

• 医院药学 •

基于药品不良反应监测数据库的北京地区儿童丙戊酸不良反应分析

丁 倩¹, 聂虹婷¹, 林京玉², 王春婷³, 郭 鹏^{1,4,5}, 孙一鑫^{1,4*}

1. 首都医科大学附属北京儿童医院 国家儿童医学中心 药学部, 北京 100045
2. 北京市药品不良反应监测中心, 北京 101117
3. 国家药品监督管理局药品评价中心 国家药品监督管理局监管科学创新研究基地, 北京 100163
4. 首都医科大学附属北京儿童医院 国家儿童医学中心 临床研究中心, 北京 100045
5. 首都医科大学附属北京儿童医院 国家儿童医学中心 儿科重大疾病研究教育部重点实验室, 北京 100045

摘要: **目的** 分析儿童使用丙戊酸相关药品不良反应报告及其发生特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 收集 2016 年 1 月 1 日—2026 年 3 月 31 日北京地区药品不良反应监测数据库中儿童使用丙戊酸相关报告, 使用国际医学用语词典 (MedDRA) 的系统器官分类 (SOC) 与首选术语 (PT) 对不良反应进行分类整理, 对病例基本特征、不良反应发生情况、处置与转归情况进行描述性分析。**结果** 共收集儿童使用丙戊酸相关报告 203 例, 男女比为 1.04 : 1, 平均年龄为 (13.2 ± 7.5) 岁。报告共涉及 17 个 SOC 与 275 个 PT, 主要涉及的器官系统分类为各类神经系统疾病、各类检查和皮肤及皮下组织类疾病等, PT 词排名前 3 位依次为皮疹、体质量增加、高氨血症。**结论** 儿童使用丙戊酸相关不良反应可累及多个系统, 应密切监测用药期间可能出现的各类不良反应, 警惕高氨血症等可能造成严重后果的事件, 以保障儿童用药安全与临床合理用药。

关键词: 丙戊酸; 儿童; 癫痫; 药品不良反应; 体质量增加; 皮疹; 高氨血症

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)08-2386-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.032

Analysis of adverse drug reactions of valproic acid in pediatric patients in Beijing region based on adverse drug reaction surveillance database

DING Qian¹, NIE Hongting¹, LIN Jingyu², WANG Chunting³, GUO Peng^{1,4,5}, SUN Yixin^{1,4}

1. Department of Pharmacy, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China
2. Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 101117, China
3. Center for Drug Reevaluation, NMPA/NMPA Center for Innovation and Research in Regulatory Science, Beijing 100163, China
4. Clinical Research Center, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China
5. Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Abstract: Objective This study aimed to analyze the adverse drug reaction reports related to valproic acid in children and to characterize their occurrence patterns, thereby providing a reference for clinical rational use. **Methods** Reports related to valproic acid use in children were collected from the Beijing Adverse Drug Reaction Monitoring Center from January 1, 2016 to March 31, 2026. Adverse drug reactions were classified and organized using the SOC and PT of the MedDRA. Descriptive analyses were conducted on basic case characteristics, adverse drug reaction occurrence, as well as management and outcomes. **Results** A total of

收稿日期: 2026-05-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (72404198); 药品监管科学全国重点实验室课题 (2024SKLDRS0232)

作者简介: 丁 倩, 女, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: dingqian1128@163.com

*通信作者: 孙一鑫, 女, 助理研究员, 博士, 研究方向为药物流行病学。E-mail: sunyixin@mail.ccmu.edu.cn

203 reports related to valproic acid were collected, with a male-to-female ratio of 1.04:1, and a mean age of (13.2 ± 7.5) years. The reports involved 17 SOC and 275 PTs. The main involved system organ classes were nervous system disorders, investigations, and skin and subcutaneous tissue disorders. The top 3 PTs in terms of frequency were rash, weight gain, and hyperammonemia. **Conclusion** Adverse drug reactions related to valproic acid use in children can involve multiple systems. Close monitoring of various adverse reactions during treatment is warranted, with particular vigilance for events that may lead to serious consequences, such as hyperammonemia, to ensure the safety of pediatric medication and promote rational clinical drug use.

Key words: valproic acid; children; epilepsy; adverse drug reactions; weight gain; rash; hyperammonemia

丙戊酸是一种广谱抗癫痫发作药物,其作用机制包括增强 γ -氨基丁酸 (GABA) 介导的神经抑制、阻断电压门控钠通道等,对多种癫痫发作类型,尤其是全面性发作(如失神发作、肌阵挛发作)及部分性发作,具有良好的疗效^[1-2]。国际抗癫痫联盟 (ILAE) 及我国相关临床指南均将其列为多种儿童癫痫及癫痫综合征的初始或一线治疗药物^[3-4]。随着临床应用的不断深入,儿童这一特殊群体使用丙戊酸所涉及的安全性问题日益受到高度关注。与成人相比,儿童正处于快速生长发育阶段,器官功能尚未完全成熟,药代动力学特征具有独特性,因而对药物不良反应的敏感性更高。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已在丙戊酸说明书的黑框警告中明确,两岁以下儿童发生致死性肝毒性的风险显著增加,尤其是接受多种抗惊厥药、有先天代谢异常疾病、重度癫痫伴智力低下及器质性脑疾病的患者^[5]。因此,在肯定丙戊酸良好抗癫痫疗效的同时,亟需对其潜在风险保持高度警惕。本研究基于北京市药品不良反应监测中心收集到的数据进行整理,分析儿童使用丙戊酸相关药品不良反应的报告特征,以期为临床安全用药及有效开展药学监护提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于北京市药品不良反应监测中心,其数据覆盖全市数百家医疗机构,近年来监测网络体系持续完善。

1.2 数据提取与整理

使用药品通用名“丙戊酸”作为检索词进行检索,不限定具体药物名称、给药途径及剂型,覆盖丙戊酸钠、丙戊酸镁等不同类型,以及片剂、缓释片、注射剂等不同剂型;限定报告中患者年龄 <18 岁,检索时间限定为 2016 年 1 月 1 日—2026 年 3 月 31 日。纳入报告中药品怀疑程度限定为“首要怀疑”,同时排除重复报告与药物适应证相关报告。使用国际医学用语词典 (MedDRA)^[6] 的系统器官分类

(SOC) 和首选术语 (PT) 对不良反应临床表现进行分类整理。

1.3 统计分析

对报告中的性别、年龄、临床表现、潜伏期、严重程度及转归等进行描述性统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 、中位数与四分位间距 (IQR) 表示,分类资料用频数、率或构成比表示。

2 结果

2.1 报告基本信息

北京市药品不良反应监测中心共收集儿童使用丙戊酸相关报告 203 例,其中男性 103 例 (50.7%),女性 99 例 (48.8%);200 例报告提供了年龄数据,平均年龄为 (13.2 ± 7.5) 岁;汉族患儿占 91.1%。在不良反应特征方面,202 例 (99.5%) 报告的严重程度为一般;124 例 (61.1%) 患儿在用药后 1 个月内出现不良反应,112 例 (55.2%) 经停药或对症处理后转归为痊愈或好转,报告基本特征见表 1。

2.2 药品相关信息

药品品种方面,丙戊酸钠 168 例、丙戊酸镁 35 例;剂型以缓释片最为常见 (139 例),有 9 例患儿同时使用两种剂型。儿童使用丙戊酸推荐一般剂量范围为 $20 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,本研究中单位体质量日剂量范围为 $2.5 \sim 57.1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,日剂量低于常规剂量的有 114 例 (56.2%)、常规剂量范围内的有 49 例 (24.1%)、高于常规剂量的有 24 例 (11.8%)。丙戊酸推荐血药浓度范围为 $50 \sim 100 \mu\text{g}/\text{mL}$,有 46 例报告提及了血药浓度结果,其中 32 例低于推荐范围或处于推荐范围内,见表 2。

2.3 报告累及的系统器官分析

203 例报告共涉及 275 个 PT 和 17 个 SOC。SOC 居前 3 位者依次为各类神经系统疾病 (48 例次)、各类检查 (46 例次) 和皮肤及皮肤附件疾病 (35 例次),PT 词排名前 3 位依次为皮疹、体质量增加、高氨血症,见表 3。

表 1 儿童使用丙戊酸相关不良事件报告基本特征
Table 1 Basic characteristics of adverse drug reaction reported by children using valproic acid

项目	报告数	构成比/%
年龄/岁		
0<1	7	3.5
1≤年龄<6	25	12.3
6≤年龄<12	54	26.6
12≤年龄<18	114	55.2
未报告	3	1.5
性别		
男	103	50.7
女	99	48.8
未报告	1	0.5
报告年份		
2016—2020	124	61.1
2021—2026	79	38.9
民族		
汉族	185	91.1
其他民族	5	2.5
未报告	13	6.4
不良反应严重程度		
严重	1	0.5
一般	202	99.5
不良事件诱发时间/d		
0~30	124	61.1
31~60	21	10.3
61~90	11	5.4
91~180	17	8.4
181~360	11	5.4
>360	19	9.4
不良反应转归情况		
痊愈	28	13.8
好转	84	41.4
未好转或留有后遗症	22	10.8
死亡	0	0.0
未报告	69	34.0

表 2 儿童使用丙戊酸相关不良反应报告药品特征
Table 2 Drug characteristics of adverse drug reaction reported by children using Valproic acid

项目	报告数	构成比/%
药品分类		
丙戊酸钠	168	82.8
丙戊酸镁	35	17.2
药品剂型		
普通片剂	18	8.5
缓释片	139	65.6
口服溶液/糖浆	49	23.1
注射液/注射用粉针剂	6	2.8
剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)<20	114	56.2
20~30	49	24.1
30~40	17	8.4
>40	7	3.4
未报告	16	7.9
血药浓度/(μg·mL ⁻¹)<50	10	4.9
50~100	22	10.8
>100	14	6.9
未报告	157	77.3

2.4 肝毒性及高氨血症相关报告的剂量与血药浓度分析

进一步分析儿童丙戊酸相关肝毒性报告（共 10 例，其中转氨酶升高 2 例、肝酶升高 1 例、肝功能异常 7 例）及高氨血症报告（17 例）与用药剂量及血药浓度的关联。结果显示，按单位体质量剂量划分，20 例患儿的给药剂量处于或低于推荐范围，5 例高于推荐剂量，另有 2 例未报告具体剂量。丙戊酸推荐血药浓度为 50~100 μg/mL；在提及了血药浓度结果的 6 例报告中，4 例患儿的丙戊酸血药浓度处于推荐范围内或低于推荐范围，2 例高于推荐范围，见表 4。

3 讨论

随着丙戊酸在儿童人群中的广泛应用，其不良反应报告数量日益增多，安全性特征也逐渐被认识。既往已有国内外多项研究对丙戊酸的不良反应信号进行了分析，结果显示，该药会显著增加肝毒性、胰腺炎、高氨血症性脑病、血小板减少及体质量增加等风险^[7-9]。美国 FDA 与国家药品监督管理局（NMPA）也分别自 2009 年起及后续多次更新了丙戊酸说明书，增加黑框警告，提示该药可能导致致命性肝毒性及致畸风险。2014 年，FDA 进一步增加警示，强调宫内暴露于丙戊酸的儿童存在智力发育受损的风险。然而，上述研究多在全人群（以成人为主）中开展，针对儿童这一特殊人群的安全性证据仍相对有限。本研究通过对北京市不良反应监测中心的相关报告进行分析，进一步明确了丙戊酸在儿童人群中的风险特征。

北京市药品不良反应监测中心数据结果显示，80.3%的患儿在推荐剂量范围上限内即有相关不良反应报告；在提供了血药浓度数据的报告中，69.6%的患儿的血药浓度未超过有效治疗范围上限，与既往基于全年龄人群的研究结果基本一致^[10]。上述结果提示，丙戊酸相关不良反应的发生虽可能与给药剂量和血药浓度有关，但同时还可能受到患儿个体生理病理特征、以及代谢差异等多种因素的影响。1 项研究表明，血氨水平升高与丙戊酸血药浓度的相关性较弱，而与个体代谢易感性（如肉碱缺乏、尿素循环酶多态性）可能具有更密切的关联，即使丙戊酸血药浓度处于正常范围，也可能发生严重的症状性高氨血症^[11]。对于体质量增加、代谢紊乱等长期不良反应，既往研究发现体质量增加与丙戊酸谷浓度呈弱相关，但药物对胰岛素敏感性、瘦素水

表 3 儿童使用丙戊酸相关不良反应累及系统-器官及临床表现

Table 3 Systems-organs and clinical manifestations of valproic acid related adverse drug reaction in children			
系统器官分类	例次	构成比/%	首选术语（例次）
各类神经系统疾病	48	17.5	嗜睡（14）、记忆受损（9）、震颤（5）、头晕（5）、头痛（4）、木僵（2）、认知障碍（2）、脑病（1）、言语缓慢（1）、智力残疾（1）、注意障碍（1）、锥体外系疾病（1）、共济失调（1）、注意力不集中（1）
各类检查	46	16.7	体质量增加（20）、血纤维蛋白原降低（9）、中性粒细胞计数降低（4）、血小板计数降低（3）、血促甲状腺激素升高（2）、转氨酶升高（2）、肝酶升高（1）、甲状腺素降低（1）、凝血时间延长（1）、三碘甲状腺原氨酸减低（1）、游离甲状腺素降低（1）、白细胞计数降低（1）
皮肤及皮下组织类疾病	35	12.7	皮疹（21）、脱发（8）、史蒂文斯-约翰逊综合征（1）、毛发结构异常（1）、皮肤剥脱（1）、皮炎（1）、瘙痒（1）、无汗症（1）
代谢及营养类疾病	31	11.3	高氨血症（17）、食欲减退（5）、食欲下降（3）、食欲增加（2）、低钠血症（2）、低氯血症（1）、食欲障碍（1）
胃肠系统疾病	29	10.5	恶心（7）、呕吐（6）、腹泻（5）、便秘（4）、腹痛（3）、胃肠疾病（2）、排便频率增加（1）、胰腺炎（1）
血液及淋巴系统疾病	28	10.2	血小板减少症（15）、白细胞减少症（10）、粒细胞减少症（1）、粒细胞缺乏症（1）、贫血（1）
精神病类	17	6.2	倦怠（7）、思想迟钝（5）、遗尿（2）、抽动（1）、睡眠障碍（1）、易激惹（1）
全身性疾病及给药部位各种反应	12	4.4	疲劳（6）、乏力（3）、步态障碍（1）、发育延迟（1）、肿胀（1）
肝胆系统疾病	7	2.5	肝功能异常（7）
内分泌系统疾病	5	1.8	多囊卵巢综合征（4）、青春期滞后（1）
眼器官疾病	4	1.5	上睑下垂（1）、视物模糊（1）、瞳孔散大（1）、眼部疾病（1）
肾脏及泌尿系统疾病	3	1.1	尿失禁（2）、尿频（1）
生殖系统及乳腺疾病	3	1.1	闭经溢乳综合征（1）、月经不调（1）、月经延迟（1）
呼吸系统、胸及纵隔疾病	2	0.7	鼻衄（1）、咽喉刺激（1）
免疫系统疾病	2	0.7	类过敏反应（2）
心脏器官疾病	2	0.7	心悸（1）、窦性心动过速（1）
良性、恶性及性质不明的肿瘤	1	0.4	疣（1）

表 4 使用丙戊酸相关肝毒性及高氨血症报告的剂量与血药浓度分析

Table 4 Dose and serum concentration analysis of valproic acid-related hepatotoxicity and hyperammonemia reports in children

项目		肝毒性	高氨血症
报告数	转氨酶升高	2	17
	肝酶升高	1	
	肝功能异常	7	
剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	<20	8	8
	20~30	0	4
	30~40	0	1
	>40	0	4
	未报告	2	0
血药浓度/(μg·mL ⁻¹)	<50	2	0
	50~100	0	2
	>100	0	2
	未报告	8	13

平及线粒体功能等多方面的复杂影响可能发挥更为重要的作用^[12]。

本研究结果显示，儿童使用丙戊酸相关不良反应涉及全身多个器官系统，其中各类神经系统疾病、各类检查和皮肤及皮下组织类疾病居于前 3 位，与既往基于全人群的研究结果（主要集中于皮肤和皮下组织、血液淋巴系统、神经和精神系统）存在一定差异^[10]。进一步对比分析发现，体质量增加和高氨血症在儿童人群中的报告数占比尤为突出，提示其可能为儿童人群中值得重点关注的风险点。体质量增加是丙戊酸在儿科临床应用中较为常见且具有一定临床困扰的不良反应之一，不仅可能影响患儿的外形与心理状态，还与多种长期代谢异常问题密切相关。既往研究显示，在治疗初期、高剂量用药、女性（尤其是青春期女童）以及治疗前已超重或具有肥胖或糖尿病家族史的患儿中，该风险更

为显著^[13-14]。因此,建议对长期使用丙戊酸的儿童,特别是有体质量增加者,定期监测空腹血糖、胰岛素及血脂谱,及早识别潜在的代谢异常。高氨血症是本研究较为突出的代谢异常表现,其发生机制较为复杂,可能与丙戊酸抑制尿素循环、降低 *N*-乙酰谷氨酸水平、以及干扰线粒体脂肪酸代谢等因素有关^[15]。值得注意的是,既往研究表明,丙戊酸相关性高氨血症性脑病可发生于肝功能正常、给药剂量及血药浓度均处于正常范围内的情况下^[16]。幼龄患儿、联合用药和存在先天性代谢缺陷者的发生风险较高,高蛋白饮食或分解代谢状态(如感染、手术)则可能是诱发因素^[17]。因此,对于任何在使用丙戊酸过程中出现无法解释的神经精神症状的患儿,均应保持高度警惕,并及时进行相关检查以明确诊断。

本研究发现,神经系统相关不良反应是丙戊酸治疗期间较为常见的不良事件,主要表现为嗜睡、认知功能下降、震颤及头晕等。丙戊酸可通过增强 GABA 能神经传递发挥抗癫痫作用,其对中枢神经系统的抑制作用可能参与嗜睡、反应迟缓及认知功能改变的发生。此外,儿童患者正处于神经系统发育的关键阶段,长期抗癫痫药物暴露可能影响其认知和行为功能^[18]。因此,在临床应用中应结合疾病控制情况、联合用药及个体发育特点进行综合评估。此外,北京市药品不良反应监测中心收集到 1 例血小板减少相关的严重不良反应报告,表现为住院时间延长。既往研究表明,丙戊酸相关血小板减少在儿童患者中并不少见,其发生风险可能与血药浓度、治疗持续时间及个体因素有关,部分患儿可在停药或调整剂量后恢复^[19]。因此,在儿童长期使用丙戊酸治疗过程中,应加强血小板计数及凝血功能监测,并结合患儿临床表现及相关实验室指标及时进行风险评估。

既往基于 FDA 不良事件报告系统(FAERS)的儿童丙戊酸安全性信号挖掘研究显示,先天性、家族性及遗传性疾病相关事件呈现较高的报告关联,其中以“胎儿抗癫痫药综合征”相关信号最突出^[20]。另 1 项基于 FAERS 数据库的药物警戒研究亦发现,在神经系统药物相关不良事件中,抗癫痫药物与新生儿先天性畸形相关事件存在较强的报告关联,丙戊酸为信号强度较高的药物之一,主要涉及“胎儿抗癫痫药综合征”和“先天性鼻畸形”等事件^[21]。相比之下,本研究基于北京市药品不良反应监测系

统的数据中未观察到此类报告。胎儿抗癫痫药综合征是指胎儿在妊娠期暴露于抗癫痫药物后出现的一系列先天性及发育异常,胎儿丙戊酸盐综合征是其中较为典型的类型^[22-23],其主要反映孕期宫内药物暴露所致的妊娠结局,而非出生后儿童接受丙戊酸治疗过程中发生的不良反应。因此,本研究中未观察到相关报告,可能主要与研究对象为出生后接受丙戊酸治疗的儿童有关,而非提示该风险不存在。对于育龄期女性及妊娠期患者,仍需充分评估治疗获益与潜在风险,谨慎选择治疗方案,并加强孕前咨询及孕期管理。

4 局限性与结论

本研究存在以下局限性:(1)数据来源于药品不良反应自发报告系统,可能存在漏报、错报问题,导致部分患者信息不完整,且不同报告人员对不良反应的识别与判断标准存在差异,可能影响结果的准确性与细节分析。(2)本研究为回顾性研究,所纳入数据仅为儿童使用丙戊酸后的不良反应报告,缺乏总体用药人群信息,因而无法计算不良反应的发生率。(3)本研究未能系统评价药物暴露水平与不良事件发生风险之间的量效关系。尽管部分患儿的实际使用剂量低于指南推荐范围,但由于回顾性真实世界数据中,患儿剂量调整过程、治疗依从性、具体给药时间、血药浓度监测情况以及不良事件发生时的实际药物暴露水平等信息存在一定缺失,限制了对剂量、血药浓度与肝毒性、高氨血症等不良事件之间关联的深入分析。因此,本研究结果主要反映真实世界中儿童丙戊酸的用药模式及不良事件报告特征,尚不能据此判断低剂量暴露是否与相关不良事件风险降低有关。未来仍需通过前瞻性队列研究,结合动态剂量记录、治疗药物监测及多因素模型分析,进一步阐明药物暴露水平与安全性结局之间的关系。

总体而言,儿童使用丙戊酸相关不良反应可累及多个器官系统,同一患者也可能出现多种不良反应或涉及多个系统。北京地区报告较多的不良反应包括皮疹、体质量增加和高氨血症。本研究探讨了丙戊酸在儿童人群中的安全性特征,并识别了值得关注的潜在安全风险。未来仍需开展针对儿童人群的大样本、高质量研究,进一步验证相关风险,并提供更为可靠的安全性证据,为临床合理用药提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴冬燕, 朱国行. 抗癫痫药物的分类、作用机制与不良反应 [J]. 上海医药, 2015, 36(9): 3-7.
- [2] 彭清萍, 宋沧桑, 李兴德, 等. 丙戊酸治疗药物监测研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 1111-1116.
- [3] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南—癫痫病分册 (2023 修订版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 171.
- [4] Glauser T, Shinnar S, Gloss D, *et al.* Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American Epilepsy Society [J]. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61.
- [5] National Library of Medicine. VALPROIC ACID solution [EB/OL]. (2025-01-24) [2026-04-08]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=7d5cb52e-37dd-4dfa-a6f4-09f9548846c6>.
- [6] ICH. MedDRA term selection: Points to consider: ICH-endorsed guide for MedDRA users, release 4.25, March 2025 [EB/OL]. (2025-03) [2026-04-08]. <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation>.
- [7] Nanau R M, Neuman M G. Adverse drug reactions induced by valproic acid [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1323-1338.
- [8] 丁雁鸣, 柳丽丽, 刘艳萍, 等. 基于 FAERS 数据库的丙戊酸不良事件信号挖掘 [J]. 中国药房, 2023, 34(23): 2906-2909.
- [9] Wang L J, Yu S Y, Zhang X C, *et al.* Valproate sodium-associated acute pancreatitis: A case report and systematic analysis of antiepileptic drug adverse events in FAERS [J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(10): 7858-7867.
- [10] 唐静, 刘清扬, 张本静, 等. 北京地区 2004~2017 年丙戊酸相关不良反应分析 [J]. 药学与临床研究, 2021, 29(1): 53-56.
- [11] Chopra A, Kolla B P, Mansukhani M P, *et al.* Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: An update on risk factors, clinical correlates and management [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(3): 290-298.
- [12] Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, *et al.* Weight gain following treatment with valproic acid: Pathogenetic mechanisms and clinical implications [J]. *Obes Rev*, 2011, 12(5): e32-e43.
- [13] Verrotti A, la Torre R, Trotta D, *et al.* Valproate-induced insulin resistance and obesity in children [J]. *Horm Res*, 2009, 71(3): 125-131.
- [14] Kumarasamy S, Basheer N, Raheja A, *et al.* Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in neurosurgical patients: Our experience and systematic literature review [J]. *Neurosurg Rev*, 2024, 47(1): 836.
- [15] Moedas M, Simões R J M, Silva M F B. Mitochondrial targets in hyperammonemia: Addressing urea cycle function to improve drug therapies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 222: 116034.
- [16] Amanat S, Shahbaz N, Hassan Y. Valproic acid induced hyperammonemic encephalopathy [J]. *J Pak Med Assoc*, 2013, 63(1): 72-75.
- [17] Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, *et al.* Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy [J]. *Acta Neurol Scand*, 2006, 114(1): 1-7.
- [18] Loring D W, Marino S, Meador K J. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs [J]. *Neuropsychol Rev*, 2007, 17(4): 413-425.
- [19] Riahi-Zanjani B, Delirrad M, Fazeli-Bakhtiyari R, *et al.* Hematological consequences of valproic acid in pediatric patients: A systematic review with a mechanistic approach [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2022, 21(4): 316-325.
- [20] 冯雪梅, 何娜, 翟所迪. 基于 FDA 不良事件呈报系统对儿童使用丙戊酸钠与左乙拉西坦不良反应信号的挖掘与分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 31(2): 81-87.
- [21] Mai H Y, Zheng J P, Zhang Z P, *et al.* Neurological drugs induced congenital anomalies: A pharmacovigilance analysis of neonatal reports in the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *J Affect Disord*, 2026, 398: 121041.
- [22] Conover E A, Abdul-Rahman O, Hoyme H E. Fetal anticonvulsant syndrome [M/OL]. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2020 (2020-10-30) [2026-05-07]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119432692.ch27>.
- [23] 彭康, 邓远翔, 张嵘, 等. 丙戊酸在神经发育中的作用 [J]. 生命的化学, 2023, 43(5): 709-720.

[责任编辑 高源]