

右美托咪定对顺式阿曲库铵肌松效应的影响

程 磊 刘 娜 邵贵骞 李恩有

摘要 目的 探讨不同剂量右美托咪定对顺式阿曲库铵用量及肌松效应的影响。**方法** 选择 ASA I ~ II 级,全身麻醉下行经鼻蝶窦垂体瘤切除术患者 30 例。应用字母表法随机分为 3 组,即右美托咪定 I 组(D I 组)、右美托咪定 II 组(D II 组)及生理盐水组(N 组),每组 10 例。D I 组和 D II 组均给予右美托咪定负荷量 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$,时间 15min,继以 $0.17 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 和 $0.33 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续输注;N 组在相同时间内给予等量生理盐水。术中 3 组均血浆靶控输注(TCI)丙泊酚并持续输注顺式阿曲库铵和舒芬太尼,根据脑电双频谱指数(BIS)值调节丙泊酚的靶浓度,根据肌松监测仪 TOF 值调节顺式阿曲库铵的输注速度。记录 3 组患者顺式阿曲库铵平均用量及起效时间、TOF 比值(TOFR)恢复至 25%、75%、90% 的时间、恢复指数及不良反应。记录入室时、负荷剂量输注后及拔管期间收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和心率(HR)。**结果** 3 组中顺式阿曲库铵平均用量、起效时间、TOFR 恢复至 25%、75%、90% 的时间、恢复指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。拔管期间 SBP、DBP 和 HR 与入室时比较,D I 组和 D II 组无明显变化,N 组 HR 显著升高($P < 0.05$)。D I 组拔管期间 HR 和 D II 组拔管期间 HR、SBP、DBP 均明显低于 N 组($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定对顺式阿曲库铵用量及肌松效应无影响,但右美托咪定可以有效抑制拔管等操作所诱发的应激反应,降低心肌耗氧量。

关键词 右美托咪定 顺式阿曲库铵 肌松效应 全凭静脉麻醉

中图分类号 R614 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.020

Effect of Dexmedetomidine on Muscle – relaxing of Cisatracurium. Cheng Lei, Liu Na, Shao Guiqian, et al. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

Abstract Objective To study the effects of different doses of dexmedetomidine given cisatracurium dosage and muscle – relaxation effects in total intravenous anesthesia (TIVA). **Methods** The 30 adult patients (ASA I or II) scheduled for undergoing nasal transsphenoidal pituitary tumor resection under general anesthesia were randomly allocated to one of three groups: Group N, Group D I and Group D II, each group of 10 cases. Group D I and Group D II were given load dose of dexmedetomidine of $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ in 15min and following $0.17 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ or $0.33 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ continuous infusion. Group N at the same time was given the same volume of saline. The three groups of patients were given with continuous infusion of sufentanil and cis – atracurium, TCI propofol. The propofol target plasma concentration was adjusted according to BIS. The cis – atracurium infusion speed was adjusted according to the TOF value. Recorded cis – atracurium average dose and onset time, train – of – four ratio (TOFR) recovered to 25%, 75%, 90% of the time and recovery index. Systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure(DBP) and heart rate(HR) during baseline, after the loading dose infusion, extubation were recorded. **Results** The average dosage of cis – atracurium average dose, the onset time, time of TOFR recovered to 25%, 75%, 90% recovery index were not statistically significant between the three groups($P > 0.05$). During extubation, compared with the baseline, SBP, DBP and HR in Group D I and Group D II had no obvious change, HR in Group N significantly increased ($P < 0.05$). HR in Group D I and HR, SBP, DBP in Group II during extubation were significantly lower than those in group N ($P < 0.05$). **Conclusion** In TIVA, dexmedetomidine had no effect on cis – atracurium dosage and muscle relaxant effect in department of neurosurgery operation. Dexmedetomidine can effectively inhibition of extubation stress response, reducing myocardial oxygen consumption.

Key words Dexmedetomidine; Cisatracurium; Muscle – relaxation; Total intravenous anesthesia

右美托咪定是一种特异性较高的 α_2 肾上腺素受体($\alpha_2\text{AR}$)激动剂,具有镇静、镇痛和抗交感等作用,

已广泛应用于临床^[1,2]。目前关于右美托咪定对神经肌肉阻滞影响尚存在争议。有研究显示,右美托咪定可以增强罗库溴铵产生的肌松效应,同时也能延长维库溴铵的肌松持续时间^[3,4]。但也有研究认为,右美托咪定对维库溴铵产生的肌松效应无明显改变^[5]。

资料与方法

1. 一般资料:经哈尔滨医科大学附属第一医院医

基金项目:黑龙江省卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(2017 – 048)

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属第一医院麻醉科

通讯作者:邵贵骞,电子信箱:shaoguiqian@sina.com

学伦理学委员会批准,患者均在麻醉实施前签署知情同意书,采用随机字母表法选择 ASA I ~ II 级,择期行经鼻蝶窦垂体瘤切除术患者 30 例,患者年龄 25 ~ 55 岁,体重指数(BMI)18 ~ 28kg/m²。合并有肝脏、肾脏、呼吸和循环系统功能障碍、神经肌肉接头疾病、伴有房室传导阻滞的心律失常、药物或乙醇滥用史、过敏、贫血、哮喘、昏迷(GCS < 15 分)的患者均被排除在本研究之外。将患者随机分为 3 组,即右美托咪定 I 组(D I 组)、右美托咪定 II 组(D II 组)及生理盐水组(N 组),每组 10 例。

2. 方法与指标:(1) 麻醉方法:入室后,恒速输注液体至研究结束。在麻醉诱导前,所有患者均连接 BIS 监测仪和肌松监测仪。D I 组与 D II 组均在麻醉诱导前 15 min 给予 0.5 μg/kg 右美托咪定;N 组输注等容量生理盐水。
 ① 麻醉诱导:3 组均给予舒芬太尼 0.3 μg/kg,TCI 丙泊酚,初始靶浓度(C_p)3.5 μg/ml,待患者意识消失后调节肌松监测仪,采用 TOF 刺激模式,定标完成后给予顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg,当 TOF 测得值为 0,且 BIS 值 < 50 时,经口明视气管插管,插管成功后,连接呼吸机行机械通气,术中使呼气末 CO₂ 分压(P_{ET}CO₂)维持在 25 ~ 35 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);
 ② 麻醉维持:3 组患者均持续输注舒芬太尼 0.003 μg/(kg · min),TCI 丙泊酚,待 TOF 测得值为 2 时,开始以 3 μg/(kg · min) 的初始速度持续输注顺式阿曲库铵维持肌松。术中以 0.5 μg/ml 幅度增减丙泊酚的 C_p,使 BIS 值维持在 40 ± 5;以 0.5 μg/(kg · min) 幅度增减顺式阿曲库铵的输注速度,使 TOF 测得值维持在 2 ~ 3。D I 组以 0.17 μg/(kg · h)(目标浓度为 0.3 ng/ml) 的速度持续输注右美托咪定,D II 组以 0.33 μg/(kg · h)(目标浓度为 0.6 ng/ml)

的速度持续输注右美托咪定;N 组在相同时间内输注等容量生理盐水。全程监测无创血压(NBP)、心电图(ECG)、HR、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、P_{ET}CO₂、尿量。当手术进行至修补硬膜时停用舒芬太尼、顺式阿曲库铵和右美托咪定,术毕时停用丙泊酚。手术结束后,清理呼吸道,待出现自主呼吸,达到拔管指征后拔除气管导管。当术中 BIS 值维持在 40 ± 5,且与手术操作无关时,若 SBP 高于术前基础值的 20% 静脉注射乌拉地尔 10 mg;若 SBP 低于术前基础值的 20% 静脉注射麻黄碱 3 mg;若 HR < 50 次/分,则静脉注射阿托品 0.3 mg;若 HR > 100 次/分,则给予静脉注射艾司洛尔 10 mg。(2) 观察指标:记录患者的年龄、性别、BMI、基础心率、基础血压、手术时间;术中顺式阿曲库铵的平均用量(总用量/体重/输注时间);起效时间(诱导时输注顺式阿曲库铵结束后至 TOF 测得值为 0 的时间);25% TOFR 恢复时间;75% TOFR 恢复时间;90% TOFR 恢复时间;恢复指数(TOF 比值由 25% 恢复到 75% 的时间);入室时(T₀),右美托咪定/生理盐水负荷量输注后(T₁),拔管前(T₂),拔管即刻(T₃),拔管后 1(T₄)、3(T₅)、5(T₆)、10(T₇) min 时 SBP、DBP 和 HR。

3. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行分析,计量资料以均数 ± 标准差(̄x ± s)表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ² 检验,P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般情况的比较:由表 1 可见年龄、性别、BMI、基础心率、基础血压及手术时间比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。

表 1 3 组基本资料的比较(̄x ± s)

组别	年龄(岁)	性别(男性/女性)	BMI(kg/m ²)	基础心率(次/分)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	手术时间(min)
D I 组	42 ± 12	5/5	25.20 ± 3.23	72 ± 12	147 ± 19	91 ± 16	92.90 ± 19.94
D II 组	34 ± 9	5/5	24.41 ± 2.34	70 ± 6	136 ± 21	85 ± 12	93.10 ± 19.36
N 组	40 ± 11	5/5	24.72 ± 1.73	67 ± 11	138 ± 20	86 ± 11	92.50 ± 19.75

2.3 组顺式阿曲库铵用量及药效监测情况:由表 2 可见顺式阿曲库铵平均用量比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。顺式阿曲库铵起效时间、TOF 比值恢复至 25%、75%、90% 的时间、恢复指数比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。

3.3 组术中血流动力学变化:由表 3、图 1、图 2

可见 D I 组和 D II 组在 T₁ ~ T₇ 时 SBP、DBP 和 HR 与 T₀ 比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。N 组 T₂ ~ T₇ 时 SBP、DBP 和 HR 与 T₀ 比较均表现为升高,但以 HR 和 T₃ 时 DBP 升高最为显著(P < 0.05)。T₂ ~ T₇ 时 D I 组 HR 明显低于 N 组(P < 0.05),SBP 和 DBP 与 N 组比较虽有所降低,但无统计学意义(P > 0.05)。

表2 3组顺式阿曲库铵用量及药效监测情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	平均用量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]	起效时间(s)	25% TOFR	75% TOFR	90% TOFR	恢复指数 (min)
D I 组	3.45 ± 0.79	204.10 ± 19.70	12.01 ± 7.05	25.57 ± 7.48	27.26 ± 4.03	13.35 ± 2.78
D II 组	3.34 ± 1.01	195.40 ± 43.24	11.03 ± 6.41	22.00 ± 4.72	25.86 ± 5.12	11.96 ± 5.23
N 组	3.42 ± 0.75	228.30 ± 38.78	13.13 ± 8.69	25.00 ± 8.56	29.22 ± 10.46	13.27 ± 2.73

表3 3组患者术中血流动力学变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	HR(次/分)			SBP(mmHg)			DBP(mmHg)		
	D I 组	D II 组	N 组	D I 组	D II 组	N 组	D I 组	D II 组	N 组
T ₀	72 ± 12	70 ± 6	67 ± 11	147 ± 19	136 ± 21	138 ± 20	91 ± 16	85 ± 12	86 ± 11
T ₁	61 ± 8	61 ± 8	68 ± 8	134 ± 16	129 ± 14	136 ± 19	82 ± 14	80 ± 10	85 ± 12
T ₂	68 ± 15 *	58 ± 9 *	81 ± 9 #	135 ± 12	125 ± 17 *	148 ± 20	88 ± 10	79 ± 12 *	96 ± 16
T ₃	71 ± 14 *	62 ± 11 *	85 ± 11 #	142 ± 16	122 ± 19 *	153 ± 19	97 ± 16	77 ± 11 *	103 ± 15 #
T ₄	63 ± 11 *	59 ± 9 *	87 ± 12 #	143 ± 16	120 ± 18 *	153 ± 21	92 ± 10	75 ± 14 *	97 ± 16
T ₅	66 ± 14 *	61 ± 11 *	85 ± 15 #	136 ± 12	124 ± 18 *	140 ± 17	84 ± 10	74 ± 14 *	88 ± 9
T ₆	68 ± 18 *	60 ± 13 *	81 ± 14 #	136 ± 14	123 ± 18 *	142 ± 10	84 ± 8	75 ± 15 *	87 ± 9
T ₇	66 ± 14 *	65 ± 17 *	81 ± 11 #	138 ± 18	125 ± 21 *	143 ± 13	91 ± 18	82 ± 8	90 ± 11

与 N 组比较, * $P < 0.05$; 与 T₀ 比较, # $P < 0.05$

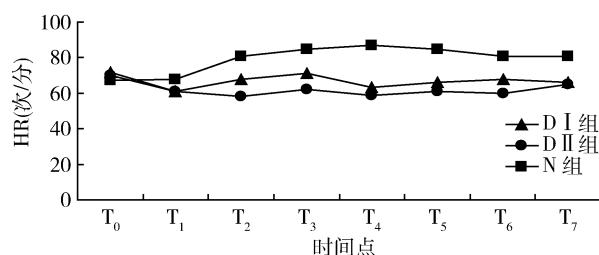


图1 3组患者术中心率的比较

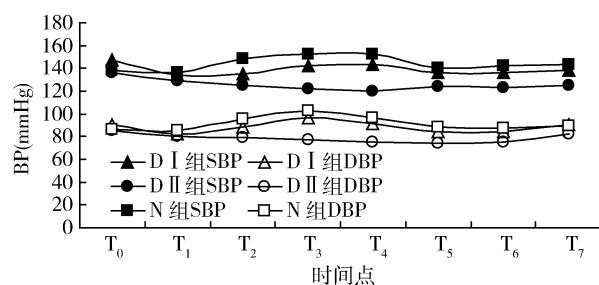


图2 3组患者术中血压的比较

T₂ ~ T₇ 时 D II 组 SBP、DBP 和 HR 均明显低于 N 组, 除 T₇ 时 DBP 外差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4.3 组患者不良反应的发生情况:D I 组与 D II 组中各有 1 例患者出现心动过缓, 给予阿托品进行处理, N 组未使用 ($P > 0.05$)。N 组中有 2 例患者出现高血压, 给予乌拉地尔进行处理; 有 1 例患者出现低血压, 给予麻黄碱进行处理, D I 组与 D II 组未使用 ($P > 0.05$)。

讨 论

右美托咪定作为高效能、高选择性的 α_2 AR 激动

剂, 其分布半衰期约 6 min, 消除半衰期约 2 h (可乐定为 6 ~ 10 h), 效价是可乐定的 3 倍, 药代动力学方面可预测性强于可乐定^[1,6]。该药具有剂量依赖的镇静催眠作用, 还具有镇痛、抗焦虑、抑制交感活性等药理作用^[2]。

本研究中笔者发现两种剂量的右美托咪定使顺式阿曲库铵的起效时间分别缩短了大约 24 s 和 33 s。这一结果虽然差异无统计学意义, 但具有很重要的临床意义, 这是因为肌松药的起效时间是快速诱导插管的主要决定因素^[7]。

有研究认为 α_2 AR 激动剂对神经肌肉阻滞作用可以增强或没有明显改变^[3~5]。本研究结果显示, 不同剂量的右美托咪定对顺式阿曲库铵术中用量、TOF 比值恢复至 25%、75%、90% 的时间、恢复指数、呼吸恢复时间、睁眼时间、拔管时间与对照组比较差异无统计学意义。笔者用以下可能的机制来解释这一研究结果:(1)右美托咪定引起血流再分布, Talke 等研究发现, 输注临床剂量的右美托咪定后, 罗库溴铵的血浆药物浓度增加并且 T₁ 值减少, 同时也观察到在右美托咪定持续输注过程中, 指尖血流量持续减少, 全身血压持续增高。这一现象说明右美托咪定持续输注时可以引起外周血管收缩。右美托咪定也减少了肝脏、肾脏血流量, 从而引起罗库溴铵的药代动力学发生改变, 这也就是罗库溴铵血浆浓度增加的原因^[8]。本研究使用的顺式阿曲库铵主要通过 Hofmann 方式消除, 不依赖肝脏、肾脏功能进行代谢, 所

以右美托咪定对顺式阿曲库铵产生的神经肌肉阻滞作用几乎无影响^[9,10]。这可能是本研究中最主要的机制。(2)与右美托咪定应用剂量有关,Narimatsu等^[11]报道将远高于临床剂量的右美托咪定和可乐定分别用于活体大鼠,可使罗库溴铵神经肌肉阻滞作用增强,其作用机制并不是通过 α_2 AR所介导的,而是可乐定和右美托咪定通过阻断突触后膜的N胆碱能受体来实现的,其认为临床剂量的可乐定和右美托咪定不会影响非去极化肌松药所产生的肌松作用。这可能就是出现本研究结果的原因之一。

Sen等^[12]研究发现,右美托咪定可以抑制术中应激反应,维持血流动力学稳定,降低不良事件的发生率。右美托咪定的推荐负荷剂量为1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,10min内缓慢静注。但有研究显示,按此剂量或速度给药对患者心血管系统可产生不利影响^[13]。因此,本研究选择负荷剂量为0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,15min内输注完毕,结果发现按此方法给药患者血流动力学较为稳定。拔管操作对气道可产生强烈刺激,加剧心血管反应,增加颅内压,甚至导致颅内再次出血,严重影响患者预后。因此,在神经外科手术中应让患者安全平稳地度过拔管期,以免发生意外及并发症。本研究中DⅠ组拔管期间HR与DⅡ组拔管期间HR和BP均明显低于对照组,且麻醉恢复时间均未见明显延迟,由此说明术中以0.17 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的速度持续输注右美托咪定对拔管所诱发的应激反应抑制作用不明显,而术中以0.33 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的速度持续输注可显著抑制伤害性刺激诱发的应激反应,有效控制拔管期间血流动力学的剧烈波动。

综上所述,在全凭静脉麻醉下的神经外科手术中,右美托咪定对顺式阿曲库铵用量及肌肉松弛效应无影响。

参考文献

- 1 Mohamed HS, Asida SM, Salman OH. Dexmedetomidine versus ni-

- modipine for – controlled hypotension during spine surgery [J]. Egypt J Anaesth, 2013, 29(4): 325–331
- 2 吴新民,王天龙,薛张纲,等.右美托咪定临床应用指导意见(2013)[J].中华麻醉学杂志,2013,33(10):1165–1167
- 3 Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, et al. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers [J]. Anesth Analg, 1999, 88(3): 633–639
- 4 Ozcan A, Ozcan N, Gulec H, et al. Comparison of the effects of fentanyl, remifentanil, and dexmedetomidine on neuromuscular blockade [J]. J Anesth, 2013, 26(2): 196
- 5 Weinger MB, Partridge BL, Henry AF. Dexmedetomidine does not modify the neuromuscular blocking action of vecuronium in the anaesthetized rat [J]. Br J Anaesth, 1995, 74(4): 455–457
- 6 Zhang X, Bai X. New therapeutic uses for an alpha2 adrenergic receptor agonist – dexmedetomidine in pain management [J]. Neurosci Lett, 2014, 561(9): 7–12
- 7 任志强,钱燕宁.麻黄碱对非去极化肌松药起效时间的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2014,35(8):732–734
- 8 Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S. The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow [J]. Anesth Analg, 1996, 83(6): 1160–1165
- 9 赵艾华,冯立.顺式阿曲库铵的临床药理学研究进展[J].河北医药,2015,37(2):253–256
- 10 Ali MZ, Ebied RS, Atallah MA, et al. Cisatracurium dose – response relationship in patients with chronic liver disease [J]. Egypt J Anesth, 2014, 30(2): 197–202
- 11 Narimatsu E, Niiya T, Kawamata M, et al. Lack in effects of therapeutic concentrations of dexmedetomidine and clonidine on the neuromuscular blocking action of rocuronium in isolated rat diaphragms [J]. Anesth Analg, 2007, 104(5): 1116–1120
- 12 Sen S, Chakraborty J, Santra S, et al. The effect of dexmedetomidine infusion on propofol requirement for maintenance of optimum depth of anesthesia during elective spine surgery [J]. Indian J Anaesth, 2013, 57: 358–363
- 13 梁晓君,张洪杰.不同剂量的右美托咪啶在老年颌面外科麻醉气管插管时对心血管反应的疗效比较[J].现代口腔医学杂志,2016,3:160–162

(收稿日期:2018-05-14)

(修回日期:2018-05-24)

(上接第84页)

参考文献

- 1 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French – American – British cooperative group [J]. Ann Intern Med, 1985, 103(4):620–625
- 2 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127(20):2391–2405
- 3 Lee EJ, Pollak A, Leavitt RD, et al. Minimally differentiated acute nonlymphocytic leukemia:a distinct entity [J]. Blood, 1987, 70(5):

1400–1406

- 4 Eguchi M, Mikami T, Kurosawa H, et al. Electron microscopic and cytochemical studies of peroxidase – negative acute nonlymphoblastic leukemia [J]. Med Electron Microsc, 2001, 34(1):61–70
- 5 Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data [J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127(1):42–48
- 6 常军林,巨小英.髓过氧化物酶染色对急性白血病分型诊断的价值[J].吉林医学,2014,35(22):4925–4926

(收稿日期:2018-05-02)

(修回日期:2018-05-11)