

罗库溴铵诱导起效时间加速策略研究进展

朱宏宇 张敏 刘静 王佩

内蒙古巴彦淖尔市临河区人民医院麻醉科 内蒙古 巴彦淖尔 015000

【摘要】：罗库溴铵是目前临床起效最快的非去极化肌松药，因对心血管系统影响小、代谢产物无蓄积等优点被广泛应用。但该药物麻醉诱导时的起效时间仍慢于去极化肌松药琥珀胆碱，在需紧急气道管理的急危重症患者中，难以快速满足气管插管的肌松要求，这一药理学特性限制了其适用范围。为弥补这一不足，近年来临床采用联合用药、盐水推注等多种药理或非药理技术加快其诱导起效时间，且取得了较好的应用效果，本文就相关最新研究进展进行综述。

【关键词】：罗库溴铵；起效时间；肌松药

DOI:10.12417/2705-098X.26.06.096

引言

琥珀胆碱作为起效迅速的去极化神经肌肉阻断剂，曾是气管插管诱导肌松的首选药物，但其存在高钾血症、恶性高热、颅压及眼压升高等严重副作用，临床应用受到较大限制^[1,2]。罗库溴铵是诱导起效速度仅次于琥珀胆碱的非去极化神经肌肉阻断剂，因对心血管系统影响小、代谢产物无蓄积等优势，被视为替代琥珀胆碱用于快速诱导插管的首选肌松药^[3]。但罗库溴铵的诱导起效时间仍慢于琥珀胆碱，难以满足急诊手术、危重抢救等场景下紧急气道管理的需求。为优化其临床应用，近年来临床探索出联合用药、预注、盐水冲洗等多种药理及非药理手段以加快其诱导起效速度，且取得了理想效果。本文就上述方法的相关研究进展进行综述。

1 药理学方法

1.1 药物干预法

(1) 硫酸镁

硫酸镁作为多模式麻醉与疼痛医学的常用辅助药物，可增强非去极化肌松药的神经肌肉阻滞效应^[4]。Kim等^[5]的研究显示，麻醉诱导前10分钟输注50 mg/kg硫酸镁，能使罗库溴铵起效时间从150 s缩短至94 s（缩短37%），作用持续时间从33 min延长至42 min（延长27%）；Queiroz等^[6]采用60 mg/kg硫酸镁输注也得到一致结论，硫酸镁组罗库溴铵中位起效时间1.3 min、持续时间40.8 min，均优于生理盐水组的1.6 min和28 min。两组术前血清镁离子浓度无统计学差异（均为2.0 mmol/L），而硫酸镁预处理组用药后血清镁离子浓度显著升至4.3 mmol/L，提示镁离子浓度升高可缩短罗库溴铵起效时间、延长作用时长，其机制可能为镁离子抑制电压依赖性钙通道，减少突触前乙酰胆碱释放，降低神经肌肉接头冲动传导效率，

同时降低突触后膜反应性、提高轴突兴奋阈值^[7]。

Rotava等^[8]针对老年人群的验证性实验显示，硫酸镁组罗库溴铵起效时间144 s、持续时间69 min，均优于生理盐水组的187 s和59 min，与前述研究结论一致，但老年人群的起效时间与作用时长均高于年轻人群（年轻组起效时间94 s~1.3 min、持续时间40.8~42 min），推测与老年患者平均年龄68岁、代谢速率减慢相关——年轻人平均年龄为38.6~39岁，而老年人的心输出量与肌肉血流量下降，药物转运至作用部位耗时更长，这一推测也得到Adamus等^[9]研究的证实。

值得注意的是，血清镁离子水平过高可能引发肌松残留或二次阻滞，高镁血症还会导致肌无力、深肌腱反射减弱或消失，增加麻醉后肌松恢复延迟风险。因此，麻醉医生术前访视需关注患者血清镁离子水平，以保障用药安全。

(2) 麻黄碱

麻黄碱作为兼具 α 、 β 受体激动作用的拟肾上腺素药，是临床麻醉中常用的升压药物^[10]。韩等^[11]的研究显示，麻醉诱导前4 min静脉注射70 μ g/kg麻黄碱，可使罗库溴铵起效时间从对照组的80 s缩短至64 s，降幅约20%；而诱导前30 s给药组起效时间为72 s，与对照组无统计学差异，且三组间罗库溴铵作用持续时间无显著区别。结合相关机制研究来看，Weiss等^[12]证实心输出量增加可缩短咪唑青绿体内转运时间并提升清除率；Kuipers等^[13]通过再循环模型进一步发现，心输出量与罗库溴铵的药代动力学密切相关，可影响其快速组织清除率、慢速组织清除率及平均转运时间。由此推测，诱导前4 min给予麻黄碱能够加快罗库溴铵起效，是因为给药4 min后心输出量达到峰值，可快速将罗库溴铵输送至作用部位。

此外，麻黄碱预处理对循环的影响具有剂量依赖性：

作者简介：朱宏宇，男（1986--），汉族，内蒙古巴彦淖尔市人，硕士研究生，内蒙古临河区人民医院，医院党委委员、麻醉科主任，研究方向：麻醉药物对认知功能的影响和药物基因组学研究。

基金项目：巴彦淖尔市科技计划（K2024035）、内蒙古医师协会临床医学研究和临床技术推广项目资助（YSXH2024KYD77）、北京惠康仁爱公益基金会（BHC20231115）、巴彦淖尔市科技计划（K2024070）。

70 μ g/kg 剂量虽会使插管后血压、心率轻度升高,但处于安全可控范围;110 μ g/kg 剂量可显著升高血压和心率^[14],30 μ g/kg 剂量则无法有效改善插管条件。综上,诱导前4 min 静脉注射70 μ g/kg 麻黄碱,是兼顾加快罗库溴铵起效与降低循环影响的优选方案。

(3) 尼卡地平

尼卡地平属于起效快、持续时间短且副作用小的二氢吡啶类钙通道阻滞剂,常用于麻醉术中的血压调控^[15]。Lee.J H 等^[15]将20 μ g/kg 尼卡地平、0.5 mg/kg 艾司洛尔与生理盐水分三组,于麻醉诱导前1 min 静脉推注,结果显示尼卡地平组罗库溴铵平均起效时间最短(80.6 s),生理盐水组居中(112.1 s),艾司洛尔组最长(136.7 s);且生理盐水组与尼卡地平组的插管条件、肌松程度评分均优于艾司洛尔组,同时尼卡地平组插管后平均动脉压升高幅度不明显。Lee.S Y 等^[16]的研究也得出一致结论,20 μ g/kg 尼卡地平组罗库溴铵平均起效时间(141.2 \pm 59 s)显著短于生理盐水组(204 \pm 107.2 s)。

这表明尼卡地平预处理可在减轻气管插管心血管反应的同时,加快罗库溴铵起效。其作用机制可能与钙通道阻滞剂影响神经肌肉功能相关——减少突触前膜乙酰胆碱释放、抑制肌膜或肌质网功能、降低乙酰胆碱突触后作用,进而缩短肌松药起效时间^[17];此外,钙通道阻滞剂可松弛气管与支气管平滑肌,降低气道阻力,从而改善插管条件^[18]。综上,尼卡地平预处理既能够加速罗库溴铵起效,又能提升诱导平稳性,为罗库溴铵的临床拓展应用提供了新方向,但其具体作用机制仍需进一步深入探究。

1.2 丙泊酚输注速度

丙泊酚是临床广泛应用的麻醉诱导剂,其降压作用源于血管扩张与负性肌力效应^[19]。Lin 等^[20]探讨了丙泊酚输注速度对罗库溴铵起效时间的影响,将丙泊酚输注速度分为480 mg/min、240 mg/min、120 mg/min 三组,结果显示480 mg/min 组罗库溴铵起效时间(177 \pm 17.6 s)显著长于240 mg/min 组(121.3 \pm 18.3 s)与120 mg/min 组(118.3 \pm 12.3 s)。同时,480 mg/min 组心输出量降幅达21.6% \pm 4.6,明显高于240 mg/min 组的11.6% \pm 4.5与120 mg/min 组的9.8% \pm 4.6。上述结果提示,罗库溴铵起效时间与心输出量密切相关,快速输注丙泊酚会显著降低心输出量,进而延长罗库溴铵起效时间。因此,临床采用罗库溴铵行快速顺序诱导时,应避免快速输注丙泊酚。

(1) 瑞芬太尼和丙泊酚的给药顺序

瑞芬太尼与丙泊酚靶控输注(TCI)的预给药及共同给药方案,是目前临床全身麻醉诱导的常用方式之一^[21]。NA.H.S 等^[22]探讨了二者给药顺序对罗库溴铵起效时间的影响,结果显示,Remi-Pro-Rocu 组罗库溴铵起效时间(中位数130 s)显著

迟于Pro-Rocu-Remi 组(中位数90 s);且注射罗库溴铵时,Remi-Pro-Rocu 组的平均动脉压(MAP)、心率(HR)及心输出量(CO)均显著低于Pro-Rocu-Remi 组。推测提前给予瑞芬太尼延长罗库溴铵起效时间的机制,与麻黄碱加快起效的原理相反—瑞芬太尼可降低心输出量,减缓罗库溴铵向作用部位的转运速度。综上,采用Pro-Rocu-Remi 的给药顺序能够加快罗库溴铵起效,但该方案存在引发丙泊酚注射痛的潜在问题^[23]。

1.3 预注法

预注法是指先给予小剂量非去极化肌松药,间隔数分钟后再输注剩余剂量的给药策略,临床应用时初始预注剂量不宜超过药物ED₉₅的10%^[24]。Rao 等^[25]的研究显示,预注0.06 mg/kg 罗库溴铵组的气管插管时间(50.67 \pm 7.39 s)显著短于生理盐水预注组(94.00 \pm 11.62 s),证实小剂量罗库溴铵预注可明显加快其起效速度。Shashank 等^[26]进一步比较罗库溴铵、维库溴铵、阿曲库铵三种肌松药的预注效果,发现无论采用何种药物预处理,在罗库溴铵注射完毕后60秒均可获得满意的气管插管条件。

该方法的作用机制可能为,小剂量非去极化肌松药预先占据神经肌肉接头处的大量乙酰胆碱受体,后续输注剩余剂量时可快速阻断剩余受体,进而加速肌松效应的产生^[27]。但预注法对患者身体条件与术中监测技术要求较高,预注剂量过低难以达到加速起效的效果,剂量过高则可能影响患者自主呼吸功能、增强应激反应,甚至引发误吸等风险^[28],因此临床应用该方法时需严格把控剂量并加强监测。

2 非药理学方法

2.1 盐水冲洗法

药物从外周静脉转运至作用部位的时长是影响肌松药起效时间的关键因素,已有研究证实,肌松药起效速度与循环时间、肌肉血流量等密切相关^[29]。Iwasaki 等^[30]针对维库溴铵给药途径的研究显示,肺动脉给药组起效时间(58.0 \pm 19.5 s)显著短于右心房组(71.5 \pm 17.1s)与手臂外周静脉组(82.4 \pm 18.0 s),提示中心静脉给药可通过缩短药物转运距离、加快血浆浓度达峰速度,进而提升肌松药起效效率,但该给药方式在临床中尚未普及,外周静脉给药仍是主流方案。为优化外周静脉给药的起效效率,相关研究探索出盐水冲洗联合抬臂的实用策略。Nitahara 等^[31]发现,维库溴铵给药后快速推注20 ml 生理盐水并抬高手臂,可将其起效时间从128.3 s 缩短至104.6 s;Ishigaki, S 等^[32]的研究也证实,罗库溴铵注射后立即推注20 ml 生理盐水,能使其起效时间缩短15 s(冲盐水组73 \pm 21 s vs 对照组87 \pm 22 s),但同时会延长药物总恢复时间(冲盐水组63.8 \pm 17.2 vs 对照组54.4 \pm 16.0)。该策略的作用机制可能包括两方面:一是生理盐水冲刷结合手臂抬高,可加速药物从外周静脉向循环系统的转运,缩短与作用部位的结合时间;二是快速

补液增加心脏前负荷,提升心输出量,进一步加快药物递送效率,而血浆浓度峰值的升高可能是药物恢复时间延长的原因。

值得注意的是,现有研究已通过静脉段体积测算(约18 ml)为20 ml生理盐水用量提供了科学依据^[33],但关于上臂抬高的具体高度仍缺乏明确标准,这也是该领域未来的研究方向。

参考文献:

- [1] Chekol B,Zurbachew N,Mekete G,et al.Prevalence and associated factors of postoperative suxamethonium-induced myalgia in surgical patients at Debre Tabor Comprehensive Specialized Hospital Ethiopia:a cross-sectional study[J].Scientific reports,2024,14(1):16552.
- [2] Hopkins,P.M.,P.K.Gupta and J.G.Bilmen,Malignant hyperthermia.Handb Clin Neurol,2018.157:645-661.
- [3] Tran,D.Newton E K,Mount V,et al.,Rocuronium vs.succinylcholine for rapid sequence intubation:a Cochrane systematic review. Anaesthesia,2017.72:765-777.
- [4] Almeida C E D D,Carvalho L R D,Andrade C V C,et al.Effects of magnesium sulphate on the onset time of rocuronium at different doses:a randomized clinical trial[J].Brazilian journal of anesthesiology(Elsevier),2021,71(5):482-488.
- [5] Kim,M.H.,Oh A Y,Jeon Y T,et al.,A randomised controlled trial comparing rocuronium priming,magnesium pre-treatment and a combination of the two methods.Anaesthesia,2012.67:748-754.
- [6] Queiroz,R.M.A.,Vercosa N,Filho P,et al.,Effect of pretreatment with magnesium sulphate on the duration of intense and deep neuromuscular blockade with rocuronium:A randomised controlled trial.Eur Anaesthesiol,2019.36:502-508.
- [7] Sharma M,Prakash R,Chaurasia M K,et al.Comparison of Magnesium Pre-treatment With Two Different Doses of Rocuronium in Rapid Sequence Intubation:A Randomized Controlled Trial[J].Cureus,2024,16(3):e56794.
- [8] Rotava,P.,Cavalcanti I L,Barrucand L,et al.,Effects of magnesium sulphate on the pharmacodynamics of rocuronium in patients aged 60 years and older:A randomised trial.Eur Anaesthesiol,2013.30:599-604.
- [9] Adamus,M.,Hrabalek L,Wanek T,et al.,Influence of age and gender on the pharmacodynamic parameters of rocuronium during total intravenous anesthesia.Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,2011.155:347-353.
- [10] Chappell,D.,Helf A,Gayer J,et al.,[Antihypotensive drugs in cesarean sections:Treatment of arterial hypotension with ephedrine, phenylephrine and Akrinor(R)(cafedrine/theodrenaline)during cesarean sections with spinal anesthesia].Anaesthesist,2019.68:228-238.
- [11] Han,D.W.,Chun D H,Kweon T D,et al.,Significance of the injection timing of ephedrine to reduce the onset time of rocuronium. Anaesthesia,2008.63:856-860.
- [12] Weiss,M.,Reekers M,Vuyk J,et al.,Circulatory model of vascular and interstitial distribution kinetics of rocuronium:a population analysis in patients.Pharmacokinet Pharmacodyn,2011.38:165-178.
- [13] Kuipers,J.A.,Boer F,Olofsen E,et al.,Recirculatory pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients:the influence of cardiac output.Anesthesiology,2001.94:47-55.
- [14] Kim,K.S.,Cheong M A,Jeon J W,et al.,The dose effect of ephedrine on the onset time of vecuronium.Anesth Analg,2003.96:1042-1046.
- [15] Lee,J.H.,Kim Y,Lee K H,et al.,The effects of nicardipine or esmolol on the onset time of rocuronium and intubation conditions during rapid sequence induction:a randomized double-blind trial.Anesth,2015.29:403-408.
- [16] Lee,S.Y.,Kim Y H,Ko Y K,et al.,Effects of nicardipine on the onset time and intubation conditions of rocuronium-induced neuromuscular blockade.Clin Anesth,2016.32:112-118.
- [17] Song Y,Qian X,Du W.Postoperative residual neuromuscular block in a woman with severe preeclampsia treated with magnesium sulfate and nicardipine:A case report and literature review[J].Frontiers in surgery,2023,10:1093969.
- [18] Rodríguez-Rubio L,Solis Garcia Del Pozo J,Nava E,et al.Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during

3 总结与展望

综上所述,近年来经临床与科研工作者的持续探索,已研发并验证了一系列加快罗库溴铵诱导起效时间的策略与方法,有效拓展了该药物的临床适用场景与给药方案。各类方法均具有独特的优势与局限性,临床实践中需结合患者个体情况、手术需求及医疗条件综合研判,审慎选择并规范应用。

- the perioperative period.A systematic review and meta-analysis[J].Journal of clinical anesthesia,2016,34:524-534.
- [19] Dai Z,Cai X,Gao W,et al.Etomidate vs propofol in coronary heart disease patients undergoing major noncardiac surgery:A randomized clinical trial[J].World journal of clinical cases,2021,9(6):1293-1303.
- [20] Lin,C.S.,C.C.Chen and Y.W.Hsu,Effect of the infusion rate of propofol on the onset time of rocuronium.Chin Med Assoc,2019,82:714-718.
- [21] Ahn,J.H.,Kim D,Chung I S,et al.,Pre-administration of remifentanyl in target-controlled propofol and remifentanyl anesthesia prolongs anesthesia induction in neurosurgical patients:A double-blind randomized controlled trial.Medicine(Baltimore),2019,98:e14144.
- [22] Na,H.S.,Hwang J W,Park S H,et al.,Drug-administration sequence of target-controlled propofol and remifentanyl influences the onset of rocuronium.A double-blind,randomized trial.Acta Anaesthesiol Scand,2012,56:558-564.
- [23] Xing,J.,Liang L,Zhou S,et al.,Intravenous Lidocaine Alleviates the Pain of Propofol Injection by Local Anesthetic and Central Analgesic Effects.Pain Med,2018,19:598-607.
- [24] Shashank D,Singh N R,Singh L K.Effects of pretreatment with different neuromuscular blocking agents on facilitation of intubation with rocuronium:A prospective randomized comparative study[J].Indian journal of anaesthesia,2014,58(3):303-308.
- [25] Rao,M.H.,A.Venkatraman and R.Malleswari,et al.,Comparison of intubating conditions between rocuronium with priming and without priming:Randomized and double-blind study.Indian Anaesth,2011,55:494-498.
- [26] Shashank,D.,N.R.Singh and L.K.Singh,et al.,Effects of pretreatment with different neuromuscular blocking agents on facilitation of intubation with rocuronium:A prospective randomized comparative study.Indian Anaesth,2014,58:303-308.
- [27] Kim Y B,Sung T,Yang H S.Factors that affect the onset of action of non-depolarizing neuromuscular blocking agents[J].Korean journal of anesthesiology,2017,70(5):500-510.
- [28] Tarbeeh G A,Othman M M.The pharmacodynamics of vecuronium in chronic renal failure patients:the impact of different priming doses[J].Renal failure,2012,34(7):827-833.
- [29] Dilger J P.Simulation of the kinetics of neuromuscular block:implications for speed of onset[J].Anesthesia and analgesia,2013,117(4):792-802.
- [30] Iwasaki,H.,Igarashi M,Kawana S,et al.,Accelerated onset of vecuronium neuromuscular block with pulmonary arterial administration. Can Anaesth,1994,41:1178-1180.
- [31] Nitahara,K.,Sugi Y,Shigematsu K,et al.,Effect of bolus injection of 20 ml saline with arm elevation on the onset time of vecuronium administered via a peripheral vein:a randomised controlled trial.Anaesthesia,2013,68:904-907.
- [32] Ishigaki,S.,K.Masui and T.Kazama,et al.,Saline Flush After Rocuronium Bolus Reduces Onset Time and Prolongs Duration of Effect:A Randomized Clinical Trial.Anesth Analg,2016,122:706-711.
- [33] Yamaguchi,I.,Kidoya E,Suzuki M,et al.,Evaluation of required saline volume in dynamic contrast-enhanced computed tomography using saline flush technique.Comput Med Imaging Graph,2009,33:23-28.