

· 临床论著 ·

硝酸甘油控制性低血压对罗库溴铵药效学的影响

徐 懋 杨拔贤* 张利萍^①

(北京大学人民医院麻醉科, 北京 100044)

【摘要】 目的 探讨硝酸甘油控制性低血压对罗库溴铵量效关系和恢复时程的影响。**方法** 50 例全麻下择期手术, 按手术顺序编号, 采用随机数字表法分为控制性低血压 (deliberate hypotension, DH) 组和对照组, 每组 25 例。采用四个成串刺激 (TOF 刺激) 方式监测拇内收肌的收缩反应, 记录麻醉手术期间罗库溴铵累计给药法的量效关系 (ED_{50} 、 ED_{90} 和 ED_{95} , 即 TOF 中第一个肌颤搐 (T1%) 达到 50%、90% 和 95% 抑制所需剂量), 追加药物时间间隔、峰效应时间、临床作用时间、作用总时间和恢复指数。**结果** DH 组的 ED_{50} 、 ED_{90} 和 ED_{95} 分别为 (141.9 ± 34.7) 、 (260.8 ± 64.5) 和 $(337.1 \pm 81.5) \mu\text{g/kg}$, 明显低于对照组 [分别为 (179.8 ± 35.3) 、 (330.4 ± 72.0) 和 $(401.8 \pm 99.5) \mu\text{g/kg}$] ($t = 3.828, P = 0.000; t = 3.600, P = 0.000; t = 2.515, P = 0.015$)。DH 组量效关系曲线的截距为 -4.6 ± 1.2 , 明显高于对照组 -5.7 ± 1.3 ($t = 3.109, P = 0.003$)。与对照组比较, DH 组达到最大抑制效应的时间较长 [$(2.8 \pm 0.6) \text{ min}$ vs $(2.4 \pm 0.5) \text{ min}, t = 2.561, P = 0.014$]。DH 组追加药物的维持时间和恢复时程的峰效应时间、临床作用时间和作用总时间比对照组长, 但是差异无显著性 ($P > 0.05$)。**结论** 罗库溴铵在硝酸甘油控制性低血压时临床作用强化, 起效减慢, 但其恢复时程无显著变化。

【关键词】 硝酸甘油; 控制性低血压; 罗库溴铵; 药效学

中图分类号: R614.2

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2008)03-0235-03

Influence of Nitroglycerin-induced Deliberate Hypotension on Pharmacodynamics of Rocuronium Xu Mao*, Yang Baxian*, Zhang Liping. * Department of Anesthesiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

【Abstract】 Objective To study the influence of nitroglycerin-induced deliberate hypotension on the dose-effect relationship and time course of recovery of rocuronium. **Methods** A total of 50 patients scheduled for elective surgery were numbered consecutively and randomly assigned to deliberate hypotension (DH) or control group ($n = 25$ for each). Thumb adductorius contractile response was monitored with TOF stimulation and the percentage of T depression response was studied. The dose-response relationship of rocuronium was determined by cumulative dose-response technique. The doses of rocuronium required for 50%, 90% and 95% T1 depression (ED_{50} , ED_{90} , and ED_{95}), interval between rocuronium injections, peak-effect time, clinical effective time, total effective time, and the time-course of recovery of muscle relaxation were recorded. **Results** The ED_{50} , ED_{90} , and ED_{95} were (141.9 ± 34.7) , (260.8 ± 64.5) and $(337.1 \pm 81.5) \mu\text{g/kg}$ respectively in DH group, which were significantly lower than those in the control [(179.8 ± 35.3) , (330.4 ± 72.0) , and $(401.8 \pm 99.5) \mu\text{g/kg}$, respectively; $t = 3.828, P = 0.000; t = 3.600, P = 0.000; t = 2.515, P = 0.015$]. The intercept of the dose-response relationship curve in DH group was significantly longer than that in the control (-4.6 ± 1.2 vs $-5.7 \pm 1.3, t = 3.109, P = 0.003$). Compared with the control, the time for maximum depression in DH group was significantly longer [$(2.8 \pm 0.6) \text{ min}$ vs $(2.4 \pm 0.5) \text{ min}, t = 2.561, P = 0.014$]. The effective time of superadded injection, peak-effect time of course of recovery, clinical effective time, and total effective time in DH group were longer than those in the control, however, no significant differences were detected ($P > 0.05$). **Conclusions** The effect of rocuronium can be potentiated by nitroglycerin-induced deliberate hypotension, while time for maximum depression is prolonged. However, the time course of recovery of rocuronium can not be affected markedly.

【Key Words】 Nitroglycerin; Pharmacodynamics; Rocuronium; Deliberate hypotension

罗库溴铵是较新型的非去极化肌松剂, 具有起效快、恢复迅速和很少积蓄的优点, 在临床上应用日益广泛, 但其药效受到多种因素的影响。本研究探讨在硝酸甘油控制性低血压 (deliberate hypotension, DH) 情况下其药效的变化, 为临床应用提供参考。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

经北京大学医学部伦理委员会批准 (批号: IRB00001052-0714) 并签署知情同意后, 选取

2007 年 5~7 月全麻下择期甲状腺切除手术 50 例, 手术时间预计大于 2 h。年龄 35~58 岁, 体重指数 (BMI) 20~25 kg/m^2 , ASA I~II 级。排除标准: 有高血压、心脏缺血性疾病、神经系统疾病、精神状态异常、神经肌肉接头异常患者, 低蛋白血症、内分泌疾病, 服用有可能影响神经肌肉接头功能药物患者 (如氨基糖苷类抗生素、抗惊厥类药物或皮质类固醇等), 困难插管或需肌松剂辅助插管患者, 术中需要改变体位尤其手部位置的手术。按手术时间顺序编号, 采用随机数字表法分为 DH 组和对照组, DH

* 通讯作者

^① (北京大学第三医院麻醉科, 北京 100083)

组连续输注硝酸甘油 (每分钟 0.5 ~ 1.0 μg/kg) 实
行控制性低血压, 对照组不输注硝酸甘油维持基础
血压, 每组 25 例。

表 1 2 组一般资料比较

组别	年龄 (岁)	性别		手术时间 (min)	ASA		BMI (kg/m ²)
		男	女		I	II	
DH 组 (n = 25)	44.9 ± 5.8	15	10	145.5 ± 20.7	20	5	21.3 ± 2.4
对照组 (n = 25)	47.4 ± 6.1	13	12	155.8 ± 18.8	18	7	22.6 ± 2.6
t (χ ²) 值	t = -1.485	χ ² = 0.325		t = -1.842	χ ² = 0.439		t = -1.837
P 值	0.144	0.569		0.072	0.508		0.072

1.2 方法

术前禁饮食 6 h, 不用术前药, 入室后建立静脉通道, 常规输注乳酸钠林格液, 局麻下同侧肢体建立动脉通道以监测动脉血压。静脉诱导: 诱导用药舒芬太尼 0.4 μg/kg, 丙泊酚 2 mg/kg, 2% 利多卡因表面麻醉, 不用肌松剂行气管内插管。麻醉维持使用丙泊酚每小时 8 ~ 10 mg/kg, 间断追加舒芬太尼 0.2 μg/kg。麻醉机 (Ohmeda Aestiv/7100 型, 美国) 控制呼吸, 氧流量 2 L/min, 呼吸频率 12 次/min, 潮气量 10 ml/kg, 机械通气维持呼气末 CO₂ 分压 (P_{ET}CO₂) 35 ~ 40 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。脑电双频指数 (BIS) 维持在 40 ~ 50。术中全程监测动脉血压 (ABP)、P_{ET}CO₂、脉搏氧饱和度 (SpO₂)、中心温度保持 36 ℃ 以上, 皮肤体表温度保持 32 ℃ 以上 (棉垫保温)。对侧上肢进行肌松监测 (TOF-WATCH SX, Organon, 荷兰), 腕部尺神经超强度 (50 mA) 刺激, 腕部尺神经位置安放表面电极, 拇指根部放置加速度换能器。四个成串刺激 (TOF) 模式, 波长 0.2 ms, 2 Hz, 间隔 12 s。TOF 中第一个肌颤搐 (T1%) 为主要监测指标, T1% 稳定 10 min 后 (给药前 10 次测定平均值作为基础值)。DH 组利用硝酸甘油将其血压降低 30% ~ 35% 达稳定状态 (平均动脉压 MAP > 55 mm Hg), 心率波动控制在 10% 内, 超出此范围则间断应用艾司洛尔控制; 对照组患者维持术前基础血压值。

采用累计给药法观测罗库溴铵的量效关系, 累计给药 4 次, 累计剂量为 250 μg/kg, 首次剂量为 100 μg/kg, 而后分 3 次追加累计剂量, 每次 50 μg/kg (每次 5 s 内快速推注), 在前次剂量达到最大抑制效应后 (T1% 三次测定稳定) 再追加下一累计剂量, 记录每次给药后的最大抑制效应及所需时间。如果该次给药后 T1% 抑制达到 90% 或以上时, 则不再给予随后的累计剂量, 根据累计剂量和最大药效建立量效关系 (累计剂量对数转换, 药效百分率概率转换, 最小二乘法建立量效关系曲线)^[1]。

末次累计剂量达到最大抑制效应后, 追加相应剂量罗库溴铵, 使累计给药达到 600 μg/kg, 待 T1% 恢复至 15% 时追加 150 μg/kg 剂量, 术毕前 20 min 不再追加药物, 不给予肌松拮抗剂, 待其自然恢复, T1% 恢复至 90% 后停止降压, 根据临床指征拔管 (睁眼, 抬头 5 s, 伸舌)。所有操作皆由同一名医生完成。

1.3 观察指标

记录罗库溴铵累计给药法的量效关系 (ED₅₀、ED₉₀ 和 ED₉₅) 和达到最大效应的时间, 记录追加时间间隔的变化及末次给药后的峰效时间 (末次注药后至 T1% 抑制 95% 时间)、临床作用时间 (末次注药后至 T1% 恢复至 25% 时间)、恢复指数 (T1% 从 25% 恢复至 75% 时间) 和作用总时间 (末次注药后至 T1% 恢复 90% 时间)。

2 结果

2 组量效关系比较见表 2, 图 1。DH 组的 ED₅₀、ED₉₀ 和 ED₉₅ 比对照组低, 差异有显著性; 2 组量效关系曲线的斜率无显著性差异, 2 组量效关系曲线平行; DH 组曲线截距小, 曲线左移。DH 组达到最大效应的时间长, 组间比较有显著差异 (P < 0.05)。DH 组的回归方程为 Probit (E) = 4.5lgD - 4.6, 对照组的回归方程为 Probit (E) = 4.7lgD - 5.7。E 为 T1 最大阻滞程度 (%), lgD 为罗库溴铵剂量对数转换值。

2 组追加药物维持时间比较见表 3。2 组各次追加药物维持时间差异无显著性, DH 组维持时间 (25.7 ± 7.4) min, 对照组各次追加药物维持时间 (22.6 ± 5.2) min, 2 组比较差异无显著性 (t = 1.714, P = 0.093)。2 组追加药物维持时间间隔延长, 但是组内差异无显著性 [DH 组: (23.4 ± 5.6) vs (26.1 ± 6.1) min, t = 1.632, P = 0.110; 对照组: (20.9 ± 4.8) vs (23.1 ± 5.5) min, t = 1.513, P = 0.138]。

表 2 2 组患者的量效关系比较 (x̄ ± s)

组别	ED ₅₀ (μg/kg)	ED ₉₀ (μg/kg)	ED ₉₅ (μg/kg)	斜率	截距	达到最大效应的时间 (min)
DH 组 (n = 25)	141.9 ± 34.7	260.8 ± 64.5	337.1 ± 81.5	4.5 ± 0.9	-4.6 ± 1.2	2.8 ± 0.6
对照组 (n = 25)	179.8 ± 35.3	330.4 ± 72.0	401.8 ± 99.5	4.7 ± 1.0	-5.7 ± 1.3	2.4 ± 0.5
t 值	3.828	3.600	2.515	-0.743	3.109	2.561
P 值	0.000	0.000	0.015	0.461	0.003	0.014

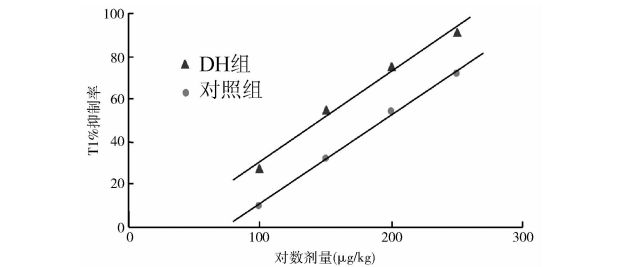


图 1 罗库溴铵量效关系曲线

表 3 2 组追加药物维持时间比较 ($\bar{x} \pm s, \text{min}$)			
组别	第 1 次追加	第 2 次追加	第 3 次追加
DH 组 ($n = 25$)	23.4 \pm 5.6	25.6 \pm 7.6	26.1 \pm 6.1
对照组 ($n = 25$)	20.9 \pm 4.8	22.8 \pm 4.9	23.1 \pm 5.5
t 值	1.695	1.548	1.826
P 值	0.097	0.128	0.074

2 组恢复时程比较见表 4。DH 组的峰效时间、临床作用时间和作用总时间比对照组长,但是 2 组间差异无显著性,2 组恢复指数差异无显著性。

表 4 2 组患者末次给药后恢复时程比较 (min)

组别	峰效时间	临床作用时间	作用总时间	恢复指数
DH 组 ($n = 25$)	24.8 \pm 4.3	32.6 \pm 6.4	49.3 \pm 7.4	14.3 \pm 3.5
对照组 ($n = 25$)	22.3 \pm 4.9	29.5 \pm 6.2	46.1 \pm 7.7	12.7 \pm 2.9
t 值	1.917	1.739	1.498	1.760
P 值	0.061	0.088	0.141	0.085

3 讨论

罗库溴铵的药效学受临床多种因素影响,例如性别、年龄、体重和肝肾功能等。本研究中 2 组患者一般资料差异无显著性,按体重指数选择受试对象避免了体质构成差异对量效关系的影响。血浆蛋白水平明显降低可能导致游离药物浓度增大,影响药效,因此,选取血浆蛋白水平正常患者。吸入性麻醉剂对罗库溴铵有强化作用,本研究中麻醉方法采用丙泊酚/舒芬太尼静脉麻醉,避免了吸入性麻醉剂对其量效关系和恢复时程的影响^[2],应用舒芬太尼镇痛,硝酸甘油用量较小,心率未出现明显变化(10% 范围内)。

本研究采用累计给药法计算罗库溴铵的量效关系,相比单次给药法需要更小的样本,而且有利于在每个受试对象建立量效关系,所得结果同单次给药法有一定差异,但本研究旨在探讨硝酸甘油控制性低血压对罗库溴铵的药效的影响,而非确定其精确数值,为尽量减少累计给药对药效的影响,累计给药控制在 4 次以内,所有受试对象采用同样的给药方法^[1]。

既往研究在 N₂O - 芬太尼麻醉中测得罗库溴铵的平均 ED₅₀ 和 ED₉₀ 分别为 125 ~ 220 μg/kg 和 230 ~ 419 μg/kg^[3], 本研究结果在此范围内。DH 组的 ED₅₀、ED₉₀ 和 ED₉₅ 明显低于对照组 ($P < 0.05$), 回归方程曲线斜率差异无统计学意义,但是 DH 组截距高于对照组,曲线左移,说明硝酸甘油控制性低血压强化了罗库溴铵作用,阿曲库铵和泮库溴铵的相关研究也表明硝酸甘油控制性低血压时作用增强^[4,5]。预注麻黄碱的试验表明维库溴铵可能由于心排血量的增加而起效增快^[6], 本研究表明,每次给药后 DH 组达到最大抑制效应的时间延长,可能与硝酸甘油控制性低血压导致心排血量降低,血流重新分布,药物到达神经肌肉接头处速度减慢有关^[7,8]。硝酸甘油控制性低血压对罗库溴铵强化作用的机制尚未明确,可能是其影响了神经肌肉接头的受体或由于血流重新分布,肌肉组织对罗库溴铵摄取增强所致。

平衡麻醉下,罗库溴铵无明显的蓄积作用^[9],

本研究结果表明 2 组追加药物的维持时间并没有随追加次数的增多而出现明显的延长。动物实验表明硝酸甘油可以强化泮库溴铵的作用并延长其时效,阿曲库铵的研究中也表明时效延长^[4,5], 本研究中虽然 DH 组时效比对照组长,但是 2 组罗库溴铵的追加药物维持时间和恢复时程差异无显著性,与既往研究中硝酸甘油延长非去极化肌松剂的时效不同。罗库溴铵主要通过肝脏途径代谢,仅小部分经肾脏消除,控制性低血压时肝肾消除是否受影响尚待明确,罗库溴铵在肌肉组织内的浓度变化,肌肉组织内药物的代谢和血浆中药物代谢的差异有待研究。

综上所述,硝酸甘油控制性低血压时罗库溴铵的作用强化,起效减慢,但其恢复时程未受影响,具体机制尚未阐明,有待进一步研究明确。

参考文献

1 Xue FS, Liao X, Tong YS, et al. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. Anesth Analg, 1997, 85: 667 - 671.

2 龚捷音, 邹毅清, 林财珠. 丙泊酚靶控输注或异氟醚吸入对罗库溴铵药效学的影响. 临床麻醉学杂志, 2003, 12: 728 - 730.

3 Khalil M, D' Honneur G, Duvaldestin P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. Eur J Anaesthesiol, 1994, 11 (Suppl 9): S85 - S86.

4 Chan KH, Mui WC, Yang MW, et al. Influence of controlled hypotension by adenosine triphosphate or nitroglycerin on the neuromuscular blocking effect of atracurium in dogs. Neurosci Lett, 1991, 123 (2): 226 - 228.

5 Silas NG, Manuel MS, Adel AE, et al. Nitroglycerin and the neuromuscular blockade produced by gallamine, succinylcholine, d-tubocurarine and pancuronium. Anesth Analg, 1980, 59 (2): 117 - 122.

6 Kim KS, Cheong MA, Jeon JW, et al. The dose effect of ephedrine on the onset time of vecuronium. Anesth Analg, 2003, 96: 1042 - 1046.

7 Lisa DT, Joseph DT. Pharmacologic drugs for controlled hypotension. J Clin Anesth, 1995, 7: 326 - 337.

8 陈武荣, 王红薇, 童 蕾, 等. 罗库溴铵对皱眉肌和拇内收肌肌松作用时效的比较. 中华麻醉学, 2005, 25 (3): 173 - 175.

9 Mirakhor RK. Safety aspects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents with special reference to rocuronium bromide. Eur J Anaesthesiol, 1994, 9 (Suppl): S133 - S140.

(收稿日期: 2007 - 12 - 17)

(修回日期: 2008 - 01 - 15)

(责任编辑: 李贺琼)