

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.046

米库氯铵致血清胆碱酯酶缺乏患者全麻苏醒延迟 1 例并文献回顾*

张伟¹, 冷会², 陈森¹, 梅鸿¹, 刘国跃¹, 陈涛^{1△}

(1. 遵义医学院附属医院重症医学科, 贵州遵义 563000; 2. 湄潭县人民医院重症医学科, 贵州遵义 564100)

[中图法分类号] R614

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2019)05-0896-03

血清胆碱酯酶(plasma cholinesterase, PChE)又称假性胆碱酯酶或非特异性胆碱酯酶,是一种糖蛋白,主要产生于肝脏且通常分布于血浆^[1]。PChE能水解胆碱酯类,例如琥珀胆碱,米库氯铵等。米库氯铵是一类苄基异喹啉,其为高选择性、短效、非去极化神经肌肉阻滞剂(neuromuscular blocking agent, NMBA)。然而,对于PChE缺乏患者,由于对米库氯铵的水解作用下降,可延长米库氯铵对骨骼肌(例如呼吸肌)的阻滞时间,从而使患者全麻后恢复自主呼吸的时间延长^[2]。现将结果报道如下。

1 临床资料

患者,女,53岁,体质量50 kg,因“发现颈下无痛包块2+月”入院。2+月前无明显诱因发现颈下有一约“1.5 cm×1.5 cm”大小包块,质软,局部无红肿、压痛及分泌物,近期肿块无进行性增大,自行予中草药外敷(具体不详)后包块无明显缩小,今为进一步诊治于遵义医学院附属医院口腔门诊,以“颈下包块”收入口腔科。病来患者精神饮食欠佳,体质量无明显减轻,既往否认“肝炎、伤寒、结核”等传染病史,无“高血压、糖尿病、心脏病史”,无药物及食物过敏史,无手术及颈下外伤史。体格检查:体温36.8℃,心率(HR)72次/分,呼吸18次/分,血压(BP)125/65 mm Hg;发育正常,神志清楚,全身皮肤黏膜无黄染、浅表淋巴结未触及,颌面部皮肤色泽正常,外形左右对称,颌下区稍肿胀,局部皮温不高;颌下扪及一约发现“2.0 cm×2.0 cm”大小包块,质软,局部轻压痛,皮温不高,边界清楚,活动可,周围皮肤无破溃及色素沉着,无明显波动感;双侧颌下腺及腮腺导管开口无红肿,分泌物清亮,量中,无异味,余体查无明显异常;辅查:颈部彩超示甲状腺左叶低回声结节,颌下区实性稍高回声团,不排除脂肪瘤;结合其他影像学检查,颌下区稍高回声团旁低回声结节,考虑淋巴结。ECT示双叶甲状腺位置、形态正常。锥形束CT示颌部软组织肿胀,内见散在点片状稍高密度影像,下颌骨骨质结构未见明显异常。入院诊断考虑为颌下区包块原因:(1)脂肪瘤;(2)甲状舌管囊肿。术前完善相关检查,排除手术禁忌后在全麻下行颌下脂肪瘤切除术。手术顺利,术中常规送病理组织活检。术前血常规、心电图、凝血

功能等均正常,肝肾功示血浆胆碱酯酶173 U/L(正常值3 930~10 800 U/L),见表1;美国标准协会(ASA)Ⅱ级。术前常规肌注戊乙奎醚0.5 mg;入室后常规心电监护,HR 90次/分、BP 140/85 mm Hg、血氧饱和度(SpO₂)98%;麻醉诱导,静注纳布啡10 mg、米库氯铵10 mg、咪达唑仑2 mg及依托咪酯16 mg,5 min后行气管插管,机械通气;诱导10 min后改为丙泊酚、瑞芬太尼及七氟醚维持麻醉并与术前5 min停止用药;诱导30 min后手术开始,并追加米库氯铵2 mg。麻醉持续时间85 min,手术时间50 min,丙泊酚共用400 mg、瑞芬太尼0.5 mg及七氟醚30 mL。术中脉搏70~90次/分,血压130~185/90~115 mm Hg,SpO₂96%~100%,心率70~90次/分。

手术结束后10 min给予氟马西尼0.5 mg用于拮抗咪达唑仑。术后5 min(即停药10 min)患者HR和BP开始上升,至术后20 min中达峰值(HR 100次/分、BP 185/115 mm Hg,考虑原因可能是镇静镇痛药物作用消失,气管导管刺激所致),期间静脉滴注硝酸甘油5 mg及速尿5 mg用于控制性降压;静脉滴注艾司洛尔0.25 mg用于控制HR。经以上处理,患者于术后1.7 h恢复正常HR和BP,但无自主呼吸。术后4.5 h查动脉血气示pH 7.217(正常值7.35~7.45),PaCO₂ 68.2 mm Hg(正常值35~45 mm Hg),BE -1.6 mmol/L(正常值-3~+3 mmol/L),乳酸2.70 mmol/L(正常值1.0~1.7 mmol/L),患者血气分析结果出现呼吸性酸中毒,故上调潮气量参数增加肺泡通气量等处理,术后4.7 h查肝肾功示血浆胆碱酯酶202 U/L,并查血糖示5 mmol/L(正常值3.9~6.1 mmol/L)。术后5 h复查动脉血气示代谢酸中毒:pH 7.323,PaCO₂ 23.3 mm Hg,PaO₂ 107 mm Hg, HCO₃⁻ 11.8 mmol/L, BE -12.6 mmol/L,乳酸5.6 mmol/L。予积极补液补充血容量及碳酸氢钠150 mL纠正酸中毒。术后6 h患者脱机拔管仍困难,遂转入重症医学科进一步诊治,入科查血气分析pH 7.332,PaCO₂ 37.9 mm Hg,PaO₂ 155 mm Hg, HCO₃⁻ 20 mmol/L, BE -5.3 mmol/L,乳酸2.6

* 基金项目:贵州省卫生和计划生育委员会自然科学基金项目(gzwwkj2016-1-024)。 作者简介:张伟(1982-),主治医师,在读硕士,主要从事胰腺炎血流动力学方面研究。 △ 通信作者,E-mail:2395086838@qq.com。

mmol/L,继续予咪达唑仑及枸橼酸舒芬太尼镇痛及呼吸机辅助呼吸。患者于术后 1 d 自主呼吸及四肢肌力恢复正常,拔出气管导管进行自主呼吸。术后第 2 天其病理结果示脂肪瘤。术后 3 d 查肝肾功能示血浆胆碱酯酶 179 U/L。根据以上检查结果,诊断为血浆胆碱酯酶缺乏导致的米库氯铵代谢延长。

2 讨论

米库氯铵作为惟一的由 PChE 水解的 NMBA,可被 PChE 水解为没有生物活性的季氨基乙醇和季氨单酯;后主要经肾脏排泄,极少部分以原型形式经肝肾排泄。米库氯铵即使反复静脉注射或持续静脉滴注,也不会延长其神经肌肉阻滞的时间。米库氯铵作用于神经肌肉接头的时间,主要取决于从 N-乙酰胆碱受体分离的快慢和被 PChE 水解的长短。对于 PChE 缺乏患者,PChE 水解米库氯铵的作用降低,可延长患者全麻后苏醒的时间。结合本患者 3 次血清胆碱酯酶检测结果,考虑该患者是由于 PChE 缺乏导致的全麻苏醒延迟。

PChE 缺乏主要有 3 个原因:(1)遗传性 PChE 缺乏:非典型性突变(A 突变),Kalow 突变(K 突变),fluoride 突变(F 突变),沉默突变(S 突变)等^[3]。其中 A 突变基因又分为纯合子非典型性 PChE 基因,杂合子非典型性 PChE 基因。纯合子非典型 PChE 基因突变患者的 PChE 活性显著降低,可导致米库氯铵水解时间延长数小时。(2)病理因素:低蛋白血症,肝功能衰竭,肾衰竭等。LAROCCA 等^[4]报道,肥胖外科术后患者因严重营养不良导致 PChE 缺乏,且营养支持后患者 PChE 明显改善。严重肝脏疾病患者由于肝合成酶的减少,可致 PChE 活性降低;米库氯铵的血浆清除率可下降 50%左右,作用时间可延长 3 倍左右^[5]。(3)医源性因素:抗胆碱酯酶药物,泮库溴铵、糖皮质激素等。ZENCIRCI 等^[6]报道,输注琥珀胆碱无异常患者,服用舍曲林 3 年后出现米库氯铵代谢异常且 PChE 检测仅有 788 IU/L。口服避孕药可使 PChE 的水平降低,胃复安可使 PChE 的活性降低^[7]。本患者术前各项检查基本正常,且无服用降低 PChE 药物的用药史,术后 6 h 还未恢复正常自主呼吸,故高度怀疑是纯合子非典型 PChE 基因突变患者。

文献回顾,PChE 基因(大约 64 Kb)位于常染色体 3q26.1~26.2,有 4 个外显子和 3 个内含子组成。遗传性 PChE 缺乏是一种常染色体遗传性疾病。PChE 基因的 A 突变是最常见的质量突变,主要影响 PChE 与底物结合的亲和力,在高加索人种中的发生率为 1:3 500^[8]。“地布卡因值”可用于检测 A 突变结果,且被地布卡因抑制后的值可用于反映仍有活性的 PChE 百分比。超低“地布卡因值”患者考虑为纯合子非典型性 PChE 基因突变。由于没有对 PChE 缺乏患者进行“地布卡因值”试验,也没有对患者进行

基因检测,故只能怀疑是纯合子非典型 PChE 基因突变。

对于 PChE 缺乏患者,临床并无特殊有效的治疗方法。目前最主要的方法是患者在镇静镇痛下持续机械通气,直至米库氯铵代谢完全后患者自主呼吸恢复^[7]。有研究报道,在米库氯铵停药 20 min 后,仍无自主呼吸迹象或肌肉松弛 TOF 监测为 0 的患者应高度怀疑 PChE 缺乏,故应用米库氯铵或琥珀胆碱麻醉术后苏醒延迟患者,可用外周神经刺激器监测辅助诊疗^[9]。对于 PChE 缺乏患者,输注新鲜冰冻血浆可缩短患者全麻后苏醒延迟的时间^[10]。PChE 作为药物已应用于临床,可通过增加 PChE 的活性,缩短米库氯铵的代谢时间^[11]。本患者主要治疗措施是术后转入 ICU 在咪达唑仑与舒芬太尼镇静镇痛及呼吸机辅助呼吸下,直至患者自主呼吸及四肢肌力恢复正常。

参考文献

- [1] KAUFMAN S E, DONNELL R W, AIKEN D C, et al. Prolonged neuromuscular paralysis following rapid-sequence intubation with succinylcholine[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(4): 540-540.
- [2] DELACOUR H, LUSHCHEKINA S, MABBOUX I, et al. Characterization of a novel butyrylcholinesterase point mutation (p. Ala34Val), "silent" with mivacurium[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92(3): 476-483.
- [3] WICHMANN S, FERK G, BUNDGAARD J R, et al. Patients with prolonged effect of succinylcholine or mivacurium had novel mutations in the butyrylcholinesterase gene[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, 26(7): 351-356.
- [4] LAROCCA C J, BEILMAN G J, BIRCH M. A case of pseudocholinesterase deficiency resulting from malnutrition[J]. *A A Case Rep*, 2016, 7(5): 112-114.
- [5] 邓小明, 曾因明, 黄宇光. 神经肌肉阻滞药药理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2017: 865-897.
- [6] ZENCIRCI B. Pseudocholinesterase enzyme deficiency: a case series and review of the literature[J]. *Cases J*, 2009, 4(2): 9148-9152.
- [7] ZHOU W Q, LV S. Delayed recovery from paralysis associated with plasma cholinesterase deficiency[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1887-1890.
- [8] ALVARELLOS M L, MCDONAGH E M, PATEL S, et al. Pharm GKB summary: succinylcholine pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2015, 25(12): 622-630.
- [9] DELACOUR H, LUSHCHEKINA S, MABBOUX I, et al. Characterization of a novel BCHE "silent" allele: point mutation (p. Val204Asp) causes loss of activity and prolonged apnea with suxamethonium[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101552.
- [10] VAN GAMMEREN A J, COBBAERT C M, SCHRAUWEN C J, et al. Fresh frozen plasma transfusion for re-

versal of prolonged post-anaesthesia apnoea[J]. Transfus Med, 2008, 18(2):134-136.

床麻醉学杂志, 2016, 32(5):519-519.

[11] 周懿, 盛颖, 夏莹, 等. 丁酰胆碱酯酶缺陷患者一例[J]. 临

(收稿日期: 2018-07-18 修回日期: 2018-10-21)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.047

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190130.1710.035.html>(2019-01-31)

以假性肠梗阻为首发表现的原发性干燥综合征合并 桥本甲状腺炎并文献复习

方均燕, 宋阿会, 刘英莉, 沈波[△]

(上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏内科 200011)

[中图法分类号] R593.2

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2019)05-0898-03

干燥综合征是一种常见的系统性自身免疫性疾病,其特征为外分泌腺受累,常存在口眼干、疲劳和关节痛症状,并且这3种症状见于80%以上患者,极度影响了患者的生活质量。该病可单独存在,或合并其他器官自身免疫性疾病如甲状腺炎,此时称为原发性干燥综合征。慢性假性肠梗阻是指有肠梗阻的症状和体征,但临床上无机械性肠梗阻证据的任何证据,是干燥综合征少见的临床症状,常伴有泌尿系改变(如肾盂积水、输尿管扩张等),临床医师对本病相关知识的缺乏,造成患者错误接受剖腹探查术,甚至若得不到及时诊治,危及生命。本文报道本院收治的1例诊断为以假性肠梗阻为首发表现的原发性干燥综合征合并桥本甲状腺炎,分析其临床特征及诊疗过程,以提高临床医师对该病的认识,现报道如下。

1 临床资料

患者,女,52岁,因“反复腹痛7个月,加重半个月伴腹泻”于2017年6月20日入住本院。患者入院前7个月余无明显诱因下出现中上腹阵发性疼痛,饭后及夜间疼痛加剧,呈阵发性,伴腹胀,未予以重视。半个月前自觉上述症状加重,间断性腹泻,大便不成形,呈绿色,呕吐1次,呕吐物为胃内容物,否认黑便。既往病史:近1年有口干表现,吞咽干性食物需饮水帮助,眼睛有磨砂样感觉,否认关节痛,否认糖尿病、高血压。入院体格检查:神清,体温36.8℃,血压126/78 mm Hg,心率78次/分,呼吸18次/分。浅表淋巴结未触及。双肺呼吸音清,未及干湿啰音。心律齐,心脏各瓣膜区未及杂音。腹部胀满,肠鸣音减弱,中、下腹压痛,无反跳痛,胆囊囊痛征阴性,麦氏点压痛阴性。双下肢浮肿(一),四肢肌力正常。

入院后实验室检查:常规实验室检查结果均在正常水平,包括血常规、降钙素原水平、C反应蛋白、血浆脑钠肽(BNP)水平、凝血功能、肝功能、肾功能、肿

瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原125、糖类抗原19-9)。异常结果:红细胞沉降率(ESR)和多克隆丙种球蛋白血症。尿常规:尿蛋白十十,尿红细胞33/HP。尿微量蛋白:尿微量清蛋白1660.00 mg/L,尿 β_2 微球蛋白0.578 mg/L, N-乙酰氨基葡萄糖苷酶50.59 U/L,尿转铁蛋白98.80 mg/L。24 h尿蛋白1.16 g。尿红细胞相差显微镜:非肾性血尿。血气分析:pH 7.48,二氧化碳分压(PCO₂)39.7 mm Hg,氧分压(PO₂)71.4 mm Hg,标准碱剩余(SBE)6.4 mmol/L,总二氧化碳浓度(ctCO₂)27.4 mmol/L,氧饱和度(SO₂)95.6%,碳酸氢根(29.8 mmol/L),实际碱剩余(ABE)5.9 mmol/L。人类免疫缺陷病毒、肝炎病毒、梅毒、抗中性粒细胞胞浆抗体:阴性。抗核抗体(颗粒型)1:1280,抗SSA抗体、抗SS-B抗体阳性。双链DNA、Sm抗体阴性,抗心磷脂抗体阴性。甲状腺功能:促甲状腺激素(TSH)5.73 UIU/mL,三碘甲状腺原氨酸(T₃)0.78 ng/mL,抗甲状腺过氧化物酶抗体(抗TPO)44.50 IU/mL,甲状腺球蛋白(抗TG)>4000 IU/mL。补体C4和CH50正常,C30.65 g/L。唇腺活检病理:良性淋巴细胞灶。腹部CT:部分肠壁增厚,见少量积液,部分膀胱壁增厚,双肾及输尿管轻度积水。腹部平片:中下腹可见多个液气平,小肠少量积气。结肠镜:全结肠黏膜未见异常。诊断:原发性干燥综合征,慢性假性肠梗阻,双侧肾盂、输尿管积水,桥本甲状腺炎。治疗:静滴甲泼尼龙琥珀酸钠(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹),1周后,患者腹部症状明显改善,肠鸣音恢复正常,改口服美卓乐40 mg,2周后复查B超双肾盂、输尿管未见扩张。

2 讨论

干燥综合征是一种常见的系统性自身免疫性疾病,男:女为1:9,发病高峰为50岁,起病多呈隐袭性和慢性进行性。外分泌腺体炎症是造成本病特殊