

成人乙型流感口服布洛芬并发横纹肌溶解综合征

1 例报告并文献回顾

何文菊 王东强 张平平 付鹏亮

天津市第一中心医院中西医结合科, 天津 300192

通信作者: 王东强, Email: wdqklm@sina.com

【摘要】 乙型流行性感(乙型流感)并发横纹肌溶解综合征(RM)的病例较为罕见,且大多数为儿童。天津市第一中心医院 2019 年 5 月 20 日收治 1 例成人乙型流感口服布洛芬后并发 RM 患者,患者以全身肌肉疼痛、乏力、纳差为主要表现,肌酸激酶(CK)、肌红蛋白(MYO)等心肌酶学指标显著升高,并随着时间延长动态改变。患者入院后立即给予了抗病毒、保肝、碱化尿液、大量补液及营养支持治疗,体温降至正常,乏力及肌肉疼痛症状有所好转;入院 2 d 患者 CK、MYO 等血清酶学指标逐渐下降,复查尿常规正常;入院 9 d 患者症状及各项实验室指标明显好转出院。1 个月后门诊复查,患者各项生化指标完全恢复正常。

【关键词】 乙型流行性感; 布洛芬; 横纹肌溶解综合征

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973800);天津市中医中西医结合科研项目(2015044, 2017053, 2019099);天津市第一中心医院科技基金(2019CM15);天津市中医药重点领域科研项目(2017006);天津市卫生行业重点攻关项目(13KG104);国家中医药管理局“十二五”重点专科建设项目(2012-2);王今达学术思想研究室项目(201208)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.024

A report on an adult patient with influenza B complicated with rhabdomyolysis syndrome following oral administration of Ibuprofen and related literature review He Wenju, Wang Dongqiang, Zhang Pingping, Fu Pengliang
Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Wang Dongqiang, Email: wdqklm@sina.com

【Abstract】 The patients with influenza B complicated with rhabdomyolysis syndrome (RM) are rare, and most of them are children. Tianjin First Central Hospital admitted an adult influenza B patient complicated with RM after oral administration of Ibuprofen. The main manifestations of the patient were general muscle pain, fatigue and anorexia. Myocardial enzyme indexes, such as creatine kinase (CK), myoglobin (MYO) increased significantly and changed dynamically with extension of time. After admission, he was given antiviral treatment, liver protection, alkalization of urine, infusion of large amount of fluids and nutritional support. Then the patient's body temperature was dropped to normal, and his fatigue and muscle pain symptoms were improved. After admission for 2 days, CK, MYO and other serum enzyme indexes were gradually decreased, and the reexamination of urine routine was normal; after admission for 9 days, the symptoms and various laboratory indicators were obviously improved and the patient was discharged. After 1 month, when the patient was reexamined in the out-patient department, his results of all the above biochemical indicators were completely returned to normal.

【Key words】 Influenza B; Ibuprofen; Rhabdomyolysis syndrome

Fund program: General Projects of National Natural Science Foundation of China (81973800); Scientific Research Projects of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Tianjin (2015044, 2017053, 2019099); Science and Technology Fund of Tianjin First Central Hospital (2019CM15); Scientific Research Projects of Key Fields of Traditional Chinese Medicine in Tianjin (2017006); Key Tackling Project of Tianjin Municipal Health Care Industry (13KG104); National Administration of Traditional Chinese Medicine "Twelfth Five Year Plan" Key Specialty Construction Project (2012-2); Wang Jinda Academic Thought Research Office Project (201208)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.024

横纹肌溶解综合征(RM)是由各种原因引起肌肉损伤,大量肌红蛋白(MYO)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)等释放进入血液循环,引起电解质紊乱、急性肾功能衰竭等严重并发症的一组综合征^[1]。引起 RM 的病因大致可分为创伤性和非创伤性两类,其中非创伤性因素包括药物、感染、电解质紊乱、酒精中毒、免疫性疾病等^[2]。乙型流行性感(乙型流感)并发 RM 的病例较为罕见,且大多数为儿童^[3]。本研究报道 1 例以超血清酶学指标水平(CK 最高达 299 630 U/L)为特点的成人乙型流感口服布洛芬后并发

RM 患者的诊治过程,并结合文献复习,通过对 RM 的病因、发病机制、治疗方法及预后等进行探讨分析,以期提高临床医生对该病的认识。

1 病例资料

患者男性,19 岁,非运动专业学生。2019 年 5 月 20 日主因“发热、全身多处肌肉疼痛 3 d”收入天津市第一中心医院。

患者既往体健,否认药物、食物过敏史和其他病史,否认活禽接触史。患者入院前 3 d 受凉后出现发热,最高体

温 39 ℃,伴有鼻塞、流涕、咽痛,无咳嗽、咳痰,无胸痛、心悸,无腹痛、腹泻,无皮肤黏膜黄染,无关节肿痛,无外伤受挤压及剧烈运动。自服布洛芬缓释胶囊(中美天津史克制药有限公司,批号不详)1粒,每日2次,共2d。入院前1d患者晨起出现全身多处肌肉疼痛,双侧近腹股沟处疼痛为甚,夜间进行性加重,并伴尿色加深,遂于本院急诊科就诊。查咽拭子:乙型流感病毒阳性;血常规:白细胞计数(WBC)6.22×10⁹/L,血红蛋白(Hb)153 g/L,血小板计数(PLT)211×10⁹/L,中性粒细胞计数4.76×10⁹/L,淋巴细胞计数1.03×10⁹/L,单核细胞计数0.41×10⁹/L,嗜酸粒细胞计数0.02×10⁹/L,嗜碱粒细胞计数0,中性粒细胞比例76.50%,淋巴细胞比例16.60%,单核细胞比例6.60%;血生化:肌酐(Cr)72.3 μmol/L,白蛋白(ALB)40 g/L,丙氨酸转氨酶(ALT)77.7 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)696.5 U/L,CK 98 253 U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)10.7 μg/L,MYO 3 887 μg/L;腹部及泌尿系B超均未见异常。初步诊断:流行性感冒、RM。

为了进一步系统治疗将患者收入本院。入院查体:体温37.6 ℃,脉搏91次/min,呼吸频率22次/min,血压

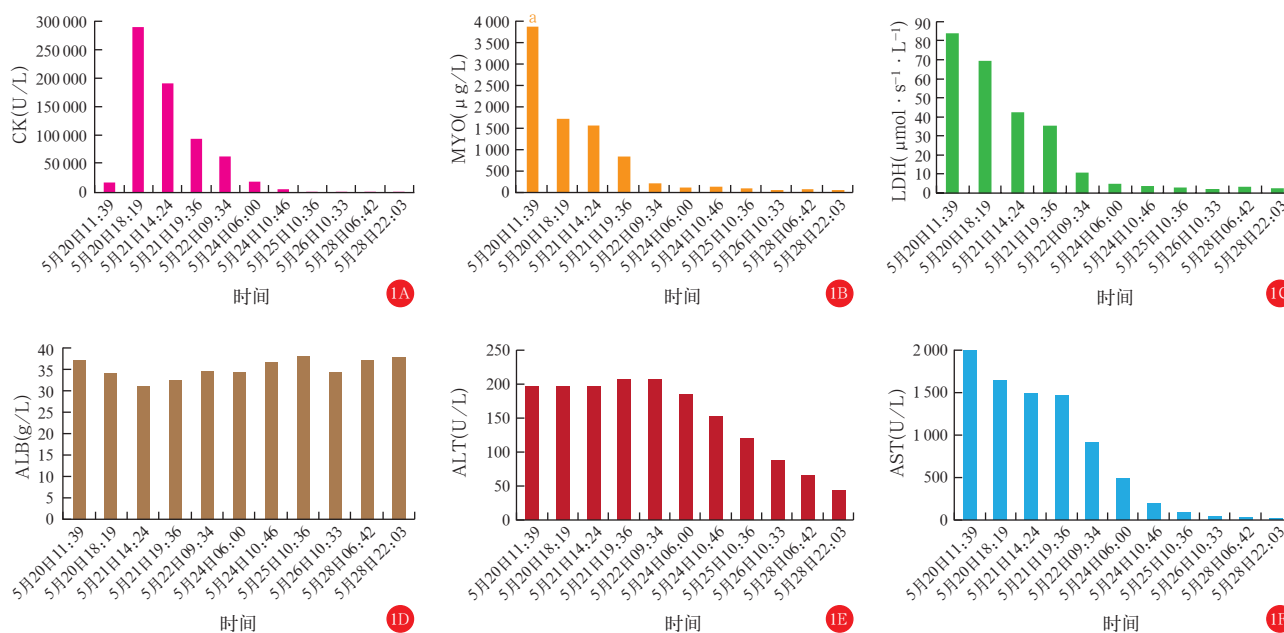
120/80 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa);急性病容;咽红,扁桃体不大;双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音;其余体检未见异常。主要临床表现为全身肌肉疼痛、乏力、纳差。入院后实验室检查:CK、MYO等心肌酶学指标显著升高,并随着时间延长呈动态改变(表1;图1);尿常规示尿蛋白+、潜血++++;24 h尿蛋白定量0.58 g;血常规、凝血功能、肾功能、风湿系列、免疫全项、抗核抗体系列、抗中性粒细胞抗体、抗肾小球基底膜抗体、自免肝系列、超声心动图、腹部CT等均未见明显异常。

入院后给予奥司他韦抗病毒、异甘草酸镁注射液保肝、碳酸氢钠注射液碱化尿液、大量补液(每日5 L)及营养支持治疗,患者体温降至正常,乏力及肌肉疼痛症状有所好转。考虑患者入院后尿量一直维持在200 mL/h,肾功能无明显异常,未予血液净化治疗。入院2 d患者CK、MYO等血清酶学指标逐渐下降,复查尿常规正常,之后继续给予抗病毒、保肝、碱化尿液、对症补液等治疗。入院9 d患者症状及各项实验室指标明显好转出院。1个月门诊复查患者各项生化指标完全恢复正常。

表 1 1例19岁男性乙型流感口服布洛芬并发RM患者不同时间点各生化指标变化情况

指标	5月20日		5月21日		5月22日	5月24日		5月25日	5月26日	5月28日	
	11:39	18:19	14:24	19:36	09:34	06:00	10:46	10:36	10:33	06:42	22:03
CK(U/L)	18 302.0	299 630.0	197 410.0	97 405.0	64 579.0	19 265.0	5 076.9	1 437.7	584.4	403.9	421.3
MYO(μg/L)	>3 887.0	1 729.7	1 571.4	852.4	226.2	134.8	146.7	105.2	76.1	92.3	68.4
LDH(μmol·s ⁻¹ ·L ⁻¹)	84.0	69.3	42.4	35.5	10.6	4.7	3.7	2.8	2.3	3.3	2.7
ALB(g/L)	37.2	34.2	31.1	32.5	34.7	34.5	36.9	38.2	34.5	37.3	38.1
ALT(U/L)	193.5	200.7	192.7	207.3	203.5	183.3	153.7	118.9	85.4	68.7	48.7
AST(U/L)	1 985.8	1 638.7	1 495.2	1 464.7	911.2	491.1	203.3	89.7	47.9	30.5	23.5

注:RM为横纹肌溶解综合征,CK为肌酸激酶,MYO为肌红蛋白,LDH为乳酸脱氢酶,ALB为白蛋白,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶



注:CK为肌酸激酶,MYO为肌红蛋白,LDH为乳酸脱氢酶,ALB为白蛋白,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶, RM为横纹肌溶解综合征;MYO可检测范围最大值为3 887 μg/L,故a代表MYO为3 887 μg/L时的数值,实际此处MYO>3 887 μg/L

图 1 1例19岁男性乙型流感口服布洛芬并发RM患者不同时间点各生化指标变化柱状图

2 讨论

RM 是以肌肉组织破坏后引起 CK、MYO、LDH 等大量释放进入血液为特征性疾病。本例乙型流感并发 RM 患者的各项血清酶学指标动态变化特点如下:发病 3 d(入院 1 d), CK、MYO、LDH、AST、ALT 达最高峰,随后逐渐下降;发病 7 d LDH 最先恢复正常;发病 9 d MYO、发病 11 d AST、发病 12 d ALT 相继恢复正常,CK 恢复时间最晚。此外,随着患者病情好转,ALB 亦逐渐上升。患者于发病 5 d(入院 3 d)开始肌肉疼痛减轻,尿色变浅,逐渐恢复正常。限于本研究仅为个案报道,流感并发 RM 患者的血清酶学指标动态变化规律有待进一步研究验证。

创伤性和非创伤性因素均可引起 RM,包括过量运动、肌肉直接损伤、感染性疾病、代谢性疾病、药物因素等。据报道,由呼吸道感染引起 RM 约占 15.38%^[3],其中甲型和乙型流感均可导致 RM 发生^[4-5]。人群对流感病毒普遍易感,一般感染流感病毒后表现为轻型流感,少部分有肌痛、呕吐、腹泻,出现 RM 者罕见且属重症流感。

药物亦可引起 RM。除常见的他汀类、贝特类降脂药^[6-7]及卡马西平^[8]、左氧氟沙星^[9]、伊马替尼^[10]、吡格列酮^[11]外,曾有文献报道过量服用布洛芬可导致 RM 的发生^[12]。本例患者未超量服用布洛芬,但其 CK 的峰值达 299 630 U/L,远超既往文献^[13-14]报道,尚不确定 CK 的超高水平是否与感染流感病毒及服用布洛芬双重因素有关。

流感并发 RM 的发病机制迄今未完全阐明,目前认为可能的机制有:① 流感病毒对肌细胞的直接损伤作用;② 免疫反应“细胞因子风暴”导致肌肉损伤;③ 循环中的病毒毒素对肌肉的直接损伤作用^[15]。但具体机制仍需进一步研究。

流感并发 RM 的病程为 1~5 d,一般为 3 d,7 d 后大多恢复正常^[16]。治疗 RM 的主要措施包括去除病因、液体复苏、碱化尿液以及防治并发症,必要时可使用血液净化治疗。关于液体复苏量的文献报道不一^[17-18]。一般认为早期大量液体复苏(每日 12 L)可以预防急性肾损伤(AKI)的发生,改善预后^[18-19]。AKI 是 RM 的重要并发症,并与预后密切相关。约 10%~40% 的 RM 患者会出现 AKI^[20]。RM 致 AKI 的机制主要与 MYO 管型阻塞肾小管、MYO 的直接肾毒性及肾脏缺血等有关。本例患者仅早期存在轻度 AKI,经积极水化(约每日 5 L)治疗后尿量一直维持在 200 mL/h,未进行血液净化治疗,肾功能短期内恢复正常。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review [J]. *Muscle Nerve*, 2002, 25 (3): 332-347. DOI: 10.1002/mus.10053.

[2] Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (1): 62-72. DOI: 10.1056/NEJMra0801327.

[3] 蔡建芳,曲璇,李航,等.非外伤性横纹肌溶解症 39 例临床分析[J].*中国实用内科杂志*, 2008, 28 (10): 847-849.

[4] Cai JF, Qu X, Li H, et al. Non-traumatic rhabdomyolysis: clinical analysis of thirty-nine cases [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2008, 28 (10): 847-849.

[5] 孙旭日,徐晴,何鲤穗,等.儿童副流感病毒性肺炎合并横纹肌溶解综合征和 AKI 的治疗探讨;附 1 例报告及文献复习[J].*中华危重病急救医学*, 2020, 32 (7): 861-863. DOI: 10.3760/cma.

j.cn121430-20200324-00100.

Sun XR, Xu Q, He LS, et al. Children with parainfluenza pneumonia complicated with rhabdomyolysis syndrome and acute kidney injury: a case report and literature review [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (7): 861-863. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200324-00100.

[5] Ibrahim AM, Manthri S, Soriano PK, et al. Rhabdomyolysis associated with influenza A virus infection [J]. *Cureus*, 2018, 10 (6): e2786. DOI: 10.7759/cureus.2786.

[6] 周晖,寇文睿.他汀类药物引起的横纹肌溶解症[J].*中华内科杂志*, 1999, 38 (8): 567. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.1999.08.031.

Zhou H, Kou WR. Rhabdomyolysis induced by statins [J]. *Chin J Intern Med*, 1999, 38 (8): 567. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.1999.08.031.

[7] 李丹.非诺贝特致急性横纹肌溶解症 1 例[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (4): 255. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.027.

Li D. A case of acute rhabdomyolysis caused by fenofibrate [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2013, 20 (4): 255. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.027.

[8] 郑琦涵,岳茂兴,李瑛.重度卡马西平中毒并发横纹肌溶解症 1 例[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (2): 118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.02.021.

Zheng QH, Yue MX, Li Y. Severe carbamazepine poisoning complicated with rhabdomyolysis: a case report [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2012, 19 (2): 118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.02.021.

[9] 何梅先,宿燕岗.左氧氟沙星引起横纹肌溶解症一例[J].*中华内科杂志*, 2001, 40 (12): 880. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2001.12.029.

He MX, Su YG. A case of rhabdomyolysis caused by Levofloxacin [J]. *Chin J Intern Med*, 2001, 40 (12): 880. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2001.12.029.

[10] Penel N, Blay JY, Adenis A. Imatinib as a possible cause of severe rhabdomyolysis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (25): 2746-2747. DOI: 10.1056/NEJMc0708896.

[11] Slim R, Ben Salem C, Zamy M, et al. Pioglitazone-induced acute rhabdomyolysis [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (7): e84. DOI: 10.2337/dc09-0593.

[12] Patil S, Subramany S, Patil S, et al. Ibuprofen abuse: a case of rhabdomyolysis, hypokalemia, and hypophosphatemia with drug-induced mixed renal tubular acidosis [J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3 (5): 1237-1238. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.05.014.

[13] Hung PL, Lin PC, Tseng PL. Influenza-B associated rhabdomyolysis and acute renal failure [J]. *Indian Pediatr*, 2013, 50 (6): 595-596. DOI: 10.1007/s13312-013-0158-1.

[14] 李海峰,邢宝鹏,金小渊,等.成功救治超高酶学升高横纹肌溶解综合征 1 例[J].*中华危重病急救医学*, 2016, 28 (12): 1154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.019.

Li HF, Xing BP, Jin XY, et al. Successful treatment of 1 case of rhabdomyolysis syndrome with hyperzymbosis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (12): 1154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.019.

[15] Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature [J]. *N Am J Med Sci*, 2015, 7 (3): 122-124. DOI: 10.4103/1947-2714.153926.

[16] 郑德联,徐肇玥.流感并发肌病[J].*江苏医药*, 1981, 7 (6): 29-32.

Zheng DL, Xu ZY. Influenza with myopathy [J]. *Jiangsu Med J*, 1981, 7 (6): 29-32.

[17] Gunal AI, Celiker H, Dogukan A, et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (7): 1862-1867. DOI: 10.1097/01.asn.0000129336.09976.73.

[18] Altintepe L, Guney I, Tonbul Z, et al. Early and intensive fluid replacement prevents acute renal failure in the crush cases associated with spontaneous collapse of an apartment in Konya [J]. *Ren Fail*, 2007, 29 (6): 737-741. DOI: 10.1080/08860220701460095.

[19] Better OS, Abassi ZA. Early fluid resuscitation in patients with rhabdomyolysis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7 (7): 416-422. DOI: 10.1038/nrneph.2011.56.

[20] Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, et al. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment [J]. *Eur J Intern Med*, 2008, 19 (8): 568-574. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.06.037.

(收稿日期: 2020-12-22)