

论著·临床研究

婴幼儿活体肝移植术中静脉注射顺阿曲库铵的药效学研究

殷文, 王腾[#], 周雨曦, 杭燕南, 闻大翔[#]

上海交通大学医学院附属仁济医院麻醉科, 上海 200127

[摘要] **目的**·观察婴幼儿活体肝移植术中静脉注射顺阿曲库铵的药效学变化。**方法**·选择终末肝病期需择期行活体肝移植术的婴幼儿16例, 年龄6~24个月, 美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为Ⅲ级或Ⅳ级。采用TOF-Watch肌松监测仪对尺神经进行连续4个成串刺激(train-of-four, TOF), 观察拇内收肌的加速度变化。静脉注射0.15 mg/kg顺阿曲库铵诱导, T₁为最大抑制程度时, 行气管插管。T₁恢复至3%时, 输注起始剂量为2 μg/(kg·min)的顺阿曲库铵, 调节速率, 维持90%~95%肌松抑制程度。分别记录注射首剂量顺阿曲库铵后药物的起效时间、TOF无反应期、术中不同分期肌松药的用量; 观察停药后患者的肌松恢复情况, 包括停药后T₁从10%恢复至25%时间、恢复指数(T₁从25%恢复至75%的时间)以及4个成串刺激比值(TOFR)=0.9的时间。**结果**·肝移植术中顺阿曲库铵的平均输注速率为(1.37±0.46) μg/(kg·min); 术中无肝前期、无肝期以及新肝期的药物平均输注速率呈现下降趋势, 但差异无统计学意义(P=0.110)。顺阿曲库铵的起效时间为(242.63±46.74) s, TOF无反应期为(34.02±7.71) min。停药后, T₁恢复至25%时间为(12.80±3.49) min, 恢复指数为(15.12±4.59) min, TOFR=0.9的时间为(40.27±7.03) min。**结论**·终末肝病患儿行活体肝移植术时, 应充分认识肌松药的药效学特征; 使用0.15 mg/kg的顺阿曲库铵麻醉诱导时, 应在用药4 min后进行气管插管。在麻醉维持阶段, 顺阿曲库铵的用量在3个不同时期基本保持不变, 1.4 μg/(kg·min)的药物输注速率能提供满意的肌松效果。

[关键词] 肝移植; 婴幼儿; 顺阿曲库铵; 药效动力学**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.06.009 **[中图分类号]** R614.2 **[文献标志码]** A

Pharmacodynamics of cisatracurium intravenously infused in infants and young children undergoing living donor liver transplantation

YIN Wen, WANG Teng[#], ZHOU Yu-xi, HANG Yan-nan, WEN Da-xiang[#]

Department of Anesthesiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] **Objective**·To observe pharmacodynamics of cisatracurium intravenously infused in infants and young children with end-stage liver disease during living donor liver transplantation. **Methods**·Sixteen patients of American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status Ⅲ and Ⅳ, aged 6–24 months, with end-stage liver disease, undergoing liver transplantation were studied. Neuromuscular transmission was monitored by the responses of the adductor pollicis to train-of-four (TOF) stimulation of ulnar nerve, using the accelerography (TOF-Watch). Endotracheal intubation was performed after intravenous injection of 0.15 mg/kg cisatracurium, with T₁ being the maximum inhibitory degree. After recovery of T₁ to 3%, cisatracurium was infused at an initial rate of 2 μg/(kg·min). The infusion rate was adjusted to maintain a constant 90% to 95% neuromuscular paralysis until the end of the operation. The onset time, no reaction period of TOF, the dosage of cisatracurium given during paleo-phepatic phase, an-hepatic phase and neo-hepatic phase, the time to 25% recovery of T₁, recovery index (25%–75%), and the time for the TOF ratio (TOFR) to reach 0.9 were recorded respectively. **Results**·The infusion rate was (1.37±0.46) μg/(kg·min). The average infusion rate of drugs in the three different periods showed a downward trend, but there was no statistical difference (P=0.110). The onset time of cisatracurium was (242.63±46.74) s. The no reaction period of TOF was (34.02±7.71) min. Following termination of the infusion, the time to 25% recovery of T₁ was (12.80±3.49) min, and the recovery index (25%–75%) was (15.12±4.59) min. The time of TOFR=0.9 was (40.27±7.03) min. **Conclusion**·The pharmacodynamical characteristics of muscle relaxants should be fully understood during living donor liver transplantation in infants and young children with end-liver disease. When cisatracurium (0.15 mg/kg) is used for anesthesia induction, endotracheal intubation should be performed 4 min after administration. In the maintenance stage of anesthesia, the infusion dose requirement of cisatracurium is basically unchanged in the three different periods, and the infusion rate of 1.4 μg/(kg·min) can provide satisfactory muscle relaxation effect. **[Key words]** liver transplantation; infants and young children; cisatracurium; pharmacodynamics

婴幼儿活体肝移植术是提高终末期肝病患儿生存率最有效的方法之一^[1]。非去极化肌松药顺阿曲库铵(cisatracurium)主要依靠Hofmann降解反应代谢, 不依

赖于肝功能代谢, 无组胺释放作用, 对心血管影响较小, 在肝移植术中的应用具有极大优势。顺阿曲库铵虽不依赖于肝功能代谢, 但是其药效学和/或药代动力学在终末

[基金项目] 国家自然科学基金(81771236)。**[作者简介]** 殷文(1987—), 女, 住院医师, 博士; 电子信箱: kateyin1987@163.com。**[通信作者]** 闻大翔, 电子信箱: wdxrwj@126.com。王腾, 电子信箱: wangteng@renji.com。[#]为共同通信作者。**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81771236)。**[Corresponding Author]** WEN Da-xiang, E-mail: wdxrwj@126.com. WANG Teng, E-mail: wangteng@renji.com. [#]Co-corresponding authors.**[网络首发]** https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210524.0953.008.html (2021-05-25 17:24:31)

肝病期患者中也会发生变化。研究^[2-3]发现,与健康成人比较,终末肝病患者顺阿曲库铵的稳态分布容积和血浆清除率显著增大。但是,相对成人肝移植术中肌松药的成熟运用,顺阿曲库铵在婴幼儿肝病患者中的研究较少。本研究的目的是观察静脉输注顺阿曲库铵在婴幼儿活体肝移植术中的药效学变化,为临床用药提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择在上海交通大学医学院附属仁济医院行活体肝移植术的婴幼儿16例,男女比为9:7,年龄(10.28±5.77)个月(6~24个月),体质量(8.24±1.76) kg(6~12 kg),体质量指数(16.53±2.41) kg/cm²。所有患者均处于终末肝病期(肝功能Child分级为B级,Child-Pugh评分为7~9分),其中先天性胆道闭锁12例,肝内胆淤积2例,肝糖原贮积症1例和高酪酸血症1例;ASA分级为Ⅲ~Ⅳ级。8例患者术前有胆道闭锁Kasai手术史,4例有腹腔穿刺史。排除标准包括服用影响神经肌肉功能的药物或合并神经肌肉疾病。研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 麻醉及监测

患儿入室后吸氧,行麻醉诱导,用药为咪达唑仑0.01 mg/kg、舒芬太尼0.05 μg/kg以及丙泊酚2 mg/kg。气管插管后行机械通气(氧浓度50%~60%),维持呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)30~40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。麻醉维持采用静吸复合麻醉,吸入七氟烷[呼气末浓度0.5~1 MAC(最低肺泡有效浓度)],静脉泵注丙泊酚2~6 mg/(kg·h)以及舒芬太尼0.3~0.5 μg/(kg·h)。常规监测心电图、心率、氧饱和度、有创动脉血压、中心静脉压以及心输出量。术中定期采行动脉血气分析;持续监测体温,维持中心温度在35.5℃~37℃,用于肌松监测的前臂温度高于32℃;监测每小时尿量,维持尿量>1 mL/(kg·h)。

采用TOF-Watch肌松监测仪(Organon公司,爱尔兰),通过对前臂尺神经进行4个成串刺激(train-of-four, TOF),观察拇内收肌的肌颤搐变化。刺激电流强度为40~60 mA,刺激频率为2 Hz,每组刺激间隔时间为15 s。麻醉诱导过程中,待患儿意识消失后,启动肌松监测仪。随后静脉注射顺阿曲库铵0.15 mg/kg,即3倍ED₉₅(95%的有效药物剂量),待T₁达最大抑制程度时,行气管插管。当T₁恢复至3%时,开始泵注顺阿曲库铵2 μg/(kg·min),通过调节药物泵注速率,维持肌松抑制程度在90%~95%之间。当胆道缝合结束时,停止使用七氟烷。腹膜缝合结束后,停止使用顺阿曲

库铵。手术结束后患者转入重症监护室进一步监测治疗。

1.3 观察指标

监测患儿的生理指标并记录无肝前期、无肝期以及新肝期的输血量、尿量、体温和pH值。记录首剂量顺阿曲库铵的起效时间、TOF无反应期时间、输注顺阿曲库铵总量;观察停药后患者的肌松恢复情况,包括T₁从10%恢复至25%的时间、恢复指数(T₁从25%恢复至75%的时间)、4个成串刺激比值(TOFr)=0.9的时间;同时记录肝移植术中各时段(无肝前期、无肝期和新肝期)手术时间以及顺阿曲库铵的平均输注速率。

1.4 统计学分析

数据采用GraphPad Prism 8软件进行统计分析,定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,肝移植术中不同时段监测指标的比较采用单因素重复测量方差分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

平均顺阿曲库铵总量为(4.71±2.16) mg,平均输注速率为(1.37±0.46) μg/(kg·min)。术中无肝前期、无肝期以及新肝期的顺阿曲库铵平均输注速率分别为(1.54±0.53)、(1.30±0.44)、(1.20±0.40) μg/(kg·min),呈下降趋势,但差异无统计学意义($P=0.110$)。

无肝期的持续时间较无肝前期和新肝期明显缩短(均 $P=0.000$);无肝期的患儿体温较无肝前期和新肝期低($P=0.036$, $P=0.023$);无肝期的出血量显著少于无肝前期和新肝期(均 $P=0.001$);无肝前期的动脉血pH值与无肝期和新肝期比较,差异均有统计学意义($P=0.002$, $P=0.016$);术中输血量在不同时段之间的差异无统计学意义;新肝期的每小时尿量较无肝前期和无肝期明显增加(均 $P=0.000$)(表1)。

表1 肝移植术中不同时段监测指标的比较($\bar{x}\pm s$, $n=16$)

Tab 1 Comparison of monitor data at different stages of surgery($\bar{x}\pm s$, $n=16$)

Index	Paleo-hepatic phase	An-hepatic phase	Neo-hepatic phase
Duration /min	195.2±50.77 ^①	45.38±7.80	168±47.94 ^①
Temperature /°C	36.6±0.69 ^②	35.96±0.79	36.71±0.89 ^③
Bleeding volume/mL	77.50±24.08 ^④	45.56±8.51	71.25±30.08 ^④
Blood pH	7.32±0.07	7.37±0.03 ^⑤	7.36±0.06 ^⑥
Blood transfusion volume /mL	40.00±47.06	59.38±41.71	87.50±71.88
Urine volume/mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	5.21±4.41 ^⑦	5.96±4.35 ^⑦	12.24±4.82

Note: ^① $P=0.000$, ^② $P=0.036$, ^③ $P=0.023$, ^④ $P=0.001$, compared with an-hepatic phase; ^⑤ $P=0.002$, ^⑥ $P=0.016$, compared with paleo-hepatic period; ^⑦ $P=0.000$, compared with neo-hepatic phase.

顺阿曲库铵首剂量起效时间为 (242.63 ± 46.74) s, TOF无反应期为 (34.02 ± 7.71) min; T1从10%恢复至25%时间为 (12.80 ± 3.49) min, 恢复指数为 (15.12 ± 4.59) min, TOFr=0.9的时间为 (40.27 ± 7.03) min。

3 讨论

肝脏在罗库溴铵和维库溴铵等一些甾体类非去极化肌松药的代谢中起着非常重要的作用。我们之前的研究^[4]发现,在婴幼儿活体肝移植术中,罗库溴铵的起效时间和肌松恢复时间延长,罗库溴铵的需要量在无肝期降低34%。非去极化肌松药顺阿曲库铵在体内80%通过Hofmann降解反应代谢,这是一种不依赖器官功能的降解方式。但研究发现在肝脏疾病中,其药效学和药代动力学仍然可能发生改变^[2-3]。ShangGuan等^[5]、Meakin等^[6]及温小林^[7]研究发现,肝功能正常的婴幼儿,使用0.15 mg/kg顺阿曲库铵,其起效时间分别为140、120及114 s。而本研究结果显示,起效时间为240 s,表明在肝功能障碍婴幼儿中,顺阿曲库铵起效时间显著延长。肝功能异常婴幼儿存在不同程度的低蛋白血症和腹水,这可能使顺阿曲库铵在该类患者中出现初始剂量的“阻抗”效应,导致药物的起效时间延长。周洁等^[8]同样发现,行活体肝移植术婴幼儿中(肝功能B级/C级),顺阿曲库铵的起效时间延长至346 s。该结果与本研究起效时间延长的程度不一致,可能与初始剂量的大小、肝功能异常的严重程度以及麻醉用药等不同有关。

本研究发现,在婴幼儿肝移植术中,连续输注顺阿曲库铵后,药物的肌松恢复时间与肝功能正常的相同年龄患儿(肌松恢复时间为11~15 min)^[9-10]比较,未见明显延长,提示肝功能障碍对顺阿曲库铵的肌松作用消退无明显影响。这可能与顺阿曲库铵在体内的Hofmann降解代谢相关,体温和pH值是影响其代谢速率的主要因素,而新肝期患儿的体温和pH值都在正常范围之内。同时,研究结果发现连续输注顺阿曲库铵后,肌松的恢复指数与周洁等^[8]在胆道闭锁婴幼儿肝移植研究中单次给药的恢复指数(13~16 min)无明显差异。这表明在肝功能异常患儿中,顺阿曲库铵的恢复特性同样不受单次静脉注射剂量和连续输注时间的影响^[11]。

朱宇麟等^[12]发现,在成人活体肝移植术中,顺阿曲库铵的用量在3个不同时段基本保持不变。本研究观察了七氟烷和舒芬太尼麻醉期间,顺阿曲库铵在婴幼儿肝移植术3个不同时段的平均用量变化,结果显示出下降的趋势。在肝移植过程中,一些肝外因素,如低温^[13]、失血^[14]、肾功能异常等,均会影响顺阿曲库铵的用量。本研究中,顺阿曲库铵的平均速率在无肝期和新肝期较无肝前期稍有下降,可能与无肝前期出血较多,无肝期和新肝早期的体温下降等有关。

综上所述,终末肝病患儿行活体肝移植术时,使用0.15 mg/kg顺阿曲库铵诱导时,应在用药4 min后进行气管插管。在麻醉维持阶段,3个不同时段的肌松药用量基本不变,以 $1.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的顺阿曲库铵输注能提供满意的麻醉效果。

参·考·文·献

- [1] Rawal N, Yazigi N. Pediatric liver transplantation[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(3): 677-684.
- [2] Cammu G, Bossuyt G, De Baerdemaeker L, et al. Dose requirements and recovery profile of an infusion of cisatracurium during liver transplantation[J]. *J Clin Anesth*, 2002, 14(2): 135-139.
- [3] De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation[J]. *Br J Anaesth*, 1996, 76(5): 624-628.
- [4] 殷文, 闻大翔, 杭燕南. 婴幼儿活体肝移植术中罗库溴铵持续输注的药效学研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34(9): 1381-1385.
- [5] ShangGuan W, Lian Q, Li J, et al. Clinical pharmacology of cisatracurium during nitrous oxide-propofol anesthesia in children[J]. *J Clin Anesth*, 2008, 20(6): 411-414.
- [6] Meakin GH, Meretoja OA, Perkins RJ, et al. Tracheal intubating conditions and pharmacodynamics following cisatracurium in infants and children undergoing halothane and thiopental-fentanyl anesthesia[J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(2): 113-120.
- [7] 温小林. 探讨不同剂量顺式阿曲库铵在小儿麻醉中对肌肉松弛的影响[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 7(1): 92-94.
- [8] 周洁, 王祥瑞. 婴幼儿和成年患者活体肝移植术中顺阿曲库铵的药效学[J]. *中华麻醉学杂志*, 2010(3): 262-265.
- [9] Guo J, Zhou X, Yuan X, et al. Age and the neuromuscular blocking effects of cisatracurium[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 16664-16669.
- [10] Taivainen T, Meakin GH, Meretoja OA, et al. The safety and efficacy of cisatracurium 0.15 mg·kg⁻¹ during nitrous oxide-opioid anaesthesia in infants and children[J]. *Anaesthesia*, 2000, 55(11): 1047-1051.
- [11] Xiaobo F, Jianjuan K, Yanlin W. Comparison of the variability of the onset and recovery from neuromuscular blockade with cisatracurium versus rocuronium in elderly patients under total intravenous anesthesia[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(7): 676-680.
- [12] 朱宇麟, 景桂霞, 赵鸽, 等. 顺苯磺酸阿曲库铵在肝移植患者应用中的肌松效果及安全性[J]. *广东医学*, 2009, 30(4): 588-589.
- [13] Withington D, Ménard G, Varin F. Cisatracurium pharmacokinetics and pharmacodynamics during hypothermic cardiopulmonary bypass in infants and children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2011, 21(3): 341-346.
- [14] Guo J, Yuan X, Zhou X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients undergoing surgery with two hemodilution methods[J]. *J Clin Anesth*, 2017, 38: 75-80.

[收稿日期] 2020-11-13

[本文编辑] 吴洋

