

文章编号 1006-8147(2016)03-0238-03

论著

异丙酚复合依托咪酯诱导下对不同性别罗库溴铵气管插管的半数有效剂量影响

宋雯, 吕国义

(天津医科大学第二医院麻醉科, 天津 300211)

摘要 目的: 比较单用异丙酚或异丙酚复合依托咪酯诱导下不同性别罗库溴铵气管插管的半数有效剂量(ED_{50})。方法: 择期拟行全身麻醉外科手术患者, 年龄20~65岁, ASA分级I或II级, $18\text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 30\text{ kg/m}^2$, 分为4组。采用靶控输注瑞芬太尼, 设定效应室靶浓度 5 ng/mL , P组(P1, P2)靶控输注异丙酚, 设定血浆靶控浓度为 $3\text{ }\mu\text{g/mL}$; PE组(PE1, PE2)靶控输注异丙酚和依托咪酯, 分别设定血浆靶控浓度为 $1.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 和 $0.3\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。患者睫毛反射消失后, 静注罗库溴铵, 5s内注射完毕, T1下降到0时, 实施气管内插管。罗库溴铵试验剂量, 男性组和女性组分别从 0.29 mg/kg 和 0.24 mg/kg 开始, 各相邻剂量之间的比率为1.2。按序贯法进行试验, 若患者试验结果不满意, 下1名应用高1级剂量; 否则, 应用低1级剂量。试验满意的标准为气管插管条件Cooper's评分为优。分别计算单用异丙酚或异丙酚复合依托咪酯麻醉诱导下中青年男性和女性罗库溴铵插管的 ED_{50} 及其95%可信区间(95% CI)。结果: 单用异丙酚诱导下中青年男性罗库溴铵插管的 ED_{50} 及其95% CI为 $0.41(0.37\sim0.46)\text{ mg/kg}$; 中青年女性罗库溴铵插管的 ED_{50} 及其95% CI为 $0.32(0.29\sim0.34)\text{ mg/kg}$ 。异丙酚复合依托咪酯麻醉诱导下中青年男性和女性罗库溴铵插管的 ED_{50} 及其95% CI分别为 $0.47(0.44\sim0.51)\text{ mg/kg}$ 和 $0.38(0.35\sim0.41)\text{ mg/kg}$, 差异有统计学意义。结论: 联合瑞芬太尼时, 依托咪酯复合异丙酚的麻醉诱导比单用异丙酚时, 需要更大剂量的罗库溴铵才能提供满意的插管条件。

关键词 罗库溴铵; 气管插管; 半数有效剂量; 异丙酚复合依托咪酯; 异丙酚

中图分类号 R614

文献标志码 A

Effect of median dose of rocuronium on rapid tracheal intubation following propofol combined with etomidate in male and female

SONG Wen, LÜ Guo-yi

(Department of Anesthesiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To compare the median dose (ED_{50}) effect of rocuronium on rapid tracheal intubation following propofol or propofol combined with etomidate in male and female. **Methods:** ASA physical status I or II patients, aged 20–65 years, with body mass index of $18\sim30\text{ kg/m}^2$, scheduled for elective operation under general anesthesia, were divided into 4 groups. Anesthesia was induced with target-controlled infusion of remifentanyl with a target effect-site concentration of 5 ng/mL . P group patients received target controlled infusion of propofol with the target plasma concentration of $3.0\text{ }\mu\text{g/mL}$; PE group patients received target controlled infusion of propofol and etomidate with the target plasma concentrations of $1.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ and $0.3\text{ }\mu\text{g/mL}$. When eyelash reflexes disappeared, apredetermined dose of rocuronium was administered in 5 s. The neuromuscular block was monitored until the T1 (the first twitch in the TOF sequence from control) dropped to 0, and then the tracheal catheter was inserted. The first male patient was given 0.29 mg/kg of rocuronium, and the female received 0.24 mg/kg . The ratio of the two successive doses was 1.2. Modified Dixon's up-and-down method was used to determine the ED_{50} of rocuronium. Each time the dose of rocuronium decreased/increased in the next patient depending on whether the result was satisfactory. The satisfactory result was defined as excellent intubating condition. The ED_{50} and the 95% confidence interval of rocuronium for rapid tracheal intubation following propofol or propofol combined with etomidate in male and female were calculated. **Results:** The ED_{50} (95% confidence interval) of rocuronium for rapid tracheal intubation following propofol in male and female were $0.41(0.37\sim0.46)\text{ mg/kg}$ and $0.32(0.29\sim0.34)\text{ mg/kg}$. The ED_{50} (95% confidence interval) of rocuronium for rapid tracheal intubation following propofol combined with etomidate in male and female were $0.47(0.44\sim0.51)\text{ mg/kg}$ and $0.38(0.35\sim0.41)\text{ mg/kg}$. **Conclusion:** When combined with remifentanyl, the dose of rocuronium for rapid tracheal intubation following propofol could be larger than propofol combined with etomidate.

Key words rocuronium; tracheal intubation; median effective dose; propofol combined with etomidate; propofol

气管插管是麻醉中最强烈的有害刺激之一。当提供满意的肌松效果时, 不仅可以改善气管插管条

件, 而且可以提高声门暴露程度, 从而预防膈肌反射, 避免声门损伤。有研究表明, 异丙酚可比依托咪酯提供更好的插管条件^[1], 使肌松药的用量更少, 但其作用呈剂量依赖性^[2]。目前异丙酚复合依托咪酯

作者简介 宋雯(1982-), 女, 住院医师, 硕士在读, 研究方向: 临床麻醉; 通信作者: 吕国义, E-mail: lvguoyiys@126.com。

的全麻诱导越来越多的应用于临床,关于异丙酚诱导下,罗库溴铵气管插管的半数有效量(ED_{50})已有研究^[3-4],而二者联合应用时,对罗库溴铵气管插管半数有效量的影响尚不明确。本研究旨在探讨异丙酚复合依托咪酯诱导对罗库溴铵插管的 ED_{50} 的影响,为临床合理应用罗库溴铵提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择天津医科大学第二医院择期拟行全身麻醉外科手术患者,年龄 20~65 岁, $18\text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 30\text{ kg/m}^2$, ASA 分级 I 或 II 级。按不同诱导方式和性别分为异丙酚男性患者组(P1 组)、异丙酚女性患者组(P2 组)、异丙酚复合依托咪酯男性患者组(PE1 组)、异丙酚复合依托咪酯女性患者组(PE2 组)。排除标准:(1)心肺功能及肝肾功能障碍;(2)哮喘病史及神经肌肉疾患;(3)Mallampati 分级 III 或 IV 级;(4)张口度 $< 3\text{ cm}$,甲颏距离 $< 6\text{ cm}$;(5)术前使用过影响心率、血压和神经肌肉传导功能的药物;(6)长期服用阿片类药物史,术前一周服用钾、钙、肝药酶诱导剂或抑制剂。本研究已获本院医学伦理委员会批准,并与患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 所有患者均不用术前药,术前禁食 8 h,禁饮 4 h。入室后均在左上肢肘部建立静脉通道,输注乳酸钠林格注射液(批号:5A72F2,中国大冢制药有限公司) $8\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, 20~30 min。桡动脉置管测压,MP20Intellivue(Philips 公司,荷兰)监测心电图(ECG)、动脉压(BP)、心率(HR)和血氧饱和度(SpO_2);BIS Vista(Aspect 公司,美国)监测仪监测镇静深度;正确连接 TOF-Watch® SX(Organon 公司,荷兰)加速度肌松监测仪。面罩纯氧去氮 5 min,待 BP、HR 和 SpO_2 稳定后进行麻醉诱导。静脉予咪达唑仑(批号:20141114,江苏恩华药业股份有限公司) 0.1 mg/kg ,患者入睡后,对肌松监测仪进行定标,确定单刺激引起肌颤搐反应的基础值为 100%,用 4 个成串刺激法连续监测,设定频率 0.1 Hz,波宽 $200\text{ }\mu\text{s}$,电流强度 50 mA,每 15 s 给予一次刺激,T1 稳定在 100%10 min 后启动 CIN-TCI 靶控泵(北京东方诚益通科技有限责任公司 CTN-TCI-I 注射泵,内嵌 Minto 药代动力学模型)输注瑞芬太尼(批号:6140904,湖北宜昌人福药业有限公司),效应室靶浓度 5 ng/mL ^[5],P 组患者靶控输注异丙酚(批号:X13053B,AstraZeneca 公司,意大利)选择 Marsh 药代动力学模型,设定血浆靶控浓度为 $3\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。PE 组患者靶控输注异丙酚选择 Marsh 药代动力学模型,设定血浆靶控浓度为 $1.5\text{ }\mu\text{g/mL}$;依托咪酯(批

号:20141016,江苏恩华药业股份有限公司)选择 Arden 药代动力学模型,设定血浆靶控浓度为 $0.3\text{ }\mu\text{g/mL}$ ^[6]。辅助呼吸,维持 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 35~45 mmHg。待患者唤之不醒,睫毛反射消失后,静注罗库溴铵(批号:862948,Organon 公司,荷兰)于 5 s 内注射完毕。在 T1 下降到 0 时,实施气管内插管,均由同一有经验麻醉医生施行。4 组患者插管时均使用带导管芯的钢丝加强型导管。根据患者情况,男性选择内径 7.5~8.0 mm 导管,女性选择内径 7.0~7.5 mm 导管。在气管导管表面涂抹盐酸奥布卡因凝胶,使用 McGrath 视频喉镜进行气管插管。通过 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 判断插管是否成功。采取保暖措施使手掌温持续 $32\text{ }^\circ\text{C}$ 。

1.2.2 计算方法 气管插管不能在 30 s 内一次完成时被排除试验。试验满意标准为气管插管条件 Cooper's 评分(表 1)为优,否则为不满意。罗库溴铵气管插管剂量按序贯法确定:患者的给药剂量由上 1 个患者的试验结果决定,如果上 1 个患者试验结果不满意,则应用高 1 级剂量;如果试验结果满意,则应用低 1 级剂量。本研究男性组从 0.29 mg/kg 开始,女性组从 0.24 mg/kg 开始,各相邻剂量之间的比率为 1.2。患者若出现心率减慢($< 50\text{ 次/min}$)给予阿托品 0.5 mg 静注,心率过速($> 110\text{ 次/min}$)给予艾司洛尔 30 mg 静注;如出现收缩压 $< 90\text{ mmHg}$ 给予麻黄碱 10 mg 静注,收缩压 $> 160\text{ mmHg}$ 时给予乌拉地尔 12.5 mg 静注。从首次出现拐点纳入统计数据,依次进行,直至出现 7 个拐点,试验结束。统计不同剂量下气管插管满意例数(r)和不满意例数(s),计算各剂量的对数(x)及患者合计数(n),试验满意率(p),两相邻剂量对数的差值(d),按以下公式^[7]分别计算单独使用异丙酚或使用异丙酚复合依托咪酯麻醉诱导下罗库溴铵插管的 ED_{50} 及其 95%可信区间(95% CI): ED_{50} 的对数值: $\lg ED_{50} = \sum nx / \sum n$, ED_{50} 对数值的标准误: $\text{slg} ED_{50} = d\sqrt{\sum p(1-p)/(n-1)}$ 。 ED_{50} 对数值的 95% CI 为 $(\lg ED_{50} - 1.96\text{ slg} ED_{50}, \lg ED_{50} + 1.96\text{ slg} ED_{50})$ 。各对数值取反对数即得 ED_{50} 及其 95% CI。

表 1 气管插管条件 Cooper's 评分

Tab 1 The intubation conditions based on Cooper's score

分数	喉镜检查	声门	插管反应
0	无法置入	紧闭	呛咳或屏气
1	困难	靠拢	轻微咳嗽
2	尚可	活动	轻微膈肌运动
3	容易	打开	无

8~9 分为优;6~7 分为良;3~5 分为一般;0~2 分为差

1.3 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计软件。同性别间 ED_{50} 组间比较数据以 $X_{50} \pm S_{50}$ 表示,比较采用 t

检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

异丙酚诱导下男性组和女性组均在第 3 例出现拐点,作为研究的第 1 例;男性组第 27 例,女性组第 26 例出现 7 个阳性阴性拐点,为本试验最后 1 例。异丙酚复合依托咪酯下男性组第 4 例,女性组第 3 例出现拐点,作为研究的第 1 例;男性组第 22 例,女性组第 21 例出现 7 个阳性阴性拐点,为本试验最后 1 例,终止研究。经计算得出,异丙酚诱导下男性罗库溴铵插管的 ED_{50} 及其 95% CI 为 0.41 (0.37~0.46)mg/kg; 女性罗库溴铵插管的 ED_{50} 及其 95% CI 为 0.32 (0.29~0.34)mg/kg。异丙酚复合依托咪酯麻醉诱导下男性罗库溴铵插管的 ED_{50} 及其 95% CI 为 0.47 (0.44~0.51)mg/kg; 女性罗库溴铵插管的 ED_{50} 及其 95% CI 为 0.38 (0.35~0.41)mg/kg。两种诱导方式下相同性别间的组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。4 组患者在两种诱导方式下罗库溴铵气管插管试验结果,见图 1、2。

表 2 4 组患者罗库溴铵气管插管 ED_{50} 的比较($X_{50} \pm S_{50}$)

Tab 2 Comparison of ED_{50} of rocuronium for rapid tracheal intubation among 4 groups($X_{50} \pm S_{50}$)

性别	诱导方式		t	P
	异丙酚	异丙酚+依托咪酯		
男	-0.384±0.023	-0.325±0.016	2.133	<0.05
女	-0.497±0.018	-0.419±0.018	3.099	<0.05

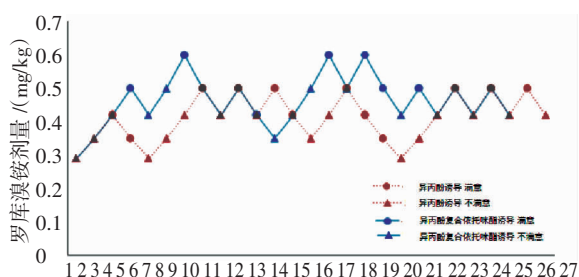


图 1 两种诱导方式下男性罗库溴铵气管插管反应曲线

Fig 1 Response curve of ED_{50} of rocuronium for rapid tracheal intubation following different approaches to induction in the male

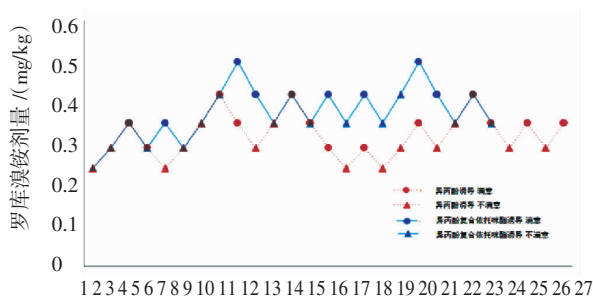


图 2 两种诱导方式下女性罗库溴铵气管插管反应曲线

Fig 2 Response curve of ED_{50} of rocuronium for rapid tracheal intubation following different approaches to induction in the female

3 讨论

本试验应用序贯法测定罗库溴铵气管插管 ED_{50} , 此法是一种可用于精确计算气管插管条件满意时,应用肌松药剂量的药效学模型^[8]。序贯法所有剂量围绕在 50% 反映率的上下,设计简单,数据可靠,罗库溴铵气管插管的 ED_{50} 位于 S 形的量-效关系曲线的中点,曲线两端平坦,中间俊斜,中段能更灵敏、准确地反映肌松药药效的变化。

罗库溴铵属于中时效甾类非去极化肌松药,是至今临床上广泛使用的非去极化肌松药中起效最快的一个,此药无心血管作用,不释放组胺,消除主要依靠肝脏。罗库溴铵的药效学受多种因素,如性别、年龄、体质量、给药方式及血流动力学等的影响。罗库溴铵在肥胖病人的起效时间缩短,而在营养不良病人起效时间延长,均给予 0.6 mg/kg 罗库溴铵后,女性的插管条件明显优于男性,老年患者罗库溴铵起效时间和作用时间均延长。由于罗库溴铵起效速度与剂量具有相关性,当剂量 > 0.3 mg/kg 时,其起效速度随剂量增大而加快,并且气管插管条件得到相应的改善^[9]。在本试验中,试验对象仅选取中青年全身麻醉患者,严格控制 BMI 指数,按性别分组,分别求得男性和女性罗库溴铵插管的 ED_{50} ,排除了体质量、年龄和性别对罗库溴铵药代动力学的影响。通过 TOF-Watch® SX 肌松监测仪监测 T1 值,达到准确的气管插管时机时进行操作,避免了气管插管时机不一致导致的结果判断不准确。此外,本试验在患者的选择上排除了气管插管可能困难的患者,并由同一位有经验的麻醉医生,使用相同喉镜进行气管插管,最大程度上保证了实验结果的可靠性。

有文献报道异丙酚联合短效阿片类药物可以在不使用肌松药下,使咽喉部肌群松弛,提供适宜的插管条件^[10],并且这种作用具有剂量依赖性。Bollucuoglu 等^[11]研究表明,同时合用地塞米松时,与依托咪酯 0.3mg/kg 相比,全麻诱导使用异丙酚 2.5mg/kg,能够提供更好的插管条件,差异有统计学意义。Jonsson 等^[12]研究发现,异丙酚通过抑制成人神经肌肉接头乙酰胆碱的 $\alpha 1\beta 1\delta \epsilon$ 、 $\alpha 3\beta 2$ 和 $\alpha 7$ 亚型来起到肌肉松弛的作用,但这种作用具有剂量依赖性。异丙酚对运动神经元的抑制可能与抑制后脊髓 α -运动神经元兴奋性有关。本试验中单用异丙酚麻醉诱导时,靶控血浆浓度控制在 3.0 μ g/mL。异丙酚和依托咪酯联合诱导时,异丙酚血浆靶控浓度设为 1.5 μ g/mL,理论上对咽喉部肌群的抑制应该小于常规诱导剂量产生的效果。目前尚未发现依托咪酯对

(下转第 245 页)

对 Forsus 矫治进行对照研究发现牙与牙槽的改变对 II 类关系的纠正贡献最大,并且远期效果更稳定。

从综合角度看,Forsus 矫治器可操作性好,疗效稳定性高,在临床中具有很高的应用价值,对于下颌后缩患者是一种容易接受且疗效显著的治疗方案。

参考文献:

- [1] Adusumilli S P, Sudhakar P, Mummidi B, et al. Biomechanical and clinical considerations in correcting skeletal class II malocclusion with Forsus[J]. J Contemp Dent Pract, 2012,13(6):918
- [2] 段沛沛, 陈扬熙. 固定功能矫治器的发展和应用[J]. 国际口腔医学杂志, 2010, 37(5): 569
- [3] Vogt W. The forsus fatigue resistant device[J]. J Clin Orthod, 2006, 40(6): 368
- [4] 田晓光, 段银钟. Forsus 矫治器治疗青少年和年青成人下颌后缩疗效比较研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2012
- [5] Krishna U S, Goyal V. Treatment of division II malocclusion in young adult with Forsus fatigue-resistant device[J]. Indian J Dent Res, 2012, 23(2): 289
- [6] Giuntini V, Vangelisti A, Masucci C, et al. Treatment effects produced by the Twin-block appliance vs the Forsus Fatigue Resistant Device in growing Class II patients[J]. Angle Orthod, 2015, 85(5):784
- [7] Ruf S, Pancherz H. Does bite-jumping damage the TMJ? A prospective longitudinal clinical and MRI study of Herbst patients[J]. Angle Orthod, 2000,70(3): 183
- [8] 刘丽, 段银钟, 赵文峰, 等. Forsus 矫治器对下颌后缩患者牙颌面及其髁状突综合效应的应用研究[J]. 口腔医学, 2014, 34(5): 360
- [9] Heinig N, Goz G. Clinical application and effects of the Forsus spring. A study of a new Herbst hybrid[J]. J Orofac Orthop, 2001,62(6): 436
- [10] Jones G, Buschang P H, Kim K B, et al. Class II non-extraction patients treated with the forsus fatigue resistant device versus intermaxillary elastics[J]. Angle Orthod, 2008,78(2):332
- [11] Servello D F, Fallis D W, Alvetro L. Analysis of Class II patients, successfully treated with the straight-wire and Forsus appliances, based on cervical vertebral maturation status[J]. Angle Orthod, 2015, 85(1):80
- [12] Cacciatore G, Ghislanzoni L T, Alvetro L, et al. Treatment and posttreatment effects induced by the Forsus appliance: A controlled clinical study[J]. Angle Orthod, 2014, 84(6): 1010

(2015-09-27 收稿)

(上接第 240 页)

咽喉部肌群的抑制效应。所以本试验得出的异丙酚诱导下中青年男性罗库溴铵插管的 ED_{50} 为 0.41 mg/kg; 中青年女性罗库溴铵插管的 ED_{50} 为 0.32 mg/kg, 分别小于异丙酚复合依托咪酯麻醉诱导下中青年男性罗库溴铵插管的 ED_{50} 0.47 mg/kg; 中青年女性罗库溴铵插管的 ED_{50} 0.38 mg/kg, 并且差异有统计学意义。

综上所述,联合瑞芬太尼时,异丙酚复合依托咪酯麻醉诱导下中青年男性罗库溴铵插管的 ED_{50} 为 0.47 mg/kg; 中青年女性罗库溴铵插管的 ED_{50} 为 0.38 mg/kg, 分别大于单用异丙酚诱导时罗库溴铵的用量。

参考文献:

- [1] Bollucuoglu K, Hanci V, Yurtlu S, et al. Comparison of propofol-dexmedetomidine, tiopental-dexmedetomidine and etomidate-dexmedetomidine combinations' effects on the tracheal intubation conditions without using muscle relaxants[J]. Bratisl Lek Listy, 2013, 114(9):514
- [2] Jonsson F M, Krupp J, Dabrowski M A. Propofol and AZD3043 inhibit adult muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in xenopus oocytes [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2016, 9(1) doi: 10.3390/ph9010008
- [3] 张卫, 樊肖冲, 阚全程, 等. 年龄对女性患者罗库溴铵气管插管半数有效剂量的影响[J]. 南方医科大学学报. 2008, 28(10): 1886
- [4] 张凯, 岳修勤. 序贯试验法测定不同年龄男性患者罗库溴铵气管插管的半数有效剂量[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(9): 1040
- [5] Kim J S, Kim D H, Joe H B, et al. Effect of tracheal lidocaine on intubating conditions during propofol-remifentanyl target-controlled infusion without neuromuscular blockade in day-case anesthesia[J]. Korean J Anesthesiol, 2013, 65(5):425
- [6] 徐志杰, 杜洪印. 丙泊酚和依托咪酯联合靶控诱导对高血压患者的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2014
- [7] 蒋知俭. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 140-141
- [8] 孙瑞元. 定量药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 203-219
- [9] 刘艳红, 齐峰. 不同剂量的罗库溴铵复合七氟醚麻醉对于甲状腺手术中喉返神经监测的影响[D]. 山东: 山东大学, 2013
- [10] Demirkaya M, Kelsaka E, Sarihasan B, et al. The optimal dose of remifentanyl for acceptable intubating conditions during propofol induction without neuromuscular blockade[J]. J Clin Anesth, 2012, 24(5):392
- [11] Bollucuoglu K, Hanci V, Yurtlu S, et al. Comparison of propofol-dexmedetomidine, tiopental-dexmedetomidine and etomidate-dexmedetomidine combinations' effects on the tracheal intubation conditions without using muscle relaxants[J]. Bratisl Lek Listy, 2013, 114(9):514

(2015-12-16 收稿)