

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002496

序贯法测定甲氧明持续泵注预防剖宫产术腰硬联合麻醉后低血压的半数有效量

周婕姝, 罗 东

(四川大学华西第二医院麻醉科、出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

【摘要】目的:用序贯法确定甲氧明恒速静脉泵注预防剖宫产腰硬联合麻醉后低血压的半数有效量。**方法:**该试验是一个前瞻、双盲研究, 44 例单胎足月孕拟实施择期剖宫产产妇, 于腰 3/4(L3~4)间隙行腰硬联合麻醉, 麻醉完成时以 100 mL/h 静脉泵注相应浓度的甲氧明, 胎儿取出时停止输注。麻醉期间持续观察并记录血压、心率、产妇不良反应及胎儿脐动脉血气分析结果和新生儿 1 min、5 min 的 Apgar 评分。甲氧明初始浓度为 70 $\mu\text{g/mL}$, 固定输注速度为 100 mL/h, 目标血压收缩压维持在基础值水平, 用序贯法决定下一产妇的药物浓度, 浓度梯度为 1 $\mu\text{g/mL}$ 。药物输注的观察期间收缩压低于基础收缩压, 视为该试验浓度无效; 若能维持收缩压等于或高于基础收缩压, 则视为该试验浓度有效。采用 Probit 回归分析甲氧明半数有效量(50% effective dose, ED_{50})及 95% 可信区间。根据计算的甲氧明半数 ED_{50} 收集 20 例产妇, 验证该方法计算的甲氧明 ED_{50} 的有效性。**结果:**100 mL/h 持续静脉泵注甲氧明在预防剖宫产腰硬联合麻醉后低血压的半数有效量 ED_{50} 为 79.38 $\mu\text{g/mL}$ (95%CI=76.59~112.48)。该试验方法计算的甲氧明 ED_{50} 有效性为 80%。胎儿的脐动脉血 pH 均大于 7.2, 新生儿 1 min、5 min 的 Apgar 评分均大于 7 分。试验中在有效浓度下未观察到母体副作用, 如恶心、呕吐、寒战、心动过缓等。**结论:**以 100 mL/h 持续静脉泵注, 维持产妇腰硬联合麻醉后血压基础水平所需要的甲氧明半数有效量 ED_{50} 为 79.38 $\mu\text{g/mL}$ (95%CI=76.59~112.48)。

【关键词】甲氧明; 剖宫产; 腰硬联合麻醉; 半数有效量**【中图分类号】**R614**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-01-13

Determination of the 50% effective dose of sequential method for determining methoxamine with continued pumping and infusion to prevent hypotension during combined spinal epidural anesthesia

Zhou Jieshu, Luo Dong

(Department of Anesthesiology, West China Second University Hospital, Sichuan University/ Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education)

【Abstract】Objective: To determine the 50% effective dose (ED_{50}) of methoxamine to prevent spinal-induced hypotension at elective cesarean delivery with constant-speed infusion. **Methods:** This was a prospective and double-blinded study. Forty-four pregnant women, with single fetus and full term, who were going to have cesarean delivery were included. The combined spinal epidural anesthesia was performed in the interspace of lumbus 3/4 (L3~4). When the spinal epidural anesthesia was completed, the methoxamine was infused at a rate of 100 mL/h, and the infusion was stopped after the baby was delivered. The initial concentration of methoxamine was 70 $\mu\text{g/mL}$ and the constant speed was 100 mL/h. The targeted contractive blood pressure was maintained at the basic level and the sequential method was used to determine the drug concentration of next women, with concentration gradient of 1 $\mu\text{g/mL}$. Systolic blood pressure was lower than the base value was defined as ineffective concentration; systolic blood pressure was maintained the base value was defined as effective concentration. Probit regression was used to analyze the ED_{50} of methoxamine and 95% confidence index (CI). Twenty pregnant women were collected in accordance with ED_{50} , and the effective value of ED_{50} was calculated. **Results:** The ED_{50} of 100 mL/h methoxamine was 79.38 $\mu\text{g/mL}$ (95%CI=76.59~112.48) and the effective value was 80%. The neonatal umbilical blood pH values were greater than 7.2. All neonatal Apgar scores at 1 min and 5 min were greater than 7. There was no side effects (nausea, vomiting, shivering, bradycardia and so on) in patients with effective blood pressure control. **Conclusion:** The ED_{50} of 100 mL/h methoxamine to prevent hypotension under spinal anesthesia during caesarean section is 79.38 $\mu\text{g/mL}$ (95%CI=76.59~112.48).

【Key words】methoxamine; cesarean section; spinal anesthesia; 50% effective dose

作者介绍: 周婕姝, Email: 270541587@qq.com,

研究方向: 围术期血流动力学相关研究。

通信作者: 罗 东, Email: luodong8706@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20200513.1309.016.html>

(2020-05-14)

腰硬联合麻醉在产科麻醉中有起效快、感觉运动神经阻滞、可靠安全、成本低廉、持续时间长等优势,被认为是产科剖宫产麻醉中最常用的麻醉方法。但是,腰麻后低血压是产科剖宫产麻醉中常见的并发症,发生率达 80%^[1-2]。腰麻后低血压会导致严重的母体和胎儿不良反应,如恶心、呕吐、呼吸困难和新生儿酸中毒等^[3-4]。腰麻后低血压的机制是腰麻后交感神经阻滞引起的全身外周血管阻力降低,以及主动脉搏迫导致前负荷减少^[5]。常用腰麻后低血压的预防措施包括液体治疗、子宫左倾体位和使用血管升压药^[3]。血管升压药能快速纠正低血压,因此国际上通常建议使用升压药来维持母体血压,减少腰麻后低血压的不良反应。常用的升压药物有麻黄碱、去氧肾上腺素和间羟胺。与麻黄碱相比,去氧肾上腺素在治疗产妇低血压的同时可以降低胎儿酸中毒的发生率^[4,6-7]。去氧肾上腺素作为一种 α -肾上腺素能激动剂,已经成为产科腰麻后低血压的一线用药。甲氧明与去氧肾上腺素有非常相似的药理学特征。但是甲氧明是一种高选择性 α_1 受体激动药。与去氧肾上腺素相比,它能升高血压,不影响冠脉血供,减少心肌耗氧,具有心肌保护作用,且不通过胎盘屏障。甲氧明对外周血管有明显的收缩作用,但对冠脉几乎没有影响。 α -肾上腺素能激动剂 2011 年被推荐为孕产妇低血压首选用药,且已经被美国产科麻醉指南推荐为产科麻醉低血压的一线用药^[8]。但是甲氧明在治疗产科腰麻后低血压的最佳剂量和模式还没有明确的相关研究。因此,本研究采用前瞻性、双盲和序贯的方法进行研究,以确定甲氧明恒速静脉泵注在预防剖宫产腰硬联合麻醉后低血压的半数有效量(50% effective dose, ED_{50})。

1 资料与方法

1.1 试验方法

该试验是一个前瞻、双盲研究,通过序贯法寻找甲氧明 ED_{50} ,收集 2019 年 2 月至 2019 年 6 月四川大学华西第二医院 44 例单胎足月孕拟于腰硬联合麻醉下行择期剖宫产的产妇,在计算出甲氧明 ED_{50} 后,再纳入 20 例产妇验证甲氧明 ED_{50} 的有效性。纳入标准:年龄 20~40 岁,体质量 <100 kg,身高 >150 cm,单胎,孕周 >37 周。排除标准:严重心血管疾病、妊娠症、重要脏器受损、双胎及多胎、凶险性前置胎盘、椎管内麻醉禁忌者。该试验得到中国注册临床试验伦理审查委员会批准,伦理审查号为 ChiECRCT-20180220,试验注册在中国临床试验注册中心,注册号为 ChiCTR1900020741。所有进入试验的患者均签署知情同意书。

1.2 试验步骤

所有产妇入室后建立静脉通道,持续监测心电图,产妇

平静后测上肢无创血压(测量 3 次取平均值),脉氧饱和度,患者左侧卧位行 L3~4 腰硬联合麻醉,落空感确认硬膜外间隙,腰麻针穿刺破硬脊膜,脑脊液流出后在蛛网膜下腔注入 0.5% 等比重布比卡因 2.5 mL,取出腰麻针后置入硬膜外导管 2~3 cm。固定好导管后立即将产妇平卧并左倾 15°。调节麻醉平面,20 min 内痛觉阻滞平面未达到 T6 水平,需要额外追加硬膜外药物者视为失败,数据不纳入统计。腰麻药注射结束的即刻开始持续输注甲氧明,并每分钟测量血压、监测心率。44 例产妇的试验由不参与观察记录的麻醉医师配置,药物均配置入 100 mL 生理盐水中,根据预试验及文献参考,甲氧明初始浓度选定为 70 μ g/mL。固定输注速率为 100 mL/h,胎儿娩出夹闭脐带后停止输注,测量胎儿静脉血气分析,试验结束。试验采用序贯法决定下 1 例患者的试验药物剂量,试验中目标收缩压维持在基础值水平,若观察期间发生收缩压低于基础值则认为该试验剂量无效,若能维持收缩压等于或高于基础值,则认为该试验剂量有效。若上 1 例试验剂量为有效,则下 1 例试验剂量减少 1 个浓度梯度;若无效,则下 1 例试验剂量增加 1 个浓度梯度。甲氧明浓度梯度为 1 μ g/mL。20 例验证甲氧明 ED_{50} 的产妇,药物由不参与观察记录的麻醉医师配置,根据计算出的甲氧明 ED_{50} 配置,药物均配置入 100 mL 生理盐水中,固定输注速率为 100 mL/h,胎儿娩出夹闭脐带后停止输注。若观察期间发生收缩压低于基础值则认为剂量无效,若能维持收缩压等于或高于基础值,则认为剂量有效。通过以上试验步骤,计算甲氧明 ED_{50} 的有效性。低血压的定义为血压降低基础值的 20% 或收缩压低于 90 mmHg;高血压定义为血压升高至基础值的 120% 或收缩压高于 140 mmHg;心动过速定义为心率 >120 次/min,心动过缓定义为心率 <50 次/min。若观察期间出现低血压则给予甲氧明 100 μ g 单次静推,可重复给药直到血压恢复;若观察期间出现高血压则暂停输入该试验用药,血压降至基础值后再重新输注;心动过缓时给予阿托品 0.5 mg 静脉推注。

1.3 观察指标

记录产妇基础信息,包括年龄、身高、体质量、孕周、术前胎心、ASA 分级,及入室后基础心率、3 次血压的平均值、脉氧饱和度,以及腰麻后每分钟的心率、血压直至胎儿娩出;记录麻醉完成的时间、手术开始时间、子宫切开到断脐带的时间;记录胎儿的 1 min、5 min Apgar 评分,胎儿脐动脉血气分析结果;记录产妇试验中的不良反应,如心悸、恶心、呕吐、寒战等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析,采用 Probit 回归分析测量甲氧明的 ED_{50} 及 95% 可信区间,正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布数据用百分比 (%) 表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基础信息

44 例产妇纳入该试验序贯法测定甲氧明半数有效量,基础信息见表 1,其中 4 例产妇因麻醉平面未达 T6 排除。

表 1 产妇一般临床资料 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

基础信息	甲氧明
年龄/岁	33.1 ± 4.1
身高/cm	158.7 ± 5.3
体质量/kg	66.2 ± 8.3
孕周/周	38.4 ± 0.8
ASA 分级	I [I - II]
基础收缩压/mmHg	115.3 ± 11.1
基础心率/(次·min ⁻¹)	86.3 ± 13.5

2.2 甲氧明剂量-效应曲线

甲氧明 ED₅₀ 测值通过 Probit 回归分析算出,在 100 mL/h 速度下,维持腰硬联合麻醉后产妇基础血压的半数有效量 ED₅₀ 为 79.38 μg/mL (95% CI=76.59~112.48),输注速率为 132.3 μg/min。产妇的纳入顺序为横坐标,甲氧明剂量为纵坐标绘制剂量-效应曲线(图 1)。

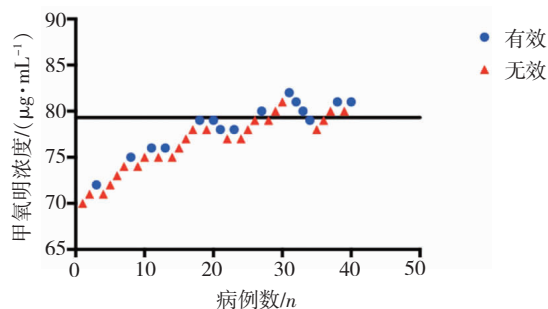


图 1 甲氧明剂量-效应曲线

2.3 麻醉手术相关指标

麻醉开始时间、切开子宫时间、出胎儿时间、胎儿的血气分析结果及 Apgar 评分见表 2。产妇不良反应主要发生在不能维持基础血压的产妇中(表 3)。

表 2 取胎时间及胎儿各项指标 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

指标	甲氧明
麻醉开始-胎儿娩出时间/min	22.6 ± 5.8
手术开始-胎儿娩出时间/min	6.1 ± 1.8
子宫切开-胎儿娩出时间/s	95.4 ± 40.0
脐动脉血 pH	7.27 ± 0.02
1 min Apgar 评分/分	10 ^[9-10]
5 min Apgar 评分/分	10 ^[10-10]

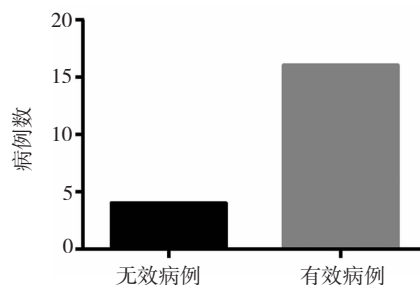
表 3 无效病例不良反应 ($n=25, n, \%$)

不良反应	甲氧明
心悸	1 (4)
恶心	1 (4)
呕吐	0 (0)
寒战	3 (12)

2.4 验证甲氧明 ED₅₀ 的有效性

共纳入 20 例产妇,20 例产妇的基础信息及手术麻醉相

关信息与序贯法收集的 40 例产妇无差异,其中 4 例发生低血压,因此验证的甲氧明 ED₅₀ 的有效性为 80%(图 2)。

图 2 甲氧明 ED₅₀ 有效性

3 讨论

近年来研究发现,对比去氧肾上腺素,麻黄碱能透过胎盘引起胎儿酸中毒,且提高母亲的心率及代谢率。因此,在治疗产科剖宫产手术中,腰麻后低血压主要推荐用去氧肾上腺素。去氧肾上腺素作为一种 α 受体激动剂,现在已经广泛代替麻黄碱作为一线产科用药。α 受体激动剂家族中,甲氧明与去氧肾上腺素有相似的药理学特征,且甲氧明是一种高选择性 α1 受体激动药,对 α2、β 受体几乎无作用。与去氧肾上腺素相比,甲氧明对外周血管有明显的收缩作用,且能提高冠脉灌注量及心肌血流量,但对冠脉几乎没有影响,可减少心肌耗氧,具有心肌保护作用,且不通过胎盘屏障。虽然 α-肾上腺素能激动剂被推荐为产科麻醉治疗低血压的一线用药,但是关于甲氧明给药方式及剂量的研究相对较少。

本试验证实,甲氧明持续泵注能够预防剖宫产腰硬联合麻醉后低血压,维持围术期间的循环稳定,100 mL/h 持续静脉输注甲氧明在预防剖宫产腰硬联合麻醉后低血压的 ED₅₀ 为 79.38 μg/mL,速率为 132.3 μg/min。

胎儿酸中毒的定义是脐血 pH<7.0^[9]。本试验新生儿脐动脉血的血气分析结果正常,无新生儿脐动脉血 pH 低于 7.2。证明在该试验条件下,甲氧明不会引起胎儿酸中毒,能够安全用于预防剖宫产术中预防腰硬联合所致的低血压。

甲氧明作为 α1 受体激动剂,在提高血压的同时也有反射性心动过缓的作用。既往研究证实,心动过缓的发生率与甲氧明剂量呈正相关。邹学军等^[10]发现,2 mg 单次推注心动过缓的发生率高达 43%;刘晓鹏等^[11]研究发现,在持续 4 μg/min 的 M4 组上

心动过缓发生率明显增高,但是持续 2 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的 M2 组心动过缓发生率低。本试验组未记录到心动过缓产妇主要与试验用药量较小相关,这与既往研究相符合。

有研究认为,腰麻后血压维持在基础收缩压的 100%,胎儿及母体的副作用明显减少^[12]。本试验选择维持基础收缩压 100%为有效病例,在有效病例中未观察到母体相关副作用,在不能维持基础收缩压的病例中观察到因腰麻后低血压引起的母体副反应。因此本研究团队认为,预防腰麻后低血压对于减少母体副作用非常重要。持续静脉输注的方式在多个研究中证实可以维持血流动力学的稳定,Siddik-Sayyid SM 等^[13]观察到单次静脉补救用药与持续静脉泵注能减少血流动力学稳定,增加临床工作负担。Allen TK 等^[14]发现持续固定速度输注去氧肾上腺素与单次给予 100 μg 去氧肾上腺素相比能减少低血压的发生率。本试验结果与既往研究相符合,再次证明持续小剂量的升压药能预防剖宫产术腰硬联合麻醉后低血压。

本试验选择 up-down 序贯法测量甲氧明 ED_{50} 的主要优势是,只需要小样本的病例数且不需要对照组就可完成^[15]。近期多个试验利用 up-down 序贯法计算去氧、间羟胺、麻黄碱预防腰麻后低血压的有效剂量^[16-18]。本试验采用 up-down 序贯法计算甲氧明预防腰麻后低血压的 ED_{50} ,计算出的 ED_{50} 再纳入产妇计算甲氧明 ED_{50} 的有效性为 80%。计算出来的 ED_{50} 为 79.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$,速率为 132.3 $\mu\text{g}/\text{min}$,与阶梯法计算的有效速率接近^[11],再次确认了本试验方法的有用性及可实施性。

综上所述,以 100 mL/h 持续静脉泵注,维持产妇腰硬联合麻醉后血压基础水平所需要的甲氧明 ED_{50} 为 79.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (95%CI=76.59~112.48)。

参 考 文 献

- [1] Clark RB, Thompson DS, Thompson CH. Prevention of spinal hypotension associated with cesarean section[J]. *Anesthesiology*, 1976, 45 (6): 670-674.
- [2] Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, et al. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(1): 69-74.
- [3] Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 18(4): CD002251.
- [4] Ngan Kee WD, Khaw KS. Vasopressors in obstetrics; what should

we be using?[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(3): 238-243.

- [5] Langesaeter E, Dyer RA. Maternal haemodynamic changes during spinal anaesthesia for caesarean section[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011, 24(3): 242-248.
- [6] Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anaesthesia for cesarean delivery[J]. *Anesth Analg*, 2002, 94(4): 920-926.
- [7] Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, et al. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anaesthesia for cesarean delivery[J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(6): 1582-1590.
- [8] American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia; an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(4): 843-863.
- [9] Cantu J, Szychowski JM, Li X, et al. Predicting fetal acidemia using umbilical venous cord gas parameters[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124 (5): 926-932.
- [10] 邹学军, 罗兴均, 简道林, 等. 阿托品联合甲氧明对脊麻剖宫产手术产妇血流动力学的影响[J]. *广东医学*, 2013, 34 (12): 1923-1925.
- [11] 刘晓鹏, 权哲峰, 池 萍, 等. 不同速度甲氧明泵注对腰硬联合麻醉剖宫产患者血流动力学的影响[J]. *北京医学*, 2016, 38(12): 1282-1285.
- [12] Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section[J]. *Br J Anaesth*, 2004, 92(4): 469-474.
- [13] Siddik-Sayyid SM, Taha SK, Kanazi GE, et al. A randomized controlled trial of variable rate phenylephrine infusion with rescue phenylephrine boluses versus rescue boluses alone on physician interventions during spinal anaesthesia for elective cesarean delivery[J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(3): 611-618.
- [14] Allen TK, George RB, White WD, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anaesthesia for cesarean delivery[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(5): 1221-1229.
- [15] Pace NL, Stylianou MP. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a review of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research[J]. *Anesthesiology*, 2007, 107 (1): 144-152.
- [16] Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, et al. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section[J]. *Br J Anaesth*, 2005, 96(1): 95-99.
- [17] George RB, McKeen D, Columb MO, et al. Up-down determination of the 90% effective dose of phenylephrine for the treatment of spinal anaesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean delivery[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(1): 154-158.
- [18] 廖志敏, 唐昱英, 倪 娟, 等. 去氧肾上腺素与间羟胺预防剖宫产术腰硬联合麻醉后低血压等效剂量的比较[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(6): 122-124.

(责任编辑: 冉明会)