

# 丙戊酸钠致神经重症患者高氨血症的危险因素分析及风险预测模型构建<sup>Δ</sup>

徐婉\*, 伍锦, 毛娇娇, 马晶晶, 费姚<sup>#</sup>(苏州大学附属第四医院药学部, 江苏苏州 215000)

中图分类号 R971+6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)08-1039-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.08.12



**摘要** 目的 探讨丙戊酸钠(VPA)致神经重症患者高氨血症的危险因素,并构建风险预测模型。方法 回顾性收集2022年1月至2025年6月入住苏州大学附属第四医院重症医学科的172例使用VPA的神经重症患者的临床资料,根据血氨水平将其分为高血氨组(73例)和正常组(99例)。采用单因素分析及LASSO回归筛选预测变量,再通过多因素Logistic回归分析筛选独立因素并据此绘制列线图。采用受试者操作特征(ROC)曲线、校准曲线及决策曲线分析(DCA)评估模型预测性能。结果 结合单因素分析及LASSO回归共筛选出体重指数(BMI)≥24.0 kg/m<sup>2</sup>、合用苯二氮革类药物、VPA血药浓度、血红蛋白、血清尿素、VPA日均剂量及白蛋白7个预测变量;多因素Logistic回归分析结果显示,合用苯二氮革类药物、BMI≥24.0 kg/m<sup>2</sup>、VPA血药浓度、白蛋白、血清尿素(比值比分别为1.615、1.538、1.623、1.942、0.637,95%置信区间分别为1.128~2.359、1.059~2.251、1.112~2.431、1.106~3.598、0.402~0.980)均与VPA致神经重症患者高氨血症显著相关( $P<0.05$ )。基于上述变量所建列线图预测模型的评估结果显示,测试集和验证集的ROC曲线下面积分别为0.810和0.844,校正曲线与实际曲线的趋势基本一致,应用该模型可提高临床净获益率。结论 合用苯二氮革类药物、BMI≥24.0 kg/m<sup>2</sup>、高VPA血药浓度、高白蛋白是VPA致神经重症患者发生高氨血症的独立危险因素,而高血清尿素则是其独立保护因素;基于上述因素构建的风险预测模型的区分度、一致性、临床实用性均较好,可用于预测VPA致神经重症患者发生高氨血症的发生风险。

**关键词** 丙戊酸钠;高氨血症;风险预测模型;独立危险因素;LASSO回归分析;Logistic回归分析

## Analysis of risk factors for sodium valproate-induced hyperammonemia in neurocritical patients and construction of risk prediction model

XU Wan, WU Jin, MAO Jiaojiao, MA Jingjing, FEI Yao (Dept. of Pharmacy, the Fourth Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To investigate the risk factors for sodium valproate (VPA)-induced hyperammonemia in neurocritical patients, and to construct a risk prediction model. **METHODS** Clinical data were retrospectively collected from 172 neurocritical patients who received VPA treatment in the Department of Critical Care Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Soochow University from January 2022 to June 2025. Patients were divided into the hyperammonemia group (73 cases) and the normal group (99 cases) based on their blood ammonia levels. Univariate analysis and LASSO regression analysis were used to screen for predictive variables. Independent factors were identified through multivariate Logistic regression analysis, and a nomogram was constructed accordingly. The performance of the model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analysis (DCA). **RESULTS** Combination of univariate analysis and LASSO regression analysis screened out seven predictive variables: body mass index (BMI) ≥ 24.0 kg/m<sup>2</sup>, concomitant use of benzodiazepines, VPA blood concentration, hemoglobin, serum urea, average daily VPA dose, and albumin. Multivariate Logistic regression analysis showed that concomitant use of benzodiazepines, BMI ≥ 24.0 kg/m<sup>2</sup>, VPA blood concentration, albumin and serum urea level (with odds ratios of 1.615, 1.538, 1.623, 1.942 and 0.637, respectively; 95% confidence intervals of 1.128-2.359, 1.059-2.251, 1.112-2.431, 1.106-3.598 and 0.402-0.980, respectively) were all significantly associated with VPA-induced hyperammonemia in neurocritical patients ( $P<0.05$ ). The nomogram prediction model constructed based on these variables was evaluated, showing that the area under the ROC curve was 0.810 for the

<sup>Δ</sup> 基金项目 国家自然科学基金项目(No.32400789)

\* 第一作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: 1327914862@qq.com

# 通信作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: 466709991@qq.com

test set and 0.844 for the validation set. The calibration curves closely approximated the actual curves, and the application of this model could improve the clinical net benefit. **CONCLUSIONS** Concomitant use of benzodiazepines,  $BMI \geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ , high VPA blood concentration and high albumin level are independent risk factors for VPA-induced hyperammonemia in neurocritical patients, while high serum urea level is an independent protective factor. The risk prediction model constructed based on these factors exhibits good discrimination, consistency, and clinical applicability, making it applicable for predicting the risk of VPA-induced hyperammonemia in neurocritical patients.

**KEYWORDS** sodium valproate; hyperammonemia; risk prediction model; independent risk factors; LASSO regression; Logistic regression analysis

丙戊酸钠(sodium valproate,简称“VPA”)作为广谱抗癫痫药,被广泛用于各类癫痫发作的防治,亦被推荐用于颅脑损伤后继发癫痫的预防<sup>[1-2]</sup>。VPA的常见不良反应包括恶心、震颤、血小板减少、肝脏损害及血氨升高等<sup>[3]</sup>。报道指出,VPA相关高氨血症的发生率约为36.0%,其中43.2%的患者会出现相应临床症状,若处理不及时可能会进展为严重的高血氨脑病,从而危及生命<sup>[4]</sup>。神经重症患者常因应激反应、肝肾功能不全、感染、肠黏膜屏障功能障碍、代谢紊乱及多药联用等因素,更易发生VPA代谢异常,故其高氨血症的发生风险较高;同时,高氨血症所致意识障碍、谵妄、癫痫发作等神经症状可能掩盖或加重原发疾病的进展,从而影响患者预后<sup>[5]</sup>,故在VPA治疗期间监测患者血氨水平至关重要。

血氨水平升高往往发生在药物暴露一段时间后,且临床对血氨水平的监测主要依赖反复静脉采血,存在监测频率不足、结果滞后于病情变化等局限<sup>[6]</sup>。由此可见,单纯依靠血氨监测难以实现对高风险患者的早期识别,从而延误预防干预的最佳时机。因此,临床亟需一种高效、精准的风险预测工具来早期识别VPA相关高氨血症的风险因素。近年来,大量机器学习算法被广泛用于医学领域的风险预测模型构建<sup>[7]</sup>。其中,最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析凭借其能有效优化模型泛化性能的特点,成为预测变量筛选的常用方法之一<sup>[8]</sup>。为了更好地识别VPA致高氨血症的危险因素,本研究应用LASSO结合Logistic回归分析构建VPA致神经重症患者高氨血症的风险预测模型,以期识别高危风险因素、指导临床个体化用药、改善患者预后提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法,收集2022年1月至2025年6月入住苏州大学附属第四医院重症医学科的神经重症患者的临床资料。本研究方案经该院伦理委员会审核通过(审批编号:2025伦研批第251344号)。

### 1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)诊断为颅脑损伤、脑出血、脑梗死、缺血缺氧性脑病、脑炎,格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分 $\leq 12$ 分;(3)接受VPA治疗超过72 h;(4)VPA治疗前监测过血氨浓度;(5)VPA治疗期间至少完成1次血氨浓度监测;(6)临床资料完整。

本研究的排除标准为:(1)VPA治疗前血氨浓度高于正常范围者;(2)住院时间 $\geq 3$ 个月者;(3)合并重度肝肾肾功能不全、肝硬化或恶性肿瘤者。

### 1.3 治疗方法

本研究涉及的VPA品种包括丙戊酸钠注射用浓溶液[国药准字H20223880,规格3 mL:0.3 g(按 $C_8H_{15}NaO_2$ 计),海南倍特药业有限公司]、注射用丙戊酸钠(国药准字HJ20150085,规格0.4 g,意大利SANOFI S.R.L.)、丙戊酸钠缓释片(I)[国药准字H20010595,规格0.5 g(以丙戊酸钠计),赛诺菲(杭州)制药有限公司],给药途径包括静脉滴注、微泵输注、口服,用法用量参考药品说明书及相关诊疗指南<sup>[9]</sup>。

### 1.4 资料收集

通过该院电子病历系统收集患者的基本信息和临床资料,包括——(1)基本信息:年龄、性别、身高、体重、高血压、糖尿病、肿瘤病史、癫痫病史、1个月内颅脑手术史、入科诊断、急性生理和慢性健康评价II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分。(2)实验室指标:VPA治疗后的首次血氨检测浓度和VPA治疗前的白细胞计数、中性粒细胞百分比、血红蛋白、血小板计数、超敏C反应蛋白、降钙素原、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、直接胆红素、总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血清尿素、血清肌酐、血清尿酸、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、纤维蛋白原。(3)用药信息:VPA治疗起止时间、剂量、频次、疗程以及是否合并使用左乙拉西坦、苯巴比妥、苯二氮草类药物(如咪达唑仑、地西洋等)。(4)VPA血药浓度:VPA治疗3 d后,于清晨采集患者空腹静脉血,以化学发光法检测VPA血药浓

度(检测由该院检验科完成,相应试剂盒由美国 Abbott Laboratories 公司提供);当部分患者因治疗周期长或临床疗效不佳而进行多次血药浓度检测时,本研究选择首次 VPA 血药浓度作为考察指标。VPA 血药浓度参考范围为 50~100  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[10]</sup>。

### 1.5 高氨血症的判定

根据高氨血症的定义及该院检验科提供的血氨浓度参考范围,本研究将男性血氨浓度 >60  $\mu\text{mol/L}$  和女性血氨浓度 >51  $\mu\text{mol/L}$  定义为高氨血症<sup>[11]</sup>。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 29.0、R 4.2.1 软件对数据进行统计分析。本研究使用 R 4.2.1 软件“missforest”包的随机森林算法对缺失值进行插补。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。将上述单因素分析中  $P < 0.05$  的变量纳入 LASSO 回归分析,使用 R 4.2.1 软件的“glmnet”包,通过十折交叉验证选择最优正则化参数( $\lambda$ )值,将此时系数不为 0 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,以建立预测模型。基于所得预测变量,使用 R 4.2.1 软件绘制列线图,并分别通过受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线、决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)来评估模型的区分度、一致性和临床实用性。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料的单因素分析

本研究共收集到 241 例患者的基本资料,按照纳入与排除标准排除 69 例,最终纳入使用 VPA 治疗的神经重症患者共 172 例。根据 VPA 治疗后首次血氨检测浓度将纳入患者分为高氨血症组(73 例,42.44%)和正常组(99 例,57.56%)。两组患者的体重指数(body mass index, BMI)  $\geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ 、合并使用苯二氮草类药物的比例,以及年龄、血红蛋白、总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血清尿素、血清尿酸、部分凝血活酶时间、VPA 血药浓度、VPA 日均剂量比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结果见表 1。

### 2.2 基于 LASSO 回归分析的预测变量筛选

将上述单因素分析中  $P < 0.05$  的 12 个变量纳入 LASSO 回归分析。由筛选变量的动态过程(图 1A)可知,随着参数  $\ln\lambda$  增大,各变量的回归系数逐渐收缩;经十折交叉验证(图 1B、1C)确定,最优  $\lambda$  值为 0.050 5,即

表 1 高氨组与正常组患者的一般资料比较

项目	正常组(n=99)	高氨血症组(n=73)	<i>t</i> / <i>U</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
一般资料				
年龄[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]/岁	64(52, 75)	59(43, 69)	2.098	0.036
男性/例(%)	52(52.53)	43(58.90)	0.367	0.369
BMI $\geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ 者/例(%)	31(31.31)	43(58.90)	4.369	<0.001
合并基础疾病				
高血压/例(%)	58(58.59)	42(57.53)	0.019	0.890
糖尿病/例(%)	24(24.24)	16(21.92)	0.127	0.721
肿瘤病史/例(%)	15(15.15)	12(16.44)	0.052	0.986
癫痫病史/例(%)	14(14.14)	14(19.18)	0.782	0.377
入科诊断				
脑出血/例(%)	64(64.65)	47(64.38)	0.002	0.999
脑梗死/例(%)	12(12.12)	9(12.33)		
其他/例(%)	23(23.23)	17(23.29)		
1个月内颅脑手术史/例(%)	65(65.66)	48(65.75)	0.001	0.989
APACHE II 评分[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]/分	16.00(12.00, 19.00)	16.74(13.96, 19.00)	1.213	0.226
实验室指标(VPA治疗前)				
白细胞计数[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]( $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	10.80(7.55, 13.56)	11.90(9.10, 15.62)	1.732	0.083
中性粒细胞百分比[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]/%	85.80(77.65, 91.55)	87.00(76.90, 91.90)	0.065	0.949
血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ )/(g/L)	120.74 $\pm$ 27.12	138.90 $\pm$ 22.01	4.329	<0.001
血小板计数( $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	191(139, 228)	190(164, 235)	1.072	0.284
超敏C反应蛋白[ $M(P_{25}, P_{75})$ ](mg/L)	7.20(2.05, 30.35)	4.30(1.70, 10.42)	1.790	0.074
降钙素原[ $M(P_{25}, P_{75})$ ](ng/mL)	0.27(0.08, 0.69)	0.13(0.06, 0.45)	2.321	0.052
丙氨酸转氨酶[ $M(P_{25}, P_{75})$ ](U/L)	16.00(9.95, 27.50)	18.20(13.50, 26.30)	1.715	0.087
天冬氨酸转氨酶[ $M(P_{25}, P_{75})$ ](U/L)	23.10(14.85, 31.50)	23.70(18.90, 30.42)	0.940	0.348
总胆红素[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]( $\mu\text{mol/L}$ )	11.00(8.21, 14.65)	11.43(8.72, 17.43)	0.837	0.404
直接胆红素[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]( $\mu\text{mol/L}$ )	4.71(3.60, 6.95)	4.30(3.31, 7.00)	0.507	0.614
总蛋白[ $M(P_{25}, P_{75})$ ](g/L)	64.42(57.80, 68.51)	68.53(61.80, 73.32)	3.352	<0.001
白蛋白[ $M(P_{25}, P_{75})$ ](g/L)	37.50(33.21, 40.95)	41.13(38.58, 44.19)	4.393	<0.001
前白蛋白( $\bar{x} \pm s$ )(mg/L)	185.00 $\pm$ 68.80	210.66 $\pm$ 56.10	2.654	0.008
血清尿素[ $M(P_{25}, P_{75})$ ](mmol/L)	5.53(4.31, 7.55)	5.00(4.00, 5.91)	2.222	0.026
血清肌酐[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]( $\mu\text{mol/L}$ )	67.03(53.20, 83.52)	64.60(54.83, 77.02)	1.055	0.292
血清尿酸( $\bar{x} \pm s$ )( $\mu\text{mol/L}$ )	294.22 $\pm$ 119.13	332.76 $\pm$ 117.45	2.115	0.036
凝血酶原时间[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]/s	14.23(13.43, 15.00)	14.05(13.32, 14.53)	0.904	0.367
部分凝血活酶时间[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]/s	35.30(32.10, 38.55)	33.29(30.83, 37.32)	2.572	0.010
纤维蛋白原[ $M(P_{25}, P_{75})$ ](g/L)	3.00(2.43, 4.05)	2.90(2.43, 3.40)	1.454	0.146
用药信息				
VPA 血药浓度( $\bar{x} \pm s$ )( $\mu\text{g/mL}$ )	58.34 $\pm$ 24.67	68.13 $\pm$ 18.85	2.951	0.004
VPA 总剂量[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]/g	6.40(3.60, 9.32)	6.89(4.80, 10.21)	1.602	0.109
VPA 用药疗程[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]/d	6.00(4.00, 8.00)	5.00(4.00, 8.00)	0.384	0.702
VPA 日均剂量[ $M(P_{25}, P_{75})$ ](g/d)	1.16(0.90, 1.35)	1.27(1.05, 1.49)	2.740	0.006
合用左乙拉西坦/例(%)	38(38.38)	28(38.36)	0.001	0.997
合用苯巴比妥/例(%)	6(6.06)	5(6.85)	0.043	0.835
合用苯二氮草类药物/例(%)	14(14.14)	22(30.14)	6.496	0.018

$\ln\lambda$  为 -2.985 9;在最优  $\lambda$  值下,系数不为 0 的变量有 7 个,分别为血清尿素、血红蛋白、合用苯二氮草类药物、VPA 血药浓度、VPA 日均剂量、BMI  $\geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ 、白蛋白。

### 2.3 VPA 致高氨血症的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生高氨血症为因变量,以上述 LASSO 回归分析筛选出的 7 个变量为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果(表 2)表明,合用苯二氮草类药物、BMI  $\geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ 、高 VPA 血药浓度、高白蛋白是 VPA 致高氨血症的独立危险因素,而高血清尿素是 VPA 致高氨血症的独立保护因素( $P < 0.05$ )。

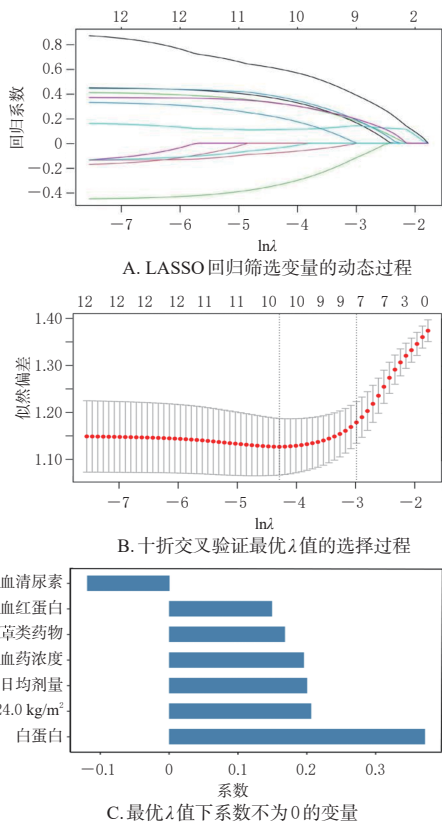


图1 LASSO回归系数分布图和十折交叉验证图

表2 VPA致高氨血症的多因素Logistic回归分析结果

指标	$\beta$	SE	P	OR	95%CI
合用苯二氮草类药物	0.480	0.187	0.010	1.615	1.128~2.359
BMI $\geq 24.0$ kg/m <sup>2</sup>	0.430	0.192	0.025	1.538	1.059~2.251
VPA血药浓度	0.484	0.198	0.015	1.623	1.112~2.431
血红蛋白	0.243	0.298	0.415	1.275	0.711~2.301
白蛋白	0.663	0.299	0.026	1.942	1.106~3.598
血清尿素	-0.451	0.226	0.046	0.637	0.402~0.980
VPA日均剂量	0.401	0.210	0.056	1.493	0.996~2.280

SE:标准误;OR:比值比;CI:置信区间。

## 2.4 列线图绘制及预测模型性能评估

### 2.4.1 列线图绘制

根据上述5个独立因素(变量),绘制预测VPA致高氨血症风险的列线图(图2)。根据列线图第1行,各变量可获得相应评分;将所有变量的评分相加后得到总分;在列线图的总分刻度轴上定位该总分,并在预测概率轴上定位VPA致神经重症患者发生高氨血症的概率。以1例基底节出血的女性患者为例:其年龄为68岁,BMI为29.1 kg/m<sup>2</sup>,VPA的用法用量为0.6 g、bid,VPA血药浓度为83.7  $\mu$ g/mL,VPA用药前的白蛋白水平为40.6 g/L,血清尿素水平为5.4 mmol/L,未合用苯二氮草类药物;根据列线图可获知该患者的总分约为148分,其发生高血氨症的预测概率为67.4%,提示该患者发生血氨升高的风险较高。

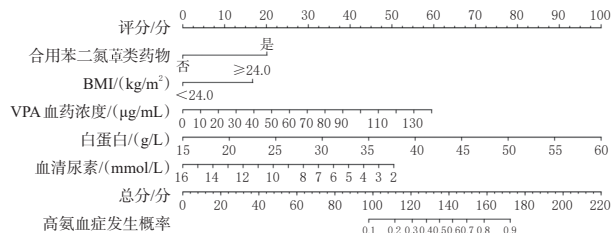


图2 VPA致神经重症患者发生高氨血症的列线图预测模型

### 2.4.2 列线图预测模型性能评估

采用简单随机抽样法,将纳入的172例患者数据按照7:3的比例分为测试集(120例)和验证集(52例),通过绘制ROC曲线评估模型的区分度,结果(图3)显示,测试集的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.810(95%CI为0.734~0.887),验证集的AUC为0.844(95%CI为0.733~0.956)。通过绘制校准曲线(Bootstrap法,重复抽样1000次)评估模型的一致性,结果(图4A)显示,校准曲线与实际曲线的趋势基本一致。通过DCA评估模型的临床实用性,结果(图4B)显示,当阈值概率为5%~80%时,使用列线图预测VPA致神经重症患者发生高氨血症风险的临床净获益率大于“全干预”或“无干预”策略,提示该模型的临床实用性较好。

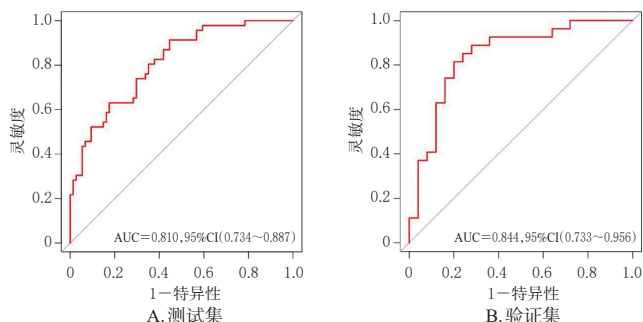


图3 列线图预测模型的ROC曲线

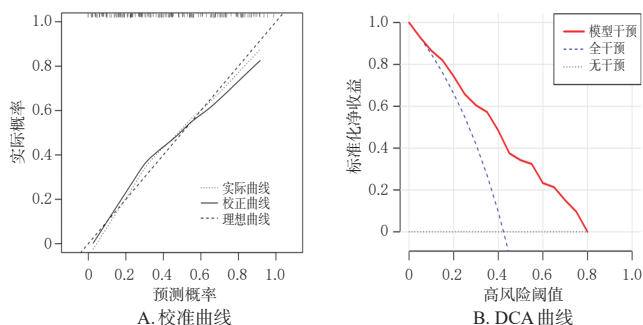


图4 列线图预测模型的校准曲线及DCA曲线

## 3 讨论

VPA是临床常用的广谱抗癫痫药,但其导致血氨升高的不良反应易被临床忽视。据报道,接受VPA治疗患者的高氨血症发生概率为30%~40%,在所有药物性高氨血症中居首位<sup>[12-13]</sup>。目前,国内外关于VPA致高氨血

症的研究及个案报道多聚焦于癫痫或精神疾病患者,而针对神经重症患者这一特殊人群开展的研究相对缺乏。神经重症患者(如脑出血、脑梗死、颅脑外伤等)因中枢神经系统损伤易继发癫痫,是应用VPA的主要人群<sup>[2]</sup>。本研究共纳入172例使用VPA治疗的神经重症患者,其中73例(42.44%)发生高氨血症,发生率略高于文献报道的一般人群(36%)<sup>[4]</sup>,这一差异可能与神经重症患者特殊的病理生理状态有关:中枢神经系统损伤所致应激反应、多器官功能紊乱、蛋白分解代谢异常以及多药联合使用等因素均可干扰VPA的体内代谢过程,从而增加高氨血症的发生风险<sup>[14]</sup>。

为了更好地识别VPA致神经重症患者发生高氨血症的危险因素,本研究应用LASSO回归结合Logistic回归分析构建预测模型。通过LASSO回归对模型系数加以约束,从12个候选预测变量中筛选出7个关键变量,有效降低了模型的过拟合风险,提高了模型的可解释性<sup>[15]</sup>。随后,本研究对筛选出的7个关键变量进行多因素Logistic回归分析,并基于其分析结果构建列线图预测模型,以更好地展示各预测变量与高氨血症风险之间的关系,提高了预测模型的可读性和实用性。同时,本研究通过ROC曲线、校准曲线、DCA证实,所建预测模型的预测性能较好,在临床风险评估方面具有一定的有效性和准确性。本研究所建预测模型中,VPA血药浓度、白蛋白、BMI $\geq 24.0$  kg/m<sup>2</sup>、合用苯二氮草类药物是VPA导致神经重症患者发生高氨血症的独立危险因素,而血清尿素则是独立保护因素。

VPA致血氨升高的主要机制是VPA可抑制尿素循环途径中的关键酶[如氨甲酰磷酸合成酶1(carbamoyl phosphate synthetase 1, CPS1)],从而导致体内的氨无法通过尿素循环清除<sup>[16]</sup>。本研究发现,用药前血清尿素水平较高的患者发生高氨血症的风险反而较低。笔者分析认为,这可能与尿素循环的功能储备有关,较高的尿素水平在一定程度上反映了机体尿素循环通畅、CPS1活性充足,对VPA的抑制作用具有较强的代偿能力<sup>[17]</sup>。此外,VPA血药浓度与高氨血症的发生显著相关,高血氨组患者的VPA血药浓度显著高于正常组,与既往研究结果<sup>[18-19]</sup>基本一致。本研究还发现,治疗前较高的白蛋白水平与高氨血症发生风险的增加有关,推测可能由蛋白负荷增加所致。有研究指出,高蛋白饮食是诱发高血氨脑病的危险因素<sup>[20]</sup>,《中国尿素循环障碍诊断治疗和管理指南》建议减少蛋白质摄入并避免使用白蛋白,以减轻机体氨负荷<sup>[21]</sup>。BMI $\geq 24.0$  kg/m<sup>2</sup>作为超重判定标准,可能与机体整体蛋白代谢负荷较高,进而促进血氨

积累有关<sup>[22]</sup>。尽管目前尚无直接证据证实超重与高氨血症的关联,但本研究结果提示了其作为独立危险因素的潜在价值,临床需予以关注。

值得注意的是,既往研究报道,合并使用肝药酶诱导剂(如苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平)是VPA致高氨血症的危险因素<sup>[23]</sup>,但本研究中仅11例患者合并使用苯巴比妥,且并未发现合用该药与VPA致高氨血症发生之间的显著关联,可能与本研究纳入人群主要为术后预防性使用VPA的脑出血患者有关,此类患者合并使用苯巴比妥等药物的比例较低,导致统计效能不足。另外,有研究提出,使用高剂量VPA、联用总剂量较高的抗癫痫药也是VPA致高氨血症发生的危险因素<sup>[24]</sup>,但在本研究中,虽然LASSO回归分析将VPA日均剂量筛选为关键变量,但经多因素Logistic回归分析判断其并非独立危险因素,这可能与本研究纳入的样本量偏小有关,故VPA剂量与神经重症患者高氨血症发生风险的相关性仍需进一步证实。

本研究存在如下局限性:首先,纳入样本量有限,可能影响模型的泛化性能;其次,LASSO回归分析仅能基于线性关系筛选预测变量,而VPA致高氨血症与各变量之间可能存在复杂的非线性关系,未来可引入机器学习方法进一步探索;此外,本研究仅纳入常规临床变量,可能忽略了某些关键生物标志物数据(如尿素循环障碍相关基因检测数据);最后,本研究缺少外部验证结果,模型的稳定性及适用性尚需进一步确认。在后续研究中,本课题组将进一步扩大样本量并收集其他临床机构的相关数据,全面总结VPA致神经重症患者血氨升高的预测变量,同时结合其他机器学习或深度学习技术以进一步提高模型的预测能力。

综上所述,合并使用苯二氮草类药物、BMI $\geq 24.0$  kg/m<sup>2</sup>、高VPA血药浓度、高白蛋白是VPA致神经重症患者发生高氨血症的独立危险因素,而高血清尿素则是其独立保护因素;基于上述因素构建的风险预测模型的区分度、一致性、临床实用性均较好,可用于预测VPA致神经重症患者发生高氨血症的发生风险。临床实践中应加强对具有上述独立危险因素患者的血氨监测、合理调整VPA剂量、避免不必要的苯二氮草类药物联用,并注意营养评估与干预,以降低高氨血症的发生风险,提高患者预后。

## 参考文献

- [1] CARNEY N, TOTTEN A M, O'REILLY C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition[J]. Neurosurgery, 2017, 80(1):6-15.

- [2] 中华医学会神经外科学分会神经创伤专业组,中华医学会创伤学分会颅脑创伤专业组. 颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(7): 652-654.
- [3] NANAU R M, NEUMAN M G. Adverse drug reactions induced by valproic acid[J]. Clin Biochem, 2013, 46(15): 1323-1338.
- [4] BADDOUR E, TEWKSBURY A, STAUNER N. Valproic acid-induced hyperammonemia: incidence, clinical significance, and treatment management[J]. Ment Health Clin, 2018, 8(2):73-77.
- [5] WU J H, LI J Y, JING W, et al. Valproic acid-induced encephalopathy: a review of clinical features, risk factors, diagnosis, and treatment[J]. Epilepsy Behav, 2021, 120: 107967.
- [6] MADHUVILAKKU R, HONG Y. Portable sensing probe for real-time quantification of ammonia in blood samples [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16(36): 47242-47256.
- [7] SHIBUE K. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine[J]. N Engl J Med, 2023, 388(25):2398.
- [8] 奚丽婧,郭昭艳,杨雪珂,等. LASSO及其拓展方法在回归分析变量筛选中的应用[J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(1):107-111.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人惊厥性癫痫持续状态诊治指南:2025版[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(12):1250-1258.
- [10] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会,中国医师协会精神科医师分会,中国药理学会药源性疾病学委员会,等. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识:2022年版[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 601-608.
- [11] CHEN Y Q, CHEN J Z, ZHUANG X R, et al. Risk factors of elevated blood ammonia level in epilepsy patients treated with lamotrigine[J]. Medicine, 2022, 101(26): e29780.
- [12] WOO P Y M, WOO A W Y, LAM S W, et al. Incidence, presentation, and risk factors for sodium valproate-associated hyperammonemia in neurosurgical patients: a prospective, observational study[J]. World Neurosurg, 2020, 144:e597-e604.
- [13] 刘琛,赵浩,王宁,等. 神经外科围手术期患者应用丙戊酸钠预防癫痫的有效性和安全性分析[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(8):404-409.
- [14] NORISUE Y, FUJIMOTO Y, NAKAGAWA K. Preliminary guideline- and pathophysiology-based protocols for neurocritical care[J]. J Intensive Care, 2018, 6:45.
- [15] DANESHVAR A, MOUSA G. Regression shrinkage and selection via least quantile shrinkage and selection operator[J]. PLoS One, 2023, 18(2):e0266267.
- [16] MOEDAS M F, 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.
- [17] BAI C, WANG H, DONG D, et al. Urea as a by-product of ammonia metabolism can be a potential serum biomarker of hepatocellular carcinoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:650748.
- [18] HUANG T K, SU Y C, SHIH C S. Valproic acid-induced hyperammonemia with encephalopathy in adults: a meta-analysis[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2025, 63(3): 105-113.
- [19] DE FAZIO C, GOFFIN M, FRANCHI F, et al. Hyperammonemia during treatment with valproate in critically ill patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2022, 212:107092.
- [20] MARQUETAND J, FREISINGER P, LINDIG T, et al. Ammonia and coma: a case report of late onset hemizygous ornithine carbamyltransferase deficiency in 68-year-old female[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1):118.
- [21] 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化专业委员会,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组,等. 中国尿素循环障碍诊断治疗和管理指南[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(11):1118-1126.
- [22] ZHOU J, LYU L, ZHU L, et al. Association of overweight with postoperative acute kidney injury among patients receiving orthotopic liver transplantation: an observational cohort study[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1):223.
- [23] TSENG Y L, HUANG C R, LIN C H, et al. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy[J]. Medicine, 2014, 93(11):e66.
- [24] KWACK D W, KIM D W. Risk factors of hyperammonemia in epilepsy patients with valproic acid therapy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2023, 233:107962.

(收稿日期:2025-11-11 修回日期:2026-03-26)

(编辑:张元媛)