

• 综述 •

结核病患者非去极化肌松药的药效学特点

刘民强¹, 洪凤珠², 石浩文¹, 唐怡敏², 李志超¹, 何仁亮¹ (1. 深圳市第三人民医院麻醉科, 广东 深圳 518112; 2. 深圳市第三人民医院肺科门诊, 广东 深圳 518112)

【摘要】非去极化肌松药 (NDMR) 是目前临床应用最为广泛的骨骼肌松弛药。NDMR的药效学特征与多种因素有关, 结核病患者因其病理生理特点和患者长期服药治疗可引起肝功能及神经-肌肉系统受损, 影响该类药物的阻滞时效。了解结核病患者NDMR的药效学特点, 对该类患者围术期个体化用药具有重要意义。

【关键词】结核病; 非去极化肌松药; 药效学

DOI: 10.19871/j.cnki.xfcbzz.2021.02.019

Pharmacodynamic characteristics of non-depolarizing muscle relaxants in patients with tuberculosis

Liu Minqiang¹, Hong Fengzhu², Shi Haowen¹, Tang Yimin², Li Zhichao¹, He Renliang¹ (1. Department of Anesthesiology, the Third People's Hospital of Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518112, China; 2. Department of Pulmonary Clinic, the Third People's Hospital of Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518112, China)

【Abstract】 Non-depolarizing muscle relaxants (NDMR) are the most widely used skeletal muscle relaxants in clinical practice. The pharmacodynamic characteristics of NDMR are related to many factors. Tuberculosis (TB) patients would cause liver dysfunction and neuro-muscular system damage due to their pathophysiological characteristics and long-term medication treatment, which affects the blocking time of NDMR. To understand the characteristics of tuberculosis on the pharmacology of NDMR is of great significance for individualized medication in perioperative period.

【Key words】 Tuberculosis; Non-depolarizing muscle relaxants; Pharmacodynamics

非去极化肌松药 (non-depolarizing muscle relaxants, NDMR) 可与神经-肌肉接头突触后膜乙酰胆碱竞争N₂型胆碱受体, 阻止终板膜去极化, 导致骨骼肌松弛, 是外科手术麻醉期间的重要组成部分, 但其使用不当可导致术中肌松不足或术后肌松残余, 增加患者围术期风险^[1]。影响NDMR阻滞麻醉时效的因素较多, 包括某些慢性疾病、吸入麻醉药、性别、年龄、肥胖、体温、血液稀释等^[2,3]。结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌引起的临床常见传染病, 需长期服用多种抗结核药治疗^[4]。由于临床常用抗结核药本身可作用于神经-肌肉接头, 或具有肝功能、外周神经-肌肉系统损害作用, 影响肌松药的阻滞效能^[5,6], 对于TB患者, NDMR的药理学特点可能与普通患者存在一定差异。由于目前有关TB患者肌松药药动学相关研究较少, 本文综述TB患者NDMR的药效学特点, 为临床提供参考。

1 TB患者NDMR药效学研究现状

我国是TB大国, 关于TB患者NDMR特点的研究多集中于国内^[7]。由于TB以内科保守治疗为主, NDMR则主要应用于外科手术期间, 而且TB相关的实验研究条件较高, 需在生物安全三级实验室 (biosafety level-3 laboratory, BSL-3) 进行, 目前有关NDMR在TB中的研究较少, 文献报道以临床试验为主。NDMR种类繁多, 目前临床应用最为广泛者主要包括维库溴铵、罗库溴铵及顺式阿曲库铵。由于上述3种药物均为中等时效NDMR, 目前有关TB患者中维库溴铵、罗库溴铵及顺式阿曲库铵量效关系及常用药效学参数变化趋势的报道基本一致。

2 TB患者NDMR药效学改变的机制

TB患者NDMR药效学改变的机制主要包括: ①TB患者需要长期服药治疗, 但大多数抗结核药物均需通过肝脏代谢, 长期用药易引起肝损害, 影响其他药物的

基金项目: 广东省自然科学基金 (2020A1515010977)

通信作者: 何仁亮, E-mail: szherenliang@163.com

引用格式: 刘民强, 洪凤珠, 石浩文, 等. 结核病患者非去极化肌松药的药效学特点[J]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6 (2): 160-162. Liu Minqiang, Hong Fengzhu, Shi Haowen. Pharmacodynamic characteristics of non-depolarizing muscle relaxants in patients with tuberculosis[J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2021, 6 (2): 160-162.

体内分布及代谢^[8]。②氨基甙类抗生素如链霉素、阿米卡星等抗结核药可直接作用于骨骼肌终板膜,产生骨骼肌松弛作用,影响肌松药的效能^[9]。③一线抗结核药利福平具有肝微粒体酶诱导作用^[10],异烟肼则有肝药酶抑制作用^[11],二者联合使用期间可导致肌松药代谢紊乱,影响肌松药的作用时间。④长期服用利福平时肝损害发生率较高,异烟肼则可引起周围神经炎,进而影响肌松药的作用时效^[12]。⑤TB患者常伴有免疫功能下降,易合并糖尿病、肝炎、人类免疫缺陷病毒感染等慢性疾病,多种药物联合使用时可引起肝肾功能严重受损,进一步影响NDMR的阻滞时间^[13]。

3 TB患者NDMR量效关系特点

神经-肌肉接头兴奋传递安全范围较大,当接头后膜乙酰胆碱受体被阻滞75%左右时,肌肉收缩力才开始减弱,受体被阻滞95%以上时,肌肉收缩才完全被抑制^[14]。研究不同剂量肌松药与其所产生的肌松效应之间的关系即为肌松药的量效关系,临床主要以肌松药的50%、75%、90%及95%有效药物剂量(effective dose, ED),即ED50、ED75、ED90和ED95来表示,并据此计算用药剂量^[15]。石晓伟等^[16]研究发现结核性脓胸患者顺式阿曲库铵的ED95为0.046mg/kg,较普通患者0.050mg/kg更敏感,但刘民强等^[17]在另一份研究中观察到TB患者顺式阿曲库铵ED95为0.051mg/kg,与一般患者相近。此外,尚有研究发现TB患者罗库溴铵及维库溴铵量效关系与普通患者无明显差异^[18-20]。然而,上述研究均局限于TB稳定期且未合并肝功能障碍或神经-肌肉功能不全的患者,目前罕见合并肝功能不全、神经-肌肉疾病,或TB急性期患者/实验动物相关NDMR量效关系的研究报道,加上目前氨基甙类抗生素在早期抗结核治疗中的应用逐渐减少^[21],TB患者NDMR的量效关系特点尚不十分明确。

4 TB患者NDMR其他药效学参数特点

除量效关系外,NDMR的常用药效学参数包括起效时间、临床作用时间、恢复指数及药理作用时间。临床上常以肌松药给药结束至产生最大肌松效应的时间称为起效时间,从给药结束至4个成串刺激中第1个肌颤搐T1由最低值至恢复25%的时间称为肌松药的临床作用时间,以T1由25%恢复至75%之间的时间为恢复指数,从给药结束至T1由最低值至恢复90%的时间为肌松药的药理作用时间^[22]。姬雅君等^[23]在一项顺式阿曲库铵用于腰椎结核手术的研究中发现,顺式阿曲库铵的临床作用时间缩短,周文文等^[24]亦观察到腰椎

结核患者顺式阿曲库铵作用时间缩短。此外,尚有研究证实TB患者维库溴铵及罗库溴铵临床作用时间均较普通患者缩短,可能与利福平对TB患者肝药酶的诱导活性较异烟肼对肝药酶的抑制作用更强有关,然而,上述药物最大肌松效应、起效时间、恢复指数及药理作用时间等与一般患者比较差异无统计学意义^[25-27]。因此,为避免术中肌松不足,TB患者临床追加NDMR的间隔应适当缩短。由于目前合并肝功能障碍、外周神经炎等并发症的TB患者NDMR药效学的报道较少,有上述合并症的TB患者NDMR的药效学特点仍需进一步研究证实。

5 TB患者应用普通患者NDMR药效学参数存在不足

目前,普通患者临床常采用肌松药2~3倍ED95进行全身麻醉诱导,单次追加剂量为诱导剂量的1/4~1/3。如前文所述,目前TB患者NDMR量效关系特点尚有争议^[16,17],采用普通患者NDMR推荐剂量难于达到精准化麻醉的要求,其可能作用机制主要包括:①临床常用NDMR进入机体后可与血浆蛋白结合,由于TB患者易合并营养不良及低白蛋白血症,影响游离肌松药的血浆浓度,影响肌松药的正常代谢^[9]。②TB患者合并神经-肌肉功能受损时理论上可增强肌松药的阻滞时效,如术中对NDMR量效关系把握不准易导致用药剂量不精确,导致术中肌松不足或术后肌松残余,增加患者围术期风险。③肺结核、支气管内膜结核可引起肺功能障碍,该类患者合并轻度肌松残余即可导致明显呼吸抑制,引起低氧血症,且肌松残余阻滞在机体低氧状态下可降低颈动脉体和主动脉体化学感受器的敏感性,损害机体对缺氧刺激的正常调节,加重机体缺氧,甚至威胁患者生命安全^[28]。虽然研究证实无肝脏、神经、肌肉并发症的TB患者NDMR临床作用时间缩短^[21-25],但上述研究均为单次静脉注射所得数据,对于术中持续用药或反复加药的TB患者,NDMR的药效学特点尚不明确。此外,有研究证实麻醉医师根据患者临床体征评估拔除气管导管的患者中,术后肌松残余的发生率仍高达30%^[29],根据不同个体差异使用肌松药及在肌松监测指导下用药则可减少上述并发症的发生^[30]。因此,TB患者使用NDMR期间仍应注重肌松监测。

6 展望

根据TB患者长期服药及肝功能、外周神经-肌肉系统易受损等特点,该类患者对NDMR的敏感性理论上应有所增加,但目前临床研究报道TB患者NDMR的量效关系特点尚存争议,依赖多中心、大样本的临床研究及动物实验进一步证实。此外,对于未合并肝功能

障碍及神经-肌松功能不全的TB患者, NDMR单次用药的临床作用时间缩短, 对于有TB相关并发症的患者, NDMR的药效学特征尚待深入探讨。

参考文献

- [1] KIRMEIER E, ERIKSSON LI, LEWALD H, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2):129-140.
- [2] MORK EL, KRISTENSEN ML, STORKHOLM JB, et al. Resistance towards nondepolarising muscle relaxants: prolonged onset time: A systematic review [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2019, 36(7):477-485.
- [3] 刘民强, 马明飞, 王华, 等. 结核病患者顺式阿曲库铵ED95的测定[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(S): 232-233.
- [4] 张锦欣, 陈娟娟, 彭劼. 抗结核药物性肝损伤研究进展[J/CD]. *新发传染病电子杂志*, 2019, 4(3):173-176.
- [5] SONG J, LIU T, ZHAO Z, et al. Genetic polymorphisms of long noncoding RNA RP11-37B2.1 associate with susceptibility of tuberculosis and adverse events of antituberculosis drugs in west China [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(5):e22880.
- [6] ROSEN LE, OLEA-POPELKA F, DEEM SL, et al. Survey of antituberculosis drug administration and adverse effects in elephants in north America [J]. *J Zoo Wildl Med*, 2019, 50(1):23-32.
- [7] 任坦坦, 陆普选, 邓国防, 等. 2020WHO全球结核报告:全球与中国关键数据分析[J/CD]. *新发传染病电子杂志*, 2020, 5(4): 280-284.
- [8] SHABBIR M, AFSAR T, RAZAK S, et al. Phytochemical analysis and Evaluation of hepatoprotective effect of *Maytenus royleanus* leaves extract against anti-tuberculosis drug induced liver injury in mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):46.
- [9] HONG H, DOOLEY KE, STARBIRD LE, et al. Adverse outcome pathway for aminoglycoside ototoxicity in drug-resistant tuberculosis treatment[J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(5):1385-1399.
- [10] PARK S, JO KW, LEE SD, et al. Treatment outcomes of rifampin-sparing treatment in patients with pulmonary tuberculosis with rifampin-mono-resistance or rifampin adverse events: A retrospective cohort analysis [J]. *Respir Med*, 2017, 131:43-48.
- [11] PEASE C, HUTTON B, YAZDI F, et al. A systematic review of adverse events of rifampentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(6):557-566.
- [12] AZNAR ML, RANDO SEGUR A, MORENO MM, et al. Treatment Outcomes and Adverse Events from a Standardized Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in a Rural Setting in Angola[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2019, 101(3):502-509.
- [13] KWARA A, YANG H, ANTWI S, et al. Effect of Rifampin-Isoniazid-Containing Antituberculosis Therapy on Efavirenz Pharmacokinetics in HIV-Infected Children 3 to 14 Years Old [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 63(1):e01657-18.
- [14] PLAUD B, BAILLARD C, BOURGAIN JL, et al. Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020, 39(1):125-142.
- [15] KITAJIMA O, YAMAMOTO M, TAKAGI S, et al. Potency estimation of sugammadex for the reversal of moderate rocuronium-induced neuromuscular block: a non-randomized dose-response study [J]. *J Anesth*, 2020, 34(3):348-351.
- [16] 石晓伟, 赵崇法, 郭艳辉, 等. 结核性脓胸顺式阿曲库铵剂量反应曲线的测定[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2017, 23(1):48-49+105.
- [17] 刘民强, 马明飞, 王华, 等. 结核病患者顺式阿曲库铵ED95的测定[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(S): 232-233.
- [18] 韩亚坤, 刘民强, 何仁亮, 等. 结核病患者罗库溴铵的量效关系[J]. *实用临床医学*, 2016, 17(6): 24-26.
- [19] 刘民强, 何仁亮, 刘友, 等. 结核病患者维库溴铵ED95的测定[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(S): 38-40.
- [20] 刘民强, 黄子原, 汪英, 等. 不同性别结核病患者维库溴铵ED95的测定[J]. *广东医学*, 2014, 35(8): 1176-1178.
- [21] VARGHESE B, AL-HAJJOJ S. First Insight Into the Fluoroquinolone and Aminoglycoside Resistance of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Saudi Arabia [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 96(5):1066-1070.
- [22] VARRIQUE RM, LQURETTI GR, MATSUMOTO JA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in young adult and elderly patients undergoing elective surgery [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(11):1351-1358.
- [23] 姬雅君, 王恒林, 周文文, 等. 顺苯磺酸阿曲库铵在腰椎结核手术中的肌松作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(4):409
- [24] 周文文, 王恒林, 张凯, 等. 老年腰椎结核合并骨质疏松患者麻醉诱导应用顺式阿曲库铵的药效学研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(2):188-191, 198.
- [25] 刘民强, 陈爱华, 康京华, 等. 结核病患者维库溴铵药效学参数的测定[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2015, 55(2): 40-43.
- [26] 刘民强, 王华, 李仁幸, 等. 不同性别结核病患者维库溴铵药效学参数的测定[J]. *广东医学*, 2014, 35(18): 2844-2846.
- [27] 洪木周, 黄小兰, 车邦民, 等. 按体表面积给药测定结核病患者罗库溴铵的药效学参数[J]. *广东医学院学报*, 2016, 34(6):609-612.
- [28] BOON M, MARTINI C, DAHAN A. Recent advances in neuromuscular block during anesthesia[J]. *F1000Res*, 2018, 7:167.
- [29] CAMMU G, DE WITTE J, DE VEYLDER J, et al. Post operative residual paralysis in outpatients versus inpatients[J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(2): 426-429.
- [30] UNTERBUCHNER C, BLOBER M, PUHRINGER F, et al. Development of an algorithm using clinical tests to avoid post-operative residual neuromuscular block [J]. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1):101.

【收稿日期】 2020-12-26