

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230359

• 病例报告 •

围手术期疑似丙泊酚输注综合征 1 例报告

李晓菲¹, 叶偲敏², 孙莉¹, 石亚平¹, 刘毅^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院麻醉科, 上海 200433

2. 上海市嘉定区安亭医院, 上海 201805

[关键词] 丙泊酚输注综合征; 腹腔镜手术; 乳酸酸中毒; 围手术期

[引用本文] 李晓菲, 叶偲敏, 孙莉, 等. 围手术期疑似丙泊酚输注综合征 1 例报告[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(8): 1006-1009. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230359.

Perioperative suspicious propofol infusion syndrome: a case report

LI Xiaofei¹, YE Caimin², SUN Li¹, SHI Yaping¹, LIU Yi^{1*}

1. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Anesthesiology, Anting Hospital of Jiading District, Shanghai 201805, China

[Key words] propofol infusion syndrome; laparoscopic surgery; lactic acidosis; perioperation

[Citation] LI X, YE C, SUN L, et al. Perioperative suspicious propofol infusion syndrome: a case report[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(8): 1006-1009. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230359.

1 病例资料 患者女, 36岁, 身高 162 cm, 体重 50 kg, 因“阴道不规则出血半年”于 2017 年 3 月 2 日收入海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院治疗。患者既往体健, 术前常规检查和实验室检验结果未见异常, 体格检查无异常。美国麻醉医师学会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I 级。入院诊断: 宫颈癌。2017 年 3 月 6 日 12:20 入手术室, 血压 103/67 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 心率 84 min⁻¹, 脉搏血氧饱和度(saturation of pulse oxygen, SpO₂) 98%。12:30 麻醉诱导: 依托咪酯 30 mg、舒芬太尼 35 μg、罗库溴铵 50 mg、帕瑞昔布钠 40 mg、地塞米松 10 mg, 右美托咪定 50 μg 20 min 泵注。气管插管完成后行右侧颈内静脉穿刺置管和超声引导下双侧腹横肌筋膜阻滞, 每侧注射 0.375% 罗哌卡因 20 mL。术中麻醉维持: 丙泊酚 6 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 持续泵注。13:05 手术开始, 建立人工气腹, 气腹压力 14 mmHg, 取头低(20°)截石位。14:11 动脉血气分析结果无异常(T₁时间点, 图 1), 动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) 647 mmHg, 动脉血二氧化碳分压(arterial partial

pressure of carbon dioxide, PaCO₂) 44 mmHg, pH 7.35, 乳酸 1.3 mmol/L, 碱剩余(base excess, BE) -1.3 mmol/L, 血糖(blood glucose, Glu) 5.5 mmol/L, 血细胞比容(hematocrit, HT) 35%。术中按时追加肌松剂, 手术结束前 30 min 给予舒芬太尼 10 μg。16:50 手术结束, 手术为腹腔镜下广泛性全子宫切除+双侧输卵管切除+盆腔淋巴结清扫+双侧卵巢移位术。术中给予麻黄素 2 次, 每次 6 mg, 血压波动在(90~110)/(55~65) mmHg, 心率 65~80 min⁻¹。术中补液: 平衡液 2 500 mL, 0.5% 甲硝唑注射液 200 mL, 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液(商品名: 万汶) 500 mL。术中失血 200 mL, 尿量 900 mL。手术结束给予新斯的明 1 mg+阿托品 0.5 mg 拮抗残余肌松。术后静脉镇痛: 舒芬太尼 50 μg+氟比洛芬酯 300 mg+甲氧氯普胺(商品名: 胃复安) 20 mg, 用生理盐水稀释至 100 mL, 2 mL/h 持续泵注。术后送苏醒室。

17:05 患者自主呼吸恢复, 17:15 患者不耐管, 呛咳有力, 予拔除气管插管。拔管后患者自主呼吸良好, 但意识较差, 对声音刺激有反应, 先后给予氟马

[收稿日期] 2023-06-26 [接受日期] 2023-07-18

[作者简介] 李晓菲, 主治医师. E-mail: lxfsmmu@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161726, E-mail: ziboliuyi@yeah.net

西尼 0.5 mg、纳美芬 10 μg,患者意识并无好转,反而出现躁动,间断推注丙泊酚 150 mg 镇静。17:53 血气分析结果显示严重乳酸酸中毒(T₂时间点,图1),此时 PaO₂ 118 mmHg, PaCO₂ 33 mmHg, pH 7.16, 乳酸 10.4 mmol/L, BE -16.9 mmol/L, Glu 15.1 mmol/L, HT 35%,遂给予 5% 碳酸氢钠 100 mL 静脉滴注。18:33 血气分析结果显示乳酸浓度进一步增高至

14.5 mmol/L(T₃时间点,图1)。患者循环不稳定,间断推注麻黄素 15 mg 和去氧肾上腺素 200 μg 升压,并给予去甲肾上腺素 0.1 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 泵注,血压(80~110)/(35~70) mmHg,心率 70~120 min⁻¹,呼吸频率 16~22 min⁻¹, SpO₂ 100%。其间用丙泊酚抑制患者躁动,用量总计 220 mg。因患者苏醒期不明原因乳酸酸中毒且持续加重、循环不稳定,遂将其转

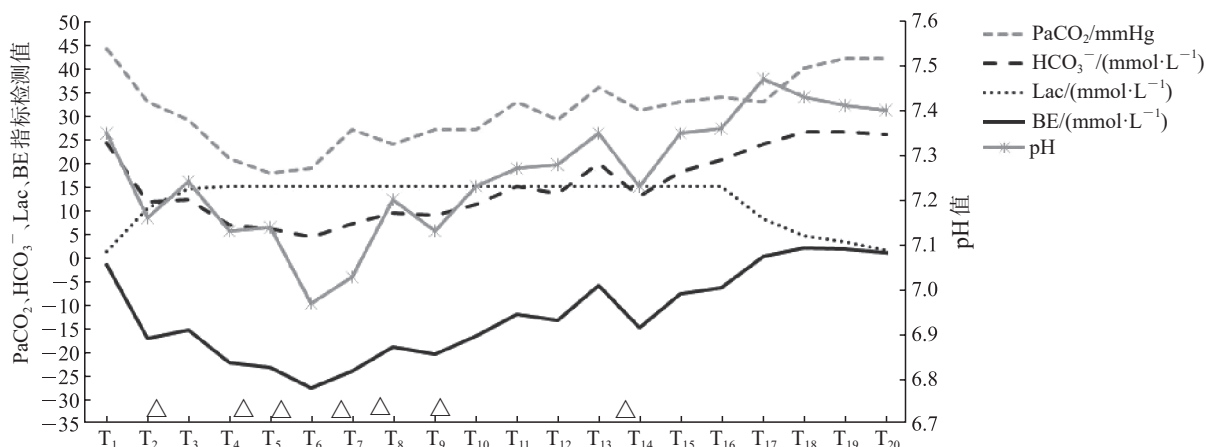


图1 不同时刻患者的血气分析结果

1 mmHg=0.133 kPa. T₁:术中(2017年3月6日 14:11);T₂,T₃:苏醒室(2017年3月6日 17:53、18:33);T₄~T₁₅:2017年3月6日 19:10至7日6:00(间隔约0.5 h做1次血气分析);T₁₆、T₁₇、T₁₈:2017年3月7日 7:41、14:18、22:00;T₁₉、T₂₀:2017年3月8日 6:00和9日6:00.Lac浓度在T₄~T₁₆时间点未记录具体数值,但均>15 mmol/L.“△”代表给予5%碳酸氢钠的时刻.PaCO₂:动脉血二氧化碳分压;Lac:乳酸;BE:碱剩余。

入ICU进一步诊治。

患者于19:10入ICU,体格检查:自主呼吸,呼之不应,神志不清,四肢不自主躁动,瞳孔等大等圆,对光反射存在,血压101/68 mmHg,心率95 min⁻¹,中心静脉压(central venous pressure, CVP) 8 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa), SpO₂ 99%,呼吸频率18 min⁻¹,体温35.7℃。实验室检查:白细胞计数38.22×10⁹/L,中性粒细胞比例0.86, Na⁺ 154 mmol/L, K⁺ 3.6 mmol/L, Cl⁻ 114 mmol/L,肌酐77 μmol/L, pH 7.13, PaCO₂ 21 mmHg, PaO₂ 126 mmHg, Ca²⁺ 0.88 mmol/L, Glu 12.8 mmol/L, 乳酸>15 mmol/L, HT 38%, HCO₃⁻ 7.0 mmol/L, BE -22.2 mmol/L(T₄时间点,图1)。患者入ICU后给予鼻导管吸氧,补液纠酸降糖,维持水电解质平衡,头孢替安1 g和奥硝唑0.5 g抗感染,那曲肝素钙0.4 mL抗凝,前列地尔1 μg/h泵注改善微循环,呋塞米5 mg间断静脉推注利尿。因患者多次出现躁动,分别于19:15、22:10和次日1:30短时间给予右美托咪定(15 μg)、丙泊酚(50 mg)和咪达唑仑(1 mg)

泵注镇静,因镇静对呼吸循环影响较大,躁动消失立即停药。患者自入ICU后循环极不稳定,需持续加大血管活性药物泵注剂量,并间断推注,去甲肾上腺素用量达1.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹,垂体后叶素18 IU/h,多巴胺8 μg·kg⁻¹·min⁻¹,血压勉强维持在90/60 mmHg左右,心率120 min⁻¹左右,CVP 5 cmH₂O左右。ICU各时间点动脉血气表现为严重的代谢性酸中毒(T₄~T₂₀时间点,图1),乳酸浓度持续大于15 mmol/L, Glu 10~15 mmol/L, HT持续在35%以上。曾于术后4 h行脑血流灌注CT检查,未见异常。3月7日0:10查尿常规酮体1.5 mmol/L、尿葡萄糖17 mmol/L;1:30查心肌损伤标志物肌红蛋白112.5 ng/mL、肌酸激酶同工酶9.3 μg/L、高敏肌钙蛋白<0.01 ng/mL、B型钠尿肽37 pg/mL,降钙素原1.02 ng/mL。4:00呼叫患者有反应,能睁眼,循环也趋于稳定,6:00神志完全清醒。3月6日19:10至3月7日6:00 ICU共输注液体4 960 mL,其中5%碳酸氢钠1 400 mL;排出液体4 000 mL,其中尿量2 400 mL、盆腔引流1 600 mL。之后48 h患者内环境进一步改善,血管活

性药物剂量逐渐下降并停用。3月9日患者转回普通病房,3月15日出院。术后病理提示宫颈管中分化鳞状细胞癌(pT1b1N0Mx)。患者此后多次入院化疗,除原发病外未出现其他疾病。

2 讨论 本例患者术中血流动力学平稳,出血量少,补液充分,尿量充足,麻醉后1.5 h 血气分析(T_1 时间点)显示初始内环境稳定。患者的乳酸酸中毒起病隐匿,进展迅速,难以纠正,同时伴有严重低血压,需要极高剂量的缩血管药物维持。抢救过程中,在病因未明、单纯对症支持治疗11 h后,患者神智好转,乳酸浓度下降,血管活性药物用量逐渐降低,循环恢复稳定,预后良好。乳酸酸中毒原因是揭开本例患者复杂临床表现的关键。根据患者实验室检查结果、临床表现及预后,可排除A型乳酸酸中毒(组织低灌注和缺氧)的常见原因,如失血性休克、心源性休克、呼吸功能不全、脓毒性休克、组织器官缺血再灌注损伤等。而在B型乳酸酸中毒(不伴有组织低灌注和缺氧)的原因排查中,本例患者最有可能是丙泊酚输注综合征(propofol infusion syndrome, PIS)。

PIS是一种罕见的严重并发症,传统的定义为大剂量($>4\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)、长时间($>48\text{ h}$)输注丙泊酚后出现的代谢性酸中毒、横纹肌溶解、心律失常和难治性的心力衰竭、高脂血症、脂肪浸润导致的肝脏肿大等表现^[1]。PIS死亡率较高,欧洲药品管理局数据库2001年12月至2015年3月登记了394例PIS,死亡率约为35%(137例)^[2]。20世纪90年代早期丙泊酚镇静的ICU儿科患者^[3-4]或成人患者^[5-6]中先后出现了PIS病例,而丙泊酚麻醉引起的PIS最早于2004年由Burow等^[7]和Salengros等^[8]分别报道,前者使用丙泊酚6.5 h,平均剂量 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$;后者使用丙泊酚4.5 h,平均剂量 $7.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。这2例患者都出现了难以解释的代谢性酸中毒,在停用丙泊酚后该2例患者内环境逐渐改善,预后良好。随着PIS报道例数的增多,人们对其认识也更加深入。首先,丙泊酚泵注剂量和持续时间已不能作为诊断PIS的先决条件。Hemphill等^[9]发表的系统综述中成人PIS患者丙泊酚的输注速率为 $1.5\sim 13.68\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,持续时间为2~229 h,大剂量、长时程丙泊酚输注只是PIS发生的重要危险因素。其次,PIS的临床表现并不一致,成人患者严重代谢性酸中毒发生率为77%,心电图改变62.8%,横纹肌溶解62%,急性肾损伤50.4%,低血压31%,心

脏衰竭27.4%,肝酶增高12.4%^[9],患者的原发病、合并疾病、合并用药及糖类消耗状态都会影响PIS的临床表现^[1-2,9]。最后,从现有的动物实验^[10-11]、体外试验^[12-13]及尸体解剖^[14]中发现PIS与丙泊酚及其代谢产物导致的线粒体功能障碍有关,如其可抑制游离脂肪酸 β 氧化,抑制线粒体氧化磷酸化,抑制电子传递链等,患者外周血游离脂肪酸和三羧酸循环中间代谢产物可增多^[14]。中枢神经系统、骨骼肌、心肌、肝脏都是能量消耗很大的器官组织,这也不难解释以上脏器功能在PIS中易受累及。

本例患者乳酸酸中毒的变化与多例丙泊酚麻醉导致的PIS病例^[7-8,15-16]相似,表现为突发严重代谢性酸中毒,常见原因无法解释。既往报道PIS在丙泊酚停止输注后4~6 h临床症状明显改善,但是本例患者在乳酸酸中毒发生和发展过程中未考虑PIS,在苏醒室和ICU患者出现躁动时又小剂量使用过丙泊酚镇静,这可能加重了PIS的乳酸酸中毒,也延迟了本例患者的恢复。本例患者在诊断PIS时存在一定不足。首先,本例患者未及时进行血浆肌酸激酶检测,难以明确是否发生横纹肌溶解^[17]。本例患者术后未发生下肢肿胀,也无肌痛或肌无力等主诉,但是无临床症状并不能排除横纹肌溶解^[17]。其次,本例患者未进行线粒体功能检测,不能判断该患者是否合并先天性线粒体基因异常或后天获得性线粒体功能障碍。有研究显示常规剂量丙泊酚可诱导线粒体疾病患者出现PIS^[18]。综上所述,诊断本例患者为可疑PIS。

临床麻醉中PIS的发生及报道远低于ICU患者,麻醉医师漏诊、误诊PIS会对患者造成严重不良后果^[19]。当丙泊酚麻醉中出现难以解释的代谢性酸中毒时,麻醉医师应考虑患者是否发生了PIS,并通过检测肌酸激酶等指标以帮助诊断PIS,条件允许的情况下建议筛查患者是否为线粒体疾病患者,以寻找更多PIS相关证据。停用丙泊酚是治疗PIS的关键,维持水电解质平衡、血流动力学稳定、器官功能支持治疗以等待丙泊酚及其代谢产物的作用消失,而治疗性血浆置换可能会加快PIS患者的恢复^[20]。

[参考文献]

- [1] DIEDRICH D A, BROWN D R. Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU[J]. J Intensive Care Med, 2011, 26(2): 59-72. DOI: 10.1177/0885066610384195.
- [2] KRAJČOVÁ A, WALDAUF P, ANDĚL M, et al.

- Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 398. DOI: 10.1186/s13054-015-1112-5.
- [3] PARKE T J, STEVENS J E, RICE A S, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports[J]. *BMJ*, 1992, 305(6854): 613-616. DOI: 10.1136/bmj.305.6854.613.
- [4] HANNA J P, RAMUNDO M L. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children[J]. *Neurology*, 1998, 50(1): 301-303. DOI: 10.1212/wnl.50.1.301.
- [5] MARINELLA M A. Lactic acidosis associated with propofol[J]. *Chest*, 1996, 109(1): 292. DOI: 10.1378/chest.109.1.292.
- [6] CREMER O L, MOONS K G, BOUMAN E A, et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients[J]. *Lancet*, 2001, 357(9250): 117-118. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03547-9.
- [7] BUROW B K, JOHNSON M E, PACKER D L. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(1): 239-241. DOI: 10.1097/00000542-200407000-00035.
- [8] SALENGROS J C, VELGHE-LENELLE C E, BOLLENS R, et al. Lactic acidosis during propofol-remifentanyl anesthesia in an adult[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(1): 241-243. DOI: 10.1097/00000542-200407000-00036.
- [9] HEMPHILL S, MCMENAMIN L, BELLAMY M C, et al. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(4): 448-459. DOI: 10.1016/j.bja.2018.12.025.
- [10] VANLANDER A V, OKUN J G, JAEGER A D, et al. Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme Q[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(2): 343-352. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000484.
- [11] GATCH M B, FORSTER M J. Behavioral and toxicological effects of propofol[J]. *Behav Pharmacol*, 2011, 22(7): 718-722. DOI: 10.1097/fbp.0b013e32834aff84.
- [12] KRAJČOVÁ A, LØVSLETTEN N G, WALDAUF P, et al. Effects of propofol on cellular bioenergetics in human skeletal muscle cells[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(3): e206-e212. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002875.
- [13] SUMI C, OKAMOTO A, TANAKA H, et al. Propofol induces a metabolic switch to glycolysis and cell death in a mitochondrial electron transport chain-dependent manner[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192796. DOI: 10.1371/journal.pone.0192796.
- [14] VOLLMER J P, HAEN S, WOLBURG H, et al. Propofol related infusion syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(1): e91-e94. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002802.
- [15] CHUKWUEMEKA A, KO R, RALPH-EDWARDS A. Short-term low-dose propofol anaesthesia associated with severe metabolic acidosis[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2006, 34(5): 651-655. DOI: 10.1177/0310057x0603400503.
- [16] FERNÁNDEZ A B, FERNÁNDEZ J. Reversible lactic acidosis and electrocardiographic changes in a neurosurgical patient during propofol anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(5): 1328-1329. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181f2bf87.
- [17] NANCE J R, MAMMEN A L. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51(6): 793-810. DOI: 10.1002/mus.24606.
- [18] FINSTERER J, FRANK M. Propofol is mitochondrion-toxic and may unmask a mitochondrial disorder[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(13): 1489-1494. DOI: 10.1177/0883073816661458.
- [19] LI X, ZHAO Z, LIU X, et al. Encephalopathy associated with propofol infusion syndrome[J]. *Medicine*, 2018, 97(1): e9521. DOI: 10.1097/md.00000000000009521.
- [20] LEVIN P D, LEVIN V, WEISSMAN C, et al. Therapeutic plasma exchange as treatment for propofol infusion syndrome[J]. *J Clin Apheresis*, 2015, 30(5): 311-313. DOI: 10.1002/jca.21376.

[本文编辑] 魏莎莎