

CASA Bulletin of Anesthesiology



Vol. 9, No.1, 2022



瑞雪迎新春，水暖鸭先知。

文,摄影: 李韵平 教授 CASA 华人麻醉医生群

主编: 苗宁, 杨钊

稿约: 曹锡清

排版: 苗宁

编辑: 刘宇燕, 张珊, 陆晓薇, 彭勇刚

校对: 刘宇燕, 张珊, 陆晓薇

目录

CASA 成立 20 周年 (2002-2022)	3
中国医师协会麻醉学医师分会会长-于布为主委	3
祝贺美国华人麻醉医生协会成立 20 周年	
CASA-ICAA 新春贺喜	4
2022 CASA 新年伊始	5
2022 CASA President's 致辞	
2022 CASA EC Board (理事会) Members	7
2022 CASA Foundation Board (基金会) Members	8
美国华人麻醉医师基金会成立	9
虎年迎新活动	10
2022 年第一次线上会议	10
Tri-State CASA Members Celebrate Chinese New Year	12
主编之言	13
恶性高热及其防治	
本期专题	14
中国恶性高热的诊治进展	14
恶性高热, 劳累性横纹肌溶解及 COVID-19	15
丹曲林新用途的探索	22
MALIGNANT HYPERTHERMIA	26
同时检测 50 种恶性高热易感基因多重 PCR 毛细电泳片段分析方法的建立	34
欧洲恶性高热组恶性高热血组关于疑似或易感患者围术期管理的共识指南 (2021 版) 解读 【及其与中国防治恶性高热专家共识 (2020 版) 比较分析】	41
多学科合作治疗 RYR1 受体基因突变先天性肌肉病患者术后恶性高热一例	49
聊聊麻醉第四期	55
Opioid free Anesthesia	

CASA 成立 20 周年 (2002-2022)

中国医师协会麻醉学医师分会会长-于布为主委 祝贺美国华人麻醉医生协会成立 20 周年

身在美利坚
心系祖国巅
沟通西东技
麻醉救人间

曹锡清主席复于布为主委：

2022 年是 CASA 成立二十周年，我代表 CASA 会员衷心感谢 CAA 多年以来的支持和合作。感谢您为 CASA 题词鼓励！祝大家新年快乐，身体健康，事业蒸蒸日上。



万丈光芒染海风，波涛汹涌四时同。 唐 孟浩然

摄影：汪红 教授

CASA 华人麻醉医生群

CASA-ICAA 新春贺喜



International Chinese Academy of Anesthesiology

國際華人麻醉學院



Chinese American Society of Anesthesiology

美國華人麻研醫學會

尊敬的麻醉同道、各位前輩，

在春节到来之际，国际华人麻醉学院（ICAA）和美国华人麻醉医学会（CASA）共同祝愿海内外麻醉围术期医学学者及家人虎年愉快、身心健康、万事如意！麻醉、疼痛、重症医学及围手术期医学的发展前景广阔，有待改善和解决的问题仍然很多。在新的一年里让我们共同努力度过疫情，加强国际间的跨学科的合作，为促进以华人学者为主的学术交流做出我们应有的贡献。Together will be Stronger!

祝虎年吉祥安顺！



President

Yanfu Shao

邵燕夫, Yanfu Shao, MD
Temple University

Public Relation

Hong Liu

刘虹, Hong Liu, MD
UC Davis School of Medicine

Secretary General

ShaoFeng Zhou

周少凤, ShaoFeng Zhou, MD
McGovern medical School

President

Cathy Xiqing Cao

曹锡清, Cathy Xiqing Cao MD, FASA
Medstar Washington Hospital Center

President-elect

Yong G. Peng

彭勇刚, Yong G. Peng, MD, PhD, FASA
University of Florida

Secretary General

John Zhong

仲巍, John Zhong, MD
Southwestern Medical School Children's Hospital

2022 CASA 新年伊始

2022 CASA President's 致辞

曹锡清 MD, FASA

亲爱的美国华人麻醉医学会 (CASA) 会员们, 麻醉界的同仁们, 新年快乐!

我代表 CASA 理事会给大家拜年了, 祝各位身心健康、阖家欢乐并事业有成! 过去的两年困难重重, 十分不幸由于一波接一波新冠病毒变异株的肆意传播, 尽管有了疫苗, 疫情并没有像我们所期待的那样结束, 种种不确定性给我们带来不安、疲惫和挑战。然而 CASA 并没有选择畏缩恐惧、停滞不前。在黄佳鹏和黄建宏两任会长的领导下, 成功举办了线上年会、春节联欢会和聊聊麻醉等各种学术讨论会, 积极参加了中国线上麻醉会议, 因势利导利用网络远程教学深入到中国的很多基层医院。2022 年我们会继往开来, 依靠会员们的力量继续发展壮大 CASA。盼望所有会员照顾好自己和家人的安全健康, 踊跃参与 CASA 的各项活动, 将挑战变为我们更加团结协作的机遇, 在 CASA 学会里结识良师益友, 展示才华, 发挥潜能, 抱团取暖, 共渡时艰。相信大家和我一样盼望着在今年能够早日回国与亲人团聚, 与朋友们见面; 盼望着人类在有效的疫苗和抗新冠病毒药物的保护下恢复正常的生活秩序和国际往来。

在此衷心祝贺 CASA 前副主席张晓燕和前秘书长高卫东教授荣升进入 CASA 董事会, 特别感谢多年来他们对 CASA 所做的卓越贡献; 同时热烈欢迎仲巍和林永健两位副教授加入 CASA Executive Board, 相信他们的加盟会进一步助力 CASA 更上一层楼。我十分荣幸出任 CASA 主席, 非常感谢 CASA 各位前任会长和广大会员对我的信任和一如既往的支持与鼓励, 希望在新的一年里与全体会员携手并肩度过难关。我始终心怀感恩有机会为大家服务, 一定尽心尽力不负使命。最近几年在 CASA Bulletin 担任副主编、主编和在 CASA 理事会担任副会长、候任会长是我事业上有成就感的几年, 请允许我借此机会鸣谢李韵平、冯鸿辉、汪红、唐越、黄佳鹏、黄建宏、刘恒意、周海峰等几位前任会长的提携和指导, 感谢众多的麻醉朋友们鼎力支持; 尤其感恩 CASA Founding 会长王海明医师的鼓励支持, 他亲自为 CASA 月刊不遗余力地组稿和撰稿, 他对 CASA 的满腔热忱和无悔无怨的奉献令人铭记终生, 他是我们每个 CASA 会员永远的楷模。可惜他英年早逝, 今年夏天希望有机会在他仙逝三周年时 CASA 会员聚会为他扫墓祭奠。

CASA 成立于 2002 年底, 至今已经风雨兼程走过了二十年历程。CASA 成为会员们发出自己声音和分享自己奋斗故事的舞台, 成为会员们锻炼领导力和组织才能的平台, 也为促进中美麻醉界的学术交流和合作、宣传围术期安全和质控、培养祖国年轻的麻醉人才做出了大量贡献。我们还在发展, 逐渐走向成熟, 下一步需要吸收发展更多的终身会员才能不断壮大。虽然前途是光明

的，我们每个人都清醒和痛苦地认识到目前面临的道路是异常曲折的。我们的麻醉行业正在经受政府和保险公司付费消减、人员短缺和职业耗竭的困扰，我们回报祖国的夙愿遭遇险阻，中美两国关系滑坡进入低谷，来自中国的住院医师骤减，美国社会少数人因新冠疫情导致针对华裔的仇恨犯罪上升，种种外界因素都为 CASA 的发展带来挑战。尽管挑战是棘手的，但也是一种激发我们的动力。在逆境中比以往更需要我们保持乐观向上的心态，依靠 CASA 抱团取暖，摒弃前嫌加强兄弟协会之间的合作，团结起来发出我们反对歧视和坚持自由平等包容的声音。CASA 要保护会员的利益和福祉。在经费来源不足的情况下，建议会员们慷慨解囊捐献些许零头。每个会员设立新年目标，每人发展一名新的终身会员。

我们鼓励发展 American Born Chinese (ABC) 麻醉医生加入 CASA，ABC 资源丰富，是华裔的第二、三代，对美国政治人文历史比我们了解，他们在职业发展过程中也常常碰到天花板，我们华裔在美国的麻醉界是名副其实的 *underrepresented model minority*。华裔麻醉医生很多从 Ivy Leagues 大学毕业，在进入医学院时竞争激烈，需要成绩好，领导力突出，工作中吃苦耐劳，临床和科研能力有目共睹，可是愿意牺牲个人时间和精力为 ASA 无偿服务的却寥寥无几。如何改变现状让更多的华裔麻醉医生代表我们参与决策，在领导层有更多的华裔人脉，让更多的优秀华裔麻醉医生担任科主任、医院 CEO、ASA 主席等是我们长期奋斗的目标。ABC 是否能认识和认同 CASA 需要我们一起努力，主动邀请他们参与我们的活动。万事开头难，让我们开始摸索经验。各地 CASA 分会可以利用春节、中秋节、新年等组织聚会，吸引 ABC 给中国的基层麻醉医师远程线上授课，给与他们发挥领导力的机会。让我们群策群力，使 CASA 在年轻一代中有影响力和吸引力。

2022 年我打算与老朋友们重建联系，借助各种渠道认识新朋友，并与有意通过 CASA 平台开始或进一步拓展 *leadership journey and professional development* 的同仁们共同努力和进步。我们的重点将放在发挥麻醉医生领导力、重视会员身心健康 *wellness* 和构建多中心临床研究合作课题三个方面。黄建宏继续负责网络 Zoom《聊聊麻醉：困惑和对策》专题座谈，进一步开展与 ICAA 及其他美国华裔医学协会的合作；仲巍、杨钊和李成付负责 *Committee on leadership and professional development*；林永健、王谧和裘卫负责 *Committee on Wellness*；麻浩波、梁小民负责 *Committee on Research and education*。恳请大家与理事会沟通，及时分享你们的想法和建议。相信在大家的共同参与和努力下，CASA 会变得越来越强大和活跃。得益于王景平的建议，我们已经向 ASA 年会申请了 CASA 的两个版块。在国际交流方面，我们将成立 *CASA Academy*，由李金蕾和王景平负责。目标为组织远程教学更系统有序，希望功勋会员们积极踊跃报名，施展各自的才华。新年伊始，再次感谢 CASA 月刊苗宁主编、编辑部 and 各个委员会核心骨干多年来为学会付出的心血。

谢谢大家！

2022 CASA EC Board (理事会) Members

Chinese American Society of Anesthesiology



President: Cathy Cao MD



President Elect: Yong G Peng, M.D., Ph.D



Vice President: Jinlei Li, MD, Ph.D.



Secretary: John Wei Zhong, MD



Treasurer: Tina Leung, MD



Assistant Treasurer: Yongjian Lin, MD



Immediate Past President: Jeffrey Huang, MD

2022 CASA Foundation Board (基金会) Members
Chinese American Society of Anesthesiologists Foundation



Chairman: Jeffrey Huang, MD



Chairman-Elect: Cathy Cao MD



Founding Chairman: Hong Wang, MD, PhD



Treasurer: Yunping Li, MD



Member At Large: Henry Liu, MD,



Immediate Past Chairman: Huang Jiapeng, MD, PhD

美国华人麻醉医师基金会成立
Chinese American Society of Anesthesiologists Foundation, Inc.

40-34 78 Street, Elmhurst, NY 11373, USA

Email: Chineseasa@gmail.com

Phone: 617-816-9692

尊敬的 xxx 医师,

您好! 盼望已久的美国华人麻醉医师基金会 (CASA Foundation, Inc.) 在多方面的努力下终于得到 IRS 批准而正式成立了。

我们诚恳希望并衷心感谢您对美国华人麻醉医师基金会的捐助和支持。您的捐赠和支持将为提高世界各地华裔麻醉医师之间的相互交往合作, 宣传麻醉知识和科研成果做出贡献。CASA 基金会宗旨在提高华人麻醉医师社团的社区和文化活动, 促进就业机会, 并提高我们下一代麻醉医师职业水平、临床技能和领导才能。

您的捐款会享受 IRS 的税务减免, 我们会提供相关的材料。如果捐款到一定数额, 您将会成为 CASA 的功勋会员。我们会颁发会员证书。

请提供您的电子邮箱地址、姓名和联系地址。我们会定期向您汇报基金会的运作和所支持项目的进展状况, 也希望得到您的及时反馈和您所关心并希望我们支持的项目。一旦相关项目申请得到批准, CASA 基金会将会鼎力支持。我们会认真听取各方面意见, 讨论评估各项目的必要性、可行性和进展情况。

非常希望 CASA 会员们精诚合作, 感恩我们一起播种一颗颗充满希望的种子, 搭建一座座通往未来的桥梁。为更好地服务华人麻醉医师的工作、生活和健康, 为培养年轻有为的麻醉医师, 为患者的围术期安全和麻醉科学的进步, 恳请各位同仁支持! 在此, CASA 基金会向您们表示
最诚挚的感谢!

CASA 基金会捐款地址 (支票 Pay to the order of: CASA Foundation)

Yunping Li

CASA Foundation, Inc.

57 Pleasant Street

West Newton, MA 02465

CASA 基金会理事会

Cathy Cao, MD Jeffery Huang, MD Jiapeng Huang, MD

Yunping Li, MD Henry Liu, MD Hong Wang, MD

虎年迎新活动

2022 年第一次线上会议

杨钊 MD

2022 年 1 月九日晚，CASA 的新任会长曹锡清主持了今年的第一次线上迎新会议并给大家拜年。特别感谢多年来为 CASA 的成长进步付出时间和心血的各位前会长，Committee 组长核心骨干及 CASA Bulletin 的全体编辑，并且鼓励大家对 CASA 的未来献计献策。她建议每个人能够在新的 一年里发展一个新会员，争取会员人数从现在的七十余人翻倍。

曹会长和王长征前会长特别提到了华裔麻醉医生应该学习印度裔医生为扩大影响力所做的努力，应积极参与 ASA 的各项事务工作和麻醉学会的工作。会中多人发言鼓励大家积极参与 ASA 和地方麻醉学会的各项事务工作。王景平积极建议和筹划在 ASA 年会上建立 CASA 板块，前会长黄佳鹏全力支持并担纲主持人。黄前会长还鼓励大家联系当地的分会主席帮助加入 ASA 下属的各个委员会。李金蕾副会长建议整合 CASA 的资源，统一集中安排国内交流以提高 CASA 的国内能见度。

此外大家还谈到了个人职业发展。李成付着重提到了除去科研和教学能力之外，领导能力和沟通技巧在职业规划和晋升中的重要性。刘恒意强调了在大学医院中寻找导师(Mentor) 以促进自己的专业成长。曹会长提到 CASA 正在策划一系列的线上活动，来指导住院医师或者年轻医生的职业发展。最早建立住院医师群的梁小民致力于帮助年轻医生适应美国文化和顺利结束住院医师培训，并且组织 oral board prep 和 mock interview。梁教授还提出 CASA 组织活动来帮助年轻医生解答疑惑：找工作去学校还是私立，怎样和 CRNA/AA 相处，如何处理工作中出现的紧急情况，以及怎样同病人、外科医生以及同事沟通。

对于各地疫情愈演愈烈的情况，多位会员也分享了各自的抗疫经验。刘宇燕提到虽然感染数和重症病人数很多，但是庆幸现在有了应对 2020 年疫情的经验、药物和疫苗，感觉自己不会像去年一样紧张。多位会员也表示有一些同事不幸感染，而且有的医院择期手术也被迫暂停。李韵平提到了由于孕妇的接种率低，临床中遇到很多阳性的产科病人，给工作带来更大的挑战。

严肃的话题之外，健身锻炼是大家讨论最热烈的项目。仲巍一直在进行铁人三项的训练，最近刚刚完成了人生中的第一次半马。黄建宏前会长给大家介绍了新冠疫情期间风靡美国的 Pickle Ball，因为可以保持 7 尺距离并且简单易学，成了他每个周末的“新宠”。CASA 的创会元老之一的陶青已经取得了帆船执照，新年计划购买自己的帆船。即将搬去加州的前会长汪红，现在醉心于爬山。此外分享健身心得的还有推荐散步小跑的李韵平、刘宇燕，热衷于高尔夫的仲巍、刘恒意和彭勇刚，乒乓球女将陆晓薇，滑雪爱好者麻浩波，喜欢跑步柔道和跆拳道黄佳鹏，舞场男神

李成付和太极拳大师林永健等等。对于健身最专业的非王谧莫属，她的新年目标是减脂和增肌。成员们非常感兴趣，并且深入探讨了怎样测量体脂含量。会长曹锡清提到了早年间在山西介休做“无痛分娩中国行”的时候测体脂的趣事。王谧希望能够成立 Wellness Committee, 来找到志同道合的成员共同健身。

一个半小时的会议在欢声笑语中落下帷幕，大家依依不舍并相约尽快能够线下相聚。



欢快的冰舞，庆祝虎年新春和 2022 年冬奥会！

摄影：王清 MD CASA 华人麻醉医学会

Tri-State CASA Members Celebrate Chinese New Year



当我们德高望重的 CASA 老会长王长征医生发出 Zoom 邀请时， Tri-States CASA 会员高高兴兴地参加了 1 月 30 号晚上的线上“春节联欢”。大家亲切地相互问候，讨论交流的话题层出不穷、多方多面，受益不浅。包括：怎样独立开业和慢性疼痛治疗的进展、有益心智交友网上打牌夺冠的经验、扬帆行船和飞行的体验、摄影爱好和经验的分享、房屋地产股票投资的时机和风险、各家医院新冠疫情的近况和一线医生防护经验的分享。接近 3 小时的时间不知不觉就过去了，大家意犹未尽，只因第二天还得早起上班才罢。

大家虎年大吉、阖家欢乐！

你能认出各位的名字吗？

主编之言

恶性高热及其防治

苗宁, MD

恶性高热 (Malignant Hyperthermia, MH) 是一种常染色体显性遗传的肌肉疾病。至少有六种基因突变可能导致易感性, 其中最常见的是易感者的骨骼肌细胞 Ryanodine 受体基因 (RYR1) 突变。MH 分布于世界各地, 影响所有种族, 好发于年轻人, 男性发病率高于女性。它也是目前所知的唯一可由常规麻醉用药引起围手术期死亡的病症, 虽极为罕见, 但如没有给予特异性治疗药物, 一般的临床措施难以控制持续增高的体温, 死亡率极高。

麻醉诱发药物, 主要是挥发性麻醉药 (Halothane, Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane 等) 和去极化肌松药 (Succinylcholine), 在其作用下, 控制钙释放的异常 Ryanodine 受体导致钙从肌浆网不受调节地进入骨骼肌细胞内, 而致肌细胞浆内钙离子浓度迅速增高, 使骨骼肌强直性收缩, 横纹肌溶解, 体温迅速升高。加速过热会导致广泛的重要器官功能障碍, 同时产生大量乳酸和二氧化碳, 出现酸中毒、低氧血症、高血钾、心律失常和弥散性血管内凝血等一系列变化, 严重者可致患者死亡。

麻醉诱发药物在易感人群触发 MH 的确切机制尚不完全清楚。易感个体并非每次接触麻醉诱发药物时均会出现恶性高热的临床症状。约有一半的患者以前曾接触过麻醉诱发药物而平安无事。极端的例子为一确诊患者在触发 MH 之前接受过大约 30 次全身麻醉 (Harvey K Rosenbaum, 2021)。

如上所述, 全麻手术前常规诊断患者是否发生 MH 的可能性十分困难。家族史或对麻醉的任何不良代谢反应史的详细询问至关重要。高度怀疑 MH 易感人群的确诊通过腿部肌肉活检进行体外挛缩试验。正常肌肉和 MH 肌肉对 caffeine halothane 的收缩反应不同。

临床上对易感人群应避免潜在的诱发因素。如患者出现 MH 体征时, 麻醉诱发药物应立即停用, 吸入 100% O₂, 静脉输液, 注射 Dantrolene-MH 特异有效药物以抑制骨骼肌中的钙释放通道而不影响神经肌肉传递; 快速全身降温以及其他支持措施; 监测体温、血压、心率、呼吸和对治疗的反应, 以及防止重要脏器功能受损。

自从正式承认 MH 的半个多世纪以来, 由于静脉注射 Dantrolene 和一系列对症方法治疗 MH, 患者死亡率从 75% 降至目前的 5% 左右。随着大家越来越清楚 MH 的发病触发因素和快速治疗的规范化, 相信 MH 的死亡率会更进一步得以降低。

Reference

Harvey K Rosenbaum, H. R. (2021). Malignant hyperthermia: Diagnosis and management of acute crisis. *UpToDate*.

本期专题

中国恶性高热的诊治进展

郭向阳 主任
北医三院 麻醉科



恶性高热，劳累性横纹肌溶解及 COVID-19

曹锡清 MD, FASA

Medstar Washington Hospital Center

Washington DC, USA

两年来，COVID-19 蔓延肆虐到世界上的每一个角落，一波接一波的变异株的传播造成触目惊心数量的人群致病和死亡，可谓是我们这代人所经历的最严重的全球公共卫生危机。及时诊断新冠感染对改善患者预后和控制全球传染流行非常重要。

2020 年四月正值纽约市新型冠状病毒病（COVID-19）第一波疫情高峰期，很多医院住满了新冠患者，形成医疗挤兑。美国恶性高热协会（MHAUS）的专家会员组讨论报道，在此期间 MH 电话热线接连收到各个医院 ICU 来电，询问新冠患者的高热诊治，那时的热线电话是疫情前的数倍。截止 2021 年圣诞节前，MH 电话热线三分之二的来电与 COVID 有关，相关症状以高热、低血氧和呼吸机使用中轻度碳酸血症为主。专家认为，高热与患者对病毒感染产生超强的免疫反应造成细胞因子风暴有关，建议针对顽固性高热可以使用丹曲林 2.5mg/kg 一次并观察患者的生命体征，同时使用去甲肾上腺素等维持循环。MHAUS 的 MH 专家热线正在统计治疗的效果。

众所周知的新冠感染常见症状包括失去嗅觉、失去味觉、发烧、咳嗽、肌痛和乏力，儿童中除上述之外以头痛、恶心呕吐等胃肠症状更常见。2020 年中国武汉医生在柳叶刀《Lancet》杂志上首先报道了新冠患者在住院过程中逐渐发生了横纹肌溶解¹，而美国纽约市林肯医学中心则报道了一位年长患者因横纹肌溶解症状就医然后确诊新冠阳性的病例²，横纹肌溶解可以是新冠感染的一个罕见首发症状之一。

这位 88 岁患者因出现双侧大腿无力和严重肌痛到急诊室就医，发现肌酐磷酸激酶（CPK）显著升高至 13,581 units/L. 因检查发现低烧 100.2°F，轻度咳嗽，血氧饱和度 94%进行了新冠和流感的核酸 PCR 检验，结果新冠阳性、流感阴性。虽然在儿童中因病毒感染引起的横纹肌溶解是儿童横纹肌溶解的常见诱因，但在成人和老人中罕见。会引起横纹肌溶解的常见病毒包括流感病毒、HIV、肠病毒、EBV、CMV、腺病毒、疱疹病毒，现在新冠病毒也加入这个行列。病毒诱发横纹肌溶解的致病机制有几种可能假说，COVID-19 诱发横纹肌溶解的机制尚未研究：

1. 病毒直接入侵骨骼肌细胞导致横纹肌溶解；
2. 宿主对病毒感染产生超强的免疫反应造成细胞因子风暴，继而损伤肌肉组织；
3. 病毒产生的毒素在血液循环时破坏细胞膜。

横纹肌溶解的临床处理一般采取积极地大量补液以防出现急性肾衰竭。然而在有心衰的老人

中大量补液有可能加重心衰，也有可能加重新冠患者的低氧血症，特别是已经出现 ARDS 的患者补液更要慎重，所以新冠老年患者出现横纹肌溶解后的围术期管理的确是一大挑战。文章作者建议小量多次 250ML 间歇补液，持续观察血氧，系列采血（8-12h）测肌酐、CPK、肌红蛋白、血钾，出现心衰症状可以利尿保肾，维持血氧。发生局部肌无力、肌痛的新冠患者应该高度警惕伴随横纹肌溶解的可能性，有基础心功能下降的老年患者风险很高，需密切观察和谨慎处理才能改善患者预后。

2019 年年初美国恶性高热协会（MHAUS）举办会议，探讨了六个重要的尚未解决的有关恶性高热易感性及发生急性恶性高热患者的最佳临床管理的临床问题。会后发表了有关 MH 患者临床管理的专家共识，包括³：

在没有货或不使用挥发性吸入麻药的机构，储备琥珀酰胆碱只是为应急才用，需要准备多少丹曲林？

咀嚼肌僵直的定义是什么？与 MH 的关系？发生时应如何处理？

MH 易感性与热-或运动-相关的横纹肌溶解之间的关系？

应该给哪些以循证医学为基础的干预建议来缓解与 MH 有关的高热？

治疗急性 MH 后，应该继续给多少丹曲林以及给多长时间？什么标准应该用来决定可以停用丹曲林治疗？

有怀疑个人或家族 MH 病史的患者在进行确诊试验之前能安全地被麻醉吗？

文章阐述了专家共识的产生过程和每一个尚未回答的临床问题的结局。其中一条就是 MH 易感性与热休克或过劳运动诱发的横纹肌溶解的关系。一些非麻醉状态下由酷暑高热、运动、压力大或病毒诱发的类似 MH 状况可以表现出与麻醉药诱发的 MH 完全相同的临床症状，例如高热、肌肉僵直和横纹肌溶解并发展成可能导致威胁生命的高血钾症。更有甚者，一些热休克病例使用治疗 MH 的拮抗剂丹曲林治疗也很有效。提出的问题是：

1) 在缺乏已经明确诊断的检查结果的情况下，这些有非麻醉状况下类似 MH 症状既往史的患者需要全麻手术时，是否要考虑他们是 MH 易感者？

2) 怀疑或已经证实的 MH 易感者是否比普通人群在非极限水平下锻炼或暴露于酷热环境时增加了发生非麻醉下类似 MH 综合征的危险性？

3) 这些患者何时应该被推荐会诊，进行 MH 易感性的基因检测甚至肌肉活检以明确诊断？

4) 如果这些人确实携带更高的危险性，那么这类人是否应该改变他们的生活方式而避免发生这些状况？他们是否应该避免成为参与竞技的运动员？这些人是否应该避免成为野战军的士兵？

5) 应该推荐什么干预措施减轻与 MH 相关的高热？

专家共识答案是：

1) MH 和类似 MH 的疾病关系已被人和动物的研究和一系列的病例报告和系列所证实⁴。许多病例报道的确有下列患者存在，即有劳累性热病（EHI）或劳累性横纹肌溶解（ERM）既往史的患者全麻时接触了 MH 诱发药物发展成 MH，或者 CHCT 实验证实阳性。这些非麻醉下横纹肌溶解事件临床上表现图谱很广，从轻微症状，如热天气运动时肌肉持续痉挛，涵盖到严重的肌肉破裂、横纹肌溶解或高血钾造成死亡。这些人需要全麻手术时，避免在术前 72h 内进行剧烈运动。若同时有病毒感染也会增加发生 MH 的危险性。这些环境因素似乎预激了有遗传缺陷的肌肉细胞，使其在术中万一遇到 MH 诱发剂时更容易发生 MH。这类患者在没有确定病因的情况下术中要避免使用 MH 诱发剂⁵。

2) 从反面论证，许多病例报道也证实，已知的 MH 易感者在酷暑状况或剧烈运动时或两者同时存在时发展为严重的或致死性的 MH 综合征⁶。已经估计与 MH 相关的 RYR1 致病基因大约占 EHI 或 ERM 总数的 20-30% 的病例。

3) 综合各种文献和讨论，MH 专家共识认为，尚无足够的证据可以确定性预测 EHI 和 ERM 患者中 MH 的易感性。出现非麻醉下类似 MH 症状的患者应该每个病例分别考虑，具体情况具体分析是否有纳入 MH 易感性的可能，高度怀疑的病例可以转送专家会诊，进一步实施肌肉活检 CHCT 收缩实验或测试是否携带 MH 致病基因⁷。MH 热线咨询专家们同意以下因素与 MH 相似疾病的临床特征有关，有可能增加了 MH 易感者的危险，这些因素包括但不限于：

- a. 剧烈运动后延迟了恢复基础肌肉功能的时间（超过一周）
- b. 休息至少两周后仍有持续的 CK 升高超过正常值上限的 5 倍以上
- c. 横纹肌溶解并发急性肾损伤在两周内没有恢复到基础值者
- d. 有个人或家族反复肌肉痉挛或严重肌痛既往史者，这些症状影响到每日生活中的各种活动
- e. 有个人或家族成员服用他汀类药物后发生横纹肌溶解者
- f. CK 峰值 > 100,000 U/L

然而，如果某项活动同时有很多人经历 EHI 或 ERM，那么专家认为这种状况不太会怀疑与 MH 易感性有关。比如马拉松比赛或在炎热或潮湿天气举行运动队集训模拟比赛时。作为麻醉医生，我们术前必须与患者、家属、教练和其家庭医生沟通以保证能够及时识别既往那些 MH 类似事件，术中提高警惕。

4) MH 专家们也一致同意，对尚未发生 EHI 和 ERM 的已知 MH 易感者，不应该限制他们的活动，患者可以参加竞技性的体育运动。但是建议这些患者佩戴 MH 易感者标记，并有责任告知照顾他们的医护人员他们的 MH 易感者现状。如果 MH 易感者曾有过热或运动诱发的不良反应既往史，那么就应该以他们的个人经验为基础参照来限制运动并咨询 MH 专家、神内专家或熟悉 MH 和 EHI 的运动医学专家⁸。也要告知 MH 易感者亲属，让亲属们熟悉他们的家族史，剧烈运

动前咨询专家，小心发生 EHI 或 ERM。美国军队规定有 MH 家族史的人员不符合入伍条件⁹。

5) 对于与 MH 相关的高热，应该在立即停止诱发因素后用静脉丹曲林治疗¹⁰，并采取冰袋、冰浴等外部降温方法，如果手术中使用呼吸机应该立即提高通气量。原则上降温方式分为三大类：药物降温、无创和有创降温。药物治疗高热包括丹曲林、对乙酰氨基酚(泰诺)和非激素类抗炎药。如果临床上怀疑 MH，应该毫不迟疑地立刻使用丹曲林，这是唯一的 MH 特效药，而泰诺和其他非激素类抗炎药对 MH 引起的高热治疗效果还没有确定。2017 年 FDA 审查了 Eagle 药厂的 Ryanodex (丹曲林钠纳米新型制剂) 用于热休克治疗的申请报告后要求更多的临床数据。Eagle 制药公司申明，58.3%的热休克模型猪注射 Ryanodex 后完全逆转了 EHS 和高代谢危像，而没有使用 Ryanodex 的仅用物理降温的一组猪只有 9.1%逆转。2015 年 9 月在沙特阿拉伯麦加朝圣人群的热休克患者中首次使用 Ryanodex，结果表明，Ryanodex 的 EHS 治愈率比传统的浸入冰浴和挥发冷却的方法明显升高。2019 年 11 月，Eagle 制药宣布目前已经有 41 名热休克患者采用 Ryanodex 治疗，再度提交 FDA 时仍未获批，需要更多数据¹¹。

有创降温包括向膀胱、直肠、胃和腹腔内灌注冰盐水、食道热交换器、血管内热交换 (ECMO) 和心肺体外循环。体温降到 38°C 时需要停止积极地降温。

对已经明确诊断携带 RYR1 致病突变有 MH、ERM 或 EHI 既往史的患者，运动前口服丹曲林预防 ERM 和 EHI 的研究最近引起关注。加拿大多伦多医院瑞阿兹领导的 MH 研究室跟踪这类患者，既往有清醒型 MH 史的患者运动前需要口服丹曲林维持，运动量因人而异，在感染、酷暑、湿热和负重情况下避免运动¹²。常用小剂量为每日 3~4 次，一次 100mg (私人通讯)，实践经验表明这样做可以有效地控制运动后 CK 水平和肌痛、肌弱和防止横纹肌溶解。

70-80% 的劳累性横纹肌溶解 (Exertional Rhabdomyolysis, ERM) 与恶性高热无关。最后再复习巩固劳累性横纹肌溶解的管理和重新恢复运动的指南。

A. ERM 的临床管理

1. 生理性 ERM 患者的门诊随访

- 休息 72h, 鼓励口服补水
- 夜晚连续 8h 睡眠
- 如果与热休克相关的 ERM, 要在有空调的房间静养
- 如果体温超过 40°C, 要检查是否发生 ERM
- 禁止运动
- 停药有可能会引起 ERM 的医药、禁药和毒品
- 72h 后复查 CK 和血尿酸:

-CK < 5 倍正常值上限和正常血尿酸: 不需进一步检查

- 每隔 72h 回访和重复化验直到 CK<5 倍正常值
- CK≥ 5 倍正常值上限或异常血尿酸超过 2 周：推荐专家咨询
- CK≥50 倍正常值 (10,000U/L)：再次发生 ERM 需要立即治疗

2. 临床有显著意义的 ERM 患者的诊疗

- 多补水：尽快开始静脉补液，最好是肌肉损伤的 6 小时内，至少 24h 的补液速度要维持在尿量成人≥300 ml/h
- 入住 ICU，大量补液情况下仍无尿或寡尿的、重度酸中毒和严重高血钾的患者考虑腹腔透析或血液透析
- 注射甘露醇只能给那些尽管补液适当仍然不能维持尿量在 300ml/h 的患者
- 只有必要时为了纠正系统的酸中毒才使用碳酸氢钠
- 取消有可能会引起 ERM 的医药、禁药和毒品
- MH 急救微信群报道中国有些医院发生严重肌红蛋白血症时采取血滤去除肌红蛋白成功治疗 DIC 的个例。

B. ERM 患者重新参加体育运动的指南¹³

ERM 事件发生后患者不再有症状四周后可以重新开始运动，根据是否怀疑有基因疾病采用不同的处理方法。

1. 没有怀疑基因异常者：

- 开始轻度非强力性体力活动
- 一周后就医复查
- 如果开始恢复运动时仍有临床症状（肌无力、肿胀或肌痛）需要每周复查
- 只有在没有复发临床症状的前提下，才能逐渐增加运动强度和时间
- 避免不熟悉的锻炼方式，特别是异乎寻常的训练
- 必要时在医疗单位随访

2. 怀疑基因异常者：

补充建议：

- 寻求一位对遗传性肌病患者的训练有经验的理疗师/运动医学专家/康复医学专家
- 佩戴一个 SOS 项链
- 非常缓慢地恢复到较低强度的训练日程
- 严格避免强力运动和其他会导致横纹肌溶解的危险因素（非法禁药、医药、保健品、病毒感染）的组合

- 严格避免不熟悉的运动，特别是疯狂古怪的训练
- 防止运动时脱水
- 在湿热环境下要限制运动强度
- 如果出现劳累性肌痛要告知医生并检查 CPK 水平

对有代谢性肌病的补充建议：

- 防止空腹禁食
- 避免运动前即刻服糖（Tarui 病）
- 常规进入第二风现象（McArdle 病）
- 在代谢分解应激状态下避免运动，比如感染（脂肪酸氧化病）

对有 RYR1-相关的 ERM 的补充建议：

- 防止极端热环境和强力运动的组合
- 不要服用咖啡或其他兴奋剂
- 强度运动期间限制饮酒

对有镰状细胞特征的补充建议：

- 患者应该无临床症状
- 运动前、之中、后防止脱水
- 在没有医嘱时运动前不要服用咖啡、兴奋剂或禁药
- 在存在与镰状细胞特征相关的横纹肌溶解的诱发剂时避免运动（潮热天气、高原、同时有感染等）
- 评估与镰状细胞特征相关的运动时晕厥的既往史（ECAST）并进一步咨询

越来越多的研究证实，反复出现 ERM 的患者其发病机制涉及了不同的异常蛋白，而由于骨骼肌内质网上负责控制钙离子进入细胞的兰尼定受体 I 型（RYR1）的变异而引发的 ERM 占有 20-30%的比例，这类患者可能有 RYR1 相关的先天肌病，也与 MH 共享相同的致病基因，使用 MH 特效药丹曲林可以有效地预防和治疗与 RYR1 突变有关的 ERM。既往有 ERM、EHS 并高度怀疑是清醒型 MH 的患者，平时甚至口服丹曲林维持者，如果需要手术应该提高警惕，准备好静脉丹曲林和 MH 急救车，避免使用 MH 诱发剂，保护肾功能，防止发生横纹肌溶解。2018 年一个病例报道一名 36 岁有清醒 MH 史的非裔美国人行腹腔镜下胆囊切除术的麻醉管理方案可以借鉴

14。

参考文献

1. Jin M, Tong Q: Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020, 26: 10.3201/eid2607.200445
2. Suwanwongse K, Shabarek N: Rhabdomyolysis as a Presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease. April 6, 2020 *Cureus* 12(4): e7561. DOI 10.7759/cureus.7561
3. RS Litman, et al. Consensus statement of the malignant hyperthermia association of the United States on unresolved clinical questions concerning the management of patients with malignant hyperthermia. *Anesth & Analg* 2019, 128: 652-9
4. JR Lopez et al. Malignant hyperthermia, environmental heat stress, and intracellular calcium dysregulation in a mouse model expressing the p.G2435R variant of RYR1. *BJA* 2018, 121(4): 953-61
5. H Terasaki et al. Anesthetic management of a patient with a history of rhabdomyolysis for dental treatment. *Anesth Prog* 2017, 64: 251-2
6. M Poussel et al. Exertional heat stroke and susceptibility to malignant hyperthermia in an Athlete: Evidence for a link? *J Athletic Training* 2015, 50(11): 1212-14
7. N Sambughin et al. Pathogenic and rare deleterious: variants in multiple genes suggest oligogenic inheritance in recurrent exertional rhabdomyolysis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2018, 16:76-81
8. J Capacchione. What more can we learn from Jordan McNair? *Current Sports Med Reports* 2019, 18(5): 161-2
9. MA Lee et al. Malignant hyperthermia susceptibility and fitness for duty. *Mil Med* 2017, 182: e1854-7
10. S Inan et al. The Cytoprotective Effects of Dantrolene: A Ryanodine Receptor Antagonist. *Anesth Analg* 2010, 111:1400-10
11. LM Wilson. Eagle Pharmaceuticals Announces Enrollment of Additional Exertional Heat Stroke Patients at the 2019 Hajj Pilgrimage. *Businesswires.com* 2019, November 12
12. S Riazi et al. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology* 2018, 128(1): 168-80
13. RS Scalco et al. Exertional rhabdomyolysis: physiological response or manifestation of an underlying myopathy? *BMJ Open Sport Exerc Med* 2016, Sep 7; 2 (1): e000151
14. E Nelson et al. Management of a patient with a history of nonanesthesia-related malignant hyperthermia undergoing laparoscopic cholecystectomy: a case report. *Anesth Analg Practice* 2018, 11: 137-9

丹曲林新用途的探索

石贇 MD

复旦大学附属儿童医院麻醉科

魏华峰 MD

美国宾夕法尼亚大学医学院麻醉科

石贇医生



丹曲林是一种突触后肌肉松弛剂。经典肌松药通过作用于突触后乙酰胆碱受体起到肌肉麻痹作用，而丹曲林发挥肌肉松弛作用的机制与之不同。丹曲林是肌浆网上的 RYR1 受体拮抗剂，通过抑制肌浆网的钙离子释放，减少每个肌节内钙离子浓度，钙不能与肌动蛋白细丝上的肌钙蛋白结合，使肌动蛋白上与肌球蛋白的结合位点无法暴露，两者的兴奋-收缩耦合作用减少，最终降低肌肉细胞的收缩性和能量消耗¹。

目前 FDA 批准使用丹曲林的适应症包括恶性高热治疗及预防，由上运动神经元病变引起的慢性痉挛。由于丹曲林具有降温、解痉、减少能耗等作用，也有病例报道将之用于治疗抗精神药物恶性综合征²、过量服用 2, 4-二硝基苯酚（一种禁用的“减肥药”）³、摇头丸中毒⁴和热休克⁵等，当然这些都属于说明书外用途。

哺乳类动物体内 RYR 受体存在三种亚型：RYR1（主要存在于骨骼肌）、RYR2（主要存在于心肌）以及 RYR3（主要存在于大脑），ryanodine 受体亚型具有同质性，体外实验已经证明丹曲林同样可以稳定 RYR3，由此（主要位于神经系统的）RYR3 与丹曲林互相作用的临床转化将非常有趣。魏教授长期关注并研究丹曲林在典型神经退行性病变—阿尔茨海默症（Alzheimer's Disease, AD）的发病与治疗分子机制中的作用，现将魏教授领衔的实验室--Wei Lab 多年工作成果介绍如下。

魏教授在 20 年前就验证了丹曲林通过稳定神经元细胞内钙离子对退行性病变的大脑⁶或神经元⁷产生神经保护作用，而 AD 是典型的神经退行性病变，AD 患者⁸⁻⁹和 AD 模型动物¹⁰的大脑中 RYR 受体数量异常增加且功能异常活跃。神经元内钙离子平衡紊乱参与 B 淀粉样蛋白（amyloid β -protein, A β ）病理病变¹¹，影响突触可塑性和功能¹²，导致神经元损伤丢失¹³等一系列病理改变，最终造成大脑功能障碍。因此，Wei Lab 将目光聚焦于 AD，期望通过丹曲林抑制 RYR 受体的激活和开放时间纠正 RYR 介导的钙失调，及其所引起的一系列 AD 大脑的神经退行性病理病变，从而改善认知功能障碍。

虽然最早（2010年）试图使用丹曲林治疗AD小鼠的作者发现，小鼠经过治疗后大脑中的A β 病变加重，但是他们并没有对这些小鼠进行行为学检测¹⁴。2012年彭俊（中山大学孙逸仙纪念医院）等人在Wei Lab首次报道了在11个月丹曲林治疗后（2-13月龄），3XTG小鼠大脑中的淀粉样斑块水平明显降低，小鼠的学习记忆能力有所提高¹⁵。此后陆续有实验室发表了相关的体内实验和体外实验的结果，从多个方面探讨了丹曲林对AD大脑或AD神经元的神经保护作用，包括：减少A β 和淀粉样斑块的堆积^{10-11, 16}，减少神经元突触功能不全^{17, 18}，减少AD大脑海马区神经元或体外培育的原代AD神经元的死亡¹⁹，改善各种转基因AD小鼠/大鼠的学习记忆缺陷²⁰。

虽然这些早期研究都提示丹曲林对AD的治疗极具潜力，但这些研究中AD动物都在疾病的症状前期开始丹曲林治疗（大约2月龄），根据模型动物的表型性状，此时动物尚未发病，即没有认知障碍的表现，甚至尚未出现斑块和神经缠结的病理改变，仅能在一些脑区检测到细胞内免疫活性改变²¹。换言之，这些研究结果的临床转化要求临床医生在病人尚未发病、甚至尚未出现典型的病理改变时开始治疗，这对于目前主要根据临床表现来诊断AD的临床现状来说，是很难达到的。

为使实验设计更贴近临床，吴震（华中科技大学同济医学院附属同济医院）等人在Wei Lab尝试用丹曲林治疗老年3XTG小鼠（15-21月龄），并于2015年发表了他的研究发现。遗憾的是，虽然病理学检测可以证实经治AD小鼠大脑中6E10明显减少，Tau蛋白也有减少的趋势，但是所有小鼠的记忆学习能力没有显著差异²²。也许是受小鼠的“高龄”影响（普通小鼠寿命24个月左右），小鼠在水迷宫实验中的表现不仅仅受限于疾病，还可能与年龄相关的其他缺陷有关，如注意力缺陷、处理空间能力障碍、空间探索能力等²³。于是，石贇（复旦大学附属儿科医院）等人在Wei Lab利用另一种模型动物--5XFAD小鼠再次做了类似的实验²⁴。之所以选择5XFAD小鼠，是因为其AD大脑病理改变与认知障碍表现均出现早、进展迅速，通常小鼠在2月龄（性成熟期，通常认为相当于人类10-20岁）就出现明显淀粉样蛋白沉积和胶质增生，6月龄时（成年期，通常认为相当于人类20-30岁）已出现明显学习记忆能力障碍²⁵。为了更好地验证丹曲林的治疗作用，此次实验的设计决定当小鼠在这两个年龄点分别开始丹曲林治疗，并且在小鼠6月龄和11月龄时（成年期，通常认为相当于人类40-50岁）分别对这些小鼠做相关的行为学和病理学检测。结果发现，症状前AD小鼠经治后，在6月龄时并未发病，不仅如此，即使是发病后的AD小鼠，经过丹曲林治疗后学习记忆能力得到显著改善，甚至与正常小鼠没有明显差异²⁴。这个研究证实，丹曲林对AD不仅具有延缓和预防作用，还具有逆转疾病进展的作用，这一结论无疑是令人振奋的，展示了丹曲林对AD治疗具有极大的临床现实意义，并且我们相信这一结果也会推动相关研究早日进入临床。

Wei Lab对其治疗的分子机制也做了探索性研究。王勇（广州中医药大学第一附属医院）等人利用AD病人的诱导性多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSC）观察AD神经干

细胞在体外的分裂与分化情况，以及分化为神经元后突触形成的情况，结果发现 AD 干细胞的分裂、向神经元的分化、及分化为神经元后其突触成形与连接均显著差于普通神经干细胞，而丹曲林孵育后这些情况都得以纠正²⁶，这提示丹曲林可能通过神经发生与突触发生途径达到治疗作用。美国麻醉医师协会对丹曲林这一新用途的研究也表现出强烈的兴趣，该研究荣获 2018 年美国麻醉医师协会年会十佳摘要奖。

丹曲林使用于神经系统疾病治疗的局限性是，丹曲林穿透血脑屏障的效率很低²⁷，因此 Wei Lab 未来的研究方向除了证实和探索丹曲林对退行性疾病的治疗作用及其分子机制，还需要进一步研究如何促进药物通过血脑屏障，使脑内药物浓度增加的同时血中药物浓度降低，从而在增强药物脑治疗作用的同时，减少全身副作用的发生。有研究表明，经鼻给药是治疗脑疾病给药时一个很好的选择，与经静脉给药不同，药物可以经过其他途径直接进入大脑而起效²⁸⁻²⁹。因此，王金韬（华中科技大学同济医学院附属同济医院）等人在 Wei Lab 尝试采用经鼻给药的方式治疗 AD 小鼠，并做了初步的药代动力学研究。结果发现，与口服给药相比，经鼻给药虽然没有明显增加药物通过血药屏障，但丹曲林在脑内浓度峰值更高，且持续时间更久，这预示着也许经鼻给药的方式可以减少用药剂量³⁰。在石贇等人的研究中也发现，与经皮注射给药相比，经鼻给药后丹曲林在脑内浓度更高，同时血内药物浓度更低，这预示着丹曲林经鼻给药相比经皮注射给药更容易通过血脑屏障，且与之相应的是，经鼻丹曲林治疗的 AD 小鼠也显示出比经皮注射治疗小鼠更好的效果²⁴。并且，长达 10 个月的经鼻给药并没有对这些小鼠的鼻粘膜产生不良的作用：既没有病理学结构异常（北京大学人民医院姜柏林等人的文章已被接收），也没有嗅觉功能异常²⁴。

我们知道，目前为止上百个致力于终止淀粉样病变的临床药物实验均以失败告终，也许将来在 AD 治疗领域的研究目标应当做一些改变。RYR 的作用已被证明在 AD 发病中具有重要意义，未来的研究需要确认丹曲林如何通过 RYR 途径对 AD 的发病与发展产生作用，并且进一步探索如何促进丹曲林透过血脑屏障产生更好的治疗效果。

References

- [1] R. Zucchi, S. Ronca-Testoni, The sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ channel/ryanodine receptor: modulation by endogenous effectors, drugs and disease states, *Pharmacol Rev*, 49 (1997) 1-51.
- [2] L. Kuhlwilm, C. Schonfeldt-Lecuona, M. Gahr, B.J. Connemann, F. Keller, A. Sartorius, The neuroleptic malignant syndrome-a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome, *Acta Psychiatr Scand*, 142 (2020) 233-241.
- [3] K.T. Kopeck, T. Kim, J. Mowry, S. Aks, L. Kao, Role of dantrolene in dinitrophenol (DNP) overdose: A continuing question?, *Am J Emerg Med*, 37 (2019) 1216 e1211-1216 e1212.
- [4] T. Russell, S. Riazi, N. Kraeva, A.C. Steel, L.A. Hawryluck, Ecstasy-induced delayed rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome in a patient with a novel variant in the ryanodine receptor type 1 gene, *Anaesthesia*, 67 (2012) 1021-1024.
- [5] C. Reske-Nielsen, K. Schlosser, R.C. Pascucci, J.A. Feldman, Is It Exertional Heatstroke or Something More? A Case Report, *J Emerg Med*, 51 (2016) e1-5.
- [6] H. Wei, D.C. Perry, Dantrolene is cytoprotective in two models of neuronal cell death, *J Neurochem*, 67 (1996) 2390-2398.

- [7] H. Wei, P. Leeds, R.W. Chen, W. Wei, Y. Leng, D.E. Bredesen, D.M. Chuang, Neuronal apoptosis induced by pharmacological concentrations of 3-hydroxykynurenine: characterization and protection by dantrolene and Bcl-2 overexpression, *J Neurochem*, 75 (2000) 81-90.
- [8] A.M. Bruno, J.Y. Huang, D.A. Bennett, R.A. Marr, M.L. Hastings, G.E. Stutzmann, Altered ryanodine receptor expression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Neurobiol Aging*, 33 (2012) 1001 e1001-1006.
- [9] S. Chakroborty, I. Goussakov, M.B. Miller, G.E. Stutzmann, Deviant ryanodine receptor-mediated calcium release resets synaptic homeostasis in presymptomatic 3xTg-AD mice, *J Neurosci*, 29 (2009) 9458-9470.
- [10] J. Liu, C. Supnet, S. Sun, H. Zhang, L. Good, E. Popugaeva, I. Bezprozvanny, The role of ryanodine receptor type 3 in a mouse model of Alzheimer disease, *Channels (Austin)*, 8 (2014) 230-242.
- [11] R. Bussiere, A. Lacampagne, S. Reiken, X. Liu, V. Scheuerman, R. Zalk, C. Martin, F. Checler, A.R. Marks, M. Chami, Amyloid β production is regulated by β 2-adrenergic signaling-mediated post-translational modifications of the ryanodine receptor, *J Biol Chem*, 292 (2017) 10153-10168.
- [12] J. McDaid, S. Mustaly-Kalimi, G.E. Stutzmann, Ca(2+) Dyshomeostasis Disrupts Neuronal and Synaptic Function in Alzheimer's Disease, *Cells*, 9 (2020).
- [13] J. Yao, B. Sun, A. Institoris, X. Zhan, W. Guo, Z. Song, Y. Liu, F. Hiess, A.K.J. Boyce, M. Ni, R. Wang, H. Ter Keurs, T.G. Back, M. Fill, R.J. Thompson, R.W. Turner, G.R. Gordon, S.R.W. Chen, Limiting RyR2 Open Time Prevents Alzheimer's Disease-Related Neuronal Hyperactivity and Memory Loss but Not β -Amyloid Accumulation, *Cell Rep*, 32 (2020) 108169.
- [14] H. Zhang, S. Sun, A. Herreman, B. De Strooper, I. Bezprozvanny, Role of presenilins in neuronal calcium homeostasis, *J Neurosci*, 30 (2010) 8566-8580.
- [15] J. Peng, G. Liang, S. Inan, Z. Wu, D.J. Joseph, Q. Meng, Y. Peng, M.F. Eckenhoff, H. Wei, Dantrolene ameliorates cognitive decline and neuropathology in Alzheimer triple transgenic mice, *Neurosci Lett*, 516 (2012) 274-279.
- [16] C. Overk, E. Masliah, Perspective on the calcium dyshomeostasis hypothesis in the pathogenesis of selective neuronal degeneration in animal models of Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement*, 13 (2017) 183-185.
- [17] H. Zhang, J. Liu, S. Sun, E. Pchitskaya, E. Popugaeva, I. Bezprozvanny, Calcium signaling, excitability, and synaptic plasticity defects in a mouse model of Alzheimer's disease, *J Alzheimers Dis*, 45 (2015) 561-580.
- [18] S. Chakroborty, C. Briggs, M.B. Miller, I. Goussakov, C. Schneider, J. Kim, J. Wicks, J.C. Richardson, V. Conklin, B.G. Cameransi, G.E. Stutzmann, Stabilizing ER Ca2+ channel function as an early preventative strategy for Alzheimer's disease, *PLoS One*, 7 (2012) e52056.
- [19] K.M. Chung, E.J. Jeong, H. Park, H.K. An, S.W. Yu, Mediation of Autophagic Cell Death by Type 3 Ryanodine Receptor (RyR3) in Adult Hippocampal Neural Stem Cells, *Front Cell Neurosci*, 10 (2016) 116.
- [20] S.C. Hopp, H.M. D'Angelo, S.E. Royer, R.M. Kaercher, A.M. Crockett, L. Adzovic, G.L. Wenk, Calcium dysregulation via L-type voltage-dependent calcium channels and ryanodine receptors underlies memory deficits and synaptic dysfunction during chronic neuroinflammation, *J Neuroinflammation*, 12 (2015) 56.
- [21] R. Belfiore, A. Rodin, E. Ferreira, R. Velazquez, C. Branca, A. Caccamo, S. Oddo, Temporal and regional progression of Alzheimer's disease-like pathology in 3xTg-AD mice, *Aging Cell*, 18 (2019) e12873.
- [22] Z. Wu, B. Yang, C. Liu, G. Liang, M.F. Eckenhoff, W. Liu, S. Pickup, Q. Meng, Y. Tian, S. Li, H. Wei, Long-term dantrolene treatment reduced intraneuronal amyloid in aged Alzheimer triple transgenic mice, *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 29 (2015) 184-191.
- [23] M.D. Lindner, Reliability, distribution, and validity of age-related cognitive deficits in the Morris water maze, *Neurobiol Learn Mem*, 68 (1997) 203-220.
- [24] Y. Shi, L. Zhang, X. Gao, J. Zhang, M. Ben Abou, G. Liang, Q. Meng, A. Hepner, M.F. Eckenhoff, H. Wei, Intranasal Dantrolene as a Disease-Modifying Drug in Alzheimer 5XFAD Mice, *J Alzheimers Dis*, 76 (2020) 1375-1389.
- [25] H. Oakley, S.L. Cole, S. Logan, E. Maus, P. Shao, J. Craft, A. Guillozet-Bongaarts, M. Ohno, J. Disterhoft, L. Van Eldik, R. Berry, R. Vassar, Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation, *J Neurosci*, 26 (2006) 10129-10140.
- [26] Y. Wang, G. Liang, S. Liang, R. Mund, Y. Shi, H. Wei, Dantrolene Ameliorates Impaired Neurogenesis and Synaptogenesis in Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Patients with Alzheimer's Disease, *Anesthesiology*, 132 (2020) 1062-1079.
- [27] E.W. Wuis, N.V. Rijntjes, E. Van der Kleijn, Whole-body autoradiography of ¹⁴C-dantrolene in the marmoset monkey, *Pharmacol Toxicol*, 64 (1989) 156-158.
- [28] R.K. Badhan, M. Kaur, S. Lungare, S. Obuobi, Improving brain drug targeting through exploitation of the nose-to-brain route: a physiological and pharmacokinetic perspective, *Curr Drug Deliv*, 11 (2014) 458-471.
- [29] D. Mittal, A. Ali, S. Md, S. Baboota, J.K. Sahni, J. Ali, Insights into direct nose to brain delivery: current status and future perspective, *Drug Deliv*, 21 (2014) 75-86.
- [30] J. Wang, Y. Shi, S. Yu, Y. Wang, Q. Meng, G. Liang, M.F. Eckenhoff, H. Wei, Intranasal administration of dantrolene increased brain concentration and duration, *PLoS One*, 15 (2020) e0229156.

MALIGNANT HYPERTHERMIA

Mohammad Yousef, MD, Associate Research Physician
Andrew Mannes, Chief, Senior Research Physician
Department of perioperative medicine
Clinical Center, NIH

Epidemiology

Malignant hyperthermia (MH) manifests clinically as a hypermetabolic crisis when an MH-susceptible (MHS) individual is exposed to a certain anesthetic trigger leading to a result of calcium overload within the skeletal muscle cell that leads to sustained muscular contraction and breakdown (rhabdomyolysis), cellular hypermetabolism, anaerobic metabolism, acidosis, and their sequelae.

The exact incidence of Malignant Hyperthermia is unknown, but the incidence varies depending on the concentration of MH families in a given geographic area. For example, high incidence areas in the United States include Wisconsin, Nebraska, West Virginia and Michigan. MH cases have been reported ranging from 1/5,000 – 1/100,000 anesthetics, which vary regionally and are highest in children and young adults.

The prevalence of genetic change that predisposes to MH is much higher, where roughly one in 2,000 patients harbor a genetic change that makes them susceptible to MH, and there are over 80 known genetic defects associated with MH. MH susceptibility is inherited with an autosomal dominant inheritance pattern. This means that children and siblings of a patient with MH susceptibility usually have a 50% chance of inheriting a gene defect for MH, and hence would also be MH susceptible and may develop an MH reaction upon exposure to triggers. MH-susceptible persons have a mutation that results in the presence of abnormal proteins in the muscle cells of their body. Mutations encoding for abnormal Ryanodine receptors (RYR1) or Dihydropyridine (DHP) receptors have been found in a majority of MHS patients.

MH occurs in all ethnic groups in all parts of the world. Reactions occur more frequently in males than females (2:1). Children under 19 years account for 45 to 52 percent of reported events.

Estimates of mortality from MH have come from data derived from the National Inpatient Sample, and from reports submitted to the North American Malignant Hyperthermia Registry (NAMHR). Mortality from MH has declined significantly with the routine use of end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) monitoring and availability of dantrolene, and is reported to be between 6 and 10 percent.

In an analysis of suspected MH reports submitted to Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) between 1987 and 2006, there were 84 cases of likely MH, and 8

Dr. Mohannad Yousef



patients who died. Patients whose temperature was not monitored were at least twice as likely to die. All deaths occurred in patients with a peak temperature of 38.9°C or higher.

Pathophysiology

Approximately 55 percent of MH cases in the United States and Canada have included the administration of succinylcholine, either alone or in combination with potent volatile anesthetics (i.e., desflurane, halothane, isoflurane, or sevoflurane). The risk may increase when succinylcholine is used in combination with volatiles, but it is important to know that not everyone who has a gene defect linked to MH develops the MH crisis upon each exposure to the triggering anesthetics (thus a lack of a previous response cannot be ensure safe use of these agents).

When these muscle cells are exposed to these anesthetic triggers, it causes an abnormal release of calcium from the sarcoplasmic reticulum (a storage site for calcium) in the muscle cell, which results in a sustained muscle contraction and thus an abnormal increase in metabolism and heat production. The accelerated levels of aerobic and anaerobic metabolism produce carbon dioxide and cellular acidosis, and deplete oxygen and adenosine triphosphate(ATP), the source of cellular energy, and die, leading to rhabdomyolysis and releasing large amounts of potassium into the bloodstream, causing hyperkalemia, exhibited by peaked T waves, QRS widening, PVCs, followed by ventricular (cardiac) arrhythmias. The muscle pigment myoglobin is also released from the muscle cells and may be toxic to the kidney. MH has also been linked to a rare disorder of muscles including Central Core disease; King Denborough Syndrome (a rarer muscle syndrome) and Multiminicore disease. But patients with muscle disorders, such as Duchenne muscular dystrophy, should be carefully evaluated by their anesthesiologist prior to surgery because patients with certain forms of muscular dystrophy may similarly develop life-threatening disturbances and muscle destruction on exposure to the triggering agents for MH. The clinical event may resemble MH in many ways, but is not considered “true” MH.

Clinical Signs

Malignant Hyperthermia may occur at any time during anesthesia and in the early postoperative period. The earliest signs **are tachycardia, rise in end-tidal carbon dioxide concentration despite increased minute ventilation, and muscle rigidity**, especially following succinylcholine administration. A change to anaerobic metabolism worsens acidosis with the production of lactate, resulting in a mixed respiratory/metabolic acidosis and once energy stores are depleted, rhabdomyolysis occurs and results in hyperkalemia and myoglobinuria. Hyperthermia may occur early or may be delayed following the initial onset of symptoms. In some cases, core body temperature rises as much as 1°C every few minutes. Left untreated, these changes can cause cardiac arrest, kidney failure, blood coagulation problems (DIC), internal hemorrhage, brain injury, liver failure, and may be fatal.

Pediatric patients with acute MH present somewhat differently at different ages. In a retrospective analysis of data on patients under 18 years of age from the North American Malignant Hyperthermia Registry (NAMHR), the most commonly observed physical findings in all children were sinus tachycardia (73.1 percent), hypercarbia (68.6 percent), and rapid temperature increase (48.5 percent).

The youngest children (age 0 to 24 months) were half as likely to have muscle rigidity, but had skin mottling more often than older children and also had higher peak lactic acid, and lower peak CK levels.

Children age 25 months to 12 years had lower maximum ETCO_2 and carbon dioxide tension (PaCO_2) compared with the youngest and oldest age groups, but were over three times more likely to have masseter spasm.

Children age 12 to 18 years had higher peak potassium levels, higher maximum temperatures, were more likely to sweat, and took longer to reach their maximum ETCO_2 levels.

Laboratory findings that support the diagnosis of MH include a mixed metabolic and respiratory acidosis, Hyperkalemia, Elevated creatine kinase (CK) and myoglobinuria, or disseminated intravascular coagulation (DIC). Laboratory values used to confirm the diagnosis in acute malignant hyperthermia include:

$\text{PaCO}_2 >60$ mmHg during controlled ventilation; >65 mmHg during spontaneous ventilation

Serum potassium >6 mEq/L, in patients without renal failure

Arterial pH <7.25

Base deficit ≥ 8 mEq/L

Creatine kinase* $>20,000$ units/L after administration of succinylcholine; $>10,000$ units/L without administration of succinylcholine

Urine myoglobin* >60 mcg/L; Serum myoglobin* >170 mcg/L

* Creatine kinase and myoglobin levels peak at approximately 14 hours after an acute MH event.

Diagnosis

During an acute event, diagnosis of MH is presumptive, based upon a presence of one or more of the typical clinical manifestations associated with MH already discussed, without another persuasive clinical explanation. More clinical features increase the likelihood of the presumptive diagnosis and MH must be considered in all patients with clinical signs who have received triggering agents, regardless of family history or prior uneventful anesthetics.

Of course, the anesthesiologist needs to also consider other common intra-operative issues that include but are not limited to: **insufficient anesthesia/analgesia, hypoventilation or CO_2 rebreathing (e.g. exhausted CO_2 absorber), increased CO_2 absorption during laparoscopy or GI endoscopy, and iatrogenic overwarming.** Other conditions in the differential diagnosis to consider include: sepsis, anaphylaxis, anesthesia induced rhabdomyolysis, thyrotoxicosis or thyroid storm, transfusion reaction, drugs of abuse (i.e., cocaine, ecstasy [MDMA], methamphetamine, "bath salts"), serotonin syndrome, pheochromocytoma, neuroleptic malignant syndrome, following hypoxic brain injury or hypothalamic injury, or Baclofen withdrawal.

Being Prepared for Malignant Hyperthermia

The supplies necessary to treat MH must be immediately available wherever general anesthetic triggering agents i.e., volatile gases and succinylcholine) are used. The inability to initiate dantrolene when an MH crisis is identified, coupled with unavailability of dantrolene

during transfer from the outpatient facility to a hospital and any subsequent delay in starting dantrolene, increases the risk of patient injury or death.

The need for dantrolene to be immediately available in facilities that do not use volatile anesthetics, and stock succinylcholine only for airway emergencies, is highly debated.

The European Malignant Hyperthermia Group guidelines recommend that [dantrolene](#) should be available wherever volatile anesthetics or [succinylcholine](#) are used.

Management of a MH Crisis

Treatment for MH must be initiated immediately when there is rising end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) despite compensatory increase in minute ventilation and one or more of the other clinical signs of MH (i.e., hyperthermia, muscle rigidity [generalized or prolonged masseter muscle rigidity], tachycardia, or electrocardiogram (ECG) changes consistent with hyperkalemia.

Steps include:

Immediately discontinue the triggering agents and increase fresh gas flow to greater than ≥ 10 liters/min to eliminate the anesthetic gas, replace the anesthesia circuit and reservoir bag, and insert activated charcoal filters into inspiratory and expiratory limb of breathing circuit.

With intubated patients, increase FiO₂ to 100 percent, and increase mechanical ventilation rate to maximize ventilation and reduce ETCO₂. If the patient is not intubated, place an endotracheal tube and institute mechanical ventilation. **DO NOT USE SUCCINYLCHOLINE** if paralysis is needed.

Call for help and the MH cart because additional personnel will be needed during an MH crisis and all the necessary equipment, medications, and supplies needed to manage MH should be found in that one treatment cart. Assistance in diagnosing and managing an MH crisis is available from the Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) hotline at 1-800-644-9737 in the United States and 001-209-417-3722 outside the United States. An acute management protocol can be found on the MHAUS website, at www.mhaus.org.

Notify the surgeon to halt the surgical procedure as soon as possible and alert him to possibility of MH crisis and need to flood the field with cold fluids. If surgery must be continued, maintain general anesthesia with intravenous non-triggering agents, such as propofol, opioids, ketamine, or midazolam.

Administer dantrolene — Administer dantrolene as soon as the drug is reconstituted. Since this is labor intensive with the older formulations of dantrolene, extra personnel should be summoned to assist with mixing. Administer a loading dose of 2.5 mg/kg IV (intravenous; actual body weight) rapidly through a large bore IV if possible. Do not delay IV administration if limited to small gauge IV access. For older formulations of dantrolene (Dantrium, Renovo, generic dantrolene sodium), dilute each 20 mg vial with 60mL sterile water for injection. For a 70 kg patient, 175 mg (9 vials) will be required. For Ryanodex, dilute the 250 mg vial with 5 mL sterile water for injection. Administer subsequent doses of 1 mg/kg IV every five minutes until the signs of acute MH start to resolve

Signs that the acute MH crisis are resolving include: ETCO₂ <50 mm and able to reduce minute ventilation without recurrence of hypercarbia; resolution of rigidity if present; and temperature no longer increasing. Up to 10mg/kg IV may be required in some patients.

Place necessary access for laboratory monitoring, cardiovascular support and treatments. An arterial catheter should be placed to facilitate measurement of electrolytes, blood gases for acid/base status, creatine kinase (CK), serum myoglobin, coagulation parameters, including fibrinogen and platelet count.

Hyperkalemia treatment medications includes calcium chloride, insulin-glucose, and sodium bicarbonate to prevent the development of life-threatening arrhythmias or cardiac arrest. In patients who have received insulin, inhaled or nebulized albuterol may also be given. Treatment should be initiated with the presence of an abnormal ECG waveforms (i.e., peaked T waves, disappearance of P waves, QRS widening, ventricular arrhythmias), or patients with potassium of ≥ 6 mEq/L even in the absence of ECG abnormalities.

Metabolic acidosis can be treated with sodium bicarbonate (1 to 2 mEq/kg IV) for base deficit greater than 8 mEq/L. Each 50 mEq sodium bicarbonate results in production of 1 L carbon dioxide. Therefore, bicarbonate should be administered over several minutes while maintaining high minute ventilation.

Treat cardiac arrhythmias as per advanced cardiac life support (see "Advanced cardiac life support (ACLS) in adults"). Arrhythmias usually respond to the treatment of acidosis, hyperkalemia, and hyperthermia.

Avoid verapamil or diltiazem – Use of verapamil or diltiazem to treat arrhythmias or hypertension is contraindicated during an MH crisis because of the possibility that it can worsen hyperkalemia, myocardial depression, and hypotension when co-administered with dantrolene.

Initiate active cooling in patients with core temperatures $>39^{\circ}\text{C}$, and discontinue cooling when temperature decrease below 38°C . Uncover the patient and rapidly administer cool or cold isotonic crystalloid (20 to 30 mL/kg IV) for patients without signs of congestive heart failure. In larger pediatric patients and adults, place ice packs at the neck, groins, or axillae; multiple ice packs or cooling with a circulating water mattress can also be used. If further cooling is necessary, consider cold saline lavage of open body cavities or via peritoneal catheter with help from surgery.

Place a bladder catheter to monitor urine output, color, and volume, as well as to monitor for myoglobinuria or hemoglobinuria. It is imperative to maintain urine output at 1 to 2 mL/kg/hour

If all treatment measures are not working, Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may be considered as a last resort for patients with persistent cardiac arrest unresponsive to the treatments in the MH protocol.

If initial treatment is successful and all stabilizing indicators are present, one must be very aware of recrudescence.

In an analysis of MH cases reported to the North American MH Registry (NAMHR), recrudescence occurred in approximately 20 percent (63 of 308) of patients after successful

treatment of an acute event. Signs of recrudescence included tachycardia, increasing minute ventilation (doubling to tripling) to maintain ETCO₂, and increasing temperature. A time period of two hours or more after the initial MH event was used to define recrudescence. Temperature increase was defined as "an inappropriate temperature greater than 38.8°C in the perioperative period or an inappropriately rapid increase in temperature in the anesthesiologist's judgment." Recrudescence was more likely in patients with increased muscle mass and those who experienced a temperature increase during the initial episode. Patients with recrudescence were more likely to develop postoperative organ failure.

Malignant Hyperthermia Cart and Dantrolene

There should be adequate supplies, equipment, medications, for the MH treatment cart and therapy should be aimed at immediate administration of dantrolene, treatment of hyperkalemia, hyperventilation, and cooling to a target core temperature of no more than 38°C.

The MH cart should include Dantrolene, sterile water, Sodium Bicarbonate (8.4%), Dextrose (50%), Calcium Chloride (10%), Regular Insulin (refridgerated), Cold saline solution, Lidocaine, syringes, intravenous catheters, disposable cold packs, pressure bags, monitoring equipment, nursing supplies, and laboratory testing supplies.

The anesthesiologist should administer Dantrolene as soon as MH is suspected as it is the only known treatment for MH. Evaluation of data reported to the North American Malignant Hyperthermia Registry (NAMHR) indicate that the likelihood of an MH complication increased 1.6 times for every 30 minute delay between the first MH sign and the first dantrolene dose. All patients who received dantrolene more than 50 minutes after the first clinical MH sign experienced complications.

Therapeutic blood levels will be achieved after the initial bolus dose of 2.5 mg/kg IV. The end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) will usually decrease as the dantrolene takes effect. In most cases, dantrolene reverses the acute hypermetabolic process within minutes. The need to use higher doses is uncommon, and the clinician should question the diagnosis if a response is not seen after a total dose of 10 mg/kg. However, some patients, especially muscular males with generalized rigidity, may require intravenous (IV) dantrolene doses ≥ 10 mg/kg during an acute event.

The older conventional, now generic, formulation of Dantrolene is supplied as a lyophilized powder in a 20 mg vial, containing sodium hydroxide to maintain pH of 9 to 10 and 3 g of mannitol, which can cause fluid volume and electrolyte complications. Each 20 mg vial requires mixing with 60 mL of sterile water for injection. This is why it is necessary to have several personnel help in an MH crisis. The initial bolus of dantrolene in a 70 kg patient will require the mixing and administration of nine vials of the conventional preparation.

The newer, hyperconcentrated formulation of dantrolene (Ryanodex) became available in 2014. It is supplied in 250 mg vials and only needs 5 ml of sterile water for reconstitution. Ryanodex achieves dantrolene blood levels faster than the older formulation, but data on the speed and efficacy of treatment and on the need to redose are lacking. Since the introduction of Ryanodex into clinical practice, reports to the Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) hotline of its use to treat acute MH appear to indicate that it has efficacy and

side effects (i.e., thrombophlebitis, weakness, nausea) comparable to the older generic versions of dantrolene.

In most cases of likely MH, signs of hypermetabolism (i.e., hypercarbia) will begin to decrease shortly after the initial bolus of dantrolene. Some patients will require additional doses for signs of hypermetabolism to completely abate. MHAUS recommends redosing dantrolene (1 mg/kg following the initial 2.5 mg/kg bolus) as frequently as needed until the patient responds with a decrease in ETCO₂, decreased muscle rigidity, and/or lowered heart rate.

Dantrolene has no effect on cardiac or smooth muscle. Its most common local adverse reaction is venous irritation or thrombosis at the site of administration due to its high pH; side effects include nausea, malaise, lightheadedness, and mild to moderate muscle weakness.

Counseling after an MH crisis

Following recovery from a suspected acute MH event, testing for MH susceptibility should be offered to the patient and family members. Evaluation and management for MH susceptibility should be performed with necessary testing (i.e., genetic testing, halothane contracture muscle biopsy).

Until necessary testing has been performed, patients should not have anesthesia with triggering agents and avoid exercise in excessive heat, particularly with high humidity, as this may trigger an event. They should wear a conspicuous identifier (i.e., MedicAlert bracelet) indicating that they are MH susceptible, to inform medical providers in an emergency and should inform family members of the possible MH episode. MHS is a genetic condition and blood relatives at risk may need to be evaluated.

American and International resources and society guidelines should be offered to all MH susceptible patients. These include, but not limited to, MHAUS, European Malignant Hyperthermia Group (EMHG): Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients, Malignant Hyperthermia Group of Australia and New Zealand (MHANZ): Malignant hyperthermia resource kit, and Japanese Society of Anesthesiologists (JSA): Guideline for the management of malignant hyperthermia crisis, 2016.

References

- Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Maplestone PA, Villiers JD. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth*. 1962 Jun;34:395-6. doi: 10.1093/bja/34.6.395. PMID: 13885389.
- Nelson P, Litman RS. Malignant hyperthermia in children: an analysis of the North American malignant hyperthermia registry. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):369-374. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a8fad0. PMID: 24299931.
- Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet*. 1998 Oct 3;352(9134):1131-6. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03078-5. PMID: 9798607.
- MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science*. 1992 May 8;256(5058):789-94. doi: 10.1126/science.1589759. PMID: 1589759.
- Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol*. 2001 Oct;18(10):632-52. doi: 10.1046/j.1365-2346.2001.00888.x. PMID: 11553240.
- Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesth Analg*. 2009 Oct;109(4):1162-6. doi: 10.1213/ane.0b013e3181ac1548. PMID: 19762744.

- Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg*. 2010 Feb 1; 110(2):498-507. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c6b9b2. PMID: 20081135.
- Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Apr 24; 2:21. doi: 10.1186/1750-1172-2-21. PMID: 17456235; PMCID: PMC1867813.
- MacLennan DH, Zvaritch E. Mechanistic models for muscle diseases and disorders originating in the sarcoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1813(5):948-64. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.11.009. Epub 2010 Nov 27. PMID: 21118704.
- O'Sullivan GH, McIntosh JM, Heffron JJ. Abnormal uptake and release of Ca²⁺ ions from human malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum. *Biochem Pharmacol*. 2001 Jun 15;61(12):1479-85. doi: 10.1016/s0006-2952(01)00604-9. PMID: 11377377.
- Quane KA, Healy JM, Keating KE, Manning BM, Couch FJ, Palmucci LM, Doriguzzi C, Fagerlund TH, Berg K, Ording H, et al. Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nat Genet*. 1993 Sep;5(1):51-5. doi: 10.1038/ng0993-51. PMID: 8220423.
- Gronert GA, Theye RA. Halothane-induced porcine malignant hyperthermia: metabolic and hemodynamic changes. *Anesthesiology*. 1976 Jan; 44(1):36-43. doi: 10.1097/0000542-197601000-00008. PMID: 1244773.
- Mickelson JR, Louis CF. Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca²⁺ release channel, and cell Ca²⁺ regulation defects. *Physiol Rev*. 1996 Apr;76(2):537-92. doi: 10.1152/physrev.1996.76.2.537. PMID: 8618963.
<http://www.mhaus.org/> (Malignant Hyperthermia Association of the United States)
<https://www.aaaasf.org/> (American Association for Accreditation of Ambulatory Surgery Facilities)
- Louis CF, Zualkernan K, Roghair T, Mickelson JR. The effects of volatile anesthetics on calcium regulation by malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology*. 1992 Jul; 77(1):114-25. doi: 10.1097/0000542-199207000-00017. PMID: 1609985.
- Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 1982 Apr;56(4):254-62. doi: 10.1097/0000542-198204000-00005. PMID: 7039419.
- Visoiu M, Young MC, Wieland K, Brandom BW. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118 (2):388-396. doi: 10.1213/ANE.0000000000000062. PMID: 24445637.
- Joshi GP, Desai MS, Gayer S, Vila H Jr; Society for Ambulatory Anesthesia (SAMBA). Succinylcholine for Emergency Airway Rescue in Class B Ambulatory Facilities: The Society for Ambulatory Anesthesia Position Statement. *Anesth Analg*. 2017 May;124(5):1447-1449. doi: 10.1213/ANE.0000000000001682. PMID: 27984222.
- Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Ruffert H, Snoeck MM, Urwyler A; European Malignant Hyperthermia Group. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *Br J Anaesth*. 2020 Aug;125(2):133-140. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.089. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32591088.
- Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry. *Anesthesiology*. 2008 Nov;109 (5):825-9. doi: 10.1097/ALN.0b013e31818958e5. PMID: 18946294.
- Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology*. 2007 May;106 (5):901-6; quiz 1077-8. doi: 10.1097/01.anes.0000265148.86566.68. PMID: 17457120.
- Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, Kaplan RF, Muldoon SM, Nelson TE, Ording H, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994 Apr;80(4):771-9. doi: 10.1097/0000542-199404000-00008. PMID: 8024130.
- Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth Analg*. 2014 Dec;119(6):1359-66. doi: 10.1213/ANE.0000000000000421. PMID: 25268394.
- Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology*. 2009 Jan;110 (1):89-94. doi: 10.1097/ALN.0b013e318190bb08. PMID: 19104175.
- Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in north america from 1987 to 2006: a report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesiology*. 2008 Apr;108(4):603-11. doi: 10.1097/ALN.0b013e318167aee2. PMID: 18362591.
- Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 1982 Apr;56(4):254-62. doi: 10.1097/0000542-198204000-00005. PMID: 7039419.
<https://www.mhaus.org/healthcare-professionals/be-prepared/what-should-be-on-an-mh-cart/>

同时检测 50 种恶性高热易感基因多重 PCR 毛细电泳片段分析方法建立

崔贤艳, 吴勇 MD
宁波海尔施基因科技有限公司

吴勇 教授

摘要

恶性高热作为临床罕见但后果最为严重的麻醉并发症之一, 如果不能及时发现并治疗, 会发生肌肉坏死、肾衰竭, 甚至导致死亡, 致死率高达 70%以上。术前做好预防措施, 是避免恶性高热危象的关键。为此, 我们建立了针对恶性高热患者的多重 PCR 毛细电泳片段分析方法, 探讨对恶性高热的检测效果, 这将为恶性高热的诊治和易感者的防治提供非常重要的参考价值。



背景

恶性高热 (Malignant Hyperthermia, MH) 是在有易感体质的病人中由麻醉药物激发的一种严重并发症, 为常染色体显性遗传病, 多由吸入麻醉药 (异氟、醚氟烷等) 和去极化肌肉松弛药 (琥珀胆碱) 诱发的骨骼肌典型紊乱疾病。典型的恶性高热症表现为骨骼肌大量释放 Ca^{2+} 进而导致严重的高代谢状态, 临床症状为高热, 肌肉僵直, 心动过速, 混合性酸中毒, 高二氧化碳血症和横纹肌溶解¹。恶性高热在普通人群中的发病率为 $1/10000-1/250000$ ², 恶性高热易感基因在人群中分布频率约为 $1/2000-1/10000$ ³⁻⁴。恶性高热发病时, 如果不能及时发现治疗, 会发生肌肉坏死、肾衰竭, 甚至导致死亡, 致死率高达 70%以上⁵。术前做好预防措施, 在发病时及时使用特效药丹曲林治疗, 致死率可大大降低, 因此预防为主是避免恶性高热危象的关键。

目前恶性高热诊断的“金标准”是咖啡因-氟烷收缩试验⁶, 它是基于咖啡因或氟烷存在条件下的肌肉纤维挛缩; 其它诊断可通过核磁共振波谱分析评估 ATP 的耗竭程度⁷, 但由于存在创伤性或伦理性上的问题, 无法在临床上推广; 而根据恶性高热的主要临床特征表现的临床诊断, 由于各种体征发生情况的较大变异性, 使其变得十分困难。

作为新兴的诊断方法, 基因检测方法具有检测快、操作简单、无创、敏感性和特异性高等优势, 无疑为恶性高热的诊断提供较好的解决办法, 只需少许血液即可进行检测, 避免了活检造成的创伤。自 1971 年 Ellis 等学者提出恶性高热具有遗传异质性后⁸, 多年来的研究证实 RYR1 基

因及 CACNA1S 基因与恶性高热密切相关，且以 RYR1 基因异常为主。欧洲一些国家专门组成了“欧洲恶性高热研究组”(EMHG)，对恶性高热进行了深入广泛的研究，迄今为止发布了与恶性高热密切相关的基因突变位点 50 个，48 个位于 RYR1 基因，2 个位于 CACNA1S 基因。目前美国已有基于二代测序的 MH 易感基因的检测方案，但价格昂贵。综合考虑，我们开发了基于上述 SNP 的多重 PCR 毛细电泳片段分析方法，可以高效、便捷地对恶性高热进行筛查，非常适合临床应用。

目的

建立针对恶性高热患者的多重 PCR 毛细电泳片段分析方法，对疑似恶性高热患者进行多重 PCR 毛细电泳片段分析，对结果进行突变位点分析，结果经 Sanger 测序验证，探讨对恶性高热的检测效果，为恶性高热的诊治和易感者的防治提供非常重要的参考价值。

检测原理、方法和结果

检测原理

将与恶性高热相关的 50 个单核苷酸多态性 (SNP) 位点分成 5 组 (A/B/C/D/E)，采用 5 组引物组合物 (见表 1)，分别加入 5 个孔的反应体系，对样本进行多重 PCR 扩增，结合新一代毛细管片段分析技术，同步快速地定性检测与恶性高热易感基因相关的 50 个 SNP 位点。

实验方法

2.1 标本收集采样优先选择血样标本采集卡或唾液卡 (免提直扩)。已提取的高浓度全血 DNA 不能直接加入反应体系中，推荐使用赛默飞公司的 Qubit 系列荧光计测定浓度，稀释到本试剂的最适检测范围 0.5-10ng/ μ L 后，再加 1 μ L DNA 到反应体系中扩增。

2.2 引物设计

针对 RYR1、CACNA1S 两个基因中与恶性高热易感性有关的 SNP 位点，共设计了五个 panel 包含 50 个 SNP 位点，其中 RYR1 基因上 48 个，CACNA1S 基因上 2 个。为保证结果的可靠性，设置了 pcDNA 和人基因组内参。pcDNA 内参用于对检测全过程进行质量控制，人基因组 DNA 内参，用于对样本采集、核酸提取和检测全过程进行监控。从美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 下载每个 SNP 位点序列，使用 Vector NTI (Invitrogen, Carlsbad, USA) 比对分析，选取高度保守序列，使用 DNASTAR 软件 (DNASTAR Inc. Madison, WI, USA) 和 Premier 6.0 软件 (Premier Biosoft International, Palo Alto, CA, USA) 设计引物，同时对引物进行评价，确保序列各个碱基均匀分布，扩增产物片段大小 100~400bp 之间，每个产物之间至少有 3bp 的差异。引物不能形成二聚体，上下游引物 T_m 值差在 2 $^{\circ}$ C 之内，避免产生非特异性扩增。

表 1. 50 个恶性高热易感基因 SNP 位点

Panel A	Panel B	Panel C	Panel D	Panel E
RYR1 c.487 C>T	RYR1 c.742 G>A/C	RYR1 c.103 T>C	RYR1 c.488 G>T	RYR1 c.1201 C>T
RYR1 c.1021 G>A/C	RYR1 c.6488 G>A	RYR1 c.1209 C>G	RYR1 c.1589 G>A	RYR1 c.7063 C>T
RYR1 c.1840 C>T	RYR1 c.7048 G>A	RYR1 c.1565 A>C	RYR1 c.7360 C>T	RYR1 c.7042_7044 del (GAG)
RYR1 c.6502 G>A	RYR1 c.7282 G>A	RYR1 c.6487 C>T	RYR1 c.14497 C>T	RYR1 c.7354 C>T
RYR1 c.6617 C>G/T	RYR1 c.7361 G>A	RYR1 c.7124 G>C	RYR1 c.14693 T>C	RYR1 c.11969 G>T
RYR1 c.7300 G>A	RYR1 c.14477 C>T	RYR1 c.7372 C>T	RYR1 c.7522 C>T/G	RYR1 c.14545 G>A
RYR1 c.7373 G>A	RYR1 c.7007 G>A	RYR1 c.7523 G>A	RYR1 c.130 C>T	RYR1 c.7304 G>A
RYR1 c.14582 G>A	RYR1 c.1654 C>T	RYR1 c.14512 C>G	RYR1 c.982 C>T	RYR1 c.1598 G>A
CACNA1S c.520 C>T		RYR1 c.1841G>T		
CACNA1S c.3257		RYR1 c.14387A>G		
RYR1 c.1597 C>T				

2.3 多重 PCR

多重 PCR 体系包括 6 个组分: MH PCR Master Mix、MH PCR Buffer、MH Primer Mix A/B/C/D/E、MH 阴性对照、Size 500 Plus。其中, MH PCR Master Mix 由缓冲液、d NTP、pc DNA 质粒、HS Taq 聚合酶、BSA、甜菜碱等组成。具体实验操作时, 按每反应配制下述体系: 将 5 μ L MH PCR Master Mix、2 μ L MH Primer buffer、1 μ L MH Primer Mix A/B/C/D/E、1 μ L 模板、加水配制成 10 μ L PCR 体系。混匀后采用 Veriti 96-well 热循环仪 (Applied Biosystems, California, USA), 按下列循环标准孵育上述 PCR 反应混合物: 95 $^{\circ}$ C 5 分钟; 94 $^{\circ}$ C 10 秒; 94 $^{\circ}$ C 30 秒, 61 $^{\circ}$ C 1 分钟, 70 $^{\circ}$ C 1 分钟, 29 个循环; 60 $^{\circ}$ C 处理 15 分钟, 4 $^{\circ}$ C 保存。

2.4 毛细管电泳片段分析法

多重 PCR 完成后, 将 1 μL PCR 产物、0.25 μL DNA Size Standard 500 (Applied Biosystems, California, USA) 加入到 8.75 μL 高去离子化(Hi-Di)甲酰胺中。然后采用美国 Applied Biosystems 3500Dx 基因分析系统 (Applied Biosystems, California, USA), 对 PCR 产物进行毛细电泳, 选择“Fragment”分离方法。信号位置表示扩增片段长度(bp), 信号强度同时以峰高和峰面积的形式表示。当峰高为 > 500 相对荧光单位 (rfu) 时, 结果被认为是阳性的。在整个检测过程中, 采用 ddH₂O 作为阴性对照。

2.5 方法的建立和优化

方法的建立和优化应遵循一系列具体的原则: (1)引物特异性验证, 确保每个检测靶点特征峰明显且不被干扰; (2) PCR 反应程序和反应体系优化, 包括 PCR 每步的反应时间和温度, 引物的浓度和比例、PCR 缓冲液、酶、dNTP, 镁离子浓度和核酸模板的用量等。(3) 用于扩增人基因组 DNA 和 pc DNA 的引物也包含在 Primer Mix 中, 应对相应的引物浓度进行研究, 确保临床标本中人基因组内参峰明显。(4) 质量控制, 以阴性对照为模板的峰形图中只出现 1 个 pc DNA 峰, 表明 PCR 过程运行正常。两种内控峰均出现在临床标本的峰型中, 表明 DNA 完整性良好, 多重 PCR 扩增和毛细管电泳成功。

2.6 Sanger 测序

对多重 PCR 毛细管电泳方法检测到的 MH 阳性样本, 可通过 Sanger 方法进行验证。具体方法为, 针对每一个 SNP 位点设计一对扩增引物, 对样本进行 PCR 扩增, 得到的 PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳检测并切割回收目的条带, 使用 UNIQ-10 柱式 DNA 胶回收试剂盒 (上海生工生物工程) 对目的条带进行胶回收。然后使用 BigDye Direct Sanger Sequencing Kit (Thermo Fisher) 进行 PCR 测序反应, 使用醋酸钠/乙醇法对 PCR 产物进行纯化。纯化后的 PCR 产物经变性后, 上测序仪 (Applied Biosystems 3500Dx) 进行 Sanger 测序。测序结果通过 NCBI BLAST 进行比对分析 ([https:// blast.ncbi.nlm.nih.gov](https://blast.ncbi.nlm.nih.gov))。

实验结果

采用上述实验方法对 18 例有疑似 MH 症状的临床样本进行多重 PCR 毛细管电泳片段分析, 测到其中 11 例样本均含易感基因突变 (测到的突变位点有 c.6617C>G/T、c.1654 C>T、c.487C>T、c.7048 G>A、c.6488 G>A、c.7361 G>A、c.14512 C>G、c.7304 G>A、c.7522 C>T、c.7522 C>G, 其中两例出现 c.7361 G>A, 其它突变类型各出现一次), 然后对上述 11 例样本进行 Sanger 测序验证, 结果完全一致。以 RYR1 c.487C>T (位点为 CT 突变型) 为例, 将该位点的测序引物和 PCR 产物进行 Sanger 测序, 结果见图 1A、1 B。对突变型为 c.6617C>G/T 的患者进行家族标本的采集 (见图 2), 对采集到的 26 例家属样本采用 PCR 毛细

电泳片段分析法进行易感基因分析，其中 7 例样本 MH 基因检测阳性，易感基因突变类型相同 (c.6617C>G/T)，均来自于父系遗传，结果经 Sanger 测序验证一致。

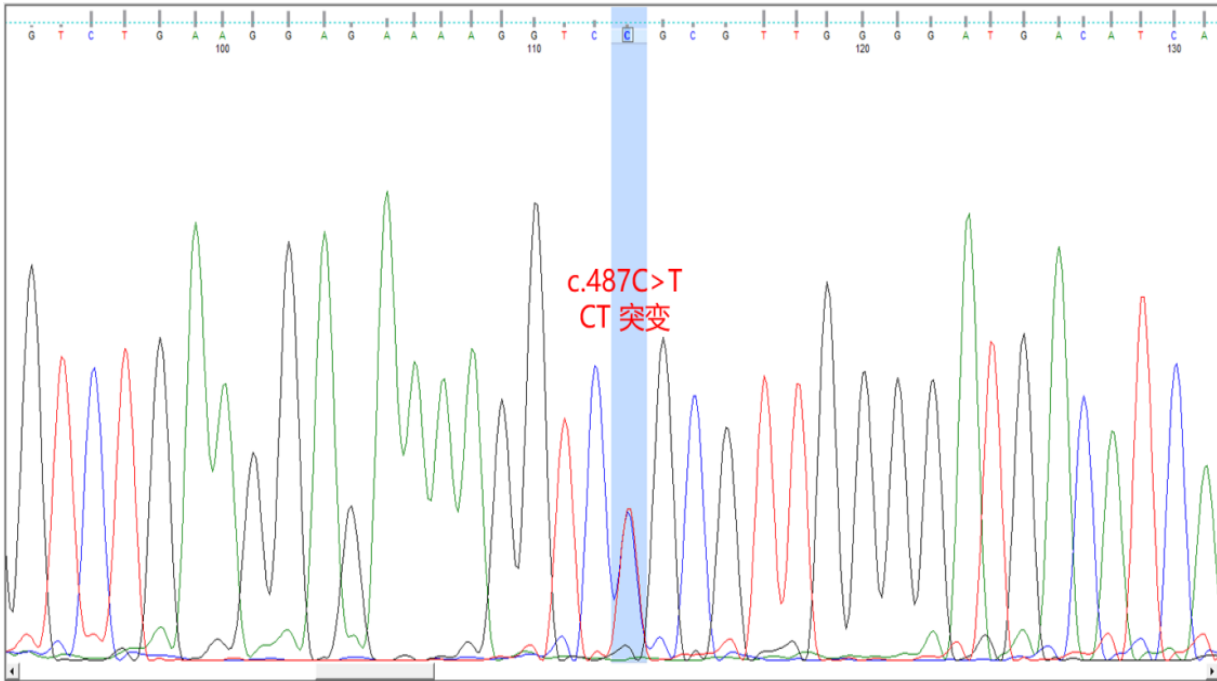


图 1A: 3500Dx 多重 PCR 毛细电泳片段分析图谱

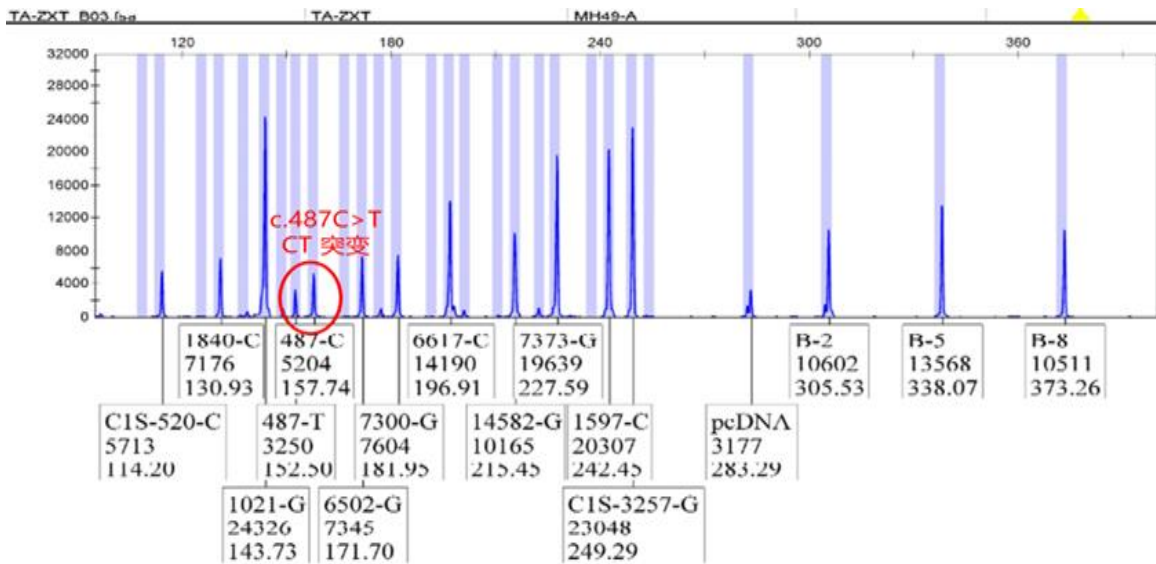


图 1B: 3500Dx Sanger 测序图谱

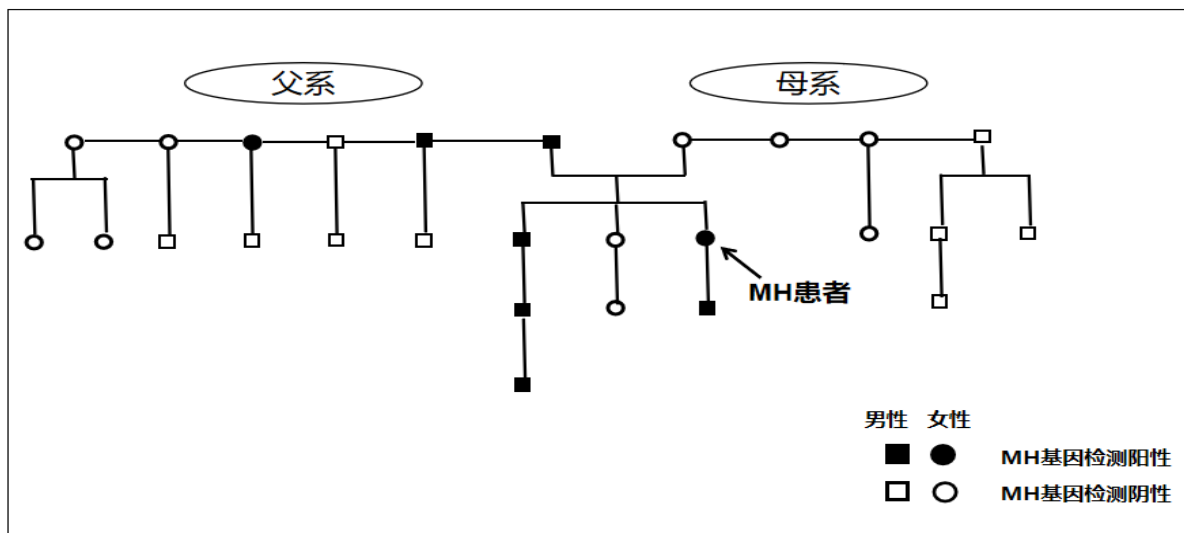


图 2: MH 患者的家系图谱。对该 MH 患者家属进行 PCR 毛细电泳片段分析, 图中箭头所指为 MH 患者; 方形代表男性, 圆形代表女性, 黑色填充表示 MH 基因检测阳性, 无色填充表示 MH 基因检测阴性。

结论

MH 作为临床罕见但后果最为严重的麻醉并发症之一, 尽管近年来死亡率有所下降, 但由于临床病情发展迅猛, 因此早发现、早诊断和积极处理是救治患者的关键。虽然目前通过 MH 易感基因的 SNP 位点来判断 MH 发病, 仅有 50-70% 的临床相关性, 但其优势在于, 可以避免有创的手术操作和风险, 提供术前预警信息, 用少量血液或唾液就可以完成检测等, 仍不失为现阶段最合适的防控措施。且在确诊 MH 的基础上, 对患者家属进行基因检测和家系分析, 有助于提前干预, 有效降低病发率和死亡率。国外一项包含 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 c.1840C > T、c.6617C > T 和 c.6502G > A 的出现频率相对较高⁹⁻¹¹。本文测到的 11 例疑似临床 MH 症状的样本均有易感基因突变, 基因突变类型共有 10 种, 与上述研究相比, 我国易感人群中 RYR1 变异的分布和频率存在显著差异。建议在 MH 易感人群中进行分子调查时应结合各区域具体情况。

随着采集 MH 家族的标本不断增多, 越来越多的突变基因位点被挖掘, 基因检测效率将得到提高, 基因检测的敏感性也将逐渐提高, 这将有助于早日实现 MH 的精准诊断。对于恶性高热的处理和治理, 目前根据我国国情, 也可考虑参照欧美国家建立一套完善的恶性高热急救系统和开发更经济适宜的药物, 对于广大患者、医疗机构及医护人员都具有重大意义。

参考文献

1. Nicole Monnier, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 2002 Nov;97(5):1067-74.
2. Taffarel P, et al. Malignant hyperthermia syndrome: Case report. *Arch Argent Pediatr*. 2015 Apr; 113(2):e113-6.
3. Ibarra M CA, et al. Malignant hyperthermia in Japan: Mutation screening of the entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. *Anesthesiology*. 2006 Jun; 104(6):1146-54.
4. Rosenberg H, et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:21.
5. Wang Y L, et al. Clinical features and diagnosis for Chinese cases with malignant hyperthermia: a case cluster from 2005 to 2007. *Chin Med J (Engl)*. 2010 May; 123(10):1241-5.
6. Schneiderbanger D, et al. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 May;10:355-62.
7. J F Payen, et al. Improved noninvasive diagnostic testing for malignant hyperthermia susceptibility from a combination of metabolites determined in vivo with ³¹P-magnetic resonance spectroscopy. *Anesthesiology*. 1993 May;78(5):848-55.
8. Urwyler A, et al. Ryanodine receptor gene (RYR1) mutations for diagnosing susceptibility to malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Apr;47(4):492.
9. Henry Rosenberg. Mining for mutations in malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):975-6.
10. Brandom B W, et al. Ryanodine receptor type 1 gene variants in the malignant hyperthermia-susceptible population of the United States. *Anesth Analg*. 2013 May;116(5):1078-1086.
11. Klingler W, et al. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet J Rare Dis* .2014 Jan 16;9:8.

吴勇: 博士、教授级高工, 宁波海尔施基因科技有限公司首席技术官。中国医药生物技术协会生物诊断技术分会常务委员, 浙江省特聘专家。北京大学生物学系理学学士; 中科院上海植生所理学硕士; 美国佛罗里达大学细胞及分子生物学博士。曾在美国贝克曼库尔特有限公司就职 8 年, 主持开发出了多款分子检测产品。2011 年回国加盟海尔施集团主持开发分子诊断产品, 至今已有 5 款多重基因产品获得 NMPA 三类注册证。共发表 SCI 论文 30 余篇, 已获得中国专利局及美国专利局授权的发明专利 29 项。

欧洲恶性高热组恶性高热学组关于疑似或易感患者围术期管理的共识指南（2021 版）解读【及其与中国防治恶性高热专家共识（2020 版）比较分析】

陈熹 MD

赵晶 MD

中日友好医院手术麻醉科

摘要

陈熹医生

恶性高热 (malignant hyperthermia, MH) 是一种具有家族遗传性的 (常染色体显性遗传为主要遗传方式) 临床综合征, 其典型临床表现是主要由挥发性吸入麻醉药和琥珀胆碱所触发的骨骼肌异常高代谢症状。因其具有罕见、起病急、病情进展迅速、病死率高等特点, 在国际上引起高度重视, 在欧洲、美国、日本等多个国家或区域均已成立 MH 领域的专业研究机构, 建立热线电话, 并出台相应的专家共识和指南并定期更新。



欧洲恶性高热学组 (European Malignant Hyperthermia Group, EMHG) 近年来每隔几年针对恶性高热的某一方面重点研究提出专家共识: 2015 年关于易感性的研究指南, 为潜在高风险的患者发展为恶性高热的诊断途径更新和完善了指导方针¹。2020 年欧洲恶性高热学组关于丹曲林钠在管理恶性高热危象中的可及性的指南, 核心推荐意见包括: 丹曲林钠的使用剂量应根据患者实际体重; 所有应用吸入麻醉药及琥珀酰胆碱的医疗机构均应备有丹曲林钠, 具体数量为 36 瓶可立即使用, 24 瓶可在 1 小时内使用²。2021 年, 欧洲恶性高热学组发表了针对于疑似或易感恶性高热患者的围手术期管理的共识指南, 旨在整合现有的恶性高热易感患者的围手术期管理知识和麻醉工作站的准备 (包括使用活性炭过滤器的指导)³。

中华医学会麻醉学分会骨科麻醉学组于 2018 年制定了《中国防治恶性高热专家共识》, 概述了对恶性高热流行病学、发病机制、遗传学特点、临床表现、诊断和鉴别等等的认知情况, 并根据中国国情, 制定了较实用的救治指导原则, 强调预防的重要性⁴。在此基础上, 更新的 2020 版, 补充了治疗 MH 的针对性药物——丹曲林钠的应用, 并完善了近年该领域发展更新的理论信息⁵。

作为最新版指南, EMHG 恶性高热疑似或易感患者围术期管理共识指南 (2021 版) 与既往的专家共识侧重点明显有所不同, 本文仅对其主要内容做简要解读, 并与中国防治恶性高热专家共

识 (2020 版) 相应部分做比较分析。

正文

因为恶性高热的罕见性和伦理限制, 目前没有干预性试验的证据, 对已知或怀疑有恶性高热的患者提出最佳围手术期管理方案。各区域专家共识都认为, 对于易感患者或疑似易感患者的围手术期管理, 关键是预防为主, 避免 MH 发作。

EMHG 共识指南 (2021 版) 基于对现有文献的评估和正规的取得共识的规程, 旨在整合现有的恶性高热易感患者的围手术期管理知识和麻醉工作站的准备, 包括使用活性炭过滤器

(Activated Charcoal Filters, ACF) 的指导。最重要的建议是, 恶性高热易感患者应接受无触发剂的麻醉。由于可能引发恶性高热危机的残留挥发性麻醉剂的浓度是未知的, 而且制造商的说明也存在很大的差异, 因此对于单个麻醉机或工作站需要如何准备, 以避免易受影响的患者无意中暴露在麻醉药物下, 存在不确定性。

各国相关专业组织的目标之一, 都是制定指导方针以改善 MH 易感患者的预后。EMHG 认识到, 以前的指导方针旨在改善发生 MH 危机的结果, 但实际上, 经常有麻醉医生寻求建议: 如何为已知的 MH 易感患者提供麻醉? 根据个人或家族史, 发现可疑 MH 高风险患者: 易感性可以通过确定已知的 MH 致病基因变异或通过体外肌肉挛缩试验得到证实。毫无疑问, 恶性高热易感患者拟行手术需要特别的预防措施和围手术期准备, 以尽量减少引发 MH 危机的可能性。这份实践指南与既往共识指南的不同之处在于, 对于疑似或已知的 MH 易感患者的麻醉准备和围术期处理给出建议, 目的是有针对性地改进围手术期处理, 把防范环节再提前, 最大限度地保证围手术期的安全性。在这份指南中, 所有已知或怀疑对 MH 敏感的患者都被称为“MH 易感患者”, 包含所有年龄的已被证实对 MH 敏感或有 MH 易感风险的患者(已知 MH 易感者的未检测亲属)个人, 与 MH 相关的肌病患者, 以及个人或家族可能有 MH 反应史的患者(尚未正式调查), 无论他们的 MH 状态是否已被证实。

这个指导方针是由 EMHG 执行委员会的专家成员们构想和制定的, 他们组成写作小组, 代表世界各地的 MH 诊断中心, 被邀请成为专家共识小组的额外成员。使用相关条目关键词搜索识别 (截止到 2020 年 7 月), 对随机对照试验、注册数据分析、非随机比较和描述性研究、病例系列、队列研究、系统综述、实验研究、专家意见、制造商说明、EMHG 年度科学会议上的陈述, 以及国家学会和组织的建议等, 进行了评估。

值得注意的是, EMHG 共识指南 (2021 版) 采用了改良的德尔福过程在专家小组成员之间达成共识。因为恶性高热为罕见疾病, 所以无法实现大样本的临床随机对照试验, 因而难以取得高等级定量分析证据, 所以需要在已知定量数学模型不充分的情况下补充一个过程模型。德尔福过程是一类被开发用于决策的重要技术的代表⁶。它涉及现代运筹学实践的方法论方面之一, 即对专家判断的依赖。德尔菲法是一种用于征求意见的方法, 其目的是获得专家组的集体反应。它用

一种精心策划的、有序的、循序渐进的、通常通过问卷方式进行的个人提问，来代替直接的对抗和辩论。

为了在专家小组成员之间达成共识，采用基于网络改编的兰德/加州大学洛杉矶分校适宜性方法⁷，包括一个9分制的适宜度量表作为评价指标，对一系列表述进行划分：从“1=完全不合适”到“9=完全合适”。一致性水平以不一致指数(DI)来体现，该指数基于百分位间范围(第66和33百分位适宜度得分之间的差异)，并带有一个不对称的校正因子。中位数得分为7分或更多，表示一个合适的陈述，而DI越低，一致性越强。为了证明较强的一致性共识，将 $DI < 0.5$ 与普遍接受的一致 $DI < 1.0$ 进行比较。除了对陈述进行评级外，每个小组成员还可以提交额外的徒手评论。根据文献综述和共识小组的初步调查，写作小组为第一轮德尔福过程编写了22份声明。德尔福过程计划继续进行，直到每个报表达达到停止标准($DI < 0.5$ 或DI在轮间未能提高15%以上)。在连续的回合中，可以调整声明的措辞，以回应高DI或徒手评论。

为避免偏倚，经过两轮德尔福过程，最终的指导方针草案，通过以专家意见为主的共识，选取了15项所有小组成员一致同意的建议，并对推荐强度(1强;2弱)和证据质量(a=高;b=中等;c=低)做了分级。因为恶性高热为罕见疾病，所以无法实现大样本的临床随机对照试验或者高等级证据，证据不足，所以如果结果仅仅基于共识过程，那么证据的最大可达质量为“c”。中位适合度评分 > 7.9 和 $DI < 0.5$ 表示强烈推荐(GRADE 1c)，而中位适合度评分 > 6.9 和 $DI > 0.5$ 但 < 1.0 表示弱推荐。

最终的指导方针草案，包括以下建议：

1. 对MH易感患者和那些不倾向于MH的患者进行麻醉前用药的指征是相同的。(1c)
2. 所有MH易感患者仅应使用无触发麻醉。(1a)
3. 如果提供无触发麻醉，与相同条件和术前状态但不倾向于MH的患者相比，MH易感患者在麻醉期间不需要任何额外的监测。(1c)
4. MH易感患者可在术后恢复室(PACU)接受标准医疗护理。(1c)
5. MH易感患者可在门诊环境中进行麻醉，避免使用挥发性麻醉剂和琥珀胆碱，同时遵循本国的门诊全身麻醉指南。(1c)
6. 对于MH易感患者，不需要进行特定的术前或术后血液检查。(1c)
7. 在冲洗麻醉机之前，应将汽化器取出。(1c)
8. 麻醉机冲洗前，麻醉呼吸回路(T型回路、循环回路、贮气囊)和碱石灰应更换为未受污染的设备。(1c)
9. 麻醉机和呼吸回路应以至少10L/min的最大新鲜气体流量进行冲洗(氧气、空气或任何混

合物)。(1c)

10. 在没有制造商的替代建议的情况下, 在机器准备期间, 使用机械通气时, 成年患者的潮气量可以设置为 600 毫升, 呼吸频率为 15 bpm。

11. 当提供新的麻醉机器时, 制造商应提供该机器如何去除吸入麻醉剂污染的信息。麻醉机应按制造商建议的时间冲洗。在麻醉机按照推荐的时间冲洗后, 在使用前不应设置为待机模式。

(1c)

12. 经许可用于此目的的麻醉炭过滤器, 可有效地将挥发性麻醉浓度降低到 <5ppm, 可用于减少麻醉机准备时间。(1c)

13. 放置活性炭过滤器前, 麻醉呼吸回路 (t 型回路、循环回路和储液袋) 和碱石灰应更换为未受污染的设备, 并冲洗麻醉机。在放置活性炭过滤器之前冲洗麻醉机, 使用高流量(氧气、空气或任何混合物) > 10 L min, 冲洗 90 秒。活性炭过滤器应放置在循环系统的吸气肢和呼气肢上。

(1c)

14. 当放置了活性炭过滤器, 呼吸环路和碱石灰罐已被更换后, 建议将新气流量从 > 10L/min 降至 3L/min。(1c)

15. 在放置活性炭过滤器, 呼吸环路和碱石灰罐更换后, 通常的新鲜气体流量最少可以用 1L/min。(1c)

16. 在整个全身麻醉过程中, 活性炭过滤器应保持在位。(1c)

综上, EMHG 共识指南 (2021 版) 指导方针的核心目标是实现无触发麻醉, 也因此侧重于细化描述如何实现无触发麻醉的重中之重——麻醉工作站的准备。

而中国专家共识 (2020 版) 在预防方面, 主要从实际操作角度提出一些具体的建议, 除了预防 MH 发作方面的考虑, 还包含防备在万一发生 MH 危机事件时, 快速反应发现判断并开始有效的救治。这些建议基本按照麻醉医生接诊患者后在工作场景中的流程顺序: 信息排查、药品和物品准备、仪器设备、化验检测能力、人员能力和培训、术后观察和随访等方面考虑, 非常方便记忆, 2020 更新版特别突出强调了备药丹曲林的必要性和全员培训的重要性。

关于无触发麻醉, 特别指出, 一般情况下局部麻醉药物均可安全使用, 如果必须实施全身麻醉, 应避免使用可能触发 MH 发作的禁用药物, 并列出了 MH 易感者禁用及可安全使用的药物。

关于麻醉工作站的准备方面, 中国专家共识 (2020 版) 也有提到: 除了无污染的麻醉面罩和呼吸回路, 如有条件, 麻醉科应常规配备一台未使用过挥发性吸入麻醉药的麻醉机或呼吸机。

除了给出前述的 15 条指导方针, EMHG 共识指南 (2021 版) 在讨论部分, 对于麻醉医生关

心的几个相关问题给出了较具体的回应。

1. 关于术前评估:

建议通过转介至 MH 诊断中心, 根据 EMHG 诊断指南澄清疑似患者的 MH 状况。如果有待手术具有疾病病理进展的风险, 不应拒绝或推迟麻醉, 无论是否进行了明确的 MH 诊断测试。这一方面肯定了咨询 MH 专家的价值 (因为根据现有登记的病例和家族史记录, 可能会协助排除源于家族病史 MH 风险), 另一方面, 只要不能排除在麻醉下发生 MH 的高风险, 那么患者应始终视为 MH 易感者。因为在 HM 易感个体中, 横纹肌溶解病史比一般人群更常见, 故标准的麻醉评估应该扩展到直接询问横纹肌溶解病史。少数 MH 易感患者有相关的临床肌病, 在这些病例中, 进一步的术前评估和处理取决于肌病, 而不是 MH 易感性本身。

中国专家共识 (2020 版) 对相应方面强调了麻醉前应仔细询问家族史, 对全身麻醉患者, 特别是计划使用挥发性吸入麻醉药和琥珀酰胆碱者, 应详细询问是否有可疑 MH 麻醉史及家族史。应高度关注有麻醉中和麻醉后出现不明原因死亡家族史的患者。同时, 根据高危因素, 评估患者对 MH 的易感性: 有异常高代谢类、麻醉不良反应病史的患者、与 MH 患者有血缘关系的亲属和患有先天性骨骼肌肉疾病的患者, 是术中发生 MH 的高危人群。如果术前有不明原因的乳酸脱氢酶 (LDH) 或 CK 显著升高, 也应提高警惕。

2. 关于术前用药:

没有证据表明心理应激可以在 MH 易感患者中引发与 MH 相关的症状。这意味着, 术前对这些患者针对性的或额外的抗焦虑治疗是不必要的。EMHG 共识指南 (2021 版) 认为 MH 患者术前预防性的使用口服或静脉丹曲林治疗也是不必要的, 且可能引起令人不适的副反应。

3. 关于实验室血检:

对 MH 易感患者进行特定的血液测试并非常规必需。然而, 如果有静息肌酸激酶浓度升高、肌肉症状(痉挛和肌痛)或横纹肌溶解病史, 术前可以测量肌酸激酶活性或血清钾和肌红蛋白浓度。

中国专家共识 (2020 版) 只概括提到, 应具备快速进行血气、电解质、肌红蛋白、心肌酶谱等检测仪器的综合服务能力。

4. 为 MH 易感患者准备麻醉工作站

由于伦理原因, 可在人体中诱发 MH 的挥发性麻醉剂的最低蒸气浓度仍不清楚。尽管人体的最高安全浓度 5ppm 是人为定义的, 这个阈值目前还是被普遍接受的。在 MH 患者的人体肌肉活检中, 在体外实验中耐受较高水平(高达 50ppm), 但由于司法鉴定的相关原因, 在更有说服力的证据出现之前, 小于 5ppm 的临床麻醉气体浓度标准应保留。对于充分去除呼吸回路中的挥发

性污染物，没有一个通用的方案可以用统一的冲洗时间覆盖所有的工作站。由于没有来自文献或制造商的报告，对任何工作站都适用的最少准备时间，也是未知的。在一些紧急情况下(例如对 MH 易感患者进行紧急手术)，可能需要尽量缩短麻醉工作站的准备时间，这可能构成挑战。现代机器的复杂性使其难以简单和及时地降低残余麻醉浓度。

5. 准备的标准规程

在 MH 易感性的情况下，充分准备麻醉工作站是强制性的。EMHG 共识指南 (2021 版) 的这一部分适用于所有 MH 易感患者的现代麻醉工作站的标准准备。目的是保持可能激发的挥发性麻醉剂浓度在 5ppm 或更少。

有两种传统的方法可以获得没有残留挥发性麻醉剂的麻醉工作站:

- (i) 使用从未接触过挥发性麻醉剂的专用清洁机器
- (ii) 根据制造商或专家建议冲洗工作站

由于现代麻醉工作站的成本、存储和服务要求，仅用于无触发麻醉的专用“无挥发气体”工作站是一种罕见选择。由于内部组件复杂(塑料和橡胶部件能够吸附和释放挥发性麻醉物质)，冲洗工作站所需的时间因型号不同而不同。准备工作站应该提前做好计划，因为可能非常耗时。当供应新的麻醉机时，制造商应提供关于该麻醉机如何去除吸入麻醉污染的具体信息。

在冲洗麻醉机之前，应将汽化器取出。麻醉机冲洗前，应将麻醉呼吸回路(T 回路、循环回路、贮气囊)和碱石灰更换为无污染设备。

EMHG 共识指南 (2021 版) 列表给出了欧洲医院经常使用的普通麻醉工作站的文献中现有的关于如何清洁的数据概述、为 MH 易感患者准备麻醉机的建议和制造商说明，其中包含在新鲜气体流量为 10L/min 的条件下准备时间以及某些机型在最大新鲜气体流量下的准备时间 (min)。

麻醉机应按制造商建议的时间冲洗,不同类型的麻醉机之间有很大差异。当机器的最大新鲜气体流量(11-18L/min) 下降到 10L/min 时，会出现反弹效应。因此，EMHG 共识指南 (2021 版) 将推荐流速调整为 > 10L/min 至工作站可达的最大流量。麻醉机在建议的时间内冲洗后，应继续冲洗(在使用前不应设置为“待机模式”)。

6. 使用 ACF 准备麻醉工作站

除了前文提到的两种传统的方法，为 MH 患者准备麻醉工作站的第三种选择是使用活性炭过滤器 (ACF)。活性炭过滤器不清洁整个工作站，但在呼吸回路中吸附残留的挥发性麻醉药。市面上出售的含有 50 毫升颗粒活性炭的过滤器已被证明可以迅速、安全、经济有效地在 2-3 分钟内将麻醉蒸气的浓度降至 < 5ppm，并保证在全身麻醉过程中保持这种低浓度。由于利益冲突(缺乏

广泛的可用性和费用因素), EMHG 共识指南 (2021 版) 没有强制要求储备 ACF, 但如果可用, EMHG 建议使用 ACF 为 MH 易感患者准备麻醉工作站。经许可用于此目的的活性炭过滤器, 可有效地将挥发性麻醉浓度降低到 <5ppm, 将麻醉机准备时间缩小到最短。建议流程: 关闭挥发罐后, 应在吸气肢和呼气肢上放置 ACF, 用大流量(>10L/min;氧气、空气或任何混合物)冲洗 90 秒。然后更换呼吸回路(T 回路、循环回路、贮气囊), 更换碱石灰罐。

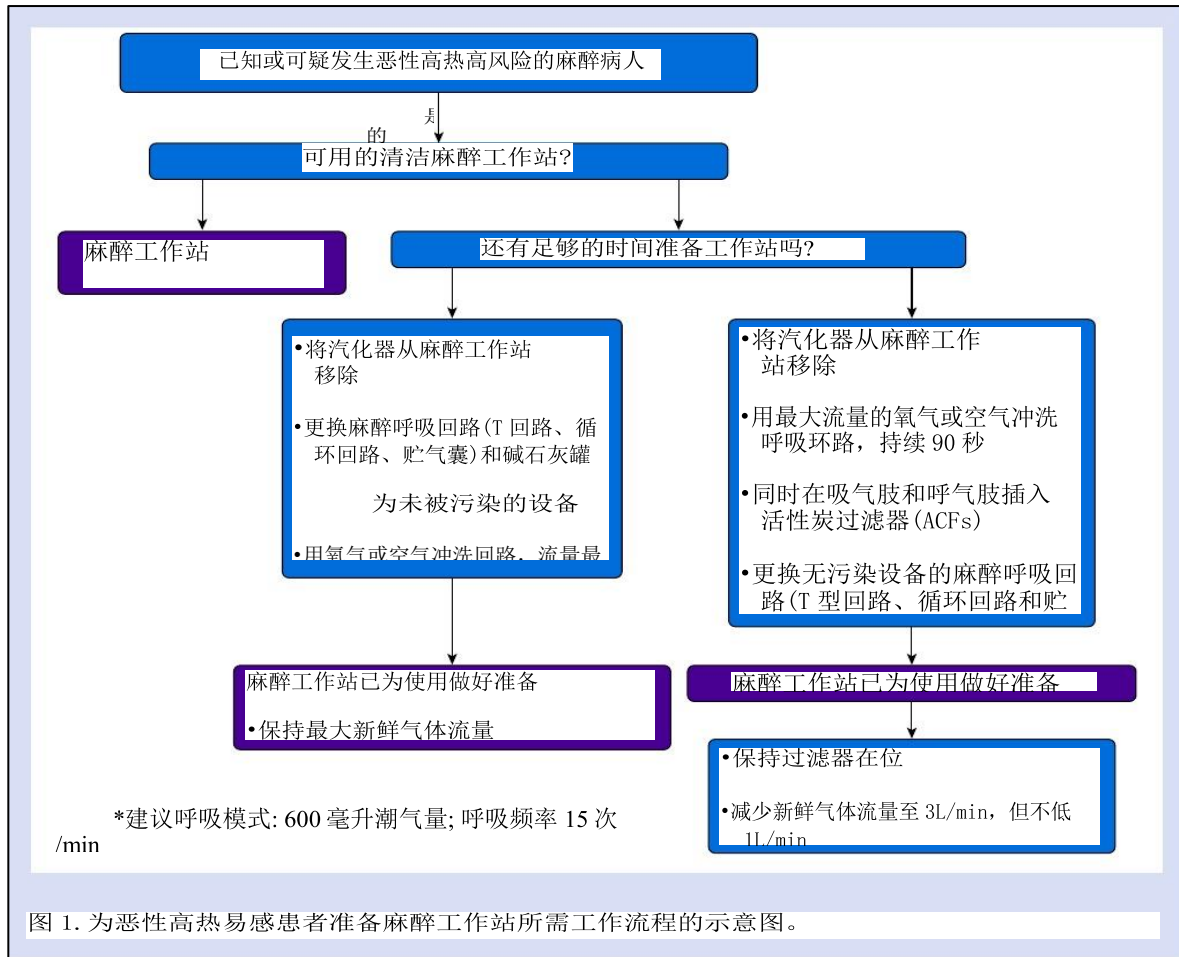
除了冲洗时间只有 90 秒外, EMHG 共识指南 (2021 版) 仍然建议使用 ACF 时采用与工作站标准准备流程相同的程序。在无 ACF 的标准流程中建议先更换呼吸环路和碱石灰罐, 再用最大流量冲洗麻醉机, 但应当注意到在使用 ACF 的麻醉机准备流程中, 顺序略有不同: 先放置 ACF, 冲洗, 再更换新的呼吸环路和碱石灰。其原因在共识指南中没有明确解释, 但其思路可以考虑结合前文来理解: 在德尔福过程中, 曾有专家建议在冲洗过程后更换新的呼吸回路, 以避免污染新的呼吸回路, 以及在冲洗前和冲洗期间, 将钠石灰罐取出并保留。)

当放置 ACF 并更换呼吸环路和钠石灰罐时,减少新鲜气体流量从 >10 到 3L/min,通过减少新鲜气体流量, 从回路吸收器系统中再呼吸,可以改善吸入气体的湿度和气道温度。在放置 ACF 和更换呼吸环路和钠石灰罐后, 通常的新鲜气体流量最少可以用 1L/min。在整个全身麻醉过程中, 活性炭过滤器应保持在位。厂家的说明是 ACF 每 12 小时更换一次。

EMHG 共识指南 (2021 版) 给出了在有或没有活性炭滤器的情况下, 关于准备麻醉工作站过程的归纳总结, 如图 1 所示:

结论

EMHG 恶性高热疑似或易感患者围术期管理共识指南 (2021 版) 的指导方针描述了在准备麻醉 MH 易感患者时, 如何“防患于未然”, 将触发 MH 反应的风险降到最低, 包括在使用或不使用 ACF 的情况下, 为安全、无触发的全身麻醉准备麻醉工作站。与以往不同的是, 它从“曲突徙薪”的思路考量, 以期进一步改进预后, 把防范的环节提前了一步, 侧重点非常鲜明。而中国防治恶性高热专家共识 (2020 版) 则全面概述了截止到 2020 年对恶性高热流行病学、发病机制、遗传学特点、临床表现、诊断和鉴别等的知识共识, 并根据中国国情, 制定了较实际的救治指导原则, 除了强调预防的重要性外, 更防范在发生 MH 危机事件时, 如何快速反应发现判断并开始有效救治, 特别突出强调了备药丹曲林的必要性和全员培训的重要性, 总体看来, 提供给临床麻醉医师一份较全面而实用的参考资料。



参考文献

1. P.M.Hopkins, et al, on behalf of the European Malignant Hyperthermia Group. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. [J].Br J Anaesth,2015,115(4):531-9
2. Klaus P. E. Glahn1, et al, on behalf of the European Malignant Hyperthermia Group. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. [J].Br J Anaesth,2020,125(2):133-140
3. Henrik Ruffert, et al, on behalf of the European Malignant Hyperthermia Group. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. [J].Br J Anaesth, 2021,126(1):120-130
4. 中华医学会麻醉学分会骨科麻醉学组, 中国防治恶性高热专家共识 [J].中华医学杂志, 2018,98(38);
5. 中国防治恶性高热专家共识工作组, 中国防治恶性高热专家共识 (2020 版) [J].中华麻醉学杂志, 2021 年 1 月第 41 卷第 1 期;
6. Bernice B. Brown, Delphi Process: A Methodology Used for the Elicitation of Opinions of Experts, RAND Corp.; 1968
7. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND Corp.; 2001

多学科合作治疗 RYR1 受体基因突变先天性肌肉病患者术后恶性高热一例

周阳 韩彬 郭向阳 MD
北京大学第三医院麻醉科

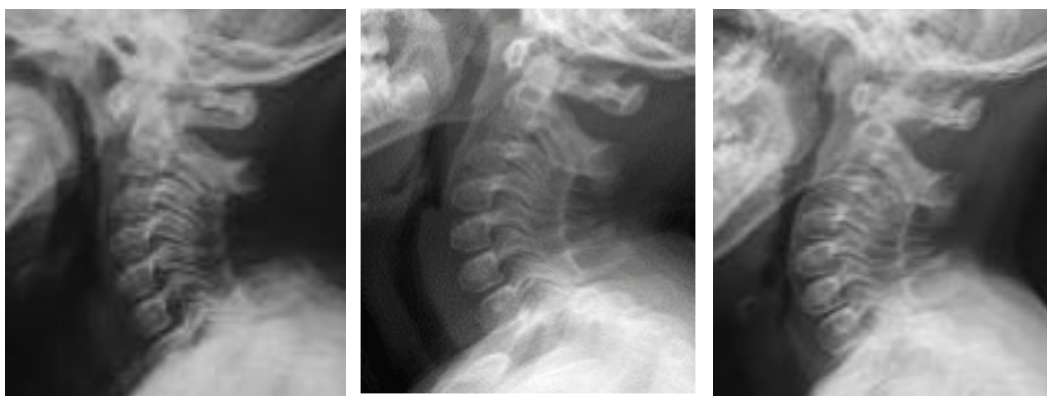
周阳医生

患者男性，14岁，身高160cm，体重48kg。因“颈背部畸形、活动受限7年，进食困难、憋气10月余”入院。患者7年前自觉低头、转身时颈胸部后侧肌肉僵硬，随即出现低头、转身时姿势异常，后逐渐加重，3年前无法完全低头，颈部前凸过伸畸形，颈胸部后侧肌肉僵硬、萎缩，同时出现胸椎前凸、躯干前倾，行走时需屈膝屈髋维持平衡，10月前症状加重，出现憋气、吞咽困难，仅可进流食。既往发育里程碑较同龄人无落后，否认其他系统疾病病史。



患者家族相关病史：母亲因双眼睑闭合稍差，双示齿力弱，吹哨、鼓腮不能，右肱二头肌肌力V级，行肌电图检查示右口轮匝肌、右咬肌、左三角肌、左伸指总肌可疑肌源性损害，并因心脏快速性心律失常行射频消融手术。患者舅舅曾因心律失常行射频消融术。患者三姐患胰腺结构异常，常有恶心、腹胀等症状，未予特殊治疗。

患者历年颈背部畸形进展情况见图1。



2009年

2011年

2014年

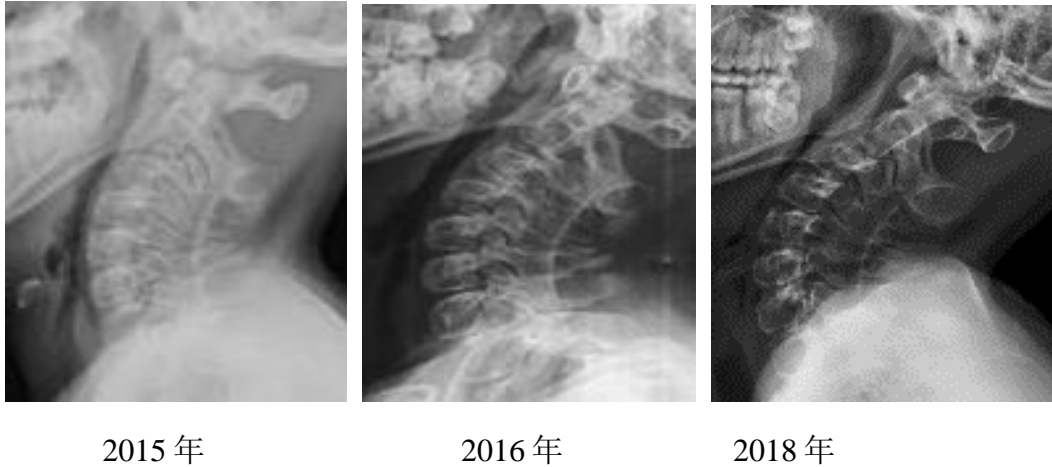


图 1. 患者历年颈部侧位 X 片检查

术前检查：颈椎前凸畸形明显，双冈上肌肌力 IV 级，双侧三角肌萎缩，双侧肱二头肌 IV 级，其余部位肌肉肌力正常。心脏、四肢及全脊柱 MR 未见异常。脊旁肌活检病理：骨骼肌高度萎缩伴纤维化。肱二头肌活检病理：肌纤维排列整齐，横切面均为多边形，少数肌纤维轻度缩小，结构未见明显异常；NADH-TR 染色未见片状氧化酶脱失，GMT 染色、PAS、油红 O 染色未见异常物质沉积，免疫组化示两型纤维基本分布均衡，局灶 II 型现为轻度增多，未见明确炎细胞浸润。Dystrophin 总 (+)，Myosin (+)，LCA (-)，MHC-1 (-)。电镜：部分肌原纤维排列整齐，肌节结构清晰，部分肌纤维内肌原纤维排列较松散，局灶无定形物质增多，核周及肌膜下线粒体及糖原轻度增多，偶见溶酶体。患者术前基因检测为 RYR1 基因 c.11120A>G、c.12227C>T 突变，其母亲及三姐携带相同突变（患者舅舅未做基因检测）。图 2 为患者 RYR1 基因家系图。诊断为颈椎前凸畸形，先天性肌肉病，拟于全身麻醉下行颈椎后路矫形内固定术。

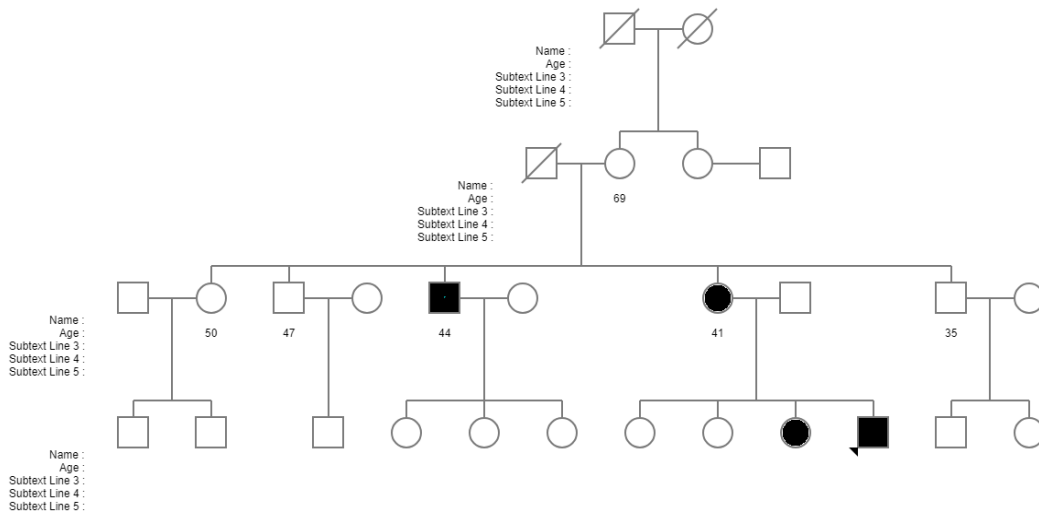


图 2. 患者 RYR1 基因家系图（三角箭头标示为本病例患者）

考虑患者发生恶性高热 (MH) 风险高, 于麻醉前 1 天准备麻醉机, 移除挥发罐, 更换钠石灰、储气囊及呼吸环路, 新鲜气体 10L/min 快充 10min。入室 BP 125/75 mmHg、HR 100 次/min、SpO₂ 100%, 体温 36.7°C。Allen 试验阴性, 局麻下行右侧桡动脉穿刺置管测压。麻醉诱导: 分次静脉注射丙泊酚 100mg, 患者意识消失后, 置入可视喉镜可暴露声门, 依次静脉注射舒芬太尼 20 μ g、罗库溴铵 30mg, 气管内插入 ID 6.5mm 钢丝气管导管, 连接呼吸机行机械通气, 潮气量 475 mL, 通气频率 12 次/min, 吸呼比 1: 2。诱导后 BP 105/70 mmHg、HR 76 次/min、SpO₂ 100%, 体温 37.7°C。动脉血气分析示 PH 7.42, PaCO₂ 42mmHg, BE 1.5mmol/L。术中静脉应用丙泊酚 (TCI 模式, 目标血浆浓度 3~3.5 μ g/ml) 及瑞芬太尼 (120 μ g/ml) 维持麻醉。施行手术为 C3-T3 后路松解, 椎弓根固定。麻醉手术历时 621min, 失血 1000mL, 输注悬浮红细胞 400mL, 血浆 400mL, 自体血回输 600mL。术中监测 CK、CK-MB、血肌红蛋白均在正常范围。

由于患者手术时间长, 颈椎手术范围广, 存在术后困难拔管可能, 同时合并先天性肌肉病, 为 MH 易感者, 转入 ICU 继续治疗。入 ICU 时 BP 110/70mmHg、HR 67 次/min、SpO₂ 100%, 体温 36.0°C。血气分析: PH 7.54, PaCO₂ 26.2mmHg, K⁺ 3.25mmol/L, Lac 1.8mmol/L。呼吸机 SIMV 辅助呼吸, 潮气量 450mL, 呼吸频率 14 次/分, PS 5cmH₂O。暂停镇静, 90min 后患者 HR 骤升至 140~160bpm, BP 120~130/70~80mmHg, 间断出现头面部及躯干、四肢肌束颤动, 体温逐渐升高至最高 39.4°C, 动脉血气分析示 PH 7.236, PaCO₂ 52.3mmHg, K⁺ 4.38mmHg, Lac 5.7mmol/L。加深镇静并应用肌松剂后, 上述症状逐渐好转, BP 125/75 mmHg、HR 87 次/min、SpO₂ 100%, 体温逐渐下降至 38.1°C。但仍间断出现躯干、四肢肌束颤动, 加大肌松剂用量肌束颤动改善不明显。急查血 CK、肌红蛋白、尿肌红蛋白逐渐上升。术后第 1 天血 CK 最高 2458U/L, 血肌红蛋白最高 643.3ng/mL, 尿肌红蛋白最高 147ng/mL。MH 临床评分 63 分¹², 几乎肯定患者发生 MH。经患者家属知情同意, 院医务处批准, 应用丹曲林钠, 首次剂量 2.5mg/kg (NDC 42023-123-06, 批号 LOT 301039, 有效期 04/2020), 维持剂量 0.25mg/kg/h, 同时行镇静、床旁血滤、纠酸、碱化尿液及对症支持治疗。后患者体温逐渐下降至 36.3~37.6°C, 血 CK 下降至 764 U/L, 血肌红蛋白下降至 117.5 ng/mL, 尿肌红蛋白下降至 < 21ng/mL。术后第 2 天暂停镇静, 拟等待患者清醒拔管, 但患者清醒过程中, 仍出现肌颤, 虽经丹曲林钠治疗, CK、血肌红蛋白出现下降后再次升高, 至术后第 3 天血 CK 最高 3051U/L, 血肌红蛋白最高 761.5ng/mL, 尿肌红蛋白 < 21ng/mL。考虑血滤情况下丹曲林钠效果不佳, 停用丹曲林钠, 予以血浆置换及其它对症治疗。为降低气管插管刺激, 同时考虑患者存在困难拔管可能, 行气管切开。患者清醒后未再出现明显肌颤, 血 CK、肌红蛋白缓慢下降, 术后第 4 天血 CK 下降至 1572U/L, 血肌红蛋白下降至 109.1ng/mL, 尿肌红蛋白下降至 < 21ng/mL, 后血 CK、肌红蛋白再次上升。术后第 5 天血 CK 最高 3143U/L, 血肌红蛋白最高 156.9ng/mL, 尿肌红蛋白 < 21ng/mL。同时患者 NT-proBNP 上升, 最高 856pg/mL, ECG 新发 I°房室传导阻滞, 不完全右束支传导阻滞, 后间断出现窦房结游走心律及结性心律。予间断血滤及其它 MH 相关治疗, 并严密监测 ECG。术后第 9 天血肌红蛋白恢复正常水平。术后第

10 天患者出现谵妄，予对症处理后好转。术后第 13 天转回普通病房。术后第 17 天拔出气切套管。术后第 22 天出院。患者全病程血 K⁺在正常水平，凝血化验未见明显异常，未发生 DIC。

讨论

RYR1 是编码肌浆内质网 1 型兰尼碱受体 (RyR1) 的基因^{1,3}，该受体是由 4 个分子量约为 560kDa 的亚基组成的同源四聚体，每个亚基上还有一个 FK506 结合蛋白 (FKBP) 亚基¹。RyR1 是一种重要的钙离子释放通道，在骨骼肌兴奋收缩耦联中起重要作用。现有证据表明，RYR1 基因突变是导致非营养不良性神经肌肉病的常见病因¹⁻³，并与运动性横纹肌溶解 (ERM)、MH、周期性麻痹等有关^{1,2}。RYR1 基因相关肌病按照肌肉的组织形态可分为中央轴空病 (CCD)、多微小轴空病 (MmD)、轴空-杆状体肌病 (CRM)、中央核肌病 (CNM) 和先天性肌纤维分布不均 (CFTD)^{1,3}，其临床表现多样，可表现为 King Denborough 综合征、RYR1 横纹肌溶解-肌痛综合征、不典型周期性麻痹、1 型纤维一致性先天性神经肌肉病以及晚发型轴性肌病等^{1,3}。显性遗传的 RYR1 基因突变常与 MH 及 CCD 相关，也可见于 CRM、ERM 和晚发型轴性肌病³，常见突变位点有 3 个区域：N 端的 NH/CCD1 区 (35-614 位氨基酸)，中央端的 NH/CCD2 区 (2163-2458 位氨基酸) 和 C 端的 NH/CCD3 区 (4550-4940 位氨基酸)^{1,3}。1 区和 2 区突变与 MH 易感性相关，而 3 区突变常表现为经典的 CCD 表型¹。隐性遗传的 RYR1 基因突变常见于 MmD、CNM 和 CFTD^{1,3}，其突变位点均匀地分布于整个 RYR1 基因序列¹。临床表现上，CCD 患者常见肌张力低下及运动发育延迟，呼吸肌、球部肌肉及心脏受累较为少见，肢体近端无力较为明显，合并骨骼异常及韧带松弛，MH 发生率高；MmD 患者常见肌张力低下，早期出现呼吸受累，并有球部受累，伴或不伴有心脏受累，肢体远端无力明显，可累及眼外肌，常见脊柱僵硬和侧弯，存在运动诱发性肌痛，罕见合并 MH；CRM 患者常见中轴肌张力低下，合并呼吸肌受累，全身广泛力弱，合并多关节挛缩及脊柱侧弯畸形；CNM 患者存在轻度呼吸肌受累，表现为弥漫性、进行性力弱，并有上睑下垂和眼外肌受累，合并面部畸形、关节挛缩及球部肌肉受累；CFTD 患者症状可较为稳定，亦可出现进行性广泛力弱，伴有呼吸肌无力、近端中轴肌力弱、眼外肌麻痹、面肌力弱及吞咽困难¹。RYR1 基因相关肌病种类复杂，大部分患者临床表现及病理活检特征并不典型，因此诊断十分困难。本例患者家系呈常染色体显性遗传模式，基因检测也证实家系为杂合子致病，但患病成员症状具有明显的异质性，其母亲及舅舅（未行基因检测）以心脏传导系统异常为主要表现，其三姐无肌病表现，而此患者以肌病为主要表现，中轴肌肉活检肌肉病变严重，而肢体肌肉活检病变较轻，未见到典型的轴空结构，电镜可见可疑微小轴空。由于肌肉病变病理不典型，目前患者具体分型较为困难。结合临床资料，患者儿童期起病，以中轴肌肉力弱、脊柱畸形为最突出特点，伴有呼吸肌及球部肌肉受累，并有 MH 及心律失常，另外结合其母亲有面肌及眼外肌受累，诊断考虑 MmD 合并 MH 可能性大，但不支持点为 MmD 通常为常染色体隐性遗传，且病理未见典型轴空结构。本例患者肌肉病理不典型的原因考虑为中轴肌肉病变过于严重，已无正常肌肉形态，而肢体肌肉病变过于轻微，尚未显示出典型的轴空结构。

MH 是一种由吸入性麻醉剂和肌松剂诱发的致命性高代谢状态，常见于 RYR1 显性遗传的病例，但亦可见于隐性遗传的患者¹⁰，约 50% MH 易感的患者肌肉活检可见轴空结构，但在 MH 发作前部分患者并无肌病病史¹⁰。应用吸入性麻醉剂或肌松剂之后，患者肌肉活动增加，导致氧耗明显上升，并产生大量热量¹¹。二氧化碳的产生和氧耗的增加导致交感神经兴奋，进而引起心动过速和呼吸性酸中毒¹¹。肌肉的反复收缩造成肌膜完整性的破坏，导致高钾血症、肌酸激酶升高、肌红蛋白尿、肾功能不全、心律失常甚至死亡。此例患者术前已明确存在 RYR1 两处位点突变，且已有文献报道 c.12227C>T 与 MH 发生相关。为避免诱发，麻醉前已做相关准备，采用全凭静脉麻醉，手术过程中患者生命体征平稳，但仍在手术结束后短时间内发生 MH 临床表现及实验室结果改变。尽管患者未行骨骼肌收缩试验，但根据 MH 临床表现评分，可几乎肯定为 MH¹²。通常 MH 临床表现可分为爆发型、咬肌痉挛型、晚发作型及单一型横纹肌溶解等四型。此患者病情表现同爆发型，但发生于手术结束后，且术中未暴露于吸入性麻醉剂或琥珀酰胆碱，世界范围内全身麻醉剂以外的因素诱发 MH 的病例十分罕见，Michael R 等人曾报道一例健美运动员在运动后发生 MH¹³。结合后期病程反复变化，至气管切开并拔除气管插管后病情稳定，我们考虑应激为此病例诱发因素。在 MH 的治疗中，最重要的尽早识别，停用诱发药物，并应用丹曲林，同时予对症支持治疗。本例患者在 ICU 入住 13 天，病情反复变化，先后出现高体温、高碳酸血症、肌颤、电解质失衡、肾功能障碍、心脏传导异常、认知障碍等问题，经麻醉科、ICU、神经内科、心血管科等多次讨论，积极治疗后好转。由于中国特殊国情，病情发生时丹曲林未在中国内地上市，此患者发生 MH 后，积极对阵处理，同时与患者家属沟通，在院医务科备案后紧急调用丹曲林钠。应用药物期间，由于患者 CK、肌红蛋白大幅超出正常范围，为保护肾功能同时行血滤治疗。我们发现，最初应用丹曲林钠，患者病情出现好转，但之后再次出现加重。目前国际上针对 MH 的治疗指南或专家意见均提出尽早应用丹曲林钠，并行肾脏替代治疗 (CRRT)，但理论上血液滤过可清除分子量 5000D 以内的中小分子，注射用丹曲林钠分子量 330~400D，因此联合应用丹曲林钠和血液滤过时，尽管与白蛋白结合型药物不被替换，但游离型药物被清除，会影响结合率及其药效。因此我们认为输注丹曲林钠的同时应用血滤会导致治疗效果不佳，目前国内外尚无类似联合治疗对疗效的影响报道。

References

1. Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine Receptor 1-Related Myopathies: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):885-899.
2. van Ruitenbeek E, Custers JAE, Verhaak C, et al. Functional impairments, fatigue and quality of life in RYR1-related myopathies: A questionnaire study. *Neuromuscul Disord*. 2018.
3. Garibaldi M, Rendu J, Brocard J, et al. 'Dusty core disease' (DuCD): expanding morphological spectrum of RYR1 recessive myopathies. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7(1):3.
4. Giannini S, Ceccarelli F, Granata C et al. Surgical correction of cervical hyperextension in rigid spine syndrome. *Neuropediatrics* 1988; 19: 105-108.
5. Giannini S, Ceccarelli F, Faldini C et al. Surgical treatment of neck hyperextension in myopathies. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 151-156.
6. Giannini S, Faldini C, Pagkrati S et al. Surgical treatment of neck hyperextension in duchenne muscular dystrophy by posterior interspinous fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 1805-1809.

7. Arkader A, Hosalkar H, Dormans JP. Scoliosis correction in an adolescent with a rigid spine syndrome: case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30: E623-628.
8. Fahed E, Grelat M, Younes P et al. Cervical hyperextension deformity following sagittal balance correction in a patient with Congenital Limb Girdle Myopathy: Surgical technique and review of the literature. *World Neurosurg* 2018.
9. Kose KC, Caliskan I, Bal E et al. C7-T1 anterior closing wedge bone-disc-bone osteotomy for the treatment of cervical hyperlordosis in muscular dystrophy: a new technique for correction of a rare deformity. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39: E1066-1072.
10. Denborough M, Lovell R. Anesthetic deaths in a family [letter]. *Lancet* 1960; 2: 45.
11. Stewart SL, Hogan K, Rosenberg H, Fletcher JE. Identification of the Arg1086His mutation in the alpha subunit of the voltage-dependent calcium channel (CACNA1S) in a North American family with malignant hyperthermia. *Clin Genet* 2001; 59(3): 178-84.
12. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80(4): 771-9.
13. Schenk MR, Beck DH, Nolte M, Kox WJ. Continuous veno-venous hemofiltration for the immediate management of massive rhabdomyolysis after fulminant malignant hyperthermia in a bodybuilder. *Anesthesiology* 2001; 94(6): 1139-41.



飞雪伴春还，春庭晓自闲。

虚心应任道，遇赏遂成山。

唐：刘昫

摄影：刘进 教授

CASA 华人麻醉医学会

聊聊麻醉第四期

Opioid free Anesthesia

苗宁 记录并整理

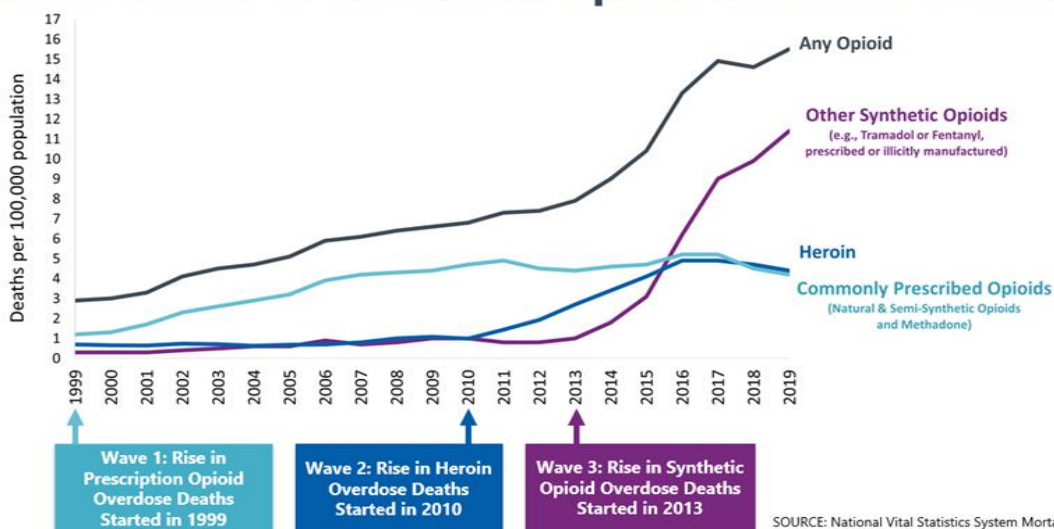
CASA 的线上讨论会之四在黄建宏教授的倡议下于 2/5/2022 19:30 在 Zoom 举行。这一次大家聊的主要话题是“Opioid free anesthesia”。

本期由刘虹、陶元祥、刘仁玉、高卫东、汪红、王景平、李金蕾和黄建宏等教授们共同主持和主讲。主旨在于谈谈各自对无阿片类药物麻醉的使用经验、体会和看法。

众所周知阿片类药物在当今美国泛滥成灾，是导致人们意外死亡的最大原因。麻醉医生们每日使用阿片类药物治疗患者的急慢性各种原因的疼痛，深知阿片类药物的适用指征、过量以及不当使用所致的危险。围术期如能保证患者的疼痛减轻，病人满意度不减又能少用或不用阿片药物，将有可能控制 opioid crisis 并增加患者的围术期安全性。

黄建宏首先介绍 Opioid free 联合用药已十分普遍，今年在 ASA 会议上也有几位华人麻醉医生讲述了各自的研究报告。他并援引 CDC 发布的图表清楚表明 Opioids 的过量使用（处方药或非处方阿片类）平均每天致死人数 136 位。一年有 48006 人死于此类药或“消遣性毒品”。

Three Waves of the Rise in Opioid Overdose Deaths



刘虹指出: 由于 Opioids 的毒付作用在美国每一医院都面临使用压力。有些医生在患者手术后时期明确排斥给予 Opioid。如何使用非 Opioid 药或少用 Opioid 药日益紧迫。他介绍在其医院围术期“复合使用”非 Opioids 药物: 术前与病患详尽沟通非 Opioid 药物使用目的以及术后在 PACU 时的即时观察和监测, 病患术前口服 Gabapentin, Acetaminophen, 术中 Ketamine, Dexmedetomidine, Lidocaine 和硫酸镁静脉滴注, 每六小时静脉使用 Acetaminophen 等方法取得较满意的结果。他们的临床研究已发表在《Transl Perioper Pain Med》2020; 7 (1) : 152-157 上, 并有详细的使用方法。如有兴趣, 大家可上网查阅 (Transl Perioper Pain Med. 2020; 7(1): 152-157. PMID: 31712783)。

汪红向大家展示他们在今年 ASA 会议上针对 Opioid free 在手术中的临床研究结果。宗旨在于验证 Opioid free 联合用药是否会达到以下目标: 1. 术后病患苏醒快捷; 2. 呼吸道并发症减少; 3. 恶心、呕吐发生率降低。COVID19 疫情期间, 许多择期手术叫停, 仅保留肿瘤相关手术。他们选用 64 位乳腺癌患者手术进行两组对比。30 位为 Opioid free 组, 34 位为常规全麻用药, 包括使用 opioid 作为对照组。Opioid free 组术前给予 Celecoxib 400mg 和 Acetaminophen 1000mg, 麻醉诱导用 Ketamine 30mg 和 Dexmedetomidine 0.3mcg/kg IV 推注, 术中维持用 Ketamine 0.3-0.5mg/kg/h 和 magnesium 10-20mg/kg/hIV 滴注以及 Ketoralac 30mg 静脉用药。与常规包含 Opioid 的麻醉诱导和维持用药对照组对比发现, Opioid free 组患者术后苏醒时间延长, 可能与术中 Ketamine 的使用有关, 而患者 PACU 停留时间、呕吐发生率、呼吸道干预率与对照组无明显区别。他们的结论是复合使用 Opioid free 药物时需注意患者手术适应症, 如有 Opioid 成瘾性的患者可考虑使用 Opioid free 方法, 并且许多研究表明, 截至目前为止 Opioid free 与常规全麻用药的结果未达到显著区别。她引用 JAMA 2021 年的文章认为, Opioid 成瘾性危险并非主要来自术中麻醉医生使用 opioid 药物, 而是术后外科医生对患者开具 opioid 的处方用药较长期使用结果。汪红的话音一落, 多人发表各自的看法。王景平认为 Opioid free“配方”药物, 手术方式, 手术时间长短的不同对于病患苏醒时间, 术后 Opioid 需要量可能会有不同影响, 他也认为 Opioid free 十分有用, 但应选择手术适应证和联合用药方法; 刘虹认为使用 Opioid free 时应该同时使用脑电监测并维持脑电波在 α 波 8-15herz。他认为使用 Opioid free 药物而无脑电监测下, 病患苏醒延迟可能与麻醉较深有关; 彭勇刚认为, 作为麻醉医生, 使用 Opioid free/Opioid sparing 药物时更应注重患者的手术镇痛效果和满意度。刘虹和汪红均认为与常规麻醉镇痛药物相比, Opioid free 的术后镇痛效果和病患满意度两者间无明显差异。

方壮霆接着介绍眼科手术时使用 Opioid free 的静脉监测麻醉 (MAC)。在眼科医生注射眼部麻醉前, 他们运用自创配方, 即以 Propofol (10mg/ml) 6ml /Ketamine (10mg/ml) 2ml /Etomidate (2mg/ml) 2ml (6:2:2) 的比例配成的混合液 IV 推注或滴注。98%病患在眼球局麻

药注射时无痛，头部不动，并能保持良好的自主呼吸。术后 85% 的病患在 PACU 无需追加镇痛剂且病患满意度高。运用这种 Opioid free 用药比例也适用于一些较复杂的眼科手术，例如 Vitrectomy 或一些眼科肿瘤切除术。

陶元祥介绍了 NIH 有关针对美国近几年 opioid crisis 启动的 The Helping to End Addiction Long-term (HEAL) Initiative 专项基础与临床研究。几乎 NIH 所有的研究所和中心从不同的角度参与其中。此专项项目从 2019 年正式启动，到目前为止已经资助数百项研究项目。研究人员目前正在采取多种方法，通过研究理解、管理和治疗急慢性疼痛与改善阿片类药物滥用和成瘾的治疗来应对阿片类药物的流行。陶元祥同时介绍了他实验室获得 NIH 资助的 HEAL 研究项目，主要是以一个 long noncoding RNA 作为靶点来治疗慢性神经病理性疼痛。他还介绍了他的实验室最近发明的长效局麻药，镇痛作用可以维持 7-10 天。在动物模型上注射一次能够完全消除手术痛和大大缓解神经病理性疼痛。由于此长效局麻药主要由目前临床上使用的局麻药罗哌卡因加上 FDA 批准的载体组成，此长效局麻药有望药厂批量生产用于治疗病患关节置换术后疼痛和慢性神经病理性疼痛，如带状疱疹等。

王景平让大家重温对 NSAIDs 的理解，作用机理和临床应用策略。众所周知，NSAIDs 的药理作用机制主要是通过抑制环氧化酶 (COX1, COX2)，减少炎性介质前列腺素的生成，产生抗炎、镇痛、解热的作用。但 NSAID 药物也有其较明显的副作用，例如影响胃黏膜完整性，肝肾功能，血液凝血功能和骨愈合度等，外科医生和麻醉医生在围术期使用此类药物时有“踌躇”。他援引了大量文献、大量病患研究，指出使用 NSAIDs 药物，术后胃出血多发在已有术前胃溃疡的病患，使用选择性抑制 COX2 的 NSAIDs 药物危险性较低。荟萃分析 NSAIDs 并未明显增加术后出血的发生率。NSAIDs 对肝肾功能的影响也多取决于病患术前其功能是否正常。关于骨科手术后 NSAIDs 药物对骨愈合的影响，有研究表明短时间 (<2 周)、小剂量使用 NSAIDs 对骨愈合的影响不明显。根据文献报道，认为术中 Ketorolac IV 10mg 已可达“ceiling”镇痛效果且无明显副作用发生。王景平认为在病患肝肾、凝血功能不良，出血，低血容量和低血压时应慎用 NSAIDs，但这不妨碍可以将 NSAIDs 做为一种有效的镇痛药用于无这些功能受损的围术期病患。

高卫东主要讲述 Dexmedetomidine (DEX) 的使用注意。DEX 是高度选择性的 α_2 肾上腺素能受体 (α_2AR) 激动剂，此药具有镇静、镇痛、抑制交感神经系统活性等，但不会产生呼吸抑制和躁动，其代谢半衰期仅 6min，因此被广泛用于临床麻醉和 ICU。他指出由于上述 DEX 的优点，在其医院 100% 心脏外科病患使用，其他手术 DEX 使用率大约为 30-60%，约 10% 内窥镜病患使用 DEX。因此药抑制交感神经可致心动过缓和低血压，所以 100% 心内科病患不用，老年或心功能不良病患不用或慎用。目前两大争议点：1. Opioid free/sparing 药物中 DEX 的镇痛作用，减少术后 Opioid 药物使之用途日益广泛。但最近有些研究发现 1 万多例病患心脏手术中使

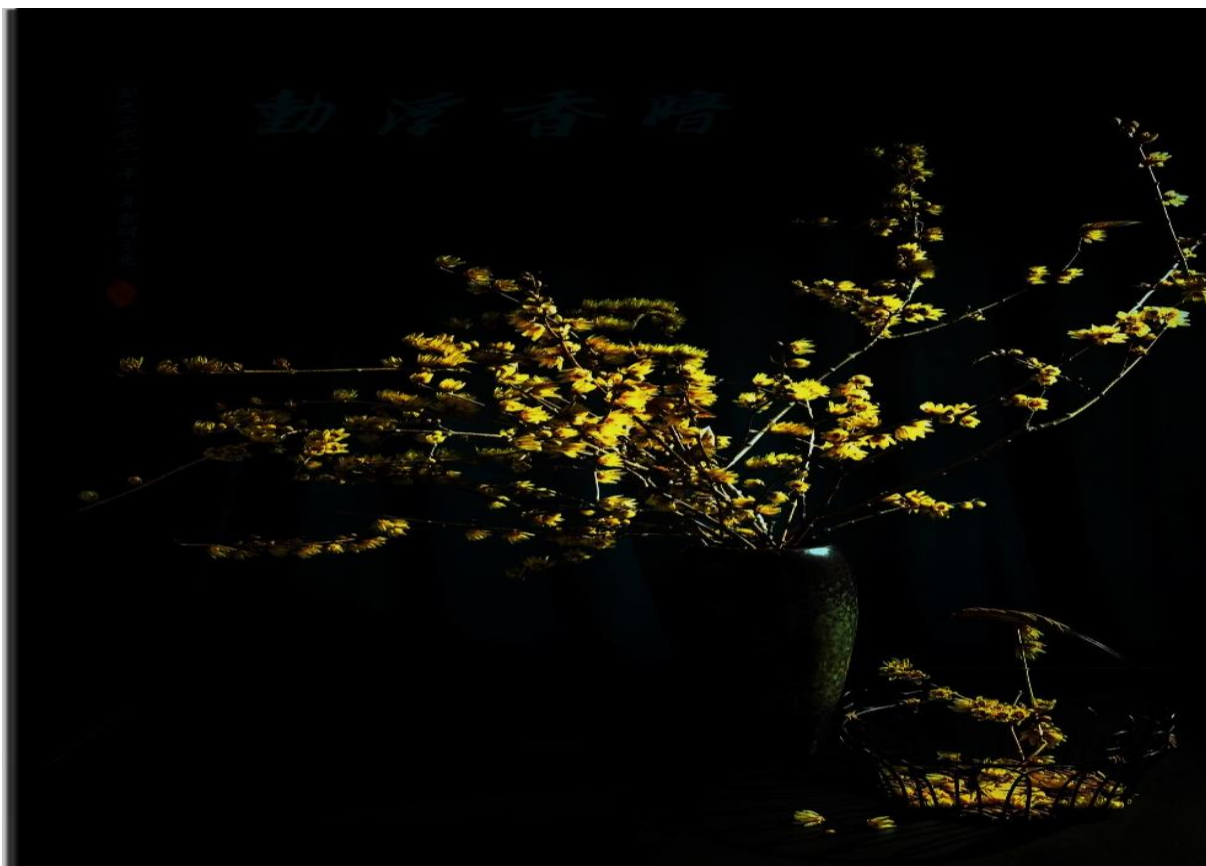
用 DEX IV 滴注增加术后病患的谵妄，呼吸道再插管率，仅降低病患出院时疼痛程度；如术后使用 DEX 病患出院时疼痛程度较严重，30 天死亡率也增加。另外的研究发现，在非心脏手术中，常规全麻使用 propofol, Ketamine, lidocaine, morphine/remifentanil, inhalational anesthetics，和使用 propofol, ketamine, lidocaine, inhalational anesthetics 和 DEX 全麻相比较，病患术后呼吸抑制，肠蠕动减慢，谵妄发生率两组无明显差异。而且因为 DEX 组导致显著的 HR 减慢和 BP 降低而使这两组临床研究被迫提前叫停。目前 DEX 作为 Opioid free 和 sparing 中争议较大。2. DEX 术中 IV 滴注镇静所致术后谵妄。在无对照组的临床镇静中，2016 年有研究发现 DEX 可减少病患的术后谵妄并可较早气管拔管，由此大大促进了 DEX 临床用途。但最近有一些研究发现需机械通气的病患中使用 DEX 与 propofol 组相比，患者 90 天的死亡率和谵妄发生率无差别，但 DEX 组病患的 BP 和 HR 显著降低。其作者不建议在 ICU 病人使用 DEX。高卫东预测 DEX 在 ICU 的使用率会逐步减少，手术中使用 DEX 的效果还需进一步的临床研究才能最后下结论。他认为 DEX 的作用可能不像大家预测的那么“完美”。

刘仁玉根据他们在美国外科年鉴 *Annals of Surgery* 发表的研究发现，美国手术患者中慢性使用阿片类药物的患者比例很高，有些亚外科手术患者长期使用 Opioid 药物高达 20% 以上，这类病患手术时如使用 Opioid free 药物镇痛效果不佳。对待这类病患麻醉诱导时可用 IV Ketamine 0.5mg/kg，如果手术较长，他们给与 IV ketamine 0.25mg/kg/h 滴注，Ketamine 可有效减少围术期病患对 Opioid 药物的需求量。有些病患长期使用 Suboxone (buprenorphine/naloxone) 用于治疗阿片类药物依赖和疼痛（Buprenorphine 是 Mu 阿片受体的部分激动剂），由于它可竞争性拮抗其他 Opioid 药物的作用而使围术期病患镇痛处理十分棘手。对这类患者可使用 Ketamine 镇痛以减少 Opioid 的使用量。但应注意某些术前存在谵妄危险因素的患者要慎用 ketamine。

时间受限，李金蕾的区域阻滞和黄建宏的 lidocaine 的使用经验只好等待它时再向大家展示。

最后，曹锡清会长向大家拜年并祝大家虎年大吉，阖家幸福，身体健康。她感谢今年 ASA 年会受到长沙 McGill Medical 可视喉镜公司的赞助，并可让大家免费使用他们的可视喉镜。

下一次会议暂定于今年 5/14。会议主题将围绕着 Obesity 病患如何术中正确和安全使用 LMA。望大家踊跃参加。



不肯皎然争腊雪，只将孤艳付幽香。 宋 郑刚中

摄影：黄黎光 MD CASA 华人麻醉医生群

CASA Bulletin of Anesthesiology
Is an official publication of
Chinese American Society of Anesthesiology (CASA)
ISSN 2471-0733

文字与设计受美国版权法保护，欢迎转发。转发时必须标明 CASA Bulletin of Anesthesiology 平台标识，链接，或二维码。请勿擅自改变，摘录或转载。

Email: chineseasa@gmail.com

Facebook: CASA CASA

Wechat: CASA Bulletin

Website: www.chineseasa.org

