

· 临床研究 ·

顺式阿曲库铵用于阻塞性黄疸患者的药效学研究

杨丽华, 徐玉灿, 马民玉, 张 卫

(郑州大学第一附属医院麻醉科 450052)

摘要:目的 研究顺式阿曲库铵用于阻塞性黄疸患者静脉全身麻醉的安全性和肌松效应。方法 将 40 例因阻塞性黄疸接受手术的患者(Child-Pugh B 级)随机分为 A1 组($n=20$)和 A2 组($n=20$);将同期行腹部手术的 40 例肝功能正常患者随机分为 B1 组($n=20$)和 B2 组($n=20$)。麻醉诱导时 A1、B1 组患者及 A2、B2 组患者分别单次静脉注射 2ED₉₅ 或 3ED₉₅ 顺式阿曲库铵;用 TOF-Watch SX 加速度仪对前臂尺神经行 4 个成串(TOF)刺激来评估神经-肌肉阻滞程度。观察麻醉诱导前、后 4 组患者生命体征的变化、插管条件和肌松效应。结果 A1、A2 组患者血清丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)水平分别明显高于 B1、B2 组($P<0.05$);A1、B1 组患者气管插管条件评价为优的比率分别明显低于 A2、B2 组($P<0.05$);相同诱导剂量时,A1、A2 组患者肌松药起效时间分别与 B1、B2 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);诱导剂量由 2ED₉₅ 增至 3ED₉₅,肌松药起效时间明显提前($P<0.05$);4 组患者恢复指数的差异无统计学意义($P>0.05$);麻醉期间患者均未出现组胺释放的不良反应。结论 顺式阿曲库铵可安全地用于阻塞性黄疸患者的全身麻醉。

关键词: 黄疸, 阻塞性; 阿曲库铵; 肌松弛; 麻醉, 全身

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.07.007

文献标识码: A

文章编号:1671-8348(2012)07-0646-03

A pharmacodynamic study on cis-atracurium treatment for patients with obstructive jaundice

Yang Lihua, Xu Yucan, Ma Minyu, Zhang Wei

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: **Objective** To study the safety and muscle relaxation effect of cis-atracurium on patients with obstructive jaundice subjected to intravenous general anesthesia. **Methods** 40 patients with obstructive jaundice(Child-Pugh grade B) who accepted surgery were randomly divided into group A1($n=20$) and group A2($n=20$), and 40 patients with normal liver function who subjected to abdominal surgery in the corresponding period were randomly divided into B1($n=20$) and group B2($n=20$). Patients in group A1, B1 and group A2, B2 were administrated with single intravenous injection of 2ED₉₅, 3ED₉₅ cis-atracurium, respectively, at the time of anesthesia induction. TOF-Watch SX acceleration instrument was employed to estimate the degree of neuromuscular blockade via train-of-four(TOF) stimulation of forearm ulnar nerve. Changes of vital signs, intubation conditions and muscle relaxation effect of patients before and after anesthesia induction were observed. **Results** Serum levels of alanine aminotransferase(ALT), total bilirubin(TBIL) of patients in group A1, B1 were significantly higher than those in group A2, B2, respectively($P<0.05$), and the excellent ratios of endotracheal intubation conditions of patients in group A1, B1 were markedly lower than those in group A2, B2, respectively($P<0.05$). Compared with the onset time of muscle relaxant between patients in group A1 and B1, group A2 and B2, respectively, when the same induction dose was administrated, the differences were both statistically significant($P<0.05$). The onset time of muscle relaxant was obviously moved up when the induction dose had been increased from 2ED₉₅ to 3ED₉₅($P<0.05$). The difference of recovery index among patients in four groups showed no statistically significant($P>0.05$), and no adverse reactions of histamine release were found in patients during anesthesia. **Conclusion** Cis-atracurium can be safely used in patients with obstructive jaundice for general anesthesia.

Key words: jaundice, obstructive; atracurium; muscle relaxation; anesthesia, general

顺式阿曲库铵是阿曲库铵的顺式旋光异构体,是一种新型中时效非去极化肌松药。目前,国内已开展关于顺式阿曲库铵临床应用的研究,但将其用于阻塞性黄疸治疗的报道很少见。本研究旨在观察将诱导剂量为 2×95% 有效剂量(2×95% effective dose, 2ED₉₅) 和 3ED₉₅ 的顺式阿曲库铵用于阻塞性黄疸患者进行静脉全身麻醉的安全性和肌松效应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 2 月至 2010 年 10 月因阻塞性黄疸于郑州大学第一附属医院接受手术的 40 例患者(Child-Pugh B 级),将其随机分成 A1 组($n=20$)和 A2 组($n=20$);将同期肝功能正常于该院行腹部手术的 40 例患者随机分为 B1 组($n=20$)和 B2 组($n=20$)。麻醉诱导时 A1、B1 组患者及 A2、B2 组患者分别单次静脉注射顺式阿曲库铵 0.10 mg/kg(2ED₉₅)、0.15 mg/kg(3ED₉₅)。所有患者无明显心、肺、肾及

神经系统疾患,无水、电解质及酸碱平衡紊乱,未使用影响神经-肌肉传导功能的药物。

1.2 麻醉方法 术前 30 min 肌肉注射阿托品 0.5 mg 及苯巴比妥钠 0.1 g。入手术室后开放肘前静脉,所有药物经肘前静脉注射。采用咪唑安定 0.05 mg/kg,依托咪酯 0.15~0.20 mg/kg,芬太尼 3~5 μg/kg 行麻醉诱导,待患者意识消失后启动肌松监测仪,按组别分别静脉注射 2ED₉₅ 或 3ED₉₅ 顺式阿曲库铵(5 s 内注射完毕)。肌松作用达最大抑制时行经口气管插管。麻醉维持用微量泵持续静脉泵入丙泊酚和瑞芬太尼,术中根据血流动力学变化调节麻醉药输注速率。患者体温保持在 35.0~36.5℃。

1.3 肌松监测方法及观察指标 用 TOF-Watch SX 加速度仪(荷兰 Organon Teknika 公司)对前臂尺神经行 4 个成串(train-of-four, TOF)刺激以评估神经-肌肉阻滞程度,频率 2 Hz,脉冲

表 1 4 组患者一般情况的比较 ($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	年龄(岁)	体质量(kg)	性别(男/女)	手术时间(min)	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)
A1 组	40.8 \pm 6.6	59.4 \pm 7.4	11/9	160.7 \pm 28.6	209.4 \pm 10.6*	297.6 \pm 25.8*
A2 组	41.1 \pm 5.8	61.3 \pm 6.2	10/10	155.7 \pm 25.6	198.9 \pm 9.8#	305.3 \pm 22.4#
B1 组	39.8 \pm 5.7	60.7 \pm 8.6	12/8	158.9 \pm 22.4	40.2 \pm 6.4	10.2 \pm 2.8
B2 组	38.7 \pm 4.5	58.9 \pm 6.9	11/9	149.4 \pm 20.7	38.7 \pm 3.9	11.2 \pm 2.1

*: $P < 0.05$, 与 B1 组比较; #: $P < 0.05$, 与 B2 组比较。

波宽 0.2 ms, 刺激电流 50 mA, 串间间隔 15 s, 观察拇内收肌收缩的加速度变化。记录肌松药的起效时间, T_1 (TOF 的第一个肌颤搐) 恢复至 25%、75%、90% 的时间, TOF 比值恢复至 70% 的时间以及恢复指数。所有气管内插管均由同一位有经验的麻醉医师完成, 并由该医生对插管条件做出评价。气管插管条件分为优、良、中、差 4 个等级。优: 下颌松弛, 声门外展, 插管无呛咳, 过程顺利; 良: 下颌松弛, 声门轻度内收, 插管时有轻度呛咳; 中: 下颌较紧, 声门中度内收, 声门活动明显, 插管时有明显呛咳, 但尚可顺利完成插管动作; 差: 下颌紧张, 声门关闭, 肌松不佳, 插管无法完成。此外, 监测无创血压、心电图、脉搏血氧饱和度。A-2000BIS 监护仪监测脑电双频谱指数, 使其维持在 40~60。观察是否有皮肤潮红、血压显著降低、心率明显增快及支气管痉挛等组胺释放征象。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用成组 t 检验, 计数资料用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 4 组患者的年龄、体质量、性别比及手术时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。A1 组患者血清丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 与 B1 组比较, A2 组患者血清 ALT、TBIL 与 B2 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 气管插管条件 A1 组患者气管插管条件评价为优的比率 (65%) 明显低于 A2 组 (90%), B1 组患者气管插管条件评价为优的比率 (65%) 明显低于 B2 组 (95%), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 4 组患者的气管插管条件比较 [n (%)]

组别	优	良	中	差
A1 组	13(65)*	7(35)	0(0)	0(0)
A2 组	18(90)	2(10)	0(0)	0(0)
B1 组	13(65)#	7(35)	0(0)	0(0)
B2 组	19(95)	1(5)	0(0)	0(0)

*: $P < 0.05$, 与 A2 组比较; #: $P < 0.05$, 与 B2 组比较。

2.3 肌松效应 相同诱导剂量时, A1 组患者肌松药起效时间与 B1 组比较, A2 组肌松药起效时间与 B2 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 诱导剂量由 $2ED_{95}$ 增至 $3ED_{95}$, 肌松药起效时间明显提前 ($P < 0.05$); 4 组恢复指数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 麻醉期间血流动力学变化 患者在注射顺式阿曲库铵前即刻, 注射后 5、10、20 min 各时点的心率、平均动脉压无明显变化, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 3 4 组患者药效学参数比较 ($\bar{x} \pm s, \text{min}, n=20$)

组别	起效	T_1 恢复至 25%	T_1 恢复至 75%	T_1 恢复至 90%	TOF 比值恢复至 70%	恢复指数
A1 组	6.2 \pm 1.0*	35.9 \pm 5.2	48.1 \pm 5.5	54.9 \pm 4.8	54.3 \pm 4.6	13.1 \pm 2.6
A2 组	4.9 \pm 0.7	45.9 \pm 4.3	58.8 \pm 4.6	63.7 \pm 4.2	67.3 \pm 4.8	13.0 \pm 2.4
B1 组	5.2 \pm 0.6#	34.8 \pm 5.9	45.7 \pm 4.2	53.4 \pm 3.7	53.1 \pm 3.7	12.8 \pm 1.8
B2 组	3.8 \pm 0.8	44.7 \pm 4.7	55.8 \pm 3.8	62.1 \pm 3.5	65.6 \pm 3.9	12.5 \pm 2.0

*: $P < 0.05$, 与 A2 组比较; #: $P < 0.05$, 与 B2 组比较。

表 4 4 组患者注射顺式阿曲库铵的血流动力学比较 ($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	心率(次/min)				平均动脉压(mm Hg)			
	注射前即刻	注射后 5 min	注射后 10 min	注射后 20 min	注射即刻	注射后 5 min	注射后 10 min	注射后 20 min
A1 组	71.80 \pm 9.50	70.80 \pm 9.20	70.10 \pm 6.50	69.70 \pm 10.50	79.31 \pm 9.80	78.58 \pm 8.70	77.67 \pm 9.00	76.67 \pm 7.97
A2 组	72.60 \pm 10.50	71.50 \pm 8.50	70.80 \pm 7.50	72.80 \pm 8.50	76.09 \pm 9.59	77.39 \pm 9.47	77.05 \pm 9.79	76.39 \pm 9.73
B1 组	73.80 \pm 8.55	73.70 \pm 9.60	72.80 \pm 7.50	72.80 \pm 9.70	79.29 \pm 8.78	78.56 \pm 7.78	78.65 \pm 7.80	76.66 \pm 5.95
B2 组	72.90 \pm 6.50	74.80 \pm 9.50	73.80 \pm 8.90	73.60 \pm 9.00	76.27 \pm 5.81	76.53 \pm 4.80	75.65 \pm 4.90	73.70 \pm 2.89

2.5 不良反应发生情况 4 组患者于麻醉期间均未出现皮肤潮红、血压显著降低、心率明显加快及支气管痉挛等组胺释放现象。

3 讨论

顺式阿曲库铵是一种新型中时效非去极化肌松药, 是阿曲

库铵 10 种同分异构体的一种, 为顺式旋光异构体, 约占阿曲库铵混合总量的 15%。该药在体内降解和代谢的方式有 Hofman 降解和酯酶水解两种途径。与阿曲库铵不同, 顺式阿曲库铵的酯解仅占一小部分; Hofman 降解为其主要代谢方

式^[1],约占 80%,这是一种非器官依赖性降解方式,主要发生在血浆和组织内,惟一影响 Hofman 降解的是机体的 pH 值和体温,最终代谢产物为 N-甲四氢罂粟碱,后者只有等效剂量阿曲库铵的 1/3,降低了由于血浆高浓度 N-甲四氢罂粟碱所引起的系统毒性。顺式阿曲库铵可安全用于肝、肾功能障碍的患者,重复使用体内无蓄积,其肌松效应无明显的性别和年龄差异^[2-3],可安全地用于老年和儿童患者^[4-5]。肝功能正常的患者,单次静脉注射 2ED₉₅ 顺式阿曲库铵可提供良好的气管插管条件^[6],其起效时间为(5.25±2.4)min,较同等剂量的维库溴铵起效慢^[7]。阻塞性黄疸患者与肝功能正常患者相比,肌松起效时间明显延长,原因是阻塞性黄疸患者伴有肝功能损害,肝脏合成清蛋白能力下降,导致不同程度的组织间隙水肿,使水溶性药物的分布容积增大,血药浓度升高减慢,药物起效时间延长。顺式阿曲库铵是水溶性的非去极化肌松药,研究证实该药的分布容积在肝功能损害的患者较肝功能正常患者明显增大^[8],使起效时间延长。本研究诱导剂量由 2ED₉₅ 增至 3ED₉₅ 时,起效明显变快,插管条件更好,这与 Taivainen 等^[9]的研究结果一致。Stevens 等^[10]研究表明顺式阿曲库铵剂量由 2ED₉₅ 增至 8ED₉₅,起效时间由(5.2±0.3)min 提高至(1.9±0.1)min。

本研究静脉注射 3ED₉₅ 顺式阿曲库铵时,未发现心率、血压明显波动,无皮肤潮红、支气管痉挛等组胺释放现象,而大剂量(约 3ED₉₅)阿曲库铵可诱发大量组胺释放^[11-12]。闻大翔等^[13]研究表明,0.4 mg/kg(8ED₉₅)顺式阿曲库铵不会引起组胺释放及相应的血流动力学改变。

全身各肌群的肌纤维组成不完全相同,所以,不同部位的肌肉对同一种非去极化肌松药的药效学表现也不尽相同。因拇内收肌由尺神经支配,在绝大多数外科手术中都能用于神经-肌肉传导功能的监测,由于其收缩力容易测定,现已用于临床肌松监测^[14],本实验亦选用拇内收肌进行肌松监测。4 组患者均采用全凭静脉麻醉,消除了吸入麻醉药对肌松效应的影响^[15],术中监测拇指皮温,避免了体温对肌松效应的影响。4 组患者恢复指数的组间比较无明显差别,说明恢复指数与用药剂量的大小无关。阻塞性黄疸导致的肝脏血流的改变、胆汁排泄障碍、药物分布容积增加对顺式阿曲库铵的代谢无影响,提示该药肌松恢复预测性好,它可能与 Hoffman 代谢有关。

综上所述,诱导剂量相同时,阻塞性黄疸患者顺式阿曲库铵的起效时间较肝功能正常者慢;增加诱导剂量可缩短起效时间,阻塞性黄疸对单次静脉注射顺式阿曲库铵的肌松恢复无明显影响。顺式阿曲库铵可安全地用于阻塞性黄疸患者的静脉全身麻醉。

参考文献:

[1] Melloni C, Devivo P, Launo C, et al. Cisatracurium versus vecuronium: a comparative, double blind, randomized, multicenter study in adult patients under propofol/fentanyl/N₂O anesthesia[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2006, 72(5): 299-308.

[2] Adamus M, Gabrhelik T, Marek O. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium[J]. *Eur J Anaesth*

esthesiol, 2008, 25(7): 589-595.

[3] Meakin GH, Meretoja OA, Perkins RJ, et al. Tracheal intubating conditions and pharmacodynamics following cisatracurium in infants and children undergoing halothane and thiopental-fentanyl anesthesia[J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(2): 113-120.

[4] 上官王宁, 连庆泉, 陈小玲, 等. 顺式阿曲库铵对手术患儿的肌松作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2005, 25(5): 395-396.

[5] Burmester M, Mok Q. Randomised controlled trial comparing cisatracurium and vecuronium infusions in a paediatric intensive care unit[J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(5): 686-692.

[6] Deshko IuV, Mizikov VM, Stamov VI, et al. Use of averageacting nondepolarizing myorelaxants in abdominal surgery[J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2006(5): 66-70.

[7] 刘朝文, 刘春, 赵娜, 等. 顺式阿曲库铵、维库溴铵在妇科腹腔镜手术中的应用比较[J]. *重庆医学*, 2009, 38(24): 3068-3069.

[8] Cammu G, Bossuyt G, De Baerdemaeker L, et al. Dose requirements and recovery profile of an infusion of cisatracurium during liver transplantation[J]. *J Clin Anesth*, 2002, 14(2): 135-139.

[9] Taivainen T, Meakin GH, Meretoja OA, et al. The safety and efficacy of cisatracurium 0.15 mg. kg⁻¹ during nitrous oxide-opioid anaesthesia in infants and children[J]. *Anaesthesia*, 2000, 55(11): 1047-1051.

[10] Stevens JB, Walker SC, Fontenot JP. The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 1997, 85(6): 1278-1283.

[11] El-Kasaby AM, Atef HM, Helmy AM, et al. Cisatracurium in different doses versus atracurium during general anesthesia for abdominal surgery[J]. *Saudi J Anaesth*, 2010, 4(3): 152-157.

[12] Correa CM, Sudo GZ, Sudo RT. Hemodynamic effects of atracurium and cisatracurium and the use of diphenhydramine and cimetidine[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010, 60(1): 52-63.

[13] 闻大翔, 陈锡明, 杭燕南, 等. 顺式阿曲库铵的组胺释放作用及其对血液动力学的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2001, 21(2): 69-72.

[14] Nauheimer D, Geldner G. Neuromuscular monitoring: methods and machines[J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2008, 43(5): 374-381.

[15] 徐光红, 张健. 七氟醚对罗库溴铵肌松效应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(3): 211-213.