

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.36.018

文章编号: 1005-8982 (2018) 36-0087-04

肥胖对全身麻醉手术患儿罗库溴铵药效动力学指标的影响研究

黄洪强, 王俊林, 费建, 刘存明

(南京医科大学附属儿童医院 麻醉科, 江苏 南京 210008)

摘要: **目的** 研究肥胖对全身麻醉手术患儿罗库溴铵药效动力学指标的影响研究。**方法** 选取 2014 年 12 月—2015 年 12 月南京医科大学附属儿童医院进行手术治疗的 96 例患儿,按体重指数(BMI)分为肥胖组(A组, BMI $\geq 95\%$)、正常组(B组, BMI 50%~95%)及低体重组(C组, BMI $\leq 50\%$),每组 32 例。3 组注入巴比妥钠建立静脉通道后,进行诱导麻醉,5 s 内推注罗库溴铵。记录患儿苏醒指标(首次自主恢复指数、第 1 次不自主体动时间及首次睁眼时间)、肌松监测指标起效时间、无反应期及恢复指数,观察其不良反应情况。**结果** 3 组 3 项苏醒指标和恢复指数比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A 组起效时间最短 ($P < 0.05$), C 组无反应期最短、肌松药用量最少 ($P < 0.05$); 3 组均无不良反应发生,恢复良好。**结论** 肥胖症能加快全身麻醉手术患儿罗库溴铵的药物起效时间、延长作用时间,是影响肌松药药效的重要因素之一;在治疗过程中应注意对患儿体重指标的监测,进行个体化治疗。

关键词: 麻醉, 静脉; 肥胖症; 罗库溴铵; 药效动力学指标; 全身麻醉; 体重指数

中图分类号: R723.14

文献标识码: A

Effect of obesity on pharmacodynamics of Rocuronium in children

Hong-qiang Huang, Jun-lin Wang, Jian Fei, Cun-ming Liu

(Department of Anesthesiology, Children's Hospital of Nanjing Medical University,
Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: Objective To study the effects of obesity on pharmacodynamics of Rocuronium in children undergoing general anesthesia. **Methods** A total of 96 children who underwent surgical treatment in Children's Hospital of Nanjing Medical University from December 2014 to December 2015 were enrolled and divided into obese group (A group, BMI $\geq 95\%$), normal group (group B, BMI between 50%-95%), and low body weight group (group C, BMI $\leq 50\%$) ($n = 32$). All children were injected with sodium Pentobarbital before establishing the intravenous channels. During induction, Rocuronium was injected in 5 seconds. First time of automatic recovery, recovery time of spontaneous involuntary body movement, first time of eye opening and onset, no response period, and recovery time were recorded. Adverse reactions were also monitored. **Results** No significant differences in three recovery monitoring indexes and recovery index in three groups were observed ($P > 0.05$). Time of onset in group A was the lowest ($P < 0.05$), while no response period and doses of muscle relaxant were the lowest in group C among three groups ($P < 0.05$). No obvious adverse reaction was recorded. **Conclusion** Obesity accelerates the onset time and prolongs the absence of response time of Rocuronium in children undergoing operation.

Keywords: anesthesia intravenous; obesity; Rocuronium; pharmacodynamic index; general anesthesia; BMI index

收稿日期: 2018-05-11

[通信作者] 刘存明, E-mail: ssandan1475@126.com

随着我国人民生活水平逐步提高,生活习惯发生巨大的变化,肥胖症的发生率呈急剧上升趋势,不合理的饮食习惯和过少的身体锻炼是导致肥胖的重要因素。肥胖症患者热量摄入过度,脂肪组织累积量远大于正常肌肉组织,极易引发心脏功能障碍,继发高血压、血栓等疾病^[1]。因不同的身体结构和血浆蛋白结合情况,肥胖症患者还会影响药物在体内的分布,因此对静脉和吸入麻醉药的效果都有一定程度的影响^[2]。研究报告^[3]显示,实施全身麻醉手术患者在手术过程中有出现低氧血症、二氧化碳潴留等症状,而苏醒期躁动症状的发生率也较高,麻醉风险较大。而临床麻醉使用的肌松药多按照患者体重给药,考虑其营养状况情况较少,影响药效的发挥^[4]。罗库溴铵是一种中效非去极化水溶性肌松药,是能与乙酰胆碱受体竞争性结合的辅助麻醉药物,肥胖患者会延长肌松作用时间甚至药物残余作用,导致呼吸功能不全。因此对于不同营养状况的患者如何合理使用罗库溴铵等肌松药成为临床研究的重点^[5]。本研究探究肥胖对全身麻醉手术患儿罗库溴铵药效动力学指标的影响研究,为临床麻醉药物的合理运用提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 12 月—2015 年 12 月南京医科大学

附属儿童医院择期进行手术的 96 例患儿作为研究对象。其中,男性 46 例,女性 50 例;年龄 3 ~ 8 岁,平均 (5.4 ± 1.1) 岁;麻醉分级 I 级 78 例,II 级 18 例;非开腹手术 52 例,开腹手术 44 例;手术平均时间为 (3.6 ± 1.1) h。儿童肥胖诊断参考体重指数 (BMI) = 体重 / 身高² (kg/m²): BMI 50% ~ 95% 为标准体重; BMI ≤ 50% 为低体重; BMI ≥ 95% 为肥胖 (BMI 百分位数表参考 2005 年中国九省市儿童体格发育调查数据^[6])。根据患儿 BMI 将患儿分为 3 组,每组 32 例。其中 (A 组) 诊断为肥胖,麻醉分级 I 级 25 例,II 级 7 例;正常组 (B 组) 诊断为标准体重,麻醉分级 I 级 39 例,II 级 9 例;低体重组 (C 组) 为低体重,麻醉分级 I 级 28 例,II 级 4 例。纳入标准:①符合美国麻醉医师协会分级 I、II 级^[6];②酸碱平衡正常;③无神经肌肉疾病及术前未使用影响神经肌肉功能的抗生素。排除标准:①伴有其他感染;②合并严重心肝肾功能障碍、自身免疫疾病及神经系统疾病;③内环境紊乱;④有手术史或对本研究药物过敏;⑤不能配合本研究方案。本研究通过医院伦理委员会批准,患儿及家属签署知情同意书。3 组性别、年龄、手术时间及病情等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组 BMI 比较,差异有统计学意义 ($P > 0.05$),均具有可比性。见表 1。

表 1 3 组一般临床资料比较 ($n = 32$)

组别	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI / (kg, $\bar{x} \pm s$)	开腹手术 / 例	手术时间 / (h, $\bar{x} \pm s$)
A 组	15/17	5.3 ± 1.0	97.2 ± 2.1	14	3.5 ± 1.0
B 组	16/16	5.4 ± 1.0	73.5 ± 3.6	16	3.5 ± 1.2
C 组	15/17	5.5 ± 1.1	24.5 ± 3.3	14	3.6 ± 0.9
χ^2/F 值	0.084	0.100	469.77	0.251	0.098
P 值	0.959	0.905	0.000	0.616	0.906

1.2 麻醉方法

术前 0.5 h 对所有患儿肌内注射阿托品 0.01 mg/kg、苯巴比妥钠 2.00 mg/kg,入手术室后采用 MP50 监护仪 (荷兰飞利浦公司) 监测患儿心率、血压、脉搏、血氧饱和度及心电图等生命体征指标。建立同一静脉通路后进行麻醉诱导,静脉注射咪唑啉 (国药准字 H19990027,徐州恩华药业股份有限公司) 0.1 mg/kg、丙泊酚 [国药准字 J20080023,瑞典费森尤斯卡比公

司 (中国)] 2.0 mg/kg 及枸橼酸芬太尼 (国药准字 H42022076,宜昌人福药业有限责任公司) 3 μ g/kg,待意识消失后采用 JSY-1 肌松监测仪 (北京华运安特科技有限责任公司) 监测患儿肌松情况。将两电极片贴于患儿尺侧近腕部,接入刺激电极,于患儿拇指和食指固定换能器探针。仪器初始设置为 T₁ 模式,采用 30 mA 电流刺激,校准参照值 T₀,此时 T₁ 为 100%。然后恒速静脉推注 0.6 mg/kg 罗库溴铵 (国药准字

2809H3061, 台州仙璐制药股份有限公司), 5 s 内输注完成。监测系统给与电流刺激, 同时显示 T_1 百分比为 T_1/T_0 。

1.3 观察指标

1.3.1 药效指标 治疗期间记录各组药效学指标。起效时间: T_1 为 100% ~ 0% 时间; 无反应期: 药物推注后 T_1 保持为 0% 时间; 恢复指数: T_1 为 25% ~ 75% 时间。观察患儿苏醒情况, 记录其苏醒指标 (首次自主恢复时间、第 1 次不自主体动时间及首次睁眼时间)。

1.3.2 不良反应 患儿首次注药后观察是否有不良反应发生 (如皮肤潮红、血压降低、心率加快及支气管痉挛等现象)。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 两两比较用 t 检验, 计数资料以构成比表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组肌松指标比较

3 组治疗起效时间、无反应期及肌松药用量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中, A 组起效时间最短, C 组最长, C 组无反应期时间最短, A 组最长。3 组恢复指数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组肌松指标比较 ($n = 32, \bar{x} \pm s$)

组别	起效时间/s	无反应期/min	恢复指数/min	肌松药用量/mg
A 组	76.65 \pm 12.35 ¹⁾²⁾	42.72 \pm 1.43 ¹⁾²⁾	18.57 \pm 5.34	9.23 \pm 1.43 ¹⁾²⁾
B 组	94.34 \pm 11.67 ¹⁾	31.32 \pm 9.08 ¹⁾	17.32 \pm 4.68	5.33 \pm 1.53 ¹⁾
C 组	134.64 \pm 22.77	25.34 \pm 6.33	16.35 \pm 4.23	3.54 \pm 0.97
F 值	105.051	60.094	0.723	32.354
P 值	0.000	0.000	0.483	0.000

注: 1) 与 C 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 B 组比较, $P < 0.05$

2.2 3 组苏醒指标比较

3 组苏醒指标 (首次自主恢复时间、第 1 次不自主体动时间及首次睁眼时间) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组苏醒情况比较 ($n = 32, \min, \bar{x} \pm s$)

组别	首次自主恢复时间	不自主体动时间	睁眼时间
A 组	3.65 \pm 1.35	5.72 \pm 1.43	7.57 \pm 1.34
B 组	3.34 \pm 1.67	5.32 \pm 1.08	7.32 \pm 1.28
C 组	3.20 \pm 1.75	5.91 \pm 1.64	7.64 \pm 1.43
F 值	0.662	1.475	0.497
P 值	0.515	0.231	0.615

2.3 不良反应

3 组治疗过程中未发生由组胺释放产生的如皮肤潮红、血压降低、心率加快及支气管痉挛等现象, 麻醉完成后呼吸功能良好、肌力正常。

3 讨论

因不合理的膳食结构和饮食习惯, 我国肥胖症患者人数日益增多, 儿童肥胖症患者也占有一定比例。BMI^[7] 是根据人体体重和身高比例评价其胖瘦程度和营养状况的常用指标, 研究发现^[8], 肥胖症患者脂肪组织过度积累会妨碍机体新陈代谢和心肺功能, 同时因为人体质量构成发生变化也改变摄入药物的药代和药效动力学性质, 影响其发挥正常疗效。其中, 肥胖对麻醉药的药理作用影响是不容忽视, 如何调整合理给药剂量显得尤为重要。临床多依据患者 BMI 代替实际体重指标进行麻醉给药, 而采用理想体重和标准体重指标未考虑患者的个体差异性, 引起的误差也较大。全身麻醉药物包括麻醉镇痛药、静脉全身麻醉药及肌松药 3 种类别^[9]。肌松药^[10] 是静脉全身麻醉的辅助药物, 对 obesity 患者极易造成自主呼吸障碍、肌松作用残余等问题。罗库溴铵^[11] 是一种甾体类非去极化肌松药, 其起效快 (3、4 min 即可起效)、作用时间较长 (约 10 ~ 15 min)。作为一种高度解离的极性化合物, 极易溶于水而不溶于脂肪组织, 因此采用体重给与罗库溴铵会使给药量偏大、局部药物浓度较高, 延长作用时间。本研究以 BMI 指标为基础讨论麻醉药物的给药量, 探究其对药效动力学指标的影响。

本研究结果显示, 肥胖缩短药物起效时间、延长无反应期时间与报道一致。朱小兵等^[12] 报道, 肥胖能影响罗库溴铵的临床作用时间和药理作用, 其原因可能在于患儿不同的体质特征决定不同的血药浓度, 而血药浓度差异又决定不同的麻醉效果。BMI 不同的患儿体内脂肪和肌肉的比例也存在差异, 超重患儿脂肪和肌肉组织含量均增加, 但脂肪含量增加更多, 低体

重患儿恰好相反。正常情况下脂肪组织中包含的血管较少,血流量也较少,不足人体心排出量的 5%,而肌肉组织中血流量占 $\geq 20\%$ ^[13]。而不同 BMI 患儿药物分布容积不同, BMI 越大,水溶性药物的分布容积越小,因此脂肪组织越多的患儿血药浓度上升越快^[14]。BMI 较大的 A 组起效时间最快,显示血药浓度达到有效抑制效果时间更短;而无反应期是从血药浓度峰值降低至麻醉开始失效浓度的时间段^[15], BMI 百分数所导致的肌松药剂量差异也影响患儿的最高血药浓度。C 组 BMI 最小,恢复最快。机体恢复指数与其肝肾功能有重要的关系,因 3 组患儿入院检查发现肝肾功能均正常,因此恢复指数也无差异。

3 组并未发生组胺释放等现象、均恢复良好,说明肥胖并不会使罗库溴铵产生额外不良反应。针对儿童用药需应尽量避免药物对患儿引起的其他副作用,因为患儿下丘脑神经中枢发育不成熟,对麻醉药物的敏感性较高,特别是低体重患儿体质较弱可能会产生高热等情形,因此可将药物用量控制在安全范围之内,增加安全性。本研究不足之处在于研究对象较少,对数据结果的准确性有一定影响,尚需扩大样本量实施进一步研究。

综上所述,肥胖症能加快全身麻醉手术患儿罗库溴铵的药物起效时间、延长作用时间,是影响肌松药物药效动力学特性的重要因素之一。因此在治疗过程中应实现个体化治疗,在治疗有效的基础上减少给药量、避免术后残余肌松反应,提高用药安全性。

参 考 文 献:

- [1] TROPF M, NELSON O L, LEE P M, et al. Cardiac and metabolic variables in obese dogs.[J]. *J Vet Intern Med*, 2017, 12(25): 258-260.
- [2] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Genetic predisposition to abdominal obesity and cardiometabolic risk-reply[J]. *JAMA*, 2017, 317(22): 2334-2335.
- [3] EFRON D, VUTSKITS L, DAVIDSON A J. Can we really suggest that anesthesia might cause attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Anesthesiology*, 2017, 26(15): 112-116.
- [4] OKITSU K, IRITAKENISHI T, IURA A, et al. Femoral nerve block with propofol sedation versus general anesthesia in patients with severe cardiac dysfunction undergoing autologous myoblast sheet transplantation[J]. *J Anesth*, 2017, 12(7): 56-58.
- [5] HUANG Y, XING Y, WANG H, et al. Differences in pharmacodynamic responses to rocuronium in normal or injured orbicularis oris are associated with expression of acetylcholine receptor subunits[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3238-3239.
- [6] 首都儿科研究所. 2005 年中国九市七岁以下儿童体格发育调查[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(8): 609-614.
- [7] GÓMEZ-AMBROSI J, ANDRADA P, VALENTÍ V, et al. Dissociation of body mass index, excess weight loss and body fat percentage trajectories after 3 years of gastric bypass: Relationship with metabolic outcomes[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 14(9): 145-149.
- [8] KIM T K, OBARA S, EGAN T D, et al. Disposition of remifentanyl in obesity: a new pharmacokinetic model incorporating the influence of body mass[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(6): 1019-1032.
- [9] 张胜婷,刘瑞,彭蜀晋,等. 麻醉药物发展史略[J]. *化学教育*, 2015, 36(18): 77-81.
- [10] 张喆,王嵘,石佳,等. 婴幼儿心脏手术快速通道麻醉中肌松药的选择和使用[J]. *中国医刊*, 2017, 5(4): 46-49.
- [11] HUANG Y, XING Y, WANG H, et al. Differences in pharmacodynamic responses to rocuronium in normal or injured orbicularis oris are associated with expression of acetylcholine receptor subunits[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3238-3239.
- [12] 朱小兵,吴论,刘志群. 肥胖患者全身麻醉诱导期按去脂肪体重与按体重维库溴铵用药的药效学比较[J]. *实用医学杂志*, 2015, 2(3): 417-419.
- [13] 张艺宏,王梅,孙君志,等. 2014 年中国城乡居民超重肥胖流行现状 - 基于 22 省(市、区)国家国民体质监测点的形态数据[J]. *成都体育学院学报*, 2016, 42(5): 93-100.
- [14] 刘晓璐,陆军,李雪娇,等. 肥胖患者体内药代动力学变化及给药方案制定[J]. *实用药物与临床*, 2015, 6(12): 1508-1512.
- [15] 王航. 全身麻醉时罗库溴铵的肌肉松弛作用与患者体质质量指数的关系[J]. *重庆医学*, 2015, 13(16): 2254-2256.

(唐勇 编辑)