

盐酸戊乙奎醚在老年患者开胸手术中的应用

王 萍, 查慧杰, 朱牡丹, 胡 军, 陈金保

(铜陵市人民医院 麻醉科, 安徽 铜陵 244000)

【摘要】目的: 探讨不同剂量盐酸戊乙奎醚对老年患者开胸手术气道腺体分泌及术后谵妄的影响。方法: 选择在我院行开胸食管癌根治术老年患者 90 例, 随机分为 3 组, 每组 30 例。麻醉开始前分别静注盐酸戊乙奎醚 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (P1 组)、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (P2 组) 和生理盐水(C 组)。按照设定的时间记录患者麻醉期间循环和呼吸参数、气道腺体分泌量、术后谵妄的情况。结果: P1 组患者术后谵妄发生率为 44. 83%, 高于 C 组的 14. 28% 与 P2 组的 13. 80% ($P < 0. 05$); P1 组患者气道腺体分泌量少于 C 组与 P2 组($P < 0. 05$), 且 P2 组少于 C 组($P < 0. 05$); P1 组患者给予盐酸戊乙奎醚后 T_2 时点心率低于 T_0 时点的基础值($P < 0. 05$), 而 P2 组与 C 组患者心率在 T_2 时点与 T_0 基础值差异无统计学意义($P > 0. 05$)。结论: 盐酸戊乙奎醚 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的小剂量用药既不影响患者术后谵妄的发生率, 且可获得较理想的气道腺体分泌抑制作用。

【关键词】盐酸戊乙奎醚; 术后谵妄; 气道分泌物; 老年患者

【中图分类号】R 614.2; R 655 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.01.024

The application of penehyclidine hydrochloride in elderly patients undergoing thoracotomy

WANG Ping, ZHA Huijie, ZHU Mudan, HU Jun, CHEN Jinbao

Department of Anesthesia, Tongling People's Hospital, Tongling 244000, China

【Abstract】Objective: To observe the effects of different doses of penehyclidine hydrochloride on the incidence of postoperative delirium(POD) and airway secretions in elderly patients following thoracotomy. **Methods:** Ninety elderly patients undergoing radical thoracotomy for esophagous cancer were randomly divided into 3 group P1(penehyclidine hydrochloride was administered in dose of 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 30 min before anesthesia), group P2(penehyclidine hydrochloride was administered in dose of 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 30 min before anesthesia) and group C(treated with simple saline) ($n = 30$ for each group). The incidence of POD, the volume of airway secretions, respiratory and hemodynamics were maintained and observed according to prescheduled time points. **Results:** Patients in group P1 had higher incidence of POD than those in group C and group P2(44. 83% vs. 14. 28% vs. 13. 80% $P < 0. 05$), yet lower volume of airway secretions than those in group C and group P2($P < 0. 05$). Airway secretion volume was lower in group P2 than in group C($P < 0. 05$). The HR in group P1 was lower at T_2 than at T_0 ($P < 0. 05$), yet remained insignificant at T_0 and T_2 between group P2 and group C($P > 0. 05$). **Conclusion:** Penehyclidine hydrochloride in dose of 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ can effectively prevent the airway secretions and will not increase the incidence of POD in elderly patients undergoing thoracotomy.

【Key words】penehyclidine hydrochloride; postoperative delirium; airway secretions; elderly patients

在开胸手术中常需选择双腔气管导管插管行单肺通气, 但双腔气管导管管径粗, 对气道黏膜刺激大, 易导致气道及腺体分泌物增多^[1]。盐酸戊乙奎醚(penehyclidine hydrochloride, 长托宁) 是新型抗胆碱药物, 与传统的抗胆碱药(阿托品) 相比, 具有更持久的腺体分泌抑制作用, 同时对心血管影响小, 使其在复杂开胸手术中的应用更具优势^[2]。作为抗胆碱药物由于其可作用中枢 M1 受体, 可致术后谵

妄(postoperative delirium, POD) 及术后认知功能障碍(postoperative cognitive decline, PCD) 的发病率增加^[3]。Roldan 等^[4]曾提出作用于 M1 乙酰胆碱受体的抗胆碱药物可呈现剂量依赖式地引起术后精神障碍。因而在我们的临床麻醉中, 选择合适剂量的长托宁显得尤为重要。本研究通过不同剂量长托宁在老年患者开胸手术中的应用, 观察其对 POD 及术中腺体分泌的影响, 现将结果报道如下。

基金项目: 铜陵市卫生和计划生育委员会科研项目(卫科研[2016]01)

收稿日期: 2018-04-13

作者简介: 王 萍(1968-), 女, 副主任医师(电话) 13956258095(电子信箱) wangpingd@ 139.com;

陈金保, 男, 主任医师(电子信箱) tlcjb1116@ sina.com 通信作者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会批准并获得患者及家属的知情同意后,于2015年11月~2017年11月选择择期在全麻下行开胸食管癌根治术的患者,预计手术时间3~5h,BMI 20~25 kg/m²,年龄60~80岁,ASA分级I或II级的老年病人90例,其中合并高血压27例,冠心病14例,糖尿病16例。排除标准:术前有中枢神经及精神系统疾病史;曾有较大手术史;长期使用麻醉与神经精神药物史;严重听觉、视觉障碍;合并严重的心、肺、肝、肾疾病病史;术中出血量≥800 mL的患者。采用随机数字表法将患者均分为3组(n=30):长托宁正常剂量组(15 μg/kg P1组)、长托宁低剂量组(5 μg/kg P2组)和生理盐水对照组(C组)。

1.2 麻醉方法 所有患者在手术前8h禁水、禁食,进入手术室后开放上肢静脉以醋酸钠林格液7 mL/kg预扩容,双腔鼻导管吸氧,氧流量为2 L/min,监测心率(HR)和血氧饱和度(SpO₂),行桡动脉置管监测平均动脉压(MAP),同时检测动脉血气。麻醉前30 min按照分组分别给予不同剂量的长托宁(成都力思特制药股份有限公司生产,国药准字H20051948)或者生理盐水。麻醉诱导:静脉序贯给予咪达唑仑0.05 mg/kg,依托咪酯0.2~0.3 mg/kg,舒芬太尼0.5 μg/kg,罗库溴铵0.6~0.8 mg/kg,待脑电双频指数(BIS)低于60后,插入双腔气管导管,使用氧浓度为70%空氧混合气体通气,潮气量6~8 mL/kg,调节呼吸频率维持呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂) 在35~45 mmHg。麻醉维持:静脉泵注1%丙泊酚20~40 mL/h,瑞芬太尼8~30 μg/(kg·h),通过维持BIS值在45~60来调整麻醉药

用量,术中输液以醋酸钠林格液和羟乙基淀粉为主,术毕停用麻醉药。拔管指征:患者自主呼吸恢复并且潮气量达到≥7 mL/kg,有吞咽反射恢复,可睁眼并完成指令性的动作,自主呼吸SpO₂不低于90%。

1.3 观察指标 ①循环及呼吸指标:记录给药前(T₀)、给药后10 min(T₁)、30 min(T₂)、麻醉诱导后(T₃)、手术开始时(T₄)、手术结束时(T₅)、麻醉拔管后(T₆)患者HR、MAP、SpO₂。并于给药前(T₀)和给药后30 min采集桡动脉血行血气分析并记录pH、PaO₂、PaCO₂。②术后谵妄:按照美国精神疾病协会《精神疾病诊断和统计手册-第四版》的标准,用意识障碍评定方法评估并记录术后3 d内谵妄的发生情况。③呼吸道和口腔分泌物量:用一次性痰培养瓶收集术中所有从口腔及气管内的分泌物并记量。④术中不良反应:观察并记录术中心动过缓、低血压、大出血等不良反应发生情况。

1.4 统计分析 采用SPSS 20.0统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数间比较采用单因素方差分析和重复测量方差分析,多组间两两比较采用LSD检验;定性资料采用例数或率表示,组间比较采用χ²检验或Fisher确切概率法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

C组1例患者术后出现呼吸功能衰竭,1例患者术中出血>800 mL;P1组与P2组各出现1例患者术中单肺通气失败,故有4例患者未能纳入分析。

2.1 3组患者POD发生危险因素的比较 结果显示,各组患者的各POD发生危险因素的比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 3组患者POD发生危险因素的比较

组别	年龄 /岁	性别 (男/女)	ASA 分级 (I/II)	受教育程度	高血压病史	肺部病史	手术时间 /min	清醒时间 /min	术中出血量 /mL
C(n=28)	71±6	17/11	15/13	5±2	9	6	192±46	25±15	360±69
P1(n=29)	70±5	13/16	16/13	6±2	8	6	218±47	24±13	340±88
P2(n=29)	69±6	15/14	17/12	5±2	10	5	209±53	24±14	370±76
F/χ ²	0.883	1.448	0.155	2.403	0.331	0.181	2.080	0.048	1.107
P	0.418	0.485	0.926	0.096	0.847	0.914	0.131	0.953	0.336

2.2 3组患者术中不良反应比较 结果显示,各组患者术中心动过缓、低血压等不良反应差异无统计学意义(P>0.05),见表2。

2.3 3组患者血流动力学指标的比较 HR结果显示,与T₀时点的基础值比较,3组患者HR在T₃~T₅时点降低(P<0.05),同一时间点患者HR的组间比

较发现,P1组患者HR在T₂时点低于P2组和C组患者(P<0.05),而其余时间点差异无统计学意义(P>0.05)。MAP结果显示,与T₀时点的基础值比较,3组患者MAP在T₃~T₅时点降低(P<0.05)。SpO₂结果显示,与T₀时点的基础值比较,3组患者SpO₂在T₁~T₅时点增高(P<0.05),见表3、4。

2.4 3组患者用药前(T_0)与用药后30 min(T_2)时血气分析的比较 pH、PaCO₂和PaO₂结果均显示,3组患者pH在不同时间、不同组别及时间与组别的交互效应均无统计学意义($P>0.05$),见表5、6。

表2 3组患者术中不良反应比较

组别	心动过缓	低血压
C($n=28$)	4	4
P1($n=29$)	6	5
P2($n=29$)	4	3
P	0.814	0.804

采用 Fisher 确切概率法。

表3 3组患者血流动力学指标的比较

项目	组别	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
HR/(次/分钟)	C	89±9	85±10	86±11 ^b	77±12 ^a	69±10 ^a	75±9 ^a	84±9
	P1	88±9	87±8	78±8 ^a	72±7 ^a	69±10 ^a	70±9 ^a	81±8
	P2	90±9	88±10	86±11 ^b	77±12 ^a	72±10 ^a	71±9 ^a	82±8
MAP/mmHg	C	96±7	97±8	93±9	85±10 ^a	83±8 ^a	81±7 ^a	93±6
	P1	98±6	96±6	95±6	84±7 ^a	82±8 ^a	83±7 ^a	94±6
	P2	98±7	99±6	98±6	87±8 ^a	85±8 ^a	80±9 ^a	94±8
SpO ₂ /%	C	95.1±2.2 ^a	98.6±1.5 ^a	98.6±1.1 ^a	99.1±0.8 ^a	99.3±0.7 ^a	99.3±0.6 ^a	95.1±2.3
	P1	94.8±2.3 ^a	98.7±1.3 ^a	98.8±1.0 ^a	99.3±0.5 ^a	99.2±0.4 ^a	99.0±0.7 ^a	95.3±2.6
	P2	95.2±2.3 ^a	98.7±1.5 ^a	98.7±1.2 ^a	99.1±0.7 ^a	99.1±0.5 ^a	99.2±0.7 ^a	94.2±2.2

与 T_0 时点比较 a $P<0.05$ 与 P1 组 T_2 时点比较 b $P<0.05$ 。

表4 3组患者血流动力学指标的方差分析

项目	变异来源	自由度	均方	F	P
HR	组别	2	543.161	3.968	0.023
	时间	6	4664.860	55.636	0.000
	组别×时间	12	115.137	1.373	0.175
MAP	组别	2	169.220	2.164	0.121
	时间	6	4012.005	77.831	0.000
	组别×时间	12	46.072	0.894	0.553
SpO ₂	组别	2	1.109	0.522	0.595
	时间	3.062	664.521	156.911	0.000
	组别×时间	6.125	4.079	0.963	0.452

HR, Mauchly 球形检验 $P=0.077$; MAP, Mauchly 球形检验 $P=0.068$; SpO₂, Mauchly 球形检验 $P=0.000$ 。

表5 3组患者 T_0 、 T_2 时点血气分析的比较

项目	组别	T_0	T_2
pH	C	7.37±0.06	7.38±0.06
	P1	7.41±0.07	7.38±0.06
	P2	7.39±0.04	7.40±0.05
PaCO ₂ /mmHg	C	36.8±4.9	37.2±5.6
	P1	38.6±4.3	38.1±4.7
	P2	36.2±3.8	35.9±4.2
PaO ₂ /mmHg	C	137±38	142±41
	P1	141±53	151±46
	P2	131±51	134±39

表6 3组患者 T_0 、 T_2 时点血气分析的方差分析

项目	变异来源	自由度	均方	F	P
pH	组别	1.000	0.000	0.135	0.715
	时间	2.000	0.008	2.986	0.056
	组别×时间	2.000	0.008	1.963	0.147
PaCO ₂	组别	1.000	2.295	0.113	0.737
	时间	2.000	5.010	0.247	0.781
	组别×时间	2.000	44.992	2.044	0.136
PaO ₂	组别	1.000	1263.391	0.780	0.380
	时间	2.000	333.643	0.206	0.814
	组别×时间	1.000	2430.038	1.236	0.296

pH, Mauchly 球形检验 $P=0.000$; PaCO₂, Mauchly 球形检验 $P=0.000$; PaO₂, Mauchly 球形检验 $P=0.000$ 。

2.5 3组患者气道分泌物量的比较 结果显示,与C组比较,P1组与P2组的分泌物量减少($P<0.05$);与P2组比较,P1组分泌物量减少($P<0.05$),见表7。

表7 3组患者气道分泌物量的比较

组别	分泌量/mL
C($n=28$)	15.2±4.1
P1($n=29$)	4.3±1.8 ^{ab}
P2($n=29$)	7.9±2.2 ^a
F	106.888
P	0.000

与C组比较 a $P<0.05$; 与P2组比较 b $P<0.05$ 。

2.6 3组患者3 d内POD发生情况的比较 结果显示,P2组和C组患者POD发生率低于P1组($P<0.05$);但P2组与C组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表8。

表 8 3 组患者 3 d 内 POD 发生情况的比较 [n(%)]

组别	POD
C(n = 28)	4(14.28) ^a
P1(n = 29)	13(44.83)
P2(n = 29)	4(13.80) ^a
χ^2	9.877
P	0.007

与 P1 组比较 a P < 0.05。

3 讨论

长托宁是一种新型抗胆碱能药物,对 M 受体有高度的选择性,选择性 M1、M3 和 N1、N2 受体拮抗作用,在中枢和外周均有很强的抗胆碱作用,而对心脏和神经元突触前膜的 M2 受体均无阻断作用,因此对心率无影响^[5]。这与我们的结果也一致,本研究中低剂量组 HR 与对照组差异无统计学意义;而 P1 组患者在静注高剂量长托宁后 HR 有所下降,其机制可能是长托宁通过抑制中枢 M1、M3 受体后调控中枢的其他抑制性递质的释放所产生的辅助镇静作用^[6],缓解患者紧张的情绪,而导致的 HR 弱微下降。本研究中 3 组患者的气道腺体分泌量存在差异,对照组气道腺体分泌量可达(15.2±4.1) mL,低剂量组的气道腺体分泌量(7.9±2.2) mL,而高剂量组的气道腺体分泌量仅为(4.3±1.8) mL;因而我们认为在一定的剂量范围内长托宁对腺体分泌的抑制作用呈剂量依赖性效应。同时有研究显示长托宁可作用于呼吸道和肺组织中的 M1 和 M3 受体,通过抑制气道腺体分泌降低呼吸道阻力和松弛气道平滑肌扩张支气管发挥肺保护作用^[7];并且在一些临床的研究也显示其可改善机械通气和单肺通气患者的肺顺应性,可以减轻长时间机械通气而导致的肺顺应性下降^[8]。本研究中实验组患者在长托宁给药后,保持自主呼吸的静息状态下测得血气分析发现患者的血气结果与用药前差异无统计学意义。

POD 是大脑细胞急性代谢紊乱引起的一种非特异性的脑功能改变,POD 严重影响患者的术后康复和预后,而其发生的病理生理机制仍未完全阐明,目前认为影响脑细胞代谢的神经递质功能异常可能是其主要致病机制,其中胆碱能系统尤为重要。POD 的发生率随手术的不同有所差异,开胸手术的 POD 的发生率较高,一般为 5%~16%,在我们的研究中,正常对照组和低剂量组的 POD 发生率分别为 14.28%、13.80%,与文献报道一致^[9],说明采用低剂量长托宁作为术前用药,并不增加患者发生 POD 的风险;然而在长托宁高剂量组,POD 的发生率高

达 44.83%。高剂量的长托宁导致 POD 的发生增加,可能与其作用于中枢 M1 受体有关,我们的研究中同时也显示出高剂量组的患者其心率也有所下降,老年患者随着年龄的增长,对手术的应激能力下降,更容易出现术后脑细胞代谢障碍,由于器官老化中枢神经乙酰胆碱等神经递质合成减少,乙酰胆碱转移酶和乙酰胆碱酯酶水平降低,中枢内胆碱与胆碱受体结合水平下降,对抗胆碱能药物的敏感性增强,从而导致术后更容易发生 POD^[10]。因此,对于老年病人我们推荐使用 5 μg/kg 的小剂量用药,这样既可以获得较好的腺体分泌抑制作用,并且对术后康复也无不良影响。

综上所述,长托宁作为一种 M 受体高选择性的术前抗胆碱用药,可长时间且有效地减少患者术中气道分泌物,既不影响血流动力学稳定又不抑制患者肺的气体交换与氧合,不失为麻醉术前用药中较为理想的抗胆碱药物,对于老年患者,我们建议采用小剂量的长托宁作为麻醉前常规用药应用于开胸手术。

【参考文献】

- [1] FORKIN KT, NEMERGUT EC. Miller's Anesthesia, 8th Edition [J]. Anesthesiology, 2016, 124(4) : 977-978.
- [2] 刘涓, 郭建荣. 盐酸戊乙奎醚对胸科手术患者血流动力学及腺体分泌的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011(7) : 803-807.
- [3] 高晶, 吕国义. 不同剂量盐酸戊乙奎醚对老年病人术后认知功能的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(10) : 1192-1194.
- [4] ROLDAN G, BOLANOS-BADILLO E, GONZALEZ-SANCHEZ H, et al. Selective M1 muscarinic receptor antagonists disrupt memory consolidation of inhibitory avoidance in rats [J]. Neurosci Lett, 1997, 230(2) : 93-96.
- [5] 韩继媛, 曹锋生, 王一镗, 等. 长托宁的临床应用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(2) : 173-174.
- [6] HAYASHI T, NOMURA M, HONDA H, et al. Evaluation of autonomic nervous function during upper gastrointestinal endoscopy using heart rate variability [J]. J Gastroenterol, 2000, 35(11) : 815-823.
- [7] 付朝晖, 姚尚龙, 袁世炎. 盐酸戊乙奎醚对脓毒症致急性肺损伤患者呼吸功能的影响 [J]. 临床急诊杂志, 2013(12) : 572-575.
- [8] 邓芳, 周小莲, 俞正伟, 等. 盐酸戊乙奎醚对开胸术患者单肺通气时炎性反应的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2011, 31(1) : 120-121.
- [9] YILDIZELI B, OZYURTKAN MO, BATIREL HF, et al. Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(3) : 1004-1009.
- [10] MANDAL P K, SAHARAN S, PENNA O, et al. Anesthesia issues in central nervous system disorders [J]. Curr Aging Sci, 2016, 9(2) : 116-143.