

1 例硫酸镁治疗重症破伤风的分析与思考

袁 林, 雷 鸣, 许开亮, 黄 薇, 孙玉霞

关键词：破伤风；重症；硫酸镁；急性肺水肿
文献标志码：B 文章编号：1672-4194(2021)06-0566-04

破伤风是极为严重的特异性感染,病死率高。控制和解除痉挛、保持呼吸道通畅、防治并发症是破伤风的治疗重点。笔者医院收治 1 例重症破伤风患者,在镇静、镇痛药物联合基础上使用硫酸镁注射液控制全身肌肉僵直和痉挛症状,病程中出现了难以解释的急性肺水肿表现。排除相关鉴别诊断后,疑为血镁蓄积中毒。经过一系列对症处理,患者最终痊愈出院。笔者整理分析本案例的救治过程并复习文献,总结硫酸镁治疗重症破伤风的经验和教训,以供同仁参考及借鉴。

1 病例介绍

患者,女性,46 岁,体质量 65 kg,于 2020 年 7 月 13 日因“铁丝划伤手指 1 周,吞咽困难伴腰痛 1 d”入院。患者入院前 1 周曾被生锈的铁丝划伤右手食指,自述伤口不深,无明显出血,未予处理,未接受破伤风抗毒素治疗。入院前 1 天前无明显诱因出现咽痛、腰痛,症状逐渐加重,合并吞咽困难、咀嚼肌紧张、腰背部肌肉痉挛,遂就诊笔者医院。急诊查头颅 CT 平扫未见明显异常,血常规:白细胞数 $14.05\times 10^9\text{ L}^{-1}$,中性粒细胞 82.9%,淋巴细胞 11.7%,红细胞数 $5.05\times 10^{12}\text{ L}^{-1}$,血红蛋白 144.0 g/L,血小板计数 $381\times 10^9\text{ L}^{-1}$,C-反应蛋白 $<0.50\text{ mg/L}$;生化检查:丙氨酸氨基转移酶 32.4 U/L,总胆红素 14.9 $\mu\text{mol/L}$,肌酐 76.1 $\mu\text{mol/L}$,钾 3.60 mmol/L,降钙素原 $<0.020\text{ ng/mL}$,肌钙蛋白 I 0.004 ng/mL,肌酸激酶 386 U/L,肌酸激酶同工酶 6.2 ng/mL。入院查体:T 37.2 $^{\circ}\text{C}$,P 84 min^{-1} ,R 21 min^{-1} ,BP 150/97 mmHg(1 mmHg=133.3 Pa),神志清楚,口唇无紫绀,张口困难,颈项强直,四肢肌张力增高,两肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。心率 84 min^{-1} ,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。

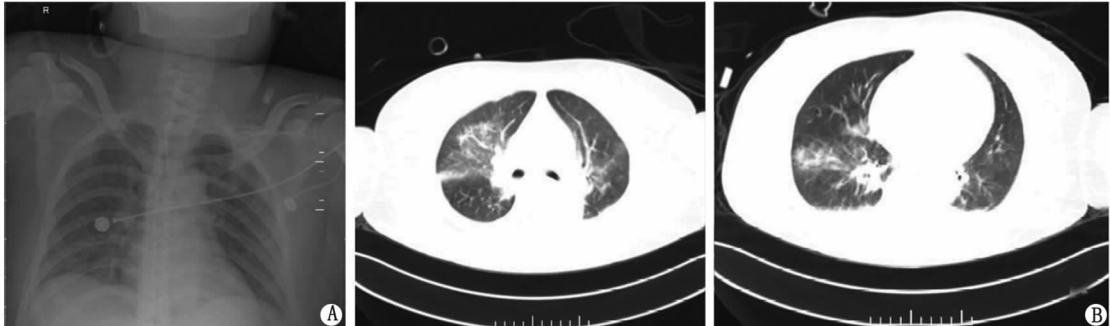
腹肌稍紧张,全腹未触及明显压痛、反跳痛。右手食指局部肿胀压痛,未见脓点及皮损。患者既往无慢性疾病史、药物治疗史及过敏史。入 ICU 当日(7 月 13 日),予马破伤风免疫球蛋白 3 000 IU 皮下注射,抗感染(哌拉西林他唑巴坦+左奥硝唑)、镇静(咪达唑仑+右美托咪定)治疗,尽量保持病房环境安静,减少外界刺激。7 月 14 日 19:00,患者出现血氧饱和度下降,意识模糊,立即经口气管插管,机械通气治疗,同时予人破伤风免疫球蛋白 1 000 IU qd 臀部肌肉内注射,右手食指伤口切开充分暴露,创面清洁无异常,调整抗感染方案(头孢曲松+甲硝唑),镇静(咪达唑仑+右美托咪定+丙泊酚+舒芬太尼)治疗。7 月 17 日出现肺部感染,结合血象变化考虑可能存在多重耐药菌感染,抗感染方案调整为美罗培南+万古霉素及抑制炎症反应(血必净注射液)治疗。7 月 18 日经皮扩张气管切开,纤维支气管镜吸痰+肺泡灌洗,因患者全身僵直和痉挛控制不理想,镇静药物基础上联合硫酸镁注射液解痉治疗(维持剂量为 2 g/h),且静脉补充葡萄糖酸钙。考虑万古霉素的肾毒性,7 月 19 日调整抗生素为美罗培南+利奈唑胺,低分子肝素抗凝。7 月 25 日停用美罗培南和利奈唑胺,改予舒普深联合左氧氟沙星治疗。因患者痉挛症状持续时间长,硫酸镁注射液使用 2 周后开始减量(1 g/h)。8 月 1 日 16:00 患者突发呼吸窘迫,血氧饱和度下降至 80%,呼吸频率 30~40 min^{-1} ,心率 130~140 min^{-1} ,气道内出现大量粉红色泡沫痰,床旁超声评估见双侧前胸壁弥漫性 B 线,心肌收缩功能可(心脏射血分数 $>60\%$),考虑急性肺水肿(发病前后影像学变化见图 1,2),予端坐位,肌内注射盐酸吗啡注射液 10 mg、静脉推注速尿 20 mg、西地兰 0.4 mg,数分钟后症状缓解。后停用硫酸镁注射液,补充钙剂,利尿,直至全身僵直和痉挛症状缓解,逐步下调镇静药物后停用。2 周后患者持续存在胸闷、呼吸困难自觉症状,考虑血镁蓄积的不良反应。患者住院 39 d 后转出 ICU 至普通病房,康复治疗 2 周后出院。主要检测指标见表 1。

收稿日期:2021-06-18
基金项目:上海中医药大学附属第七人民医院人才培养项目(XX2019-008)
作者单位:上海中医药大学 附属第七人民医院重症医学科,上海 200137
作者简介:袁 林,女,住院医师. Email:18801792052@163.com

表 1 治疗过程中患者主要实验室指标的动态变化

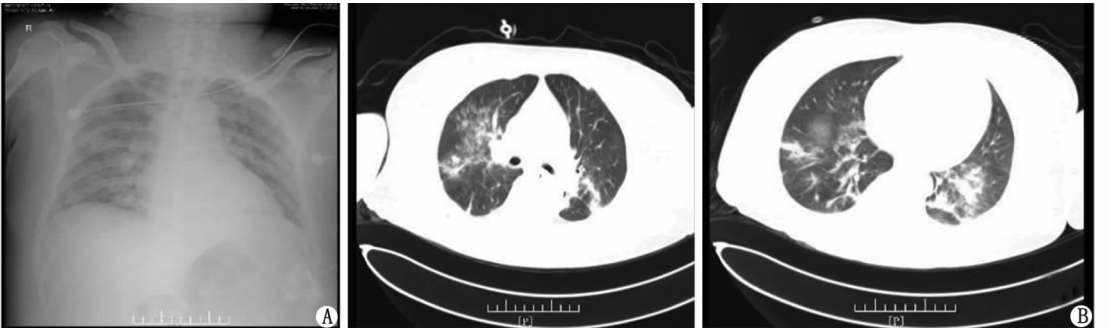
Tab. 1 Dynamic changes of main laboratory indicators of patients during treatment

实验室指标	日 期											
	07-14	07-16	07-18	07-20	07-22	07-24	07-26	07-28	07-30	07-31	08-01	08-02
白细胞计数/ $(\times 10^9\text{ L}^{-1})$	12.48	7.61	8.18	10.39	9.16	9.00	11.71	9.15	20.94	17.26	9.97	8.25
c 肌酐/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	70.6	67.2	61.4	48.1	45.3	53.2	44.8	42.8	41.1	37.9	43.1	45.7
ρ 血浆白蛋白/ $(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	38.90	28.10	32.60	27.46	26.53	29.50	35.21	33.73	34.25	31.24	29.41	31.80
ρ 丙氨酸氨基转移酶/ $(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$	32.40	40.61	87.11	80.58	86.93	112.96	114.12	76.26	68.55	55.47	46.26	41.74
ρ 肌酸激酶/ $(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$	1 153.00	7 083.69	3 043.82	—	—	—	—	—	—	—	286.11	223.59
ρ 肌酸激酶同工酶/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	4.5	2.9	5.8	—	—	—	—	13.5	—	—	3.0	4.0
ρ B 型钠肽/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	25.8	—	121.3	—	158.2	—	—	—	—	—	72.6	89.9
c 钙/ $(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$	2.14	2.07	2.21	1.68	1.81	1.92	1.91	1.92	1.94	2.05	2.06	2.22



A:2020-07-27 床旁胸片:两肺纹理增多,请结合临床;B:2020-07-24 胸部 CT 平扫:(1)两肺炎症,两侧胸腔少量积液伴两肺底部分不张,右肺门增大,请抗炎治疗后复查;(2)气管插管中,胃管留置中。

图 1 病情变化前肺部影像
Fig. 1 Lung image before disease change



A:2020-08-04 床旁胸片:(1)两肺渗出性病变(右肺为著),建议治疗后复查;(2)右侧少量胸腔积液可能;心影轻度增大。
B:2020-08-05 胸部 CT 平扫:两肺广泛渗出,病变较前进展;两侧胸腔少量积液伴两肺底部分不张,右肺门增大,请结合临床治疗后复查。

图 2 病情变化后肺部影像
Fig. 2 Lung image after disease change

2 讨 论

破伤风是由破伤风杆菌侵入人体伤口所致的一种急性特异性感染,主要临床表现为骨骼肌的强直性收缩和阵发性痉挛。破伤风发病来势凶险、病情危重,一旦发病大多数为重症,治疗困难,病死率极高。重症破伤风治疗的关键环节之一是控制与解除呼吸肌痉挛^[1]。大量的临床研究显示,镇静剂的使

用及早期气道管理如气管切开等,能够有效控制患者的呼吸肌痉挛,提高救治成功率^[2-4]。重症破伤风的病程长达 4 周,对患者深度镇静的疗程一般为 3 周,在镇静的过程中尽量避免唤醒,以免刺激诱发抽搐或自主神经功能障碍^[5]。在机械通气期间直至痉挛症状完全消失,均应给予适当的镇静治疗^[6]。

硫酸镁是一种钙拮抗剂,具有降低系统儿茶酚胺水平、舒张血管、降低心率及肌肉松弛等作用,可

以有效控制破伤风患者的痉挛性抽搐和自主神经功能紊乱^[7-9]。研究发现,虽然硫酸镁不能减少破伤风患者的机械通气时间和病死率,但静脉使用硫酸镁可以减少咪达唑仑、哌库溴铵等其他药物的使用剂量^[9-10]。硫酸镁治疗组患者用相对较小量的镇静剂,能很好地控制抽搐和快速的心律不稳定性,其作用原理可能是通过影响肾上腺素的分泌而有益于心血管系统的稳定^[11]。对于重症破伤风,目前仍建议使用硫酸镁联合苯二氮卓类药物或肌松剂以控制肌肉痉挛。临床应用中需要注意^[12-13]:(1)监测患者的肾功能、尿量及水电解质,补液保持充足的尿量 $[>50\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 以促进镁排泄;(2)定期检查患者的膝反射(特别在使用初期 4 h 内应每隔 0.5 h 检查 1 次);(3)密切观察患者的呼吸情况,必要时给予呼吸支持;(4)每隔 12~24 h 监测 1 次血清镁浓度,用以判断并避免剂量超负荷,如抽搐可有效控制,则维持硫酸镁在此治疗剂量。建议硫酸镁的用量为^[14]:静脉负荷剂量 40 mg/kg,给药时间 $>30\text{ min}$,维持剂量为体质量 $>45\text{ kg}$ 静滴 2 g/h, $<45\text{ kg}$ 时静滴 1.5 g/h,直至痉挛被控制,或出现毒性反应。使用过程注意监测膝腱反射、呼吸次数和尿量,查血镁浓度。

本病例中,患者持续存在全身肌肉僵直和痉挛,较大剂量咪达唑仑、右美托咪定、丙泊酚和舒芬太尼联合镇痛、镇静治疗的效果依然不理想,遂给予硫酸镁注射液(维持剂量 2 g/h)2 周,患者突发呼吸急促、氧合下降、气道内大量粉红色泡沫痰,疑似急性左心功能衰竭发作,立即行床旁超声评估,可见双肺弥漫性 B 线,但心肌收缩强劲有力。急查 B 型钠肽 72.6 ng/mL,结合患者既往无慢性基础疾病,当日静脉总补液量为 1 700 mL(补液 24 h 匀速滴注,80~100 mL/h),鼻饲 1 000 mL(鼻饲 24 h 持续微泵,50~60 mL/h),当日至发病时出量 2 500 mL(尿量 2 100 mL、排便 400 mL),排除快速大量补液因素,考虑单纯急性肺水肿,经过改变体位、吗啡、速尿等对症处理后症状迅速缓解。追溯患者肺部影像表现,1 d 前床旁胸片提示肺部渗出性病变,之后复查胸部 CT 明确双肺广泛渗出。后期镇静、镇痛药物逐渐撤药后,患者反复主诉胸闷和呼吸困难,与此同时患者的呼吸频率、心率均在正常范围,生命体征与自觉主诉互相矛盾。排除重症感染、中枢性、高浓度氧中毒等其他可能导致肺水肿原因,考虑与血镁蓄积中毒效应吻合。遗憾的是当时没有及时检测血清镁,未获得确切的镁离子浓度。

硫酸镁治疗有效浓度为 1.7~3.0 mmol/L。

当血清镁离子浓度为 3.3~5.0 mmol/L,患者膝反射消失;血清镁离子浓度为 3.75~5.0 mmol/L,患者出现面红、发热、复视;当血清镁离子浓度为 4.2~5.0 mmol/L,患者嗜睡、话语急促;当血清镁离子浓度为 6.25~7.08 mmol/L,患者肌肉麻痹、呼吸困难;当血清镁离子浓度为 12.5~14.6 mmol/L,患者心脏骤停^[15]。硫酸镁在妇产科的应用历史比较长,使用如 β -肾上腺素受体激动剂和硫酸镁这些宫缩抑制剂是发生急性肺水肿的原因之一^[16]。尤其当患者合并严重低蛋白血症、双胎或使用糖皮质激素,需要警惕肺水肿的发生;中毒时可用 10% 的葡萄糖酸钙 10 mL 静脉推注。一项回顾性队列研究观察硫酸镁治疗早产患者 456 例,其中 91.4% 发生了副作用,5.3% 发生肺水肿^[17]。文献报道 1 例因先兆早产入院的妊娠 28⁺6 周的孕妇,给予盐酸利托君合并硫酸镁治疗后出现肺水肿,引起低氧性呼吸衰竭,通过无创正压通气最终救治成功且延长了妊娠期^[16]。发生肺水肿的危险因素包括:较高的 MgSO_4 浓度和静脉输液速率、较低的 MgSO_4 浓度、感染、多胎妊娠、合并宫缩抑制剂使用、大量液体正平衡和产妇转运;硫酸镁和静脉输液量均与肺水肿的发生有关^[18]。本例患者的肾功能正常,未出现痉挛性横纹肌溶解导致的急性肾损伤,无严重的低蛋白血症,较长时间的静脉泵注硫酸镁注射液维持治疗(2 g/h 持续 2 周)而未检测血清镁离子,不能排除肺水肿的发生原因与硫酸镁有关。

综上所述,破伤风患者需要镇静、镇痛甚至肌松治疗以控制肌肉痉挛,可以使用苯二氮卓类药物、右美托咪定、芬太尼等;硫酸镁可以作为辅助用药,但不推荐常规使用^[19]。硫酸镁联合镇痛、镇静药物协同治疗重症破伤风的肌肉痉挛可取得临床获益,但在用药过程中必须注意监测和观察。

参考文献:

[1] Yen L M, Thwaites C L. Tetanus[J]. *Lancet*, 2019, 393 (10181):1657-1668.

[2] Angurana S K, Jayashree M, Bansal A, *et al.* Post-neonatal tetanus in a picu of a developing economy: Intensive care needs, outcome and predictors of mortality[J]. *J Tropical Pediatrics*, 2018, 64(1):15-23.

[3] Nakajima M, Aso S, Matsui H, *et al.* Clinical features and outcomes of tetanus: Analysis using a national inpatient database in Japan[J]. *J Critical Care*, 2018, 44:388-391.

[4] Riaz A, Soledad C, Gibonce M, *et al.* Pre-post effects of a tetanus care protocol implementation in a sub-Saharan African intensive care unit [J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2018, 12(8):e0006667.

[5] 杜贤进,魏 捷,李 佳,等. 成人破伤风患者的临床救治分析[J]. 临床急诊杂志,2019,20(11):850-852.

[6] 吴 森,魏 捷,杜贤进,等. 重症破伤风患者的镇静治疗[J]. 临床急诊杂志,2019,20(11):838-841.

[7] Trieu H T,Lubis I N,Qui P T,*et al.* Neonatal tetanus in vietnam: comprehensive intensive care support improves mortality[J]. *J Pediatric Infectious Diseases Society*, 2016, 5 (2): 227-230.

[8] 魏 刚,章 希,张必翔,等. 20%的硫酸镁在成人重症破伤风中的治疗作用[J]. 国际外科学杂志,2012,39(1):11-13.

[9] Thwaites C L,Yen L M,Loan H T,*et al.* Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: A randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2006,368(9545):1436-1443.

[10] Mathew P J,Samra T,Wig J. Magnesium sulphate for treatment of tetanus in adults[J]. *Anaesthesia & Intensive Care*, 2010,38(1):185-189.

[11] 封丽琴,侯桂英,董建霞,等. 硫酸镁治疗重症破伤风机械通气患者的疗效观察[J]. 河北医药,2017,39(20):3102-3143,3146.

[12] 李 文,宋杨一嫣,魏 捷,等. 内外兼修——破伤风的急诊诊治浅析[J]. 临床急诊杂志,2017,18(8):632-637.

[13] 方 军,邵永胜,张应天. 连续静脉输注硫酸镁在成人重症破

伤风治疗中的作用[J]. 江汉大学学报(自然科学版),2013,41(2):92-96.

[14] Rodrigo C,Samarakoon L,Fernando S D,*et al.* A meta-analysis of magnesium for tetanus [J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(12):1370-1374.

[15] Brookfield K F,Su F,Elkomy M H,*et al.* Pharmacokinetics and placental transfer of magnesium sulfat in pregnant women[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2016,214(6):737. E1-E9.

[16] Takahashi K,Nishijima K,Yamaguchi M,*et al.* Noninvasive positive-pressure ventilation in pregnancy to treat acute pulmonary edema induced by tocolytic agents: A case report[J]. *J Medical Case Reports*,2021,15(1):126.

[17] Wildner D,Pfeifer L,Goertz R S,*et al.* Evaluating the side effects of treatment for preterm labor in a center that uses "High-Dose" magnesium sulfate[J]. *American J Perinatology*, 2014,31(8):711-716.

[18] Samol J M,Lambers D S. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: The drug or the vehicle? [J]. *American J Obstetrics & Gynecology*,2005,192(5):1430-1432.

[19] 中国医师协会急诊医师分会. 成人破伤风急诊预防及诊疗专家共识[J]. 中国急救医学,2018,38(12):1017-1025.

(编辑:张慧茹)



读者·作者·编者

中国医药卫生“核心期刊”标准专家共识(第一版)

1. 没有政治错误,增强“四个意识”,坚定“四个自信”,做到“两个维护”。

2. 具有 CN 和 ISSN 刊号(刊登在杂志指定位置)。

3. 具有相关领域专家组成的编辑委员会(名单每年刊登 1~2 次)。

4. 具有明确、固定的编辑部地址,包括联系方式及符合要求的编辑人员和办公条件,具有固定的投稿平台和网站。

5. 发表的论文至少有 1~2 位同专业评审专家评审且同意发表。同等条件下,发表的论文文末标明评审专家姓名的杂志优先(指同意发表的专家,不同意发表的专家姓名不刊登)。

6. 发表论文的文末标明本文责任编辑的姓名。

7. 具有严格的不端行为检测制度,发表论文整体复制比<30%,单篇复制比<15%。

8. 有完善的编辑部管理制度及论文“三审五定”的操作流程规定。

9. 学术、技术类期刊年发文量小,按 240 页月刊计算,每期不多于 100 篇。

10. 经期刊所在学科领域专家评审认可,或在本学科排序位于前五分之四。

11. 论文相关资料和数据,包括单位介绍信、实验数据、实验图片、专家审稿意见等必须上传期刊投稿平台备查,以防学术造假。

12. 期刊学术质量指数排名在前 80%范围内,促进学术交流和知识传播。