

第2版

肌肉松弛药

MUSCLE RELAXANTS

主编 闻大翔 欧阳葆怡 俞卫锋
审阅 杭燕南 吴新民 庄心良

世界图书出版公司

第2版

肌肉松弛药

MUSCLE RELAXANTS

主编 闻大翔 欧阳葆怡 俞卫锋
审阅 杭燕南 吴新民 庄心良

世界图书出版公司

上海·西安·北京·广州

图书在版编目(CIP)数据

肌肉松弛药/闻大翔,欧阳葆怡,俞卫锋主编. —2版.
—上海:上海世界图书出版公司,2015.6

ISBN 978-7-5100-9690-7

I. ①肌… II. ①闻… ②欧… ③俞… III. ①肌肉
松弛剂 IV. ①R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 110281 号

责任编辑:沈蔚颖

肌肉松弛药(第2版)

主编 闻大翔 欧阳葆怡 俞卫锋

审阅 杭燕南 吴新民 庄心良

上海世界图书出版公司 出版发行

上海市广中路 88 号

邮政编码 200083

杭州恒力通印务有限公司印刷

如发现印装质量问题,请与印刷厂联系

(质检科电话:0571-88914359)

各地新华书店经销

开本:787×1092 1/16 印张:30 插页:2 字数:520 000

2015 年 6 月第 1 版 2015 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5100-9690-7/R·342

定价:150.00 元

<http://www.wpcsh.com>

<http://www.wpcsh.com.cn>

ISBN 978-7-5100-9690-7



9 787510 109690 >

编写人员



(左起) 闻大翔、吴新民、杭燕南、庄心良、欧阳葆怡、俞卫锋

主 编 闻大翔 欧阳葆怡 俞卫锋

副主编 叶铁虎 李士通 陈锡明

参编人员(排名不分先后)

吴新民、许幸(北京大学第一附属医院)

叶铁虎、林思芳(清华大学协和医学院附属北京协和医院)

金海龙(首都医科大学附属天坛医院)

王保国(北京三博脑科医院)

杭燕南、俞卫锋、王祥瑞、闻大翔、周仁龙、皋源、赵贤元、杨卫红、周洁、
怀晓蓉、陈毓雯、宋建纲(上海交通大学医学院附属仁济医院)
于布为、陆志俊(上海交通大学医学院附属瑞金医院)
陈锡明(上海交通大学医学院附属新华医院)
张马忠、李波(上海交通大学医学院附属儿童医学中心)
李士通、赵雪莲、马皓琳、杨斌(上海交通大学附属第一人民医院)
薛张纲、仓静、郭克芳(上海复旦大学附属中山医院)
梁伟民(上海复旦大学附属华山医院)
周脉涛、王振猛(第二军医大学附属东方肝胆医院)
王俊科(中国医科大学第一附属医院)
欧阳葆怡、冉建、蓝岚(广州医科大学附属第一医院)
李德维(广东省中医院)
赵国栋、王庆、徐金东(广东省人民医院)
连庆泉、李兴旺(温州医学院第一附属医院)
王焱林、詹佳(武汉大学附属中南医院)

秘 书 怀晓蓉 周仁龙

序

《肌肉松弛药》(第1版)问世已有8年,对肌肉松弛药及其拮抗药的临床合理应用发挥了积极作用。2009年由中华医学会麻醉学分会组织起草了《肌肉松弛药合理应用的专家共识》,发表于《中华麻醉学杂志》,2013年修改成为第2版,在《中华医学杂志》上刊出。另外,《肌肉松弛药合理应用的专家共识》全国各地巡讲及问题解答,这诸多学术活动为《肌肉松弛药》再版提供了丰富的素材。

虽然人们致力于新的肌肉松弛药和新肌肉松弛药的拮抗药的研究,但还不能满足临床理想肌肉松弛药的要求。更他库铵(gantacurium)及其拮抗药已研究多年,但至今还未上市,是否能成为临床理想的肌肉松弛药尚属疑问。氯更葡糖钠(sugammadex)能快速逆转罗库溴铵和维库溴铵的肌松效应,但也有一定局限性。因此,肌肉松弛药和新肌肉松弛药的拮抗药的研制仍需大家一起继续努力,任重道远。

尽管临床上尚未有完美和理想的肌肉松弛药,但广大麻醉科医生在临床实践中对肌肉松弛药的使用积累了丰富的经验,同时对肌肉松弛药的剂量和给药方法以及不良反应的防治等方面进行了深入研究,为进一步临床合理使用肌肉松弛药提供了新的思路。

再版《肌肉松弛药》增加了许多新章节,参考了大量近期发表的文献,内容更加新颖、丰富和实用,并将对肌肉松弛药的临床合理应用提供了具有重要的指导意义。

我衷心祝贺并期待《肌肉松弛药》第2版的问世。

中华医学会麻醉学分会前任主任委员
中国医师学会麻醉学医师分会终身成就奖获得者
英国皇家麻醉学院名誉院士
北京大学第一医院教授、博士生导师

吴新民

2015年春节

前 言

2007年,《肌肉松弛药》正式出版,至今已有8年,作为《当代麻醉药理学丛书》8本分册之一,作为国内第一部有关肌肉松弛药的学术专著,该专著受到广大麻醉界同道的欢迎,3200册已售罄。《当代麻醉药理学丛书》8本分册于2009年全部完成。根据当时的编写说明,最终将出版合订精装本《当代麻醉药理学》,同时各分册主编可以自行再版。上述两项艰巨任务我们将努力争取实现。

随着麻醉和围术期医学的进步与发展,肌肉松弛药及其拮抗药的临床研究也有很多进展。2009年由中华医学会麻醉学分会组织编写的《肌肉松弛药合理应用的专家共识(2009)》,在中华麻醉学杂志刊出,4年间经过专家组反复推敲和修订,《肌肉松弛药合理应用的专家共识(2013)》在中华医学杂志上刊出。还有《肌肉松弛药合理应用的专家共识》问题解答及全国各地巡讲。上述许多活动为《肌肉松弛药》再版提供了丰富的素材。

《肌肉松弛药》第2版的编写已启动2年,基本上在原作者大力支持下完成。新版内容较第1版增加近1/4,也有新的作者参与编写。再版后的《肌肉松弛药》共分27章,内容更加完善、新颖和实用。

德高望重的杭燕南教授不再任主编,但他无私奉献,为完成《肌肉松弛药》第2版的编写付出了辛勤劳动。我们衷心感谢《当代麻醉药理学丛书》的总主编杭燕南、罗爱伦和吴新民教授,同时也感谢杭燕南、吴新民和庄心良教授担任《肌肉松弛药》第2版的审校工作。

最后感谢作者们和世界图书出版上海公司的大力支持。欢迎广大读者批评指正。

闻大翔 欧阳葆怡 俞卫锋

2015年元旦

目 录

第一章 肌肉松弛药的历史和现状	1
第一节 箭毒的发现	1
第二节 箭毒的临床应用	3
第三节 其他肌肉松弛药的合成和应用	4
第四节 速效和短效肌肉松弛药的研制	6
第五节 肌肉松弛药的拮抗药	7
第六节 肌肉松弛药在我国的应用	8
第二章 神经肌肉接头的分子结构与神经肌肉兴奋传导	10
第一节 神经肌肉接头的解剖和分子结构	10
第二节 毒蕈碱样受体与肌肉松弛药	18
第三节 神经肌肉兴奋的传导	20
第四节 肌肉的兴奋和收缩	24
第三章 肌肉松弛药的作用机制	27
第一节 肌肉松弛药与神经肌肉兴奋传递	27
第二节 肌肉松弛药的作用机制	29
第三节 神经肌肉兴奋传递异常	35
第四章 肌肉松弛药的药代动力学	38
第一节 药物代谢动力学	38
第二节 去极化肌肉松弛药的药代动力学	43
第三节 非去极化肌肉松弛药的药代动力学	47
第五章 肌肉松弛药的构效关系	53
第一节 构效关系研究发展简史	53
第二节 肌肉松弛药作用机制和作用位点	54
第三节 胆碱酯类肌肉松弛药的构效关系	55
第四节 甾类肌肉松弛药的构效关系	56
第五节 苄异喹啉类肌肉松弛药的构效关系	58

第六节 肌肉松弛药构效关系规律	59
第六章 去极化肌肉松弛药	62
第一节 药代动力学和药效动力学	63
第二节 不良反应	64
第三节 影响去极化肌肉松弛药作用的因素	69
第七章 非去极化肌肉松弛药	80
第一节 非去极化肌肉松弛药的药效动力学	80
第二节 常用非去极化肌肉松弛药	83
第八章 神经肌肉功能监测	102
第一节 刺激周围神经监测肌松效应的原理和方法	102
第二节 神经肌肉功能监测的临床应用	115
第三节 肌肉松弛药临床药效研究规范与临床肌松效应评估	118
第九章 肌肉松弛药对不同肌群的作用	126
第一节 肌肉松弛药对不同肌群的效应	126
第二节 肌肉松弛药对不同肌群的效应存在差异的机制	147
第三节 肌肉松弛药对不同肌群效应的临床意义	148
第十章 肌肉松弛药的相互作用	153
第一节 肌肉松弛药相互作用的机制	153
第二节 药物相互作用的研究与分析方法	155
第三节 肌肉松弛药与其他药物的相互作用	157
第四节 肌肉松弛药复合应用的相互作用	167
第十一章 全身麻醉时肌肉松弛药使用方法	182
第一节 全身麻醉时使用肌肉松弛药的基本原则	182
第二节 肌肉松弛药的给药途径	183
第三节 全身麻醉诱导期肌肉松弛药使用方法	184
第四节 全身麻醉维持期肌肉松弛药使用方法	192
第十二章 肌肉松弛药与神经肌肉疾病	211
第一节 神经肌肉疾病的分类和病情估计	211
第二节 麻醉药对神经肌肉疾病患者的影响	215

第三节	神经系统疾病	216
第四节	原发性肌肉疾病	221
第五节	神经肌肉接头疾病	227
第六节	其他神经肌肉疾病	230
第十三章	影响肌肉松弛药作用的因素	236
第一节	影响琥珀胆碱作用的因素	236
第二节	影响非去极化肌肉松弛药作用的因素	238
第三节	肌肉松弛药的复合应用对肌肉松弛作用的影响	243
第十四章	肌肉松弛药在老年患者中的应用	248
第一节	老年患者的生理学变化对肌肉松弛药作用的影响	248
第二节	肌肉松弛药在老年患者中的应用	251
第十五章	肌肉松弛药在小儿患者中的应用	259
第一节	小儿神经肌肉系统	259
第二节	去极化肌肉松弛药	261
第三节	非去极化肌肉松弛药	265
第四节	小儿肌肉松弛药的选择和拮抗	274
第十六章	肌肉松弛药在心脏手术中的应用	278
第一节	肌肉松弛药对心血管的作用	278
第二节	体外循环和低温对肌肉松弛药的影响	279
第三节	肌肉松弛药在不同心脏疾病患者中的使用	281
第四节	快通道心脏麻醉中肌肉松弛药的使用	284
第十七章	肌肉松弛药在神经外科手术中的应用	287
第一节	肌肉松弛药对脑代谢、脑血流和颅内压的影响	287
第二节	神经外科手术中肌肉松弛药的应用	288
第三节	神经外科患者应用肌肉松弛药的特殊性	291
第四节	肌肉松弛药对神经功能监测的影响及注意事项	291
第五节	神经系统疾病患者使用肌肉松弛药的注意事项	293
第十八章	肌肉松弛药在肝脏与肾脏功能障碍患者中的应用	297
第一节	肝肾功能对肌肉松弛药代谢的影响	297
第二节	肝肾功能障碍对肌肉松弛药代谢的影响	302

第三节 肌肉松弛药在肝肾功能障碍患者中的应用	305
第十九章 肌肉松弛药在腹部手术中的应用	311
第一节 开腹手术中肌肉松弛药的应用	311
第二节 腹腔镜手术中肌肉松弛药的应用	317
第二十章 肌肉松弛药在控制严重抽搐时的应用	324
第一节 电抽搐疗法时使用肌肉松弛药	324
第二节 控制癫痫持续状态抽搐时肌肉松弛药的使用	330
第三节 控制重症破伤风患者肌痉挛和肌肉僵直时肌肉 松弛药的使用	334
第二十一章 肌肉松弛药在门诊短小手术中的应用	346
第一节 门诊手术常用的肌肉松弛药	346
第二节 门诊麻醉中肌肉松弛药残余作用和肌肉松弛药拮抗的问题	349
第三节 门诊手术中的肌肉松弛药应用策略	353
第四节 肌肉松弛药在儿科门诊手术中的应用特点	354
第二十二章 肌肉松弛药在 ICU 危重患者中的应用	359
第一节 ICU 中危重患者应用肌肉松弛药的特点	359
第二节 危重患者肌肉松弛药的选择和应用方法	361
第三节 目的和使用范围	364
第四节 ICU 中应用肌肉松弛药的不良反应和注意事项	365
第二十三章 肌肉松弛药的残余作用	369
第一节 术后肌肉松弛药残余作用的危害	369
第二节 影响肌肉松弛药作用的因素	370
第三节 肌肉松弛药残余作用的评估	371
第四节 肌肉松弛药残余作用的预防及处理	373
第二十四章 肌肉松弛药作用的逆转	376
第一节 非去极化肌肉松弛药与胆碱能受体	376
第二节 抗胆碱酯酶药的药理特性	377
第三节 影响抗胆碱酯酶药作用的因素	379
第四节 辅助用药抗胆碱药的药理特性	382
第五节 拮抗药的临床应用	383

第六节	新型拮抗药	386
第七节	去极化肌肉松弛药Ⅱ相阻滞的拮抗	388
第二十五章	新型甾类非去极化肌肉松弛药肌松效应逆转药——氯更葡糖钠(sugammadex)	391
第一节	氯更葡糖钠的药理学	392
第二节	氯更葡糖钠交付临床使用前的各项试验	394
第三节	氯更葡糖钠的临床应用	399
第四节	氯更葡糖钠用于脏器功能障碍的患者	405
第五节	对氯更葡糖钠可能出现的不良反应的进一步认识	406
第六节	展望	407
第二十六章	肌肉松弛药的不良反应	413
第一节	肌肉松弛药干扰自主神经功能	413
第二节	肌肉松弛药的组胺释放	415
第三节	肌肉松弛药的过敏反应	416
第四节	肌肉松弛药不良反应的防治	419
第五节	肌肉松弛药拮抗剂的不良反应及防治	424
第六节	ICU 中应用肌肉松弛药常见的不良反应及防治	425
第二十七章	肌肉松弛药的进展与展望	429
第一节	新肌肉松弛药	429
第二节	新拮抗药	433
第三节	临床应用进展	434
附录 1	肌肉松弛药合理应用的专家共识(2013)	440
附录 2	“肌肉松弛药合理应用的专家共识”的问与答	447
附录 3	缩写和时程术语	459
附录 4	相关医学名词中英文对照	461

第一章 肌肉松弛药的历史和现状

肌肉松弛药(muscle relaxant),又称神经肌肉阻断药(neuromuscular-blocking drugs)是在神经肌肉接合部阻断运动神经电活动传导,导致全身的骨骼肌麻痹的一类药物。在肌肉松弛药发现和临床应用以前,全麻时要达到良好的肌肉松弛需要深麻醉才能实现,给予乙醚吸入要达到3期3级的麻醉深度。这样深的麻醉,将对循环系统、呼吸系统和机体的代谢产生显著的抑制。因此,在那个时代,老年患者、重症患者是无法耐受这种深麻醉,自然也就成为临床麻醉中禁忌的患者。能够承受深麻醉的患者,手术结束后,也必然会深睡相当长的时间,不可能立即从麻醉中苏醒过来。肌肉松弛药的临床应用,开始了现代麻醉学的深肌松和浅麻醉的时代,极大地增强了麻醉的可控性和手术中的安全性。

第一节 箭毒的发现

最早的肌肉松弛药源于大自然所赐,使用者要追溯到南美洲人,他们用蝎、毒蚁和某些植物汁的调制品去浸泡箭,再使用这样处理过的箭,射中动物后,动物即麻痹死亡。其中的植物汁就是箭毒,又称见血封喉(箭毒木),学名 *Antiaris toxicaria* Lesch,多生于海拔1500 m以下的雨林中,乔木,高25~40 m,胸径30~40 cm;具乳白色树液,树皮灰色,春季开花。是国家三级保护植物的一种剧毒植物和药用植物。箭毒木的乳白色汁液含有剧毒,一经接触人畜伤口,即可使中毒者心脏麻痹(心率失常导致),血管封闭,血液凝固,以至窒息死亡,所以人们称它为“见血封喉”。因其有毒且附于箭上故称为箭毒,成为人类最早使用的肌肉松弛药后来知道不是这种调制品中所有成分都能够使动物麻痹致死,能够引起动物麻痹的是某种植物的蒸馏汁。这种植物蒸馏汁的混合物因其具有毒性且附着于箭上故将其称为箭毒(curare)(图1-1)。1516年,意大利牧师德安吉拉(P. M. d'Anghera)描述了南美洲的印第安人在捕猎过程中使用箭毒。德国化学家贝姆(R. Boehm)根据箭毒的不同配制和储存方法,将其分为筒箭毒和葫芦箭毒。

早在1505年,一名纵踏南美洲的意大利牧师曾在其笔录中写到“印第安部落首领等待着穿着衣服的首领和贵族,带着700个裸体武装士兵向他们发动攻击,用有毒的箭攻击。箭是如此的厉害,尽管伤口不大,但是受伤的人很快就死了”。沃尔特·雷利(Walter Raleigh)爵士是率先报道这一神奇药物的人之一。他的上尉劳伦斯·基米斯(Laurence Keymis)称这种药物为箭毒(ourari),这是首次试图用英语来复述这一毒物的印第安发音。令人疑惑的是吃下中毒



图 1-1 箭毒的花叶和树

动物的肉却可以安然无恙。原住民注意到火药发射的声音会惊吓猎物,因此他们更喜欢使用这种发射时没有声音的毒箭来捕猎。最初报道显示,这种毒素是由鼠的骨骼和树皮的混合物制成。查尔斯-马里·德拉康达迈恩(Chales-Marie de la Condamine)是将样品带回到欧洲的第一人。样品被理查德·布罗克莱斯百(Richard Brocklesby)用来证实一个死于箭毒后的猫的心脏能持续跳动 2 h。费利克斯·方塔那(Felix Fontana)将此药物直接注射到暴露的坐骨神经发现对其没有效应,由此他得出箭毒的作用是通过损害肌肉的兴奋性来实现的。本杰明·布罗迪(Benjamin Brodie)是英国的一位外科学权威,沃特顿(Waterton)是英格兰韦克菲尔德附近沃尔顿山谷的一位乡绅,酷爱旅游,曾多次远足到英属圭亚那地区,并获得了箭毒的几个品种。

1740 年南美洲的箭毒样品被带到荷兰莱顿大学,开始了对它进行研究。英国布罗克莱斯百(Brocklesby)医生在那里将箭毒注入猫的腿部,随后猫停止了呼吸,但心脏仍继续跳动约 2 h 后,第一次证实了箭毒不是因为引起心脏停止跳动而致动物死亡。

1814 年,英国的班克罗夫特(Bancroft)和布罗迪(Brodie)医生通过实验明确地证实,箭毒引起的动物死亡是使其呼吸停止,如果能够使用人工风箱维持动物的肺通气,动物的生命将能够得以维持。他们公开演示了给予一头驴箭毒,使其肌肉完全麻痹,呼吸停止达 2 h 多,其间使用一个插入气管的风箱,对这头驴施行人工通气,这头驴一直活着,而且在实验结束后仍活了许多年。

法国生理学家伯纳德(C. Bernard)通过全面研究了箭毒对中枢神经系统、感觉神经、运动神经和肌肉的作用后,1856 年公开演示了他的著名实验,伯纳德将青蛙的后肢勒紧,阻断后肢的血液供应,然后将箭毒注入青蛙体内,他观察到青蛙全身肌肉已经麻痹,但隔离于全身循环的后肢,对其神经刺激仍然有收缩反应,针刺青蛙的前肢皮肤,前肢肌肉出现麻痹,不能够收缩,但刺激后的后肢能够产生收缩反应,此时直接刺激前肢的肌肉,前肢的肌肉仍然能够收缩。他的结论是,刺激麻痹肢体的皮肤能够引起非麻痹肢体的运动,表明箭毒并不影响感觉神经系统。直接刺激麻痹肢体的肌肉能够引起该肌肉的收缩,说明箭毒并不是直接作用于肌肉。伯纳德的观察揭示了箭毒作用的可怕结果,即箭毒中毒者神志清醒而不能运动,眼睛可能凝视不

动,一个不动的身躯静静地死去而不能哭泣或喊叫,失去表达的能力,牺牲者始终具有意识、情感和智力,死亡者经历了最可怕和最可悲的死亡过程。因此,如果全麻深度不足,患者意识未消失(知晓),在肌肉松弛药作用下,患者感受到的手术痛苦是无法表达的,这是最可悲的状况,应该绝对避免其发生。但是,伯纳德没能够正确说明他所观察到现象的精确机制,他认为箭毒的作用部位是在脊髓或脊髓的运动神经根。随着显微镜的发明和进步,很快就确定了神经纤维和肌纤维间存在裂隙,1862年库恩(Kuhne)教授将神经肌肉之间的区域定义为终板。1866年伯纳德的学生维尔皮安(Vulpian)在他的论文中明确地指出,箭毒直接注射到运动神经,仅能产生缓慢不全的肌肉松弛,而箭毒直接注射到终板,立即引起迅速完全的肌肉松弛,因此,他提出箭毒的作用是阻断了神经纤维和肌肉纤维之间的交流。

1886年德国化学家贝姆根据不同地方箭毒的不同配制和储存方法,将箭毒进行了分类,在厄瓜多尔和秘鲁是将匍匐植物防己科(chondodendron tomentosum)植物的茎和皮的提取汁与多种生物碱混合后储存在竹筒中,贝姆称其为筒箭毒;而在奥里诺科和圭亚那是将马钱科植物的茎和叶和其他植物的根提取汁混合后储存在葫芦中,故将其称为葫芦箭毒。

1934年英国药理学家戴尔(H. H. Dale)和菲尔德贝克(Feldberg)证实了在神经肌肉传导中是运动神经释放的乙酰胆碱引起肌肉收缩,2年后戴尔(H. H. Dale)和巴克爾(Z. M. Bacq)等人明确了箭毒能够阻断运动神经所释放乙酰胆碱的作用,导致肌肉麻痹。1935年在英格兰威尔康实验室(Wellcome Laboratories)工作的金(King)从箭毒样品中游离出了筒箭毒碱,并且确定了筒箭毒碱的右旋体具有肌肉松弛作用,同时也确定了其化学结构(分子的两端具有季铵基团),伦敦大学药学院的药理学家们最后彻底揭开了南美洲印第安人使用几个世纪箭毒的奥秘。

第二节 箭毒的临床应用

在1859年开始使用箭毒治疗术后破伤风惊厥的患者,1869年已有记载,将箭毒用于治疗癫痫患者,到了1941年,箭毒已经被推荐用于治疗肌肉痉挛、土的宁中毒的惊厥状态、子痫以及癫痫大发作的抽搐状态。

生活在厄瓜多尔的吉尔(Gill)患有多发性脊髓硬化症,他回到美国就医,他的神经科医生弗里曼(Freeman)告诉他箭毒可能能够缓解他的病痛。于是他返回厄瓜多尔,从当地印第安人那里获得了25lb粗制箭毒和一些制造箭毒的植物样本。他将这些样品交给了斯奎布(Squibb)和他的儿子们,希望他们能够从中研制出缓解他病痛的有效药物。

神经精神病学家班尼特(Bennett)看到惊厥发作导致脊柱骨折的高发生率,决定在治疗惊厥时使用箭毒,以缓解惊厥可能对脊柱造成的损伤。1940年6月第91次美国医学会年会上班尼特医生播放了他的惊厥治疗方法中合并使用箭毒的影片。斯奎布研究室的赖特(Wright L)看到了班尼特放映的这部影片,认为箭毒可能能够在麻醉中使用,他就将他们实验室提取出的箭毒送给了纽约大学医院的罗文斯坦(Rovenstine EA)医生,罗文斯坦医生将箭毒交给了他的一位住院医生佩珀(Papper EM),佩珀医生将箭毒用于2位乙醚麻醉下的患者,结果这2

位患者呼吸停止,全身青紫,佩珀医生不得不在术中和术后整个夜晚给患者施行面罩人工通气,直至患者恢复自主呼吸。他们还不清楚吸入乙醚能增强箭毒的肌肉松弛作用。而且在那个时期,气管内插管在美国还不普及。因此,美国麻醉学界认为麻醉中给予箭毒太危险。

1942年温特顿(Wintersteine)和达彻(Dutcher)第1次从筒箭毒样本中游离出了右旋筒箭毒生物碱(alkaloid d-tubocurarine),斯奎布研究室的霍拉代(Holladay AH)设计出了监测箭毒效能的兔垂头标准,并标准化了箭毒的商业制剂筒箭毒碱(Intocostin)。

内布拉斯加大学的麦金泰尔(Mcintyre)教授进一步从筒箭毒碱样品中游离出了纯的箭毒,并将提取出的箭毒提供给了加拿大的麻醉科医生格里菲思(Griffith)。格里菲思医生是环丙烷麻醉的热心推崇者,并且他认识到麻醉中使用箭毒可能出现的青紫,只要掌握了气管内插管技术,有效完成人工通气就没有问题。1942年1月23日他和他的一位住院医师约翰逊(Johnson)在一位年轻患者环丙烷(cyclopropane)麻醉下行阑尾切除术中成功地使用了箭毒。同年7月发表了他们在25例环丙烷和乙醚麻醉中使用箭毒制剂筒箭毒碱的经验。从此正式确立了在麻醉中应用肌肉松弛药,结束了深麻醉的时代,开始了现代麻醉学的新纪元,即深肌松和浅麻醉的时代。1991年加拿大印发了纪念邮票以表彰格里菲思对麻醉学的贡献。

英国利物浦麻醉科医生霍尔顿(Halton)说服他美国朋友从美国给他带回了筒箭毒碱,他和格雷(Gray C)医生在麻醉中使用了筒箭毒碱获得了满意的效果。1946年他们报道了他们使用箭毒的经验,并奠定了镇静、镇痛和肌肉松弛的全身麻醉技术。

临床麻醉中开始使用箭毒后,格里菲思曾明确指出,不应该没有差别地使用箭毒,没有经验的麻醉科医生是没有能力处理肌肉麻痹患者的。不幸的是,此后临床麻醉工作没有能够完全遵循他的警告,几乎是没有区别地使用肌肉松弛药去掩盖麻醉的不完全,并且对于不需要肌肉松弛的手术,也都全部、无选择地频频使用肌肉松弛药。由于对肌肉松弛药认识不够深入,使用肌肉松弛药后必须对患者进行辅助呼吸或控制呼吸等呼吸支持并未完全了解,对手术结束后肌松药残余作用认识、重视不够,不知道拮抗肌松药残余作用的重要性,在开始使用肌肉松弛药后,出现了因使用肌肉松弛药带来的问题。1954年比彻(Beecher)和托德(Todd)发表了他们的调查结果,结果显示使用肌肉松弛药的手术患者死亡率比未给予肌肉松弛药的患者高出6倍。他们的文章发表后,肌肉松弛药的使用量明显减少,同时也引发了麻醉学界对正确使用肌肉松弛药、重视使用肌肉松弛药后的呼吸管理、认真监测肌肉松弛药的作用并及时拮抗肌松药残余作用等问题,进行了认真的讨论和深入研究,并逐渐积累了使用肌肉松弛药的经验,最终使得肌肉松弛药成为全身麻醉时需要使用的一类重要药物。正是因为有了肌肉松弛药和不断研制出来优秀吸入麻醉药和麻醉性镇痛药,才能够使老年患者和重症患者的复杂手术、复杂心脏手术和器官移植等手术成为可能。

第三节 其他肌肉松弛药的合成和应用

为了获得合乎理想的肌肉松弛药,人们用化学方法不断合成新的肌肉松弛药。

1946年英(Ing)和巴洛(Barlow)以及在英国国家医学研究所工作的佩顿(Paton)和扎米

斯(Zaimis)分别同时发现2个季铵基团之间10个碳原子链接的十甲烯双季铵盐具有明确的肌肉松弛作用,但它产生的肌肉松弛作用与右旋筒箭毒碱不同,它产生肌肉松弛前可引起肌纤维的短暂不协调收缩,而且它产生的肌肉松弛作用不能够被胆碱酯酶抑制剂逆转。佩顿等人将其命名为十季铵(decamethonium C_{10})。

1947年在巴黎巴斯特研究所工作的博韦特(Bovet)采用另外的途径,开始研发与箭毒分子相似的肌肉松弛药,合成了三季铵化合物加拉碘铵(gallamine),随后合成了二钾筒箭毒碱(dimethyltubocurarine)。它们的作用时间都与右旋筒箭毒碱相似,但加拉碘铵引起显著的剂量相关的心动过速,因此很快就停止了它在临床麻醉中的应用。加拉碘铵与十季铵不同,产生肌肉松弛前不兴奋神经肌肉结合部,其肌肉松弛作用可被胆碱酯酶抑制剂逆转。

1948年合成了琥珀胆碱,1949年博韦特(Bovet)发表了他对琥珀胆碱研究的成果。1957年授予了博韦特诺贝尔医学奖以表彰他对药理学的贡献。1952年福尔兹(Foldes)将琥珀胆碱用于临床麻醉。尽管琥珀胆碱存在诸多的问题,但是它的起效时间最短,作用时间不长,能够提供最为满意的气管内插管条件,使用至今,成为使用时间最长的肌肉松弛药,是困难插管和紧急插管时,常被选用的肌肉松弛药。

20世纪50年代末临床上可以使用的肌肉松弛药即为右旋筒箭毒碱和加拉碘铵(非去极化)以及琥珀胆碱(去极化)。

20世纪60年代初从一种称为 *Malouetia bequaertiana* 的植物树皮中提取出双季铵甾类生物碱去甲孕甾二季铵(malouetine),研究发现其具有箭毒样作用,从而开始了设计合成氨基甾类肌肉松弛药。1964年休伊特(Hewett)和萨瓦(Savage)成功合成了2个季铵基团由氨基类固醇环相连的新肌肉松弛药泮库溴铵(pancuronium),1967年贝尔德(Baird)和瑞德(Reid)首次将泮库溴铵用于临床。虽然泮库溴铵的作用时间与右旋筒箭毒碱相似,但泮库溴铵的肌肉松弛作用更强,没有神经节阻滞作用,不引起组胺释放,不但不会像箭毒那样引起低血压,而且还能够使血压一定程度地升高,很快泮库溴铵就替代了箭毒,成为当时临床麻醉中主要使用的肌肉松弛药,特别是在使用大剂量麻醉性镇痛药完成诱导时,更需要给予泮库溴铵来维持麻醉诱导时患者血压和心率的稳定。

泮库溴铵在临床麻醉中使用不久,外科手术患者的疾病谱发生了很大变化,接受手术患者患有冠状动脉硬化性心脏病的比例迅速增加,冠脉旁路手术替代了瓣膜置换手术,成为心脏外科的主要手术。心动过速和血压升高对冠心病是极为不利的,这就要求尽快研制出对心血管无任何影响的肌肉松弛药。

1980年萨维奇(Savage)认识到泮库溴铵分子中一端季铵基团(D环)具有神经肌肉传导阻滞功能,而另一端季铵基团(A环)具有阻断毒蕈碱样受体活性,是引起心动过速的根源,将A环氮原子去甲基化形成新的肌肉松弛药维库溴铵产生肌肉松弛作用的同时就不再引起心动过速。

1981年在斯特拉斯克莱德(Strathclyde)大学和威尔康研究所(Wellcome Laboratories)工作的斯特恩莱克(Stenlake JB)和他的同事们合成了不依赖于肝肾功能代谢和排泄而在生理pH和温度下经霍夫曼(Hotfmann)降解的苄异喹啉类肌肉松弛药阿曲库铵。