**心脏手术体外循环中恶性高热的诊断与治疗**

翻译: 周荣华 四川大学华西医院

审校: 沈 佳 上海儿童医学中心

**摘要**

恶性高热是一种潜在的危及生命的高代谢综合征，通常是由挥发性麻醉剂和琥珀酰胆碱引起。体外循环(CPB)中关于恶性高热的报道很少。我们在此回顾现有的文献，包括恶性高热和CPB的病例报告，并讨论恶性高热的诊断和处理在心脏手术中的潜在意义。

**关键词：**恶性高热；丹曲林；兰尼定受体；体外循环

**背景**

恶性高热(MH)是一种常见的骨骼肌细胞钙调节障碍。MH最初被认为只是暴露在去极化神经肌肉阻滞药物琥珀酰胆碱或卤代烃麻醉剂蒸气后的围手术期事件，现在被认为是在没有触发剂的情况下可能导致体温过高、酸中毒、高碳酸血症和僵硬的原因。MH虽然少见，但MH在接受CPB手术的患者中已有报道(表1)。本文就MH应用于心血管系统的病理生理学、体外循环过程中MH的诊断和治疗以及丹曲林在CPB中的药代动力学和药效学等方面的文献进行综述。

**恶性高热与心血管系统的病理生理学**

MH是一种常染色体显性遗传性肌病，最常见的是1型兰尼定受体(RYRl)基因的突变。该基因编码兰尼定受体蛋白，该蛋白主要存在于骨骼肌中。尽管RYR2亚型在心肌细胞中占主导地位，但心肌细胞与血管平滑肌也能表达RYRl。RYR2中的突变与致心律失常的右室发育不良2型有关，但与恶性高热无关。兰尼定受体存在于心肌细胞的肌浆网中，是兴奋-收缩偶联所必需的。当动作电位在心肌细胞中产生时，它通过t-管运到肌浆网，在那里通过兰尼定受体与骨骼肌中的二氢吡啶受体偶联或通过钙诱导心肌细胞中的钙释放来释放钙。MH致病突变导致从肌浆网释放更多的钙(图1)细胞内钙超载，导致钙与肌丝的结合增加，引起失调的骨骼肌收缩。这种收缩状态会导致肌肉强直，最终导致骨骼肌细胞分解。骨骼肌持续收缩，会形成高代谢状态，导致体温随着时间的推移而升高。心肌细胞的破坏可导致血清肌酸激酶水平升高,肌红蛋白尿(可能导致肾功能衰竭)和高钾血症。钙是线粒体中糖原代谢为乳酸和有氧呼吸的辅助因子。因此,这种异常高水平的钙会导致细胞中氢离子和二氧化碳的增加, 随后血浆中也开始增加。这一过程导致了MH发作时出现的典型症状肌细胞分解可导致血清肌酸激酶水平升高、肌红蛋白尿(可能导致肾功能衰竭)和高钾血症。钙是代谢糖原到乳酸的共同因素,也是线粒体中有氧呼吸的重要因素。因此, 这种异常高的钙水平会导致细胞中氢离子和二氧化碳负荷的增加，随后导致血浆中的氢离子和二氧化碳负荷增加。这种级联导致MH发作时出现的一系列经典症状：酸中毒、僵硬、高碳酸血症和高热。

**CPB中恶性高热的诊断与临床表现**

在任何情况下诊断MH都需要意识到MH的可能性, 在接受触发剂的患者中需要高度怀疑，保持警惕，同事也要注意本文前面和图1中描述的各种体征和症状。考虑到CPB状态下的生理变化，以及CPB本身相关的因素, CPB患者的MH诊断可能相对更细微。 几乎所有的CPB都是在心脏手术过程中进行的。体外膜肺氧合(ECMO)支持与CPB有许多共同之处，可以推广到使用ECMO的患者身上。

如前所述，MH的必备条件是一种与骨骼肌钙稳态失调有关的高代谢状态。这种高代谢反应的经典表现为：心动过速，二氧化碳产生的增加，氧耗的增加, 骨骼肌僵硬、高钾血症、横纹肌溶解和肌红蛋白尿、血流动力学不稳定以及高热。常常发现，心脏手术中需要CPB辅助的病人在外科手术过程中，遇到了相当大的生理扰动，有时与患者出现的合并症有关(例如，由于心律失常、血容量减少或疼痛而导致的心动过速)，有时与旨在改善患者病情的干预措施有关(例如：与血管活性药物输注有关的心动过速，如多巴胺或肾上腺素)。其中许多体征可以在CPB心脏手术前、中和/或之后的患者身上看到。在这些病例中及时诊断MH可能是困难的。与任何接受MH触发剂的患者一样，在心脏手术期间对MH体征保持警惕，以及理解“预期”临床过程之外的陈述是必要的。几个病例报告(表1和表2)中的临床描述可作为讨论MH在CPB过程中表现的框架。

也许CPB中MH相关高代谢的唯一最常见和最可靠的迹象是发现动脉二氧化碳分压(PaCO2)意外升高。Metterlein等人在对MH易感患者的CPB病例进行系统回顾后发现，100%(14/14)的病例“动脉血PaCO2不明原因增加”。 我们的综述证实这是CPB-MH文献中报道的最常见的发现。持续升高的PaCO2应该立即引起关注,因为通过扫气(即：进入氧合器的氧气流速，在CPB期间起通风作用)清除CO2通常是非常有效的。难治性PaCO2升高的非MH原因包括CPB机器氧合器泄漏或CPB机器气体管路内泄漏。为了及时处理任何疑似MH诱导的高代谢，必须检查CPB时抽取的动脉血气，并与灌注师和外科团队就疑似MH进行沟通。

由于骨骼肌钙调节失调，MH常伴有持续性代谢性酸中毒。回想一下，许多接受CPB的患者都有表现为代谢性酸中毒的临床恶化，所以当试图确定与CPB相关的MH时，单一的低pH可能没有代谢性酸中毒恶化的趋势或难以治疗的酸中毒那么有意义。MH患者也可能出现低混合静脉血氧饱和度和高钾血症，分别与高耗氧状态和骨骼肌衰竭有关。为了区分可能是MH相关代谢性酸中毒和与低灌注或缺血相关的酸中毒，需要进一步评估相关体征。特别是，不明原因/难治性高碳酸血症和骨骼肌僵硬的发现(特别是在接受神经肌肉阻滞的患者中)很少与低灌注/缺血相关，实际上是MH的显著特征。

体温升高，一度被认为是MH的晚期发现。一项来自北美恶性高热登记处的研究发现，体温升高却是是许多事件的早期迹象。体温过高可能会被控制性降温所掩盖，这是心脏手术中非常常见的一个现象，在心脏手术中，血液通过CPB冷却，以保护器官免受缺血的影响。有趣的是，在先天易患MH的人中，外源性加热与触发MH有关。尽管MH和旁路复温之间没有已证实的联系，但即使在脱离CPB后，也必须注意意外的高热。

MH中所见的骨骼肌过度收缩状态可能造成骨骼肌僵硬(常见于咬肌)，导致骨骼肌分解，引起横纹肌溶解症。CPB本身并没有特别的生理学关联会改变MH相关的肌肉僵硬。重要的是要注意横纹肌溶解症的潜在发展，因为它可能导致急性肾损伤和高钾血症。横纹肌溶解症可能表现为膀胱导尿管或尿液收集中的深色尿液，并可通过实验室数据(包括血清肌酸激酶、血清肌红蛋白和/或尿肌红蛋白水平升高)得到证实。肌红蛋白水平升高可能有助于将MH与CPB后尿液变色的其他原因(例如：红细胞或血小板损伤)区分开来。

**文献检索**

主要病例报告选自Medline搜索。我们收录了所有主要报告，无论发布日期或语言如何。其中的案例报告发表于1982年至2016年。MH易感性包括有遗传性肌肉骨骼综合征(即中央核心病)、MH家族史阳性、既往诊断MH、肌肉活检阳性者。搜索引擎关键词包括体外循环、心脏手术、恶性高热、体外膜肺氧合和机械循环支持。从每个病例收集的数据包括年龄、性别、MH家族史、手术类型、初始临床体征、MH易感性、结果、治疗和MH易感性/活检结果。数据记录到两个表其中的一个表。表1包括新诊断/推定为MH的患者的病例报告。虽然17名患者中只有6名患者进行了肌肉活检，但每个病例的临床表现都符合高代谢状态，因此纳入了这些病例。表2包括有MH家族史、肌肉骨骼综合征、肌肉活检阳性和既往接受心脏手术的MH诊断的患者。为明确和分组起见，将这些病例报告分开。

我们的文献检索共得出30个病例。这些病例按时间顺序整理，第一例报告于1982年，最后一例报告于2016年。所有病例的出现时间和最初的症状/诊断各不相同。最常见的症状是17例中有7例出现高碳酸血症/ETCO2升高(表1)。9/17例描述了明确的MH触发剂。少数报告的病例推测CPB的复温阶段是MH的触发因素，尽管没有确凿的证据证明这一点。目前还没有证实复温引起MH的相关性；可能是与MH综合征相关的体温升高在转流期间被控制性降温所掩盖。不同病例的诊断时间也不同。

大多数患者使用丹曲林治疗。在所回顾的病例中，存活率为88%(15/17)。17例患者中有6例行肌活检，并确认MH敏感性阳性，而部分患者失访或拒绝MH诊断试验。

表2显示了接受CPB治疗的已知MH易感或有MH家族史的患者。每个案例都有独特的处理方法。许多患者预防性接受丹曲林治疗，这在历史上可能被考虑过，但目前并不推荐。在13例已知的MH易感患者中，仅有1例在心脏手术中出现MH的体征，而体温过高是最初的临床体征。该患者未接受丹曲林预防治疗。

仅有一例MH与非CPB冠脉搭桥术相关。Raut，M.S.等人描述了一位68岁的男性接受非CPB冠状动脉搭桥术；手术过程顺利，但是术后诊断出MH，并成功使用丹曲林进行了治疗。

**CPB中恶行高热的治疗**

除了停止使用触发剂、停止外科手术和主动降温外，对于急性MH事件，推荐静脉注射丹曲林。丹曲林治疗MH的有效性于1975年首次在对MH敏感的猪身上被报道。丹曲林是一种海因衍生物，由肝脏代谢并经肾排泄。丹曲林与兰尼定受体1型(RYR1)亚型结合，降低细胞内钙离子浓度，有效地逆转了MH的病理过程。在丹曲林被发现作为MH的特异性解毒剂之前，MH死亡率高达80%。丹曲林进入临床后，死亡率已降至约5%。不推荐使用丹曲林预防，即使在已知的MH易感性或有强烈家族史的患者中也是如此。

接受CPB的患者在治疗MH发作时面临着独特的挑战。例如，当MH在CPB周围时期(即CPB前、CPB中或CPB后立即)被诊断时，可能很难或不可能迅速中止CPB，然而这却是术中MH治疗和管理所推荐的组成部分。此外，需要CPB的患者可能会有可能使高代谢状态难以维持的合并症：代谢性酸中毒会干扰血管升压和肌力抑制作用，二氧化碳产生增加可能会加重肺动脉高压或导致右心室劳损。及时控制与MH相关的高代谢十分重要，如果不能做到这一点，在需要CPB辅助的患者中可能会特别灾难性，因为许多需要心脏手术的患者生理储备是有限的。

关于丹曲林在CPB中的药代动力学，可获得的信息有限，而且可获得的信息是相互矛盾的。Larach等人指出，当预防性给予丹曲林时，由于CPB预充量的明显稀释，儿科患者血液中的丹曲林浓度降低了50%。相反，一份对MH易感的成年男性病例报告显示，在CPB前、期间和之后给予2.5 mg/kg剂量的丹曲林，在CPB前、期间和之后的浓度仍然是治疗性的。目前还没有关于CPB中丹曲林剂量的建议，因此必须记住体外旁路造成的分布体积(VD)增加以及晶体、胶体或输注血液制品可能的稀释效应。这在体重较小的患者或使用较大CPB原液的患者中可能特别重要，因为稀释效应可能更明显。

目前有三种丹曲林制剂可供选择。传统的配方有20毫克的瓶装，溶解性很差，每种都需要60毫升的无菌水来制备。因此，体重70公斤的成人可能需要8-10瓶进行初步治疗。Ryanodex®(Eagle PharmPharmticals，Woodcliff Lake，美国新泽西州)是FDA于2014年批准的替代制剂，有250毫克安瓶可供选择，只需5毫升无菌水稀释剂即可重建。使用Ryanodex®，现在只需给药一个安瓶就可以实现初始治疗，这可能会提高目标治疗剂量的给药速度。没有一种配方被证明比另一种更有效。静脉注射丹曲林的副作用包括视力障碍、虚弱、头晕和疲劳，如果发生渗出，还可能出现组织坏死。

在疑似MH事件发生后，可以通过咖啡因-氟烷收缩试验(CHCT)或基因测试的肌肉活检来确认MH的诊断。CHCT仍然是诊断MH易感性的金标准，据报道敏感性为97%，特异性为78%。通常，RYR1、CACNA1S(二氢吡啶)STAC 3(T-Tubule钙通道蛋白)变异的基因检测在CHCT之前进行，因为CHCT需要活体肌肉活检，这需要被检测的个体前往世界上为数不多的几个中心之一进行检测。如果基因检测显示没有变种或不确定意义的变种，人们可能希望进行CHCT。目前，42个RYR1变异被欧洲恶性高热组织标准认为是MH的“致病原因”。CACNA1s和STAC3基因几乎没有致病变异。

**结论**

MH是一种高代谢疾病，在CPB期间很少发生，但需要警惕以进行检测。如果及时诊断和治疗，CPB期间的MH会有良好的预后。与任何潜在的MH表现一样，CPB期间要准确，及时地诊断MH需要高度怀疑并考虑潜在的混淆变量。

通过对现有病例报告的回顾，我们强调动脉血气分析中原因不明的高碳酸血症是接受CPB的患者中最常见的MH征兆，应该进行调查，以确认遇到MH的可能性。在确定是否存在MH时，患者的合并症和CPB操作周围的情况需要谨慎关注。MH可能发生在CPB脱机后，但无论什么时候发生MH，使用丹曲林治疗都是必不可少的。