

甲状旁腺功能亢进高钙血症所致尖端扭转性室速 1 例的诊治体会

中山大学附属第八医院 闵敏*, 深圳 518000

关键词 甲状旁腺功能亢进; 高钙血症; 室速; 肾上腺素

中图分类号 R581.1 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200423

患者女, 59 岁, 因“因发现左侧输尿管结石行碎石术后 2 个月, 尿频、尿痛 1 个月”于 2018 年 5 月 3 日入住中山大学附属第八医院泌尿外科。发病以来无胸痛、心悸、胸闷、气短、晕厥、黑矇等症状。既往无高血压、糖尿病、冠心病、晕厥等病史。入院查体: T 36.5℃, P 78 次/min, BP 100/60 mmHg, 双肺未闻及干湿啰音, 心界无扩大, 心律齐, 心脏各瓣膜听诊区未闻及杂音, 肝脾肋下未触及, 双肾区无叩痛。入院辅助检查: 泌尿系彩超示左肾盂输尿管多发结石, 左上段输尿管及左肾盂轻度积水, 右肾小结石。尿常规示尿隐血卅, 尿蛋白-。尿培养检出光滑念珠菌。入院诊断: ①双肾结石; ②左肾轻度积水; ③泌尿系真菌感染。入院第 2 天生化检查: 血 K^+ 4.83 mmol/L, 血 Ca^{+} 3.45 mmol/L。血肌酐 82 μ mol/L。入院心脏彩超未见异常。心电图示窦性心律, HR 52 次/min, QT/QTc, 375/350ms, 见图 1。入院后给予伏立康唑静脉滴注 2 d。入院第 3 d, 8Am 开始使用氟康唑氯化钠注射液静脉滴注, 约 1 h 后患者突发意识丧失, 出现四肢抽搐, 双眼上翻, 牙关紧闭, 口吐白沫, 持续 15 s 左右缓解, 反复发作 3~4 次。急查头部 CT 未见异常。行床边心电监护显示频发室性早搏, 室性心动过速, 室性早搏诱发心律失常的耦合间隔很短, 见图 2~3。给予电复律, 不能维持窦律, 数秒钟后

再次转为早搏及多形室速。持续心脏按压, 反复电复律同时予气管插管呼吸机辅助呼吸, 艾司洛尔静脉推注后持续静脉泵入, 反复静脉推注胺碘酮 300 mg, 共 3 次, 25% 硫酸镁 8 mL 静脉推注后持续静脉泵入, 效果欠佳, 仍持续室速, 去甲肾上腺素静脉 0.2~0.4 μ g/(mg·h) 泵入维持 BP 70/40 mmHg 左右。锁骨下静脉穿刺植入临时起搏器, 180 次/min 起搏不能超速抑制室速发生。窦性心律不能维持, 共电复律 46 次。静脉推注肾上腺素时发现患者室速室早短暂消失, 约 1~2 min 后再次发作。遂予持续静脉 0.1~0.2 μ g/(mg·h) 泵入肾上腺素, 室速及室性早搏消失, 血液动力学趋于稳定。复查心电图, 见图 4。急查床边心脏彩超未见心脏结构异常。复查生化: 血 K^+ 4.1 mmol/L, 血 Ca^{+} 2.93 mmol/L, 血磷 0.36 mmol/L, 碱性磷酸酶 321 U/L。颈部彩超: 颈部实性占位, 考虑甲状旁腺来源可能。全段甲状旁腺素(iPTH) 542.3 pg/mL (正常范围 15~65 pg/mL)。24 h 尿电解质检查: Ca^{+} 11.4 (正常范围 2.5~7.5) mmol/24h, 尿磷 10.8 (正常范围 23~48) mmol/24h。诊断为甲状旁腺功能亢进。予鲑降钙素注射液 50U 皮下注射, 1 次/d, 降低血钙, 米卡芬净钠抗真菌治疗。患者好转出院, 外院行甲状旁腺切除术。心律失常症状未再发。

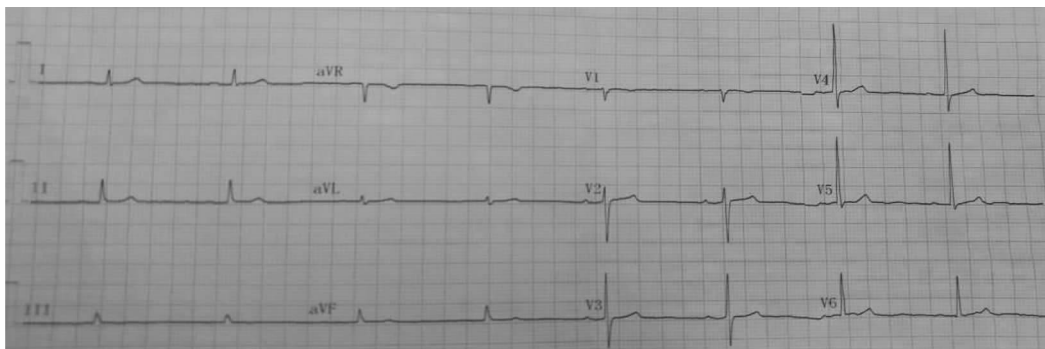
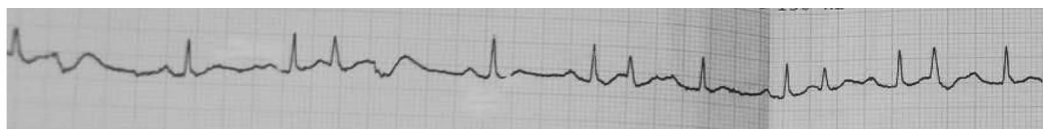


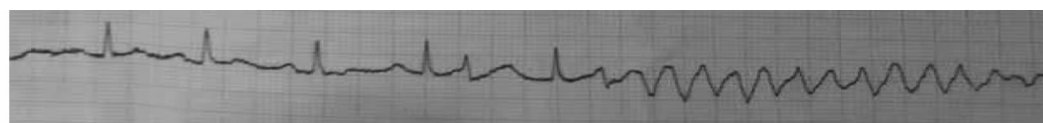
图 1 电风暴前心电图

* 通信作者: 闵敏, E-mail: waikesheng0366@163.com



注:窦律,HR 75 次/min,频发室性早搏,R-on-T

图2 恶性心律失常发作前心电图



注:窦律,HR 92 次/min,QT/QTc 370/458.2 ms

图3 室性早搏诱发室速

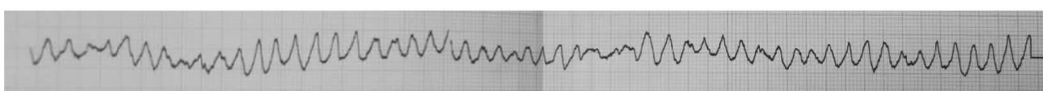
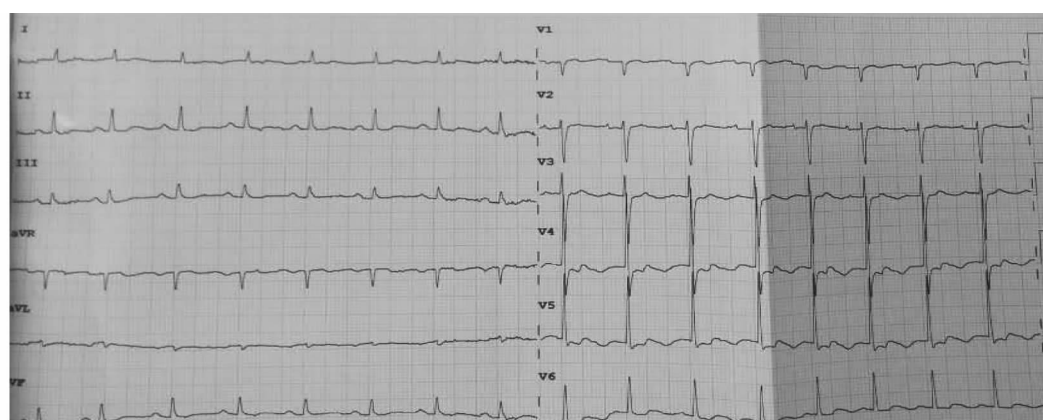


图4 多形性室速



注:窦律,HR 99 次/min,QT/QTc 348/447 ms

图5 电风暴消失后心电图

讨论

抗真菌药物如咪康唑、酮康唑、氟康唑、伊曲康唑等可以引起获得性长 QT 综合征 (long QT, LQT)^[1,2]。QT 间期在细胞水平代表心室肌细胞的动作电位时程 (action potential duration, APD) 加上传导时间,APD 的长短与膜电位的复极化密切相关。快速延迟整流钾电流 (the rapidly activating delayed rectifier potassium current, IKr) 是动作电位复极期的主要外向钾电流,HERG 基因 (human ether-a-go-go-related gene) 普遍认为编码 IKr 的 α 亚单位,其表达形成的 HERG 钾通道与 IKr 性质相似。很多实验证实凡是能够诱导 QT 间期延长并引发尖端扭转型室性心动过速 (torsades pointes, TdP) 的药物,均能够在不同程度上阻断 IKr/HERG。如有报道咪康唑及氟康唑抑制心脏的 HERG/ K^+ 电流^[3]。酮康

唑抑制 HERG 和电压门控 K^+ 通道 (Kv1.5)。伊曲康唑可以导致年轻男性的室性期前收缩^[4]。氟康唑注射液是一种新型合成氟代三唑类抗真菌药物,对真菌细胞色素 P450 依赖酶的抑制作用具有高度特异性,有广谱抗真菌作用。氟康唑注射液引起 TdP 及室颤的可能机制为:①三唑类药物对细胞色素 P450 3A4 和 2C9 代谢途径具有抑制作用,导致相关药物的血药浓度升高;②氟康唑可导致 QT 间期延长或 TdP 等心血管系统不良反应,但氟康唑引起的 QT 间期延长与剂量无关^[5]。本例患者发作电风暴之前使用伏立康唑及氟康唑两种抗真菌药物 (非同时),不排除该药物诱发 TdP 发作。但患者初次多形室速发作时 QT 间期未见明显延长,见图 1,考虑可能原因与患者严重高钙血症相关。高钙血症可以造成 ST 间期缩短,影响医生对长 QT 间期的判断,误认为是常见电风暴,反复给予胺碘酮静脉推

注,进一步延长 QT 间期,导致顽固多形性室速。

钙浓度 $>2.75 \text{ mmol/L}$,称为高钙血症,心电图表现为 ST 段缩短或消失,QRS 波群之后即继以 T 波。QT 间期缩短,与 ST 段缩短或消失同步。造成心律失常,包括窦性心动过速、窦性心动过缓、窦性停搏、房室传导阻滞、期前收缩、窦性心动过速或心室颤动等^[6]。高钙血症产生心电图异常的机制包括:细胞外钙离子浓度升高,使钠离子内流的抑制作用增大,阈电位上移,兴奋性降低。同时使复极化 2 期的钙离子内流加快,2 相缩短,ST 段缩短或消失。复极化加快后,有效不应期和动作电位时限缩短,QT 间期缩短。另一方面,细胞外钙离子浓度升高时,钠离子内流减慢,钾离子外流相对加速,4 期自动除极化的速度降低,这些因素均使自律性降低。但是,细胞外钙离子浓度中等程度增高时,慢反应细胞因舒张期持续的钙离子内流增加,4 期自动除极加快,自律性增高。细胞外钙离子浓度升高造成钠离子内流减慢,使 0 期除极化的速度减慢,传导性降低。高钙血症时,由于不应期缩短,使细胞内和细胞间的传导减慢,易于产生折返性心律失常。该患者使用抗真菌药物后,可能抑制心脏的 HERG/K^+ 电流,延长 QT 间期。而高钙血症引起期前收缩,导致早期后除极。在 QT 延长基础上,早期后除极可反复诱发 TdP 发作。

肾上腺素作为心脏骤停患者抢救的一线用药,主要是由于其能激动 α 受体(即缩血管作用),缩血管作用通过增加平均动脉压及主动脉舒张压从而增加心肺复苏过程中脑部和冠脉血流量。肾上腺素作用于心脏 β_1 -受体会引起血压升高和心率加快,增加心肌需氧量,而可能引起心肌缺血;高剂量肾上腺素会引起室性心律失常。肾上腺素诱发试验是一种诱发 TdP 的临床试验,给临床疑似患者或有家族史的患者静脉缓慢推注小剂量肾上腺素,如诱发室性心律失常发作,考虑长 QT 综合征,尤其是诊断 I 型 LQT 综合征^[7]。日本的一项研究发现,那些接受肾上腺素治疗并且存活的心脏骤停患者,很难活过 1 个月。并且,对于长 QT 综合征患者,静脉推注肾上腺素反而会延长其 QT 间期,而可能增加心源性猝死发生率。

但本病例报道显示静脉推注 1 mg 肾上腺素时,

患者室性早搏及室速即刻消失,持续约 3 ~ 5 min 左右肾上腺素血药浓度降低后,再次出现心律失常。持续静脉泵入肾上腺素时,可维持窦性心律,治愈电风暴。既往有报道显示肾上腺素或异丙肾上腺素可以治疗 Brugada 综合征及早期复极合并室颤电风暴患者^[8,9],机制为 β 受体激动后激活心肌细胞膜上电压依赖性 L 型钙通道,产生内向钙电流,减少心肌细胞跨膜电位的不均一性,减少早搏的发生^[10]。异丙肾上腺素可用于 QT 间期延长的治疗,机制是增加心率,使心室复极一致,缩短 QT 间期。但本文患者心电图未显示 Brugada 综合征样或早期复极表现,电风暴初期 QT 间期也无明显延长。该患者电风暴对肾上腺素治疗有效目前无法解释,有待更多临床观察及报道。

参考文献

- 1 Tamargo J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside [J]. *Jpn. J. Pharmacol*, 2000, 83(1): 1-19.
- 2 Kikuchi K, Nagatomo T, Abe H, et al. Blockade of HERG cardiac K^+ current by antifungal drug miconazole [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(6): 840-848.
- 3 Han S, Zhang Y, Chen Q, et al. Fluconazole inhibits hERG K^+ channel by direct block and disruption of protein trafficking [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 138-144.
- 4 Okamoto J, Fukunami M, Kioka H. Frequent premature ventricular contractions induced by itraconazole [J]. *Circ J*, 2007, 71(8): 1323-1325.
- 5 Tholakanahalli VN, Potti A, Hanley JF, et al. Fluconazole-induced torsade de pointes [J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(4): 432-434.
- 6 纪忠宇, 卢喜烈. 高钙血症心电图解读 [J]. *江苏实用心电学杂志*, 2012, 21(3): 185-186.
- 7 Andrew D. Krahn, Jeffrey S, et al. Epinephrine Infusion in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest and Familial Sudden Death Clinical Perspective [J]. *CIRC-ARRHYTHMIA ELEC*, 2012, 5(5): 933-940.
- 8 Kyriazis K, Bahlmann E, van der Schalk H, et al. Electrical storm in brugada syndrome successfully treated with orciprenaline; effect of low-dose quinidine on the electrocardiogram [J]. *Europace*, 2009, 11(5): 665-666.
- 9 Bernard A, Genée O, Grimard C, et al. Electrical storm reversible by isoproterenol infusion in a striking case of early repolarization [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2009, 25(2): 123-127.
- 10 Antzelevitch C. Ion channels and ventricular arrhythmias: cellular and ionic mechanisms underlying the Brugada syndrome [J]. *Curr Opin Cardiol*, 1999, 14(3): 274-279.

(2019-04-09 收稿 2020-03-07 修回)