患儿的性别、年龄比较差异均无统计学意义 $(P>0.05)$ 。

1.2 方法 收集癫痫患儿的丙戊酸钠血药浓度及同期的肝功能、肾功能和红细胞各参数,比较不同丙戊酸钠血药浓度患儿之间各指标的差异。肝功能指标包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST),肾功能指标包括尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、胱抑素C(cystatin C, Cys-C)和尿酸(uric acid, UA),使用日立7600全自动生物化学分析仪(日本株式会社日立高新技术公司)检测;红细胞参数包括红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞压积(hematocrit, Hct)、红细胞平均体积

表1 3组患儿肝功能和肾功能参数比较

Tab.1 Comparison of liver function and renal function parameters of patients among the three groups								($\bar{x}\pm s$)
组别	<i>n</i>	ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmo}\cdot\text{L}^{-1}$)	Cr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	Cys-C/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	UA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
低浓度组	53	16.61 \pm 7.12	27.78 \pm 9.58	4.03 \pm 1.19	31.97 \pm 13.09	0.94 \pm 0.14	262.68 \pm 70.08	
中浓度组	151	16.86 \pm 10.66	25.70 \pm 9.01	4.19 \pm 1.36	29.07 \pm 10.95	0.96 \pm 0.39	270.01 \pm 64.96	
高浓度组	49	24.78 \pm 22.56 ^{ab}	33.10 \pm 20.09 ^{ab}	4.44 \pm 1.33	31.68 \pm 14.37	0.95 \pm 0.16	276.82 \pm 74.16	

注:与低浓度组比较^a $P<0.05$;与中浓度组比较^b $P<0.05$ 。

2.2 3组患儿红细胞参数比较 结果见表2。3组患儿红细胞各参数中RBC、Hb、Hct、MCV、MCH、表2 3组患儿红细胞参数比较

Tab.2 Comparison of red blood cell parameters among the three groups									($\bar{x}\pm s$)
组别	<i>n</i>	RBC/ $\times 10^{12}\text{ L}^{-1}$	Hb/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	Hct/%	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	RDW/%	
低浓度组	53	4.40 \pm 0.34	122.17 \pm 8.20	36.89 \pm 2.19	84.15 \pm 4.45	27.85 \pm 1.56	331.15 \pm 7.38	39.34 \pm 2.66	
中浓度组	151	4.36 \pm 0.38	121.27 \pm 12.03	36.59 \pm 3.20	84.11 \pm 4.93	27.88 \pm 2.53	331.18 \pm 13.02	39.14 \pm 2.83	
高浓度组	49	4.31 \pm 0.39	120.82 \pm 13.83	36.73 \pm 3.53	85.09 \pm 6.05	28.11 \pm 2.37	330.37 \pm 15.83	39.11 \pm 5.37	

3 讨论

癫痫好发于儿童,我国癫痫患病率为5‰(约650万人患病)^[3],抗癫痫药物是主要的治疗方法,丙戊酸钠是3种发作类型(全身强直-阵挛发作、失神发作和肌阵挛发作)的一线药物,而且是唯一的首选药物。癫痫患儿治疗时间较长,且常反复发作,直接影响了患儿的身体发育^[4]。

高浓度丙戊酸钠治疗易引起神经系统、血液系

(mean corpuscular volume, MCV)、平均血红蛋白量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)和红细胞分布宽度(red cell volume distribution width, RDW),应用Sysmex XE-2100全自动血液分析仪(日本 Sysmex 公司)检测。患儿均规律服用丙戊酸钠糖浆(杭州赛诺菲民生制药有限公司,国药准字H20093640)1周以上,晨起空腹抽取静脉血5 mL加入干燥管中,采用化学发光酶免疫法,使用西门子CentaurTM XP检测丙戊酸钠血药浓度。

1.3 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患儿肝功能和肾功能参数比较 结果见表1。3组患儿BUA、Cr、Cys-C和UA水平比较差异均无统计学意义 $(P>0.05)$;高浓度组患儿ALT、AST水平显著高于中浓度组和低浓度组,差异有统计学意义 $(P<0.05)$;低浓度组与中浓度组患儿ALT、AST水平比较差异均无统计学意义 $(P>0.05)$ 。

MCHC和RDW两两比较差异均无统计学意义 $(P>0.05)$ 。

统、皮肤等不良反应,且肝功能有不同程度的损害,主要表现为氨基转移酶升高^[5]。测定丙戊酸钠血药浓度可以有效控制适宜的治疗剂量,制订个体化给药方案,减少癫痫发作和减轻不良反应。肝毒性是丙戊酸钠引起的最需警惕的不良反应,严重时甚至发生急性肝坏死,尤其是2岁以下婴幼儿应及时检测肝功能,保证用药安全^[6]。有文献报道,当丙戊酸钠的血药浓度为90~160 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,肝功(下转第595页)

需要补充维生素 D 提供了理论依据。

参考文献:

[1] ALVAREZ F, BERG P A, BIANCHI F B, *et al.* International autoimmune hepatitis group report; review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2010, 31(5): 929-938.

[2] CZAJA A J. Autoantibodies in autoimmune liver disease[J]. *Adv Clin Chem*, 2015, 40(11): 127-164.

[3] 段树鹏,朱利红. 自身免疫性肝病 56 例临床及病理学特征分析[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(7): 649-652.

[4] ZACHOU K, MURATORI P, FAU KOUKOULIS G K, *et al.* Review article: autoimmune hepatitis-current management and challenges [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(8): 887-913.

[5] LIBERAL R, GRANT C R, MIELI-VERGANI G, *et al.* Autoimmune hepatitis: a comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2013, 41: 126-139.

[6] TANAKA E, KIYOSAWA K, SEKI T, *et al.* Low prevalence of hepatitis C virus infection in patients with auto-immune hepatitis type 1[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 8(5): 442-447.

[7] CZAJA A J, MANNS M. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2015, 139(1): 58-72.

[8] VERGANI D, MIELI-VERGANI G. Autoimmune hepatitis and PSC connection[J]. *Clin Liver Dis*, 2008, 12(1): 187-202.

[9] OO Y H, HUBSCHER S G, ADAMS D H. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Hepatol Int*, 2010, 4(2): 475-493.

[10] LONGHI M S, MA Y F, MIELI-VERGANI G, *et al.* Adaptive immunity in autoimmune hepatitis[J]. *Dig Dis*, 2016, 28(1): 63-69.

[11] LONGHI M S, MA Y, BOGDANOS D P, *et al.* Impairment of

CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cells in autoimmune liver disease[J]. *J Hepatol*, 2014, 41(1): 31-37.

[12] LONGHI M S, HUSSAIN M J, MITRY R R, *et al.* Functional study of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis[J]. *J Immunol*, 2016, 176(7): 4484-4491.

[13] PEISELER M, SEBODE M, FRANKE B, *et al.* Foxp3⁺ regulatory T cells in autoimmune hepatitis are fully functional and not reduced in frequency[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 125-132.

[14] LIBERAL R, GRANT C R. Cirrhosis and autoimmune liver disease: current understanding[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(28): 1157-1168.

[15] YU H, HUANG J F, LIU Y, *et al.* IL-17 contributes to autoimmune hepatitis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30(4): 443-446.

[16] ZHAO L, TANG Y F, YOU Z, *et al.* Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18909.

[17] ZHAO L, QIU D K, MA X, *et al.* Th17 cells: the emerging reciprocal partner of regulatory T cells in the liver[J]. *J Dig Dis*, 2013, 11(3): 126-133.

[18] 邹婷婷,詹学. 儿童自身免疫性肝炎研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(20): 1598-1600.

[19] DUARTE-REY C, PARDO A L, RODRIGUEZ-VELOSA Y, *et al.* HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: a meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 8(4): 325-331.

[20] BITTENCOURT P L, PALACIOS S A, CANCADO E L, *et al.* Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms do not confer susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2 in Brazil[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 98(7): 1616-1620.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:徐自超)

(上接第 591 页)

能异常率为 34.8%^[7]。本研究结果发现,不同丙戊酸钠血药浓度的 3 组患儿的肾功能和红细胞参数比较差异均无统计学意义。高浓度组患儿 ALT、AST 水平显著高于低浓度组和中浓度组,差异有统计学意义。说明高丙戊酸钠血药浓度的患者和长期用药的患者出现肝功异常的概率增加,ALT 和 AST 可较早反映肝脏损伤,对于长期服用该药的患者,应定期检测这些指标,并及时对症治疗。

综上所述,长期服用高浓度丙戊酸钠可引起 ALT 和 AST 异常。因此,癫痫患儿使用丙戊酸钠时,应特别注意监测 ALT 和 AST,及时调整丙戊酸钠剂量,降低丙戊酸钠血药浓度及因血药浓度高引起的不良反应,保证患者用药安全,提高患者的生活质量,实现个体化精准治疗。

参考文献:

[1] 陈希,王文娥,刘洋,等. 丙戊酸引起肝酶谱变化相关因素分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(25): 73-75.

[2] 安胜男,杨莉萍,史爱欣,等. 丙戊酸对住院患者生化及血常规指标的影响分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(6): 59-63.

[3] 常琳. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.

[4] 叶建林,徐晓华,洪荣,等. 不同发育阶段儿童癫痫的用药特点及不良反应研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(2): 155-157.

[5] 班立丽,唐晓. 丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫疗效及不良反应关系研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(12): 1086-1089.

[6] 王灿,马虹英,王方杰,等. 丙戊酸肝毒性的早期预警及预防研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(2): 150-154.

[7] 曾艳,刘立丽,闫素英. 丙戊酸钠血清浓度接近或超过治疗浓度范围上限患者的肝功能、血常规结果分析[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(2): 102-104.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:孟 月)