

国产苯磺酸顺式阿曲库铵在成人麻醉诱导中的应用

范 婷, 安建雄, 林艳君

清华大学玉泉医院麻醉与疼痛医学科, 北京 100049

摘要 观察不同剂量国产苯磺酸顺式阿曲库铵用于成人麻醉诱导的药效学与插管条件。根据美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 I~II 级, 选择 60 例择期行面肌痉挛纤维血管减压术、年龄在 27~65 岁的患者, 随机均分为 C_2 (2 倍 ED95 组; 2 倍 95% 的有效药物剂量)、 C_3 (3 倍 ED95 组)、 C_4 (4 倍 ED95 组) 和 C_6 (6 倍 ED95 组) 4 个组。各组在麻醉诱导后于 5 s 内单次静脉注入相应剂量的苯磺酸顺式阿曲库铵。采用国产 BIOMETER 拇内收肌肌张力肌松监测仪测定拇内收肌诱发颤搐反应的变化, 观察气管插管条件以及苯磺酸顺式阿曲库铵的药效学。结果显示, 4 个组均能完成气管插管, C_6 组插管评分显著低于 C_2 、 C_3 、 C_4 组, 而 C_2 、 C_3 和 C_4 组插管评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。4 组阻滞起效时间随剂量的增加相应缩短, TOF 无反应期、阻滞维持时间、体内作用时间随剂量增加而延长, 但各组肌松恢复指数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。4 组患者均无过敏反应发生。因此得出结论: 成年患者, 2 倍 ED95、3 倍 ED95、4 倍 ED95 和 6 倍 ED95 苯磺酸顺式阿曲库铵均能成功诱导插管, 不同剂量苯磺酸顺式阿曲库铵随剂量的增加起效时间缩短, 肌松作用时间延长, 但肌松恢复指数无差异。

关键词 苯磺酸顺式阿曲库铵; 肌肉松弛作用; 麻醉诱导

中图分类号 R614.1

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2009)17-0088-04

Usage of Cisatracurium Besilate in Adult Anesthesia Induction

FAN Ting, AN Jianxiong, LIN Yanjun

Department of Anesthesiology, Yuquan Hospital, Tsinghua University, Beijing 100049, China

Abstract The clinical effect of different doses of cisatracurium besilate in adults after anesthesia induction is discussed in this paper. Sixty aged 25 to 65 years old ASA class I~II adult patients scheduled for elective surgery were randomized assigned to three groups: C_2 (2ED95: cisatracurium 0.1 mg/kg), C_3 (3ED95: cisatracurium 0.15 mg/kg), C_4 (4ED95: cisatracurium 0.2 mg/kg) or C_6 (6ED95: cisatracurium 0.3 mg/kg) and were given 2ED95, 3ED95, 4ED95 or 6ED95 of cisatracurium besilate, respectively. Patients were free of psychiatric, neurologic, neuromuscular, hepatic, renal, pulmonary, and cardiovascular diseases, and without a history of unusual susceptibility to neuromuscular blocking drugs or malignant hyperthermia. Anesthesia was induced by intravenous injection of sufentanil and propofol, after which different doses of cisatracurium were given in 5 s. Tracheal intubation was performed. As soon as

the Train-of-Four Stimulations (TOF) arrived at 0, the onset time, clinical duration, recovery time and recovery index were recorded. The results show that tracheal intubation are performed successfully in all four groups. The onset time is shortened and the recovery time is prolonged as the dose of cisatracurium besilate is increased. But the recovery index is similar in all groups. No adverse effects were recorded in all groups. It is concluded that all 4 doses of cisatracurium besilate can produce anesthesia induction and intubation. As doses are increased in 2ED95~6ED95, the onset time is shortened and the recovery time is prolonged while the recovery index is similar for adults.

Keywords cisatracurium besilate; muscle relaxation; anesthesia induction

0 引言

苯磺酸顺式阿曲库铵为一种中时效非去极化肌肉松弛剂。顺式阿曲库铵是阿曲库铵 10 种同分异构体中的一种, 为顺旋光异构体, 占阿曲库铵各种组成成分的 15%, 具有与阿曲库铵相似的肌松效应与代谢方式, 肌松强度是阿曲库铵的 3 倍左右, 在体内主要经 Hofmann 方式代谢, 快速静脉注射时无组胺释放和心血管反应, 大量使用无蓄积。与其他非去极化肌松剂相比, 缺点是起效慢, 运输保存条件要求高, 这些弱点影响了顺式阿曲库铵在临床的广泛应用, 但其起效时间和

收稿日期: 2009-07-14

作者简介: 范婷, 研究方向为麻醉深度、小儿麻醉、急性疼痛治疗, 电子信箱: fanesthetizer@yahoo.com.cn



临床作用时间与剂量相关性如运用得当,可弥补起效慢的不足。库泰是一种国产苯磺酸顺式阿曲库铵,特殊的生产工艺使其方便保存和运输。本研究观察不同剂量的库泰用于成人麻醉诱导的药效学及插管条件。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选择于全麻下择期行枕后开颅纤维血管减压术的患者 80 例, 根据美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级 I~II 级, 年龄 27~65 岁; 既往无心肝肾功能异常, 无神经肌肉传导功能疾病, 无内分泌疾病; 术前无水电解质平衡紊乱; 亦未用已知可影响神经肌肉传导功能的药物及组胺受体激动剂或拮抗剂。对本药物过敏者、孕妇、怀疑困难气道者、体重指数小于 18 或大于 30 的患者不纳入本研究。

将 80 例病人随机分为 4 组: ① C₂(2ED₉₅ 顺式阿曲库铵组, 0.1 mg/kg); ② C₃ (3ED₉₅ 组, 0.15 mg/kg); ③ C₄(4ED₉₅ 组, 0.2 mg/kg); ④ C₆(6ED₉₅ 组, 0.3 mg/kg) 组。每组 20 例。

1.2 麻醉方法

患者入室开放上肢静脉通路, 监测心电图 (ECG)、氧饱和度 (SpO₂)、呼吸末 CO₂ 浓度 (PetCO₂) 和心率 (HR), 面罩吸氧去氮。经开放的上肢静脉给予瑞芬太尼血浆靶浓度 4 ng/mL, 异丙酚血浆靶浓度 4 mg/mL 靶控输注 (Target Controlled Infusion, TCI) 诱导后, 各组于 5 s 内单次经上肢静脉注入相应剂量的苯磺酸顺式阿曲库铵, 待 4 个成串刺激 (Train-of-Four Stimulation, TOF) 的第 1 个刺激 T1 为 0 时, 行经口明视气管插管并对插管条件进行评分。气管内插管后, 接麻醉机行机械控制呼吸, 调节呼吸参数, 维持 PetCO₂ 在 35~45 mmHg, 持续监测双频谱指数 (BIS) 在 40~60 之间。

1.3 肌松监测

用国产 Biometer 拇内收肌肌张力肌肉松弛监测仪进行肌肉松弛监测, 采用 TOF (频率 2 Hz, 波宽 0.12 ms, 串间间隔 12 s), 刺激前臂尺神经, 观察拇指内收肌的张力变化。

用 Spacelab 监护仪的温度传感器监测掌内侧大鱼际肌体表温度, 通过前臂保温维持大鱼际肌体表温度不低于 32℃。

待患者入睡后开启电刺激, 将肌颤搐的高度调节至 100%, 稳定后单次静脉注入相应剂量的苯磺酸顺式阿曲库铵 (库泰: 东英药业有限公司, 批号: H20060927)。观察阻滞开始起效时间 (肌松药注毕至 T1 开始下降的时间)、阻滞完全起效时间 (肌松药注毕至 T1=0 的时间)、TOF 无反应期 (T1 持续为 0 的时间)、阻滞维持时间 (T1 由 0 恢复至 25% 的时间)、肌松恢复指数 (T1 从 25% 恢复至 75% 的时间), 并观察其不良反应。

1.4 气管插管条件评分

待 TOF 的 T1 为 0 时, 按照 W. Puchner^[1] 的评级方法评级, 并详细记录病人的插管情况。气管插管条件评分标准见表 1。

表 1 气管插管条件评分
Table 1 The scores of intubation conditions

评分	1	2	3	4
下颌松弛程度	完全松弛	轻度紧张	张口较困难	僵硬, 无法张口
喉镜操作	容易	尚可	困难	无法置入喉镜
声带	开放	运动	触之关闭	闭合
呛咳	无	轻	中	重
体动	无	轻	中	重

1.5 统计学方法

所有定量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 13.0 软件包进行方差分析, 多组定量数据的组间两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 一般资料

各组的一般资料见表 2。各组患者的性别、年龄、体重差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 一般资料
Table 2 Patient characteristics

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体重指数
C ₂	20	8/12	49.6±9.6	24.4±3.1
C ₃	20	8/12	49.1±8.8	25.2±3.0
C ₄	20	5/15	43.9±11.4	23.5±3.0
C ₆	20	8/12	46.5±9.4	23.3±3.2

2.2 肌松作用时间

表 3 显示起效时间 C₂~C₆ 组呈逐渐缩短趋势, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组间恢复指数差异无统计学意义。

表 3 各组肌松起效和作用时间比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Onset time and recovery time ($\bar{x} \pm s$)

组别	起效时间 /s	无反应期 /min	阻滞维持 时间/min	恢复指数
C ₂	245±64.7	27.2±8.9	35.3±8.3	10.8±3.6
C ₃	202±55.5 [#]	35.7±9.6 [#]	45.2±10.4 [#]	10.7±3.7*
C ₄	156±34.6 ^{#△}	45.1±6.8 ^{#△}	54.3±7.8 ^{#△}	11.1±2.9*
C ₆	134±26.9 ^{#△☆}	59.0±6.7 ^{#△☆}	70.9±7.62 ^{#△☆}	10.7±3.7*

注: # 为与 C₂ 组比较 $P < 0.05$; △ 为与 C₃ 组比较 $P < 0.05$; ☆ 为与 C₄ 组比较 $P < 0.05$; * 为与 C₂ 组比较 $P > 0.05$ 。

Notes: #, $P < 0.05$ vs S Group C₂; △, $P < 0.05$ vs Group C₃; ☆, $P < 0.05$ vs Group C₄; *, $P > 0.05$ vs Group C₂.

2.3 气管插管条件评分

所有的患者均顺利完成气管插管。表 4 显示, C₂ 组中, 插管条件评分 8 分 2 例, 7 分 4 例, 6 分 1 例, 其余的评分为 5

分。C₃组中插管条件评分8分1例,7分7例,6分2例,其余的评分为5分。C₄组中插管条件评分7分6例,6分1例,其余的评分为5分。C₆组中插管条件评分7分1例,6分2例,其余的评分为5分。

表 4 各组气管插管条件评分比较
Table 4 Tracheal intubation conditions

组别	例数	插管评分例数			
		5 分	6 分	7 分	8 分
C ₂	20	13	1	4	2
C ₃	20	12	2	5	1
C ₄	20	13	1	6	0
C ₆	20	17	2	1	0

2.4 不良反应

各组中均未观察到心率增快、皮肤潮红、皮疹、支气管痉挛等不良反应。

3 讨论

本研究病例均选用面肌痉挛行枕后开颅纤维血管减压术的患者,该种患者年龄段分布较集中,身体状况良好,多无并发症、伴发症,手术方式对肌松无特殊要求,适合进行肌松药效的观察。麻醉方式采用全凭静脉麻醉,镇静镇痛药以 TCI 方式给予,术中常规生命体征监测加 BIS 监测,通过及时调节用药速度维持 BIS 在 40~60 水平,在充分保证麻醉深度情况下进行肌松观察,尽可能排除相关干扰因素。

已有报道在成人阿片类药巴比妥类药物复合 NO₂ 麻醉下,苯磺酸顺式阿曲库铵 95%有效量 (ED₉₅) 为 0.047~0.053 mg/kg^[2]。闻大翔等^[3]报道国人顺式阿曲库铵 ED₉₅ 为 0.056 mg/kg,本研究采用 0.05 mg/kg 作为 ED₉₅。

插管时 C₂ 组有 2 例出现轻度呛咳,C₃ 组有 1 例出现轻度呛咳,C₄ 和 C₆ 组无呛咳。虽然 4 组均有“下颌轻度紧张”,“喉镜操作尚可”的病例,但综合评价 C₆ 组插管条件明显优于其他 3 组,C₄ 组的插管条件优于 C₂、C₃ 组,C₃ 组的插管条件优于 C₂ 组。4 组病例均有部分在 TOF 监测 T1 为 0 后插管时有咽喉部肌紧张甚至出现呛咳,提示在拇内收肌肌张力肌松监测仪监测到阻滞完全起效时,其他肌群可能并未完全起效,导致插管条件尚不完善。通常喉内收肌对非去极化肌松药较拇内收肌有更大抵抗,Wright 等^[8]实验证实,罗库溴铵对喉内收肌的起效时间较拇内收肌延缓,本研究的观察结果与该观点相符。更确切的结论有待进一步实验证实。

在 Adamus 等^[4]的研究中,2 倍和 3 倍 ED₉₅ 苯磺酸顺式阿曲库铵的起效时间分别为 (277±58)、(220±46)s。Melloni 等^[5]的研究结果显示 3 倍 ED₉₅ 苯磺酸顺式阿曲库铵的起效时间为 (5.5±3.9)min。刘威等报道^[6]0.1 mg/kg 的顺式阿曲库铵在异丙酚-芬太尼-笑气麻醉下起效时间为 3.2 min 左右。本研究结果显示,2 倍和 3 倍 ED₉₅ 顺式苯磺酸阿曲库铵

的起效时间分别是 245±64.7 s、202±55.5 s,较国外研究结果起效时间略短,较国内研究结果起效时间略长,这些差异可能与患者的种群和复合用药不同有关。4 倍和 6 倍 ED₉₅ 苯磺酸阿曲库铵的起效时间分别是 156±34.6 和 134±26.9 s,明显短于 2 倍和 3 倍 ED₉₅,证明顺式苯磺酸阿曲库铵起效时间随剂量增加而缩短。

Belmont 等^[7]报道,每增加 2 倍 ED₉₅ 的剂量,顺式阿曲库铵的肌松作用时间延长 23 min 左右。本研究中 4 倍 ED₉₅ 较 2 倍 ED₉₅ 的无反应期长 18 min,阻滞维持时间长 19 min。6 倍 ED₉₅ 较 4 倍 ED₉₅ 的无反应期长 14 min,阻滞维持时间长 16 min,与国外研究结果有差距。4 组的恢复指数均为 10 左右,组间差异无统计学意义。由此可见苯磺酸顺阿曲库铵在人体内的代谢稳定与剂量呈正相关,作用时间比较确切,可预测性好。提示临床上可根据病人条件和手术持续时间,通过选择不同的诱导剂量即可满足临床要求。

Lien 等^[9]研究证明顺式苯磺酸阿曲库铵在 0.1~0.4 mg/kg (2~8 倍 ED₉₅) 剂量范围内没有剂量依赖性组胺释放作用;闻大翔等^[10]、Doenicke 等^[11]、Selcuk^[12]等的研究亦证实顺式阿曲库铵对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。本实验未观察到心率加快和皮肤潮红、呼吸道阻力增高等症状,与既往研究结果一致。

因体温能影响全身血流分布,改变全身血液流速,从而影响神经肌肉接头处递质的释放,改变突触后膜对乙酰胆碱的敏感性,对肌松药的消除代谢产生影响^[13]。在本研究中,通过适当保温措施,监测患者的手部皮温始终维持在 32℃ 以上,避免了低体温对于结果的影响。

4 结论

2~6 倍 ED₉₅ 的国产苯磺酸顺式阿曲库铵用于成人麻醉诱导插管,起效时间随剂量的增加而缩短,肌松作用时间随剂量的增加而延长,肌松恢复指数基本无差异,无组胺释放作用,可安全用于麻醉诱导。由于其较大的安全治疗窗和良好的可控性,临床上可根据病人条件和手术需要,通过调整剂量调控其起效时间和作用时间,从而满足不同手术麻醉的需求。

参考文献 (References)

[1] Puchner W, Obwegeser J, Puhlinger F K. Use of remifentanyl for awake fiberoptic intubation in a morbidly obese patient with severe inflammation of the neck[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(4): 473-476.

[2] Lien C A, Belmont M R, Abalos A, et al. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia[J]. *Anesthesiology*, 1995, 82(5): 1131-1138.

[3] 闻大翔, 陈锡萌, 杭燕南, 等. 国人顺式阿曲库铵的剂量反应测定[J]. *中华麻醉学杂志*, 1999, 19(7): 395-397.

Wen Daxiang, Chen Ximeng, Hang Yannan, et al. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 1999, 19(7): 395-397.

- [4] Adamus M, Belohlavek R, Koutna J, *et al.* A prospective, comparative, randomized study in adult patients under total intravenous anaesthesia[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2006, 150 (2): 333-338.
- [5] 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 Anesthesiol*, 2006, 72(5): 299-308.
- [6] 刘威, 闻大翔, 杭燕南, 等. 四种中时效非去极化肌松药组胺释放作用的研究[J]. 上海第二医科大学学报, 2003, 23 (5): 44-51.
Liu Wei, Wen Daxiang, Hang Yannan, *et al.* *Acta Universitatis Medicinalis Secundae Shanghai*, 2003, 23 (5): 44-51.
- [7] Belmont M R, Lien C A, Quessy S, *et al.* The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/babiturate anesthesia[J]. *Anesthesiology*, 1995, 82: 1139-1145.
- [8] Wright P M, Caldwell J E, Miller R D. Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans [J]. *Anesthesiology*, 1994, 81: 1110-1115.
- [9] Lien C A, Belmont M R, Abalos A, *et al.* The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia[J]. *Anesthesiology*, 1995, 82: 1131-1138.
- [10] 闻大翔, 陈锡萌, 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.
Wen Daxiang, Chen Ximeng, Hang Yannan, *et al.* *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2001, 21(2): 69-72.
- [11] Doenicke A, Soukup J, Hoernecke R, *et al.* The lack of histamine release with cisatracurium: a double-blind comparison with vecuronium [J]. *Anesth Analg*, 1997, 84(3): 623-628.
- [12] Seleuk M, Celebioglu B, Celiker V, *et al.* Infusion and bolus administration of cisatracurium-effects on histamine release [J]. *Middle East J Anesthesiol*, 2005, 18(2): 407-409.
- [13] 杨贵英, 闵苏. 不同剂量顺式阿曲库铵在三种体温兔体内代谢动力学的变化[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(4): 446-449.
Yang Guiying, Min Su. *Journal of Chongqing Medical University*, 2008, 33(4): 446-449.

(责任编辑 李慧政)



中国电子学会

第16届信息论学术年会

2009年10月 北京

主 办: 中国电子学会

承 办: 中国电子学会信息论分会

北京交通大学计算机与信息技术学院

会议网址: <http://www.leaderstudio.cn>

电子信箱: csit2009@tom.com