

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available



Xiaodan Gong^{1,2}

Злокачественная гипертермия, когда дантролен недоступен

*Перевод А.А. Науменко
г. Южно-Сахалинск
2021 год*

Абстракт

Актуальность проблемы: злокачественная гипертермия (ЗГ) - редкое, но опасное для жизни фармакогенетическое мышечное заболевание, характеризующееся аномальными гиперметаболическими реакциями и обычно вызываемое у восприимчивых людей ингаляционными анестетиками или сукцинилхолином, или обоими препаратами. К сожалению, лекарственный препарат дантролен недоступен во многих странах, включая Китай. Целью этого исследования было выявить характеристики злокачественной гипертермии в ситуации, когда дантролен недоступен.

Методы: проанализированы случаи злокачественной гипертермии, зарегистрированные в наиболее часто используемых базах данных в Китае с 1985 по 2020 годы. Критериями включения были эпизоды ЗГ, связанные только с анестезией. Критериями исключения были сомнительные эпизоды ЗГ, вызванные только введением кетамина, или эпизоды ЗГ, не относящиеся к анестезии. Для оценки разницы между выжившими и умершими были применены независимые выборки t-критерий и критерий хи-квадрат Пирсона.

Результаты: проанализированы 92 случая злокачественной гипертермии, зарегистрированные в наиболее часто используемых базах данных в Китае с 1985 по 2020 год. Медиана (IQR [диапазон]) возраста составляла 18,5 (11,8–37,0 [0–70,0]) лет. По сравнению с выжившими, в смертельных случаях было более высокое максимальное EtCO_2 ($P=0,033$), максимальное PaCO_2 ($P=0,006$), измеренная температура, когда у пациента впервые было обнаружено отклонение от нормы ($P=0,012$) и максимальная температура ($P < 0,001$). Кроме того, в смертельных случаях отмечено менее низкое pH ($P < 0,001$) и более высокий уровень калия ($P < 0,001$), а также вероятность нарушений свертывания крови ($p=0,018$). Что касается лечения, случаи, в которых использовались фуросемид ($P=0,024$), маннит ($P=0,029$), очистка крови ($P=0,017$) ассоциировались с лучшими исходами заболевания. КФК, миоглобин и КФК-МВ сильно различались между пациентами в течение первой недели. В 43 (46,7%) случаях имели место врожденные заболевания. Сообщалось о 12 (13,0%) случаях с отклонениями в результатах лабораторных анализов или аномальных признаках, которые, возможно, имели отношение к анестезии.

Выводы: В странах, где дантролен недоступен, раннее предупреждение, диагностика и быстрое эффективное лечение имеют решающее значение для выживания пациентов с ЗГ.

Резюме

Злокачественная гипертермия (ЗГ) - редкое, но опасное для жизни фармакогенетическое мышечное заболевание, характеризующееся аномальными гиперметаболическими реакциями и обычно вызываемое у восприимчивых людей ингаляционными анестетиками, сукцинилхолином или обоими триггерами. Заболеваемость ЗГ оценивается между 1/5000 и 1/250000 анестезий [1–5]. Однако реальная распространенность восприимчивости к ЗГ намного выше, потому что большинство людей с генетическими мутациями, связанными с ЗГ, никогда в течение жизни не подвергаются никакой анестезии. Действительно, прогнозируемая генетическая распространенность составляет от 1/2000 до 1/3000, а другое исследование показало, что распространенность может достигать 1/400 [6–8]. Смертность от злокачественной гипертермии до введения дантролена достигала 70% [9]. Другое исследование показало, что до введения в практику дантролена уровень смертности составлял 64% [10]. К сожалению, дантролен недоступен во многих странах. Из-за низкой заболеваемости, высокой стоимости и короткого срока действия препарата получить дантролен, когда эпизоды ЗГ также случаются в подавляющем большинстве больниц Китая, довольно сложно. В Китае о ЗГ чаще всего сообщают в виде отчетов о случаях заболевания. В подавляющем большинстве случаев дантролен не применялся. Цель этого исследования состояла в том, чтобы найти характеристики ЗГ в ситуации, когда дантролен не является легкодоступным.

Методы

Ключевая фраза «*злокачественная гипертермия*» использовалась для поиска в базе данных Wanfang, Китайской национальной инфраструктуре знаний, базе данных Китайского научно-технического журнала и Китайской базе данных биологии медицины, которые являются наиболее часто используемыми базами данных в Китае. Критериями исключения были эпизоды сомнительной ЗГ, вызванные только введением кетамина, или эпизоды ЗГ, не относящиеся к анестезии.

Шкала клинической оценки ЗГ (CGS) использовалась для качественной оценки вероятности случаев ЗГ. Диапазон оценок CGS, ранжирование ЗГ и качественная вероятность показаны в таблице 1. В соответствии с правилом оценки, если более одного показателя представляют один процесс, учитывается только показатель с наивысшим баллом [11]. Например, повышение уровня КФК до более чем 10 000 МЕ после введения анестетика без сукцинилхолина (15 баллов) и моча цвета колы после введения анестетика (10 баллов)

представляют один и тот же процесс: разрушение мышц. Следовательно, человек с двумя вышеуказанными аномальными признаками и результатами лабораторных исследований будет иметь только 15 баллов, а не 25 баллов.

Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS v24 (IBM Corp, Армонк, Нью-Йорк, США). Для непрерывных переменных, например, возраста, максимального содержания EtCO₂ и PaCO₂, температуры, когда у пациента впервые было обнаружено отклонение от нормы, и т. д., сравнивались группы переменных выживаемости и смерти. Описательная статистика выражалась как среднее (SD) и медианное значение (IQR [диапазон]), и использовался независимый t-тест. Для категориальных переменных, например, пола, общей мышечной ригидности, мочи цвета колы и т. д., был использован критерий хи-квадрат Пирсона, чтобы проверить разницу между переменными двух групп по количеству (пропорции). Значение $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

Таблица 1. Клиническая шкала оценки ЗГ (CGS)

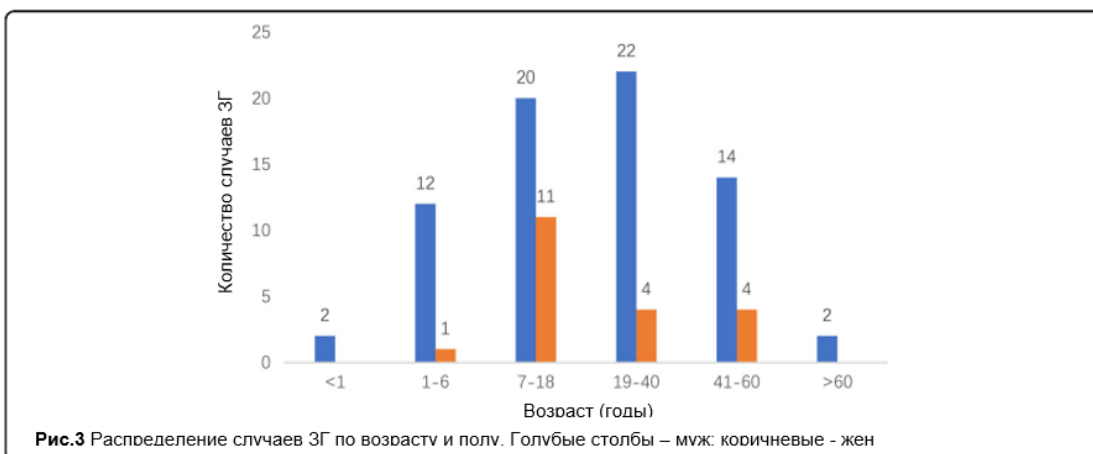
Балл по шкале CGS	Ранг ЗГ	Вероятность ЗГ
0	1	Почти никогда не бывает
3-9	2	Маловероятна
10-19	3	Несколько менее вероятна
20-34	4	Несколько более вероятна
35-49	5	Очень вероятна
50-108	6	Почти несомненна

Полученные результаты

Всего было найдено 139 релевантных статей. Сомнительные эпизоды ЗГ, вызванные только введением кетамина, и эпизоды ЗГ, не относящиеся к анестезии, были исключены. 110 статей и 92 случая (85,2% эпизодов ЗГ, связанных с проведением анестезии) были включены в окончательный анализ, но не все данные были записаны и повторно перенесены для этих 92 случаев [12–121]. Таким образом, некоторые переменные включали менее 92 случаев, а баллы CGS некоторых пациентов были занижены или не оценены. 63 (68,5%) случая ЗГ имели ранг 6, что соответствует почти вероятной ЗГ. 15 (16,3%) случаев ЗГ имели ранг 5, что соответствует высокой вероятности ЗГ. 4 (4,3%) случая ЗГ имели ранг 4, что соответствует несколько более вероятной ЗГ.

Характеристики и демография случаев.

В этом исследовании участвовали 13 отделений, которые предоставили 110 статей и 92 случая (рис. 1) в разные годы (рис. 2). Средний возраст составлял 18,5 (11,8–37,0 [0–70,0]) лет. 72 (78,3%) случая были представлены мужчинами и 20 (21,7%) случаев - женщинами (рис. 3).



Исходы

В общей сложности 50 (54,3%) заболевших выжили и 42 (45,7%) умерли. С 1985 по 2010 год общая смертность составила 33 (54,1%) случая, тогда как общая смертность снизилась до 9 (29,0%) случаев с 2011 по 2020 год (таблица 2). По сравнению с предыдущим этапом общая смертность на последнем этапе снизилась почти вдвое ($P=0,023$). Из общего числа случаев в 8 (8,7%) случаях применялся дантролен. Из 50 случаев выживаемости, за исключением 8 случаев, в которых использовался дантролен, было 29 случаев, в которых было отмечено улучшение после лечения, среднее время (IQR [диапазон]) составило 1,0 (0,8–2,0 [0,3–5]) часа.

Таблица 2. Исход случаев ЗГ. Числовое значение (пропорция)

	Умершие	Выжившие
общий результат с 1985 по 2010 год (n=61)	28 (45.9%)	33 (54.1%)
общий результат с 2011 по 2019 год (n=31)	22 (71.0%)	9 (29.0%)
исход с 1985 по 2010 год без дантролена (n=59)	26 (44.1%)	33 (55.9%)
исход с 2011 по 2019 год без дантролена (n=25)	16 (64.0%)	9 (36.0%)

Препараты

В таблице 3 показана частота использования ингаляционных анестетиков, сукцинилхолина, или и того, и другого. Из 76 случаев с данными об анестетиках, в пяти случаях использовался сукцинилхолин без ингаляционных анестетиков, в 17 случаях использовались сукцинилхолин и ингаляционные анестетики, и в 71 случае использовались только ингаляционные анестетики, включая 32 (45,1%) случая использования изофлурана, 19 (26,8%) случаев севофлурана, 18 (25,4%) случаев энфлурана и 2 (2,8%) случая галотана.

Таблица 3. Использование препаратов в случаях развития ЗГ

Анестезиологические препараты	Частота развития ЗГ (n=92)
Сукцинилхолин без ингаляционных анестетиков	5(5.4%)
Сукцинилхолин + ингаляционные анестетики	17(18.5%)
Ингаляционные анестетики без сукцинилхолина	54(58.7%)
Другое	16(17.4%)

Первый клинический признак

Из 83 случаев с временными данными от индукции анестезии интервал до развития первого патологического признака (IQR [диапазон]) составил 1,3 (0,5–2,0 [0–18]) часа. Наиболее частыми первоначальными признаками были гиперкарбия (31 (33,7%)), синусовая тахикардия (23 (25,0%)), гипертермия (18 (19,6%)) и спазм жевательной мускулатуры (10 (10,9%)) (таблица 4).

Таблица 4. Первые клинические признаки в случаях развития ЗГ

	Частота (n=92)
Увеличение EtCO ₂	31(33.7%)
Синусовая тахикардия	23 (25.0%)
Быстрое повышение температуры	18(19.6%)
Спазм жевательной мускулатуры	10(10.9%)
Не зарегистрированы	6(6.5%)
Снижение сатурации	4(4.3%)
Падение АД	4(4.3%)
Судороги	3(3.3%)
Повышение АД	3(3.3%)
Возбуждение	3(3.3%)
Мышечная ригидность	3(3.3%)
Низкая эффективность мышечных релаксантов	3(3.3%)
Темно-красная кровь в операционном поле	2(2.2%)
Повышение мышечного напряжения	2(2.2%)
Гипергидроз	2(2.2%)
Повышение сопротивления дыхательных путей	2(2.2%)
Ригидность шеи	2(2.2%)
Прилив крови к лицу	1(1.1%)
Цианоз ногтевого ложа	1(1.1%)
Опистотонус	1(1.1%)
Нагревание адсорбера наркозного аппарата	1(1.1%)
Брадикардия	1(1.1%)
Депрессия сегмента ST на ЭКГ	1(1.1%)
Моча цвета колы	1(1.1%)
Интенсивное кровотечение из операционной раны	1(1.1%)
Мышечная дрожь	1(1.1%)

Сравнение выживших и умерших

Анализ возраста, пола, истории врожденного заболевания, клинических признаков, лабораторных результатов, лечения и баллов по шкале CGS между выжившими и смертельными случаями представлены в Таблице 5. По сравнению с выжившими, в смертельных случаях было более высокое EtCO₂ ($P=0,033$), максимальное РаСО₂ ($P=0,006$), более высокая температура при первом

измерении ($P=0,012$) и максимальная температура ($P < 0,001$). Кроме того, в смертельных случаях отмечено менее низкое значение рН ($P < 0,001$) и более высокий уровень калия ($P < 0,001$), а также вероятность нарушений свертывания крови ($p=0,018$). Что касается лечения, в случаях, в которых использовались фуросемид ($P=0,024$), маннит ($P= 0,029$), очистка крови ($P=0,017$) отмечены лучшие исходы.

Таблица 5. Сравнение выживших и умерших. Значения являются средними (SD), медианными (IQR [диапазон]) или числовыми (пропорциями).

	Выжившие	Умершие	P
Возраст; лет (n=92)	24.2(16.7)	23.1(17.3)	0.756
Пол; муж (n=92)	40(80%)	32(76.2%)	0.659
Комбинированное врожденное заболевание (n=92)	21(42%)	22(52.4%)	0.32
Время до появления симптомов; часы (n=83)	1.0 (0.2–2.8 [0–11.0])	1.5 (1.0–2.0 [0–18.0])	0.787
Макс. EtCO ₂ ; мм рт. ст. (n=39)	85.0 (71.8–101.3 [60.0–149.0])	91.0 (86.0–126.5 [75.0–223.0])	0.033
Макс. РаСО ₂ ; мм рт. ст. (n=44)	83.0 (73.9–99.4 [53.0–120.0])	101.0 (87.8–152.2 [52.8–250.0])	0.006
Первая измеренная t; °C (n=88)	38.5 (38.0–39.1 [35.8–43.0])	39.3 (38.6–41.1 [37.0–42.5])	0.012
Максимальная t; °C (n=88)	40.3 (39.3–41.4 [38.3–44.5])	42.3 (42.0–43.1 [39.4–46])	<0.001
Максимальная ЧСС (n=65)	160.0 (140.0–180.0 [110.0–220.0])	160.0 (150.0–190.0 [120–230.0])	0.187
Генерализованная мышечная ригидность (n=92)	29 (58.0%)	31 (73.8%)	0.113
Нормальное АД при первом обнаружении (n=92)	18 (36.0%)	8 (19.0%)	0.072
Повышенное АД при первом обнаружении (n=92)	1 (2.0%)	5 (11.9%)	0.055
Моча цвета колы (n=92)	11 (22.0%)	12 (28.6%)	0.468
Олиго/анурия (n=92)	9 (18.0%)	13 (31.0%)	0.147
Минимальное рН (n=48)	7.14 (7.08–7.22 [6.81–7.40])	6.92 (6.79–7.05 [6.57–7.24])	<0.001
Калий; ммоль/л (n=44)	5.2 (4.6–5.7 [3.8–6.7])	7.1 (6.5–8.3 [5.7–10.1])	<0.001
Коагулопатия (n=92)	11 (22.0%)	19 (45.2%)	0.018
Использование соды (n=92)	31 (62.0%)	30 (71.4%)	0.341
Использование гормонов (n=92)	35 (70.0%)	31 (73.8%)	0.686
Использование активного охлаждения (n=92)	42 (84.0%)	30 (71.4%)	0.145
Использование фуросемида (n=92)	32 (64.0%)	17 (40.5%)	0.024
Использование маннитола (n=92)	12 (24.0%)	3 (7.1%)	0.029
Использование очистки крови (n=92)	13 (26.0%)	3 (7.1%)	0.017
Шкала клинической оценки; балл (n=82)	58.0 (51.0–63.0 [33.0–73.0])	58.0 (51.0–61.0 [33.0–73.0])	0.809

Медикаментозное лечение

Из 54 случаев с данными о вазоактивных препаратах наиболее часто применяемыми препаратами были дофамин (57,4%), эпинефрин (53,7%) и норадреналин (25,9%). Помимо вазоактивных препаратов и препаратов, указанных в таблице 5, в 11 случаях (12,9%) вводили инсулин и в 18 случаях (19,6%) вводили антибиотики.

Ферменты

Из общего числа случаев в 13 случаях было зарегистрировано больше данных по ферментам [14, 24, 27, 31, 34, 40, 53, 87, 88, 91, 95, 109, 116]. Как показано на рис. 4, 5 и 6, КФК, миоглобин и КФК-МВ сильно варьировались в течение первой недели, и между этими пациентами также были значительные различия.

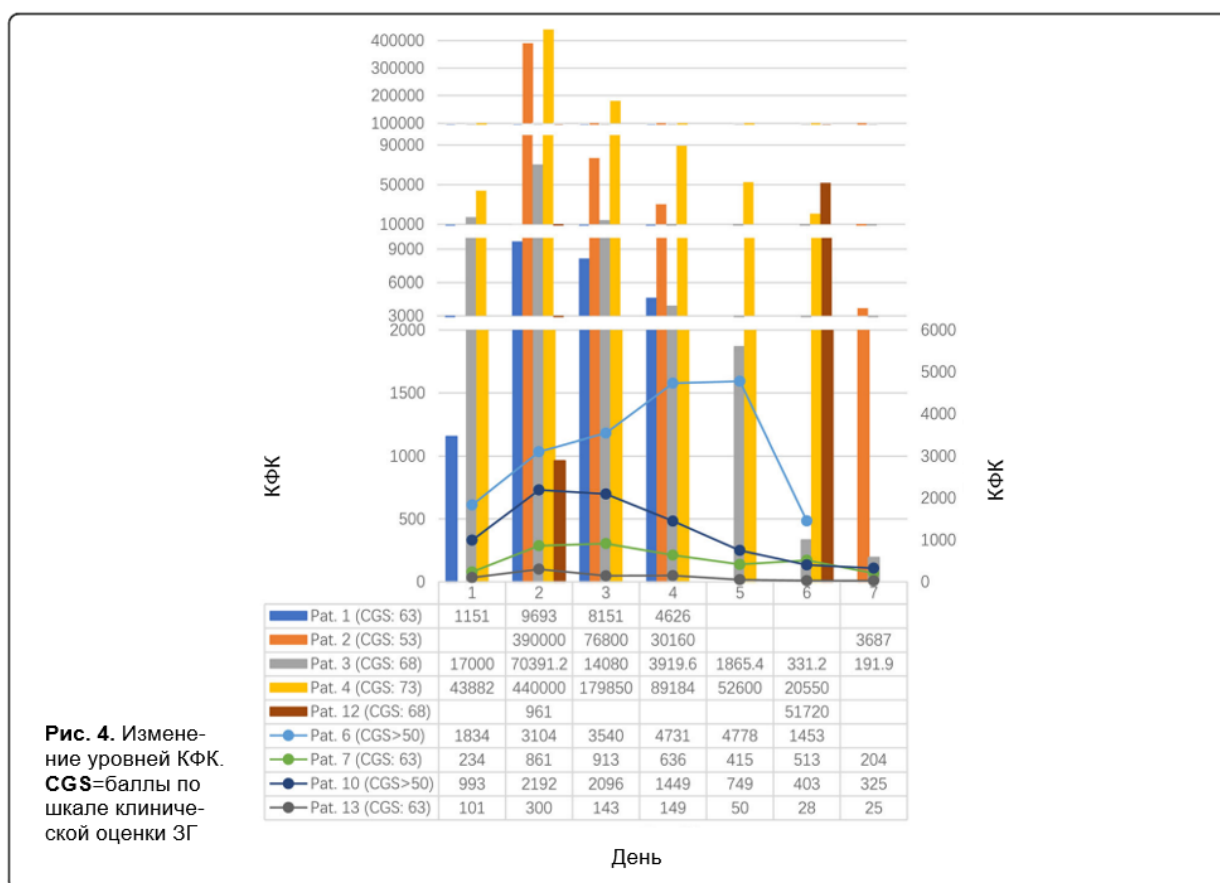
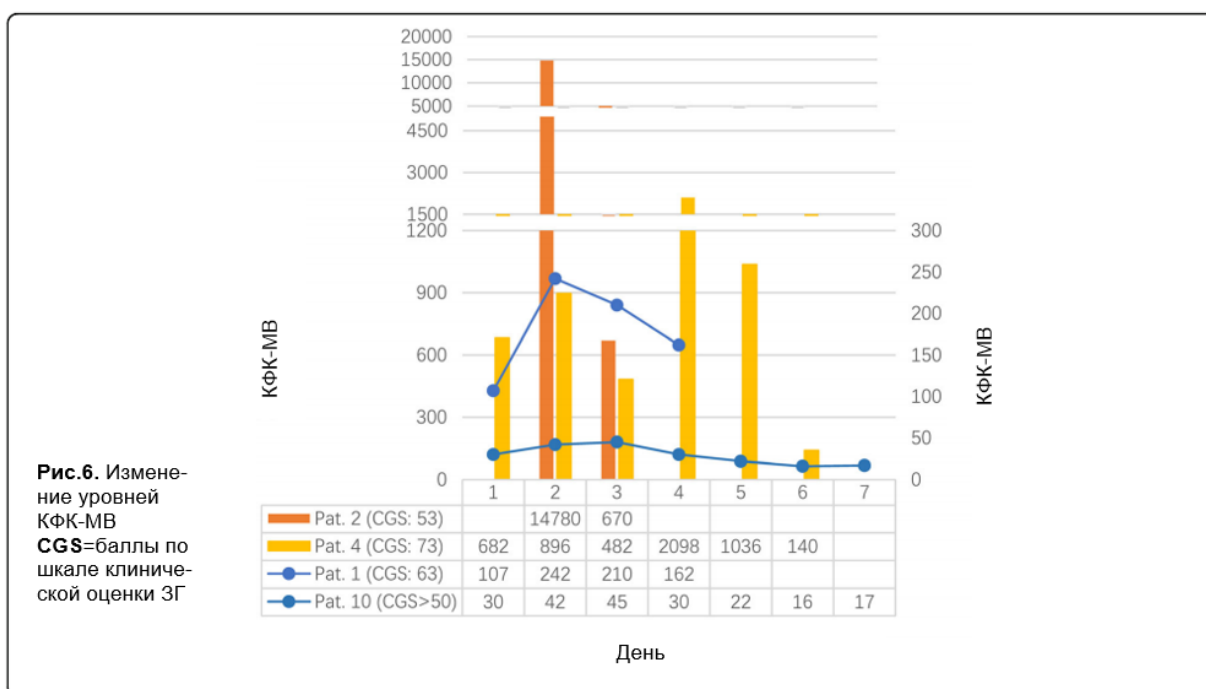
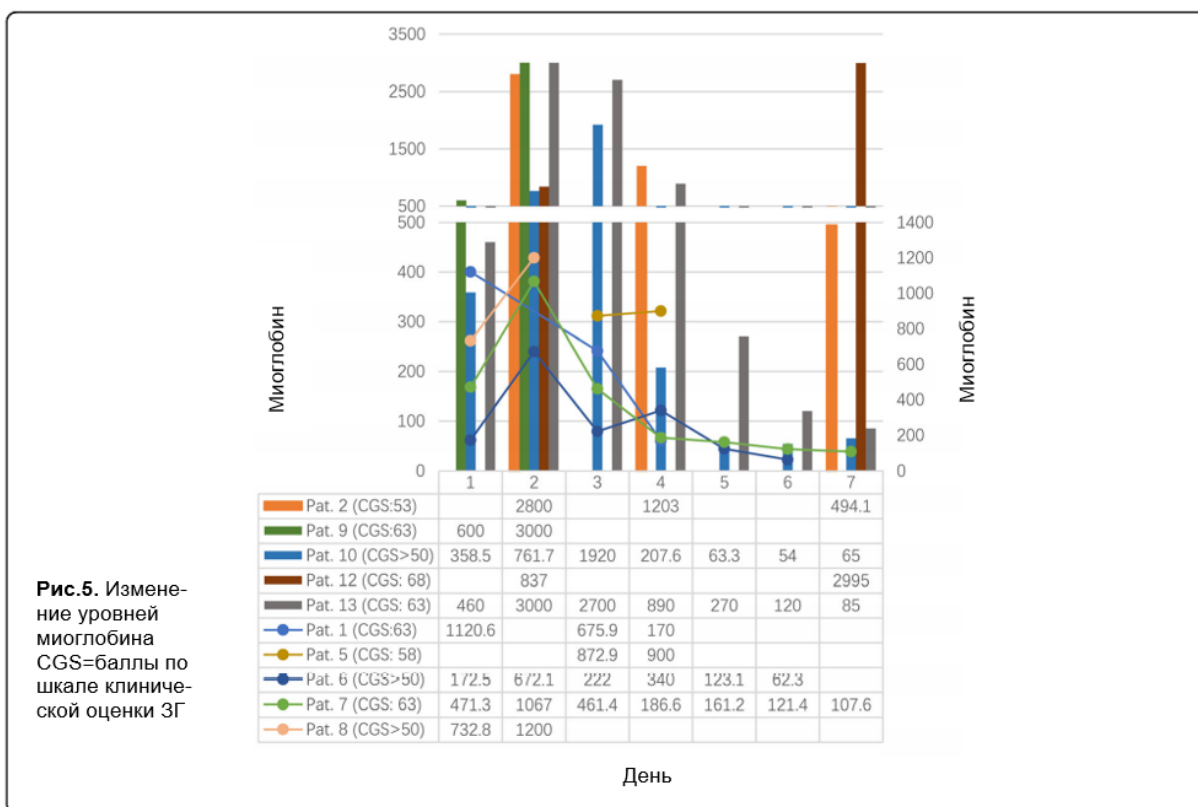


Рис. 4. Изменение уровней КФК. CGS=баллы по шкале клинической оценки ЗГ



История врожденных заболеваний и отклонений от нормы до анестезии

В 43 (46,7%) случаях имелись врожденные заболевания. Сообщалось о 12 (13,0%) случаях с аномальными результатами лабораторных исследований или аномальными признаками, которые, возможно, имеют отношение к анестезии. Среди этих случаев 6 (6,5%) случаев были с повышенным уровнем

КФК, 4 (4,3%) - с повышенным уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ), 2 (2,2%) случая - повышенным уровнем КФК-МВ, 1 (1,1%) случай – с повышенным уровнем ЛДГ, и 3 (3,3%) случая были зарегистрированы с умеренно повышенной температурой тела неизвестного происхождения.

Диагностическое тестирование

Из общего числа случаев 7 (7,6%) пациентов прошли соответствующие обследования и показали положительные результаты. В трех случаях мышцы пациентов были пропитаны растворами сукцинилхолина, все они дали положительный результат и сильно сократились. Биопсия мышц была проведена в четырех случаях, среди которых один случай показал дегенерацию гиалина в четырехглавой мышце бедра, один случай с вакуолярной дегенерацией и миолизом четырехглавой мышцы бедра, один случай с тяжелой вакуолярной дегенерацией поперечнополосатой мускулатуре и один случай с воспалительным процессом и дегенерацией в икроножной мышце. В другом случае, как показано на рис. 7, семь ближайших родственников пациента прошли генетическое тестирование, и шесть членов, выделенных красным цветом, дали положительный результат и имели чувствительность к ЗГ [45].

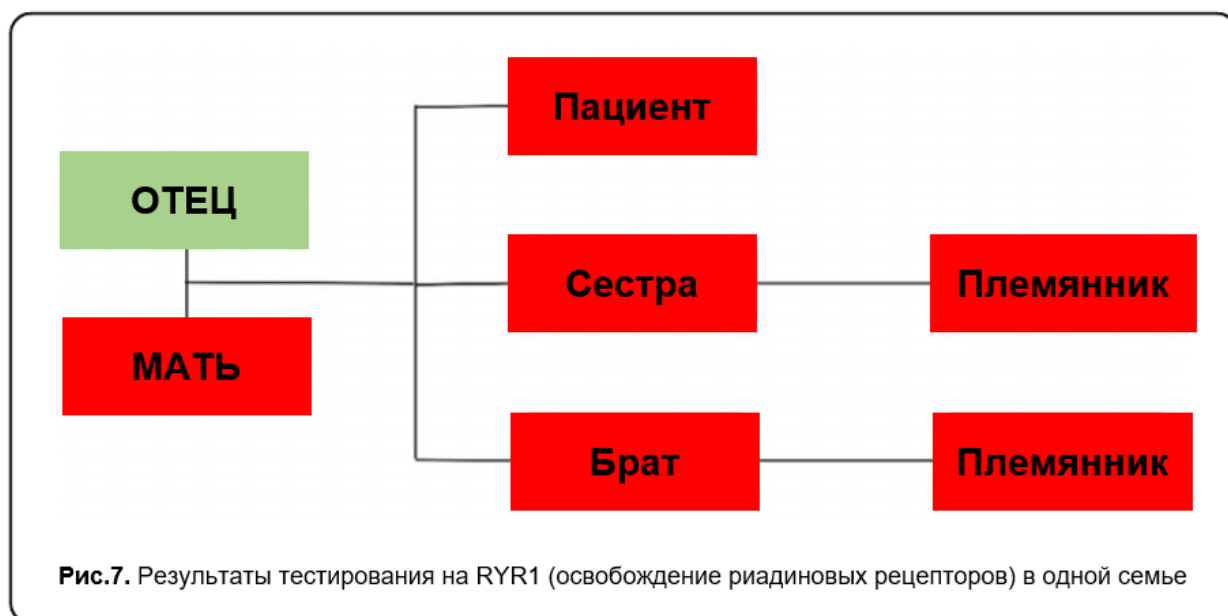


Рис.7. Результаты тестирования на RYR1 (освобождение риадиновых рецепторов) в одной семье

Обсуждение

Всего было использовано 110 статей и 92 случая из наиболее часто используемых баз данных в Китае. Критериями исключения были сомнительные эпизоды ЗГ, вызванные только введением кетамина, или эпизоды ЗГ, не относящиеся к анестезии. Это исследование может быть ограничено неполными

данными о пациентах и занижением данных, но систематическая ошибка анализа кажется минимальной, поскольку не было значительных различий между сравнением выживших и умерших.

Случаи ЗГ были в основном сосредоточены в отделениях ортопедии, стоматологии и гепато-билиарной хирургии. Примерно половина инцидентных лет приходилась на 2001–2010 годы. Соотношение случаев ЗГ между мужчинами и женщинами составляло 3,5:1. Более половины случаев ЗГ были сосредоточены в возрастной группе 7–18 и 19–40 лет. Во всех этих зарегистрированных случаях ЗГ общая смертность составила 42 (45,7%), что меньше, чем уровень смертности 64–70%, зарегистрированный до введения дантролена [9,10]. Даже в отсутствие дантролена смертность снизилась до 36,0% с 2011 по 2020 год. Что касается анестетиков, более чем в половине всех этих случаев применялись ингаляционные анестетики без сукцинилхолина, в основном изофлуран, севофлуран и энфлуран. Кроме того, наиболее частыми начальными признаками этих случаев были гиперкарбия, синусовая тахикардия, гипертермия и спазм жевательной мускулатуры.

Хотя не было значительных различий между сравнением выживших и умерших, некоторые подсказки все же были обнаружены в результате анализа. При сравнении в смертельных случаях был более высокий максимальный pCO_2 в конце выдоха, максимальный артериальный pCO_2 , температура, впервые измеренная, когда у пациента впервые было обнаружено отклонение от нормы, максимальная температура и калий, а также имелся более серьезный метаболический ацидоз и большая вероятность нарушения коагуляции. Что касается лечения, случаи, в которых использовались фуросемид, маннитол, очистка крови, имели значительное превосходство в исходе, что показало, что ренопротекторная терапия играет важную роль в исходах в этих случаях ЗГ.

13 случаев с большим количеством данных по ферментам были классифицированы как ЗГ 6 типа по шкале клинической оценки ЗГ (CGS). Но между этими «почти определенными» случаями были большие различия в концентрации КФК, миоглобина и КФК-МВ. Следовательно, низкая величина этих ферментов не может использоваться для исключения эпизода ЗГ или определения тяжести ЗГ, что подтверждает исследование, проведенное *Carpenter et al.* [122], что разные варианты RYR1 различаются по степени концентрации КФК. Кроме того, большинство случаев приходилось выбирать на второй день, а случайные - на третий, пятый или шестой день.

Почти в половине этих случаев ЗГ имелись врожденные заболевания. Примерно в одном из восьми случаев наблюдались отклонения от нормы

ферментативной активности и незначительное повышение температуры тела. Таким образом, анестезиологи должны принимать меры предосторожности при наличии врожденных заболеваний, таких аномальных ферментативных эффектах или аномальном повышении температуры тела по необъяснимой причине у пациентов до анестезии, и необходимо избегать применения ингаляционных анестетиков и деполяризующих миорелаксантов и расширять мониторинг у предрасположенных к развитию ЗГ пациентов.

ЗГ передается по наследству как аутосомно-доминантное заболевание. Семь ближайших родственников одного пациента прошли генетическое тестирование, и, за исключением отца пациента, остальные шесть членов оказались положительными и имеют восприимчивость к ЗГ. Поэтому, как только случается эпизод ЗГ, всем членам семьи впоследствии необходимо посоветовать пройти генетическое тестирование, и, если тест окажется положительным, им дополнительно рекомендуется изготовить предупреждающие карточки, браслеты или ожерелья, на которых будет отображено восприимчивость к ЗГ, и носить их с собой, всегда предупреждать анестезиолога, медсестер-анестезистов и соответствующий персонал на случай, если им понадобится анестезия в будущем.

ЗГ - редкое, но опасное для жизни заболевание. Когда температура тела превышает 41°C, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (ДВС) является наиболее частой причиной смерти [1]. При повышении максимальной температуры тела на два градуса по Цельсию вероятность любого осложнения увеличивается почти в три раза [123]. Недостаток дантролена является основным ограничением лечения ЗГ. Следовательно, раннее предупреждение и диагностика, а также быстрое эффективное лечение имеют решающее значение для выживания пациентов с ЗГ, особенно в странах, где дантролен недоступен. Настоятельно необходимо создать веб-сайт ЗГ и круглосуточную горячую линию по телефону, и анестезиологам, медсестрам-анестезистам и соответствующему персоналу также настоятельно рекомендуется регистрировать эпизоды ЗГ под настоящим именем или анонимно. Вся информация может быть собрана через Интернет и напрямую загружена в национальную базу данных в режиме реального времени. Идентификационная информация загружается только с согласия этих людей, подверженных ЗГ. Информация может быть раскрыта только во внутренних системах больниц и связанных с ними подразделений. Как только этим людям потребуется пройти анестезию, анестезиологи, медсестры-анестезисты и соответствующий персонал могут немедленно получить предупреждения. Кроме того, необходимость в широкой рекламе и

обучении относительно заболеваемости ЗГ, клинических проявлений, патофизиологии, диагностики и лечения также актуальна не только для профессионалов, но и для обычных людей. Пусть как можно больше людей осознают важность и серьезность проблемы. Люди, восприимчивые к ЗГ, будут добровольно загружать свою личную информацию.

В заключение следует отметить, что в странах, где дантролен не является легкодоступным, раннее предупреждение, диагностика и быстрое эффективное лечение имеют решающее значение для пациентов с ЗГ.

References

1. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):93. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0310-1>.
2. Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg*. 1985;64(7):700–4.
3. Lu Z, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia diagnosis in hospital discharge records in California, Florida, New York, and Wisconsin. *J Clin Anesth*. 2017;39:10–4. <https://doi.org/10.1016/j.jclineane.2017.03.016>.
4. Halliday NJ. Malignant hyperthermia. *J Craniofac Surg*. 2003;14(5):800–2. <https://doi.org/10.1097/00001665-200309000-00039>.
5. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:355–62. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S47632>.
6. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant hyperthermia in the postgenomics era: new perspectives on an old concept. *Anesthesiology*. 2018; 128(1):168–80. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001878>.
7. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, Kozak-Ribbens G, Nivoche Y, Adnet P, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 2002;97(5):1067–74. <https://doi.org/10.1097/00000542-200211000-00007>.
8. Gonsalves SG, Ng D, Johnston JJ, Teer JK, Stenson PD, Cooper DN, et al. Using exome data to identify malignant hyperthermia susceptibility mutations. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1043–53. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a8a8e7>.
9. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet*. 1998;352(9134):1131–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03078-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03078-5).
10. Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. *Can Anesth Soc J*. 1970;17(4):293–315. <https://doi.org/10.1007/BF03004694>.
11. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80(4):771–9. <https://doi.org/10.1097/00000542-199404000-00008>.
12. An X, Wang Q, Qiu Y, Zhu Z, Ma Z, Li X. Rescue and nursing care of adolescent patients with scoliosis complicated by malignant hyperthermia during posterior orthopedic operations. *J Clinic Nursing's Practicality*. 2018; 3(5):121–2.
13. Bai J, Chen X. The nursing experience of successfully treating a case of malignant hyperthermia during general anesthesia. *Nursing Pract Res*. 2011; 8(8):122–4.
14. Cai Y, Chen L, Chen Y. A case of malignant hyperthermia after general anesthesia. *Chin J Anesthesiology*. 2007;27(6):575–6.
15. Cao G, Li J, Yan F. Nursing of patients with malignant hyperthermia after cleft palate repair. *J Practical Medical Techniques*. 2003;10(8):929.

16. Chen B. A case of death of malignant hyperthermia after cleft lip operation in children. *Chin J Anesthesiology*. 1995;15(4):192.
17. Chen B. A death case of sudden malignant hyperthermia during general anesthesia. *Anthology Med*. 1999;18(5):856-7.
18. Chen B, Wang P, Xu J, Tang T. A case report: malignant hyperthermia in general anesthesia. *Forum of Anesthesia and Monitoring*. 2010;17(6):462.
19. Chen H. A case report of malignant hyperthermia. *Chinese Community Doctors*. 2005;21(271):49.
20. Chen H, Ling H, Yu S. A case of malignant hyperthermia during ophthalmic operation in children. *Guangdong Medical Journal*. 2003;24(5):456.
21. Chen L. A case of malignant hyperthermia induced by general anesthetics. *Tianjin Med J*. 1998;26(4):254.
22. Chen Q, Gong L, Yang Q. Rescue of a patient with malignant hyperthermia in general anesthesia. *J Nursing (China)*. 2008;15(8):35-6.
23. Chen X, Hao J. Successful treatment of malignant hyperthermia during scoliosis correction: a case report. *Chin J Anesthesiology*. 2012;32(3):384.
24. Chen Y, Wu J, Chen L, Yang X, Bai H. Malignant hyperthermia after general anesthesia in a child with cerebral palsy. *Chin J Contemporary Pediatr*. 2011; 13(1):69-70.
25. Chen Y, Zhao T, Wu H, Chen G, Huang H, Xiong L. Successful treatment of malignant hyperthermia: a case report. *J Clin Anesth*. 2014;30(9):935-6.
26. Dai L. Analysis of one case of malignant hyperthermia induced by sevoflurane. *Journal of Clinical Medical Literature*. 2014;1(12):2285.
27. Deng M, Jiang X, Chen W, Zheng D, He X, Yuan H. Successful rescue of one case of suspected familial hereditary malignant hyperthermia. *J Clin Anesth*. 2020;36(2):204-5.
28. Dong Z. Nursing of malignant hyperthermia in an operation room. *J Hebei Med*. 2001;7(10):945.
29. Feng B. Treatment and nursing care of a patient with malignant hyperthermia complicated with hepatic and renal failure. *Modern Nursing*. 2005;11(16):1372-3.
30. Feng J, Li L, Huang Y, Zhou Z. A death case of malignant hyperthermia during anesthesia. *Journal of Tianjin Medical University*. 2001;7(2):292-3.
31. Gao J, Niu J, Wu S. A case of malignant hyperthermia in anesthesia. *China J Emergency Resuscitation Disaster Medicine*. 2007;2(12):748-9.
32. Hou X, Ding H, Feng Q. Experience of successful treatment and nursing of a patient with malignant hyperthermia in general anesthesia. *J Nursing (China)*. 2010;17(6A):58-9.
33. Hu J, Zhang J, Zheng T, Gao Y. Success treatment of malignant hyperthermia in strabismus correction: a case report. *Chin J Anesthesiology*. 2010;30(9):1152.
34. Hu J, Chen M, Zhou D, Xiao X, Xiong X, Liu Y. Malignant hyperthermia caused by intravenous anesthesia: a case report and literature review. *Chin J Integrated Traditional Western Nephrology*. 2012;13(5):448-9.
35. Huang D, Zhong L, Yang D, Yu J. Rescuing experience of a patient with malignant hyperthermia. *J Clin Anesth*. 2002;18(4):215.
36. Huang M, Zeng X. A case of malignant hyperthermia after general anesthesia of cleft lip. *J Dental Prevention and Treatment*. 1998;6(4):29.
37. Huang S, Wang M. Emergency treatment and nursing of a patient with malignant hyperthermia during general anesthesia. *J Nursing (China)*. 2003; 4:97.
38. Huang W, Zhang M, Wan Z. A case of malignant hyperthermia induced by enflurane. *Chin J Anesthesiology*. 2001;17(2):114.
39. Huang Y, Chen J, Shen W, Li M. A case of intraoperative malignant hyperthermia. *J Clin Anesth*. 2004;20(6):329.
40. Ji W, Lin Z. Clinical treatment of malignant hyperthermia. *Chin J Emergency Med*. 2012;21(8):915-7.
41. Ke J, Yuan J, Jin F, Zhu Z, Zhou X, Xu Q, et al. Treatment of a patient with malignant hyperthermia induced by general anesthesia in facial plastic surgery. *Chin J Aesthetic Medicine*. 2011;20(4):671-2.
42. Kong Q, Zhou Q. Postoperative malignant hyperthermia in children: two cases report. *Hainan Med J*. 2001;12(9):70-1.

43. Lan M, Jin X. Emergency nursing of a patient with malignant hyperthermia complicated by multiple organs failure. *Chin J Practical Nursing*. 2007;23:137.
44. Li F, Tang Q, Yang H, Tang Y. Experience of clinical pharmacists participating in the rescue of malignant hyperthermia. *Central South Pharmacy*. 2009;7(9):713-4.
45. Li K, Li T, Wang Y. Successful rescue of a patient with malignant hyperthermia and analysis of family gene test results. *Perioperative Safety Quality Assurance*. 2018;2(4):212-5.
46. Li Q, Li X, Zhou M, Yang L, Lu Z, Zhu M, et al. Comparison of success and failure factors in the rescue of two patients with malignant hyperthermia. *J Clin Anesth*. 2004;20(11):692-3.
47. Li S, Weng X, Qiu G. Malignant hyperthermia during scoliosis correction: a case report. *Chin J Orthopedics*. 2000;20(8):510-1.
48. Li W, Yin J, Wang Y, Xu J. Malignant hyperthermia during general anesthesia in a patient with rare gene mutation. *Chin J Anesthesiology*. 2016;36(10):1272-3.
49. Li Z, Wu T. A case of malignant hyperthermia in anesthesia. *Med J National Defending Forces in South-west China*. 2016;26(4):465-6.
50. Lin Y, Liao Y, Cai C. Malignant hyperthermia during anesthesia: a case report. *J Sichuan University (Medical Science Edition)*. 2016;47(02):231.
51. Liu D, Zhao L, Gu S, Qian Y, Wang Y, Xia R, et al. A case of malignant hyperthermia caused by succinylcholine. *Chin J Anesthesiology*. 2001;21(2):105.
52. Liu M, Lv L, Peng Y. Three cases of postoperative malignant hyperthermia in children. *Chin J Practical pediatrics*. 1999;14(10):628-9.
53. Liu Z, Fang L, Teng Y, Zhang F, Cui W, Yan M, et al. Clinical diagnosis and management of malignant hyperthermia. *Chin J Emerg Med*. 2007;16(10):1091-2.
54. Lu X. Nursing of one patient with malignant hyperthermia during operation. *Modern Nursing*. 2005;11(21):1865-6.
55. Lu Y, Ding R, Zhang L. Rescue and nursing of a patient with sudden malignant hyperthermia during operation. *J Modern Nursing*. 2011;17(19):2335-6.
56. Lu Z, Chen Y, Tang L, Ling H, Gao C, Gu M, et al. Four cases of malignant hyperthermia during general anesthesia. *Chin J Anesthesiology*. 2003;23(12):935-6.
57. Ma Y, Bai L, Wang R, Pan N. A case of malignant hyperthermia during general anesthesia. *Med J Chinese People's Liberation Army*. 2009;34(11):1385.
58. Mao Y. Clinical nursing of a case of malignant hyperthermia induced by anesthesia in three-dimensional spinal orthopedics. *J Front Med*. 2014;9(2):295-6.
59. Ouyang M, Qin Z, Chen Z, Xiao J, Liu X, Gu M. Successful treatment of explosive malignant hyperthermia in operation: a case report. *J Southern Med University*. 2010;30(11):2611-2.
60. Pan A. Analysis of a case of malignant hyperthermia during general anesthesia. *J Medical Theory Pract*. 2011;24(19):2329-30.
61. Shao X. A case of anesthesia complicated with malignant hyperthermia. *Jiangsu Medical J*. 2007;33(2):126.
62. Shi P. Nursing care of a patient with malignant hyperthermia. *Chin J Nurs*. 1992;7:316-7.
63. Shi Y. Nursing of a child with acute malignant hyperthermia spastic cerebral palsy during operation. *Diet Health Care*. 2018;5(52):144.
64. Song YS, Yang J. Malignant hyperthermia. *J Clin Anesth*. 1985;1(2):5-7.
65. Su Q, Jin F. Clinical nursing of a case of malignant hyperthermia induced by general anesthesia in facial plastic surgery. *J Qilu Nursing*. 2011;17(20):104-5.
66. Sun Y. Rescue and nursing of a patient with rare congenital multiarticular contracture and scoliosis complicated with malignant hyperthermia during operation. *Chin General Practice Nursing*. 2016;14(33):3561-2.
67. Tang Y, Wang R. Nursing care of a patient with malignant hyperthermia successfully rescued during an operation. *Chin J Practical Nursing*. 2004;20(3):47.

68. Tang Z, Wang Y, Guo X, Gu X: diagnosis and treatment of malignant hyperthermia after general anesthesia for cleft lip. *West China Journal of Stomatology*. 1996;14(1):41-4.
69. Tao T, Tian K, Zhang C, Ding H, Hou X, Zhang J, et al. Successful treatment of one case of malignant hyperthermia during cervical discectomy and fusion. *Chin J Anesthesiology*. 2018;38(12):1535-6.
70. Tian G, Xu K, Gu J, Tao G. Successful treatment of malignant hyperthermia: a case report. *J Third Military Med University*. 2014;36(12):1290,1298.
71. Wan J. The nursing experience of a patient with sudden malignant hyperthermia under general anesthesia. In: *The 10th China Operating Room Nursing Academic Exchange and Special Lecture Conference*; 2006. p. 2.
72. Wan X, Wu J. A case of intraoperative malignant hyperthermia. *J Clin Anesth*. 2012;28(11):1144.
73. Wang B, Shen J. Two cases from one family complicated with malignant hyperthermia during general anesthesia. *Chin J Postgraduates of Med*. 2018;41(8):757-9.
74. Wang C, Ye X, Shi X. Early diagnosis of malignant hyperthermia and treatment in the absence of dantrolene. *Acad J Second Mil Univ*. 2009; 30(04):369-72.
75. Wang L, He M, Wang J. Autopsy of malignant hyperthermia case. *Chin J Clin Experimental Pathology*. 2015;31(10):1196-7.
76. Wang M, Zhang H, Sun S. A case of intraoperative malignant hyperthermia. *J Clin Anesth*. 2006;22(6):439.
77. Wang S. A case of malignant hyperthermia during general anesthesia of branchial cleft cyst. *J Community Med*. 2009;7(9):84-5.
78. Wang T, Qin Z. A death case of malignant hyperthermia caused by a combination of halothane and succinylcholine chloride. *Adverse Drug Reactions Journal*. 2015;17(2):159-60.
79. Wang W. Malignant hyperthermia in 3 cases of cleft lip during and after general anesthesia. *Curr Phys*. 1998;3(3):61.
80. Wang X, Cheng L, Shi Y, Wang L. A case report of malignant hyperthermia. *Chin J Bone Tumor Bone Dis*. 2010;9(6):565-6.
81. Wang X, Lu Y, Qiu Y, Wu L. Diagnosis and treatment of malignant hyperthermia in children with congenital scoliosis. *Int J Anesthesiology Resuscitation*. 2016;37(1):46-8.
82. Wang Y. A death case of malignant hyperthermia during operation. *Shanxi Clinical Med J*. 1998;7(7):416-7.
83. Wang Y, Xiong L, Cai H. A case of malignant hyperthermia in general anesthesia. *J Central South University (Medical Sciences)*. 2006;31(4):613-4.
84. Wang Z, Yu W, Lu Z, Li X. Gene expression characteristics of two patients with suspected malignant hyperthermia. *Chin J Anesthesiology*. 2003;23(11): 875-6.
85. Wei J, Zhang J, Liang Z. A death case of suspected malignant hyperthermia during general anesthesia. *J Clin Anesth*. 2010;26(10):919.
86. Wu L, Ni S. Treatment of 1 case of anesthetic-induced malignant hyperthermia and literature analysis. *China Pharmacy*. 2012;23(38):3623-5.
87. Wu Q, Deng J. Nursing in ICU of a patient with malignant hyperthermia in scoliosis surgery. *Chin General Pract Nursing*. 2019;17(4):506-10.
88. Wu Q, Fang Y, Ran X, Fang H, Li Y, Mei W. Experience of successful treatment of a patient with malignant hyperthermia. *Perioperative Safety Quality Assurance*. 2017;1(5):250-3.
89. Wu R, Li H, Liu J, Li M. A case of malignant hyperthermia in general anesthesia. *J Logistics University of CAPF*. 2014;23(11):960-1.
90. Xiao J, Gu M, Qin Z, Chen Z, Liang S, Ouyang M, et al. Successful rescue of malignant hyperthermia during operation: a case report. *J Clin Anesth*. 2010;26(6):551.
91. Xiao J, Gu M, Qin Z, Chen Z, Liang S, Ouyang M, et al. Changes of plasma protease in a patient with malignant hyperthermia and successful rescue: a case report. *Guangdong Med J*. 2010;31(8):1076.
92. Xin Q, Xu M. The nursing experience of a child with malignant hyperthermia complicated with rhabdomyolysis syndrome. *Laboratory Med Clinic*. 2016;13(SupplementII):412-3.

93. Xiong J. Emergency treatment and nursing of a patient with malignant hyperthermia caused by anesthesia combined with multiple organ failure. *Nanfang J Nursing*. 2004;11(12):61.
94. Xu H, Jiang H, Huang H, Zhu Y. Emergency treatment of malignant hyperthermia during oral and maxillofacial surgery: two cases report. *China J Oral Maxillofacial Surgery*. 2007;5(5):386-8.
95. Xu P, Ge M, Gu Q. Successful rescue of intraoperative malignant hyperthermia combined with multiple organs dysfunction: a case report. *Forum of Anesthesia and Monitoring*. 2004;11(6):443-4.
96. Xue D, Sun L, Zhang K. Nursing cooperation of one case of suspected malignant hyperthermia after anesthesia induction. *Chin J Medical Devices*. 2013;28(04):132-3.
97. Yang M, Yang J. Rescue and nursing of a child with malignant hyperthermia during spinal orthopedic operation. *World Latest Medicine Information*. 2016;16(26):197-8.
98. Yang Y. The nursing experience of a patient with malignant hyperthermia during orthognathic operation. In: *Chinese oral care academia exchange and special lecture conference*, vol. 2004; 2004. p. 4.
99. Yao H. Experience of nursing cooperation in the successful rescue of a patient with malignant hyperthermia. In: *The 10th China Operating Room Nursing Academic Exchange and Special Lecture Conference*; 2006. p. 737-8.
100. Ye Y, Peng P, Yang Y. The nursing experience of the successful rescue of a patient with sudden malignant hyperthermia during general anesthesia. *Nursing J Chinese People's Liberation Army*. 2004;21(11):90-1.
101. Yu Y. Nursing report of emergency treatment in ICU for a patient with malignant hyperthermia. *Modern Hospital*. 2009;9(9):77-8.
102. Zeng J, Li L, Wang Z. Treatment of a case of intraoperative malignant hyperthermia. *Lingnan Modern Clinics in Surgery*. 2015;15(2):181-4.
103. Zeng R, Zhang J, Xue J, Liu J. A case of death caused by malignant hyperthermia in anesthesia. *J Henan Med University*. 1997;32(4):127.
104. Zhang A, Dong Q. Delayed malignant hyperthermia after general anesthesia: a case report. *J North China Coal Medical Univ*. 2002;4(1):97.
105. Zhang C, Zhang Y, Wang M, Wang Z, Zhang A. Role of operating room nurses in the rescue of rare malignant hyperthermia during operation. *Med Pharmacy Yunnan*. 2017;38(6):651-3.
106. Zhang H, Xie H, Yan X. One death case of malignant hyperthermia after general anesthesia. *J Forensic Med*. 2008;24(4):313-4.
107. Zhang L, Shen H, Chen S. A case report of malignant hyperthermia caused by anesthesia. *Hainan Med J*. 2008;19(1):136-7.
108. Zhang S: Nursing care of a patient with malignant hyperthermia. In: *Chinese medicine nursing work experience academic exchange conference*: 2002; 2002:203-204.
109. Zhang X. Experience in successfully treating a child with malignant hyperthermia. *Med Inf*. 2015;28(12):259.
110. Zhang X, Huang Y, Ge Z, Xu Z, Guo X, Luo A. Clinical diagnosis and management of malignant hyperthermia. *Chin J Anesthesiology*. 2000;20(8): 454-5.
111. Zhang X, Yang B, Wang W, Long X, Mo Z. A neonatal case of malignant hyperthermia after anesthesia. *Chin J Pediatr Surg*. 2003;24(4):365.
112. Zhang Y, Yu J. Pathological analysis of a death case caused by malignant hyperthermia. *Modern Practical Med*. 2012;24(8):887-8.
113. Zhang Z, Gao Y, Gan X, Wang L, Wang Y. Strabismus surgery and malignant hyperthermia in children. *Chin J Strabismus Pediatric Ophthalmology*. 2013; 21(4):10-1.
114. Zhao A, Li Y. The nursing experience of a patient with malignant hyperthermia during operation. *Henan J Diagnosis Therapy*. 2002;16(6):454-5.
115. Zheng M, Xu F, Xu J, Zhang Y, Jin L. A case of malignant hyperthermia successfully treated. *Chin J Anesthesiology*. 2005;25(4):248.
116. Zheng Y, Li C. Successful rescue of malignant hyperthermia during operation: a case report. *Zhejiang Clin Med*. 2018;20(3):563-4.

117. Zhou L, Zhao L, Wang J, Xu M, Pu X. Rescue and management of a rare patient with malignant hyperthermia during operation. *J Nurses Training*. 2002;17(12):949–50.
118. Zhou Y. Beware of malignant hyperthermia induced by anesthesia in cleft lip and palate operation. *China Health care and Nutrition*. 2014;4:1966–7.
119. Zhu G. Rescue and intensive care of a case of malignant hyperthermia during left cryptorchidism exploration. *J Clinic Nursing's Practicality*. 2017; 2(49):160–1.
120. Zhu Y, Jiang H, Xu H, Liu H, Chen Z, Huang H. Successful resuscitation of malignant hyperthermia: two cases report. *Shanghai Medical Journal*. 2005; 28(11):986–7.
121. Zuo J. A case report of successful treatment of malignant hyperthermia. *Med Inf*. 2013;26(11):208–9.
122. Carpenter D, Robinson RL, Quinnell RJ, Ringrose C, Hogg M, Casson F, et al. Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. *Br J Anesth*. 2009;103(4):538–48. <https://doi.org/10.1093/bja/aep204>
123. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg*. 2010;110(2):498–507. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c6b9b2>

.