

· 临床研究 ·

罗库溴铵在长寿老年患者和中年患者骨科手术中的药效学比较

李晓静 范秋维 徐悦 于布为

【摘要】 目的 观察罗库溴铵在长寿老年患者(≥ 90 岁)和中年患者(45~59岁)单次和重复静脉注射的肌松效应。方法 选择行下肢手术的长寿老年患者(≥ 90 岁)12例和中年患者(45~59岁)12例,按性别再分为男6例,女6例,BMI 19.9~20.9 kg/m²,ASA II 或 III级。所有患者分为长寿老年男性患者组(LM组)、长寿老年女性患者组(LF组)、中年男性患者组(MM组)和中年女性患者组(MF组)。麻醉诱导以咪达唑仑 0.02 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μ g/kg、丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg 静脉注射,其后在 10 s 内静脉注射罗库溴铵 0.5 mg/kg,待四个成串刺激中第一个肌颤搐(T1)完全消失时行气管插管,麻醉维持以丙泊酚 4~10 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 静脉泵推注,间断静脉注射舒芬太尼,待 T1 恢复至对照值的 25%时追加罗库溴铵 0.1 mg/kg。记录首次静脉注射罗库溴铵的起效时间、无反应期时间和 T1=25%恢复时间,记录 3 次追加罗库溴铵的无反应期时间和 T1=25%恢复时间。结果 LM 组起效时间明显短于 MM 组($P<0.05$);LF 组起效时间明显短于 MF 组($P<0.05$);LM 组起效时间明显长于 LF 组($P<0.05$);MM 组起效时间明显长于 MF 组($P<0.05$)。与第 1 次追加时比较,第 2、3 次追加时四组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显延长($P<0.05$),且第 3 次追加时明显长于第 2 次追加时($P<0.05$)。不同时点 LM 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显长于 MM 组($P<0.05$);不同时点 LF 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显长于 MF 组($P<0.05$)。不同时点 LM 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显短于 LF 组($P<0.05$),不同时点 MM 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显短于 MF 组($P<0.05$)。结论 罗库溴铵在长寿老年患者其起效时间较中年患者快,长寿老年女性患者起效时间最快;长寿老年患者其无反应期时间、T1=25%恢复时间较中年患者长,随着追加次数增多患者肌松作用时间均有逐渐延长的趋势,且女性患者较男性患者延长更明显。

【关键词】 罗库溴铵;长寿老年患者;起效时间;性别

Comparison pharmacodynamics of rocuronium in longevity and middle-aged patients during orthopedic surgery LI Xiaojing, FAN Qiuwei, XU Yue, YU Buwei. Department of Anesthesiology, Maternity and Children Care Hospital, Zhangqiu District, Jinan 250200, China

Corresponding author: FAN Qiuwei, Email: qiuweifan630906@icloud.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of neuromuscular blockade produced by a loading dose followed by increments of rocuronium bromide in longevity patients (≥ 90 years) and middle-aged patients (45 - 59 years). **Methods** Longevity patients ($n = 12$, male 6, female 6), and middle-aged patients ($n = 12$, male 6, female 6) with ASA II or III, BMI 19.9 - 20.9 kg/m², presenting for low extremity orthopedic surgery undergoing general anesthesia were studied. They were divided into four groups according to age and gender. Namely, the longevity male patients (group LM), the longevity female patients (group LF), the middle-aged male patients (group MM) and the middle-aged female patients (group MF). Anesthesia was induced with intravenous midazolam 0.02 mg/kg, propofol 1.5~2.0 mg/kg and sufentanyl 0.4 μ g/kg and following a loading dose of rocuronium 0.5 mg/kg was given intravenously within 10 seconds. Endotracheal intubation was performed when the complete disappearance of the first twitch (T1) in the train of four stimuli. Anesthesia was maintained with propofol 4 - 10 mg·kg⁻¹·h⁻¹ by infusion pump, and intermittent intravenous boluses of sufentanyl. Muscle relaxation was maintained with increments of rocuronium 0.1 mg/kg when T1 returned to 25% of control. Onset time (time from end of injection to T1=0), no response time (duration of T1=0), time of 25% recovery of T1 (time from end of injection to 25% recovery of T1) were recorded after first loading dose. No response time and the time of 25% recovery of T1

DOI:10.12089/jca.2019.03.003

作者单位:250200 山东省济南市章丘区妇幼保健院麻醉科(李晓静);上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科(范秋维、徐悦、于布为)

通信作者:范秋维,Email: qiuweifan630906@icloud.com

were recorded after the next two incremental doses. **Results** Onset time was shorter in group LM than in group MM ($P < 0.05$). Onset time was shorter in group LF than in group MF ($P < 0.05$). Onset time was longer in group LM than in group LF ($P < 0.05$). Onset time was longer in group MM than in group MF ($P < 0.05$). No response time and time of 25% recovery of T1 were longer in the second dosage and third dosage than in the first dosage in all four groups respectively ($P < 0.05$). No response time and time of 25% recovery of T1 were longer in the third dosage than in the second dosage in all four groups ($P < 0.05$). No response time and time of 25% recovery of T1 were longer in group LM than in group MM at different time points ($P < 0.05$). No response time and time of 25% recovery of T1 were longer in group LF than in group MF at different time points ($P < 0.05$). No response time and time of 25% recovery of T1 were shorter in group LM than in group LF at different time points ($P < 0.05$). No response time and time of 25% recovery of T1 were shorter in group MM than in group MF at different time points ($P < 0.05$). **Conclusion** Onset time was shorter in longevity patients than in middle-aged patients. Onset time was shortest in longevity female patients of all patients. No response time and time of 25% recovery of T1 were longer in longevity patients than in middle-aged patients. No response time and time of 25% recovery of T1 increased with increasing numbers of incremental doses. The duration time and action were longer in longevity patients than in middle-aged patients. The duration time was longer in female patients than in male patients.

【Key words】 Rocuronium; Longevity; Onset time; Gender

罗库溴铵是中效的甾体类非去极化肌松药,起效较快,适合于快速诱导气管内插管,其水溶液性质稳定,无明显心血管反应和蓄积作用,不释放组胺,正是罗库溴铵拥有这些优点,已广泛应用于临床麻醉,然而对老年患者药效动力学的影响,临床报道结果不一^[1-2],特别是对长寿老年患者用药报道甚少,本研究拟通过罗库溴铵在长寿老年患者和中年患者在骨科手术中应用,观察其在单次和重复追加罗库溴铵的肌松效应。

资料与方法

一般资料 该临床研究通过医院医学伦理委员会认证,所有患者或其委托人均签署知情同意书。按照世界卫生组织对老年患者年代年龄的界定^[3],选择行下肢手术(全髋置换术、全膝置换术、股骨、胫腓骨骨折切开复位内固定术)的长寿老年患者(≥ 90 岁)和中年患者(45~59岁),各年龄段分为男性患者和女性患者,BMI 19.9~20.9 kg/m²,ASA II 或 III 级。排除标准:重症肌无力、严重的心肺肝肾疾病导致失代偿期;手术前使用氨基糖甙类抗生素、糖皮质激素、利尿药、抗癫痫药和选择性 5-羟色胺受体抑制剂等可能影响罗库溴铵药代动力学和药效动力学因素的药物;电解质、酸碱平衡紊乱和低体温。所有患者根据年龄和性别分为长寿老年男性患者组(LM 组)、长寿老年女性患者组(LF 组)、中年男性患者组(MM 组)和中年女性患者组(MF 组)。

麻醉方法 患者入手术室后开放外周静脉,置 20G 静脉留置针,麻醉诱导以咪达唑仑 0.02 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μ g/kg、丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg 静脉注射,其后在 10 s 内静脉注射罗库溴铵 0.5 mg/kg,

待 4 个成串刺激(train of four stimulation, TOF%)中第一个肌颤搐(T1)完全消失时行气管插管,FiO₂ 80%,2 L/min 行间歇正压通气,麻醉维持以丙泊酚 4~10 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 静脉泵推注,以 Narcotrend 维持于 D₂ 区与 E₁ 区,根据需要间断静脉注射舒芬太尼,待 T1 恢复至对照值的 25% 时追加罗库溴铵 0.1 mg/kg。

观察指标 肌松监测用 Datex-Ohmeda 功能监护仪, E-NMT 模块,用 TOF% 监测拇内收肌颤搐,以静脉注射罗库溴铵前的 T1 作为对照值(T0),观察注药后 TOF% 引起的肌颤搐变化,分析 T1/T0 的改变,观察并记录起效时间,即从注药结束到 T1 达到最大抑制程度的时间;无反应期时间,即从 T1 消失到 T1 再出现的时间;T1=25% 恢复时间,即从注药结束到 T1 恢复至 T0 的 25% 的时间;手术持续进行中,待 T1 恢复至 T0 的 25% 时分别追加罗库溴铵 0.1 mg/kg,分别记录第 1 次、第 2 次和第 3 次追加罗库溴铵后其无反应期时间和 T1=25% 恢复时间。

统计分析 采用 SPSS 17.0 软件处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用卡方检验,组内比较采用配对 t 检验。组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 24 例,LM 组和 LF 组年龄明显大于 MM 组和 MF 组($P < 0.05$)。四组患者身高、体重、BMI、ASA 分级和手术种类差异无统计学意义(表 1)。

LM 组起效时间明显短于 MM 组($P < 0.05$);LF 组起效时间明显短于 MF 组($P < 0.05$);LM 组起效时间明显长于 LF 组($P < 0.05$);MM 组起效时间明

表 1 四组患者一般情况的比较

组别	例数	性别	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	ASA II/III 级 (例)	全髋置换术/全膝置换术/股胫腓骨折切开复位内固定术(例)
LM 组	6	男	92.8±2.7 ^{ab}	168.2±5.2	58.3±5.2	20.6±0.5	2/4	3/3/0
LF 组	6	女	93.2±2.8 ^{ab}	161.8±4.7	53.8±4.7	20.5±0.5	3/3	2/4/0
MM 组	6	男	51.9±6.6	169.9±6.2	59.1±4.3	20.4±0.5	2/4	2/0/4
MF 组	6	女	52.5±6.8	164.6±5.8	55.7±3.8	20.5±0.4	3/3	0/2/4

注:与 MM 组比较,^a $P<0.05$;与 MF 组比较,^b $P<0.05$

显长于 MF 组($P<0.05$)。LM 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显长于 MM 组($P<0.05$);LF 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显长于 MF 组($P<0.05$);LM 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显短于 LF 组($P<0.05$);MM 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显短于 MF 组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 四组患者诱导剂量的罗库溴铵起效时间、无反应期时间和 T1=25%恢复时间的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	起效时间 (s)	无反应 期时间 (min)	T1=25% 恢复时间 (min)
LM 组	6	60.3±7.8 ^{ab}	43.3±8.9 ^{ab}	56.3±9.6 ^{ab}
LF 组	6	51.4±6.8 ^c	48.8±9.7 ^c	68.2±9.8 ^c
MM 组	6	75.2±10.3 ^c	25.3±7.3 ^c	33.4±9.2 ^c
MF 组	6	60.3±9.1	31.2±6.8	39.3±8.3

注:与 LF 组比较,^a $P<0.05$;与 MM 比较,^b $P<0.05$;与 MF 比较,^c $P<0.05$

与第 1 次追加时比较,第 2、3 次追加时四组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显延长($P<0.05$),且第 3 次追加时明显长于第 2 次追加时($P<0.05$)。不同时点 LM 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显长于 MM 组($P<0.05$);不同时点 LF 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显长于 MF 组($P<0.05$)。不同时点 LM 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显短于 LF 组($P<0.05$),不同时点 MM 组无反应期时间和 T1=25%恢复时间明显短于 MF 组($P<0.05$)(表 3)。

讨 论

本研究对长寿老年患者和中年患者下肢手术在单次静脉注射和重复追加罗库溴铵的肌松效应

的观察,发现罗库溴铵起效时间接近于去极化肌松药琥珀胆碱,应用接近 1.5 倍 ED₉₅罗库溴铵的剂量(0.5 mg/kg),插管条件良好,罗库溴铵起效快的特点与其缺少潘库溴铵甾核 A 环上的乙酰胆碱样结构,又特别适合与神经肌肉接头的受体结合有关。Han 等^[4]发现使用 0.5~1.0 倍 ED₉₅剂量时行气管插管时,插管条件均良好,同时证实 1.0 倍 ED₉₅是最佳的插管剂量。本研究应用 1.5 倍 ED₉₅罗库溴铵的剂量则更完全满足适宜的插管条件。

本研究显示诱导剂量的罗库溴铵在长寿老年男性患者和女性患者的起效时间均较中年男性患者和女性患者的起效时间快。老年患者药物起效快与药物在体内的分布有关。随着年龄增加,人体脂肪组织增加,整个机体水份减少,这导致亲水药物分布容积减少,亲脂药物分布容积增大^[5],这种身体组织构成的改变,使药物在体内的分布也发生改变。罗库溴铵静脉注射后药物集中于中央室,使其表观分布容积减少,血药峰浓度增加。老年患者的肝脏重量减轻,肝血流量减少,白蛋白的生成减少,血浆白蛋白的含量比中年患者相对减少,即与血浆白蛋白结合的药物的量减少,相对游离的药物量增多,即血药浓度相对增高,所以老年患者肌松起效时间较中年患者的起效时间为快。因此,老年患者诱导时应适当减少罗库溴铵诱导剂量。

本临床研究观察到麻醉维持期长寿老年患者其无反应期时间、T1=25%恢复时间均比中年患者明显延长。各次追加药后无反应期时间、T1=25%恢复时间随着追加次数增多有逐渐延长的趋势,长寿老年患者比中年患者明显延长,长寿老年患者作用时效延长主要与药物代谢与排泄减慢有关。随着年龄增加,肾功能和肾脏相应减退和减小,由于双侧肾小球和肾皮质减少,老年患者肾血流量减少

表 3 四组患者不同时点追加罗库溴铵后无反应期时间和 T1=25%恢复时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	第 1 次追加时	第 2 次追加时	第 3 次追加时
无反应 期时间	LM 组	6	43.2 $\pm$ 9.3 ^{ab}	45.7 $\pm$ 8.1 ^{abd}	50.6 $\pm$ 8.7 ^{abde}
	LF 组	6	49.3 $\pm$ 9.9 ^c	54.7 $\pm$ 8.9 ^{cd}	59.6 $\pm$ 8.1 ^{cde}
	MM 组	6	25.4 $\pm$ 7.2 ^c	28.8 $\pm$ 8.2 ^{cd}	32.5 $\pm$ 8.7 ^{cde}
	MF 组	6	31.2 $\pm$ 7.1	36.7 $\pm$ 8.7 ^d	44.7 $\pm$ 8.3 ^{de}
T1=25% 恢复时间	LM 组	6	56.1 $\pm$ 9.8 ^{ab}	68.7 $\pm$ 8.1 ^{abd}	74.6 $\pm$ 8.9 ^{abde}
	LF 组	6	68.2 $\pm$ 9.9 ^c	74.3 $\pm$ 7.2 ^{de}	81.7 $\pm$ 8.1 ^{cde}
	MM 组	6	32.8 $\pm$ 9.1 ^c	38.6 $\pm$ 7.6 ^{de}	44.8 $\pm$ 9.1 ^{cde}
	MF 组	6	38.7 $\pm$ 8.2	45.8 $\pm$ 8.7 ^d	50.7 $\pm$ 7.3 ^{de}

注:与 LF 组比较,^a $P<0.05$;与 MM 组比较,^b $P<0.05$;与 MF 组比较,^c $P<0.05$;与第 1 次追加时比较,^d $P<0.05$;与第 2 次追加时比较,^e $P<0.05$

至中年患者的 50%^[3],有功能的肾小球数减少,肾小球与肾小管功能减退,因而肾小球滤过率降低^[6]。经过肾脏排泄的药物也逐渐减少。结果使药物的肾清除率降低,药物半衰期延长,引起药物在体内蓄积。随着年龄增长,老年患者肝脏发生多方面的变化,包括肝脏重量减少 20%;肝血流减少 40%~45%^[7];功能性肝细胞减少;白蛋白与凝血因子生成减少;肝脏药酶活性降低^[3],老年患者这些生理学方面的改变,使老年患者的肝脏代谢功能降低,药物的代谢减慢,药物半衰期延长,作用时间延长。又由于罗库溴铵主要(70%)通过肝胆系统消除,即肝脏摄取,胆道排泄;小部分(9%~10%)经肾脏排泄^[8]。由于长寿老年患者肝肾功能减退,药物代谢学和药物动力学特性的差异^[2],药物的分布容积相对增加,血浆清除率下降,作用有延长的趋势^[2]。因此老年患者应用罗库溴铵维持麻醉时应减少至中年患者的总量的 1/2 至 1/3 需要量。Varriquet 等^[2]研究也证实了这一观点。

本研究观察到无反应期时间、T1=25%恢复时间女性患者比男性患者作用时间明显延长。据国外有关报道,应用罗库溴铵女性患者比男性患者敏感性增高近 30%。而本临床研究应用罗库溴铵女性患者比男性患者敏感性增高近 15%~20%,这可能与女性体内脂肪组织相对比男性多,药物再分布有关;此外,与女性患者细胞外液量比男性患者细胞外液量相对少,血浆清除率相对较慢有关。这也提示在常规剂量罗库溴铵使用时,在女性患者应适当减量。

综上所述,罗库溴铵在长寿老年患者较中年患者的起效快,长寿老年女性患者起效最快;长寿老年患者作用时间(无反应期时间、T1=25%恢复时

间)均较中年患者明显延长。随着追加次数增多均有作用逐渐延长的趋势,长寿老年患者比中年患者作用时间长,女性患者比男性患者作用时间更长,显示长寿老年患者在应用罗库溴铵时应适当控制用药量和给药时间间隔,在长寿老年女性患者更应适当减量,以避免肌松恢复延迟。本研究缺陷之处在于样本量少,还有待大样本,多中心的进一步研究。

参 考 文 献

- [1] De Moraes NV, Lanchote VL, Filgueira GC, et al. Impact of advanced age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients undergoing elective surgery. *Clinical Therapeutics*, 2015, 37(8): e11.
- [2] Varriquet RM, Lauretti GR, Matsumoto JA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in young adult and elderly patients undergoing elective surgery. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(11):1351-1358.
- [3] 李法琦,司良毅.老年医学总论.//李法琦.老年医学.第 2 版.北京:科学出版社,2012:1-7.
- [4] Han YD, Liang F, Chen P. Dosage effect of rocuronium on intraoperative neuromonitoring in patients undergoing thyroid surgery. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1):143-146.
- [5] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(2):67-76.
- [6] Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta*, 2003, 334(1-2):25-40.
- [7] Kruijt Spanjer MR, Bakker NA, Absalom AR. Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2011, 25(3):355-365.
- [8] 范秋维, Eltringham R, 于布为,等.罗库溴铵对肾功能正常和肾衰患者的药效学比较. *中华麻醉学杂志*, 2004, 24(1):7-9.

(收稿日期:2018-05-20)