

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.019

文章编号: 1005-8982(2016)03-0092-05

腹式子宫切除术中 0.6%甲磺酸罗哌卡因 脊髓麻醉的有效剂量*

时利荣, 崔成立, 王静, 祁风灵, 葛华, 郭俊利, 陈军妹

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 麻醉科, 内蒙古 包头 014010)

摘要:目的 观察研究 0.6%甲磺酸罗哌卡因在腹式子宫切除术腰麻联合硬膜外麻醉中蛛网膜下腔阻滞的有效剂量。**方法** 随机选取妇科腹式子宫切除术患者 80 例,按随机数字表法分为 4 组,每组 20 例。单因素设计,采用序贯试验的 Robbins-Monro 法,监测血压、心电图、术中恶心、呕吐,观察感觉神经和运动神经阻滞、术后并发症及追踪 1 个月后肝、肾功能是否发生变化,记录达到有效剂量标准、超过有效剂量标准、未达到有效剂量标准的情况,并据此分析研究。**结果** 在腹式子宫切除术腰麻联合硬膜外麻醉中,应用 0.6%甲磺酸罗哌卡因使蛛网膜下腔阻滞达到有效标准者的生命体征平稳,心电图未见明显变化,术中偶有恶心,无呕吐。其半数有效剂量(ED50)为 15.33 mg,95%可信区间为 13.56,16.76。**结论** 0.6%甲磺酸罗哌卡因可以安全有效地应用于腰麻联合硬膜外麻醉蛛网膜下腔阻滞,ED50 为 15.33 mg,无明显毒副作用,对循环影响较轻。

关键词: 0.6%甲磺酸罗哌卡因;蛛网膜下腔阻滞;有效剂量;腹式子宫切除术

中图分类号: R614.41

文献标识码: B

Effective dose of 0.6% Ropivacaine mesylate for spinal block of combined spinal-epidural anesthesia of abdominal hysterectomy*

Li-rong Shi, Cheng-li Cui, Jing Wang, Feng-ling Qi,

Hua Ge, Jun-li Guo, Jun-mei Chen

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014010, China)

Abstract: Objective To study the effective dose of 0.6% Ropivacaine mesylate for spinal block of combined spinal-epidural anesthesia in abdominal hysterectomy. **Methods** Eighty patients of elective abdominal hysterectomy were selected randomly, given serial number and divided into four groups (20 in each group) according to the random number table. Single factor design was carried out for Robbins-Monro's procedure of sequential trials. The level of anesthesia plane of sensory nerve block and motor nerve block was observed. Blood pressure, electrocardiogram, nausea and vomiting were monitored, and postoperative side effects, changes in liver and kidney function one month after operation were tracked. Some criteria such as the effective-dose standard, the standard of over effective-dose and suboptimal dose standard were evaluated and recorded. The results were analyzed by statistic software 19.0. **Results** When the optimal standard of spinal block was attained by 0.6% Ropivacaine mesylate, the patients had smooth and steady life signs, and showed no changes of heart rhythm on ECG, sometimes nausea but no vomiting during operation. The median effective dose (ED50) was 15.33 mg, 95% confidence interval was from 13.56 to 16.76. **Conclusions** 0.6% Ropivacaine mesylate can be used safely and effectively for spinal block with combined spinal-epidural anesthesia. Its ED50 is 15.33 mg. It does not have significant toxic or side effects, and only produces mild effect on circulation system.

收稿日期:2015-08-13

* 基金项目:内蒙古自治区卫生和计划生育委员会资助项目(No:201302105)

Keywords: 0.6% Ropivacaine mesylate; spinal block; effective dose; abdominal hysterectomy

甲磺酸罗哌卡因是一新型酰胺类局部麻醉药,稳定性好,药代动力学与盐酸罗哌卡因相似^[1],神经毒性较弱,已广泛应用于临床麻醉,推测其在蛛网膜下腔阻滞中可能对循环影响较小。国外文献未见甲磺酸罗哌卡因用于蛛网膜下腔的有关报道。汪俊芳等^[2]报道大鼠蛛网膜下腔注射甲磺酸罗哌卡因,高浓度时麻醉起效时间缩短,作用维持时间延长,可引起脊髓神经损伤,其严重程度与浓度相关,但神经功能可以恢复;陈朝辉等^[3]报道甲磺酸罗哌卡因用于腰麻联合硬膜外麻醉(以下简称腰硬联合麻醉)。本研究以腹式子宫切除术腰硬联合麻醉来评价 0.6%甲磺酸罗哌卡因蛛网膜下腔阻滞的有效剂量及作用,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取内蒙古包头地区患子宫腺肌瘤或多发子宫肌瘤择期行腹式子宫切除术患者 80 例,美国麻醉医师协会(American Society Of Anesthesiologists, ASA)分级 I、II 级,年龄 45~60 岁,体重 50~70 kg,身高 1.55~1.70 m。

1.1.1 纳入标准 无酰胺类局部麻醉药过敏史,无滥用药史,无中枢神经系统疾患史,无血液系统疾患史,无精神疾病史,无腰椎疾患手术史,无脊柱侧弯,可以进行汉语言沟通,肝肾功能正常者。

1.1.2 甲磺酸罗哌卡因 1.2%甲磺酸罗哌卡因(120 mg/10 ml)商品名:力蒙乐(国药准字 H20060477),西安力邦制药有限公司生产。0.6%甲磺酸罗哌卡因配方 A 为 2.0 ml 1.2%甲磺酸罗哌卡因 +0.4 ml 10%葡萄糖 +1.6 ml 0.9%生理盐水;0.6%甲磺酸罗哌卡因配方 B 为 1.2%甲磺酸罗哌卡因 +等量 0.9%生理盐水。

1.1.3 器械 一次性腰麻联合硬膜外麻醉包(江苏华星医疗器械有限公司生产),16 号硬膜外穿刺针,5 号笔尖式型蛛网膜下穿刺针,多功能监护仪(ZONDAN 牌,DS120E 型,深圳市和心重典医疗设备有限公司生产)。备好麻黄素、阿托品、麻醉机和全身麻醉插管包(喉镜、气管插管导管、气管插管导丝等)。本研究经包头医学院第一附属医院药事管理与药物治疗学委员会及医学伦理委员会批准,患者及其家属签署

书面知情同意书。患者按入院顺序编号,以随机数字表法分为 4 组,每组 20 例,剂量增减梯度为 1.8 mg,分别为:A 组 13.2 mg/2.2 ml,B 组 15.0 mg/2.5 ml,C 组 16.8 mg/2.8 ml,D 组 18.6 mg/3.1 ml。实现单因素、随机分组设计,完全双盲随机选取病例。采用序贯试验中的 Robbins-Monro 随机逼近法分析。

1.2 实验方法

1.2.1 麻醉方式 患者入手术室后从左上肢开放一条静脉,麻醉前予以杜冷丁 25 mg、非那根 12.5 mg,入壶静脉滴入。麻醉以左侧卧位 L₂₋₃ 穿刺腰麻联合硬膜外麻醉,一次性穿刺成功。硬膜外穿刺针和蛛网膜下腔穿刺针的凹面向头端。见脑脊液通畅流出后,推注配好的 0.6%甲磺酸罗哌卡因配方 A,剂量不等,蛛网膜下腔药液以随机数字按照参考文献^[3-4]从 15.0 mg 开始给药,推注速度 30~60 s。硬膜外腔置入导管向头端;拿没有针尖斜面的针头测试麻醉平面,未达到有效标准者从硬膜外导管追加 0.6%甲磺酸罗哌卡因配方 B(≤10 ml),补充麻醉药物,以提高麻醉平面满足手术的需要。麻醉后取仰卧位,即吸氧,收缩压 <90 mmHg 予以 10 mg 麻黄素,心率(heart rate, HR) <55 次/min 予以 0.25 mg 阿托品。观察基础 0(T₀)、15(T₁)、30(T₂)和 45 min(T₃)的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心电图、麻醉平面水平、运动神经阻滞及术中恶心、呕吐,追踪 1 个月后肝、肾功能变化。

1.2.2 判断标准 判断标准分为 3 种:①有效标准:麻醉平面达到 T₆^[5],且髋关节、膝关节、踝关节不能活动,未感觉到疼痛,腹肌松弛。②未达到有效标准:麻醉平面达到 T₈,且髋关节、膝关节、踝关节不能活动;或者麻醉平面达到 T₁₀,且髋关节、膝关节、踝关节不能活动;或者麻醉平面达到 T₁₂,且髋关节、膝关节、踝关节不能活动,甚或感觉疼痛,腹肌紧张。③药效超出有效标准:麻醉平面达到 T₄,且髋关节、膝关节、踝关节不能活动,未感觉到疼痛。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用单因素方差分析,组内比较用重复测量方差分析,计数资料以率表示,用 Fisher 确切概率法检验,剂量关系和有效剂量用线性回归分析及 Probit 概率单位法进行

分析, $P < 0.05$, 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

4 组年龄、体重、身高、体重指数等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血流动力变化

4 组平均动脉压、心率比较, 差异有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 2。

患者感觉阻滞平面与 A 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 用运动神经阻滞注药 15 min 后, 4 组患者髌关节、膝关节、踝关节不能活动, B、C、D 3 组间和组内 T_1 、 T_2 和 T_3 时间感觉阻滞平面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 运动神经阻滞时间为髌关节、膝关节、踝关节不能活动至能活动的时间。见表 3。

表 1 一般资料比较 ($n=20$)

组别	子宫腺肌瘤 / 子宫肌瘤 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 / (kg, $\bar{x} \pm s$)	身高 / (m, $\bar{x} \pm s$)	体质指数 / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)
A 组	2/18	52.75 \pm 4.54	63.25 \pm 5.77	1.62 \pm 0.03	23.96 \pm 2.31
B 组	2/18	49.25 \pm 4.25	61.50 \pm 7.43	1.61 \pm 0.04	23.74 \pm 2.90
C 组	2/18	51.75 \pm 4.92	61.55 \pm 6.80	1.61 \pm 0.04	23.51 \pm 2.75
D 组	2/18	51.00 \pm 4.34	61.20 \pm 5.77	1.62 \pm 0.04	23.27 \pm 1.87
<i>P</i> 值	1.000	0.473	0.602	0.576	0.442

表 2 4 组血流动力变化比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	指标	T_0	T_1	T_2	T_3
A 组	MAP/(mmHg)	87.55 \pm 6.62	84.35 \pm 6.61	82.05 \pm 4.85 ²⁾	79.05 \pm 4.65 ²⁾
	HR/(次/min)	80.90 \pm 7.78	76.15 \pm 6.54	72.20 \pm 5.26 ²⁾	70.25 \pm 4.42 ²⁾
B 组	MAP/(mmHg)	85.50 \pm 8.19 ¹⁾	79.60 \pm 8.13	78.95 \pm 7.16	76.90 \pm 6.91 ²⁾
	HR/(次/min)	80.30 \pm 5.66 ¹⁾	78.20 \pm 7.95	74.15 \pm 5.18 ²⁾	72.50 \pm 6.01 ²⁾
C 组	MAP/(mmHg)	90.65 \pm 8.52 ¹⁾	80.90 \pm 6.40 ²⁾	78.00 \pm 5.77 ²⁾	77.10 \pm 5.47 ²⁾
	HR/(次/min)	81.30 \pm 10.55 ¹⁾	73.75 \pm 9.06	71.95 \pm 7.94 ²⁾	70.95 \pm 7.72 ²⁾
D 组	MAP/(mmHg)	91.15 \pm 9.42 ¹⁾	80.35 \pm 9.05 ²⁾	76.25 \pm 7.20 ²⁾	77.55 \pm 5.99 ²⁾
	HR/(次/min)	76.60 \pm 10.29 ¹⁾	73.00 \pm 10.00	73.00 \pm 9.24	72.45 \pm 8.31
<i>F</i> 值	MAP/(mmHg)		9.503		
	HR/(次/min)		4.233		
<i>P</i> 值	MAP/(mmHg)		0.000		
	HR/(次/min)		0.000		

注: 1) 与 A 组比较, $P > 0.05$; 2) 与 T_0 比较, $P < 0.05$

2.3 剂量反应关系

各组达到有效标准率与其对应剂量的对数呈现 S 形, 基本符合剂量反应关系曲线图形。见附图。

线性回归分析剂量对数 (x) 与概率单位 (y) 的方程为 $y = -4.05 + 7.66x$; 达有效标准者采用 Probit 概率单位法, 计算半数有效剂量 (50% effective dose, ED50) 为 15.33 mg, 其 95% 可信区间为 13.56, 16.76。达有效标准、未达有效标准、药效超出有效标准例数见表 4。

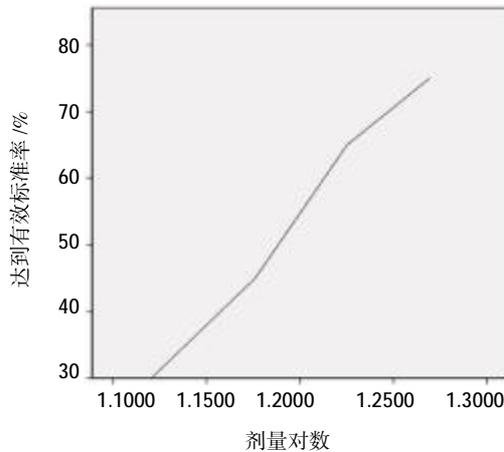
2.4 相关作用

80 例患者手术中无心律失常、呕吐, 偶尔出现

表 3 4 组感觉神经阻滞平面比较和运动神经阻滞时间比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	感觉神经阻滞平面			运动神经阻滞时间/h
	T_1	T_2	T_3	
A 组	8.95 \pm 2.11	7.40 \pm 0.94	7.3 \pm 0.98	4.85 \pm 1.01
B 组	6.45 \pm 1.05 ¹⁾	6.45 \pm 1.15 ¹⁾	6.55 \pm 0.99	4.85 \pm 0.99
C 组	6.25 \pm 1.12 ¹⁾	6.25 \pm 1.12 ¹⁾	6.35 \pm 0.99 ¹⁾	4.45 \pm 0.72
D 组	5.80 \pm 0.83 ¹⁾²⁾	5.65 \pm 0.67 ¹⁾²⁾	5.70 \pm 0.66 ¹⁾²⁾	5.23 \pm 1.09
<i>F</i> 值		13.817		2.151
<i>P</i> 值		0.000		0.101

注: 1) 与 A 组 T_1 比较, $P < 0.05$; 2) 与 A 组 T_2 和 T_3 比较, $P < 0.05$



附图 剂量反应关系

表 4 4 组有效标准、药效超有效标准、未达有效标准比较
($n=20$, 例)

组别	超过有效标准	达到有效标准	未达到有效标准
A 组	0	6 ¹⁾	14
B 组	2	9 ¹⁾	9
C 组	2 ²⁾	13 ¹⁾²⁾	5 ²⁾
D 组	5 ²⁾³⁾	15 ¹⁾²⁾³⁾	0 ²⁾³⁾
χ^2 值		27.123	
P 值		0.000	

注:1)与未达到有效标准比较, $P<0.05$;2)与 A 组比较, $P<0.05$;3)与 B、C 组比较, $P<0.05$

低血压、心动过缓、恶心。达有效标准者仅个别恶心。4 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后追踪 1 个月,肝、肾功能无明显改变。术后无神经损伤现象。

3 讨论

本研究选用内蒙古包头地区妇科腹式子宫切除术患者作为研究对象,尽可能减少混杂干扰因素。依据参考文献^[3-4,6-8],应用 0.6%甲磺酸罗哌卡因行蛛网膜下腔阻滞,以减少麻醉药物蛛网膜下腔神经损伤副作用,提高安全性能。感觉阻滞平面与 A 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),表明随着 0.6%甲磺酸罗哌卡因剂量增加,感觉阻滞平面有提高的趋势,其中 D 组疗效显著。但麻醉平面上升,增加呼吸抑制的可能性,引起潜在的危险隐患。运动神经阻滞时间比较差异无统计学意义,与达不到有效标准要求、硬膜外追加麻醉药物相关。在满足妇科子宫切除术的同时,未见局部麻醉药物的神经毒性反应现象,与陈朝辉等^[9]报道相近似;但未做分子生物学方面的检测,有

待进一步深入研究。相关副作用比较差异无统计学意义($P>0.05$),与孙卫楠等^[4]报道的相似。血压、心率组内比较差异有统计学意义($P<0.05$),与任静华等^[8]报道相近似。D 组心率组内比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明 0.6%甲磺酸罗哌卡因存在个体差异性。

本研究遵循患者知情、不伤害、有利、尊重及公正的原则,必要时出具医疗保险。先经过 0.6%甲磺酸罗哌卡因在妇科腹式子宫切除术患者的预实验,找出 0.6%甲磺酸罗哌卡因蛛网膜下腔阻滞合适的剂量安全范围;达有效标准、未达有效标准、药效超出有效标准的例数组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与研究设定的标准有关。以妇科开腹子宫切除术患者为研究对象,计算出 0.6%甲磺酸罗哌卡因 ED₅₀ 为 15.33mg,95%可信区间为 13.56,16.76,较陈朝辉等^[9]报道的从产科剖宫产术得出的甲磺酸罗哌卡因 ED₅₀ 偏高,与研究设计妇科开腹子宫切除术患者及手术医生肌松要求较高有关;比 Chen^[9]和 Stroumpoulis 等^[10]报道的将盐酸罗哌卡因或者复合芬太尼用于剖宫产术得出的 ED₅₀ 偏高,同样比 Lee^[11]和 Marc 等^[12]以盐酸罗哌卡因或复合舒芬太尼应用于下肢手术得出的 ED₅₀ 也偏高,这可能与甲磺酸或盐酸酰胺类局部麻醉药的分子结构、研究人群,或复合阿片类药物及术式等有关。0.6%甲磺酸罗哌卡因剂量反应关系曲线与药物剂量反应曲线相似^[13],符合剂量反应的量效关系曲线形式,说明 0.6%甲磺酸罗哌卡因及其剂量对人体药物代谢影响不大,不会产生明显的肝、肾功能损伤,与王春雨等^[14]报道的甲磺酸罗哌卡因不影响肝、肾功能相似。

综上所述,0.6%甲磺酸罗哌卡因可用于蛛网膜下腔阻滞,其 50%有效剂量 ED₅₀ 为 15.33 mg,95%可信区间为 13.56,16.76。0.6%甲磺酸罗哌卡因对人体不产生明显的毒副作用,不影响肝、肾功能,药物代谢良好,并且对心血管系统影响较小,与王志涛等^[15]报道的应用 0.4%甲磺酸罗哌卡因结果相近似。因此,推荐将 0.6%甲磺酸罗哌卡因应用于脊髓麻醉。

参 考 文 献:

- [1] 蔡美华,张马忠,荣征兴,等. 甲磺酸罗哌卡因和盐酸罗哌卡因硬膜外阻滞的药代动力学特征比较[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(5): 584-587.
- [2] 汪芳俊,刘洋,涂发平,等. 鞘内注射不同浓度甲磺酸罗哌卡因对大鼠脊髓的神经毒性[J]. 中华麻醉杂志, 2010, 5: 533-535.

- [3] 陈朝辉, 刘洋, 高勤, 等. 重比重甲磺酸罗哌卡因复合舒芬太尼蛛网膜下腔注射用于剖宫产的最佳剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(7): 679-681.
- [4] 孙卫楠, 胥晓明, 徐敏逸. 甲磺酸罗哌卡因腰硬联合麻醉用于微创经皮肾输尿管镜碎石术[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(18): 3420-3422.
- [5] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生学出版社, 2003: 1088.
- [6] 谭建强, 齐孟娜, 申红兰. 甲磺酸罗哌卡因用于老年人蛛网膜下腔阻滞麻醉的临床观察[J]. 天津医药, 2009, 37(5): 404-406.
- [7] 程良道, 张冰, 宋劫, 等. 甲磺酸罗哌卡因复合舒芬太尼用于分娩镇痛的研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(6): 569-571.
- [8] 任静华, 史斌, 屈晓玲. 甲磺酸罗哌卡因在腰硬联合麻醉中的应用[J]. 重庆医学, 2009, 38(18): 2347-2348.
- [9] Chen XZ, Chen H, Lou AF, et al. Dose-response study of spinal hyperbaric ropivacaine for cesarean section[J]. Zhejiang Univ Sci B, 2006, 7(12): 992-997.
- [10] Stroumpoulis K, Stamatakis E, Koutroumanis P, et al. Pencil-point needle bevel direction influences ED50 of isobaric ropivacaine with fentanyl in spinal anesthesia for cesarean delivery: a prospective, double-blind sequential allocation study [J]. International Journal of Obstetric Anesthesia, 2015, 24: 225-229.
- [11] Lee YY, Ngan WD, Chang HK, et al. Spinal ropivacaine for lower limb surgery: a dose response study [J]. Anesth Analg, 2007, 105(2): 520-523.
- [12] Marc LILOT, Pascal MEURET, Lionel BOUVET, et al. Hypobaric spinal anesthesia with ropivacaine plus sufentanil for traumatic femoral neck surgery in the elderly: a dose-response study[J]. Anesthesia and Analgesia, 2013, 117(1): 259-264.
- [13] 杨宝峰. 药理学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生学出版社, 2008: 27.
- [14] 王春雨, 王士雷, 张丕兴, 等. 帕瑞昔布钠术后镇痛对肝肾功能及硬膜外自控镇痛用药量的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(11): 1405-1407.
- [15] 王志涛, 张玉河, 王兵兵, 等. 不同质量浓度甲磺酸罗哌卡因腰麻在高龄患者下肢手术中的应用[J]. 现代医学, 2014, 42(8): 872-875.

(童颖丹 编辑)