

· 论 著 ·

盐酸戊乙奎醚作为体外循环术前用药对认知功能障碍的影响

唐 希, 鲁开智[△]

(第三军医大学西南医院麻醉科, 重庆 400038)

摘要:目的 观察盐酸戊乙奎醚用于体外循环心肺转流术(CPB),对心脏瓣膜置换患者术后认知功能障碍(POCD)的影响。方法 根据简易精神状态(MMS)检测法评分对 2009 年 1~9 月 40 例心功能 2~3 级行心脏瓣膜置换的患者进行评价。随机分为盐酸戊乙奎醚组(P 组)、空白组(C 组),两组分别于麻醉诱导前 30 min 肌肉注射盐酸戊乙奎醚注射液 0.015 mg/kg,生理盐水 1 mL。分别于气管插管后即刻(T1)、体外循环转机 5 min 后(T2)、体外循环低温恒温期(T3)、体外循环结束后 5 min(T4)、手术结束后 5 min(T5)、术后 6 h(T6)、术后 12 h(T7)、术后 24 h(T8)、术后 48 h(T9)共 9 个时间点进行动、静脉血气分析及血浆 S100 β 蛋白浓度测定。结果 (1)两组患者的人口学特征、体检结果、基线情况(M0),以及 CPB 时间、主动脉阻断时间差异均无统计学意义($P>0.05$)。(2)颈内静脉血氧饱和度(SjvO₂)、脑氧代谢率(CERO₂)比较:T2 时各组 SjvO₂ 均下降,CERO₂ 上升,T4 时改变显著。各时间点 P 组 SjvO₂ 高于 C 组,CERO₂ 低于 C 组,T8 时已接近 T1 水平;C 组 T9 时仍明显低于 T1 水平($P<0.05$)。(3)S100 β 蛋白浓度比较:T2 时各组浓度均上升,P 组于 T4 时达峰值,C 组于 T5 时达峰值($P<0.05$)。(4)P 组患者 POCD 发生率明显低于 C 组($P<0.05$)。结论 盐酸戊乙奎醚能较好的维持心脏瓣膜置换患者术中脑氧供需平衡,降低血清中 S100 β 蛋白浓度,减少脑组织损伤,能有效降低 POCD 的发生率。

关键词:盐酸戊乙奎醚;术后认知功能障碍;S100 β 蛋白;体外循环心肺转流术

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.025

中图分类号:R749.5;R654.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)17-2304-03

Effect of penehyclidine hydrochloride as preoperative medication in extra corporeal circulation on cognitive dysfunction

TANG Xi, LU Kai-zhi

(Department of Anesthesia, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of penehyclidine hydrochloride on cerebral ischemia-reperfusion injury and post operative cognitive dysfunction(POCD) in the patients undergoing valve replacement during cardiopulmonary bypass. **Methods** A total of 40 patients aged 15-55 years with cardiac function 2-3, received heart valve replacement from January 2009 to September 2009 were selected according to the mini-mental status (mini-mental state, MMS) detection. The patients were randomly divided into two groups ($n=20$). The patients in penehyclidine group (P group), and the control group (group C) received penehyclidine hydrochloride 0.015 mg/kg, normal saline 1 mL intramuscular injection respectively at 30 min before induction. The blood samples were taken from internal jugular vein and arterial radialis after trachea cannula immediately, 5 min after CPB, during cooling stability stage, 5 min after the end of CPB, and 5 min, 6, 12, 24, 48 h after the end of operation, and remarked from T1 to T9 respectively. Then, the blood gas analysis and plasma S100 β protein concentration were determined. **Results** (1) In two groups the special demographic, physical examination results and the baseline (M0) results, and CPB time, aortic cross-clamping time had no statistically significant difference ($P>0.05$); (2) The comparison of SjvO₂, CERO₂: the level of SjvO₂ decreased, CERO₂ increased at T2 in each group, and changed significant at T4. The SjvO₂ in P group was higher as well as CERO₂ was lower than each time point ($P<0.05$). And the two indexes got close between T1 and T8; while it was significantly lower than T1 at T9 in C group ($P<0.05$). (3) The comparison of S100 β protein concentration: the protein concentration increased at T2 in each group, reached the peak at T4 in P group, while at T5 in C group. (4) The incidence of POCD in P group was significantly lower than that in group C ($P>0.05$). **Conclusion** The penehyclidine hydrochloride has better effect in maintenance cerebral oxygen balance in the patients with heart valve replacement surgery, decreases serum S100 β protein content, and alleviates brain tissue injury, also reduces the incidence of POCD.

Key words: penehyclidine hydrochloride; POCD; S100 β protein; cardiopulmonary bypass

术后认知功能障碍(post operative cognitive dysfunction, POCD)是指麻醉和手术后出现的记忆能力下降、注意力不能集中等认知功能改变,严重者还会出现人格和社会行为能力下降。体外循环心肺转流术(cardiopulmonary bypass, CPB)后由脑损伤造成的神经精神功能紊乱一直是影响外科手术效果的重要问题^[1]。盐酸戊乙奎醚(Penehyclidine hydrochloride)是一种能透过血脑屏障的 M 型胆碱能受体阻滞剂,作为麻醉术前常规用药,具有明显改善微循环、减少氧自由基,已被证明具有

多种脏器的保护作用,但是否影响心脏瓣膜置换患者 POCD 的发生率还未见报道。本实验用生理盐水作为对照,用以评价盐酸戊乙奎醚在心脏瓣膜置换术患者对 POCD 发生率的影响,以期达到为临床合理用药提供依据的目的。

1 资料与方法

1.1 实验仪器与药品 Drager Fabius GS 麻醉机、Sams8000 型体外循环机、TERUMO 成人型人工膜肺、迈瑞公司 PM-9000 Express 多参数监护仪、EG7 型血气分析仪、S100 β 蛋白

[△] 通讯作者,电话:13608380096;E-mail:lukaizhi@163.com。

ELISA 试剂盒及盐酸戊乙奎醚注射液等。

1.2 病例选择与分组 选择 2009 年 1~9 月于西南医院择期行二尖瓣置换术(MVR)、主动脉瓣置换术(AVR)或双瓣膜置换术(DVR)患者,排除有严重脏器合并症者。于手术前 1 d 用简易精神状态(mini-mental state, MMS)检测法对每例患者进行评分并记录基线情况(M0)。术后 12、24、48、72 h 进行测试其认知功能,分别计为 M1、M2、M3、M4。MMS 评分低于 23 分或与 M0 比较下降 2 分者均计为发生认知功能障碍。M0 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。

所有入选患者均知情同意,共计 40 例,其中男 23 例,女 17 例;年龄 15~55 岁,ASA 分级 II~III 级。随机分为两组:盐酸戊乙奎醚组(P 组)、空白组(C 组),每组 20 例。两组分别于麻醉诱导前 30 min 肌肉注射盐酸戊乙奎醚 0.015 mg/kg、生理盐水 1 mL。于 9 个时间点,即气管插管后,体外循环转机 5 min 后,体外循环低温恒温期,体外循环结束后 5 min,手术结束后 5 min,术后 6、12、24、48 h,分别标记为 T1~9,采集静脉血(颈内静脉球部置管)和动脉血(桡动脉置管)进行动、静脉血气分析及血浆 S100 β 蛋白浓度测定,

1.3 麻醉方法与术中监测 患者麻醉诱导前分别给予肌肉注射盐酸戊乙奎醚 0.015 mg/kg、生理盐水 1 mL。静脉注射咪达唑仑、芬太尼、丙泊酚、维库溴铵常规麻醉诱导,气管插管后行左桡动脉穿刺、右侧锁骨下静脉穿刺及右侧颈内静脉逆行穿刺置管。麻醉维持采用吸入 1%~3%七氟烷,靶控输注瑞芬太尼 2~4 ng/mL、异丙酚 3 μ g/mL,间歇注入维库溴铵维持肌松。

1.4 CPB 方法 静脉注射肝素 4 mg/kg 后开始体外循环,采用 Sams8000 型体外循环机,TERUMO 成人型人工膜肺,非搏动性灌注,保持灌注流量(Q)2.0~2.4 L/(m²·min)或 50~60 mL/(kg·min)以上,吸氧浓度为 80%~90%,氧流量为 1.5~2 L/min,维持平均有创动脉压(MAP)45~70 mm Hg。预充液为血定安和勃脉力,血液稀释度控制红细胞比容(HCT)在 0.20~0.25;pH 处理采用 α 稳态。根据激活全血凝

固时间(ACT)结果加入鱼精蛋白拮抗。使用 Sams 变温水箱控制体温,降温速度为 0.5~1.0 $^{\circ}$ C/min,复温速度为 1 $^{\circ}$ C/3~5 min。

1.5 标本采集及 S100 β 蛋白测定 分别于上述 9 个时间点抽取动脉血及颈内静脉球部血液各 3 mL,其中 1 mL 行血气分析,记录每个时间点的动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、动脉血血红蛋白以及相应时间点的颈内静脉血氧分压(PjvO₂)、颈内静脉血氧饱和度(SjvO₂)和静脉血血红蛋白。根据 Fick 原理计算脑动、静脉血氧浓度差(AVDO₂)和脑氧代谢率(CERO₂)。另 2 mL 血液 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液,-80 $^{\circ}$ C 保存待测 S100 β 蛋白浓度(ELISA 法)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS12.0 统计软件包完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况比较 两组患者的人口学特征、体检结果及 M0 情况,以及 CPB 时间、主动脉阻断时间差异均无统计学意义($P > 0.05$);各组患者术中血流动力学变化即 MAP、中心静脉压(CVP)等方面差异也无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 脑氧供需平衡比较 T2 时刻各组 SjvO₂ 开始下降,CE-RO₂ 开始上升,T4 时变化最明显($P < 0.05$)。T5 时各组观测值逐渐变化,P 组于 T8 时接近 T1 水平($P > 0.05$),C 组于 T9 时仍明显低于 T1 水平($P < 0.05$)。各时间点 P 组 SjvO₂ 高于 C 组,CERO₂ 低于 C 组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 S100 β 蛋白浓度比较 P 组 S100 β 蛋白浓度于 T2 时开始上升,T4 时达到高峰,T5 时浓度逐渐降低,T9 时仍高于 T1 水平($P < 0.05$);C 组于 T2 时刻开始上升,T5 时刻达到高峰,T6 时逐渐下降,T9 时仍高于 T1 水平($P < 0.05$)。各时间点 C 组 S100 β 蛋白浓度均高于 P 组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 患者 POCD 发生率比较 P 组中 2 例术后 72 h 发生 POCD 排除在外,P 组 POCD 生发率为 27.78%(5/18),C 组为 40.00%(8/20)。P 组 POCD 发生率明显低于 C 组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	n	性别(n)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	左室射血分数($\bar{x} \pm s$, %)	手术方式(n)			转机时间($\bar{x} \pm s$, min)	阻断时间($\bar{x} \pm s$, min)
		男	女				MVR	AVR	DVR		
P 组	20	12	8	40.5 \pm 11.6	55.8 \pm 11.3	55.00 \pm 0.04	5	7	8	93 \pm 14	60 \pm 9
C 组	20	11	9	38.7 \pm 10.4	60.2 \pm 10.8	53.00 \pm 0.03	6	6	8	88 \pm 13	56 \pm 11

表 2 各组患者 SjvO₂ 及 CERO₂ 比较($\bar{x} \pm s$, %)

项目	组别	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
SjvO ₂	P 组	73.21 \pm 3.22	62.55 \pm 4.76*	53.55 \pm 4.87*#	43.32 \pm 5.56*#	46.78 \pm 5.13*#	50.32 \pm 5.55*#	60.25 \pm 7.43*#	70.23 \pm 6.78#	71.10 \pm 6.93#
	C 组	70.53 \pm 2.32	60.34 \pm 3.56*	50.26 \pm 5.48*	41.34 \pm 4.81*	40.34 \pm 5.67*	40.32 \pm 7.45*	45.43 \pm 7.49*	50.35 \pm 6.90*	55.34 \pm 7.43*
CERO ₂	P 组	53.05 \pm 4.34	56.75 \pm 5.57*	57.35 \pm 3.46*#	64.89 \pm 5.09*#	62.33 \pm 5.68*#	60.34 \pm 5.45*#	58.77 \pm 6.34#	55.34 \pm 6.46#	55.10 \pm 4.56*#
	C 组	54.56 \pm 5.45	58.46 \pm 4.68*	60.88 \pm 4.54*	65.57 \pm 6.89*	67.59 \pm 4.65*	64.54 \pm 3.43*	63.87 \pm 4.56*	61.35 \pm 5.66*	59.56 \pm 5.67*

*: 与 T1 比较, $P < 0.05$; #: 与 C 组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 各组患者 S100 β 蛋白浓度比较($\bar{x} \pm s$, μ g/L)

组别	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
P 组	338.1 \pm 30.4	470.8 \pm 45.6*#	637.4 \pm 56.3*#	765.8 \pm 45.3*#	754.5 \pm 45.6*#	713.4 \pm 52.2*#	696.4 \pm 48.3*#	610.5 \pm 64.6*#	550.4 \pm 40.3*#
C 组	340.5 \pm 31.5	489.6 \pm 47.3*	649.8 \pm 89.4*	870.4 \pm 67.4*	930.1 \pm 59.4*	990.5 \pm 67.5*	930.6 \pm 74.5*	885.7 \pm 74.2*	780.6 \pm 59.7*

*: 与 T1 比较, $P < 0.05$; #: 与 C 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨 论

随着麻醉、手术和体外循环技术的改进,心脏手术患者的病死率和术后严重神经系统并发症的发生率已明显降低,但 POCD 的发生率仍可高达 80%。患者年龄、病情、CPB 时间、术中灌注流量等因素,将造成大脑氧供需失衡,血脑屏障通透性增高,直接或间接损伤脑组织致使 POCD 发生^[2]。其次,胆碱能系统与学习记忆密切相关,在减少腺体分泌的同时,也影响术后认知状态^[3]。本研究样本在人口学特征、体检结果、M0 情况、MAP、CVP、CPB 时间、主动脉阻断时间差异均无统计学意义($P>0.05$),说明已较好的控制了术前生理状况、术中手术以及麻醉、CPB 操作对研究指标的影响。

颈内静脉球部血液由大脑直接引流而至,所以 $SjvO_2$ 能代表脑氧代谢水平,间接反映脑循环状态。其正常值为 55%~75%,小于 50% 表示脑氧供或脑血流相对减少,小于 40% 则可能存在全脑缺血缺氧;大于 75% 提示脑氧供或脑血流增加。 $CERO_2$ 反应了脑血流和脑氧耗的相对关系, $CERO_2$ 增加提示脑摄氧增加,脑血流相对脑氧耗不足; $CERO_2$ 降低则脑摄氧减少,脑血流相对脑氧耗有剩余^[4]。本研究发现,转机开始后各组 $SjvO_2$ 降低, $CERO_2$ 增加,与国外文献一致。但各时间点 P 组观测值改变程度较轻,且 24 h 后接近诱导插管后水平。提示盐酸戊乙奎醚能在一定程度上维持术中脑氧供需平衡。

脑损伤早期由于神经胶质细胞坏死,将释放出大量 S100 β 蛋白透过损伤的血脑屏障进入血液。因此,血清 S100 β 蛋白浓度变化是反映急性脑损伤的特异性神经生化指标^[5-6]。本研究发现体外循环转机开始后各组 S100 β 蛋白浓度开始不同程度增加。莨菪碱类药物具有降低膜脂质过氧化反应,减轻氧化应激反应,相比于传统的抗胆碱药物,盐酸戊乙奎醚作用更强,对于多种脏器具有保护作用^[7-10]。本研究也发现各时间点 P 组 S100 β 蛋白浓度明显低于 C 组 ($P<0.05$)。提示采用术前肌注盐酸戊乙奎醚后,能部分减少脑内神经胶质细胞的损伤,CPB 后脑损伤程度较轻。

盐酸戊乙奎醚选择性较高,它对 M_1 、 M_3 受体有较强的作用,对 M_2 受体无明显作用。本研究发现采用盐酸戊乙奎醚治疗后,能明显减少 POCD 的发生,推测这与其在瓣膜置换术中能较好的维持脑氧供需平衡与减轻脑损伤有关。但是其更准

确的作用机制以及更合理的用法及用量还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 395.
- [2] Loran DB, Hyde BR, Zwischenberger JB. Perioperative management of special populations; the geriatric patient [J]. *Surg Clin North Am*, 2005, 85(6): 1259.
- [3] Dickerson BC. Functional magnetic resonance imaging of cholinergic modulation in mild cognitive impairment [J]. *Neuropsychiatry*, 2006, 19(3): 299.
- [4] Nakajima T, Kuro M, Hayashi Y, et al. Clinical evaluation of cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass: on-line continuous monitoring of jugular venous oxyhemoglobin saturation [J]. *Anesth Analg*, 1992, 74(5): 630.
- [5] Stroick M, Fatar M. Protein S100 β -a prognostic marker for cerebral damage [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(25): 3053.
- [6] Lima JE, Walz R, Tort A, et al. Serum and cerebrospinal fluid S100 β concentrations in patients with neurocysticercosis [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39(1): 129.
- [7] 曹锋生, 韩继媛, 田兆兴, 长托宁对大鼠急性脑缺血再灌注后 NF- κ B 的影响 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2006, 11(1): 7.
- [8] 林时荣. 缺血-再灌注性脑损伤和山莨菪碱的脑保护作用 [J]. *江西医学院学报*, 2005, 45(2): 116.
- [9] 高凯, 杨克力. 东莨菪碱对大鼠弥漫性脑损伤的脑保护作用研究 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2005, 22(2): 107.
- [10] 闻庆平, 赵健英, 吕荚红, 等. 盐酸戊乙奎醚对重症急性胰腺炎时肺损伤防治作用的研究 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2006, 22(11): 850.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期: 2010-06-25)

(上接第 2303 页)

- patients-general anesthesia vs subarachnoid or epidural analgesia [J]. *Middle East J Anesthesiol*, 2006, 18(6): 1123.
- [4] Lewis M, Maruff P, Silbert B. Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004, 28(4): 433.
 - [5] Martin JF, Melo RO, Sousa LP. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2008, 23(2): 245.
 - [6] Henry GK, Satz P, Heilbronner RL. Evidence of a perceptual-encoding deficit in narcolepsy? [J]. *Sleep*, 1993, 16(2): 123.
 - [7] Willis LM, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Recent advances in berry supplementation and age-related cognitive decline

- [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(1): 91.
- [8] Caserta MT, Bannon Y, Fernandez F, et al. Normal brain aging clinical, immunological, neuropsychological, and neuroimaging features [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2009, 84: 1.
- [9] Wollmer MA, Müller-Spahn F. Psychopharmacotherapy of the elderly [J]. *Ther Umsch*, 2009, 66(6): 459.
- [10] Hedler EP, Mark MJ, Collins AC. Postnatal development of two nicotinic cholinergic receptors in seven mouse brain regions [J]. *Int J Dev Neurosci*, 1990, 8(3): 533.
- [11] Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory [J]. *Neuropsychology*, 1993, 7: 273.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期: 2010-06-25)