

# 正颌术中恶性高热1例

李越 林洁 罗薇 罗楷 罗林

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院麻醉科, 成都 610041

**[摘要]** 恶性高热是全身麻醉过程中发生的一种罕见的危及生命的高热反应, 危害严重且术前诊断困难。在大多数病例报告中, 恶性高热最终通过高热发生后进行的基因检测得以确诊。目前, 丹曲林是治疗恶性高热唯一的特效药, 可以改善病例的预后。本文报道了1例发生于正颌术中的恶性高热, 因发现及时且早期应用丹曲林, 最终得以治疗成功, 术后生化检查也仅出现肌红蛋白和肌酸激酶的轻微升高。

**[关键词]** 恶性高热; 丹曲林; 麻醉; 七氟烷; 肌红蛋白; 肌酸激酶; 正颌手术

**[中图分类号]** R782.05<sup>+</sup>4 **[文献标志码]** B **[doi]** 10.7518/hxkq.2024.2024200



本文链接 开放科学标识码

## Malignant hyperthermia during orthognathic surgery: a case report

Li Yue, Lin Jie, Luo Wei, Luo Kai, Luo Lin

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Anesthesia, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China  
Correspondence: Luo Lin, E-mail: gdllgdll@126.com

**[Abstract]** Malignant hyperthermia is a rare life-threatening hyperthermic reaction that occurs during general anesthesia and is difficult to diagnose preoperatively. In most reported cases, final diagnoses of malignant hyperthermia were eventually confirmed by genetic testing after the episodes of hyperthermia. Dantrolene is the only specific medicine with improved treatment outcomes for malignant hyperthermia. In this work, we reported a case of malignant hyperthermia that occurred during orthognathic surgery. Malignant hyperthermia was successfully reversed because of the prompt recognition and specific treatment of dantrolene, and only slight increases in myoglobin and creatine kinase were observed postoperatively.

**[Key words]** malignant hyperthermia; dantrolene; anesthesia; sevoflurane; myoglobin; creatine kinase; orthognathic surgery

恶性高热是一种遗传性疾病, 表现为全身麻醉过程中进行性、危及生命的体温升高<sup>[1]</sup>。该病极为罕见, 发生在口腔专科医院者更少, 但如果不及时识别和治疗, 会发生严重的并发症最终导致死亡。其本质是恶性高热易感患者对强效触发剂, 如琥珀胆碱和挥发性麻醉剂产生的一种恶性高代谢反应, 典型的临床特征包括高碳酸血症、窦性

心动过速、体温迅速升高和全身肌肉僵硬。病理生理过程为: 易感患者接触触发剂后, 骨骼肌持续强直性收缩引起高代谢反应, 导致横纹肌溶解、酸中毒、高钾血症、肌红蛋白尿, 进一步可导致多器官功能障碍和死亡。作为一种兰尼碱受体 (ryanodine receptor, RYR) 拮抗剂, 丹曲林可直接阻断骨骼肌细胞肌浆网内钙离子的释放, 从而阻断骨骼肌的收缩, 是目前临床上针对恶性高热唯一的一种特异性治疗药物<sup>[2]</sup>。我国恶性高热的死亡率为73.5%<sup>[3]</sup>。2024年1月笔者成功治疗了1例正颌术中发生的恶性高热, 现进行报道。

**[收稿日期]** 2024-05-20; **[修回日期]** 2024-06-29

**[作者简介]** 李越, 主治医师, 硕士, E-mail: 286418007@qq.com

**[通信作者]** 罗林, 主治医师, 硕士, E-mail: gdllgdll@126.com

## 1 病例报告

### 1.1 一般资料

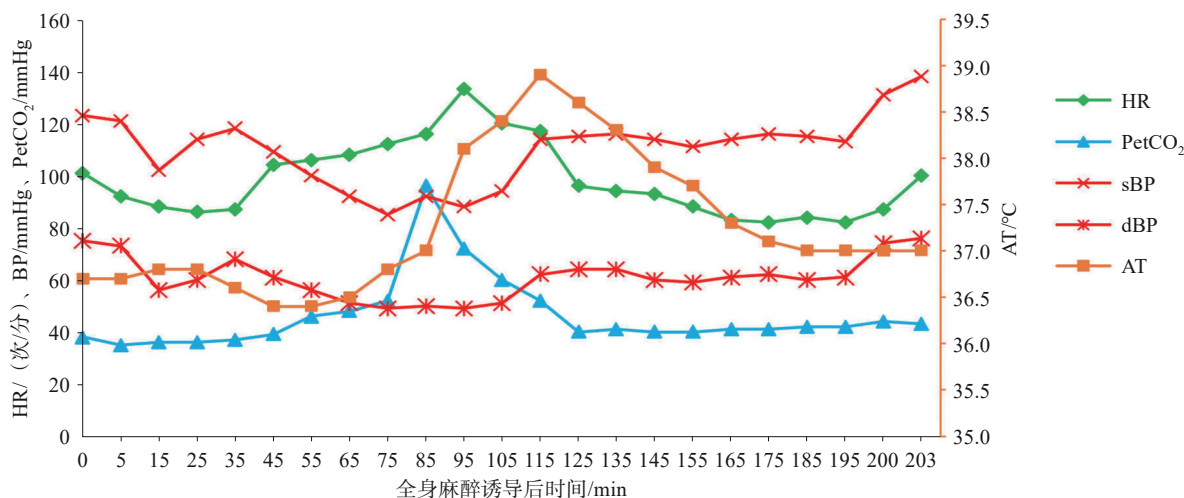
患者,男,25岁,2024年1月因“腭裂术后咬合不良和面型欠佳”于四川大学华西口腔医院入院治疗,拟全麻下行正颌手术。患者于出生时发现腭裂及脊柱侧弯,3岁时于全身麻醉下行腭裂整复术,围术期无并发症。除上述情况外,患者身体健康,否认恶性高热家族史。查体,患者意识清醒,身高168 cm,体重66 kg,呼吸和循环系统未见异常,术前实验室检查结果正常。

### 1.2 诊治过程

患者进入手术室后监测生命体征,血压(blood pressure, BP) 123/75 mmHg,心率(heart rate, HR) 101次/分,脉搏氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>) 97%,腋窝体温(axillary temperature, AT) 36.7 °C。全身麻醉诱导采用咪达唑仑2 mg、丙泊酚130 mg、舒芬太尼20 μg、顺阿曲库铵8 mg,随后经鼻行气管插管术。插管后开始机械通气,持续监测呼气末二氧化碳(end-tidal carbon dioxide, PetCO<sub>2</sub>)。调整通气参数使PetCO<sub>2</sub>维持在35 mmHg,并以2%~3%七氟烷持续吸入和舒芬太尼间断静脉推注维持全身麻醉(图1),正颌手术进行顺利。

诱导75 min后,患者PetCO<sub>2</sub>升高至52 mmHg,

AT升高至36.8 °C,HR升高至112次/分。发现上述情况后,尝试寻找可能存在的原因,听诊双肺未闻及哮鸣音,也未发现气道压力升高和插管过深。约8 min后,当监护仪提示PetCO<sub>2</sub>超出测量范围时,高度怀疑患者发生了恶性高热。立即关闭七氟烷挥发罐,以高流量纯氧进行手动过度通气,并更换呼吸回路。过度通气2 min后,监护仪显示PetCO<sub>2</sub>为96 mmHg,AT为37.0 °C,HR为116次/分,为了完全清除七氟烷,更换了一台备用麻醉机,并联系四川大学华西医院运送药物丹曲林。诱导后95 min,当AT升至38.1 °C时,给予冰袋物理降温,并立即进行动脉穿刺置管监测动脉血压及导尿,采集静脉血进行生化检查。诱导后107 min,第1次血气分析显示呼吸性酸中毒,pH为7.26,CO<sub>2</sub>分压为56 mmHg,碱剩余(base excess, BE)为-2,无低氧血症(动脉血氧分压为486 mmHg)和高钾血症(钾4.5 mmol/L)。诱导115 min后AT升至38.9 °C,2 min后静脉推注丹曲林70 mg,随后持续静脉泵注丹曲林共50 mg。此后,患者的AT、PetCO<sub>2</sub>和HR逐渐下降至正常范围。诱导147 min后,再次做血气分析显示呼吸性酸中毒已经得到纠正(pH为7.407,CO<sub>2</sub>分压为36.5 mmHg, BE为-1)。诱导200 min后,监护仪显示PetCO<sub>2</sub>为44 mmHg,AT为37.0 °C,HR为87次/分,BP为131/74 mmHg。3 min后,患者意识完全清醒,拔管后送到麻醉后恢复室。



sBP: 收缩压; dBP: 舒张压。

图1 麻醉记录单

Fig 1 Anesthetic records

诱导后95 min做的生化检查显示肌酸激酶(creatinine kinase, CK)正常。恶性高热发生后约28 h,患者肌红蛋白升高至96.62 ng/mL(参考范

围<70 ng/mL),第二天早上下降至48.71 ng/mL。恶性高热发生后约45 h,CK升高至348 U/L(参考范围50~310 U/L),第二天早上降至152 U/L。

患者于恶性高热发生的10 d后出院,除CK、肌红蛋白轻度一过性升高、静脉炎和肌肉疼痛外,未出现其他并发症。出院后,经患者同意进行了基因测序,检测到1型兰尼碱受体(ryanodine receptor 1, RYR1)基因c.7354C>T突变。

## 2 讨论

恶性高热是一种罕见的、具有高致死率的高代谢反应,由全身麻醉过程中使用的触发剂诱发。恶性高热的易感患者在未接触触发剂的情况下无任何临床表现,因此术前诊断非常困难。目前报道的大多数恶性高热病例都由RYR1、CACNA1S和STAC3三个基因的突变导致<sup>[4]</sup>。2018年一项研究<sup>[5]</sup>显示,722个独立的家族中发现了546个家族至少存在一个致病性、可能致病性或潜在致病性RYR1基因突变。本病例术后基因检测发现了RYR1基因的c.7354C>T突变,从而明确了恶性高热的诊断。经查阅文献,尚未检索到RYR1基因的c.7354C>T突变所致的恶性高热的病例报道。本病例的临床表现及治疗过程可以给后续研究者研究不同突变点位与恶性高热临床特征(发病时间、严重程度等)之间的关系提供一定的参考。

恶性高热的高代谢反应发生的时间是难以预测的,从暴露于触发剂后的几分钟<sup>[6]</sup>到几小时<sup>[7-8]</sup>不等。本例患者的触发剂为七氟烷,Hopkins<sup>[9]</sup>报道,从七氟烷诱导到恶性高热发作的时间的中位数为60 min(10~210 min)。目前关于暴露于触发剂后个体间恶性高热的发作时间与严重程度存在差异的内在原因的研究很少。Carpenter等<sup>[10]</sup>对504个个体和23个RYR1突变的肌肉样本进行了体外挛缩试验,结果表明不同RYR1变异的恶性高热表型存在显著差异,如p.R163C、p.G341R、p.R2163H、p.R2435H、p.R2454H、p.D3986E、p.G3990V和p.T4826I突变对咖啡因的反应明显强于p.G2434R,而p.G2434R之前被认为是相对温和(收缩更弱/反应时间更长)的突变。本病例检测到RYR1基因的c.7354C>T突变,其对应的氨基酸变化为p.R2452T。本病例的突变不是上述研究中的23个RYR1突变之一,经过文献回顾,也未能找到证据来确定该突变所致的恶性高热是轻微的还是严重的。笔者认为,除了基因突变的点位外,还有其他因素与恶性高热的发作时间和严重程度有关,如触发剂类型<sup>[1]</sup>、患者年龄<sup>[11]</sup>、性别<sup>[12]</sup>及干预时间等。针对一个患者而言,其突变点位、年龄和性

别都是不可改变的因素,因此,在恶性高热发生后,及时采取干预措施,如消除触发剂和尽快使用丹曲林,才是至关重要的。

恶性高热最常见的首发和特异性的体征是高碳酸血症、窦性心动过速、咬肌痉挛,体温异常也是一个相对早期的体征<sup>[13]</sup>。在本病例中,PetCO<sub>2</sub>的升高和窦性心动过速是在吸入七氟烷70 min后出现的,同时这也是导致高度怀疑恶性高热的两个初始特征,但在整个过程中,咬肌痉挛和全身肌肉僵硬都未出现。2020年恶性高热指南<sup>[1]</sup>指出,一旦出现CO<sub>2</sub>生成和心率增加,并排除其他原因,应予以诊断为疑似恶性高热并开始治疗。根据指南,笔者在观察到PetCO<sub>2</sub>升高和窦性心动过速后即考虑到恶性高热可能性并开始治疗,这也是本病例治疗成功的关键所在。本例患者在给予丹曲林之前,PetCO<sub>2</sub>和HR均明显下降,表明清除七氟烷对恶性高热是有效的。学者<sup>[14-15]</sup>也报道了不使用丹曲林就治疗成功的恶性高热病例。Abolkhair等<sup>[16]</sup>报道了1例经RYR1基因测序证实的恶性高热病例,该病例仅靠停用七氟烷即缓解了恶性高热症状。综上,笔者认为丹曲林的使用是治疗恶性高热的重要措施,而清除触发剂也是极其重要的,是恶性高热治疗的前提条件,同时,纯氧过度通气 and 主动降温等其他对症支持措施也非常重要。

丹曲林是治疗恶性高热的唯一特效药<sup>[17]</sup>。1970年,Britt等<sup>[18]</sup>报道恶性高热仅对症治疗的生存率为36%。我国恶性高热的死亡率为73.5%<sup>[3]</sup>,明显高于日本5.9%的死亡率<sup>[19]</sup>,这可能与是否使用丹曲林及使用的时间相关。从首次出现恶性高热症状到首次使用丹曲林的时间间隔的延长会增加恶性高热并发症的发生<sup>[13]</sup>。在本病例中,从怀疑诊断到注射丹曲林的时间间隔仅为34 min,比其他许多发生了严重并发症的病例的药物使用间隔时间要短得多<sup>[20-21]</sup>,术中及术后患者的血流动力学稳定,血钾、肌钙蛋白和肾功能检查均正常,肌红蛋白和CK术后略有升高,次日即降至正常范围。Miyazaki等<sup>[22]</sup>报道的1例及时治疗的病例显示,在恶性高热开始30 min后总共给予了患者3.6 mg/kg丹曲林,患者在ICU住院期间未出现意识障碍、低血压、血钾升高、代谢性酸中毒或肌红蛋白尿。包括本病例在内的这些病例,都表明了及时识别并给予特异性治疗对于恶性高热是非常重要的,可以减少恶性高热的并发症和严重程度,提高患者的生存率。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Hopkins PM, Girard T, Dalay S, et al. Malignant hyperthermia 2020: guideline from the Association of Anaesthetists[J]. *Anaesthesia*, 2021, 76(5): 655-664.
- [2] Shi Y, Wang Y, Wei HF. Dantrolene: from malignant hyperthermia to Alzheimer's disease[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 18(9): 668-676.
- [3] 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, 41(1): 20-25.  
Task Force on Expert Consensus on Prevention and Treatment of Malignant Hyperthermia in China. Expert consensus on prevention and treatment of malignant hyperthermia in China (2020 edition)[J]. *Chin J Anesthesiol*, 2021, 41(1): 20-25.
- [4] Cong ZK, Wan TT, Wang JC, et al. Epidemiological and clinical features of malignant hyperthermia: a scoping review[J]. *Clin Genet*, 2024, 105(3): 233-242.
- [5] Miller DM, Daly C, Aboelsaad EM, et al. Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(4): 944-952.
- [6] Lee YS, Kim WY, Lee SH, et al. A case of malignant hyperthermia during anesthesia induction with sevoflurane—a case report[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 59 (Suppl): S6-S8.
- [7] Min JY, Hong SH, Kim SJ, et al. Delayed-onset malignant hyperthermia in the postanesthetic care unit: a case report[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(9): 030006052110442.
- [8] Su JF, Huang M. Recurrent malignant hyperthermia after scoliosis correction surgery[J]. *World J Emerg Med*, 2024, 15(1): 70.
- [9] Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(1): 48-56.
- [10] Carpenter D, Robinson RL, Quinnell RJ, et al. Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103(4): 538-548.
- [11] Otsuki S, Miyoshi H, Mukaida K, et al. Age-specific clinical features of pediatric malignant hyperthermia: a review of 187 cases over 60 years in Japan[J]. *Anesth Analg*, 2022, 135(1): 128-135.
- [12] Aires CCG, de Souza RRL, Amorim JA, et al. Malignant hyperthermia in maxillofacial surgery: literature review supported by case presentation[J]. *Special Care Dent*, 2023, 43(1): 99-108.
- [13] Larach MG, Gronert GA, Allen GC, et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(2): 498-507.
- [14] Edwards CM, Jenkins TK, Gravenstein N, et al. Genetically confirmed malignant hyperthermia in a six-week-old infant: a case report[J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e27010.
- [15] Majeed A, Chaiah Y, Latif N, et al. Simultaneous malignant hyperthermia reactions in two siblings during living donor liver transplantation[J]. *Anaesth Rep*, 2022, 10(1): 10.1002/anr3.12145.
- [16] Abolkhair A, Seefelder C. Malignant hyperthermia resolving with discontinuation of sevoflurane alone[J]. *Saudi J Anaesth*, 2011, 5(2): 229-232.
- [17] Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, et al. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines[J]. *Br J Anaesth*, 2020, 125(2): 133-140.
- [18] Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review[J]. *Can Anaesth Soc J*, 1970, 17(4): 293-315.
- [19] Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, et al. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(1): 84-90.
- [20] Minami S, Ikeda A, Yamada K, et al. Pediatric fulminant malignant hyperthermia with severe electroencephalographic abnormality and brain damage: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2023, 17: 140.
- [21] Lan HY, Duan GC, Zuo Y, et al. Malignant hyperthermia: report on a successful rescue of a case with the highest temperature of 44.2 °C[J]. *Open Med*, 2023, 18(1): 20230808.
- [22] Miyazaki N, Kobayashi T, Komiya T, et al. Postoperative malignant hyperthermia confirmed by calcium-induced calcium release rate after breast cancer surgery, in which prompt recognition and immediate dantrolene administration were life-saving: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15: 201.

(本文编辑 李彩)