

麻醉前应用抗胆碱能药物的专家共识

黑子清¹, 黄焕森², 靳三庆³, 李雅兰⁴, 彭书峻⁵, 屠伟峰⁶, 肖晓山⁷, 肖金仿⁸, 徐世元⁹△, 赵国栋¹⁰

¹中山大学附属第三医院麻醉科(广州 510630); ²广州医科大学附属第二医院麻醉科(广州 510260); ³中山大学附属第六医院麻醉科(广州 510655); ⁴暨南大学附属第一医院麻醉科(广州 510630); ⁵中山大学孙逸仙纪念医院麻醉科(广州 510120); ⁶广州军区广州总医院麻醉科(广州 510010); ⁷广东省第二人民医院麻醉科(广州 510317); ⁸南方医科大学南方医院麻醉科(广州 510515); ⁹南方医科大学珠江医院麻醉科(广州 510280); ¹⁰广东省人民医院(广东省医学科学院)麻醉科(广州 510180)

【编者按】该专家共识经多方多次征询意见, 几经易稿, 形成此稿。作者排名按拼音为序, 徐世元教授执笔, 供麻醉临床工作者参考。

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2016.17.001

麻醉应消除患者的疼痛, 为手术操作提供良好的条件, 尚需维护机体功能的平衡, 内环境的稳定。但麻醉期间患者生理功能的变化、药物的相互作用、手术的不良刺激等均可导致麻醉并发症甚至死亡。随着麻醉专业的发展, 麻醉医生水平的不断提高, 麻醉技术、监测手段及其药物的不断更新, 麻醉并发症与死亡率呈下降趋势, 但尚未完全满足人类健康水平的要求。因此, 术前准确评估病情与体质状况, 选择合适的术前用药与剂量, 规范与正确防治麻醉及手术因素所致的风险, 是保证患者安全的重要环节。

1 麻醉与手术因素

在评估麻醉和手术风险的程度时, 除需主要考虑患者的病情因素外, 尚应考虑手术与麻醉对患者生理功能及内环境的影响。

1.1 呼吸系统 常用的麻醉药及麻醉性镇痛药均可抑制呼吸, 且麻醉与手术所致的伤害性刺激亦可使呼吸系统处于反应性高张高阻状态及其他不良反应状态中。由此导致支气管痉挛、痰液引流不畅、肺不张、肺炎甚至急性呼吸窘迫综合征等围手术期肺部并发症。

1.2 循环系统 麻醉药物对循环系统功能的抑制, 麻醉与手术操作的干扰及血容量不足(如术中急性大出血)等均可引起血压波动、增加心率变异性, 甚至循环系统功能的急剧变化, 若及时发现与处理, 则导致严重并发症及死亡。

1.3 迷走神经反射 麻醉及手术操作可刺激内脏神经, 导致异常的神经反射, 引起心率、血压及呼吸的变化, 严重者甚至出现心跳与呼吸骤停。吸入麻醉药抑制交感神经兴奋性、心肌收缩力、压力反射; 麻醉性镇痛药亦抑制交感活性, 兴奋心脏迷走神经, 从而存在诱发心跳骤停的风险。

1.4 内脏基本功能 麻醉和手术对器官功能均具有一定影响。手术操作刺激与麻醉可能抑制胃肠道的运动功能, 引起术后肠麻痹; 局麻下实施手术可引起肠蠕动增加, 导致术中肠胀气; 麻醉与手术操作尚可影响支配膀胱神经的功能, 反射性引起膀胱括约肌痉挛, 导致术后尿潴留等。

2 麻醉前应用抗胆碱能药物的作用

麻醉前用药的主要目的为缓解焦虑、镇静、提高痛阈、减少气道分泌物、预防自主神经不良反射、减少胃液量及增高pH值、预防呕吐、减少麻醉药的用量及不良反应。抗胆碱能药物作为麻醉前用药, 能通过阻滞节后胆碱能神经所支配的

效应器上胆碱受体, 抑制多种平滑肌的作用及腺体的分泌, 抑制迷走神经反射, 从而平衡自主神经系统的功能。应用抗胆碱能药物, 能减少麻醉与手术并发症, 降低围手术期风险。尤其对于患儿, 术前给予足量的抗胆碱药, 可有效减少口咽和呼吸道分泌物, 预防气管插管操作及手术过程中牵拉可能出现的迷走神经反射^[1-2]。

3 麻醉前抗胆碱能药物的应用

3.1 抗胆碱能药物的药理作用 应用于麻醉前的抗胆碱药物均为M胆碱能受体(简称M受体)阻滞剂。M受体共有5种亚型, 具有较强药理作用者主要为M₁、M₂、M₃。M受体在机体内分布十分广泛, 呼吸道存在M₁、M₂、M₃受体; 心脏为M₂受体; M₁、M₂、M₃受体分布于胃; M₂、M₃受体存在于肠道和膀胱; 输尿管为M₂、M₃受体等^[3]。

麻醉前常用抗胆碱能药物有阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱与盐酸戊乙奎醚。根据其M受体不同亚型的作用不同, 可分为非选择性M受体阻滞剂和选择性M受体阻滞剂。

3.1.1 非选择性M受体阻滞剂 阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱作用机制相似, 对M₁、M₂、M₃受体没有选择性, 均有阻断作用。

阿托品通过阻断M受体的作用而抑制腺体分泌。此药应用0.5 mg即可见唾液腺与汗腺分泌减少, 剂量增大, 其作用更为显著。麻醉前给药可减少呼吸道腺体及唾液腺分泌, 防止分泌物阻塞呼吸道及吸入性肺炎的发生。阿托品用来解除平滑肌痉挛, 适用于内脏、胃肠绞痛, 膀胱刺激症状等。阿托品在治疗剂量(0.4~0.6 mg)时, 由于阻断副交感神经纤维突触前膜上的M₁受体, 释放乙酰胆碱, 可使部分患者心率短时轻度减慢, 这种心率减慢并不伴随着血压与心排出量的变化。较大剂量的阿托品, 由于窦房结的M₂受体被阻断而解除了迷走神经对心脏的抑制作用, 可引起心率加快。因此阿托品可用于迷走神经过度兴奋所致窦房结阻滞、房室传导阻滞、窦性心率过缓等慢速心律失常。因大多数血管床无胆碱能神经支配, 故治疗量的阿托品单独使用时对血管活性和血压无显著影响。此外, 阿托品能兴奋或抑制中枢神经系统, 具有一定的剂量依赖性。

东莨菪碱的外周作用与阿托品相似, 其对涎腺、支气管和汗腺分泌的抑制作用较阿托品强, 对眼的散瞳和调节麻痹作用较阿托品迅速, 但作用消失较快, 对心脏、肠管和支气管平滑肌的作用较弱。该药亦具有解除血管痉挛和改善微循环的作用。在一般治疗剂量时对中枢神经系统有明显的抑制作用, 较大剂量时可产生催眠作用。大剂量时多可产生激

△通信作者。E-mail: xushiyuan355@163.com

动、不安、幻觉或谵妄等中枢兴奋症状,但很快进入睡眠状态。剂量更大(0.08 mg/kg 静脉注射)则皮质抑制更显著。东莨菪碱可与左旋多巴交替或联合应用,能改善帕金森患者流涎、震颤和肌直强等症状。在此类药物治疗晕动病中,以东莨菪碱的疗效为佳,尤其预防给药效果好,对已出现晕动病症状如恶心、呕吐的患者则疗效较差,也可用于妊娠及放射病呕吐。

山莨菪碱具有外周抗胆碱能、平滑肌解痉与心血管的抑制作用。与阿托品作用相似,但选择性解除血管平滑肌痉挛、改善微循环的作用强于阿托品,尚有降低血黏度、抑制血小板聚集作用。临床主要代替阿托品用于感染性休克的治疗,也可口服用于解除内脏平滑肌绞痛。

3.1.2 选择性 M 受体阻滞剂 盐酸戊乙奎醚选择性作用于 M₁、M₃ 受体,对 M₂ 受体作用则较弱或不明显^[4]。气道高反应性患者的 M₁ 和 M₃ 受体的数目增加、功能亢进, M₂ 受体数目减少、功能低下。在《盐酸戊乙奎醚用于围术期气道管理的专家共识》中指出,围术期使用盐酸戊乙奎醚能选择性作用于气道和肺组织中的 M₁、M₃ 受体,对 M₂ 受体作用不明显,不仅能有效减少黏液分泌及血管渗出、松弛气道平滑肌、扩张支气管、增加肺顺应性,而且不会出现乙酰胆碱过多释放而引起气道反常性收缩,从而降低气道高反应性,改善肺通气,预防围术期肺部并发症^[5-8]。

盐酸戊乙奎醚不作用于心脏 M₂ 受体,不增加心肌耗氧量,同时能抑制心率变异性,降低患者心律失常的发生率,从而稳定患者术中血流动力学,尤其老年患者作为麻醉前用药,具有一定的优势。有研究显示可明显缩短患者术后首次肛门排气时间,加快胃肠功能的恢复,防治麻醉引起的尿潴留。盐酸戊乙奎醚具有广泛的抑制腺体分泌及松弛平滑肌作用,因而可用于无痛胃镜、无痛宫腔镜检查以及无痛人流术中松弛宫颈^[10-12]。

3.2 抗胆碱能药物在术前应用的方法与剂量

3.2.1 阿托品 麻醉诱导前 0.5~1 h,成人肌肉注射 0.5 mg/次,0.5~3 mg/d,极量:2 mg/次。小儿皮下注射用量:体重 3 kg 以下者为 0.1 mg/(次·kg),体重 7~9 kg 为 0.2 mg/(次·kg),体重 12~16 kg 为 0.3 mg/(次·kg),体重 20~27 kg 为 0.4 mg/(次·kg),体重 32 kg 以上为 0.5 mg/(次·kg)。

3.2.2 东莨菪碱 麻醉诱导前 30~60 min,皮下或肌肉注射 0.3~0.5 mg/次,极量:0.5 mg/次,1.5 mg/d。儿童与婴儿慎用。

3.2.3 山莨菪碱 成人肌肉注射 5~10 mg/次,小儿 0.1~0.2 mg/(次·kg),1~2 次/d。抗休克及有机磷中毒:静脉注射,成人 10~40 mg/次,小儿 0.3~2 mg/(次·kg),必要时每隔 10~30 min 可重复给药,也可增加剂量。

3.2.4 盐酸戊乙奎醚(长托宁) 围术期给药以预防肺部并发症,尤其是存在气道高风险的患者。包括:(1)合并慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺炎、上呼吸道感染、肺源性心脏病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等肺部基础疾病的患者^[13-14];(2)吸烟、肥胖、营养不良、糖尿病的患者;(3)拟行胸腹手术的患者;(4)心肺功能不全的患者。盐酸戊乙奎醚可在麻醉诱导前 10 min 静脉注射给药,小儿剂量 0.04~0.05 mg/(次·kg),65 岁以下患者剂量 0.01~0.02 mg/(次·kg),65 岁以上患者剂量 0.005~0.01 mg/(次·kg)。术后进入重症监护病房(ICU)的患者可雾化吸入盐酸戊乙奎醚以预防肺部并发症,每次将 0.5 mg 盐酸戊乙奎醚用生理盐水稀释至 6 mL 2 次/d,连续 3 d。

3.3 应用抗胆碱药物的注意事项

3.3.1 阿托品 (1)不能耐受其他颠茄生物碱者,亦不耐受阿托品。(2)孕妇静脉注射阿托品可使胎儿心动过速,应慎用。(3)硫酸阿托品注射液可分泌入乳汁并有抑制泌乳作用。(4)婴幼儿对阿托品注射液的毒性反应极敏感特别是痉挛性麻痹与脑损伤的患儿反应更强。(5)老年人易发生抗 M 胆碱能样不良反应,如排尿困难、便秘口干(尤其男性)亦易诱发未经诊断的青光眼,一经发现应立即停药。环境温度较高时因闭汗有体温急骤升高的危险,老年人尤易致汗液分泌减少,影响散热,故夏天慎用。(6)下列情况应慎用:①脑损害患者,尤其是儿童;②心脏病,尤其心律失常、充血性心力衰竭、冠心病、二尖瓣狭窄等;③反流性食管炎,食管与胃的运动减弱,食管下段扩约肌松弛,可使胃排空延迟,从而促成胃潴留,并增加胃-食管的反流;④20 岁以上患者存在潜在性青光眼时,存在诱发的危险;⑤溃疡性结肠炎,用量大时肠蠕动度降低,可导致麻痹性肠梗阻,并可诱发或加重中毒性巨结肠症;⑥老年患者尤其年龄在 60 岁以上者慎用本品。(7)青光眼和前列腺肥大患者禁用。

3.3.2 东莨菪碱 (1)皮下或肌肉注射时要注意避开神经与血管。如需反复注射,不要在同一部位,应左右交替注射,静脉注射时速度不宜过快。(2)禁用于青光眼、前列腺肥大、重症肌无力、严重心脏病、器质性幽门狭窄、胃肠道梗阻性疾病、反流性食管炎、溃疡性结肠炎或中毒性巨结肠患者。(3)慎用于充血性心力衰竭、冠心病、高血压、心动过速、甲状腺功能亢进、回肠造口术后或结肠造口术后、轻度肝脏或肾脏疾病患者;婴幼儿、小儿和老年患者慎用。

3.3.3 山莨菪碱 (1)急腹症诊断未明确时,不宜轻易使用。(2)因其闭汗作用,可使体温升高,夏季慎用。(3)静脉滴注过程中若出现排尿困难,成人可肌肉注射新斯的明 0.5~1.0 mg 或氢溴酸加兰他敏 2.5~5 mg,小儿肌肉注射新斯的明 0.01~0.02 mg/kg,以缓解症状。(4)反流性食管炎、重症溃疡性结肠炎慎用。(5)颅内压增高、脑出血急性期、青光眼、幽门梗阻、肠梗阻及前列腺肥大者禁用。

3.3.4 盐酸戊乙奎醚 (1)与阿托品、东莨菪碱和山莨菪碱等其他抗胆碱能药物伍用时有协同作用,应酌情减量。(2)随年龄的增大,胆碱能受体数量及功能都下降,应酌情减量。(3)孕妇及哺乳期妇女用药尚不明确,暂未发现生殖毒性、胚胎毒性及致畸作用。(4)前列腺肥大及高热(>38.5℃)者慎用。(5)青光眼患者禁用。

参考文献

- [1] Barsh PG, Cullen BF, Stoelting RK. 临床麻醉学[M]. 王伟鹏,译. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2004:477-478.
- [2] 郭曲练,姚尚龙. 临床麻醉学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2011:32.
- [3] 刘进,朱涛,等. 盐酸戊乙奎醚用于围术期气道管理的专家共识[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(6):621-624.
- [4] 杨世杰,杨宝峰,颜光美,等. 药理学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:70-71.
- [5] 严梅,郭向阳,叶铁虎,等. 长托宁用于全麻术前减少腺体分泌的研究[J]. 临床麻醉学杂志,2006,11(11):827-829.
- [6] 刘芳,潘芳,冯艺,等. 盐酸戊乙奎醚对全麻患者肺顺应性的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2008,10(12):839-842.
- [7] 郑澍,林世清,郑晓春,等. 盐酸戊乙奎醚术前用药对单肺通气老年患者的肺保护作用[J]. 现代医院,2011,7(11):48-49.
- [8] 林多茂,卢家凯,闫旭明,等. 盐酸戊乙奎醚对非停跳冠状动脉搭桥术后患者肺部并发症发生的预防效果[J]. 中华麻醉

学杂志, 2013, 33(3): 293-295.
 [9] 陈涌鸣, 朱慧琛, 王祥瑞. 盐酸戊乙奎醚和阿托品对老年患者心率变异性及心率影响的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2005, 25(1): 59-60.
 [10] 顾敏. 盐酸戊乙奎醚和阿托品用做无痛胃镜术前用药的比较[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(24): 2963-2964.
 [11] 杨慧颖. 盐酸戊乙奎醚(长托宁)在宫腔镜操作中的应用[J]. 中国现代药物应用, 2009, 8(3): 120-121.
 [12] 王丽梅, 杨军霞, 王丹虹, 等. 盐酸戊乙奎醚在门诊早孕人工流产中的应用[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(1): 126-127.

[13] 周代伟, 肖晓山, 胡忆华, 等. 麻醉前静注长托宁预防剖宫产围术期寒颤的临床研究[J]. 现代医院, 2008, 8(12): 10-11.
 [14] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2014) [ER/OL]. [2014-2]. <http://www.goldcopd.org>, 2014.
 [15] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention(Updated 2011) [ER/OL]. <http://www.gi-nasthma.org>, 2011.

(收稿日期: 2016-07-05 编辑: 庄晓文)

以关节痛为首发表现的成人 Still 病 1 例

陈广树, 冯烈[△]

暨南大学附属第一医院内分泌科(广州 510630)

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2016.17.002

患者,女,49岁,因发热伴咽痛 17 d,于 2015 年 7 月 2 日入院治疗。患者 17 d 前无明显诱因下出现发热,自测体温 37.5℃,伴咽隐痛,呈持续性,无畏寒、寒战,无咳嗽、咳痰,无腹痛、腹泻,无尿频、尿急、尿痛,无皮疹、关节痛。患者遂至当地综合医院就诊,查血常规提示“白细胞计数 $14.99 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒百分比 78%”,胸片无异常,诊断“急性咽炎”,予头孢类抗生素静滴,咽痛可缓解,但体温反复升高,波动在 36.2~38.3℃之间,间中伴畏寒,无寒战。先后使用莫西沙星、头孢哌酮钠他唑巴坦钠抗感染,疗效欠佳。今为求进一步诊治而到我院就诊,门诊拟发热查因:化脓性扁桃体炎?收入院治疗。起病以来,精神、睡眠、胃纳欠佳,大小便正常,近 1 个月来体重减轻约 5 kg。既往史:双膝关节酸痛史 3 月余,未予特殊诊治。个人史、月经史及家族史无特殊。体格检查:体温 36.7℃,脉搏 87 次/分,呼吸 20 次/分,血压 107/68 mmHg。全身皮肤、黏膜无黄染,无皮下出血点及瘀斑。全身未触及浅表淋巴结肿大。双侧扁桃体 I°肿大,表面可见散在脓点。双肺呼吸音粗,未闻干、湿性罗音。心腹查体无特殊。

诊治经过:入院后完善发热查因相关检查,血常规:白细胞计数 $13.93 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、嗜中性粒细胞百分比 86.9%;白细胞分类计数:单核细胞 0.05、淋巴细胞 0.15、嗜酸性粒细胞 0.01、中性分叶粒细胞 0.77、中性杆状粒细胞 0.02;尿常规:潜血:50 RBC/ μL ,红细胞:354.60/ μL ,白细胞(-);降钙素原 4.02 ng/mL;红细胞沉降率 111 mm/h;肝功能:ALT 43U/L,白蛋白 32.1 g/L;风湿 3 项:抗“O”23.2 IU/mL、超敏 C 反应蛋白 77.85 mg/L,类风湿因子 0.9 IU/mL;血清铁蛋白 5 533.5

ng/mL;粪便寄生虫卵(-);血液疟原虫检查(-);病毒全套、风湿 12 项、肿瘤指标、凝血 4 项、ANCA 两项、甲状腺功能 3 项、肾功能、电解质、血糖、血脂未见异常;EB 病毒、登革热、肝吸虫抗体(-),肥达、外斐反应(-);血培养未培养出细菌。胸部 CT:双肺散在渗出性改变,纵膈多发小淋巴结,考虑感染性病变(以间质性改变为主);骨髓涂片:刺激性骨髓象;心脏、肝胆脾胰、泌尿系、腹部大血管彩超未见明显异常。入院第 2 天全身多处出现散在淡红色针尖样皮疹,无隆起,左侧膝关节一过性酸痛,予对症处理后皮疹可逐渐消退。结合临床表现及相关检查,感染诊断基本明确,但感染源不明,先后予替考拉宁、万古霉素、亚胺培南抗感染 14 d,咽痛可明显缓解,白细胞逐渐降至正常水平,降钙素原由 4.02→0.38→0.96 ng/mL,但 ALT 上升至 248 U/L。仍反复发热,前期以午后中低热为主,后期以高热为主,高热时伴畏寒、寒战,抗感染过程中皮疹、膝关节酸痛反复出现。所用抗生素基本覆盖可能致病菌,但总体抗感染治疗效果欠佳,考虑成人 Still 病,上呼吸道感染为其触发因素,停用抗生素后予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 60 mg 静脉滴注 1 次/d \times 3 d 后改为甲泼尼龙片 40 mg 口服 1 次/d,并逐渐减量(每周减 4 mg)。激素治疗后体温平稳,皮疹、关节酸痛逐渐好转,予护肝后转氨酶逐渐下降至正常。出院后继续服用激素 6 个月,病情控制良好。

讨论 成人 Still 病是一种病因未明,以长期间歇性发热、一过性多形性皮疹、关节炎或关节痛、咽痛为主要临床表现,并伴周围血白细胞升高和肝功能受损等系统受累的临床综合征。成人 Still 病的诊断仍沿用 1992 年日本研究委员会提出的诊断标准,主要标准:(1)发热 $\geq 39^\circ C$ 并持续 1 周以上;(2)关节痛持续 2 周以上;(3)典型皮疹;

(4)白细胞增高 $\geq 10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,包括中性粒比例 ≥ 0.80 。次要标准:(1)咽痛;(2)淋巴结和(或)脾大;(3)肝功能异常;(4)类风湿因子(-)和抗核抗体(-)。排除:(1)感染性疾病,尤其是败血症和传染性单核细胞增多症;(2)恶性肿瘤,尤其是恶性淋巴瘤、白血病;(3)其他风湿病,尤其是多发性动脉瘤、有关节外征象的风湿性血管炎。以上指标中符合 5 项或更多,且其中有 2 项以上为主要指标,排除其他疾病后即可诊断成人 Still 病。另外已有许多研究显示血清铁蛋白可作为疾病的诊断指标和活性指标,因此对于长期发热的患者需完善血清铁蛋白。

本例特征:(1)中年女性,急性起病,以双膝关节酸痛为首发表现;(2)低热持续数周,伴咽痛,抗感染过程中出现皮疹、关节痛、肝功能严重损害,白细胞计数 $\geq 10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,降钙素原、超敏 C 反应蛋白、血清铁蛋白水平很高,类风湿因子和抗核抗体(-);(3)抗感染治疗无效,排除恶性肿瘤、血液病及其他风湿免疫性疾病;(4)符合成人 Still 病诊断标准,激素治疗效果良好。本例以膝关节疼痛为首发表现,未能引起患者重视,而后出现发热,治疗过程中出现皮疹,症状忽隐忽现,易干扰临床医师的判断,关节痛误判为关节炎,发热误诊为上感,皮疹误判为药源性。成人 Still 病为排他性疾病,临床表现错综复杂,发热、皮疹、关节痛出现顺序常无规律,症状在各学科之间存在交叉,首先需排除感染性疾病、恶性肿瘤及其他结缔组织病后,才能考虑该病。因此,临床上遇到不明原因发热的患者,伴或不伴皮疹、关节痛,感染指标尤其是血清铁蛋白很高而抗生素治疗无效,在排除其他可能疾病后,需警惕成人 Still 病,增强患者战胜疾病的信心,慎用糖皮质激素,避免误诊误治。

(收稿日期:2016-01-24 编辑:朱绍煜)

[△]通信作者