

# Research Progress on the Effect of Glycopyrrolate on Lung Function of Patients Undergoing Prone Spine Surgery under General Anesthesia

Meiqi Zhang Aidi Zhang Tieli Yu\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

With the aging of the population in China, the number of elderly people who need surgical treatment is gradually increasing. Among these patients, the proportion of surgery under general anesthesia intubation is higher. Especially due to the influence of lifestyle, sitting posture and other factors, lumbar disc herniation surgery has become the mainstream means. Prone position can provide a better visual field for lumbar disc herniation surgery and facilitate the operation of the operator. It is a common position for lumbar disc herniation surgery. However, prone position during operation belongs to non-physiological position, and this special position has a significant impact on the respiratory function of patients. With the increase of age, the lung compliance of the elderly gradually decreases, the elastic retraction force of alveoli and airway gradually decreases, the incidence of emphysema increases, and the alveoli are over-expanded, which will further reduce the surfactant of alveoli and directly lead to lung dysfunction. In addition, with the increase of age, the thoracic adaptability of elderly patients gradually decreases. This influence will not only affect its adaptability, but also affect the bending degree of mediastinum and diaphragm, which will have a negative effect on respiratory dynamics and lead to a corresponding increase in qigong required for thoracic movement. It is found that glycopyrrolate can relax bronchial smooth muscle, dilate airway, and control the release of inflammatory factors, thereby regulating inflammatory response in vivo, enhancing lung compliance, improving lung ventilation, lung compliance and lung function of patients, and reducing complications.

## Keywords

prone position ventilation; lung protection; glycopyrrolate; pulmonary surfactant protein

# 格隆溴铵对全麻下俯卧位脊柱手术患者肺功能影响的研究进展

张美琪 张艾迪 于铁莉\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

随着中国人口老龄化的持续加剧, 需要进行手术治疗的年长者数量也在逐步上升。这些患者中, 全麻插管下接受手术的比例更高。特别是由于生活方式、坐姿等多种因素的影响, 腰椎间盘突出手术成为主流手段。俯卧位能为腰椎间盘突出手术提供更好的视野, 方便术者的操作, 是腰椎间盘突出手术的一种常用体位。但术中俯卧位属于非生理性的体位, 这种特殊体位对患者的呼吸功能有显著的影响。由于年龄的增长, 老年人肺的顺应性逐渐降低, 肺泡和气道弹性回缩力进行性下降, 肺气肿的发生概率增加, 肺泡过度膨胀, 将进一步减少肺泡表面活性物质, 可直接导致肺功能障碍。另外, 随着年龄的增长, 老年患者的胸廓适应性逐渐减少。这种影响不但会影响其顺应能力, 还可以影响纵隔和横膈的弯曲程度, 对呼吸动力学形成负面效果, 导致需要进行胸廓移动所需的通气功也相应提高。研究发现格隆溴铵能让支气管平滑肌松弛, 扩张气道, 能够管控炎症因子的释放, 进而调节体内炎症反应, 增强肺部的顺应性, 提升病人的肺部通气、肺部顺应性以及肺部功能, 减少并发症的发生。

## 关键词

俯卧位通气; 肺保护; 格隆溴铵; 肺泡表面活性蛋白

## 1 俯卧位通气的影响

在全身麻醉和机械通气时, 老龄患者采用俯卧位可能会面临许多问题。因为他们失去了自主呼吸的功能, 所以肺泡和小呼吸道在下肺区可能出现塌陷, 这可能造成肺血管的反应性收缩和肺循环的阻力增大, 同时还会引发间歇的血流分流和不同程度的低氧血症。同时, 患者的胸部和腹部在趴

着的位置受到压迫, 导致肺部和周围结构被膈肌压迫, 可能引发呼吸不足, 呼吸潮的减少以及氧气和二氧化碳的蓄积<sup>[1]</sup>。这可能进一步限制胸腹部的移动, 降低胸壁的弹性, 使呼吸的顺应性降低。在手术过程中, 可能有医生或助手的手臂压在患者的身上, 增加了胸腹部的压力, 导致肺泡表面活性物质的损伤和活性的减少, 进一步影响了肺部的适应性和气道

压力的上升。老年患者通常被观察到呼吸功能下降，在全身麻醉的情况下可能出现气压伤和肺不张以及术后的低氧血症。肺不张也可能导致肺泡表面活性物质的功能降低，刺激肺泡巨噬细胞，释放促炎细胞因子，改变肺泡毛细血管膜的通透性。术中肺不张对肺部气体交换和机体清除肺部分泌物的能力也有影响。吸烟的患者，由于体位引流，呼吸道分泌物容易流向气管导管，增加了肺部炎症的风险。这一系列问题可能导致患者住院时间更长，医疗费用增加，甚至可能提高死亡率<sup>[2]</sup>。

在全麻过程中，肺部的弹性减弱主要源于肺部的不扩张及其发展过程，而造成这种现象的关键原因有：气体被吸收到远离封闭气道的部位、周边组织对肺部的压力作用，还有就是肺泡表面的活性物质水平的下降。此外，老年人的衰老进程加上术后或麻醉期间呼吸机能的变化会使肺部的储存能力进一步削弱。

## 2 格隆溴铵的应用

麻醉前的评估和准备是安全性的保障，术前的有效评估可以优化术前准备和围术期管理；适度的麻醉前使用药物可以缓解患者的内心焦虑，有助于减轻手术应激反应、降低麻醉手术相关的并发症<sup>[3]</sup>。常用作麻醉诱导前使用的药物可分为几大类：睡眠与放松类的制剂；用于缓解痛苦或减轻病症的止痛注射液；调节大脑功能以使其保持平静状态的中枢兴奋物（如苯二氮卓）；能够阻断乙酰胆碱的作用的外部器官中的化学物质。适当地使用这类产品可以有效地控制患者的焦虑感，防止口腔内唾沫过多或者气道堵塞的可能性发生，从而避免了因食物进入肺部的危险情况的发生概率增加<sup>[4]</sup>。

阿托品一直是麻醉实践中使用的主要抗胆碱能药物之一。它对大多数胆碱能神经系统有重要作用。然而，它也有一些缺点。这些因素包括作用时间相对较短，作为抗泻药不可靠，不良中枢作用和频繁发生心律失常。格隆溴铵是一种季铵盐抗胆碱能药物，最初在动物实验中被评估，后来在志愿者实验中被用作抗唾液剂。格隆溴铵与阿托品的作用相似，但格隆溴铵的抗唾液作用似乎比阿托品强 5~6 倍，0.1mg 和 0.2mg 的作用在 2h 可达到峰值。而且对唾液分泌和汗腺活性也表现出选择性的，尽管是长期的作用，格隆溴铵却对眼睛没有作用，实际上也没有其他中枢作用，这是一个很大的优势。这反映了这种药物通过血水屏障和血脑屏障的渗透性差<sup>[5]</sup>。高剂量的阿托品会影响唾液分泌、汗腺活动、心率和眼睛，而格隆溴铵似乎只影响前两项。这反映了后一种药物有一定的选择性作用。剂量高达 0.4mg 的格隆溴铵不会引

起任何心动过速，而等效抗唾液剂剂量的阿托品（约 2.0mg）可使心率增加 45%。然而，超过这里使用的剂量可能会产生心动过速，但这样的话，干燥会非常强烈，非常不愉快。尽管对静脉注射剂量高达 0.2mg 的格隆溴铵的心率研究显示，心率没有明显上升，但 0.5mg 剂量与 2.5mg 新斯的明混合使用，有效地预防了新斯的明引起的心动过缓<sup>[6]</sup>。

使用格隆溴铵进行静脉注射或肌肉注射，作为麻醉前的药物处理，可以抑制喉部、气管和支气管腺体过量分泌，降低胃酸的产量和酸性程度以及缓解诱导过程和插入气管导管时心脏迷走神经的反应。格隆溴铵通常作用于心脏 M2 受体弱，不升高心肌的耗氧量，而且能可以控制心率的变异性，减少心律失常的产生率，从而使患者术中的血流动力学趋于稳定，尤其对老年患者具有一定的优势<sup>[7]</sup>。此外，格隆溴铵对 M3 受体表现出选择性，可以直接与 M3 受体连接并抑制其在支气管平滑肌中的效果。这不仅能大幅度减少黏液分泌和血管渗透，也能让支气管平滑肌松弛，扩张气管，对肺炎病症有所改善，能够管控炎症因子的释放，进而调节体内炎症反应，增强肺部的顺应性，防止乙酰胆碱过度释放导致的气道异常收缩，进一步缓和气道高反应性，提升病人的肺部通气、肺部顺应性以及肺部功能，降低病人手术期间发生肺部并发症的概率<sup>[8]</sup>。

## 3 肺损伤相关的血清生物标志物

### 3.1 IL-6 在肺损伤中的应用

IL-6 是由单核巨噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞和 T 细胞等分泌出来的一个细胞因子，它在炎症、宿主保护和组织损害等各种生物反应中有着重要的体液和细胞免疫效应。当身体发生感染时，巨噬细胞接触到细菌毒素而被激活，在炎症免疫反应的过程中释放过量的 IL-6 等细胞因子，从而刺激中性粒细胞和内皮细胞等效应细胞的活性，导致炎症介质的释放，产生瀑布反应，触发过度的炎症反应<sup>[9]</sup>。IL-6 还诱导 VEGF（血管内皮生长因子）的过多产生，使血管生成增强、血管通透性增强，这是炎性病变的病理特征。在肺部组织内，IL-6 发挥着关键的作用，长期存在的炎症会激发炎症细胞产生更多的 IL-6，从而导致肺部 IL-6 的浓度增加。另外，浓度提升的 IL-6 也会促进肺部的炎症细胞数量增多，这将进一步使炎症持续并加深肺部气道的炎症和免疫反应，最终造成小气道和肺泡组织的结构以及功能的改变<sup>[10]</sup>。有研究表明 IL-6 在炎症疾病中发挥着重要的作用，有较高的特异性及敏感性。因此血清 IL-6 水平可以看作是炎症反应活性和随后器官功能障碍的一个预知因子。

### 3.2 肺泡表面活性蛋白（SP-D）的功能

磷脂和相关蛋白组成了肺表面活性物质，这是一种存在于肺泡表面的多分子混合物，源自肺泡 II 型上皮细胞的生成和释放。这种物质拥有丰富的生理效益，如降低肺泡表面张力、提高肺部的顺应性、促进肺部气体的交换以及参与肺

【作者简介】张美琪（1996-），女，中国河南安阳人，在读硕士，住院医师，从事麻醉药物的肺保护研究。

【通讯作者】于铁莉（1980-），女，中国辽宁凌源人，硕士，副主任医师，从事麻醉研究。

的防御的生理功能等等。而在其中,磷脂和肺表面活性蛋白(SP)是主要成分。即使SP只占全部肺表面活性物质的10%,但在肺部中它也发挥了重要的角色。SP根据被识别的时间顺序,可被区分为SP-A、SP-B、SP-C和SP-D四类,SP-A和SP-D是属于亲水性蛋白,主导着调节肺部免疫活动和主动防御流程的角色,而SP-B和SP-C是属于疏水性蛋白,能有效降低肺泡表面张力,对保证肺部呼吸功能有着至关重要的影响。

肺泡表面活性蛋白(SP-D)首先在呼吸道被检测到,主要是由肺泡Ⅱ型上皮细胞及下呼吸道的Clara细胞分泌,储存于板层小体。现行的研究证实了在几乎全部黏膜表面都能找到它的痕迹,其包括汗腺上皮细胞、胃肠道黏膜、胰腺、前列腺以及泌尿生殖器表面。SP-D能够通过辨析各式微生物目标来展现其生物学效应,如识别病毒、细菌、酵母菌和真菌表面的脂多糖、磷脂、肽聚糖等<sup>[7]</sup>。作为钙依赖的凝集素家族中的糖蛋白,SP-D是肺部表面活性物质系统的要素。研究显示,SP-D在识别及清除肺部的异物和死亡细胞方面表现出了显著的效果,同时,它还在减少炎症反应、抑制自身抗体的生成等方面起着重要的作用。SP-D的异常表现在多种肺部疾病的产生和进展中,如哮喘、肺部间质性疾病、囊性纤维化、慢性阻塞性肺疾病等,已被普遍视为多种疾病的生物指标。

SP-D水平的上升主要是因为肺泡上皮通透性的改变。当患者体内的炎症状况开始恶化,这就预示着IL-6的浓度正在逐步增强,众多的炎症元素被形成并经由血流传送到患者的肺部,这使得对克拉拉细胞的损伤更为严重<sup>[11]</sup>。随着肺泡毛细血管过滤屏障的渗透性提高,I型和Ⅱ型的肺泡细胞也一样会受到伤害和增生,血清SP-D的含量也会上升,这进一步加大了对病人肺部的伤害。

#### 4 展望

新型的格隆溴铵作为一种选择性的抗胆碱药物可以有效地减少脊柱手术病人的肺损害,其作用机制在于它能减缓炎症介质的释放以缓解炎症反应,同时也能放松肺部的细小血管,优化肺部的血液流动和呼吸能力,并且还能控制呼吸道腺体的分泌量从而降低气道的阻力,提升肺部的动态适应能力和氧气的吸收效率,进而显著降低了围术期的肺部并发症的风险<sup>[12]</sup>。尽管ICU中的重症病人通常被视为是采用俯卧式通气的保护策略,但是针对脊柱手术的病人来说,因为他们需要俯卧位的姿势来进行手术操作,所以如果长期采取俯卧式的机械通气可能会导致肺部受损。因此,我们有必要

深入了解在脊柱手术之前应用格隆溴铵是否会对围术期的肺损伤产生影响,这对于我们的临床实践有着重要的参考价值。然而,关于其他类型的手术病人,还需要更多的研究去探索。

#### 参考文献

- [1] Yun Y, Cao D, Zhang X, et al. Glycopyrrolate versus atropine for preventing bradycardia induced by neostigmine injection after general anesthesia surgery: a randomized open, parallel-controlled multicenter clinical trial[J]. *Am J Transl Res*, 2021 Nov 15;13(11):12996-13002.
- [2] Diaz DM, Diaz SF, Marx GF. Cardiovascular effects of glycopyrrolate and belladonna derivatives in obstetric patients[J]. *Bull N Y Acad Med*, 1980 Mar;56(2):245-248.
- [3] Warran P, Radford P, Manford ML. Glycopyrrolate in children[J]. *Br J Anaesth*, 1981,53(12):1273-1276.
- [4] Cozanitis DA, Paloheimo M, Jones CJ. Electroencephalographic changes and arousal time after atropine or glycopyrrolate[J]. *Anaesthesia*, 1983,38(6):581-583.
- [5] Jeong SJ, Han JI, Baik HJ, et al. The effect of pyridostigmine on bispectral index during recovery from sevoflurane anesthesia[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011 Dec;61(6):460-464.
- [6] Singh S, Young SS, McDonnell WN, et al. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses[J]. *Can J Vet Res*, 1997,61(2):99-107.
- [7] Wray DW, Formes KJ, Weiss MS, et al. Vagal cardiac function and arterial blood pressure stability[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001,281(5):1870-1880.
- [8] Cotton BR, Smith G. Comparison of the effects of atropine and glycopyrrolate on lower oesophageal sphincter pressure[J]. *Br J Anaesth*, 1981 Aug;53(8):875-879.
- [9] Lv MY, Qiang LX, Wang BC, et al. Complex Evaluation of Surfactant Protein A and D as Biomarkers for the Severity of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022(17):1537-1552.
- [10] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011,1813(5):878-888.
- [11] 姚婉贞,王国扬.慢性阻塞性肺疾病的气道毒蕈碱 M 受体变化与抗胆碱治疗的研究[J].*中华结核和呼吸杂志*,2005,28(7):484-485.
- [12] 计海婴,顾宇彤.抗胆碱能药物研究进展及临床应用[J].*中国处方药*,2010,98(5):34-37.