

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.039

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.039

## 罗库溴铵药效学影响因素的研究进展

孙莹 综述 岳子勇 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科, 哈尔滨 150006)

**[摘要]** 肌肉松弛是麻醉的常规部分, 临床上常用的肌松药物有很多, 其中罗库溴铵起效迅速, 持续时间长, 广泛应用于现代麻醉。其药效学在临床上个体差异较大, 原因是其影响因素较多, 如性别、年龄、体重指数、体温、缺氧、肝肾功能、pH值、药物、给药方式、心输出量(cardiac output, CO)、补液、昼夜节律、糖尿病等均可引起其药效改变, 且可引起术后残余阻滞, 导致严重的不良后果。神经肌肉逆转联合神经肌肉监测是降低术后残余阻滞的公认策略。

**[关键词]** 罗库溴铵; 影响因素; 残余阻滞; 肌肉松弛拮抗

## Research progress on pharmacodynamics factors of rocuronium

SUN Ying, YUE Ziyong

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150006, China)

**Abstract** Muscle relaxation is a regular part of anesthesia and has important advantages. There are many muscle relaxants commonly used in clinical practice, among them, rocuronium has a rapid onset and long duration and is widely used in modern anesthesia. Its pharmacodynamics differs greatly in clinical practice because of its many influencing factors, such as gender, age, body mass index, body temperature, hypoxia, liver and kidney function, pH, drugs, mode of administration, cardiac output, fluid replacement, circadian rhythm, diabetes, etc. can cause changes in their efficacy, and can cause residual postoperative block, leading to serious adverse consequences. Neuromuscular reversal, together with neuromuscular monitoring, is a well-established strategy for reducing postoperative residual block.

**Keywords** rocuronium bromide; influential factors; residual block; muscle relaxation antagonism

神经肌肉阻滞剂(neuromuscular blocking agents, NMBAs)有助于气管插管、机械通气、防止患者运动、便于手术、减少氧耗等。罗库溴铵是双季铵类氨基甾烷醇的单季铵类似物, 是一种非去极化NMBAs, 它的特点是起效时间短, 作用

持续时间长, 恢复快, 对心血管影响小, 无组胺释放或其他不良反应。临床上罗库溴铵的代谢可能受到许多因素的影响, 包括性别、年龄、体重指数、体温、缺氧、肝肾功能、pH值、药物、给药方式、心输出量(cardiac output, CO)、补液、

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-07

通信作者 (Corresponding author): 岳子勇, Email: yueziyong@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (30772085)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (30772085).

昼夜节律、糖尿病等, 现对影响因素的最新进展及其引起的后果综述如下。

## 1 罗库溴铵药效学与药代动力学

在成人神经肌肉接头处, 有2个不同的烟碱乙酰胆碱受体群, NMBAs通过与乙酰胆碱竞争突触后 $\alpha$ 亚基, 引起神经肌肉阻滞(neuromuscular blockade, NMB)作用。各种氨基甾体化合物的起效和效力之间存在反比关系, 罗库溴铵效力低, 因此, 与其他肌松药相比, 它起效迅速, 给予0.6 mg/kg后60~90 s内可提供良好的插管条件, 经肝、肾消除, 主要通过肝脏吸收胆汁排泄而尿液排泄一小部分(约10%)。罗库溴铵引起的NMB的恢复既不受较大初始剂量的影响, 也不受长期连续输注的影响, 总的来说, 罗库溴铵的药代动力学与维库溴铵相似。

## 2 影响因素

### 2.1 CO

NMB的发生很大程度上取决于循环时间、CO<sup>[1]</sup>和肌肉血流。由于罗库溴铵是一种效力较低的NMBAs, 必须尽可能快地将更多的罗库溴铵分子递送至肌肉, 并且需要进入神经肌肉接头, 因此, CO对它的影响就更大。Shiraishi等<sup>[2]</sup>研究显示: 麻醉诱导时CO可能影响老年患者罗库溴铵诱导的NMB的发生速度。通过联合使用麻黄碱增加CO显著加速了罗库溴铵起效时间约30 s, 相反地,  $\beta$ 受体阻滞剂减少CO并延迟罗库溴铵的起效时间约30 s<sup>[1]</sup>。

### 2.2 术前补液

术前补液能减少全身水分的流失, 并维持肾血流量; 与长时间禁食相比, 术前补液可显著降低每搏输出量(stroke volume variation, SVV), 同时CO没有明显变化, 这些结果表明术前口服补液可维持血管内血容量。罗库溴铵由于其低亲脂性和高水溶性而分布在整个细胞外液中, 因此, 增加血容量和分布容积可以减少血浆中和靶点部位的罗库溴铵浓度。Ishigaki等<sup>[3]</sup>发现: 由于罗库溴铵向靶位点的移动根据血液和间隙空间之间的浓度梯度发生, 术前口服补液使早期血浆罗库溴铵浓度降低, 浓度梯度缩小, 过渡罗库溴铵分子数量减少, 并在靶位点的浓度降低, 导致罗库溴铵

起效时间延长, 持续时间缩短。

### 2.3 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的日常变化, 时间生物学对麻醉的影响已得到认可<sup>[4]</sup>, 但常常被忽视。Cheeseman等<sup>[5]</sup>研究证实了对罗库溴铵持续时间有临床意义的临床时间效应, 据预计, 午后罗库溴铵的持续时间比早晨或晚上短三分之一。时间影响罗库溴铵的持续时间的理论上的原因可能为: 首先, 生物钟可直接影响药物代谢、神经肌肉功能或受体表达; 其次, 由于大部分的罗库溴铵(约75%)被肝摄取并通过载体介导的过程排泄到胆汁中, 其余部分在尿液中排泄或转化为活性代谢物<sup>[6]</sup>, 因此, 可能涉及肝血流的昼夜节律调节对罗库溴铵代谢的影响; 然后, 生物钟的主要分泌激素——褪黑素, 已被证明会影响胆碱能系统<sup>[7]</sup>; 最后, 人体核心(直肠)温度的昼夜节律调节每日变化高达0.8 °C, 下午温度最高, 清晨最低<sup>[8]</sup>, 而温度对罗库溴铵的代谢也有影响。

### 2.4 糖尿病

在动物实验中, Clark等<sup>[9]</sup>发现: 与非糖尿病犬相比, 糖尿病犬的维库溴铵作用持续时间较短。阿曲库铵似乎不受糖尿病的影响<sup>[10]</sup>。Haga等<sup>[11]</sup>的实验表明: 在犬的四个成串刺激(train of four, TOF)比率为20%~70%时, 维持NMB所需的罗库溴铵输注速率存在相当大的个体差异, 与非糖尿病犬[0.30 mg/(kg·h)]相比, 糖尿病犬需要更高的罗库溴铵输注率[0.43 mg/(kg·h)], 说明糖尿病引起犬罗库溴铵持续时间缩短。而在人类中, 情况则恰恰相反。糖尿病患者由于机体胰岛素抵抗, 导致血糖代谢紊乱并形成一系列代谢综合征, 引起机体全身各系统功能的损伤, 引起运动神经功能障碍和变性。糖尿病患者由于神经肌肉接头处存在神经末梢变性, 对肌松药物应该更加敏感, 起效更快, 但由于糖尿病患者CO减少以及机体存在一定程度的微循环障碍, 导致药物达到神经肌肉接头部位的时间有所延长, 因此可能其起效时间并不缩短<sup>[12]</sup>。此外, 由于神经末梢变性、肿胀、生理功能降低, 可能引起神经末梢传导速度减慢, 从而导致起效时间延迟<sup>[13]</sup>。在糖尿病患者中, 维库溴铵恢复延迟<sup>[14]</sup>, 并且在使用罗库溴铵时可观察到相同的情况<sup>[15]</sup>。

## 2.5 药物

### 2.5.1 麻醉药

咪达唑仑是麻醉中常用的术前镇静药, 已有研究<sup>[16]</sup>表明其对罗库溴铵的起效没有影响。镇痛药物中, 术中输注瑞芬太尼对罗库溴铵肌松作用无影响, 但也有实验<sup>[17]</sup>证明早期给予瑞芬太尼可显著延长罗库溴铵的起效时间, 这可能是由瑞芬太尼引起的CO减少造成的。七氟烷对肌松药的影响早有报道<sup>[18]</sup>, 七氟烷以剂量依赖方式增强罗库溴铵的肌松效果, 它抑制中枢神经系统, 增加肌肉血流量, 减少肾小球滤过, 减少肝血流量, 并减少连接后膜对去极化的敏感性, 它对内收肌收缩力没有直接影响, 但可以增加骨骼肌对NMBAs的敏感性<sup>[19]</sup>。局部麻醉药会减少神经肌肉传递, 影响运动神经元和肌肉纤维, 在罗库溴铵之前静脉注射利多卡因不能缩短其起效时间, 但可以延长其药理学持续时间而不延长神经肌肉功能恢复时间<sup>[20]</sup>。利多卡因、布比卡因、普鲁卡因各自没有神经肌肉传导作用, 但它们加强了罗库溴铵产生的NMB<sup>[21-22]</sup>。

### 2.5.2 糖皮质激素

糖皮质激素能够促进运动神经轴突末端的脉冲发生, 此外, 糖皮质激素在突触前起作用, 刺激合成, 自发释放, 以及刺激乙酰胆碱释放。Chen等<sup>[23]</sup>研究证明: 慢性地塞米松给药诱导大鼠膈肌对罗库溴铵的抗性, 且这种抗性与地塞米松诱导的纤维转化相关。一项临床研究<sup>[24]</sup>表明: 如果在手术前2~3 h给予地塞米松, 地塞米松缩短罗库溴铵诱导的NMB的持续时间, 然而, 术中使用地塞米松则没有类似的效果。Soltesz等<sup>[25]</sup>发现长期使用氢化泼尼松治疗的患者罗库溴铵起效延迟且作用持续时间较短。Geng等<sup>[26]</sup>发现在手术前或手术期间给予甲基强的松龙可缩短罗库溴铵的作用持续时间。

### 2.5.3 其他药物

他汀类药物通过抑制甲羟戊酸合成来降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 广泛用于冠心病和轻度至中度LDL-C升高的患者。他汀类药物主要由肝细胞色素P450酶系统代谢, 其中CYP3A4同工酶负责辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀的代谢<sup>[27]</sup>。罗库溴铵显著抑制CYP3A4活性<sup>[28]</sup>。Anzenbacherova等<sup>[28]</sup>发现罗库溴铵和其他药物与CYP3A4的相互作用可能延长罗库溴铵的作用。有机阴离子转运多肽(organic anion transport polypeptide, OATP)在人体内跨细胞膜的肝摄取和药物转运中起关键作

用, 罗库溴铵和他汀类药物在OATP上的相互作用可能影响其药代动力学。Ren等<sup>[29]</sup>表明: 在长期他汀类药物治疗中, 罗库溴铵的起效时间缩短, 持续时间增加。

苯巴比妥是一种抗惊厥药, 单独使用苯巴比妥不会损害神经肌肉传导, 它产生酶促诱导, 并且加强罗库溴铵的NMB效果<sup>[30]</sup>。钙通道阻滞剂可通过几种机制影响神经肌肉功能, 例如减少突触前乙酰胆碱释放, 抑制肌纤维膜或肌浆网, 以及减少乙酰胆碱的突触后作用。钙通道阻滞剂可增强全身麻醉期间使用的NMBAs的作用, 诱导期间20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 尼卡地平可改善插管条件, 缩短罗库溴铵的起效时间, 并减轻气管插管期间气管插管的心血管反应<sup>[31]</sup>。

## 3 残余阻滞及拮抗

术后残余阻滞(postoperative residual curarization, PORC)定义为成串刺激比(train of four ratio, TOFR) $<0.9$ , 是术后肺部并发症、缺氧、气道阻塞、误吸和再插管的主要原因之一, 还与术后呼吸衰竭、昏迷、住院时间延长和病死率增加有关<sup>[32-36]</sup>。PORC引起的后果有: 上呼吸道阻塞和吞咽能力受损, 咽部肌肉协调受损, 食管上段肌张力增加、吸气风险增加及肌肉无力症状<sup>[32,37]</sup>。PORC还影响术后肺功能检查, 无论是否存在PORC, 与术前状态相比, 麻醉本身都会导致术后呼气峰流量(peak expiratory flow, PEF)和用力肺活量(forced vital capacity, FVC)降低, 然而, PORC患者的术后PEF和FVC降低幅度大于没有PORC的患者<sup>[38]</sup>。

逆转NMB的常规治疗药物是乙酰胆碱酯酶抑制剂, 即抗胆碱酯酶。这类药物抑制乙酰胆碱的分解, 乙酰胆碱可以在神经肌肉接头处积聚并取代NMBAs。在麻醉实践中最常用的乙酰胆碱酯酶抑制剂是新斯的明, 然而抗胆碱酯酶在竞争性NMB的拮抗作用方面存在限制, 影响其给药效果的因素包括给药前的自发恢复程度, 最后一次NMB相对于抗胆碱酯酶的时间、NMB的类型以及给予抗胆碱酯酶的剂量。新斯的明的剂量需要根据恢复程度进行调整, 从20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 增加至50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (最高70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )<sup>[39-40]</sup>, 有效拮抗高水平阻滞需要大剂量的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 但是新斯的明对于可被拮抗的阻断深度存在限制, 一旦乙酰胆碱酯酶被最大限度地抑制, 给予更大剂量则没有额外的益处。新斯的明不能拮抗深部阻滞, 必须等到达到适当的阻断水平(至少2次可见的TOF抽搐)才

能使用新斯的明<sup>[41]</sup>。

近年来新出现的拮抗剂布瑞亭又名舒更葡萄糖(Sugammadex), 自2008年起在欧洲上市, 并于2015年获得FDA批准在美国使用, 它是一种选择性松弛剂结合剂, 专门用于促进由具有甾体结构的药物诱导的NMB逆转。它是一种环糊精, 不是抑制乙酰胆碱分解的酶, 而是包裹甾体NMBAs, 使它们在物理上不可能与乙酰胆碱受体相互作用<sup>[42]</sup>。环糊精-神经阻滞剂复合物结构非常紧密且基本上不分离。患者对Sugammadex耐受良好, 没有抗胆碱酯酶的不良反应(心律失常、恶心和呕吐、NMB增加等)。且与新斯的明不同, Sugammadex可有效拮抗任何深度的NMB, 无论何时给予最后一剂NMBAs<sup>[43]</sup>。随着Sugammadex的推出, 可以在手术期间使用深NMB, 而不必担心延长恢复时间。深度NMB可改善某些手术的手术工作条件, 并可在腹腔镜手术期间减少不足的压力<sup>[44-46]</sup>。然而, 深度NMB对患者预后的影响尚不清楚。

在深度NMB期间, 新斯的明的起效非常缓慢, 并且完全恢复的时间延长, 个体间变异性很大<sup>[47]</sup>。与乙酰胆碱酯酶抑制剂逆转相比, Sugammadex逆转更快、更强烈。在七氟烷麻醉期间, 给予新斯的明0.07 mg/kg后, 罗库溴铵TOFR恢复为0.9的平均时间为49 min(范围: 13~146 min), 相比之下, Sugammadex 4 mg/kg有效地逆转罗库溴铵诱导的深NMB, 时间为2.0~2.9 min(范围: 0.9~20.4 min)<sup>[47-48]</sup>。但Sugammadex也存在亟待解决的问题: 首先, 只有罗库溴铵、维库溴铵和泮库溴铵等诱导的NMB可以用Sugammadex逆转, 使乙酰胆碱酯酶抑制剂成为逆转其他NMBAs(如顺式阿曲库铵)的唯一选择。有研究<sup>[49]</sup>发现Sugammadex给药后的过敏反应, 成本价格也是一个问题。此外, 有研究<sup>[50]</sup>描述了极端和意外的最大起效时间, 甚至在健康受试者中也是如此, 这表明Sugammadex可能具有个体间药理学变异性。因此, 必须对Sugammadex的个体发病时间保持谨慎, 并且不要过分依赖其有效性。在现有文献条件下, 新斯的明还是必不可少, 建议避免使用高剂量的新斯的明(0.07 mg/kg)。

#### 4 结语

综上所述, 罗库溴铵具有诸多优点, 但在日常麻醉实践中遇到的各种影响因素如年龄、性别、CO、术前补液、昼夜节律、糖尿病、各种药物等, 可能导致罗库溴铵药物效应的可预测性

较差或作用持续时间的延长与缩短, 而NMB的持续时间意外减少可能导致咳嗽或患者突然运动而引起术中并发症, 还可能会增加喉部疾病发病率等, NMB的延迟恢复可能导致严重并发症及病死率增加, 因此, 在临床工作中要充分的重视这些影响因素, 强烈建议监测神经肌肉功能, 并及时正确地使用拮抗药物, 以确保在所有患者中安全使用罗库溴铵。

#### 参考文献

1. Ezri T, Szmuk P, Warters RD, et al. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol—the role of cardiac output[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(9): 1067-1072.
2. Shiraishi N, Aono M, Kameyama Y, et al. Effects of cardiac output on the onset of rocuronium-induced neuromuscular block in elderly patients[J]. *J Anesth*, 2018, 32(4): 547-550.
3. Ishigaki S, Ogura T, Kanaya A, et al. Influence of preoperative oral rehydration on arterial plasma rocuronium concentrations and neuromuscular blocking effects: a randomised controlled trial[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(1): 16-21.
4. Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and anesthesia[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(2): 413-427.
5. Cheeseman JF, Merry AF, Pawley MD, et al. The effect of time of day on the duration of neuromuscular blockade elicited by rocuronium[J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(11): 1114-1120.
6. Robertson EN, Driessen JJ, Booi LH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(1): 4-10.
7. Markus RP, Santos JM, Zago W, et al. Melatonin nocturnal surge modulates nicotinic receptors and nicotine-induced [3H]glutamate release in rat cerebellum slices[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(2): 525-530.
8. Waterhouse J, Drust B, Weinert D, et al. The circadian rhythm of core temperature: origin and some implications for exercise performance[J]. *Chronobiol Int*, 2005, 22(2): 207-225.
9. Clark L, Leece EA, Brearley JC. Diabetes mellitus affects the duration of action of vecuronium in dogs[J]. *Vet Anaesth Analg*, 2012, 39(5): 472-479.
10. Leece EA, Clark L. Diabetes mellitus does not affect the neuromuscular blocking action of atracurium in dogs[J]. *Vet Anaesth Analg*, 2017, 44(4): 697-702.
11. Haga HA, Bettembourg V, Lervik A. Rocuronium infusion: A higher rate is needed in diabetic than nondiabetic dogs[J]. *Vet Anaesth Analg*,

- 2019, 46(1): 28-35.
12. Aldasoro M, Jorda A, Aldasoro C, et al. Neuronal Effects of Sugammadex in combination with Rocuronium or Vecuronium[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(3): 224-230.
  13. Kang WS, Kim KS, Song SM. Reversal with sugammadex for rocuronium-induced deep neuromuscular block after pretreatment of magnesium sulfate in rabbits[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2017, 70(2): 203-208.
  14. Saitoh Y, Hattori H, Sanbe N, et al. Delayed recovery of vecuronium neuromuscular block in diabetic patients during sevoflurane anesthesia[J]. *Can J Anaesth*, 2005, 52(5): 467-473.
  15. Armendariz-Buil I, Lobato-Solares F, Aguilera-Celorrio L, et al. Residual neuromuscular block in type II diabetes mellitus after rocuronium: a prospective observational study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31(8): 411-416.
  16. Goo EK, Jung CH, Kim HH, et al. Effect of midazolam premedication on the onset of propofol and rocuronium during propofol target-controlled infusion[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2009, 57(4): 434-437.
  17. Na HS, Hwang JW, Park SH, et al. Drug-administration sequence of target-controlled propofol and remifentanyl influences the onset of rocuronium. A double-blind, randomized trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(5): 558-564.
  18. Sakata H, Ishikawa Y, Ishihara G, et al. Effect of sevoflurane anesthesia on neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion in dogs[J]. *J Vet Med Sci*, 2019, 81(3): 425-433.
  19. Ye L, Zuo Y, Zhang P, et al. Sevoflurane enhances neuromuscular blockade by increasing the sensitivity of skeletal muscle to neuromuscular blockers[J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2015, 7(4): 172-177.
  20. Cardoso LS, Martins CR, Tardelli MA. Effects of intravenous lidocaine on the pharmacodynamics of rocuronium[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005, 55(4): 371-380.
  21. Martins TD, Loyola YC, Braga Ade F. Influence of procainamide on the neuromuscular blockade caused by rocuronium and investigation on the mechanism of action of procainamide on the neuromuscular junction[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2007, 57(1): 74-82.
  22. Carvalho VH, Braga Ade F, Braga FS, et al. The influence of lidocaine and racemic bupivacaine on neuromuscular blockade produced by rocuronium. A study in rat phrenic nerve-diaphragm preparation[J]. *Acta Cir Bras*, 2009, 24(3): 211-215.
  23. Chen D, Yang MR, Huang LN, et al. Dexamethasone induced hyposensitivity to rocuronium in rat diaphragm associated with musclefiber transformation[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(2): 527-534.
  24. Soltesz S, Fraisl P, Noe KG, et al. Dexamethasone decreases the duration of rocuronium-induced neuromuscular block: a randomised controlled study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31(8): 417-422.
  25. Soltesz S, Mencke T, Stunz M, et al. Attenuation of a rocuronium-induced neuromuscular block in patients receiving prednisolone[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(4): 443-448.
  26. Geng W, Nie Y, Huang S. Effects of methylprednisolone on the duration of rocuronium-induced neuromuscular block: a randomized double-blind trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(39): e7947.
  27. Taha DA, De Moor CH, Barrett DA, et al. Translational insight into statin-induced muscle toxicity: from cell culture to clinical studies[J]. *Transl Res*, 2014, 164(2): 85-109.
  28. Anzenbacherova E, Spicakova A, Jourova L, et al. Interaction of rocuronium with human liver cytochromes P450[J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 127(2): 190-195.
  29. Ren H, Lv H. Neuromuscular Effects of Rocuronium Bromide in Patients in Statin Therapy for at least Three Months[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119(6): 582-587.
  30. Braga Ade F, Barcelos CC, Braga FS, et al. Phenobarbital influence on neuromuscular block produced by rocuronium in rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2008, 23(4): 343-347.
  31. Lee SY, Kim YH, Ko YK, et al. Effects of nicardipine on the onset time and intubation conditions of rocuronium-induced neuromuscular blockade[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 32: 112-118.
  32. Eikermann M, Groeben H, Husing J, et al. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(6): 1333-1337.
  33. Eikermann M, Blobner M, Groeben H, et al. Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade[J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(3): 937-942.
  34. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study[J]. *BMJ*, 2012, 345: e6329.
  35. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality[J]. *Anesthesiology*, 2005, 102(2): 257-268; quiz 491-252.
  36. Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, et al. Nondepolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia[J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(4): 647-655.
  37. Sundman E, Witt H, Olsson R, et al. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium[J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(4): 977-984.
  38. Kumar GV, Nair AP, Murthy HS, et al. Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function[J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(6): 1234-1244.
  39. Kopman AF, Zank LM, Ng J, et al. Antagonism of cisatracurium

- and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory?[J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(1): 102-106, table of contents.
40. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, et al. Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine[J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(1): 34-40.
41. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block[J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(1): 45-50.
42. Caldwell JE, Miller RD. Clinical implications of sugammadex[J]. *Anaesthesia*, 2009, 64 Suppl 1: 66-72.
43. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, et al. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(4): 695-703.
44. Blobner M, Frick CG, Stauble RB, et al. Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO)[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(3): 627-636.
45. Martini CH, Boon M, Bevers RF, et al. Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(3): 498-505.
46. Torensma B, Martini CH, Boon M, et al. Deep neuromuscular block improves surgical conditions during bariatric surgery and reduces postoperative pain: a randomized double blind controlled trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167907.
47. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(5): 816-824.
48. Rahe-Meyer N, Berger C, Wittmann M, et al. Recovery from prolonged deep rocuronium-induced neuromuscular blockade: A randomized comparison of sugammadex reversal with spontaneous recovery[J]. *Anaesthesist*, 2015, 64(7): 506-512.
49. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review[J]. *Anaesthesia*, 2014, 69(11): 1251-1257.
50. Van Gestel L, Cammu G. Is the effect of sugammadex always rapid in onset?[J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2013, 64(2): 41-47.

本文引用：孙莹, 岳子勇. 罗库溴铵药效学影响因素的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(6): 1566-1571. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.039

**Cite this article as:** SUN Ying, YUE Ziyong. 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