基于血药浓度监测的儿童癫痫患者使用丙戊酸钠的疗效和药品不良反应研究Δ

张雯婷*,戴万程,胡美绘,朱映瑶,刘　飞,屠文娟,卞超蓉(南通大学附属常州儿童医院药学部,江苏 常州 213003)

中图分类号　R971+.6　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2022)01-0020-05
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.004

摘　要　目的:基于丙戊酸钠的体内代谢过程具有显著的年龄发育特征,本研究旨在考察不同年龄段儿童癫痫患者使用丙戊酸钠后的稳态血药浓度特征及其与癫痫控制情况、药品不良反应(ADR)之间的关联,以此获得丙戊酸钠在儿科使用的安全性和有效性数据。方法:纳入2017年1月至2020年6月该院神经科确诊为癫痫并使用丙戊酸钠的患儿748例,采集其口服给药3 d后的清晨空腹静脉血,检测血浆中丙戊酸钠浓度并记录其癫痫发作频率,神经系统、胃肠道和皮肤方面的ADR发生情况。结果:丙戊酸钠的稳态血药浓度随年龄呈现显著的阶梯式升高特征,<1岁癫痫患儿的丙戊酸钠平均血药浓度为(50.06±28.18) mg/L;1~2岁患儿为(51.08±18.71) mg/L;>2~6岁患儿为(59.87±22.07) mg/L,显著高于1~2岁患儿,差异有统计学意义(P<0.05);>6~14岁患儿为(63.23±26.67) mg/L,高于>2~6岁患儿,但差异无统计学意义(P>0.05),明显高于1~2岁患儿(P<0.001)和<1岁患儿(P<0.01),差异均有统计学意义。丙戊酸钠低剂量组患儿[<20 mg/(kg·d)]的稳态血药浓度低于中剂量组[20~30 mg/(kg·d)]、高剂量组[>30 mg/(kg·d)],但是中、高剂量组患儿中丙戊酸钠血药浓度并不呈现剂量相关性。丙戊酸钠中、高血药浓度组患儿的癫痫控制率分别为90.0%(387/430)和91.1%(41/45),显著高于低血药浓度组的70.0%(191/273),差异均有统计学意义(P<0.05)。共收集39例ADR,发生率较高的ADR为神经系统反应(14例)、肝功能受损(11例)和消化系统反应(9例)。ADR发生率随丙戊酸钠血药浓度升高而有升高趋势,且呈年龄相关性,≤2岁的低年龄段癫痫患儿使用丙戊酸钠的ADR发生率显著高于其他年龄段(>2~14岁)癫痫患儿。结论:(1)儿童的丙戊酸钠血药浓度和ADR有年龄段特异性分布特征,婴幼儿(≤2岁)的丙戊酸钠血药浓度易低于最低治疗浓度,但更易发生ADR,在临床用药过程中应注意密切监测;(2)儿童群体血药浓度控制在50~100 mg/L范围内时,丙戊酸钠的安全性和有效性均较为理想;(3)相对于成人,儿童的肝损伤发生率较高,使用丙戊酸钠过程中应加强肝功能指标的监测。

关键词　丙戊酸钠;儿童癫痫患者;临床药学;治疗药物监测

Efficacy and Adverse Drug Reactions of Sodium Valproate in Children with Epilepsy Based on Blood Concentration MonitoringΔ

ZHANG Wenting, DAI Wancheng, HU Meihui, ZHU Yingyao, LIU Fei, TU Wenjuan, BIAN Chaorong (Dept. of Pharmacy, Affiliated Changzhou Children's Hospital of Nantong University, Jiangsu Changzhou 213003, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To investigate the characteristics of steady-state blood concentration of sodium valproate in children with epilepsy of different ages and its correlation with epileptic control and adverse drug reactions(ADR) based on the significantly age-dependent developmental characteristic of the metabolic process of valproate, so as to obtain the safety and efficacy data of sodium valproate in pediatrics. METHODS: A total of 748 children diagnosed with epilepsy and treated with sodium valproate in the department of neurology in this hospital from Jan. 2017 to Jun. 2020 were included. The early morning fasting venous blood was collected 3 d after the oral administration, the concentration of sodium valproate in the plasma was measured, and the frequency of epilepsy, nervous system reaction, gastrointestinal reaction and ADR of skin were recorded. RESULTS: The steady-state blood concentration of valproate showed a significant stepwise increase with age, and the mean blood concentration of valproate was (50.06±28.18) mg/L in epilepsy children <1 year old, (51.08±18.71) mg/L in children aged from 1 to 2 years, and (59.87±22.07) mg/L in children aged from >2 to 6 years, which was significantly higher than that in the group of children aged from 1 to 2 years, the difference was statistically significant(P<0.05). The mean blood concentration of valproate was (63.23±26.67) mg/L in children aged from >6 to 14 years old, higher than that of children aged

Δ 基金项目:中国博士后科学基金第70批面上资助项目(No. 2021M700546);江苏省卫生健康委科研课题(No. H2018008);常州市卫生健康青苗人才工程项目(No. CZQM2020105)

* 副主任药师,博士。研究方向:药理学和药物代谢动力学。E-mail:wenting_zhang@ntu.edu.com

from >2 to 6 years old, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$), and significantly higher than that of children aged from 1 to 2 years old ($P<0.001$) and <1 years old ($P<0.01$), the differences were statistically significant. Steady-state blood concentration of sodium valproate were lower in the low-dose group [<20 mg/(kg·d)] than in the medium-dose[from 20 mg/(kg·d) to 30 mg/(kg·d)] and high-dose group[>30 mg/(kg·d)], but the blood concentration of sodium valproate in patients in the medium-dose and high-dose group did not show the dose correlation. The control rates of epilepsy in sodium valproate medium and high blood concentration group were respectively 90.0%(387/430) and 91.1%(41/45), significantly higher than those in low blood concentration group 70.0%(191/273), with statistically significant difference($P<0.05$). A total of 39 ADR cases were collected, and the most common ADR cases were neurological reactions(14 cases), impaired liver function(11 cases) and digestive reactions (9 cases). The incidence of ADR tended to increase with increasing blood concentration of sodium valproate and showed an age correlation, and the incidence of ADR was significantly higher in children with epilepsy in the younger age group ≤2 years old than in children with epilepsy in other age groups(from >2 to 14 years old). CONCLUSIONS: (1) The blood concentration and ADR of sodium valproate in children have age-specific distribution characteristics, and the blood concentration of infants and children (≤2 years old) is easily lower than the minimum therapeutic concentration, but more likely to have adverse drug reactions, which should be closely monitored in clinic. (2) The safety and efficacy of sodium valproate are satisfactory when the blood concentration of sodium valproate in children is controlled within the range from 50 mg/L to 100 mg/L. (3) Compared with adults, the incidence of liver damage in children is higher, and the monitoring of corresponding indicators of liver function should be strengthened during the administration of valproate sodium.

KEYWORDS Sodium valproate; Children with epilepsy; Clinical pharmacy; Therapeutic drug monitoring

儿童癫痫是一种较为常见的神经系统疾病,是由于各种因素(如脑部损伤、脑肿瘤、脑部感染、脑卒中或先天性障碍)导致的大脑皮质神经元出现过度的异常放电并向周围脑区扩散,继而引发的突然、短暂和反复发作的中枢神经系统功能异常[1]。癫痫的临床表现包括肢体抽搐、感觉异常和意识行为改变等,对患者生活质量造成较大影响。

丙戊酸钠是临床常用的广谱抗癫痫药之一,其通过阻滞电压敏感性的钠通道、抑制脑内抑制性神经递质 γ-羟基丁酸的代谢,从而阻断神经元的异常放电行为;缓解过度放电向周围脑区的扩散,起到抗癫痫的作用[2]。丙戊酸钠对于各种类型的癫痫都有较好的疗效,具有起效快、生物利用度较高、药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)较少、复发率较低且单独使用即有较好疗效的优势,因此,其在抗癫痫药中有重要的地位[3]。丙戊酸钠血药浓度个体差异较大,发挥疗效的安全范围较小,且可能造成神经发育障碍、甲状腺功能减退、骨代谢和骨密度改变等远期 ADR[4-7]。美国食品药品监督管理局已将丙戊酸钠可能造成的肝毒性、胰腺炎和致畸等 3 项 ADR 列入“黑匣子”警告[8]。儿童作为特殊群体,其各项生理参数均呈现与成人不同的特征且脏器处于持续、快速的发育过程中,药物在该群体中的动力学、效应学特征以及 ADR 存在更大的变异度[9-11]。因此,保障癫痫患儿丙戊酸钠的用药安全性和有效性面临着比成人更大的挑战。丙戊酸钠的血药浓度监测可提供给药后个体血药浓度,为提高治疗成功率、减少 ADR 发生提供切实依据,对个体精准化给药方案的实施具有重要的意义。本研究拟通过采集和分析儿童丙戊酸钠血药浓度、疗效和 ADR 数据,考察丙戊酸钠在癫痫儿童群体中发挥作用和产生 ADR 的药动学机制,以期为提高丙戊酸钠用于儿童群体的安全性和有效性提供切实的临床证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究对象为 2017 年 1 月至 2020 年 6 月我院神经科确诊为癫痫并使用丙戊酸钠的患儿 748 例。纳入标准:(1)确诊为癫痫;(2)服用丙戊酸钠;(3)临床资料完整;(4)年龄 6 个月至 14 岁。

1.2 方法

丙戊酸钠的给药剂量为 12~40 mg/(kg·d),我院使用的剂型有 3 种:(1)普通片剂,1 日分 2~3 次服用;(2)缓释片剂,每晚 1 片;(3)口服液,1 日分 2~3 次服用。所有癫痫患儿用药疗程>6 个月,同时进行血药浓度监测和临床疗效评价。采集丙戊酸钠口服给药 3 d 后患儿清晨空腹静脉血 3 mL,血浆以冷冻离心机 3 500 r/min 离心 5 min 后取上清液,用 TDx 荧光偏振免疫分析仪(美国 Abbot 公司)和丙戊酸钠试剂盒(美国 Abbot 公司)进行丙戊酸钠浓度测定。

1.3 观察指标

(1)临床疗效。(2)肝功能、血常规等实验室检查指标。(3)观察可能出现的其他 ADR,包括神经系统反应、胃肠道反应、皮肤及其附件反应等。

1.4 疗效评定标准

丙戊酸钠有效血药浓度参考值为 50~100 mg/L。临床疗效评定标准:(1)癫痫发作得到完全控制,或发作频率降低幅度≥75%,为显效;(2)癫痫发作频率降低 50%~<75%,或症状明显缓解,发作持续时间缩短至<原有时间的 1/2,脑电监测结果有明显好转,为有效;(3)发作频率降低 25%~<50%,为

效差;(4)发作频率降低幅度<25%,症状和脑电监测数据均无好转,为无效。效差或无效归为未控制;显效和有效归为控制。

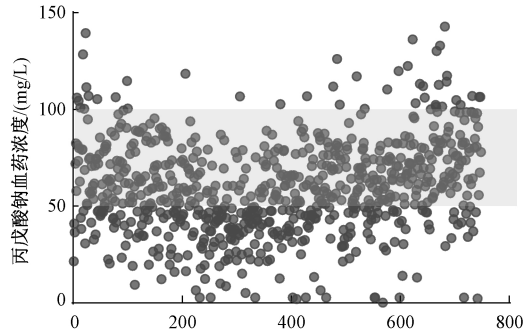
1.5 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8.0 软件对数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间采用 Wilcoxon 秩和检验和 Kruskal Wallis 秩和检验进行比较;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度分布情况

2017 年 1 月至 2020 年 6 月,在我院监测丙戊酸钠血药浓度的癫痫患儿共 748 例(包括门诊和住院患儿),其中单用丙戊酸钠的患儿 584 例,联合用药的患儿 164 例。丙戊酸钠血药浓度为 0~50 mg/L 的患儿有 273 例,血药浓度在正常范围(50~100 mg/L)内的患儿为 430 例,血药浓度>100 mg/L 的患儿有 45 例。丙戊酸钠最低血药浓度为 0.2 mg/L,最高血药浓度为 142.9 mg/L,血药浓度分布散点图见图 1。



浅灰色阴影区域为正常血药浓度区

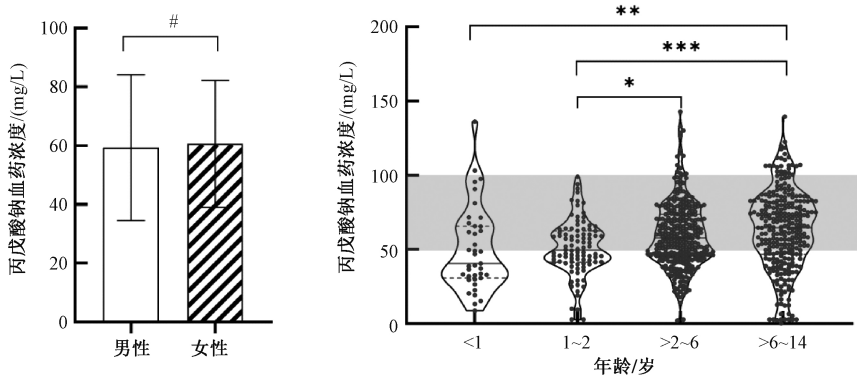
the green area indicates normal range of blood drug concentration

图 1 丙戊酸钠血药浓度监测结果散点图

Fig 1 Scattered plot of blood concentration monitoring results of sodium valproate

2.2 性别和年龄对丙戊酸钠血药浓度的影响

748 例癫痫患儿中,男性占 82.8%(619 例),女性占 17.2%(129 例)。男性患儿的丙戊酸钠平均血药浓度为(59.33±24.81) mg/L,女性患儿为(60.61±21.57) mg/L,提示性别对丙戊酸钠血药浓度无明显影响,见图 2(A)。癫痫患儿的年龄分布为:<1 岁,39 例;1~2 岁,94 例;>2~6 岁,326 例;>6~14 岁,289 例。<1 岁患儿的丙戊酸钠平均血药浓度为(50.06±28.18) mg/L,中位数为 40.60 mg/L;1~2 岁患儿的丙戊酸钠平均血药浓度为(51.08±18.71) mg/L,中位数为 49.60 mg/L;>2~6 岁患儿的丙戊酸钠平均血药浓度为(59.87±22.07) mg/L,中位数为 57.80 mg/L;>6~14 岁患儿的丙戊酸钠平均血药浓度为(63.23±26.67) mg/L,中位数为 64.70 mg/L。随着年龄的增加,丙戊酸钠血药浓度出现上升,图 2(B)。



A. 不同性别癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度柱状图(男性患儿 619 例,女性患儿 129 例);B. 不同年龄段患儿丙戊酸钠血药浓度分布的小提琴图(每个点为个体浓度数据,实线和虚线统计值分别为中位数和四分位数;$^{\#}P>0.05$, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$)

A. column plot of blood concentration of sodium valproate in children with epilepsy of different sex(619 males and 129 females); B. violin plot of distribution for blood concentration of sodium valproate in children with epilepsy of different ages(every scatter indicates the blood concentration of an individual person, the red solid lines and dotted lines indicate the median and quartile; $^{\#}P>0.05$, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$)

图 2 性别和年龄对丙戊酸钠血药浓度的影响

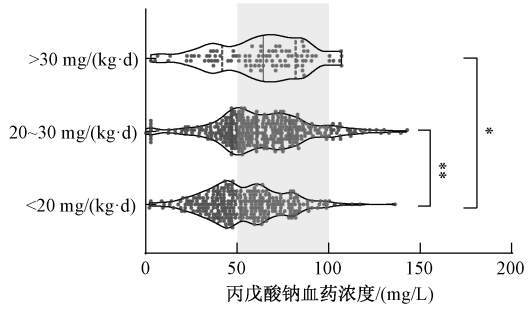
Fie 2 Effects of sex and age on blood concentration of sodium valproate

2.3 丙戊酸钠不同给药剂量对其血药浓度的影响

根据丙戊酸钠给药剂量,将癫痫患儿分为低剂量组[<20 mg/(kg·d)]、中剂量组[20~30 mg/(kg·d)]和高剂量组[>30 mg/(kg·d)],各组患儿血药浓度监测结果见图 3。低剂量组患儿 280 例,丙戊酸钠平均血药浓度为(57.28±23.73) mg/L,中位数为 55.70 mg/L;中剂量组患儿 368 例,丙戊酸钠平均血药浓度为(62.35±23.66) mg/L,中位数为 59.85 mg/L;高剂量组患儿 90 例,丙戊酸钠平均血药浓度为(60.88±22.29) mg/L,中位数为 60.45 mg/L。中、高剂量组患儿的血药浓度并不呈现典型的给药剂量相关性。

2.4 丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫疗效、ADR 之间的关系

根据丙戊酸钠血药浓度,将癫痫患儿分为低血药浓度组(丙戊酸钠血药浓度<50 mg/L)、正常血药浓度组(丙戊酸钠血药浓度为 50~100 mg/L)和高血药浓度组(丙戊酸钠血药浓度>100 mg/L)。各组癫痫患儿的癫痫控制情况和 ADR 发生情况见表 1。丙戊酸钠低、中、高血药浓度组患儿的癫痫控制率分别为 70.0%、90.0%和 91.1%,中、高血药浓度组患儿的癫痫控制率显著高于低血药浓度组,差异均有统计学意义($P<$



注：散点为个体血药浓度，每组实线和虚线统计值为中位数和四分位数；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

Note：every scatter indicates the blood concentration of an individual person，the red solid lines and dotted lines indicate the median and quartile；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

图 3　丙戊酸钠不同给药剂量组患儿血药浓度监测结果的小提琴图

Fig 3　Violin plot of blood concentration of sodium valproate in children with epilepsy of different dosages

表 1　丙戊酸钠不同血药浓度组患儿的癫痫控制情况、ADR 发生情况

Tab 1　Epilepsy control and ADR in children with different serum concentrations of sodium valproate

组别	病例数	控制/例(%)	ADR/例(%)
低浓度组(<50 mg/L)	273	191(70.0)	13(4.7)
正常浓度组(50~100 mg/L)	430	387(90.0*)	22(5.1)
高浓度组(>100 mg/L)	45	41(91.1*)	4(8.9)
合计	748	619(82.8)	39(5.2)

注：与低浓度组比较，$^{*}P<0.05$

Note：vs. the low concentration group，$^{*}P<0.05$

0.05)，表明丙戊酸钠循环浓度与其疗效有一定的相关性。而丙戊酸钠低、中、高血药浓度组患儿的 ADR 发生率分别为 4.7%、5.1%和 8.9%，表明丙戊酸钠血药浓度越高，ADR 的发生概率越大。

2.5　丙戊酸钠致 ADR 发生情况

共收集到 39 例丙戊酸钠相关 ADR，其中神经系统反应 14 例，肝功能受损 11 例，消化系统反应 9 例，皮肤及其附件反应 4 例，其他 ADR 1 例，见表 2。ADR 的发生与年龄呈现一定的关联性：≤2 岁的低年龄段癫痫患儿使用丙戊酸钠的 ADR 发生率显著高于其他年龄段(>2~14 岁)癫痫患儿；同时，随着年龄的增加，丙戊酸钠血药浓度处于正常范围(50~100 mg/L)内的概率增加，见表 3。

表 2　丙戊酸钠所致 ADR 的类型及临床表现

Tab 2　Types and clinical manifestations of ADR induced by sodium valproate

ADR 类型	病例数	构成比/%	临床表现
神经系统反应	14	35.9	嗜睡、乏力；头晕、头痛；烦躁不安
肝功能受损	11	28.2	氨基转移酶升高
消化系统反应	9	23.1	腹痛；恶心、呕吐
皮肤及其附件反应	4	10.2	皮疹、瘙痒
其他	1	2.6	白细胞减少等
合计	39	100.0	

表 3　不同年龄段患儿的丙戊酸钠血药浓度分布和 ADR 发生情况

Tab 3　Distribution of blood drug concentration and ADR of sodium valproate in children with epilepsy at different ages

年龄/岁	丙戊酸钠血药浓度范围/例(%)			总病例数	ADR/例(%)
	0~50 mg/L	50~100 mg/L	>100 mg/L		
<1	24(61.5)	13(33.3)	2(5.1)	39	4(10.2)
1~2	48(51.0)	46(48.9)	0(0)	94	10(10.6)
>2~6	118(36.2)	193(59.2)	15(4.6)	326	14(4.3*)
>6~14	84(29.0)	178(61.6)	27(9.3)	289	11(3.8*)
合计	274(36.6)	430(57.4)	44(5.9)	748	39(5.2)

注：与<1、1~2 岁患儿比较，$^{*}P<0.05$

Note：vs. <1 year old and form 1 to 2 years old，$^{*}P<0.05$

3　讨论

癫痫是常见的儿童神经系统疾病，其在儿童群体的发病率高于成人[12]。目前的治疗方案以药物控制为主，大多数患儿需要长期服用抗癫痫药。由于群体特殊性，癫痫患儿的药物治疗需要考虑到不同发育阶段儿童的发展特征和需求，例如，婴幼儿对药物的敏感性较高，治疗方案应充分考虑安全性；学龄儿童在学习能力、认知水平和心理发育方面处于快速发展的时期，治疗策略应充分考虑药物治疗对神经系统、认知功能方面的影响，过高的血药浓度和不合理的联合用药都有可能导致药源性 ADR，从而对认知功能产生直接和间接的影响。因此，群体特殊性的存在对临床个体化给药方案的制定和实施提出了较高的要求。通过抗癫痫药的血药浓度监测，结合临床疗效和 ADR 观察，了解抗癫痫药在特殊群体中的药动学性质、药效学特征和毒理学特征，对实现儿童癫痫群体的临床合理用药有极为重要的现实意义。

在血药浓度方面，本研究列出了 2017 年 1 月至 2020 年 6 月我院神经科 748 例癫痫并使用丙戊酸钠的 6 个月至 14 岁患儿的血药浓度数据，发现随着年龄的增加，丙戊酸钠的血药浓度处于有效范围(50~100 mg/L)的概率增加，≤2 岁低年龄段癫痫患儿的血药浓度出现偏低的概率较高，但其 ADR 发生率却较高，值得引起高度重视。据报道，丙戊酸钠血药浓度的主要影响因素为其代谢过程。97%的丙戊酸钠在肝脏被代谢，主要代谢途径包括：(1)Ⅱ相结合代谢，即在尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)UGT1A、UGT2B 亚型作用下成为葡萄糖醛酸结合型丙戊酸(VPA-G)，占代谢总量的 50%；(2)Ⅰ相 β-氧化，场所为线粒体，代谢产物为 3-酮-丙戊酸钠、3-氧-丙戊酸钠等，代谢量为代谢总量的 40%；(3)CYP450 代谢酶系所催化的 ω-氧化代谢，代谢产物为 3-羟基-丙戊酸钠、4-羟基丙戊酸钠等，约占代谢总量的 10%；(4)此外，有极少数(约 1%~3%)以原型药的形式经肾脏、胆汁和呼吸道等途径排出体外[13]。6 个月至青春期的婴幼儿和儿童，其肝脏的代谢酶活性约为成人的 2 倍，这可以解释低年龄段癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度较低且常低于有效浓度的现象。除了年龄的影响，药物代谢酶的基因多态性也被证实与丙戊酸钠的血药浓度有关，大量研究结果支持癫痫患儿 *UGT2B7*、*CYP2C9* 基因多态性对丙戊酸钠的血药浓度有较大影响[14-18]。因此，在有条件的情况下，还应充分考虑药物代谢酶对血药浓度的影响。

在 ADR 方面，本研究通过观察数据发现儿童服用丙戊酸钠的 ADR 与成人有所不同：儿童群体中以氨基转移酶升高为特征的肝损伤是主要的 ADR 之一，占所有 ADR 的 28.2%，远高于成人群体 0.01%的肝损伤发生率[19]。丙戊酸钠造成肝损伤的原因尚不完全明确，可能与丙戊酸钠干扰脂肪酸途径、柠檬酸循环、尿素循环、氨基酸代谢和胆汁酸代谢有关[20]。文献资料显示，丙戊酸钠所致严重肝损伤在成人中极为罕见，而致死性肝损伤几乎只发生于≤2 岁的婴幼儿，尤其是有联合用药、先天性代谢障碍和重要脏器器质性损伤的癫痫患儿[13]，且肝损伤发生与丙戊酸钠的剂量无相关性[19]。因此，提高婴幼儿使用丙戊酸钠的安全性，除进行血药浓度监测外，还应密切监测其用药期间的肝功能指标，及时发现可能存在的风险。儿童群体中，最常见的 ADR 为神经系统不良反应（占 35.9%）。丙戊酸钠对神经系统的损害是因为其可以抑制腺苷酸环化酶，从而减少大脑皮质中环磷酸腺苷的生物合成，继而引发认知方面的损伤；此外，当锥体外系和小脑的环磷酸腺苷的生物合成被阻滞时，还可分别引起震颤和共济失调等神经系统 ADR。该类损伤有剂量依赖性，在丙戊酸钠血药浓度>100 mg/L 时，发生率会出现显著升高。由于学龄期儿童所处的特殊发展阶段，神经系统 ADR 对其学习、生活和心理均可能造成较大的影响，因此，神经系统 ADR 也应引起充分重视，可通过加强血药浓度监测，及时发现因血药浓度偏高造成的潜在神经系统风险。

在药物疗效方面，本研究中发现，丙戊酸钠血药浓度≥50 mg/L 时，癫痫的控制率较为理想；而血药浓度<50 mg/L 时，控制率显著降低。结合血药浓度>100 mg/L 时丙戊酸钠的 ADR 发生率升高这一现象，丙戊酸钠的血药浓度为 50～100 mg/L 时，药物的安全性和有效性得到兼顾。

综上所述，儿童的丙戊酸钠血药浓度有年龄段特异性分布特征，婴幼儿血药浓度易低于最低治疗浓度，且脏器较为敏感，更易发生 ADR；儿童群体血药浓度控制在 50～100 mg/L 时，癫痫的控制率较为理想，且丙戊酸钠的安全性和有效性均较为理想；相对于成人，儿童的肝损伤发生率较高，使用丙戊酸钠过程中应加强肝功能指标监测；基于对学龄期认知功能重要性的考虑，应重视丙戊酸钠对神经系统的影响，并结合血药浓度监测，及时对用药剂量进行个体化调整。

参考文献

[1] CAMFIELD P, CAMFIELD C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children[J]. Epileptic Disord, 2015, 17(2): 117-123.

[2] ROMOLI M, MAZZOCCHETTI P, D'ALONZO R, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences[J]. Curr Neuropharmacol, 2019, 17(10): 926-946.

[3] NANAU R M, NEUMAN M G. Adverse drug reactions induced by valproic acid[J]. Clin Biochem, 2013, 46(15): 1323-1338.

[4] TAKEDA K, WATANABE T, OYABU K, et al. Valproic acid-exposed astrocytes impair inhibitory synapse formation and function[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 23.

[5] MIN L, CHUNYAN W, BIAOXUE R. Effects of valproic acid on skeletal metabolism in children with epilepsy: a systematic evaluation and meta-analysis based on 14 studies[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 97.

[6] ILIĆ V, BOGIĆEVIĆ D, MILJKOVIĆ B, et al. Duration of valproic acid monotherapy correlates with subclinical thyroid dysfun-ction in children with epilepsy[J]. Epileptic Disord, 2016, 18(2): 181-186.

[7] FAN D Y, MIAO J, FAN X Q, et al. Effects of valproic acid on bone mineral density and bone metabolism: a meta-analysis[J]. Seizure, 2019, 73: 56-63.

[8] CHAPMAN S A, WACKSMAN G P, PATTERSON B D. Pancreatitis associated with valproic acid: a review of the literature[J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(12): 1549-1560.

[9] MATALOVÁ P, URBÁNEK K, ANZENBACHER P. Specific features of pharmacokinetics in children[J]. Drug Metab Rev, 2016, 48(1): 70-79.

[10] GU X R, ZHU M, SHENG C C, et al. Population pharmacokinetics of unbound valproic acid in pediatric epilepsy patients in China: a protein binding model[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(7): 999-1009.

[11] STAR K, EDWARDS I R, CHOONARA I. Valproic acid and fatali-ties in children: a review of individual case safety reports in VigiBase[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e108970.

[12] BEGHI E. The epidemiology of epilepsy[J]. Neuroepidemiology, 2020, 54(2): 185-191.

[13] GHODKE-PURANIK Y, THORN C F, LAMBA J K, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Pharmacogenet Genomics, 2013, 23(4): 236-241.

[14] WANG C, WANG P, YANG L P, et al. Association of CYP2C9, CYP2A6, ACSM2A, and CPT1A gene polymorphisms with adverse effects of valproic acid in Chinese patients with epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2017, 132: 64-69.

[15] SUN Y X, ZHUO W Y, LIN H, et al. The influence of UGT2B7 genotype on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients[J]. Epilepsy Res, 2015, 114: 78-80.

[16] LU Y, SU Q P, LI M, et al. Association of SCN1A, SCN2A, and UGT2B7 polymorphisms with responsiveness to valproic acid in the treatment of epilepsy[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8096235.

[17] ZHAO M M, CHEN Y N, WANG M L, et al. Impact of age and genotype on serum concentrations of valproic acid and its hepatotoxic metabolites in Chinese pediatric patients with epilepsy[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(5): 760-765.

[18] WANG Y, LI Z P. Association of UGT2B7 and CaMK4 with response of valproic acid in Chinese children with epilepsy[J]. Therapie, 2020, 75(3): 261-270.

[19] GHOZZI H, HAKIM A, SAHNOUN Z, et al. [Relationship between plasma concentrations of valproic acid and hepatotoxicity in patients receiving high doses][J]. Rev Neurol (Paris), 2011, 167(8/9): 600-606.

[20] CHEN Y N, ZHOU J K, XU S S, et al. Association between the perturbation of bile acid homeostasis and valproic acid-induced hepatotoxicity[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 170: 113669.

（收稿日期：2021-01-19　修回日期：2021-04-08）