

不同剂量盐酸戊乙奎醚对患者术后认知功能的影响分析

刘 杨¹, 张继刚², 胡玉萍¹, 惠康丽¹, 李伟彦^{1△} (1. 南京军区南京总医院麻醉科, 南京 210002; 2. 解放军第 454 医院麻醉科, 南京 210002)

【摘要】 目的 分析不同剂量盐酸戊乙奎醚对患者术后认知功能的影响程度。**方法** 将 200 例外科手术患者随机分为 A、B、C、D、E 组, 每组各 40 例患者, 麻醉前盐酸戊乙奎醚注射液的注射剂量分别为 0.020、0.017、0.014、0.011、0.008 mg/kg。比较各组患者术前和术后 3 d 简单智力状态检查表(MMSE)评分, 术后认知功能障碍与谵妄发生率, 以及药物注射后的口干情况。**结果** 术后 3 d MMSE 评分由高到低依次为 E、D、C、B、A 组, 其中 C、D、E 组术后 3 d 与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后认知功能障碍与谵妄的发生率由高到低依次为 A、B、C、D、E 组。盐酸戊乙奎醚注射后 10、20、30 min, 口干评分由高到低依次为 A、B、C、D、E 组, 且随着时间的延长, 患者的口干程度逐渐增高。**结论** 在一定剂量范围内使用盐酸戊乙奎醚, 可以发挥良好的效果, 有助于降低术后认知功能障碍的发生率。

【关键词】 盐酸戊乙奎醚; 认知功能障碍; 谵妄

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)18-2537-02

Influence of penheyclidine hydrochloride on postoperative cognitive function LIU Yang¹, ZHANG Ji-gang², HU Yu-ping¹, HUI Kang-li¹, LI Wei-yan^{1△} (1. Department of Anesthesiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Area Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. Department of Anesthesiology, the 454th Hospital of People's Liberation Army, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

【Abstract】 Objective To analyze the influence of different dosage of penheyclidine hydrochloride on postoperative cognitive function. **Methods** A total of 200 patients receiving operation treatment were enrolled and randomly divided into A, B, C, D and E group (200 cases for each group), receiving injection of penheyclidine hydrochloride at dosage of 0.020, 0.017, 0.014, 0.011 and 0.008 mg/kg. Preoperative and three-day postoperative Mini Mental State Examination (MMSE) scores, incidence rate of postoperative cognitive dysfunction and delirium, and thirst condition after injection were compared. **Results** Three-day postoperative MMSE scores decreased in the order of E, D, C, B and A group, and in C, D and E group, the differences of MMSE scores detected preoperatively and three-day postoperatively were not significant ($P>0.05$). Incidence rates of postoperative cognitive dysfunction and delirium decreased in the order of A, B, C, D and E group. 10, 20 and 30 min after injection of penheyclidine hydrochloride, xerostomia score decreased in the order of A, B, C, D and E group, and with prolongation of time, the degree of xerostomia gradually increased in each group. **Conclusion** Application of penheyclidine hydrochloride at dosage of a certain range could reduce the incidence rate of postoperative cognitive dysfunction.

【Key words】 penheyclidine hydrochloride; cognitive dysfunction; delirium

手术有可能导致患者出现记忆力减退以及抽象思维、定向力障碍等, 严重时可能导致社会活动能力障碍, 称为术后认知功能障碍^[1]。已有动物实验与临床研究证实, 术后认知功能障碍与麻醉时使用的盐酸戊乙奎醚剂量有关^[2-6]。本研究以 200 例外科手术患者作为临床研究对象, 分析了不同剂量盐酸戊乙奎醚对患者术后认知功能的影响, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 2 月至 2013 年 3 月南京军区南京总医院外科收治的手术患者 200 例, 男 101 例、女 99 例, 年龄 52~79 岁, 平均 (63.2±4.7) 岁, 体质量 51~79 kg, 平均 (66.3±4.3) kg。将 200 例患者随机分为 A、B、C、D、E 组, 每组 40 例患者。排除存在下列情况的患者: 肾功能障碍、青光眼、胆碱类药物过敏、中枢神经系统性疾病、重要器官器质性病变。所有患者均自愿参加本次研究, 并签署知情同意书。本研究得到南京军区南京总医院伦理委员会论证和批准。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 所有患者在手术前 8 h 禁水、禁食, 进入手

术室后立即开放静脉通路, 同时监测患者生命体征。麻醉前 30 min 给予各组患者不同剂量的盐酸戊乙奎醚注射液 (成都力思特制药股份有限公司生产, 国药准字 H20051948)。A、B、C、D、E 组患者静脉注射盐酸戊乙奎醚注射液剂量分别为 0.020、0.017、0.014、0.011、0.008 mg/kg。麻醉诱导: 咪达唑仑 0.04 mg/kg, 丙泊酚 1.5 mg/kg, 舒芬太尼 0.4 μg/kg, 罗库溴铵 0.9 mg/kg。麻醉维持: 丙泊酚联合雷米芬太尼靶控输注, 血浆靶浓度初始水平分别设为 4 μg/mL 和 6 ng/mL。术中脑电双频指数 (BIS) 水平控制在 40~60, 根据 BIS 水平与血流动力学参数调节靶控输注浓度, 间断给予顺式阿曲库铵 0.03 mg/kg。术毕静脉注射芬太尼 0.05 mg、昂丹司琼 8 mg, 并给予新斯的明 1 mg、阿托品 0.5 mg。

1.2.2 观察指标 采用视觉模拟评分 (VAS 评分) 评价患者在盐酸戊乙奎醚注射前及注射后 10、20、30 min 时的口干程度, 最低分为 0 分, 最高分为 10 分。于术前和术后 3 d 采用简单智力状态检查表 (MMSE) 测量患者的智力状态, 测量项目包括语言能力、记忆力、计算力、即刻注意力、时间和空间定向力,

满分为 30 分。MMSE 得分 27~30 分判为正常,MMSE 得分小于 27 分判为认知功能障碍。采用精神错乱评估法评价患者在术后拔管 10 min 时的谵妄情况。诊断标准如下:(1)精神状态突然发生改变;(2)注意力无法集中;(3)思维缺乏条理性;(4)出现警醒、昏睡、嗜睡、昏迷等意识状态。同时满足(1)(2)(3)或(1)(2)(4)即可诊断为谵妄^[7]。

1.3 统计学处理 采用 Microsoft Excel 2003 软件建立数据库,采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料比较 5 组患者性别、年龄及体质量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)
A 组	40	19/21	63.7±4.2	67.1±3.6
B 组	40	21/19	62.6±4.1	66.7±4.1
C 组	40	21/19	64.2±4.3	67.2±4.0
D 组	40	20/20	63.9±4.2	65.9±3.9
E 组	40	20/20	63.6±4.4	66.9±4.8

2.2 MMSE 评分比较 5 组患者术前 MMSE 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 3 d 测量时,MMSE 评分由高到低依次为 E、D、C、B、A 组,其中 A 组和 B 组术前与术后 3 d MMSE 评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$),C、D、E 组术前与术后 3 d MMSE 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 MMSE 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	<i>P</i>
A 组	40	28.3±3.4	24.9±3.1	<0.05
B 组	40	27.9±3.5	26.2±3.2	<0.05
C 组	40	28.4±3.2	27.1±3.5	>0.05
D 组	40	28.1±3.3	27.9±3.8	>0.05
E 组	40	27.7±3.6	28.2±4.0	>0.05

2.3 术后认知功能障碍与谵妄发生率比较 A 组术后认知功能障碍与谵妄发生率最高,其余各组按由高到低依次为 B、C、D、E 组,且比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 术后认知功能障碍与谵妄发生率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	认知功能障碍	谵妄
A 组	40	13(32.5)	8(20.0)
B 组	40	11(27.5)	3(7.5)
C 组	40	6(15.0)	2(5.0)
D 组	40	3(7.5)	2(5.0)
E 组	40	1(2.5)	0(0.0)

2.4 口干程度比较 5 组注射盐酸戊乙奎醚前口干程度评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。注射盐酸戊乙奎醚后 10、20、30 min,A 组口干程度评分最高,其余各组评分由高到低依次为 B、C、D、E 组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且

随着时间的延长,各组患者口干程度评分逐渐增高($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 口干程度评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	药物注射前	药物注射后		
			10 min	20 min	30 min
A 组	40	2.8±0.7	4.5±1.2	6.0±1.8	6.8±2.3
B 组	40	2.9±0.9	4.2±1.0	5.7±1.6	6.1±2.0
C 组	40	2.7±0.8	3.7±1.0	5.1±1.6	5.7±1.9
D 组	40	2.8±0.9	3.2±1.0	4.5±1.0	5.0±1.6
E 组	40	2.9±0.9	3.1±0.9	4.0±1.0	4.3±1.3

3 讨 论

麻醉前用药可以提高手术质量、降低患者心理负担,使患者的情绪更加镇静。有研究表明,术后认知功能障碍的发生与中枢神经乙酰胆碱功能减退有关^[8]。盐酸戊乙奎醚作为一种抗胆碱药物,对 M1 和 M3 受体具有高选择性,但对于 M2 受体没有活性,因此对心率无影响。盐酸戊乙奎醚可阻断胆碱受体,影响大脑颞叶的海马结构,而海马结构与记忆、学习能力有着密不可分的联系。此外,由于胆碱受体被抑制,导致注射盐酸戊乙奎醚后,患者极易产生口干的感觉。国内学者也发现,在手术前使用盐酸戊乙奎醚,在维持血流动力学稳定性的同时,可长时间地抑制腺体的分泌功能^[9-10]。盐酸戊乙奎醚可使患者在术中的血压保持相对稳定的状态,也有利于保持血氧分压,降低了血压与血氧分压波动对患者认知功能的影响。然而,盐酸戊乙奎醚的使用剂量过低,不能很好地抑制腺体的分泌,剂量过高则可能增加患者发生术后认知功能障碍和谵妄的可能。因此,确定合适的使用剂量是避免患者发生术后认知功能障碍的关键。

本研究结果显示,麻醉前应用的盐酸戊乙奎醚剂量越大,患者术后 MMSE 评分越不理想,但是如果将剂量控制在一定范围内,对患者的术后认知功能影响不大。麻醉前使用盐酸戊乙奎醚可导致患者产生口干的感觉,且剂量越大,口干的程度越高。这也证实了盐酸戊乙奎醚对渴觉中枢的作用。本研究中,C、D、E 组患者术前与术后认知功能评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),故笔者认为盐酸戊乙奎醚的剂量宜为 0.008~0.014 mg/kg。

综上所述,在一定剂量范围内使用盐酸戊乙奎醚,可以发挥良好的效果,有助于降低术后认知功能障碍的发生率。

参考文献

[1] 李世杰. 不同剂量盐酸戊乙奎醚对老年患者术后认知功能的影响[J]. 当代医学,2012,18(15):145-146.
[2] 王婷婷,丁明,付春兰. 不同剂量的盐酸戊乙奎醚对大鼠认知功能的影响[J]. 中国现代医生,2012,50(25):5-6.
[3] Ontl T,Xing Y,Bai L,et al. Development and aging of N-methyl-D-aspartate receptor expression in the prefrontal/ frontal cortex of mice[J]. Neuroscience,2004,123(2):467-479.
[4] 郭春年,夏晓琼,夏书江. 不同剂量盐酸戊乙奎醚对患者术后认知功能的影响[J]. 皖南医学院学报,2010,29(2):149-150.
[5] 疏树华,柴小青,周玲,等. 不同剂量盐酸戊乙奎醚对老年患者术后早期认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2013,29(1):28-30.
(下转第 2540 页)

表 3 出生后 6 个月儿心量表评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

分组	<i>n</i>	儿心大动作	儿心精细动作	儿心适应能力	儿心语言	儿心社交能力
对照组	110	90.67±4.80	88.05±4.79	88.85±5.03	88.10±5.29	87.34±5.67
研究组	103	85.36±5.39	83.82±5.30	83.72±5.67	83.54±5.24	83.78±5.65
<i>t</i>	—	7.58	6.11	6.99	6.31	4.58
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:—表示无数据。

3 讨 论

高危因素在胎儿发育过程中极易导致严重畸形、胎儿宫内窘迫、窒息、早产等,影响新生儿早期神经发育。有研究显示,高危儿早期神经系统发育异常发生率明显高于健康儿^[4-5]。高危儿早期神经系统发育异常表现在患儿 1~2 岁才会出现,但在此之前,高危儿 NBNA 评分、CDCC 评分(MDI 和 PDI 评分)及儿心量表评分已与健康儿处在明显的差异^[6]。新生儿自出生后,其五官(视觉、听觉、触觉、味觉、嗅觉器官)不断受到外界因素的刺激,使其大脑在各种刺激下不断进行适应性、大运动、精细动作、语言、个人社交行为等方面的发育。研究证实,新生儿的大脑具有再生可塑性,即结构和功能重建功能,早期神经系统发育异常可通过规范化的干预得以恢复^[7-9]。中国每年出生的高危儿在所有新生儿中所占比例高达 6%,而多数 Apgar 评分正常或轻度异常的高危儿在首诊时极易因症状不明显而被忽视^[2-3]。然而,由于高危因素的存在,各种异常情况在新生儿出生后逐渐出现,特别是早期神经系统发育异常,如不能及时发现和干预,有可能导致永久性的后遗症,影响其以后的生活质量^[7-8],因此,本研究主要针对存在高危因素的出生情况良好的新生儿进行分析,结果发现,存在高危因素的新生儿,无论出生情况如何,与健康儿均存在神经系统发育状况的差异。此种早期发育差异对新生儿以后的智力发育是否有影响及影响大小,本研究尚无法提供依据,但考虑到高危因素所带来的影响,笔者认为在高危儿 1~2 岁时出现智力发育异常的风险极大。因此,对高危儿的随访观察应延续至学龄期、青春期,甚至成人期。

本研究所采用的 NABA 评分是以新生儿行为估价评分(NBAS 评分)为基础所建立的评分方法^[10]。NABA 评分避免了 NBAS 评分操作复杂,耗时长,评分和分析方法不易掌握等缺点,信度和效度均较为可靠。CDCC 及 NABA 评分与其他可用于新生儿发育评估的方法相比,不仅测评结果更加准确,而且操作更加简单。CDCC 评分是以 Beley 量表为基础,根据中国儿童特点所建立的评分方法,因而更符合中国儿童的实际情况,其信度和效度较高,测评所需时间则更短。CDCC 评分方法采用的测试用品丰富,能提高儿童的兴趣,使其能够更好地配合测试,其智力潜能也能更好地表现出来,测评结果准确性也达到有效提高。因此,本研究所采用各种测评方法适用于国内新生儿的发育评估,而且测评方法较为简单,测评结果可

信度较高,适合国内医疗机构广泛应用。

参考文献

[1] Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity[J]. Pediatrics, 2013, 131(1): 189-195.

[2] 何平,唐正芬,张琼. 新生儿黄疸对婴儿神经系统发育远期影响及早期干预研究[J]. 昆明医科大学学报, 2005, 26(1): 42-46.

[3] Forrester KR, Keegan KM, Schmidt JW. Neurological impairment in a surviving twin following intrauterine fetal demise of the co-twin; a case study[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2013, 6(1): 83-88.

[4] 陈昌辉,吴青,李茂军. 新生儿黄疸的诊治及其相关问题[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(14): 1132-1136.

[5] 安涛,郭晓清,王航雁,等. 新生儿期干预对早产儿神经系统发育效果的评价[J]. 中国组织工程研究, 2005, 9(19): 183-185.

[6] 田林瑞,张爱国,徐月娥. 早期干预对新生儿高胆红素血症预后的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(6): 472-473.

[7] 赵洪祖,袁兰花,王芳,等. 不同药物行全麻剖宫产对新生儿 Apgar 评分及神经行为的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(8): 636-637.

[8] 文琼仙,韦定敏. 早期干预对极低出生体重儿远期预后的影响[J]. 华夏医学, 2012, 25(4): 581-583.

[9] 王容,凡伟,刘振寰. HCMV 宫内感染对新生儿行为神经发育影响的研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(26): 4310-4312.

[10] 谢晓梅,梁勇. 高胆红素血症新生儿神经行为评估与听觉功能分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(5): 409-412.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-04-13)

(上接第 2538 页)

[6] 疏树华,潘建辉,方才,等. 术前应用戊乙奎醚对老年病人术后早期认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(8): 658-660.

[7] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients; validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-icu)[J]. JAMA, 2001, 286(21): 2703-2710.

[8] 曾因明,邓小明. 米勒麻醉学[M]. 6 版. 北京:北京大学医学出版社, 2006: 679.

[9] 章小山. 戊乙奎醚和阿托品用于老年全麻手术患者的临床观察[J]. 河南职工医学院学报, 2011, 23(2): 172-173.

[10] 杨第一,刘国良. 盐酸戊乙奎醚在急诊剖宫产术中的效果观察[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(6): 524-525.

(收稿日期:2013-12-22 修回日期:2014-04-13)