

# 全身麻醉后肌松残余的研究进展

黄诗倩 夏海发 姚尚龙 陈向东

肌松是全身麻醉中三大基本要素之一。肌松药在满足气管插管和手术需要的同时也带来了安全隐患——肌松残余<sup>[1]</sup>。肌松残余一般指全身麻醉中使用肌松药的患者,术毕拔除气管导管后出现残余神经肌肉阻滞作用,导致患者主观上不适感受以及低氧血症、反流误吸等一系列肺部并发症<sup>[2]</sup>。近年来,受益于新一代肌松药、肌松拮抗药以及肌松监测的应用,肌松残余发生率有所下降,肌松残余相关的严重肺部并发症和死亡率也相对减少<sup>[3-4]</sup>。然而,目前临床上对于肌松残余缺乏客观定量检测,且肌松残余常发生隐匿,给患者带来不良后果并增加医疗负担,因此必须重视肌松残余的防治。本文对近年来肌松残余的发生情况、危害及防治措施作一综述。

## 肌松残余的判断与发生率

**肌松残余的判断** 肌松残余判定标准可分为临床经验标准和肌松监测标准。临床医师常根据临床测试来判断患者是否有术后肌松残余,如持续睁眼 5 s、抬头维持 5 s、抬腿、伸舌试验等为阴性,则视为肌松残余。反之,若满足以下临床标准:患者完全清醒,咽喉反射、吞咽反射、咳嗽反射已完全恢复,潮气量恢复正常,抬头维持 5 s,肌力 III 或 IV 级,则视为不伴肌松残余,也即达到临床气管导管拔除标准。事实上仅凭临床经验判断肌松残余并不可靠<sup>[5]</sup>。肌松监测标准包括主观(定性)标准和客观(定量)标准。主观标准即通过神经刺激仪对尺神经进行神经刺激,其中常用的神经刺激模式是 TOF、双重爆发刺激(double-burst stimulation, DBS)和强直刺激(tetanic stimulation, TS),通过目测或触感评估肌力是否消退,并以此来判断是否有肌松残余。然而大量文献报道了主观(触觉和视觉)评估神经肌肉功能的不足,特别是一旦四个成串刺激比率(rain-of-four rate, TOFr)大于 0.40,往往已达到肌松监测主观标准,但仍有较大程度的肌松残余<sup>[5-6]</sup>。因此,目前肌松残余判定的金标准是客观肌松监测:即电流刺激尺神经,拇内收肌 TOFr<0.9 时可认为有肌松残余。

**肌松残余的发生率** 不同国家和地区相关研究报道的肌松残余发生率为 2%~64%<sup>[7-9]</sup>。2015 年,国内一项大样

本研究分析了 32 家医院中 1 571 例接受腹部手术的患者术后肌松残余发生率为 52.8%(TOFr<0.9),其中 TOFr<0.6 的发生率达 22.9%<sup>[8]</sup>。同年,加拿大的一项多中心研究表明,尽管 99% 的患者术中使用的是中短效肌松药罗库溴铵,且术毕常规使用新斯的明逆转残余肌松作用,气管拔管即刻的肌松残余发生率仍高达 63.5%,到达 PACU 时为 56.5%<sup>[9]</sup>。

## 肌松残余的危害

近年来,由于中短效肌松药、肌松拮抗药以及肌松定性监测的应用,肌松残余所致术后严重呼吸事件(critical respiratory events, CREs)的发生明显减少,而直接造成患者死亡的病例更是十分罕见。但肌松残余仍会导致患者呼吸功能减弱、乏力、复视等不适症状,并且明显延长患者术后恢复时间,降低医疗资源利用率<sup>[3,10]</sup>。2018 年,Kirmeier 等<sup>[11]</sup>进行的一项大样本多中心临床研究表明,肌松药的使用与患者术后肺部并发症发生率上升直接相关。

**呼吸系统并发症** 肌松残余会导致患者呼吸肌无力,肺泡有效通气量不足,导致低氧血症和高碳酸血症;咳嗽无力,无法有效排出气道分泌物,引起肺炎、肺不张等术后肺部并发症;咽喉部肌无力,导致上呼吸道梗阻,吞咽功能受损,增加反流误吸的风险;颈动脉体缺氧性通气反应受抑制,引发低氧血症。Fu 等<sup>[12]</sup>研究表明,与术前的肺功能测试相比,术后各 TOFr 值对应的时间点的用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和呼气流量峰值(peak expiratory flow, PET)均有明显下降。Brull 等<sup>[7]</sup>研究也表明,肌松残余与术后肌肉无力有一定的相关性。老年是术后肌松残余的高危人群,Cedborg 等<sup>[13]</sup>研究表明,一般情况良好的老年患者,出现肌松残余时会导致吞咽功能障碍发生率上升(37% vs 71%)和气道咽部保护功能受损。

**主观不适症状** 事实上,轻度的肌松残余(0.7<TOFr<0.75)很难通过麻醉科医师的主观判断或神经刺激仪发现。然而,即使是轻度的肌松残余仍与视物模糊、复视等视力障碍,面部肌肉无力,说话和吞咽困难以及全身疲软无力等患者术后主观不适症状明显相关。

**增加经济负担** 肌松残余影响呼吸功能,导致患者术后恢复时间、PACU 停留时间和住院时间延长,患者治疗费用增加和医疗资源的周转率下降<sup>[14]</sup>。

## 减少肌松残余的措施

为了降低肌松残余发生率,麻醉科医师通过使用中短效肌松药、优化术中肌松管理、术毕拮抗肌松药效应、围术期客

DOI: 10.12089/jca.2020.12.019

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)

作者单位:430022 武汉市,华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科

通信作者:陈向东,Email: xiangdongchen2013@163.com

观肌松监测等措施,使得肌松残余这一临床难题不断取得进展。

**肌松药的选择** 选用中短效肌松药有利于肌松程度的及时调节和神经肌肉传导功能及时恢复。罗库溴铵和顺式阿曲库铵的临床应用,大大降低了术后肌松残余的发生率。罗库溴铵是一种非去极化的类固醇类肌松药,具有起效快、肌松持续时间长、恢复迅速等特点。顺式阿曲库铵是一种具有异喹啉鎓苄酯结构的新型中效非去极化肌松药,其体内主要是通过 Hofmann 效应代谢,具有作用强、毒性小、恢复迅速、代谢不依赖肝肾功能、对血流动力学影响小的优点,尤其适用于高龄、患有心血管疾病和肝肾功能受损的患者<sup>[15]</sup>。除了罗库溴铵和顺式阿曲库铵外,CW002 作为一种全新的肌松药,具有起效快、作用时间短、无组胺释放等特点,且其肌松效应可以被半胱氨酸逆转,但该药尚处于临床试验阶段<sup>[16]</sup>。

**术中优化肌松管理** 术中推荐使用肌松监测仪实时监测肌松程度,并根据手术刺激调整肌松深浅。由于连续输注肌松药容易引起肌松药蓄积,如果手术对肌松要求不高,一般推荐间断追加肌松药。若手术将在半小时内结束,则不予追加肌松药,避免延迟肌松恢复时间<sup>[17]</sup>。

**术毕拮抗肌松** 鉴于临床上以非去极化肌松药的应用较为常见,因此主要阐述非去极化肌松药残留作用的拮抗。

(1)胆碱酯酶抑制剂。胆碱酯酶抑制剂新斯的明<sup>[18]</sup>可抑制乙酰胆碱酯酶,增加神经肌肉接头处乙酰胆碱的浓度,竞争性拮抗非去极化肌松药的残余作用,但同时会出现肠蠕动增强、分泌物增多、支气管痉挛和心率减慢等毒蕈碱样乙酰胆碱受体兴奋的不良副反应。因此,需同时应用抗胆碱药。在我国,多将新斯的明与阿托品配伍使用,而在欧美国家,新斯的明与格隆溴铵配伍更为常见。新斯的明拮抗肌松残余作用效果与使用剂量和拮抗时机密切相关。用量偏小,难以达到满意的拮抗效果,肌力恢复不完全。但新斯的明的拮抗作用有封顶效应,不能无限增加其剂量,如果已达最大剂量,再予追加,不仅不能进一步拮抗肌松残余作用,还会出现过大剂量新斯的明引起的肌松效应以及胆碱能危象(睫状肌痉挛、心律失常、冠状动脉痉挛等)。Kaufhold 等<sup>[19]</sup>研究表明,新斯的明无法在 10 min 内可靠地逆转 TOFr 为 0.2 的肌松残余。

(2)舒更葡糖钠。舒更葡糖钠是新型的针对氨基甾类肌松药的特异性拮抗药,可以迅速、高效、彻底地逆转不同深度肌松,但舒更葡糖钠对苄基咪唑啉类肌松药(如顺式阿曲库铵)无拮抗作用。Brull 等<sup>[7]</sup>研究表明,舒更葡糖钠可以明显降低肌松残余发生率,缩短患者术后 PACU 停留时间,提高手术室周转效率。但其可能的不良副反应也需要引起麻醉科医师的注意。Muramatsu 等<sup>[20]</sup>研究表明,高龄、肥胖和肾功能不全应用小剂量舒更葡糖钠时 TOFr 恢复延迟的独立危险因素。此外尚有许多研究报道舒更葡糖钠可能存在致敏反应,其发生率与琥珀胆碱或罗库溴铵相当<sup>[21]</sup>。目前舒更葡糖钠的价格昂贵,临床应用在我国尚未普及。

(3)Calabadiion 1 和 Calabadiion 2。作为一种新型肌松拮抗药,Calabadiion 可同时与甾体类(如罗库溴铵)和苄基咪唑啉类(如顺式阿曲库铵)等肌松药高效结合,迅速逆转肌松作用。与 Calabadiion 1 相比,Calabadiion 2 与罗库溴铵结合的亲和力更强。Haerter 等<sup>[22]</sup>研究表明,Calabadiion 2 呈剂量依赖性逆转肌松效应,且 Calabadiion 2 结合罗库溴铵的亲和力为舒更葡糖钠的 89 倍。目前该药尚处于动物实验阶段。

**围术期肌松监测** 为了降低术后肌松残余的发生率,推荐进行术中定量监测神经肌肉阻滞程度,使肌松药在手术过程中达到预期的效果,并确保在拔管前从神经肌肉阻滞中恢复。目前国内大多数医院尚未普及肌松监测仪的使用,一方面是由于价格昂贵,另一方面则是肌松残余这一问题尚未得到足够的重视。此外,肌松监测仪属于有创操作,若清醒状态下评估患者肌松残余情况,会引起患者的不适和烦躁,也会影响肌松监测仪测量值的准确度<sup>[23-24]</sup>。除传统的肌松监测仪外,TOF-Cuff 作为全新的神经肌肉监测设备,通过结合到无创血压袖带的电极刺激上臂尺神经,并将诱发神经肌肉反应,记录产生的袖带压力的变化,以此来判断肌松程度。Kazuma 等<sup>[25]</sup>研究表明,该方法与肌松监测仪(TOF-Watch)有较好的相关性。此外,Carvalho 等<sup>[26]</sup>利用专门为神经肌肉阻滞监测设计的 Android 手机应用程序测得的 TOFr 和 Stim-pod 加速度计获得的 TOFr 进行配对比较,Lin 一致性相关系数和 Pearson 相关系数均为 0.98。

## 小 结

肌松残余是一个与临床转归息息相关的问题。尽管在临床工作中,麻醉科医师已经广泛应用各种中短效肌松药,并且对肌松药的药理作用的认识逐渐深化,但麻醉科医师往往低估了肌松残余的发生。事实上肌松残余这一“沉默杀手”仍然时常出现,给患者带来乏力、视力障碍等不适症状,甚至可能引起低氧血症、反流误吸、肺部感染等相关并发症,并且明显延长患者术后恢复时间、降低医疗资源利用率。因此,麻醉科医师必须提高警惕,根据患者性别、年龄、BMI、肝肾功能、基础疾病、围术期合并用药、手术类型等情况,个体化使用肌松药。使用肌松药的患者推荐进行客观、定量肌松监测,便于术中根据手术要求及时调整肌松深浅、术毕肌松拮抗药合理应用,同时这也为术后拔管和肌松残余的判定提供了指征。总之,应加强肌松的监测和管理,进一步减少肌松残余的发生,提高麻醉质量,保障围术期患者安全。

## 参 考 文 献

- [1] 王戡,赵晶,尹毅青.全麻患者术后残余肌松的危险因素.中华麻醉学杂志,2018,38(2):133-137.
- [2] Bronsert MR, Henderson WG, Monk TG, et al. Intermediate-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative 30-day morbidity and mortality, and long-term survival. Anesth Analg, 2017, 124(5): 1476-1483.
- [3] Nemes R, Fülesdi B, Pongrácz A, et al. Impact of reversal strat-

- egies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring: a partially randomised placebo controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(9): 609-616.
- [4] Spadaro S, Grasso S, Dres M, et al. Point of care ultrasound to identify diaphragmatic dysfunction after thoracic surgery. *Anesthesiology*, 2019, 131(2): 266-278.
- [5] Saager L, Maiese EM, Bash LD, et al. Incidence, risk factors, and consequences of residual neuromuscular block in the United States: the prospective, observational, multicenter RECITE-US study. *J Clin Anesth*, 2019, 55: 33-41.
- [6] Broens S, Boon M, Martini CH, et al. Reversal of partial neuromuscular block and the ventilatory response to hypoxia: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 2019, 131(3): 467-476.
- [7] Brull SJ, Kopman AF. Current status of neuromuscular reversal and monitoring: challenges and opportunities. *Anesthesiology*, 2017, 126(1): 173-190.
- [8] Yu B, Ouyang B, Ge S, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade after general anesthesia; a prospective, multicenter, anesthetist-blind, observational study. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(1): 1-9.
- [9] Fortier LP, McKeen D, Turner K, et al. The RECITE study: a Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg*, 2015, 121(2): 366-372.
- [10] Oh TK, Oh AY, Ryu JH, et al. Retrospective analysis of 30-day unplanned readmission after major abdominal surgery with reversal by sugammadex or neostigmine. *Br J Anaesth*, 2019, 122(3): 370-378.
- [11] Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 129-140.
- [12] Fu S, Lin W, Zhao X, et al. Quantitative relationships between pulmonary function and residual neuromuscular blockade. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9491750.
- [13] Cedborg AI, Sundman E, Bodén K, et al. Pharyngeal function and breathing pattern during partial neuromuscular block in the elderly: effects on airway protection. *Anesthesiology*, 2014, 120(2): 312-325.
- [14] Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al. Residual neuromuscular block in the elderly: incidence and clinical implications. *Anesthesiology*, 2015, 123(6): 1322-1336.
- [15] Ghorbanlo M, Mohaghegh MR, Yazdanian F, et al. A comparison between the hemodynamic effects of cisatracurium and atracurium in patient with low function of left ventricle who are candidate for open heart surgery. *Med Arch*, 2016, 70(4): 265-268.
- [16] Kaullen JD, Owen JS, Brouwer K, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model of CW002, an investigational intermediate neuromuscular blocking agent, in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 2018, 128(6): 1107-1116.
- [17] Hunter JM. Reversal of residual neuromuscular block: complications associated with perioperative management of muscle relaxation. *Br J Anaesth*, 2017, 119(suppl 1): i53-i62.
- [18] 高佳栋, 陈海, 肖海峰, 等. 新斯的明拮抗老年患者米库氯铵肌松残余的临床效果. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(3): 252-256.
- [19] Kaufhold N, Schaller SJ, Stäubli CG, et al. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2 (SUNDRO20). *Br J Anaesth*, 2016, 116(2): 233-240.
- [20] 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. *Anesthesiology*, 2018, 129(5): 901-911.
- [21] de Kam PJ, Nolte H, Good S, et al. Sugammadex hypersensitivity and underlying mechanisms: a randomised study of healthy non-anaesthetised volunteers. *Br J Anaesth*, 2018, 121(4): 758-767.
- [22] Haerter F, Simons JC, Foerster U, et al. Comparative effectiveness of calabadiol and sugammadex to reverse non-depolarizing neuromuscular-blocking agents. *Anesthesiology*, 2015, 123(6): 1337-1349.
- [23] Naguib M, Brull SJ, Hunter JM, et al. Anesthesiologists' overconfidence in their perceived knowledge of neuromuscular monitoring and its relevance to all aspects of medical practice: an international survey. *Anesth Analg*, 2019, 128(6): 1118-1126.
- [24] Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, et al. Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth*, 2015, 115(5): 743-751.
- [25] Kazuma S, Wakasugi K, Hagiwara H, et al. Comparative study of TOF-Cuff, a new neuromuscular blockade monitor, and TOF-watch, an acceleromyography. *Anesth Analg*, 2019, 129(1): e16-e19.
- [26] Carvalho H, Verdonck M, Berghmans J, et al. Development and validation of an android-based application for anaesthesia neuromuscular monitoring. *J Clin Monit Comput*, 2019, 33(5): 863-870.

(收稿日期:2019-10-18)