

右美托咪定对小儿腹腔镜手术中顺式阿曲库铵肌松效应的影响

于 洋, 梁淑娟, 何文胜

秦皇岛市第一医院, 河北 秦皇岛 066000

摘要: **目的** 观察右美托咪定对小儿腹腔镜手术中顺式阿曲库铵肌松效应的影响。**方法** 选择2014年1月—2016年1月秦皇岛市第一医院行腹腔镜手术患儿40例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各20例。两组术中静脉输注注射用苯磺顺阿曲库铵, 诱导剂量 0.1 mg/kg , 维持剂量 $1\sim 2\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$ 。治疗组麻醉诱导前20 min滴鼻盐酸右美托咪定注射液, $3\ \mu\text{g/kg}$, 持续15 min, 插管后静脉泵入盐酸右美托咪定注射液, $0.5\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h}^{-1})$, 持续至手术结束前20 min; 对照组用等量生理盐水代替。观察两组肌松效应指标、血流动力学指标、肌松恢复指标和Steward评分情况。**结果** 治疗组肌松起效时间明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。在诱导时刻、插管后3 min和拔管后30 min, 治疗组平均动脉压(MAP)明显低于诱导前20 min, 比较差异有统计学意义($P<0.05$); 在诱导时刻、插管时刻、拔管时刻和拔管后30 min, 治疗组MAP明显低于对照组同期, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。在插管时刻, 对照组HR低于诱导前20 min, 在拔管后30 min, 对照组心率(HR)高于诱导前20 min, 比较差异有统计学意义($P<0.05$); 在诱导时刻、插管时刻和拔管后30 min, 治疗组HR低于诱导前20 min, 比较差异有统计学意义($P<0.05$); 在诱导时刻、插管时刻、插管后3 min和拔管后30 min, 治疗组HR明显低于对照组同期, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组肌松起效时间明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$), 而两组肌松维持时间比较差异无统计学意义。两组肌松恢复指标和Steward评分比较差异无统计学意义。**结论** 右美托咪定可以增强小儿腹腔镜手术中顺式阿曲库铵的肌松效应, 但不会延长维持时间及其术后在体内消除时间, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸右美托咪定注射液; 注射用苯磺顺阿曲库铵; 小儿腹腔镜手术; 肌松效应

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)05-0875-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.029

Effect of dexmedetomidine on muscle relaxation of cisatracurium in pediatric laparoscopic surgery

YU Yang, LIANG Shu-juan, HE Wen-sheng

First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

Abstract: Objective To observe the effect of dexmedetomidine on muscle relaxation of cisatracurium in pediatric laparoscopic surgery. **Methods** Children (40 cases) with laparoscopic surgery in First Hospital of Qinhuangdao from January 2014 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 20 cases. Children in two groups were iv administered with Cisatracurium Besilate for injection during surgery, induced dosage of 0.1 mg/kg , maintain dosage of $1\sim 2\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$. At 20 min before anesthesia induction, children in the treatment group were nasal drip administered with Dexmedetomidine Hydrochloride Injection, $3\ \mu\text{g/kg}$, maintained for 15 min, and usage for change were iv pump, $0.5\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h}^{-1})$, maintained for 20 min. But children in the control group were replaced with normal saline equivalent. Muscle relaxation indexes, hemodynamics indexes, muscle relaxation recovery indexes, and Steward score in two groups were compared. **Results** Onset time of muscle relaxation in the treatment group was significantly shorter than that in the control group, and there was difference between two groups ($P<0.05$). At the anesthesia induction time, 3 min after intubation, and 30 min after extubation, the MAP in the treatment group were lower than that in treatment group at 20 min before anesthesia induction, and there was statistically significant in the same group ($P<0.05$). At anesthesia induction time, intubation time, extubation time, and 30 min after extubation, the MAP in the treatment group were lower than those in control group in the same period. At intubation time, the HR in the control group was lower

收稿日期: 2016-12-21

基金项目: 秦皇岛市科技支撑计划项目(201602A125)

作者简介: 于 洋(1979—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为临床医学。Tel: (0335)5908581 E-mail: 24086117@qq.com

than that in the control group at 20 min before anesthesia induction, but the HR in the control group was higher than that in the control group at 30 min after extubation, and there was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). At anesthesia induction time, intubation time, and 30 min after extubation, the HR were lower than that in the treatment group at 20 min before anesthesia induction, and there was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). At anesthesia induction time, intubation time, 3 min after intubation, and 30 min after extubation, the HR in the treatment was lower than that in the treatment group at 20 min before anesthesia induction, and there was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The onset time of muscle relaxation in the treatment group was significantly shorter than that in the control group, and there was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the duration of muscle relaxation between two groups. There was no significant difference in the recovery index of muscle tone and Steward score between two groups. **Conclusion** Dexmedetomidine can enhance muscle relaxation effect of cisatracurium in pediatric laparoscopic surgery, but it does not prolong the maintenance time, and the time of elimination in vivo, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Dexmedetomidine Hydrochloride Injection; Cisatracurium Besilate for injection; pediatric laparoscopic surgery, muscle relaxant effect

随着创伤小、时间短的腹腔镜微创手术在小儿外科中的广泛应用,对小儿在围术期中的镇痛、镇静和安全性的要求也进一步提高,患儿离开父母进入手术室因陌生环境产生恐惧,尤其是年龄小、交流困难的患儿。患儿术前滴鼻使用右美托咪啶的耐受性好,与父母分离时镇静水平满意,血流动力学稳定,无呼吸抑制,对于小儿的安全性和有效性已得到了广泛的验证,临床已广泛用于小儿全麻中^[1]。顺阿曲库铵是一种新型的中时效非去极化肌松药,是阿曲库铵的单一异构体,其肌松作用强度是阿曲库铵的 4 倍^[2],它对机体产生的心血管反应小,不释放组胺,不依赖肝肾功能,术后患儿苏醒迅速,体内无蓄积,是用于小儿较为理想的非去极化肌松药。本研究探讨右美托咪啶在 2014 年 1 月—2016 年 1 月秦皇岛市第一医院小儿腹腔镜手术中持续应用时对顺阿曲库铵肌松效应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 1 月—2016 年 1 月秦皇岛市第一医院行腹腔镜手术患儿 40 例为研究对象。其中男 20 例,女 20 例,年龄 2~7 岁,体质量(17.76 ± 4.93) kg,血红蛋白(124 ± 9.46) g/L,肌酐(37.14 ± 3.45) $\mu\text{mol/L}$,手术时间 < 2 h,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级。本研究已向患儿家属告知研究目的、实验内容、风险、不适以及隐私问题,本着自愿合作的原则参与,并签署《受试者知情同意书》。

排除标准:肝肾功能障碍、凝血功能异常者;先天性疾病、呼吸循环系统疾病者;肥胖或营养不良[体质量指数(BMI) > 22.9 kg/m² 或 < 18.5 kg/m²]者;智力异常者。

1.2 药物与仪器

盐酸右美托咪啶注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 2 mL:200 μg ,产品批号 14032);注射用苯磺顺阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 10 mg/支,产品批号 150323);咪达唑仑注射液(江苏恩华制药有限公司生产,规格 2 mL:2 mg,产品批号 150121);枸橼酸芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司生产,规格 2 mL:0.1 mg,产品批号 21807);丙泊酚注射液(阿斯利康制药有限公司分包装,规格 20 mL:200 mg,产品批号 243J09);注射用盐酸瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司生产,规格 1 mg/支,产品批号 149650);TOF-WatchSX 加速度仪(荷兰 Organon 公司)。

1.3 分组

所有患儿随机分为对照组和治疗组,每组各 20 例。其中对照组男 12 例,女 8 例,年龄 3.5~5.5 岁,平均年龄(3.78 ± 1.67)岁,体质量(17.35 ± 4.86) kg,血红蛋白(123.00 ± 9.86) g/L,肌酐(37.46 ± 3.25) $\mu\text{mol/L}$,手术时间(90.68 ± 18.79) min。治疗组男 10 例,女 10 例,年龄 3.1~6.6 岁,平均年龄(3.82 ± 1.63)岁,体质量(18.87 ± 5.03) kg,血红蛋白(125 ± 9.03) g/L,肌酐(36.92 ± 3.74) $\mu\text{mol/L}$,手术时间(92.45 ± 17.53) min。两组患儿的一般情况比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.4 术中监测

所有患儿入室后常规监测收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、血氧饱和度(SpO₂)、心率(HR)等生命体征,待患儿入睡后连接加速度仪,利用尺神经刺激仪对肌松的变化进行监测。将

患儿右手拇指、食指和小指与肌松监测仪的传感器用胶布粘贴固定在一起,定标完成后以 TOFs 模式监测神经肌肉功能。使用加速度仪监测神经肌肉功能指导肌松用药,其连续发出 4 个成串刺激分别引起 4 个肌颤搐,记为 T1、T2、T3、T4,频率设置为 2 Hz,脉冲波宽度设置为 0.2 ms,刺激电流设置为 40 mA,刺激间隔设置为 10 s。连续监测 5 次 T1 值且无波动,即标记为基础值 Tc,当 T1/Tc 的值连续 5 次稳定在 100%时,即可静注肌松药诱导量;待监测仪的 T1 降至 5% Tc 或以下时行气管插管;绝大部分腹部外科手术要求术中维持 T1 于 10% Tc 的阻滞水平;T1 值恢复至 25% Tc 说明肌松药临床作用时间已过,肌松程度不能满足手术操作的基本需要,提示需要追加肌松药;当 TOFR 值 (T4/T1 比值) 达到 0.9 时,理论上可拔管。

1.5 麻醉方法

在术前准备区患儿由一名家长陪同,行无创血压、心电图、脉搏血氧饱和度监测。治疗组患儿在麻醉诱导前 20 min 滴鼻给予盐酸右美托咪定注射液 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,对照组给予等量盐水滴鼻,给药 15 min 后患儿入室,建立静脉通路并以 2~4 mL/(kg·h⁻¹) 输注 5%葡萄糖注射液,所有患儿均行全身。麻醉诱导插管,依次静脉注射咪达唑仑注射液 0.05 mg/kg、枸橼酸芬太尼注射液 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、丙泊酚注射液 2 mg/kg,待患者睫毛反射消失、呼之无反应时,确定 100%自身对照值 Tc,以减少患儿不适感,当 T1/Tc 的值稳定在 100%时静脉注射注射用苯磺顺阿曲库铵诱导量 0.1 mg/kg,待 4 个成串刺激的 T1 达到最大抑制时,经口明视气管插管,插管后听诊确认气管导管位置,连接麻醉机行 IPPV,设定潮气量 6~8 mL/kg,呼吸频率 24-[年龄/2]次,吸入氧浓度 100%,氧流量 0.6~0.8 L/min,多功能监测仪监测呼末二氧化碳分压 (PETCO₂),维持 PETCO₂ 在 35~45 mmHg (1 mmHg=133 Pa)。插管后治疗组持续泵注右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h}^{-1})$,对照组泵注等量生理盐水。两组麻醉维持均以靶控输注丙泊酚注射液,血浆浓度为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$,静脉泵注射用盐酸瑞芬太尼 0.1~0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$ 维持麻醉。待 T1 值恢复至 25% Tc 时,两组患儿开始持续输注注射用苯磺顺阿曲库铵,起始剂量设置为 0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$,每次调整速率 0.05~0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$ 以维持 T1 于 10% Tc 的阻滞水平。术中根据麻醉深度和循环情况调整麻醉用药。待腹腔冲洗完毕时或手术结束前 20

min,停止盐酸右美托咪定注射液、注射用苯磺顺阿曲库铵输注,缝皮结束时停止输注丙泊酚注射液和注射用盐酸瑞芬太尼。

1.6 观察指标

1.6.1 血流动力学指标 观察麻醉诱导前 20 min、诱导即刻、插管时刻、插管后 3 min、拔管时刻、拔管后 30 min 的平均动脉压 (MAP) 和心率 (HR)。

1.6.2 肌松效应指标 顺式阿曲库铵的起效时间 (从顺式阿曲库铵注药完毕至 T0=0 或最大抑制时间) 和维持时间 (T1 消失至 T1 重新出现)。

1.6.3 肌松恢复指标 采用 TOF 刺激方式监测拇内收肌的收缩反应,记录顺式阿曲库铵自停药开始至 25% TOF 值恢复时间、50% TOF 值恢复时间、75% TOF 值恢复时间、90% TOF 值恢复时间和恢复指数 (持续输注停止后 T1 从 25% Tc 自然恢复至 75% Tc 的时间)。

1.6.4 Steward 评分 清醒程度:完全苏醒 2 分,对刺激有反应 1 分,对刺激无反应 0 分;呼吸道通畅程度:可按医师吩咐咳嗽 2 分,不支持可以维持呼吸道通畅 1 分,呼吸道需要予以支持 0 分;肢体活动度:肢体能做有意识的活动 2 分,肢体无意识活动 1 分,肢体无活动 0 分。评分在 4 分以上可以离开复苏室。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间比较采用独立样本 *F* 检验,组内不同时点比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 两组血流动力学指标比较

在诱导时刻、插管后 3 min 和拔管后 30 min,治疗组 MAP 明显低于诱导前 20 min,比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);在诱导时刻、插管时刻、拔管时刻和拔管后 30 min,治疗组 MAP 明显低于对照组同期,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

在插管时刻,对照组 HR 低于诱导前 20 min,在拔管后 30 min,对照组 HR 高于诱导前 20 min,比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);在诱导时刻、插管时刻和拔管后 30 min,治疗组 HR 低于诱导前 20 min,比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);在诱导时刻、插管时刻、插管后 3 min 和拔管后 30 min,治疗组 HR 明显低于对照组同期,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Table 1 Comparison on hemodynamics indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	观察时间	MAP/mmHg	HR/(次·min ⁻¹)
对照	诱导前 20 min	76.30 ± 12.09	97.49 ± 6.52
	诱导时刻	75.58 ± 10.46	96.32 ± 5.38
	插管时刻	68.47 ± 12.59	88.63 ± 14.25*
	插管后 3 min	71.68 ± 12.45	90.23 ± 8.49
	拔管时刻	78.49 ± 13.28	95.75 ± 12.39
	拔管后 30 min	75.21 ± 8.39	100.47 ± 12.36*
治疗	诱导前 20 min	78.55 ± 8.27	98.32 ± 5.47
	诱导时刻	71.19 ± 7.96* [▲]	90.72 ± 8.97* [▲]
	插管时刻	66.82 ± 9.83 [▲]	82.96 ± 9.78* [▲]
	插管后 3 min	69.93 ± 10.78*	88.27 ± 9.68 [▲]
	拔管时刻	74.96 ± 9.92 [▲]	95.29 ± 10.89
	拔管后 30 min	72.26 ± 7.18* [▲]	95.97 ± 9.93* [▲]

与同组诱导前 20 min 比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: [▲] $P < 0.05$
 * $P < 0.05$ vs same group 20 min before induction; [▲] $P < 0.05$ vs control group the same period

2.2 两组肌松效应指标比较

治疗组肌松起效时间明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而两组肌松维持时间比较差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 两组肌松恢复指标比较

两组顺式阿曲库铵自停药开始到 TOF 值恢复到 25%、50%、75%、90%的时间和恢复指数比较差异无统计学意义, 见表 3。

2.4 两组 Steward 评分比较

两组清醒程度、呼吸道通畅程度、肢体活动程度评分和总评分比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 2 两组肌松效应指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Table 2 Comparison on muscle relaxation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	起效时间/s	维持时间/min
对照	145.60 ± 14.98	23.14 ± 2.59
治疗	124.78 ± 12.23*	22.68 ± 2.78

与对照组比较: * $P < 0.05$
 * $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肌松恢复指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Table 3 Comparison on muscle relaxation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	25% TOFR/min	50% TOFR/min	75% TOFR/min	90% TOFR/min	恢复指数/min
对照	13.1 ± 1.6	21.6 ± 2.5	30.4 ± 2.6	38.4 ± 1.9	15.7 ± 2.6
治疗	13.3 ± 1.4	21.8 ± 2.0	31.1 ± 2.2	39.2 ± 2.6	16.2 ± 2.1

表 4 两组 Steward 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Table 2 Comparison on Steward scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	Steward 评分/分			
	清醒程度	呼吸道通畅程度	肢体活动程度	总评分
对照	1.19 ± 0.76	1.27 ± 0.12	1.47 ± 0.35	1.50 ± 0.13
治疗	1.23 ± 0.58	1.12 ± 0.24	1.52 ± 0.29	1.41 ± 0.20

3 讨论

小儿对药物的反应与许多因素有关, 包括身体组成 (脂肪、肌肉、含水量)、蛋白质、体温、心排量的分布、脑脊液屏障、肝肾功能等。体内脂肪、肌肉含量随年龄增长而增加, 婴幼儿脂肪、肌肉相对较少, 应用依赖再分布至脂肪、肌肉而终止其作用的药物时, 临床作用时效较长。如果全麻药物使用不当会导致不良的后果, 包括术后药物残余作用及由此带来的相关并发症等, 此类不良后果产生的原因多样, 如性别、年龄、麻醉药物、内环境、肝

肾功能、神经肌肉疾病等, 除麻醉药物本身的药理特性外, 全麻配伍使用的麻醉药物之间效应的影响值得重视。有研究表明七氟醚对顺式阿曲库铵具有明显的肌松增效作用并能延长其作用时间^[3], 但呈时间相关性, 本研究采用丙泊酚注射液复合瑞芬太尼维持麻醉, 手术时间控制在 2 h 内, 对顺式阿曲库铵的影响可忽略不计。在实验过程中未发现受试者产生不良反应。

研究结果显示, 右美托咪定复合顺式阿曲库铵用于小儿腹腔镜手术, 可以缩短顺式阿曲库铵的起

效时间,分析原因可能是顺式阿曲库铵分子只分布在细胞外间隙,是极性分子,小儿细胞外间隙较大,突触前乙酰胆碱的储备较少,所需肌松药的血药浓度较低,但因小儿的分布容积大,产生合适的血药浓度也需要较大的剂量,右美托咪定是高选择性 α_2 受体激动剂,能在大脑、脊髓等中枢神经系统产生突触前抑制效应,从而降低了顺式阿曲库铵在突触前产生效应所需的血药浓度,提高其起效速度。

研究结果显示右美托咪定组的顺式阿曲库铵TOF值恢复到25%、50%、75%、90%的时间和恢复指数无明显差异,说明右美托咪定与顺式阿曲库铵配伍使用,不会延长维持时间及其术后在体内消除时间。推测产生此结果的原因:顺式阿曲库铵是新型苯异喹啉类中效非去极化肌松药,是阿曲库铵10种同分异构体的一种,其明显的优点是极少有组胺释放和心血管的不良反应,霍夫曼清除率为76%,仅有15%经肾脏清除,无蓄积作用^[4]。右美托咪定选择性激活 α_2 肾上腺素能受体,抑制去甲肾上腺素释放和交感神经活性,降低肝肾血流^[5],但是顺式阿曲库铵代谢主要通过霍夫曼方式消除,不依赖肝肾功能^[6-7],右美托咪定对霍夫曼消除方式没有影响,因此不会延长顺式阿曲库铵的代谢时间。

综上所述,右美托咪定可以增强小儿腹腔镜手

术中顺式阿曲库铵的肌松效应,但不会延长维持时间及其术后在体内消除时间,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 吴菲菲. 小儿右美托咪定的药代动力学研究 [D]. 温州: 温州医科大学, 2015.
- [2] 莫利求, 黄文起, 谭洁芳. 新的中效肌松药——顺式阿曲库铵 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2000, 21(3): 170-172.
- [3] Nagahama S, Nishimura R, Mochizuki M, *et al.* The effects of propofol, isoflurane and sevoflurane on vecuronium infusion rates for surgical muscle relaxation in dogs [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2006, 33(3): 169-174.
- [4] 梁仁强, 熊理峰, 谭瑞丹. 顺式阿曲库铵在小儿腹腔镜手术中的应用 [J]. 现代医学, 2009, 9(8): 25-26.
- [5] Mason K P, Lerman J. Review article: Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(5): 1129-1142.
- [6] 闻大祥, 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.
- [7] 赵洋, 辛艳, 王世端, 等. 硫酸镁对阻塞性黄疸患者顺式阿曲库铵肌松效应的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(12): 767-768.