

依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的机制及预防最新进展

徐金富 余睿^(通讯作者) 曾庆繁 曾昭彦 陆易权 陈筑梅

贵州医科大学附属白云医院, 贵州 贵阳市 550000

摘要: 依托咪酯因其起效迅速、诱导血流动力学平稳已成为临床上较为常用的静脉麻醉药, 其所致肌阵挛也随即变为常见的副作用, 对危重患者的影响是巨大的。文章就预防依托咪酯所致肌阵挛的药物方法、作用机制、肌阵挛分级等方面进行综述, 为其临床运用提供参考。

关键词: 依托咪酯; 肌阵挛; 肌松药; 阿片受体镇痛药

0 引言

依托咪酯为一种非巴比妥类镇静、催眠麻醉药物, 于20世纪70年应用于临床, 在全麻诱导中运用诸多, 其原因在于对血流动力学影响较小的特点^[1]。该药除对循环影响小的特点外, 还具有起效迅速、诱导平稳、呼吸影响小等特点, 据此其非常适用于血流动力学不稳定、心脏储备功能较差、低血容量患者的全麻诱导用药。但依托咪酯在诱导过程中常出现肌阵挛, 发生率大于50%。肌阵挛会导致高血压、心动过速, 对于饱胃患者还会增加反流、误吸的风险。目前研究发现, 用以预防依托咪酯所致肌阵挛的药物除传统阿片类药物、非去极化肌松药、苯二氮卓类药物外, 现阶段新型药物布托啡诺、纳布啡、瑞马唑仑等也具有较好的预防作用, 各种预防方法各有利弊, 本文依据依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的机制和预防研究展开综述。

1 依托咪酯全麻诱导期所致肌阵挛机制研究

首先, 多项研究表明依托咪酯可导致脊髓上或大脑皮层水平的抑制, 但对脊髓或皮质下结构的去抑制^[2], 这是肌阵挛的重要原因。其次, 当依托咪酯调节 γ -氨基丁酸A受体时, 中脑网状激活系统中的抑制性神经元回路可以比兴奋性回路更早受到抑制。同时, 急性或迟发性肌阵挛很可能与注射依托咪酯后的钙通道和细胞内钙离子水平有关。^[3]而依托咪酯也可能与钾通道和钠离子通道蛋白的抑制有关, 它在动作电位的形成、影响电信号的传输、控制起始肌阵挛运动以及癫痫易感性方面发挥着重要作用。最后依托咪酯引起的肌阵挛是否与癫痫样活动相关仍存在争议, 因为肌阵挛期间没有异常脑电图活动。

2 依托咪酯全麻诱导期所致肌阵挛预防研究

目前国内外对依托咪酯诱导期所致肌阵挛的预防研究主要在药物预防。其涵盖镇痛药、肌松药、静脉麻醉药、镇静药等。

2.1 静脉麻醉药: 异丙酚

Feng Y^[5]等通过Meta分析证据表明, 0.25~2 mg/kg 异丙酚联合依托咪酯可减轻依托咪酯诱发的肌阵挛的发生和严重程度, 并降低术后恶心呕吐(PONV)的发生率, 其机制考虑为异丙酚通过 γ -氨基丁酸受体降低中枢神经系统的兴奋性, 并增加大脑伏核中的多巴胺水平从而降低肌阵挛发生率。此外 Srilata Moningi,^[6]等发现依托咪酯和异丙酚预充除减少肌阵挛发生率外, 还具有诱导药物剂量减半和血流动力学稳定性等好处。但二者具体按怎样方案合用效果才是最佳的研究尚少, 且尚无统一论。

2.2 阿片类镇痛药(舒芬太尼、瑞芬太尼、芬太尼)

传统阿片类药物预防全麻诱导期依托咪酯所致肌阵挛的发现较早, 目前已明确的能降低肌阵挛发生率的传统的阿片类药物包括舒芬太尼、芬太尼、瑞芬太尼等^[7]。但其抑制肌阵挛发生的机制尚无定论。部分学者考虑可能为阿片类药物作用于中枢神经网状激动系统, 促使纹状体多巴胺含量增加, 通过竞争多巴胺受体, 在与依托咪酯竞争时占优势, 进而减少依托咪酯所致肌阵挛。临床运用当中, 使用100g 芬太尼、1ug/kg 瑞芬太尼和0.3ug/kg 舒芬太尼预给药可使肌阵挛的发生率分别降至33%、6.7%、和0, 阿片类药物的预给药均能从一定程度上抑制肌阵挛。但该类药品存在恶心、呕吐、呼吸抑制等风险, 提前给药患者舒适度将受到一定影响, 在短效手术、镇痛需求不高手术中, 一定剂量范围内, 随此类药物使用量增加, 肌阵挛发生率可显著降低, 但呼吸抑制、恶心、呕吐等副作用却随之升高。

2.3 利多卡因

由于利多卡因具有降低中枢神经系统的兴奋性。Gupta P 和 Gupta M^[8]运用不同剂量的利多卡因(0.5 mg/kg、1 mg/kg 和 1.5 mg/kg)来比较预防肌阵挛的效果, 发现不同

剂量利多卡因均可降低肌阵挛发生率,但存在封顶效应,利多卡因 1 mg/kg 预注发生率降低效果最佳,且副作用最小。

2.4 肌松药

大量国内外研究发现非去极化肌松药可显著降低依托咪酯所致肌阵挛的发生率,其机制可能为占用神经肌肉接头受体,阻断神经肌肉兴奋传递从而使肌肉松弛,抑制肌阵挛的发生,以甾类代表药物和苄异喹啉类代表药物进行说明。

2.4.1 罗库溴铵

研究发现依托咪酯给药前 3min 预给罗库溴铵 0.6mg/kg 肌阵挛发生率仅为 25%,而对照组(生理盐水)的发生率则高达 63%。此外,相同剂量不同时间段给药效果也不同,在依托咪酯诱导前、后分别给予 0.3mg/kg 的罗库溴铵,与依托咪酯诱导后给予罗库溴铵 0.6mg/kg 相比较,肌阵挛的发生率降低了 64%^[9]。

2.4.2 阿曲库胺

阿曲库胺为苄异喹啉类肌松药,其代谢途径为霍夫曼消除,临床上肝、肾功能不全者运用十分广泛。Navid Nooraei^[10]等学者发现使用阿曲库胺(ED95 的 20% × kg)在依托咪酯诱导前 2min 预注,可有效预防依托咪酯所致肌阵挛。值得一提的是,若预注量不足其肌阵挛发生率会升高,但增加预注量可能会加大其副作用。故临床上我们仍需要就精细化、个体化用药上加深研究。

2.5 特殊镇痛药

随着人们对镇痛需求的提高,需要对阿片受体中的一个或多个受体发挥作用,然而就有学者发现当 κ 受体被激活后,可产生一定的抗惊厥作用,其作用机制考虑为 N-甲基-D-天冬氨酸通道、 γ -氨基丁酸 A / 苯二氮卓 / 氯离子通道受体复合物和 γ -氨基丁酸受体作用有关^[11]。也正因此类药物具备抗惊厥作用,故考虑其可以预防依托咪酯所致肌阵挛。

2.5.1 地佐辛

地佐辛作为一种新型阿片类受体激动-拮抗剂,能激活 κ 受体,并激活部分 δ 受体,从而能够起到镇痛与抗惊厥作用。研究发现 0.1mg/kg 地佐辛可明显减轻依托咪酯导致的肌阵挛,且同 0.3 μ g/kg 舒芬太尼预给药所减少依托咪酯导致的肌阵挛发生率相当。

2.5.2 羟考酮

羟考酮属于阿片双受体激动药,当激活 U 受体可作用于 γ -氨基丁酸(GABA)受体,减少 GABA 释放抑制

肌阵挛; κ 受体对化学刺激引起的疼痛有较强的镇痛作用,并具备较强的抗惊厥作用。Wei Wang^[12]等研究发现依托咪酯给药前 2 分钟静脉注射 0.1 mg/kg 羟考酮可预防依托咪酯诱导的肌阵挛。

2.5.3 布托啡诺

布托啡诺及其主要代谢产物可激动 κ -阿片受体,对 U-受体则具激动和拮抗双重作用。它主要与中枢神经系统中的这些受体相互作用间接发挥其药理作用包括镇痛作用。Gulabani^[13]等研究证明诱导前 2 分钟预给布托啡诺 15ug/kg 可有效降低依托咪酯所致肌阵挛发生率。此外布托啡诺还可以减轻依托咪酯诱发肌阵挛的强度,而不会引起术后恶心、呕吐和头晕。

2.5.4 纳布啡

纳布啡系 κ 受体激动剂和部分 μ 拮抗剂,因部分拮抗 μ 受体,因而具备提供镇痛作用而没有纯激动剂的不良反应。特别是肌肉僵硬和呼吸抑制。郭永波^[14]等发现预给药纳布啡可预防依托咪酯诱导的肌阵挛发生,但两项研究均未得出最佳给药方案。

2.6 苯二氮卓类药物(咪达唑仑、瑞马唑仑)

有研究表明,苯二氮卓类药物可抑制肌阵挛的发生,其机制考虑为该类药物,小剂量就可以抑制延脑网状结构对脊髓运动神经元的易化影响,出现肌肉松弛作用从而抑制或减轻肌阵挛。传统代表药物咪达唑仑在临床上运用已十分成熟,新型瑞马唑仑也逐渐为临床所熟知。

其中 Chengmao Zhou^[15]等做了有关咪达唑仑预防依托咪酯的荟萃分析,纳入 1990-2016 年相关文献报道,经分析后得出咪达唑仑是可有效预防依托咪酯所致肌阵挛。瑞马唑仑作为新型的苯二氮卓类药物,具有起效快、时间短、呼吸抑制轻微的作用,已广泛运用于临床诱导。韩宝佳^[16]等发现,瑞马唑仑可有效预防依托咪酯所致肌阵挛,在预防老年男性和女性患者依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的 ED50 分别为 0.12mg/kg 和 0.17mg/kg。

2.7 其它

2.7.1 右美托咪定

Gojendra Rajkumar^[14]研究发现右美托咪定 0.2-1ug/kg 诱导前 3 分钟预注可有效缓解依托咪酯诱导期所致肌阵挛,其中以 0.5ug/kg 预注效果最佳,且心率、血压影响轻微,它同利多卡因在预防依托咪酯诱发的肌阵挛方面效果相当。廖国平^[17]等行 Meta 分析发现,通过研究发现预注右美托咪定在轻度、中度、重度肌阵挛的发生率上均明显降低。现右美托咪定对预防依托咪酯所致肌阵挛的机制尚

不明确,但部分学者考虑其机制与该药对人体存在镇静、镇痛、抗焦虑作用有关。

2.7.2 镁剂

研究发现硫酸镁是非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,其肌阵挛抑制作用被认为与抑制中枢神经系统 NMDA 受体活性有关,依托咪酯诱导麻醉前 90 秒使用硫酸镁 30mg/kg 可有效降低依托咪酯诱导所致肌阵挛,其发生率约为 24%。研究发现硫酸镁 60mg 预处理后肌阵挛的发生率为 26%,然而效果也因研究而异, Sedighinejad^[18]等人的研究中,发生率却达到了 86%。硫酸镁相比阿片类药物对预处理肌阵挛症状的减少有所不如。因此不难发现,硫酸镁对抑制肌阵挛有用、且能降低肌阵挛的严重程度,对循环也存在保护作用,但抑制肌阵挛的最佳给药方案却有待进一步研究。

2.7.3 纳美芬

纳美芬是一种半合成阿片受体激动-拮抗剂,对 μ 和 δ 受体具有拮抗活性,对 κ 受体具有部分激动活性,可有效预防芬太尼等阿片类药物引起的一系列副作用恶心、呕吐、头晕或麻醉诱导期的窒息和胸壁僵硬等。值得一提的是 Moore LR 和 Franchitto N 等^[19]发现在纳美芬预处理后未发现麻醉诱导中依托咪酯所致的肌阵挛。之后单刚、卢浩^[20]等人研究发现,通过对 150 名患者在全麻给予依托咪酯诱导麻醉前 3 分钟随机接受 0.25ug/kg 纳美芬、1ug/kg 芬太尼。发现纳美芬组肌阵挛的发生率显著低于芬太尼组。当然,虽然纳美芬具有预防肌阵挛发生的作用,但其也存在对 μ 和 δ 受体具有拮抗活性,术前使用患者也将存在镇痛不足的情况,需酌情利弊。

2.7.4 格拉司琼

Alipour M^[21]研究接受格拉司琼 40 μ g/kg 的组同接受舒芬太尼 0.2 μ g/kg 的组比较。患者在依托咪酯诱导前 2min 接受这些药物作为预处理。注射 0.3mg/kg 依托咪酯后,格拉司琼比舒芬太尼更能降低肌阵挛运动的强度和发生率,但该研究比较单一,国内外缺乏相关方面研究,作用机制尚不明确,考虑与该药为 5-羟色氨受体拮抗剂,对中枢神经系统具有一定抗焦虑作用有关。

3 依托咪酯全麻诱导期所致肌阵挛预防药物对比

理想的预防全麻诱导期依托咪酯所致肌阵挛的药物,应该是短效的、对循环、呼吸、苏醒及恶心、呕吐影响较小,且适用人群及适用手术广泛。中重肌阵挛是最常见的临床问题,国内学者张康达等^[22],便依据相关干预措施,做了一个荟萃分析,通过关注各种干预措施对中重度肌阵

挛的预防和治疗效果。对于预防中度至重度肌阵挛的有效性,通过该研究的 SUCRA 值(优先概率排名曲线)的基础上进行相应预防肌阵挛有效性排名:依托咪酯> μ -受体激动剂> κ -受体激动剂>利多卡因>苯二氮卓类>右美托咪定>肌肉松弛剂。

4 展望

综上所述,依托咪酯做为临床上较为常用静脉麻醉药,其肌阵挛已成为最常见并发症,我们需要及早抑制该副作用。本文提出了静脉麻醉药、阿片受体激动剂、肌松药、右美托咪定等药物用来预防依托咪酯所致肌阵挛。也给出了对应有效性的排名,但还需注意该排名旨在单一比较,临床上其单一用药的副作用也将被突出,且缺少最佳给药方案及相关作用机制。我们可考虑协同用药,即减少单一用量大带来的副作用,也可提高了因用药不足所致的效果不佳的情况。但该类协同用药方案研究尚少,仍需加强。

参考文献:

- [1]FORMAN SA. Clinical and molecular pharmacology of etomidate[J]. Anesthesiology,2011,114(3):695-707.
- [2]刘荣芳,周华成,刘金锋,预防依托咪酯诱发肌颤的研究进展,临床麻醉学杂志,2014(2):198-200.
- [3]Feng Y, Chang P, Kang Y, et al. Etomidate-induced myoclonus in sprague-dawley rats involves neocortical glutamate accumulation and N-Methyl-d-aspartate receptor activity. Anesth Analg. 2023;137:221-33.
- [4]Gojendra Rajkumar, N Shammmy, Konjengbam Reshmi Devi, M Anish, Merlin Marita LovingDexmedetomidine versus Lignocaine in the Prevention of Etomidate-induced MyoclonusA Randomised Double-blinded Study JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH 2023-02-01.
- [5]Feng Y, Chen XB, Zhang YL, Chang P, Zhang WS.Propofol decreased the etomidate-induced myoclonus in adult patients: a meta-analysis and systematic review.Eur Rev Med Pharmacol Sci.2023 Feb;27(4):1322-1335.
- [6]Srilata Moningi, G.Poojitha Reddy,etal Comparison of the influence of low dose etomidate and propofol as priming dose on the incidence of etomidate induced myoclonus: a randomised, double-blind clinical trial Author links open overlay panel Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition) Volume 72, Issue 2, March-April 2022, Pages 261-266.

- [7]Woo LS, Jue GH, Chul PS, Young KJ, Hyung KJ, Yeon LJ, et al. The effect of remifentanyl for reducing myoclonus during induction of anesthesia with etomidate. Korean J Anesthesiol.(2009) 57:438–43.2009.57.4.438.
- [8]Gupta P, Gupta M. Comparison of different doses of intravenous lignocaine on etomidate-induced myoclonus: A prospective randomised and placebo-controlled study. Indian J Anaesth. 2018;62(2):121–26.
- [9]刘慧芳,温再和,于建设.罗库溴铵不同给药方法对依托咪酯引发肌阵挛的影响[J].内蒙古医科大学学报 2016,38(4).
- [10]Nooraei N,Solhpour A, Mohajerani SA. Priming with atracurium efficiently suppresses etomidate -induced myoclonus[J].Acta Anaesthesiol Taiwan,2013,51(4):145–148.
- [11]陈龙谦,黄慧瑜,等.地佐辛和舒芬太尼预给药对依托咪酯所致肌阵挛的效果对比观察[J].广西医学,2017,39(6).
- [12]Wei Wang, Jie Lv Oxycodone prevents etomidate-induced myoclonus: a randomized double-blind controlled trial Journal of International Medical Research 2018–03–15
- [13]Gulabani, Michell; Kumar, Pramod; Salhotra, Rashmi; et al Comparative assessment of dexmedetomidine and butorphanol for attenuation of etomidate-induced myoclonus: A double-blind, randomised controlled study Indian Journal of Anaesthesia 67(9):p 815–820, September 2023.
- [14]郭永波,何飞,张卫.盐酸纳布啡预防鼻内镜术全麻诱导期[J].依托咪酯致肌阵挛的临床效果医药论坛杂志,2022,42(4).
- [15]Chengmao Zhou, Yu Zhu, Zhen Liu, Lin Ruan Effect of midazolam pretreatment on etomidate-induced myoclonus: a meta-analysis. Journal of International Medical Research Pub Date:2017-04-19
- [16]韩宝佳,沈博文,等.瑞马唑仑预防老年患者依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的半数有效剂量[J].中华老年多器官疾病杂志,2023,22(3).
- [17]廖国平,邓芳文,孙德贵,胡建华,林敬明,尹新生.1★预注右美托咪定预防依托咪酯所致肌阵挛效果的 Meta 分析[J].Proceeding of Clinical Medicine,May.2018,Vol 27 No. 5.
- [18]Abbas Sedighinejad , Bahram Naderi Nabi ,Mohammad Haghighi , Gelareh Biazar Comparison of the Effects of Low-Dose Midazolam, Magnesium Sulfate, Remifentanyl and Low-Dose Etomidate on Prevention of Etomidate-Induced Myoclonus in Orthopedic Surgeries. Anesthesiology and Pain Medicine 2016–06–02,
- [19]Franchitto N, Jullian B, Salles J, et al. Management of precipitated opiate withdrawal syndrome induced by nalmefene mistakenly prescribed in opiate-dependent patients: a review for clinicians. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13:669–77.
- [20]Shan G, Lu H, Dai F, Liu Y, Yin D, Cao H.Low-dose nalmefene pretreatment reduces etomidate-induced myoclonus: A randomized, double-blind controlled trial.Medicine (Baltimore). 2023 Sep 8;102(36):e35138.
- [21]Alipour M, Abdi N, Zaj P, Mashhadi L.Efficacy of Granisetron versus Sufentanil on Reducing Myoclonic Movements Following Etomidate: Double-blind, randomised clinical trial.Sultan Qaboos Univ Med J. 2023 Aug;23(3):380–386.
- [22]Kang-Da Zhang1 Lin-Yu Wang1 Dan-Xu Zhang1 Zhi-Hua Zhang1 Huan-Liang Wang Comparison of the Effectiveness of Various Drug Interventions to Prevent Etomidate-Induced Myoclonus: A Bayesian Network Meta-Analysis SYSTEMATIC REVIEW article Front. Med., 26 April 2022 Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology Volume 9 – 2022.
- 作者简介:** 徐金富(1990–), 男, 汉族, 贵州省贵阳市人, 本科, 单位: 贵州医科大学附属白云医院 麻醉科。通讯作者: 余睿(1989–), 女, 汉族, 贵州省贵阳市人, 本科, 单位: 贵州医科大学附属白云医院 麻醉科。