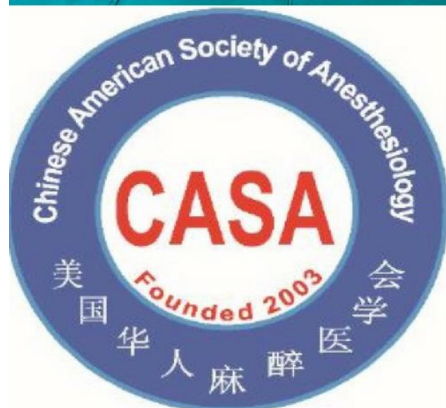


# CASA BULLETIN OF ANESTHESIOLOGY



THE OFFICIAL PUBLICATION OF  
CHINESE AMERICAN SOCIETY  
OF ANESTHESIOLOGY(CASA)  
ISSN: 2471-0733

**Editor-in-chief**

Jeffrey Huang, MD

**Associate Editors**

Cathy Cao, MD,

Jiapeng Huang, MD, PhD

Yunping Li, MD

Jinlei Li, MD, PhD

Chris Lee, MD, PhD

Lixin Liu, MD, PhD

Hong Wang, MD, PhD

Xiaoyan Zhang, MD

Henry Zhou, MD, PhD

**Guest Editor**

Chong Lei, MD, Bin Zhu, MD, Fangfang Zhu, MD

**Honorary Editor-in-chief**

David Tang, MD, Henry Liu, MD

**Editorial contact:** [casabulletinofanesthesiology@gmail.com](mailto:casabulletinofanesthesiology@gmail.com)

**Table of Contents**

CASA 会员新闻 .....	2
业内新闻 .....	5
Interesting case discussion (ICD) 讨论 .....	7
会员佳作 .....	12

经过美国华人麻醉学会月刊编辑部全体编辑的讨论后，宁波市医疗中心李惠利医院麻醉科 朱方方为杂志的 Guest Editor。朱医生在过去半年中，定期为杂志投稿，为杂志的发展作出许多贡献。编辑部希望朱医生再接再厉！



MVI 成立以来受到许多麻醉医生的大力支持，尤其感谢 CASA 成员（黄黎光，张均奎，黄建宏，张晓燕，刘恒意）的无私帮助。黄黎光医生捐赠了 6 千美元，成为 MVI 最大的捐款人之一。黄黎光医生广西医学院毕业，现在 Sinai Hospital of Baltimore 工作。不到一年时间，MVI 收到捐款总额近二万五千美元。MVI 还需要更多的支持。

国际医生志愿者（Medical Volunteers International, MVI）是由在美国的华人医生发起和创建的非营利性，非宗教性，不隶属于任何政治团体的国际医疗志愿者组织。它面向世界上所有的华人医生，也欢迎其他种族医生参与，共同推广和发展国际义医的事业。

MVI 旨在为华人医生们提供国际义医的信息，搭建义医志愿者相互交流和经验分享的平台。通过与其他国际义医组织的横向联系，MVI 协助华人医生们找到合适的志愿项目。同时，MVI 将积极开创自己管理的志愿项目，并计划在 2018 年筹建多个国际义医项目，以帮助那些医药资源匮乏又急需医治的病人。

理事会最近决定 MVI 总体管理模式的变化，强调更多地作为平台运作和非中心化管理，建立义医项目发起人负责制，目的是鼓励发展义医项目。2018 年义医项目包括：非洲，拉丁美洲：海地；亚洲：柬埔寨。

希望更多的 CASA 会员参与和支持！[Medvolunteers.org](http://Medvolunteers.org)

## CASA 2017 SPRUCE RUN PICNIC

王长征

早晨的天空上仍有灰暗，

地面上有大雨冲刷过的痕迹，

空气中弥漫着夏日的潮湿，

树叶和草地是那样的清新和葱绿。

SPRUNCE RUN 的湖面是那样的平静，

飞鸟欢乐的掠过头顶，

鸭子在岸边的树丛中戏戏，

水面上鱼儿不时激起一些涟漪。

天渐渐的变蓝，

野餐和聚会的人开始涌入，

欢声、笑语、鸟鸣和音乐充满了野餐区，

CASA 会员和家属聚会在湖边的绿荫地，

久违的寒暄，投机的交谈，笑声不断，

工作、生活、子女、上学、就业、退休、投资，BBQ 那带有芳香的青烟轻轻地擦过脸面，各式各样的中国菜色香香味俱全。

转眼已经日落西山，

互道别，多珍重，

明日见，你我仍年轻！



新青年麻醉论坛与国内外十几位知名麻醉学专家再度合作，由汪红，黄佳鹏教授组织设计经历几个月的筹备，围术期超声系列课程第一期已经开讲，共计 438 位学员参与听课交流互动，本系列课程目的为大家全面介绍围术期超声，课程特点：由浅入深、从基础到复杂，由心脏超声、非心脏超声，超声在心脏手术应用、非心脏手术应用及在急救中的应用，对于心脏超声包括了 TEE、TTE，先天性心脏病、三维心脏超声，在非心脏超声中包含了在亚专科，例如产科超声，希望通过本系列课程，能为广大麻醉同仁全面展示围术期超声应用的国内外理念及进展，也衷心希望通过本系列课程的学习，让您掌握运用超声在围术期发挥临床诊断、决策、改善患者预后的价值，热烈欢迎各位老师支持参与。多名 CASA 成员参加讲师团。

<b>课程内容</b>	<b>FROM</b> <b>2017.08</b>
<b>如何提高心脏超声质量</b>	<b>黄佳鹏</b>
<b>基础心脏超声</b>	<b>汪 红</b>
<b>TEE知识扩展</b>	<b>邵燕夫</b>
<b>主动脉瓣评估</b>	<b>高卫东</b>
<b>围术期二尖瓣评估</b>	<b>刘 虹</b>
<b>床边超声在心肺复苏中的应用</b>	<b>汪 红</b>
<b>左心室收缩功能</b>	<b>鞠 辉</b>
<b>TEE在非心脏手术中的应用</b>	<b>唐 越</b>
<b>右心功能评估和肺栓塞</b>	<b>姜陆洋</b>

<b>肺超声入门</b>	<b>杨 阳</b>
<b>TEE在大血管手术中的应用</b>	<b>周少凤</b>
<b>左心舒张功能失常的超声评估 及处理</b>	<b>刘恒意</b>
<b>右心肿物的TEE 检查</b>	<b>于 晖</b>
<b>经皮主动脉瓣置换手术的管理 机遇挑战和险滩</b>	<b>彭勇刚</b>
<b>超声在产科麻醉的应用</b>	<b>李韵平</b>
<b>先心病经食道超声应用讲座</b>	<b>王 晟</b>
<b>三维超声入门</b>	<b>黄佳鹏</b>
<b>三尖瓣评估</b>	<b>宋海波</b>

宋海波  
新青年麻醉论坛  
NEW YOUNG ANESTHESIA FORUM  
WWW.XQNMZ.COM

## 这永远不会发生在我身上

作者: AQI case report

翻译: 雷翀, 博士, 第四军医大学第一附属医院麻醉科



股神经管放置在右侧（错误侧）而不是手术的左侧。在神经阻滞或给予镇静药物之前即刻，询问患者哪一侧将进行手术，患者回答“右侧”。由于区域麻醉团队有足够的时间做双侧股神经置管和腰硬联合麻醉，股神经管在术前放置。术后当夜，护士就神经置管问题呼叫了区域麻醉团队。值班的麻醉住院医师指导护士停止泵入药物，给予静脉或口服镇痛药。术后第一天早晨，区域麻醉团队拔除股神经管。回顾病历，确定手术同意书为“左侧”。体检时，右侧（非手术）腿上也没有标记。

### 讨论

错误手术虽然有时候伤害不大，但是对于患者、术者和医疗机构而言有时却是灾难性的。错误手术是汇报给联合委员会最常见的事件，发生率约为每 10000 例手术 0.09-4.5 例。错误手术事件包括手术侧错误（截错肢，切除肾脏错误），患者错误，手术错误（腹腔镜绝育手术女性做了输卵管结扎），手术部位错误（脊髓水平，手指）和植入物类型错误。国家质量论坛（national quality forum, NQF）将其列为“绝不事件”，意味着如果遵照正常的程序和政策，这些事件绝不应该发生。



关注错误手术部位始于 1998 年，当时报道骨科医生在整个职业生涯中发生手术部位错误的几率为 25%。导致美国骨科医生学会发起了“在你的手术部位签字”的运动，之后美国外科医生学院在消除错误手术事件的指南中也推荐这么做。之后联合委员会推出了通用的方案，该方案于 2004 年在所有联合委员会认证的机构生效。实施通用方案开始并不认为能有效降低错误手术事件，但这种感觉是不对的。最近报道的几率显示错误手术事件的发生率在降低。Neily 和同事发现 2001 至 2009 年见在 VA 系统中报告的错误手术事件稳步下降。宾夕法尼亚患者安全局报道从 2007-2008 到 2010-2011 年间下降 45%，明尼苏达州报道 2012 至 2013 年下降了 36%。区域麻醉或镇痛操作的错误部位或错误侧的发生率改善没有这么显著，其部分原因在于这些操作中没有提倡使用或严格实施通用方案。

区域麻醉或镇痛操作的错误部位的发生率与手术部位错误发生率相近或更高，虽然争论说其危害更低。最近一项综述中，Barrington 和同事引用其发生率为 3.63: 10000（澳大利亚和新西兰），2.59: 10000（区域麻醉国际注册），1.28: 10000（宾夕法尼亚数据）。与其他错误手术事件一样，这些事件通过自行上报获得，实际发生率可能更高。虽然严重伤害的风险与手术部位错误相比稍低，但也不能忽视。患者在非手术侧接受神经阻滞，其手术侧没有合适的疼痛管理，可能需要更大剂量的阿片类药物。大剂量的阿片类药物使患者有发生阿片介导便秘、呼吸抑制和潜在药物依赖的风险。其他后果包括患者和术者信心和满意度降低。这非常重要因为目前的证据显示区域阻滞作为多模式镇痛一部分，对加速外科康复和缩短住院时间非常重要。

Barrington 和同事根据病例报道进行的综述中提到了发生错误阻滞部位的因素，包括：

- 实施阻滞前没有暂停核对或者实施通用方案（其他团队成员如术者或巡回护士不在场；通常没有术前护士）
- 阻滞由区域阻滞团队操作而不是由手术的麻醉医生实施，地点在麻醉准备间而不是手术室
- 相信患者，与患者核对正确的部位，其结果是可预知的（患者通常双侧都有问题，但是双侧不是同时手术；患者存在认知问题）
- 实施阻滞时尚无手术同意书
- 当患者从仰卧位到俯卧位时发生部位的困惑，特别是进行两个部位阻滞（大腿手术做股神经和坐骨神经阻滞）
- 手术部位尚未被标记（术者尚未到场）
- 时间压力
- 分散注意力（阻滞前与术者争执，主治医生被叫出房间，暂停核对开始但被打断没有完成）

表格

**为区域麻醉或疼痛治疗修订的通用方案**

根据联合委员会通用方案修改，参见

[www.jointcommission.org/assets/1/18/UP\\_Poster1.PDF](http://www.jointcommission.org/assets/1/18/UP_Poster1.PDF)

操作前核实

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 核实正确的操作，正确的患者，正确的部位；至少两人一起使用手术同意书、手术通知单、病历等进行核实</li> <li>• 可能的话，让患者参与</li> <li>• 确定操作的关键项目</li> <li>• 使用标准清单确保包含所有要素</li> </ul>
核对操作部位标记（像外科医生那样）
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 可能的话，在操作前让术者标记手术部位</li> <li>• 若术者没有标记手术部位，则标记阻滞部位</li> <li>• 可能的话，让患者参与部位标记</li> <li>• 用整个医院统一的清晰标记</li> <li>• 在阻滞部位或附近标记</li> <li>• 标记应维持至消毒和铺单后仍然可见</li> </ul>
暂停核对
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 开始操作前暂停核对。根据标准程序实施</li> <li>• 指定的团队成员启动暂停核对</li> <li>• 暂停核对应有至少另一名团队成员参与</li> <li>• 暂停核对患者身份和正确的部位</li> <li>• 若需要进行多个操作或阻滞，每一次开始操作前都应该暂停核对（如在仰卧位进行股神经阻滞后变换至俯卧位进行坐骨神经阻滞）</li> </ul>

除阻滞时因素外，研究发现即使完美运用了通用方案也不能预防所有错误手术（或错误阻滞）。一项对报给 VA 的错误手术事件的综述发现 16% 源于上游或下游事件。这些事件包括在成像时部位标记翻转，导管报告解读错误，活检标本标记错误患者名字，在错误患者病历上记录病历，细针活检患者肺部多个病变（正确病变在会诊中没有指明）等等。

人类具有巨大的创造力也总会不经意犯错误，因此这些“绝不事件”真正获得“绝不”几率还需要继续努力。首先最重要的是，每一个区域麻醉和疼痛管理团队必须向自己证明阻滞实施于对的患者的部位。

美国区域麻醉和疼痛管理学会发表了阻滞前核查清单，包括以下要素：

1. 用两个标准确定患者
2. 回顾过敏和抗凝状态
3. 确认手术同意
4. 确定阻滞方案，标记阻滞部位
5. 需要设备备用，药物准备并标记好
6. 复苏设备即时可用
7. ASA 指定监护，静脉通道、镇静和氧气有指征时使用
8. 使用无菌技术（手卫生、口罩、无菌手套）
9. 每个阻滞进针前暂停核对

这一清单在 itune 和 google play 应用和 [www.asra.com/page/150/asra-apps](http://www.asra.com/page/150/asra-apps) 可获得。

虽然非常有用，但是清单没有明确暂停核对应该发生什么。特别是，每一个区域麻醉和疼痛管理团队必须实施暂停核对（最理想是有正式文件记录）。暂停核对应该包括实施阻滞外的团队成员，并且核实手术部位。最好是能够与手术标记，手术同意书和患者本人交互比对。任何不一致都应该停止操作直到问题解决。ASRA 清单中指出，每一次阻滞前都应该进行独立的暂停核对，因为有很多报道股神经阻滞在正确的部位实施，但是随后进行的坐骨神经阻滞实施在了错误的部位。

若区域麻醉有手术室团队外的团队操作，需要在阻滞前后，两个团队之间进行正式的交流沟通，包括阻滞的部位和类型，单次给药还是放置导管，试验剂量和麻醉药物的种类以及给药容积。

每个机构必须要求每次阻滞前都正确实施了阻滞前方案和暂停核对。可能最重要的是，每位参与对患者进行侵入性操作的医生应该认识到错误很容易发生。只有清楚这一点，他们应该总是在开始之前问自己“今天我是不是会列入发生“绝不事件”的医生之列？”

References:

1. Devine J, Chutkan N, Norvell DC, Dettori JR. Avoiding wrong site surgery: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(9 Suppl):S28-S36.
2. Stahel PF, Sabel AL, Victoroff MS, et al. Wrong-site and wrong-patient procedures in the universal protocol era: analysis of a prospective database of physician self-reported occurrences. *Arch Surg*. 2010;145(10):978-984.
3. The Joint Commission. Universal protocol for preventing wrong site, wrong procedure, wrong person surgery™ [poster]. [https://www.jointcommission.org/assets/1/18/UP\\_Poster1.PDF](https://www.jointcommission.org/assets/1/18/UP_Poster1.PDF). Published November 26, 2012. Last accessed February 10, 2017.
4. Neily J, Mills PD, Eldridge N, et al. Incorrect surgical procedures within and outside of the operating room: a follow-up report. *Arch Surg*. 2011;146(11):1235-1239.
5. Clarke JR. Wrong surgery: why does not the Universal Protocol solve the problem? *Am J Surg*. 2015;210(1):14.
6. Barrington MJ, Uda Y, Pattullo SJ, Sites BD. Wrong-site regional anesthesia: review and recommendations for prevention? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(6):670-684.
7. Auyong DB, Allen CJ, Pahang JA, Clabeaux JJ, MacDonald KM, Hanson NA. Reduced length of hospitalization in primary total knee arthroplasty patients using an updated enhanced recovery after orthopedic surgery (ERAS) pathway. *J Arthroplasty*. 2015;30(10):1705-1709.

8. Scott NB, McDonald D, Campbell J, et al. The use of enhanced recovery after surgery (ERAS) principles in Scottish orthopaedic units--an implementation and followup at 1 year, 2010-2011: a report from the Musculoskeletal Audit, Scotland. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133(1):117-124.

9. Paull DE, Mazzia LM, Neily J, et al. Errors upstream and downstream to the Universal Protocol associated with wrong surgery events in the Veterans Health Administration. *Am J Surg.* 2015;210(1):6-13.

10. Mulroy MF, Weller RS, Liguori GA. A checklist for performing regional nerve blocks. *Reg Anesth Pain Med.* 2014;39(3): 195-199.

## 环糊精（舒更葡糖）（ Sugammadex） 介绍



张珊（美国，达拉斯）

（Sugammadex 的通用药名为舒更葡糖钠，Bridion 布瑞亭为其商标品牌药名。为方便国内同行的习惯，在本文里将统一称为环糊精）

### 1) 简介:

环糊精 Sugammadex 是现代麻醉学上第一个也是目前唯一的一个特异性的针对非去极化肌肉松弛药的拮抗剂。它被用来拮抗 Rocuronium 罗库溴胺和 Vecuronium 维库溴胺的神经肌肉阻滞作用。

环糊精最早由苏格兰的一家药厂发明，几经周折，它的产权由 Merck 药厂买断，现在由 Merck 独家生产和销售。欧联体国家早在2008年就开始使用这个药物，美国药品食物监管局 FDA 在2015年批准了该药品在美国的使用。

### 2) 作用机制:

Sugammadex 环糊精的分子结构是一种  $\gamma$  环糊精，它的每第六个碳原子的羟基被硫醚侧链和带负电的羧基基团代替，这种硫醚连接的侧链扩大了分子的空腔，其中带负电的羧基和罗库溴胺或维库溴胺带正电的季铵离子相吸引结合，将罗库溴胺和维库溴胺分子包裹在环糊精分子中心，使其失去神经肌肉阻滞的药理活性。这种亲和力非常强，包裹后形成的复合物非常稳定，不受酸碱状态和温度的影响。

与常用的新斯的明不同，环糊精不影响乙酰胆碱酯酶的活性，不产生拟胆碱能的副作用，从而不需要同时注射抗毒蕈碱类的药物。

### 3) 适用症:

环糊精适用于逆转成人手术麻醉中由罗库溴胺或维库溴胺引起的神经肌肉阻滞。

4) 禁忌症:

对环糊精有过敏反应的病人禁用本药。严重肾功能受损或透析患者，不用或慎用本药。

5) 药物动力学:

经静脉快速推注的环糊精，其药物动力学曲线呈线性分布。在正常肾功能的成年人中，稳定状态下环糊精的分布容量大约为11-14 升，环糊精本身或者环糊精与罗库溴胺的复合物均不附着于血浆蛋白或红细胞。

环糊精在人体内基本不经过代谢或转换，而是经肾脏由尿液排泄掉。对于肾功能正常的成年人，其排泄的半衰期为2小时。对于肾功能轻度、中度和重度受损的患者，环糊精的排泄半衰期分别是4小时、6小时、和19小时。环糊精经大便排泄和肺部呼出的部分微乎其微。

除去肾功能的影响，目前现有的实验结果表明，环糊精的药物动力学在不同的年龄、性别、和种族的人群中无明显差异。

6) 相关剂量，相容液体及保存:

根据神经肌肉的阻滞程度不同，所需的环糊精剂量也不同。

- 对四个成串刺激 (TOF) 恢复到 T2的病人，使用剂量为2mg /kg (2毫克/ 每公斤体重)。
- 对四个成串刺激 (TOF) 无反应 或者强直刺激后计数(PTC) 1-2 的病人，给4 mg/kg。
- 对刚刚接受罗库溴胺插管剂量1.2 mg /kg 的病人，如果需要尽快逆转其神经阻滞作用，可在罗库溴胺3分钟以后，即可使用环糊精，剂量为16 mg/kg (该剂量对维库溴胺尚无可供参考的临床研究数据)。

在使用环糊精以后，如果需要再次肌肉松弛怎么办？这里有一个最少等待时间。如果先前所用环糊精的剂量少于4 mg/kg，等待5分钟后，可以再次注射1.2 mg/kg 罗库溴胺，即可达到神经肌肉阻滞。若等待4小时后，使用0.6 mg/kg 的罗库溴胺或者0.1 mg/kg 维库溴胺可取得理想的肌肉松弛。

环糊精有2毫升和5毫升两个剂型，200 mg / 2ml 和 500 mg / 5 ml，两者浓度均为100 mg/ ml，使用时在10秒内静脉推注。

环糊精制剂玻璃瓶盖不含天然橡胶，可在摄氏15-30度避光保存。

与环糊精相容的静脉注射液有:

- 0.9%的生理盐水 (0.9% NS )
- 5%的葡萄糖液 (5% dextrose )
- 0.45%的盐水和2.5%的葡萄糖混合液 (0.45% NS with 2.5% dextrose )
- 0.9%的生理盐水和5%的葡萄糖混合液 (0.9% NS with 5% dextrose )

- 乳酸化格林氏溶液 (Ringer's lactate solution )
- 格林氏液 (Ringer's solution )

环糊精在物理特性上与下列药理不相容：维拉帕米 (Verapamil)、枢复宁 (Zofran)、雷尼替丁 (Ranitidine )。

#### 7) 副作用：

- 高度过敏。
- 心律失常：严重心动过缓、心跳骤停、心房纤颤、室上性心动过速和房室阻滞均有报道。
- 再度神经肌肉阻滞，原因为由环糊精剂量不足或者药物相互作用引起的环糊精分子的置换。
- 呼吸功能恢复不足，密切监测自主呼吸功能，及时提供必要的的换气支持至关重要。
- 延长凝血机制。在健康志愿者的测试中，低于16 mg/kg 的环糊精剂量可引起凝血指标 (aPTT, PT/INR) 延长最多达25%，其延长持续一小时时间。在与接受肝素或者依诺肝素钠的下肢骨科手术病人相比较的临床试验中，环糊精4 mg/kg 可引起3-5.5%的凝血指标延长，但是术中失血和术后贫血与对照组病人没有差别。在已知凝血机制障碍的病人接受环糊精后，应密切监测凝血功能，必要时给予抗凝治疗。
- 肾功能异常。由于环糊精主要由肾脏排出，在肾功能严重受损，肌酐清除率低于每分钟30毫升 (30 ml/min) 的情况下，由于缺乏足够的安全资料数据，建议不使用环糊精。
- 麻醉不足。有时会有病人咳嗽、脸部表情等表现。
- 恶心、呕吐、头痛和肌肉疼痛。
- 与其他药物的相互作用：
  - \*托瑞米芬 (Toremifene, 法乐通) 与环糊精有较高的亲和力，可将部分罗库溴胺或维库溴胺从与环糊精的复合体上置换下来，延缓肌收缩的恢复。
  - \*环糊精可与孕酮结合，接受一剂环糊精可相当于漏服了一口服避孕药物，建议七天内使用非激素类的避孕方式。

#### 8) 特殊人群的考虑：

- 怀孕。目前尚无资料表明环糊精对怀孕妇女有危害，动物实验也无环糊精导致畸形的证据。但是有兔子的实验中，胸骨骨化不全的几率有所增加。
- 哺乳。目前缺乏资料显示环糊精是否存在于母乳中，以及其对母乳生成和母乳喂养的婴儿的影响。临床医生应该权衡母亲病情对环糊精的需求和对婴儿的潜在威胁综合考虑。

-小儿麻醉。环糊精的安全性和有效性在小儿麻醉领域尚没有被确定。

-老年病人。实验表明，对于主要器官功能正常的老年病人，环糊精的剂量无需调整。鉴于老年病人多有肾脏功能减退，而且环糊精主要由肾脏排泄，应注意适当的剂量选择和肾功能监测（见下）。

-肾功能损害。根据目前的实验研究数据，对于肾功能轻度或中度减低的病人，如果肌酐清除率高于30 ml/ min，环糊精的清除虽有所减慢，但其对肌松药的拮抗作用无显著改变，故无需调整剂量。对于肌酐清除率低于30 ml / min 的严重肾功能减退的病人，由于对其安全性认知不足，建议不要使用环糊精。

-肝功能损害。环糊精既不经肝脏代谢也不由肝脏排泄，目前缺乏肝功能损害病人使用环糊精的相关实验。如果有严重肝功能损害引起的凝血机制障碍或者严重水肿，临床医生应根据病人情况慎重使用环糊精。

-心脏病病人。实验表明，缺血性心脏病、慢性心功能衰竭或心律失常，心功能二级以下的病人，无需调整环糊精剂量。在两倍于最大剂量的实验中，环糊精不引起QT 间歇的延长。

-肺病患者。除仔细监视肌肉和肺功能的恢复以外，无需调整剂量。

-环糊精过量。环糊精过量可以通过高透量血液透析来清除，低透量血透则达不到滤过环糊精的效果。



## 新型肌松剂拮抗药舒更葡糖的前世今生



汪尔佳, Merck & Co



刘恒意 Drexel University, Philadelphia

原文登在[美捷登](#)

现代麻醉药物的核心部分可以概括在三个方面：消除手术病人的意识、疼痛感觉和肌肉张力。简单地说手术病人在失去意识和疼痛感觉之后，为保证手术方便地实施，需要使用肌肉松弛药物协助气管插管并提供良好的手术视野。手术结束后，理想的恢复途径是机体能够将残留的肌松药和其他吸入或静脉麻醉药物短时间内分解和排泄出去，从而迅速地恢复病人的自主呼吸，肌肉功能和清醒状态，减少术后手术室的停留时间或重症监护室的护理时间。

多年来医药界为此进行了系统的研究，取得了非凡的成就，但是也应该看到，过去 20 年来，麻醉药物的研究进展与其他医药领域相比存在着一定的滞后现象。舒更葡糖(Sugammadex)的出现则开创了一个崭新的局面，给麻醉与手术医生和病人带来了前所未有的体验。

舒更葡糖是一种新型原创药，属于非去极化类固醇类肌松剂的拮抗药。静脉注射后，进入体内迅速结合血液中游离的罗库溴铵(Rocuronium)，使后者组织细胞间的浓度迅速下降[1]，重建了神经肌肉间的传递功能，从而迅速地恢复了病人的自主呼吸和肢体活动能力。

舒更葡糖的上市，标志着麻醉医生可以精准地控制肌肉松弛程度，为术后病人肌肉收缩功能的恢复提供了一条可控的路径。正如美国食品药品监督管理局(FDA)在其网站总结所述，舒更葡糖是 2015 年批准的药物之中货真价实的突破性新药(NoteworthyFirst-in-Class product)。它的上市，为

麻醉界精准治疗开启了良好的开端。虽然舒更葡糖在美国的上市途径经历了曲折的道路，但是最终还是获得了FDA的首肯。在中国也已完成了临床试验，等待着国家药品监督管理局的批准。本文认为理解它的研发过程，作用机制可以更好地帮助麻醉医生在临床实践中的正确使用。

## 一、研发历程

先灵保雅 2007 年合并欧洲荷兰药物公司澳甘楼 (Organon) 之前，澳甘楼在苏格兰有一家称为纽豪斯的研药基地。纽豪斯有一很出名的神经肌肉研究小组，上世纪 60 年代以来，一直在研究速效短效类神经肌肉阻滞剂。临床上常用的非去极化类固醇类肌松药维库溴铵和罗库溴铵就是产于此地。

1994 年罗库溴铵上市不久，因怀疑其对血管平滑肌有阻断作用，该小组邀请了邻近的 Anton Bom (薄木) 博士来协同研究这一课题。薄木是研究血管平滑肌的专家，知道罗库溴铵很难溶于水，需要在酸性条件下 (pH4) 溶解。薄木利用平滑肌研究中传统的有机溶剂来试图溶解罗库溴铵，竟然发现没有一种溶剂可以成功地溶解罗库溴铵。于是他想起早年曾经用过环糊精 (Cyclodextrins) 来溶解类固醇类激素的先例。

环糊精是一种环型多糖分子 (图 1)，分子外部具有亲水性，环的中央有一个疏水的孔洞，亲脂的分子比如类固醇可以进入环孔中，形成一个水溶性复合物 [2]。

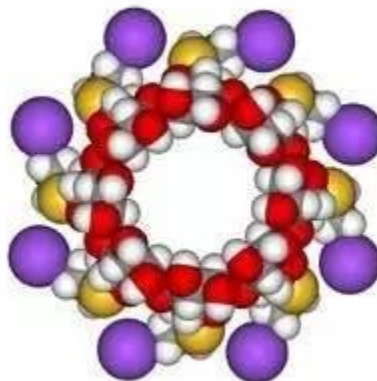


图 1: 舒更葡糖的分子构型

1997年的一天，薄木坐在办公室桌前，凝视着罗库溴铵的分子结构沉思(图2)。这是一个含有类固醇核心结构的药物，可不可以用环糊精结合罗库溴铵，从而消除血液和组织间游离的罗库溴铵？这样在麻醉苏醒期间，可以迅速地消除罗库溴铵拮抗乙酰胆碱受体的肌松作用，快速地恢复手术病人的自主呼吸[3]。这个想法一闪现，薄木禁不住莞尔一笑，一定要试一试这个好主意。功夫不负有心人，最初的实验表明环糊精的确可以套住罗库溴铵，但是套的不紧，罗库溴铵可以轻易地逃脱。

有了这样的初步结果，薄木的信心大增，看来需要做点工作来增加罗库溴铵与舒更葡糖的亲合力。环糊精的中央孔洞可能小了一点，应该在每个糖分子上加些侧链来扩大孔径。这个想法的关键点是要确保所加的侧链不能进入孔内引起干扰，如果侧链带上负电荷则可以做到这一点。改良的环糊精侧链上的负电荷可以与罗库溴铵氮原子上的正电荷紧密结合而形成牢固的复合物。这个令人兴奋的设想吸引了另一位医药化学家张明强博士，他首先搜寻了市场上可以买到的环糊精分子，通过体内和体外一系列药理实验，设法找到了最佳化学结构的样板，经过筛选，最终合成了一系列新型环糊精衍生物[4]。

药物研究经常出现歪打正着的现象，就是最终的研发产品往往有些偏离最初的预想。当初研发舒更葡糖的目的是为了选择性与罗库溴铵结合，后来发现另外两个类固醇类肌松药也可以结合舒更葡糖，比如泮库溴铵和维库溴铵，只是亲和力相对较低。但是其他类型的肌松药则无亲和力，比如琥珀胆碱或阿曲库胺苯磺酸盐类。进一步的研究发现一个舒更葡糖分子可以通过非共价键方式结合一个类固醇类肌松药分子，因而具有一对一的拮抗关系[5,6]。

1999年3月，第一批筛选的药物出笼，其中含有Org25969，就是今天上市的舒更葡糖。舒更葡糖的药理特性非常突出，很快成为筛选药中的领头羊。为此2001年，使用环糊精这一方法和舒更葡糖这一类衍生物以及合成方法都进行了专利申请。同年开展了临床试验，验证药物的临床效应，2005年发表了这一试验结果[6]，使用正常插管剂量的罗库溴铵(0.6 mg/kg)后，给予舒更葡糖8 mg/kg进行拮抗，只需3分钟就可以完全逆转前者的肌松效应。

## 二. FDA 的挑战

舒更葡糖的上市批准之路，在欧洲与美国截然不同。2007年申报之后，欧盟于2008年迅速地批了下来，而美国的FDA批准之路则是一波多折，三进三出，直到第四次重新申请，方于2015年底首获FDA批准，此时距离第一次预批时间已经间隔了8个年头。

FDA为什么设下如此多的关卡呢？是药效问题还是副作用问题？

早在 2008 年 8 月第一次批准前，FDA 专家委员会进行了首次审查，以全票通过向 FDA 推荐批准，可是 FDA 并未采纳专家的建议，发出了不予批准的通知。FDA 主要的忧虑有以下几点：

1) 在最初申报的材料中，有 1 例过敏反应和 31 例超敏反应，如果重复使用该药，那么药物的超敏和过敏反应发生的几率是多少？潜在的副作用机制是什么呢？

2) 在体内体外药理实验中，发现活化部分凝血活酶时间（activated Partial Thromboplastin Time, aPTT）和血浆凝血酶原时间（Prothrombin Time, PT）有一定的延长[7]，需要进一步实验评估舒更葡糖对外科手术出血的影响；

3) 需要澄清舒更葡糖对心律失常和 QT 时间的效应。

为了完好地回答 FDA 的提问，先灵保雅设计了 4 个试验来评估舒更葡糖对出凝血的作用，新的试验表明舒更葡糖在使用开始时，几分钟内轻度延长 aPTT/PT，但是这种效应在 1 小时内逐渐消失。此外，在大规模髋关节和膝关节置换术的病人中，并没有观察到出血异常或输血增多的现象[7]。针对心律失常的问题，通过进一步分析临床 2 期和 3 期的试验数据以及欧盟等国批准后的临床使用数据[8, 9]，结果表明使用舒更葡糖之后并没有延长 QT 时间，且与新斯的明相比，心律失常并未增多。最后在健康人中做了一个随机双盲对照试验，借以测定舒更葡糖使用后的过敏反应发生率[10]。

这些临床试验又花了三年多的时间才得以完成，此时先灵保雅已经与默沙东合并，合并后的默沙东于 2012 年又重新申请了新药批准。2013 年 9 月，FDA 做出了否定的裁决。FDA 指出在超敏反应的临床试验中有违反操作程序的行为，因而获得的试验结果是不可靠的。但是认为出血和心律失常的疑问已经得到圆满的解答。2014 年，第三次新药申请又送到了 FDA。

此次临床试验是在 375 位清醒志愿者中进行的，受试者分别接受 4 mg/kg，16 mg/kg 舒更葡糖或生理盐水，观察他们的过敏反应和超敏反应。在 16 mg/kg 组中出现 1 例过敏反应，但无低血压、哮喘或针对舒更葡糖的 IgG/IgE 抗体，说明发生的机制不明了。但在临床试验中，3519 例病人使用舒更葡糖后无一例产生过敏反应。最后从欧洲批准后的临床使用总结中发现，截止 2015 年 3 月 31 日，1150 万使用者中有 273 例过敏反应，237 例需要进行常规处理[10]。

2015年4月，FDA又一次发出否定的裁决。FDA发现在超敏反应的一个试验中心，工作人员违反了双盲试验的原则。FDA要求重新审查其他试验中心并对数据进行重新分析。11月又重新召集专家审议，审查了新的数据和大规模临床使用后的数据，专家们又一次全票通过推荐批准[11]。至此，经过8年的风风雨雨，舒更葡糖终于在2015年12月16日获得FDA的批准，此时澳甘楼，先灵保雅两公司已于7年前消失在合并的潮流中了，舒更葡糖目前属于默沙东公司的原创新药。

参考文献：

[1]Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of Neuromuscular Blockade and Simultaneous Increase in Plasma Rocuronium Concentration after the Intravenous Infusion of the Novel Reversal Agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003; 99:632 - 637

[2]Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103:695 - 703

[3]de Boer HD, van Egmond J, de Pol F, Bom A, Booji LHDJ. Reversal of profound rocuronium neuromuscular blockade by sugammadex in rhesus monkeys. *Anesthesiology* 2006; 104:718 - 723

[4]Daniel Dirkmann, Dr. med., Martin W. Britten, Henning Pauling, Dr. med., Juliane Weidle, Dr. med., Lothar Volbracht, Dr. med., Klaus Görlinger, Dr. med., Jürgen Peters, Prof. Dr. med.. Anticoagulant Effect of Sugammadex: Just an In Vitro Artifact. *Anesthesiology* 2016; 124(6):1277-1285

[5]Schaller SF, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid* 2013; 8:57 - 67

[6]Kopman AF. Sugammadex: A Revolutionary Approach to Neuromuscular Antagonism. *Anesthesiology* 2006; 104:631-633

[7]Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemec M, Blobner M, Wulf H, Speek M, McCrary Sisk C, Williams-Herman D, Woo T, Szegedi A. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology* 2014; 121:969 - 977

[8]de Kam PJ, Kuijk JV, Smeets J, Thomsen T, Peeters P. Sugammadex is not associated with QT/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin-controlled thorough QT study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50:595 - 604

[9]de Kam PJ, Grobara P, Dennie J, Cammu G, Ramael S, Jagt-Smook ML, van den Heuvel MW, Berg RJ, Peeters PA. Effect of sugammadex on QT/QTc interval prolongation

when combined with QTc-prolonging sevoflurane or propofol anaesthesia. Clin Drug Investig 2013; 33:545 - 551

[10] Merck Sharp, Dohme Corp. A study to evaluate the incidence of hypersensitivity after administration of sugammadex in the healthy participants (MK-8616-101). In ClinicalTrials.com: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02028065>. NLM identifier: NCT02028065

[11] Merck Sharp, Dohme Corp. NDA 22225: Sugammadex Injection Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee (AC) Meeting: Sugammadex Advisory Committee Briefing Document, Kenilworth, NJ, November 6, 2015.