

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01238

· 论 著 ·

梗阻性黄疸对罗库溴铵作用时效和药物代谢的影响

鲍 杨[△], 张丽峰[△], 宛泉龙, 祝义军, 史东平*

上海市嘉定区中心医院麻醉科, 上海 201800

[摘要] **目的** 探讨梗阻性黄疸对罗库溴铵作用时效及药物代谢的影响, 指导罗库溴铵在此类患者中合理使用, 从而进一步指导肝胆手术麻醉的合理用药。 **方法** 选择择期行全身麻醉手术的患者 30 例, 分为梗阻性黄疸组 ($n=15$)、对照组 ($n=15$)。两组麻醉均采用连续硬膜外阻滞复合全身麻醉的方法。药效学研究: 采用 TOF-Watch SX 加速度仪监测神经肌肉传导功能, 记录药效学的相关指标, 比较两组罗库溴铵药效学的差异。药物代谢研究: 分别于单次给予罗库溴铵后 30、60、90、120、180 min 等时点采集血样, 后用液相色谱-质谱联用的方法测定罗库溴铵血药浓度。比较、分析两组患者罗库溴铵体内代谢情况。 **结果** 术前两组患者在年龄、体质指数、凝血酶原时间等方面差异无统计学意义, 而总胆红素、直接胆红素和间接胆红素量差异有统计学意义 ($P<0.01$)。两组患者罗库溴铵的起效时间差异无统计学意义, 梗阻性黄疸组 T1 (4 个成串刺激第一次颤搐反应) 恢复到对照值 (T1 值的平台期) 10%、25%、50%、75% 的时间、TOF 比值 (TOFR) 70% 的恢复时间以及恢复指数较对照组均延长 ($P<0.01$)。单次给予罗库溴铵后检测 30、60、90、120、180 min 等时点患者罗库溴铵的血药浓度, 发现 60、90、120 min 等时点梗阻性黄疸组罗库溴铵的血药浓度高于对照组 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。 **结论** 梗阻性黄疸可导致罗库溴铵临床有效作用时间延长和恢复时间延长, 罗库溴铵的代谢较正常患者减慢; 临床上此类患者使用罗库溴铵时, 应该适当延长追加药物的时间, 术中、术毕建议使用肌松监测仪指导合理用药及麻醉拔管。

[关键词] 梗阻性黄疸; 罗库溴铵; 神经肌肉阻滞; 血药浓度

[中图分类号] R 442.4; R 971.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2014)11-1238-05

Influence of obstructive jaundice on neuromuscular blocking effect and drug metabolism of rocuronium

BAO Yang[△], ZHANG Li-feng[△], WAN Quan-long, ZHU Yi-jun, SHI Dong-ping*

Department of Anesthesiology, Central Hospital of Shanghai Jiading District, Shanghai 201800, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of obstructive jaundice on the neuromuscular blocking effect and drug metabolism of rocuronium, so as to guide proper use of rocuronium during anesthesia for patients undergoing hepatobiliary surgeries. **Methods** Thirty patients (with normal renal function and without muscle or nerves diseases, ASA I - II) receiving elective surgery were divided into 2 groups: obstructive jaundice group (group I, $n=15$) and control group (group II, $n=15$). All patients received continuous peridural anesthesia and general anesthesia. Neuromuscular blockade was evaluated with train-of-four (TOF) stimuli of the ulnar nerve using TOF Watch SX nerve stimulators. The onset time, clinical duration of rocuronium, the time of TOFR from 0 to 70% and recovery index (T1 from 25%-75%) were observed. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) was used to determine the concentration of rocuronium in the plasma at 30, 60, 90, 120, and 180 min after administration of 0.9 mg/kg rocuronium. **Results** The age, body mass index, and prothrombin time were matched between the two groups. The total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin in group I were significantly higher than that in group II ($P<0.01$). The onset time was similar between the two groups; the clinical duration of rocuronium, the time of TOFR from 0 to 70%, and the recovery index (to 10%, 25%, 50%, and 75% of T1) in group I were significantly longer than those in group II ($P<0.01$). The plasma concentrations of rocuronium in group I were significantly higher than those in group II at 60, 90, 120 min after administration of rocuronium ($P<0.01$ or $P<0.05$). **Conclusion** Obstructive jaundice may prolong the duration of rocuronium action and recovery time, and slows down the

[收稿日期] 2014-03-23 **[接受日期]** 2014-09-23

[基金项目] 上海市重点专科基金 (ZK2012B19); 上海市嘉定区科委基金 (2010016). Supported by Key Special Program of Shanghai (ZK2012B19) and Program of Science and Technology Committee of Jiading District, Shanghai (2010016).

[作者简介] 鲍 杨, 硕士, 主治医师. E-mail: jody_109123@126.com; 张丽峰, 主治医师. E-mail: 18930862729@163.com

[△]共同第一作者 (Co-first authors).

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-67073174, E-mail: yx20081989@126.com

metabolism of rocuronium. So patients with obstructive jaundice should have a longer interval for drug addition. Peri- and post-operative monitoring of neuromuscular function is suggested for proper drug use and anesthesia extubation.

[Key words] obstructive jaundice; rocuronium; neuromuscular blocking effect; plasma concentration

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(11):1238-1242]

梗阻性黄疸是临床外科多发病、常见病, 病因有胆总管结石、胆道狭窄、胆管癌、胰腺癌和胰腺炎^[1]。其常可增加原发病的并发症, 通常病情比较危重^[2]。罗库溴铵是目前起效最快的非去极化类肌松药, 其起效时间接近于琥珀胆碱, 具有起效快、中时效和恢复较迅速的特点^[3]。血中罗库溴铵白蛋白结合率为 25%, 主要经有机阴离子转运多肽 (organic anion transportoing peptide, OATP) 摄入肝细胞, 即肝脏摄取^[4], 不经过生物转化, 直接通过多药耐药蛋白 (multidrug resistance protein, MDP) 和多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 分泌入胆道, 经胆道排除^[5], 仅有 9% 原型经肾脏排除, 几乎无活性代谢产物。目前已证明罗库溴铵在肝肾功能障碍患者中使用, 其药效动力学和药代动力学会有不同程度的改变^[6]。而且在临床工作中, 我们也观察到罗库溴铵在梗阻性黄疸患者中使用, 药物作用时间以及患者的肌松恢复时间有延长的现象^[7]。据此我们提出假设: 罗库溴铵在梗阻性黄疸患者中使用, 其药效学及药代学可能产生较为复杂的改变。为证实这一假设, 指导罗库溴铵在此类患者中的合理使用, 从而进一步指导肝胆手术麻醉的合理用药, 本研究重点探讨梗阻性黄疸对罗库溴铵作用时效及药物代谢的影响。

1 资料和方法

1.1 入选标准及排除标准

入选标准: 选择 2012 年我院择期行开腹胆道手术的患者 30 例, 所有患者均经本院医学伦理学委员会批准, 患者签署知情同意书, ASA I~II 级; 年龄在 18~65 岁, 中位年龄 55 岁, 体质指数为 18.5~24.9; 病因包括: 胆道肿瘤、囊肿、结石等; 所有患者的肝脏功能采用 Child-Pugh 分级法 (表 1) 评定及 B 超检查, 要求均无肝硬化, 且 5 项评价指标仅黄疸组存在胆红素异常。排除标准: 神经肌肉疾患、肾功能异常、术前服用影响神经肌肉传导的药物。

表 1 Child-Pugh 肝脏疾病严重程度记分与分级

Tab 1 Child-Pugh criteria for hepatic functional reserve

Clinical and laboratory measurements	Patient scores for increasing abnormality		
	1	2	3
Encephalopathy (grade)	None	1 or 2	3 or 4
Ascites	None	Mild	Moderate
Bilirubin $c_B / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	<34.2	34.2-51.3	>51.3
Albumin $\rho_B / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	≥ 35	28-34	<28
Prothrombin time t/s	≤ 14	15-17	≥ 18

1.2 分组

根据是否存在梗阻性黄疸将 30 例患者分为两组: 梗阻性黄疸组 (I 组, $n=15$) 和对照组 (II 组, $n=15$)。两组患者在年龄、体质指数、白蛋白、凝血酶原时间、尿素、肌酐等方面差异无统计学意义 (P 值分别为 0.391、0.140、0.223、0.614、0.958、0.285), 两组患者总胆红素、直接胆红素和间接胆红素量差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 2)

1.3 方法

麻醉前 30 min 肌注鲁米那 1 g、阿托品 0.5 g。入手术室后吸鼻氧 (2 L/min), 连续监测心电图、血压、心率和脉搏血氧饱和度。开放外周静脉后常规行硬膜外穿刺置管 (选择 T₇₋₈ 为穿刺点, 导管留置 3~4 cm)。颈部行深静脉穿刺, 输林格液 500 mL。连接 TOF-Watch SX 加速度仪 (Organon 公司, 荷兰), 刺激电极置于外展前臂腕部尺神经处, 拇指与其余四指分开, 分别固定腕关节并其余四指。经深静脉注射芬太尼 3~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和丙泊酚 1~2 mg/kg, 患者唤之无应答, 睫毛反射消失后置入喉罩, 后持续静脉输注丙泊酚 8~12 mg $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 防止患者体动。接着选择 CAL2 模式手动定标, 单次刺激后启动“4 个成串” (TOF) 刺激 (频率 2 Hz, 波宽 0.2 ms, 串间间隔 12 s), 刺激前臂尺神经, 连续监测拇内收肌群颤搐, 用 TOF-Watch SX 加速度仪温度传感器监测掌内侧大鱼际肌体表温度。当 T1 (4 个成串刺激第一次颤搐反应) 的高度稳定在 95%~105% 时, 静脉注射罗库溴铵 0.9 mg/kg (3ED₉₅, ED₉₅ 是指 95% 的有效药物剂量; 从冰箱取出即用, 保

证药效)在5 s内注射完,当T1达到最大阻滞时经口明视气管内插管,接麻醉机间歇正压通气,调整潮气量和呼吸频率,使PETCO₂稳定在33~38 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。硬膜外腔给予2%利多卡因5 mL,观察5 min无明显异常后硬膜外腔给予0.75%罗哌卡因10 mL,而后间断给予0.75%罗哌

卡因37.5 mg/40~50 min,持续静脉输注丙泊酚8~12 mg·kg⁻¹·h⁻¹。术中静脉给予间羟胺或拉贝洛尔,维持收缩压波动范围不超过基础值的20%,维持掌内侧大鱼际肌体表温度不低于32℃(输血加温器等保温)。至手术缝皮时停止所有静脉麻醉药。

表2 梗阻性黄疸组和非黄疸组患者基本资料比较

Tab 2 Comparison of clinical data of patients in the two groups

	Obstructive jaundice group (n=15)	Control group (n=15)	P
Age (year)	53.07±10.29	49.87±9.80	0.391
Mass m/kg	60.80±7.51	56.67±8.47	0.169
Height l/cm	165.20±6.94	162.67±6.69	0.318
Body mass index (kg·m ⁻²)	22.29±1.64	21.31±1.88	0.140
Albumin ρ _B /(g·L ⁻¹)	39.56±3.70	41.40±4.35	0.223
Prothrombin time t/s	11.45±0.89	11.31±0.67	0.614
Urea c _B /(mmol·L ⁻¹)	5.26±2.34	5.22±1.75	0.958
Creatinine c _B /(μmol·L ⁻¹)	54.67±10.86	59.47±13.16	0.285
Total bilirubin c _B /(μmol·L ⁻¹)	154.17±43.80**	14.31±4.48	0.001
Direct bilirubin c _B /(μmol·L ⁻¹)	113.65±31.06**	6.55±2.93	0.001
Indirect bilirubin c _B /(μmol·L ⁻¹)	40.60±17.78**	7.81±2.55	0.001

** P<0.01 vs control group

药效学研究:采用TOF-Watch SX加速度仪监测神经肌肉传导功能,记录药效学相关指标:罗库溴铵的起效时间(OT,注肌松药毕至T1消失的时间)、T1恢复到对照值(T1值的平台期)10%、25%、50%、75%的时间(TH10、TH25、TH50、TH75),TOF比值恢复到70%的时间(TOFR70),以及恢复指数(RI,T1从对照值25%恢复至75%的时间)。比较两组罗库溴铵药效学的差异。

药物代谢研究:分别于单次给予罗库溴铵后30、60、90、120、180 min等时点用肝素化真空取血管经中心静脉采集血样,立即于4℃保存,6 h内离心,精密量取1 mL血浆,加入500 μL醋酸铵(20 mmol/L,pH值3.0),-80℃保存;后用液相色谱-质谱联用的方法测定罗库溴铵血液浓度^[8]。比较、分析两组患者罗库溴铵体内代谢情况。

1.4 统计学处理 样本量的计算采用G*power 3.1软件。实验数据采用SPSS 17.0软件行进行统

计分析,患者基本资料采用t检验,以 $\bar{x}±s$ 表示,检验水准(α)为0.05。药效学部分相关指标采用重复测量的方差分析。

2 结果

2.1 两组患者药效学指标比较 两组患者罗库溴铵的起效时间差异无统计学意义(P=0.373)。RI及TOFR70的时间较对照组均延长(P=0.001、0.001)。两组患者TH10、TH25、TH50、TH75等药效学指标采用重复测量的方差分析,时间与组别有交互作用(F=8.850,P=0.001),说明两组指标差异有统计学意义(表3)。

2.2 两组患者药物代谢指标比较 单次给予罗库溴铵后检测30、60、90、120、180 min时患者罗库溴铵的血药浓度,发现60、90、120 min时梗阻性黄疸组罗库溴铵的血药浓度高于对照组(P值分别为0.024、0.008、0.017,表4)。

表 3 梗阻性黄疸组和对照组患者药效学指标的比较

Tab 3 Pharmacodynamic variables in patients of the two groups

Parameter	Obstructive jaundice group (n=15)	Control group (n=15)	P
Onset time t/s	61.00±15.49	66.33±16.74	0.373
TH10 t/min	72.40±16.49	53.67±10.24	0.001 ^a
TH25 t/min	82.75±17.78	62.03±12.42	
TH50 t/min	97.07±19.62	71.43±15.34	
TH75 t/min	114.85±17.68	83.38±17.35	
Recovery index t/min	32.10±6.80 ^{**}	20.15±8.67	0.001
TOFR70 t/min	149.55±30.41 ^{**}	104.08±22.60	0.001

^{**} $P < 0.01$ vs control group. ^a: The time periods to recovery to 10%, 25%, 50%, and 75% of T1 (the control value, TH10, TH25, TH50, TH75) were prolonged in obstructive jaundice group compared with the control group ($P = 0.001$). TOFR70: The time of train-of-four rate from 0 to 70%

表 4 梗阻性黄疸组和对照组患者血药浓度的比较

Tab 4 Plasma rocuronium concentrations in patients of the two groups

Time after administering rocuronium t/min	Plasma concentration $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$		P
	Obstructive jaundice (n=15)	Control (n=15)	
30	2.04±419.40	1.85±474.76	0.348
60	1 031.67±178.29 [*]	840.30±189.33	0.024
90	708.42±132.20 ^{**}	546.90±121.75	0.008
120	467.75±77.55 [*]	373.40±92.11	0.017
180	282.08±88.40	260.80±86.46	0.576

^{**} $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

梗阻性黄疸一般是由于胆管(各级肝内外胆管)因某种病因(结石、肿瘤、瘢痕)产生机械性阻塞,胆汁反流入血,导致血内胆红素浓度长时间升高,形成“胆汁淤滞”。梗阻性黄疸可导致不同程度的肝功能损害、低血压、心律失常、肾功能损害、水电解质紊乱、凝血功能障碍、苏醒延迟等,临床应高度重视。

当前国内外关于肝胆疾病患者罗库溴铵的药效学研究多为前瞻性的临床对照试验,通过肌松监测仪给予患者 4 个成串刺激(TOF),来监测并记录药效学的相关指标。但各项研究在肌松药的给予以及全身麻醉的维持方式上有一定的差异,所研究的肝胆疾病也不尽相同,主要包括门脉高压、肝硬化、肝功能不全患者,肝、胆管阻塞,胆汁淤积或不伴肝功能损害的患者,肝移植患者等类型。

本研究药效学结果显示,两组患者罗库溴铵的

起效时间差异无统计学意义,但梗阻性黄疸组罗库溴铵的临床有效作用时间、给药后的恢复时间均较对照组延长,这与黎笔熙等^[9]、Yang 等^[10]的研究结果较一致。但后几项研究中罗库溴铵的给药均为多次间断静脉注射。肝功能不全患者反复多次注射罗库溴铵后其临床作用时间可延长,且追加 4 次以后延长作用显著^[11],因而易造成药物蓄积,不利于肌松恢复,影响患者术后苏醒的同时也造成医疗资源的浪费。为解决上述问题,本研究作了如下创新:(1)采用连续硬膜外阻滞复合全身麻醉的方法。(2)单次静脉给予罗库溴铵。这样可减少全麻药物的用量,同时可避免因药物蓄积而对研究结果造成的干扰,可靠性更高。当然,前提是已有研究证明硬膜外腔给予局麻药,不会改变肌松药 T1 恢复至对照值的时间^[12]。

关于罗库溴铵的药代动力学研究,目前主要有如下几种方法:(1)通过药效学指标考察^[9]。(2)通

过国外报道的药代学参数来计算血浆浓度,再根据药代-药效关系公式来换算预测效应。(3)直接测定体液罗库溴铵浓度,主要有液相色谱-质谱联用(LC/MS/MS)测定及气相色谱-质谱(GC-MS)联用两种方法。质谱技术是通过将分析物转化为运动的气态离子并按质荷比大小进行分离并记录其数据的分析方法。刘维等^[8]研究证明,应用LC/MS/MS方法测定罗库溴铵血药浓度灵敏、准确,可以获得较为可靠的结果。本课题组采用LC/MS/MS监测患者罗库溴铵血药浓度,以此来研究其在梗阻性黄疸患者体内的代谢情况。选择单次给予罗库溴铵后30、60、90、120、180 min时收集血液标本,结果发现60、90、120 min时两组罗库溴铵的血药浓度差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),反映梗阻性黄疸患者罗库溴铵代谢较正常患者减慢。

综上所述,梗阻性黄疸可导致罗库溴铵临床作用时间及恢复时间延长,罗库溴铵的代谢较正常患者减慢。临床上此类患者使用罗库溴铵时,需延长追加药物的时间。建议术中使用时监测肌松药,术毕给予肌松药拮抗剂以预防肌松药的残余阻滞作用。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Fekaj E, Gjata A, Maxhun M. The effect of ursodeoxycholic acid in liver functional restoration of patients with obstructive jaundice after endoscopic treatment: a prospective, randomized, and controlled study[J]. BMC Surg, 2013, 13:38.

[2] Xiong J J, Nunes Q M, Huang W, Pathak S, Wei A L, Tan C L, et al. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 8731-8739.

[3] Pietraszewski P, Gaszyński T. Residual neuromuscular block in elderly patients after surgical procedures under general anaesthesia with rocuronium[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2013, 45:77-81.

[4] Weng X C, Zhou L, Fu Y Y, Zhu S M, He H L, Wu J. Dose requirements of continuous infusion of rocuronium and atracurium throughout orthotopic liver transplantation in humans[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005, 6:869-872.

[5] Kocabas S, Yedicocuklu D, Askar F Z. The neuromuscular effects of 0.6 mg · kg⁻¹ rocuronium in elderly and young adults with or without renal failure[J]. Eur J Anaesthesiol, 2008, 25:940-946.

[6] Staals L M, Snoeck M M, Driessen J J, van Hamersvelt H W, Flockton E A, van den Heuvel M W, et al. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study[J]. Br J Anaesth, 2010, 104:31-39.

[7] Wang Z, Bao Y, Lu Z, Yu W. Is neuromuscular relaxation of rocuronium prolonged in patients with obstructive jaundice? [J]. Med Hypotheses, 2011, 76:100-101.

[8] 刘维, 段京莉, 张现化, 王惠玲. 液相色谱-质谱联用测定罗库溴铵血药浓度及其临床应用[J]. 中国新药杂志, 2008, 17:1047-1050.

[9] 黎笔熙, 陈敏, 陈利民, 沈七襄. 梗阻性黄疸患者应用罗库溴铵后肌松时效的观察[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26:1274-1276.

[10] Liu B X, Chen M, Chen L M, Shen Q X. Time-course effect of rocuronium in patients with obstructive jaundice[J]. Acad J Sec Mil Med, 2005, 26:1274-1276.

[11] Yang J J, Wang Y G, Zhang Z, Zhang Z J, Liu J, Xu J G. Pharmacodynamics of rocuronium in cholestatic patients with or without hepatocellular injury: normal onset time of initial dose and prolonged duration time after repeated doses[J]. J Pharm Pharmaceut Sci, 2008, 11:15-21.

[12] Suzuki T, Mizutani H, Ishikawa K, Miyake E, Saeki S, Ogawa S. Epidurally administered mepivacaine delays recovery of train-of-four ratio from vecuronium-induced neuromuscular block[J]. Br J Anaesth, 2007, 99: 721-725.

[本文编辑] 尹茶