

DANGDAI MAZUI YAOLIXUE CONGSHU

总主编

杭燕南

罗爱伦

吴新民

主 编 闻大翔 欧阳葆怡 杭燕南

CCOC1=C(C2=CC=CC=C2[N+]1C=C3C=C(C=C3)C4C(C2)C=C(C=C4)C5C(C=C3)C(=O)N6CCOCC6)C7C(C=C3)C(=O)N8CCOCC8)C9C(C=C3)C(=O)N10CCOCC10)C11C(C=C3)C(=O)N12CCOCC12)C13C(C=C3)C(=O)N14CCOCC14)C15C(C=C3)C(=O)N16CCOCC16)C17C(C=C3)C(=O)N18CCOCC18)C19C(C=C3)C(=O)N20CCOCC20)C21C(C=C3)C(=O)N22CCOCC22)C23C(C=C3)C(=O)N24CCOCC24)C25C(C=C3)C(=O)N26CCOCC26)C27C(C=C3)C(=O)N28CCOCC28)C29C(C=C3)C(=O)N30CCOCC30)C31C(C=C3)C(=O)N32CCOCC32)C33C(C=C3)C(=O)N34CCOCC34)C35C(C=C3)C(=O)N36CCOCC36)C37C(C=C3)C(=O)N38CCOCC38)C39C(C=C3)C(=O)N40CCOCC40)C41C(C=C3)C(=O)N42CCOCC42)C43C(C=C3)C(=O)N44CCOCC44)C45C(C=C3)C(=O)N46CCOCC46)C47C(C=C3)C(=O)N48CCOCC48)C49C(C=C3)C(=O)N50CCOCC50)C51C(C=C3)C(=O)N52CCOCC52)C53C(C=C3)C(=O)N54CCOCC54)C55C(C=C3)C(=O)N56CCOCC56)C57C(C=C3)C(=O)N58CCOCC58)C59C(C=C3)C(=O)N60CCOCC60)C61C(C=C3)C(=O)N62CCOCC62)C63C(C=C3)C(=O)N64CCOCC64)C65C(C=C3)C(=O)N66CCOCC66)C67C(C=C3)C(=O)N68CCOCC68)C69C(C=C3)C(=O)N70CCOCC70)C71C(C=C3)C(=O)N72CCOCC72)C73C(C=C3)C(=O)N74CCOCC74)C75C(C=C3)C(=O)N76CCOCC76)C77C(C=C3)C(=O)N78CCOCC78)C79C(C=C3)C(=O)N80CCOCC80)C81C(C=C3)C(=O)N82CCOCC82)C83C(C=C3)C(=O)N84CCOCC84)C85C(C=C3)C(=O)N86CCOCC86)C87C(C=C3)C(=O)N88CCOCC88)C89C(C=C3)C(=O)N90CCOCC90)C91C(C=C3)C(=O)N92CCOCC92)C93C(C=C3)C(=O)N94CCOCC94)C95C(C=C3)C(=O)N96CCOCC96)C97C(C=C3)C(=O)N98CCOCC98)C99C(C=C3)C(=O)N100CCOCC100)C101C(C=C3)C(=O)N102CCOCC102)C103C(C=C3)C(=O)N104CCOCC104)C105C(C=C3)C(=O)N106CCOCC106)C107C(C=C3)C(=O)N108CCOCC108)C109C(C=C3)C(=O)N110CCOCC110)C111C(C=C3)C(=O)N112CCOCC112)C113C(C=C3)C(=O)N114CCOCC114)C115C(C=C3)C(=O)N116CCOCC116)C117C(C=C3)C(=O)N118CCOCC118)C119C(C=C3)C(=O)N120CCOCC120)C121C(C=C3)C(=O)N122CCOCC122)C123C(C=C3)C(=O)N124CCOCC124)C125C(C=C3)C(=O)N126CCOCC126)C127C(C=C3)C(=O)N128CCOCC128)C129C(C=C3)C(=O)N130CCOCC130)C131C(C=C3)C(=O)N132CCOCC132)C133C(C=C3)C(=O)N134CCOCC134)C135C(C=C3)C(=O)N136CCOCC136)C137C(C=C3)C(=O)N138CCOCC138)C139C(C=C3)C(=O)N140CCOCC140)C141C(C=C3)C(=O)N142CCOCC142)C143C(C=C3)C(=O)N144CCOCC144)C145C(C=C3)C(=O)N146CCOCC146)C147C(C=C3)C(=O)N148CCOCC148)C149C(C=C3)C(=O)N150CCOCC150)C151C(C=C3)C(=O)N152CCOCC152)C153C(C=C3)C(=O)N154CCOCC154)C155C(C=C3)C(=O)N156CCOCC156)C157C(C=C3)C(=O)N158CCOCC158)C159C(C=C3)C(=O)N160CCOCC160)C161C(C=C3)C(=O)N162CCOCC162)C163C(C=C3)C(=O)N164CCOCC164)C165C(C=C3)C(=O)N166CCOCC166)C167C(C=C3)C(=O)N168CCOCC168)C169C(C=C3)C(=O)N170CCOCC170)C171C(C=C3)C(=O)N172CCOCC172)C173C(C=C3)C(=O)N174CCOCC174)C175C(C=C3)C(=O)N176CCOCC176)C177C(C=C3)C(=O)N178CCOCC178)C179C(C=C3)C(=O)N180CCOCC180)C181C(C=C3)C(=O)N182CCOCC182)C183C(C=C3)C(=O)N184CCOCC184)C185C(C=C3)C(=O)N186CCOCC186)C187C(C=C3)C(=O)N188CCOCC188)C189C(C=C3)C(=O)N190CCOCC190)C191C(C=C3)C(=O)N192CCOCC192)C193C(C=C3)C(=O)N194CCOCC194)C195C(C=C3)C(=O)N196CCOCC196)C197C(C=C3)C(=O)N198CCOCC198)C199C(C=C3)C(=O)N200CCOCC200)C201C(C=C3)C(=O)N202CCOCC202)C203C(C=C3)C(=O)N204CCOCC204)C205C(C=C3)C(=O)N206CCOCC206)C207C(C=C3)C(=O)N208CCOCC208)C209C(C=C3)C(=O)N210CCOCC210)C211C(C=C3)C(=O)N212CCOCC212)C213C(C=C3)C(=O)N214CCOCC214)C215C(C=C3)C(=O)N216CCOCC216)C217C(C=C3)C(=O)N218CCOCC218)C219C(C=C3)C(=O)N220CCOCC220)C221C(C=C3)C(=O)N222CCOCC222)C223C(C=C3)C(=O)N224CCOCC224)C225C(C=C3)C(=O)N226CCOCC226)C227C(C=C3)C(=O)N228CCOCC228)C229C(C=C3)C(=O)N230CCOCC230)C231C(C=C3)C(=O)N232CCOCC232)C233C(C=C3)C(=O)N234CCOCC234)C235C(C=C3)C(=O)N236CCOCC236)C237C(C=C3)C(=O)N238CCOCC238)C239C(C=C3)C(=O)N240CCOCC240)C241C(C=C3)C(=O)N242CCOCC242)C243C(C=C3)C(=O)N244CCOCC244)C245C(C=C3)C(=O)N246CCOCC246)C247C(C=C3)C(=O)N248CCOCC248)C249C(C=C3)C(=O)N250CCOCC250)C251C(C=C3)C(=O)N252CCOCC252)C253C(C=C3)C(=O)N254CCOCC254)C255C(C=C3)C(=O)N256CCOCC256)C257C(C=C3)C(=O)N258CCOCC258)C259C(C=C3)C(=O)N260CCOCC260)C261C(C=C3)C(=O)N262CCOCC262)C263C(C=C3)C(=O)N264CCOCC264)C265C(C=C3)C(=O)N266CCOCC266)C267C(C=C3)C(=O)N268CCOCC268)C269C(C=C3)C(=O)N270CCOCC270)C271C(C=C3)C(=O)N272CCOCC272)C273C(C=C3)C(=O)N274CCOCC274)C275C(C=C3)C(=O)N276CCOCC276)C277C(C=C3)C(=O)N278CCOCC278)C279C(C=C3)C(=O)N280CCOCC280)C281C(C=C3)C(=O)N282CCOCC282)C283C(C=C3)C(=O)N284CCOCC284)C285C(C=C3)C(=O)N286CCOCC286)C287C(C=C3)C(=O)N288CCOCC288)C289C(C=C3)C(=O)N290CCOCC290)C291C(C=C3)C(=O)N292CCOCC292)C293C(C=C3)C(=O)N294CCOCC294)C295C(C=C3)C(=O)N296CCOCC296)C297C(C=C3)C(=O)N298CCOCC298)C299C(C=C3)C(=O)N300CCOCC300)C301C(C=C3)C(=O)N302CCOCC302)C303C(C=C3)C(=O)N304CCOCC304)C305C(C=C3)C(=O)N306CCOCC306)C307C(C=C3)C(=O)N308CCOCC308)C309C(C=C3)C(=O)N310CCOCC310)C311C(C=C3)C(=O)N312CCOCC312)C313C(C=C3)C(=O)N314CCOCC314)C315C(C=C3)C(=O)N316CCOCC316)C317C(C=C3)C(=O)N318CCOCC318)C319C(C=C3)C(=O)N320CCOCC320)C321C(C=C3)C(=O)N322CCOCC322)C323C(C=C3)C(=O)N324CCOCC324)C325C(C=C3)C(=O)N326CCOCC326)C327C(C=C3)C(=O)N328CCOCC328)C329C(C=C3)C(=O)N330CCOCC330)C331C(C=C3)C(=O)N332CCOCC332)C333C(C=C3)C(=O)N334CCOCC334)C335C(C=C3)C(=O)N336CCOCC336)C337C(C=C3)C(=O)N338CCOCC338)C339C(C=C3)C(=O)N340CCOCC340)C341C(C

世界图书出版公司

总主编 杭燕南 罗爱伦 吴新民

MUSCLE RELAXANTS

CCOC(=O)C1=C(C2=CC=CC=C2[N+]([O-])=C1C=C3C4=CC=CC=C4C(=C5C3=CC=CC=C5C(=O)O)N6CCOCC6)C

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,杭燕南主编. —上海:
上海世界图书出版公司,2007.9

(当代麻醉药理学丛书)

ISBN 978 - 7 - 5062 - 8894 - 1

I. 肌… II. ①闻…②欧…③杭… III. 肌肉松弛
剂 IV. R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007) 第 136261 号

肌肉松弛药

闻大翔 欧阳葆怡 杭燕南 主编

上海世界图书出版公司 出版发行

上海市尚文路 185 号 B 楼

邮政编码 200010

南京水晶山制版有限公司制版

上海竟成印务有限公司印刷

如发现印装质量问题,请与印刷厂联系

(质检科电话 021 - 56422511)

各地新华书店经销

开本: 787 × 1092 1/16 印张: 22 字数: 450 000

2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5062 - 8894 - 1/R · 206

定价: 90.00 元

[http: //www. wpcsh. com. cn](http://www.wpcsh.com.cn)

总 主 编 杭燕南 罗爱伦 吴新民
总副主编 黄宇光 王祥瑞 于布为(按姓氏拼音排序)
审 校 孙大金 庄心良

分册主编

第一分册	麻醉药理基础	于布为	杭燕南	
第二分册	静脉麻醉药	叶铁虎	罗爱伦	
第三分册	吸入麻醉药	王祥瑞	俞卫峰	杭燕南
第四分册	肌肉松弛药	闻大翔	欧阳葆怡	杭燕南
第五分册	局部麻醉药	李士通	庄心良	
第六分册	疼痛治疗药	黄宇光	罗爱伦	
第七分册	围术期液体治疗	薛张纲	江 伟	蒋 豪
第八分册	围术期心血管治疗药	杭燕南	邓小明	王祥瑞

主编助理 周仁龙 张马忠

编写人员

主 编 闻大翔 欧阳葆怡 杭燕南

副主编 叶铁虎 李士通 陈锡明

参编人员(排名不分先后)

北京大学第一医院

北京协和医学院北京协和医院

首都医科大学附属天坛医院

上海交通大学医学院附属仁济医院

上海交通大学医学院附属瑞金医院

上海交通大学医学院附属新华医院

上海交通大学附属第一人民医院

复旦大学附属中山医院

复旦大学附属华山医院

第二军医大学附属东方肝胆医院

中国医科大学第一附属医院

广州医学院第一附属医院

广东省人民医院

温州医学院第一附属医院

武汉大学附属中南医院

吴新民

叶铁虎 林思芳

王保国 金海龙

杭燕南 王祥瑞 闻大翔

周仁龙 皋 源 杨卫红

于布为

陈锡明

李士通 赵雪莲 马皓琳

薛张纲 金 琳

梁伟民

俞卫锋 周脉涛

王俊科

欧阳葆怡

王 庆 赵国栋

连庆泉 李兴旺

王焱林

秘 书 周仁龙 蔡美华

编写说明

上海交通大学医学院附属仁济医院、北京协和医学院北京协和医院及北京大学第一医院都是国家药物试验基地,均建立了麻醉药理研究室或实验室,也都是麻醉学博士和硕士研究生的培养基地。多年来,三家医院开展了许多麻醉药理的基础和临床研究,培养了数十名博士和硕士研究生,发表了大量麻醉药理学方面的论文。

2004 年底,上海交通大学医学院附属仁济医院首先提出编写一本《肌肉松弛药》,得到了吴新民教授和庄心良教授的支持。在这基础上,2005 年提出编写《当代麻醉药理学丛书》,杭燕南教授与黄宇光教授不谋而合,罗爱伦教授表示全力支持和合作。上海世界图书出版公司已同意出版《当代麻醉药理学丛书》。

《当代麻醉药理学丛书》得到学术造诣很深的诸多教授的支持,全书分为八部分册:① 麻醉药理基础(于布为);② 静脉麻醉药(叶铁虎);③ 吸入麻醉药(王祥瑞);④ 肌肉松弛药(闻大翔);⑤ 局部麻醉药(李士通);⑥ 疼痛治疗药(黄宇光);⑦ 围术期液体治疗(薛张纲);⑧ 围术期心血管治疗药(杭燕南)。汇编工作汇聚了北京、上海、广州、沈阳、武汉、浙江等地的专家、教授学者,他们具有扎实的理论基础、高超的学术水平以及丰富的临床经验,并以严谨的学术态度,经过反复修改,完成编写工作。《当代麻醉药理学丛书》由德高望重的孙大金教授和庄心良教授审阅,由上海交通大学医学院附属仁济医院、北京协和医学院北京协和医院及北京大学第一医院麻醉科同仁的协作完成,并得到上海世界图书出版公司的支持,在此表示衷心感谢。

我国麻醉医学、疼痛和重症监护治疗医学正在迅速发展,麻醉药及急救与心血管用药日益增多,进口药与国产药争相媲美。临床麻醉如何正确选择药物?如何合理用药?必须了解和熟悉药物的药物代谢动力学及药物效应动力学,了解和熟悉药物的相互作用与个体差异,甚至应懂得药物经济学和药物的性价比,这样才能做到正确用药和合理用药。麻醉科和 ICU 用药,多数通过静脉途径,也有经椎管内用药,万一失误,容易发生不良反应,甚至造成严重后果。因此,正确的用药方法与途径也至关重要。我们希望《当代麻醉药理学丛书》对推进和指导临床麻醉和 ICU 医师正确和合理用药发挥重要作用。

《当代麻醉药理学丛书》将陆续以分册形式出版,2007 年底全部完成,最终将出版合订精装本《当代麻醉药理学》。本丛书虽然经过几十位教授、专家的努力,书中也难免有不当和错误之处,敬请读者批评指正。

杭燕南 罗爱伦 吴新民

2007 年 3 月

序

现代麻醉学始于1846年,但在肌肉松弛药应用于临床麻醉以前,要获得肌肉松弛,靠的是深麻醉。然而过深的麻醉,虽可提供满意的肌肉松弛,满足外科手术的要求,但可抑制患者循环、呼吸和代谢,对于老年和危重患者根本无法耐受这样的深麻醉,可以接受深麻醉的患者,在手术结束后,难于迅速地从麻醉中苏醒。因此,在那个年代,老龄和重危患者被认为是麻醉禁忌。1942年1月23日加拿大的两位麻醉科医师 Griffith 和 Johnson 第一次将肌松药箭毒用于临床麻醉,并没有使用深麻醉,但获得了满意的肌松状态,为外科手术创造了良好的条件,开创了现代麻醉的新纪元,从此避免了不必要的深麻醉对患者的不利影响。肌肉松弛药和不断推出的麻醉性镇痛药用于临床麻醉,才使高龄、重危患者手术和器官移植手术成为可能。肌松药已经成为全身麻醉中需要同时使用的一类重要的药物,在临床医师中,唯有麻醉科医师完全掌握了肌松药的相关知识和临床应用的经验。

在我国,特别是基层医院,长期以来应用部位麻醉完成了大量的临床麻醉。部位麻醉是不需要肌松药就能够获得满意的肌肉松弛的。因此,和发达国家相比,我国的麻醉科医师对于神经肌肉传导的生理,神经肌肉传导阻滞的相关理论、肌松药的药理学和临床应用等知识相对贫乏,至今还没有由我国麻醉学专家撰写的肌肉松弛药方面的专著。

随着我国国民经济的高速发展,医疗麻醉设备的更新完善,外科学的不断进步,全身麻醉成为了现今我国的主要麻醉方法。我国这个巨大的潜在消费市场,吸引了世界上包括肌松药的药品研发生产的主要厂家进入我国,现在世界上的各种肌松药(除了杜什氯铵外),都已经在我国完成临床验证或正式上市了。面对日益复杂的外科手术,患者多变、多样的病理生理状态,以及种类繁多的肌松药,我国的麻醉科医师有必要深入全面地学习并掌握神经肌肉传导的生理知识和肌松药的药理学理论,为选择最佳的肌松药,并最合理地加以应用,提供最为满意的手术条件,确保手术患者的顺利恢复。

闻大翔、欧阳葆怡和杭燕南教授主编的《肌肉松弛药》一书正是为满足我国临床麻醉需要的我国第一部肌松药的专著,它的出版对于提高我国麻醉科医师对神经肌肉传导生理和肌松药的知识并指导肌松药在临床上合理应用无疑会起到重要的作用。

中华医学会麻醉学分会主任委员

北京大学第一医院教授

吴新民

前 言

肌肉松弛药在临床麻醉中的应用已经有半个多世纪,为外科手术创造了良好条件,在抢救危重患者中也发挥了积极作用。在我国,20 世纪上半叶,全身麻醉中的肌肉松弛作用主要靠乙醚,70 年代前应用琥珀胆碱和箭毒。直至 80 年代开始,随着麻醉设备以及麻醉相关知识的飞速发展,全身麻醉的比例开始明显上升,潘库溴铵、阿曲库铵、维库溴铵、罗库溴铵等非去极化肌肉松弛药相继从国外引进,肌肉松弛药在临床麻醉中的应用也越来越普及。但是肌肉松弛药的药理作用较为复杂,不同种类肌肉松弛药的作用也各有特点,如何按药代动力学和药效动力学原理指导临床应用肌肉松弛药是十分重要的问题。因此广大临床麻醉医生以及医学院校的师生迫切需要一本把肌肉松弛药的药理学与临床麻醉紧密结合,能在理论上和临床实践中指导合理应用肌肉松弛药的专业参考书。然而,迄今为止我国国内还没有出版一本关于肌肉松弛药的药理和其临床应用方面的专门书籍,我们撰写《肌肉松弛药》一书的设想和需求由此产生。

《肌肉松弛药》作为《当代麻醉药理学丛书》八本分册中的一本,全书共分为 20 章,较为系统地介绍了肌肉松弛药的发展历史、作用机理、肌肉松弛药在不同人群及不同类型手术中的应用、肌松药作用监测、肌松药残余作用以及拮抗等方面的新理论、新技术和新进展。本书的编写得到了全国麻醉学界近 20 位资深专家和前辈的大力支持,历经 2 年多时间的辛勤耕耘,终于和读者见面了。我们感到无比欣慰,我们殷切希望本书能为广大临床麻醉医生,特别是工作在第一线基层医院的麻醉科医生全面深入地了解肌肉松弛药相关的理论和临床应用提供有价值的参考。由于各章节内容具有相对独立性,为了保持其完整性,可能部分内容存在一些重复,特此说明。此外,书中可能有错误或不足之处,诚请广大读者批评、指正。

最后,衷心感谢上海世界图书出版公司对本书出版和发行的大力支持,衷心感谢吴新民教授和庄心良教授关心和支持本书的编审工作并作序言,衷心感谢在全书的编写和审阅工作中倾注了大量心血的教授和专家。

闻大翔 欧阳葆怡 杭燕南

2007 年 3 月

目 录

第 1 章 肌肉松弛药的历史与现状	1
第一节 箭毒的发现	1
第二节 箭毒的临床应用	2
第三节 其他肌松药的合成和应用	3
第四节 速效和短效肌松药的研制	4
第五节 肌松药的拮抗药	4
第六节 肌松药在我国的应用	5
第 2 章 神经肌肉接头的分子结构与神经肌肉兴奋传导	7
第一节 神经肌肉接头的解剖和分子结构	7
第二节 毒蕈碱样受体与肌松药	15
第三节 神经肌肉兴奋的传导	16
第四节 肌肉的兴奋和收缩	20
第 3 章 肌肉松弛药的作用机制	22
第一节 肌松药与神经肌肉兴奋传递	22
第二节 肌松药的作用机制	24
第三节 神经肌肉兴奋传递异常	30
第 4 章 肌肉松弛药的药代动力学	34
第一节 药物代谢动力学	34
第二节 去极化肌松药的药代动力学	40
第三节 非去极化肌松药的药代动力学	42
第 5 章 非去极化肌肉松弛药	48
第一节 非去极化肌松药的药效动力学	48
第二节 常用非去极化肌松药	52
第 6 章 去极化肌肉松弛药	77
第一节 药代动力学和药效动力学	78
第二节 不良反应	79

第三节 影响去极化肌松药作用的因素	85
第7章 神经肌肉功能监测	97
第一节 神经肌肉功能监测目的	97
第二节 刺激周围神经监测肌松效应的原理和方法	98
第三节 神经肌肉功能监测的临床应用	110
第8章 肌肉松弛药对不同肌群的作用	115
第一节 肌松药对不同肌群的效应	115
第二节 肌松药对不同肌群的效应存在差异的机理	124
第三节 肌松药对不同肌群效应的临床意义	125
第9章 肌肉松弛药的相互作用	129
第一节 肌松药相互作用的机制	129
第二节 药物相互作用的研究与分析方法	131
第三节 肌松药与其他药物的相互作用	133
第四节 肌松药复合应用的相互作用	145
第10章 肌肉松弛药与神经肌肉疾病	160
第一节 神经肌肉疾病的分类和病情估计	160
第二节 麻醉药对神经肌肉疾病患者的影响	165
第三节 神经系统疾病	166
第四节 原发性肌肉疾病	170
第五节 神经肌肉接头疾病	173
第六节 其他神经肌肉疾病	175
第11章 影响肌肉松弛药作用的因素	182
第一节 影响琥珀胆碱作用的因素	182
第二节 影响非去极化肌松药作用的因素	184
第三节 肌松药的复合应用对肌肉松弛作用的影响	190
第12章 肌肉松弛药在老年患者中的应用	195
第一节 老年患者的生理学变化	195
第二节 肌松药在老年患者中的应用	199
第13章 肌肉松弛药在小儿患者中的应用	207
第一节 小儿神经肌肉系统	207
第二节 去极化肌松药	209
第三节 非去极化肌松药	213
第四节 小儿肌松药的选择和拮抗	224

第 14 章 肌肉松弛药在心脏手术中的应用	227
第一节 肌松药的心血管作用	227
第二节 肌松药在各类心脏疾病患者中的使用	228
第三节 快通道心脏麻醉中肌松药的使用	232
第四节 体外循环和低温对肌松药的影响	235
第 15 章 肌肉松弛药在神经外科手术中的应用	238
第一节 肌松药对脑代谢、脑血流和颅内压的影响	238
第二节 神经外科手术中肌松药的应用	240
第三节 神经外科患者应用肌松药的特殊性	242
第四节 肌松药对神经功能监测的影响及注意事项	244
第五节 神经疾病患者使用肌松药的注意事项	245
第 16 章 肌肉松弛药在肝脏与肾脏功能障碍患者中的应用	250
第一节 肝肾功能对肌松药代谢的影响	250
第二节 肝肾功能障碍对肌松药代谢的影响	256
第三节 肌松药在肝肾功能障碍患者中的应用	259
第 17 章 肌肉松弛药在门诊短小手术中的应用	266
第一节 门诊手术常用的肌松药	266
第二节 门诊麻醉中肌松残余和肌松拮抗的问题	269
第三节 肌松药在儿科门诊手术中的应用特点	274
第四节 门诊手术中肌松药的药效经济学	275
第 18 章 肌肉松弛药在 ICU 危重患者中的应用	279
第一节 ICU 危重患者应用肌松药的特点	279
第二节 肌松药的选择和应用方法	281
第三节 目的和使用范围	285
第四节 ICU 中应用肌松药的不良反应和注意事项	286
第五节 肌松药在心脏手术后 ICU 中的应用	287
第 19 章 肌肉松弛药作用的逆转	290
第一节 非去极化肌松药与胆碱能受体	290
第二节 抗胆碱酯酶药的药理特性	291
第三节 影响抗胆碱酯酶药作用的因素	294
第四节 辅助用药的药理特性	296
第五节 拮抗药的临床应用	298
第六节 新肌松药拮抗药	301

肌肉松弛药

第七节 去极化肌松药Ⅱ相阻滞的拮抗	304
第 20 章 肌肉松弛药的残余作用和不良反应	306
第一节 肌松药的残余阻滞作用	306
第二节 肌松药的不良反应	311
第三节 肌松药拮抗剂的不良反应及防治	323
第四节 ICU 中应用肌松药常见的不良反应及防治	324
附录 中英文对照	327

第1章

肌肉松弛药的历史与现状

第一节 箭毒的发现

最早使用肌松药的是南美洲人,他们用蝎、毒蚁和某些植物蒸馏汁的调制品去浸泡箭,使用这样处理过的箭,射中动物后,动物即刻麻痹死亡。这种涂在箭上的物质,实际上是毒马钱子(*strychnos toxifera*),就是人类使用的最早的肌松药,将其称为箭毒(图 1-1)。1516 年,意大利的传教士 d'Anghera PM 首先描述了南美印第安人使用箭毒。后来知道不是所有南美箭毒都具有相同的成分,德国化学家 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。



图 1-1 箭毒的花叶和树

1811 年,英国的 Bancroft 和 Brodie 通过实验明确地证实,箭毒引起的动物死亡是使呼吸停止,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箭毒,将一头驴完全麻痹,肌肉松弛,呼吸停止达 2 h 多,其间使用一个插入气管导管,并用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。不过,是法国生理学家 Bernard 在 1857 年阐明了箭毒对神经肌肉传导的阻滞作用。Bernard 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,前肢肌肉不能够收缩,但后肢能够产生刺激后的收缩反应,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,刺激麻痹肢体的神经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。Bernard 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,一个不动的身躯静静地死去,而牺牲者始终具有意识,情感和智力一直存在,死亡者经历了最可怕和最可悲的死亡过程。但是,Bernard 未能正确说明他所观察到现象的确切机制,他认为箭毒的作用部位是在脊髓或脊髓的运动神经根。最终是他的学生 Vulpian 提出箭毒作用部位是神经肌肉接合部的运动终板。1934 年 Dale 和 Feldberg 证实了在神经肌肉传导中运动神经释放的乙酰胆碱引起肌肉收缩,两年后 Dale 和 Bacq 等人明确了箭毒能够阻断运动神经释放乙酰胆碱的作用,导致肌肉麻痹。这样南美洲印第安人使用的箭毒的奥秘最终被伦敦大学药学院的这些药理学家们彻底揭开了。

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的患者,1869 年已有记载,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。Gill 医师知道了箭毒能够缓解疼痛性痉挛后,从厄瓜多尔印第安人那里获取了这种药,并将这些药物带到了 Squibb 公司的研究室。内布拉斯加大学的 McIntyre 教授从这些样品中提取出了纯的箭毒,并将提取出的箭毒提供给了加拿大的麻醉科医师 Griffith。

1942 年 1 月 23 日加拿大的两位麻醉科医师 Griffith 和 Jonhson 在加拿大蒙特利尔的 Homeopathic 医院将箭毒制剂 Intocostrin(从厄瓜多尔获得的植物提取物的精制品)用于临床麻醉获得满意的效果,随后他们发表了在 25 例环丙烷和乙醚麻醉中使用箭毒制剂 Intocostrin 的经验。1943 年 Cullen 报道了 131 例全麻手术患者,给予了右旋筒箭毒碱,手术条件明显优于没有给予右旋筒箭毒碱的患者,从而正式确立了箭毒能够用于临床麻醉。

肌松药箭毒用于临床麻醉以前,为了获得肌肉松弛,满足外科医师手术的需要,是靠深麻醉。在那个年代是需要给予乙醚达到接近 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,在肌松药用于临床麻醉以前,老年患者、危重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。肌松药的临床应用,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。

临床麻醉中开始使用箭毒后,Griffith 曾明确指出,不应该没有区别地使用箭毒,没有经验的麻醉科医师是没有能力处理肌肉麻痹的患者的。不幸的是,临床麻醉没有能够完全遵循他的警言,几乎是没有区别地使用肌松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松药。由于对肌松药认识不够深入,使用肌松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,对手术结束后残余肌松作用的了解和重视不够,不知道拮抗残余肌松作用的重要性,在开始使用肌松药后,出现了因使用肌松药带来的问题。1954 年 Beecher 和 Todd 发表了他们的调查结果,表明使用肌松药后手术患者的死亡率比未给予肌松药的患者高出 6 倍。他们的论文发表后,肌松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松药、认真监测肌松药的作用并及时拮抗残余肌松药的作用,重视使用肌松药后的呼吸管理,进行了认真的讨论和深入研究,积累了肌松药使用的相当丰富经验,使得肌松药成为全身麻醉时需要使用的一类重要药物。正是因为有了肌松药和不断研制出来的吸入麻醉药和麻醉性镇痛药,才能够使老年患者 and 危重患者的复杂手术、复杂心脏手术和器官移植手术成为可能。

第三节 其他肌松药的合成和应用

1948 年合成琥珀胆碱,1952 年 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松药,是困难插管和紧急插管时,目前唯一被选用的肌松药。

1947 年合成了加拉碘铵(gallamine)以及随后半合成的二甲筒箭毒碱(dimethyltubocurarine),它们的作用时间和对心血管系统产生不良反应的特性都与右旋筒箭毒碱相似(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们在临床麻醉中的应用。

1967 年 Baird 和 Reid 首次将潘库溴铵用于临床。虽然潘库溴铵的作用时间与右旋筒箭毒碱相似,但潘库溴铵的肌松作用很强,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,而且还能够使血压有一定程度上的升高,很快潘库溴铵就替代了箭毒,成为临床麻醉中主要使用的肌松药,特别是在使用大剂量麻醉性镇痛药完成诱导时,更需要给予潘库溴铵来维持麻醉诱导时患者血压和心率的稳定。

潘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,冠脉旁路手术较瓣膜置换手术多,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松药。正是在冠心病患者全麻手术增多时的背景下,1980 年维库溴铵和哌库溴铵研制成功并用于临床,1991 年杜什氯铵(doxacurium)研制成功用于临床。

维库溴铵、哌库溴铵和杜什氯铵是对突触后烟碱样胆碱能受体作用高度专一的肌松药,它们在产生肌肉松弛的同时,不引起心血管系统功能的改变。因此,维库溴铵和哌库溴铵很快就成为临床麻醉中主要使用的肌松药,特别在冠心病患者全麻手术时,它们是首选的肌松药。杜什氯铵是目前作用时间最长的肌松药。

1982年研制出阿曲库铵。阿曲库铵独特的霍夫曼降解方式,引起了麻醉学家们的极大兴趣。更为重要的是阿曲库铵和维库溴铵这样中等作用时间肌松药的研制成功,满足了日常绝大部分全麻手术肌肉松弛的要求,完全改变了一味使用长作用时间肌松药的局面,大大地减少了术后残余的肌松作用,显著地提高了使用肌松药的安全性。阿曲库铵是十个同分异构体的混合物,研究证实,仅其中的顺阿曲库铵不引起组胺释放,1994年研制出顺阿曲库铵,1996年正式用于临床麻醉,进一步提高了中作用时间肌松药临床应用的安全性。

第四节 速效和短效肌松药的研制

去极化肌松药琥珀胆碱在产生肌肉松弛的同时,能够引起肌颤、肌强直、眼内压升高、胃内压升高、颅内压升高、血清钾升高和心律失常,能够对易感者触发恶性高热等不良反应。因此,药物化学家们一直在致力于开发起效快、作用时间短的非去极化肌松药,以替代琥珀胆碱。1988年研制出米库氯铵(mivacurium),1992年被正式用于临床麻醉,米库氯铵主要依赖于血浆中假性胆碱酯酶水解,作用时间与琥珀胆碱近似,但是其起效时间明显慢于琥珀胆碱。1989年研制出罗库溴铵,1994年正式将罗库溴铵用于临床麻醉,1997年进入我国。罗库溴铵起效快, $2 \times ED_{95}$ 起效时间为60~90s,心血管不良反应很小,其水溶液稳定,已经成为目前临床麻醉中主要应用的肌松药。但是罗库溴铵的作用时间为30~40 min,无法替代琥珀胆碱用于困难插管。1999年研制出用于临床麻醉的非去极化肌松药瑞库溴铵(rapacuronium),起效时间为60~90 s,作用时间10 min。它的起效时间和作用时间与琥珀胆碱极为相似,但是自瑞库溴铵用于临床麻醉至2001年,出现了21例严重支气管痉挛的病例,其中8例患者死亡,故在2001年3月19日瑞库溴铵被撤除市场,停止了它的临床应用。近年来研制出一个超短效的苄异奎啉类非去极化肌松药,暂定名为GW280430A,它的 ED_{95} 为0.19 mg/kg,2倍 ED_{95} 的起效时间60~90 s,它是在血浆经化学水解和与半胱氨酸结合后作用终止,其肌松作用的维持时间为5~10 min,给予其 $2.5 \times ED_{95}$ 后至今未观察到明显的不良反应。是否GW280430A最终能够替代琥珀胆碱,仍需要进一步的临床验证。

第五节 肌松药的拮抗药

五十多年来,我们是使用胆碱酯酶抑制剂来拮抗非去极化肌松药的残余作用,胆碱酯

酶水解乙酰胆碱效率极高,每一个胆碱酯酶在 1 min 内能完全水解 10^5 个分子的乙酰胆碱。胆碱酯酶抑制剂可逆性地抑制胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解,使得神经肌肉结合部乙酰胆碱的数量明显增加。遵循质量作用定律,乙酰胆碱数量显著增加后,将从烟碱样胆碱能受体置换出非去极化肌松药,使神经肌肉传导功能恢复正常,非去极化肌松药的作用终止。

但是,胆碱酯酶抑制剂对肌松药的深度阻滞是无效的。在我国用于拮抗非去极化肌松药的胆碱酯酶抑制剂是新斯的明,它达到峰值效应的时间是 7~10 min,作用持续时间为 60 min,如果给予肌松药的剂量较大,作用时间很长,即使应用新斯的明拮抗其残余肌松作用,仍然有发生“再箭毒化”的可能。另外,抑制了胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解后,数量增加的乙酰胆碱既作用于烟碱样胆碱能受体,同时也作用于毒蕈碱样胆碱能受体。毒蕈碱样胆碱能受体兴奋,会引起唾液分泌量增加,肠蠕动增强,心动过缓等不良反应。因此,在使用胆碱酯酶抑制剂拮抗非去极化肌松药时,必须同时给予毒蕈碱样胆碱能受体阻滞药(如阿托品等),才能够保证安全地拮抗残余肌松作用。

自 1997 年开始,英国的药理学家 Bom 研究将环糊精(cyclodextrins)衍生物制成肌松药的拮抗药。现已从 240 个环糊精衍生物中,选定了 γ 型直径为 0.79 nm 的环糊精衍生物作为氨基甾类肌松药的特异性拮抗药,并暂定名为 Org25969。

至今已经完成了 Org25969 的临床前动物实验、I 期、II 期和 III 期临床验证,先后已经有 700 余位志愿者和患者接受了 Org25969,临床应用结果显示,无论是刚刚给予罗库溴铵,还是给予大剂量、长时间罗库溴铵后,静脉注射 4 mg/kg Org25969 都能够在 3 min 时完全拮抗罗库溴铵的肌松作用,并且没有观察到 Org25969 引起明显的不良反应,对心率和血压无明显影响。

如果进一步经大样本的临床验证,同样显示 Org25969 能够迅速、完全、有效地拮抗氨基甾类肌松药的深度神经肌肉传导阻滞作用,将为我们更加安全、有效地使用肌松药提供重要的保证,也会大大地改变临床麻醉的现状,我们能够为外科手术及时提供必须的肌肉松弛,并且满意的肌肉松弛能够维持直至手术结束,手术结束后患者的神经肌肉传导功能能够迅速恢复正常。如果给予肌松药后发现患者属困难插管,可以让患者肌松作用迅速终止,维持正常自主通气,保证患者的安全,使困难插管不再成为危及患者生命的可怕局面。肌松药作用能够及时终止,就能够真正地实现快通道麻醉。

第六节 肌松药在我国的应用

在我国,特别是基层医院,长期以来应用部位麻醉(椎管内阻滞和臂丛、颈丛等神经丛阻滞)完成着大量的临床麻醉。部位麻醉不需要肌松药就能够获得满意的肌肉松弛。因此,我国肌松药的应用量,远远低于发达国家。