·研究快报·

主动脉瓣返流对顺式阿曲库铵临床药效学的影响

项明方[1], 李雅兰[1*], 王 晟[2]
(1. 暨南大学附属第一医院麻醉科, 广东 广州 510630; 2. 广东省医学科学院心血管病研究所麻醉科, 广东 广州 510100)

摘 要:【目的】对比研究顺式阿曲库铵在主动脉瓣关闭不全(AI)中重度主动脉瓣返流患者诱导阶段药效学的改变。【方法】30 例患者纳入此项研究中:实验组选择主动脉瓣关闭不全,中重度返流择期行主动脉瓣瓣膜替换术患者 15 例(AI 组)。另选择 15 例行普通外科手术的非心脏病患者作为对照组(C 组)。两组患者均给予芬太尼 5 μg/kg + 异丙酚 0.5 ~ 2 mg/kg + 顺式阿曲库铵 0.1 mg/kg(2 倍 ED_{95})麻醉诱导,麻醉维持采用异丙酚 + 瑞芬太尼的全凭静脉麻醉方式。应用 TOF-WATCH SX 加速度仪记录顺式阿曲库铵的起效时间、无反应时间、临床作用时间及恢复指数。【结果】AI 组的起效时间(min)较 C 组明显延长 (5.6 ± 0.8 vs 3.4 ± 0.4, $P < 0.001$)。两组患者的恢复时间和恢复指数差异没有显著性。【结论】顺式阿曲库铵用于中重度主动脉关闭不全患者的麻醉诱导,和对照组比较药物起效时间明显延长,但持续时间恢复指数并没有区别。

关键词: 主动脉瓣关闭不全; 顺式阿曲库铵; 药效学
中图分类号: R614 **文献标志码**: A **文章编号**: 1672-3554(2010)02-0306-03

Effect of Aortic Valve Regurgitation on Pharmacodynamics of Cisatracurium

XIANG Ming-fang[1], LI Ya-lan[1*], WANG Sheng[2]
(1. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China;
2. Department of Anesthesiology, Cardiovascular Institute of Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510100, China)

Abstract:【Objective】 The purpose of this study was to investigate the effect of severe aortic valve incompetence on the pharmacodynamics of cisatracurium.【Methods】 Thirty patients were enrolled in this study: 15 patients with severe aortic valve incompetence scheduled for aortic valve replacement were included in the study group (AI-group) and 15 patients without heart disease undergoing general surgical operations were allocated into the control group (C-group). Anesthesia was induced with fentanyl 5 μg/kg, propofol 1.5 ~ 2 mg/kg and cisatracurium 0.1 mg/kg and maintained by total intravenous anesthesia with propofol-remifentanil infusion. Degree of neuromuscular block was measured by train-of-four ratio using TOF-WATCH acceleragraph monitor. Onset time (from administration of cisatracurium to T1 = 0), total twitch suppression time, the time for spontaneous recovery of T1 to 25% and 75%, and the recovery index were recorded respectively.【Results】 The onset time of cisatracurium was significantly longer in the AI group compared to the control group (5.6 ± 0.8 min vs 3.4 ± 0.4 min, $P < 0.001$. However, there was no difference in the recovery time between the two groups.【Conclusion】 We demonstrated that the onset of cisatracurium was delayed in the patients with severe aortic regurgitation in comparison to those without heart disease.

Key words: aortic valve regurgitation; cisatracurium; pharmacodynamics
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2010,31(2):306-308]

瓣膜病患者选择适宜的时机进行瓣膜置换或者修复手术是防止心脏功能进一步损害的主要方法。随着快通道心脏手术麻醉技术的开展,期望患者尽可能早期拔管[1]。主动脉瓣膜病患者手术期间生理和血液动力学情况的多变性,对麻醉方案制定和药物选择提出了要求。顺式阿曲库铵对心血管影响小, 被认为是目前较理想的新一代肌松药。闻大翔等[2]证实 5 ~ 8 倍 95%的有效量(ED_{95})顺式阿曲库铵注入人体无剂量依赖性的组胺释放作用,对血流动力学亦无明显影响。基于以上的优点,顺式阿曲库铵适合于心血管手术患者的麻醉诱导与维持[3-5]。本文旨在对比研究顺式阿曲库铵在中重度主动脉瓣返流患者麻醉过程中药效学差异,为临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 病例选择

选择择期行主动脉瓣膜替换术的主动脉关闭不全(aortic valve incompetence,AI)患者 15 例,另选择 15 例无

收稿日期: 2009-09-08
基金项目: 广东省科技厅基金(2009B030801032)
作者简介: 项明方,硕士,住院医师; * 李雅兰,通信作者,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:tyalan@jnu.edu.cn

心脏疾病行非心脏手术的患者作为对照组。两组患者在数据采集期间手术操作刺激相当且出血量相当。所有患者均无神经肌肉传导功能障碍，术前未使用影响肌松药作用的药物（氨基糖苷类、奎尼丁类、普鲁卡因胺类、钙通道阻滞剂、苯妥英钠等），无明显肝肾功能异常，并根据术前彩色超声心动图诊断结果确定 AI 组患者为中重度主动脉瓣返流。

1.2　麻醉方法

两组患者均不给予术前药物。入室后面罩吸氧，常规监测心电图、心率和氧饱和度，主动脉瓣关闭不全组（AI 组）从左桡动脉置管行连续动脉压监测，对照组（C 组）行左侧无创血压监测。以 Organon Teknika 公司生产的 TOF-Watch SX 加速度肌松监测仪监测肌松。表面电极置于左腕部刺激尺神经，以四个成串刺激（TOF）的刺激方式连续监测尺神经–拇内收肌的肌松程度（频率 2 Hz，波宽 0.2 ms，间隔 15 s）。加速度换能器固定在拇指远端指节掌侧面。麻醉诱导：两组患者均经右侧头臂静脉注射异丙酚 0.5 ~ 2 mg/kg、芬太尼 5 μg/kg，使患者入睡后以 CAL2 模式开始自动定标，确定单刺激引起的肌颤搐反应的对照值。当 T_1（单刺激肌颤搐高度）稳定时，在 5 s 内予顺式阿曲库铵（赛机宁，葛兰素史克公司生产）0.1 mg/kg，当单刺激 T_1 = 0 时给予气管插管，气管插管后接麻醉机行机械通气，调节潮气量和呼吸参数，维持呼气末二氧化碳分压在 30 ~ 40 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）。持续静脉注射瑞芬太尼 0.2 μg/（kg·min）、异丙酚 4 ~ 6 mg/（kg·h）维持麻醉，诱导和麻醉维持期间通过补液或者使用多巴胺或者去氧肾上腺素维持血压及心率在基础值 ±20% 左右。

1.3　监测指标

连续监测心电图（ECG）、心率（HR）、血压（BP）、氧饱和度（SpO_2）、呼吸末二氧化碳分压（$P_{ET}CO_2$）。以四个成串刺激（Train-of-Four Stimulation，TOF）的刺激方式连续监测尺神经–拇内收肌的肌松程度（频率 2 Hz，波宽 0.2 ms，间隔 15 s）。记录起效时间（onset time，注药结束到 T_1 = 0 的时间）、无反应时间（no response time，从 T_1 消失至 T_1 开始出现的时间）、T_1 25%时间（临床维持时间即注药结束到 T1 恢复至 25%的时间）、恢复指数（recovery index，T_1 自 25% 恢复至 75%的时间）。

1.4　肌松剂给药方案

所有入选病人均在诱导时单次给予 2 倍 ED_{95} 的顺式阿曲库铵，在数据采集期间，术中不再追加肌松药物。主动脉返流组病人数据采集均在体循建立以前完成，以排除体外循环和低温对肌松药物药效学的影响。对照组病例选择非腹部手术病人，以满足数据采集期间不追加肌松药物的需要。

1.5　统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件，所有数据用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，计量资料采用两独立样本 t 检验，记数资料采用 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组患者一般资料比较

两组患者性别构成，年龄及体质量指数等指标差异均无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。两组患者数据采集期间出血量相当，监测侧手掌表面温度均在 32 ℃以上（主动脉瓣关闭不全组数据采集时间为体外循环建立前）。

表 1　两组患者一般资料对比

Table 1　Comparison of clinical data between the two groups

（$\bar{x} \pm s$）

Groups	Male/female	Age	Height/cm	m (body)/kg	BMI/(kg·m^{-2})
AI	8/7	39.5 ± 7.9	161.8 ± 4.5	55.8 ± 7.9	21.3 ± 2.5
Control	10/5	36.8 ± 8.5	161.3 ± 5.3	55.6 ± 6.6	21.2 ± 1.7

AI：aortic incompetence；BMI：body mass index. There are no significant difference between the two groups（$P > 0.05$）

2.2　两组患者肌松监测数据

两组患者肌松监测数据见表 2，两组患者诱导剂量的顺式阿曲库铵均达到了最大神经肌肉阻滞。但 AI 组的患者起效时间较对照组明显延长，然而两组患者肌松恢复数据无明显差异。表 3 列举了重度主动脉瓣返流患者（根据患者术前彩色超声数据选择）肌松监测数据和对照组的比较，同样，起效时间明显的延长而恢复时间并无明显差异。

表 2　两组患者肌松监测数据

Table 2　Neuromuscular trasmission data　（$\bar{x} \pm s$）

Groups	t_{Onset}/min	$t_{No\ response}$/min	$t_{T1-25\%}$/min	Recovery index/min
AI	5.6 ± 0.8[1)]	35.7 ± 4.5	43.9 ± 4.1	14.3 ± 3.7
Control	3.4 ± 0.4	36.5 ± 5.8	45.3 ± 4.9	13.7 ± 4.2

AI-group：aortic incompetence group；1）Compared with the control，$P < 0.05$

表 3　重度主动脉瓣返流患者肌松监测数据

Table 3　Neuromuscular transmission data for severe aortic regurgitation patients　（$\bar{x} \pm s$）

Groups	t_{Onset}/min	$t_{No\ response}$/min	$t_{T1-25\%}$/min	Recovery index/min
SAI（n = 9）	5.8 ± 1.0[1)]	33.2 ± 4.1	43.2 ± 5.2	15.5 ± 4.1
Control（n = 15）	3.4 ± 0.4	36.5 ± 5.8	45.3 ± 4.9	13.7 ± 4.2

SAI-group：Patient with severe aortic incompetence group；1）Compared with the control，$P < 0.05$

3　讨　论

由于轻度主动脉返流患者不需要手术治疗，所以本研究选择无心脏疾病病人作为对照组分析主动脉关闭不全

对顺式阿曲库铵药效学的影响。本研究显示,顺式阿曲库铵用于主动脉瓣关闭不全中重度反流的患者诱导,其起效时间明显的延长而其恢复指数和对照组比较却没有明显差别,甚至是在重度主动脉瓣反流的患者中使用也是如此。麻醉诱导选择肌松剂除了考虑肌松药对循环功能的影响之外,其起效时间也是评价肌松剂的一个重要指标。而临床上许多疾病的特殊病理生理改变,往往会影响肌松剂起效时间。肌松剂在先心患者药效学的研究国内可见报道[6-7],在重度紫绀先心病患儿中罗库溴铵的起效时间较非紫绀型先心病患儿明显延长。本研究则显示,在成人中重度主动脉瓣返流病人中顺苯磺酸阿曲库铵的起效时间较非心脏手术病人明显延长。

以下几种因素可能是造成中重度主动脉瓣返流病人顺苯磺酸阿曲库铵起效时间延长的原因。首先要考虑的是肌松剂注射入人体后到达神经肌肉接头的时间,而这段时间显著的受循环因素的影响[8-9]。药物从外周静脉注射入血后,先通过静脉系统到达右心系统,进入肺循环,而后通过肺静脉回流到左心系统,通过左心室收缩进入体循环。从外周静脉进入主动脉及其分支的时间和心输出量相关。本研究显示,在成人中重度主动脉瓣返流病人中顺苯磺酸阿曲库铵的起效时间较非心脏手术病人明显延长,可能与主动脉关闭不全患者在麻醉诱导中,血液动力学较容易波动,心输出量容易受到麻醉药物的影响有关。其次,进入主动脉含有肌松剂的血液大量的返流入左心室从而进行多次的心内循环,与没有主动脉瓣严重返流的患者相比延缓了进入骨骼肌神经肌肉接头处发挥作用的时间。再则,药物被左心室泵入主动脉后,随着血流向前推进最终进入神经肌肉接头发挥作用。肌肉血流速度对药物输送到骨骼肌神经肌肉接头的速度也有明显的影响[10]。在主动脉关闭不全患者诱导过程中除了心输出量下降影响了肌肉血流速度,同时为了维持一定的心率和血压,使用多巴胺、去氧肾上腺素等药物使得肌肉血管收缩,可能进一步影响了肌肉血流从而延缓了肌松剂的起效时间。

本研究发现两者的恢复参数并没有明显的差别,可能是和顺式阿曲库铵特殊的药代学特点有关。顺式阿曲库铵是阿曲库铵顺式旋光异构体,其77%是通过霍夫曼代谢,16%通过肾脏代谢[11]。虽然经过长时间的输注,其神经肌肉功能仍可以快速恢复。药物进入两组患者体内达到神经肌肉接头后,其代谢和消除的过程并无区别。

参考文献:

[1] Hemmerling TM, Russo G, Bracco D. Neuromuscular blockade in cardiac surgery: an update for clinicians[J]. Ann Card Anaesth, 2008, 11(2): 80-90.

[2] 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.

[3] Gueret G, Rossignol B, Kiss G, et al. Is muscle relaxant necessary for cardiac surgery? [J]. Anesth Analg, 2004, 99(5): 1330-1333.

[4] 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.

[5] Ouattara A, Richard L, Charriere JM, et al. Use of cisatracurium during fast-track cardiac surgery[J]. Br J Anaesth, 2001, 86(1): 130-132.

[6] 李 茜, 周荣华, 刘 斌, 等. 紫绀型与非紫绀型先天性心脏病对罗库溴铵起效和作用时间的影响[J]. 西部医学, 2009, 21(2): 222-224.

[7] 杨 大, 刘 进, 伍丽明. 紫绀及非紫绀型先天性心脏病患儿罗库溴铵药效学的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2005, 25(1): 11-14.

[8] Iwasaki H, Igarashi M, Yamauchi M, et al. The effect of cardiac output on the onset of neuromuscular block by vecuronium[J]. Anaesthesia, 1995, 50(4): 361-362.

[9] Minsaas B, Stovner J. Artery-to-muscle onset time for neuromuscular blocking drugs [J]. Br J Anaesth, 1980, 52(4): 403-407.

[10] Kim KS, Cheong MA, Jeon JW, et al. The dose effect of ephedrine on the onset time of vecuronium[J]. Anesth Analg, 2003, 96(4): 1042-1046.

[11] Jellish W S, Brody M, Sawicki K, et al. Recovery from neuromuscular blockade after either bolus and prolonged infusions of cisatracurium or rocuronium using either isoflurane or propofol-based anesthetics [J]. Anesth Analg, 2000, 91(5): 1250-1255.

(编辑 刘清海)

(上接第307页 from page 307)

with epilepsy[J]. CNS Drugs, 2005, 19(3): 207-223.

[11] Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Valproate is associated with new-onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder [J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(11): 1078-1086.

[12] Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, et al. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients [J]. Epilepsy Res, 2003, 55(1-2): 53-58.

[13] Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy[J]. Epilepsia, 2003, 44(Suppl 4): 11-20.

[14] Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy[J]. Annals of Neurology, 1996, 39(5): 579-584.

(编辑 刘清海)