

静脉应用硫酸镁对维库溴铵肌松作用的影响

张明瑜,余艳丽,方海滨,王 强

(三峡大学人民医院麻醉科,湖北 宜昌 443000)

[摘要] 目的:探讨术中静脉应用硫酸镁对维库溴铵肌松作用的影响及其安全性。方法:60例择期行腰椎间盘突出髓核摘除+内固定术的患者,随机分为两组,各30例。麻醉诱导插管后,A组静脉滴注40 mg/kg的硫酸镁,B组给予同体积的生理盐水。术中通过血浆浓度靶控输注丙泊酚(3.0~3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、瑞芬太尼(3.0~4.0 ng/ml),维持脑双频指数(bispectral index,BIS)为45~55;设定四个成串刺激(train of four,TOF)为0,通过闭环肌松集成靶控注射系统输注维库溴铵。在术前(t_1),输注硫酸镁或安慰剂完毕后10 min(t_2)、60 min(t_3),停用维库溴铵时(t_4)4个时间点上,检测血清 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 与 K^+ 浓度。测量在输注硫酸镁或安慰剂完毕后5 min时的心率和平均动脉压。记录使用维库溴铵的总剂量,停用维库溴铵后TOF恢复达70%的时间 $T_{70\%}$ 。结果:A组血清 Mg^{2+} 浓度在 t_2 时达到最高(1.33 ± 0.19) mmol/L ,随着手术时间的延长逐渐降低($P < 0.05$);到 t_3 、 t_4 时,A组血清 Mg^{2+} 浓度仍较B组高($P < 0.05$);两组患者的血清 Ca^{2+} 、 K^+ 浓度,以及心率和平均动脉压均无显著性差异(P 均 > 0.05)。A组维库溴铵剂量为(3.22 ± 0.57) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,明显少于B组(3.81 ± 0.58) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ($P = 0.0002$);A组 $T_{70\%}$ 为(26.3 ± 3.6)min,较B组(28.7 ± 4.3)min减少($P = 0.0225$)。结论:静脉应用40 mg/kg硫酸镁可增强维库溴铵的肌松作用,减少其用量,缩短肌力恢复时间,对血清 Ca^{2+} 、 K^+ 浓度及血流动力学无显著影响。

[关键词] 硫酸镁;维库溴铵;闭环肌松集成靶控输注系统

[中图分类号] R614.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)06-782-04

doi:10.7655/NYDXBNS20140617

Influence of intravenous magnesium sulfate on muscle relaxation effects of vecuronium

Zhang Mingyu, Yu Yanli, Fang Haibin, Wang Qiang

(Department of Anesthesiology, the People's Hospital Affiliated to Three Gorges University, Yichang 443000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of intraoperative intravenous magnesium sulfate on muscle relaxation effects of vecuronium, and evaluate its safety. **Methods:** Sixty patients underwent elective lumbar discectomy and internal fixation were randomly divided into two groups with 30 cases in each group. After induction of anesthesia, 40 mg/kg of magnesium sulfate was given in group A through intravenous infusion, group B received the same volume of saline. Propofol (3.0~3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and remifentanyl (3.0~4.0 ng/ml) were injected by plasma concentrations target-controlled infusion to maintain BIS at 45~55. Vecuronium was administrated with muscle relaxants integrated closed-loop target controlled injection system, and TOF was set to 0. Serum Mg^{2+} , Ca^{2+} and K^+ concentration were detected at four time points: preoperative (t_1), 10 min (t_2) and 60 min (t_3) after medication of magnesium or placebo, and t_4 when vecuronium was disabled. Heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) were accessed 5 min after medication of magnesium or placebo. The time of $T_{70\%}$ (TOF recover up to 70%) and the total dosage of vecuronium were recorded. **Results:** Serum concentration of Mg^{2+} reached a maximum (1.33 ± 0.19 mmol/L) at t_2 , and declined gradually through the passing of operation time in group A ($P < 0.05$), and still higher than that in group B at t_3 and t_4 ($P < 0.05$). Serum concentration of Ca^{2+} and K^+ , as well as HR and MAP showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The dosage of vecuronium was (3.22 ± 0.57) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ in group A, significantly less than that in group B (3.81 ± 0.58) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ($P = 0.0002$); $T_{70\%}$ in group A and group B were (26.3 ± 3.6) min and (28.7 ± 4.3) min, respectively, the difference was statistically significant ($P = 0.0225$). **Conclusion:** Intravenous injection of 40 mg/kg magnesium sulfate could enhance muscle relaxation effects of vecuronium, reduce the dosage and shorten neuromuscular recovery time, and has no significant effect on serum concentration of Ca^{2+} , K^+ and hemodynamics.

[Key words] magnesium sulfate; vecuronium; muscle relaxants integrated closed-loop target-controlled injection system

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(06): 782-785]

目前腰椎间盘突出症手术多采用小切口,手术部位肌肉肥厚,术中肌松条件要求较高,往往出现应用较大剂量肌松剂仍难以达到理想肌松效果的现象。大剂量肌松剂也增加了术后麻醉并发症的风险。有体外实验研究显示,硫酸镁可增强非去极化肌松剂维库溴铵对成人肌型乙酰胆碱受体的作用^[1]。在临床实践中,术中静脉应用硫酸镁是否能有效增强维库溴铵的肌松作用,是否会增加术后肌松作用恢复延迟的风险。本研究即对静脉应用硫酸镁对维库溴铵肌松作用的影响及其安全性进行了临床实验观察。

1 对象和方法

1.1 对象

2012 年 1 月~2013 年 6 月在三峡大学人民医院因腰椎间盘突出症择期行小切口腰椎间盘突出髓核摘除术的患者 60 例,年龄 38~64 岁,体重 56~77 kg,身高 1.54~1.78 m,体质指数[body mass index, BMI=体重(kg)/身高(m²)]为 18.5~27.5。其中男 46 例,女 14 例。所有患者均行单节段后路减压+髓核摘除+内固定术,L4/5 节段 33 例,L5/S1 节段 27 例,手术时间 75~110 min。纳入研究的所有患者 ASA I~II 级,无中枢神经系统疾病及重症肌无力等病史;无明显肝、肾功能损害;术前化验无 Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Mg²⁺等电解质紊乱;术前未应用林可霉素、多粘菌素、苯妥英钠等影响肌松剂作用的药物。采用随机数字表法将纳入病例随机分为镁剂组(A 组)和对照组(B 组),各 30 例。患者、手术者及麻醉师均不被告知分组信息,不能区分由独立的麻醉护士配制的镁剂与安慰剂。本研究已经三峡大学人民医院医学伦理学委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者术前 30 min 肌注阿托品 0.5 mg。入手术室后,常规开放中心静脉通路,输注万汶 10 ml/kg;连接多参数监护仪,监测无创血压、指脉搏氧饱和度及心电图;规范连接脑电双频指数监测仪(BIS VISTA, Aspect Medical 公司,美国)以及闭环肌松集成靶控注射系统(CONCERT-I, 广西威利方舟科技有限公司)。依次给予咪达唑仑 0.1 mg/kg、丙泊酚(阿斯利康)TCI 血浆靶浓度为 2.5 μg/ml、芬太尼 4 μg/kg、顺阿曲库铵 0.15 mg/kg(东英药业有限公司)进行诱导,待脑双频指数(bispectral index, BIS)为 40~50,四个成串刺激(train of four, TOF)为 0 时进

行气管内插管。机控通气,吸入氧流量为 2 L/min,潮气量为 10 ml/kg,呼吸频率为 8~10 次/min,呼气末二氧化碳分压为 35~45 mmHg。手术切皮前 10 min 内,A 组静脉滴注 40 mg/kg 的硫酸镁注射液(加生理盐水配制体积共 100 ml),B 组给予同体积的生理盐水。术中通过血浆浓度靶控输注丙泊酚(3.0~3.5 μg/ml)、瑞芬太尼(宜昌人福药业)(3.0~4.0 ng/ml),维持 BIS 为 45~55;设定 TOF 为 0,通过闭环肌松集成靶控注射系统输注维库溴铵(浙江仙琚制药股份有限公司)。开始缝合切口时停止输注维库溴铵。麻醉过程中均未应用葡萄糖酸钙、氯化钾等 Mg²⁺、Ca²⁺、K⁺含量较大的药物,以及吠塞米、甘露醇等利尿剂。术后,待患者意识清醒,呼吸频率>10 次/min,潮气量>400 ml,TOF 恢复 70%时拔出气管导管,恢复 90%以上时送患者回病房。

比较两组患者的年龄、性别、身高、体重、BMI、手术时间等一般情况。在术前(t₁),输注硫酸镁或安慰剂完毕后 10 min(t₂)、60 min(t₃),停用维库溴铵时(t₄)4 个时间点上,采集静脉血,检测血浆 Mg²⁺、Ca²⁺与 K⁺浓度。测量并记录患者在输注硫酸镁或安慰剂完毕后 5 min 时的心率、平均动脉压。记录每例患者术中使用维库溴铵的总剂量 D,停用维库溴铵后 TOF 恢复达 70%的时间 T_{70%}。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计处理,计数资料用 χ² 检验;计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本 *t* 检验;*P* ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者的年龄、性别、身高、体重、BMI、手术时间等一般情况均无统计学差异(*P* 均 > 0.05,表 1)。术前(t₁)两组患者的平均血清 Mg²⁺、Ca²⁺、K⁺浓度均在同一水平(*P* 均 > 0.05);在输注镁剂后 10 min(t₂)A 组患者血清 Mg²⁺浓度达到最高(1.33 ± 0.19)mmol/L,随着手术时间的延长逐渐降低(*P* < 0.05);到 t₃、t₄ 时,A 组血清 Mg²⁺浓度仍较 B 组高(*P* < 0.05);两组患者的血清 Ca²⁺、K⁺浓度在 t₂、t₃、t₄ 时均无统计学差异(*P* 均 > 0.05,表 2)。在输注硫酸镁或安慰剂完毕后 5 min,两组患者的血流动力学指标心率和平均动脉压均无显著性差异(*P* 均 > 0.05,表 3)。A 组患者的维库溴铵应用剂量为(3.22 ± 0.57)μg/(kg·min),明显少于 B 组剂量(3.81 ± 0.58)μg/(kg·min)(*P* = 0.000 2);A 组 T_{70%}为(26.3 ± 3.6)min,较 B 组

表1 两组患者一般情况的比较

Table 1 Comparison of the general data of patients between the two groups (x ± s)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI	手术时间(min)
A组(n=30)	25/5	49.7±5.4	23.2±2.1	96.7±8.6
B组(n=30)	21/9	51.3±6.2	22.5±2.3	92.3±9.2
P值	0.22	0.29	0.22	0.39

表2 两组患者各时点 Mg²⁺、Ca²⁺、K⁺血清浓度的比较

Table 2 Comparison of serum concentrations of Mg²⁺, Ca²⁺, K⁺ at each time point between the two groups (x ± s, mmol/L)

时间	Mg ²⁺			Ca ²⁺			K ⁺		
	A组(n=30)	B组(n=30)	P值	A组(n=30)	B组(n=30)	P值	A组(n=30)	B组(n=30)	P值
t ₁	0.98 ± 0.09	0.99 ± 0.07	0.630	1.17 ± 0.12	1.16 ± 0.14	0.770	4.25 ± 0.33	4.19 ± 0.34	0.490
t ₂	1.33 ± 0.19	0.97 ± 0.09	<0.001	1.12 ± 0.15	1.14 ± 0.12	0.570	4.16 ± 0.31	4.07 ± 0.32	0.270
t ₃	1.18 ± 0.18*	0.95 ± 0.11	<0.001	1.08 ± 0.16	1.12 ± 0.15	0.320	4.13 ± 0.34	4.09 ± 0.29	0.630
t ₄	1.09 ± 0.22*#	0.94 ± 0.12	<0.002	1.08 ± 0.19	1.11 ± 0.17	0.520	4.11 ± 0.30	4.07 ± 0.31	0.610

同组内与 t₂ 时点比较, *P < 0.05; 同组内与 t₃ 时点比较, #P < 0.05。

表3 输注硫酸镁或安慰剂后 5 min 两组患者心率和平均动脉压的比较

Table 3 Comparison of the HR and MAP of patients between the two groups after injection of magnesium sulfate or placebo for 5 min

观察指标	A组	B组	P值
心率(次/min)	73.3 ± 5.7	75.3 ± 6.6	0.21
平均动脉压(mmHg)	77.7 ± 4.8	79.3 ± 4.3	0.18

表4 两组维库溴铵的药效学比较

Table 4 Comparison of vecuronium pharmacodynamics between the two groups (x ± s)

观察指标	A组(n=30)	B组(n=30)	P值
D[μg/(kg·min)]	3.22 ± 0.57	3.81 ± 0.58	0.000 2
T _{70%} (min)	26.30 ± 3.60	28.7 ± 4.30	0.022 5

往需要大剂量地应用肌松剂,可能会导致术后肌松作用残留,显著增加术后麻醉并发症,包括:拔管困难,术中知晓,反流、误吸,呼吸无力,CO₂ 潴留,甚至窒息、死亡等^[2-3]。因此,在能满足手术肌松要求的前提下,尽可能减少肌松剂的应用是非常重要的原则。

基础研究显示,Mg²⁺和 Ca²⁺对神经-肌肉接头的兴奋性产生不同影响^[4]:Mg²⁺作为 Ca²⁺的生理性拮抗剂,可通过减少细胞内钙离子的浓度,减少突触接头部位神经递质的释放,抑制终板膜上乙酰胆碱受体对乙酰胆碱的敏感性,因此,Mg²⁺浓度增高,可使神经-肌肉接头兴奋性下降,降低肌肉收缩功能,高浓度的 Mg²⁺可直接产生肌松作用。体外实验研究表明,硫酸镁可增强非去极化肌松剂维库溴铵对成人肌型

T_{70%}(28.7 ± 4.3)min 减少(P = 0.022 5,表 4)。所有患者术中生命体征平稳,无术中知晓,术后均未出现硫酸镁中毒表现。拔管后呼吸功能、咳嗽、肢体肌力均恢复良好。

3 讨论

腰椎后路手术对肌松程度有较高要求,术中往

乙酰胆碱受体的作用,并且呈剂量-效应关系^[1]。本研究结果显示:在达到相同肌松效果的前提下(TOF 均为 0),镁剂组静脉应用硫酸镁 40 mg/kg 后,可显著减少术中非去极化肌松剂维库溴铵的用量(P = 0.000 2,表 4)。表明硫酸镁可增强维库溴铵的肌松作用。从理论上讲,硫酸镁也可延长维库溴铵的作用时间。但本研究中观察到,镁剂组的肌松恢复时间 T_{70%}反而较对照组有所减少(P = 0.022 5,表 4)。其原因可能是,在相同的闭环肌松靶控输注条件下,镁剂组患者术中应用的维库溴铵剂量减少,停药时的血浆维库溴铵浓度较对照组低,从而使镁剂组患者肌力恢复更快。

Mg²⁺、Ca²⁺、K⁺均是参与机体调节神经-肌肉兴奋性的重要成分,并且,Mg²⁺与 Ca²⁺、K⁺的跨膜转运和代谢密切相关。临床上,镁缺乏常会导致低钾血症、低钙血症等电解质紊乱。因此,本研究在 4 个时间点上同时检测了 Mg²⁺、Ca²⁺、K⁺血浆浓度。结果显示,镁剂组静脉应用 40 mg/kg 硫酸镁后,与对照组相比,血浆 Ca²⁺、K⁺浓度在各个时间点上均无统计学差异(P 均 > 0.05,表 2)。

血清 Mg²⁺浓度高于 1.25 mmol/L 时为高镁血症。血清 Mg²⁺浓度 ≤ 2 mmol/L 时通常无症状^[5]。当血镁浓度超过 2.5mmol/L,即可出现神经-肌肉及循环系统的明显改变。根据相关临床研究报道,静脉应用硫酸镁的负荷量为 30~80 mg/kg^[6-8]。高镁血症的症状体征与血清 Mg²⁺升高的幅度及速度均有关,短时间内迅速升高者临床症状较重,它可影响神经、

心血管、呼吸等系统。在本研究中,镁剂组患者在10 min内输注40 mg/kg硫酸镁,输注完毕后10 min,检测 Mg^{2+} 血清浓度为0.99~1.67 mmol/L[平均 (1.33 ± 0.19) mmol/L],部分患者呈轻度高镁血症,但同时期的血流动力学指标心率和平均动脉压均无明显改变,与对照组比较,无统计学差异(P 均 > 0.05 ,表3)。并且,血清 Mg^{2+} 浓度随着手术时间的延长而逐渐降低($P < 0.05$,表2)。因此,按照本研究中硫酸镁的应用剂量及方法,并不会出现镁中毒,也不会因硫酸镁导致肌松剂作用延长而产生并发症。

临床上硫酸镁已用于产前子痫^[9-10]、保胎^[11]、急性哮喘^[12-13]、脑损伤^[14]等治疗,在治疗剂量下,其安全性已经得到证实。已知 Mg^{2+} 能直接舒张血管平滑肌,从而扩张血管,降低血压。本研究在诱导前静脉输注万汶10 ml/kg,防止血容量不足。在诱导后,给予镁剂组患者40 mg/kg的硫酸镁,与给予同体积生理盐水的对照组相比,并没有观察到明显的收缩压和舒张压的下降,心率也没有明显增快。两组患者在输注硫酸镁或安慰剂完毕后5 min时的心率、平均动脉压均无统计学差异(P 均 > 0.05 ,表3)。因此可以推断,静脉单次应用40 mg/kg硫酸镁后,对血容量正常患者的血流动力学几乎没有影响,但可以显著增强维库溴铵的肌松作用。

综上所述,术中静脉应用40 mg/kg硫酸镁可有效增强维库溴铵的肌松作用,显著减少维库溴铵的用量,有利于术后肌力恢复,减少因肌松剂作用延长导致的术后麻醉并发症。但是,40 mg/kg是否是最佳的安全有效剂量仍有待进一步研究;患者术前血清镁水平也应是重要的参考因素,硫酸镁的应用剂量应个体化;围术期监测血清镁浓度有利于指导术中用药。

[参考文献]

- [1] Wang H, Liang QS, Cheng LR, et al. Magnesium sulfate enhances non-depolarizing muscle relaxant vecuronium action at adult muscle-type nicotinic acetylcholine receptor *in vitro*[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(12):1454-1459
- [2] Donati F. Residual paralysis: a real problem or did we invent a new disease? [J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(7): 714-729
- [3] Mathias LA, de Bernardis RC. Postoperative residual paralysis[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012, 62(3): 439-450
- [4] Malomouzh AI, Nikolsky EE. Non-quantal acetylcholine release in the mammalian neuromuscular junction: dependence on the extracellular concentration of magnesium and calcium ions[J]. *Dokl Biol Sci*, 2010, 430(1): 8-10
- [5] Blanchard A, Vargas-Poussou R. Magnesium disorders[J]. *Nephrol Ther*, 2012, 8(6): 482-491
- [6] Sirvinskas E, Laurinaitis R. Use of magnesium sulfate in anesthesiology [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2002, 38(7): 695-698
- [7] Sellers WF. Inhaled and intravenous treatment in acute severe and life-threatening asthma [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(2): 183-190
- [8] Khalil MA, Al-Agaty AE, Ali WG, et al. A comparative study between amiodarone and magnesium sulfate as antiarrhythmic agents for prophylaxis against atrial fibrillation following lobectomy[J]. *Anesth*, 2013, 27(1): 56-61
- [9] McDonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, et al. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 118(2): 90-96
- [10] Malek-Mellouli M, Atef Y, Ben Amara F, et al. Safety of Magnesium sulfate in severe preeclampsia [J]. *Tunis Med*, 2012, 90(7): 552-556
- [11] Yamasaki M. Magnesium and pregnancy [J]. *Clin Calcium*, 2012, 22(8): 1205-1210
- [12] Schauer SG, Cuenca PJ, Johnson JJ, et al. Management of acute asthma in the emergency department [J]. *Emerg Med Pract*, 2013, 15(6): 1-28
- [13] Shan Z, Rong Y, Yang W, et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Med*, 2013, 107(3): 321-330
- [14] Sen AP, Gulati A. Use of magnesium in traumatic brain injury [J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7(1): 91-99

[收稿日期] 2014-03-19