临床研究 文章编号:0253-3626(2009)03-0365-03

盐酸戊乙奎醚作为全麻术前用药对老年病人术后认知功能障碍的影响

吕文明,罗玉琳,郁 葱,张 青,陈思路
(重庆医科大学口腔医院麻醉科,重庆 400015)

【摘 要】目的:探讨盐酸戊乙奎醚(Pnehyclidine hydrochloride)作为全身麻醉术前用药对老年病人发生术后认知功能障碍(Post-operative cognitive dysfunction,POCD)的影响。方法:120 例,年龄 61 ~ 79 岁,ASA Ⅰ ~ Ⅲ级,择(限)期行颌面部外科手术患者。严格配对、随机分组为盐酸戊乙奎醚组(P 组)60 例和阿托品组(A 组)60 例。手术前一天用简易精神状态(Mini-Mental State,MMS)检测法对每一个病人进行评分并记录(M_0)。术前 30 min,经静脉推注盐酸戊乙奎醚(0.01 mg/kg)或阿托品(0.01 mg/kg)。术后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h 进行测试其认知功能,分别计为 M_1、M_2、M_3、M_4、M_5。MMS 评分低于 23 分或与 M_0 比较下降 2 分,均计为发生 POCD。M_0 低于 23 分的患者术前已存在认知功能障碍,不作为入选病例;超过术后 72 h 所发生的 POCD,不纳入实验记录。结果:两组患者的人口学特征、体检结果、基线情况(M_0)及术中监测结果均相近,无统计学差异($P>0.05$);两组病人发生 POCD 存在显著性差异($P<0.05$):P 组发生 POCD 有 27 例;A 组发生 POCD 有 11 例。结论:盐酸戊乙奎醚作为全麻术前药用于老年病人较阿托品更易引发 POCD,很有可能与其作用于大脑 M1 受体有关。作为全麻术前用药对老年患者术后认知功能的影响需进一步采用多中心、更大样本的临床研究来评定。

【关键词】盐酸戊乙奎醚;术后认知功能障碍;阿托品;术前用药;全麻
【中国图书馆分类法分类号】R782.05+4 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-03-13

Effect of pnehyclidine hydrochloride as premedication of general anesthesia on post-operative cognitive dysfunction of elderly patients

LV Wen-ming, et al
(*Department of Anesthesiology, College of Stomatology, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of pnehyclidine hydrochloride as premedication of general anesthesia on post-operative cognitive dysfunction (POCD) of elderly patients. *Methods*: 120 ASA class Ⅰ ~ Ⅲ patients, between 61 to 79 years old, scheduled for elective or deadline maxillofacial region surgery. All of 120 patients were strictly matched-pair and randomly divided into two groups with 60 cases receiving pnehyclidine hydrochloride in group pnehyclidine hydrochloride (group P) and 60 cases receiving atropine in group atropine (group A). A day before surgery, Mini-Mental State (MMS) detection method was used to score and record as M_0 for each patient. At preoperative 30 minutes, pnehyclidine hydrochloride (0.01 mg /kg) or atropine (0.01 mg /kg) was injected through vein. MMS scores were recorded at 6 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours, 72 hours after operation as M_1, M_2, M_3, M_4, M_5 respectively. If the MMS scores is lower than 23 points or drops 2 points with the M0 comparison, the patient was counted to have POCD. If M0 were less than 23, the preoperative existence of cognitive dysfunction, were not selected cases; POCD cases that happened beyond 72 hours, considered in the experiment that have little to do with premedication, were not brought into the statistical records. *Results*: The population characteristics, physical examination results, baselines (M_0) and intraoperative monitoring results in the two groups were similar and there were no significant differences ($P>0.05$). POCD patients in the two groups had significant difference ($P<0.05$). Group P had 27 of cases POCD patients; Group A had 11 cases of POCD patients. *Conclusion*: Pnehyclidine hydrochloride as a preoperative anesthesia drug for elderly patients triggered POCD more easily than atropine, and its role is likely on M_1 receptor in the brain. Therefore, effect of pnehyclidine hydrochloride as premedication of general anesthesia on cognitive dysfunction of elderly patients was judged by a multi-centre clinical study of more samples.

【Key words】Pnehyclidine hydrochloride; Postoperative cognitive dysfunction; Atropine; Premedication; General anesthesia

盐酸戊乙奎醚是具有较高选择性的抗胆碱类药物,作为术前用药的目的是为了减少唾液腺和气管黏膜腺体的分泌,它不增加心率,但具有较强的中枢镇静作用,在临床上已是广泛应用。POCD 是当前尚未解决的世界性难题之一,其确切的发病机制

作者介绍:吕文明(1977-),男,硕士,
研究方向:口腔颌面外科麻醉。
通讯作者:罗玉琳,女,教授,E-mail:Luoyulin89@sina.com。

还不清楚。POCD 发生的影响因素很多,临床试验表明围手术期的麻醉用药不能除外。本试验以术前药阿托品为对照来研究盐酸戊乙奎醚作为全麻术前药用于老年病人对 POCD 发生的影响,以期达到为临床合理用药提供资料的目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机双盲、配对设计实验。经医院伦理委员会批准,并获得病人及其家属书面知情同意书,选择全身麻醉下行颌面部恶性肿瘤、下颌骨折手术病人 120 例,年龄 61 ~ 79 岁,ASA Ⅰ ~ Ⅲ级。根据受教育程度分 4 个层次(文盲,小学文化,中学文化,大学及以上文化)。手术前一天用 MMS 检测法进行评分(记为 M_0)≥23 分者,无精神病史、无中枢神经系统疾病病史者纳入实验。按性别、病种、ASA 分级和文化层次相同,麻醉手术持续时间(预计相差小于 30 min)和年龄(相差小于两岁)进行严格配对、随机分为盐酸戊乙奎醚组(P 组,n=60)和阿托品组(A 组,n=60)。

1.2 麻醉方法

术前静脉推注盐酸戊乙奎醚 (0.01 mg/kg, 最大剂量 1 mg)或阿托品(0.01 mg/kg,最大剂量 0.5 mg)与咪达唑仑(0.04 mg/kg) 作为麻醉前用药。全麻诱导药物为舒芬太尼 0.4 μg/kg,异丙酚 1.5 ~ 2.0 mg/kg,阿曲库铵 0.5 mg/kg。经鼻气管内插管成功后行机械通气,潮气量 10 ml/kg,呼吸频率 12 次/分。术中吸入氧气、笑气(氧气 : 笑气 =1 : 1)和异氟醚(1 ~ 1.5 MAC),持续泵入丙泊酚和舒芬太尼,并间断静脉推注阿曲库铵来维持麻醉。术毕不使用任何麻醉药物拮抗剂。

1.3 术中生命体征监控

1.3.1 无创动脉血压 平均动脉血压维持在 75 ~ 90 mmHg,收缩压 100 ~ 120 mmHg。

1.3.2 心率 55 ~ 80 次/min。

1.3.3 脉搏血氧饱和度(SpO_2) 术中注意氧供,使 SpO_2 始终保持在不低于 92%,并进行血气分析。

1.3.4 体温 术中调整手术室温度和静脉输入液体的温度,使病人腋窝体温保持在 36.0℃ ~ 36.5℃。

1.4 术后 POCD 检测与观察

术后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h 用 MMS 检测法测试其认知功能,分别计为 M_1,M_2,M_3,M_4,M_5。MMS 评分低于 23 分或与 M_0 比较下降 2 分,均作为发生 POCD,记为阳性病例,否则作为阴性病例来统计;若临床观察到病人已出现躁动、瞻妄、幻觉、精神错乱、治疗不配合、记忆障碍等,而不能进行测试的则直接记为阳性病例。超过术后 72 h 所发生的 POCD,本实验认为与术前用药的关系不大,不纳入实验记录。

1.5 统计学方法

采用 SPSS11.5 软件包进行统计分析。计量资料符合正态分布的用均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料采用配对四格表资料的 χ^2 检验,$P<0.05$ 将被认为所检验的差异有显著性。

表 1 2 组病人的基本情况比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	例 数	年 龄(岁)	体 重(kg)	基线情况(M_0)
P 组	60	69.3 ± 4.2	54.5 ± 7.2	26.9 ± 2.1
A 组	60	68.1 ± 3.7	57.8 ± 8.9	26.4 ± 2.3

2 结 果

2.1 2 组病人的基本情况

本实验入选病人 120 例,其中 P 组和 A 组各为 60 例。两组患者入选时严格执行了纳入标准和配对原则,两组患者的人口学特征、体检结果、基线情况(M_0)均相近,无显著性差异($P>0.05$)(表 1)。

2.2 2 组病人的术中监测情况

两组病人在麻醉中有创平均动脉血压、心率、脉搏血氧饱和度(SpO_2)和体温的检测值,先就各个病人在整个麻醉中分别求得平均值,再将求得的平均值再在组间分别求出平均值;术中失血量、麻醉持续时间分别在组间求得平均值。监测并计算的结果见表 2。统计学分析各指标在组间均无显著性差异($P>0.05$)。

表 2 2 组病人的术中监测情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	平均动脉血压(mmHg)	心率(次/min)	体 温(℃)	SpO_2(%)	麻醉持续时间(h)	术中失血量(ml)
P 组	81.4 ± 6.3	71.1 ± 8.6	97.3 ± 2.2	36.5 ± 0.4	5.1 ± 1.3	425.7 ± 78.3
A 组	79.8 ± 7.1	69.5 ± 11.2	97.1 ± 2.7	36.3 ± 0.2	5.2 ± 1.0	417.2 ± 33.6

2.3 2 组病人术后发生 POCD 情况

实验结果显示,P 组发生 POCD 的病人有 27 人;A 组发生 POCD 的病人有 11 人。采用配对四格表资料的 χ^2 检验,两组病人发生 POCD 存在显著性差异($P<0.05$),与 A 组比较 P 组更易导致 POCD 的发生(表 3)。

表 3 2 组病人术后发生 POCD 情况(例)

P 组	A 组		合 计
	阳 性	阴 性	
阳 性	9	18	27*
阴 性	2	31	33
合 计	11	49	120

与 A 组比较,*$P<0.05$

3 讨 论

1955 年,Bedford 首次报道老年病人在全麻手术后出现痴呆的病例，至今已过去半个多世纪了，对 POCD 的研究取得了一定的进展,但是,POCD 发生的确切机制仍未明确。目前的研究认为,围手术期麻醉和手术的诸多因素、病人的年龄和文化程度、病人的基础疾病和精神状态都可能导致 POCD 的发生。更深入的研究认为,POCD 是在老年病人中枢神经系统退化的基础上，由手术和麻醉诱发,多种因素联合作用所致的神经功能减退,涉及到中枢神经系统、内分泌和免疫系统的紊乱。本研究探讨盐酸戊乙奎醚作为老年病人全麻术前用药,阐述毒蕈碱型胆碱能受体(M 受体)参与老年人全麻后发生 POCD 的机理。

术后谵妄是 POCD 的一种表现形式,它常发生于术后早期，目前认为是一种急性器质性脑综合征，主要表现为短暂的精神和认知方面的变化,比如明显的情绪波动、认知功能损害和间隙的焦虑抑郁症等。术前用药与术后谵妄的相关性较大,现已证实极低浓度的麻醉药物残余就可以影响神经功能。抗胆碱能药物与术后早期认知功能障碍有关,该类药物导致与剂量相关的认知损害,Feldman 等[1]的研究证实了这一点。MMS 检测法是通过询问病人 11 个不同的问题,对认知障碍的评估予以量化的一种筛查方法,它注重精神功能的认知方面,而将病人的情绪和异常的精神经历对于得分的影响排除,使检测的得分对于如实反映病人的认知功能有较高的可信性、对于术后谵妄的检测也有较高的可靠性,且易于实施。所以,本实验采用 MMS 检测法对病人术后 72 h 内的精神和认知功能进行检测。

本实验结果表明,与阿托品组比较,盐酸戊乙奎醚组发生 POCD 的病人明显增加,这提示盐酸戊乙奎醚较阿托品更易导致 POCD 的发生。盐酸戊乙奎醚是具有较高选择性的莨菪类抗胆碱药,它对毒蕈碱型胆碱能受体(M 受体)亚型——M_1、M_3 有较强的作用,对 M_2 无明显作用;而阿托品对 M 受体各亚型有广泛的作用,从而产生一系列抗胆碱作用。M_1 受体主要分布在中枢神经系统,M_2 受体主要分布于心肌和心脏传导系统,M_3 受体主要分布在平滑肌和腺体[2]。有研究认为 M 受体亚型在脑中分布具有区域特异性，其中 M_1 受体在脑内分布广泛，以新皮质、海马和纹状体居多,这种分布特异性强烈提示 M1 受体亚型在认知功能中的重要性[3]。中枢 M 受体信号转导系统改变主要体现在二个途径:肌醇磷脂信号转导途径和腺苷酸环化酶信号转导途径。M 受体与 G 蛋白的偶联,尤其是 M_1 受体与 Gq/11 蛋白偶联,是肌醇磷脂信号转导途径的重要环节。偶联能力的减弱或阻断,直接影响下游信号分子 PLC 的激活,进而影响整个转导通路。Bymaster 等[4]通过对野生型小鼠进行实验结果显示，毒蕈碱 M_1 受体活化小鼠皮层及海马区的磷酸肌醇水解,这与 M_1 受体在调节认知上的作用相一致。在认知功能障碍性疾病中,其受体后信号系统的变化至少涉及受体与 G 蛋白的偶联能力、G 蛋白的变化、第二信使分子及其下游信号分子以及激酶等关键环节。抗胆碱药物容易透过血脑屏障,作用于中枢突触后膜 M_1 受体,造成 M_1 受体与抑制性 Gq/11 蛋白信号系统脱耦联,干扰了肌醇磷脂信号转导途径,从而有可能导致病人的认知功能发生异常。由于盐酸戊乙奎醚较阿托品对 M_1 受体的选择性更高和作用更强,其半衰期也是阿托品的 2.5 倍。因此,盐酸戊乙奎醚导致 POCD 的较高发生率可能与其选择性地、较强地和长时程地作用于中枢 M_1 受体有关。现已证明盐酸戊乙奎醚具有较强的中枢镇静作用,也是与其作用于中枢 M_1 受体有关[5]。

综上所述,目前对老年患者发生 POCD 的病因尚不完全确定,大多数认为是在中枢神经系统衰老的基础上由麻醉和手术诱发的神经功能减退,致使认知功能下降而造成的。影响 POCD 发生的因素很多,术前用药也不能除外。本实验表明,盐酸戊乙奎醚作为全麻术前用药较阿托品更易造成老年患者发生 POCD，这可能与其较强地选择性地长时程作用于中枢 M_1 受体有关。其临床上作为全麻术前用药对老年患者术后认知功能的影响需进一步采用多中心、更大样本的临床研究。

参 考 文 献

[1] Feldman SA. A comparative study of four premedications[J]. Anesthesia, 1993, 18(6): 169-184.

[2] 陆 敏. 毒蕈碱受体亚型定量分布研究进展[J]. 国外医学放射医学核医学分册, 1993, 17(3): 124-128.

[3] Muller WE, Stoll L, Schubert T, et al. Central cholinergic functioning and aging[J]. Acta Psychiatr Scand SuPPl, 1991, 366(5): 34-39.

[4] Bymaster F P, Cartel P A, Yamada M, et al. Role of specific mus-carinic receptor subtypes in choliner parasympathomimetic responses[J]. in vivo phosphoinositide hydrolysis, and pilocarpine-induced seizure. activity [J]. Eur J Neurosci, 2003, 17(7): 1403-1410.

[5] 武 涛. 世界首创的新型抗胆碱药—长托宁(盐酸戊乙奎醚注射液)[J]. 中华临床医学卫生杂志, 2007, 5(4): 30-33.

(责任编辑:关蕴良)