

非去极化肌松药发生残余阻滞作用的危险因素

鲍杨, 张丽峰, 史东平, 封卫征(上海市嘉定区中心医院麻醉科, 上海 201800)

摘要: 目的 介绍非去极化肌松药发生残余阻滞作用的危险因素。方法 通过归纳总结近年来国内外相关文献, 分别从年龄、性别、选用的药物及药物相互作用等因素与非去极化肌松药肌松效应的关系来阐述肌松药发生残余阻滞作用的危险因素。结果 年龄、性别、药物、并存疾病等均可影响非去极化肌松药的肌松效应。结论 掌握相关因素、合理掌握肌松药的用量、做好肌松监测工作, 对预防术后肌松残余及呼吸系统不良并发症的发生有重要的意义。

关键词: 非去极化肌松药; 残余阻滞作用; 危险因素

中图分类号: R971.8

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)07-0604-04

Risk Factors for the Residual Block of Nondepolarizing Muscle Relaxants

BAO Yang, ZHANG Lifeng, SHI Dongping, FENG Weizheng(Shanghai Jiading District Central Hospital, Shanghai 201800, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the risk factors for the residual block of non-depolarizing muscle relaxants. **METHODS** By summarizing the relevant literatures at home and abroad in recent years to find the relationship between age, sex, drugs diseases and the effects of non-depolarizing muscle relaxants. **RESULTS** Age, sex, drugs and diseases can affect the effects of non-depolarizing muscle relaxants. **CONCLUSION** Review these factors and muscle relaxation monitoring will reduce the incidence of the residual block.

KEY WORDS: non-depolarizing muscle relaxants; residual block; risk factors

非去极化型肌松药(nondepolarizing muscular relaxants)又称为竞争型肌松药(competitive muscular relaxants)可与运动神经终板膜上的 N_2 胆碱受体结合, 竞争性地阻断ACh与受体结合和去极化, 使骨骼肌松弛。据化学结构可分为甙类及苄异喹啉类, 前者临床常见类型有: 维库溴铵、罗库溴铵, 后者包括阿曲库铵和顺式阿曲库铵等^{[1]48}。目前多项研究表明非去极化肌松药术后可发生残余阻滞作用, 而且发生率较高^[2]。肌松药的残余阻滞是术后肺部并发症的危险因素之一^[3], 严重者甚至可导致术后呼吸功能不全, 因此肌松药的残余阻滞及其严重性已引起国内外学者的重视。目前国内有多篇文献综述了非去极化肌松药的残余阻滞作用, 但这些综述未提及发生残余阻滞作用的危险因素。本文分别从年龄、性别、选用的药物及药物相互作用等因素与非去极化肌松药肌松效应的关系来阐述肌松药发生残余阻滞作用的危险因素, 并比较了不同非去极化肌松药发生残余阻滞作用的差异。

1 年龄与非去极化肌松药肌松效应的关系

1.1 老年人

据Ostergaard等^[4]报道, 在青年组和老年组, 虽然米库溴铵的药效、输注需求量和清除率没有差异, 但恢复速率明显不同, 老年病人呈中度延长, 其代谢产物的半衰期也明显延长。Puhlinger等^[5]研究显示老年人自主恢复时间(SSR: 最后一次使用肌松药, 从 $T_{125\%}$ 自主恢复到4个成串刺激比值 $TOFR \geq 0.8$ 的时间间隔)明显长于青年组。顺式阿曲库铵的老年组和青年组自主恢复时间分别为 $(31.7 \pm 10.0)\text{min}$ 和 $(28.3 \pm 8.0)\text{min}$, 维库溴铵则分别为 $(60.3 \pm 26.1)\text{min}$ 和 $(38.5 \pm 13.2)\text{min}$ 。李慧蕴等^[6]研究老年病人维库溴铵的肌松效应时发现随着年龄的增长, 维库溴铵起效时间、达最大效能的时间缩短, 维持用量减少而持续时间延长。

老年病人非去极化肌松药作用时间延长可能与多种因素有关。首先老年人总体液量减少, 脂肪重量与肌肉量相对比例增加, 分布容积和血浆清除率均减少, 血药浓度增加且保持时间较长; 其次心排出量有所下降, 相应的肝肾血流量降低; 加之老年病人肝细胞萎缩, 功能下降, 经肝脏途径代谢清除药物的能力也相应下降, 较多需经肝肾途径代谢清除的肌松药物作用时间也就相对延

作者简介: 鲍杨, 女, 硕士生 Tel: (021)69987008 E-mail: jody_109123@126.com

长；此外老年人血浆胆碱酯酶的活性随年龄增长而降低，老年人应用由此酶代谢而消除的肌松药时效将延长^{[1]185}。

闻大翔等^[7]在对老年人和青壮年维库溴铵和罗库溴铵肌松恢复过程中，对呼吸功能恢复和相关临床征象的变化以及肌松监测 TOF 比值之间的关系作了比较，结果反映肌松药的残余阻滞作用对老年患者呼吸功能的影响大于对青壮年患者的影响。

1.2 小儿

婴儿对非去极化肌松药比较敏感，起效快，作用时间长，恢复慢^[8]。刘礼霞等^[9]在关于小儿应用非去极化肌松药后残余肌松研究状况的综述中提及：小儿使用中短效非去极化肌松药无论拮抗与否，肌张力的恢复均较成人快，残余肌松发生率也较低，而其应用长效非去极化肌松药后残余肌松发生率相对成人要低得多。

2 性别与非去极化肌松药肌松效应的关系

女性维库溴铵用量较男性少 22%即能达到同样的阻滞效果，其剂量效应曲线右移。性别对阿曲库铵与顺阿曲库铵的影响与罗库溴铵相同^{[1]308}。

3 不同药物与非去极化肌松药肌松效应的关系

3.1 吸入麻醉药

吸入麻醉药增强非去极化肌松药的作用，且此影响与麻醉深度、麻醉用药时间有密切关系，麻醉越深、用药时间越长，影响越大。

在研究七氟醚对非去极化肌松药与肌肉型乙酰胆碱受体作用的影响时李传翔等^[10]发现联合使用七氟醚及非去极化肌松药时，七氟醚可增强非去极化肌松药的肌松效应。吴静波等^[11]观察异氟醚对维库溴铵肌松效应的影响时发现：最低肺泡气有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)的异氟醚即可以明显增强维库溴铵的肌松效应。

不同吸入麻醉药对非去极化肌松药肌松效应的影响也有差异。林赛娟等^[12]在关于七氟醚和异氟醚对顺式阿曲库铵肌松效应的影响的研究中发现：1.3MAC 七氟醚和异氟醚对顺式阿曲库铵量效关系的影响相似；但七氟醚对顺式阿曲库铵恢复至 T_1 25%、 T_1 50%的影响大于异氟醚。而闻大翔等^[13]在研究地氟醚、异氟醚对老年患者维库溴铵肌松效应的影响中得出地氟醚、异氟醚均能明显影响老年患者维库溴铵的肌松效应，且地氟醚的影响大于异氟醚的结论。

目前吸入麻醉药对肌松药肌松效应产生影响的作用机制尚未明确，可能与以下机制有关：抑制中枢神经系统，降低接头后膜对去极化的敏感性；抑制运动终板的去极化，其效应直接与其浓度有关，麻醉药分子溶解于离子通道邻近处终板的脂质中，从而影响通道功能，减弱钠、钾和钙离子在该部位的传导，并与非去极化肌松药的作用叠加^[10]。

3.2 静脉麻醉药

宋正川等^[14]研究异丙酚、依托咪酯对维库溴铵肌松效应的影响及机制时发现丙泊酚相对依托咪酯使维库溴铵起效时间及临床作用时间都有所延长。而在比较这两种药物对罗库溴铵插管条件和起效时间的影响时，郭锡恩等^[15]也得出类似结论，认为依托咪酯和丙泊酚均可提高罗库溴铵的插管条件，且相对于丙泊酚，依托咪酯可缩短罗库溴铵的起效时间。

3.3 其他药物与非去极化肌松药肌松效应的关系

抗生素类如氨基糖苷类、酰胺类和多肽类等均有增强肌松药作用。而抗癫痫药、氨茶碱衍生物、局麻药和抗心律失常药等对肌松药亦有影响^{[1]308}。

4 不同非去极化肌松药肌松效应的比较

Melloni 等^[16]作了一项关于全身麻醉下成年人顺式阿曲库铵及维库溴铵肌肉松弛效应的对比研究。随机选择 ASA I - II 级的成人 177 例，麻醉诱导给予 $0.15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的顺式阿曲库铵或者 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的维库溴铵，而维持则静脉给予丙泊酚、芬太尼，吸入 $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ 混合气体，肌松药对应采用 $0.03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的顺式阿曲库铵或者 $0.02 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的维库溴铵(采用加速度肌松监测仪监测，当 T_1 恢复到 25%时给予)。结果发现两种肌松药均能够提供良好的插管条件，按年龄是否 >65 岁分层，维库溴铵组老年人肌松药维持时间及恢复时间均显著延长而顺式阿曲库铵组却无显著延长。在关于七氟醚麻醉下老年人使用顺式阿曲库铵及维库溴铵肌松药的对比研究中 Keles 等^[17]选择 40 例 65 岁以上老人，麻醉诱导用硫喷妥钠，维持用七氟醚、 $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ 混合气体、瑞芬太尼，静脉注射顺式阿曲库铵 $0.15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或维库溴铵 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，阻滞达 95%时插管。对肌松药起效时间、临床作用时间、恢复指数、自然恢复时间以及插管条件均作评估，最终得出结论：七氟醚麻醉下，老年人维库溴铵

组肌松起效快,但顺式阿曲库铵组肌松作用恢复的快。Reich 等^[18]在一项关于行先天性心脏手术后的新生儿及婴儿使用顺式阿曲库铵及维库溴铵的对比研究中得出的结论和成人研究类似,神经肌肉传递功能的自然恢复时间,顺式阿曲库铵与维库溴铵相比,有显著的缩短。

在一项关于顺式阿曲库铵及罗库溴铵肌松效应的比较研究中Kopman AF等^[19]发现两者的持续时间、肌松的平均累积剂量以及恢复情况均相似。廖旭等^[20]比较性观察维库溴铵、阿曲库铵和罗库溴铵的量-效关系和恢复时相特征时发现维库溴铵、阿曲库铵和罗库溴铵的作用强度比率为 1 : 5.9 : 7.1, 3 药的 ED₅₀、ED₉₀ 和 ED₉₅ 均有明显差别。此外杜金满等^[21]对比研究了罗库溴铵、维库溴铵和阿曲库铵用于全麻气管插管的肌松效应,发现罗库溴铵比维库溴铵、阿曲库铵起效快,恢复迅速,不良反应少。

5 神经肌肉疾病及脏器功能障碍与非去极化肌松药肌松效应的关系

存在神经肌肉疾病可以增加对肌松药的敏感性并延长后者的作用时效。患者若并存可以引起循环时间延长的疾病以及增加全身体液量,使分布容积增大的病情也可以使肌松药起效延迟。肾功能减退时主要经肝肾代谢和清除的肌松药作用时效延长。郭子林等^[22]在腹部手术中慢性肝功能不全病人罗库溴铵的药效学研究中得出:罗库溴铵 0.6 mg·kg⁻¹用于全麻诱导为肝功能不全和肝功能正常病人提供相似的气管插管条件,在肝功能不全病人中其起效时间、临床作用时间和恢复时间延长、持续输注用量减少。黎笔熙等^[23]在梗阻性黄疸肝功能障碍病人胆总管探查术中罗库溴铵作用时效的对比研究中发现肝功能异常患者对罗库溴铵的药代动力学可产生明显的影响,主要表现在药效时间的延长和术后 TOF 值恢复时间的延长。因此肝功能异常患者使用罗库溴铵时,追加药物时间可适当延长。

6 其他

徐懋等^[24]在关于硝酸甘油控制性低血压对罗库溴铵药效学的影响研究中发现:罗库溴铵在硝酸甘油控制性低血压时临床作用强化,起效减慢,但其恢复时程无显著变化。

综上所述:老年人较青壮年人更易发生肌松残余阻滞,且该残余阻滞作用对老年人不良影响

更显著。小儿肌松作用恢复比成人快。女性较男性对肌松药敏感。吸入麻醉药可以增强非去极化肌松药的阻滞作用,而且研究表明这种增效作用呈时间依赖性。静脉麻醉药中,相对于依托咪酯,丙泊酚可延长肌松药的起效时间及临床作用时间。不同非去极化肌松药中顺式阿曲库铵与维库溴铵相比,神经肌肉传递功能的自然恢复时间有显著的缩短,后者发生残余阻滞作用的可能较前者要大。因此应合理掌握肌松药的用量,做好肌松监测工作,谨防术后肌松残余及呼吸系统不良并发症的发生。

REFERENCES

- [1] WEN D X, OUYANG B Y, HANG Y N. Muscle Relaxants (肌肉松弛药) [M]. Shanghai: Shanghai World Book Publishing Company, 2007: 48; 185; 308.
- [2] CAMMU G, WITTE G D, VEYLDER G D, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102 (2): 426-429.
- [3] YANG B X. Assessment and antagonism of residual muscle relaxant effect [J]. *Henan Med Res (河南医学研究)*, 2006, 15 (3): 280-284.
- [4] OSTERGAARD D, VIBY-MOGENSEN J, PEDERSEN NA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in young adult and elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(6): 684-691.
- [5] PUHRINGER F K, HEIER T, DODGSON M, et al. Double-blind comparison of the variability in spontaneous recovery of cisatracurium-and vecuronium-induced neuromuscular block in adult and elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(4): 364-371.
- [6] LI H Y, HANG D M, MENG F M, et al. Influence of pharmacodynamics of vecuronium bromide in aged patients [J]. *China Pharm (中国药师)*, 2006, 9(3): 258-259.
- [7] WEN D X, HANG Y N. Relationship of postoperative recovery from neuromuscular blockade to respiratory dynamics [J]. *Foreign Med Sci (Anesthesiol Resuscitation) (国外医学 麻醉学与复苏分册)*, 2004, 25(4): 234-236.
- [8] SOLTÉSZ S, SILOMON M, MENCKE T, et al. Neuromuscular blockade with cisatracurium in infants and children. Its course under sevoflurane anesthesia [J]. *Anaesthesist*, 2002, 51(5): 374-377.
- [9] LIU L X, SHEN B X, ZHANG S H, et al. Researching status of remainder muscles blockade after application of non-depolarized muscular relaxant [J]. *J Clin Pediatr Surg (临床小儿外科杂志)*, 2006, 5(6): 450-452.
- [10] LI C X, YAO S L, NIE H, et al. Effects of sevoflurane on the actions of neuromuscular blockers on the muscle nicotine acetylcholine receptor [J]. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)*, 2005, 21(9): 1081-1084.
- [11] WU J B, CAI J H. Effect of isoflurane on rocuronium-induced neuromuscular blockade in rabbits [J]. *Chin J Coal Ind Med (中国煤炭工业医学杂志)*, 2006, 9(4): 339-340.
- [12] LIN S J, HEI Z Q, CHI X J, et al. Effects of sevoflurane on muscle relaxation produced by rocuronium [J]. *Guangdong*

- Med J (广东医学), 2008, 29(10): 1682-1684.
- [13] WEN D X, HANG Y N, WANG S J, et al. Effects of desflurane and isoflurane on the vecuronium-induced neuromuscular block in the elderly patients [J]. Chin J Anesthesiol (中华麻醉学杂志), 2003, 23 (3): 165-168.
- [14] SONG Z C, LV J R, XUE R L, et al. Effects of propofol and etomidate on the vecuronium-induced neuromuscular block [J]. Shaanxi Med J (陕西医学杂志), 2005, 34 (6): 680-681.
- [15] GUO X E, XU H. The influence of etomidate and propofol on the intubating condition and the onset time of rocuronium [J]. J Clin Anesthesiol (临床麻醉学杂志), 2004, 20 (10): 598-600.
- [16] MELLONI C, DEVIVO P, LAUNO C, et al. Cisatracurium versus vecuronium: a comparative, double blind, randomized, multicenter study in adult patients under propofol/fentanyl/ N_2O anesthesia [J]. Minerva Anesthesiol, 2006, 72 (5): 299-308.
- [17] KELES G T, YENTUR A, CAVUS Z, et al. Assessment of neuromuscular and haemodynamic effects of cisatracurium and vecuronium under sevoflurane-remifentanyl anaesthesia in elderly patients [J]. Eur J Anaesthesiol, 2004, 21 (11): 877-881.
- [18] REICH D L, HOLLINGER I, HARRINGTON D J, et al. Comparison of cisatracurium and vecuronium by infusion in neonates and small infants after congenital heart surgery [J]. Anesthesiology, 2004, 101 (5): 1122-1127.
- [19] KOPMAN A F, KOPMAN D J, NG J, et al. Antagonism of profound cisatracurium and rocuronium block: the role of objective assessment of neuromuscular function [J]. J Clin Anesth, 2005, 17 (1): 30-35.
- [20] MIU X, XUE F S, LI C W, et al. Comparative study about pharmacodynamics of vecuronium, atracurium and rocuronium [J]. China J Clin Med Hygiene (中华临床医学卫生杂志), 2006, 4(7): 10-13.
- [21] DU J M, GUO J R, REN L Y, et al. Comparative study about neuromuscular effects of rocuronium, vecuronium and atracurium when used for intubation [J]. Pract Pharm Clin Rem (实用药物与临床), 2006, 9(4): 222-224.
- [22] WU Z L, YU S Z, XU L X, et al. Pharmacodynamics of rocuronium in patients with chronic liver dysfunction [J]. Chin J Anaesthesiol (中华麻醉学杂志), 2005, 25(9): 653-656.
- [23] LI B X, CHEN M, CHEN L M, et al. Neuromuscular blocking effect of rocuronium in patients with obstructive jaundice hepatitis on exploration of common bile duct [J]. J Pract Med (实用医学杂志), 2005, 21(20): 2326-2328.
- [24] XU M, YANG B X, ZHANG L P, et al. Influence of nitroglycerin induced deliberate hypotension on pharmacodynamics of rocuronium [J]. Chin J Minimal Invasive Surg (中国微创外科杂志), 2008, 8(3): 235-237.

收稿日期: 2009-08-28