

- [9] Melikian A A, O'Connor R, Prahalad A K, et al. Determination of urinary benzenemethabolites S-Phenymercaptopuric acid and trans-trans-mucinic acid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Carcinogenesis* 1999, 20 (4): 719-726.
- [10] Oños V, Lenzen S C, Lopez C M, et al. High-performance liquid chromatography method for urinary trans-transmucinic acid. Application to environmental exposure to benzene [J]. *J Anal Toxicol* 2006, 30 (4): 258-261.
- [11] Raghavan S, Basavaiah K. Biologic monitoring among benzene exposed workers in Bangalore city, India [J]. *Biomarkers* 2005, 1 (5): 336-341.
- [12] 宋世震, 刘黎文, 陈醒觉, 等. 职业性苯暴露反-反式粘糠酸生物接触限量研究 [J]. *中国工业医学杂志*, 2005, 18 (6): 328-330.
- [13] Mamubini G, Dugheri S, Pacenti M, et al. Determination of S-Phenymercaptopuric acid by GCMS and ELISA: a comparison of the two methods [J]. *Biomarkers* 2005, 10 (4): 238-251.
- [14] Scherer G, Urban M, Engl J, et al. Influence of smoking charcoal filter tipped cigarettes on various biomarkers of exposure [J]. *Inhal Toxicol* 2006, 18 (10): 821-830.
- [15] 韦拔雄, 麦剑平, 陈月华, 等. 苯接触与淋巴细胞 DNA 损伤 [J]. *中国工业医学杂志*, 2005, 18 (5): 290-291.
- [16] 刑彩虹, 纪之莹, 李桂兰, 等. 苯作业工人外周血细胞 DNA 损伤检测 [J]. *卫生研究*, 2005, 34 (1): 22-24.
- [17] Testa A, Festa F, Ranaldi R, et al. A multibiomarker analysis of DNA damage in automobile painters [J]. *Environ Mol Mutagen* 2005, 46 (3): 182-190.
- [18] 朱志良, 庄志雄, 黄钰, 等. 混苯作业工人外周血细胞 DNA 损伤的检测 [J]. *现代预防医学*, 2002, 29 (4): 498-499.
- [19] 孙咏梅, 戴树桂, 袁著革, 等. 香烟烟雾成分分析及其对 DNA 生物氧化能力研究 [J]. *环境与健康*, 2004, 18 (4): 203-207.
- [20] Pilger A, Rudiger H W. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures [J]. *Int Arch Occup Environ Health* 2006, 80 (1): 1-15.
- [21] 刘珊, 宛超, 徐海滨, 等. 吸烟人群尿中 8-OHdG 水平的观察 [J]. *华南预防医学*, 2006, 32 (3): 52-53.
- [22] 纪之莹, 李桂兰, 李凌凇, 等. 苯接触工人外周血淋巴细胞染色体畸变分析 [J]. *卫生研究*, 2004, 33 (3): 269-272.
- [23] 许继取. 苯作业工人人体内脂质过氧化与抗氧化水平研究 [J]. *现代预防医学*, 2003, 30 (4): 494-496.
- [24] 陈艳, 纪之莹, 许建宁, 等. NQO1 基因多态性与慢性苯中毒遗传易感性的研究 [J]. *卫生研究*, 2004, 33 (6): 657-659.

新型选择性抗胆碱药长托宁的临床应用研究进展

Progress on clinical application of a new selective anticholinergic agent, Penehyclidine hydrochloride

林大伟^{1,2}, 菅向东^{1*}

(1. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012; 2. 济南医院, 山东 济南 250013)

关键词: 长托宁; 有机磷农药; 抗胆碱作用; 中毒

中图分类号: R971.92 文献标识码: C

文章编号: 1002-221X(2008)01-0060-03

长托宁(盐酸戊乙奎醚注射液)是我国原创的拥有自主知识产权的新型选择性抗胆碱药物(成都力思特制药股份有限公司与中国军事医学科学院毒物药物研究所联合研制),对中枢和周围神经均具有很强的抗胆碱作用。长托宁不但抗胆碱作用强,而且作用全面、持续时间长,同时具有高度选择性 M₁、M₃ 受体拮抗作用,而对 M₂ 受体无明显作用,毒副作用较小,目前已广泛应用于临床。

1 用于治疗急性有机磷农药中毒

急性有机磷农药中毒是急诊常见的急危重症,由于有机磷农药抑制胆碱酯酶,引起乙酰胆碱蓄积,使胆碱能神经元持续冲动,导致先兴奋、后衰竭的一系列毒蕈碱样、烟碱样

和中枢神经系统的中毒症状。传统的有机磷农药中毒救治以阿托品和复能剂为主,阿托品用量不易掌握,用量过大易导致阿托品中毒,用量过小又达不到最佳的疗效,而且阿托品反复大剂量给药 1 d 后,可引起 M 受体上调,负反馈调节作用也受到抑制或阻滞^[1]。综合分析有关文献^[2-6],新型抗胆碱药长托宁的特点如下:(1)疗效确切,能同时拮抗毒蕈碱样和烟碱样症状,可使患者 M 样症状明显缩短,减少并发症发生机会,尤其对中枢神经受体也有明显作用,能较早出现阿托品化,提高了抢救成功率;(2)用量小,作用持续时间长,半衰期达 10.5 h,因此用药次数和用药量明显少于阿托品;(3)阿托品化时间早,与复能剂联合应用胆碱酯酶活力恢复快;(4)毒副作用较小,由于对 M 样受体具有明显选择性,主要作用于分布在中枢神经系统和周围平滑肌腺体的 M₁ 和 M₃ 受体,而对 M₂ 受体影响较小,故能较好地控制有机磷中毒时的中枢神经系统、胃肠道、呼吸道和腺体分泌增多等一系列中毒症状,而对心率影响小,阿托品化时尿潴留发生率不高;(5)合理使用基本上无反跳和耐药现象发生;(6)既有中枢和外周抗 M 胆碱能受体作用,也具有中枢和外周的抗 N 受体作用,能较全面地对抗 M 样、N 样和中枢神经系统症状,为防治有机磷农药中毒中间综合征提供了药理依据。

长托宁应用剂量充足的标准为:口干、皮肤干燥和气管

收稿日期: 2007-09-18 修回日期: 2007-11-14

基金项目: 山东省科技厅计划项目 (项目编号: 2003B57)

作者简介: 林大伟 (1966-), 男, 副主任医师, 硕士研究生, 主要从事职业病和急危重症救治工作。

*: 通讯作者, 内科学博士, 硕士生导师, E-mail: jianxiar@pub.lic.jn.sd.cn

分泌物消失, 心率 80~100次/min 与传统的阿托品化概念有所区别。用量不足标准, M样症状控制不理想(恶心、呕吐、出汗、流涎、腹痛等)或在此基础上病情加重。应用长托宁时应掌握好阿托品化及中毒指征, 长托宁使用中阿托品化和过量的分界线以患者出现小躁动为宜。中毒指征为出现意识模糊、皮肤潮红、高热、躁动不安等征象。临床应用由于中毒程度和个体差异, 长托宁用量应以临床表现为依据, 而不是以规定量为依据^[7]。

2 在麻醉前的应用

麻醉前注射抗胆碱药, 其主要目的之一是抑制唾液腺和呼吸道腺体的分泌, 以利于麻醉中呼吸道通畅和减少术中反流、误吸的机会, 预防术后并发症的发生。目前常用的抗胆碱药阿托品和东莨菪碱对 M受体的选择性不高, 具有增加心率、升高体温、升高眼压、加重前列腺肥大病人的排尿困难等副作用。新型抗胆碱药长托宁有 M受体的选择性, 有效地避免了上述副作用。另外, 由于脑内突触后膜主要是 M₁受体, 且主要分布在大脑皮层、纹状体和脑干上行激动系统, 长托宁较强的中枢抗 M₁受体而抑制觉醒, 使得其具有一定的中枢镇静作用。临床观察显示, 长托宁肌内注射 15 min后, 开始有血压和心率下降的趋势, 可能与长托宁具有中枢镇静作用有关, 通过中枢镇静作用, 可缓解患者的紧张情绪, 从而促使血压和心率较用药前有所下降。许多临床研究表明, 对阿托品禁用的甲状腺功能亢进、快速心律性心脏病、老年患者及高血压患者, 长托宁更是首选的麻醉前用药^[8-15]。长托宁在患儿术前用药中也取得了很好的效果^[16-21]。由于长托宁对产妇的血压和心率无影响, 还可有效地维持交感和副交感张力的平衡, 有利于维持麻醉期间血流动力学的稳定, 在妇科手术中也值得推广应用^[22-23]。另外, 长托宁用于腹部、胸部、口腔、整形美容手术及心脏病患者的非心脏手术治疗等麻醉前用药也有较好的效果^[24-29]。

3 对休克的影响

休克是一个复杂的病理、生理过程, 表现为组织缺血、缺氧、机体代谢紊乱、重要脏器广泛细胞损伤, 以致器官功能不全。研究表明, 长托宁具有东莨菪碱等抗胆碱药类似的细胞保护作用, 能提高细胞对缺血、缺氧的耐受性, 稳定细胞膜及溶酶体和线粒体等细胞器的膜结构, 减少溶酶体酶的释放, 抑制花生四烯酸产物的产生和休克因子的形成^[30]。长托宁还具有改善休克患者血压并部分抑制炎症介质的产生和释放, 对内毒素性休克具有保护作用^[31]。对脓毒性休克治疗的研究发现, 在补足血容量、积极抗感染等病因治疗的基础上使用长托宁, 休克患者的血压明显改善, 意识好转、四肢变暖、胸骨部位皮肤指压后再充盈时间缩短、尿量增加, 与山莨菪碱取得相似的抗休克作用; 不同的是使用长托宁后对患者心率影响不大, 更有利于抗休克的治疗^[32]。

4 在介入术前的应用

介入放射治疗虽具有先进的方法和良好的疗效, 但由于为侵袭性操作, 患者术前常产生焦虑情绪。一方面, 焦虑的心理可以降低患者的痛阈, 增加伤害性感受器的自发活动,

放大躯体不适应感觉, 给手术操作带来不便; 另一方面, 介入操作引起的疼痛、化疗栓塞后的反应、各种插管的刺激及不同程度的内脏牵拉等, 又可加重各种治疗的副作用反应, 对疾病的发展及预后产生不良影响。介入操作可使用抗焦虑、抗组胺、抗胆碱、抗呕吐和麻醉性镇痛类药物进行干预。抗胆碱药具有抑制迷走神经反射和腺体分泌、镇静、提高痛阈、遗忘等作用, 常作术前用药。术前使用长托宁有如下优点: (1) 有一定的镇静作用, 消除患者紧张、焦虑情绪; (2) 选择性受体亚型抑制, 心血管病患者用药更安全; (3) 有效抑制腺体和松弛胃肠平滑肌, 防止灌注化疗药后的急性恶心、呕吐及化疗栓塞后发生应激性溃疡出血; (4) 全面的抗胆碱作用, 减少介入操作中血管痉挛的发生。因此, 长托宁可作为介入诊疗术前用药的选择^[33]。

5 在呼吸系统疾病中的应用

肺组织中 M₃受体多于 M₁受体。肌注长托宁后, 肺组织的血药浓度很快达到峰值。动物实验和临床实践证实, 在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 时, 急性肺微循环障碍的始动因素之一是体内大量乙酰胆碱释放, 使肺微循环痉挛。应用长托宁可以较好地对抗胆碱能作用, 解除微血管痉挛, 减轻气道阻力, 增加呼吸流量, 对于急性肺水肿和慢性阻塞性肺疾病有一定的疗效^[34]。另外, 长托宁可降低细胞内环磷酸鸟苷 (cGMP) 水平, 提高环磷酸腺苷 (cAMP) / cGMP的比值, 抑制肥大细胞的介质释放, 有一定支气管舒张作用。由于长托宁作用时间长, 可作为缓解支气管痉挛的辅助治疗^[34]。有报道, 长托宁治疗肺结核咳血疗效与垂体后叶素相似, 肌注给药简单易行, 安全性好, 见效快, 尤其适用于 45岁以上的人群或伴心肺慢性疾病患者^[35]。临床观察证实, 长托宁雾化吸入具有支气管扩张的作用, 其不良反应轻, 病人依从性好^[36]。研究表明, 长托宁可使肺组织中 ICAM-1的表达显著减少, 白细胞浸润明显减少, MPO活性显著下降, SOD活性明显增加, 减轻了缺血再灌注造成的肺组织结构损伤, 减轻肺水肿^[37]。应用长托宁滴鼻, 可减轻气管内插管对鼻黏膜的损伤, 在困难气管插管中应用长托宁对抑制病人的应急反应、声门的暴露有一定的效果^[38]。

6 在消化系统疾病中的应用

消化道腺体和平滑肌中有较多的胆碱能受体, 其中 M₁受体在胃酸分泌中起着重要作用。长托宁阻断 M₁受体后, 可明显抑制胃酸分泌。同时长托宁还可解除胃和十二指肠的平滑肌痉挛, 改善黏膜微循环, 促进溃疡面的愈合, 减轻由平滑肌痉挛导致的胃肠绞痛、胆绞痛、肾绞痛等^[30]。胃黏膜 pH值被认为是临床上了解胃肠局部组织灌注的有效的、可靠的方法, 同时也是全身组织灌注和氧合发生改变的早期敏感指标。长托宁的应用可使胃黏膜 pH下降, 改善微循环^[39]。

7 在细胞保护方面的作用

抗胆碱能药如山莨菪碱、东莨菪碱对缺血再灌注损伤具有良好的保护作用, 山莨菪碱对兔缺血再灌注时脑组织细胞膜、线粒体膜核膜、内质网等膜结构起到稳定保护作用^[40]。实验研究表明, 抗胆碱药可能具有钙拮抗作用, 保护 SOD活

性,抑制氧自由基和 MDA 的生成,保护线粒体,改善白细胞的变形能力,阻止白细胞的聚集和激活等作用。研究表明长托宁对大鼠急性全脑缺血再灌注损伤时脑组织 NF- κ B 和 TNF- α 的表达具有明显的抑制作用,且较山莨菪碱效果明显,副作用少,这与其较强的抗胆碱能作用相符^[41, 42]。

由于长托宁是一种新型的抗胆碱药物,对于其疗效和毒副作用应给予客观的评价。鉴于目前关于长托宁的基础和临床研究尚处于起步阶段,尤其在临床方面,以上结论更多地见于病例分析,因此对其确切的疗效评价尚需要设计严密、合理的大规模临床实验证实。

参考文献:

- [1] 栗金军,陈锦华. 盐酸戊乙奎醚救治急性有机磷农药中毒 [J]. 疾病监测, 2006, 21 (12): 673-675.
- [2] 南佳彦,高小燕,李惠玲,等. 长托宁治疗急性有机磷农药中毒的临床观察 [J]. 西安交通大学学报 (医学报), 2006, 27 (6): 622-624.
- [3] 石继红. 盐酸戊乙奎醚治疗急性有机磷中毒阿托品化时相关指标变化及评价 [J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29 (11): 47-48.
- [4] 陈佳漪,陈建荣. 长托宁治疗重度有机磷农药中毒疗效观察 [J]. 交通医学, 2006, 20 (6): 726.
- [5] 梅国锋,潘国良,徐建彪,等. 长托宁抢救急性有机磷农药中毒的临床观察 [J]. 江西医药, 2006, 41 (5): 283-285.
- [6] 李鸣凤. 盐酸戊乙奎醚急救重度有机磷中毒的疗效分析 [J]. 医药论坛杂志, 2006, 27 (22): 69-70.
- [7] 王爱芹,史霄红. 长托宁治疗有机磷农药中毒的临床观察 [J]. 中原医刊, 2006, 33 (4): 74-75.
- [8] 马智聪,杨建新,马军. 长托宁和东莨菪碱用于高血压病患者术前用药的比较研究 [J]. 中华新医学, 2004, 5 (9): 812-813.
- [9] 孔岚. 长托宁和阿托品用于甲状腺手术前用药临床对比观察 [J]. 中原医刊, 2006, 33 (14): 45-46.
- [10] 林洪启,王静瑞,孟凡民. 长托宁对老年患者心率变异性的临床观察 [J]. 中国老年学杂志, 2006, 26: 1105-1106.
- [11] 张倩,金玄玉,何晓帆,等. 长托宁用于老年患者术前用药的临床观察 [J]. 中华实用中西医结合杂志, 2006, 19 (2): 199-200.
- [12] 刘小军,高振芳,李晓辉,等. 长托宁对老年患者呼吸和循环系统的影响 [J]. 山东医药, 2007, 40 (2): 47-48.
- [13] 周其富,余渭生,单立新,等. 长托宁和东莨菪碱用作高血压患者术前用药的临床观察比较 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15 (23): 3226-3227.
- [14] 夏莉,李廷坤,董铁立. 老年患者麻醉前应用长托宁和阿托品效果比较 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2005, 41 (1): 177.
- [15] 侯文杰,王怀武,孙红. 老年高血压患者术前应用长托宁和阿托品的对比观察 [J]. 中国老年学杂志, 2006, 26: 1742-1743.
- [16] 王叔恒,丁宝纯. 阿托品、长托宁用于小儿氯胺酮麻醉前用药的临床观察 [J]. 锦州医学院学报, 2006, 27 (6): 75-76.
- [17] 谢慧玲. 长托宁、阿托品、氯胺酮在小儿麻醉前用药比较 [J]. 海南医学, 2006, 17 (4): 94-95.
- [18] 夏晓琼,查显忠,李萌,等. 长托宁、咪唑安定、氯胺酮用作小儿静脉麻醉前用药的临床观察 [J]. 安徽医药, 2006, 10 (11): 825-826.
- [19] 吴峰. 长托宁和阿托品用于儿童扁桃体和腺样体切除麻醉前用药的临床观察 [J]. 临床医药, 2006, 11: 107-108.
- [20] 李春香,印春铭. 小儿眼科患者手术麻醉前采用长托宁稳定心率的临床观察 [J]. 中国初级卫生保健, 2006, 20 (6): 55.
- [21] 张伟,艾艳秋,张卫. 小儿眼外伤手术前应用长托宁的临床研究 [J]. 眼外伤职业病杂志, 2006, 28 (9): 647-648.
- [22] 张玲. 长托宁复合咪唑安定用于妇科手术前麻醉准备疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15 (12): 1660.
- [23] 杨红军. 长托宁麻醉前应用对剖宫产产妇心率与血压的影响 [J]. 中原医刊, 2006, 33 (18): 42.
- [24] 傅文新,杨晓旭,王云明. 长托宁用于腹部外科手术前准备的临床观察 [J]. 天津医科大学学报, 2005, 11 (4): 621-623.
- [25] 杨一辰,孙燕. 长托宁用于胸科手术麻醉前用药的临床观察 [J]. 临床研究, 2007, 4 (2): 66-67.
- [26] 沈浩林,毛心俊,杨其峰,等. 盐酸戊乙奎醚在口腔颌面外科手术中的应用 [J]. 江苏医药, 2006, 32 (12): 1167.
- [27] 姜梅,颜红军,温东辉,等. 长托宁用于整形美容手术麻醉前的临床观察 [J]. 中国实用美容整形外科杂志, 2005, 16 (6): 364-365.
- [28] 曾繁忠. 盐酸戊乙奎醚取代阿托品救治急性有机磷农药中毒技术 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2003: 52-78.
- [29] 卢清旺,张桂珍,罗忠明. 长托宁用于心脏病患者非心脏手术的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15 (7): 890.
- [30] 韩继媛,曹锋生,王一镗,等. 长托宁的临床应用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14 (2): 173-174.
- [31] 马玉英,李桂花,周荣. 长托宁治疗急性有机磷农药中毒的临床疗效观察 [J]. 农垦医学, 2006, 28 (4): 248-250.
- [32] 何志捷,林小鸿,黄子通. 长托宁在脓毒症休克治疗中的应用研究 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2006, 11 (6): 434-437.
- [33] 徐力扬,李京雨,张强,等. 盐酸戊乙奎醚 (长托宁) 在介入诊疗术前的应用 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2006, 3 (6): 418-420.
- [34] 李波,胡敏,兰美兵,等. 盐酸戊乙奎醚治疗喘息型支气管炎临床疗效观察 [J]. 临床和试验医学杂志, 2007, 6 (1): 123.
- [35] 朱海勇,李丹,刘素芝. 长托宁与垂体后叶素治疗肺结核咯血临床比较 [J]. 江西医药, 2006, 41 (10): 764-766.
- [36] 黄琰. 长托宁雾化吸入对机械通气病人呼吸力学的影响 [J]. 护理研究, 2006, 20 (5): 1179-1180.
- [37] 陈彦,张劲松,乔莉,等. 长托宁对缺血/再灌注大鼠肺脏 CAM-1 表达的影响 [J]. 中国急救医学, 2006, 26 (11): 843-845.
- [38] 廖万东,黄桂明,赖卫国. 口咽通气管合并长托宁在困难气管插管中的应用 [J]. 中华现代医学与临床, 2005, 3 (5): 85.
- [39] 赵亚琴,李伟,张珍妮,等. 长托宁对二尖瓣置换术患者血液动力学及胃粘膜 pH 的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2006, 35 (9): 1147-1149.
- [40] 周代星,邓善珍. 家兔急性完全性脑缺血及再灌注后山莨菪碱对脑组织 Ca^{2+} 和超微结构变化的影响 [J]. 同济医科大学学报, 2001, 30 (6): 571.
- [41] 曹锋生,韩继媛,田兆兴. 长托宁对大鼠急性全脑缺血再灌注后 NF- κ B 的影响 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2006, 11 (1): 7-9.
- [42] 曹锋生,韩继媛,任红刚. 长托宁对大鼠急性全脑缺血再灌注后 TNF- α 的影响 [J]. 临床急诊杂志, 2006, 7 (1): 10-12.