

- [26] 鲁德斌,刘两平,胡林忠,等.腹腔镜与开腹手术治疗直肠癌疗效及对患者应激反应、免疫功能和生活质量的影响[J].海南医学院学报,2016,22(3):289-291.
- [27] 牛文博,周超熙,张娟,等.结直肠癌腹腔镜与开腹手术对免疫功能的影响分析[J].中国免疫学杂志,2015,31(5):670-673.
- [28] 李天武.腹腔镜与开放手术治疗直肠癌对患者胃肠功能和免疫功能影响的对比分析[J].解放军预防医学杂志,2018,36(8):1009-1011.
- [29] 李松伟.腹腔镜与传统开腹手术对结直肠癌患者术后免疫功能及生理反应的影响[J].河南外科学杂志,2017,23(1):27-28.
- [30] DEJGER E, TANIS P J, VLEUGELS J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207):1467-1480.
- [31] LECH G, SLOTWINSKI R, SLOTWINSKI R M, et al. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: recent therapeutic advances[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(5):1745-1755.
- [32] 李世龙,张宝,宋杨,等.结直肠癌患者化疗前后外周血 T/B/NK 淋巴细胞亚群水平研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(11):37-40.
- [33] 张健,陈晔.单克隆抗体靶向药物联合化疗对结直肠癌患者免疫功能的影响[J].贵州医药,2015,39(11):1026-1027.
- [34] SAMSTEIN R M, LEE C H, SHOUSHARI A N, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types [J]. Nat Genet, 2019, 51(2):202-206.
- [35] CHON H J, KIM H, NOH J H, et al. STING signaling is a potential immunotherapeutic target in colorectal cancer [J]. J Cancer, 2019, 10:4932-4938.
- [36] LEE W S, YANG H, CHON H J, et al. Combination of anti-angiogenic therapy and immune checkpoint blockade normalizes vascular-immune crosstalk to potentiate cancer immunity[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(9):1475-1485.
- [37] SHIU K K, AADRE T, KIM T W, et al. KEYNOTE-177: phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3):6-13.
- [38] LEE Y S, LEE W S, KIM C W, et al. Oncolytic vaccinia virus reinvigorates peritoneal immunity and cooperates with immune checkpoint inhibitor to suppress peritoneal carcinomatosis in colon cancer[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e000857-e000863.

(收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-06-03)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.038

舒更葡糖钠的临床应用进展

邓碧,何亚综述,郑晓铸[△]审校

重庆市渝北区人民医院麻醉手术室,重庆 401120

关键词:舒更葡糖钠;肌松剂;肌松拮抗

中图分类号:R969.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)18-2762-04

舒更葡糖钠是一种新型氨基非去极化肌松药特异性拮抗剂^[1]。该药可以快速、彻底逆转中度和深度肌松,为全身麻醉时安全使用肌松药物、减少肌松残余的发生提供可靠的保障。舒更葡糖钠于 2005 年首次报道在临床使用^[2],最早于 2008 年 7 月在欧洲批准上市,目前已在包括美国和日本在内的 79 个国家注册上市。该药 2017 年 4 月在中国上市,目前国内已逐渐应用于临床。本文结合近年来的文献报道,对舒更葡糖钠的药理机制、药代动力学特点及临床应用进行归纳总结,以为麻醉医师提供该药的临床应用依据。

1 舒更葡糖钠的药理机制和药代动力学特点

1.1 药理机制 舒更葡糖钠是一种经修饰的 γ -环糊精类衍生物,由 8 个葡萄糖分子组成,具有亲脂性的核心和亲水性的外腔。1 分子舒更葡糖钠能够特异性

非共价结合 1 分子氨基甾体类非去极化肌松药^[3]。主要结合阶段分两个步骤:(1)静脉注射舒更葡糖钠后药物立即分布在细胞外液中,包裹所有氨基甾体类非去极化肌松药;(2)神经肌肉接头周围组织内的肌松药浓度降低,与神经肌肉接头处产生浓度差,肌松药转移到周围组织并立即被舒更葡糖钠包裹。新形成的复合物非常稳定,不受酸碱状态和温度影响^[4],复合物之间的稳定是依靠肌松药所带正电荷的季铵离子和舒更葡糖钠带负电荷侧链间的静电作用来形成的。而被高亲和性包裹的肌松药会立即失去活性,使血液和组织中肌松药的浓度迅速下降,神经肌肉接头功能恢复常态,从而起到拮抗肌松的作用。在甾体类神经肌肉阻滞剂中,舒更葡糖钠对肌松药的亲和力因聚合/解聚率的不同而不同,其中舒更葡糖钠与哌库溴铵的亲和力最强,罗库溴铵次之,然后是维库溴

[△] 通信作者, E-mail:22141778@qq.com.

本文引用格式:邓碧,何亚,郑晓铸.舒更葡糖钠的临床应用进展[J].检验医学与临床,2021,18(18):2762-2765.

铵和潘库溴铵^[5]。舒更葡糖钠以剂量依赖的形式拮抗氨基甾体类非去极化肌松药,因此可快速拮抗任何程度的肌松。但传统肌松拮抗剂新斯的明因其拮抗肌松作用的机制不同,对深肌松拮抗无效。

1.2 药代动力学特点 舒更葡糖钠属于水溶性化合物,不与血浆蛋白结合,不经体内代谢,不易透过血脑屏障和胎盘,主要经肾脏代谢^[6]。该药消除半衰期约为 100 min,血浆清除率 84~138 mL/min,48 h 内约 90% 经肾脏排除,人种、性别和体质量不影响药物的清除。

2 舒更葡糖钠的临床应用

2.1 舒更葡糖钠在腔镜手术中的应用 腔镜手术作为微创方法,因其具有切口小、创伤小、恢复快、疼痛轻等优势目前已广泛应用于各种手术。但腔镜手术对麻醉的肌松程度提出了更高的要求,往往需要中深度肌松,中深度肌松意味着术中更大剂量的肌松药,易增加术后肌松残余的发生率,增加呼吸抑制、术后苏醒延迟、肺不张等不良反应的发生率^[7-8]。新型肌松拮抗剂舒更葡糖钠的临床应用,可以明显减少中深度肌松带来的不良反应。目前国内舒更葡糖钠拮抗肌松的特异性作用在腔镜手术中应用较多。国内近期有研究发现,与新斯的明相比较,舒更葡糖钠作为腹腔镜直肠癌根治术患者的肌松拮抗剂,可缩短自主呼吸恢复时间、肌松恢复时间,同时对血流动力学的影响更小^[9],这与徐高兵等^[10]的研究结果一致,即舒更葡糖钠具有良好的逆转罗库溴铵肌松作用,且患者术中的血流动力学更为稳定,整体效果优于新斯的明。还有研究发现,在胸腹腔镜食管癌根治术患者中应用舒更葡糖钠,能更快地逆转罗库溴铵作用下的肌松作用,降低肌松残余发生率,促进患者术后胃肠运动的恢复,减少术后并发症的发生,改善术后肌松恢复质量^[11]。

2.2 舒更葡糖钠在神经监测手术中的应用 喉返神经损伤是甲状腺癌根治术的常见并发症,为避免神经损伤,在手术过程中,外科医师会使用术中神经监测(IONM)以避免神经损伤,但肌松药是影响 IONM 的重要因素。有研究发现,在使用 IONM 进行喉返神经监测时,提前应用舒更葡糖钠拮抗肌松药罗库溴铵可快速恢复喉返神经监测信号^[12]。这为术中需行神经监测的全身麻醉患者提供了迅速、安全且有效的方法。但也有文献发现,在使用舒更葡糖钠作为肌松拮抗剂后,术中患者的脑电双频指数监测(BIS)值会增加^[13]。因此在监测神经信号时,我们仍需要进行术中麻醉的维持,以保证患者术中安全和手术的有效进行。

2.3 舒更葡糖钠在特殊患者手术中的临床应用

2.3.1 困难气道患者 困难气道是指经过专业训练的具有 5 年以上临床麻醉经验的麻醉科医师在面罩通气或气管插管时遇到困难,或两者兼有的一种临床

情况^[14],研究发现 90% 的困难气道在术前都是可以评估的,但在临床工作中,无法评估的困难气道则成为麻醉医师的临床难题。由于舒更葡糖钠具有快速逆转深度肌松的作用,因此在困难气道尤其是既不能插管又不能通气的患者处理中,联合应用罗库溴铵和舒更葡糖钠可为此类情况的处理和保障患者的生命安全争取宝贵时间。有研究发现,在给予 1.2 mg/kg 罗库溴铵 3 min 后,给予 16 mg/kg 舒更葡糖钠进行拮抗,4 个成串刺激比值(TOFR)恢复至 0.9 的时间为 1.3 min^[15]。舒更葡糖钠作为逆转困难气道的备用药,对于提高全身麻醉诱导期的安全性具有重要意义。

2.3.2 儿童 儿童因肝肾功能发育不全,用药需谨慎。舒更葡糖钠 II 期临床研究的数据显示,该药在儿童群体中使用(包括新生儿、婴儿、儿童和青少年)与成年人一样安全、有效^[16]。胡洁等^[17]的研究发现,儿童腹腔镜斜疝修补术后使用舒更葡糖钠拮抗罗库溴铵,较新斯的明能明显缩短肌松恢复时间、拔管时间,加快手术室周转的进程。这与 LI 等^[18]的报道结果一致,同时还可以减少术后 C 反应蛋白和降钙素原的释放。

2.3.3 肾功能不全患者 由于舒更葡糖钠通过肾脏代谢,96% 的舒更葡糖钠通过尿液排出,目前肾功能不全患者是否能使用舒更葡糖钠尚有争议。MURAMATSU 等^[19]在老年患者中使用小剂量舒更葡糖拮抗肌松,发现老年患者肌松恢复的时间要长于非老年患者,其中影响老年患者肌松恢复的重要因素就是老年患者肾功能不全。也有学者指出,肾衰竭的患者(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^[20],表明在肾衰竭患者术后使用舒更葡糖钠可能是安全有效的。但目前的临床研究显示在肾功能不全患者中舒更葡糖钠逆转罗库溴铵的时间可能延长。因此该类患者术毕需加强肌松残余的监测。

2.3.4 老龄患者 与健康中青年相比,老龄患者因代谢功能的降低,术毕更容易出现肌松残余时间延长,神经肌肉阻滞的自主恢复也比较缓慢,因此使用肌松拮抗剂对老年人术后肌力的恢复情况和减少因肌松残余引起的肺不张等并发症进行监测非常重要。SUZUKI 等^[21]研究结果显示,随着年龄增大,舒更葡糖钠逆转罗库溴铵肌松作用的时间亦会延长,可能与老年患者心输出量降低,血液循环时间延长,肌肉血流量减少,分布容积增加,导致舒更葡糖钠起效减慢,或与随着年龄增长,乙酰胆碱受体生物特征发生改变,减慢罗库溴铵从神经肌肉接头受体处释放有关。但有报道老年患者对于舒更葡糖钠的耐受性良好^[22]。因此舒更葡糖钠可安全地用于老年患者的肌

松药拮抗。

3 舒更葡糖钠的不良反

由于舒更葡糖钠在国内应用时间不长,目前国内文献报道该药的不良反应较少,该药的不良反应主要集中在恶心呕吐、过敏反应、凝血功能障碍、支气管痉挛和喉痉挛以及对心血管的作用等方面。

恶心呕吐是舒更葡糖钠最常见的不良反应。针对患者出现的恶心呕吐可对患者进行预防性用药,以减少该不良反应的发生率。

JABALEY 等^[23]分析了 2016 年 3 月至 2017 年 5 月 119 个国家或地区的 2 770 例参与者的数据,得出舒更葡糖钠使用后过敏反应的发生率为 1/20 000~1/10 000。舒更葡糖钠过敏反应最常见的临床表现为皮疹,其次为低血压、心动过速、低氧血症以及支气管痉挛等症状。舒更葡糖钠药物本身及在拮抗过程中形成的复合物都有可能引起过敏反应,但其过敏反应机制不明。有学者考虑可能是因为患者之前接触的食品中存在的环糊精与舒更葡糖钠中的环糊精发生交叉反应,从而使患者致敏。因此,使用舒更葡糖钠时建议监测其变态反应,若及时进行干预治疗,舒更葡糖钠的过敏反应易于治疗且预后较好。

有研究发现,舒更葡糖钠的使用会使患者的血浆活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶原时间(PT)增加不高于 20%,且舒更葡糖钠对凝血功能的影响与剂量有关^[24]。RAHE-MEYER 等^[25]的研究发现,通过旋转血栓弹力测定法,给予患者 2 mg/kg 和 4 mg/kg 舒更葡糖钠会对凝血产生短暂性影响,但这一影响并不会增加患者术后出血的风险,且在病态肥胖患者中,舒更葡糖钠的剂量每增加 100 mg,凝血时间大约延长 5.2 s。有报道称,应用 ≥ 16 mg/kg 剂量的舒更葡糖钠后,APTT 和 PT 延长更为明显,但其作用时间仍是短暂的(< 30 min)。由此可见,较高剂量的舒更葡糖钠会对凝血产生更大影响,但并不会增加患者的术后出血风险。

舒更葡糖钠虽对甾体类肌松药有强大的逆转作用,但 KOTAKE 等^[26]的研究发现,虽然与传统肌松拮抗剂新斯的明相比,舒更葡糖钠降低了术后肌松残余的发生率,但是在不使用任何神经肌肉监测的情况下,即使舒更葡糖钠快速逆转了神经肌肉阻滞,术后肌松残余的发生率仍至少为 1.7%,甚至可以高达 9.4%。因此,即使用了舒更葡糖钠拮抗肌松药,也建议对患者进行肌松定量监测,以防止术后肌松残余的发生,确保患者的安全,减少不良反应的发生。

综上所述,舒更葡糖钠作为一种新型的特异性结合性肌松拮抗药物,因其独有的逆转中、重度肌松的作用,在逆转肌松及拮抗肌松残余方面有着独特的优势。

参考文献

[1] 曹婷婷,顾娟. 新型肌肉松弛药拮抗剂舒更葡糖钠在苏醒

期应用的近况[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2021,42(2):186-190.

- [2] GIJSENBERGH F, RAMAEL S, HOUWING N, et al. First human exposure of Org 25 969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(4): 695-703.
- [3] 赵莹,姜陆洋. 新型肌松拮抗药舒更葡糖[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(23): 2767-2771.
- [4] CADA D J, LEVIEN T L, BAKER D E. Sugammadex[J]. *Hosp Pharm*, 2016, 51(7): 585-596.
- [5] KEATING G M. Sugammadex: a review of neuromuscular blockade reversal[J]. *Drugs*, 2016, 76(10): 1041-1052.
- [6] HRISTOVSKA A M, DUCH P, ALLINGSTRUP M, et al. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. a Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(5): 631-641.
- [7] 姚明,石慧,焦博,等. 全麻术后新斯的明拮抗时机对肌松残余作用的影响:一项随机、双盲、平行对照研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(2): 191-194.
- [8] KIRMEIER E, ERIKSSON L I, 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(12): 129-140.
- [9] 冯锋. 舒更葡糖钠静脉注射对腹腔镜直结肠癌根治术患者肌松恢复时间及血流动力学的影响[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(33): 6235-6237.
- [10] 徐高兵,王宜庭,马千里. 舒更葡糖钠与新斯的明逆转罗库溴铵肌松作用的效果及对血流动力学的影响[J]. *临床用药论坛*, 2020, 29(33): 77-78.
- [11] 李鑫涛,卢锡华,吕帅国,等. 舒更葡糖钠对胸腹腔镜食管癌根治术患者术后肌松恢复的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(2): 123-127.
- [12] 刘溪,孙志荣,杨舒雯,等. 舒更葡糖钠在甲状腺癌根治术神经监测中的应用[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(3): 212-217.
- [13] LE GUEN M, ROUSSEL C, CHAZOT T, et al. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex during continuous administration of anaesthetic agents: a double-blind randomised crossover study using the bispectral index[J]. *Anaesthesia*, 2020, 75(5): 583-590.
- [14] 王祥,黄诗倩,夏海发. 舒更葡糖钠在临床中的应用新进展[J]. *湖北民族学院学报*, 2019, 36(4): 60-63.
- [15] PÜHRINGER F K, REX C, SIELENKÄMPER A W, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade 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.
- [16] PLAUD B, MERETOJA O, HOFMOCKEL R, et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade

with sugammadex in pediatric and adult surgical patients [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(2):284-294.

[17] 胡洁, 彭哲哲, 王璐, 等. 舒更葡糖钠与新斯的明拮抗小儿腹腔镜疝修补术后罗库溴铵肌松作用比较[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2020, 41(6):550-554.

[18] LI X B, YAN J, ZHANG W P, et al. Effects of sugammadex on postoperative respiratory management in children with congenital heart disease; a randomized controlled study[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127(4):110180-110185.

[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] SUZUKI T, KITAJIMA O, UEDA K, et al. Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients[J]. *Br J*

Anaesth, 2011, 106(6):823-826.

[22] MCDONAGH D L, BENEDICT P E, KOVAC AL, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade in elderly patients[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(2):318-329.

[23] JABALEY C S, WOLF F A, LYNDE G C, et al. Crowdsourcing sugammadex adverse event rates using an in-app survey: feasibility assessment from an observational study[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2018, 9(7):331-342.

[24] 陈浩聪, 陆志俊. 舒更葡糖钠不良反应的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(1):53-57.

[25] RAHE-MEYER N, FENNEMA H, SCHULMAN S, et al. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(5):969-977.

[26] KOTAKE Y, OCHIAI R, SUZUKI T, et al. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block[J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(2):345-351.

(收稿日期:2021-04-29 修回日期:2021-07-04)

(上接第 2754 页)

治疗可及时清除患者体内毒素,避免严重肾损伤的出现。研究显示,等渗清除有助于患者血浆充盈,并维持肾血管紧张素系统稳定性以及血液渗透压的平稳状态,符合人体生理状况机制,有助于后续患者营养支持治疗的开展^[13]。另外,观察组治疗后生活质量的精神健康、情感职能、社会功能、活力、总体健康、生理职能、生理功能方面的评分高于对照组($P < 0.05$),因此,应用 HP 与 HD 能够提升患者治疗后的生活质量,促进患者全面康复。

综上所述,在常规内科综合治疗基础上采用 HP 与 HD 治疗急性有机磷中毒效果良好,可缩短患者住院时间,降低炎症因子水平,减轻肾损伤,提升患者生活质量,值得临床应用推广。

参考文献

[1] D'MELLO C, ALMISHRI W, LIU H, et al. Interactions between platelets and inflammatory monocytes affect sickness behavior in mice with liver inflammation[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5):1416-1428.

[2] 朱敏, 王斌. 有机磷农药中毒合并呼吸衰竭患者洗胃治疗方法研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(16):2236-2237.

[3] 武小娟, 孟舰, 李彦国, 等. 急性有机磷农药中毒预后影响因素及其预测价值研究[J]. *预防医学*, 2017, 29(12):1227-1230.

[4] 张晓敏, 王晨. 血液灌流对急性重度有机磷农药中毒患者

SOFA 评分与胆碱酯酶的影响[J]. *安徽医学*, 2017, 38(9):1192-1194.

[5] 陆伟荣, 吴先正. 血必净对有机磷中毒血液灌流患者的治疗效果及作用机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(24):94-96.

[6] 王霞, 邹蓉, 程悦, 等. 门诊血液透析护理安全风险分析及对策[J]. *西南国防医药*, 2014, 24(11):1247-1249.

[7] 赵菲, 赖登攀. 急性有机磷中毒严重程度及预后相关因素评估进展[J]. *江西医药*, 2017, 52(10):1092-1094.

[8] 黄小蝶. 血液透析联合血液灌流在慢性肾衰竭患者中的应用效果及安全性分析[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(8):1165-1167.

[9] 林剑, 俞志红, 刘广慧, 等. 血液灌流对急性重度有机磷中毒患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 33(10):28-30.

[10] 薛冰. 血浆置换与血液灌流联合治疗急性重度有机磷农药中毒对炎症反应的影响[J]. *医药论坛杂志*, 2019, 10(4):66-67.

[11] 刘清彪, 罗慧嫦. 急性间歇性腹膜透析与持续性血液透析/滤过治疗幼儿毒草中毒合并急性肝、肾损伤的效果比较[J]. *吉林医学*, 2018, 39(6):1028-1029.

[12] 刘莹莹, 王沙沙, 于双双, 等. 重症有机磷农药中毒患者的急诊急救对策及护理措施研究[J]. *中国卫生标准管理*, 2017, 8(19):140-142.

[13] 景莉, 袁凯锋, 韩丽英, 等. 血液灌流技术与药物治疗有机磷中毒疗效的相关性研究[J]. *中国药业*, 2017, 26(1):35-38.

(收稿日期:2021-01-05 修回日期:2021-06-08)