

· 临床研究 ·

肥胖对女性患者罗库溴铵剂量-效应曲线的影响

王士朝 黄立宁 康荣田

【摘要】 目的 观察肥胖对女性患者罗库溴铵剂量-效应曲线的影响,并计算肥胖女性患者罗库溴铵的 95%有效剂量(ED_{95})。**方法** 选择择期行全身麻醉女性患者 80 例,年龄 18~45 岁,ASA I 或 II 级,手术时间 <1.5 h。根据 BMI $20\sim 25\text{ kg/m}^2$ 和 $30\sim 35\text{ kg/m}^2$ 分为 N 组与 B 组,每组 40 例。两组患者根据随机数字表法各分为 0.075、0.1、0.15、0.3 mg/kg 四个剂量组,分别为 N1~N4 组和 B1~B4 组。麻醉诱导同时开启注射泵,待患者意识消失后,校对肌松监护仪,启动 TOF 模式, N1~N4 组和 B1~B4 组分别给予罗库溴铵单次剂量 0.075、0.1、0.15、0.3 mg/kg。记录各组患者给予罗库溴铵的首次剂量、第一个肌颤搐反应(T1)的最大抑制程度和肌松药起效时间。采用直线回归法建立罗库溴铵量效关系回归方程,计算 N 组和 B 组患者的 ED_{50} 和 ED_{95} 及其 95%CI。**结果** N 组和 B 组的量效关系回归方程分别为 $Y_1 = 3.464X_1 - 2.230$ 和 $Y_2 = 3.843X_2 - 2.750$ 。B 组 ED_{50} 、 ED_{75} 、 ED_{90} 和 ED_{95} 分别为 0.103、0.145、0.201 和 0.251 mg/kg 明显小于 N 组 0.122、0.176、0.254 和 0.324 mg/kg ($P < 0.05$)。N 组与 B 组 T1 最大抑制程度均随药量的增加而增大 ($P < 0.05$)。**结论** 肥胖影响年轻女性患者罗库溴铵的量效曲线,使其对罗库溴铵的敏感性增强,肥胖女性罗库溴铵 ED_{95} 为 0.251 mg/kg。

【关键词】 肥胖;肌松监测;罗库溴铵;剂量-效应曲线

Effects of obesity on dose-response curve of rocuronium in female patients WANG Shizhao, HUANG Lining, KANG Rongtian. Department of Anesthesiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: KANG Rongtian, Email: kangrongtian@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of obesity on dose-response curve of rocuronium in female patients and calculate ED_{95} of rocuronium. **Methods** Eighty female patients, aged 18-45 years, falling into ASA grade I or II, scheduled for elective surgery under general anesthesia, undergoing surgery less than 1.5 h, were included in the study. The patients with body mass index of $20\sim 25\text{ kg/m}^2$ as group N were randomized to divided group N1, group N2, group N3 and group N4. Another 40 patients with body mass index of $30\sim 35\text{ kg/m}^2$ as group B were randomized to divided group B1, group B2, group B3 and group B4. When the first twitch height of TOF (T1) was 100%, groups N1-N4 and groups B1-B4 patients were injected rocuronium 0.075, 0.1, 0.15, 0.3 mg/kg respectively. The first dose of rocuronium in each group, T1 maximum inhibition degree and onset time were recorded. The relationship between probit-transformed depression of T1 and the logarithm dose of rocuronium was analyzed by linear regression. ED_{50} and ED_{95} of rocuronium in obese and normal body weight patients were calculated. **Results** Dose-response curve equation of each group were $Y_1 = 3.464X_1 - 2.23$ and $Y_2 = 3.843X_2 - 2.750$ respectively ($P < 0.05$). The ED_{50} and ED_{95} (95% CI) of rocuronium were 0.122 (0.092-0.165) mg/kg and 0.324 (0.242-0.433) mg/kg in group N, and were 0.103 (0.078-0.133) mg/kg and 0.251 (0.193-0.326) mg/kg in group B. **Conclusion** Obesity significantly affects the dose-response curve of young women and can enhance the sensitivity of them to the rocuronium. The ED_{95} of obese patients is 0.251 mg/kg.

【Key words】 Obesity; Neuromuscular monitor; Rocuronium; Dose-response curve

罗库溴铵属于中时效肌松药,起效较快,性价

比高,广泛应用于临床。肥胖患者 ($BMI > 30\text{ kg/m}^2$) 全身麻醉时,常加倍使用诱导剂量以缩短罗库溴铵起效时间。已有研究表明,肥胖患者全身麻醉时肌松药的不合理应用会导致术后残余 (postoperative residual curarization, PORC)^[1, 2]。本研究

基金项目:中华医学会临床医学科专项基金-默沙东肌松研究项目 (13081410526)

作者单位:050000 石家庄市,河北医科大学第二医院麻醉科
通信作者:康荣田, Email: kangrongtian@126.com

采用单次剂量法拟合肥胖女性患者与正常体重患者罗库溴铵量效曲线,通过二者量效曲线比较计算适合肥胖女性患者的罗库溴铵 95% 有效剂量 (ED_{95})。

资料与方法

一般资料 本研究已获医院伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。选择择期行全身麻醉女性患者,年龄 18~45 岁,ASA I 或 II 级。纳入标准:无心、脑、肝、肺、肾、内分泌疾病,无神经肌肉传递功能异常,无术前酸碱失衡或电解质紊乱,未服用影响神经肌肉传递功能的药物。根据 BMI 20~25 kg/m² 和 30~35 kg/m² 分为 N 组与 B 组。两组患者根据随机数字表法分为 0.075、0.1、0.15、0.3 mg/kg 四个剂量组,分别为 N1~N4 组和 B1~B4 组。

麻醉方法 术前禁饮、禁食 8 h。入室后监测 ECG、SpO₂、BIS 和无创血压(NIBP),麻醉前输注复方乳酸钠、羟乙基淀粉(130/0.4)和生理盐水各 5 ml/kg。吸氧去氮 3 min,瑞芬太尼靶控输注采用 TCI-I 型注射泵[注册号:京药监械(准)字 2013 第 2540640 号],内嵌 Minto 药代动力学参数;丙泊酚靶控输注采用 Dp Rifusor,TCI 系统,内嵌 Marsh 药代动力学参数,瑞芬太尼(批号:6150703)和丙泊酚(批号:1503171)血浆靶浓度分别为 4 ng/ml 和 3 μg/ml。同时开启两注射泵,待患者意识消失后,校对肌松监护仪[TOF-Watch® SX 肌松监测仪,国药管械(进)字 2008 第 2210729 号],每次 15 s,当第一个肌颤搐反应(T1)稳定在 100%。N1~N4 组和 B1~B4 组分别静脉注射罗库溴铵 0.075、0.1、0.15、0.3 mg/kg。当 T1 达最大抑制(T1 降至最低并重复 3 次以上不变)时,追加罗库溴铵至总量 0.6 mg/kg,行气管插管。术中 Ohmeda 麻醉机控制呼吸,维持氧流量 2 L/min, V_T 8~10 ml/kg, RR 12~14 次/分, P_{ET}CO₂ 35~45 mm Hg。调节丙泊酚靶浓度维持 BIS 值在 40~60,调节瑞芬太尼靶浓度进行术中镇痛。术中手术室温度保持在 22~25℃,采取保温措施维持患者体温 36~37℃,监测部位温度

>32℃。手术结束后, TOF 比率>75%、患者自主呼吸完全恢复(RR>10 次/分, V_T>300 ml, P_{ET}CO₂<50 mm Hg)且神志清醒后拔除气管导管。

观察指标 记录患者给予罗库溴铵的首次剂量、T1 最大抑制程度和肌松药起效时间(开始给予肌松药到最大效应出现的时间)。

统计分析 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计学处理。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,亚组间比较采用完全随机的方差分析。两组量效关系比较采用协方差分析。对罗库溴铵单次剂量行对数转换, TOF 中 T1 抑制百分率进行概率单位转换。以 X 为对数剂量, Y 为 T1 抑制的概率单位,采用直线回归法建立罗库溴铵量效关系回归方程,计算肥胖和正常体重患者的 ED_{50} 和 ED_{95} 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 80 例患者。两组患者年龄、身高差异无统计学意义;B 组 BMI 明显大于 N 组($P<0.05$)(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	身高 (cm)	BMI (kg/m ²)
N 组	40	34.0±7.1	161.0±2.4	23.2±1.4
B 组	40	36.9±5.5	160.5±3.4	32.4±1.2 ^a

注:与 N 组比较,^a $P<0.05$

N 组和 B 组的量效关系回归方程分别为 $Y_1 = 3.464X_1 - 2.230$ 和 $Y_2 = 3.843X_2 - 2.750$ 。N 组 ED_{50} 、 ED_{75} 、 ED_{90} 和 ED_{95} 分别为 0.122、0.176、0.254 和 0.324 mg/kg 明显高于 B 组的 0.103、0.145、0.201 和 0.251 mg/kg($P<0.05$)(表 2)。

N 组与 B 组 T1 最大抑制程度均随药量的增加而逐渐增大($P<0.05$)。同样的首剂量下,B 组 T1 最大抑制程度大于 N 组,起效时间短于 N 组,但差

表 2 两组患者罗库溴铵 ED_{50} 、 ED_{75} 、 ED_{90} 、 ED_{95} (95%CI) 的比较(mg/kg)

组别	例数	ED_{50}	ED_{75}	ED_{90}	ED_{95}
N 组	40	0.122(0.092~0.165)	0.176(0.133~0.238)	0.254(0.188~0.336)	0.324(0.242~0.433)
B 组	40	0.103 ^a (0.078~0.133)	0.145 ^a (0.111~0.188)	0.201 ^a (0.153~0.259)	0.251 ^a (0.193~0.326)

注:与 N 组比较,^a $P<0.05$

异无统计学意义(表 3)。

表 3 两组患者肌松效应及起效时间的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T1 抑制 (%)	T1 抑制 概率单位	起效时间 (s)
N1 组	10	21.4±2.9	4.3±0.1	212.8±17.9
N2 组	10	36.6±5.6 ^a	4.7±0.1	208.1±13.6
N3 组	10	65.2±3.0 ^a	5.3±0.1	202.8±20.3
N4 组	10	94.3±3.3 ^a	6.5±0.3	185.6±12.4
B1 组	10	25.0±6.0	4.4±0.2	208.0±12.3
B2 组	10	44.9±5.4 ^b	4.9±0.1	206.7±16.1
B3 组	10	79.8±5.9 ^b	5.7±0.2	198.5±14.9
B4 组	10	96.5±2.0 ^b	6.7±0.3	179.7±8.3

注:与 N1 组比较,^a $P<0.05$;与 B1 组比较,^b $P<0.05$

讨 论

临床麻醉过程中,肥胖患者术后容易发生肌松残余。前期研究也显示,按实际体重给予 2 倍 ED_{95} 罗库溴铵,作用时间随体重指数增加^[3]。因此考虑肥胖患者与正常体重患者量效曲线可能存在差异。

量效曲线可以精确地反映肌松药的阻滞效能,常用的测定方法有单次剂量法和累积剂量法。单次剂量法作为传统方法已被广泛认可,缺点是费时费力,需要的样本量较多。其优点是结果准确,而且从给首剂量到得出 T1 最大抑制程度所需时间较短,一般 2~3 min。累积剂量法省时省力,诱导时将 2 倍 ED_{95} 罗库溴铵分次等量给予患者,然后测出每次的 T1 最大抑制程度,即可根据统计学方法得出一条量效曲线方程。由于累积剂量法在研究过程中受药物残留的影响,结果明显大于单次剂量法^[4],因此更适合长时效非去极化肌松药。研究过程时间较长,从给药到插管需要 5~7 min。本研究如选用累积法会使诱导时间偏长,肥胖患者容易出现面罩通气困难,增大麻醉诱导时患者风险,而单次剂量法一定程度上可以避免这种风险。

在临床麻醉中,肥胖患者根据真实体重给药引起的药物蓄积以及时效延长问题一直以来备受关注。Leykin 等^[5]对行全身麻醉的肥胖患者(BMI>40 kg/m²)进行罗库溴铵的药效学研究,结果表明病理性肥胖患者按正常体重给药,肌松残余事件发生率高。如果按理想体重给药,可以减少不良呼吸事件的发生。Leykin 等^[6]用同样的方法对顺式阿

曲库铵进行研究,结果表明即使按理想体重给予阿曲库铵也会比正常体重患者作用时间长。季中华等^[7]研究维库溴铵按体表面积与按体重给药的药效学区别,发现按 2 倍体表面积 ED_{95} 给予维库溴铵可减少全麻患者药效学的个体差异。本研究通过单次剂量法测定 N 组患者与 B 组患者罗库溴铵量效曲线,两条量效曲线比较进行协方差分析后,结果显示斜率差异无统计学意义,截距差异有统计学意义。应各自拟合回归方程。N 组与 B 组中 T1 的抑制程度随首剂量的增大而明显增大,说明各组首剂量选取较为合适。选择年轻女性患者作为研究对象,排除了性别与年龄的干扰因素^[8,9],使准确性大大提高。

由量效曲线测得女性正常体重患者和肥胖患者的 ED_{95} 分别为 0.324 mg/kg 和 0.251 mg/kg。就正常体重患者来说,本研究所得 ED_{95} 结果与李碧莲等^[10]的相关研究结果接近,说明该研究方法的可行性。B 组的 ED_{95} 明显低于 N 组,表明肥胖患者对罗库溴铵的敏感性增强,考虑可能与肥胖患者的生理结构改变及相对血药浓度较高有关系。

综上所述,本研究中采用单次剂量法测得年轻女性肥胖患者罗库溴铵的量效曲线是 $Y_2 = 3.843X_2 - 2.750$, ED_{95} 为 0.251 mg/kg。按此剂量针对肥胖女性患者给药,能否减少女性肥胖患者患者与正常体重患者的药效学差异,有待进一步的临床研究。

参 考 文 献

- [1] Carron M, Parotto E, Ori C. Prolonged neuromuscular block associated to non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patient: neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(1): 112-113.
- [2] Gaszynski TM, Szweczyk T. Rocuronium for rapid sequence induction in morbidly obese patients: a prospective study for evaluation of intubation conditions after administration 1.2 mg/kg ideal body weight of rocuronium. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28(8): 609-610.
- [3] Fujimoto M, Tanahira C, Nishi M, et al. In non-obese patients, duration of action of rocuronium is directly correlated with body mass index. *Can J Anaesth*, 2013, 60(6): 552-556.
- [4] Mendonça J, Pereira H, Xará D, et al. Obese patients: respiratory complications in the post-anesthesia care unit. *Rev Port Pneumol*, 2014, 20(1): 12-19.
- [5] Leykin Y, Pellis T, Lucca M, et al. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesth Analg*, 2004, 99(4): 1086-1089.

- [6] Leykin Y, Pellis T, Lucca M, et al. The effects of cisatracurium on morbidly obese women. *Anesth Analg*, 2004, 99 (4): 1090-1094.
- [7] 季中华, 乔瑞冬, 梁跟强, 等. 维库溴铵按体表面积与按体重给药用于全麻患者药效学的比较. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(3): 320-322.
- [8] Adamus M, Hrabalek L, Wanek T, et al. Influence of age and gender on the pharmacodynamic parameters of rocuronium during total intravenous anesthesia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011, 155 (4): 347-353.
- [9] Furuya T, Suzuki T, Kashiwai A, et al. The effects of age on maintenance of intense neuromuscular block with rocuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56 (2): 236-239.
- [10] 李碧莲, 冉建, 叶靖, 等. 丙泊酚对罗库溴铵有效剂量的影响. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25(4): 287-289.
- (收稿日期: 2016-06-14)

· 消息 ·

《临床麻醉学杂志》第九届编委会第三次常务编委会议纪要

《临床麻醉学杂志》第九届编委会第三次常务编委会议于 2016 年 12 月 17 日上午在南昌召开。《临床麻醉学杂志》顾问孙大金、叶铁虎教授, 南京医学会林庆龙秘书长, 《临床麻醉学杂志》总编辑徐建国教授, 副总编辑于布为、刘进、黄宇光、熊利泽、姚尚龙、田玉科、薛张纲、俞卫锋、米卫东教授, 以及 18 位常务编委出席了本次会议。江西省医学会麻醉学分会主任委员徐国海教授受邀列席了会议。会议由总编辑徐建国教授主持。

首先由徐建国教授代表《临床麻醉学杂志》第九届编委会作 2016 年工作报告。徐建国教授回顾和肯定了一年来编委会和编辑部的各项工作, 特别是在去年的常务编委会议后, 编委会和编辑部按照会议精神推进了多项工作, 并取得了一定成效。徐建国教授肯定了大部分编委的审稿工作, 编委的辛勤付出保证了刊出论文的学术质量和杂志的顺利出版。姚尚龙教授担任执行主编的《妇产科麻醉专辑》和郭曲练、闵苏教授担任执行主编的《日间手术和门诊检查治疗麻醉专辑》均已顺利出版, 专辑不仅收录了国内具有较高水平的临床科研论文, 执行主编还撰写了述评, 刊出相关专业领域的专家共识, 专辑的可读性和实用性较高。在今年 10 月出版的 2016 版《中国科技期刊引证报告》中, 《临床麻醉学杂志》的影响因子达到 1.364, 在 20 种外科学综合类期刊中位列第 2, 综合评分在 1985 种核心期刊中位列第 300 位, 较上一年有了较大提高。

林庆龙秘书长代表杂志的主办单位中华医学会南京分会, 感谢各位编委对《临床麻醉学杂志》的关心和厚爱, 杂志能取得今天的成就, 离不开历届编委的支持。为了期刊长远发展, 编辑部新进了 3 名编辑, 并且更新了审稿系统, 升级后的系统不仅改善审稿体验, 并与杂志微信公众号绑定, 基本能够满足编委移动办公的需要。

随后, 徐建国教授提出会议围绕杂志目前存在的问题和今后的工作重点进行讨论。年近九旬的孙大金教授首先发言, 他回忆了杂志创刊 30 多年的历程, 充分肯定了杂志所取得的成绩。同时, 他建议杂志需继续注重临床研究, 发挥临床特色, 并组织国际会议中麻醉新进展的稿源, 提高中国麻醉在国际的影响力。在徐建国教授的主持下, 讨论非常热烈, 每一位常委都作了建设性的发言。总结此次常委会讨论的内容, 归纳主要有如下几点: (1) 要充分发挥编委的作用, 特别是副总编辑和常务编委, 有针对性的约稿和组稿, 或者按照区域组织编委审稿; (2) 组织编委到西部地区, 帮助基层医生投稿, 增设西部基层等栏目, 吸引基层医师投稿; (3) 吸收青年人才进入编委队伍, 发挥编委中领军人才的作用; (4) 关注麻醉学科热点问题, 激励编委主动承担专辑组稿任务; (5) 每年的专辑数量以 2~3 个为宜, 要精准选题, 发挥专科医院和执行主编的作用; (6) 建立编委工作评估机制, 定期发布编委工作考核结果; (7) 刊出的论文内容要有科学性, 结论应有结果的数据支持, 注重研究结果的长期观察和围术期处理, 关注统计学方法是否正确; (8) 栏目要活跃, 允许学术争鸣, 增设病例讨论、知识更新、讲座等栏目; (9) 鼓励编辑多参加麻醉和相关学科的学术会议, 向有关领域跨学科的专家约稿; (10) 充分利用自媒体平台, 加强编委的交流, 注意引导不良信息对医生的影响; (11) 补充伦理批号, 纠正学术不端。

最后, 徐建国教授作了会议总结, 感谢编委们给出了非常好的意见和建议。编委会和编辑部将在今后的工作中逐项落实, 不断提高杂志的影响力和学术水平。

本刊编辑部