

肌松药的临床应用及其残余作用研究进展

张日凤

(中山市中医院麻醉科 广东 中山 528400)

【摘要】肌松药是临床麻醉手术治疗过程中重要辅助药物之一,在临床使用中具有重要作用。肌松药含有中枢性、骨骼肌两种类型,其中骨骼肌包含去极化药物、非去极化药物。在临床治疗过程中使用肌松药能够起到良好的机械通气作用,避免人体气道气压水平较高,减少患者在手术治疗过程中的氧气消耗量,降低镇静剂应用剂量等效果。肌松药在临床治疗中的使用能够发挥良好的肌松效果、手术后残余阻滞效果以及过敏反应等一系列问题。本文就肌松药的临床应用及其残余作用进行综述,以期临床残余肌松效果相关诊断指标、监测方式的有效掌握与把握提供参考,帮助医护人员清楚掌握肌松药、拮抗剂的应用,最大限度发挥肌松药的临床作用。

【关键词】肌松药;麻醉;残余阻滞作用;神经肌肉阻断剂;综述

【中图分类号】R337.4

【文献标识码】A

【文章编号】2095-1752 (2023) 05-0052-03

Clinical application and residual effects of muscle relaxants

ZHANG Rifeng

Department of Anesthesiology, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan, Guangdong 528400, China

【Abstract】 Muscle relaxants are one of the important auxiliary drugs in the process of clinical anesthesia surgical treatment, and play an important role in clinical practice. Muscle relaxants contain two types: central and skeletal muscle, of which skeletal muscle contains depolarizing drugs and non-depolarizing drugs. The use of muscle relaxants in the process of clinical treatment can play a good role in mechanical ventilation, avoid high airway pressure levels in the human airway, reduce the oxygen consumption of patients during surgical treatment, and reduce the dose of sedatives. The use of muscle relaxants in clinical treatment can exert a series of problems such as good muscle relaxation effect, residual blocking effect after surgery and allergic reactions. This article reviews the clinical application and residual effects of muscle relaxants, in order to provide reference for the effective grasp and grasp of diagnostic indicators and monitoring methods related to the effect of clinical residual muscle relaxants, help medical staff clearly grasp the application of muscle relaxants and antagonists, and maximize the clinical effect of muscle relaxants.

【Key words】 Muscle relaxant; Anesthesia; Residual blocking effect; Neuromuscular blockers; Review

神经肌肉阻断药物(肌松药)是临床麻醉手术治疗过程中重要辅助药物之一,在临床使用中具有重要作用。其通常被用于外科手术和重症监护室的肌肉麻痹以及减少各种疼痛情况下的痉挛。肌松药的作用机制主要为干扰传输于神经肌肉终板和缺乏中枢神经系统(central nervous system, CNS)活动^[1]。这些化合物主要被用来作为全身麻醉时的辅助药物,从而优化手术条件,便于气管插管以确保足够的通风。本文就肌松药的临床应用及其残余作用进行综述。

1 肌松药作用原理

神经肌肉接头的特点为突触前膜是神经组织,突触后膜是肌肉组织。突触前膜内有较多囊泡,囊泡内储存乙酰胆碱。在肌肉运动时,囊泡中存在的乙酰胆碱会产生在机体突触间隙之间,和突触后膜组织中乙酰胆碱受体相互作用下,产生肌肉的运动。神经肌肉接头早期在发育时,神经末梢与突触后膜乙酰胆碱非对应关系,突触后膜上的乙酰胆碱受体呈胎儿型。随着神经肌肉接头发育的成熟,突触后膜上的乙酰胆碱受体,成为成熟的乙酰胆碱受体。当神经切断后,会回归到胎儿型乙酰

胆碱受体。例如临床上的烧伤患者,或截瘫患者。此时大量的突触后膜乙酰胆碱受体,变回胎儿型乙酰胆碱受体^[2]。一个神经冲动传导到神经末梢时,神经接头会产生囊泡的释放,作用于突触后膜上,发生钠离子内流和钾离子外流,从而产生EPP,称为终板电位。终板电位的本身浮动很低,不会引起肌肉的收缩。但是很多的EPP融合后,形成在终板膜上扩展的动作电位,形成肌肉的收缩。这就是从运动神经元,产生运动冲动与肌肉收缩的过程。这样的过程一定会伴随神经生化的过程,主要在突触前膜内。突触囊泡本来是稳定的,囊泡内有蛋白质将其固定,非活跃的囊泡^[3-4]。钙离子内流后,蛋白质从囊泡内解离,囊泡变为活跃的囊泡,与突触前膜融合,囊泡内部含有的洗乙酰胆碱物质经过外排后至突触间隙之中,在和突触后膜组织中存在的乙酰胆碱受体相互联系下,产生钠离子内流和钾离子外流。释放出的乙酰胆碱不论是否与乙酰胆碱受体结合,迅速被突触间隙内的胆碱酯酶分解为乙酰辅酶和胆碱,重新进入突触前膜,在胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, CAT)的作用下,重新合成乙酰胆碱,储存到囊泡里。

依次肌肉运动过程,产生一系列的神经生理的变化,也伴随着囊泡的融合、外排、作用、分解、再合成、重新储存的过程。这些过程被阻断以后,不能产生肌肉的收缩,用于阻断的药物,就是肌松药^[5]。

2 肌松药分类

去极化和非去极化的肌松药只作用于神经肌肉的烟碱受体,而不作用于自主神经素受体。去极化神经肌肉组织剂药物主要包括成分琥珀胆碱。由于其快速起效和短时间的作用,被临床广泛使用,使其成为快速序列诱导的理想选择。其作用机制包括和运动终板组织中突触后胆碱能受体相互联系下,导致快速去极化、束缩和弛缓性麻痹。通常,瘫痪发生在给药后约1 min,持续约7~12 min。琥珀胆碱由血浆假胆碱酯酶代谢^[6]。如果患者有假胆碱酯酶缺乏症,这可能导致长时间的神经肌肉阻滞,可能需要术后机械通气。非去极化神经肌肉阻滞剂根据其化学结构可分为两类:甾体类(如罗库溴铵、维库溴铵、泮库溴铵)或者苄基异喹啉类神经肌肉阻滞剂(去极化)(例如米维库铵、阿曲库铵、顺阿曲库铵)^[7]。非去极化神经肌肉阻滞剂是竞争性乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)拮抗剂,直接结合到突触后膜上的烟碱受体,从而阻断乙酰胆碱的结合,使运动终板不能去极化,这会导致肌肉瘫痪。

3 临床常用肌松药的特点

3.1 氨基甾类

①泮库溴铵:临床上很少使用,有40%~50%的缺陷以肾为原型排出,难以控制。而且代谢物3-羟基泮库溴铵含有肌肉松弛活性,肌肉松弛效果为1/2有效,临床上很难预测衰减的效果。②维库溴铵:解决了泮库溴铵由肾脏排泄的肾排泄缺陷,但仍保留了部分泮库溴铵的缺陷。其代谢产物3-羟基维库溴铵也具有肌肉松弛活性,与原药相同。因为代谢物含有肌肉松弛活性,所以较少使用。幸运的是,未来有三种代谢物占主导地位:3-羟三溴化物,17-羟三溴化物,3和17-二羟三溴化物。3-羟基溴化氯吡啶虽然用量小,但仍有肌肉松弛作用^[8]。③罗库溴铵:临床上应用广泛,在同类药物中疗效最快。剂量为0.6 mg/kg时需要90 s,剂量为0.9 mg/kg时需要60 s。心血管稳定性好,心率血压稳定,有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OTA)通过机体肝细胞分泌至胆汁,经肠道排泄,体内无代谢物^[9]。

3.2 苄基异喹啉

酶在体内独立存在,经自然降解后,在器官功能较

差或内部环境受到干扰时,苄基异喹啉类具有优势。

①阿曲库铵:最大的优点是霍夫曼清除率,但有组胺释放,是curcurine的1/3,心血管稳定性差,快速给药可导致血压下降,心率加快。代谢物为n-甲基四氢罂粟碱,可引起患者中枢兴奋和躁动^[10-11]。临床上很少使用。②顺式阿曲库铵:比阿曲库铵强3倍,化学结构是阿曲库铵的异构体,解决了组胺释放问题,具有良好的心血管稳定性,还具有代谢物n-甲基罂粟碱^[12]。目前,关于n-甲基罂粟碱有不同的看法,有人认为它会引起躁动,但也有人认为n-甲基罂粟碱的产生可能对神经系统有一定的保护作用,尤其是在神经外科手术中。目前在临床上应用广泛,但它有一个缺点,那就是它在中间作用药物中起作用更慢^[13]。

4 肌松药监测

尽管神经肌肉阻滞剂(neuromuscular blocking agent, NMBA)在围手术期背景下是一类有用的药物,但其使用并非没有风险。在给予NMBA后,会持续存在术后肌松残余。肌松残余与一些临床不良结局相关,包括上呼吸道阻塞、再次插管、肺不张、肺炎等肺部并发症,以及在麻醉后监护病房(postanesthesia care unit, PACU)的长时间停留和患者满意度下降等^[14-15]。因此,手术过程中需对机体肌张力指标水平进行实时监测,评估与分析肌松药或者拮抗药的临床应用剂量,明确最佳用药时机,对导致手术后呼吸功能异常的影响原因进行鉴别与区分。对于肝脏疾病或者肾脏疾病或者重症肌无力疾病等患者、历程神经外科、显微镜外科等一系列精细化手术、水电解质异常(其中主要涉及低钾、酸碱pH值异常或者低镁等)以及应用肌松药之后不宜联合使用拮抗剂药物的患者(例如支气管哮喘疾病、房室传导阻滞或者异常、心动较缓),均需对肌松药临床药效进行实时监测^[16]。

5 肌松药拮抗

现阶段临床使用中时效肌松药的概率较高,其中主要包括药物罗库溴铵、维库溴铵或者阿曲库铵(顺式)等,然而在手术顺利完成后可能会受到肌松药剩余阻滞作用的影响,等待患者恢复至自然状态时,需要较久的恢复时间;但是如果气管、导管拔除时间较久,可能会造成患者手术结束后发生呼吸功能异常等消极情况^[17]。所以在拮抗剂肌松药剩余阻滞作用相关麻醉药物过程中,促使患者骨骼肌组织收缩功能、反射活动恢复至正常范围中,也降低患者术后发生相关并发症概率、死亡

事件概率明显下降的重要措施之一。明拮抗（新斯）、药物阿托品均是现阶段临床使用率较高的拮抗剂。舒更葡糖属于经过改良后的 γ -环糊精物质之一，用于拮抗类固醇非去极化神经肌肉组织阻滞药（例如罗库溴铵或者维库溴铵等药物）。它不像传统的拮抗剂（如新斯的明）那样抑制乙酰胆碱酯酶；因此，不需要使用抗毒蕈碱类药物（如格隆溴铵）。新斯的明剂量 0.04 ~ 0.07 mg/kg，最大用药剂量不得高于 5 mg/次。在药物用药后 2 min 迅速见效，在用药后 7 ~ 15 min 后药效顺利达到峰值，药物作用时间大约为 2 h。阿托品的剂量 0.01 ~ 0.02 mg/kg^[18-19]。临床用药过程中应该结合患者心率速度的快慢对应调整与优化实际药物使用剂量。在静脉输注用药大约 1 min 后药物效果见效，峰值效应时间大约在 5 ~ 6 min。因为药物阿托品峰值时长大约在 47 ~ 65 s，但是新斯药物见效时长大约在 6 ~ 10 min，上述两种药物可以联合使用，或者首先和药物新斯的明联合使用，阿托品药物剂量大约为 50%，使用方式为静脉输注，在用药后 3 ~ 4 min 再次使用剩余药物剂量的 50%，能够最大限度发挥好新斯的明拮抗剂对人体窦房结组织的组织作用。

6 结束语

综上所述，肌松药剩余阻滞作用是导致患者手术后发生呼吸功能异常的一项危险影响因素，已经被临床重点关注。现阶段还未找出能够完全消除肌松药物的参与阻滞作用的干预方式。随着临床医生对手术操作环节中麻醉药物药理作用研究程度的不断加深，肌松药剩余阻滞问题一定能够获得良好的处理与干预。

【参考文献】

- [1] YOTANI K, NAKAMOTO H, IKUDOME S, et al. Muscle contraction and relaxation-response time in response to on or off status of visual stimulus[J/OL]. J Physiol Anthropol, 2014,33(1): 23. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-23>.
- [2] DUX L. Muscle relaxation and sarcoplasmic reticulum function in different muscle types[J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 1993(122): 69-147.
- [3] WIEDERHOLT M, STURM A, LEPPLE-WIENHUES A. Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994,35(5): 2515-2520.
- [4] 李竞进, 周田田, 李楠, 等. 中央型气道狭窄患者全麻下行气道内镜手术时使用肌松药的安全性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022,42(11): 1593-1596,1600.
- [5] 李双双, 韩园, 李文献, 等. 非去极化肌松药对眼压升高的青光眼患者全身麻醉诱导期眼压的影响[J]. 眼科学报, 2022,37(9): 733-739.
- [6] 李鑫, 宣燕, 王江, 等. 非去极化肌松药对琥珀胆碱术后肌痛预防效果的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2015,15(1): 62-68.
- [7] 闻大翔, 怀晓蓉. 肌肉松弛药及其拮抗剂的研究进展[J]. 药学进展, 2017,41(5): 346-354.
- [8] JANDOUREK O, TAUCHMAN M, PATEROVA P, et al. Synthesis of novel pyrazinamide derivatives based on 3-chloropyrazine-2-carboxamide and their antimicrobial evaluation [J/OL]. Molecules, 2017,22(2): 223. <https://doi.org/10.3390/molecules22020223>.
- [9] 潘燕萍. 罗库溴铵复合顺式阿曲库铵应用于腹腔镜胆囊切除术患者的肌松效果[J/CD]. 临床普外科电子杂志, 2022,10(2): 91-93.
- [10] 郝建礼, 张维清, 黄泽清. 不同给药方式的顺式阿曲库铵深肌松应用于老年腹腔镜结直肠癌根治术患者的临床观察[J]. 实用药物与临床, 2022,25(3): 209-213.
- [11] 吴丽莉, 季磊, 陈素娥. 顺式阿曲库铵闭环靶控输注与持续输注对胆囊切除术病人 MAP、HR、SpO₂ 及肌松药物用量的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2022,47(9): 1233-1236,1240.
- [12] 门雪琳, 祝伟. 顺式阿曲库铵苯磺酸盐抑制肺癌细胞 A549 恶性增殖和侵袭的作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2023,39(1): 27-31.
- [13] 赵艾华, 冯立. 顺式阿曲库铵的临床药理学研究进展[J]. 河北医药, 2015,37(2): 253-256.
- [14] 罗珥涵, 叶继伦, 张旭. 围术期肌松监测的研究[J]. 中国医疗器械杂志, 2020,44(3): 231-235,275.
- [15] 白巨军. 肌松监测对维库溴铵在临床麻醉中的指导作用[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2017,4(93): 18374-18375.
- [16] 李德媛. 胸科术后残余肌松及术中肌松药管理的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [17] 吴新民. 麻醉过程中使用肌松药及其拮抗剂的必要性[J]. 临床药物治疗杂志, 2019,17(6): 32-34,80.
- [18] 庄俊雪, 潘霖. 肌松药临床应用进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2019,34(10): 74-77.
- [19] 李沂萱, 李建立, 容俊芳. 肌松药残余肌松作用影响因素的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018,17(10): 777-779.

基金项目: 中山市科技局立项《不同肌松程度对老年脊椎患者手术条件及术后康复质量的影响》(2019B1082)。