

癫痫患儿丙戊酸治疗后血液氨基酸谱水平变化及临床意义*

李祯瑶¹, 刘悦¹, 王冬至¹, 曹妍², 李启亮², 宋文琪²

(1. 首都医科大学医学检验技术学系, 北京 100069;

2. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院检验中心, 北京 100045)

摘要:目的 研究癫痫患儿经单独使用丙戊酸(VPA)治疗前后血液中氨基酸变化情况,进一步分析血液氨基酸变化的原因,以便进一步为临床监测 VPA 肝毒性提供实验室依据。方法 疾病组选自 2015 年 6 月~2017 年 2 月在北京儿童医院进行 VPA 治疗监测的癫痫患儿 178 例,对照组选自同时期的年龄和性别匹配的表观健康儿童 178 例。收集研究对象的临床基线资料和肝肾功能指标结果。利用荧光偏振免疫法监测患儿 VPA 的血药浓度,使用液相色谱-串联质谱技术检测患儿血液中氨基酸的浓度。比较疾病组 VPA 治疗前后以及对照组之间氨基酸的水平差异。结果 与对照组比较,VPA 治疗前、后患儿的尿素和肌酐水平的差异无统计学意义($F=0.187\sim0.970, P>0.05$)。但肝酶谱的变化较大,与对照组和 VPA 治疗前相比,VPA 治疗后癫痫患儿的 ALT,AST 和 γ -GT 水平显著增高($F=3.547\sim16.181, P<0.05$)。与对照组和 VPA 治疗前相比,经 VPA 治疗后的癫痫患儿血液中 Cys, Gln, Glu, Gly, Leu 和 Lys 的差异有统计学意义($F=3.489\sim71.896, P<0.05$),Cys, Gln, Glu, Gly 和 Lys 明显升高,而 Leu 水平明显降低。结论 ALT,AST 和 γ -GT 的升高预示着 VPA 或其代谢产物具有一定的致肝损伤的作用。在 VPA 肝毒性作用的早期,患儿血氨基酸水平已经发生了明显的变化,因此血氨基酸可能是反映 VPA 肝毒性比较敏感的指标。定期检查 VPA 治疗后患儿的血氨基酸谱的变化情况,可能对临床监测 VPA 导致的肝毒性具有一定意义。

关键词:儿童;癫痫;丙戊酸;氨基酸;肝毒性

中图分类号:R742.1;R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)05-024-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.007

Clinical Significance of the Changes of Amino Acid in Children with Epilepsy on Valproate Monotherapy

LI Zi-yao¹, LIU Yue¹, WANG Dong-zhi¹, CAO Yan², LI Qi-liang², SONG Wen-qi²

(1. Department of Laboratory Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. Department of Clinical Laboratory Center, Beijing Children's Hospital,

Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China)

Abstract: **Objective** To provide laboratory diagnosis for clinical monitoring of VPA hepatotoxicity, this study explored the levels of amino acid in children with epilepsy on valproate monotherapy. **Methods** The disease subjects were selected from 178 children with epilepsy treated by VPA only in Beijing Children's Hospital from June 2015 to February 2017, and the control subjects were selected from 178 healthy children with age- and sex-matched. The baseline clinical data and liver and renal function results were collected. The concentrations of VPA in children were monitored by fluorescence polarization immunoassay, the levels of amino acids in the blood dry spot were detected by liquid chromatography tandem mass spectrometry. The levels of amino acids between the disease group before and after VPA therapy and the control group were compared. **Results** Compared with controls, there was no significant difference in the level of urea and creatinine between patients before and after VPA treatment ($F=0.187\sim0.970, P>0.05$). Compared with the control group and the patients before VPA treatment, the levels of ALT, AST and γ -GT of the patients after VPA treatment increased obviously ($F=3.547\sim16.181, P<0.05$). Compared with the control group and before VPA treatment, the levels of Cys, Gln, Glu, Gly, Leu and Lys ($F=3.489\sim71.896, P<0.05$) in the blood of children with epilepsy after VPA treatment were significantly different. The levels of Cys, Gln, Glu, Gly, VPA and Lys in the blood of the children with epilepsy treated by VPA were significantly higher than those in the control group and before VPA treatment, but the level of Leu was lower than that of the control group and before treatment with VPA. **Conclusion** The increases of ALT, AST and γ -GT indicated that VPA or its metabolites induced liver injury of patients. In the early stage of VPA hepatotoxicity, the levels of amino acid in children had

* 基金项目:首都医科大学“本科生科研创新”项目资助(XSKY2017174),北京市科委首都特色基金(Z121107005112008)。

作者简介:李祯瑶(1996—),女,在读本科生,研究方向:生化检验, E-mail:747960906@qq.com。

通讯作者:李启亮(1979—),女,副主任检验师,研究方向:小儿生化检验及分子诊断, E-mail:liqiliang2005@126.com。

宋文琪(1962—),女,主任检验师,研究方向:小儿生化检验及实验室管理, E-mail:Songwenqi1218@163.com。

changed obviously, so detection of amino acid may be a sensitive index to reflect the hepatotoxicity of VPA. Regular examination of amino acid in children after VPA treatment may be helpful for the clinical monitoring of hepatotoxicity caused by VPA.

Keywords: children; epilepsy; valproate; amino acid; hepatotoxicity

丙戊酸(valproate, VPA), 是一种在临床广泛使用的广谱抗癫痫药物, 因其有效血药浓度范围窄, 个体差异大、易引起患者中毒等特点为临床常规监测浓度的药物之一^[1]。VPA 可以引起患者出现过敏性皮疹、血液系统损伤、神经系统损害、胃肠道反应、肝脏损伤等中毒症状, 但以肝毒性常见, 严重时甚至发生急性肝坏死^[2], 且 VPA 诱发儿童肝损伤发生率远高于成人^[3]。VPA 诱发的肝损伤发生机制包括 VPA 本身或/及其代谢产物, 或由于特殊体质对 VPA 的敏感性升高或耐受性降低所导致的肝脏损害。VPA 诱发肝损伤的发生早期临床症状缺乏特异性(如厌食、纳差、恶心等), 因而目前需要寻找合适的生化标志物在肝实质损伤发生前进行及时预警。氨基酸是构建生物机体的生物活性大分子之一, 其生物转化和代谢主要在肝脏中进行, 并在体内处于动态平衡状态。研究表明^[4,5], 当肝脏发生损伤时, 体内氨基酸代谢常常出现紊乱, 氨基酸代谢库与血清氨基酸谱随之发生改变。本文拟通过液相色谱-串联质谱技术(LC-MS/MS)对 178 例癫痫患儿经 VPA 治疗前后血液中氨基酸进行定量, 探索氨基酸浓度变化与 VPA 诱导肝损伤的相关性, 寻找可用于协助诊断 VPA 诱发肝损伤的生物标志物, 以便为临床监测 VPA 肝毒性提供实验室依据, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 疾病组: 选自 2015 年 6 月~2017 年 2 月在北京儿童医院就诊的癫痫患儿 178 例, 男性 100 例, 女性 78 例, 年龄 7.6 ± 3.5 岁, VPA 使用剂量 367.1 ± 96.2 mg/day, VPA 谷浓度 64.1 ± 20.3 μ g/ml。入选标准: ① 年龄范围为 1~17 岁的癫痫患儿; ② VPA 单药治疗; ③ VPA 治疗 1 个月以上。排除标准: ① 患者特殊饮食疗法(如补充或限制氨基酸摄入等); ② 在使用 VPA 前即存在肝功能异常; ③ 临床诊断原发或者并发有一种或多种代谢疾病; ④ 辅以酰基肉碱治疗等。

1.1.2 对照组: 选自与疾病组对象在同一时期同一家医院进行健康体检的表观正常儿童, 其中, 饮食有特殊喜好的儿童被排除。病例组和对照组在年龄和性别比例上按照 1:1 配对。本研究经首都医科大学附属北京儿童医院伦理委员会审批, 符合医学伦理学标准。

1.1.3 临床资料及标本采集: (1) 在受试者和其看护人知情同意的基础上, 收集受试者的临床资料: 人口特征数据(年龄、性别)、VPA 治疗的持续时间、VPA 的使用剂量、饮食情况以及并发症等。(2) 在受试者和其看护人知情同意的基础上, 收集受试者的血滤纸片标本和血清标本: 清晨, 静息状态下, 空腹采集对照组和疾病组儿童的血清标本和干血滤纸片标本。其中, VPA 治疗后的疾病组标本均在 VPA 谷浓度时采集。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器: Shimadzu DGU-20A3 型高效液相分析仪(日本岛津公司), AP12000 型质谱分析仪(美国 ABI 公司), 96 孔板氮吹仪(北京众益中和生物技术有限公司), AU2700 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)。荧光偏振免疫法血药浓度分析仪(美国雅培公司)。

1.2.2 主要试剂: 相应的 10 种氨基酸同位素内标(^{15}N ; $2\text{-}^{13}\text{C}$ -Gly, $^2\text{H}_4$ -Ala, $^2\text{H}_8$ -Val, $^2\text{H}_3$ -Leu, $^2\text{H}_3$ -Met, $^{13}\text{C}_6$ -Phe, $^{13}\text{C}_6$ -Tyr, $^2\text{H}_3$ -Asp, $^2\text{H}_3$ -Glu, $^2\text{H}_2$ -Orn 购于英国剑桥同位素实验室)及甲醇、盐酸正丁醇(3 mol/L)、乙腈(购于美国 Sigma 公司)、高纯氮气(北京京高气体有限公司)和 903 滤纸(德国 Whatman 公司)。质控干血滤纸片由美国 CDC 质控部门提供。AU2700 全自动生化分析仪配套试剂和质控品。荧光偏振免疫法血药浓度分析仪配套试剂和质控品。

1.3 方法

1.3.1 利用 AU2700 全自动生化分析仪检测对照组和疾病组(包括 VPA 治疗前后)的血清标本进行谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酐(Cr)和尿素(Urea)。利用荧光偏振免疫法血药浓度分析仪检测疾病组患儿的 VPA 谷浓度。(2) 利用串联质谱法检测对照组和疾病组(包括 VPA 治疗前后)的全血氨基酸谱。按照参考文献[6]报道的方法进行标本预处理: 取直径 3 mm 的质控干滤纸血片(相当于 3.2 μ l 全血), 置 96 孔过滤板中, 每孔加入含氨基酸内标的甲醇 100 μ l, 室温放置 20 min, 萃取血片中的游离氨基酸, 2400 r/min 离心 2 min 至另一个 96 孔聚丙烯板中, 50 $^{\circ}\text{C}$ 加热吹干, 加入 70 μ l 盐酸正丁醇(3 mol/L), Teflon 膜覆盖, 置 65 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱内 15 min 进行衍生

化,随后再 50℃加热吹干,最后加入 80 ml/dl 乙腈 100 μ l,铝膜覆盖后混匀,上样检测。同时每个标本设三个平行测定孔。在标本测定前和测定中均设置质控位点,以确保检测质量。应用美国生物应用系统公司生产的计算机软件 ChemView 1.2 进行数据处理。检测的氨基酸包括:丙氨酸(Ala)、精氨酸(Arg)、天冬氨酸(Asp)、瓜氨酸(Cit)、半胱氨酸(Cys)、谷氨酸(Glu)、谷氨酰胺(Gln)、甘氨酸(Gly)、组氨酸(His)、亮氨酸(Leu)、Ile(异亮氨酸)、赖氨酸(Lys)、甲硫氨酸(Met)、鸟氨酸(Orn)、苯丙氨酸(Phe)、脯氨酸(Pro)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、酪氨酸(Tyr)、缬氨酸(Val)。

1.4 统计学分析 利用 SPSS17.0 进行统计学分析,数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。三组间的数据比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病组与对照组肝肾功能指标比较 见表 1。与健康儿童相比,VPA 治疗前后癫痫患儿的尿素和肌酐水平差异无统计学意义($F=0.187$, 0.970 , $P>0.05$)。但肝酶谱的变化较大,与对照组和 VPA 治疗前相比,VPA 治疗后癫痫患儿的 ALT,AST 和 γ -GT 水平显著增高,差异有统计学意义($F=3.547\sim 16.181$,均 $P<0.05$)。

表 1 使用 VPA 治疗前后癫痫患儿和对照组儿童的肝肾功能实验室指标的情况

项 目	对照组	VPA 治疗前	VPA 治疗后	F	P
ALT(IU/L)	14.3 \pm 3.9	13.3 \pm 5.8	25.4 \pm 21.0	16.181	0.000
AST(IU/L)	27.3 \pm 8.2	27.2 \pm 8.2	31.2 \pm 10.1	4.022	0.020
γ -GT(IU/L)	14.4 \pm 6.1	15.4 \pm 5.8	20.3 \pm 20.6	3.547	0.031
ALP(IU/L)	231.9 \pm 62.5	222.1 \pm 60.7	220.4 \pm 60.0	0.609	0.545
Urea(mmol/L)	4.6 \pm 1.0	4.7 \pm 1.3	4.6 \pm 1.5	0.187	0.830
Cr(μ mol/L)	35.6 \pm 10.8	35.8 \pm 10.3	38.0 \pm 9.7	0.970	0.381

2.2 疾病组和对照组的氨基酸谱的比较 见表 2。与对照组和 VPA 治疗前患者自身比较,使用

VPA 治疗后的癫痫患儿氨基酸分布差异有统计学意义。

表 2 使用 VPA 治疗前后癫痫患儿和对照组儿童氨基酸的变化情况($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)

氨基酸	对照组	VPA 治疗前	VPA 治疗后	F	P
Ala	126.18 \pm 42.25	129.70 \pm 37.90	143.71 \pm 42.42	3.032	0.051
Arg	13.40 \pm 5.71	13.42 \pm 6.21	12.82 \pm 3.98	0.232	0.794
Asp	45.32 \pm 12.11	45.03 \pm 11.73	42.84 \pm 12.22	0.748	0.475
Cit	15.65 \pm 4.80	16.11 \pm 4.48	14.77 \pm 4.83	1.240	0.292
Cys	0.54 \pm 0.19	0.53 \pm 0.19	1.04 \pm 0.38*	71.896	0.000
Gln	34.81 \pm 7.30	35.77 \pm 12.36	40.12 \pm 15.54*	3.489	0.033
Glu	178.58 \pm 32.50	177.80 \pm 42.39	197.18 \pm 37.15*	5.035	0.007
Gly	184.48 \pm 47.33	186.37 \pm 48.51	270.40 \pm 63.84*	49.158	0.000
His	46.57 \pm 16.81	46.94 \pm 9.79	42.13 \pm 13.22	2.296	0.104
Leu-Ile	145.38 \pm 35.10	148.21 \pm 37.61	119.91 \pm 23.16*	13.509	0.000
Lys	73.84 \pm 19.18	70.30 \pm 17.64	89.62 \pm 31.54*	11.192	0.000
Met	18.48 \pm 4.91	18.51 \pm 4.83	16.99 \pm 3.79	2.164	0.118
Orn	41.61 \pm 8.98	44.12 \pm 8.29	41.41 \pm 8.63	1.799	0.168
Phe	56.23 \pm 14.84	62.97 \pm 18.20	60.17 \pm 17.35	2.379	0.096
Pro	238.19 \pm 73.06	221.26 \pm 72.70	220.39 \pm 78.69	0.558	0.573
Thr	38.26 \pm 15.18	39.33 \pm 17.76	38.70 \pm 16.72	0.062	0.939
Tyr	48.69 \pm 13.65	50.62 \pm 12.54	50.19 \pm 12.94	0.358	0.699
Val	145.77 \pm 36.58	156.22 \pm 31.70	152.29 \pm 36.55	1.340	0.265

注:* $P<0.05$ 表示 VPA 治疗后患儿的全血氨基酸水平与 VPA 治疗前和对照儿童的差异有统计学意义。

由上表可知,与对照组和 VPA 治疗前相比,经 VPA 治疗后的癫痫患儿血液中 Cys,Gln,Glu,

Gly,Leu 和 Lys 的差异均有统计学意义($F=71.896,3.489,5.035,49.158,13.509,11.192$,均

$P < 0.05$)。其中,经 VPA 治疗后的癫痫患儿血液中 Cys, Gln, Glu, Gly 和 Lys 明显高于对照组和 VPA 治疗前,而 Leu 水平明显低于对照组和 VPA 治疗前。

3 讨论 VPA 是临床常用的广谱抗癫痫药,但是该药自 1978 年在美国正式上市以后,曾陆续有引起急性致死性肝坏死的报告^[7~9]。本研究对 178 例表观健康儿童和 178 例癫痫患儿 VPA 治疗前后血液中肝、肾功能进行了检测,并利用液相色谱串联质谱技术对受试者血液中的 18 种氨基酸进行了定量分析。结果显示,与健康组和治疗前相比,经 VPA 治疗后,患儿的尿素和肌酐水平的差异无统计学意义,由此可以推断 VPA 治疗对患儿的肾功能影响较小。另外,本研究发现经 VPA 治疗后,患儿 ALT, AST 和 TGT 水平明显超过了健康组和治疗前,由于 ALT, AST 和 γ -GT 均是临床上常用的评价肝脏功能的生化指标^[10,11],因此我们推断这三个指标的升高提示了 VPA 或其代谢产物导致了受试者一定程度的肝损伤^[12~16]。

虽然,ALT, AST 等经典指标能够在一定程度上反映 VPA 的肝毒性,但有学者认为 ALT 和 AST 对 VPA 的肝毒性的早期预警缺乏特异度和灵敏度^[2]。有研究表明氨基酸可能为药物性肝损伤早期诊断及治疗效果评价的潜在生物标志物^[17]。因此,本研究在检测 ALT, AST 等经典的肝毒性指标的同时,还监测了受试者的 Gys 谱。结果发现,经 VPA 治疗后 Gln, Glu, Gly 和 Lys 明显高于对照组和 VPA 治疗前,而 Leu-Ile 水平明显低于对照组和 VPA 治疗前。其中, Gln, Glu, Gly 和 Lys 属于细胞内浓度较高的氨基酸,由于 VPA 造成的肝损伤多为急性肝损伤,因此肝细胞出现功能障碍甚至坏死时,细胞内的氨基酸大量释放入血,从而导致这几种氨基酸显著升高。Cys 半胱氨酸是一种含硫氨基酸,是机体重要解毒物质谷胱甘肽的重要组成部分之一。本研究发现 VPA 治疗后的患儿血液中 Cys 的浓度增加,其可能的机制为:VPA 的代谢产物(2-丙基-4-五烯酸)能与谷胱甘肽反应,消耗大量谷胱甘肽进而产生肝毒性,因此机体可能在应激状态下通过增加 Cys 等原料物质生成量的方式来促进谷胱甘肽的生成与补充,以便对抗 VPA 的肝脏损伤作用。另外,本研究发现 VPA 治疗后 Leu-Ile 浓度较低,这可能是由于相同载体的 L-型氨基酸间在转运时存在运输竞争导致,具体的机制有待于进一步探讨。同时,由于 Leu-Ile 主要由肝外组织代谢,肝脏对其影响不大,且发生肝损伤时的变化情况亦不稳定^[17],因此认为 Leu-Ile 不适合作为 VPA 诱发肝损伤诊断的潜

在生物标志物。

综上所述, Cys, Gln, Glu, Gly 和 Lys 由于其代谢与肝脏关系密切,且其在血液中的浓度较稳定,可能为 VPA 诱发肝损伤诊断的潜在生物标志物。定期检查患儿的上述血氨基酸的变化情况,可能对临床监测 VPA 导致的肝毒性具有一定的意义。但由于患儿依从性等方面的限制,本研究不能连续动态监测患儿治疗期间各个阶段(治疗 1, 3, 6, 12 个月)的氨基酸水平变化情况,因此可能存在分析偏倚。

参考文献:

- [1] 邹远高,王兰兰,白杨娟. 889 例次治疗药物浓度监测结果数据分析[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(1): 138-140.
Zou YG, Wang LL, Bai YJ. Analysis of TDM concentration in 889 cases[J]. J Mod Lab Med, 2010, 25(1): 138-140.
- [2] 王 灿,马虹英,王方杰,等. 丙戊酸肝毒性的早期预警及预防研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(2): 150-154.
Wang C, Ma HY, Wang FJ, et al. Progress in the early warning and prevention of valproate-induced hepatotoxicity[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 31(2): 150-154.
- [3] 唐 瑾,徐元宏. 丙戊酸钠对儿童肝损伤和神经系统损害及相关性研究进展[J]. 安徽医学, 2014, 35(2): 256-258.
Tang J, Xu YH. Research progress of valproate on liver injury and nervous system damage in children[J]. Anhui Medical Journal, 2014, 35(2): 256-258.
- [4] Huo T, Chen X, Lu X, et al. An effective assessment of valproate sodium-induced hepatotoxicity with UP-LC-MS and (1)HNMR-based metabolomics approach[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2014(969): 109-116.
- [5] Kumar BS, Chung BC, Kwon OS, et al. Discovery of common urinary biomarkers for hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride, acetaminophen and methotrexate by mass spectrometry-based metabolomics[J]. J Appl Toxicol, 2012, 32(7): 505-520.
- [6] 李启亮,宋文琪,徐樾巍,等. 北京地区儿童全血 19 种氨基酸含量参考范围的调查研究[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(5): 82-84, 87.
Li QL, Song WQ, Xu XW, et al. Study on reference values of 19 amino acids in whole blood of children in Beijing[J]. J Mod Lab Med, 2009, 24(5): 82-84, 87.
- [7] Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review[J]. Neurology, 1987, 37(3): 379-385.
- [8] Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, et al. Valproic acid hepatic fatalities. II. US

(下转 31 页)

- (上接 27 页) experience since 1984[J]. Neurology, 1989,39(2Pt 1):201-207.
- [9] Bryant AE,Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U. S. experience since 1986[J]. Neurology, 1996,46(2):465-469.
- [10] 谢而付,黄佩珺,赵中建,等. HCMV 感染婴儿尿液病毒载量与肝脏损伤指标的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(1):25-27.
- Xie EF, Huang PJ, Zhao ZJ, et al. Correlation between urine HCMV virus load and liver function indication among HCMV-infected infants[J]. J Mod Lab Med,2016,31(1):25-27.
- [11] 宋 燕,邵冬华,何美琳,等. PNPLA3 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病关系的初步探讨[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(4):5-9.
- Song Y, Shao DH, He ML, et al. Preliminary discussion of the relationship between PNPLA3 polymorphism and NAFLD[J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(4):5-9.
- [12] Kutlu O,Cansu A,Karagüzel E,et al. Effect of valproic acid treatment on penile structure in prepubertal rats[J]. Epilepsy Res,2012,99(3):306-311.
- [13] Surendraddoss J, Chang TK, Abbott FS. Assessment of the role of in situ generated (E)-2,4-diene-valproic acid in the toxicity of valproic acid and (E)-2-ene-valproic acid in sandwich-cultured rat hepatocytes[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2012,264(3):413-422.
- [14] El-Hattab AW,Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport[J]. Mol Genet Metab,2015,116(3):107-112.
- [15] Plant N,Barber P,Horner E,et al. Differential gene expression in rats following subacute exposure to the anticonvulsant sodium valproate[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2002,183(2):127-134.
- [16] Ponchaut S,van Hoof F,Veitch K. Cytochrome aa3 depletion is the cause of the deficient mitochondrial respiration induced by chronic valproate administration[J]. Biochem Pharmacol,1992,43(3):644-647.
- [17] 史 忱,安卓玲,李鹏飞,等. 稳定同位素 iTRAQ 标记联合液相色谱-串联质谱法定量分析药物性肝损伤患者血清氨基酸的变化[J]. 检验医学与临床,2016,13(8):1009-1011,1015.
- Shi C, An ZL, Li PF, et al. Quantitative analysis of serum amino acids changes in patients with drug induced liver injury by stable isotope iTRAQ labeling-combined with liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2016,13(8):1009-1011,1015.

收稿日期:2017-06-22

修回日期:2017-07-14