

· 实践与交流 ·

罗库溴铵引起围手术期寂静肺1例分析



高茜倩¹, 徐娜², 沈江华¹, 曾艳¹

1. 首都医科大学宣武医院药学部 (北京 100053)
2. 首都医科大学宣武医院手术麻醉科 (北京 100053)

【摘要】围手术期发生的寂静肺具有起病急、进展迅速及死亡率高等特点。本文报道1例62岁左下肺结节患者在胸腔镜下接受下肺段切除术,手术中使用罗库溴铵辅助气管插管。首次给药后21 min,患者出现气道压增高、通气困难及“铁肺”手感,表现出类似于寂静肺的症状。随后追加静脉注射甲泼尼龙80 mg和肾上腺素50 μg(分次),但未见明显缓解,血氧饱和度降至38%,再次给予肾上腺素1 mg后,气道压逐渐降至33 cmH₂O,血氧饱和度也逐步回升。考虑到气道痉挛可能由多次插管刺激引起,再次追加罗库溴铵以便进行再插管,然而插管前患者再次出现气道压增高与通气困难。对本次不良事件与可疑药物罗库溴铵进行关联性评价,结果为可能有关。本文对罗库溴铵引发寂静肺的机制、相应的预防与救治进行了探讨,提示术前应进行充分的麻醉评估,制定适宜的麻醉诱导方案,一旦发生不良事件,应及时识别救治。

【关键词】罗库溴铵;气道痉挛;寂静肺;药品不良反应

Analysis of a case of rocuronium-induced perioperative silent lung

GAO Qianqian¹, XU Na², SHEN Jianghua¹, ZENG Yan¹

1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
2. Department of Surgical Anesthesiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: ZENG Yan, Email: zengyan@xwhosp.org

【Abstract】The silent lung that occurs during the perioperative period is characterized by rapid onset, rapid progression, and high mortality. This article reports a case of a 62-year-old patient with a left lower lung nodule who underwent lower lung segmentectomy under thoracoscopy and was assisted with tracheal intubation using rocuronium. 21 minutes after the first administration, the patient presented with increased airway pressure, difficult ventilation, a "steel lung" feel, and symptoms similar to silent lung. Subsequently, 80 mg of methylprednisolone and 50 μg of epinephrine (in divided doses) were injected intravenously, but no relief was observed, and the blood oxygen saturation decreased to 38%. In this case, after giving another 1 mg of epinephrine, the airway pressure gradually decreased to 33 cmH₂O, and the blood oxygen saturation gradually increased. Considering that airway spasm might be caused by multiple intubation stimulations, additional rocuronium bromide was added to allow for reintubation. However, the patient again experienced increased airway pressure and difficulty in ventilation prior to intubation. The clinical pharmacist conducted a correlation

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404067

通信作者: 曾艳, 硕士, 主任药师, 副教授, Email: zengyan@xwhosp.org

evaluation of this adverse event and considered the result as possible. The mechanism, rescue and prevention of silent lung induced by rocuronium was also discussed in the case report. A thorough anesthesia assessment should be conducted prior to surgery, and an appropriate anesthesia induction plan should be formulated. Once an adverse event occurs, it should be promptly identified and treated.

【Keywords】 Rocuronium bromide; Airway spasm; Silent lung; Adverse drug reaction

神经肌肉阻滞剂 (neuromuscular blocking agent, NMBA) 通常在麻醉期间使用, 以利于气管插管和 (或) 改善手术条件。罗库溴铵是常用的非去极化 NMBA, 起效较快、作用持续时间较短, 用于常规诱导麻醉期间的气管插管, 以及维持手术中骨骼肌的神经肌肉阻滞, 是临床常用的手术辅助用药^[1]。寂静肺是一种罕见并致命的临床危象, 通常由严重的支气管痉挛或广泛的黏液阻塞引起, 如果抢救不及时容易发展为缺氧缺血性脑病甚至心脏骤停^[2]。罗库溴铵常见不良反应包括变态反应^[3]、心血管不良反应、神经肌肉阻滞时间延长、肌无力等。本文报道 1 例罕见的罗库溴铵引发寂静肺的不良反应, 评价不良反应与可疑药物的关联性, 分析其发生机制, 并就其预防和救治提出相关建议, 以期为临床及时识别和救治此类不良反应提供参考。本研究已取得患者知情同意。

1 病例介绍

患者, 男, 62 岁, 3 年前胸部 CT 检查发现左肺下叶微小结节, 1 个月前复查胸部 CT 提示左肺下叶背段亚实性结节, 较前增大, 于 2023 年 11 月 9 日以“肺结节”收治入院。患者既往合并右上肺大疱病史, 有胆囊切除的手术外伤史, 否认合并其他疾病; 有吸烟史 40 余年, 6~20 支/日, 未戒。入院体检: T 36.3 °C, P 80 次/分, R 18 次/分, BP 141/70 mmHg, 体重 62 kg, 身高 172 cm。

患者于 2023 年 11 月 9 日收入我院胸科, 11 月 13 日行胸腔镜下肺段切除术, 入室血压为 120/60 mmHg, 血氧饱和度 100%, 静脉给予甲泼尼龙 40 mg, 昂丹司琼 4 mg。患者于 11:12 开始麻醉, 依次静注依托咪酯 8 mg、舒芬太尼 15 µg 和罗库溴铵 (海南斯达制药有限公司, 批号: 2310030A) 55 mg 诱导麻醉, 序贯微量泵入瑞芬太尼 0.03 µg · kg⁻¹ · min⁻¹、丙泊酚

4 mg · kg⁻¹ · h⁻¹、去甲肾上腺素 0.03 µg · kg⁻¹ · min⁻¹、右美托咪定 0.3 µg · kg⁻¹ · h⁻¹ 维持麻醉状态。11:17 可视喉镜下气管插管, 患者张口受限, 双腔气管插管困难。11:35 再次尝试气管插管, 出现气道压增高, 患者通气困难, “铁肺”手感, 类似寂静肺的症状。追加静注甲泼尼龙 80 mg, 肾上腺素 50 µg (分次), 无缓解, 血氧饱和度降至 38%。立即静脉给予肾上腺素 1 mg, 气道压逐渐降至 33 cmH₂O, 血氧饱和度逐渐升高。考虑气道痉挛因多次插管刺激引起的可能性大, 为加深肌松方便再次插管后手术, 12:05 追加罗库溴铵 (海南斯达制药有限公司, 批号: 2310030A) 50 mg, 插管前患者再次出现气道压增高, 通气困难, 分次静注肾上腺素 1.5 mg, 静脉泵入肾上腺素 0.4 µg · kg⁻¹ · min⁻¹ 后气道压下降。12:12 患者双侧瞳孔等大, 听诊双肺哮鸣音。12:20 血氧饱和度恢复到 94%。12:35 行动脉血气检测: 血钾 2.98 mmol · L⁻¹, 血钙 1.13 mmol · L⁻¹, 补充氯化钾 0.75 g 入乳酸钠林格液 250 mL, ivd。与家属沟通后暂停手术, 次日患者恢复良好, 未再出现支气管痉挛现象。12 月 21 日患者经术前评估再次进行手术, 改用另一厂家罗库溴铵 (Siegfried Hameln GmbH 公司, 批号: w018543) 50 mg 诱导插管成功; 加用七氟烷吸入进行麻醉维持, 术中未再追加罗库溴铵; 增加依托咪酯和舒芬太尼用量以加深麻醉, 术中严密监测, 患者未再次出现寂静肺或支气管痉挛。

2 讨论

2.1 关联性分析评价

寂静肺通常是指支气管强烈痉挛或广泛黏液栓塞而出现呼吸音明显减弱或消失的一种危重征象。支气管痉挛在罗库溴铵说明书及 VigiAccess 数据库等资料中均有记载, 所以寂静肺属于罗库溴铵已知的不良反应类型。患者第 1 次气道压增高是静注罗库溴铵 21 min 后; 第 2 次气道压增高

是再次静注罗库溴铵 20 min 之内，药物使用与不良反应的出现存在合理的时间关系。第 1 次给予罗库溴铵后，患者经历了反复插管，插管会直接刺激迷走神经，导致支气管痉挛，也可能增强罗库溴铵对 M_2 受体的阻断作用^[4]，所以不能排除插管对支气管痉挛的影响。但患者发生寂静肺之后，经救治症状显著缓解，再次给予罗库溴铵时尚未进行插管操作，患者又再次发生支气管痉挛，此次发作排除了插管因素的影响。考虑到其他药物持续泵入，也可以基本排除这些药物对支气管痉挛的影响。综上所述，根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应关联性判定标准^[5]，评价罗库溴铵与寂静肺不良反应的关联性为“可能有关”。

2.2 不良反应特点与可能机制分析

2.2.1 发生机制

发生寂静肺的原因及机制尚未完全清楚，多数学者认为其可能是气道炎症、神经受体及免疫机制等共同作用的结果^[6]。罗库溴铵的化学结构带季铵基团，可作为变应原诱发过敏反应，引起组胺释放，引发支气管平滑肌收缩、痉挛。罗库溴铵导致过敏反应的风险可能与剂量和给药速度存在相关性，罗库溴铵浓度高达 $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时，会在人外周血 $\text{CD}34^+$ 中诱导小量且短暂的 Ca^{2+} 动员，进而诱导组胺释放、炎症和气道收缩^[7]。

2.2.2 不良反应特点

研究显示，50%~70% 的麻醉相关全身性过敏反应都由 NMBA 引起^[8]，罗库溴铵较其他 NMBA 应用更为广泛，所致的过敏反应占比也最高^[9]，主要涉及心血管及呼吸系统，发生时间通常在 30 min 内^[10]。罗库溴铵过敏性休克主要累及循环系统，其次是呼吸系统和皮肤及附件^[11]。围手术期全身性过敏反应往往严重，并且其死亡率高于其他条件下发生的全身性过敏反应^[12]。该例不良反应主要累及呼吸系统，患者无法通气，属于 4 级全身过敏反应，只能终止手术操作。

搜集相关不良反应病例的文献，有 2 篇使用罗库溴铵后发生寂静肺的病例报告，但患者均合并较多其他危险因素^[13]。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 2004 年第一季度到 2023 年第三季度，共接收到罗库溴铵导致支气管痉挛的报告 185 例，而同期收到的阿曲库胺、顺阿曲库胺、维库溴铵导致支气管痉挛的报告数分别为 62、16、15 例^[14]。

2.3 报告治疗与预防的要点

2.3.1 寂静肺的救治

寂静肺病程急促，进展迅速。如果处理不及时，将导致缺氧和二氧化碳潴留，进一步引发心脏及脑部等重要脏器的缺氧性损伤，严重者甚至可能危及生命^[15]。麻醉医生及时给予患者糖皮质激素和肾上腺素的对症处理，预后良好。文献^[16]推荐的其他措施包括增大氧流量、加深麻醉（如吸入七氟烷或静脉使用丙泊酚）、雾化吸入或气道内给予肾上腺素（优于静脉给药），以及气管内喷入沙丁胺醇扩张支气管等方法进行干预。舒更葡萄糖对缓解 NMBA 引起的气道痉挛也具有一定效果^[17]。

2.3.2 寂静肺的预防

围手术期重度支气管痉挛的麻醉管理应以预防为主。应详细询问患者相关病史，对可能存在的诱发因素及相关症状进行术前评估。本例患者有超过 40 年的吸烟史，长期吸烟导致气道反应性增加。因此建议在术前戒烟，减少呼吸道分泌物并促进纤毛转运功能^[18]。在插管前 30 min 给予短效 β_2 受体激动剂（如沙丁胺醇）以降低气道反应性，同时减少分泌物^[19]，静脉给予小剂量咪达唑仑和（或）右美托咪定可有效缓解患者焦虑^[20]，根据需要可使用糖皮质激素（如甲泼尼龙）以抗炎、减轻气道水肿。

增加非去极化 NMBA 插管剂量可使起效时间提前^[21]。但罗库溴铵不良反应（如支气管痉挛、心血管反应等）发生率与用药剂量有一定关联^[22]，因此，麻醉医生在为缩短起效时间而增加肌松药物剂量时，应保持谨慎态度^[23]。本例患者由于张口受限，插管过程不顺利，因此两次给予肌松药物，可能导致罗库溴铵的使用剂量偏高，从而增加气道痉挛等不良反应的发生风险。对于气道高反应性患者，在实施麻醉诱导时，可通过加深静脉麻醉深度来增强罗库溴铵的肌松效果^[24]，如可以将七氟烷吸入浓度提高至最大值（8%），和（或）静脉输注丙泊酚提升麻醉深度^[25]，从而避免因麻醉深度不足引发气道痉挛。

2.4 第 2 次使用罗库溴铵未发生寂静肺的原因分析

患者第 2 次手术再次使用罗库溴铵却没有发生寂静肺，可能与以下几点有关：①术前充分评估气道情况，没有进行反复的插管刺激；②第

2次操作麻醉医生给予的罗库溴铵剂量较小,第1次手术时,开始插管静注罗库溴铵 55 mg,不成功再次插管又追加了 50 mg;第2次手术只用了罗库溴铵 50 mg 诱导插管一次成功;③加深了麻醉深度,依托咪酯用量 10 mg(第1次用量 8 mg);舒芬太尼用量 20 μ g(第1次用量 15 μ g);且第2次手术加用七氟烷吸入和静脉给药协同麻醉维持;④不能排除与更换罗库溴铵厂家的关系,第1次给药的罗库溴铵(海南斯达制药有限公司)辅料为醋酸钠、冰醋酸;第2次给药的罗库溴铵(Siegfried Hameln GmbH 公司)辅料为乙酸钠、乙酸。罗库溴铵制剂中可能存在 I、II、III、IV、V、VI、VI、VII、VIII 等有关物质,其中 I 为罗库溴铵前体,也可由罗库溴铵降解产生,V 为工艺过程中的中间体^[26],不同厂家工艺不同,产生诱发过敏的可能成分或许存在差异。综上所述,第2次手术进行了充分的评估准备,实施了严密的术中监测,采用了适宜的麻醉方案,得以顺利施行。

综上,罗库溴铵引起寂静肺是比较罕见的严重不良反应,通过对案例的回顾分析,判定不良反应与罗库溴铵的关联性为可能有关。麻醉医生需关注此类不良反应,术前进行充分的麻醉评估,制定适宜的麻醉诱导方案,一旦发生,及时识别救治,保证患者安全。

参考文献

- 1 付强,柯锐,朱柄甲,等.罗库溴铵注射液水解降解杂质含量预测研究[J].中国药业,2021,30(9):59-62.[Fu Q, Ke R, Zhu BJ, et al. Content prediction of hydrolytic degradation impurities in rocuronium bromide injection[J]. China Pharmaceuticals, 2021, 30(9): 59-62.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.017.
- 2 Gao L, Shen J, Jin B, et al. Emergency treatment of silent lung during induction of general anaesthesia: a case report[J]. Asian J Surg, 2023, 46(3): 1250-1251. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.08.048.
- 3 Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, et al. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000[J]. Anesthesiology, 2003, 99(3): 536-545. DOI: 10.1097/00000542-200309000-00007.
- 4 Stuth EA, Stucke AG, Setlock MA. Another possible mechanism for bronchospasm after rapacurium[J]. Anesthesiology, 2002, 96(6): 1528-1529. DOI: 10.1097/00000542-200206000-00042.
- 5 陈诗琪,郑蕊,李幼平,等.不良反应因果关系判定方法对上市后中成药安全性评价的指导意义[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(10):1729-1733.[Chen SQ, Zheng R, Li YP, et al. Causality assessment of adverse Drug reactions and its guiding significance for post-evaluation of chinese patent medicine[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese, 2018, 20(10): 1729-1733.] DOI: 10.11842/wst.2018.10.004.
- 6 李淑蓉,潘豪,陈洪新,等.全麻诱导后寂静肺致心脏骤停的诊断与治疗(附1例报告)[J].山东医药,2023,63(29):84-86.[Li SR, Pan H, Chen HX, et al. Diagnosis and treatment of cardiac arrest caused by silent lung after induction of general anesthesia (report of 1 case)[J]. Shandong Medical Journal, 2023, 63(29): 84-86.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.29.020.
- 7 Chompunud Na Ayudhya C, Amponnawarat A, Roy S, et al. MRGPRX2 activation by rocuronium: insights from studies with human skin mast cells and missense variants[J]. Cells, 2021, 10(1): 156. DOI: 10.3390/cells10010156.
- 8 Baldo BA, Fisher MM. Mechanisms in IgE-dependent anaphylaxis to anesthetic drugs[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 1993, 12(2): 131-140. DOI: 10.1016/s0750-7658(05)81022-6.
- 9 Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, et al. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium[J]. Anesthesiology, 2015, 122(1): 39-45. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000512.
- 10 Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(7): 2134-2142. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.033.
- 11 李跃东,韩俊萍,曹国文,等.罗库溴铵致过敏性休克48例文献分析[J].中国医院药学杂志,2024,44(3):318-322.[Li YD, Han JP, Cao GW, et al. Literature analysis of 48 cases of anaphylactic shock induced by rocuronium[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2024, 44(3): 318-322.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.03.11.
- 12 王子熹.围手术期严重过敏反应的诊断与评估[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2021,15(4):474-475.

- [Wang ZX. Diagnosis and evaluation of severe allergic reactions during the perioperative period[J]. Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2021, 15(4): 474–475.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-8705.2021.04.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8705.2021.04.021).
- 13 王倩钰, 杨冬, 鄧娟, 等. 全身麻醉气管插管后重度支气管痉挛“寂静肺”成功救治 1 例 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(5): 463–466. [Wang QY, Yang D, Zhi J, et al. A case of successful treatment of severe bronchospasm "silent lung" after tracheal intubation during general anesthesia[J]. Int J Anesth Resus, 2019, 40(5): 463–466.] DOI: [10.3760/ema.j.issn.1673-4378.2019.05.010](https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.1673-4378.2019.05.010).
- 14 Li L, Xu Q, Liu Y, et al. Adverse events related to neuromuscular blocking agents: a disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1403988. DOI: [10.3389/fphar.2024.1403988](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1403988).
- 15 Gouel-Chéron A, Harpan A, Mertes PM, et al. Management of anaphylactic shock in the operating room[J]. Presse Med, 2016, 45(9): 774–783. DOI: [10.1016/j.lpm.2016.04.002](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.04.002).
- 16 Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide[J]. Clin Pharmacokinet, 1996, 31(3): 174–183. DOI: [10.2165/00003088-199631030-00002](https://doi.org/10.2165/00003088-199631030-00002).
- 17 叶培, 张鹤巍, 吕强, 等. 基于 FAERS 数据库舒更葡糖逆转神经肌肉阻滞安全性研究 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(3): 321–325. [Ye P, Zhang HW, Lyu Q, et al. Safety of sugammadex for reversal of neuromuscular block based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2023, 20(3): 321–325.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20220415](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20220415).
- 18 刘娜, 王丰, 周倩, 等. 吸烟对成年男性罗库溴铵肌松作用时效及呼吸系统的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(2): 231–234. [Liu N, Wang F, Zhou Q, et al. Effects of smoking on neuromuscular blockade and respiratory complications of rocuronium[J]. Journal of Guizhou Medical University, 2019, 44(2): 231–234.] DOI: [10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.02.022](https://doi.org/10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.02.022).
- 19 Nagler J, Bachur RG. Advanced airway management[J]. Curr Opin Pediatr, 2009, 21(3): 299–305. DOI: [10.1097/MOP.0b013e32832b112c](https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32832b112c).
- 20 Darvas K, Janecskó M, Vimláci L, et al. Anesthesia ambulatory one-day surgery[J]. Orv Hetil, 1999, 140(37): 2035–2040. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10513449/>.
- 21 Pitlick MM, Volcheck GW. Perioperative anaphylaxis[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2022, 42(1): 145–159. DOI: [10.1016/j.iaac.2021.09.002](https://doi.org/10.1016/j.iaac.2021.09.002).
- 22 孙莹. 罗库溴铵药理学影响因素的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(6): 1566–1571. [Sun Y. Research progress on pharmacodynamics factors of rocuronium[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(6): 1566–1571.] DOI: [10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.039](https://doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.039).
- 23 Onrust SV, Foster RH. Rapacuronium bromide: a review of its use in anaesthetic practice[J]. Drugs, 1999, 58(5): 887–918. DOI: [10.2165/00003495-199958050-00011](https://doi.org/10.2165/00003495-199958050-00011).
- 24 丁英, 李小葵, 李天佐. 不同静脉麻醉深度对罗库溴铵药理学的影响 [J]. 北京医学, 2012, 34(8): 683–685. [Ding Y, Li XK, Li TZ. Effect of depth of intravenous anesthesia on neuromuscular blockage induced by rocuronium[J]. Beijing Medical Journal, 2012, 34(8): 683–685.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/bjyx201208018>.
- 25 Mitos G, Thoma G, Tsaousi G. Propofol/fentanyl/rocuronium or sevoflurane inhalational induction for intubation?[J]. Cureus, 2021, 13(11): e19510. DOI: [10.7759/cureus.19510](https://doi.org/10.7759/cureus.19510).
- 26 蔡丽侠, 余东来, 赵旻, 等. HPLC 法测定罗库溴铵注射液中有物质 [J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(8): 699–705, 749. [Cai LX, She DL, Zhao M, et al. Determination of the related substances in rocuronium bromide injection by HPLC[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2019, 36(8): 699–705, 749.] DOI: [10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2019.08.009](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2019.08.009).

收稿日期: 2024 年 04 月 30 日 修回日期: 2024 年 10 月 30 日
本文编辑: 周璐敏 沈静怡