

综 述

doi:10.11724/jdmu.2019.01.17

横纹肌溶解症的临床研究进展

郑 宁,张永利

(大连医科大学附属第一医院 重症医学科,辽宁 大连 116011)

[摘要] 横纹肌溶解症是一种急性、潜在的致命综合征,发病机制是横纹肌分解和肌肉细胞内容物随后释放进入血液循环。大量肌红蛋白、肌酸激酶、电解质等突然释放到血液中可引起急性肾损伤,电解质紊乱、休克甚至死亡。早期治疗可使并发症最小化,但早期患者可能没有横纹肌溶解症的典型症状,甚至有可能无临床表现。本文对横纹肌溶解症的病因、发病机制、对机体的危害、临床表现、治疗及预后等方面作一综述。

[关键词] 横纹肌溶解症;肌红蛋白;发病机制

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A 文章编号:1671-7295(2019)01-0077-04

[引用本文] 郑宁,张永利.横纹肌溶解症的临床研究进展[J].大连医科大学学报,2019,41(1):77-80,88.

Clinical progress on rhabdomyolysis

ZHENG Ning, ZHANG Yongli

(Department of Intensive Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

[Abstract] Rhabdomyolysis is an acute and potentially fatal syndrome. The pathogenesis of rhabdomyolysis is striated muscle breakdown and subsequent release of muscle cell contents into the circulation. The sudden release of large quantities of myoglobin, creatine kinase and electrolytes into the bloodstream can cause acute kidney injury, electrolyte disorder, shock, and death. Complications can be minimized if treated early, but patients may not have classic symptoms of rhabdomyolysis and may even be asymptomatic on presentation. This article reviews the etiology, pathogenesis, the harm to the body, clinical manifestations, treatment and prognosis of rhabdomyolysis.

[Keywords] rhabdomyolysis; myoglobin; pathogenesis

横纹肌是指肌纤维上排列着许多明暗相间条纹的肌肉,包括骨骼肌和心肌。肌红蛋白(myoglobin, MB)是存在于横纹肌细胞质中的一种蛋白,起着氧气载体的作用,具有运输和贮存氧功能,当横纹肌细胞受损伤时 MB 释放入血。多种因素可导致横纹肌细胞膜、膜通道损伤,细胞内容物如 MB、肌酸激酶、小分子等漏出,血 MB 升高,严重时出现肌红蛋白尿、电解质异常、急性肾功能障碍等一系列病理生理变化^[1],造成对机体的损害,称为横纹肌溶解症。横纹肌溶解症起病隐匿、临床症状不典型,常被临床医生忽视而延误诊治,所以有必要认识横纹肌溶解

症,以便尽量规避可导致横纹肌溶解的因素,并能正确识别横纹肌溶解症的临床表现及其并发症、给予及时合理的治疗。

1 肌红蛋白的分子结构及功能

MB 分子由 1 条肽链、1 个亚铁血红素辅基和 1 个铁原子组成,含有血红素使横纹肌肌肉呈现红色,而平滑肌不含 MB,所以为白色。MB 分子量小,约 17.5 kD^[2],当肌细胞损伤时,较小分子的球状 MB 可迅速释放到血液中并可被肾小球滤过出现在尿中,是肌肉损伤的标志。MB 是肌肉中运输和贮存

基金项目:国家临床重点专科建设项目(20121649)

第一作者简介:郑宁(1980-),男,硕士研究生。E-mail:13614094950@163.com

通信作者:张永利,主任医师。E-mail:zylicu@163.com

氧的蛋白质,其与氧的结合力比血红蛋白与氧的结合力强,在极低氧分压的情况下可释放氧供肌肉收缩的紧急需要,同时具有调整线粒体呼吸功能的作用^[3]。

2 横纹肌溶解症的病因

各种能引起肌细胞损害的因素都可导致横纹肌溶解症,有些病因隐匿不容易被发现,所以熟悉能导致横纹肌溶解症的病因有利于提高对横纹肌溶解症的警惕性以及临床诊治能力。常见的致病因素包括以下方面:(1)创伤:严重的挤压伤、骨折、挫伤、烧伤、电击伤等均可导致横纹肌溶解症、出现血 MB 明显升高;骨筋膜室综合征时存在横纹肌溶解、血 MB 明显升高^[4];心脏电复律、高频电刺激时会出现肌细胞损伤释放 MB 入血^[5];心肺复苏时胸外按压及外科手术后血 MB 也可升高^[6]。(2)肌肉过度运动或制动:剧烈运动可导致横纹肌溶解症,严重程度与运动持续的时间、强度及受累部位有关^[7],持续震颤、强直性痉挛、癫痫持续状态等无意识活动时血 MB 可升高。运动引起的横纹肌溶解症具体的发病机制不清楚,可能与肌肉损伤和能量消耗有关^[8]。长时间手术或昏迷时肢体或躯干部位长时间制动也可致肌细胞损伤、血中 MB 升高。(3)缺血缺氧:重症患者常存在休克,文献报道 ICU 内非创伤患者血中肌红蛋白升高主要与休克时缺血缺氧有关^[9];动脉栓塞或血栓形成、手术中阻断动脉血流时间过长引起的缺血,另外一氧化碳中毒及镰状细胞性贫血引起的组织缺氧均可出现横纹肌溶解并释放 MB 入血。(4)急性心肌损害:急性心肌缺血时心肌细胞释放 MB 入血^[10]。MB 半衰期短,急性心肌梗死发生 6 h 内进行测量具有独立性预后价值;6 h 后血中 MB 浓度明显降低,若浓度再次升高提示发生再梗塞,所以 MB 狭窄的检测窗口可用于评估再梗塞^[11]。在非心脏疾病的休克患者中由于缺血缺氧损害也可致血 MB 升高,若随后几小时 CK-MB 及 Tpn-I 等也升高,表明休克时存在心肌损害,有 MB 释放入血^[12]。MB 检测敏感性高,但特异性差,可作为排除急性心肌梗死的指标但不能作为确诊指标。(5)感染:脓毒症时由于组织器官的缺血缺氧损害可出现血 MB 升高,Alaygut 等^[13]报道感染和过度活动是儿童横纹肌溶解症最重要的原因,另外一些传染病^[14]及寄生虫感染^[15]也可出现血 MB 升高。(6)药物及中毒:临床上常用的药物如他汀类降脂药、利奈唑胺、可卡因、美沙酮、氯胺酮等,部分苯二氮卓类药物、抗精神病药、神经肌肉阻滞剂、抗疟药

也可引起横纹肌溶解、血 MB 升高^[16]。海洛因中毒、酒精中毒(甲醇、乙醇)、蛇毒、重金属中毒、昆虫叮咬(蝎子、蜘蛛等)可引起肌细胞破坏、血 MB 升高。(7)肌病:肌营养不良、多发性肌炎、皮炎等自身免疫性肌病血 CK 及 MB 可持续升高^[17]。(8)高热:热射病患者均出现 MB 明显升高,恶性高热患者也出现 MB 升高,说明均存在横纹肌溶解。

3 横纹肌溶解症的发病机制

无论何种发病原因引起的横纹肌溶解症都有共同的发病机制,正常情况下肌细胞的钠-钾-ATP 酶泵和钙-ATP 酶泵使细胞内保持低的 Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度以及高的 K^+ 浓度,各种原因导致的肌细胞膜直接损伤或能量产生障碍会导致泵功能障碍(钠-钾-ATP 酶泵、钙-ATP 酶泵),细胞转运机制崩溃后细胞内 Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度升高,高细胞内钙水平增强了钙依赖性蛋白酶和磷脂酶的活性,这两种酶可破坏肌原纤维、细胞骨架和膜蛋白,导致大量的细胞内代谢物以及细胞内蛋白质、钾、磷酸盐、尿酸盐、醛缩酶、MB、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶等渗漏入循环^[18-19]。通常释放到循环中的 MB 与血浆球蛋白结合,超过血浆球蛋白的结合能力时则在肾小球滤液中沉淀。

4 横纹肌溶解症的危害

4.1 急性肾功能障碍

发生横纹肌溶解症时肾脏最容易受累,当超过 100 g 肌组织受损时释放的 MB 即超过机体的清除能力,血 MB 明显升高,尿中可测得 MB,游离的 MB 可在肾小管内沉积^[19]。横纹肌溶解症对机体的损害主要是引起急性肾功能障碍^[1],横纹肌溶解症相关的急性肾功能障碍首先由英国研究生医学院的 Bywaters 和 Beall^[20]对第二次世界大战期间伦敦遭到轰炸时被救治的 4 例病人做了描述,但横纹肌溶解症引起急性肾功能障碍的机制不清,此后学者们对此进行了广泛的临床及实验室研究。目前研究结果显示横纹肌溶解症导致的急性肾功能障碍是由多种因素相互作用所致,主要有 3 种途径导致急性肾功能损害:(1)肾血流量减少:MB 释放入血后可刺激一氧化氮、内皮素、肿瘤坏死因子、腺苷、血小板活化因子、补体等增加,刺激肾脏血管收缩。最新研究报道,来自坏死肌肉的血红素可激活血小板,后者促进巨噬细胞胞外陷阱(一种网格状染色质纤维网络,其内含有 DNA、组蛋白和从嗜中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞中挤压出的颗粒内容物)形成是诱

发横纹肌溶解急性肾损伤的关键介质^[21-22]。横纹肌溶解症的动物实验研究显示,若采用药物中和补体后肾损伤的程度明显减轻^[23]。另外,MB 可直接促进血管紧张素 II 诱导的肾入球小动脉收缩^[24]、肾血流量减少、肾小球滤过率降低,可出现缺血性肾小管坏死;(2)远端肾小管内的 MB 沉淀后铸型,堵塞肾小管引起肾功能障碍^[25];(3)近端肾小管内的 MB 通过细胞内吞饮作用直接产生细胞毒性作用。以上 3 种途径相互作用加重了肾功能损害^[26]。

4.2 电解质紊乱

细胞受损早期细胞膜通透性升高, Ca^{2+} 内流入细胞内,细胞外 Ca^{2+} 浓度降低^[1],另外细胞内外溢出的大量磷酸盐可结合 Ca^{2+} ,导致严重的低钙血症。肌细胞进一步破坏,细胞内的 Ca^{2+} 可重新释放到循环中,所以如无明显抽搐或高钾血症时,横纹肌溶解症早期不必过于积极处理低钙血症。细胞受破坏后细胞内钾离子释放入血、代谢性酸中毒 $\text{H}^+ - \text{K}^+$ 交换时钾离子向细胞外转移以及肾功能障碍排钾异常均可导致高钾血症。

4.3 代谢性酸中毒

肌细胞释放出较多的肌酸、无氧酵解释放的乳酸及肾功能异常可出现代谢性酸中毒。

4.4 休克

MB 释放入血后可刺激腺苷、血小板活化因子、补体等细胞因子增加、肿瘤坏死因子等炎症介质释放,血管舒张、毛细血管渗漏增加,有效循环血量减少,诱发低血压或休克。

4.5 急性肝功能障碍

MB 升高可引起急性肝功能障碍^[27],但临床上急性肝功能障碍发生率较低。

5 横纹肌溶解症的临床表现

根据原发病、细胞受损的程度及是否合并急性肾功能障碍等并发症决定临床症状的轻重,经典的三联征(肌痛、肌无力、酱油色或茶色尿)很少同时表现出来。轻症病例可无临床症状,仅有化验的异常。重症病例可出现肌痛、肌无力、酱油色或茶色尿,也可出现受累处肌肉水肿、僵硬、压痛及痉挛等症状。另外,可出现少尿、发热、乏力、腹痛等症状。肌细胞受损越广泛、程度越重,测得血 MB 就越高,严重时尿中 MB 也增高。需要警惕当 MB 浓度过高时,过量 MB(抗原)分别和固相抗体及酶标抗体结合,而不再形成夹心复合物,所得结果将低于实际含量(钩状效应),严重时甚至可出现假阴性结果^[28]。因 MB 分子量较其它细胞内容物分子量小,所以容

易透过细胞膜到血循环中;另外,MB 存在细胞质中,所以较细胞核和线粒体中其他标志物更快释放到循环中。肌细胞损伤 2 h 内 MB 升高,12 h 达到高峰。因 MB 的半衰期短,约 1~3 h,损伤后 24~48 h 恢复正常,所以检测血中 MB 适合早期诊断。MB 峰值越高提示肌损伤越重,若峰值持续超过 24 h,或形成双峰或多峰,提示有持续损伤或又发生了新的损伤。肌酸激酶分子量 84 kD,损伤后 4~6 h 升高,24 h 达高峰,半衰期 1.5 d,持续时间较长约 48~72 h。另外,化验还可出现血肌酐升高、电解质紊乱(高钾血症、低钙血症)及代谢性酸中毒。

6 横纹肌溶解症的治疗

横纹肌溶解症的治疗主要包括 3 方面:停止进一步的横纹肌损伤;预防急性肾功能衰竭;迅速识别潜在的危及生命的并发症。(1)积极治疗原发病、终止肌细胞破坏:针对引起横纹肌溶解症的病因进行治疗,去除破坏肌细胞的因素,遏制 MB 继续入血,避免发生肾损害。如控制躁动、停止服用药物、治疗感染、纠正代谢异常、必要时、手术等。(2)积极液体复苏:保证有效循环血量防止低血压休克,保证肾脏灌注,排出肾小管中的肌红蛋白,防止肾功能损害。开始输液速度可达到 10~20 mL/(kg·h),过多输入 0.9% 氯化钠可出现高氯性代谢性酸中毒,可输注林格液避免高氯性代谢性酸中毒。(3)碱化尿液:输注碳酸氢钠可碱化尿液防止肾小管管型沉积,一般尿液 pH > 6.5;另外,输注碳酸氢钠还同时可以纠正酸中毒及高钾血症。(4)甘露醇的应用:在有效循环血量不足和急性肾损伤时不给予甘露醇。经积极液体复苏后可给予甘露醇,甘露醇起到渗透性利尿作用同时还具有抗氧化作用。(5)血液净化治疗:MB 的分子量为 17.5 kD,应用血液滤过^[29-30]和血浆置换可有效清除 MB。血液透析可清除小分子物质,正常情况下无法清除 MB,但采用高截留的血液透析也可清除血中 MB^[31-32]。MB 浓度越高越容易出现急性肾功能障碍,Premru 等^[33]建议血 MB > 15~20 mg/L 时行血液净化治疗。当出现 MB 相关的急性肾损伤时血液滤过还可清除水分及肌酐等小分子物质、纠正电解质紊乱,缩短肾功能恢复的时间,减少并发症的发生。

7 预后

横纹肌溶解症的预后取决于引起横纹肌溶解症的原病因及由此导致的并发症,患者病情严重程度及预后与血 MB 升高程度相关^[34]。另外,肾损伤

的程度越严重,患者预后也越差^[35]。因此,临床上密切监测血 CK 及 MB,早期积极治疗、及时祛除病因,尽可能避免出现肾功能异常;若肾功能恢复,则大部分患者预后良好。

参考文献:

- [1] Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis [J]. Chest, 2013, 144(3): 1058 – 1065.
- [2] Hendgen – Cotta UB, Flögel U, Kelm M, et al. Unmasking the Janus face of myoglobin in health and disease [J]. J Exp Biol, 2010, 213 (pt16): 2734 – 2740.
- [3] Hendgen – Cotta UB, Kelm M, Rassaf T. Myoglobin functions in the heart [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 73(8): 252 – 259.
- [4] Hefler – Frischmuth K, Lafleur J, Brunnmayr – Petkin G, et al. Compartment syndrome after gynecologic laparoscopy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(2): 285 – 293.
- [5] Lee LK, Kim JH, Kim MY, et al. A pilot study on pain and the upregulation of myoglobin through low – frequency and high – amplitude electrical stimulation – induced muscle contraction [J]. J Phys Ther Sci, 2014, 26(7): 985 – 988.
- [6] Kuzmanovska B, Cvetkovska E, Kuzmanovski I. Rhabdomyolysis in critically ill surgical patients [J]. Med Arch, 2016, 70(4): 308 – 310.
- [7] Apeland T, Danielsen T, Staal EM, et al. Risk factors for exertional rhabdomyolysis with renal stress [J]. BMJ Open Sport Exerc Med, 2017, 3(1): e000241.
- [8] Honda S, Kawasaki T, Kamitani T, et al. Rhabdomyolysis after high intensity resistance training [J]. Intern Med, 2017, 56(10): 1175 – 1178.
- [9] Yao L, Liu Z, Zhu J, et al. Higher serum level of myoglobin could predict more severity and poor outcome for patients with sepsis [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(6): 948 – 952.
- [10] Sakurai S, Kuroko Y, Shimizu S, et al. Effects of intravenous cariporide on release of norepinephrine and myoglobin during myocardial ischemia/reperfusion in rabbits [J]. Life Sci, 2014, 114(2): 102 – 106.
- [11] Fernández Portales J, García Robles JA, Jiménez Candil J, et al. Utility of the serum biochemical markers CPK, CPK MB mass, myoglobin, and cardiac troponin T in a chest pain unit. Which marker determinations should be requested and when? [J]. Rev Esp Cardiol, 2002, 55(9): 913 – 920.
- [12] Arlati S, Brenna S, Prencipe L, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non – cardiac disease [J]. Intens Care Med, 2000, 26(1): 31 – 37.
- [13] Alaygut D, Bayram MT, Kasap B, et al. Rhabdomyolysis with different etiologies in childhood [J]. World J Clin Pediatr, 2017, 6(4): 161 – 168.
- [14] Mishra A, Singh VK, Nanda S. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in dengue fever [J]. BMJ Case Rep, 2015, pii: bcr 2014209074.
- [15] Carretón E, Grandi G, Morchón R, et al. Myocardial damage in dogs affected by heartworm disease (Dirofilaria immitis): immunohistochemical study of cardiac myoglobin and troponin I in naturally infected dogs [J]. Vet Parasitol, 2012, 189(2 – 4): 390 – 393.
- [16] Coco TJ, Klasner AE. Drug – induced rhabdomyolysis [J]. Current Opinion in Pediatrics, 2004, 16(2): 206 – 210.
- [17] Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis [J]. Muscle Nerve, 2015, 51(6): 793 – 810.
- [18] Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, et al. Rhabdomyolysis: review of the literature [J]. Neuromuscul Disord, 2014, 24(8): 651 – 659.
- [19] Kruger D, Han J. Assessing acquired rhabdomyolysis in adults [J]. JAAPA, 2017, 30(1): 20 – 26.
- [20] Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function [J]. Br Med J, 1941, 1(4185): 427 – 432.
- [21] Allison SJ. Acute kidney injury: Macrophage extracellular traps in rhabdomyolysis – induced AKI [J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(3): 141.
- [22] Okubo K, Kurosawa M, Kamiya M, et al. Macrophage extracellular trap formation promoted by platelet activation is a key mediator of rhabdomyolysis – induced acute kidney injury [J]. Nat Med, 2018, 24(2): 232 – 238.
- [23] Huang X, Zhao W, Zhang L, et al. The role of complement activation in rhabdomyolysis – induced acute kidney injury [J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192361.
- [24] Liu ZZ, Mathia S, Pahlitzsch T, et al. Myoglobin facilitates angiotensin II induced constriction of renal afferent arterioles [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(5): F908 – F916.
- [25] Najafian B, Fogo AB, Lusco MA, et al. AJKD atlas of renal pathology: myoglobin cast nephropathy [J]. Am J Kidney Dis, 2017, 69(2): e7 – e8.
- [26] D'Agno F, Alayash AI. A role for the myoglobin redox cycle in the induction of endothelial cell apoptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2002, 33(8): 1153 – 1164.
- [27] Manasra ARA, Shattarah OK. Massive Rhabdomyolysis; A Rare Cause of Hepatocellular Dysfunction [J]. Am J Case Rep, 2018, 19(1): 105 – 108.
- [28] Kurt – Mangold M, Drees D, Krasowski MD. Extremely high myoglobin plasma concentrations producing hook effect in a critically ill patient [J]. Clin Chim Acta, 2012, 414(9): 179 – 181.

340.

[6] 杨剑, 刘博, 韩德民. 突发性耳聋的循环病因机制[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 30(3):175-177.

[7] Chun-lei Ma MD, Billings P, Jeffrey P. Harris MD PhD, et al. Characterization of an Experimentally Induced Inner Ear Immune Response[J]. Laryngoscope, 2000, 110(1): 451-456.

[8] Harris JP. Elaboration of systemic immunity following inner ear immunization. [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 1985, 6(3):148-152.

[9] 张慧敏, 孙腾, 关婷, 等. 大动脉炎累及冠状动脉临床特点及预后分析[J]. 中国循环杂志, 2012, 27(5): 349-352.

[10] Maksimowicz - Mckinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(3):1000-1009.

[11] 蒋雄京, 陈轶琨, 吴海英, 等. 大动脉炎对心脏瓣膜的影响[J]. 中国循环杂志, 1999, 14(5): 301-302.

[12] Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review[J]. J Clin Pathol, 2002, 55(7):481-486.

[13] Yang L, Zhang H, Jiang X, et al. Clinical manifestations and longterm outcome for patients with Takayasu arteritis in China [J]. J Rheumatol, 2014, 41 (12): 2439-2446.

[14] Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, et al. Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: long term morbidity and mortality[J]. Circulation, 2005, 112 (24):3707-3712.

[15] Soto ME, Espinola N, Flores - Suarez LF, et al. Takayasu arteritis:clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2008,49(3):9-15.

(收稿日期:2018-03-15;修回日期:2018-12-02)

(上接第 80 页)

[29] Zhang L, Kang Y, Fu P, et al. Myoglobin clearance by continuous venous - venous haemofiltration in rhabdomyolysis with acute kidney injury: a case series[J]. Injury, 2012,43(5):619-623.

[30] Guzman N, Podoll AS, Bell CS, et al. Myoglobin removal using high - volume high - flux hemofiltration in patients with oliguric acute kidney injury[J]. Blood Purif, 2013, 36(2):107-111.

[31] Premru V, Kovač J, Buturović - Ponikvar J, et al. Some kinetic considerations in high cut - off hemodiafiltration for acute myoglobinuric renal failure [J]. Ther Apher Dial, 2013,17(4):396-401.

[32] Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myo-

globin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis[J]. Crit Care Med, 2011, 39(1):184-186.

[33] Premru V, Kovač J, Ponikvar R. Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury [J]. Ther Apher Dial, 2013, 17(4):391-395.

[34] Yao L, Liu Z, Zhu J, et al. Higher serum level of myoglobin could predict more severity and poor outcome for patients with sepsis [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(6): 948-952.

[35] Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, et al. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis [J]. Nephrol Dial Transplant, 1994, 9(6):637-641.

(收稿日期:2018-04-19;修回日期:2019-01-03)