

· 述 评 ·

麻醉过程中使用肌松药及其拮抗剂的必要性

吴新民

(北京大学第一医院 麻醉科, 北京 100034)

【摘要】 肌松药的发现和应用引发了现代麻醉技术的重大变革, 并促进了老年外科、心脏外科和移植外科学的迅猛发展。但使用肌松药可能伴随的肌松残留风险会严重影响手术预后。传统肌松拮抗药——胆碱酯酶抑制剂新斯的明存在明显的作用局限性, 不能满足临床需求。新型肌松药拮抗剂舒更葡糖钠可精准、快速地逆转深度和中度肌松状态, 改善手术(尤其是腹腔镜手术)预后。

【关键词】 肌肉松弛; 肌松残留; 深肌松; 舒更葡糖钠; 腹腔镜

【中图分类号】 R971.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)06-0032-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.007

The necessity for using muscle relaxants and their antagonists during anesthesia

WU Xin-min

(Department of Anesthesiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 The discovery and application of muscle relaxants has led to major changes in modern anesthesia technology, promoting the rapid development of geriatric surgery, cardiac surgery and transplantation surgery. However, residual neuromuscular blockade that may accompany the use of muscle relaxants can seriously affect the prognosis of surgery. Owing to the obvious limitations, neostigmine, a traditional reversal agent grouped as cholinesterase inhibitor, cannot meet clinical needs. The new reversal agent, sugammadex, can accurately and quickly reverse the depth and moderate muscle relaxation and improve the prognosis of surgery, especially in laparoscopic surgery.

【Key words】 muscle relaxation; residual neuromuscular blockade; deep neuromuscular blockade; sugammadex; laparoscopic

意识消失、有效镇痛和肌肉松弛是麻醉学科经常提及的全身麻醉三要素, 三要素的有效结合是获得理想外科手术条件的重要前提。意识消失可使患者在手术过程中完全免除不良刺激的影响; 有效镇痛可以消除手术创伤招致的疼痛; 而骨骼肌松弛患者可以放松不动地接受手术治疗, 可以为手术医师去探查病灶并彻底切除病灶创造良好的条件。

在肌松药问世之前, 外科手术是通过吸入大量麻醉药物(主要是乙醚)达到深度麻醉来获得肌肉松弛, 从而满足手术要求的。但深度麻醉首先可能引起明显的心肌抑制和外周血管扩张, 导致血压下降和循环不稳定; 深度麻醉还可能引起明显的呼吸抑制和代谢抑制, 因此重症患者和老年患者往往因不能耐受深度麻醉而无法接受手术治疗。另外, 通

过增加麻醉深度来达到肌肉松弛往往会导致麻醉药物过量, 麻醉后患者需要较长的时间才能苏醒。现代麻醉技术水平, 要求接受全麻的手术患者在麻醉后2 h内苏醒, 超过2 h意识仍不恢复, 即认为是麻醉苏醒延迟的异常状态。正是肌松药的发现和应用引起了现代麻醉技术的这些重大变革。

1 肌松药及其拮抗药的使用是麻醉和外科史的重大突破

1942年的1月23日, 加拿大医生Griffith和Johnson首次将由植物中提取的天然生物碱——筒箭毒碱用于全麻手术, 获得了满意的肌肉松弛, 这一实践成为麻醉史上的重大突破性事件^[1]。从此以后, 外科手术逐渐不再依赖深度麻醉来获得肌松,

[收稿日期] 2019-05-19

[作者简介] 吴新民, 男, 主任医师、教授, 博士生导师; 研究方向: 麻醉生理学; Tel: (010)66551122; E-mail: xmwu2784@hotmail.com

进入了一个深肌松浅麻醉的时代。深肌松联合浅麻醉的麻醉技术避免了对患者器官功能的抑制，大大地提高了高危、高龄，以及复杂心脏手术患者和器官移植的手术机会，从而开创了麻醉学的新纪元，促进了老年外科、心脏外科和移植外科学的迅猛发展。

2 肌松残留的危害和相关因素

肌松药的使用也伴随着风险。首先是术中知晓，也就是给予了足量的肌松药，但没有给予必需的麻醉药和镇痛药，患者在术中虽无法动弹但未完全失去意识，能听得见手术过程中医师对话和各种声音，甚至遭受痛苦；另一个风险就是术后肌松残留，即手术结束后肌松药还存在残留作用。肌松残留的危害主要包括：①呼吸肌无力，肺泡有效通气量不足，导致低氧血症和高碳酸血症；②咽喉部肌无力，导致上呼吸道梗阻，增加反流误吸的风险；③咳嗽无力，无法有效排出气道分泌物，引起术后肺部并发症；④颈动脉体缺氧性通气反应受抑制，引发低氧血症；⑤患者术后出现乏力、复视等征象。因此，肌松残留影响手术预后，严重者可能危及患者生命。

2016 年发表的一项我国的前瞻性、多中心、单盲观察性研究，对 1571 例择期行开腹或腹腔镜手术的患者进行了调查，患者的手术时间均在 4 h 以内。结果发现，拔除气管内导管时肌松残余的总发生率高达 57.8%^[2]。肌松残留发生率在全世界不同国家或地区存在差异，发生率范围在 5% ~ 64%，其中加拿大和北欧国家的发生率较低，美国、英国和法国的术后肌松残留发生率较高^[3]。

导致肌松残留主要有 2 个方面的原因：一是麻醉科医师对于使用肌松药可能伴随肌松残留的这一问题认识不足；二是麻醉科医师即使认识到了肌松残留风险，但不能进行合理的处理。为什么会出现处理不合理的情况呢？这主要归因于目前临床常用的肌松拮抗剂新斯的明的局限性^[4]：首先，新斯的明起效慢，给药后约 2 ~ 3 min 起效，7 ~ 15 min 达到峰值；其次，新斯的明对深肌松无效，这是由于新斯的明的肌松拮抗作用有封顶效应，即达到最大剂量后，再予追加并不能进一步拮抗肌松药的残留阻滞作用，而且会出现大剂量新斯的明引起的肌松效应以及出现胆碱能危象。另外，新斯的明还存在一些不良反应。新斯的明是胆碱酯酶抑制剂，抑制

胆碱酯酶后，乙酰胆碱增多，乙酰胆碱作用于胆碱能受体，胆碱能受体包括烟碱型受体（N 受体）和毒蕈碱型受体（M 受体）。乙酰胆碱兴奋烟碱型胆碱能受体增加肌肉收缩力，这是拮抗肌松药残留作用所需要的；但是乙酰胆碱不可避免也兴奋毒蕈碱型胆碱能受体，而毒蕈碱型胆碱能受体兴奋引起的心率减慢、心律不齐、肠蠕动增强、支气管反应性增强和分泌物增加，这些反应在拮抗肌松药残留作用时就成了不良反应，有的甚至会引起严重后果。这也就是为什么使用新斯的明拮抗肌松药残留作用时必须同时给予毒蕈碱型受体拮抗剂阿托品的原因。

3 新型肌松药拮抗剂舒更葡糖钠进一步改善手术预后

如前所述，术后肌松残留危害极大，传统胆碱酯酶抑制剂存在明显的作用局限性而不能满足临床需求，研发新型肌松药拮抗剂成为全世界药理学领域的重大课题。新型肌松药拮抗剂舒更葡糖钠就是在这样的背景下研发并引入临床的。该药于 2008 年获得欧盟批准，其后分别于 2010 年和 2015 年在日本和美国上市，并于 2017 年在我国获批上市。

从分子结构来看，舒更葡糖钠是 γ -环糊精衍生物，由 8 个毗邻的葡萄糖分子构成环状分子结构，具有亲脂性内腔，并具有最佳的容纳氨基甾类肌松药（如罗库溴铵）的甾环；8 个带有负电荷亲水性的羧基侧链从环糊精分子边缘向外投射，侧链上的酸性功能基增加了内腔的亲脂性，并能与罗库溴铵带正电荷的氮原子形成静电键，同时这些基团彼此排斥，从而保证了环糊精分子内腔的开放。一旦罗库溴铵的甾体核进入内腔，带负电荷的羧基键紧紧地与罗库溴铵带正电荷的氮原子结合，紧密地形成了一个复合物^[4]。

在临床前和临床研究中证实舒更葡糖钠及其与罗库溴铵结合的复合物都以原形经肾脏排出，而未观察到其代谢产物。舒更葡糖钠对心血管系统、肝脏功能的影响很小。

3.1 舒更葡糖钠快速、彻底逆转肌松，恢复自主呼吸

大量的临床数据确认，在临床手术中，舒更葡糖钠可精准、快速地逆转深度和中度肌松状态，促进全麻手术患者恢复自主呼吸和肢体活动能力，改善术后转归。

正常呼吸过程是空气经鼻腔和上呼吸道后,通过绒毛、黏膜的过滤、加温和湿化后吸入肺泡,因此到达人体肺泡里面已是较干净的饱和水蒸气。而大部分全麻患者在麻醉和肌松状态下,由于意识丧失和呼吸肌麻痹是不能进行自主呼吸的。为了保证患者通气,就需要进行气管插管来建立人工呼吸道和呼吸机正压通气,而通过气管插管吸入肺泡的气体是相对低温、干燥和未能被充分过滤的气体。另一方面,自主呼吸吸气时,胸膜腔内的压力是负值,胸内负压有利于所有肺泡的扩张,空气进入。而正压通气并不能保证送进肺内的气体到达所有肺泡,时间长后可能引起小肺泡萎陷,术后出现肺部并发症。国内有报告显示约9.8%的手术患者术后出现肺部并发症,国外报告为2.7%~13.0%^[5]。此外,气管插管留置时间较长还可能增加咽喉部或呼吸道黏膜损伤,引起术后咽喉痛。所以在手术后应尽快逆转肌松,恢复自主呼吸。舒更葡糖钠快速准确及时地逆转肌松作用为术后尽快拔除气管插管,快速恢复自主呼吸提供了可能。该药自2012年在日本上市以后,对全麻手术病人快速逆转肌松残留和恢复自主呼吸的作用得到了充分肯定,且使用后大大地降低了术后肌松残留的发生率。该药目前在日本已纳入了商业保险范畴,成为麻醉科的常规使用药物^[6]。

在一项拮抗罗库溴铵诱导中度肌松作用的多中心、随机、对照Ⅲ期临床研究中,共纳入了231例中国患者,舒更葡糖钠组120例,新斯的明组111例,结果显示舒更葡糖钠逆转中度肌松的中位时间为1.4 min,新斯的明组为8.8 min,舒更葡糖钠组的逆转时间较新斯的明组快5.7倍^[7]。另一项多中心、开放性Ⅲ期临床研究针对115例术中接受深肌松的中国患者进行了观察,结果显示,舒更葡糖钠逆转深肌松的中位时间为2.2 min^[8]。这些数据充分表明,在中国患者中,舒更葡糖钠可快速逆转不同程度的肌松状态。

3.2 舒更葡糖钠快速逆转深肌松,改善腹腔镜手术预后

自1983年德国的Kurt Semm首次报告腹腔镜下行阑尾切除术以来,腹腔镜技术从诊断拓展到了外科治疗领域。腹腔镜技术在近几十年间不断进展,已成为现代微创外科的核心技术,在妇科和普通外科领域的应用尤其广泛。相比传统开腹手术,腹腔

镜手术创伤小、视野好、痛苦少并且术后恢复快。但腹腔镜手术中实施高气腹压会存在一系列不良事件发生风险。首先,高气腹压可能抑制腹腔内脏器血流灌注,造成内脏缺血,在手术时间较长的大型手术中,这一影响尤其明显;其次,高气腹压还可能导致回心血量明显下降,带来心血管风险。研究还发现,高气腹压还伴随高碳酸血症和呼吸性酸中毒、气体栓塞风险,以及增加术后疼痛发生率^[9]。因此,欧洲内镜外科学会指南推荐在腹腔镜手术中实施最小化的气腹压力^[9]。但如何解决低气腹压下手术视野不佳的问题呢?目前主流的观点是提倡在腹腔镜手术过程中使用深肌松联合低气腹压。荟萃分析发现,腹腔镜手术中实施深肌松支持在腹腔镜手术过程中低气腹压,可改善手术视野显露,减少术后疼痛^[10]。因此,在腹腔镜手术中尤其强调肌松药的使用和术后逆转。

如前所述,肌松残留是实施深肌松后伴随的主要风险。传统的胆碱酯酶抑制剂新斯的明无法彻底逆转深肌松。新型肌松拮抗剂舒更葡糖钠应用于临床后,极大地推动了在腹腔镜中实施深肌松联合低气腹压技术的开展,使腹腔镜手术预后进一步改善。相信该药的使用将会使我国的外科手术患者进一步获益,我国将会进入全麻术后无肌松作用残留的时代。

【参考文献】

- [1] Griffith H R, Johnson G E. The use of curare in general anesthesia[J]. Anesthesiology, 1942, 3(7): 418-420.
- [2] Yu B, Ouyang B, Ge S, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade after general anesthesia: a prospective, multicenter, anesthetist-blind, observational study[J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(1): 1-9.
- [3] Murphy G S, Brull S J. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block[J]. Anesth Analg, 2010, 111(1): 120-128.
- [4] Keating G M. Sugammadex: a review of neuromuscular blockade reversal[J]. Drugs, 2016, 76(10): 1041-1052.
- [5] Scholes R L, Browning L, Sztendur E M, et al. Duration of anaesthesia, type of surgery, respiratory co-morbidity, predicted VO₂ max and smoking predict postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery: an observational study[J]. Aust J Physiother, 2009, 55(3): 191-198.

(下转第80页)

- carcinoma; a meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (12): 23559-23580.
- [3] Bertino G, Arditi A, Malaguarnera M, et al. Hepatocellular carcinoma serum markers [J]. *Semin Oncol*, 2012, 39 (4): 410-433.
- [4] Liebman H A, Furie B C, Tong M J, et al. Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 1984, 310 (22): 1427-1431.
- [5] 上海市医学会分子诊断专科分会, 上海市临床检验中心, 上海东方肝胆外科医院, 等. 多学科甲胎蛋白异质体临床应用专家共识 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33 (9): 1436-1441.
- [6] Yu S J. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016 [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22 (1): 7.
- [7] Tsuchiya N, Sawada Y, Endo I, et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (37): 10573-10583.
- [8] Zhao Y J, Ju Q, Li G C. Tumor markers for hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1 (4): 593-598.
- [9] 何峰, 查勇, 王万俊, 等. 研究甲胎蛋白异质体 L3 在原发性肝癌诊断中的应用发展 [J]. *健康前沿*, 2018 (1): 184.
- [10] 鲁凤民. 肝细胞癌的血清学诊断: 挑战与希望同在 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33 (7): 1262-1265.
- [11] Best J, Bilgi H, Heider D, et al. The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma [J]. *Z Gastroenterol*, 2016, 54 (12): 1296-1305.
- [12] 刘宓, 钟银雪, 王伟, 等. 血清异常凝血酶原在肝细胞癌诊断中的疗效分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27 (29): 90-93.
- [13] Matsubara M, Shiraha H, Kataoka J, et al. Des- γ -carboxyl prothrombin is associated with tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2012, 27 (10): 1602-1608.
- [14] Saito M, Seo Y, Yano Y, et al. A high value of serum des- γ -carboxy prothrombin before hepatocellular carcinoma treatment can be associated with long-term liver dysfunction after treatment [J]. *J Gastroen*, 2012, 47 (10): 1134-1142.
- [15] Zhang Y S, Chu J H, Cui S X, et al. Des- γ -carboxy prothrombin (DCP) as a potential autologous growth factor for the development of hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34 (3): 903-915.
- [16] 王文鼎, 缪亚梅, 金梅, 等. 血清高尔基蛋白 73 与异常凝血酶原联合检测在肝癌诊断中的应用 [J]. *实用临床医学*, 2015, 16 (2): 5-8.
- [17] Song P, Feng X, Zhang K, et al. Perspectives on using des- γ -carboxy prothrombin (DCP) as a serum biomarker: facilitating early detection of hepatocellular carcinoma in China [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2013, 2 (4): 227-231.

(本文编辑: 杨昕)

(上接第 34 页)

- [6] Takazawa T, Miyasaka K, Sawa T, et al. Current status of sugammadex usage and the occurrence of sugammadex-induced anaphylaxis in Japan [J/OL]. *Circulation*, 2018, 33 (1): 122 [2019-05-10]. <https://www.apsf.org/article/current-status-of-sugammadex-usage-and-the-occurrence-of-sugammadex-induced-anaphylaxis-in-japan/>.
- [7] Wu X, Oerding H, Liu J, et al. Rocuronium blockade reversal with sugammadex vs. neostigmine: randomized study in Chinese and Caucasian subjects [J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 2 (14): 53-55.
- [8] Yu B W, Wang X R, Helbo-Hansen H S, et al. Sugammadex 4.0 mg \cdot kg⁻¹ reversal of deep rocuronium-induced neuromuscular blockade: a multicenter study in Chinese and Caucasian patients [J]. *J Anesth Clin Res*, 2014, 5: 5-8.
- [9] Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery [J]. *Surg Endosc*, 2002, 16 (7): 1121-1143.
- [10] Brintjes M H, van Helden E V, Braat A E, et al. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118 (6): 834-842.

(本文编辑: 杨昕)