

丙戊酸对住院患者生化及血常规指标的影响分析

安胜男^{1,2}, 杨莉萍^{2*}, 史爱欣^{1,2*}, 胡欣²

(1. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2. 北京医院药学部, 北京 100730; 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室)

【摘要】 目的:通过分析住院患者服用丙戊酸后生化及血常规指标变化, 探究丙戊酸对患者体内生化指标的影响, 为临床安全用药提供依据。**方法:**利用医院 HIS 系统提取 2008—2013 年 6 年期间曾在北京医院住院且服用过丙戊酸的患者信息, 包括基本信息、检验信息和医嘱信息, 并对这些信息进行汇总分析。**结果:**在 6 年间住院且服用丙戊酸的患者共计 893 人次 (731 人), 呈逐年增加的趋势; 年龄在 10 ~ 95 岁范围内, 且 70 ~ 79 岁居多; 入院诊断大多为癫痫并入住神经内科。这类患者在住院期间, 生化及血常规指标呈异常变化趋势。其中血清白蛋白、红蛋白、红细胞均有不同程度的降低, 血钾、钠、氯和钙离子的检验值降低的程度不等; 尿素氮和谷草转氨酶升高, 而白细胞、尿酸、谷丙转氨酶和淀粉酶的变化可能与其他因素有关。**结论:**长期服用丙戊酸的患者需密切关注以上生化检验指标的变化。

【关键词】 丙戊酸; 不良反应; 生化指标; 血常规

【中图分类号】 R971.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0059-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.015

Effect of valproic on biochemical and routine blood test of hospitalized patients

AN Sheng-nan^{1,2}, YANG Li-ping^{2*}, SHI Ai-xin^{1,2*}, HU Xin²

(1 Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2 Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Ministry of Public Health, Beijing 100730, China; Key Laboratory of Drug Clinical Risk and Individual Applications Assessment in Beijing)

【Abstract】 Objective: In order to provide the references of clinical medication safety, routine blood test and blood biochemical indexes of hospitalized patients administrated with valproic acid were analyzed. **Methods:** Data of the patients were extracted and analyzed from 2008 to 2013 in Beijing hospital, including basic information, laboratory index and prescription information. **Results:** The hospitalized patients treated with valproic acid increased year by year in the last 6 years and a total of 893 cases ($n=731$) were found, age from 10 to 95 years and mostly in the range of 70 to 79 year. Most patients were diagnosed with epilepsy and hospitalized in neurology department. During hospitalization period, biochemical and blood indicators of such patients showed abnormal trends. Among them, serum albumin, hemoglobin, red blood cells decreased at different levels, levels of potassium, sodium, chloride and calcium ions also decreased. Urea nitrogen and aspartate aminotransferase increased. However, the change of white blood cells, uric acid, alanine aminotransferase and amylase may be related to other factors. **Conclusion:** Patients treated with valproic acid need to pay close attention to the changes of the above biochemical tests index.

【Keywords】 valproic acid; ADRs; chemical blood test; routine blood test

丙戊酸是临床常用的一种广谱抗癫痫药, 适用于多种类型的癫痫, 对癫痫的失神发作、部分性发作和全身性发作均有较好的疗效^[1]。自 20 世纪 60 年代以来, 丙戊酸获准在欧盟用于癫痫和双相情感障碍的治疗, 在某些国家还获准用于预防偏头痛^[2]。

该药具有良好的耐受性, 因其口服吸收快, 价格便宜, 在临床广泛应用于癫痫的治疗和预防。然而, 长期应用丙戊酸也会对人体造成的一系列不良反应, 包括对认知损害、肝肾功能障碍、水和电解质紊乱等方面都有一定的影响。由于孕妇服用丙戊酸

[收稿日期] 2015-10-10

[作者简介] 安胜男, 女, 研究生, 研究方向: 临床药学, Tel:15652270583, E-mail: anshengnan88@163.com

[通讯作者] * 杨莉萍, 女, 主任药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: yanglp_2000@hotmail.com

* 史爱欣, 女, 主任药师, 研究方向: 临床药理, E-mail: aixins0303@126.com

可能引发生胎儿畸形和发育障碍,欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会(PRAC)建议加强对丙戊酸类药品在孕妇中使用的限制^[2]。因此为了使服用丙戊酸的患者得到更好的治疗,降低其引起的不良反应,国际抗癫痫联盟(ILEA)提出警惕服用丙戊酸带来的不良反应或生化指标的改变,以改善患者的生活质量^[3]。

国内外报道丙戊酸的不良反应主要有血液系统、消化系统、神经系统和代谢性系统等。有报道称药物所致的血液系统不良反应约占总不良反应的10%,同时死亡率高达32.5%^[4-5]。丙戊酸可引起再生障碍性贫血、中性粒细胞减少症、全血细胞减少和出血性疾病(血小板减少症和血小板功能异常)等^[6]。同时也有关于丙戊酸引起慢性胰腺炎、水肿和肝损伤的报道。在临床上丙戊酸严重不良反应相对较少见,多数不良反应产生有一定的规律性,因此针对丙戊酸产生不良反应的规律进行检测和监测,能减少或避免毒副作用的发生。

既往国内外文献报道中针对丙戊酸不良反应的研究,存在数据样本量小或缺乏出现不良反应患者的基本信息,且对于住院患者不良反应的监测通常是关注患者的临床症状而忽略各项生化指标,而由于住院使用丙戊酸的患者病情往往复杂和临床检验项目的信息量较大,所以鲜有分析服用丙戊酸后患者生化及血常规指标的变化和影响。笔者利用HIS系统提出大量的临床检验信息,分析服用丙戊酸患者的生化及血常规指标的变化,以期发现丙戊酸对中国住院患者生化及血常规指标的影响。

1 资料和方法

1.1 资料来源

北京医院 HIS 系统。

1.2 纳入标准

2008—2013 年期间在北京医院住院且服用丙戊酸患者(包括口服和注射剂型),其基本信息、检验结果和长期医嘱齐全,能够提取病人的 ID、入院诊断、住院次数、检验信息和长期医嘱等信息。

1.3 排除标准

仅出院带药中有丙戊酸的患者;检验信息不全或缺失者。

1.4 研究方法

比较使用丙戊酸患者人数、人次、年龄、性别、

诊断、住院科室、长期医嘱以及相关检验指标。检验指标比较时,根据患者的住院次数,将所纳入患者分为住院 1 次,2 次,3~4 次,5~7 次和 8 次以上 5 组,同时以首次入院首次检验的结果为基数(设为 0 组),进行纵向比较。汇集患者的各项检验指标,分析检验值异常变化的指标,包括白蛋白、血红蛋白、红细胞、肌酸激酶、总胆红素、血钾、钠、氯、钙离子、白细胞、尿素氮、尿酸、转移酶和淀粉酶,计算异常检验值的百分率。

计算公式:百分率 = 异常次数 / 总检测次数

异常次数:超出正常值范围的检查次数

总检测次数:各项指标检验的总次数

其中由于性别不同而血红蛋白、红细胞、肌酸激酶和血钾正常范围不同,因此在分析过程中采用不同的化验正常值范围,年龄也同样采用此分析方法。

2 结果

2.1 人数、人次及年龄

2008—2013 年中,服用丙戊酸的患者逐年增加,且年龄多在 70~79 岁服用丙戊酸的住院患者达 893 人次,共计 731 人,其中男 424 例,女 307 例。2008—2013 年来院患者人数(人次)分别是 90(105)、116(132)、123(144)、113(139)、137(178)和 152(195),连续 6 年内呈上升趋势,见图 1;同时患者年龄在 10~95 岁之间,平均年龄 63.33 岁,各个年龄阶段人数分别是 10~19 岁($n=19$),20~29 岁($n=35$),30~39 岁($n=43$),40~49 岁($n=103$),50~59 岁($n=133$),60~69 岁($n=86$),70~79 岁($n=198$),80~89 岁($n=102$)和 90 岁以上($n=12$),70 岁到 79 岁患者居多,为 198 人,各年龄段患者人数见图 2。

2.2 疾病诊断

对服用丙戊酸的 731 例住院患者的入院诊断进

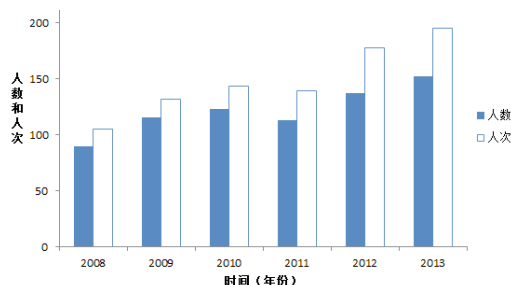


图 1 服用丙戊酸患者 2008—2013 年人数、人次比较

行分析,结果显示,共计917条不同的诊断,其中癫痫($n=225$ 人)、高血压($n=192$ 人)、肺部感染($n=180$ 人)、糖尿病($n=142$ 人)和冠状动脉粥样硬化性心脏病($n=92$ 人)位居前五,癫痫包括继发性癫痫、癫痫发作和额叶癫痫等。

2.3 科室分布

对纳入患者住院科室的分析显示,由于同一患者可能就诊不同科室,在此采用人次进行比较。神经科的患者最多,共计487人次,其中神经外科($n=358$),神经内科($n=129$);其次为心血管内科($n=45$ 人次)、急诊科($n=39$ 人次)、肿瘤内科($n=38$ 人次)、康复科($n=38$ 人次)和呼吸内科($n=36$ 人次)。

可见,所纳入的约1/4住院患者主要以癫痫而入院治疗,其余大部分患者入院后逐渐被诊断为癫痫,继而服用丙戊酸,同时这些患者部分伴有高血压、肺部感染或糖尿病。

3 临床检验信息和患者用药分析

对2008—2013年所有服用丙戊酸的住院患者的检验信息进行汇总提取,并与住院患者首次检验指标比较,分析结果显示,随着住院次数的增加,白蛋白、血红蛋白和红细胞检验值有降低的趋势,同样降低的还有住院1次和2次患者中的血钾、钠、氯和钙离子;而白细胞、尿素氮、尿酸、转移酶和淀粉酶在5组患者中大部分有所升高,现做如下详细分析。

3.1 服用丙戊酸患者的白蛋白、血红蛋白、红细胞、肌酸激酶和总胆红素呈变化趋势

服用丙戊酸患者的白蛋白、血红蛋白、红细胞、肌酸激酶和总胆红素低于正常范围的例次占总例次的百分率,在基数组(0组)中、住院1次、2次、3~4次、5~7次和8次以上组患者的白蛋白、血红蛋

白、红细胞、肌酸激酶和总胆红素低水平的百分率见表1。说明,与基数组比较,用丙戊酸之后白蛋白、血红蛋白和红细胞的检测结果低于正常范围的患者比例均有增加,而红细胞的检测比例只在住院2次的患者中有所下降。而肌酸激酶和总胆红素的检测结果在住院3~4次组中没有降低,但在其他4组中其的检测结果降低的比例是升高的。说明服用丙戊酸后患者的白蛋白、血红蛋白、红细胞、肌酸激酶和总胆红素的检验值均有不同程度的下降,且白蛋白和血红蛋白随着住院次数的增加而下降越明显。

3.2 服用丙戊酸患者的血清中钾、钠、氯和钙离子呈变化趋势

本试验详细分析了服用丙戊酸患者血清中钾、钠、氯和钙离子低于正常范围的例次占总例次的百分率,结果显示,基数组(0组)、住院1、2、3~4、5~7和8次组患者的钾/钠/氯/钙离子低水平的百分率见表2。与基数组比较,开始用丙戊酸后钾、钠、氯和钙4种离子检验值降低的患者比例是增加的(住院1、2次组),但住院3~4次组钾、氯和钙3种离子降低的患者比例又减少了,说明临

表1 5组患者的白蛋白、血红蛋白、红细胞、肌酸激酶和总胆红素的检验信息

项目	白蛋白	血红蛋白	红细胞	肌酸激酶	总胆红素
	降低次数/总次数/%				
0组 ¹⁾	27 197/731	23 168/731	50 365/731	18 131/731	22 160/731
住院1次	49 534/1095	48 1247/2608	53 1104/2086	23 183/783	27 125/461
住院2次	86 166/192	37 88/239	36 86/239	22 8/127	40 2/5
住院3~4次	63 15/24	62 21/34	59 20/34	0 0/19	0 0/13
住院5~7次	68 71/105	81 95/117	76 89/117	66 63/96	57 26/46
住院8次以上	55 23/42	69 33/48	92 44/48	88 21/24	13 3/24

注:¹⁾0组:首次入院首次检验的信息。

表2 5组患者的血钾、钠、氯和钙离子检验信息

项目	钾	钠	氯	钙
	降低次数/总次数/%			
0 ¹⁾	9 65/731	14 102/731	15 109/731	12 87/731
1	13 169/1290	16 203/1293	23 309/1330	27 215/787
2	15 35/229	26 60/228	31 68/221	35 46/130
3~4	5 2/37	27 10/37	5 2/39	7 1/14
5~7	11 13/118	11 13/118	30 35/118	8 3/37
8以上	2 1/41	4 2/48	6 3/48	3 35/15

注:¹⁾0组:首次入院首次检验的信息。

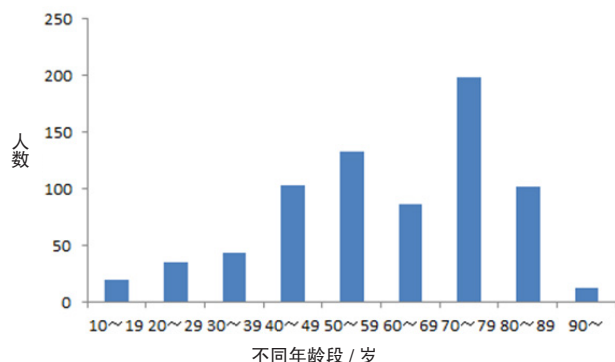


图2 不同年龄段住院患者人数比较

床对钾、氯和钙离子的补充较为及时,而住院 3~4 次组钠离子降低的患者比例更高,说明临床对钠离子的补充相对不足。

3.3 白细胞、尿素氮、尿酸、转移酶和淀粉酶呈变化趋势

我们还分析了服用丙戊酸患者的白细胞、尿素氮、尿酸、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和淀粉酶高于正常值范围的例次占总例次的百分率,结果显示,基数组(0组)、住院 1、2、3~4、5~7 和 8 次以上组患者的白细胞/尿素氮/尿酸/丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶/淀粉酶检验信息,见表 3。与基数组比较,尿素氮和天冬氨酸氨基转移酶检验值升高的患者比例是增加的,同时淀粉酶化验值升高的患者比例在住院 1、2 和 3~4 次中显著升高,但在 5 次以上住院患者中升高的比例又明显下降,说明临床上针对淀粉酶升高进行了治疗。而白细胞、尿酸和丙氨酸氨基转移酶检验值升高的患者比例在有的组升高,有的组下降。说明其还受到其他因素的影响。

3.4 患者用药情况

本试验同时也对以上所有纳入患者的长期医嘱用药进行分析,结果显示 893 例次的患者长期医嘱共有 48 028 条,药品共 921 种,平均每种药品的医嘱次数为 52.15 次;医嘱次数最多的前八位药品分别为氯化钠注射液($n=8\ 626$ 次)、葡萄糖注射液($n=2\ 639$ 次)、氯化钾($n=2\ 078$ 次)、丙戊酸($n=1\ 562$ 次)、诺和灵 R 注射液($n=1\ 512$ 次)、葡萄糖氯化钠注射液($n=942$ 次)、维生素 C 注射液($n=896$ 次)和甘露醇注射液($n=832$ 次),其余药品的医嘱次数相对较少。这 8 个药品中只有

丙戊酸和甘露醇是对因治疗的药物,其余都是辅助用药,且甘露醇只有丙戊酸的一半。丙戊酸是每个患者都用的药品,而与丙戊酸合用的药物并不固定,说明其他药物对以上检验指标的影响不大。

4 讨论

根据药品说明书介绍,丙戊酸的不良反应主要有腹泻、消化不良、恶心、呕吐和胃肠道痉挛等,较少见的有短暂的脱发、便秘以及倦睡、眩晕、疲乏、头痛、共济失调和不安烦躁的现象;少数人群也会出现血小板减少引起紫癜、出血和出血时间延长等;长期服用可能会出现胰腺炎及急性肝坏死;同时丙戊酸对肝功能会有不同程度的损害,引起氨基转移酶升高,说明书中建议患者服药 2 个月后检查肝功能。

除此之外,丙戊酸的不良反应在国内外文献和临床中均有报道,有报道^[7]称在 561 例服用丙戊酸钠患者中,发生不良反应的有 59 例,不良反应发生率位居前 3 位的分别是神经系统(40.67%)、消化系统(28.81%)和皮肤及皮下组织(11.87%);严重不良反应包括发生表皮坏死松解症和严重肝中毒(3.39%);罕见不良反应:听力下降和小便控制不佳(3.39%)。张敬军等^[3]发现在 61 例服用丙戊酸钠患者治疗后,患者的白细胞、红细胞和血小板数量均有不同程度的下降,其中白细胞降低程度显著,发生率达 90%^[3]。

本试验是首次对服用丙戊酸的住院患者的所有检验指标进行了汇总,共分析了 893 例次的患者,提取了 15 项临床异常的检验指标。首次用数据显示,服用丙戊酸一段时间后患者的白蛋白、血红蛋白、红细胞、以及钾、钠、氯和钙离子的水平都明

表 3 5 组患者的白细胞、尿素氮、尿酸、转移酶和淀粉酶检验信息

项目	白细胞	尿素氮	尿酸	丙氨酸氨基转移	天冬氨酸氨基转移酶	淀粉酶
	(%)					
	升高次数/总次数					
0 ¹⁾	26 190/731	26 190/731	11 80/731	13 95/731	15 109/731	17 124/731
1	33 689/2082	48 300/630	11 137/1267	16 176/1126	20 221/1125	36 63/177
2	37 88/240	26 6/23	23 44/191	14 26/186	21 37/178	45 14/31
3~4	26 9/35	72 13/18	4 1/26	7 2/27	19 5/27	80 4/5
5~7	7 8/116	61 38/62	15 14/95	11 12/108	21 22/106	13 1/8
8 以上	35 17/48	77 30/39	24 8/33	0 0/40	18 7/40	13 1/8

注: ¹⁾0 组: 首次入院首次检验的信息。

显降低,提示长期服用丙戊酸可能引起低蛋白血症、贫血或电解质紊乱等症状。所以,对于长期服用该药的患者,应该定期检测这些指标,并予以及时的对症治疗。

根据我们的研究结果,钾与氯离子低水平的患者比例在第1、2次住院和第5~7次住院的患者中都较高,而在第3~4次和8次以上的住院患者中则较低,而钠离子低水平的患者比例则是在第1、2、3、4次住院患者中都很高。说明临床对低钾的治疗比较及时,但对低钠的治疗却相对较迟缓。这可能是由于低钾带来的临床风险(如心动过速、血压下降甚至心脏骤停等现象)较为突出,临床普遍较重视血钾的水平,而容易忽略血钠的水平,或者说对低钠血症的反应较为迟钝。因此,我们认为,对长期运用丙戊酸的患者要同时注意纠正药物引起的低钾、低钠以及低钙的水平。

丙戊酸可使患者的转氨酶和尿素氮升高。我们的结果显示,天冬氨酸氨基转移酶升高的患者较多,说明受丙戊酸影响较大,而丙氨酸氨基转移酶受丙戊酸的影响相对较小。丙戊酸对肝脏系统损害致使转氨酶升高的原因可能主要有以下两方面机制:①丙戊酸可破坏肝细胞;②通过氧化应激作用损伤线粒体,使自由基增多,从而破坏细胞膜结构,使存在于线粒体内的转氨酶释放入血^[8]。可见在临床中,关注患者的肝脏和肾脏指标至关重要。

同时在服用丙戊酸期间,血清中淀粉酶升高在患者前4次住院中所占比例明显增加,之后则明显降低。说明丙戊酸可能引起淀粉酶升高,且临床针对淀粉酶升高进行了积极的治疗。因为淀粉酶升高意味着胰腺炎的可能,临床对此必然高度重视。此外,由于丙戊酸是脂肪酸类药物,与血浆蛋白高度结合,浓度超过 $86\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时蛋白结合呈饱和状态。加上我们的发现,即服用丙戊酸的患者白蛋白多低于正常范围,因此,其游离丙戊酸增多,而游离丙戊酸会损害胰腺功能^[9],导致血液中淀粉酶升高。

另外,我们的结果^[10]还显示,服用丙戊酸后大部分患者的白细胞升高。有研究报道认为这可能与A类(即剂量相关性)药物不良反应有关;而这一结论与张敬军等^[3]在61例服用丙戊酸患者中55

例患者出现白细胞数量降低的结论相反。我们发现本试验所纳入的患者除了诊断有癫痫外,还有相当数量的患者诊断有肺部感染。因此,我们认为,肺部感染在一定程度上会影响患者的白细胞数量。此外,丙戊酸可大比例的降低红细胞水平,此影响可能由于丙戊酸可通过改变红细胞膜负性磷脂的表达而降低血小板的活化程度继而影响血液系统有关^[11-12]。

综上所述,本研究显示,长期运用丙戊酸可不同程度地降低患者的白蛋白、红蛋白和红细胞、以及钾、钠、氯和钙离子,同时也不同程度地升高尿素氮、淀粉酶和天冬氨酸氨基转移酶。所以,临床在使用丙戊酸的时候,要特别注意监测这些指标及其血药浓度,及时调整丙戊酸剂量,以降低药物带来的不良反应,保证患者用药安全,进而实现个体化精准治疗。

【参考文献】

- [1] 邹明,马虹英,龚志成.633例长期服用丙戊酸类药物癫痫患者的一般不良反应统计与分析[J].中国医院药学杂志,2011,31(3):256-257.
- [2] 国家药品不良反应监测中心.药物警戒快讯[S].中国药物警戒,2015,12(1):61-64.
- [3] 张敬军,陈青.丙戊酸钠对不同发作类型癫痫患者白细胞毒性的临床检验学特征[J].中华诊断学电子杂志,2014,2(1):52-54.
- [4] Nasreddine W, Beydoun A. Valproate induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study[J]. Epilepsia, 2008, 49(3):438-445.
- [5] 杨志寅.现代医学科学发展中的缺憾与思考[J].中华诊断学电子杂志,2013,1(1):17.
- [6] Bartels M, Vansolinge W W, Denbreeijen H J, et al. Valproic acid treatment is associated with altered leukocyte subset development[J]. J Clin Psychopharmacol, 2012, 32(6):832-834.
- [7] 韩小年,马莉,张宏丽,等.丙戊酸钠致59例不良反应情况分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(1):58-60.
- [8] Jenkins C. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice[J]. BMJ, 2004, 328(7437):434-437.
- [9] Dunner D L. Drug interactions of lithium and other antimanic/mood stabilizing medications[J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64(5):38-43.
- [10] Pirmohamed M, Kitteringham N R, Park B K. The role of active metabolites in drug toxicity[J]. Drug Saf, 1994, 11(2):114-144.
- [11] 张洁.药源性胰腺炎:不幸之事[J].中国处方药,2006,1(46):65.
- [12] 张晓霞,王净净.口服丙戊酸镁致慢性胰腺炎1例报告[J].临床神经电生理学杂志,2003,12(3):191-192.