

· 综 述 ·

肌松药残余肌松作用影响因素的研究进展

李沂萱, 李建立*, 容俊芳

(河北省人民医院麻醉科, 石家庄 050051)

【摘 要】 肌松药是全身麻醉中重要的辅助药物。肌松药在满足麻醉和手术的同时也带来了很多问题, 其中, 残余肌松作用是术后常见的并发症之一。残余肌松是指全麻手术后发生肌松作用残留。了解残余肌松作用的影响因素可以在外科医师、麻醉医师、患者及家属之间建立一个促进早期康复、改善患者预后的通道。本文对肌松药的残余肌松作用的影响因素进行了综述。

【关键词】 麻醉, 全身; 肌松药; 残余肌松作用

【中图分类号】 R614

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.10.179

Factors associated with effects of the residual muscle relaxants: a review

LI Yi-Xuan, LI Jian-Li*, RONG Jun-Fang

(Department of Anesthesiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

【Abstract】 Muscular relaxants are important adjuvants used in general anesthesia, and one of the associating problems is postoperative residual neuromuscular blockade. Awareness of the factors influencing this effect facilitates communication among the surgeons, anesthesiologists, patients and their relatives, enhancing early recovery and improving prognosis of the patients. This article reviewed the factors associated with postoperative residual neuromuscular blockade.

【Key words】 anesthesia, general; muscle relaxant; postoperative residual neuromuscular blockade

This work was supported by the Government Fund for Clinical Medical Talent Training and Basic Project Research in 2015 (361003-6).

Corresponding author: LI Jian-Li, E-mail: hbljianli@163.com

肌松药是全身麻醉中重要的辅助药物, 临床常用的肌松药包括维库溴铵、阿曲库铵、顺式阿曲库铵和罗库溴铵等^[1]。肌松药通过与递质竞争性作用于神经肌肉接头后膜 N2 受体, 阻断乙酰胆碱的识别部位, 从而阻断神经冲动向骨骼肌传递, 导致肌肉松弛, 使机械通气和气管插管易于进行^[2]。肌肉松弛是全身麻醉的一个重要组成部分。最早应用具有肌松作用的麻醉药是乙醚, 乙醚是兼具麻醉和肌松作用的吸入麻醉药。随着医学药物的不断发展, 去极化肌松剂(琥珀胆碱)和非去极化肌松剂(苄异喹啉类和甾类)被应用于临床麻醉, 肌肉松弛药已经成为麻醉的辅助用药。肌松药在满足麻醉和手术的同时也带来了很多问题, 残余肌松作用是术后常见的并发症之一, 会对患者造成一定的不良影响。残余肌松是指全麻手术后发生肌松作用残留, 目前以 4 个成串刺激(train-of-four, TOF)比值 < 0.9 作为残

余肌松的诊断标准^[3]。本文将对肌松药残余肌松作用的影响因素加以综述, 为改善临床肌松药的应用安全提供参考。

1 糖尿病因素对肌松药物代谢的影响

世界卫生组织报告显示, 目前确诊为糖尿病的患者中有 13% 具有 20 年以上的糖尿病病史, 每 10 个接受手术的患者中就会有 1 位糖尿病患者^[4]。随着糖尿病发病率逐年增加, 接受麻醉的糖尿病患者也越来越多。糖尿病患者因糖代谢异常而普遍存在一系列具有糖尿病特征的改变, 如肝功能受损、神经肌肉传导异常和微血管粥样硬化等, 致使糖尿病患者对肌松药肌松效应发生改变^[5]。这种改变对麻醉安全将是一个巨大的考验。

1.1 糖尿病患者应用顺式阿曲库铵的残余肌松作用

顺式阿曲库铵是一种新式的苄异喹啉类非去极

收稿日期: 2018-02-06; 修回日期: 2018-03-30

基金项目: 2015 年政府资助临床医学优秀人才培养和基础课题研究(361003-6)

通信作者: 李建立, E-mail: hbljianli@163.com

化肌松药,在体内主要通过酯酶水解和霍夫曼降解代谢,具有血浆清除快、体内无蓄积和无组胺释放等优点,且肝肾功能异常不影响其体内代谢,肌颤搐恢复 90% 的时间约为 30 min^[6]。研究显示,与应用其他肌松药物相比,使用顺式阿曲库铵的糖尿病患者发生 TOF 比值 <0.7 的情况较小,提示血糖调节功能异常患者在应用顺式阿曲库铵后围术期肌松残余较少,这可能与顺式阿曲库铵具有独特的霍夫曼代谢途径有关,较适用于老年患者^[7]。在相同给药方式下,大剂量使用顺式阿曲库铵同样有可能增加药物的不良反应,并且使肌松药的临床作用时间延长^[8],因此血糖调节功能异常患者如需较早拔除气管插管,应常规拮抗残余肌松(例如术后应用抗胆碱酯酶药物新斯的明)及延长观察时间,慎重拔管,并严格监测术后肌松情况。

1.2 糖尿病患者应用罗库溴铵的残余肌松作用

罗库溴铵是非去极化肌松药物中起效最快的药物,持续输注可以获得稳定的血药浓度,为外科手术提供合理的肌松状态^[9]。对于糖尿病患者,罗库溴铵的持续输注会增加肌松药蓄积的风险。血糖调节功能异常患者使用罗库溴铵的起效时间和持续输注恢复时间显著延长,这与患者体内离子代谢紊乱、微血管病变等因素有关。糖尿病患者神经肌肉接头结构与功能的异常在突触前膜和终板膜这两处有所不同,在终板膜的损害较突触前膜常见,此外,即使没有明显因周围神经病变而引起的临床症状,糖尿病患者依然存在神经肌肉接头结构与功能受损的表现^[10]。有研究表明,糖尿病患者在输注罗库溴铵后,起效时间和停药后 TOF 比值恢复至 25%、50% 及 90% 的时间明显延长^[10]。因此,即使对于没有并发症的糖尿病患者,在罗库溴铵给药后,残余神经肌肉阻滞的风险也会高于非糖尿病患者,提示对 2 型糖尿病患者进行围术期肌松效果监测十分必要^[11,12]。

2 肥胖因素对肌松药物代谢的影响

肥胖症指体脂增加超过标准体质量的 20% 或体质量指数大于 24。肥胖患者由于体质量大,体内脂肪量多,给药量相对增加,常并存代谢异常;再者,肥胖本身对呼吸系统有影响,给手术和麻醉带来相应的困难。研究表明,肥胖患者全身麻醉后较容易发生残余肌松作用^[13]。术后呼吸系统并发症的最常见原因就是术后残余肌松,残余肌松作用甚至还有可能造成死亡,因此肥胖患者应用肌松药应特别慎重,以避免术后神经-肌肉阻滞残余效应^[14]。因

此,若按实际体质量给予肥胖患者肌松药,会延长肌松药的作用时间,增加术后残余肌松阻滞的发生风险^[15];若按净体质量给予肌松药,不仅可以达到满意的肌松效果,而且可以增强肌松药的可控性,减少了术后肌松残余阻滞作用的发生^[15]。提示在临床麻醉中,对于肥胖症患者,应根据理想体质量而非实际体质量对肌松药的用药剂量进行评估,避免出现肌松药术后神经-肌肉阻滞残余效应。

3 低体温因素对肌松药物代谢的影响

全身麻醉恢复期肌松恢复受低体温因素影响。低环境温度下通过热传递的方式使体温散失加快,体温也会通过输血、输液和体腔内冲洗等方式降低,麻醉及手术的时间较长也常导致患者的体温下降^[16]。低温既干扰了神经肌肉接头的功能,又影响了肌松药的药代动力学,可使肝和肾对药物的清除能力下降,术中应用的药物作用时间延长。有研究发现,低体温可影响神经肌肉阻滞药物肌松作用的恢复,引起术后残余肌松作用,造成不良后果^[17]。低体温是术中常见并发症,在临床工作中,尤其对于暴露面积较大及手术时间较长的患者应注重保温工作并加强体温监测;对于围术期低体温的患者,应重点监测围术期肌松效果,预防术后残余肌松的发生。

3.1 低体温对罗库溴铵肌松恢复的影响

罗库溴铵是一种新型非去极化甾类肌松药,具有起效迅速、中时效、恢复快及临床应用剂量对心率和血压影响较小、无组胺释放、消除主要通过肝脏等特点。低温时罗库溴铵的恢复指数明显延长^[18]。Smeulers 等^[16]认为低体温时,罗库溴铵的清除半衰期和分布半衰期、复温后的维持剂量及药物经尿液的代谢量与常温时差别不大,但低温却影响了肝脏对罗库溴铵的摄取和储存,使药物的体内分布和量-效关系发生改变。因此,术中做好患者的保温工作可以使围术期肌松恢复的速率加快,术后残余肌松的发生率降低,保证全身麻醉患者术后的安全。

3.2 低体温对顺式阿曲库铵肌松恢复的影响

顺式阿曲库铵因其不释放组胺、对心血管影响小和体内无蓄积,在临床麻醉工作上得到广泛应用^[6]。顺式阿曲库铵在体内经霍夫曼途径代谢,降解为 N-甲基四氢罂粟碱,这一过程需要依赖温度,浅低体温会降低霍夫曼降解效率,从而使顺式阿曲库铵肌松作用的恢复减慢。再者,约有 20% 的顺式阿曲库铵需经肾脏代谢,而低体温使肾血管收缩,致肾脏血流量减少,使肾小球滤过率降低,影响了顺式阿曲库铵的肾脏代谢,从而延长了其肌松作用的时间。

间^[19]。毛丙荣^[20]发现,在无肌松药作用下,骨骼肌的颤搐反应也对温度存在一定的敏感性,伴随着肌肉温度的下降,骨骼肌的肌颤搐反应也随之降低,肌肉温度每下降1℃,肌颤搐反应下降约10%。因此,在应用顺式阿曲库铵后,低体温患者的肌松恢复时间较正常体温患者延长,在临床工作中,可以应用升温毯等保暖措施,尽量减少术后残余肌松发生。

术后残余肌松是目前临床麻醉中较为常见的并发症之一,导致术后残余肌松的因素有很多,可导致上呼吸道梗阻、误吸、低氧血症和二氧化碳蓄积。术后残余肌松作用可直接影响患者的术后恢复,应采取必要的措施进行预防,如合理使用肌松药、避免使用长效非去极化肌松药、注意根据患者的基本情况和药物代谢动力学特点做到个体化用药、选择合适剂量及给药方式、常规行肌松监测、拔管前给予肌松拮抗药物等。此外,对于肥胖、有糖尿病病史及围术期低体温的患者,更需要加强监测,通过选用合理的肌松药、延长给药间隔等措施,避免术后残余肌松,提高麻醉质量,保障围术期患者安全。

【参考文献】

- [1] 吴论,朱小兵,王根保,等.长期糖皮质激素用药对老年全麻手术患者罗库溴铵肌松效应的影响[J].中华老年多器官疾病杂志,2016,15(10):784-787. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.10.188.
- [2] 段世明.麻醉药理学[M].北京:人民卫生出版社,2000:121.
- [3] 陶国荣,于布为.残余肌松的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2013,29(8):809-812.
- [4] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States (2014) [R]. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
- [5] Iwasaki H, Takahoko K, Otomo S, et al. Evaluation of neuromuscular blockade using TOF-Watch SX in type 2 diabetes patients[J]. Masui, 2013, 62(8): 929-934.
- [6] Shafer SL, Dexter F, Brull SJ, et al. Deadly heat: economics of continuous temperature monitoring during general anesthesia[J]. Anesth Analg, 2016, 119(6): 1235-1237. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000487.
- [7] 李青,李冬梅.糖尿病对肌松药肌松效应的影响探讨[J].实用药物与临床,2016,19(2):248-250. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201602231.
- [8] Li Q, Li DM. Effect of diabetes on muscle relaxation effect of muscle relaxant[J]. Pract Pharm Clin Remed, 2016, 19(2): 248-250. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201602231.
- [9] 林艳君,陈静,安建雄,等.不同剂量国产顺式阿曲库铵用于开颅手术肌松作用的观察[J].临床麻醉学杂志,2015,26(10):907-908.
- [10] Lin YJ, Chen J, An JX, et al. Observation of different doses of cis-atracurium for muscle relaxation in craniotomy[J]. J Clin Anesthesiol, 2015, 26(10): 907-908.
- [11] 马芳,孔雪,王俊,等.2型糖尿病患者持续输注罗库溴铵的术后肌松残余效应[J].实用药物与临床,2016,9(8):972-974. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201608014.
- [12] Ma F, Kong X, Wang J, et al. Residual neuromuscular block of continuous infusion of rocuronium in patients with type 2 diabetes after operation[J]. Pract Pharm Clin Remed, 2016, 9(8): 972-974. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201608014.
- [13] Souza DM, Al-Sajee D, Hawke TJ, et al. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus in skeletal muscle progenitor cells[J]. Fron Physiol, 2013, 20(4): 379-396. DOI: 10.3389/fphys.2013.00379.
- [14] Armendariz BI, Lobato SF, Aguilera CL, et al. Residual neuromuscular block in type II diabetes mellitus after rocuronium: a prospective observational study[J]. Eur J Anaesthesiol, 2014, 5(2): 411-416. DOI: 10.1097/01.EJA.0000435022.91954.8d.
- [15] Nitahara K, Sugi Y, Shigematsu K, et al. Recovery of train-of-four ratio to 0.70 and 0.90 is delayed in type 2 diabetes with vecuronium-induced neuromuscular block[J]. Europ J Anaesthesiol, 2012, 14(3): 13-16. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835-b9d9b.
- [16] Leykin Y, Pellis T, Lucca M. The Pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients[J]. Anesth Analg, 2013, 7(3): 99-103. DOI: 10.1213/01.ANE.0000120081.99080.C2.
- [17] 李继庆,段凤梅,王义成,等.肥胖患者维库溴铵净体重给药的量效关系[J].临床麻醉学杂志,2014,12(3):245-248.
- [18] Li JQ, Duan FM, Wang YC, et al. The dose-effect relationship of net weight administration of vecuronium bromide in obese patients[J]. J Clin Anesthesiol, 2014, 12(3): 245-248.
- [19] 王士朝,黄立宁,康荣田.肥胖对女性患者罗库溴铵剂量-效应曲线的影响[J].临床麻醉学杂志,2017,33(1):33-36.
- [20] Wang SG, Huang LN, Kang RT. Effect of obesity on dose-effect curve of rocuronium in female patients[J]. J Clin Anesthesiol, 2017, 33(1): 33-36.
- [21] Smeulders NJ, Wierda JM, Vanden L, et al. Hypothermic cardiopulmonary bypass influences the concentration-response relationship and the biodisposition of rocuronium[J]. Eur J Anaesthesiol Suppl, 1995, 11: 91-94.
- [22] Abud B, Karaarslan K, Turhan S, et al. Is the temperature of tumescent anesthesia applied in the endovenous laser ablation important? Comparison of different temperatures for tumescent anesthesia applied during endovenous ablation of incompetent great saphenous vein with a 1470 nm diode laser[J]. Vascular, 2014, 22(6): 421-426. DOI: 10.1177/1708538113518532.
- [23] 刘小颖,吴新民.围术期低体温[J].中华麻醉学杂志,2013,23(9):712-714. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1416.2003.09.026.
- [24] Liu XY, Wu XM. Perioperative hypothermia[J]. Chin J Anesthesiol, 2013, 23(9): 712-714. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1416.2003.09.026.
- [25] 吴燕,孟尽海,刘斐,等.顺式阿曲库铵两种不同给药方式对肌松残余作用的影响[J].临床麻醉学杂志,2014,30(2):122-124.
- [26] Wu Y, Meng JH, Liu F, et al. Effect of two different administration methods of cis-atracurium on the residual effect of muscle relaxation[J]. J Clin Anesthesiol, 2014, 30(2): 122-124.
- [27] 毛丙荣.浅低温对开腹手术全身麻醉恢复期顺式阿曲库铵肌松恢复影响研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(11):1228-1230. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.11.030.
- [28] Mao BR. Effect of mild hypothermia on the recovery of cis-atracurium muscle relaxant in the recovery of general anesthesia during laparotomy[J]. Mod J Integr Trad Chin Western Med, 2016, 25(11): 1228-1230. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.11.030.