

罗库溴铵复合顺式阿曲库铵在腹腔镜胆囊切除术患者的肌松效果

裴大庆 周红梅 周清河

摘要 **目的** 探讨罗库溴铵复合顺式阿曲库铵在腹腔镜胆囊切除术患者肌松效果。**方法** 择期行腹腔镜胆囊切除术患者 90 例,患者年龄 19 ~ 65 岁,ASA 分级 I ~ II 级。采用数字表法将其随机分为 3 组,每组 30 例,即罗库溴铵组(R 组,0.60mg/kg 罗库溴铵)、顺式阿曲库铵组(C 组,0.10mg/kg 顺式阿曲库铵)和联合组(RC 组,0.30mg/kg 罗库溴铵 + 0.05mg/kg 顺式阿曲库铵)。咪达唑仑、舒芬太尼、丙泊酚常规麻醉诱导,瑞芬太尼联合丙泊酚靶控注射麻醉维持。采用 TOF 模式监测肌松情况,采用握力评价术后肌力恢复情况。观察患者血压、心率、氧饱和、体温等,记录肌松起效时间、持续时间、恢复指数及术后肌力恢复情况。**结果** 与 C 组比较,R 组和 RC 组肌松药物起效时间较快($P=0.000$)。与 RC 组比较,C 组和 R 组肌松药物持续时间较短,术后拔管时间长,术中额外追加肌松药物次数多($P<0.01$)。3 组患者肌松药物恢复指数、术后握力恢复情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** ED₉₅罗库溴铵和 ED₉₅顺式阿曲库铵联合使用时,缩短了诱导肌松起效时间,为腹腔镜胆囊切除术患者提供了良好的肌松效果且术后肌力恢复良好。

关键词 罗库溴铵 顺式阿曲库铵 腹腔镜胆囊切除术

中图分类号 R575

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.029

Effect of Rocuronium Combined with Cisatracurium on Muscle Relaxation in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. Pei Daqing, Zhou Hongmei, Zhou Qinghe. Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Jiaxing University, Zhejiang 314000, China

Abstract **Objective** To evaluate the effect of rocuronium combined with cisatracurium on muscle relaxation in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Methods** Ninety patients of both sexes, aged 19 – 65 years old, of American Society of Anesthesiologists physical status I or II, scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy, were equally and randomly divided into three groups using a random number table: rocuronium group (Group R, rocuronium 0.60mg/kg), cisatracurium group (Group C, cisatracurium 0.10mg/kg) and combination group (Group RC, rocuronium 0.30mg/kg and cisatracurium 0.05mg/kg). Anesthesia was received standard anesthesia induction and maintained with propofol and remifentanyl. Onset time, clinical duration, recovery index were measured by train of four monitoring, grip strength was tested using an electronic device. **Results** There were no significant demographic differences between groups. Onset time in the group C was significantly longer than that of group R or RC ($P=0.000$). Group RC had a longer duration to onset, shorter extubation time and less extra additional injection of muscle relaxant compared to Group C and Group R ($P<0.01$). There were no other significant differences between groups. **Conclusion** During laparoscopic cholecystectomy, the 95% effective dose of rocuronium in combination with cisatracurium is expected to provide a sufficient muscle relaxant effect.

Key words Rocuronium; Cisatracurium; Laparoscopy

腹腔镜上腹部手术是临床中常见的外科手术,适当的控制神经肌肉阻滞作用的持续时间和阻滞程度是保证手术安全和成功的基本要求^[1]。不适当的肌松效果会给患者带来危害,尤其是在腹部手术中^[2]。罗库溴铵和顺式阿曲库铵是目前临床中最常用的两种肌松药物。罗库溴铵具有起效快、作用持续时间短

等特点,但是术中反复用药后可导致罗库溴铵的作用持续时间及变异性增加从而导致术后残余肌松发生率增加^[2,3]。顺式阿曲库铵虽然作用时间长,但是起效慢。有研究表明,罗库溴铵和顺式阿曲库铵联合使用具有相互协同作用,可缩短肌松药物的起效时间,延长持续时间^[4,5]。本研究拟评价 ED₉₅罗库溴铵联合 ED₉₅顺式阿曲库铵在腹腔镜胆囊切除术患者应用效果及术后肌力恢复情况。

材料与方法

1. 分组:选取择期行腹腔镜胆囊切除术患者 90

基金项目:浙江省嘉兴市科技计划项目(2017AY33024)

作者单位:314000 嘉兴学院附属第二医院麻醉科

通讯作者:周清河,电子信箱:15068353937@163.com

例,患者年龄 19~65 岁,ASA 分级 I~II 级。均排除麻醉和手术禁忌证,无麻醉药物过敏史,无高血压病史,无严重肝脏、肾脏功能异常,无孕妇或母乳喂养患者,无神经肌肉疾病史,无手术前接受影响肌松或者神经肌肉传递功能的相关治疗。采用数字表法将患者随机分为 3 组,即罗库溴铵组[R 组,0.60mg/kg 罗库溴铵(批号:H20093186,浙江仙琚制药股份有限公司)]、顺式阿曲库铵组[C 组,0.10mg/kg 顺式阿曲库铵(批号:H20060869,上海恒瑞医药有限公司)]和联合组(RC 组,0.30mg/kg 罗库溴铵+0.05mg/kg 顺式阿曲库铵)。本研究已获笔者医院医学伦理学委员会批准,并与患者签署知情同意书。

2. 方法:入室后建立外周静脉通路,注射乳酸林格液 5ml/(kg·h),常规监测脉搏血氧饱和度(SpO₂),心电图(ECG),无创血压(NBP),心率(HR)及脑电双频谱指数(BIS)。麻醉诱导:咪达唑仑 0.05~0.10mg/kg,丙泊酚 1.50~2.00mg/kg,舒芬太尼 0.60~0.80μg/kg,连接肌松监测仪(荷兰 Organon 公司,TOF-Watch SX[®]),当 BIS 值降到 60 以下时进行肌松监测定标。定标完成后给予肌松药:R 组给予罗库溴铵 0.60mg/kg(2ED₉₅),C 组给予顺式阿曲库铵 0.10mg/kg(2ED₉₅),RC 组给予罗库溴铵 0.30mg/kg 联合顺式阿曲库铵 0.05 mg/kg。当 TOF 比值<5% 时进行气管插管。气管插管后行机械通气,潮气量 6~8ml/kg,通气频率 12~15 次/分,维持 PetCO₂30~40mmHg(1mmHg=0.133kPa)。启动 TOF(4 个成串刺激,频率为 2Hz,波宽为 0.2ms,串间间隔为 15s)测量肌松阻滞程度。麻醉维持采用全凭静脉麻醉,注射丙泊酚 4~12mg/(kg·h),瑞芬太尼 0.15~0.20μg/(kg·min),维持 BIS 在 40~60。维持 NBP 及 HR 波动幅度不超过基础的 30%。术后易发生恶心、呕吐的高危患者给予 4mg 昂丹司琼和 4~8mg 的地塞米松。将体温探头置于鼻咽部,术中维持体温 36~37℃,手和前臂加以保温防止温度低于 32℃。当肌颤搐高度 T₁ 值恢复到 0.25 时追加给药,重复剂量为基础剂量的 1/5~1/3。

手术结束后待 TOF 比值恢复到 0.70 且患者意识恢复拔除气管导管,如果意识尚未恢复,给予氟马西尼 0.2mg,促进患者意识恢复。所有患者在拔出气管导管后快速送达麻醉恢复室(PACU),继续测量 TOF 比值和监测基础生命体征。所有麻醉诱导均由同一名经验丰富的麻醉医生完成,所有数据收集由不知道患者分组情况的另一名麻醉医生

完成。

分别于麻醉诱导前、术后 TOFr 比值恢复为 0.70、0.80、0.90 及 TOFr 为 0.25 时 1h 后,通过电子握力器分别测量患者优势手臂握力恢复情况。拟通过握力评价患者术后肌力恢复情况。记录患者的一般基本资料,术中基本生命体征的变化情况,麻醉时间、手术时间、肌松起效时间、持续时间、恢复指数及术后肌力恢复情况及不良事件的发生情况。

3. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,G·Power 软件计算样本量,设置检验水准为 0.05,检验效能为 0.8,根据预实验结果,最少样本含量为 84。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

3 组患者一般情况各指标及基础握力值的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 3 组患者一般情况各指标及基础握力值的比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	R 组	C 组	RC 组
年龄(岁)	49.5 ± 7.5	51.1 ± 7.1	49.5 ± 10.1
男性/女性	11/19	13/17	14/16
ASA 分级(I/II)	28/2	29/1	28/2
BMI(kg/m ²)	25.3 ± 2.9	24.2 ± 2.7	25.5 ± 2.7
收缩压(mmHg)	125.3 ± 17.8	128.3 ± 18.3	127.3 ± 19.1
舒张压(mmHg)	75.3 ± 9.7	73.5 ± 10.7	74.3 ± 9.3
心率(次/分)	69.4 ± 8.6	72.4 ± 10.3	70.6 ± 11.2
体温(℃)	36.6 ± 0.2	36.5 ± 0.3	36.6 ± 0.3
基础握力值(kg)	30.4 ± 8.3	31.8 ± 7.4	32.4 ± 7.2

与 C 组比较,R 组和 RC 组肌松药物起效时间较快($P = 0.000$);与 RC 组比较,C 组和 R 组肌松药物持续时间较短,术后拔管时间长,恢复室时间长,术中额外追加肌松药物次数多($P < 0.01$)。3 组患者肌松药物恢复指数、手术时间、麻醉时间比较,差异无统计学意义,详见表 2。

3 组患者术后握力恢复情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 3。

讨 论

本研究结果显示,ED₉₅罗库溴铵联合 ED₉₅顺式阿曲库铵用于腹腔镜胆囊切除术患者诱导肌松起效快,术中肌松效果好,肌松维持时间基本与手术时间相当,术后肌松恢复快。

表 2 3 组患者肌松药物药理学数据比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

指标	R 组	C 组	RC 组	P
起效时间 (s)	102.2 ± 7.7 [*]	218.0 ± 18.4	115.7 ± 9.1 [*]	0.000
持续时间 (min)	40.6 ± 3.0 [#]	41.6 ± 2.6 [#]	51.9 ± 3.1	0.000
恢复指数 (min)	16.9 ± 2.9	16.7 ± 3.1	17.2 ± 2.8	0.873
拔管时间 (min)	17.1 ± 5.6 [#]	18.2 ± 5.8 [#]	11.3 ± 3.2	0.000
手术时间 (min)	67.4 ± 5.9	69.5 ± 5.3	69.0 ± 6.7	0.362
麻醉时间 (min)	80.6 ± 6.0	84.4 ± 5.6	81.0 ± 7.9	0.338
恢复室时间 (min)	43.1 ± 8.3 [#]	42.0 ± 9.3 [#]	32.1 ± 8.6	0.000
术中肌松药物追加次数	1.5 ± 0.5 [#]	1.6 ± 0.5 [#]	1.1 ± 0.7	0.002

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 RC 组比较, [#] $P < 0.01$

表 3 3 组患者不同时间点握力恢复情况 (% , $n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	0.70TOFr	0.80TOFr	0.90TOFr	0.25TOFr 1h 后
R 组	63.9 ± 7.2	74.2 ± 6.8	84.7 ± 6.8	93.7 ± 5.9
C 组	64.3 ± 8.3	74.7 ± 7.2	83.9 ± 6.5	93.8 ± 3.8
RC 组	62.5 ± 8.0	73.3 ± 8.0	84.3 ± 7.0	94.3 ± 4.9

罗库溴铵和顺式阿曲库铵是目前临床中常用的两种非去极化肌松药。顺式阿曲库铵具有组胺释放少,无阻断迷走神经作用,无明显心血管反应和蓄积作用等特点,具有独特的 Hofmann 代谢途径,这是一个与 pH 值和体温相关的化学过程,尤其适合肝脏、肾脏功能不全的患者,表现为非剂量依赖性,消除时间与剂量无关^[5,6]。罗库溴铵主要经过肝脏消除,代谢产物经胆汁和尿液排出。在本研究患者肝脏、肾脏功能均无异常,对该药物的代谢影响不大。可能是各组恢复指数差异无统计学意义的主要原因。

既往有大量的研究以建立适当的方法来减少顺式阿曲库铵的起效时间^[6,7]。有研究表明,罗库溴铵和顺式阿曲库铵两种结构不同的肌松药联合使用时具有协同作用,可能是以下原因:(1)神经肌肉接头存在多个药物结合位点,包括突触前、后受体和它们的离子通道。由于不同肌松药对不同位点的亲和力不同,从而产生协同^[8]。(2)突触后膜胆碱能受体的不对称性,决定了不同肌松药对 2 个 α 亚单位受体的亲和力不同^[9]。(3)一种药物可能影响另一种药物的药代动力学。(4)一种药物与受体的一个 α 亚单位结合后,减少了另一种药物结合同一受体另一 α 亚单位的可能性^[10]。在本研究中以罗库溴铵用作引发药物时,顺式阿曲库铵的起效时间相比单纯使用 2ED₉₅顺式阿曲库铵起效时间减少 46%。

此外,在外科手术中给予合适的初始插管剂量可以以为手术期间提供满意的肌松效果。然而,过量使用会增加术后神经肌肉阻滞的风险,尤其是在持续时间短的手术中会导致不必要的麻醉持续时间延长^[4]。

此外,如果患者的肝脏、肾脏功能异常,罗库溴铵的持续输注可能进一步增加患者术后残余肌松的发生率^[3,11]。本研究结果显示,ED₉₅罗库溴铵联合 ED₉₅顺式阿曲库铵的初始剂量可以为约 1h 左右的腹腔镜胆囊切除术提供良好的手术环境,减少了术中肌松药物的追加次数,一定程度上减少了术后肌松残余导致的拔管延迟和 PACU 时间延长等。

本研究选择了全身麻醉患者苏醒后 TOFr 为 0.70、0.80、0.90 及 TOFr 为 0.25 时 1h 后,这 4 个时间点进行了握力的测量,结果表明不同的非去极化肌松药物恢复到相同 TOF 比值时握力恢复情况一致,与肌松药物类型无关。

本研究麻醉诱导和维持均选用对肌松影响较小的全凭静脉麻醉(TIVA),排除了吸入麻醉对肌松药物影响^[12]。此外术中给予保温措施,排除了体温变化对肌松持续时间的影响^[13]。另外体重的不同也能一定程度上改变药物在体内的分布容积、乙酰胆碱酯酶(AChE)活性等从而对肌松效果造成影响^[14]。本研究中体重指数 $> 30\text{kg/m}^2$ 的患者被排除在外,避免了由于体重产生的差异程度对研究结果造成影响。总之,本研究最大程度上避免了潜在影响神经肌肉阻滞剂作用的相关因素,从而使研究结果具有更好的真实性和可靠性。

本研究存在一定的不足之处,肌松药物联合使用时对肌松效应影响的机制尚未完全明确,可能会进一步增加术后肌松残余的发生率,其安全性有待进一步证实。另外本研究没有观察性别对术后神经肌肉功能恢复的影响。有研究表明不同性别患者单次静脉注射顺式阿曲库铵后肌松药起效时间、肌松持续时间及恢复指数等肌松监测指标比较,差异无统计学意义^[15]。甾类肌松药罗库溴铵单次静脉注射后肌松作用效果存在性别差异,表现为女性患者比男性患者更为敏感^[16]。可能与主要经过肝脏、肾脏代谢途径有

关,也可能与女性患者血浆总蛋白、白蛋白和肌肉/体重比男性低,体脂含量相对较高有关^[17]。另外本研究样本量较少,仍需要收集大样本做进一步的随机对照研究。

综上所述,ED₉₅罗库溴铵和 ED₉₅顺式阿曲库铵联合使用时,缩短了诱导时肌松起效时间,为手术时间约为 1h 的腹腔镜胆囊切除术患者提供了良好的肌松效果且术后肌力恢复良好。

参考文献

- Eikermann M. Hidden universality of residual neuromuscular block [J]. Br J Anaesth, 2016, 116(3): 435-436
- Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, et al. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium [J]. Anaesthesia, 2007, 62(1): 12-17
- Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al. Residual neuromuscular block in the elderly: incidence and clinical implications [J]. Anesthesiology, 2015, 123(6): 1322-1336
- Park WY, Choi JC, Yun HJ, et al. Optimal dose of combined rocuronium and cisatracurium during minor surgery: a randomized trial [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(10): e9779
- Mak PH, Irwin MG. The effect of cisatracurium and rocuronium on cisatracurium precurarization and the priming principle [J]. J Clin Anesth, 2004, 16(2): 83-87
- Ahn BR, Kim SH, Yu BS, et al. The effect of low dose ketamine and priming of cisatracurium on the intubating condition and onset time of cisatracurium [J]. Korean J Anesthesiol, 2012, 63(4): 308-313
- Kim SH, So KY, Jung KT. Effect of magnesium sulfate pretreatment on onset and recovery characteristics of cisatracurium [J]. Korean J Anesthesiol, 2012, 62(6): 518-523
- Kim KS, Chun YS, Chon SU, et al. Neuromuscular interaction be-

- tween cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination [J]. Anaesthesia, 1998, 53(9): 872-878
- Nigrovic V, Amann A. Simulation of interaction between two non-depolarizing muscle relaxants: generation of an additive or a supra-additive neuromuscular block [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2004, 31(2): 157-179
- 汤军. 非去极化肌松药的联合应用 [J]. 国外医学:麻醉与复苏分册, 1997, 18(4): 204-206
- Cammu G, de Baerdemaeker L, den Blauwen N, et al. Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions [J]. Eur J Anaesthesiol, 2002, 19(2): 129-134
- Mencke T, Zitzmann A, Machmueller S, et al. Anesthesia with propofol versus sevoflurane: does the longer neuromuscular block under sevoflurane anesthesia reduce laryngeal injuries [J]. Anesthesiol Res Pract, 2013, 2013: 723168
- Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, et al. The influence of mild hypothermia on reversal of rocuronium-induced deep neuromuscular block with sugammadex [J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15: 7
- Smit C, De Hoogd S, Brüggemann R, et al. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(3): 275-285
- 胡先保, 郑翔, 朱军, 等. 不同年龄、性别的肝功能不全患者靶控输注顺苯磺酸阿曲库胺的药效及药代学研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(11): 186-188
- 张新建, 徐世元, 周健, 等. 性别对腹部手术病人罗库溴铵肌松作用的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2006, 26(4): 296-298
- Shi HJ, Liang QB. Impact of gender on the dose-effect relationship of cisatracurium [J]. Nanfang Yike Daxue Xuebao, 2011, 31(7): 1287-1289

(收稿日期:2019-07-08)

(修回日期:2019-07-30)

早期 2 型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激及尿白蛋白肌酐比、尿 β_2 微球蛋白的相关性研究

周建华 李晓华 贝鹏剑 徐艳红 李丽华 朱 玮

摘 要 **目的** 探讨糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)达标的早期 2 型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激及尿白蛋白肌酐比(urinary albumin creatinine ratio, UACR)、尿 β_2 微球蛋白(urinary β_2 -microglobulin, U β_2 -MG)的相关性。**方法** 横断面研究 120 例血糖达标的早期 2 型糖尿病肾病患者的临床资料。行连续 72h 动态血糖监测(continuous glucose monitoring system, CGMS), 计算 MAGE; 收集患者一般资料, 外周血检测血脂、HbA1c、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS), 晨尿检测 UACR; 采用

基金项目:上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划项目(PWRq2016-30)

作者单位:200137 上海中医药大学附属第七人民医院内分泌与代谢科

通讯作者:李晓华, 电子信箱:13816805177@163.com