

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00369

恶性高热的早期诊断及丹曲洛林缺乏条件下的治疗方案

王成才,叶晓明,石学银*

第二军医大学长征医院麻醉科,上海 200003

[摘要] **目的:**探讨恶性高热(malignant hyperthermia, MH)的早期诊断思路及丹曲洛林缺乏条件下的治疗方案。**方法:**1例 ASA I 级拟行特发性脊柱侧弯矫正术患者麻醉诱导过程中突发肌肉抽搐及咬肌痉挛等症状,确诊为 MH,在无丹曲洛林条件下及时采取去除诱因、控制体温、充分给氧、维持酸碱和水电解质平衡以及保护肾功能等措施进行救治,观察诊治过程中患者血和尿中肌红蛋白、血中肌酸激酶、血气指标以及呼气末二氧化碳(EtCO₂)等指标的动态变化及股四头肌的病理学改变,总结诊治经验。**结果:**患者经过积极抢救后完全康复出院,无任何并发症。MH 发生后血和尿中肌红蛋白、血中肌酸激酶及其同工酶迅速升高,于 1 h 左右达到峰值,维持 10 h 余开始逐渐下降,5 d 后基本恢复正常。EtCO₂ 于恶性高热发生后立即升高,动脉血气迅速呈高碳酸血症性酸中毒,但因治疗过程中输注大量碳酸氢钠使 pH 保持正常或偏碱,碱剩余明显升高。股四头肌部分肌细胞发生空泡样变性和溶解现象。**结论:**非通气因素所致的 EtCO₂ 异常升高是早期诊断 MH 的较可靠指标,对于 MH 易感人群应避免使用琥珀胆碱等麻醉药,常规监测 EtCO₂;一旦确诊,首选丹曲洛林,丹曲洛林缺乏条件下,早期诊断及及时采取去除诱因、控制体温、充分给氧、维持内环境稳定、控制心律失常和保护肾功能等措施,也可取得良好效果。

[关键词] 恶性高热;丹曲洛林;肌红蛋白;肌酸激酶;呼气末二氧化碳;血气分析

[中图分类号] R 441.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)04-0369-04

Early diagnosis of malignant hyperthermia and its treatment regimen without dantrolene

WANG Cheng-cai, YE Xiao-ming, SHI Xue-yin*

Department of Anesthesiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] **Objective:** To discuss the early diagnosis of malignant hyperthermia (MH) and its treatment regimen without dantrolene. **Methods:** A patient of American Society of Anesthesiologist class I had sudden muscle spasms and masseter muscle spasm during induction of anesthesia for idiopathic scoliosis surgery, and was diagnosed as having MH. Without using dantrolene, the patient was treated promptly with removal of inducement, control of temperature, adequate oxygen supply, maintaining of pH, water and electrolyte balance, and protection of renal function. The dynamic changes of the myoglobin in the blood and urine, serum creatine kinase, the blood gas indicators, and EtCO₂, together with the pathological changes of the quadriceps were observed. Our experience on diagnosis and treatment was summarized. **Results:** The patient fully recovered and was discharged without any complications. The myoglobin in the blood and urine, serum creatine kinase and its isoenzyme increased rapidly and reached the peak one hour after MH, and maintained for about ten hours, then returned gradually to normal level about five days later. The temperature and EtCO₂ increased immediately after development of MH, arterial blood gas quickly showed hypercapnic acidosis, but pH maintained normal or partial alkali during the treatment due to sodium bicarbonate administration; the alkali maintained obviously higher. Some quadriceps muscle cell had vacuolar degeneration and lysis. **Conclusion:** Non-ventilation induced increase of EtCO₂ is a reliable indicator for early diagnosis of MH. Anesthetics, such as succinylcholine, should be avoided in patients at high risk of MH, and EtCO₂ should be monitored. Once MH is diagnosed, dantrolene is the first choice. When without dantrolene, satisfactory outcome can be achieved through early diagnosis, timely removal of incentives, control of temperature, adequate oxygen supply, maintaining of stable internal environment, control of arrhythmia and protection of renal function.

[KEY WORDS] malignant hyperthermia; myoglobin; creatine kinase; EtCO₂; blood gas analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(4):369-372]

[收稿日期] 2008-08-10 **[接受日期]** 2009-02-10

[作者简介] 王成才, 硕士, 副教授. E-mail: 93070813@sina.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885821, E-mail: shixueyin1960@yahoo.com.cn

恶性高热(malignant hyperthermia, MH)是由RYR1基因常染色体突变引起的遗传性疾病,是一种具有家族遗传性的亚临床肌肉病,表现为挥发性吸入麻醉药和琥珀酰胆碱等所触发的骨骼肌异常高代谢状态^[1-3]。MH没有种族特异性,发病率为1:5 000~1:100 000^[4]。我国MH的具体发病率未见确切报道。王颖林等^[5]于2004年报道国内MH病死率为73.8%,但缺乏相关生化指标的动态观察。2007年6月28日我院麻醉科成功抢救了1例MH患者,并详细观察了整个病程中其血、尿中肌红蛋白、肌酸激酶(CK)及其同工酶、呼气末二氧化碳(EtCO₂)和血气等指标的动态变化,取得一些诊治经验,现总结如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 患者,男性,16岁,体质量39 kg,身高155 cm,因“发现背部畸形2年余,加重半年”于2007年6月22日入院,入院时磁共振检查诊断为特发性脊柱侧弯,胸片、心电图、肝胆胰脾肾超声及肝肾功能检查未见明显异常,于2007年6月28日准备在全身麻醉下行后路脊柱侧弯矫正术。家族中没有神经肌肉疾病及MH患者。

1.2 MH的诊治经过及相关指标的测定 手术日晨06:00时体温36.5℃,10:00时入手术室,监测显示HR 98次/min, ABP 116/52 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), SpO₂ 97%。10:30麻醉诱导,用药为咪达唑仑1.5 mg、芬太尼0.1 mg、普鲁泊福40 mg和琥珀胆碱50 mg静注。给药后2 min患者肌肉抽搐过后气管插管时发现咬肌痉挛,插管后检查全身肌肉状况,发现四肢及胸腹壁肌肉呈强直状态。监测显示HR进行性上升,很快至150~180次/min,同时EtCO₂显示为71 mmHg,此时听诊两肺呼吸音正常,通气情况良好,血气分析示PaCO₂为83.1 mmHg,确定EtCO₂为非通气因素所致。触摸患者额头感觉体温异常,立即监测体温显示为37.8℃,并很快升至38.3℃。此时离麻醉诱导约10 min,患者的病情变化已高度提示发生了恶性高热,立即按恶性高热进行抢救。

因缺乏特效药丹曲洛林,故只能采取其他积极措施,如去除可能诱因、充分给氧、防止并发症和保护重要脏器功能等,具体包括:(1)立即停用所有麻醉药、更换麻醉呼吸回路及钠石灰以防吸入麻醉药进一步加重病情。(2)使用变温水床、大动脉处放置冰袋、乙醇擦浴以及大量输注冷的平衡液等措施以控制患者体温。(3)充分给氧和过度通气。(4)给予大量补液以稀释血中肌红蛋白浓度,同时反复使用

呋塞米以保持尿量,输注5%碳酸氢钠碱化尿液以防肌红蛋白堵塞肾小管等措施保护肾功能。麻醉诱导后约30 min因肌红蛋白大量释放入血,尿的颜色开始呈深茶色。(5)每小时复查血气和电解质,每4 h查血、尿肌红蛋白和CK等。

1.3 MH的治疗效果及预后 使用上述措施后,患者体温逐渐得到控制,并稳定在37.5℃左右,患者于90 min后苏醒,呼吸稳定后改为经气管导管射流吸氧。肌强直逐渐恢复后肌肉明显呈疲软状态。征得患者家属同意后,于左侧股四头肌处取小块肌肉送病理检查。HR同时逐渐下降至130~140次/min, PaCO₂也缓慢下降,并稳定在50 mmHg左右。8 h后患者病情有所反复,体温回升至37.7℃,经过调节水床温度、乙醇擦浴和输注冷平衡液等措施,再次将患者体温控制在37.2℃左右。离发病10 h患者的病情进一步好转,HR降至100次/min以下,体温降至正常,患者精神状态明显改善。予以肺部和肾脏增强CT扫描检查,未见明显异常。离发病12 h拔除气管导管,随后尿的颜色明显变淡,逐渐接近正常。患者感觉饥饿,给予少量多次引用橙汁饮料后安然入睡。

经过24 h的抢救,病情基本得到控制,共输液12 000 ml,包括5%碳酸氢钠600 ml,尿量9 000 ml余,血气分析指标、电解质及肾功能指标基本正常,于次日10:00送回病房进一步监护和治疗,病情稳定,但于第3天中午患者出现头痛,经查头颅CT未见明显异常,给予甘露醇脱水后恢复。经治疗后患者血和尿中的肌红蛋白和CK等指标也于数天内逐渐恢复正常,患者于第4天下床活动,1周后完全康复出院。

2 结果

2.1 患者相关临床生化指标的检测结果 患者血和尿中的肌红蛋白含量在发病后快速上升至4 000 ng/ml的临床测定峰值,并维持10 h余后开始下降,5 d左右恢复正常(图1A)。血中的CK及其同工酶和乳酸脱氢酶的动态变化情况与肌红蛋白基本相似(图1B)。血气指标显示,在发病后患者很快呈高碳酸血症酸中毒,为了碱化尿液,治疗中输注了大量碳酸氢钠,pH值很快得到纠正,剩余碱(BE)很快从负值提升至正值,最高至15,有效地预防了肌红蛋白在肾小管中的凝集(图1C)。

2.2 股四头肌病理学检测结果 结果显示,有部分肌细胞发生空泡样变性和溶解现象,可能系肌浆网大量钙离子释放所致(图2)。

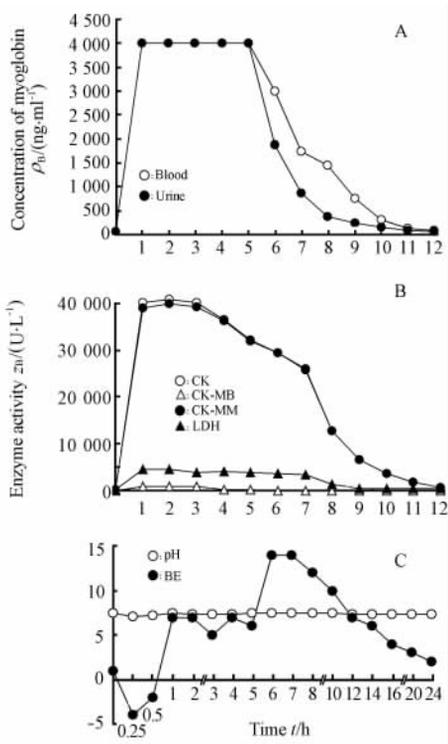


图 1 患者相关生化指标及血气分析结果
Fig 1 Biochemical indicators and blood gas analysis results of the patient

A: The image above 4 000 ng/ml peak for clinical inspection reports, the actual values of myoglobin may be higher; B: The image above 40 000 U/L peak for clinical inspection reports, the practical value of blood may be higher; C: The changes of pH and BE in arterial blood gas in the MH patient during the treatment. 1-12 of A and B are 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96, 120, and 144 h, respectively. CK: Creatine kinase; LDH: Lactate dehydrogenase

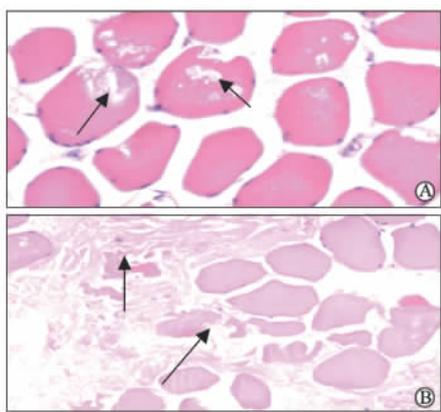


图 2 患者股四头肌病理学检查结果
Fig 2 Pathological examination of quadriceps of the patient

A: Arrows show the muscle cell vacuolar degeneration. B: Arrows show muscle cell lysis

3 讨论

3.1 MH 的病因及发病机制 MH 好发于存在有

进行性肌营养不良症、先天性肌强直症、Duchenne 症、Burkitt 淋巴瘤、特发性脊柱侧弯、斜视、上睑下垂、先天性唇腭裂、脐疝、腹股沟疝等先天性疾病的患者中^[6],可能的诱发药物包括吸入麻醉药(氟烷、安氟烷、异氟烷、七氟烷等)、肌松药(琥珀胆碱、维库溴铵等)以及静脉麻醉药(氯胺酮)等。本例系特发性脊柱侧弯患者, MH 发生在麻醉诱导时。从麻醉诱导用药(咪达唑仑、芬太尼、普鲁泊福和琥珀胆碱)来看,琥珀胆碱可能是诱发 MH 的药物; 1 mg/kg 的普鲁泊福不会激发肌浆网大量释放钙离子^[7]; 七氟烷肌注时亦可增加局部乳酸盐和 PaCO₂^[8],但在本例中刚打开就被停用,故基本可以排除。

MH 具有家族遗传的特点,其遗传方式主要是常染色体显性遗传,罗纳丹受体基因(RYR1)异常是大部分 MH 发生的分子生物学基础^[9]。氟烷-咖啡因骨骼肌体外收缩试验是确诊 MH 易感者的金标准^[9],但国际上仅有少数实验室能做,国内仅北京协和医院能做。虽然未发现患者家族中有 MH 病史,但患者术前被诊断为特发性脊柱侧弯,系 MH 好发人群,因此,在选择麻醉用药时应尽量避免易诱发 MH 的麻醉药,尤其是琥珀胆碱。

3.2 MH 的临床表现 麻醉期间典型的 MH 发作非常突然,经过凶猛,最早临床体征为肌肉不自主运动(如咬肌痉挛)、快速心律失常、严重缺氧、体温急剧升高(每 15 min 升高 0.5℃,每 2 h 升高 1.3℃)。75% 的 MH 患者可出现全身肌肉强直,在数小时内死于顽固性心律失常和循环衰竭。即使早期抢救成功,患者也往往死于严重的 DIC 和继发肌红蛋白尿引起的肾功能衰竭。

本例患者早期出现了咬肌痉挛、全身肌肉强直、室上性心动过速、体温快速升高、非通气因素的 EtCO₂ 异常升高和高碳酸血症等典型的 MH 症状,并随后出现了肌红蛋白尿,诊断并不困难。但要早期诊断:一方面要有良好的监测设备,尤其是 EtCO₂ 的监测和体温监测;另一方面麻醉医生要有高度的警觉性,对 MH 的早期表现要有严密的观察和良好的反应。在早期诊断的各项指标中,非通气性因素 EtCO₂ 的异常升高应作为早期诊断 MH 的最可靠指标之一,本例 MH 的早期诊断就是根据非通气性因素 EtCO₂ 的异常升高,结合体温升高和其他临床体征做出的。但非典型的 MH 可于麻醉后数小时才出现症状,而且可能不典型^[10]。对于此类患者的早期诊断更有赖于麻醉医生的全程严密监测。无论是从早期的临床表现及随后的实验室检查提示有大量的肌红蛋白尿和股四头肌的病理表现提示有肌细胞的

空泡样变性和部分溶解现象均证明本例患者是1例典型的MH临床病例,说明根据非通气性因素EtCO₂的异常升高判断MH的发生是非常可靠的。因此,对于那些MH的易感人群应常规监测EtCO₂。

3.3 MH的治疗方案 美国恶性高热协会1999年修订的MH的紧急救治方案是:(1)立即停止相关麻醉药及琥珀胆碱,纯氧过度通气;(2)快速注射丹曲洛林2.5 mg/kg,重复单次注射;(3)纠正代谢性酸中毒;(4)积极降低患者体温;(5)抗心律失常,不能用钙通道阻滞剂;(6)监测EtCO₂、血气、血钾、尿量等;(7)拮抗高钾血症;(8)保证尿量>2 ml·kg⁻¹·h⁻¹;(9)儿童意外的心跳骤停应首先考虑抗高血钾治疗;(10)测定CK,每12 h/次,直至正常;(11)ICU监测36 h,以免复发。从上述MH的紧急救治方案可以看出,早期使用丹曲洛林能有效阻断MH的肌肉高代谢状态^[11],明显降低死亡率,但改进监测设备提高MH的早期诊断率同样可以降低MH的死亡率^[12]。

丹曲洛林在我国大多数医院里没有常规储备,因为该药储备费用比较贵,更主要的可能是国内MH的发病率太低,病例很少,重视程度不够。因此,在缺乏特效药物时,其他的治疗措施就显得更加重要。本例患者在缺乏丹曲洛林条件下治疗成功,完全是依靠早期发现后迅速去除诱因、控制体温和保护重要脏器功能等对症治疗措施取得的。具体措施包括:(1)立即停用可能诱发和加重病情的麻醉药,如停用琥珀胆碱和吸入麻醉药,并更换麻醉回路,予以吸纯氧和过度通气;(2)立即监测体温,并采用变温水床、静脉输注大量冷平衡液、大动脉处放置冰袋和全身乙醇擦浴等降温措施以控制体温;(3)给予纯氧和过度通气;(4)维持酸碱平衡、水电解质平衡和保护重要脏器功能,如动态监测酸碱和电解质平衡情况,并及时予以纠正,在保护肾脏功能时特别重要的是碱化尿液,可输注5%碳酸氢钠,使剩余碱维持在5~15,同时应反复使用呋塞米保持尿量,以防止大量释放的肌红蛋白堵塞肾小管出现急性肾功能衰竭。患者24 h内共输液12 000 ml,包括5%碳酸氢钠600 ml,尿量达9 000 ml,患者肾功能得到良好保护。MH患者病程中常有反复,本例患者病情于发病后8 h有再次加重倾向,与Burkman等^[13]报道的MH复发易发生于首发后13 h基本一致。

总之,MH救治成功与否的关键在于麻醉医生对好发患者应高度保持警惕,并进行严密监测,如EtCO₂和体温监测,以便早期发现并及时采取正确的治疗措施,将病情控制于初期,这是取得MH良好转归的前提。在治疗中丹曲洛林仍作为首选药

物,但本例患者在缺乏特效药丹曲洛林的情况下取得救治成功,并不留任何后遗症,充分说明了应用特效药丹曲洛林外其他治疗措施同样非常重要。本例患者的救治虽然取得了成功,但留给我们的教训是对MH好发患者应尽量避免使用容易诱发的麻醉药物(如琥珀胆碱和吸入麻醉药等),以减少MH的发生率,有条件时对可疑患者可进行氟烷-咖啡因骨骼肌体外收缩试验,以确诊其是否为MH易感者,以便采取良好的预防措施。

[参考文献]

- [1] Chen P L, Day Y J, Su B C, Lee P C, Chen C Y. Delayed onset of sevoflurane-induced juvenile malignant hyperthermia after second exposure[J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2007, 45: 189-193.
- [2] Yang T, Allen P D, Pessah I N, Lopez J R. Enhanced excitation-coupled calcium entry in myotubes is associated with expression of RyR1 malignant hyperthermia mutations[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 37471-37478.
- [3] Morota T, Endo K, Furuta S, Obara S, Ohmuro H, Kaneko T, et al. Case of malignant hyperthermia in which treatment was carried out smoothly[J]. *Masui*, 2007, 56: 826-830.
- [4] Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 21.
- [5] 王颖林, 郭向阳, 罗爱伦. 我国大陆恶性高热病例的分析[J]. *中华麻醉学杂志*, 2006, 26: 107.
- [6] Zavodilenko L A, Bobrinskaia I G, Sluvis Vlu. [Malignant hyperthermia—complication of general anesthesia in the clinic of maxillofacial surgery][J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2007(4): 53-56.
- [7] Migita T, Mukaida K, Kawamoto M, Kobayashi M, Nishino I, Yuge O. Propofol-induced changes in myoplasmic calcium concentrations in cultured human skeletal muscles from RYR1 mutation carriers[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2007, 35: 894-898.
- [8] Schuster F, Metterlein T, Negele S, Gardill A, Schwemmer U, Roewer N, et al. Intramuscular injection of sevoflurane detects malignant hyperthermia predisposition in susceptible pigs[J]. *Anesthesiology*, 2007, 107: 616-620.
- [9] Heytens L. Molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia in Belgian families[J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2007, 58: 113-118.
- [10] Adam H, Gottschaldt U, Pausch N C, Rffert H, Sipli K M. Fulminant MH crisis during the ninth general anaesthesia[J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2007, 42: 692-699.
- [11] Cherednichenko G, Ward C W, Feng W, Cabrales E, Michaelson L, Samsó M, et al. Enhanced excitation-coupled calcium entry in myotubes expressing malignant hyperthermia mutation R163C is attenuated by dantrolene[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73: 1203-1212.
- [12] Migita T, Mukaida K, Kawamoto M, Kobayashi M, Yuge O. Fulminant-type malignant hyperthermia in Japan: cumulative analysis of 383 cases[J]. *J Anesth*, 2007, 21: 285-288.
- [13] Burkman J M, Posner K L, Domino K B. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106: 901-906.

[本文编辑] 贾泽军