

项目名称: 不同插管剂量的顺式阿曲库铵在静脉快速诱导时气管插管的应用效果及其在全凭静脉麻醉下对术中神经监测的影响

研究方案

课题/方案编号:

版本号: 1.0

版本日期: 2019-08-01

项目负责人: 李晓曦

所在单位科室: 北京大学肿瘤医院麻醉科

联系电话: 13426242782

项目执行时间: 2019 年 10 月至 2020 年 11 月

一、 研究背景

喉返神经损伤是甲状腺手术最常见而严重的并发症,可导致术后急、慢性严重并发症如呼吸困难、窒息、声嘶、饮水呛咳等,影响术后生活质量,严重者危及患者生命^[1]。术中神经监测(intraoperative neuromonitoring, IONM)有助于定位和识别喉返神经,降低术中喉返神经损伤发生率,近年来已越来越广泛的应用于甲状腺手术特别是疑难甲状腺手术中^[2]。美国内分泌外科协会已把术中使用喉返神经监测仪作为指南加以推广,中国医师协会外科医师分会亦已推出《甲状腺及甲状旁腺手术中神经电生理监测临床指南(中国版)》,指南中使用IONM的适应证包括:(1)甲状腺肿物位于腺体背侧,可疑近期囊内出血或甲状腺癌者;(2)甲状腺功能亢进病人,术前超声提示腺体大且内部血供丰富者;(3)甲状腺恶性肿瘤需行颈部淋巴结清扫,尤其有中央组淋巴结肿大者;(4)甲状腺再次手术,解剖结构紊乱,组织粘连重者;(5)胸骨后甲状腺肿,巨大甲状腺肿物,考虑喉返神经有移位者;(6)术前影像学提示有内脏转位或锁骨下动脉变异,可疑非返性喉返神经者;(7)已有单侧声带麻痹,对侧叶需行手术治疗者;(8)需行甲状腺全切除术,特别是腔镜下手术;(9)喉返神经损伤后的修复手术;(10)甲状旁腺手术;(11)对音质、音调有特殊要求者,要求术中应用IONM的病人等,其他情况依医生建议应用,旨在预防术中神经损伤。甲状腺手术中应用IONM对麻醉提出了新的要求。

喉返神经监测原理即应用探针直接刺激喉返神经,喉返神经传递电刺激,支配声带肌产生肌电信号,并通过气管导管表面与声带接触的电极接受肌电信号^[3]。肌肉松弛药的应用对于气管插管的成功是至关重要的,气管插管的难易程度、困难气道的发生率、诱导期低血压或心动过缓发生率以及术后插管并发症的发生均与是否应用肌松药显著相关^[4-6]。然而肌松药的应用会影响喉返神经监测^[7]。甲状腺术中应用IONM要求麻醉医生选用合适的肌松药及插管剂量,在保证气管插管成功的情况下尽量缩短肌松药作用时间,气管插管完成后避免使用肌松药,以利于手术过程中IONM的顺利进行^[2]。目前临床麻醉中常用的罗库溴铵和顺式阿曲库铵均为中时效非去极化肌松药,如使用常规插管剂量(2-4倍ED₉₅)会导致肌松药药效时间延长,影响术中神经监测。有学者提出可使用琥珀酰胆碱或小剂量非去极化肌松药进行气管插管,使插管后短时间内肌肉活动恢复^[2]。但由于琥珀酰胆碱不良反应较多,临床中通常仅用于饱胃患者的快速序贯诱导,

除动物实验外尚无临床研究支持其在相关手术中的应用^{【8】}。国内外临床研究表明,应用1倍ED₉₅ (0.3 mg/kg) 罗库溴铵进行诱导插管,可于术中早期获得阳性肌电信号,并能在大部分患者中获得满意的插管条件^{【9-12】}。也有一些研究认为,应用1倍ED₉₅罗库溴铵进行麻醉诱导,虽然可随时监测喉返神经的肌电活动,但无法达到较好的诱导效果,术中维持量相对不足,可引起患者呛咳、体动及血流动力学不稳定等不良反应,推荐应用2倍ED₉₅罗库溴铵进行麻醉诱导^{【13-14】}。同为中时效非去极化肌松药的顺式阿曲库铵由于不经过肝肾代谢、无组胺释放作用等优势在老年、重症患者中广泛应用,已逐渐成为临床中最常用的肌松药,但在此方面的临床研究却相对匮乏,其中一篇国内研究结果显示应用1倍ED₉₅顺式阿曲库铵进行麻醉诱导可提供满意的气管插管条件,且对术中神经监测无明显影响,但该研究并未对其他插管剂量进行研究^{【15】}。另有两篇国内研究显示应用2倍ED₉₅顺式阿曲库铵进行麻醉诱导更适用于术中神经监测下的插管剂量,但研究对象均为老年患者^{【16,17】}。目前相关研究均采用七氟烷进行术中麻醉维持,部分研究在诱导期也应用七氟烷进行麻醉诱导,而吸入性麻醉药本身可增强非去极化肌松药肌松效应,延长肌松药作用时间,七氟烷的应用对肌松药作用强度及时间的影响是否进一步影响研究结果值得思考^{【18,19】}。

近年来,IONM在甲状腺手术的应用已有相关指南,而麻醉方面尚无规范化操作标准^{【7,20】}。本研究旨在对1倍ED₉₅和2倍ED₉₅的顺式阿曲库铵在全凭静脉麻醉下对甲状腺手术中神经监测的影响和对气管插管难易程度的影响进行前瞻性、随机对照研究,以优化术中神经监测下甲状腺手术的麻醉管理方案。

参考文献

- [1] Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract*,2009,63(4):624-9.
- [2] Tewari A, Samy RN, Castle J, Frye TM, Habeych ME, Mohamed M. Intraoperative neurophysiological monitoring of the laryngeal nerves during anterior neck surgery: a review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*,2017,126(1):67-72.
- [3] 郑海涛, 王东, 姜立新. 甲状腺术中喉返神经监测的临床应用进展. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011,5 (17): 5074-76.

- [4] Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*,2003,98(5):1049-56.
- [5] Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Gätke MR, Wetterslev J. Avoidance of neuromuscular blocking agents may increase the risk of difficult tracheal intubation: a cohort study of 103,812 consecutive adult patients recorded in the Danish Anaesthesia Database. *Br J Anaesth*,2009,103(2):283-90.
- [6] Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth*,2007,99(2):276-81.
- [7] International Intraoperative Monitoring Study Group, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope*,2011,121 Suppl 1:S1-16.
- [8] Lu IC, Chang PY, Hsu HT, Tseng KY, Wu CW, Lee KW. A comparison between succinylcholine and rocuronium on the recovery profile of the laryngeal muscles during intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve: a prospective porcine model. *Kaohsiung J Med Sci*,2013,29(9):484-7.
- [9] Lu IC, Tsai CJ, Wu CW, Cheng KI, Wang FY, Tseng KY. A comparative study between 1 and 2 effective doses of rocuronium for intraoperative neuromonitoring during thyroid surgery. *Surgery*,2011,149(4):543-8.
- [10] Han YD, Liang F, Chen P. Dosage effect of rocuronium on intraoperative neuromonitoring in patients undergoing thyroid surgery. *Cell Biochem Biophys*,2015,71(1):143-6.
- [11] 陈鹏, 梁枫, 苏振波, 李龙云, 赵国庆. 1倍ED95罗库溴铵用于麻醉诱导对甲状腺手术患者术中喉返神经监测的影响. *中华麻醉学杂志*, 2012,32(5): 525-7.
- [12] 陈鹏, 梁枫, 李龙云, 赵国庆, 孙辉, 陈冰. 不同浓度梯度罗库溴铵麻醉诱导对甲状腺手术患者术中喉返神经监测的影响. *中国实验诊断学*, 2014, 18(9): 776-8.

- [13] 廖红霞。不同剂量罗库溴铵麻醉对甲状腺手术患者术中喉返神经监测的影响。临床和实验医学杂志, 2015, 14 (9) : 776-8.
- [14] 刘红燕, 胡启雅, 王翠萍, 齐峰, 任杰。不同剂量罗库溴铵对甲状腺手术喉返神经功能监测的影响。临床麻醉学杂志, 2015,31 (5) : 442-4.
- [15] 1倍ED₉₅顺式阿曲库铵用于麻醉诱导对甲状腺手术患者术中喉返神经监测的影响。中华实验外科杂志, 2014,31 (9) : 2009-2011.
- [16] 段红, 杜艺, 李文瑶, 谭晓红。顺式阿曲库铵在老年甲状腺手术中喉返神经监测中运用。四川医学, 2017,38 (3) : 280-2.
- [17] 代辉, 穆桐, 徐云燕, 罗世坤, 董乃夫, 周春燕, 冯春生。不同诱导剂量顺式阿曲库铵对老年甲状腺癌患者术中喉返神经监测的影响。广东医学, 2017, 38 (14) : 2227-9.
- [18] Woloszczuk-Gebicka B, Lapczynski T, Wierzejski W. The influence of halothane, isoflurane and sevoflurane on rocuronium infusion in children. Acta Anaesthesiol Scand, 2001, 45(1):73-7.
- [19] Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. Br J Anaesth,2000,84(1):43-7.
- [20] Chiang FY, Lee KW, Chen HC, Chen HY, Lu IC, Kuo WR, et al. Standardization of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. World J Surg,2010,34(2):223-9.

二、研究目的与意义

明确 1 倍 ED₉₅ 和 2 倍 ED₉₅ 的顺式阿曲库铵在全凭静脉麻醉下对甲状腺手术中神经监测的影响和对气管插管难易程度的影响。

三、实施方案

1、研究设计: 本研究为前瞻性、随机、双盲、对照研究。以我院拟择期行术中神经监测下甲状腺手术的患者为研究对象。随机方法: 采用随机数字表法, 应

用 SPSS 生成随机数字并封于信封中，完成基线测量后开启信封并完成分组，该过程由一位不参与研究实施的项目成员完成。

2、样本量与计算方法：本研究以对比 1 倍 ED₉₅ 和 2 倍 ED₉₅ 的顺式阿曲库铵用于麻醉诱导气管插管时的应用效果和对术中神经监测的影响为研究目的。主要目标为比较使用 1 倍 ED₉₅ 和 2 倍 ED₉₅ 的顺式阿曲库铵对甲状腺手术中气管插管的影响。根据预实验结果，使用 1 倍 ED₉₅ 和 2 倍 ED₉₅ 的顺式阿曲库铵用于麻醉诱导气管插管时，由 Cooper 评分测得的插管条件评分分别为 7.67±1.23 和 8.56±0.88，以 0.05 为双侧统计意义水准，设定检验效能为 80%，应用 PASS 11 软件计算所需样本量为每组 24 例，考虑到临床试验中受试者脱落的情况，最终确定样本量每组 26 例，总样本量 52 例。

3、研究步骤：

入组标准：①有应用术中神经监测适应证，拟择期行术中神经监测下甲状腺手术；②ASA 分级 I-II 级；③年龄 18-75 周岁；④BMI <32 kg·m⁻²。

排除标准：①严重高血压患者、心肺功能不全患者、合并严重心脑血管疾病患者；②妊娠或哺乳期妇女；③术前已经存在手术侧神经损伤的患者或术前喉镜检查发现声带功能异常；④术前有神经肌肉相关疾病患者；⑤术前服用可能影响神经肌肉功能的药物；⑥术前评估可能存在面罩通气困难的患者；⑦对研究应用的药物存在禁忌的患者；⑧受试者或受试者的法定授权代表拒绝参加研究。

退出和终止标准：受试者或受试者的法定授权人有权在研究的任何时候退出临床研究，或者受试者出现以下情况时需提前终止研究①麻醉中气管插管困难需要增加肌松药剂量；②术中手术侧神经损伤导致神经监测数值无法测出；③入组后因各种原因未能按计划实际实施手术者；④研究过程中出现严重手术或麻醉相关并发症如术中大量出血、术后出血、药物过敏反应、心脑血管意外等；⑤因出现不良事件，经研究者判断认为不适宜继续进行研究的受试者。

采用随机数字将患者随机分为 1 倍 ED₉₅ 顺式阿曲库铵组（C1 组）和 2 倍 ED₉₅ 顺式阿曲库铵组（C2 组）。试验分组对受试者及麻醉医师均采用盲法。

手术前一天由同一位经过培训且不参与麻醉实施的麻醉医师进行术前访视，访视内容除常规术前访视外，对患者进行气管插管相关的详细评估，包括：

(1) 改良的 Mallampati 分级: 该检查于患者坐位时检查, 嘱患者用力张口伸舌至最大限度且不发音, I 级可见软腭、咽腭弓及悬雍垂; II 级可见软腭、咽腭弓及部分悬雍垂; III 级仅见软腭; IV 级仅见硬腭。(2) 张口度: 为患者用力张口至最大限度时上下门齿间的距离。(3) 甲颏距离: 为患者头颈部伸展至最大程度时自甲状软骨切迹至颏的垂直距离。(4) 下颌前伸幅度: 根据患者下颌前伸的程度分为 A、B 和 C 三级, A 级为下切牙前伸可超过上前牙, B 级为下切牙前伸可平齐上切牙, 而连平齐都无法到达的为 C 级。(5) 上唇咬合试验: 亦分为三级, I 级为下切牙可咬至上唇的唇红缘以上, II 级为下切牙可咬至上唇的唇红缘以下, 而 III 级为下切牙不能咬到唇红。(6) 头颈活动度: 采用目测法观察寰枕关节活动度, I 级为寰枕关节活动度无降低, II 级为寰枕关节活动度降低 1/3, III 级为寰枕关节活动度降低 2/3, IV 级则完全不能后仰。

手术当日患者入室后建立静脉通路。麻醉监护仪连续监测心率 (HR)、血压 (BP)、脉搏氧饱和度 (SpO₂)、心电图 (ECG) 和 BIS 值, 面罩吸氧 5 L/min。麻醉诱导采用静脉快速诱导, 静脉注射舒芬太尼 0.3 ug/kg、丙泊酚 2-3 mg/kg。肌松药 C1 组: 顺式阿曲库铵 0.05 mg/kg; C2 组: 顺式阿曲库铵 0.1 mg/kg。面罩给氧至肌肉松弛后, 由具有 10 年以上临床经验的麻醉医师应用直接喉镜插入标准加强型气管插管 (Never Integrity Monitor, NIM, Medtronic)。如果出现插管困难 (需要多次插管) 或面罩通气困难, 则视为困难气道, 采用困难气道常规处理并记录。如果是因肌松不足出现的困难气道, 可给与额外剂量的顺式阿曲库铵后完成气管插管操作, 将该患者记录并排除研究。插管成功后给予机械通气, 新鲜气流量 3 L/min, 氧浓度 50%, 潮气量 8 ml/kg, 调节呼吸频率使呼气末二氧化碳 (EtCO₂) 维持在 30-40 mmHg。气管插管完成后放置甲状腺专用头垫使患者头部后仰, 将神经监测气管导管与神经肌电监测仪 (NIM-Response 3.0) 连接并检测。麻醉维持采用血浆靶控输注丙泊酚 2.5-5.0 ug/ml, 瑞芬太尼 3.0-5.0 ng/ml, 间断给与舒芬太尼, 根据 BIS 调节丙泊酚用量, 维持 BIS 在 40-60, 根据血压调节瑞芬太尼用量, 维持术中血压波动不超过基础值 \pm 30%, 必要时给予血管活性药物。手术过程中不给予肌松药, 若患者出现呛咳或体动可单次给予丙泊酚 30-50mg 并调节丙泊酚或瑞芬太尼用量。所有手术由同一组手术医生完成。手术结束前适时停止丙泊酚及瑞芬太尼用药。手术结束后入麻醉恢复室, 待患者苏醒、

满足拔管指征（对指令有反应，满足自主呼吸指标，肌松监测达标等）后拔除气管导管。患者拔管后即刻及 30 min 后由同一位经过培训且不参与试验分组和实施的麻醉恢复室护士对患者随访插管后并发症情况。

4、观察指标：记录开始插管至插管成功的时间，记录直接喉镜下的 Cormack-Lehane 分级（不按压及按压甲状软骨辅助），记录是插管是否需要辅助，根据 Cooper 评分法评定气管插管条件，并进行插管困难评分（IDS 评分），见附录。采用 NIM-Response 3.0 神经肌电监测仪监测喉返神经诱发的肌电电位，以 1-2 mA 电流刺激，阳性阈值设定为 100 μ V，记录首次监测时间和首次肌电电波振幅（ μ V），如至需要监测时无法测出肌电电位，则每隔 5 min 重复一次直至首次测出肌电电位。分别记录 IONM 四步法监测的数值：V1（迷走神经的探测）、R1（探测喉返神经以确认）、R2（完全分离喉返神经后喉返神经的探测结果）和 V2（手术结束时迷走神经的探测）的监测时间和肌电电波振幅。记录手术过程中患者是否呛咳或体动。记录手术过程中丙泊酚和瑞芬太尼的用量。记录气管插管即时并发症的情况，包括插管完成后插管工具上有无血迹，有无牙齿损伤、口咽部粘膜损伤、有无喉痉挛出现，以及插管过程中有无 $SpO_2 < 90\%$ 等。拔除气管导管后记录有无气管导管带血、血性分泌物、软组织损伤、牙齿松动脱落、喉痉挛、支气管痉挛等。术后 30min 评估患者有无声音嘶哑、咽喉痛、吞咽痛等。记录有无严重不良事件发生。

附录：

表 1. Cooper 评分法评定气管插条件的标准

评分	喉镜检查	声门	插管反应
0分	喉镜无法检查	声门紧闭	插管时有呛咳
1分	喉镜检查困难	声门靠拢	插管时轻微咳嗽
2分	喉镜检查尚可	声门活动	插管时有轻微膈肌活动
3分	喉镜检查容易	声门开放	插管无反应

注：总分8~9分为优，6~7分为良，3~5分为一般，0~2分为差。

插管困难评分（IDS 评分）。IDS 分数是下列变量的总和：

N1：试插次数大于 1 的数目

N2：操作者大于 1 名的数量

N3: 额外插管技术使用的数目

N4: 声门显露视野 (Cormack 和 Lehane 分级减 1)

N5: 喉镜检查时所需要的力度 (0 代表正常; 1 代表增加)

N6: 喉头压迫的必要性 (0 代表没有应用; 1 代表应用)

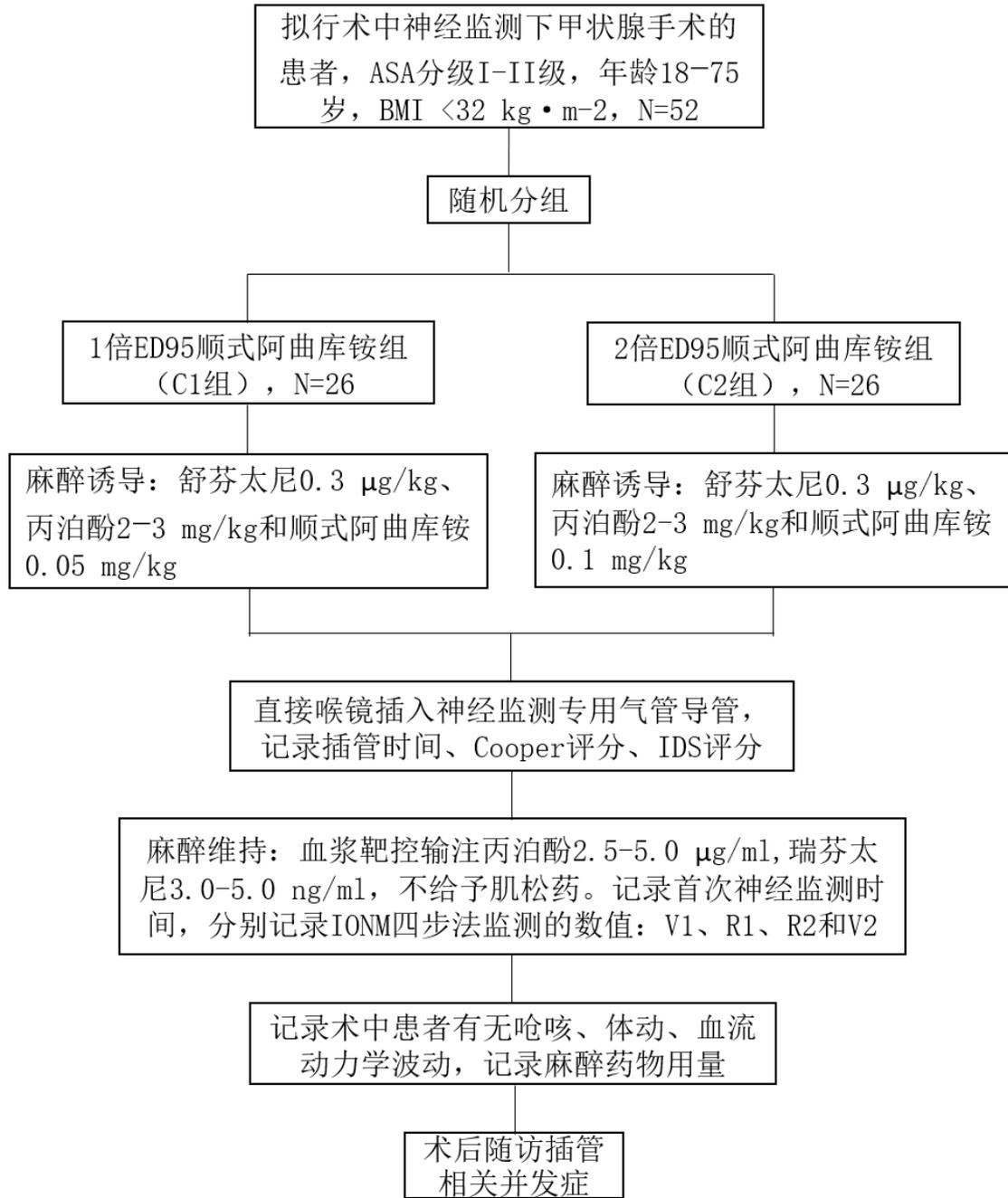
N7: 插管时声带位置 (0 代表没有声带外展; 1 代表声带外展)

四、数据管理与统计分析计划

(1) 统计软件: 样本量计算采用 PASS 11 软件, 根据预实验结果, 使用 1 倍 ED₉₅ 和 2 倍 ED₉₅ 的顺式阿曲库铵用于麻醉诱导气管插管时, 由 Cooper 评分测得的插管条件评分分别为 7.67 ± 1.23 和 8.56 ± 0.88 , 以 0.05 为双侧统计意义水准, 设定检验效能为 80%, 应用 PASS 11 软件计算所需样本量为每组 24 例, 考虑到临床试验中受试者脱落的情况, 最终确定样本量每组 26 例, 总样本量 52 例。采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。

(2) 统计分析计划: a) 对年龄、身高、体重、BMI、术前困难气道评估、插管时间、Cooper 评分、IDS 评分、肌电电波振幅、用药剂量等计量资料视其分布描述其均数、标准差和中位数。b) 对分类指标如性别、术前困难气道评估的分类指标、有无并发症、有无不良反应发生等描述其各类的例数及百分数。c) 组间计量资料比较视其分布情况采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。d) 组间计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。e) 所有统计分析均为双侧检验, 显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

五、技术线路图



六、研究者信息表

1、主要研究者

姓名	电话	电子邮箱
李晓曦	13426242782	Lixiaoxi8754@163.com

2. 项目组人员

姓名	单位	项目任务分工
谭宏宇	北京大学肿瘤医院麻醉科	指导和收集病例
张彬	北京大学肿瘤医院头颈外科	研究顾问
徐国辉	北京大学肿瘤医院头颈外科	收集病例和资料
宋韞韬	北京大学肿瘤医院头颈外科	收集病例和资料
于玲	北京大学肿瘤医院麻醉科	收集病例和资料
杨娇楠	北京大学肿瘤医院麻醉科	收集病例和资料

Article information: <http://dx.doi.org/10.21037/gs-21-109>