

· 个案报道 ·

长期丙戊酸钠单药治疗癫痫致高同型半胱氨酸血症 1 例

沈玲玲¹, 应茵¹, 陆绪亮², 宋洪涛², 戴海斌³ (1. 浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310000; 2. 福州总医院药学科, 福建 福州 350025; 3. 浙江大学医学院附属第二医院药剂科, 浙江 杭州 310009)

[关键词] 癫痫; 丙戊酸钠; 高同型半胱氨酸血症; 药物不良反应报告系统

[中图分类号] R994.11 [文献标志码] B [文章编号] 1006-0111(2017)04-0383-02

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.024

1 病例情况

患者,男,25岁,体重85 kg。于2006年6月连续2天2夜玩电脑后,患者出现四肢僵直抽搐,摔倒在地伴头偏转(方向不确定),意识丧失,牙关紧闭,流口水,无大小便失禁,无预兆,持续2 min左右好转。赴浙江大学医学院附属第二医院门诊就诊时,考虑因疲劳过度所致,未予药物治疗。2007年5月,患者剧烈运动后病症再次发作,症状与上次发作相同,来院就诊收治入院,结合病史、临床表现及辅助检查结果等,医生诊断为:癫痫,予抗癫痫治疗:奥卡西平片0.6 g, bid; 氯硝西洋片2 mg, tid。住院期间未见同型半胱氨酸、叶酸、维生素B₁₂异常。由于病情控制不佳,10~15 d发作1次,症状同前。后予以加用丙戊酸钠片0.2 g, bid。用药方案调整后,发作时不再摔倒,发作前有感觉,轻微心慌,后觉头将偏转,随后出现意识丧失、牙关紧闭、双手不自主动作,持物会掉落,持续20 s以上。症状1~2周发作1次不等,门诊随访时调整用药方案为丙戊酸钠缓释片250 mg, bid; 间断门诊调药,奥卡西平加量至1.2 g, bid, 期间未见同型半胱氨酸、叶酸及维生素B₁₂水平复查结果。2014年4月前,方案调整为苯巴比妥片30 mg, tid, 停用丙戊酸钠缓释片。药物调整2个月,门诊复查肝、肾功能、血常规、同型半胱氨酸等,未见同型半胱氨酸、叶酸、维生素B₁₂异常。由于苯巴比妥单药治疗期间患者出现2次倒地发作(症状类似首次发作),门诊重新换用丙戊酸钠缓释片,服药期间症状控制一般。2015年5月,为求进一步诊治,以“反复发作性意识丧失9年”收治入院,辅助检测:同型半胱氨酸40.1 μmol/L、叶酸

11.54 μmol/L、维生素B₁₂ 398 pmol/L。

2 讨论

丙戊酸钠为广谱抗癫痫药,是治疗大发作合并小发作时的首选药物,抗癫痫机制与γ-氨基丁酸(GABA)有关^[1]。其不良反应常见恶心、腹泻、肝损害等消化系统反应及共济失调、震颤麻痹、脑病等神经系统反应,也可见皮肤及皮下组织反应和血液系统反应^[2]。该患者在未服用或停用丙戊酸钠期间,同型半胱氨酸水平正常,服用丙戊酸钠后出现同型半胱氨酸水平显著升高,虽然与丙戊酸钠说明书中已知的不良反应类型不符,但该不良反应与用药时间具有合理的相关性。癫痫本身并不会增加同型半胱氨酸水平^[3]。Ni等^[4]的研究表明,丙戊酸钠单药治疗与癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平升高密切相关。另外,患者2015年5月入院前为丙戊酸钠单药治疗,可排除其他药物致同型半胱氨酸水平升高的可能。患者年仅25岁,病后饮食组成无明显变化,无偏食、挑食,无吸烟等不良习惯,无肾功能障碍(2015年5月入院检查,尿素氮7.03 mmol/L,肌酐67 μmol/L)。故可基本排除年龄、营养摄入、吸烟、肾功能障碍等因素对同型半胱氨酸水平的影响。综合分析以上情况,该患者的高同型半胱氨酸血症很可能与服用丙戊酸钠有关。

同型半胱氨酸又称高半胱氨酸或同半胱氨酸,是一种含巯基(SH)的氨基酸,是蛋氨酸的中间代谢产物。在体内,约1/2的同型半胱氨酸通过叶酸循环途径,与甲基四氢叶酸在蛋氨酸合成酶的作用下,以维生素B₁₂作为辅助因子,生成蛋氨酸和四氢叶酸。其余约1/2的同型半胱氨酸通过转硫基途径,与丝氨酸在胱硫醚-β-合成酶的作用下,以维生素B₆作为辅助因子,形成胱硫醚,进一步分解为胱氨酸和α-丁酮酸,最后生成丙酮酸、硫酸和水。影响血同型半胱氨酸水平的主要因素为遗传因素和营养因素,前

[作者简介] 沈玲玲,本科,药师。Tel: 15088663329; Email: 1012907456@qq.com

[通讯作者] 戴海斌,主任药师。Email: haibindaif@163.com

者以 N-5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因多态性常见, 后者主要是叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 缺乏^[5]。

空腹情况下, 血浆中同型半胱氨酸的正常浓度为 5~15 μmol/L, 高于此范围便称为高同型半胱氨酸血症 (high homocysteine, hHcy), 15~30 μmol/L 为轻度, 30~100 μmol/L 为中度, 高于 100 μmol/L 为重度。Eikelboom 等^[6] 的研究表明, 高同型半胱氨酸血症可引起内皮功能受损、血栓形成、胆固醇和三酰甘油合成代谢的紊乱以及单核细胞的活化, 从而参与硬化性疾病, 包括肾小球硬化的发生与发展。可见, 血浆中同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 升高与心血管系统疾病、神经系统疾病、糖尿病、肾病等多种疾病息息相关, 这与近年来的研究结果不谋而合。

因此, 为了降低丙戊酸钠致高同型半胱氨酸血症的风险, 建议长期服用丙戊酸钠的患者应定期监测血同型半胱氨酸水平, 早发现、早干预。现有研究^[7] 表明, 适当补充叶酸、维生素 B₁₂ 以降低同型半胱氨酸, 可能对在服用丙戊酸钠的癫痫患者有益。

【参考文献】

- [1] 杨宝峰. 药理学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 137.
- [2] 何思陆. 丙戊酸钠致不良反应 39 例文献分析[J]. 中国药房, 2010, 21(40): 3827-3828.
- [3] Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, et al. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid and vitamin B₆ [J]. Seizure, 2006, 15(2): 79-85.
- [4] Ni GZ, Qin JM, Fang ZY, et al. Increased homocysteine levels in valproate-treated patients with epilepsy: a meta-analysis [J]. BMJ Open, 2014, 4(7): e004936-e004936.
- [5] 田丽, 张哲成. 高同型半胱氨酸血症与神经系统疾病[J]. 医学综述, 2007, 13(10): 749-751.
- [6] Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence [J]. Ann Intern Med, 1999, 131(5): 363-375.
- [7] 和梅, 王欣. 叶酸联用维生素 B₁₂ 对丙戊酸钠治疗的癫痫患者血同型半胱氨酸水平的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(2): 53-54.

【收稿日期】 2016-12-30 【修回日期】 2017-06-12
【本文编辑】 李睿旻

(上接第 352 页)

4.2.2 色谱柱的选择 选用 Agilent、Sepax、Dikma 公司生产的不同品牌的 3 根色谱柱 (规格均为 4.6 mm×250 mm, 5 μm) 进行考察, 结果见表 3, 最终确定 Agilent Zorbax SB C₁₈ 柱作为检测色谱柱, 其分离效果好且稳定性和重现性好。

表 3 不同厂家色谱柱考察结果

公司	色谱柱型号	柱号	效果
Agilent	Zorbax SB-C ₁₈	990967-902	分离度好, 且峰形较好
Sepax	HP-SCX	120365-4625	响应偏低
Dikma	Diamonsil C ₁₈	99903	响应偏低

4.2.3 柱温的考察 分别考察 25、30、35、40 °C 4 个不同柱温, 结果发现随着柱温升高, 待测物的保留时间提前, 分离度下降。25 °C 时的出峰时间略晚, 35、40 °C 时的分离效果不如 30 °C, 因此选择柱温 30 °C 作为检测温度。

本课题组建立的三藤口服液质量控制方法简便、稳定、重复性好, 为评价和控制三藤口服液的质量提供了科学依据。

【参考文献】

- [1] 黄立峰, 宋洪涛. 目前形势下医院制剂在大型军队医院中的存在与发展[J]. 解放军药学报, 2006, 22(1): 77-79.
- [2] 林厚文, 沈阳, 沈利民, 等. 三藤口服液的研制及临床应用[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(8): 698.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 20, 194.
- [4] 高华. 最新国家药品标准实施手册[M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2004: 1188-1189.
- [5] 丁越, 张永, 丁文平, 等. HPLC 测定大血藤药材中绿原酸的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 99-102.
- [6] 刘宇文, 殷红妹, 邹耀华. HPLC 同时测定大血藤中红景天苷和绿原酸的含量[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(10): 947-949.
- [7] Cai Y, Zhang Z, Jiang S, et al. Chlorogenic acid increased acrylamide formation through promotion of HMF formation and 3-aminopropionamide deamination [J]. J Hazard Mater, 2014, 268(6): 1-5.
- [8] Francisco V, Costa G, Figueirinha A, et al. Anti-inflammatory activity of *Cymbopogon citratus* leaves infusion via proteasome and nuclear factor-κB pathway inhibition: contribution of chlorogenic acid [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(1): 126-134.

【收稿日期】 2017-02-28 【修回日期】 2017-04-24
【本文编辑】 李睿旻