



· 论 著 ·

舒更葡萄糖钠在甲状腺癌根治术神经监测中的应用

刘 溪¹, 孙志荣¹, 杨舒雯², 顾悦超¹, 缪长虹¹, 王 宇²

1. 复旦大学附属肿瘤医院麻醉科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
2. 复旦大学附属肿瘤医院头颈外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 肌松药的使用可能影响甲状腺癌根治术神经监测的电信号检出率, 该研究旨在探讨舒更葡萄糖钠(sugammadex)术中逆转罗库溴铵的肌松作用, 评估其优化甲状腺癌根治术神经监测的效果。方法: 75例拟行择期甲状腺癌根治术的患者, 年龄18~75岁, 随机分为A组: 诱导时罗库溴铵0.6 mg/kg, 术中舒更葡萄糖钠2.0 mg/kg拮抗, B组: 诱导时罗库溴铵0.3 mg/kg, 术中加0.9%NaCl溶液拮抗, 分别记录两组气管插管时间, 术中体动次数, 迷走神经和喉返神经电信号基础值、拮抗后1、2、3、5 min和甲状腺病灶切除后的神经监测值, 以及术后声音嘶哑等并发症。结果: 与A组相比, B组插管时间〔(193±73) min〕较A组〔(113±66) min〕显著延长($P=0.00$), 术中体动次数显著增多($P=0.022$); A组, 舒更葡萄糖钠拮抗后喉返神经及迷走神经监测值均较基础值显著升高($P=0.026$, $P=0.032$); 术后并发症两组间无显著差异。结论: 麻醉诱导采用0.6 mg/kg罗库溴铵, 术中舒更葡萄糖钠逆转肌松作用, 可同时确保麻醉诱导安全和甲状腺癌根治术喉返神经监测的有效性。

[关键词] 舒更葡萄糖钠; 喉返神经监护; 甲状腺癌根治术; 罗库溴铵

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.03.009

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)03-0212-06

Application of sugammadex in the electrophysiology of thyroid surgery LIU Xi¹, SUN Zhirong¹, YANG Shuwen², GU Yuechao¹, MIAO Changhong¹, WANG Yu² (1.Department of Anesthesia, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Yu E-mail: neck130@hotmail.com

[Abstract] **Background and purpose:** Neuromuscular blocking agent may affect the application of nerve monitoring during thyroidectomy. Therefore this study aimed at evaluating the effect of sugammadex on rocuronium bromide in nerve monitoring during thyroidectomy. **Methods:** A total of 75 patients undergoing elective radical thyroidectomy were randomly divided into two groups: A, induction with rocuronium bromide 0.6 mg/kg and reversal with sugammadex during the operation; B, induction with rocuronium bromide 0.3 mg/kg and reversal with physiological saline during the operation. Tracheal intubation time, counts of the intraoperative body movements, postoperative complications and the monitoring values of recurrent laryngeal nerve and vagus nerve were recorded. **Results:** The intubation time of A group [(193±73) min] was significantly longer than that of the B group [(113±66) min] ($P=0.000$), and the B group also had more intraoperative body movements ($P=0.022$). After sugammadex treatment, the values of recurrent laryngeal nerve and vagus nerve were significantly higher than the basal value in the A group ($P=0.026$, $P=0.032$). There was no significant difference in postoperative complications between the two groups. **Conclusion:** Induction with 0.6 mg/kg rocuronium bromide and reversal with sugammadex in the operation can make sure of the safety in anesthesia induction and the effectiveness of recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid surgery.

[Key words] Sugammadex; Intraoperative neuromonitoring; Thyroidectomy; Rocuronium

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”产学研医(16DZ1930304); 上海市科委科技支撑项目子课题(16DZ1911107)。
通信作者: 王 宇 E-mail: neck130@hotmail.com

甲状腺癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤，约占全身恶性肿瘤的1%。手术是甲状腺癌目前最主要的治疗手段。喉返神经损伤是甲状腺、甲状旁腺及颈部手术常见的严重并发症之一，其发生率国内外报道差别很大，一般为3%~10%^[1-2]，在甲状腺癌手术中更易于发生。一侧喉返神经损伤多表现为声音嘶哑，两侧损伤表现为失音、呼吸困难，严重者会出现窒息。术中喉返神经监测有助于外科医师结合传统肉眼识别方式，在术中更好地保护喉返神经，从而降低喉返神经损伤几率。喉返神经监测受制于多种因素，其中肌松药可显著影响喉返神经电信号的监测^[3]。因此在甲状腺癌手术中，《甲状腺及甲状旁腺手术中神经电生理监测指南（中国版）》^[4-5]推荐肌松药罗库溴铵诱导剂量为0.3 mg/kg，低于手术麻醉常规诱导的肌松剂量0.6 mg/kg，此方式可能增加麻醉诱导、手术操作的难度，同时仍无法完全避免对喉返神经监测信号的影响。

舒更葡糖钠是罗库溴铵的特异性拮抗剂，可有效快速地拮抗罗库溴铵的肌松作用，因此我们推断，舒更葡糖钠可以避免或减少罗库溴铵肌松作用对于甲状腺癌根治术喉返神经监测的影响，故设计本研究探索舒更葡糖钠在甲状腺癌根治术喉返神经监测中的临床应用，以制定更合适的麻醉方案。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究经复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会批准，为前瞻性的随机对照单盲试验，选择2018年4—7月在复旦大学附属肿瘤医院收治的甲状腺肿瘤患者75例，年龄18~80岁；体质量指数为19.5~30.0 kg/m²。排除标准：术前明确患侧喉返神经已有损伤的患者；严重心肺疾病；美国麻醉医师学会（American Society of Anesthesiologists, ASA）分级≥3级；对舒更葡糖钠、罗库溴铵过敏者；妊娠期或哺乳期妇女；患者拒绝。根据随机数表，将拟行甲状腺癌根治术患者分为两组，A组：诱导时罗库溴铵0.6 mg/kg，术中舒更葡糖钠2.0 mg/kg拮抗，B组：

诱导时罗库溴铵0.3 mg/kg，术中加0.9%NaCl溶液拮抗。

1.2 麻醉诱导

患者入室后开放外周静脉，进行无创血压、心电图、氧饱和度、麻醉深度和肌松监测[4个成串刺激（train of four, TOF）]；麻醉诱导给药：咪达唑仑0.05 mg/kg，得普利麻靶控输注血浆浓度2.5~4.0 μg/mL，舒芬太尼0.2~0.4 μg/kg，罗库溴铵A组0.6 mg/kg，B组0.3 mg/kg。选用VDO视频喉镜辅助经口气管插管。插管后，确保神经监护管位置正确，连接无误，处于备用状态，同时连接麻醉机行机械控制通气[潮气量=体质量×（8~10）mL/kg，呼吸频率10次/min，呼吸比1:2]。麻醉维持采用瑞芬太尼和得普利麻靶控调节输注，麻醉深度维持在45~64。舒更葡糖钠200 mg稀释至20 mL，对照组为20 mL 0.9%NaCl溶液，暴露喉返神经后记录基础值，A组静脉给予舒更葡糖钠2.0 mg/kg，B组静脉给予0.9%NaCl溶液2 mL/kg，分别记录给药后1、2、3、5 min和甲状腺标本切除后的神经监测值。

1.3 观察指标

观察记录2组插管时间，术中体动次数，术后并发症，喉返神经和迷走神经基础、拮抗后1、2、3、5 min和甲状腺病灶切除后的神经监测值，以及给予肌松药至记录神经监测基础值的时间（T）。

1.4 统计学处理

采用样本量计算公式 $n=2(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2\sigma^2/d^2$ ，取 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.01$ ，查表得 $Z_{\alpha}=1.96$ ， $Z_{\beta}=1.28$ ，预实验得 $\sigma=70$ ， $d=75$ ，计算得 $n\approx 18$ ，结合实际情况，拟录用80例患者，剔除各种原因导致的出组，最终75例患者入组。采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。计量资料正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间均数比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的数据以中位数（四分位数）和平均数（95% CI）表示，两组内神经监护值采用单因素重复测量方差分析，两组间T采用两独立样本秩和检验。计数资料以例数（ n ）表示，组间比较采用 χ^2 检验和Fisher精确检验； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

本研究A组入组39例患者, B组36例, 两组人口学资料差异无统计学意义(表1)。

A组插管时间 [(113 ± 66) min] 显著短于

B组 [(193 ± 73) min] ($P=0.00$)。观察术后24 h内并发症发现, A组中1例患者术后咽喉疼痛, B组有2例, 两组间差异无统计学意义(表2)。B组有5例患者术中有1次体动, 通过静脉推注丙泊酚1 mg/kg缓解, 显著高于A组(39例患者均无术中体动) ($P=0.022$)。

表 1 2组间的人口学特征

Tab. 1 The demography of the two groups

Item	Group A	Group B	P value
Gender <i>n</i>			0.42
Male	4	7	
Female	35	29	
Height <i>h/cm</i> $\bar{x}\pm s$	161.46 ± 5.32	164.39 ± 7.18	0.23
Weight <i>m/kg</i> $\bar{x}\pm s$	59.08 ± 12.11	61.97 ± 8.85	0.52
Age/year $\bar{x}\pm s$	42 ± 11	43 ± 11	0.80
Radical thyroidectomy <i>n</i>			0.30
Left	17	20	
Right	22	16	
Pathologic types <i>n</i>			0.87
Papillary microcarcinoma	17	18	
Papillary carcinoma	18	19	
Follicular tumor	1	2	

表 2 两组术后并发症

Tab. 2 Postoperative complications in the two groups

Postoperative complication	<i>(n)</i>	
	Group A	Group B
Soft tissue injury	0	1
Dental injury	0	0
Sore throat	1	2
Hoarseness	0	0

两组从给予肌松药到记录神经电信号基础值的时间间隔差异无统计学意义。B组迷走神经及

喉返神经信号值差异无统计学意义。A组与基础信号值相比, 使用舒更葡糖钠拮抗后1、2、3、5 min以及甲状腺肿块切除后的神经信号值均有显著变化(表3, 图1)。A组使用舒更葡糖钠拮抗后1 min TOF即恢复至4 (4, 4), T4/T1 (TOF ratio, TOFr) 也从0 (0, 4) %恢复至66 (19, 85) %, 表明从该时间点起肌松已逐渐恢复, 不再影响神经电信号的监测; B组则在测量基础值时TOF即为4 (4, 4) (图2)。

表 3 A组给予舒更葡糖钠拮抗后神经信号值的变化

Tab. 3 Changes of nerve monitoring values before and after sugammadex injection

Item	Values of recurrent laryngeal nerve <i>U/mV</i>	Values of vagus nerve <i>U/mV</i>
Basic line	560.79 (378.38, 743.20)	524.06 (335.06, 713.05)
1 min after sugammadex injection	830.08 (584.65, 1 075.52)	592.83 (451.81, 733.85)
2 min after sugammadex injection	834.71 (611.84, 1 057.58)	588.76 (451.23, 726.29)
3 min after sugammadex injection	1118.93 (697.51, 1 540.35)	574.97 (452.98, 696.95)
5 min after sugammadex injection	1037.50 (672.72, 1 402.28)	501.10 (385.30, 616.91)
After thyroid lobe resection	908.57 (642.73, 1 174.40)	504.08 (362.41, 645.76)

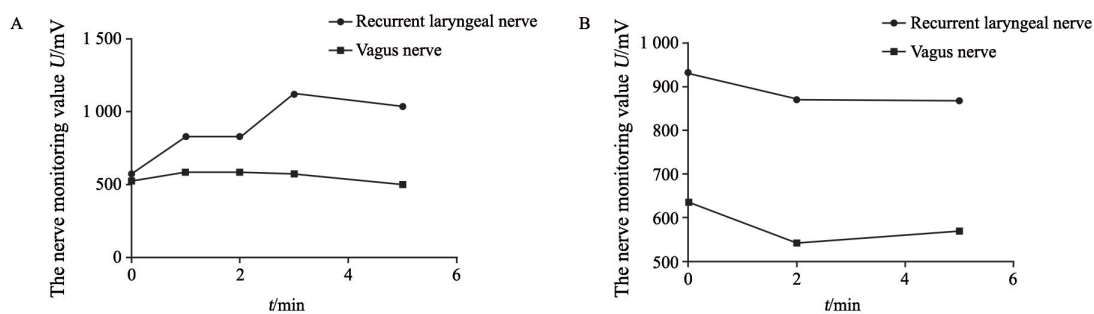


图1 A组(A)和B(B)组神经信号值

Fig. 1 Changes of nerve monitoring values in the group A (A) and group B (B)

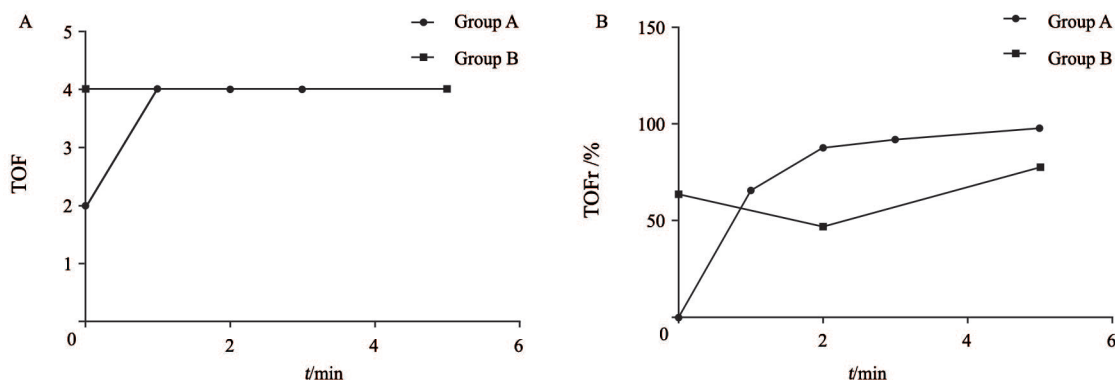


图2 A组和B组肌松监测值

Fig. 2 Trends of TOF (A) and TOFr (B) in the group A and group B

3 讨 论

据统计,国内的甲状腺癌发病率男性为(0.8~0.9)/10万,女性为(2.0~2.2)/10万。手术治疗是除未分化癌以外各种类型甲状腺癌的基本治疗方法。喉返神经损伤是甲状腺手术重要的临床并发症之一^[6],患者主要表现为单侧喉返神经损伤引起的声音嘶哑及双侧喉返神经损伤引起的呼吸不畅甚至窒息。特别是永久性神经损伤通常很难恢复。引起其损伤的原因较多。一般认为对喉返神经分支变异及其与甲状腺下动脉的关系认识不足是造成喉返神经主干或分支损伤的主要原因^[7]。因此,如何有效地避免和(或)确认手术中喉返神经损伤是甲状腺肿瘤手术成功的关键因素之一。既往依靠肉眼与经验进行喉返神经识别与监测,但存在可靠性及功能评估等不足。近期出现的术中神经监测(intraoperative neural monitoring, IONM)可结合传统识别方式对喉返神经进行实时功能监护^[7],可发现及定

位喉返神经损伤部位,对减少医源性损伤,提高保护受侵犯的喉返神经的成功率,降低短期喉返神经损伤具有重要价值^[8-9]。IONM的原理依赖于神经肌肉电兴奋性,肌松药是其测定过程中的重要干扰因素^[10-11],可能造成对神经受损的误报^[12]。所以现在普遍采用的是1倍ED₉₅的罗库溴铵用于IONM手术麻醉诱导。但是临床实践发现,由于患者个体差异等原因,仍然存在肌松药未代谢完全而影响IONM的现象。同时,如术中肌松不足,肌肉张力高、电能量手术器械也更容易造成肌肉抽搐,均可能增加甲状腺手术尤其是颈淋巴结清扫术中麻醉及外科操作的困难^[11]。所以本研究旨在寻求更好的麻醉方案以配合IONM的应用。

通过比较发现,诱导采用0.6 mg/kg罗库溴铵比0.3 mg/kg罗库溴铵插管时间更短更平稳,根据肌松药的药理学特性,这也是显而易见的结果—使用2倍ED₉₅剂量的肌松药其药物起效时间要显著短于单倍ED₉₅。而且,术中体动次数显著减少,电能量器械使用导致的肌肉抽搐减少或消

失,使手术更平稳,外科医师满意度更高,手术更加安全。同时我们也发现,0.6 mg/kg罗库溴铵在首次探查喉返神经和迷走神经时可能因为其完全或部分阻断神经肌接头而产生的肌松作用导致神经信号值无法测出(2例)或过低(1例信号值低于100 mV)。这是由于IONM的应用要求保持声带持续运动,维持TOF为4^[13],而诱导采用2倍ED₉₅剂量的罗库溴铵在术中测量神经基础值时TOF值往往为2,无法达到IONM应用的要求。

舒更葡萄糖钠注射液属于非去极化甾醇类肌松药特异性结合剂^[14],它是一种经修饰的 γ -环糊精,由亲脂核心和亲水外端组成圆柱形胶囊,通过亲脂核心包裹甾醇类肌松药,从而在血浆中形成复合物,降低分布在神经肌肉接头处与烟碱受体相结合的神神经肌肉阻滞药物的浓度,由此拮抗神经肌肉阻滞。舒更葡萄糖钠注射液为单剂量静脉注射给药,与罗库溴铵亲和能力最强^[15],已在包括我国在内等79个国家进行临床应用^[16-17]。本研究预实验发现应用罗库溴铵后,需要进行术中神经监测时,肌松监测显示TOF计数中位数为2,属中度肌松(TOF计数1~2),参考《肌肉松弛药合理应用的专家共识(2017)》及国外研究^[14-15, 18-19],选用舒更葡萄糖钠2 mg/kg剂量拮抗。本研究没有选用国内长期普遍应用的胆碱酯酶抑制剂新斯的明拮抗作为对照组是因为非特异性拮抗会导致拮抗不完全,且其起效时间是舒更葡萄糖钠的近6倍^[20-21],无法满足临床实际工作的要求。

本研究结果显示,实验组在使用2倍ED₉₅剂量的罗库溴铵情况下,静脉给予2.0 mg/kg舒更葡萄糖钠后1 min TOF即由测量基础值时的2增至4,TOFr也达到66%,神经信号监测值显著升高。一方面这证实了肌松药的代谢不完全可以影响IONM的应用,而我们可以通过TOF监测来排查IONM阴性监测结果的原因;另一方面也表明舒更葡萄糖钠可以通过逆转罗库溴铵的肌松作用增加神经信号监测值。现有文献表明TOFr恢复至90%的时间大概在1~3 min^[14-15, 20],本研究的结果也是与之相符合的。在舒更葡萄糖钠拮抗后1 min,神经信号值显著升高,拮抗后3 min达到峰值,

其后一直维持在一个高于基础值的水平。虽然对照组1倍ED₉₅剂量的罗库溴铵情况下TOF从初始监测即为4,神经信号监测值在手术过程中也无显著性的变化。但实验组诱导采用2倍ED₉₅剂量即0.6 mg/kg罗库溴铵,可以保证患者渡过安全舒适的麻醉诱导阶段,同时保证合适的肌松状态,更有利于局部晚期甲状腺癌或颈部淋巴结清扫术的实施。其后手术过程中如果需要神经监测再静脉给予2.0 mg/kg舒更葡萄糖钠,平均1 min即可获得高水平的神经监测值,保证IONM的有效应用。

研究表明,麻醉诱导采用0.6 mg/kg罗库溴铵加术中舒更葡萄糖钠逆转肌松作用可以同时确保麻醉诱导插管的安全舒适和IONM的良好应用,为一种可兼顾甲状腺手术实施及神经监测的安全有效的麻醉方案。当然,本研究仍然存在一定的局限性,如需要更多实验样本量,同时,舒更葡萄糖钠相对于其他临床药物价格较高,故而可能会增加临床医疗成本。

[参 考 文 献]

- [1] YAN J, BO G, XIAOHUA Z, et al. Prevention and treatment of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(1): 101-107.
- [2] MOHAMED B, SALAH T, REEM A, et al. Recurrent laryngeal nerve injury and hypoparathyroidism rates in reoperative thyroid surgery [J]. *Turk J Surg*, 2017, 33(1): 14-17.
- [3] MACIAS AA, EAPPEN S, MALIKIN I, et al. Successful intraoperative electrophysiologic monitoring of the recurrent laryngeal nerve, a multidisciplinary approach: the Massachusetts Eye and Ear Infirmary monitoring collaborative protocol with experience in over 3 000 cases [J]. *Head Neck*, 2016, 38(10): 1487-1494.
- [4] 中国医师协会外科分会甲状腺外科医师委员会. 甲状腺及甲状旁腺手术中神经电生理监测指南(中国版) [J]. *中国使用外科杂志*, 2013, 33(6): 470-474.
- [5] HUI S, WEN T, KEWEI J, et al. Clinical guidelines on intraoperative neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery [J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(15): 213.
- [6] BEATA W, MARCIN B. Intermittent neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in surgery for recurrent goiter [J]. *Gland Surg*, 2016, 5(5): 481-489.
- [7] BEATA W, KRZYSZTOF S, KRZYSZTOF K, et al. Thyroid reoperation using intraoperative neuromonitoring [J]. *Endocrine*, 2017, 58(3): 458-466.
- [8] LIDDY W, BARBER S, CINQUEPALMI M, et al. The electrophysiology of thyroid surgery: electrophysiologic and muscular responses with stimulation of the vagus nerve,

- recurrent laryngeal nerve, and external branch of the superior laryngeal nerve [J]. *Laryngoscope*, 2017, 3(127): 764-771.
- [9] RULLI F, AMBROGI V, DIONIGI G, et al. Meta-analysis of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery with or without intraoperative nerve monitoring [J]. *Acta Otorhinolaryngol*, 2014, 34(4): 223-229.
- [10] LU I C, WU C W, CHANG P Y, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex allows for optimization of neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve [J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(4): 1014-1019.
- [11] 王宇, 杨舒雯, 李端树. 甲状腺癌手术中喉返神经监测的临床应用 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(6): 432-436.
- [12] YANG S, ZHOU L, LU Z, et al. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy [J]. *Int J Surg*, 2017, 39: 104-113.
- [13] HRUDINI D, LAXMI K, MEENOTI P, et al. Role of electromyography endotracheal tube in preventing recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery: a case report [J]. *Indian J Anaesthesia*, 2017, 5(61): 77-79.
- [14] 蓝岚, 欧阳葆怡. 舒更葡糖钠临床应用近况 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(10): 169-176.
- [15] 刘妹女, 陈克研, 张铁铮. 甾体类肌松药物拮抗剂布瑞亭临床应用的研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2015, 36(1): 57-60, 64.
- [16] 葛新月, 程卯生. 舒更葡糖钠 [J]. *中国药物化学杂志*, 2016, 26(5): 433-435.
- [17] TSUR A, KALANSKY A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review [J]. *Anaesthesia*, 2014, 69(11): 1251-1257.
- [18] ASZTALOS L, SZABO M Z, GAJDO A, et al. Reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade with low-dose sugammadex at train-of-four count of four: a randomized controlled trial [J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(3): 441-449.
- [19] 于永浩, 王庚, 王焱林, 等. 肌肉松弛药合理应用的专家共识(2017) [EB/OL]. *中华麻醉在线*, 2017-12-13.
- [20] HRISTOVSKA A, DUCH P, ALLINGSTRUP M, et al. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8: CD012763.
- [21] ABAD G A, RIPOLLES M J, CASANS F R, et al. A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade [J]. *Anaesthesia*, 2015, 70(12): 1441-1452.

(收稿日期: 2018-12-17 修回日期: 2019-01-08)