

术后肌松作用残余的临床研究进展

李庆兰 王辉

【摘要】 目前肌肉松弛药（肌松药）的临床应用非常广泛，术后肌松作用残余经常发生，且其发生率受诸多因素影响，包括患者自身因素、手术因素、药物因素、麻醉方式、监测条件等。该文就近年来国内外术后肌松作用残余的研究中有关其发生率、影响因素、危害及如何准确评估作一综述，为临床肌松作用残余的认识和评估提供参考，以提高肌松药的用药安全。

【关键词】 肌肉松弛药；术后肌松作用残余；影响因素

Research progress on clinical studies of postoperative residual neuromuscular blockade Li Qinglan, Wang Hui. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Corresponding author, Wang Hui, E-mail: fchwh@126.com

【Abstract】 Currently, neuromuscular blocking drugs have been widely applied in clinical practice. Postoperative residual neuromuscular blockade (RNMB) often occurs. The incidence of RNMB is affected by multiple factors including the patient factors, surgical factors, drug factors, anesthesia method and monitoring conditions, etc. In this article, the research progress on the incidence, influencing factors, harm and accurate evaluation of RNMB in recent years were summarized, aiming to provide reference for the understanding and evaluation of RNMB and enhance the safety of use of neuromuscular blocking drugs.

【Key words】 Neuromuscular blocking drug; Postoperative residual neuromuscular blockage; Influencing factor

肌肉松弛药（肌松药）的应用非常广泛，应用肌松药后可能导致肌松作用残余。目前拇内收肌四个成串刺激（TOF）比值 <0.9 被认为存在肌松作用残余。肌松作用残余的发生受多因素影响，可引起多种不良呼吸事件，延长住院时间，甚至增加患者术后病死率。本文将对肌松作用残余的发生率、影响因素、危害以及如何准确评估作一综述。

一、麻醉医师对肌松作用残余的认识

Naguib 等（2010 年）的一项对欧美麻醉医师的调查显示，19.3% 的欧洲麻醉医师和 9.4% 的美国麻醉医师从未使用神经肌肉监测仪，仅 34.2% 的美国麻醉医师和 18% 的欧洲麻醉医师在临床工作中会使用肌松药拮抗剂，此项调查中大多数受访的麻醉医师认为，传统神经刺激器和定量神经肌肉监测器都不应成为最低监测标准的一部分。Videira 等（2011 年）对 108 名麻醉医师进行调查

后总结出拮抗肌松药的临床应用决策主要基于麻醉医师对于肌松药的常规药代动力学预测和对呼吸模式是否有充分的定性判断。对于肌松作用残余发生率的认识不足及缺乏对肌松作用残余的准确评估必须引起重视。

二、肌松作用残余的发生率

Murphy 等（2010 年）对 15 项临床研究作出总结，提出应用不同的诊断标准评估肌松作用残余的发生率差异大，在拔管时、转运途中、入麻醉后监测治疗室（PACU）等不同时间点进行评估时肌松作用残余的发生率也存在较大差异。Debaene 等（2003 年）的研究显示给予单次插管剂量的维库溴铵、罗库溴铵或阿曲库铵 2 h 之后不予逆转，仍有 37% 的患者 TOF 比值 <0.9 。加拿大的一项临床研究显示，即便使用定量神经肌肉监测和新斯的明逆转，气管拔管时肌松作用残余的发生率仍达 63.5%，到达 PACU 时为 56.5%^[1]。Kotake 等^[2]

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2019.04.002

基金项目：吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金（320.6700.1157）

作者单位：150081 哈尔滨，哈尔滨医科大学附属第一医院麻醉科
通信作者：王辉，E-mail: felwh@126.com

的研究显示, 当不使用神经肌肉监测仪时, 即使给予 Sugammadex 逆转罗库溴铵的肌松作用, 气管拔管后 TOF 比值 <0.9 的风险仍高达 9.4%。因此肌松作用残余的发生率较高, 不同监测时间点发生率不一, 且其自然恢复过程漫长, 定量神经肌肉监测和药物逆转对于降低肌松作用残余发生率均有重要作用。

三、影响肌松作用残余的因素

1. 年 龄

衰老进程中, 由于老年人神经肌肉接头的老化, 脂肪组织增加, 非脂肪组织及体液总量减少导致药物分布容积的变化, 肝肾功能的改变导致药物代谢和排泄的变化, 这些因素均延长了大部分肌松药对老年患者的作用时间。一项对 150 例老年患者和 150 例年轻患者的前瞻性研究显示, 2 组患者术后残余神经肌肉阻滞的发生率均较高, 但老年患者的发生率更高 (58% vs. 30%), 并伴有更频繁的低氧血症、更多的术后肺部并发症以及更长的住院时间^[3]。Cedborg 等^[4]的研究显示, 部分神经肌肉阻滞使得吞咽和呼吸协调性良好的健康老年人吞咽功能障碍的发生率增加 1 倍以上, 食管上段括约肌张力降低, 即使在 TOF 比值恢复至 0.9 时这些改变均未恢复。老年患者肌松药作用时间的延长危害严重, 临床工作者应更加谨慎以降低肌松作用残余的发生率。

与成人相比, 小儿神经肌肉阻滞后的自主恢复更快。但周加倩 (2009 年) 提出, 在小儿和成人患者术后 TOF 比值均自发恢复至 0.55 时, 应用新斯的明拮抗维库溴铵肌松作用残余的效果无差异。由于小儿呼吸道的特殊性, 其肌松作用残余的逆转更应引起重视, 张红雷等^[5]的研究证实儿童鼾症手术后新斯的明联合氟马西尼逆转可缩短恢复清醒的时间和拔管时间。因此, 在临床工作中, 即使小儿神经肌肉阻滞自主恢复更快, 仍应重视肌松作用残余, 合理进行拮抗。

2. 肌松药种类及给药方式

肌松作用残余发生率受肌松药作用时长的影响, 应用长时效肌松药更易发生肌松作用残余。Murphy 等 (2003 年) 对接受泮库溴铵或罗库溴铵的患者进行研究, 结果显示泮库溴铵组自发恢复神经肌肉功能所需的时间显著长于罗库溴铵组, 术后早期肌肉无力的体征和症状也增多。Jellish 等 (2000 年) 在研究了单次或持续输注罗库溴铵或顺式阿曲库铵的肌松恢复特点后提出, 顺式阿曲库

铵组 TOF 比值恢复至 0.75 的时间与给药方式无关, 而罗库溴铵采用持续输注时恢复时间长于单次推注。李机等^[6]比较了腹腔镜手术中持续输注与间断静脉滴注顺式阿曲库铵维持深度肌松时的药理学, 结果显示 2 组间恢复指数、TOF 比值恢复至 0.7 的时间和 TOF 比值恢复至 0.9 的时间无差异。但也有研究显示, 顺式阿曲库铵持续输注组 TOF 比值到达 0.25 的时间明显长于间断给药组, 提示持续输注顺式阿曲库铵也会延长肌松恢复时间^[7]。在临床工作中, 麻醉医师应尽量选择中短效肌松药, 并根据手术需要选择恰当的给药方式。

3. 全身麻醉种类及麻醉药

肌松作用残余受全身麻醉种类的影响, 与全凭静脉麻醉相比, 吸入麻醉会增强非去极化肌松药的作用, 增加肌松作用残余的发生率。早在 1998 年就有学者提出, 应用地氟烷、七氟烷或异氟烷进行吸入麻醉与全凭静脉麻醉相比, 吸入麻醉增强了非去极化肌松药的作用。Mencke 等 (2013 年) 将 65 例患者随机分为七氟烷组和丙泊酚组, 比较 2 组神经肌肉阻滞的作用和恢复时间, 结果显示, 七氟烷组 TOF 比值恢复到 1.0 的时间明显长于丙泊酚组, 且七氟烷组较丙泊酚组需使用新斯的明拮抗使 TOF 比值恢复到 1.0 的患者更多。Kotake 等^[2]的研究证实, 新斯的明逆转肌松作用残余时, 持续吸入七氟烷组比靶控输注丙泊酚组肌松作用残余发生率高。以上结果均显示, 相对于静脉麻醉药, 应用吸入麻醉药时, 肌松作用残余的发生率更高。关于麻醉性镇痛药对肌松作用残余的影响, 王钊等 (2012 年) 证实预输注芬太尼、舒芬太尼、氟比洛芬酯等不同镇痛药物并未对罗库溴铵的效能及肌松恢复时间产生影响。

4. 性 别

男女的生理差异可能导致肌松药的作用存在差异。Kaan 等 (2012 年) 在对比女性患者和男性患者肌松作用残余发生率时提出, 女性是增加术后肌松作用残余的因素。另一项研究显示, 女性是降低术后肌肉力量和经皮脉搏血氧饱和度 (SpO_2) 的独立因素^[8]。推断原因可能为女性患者脂肪组织含量较多, 血浆总蛋白含量较低, 性别相关的肝微粒体酶活性差异等所致。钟燕婷^[9]在研究不同孕酮水平对腹腔镜手术患者罗库溴铵肌松效应的影响时证实, 孕酮可以增强罗库溴铵肌松作用, 能够缩短腹腔镜手术患者罗库溴铵的肌松起效时间, 与卵泡期相比, 黄体期女性患者术中罗库溴铵肌

松作用时间延长,但不同孕酮水平不影响罗库溴铵的肌颤搐最大抑制程度。

5. 二氧化碳气腹

有报道显示,肺保护通气导致呼吸性酸中毒时罗库溴铵神经肌肉阻滞的持续时间延长^[10]。另有研究者在探讨气腹压力的变化对罗库溴铵的作用时间是否有影响时发现,维持呼气末二氧化碳(PETCO₂)于 32~35 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),在不存在酸碱失衡的情况下,气腹本身可引起门静脉血流减少,从而导致机体对罗库溴铵的代谢能力降低,肌松效应维持时间延长^[11]。因此随着腔镜手术应用越来越广,麻醉医师更应注意气腹本身对肌松药代谢的影响。

6. 昼夜节律

人体生理学中的昼夜节律可导致药物的药代动力学和药效学发生变化。Cheeseman 等(2010 年)研究了一日中不同时间对罗库溴铵肌松作用时间的影响,提出诱导剂量和维持剂量的罗库溴铵的作用时间均与给药时间有关,其诱导剂量的最佳持续时间为 50 min,时段为 08:00~11:00;最短持续时间为 29 min,时段为 14:00~17:00,提示罗库溴铵的作用时间在下午比早晨或晚上短。黄瑛等^[12]在研究近日节律对阿曲库铵肌松作用时间的影响时发现,近日节律可影响阿曲库铵肌松作用时间,表现为 20:00~23:00 时段阿曲库铵临床作用时间最长,11:00~14:00 时段最短。

7. 不同监测方法

Capron(2006 年)提出当使用常规周围神经刺激器时,临床医师无法可靠地排除残留的神经肌肉阻滞,因为当 TOF 比值为 0.4~0.9 时,在主观上难以检测到衰减,此时仅凭主观判断,使得肌松作用残余发生率增加。在几种定量神经肌肉监测中,尽管肌机械图被公认为是神经肌肉监测的金标准,但并无基于此种方法的监测仪被应用于临床。目前临床上应用的设备多数是基于肌加速度图。通过肌加速度图监测可以最大限度减少神经肌肉的不完全恢复,降低麻醉恢复期间不良呼吸事件发生的风险^[13]。应用肌加速度图进行监测时,恢复期间的 TOF 比值要参考基础的对照 TOF 值,非标准化的 TOF 比值为 0.9 时并不能保证神经肌肉阻滞的充分逆转。由于在临床实践中常常不能保证拇指的自由运动及手位置的不变,故 Claudius 等(2009 年)提出给拇指一个有弹性的预负荷可以提高肌加速度图的精确度,并且 TOF 比值的标

准化可减少与肌机械图的偏差。

8. 肌松拮抗

按现有肌松作用残余诊断标准,当定量神经肌肉监测显示 TOF 比值 ≥ 0.9 时,不给予拮抗。因为在无神经肌肉阻滞的情况下给予新斯的明可导致 TOF 比值的反常降低,并损害上气道和呼吸功能。当神经肌肉阻滞恢复后(TOF 比值为 1.0),新斯的明和格隆溴铵逆转可增加上呼吸道塌陷性,并可能对患者产生呼吸道负面影响。Murphy 等^[14]的最新研究显示,术毕 TOF 比值自主恢复到 0.9 或更高的患者接受胆碱酯酶抑制剂后,并未对 TOF 值、呼吸功能、肌力的表现或症状产生不良影响。因为肌松作用残余的发生率及风险较高,即使 TOF 比值恢复至 0.9 仍然存在一定风险,因此除非定量神经肌肉监测显示肌松完全恢复,应常规进行肌松作用残余的逆转。

9. 血糖升高对肌松作用残余的影响

Ignacio 等(2014 年)提出 2 型糖尿病患者应用罗库溴铵后肌松作用残余的风险增高,风险增高的程度不受血糖水平的影响。与非糖尿病患者相比,即使无并发症,糖尿病患者应用罗库溴铵后肌松作用残余的风险也会增加,但糖尿病患者的血糖控制差不会增加风险。张瑞英等(2016 年)的研究也显示患者糖尿病因素可轻度增强米库氯铵肌松作用的效力,而显著延长其起效和恢复时间。

四、肌松作用残余的危害

Norton 等^[15]的一项前瞻性队列研究显示,存在肌松作用残余的患者肌肉无力的表现更突出,其气道阻塞的发生率、低氧血症以及呼吸衰竭的发生率均增加,显示肌松作用残余与围手术期不良呼吸事件有关。Bulka 等^[16]提出应用肌松药会增加术后肺炎的发生率,且不进行药物逆转时肺炎的发生率更高。此外,肌松作用残余还可延长患者在 PACU 的时间,并且与重症监护病房的住院率增高有关^[17]。TOF 比值 > 0.9 时患者仍然存在肌肉力量显著减弱与 SpO₂降低的现象,且肺功能尚未恢复到可接受水平^[18-19]。综上所述,肌松作用残余的危害严重,必须引起临床医师的重视。

五、肌松作用残余的准确评估

存在肌松作用残余的患者可能有多种临床表现,包括无法按指令 5 s 抬头、手握、睁眼、伸舌,无法微笑、吞咽、说话、咳嗽、眼睛追踪移动的物体,无法深呼吸,切牙无法咬住压舌板。肌松作

用残余的症状包括完成上述试验时自觉困难, 以及视力模糊、复视、面部无力、面部麻木、全身无力。临床上常用以上症状和体征评估患者全身麻醉苏醒期肌肉力量恢复情况, 但肌松作用残余的症状和体征与 TOF 比值的关系在不同患者间有较大差异, 术中神经肌肉定量监测至关重要, 越来越多证据表明应用神经肌肉定量监测, TOF 及单刺激诱发的肌颤搐完全恢复到用药之前水平时, 神经肌肉接头约 70% 受体仍然与肌松药结合而失活, 在此神经肌肉力量恢复的交界状态, 应密切关注任何影响肌力或增强神经肌肉阻滞作用的因素, 包括危重症患者、老年患者、长时间开腹手术等^[13]。Heier 等 (2012 年) 提出, 通过肌加速度图监测得到的 TOF 比值与临床评估之间的关系存在性别差异。目前新开发的残余神经肌肉阻滞预测评分可用于评估接受非去极化肌松药术后肌松作用残余的危险性, 以识别术后肌松作用残余风险较高的患者, 当缺乏神经肌肉定量监测的条件时可使用该评分, 其所含项目包括: 肝功能衰竭, 神经系统疾病, 高剂量新斯的明进行逆转, 转移性肿瘤, 女性, 末次神经肌肉阻滞剂给药和拔管之间的短间隔时间, 应用氨基甙体类神经肌肉阻滞剂, BMI 超过 35 kg/m², 缺乏麻醉护士和有经验的外科医师^[20]。

六、小结

肌松药代谢的影响因素众多, 我们在临床工作中必须提高对肌松作用残余的认识, 综合考虑多种影响肌松作用残余的因素, 加强肌松监测仪的配置以指导临床工作, 准确评估肌松作用残余的发生情况, 加强麻醉恢复室的建设, 提高用药安全。

参 考 文 献

- [1] Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Médicis É, Warriner B, Jones PM, Chaput A, Pouliot JF, Galarneau A. The RECITE study: a Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg*, 2015, 121 (2): 366-372.
- [2] Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, Nakatsuka I, Takeda J. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*, 2013, 117 (2): 345-351.
- [3] Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Vender JS, Parikh KN, Patel SS, Patel A. Residual neuromuscular block in the elderly: incidence and clinical implications. *Anesthesiology*, 2015, 123 (6): 1322-1336.
- [4] Cedborg AI, Sundman E, Bodén K, Hedström HW, Kuylenstierna R, Ekberg O, Eriksson LI. Pharyngeal function and breathing pattern during partial neuromuscular block in the elderly: effects on airway protection. *Anesthesiology*, 2014, 120 (2): 312-325.
- [5] 张红雷, 蔡宁, 姚昆. 新斯的明联合氟马西尼在儿童癫痫全身麻醉复苏中的应用观察. *新医学*, 2018, 49 (11): 834-837.
- [6] 李机, 张庆国, 刘中杰, 磨凯, 雷洪伊, 徐世元. 腹腔镜手术中持续输注与间断静注顺式阿曲库铵维持深度肌松的药效学比较. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32 (4): 321-324.
- [7] 杨雪. 顺式阿曲库铵持续输注与间断给药对肌松残余作用的影响研究. *中国实用医刊*, 2017, 44 (22): 97-101.
- [8] Zoremba M, Kornmann D, Vojnar B, Burchard R, Wiesmann T, Wulf H, Kratz T. Recovery and prediction of postoperative muscle power-is it still a problem? *BMC Anesthesiol*, 2017, 17 (1): 108.
- [9] 钟燕婷. 不同孕酮水平对腹腔镜手术患者罗库溴铵肌松效应的影响. *广州中医药大学*, 2017.
- [10] Taguchi S, Ono K, Hidaka H, Koyama Y. Effect of lung-protective ventilation-induced respiratory acidosis on the duration of neuromuscular blockade by rocuronium. *J Anesth*, 2016, 30 (6): 994-998.
- [11] Liu Y, Cao W, Liu Y, Wang Y, Lang R, Yue Y, Wu AS. Changes in duration of action of rocuronium following decrease in hepatic blood flow during pneumoperitoneum for laparoscopic gynaecological surgery. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17 (1): 45.
- [12] 黄瑛, 贺群礼, 尚游, 姚尚龙. 近日节律对阿曲库铵肌松作用时间的影响. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31 (5): 533-535.
- [13] Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Vender JS, Gray J, Landry E, Gupta DK. Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology*, 2011, 115 (5): 946-954.
- [14] Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, Benson J, Newmark RL, Maher CE. Neostigmine administration after spontaneous recovery to a train-of-four ratio of 0.9 to 1.0: a randomized controlled trial of the effect on neuromuscular and clinical recovery. *Anesthesiology*, 2018, 128 (1): 27-37.
- [15] Norton M, Xará D, Parente D, Barbosa M, Abelha FJ. Residual neuromuscular block as a risk factor for critical respiratory events in the post anesthesia care unit. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2013, 60 (4): 190-196.
- [16] Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM. Nondepolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia. *Anesthesiology*, 2016, 125 (4): 647-655.
- [17] Grabitz SD, Rajaratnam N, Changani K, Thevathasan T, Teja BJ, Deng H, Eikermann M, Kelly BJ. The effects of postoperative residual neuromuscular blockade on hospital costs and intensive care unit admission: a population-based cohort study. *Anesth Analg*, 2019 Jan 8. doi: 10.1213/

- ANE.000000000004028. [Epub ahead of print]
- [18] Zoremba M, Kornmann D, Vojnar B, Burchard R, Wiesmann T, Wulf H, Kratz T. Recovery and prediction of postoperative muscle power - is it still a problem? *BMC Anesthesiol*, 2017, 17 (1): 108.
- [19] Fu S, Lin W, Zhao X, Ge S, Xue Z. Quantitative relationships between pulmonary function and residual neuromuscular blockade. *Biomed Res Int*, 2018, 2018 : 9491750.
- [20] Rudolph MI, Ng PY, Deng H, Scheffenbichler FT, Grabitz SD, Wanderer JP, Houle TT, Eikermann M. Comparison of a novel clinical score to estimate the risk of REsidual neuromuscular block prediction score and the last train-of-four count documented in the electronic anaesthesia record: a retrospective cohort study of electronic data on file. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35 (11): 883-892.

(收稿日期: 2018-11-01)

(本文编辑: 洪悦民)

