

· 临床研究 ·

新斯的明拮抗老年患者米库氯铵肌松残余的临床效果

高佳栋 陈海 肖海峰 李江静 高昌俊 孙绪德

【摘要】 **目的** 观察新斯的明对老年患者应用米库氯铵术后肌松残余的影响。**方法** 选择择期行全麻下腹腔镜下胃肠肿瘤切除手术的老年患者 46 例,男 32 例,女 14 例,年龄 65~73 岁,体重 45~80 kg,ASA I 或 II 级。将患者随机分为两组,研究组(A 组, $n=22$)术后给予拮抗药新斯的明 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$,对照组(B 组, $n=24$)给予等量生理盐水。采用四个成串刺激尺神经,通过拇内收肌的收缩反应以监测并记录术毕时(T_1)、拔管时(T_2)、拔管后 5 min(T_3)、10 min(T_4)、30 min(T_5)时的 TOFR(T_4/T_1 , T_1 和 T_4 为第 1 和第 4 个颤搐反应高度)。统计拔管时 Steward 苏醒评分、Ramsay 镇静评分及术后不良反应,并记录两组肌松恢复指标:临床时效(M_1)(T_1 恢复到 25% 的时间)、恢复指数(M_2)(T_1 从 25% 恢复到 75% 的时间)、TOFR 恢复到 0.7 的时间(M_3)、TOFR 从 0.7 恢复到 0.9 的时间(M_4)、停药至拔管时间(M_5)。两组在麻醉诱导前和拔管时分别采集动脉血并检测血浆假性胆碱酯酶活性(D_1 和 D_2)。**结果** 两组患者性别、年龄、身高、体重、BMI、手术时间、失血量、术毕体温、输血量、 D_1 和 D_2 、苏醒评分和镇静评分差异均无统计学意义。两组患者 D_1 和 D_2 的差值 D 与手术时间、输血量、失血量的相关性分析中, D 与输血量明显相关($P<0.05$)。A 组 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 和 M_5 均明显小于 B 组($P<0.05$)。 $T_3\sim T_5$ 时 A 组 TOFR 明显高于 B 组($P<0.05$)。 T_3 、 T_4 时 A 组 TOFR <0.7 和 T_4 、 T_5 时 A 组 TOFR <0.9 的发生率均低于 B 组($P<0.05$)。**结论** 米库氯铵肌松恢复快,残余肌松相对较少,使用小剂量新斯的明拮抗使老年患者的麻醉恢复更加安全高效。

【关键词】 新斯的明;米库氯铵;老年患者

Effect of antagonism of neostigmine on residual neuromuscular blockade from mivacurium chloride in the elderly patients GAO Jiadong, CHEN Hai, XIAO Haifeng, LI Jiangjing, GAO Changjun, SUN Xude. Department of Anesthesiology, Tangdu Hospital of The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China

Corresponding author: SUN Xude, Email: sunxude@fmmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of Neostigmine on Mivacurium Chloride in postoperative recovery of elderly patients with anesthesia. **Methods** A total of 46 patients (32 males, 14 females, aged 60-73 years, ASA grade I or II) who underwent laparoscopic surgery for gastrointestinal tumor under general anesthesia, were randomly divided into two groups. Patients in the studying group (group A, $n=22$) were given a dosage of eostigmine 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ after the end of surgery, and patients in control group (group B, $n=24$) were given 0.9% saline solution. Monitored the contract reaction of adductor pollicis through train-of-four ratio (TOFR) by stimulating ulnar nerve. Record condition of recovery from neuromuscular blocked, untoward effect after operation, the activity of the plasmacholinesterase at the time of induction of anaesthesia and extubation. **Results** The sex, age, height, weight, BMI, operation time, fluid volume, temperature, the activity of the plasmacholinesterase, recovery score and sedation score had no significant difference. Activity decline of the plasmacholinesterase is obviously related with infusion liquid volume, was statistically significant ($P<0.05$), group A is lower than group B obviously at the recovery of TOFR to 25%, to 70%, 70% to 90%, onset time and recovery index time, was statistically significant ($P<0.05$), the difference of TOFR of the two groups was statistically significant at the time of 5 min, 10 min, 30 min after extubation ($P<0.05$). The difference of the incidence of TOFR <0.7 of the two groups at the time of 5 min, 10 min, 30 min after extubation and the difference of the incidence of TOFR <0.9 of the two groups at the time of 10 min, 30 min after extubation were statistically significant ($P<0.05$).

基金项目:陕西省医学会麻醉临床科研重点项目(SXKM2014A07)

作者单位:710038 西安市,第四军医大学唐都医院麻醉科(高佳栋、陈海、李江静、高昌俊、孙绪德);解放军第三医院麻醉科(肖海峰)

通信作者:孙绪德,Email: sunxude@fmmu.edu.cn

Conclusion There is obvious significance for neostigmine to resume muscle force in mivacurium chloride postoperative recovery in the elderly.

【Key words】 Neostigmine; Mivacurium; Elderly patients

残余肌松(residual neuromuscular blockade, RNMB)^[1]是指全麻手术后发生肌松作用残留,在术后拔除气管内插管后一段时间内,由于神经肌肉功能尚未恢复至正常水平而造成呼吸、视觉、吞咽等功能受限的现象。RNMB 增加患者术后死亡率的直接原因主要是 RNMB 导致严重呼吸事件(CREs)的发生^[2],直接威胁患者生命安全。Murphy 等^[1]总结显示,RNMB 发生率在 3.5%~88%,老年患者 RNMB 发生率高达 60%~80%,容易导致麻醉恢复期反流误吸、呼吸道梗阻和低氧血症等。随着老龄化社会的到来,老年患者手术量不断增加,如何减少老年患者 RNMB 发生逐渐引起麻醉医师的关注。

米库氯铵为新型非去极化肌肉松弛药,具有起效较快、作用时间短,通过血浆假性胆碱酯酶(pseudocholinesterase,PCHE)代谢,是目前临床为缩短麻醉恢复期较为理想的肌肉松弛药^[3]。Lessard 等^[4]研究显示,成年患者使用米库氯铵后应该给予常规拮抗;而李亚娟等^[5]研究显示,新斯的明对成年患者米库氯铵术后的肌力恢复无明显意义。新斯的明通过抑制乙酰胆碱酯酶活性拮抗肌松残余,同时也会抑制部分 PCHE 活性延缓米库氯铵的代谢,尤其是老年人 PCHE 活性低和本身神经肌肉接头的功能退化,会延长米库氯铵肌松效应。而老年人应用米库氯铵进行麻醉维持时,使用新斯的明对其术后的残余肌松拮抗是否有益尚无定论。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准,并与患者及家属签署知情同意书。选择本院 2015 年 8 月至 2016 年 1 月拟行全麻下腹腔镜下胃肠肿瘤切除手术的老年患者,性别不限,年龄 65~73 岁,体重 45~80 kg,ASA I 或 II 级。排除标准:严重的心、脑、肝、肾、肺、内分泌疾病及电解质紊乱、贫血、严重感染者;困难气道患者;有过敏性疾病史、精神病史、酗酒史或长期精神类药物、慢性镇痛药物服用史和癫痫史患者;有神经肌肉系统疾病、使用可影响神经肌肉传导功能药物的患者;松监测部位的外伤、手术史或者发育不全、畸形等影响肌松检测的患者;有恶性高热倾向;对本研究中的药物过敏或有其他禁忌证;过去 30 d 内已参与其他药物临床

研究者。剔除标准:(1)监测记录不能顺利完成者或记录不完整,以致无法作出药效和安全性评价者;(2)研究过程中自行退出研究者;(3)PChE 活性异常者;(4)术中因出血量大需要输血者;(5)术中改变手术方式(剖腹)者;(6)手术时间短于 2 h 或者长于 8 h。采用随机数字表法分为两组:研究组(A 组)和对照组(B 组)。

方法 所有患者术前禁食 12 h,禁饮 4 h。入室前 30 min 静注东莨菪碱 0.3 mg、地塞米松 10 mg、盐酸托烷司琼 2 mg。入室后行桡动脉穿刺,常规监测体温、有创血压、ECG、SpO₂、P_{ET}CO₂ 和 BIS。采用 TOF(频率 2 Hz,波宽 2 ms,电流强度 60 mA,串间间隔 15 s),调校 TOF 第 1 个颤搐反应高度(T1)尽量接近并稳定在 100%左右。肌松监测采用 TOF-Watchch SX 加速度仪监测左侧外展前臂尺神经拇内收肌收缩情况,包裹前臂保持大鱼际肌皮温不低于 32℃,面罩吸氧去氮。静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg 和舒芬太尼 0.5 μg/kg,待患者睫毛反射消失后启动肌松检测,两组给予米库氯铵 0.15 mg/kg^[5],注射时长>30 s。辅助呼吸至 T1<5%时行气管插管,机械控制呼吸。两组均七氟醚吸入麻醉+静脉泵注瑞芬太尼 0.05~0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹,当 T1>5%时开始持续泵注米库氯铵 0.2~0.6 mg·kg⁻¹·h⁻¹^[6],泵注过程中根据肌松监测调整肌松药浓度:当 T1>5%时,以当前泵注速度快注致 T1<5%,同时当前泵注速度基础上增加 0.1 mg·kg⁻¹·h⁻¹;如果半小时内持续不能监测出 T1,则在当前泵速基础上减少 0.1 mg·kg⁻¹·h⁻¹。两组均维持 BIS 值 40~60, P_{ET}CO₂ 35~45 mm Hg,血流动力学波动范围≤基础值的 20%。术中采取保温措施,维持患者体温 36.8~37.4℃。手术结束前 5 min 停止肌松药泵注和七氟醚吸入,并进行肌松检测,当 TOFR(T4/T1, T4 为第 4 个颤搐反应高度)第 1 次>0 时,A 组给予肌松拮抗药新斯的明 20 μg/kg;B 组给予等量生理盐水。手术结束前停止输注瑞芬太尼。手术结束后,采用 Steward 苏醒评分和 Ramsay 镇静评分判断拔管。患者自主呼吸、肌力、意识、咳嗽、吞咽反射均恢复,脱氧观察 5~10 min,SpO₂ 无明显下降,与患者术前基本状况比较,SpO₂>92%,气道及口内分泌物基本清除干净时,拔除气管导管,转移

至 PACU 观察半小时后送返病房。

观察指标 由专门的同一研究者在不知道分组的情况下监测肌松,统计拔管时 Steward 苏醒评分和 Ramsay 镇静评分,并记录各组肌松恢复指标:临床时效(M1)(T1 恢复到 25%的时间)、恢复指数(M2)(T1 从 25%恢复到 75%的时间)、TOFR 恢复到 0.7 的时间(M3)、TOFR 从 0.7 恢复到 0.9 的时间(M4)、停药至拔管时间(M5)。A 组在麻醉诱导前和拔管时分别采集动脉血并检测 PCHE 活性(干化学法, D1 和 D2)。记录术毕时(T₁)、拔管时(T₂)、拔管后 5 min(T₃)、10 min(T₄)、30 min(T₅)时的 TOFR。

统计分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究有 4 例患者被剔除,其中 2 例因躁动不能监测肌松,2 例术中需要输血治疗,最终 46 例患者纳入本研究,其中胃癌 30 例,乙状结肠癌 8 例,直肠癌 8 例。

两组患者性别、年龄、身高、体重和 BMI 差异均无统计学意义(表 1)。

两组患者手术时间、失血量、术毕体温、输血量、D1 和 D2、苏醒评分和镇静评分差异均无统计学意义(表 2)。

两组患者 D1 和 D2 的差值 D 与手术时间、输血量、失血量的相关性分析中, D 与输血量明显相关($P < 0.05$)(表 3)。

A 组 M1、M2、M3、M4 和 M5 均明显小于 B 组

($P < 0.05$)(表 4)。

T₃~ T₅ 时 A 组 TOFR 明显高于 B 组($P < 0.05$)(表 5)。

T₃、T₄ 时 A 组 TOFR < 0.7 和 T₄、T₅ 时 A 组 TOFR < 0.9 的发生率均低于 B 组($P < 0.05$)(表 6)。

讨 论

麻醉恢复延迟的一个重要原因就是肌松药物的残余导致的肌松恢复缓慢^[7],进而导致呼吸系统不良事件(adverse respiratory events, ARE)。Xará 等^[2]研究显示 RNMB 是 ARE 在 PACU 中发生的独立危险因素。本研究结果显示,老年患者手术麻醉应用米库氯铵维持肌松,恢复期没有 ARE 发生,有利于术后快速康复。另外,异氟醚可显著增强老年患者米库氯铵的临床肌松药时效,并且减少肌松维持的泵入速度^[6]。本研究中使用七氟醚维持镇静时,按照肌松监测来调整肌松药的用量,发现米库氯铵的维持泵注速度小和用药总量减少的情况与异氟醚复合麻醉时相当。所以,老年患者使用七氟醚复合米库氯铵维持,肌松药用量少,肌松恢复快,肌松残余和 ARE 发生少。

PACU 患者应常规监测神经肌肉功能的恢复和对所使用的肌松药物进行拮抗,尤其是当 TOFR 低于 0.9 时^[8]。目前,残余肌松的标准已经从 0.7 提高至 0.9,即使是 TOFR 恢复到 0.9,因为咽喉部肌肉的肌纤维对肌松药物的敏感性高,仍存在咽喉部肌肉功能不全的风险,部分患者主诉吞咽困难、眼睑下垂和视力模糊等不适^[8]。Capron 等^[9]研究显示 TOFR 恢复到 1.0 方可排除肌松残余。本研究显示,在老年患者的麻醉恢复期,肌松检测仪 30 mA 的刺激电流给部分患者带来不适感和不愉悦的体验,甚至躁动和血流动力学的不稳定。所以,考虑

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)
A 组	22	14/8	67.5±7.3	167.1±8.3	66.2±12.4	23.7±4.1
B 组	24	16/8	66.2±6.3	164.8±7.0	57.8±7.2	21.3±2.1

表 2 两组患者手术情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间 (min)	失血量 (ml)	术毕体温 (°C)	输血量 (ml)	D1 (U/L)	D2 (U/L)	苏醒评分 (分)	镇静评分 (分)
A 组	22	206.8±71.8	245.3±56.0	36.5±0.7	1 909.1±490.8	5 260.3±1 391.6	4 706.1±1 222.6	1.9±0.4	3.0±0.8
B 组	24	294.5±70.0	111.0±99.1	36.6±0.6	1 941.7±470.8	5 129.1±1 633.6	4 656.9±1 406.3	1.8±0.4	3.1±0.9

表 3 两组患者 D1 与 D2 的差值 D 与手术相关因素的相关性分析

指标	r	p
手术时间	0.157	0.296
输液量	0.4256	0.003
失血量	0.077	0.611

到老年患者本身的神经肌肉功能相对减退和对患者有益的临床研究原则,本研究中肌松恢复至 TOFR>0.9,即停止肌松检测。

有专家共识^[10]显示新斯的明静脉注射 0.04~0.07 mg/kg,总量不应超过 5 mg。新斯的明对老年患者可能产生明显的副作用,老年患者对新斯的明较成年人更为敏感,所需的剂量更小。有国内研究^[11]显示,在出现第 1 个肌颤搐反应时给药,新斯的明拮抗国产阿曲库铵较理想的剂量为 35 μg/kg,在拮抗顺式阿曲库铵和维库溴铵肌松效应时,新斯的明 35 μg/kg 和 70 μg/kg 的达峰时间无明显差异^[12]。Lessard 等^[4]研究显示,成年人使用 20 μg/kg 的小剂量新斯的明拮抗米库氯铵的残余肌松有效而且非常必要,增大剂量没有必要,也未必能缩短恢复时间。国内李亚娟等^[5]研究了 55 岁以下的我国成年人新斯的明对米库氯铵术后恢复的影响,在肌松检测 TOFR 恢复至基础值的 20%时给予 20

μg/kg 和 50 μg/kg 的新斯的明拮抗后,肌松恢复加快,但是统计学上无明显意义。本研究采用 20 μg/kg 的剂量拮抗老年患者的肌松残余,与对照组比较,肌松恢复时间快,残余肌松发生率降低,尤其是残余肌松的恢复较快,加速了术后康复,提高了老年患者围术期安全性。专家共识^[7]显示,TOFR 出现两个反应给药拮抗最有效,若是应用新斯的明拮抗顺阿曲库铵肌松残留作用最佳时机则以 T1 显现时给药为宜,在 T1 显现时进行肌松药残留作用拮抗可以缩短自主呼吸出现的时间;若是没有肌松监测仪,则开始有自主呼吸时拮抗肌松药残留阻滞作用^[8]。本研究考虑到米库氯铵代谢快和老年患者使用拮抗药物起效慢的实际,故选择 TOFR 第 1 次>0 时给药拮抗,发现在短时间内对临床时效和恢复指数影响明显,降低了肌松残余发生率,是拮抗米库氯铵的较为合适的时点。本研究排除病例中有 7 例是因为 TOF 检测失败,原因包括:体温过低、手术体位改变、手指畸型和恢复期躁动,而这些也正是更加需要加强肌松监测的病例。所以,改进肌松监测的设备和方法,对老年患者尤为必要。

阿托品拮抗新斯的明不良反应的剂量一般为新斯的明的半量或者 1/3^[7]。陈志冲等^[13]研究显示,5 μg/kg 和 10 μg/kg 剂量的新斯的明并不影响心率,20 μg/kg 剂量的新斯的明可使心率减慢,该

表 4 两组患者肌松恢复情况的比较(min, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	M1	M2	M3	M4	M5
A 组	22	8.2±2.8 ^a	11.9±3.2 ^a	19.5±4.7 ^a	9.9±3.1 ^a	29.0±9.8 ^a
B 组	24	11.25±3.9	19.3±3.9	27.0±5.6	18.4±5.0	35.2±9.8

注:与 B 组比较,^aP<0.05

表 5 两组患者肌松检测 TOFR 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
A 组	22	6.4±11.1	60.7±13.9	76.0±9.4 ^a	85.6±6.0 ^a	93.1±3.8 ^a
B 组	24	6.25±4.2	57.6±8.9	68.0±5.8	75.0±7.3	90.0±5.1

注:与 B 组比较,^aP<0.05

表 6 两组患者残余肌松发生率的比较[例(%)]

指标	组别	例数	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
TOFR<0.7	A 组	22	22(100)	14(63.6)	4(18.2) ^a	0(0) ^a	0(0)
	B 组	24	24(100)	18(81.8)	14(58.3)	8(33.3)	2(8.3)
TOFR<0.9	A 组	22	22(100)	22(100)	20(90.1)	16(72.7) ^a	2(9.1) ^a
	B 组	24	24(100)	24(100)	24(100)	24(100)	10(41.7)

注:与 B 组比较,^aP<0.05

组中 20% 的患者需要使用阿托品治疗心动过缓。众所周知,阿托品导致心率增快,心脏做功和氧耗增加,会增加老年患者心血管意外事件的风险和术后谵妄、认知功能障碍的机会^[14]。因此,对于老年患者使用小剂量新斯的明是否需常规复合使用阿托品及其用药时间都需进一步研究。

既往研究^[15]显示,米库氯铵等非去极化肌松剂通过不同的途径对心血管系统产生影响,在心脏手术的患者麻醉中表现的尤为明显。尽管神经阻滞剂在最初设计时主要针对对神经接头处的乙酰胆碱受体,但是有很多也结合在神经节、神经末端和平滑肌的毒蕈碱的胆碱能受体,通过副交感来调节心率^[16]。米库氯铵会导致短暂的低血压和心动过速,使用米库氯铵的患者需要在手术过程中保证血流动力学稳定^[17]。Gursoy 等^[18]研究显示,米库氯铵也可随着剂量增加心率,但是这种改变无统计学意义。Okanlami 等^[19]研究显示米库氯铵抑制了迷走兴奋引起的心动过缓和支气管收缩,认为它是一个毒蕈碱的拮抗剂,对 M2 和 M3 受体有相似效能。本研究结果显示,老年患者使用米库氯铵维持肌松的过程中循环较为平稳,使用新斯的明拮抗组心率稍有下降,必要时给予 1/3 剂量的阿托品纠正,未发现不良心血管事件。可见,使用米库氯铵对老年患者麻醉维持期间心血管影响较小,使用新斯的明拮抗对心血管影响也不大。

组胺释放一直限制着米库氯铵在临床的广泛应用。Xiang 等^[20]研究显示,异丙嗪在米库氯铵注射后的保护效应不仅表现在减少了组胺释放,而且降低了通过预防过敏反应引起的毛细血管扩张而降低了血管的通透性。本研究中显示 4 例老年患者在麻醉诱导时出现胸前区皮肤潮红,但是很快自然消退,尚不能说明是与米库氯铵的组胺释放有关。

综上所述,米库氯铵肌松恢复快,残余肌松相对较少,使用小剂量新斯的明拮抗使老年患者的麻醉恢复更加安全高效。

参 考 文 献

[1] Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*, 2010, 111(1): 120-128.

[2] Xará D, Santos A, Abelha F. Adverse respiratory events in a post-anesthesia care unit. *Arch Bronconeumol*, 2015, 51(2): 69-75.

[3] Mirzakhani H, Welch CA, Eikermann M, et al. Neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy: a system-

atic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(1): 3-16.

[4] Lessard MR, Trépanier CA, Rouillard JF. Neostigmine requirements for reversal of neuromuscular blockade following an infusion of mivacurium. *Can J Anaesth*, 1997, 44(8): 836-842.

[5] 李亚娟, 李庆民. 新斯的明对米库氯铵术后恢复的影响. *泰山医学院学报*, 2015, 36, (3): 274.

[6] Motamed C, Donati F. Sevoflurane and isoflurane but not propofol, decrease mivacurium requirements over time. *Can J Anaesth*, 2002, 49(9): 907-912.

[7] Tzabazis A, Miller C, Dobrow MF, et al. Delayed emergence after anesthesia. *J Clin Anesth*. 2015, 27(4): 353-360.

[8] Plummer-Roberts AL, Trost C, Collins S, et al. Residual Neuromuscular Blockade. *AANA J*, 2016, 84(1): 57-65.

[9] Capron F, Alla F, Hottier C, et al. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*, 2004(100): 1119-1124.

[10] 中华医学会麻醉学分会. 肌肉松弛药合理应用的专家共识(2013). *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(7): 712-715.

[11] 朱凡, 沈亮, 傅维安, 等. 不同剂量新斯的明拮抗国产阿曲库铵肌松效应的观察. *蚌埠医学院学报*, 2004, 29(1): 34-35.

[12] 周加倩, 陈锡明, 王英伟, 等. 新斯的明拮抗维库溴铵的肌松残余作用. *上海交通大学学报: 医学版*, 2009, 29(2): 209-212.

[13] 陈志聪, 史嘉华, 鲍亚楠, 等. 新斯的明拮抗老年患者术后肌松药残留阻滞作用的量效研究. *中国医药导报*, 2014, 11(24): 87-91.

[14] Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(21): 11-14.

[15] Meinikov AL, Malakhov KY, Helgesen KG, et al. Cardiac effects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents pancuronium, vecuronium, and rocuronium in isolated rat atria. *Gen Pharmacol*, 1999, 33(4): 313-317.

[16] Bowman WC. Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anesth*, 1982, 54(2): 147-160.

[17] Plaud B, Marty J, Debaene B, et al. The cardiovascular effects of mivacurium in hypertensive patients. *Anesth Analg*. 2002, 95(2): 379-384.

[18] Gursoy S, Bagcivan I, Durmus N, et al. Investigation of the cardiac effects of pancuronium, rocuronium, vecuronium, and mivacurium on the isolated rat atrium. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2011, 72(5): 195-203.

[19] Okanlami OA, Fryer AD, Hirshman C. Interaction of nondepolarizing muscle relaxants with M2 and M3 muscarinic receptors in guinea pig lung and heart. *Anesthesiology*. 1996, 84(1): 155-161.

[20] Xiang Z, Yan-Liang Q, Xiao-Yang S, et al. Effects of promethazine or dexamethasone pretreatment on mivacurium-induced histamine release in children. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(3): 322-326.

(收稿日期:2016-09-05)