

围术期持续静脉输注利多卡因在多模式镇痛中的应用和机制探讨

耿倩^{1,2}, 申乐^{1*}

(1. 中国医学科学院 北京协和医院 麻醉科, 北京 100730; 2. 首都医科大学三博脑科医院 麻醉科, 北京 100093)

【摘要】 多模式镇痛是加速术后康复 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 的重要组成部分, 目的在于联合应用不同作用机制的镇痛药物或多种镇痛方法以达到更好的镇痛效果并减少使用单一药物造成的不良反应, 降低术后并发症的发生率。现有临床证据表明, 围术期持续静脉输注利多卡因可以改善术后疼痛, 并减少阿片类药物用量, 加速术后康复。本文主要综述围术期静脉输注利多卡因在 ERAS 相关多模式镇痛治疗中的应用现状, 并对其基本镇痛机制进行深入探讨, 为围术期持续静脉输注利多卡因在临床中的应用提供安全性和可行性的参考依据。

【关键词】 多模式镇痛; 利多卡因; 作用机制

【中图分类号】 R614; R971.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)02-0080-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.020

The application of continuous intravenous infusion of lidocaine perioperative in multimodal analgesia and mechanism of action

GENG Qian^{1,2}, SHEN Le^{1*}

(1. Department of Anesthesiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Anesthesia, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China)

【Abstract】 Multimodal analgesia is of great importance for enhanced recovery after surgery (ERAS), with the aim of combining analgesic drugs with multiple mechanisms of action or multiple analgesic methods to achieve better analgesic effects and reduce the use of a single drug response, reduce the incidence of postoperative complications. The available clinical evidence suggests that intravenous lidocaine intravenous surgery can improve postoperative pain and reduce opioid use and accelerate postoperative recovery. This paper reviews the current application of intravenous lidocaine in ERAS-related multimodal analgesic therapy, and discusses the basic analgesic mechanism of intraperitoneal injection of lidocaine in clinical practice provide a reference for safety and feasibility.

【Key words】 multimodal analgesia; lidocaine; mechanism of action

目前围术期疼痛治疗的主流药物仍然是阿片类药物, 阿片类药物所致恶心呕吐、便秘等不良反应以及成瘾性会不同程度地影响患者的平稳恢复, 因此限制了其在临床中的应用。现有临床证据表明围术期持续静脉输注利多卡因可以改善术后疼痛, 并减少阿片类药物用量, 从而加速术后康复 (enhanced recovery after surgery, ERAS)。国际 ERAS 学会在最近 5 年提出的指南中有 6 部均提及围术期持续静脉输注利多卡因在多模式镇痛中的应用: 择期直

肠 / 盆腔手术^[1]、胰十二指肠切除术^[2]、根治性膀胱癌切除术^[3]、胃部分切除术^[4]、胃肠道手术^[5]及妇科常规 / 肿瘤手术^[6], 这 6 部指南不同程度地提到了利多卡因在多模式镇痛中的重要性。本文综述了围术期持续静脉输注利多卡因在多模式镇痛治疗中的应用现状, 并对其基本镇痛机制进行深入探讨, 为临床围术期持续静脉输注利多卡因提供参考。

1 围术期持续静脉输注利多卡因的临床应用

[收稿日期] 2017-10-27

[作者简介] 耿倩, 女, 住院医师; 研究方向: 麻醉; Tel: 15910616145; E-mail: 515745305@qq.com

[通讯作者] * 申乐, 男, 副主任医师; 研究方向: 围术期急性疼痛的治疗与机制研究; Tel: (010) 69152026; E-mail: pumchshemle@163.com

择期直肠/盆腔手术、胰十二指肠切除术、胃(部分)切除术及胃肠道手术等4部ERAS指南提到利多卡因具有止痛、抗炎和减轻痛觉过敏等临床效果,并被评估为腹部手术的止痛药物。根治性膀胱癌切除术和妇科常规/肿瘤手术虽没提到利多卡因的作用效果,但是提到了围术期持续静脉输注利多卡因减轻疼痛的可行性(表1)。Kranke等^[7]的回顾性研究发现围术期持续静脉输注利多卡因可以降低术后(尤其是术后早期)疼痛评分,并且可以减轻术后恶心呕吐、加快胃肠道恢复、缩短住院时间和减少阿片类药物使用(表2)。

表1 围术期静脉输注利多卡因在不同手术ERAS指南中证据级别及推荐级别

手术类型	证据级别	推荐级别
择期直肠/盆腔手术	中	弱
胰十二指肠切除术	中	弱
胃(部分)切除术	中	弱
胃肠道开腹与腹腔镜手术	-	中
根治性膀胱癌切除术	-	-
妇科常规/肿瘤手术	-	-

表2 围术期静脉输注利多卡因与对照组的术后疼痛评分及证据级别

时间点	术后疼痛评分		证据级别
	安慰剂或未处理	静脉注射利多卡因	
所有手术术后早期	2.0~6.3	1.2~5.5	低
开腹手术术后早期	3.55~5.6	2.8~4.9	中
腹腔镜手术术后早期	2.0~6.3	0.9~5.2	低
所有手术术后中期	0.5~5.0	0.2~4.6	低
所有手术术后末期	0.0~4.6	0.0~4.4	低

在择期直肠/盆腔手术和胃肠道手术ERAS指南中提出了持续静脉输注利多卡因的推荐方案:诱导前30 min内或诱导麻醉开始时静脉注射负荷剂量利多卡因 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (理想体重),术中持续静脉输注维持剂量利多卡因 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (理想体重)至手术结束甚至麻醉后恢复室出室前^[1]。Dervinter等^[8]研究建议诱导时静脉注射 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,然后以 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 连续静脉输注利多卡因,并在到达麻醉后监测治疗室(postanesthesia care unit, PACU)4 h后停止。Menif等^[9]等提出大剂量使用利多卡因($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)会严重影响中枢神经系统(嗜睡、精神混乱、癫痫发作等)和心血管系统(低

血压、心动过缓、心律失常)。但上述推荐方案并没有发生相关不良反应,由此可见推荐剂量是安全可靠的;同时我们也主张在持续静脉输注利多卡因期间监护患者的生命体征以提高安全性^[10]。

2 持续静脉输注利多卡因的作用机制

利多卡因是一种临床常用的酰胺类局部麻醉药和抗心律失常药。在神经系统,局部注射利多卡因与 α 亚单位的特定区域结合,从而抑制钠离子通道开放,进而减少钠离子内流所引起的细胞膜去极化,从而起到镇痛作用^[11]。在心血管系统利多卡因作为 I_b 类抗心律失常药抑制钠离子通道去极化^[12],从而降低心肌的自律性、改变心肌传导速度,最终达到抗心律失常的作用。另外,在围术期多模式镇痛中持续静脉输注利多卡因还有以下机制。

2.1 与阿片类药物的协同作用

有研究证明局部注射利多卡因和阿片类药物,两者具有协同作用,可增强镇痛效果并延长作用时间。低剂量的利多卡因与低剂量的阿片类药物组合效应显著大于所有阿片类药物的叠加。当同时使用不同作用机制的药物时,更有可能发挥协同作用,然而这种协同作用的作用机制仍然不清楚^[13-16]。静脉输注利多卡因与阿片类药物是否有协同作用值得进一步研究。

2.2 抗炎止痛减少痛觉过敏

手术可致局部或全身炎症反应,促使炎症细胞因子包括白细胞介素IL-1和IL-6释放,同时促炎细胞因子可诱导外周和中枢敏化,最终导致痛觉过敏。而利多卡因可刺激抗炎细胞因子IL-1受体拮抗剂(IL-1ra)的分泌,并可以阻断组织损伤部位的神经传递,从而减轻神经源性炎症,因此可减轻疼痛^[17]。此外,利多卡因可以抑制粒细胞的迁移并释放溶酶体酶,导致促炎细胞因子的释放减少,并通过与多形核细胞相互作用介导抗G蛋白偶联受体的抑制作用,特别是对于胃肠功能恢复和预防麻痹性肠梗阻(被认为是神经源性炎症的结果),静脉输注利多卡因的抗炎作用可能是有益的^[18]。Lee等^[19]研究证明静脉输注利多卡因可以减轻双颌手术术后疼痛,减少阿片类药物的使用剂量和减轻面部肿胀。

2.3 其他

持续静脉输注利多卡因还有以下作用:①预防

肿瘤复发：有研究^[20]指出利多卡因通过剂量和时间依赖性方式抑制 HepG2 细胞的生长，利多卡因在细胞周期的 G₀ / G₁ 期阻止细胞分裂并诱导细胞凋亡，并且通过引起 Bax 蛋白和活化的胱天蛋白酶 -3 的增加和通过细胞外信号调节激酶和 p38 途径的 Bcl-2 蛋白的相应减少来发挥这些功能。另外，异种移植实验表明利多卡因抑制肿瘤细胞生长并增强顺铂的敏感性。②心血管保护：围手术期心肌缺血在高危患者中很常见。利多卡因阻滞电压门控钠通道（voltage-gated sodium channel, VGSC）以减缺血再灌注损伤从而减少心肌梗死面积和心肌细胞的死亡，虽然心肌缺血时利多卡因的作用机制仍不清楚，但是利多卡因通过阻滞 VGSC 挽救缺血心肌，在围术期心肌缺血的情况下可以起到保护心血管的作用是可以肯定的^[21]。③脑保护：术后认知功能障碍（postoperative cognitive dysfunction, POCD）在心脏手术后频繁发生。POCD 的病理生理学仍然不清楚，但是静脉注射利多卡因可通过减少血小板、白细胞和（或）血小板 - 白细胞共轭物的大脑活化梯度来减弱对心肺旁路的脑炎性反应。虽然利多卡因不影响血小板或白细胞激活，但有研究确实观察到主动脉交叉钳释放后血小板 - 单核细胞共轭物的脑皮质激活的减少^[22]，表明静脉注射利多卡因可能通过减轻大脑炎性反应对抗 POCD。

我们回顾分析了 2016 年 9—12 月北京协和医院经腹腔镜手术妇科患者 100 例，分为多模式镇痛组（M 组）和对照组（C 组）。两组诱导方案一致：芬太尼 1~2 μg·kg⁻¹、丙泊酚 2~2.5 mg·kg⁻¹、罗库溴铵 0.6 mg·kg⁻¹。麻醉维持方案：C 组为吸入七氟醚复合 50% 氧化亚氮维持最低肺泡有效浓度（minimum alveolar concentration, MAC）1.0%~1.3%，间断静注芬太尼 1~2 μg·kg⁻¹；M 组在 C 组的基础上持续静脉注射利多卡因 1 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 直至手术结束。结果发现 M 组的芬太尼用量明显低于 C 组，且术中血流动力学更加稳定，并且没有不良反应发生^[23]。

3 展望

静脉输注过量利多卡因可能会导致中枢神经毒性、低血压及心动过缓等，但是 ERAS 指南^[1-6]中的推荐方案（血浆浓度维持 0.5~5 μg·mL⁻¹ 范围内的低水平）是安全可行的。可以推测由于利多卡因

静脉注射可以起到神经保护作用，对不适合做硬膜外麻醉的病人可尝试持续静脉输注利多卡因。虽然持续静脉输注利多卡因有诸多优点，但是到目前为止，研究缺乏系统地评估不良反应发生率、最佳使用剂量、使用时间（包括管理期限）以及与硬膜外麻醉效果的比较，因此需要做进一步的前瞻性研究进行验证。

【参考文献】

- [1] Nygren J, Thacker J, Carli F, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations[J]. Clin Nutr, 2012,31(6):801-816.
- [2] Lassen K, Coolsen M M, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) society recommendations[J]. Clin Nutr, 2012,31(6):817-830.
- [3] Cerantola Y, Valerio M, Persson B, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations[J]. Clin Nutr, 2013,32(6):879-887.
- [4] Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations[J]. Br J Surg, 2014,101(10):1209-1229.
- [5] Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2016,60(3):289-334.
- [6] Nelson G, Altman A D, Nick A, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations—Part II [J]. Gynecol Oncol, 2016,140(2):323-332.
- [7] Kranke P, Jokinen J, Pace N L, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 16(7):Cd009642.
- [8] Dewinter G, Van de Velde M, Fieuws S, et al. Transversus abdominis plane block versus perioperative intravenous lidocaine versus patient-controlled intravenous morphine for postoperative pain control after laparoscopic colorectal surgery: study protocol for a prospective, randomized, double-blind controlled clinical trial[J]. Trials, 2014(15):476.
- [9] Menif K, Khaldi A, Bouziri A, et al. Lidocaine toxicity secondary to local anesthesia administered in the community for elective circumcision[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2011,30(6):359-362.
- [10] 申乐, 黄宇光. 规范化术后多模式镇痛治疗对加速腹盆部手术后康复等意义 [J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(4):458-463.

- [11] Casale R, Symeonidou Z, Bartolo M. Topical treatments for localized neuropathic pain[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(3):15.
- [12] Wang Y, Mi J, Lu K, et al. Comparison of gating properties and use-dependent block of nav1.5 and nav1.7 channels by anti-arrhythmics mexiletine and lidocaine[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0128653.
- [13] Maves T J, Gebhart G F. Antinociceptive synergy between intrathecal morphine and lidocaine during visceral and somatic nociception in the rat[J]. *Anesthesiology*, 1992,76(1):91-99.
- [14] Kolesnikov Y A, Chereshev I, Pasternak G W. Analgesic synergy between topical lidocaine and topical opioids[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2000,295(2):546-551.
- [15] Kolesnikov Y A, Cristea M, Pasternak G W. Analgesic synergy between topical morphine and butamben in mice[J]. *Anesth Analg*,2003,97(4):1103-1107.
- [16] Kolesnikov Y A, Oksman G, Pasternak G W. Topical methadone and meperidine analgesic synergy in the mouse[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010,638(1/3):61-64.
- [17] Yardeni I Z, Beilin B, Mayburd E, et al. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function[J]. *Anesth Analg*,2009,109(5):1464-1469.
- [18] Oksar M, Koyuncu O, Turhanoglu S, et al. Transversus abdominis plane block as a component of multimodal analgesia for laparoscopic cholecystectomy[J]. *J Clin Anesth*,2016(34):72-78.
- [19] Lee U, Choi Y J, Choi G J, et al. Intravenous lidocaine for effective pain relief after bimaxillary surgery[J]. *Clin Oral Investig*, 2017, 21(9):2645-2652.
- [20] Xing W, Chen D T, Pan J H, et al. Lidocaine induces apoptosis and suppresses tumor growth in human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in a xenograft model in vivo[J]. *Anesthesiology*, 2017, 12(6):868-881.
- [21] Müller-Edenborn B, Kania G, Osto E, et al. Lidocaine enhances contractile function of ischemic myocardial regions in mouse model of sustained myocardial ischemia[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0154699.
- [22] Klinger R Y, Cooter M, Berger M, et al. Effect of intravenous lidocaine on the transcerebral inflammatory response during cardiac surgery: a randomized-controlled trial[J]. *Can J Anaesth*, 2016, 63(11):1223-1232.
- [23] 耿倩, 李旭, 何凯, 等. 多模式镇痛对妇科腹腔镜手术芬太尼用量及血流动力学等影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(9):673-677.