

横纹肌溶解综合征合并急性肾损伤 2 例分析 并文献复习*

天津中医药大学第一附属医院 李佳琦 林燕*, 天津 300000

关键词 横纹肌溶解综合征; 急性肾损伤

中图分类号 R685.5; R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200318

横纹肌溶解综合征(rhabdomyolysis, RM)是由各种原因引起的横纹肌细胞溶解、破坏,肌细胞内容物(肌红蛋白、肌酸激酶)释放入循环系统进而引发代谢紊乱和器官功能障碍综合征^[1]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是 RM 的重要并发症,约 15%~40% 患者合并 AKI,病死率高达 20%^[2]。本文报道 2 例 RM 并发 AKI 患者,比较其病因、临床表现及实验室指标的差异,并复习相关文献。

病例资料

病例 1 男,71 岁,因“尿色偏深 2 d”入院。3 d 前受凉后出现发热、咳嗽,就诊于社区医院,考虑“上呼吸道感染”,予地红霉素肠溶胶囊(0.5 g, 3 次/d)抗感染治疗。当日夜间如厕时不慎摔倒,自行挣扎近 2 h 试图爬起未果,后由家人扶起。次日出现茶色尿,社区医院查尿常规:尿蛋白⁺⁺⁺,尿潜血⁺⁺⁺,为进一步治疗入住天津中医药大学第一附属医院。患者 6 个月前患脑出血,入院时双下肢无力,双手不自主颤抖,腰部肌肉酸痛,腹部无绞痛,伴发热、咳嗽咳痰,小便呈茶色,大便正常,睡眠可。体格检查:T 37.9℃,P 85 次/min,R 20 次/min,BP 121/78 mmHg,神志清楚,精神可,面色正常,双手皮肤色黄,巩膜无黄染,咽稍红。双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音;心音正常,律不齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;腹部饱满,柔软,无压痛及反跳痛,肝脾未及,双肾区无叩击痛,双下肢稍肿;四肢肌力 4 级。高血压病史 40 年、房颤病史 20 年,平素规律口服硝苯地平控释片、苯磺酸氨氯地平、酒石酸美托洛尔,病情控制尚可。抑郁症病史 3 年,以佐匹克隆胶囊(7.5 mg,每晚 1 次),氯硝西泮(2 mg,每晚 1 次),劳

拉西泮片(2 mg,每晚 1 次),盐酸曲美唑酮片(50 mg,每晚 1 次),草酸艾司西酞普兰片(10 mg,每晚 1 次)控制病情。

病例 2 女,60 岁,因“全身乏力伴恶心纳差 5 d,发现血肌酐升高 1 d”入院。入院时乏力,纳差,恶心、呕吐,未诉明显关节及肌肉疼痛,小便色正常,大便正常,睡眠可。体格检查:T 36.5℃,P 95 次/min,R 16 次/min,BP 156/91 mmHg,神志清楚,精神可,面色正常,全身皮肤黏膜、巩膜无黄染。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音;心界不大,心音正常,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;腹部饱满,柔软,无压痛及反跳痛,肝脾未及,双肾区无叩击痛,双下肢不肿;四肢肌力 5 级。糖尿病病史 20 年,应用门冬胰岛素 30 注射液、二甲双胍肠溶片及瑞格列奈片以降糖;高血压病史 6 年,口服替米沙坦、硝苯地平片以降血压,血压、血糖控制尚可。高脂血症病史 5 年,现口服苯扎贝特片(200 mg,1 次/d),焦虑症病史 1 年余,现口服佐匹克隆(7.5 mg,每晚 1 次),氯硝西泮(1/3×2 mg,每晚 1 次),养心安眠胶囊(0.6 g,每晚 1 次)。

病例 1 以尿色深、腰部肌肉酸痛表现为主,尿潜血⁺⁺⁺,但镜下尿红细胞数较少,既往肾功能正常,现血尿素氮升高,短时间内血肌酐较前相对升高>2 倍,持续 24 h 尿量<0.3 mL/(kg·h);病例 2 以乏力、恶心纳差为主要症状,血肌酐升高>354 μmol/L。2 例患者血肌酸激酶(CK)、血肌红蛋白均显著升高。未检测尿肌红蛋白值。综合病因、临床症状及相关实验室检查,参照 RM 临床诊断与 2012 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)关于 AKI 的定义及分期标准,2 例患者均符合 RM 合并 AKI 3 期的临床诊断。2 例患者均予补液、碱化尿液为主,积极纠正酸碱平衡及电解质紊乱等基础治疗,并予辅酶类药物以抗氧化、改善细胞代谢,辅以利尿剂促进毒素排泄。2 例患

*基金项目:第四批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教发[2017]124 号);国家中管局黄文政全国名中医传承工作室建设项目;天津市科技计划项目(No: 15ZXLCZY00020)

*通信作者:林燕,E-mail:liny7154@163.com

者丙氨酸转氨酶及天门冬氨酸转氨酶明显升高, RM 常可伴发急性肝损伤^[3], 予保肝治疗。治疗后 2 例患者酸碱失衡、电解质紊乱、肝肾功能明显改善。病例 1 治疗 16 d、病例 2 治疗 17 d 后各项实验室指标均接近正常水平, 见表 1。

表 1 2 例患者临床及实验室指标比较

项目	病例 1	病例 2
白细胞 ($\times 10^9/L$)	5.23	6.48
中性粒细胞 (%)	52.5	69.0
淋巴细胞 (%)	37.1	21.1
红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	5.1	3.6
血小板 ($\times 10^9/L$)	103	239
血红蛋白 (g/L)	146	109
血肌酸激酶 (IU/L)	86835.0	8531.5
血肌红蛋白 ($\mu g/L$)	16397.0	4795.2
血肌酐 ($\mu mol/L$)	188.9	561.9
血尿素氮 (mmol/L)	10.0	37.2
血尿酸 ($\mu mol/L$)	671.1	561.9
血清钾 (mmol/L)	2.8	6.1
二氧化碳结合力 (mmol/L)	21.2	15.7
丙氨酸转氨酶 (U/L)	173.7	228.6
天门冬氨酸转氨酶 (U/L)	969.0	339.3
尿红细胞计数 (个/ μL)	16.2	0.0
入院 12 h 入量 (mL)	1865.5	1500
入院 12 h 出量 (mL)	450	2500
肾脏彩超	无明显异常	双肾实质回声稍强

讨论

RM 病因众多, 如肌肉疲劳、挤压伤、感染、食物 (小龙虾)、药物或毒物、遗传性或代谢性疾病等。轻症患者可无症状仅伴有血 CK 水平的增高, 重症可引起 AKI、电解质紊乱、弥漫性血管内凝血等, 甚则危及生命。RM 致 AKI 主要发病机制包括肾脏血管收缩加重肾脏血流灌注不足 (RM 发生时血容量减少, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统) 促进内皮素的释放、肌红蛋白清除扩血管因子一氧化氮, 肌红蛋白管型堵塞肾小管或其本身及降解产物直接损害肾脏组织, 组织氧化应激及低氧诱导因子的参与使肾脏受到极强的氧化损伤^[4,5]。

目前国际上尚无统一的 RM 诊断标准, 临床主要通过追问病史并结合临床表现及相关实验室检查, 从病因诊断、横纹肌溶解的诊断及并发症诊断 3 个方面综合判断。临床可无症状, 可有伴肌红蛋白尿 (尿色深) 及局部肌肉疼痛表现, 亦可出现恶心、乏力等全身性症状, 继发于各系统器官受累后又会出现相应的并发症表现。RM 典型的“三联征”为肌

痛、乏力和深色尿, 仅少数表现典型, 多数只表现为肌肉酸痛、乏力等。血 CK 是反映肌细胞损伤最敏感的指标, 血 CK 显著增高 (高于正常 5 倍以上, $> 1\,000\text{ IU/L}$) 并能排除心、脑等损害导致的血 CK 水平升高或同工酶提示损害来自骨骼肌, 则基本确诊。此外, 若尿潜血阳性但镜检无或仅有少数红细胞且伴有血 CK 水平显著增高, 亦可确诊。血、尿肌红蛋白明显升高也是证明肌肉溶解的有力依据。并发症的诊断主要指 AKI 等, 血 CK $> 3\,000\text{ IU/L}$ 时更易发生 AKI 等并发症^[6]。

治疗首先应祛除诱发 RM 的危险因素。尽早进行液体复苏, 通过碱化尿液以维持酸碱平衡, 并减少肌红蛋白在肾小管的沉积, 使用甘露醇等利尿剂促进毒素排泄, 同时积极纠正水电解质紊乱。但在无尿和少尿情况下, 液体复苏对 AKI 无效甚至成为一个独立危险因素, 导致间质性肺水肿、继发性腹腔间隔室综合征及急性呼吸窘迫综合征, 临床医师应谨慎处之^[7,8]。此外, 单纯的血液透析或持续肾脏替代治疗可在短期内改善患者症状, 防止肾功能恶化, 提高治愈率、降低病死率, 为临床上 RM 合并 AKI 患者的首选治疗手段^[6]。

病例 1 入院时存在呼吸道感染症状, 刘秋萍等^[9]报道 10 例呼吸道感染合并 RM 的病例, 感染诱发 RM 可能与病毒、细菌的直接损伤作用相关, 亦与感染性疾病导致体温升高 (如增加 ATP 的消耗和提高降解酶的活性) 和高水平促炎性介质 (如细胞因子和趋化因子) 有关^[10,11]。该患者摔倒后长达 2 h 试图爬起的运动史系诱发 RM 的最主要因素。不科学的剧烈运动可导致机体能量耗损, 自由基产生增加, 组织渗透性加强, 引起炎性因子释放而损伤肌肉组织, 甚则引发 AKI。赵慧娟等^[12]对 17 例运动性 RM 患者的回顾性研究中发现, 感染和药物因素存在的情况下, 大量运动出现 RM 的可能性加大。患者入院时血钾 2.8 mmol/L , 王勇等^[13]报道 1 例低血钾引起 RM 的病例, 其可能与钠钾泵功能障碍引发钙超载对肌动蛋白、肌球蛋白产生的病理影响相关, 同时激活细胞内的蛋白酶破坏肌肉组织, 坏死物质经肾排泄时引发 AKI。RM 合并 AKI 多数呈高钾血症, 少数可呈低钾血症, RM 致低血钾的原因可能与应激状态下肾上腺素大量分泌, 影响 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 泵, 或与剧烈运动后引起的乳酸堆积相关。问诊中未找到明确造成患者低钾的病因 (如摄入不足、腹泻、呕吐等), 故考虑其低钾血症为 RM 继发电解质紊乱可能性大, 为加重 RM 的因素之一, RM 与

低血钾互为因果。

病例 2 与服用调脂药物苯扎贝特相关。目前国内文献报道单纯由贝特类药物引起的 RM 较少,很多都是合并应用他汀类药物^[14]。Jianyong 等^[15]发现自服药后 36 h 到 6 个月均可发生 RM,吉非贝齐的发生率最高,之后依次是苯扎贝特、非诺贝特、氯贝丁酯。贝特类药物引起肌病的范畴很广,包括肌痛、无症状血 CK 水平升高、肌炎和 RM(最为严重),应用贝特类药物后血 CK 水平超过正常上限 10 倍时,则需考虑 RM 的发生^[16]。病例 2 的血 CK 水平已超过正常上限 50 多倍。贝特类药物引起 RM 的可能机制是其能抑制胆固醇的合成作用,使横纹肌细胞膜不稳定,还可通过阻滞 Cl^- 通道抑制肌细胞膜除极化,致使肌纤维持续处于收缩状态,促进肌细胞破坏;它还对横纹肌有直接毒性作用,与他汀类药物联用时更明显。由于贝特类药物主要经肾脏排泄,故临床此原因导致的 RM 多发生 AKI^[17]。

2 例患者既往病史中都存在抑郁症、焦虑症类精神疾患,且均服用佐匹克隆、氯硝西洋。Gupta^[18]、陈阳等^[19]各报道 1 例口服氯硝西洋引起肌酶升高、停药后肌酶明显下降的病例,但其引发肌病的机制尚不明确。佐匹克隆的不良反应可见肌无力,长期服药后突然停药可出现肌痛,罕见有肌肉震颤。2 例患者的症状与佐匹克隆的不良反应有类似之处,尤其例 1 患者服用过红霉素类药物,红霉素会增加佐匹克隆药时曲线下面积和半衰期,但 2 例患者均未过量服用该药物,证据不足。

病例 1 的血 CK 水平是病例 2 的 10 倍,肌红蛋白水平是其 3 倍多,而血肌酐水平明显低于病例 2。提示肾损伤的程度与血 CK 水平无正相关。本文提示临床医生勿以血 CK 辨别病情轻重缓急,应综合评估患者情况,以免贻误病情。

参考文献

- 唐吉刚. 横纹肌溶解症及其研究进展[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(10): 937-938.
- González-sánchez MI, Manjabacas MC, García carmona F, et al. Mechanism of acetaminophen oxidation by the peroxidase-like activity of

methemoglobin[J]. Chem Res Toxicol, 2009, 22(11): 1841-1850.

- 王丹, 林芳, 牟劲松, 等. 横纹肌溶解综合征合并急性肝损伤的临床诊治[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(5): 389-391.
- 张媛媛, 张建荣. 横纹肌溶解致急性肾损伤的发病机制及治疗进展[J]. 中华灾害救援医学, 2017, 5(2): 96-100.
- Mole DR, Ratcliffe PJ. Cellular oxygen sensing in health and disease[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(5): 681-694.
- 陈斌专, 王妍春. 横纹肌溶解综合征的研究进展[J]. 分子影像学杂志, 2017, 40(4): 474-477.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids [J]. N Engl J Med, 2013, 369(13): 1243-1251.
- Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: a review [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2013, 157(2): 105-113.
- 刘秋萍, 徐凌. 10 例呼吸道感染合并横纹肌溶解症的临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(9): 1649-1653.
- Hamel Y, Mamoune A, Mauvais FX, et al. Acute rhabdomyolysis and inflammation[J]. J Inher Metab Dis, 2015, 38(4): 621-628.
- 谢院生, 刘晓雷, 陈香美. 运动性横纹肌溶解症的诊治[J]. 军医进修学院学报, 2008, 29(6): 449-452.
- 赵慧娟, 张林霞. 运动性横纹肌溶解症 17 例临床分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(8): 915-916.
- 王勇, 陈娟, 杨锐, 等. 原发性醛固酮增多症引发极重度低钾血症并横纹肌溶解 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(6): 383-384.
- 刘海燕, 李婷婷, 王雅锋, 等. 阿托伐他汀联用苯扎贝特相关横纹肌溶解症[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(4): 259-260.
- Jianyong W, Yan S. Rhabdomyolysis association with fibrate therapy: review of 76 published cases and a newcase report[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65: 1169-1174.
- Charach G, Grosskopf I, Rotmensch HH, et al. Bezafibrates cause moderate reversible impairment in renal function in patients without prior renal disease[J]. Nephron Clin Pract, 2005, 100(4): c120-c125.
- Erdur F, Soyoral F, Emre H, et al. Fenofibrate-induced rhabdomyolysis in a patient with chronic renal failure due to nephrotic syndrome: a rare case report[J]. Clin Biochem, 2012, 45(12): 162-164.
- Gupta R, Appleton Richard E, Appleton. Myotoxicity induced by clonazepam: a case report: paediatric and perinatal drug therapy [M]. Informa Healthcare, Vol 5, 2003, 214-216.
- 陈阳, 罗苏珊, 乔凯, 等. 氯硝西洋诱发药物性肌病 1 例报道及文献复习[J]. 中国临床神经科学, 2014, 22(01): 98-102.

(2019-03-20 收稿 2019-08-01 修回)