

恶性高热研究进展

刘书婷, 孙 妮, 王 颖 综述, 王寿勇[△] 审核

(重庆医科大学附属儿童医院麻醉科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

[关键词] 恶性高热; 发病机制; 诊断; 治疗; 进展

[中图分类号] R614.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)06-0836-03

恶性高热(malignant hyperthermia, MH)是一种罕见的、常染色体连锁的遗传性肌肉系统疾病,由临床常用的卤素类吸入麻醉剂和去极化肌松剂(琥珀酰胆碱)所诱发,接受全身麻醉的患者中发病率为1/5 000~1/100 000^[1-2]。男女发病率比值为2.5~4.5。本文就MH的发病机制、诊断和治疗新进展进行综述^[3]。

1 发病机制

1.1 病理、生理机制 目前公认,MH属于肌肉系统的代谢性疾病,主要机制为在特异性药物触发下,骨骼肌细胞质中Ca²⁺浓度失控性升高,触发肌纤维持续强直性收缩,并随之出现产热量大量增加、组织缺氧、酸中毒及肌肉细胞坏死、弥漫性血管内凝血、心血管功能崩溃等表现。细胞质中Ca²⁺主要来源于肌浆网,系由于离子通道缺陷导致大量Ca²⁺从肌浆网释放所致。此外,钙池操纵的细胞外Ca²⁺内流也可能参与了MH的发作^[4-5]。有研究证实,MH患者在疾病非发作期,其骨骼肌细胞质中Ca²⁺水平也高于正常人^[6-7],这可能暗示MH患者在正常情况下也可能存在较高的Ca²⁺跨膜背景流动。

1.2 分子机制 已经发现数种大分子与MH发作有关,(1)以兰尼定受体1(ryanodine receptor type 1, RYR1)最为重要。RYR受体为Ca²⁺释放通道,大体上分为1、2、3型,分别位于骨骼肌、心肌和脑组织中^[8-10]。MH患者由于RYR1受体功能缺陷,在敏感药物触发下通道持续开放,大量Ca²⁺从肌浆网中流出,远远超过肌浆网上Ca²⁺泵的回能力,导致肌纤维持续强烈收缩^[11]。(2)与MH发作有关的大分子物质是二氢吡啶类Ca²⁺通道(dihydropyridine receptor, DHPR)。DHPR位于肌肉细胞横管膜上,是一种电压门控型通道,与RYR1在空间和功能上存在紧密联系。在肌膜发生去极化时,跨膜电位迅速传导至横管膜,兴奋DHPR并最终引起RYR1受体开放,Ca²⁺从肌浆网流出。目前认为,50%~70%的MH是由RYR1和DHPR受体所介导的^[12]。(3)肌肉型烟碱乙酰胆碱受体(nicotine acetylcholine receptor, nAChR)被认为可能与琥珀胆碱触发的MH发作有关。nAChR为由5个亚基组成的多聚体配体门控型阳离子通道蛋白,允许K⁺、Na⁺、Ca²⁺等多种阳离子通过。在已有的文献报告中,单独由琥珀胆碱诱发的MH病例非常罕见,更多情况下,其可能通过兴奋nAChR,降低MH发作阈值而起作用。

1.3 基因机制 受体或离子通道功能异常主要受基因突变所控制。目前比较肯定的与MH发作有关的基因主要包括RYR1和CACNA1S基因。(1)RYR1基因:RYR1基因位于19q13.1-13.2,由160 000个碱基对编码160个外显子。RYR1基因变异非常普遍,自1992年首次发现RYR1基因突变与MH发作之间的关系以来,目前已有超过300个突变位点获得

证实,其中约50个与MH发作有关。多数突变位点位于MH/CCD 1、2、3区(即所谓恶性高热/中央轴空病热点区域)。一项包含200个病例的多中心研究表明,半数以上的MH病例中检测到了RYR1基因突变,其中以1840C>T、6617C>T和6520G>A出现频率相对较高^[13-14]。(2)CACNA1S基因: CACNA1S基因位于1q32,由93 500个碱基对编码44个外显子,决定DHPR的 $\alpha 1$ 亚单位氨基酸序列。与MH发作有关的基因突变位点为3333A>G,导致 $\alpha 1$ 亚单位上第1 086位氨基酸残基由精氨酸改变为组氨酸^[15-16]。(3)有研究发现敲除编码小鼠内质网集钙蛋白(隐钙素)的CASQ1基因,可以诱导出类似MH的症状。但是,目前尚无证据表明CASQ1基因与人类MH发作有关^[17-18]。

2 临床表现

MH典型的临床表现为“一紧两高”,即肌肉强直、体温升高和呼吸末二氧化碳(PetCO₂)升高。肌肉紧张可表现为咬肌或全身肌肉紧张,可呈现典型的“铁板样”骨骼肌痉挛。体温可在短时间内快速上升至42℃以上,PetCO₂可达100 mm Hg以上。循环系统早期可表现为心率增快、心律失常、血压升高、发绀等,晚期可表现为循环崩溃和心搏骤停。辅助检查可发现高血K⁺、酸中毒、肌红蛋白、肌酸激酶、心肌酶谱等明显改变,早期即可出现DIC倾向。

但是,MH患者在临床表现上并无统一规律可循,在药物诱发因素、典型症状和实验室结果等方面均存在相当大的变异。近期,美国MH协会和欧洲MH协作组对登记在案的共计677例MH病例的总结表明,超过半数的MH病例由吸入麻醉药和琥珀胆碱共同触发,单纯由吸入麻醉药所诱发者占20%~40%,而单纯由琥珀胆碱诱发者仅有10余例。在吸入麻醉药中,接触氟烷后发作最快,其后依次是七氟烷、异氟烷和地氟烷,复合使用琥珀胆碱可进一步缩短MH发作时间。此外,仅有大约1/3的患者出现了咬肌痉挛症状,而且这部分患者多数使用了琥珀胆碱^[13,19]。

此外,MH虽然是一种常染色体连锁的显性遗传病,但其发作情况似乎还受到其他多种条件影响。研究表明,大约有半数的MH患者可以检测到明确的基因突变,同时有报告显示并非每一次接触触发药物,均导致MH发作^[13,20]。

3 诊 断

3.1 临床诊断标准 除典型的临床表现外,还可通过氟烷收缩实验、咖啡因收缩实验和基因检测来对MH进行诊断。目前,临床上最常用的临床诊断标准为北美和欧洲采用的Clinical高热评分(clinical grading scale, CGS)。它根据性质将临床表现分为七大类,分别计分,每一大类仅计一个最高分。总分在50分以上,临床可基本确诊为MH,35~50分,MH可能

性很大,20~<35 分 MH 可能性较大,见表 1。

表 1 CGS 标准(分)

项目	评分
肌强直	
全身肌肉强直	15
咬肌痉挛	15
肌肉破坏	
肌酸激酶大于 20 000 U/L(使用琥珀胆碱)	15
肌酸激酶大于 20 000 U/L(吸入麻醉药)	15
咖啡色尿	10
尿肌红蛋白大于 60 μg/L	5
血清肌红蛋白大于 170 μg/L	5
血 K ⁺ >6 mmol/L(除外肾衰)	3
呼吸性酸中毒	
PetCO ₂ >55 mm Hg(控制呼吸)	15
PaCO ₂ >60 mm Hg(控制呼吸)	15
PetCO ₂ >60 mm Hg(自主呼吸)	15
PaCO ₂ >65 mm Hg(自主呼吸)	15
高碳酸血症	15
呼吸急促	10
体温升高	
体温快速升高	15
围术期体温高于 38.8 ℃	10
心律失常	
窦性心动过速	3
室性心动过速或室颤	3
家族史	
略(有家族史者采用)	
其他	
动脉 BE<-8 mmol/L	10
pH<7.25	10
使用丹曲林后症状控制	5
有家族史	10
静息时血清 CK 升高	10

3.2 咖啡因-氟烷收缩试验(caffeine - halothane contracture test, CHCT) CHCT 是目前公认诊断 MH 的金标准,一般于局麻下取股外侧肌或股四头肌,暴露于系列浓度的咖啡因(0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、32.0 mmol/L)4 min,或 2% 氟烷中 10 min,肌肉对 2.0 mmol/L 咖啡因或 3% 氟烷的张力改变大于 0.3、0.7 g 为阳性,诊断为 MHS(Malignant Hyperthermia Susceptible),两者均为阴性诊断为 MHN(Malignant Hyperthermia Non-susceptible),仅对两者之一阳性分别诊断为 MHSc(MHS-Caffeine)或 MHSh(MHS-Halothane)^[21-23]。

3.3 基因诊断 20 世纪 90 年代,基因诊断即开始应用于 MH 的临床研究,其优势在于避免了有创的手术操作和风险,可提供术前预警信息,应用少量血液或组织标本就可完成检测。但是,如前所述,MH 发病的关键基因 RYR1 存在众多突变位点,且有 50%~70% 的临床相关性,传统基于 PCR 技术的低通量基因诊断,用于寻找已知突变位点尚有困难,更不用说发现新的突变位点了。近年来,随着高通量、自动化基因测序技术的逐渐推广,对 RYR1 进行全基因测序从技术上讲已具有可行性,但其费用昂贵,且全基因测序用于临床存在一些伦理难题,测序中发现的无关突变基因可能涉及隐私问题。此外,由于 MH 存在明显的遗传异质性,即异常基因携带者在接触触发药物后并非必定发作 MH,出现 MH 发作患者也并非必定能检测出异常基因,因此,即便基因诊断有所发现,临床上仍必须经 CHCT 来予以确定。因此,基因诊断作为 MH 诊断

手段的临床价值尚有待于进一步开发^[20,24]。

3.4 微创代谢试验(minimal-invasive metabolic test, MIMT)

为降低 CHCT 试验存在创伤以及术后感染、出血等风险, Schuster 等^[25]设计了 MIMT。将特制半透膜微透析探头置入股外侧肌,经林格氏液 1 μL/min 平衡灌注 15 min,向肌肉组织中注射 4% 氟烷大豆油溶液或 80 mmol/L 咖啡因溶液 200 μL, 15 min 后,收集透析液测定其乳酸浓度,若乳酸浓度大于 2.8 mmol/L(氟烷)或 1.6 mmol/L(咖啡因),即为阳性。与 CHCT 比较,MIMT 创伤明显减轻,且微量氟烷和咖啡因因局部注射也不构成诱发 MH 发作的危险,但该试验尚未经过大规模、多中心临床评估,目前尚不能替代 CHCT 作为 MH 的常规检测手段^[25-28]。

4 治疗

4.1 停止触发药物使用 一旦疑诊 MH,应当立即停止琥珀酰胆碱和含氟吸入麻醉药的使用,采用其他静脉麻醉药物维持麻醉状态,并尽快结束手术操作。对吸入麻醉药诱发的 MH,有条件者应更换全新麻醉机和呼吸回路,采用纯氧以正常通气量的 2~4 倍过度通气^[29]。但是,对于麻醉时间较长的患者,体内已有大量的吸入麻醉药蓄积,即使更换麻醉机和呼吸回路,也不能迅速使患者脱离接触吸入麻醉药,采用无重复吸入装置可能更为恰当。此外,有研究认为,在呼吸回路中接入活性炭吸附装置,可以在 2 min 内将吸入麻醉药基本清除干净^[30-31]。

4.2 丹曲林(Dantrolene)治疗 丹曲林是特异性 RYR1 受体拮抗剂,是目前公认的治疗 MH 发作的特效药,它能够关闭 RYR1 受体的异常开放,迅速减少肌浆网释放 Ca²⁺,从而终止 MH 发作。推荐首次剂量 2 mg/kg 用蒸馏水稀释后静脉注射,每 5 分钟可重复,直至临床症状缓解,总量最高可达 20 mg/kg^[29]。但目前国内药监部门并未批准该药临床应用,少数医疗中心通过特殊渠道获得该药,在临床使用过程中,尚面临法律和伦理风险。

4.3 对症处理 对症处理主要包括快速降温、维持循环系统功能和内环境稳定,应当持续监测血气分析、电解质、磷酸肌酸激酶、肌红蛋白、心肌酶谱的动态变化,以评估病情进展和转归^[29]。在获得丹曲林困难的情况下,以物理降温为基础的综合对症支持措施极为重要,除常规体表降温外,还应当立即实施胃管、肛管和尿管置入,并同时以 4 ℃ 生理盐水持续灌注。在降温幅度方面,欧洲 MH 处理指南推荐的目标是 38.5 ℃ 以下^[29],但由于国内获得丹曲林困难,最好能将体温降至 36 ℃ 以下。此外,早期就应当重视肾脏功能维护,积极补液和利尿,适当碱化尿液,预防肌红蛋白血症并发肾功能损害。

综上所述,MH 是一种临床罕见的麻醉并发症,其发病机制尚不完全清楚,发作性质不规律,早期发现和积极采取应对措施,是成功处理的关键。

参考文献

[1] Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families; implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility[J]. Anesthesiology, 2002, 97(5): 1067-1074.

[2] Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant hyperthermia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 24(2): 21.

[3] Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, et al. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York

- State, 2001-2005[J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(4): 1162-1166.
- [4] Eltit JM, Ding X, Pessah IN, et al. Nonspecific sarcolemmal cation channels are critical for the pathogenesis of malignant hyperthermia[J]. *FASEB J*, 2013, 27(3): 991-1000.
- [5] Duke AM, Hopkins PM, Calaghan SC, et al. Store operated Ca^{2+} entry in malignant hyperthermia-susceptible human skeletal muscle [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(33): 25645-25653.
- [6] Yang T, Esteve E, Pessah IN, et al. Elevated resting $[Ca^{2+}]_i$ in myotubes expressing malignant hyperthermia RyR1 cDNAs is partially restored by modulation of passive calcium leak from the SR[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(5): C1591-1598.
- [7] Eltit JM, Bannister RA, Moua O, et al. Malignant hyperthermia susceptibility arising from altered resting coupling between the skeletal muscle L-type Ca^{2+} channel and the type 1 ryanodine receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(20): 7923-7928.
- [8] Stathopoulos PB, Seo MD, Enomoto M, et al. Themes and variations in ER/SR calcium release channels: structure and function[J]. *Physiology*, 2012, 27(6): 331-342.
- [9] Amador FJ, Stathopoulos PB, Enomoto M, et al. Ryanodine receptor calcium release channels: lessons from structure-function studies[J]. *FEBS J*, 2013, 280(21): 5456-5470.
- [10] Mackrill JJ. Ryanodine receptor calcium release channels: an evolutionary perspective[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012(740): 159-182.
- [11] Yang T, Allen PD, Pessah IN, et al. Enhanced excitation-coupled calcium entry in myotubes is associated with expression of RyR1 malignant hyperthermia mutations[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(52): 37471-37478.
- [12] Brislin RP, Theroux MC. Core myopathies and malignant hyperthermia susceptibility: a review [J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(9): 834-841.
- [13] Klingler K, Heiderich S, Girard T, et al. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 6(9): 8-12.
- [14] Rosenberg H. Mining for mutations in malignant hyperthermia[J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(5): 975-976.
- [15] Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P, et al. Malignant hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha 1-subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle[J]. *Am Hum Genet*, 1997, 60(6): 1316-1325.
- [16] Marchant CL, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Mutation analysis of two patients with hypokalemic periodic paralysis and suspected malignant hyperthermia[J]. *Muscle Nerve*, 2004, 30(1): 114-117.
- [17] Protasi F, Paolini C, Dainese M. Calsequestrin-1: a new candidate gene for malignant hyperthermia and exertional/environmental heat stroke[J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt13): 3095-3100.
- [18] Kraeva N, Zvaritch E, Frodis W, et al. CASQ1 gene is an unlikely candidate for malignant hyperthermia susceptibility in the North American population[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(2): 344-349.
- [19] Visoiu M, Young MC, Wieland K, et al. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia[J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(2): 388-396.
- [20] Stowell KM. DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream[J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(2): 397-406.
- [21] Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, et al. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10(3): 355-362.
- [22] 王颖林, 郭向阳, 罗爱伦, 等. 恶性高热实验室诊断方法的初步建立[J]. *中华麻醉学杂志*, 2008, 28(6): 526-529.
- [23] Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. The European Malignant Hyperthermia Group[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997, 41(8): 955-966.
- [24] Girard T, Litman RS. Molecular genetic testing for malignant hyperthermia susceptibility[J]. *J Clin Anesth*, 2008, 20(3): 161-163.
- [25] Schuster F, Johannsen S, Roewer N, et al. A minimal-invasive metabolic test detects malignant hyperthermia susceptibility in a patient after sevoflurane-induced metabolic crisis[J]. *Case Rep Anesthesiol*, 2013(2013): 953859.
- [26] Schuster F, Schöll H, Hager M, et al. The dose-response relationship and regional distribution of lactate after intramuscular injection of halothane and caffeine in malignant hyperthermia-susceptible pigs [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(2): 468-472.
- [27] Schuster F, Tas P, Müller R, et al. Pharmacologic modulation of skeletal muscle metabolism: a microdialysis study [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98(4): 372-376.
- [28] Schuster F, Metterlein T, Negele S, et al. An in-vivo metabolic test for detecting malignant hyperthermia susceptibility in humans: a pilot study[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(3): 909-914.
- [29] Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(4): 417-420.
- [30] Shanahan H, O'Donoghue R, O'Kelly P, et al. Preparation of the Drager Fabius CE and Drager Zeus anesthetic machines for patients susceptible to malignant hyperthermia [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29(5): 229-234.
- [31] Birgenheier N, Stoker R, Westenskow D, et al. Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(6): 1363-1370.