

罗库溴铵注射痛预防措施的研究进展

田子珺, 李颖川

(上海交通大学附属第六人民医院 麻醉科, 上海, 200030)

摘要: 罗库溴铵是一种广泛应用于临床麻醉的肌松药,但注射过程中可引起疼痛和缩肢反应,影响患者麻醉舒适度和满意度,在一定程度上限制了其应用。本文对各大数据库进行检索,从非药物治疗和药物治疗两方面对近年来罗库溴铵注射痛预防措施的研究进展进行综述,旨在为临床防治罗库溴铵注射痛提供参考依据,进而提升患者围术期满意度。

关键词: 罗库溴铵; 注射痛; 缩肢反射; 麻醉; 舒适度; 肌松药

中图分类号: R 614.1; R 971.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)12-124-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211590

Advances in prevention measures for pain induced by rocuronium injection

TIAN Zijun, LI Yingchuan

(Department of Anesthesiology, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200030)

Abstract: Rocuronium is a kind of muscle relaxant widely used in clinical anesthesia. However, the pain and limb withdrawal movements caused by rocuronium injection affect the comfort and satisfaction of patients with anesthesia, which limits its application. This paper reviewed the development of preventive measures for rocuronium injection induced pain in recent years from pharmaceutical and nonpharmaceutical treatments by searching major databases, aiming to provide reference for clinical prevention and treatment of rocuronium injection pain so as to improve patients' perioperative satisfaction.

Key words: rocuronium; injection pain; withdrawal movements; anesthesia; comfort degree; muscle relaxant

罗库溴铵作为一种中长时效的非去极化肌松药,具有起效快、无组胺释放蓄积以及无明显心血管不良反应等优势,已被广泛应用于临床麻醉中。经静脉注射给药时,罗库溴铵可发生注射痛、肢体回缩等不良反应。据相关研究^[1-2]报道,罗库溴铵注射痛发生率极高,成人患者中超过 50%,儿童患者中超过 80%。罗库溴铵引起的注射痛容易造成患者麻醉诱导期不适感,降低围术期满意度,引起的缩肢反应可能会导致针管脱出、注射药物外渗、注射部位肿胀、麻醉诱导延误,严重者还可诱发心血管不良事件^[2]。因此,在倡导舒适化麻醉医疗服务的当下,罗库溴铵注射引起的疼痛及肢体回缩反应是临床麻醉医生需要重点关注且亟待解决的问题。目前,临床采用多种方式来预

防和减少罗库溴铵注射痛的发生,包括非药物措施与药物措施。近年来新型罗库溴铵制剂的问世,使得罗库溴铵注射痛再次成为临床研究的热点,现将罗库溴铵注射痛预防措施的研究进展综述如下。

1 罗库溴铵注射痛的发生机制

罗库溴铵引起注射部位疼痛的机制并不明确,可能与多个环节相关^[3]。溶液的 pH 值、渗透压和缓激肽及其他炎症介质对化学感受器的刺激均可能造成注射部位的疼痛感^[4]。KANAZAWA M 等^[5]发现,当注射部位为小静脉时,稀释罗库溴铵能预防注射痛的发生,而大静脉则无效,侧面反映出罗库溴铵引起的注射痛与药物对血管壁的

刺激相关。BLUNK J A 等^[6]认为,罗库溴铵可通过血管壁渗透到局部组织中,引起少量组胺释放,从而引起局部红肿疼痛,同时可通过刺激局部神经末梢,产生信号传导,引起中枢的疼痛感受。还有学者^[7]认为,罗库溴铵引起的疼痛及缩肢反应主要是由于激活了激肽级联系统导致缓激肽等中间介质的释放。另外,罗库溴铵的储存温度要求为2~8℃,低温也是一种疼痛刺激,会加重罗库溴铵引起的注射痛。

2 罗库溴铵注射痛的非药物防治

2.1 注射部位

罗库溴铵注射给药时可能因对血管壁产生刺激而引起注射痛。ZHANG X M 等^[8]研究认为,罗库溴铵大静脉注射可显著降低注射痛发生率和严重程度。YILMAZ S 等^[9]研究结果也得出了相似结论。这可能与单位时间内注射部位的罗库溴铵剂量与血流量的比值(即注射部位的药物浓度)相关,管径相对较大的静脉血流量较多,比值较小,对血管壁产生的刺激较小,因而引起的疼痛感较轻。

2.2 注射速率

从理论基础的角度分析,注射速率会影响单位时间内注射部位血管内药物浓度,从而影响药物对血管壁的刺激强度。因此,作者认为注射速率会影响罗库溴铵注射痛的强度。SHIN Y H 等^[10]认为,缓慢注射稀释罗库溴铵可降低注射痛的发生率。但另一研究^[11]则认为,输注速度对罗库溴铵注射痛无影响。关于罗库溴铵的最佳注射速率临床尚无定论,还需开展更多的临床研究加以明确。

2.3 试剂温度

罗库溴铵需保存于低温环境,而人体温度为36.5℃,在药物注射过程中,低温产生的刺激感会引起患者不适。同时,低温会导致注射部位血管收缩,使局部药物浓度相对升高,增强药物对血管壁的刺激。基于以上2个机制,作者认为试剂温度会影响罗库溴铵引起的注射痛。KIM S J 等^[12]研究结果显示,室温组的注射痛发生率低于低温组,但差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与研究样本数量较小有关。

2.4 头颅电刺激疗法

头颅电刺激疗法是一种将电极连接到耳垂向头颅输送微电流,从而提供治疗的一种非药物治

疗措施,可缓解焦虑、抑郁、失眠和压力等症状。相关研究^[13]表明,头颅电刺激疗法对罗库溴铵引起的缩肢反射具有一定缓解作用。这可能是因为微电流对大脑边缘、下丘脑和网状激活系统的活动有直接影响^[14],影响了机体对于疼痛的感知。

2.5 新型试剂

近年来,临床研究者们尝试通过改变罗库溴铵注射液的理化性质合成新型试剂来降低注射痛的发生率,新型试剂的研发一跃成为预防罗库溴铵注射痛的研究热点。JIMBO K 等^[15]用低酸浓度缓冲液制备了一种新型罗库溴铵制剂,注射药物时发现大鼠的屈肌反射弱于使用传统罗库溴铵者。日本大阪马瑞希制药有限公司2017年7月推出以低浓度甘氨酸作为酸缓冲液的罗库溴铵静脉溶液。HAMADA K 等^[1]证实了该新型罗库溴铵制剂注射痛的发生率及严重程度均低于原罗库溴铵组。TACHIKAWA M 等^[16]的研究也得出相似结论,且认为新型制剂更适用于快速诱导麻醉。以上2项研究的纳入对象均为20岁以上成年患者,SHIMIZU M 等^[17]针对20岁以下患者也展开了相应研究,并证明了新型试剂在降低注射痛发生率方面的有效性。但对于15岁以下患者,WATANABE F 等^[3]研究结果显示,32例新型试剂组患者与29例普通组患者均未发生缩肢反应,这可能与该研究麻醉诱导时使用七氟烷相关。既往报道显示,在七氟烷麻醉诱导期间,注射罗库溴铵后的肢体回缩发生率呈时间依赖性下降,因此并不能明确新型试剂应用于儿童的优势。但结合目前已有研究来看,新型罗库溴铵制剂改善了传统制剂引起的注射痛及肢体回缩反应情况,并且起效时间未明显延长。新型罗库溴铵制剂的研制,有效提升了患者麻醉舒适度,也改善了患者的麻醉体验。

3 罗库溴铵注射痛的药物防治

3.1 阿片类药物

阿片类药物通过作用于阿片受体而对大脑至脊髓的各部位产生抑制,提高痛阈,另外还可通过影响情绪和行为区域的阿片受体而改变机体对疼痛的反应。早期研究主要集中于芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼等药物,近年来,临床研究者将目光更多地聚集于阿片受体激动-拮抗药。地佐辛是目前术后镇痛及癌痛管理的常用药物。卢燕等^[18]研究表明,全身麻醉诱导前使用右美托咪定

和地佐辛均可显著降低罗库溴铵注射痛的发生率,且两者复合使用的效果更佳。布托啡诺的作用机理与地佐辛相似,陈程哲等^[19]研究结果显示,预先注射 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 酒石酸布托啡诺能够有效降低罗库溴铵注射痛的发生率,减少麻醉诱导期血流动力学波动,且 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量的效果更佳。但阿片类药物可能引起呼吸抑制、恶心呕吐、皮肤瘙痒等不良反应,一定程度上限制了其临床应用。因此,临床医生可在充分评估患者情况后个性化应用此类药物来减轻罗库溴铵注射带来的不适感。

3.2 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药是一类不含有甾体结构的抗炎药物,具有抗炎、抗风湿、止痛、退热和抗凝血等作用,其抗炎机制与抑制外周环氧化酶合成有关。POLAT R 等^[20]比较了对乙酰氨基酚与利多卡因在儿童患者中预防罗库溴铵所致肢体回缩的效果,结果显示用 50 mg 对乙酰氨基酚预处理可防止罗库溴铵注射液引起的儿童肢体回缩反应,但在防止轻度肢体回缩方面不如利多卡因有效。JEON Y 等^[21]研究表明,酮咯酸预处理在减轻罗库溴铵引起的肢体回缩反应方面具有与利多卡因相当的效果,且酮咯酸与利多卡因联合预处理相较单独使用利多卡因或酮咯酸时效果更佳。帕瑞昔布钠是唯一可静脉注射的选择性环氧化酶-2 抑制药,主要通过降低前列腺素水平来发挥镇痛作用。马庆杰等^[22]认为,应用帕瑞昔布钠防治罗库溴铵注射痛是一种安全有效的方法。一项荟萃分析^[23]也显示,静脉注射解热镇痛药可减轻注射罗库溴铵引起的疼痛及缩肢反射。非甾体抗炎药在临床常被应用于超前镇痛,可进一步减轻术后切口疼痛及手术部位不适感。作者认为,非甾体抗炎药物在缓解罗库溴铵注射痛方面也能起到积极的作用。

3.3 局部麻醉药

局部麻醉药能阻断神经冲动的产生与传导,对局部组织产生麻醉作用,用于防治罗库溴铵注射痛的药物主要是酰胺类局部麻醉药利多卡因。静脉使用利多卡因预防急性疼痛的作用机制仍未完全清楚,除众所周知的钠通道阻滞效应以外,利多卡因还能抑制甘氨酸能系统、一些钾和钙通道、 $\text{G}\alpha_q$ -偶联蛋白受体和 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体。静脉使用利多卡因甚至可以通过阿片受体刺激直接起作用^[24]。既往有学者^[25]认

为,静脉注射利多卡因是预防罗库溴铵所致缩肢反应最好的干预措施。王佳等^[26]荟萃分析结果表明,预先注射利多卡因可减少罗库溴铵注射痛或缩肢反应的发生,尤其能大大减少中度及重度注射痛或缩肢反应,还发现不同剂量的利多卡因均可减轻罗库溴铵注射痛,并且以 50 mg 利多卡因的效果最明显。回顾以往研究^[19-21]发现,利多卡因降低罗库溴铵注射痛的严重程度与其剂量具有相关性。利多卡因是临床最常用的局部麻醉药物之一,在预防罗库溴铵注射痛中具有很好的效果,且利多卡因具有改善心律失常的作用,这使得其在麻醉中的应用范围更加广泛。

3.4 5-羟色胺 3(5-HT₃) 受体拮抗剂

5-HT₃ 受体拮抗剂通过与外周胃肠嗜铬细胞和中枢的 5-HT 受体结合,抑制 5-HT 释放并阻断冲动向中枢传导,常被用于预防麻醉患者术后恶心呕吐。相关研究^[27-28]证实,5-HT₃ 受体拮抗剂(如格拉司琼、帕洛司琼)预处理可显著减少罗库溴铵注射痛和肢体回缩反应的发生,这可能与药物结合 μ 受体并作为激动剂起到轻微镇痛的作用相关。一项包含 7 项临床研究的荟萃分析^[29]显示,5-HT₃ 受体拮抗剂能有效降低罗库溴铵注射痛的发生率,但效果略逊于利多卡因。柯炜^[30]则针对格拉司琼与利多卡因的联合应用开展相应研究,结果表明格拉司琼复合利多卡因预注的方法较单独利多卡因效果更好,可减少术后恶心呕吐的发生,大大提高患者的麻醉舒适度。5-HT₃ 受体拮抗剂是预防恶心呕吐的经典用药,而近年来的研究发现其也具有预防罗库溴铵注射痛的作用。

4 总结与展望

罗库溴铵注射痛的临床发生率极高,会影响患者麻醉舒适度,已越来越受到患者与医师的关注。目前,麻醉医师常采取非药物手段与药物手段减少罗库溴铵注射痛的发生,阿片类药物、非甾体抗炎药、局部麻醉药物、5-HT₃ 受体拮抗剂均能起到良好的治疗效果。在追求舒适化医疗模式的当下,罗库溴铵注射痛的预防措施仍是今后临床医师需关注的研究重点。新型罗库溴铵剂型的研发与联合用药的倡导,不仅可减少各类药物的使用剂量,还可发挥不同药物的独特优势,获得更大的临床收益。

参考文献

- [1] HAMADA K, TAKAHASHI K, TOKINAGA Y, *et al.* Generic rocuronium reduces withdrawal movements compared to original rocuronium under target-controlled infusion induction with propofol[J]. *J Anesth*, 2021, 35(2): 184–188.
- [2] AN X, LI C, SAHEBALLY Z, *et al.* Pretreatment with oxycodone simultaneously reduces etomidate-induced myoclonus and rocuronium-induced withdrawal movements during rapid-sequence induction[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4989–4994.
- [3] WATANABE F, KAKO H, MIYAZU M. Comparison of injection pain in pediatric population; original versus generic rocuronium[J]. *Saudi J Anaesth*, 2020, 14(1): 44–47.
- [4] ÇAKIRGÖZ M Y, DEMIREL I, DURAN E, *et al.* Gabapentin pretreatment for propofol and rocuronium injection pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Niger J Clin Pract*, 2018, 21(1): 43–48.
- [5] KANAZAWA M, SATO BOKU A, OKUMURA Y, *et al.* The effect of various dilute administration of rocuronium bromide on both vascular pain and pharmacologic onset: a randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 76.
- [6] BLUNK J A, SEIFERT F, SCHMELZ M, *et al.* Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2003, 20(3): 245–253.
- [7] JEON Y, BAEK S U, PARK S S, *et al.* Effect of pretreatment with acetaminophen on withdrawal movements associated with injection of rocuronium: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 59(1): 13–16.
- [8] ZHANG X M, WANG Q, WANG W S, *et al.* Large vein injection alleviates rocuronium-induced pain in gynaecologic patients[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2017, 36(4): 233–235.
- [9] YILMAZ S, HATIBOĞLU Y. The evaluation of the effect of venous diameter measurement by ultrasonography on pain and withdrawal response[J]. *J Anesth*, 2018, 32(3): 375–380.
- [10] SHIN Y H, KIM C S, LEE J H, *et al.* Dilution and slow injection reduces the incidence of rocuronium-induced withdrawal movements in children[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 61(6): 465–469.
- [11] ŞİMŞEK ÜLKÜ H, GÜNEŞ Y, İLGİNEL M, *et al.* Effect of rocuronium administration rate and remifentanyl on prevention of rocuronium injection pain in pediatric cases[J]. *Agri*, 2017, 29(4): 162–166.
- [12] KIM S J, LEE H Y, AN T H. Comparison of Withdrawal Responses Associated with Temperature and Gender on the Injection of Rocuronium[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2004, 47(3): 331–335.
- [13] KANG H W, KIM H J, KIM W Y, *et al.* Effects of cranial electrotherapy stimulation on preoperative anxiety and blood pressure during anesthetic induction in patients with essential hypertension[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520939370.
- [14] YENNURAJALINGAM S, KANG D H, HWU W J, *et al.* Cranial electrotherapy stimulation for the management of depression, anxiety, sleep disturbance, and pain in patients with advanced cancer: a preliminary study[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2018, 55(2): 198–206.
- [15] JIMBO K, ITSUJI Y, KUBO E, *et al.* A new rocuronium formulation not causing vascular pain in a flexor reflex model of anesthetized rats[J]. *J Anesth*, 2018, 32(6): 806–812.
- [16] TACHIKAWA M, ASAI T, OKUDA Y. Rocuronium Bromide Intravenous Solution Maruishi(R) is more suitable than ES-LAX Intravenous(R) during rapid-sequence induction of anesthesia[J]. *J Anesth*, 2019, 33(5): 600–603.
- [17] SHIMIZU M, AMAYA F, KINOSHITA M, *et al.* Reduction of the rocuronium-induced withdrawal reflex by MR13A10A, a generic rocuronium with a novel solution: a randomized, controlled study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223947.
- [18] 卢燕, 何锦霞, 庄海霞, 等. 右美托咪定复合地佐辛对罗库溴铵注射痛的影响研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(14): 1968–1969.
- [19] 陈程哲, 任益锋, 李会芳, 等. 酒石酸布托啡诺对减轻罗库溴铵注射痛及麻醉诱导期血流动力学的影响[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(1): 38–42.
- [20] POLAT R, AKIN M, KESKIN G, *et al.* Prevention of withdrawal movement associated with the injection of rocuronium in children: comparison of paracetamol and lidocaine[J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2016, 44(2): 86–90.
- [21] JEON Y, HA J H, LEE J E, *et al.* Rocuronium-induced withdrawal movement: influence of ketorolac or a combination of lidocaine and ketorolac pretreatment[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 64(1): 25–28.
- [22] 马庆杰, 刘娜. 静脉预注帕瑞昔布钠对罗库溴铵注射痛的影响[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(13): 23–23, 25.
- [23] WANG J, CUI Y, LIU B, *et al.* The efficacy of Antipyretic Analgesics administration intravenously for Preventing Rocuronium-Associated Pain/Withdrawal Response: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 89.
- [24] BEAUSSIER M, DELBOS A, MAURICE-SZAMBURSKI A, *et al.* Perioperative use of intravenous lidocaine[J]. *Drugs*, 2018, 78(12): 1229–1246.
- [25] PRABHAKAR H, SINGH G P, ALI Z, *et al.* Pharmacological and non-pharmacological interventions for reducing rocuronium bromide induced pain on injection in children and adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD009346.
- [26] 王佳, 陈剑锋, 崔宇, 等. 静脉注射利多卡因预防罗库溴铵注射痛/缩肢反应的 meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(1): 79–86.
- [27] PARK K B, JEON Y, YI J, *et al.* The effect of palonosetron on rocuronium-induced withdrawal movement[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2017, 67(4): 337–341.
- [28] KANT R, DUBEY P K, RANJAN A. Palonosetron pretreatment is not as effective as lignocaine for attenuation of pain on injection of propofol[J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2020, 48(3): 196–201.
- [29] HE Q X, ZHOU C M, ZHU Y. The effect of 5-hydroxytryptamine receptor antagonist in preventing pain/limb shrinkage reaction associated with rocuronium injection[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4128415.
- [30] 柯炜. 格拉司琼复合利多卡因预注对罗库溴铵注射痛的影响[J]. *江西医药*, 2018, 53(7): 744–745, 757.