

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00952

闭环肌松注射系统下二氧化碳气腹对罗库溴铵药效的影响

魏 玮, 侯 炯*

第二军医大学长海医院麻醉科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨妇科腹腔镜手术下二氧化碳气腹对罗库溴铵药效的影响。**方法** 择期 ASA I~II 期妇科腹腔镜手术(L组)和开腹手术(C组)患者各 29 例,采用全凭静脉麻醉,靶控输注丙泊酚复合瑞芬太尼,肌松采用闭环注射系统输注罗库溴铵:诱导剂量 0.6 mg/kg,维持速度 $1.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,增药条件设为 T1 恢复至 15%,增药速度 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。观察指标包括:罗库溴铵起效时间(T1 降至 0%)、第 1 次增药时间(T1 恢复至 15%)、肌松恢复指数(T1 由 25%恢复至 75%时间)、增药次数以及单位时间输注剂量。记录诱导前(P0)、气管插管后 5 min (P1)、气腹后 5 min (P2)、气腹后 30 min(P3)、气腹后 1 h (P4)、气腹结束(P5)、拔出气管导管(P6)各时间点心率(HR)、平均动脉压(MAP)、心输出量(CO)、 PaCO_2 、pH 和麻醉深度 BIS 值。**结果** L 组罗库溴铵第一次增药时间长于 C 组 [42.1 ± 10.7] vs [27.7 ± 9.5] min, $P < 0.01$], L 组罗库溴铵肌松恢复指数长于 C 组 [13.8 ± 6.0] vs [9.6 ± 3.9] min, $P < 0.01$], L 组罗库溴铵单位时间药量少于 C 组 [5.4 ± 0.8] vs [6.3 ± 0.5] $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $P < 0.05$], L 组罗库溴铵每小时增药次数少于 C 组 [2.1 ± 1.0] vs [2.8 ± 0.9] 次, $P < 0.05$], L 组 CO 与 C 组相比在 P2~P4 时段下降 ($P < 0.01$)。**结论** 二氧化碳气腹下罗库溴铵肌松作用时间延长,肌松作用恢复延迟,用药量降低,可能与气腹后 CO 下降有关。

[关键词] 二氧化碳;人工气腹;闭环肌松注射系统;罗库溴铵

[中图分类号] R 614.24 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)09-0952-05

Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on pharmacodynamics of rocuronium administered by closed-loop muscle relaxation injection system

WEI Wei, HOU Jiong*

Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on pharmacodynamics of rocuronium (ROC) in gynecological laparoscopic surgery. **Methods** Patients of ASA I~II scheduled for elective gynecological laparoscopic surgery (Group L, $n=29$) or open gynecological surgery (Group C, $n=29$) were given total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol and remifentanyl. All patients initially received ROC $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ by $1.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ through closed-loop muscle relaxation injection system. ROC ($30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) was given to maintain muscle relaxation when T1 reached 15% of control. The onset time of ROC (T1 down to 0%), the first time of ROC injection (T1 reach 15%), recovery index of muscle relaxation (T1 increase from 25% to 75%), frequency of ROC injection and injection dosage per unit time were recorded. The hemodynamic parameters including heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), cardiac output (CO), PaCO_2 , pH and depth of anesthesia (bispectral index, BIS) were also recorded before intubation (P0), after intubation (P1), 5 min after pneumoperitoneum (P2), 30 min after pneumoperitoneum (P3), 1 h after pneumoperitoneum (P4), the end of pneumoperitoneum (P5) and time of removal of intubation (P6). **Results** The first time of ROC injection in group L was significantly longer than that in group C [42.1 ± 10.7] min vs [27.7 ± 9.5] min, $P < 0.01$], and the recovery index of muscle relaxation in group L was significantly longer than that in group C [13.8 ± 6.0] min vs [9.6 ± 3.9] min, $P < 0.01$). The total dosage per unit time of ROC in group L was significantly less than that in group C [5.4 ± 0.8] $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ vs [6.3 ± 0.5] $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $P < 0.05$). The frequency of ROC injection in group L was significantly less than that in group C [2.1 ± 1.0] per hour vs [2.8 ± 0.9] per hour, $P < 0.05$). Hemodynamically, CO in group L was found significantly lower than that in group C during P2~P4 ($P < 0.01$). **Conclusion** The duration and recovery time of ROC in patients undergoing laparoscopic surgery under carbon dioxide pneumoperitoneum are prolonged, and smaller dosage is required compared to open

[收稿日期] 2015-04-19 **[接受日期]** 2015-07-22

[作者简介] 魏 玮, 硕士, 住院医师. E-mail: wei_iew@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161840, E-mail: houjiong@163.com

gynecological surgery, which is likely due to the lower CO caused by carbon dioxide pneumoperitoneum.

[Key words] carbon dioxide; artificial pneumoperitoneum; closed-loop muscle relaxation injection system; rocuronium
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(9): 952-956]

近年来腹腔镜技术发展迅速,腹腔镜手术正逐步取代传统开腹手术,成为患者和外科医生的优先选择。如何根据腹腔镜手术特点更加合理地应用肌松药,对降低肌松药用量、减少肌松效应残留、保障麻醉安全愈显重要^[1-2]。目前临床上肌松药的应用常根据肌松药消除半衰期、患者气道压等生命体征、术者满意度及麻醉医生自身经验来进行调整,肌松深度波动较大,肌松恢复时间不易控制,用药精度难以保证。

传统的肌松监测仪 TOF-Watch SX 通过肌肉加速度仪 (AMG) 描记尺神经行 4 个成串刺激 (TOF) 引发拇内收肌颤搐反应监测术中肌松深度,但无法控制给药方式。本研究采用 CLMRIS-I 闭环肌松注射系统,比较妇科腹腔镜手术和开腹手术中罗库溴铵的肌松效果,探讨二氧化碳气腹对罗库溴铵药效的影响,为腹腔镜手术肌松药应用提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 择期行妇科腹腔镜手术(L组)和开腹手术(C组)患者各 30 例,年龄 30~65 岁,体质量 50~80 kg, ASA I~II 级,无心、肺、肝、肾等重要脏器功能障碍。所有患者神经肌肉功能正常,无抗癫痫、奎尼丁类、钙通道阻滞剂等影响神经肌肉传导功能或肌松作用的药物史。手术时间 2~3 h。L 组患者中转开腹或外科医生不满意肌松效果而改变肌松用药方案的患者不纳入本研究。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 手术前不予任何术前用药,入室后开放静脉通路,常规监测心电图(ECG)、无创血压(NBP)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)。局麻下行左桡动脉穿刺置管术,连接 FloTrac™ 传感器和 Vigileo™ 监测仪(Edwards Life sciences, 美国),监测平均动脉血压(MAP)和心输出量(CO)。采用 Aspect BIS VISTA 监护仪(Aspect Medical Systems Inc, 美国)监测麻醉深度。麻醉诱导给予咪达唑仑 0.03 mg/kg 和舒芬太尼 0.3 μg/kg 缓慢静推,丙泊酚和瑞芬太尼采用 TCI 泵(北京思路高科技发展有限

公司)进行靶控输注,设置效应室浓度(Ce)分别为 2 μg/mL 和 4 ng/mL。BIS 值降低至 70 以下时启动闭环肌松注射系统(CLMRIS-I, 广西威利方舟科技有限公司)。气管插管后连接 Primus 麻醉机(Drager 公司,德国)行机械通气,调整呼吸参数,维持呼气末二氧化碳分压(PETCO₂) 35~45 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。术中气腹机(KARL STORZ Insufflator, THERMOFLATOR, 德国)设定压力为 14~15 mmHg,流速 2 L/min。麻醉维持期间根据 BIS 值调节丙泊酚和瑞芬太尼的 Ce 分别在 2.5~4 μg/mL 和 4~8 ng/mL,使 BIS 维持在 45~55。开腹手术完成切口肌肉缝合、腹腔镜手术关闭气腹机时,停止闭环肌松输注系统;在缝皮完成时停止丙泊酚和瑞芬太尼的靶控输注。术后不给予新斯的明或其他肌松拮抗药。

1.3 闭环肌松注射系统 麻醉前固定患者右上肢,乙醇清洁皮肤。将远心端电极置于腕部尺侧屈腕肌与桡神经的交叉处,近心端电极置于尺神经的另一侧,距离远心端电极 2~3 cm,温度探头固定于手心并保证温度在 32℃ 以上,传感器放置于虎口处,并使传感器的连接线与食指方向一致。设置注射参数:药物,药物剂量,药液体积,体质量及诱导量(0.6 mg/kg);设置闭环控制:增药条件(T1 15%),增药速度(30 μg · kg⁻¹ · min⁻¹),维持速度(1.8 μg · kg⁻¹ · min⁻¹);肌松监测开启:刺激电流(60 mA),脉冲宽度(200 μs),间隔 20 s;定标完成后自动注射肌松诱导剂量,当 T1 降至 0% 即为诱导起效,行气管插管。术中若增药条件满足则以增药速度注射,否则以维持速度注射。如术中患者出现体动,或外科医生不满意肌松效果,可给予罗库溴铵 0.2 mg/kg 单次静注作为补救。在肌松监测界面实时读取 T1% 和 TOF% 的数据;在注射记录界面读取运行时间,诱导起效时间,增药时间及剂量。

1.4 记录指标 记录罗库溴铵起效时间(T1 降至 0%)、第 1 次增药时间(T1 恢复至 15%)、肌松恢复指数(T1 由 25% 恢复至 75% 时间)、增药次数及剂量,以及丙泊酚和瑞芬太尼的用药量。于诱导前(P0)、插管后 5 min(P1)、气腹后 5 min(P2)、气腹后

30 min(P3)、气腹后 1 h(P4)、气腹结束(P5)、拔出气管插管(P6)各时间点记录心率(HR)、MAP、CO、PaCO₂、pH 和麻醉深度 BIS 值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内和组间比较采用重复测量数据方差分析和 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般情况 L 组 1 例患者腹腔镜术中中转开腹,C 组 1 例患者药物参数设置错误,均被剔除,两组均未出现患者体动或外科医生对肌松不满意的情况,共计 58 例患者的实验结果纳入统计分析。两组患者一般资料、手术和麻醉时的差异无统计学意义(表 1)。

2.2 两组患者各指标观察结果 两组患者丙泊酚

和瑞芬太尼用量差异无统计学意义(表 2)。两组患者各时间点 PaCO₂、pH 值、BIS 值差异无统计学意义;两组患者 P1~P6 时段 HR、MAP 差异无统计学意义,P2~P4 时段 L 组患者 CO 较 C 组下降($P < 0.01$,表 3)。

表 1 两组患者一般资料的比较

Tab 1 Comparison of general data of patients between the two groups

n=29, $\bar{x} \pm s$

Group	Age (year)	Mass <i>m</i> /kg	BMI(kg · m ⁻²)	ASA
L	48.1±13.3	64.2±7.6	24.2±2.4	14/15
C	47.6±11.7	63.6±5.1	24.1±1.8	12/17

L: Gynecological laparoscopic surgery; C: Open gynecological surgery; BMI: Body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists

表 2 两组患者手术、麻醉时间及丙泊酚、瑞芬太尼用量的比较

Tab 2 Comparison of surgery anesthesia duration and dosages of propofol and remifentanil between two groups

n=29, $\bar{x} \pm s$

Group	Operation time	Anesthesia time	Dosage of propofol	Dosage of remifentanil
	<i>t</i> /min	<i>t</i> /min	($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)
L	158.4±48.8	179.6±48.4	94.6±15.8	0.14±0.07
C	163.7±54.1	186.8±53.8	90.3±18.2	0.11±0.05

L: Gynecological laparoscopic surgery; C: Open gynecological surgery

表 3 两组患者各时间点 HR、MAP、CO、PaCO₂、pH、BIS 的比较

Tab 3 Comparison of HR, MAP, CO, PaCO₂, pH, and BIS at each time point between the two groups

n=29, $\bar{x} \pm s$

Group	Time points	HR <i>f</i> /min ⁻¹	MAP <i>p</i> /mmHg	CO <i>qv</i> /(L · min ⁻¹)	PaCO ₂ <i>p</i> /mmHg	pH	BIS
L	P0	70.3±14.3	85.7±18.3	4.7±1.3	40.0±1.1	7.41±0.03	96.8±1.8
	P1	68.4±12.5	75.4±16.5	4.3±1.4	38.2±2.4	7.39±0.03	45.6±4.2
	P2	75.6±14.7	96.2±22.6	3.8±1.1**	39.6±2.6	7.37±0.02	44.2±4.9
	P3	71.3±13.8	87.6±21.8	3.7±1.4**	41.9±1.8	7.38±0.04	50.4±5.6
	P4	67.7±12.3	87.3±17.4	3.8±1.5**	43.0±2.0	7.37±0.03	47.5±5.8
	P5	62.3±13.6	81.9±18.8	4.1±1.5	42.3±2.7	7.38±0.03	52.1±3.4
	P6	72.8±12.3	87.9±14.4	4.2±1.4	41.4±2.9	7.39±0.04	67.7±3.9
C	P0	72.3±12.2	88.4±15.7	4.8±1.1	39.6±1.4	7.42±0.03	97.2±1.6
	P1	67.3±12.1	77.5±17.4	4.7±1.6	39.2±3.0	7.39±0.05	45.9±3.6
	P2	73.5±12.6	92.6±20.4	4.4±1.2	38.9±2.8	7.38±0.04	46.5±4.1
	P3	69.8±14.7	84.6±19.6	4.2±1.1	38.7±2.2	7.39±0.02	52.1±4.5
	P4	64.1±11.4	83.7±16.9	4.3±1.7	40.3±2.5	7.38±0.02	48.6±5.5
	P5	60.0±14.6	83.4±17.3	4.5±1.4	39.2±2.8	7.40±0.03	55.3±5.1
	P6	74.3±15.7	86.0±15.2	4.7±1.3	41.4±2.3	7.40±0.05	65.1±3.6

HR: Heart rate; MAP: Mean arterial pressure; CO: Cardiac output; L: Gynecological laparoscopic surgery; C: Open gynecological surgery. ** $P < 0.01$ vs group C at the same time point. 1 mmHg=0.133 kPa

L组与C组相比罗库溴铵起效时间差异无统计学意义 $[(93.5 \pm 11.5) \text{ s vs } (96.3 \pm 12.7) \text{ s}]$,L组第1次增药时间长于C组 $[(42.1 \pm 10.7) \text{ min vs } (27.7 \pm 9.5) \text{ min}, P < 0.01]$,L组肌松恢复指数长于C组 $[(13.8 \pm 6.0) \text{ min vs } (9.6 \pm 3.9) \text{ min}, P < 0.01]$ 。L组单位时间罗库溴铵用量少于C组 $[(5.4 \pm 0.8) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \text{ vs } (6.3 \pm 0.5) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}, P < 0.05]$ 。L组罗库溴铵每小时加药次数少于C组 $[(2.1 \pm 1.0) \text{ 次 vs } (2.8 \pm 0.9) \text{ 次}, P < 0.05]$ 。

3 讨论

目前肌松作用残余仍是引起麻醉后严重并发症的主要原因之一^[1]。根据手术要求和患者特点进行个体化合理用药是解决这个问题的主要策略^[2]。妇科手术,无论腹腔镜或开腹,对肌松要求均较高,本研究将闭环肌松注射系统追加罗库溴铵的反馈条件设定为T1恢复至15%,较好满足了手术要求。本研究发现,与开腹手术相比,腹腔镜手术中罗库溴铵的起效时间、临床肌松时间、肌松恢复指数均延长,单位时间用药剂量和追加次数减少,说明二氧化碳气腹延长了罗库溴铵的作用时间,使肌松效应恢复推迟,降低了罗库溴铵的用量。

与非去极化肌松药具有协同作用的药物包括吸入麻醉药、氨基糖苷类和酰胺类抗生素、抗癫痫药、氨茶碱衍生物、咪唑米、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、硝酸甘油等。酸中毒也会影响肌松药代谢,二氧化碳气腹虽可能导致呼气末二氧化碳升高,但通过呼吸参数的调节能够得到纠正。本研究排除了上述各种可能对罗库溴铵药效产生影响的因素。

动物实验表明气腹后腹直肌和膈肌血流量明显减少^[3]。循环的改变会影响罗库溴铵的药效也早已得到证实^[4-5],而血管扩张药ATP、硝酸甘油和 β 受体阻滞剂艾司洛尔能延长非去极化肌松药的作用时间^[6]。低灌注状态导致单位时间肌松药由血液向神经肌肉接头分布量降低,延长肌松药作用时间^[7]。采用对循环抑制作用较强的麻醉药如丙泊酚进行麻醉诱导时,维库溴铵的起效时间明显长于依托咪酯麻醉诱导^[8-9]。本研究结果显示,气腹阶段患者CO显著低于开腹手术患者,证实了二氧化碳气腹对循环的影响。CO的降低导致肌肉组织血流分布减少,

进而影响罗库溴铵分布和再分布的速率。

腹腔镜手术中CO受到的影响与二氧化碳气腹压力有关^[10],气腹压力在10 mmHg时,患者MAP和CO升高;气腹压力为12~14 mmHg时,下肢血流速度减慢,血流量减少,静脉回流受阻,体循环压力上升;当气腹压力升至20 mmHg时,膈肌上抬,胸腔内压力升高,下腔静脉回流受阻更加严重,CO随之降低。本研究气腹压力为14~15 mmHg,CO下降明显。气腹还会对腹腔内脏器形成直接的机械性压迫,影响脏器血液灌注:腹腔压力在4~8 mmHg时,肝窦血流量明显减少,压力上升到12~14 mmHg,肝功能发生可逆性降低。同时,胃肠血管和门静脉阻力增加,使肝动脉反射性收缩,进一步减少肝脏血流。腹内压增高和腹膜张力增大也可直接刺激垂体分泌血管加压素,使肠系膜血管等腹腔内血管收缩,进而导致门静脉血流减少,肝脏灌注降低。由于罗库溴铵主要经肝脏代谢,胆道排出,因此肝脏这些变化使得罗库溴铵在体内代谢和清除的速率延缓,肌松恢复时间延长^[11-12]。9%的罗库溴铵以原型经肾脏排出,而二氧化碳气腹减少肾血流量,降低肾小球滤过率,使罗库溴铵自尿中的排泄量减少,进一步加重腹腔镜手术时罗库溴铵在体内的蓄积^[13]。

本研究采用的CLMRIS-I闭环肌松注射系统由肌松监测、肌松数据分析、自动反馈控制给药3个部分组成。实验中每20 s自动进行1次监测,量化反映肌松效果,实时监测肌松深度。该系统根据肌松监测数据反馈控制肌松药的注射,使肌松深度维持在设定范围内,即自动反馈闭环给药功能。与传统肌松给药方式相比,闭环给药方式避免了麻醉医生计算或操作错误导致的误差,总药量更少,用药更精确,提高了肌松药应用的个体化程度^[14],为肌松药药效研究提供了理想途径。

综上所述,妇科腹腔镜手术中,二氧化碳气腹延长了非去极化肌松药罗库溴铵的作用时间,延迟了肌松效应恢复,降低了肌松药用量,可能与气腹后CO下降有关。闭环肌松注射系统有助实现个体化合理用药,降低麻醉后肌松残余引起并发症的风险。

[参考文献]

[1] Murphy G S,Brull S J. Residual neuromuscular block:

- lessons unlearned. Part I : definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111: 120-128.
- [2] Brull S J, Murphy G S. Residual neuromuscular block; lessons unlearned. Part II : methods to reduce the risk of residual weakness[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111: 129-140.
- [3] Yavuz Y, Rønning K, Lyng O, Grønbech J E, Mårvik R. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on tissue blood flow in the peritoneum, rectus abdominis, and diaphragm muscles[J]. *Surg Endosc*, 2003, 17: 1632-1635.
- [4] Muñoz H R, González A G, Dagnino J A, González J A, Pérez A E. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium[J]. *Anesth Analg*, 1997, 85: 437-440.
- [5] Ezri T, Szmuk P, Warters R D, Gebhard R E, Pivalizza E G, Katz J. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol—the role of cardiac output [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47: 1067-1072.
- [6] Chan K H, Mui W C, Yang M W, Lee T Y. Influence of controlled hypotension by adenosine triphosphate or nitroglycerin on the neuromuscular blocking effect of atracurium in dogs[J]. *Neurosci Lett*, 1991, 123: 226-228.
- [7] Wang Y G, Song X J, Feng S W, Ge Y L, Yang J J, He L L. Hyperthyroidism patients have shorter onset and duration time of rocuronium than euthyroidism patients[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10: 53-60.
- [8] Gopalakrishna M D, Krishna H M, Shenoy U K. The effect of ephedrine on intubating conditions and haemodynamics during rapid tracheal intubation using propofol and rocuronium[J]. *Br J Anaesth*, 2007, 99: 191-194.
- [9] Gill R S, Scott R P. Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block[J]. *Br J Anaesth*, 1992, 69: 444-446.
- [10] Kelman G R, Swapp G H, Smith I, Benzie R J, Gordon N L. Cardiac output and arterial blood-gas tension during laparoscopy[J]. *Br J Anaesth*, 1972, 44: 1155-1162.
- [11] Jooste E, Zhang Y, Emala C W. Neuromuscular blocking agents' differential bronchoconstrictive potential in Guinea pig airways [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106: 763-772.
- [12] 项明方, 胡东华, 廖锦华. 单次插管剂量与持续输注罗库溴铵在中长时程妇科腹腔镜手术中的应用比较[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30: 2512-2515.
- [13] Williams M T, Rice I, Ewen S P, Elliott S M. A comparison of the effect of two anaesthetic techniques on surgical conditions during gynaecological laparoscopy[J]. *Anaesthesia*, 2003, 58: 574-578.
- [14] 薛纪秀, 叶新, 李冰, 李燕虹, 范隆. 顺式阿曲库铵闭环注射系统在腹腔镜手术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28: 1152-1154.

[本文编辑] 贾泽军