论著

文章编号:1000-5404(2006)16-1718-03

盐酸戊乙奎醚在老年心肌缺血患者肌松拮抗中的应用

崔 剑,陶国才,邓安智,曾子洋 (第三军医大学西南医院麻醉科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨盐酸戊乙奎醚在老年心肌缺血患者肌松拮抗中的优势及安全性。**方法** 60岁以上术前心电图提示有心肌缺血的患者60例,随机分为阿托品(15 μg/kg)+新斯的明组(40 μg/kg)(A组),单纯盐酸戊乙奎醚组(20 μg/kg)(B组)及盐酸戊乙奎醚(20 μg/kg)+新斯的明组(40 μg/kg)(C组),采集拮抗剂使用前后的心率变异指数等指标以了解其对生命体征的影响。**结果** 所有患者均平稳度过手术麻醉期,在肌松拮抗剂使用后A组患者的心率增快、心率变异指数增加、呼吸变浅变快,B组患者心率轻度增快,但肌松恢复较缓慢,脑电双频指数(BIS)值升高延缓,C组心率轻度减慢,心率变异性最小,肌松恢复迅速无再抑制,呼吸变为慢而深,BIS值恢复延缓。**结论** 盐酸戊乙奎醚复合新斯的明适合应用于老年性心肌缺血患者的肌松拮抗。

关键词:肌肉松弛剂;盐酸戊乙奎醚;拮抗剂;心肌缺血

中图法分类号:R542.2;R614;R971.92 **文献标识码**:A

Penehyclidine hydrochloride mediated as antagonist of muscle relaxant in aged with myocardial ischemia

CUI Jian, TAO Guo-cai, DENG An-zhi, ZENG Zi-yang (Department of Anesthesiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the advantage and safety of penehyclidine hydrochloride as the antagonist of muscle relaxant in aged patients with myocardial ischemia. Methods Sixty cases over 60 years old with myocardial ischemia in ECG were randomized to receive 15 μg/kg atropine +40 μg/kg neostigmine (group A), sole 20 μg/kg penehyclidine hydrochloride (group B), 20 μg/kg penehyclidine hydrochloride +40 μg/kg neostigmine (group C). Vital signs of antagonism were observed before and after the changes of antagonism. Results All cases had an uneventful anesthesia and operation. After antagonists were administered, heart rate and heart rate variation index increased, respiration became shallow and faster in group A. The heart rate in group B only increased mildly and the muscle tone returned very slowly as the increasing of BIS. The signs were the most desirable such as mildly lower heart rate, the minimal heart rate variation index, faster recover of muscle tone without re-relaxation, slow and deep respiration, and slowly recovered BIS. Conclusion Penehyclidine hydrochloride combined with neostigmine is suitable to reverse the muscle relaxant in aged with myocardial ischemia.

Key words: muscle relaxant; penehyclidine hydrochloride; antagonist; myocardial ischemia

阿托品和新斯的明是目前临床麻醉中常用的非去极化肌松剂拮抗联合配方,新斯的明用于对抗非去极化肌松剂的烟碱型胆碱能受体(nicotinic cholinergic receptor, NChR)的作用,而新斯的明带来的毒蕈碱型胆碱能受体(muscarinic cholinergic receptor, MChR)的作用则由抗胆碱药阿托品拮抗[1]。目前常用的抗胆碱药物主要有阿托品和东莨菪碱,由于其对M受体亚型缺乏特异性并且与新斯地明起效时间不一致,常常出现心率增快、兴奋性异常增加、肌肉震颤等副作用,尤其在老年患者表现尤为显著,给患者带来不适和危险。盐酸戊乙奎醚(penehyclidine hydrochloride)是中国一类新药,同时具有抗MChR和抗NChR的作用,而且对MChR各亚型具有选择性拮抗作用,目前尚无盐

作者简介:崔 剑(1975-),男,河南省郸城县人,硕士,主治医师,主要从事围手术麻醉期器官保护方面的研究,发表论文7篇。电话:(023)68765371, E-mail:cqjian211@yahoo.com.cn

通讯作者:陶国才,E-mail:tgctsc@mail.tmmu.com.cn

收稿日期:2006-01-20;修回日期:2006-03-13

酸戊异奎醚与新斯的明复合应用于拮抗非去极化肌松剂的报道。本研究拟采取盲法随机对照的方法，对比研究盐酸戊乙奎醚与阿托品在老年患者中对抗胆碱能受体的作用，以求探询新型的拮抗非去极化肌松剂的方法。

1　对象与方法

1.1　一般资料

60～85(68.3±7.2)岁拟行腹腔镜下胆囊切除术、术前心电图提示“ST-T 改变，心肌缺血”患者 60 例，其中男性 37 例，女性 23 例，体质量 41～97 (61.1±19.4) kg，按手术先后顺序编号，再依随机数字表法随机分为 3 组(每组 20 例)：阿托品(15 μg/kg)＋新斯的明组(40 μg/kg)(A 组)，单纯盐酸戊乙奎醚组(20 μg/kg)(B 组)及盐酸戊乙奎醚(20 μg/kg)＋新斯的明组(40 μg/kg)(C 组)。

1.2　方法

研究采用配药者、药物推注者、统计分析者三盲的方式进行。患者均采用全凭静脉麻醉方式，异丙酚、雷米芬太尼采用靶控输注模式诱导和维持，血药靶控浓度分别为 3.0 μg/ml 及 2.5 ng/ml。维库溴铵 0.1 mg/kg 诱导插管，当手术未完而肌松监测显示恢复 50% 时追加维库溴铵 0.02 mg/kg。3 组对抗剂均在肌松恢复 75% 时通过右上肢手背静脉给予，用药前准备阿托品及艾司洛尔，患者心率低于 50 次/min 时给予阿托品 0.25 mg，心率快于 150 次/min 且持续时间大于 5 min 时给予艾司洛尔 10 mg。其中盐酸戊乙奎醚由成都力思特股份有限公司生产，商品名为长托宁。

1.3　监测指标

采用北京华翔多功能监护仪持续监测血压(BP)、心电图(ECG)、ST-T 分析、脉搏血氧饱和度(SPO_2)、呼吸频率(RR)、心率变异指数(HRVI)、左拇内收肌连续肌松(MR)及前额皮层脑电双频指数(BIS)。分别在给拮抗药前 2 min、给药后 2、5、10、15 min 采集数据进行分析。

1.4　统计分析

所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，使用软件包 Excel 2000 和 SPSS 10.0 进行整理和统计分析，组内比较采用单因素方差分析，组间比较采用 t 检验。

2　结果

2.1　一般情况

所有患者均顺利完成麻醉和手术，无严重心脏事件发生，3 组患者间年龄、身高、体质量、手术时间、及维库溴胺用量等相比无统计学差异($P>0.05$)。

2.2　不同组间肌松拮抗情况

3 组患者在使用不同肌松拮抗剂后，A 组患者均有不同程度的心率增快，心率变异指数大幅度增加($P<0.01$)，心率增快大于 10 次者占 30%(6/20)，大于 20 次者占 45%(9/20)，大于 30 次者占 20%(4/20)，其中 2 例患者(占 10%)心率大于 150 次/min 且持续 5 min 以上而被迫使用艾司洛尔。B 组患者使用肌松拮抗剂后心率也有一定程度的增加，但增加次数均小于 10 次/min。C 组患者无 1 例心率增快发生，但有 75%(15/20)的患者发生心率减慢，其中 87%(13/15)的患者心率降低小于 10 次/min，有 2 例患者(13%)心率低于 50 次/min 而使用阿托品，心率变异指数均小于 A、B 两组(表 1)。

表 1　肌松拮抗剂使用后生命体征变化

	A 组	B 组	C 组
心率(次/min)			
给药前 2 min	76.20±8.39	74.69±6.78	76.98±8.31
给药后 2 min	89.96±14.69^{c}	81.64±5.98^{bd}	68.78±6.77^{ad}
5 min	82.64±10.99^{d}	78.81±9.52^{b}	70.18±9.88^{bd}
10 min	71.75±12.84	76.20±7.36^{b}	70.84±11.85^{d}
15 min	73.63±9.74	77.25±10.58^{b}	69.46±7.86^{d}
心率变异指数			
给药前 2 min	48.87±9.57	46.80±7.51	48.33±10.95
给药后 2 min	59.00±16.75^{c}	52.66±7.51^{d}	50.00±8.39^{b}
5 min	57.73±8.92^{c}	54.2±9.31^{bd}	50.87±11.15^{a}
10 min	59.40±7.76^{c}	53.53±7.78^{bd}	51.68±10.61^{a}
15 min	59.00±8.22^{c}	52.89±10.88^{ad}	49.22±8.03^{a}
收缩压(mmHg)			
给药前 2 min	127.65±31.16	119.66±37.31	124.65±29.67
给药后 2 min	141.74±26.32^{d}	121.87±26.76^{b}	119.81±32.64^{b}
5 min	132.47±21.09	117.64±30.12^{a}	123.22±28.71^{b}
10 min	124.62±27.37	120.76±23.18	121.69±24.44
15 min	118.98±35.52^{d}	124.87±22.79	118.86±26.51
ST 段(mm)			
给药前 2 min	-(0.2±0.9)	-(0.3±1)	-(0.1±0.4)
给药后 2 min	-(0.3±0.4)	-(0.2±0.7)	-(0.2±0.7)
5 min	-(0.5±1.1)	-(0.2±0.6)	-(0.2±0.5)
10 min	-(0.2±1.1)	-(0.3±0.5)	-(0.3±0.9)
15 min	-(0.4±0.9)	-(0.4±0.3)	-(0.3±0.6)
脉搏血氧饱和度(%)			
给药前 2 min	98.35±1.50	97.85±2.15	98.25±1.62
给药后 2 min	99.60±0.56	98.26±1.62	99.10±0.85
5 min	99.51±0.47	99.31±0.55	98.91±0.96
10 min	99.32±0.58	99.64±0.29	99.12±0.85
15 min	99.48±0.40	99.49±0.42	99.05±0.98
呼吸次数(次/min)			
给药前 2 min	19.85±2.78	18.85±3.97	20.35±5.21
给药后 2 min	25.73±3.92^{d}	21.32±4.26	23.26±3.87
5 min	26.34±4.23^{c}	20.69±6.83	22.98±5.21
10 min	21.45±3.21	19.87±5.21	23.69±6.21
15 min	21.30±3.85	23.69±5.25	24.26±4.85
脑电双频指数			
给药前 2 min	53.70±6.06	57.95±4.21	55.65±4.56
给药后 2 min	68.54±7.65^{d}	62.35±3.27^{b}	61.26±5.66^{b}
5 min	70.21±6.85^{d}	64.36±4.87^{bd}	62.37±4.35^{b}
10 min	71.30±8.96^{c}	63.78±6.32^{bd}	63.44±5.38^{bd}
15 min	73.99±6.87^{c}	62.51±5.31^{b}	65.1±3.39b^{d}

a：$P<0.01$，b：$P<0.05$，与同时间 A 组比较；c：$P<0.01$，d：$P<0.05$，与 2 min 前本组比较

3　讨论

随着社会的进步及人们生命质量的提高，老年手

术患者越来越多，且多有心肌缺血等合并症，如何在麻醉过程中控制及改善老年患者的心肌缺血，避免心肌梗死等严重心脏事件的发生一直是麻醉学探讨的热点，尤其是在麻醉的苏醒期，为了消除残余肌肉松弛剂的作用，常需使用肌肉松弛药的拮抗剂，国内传统的药物组合是使用新斯的明＋阿托品，新斯的明通过抑制胆碱酯酶活性从而使体内尤其是神经肌肉接头处乙酰胆碱数量增加，与非去极化肌松剂产生竞争性抑制（N样受体作用），阿托品用于拮抗新斯的明使用后的M样受体作用，但由于阿托品兴奋M_2受体作用过强引起心率的大幅度增快[2]，从而引起心脏舒张期缩短、心肌供血不足、心脏耗氧量增加，增加心绞痛甚至心肌梗死的风险[3]，而且由于阿托品与新斯的明的药效高峰不一致，常常产生快速心律失常后的心动过缓反应[4]，另外由于老年患者对非去极化肌松剂代谢缓慢，不使用肌松拮抗剂可能导致患者的肌松恢复延迟甚至再抑制，以至于多年来老年患者肌松拮抗剂的使用成为临床麻醉医师关心的问题。

盐酸戊乙奎醚是国家于1999年批准的一类新药，前期新药临床研究表明，其对M样受体各亚型有选择性作用，即对M_1、M_3受体选择性强，对M_2受体选择性较弱。因此，对心脏或神经元突触前膜M_2受体作用较轻，用药后不致引起心跳明显加速和其他一些不良反应。同时，能较好和较全面地减轻或消除乙酰胆碱对M和N受体引起的不利效应[5]。研究结果表明，使用盐酸戊乙奎醚复合新斯的明后，心率变异性明显减小，虽然心率有所减慢，但均在安全范围内（10次以内，50次/min以上），使用后也未发现明显的苏醒延迟的患者，反而减少了术后烦躁的发生率，说明盐酸戊乙奎醚复合新斯地明用于术后非去极化肌松剂的拮抗是安全有效的。

通过对阿托品和盐酸戊乙奎醚复合新斯的明对老年患者生命体征的影响比较，可以发现盐酸戊乙奎醚应用于老年患者尤其是合并心肌缺血的患者具有如下几方面的优势：首先盐酸戊乙奎醚复合新斯的明用于拮抗非去极化肌松剂的作用效果明确；其次，盐酸戊乙奎醚复合新斯的明时患者的心率变异性减小，从而减小了因心率突然变快而引起的心律失常及加重心肌缺血的可能，本研究未观察到类似于阿托品和新斯的明配伍时常发生的延迟性的心动过缓；第三，盐酸戊乙奎醚扩张支气管平滑肌的作用明显强于阿托品且作用持久，此点对老年患者尤其合并老慢支的患者更为有利；第四，盐酸戊乙奎醚一定的M_1样受体拮抗作用使患者处于轻度的镇静状态，减少了患者麻醉后烦躁的发生率，但是否会降低患者全麻后的苏醒质量尚需进一步观察。

总之，盐酸戊乙奎醚复合新斯的明用于拮抗去极化肌松剂的残余肌松作用是非常有效的，尤其在老年心肌缺血患者中应用可能对降低心肌缺血的风险有利，至于通过降低新斯的明用量、盐酸戊乙奎醚提前注射（如提前1～2 min）等方案是否可以使药物作用更为有效尚需进一步的探讨。

参考文献：

[1] PAUL M, KINDLER C H, FOKT R M, *et al*. Isobolographic analysis of non-depolarising muscle relaxant interactions at their receptor site [J]. Eur J Pharmacol, 2002, 438(1-2): 35-43.

[2] MILLER R D. Anesthesia(fifth edition)[M]. 北京：科学出版社(影印版), 2001: 469.

[3] DATTE J Y, YAPO P A, KOUAME-KOFFI G G, *et al*. Leaf extract of Caesalpinia bonduc Roxb. (Caesalpiniaceae) induces an increase of contractile force in rat skeletal muscle *in situ* [J]. Phytomedicine, 2004, 11(2-3): 235-241.

[4] 李 艳，周晓莉，王保国. 新斯的明和阿托品用于肌松拮抗时对血流动力学的影响[J]. 首都医科大学学报, 2003, 24(1): 67-70.

[5] 汤 宏，杨学权，贾小林. 麻醉前应用盐酸戊乙奎醚对心率和血压的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2004, 20(7): 433-435.

（编辑 栾 嘉）

参考文献中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中，引用英文文献的比例很高，但有不少作者将英、美人的姓名搞错，以至用光盘检索时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是：名-名-姓，“名”可以有1个、2个或3个，但“姓”只有1个。因此，从书籍或期刊中的姓名转录到文献时，要将次序调整为姓-名-名。姓是不可以简写的；“名”可以缩写，用第一个字母大写，不用缩写点。数据库在著录作者姓名时，已经调整为姓-名-名，可照录。

例如：John Quincy Public 写为 Public J Q

本刊编辑部