

常温与低温贮存对国产顺式阿曲库铵临床时效的影响

吕文明*,许斌兵#(遂宁市中心医院,四川 遂宁 629000)

中图分类号 R971[·]1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4987-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.31

摘要 目的:探讨在常温与低温下贮存国产顺式阿曲库铵对临床时效的影响。方法:90例择期全麻患者,按随机数字表法分为低温组、常温A组及常温B组,各30例。采用TOF-Watch SX肌松监测仪单次超强电刺激观察上肢拇收肌的肌松程度,待患者麻醉诱导意识消失后静脉注射顺式阿曲库铵0.2 mg/kg,当肌颤搐降到最大抑制程度时行气管插管。低温组患者所用顺式阿曲库铵置于冰箱2~5℃贮存,常温A组与常温B组患者所用顺式阿曲库铵置于30℃的恒温箱中分别贮存15 d和30 d。记录3组患者起效时间、肌颤搐最大抑制程度、临床作用时间、恢复指数及总时效。结果:3组患者在顺式阿曲库铵的作用下肌颤搐的最大抑制程度均达到0。常温A组和常温B组患者起效时间及临床作用时间与低温组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);常温A组和常温B组患者恢复指数及总时效均长于低温组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:国产顺式阿曲库铵应在低温下贮存,对肌松效应影响较小。

关键词 顺式阿曲库铵;贮存温度;时效;神经肌肉阻滞

Effects of Room Temperature and Low Temperature Storage on the Chronergy of Domestic Cisatracurium

LYU Wen-ming, XU Bin-bing (Suining Central Hospital, Sichuan Suining 629000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effect of room temperature and low temperature storage on the chronergy of domestic cisatracurium. **METHODS:** 90 patients undergoing elective surgery under general anesthesia were randomly divided into low temperature group, room temperature A group and room temperature B group, with 30 cases in each groups. Through single supramaximal electrical stimulation of the adductor pollicis muscle, TOF-Watch SX muscle relaxation monitor was used to observe the degree of muscle relaxation. After induction of anesthesia and lost consciousness, the patients was given intravenous injection of cisatracurium 0.2 mg/kg; when muscle twitch decreased to the maximum inhibition degree, the patient received endotracheal intubation. The cisatracurium of low temperature group was stored in refrigerator at 2 to 5 °C; that of room temperature A group and room temperature B group was stored in incubator for 15 days or 30 days. The onset time, maximum inhibition degree of muscle twitch, clinical duration, recovery index and total chronergy were recorded in 3 groups. **RESULTS:** The maximal inhibition degree of muscle twitch reached 0 under the action of cisatracurium. There was no statistical significance in onset time and clinical duration between room temperature A group, room temperature B group and low temperature group ($P>0.05$); the recovery index and total chronergy of room temperature A group and room temperature B group were or longer than low temperature group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Domestic cisatracurium stored at low temperature shows weaker effect on muscle relaxation.

KEYWORDS Cisatracurium; Storage temperature; Chronergy; Neuromuscular blockade

顺式阿曲库铵(Cis)是阿曲库铵的同分异构体,为顺式旋光异构体,是一种中时效苄异喹啉类新型非去极化肌松药,已广泛应用于手术麻醉,与阿曲库铵有类似的肌松效应,且代谢方式也相似^[1]。国产顺式阿曲库铵是拥有自主知识产权的新剂型,该药物的运输和贮存环节均要求保持低温。耿志宇等^[2]研究认为,室温贮存30 d对国产顺式阿曲库铵肌松效应无明显影响,而贮存60 d可降低其肌松效应,但这方面的临床资料有限。因此,本研究比较常温与低温下贮存国产顺式阿曲库铵后对其临床时效的影响,为临床麻醉工作中合理的药物贮存和用药便捷提供更多的参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年10月—2015年4月择期行气管插管全身麻醉患者90例,按随机数字表法分为低温组、常温A组和常温B

组,各30例。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information among 3 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	体质量,kg	手术时间,min	泌尿科,例	乳腺科,例
低温组	30	41.3±14.7	58.4±13.1	21±3.1	11	19
常温A组	30	39.7±13.8	56.8±18.9	17±2.3	16	14
常温B组	30	43.1±10.3	52.4±17.6	17±2.3	13	17

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)心肺及肝肾功能正常,无神经肌肉传导功能障碍者;(2)无内分泌功能异常和肥胖者;(3)术前未用已知可影响神经肌肉传导功能的药物者。排除标准:(1)苄异喹啉类药物过敏史者;(2)术前术中血气分析pH值明显异常者。

1.3 治疗方法

所有患者采用TOF-Watch SX肌松监测仪刺激前臂近腕部尺神经,以进行麻醉中上肢拇收肌肌松程度的监测,麻醉诱导采用静脉注射咪唑啉0.05 mg/kg+舒芬太尼0.4 μg/kg+丙

* 主治医师,硕士。研究方向:临床麻醉学。电话:0825-2292250。E-mail:lwmhm@126.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:临床麻醉学。电话:0825-2292250。E-mail:xbb995@163.com

泊酚 1.5 mg/kg,待患者意识消失后将肌松监测仪的刺激强弱进行校正定标,3组患者均静脉注射顺式阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20060869,规格:10 mg/支)0.2 mg/kg,给药时间5~8 s,当肌颤搐达到最大抑制程度时行气管插管。气管插管后连接麻醉机行机械通气,采用丙泊酚维持麻醉,不应用任何吸入麻醉药。手术室室温调控在25℃左右,并对患者做好保温措施,确保患者的鼻咽温度在36~37℃。低温组患者所用顺式阿曲库铵置于冰箱2~5℃贮存,需用时再从冰箱取出;常温A组与常温B组患者所用顺式阿曲库铵在30℃的恒温箱中分别贮存15、30 d后置于室温中,并于1个月内使用。

1.4 观察指标

记录3组患者肌颤搐最大抑制程度、起效时间(给药完毕至肌颤搐降到最大抑制程度时的时间)、临床作用时间(给药完毕至肌颤搐恢复至基础值25%的时间)、恢复指数(肌颤搐恢复至基础值25%~75%的时间)和总时效(给药完毕至肌颤搐恢复至基础值95%的时间)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3组患者肌颤搐的最大抑制程度均达到0。与低温组比较,常温A组和常温B组患者起效时间、临床作用时间差异无统计学意义($P > 0.05$);低温组患者恢复指数和总时效短于常温A组和常温B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。常温A组与常温B组比较,患者起效时间、临床作用时间、总时效、恢复指数和差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者肌松效应指标比较见表2。

表2 3组患者肌松效应指标比较(min, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of muscle relaxation index among 3 groups (min, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	起效时间	临床作用时间	恢复指数	总时效
低温组	30	3.13 ± 0.87	50.88 ± 11.61	9.63 ± 6.17	65.63 ± 13.41
常温A组	30	3.43 ± 1.08	51.86 ± 8.79	16.86 ± 9.21*	82.14 ± 12.37*
常温B组	30	3.13 ± 1.26	50.50 ± 13.10	15.00 ± 10.06*	83.50 ± 15.83*

注:与低温组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. low temperature group, * $P < 0.05$

3 讨论

顺式阿曲库铵是近年来开发的一种新型的中时效非去极化肌松药,为阿曲库铵的10种同分异构体之一,为顺式旋光异构体,肌松强度约为阿曲库铵的4~5倍,而其代谢产物 N -甲基甾碱的生成量仅是阿曲库铵的1/10。顺式阿曲库铵具有作用强、毒性小、恢复迅速、代谢不依赖器官功能状态、对心血管影响小的特点,最接近理想的肌松药,目前已广泛应用于临床麻醉。

国产顺式阿曲库铵说明书要求其在避光和密闭环境中,于2~8℃的低温条件下运输和贮存,其霍夫曼降解反应的降解率很低,不影响其临床应用效果。因此,本研究选择低温贮存作为对照,来评价常温贮存对顺式阿曲库铵肌松效应的影响。在丙泊酚全凭静脉麻醉下成人顺式阿曲库铵的95%有效剂量(ED_{95})为0.056 mg/kg^[3]。而氟烷、异氟烷等吸入麻醉药可使顺式阿曲库铵的作用增强15%~20%^[4]。所以,本研究要求整个麻醉过程中不使用吸入麻醉药。国内外研究均推荐顺式

阿曲库铵的气管插管剂量为3倍 ED_{95} ,即0.15 mg/kg^[5]。为缩短顺式阿曲库铵的起效时间,可采用加大剂量给药法,增加首次剂量也可改善气管插管条件。本研究一次性给予顺式阿曲库铵0.2 mg/kg后气管内插管优良率为100%。有研究表明,年龄对顺式阿曲库铵的药动学有一定影响,主要通过表观分布容积和稳态分布容积来影响起效时间^[6],因此本研究选择了20~50岁正常体质量的成年患者。

本研究所有纳入患者不分性别。虽然目前有研究发现,较多的麻醉药和肌肉松弛药的作用存在性别差异,但Adamus等^[7]和沈启英等^[8]的研究结果显示,成人单次剂量顺式阿曲库铵的肌松效应不存在性别差异。许斌兵等^[9]对2~8岁患儿研究认为,男女患儿间单次气管插管剂量的顺式阿曲库铵对肌松效应无明显差异。

张秋等^[10]研究认为,顺式阿曲库铵在常温25℃贮存30 d与低温贮存的临床药理学参数无明显差异。耿志宇等^[2]通过临床试验发现,室温21~24℃贮存30 d对国产顺式阿曲库铵肌松效应无明显影响,而在室温贮存达60 d可降低其肌松效应,使其起效时间延长、临床作用时间缩短。但是本研究设计的是,将常温组的顺式阿曲库铵在30℃的恒温箱中贮存15 d或30 d后置于室温(20~30℃)中,不再放回恒温箱中贮存,并于1个月内用于临床试验。结果发现,与低温恒温箱中贮存比较,常温贮存15 d和30 d对顺式阿曲库铵肌松效应、起效时间和临床时效无明显影响,而延长了其恢复指数和临床总时效。这有可能是常温贮存顺式阿曲库铵一定的时间后,其药物结构发生改变,从而影响了其在体内的代谢过程,延长了其恢复指数和临床总时效。这样的改变可使术后肌松残余作用所带来的拔管风险有所增加。本研究3组患者肌松效应在最大肌颤搐抑制程度均能达到0,都具有良好的气管插管条件。

综上所述,国产顺式阿曲库铵应在低温下贮存,确保其肌松效应无影响,常温贮存一定时间后会造成本药在体内的药物代谢过程延长,从而增加术后肌松残余作用所带来的拔管风险。本研究的样本量还不够大,常温贮存的时间还可以再延长,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 陈长宝,王爱忠,江伟,等.小剂量肾上腺素和麻黄碱对老年患者顺式阿曲库铵起效时间与血流动力学的影响[J].上海医学,2011,34(2):93.
- [2] 耿志宇,吴新民,李怀瑾,等.常温不同贮存时间对国产顺式阿曲库铵肌松效应的影响[J].中华麻醉学杂志,2013,33(2):171.
- [3] 闻大翔,陈锡明,杭燕南,等.国人顺式阿曲库铵的剂量反应测定[J].中华麻醉学杂志,1999,19(7):395.
- [4] Ahuja TS, Freeman D, Mahnken JD, et al. Predictor the development of hyperkalemia inpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors[J]. *Am J Nephrol*, 2000, 20(4):268.
- [5] El Kasaby AM, Atef HM, Helmy AM, et al. Cisatracurium in different doses versus atracurium during general anesthesia for abdominal surgery[J]. *Saudi J Anaesth*, 2010, 4(2):152.
- [6] 郭建荣,卢慧勤,廖丽君,等.不同年龄对顺式阿曲库铵肌

低分子肝素钙联合气压式血液循环驱动器防治老年骨折患者术后下肢深静脉血栓的临床观察

梁兵鑫*, 胡三保#(首都医科大学附属北京安贞医院骨科, 北京 100029)

中图分类号 R681.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4989-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.32

摘要 目的:观察低分子肝素钙联合气压式血液循环驱动器防治老年骨折患者术后下肢深静脉血栓形成的疗效及安全性。方法:80例接受手术治疗的下肢骨折老年患者按随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。对照组患者术后仅接受气压式血液循环驱动器作下肢静脉血栓预防处理。观察组在对照组基础上加用低分子肝素钙注射液,于术前12h和术后12、24h皮下注射0.4ml,qd;术后2~3d皮下注射0.4ml,qd;术后第4天起皮下注射0.6ml,qd。连续治疗10d。观察两组患者下肢深静脉血栓的发生情况、疗效、血液流变学指标及患侧、健侧肢周径差的变化,并比较两组患者不良反应发生率。结果:观察组患者总有效率(95.00%)显著高于对照组(72.50%),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者患侧、健侧肢周径差减少(1.10 ± 0.87)cm,显著低于对照组(2.59 ± 1.55)cm,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度及纤维蛋白原水平均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者均未见明显不良反应发生。结论:低分子肝素钙联合气压式血液循环驱动器防治老年骨折患者术后下肢深静脉血栓形成的有效率高,患者血液流变学指标改善明显,且安全性较好。

关键词 骨折;下肢;深静脉血栓;低分子肝素钙;气压式血液循环驱动器

Clinical Observation of Low Molecular Heparin Calcium Combined with Vapour-pressure Type Blood Circulation Driver for the Prevention and Treatment of Postoperative Lower Limb DVT in Elderly Fracture Patients

LIANG Bing-xin, HU San-bao (Dept. of Orthopedics, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of low molecular heparin calcium (fraxiparine) combined with vapour-pressure type blood circulation driver for the prevention and treatment of postoperative lower limb deep vein thrombosis (DVT) in elderly fracture patients. **METHODS:** 80 elderly patients receiving fracture surgery were randomly divided into control group and observation group, with 40 cases in each group. Control group only received preventive measures for lower limb DVT under the action of vapour-pressure type blood circulation driver, while observation group was additionally given Low molecular heparin calcium injection on the basis of control group, Preoperative 2 h, postoperative 12 h and 24 h, 0.4 ml was administrated; Postoperative d2-d3, 0.4 ml was subcutaneously injected; postoperative d4, 0.6 ml was administrated and lasted for 10 d. The incidence of lower limb venous thrombosis, therapeutic efficacy, the changes of blood rheology indexes and the cross-section diameter difference of uninjured side limb were observed in 2 groups; the incidence of ADR was compared between 2 groups. **RESULTS:** The observation group; total effective rate (95.00%) was higher than control group (72.50%), with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the cross-section diameter difference of side and uninjured side limb in observation group decreased to (1.10 ± 0.87) cm, which was significantly lower than control group (2.59 ± 1.55) cm, with statistical significance ($P<0.05$). The blood viscosity at both high and low shear rates, plasma viscosity and fibrinogen of observation group were all better than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. **CONCLUSIONS:** In the prevention of lower limb DVT in elderly fracture patients, Low molecular heparin calcium injection combined with vapour-pressure type blood circulation driver show high effective rate, significantly improve blood rheological index and lower the incidence of lower limb DVT with good safety.

KEYWORDS Fracture; Lower limb; Deep venous thrombosis; Low molecular heparin calcium injection; Vapour-pressure type blood circulation driver

- 松效应的影响[J].中国临床药理学杂志,2010,19(6):338.
- [7] Adamus M, Gabrheik T, Marek O. Influence of gender oil the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25(7): 589.
- [8] 沈启英,徐光红,张健.顺式阿曲库铵用于不同性别患者的药效学研究[J].中国药房,2009,20(11):846.
- [9] 许斌兵,叶茂,柏林.全凭静脉麻醉下儿童单次气管插管剂量顺式阿曲库铵的药效学及性别差异[J].上海医学,2012,35(2):111.
- [10] 张秋,汤俊伟.注射用顺苯磺酸阿曲库铵常温贮存质量稳定性初步研究[J].中国药业,2012,21(24):71.

* 主治医师。研究方向:骨科。电话:010-64456948。E-mail: liangli75@sina.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:骨科。电话:010-64456948。E-mail: liangli75@sina.com

(收稿日期:2015-07-15 修回日期:2015-10-13)

(编辑:黄 欣)