

不同剂量顺阿曲库铵预处理对琥珀胆碱所致肌颤和肌痛的影响

张冬生 张 莹 张 转 刘旭红 睦 伟 孙建宏

摘 要 **目的** 探讨不同剂量顺阿曲库铵预处理对琥珀胆碱所致肌颤和肌痛的影响。**方法** 择期全身麻醉下行腹腔镜胆囊切除术患者 90 例,根据顺阿曲库铵不同预处理剂量分为 I 组(0.005mg/kg)、II 组(0.01mg/kg)、III 组(0.02mg/kg)共 3 组,每组 30 例。使用预处理药后 3.5min 时静脉注射全身麻醉诱导药物,4.5min 时行 4 个成串刺激(train of four, TOF)监测,5min 时静脉注射琥珀胆碱 1.5mg/kg,6.5min 时行气管插管。监测注射顺阿曲库铵后不良反应的发生、各组肌颤程度、气管插管条件、TOF 最大抑制及 20% 恢复时间、以及术后 24h 肌痛程度的变化。**结果** III 组肌颤显著减轻($P < 0.05$),其余两组肌颤差异无统计学意义($P > 0.05$);各组气管插管条件、TOF 最大抑制及 20% 恢复时间差异均无统计学意义($P > 0.05$);术后 24h 各组均发生肌痛,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。III 组于 3min 时产生暂时性复视及睁眼困难($P < 0.05$)。**结论** 在给予琥珀胆碱前 5min 时,预先注射 0.02mg/kg 顺阿曲库铵可显著减轻琥珀胆碱所致肌颤,不影响其肌松效应及气管插管条件,对术后 24h 肌痛无显著影响,但可产生暂时性复视及睁眼困难等不良反应。

关键词 顺阿曲库铵 琥珀胆碱 肌颤 肌痛

中图分类号 R614.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.033

Effects of Pretreatment with Different Doses of Cisatracurium on Succinylcholine – induced Fasciculations and Myalgia. Zhang Dongsheng, Zhang Luo, Zhang Zhuan, et al. Department of Anesthesiology, Yangzhou No. 1 Peoples' Hospital, Jiangsu 225012, China

Abstract **Objective** To compare the effects of different doses of cisatracurium pretreatment on succinylcholine – induced fasciculations and myalgia. **Methods** Ninety patients scheduled for laparoscopic cholecystectomies were equally randomized into three groups to receive pretreatment of 0.005, 0.01, and 0.02mg/kg cisatracurium, respectively. After the pretreatments, general anesthesia was induced 3.5min later, train of four stimulation was monitored 4.5min later, succinylcholine 1.5mg/kg was injected 5min later, and endotracheal intubation was implemented 6.5min later. Side effects of cisatracurium, intensity of fasciculations, intubating conditions, time and extent to maximal depression of twitch and time for its recovery to 20% of control value, and severity of myalgia at 24 hours postoperatively were recorded. **Results** Fasciculations were alleviated significantly after the cisatracurium pretreatment of 0.02mg/kg than the other two doses ($P < 0.05$). Intubating conditions, time and extent to maximal depression of twitch, time for its recovery to 20% of the controls, and incidence of myalgia at 24h postoperatively had no significant changes among the three groups ($P > 0.05$). Transient diplopia and difficulty to open eyes emerged after pretreatment of 0.02mg/kg cisatracurium. **Conclusion** The pretreatment of 0.02mg/kg cisatracurium given 5 minutes before succinylcholine injection could alleviate succinylcholine – induced fasciculations without influence on muscle relaxation effects and endotracheal intubating conditions, but did not affect the occurrence of myalgia at 24h postoperatively, and might produce transient diplopia and difficulty to open eyes.

Key words Cisatracurium; Succinylcholine; Fasciculation; Myalgia

琥珀胆碱具有价格低廉、起效及恢复迅速、肌松作用完善以及代谢物无毒等优点,但可引起肌颤及术后肌痛等不良反应^[1]。为减少肌颤所带来的创伤,小剂量非去极化肌松药的预处理常被用于减轻其不良反应^[2]。顺阿曲库铵是一种苄异喹啉类中时效非去极化肌松药,不依赖肝肾代谢和排泄、无组胺释放

及心血管不良反应^[3]。有关顺阿曲库铵的有效预处理方法及效果报道较少,本研究观察不同剂量顺阿曲库铵预处理对琥珀胆碱诱导所致肌颤及术后肌痛等方面的影响,为更合理地用药提供依据^[4,5]。

资料与方法

1. 临床资料:本研究通过笔者医院伦理委员会审批,所有患者术前均已签署知情同意书,选择拟在气管插管全身麻醉下行腹腔镜胆囊切除术患者 90 例,患者年龄 20 ~ 60 岁,体重 50 ~ 80kg,身高 150 ~

180cm,ASA 分级 I 或 II 级,无酸碱失衡及电解质紊乱,无神经肌肉传递功能障碍,肝肾功能正常。伴有心血管疾病、糖尿病、高钾血症、眼内压增高、颅内压增高、胃食管反流、困难气道、恶性高热、神经肌肉疾病、及术前服用可能影响神经肌肉功能的药物等患者被排除在外。本研究为随机、双盲、对照研究,根据顺阿曲库铵不同预处理剂量,将患者分为 3 组,每组 30 例:Ⅰ组 0.005mg/kg 顺阿曲库铵;Ⅱ组 0.01mg/kg 顺阿曲库铵;Ⅲ组 0.02mg/kg 顺阿曲库铵,各组预处理药物均用生理盐水稀释至 5ml。所有麻醉药物均由 1 名资深麻醉医师配置,麻醉药物的使用以及所有结果的观察与记录均由未知分组情况的麻醉医师执行。

2. 试验方法:患者均无术前用药,入手术室后行血压、心电图及脉搏氧饱和度监测,常规建立左上肢静脉通路,用于输入液体及注射药物。静脉注射预处理药时开始计时为 0min,并予以面罩吸氧,3min 时观察并记录有无复视、睁眼困难、伸舌困难、吞咽困难、呼吸困难等副作用,以及能否抬头 5s,3.5min 时分别给予咪达唑仑 0.025mg/kg、丙泊酚 1.5~2mg/kg,芬太尼 3~4μg/kg。采用芬兰 Datex-Ohmeda S/5 紧凑型麻醉监护仪监测肌松,刺激电极位于输液侧前臂近腕尺侧,记录电极位于拇指端大鱼际隆起处皮肤上。由仪器发出阈上电流,采用 4 个成串刺激(train of four,TOF),每个成串刺激的间距时间为 20s,于 4.5min 患者入睡后开始监测,记录 TOF 最大抑制及恢复至 20% 的时间。5min 时给予琥珀胆碱 1.5mg/kg(稀释至 5ml,注射时间为 5s),6.5min 时行气管插管机控呼吸(呼气末二氧化碳维持于 35~45mmHg),插管后追加芬太尼 2μg/kg,静脉泵入丙泊酚 4~6mg/(kg·h)、瑞芬太尼 10~15μg/(kg·h),吸入七氟烷 2%~3%,维持生命体征的变化在基础值的±20%内。TOF 恢复至 20% 时静脉注射顺阿曲库铵 0.2mg/kg,术中 TOF>0 时静脉追加注射顺阿曲库铵 0.05mg/kg。术毕,气腹放气前,于胆囊床喷洒 0.5% 罗哌卡因 8ml,放气后缝合切口前于脐部切口及左上腹部切口均局部浸润注射 0.5% 罗哌卡因 4ml,于右上腹部两切口处分别局部浸润注射 0.5% 罗哌卡因 2ml。术后如出现严重切口疼痛,静脉注射哌替啶 1mg/kg 以缓解疼痛。

3. 评价指标:(1)肌颤程度:注射琥珀胆碱后,观察并记录肌颤程度,分为 4 级^[4]:0(无肌颤);1(轻微肌颤,眼部、脸部、颈部或手指细微颤动,没有四肢

活动);2(中度肌颤,发生于 2 处以上的、比轻微肌颤较紧张的肌肉颤动,或者发生躯体或四肢的活动);3(严重肌颤,剧烈的、持续的、广泛的肌颤,可能需制动处理)。(2)气管插管条件:分为 4 级^[6]:1(很好,下颌松弛良好、声带开启不动、并且插管时无反应);2(好,下颌松弛良好、声带开启不动、插管时有轻微反应);3(一般,下颌较松弛、声带活动、插管时伴有咳嗽或呛咳反应);4(差,下颌不松弛或声带关闭,插管不成功)。(3)肌痛情况:记录术后 24h 颈、肩、胸、背、小腿及大腿各部位肌痛情况,分为 4 级^[6]:0(无肌痛);1(轻微肌痛,轻微肌肉僵硬限于 1 个身体部位);2(中度肌痛,患者自诉肌肉僵硬或肌痛,可能需使用镇痛药);3(严重肌痛,全身肌肉严重僵硬及疼痛,需镇痛药)。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料比较采用方差分析,等级资料比较采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组患者基本情况:Ⅰ组及Ⅲ组分别有 2 例及 1 例患者因术中临时改为经腹手术而退出本研究,共有 87 例患者完成本研究。各组间年龄、性别、身高、体重及手术时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 各组患者一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

一般资料	Ⅰ组	Ⅱ组	Ⅲ组
年龄(岁)	54 ± 8	50 ± 9	51 ± 10
性别(男性/女性)	12/16	14/16	12/17
身高(cm)	164 ± 5	165 ± 7	166 ± 7
体重(kg)	67 ± 8	66 ± 13	67 ± 10
手术时间(min)	73 ± 19	72 ± 21	76 ± 18
例数	28	30	29

2. 不良反应的发生:各组患者中,仅Ⅲ组于 3min 时产生暂时性复视及睁眼困难,无其他不良反应发生。

3. 预处理药物对肌颤搐的影响:各组 TOF 最大抑制及恢复至 20% 的时间各组之间差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。行气管插管时,各组 TOF 均已降至 0。

4. 各组患者肌颤情况:Ⅲ组肌颤的发生率(17.2%)显著低于Ⅰ组(82.1%)和Ⅱ组(83.3%)($P < 0.05$)。各组肌颤程度分别为Ⅰ组 2(0~3),Ⅱ组 2(0~3)、Ⅲ组 0(0~2)。Ⅰ、Ⅱ组均发生明显肌

表2 预处理药物对肌颤搐的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	TOF ₁	TOF ₂	TOF _{max} (%)
I 组	5.81 ± 0.14	12.95 ± 1.25	62.13 ± 11.57
II 组	5.91 ± 0.23	12.25 ± 1.28	59.00 ± 12.79
III 组	6.10 ± 0.19	11.93 ± 1.33	61.40 ± 9.73

TOF₁: TOF 最大抑制时间; TOF₂: TOF 恢复至 20% 的时间; TOF_{max}: 肌颤搐最大抑制程度

颤, 两组之间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 I、II 组比较, III 组肌颤程度显著减轻, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表3 各组患者肌颤程度及发生率 [$n(\%)$]

肌颤程度	I 组	II 组	III 组 * [#]
0 (无肌颤)	5 (17.9)	5 (16.7)	24 (82.8)
1 (轻微肌颤)	3 (10.7)	3 (10)	2 (6.9)
2 (中度肌颤)	14 (50.0)	15 (50.0)	3 (10.3)
3 (严重肌颤)	6 (21.4)	7 (23.3)	0 (0)
总发生率 (%)	28 (82.1)	30 (83.3)	29 (17.2)

与 I 组比较, * $P < 0.05$; 与 II 组比较, [#] $P < 0.05$

5. 各组患者气管插管条件: 各组患者气管插管级别分别为 I 组 1 (1~2)、II 组 1 (1~3)、III 组 1 (1~3)。各组之间相比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 4。

表4 各组患者气管插管条件 [$n(\%)$]

级别	I 组	II 组	III 组
1 (很好)	26 (92.9)	24 (80.0)	21 (72.4)
2 (好)	2 (7.1)	4 (13.3)	4 (13.8)
3 (一般)	0 (0)	2 (6.7)	4 (13.8)
4 (差)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
总计	28	30	29

6. 术后肌痛: 各组患者术后 24h 均未发生严重肌痛。肌痛级别分别为 I 组 1 (0~2)、II 组 0 (0~2)、III 组 0 (0~2); 各组之间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 5。

表5 各组患者术后 24h 肌痛程度及发生率 [$n(\%)$]

肌痛程度	I 组	II 组	III 组
0 (无肌痛)	13 (46.4)	16 (53.3)	17 (58.6)
1 (轻微肌痛)	11 (39.3)	8 (26.7)	8 (27.6)
2 (中度肌痛)	4 (14.3)	6 (20.0)	4 (13.8)
3 (严重肌痛)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
总发生率	28 (53.6)	30 (46.7)	29 (41.4)

讨 论

本研究预先注射不同剂量顺阿曲库铵, 观察其对琥珀胆碱所致肌颤及肌痛的影响, 发现在使用琥珀胆碱前 5min 时, 预先注射 0.02mg/kg 顺阿曲库铵可显著减轻琥珀胆碱所致肌颤, 减轻肌颤所带来的创伤, 且不影响其肌松效应及气管插管条件, 但可产生暂时性复视及睁眼困难等不良反应, 对术后 24h 肌痛无显著影响。

琥珀胆碱的起效快速、作用短暂以及肌松完善等优点使其成为快速诱导气管插管时的首选肌松药^[7,8]。该药物也常被用于日间麻醉、短小手术麻醉, 以及急诊情况下气管插管^[9]。其阻滞特点为肌震颤后松弛, TOF 无衰减, 为非去极化肌松药所拮抗, 但其引起的肌震颤可使胃内压、眼压和颅内压升高, 血钾增高以及术后肌痛等。琥珀胆碱与神经肌肉接头处突触前膜胆碱能受体结合, 使运动神经终端产生持续性去极化, 导致肌纤维成束收缩, 可能是其引起肌颤发生的主要原因^[10]。该药物所致肌颤及肌痛等不良反应限制了其临床应用。

很多药物被用来减轻琥珀胆碱所引起的肌颤及肌痛^[2]。预先注射小剂量非去极化肌松药、利多卡因、地西泮、硫酸镁、大剂量丙泊酚, 以及小剂量琥珀胆碱等, 在一定程度上可减轻肌颤及术后肌痛等不良反应^[10~15]。顺阿曲库铵是中时效非去极化肌松药, 主要经 Hofmann 降解, 无剂量依赖的组胺释放, 在临床上广泛应用^[16]。该药物对突触前膜胆碱能受体的阻滞作用可能是其减轻琥珀胆碱所致肌颤的机制。非去极化肌松药的预处理量及其与琥珀胆碱使用的间隔时间对琥珀胆碱所致肌颤有很大的影响^[4]。有关顺阿曲库铵减轻琥珀胆碱所致肌颤的有效预处理剂量及预处理时间, 还未见报道。本研究发现, III 组中预先注射 0.02mg/kg 顺阿曲库铵可显著减轻琥珀胆碱所致肌颤, 从而减少肌颤所带来的创伤, 其作用显著优于 I、II 组, 可能是由于这两组所用顺阿曲库铵的预处理量不足以阻滞神经肌肉接头突触前膜胆碱能受体所致。Joshi 等^[4]报道, 0.01mg/kg 顺阿曲库铵对琥珀胆碱所致肌颤的作用与生理盐水对照组无差异, 与本研究结果一致。与本研究不同的是, True 等^[5]报道, 0.02mg/kg 顺阿曲库铵不能有效抑制琥珀胆碱所致肌颤, 则可能是由于其研究中预处理时间早于本研究中预处理时间所致。由于顺阿曲库铵起效较慢, 经 3~5min 作用达高峰, 本研究于使用琥珀胆碱前 5 min 时预先注射顺阿曲库铵, 使其发挥最大效应, 此时使用琥珀胆碱, 可能对其所致肌颤作用

达到了最大程度的抑制^[17]。

琥珀胆碱所致术后肌痛发生率约为 5% ~ 85%^[4]。术后肌痛的发生可能与患者年龄、性别、手术类型、及术后下床活动时间等有关。有关琥珀胆碱所致肌颤和术后肌痛的关系,一直有争议。有研究认为肌束震颤所引起的剪切力对肌梭产生的损伤,可能与肌痛的发生有关^[4]。有关非去极化肌松药对肌痛的缓解作用,也一直有争议^[4]。本研究发现,术后 24h 各组均发生了一定程度的肌痛,顺阿曲库铵的预处理对肌痛的减轻无显著作用。本研究中,对所有患者均行胆囊床罗哌卡因喷洒及腹部切口处浸润注射,以减轻患者术后切口疼痛,并减少因切口疼痛对肌痛评估所造成的干扰^[18]。

因非去极化肌松药的预处理,有可能对琥珀胆碱的肌松效应产生影响,由此而影响气管插管条件^[8]。本研究采用 1.5mg/kg 的琥珀胆碱,以利于气管插管操作^[19]。本研究发现,不同剂量顺阿曲库铵预先注射,对琥珀胆碱的起效时间及维持时间均无明显影响,且对气管插管时肌松程度无显著影响。Joshi 等^[4]报道,使用非去极化肌松药预处理后,对各组插管条件无显著影响,与本研究一致。本研究于预先注射顺阿曲库铵后 5min 时使用琥珀胆碱,于 6.5min 时行气管插管,时间均迟于 Martin 等^[20]的报道,行气管插管时,TOF 均已降至 0。

低剂量的非去极化肌松药预处理可引起一系列的不良反应,包括复视、睁眼困难、呼吸困难、吞咽困难、及胃内容物的误吸等^[4]。本研究发现,除Ⅲ组患者于预先注射顺阿曲库铵 3min 时出现暂时的复视及睁眼困难外,无其他不良反应的显著发生。Ⅲ组分别有 3 例患者发生暂时性复视、2 例患者发生暂时性睁眼困难,无其他不良反应的发生。Ⅰ、Ⅱ组无任何不良反应的发生。

综上所述,在给予琥珀胆碱前 5min 时,预先注射 0.02mg/kg 顺阿曲库铵可显著减轻琥珀胆碱所致肌颤,且不影响气管插管条件及琥珀胆碱的肌松效应,但可产生暂时性复视及睁眼困难等并发症,对术后 24h 肌痛无明显影响。

参考文献

- Lee C, Katz RL. Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents; so long, neostigmine! So long, sux! [J]. *J Crit Care*, 2009, 24(1): 43 - 49
- Wong SF, Chung F. Succinylcholine - associated postoperative myalgia [J]. *Anaesthesia*, 2000, 55(2): 144 - 152
- Dieye E, Minville V, Asehnoune K, et al. Pharmacodynamics of cisatracurium in the intensive care unit: an observational study [J].

- Ann Intensive Care*, 2014, 4(1): 3
- Joshi GP, Hailey A, Cross S, et al. Effects of pretreatment with cisatracurium, rocuronium, and d - tubocurarine on succinylcholine - induced fasciculations and myalgia: a comparison with placebo [J]. *J Clin Anesth*, 1999, 11(8): 641 - 645
- True CA, Carter PJ. A comparison of tubocurarine, rocuronium, and cisatracurium in the prevention and reduction of succinylcholine - induced muscle fasciculations [J]. *AANA J*, 2003, 71(1): 23 - 28
- Harvey SC, Roland P, Bailey MK, et al. A randomized, double - blind comparison of rocuronium, d - tubocurarine, and "mini - dose" succinylcholine for preventing succinylcholine - induced muscle fasciculations [J]. *Anesth Analg*, 1998, 87(3): 719 - 722
- Lien CA. Development and potential clinical impairment of ultra - short - acting neuromuscular blocking agents [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(Suppl 1): i60 - 71
- Motamed C, Philippe D. The effect of defasciculating doses of pancuronium and atracurium on succinylcholine neuromuscular blockade [J]. *Anesth Pain Med*, 2014, 4(4): e18488
- Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 16(2): CD002788
- Ahsan B, Rahimi E, Moradi A, et al. The effects of magnesium sulphate on succinylcholine - induced fasciculation during induction of general anaesthesia [J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64(10): 1151 - 1153
- Battelle G. Which muscle relaxants should be used in day surgery and when [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(6): 600 - 605
- Amornyotin S, Santawat U, Rachatamukayanant P, et al. Can lidocaine reduce succinylcholine induced postoperative myalgia? [J]. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85(Suppl 3): S969 - 974
- Hassani M, Sahraian MA. Lidocaine or diazepam can decrease fasciculation induced by succinylcholine during induction of anesthesia [J]. *Middle East J Anaesthesiol*, 2006, 18(5): 929 - 931
- Sakuraba S, Serita R, Kosugi S, et al. Pretreatment with magnesium sulphate is associated with less succinylcholine - induced fasciculation and subsequent tracheal intubation - induced hemodynamic changes than precurarization with vecuronium during rapid sequence induction [J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2006, 57(3): 253 - 257
- Kararmaz A, Kaya S, Turhanoglu S, et al. Effects of high - dose propofol on succinylcholine - induced fasciculations and myalgia [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(2): 180 - 184
- Liu X, Kruger PS, Weiss M, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in critically ill patients with severe sepsis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(5): 741 - 749
- Xiaobo F, Jianjuan K, Yanlin W. Comparison of the variability of the onset and recovery from neuromuscular blockade with cisatracurium versus rocuronium in elderly patients under total intravenous anesthesia [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(7): 676 - 680
- Liu YY, Yeh CN, Lee HL, et al. Local anesthesia with ropivacaine for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(19): 2376 - 2380
- Raman SK, San WM. Fasciculations, myalgia and biochemical changes following succinylcholine with atracurium and lidocaine pretreatment [J]. *Can J Anaesth*, 1997, 44(5 Pt 1): 498 - 502
- Martin R, Carrier J, Pirlet M, et al. Rocuronium is the best non - depolarizing relaxant to prevent succinylcholine fasciculations and myalgia [J]. *Can J Anaesth*, 1998, 45(6): 521 - 525

(收稿日期: 2015 - 12 - 15)

(修回日期: 2015 - 12 - 29)