

丙戊酸钠致药源性狼疮的不良反应文献分析及风险管理探究^Δ

常馨予*, 韩丽娟, 刘 洋, 李璐瑒, 范 峥, 吴剑坤[#] (首都医科大学附属北京中医医院药学部, 北京 100010)

中图分类号 R971+.6; R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)10-1238-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.019



摘要 目的:探讨抗癫痫药丙戊酸钠诱发药源性狼疮的发生规律及临床特点,为临床安全用药提供数据支撑与理论依据。方法:以“丙戊酸钠”及“狼疮”等为检索词,系统检索国内外公开报道的丙戊酸钠导致药源性狼疮的相关文献(检索时间为建库至2024年11月),并进行深入分析。结果:经筛选,最终纳入有效文献12篇,共包含15例丙戊酸钠引发的药源性狼疮病例。其中,女性患者8例(占53.33%),男性患者7例(占46.67%)。该不良反应的平均潜伏期为25.79个月,主要临床表现为血液系统受累(12例,发生率为80.00%)、关节疼痛(10例,发生率为66.67%)以及发热(7例,发生率为46.67%)。停药处理后,不良反应的平均转归时间为4.97个月,其中60.00%(9例)的患者接受了糖皮质激素治疗以促进病情转归。结论:丙戊酸钠所致药源性狼疮的临床表现呈多样化态势,可累及重要脏器,其中血液系统受累最为常见,且该不良反应的恢复周期较长。临床医师在使用丙戊酸钠进行抗癫痫治疗时,需密切监测患者的临床表现及免疫抗体水平,高度警惕可能出现的脏器和系统损害,切实保障药物治疗的安全性,降低不良反应发生风险。

关键词 抗癫痫药; 丙戊酸钠; 药源性狼疮; 药品不良反应

Literature Analysis and Risk Management Exploration of Drug-Induced Lupus Erythematosus Induced by Sodium Valproate^Δ

CHANG Xinyu, HAN Lijuan, LIU Yang, LI Luyang, FAN Zheng, WU Jiankun (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the occurrence pattern and clinical characteristics of drug-induced lupus erythematosus induced by the antiepileptic drug sodium valproate, and to provide data support and theoretical basis for safe clinical medication. **METHODS:** Using “sodium valproate” and “lupus” as search terms, a systematic search was conducted on relevant literature for drug-induced lupus erythematosus induced by sodium valproate reported domestically and internationally (the search period was from the establishment of the database to Nov. 2024), and in-depth analysis was performed. **RESULTS:** After screening, 12 valid articles were ultimately included, covering a total of 15 cases of drug-induced lupus erythematosus induced by sodium valproate. Among them, there were 8 female patients (53.33%) and 7 male patients (46.67%). The average incubation period of the adverse drug reaction was 25.79 months, and the main clinical manifestations were blood system involvement (12 cases, with an incidence rate of 80.00%), joint pain (10 cases, with an incidence rate of 66.67%), and fever (7 cases, with an incidence rate of 46.67%). After drug withdrawal, the average duration of adverse drug reactions was 4.97 months, with 60.00% (9 cases) receiving glucocorticoid therapy to promote disease progression. **CONCLUSIONS:** The clinical manifestations of drug-induced lupus erythematosus induced by sodium valproate are diverse and can involve important organs, with hematological involvement being the most common, and the recovery period of the adverse drug reaction is relatively long. When using sodium valproate for antiepileptic treatment in clinical practice, it is necessary to closely monitor patients' clinical manifestations and immune antibody levels, be highly alert to possible organ and system damage, effectively ensure the safety of drug treatment, and reduce the risk of adverse drug reactions.

KEYWORDS Antiepileptic drugs; Sodium valproate; Drug-induced lupus erythematosus; Adverse drug reactions

丙戊酸钠作为一种在临床抗癫痫治疗领域应用极为广泛

的药物,对全面性癫痫与部分性癫痫均展现出良好的治疗效果,其作用机制涉及多个神经生理过程,通过调节神经递质的释放与神经元的兴奋性,有效控制癫痫发作^[1]。在长期的临床实践中,丙戊酸钠的常见药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)已得到较为充分的认知,包括恶心、震颤、锥体外系障碍、嗜睡、头痛、耳聋等,这些 ADR 在一定程度上影响着患者的用药依从性与生活质量。然而,相对罕见的 ADR,如

^Δ 基金项目:国家中医药管理局国家中医优势专科(临床药学)(No. 国中医药医政函[2024]90号)

* 副主任医师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: changxinyu@bjzhongyi.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:药事管理。E-mail: wujiankun@bjzhongyi.com

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、Stevens-Johnson 综合征、伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药物性皮疹、中毒性表皮坏死松解症等^[2], 尽管发生率较低, 但因其可能导致严重的健康损害, 同样受到临床高度关注。目前, 关于丙戊酸钠致药源性红斑狼疮 (drug-induced lupus erythematosus, DILE) 这一罕见 ADR 的研究尚不够系统和深入, 其发病机制、发生特点及危险因素仍存在诸多有待明确之处。基于此, 本研究通过全面检索国内外相关文献, 收集抗癫痫药丙戊酸钠致 DILE 的病例报告, 运用科学的研究方法对其进行深入分析, 旨在精确剖析该 ADR 的发生特点, 深入探讨其潜在的危险因素, 进而为临床药物治疗的安全性提供科学且可靠的依据, 一方面助力临床合理用药, 另一方面通过有效防范从而降低 ADR 的发生风险, 保障患者的用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“狼疮”和“丙戊酸钠”为主题词, 检索万方数据库、中国知网和维普数据库; 以“lupus”和“sodium valproate”等为关键词, 检索 PubMed 数据库。检索时间限定为建库至 2024 年 11 月, 检索语种不限。纳入标准: 文献类型为国内外公开发表个案报道; 文献中涵盖的相关信息相对完整; 报道的案例符合 ADR 因果关系的判断标准。排除标准: 综述类、重复报道、内容模糊不详的文献; 无法准确判定 ADR 因果关系的文献。

1.2 方法

本研究采用回顾性研究策略, 依据既定的文献纳入与排除标准, 对相关文献展开逐篇筛查。在筛选过程中, 全面提取患者性别、年龄、所怀疑的药品、药品的用法用量、DILE 的临床表现、ADR 诱导时长、ADR 的处理措施、ADR 治疗后的转归等相关信息, 并对提取的信息进行系统的统计分析, 筛选丙戊酸钠引发 DILE 的案例报道。

2 结果

2.1 文献情况

初步检索到与关键词相关的文献 54 篇; 通过阅读相关文献并依据上述文献纳入与排除标准, 排除文献 42 篇, 最终纳入文献 12 篇^[3-14]。其中, 英文文献 10 篇, 中文文献 2 篇。共涉及 15 例服用丙戊酸钠导致 DILE 的病例。

2.2 患者性别与年龄分布

15 例服用丙戊酸钠发生 DILE 的患者中, 男性患者有 7 例 (占 46.67%), 女性患者有 8 例 (占 53.33%); 年龄为 5~53 岁, 平均年龄为 33.53 岁。不同年龄段患者的性别分布见表 1。

表 1 不同年龄段患者的性别分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	占总病例数的比例/%
0~20	3	1	4	26.67
>20~40	1	3	4	26.67
>40~60	3	4	7	46.67
>60	0	0	0	0
合计	7	8	15	100.00

2.3 联合用药情况

15 例服用丙戊酸钠发生 DILE 的患者中, 4 例患者 (占 26.67%) 联合应用抗精神病药, 包括氟哌啶醇、舍曲林、奥氮平、米氮平、锂制剂等; 4 例患者 (占 26.67%) 联合应用抗癫痫药, 包括拉莫三嗪、苯妥英钠、左乙拉西坦、奥卡西平、苯巴比

妥、乙琥胺等。丙戊酸钠致 DILE 患者的联合用药情况见表 2。

表 2 丙戊酸钠致 DILE 患者的联合用药情况

序号	年龄/岁	性别	怀疑药物		合用药物
			药品名称	用法用量	
1	47	男性	丙戊酸钠	—	苯巴比妥、苯妥英钠
2	41	男性	丙戊酸钠	2 000 mg/d	聚卡波非钙、比沙可啶栓
3	30	女性	丙戊酸钠	1 500 mg/d	乙琥胺
4	5	男性	丙戊酸钠	30 mg/(kg·d)	拉莫三嗪
5	34	男性	丙戊酸钠	600 mg/d	氟哌啶醇、左旋甲丙嗪和阿普唑仑
6	49	女性	丙戊酸钠	1 200 mg/d	锂制剂、氯米芬
7	7	男性	丙戊酸钠	—	左乙拉西坦、奥卡西平
8	51	女性	丙戊酸钠	1 500 mg/d	舍曲林、奥氮平
9	45	男性	丙戊酸钠	1 000 mg/d	米氮平

注: “—”表示无相关信息。

2.4 ADR 的潜伏期

15 例服用丙戊酸钠发生 DILE 的患者中, 药物服用时间至 ADR 发生时间的差异较大, 其中潜伏期最长为 13 年, 最短的为 4 d 即出现症状; 潜伏期 > 360 d 的病例共 8 例 (占 53.33%); 丙戊酸钠致 DILE 的平均潜伏期为 25.79 个月。丙戊酸钠致 DILE 的发生时间分布见表 3。

表 3 丙戊酸钠致 DILE 的发生时间分布

ADR 发生时间(用药后)/d	病例数	占总病例数的比例/%
<7	2	13.33
7~30	2	13.33
>30~180	3	20.00
>180~360	0	0
>360	8	53.33
合计	15	100.00

2.5 ADR 主要累及器官/系统及临床表现

15 例使用丙戊酸钠发生 DILE 的患者中, ADR 主要累及血液系统, 共 12 例 (发生率为 80.00%), 主要表现为贫血、白细胞减少、血小板减少; 其次为骨骼系统, 共 10 例 (发生率为 66.67%), 主要表现为关节疼痛; 另外, 发热 7 例 (发生率为 46.67%)。有 12 例患者表现为抗核抗体 (ANA) 阳性, 占 80.00%。15 例使用丙戊酸钠发生 DILE 患者的症状及体征、检验指标和临床处理见表 4; 丙戊酸钠致 DILE 主要累及的器官/系统与临床表现见表 5。

2.6 ADR 处理及预后

15 例使用丙戊酸钠发生 DILE 的患者全部停用丙戊酸钠, 停药率为 100%。停药后, 共有 9 例患者 (占 60.00%) 给予糖皮质激素治疗; 部分患者给予氯喹或非甾体抗炎药治疗, 1 例患者给予血小板输注, 1 例患者采用血浆置换治疗。13 例 ADR 病例提及转归时间, 为 4 d 至 18 个月, 平均转归时间为 4.97 个月。

3 讨论

3.1 DILE 的定义及机制

DILE 是一种由某种特定药物引发的自身免疫性疾病, 其临床特征与 SLE 高度相似, 表现为非特异性炎症反应及多系统受累。典型临床表现包括关节痛、皮疹、发热及浆膜腔炎症 (如胸膜炎、心包炎), 实验室检查常发现 ANA、AHA 等自身抗体阳性。DILE 的临床表现与原发 SLE 存在相似之处, 但在发病诱因、病程进展及预后转归方面存在本质差异。

流行病学数据显示, DILE 的总体发病率为 0.5%~1%, 但其风险谱因药物种类不同而呈现显著异质性。随着临床用药种类的日益增多和用药监测的不断完善, 越来越多的药物被证实可诱发 DILE, 包括但不限于肿瘤坏死因子 α 拮抗剂 (如

表 4 15 例使用丙戊酸钠发生 DILE 患者的症状及体征、检验指标和临床处理						
序号	年龄/岁	性别	症状及体征	临床检验指标	处理措施	停药后转归时间
1	47	男性	发热、多发性关节炎、白细胞减少、血小板减少	ANA: 1/640; AHA+; 抗 dsDNA 抗体: 1/40; 抗 Sm 抗体及 ARA 为阴性	停用丙戊酸钠, 给予泼尼松、免疫球蛋白、长春新碱、血浆置换	停药 1 个月, 发热消退, 血清学异常恢复
2	28	女性	意识模糊、关节痛、白细胞减少	ANA: 1/110; 抗 dsDNA 抗体: 1/60; AHA 为阴性	停用丙戊酸钠, 给予糖皮质激素	停药后 ANA 滴度转阴, 未提及具体时间
3	41	男性	血小板减少、白细胞减少、贫血	ANA+; ACA+; 抗 dsDNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体等为阴性	停用丙戊酸钠, 输注血小板, 给予泼尼松、叶酸	糖皮质激素治疗初期未停用丙戊酸钠, 血小板减少症持续存在, 之后停用丙戊酸钠, 血小板水平迅速恢复
4	18	男性	发热、嗜睡、颈-腋-腹股沟淋巴结病、白细胞减少、乳酸脱氢酶水平升高	ANA: 1/80; 抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体为阴性	停用丙戊酸钠	停药 2 周后, 发热和淋巴结肿大缓解; 21 d, 白细胞和乳酸脱氢酶恢复正常; 2 年后, ANA 为阴性
5	30	女性	发热、关节痛、肌肉无力、食欲减退、疲劳	ANA+++; AHA++; 抗 dsDNA 抗体++	停用丙戊酸钠, 给予泼尼松	10 d 后临床症状缓解, 6 周后免疫指标正常
6	5	男性	部分凝血活酶时间(PTT)延长、纤维蛋白原水平降低	狼疮抗凝物: 阳性; 抗心磷脂抗体 IgG+	停用丙戊酸钠	1 个月后, PTT 恢复正常范围, 抗心磷脂抗体 IgG 阴性, 狼疮抗凝物消失
7	34	男性	发热、急性对称性多发性关节炎、C 反应蛋白(CRP)水平升高、白细胞增多	ANA: 1/1 000	停用丙戊酸钠, 服用非甾体抗炎药	2 周症状好转, 18 个月 ANA 降至 1/250。
8	49	女性	斑丘疹、腿部水肿、肌痛、关节痛、右脚感觉异常、坏死性紫癜、贫血、蛋白尿、镜下血尿和无菌性白细胞尿、肌酐水平升高、CRP 水平升高	ANA 等未见异常	停用丙戊酸钠, 给予糖皮质激素	10 d 后肌酐水平降低, 紫癜消失, CRP 水平降低; 6 个月, 肌酐水平降至 120 μmol/L
9	7	男性	发热、关节炎、肌痛、食欲减退、体重减轻、肝脾肿大、淋巴结肿大、白细胞减少、贫血	ANA: 1/1000; AHA+; AnuA+; 抗 dsDNA 抗体、ACA、抗 Sm 抗体正常	停用丙戊酸钠和奥卡西平, 给予糖皮质激素	2 d 临床症状消失, 2 周后血常规改善, 1 个月 AHA 正常, 7 个月 ANA 降至 1/80
10	51	女性	红斑、糜烂性皮损、关节痛、乏力、低热、口腔黏膜糜烂、光过敏、心包炎、白细胞减少、贫血、血小板减少	抗 SS-A、抗 SS-B、抗 Ro-52 滴度: 1/5 000	停用丙戊酸钠, 给予泼尼松龙	临床症状改善, 2 周后 ANA 降至 1/3 200
11	45	男性	咳嗽、胸膜炎疼痛、胸腔积液	ANA: 1/160	停用丙戊酸钠	2 个月复查积液逐渐消退
12	53	女性	急性对称性多发性关节炎、疲劳、肌无力、食欲减退、胸腔积液、贫血、淋巴细胞减少、CRP 水平升高	ANA: 1/320; AnuA: 1/320; 抗 dsDNA 抗体、AHA、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体等为阴性	停用丙戊酸钠, 加用氯喹	2 个月后 SLE 临床症状消失
13	12	女性	皮疹、肝酶升高、白细胞降低、血小板减少、尿蛋白+	—	停用丙戊酸钠, 加服托吡酯, 静脉给予还原型谷胱甘肽及门冬氨酸钾美保肝	1 周后皮疹消退, 2 周后肝酶恢复正常
14	45	女性	皮疹、低热、四肢关节及肌肉疼痛、脱发、白细胞计数降低、贫血、血小板计数降低、尿蛋白 3+、尿潜血+、肌酐水平升高、肾穿刺狼疮肾炎	ANA: 1/80; AHA>200 RU/mL; ARPA: 107 RU/mL; 抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体为阴性	停用丙戊酸钠, 改为托吡酯口服, 给予甲泼尼龙	4 d 后皮疹、关节疼痛消失, 体温恢复正常, 胸腔积液、腹腔积液缓解
15	38	女性	关节肿痛、光过敏、脱发、血小板减少	ANA: 1/80; AHA: 112 RU/mL; 抗 dsDNA 抗体、AHA、ACA、抗 Sm 抗体均为阴性	停用丙戊酸钠, 改为托吡酯口服, 给予甲泼尼龙	1 个月后, 血常规、ANA 及补体恢复正常

注: AHA 为抗核抗体; ARPA 为抗核糖体抗体; ACA 为抗心磷脂抗体; AnuA 为抗核小体抗体; 抗 dsDNA 抗体为抗双链 DNA 抗体; 抗 Sm 抗体为抗史密斯抗体; 抗 RNP 抗体为抗核糖核蛋白抗体; 抗 SS-A 为抗干燥综合征抗原 A 抗体; 抗 SS-B 为抗干燥综合征抗原 B; 抗 Ro-52 为抗 Ro-52 抗原抗体; “—”表示无相关信息。

表 5 丙戊酸钠致 DILE 主要累及的器官/系统与临床表现			
累及器官/系统	临床表现	病例数	发生率/%
血液系统	贫血、白细胞减少、血小板减少、淋巴细胞减少	12	80.00
骨骼系统	关节炎、关节疼痛	10	66.67
全身	发热	7	46.67
皮肤及其附件	红斑、皮疹、光过敏、脱发	5	33.33
神经系统	嗜睡、疲劳	4	26.67
肾脏	尿蛋白阳性、肌酐水平升高、尿潜血、无菌性白细胞尿	3	20.00
呼吸系统	胸膜炎、胸腔积液	2	13.33
免疫系统	淋巴结病	2	13.33

英夫利西单抗)、抗结核药(如异烟肼)、抗甲状腺药物(如甲巯咪唑)、心血管系统用药(如卡托普利)、抗癫痫药(如卡马西平)、抗菌药物(如阿莫西林)等^[15-20]。尽管 DILE 的发生率相对较低,但因其可累及关节以及心、肾等重要脏器,严重时甚至会威胁患者生命安全,因此在临床实践中必须给予高度重视。

目前,DILE 的发病机制尚未完全明确,仍处于深入研究阶段。现有研究提示,DILE 的发生涉及药物代谢遗传多态性、表观遗传调控异常及免疫稳态失衡等多因素交互作用。(1)药物代谢酶的遗传变异显著影响个体易感性。以异烟肼为例,其肼基代谢产物通过 N-乙酰转移酶 2(NAT2)进行乙酰化清除。NAT2 慢乙酰化基因型携带者因代谢效率降低,导致肼类药物

蓄积,这种蓄积会进一步导致抗体过度堆积,从而打破机体免疫平衡,诱发自身免疫反应^[21]。(2)人类白细胞抗原(HLA)系统多态性与 DILE 风险密切相关,如 *HLA-DR4* 基因型、*HLA-DR0310* 基因型被证实是重要的遗传危险因素^[22]。这些基因的差异可能影响机体对药物的免疫识别和应答过程,从而显著增加 DILE 风险。

同时,在免疫病理层面,自身抗体的产生在 DILE 发病机制中占据核心地位,且其产生途径复杂多样。有研究报告,药物可直接诱导机体产生抗药物抗体,这些抗体与核抗原发生交叉反应,进而破坏机体对自身抗原的免疫耐受,引发自身免疫攻击^[23]。此外,药物还可能通过干扰细胞内信号传导通路、影响免疫细胞的功能和分化等机制,间接促进自身抗体的产生,导致 DILE 的发生。深入探究发病机制,对于临床早期识别、精准预防和有效治疗 DILE 具有重要的理论指导意义。

3.2 DILE 风险管理建议

3.2.1 风险人群识别:DILE 与原发 SLE 在流行病学特征及临床转归等多个维度存在显著差异。DILE 通常不具备 SLE 的典型临床表现,如盘状红斑、蝶形红斑及黏膜溃疡等。DILE 与 SLE 在易感人群特征方面存在显著差异。研究表明,SLE 在女

性群体中的发病率显著高于男性,2020 年我国 9 个城市 109 家医疗卫生机构的 SLE 患者中,女性患者占比达 89.44%^[24];而 DILE 在性别分布上无明显差异,本研究纳入的丙戊酸钠致 DILE 患者中,男女患者占比相近,发病无显著性别偏向。此外,DILE 具有较长潜伏期,服用丙戊酸钠发生 DILE 的平均潜伏期为 25.79 个月,其中最长潜伏期可达 13 年。鉴于此,对长期服用丙戊酸钠的患者,需持续保持高度警惕,加强监测。

3.2.2 联合用药监测:丙戊酸钠的药动力学个体差异较大,受多种因素影响^[25]。因此,联合用药可能增加 DILE 的发病风险。本研究数据显示,丙戊酸盐与抗精神病药或第 2 代抗癫痫药联合应用时,DILE 发生率较单药治疗显著升高。15 例丙戊酸钠致 DILE 患者中,26.67%的患者联合应用抗精神病药,包括氟哌啶醇、舍曲林、奥氮平、米氮平等;26.67%的患者联合应用其他抗癫痫药,如拉莫三嗪、苯妥英钠、苯巴比妥、左乙拉西坦、奥卡西平等。临床实践中,对于联合应用上述 2 类药物的患者,应强化 ADR 监测,定期评估病情,及时调整用药方案。

3.2.3 ADR 的早期预警:临床医师在使用丙戊酸钠前,应详细询问患者既往病史,全面进行临床和免疫学评估。用药过程中,密切关注患者症状变化及自身抗体水平。丙戊酸钠致 DILE 主要累及血液系统和骨骼系统,临床表现为贫血、白细胞减少、血小板减少、关节疼痛及发热等。丙戊酸盐相关 DILE 的特征性实验室异常包括 ANA 阳性、AHA 阳性,而抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体阳性率极低。推荐高风险患者每 3 个月进行免疫学筛查,若出现 ANA 滴度升高,需立即启动药物再评价,以便早期发现并干预,从而减少严重 ADR 发生风险。必要时,可通过病理检查明确病因,鉴别诊断。

3.2.4 ADR 分层治疗策略:DILE 管理首先应遵循“立即停用可疑药物”的原则。停药后,狼疮相关临床症状通常可在短期内缓解,但血清学指标恢复正常往往需要数月甚至数年的时间。若患者出现重要器官或系统损害,需启动免疫调节治疗。轻中度患者可考虑使用口服糖皮质激素治疗,重度患者使用糖皮质激素静脉冲击治疗,若糖皮质激素冲击治疗后病情仍未明显缓解,可考虑采用丙种球蛋白冲击疗法或细胞毒性药物,必要时采用血浆置换等治疗手段。需注意,糖皮质激素治疗可能加重丙戊酸盐的骨髓抑制效应,需密切监测血常规及肝酶变化。

综上所述,DILE 发病的本质可能是基于遗传-环境-免疫网络的复杂交互作用,其可累及关节及重要脏器,且恢复周期较长。临床用药过程中,需密切监测患者病情变化及生命体征,对高危人群加强监测。建立 ADR 风险预测是未来精准医学研究的重要方向,医务人员需加强认知,开展多学科协作,从而实现 DILE 的早期识别与干预,以确保临床治疗的有效性和安全性。

参考文献

[1] 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. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(12): 1341-1352.

[2] 邓静,张培明,李耀伟. 1 例丙戊酸钠致 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症案例分析[J]. 中国药业,2024,33(8):120-124.

[3] 鲁芙爱,李春,穆荣,等. 丙戊酸钠诱导药物性狼疮二例并文献复习[J]. 中国综合临床, 2011, 27(4): 401-404.

[4] 温浩,杨洁,贺晴. 丙戊酸钠缓释片致狼疮样皮疹、药物性肝炎 1 例[J]. 江苏药学与临床研究, 2004, 12(S1): 81.

[5] BLECK T P, SMITH M C. Possible induction of systemic lupus erythematosus by valproate[J]. *Epilepsia*, 1990, 31(3): 343-345.

[6] ASCONAPÉ J J, MANNING K R, LANCMAN M E. Systemic lupus erythematosus associated with use of valproate[J]. *Epilepsia*, 1994, 35(1): 162-163.

[7] PARK-MATSUMOTO Y C, TAZAWA T. Valproate induced lupus-like syndrome[J]. *J Neurol Sci*, 1996, 143(1/2): 185-186.

[8] GIGLI G L, SCALISE A, PAURI F, et al. Valproate-induced systemic lupus erythematosus in a patient with partial trisomy of chromosome 9 and epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1996, 37(6): 587-588.

[9] ECHANIZ-LAGUNA A, THIRIAUX A, RUOLT-OLIVESI I, et al. Lupus anticoagulant induced by the combination of valproate and lamotrigine[J]. *Epilepsia*, 1999, 40(11): 1661-1663.

[10] BONNET F, MORLAT P, DE WITTE S, et al. Lupus-like syndrome and vasculitis induced by valpromide[J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(1): 208-209.

[11] OZÇAKAR Z B, YALÇINKAYA F, ODEK C, et al. Oxcarbazepine and valproic acid-induced lupus in a 7-year-old boy [J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(8): 1000-1001.

[12] KACALAK-RZEPKA A, KIEDROWICZ M, BIELECKA-GRZELA S, et al. Rowell’s syndrome in the course of treatment with sodium valproate: a case report and review of the literature data[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2009, 34(6): 702-704.

[13] ABDELHAMID M S, PERCIVAL M, SIVAKUMARAN P. Sodium valproate-a rare cause of eosinophilic pleural effusion[J]. *Intern Med J*, 2011, 41(11): 802-803.

[14] BOUSSAADANI SOUBAI R, LAHLOU M, TAHIRI L, et al. Valproate-induced systemic lupus erythematosus: a case report[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2013, 169(3): 278-279.

[15] 潘诗琪,李怡素,李楠楠,等. 异烟肼诱导药物性狼疮病例报道 1 例及文献回顾[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2023, 15(7): 78-80.

[16] 郭彩玲,魏剑芬,焦丽静,等. 甲巯咪唑诱发药物性狼疮 1 例[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2021, 23(6): 492-494.

[17] 李璐璐,胡韬韬,张燕敏. 卡马西平致三系减少为特征的药源性红斑狼疮的分析[J]. 医药导报, 2023, 42(4): 602-606.

[18] 薛学财,陈月,罗兴献,等. 肿瘤坏死因子-α 抑制剂致药源性狼疮病例汇总分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(5): 603-608.

[19] 王奕,杨秀莉,初晶学. 阿莫西林致药源性红斑狼疮 1 例[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2012, 28(11): 836.

[20] 关键纁. 开博通(卡托普利)致药物性狼疮 1 例报告[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(16): 124-125.

[21] 首都医科大学附属北京胸科医院,《中国防痨杂志》编辑委员会. 结核病患者 N-乙酰基转移酶 2 编码基因多态性检测与异烟肼合理用药专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(11): 1107-1112.

[22] 鲁芙爱,王永福. 药物性狼疮研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(2): 157-160.

[23] CHANG C, GERSHWIN M E. Drugs and autoimmunity—a contemporary review and mechanistic approach[J]. *J Autoimmun*, 2010, 34(3): J266-J275.

[24] 郑宇静,黄琳,刘雪梅,等. 2016—2020 年我国 9 个城市 109 家医疗卫生机构系统性红斑狼疮患者药物治疗现状调查[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(8): 1005-1009, 1013.

[25] 寻晓庆,彭玲玲. 258 例癫痫患儿丙戊酸钠的血药浓度监测及影响因素分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(9): 1027-1029, 1039.

(收稿日期:2025-02-05 修回日期:2025-06-17)