

硫酸镁对维库溴铵神经肌肉传导的影响

吕传宝 邵贵骞

摘要 目的 探讨在神经外科手术中硫酸镁对维库溴铵神经肌肉传导的影响。**方法** 选择 ASA I ~ II 级,择期全身麻醉下行颅内肿瘤占位病变切除手术的患者 30 例,年龄 20 ~ 50 岁。随机分为两组:A 组(硫酸镁组)和 B 组(对照组)。A 组于诱导前 10min 静脉注射 40mg/kg 的硫酸镁,然后以 10mg/(kg · h)的速度持续输注直至手术结束。B 组静脉注射相同容量的生理盐水。记录患者的年龄、性别、体重,手术时间,肌松起效时间[即维库溴铵开始输注至 TOF = 0(即插管时间)的时间],肌松维持时间[即于停药(TOF = 3)至 TOF 恢复为 25%的时间],术中维库溴铵的平均用量,记录术中的血流动力学变化,在输注硫酸镁/生理盐水前及手术结束后抽取血标本测量血清镁、钙离子浓度。**结果** 两组患者性别、年龄、体重、手术时间的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组肌松起效时间 1.99 ± 0.37 min 短于 B 组肌松起效时间 4.08 ± 0.38 min,而肌松维持时间方面 A 组 30.27 ± 3.60 min 长于 B 组 21.67 ± 2.19 min,维库溴铵的平均用量 A 组 $0.32 \pm 0.05 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 少于 B 组 $0.44 \pm 0.06 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。气管内插管后和缝皮、拔管时硫酸镁组 MAP 和 HR 均低于对照组($P < 0.05$)。术前两组患者的血清镁离子浓度差异无统计学意义,术后浓度均较术前有所降低,其中对照组较术前显著降低($P < 0.01$)。两组血清钙离子浓度无明显变化。**结论** 硫酸镁可以使维库溴铵神经肌肉传导阻滞起效时间缩短,肌松效应维持时间延长,减少肌松药维库溴铵的用量,并且可以减轻插管反应,保持血流动力学稳定,且不升高术后血清镁离子水平。

关键词 硫酸镁 维库溴铵 神经肌肉传导 神经外科手术 全身麻醉

[中图分类号] R4 [文献标识码] A

Effects of Magnesium Sulfate on Vecuronium Neuromuscular Conduction in Neurosurgery. Lü Chuanbao, Shao Guiqian. Department of Anesthesiology, The 1st Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

Abstract Objective In this double-blind, randomized, placebo-controlled study, we evaluated the effects of magnesium sulfate on neuromuscular blocking agent requirements and the neuromuscular conduction of vecuronium in neurosurgery. **Methods** Thirty ASA I or II patients aged 20 - 50 years undergoing neurologist surgery under general anesthesia were randomly allocated to one of two groups: group A (magnesium sulfate group) and group B (control group). Patients in group A got an dose of 40mg/kg magnesium sulphate 10 minutes before the induction, followed by an intraoperative infusion of 10mg/(kg · h) till the suturing. Patients in group B was given the same amount of saline solution. Age, sex, weight, duration of surgery, T1 (time of vecuronium infused to intubation time), T2 (muscle relaxant maintenance time, recover time of TOF = 3 to 25%), intraoperative vecuronium consumption were recorded. The values of changes of mean arterial pressure (MAP), heart rate (H - R) were observed; Blood samples were collected before MgSO_4 /saline infusion and at the end of operation to determine serum magnesium and calcium levels. Haemodynamic changes and other responses during induction were also recorded. **Results** There was no significant difference in sex, age, body weight, operative time. Compared with groups A, The average vecuronium consumption was lower in group B ($P < 0.05$). Muscles loose effect - acting period in group A was shorter, and muscle loose maintaining in group B was prolonged. There was no significant difference in serum magnesium ion concentration. ($P < 0.01$). Two Serum calcium ion concentration in two groups had no obvious change. **Conclusion** Magnesium sulfate can make vecuronium ammonium neuromuscular conduction blockade effect - acting period shorter, muscle loose effect maintain prolonged, reduce muscle relaxant dosage, and maintain hemodynamic stability, and don't increase the postoperative serum magnesium levels.

Key words Magnesium sulfate; Vecuronium bromide; Neuromuscular conduction; Neurosurgery; General anesthesia

硫酸镁是天然钙通道阻滞剂和 NMDA 受体拮抗

剂,现在广泛地应用于心血管科、病理产科、麻醉科、神经外科。国外有报道,在临床麻醉中硫酸镁与吸入麻醉药、镇痛药、骨骼肌松弛药(以下简称肌松药)具有协同作用^[1~3]。同时大量实验证实了脑外伤后给予镁剂可减少继发性脑损伤,提高预后。所以在神经

外科麻醉中应用硫酸镁不仅可以减少麻醉药的用量,而且具有脑保护的作用。本研究观察在神经外科手术中应用硫酸镁对维库溴铵起效时间、肌松药维持时间的影响,探讨在神经外科手术中应用硫酸镁时肌松药用量的变化。

资料与方法

1. 一般资料:随机选择 ASA I ~ II 级,择期行颅内肿瘤占位病变切除手术患者 30 例,年龄 20 ~ 50 岁,无颅内高压症状。排除标准:肝肾和心血管系统功能障碍,对研究药物硫酸镁过敏,神经肌肉接头疾病,伴有房室传导阻滞的心律失常,哮喘,肥胖,合并出血性疾病,术前曾服用阿片类药物或有药物滥用史,曾服用钙离子阻断剂,曾服用非甾体类抗凝药等。将 30 例患者随机分为两组,A 组(硫酸镁组)和 B 组(对照组),每组 15 例。

2. 方法:所有患者术前均肌内注射阿托品 0.5mg,鲁米那 0.1g;患者进入手术室后,开放下肢静脉通道,监测心电图(ECG)、无创血压(NBP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SpO₂),所有患者于麻醉诱导前连接肌松监测仪。在腕部尺神经位置安放表面电极,拇指根部放置加速度换能器。A 组(硫酸镁组):于诱导前 10min 静脉注射 40mg/kg 的硫酸镁,负荷量完毕后以 10mg/(kg · h)的速度持续输注直至手术结束;B 组(对照组):不给予硫酸镁,输入与 A 组等容量等速度的生理盐水;麻醉诱导:各组均经静脉给予咪达唑仑 0.05mg/kg,舒芬太尼 0.3μg/kg,丙泊酚 1mg/kg,待患者意识消失后调节刺激电流为 60mA,采用 TOF 刺激方式,间隔 12s,先将 T₁/T_e 和 T₄/T₁ 定标为 100%,然后连续监测拇内收肌的收缩反应。定标完成后给予维库溴铵 0.1mg/kg,当肌松监测仪 TOF = 0 时经口气管插管,连接呼吸机行机械通气。麻醉维持:调节新鲜气流量 2L/min,设定潮气量为 6 ~ 8ml/kg,吸呼比为 1:2,呼吸频率 10 ~ 12 次/分,维持 P_{ET} CO₂ 在 25 ~ 30mmHg,吸入七氟烷,并维持最低肺泡有效浓度(MAC)值为 0.8,术毕停止吸入。持续输注舒芬太尼 0.003μg/(kg · min)术中以血流动力学监测指标为参考量,使 HR、MAP 维持在术前值的 ±20%,超过此标准,上下调节舒芬太尼的速度,调节幅度为 0.001μg/(kg · min)。同时于插管后,肌松监测仪显示 TOF = 3 时,开始术中持续输注维库溴铵 0.5μg/(kg · min),依据术中肌松监测指标,低于 2 或高于 3 以 0.05μg/

(kg · min)的浓度梯度调整输注速度,以保证 TOF 比值为 2 ~ 3。麻醉苏醒:术毕,于手术医生缝皮时,大约手术结束前 30min,停止舒芬太尼和维库溴铵的输注,手术结束前 10min 停止七氟烷的吸入。输注硫酸镁/生理盐水前及手术结束后取静脉血 2ml,测量血清镁、钙离子浓度。

3. 监测指标和数据采集:监测指标 ECG、NBP、MAP、HR、SpO₂、P_{ET} CO₂、MAC、TOF。数据采集:记录患者的年龄、性别、体重,手术时间,术中维库溴铵的平均用量[平均用量 = 总用量/(体重 · 输注时间)],肌松起效时间,即维库溴铵开始输注至 TOF = 0(即插管时间)的时间,肌松维持时间,即于停药(TOF = 3)至 TOF 恢复为 25%的时间,记录基础时刻(T₁)、诱导前(T₂)、插管前(T₃)、气管插管后即刻(T₄)、插管后 3min(T₅)、切皮(T₆)、肿瘤切除(T₇)、缝皮(T₈)和气管拔管(T₉)时的 MAP 和 HR,测量血清镁、钙离子浓度。

4. 统计学方法:数据采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理,所有结果均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组基本情况:从表 1 上可见两组在性别、年龄和体重分布上无统计学差异(*P* > 0.05),具有可比性。

表 1 两组基本资料的比较($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	男性/女性	年龄(岁)	体重(kg)
硫酸镁组	9/6	41.0 ± 8.29	68.5 ± 8.87
对照组	7/8	38.6 ± 10.37	62.9 ± 7.87

2. 肌松起效时间、肌松维持时间、手术时间和维库溴铵平均用量的比较:表 2 可见硫酸镁组的肌松起效时间小于对照组,肌松维持时间大于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),手术时间两组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。并且硫酸镁组和对照组在肌松药用量上存在明显差异,硫酸镁组维库溴铵平均用量小于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 2 两组维库溴铵的肌松起效时间、维持时间、手术时间和维库溴铵的平均用量的比较($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	起效时间(min)	维持时间(min)	手术时间(min)	维库溴铵的平均用量[μg/(kg · min)]
硫酸镁组	1.99 ± 0.37	30.27 ± 3.60	154.87 ± 22.99	0.32 ± 0.05
对照组	4.08 ± 0.38	21.67 ± 2.19	158.27 ± 17.81	0.44 ± 0.06

3. 两组术中血流动力学变化:(1)术中 MAP 的变化:两组患者于 T₁ 时进行组间比较,无明显差别,*P* > 0.05。A 组的在给予一次性负荷剂量硫酸镁之后

MAP 略低于 B 组。于 T₃、T₄ 时进行组间比较,A 组 MAP 值低于 B 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。两组在插管后 3min 各组均有下降趋势,A 组与 B 组

比较降低不明显; A 组在手术缝皮和拔管时的同时间点其 MAP 均低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ($P < 0.01$), 详见表 3。(2) 术中 HR 的变化: 各组患者诱导后 HR 稍降, 插管后即刻略有增快, 组间比较, A 组在插管后 3min, 手术开皮时, 缝皮时和拔管时的 HR 与在同时点的 B 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 详见表 3、图 1、图 2。

表 3 两组组病人各时间点的 HR、MBP 变化 ($n = 20, \bar{x} \pm s$)

时间点	MAP (mmHg)		HR (bpm)	
	A 组	B 组	A 组	B 组
T ₁	89.55 ± 8.46	89.10 ± 10.38	74.43 ± 16.14	75.74 ± 14.63
T ₂	84.30 ± 6.77	88.15 ± 9.22	74.71 ± 11.90	73.56 ± 12.09
T ₃	68.05 ± 5.15*	75.5 ± 6.10	68.39 ± 9.89	67.29 ± 10.04
T ₄	89.00 ± 5.33*	99.85 ± 7.93	87.14 ± 13.98**	101.47 ± 11.30
T ₅	86.05 ± 5.59	90.10 ± 5.31	79.81 ± 11.49	79.58 ± 12.08
T ₆	90.56 ± 8.56	95.35 ± 6.01	86.09 ± 11.49	105.38 ± 11.25
T ₇	73.10 ± 4.71	79.90 ± 3.64	70.24 ± 9.46	71.52 ± 8.71
T ₈	79.30 ± 5.65**	93.60 ± 7.46	83.76 ± 9.55**	95.24 ± 10.93
T ₉	88.70 ± 6.02**	100.40 ± 6.36	97.19 ± 12.70**	109.38 ± 10.36

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; T₁: 入室基础值; T₂: 诱导前; T₃: 插管前; T₄: 插管后即刻; T₅: 管后 3min; T₆: 手术切皮; T₇: 肿瘤切除期; T₈: 缝皮时; T₉: 拔管时

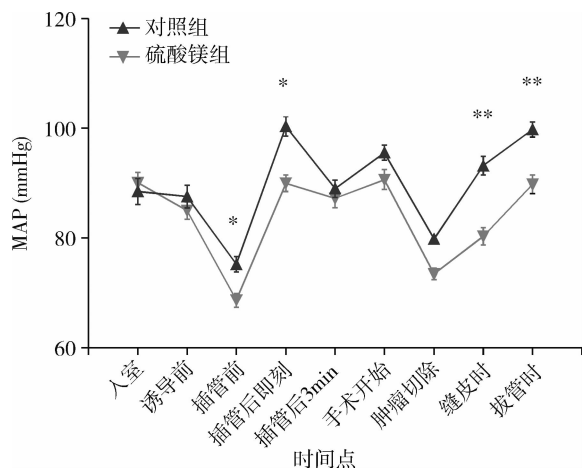


图 1 两组 MAP 比较

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

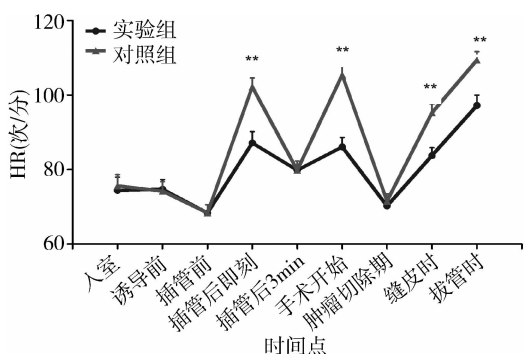


图 2 两组 HR 比较

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4. 血清镁、钙离子浓度变化: 表 4 可见两组患者镁离子浓度在手术后较术前均有一定程度降低, 而硫酸镁组中镁离子浓度较术前虽有下降但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另外对照组术后镁离子浓度较术前有明显降低。钙离子浓度在手术前后均无变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 血清镁、钙离子浓度变化 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	术前血清镁离子浓度	术后血清镁离子浓度	术前血清钙离子浓度	术后血清钙离子浓度
	离子浓度	离子浓度	离子浓度	离子浓度
硫酸镁组	0.98 ± 0.09	0.92 ± 0.10	2.33 ± 0.12	2.33 ± 0.21
对照组	0.98 ± 0.08	0.89 ± 0.05	2.34 ± 0.21	2.34 ± 0.20

讨 论

镁制剂来源广泛, 价格便宜, 使用安全, 没有明显不良反应, 是理想的脑保护剂。在未来的神经外科临床应用中镁制剂必将发挥重要作用。而硫酸镁与肌松药的协同作用研究为麻醉科医生做了提醒, 对神经外科患者在应用肌松剂时要足够重视, 应该相应的调整其麻醉计划, 以避免发生肌松药的术后残余。

细胞内的镁离子和钙离子共同调节神经肌肉的兴奋-收缩偶联。两者浓度降低时均可降低神经细胞兴奋阈值和增强运动终板处的兴奋传递。Ca²⁺作为肌肉组织的兴奋-收缩偶联因子在骨骼肌的收缩和舒张中起作用, 细胞内游离 Ca²⁺ 生理调节的重要途径就是通过 Mg²⁺ 与 Ca²⁺ 相互竞争结合细胞内共同位点, 调节 Ca²⁺ 的释放或摄取^[4]。因此, Mg²⁺ 和 Ca²⁺ 在骨骼肌细胞表现出的生理作用呈负相关, 即 Mg²⁺ 浓度降低时可使肌细胞收缩增强, 而 Ca²⁺ 降低时可使肌细胞收缩受抑制^[5]。中枢神经系统中镁离子对钙离子通道具有竞争性拮抗作用, 同时还有通过突触前受体调节神经递质的释放以及拮抗 NMDA 受体的作用。在周围神经系统, 镁干扰所有突触接头部位神经递质的释放^[6]。有研究表明, 在神经肌肉接头处当镁浓度达到 5mmol/L, 可引起神经肌肉接头突触前膜阻滞增强, 加强非去极化肌松药的作用。并且硫酸镁协同非去极化肌松药存在着明显的量效关系。

本研究中硫酸镁组和对照组在维库溴铵用药量上存在明显差异, 硫酸镁组维库溴铵平均用量小于对照组的用量, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。硫酸镁组的 T₁ 即肌松起效时间小于对照组, 而 T₂ 即肌松维持时间大于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其主要原因可能是: ①镁离子减少接头前膜乙酰胆碱和钙离子的释放; ②降低突触后膜对乙酰胆碱的敏感

度;③高浓度的镁离子可直接作用于肌肉,产生肌松作用。

本研究中笔者发现,各组患者诱导后 HR 稍降,插管后略有增快。硫酸镁组在插管后,手术开皮期及缝皮和拔管期的 HR 与在同时点的对照组比较有统计学差异($P < 0.05$)。硫酸镁组在插管前,插管后即刻,插管后 3min 其 MAP 值均低于对照组($P < 0.01$)。同时发现硫酸镁组与对照组在手术开皮期,缝皮和拔管时的同时点其 MAP 分别低于对照组($P < 0.01$),表明了硫酸镁可以明显减轻气管插管反应,维持血流动力学稳定。

全身麻醉诱导时放置喉镜和进行气管插管会对咽喉部、会厌、气管黏膜产生强烈的刺激,可使血浆儿茶酚胺等有关应激激素浓度升高,从而引起血压升高,心率加快等较强的反应^[7]。预防气管插管引起的心血管反应一直是临床麻醉医师努力解决的热点问题,现今已有多种方法用于减轻插管反应,如肾上腺素能受体阻滞剂,钙离子通道阻滞剂,阿片类药物及血管舒张药,治疗手段多样化的同时也预示着最佳有效控制策略的缺乏。硫酸镁作用的机制包含中枢和外周两个部分,在中枢神经系统镁离子能竞争性的拮抗钙离子,并通过突触前受体抑制兴奋性氨基酸类神经递质的释放和拮抗 NMDA 受体,预防伤害性刺激引起的中枢敏化形成。在外周镁离子作用于钙镁离子通道和 NMDA 受体,降低外周神经系统对伤害性刺激的敏感度,产生抗伤害作用^[8]。

Puri 等^[8]选择 36 例拟行冠脉搭桥的患者,比较硫酸镁和利多卡因对冠心病患者全身麻醉诱导反应及血流动力学的影响,研究表明气管插管前静脉使用 50mg/kg 硫酸镁,气管插管时患者平均动脉压、收缩压和心率增加明显减少,心排出量增加,心排指数增加,外周循环阻力下降,反射性的心率代偿性的增快,插管期间未见 ST 段变化^[9]。因此理论上镁离子将可以抑制气管插管操作引起的血流动力学变化。

有研究报道,给予患者本研究剂量的硫酸镁,手术结束时血清镁离子浓度较麻醉前有一定程度的降低,其原因可能与围手术期创伤和疼痛刺激、重新分配及稀释作用有关,所以输注实验量的硫酸镁是安全的,不会产生高镁血症^[10]。而本研究中两组患者镁离子浓度在手术后较术前均有所降低,而硫酸镁组中镁离子浓度较术前虽有下降但差异无统计学意义。

另外对照组术后镁离子浓度较术前有明显降低,与吴宏亮等^[10]研究结果类似。钙离子浓度在手术前后均无变化。

本研究术中采用微量泵持续输注维库溴铵,维持 TOF 值为 2~3,较传统的间断静脉注射肌松药的方法更加合理,可以使患者保持在一个稳定的肌松状态,并且可以减少肌松药术后残余的发生率。为在神经外科手术中持续输注维库溴铵的可行性提供了一些参考意见。本研究显示,在全身麻醉下输注硫酸镁,可以使维库溴铵神经肌肉传导阻滞起效时间缩短,肌松效应维持时间延长,并减少其用量。同时给予试验剂量的硫酸镁能保持血流动力学稳定,并且不升高术后血清镁离子水平。

参考文献

- Hwang JY, Na HS, Jean YT, *et al.* Infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia[J]. *Anesth*, 2010, 104(1): 89-93
- Na HS, Lee JH, Hwang JY, *et al.* Effects of magnesium sulphate on intraoperative neuromuscular blocking agent requirements and postoperative analgesia in children with cerebral palsy[J]. *Anesth*, 2010, 104(3): 344-350
- Lee DH, Kwon IC. Magnesium sulphate has beneficial effects as an adjuvant during general anaesthesia for Caesarean section[J]. *Anesth*, 2009, 103(6): 861-866
- James MF. Clinical use of magnesium infusions in anaesthesia[J]. *Anesth Analg*, 1992, 74(1): 129-130
- Johnson JW, Sacher P. Voltage-dependent block by intracellular Mg^{2+} of N-methyl-D-aspartate activated channels[J]. *Biophys*, 1990, 57(5): 1085-1090
- Nakamura K, Hatakeyama T, Furuta S. The role of early Ca^{2+} influx in the pathogenesis of delayed neuronal death after brief forebrain ischemia in gerbils[J]. *Brain Res*, 1993, 613(2): 181-192
- Kihara S, Brimacombe J, Yaguchi Y, *et al.* Hemodynamic responses among three tracheal intubation devices in normotensive and hypertensive patients[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(3): 890-895
- Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, *et al.* The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease[J]. *Anesth Analg*, 1998, 87(4): 808-811
- Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, *et al.* Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics[J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(5): 1182-1191
- 吴宏亮, 叶铁虎, 孙莉. 镁离子对阿曲库铵神经肌肉传递阻滞时间的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 2009, 31(1): 73-76

(收稿日期: 2014-04-02)

(修回日期: 2014-05-12)