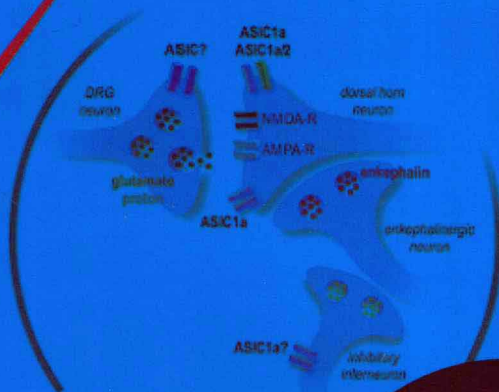
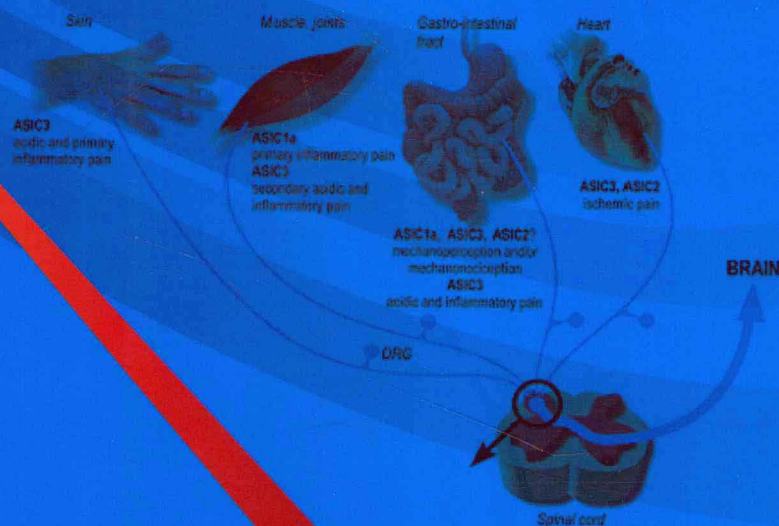




2012年

麻醉药理学进展

主编 戴体俊 喻田 徐礼鲜



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press



2012年 麻醉药理学进展

主编 王卫华 副主编 王卫华 王卫华

人民卫生出版社

麻醉药理学进展

(2012 年)

主 编 戴体俊 (徐州医学院)
喻 田 (遵义医学院)
徐礼鲜 (第四军医大学)
副主编 刘功俭 (徐州医学院)
武玉清 (徐州医学院)
孟 晶 (徐州医学院)



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

内 容 简 介

本书是国内第一本关于麻醉药理学进展方面的专门性著作,它汇总了近两年有关麻醉药理专业领域内在临床与基础研究中具有重要价值的进展信息,是近两年全国麻醉药理学术会议综述的总结与完善。本书所述及的内容具有较高的学术水平和一定程度的代表性。

本书适合临床麻醉医生及进行有关麻醉药理学基础研究人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

麻醉药理学进展(2012年)/戴体俊,喻田,徐礼鲜主
编. —上海:第二军医大学出版社,2012.7
ISBN 978-7-5481-0398-1

I. ①麻… II. ①戴… ②喻… ③徐… III. ①麻
醉学:药理学 IV. ①R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 075655 号

出 版 人 陆小新

责任编辑 陆小新 高 标

麻醉药理学进展(2012年)

戴体俊 喻 田 徐礼鲜 主编

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433

发行科电话/传真:021-65493093

<http://www.smmup.cn>

全国各地新华书店经销

上海华教印务有限公司印刷

开本:787×1092 1/16 印张:16.25 字数:437千字

2012年7月第1版 2012年7月第1次印刷

ISBN 978-7-5481-0398-1/R·1191

定价:78.00元

前 言

麻醉药理学(anesthetic pharmacology)和神经药理学、心血管药理学等一样,是药理学的一个分支,是麻醉常用药物(全麻、局麻、肌松药及其他麻醉辅助用药、相关药物等)的药理学,主要研究这些药物与机体的相互作用。由于现有麻醉几乎都是药物麻醉,针刺麻醉等极为少见,故麻醉药理学是麻醉学的一门极为重要的专业基础课,其主要任务是为麻醉科医生合理用药打下基础,此外,也应为药理学、麻醉学学科发展及揭示生命奥秘做出贡献。

以前,由于麻醉科隶属于外科,麻醉药理学自然也没能形成独立的学科。直到近二、三十年来,国外才有麻醉药理学的专门机构和专著问世。

1985年,徐州医学院率先开设了麻醉学本科专业,组建了麻醉药理学教研室,出版了《麻醉药理学》教材。迄今,我国开设麻醉学专业的院校已有五、六十所,除本科生之外,还招收了大量的博士、硕士研究生。目前,从事麻醉药理学研究工作的人也越来越多,极大地推动了麻醉药理学的发展。此外,随着人民生活水平的提高,人们对麻醉质量的要求也越来越高。而且,随着麻醉学科工作范围的不断拓宽,麻醉科医生已走出手术室,除临床麻醉工作外,还承担了急救复苏、危重病、疼痛和药物依赖的诊疗等任务。这一切,无疑都大大促进了麻醉药理学的发展。

2010年,中国药理学会麻醉药理学专业委员会成立。2010年、2011年分别在徐州、张家口市召开了全国学术会议。现把这两次会议的综述汇编成册,以飨读者。书中不乏佳作,有的是作者十几年、甚至几十年的经验总结、成果积累或思考心得,相信能对大家有所裨益。今后,我们将不断推出《麻醉药理学进展》的后续版本。

由于时间仓促、水平有限,本书之缺点、错误在所难免,衷心希望读者不吝指正!

让我们携起手来,共同为麻醉药理学的发展殚思竭虑!

中国药理学会麻醉药理学专业委员会主任委员



2012年3月

目次

1. 麻醉药理学在中国	戴体俊(1)
2. 肌肉松弛药合理应用的专家共识解读	杭燕南(6)
3. 高氧液辅助供氧新途径在预防和减轻缺氧损伤中的作用	徐礼鲜(10)
4. 全麻原理研究的回顾与展望	戴体俊(26)
5. 全麻药麻醉作用的多部位、多靶点、多机制假说	戴体俊(33)
6. Nrf2/ARE 通路 with 心肌缺血再灌注损伤	刘冲 喻田(36)
7. 全身麻醉药对感觉信息处理与整合的影响	张益 喻田(45)
8. 全身麻醉药对脑功能影响的研究进展	李肇端 刘兴奎 喻田(52)
9. 全身麻醉药镇痛、催眠、遗忘作用与受体的关系	戴体俊 闫肃 程伟等(58)
10. 局部麻醉药周围神经毒性及其防治	徐礼鲜(68)
11. 麻醉药的脑保护作用	张巧梅 王强(76)
12. 瑞芬太尼引起痛觉过敏脊髓机制的研究进展	雷洪伊 徐世元(84)
13. 新型肌肉松弛药及 Sugammadex 研究进展	徐世元 王鑫(89)
14. 阿片类药物与基因多态性	张卫 袁静静(97)
15. 氟比洛芬脂质体与靶向给药技术	徐福涛(108)
16. 西维来司钠在体外循环肺损伤中的应用	张红 窦雪娇 李佩(111)
17. 酸敏感离子通道在疼痛中的作用研究进展	郑伟 刘功俭(116)
18. 瘙痒相关受体及瘙痒治疗的研究进展	孔敏 武静茹(123)
19. 丙泊酚对消化器官缺血/再灌注损伤保护作用的研究进展	刘河霞 张咏梅(137)
20. 卤代类吸入麻醉药肝肾毒性的再认识	俞卫锋(142)
21. 阿片受体及内源性阿片肽	周成华 武玉清(149)
22. 非线性药物代谢动力学 PK - PD 模型的研究进展	孟晶(156)
23. 血浆容量扩充药-羟乙基淀粉的研究进展	孟晶(163)
24. 右旋美托咪啶的抗炎作用及机制研究进展	杨颖 刘功俭(171)
25. 脂肪乳剂治疗局麻药毒性反应的进展	杨芬 赵建华 方志源等(176)
26. β_1 肾上腺素受体阻滞剂的在围术期应用的最新进展	刘燕冰 戴体俊(180)
27. 芬太尼在椎管内麻醉的应用进展	曹永 戴体俊(185)
28. JAK/STAT 通路对急性肺损伤的影响	朱敏 李法强(191)
29. 芬太尼及其衍生物的研究进展	史晓甜 周成华 武玉清(199)
30. 新型镇痛剂的研究进展	梁拓 周成华 武玉清(205)
31. 神经病理性疼痛的研究进展	周成华 武玉清(210)
32. 吸入麻醉药脊髓作用机制研究进展	刘亚君 戴体俊(217)
33. 吸入麻醉药作用部位及其作用与 NMDA 受体的关系	张明阳 戴体俊(222)

34. 镇静-遗忘治疗在危重病中的应用 许继元 戴体俊(226)
35. 双频谱指数、定量药物脑电图在麻醉深度监测中的应用 韩平平 戴体俊(230)
36. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中细胞因子网络的促炎和抗炎平衡
..... 王 鹏 刘功俭(235)
37. 骨癌痛脊髓机制的研究进展 谭珊珊 朱珊珊(244)
38. RNA 干扰技术在疼痛研究中的进展及亟待解决的问题 孔德强 朱珊珊(249)

麻醉药理学在中国

徐州医学院麻醉药理学教研室 戴体俊

作者简介：戴体俊，男，徐州医学院二级教授，中国药理学学会麻醉药理学专业委员会主任委员，数学药理专业委员会常委，国家食品药品监督管理局药品评审专家，江苏省有突出贡献的中青年专家，江苏省高等学校教学名师。

药物(drug)指用于预防、诊断、治疗疾病或计划生育的化学物质。药理学(pharmacology)是研究药物与机体(包括病原体)相互作用(特点、规律和机制等)的科学。麻醉药理学(anesthetic pharmacology)和神经药理学、心血管药理学等一样,是药理学的一个分支,是麻醉常用药物(全麻、局麻、肌松药及其他麻醉辅助用药、相关药物等)的药理学,主要研究这些药物与机体的相互作用。由于现有麻醉几乎都是药物麻醉,针刺麻醉等极为少见,故麻醉药理学是麻醉学的一门极为重要的专业基础课,其主要任务是为麻醉科医生合理用药打下基础,此外,也应为麻醉学科发展及揭示生命奥秘做出贡献^[1]。

麻醉药包括全身麻醉药(吸入麻醉药和静脉麻醉药)、局部麻醉药。麻醉常用药物很多,包括麻醉辅助用药和相关药物。麻醉辅助用药主要有肌肉松弛药、镇痛药、控制性降压药、血容量扩充药及麻醉前用药(镇静药、催眠药、安定药、抗胆碱药等)。根据病人的原有疾病及麻醉手术过程中出现的变化,还需使用心血管药物、脱水药、抗病原微生物药等等。所以,麻醉药理学的范围是很广的。

1842年,美国 Crawford Long 首次应用乙醚麻醉进行手术,但因他住处偏僻且未发表研究成果,故未公之于世。1846年9月30日,Willam T G Morton 用乙醚拔牙取得满意效果,10月16日在马萨诸塞总医院演示乙醚麻醉进行外科手术也获得成功。这被认为是近代麻醉学的开端,麻醉从此进入了历史的新纪元。

可卡因(1884年)是最早用于临床麻醉的局部麻醉药,而普鲁卡因的合成(1905年)奠定了局部麻醉药的基础。1872年,Gre 用水合氯醛开启了静脉麻醉药的先河,随后环己巴比妥(1923年)、硫喷妥钠(1933年)应用于临床麻醉。1935年 King 从筒箭毒中分离出右旋筒箭毒碱。1942年 Griffiths 将其作为肌松药用于临床。随后,众多麻醉药不断应用于临床。

近50多年来,麻醉药物更是有了突飞猛进的发展。1956年,氟烷应用于临床,因麻醉作用强,诱导迅速平稳、苏醒迅速及不易燃烧爆炸等优点迅速取代乙醚而风靡数十年。随后,甲氧氟烷、恩氟烷、异氟烷、七氟烷、地氟烷等现代氟化麻醉药相继问世,成为吸入麻醉药的主流。近年来,又开始试用氙气麻醉。静脉麻醉普尔安 1956 年用于临床,随后羟丁酸钠(1956年)、氯胺酮(1962年)、依托咪酯(1972年)、丙泊酚(1977年)先后用于临床麻醉。继普鲁卡因之后,丁卡因(1930年)、利多卡因(1944年)、布比卡因(1960年)、罗哌卡因(1988年)相继问世,成为目前最常用的局麻药。1951年,Bover Ginzle 证明琥珀胆碱为短效肌松药,同年 Theolaff 将其用于临床,成为去极化肌松药的代表。随后泮库溴铵、阿曲库铵、维库溴铵、罗库溴铵等非去极化肌松逐渐成为肌松药的主角。

1947年国民党政府根据美国政府的建议,将庚子赔款的经费,选派吴珏、丁光生和艾世勋3人,分别在威斯康星、芝加哥和纽约地区学习临床麻醉。他们三人是中国第一代临床麻醉学家,同时也都是著名的药理学家!

吴珏教授 1912 年生,是我国现代麻醉学及临床药理学的奠基者之一,原上海医学院附属中山医院麻醉科主任。因病医治无效,于 2008 年 3 月 8 日 20 时 45 分逝世,享年 96 岁。今年恰是他的百年诞辰。

吴珏教授 1930 年毕业于江苏省立苏州中学,因成绩优秀他被保送至国立中央大学,获理学学士学位。1933 年就读于上海医学院医本科,1938 年毕业后留校任生理学和药理学助教。1947 年考取公费,被派赴美国威斯康新大学医学院附属医院,师从世界著名麻醉学家 Ralph M Waters 教授专修临床麻醉。1949—1950 年在美国犹德大学医学院附属医院、盐湖城县医院任麻醉科主任,并参加两校药理学科的科研和教学活动。1950 年 10 月他冲破重重阻力自美返国,任上海医学院附属中山医院和华山医院麻醉科主任,而且还要兼多家医院麻醉科荣誉主任。1956 年吴珏先生成为我国第一位麻醉学教授,担任上海医学院药理学和麻醉学教授及临床药理学研究所名誉所长等职务。他曾担任《上海医科大学学报》主编、多种麻醉学专业杂志及外科专业杂志副主编及编委,国家科委发明评选委员会委员、中国药典委员会委员、卫生部学术委员会委员、中华医学会麻醉学会副主任委员、顾问,中国橡胶协会名誉顾问等职务。

1986 年及 2000 年美国麻醉学会等多家机构将吴教授的成就及贡献加以总结,并在《Anesthesiology》等主要麻醉杂志上刊登,称其为我国 20 世纪卓越的临床药理学家和临床麻醉学家,并推崇他为中华人民共和国麻醉学先驱者之一。

吴珏教授一生从事药理学教学与研究,除任麻醉学教授外,历任药理学助教、讲师、副教授、教授,成就卓著,是我国麻醉药理学奠基者和先驱者^[2]。

丁光生^[3]先生也是与吴珏教授一道,1947 年被国民党政府选派到美国学习麻醉的三位之一。他是中国药理学学会麻醉药理学专业委员会顾问。

丁光生先生 1921 年 7 月 23 日出生于北京。父亲丁绪贤于清朝末年留学英国,是中国最早一代的化学家。母亲陈淑,也留学英国,是中国女子教育的前驱。他们追随孙中山辛亥革命而相识。丁光生在这样一个家庭中成长,自幼立志科学救国。早期从事临床麻醉,后转入药理研究。他研制的解毒新药二巯基丁二酸已成为世界上治疗重金属中毒的首选药物。他创办的《中国药理学报》编辑水平在中国居领先地位。

1938 年夏,丁光生考入国立中央大学医学院,1944 年毕业。1945 年夏,考入中央大学医学院生化科新设立的生化研究部为研究生。郑集和郭祖超老师诲人不倦与一丝不苟的精神,给丁光生留下了深刻的印象,终身受益。郑集把他心爱的一台德国手提式计算器和一台英文打字机借给他,他如获至宝,每天学习生物统计并计算至深夜,周末也不休息。这一年扎实地学习生物统计使他受益一辈子。科研之余他独自在宿舍里练习打字,这为他今后做研究和写论文提供了极大的便利。

郑集主任聘请剑桥大学的王应睐博士归国任教,丁光生成为王应睐回国后带出的第一位硕士研究生。

在阅读相关研究论文时,丁光生发现有些论文所使用的生物统计学方法不正确,于是撰写《生物统计学在麻醉学中的重要性》一文,写完以后,每星期日修改打字,3 年后才投稿美国期刊,结果编辑部只字未改就刊登了,论文发表后受到医学界的重视。

1946 年春,丁光生通过全国统一公费留学考试,到美国学习临床麻醉学。1947 年 8 月,丁光生进入芝加哥大学。他一方面在外科任临床医师,一方面在药理系做研究生。1950 年 6 月,他获博士学位,博士论文题目是《普鲁卡因的代谢与毒性》。

丁光生从 1947 年 9 月 1 日起在芝加哥大学外科任临床医师。当病人施行半身或局部麻醉时,丁光生给病人戴上耳机听音乐以减少病人紧张。

他作临床麻醉时间最长的是一例脑手术,长达 17 小时。有一位糖尿病老人截肢,丁光生大胆地施行冷冻麻醉成功。还有一位患胸腹怪痛病人,群医束手无策,丁光生给予肋间神经传导阻滞,疼痛立即消失。乙烯、乙醚、环丙烷等都易燃可爆,尤其在病人吸入高氧时,此外,手术室内又多静电火花。丁光生用仪器检测手术室内燃爆性与静电,以确保安全。该成果于 1949 年发表后引起各界的广泛兴趣。

他既做动物实验,又作临床医师,这在当时留美的中国学者中是不多见的。丁光生是美国麻醉学家学会及国际麻醉研究会的会员,1949 年,被美国 Sigma Xi 学会选为会员。

他在美国留学时,曾自费购买仪器和试剂共 1 500 余件,经历许多周折运回祖国。1950 年 6 月 16 日,他获得博士学位后,美国很多地方请他去工作,但他决心回国效力。他写信让家里发来电报说父亲病危,冲破种种阻挠,冒着危险,终于在 1951 年 7 月 17 日回国,由竺可桢副院长介绍到中国科学院药物研究所工作。

丁先生的科研工作,主要分为三个方面:心血管药理、抗血吸虫病和重金属解毒药的研究。丁光生到所后,立即白手起家筹建药理研究室。从实验室、动物房到手术台,都是他亲手设计画图。他亲手制备慢性肾型高血压犬,筛选无数中西药,对复方“二仙汤”的六味药作了分析,该成果由《中华医学杂志》特约以英文发表。他以后又开辟冠脉循环与动脉粥样硬化的药物研究。他首创新结构类型抗心律失常药常咯啉。

他筛选过几百种合成药防治血吸虫病,找到巯锑钠(Sb-58)。他发现非锑剂敌百虫口服有疗效后,曾在农村推广应用,治疗过上万名血吸吸病人。他深入研究锑剂在体内的代谢,推动了锑剂的药理及毒理研究。

他的一项重要成果,是研制成功新解毒药二巯基丁二酸,该药驱排重金属(包括铅、汞、砷、锑、核分裂产物等)的作用超过世界上已知的解毒药(如英国的 BAL 与前苏联的 Unithiok),而且治疗肝豆状核变性(威尔逊氏病)已达数百人。1977 年起二巯基丁二酸钠已经载入《中国药典》。现在西方国家也承认这是重金属中毒时的首选治疗药,1991 年,美国食品与药品管理局批准该药在美仿制和使用。该药又荣获 1991 年国家科技进步二等奖、第六届全国发明展览会金奖、台湾发明人协会金头脑新产品奖。

他是上海市卫生局新药审计委员会主任委员,上海医科大学、第一军医大学、第四军医大学兼职教授。在 40 年内,培养了大批药理科研人才。他是中国第一批博士研究生的导师。

丁光生写论文极为严谨。1980 年,他创办《中国药理学报》,并任主编。他中国首次推行国际《生物医学期刊投稿的统一要求》,其内容包括英文日期的顺序、中国人姓名的外文写法、邮政编码、关键词、国际单位制,以及许多格式,仅“投稿须知”就详达 6 页。1982 年,他又创办《新药与临床》期刊,并任主编。《中国药理学报》已被美国 science citation index(科学引文索引)列为中国 10 种核心期刊之一。美国 current contents/life sciences(现刊目次/生命科学)收录中国的期刊仅两种:即《中国药理学报》和《中国科学》。1990 年 7 月,中国科学院科学出版基金专家委员会把《中国药理学报》评为第一类重点支持的期刊。

丁光生对办刊要求简明扼要。1987 年 9 月,他应中国高校自然科学学报研究会之邀题词:“办学报贵在刊风,既要有改革创新的精神,又要有科学认真的态度”。丁光生认为编辑是一门学问。他积极倡导建立一门新学科编辑学。1983 年在他参与下,成立了科技期刊编辑学会筹备委员会,1987 年正式建立,丁光生被推选为副理事长。他还为此创造了一个新的英文单词 editokogy(编辑学),博得中国外的认可与好评。1989 年创刊的《编辑学报(acta editokogica)》就是采用此词,丁光生任该报副主编。

丁光生担任多家期刊的编委或顾问:中国的《药学报》、《生理学报》、《国外医学药学分

册》、《海洋药物杂志》、《中国药理通讯》、《中国药理学与毒理学杂志》、《编辑学报》等;国外的如前联邦德国的《药用植物》、《国际药理学治疗与毒理学杂志》、《国际实验与临床化疗杂志》、美国的《美国医学会杂志中文版》、《生物医学与环境科学》、印度的《印度药理学杂志》、荷兰的《欧洲药理学杂志》、意大利的《医学改革》,还有香港的《中药文摘》等。丁光生由科学家发展为编辑学家,1991年,他被中国科技期刊编辑学会选为名誉理事长。

丁光生勤勤恳恳,乐而不疲,至今仍每日早晨天不亮就去上班,夜里很晚才回家。他为人正直,秉公办事,仗义执言,热情助人,遵守时间,恪守信用。1990年春,中国工程院院士、中国人民解放军军事医学科学院秦伯益院长题诗赠丁光生:“丹心报国渡重洋,细雨润物绣华章;几案常展经纶书,杖履不涉名利场。新药评价自君倡,期刊规范赖翁扬;最是难能可贵处,直人快语暖人肠”。正是对丁光生的最好写照。

2011年7月23日,欣逢丁光生先生九十华诞,上海药物所丁健所长、成建军书记、药物所院士、顾问以及丁光生的学生和亲朋好友40余人欢聚一堂为丁光生先生举行了隆重的庆贺会。为祝贺丁光生九十华诞,第十一届全国人民代表大会常务委员会副委员长、中国农工民主党主席桑国卫专门题词“躬身寻业天地阔,回首念师日月长”。

艾世勋(1920—1999年)湖北黄陂人,1974年当选台湾第九届中央研究院(医学、药理学)院士、美哥伦比亚大学教授、台湾“国家卫生研究院咨询委员会”第一届委员,国际著名药理学家、临床麻醉学家、南京大学医学院知名校友。1986年应邀,偕同其夫人、在美国从医的王雪华回国探访并作学术报告^[4]。1999年病逝于美国。

解放后国内麻醉药理学研究主要为麻醉学工作者,成果见于麻醉学书刊、论文。药理学界主要有盛宝恒教授关于局麻药中毒的防治系列研究。

麻醉科以前属于外科。麻醉药理学教学中,全麻药多放在《外科学总论》讲授,局麻药多在实验课简单介绍,肌松药在《药理学》中的“传出神经系统药物”中简述。

1970年,徐州医学院的医务人员率先进行了“中药麻醉”,最初是用中药汤剂口服,后经进一步的研究发现其主要药物是洋金花,而洋金花的主要有效成分是东莨菪碱,故由中药汤剂发展为洋金花(总碱)静脉复合麻醉,再发展为东莨菪碱静脉复合麻醉。由于中药麻醉时间过长而带动了催醒药的研究,先是用毒扁豆碱,后又研制成功催醒宁和催醒安。它们都是胆碱酯酶抑制剂,中枢作用较强而毒性较低。此研究获全国科技大会奖。

广大临床麻醉工作者是麻醉药理学研究的主力军,他们在长期的实践中积累了大量的资料和宝贵的经验,但自乙醚应用百余年来,麻醉药理学却没能形成独立的学科。直到近20年左右,国外才有麻醉药理学的专著问世。

1985年,徐州医学院率先开办了麻醉学本科专业,组建了麻醉药理学教研室,出版了戴体俊主编的《麻醉药理学》讲义(内部印刷),其后又出了修订版。随着全国设置麻醉学专业的院校越来越多,便正式出版了全国麻醉学专业试用教材《麻醉药理学》(郑斯聚、段世明主编,中国医药科技出版社,1990年)。经几年试用,1996年由上海科学技术文献出版社出版了段世明教授、郑斯聚主任医师主编《麻醉药理学》。2000年,包括段世明教授主编的《麻醉药理学》在内的麻醉学专业教材(一套7册)被教育部列为“面向21世纪课程教材”,由人民卫生出版社出版。2005年,人民卫生出版社出版了戴体俊主编的《麻醉药理学》第二版,该书被评为卫生部规划教材、教育部面向21世纪课程教材、江苏省精品教材。2011年出版了戴体俊、喻田主编的《麻醉药理学》第三版。

为培养麻醉护理人才,2009年,人民卫生出版社出版了戴体俊主编的《药理学》(供麻醉护理方向,本科教材)。主编、副主编分别为药理学家、麻醉学家和护理学家,一位编者先学护理,后为

药理学硕士、麻醉学博士。是国内第一本培养麻醉护士的教材。

麻醉药理学的实验课极少,以往散见于《药理学》的实验课中。2006年,人民卫生出版社出版了戴体俊主编的《麻醉药理学实验指导与习题集》,这是国内第一本麻醉药理学实验指导。随后,戴体俊主持了全国第一届麻醉药理学实验技术培训班。

随着医学教学改革的深入,麻醉药理学的实验教学紧跟机能学实验改革,徐州医学院率先将麻醉学专业的生理学、药理学、病理生理学、麻醉生理学、麻醉药理学、危重病医学、临床麻醉学、疼痛诊疗学等课程的实验课有机地整合成一门“麻醉学专业机能实验学”,本科生在学习基础性、综合性实验以后;进行探索性实验。在教师指导下,本科生自行完成查阅文献、立题、课题设计、实验操作、资料处理、论文撰写、宣读和投稿。迄今已进行8届,本科生每人完成一篇实验设计,撰写论文1400余篇,本科生以第一作者在省级以上刊物发表科研论文140余篇,其中,核心期刊14篇。科学出版社2009年出版了戴体俊主编的《麻醉机能实验学》^[5],这是国内第一本麻醉机能实验学实验指导,2011年被评为江苏省精品教材。这为培养本科生的实践、创新能力做出了可贵的探索。

研究生的教育内容随意性较强,常随导师而定。徐州医学院集中本院教师,专门为麻醉学研究生编写了《麻醉学基础》,第二版由戴体俊、曾因明主编。这门课程被评为“江苏省优秀研究生课程”。

这些教材为麻醉学科的人才培养和麻醉药理学的发展做出了巨大贡献。迄今,我国开设麻醉学专业的院校已有五、六十所,除本科生之外,还招收了大量的博士、硕士研究生,从事麻醉药理学工作的人也越来越多,极大地推动了麻醉药理学的发展。此外,随着人民生活水平的提高,人们对麻醉质量的要求也越来越高。而且,随着麻醉学科工作范围的不断拓宽,麻醉科医生已走出手术室,除临床麻醉工作外,还承担了急救复苏、危重病、疼痛和药物依赖的诊疗等任务。这一切,无疑都大大促进了麻醉药理学的发展。

麻醉药理学是麻醉学与药理学的交叉学科,需要麻醉学家和药理学家共同努力和紧密合作,需要学习相关学科的理论、方法和技术,需要成立自己的学术组织,出版麻醉药理学的专门杂志,加快国内外学术交流等等。2010年,中国药理学会麻醉药理学专业委员会成立,戴体俊当选为首届主任委员。2010年、2011年分别在徐州、张家口市召开了全国学术会议。这标志麻醉药理学走上新的发展平台。相信不久的将来,麻醉药理学会得到长足的发展,为麻醉学、药理学增光添彩,也将为探索生命奥秘发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] 戴体俊,喻田. 麻醉药理学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [2] 徐福涛. 麻醉先驱、一代宗师——深切怀念吴珏教授[J]. 实用疼痛学杂志, 2009, 5(2): 155-160.
- [3] 丁光生. 创新求实, 艰苦奋斗, 报效祖国[J]. 生理科学进展, 2008, 39(1): 1-4.
- [4] Ngai SH. 麻醉的现代理论[J]. 戴体俊, 译. 国外医学·麻醉学与复苏分册, 1998, 9(1): 61-64.
- [5] 戴体俊. 麻醉机能实验学[M]. 北京: 科学出版社, 2009.

肌肉松弛药合理应用的专家共识解读

上海交通大学医学院附属仁济医院 杭燕南

作者简介：杭燕南，男，上海交通大学医学院附属仁济医院麻醉科教授，主任医师，博士生导师，学科带头人，麻醉药理和重症监测研究室主任。中华医学会麻醉学分会全国委员，中华医学会上海分会麻醉学会副主任委员。

肌肉松弛药合理应用的专家共识由欧阳葆怡教授和我发起，并得到吴新民教授的支持和组织专家讨论，经过全国 10 多位著名专家 2 次讨论和多次修改，历时半年多才最后定稿。共识汇聚了文献的精华和专家的经验，从中我又看了许多文献，也学到很多知识，对肌松药的合理应用具有临床指导意义，现对几个热点问题进行讨论。

1. 气管插管怎样选用肌松药？

1.1 为什么要缩短肌松药起效时间？

其主要目的加快气管插管进程，减少发生缺氧和误吸机会。

1.2 加快起效时间的方法

具体方法包括：①选择起效快、时效短的肌松药，如琥珀胆碱和罗库溴铵；②少量静注咪唑安定后，先注肌松药再用丙泊酚；③加大肌松药剂量；④肌松药预注；⑤改善循环功能。

1.3 肌松药选择

静脉诱导行气管内插管时多选用起效较快的肌松药或增加肌松药的插管剂量，缩短起效时间。3~4 倍 ED_{95} (1~1.5 mg/kg) 琥珀胆碱起效时间在 1.0 min 以内；3 倍 ED_{95} 罗库溴铵起效时间为 1.0~1.5 min；4~6 倍 ED_{95} 维库溴铵或顺阿曲库铵起效时间可缩短到 2 min 左右。但增加剂量同时肌松作用时间也将延长（短小手术病人不宜使用）。预注法虽可加快肌松药起效时间，然而如处理不妥则可致病人不适或缺氧。琥珀胆碱由于其不良反应较多，是否继续使用尚有争议，目前临床上多用中短效非去极化肌松药施行气管插管。

在手术室外抢救病人行气管插管时，因患者的伤情/病情不同，是否需使用肌松药难以一概而论。呼吸衰竭的患者紧急气管插管时多数无需使用肌松药；但支气管哮喘病人常需肌松药进行插管，还有 2003 年“非典”患者救治时，为防止患者气管插管时呛咳造成病原随飞沫扩散，有建议气管插管时需使用肌松药。口咽部严重损伤出血有误吸和窒息危险的患者，在吸除分泌物和血液后，可以用肌松药后插管。但应认识在病房或急诊室，由于设备和有关条件较差，必须做好面罩通气或备用喉罩，确保氧合和通气。实施前需有家属谈话和签字。使用肌松药后有发生过敏反应的报告，尽管发生率不高，但麻醉科医师需高度重视，一旦出现过敏征象，立即采用各项有效抗过敏措施。对发生过敏现象的解释问题，应在气管插管的知情同意书中明确，并获得患者家属或医院管理部门的理解、同意和共识。

2. 麻醉维持如何应用肌松药？

目前在麻醉与手术期间多选用中、短时效的肌松药，便于肌松程度的调节与阻滞后退。我国常用中短效肌松药为维库溴铵、罗库溴铵及顺阿曲库铵，阿曲库铵有组胺释放，已较少应用（最好不用）。米库氯铵（美维松）的作用时间短，也有组织胺释放，可用于小儿和成人短小手，但在美

国基本不用。肝肾功能不全,以及老年、心脏和危重病人建议选用顺阿曲库铵较好。一般主张用单次静注,追加剂量为首次用量的 $1/3 \sim 1/2$ 。间隔时间为 30 min 左右,但年老体弱及肝肾功能不全者可适当延长间隔时间。如果没有肌张力监测,则术中应密切观察,根据手术进程掌握最后一次肌松药追加时间,若离手术结束时间太近,则术后等肌松作用消退时间较长。缝合腹膜困难时,不主张用琥珀胆碱,建议静注同一种中短效非去极化肌松药。

3. 肌张力监测问题

进行肌张力监测,可确定肌松药或拮抗药的剂量,选择恰当给药时间,鉴别术后呼吸功能不全的原因。肝或肾疾病及重症肌无力等患者、神经外科、显微外科等精细手术、水和电解质失衡(低钾、pH 值改变、低镁)及使用肌松药后不宜用拮抗药者(如支气管哮喘、房室传导阻滞或心动过缓者),均应加强肌松药作用监测。但是由于工作忙、病人多、缺乏肌张力监测仪和认识问题等,常规使用肌张力监测的医院很少。但对上述特殊病人和特殊手术应坚持进行肌张力监测。

4. 肌松药作用的拮抗

虽然目前临床上常用罗库溴铵、顺式阿曲库铵、维库溴铵等中时效肌松药,但术毕仍存在肌松药残余阻滞作用,待其自然恢复,将会花费很长时间,过早拔除气管导管可导致术后呼吸功能不全。因此,应用拮抗肌松药残余阻滞作用的药物,使病人完全恢复骨骼肌的收缩功能和反射活动,是减少手术后病人并发症发生率和死亡率的重要措施。尽管临床上已广泛应用中、短时效肌松药,并对其药理作用的认识逐步深化,2009 年 9 月在上海召开中华医学会全国麻醉学术年会时,Miller R 教授专题报告中曾提到一项纳入 869 483 例患者的大样本研究显示,术后积极拮抗肌松药残留作用能够有效降低麻醉风险。除非有心动过缓和传导阻滞等新斯的明禁忌证(如有 ST 段压低、T 波倒置,或放射性核素心肌显像提示有心肌缺血表现、病态窦房结综合征、心脏传导阻滞及频发性单源性或多源性房性或室性期前收缩的患者不宜使用新斯的明),均应常规拮抗,尤其是老年、肝肾功能障碍病人应加强监测并重视拮抗。

4.1 新斯的明拮抗和阿托品的使用方法

在 TOF 监测至少观察到出现 2 个反应(T_1 和 T_2),或出现呼吸时进行肌松药作用拮抗。新斯的明剂量为 $0.04 \sim 0.07$ mg/kg,一次最大量不应超过 5 mg。2 min 起效,7~15 min 达高峰,作用时间 2 h。阿托品的剂量 $0.01 \sim 0.02$ mg/kg 或为新斯的明的 $1/2$ 量,临床上应根据心率快慢调整具体剂量。静注后 1 min 左右起效,峰值效应时间 5~6 min 左右。由于阿托品峰值时间在 47~65 s,而新斯的明显效时间为 6~10 min,用新斯的明-阿托品拮抗非去极化肌松药效应时,《专家共识》建议“须同一注射器给予阿托品”是由于按新斯的明和阿托品影响心率的作用起效时间分别注药可产生心率增快和减缓的大幅度变化,对稳定血液动力学不利。两药可以同时注射,或先与新斯的明同时静注 $1/2$ 量的阿托品,3~4 min 后再追加剩余计算量的 $1/2$,可有效地拮抗新斯的明对窦房结的抑制作用。拮抗时如心率超过 100 次/min,可以单独给予新斯的明,但必须连续监测心率或脉率的变化,当心率或脉率有明显减缓趋势时,再按需静注阿托品,以稳定心率。

4.2 拮抗药的不良反应及注意事项

不良反应包括:①拮抗药剂量不足,仍有肌松药残余作用,可再发通气功能不全;②新斯的明可致心率减慢、支气管收缩和分泌物增多、胃肠蠕动增加和心律失常,应严密监测;③拮抗时新斯的明逾量的症状:唾液及支气管黏液分泌异常增多,心动过缓、低血压、意识障碍、抽搐或阵挛。一般合理使用阿托品均能予以解除。

肌松药作用是否常规拮抗也有争议,有些医院常规拮抗,但也有医院基本不拮抗,我们主张常规拮抗,不管怎样一定要确保病人术后呼吸功能恢复正常,多数病人使用肌松药后需要常规拮抗。至于,新斯的明和阿托品的不良反应,只要掌握指征,加强监测是可以防治的。

4.3 Sugammadex

Sugammadex(环糊精)是新型的甾类非去极化肌松药拮抗药。它是一种经修饰的 γ -环糊精,能与甾类肌松药,尤其是罗库溴铵形成无活性的复合物。Sugammadex能够迅速、完全、有效地拮抗非去极化肌松药的深度神经肌肉阻滞作用,也将改变临床麻醉的现状。但是,它只对罗库溴铵和维库溴铵有效,因此,最近文献报告,正在研正在研究一个新的起效快、中等时效的非去极化肌肉松弛药 AV002,半胱氨酸能够有效而快速的拮抗 AV002,在大剂量(100 mg/kg)时,仅产生小幅度但持续的血流动力学改变。希望早日进入临床,使麻醉医生有更多拮抗药选用。

5. 肌松药不良反应的防治

5.1 去极化肌松药不良反应

引起窦性心动过缓或室性逸搏心律、肌束震颤、高钾血症(高钾血症及致高钾的疾病患者禁用琥珀胆碱)、眼内压、颅内压、胃内压升高、诱发恶性高热、术后肌痛、呼吸抑制延长、过敏反应、腺体分泌增加。鉴于琥珀胆碱的不良反应较多,很多专家认为应尽量避免使用,临床应用时必须采取防治措施。

5.2 非去极化肌松药常见不良反应及防治

临床上应用的非去极化肌松药都有相同的作用机制,因此大多数不良反应都极为接近,主要与其对植物神经的干扰和促组胺释放作用有关。国外报道肌松药的过敏反应发生率较高,但国内文献报告较少,我们还应引起注意。目前国内使用的肌松药除了阿曲库铵之外,顺阿曲库铵、维库溴铵和罗库溴铵很少或基本没有组胺释放。阿曲库铵的诱导剂量不宜超过3倍 ED_{95} ,应分次、缓慢静注可减少组胺释放。

6. 肌松药临床应用的注意事项

- 1) 严格掌握适应证和禁忌证。
- 2) 应用肌松药前必须准备人工呼吸设备。术毕也必须进行呼吸支持直至肌松药作用完全消退,呼吸功能恢复正常。
- 3) 充分了解肌松药的药理作用及其影响因素和药物相互作用。
- 4) 正确计算肌松药的剂量(ED_{95}),并注意个体差异和用药时机。
- 5) 对肌松药敏感及特殊病人必须在肌张力监测下用药。
- 6) 术毕常规进行肌松药拮抗。防止发生术后肌松药残余阻滞作用。
- 7) 预防和及时处理肌松药发生的不良反应。
- 8) 危重和心脏病患者及肝肾功能不全病人应注意正确选择和合理使用肌松药,预防和减少不良反应的发生。

7. 结语

肌松药是麻醉科常用的药物,其品种较多,作用机制复杂,如使用不当,则易产生不良反应,甚至引起严重并发症。因此,在临床上必须正确和合理使用肌松药,根据肌松药的药代学和药效学原则,结合患者的病情和手术特点,个体化给药,提高麻醉质量,确保肌松药用药安全。

参 考 文 献

- [1] 闻大翔,欧阳葆怡,杭燕南. 肌肉松弛药[M]. 上海: 上海世界图书出版公司,2007.
- [2] 中华医学会麻醉学分会. 肌肉松弛药合理应用的专家共识[J]. 中华麻醉学杂志,2009,29(12): 1061-1066.
- [3] Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999—2000[J]. Anesthesiology,2003,99(3): 536-545.
- [4] 闻大翔,陈锡明,杭燕南,等. 顺式阿曲库铵的组胺释放作用及其对血流动力学的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2001,21(2): 69-72.
- [5] Naguib M, Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology[J]. Anesth Analg 2007,104(3): 575-581.
- [6] Naguib M, Kopman AF, Lien CA, et al. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe[J]. Anesth, Analg,2010,111(1): 110-119.
- [7] Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis[J]. Br J Anaesth 2007,98(3): 302-3016.
- [8] Futter M, Gin T. Neuromuscular block: views from the western pacific[J]. Anesth Analg,2010,111(1): 11-12.
- [9] Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block[J]. Anesth Analg,2010,111(1): 120-128.
- [10] Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness[J]. Anesth Analg,2010,111(1): 129-140.

高氧液辅助供氧新途径在预防和减轻缺氧损伤中的作用

第四军医大学口腔医院麻醉科 徐礼鲜

作者简介：徐礼鲜，博士，主任医师，教授，博士生导师，享受政府特殊津贴专家。研究方向：全麻机理和液体给氧。目前担任亚洲齿科麻醉学术联盟执行主席，中华口腔麻醉学会主任委员，中国药理学学会麻醉药理学专业委员会副主任委员，中华麻醉学会委员和西安麻醉学会主任委员等学术职务。以第一作者和通讯作者发表学术论文 249 篇，其中 SCI 收录论文 41 篇。以第一作者获国家科技进步二等奖、军队科技进步一等奖和陕西省科技进步一等奖各 1 项。

氧是机体进行新陈代谢的关键物质，是机体一切活动的基础，是机体生长发育和生命活动的第一需要。没有充分的氧气供应，人体组织器官的新陈代谢就发生障碍，进而导致细胞损伤，产生各种疾病甚至死亡。人类生命极限中，缺乏食物可存活数十天，没有水能活 7 天左右，既无水也无食物可活 3 天，而在无氧环境中只要数分钟就可使脑细胞产生不可逆性的损害。日本的医学博士野山英世认为“一切疾病的根源是缺氧症”。1931 年诺贝尔医学奖获得者 Otto Heinrich Warburg 教授发现，当人体组织细胞中的氧含量低于正常值的 65% 时，缺氧的组织细胞就容易癌变。因此，氧气是人类生存和发展最重要的物质。

人体内氧的储备甚微，必须从外界源源不断地供给氧气以维持生命。早在 19 世纪 30 年代，美国生理学家霍尔创立了面罩给氧方法，此后相继发现的鼻导管、高压氧舱和机械通气都必须通过呼吸道向机体提供氧气，并且均成为各种缺氧救治的重要手段。多年来，呼吸道是唯一有效的供给氧途径，但是在特殊情况下，如严重的呼吸道烧伤、肺间质纤维化、尘肺、SARS、窒息性毒剂中毒等造成肺弥散功能严重损害的伤病员，经常规呼吸道给氧不能有效的挽救这些危重病员的生命，由于给氧方法的限制，缺氧是导致患者死亡重要的因素。因此，寻找新的辅助氧气供应渠道已成为世界医学研究的一个热点问题。

我们率先综合应用光化学和物理相结合的溶解氧技术，高浓度的氧气被快速溶解于医用溶液中，研制成功了含有 106 ± 7.8 kPa 溶解氧的液体称为高氧液(hyperoxygen solution, HOS)，静脉输注高氧液后可直接提高血液溶解氧的浓度，部分与血红蛋白结合，从而能提高血液氧分压和氧饱和度，缓解缺氧状态，从而开创了液体辅助供氧新途径^[1-3]。1999 年，研制成功的 GY-1 型高氧液体治疗仪符合中华人民共和国标准化法(Q/XGY01-1998)标准，并获得中华人民共和国医疗器械注册证(256002-1999)。目前，高氧液体治疗仪器已分布在我国 963 家医院，该方法已被广泛用于治疗各种缺氧患者已超过 350 万病人，并已取得良好的治疗效果。现依据应用单位发表的 189 篇论文汇总如下。

1. 快速溶氧的基本理论

正常动脉血氧含量是物理溶解氧和血红蛋白结合氧的总和，血液从肺携带氧到组织 98.5% 是以血红蛋白结合氧，物理溶氧仅仅占 1.5%。当动脉血通过外周毛细血管时，因氧的分压在毛细血管和组织之间有着明显的差别，溶解氧从毛细血管丛扩散到组织间液，血液中氧分压下降，氧合血红蛋白(HbO₂)解离为 Hb 和 O₂，组织细胞利用的 O₂ 是溶解 O₂。由此推理，如将高浓度