

婴幼儿七氟烷麻醉时使用不同剂量美维松的比较

黄洁, 方育, 衡新华

(昆明医科大学第一附属医院麻醉科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 研究不同剂量美维松对七氟烷麻醉患儿肌松效应及术后恢复的临床药效学指标. **方法** 40例 ASA 分级 I 级拟行全麻患儿按美维松用量随机分为 2 组, A 组: 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$; B 组: 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 每组 20 例. 同时测定拇内收肌对 4 个成串刺激 (TOF) 反应的 T4/T1 值, 明确不同剂量美维松肌松作用起效时间, 同时比较两组自主呼吸恢复时间和心血管反应. **结果** B 组的起效时间和达峰效应时间均短于 A 组 ($P < 0.05$), 2 组的恢复时间没有显著差异无统计学意义 ($P > 0.05$). B 组注药后 2 min 舒张压明显低于注药前和 A 组, 注药后 3 min 收缩压明显低于注药前和 A 组. **结论** 在婴幼儿七氟烷麻醉时, 如果使用大剂量美维松 (250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 可以缩短起效时间, 但伴随严重的循环抑制.

[关键词] 七氟烷; 美维松; 心血管反应; 肌松效应

[中图分类号] R614.2+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 08 - 0059 - 04

Clinical Comparison of Neuromuscular Pharmacodynamics of Different Dosage of Mivacurium Chloride in Infants during Sevoflurane Anesthesia

HUANG Jie, FANG Yu, HENG Xin - hua

(Dept. of Anesthesia, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the neuromuscular blocking effects and clinical pharmacology of different dosage of mivacurium chloride in infants during sevoflurane anesthesia. **Methods** Forty ASA I infants undergoing sevoflurane general anesthesia were randomly assigned to two groups according to the dose level of mivacurium: group1: 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n = 20$) and group2: 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n = 20$). TOFs were determined synchronously. The onset time of mivacurium, recovery time of spontaneous breathing and cardiovascular reactions were measured. **Results** The onset time was significantly shortened in group 2 compared with group 1 ($P < 0.05$). There was no significant difference in the recovery time of spontaneous breathing between the two groups. 2 minutes after mivacurium was injected, DBP in group 2 decreased significantly compared with baseline and group 1. 3 minutes after mivacurium was injected, SBP in group 2 decreased significantly compared with baseline and group 1. **Conclusion** In infants undergoing sevoflurane general anesthesia, the onset time of mivacurium can be shortened when 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was administered, but the depression of cardiovascular system may occur simultaneously.

[Key words] Sevoflurane; Mivacurium; Cardiovascular reactions; Neuromuscular blocking effect

美维松是临床上最短效的苄异喹啉类非去极化肌松药, 诱导、苏醒迅速^[1], 对儿童和成人均可安全使用. 儿科手术中, 在给予美维松前使用七氟烷会延长患儿的自主呼吸恢复时间, 这种延长表现出时间依赖型^[2,3]. 然而, 在肌松药达到峰效

应后使用吸入麻醉药并不影响患儿的自主呼吸恢复时间^[4]. 婴幼儿对肌松药的反应与儿童或成人不尽相同. 作为一种吸入麻醉药, 七氟烷广泛用于婴幼儿麻醉. 然而有关七氟烷麻醉时使用美维松的研究报道甚少^[5,6].

[作者简介] 黄洁 (1974~), 女, 江苏苏州市人, 在读硕士研究生, 主治医师, 主要从事麻醉临床工作.

本实验通过研究不同剂量美维松 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 对七氟烷麻醉患儿的肌松作用, 明确大剂量美维松是否可以缩短起效时间, 同时比较两者自主呼吸恢复时间和心血管反应。

1 资料与方法

1.1 病例选择及分组

40 例患儿, 年龄 6~24 月, ASA I 级, 拟行眼科、口腔外科择期手术等且手术时间在 1 h 内, 需要进行气管内插管。随机分为 2 组, 每组 20 例。2 组患儿性别、年龄和体重没有显著性差异 ($P > 0.05$)。

1.2 麻醉诱导及维持

2 组患儿均未用术前药。手术日晨入手术室后, 常规 EEG、 SpO_2 和无创 Bp 监测。静脉注射阿托品 (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 芬太尼 (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 丙泊酚 (3 mg/kg) 和美维松 (A 组 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 B 组 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。注射美维松后立即开始 TOF 监测。当 $T_1 < 25\%$ 时进行气管插管并进行机械通气, 调节呼吸频率维持患儿呼末 CO_2 在正常范围。插管后持续吸入七氟烷维持麻醉, 呼出浓度在 1.5~2.0 MAC。手术结束前 5 min 停止吸入七氟烷, 待符合拔管指征后拔除气管导管, 面罩氧气吸入至患儿完全清醒。

1.3 监测及评价标准

使用 TOF Watch 肌松监测仪 (Organon 公司, 爱尔兰) 刺激尺神经, 测定拇内收肌收缩的加速度, 监测神经肌肉传导功能。刺激方式为 4 个成串刺激 (TOF), 刺激电流 60 mA, 持续时间 0.2 ms, 频率 2 Hz。TOF 监测分为 2 阶段: 注射美维松后立即开始监测, 间隔时间 15 s, 持续 5 min; 然后间隔时间改为 1 min, 直至完全恢复 ($T_4/T_1 \geq$

90%)。记录 2 组肌松起效时间 (从注射美维松到 $T_1 < 25\%$)、达峰效应时间 ($T_1 = 0$)、 T_4/T_1 恢复到 10%、25%、50%、75% 和 90% 的时间。

气管插管条件评级标准: 1 级: 优, 声带松弛, 插管时无呛咳; 2 级: 良, 声带松弛, 插管时有轻度呛咳; 3 级: 较差, 声带中度内收, 插管时有明显呛咳; 4 级: 差, 不能完成插管。

循环监测: 记录两组患儿心率, 收缩压, 舒张压 (美维松注射前和注射后开始记录, 间隔时间 1 min, 持续 10 min; 然后间隔时间改为 5 min, 直至 $T_4/T_1 \geq 90\%$)。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 进行统计分析, 所得数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。实验结果均采用 t 检验或方差分析进行统计学处理, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 注射美维松后肌松起效时间和自主呼吸恢复时间的比较

B 组的起效时间 ($T < 25\%$) 和达峰效应时间 ($T=0$) 均短于 A 组 ($P > 0.05$); 2 组的恢复时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 注射美维松后血压和心率的变化

2 组患儿注射美维松后 1 min 心率明显增快, 5 min 达到高峰; B 组注药后 2 min 舒张压明显低于注药前和 A 组, 注药后 3 min 收缩压明显低于注药前和 A 组, 并且这种降低作用一直持续到注药后 7 min (表 2)。

2.3 气管插管条件比较

2 组患儿均完成气管内插管, 每组各有 1 例插管条件为良。其余条件均为优。组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 美维松的起效时间和自主呼吸恢复时间 [$(\bar{x} \pm s)$, min]

Tab. 1 The onset time of mivacurium and the recovery time of spontaneous breathing [$(\bar{x} \pm s)$, min]

组别	A 组	B 组
起效时间	1.8 \pm 0.6	1.1 \pm 0.5*
达峰效应时间	3.0 \pm 1.5	2.0 \pm 1.1*
T_4/T_{10}	9.8 \pm 1.9	10.5 \pm 2.3
T_4/T_{25}	11.7 \pm 2.0	13.1 \pm 2.2
T_4/T_{50}	12.5 \pm 2.1	13.5 \pm 1.9
T_4/T_{75}	17.1 \pm 2.5	16.8 \pm 2.0
T_4/T_{90}	19.8 \pm 3.0	19.0 \pm 2.6

与 A 组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 注射美维松后收缩压、舒张压和心率的变化 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 The change of the SBP, DBP and HR after mivacurium was injected ($\bar{x} \pm s$)

注射时间(min)	A 组			B 组		
	收缩压 (mmHg)	舒张压(mmHg)	心率(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	心率(次/min)
即时	75 ± 15	42 ± 10	126 ± 27	80 ± 16	45 ± 11	129 ± 25
1	72 ± 16	45 ± 11	142 ± 32*	70 ± 15	43 ± 12	148 ± 21*
2	71 ± 15	44 ± 11	145 ± 32*	68 ± 18	40 ± 12*	150 ± 15*
3	74 ± 18	41 ± 9	150 ± 40*	65 ± 16**	32 ± 9**	152 ± 18*
4	69 ± 17	42 ± 11	155 ± 43*	62 ± 15**	35 ± 10**	160 ± 19*
5	69 ± 20	41 ± 15	160 ± 37*	60 ± 17**	37 ± 15**	159 ± 27*
6	73 ± 20	45 ± 16	152 ± 37*	61 ± 17**	36 ± 14**	160 ± 30*
7	75 ± 19	45 ± 13	150 ± 40*	68 ± 16**	40 ± 12**	143 ± 21*
8	80 ± 21	43 ± 10	143 ± 40*	70 ± 21**	43 ± 12	132 ± 21
9	76 ± 12	50 ± 17	144 ± 37*	73 ± 14	47 ± 9	130 ± 30
10	82 ± 16	46 ± 10	137 ± 39*	77 ± 16	49 ± 15	125 ± 23
15	79 ± 21	47 ± 11	128 ± 40	76 ± 20	45 ± 11	128 ± 31
20	75 ± 14	47 ± 10	126 ± 29	80 ± 14	45 ± 10	133 ± 25
25	76 ± 13	42 ± 12	126 ± 30	79 ± 16	50 ± 11	130 ± 30

与注射即时比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$.

3 讨论

本研究中患儿经静脉诱导插管后才开始吸入麻醉气体, 这样可以避免吸入麻醉药对肌松药起效时间的影响. 然而, 笔者观察到吸入七氟烷后, 无论美维松 200 或 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组的恢复时间 ($T_4/T_{1/2}$) 甚至要长于其他研究报道的 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的恢复时间, 这可能是因为在其他研究中使用包括笑气-氟烷或笑气-阿片药麻醉的缘故^[7]. 而本研究结果提示七氟烷可能延长美维松的自主呼吸恢复时间.

TOF 监测常用来指导气管插管的时机. 诱导插管时, 气道肌群的肌松起效早于外周拇内收肌等肌群, TOF 监测拇内收肌的肌松深度会较实际的气道肌群推迟 1~2 min; 因此诱导插管时用拇内收肌 T1 消失来决定插管时机完全可以获得满意的插管条件^[8]. 本研究中, 患儿单次静注美维松 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, 起效时间 ($T_1 < 25\%$) 和达峰效应时间 ($T=0$) 明显较 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 降低, 但 2 组插管条件没有显著差异, 表明大剂量的美维松可能呈剂量依赖型缩短起效时间和达峰效应时间, 但不能提供更加优良的插管条件. 从表 2 可知, 静脉注射 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 美维松后, 2 组患儿的自主呼吸恢复时间没有显著差异. 有报道认为这一现象可能缘于美维松单次给药后肌松效应的恢复主要取决于其消除的速度, 不会因为初次给药剂量差异而出现恢复延迟, 表现为首次给药后恢复指数和总时效不随给药

量多少而改变. 这个特点根本有别于维库溴铵和罗库溴铵^[9,10].

许多研究认为 200~300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的美维松对婴幼儿的心血管反应影响较小, 主要表现为 HR 和 BP 没有显著变化^[11-14]. 然而笔者观察到 2 组患儿注射美维松 1 min 后 HR 均显著增加, 5 min 后达到高峰; 而 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组收缩压和舒张压降低较 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 更为显著, 并且这种作用一直持续约到注药后 7 min. 尽管美维松对自主神经无直接作用, 但是跟其他苄异喹啉类非去极化肌松药一样, 有剂量依赖性组胺释放的副作用^[15]. Goudsouzian 报道美维松在婴幼儿的 ED₉₅ 是 65~94 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[13], 本实验中 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 约相当于 2~3 倍 ED₉₅, 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 约为 2.5~4 倍 ED₉₅. 因此, 注射大剂量美维松可能产生剂量依赖的组胺释放作用, 这种作用导致的循环不稳定对于那些心血管疾病患儿具有潜在的危险性.

总之, 静脉注射 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 美维松后肌松作用的起效时间、达峰效应时间要短于 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 而二者提供的插管条件和自主呼吸恢复时间没有显著性差异. 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射会产生显著的循环抑制. 因此在婴幼儿七氟烷麻醉时, 如果使用大剂量美维松可以缩短起效时间, 但同时可能伴随严重的循环抑制, 所以临床医生在选择时必须权衡利弊.

[参考文献]

- [1] PLAUD B, DEBAENE B, LEQUEAU F, et al. Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in human [J]. *Anesthesiology*, 1996, 85:77 – 81.
- [2] HADIMIOGLU N, ERTUGRUL F, ERTUG Z, et al. The comparative effect of single dose mivacurium during sevoflurane or propofol anesthesia in children [J]. *Paediatr Anaesth*, 2005, 15(10):852 – 857.
- [3] MOTAMED C, DONATI F. Sevoflurane and isoflurane, but not propofol, decrease mivacurium requirements over time [J]. *Can J Anaesth*, 2002, 49(9):907 – 912.
- [4] WOLOSZCZUK-GEBICKA B. Mivacurium infusion requirement and spontaneous recovery of neuromuscular transmission in children anaesthetized with nitrous oxide and fentanyl, halothane, isoflurane or sevoflurane [J]. *Paediatr Anaesth*, 2002, 12(6):511 – 518.
- [5] MERETOJA O A, WIRTAVUORI K, TAIVAINEN T, et al. Time course of potentiation of mivacurium by halothane and isoflurane in children [J]. *Br J Anaesth*, 1996, 76:235 – 238.
- [6] MARKAKIS D A, HART P S, LAU M, et al. Does age or pseudocholinesterase activity predict mivacurium infusion rate in children [J]. *Anesth Analg*, 1996, 82:39 – 43.
- [7] BRANDOM B W, MERETOJA O A, SIMHI E, et al. Age related variability in the effects of mivacurium in paediatric surgical patients [J]. *Can J Anesth*, 1998, 45:410 – 416.
- [8] BARRIO J, SANMIGUEL G, ASENSIO I, et al. Time course and train of four fade of mivacurium block during sevoflurane and intravenous anaesthesia [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(4):303 – 306.
- [9] EZZINE S, DONATI F, VSRIN F, et al. Mivacurium arteriovenous gradient during steady state infusion in anesthetized patients [J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(3):622 – 629.
- [10] SAVARESE J J, ALI H H, BASRA S J, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U): A shortacting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug [J]. *Anesthesiology*, 1988, 68(5):723 – 732.
- [11] MERETOJA O A, TAIVAINEN T, WIRTAVUORI K. Pharmacodynamics of mivacurium in infants [J]. *Br J Anaesth*, 1994, 73:490 – 493.
- [12] WOELFEL S K, BRANDOM B W, MCGOWAN F X J R, et al. Clinical pharmacology of mivacurium in pediatric patients less than two years old during nitrous oxide-halothane anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 1993, 77:713 – 720.
- [13] GOUDSOUZIAN NG, ALIFIMOFF J K, EBERLY C, et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children [J]. *Anesthesiology*, 1989, 70:237 – 242.
- [14] GRONERT B J, WOELFEL S K, COOK D R. Comparison of high equipotent doses of mivacurium and succinylcholine in children 2–12 years old [J]. *Anesthesiology*, 1993, 79:966.
- [15] LOWRY D W, MIRAKHUR R K, CARROLL M T, et al. Potency and time course of mivacurium block during sevoflurane, isoflurane and intravenous anesthesia [J]. *Can J Anaesth*, 1999, 46(1):29 – 33.

(2013-04-15 收稿)