

丙泊酚镇静致肌酸激酶升高的病例分析

张春^{1*}, 何娟², 朱峥³, 方洁², 陆晓彤¹, 毛恩强^{3#}(1.上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092; 2.上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200001; 3.上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊重症医学科, 上海 200001)

中图分类号 R971.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1651-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.25

摘要 目的:探讨丙泊酚镇静致肌酸激酶(CK)升高的临床特征、相关因素及防治对策。方法:对1例丙泊酚镇静致CK升高病例进行报道及分析。结果:该例老年女性患者在重症监护室(ICU)行气管插管辅助通气后,使用丙泊酚0.67 mg/(kg·h)持续镇静72 h后,CK持续升高。经停用丙泊酚,继续原有抗感染、补充纤维蛋白原、改善抗凝血功能、抗氧化损伤、抗炎、肠内营养剂等对症支持治疗后,CK恢复正常。结论:丙泊酚镇静可导致CK持续升高。CK异常对调整药物治疗方案具有参考意义,及时停药及应用大剂量抗氧化剂可预防该不良反应的发生及加重。

关键词 丙泊酚;机械通气;不良反应;肌酸激酶;抗氧化剂

Report of Creatine Kinase Increasing Induced by Propofol Sedation

ZHANG Chun¹, HE Juan², ZHU Zheng³, FANG Jie², LU Xiao-tong¹, MAO En-qiang³(1.Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital, Medicine School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China; 2.Dept. of Pharmacy, Ruijin Hospital, Medicine School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China; 3.Dept. of Emergency Intensive Care Unit, Ruijin Hospital, Medicine School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the clinical characteristics, factors and countermeasures of creatine kinase (CK) increasing induced by propofol sedation. METHODS: One case of CK increasing induced by propofol sedation was reported and analyzed. RESULTS: After the elderly female patient was given intensive care unit (ICU) endotracheal intubation assisted ventilation, 0.67 mg/(kg·h) propofol was used to sedate 72 h to increase CK constantly. Propofol was stopped, symptomatic supporting was continued, including anti-infective, adding fibrinogen, improving anti-coagulant function, anti-oxidative damage, anti-inflammatory and enteral nutrition, etc.. Then CK returned to normal. CONCLUSIONS: Propofol can cause the adverse reactions of CK constant increasing. CK increasing abnormally has reference for the adjustment of treatment regiment; stopping drugs timely and high dosage of antioxidant can prevent the ADR and its deterioration.

KEYWORDS Propofol; Mechanical ventilation; Adverse reaction; Creatine kinase; Anti-oxidant

丙泊酚是一种起效快、作用短暂的静脉麻醉药,同时因其具有苏醒完全、梦魇、恶心、呕吐等不良反应少的特点,不仅广泛应用于诱导和维持麻醉,还用于重症监护室(ICU)接受机械通气的成年患者的镇静^[1]。在少数情况下,持续应用丙泊酚镇静的患者会发生丙泊酚静脉输注综合征(PRIS)等危及生命的不良反应^[2-3]。然而未发生PRIS的患者,临床上也可见患者生化功能改变、组织损伤等不良反应。为此,笔者报道了1例老年女性患者在ICU行气管插管辅助通气后,使用丙泊酚镇静致肌酸激酶(CK)升高的不良反应,并进行了分析。

1 病例资料

1.1 一般情况

患者为女性,75岁,45 kg。2014年10月26日因“2日内便血数次”入上海交通大学医学院附属瑞金医院治疗。患者1周

前行肠镜下息肉摘除术后,维持半流质饮食。10月24日夜间无明显诱因而便血数次,均为鲜血,量400 ml左右。便血时及便血后,患者无腹痛腹胀、头晕黑朦、心慌心悸、胸闷。至该院急诊室就诊,血压150/80~160/80~90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心率80~90次/min。血常规显示:血红蛋白(Hb)133 g/L,抗凝血功能、肝肾功能、电解质基本正常,大便隐血(++++)。心电图示V1导联R/S>1。予以补液、止血等对症支持治疗后,患者仍便血数次,均为鲜血,无意识丧失、头晕头痛、心慌心悸等。10月27日上午,入院复查Hb 104 g/L,继续予以补液、止血等对症支持治疗。自10月26日凌晨起至17点21分入院,患者未再解便。10月26日入院后生命体征平稳,血压140~150/80~90 mm Hg,心率80~100次/min。入院诊断:下消化道出血、结肠息肉(内镜下治疗后)、腔隙性脑梗死。给予止血、抗感染、对症支持治疗后便血症状消失。患者于入院后11月2日出现寒战发热,查上腹部增强CT可见:脂肪肝、胰体低密度灶、双侧肾上腺增粗、左侧可疑结节、中上腹肠系膜密度稍高、附见双侧胸腔少量积液,入院胸片提示两肺纹理增多,

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:021-25077154。
E-mail:chun_zhl@126.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:危重病急救医学。
E-mail:maoq@yeah.net

模糊,白细胞计数为 $4.6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比为78.9%,Hb 90 g/L。患者抗感染治疗方案调整为美罗培南+万古霉素+甲硝唑,治疗后症状无改善,患者仍发热,体温最高达 $39.2 \text{ }^\circ\text{C}$,血氧饱和度(SpO_2) $90\% \sim 94\%$,并出现血压下降、呼吸困难、血小板降低、贫血。于11月9日转入急诊重症监护室(EICU),转入诊断:感染性休克、下消化道出血(内镜下结肠息肉摘除术后)、腔隙性脑梗死。

1.2 EICU 诊治经过

患者转入EICU当日继续前期抗感染、对症支持治疗,同时给予去甲肾上腺素 $0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,微泵静脉注射维持血压。次日患者出现呼吸困难, SpO_2 继续降低。行经口急插管,告病重。告病重第1日,患者呼吸辅助通气,无恶心呕吐,指脉 SpO_2 为95%,发热,体温波动于 $39.0 \text{ }^\circ\text{C}$ 上下,血压 $107/75 \text{ mm Hg}$,心率116次/min,查体为贫血貌,其余体格检查正常。白细胞、中性粒细胞、降钙素原(PCT)、急性期C反应蛋

白(CRP)均明显升高,行标本病原菌培养尚未明确,诊断为感染性休克。抗感染用药方案调整为美罗培南+利奈唑胺+伏立康唑,同时补充纤维蛋白原+肝素+大剂量维生素C(Vit C)+乌司他丁+肠内营养剂。插管机械通气镇静给予丙泊酚(意大利Corden Pharma S.P.A)持续微泵静脉注射,维持泵速 $0.67 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。于插管第3日出现CK升高,但未超过正常值上限(269 U/L);此后,CK持续上升,于插管第6日超过正常范围达 1254 U/L 。当日胸片诊断:双肺渗出、肺水肿不排除、较前片比较无明显改善。实验室指标检查心肌同工酶正常。插管后第3日肌红蛋白开始升高,到第5日升高达峰值 182.3 ng/ml 。排除其他药物不良反应后,发现丙泊酚应用的时间与患者CK升高有明显的时间先后顺序,判断CK异常升高为持续静脉微泵丙泊酚所致,故停用丙泊酚。次日患者病情好转,拔管脱机,复查CK下降至 512 U/L ,继续治疗后恢复正常。患者相关指标检查结果详见表1。

表1 患者相关指标检查结果

Tab 1 Results of patient related indicators test

指标	正常值	机械通气前	机械通气						第7日(气管插管拔除)	第8日	第9日
			第1日	第2日	第3日	第4日	第5日	第6日(丙泊酚停用)			
甘油三酯,mmol/L	0.56~1.7	2.67									
乳酸,mmol/L	0.7~2.7		1.63	5.08	2.12	2.38	2.01	1.64	4.18	2.89	1.65
LDH,U/L	98~192	333	257	282	332	413	352	338	285	229	205
CK,U/L	22~269	28	23	15	67	78	158	1254	512	686	157
肌酸激酶-肌型,ng/ml	0.3~4.0	2.2	1.4	0.6	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.4
肌红蛋白,ng/ml	<70	30.3	28.5	25.1	44.4	66.6	182.3	297.6	172	166	91.6

2 讨论

丙泊酚是短效全身静脉麻醉药。通常认为该药通过配体门控通道 γ -氨基丁酸(GABA)受体作用,增强抑制性神经递质GABA的功能,从而发挥麻醉或镇静的作用^[1]。持续静脉微泵注射丙泊酚对经口插管患者具有良好的镇静效果,可松弛呼吸道平滑肌,有效缓解人机对抗反应^[2]。

1990年,第1例静脉输注丙泊酚后引起死亡的病例被报道^[3]:某2岁女孩,持续使用丙泊酚 $165 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,4d后发生高血压、肝肿大、多器官衰竭而死亡。1992年Parke TJ等^[7]报道了5例患儿在ICU治疗期间接受丙泊酚镇静后死亡,使丙泊酚的不良反引起了真正的重视。1998年,Bray RJ^[8]定义了与丙泊酚镇静相关的一系列威胁生命的严重不良反应为PRIS^[9],具体包括:代谢性酸中毒、高脂血症、能进展至心脏停搏的显著心动过缓。同年,第1例青少年PRIS被报道^[9]:某17岁患者在接受丙泊酚 $125 \sim 292 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉连续输注48h后发生低血压、低氧血症、高血钾、CK及LDH增高,并于84h后死亡。有研究报道了1017例成人患者使用丙泊酚后,其中11例发生PRIS,该研究认为,发生PRIS的患者均出现代谢性酸中毒和心功能障碍的同时还至少具备以下一项:横纹肌溶解、高脂血症、肾功能障碍。有91%的患者接受正压通气,80%的患者起始治疗即给予丙泊酚镇静,但只有18%的患者丙泊酚药物剂量 $<83 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ^[10]。因此,应用丙泊酚后发生PRIS的危险因素除剂量较大 $[>4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})]$ 、持续应用超过48h外,还包括复杂的外伤(包括多部位的软组织损伤或头部损伤)^[11]、对丙泊酚代谢的遗传多态、复杂的医疗措施等。但在发生危及生命的PRIS前,静脉注射丙泊酚后诱发的散在不良反应极少被关注。

本研究中,患者在连续应用丙泊酚第72h即出现CK升

高;随着丙泊酚用药剂量、时间的增加,CK呈现不断上升趋势;在应用丙泊酚的第6日,CK达正常值上限的4.7倍;当日停用丙泊酚后,次日CK即明显降低,并于停用后第3日降低至正常阈值以下,故丙泊酚的应用与CK异常升高存在时间上的关联性。且已有研究报道丙泊酚具有引起CK增高的药物效应,包括横纹肌溶解、CK增高、酸中毒等,但CK增高是否是唯一的实验室指标变化或是发生PRIS的前兆特征,目前尚无报道。在治疗过程中,该患者合并使用的药物主要有右美托咪啶、甘油磷酸钠及血管活性药物,长期应用的药物主要有利奈唑胺、美罗培南等;上述药物均未有引起CK增高的报道。治疗过程中还出现了LDH、甘油三酯异常升高、插管使用丙泊酚第2日乳酸升高,但用药第3日及以后恢复正常,且这些指标与丙泊酚应用均不存在明显的时间关联性。肌红蛋白在使用丙泊酚后第5日升高,虽然也可考虑为丙泊酚因素,但因出现时间较晚,非早期反应,故肌红蛋白的升高可解释为丙泊酚持续应用可能导致肌肉损伤的进一步加重,从而有发生严重PRIS的可能。患者其他指标均正常或在丙泊酚使用前后无明显变化。后续治疗中由于患者病情好转,不再需要镇静以及限于伦理,未再次输注丙泊酚以验证患者CK升高的原因。

CK是肌酸转变为磷酸肌酸的限速酶,磷酸肌酸大量存在于心肌、骨骼肌和脑中,用于储存含有丰富高能磷酸键的三磷酸腺苷。在神经性肌萎缩、各种肌病、脑血管意外或心肌梗死等疾病时可见CK升高^[12-14]。因此,CK在重要器官发生功能障碍时有明显的预先警示作用。

从丙泊酚的应用时间与患者发生CK升高的前后关系、停用丙泊酚后CK水平的改善、丙泊酚已知的药物反应类型、除丙泊酚外未发现其他药物可引起CK升高这4个方面可以得出:(1)持续应用丙泊酚是引起CK升高的最可能因素,属于药

物的不良反应;(2)CK可以是在丙泊酚应用早期唯一异常的实验室指标;(3)CK的持续升高可以作为提示患者发展为PRIS的指标,对考虑调整丙泊酚的用药方案具有参考意义。

此外,患者连续静脉使用丙泊酚共6 d,应用时间较长,已超过了发生PRIS的高危时间(48 h),但患者并未出现明显的代谢紊乱、横纹肌溶解、心动过缓、急性肾功能损伤等严重的PRIS,仅出现CK升高。由此,笔者认为可能与该患者使用的药物剂量较小有关:该患者使用的丙泊酚剂量为0.67 mg/(kg·h),而发生PRIS的高危剂量为>4 mg/(kg·h)。该患者虽然应用丙泊酚的时间较长,但剂量较小,不足高危剂量的1/5,小剂量的丙泊酚有可能延缓和减弱不良反应发生的时间与强度。

研究发现PRIS形成的病理生理机制可能与能量代谢相关过程有关(包括线粒体)^[15-16]。丙泊酚的结构与辅酶Q(Coenzyme Q, CoQ)相似,因此可模拟CoQ结合于呼吸传递链中,阻碍电子流向,干扰线粒体的氧化呼吸链作用,从而导致因生物氧化障碍产生的一系列生物损伤。CoQ为典型的抗氧化剂,当大剂量应用时,可有效保护呼吸链功能,减弱丙泊酚对呼吸链的损伤^[17]。本病例中,患者在治疗原发病过程中应用了大剂量的Vit C(10 g/d)。Vit C也属抗氧化剂,可增强细胞的能量代谢^[18-19]。其机制为将小肠处的Fe³⁺还原为Fe²⁺,而Fe²⁺是代谢过程中氧化呼吸链传递电子所必需的泛醌,作为呼吸链电子传递中起着核心作用的泛醌,在获得电子后能有效促使细胞内的呼吸链电子传递;又因Vit C对呼吸链电子的保护机制与CoQ相似,由此推测Vit C的大量使用,在一定程度上增强了组织细胞的抗氧化损伤能力,保护了细胞的能量代谢,减轻了丙泊酚对组织细胞的能量代谢损伤。在本病例中丙泊酚引起CK升高后,大剂量使用Vit C可有效阻止其继续恶化,但其确切的疗效与作用机制尚需临床进一步研究。

参考文献

[1] Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(9 Suppl 1):S30.

[2] Wong JM. Propofol infusion syndrome[J]. *Am J Ther*, 2010, 17(5):487.

[3] Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome[J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(7):690.

[4] Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids[J]. *Anesthesiol Clin*, 2011, 29(4):567.

[5] Wahidi MM, Jain P, Jantz M, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients[J]. *Chest*, 2011, 140(5):

1342.

[6] Hatch DJ. Propofol-infusion syndrome in children[J]. *Lancet*, 1999, 353(9159):1117.

[7] Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports[J]. *BMJ*, 1992, 305(6854):613.

[8] Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 1998, 8(6):491.

[9] Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children[J]. *Neurology*, 1998, 50(1):301.

[10] Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study[J]. *Crit Care*, 2009, 13(5):R169.

[11] Diaz JH, Roberts CA, Oliver JJ, et al. Propofol infusion syndrome or not? A case report[J]. *Ochsner J*, 2014, 14(3):434.

[12] 徐善祥,张茂,干建新.血清肌红蛋白和肌酸激酶评估多发伤预后的比较研究[J]. *中华创伤杂志*, 2014, 30(1):50.

[13] 杨正波,王莉,宦乡.长时间大剂量输注丙泊酚致兔心肌损伤的实验研究[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2011, 31(1):31.

[14] 中华医学会.临床诊疗指南:神经病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2006:212-216.

[15] Pisapia JM, Wendell LC, Kumar MA, et al. Lactate-to-pyruvate ratio as a marker of propofol infusion syndrome after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15(1):134.

[16] Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(1):172.

[17] Vanlander AV, Okun JG, de Jaeger A, et al. Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme q[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(2):343.

[18] Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans[J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(6):1086.

[19] Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, et al. Human skeletal muscle ascorbate is highly responsive to changes in vitamin C intake and plasma concentrations[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(4):800.

(收稿日期:2014-12-29 修回日期:2015-03-04)

(编辑:陈宏)