

# 舒更葡糖钠在临床中的应用新进展

王祥, 黄诗倩, 夏海发\*

华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科(湖北 武汉 430022)

**【摘要】**舒更葡糖钠是一种改良的 $\gamma$ -环糊精,通过与罗库溴铵或维库溴铵形成复合物,达到拮抗肌松的作用,最后从肾脏代谢排出。现将舒更葡糖钠在临床中的应用,如在儿科或肝肾功能不全患者中的应用、不良反应等做一综述。

**【关键词】**舒更葡糖钠;肌松剂;肌松拮抗

**【中图分类号】**R971 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-8164(2019)04-0060-03

DOI:10.13501/j.cnki.42-1590/r.2019.04.017

非去极化肌松剂如罗库溴铵和维库溴铵,通过与神经肌肉接头处乙酰胆碱受体结合,占据突触后膜乙酰胆碱受体,影响正常情况下乙酰胆碱与受体结合而发挥肌松作用。新的肌松拮抗剂舒更葡糖钠,通过与罗库溴铵或维库溴铵形成复合物,发挥肌松拮抗作用,最终通过肾脏代谢。正是因为新斯的明与舒更葡糖钠发挥肌松拮抗作用机制不同,代谢途径不同,导致舒更葡糖钠在临床中应用比新斯的明更有优势。现笔者将舒更葡糖钠在临床中的应用做一综述。

## 1 肌松监测及肌松拮抗的必要性

近年来,专家共识声明<sup>[1]</sup>多次强调在围术期推荐使用肌松监测仪来判断术中及术后肌松状态。围术期使用肌松监测仪的好处在于能够判断插管时机,术中监测肌松状态,术后减少肌松残余等。该共识对肌松程度进行分级,如完全阻滞即为 $PTC=0$ (Posttetanic Count, PTC),深度阻滞为 $PTC \geq 1$ 且 $TOFC=0$ (Train-of-four Count, TOFC)。该共识还强调客观监测TOFR(Train-of-four Ratio, TOFR)值 $\geq 0.9$ 是确保肌松恢复和患者安全的唯一方法。Murphy等<sup>[2]</sup>强调术后肌松残余(Postoperative Residual Neuromuscular Block, PRNB)的危害已经很明确,术中使用肌松剂与术后肺炎(Postoperative Pneumonia, POP)等肺部并发症密切相关,术后应该常规使用肌松拮抗剂。学者<sup>[3]</sup>还论述了肌松拮抗剂新斯的明和舒更葡糖钠的比较包括使用的时机和用量等。常规使用舒更葡糖钠时,在深肌松( $PTC 1-2$ )时推荐剂量为 $4 \text{ mg/kg}$ ,当 $TOFC \geq 2$ 时推荐剂量为 $2 \text{ mg/kg}$ 。

收稿日期 2019-08-16

基金项目 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.18178)。

第一作者简介 王祥,男,医学硕士,住院医师,研究方向:围术期肌松药的临床应用。\*通信作者 夏海发,男,医学博士,主治医师,研究方向:围术期肌松药的临床应用。

## 2 舒更葡糖钠的临床应用

2.1 快速有效的逆转深度肌松作用 在使用新斯的明或舒更葡糖钠时,TOFR恢复到0.9的时间是衡量两种拮抗剂起效及作用时间的重要指标。舒更葡糖钠的特殊之处在于能在深度肌松时特异性拮抗罗库溴铵和维库溴铵。Geldner等<sup>[4]</sup>在腹腔镜手术中研究发现,分别在 $PTC=1-2$ 时给予 $4 \text{ mg/kg}$ 舒更葡糖钠,在 $TOFC \geq 2$ 时给予 $50 \text{ }\mu\text{g/kg}$ 新斯的明和 $10 \text{ }\mu\text{g/kg}$ 阿托品,比较两者从给药到 $TOFR \geq 0.9$ 的时间,结果为 $[95\% \text{ CI } 2.4(2.1-2.7) \text{ min VS } 8.4(7.2-9.8) \text{ min}, P < 0.0001]$ ,即接受舒更葡糖治疗的患者比接受新斯的明的患者恢复快3.4倍,这表明舒更葡糖钠在逆转深度阻滞时比新斯的明逆转轻度阻滞时更快。有研究表明<sup>[5]</sup>在使用不同的肌松剂罗库溴铵和维库溴铵深度阻滞( $PTC$ 为1或2)时,单次推注 $2 \text{ mg/kg}$ 舒更葡糖钠拮抗,TOFR恢复到0.9的时间分别为1.1 min和1.7 min。一项Cochrane系统性评价分析<sup>[6]</sup>,纳入41项研究共超过4000名患者,在给予 $2 \text{ mg/kg}$ 舒更葡糖钠和 $50 \text{ }\mu\text{g/kg}$ 新斯的明后,肌松阻滞深度从 $PTC > 2$ 到 $TOFR > 0.9$ 的时间分别为2 min和12.9 min。国内学者<sup>[7]</sup>提出,新斯的明无法彻底逆转深肌松,而舒更葡糖钠能快速、精准逆转深度和中度肌松,在行腹腔镜术中采用“深肌松联合低气腹压”技术时,能改善患者预后。

### 2.2 舒更葡糖钠用于特殊患者

**2.2.1 困难气道** 正是由于舒更葡糖钠能够快速充分逆转深度肌松的特点,使之在特殊情况下发挥着巨大优势,如在处理困难气道时,尤其是在“不能

插管不能氧合”( Cannot Intubate ,Cannt Oxygenate Scenario ,CICO) 的情况下。有研究表明<sup>[8]</sup>在给予 1.2 mg/kg 罗库溴铵 3 min 后,给予 16 mg/kg 舒更葡萄糖钠进行拮抗,TOFR 恢复至 0.9 的时间为 1.3 min。这很大程度上扩大了处理困难气道插管的时间窗,在紧急情况下争取更多的抢救时间。在使用琥珀胆碱有禁忌情况下,罗库溴铵联合大剂量舒更葡萄糖钠在处理困难气道插管时不失为一种很好的选择<sup>[9]</sup>。

2.2.2 儿童 目前关于舒更葡萄糖钠在儿童中的应用多集中在 2 岁以上,一项系统性评价分析<sup>[10]</sup>纳入 253 名儿科患者(年龄在 2~18 岁),术后使用舒更葡萄糖钠(2 mg/kg 或 4 mg/kg)时,与新斯的明比较,其 TOFR 恢复至 0.9 时间更短,且术后拔管时间更短,这样能减少术后并发症,缩短住院时间,这符合“加速外科康复(Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)”的管理理念。最近有研究表明<sup>[11]</sup>在 2~23 个月大的婴儿和儿童中,推荐使用 4 mg/kg 舒更葡萄糖钠拮抗罗库溴铵导致的深肌松状态。类似的研究<sup>[12]</sup>也表明在全麻术后使用舒更葡萄糖钠对患儿肌力恢复、意识恢复方面优于新斯的明。鉴于此,在儿科围麻醉期,使用舒更葡萄糖钠拮抗肌松作用是安全有效的。

2.2.3 孕产妇 尽管舒更葡萄糖钠在临床上使用十几年了,但对于孕妇、哺乳期妇女和使用激素避孕的患者,舒更葡萄糖钠潜在的不良反应还知之甚少<sup>[13]</sup>。根据舒更葡萄糖钠的使用说明书,舒更葡萄糖钠在动物模型中使用没有致畸性。值得注意的是<sup>[14]</sup>,舒更葡萄糖钠可能通过消耗神经中胆固醇的水平,引起氧化应激,促进原代培养物中的神经元凋亡。因此不建议在婴儿期和新生儿期使用舒更葡萄糖钠。关于舒更葡萄糖钠在胎盘转运的程度、对发育中胎儿的影响、对妊娠维持的影响等还需要更多研究和证据。

2.2.4 围术期呼吸功能不全 围术期肌松残余的发生率非常高,肌松残余会表现出术后低氧血症、上呼吸道塌陷、肌无力、复视等。一项纳入 22 803 例患者的中心研究<sup>[15]</sup>发现,全麻术中使用肌松剂会增加围术期肺部并发症,但使用肌松监测和肌松拮抗剂对术后肺部并发症没有影响。最近的一项研究<sup>[16]</sup>也表明,在腹部手术中使用新斯的明或舒更葡萄糖钠对术后肺部并发症没有影响,使用舒更葡萄糖钠的益处可能在于拮抗的即刻呼吸系统的并发症少。

2.2.5 肝功能不全患者 大多数药物都是通过肝肾代谢,罗库溴铵主要通过肝脏摄取和胆汁排泄。有研究表明<sup>[17]</sup>,在肝功能不全患者(肝功能分级为 ChildA 级)与肝功能正常患者中,术后给予舒更葡

糖钠拮抗后,TOFR>0.9 的时间为 3.1 min 和 2.6 min;而给予新斯的明拮抗后,两组 TOFR>0.9 时间分别比舒更葡萄糖组长 14.5 min 和 15.7 min。这可能是由于舒更葡萄糖钠与罗库溴铵形成复合物后通过肾脏代谢,改变了罗库溴铵的代谢途径。Fujita 等<sup>[18]</sup>研究,在接受肝脏手术的肝功能不全患者,在连续输注罗库溴铵后,舒更葡萄糖钠可以快速逆转肌松状态,表明舒更葡萄糖钠在肝功能不全患者中逆转罗库溴铵的肌松作用是安全有效的。

2.2.6 肾功能不全患者 目前肾功能不全患者使用舒更葡萄糖钠尚有争议,96%的舒更葡萄糖钠通过尿液排出,中至重度的肾功能不全患者排出舒更葡萄糖钠的能力下降。Muramatsu 等<sup>[19]</sup>在老年患者使用小剂量舒更葡萄糖拮抗新斯的明,发现老年患者肌松恢复的时间要长于非老年患者,其中影响老年患者 TOFR 恢复的重要因素就是老年患者肾功能不全。也有学者研究<sup>[20]</sup>,肾功能衰竭的患者(肌酐清除率<30 mL/min)在行肾移植术后给予 4 mg/kg 舒更葡萄糖钠拮抗罗库溴铵,与对照组(肌酐清除率>90 mL/min)比较,TOFR 恢复到 0.9 的时间延长,但两组患者术后均未发生其他不良反应,表明舒更葡萄糖钠在肾功能衰竭患者术后安全有效的使用。

2.2.7 重症肌无力患者 重症肌无力(Myasthenia Gravis, MG)患者是一种神经肌肉接头的自身免疫性疾病,其特征是对于非去极化肌松剂具有高度敏感性。一项回顾性分析<sup>[21]</sup>表明,在胸腺瘤切除术患者术后使用舒更葡萄糖钠能减少术后重症肌无力危象的发生,减少住院费用。因此推荐接受胸腺瘤切除术的重症肌无力患者应该常规使用舒更葡萄糖钠。在一项纳入 117 例重症肌无力患者的队列研究中<sup>[22]</sup>,使用舒更葡萄糖钠拮抗罗库溴铵,没有发现任何术后肌松残余和呼吸抑制的迹象,表明这种肌松恢复是可靠的、快速的、可预测的。

### 3 不良反应

3.1 过敏 据报道,舒更葡萄糖钠过敏的征象为皮疹、低血压、心动过速、低氧血症、支气管痉挛、皮肤过敏试验阳性等,其中多发生在给药后 5 min,且有的患者第一次接触也会发生超敏反应<sup>[23]</sup>。在使用大剂量(16~96 mg/kg)时,过敏反应更常见。目前,关于舒更葡萄糖钠诱发过敏反应的机制还不清楚,由于在对舒更葡萄糖钠过敏的健康志愿者中没有找到抗舒更葡萄糖钠抗体或血清类胰蛋白酶增加的证据,考虑该过敏反应与舒更葡萄糖钠诱发的肥大细胞释放 Ig

-G 或 Ig-E 关系不大<sup>[24]</sup>。尽管这是一种罕见的现象,但在给药后要立即注意过敏反应的症状和体征。

3.2 心血管不良反应 使用舒更葡糖钠后,心电图可以表现出心动过缓、房室传导阻滞、QT 间期延长、心室颤动、心搏骤停等<sup>[25]</sup>。对于舒更葡糖钠引起的心血管反应的机制目前还不清楚,最初认为发生心血管衰竭的罪魁祸首是过敏反应或超敏反应,但很明显并非所有的心血管危害的发生都归因于此,可能的机制是药物的相互作用、迷走神经反应增强和组织胺释放。因此,在使用时要严密监测血流动力学的变化。

#### 4 小结

舒更葡糖钠作为一种新的肌松拮抗剂,在国内目前还没有普遍使用,尽管其价格昂贵,但能快速、充分逆转肌松作用,降低术后肌松残余的发生率;应用于肝肾不全的患者,改善患者预后,使用时要警惕过敏反应和心血管不良事件的发生。随着对舒更葡糖钠的不断认识和临床实践,未来会有更多患者获益于此。

#### [参考文献]

- [1] NAGUIB M, BRULL S J, KOPMAN A F, et al. Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring[J]. *Anesth Analg* 2018, 127(1): 71-80.
- [2] MURPHY G S, KOPMAN A F. "To Reverse or Not To Reverse?": The Answer Is Clear [J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(4): 611-614.
- [3] KOPMAN A F. Neostigmine versus sugammadex: which, when, and how much? [J]. *Anesthesiology*. 2010, 113(5): 1010-1011.
- [4] GELDNER G, NISKANEN M, LAURILA P, et al. A randomized controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery [J]. *Anaesthesia* 2012, 67(9): 991-998.
- [5] DUVALDESTIN P, KUIZENGA K, SALDIEN V, et al. A randomized dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia [J]. *Anesth Analg* 2010, 110(1): 74-82.
- [6] HRISTOVAKA A M, DUCH P, ALLINGSTRUP M, et al. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults [J]. *A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Anaesthesia*, 2018, 73(5): 631-641.
- [7] 吴新民. 麻醉过程中使用肌松药及其拮抗剂的必要性 [J]. *临床药物治疗杂志* 2019, 17(6): 32-34.
- [8] FRIEDRICH K, PÜHRINGER, CHRISTOPHER R, et al. Reversal of Profound High-dose Rocuronium-induced Meeting Abstracts by Sugammadex at Two Different Time Points: An International, Multicenter, Randomized, Dose-finding, Safety Assessor-blinded, Phase II Trial [J]. *Anesthesiology* 2008, 109(2): 188-197.
- [9] HANS D, DE BOER, JACQUES J, et al. Reversal of Rocuronium-induced (1.2 mg/kg) Profound Neuromuscular Block by Sugammadex: A Multicenter, Dose-finding and Safety Study [J]. *Anesthesiology* 2007, 107(2): 239-244.
- [10] YOUNG Ju Won, BYUNG Gun Lim, DONG Kyu Lee, et al. Sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in pediatric patients. A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(34): e4678.
- [11] MATSUI M, KONISHI J, SUZUKI T. Reversibility of rocuronium-induced deep neuromuscular block with sugammadex in infants and children - a randomized study [J]. *Biol Pharm Bull* 2019, 9.
- [12] ÇİĞDEM Özgün, TÜRKAY Çakan, BÜLENT Baltaçlı, et al. Comparison of reversal and adverse effects of sugammadex and combination of Anticholinergic - Anticholinesterase agents in pediatric patients [J]. *J Res Med Sci* 2014, 19(8): 762-768.
- [13] MG RICHARDSON, BL RAYMOND. Sugammadex administration in pregnant women and in women of reproductive potential: A narrative review [J]. *Anesthesia and analgesia* 2019-europepmc.org.
- [14] JOSÉ M. Palanca, Diana Aguirre - Rueda, Manuel V. Granell, et al. Sugammadex, a Neuromuscular Blockade Reversal Agent, Causes Neuronal Apoptosis in Primary Cultures [J]. *Int J Med Sci* 2013, 10(10): 1278-1285.
- [15] Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study [J]. *Lancet Respir Med* 2019, 7(2): 129-140.
- [16] ALDAY E, MUÑOZ M, PLANAS A, et al. Effects of neuromuscular block reversal with sugammadex versus neostigmine on postoperative respiratory outcomes after major abdominal surgery: a randomized-controlled trial [J]. *Can J Anaesth* 2019(4).
- [17] ABDULATIF M, LOTFY M, MOUSA M, et al. Sugammadex antagonism of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with liver cirrhosis undergoing liver resection: a randomized controlled study [J]. *Minerva Anestesiol* 2018, 84(8): 929-937.
- [18] FUJITA A, ISHIBE N, YOSHIHARA T, et al. Rapid reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after

- continuous infusion of rocuronium in patients with liver dysfunction undergoing hepatic surgery [J]. Acta Anaesthesiol Taiwan 2014, 52(2): 54-58.
- [19] MURAMATSU T, ISONO S, ISHIKAWA T, et al. Differences of Recovery from Rocuronium-induced Deep Paralysis in Response to Small Doses of Sugammadex between Elderly and Nonelderly Patients [J]. Anesthesiology 2018, 129(5): 901-911.
- [20] DE SOUZA C M, TARDELLI M A, TEDESCO H, et al. Efficacy and safety of sugammadex in the reversal of deep neuromuscular blockade induced by rocuronium in patients with end-stage renal disease: A comparative prospective clinical trial [J]. Eur J Anaesthesiol 2015, 32(10): 681-686.
- [21] MOURI H, JO T, MATSUI H, et al. Effect of Sugammadex on Postoperative Myasthenic Crisis in Myasthenia Gravis Patients: Propensity Score Analysis of a Japanese Nationwide Database [J]. Anesth Analg 2019(8): 20.
- [22] VYMAZAL T, KRECMEROVA M, BICEK V, et al. Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patients undergoing surgery - a series of 117 cases [J]. Ther Clin Risk Manag 2015, 15(11): 1593-1596.
- [23] TSUR A, KALANSKY A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review [J]. Anaesthesia 2014, 69(11): 1251-1257.
- [24] MIN K C, BONDISKEY P, SCHULZ V. Hypersensitivity incidence after sugammadex administration in healthy subjects: a randomised controlled trial [J]. Br J Anaesth 2018, 121(4): 749-757.
- [25] HUNTER J M, NAGUIB M. Sugammadex-induced bradycardia and asystole: how great is the risk? [J]. Br J Anaesth 2018, 121(1): 8-12.

责任编辑: 牟冬生

(上接第55页) 2018年7月21日三诊。咳嗽 咳痰偶作 听诊双肺未闻及啰音, 上药加补气纳肾药人参5g 蛤蚧5g 黄芪50g 党参30g。随访2月未再复发。

#### 4 小结

COPD病机复杂 辨证是关键, 卢老对该病首先提出听诊辨虚实, 听诊时患者有干啰音为实喘, 听诊时患者无干啰音为虚喘。“本虚标实、虚实夹杂”是该病的基本病机。卢老临床中抓住痰热瘀壅虚这5个关键环节仔细进行辨证治疗。根据“感邪时偏于标实, 平时偏于本虚”的不同, 有侧重的选用扶正与祛邪的不同治则。对于实喘型慢性阻塞性肺疾病临床确立宣降肺气, 化痰平喘的治疗原则, 并自拟止喘汤重用炙麻黄治疗此病, 疾病恢复期酌加补气纳肾药, 防止复发。临床上取得较好效果。卢老对该病的认识 辨证上突破传统, 理论成熟, 治疗上突破常

规, 大胆用药, 临床疗效可靠, 值得学习和借鉴。

#### [参考文献]

- [1] 马丽佳, 徐洪洁, 曲妮妮, 等. 从脾胃论治肺胀 [J]. 中华中医药学刊 2013, 31(9): 2033.
- [2] 陈平. 益气活血化痰法治疗肺胀的机理探讨 [J]. 江西中医学院学报 2008, 20(5): 18.
- [3] 王琦, 武维屏, 田秀英, 等. 益气活血化痰法治疗肺胀的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报 1994, 17(6): 44-46.
- [4] 王琦, 武维屏, 王硕仁, 等. 益气活血化痰法对肺胀患者血液流变学的影响 [J]. 北京中医药大学学报 1995, 18(4): 63-66.
- [5] 董梅, 陈炜, 张念志, 等. 温肺化痰方配合督脉火龙灸治疗痰浊蕴肺证肺胀 24例临床研究 [J]. 云南中医学院学报 2016, 39(4): 51.
- [6] 蔡艳芳. 中药麻黄的现代研究进展 [J]. 黑龙江科技信息 2015, 19(6): 69.

责任编辑: 牟冬生