

丙戊酸钠致成人严重肝功能损害1例

严丽, 唐中权(内蒙古呼和浩特市第二医院 四病区, 呼和浩特 010031)

药物性肝损害是指药物或其代谢产物引起的肝脏损害, 分肝细胞型、胆汁淤积型和混合型3种^[1]。大样本的研究显示, 引起我国肝损害最常见的药物依次是中草药(21.6%)、抗结核药(20.3%)和抗微生物药(12.1%)^[2], 抗癫痫所致的肝损害则少见。本院于2013年5月收治成人口服丙戊酸钠致严重肝功能损害的1例, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者, 女性, 59岁。因“乏力、纳差、尿黄2周, 皮肤、巩膜黄染1周”入院。

1.2 现病史 患者于入院3周前, 因颅脑外伤就诊于本市某三甲综合医院, 确诊为“硬膜外血肿”, 行颅脑(左侧颞部)引流术, 术后为预防癫痫, 给予丙戊酸钠200 mg/次, 每日3次口服。服药1周后, 患者出现乏力、纳差、尿黄, 开始未引起患者重视, 进而致全身黄染, 再次就诊于上述医院, 检查肝功能示重度肝损害, 腹部CT除外梗阻性黄疸, 故转至本院。

1.3 入院后诊疗经过 患者于2013年5月6日入院。入院查体示体温36.5℃, 脉搏58次/分, 血压125/75 mm Hg, 呼吸20次/分。皮肤、巩膜重度黄染, 周身皮肤无抓痕, 心、肺听诊无异常, 腹软, 全腹无压痛、反跳痛, 肝脾未触及, 移动性浊音阴性, 双下肢无水肿, 神经系统未及阳性体征。入院诊断: 药物性肝损害(混合型)。患者入院后, 立即停用丙戊酸钠, 给予还原型谷胱甘肽1.2 g、异甘草酸镁80 mg/次、舒肝宁20 ml/次, 均1次/日静脉输注, 至5月13日患者入院1周, 检测肝功能示黄疸加深, 停用舒肝宁, 加用甲泼尼龙80 mg, 1次/日静脉输注, 连用4日后, 肝功能提示黄疸明显改善, 改用甲泼尼龙40 mg, 至5月20日停用甲泼尼龙, 改为泼尼松20 mg/次, 1次/日口服, 并逐渐减量至停药。患者住院45日症状、体征消失, 肝功能检查恢复正常, 痊愈出院。1个月后复查, 肝功能无异常。患者自停用丙戊酸钠至来本院复查期间, 未出现癫痫发作。

1.4 既往史及个人史 既往健康, 否认病毒性肝炎及免疫疾病史, 无饮酒史。

1.5 辅助检查 入院辅助检查示ALT 1413.2 U/L, AST 1716.5 U/L, GGT 161.8 U/L, ALP 307.1 U/L, ALB 34.6 g/L, TBil 386.4 μmol/L, DBil 285.8 μmol/L, PT 13.4秒, 肾功能、电解质均无异常。各种嗜肝病毒、自身免疫抗体检测均阴性。腹部彩色多普勒超声示肝脏呈弥漫性损害。5月13日肝功能示ALT 578.4 U/L, AST 411.2 U/L, TBil 722.4 μmol/L, DBil 496.1 μmol/L, PT 15.6秒。5月17日肝功能示ALT 426.1 U/L, AST 328.2 U/L,

TBil 438.1 μmol/L, PT 14.8秒。5月20日肝功能示ALT 253.3 U/L, AST 116.8 U/L, TBil 215.6 μmol/L。6月20日出院时肝功能示ALT 33.8 U/L, AST 21.2 U/L, TBil 17.8 μmol/L。

2 讨论

丙戊酸钠是广谱抗癫痫药, 化学名称为二丙基醋酸钠, 对各种类型的癫痫都具有较好的疗效。其不良反应较轻微, 最常见为消化道症状和可逆性肝功能异常, 且肝毒性与剂量呈正相关^[3], 文献^[4]报道当丙戊酸钠的血药浓度为90~160 μg/ml时, 肝功能检测的异常率为34.8%。

引发药物性肝损害的机制, 包括中毒性肝损害和特异质性肝损害^[5]。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1/10 000~1/45 000^[3,6]。本例患者为成年女性, 无肝脏病史, 各种嗜肝病毒、自身免疫抗体等检测可除外其相关疾病, 诊断丙戊酸钠所致的肝损害成立。同时患者服用丙戊酸钠为常规剂量, 用药时间仅1周, 即出现了严重肝功能损害, 提示该患者的肝损害与丙戊酸钠诱发机体的特异质反应有关。其确切机制不明, 有研究^[1,6]显示丙戊酸钠的代谢产物2-丙基-4-戊烯酸能显著抑制线粒体β氧化, 诱导肝脏氧化应激物质增加有关。本例患者, 临床给予糖皮质激素类治疗后, 通过快速降低肝脏炎症反应^[7], 患者病情得到快速、有效的控制, 也提示其肝损害与丙戊酸钠所诱发的特异质反应有关。同时, 临床停用丙戊酸钠后, 患者未出现癫痫发作, 提示应用丙戊酸钠预防此类患者的癫痫发作值得商榷, 以避免患者出现严重的肝功能损害。

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] 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.
- [3] 凌艺兰. 丙戊酸钠片致严重肝功能损害1例[J]. 中国药业, 2010, 19: 30.
- [4] 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内上限患者的肝功能、血常规结果分析[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10: 102-104.
- [5] 徐京杭, 于岩岩, 斯崇文. 药物性肝损害[J]. 中国医刊, 2009, 44: 24-26.
- [6] 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.
- [7] 杨俊, 吕文良. 药物性肝损害临床研究及治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21: 1359-1363.

收稿日期: 2013-09-02