

肝硬化患者血浆胆碱酯酶活性 对麻醉剂米库氯铵代谢的影响*

薛 姣¹, 肖海峰², 姜南艳¹, 董 珂¹

(1. 空军军医大学第二附属医院检验科, 西安 710038; 2. 解放军 987 医院麻醉科, 陕西宝鸡 721000)

摘要:目的 探讨肝硬化患者血浆胆碱酯酶(plasma cholinesterase, PchE)活性对麻醉剂米库氯铵代谢的影响, 为临床麻醉提供指导。方法 选取2016年10月~2018年10月接受全麻手术的患者70例, 分为肝硬化组($n=35$)和非肝硬化组($n=35$), 麻醉开始前采集静脉血检测 PchE 活性, 使用同样的麻醉药物及麻醉方法, 肌松监测采用四个成串刺激(train of four stimulation, TOF)。首次给予米库氯铵后记录作用时间(首剂作用时间), 术中维持阶段采用持续泵注, 手术结束前停止泵注的时间肝硬化组早于非肝硬化组 10 min, 然后分别记录四个成串刺激比值(train of four stimulation ratio, TOFr)恢复到 25%, 50% 和 75% 的时间。术中记录的一般观察指标为手术时长、出血量和输液量。最后分析两组间 PchE 的活性和恢复时间之间的关系。结果 肝硬化组的 PchE 活性($4\,174\pm 799\text{U/L}$)明显低于非肝硬化组($6\,274\pm 1\,151\text{U/L}$), 差异有统计学意义($t=8.865, P=0.000$)。肝硬化组的首剂作用时间($20.3\pm 3.7\text{ min}$)长于非肝硬化组($16.3\pm 3.3\text{ min}$), 差异有统计学意义($t=4.767, P=0.000$)。肝硬化组的 TOFr 恢复到 25%, 50% 和 75% 的时间($26.2\pm 8.0, 31.8\pm 8.3, 33.8\pm 10.6\text{ min}$)明显长于非肝硬化组($16.0\pm 4.0, 20.4\pm 3.9, 24.1\pm 4.6\text{ min}$), 差异均有统计学意义($t=6.683, P=0.000; t=7.355, P=0.000; t=4.960, P=0.000$)。两组患者的手术时长、出血量、输液量比较, 差异均无统计学意义($t=1.227, P=0.224; t=0.643, P=0.000; t=1.624, P=0.109$)。结论 肝硬化患者的 PchE 活性明显下降, 对米库氯铵的代谢时间延长, 掌握其代谢特点对临床麻醉有重要意义。

关键词:肝硬化; 血浆胆碱酯酶; 米库氯铵

中图分类号: R575.2; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)05-124-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.030

Effects of Plasma Cholinesterase Activity on the Metabolism of Mivacurium (Anesthetic) in Patients with Hepatocirrhosis

XUE Jiao¹, XIAO Hai-feng², JIANG Nan-yan¹, DONG Ke¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital
of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China;

2. Department of Anesthesiology, the No. 987 Hospital of the PLA, Shaanxi Baoji 721000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of PchE activity on the metabolism of mivacurium (Anesthetic) in patients with hepatocirrhosis, and provide a guidance for clinical anesthesia. **Methods** 70 patients who received operation were selected from October 2016 to October 2018. All patients were divided into a hepatocirrhosis group ($n=35$) and a non hepatocirrhosis group ($n=35$). To detect PchE activity by collecting venous blood before the start of anesthesia. Every patient was used the same anesthetics and anesthesia methods. Muscular relaxation monitor was applied with a train of four stimulation (TOF). To record the time of action after the first administration of mivacurium (first dose time). Continuou pumping was used during the maintenance phase of operation. The time of stopping pumping before the end of operation in hepatocirrhosis group was 10 minutes earlier than that in non hepatocirrhosis group, and record the times of TOFr (recovery to 25%, 50% and 75%). The general observational indexes recorded during the operation were the length of operation, the amount of bleeding and the amount of infusion. Lastly, the relationship between PchE activity and recovery time between the two groups was analyzed. **Results** The PchE activity was less in the hepatocirrhosis group ($4\,174\pm 799\text{ U/L}$) compared with non hepatocirrhosis group ($6\,274\pm 1\,151\text{ U/L}$) significantly ($t=8.865, P=0.000$). The duration of the first dose were $20.3\pm 3.7\text{ min}$, $16.3\pm 3.3\text{ min}$ respectively ($t=4.767, P=0.000$). The recovery time of TOFr (recovery to 25%, 50% and 75%) were $26.2\pm 8.0, 31.8\pm 8.3, 33.8\pm 10.6\text{ min}$ in hepatocirrhosis group, and $16.0\pm 4.0, 20.4\pm 3.9, 24.1\pm 4.6\text{ min}$ in non hepatocirrhosis group. There were significant differences between the two groups ($t=6.683, P=0.000; t=7.355, P=0.000; t=4.960, P=0.000$). There were no significant differences in the length of operation, the amount of bleeding and the amount of infusion between the two groups ($t=1.227, P=0.224; t=0.643, P=0.000; t=1.624, P=0.109$). **Conclusion**

* 作者简介: 薛 姣(1986—), 女, 本科, 主管技师, 主要从事急诊检验, E-mail: 275107598@qq.com。

通讯作者: 董 珂, 男, E-mail: drdongke@163.com。

The activity of PchE in patients with hepatocirrhosis was significantly decreased, and the metabolic time of mivacurium was prolonged. It is important for clinical anesthesia to master the metabolic characteristics of mivacurium.

Keywords: hepatocirrhosis; plasma cholinesterase (PchE); mivacurium

胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)是人体重要的酶类之一,分为两种:一种是乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AchE),另一种是血浆胆碱酯酶(plasma cholinesterase, PchE)。PchE主要由肝脏合成,主要水解某些酯类局麻药及肌松药,肝硬化患者PchE的活性可出现不同程度降低。有报道^[1]指出,肝功能受损的患者接受全身麻醉时需谨慎,意在强调药物对肝功能的影响。米库氯铵是全身麻醉时使用的一种肌松药,具有高选择性、作用时间短、无蓄积等特点,该药经PchE水解,不直接通过肝脏代谢,可降低对肝硬化患者肝功能的影响。因米库氯铵经PchE水解,所以肝硬化患者对该药的代谢速度是减慢的,但国内关于该药的临床应用报道并不多,为更好地探讨该药在肝硬化患者的代谢特点,指导临床麻醉用药,开展了该研究。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取空军军医大学第二附属医院普外科2016年10月~2018年10月接受腹部手术的患者70例,年龄30~55岁。其中肝硬化患者35例,男性23例,女性12例,诊断标准:乙肝病史、影像学检查;非肝硬化患者35例,男性21例,女性14例,诊断标准:无乙肝病史,影像学检查无肝硬化。手术前一天严格访视患者,两组患者美国麻醉医师协会(ASA)分级Ⅰ级或Ⅱ级,体重指数20~28 kg/m²,肝功能均为A级,转氨酶均在正常范围内,无PchE活性异常。确定无神经肌肉系统性疾病,无细菌感染,无其他严重内科疾病。

1.2 试剂和仪器 试剂:上海科华生物股份有限公司的胆碱酯酶试剂盒。仪器:贝克曼全自动生化仪,型号:AU5800。

1.3 研究方法

1.3.1 术前采集患者静脉血 2~3 ml,送我院检验科生化室检测PchE活性,正常参考值4 000~11 000 U/L。如发现PchE活性严重异常即排除。

1.3.2 患者进入手术室后,连接心电、血氧饱和度监护,建立有创血压监护。两组患者采用同样的麻醉药物及麻醉诱导方法,肌松监测时刺激神经为尺神经,刺激方式为四个成串刺激(train of four stimulation, TOF),电流大小30毫安,波宽0.2毫秒,四个成串刺激比值(train of four stimulation ratio, TOFr)为0时表明肌肉完全被阻滞,TOFr为100%时表明肌肉未被阻滞。米库氯铵在麻醉诱导时采用单次给药,TOFr降为0时表明肌肉完全松弛,当再次监测到TOFr时(即TOFr>0),表

明肌松开始恢复,同时持续泵注米库氯铵维持肌松,记录自开始静脉注射米库氯铵至肌松开始恢复的时间(首剂作用时间)。肝硬化组在手术结束前30 min停止泵注,非肝硬化组在手术结束前20 min停止泵注,停止泵注后分别记录TOFr恢复到25%、50%和75%的时间。手术结束后按照标准方法拔除气管导管。为避免手术时间长短、出血量大小、输液量大小对PchE活性及恢复时间造成的影响,术中严格记录手术时间、出血量、输液量。手术时间小于2 h或大于4 h、术中发生大出血、发生麻醉并发症者最后均排除。

1.4 统计学分析 采用SPSS 17.0统计软件处理数据,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术一般情况比较 见表1。两组患者的手术时长、出血量、输液量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

项 目	肝硬化组 ($n=35$)	非肝硬化组 ($n=35$)	t	P
手术时长(min)	141.7±30.0	150.7±31.1	1.227	0.224
出血量(ml)	419±87	405±102	0.643	0.522
输液量(ml)	2 126±286	2 006±331	1.624	0.109

2.2 两组患者PchE活性比较 肝硬化组PchE活性(4 174±799 U/L)与非肝硬化组PchE活性(6 274±1 151 U/L)比较,差异有统计学意义($t=8.865$, $P=0.000$)。

2.3 两组患者首剂作用时间、TOFr时间比较 见表2。两组患者的首剂作用时间、TOFr恢复到25%、50%和75%的时间比较,差异均有统计学意义(均 $P=0.000$)。

项 目	肝硬化组 ($n=35$)	非肝硬化组 ($n=35$)	t	P
首剂作用时间	20.3±3.7	16.3±3.3	4.767	0.000
25%	26.2±8.0	16.0±4.0	6.683	0.000
50%	31.8±8.3	20.4±3.9	7.355	0.000
75%	33.8±10.6	24.1±4.6	4.960	0.000

3 讨论 本研究中所有患者虽然肝功能均为A

级,但肝硬化组与非肝硬化组相比,PchE的活性明显降低,肝硬化组和非肝硬化组分别有11例、2例PchE活性低于4 000 U/L,而且肝硬化组最大值和最小值也均低于非肝硬化组,充分表明肝硬化患者的肝脏功能已受损。根据本研究结果推断肝功能为B、C级的患者PchE活性低于4 000 U/L以下者会大大增加。非肝硬化患者的PchE活性也有个别低于4 000 U/L,原因可能是多方面的。有研究^[2-3]指出,PchE的活性可作为肝细胞受损的敏感指标,对评价肝功能储备、疾病发展预后具有重要意义,还可弥补传统的Child-Pugh肝功能分级方法的不足,传统方法中分级依据不包括PchE活性,所以对肝功能分级将PchE活性作为参考有一定科学性,具体分级标准有待进一步研究。

国外有关于PchE基因缺陷导致PchE活性严重低下的报道^[4-5],也有关于PchE活性低下导致术后长时间肌松才能恢复的报道^[6]。据称PchE基因缺陷发生率与人种有关,黄种人非常罕见,所以国内关于PchE基因缺陷的报道很少。本研究中PchE活性最低值为2 620 U/L,未发现PchE活性严重低下的现象。PchE活性除受肝硬化本身影响外,还受血容量、药物、温度等因素的影响。既往有动物实验表明血液稀释可导致PchE活性降低,由此推测,手术时间长、出血量大,输液量大,PchE活性与术前相比下降幅度会更大。

国内有学者研究指出,肝功能受损时PchE活性降低,影响肌松药琥珀胆碱和酯类局麻药的代谢,同时也会影响米库氯铵的代谢^[7]。本研究中两组患者在麻醉初期的首剂作用时间已经有统计学差异,但差距较小,分析原因与麻醉初期液体入量小,血液稀释度低,PchE活性还未发生明显变化有关。接受全身麻醉手术在手术结束时必须肌松恢复早于意识恢复,如意识恢复早于肌松恢复,患者会感到无法呼吸或呼吸困难,所以肝硬化患者停止泵注米库氯铵的时间要早于非肝硬化患者,如何掌握停药时间是本研究的目的,在正式研究之前,进行了预试验,最终确定停止泵注的时间早10min,继续进行研究,发现肝硬化患者停药后TOFr恢复到特定指标均慢10min左右,此结果是基于本试验条件下得出的,如患者肝功能差,手术时间明显变短或延长,输液量明显减少或增加,TOFr恢复时间可能会有变化。DEVLIN等^[8]人的研究表明,患者病情越重,PchE活性越低,米库氯铵的代谢时间越长。本研究得出的结果与DEVLIN等^[8]人的研究有相似之处。根据以往的研究结果结合本研究进行推断,肝功能为B、C级的患者对米库氯铵的代谢速度会更慢,但临床上接受手术的此类

患者很少,进一步研究有一定困难。

综上所述,本研究观察到了肝硬化患者对米库氯铵代谢的特点,检测PchE活性有助于指导米库氯铵在肝硬化患者中的使用。在维持良好肌松的前提下,本研究未对米库氯铵的用量进行研究,术后未检测PchE的活性,不能建立准确的量效关系是本研究的局限性。

参考文献:

- [1] KIAMANESH D, RUMLEY J, MOITRA V K. Monitoring and managing hepatic disease in anaesthesia [J]. Br J Anaesth, 2013, 111(1): 50-61.
- [2] 谭建荣, 罗显克, 王大东, 等. 肝硬化患者血清胆碱酯酶和腺苷脱氨酶联合检测的临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(8): 1494-1496.
TAN Jianrong, LUO Xianke, WANG Dadong, et al. The clinical significance of cirrhosis combined detection serum cholinesterase and adenosine deaminase [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(8): 1494-1496.
- [3] 马正甲. 血清胆碱酯酶测定在重症肝炎病情判断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(9): 1141-1142.
MA Zhengjia. Application value of serum cholinesterase determination in judging the severity of severe hepatitis [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2013, 10(9): 1141-1142.
- [4] ZABIHI E, SHABANZADEH M, ARABSHEIBANI S, et al. Pseudo-cholinesterase polymorphism in Mazandaran province (North of Iran) [J]. Caspian J Intern Med, 2012, 3(3): 473-477.
- [5] DELACOUR H, LUSHCHEKINA S, MABBOUX I, et al. Characterization of a novel butyrylcholinesterase point mutation (p. Ala34Val), "silent" with mivacurium [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 92(3): 476-483.
- [6] CASSEL J, STAEHR-RYE A K, NIELSEN C V, et al. Use of neuromuscular monitoring to detect prolonged effect of succinylcholine or mivacurium: three case reports [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2014, 58(8): 1040-1043.
- [7] 赵启东, 刘斌. 非去极化肌松药在特殊病人的临床应用进展[J]. 现代临床医学, 2009, 35(5): 394-397.
ZHAO Qidong, LIU Bin. Progress in the clinical application of non-depolarizing muscle relaxants in special patients [J]. Journal of Modern Clinical Medicine, 2009, 35(5): 394-397.
- [8] DEVLIN J C, HEAD-RAPSON A G, PARKER C J, et al. Pharmacodynamics of mivacurium chloride in patients with hepatic cirrhosis [J]. Br J Anaesth, 1993, 71(2): 227-231.

收稿日期: 2019-03-31

修回日期: 2019-06-24