

## 利多卡因经腹主动脉局部灌注 减轻脊髓损伤的作用及剂量

姚俊岩<sup>△</sup> 许永富 张建海 王海涛 李士通

(上海交通大学附属第一人民医院麻醉科 上海 200080)

**【摘要】** 目的 探讨利多卡因(lidocaine)经腹主动脉局部灌注减轻脊髓缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)的作用及最佳保护剂量。方法 新西兰大耳白兔40只,随机分为5组( $n=8$ ):生理盐水对照组(NS组)、利多卡因10 mg/kg组(L<sub>10</sub>组)、利多卡因20 mg/kg组(L<sub>20</sub>组)、利多卡因40 mg/kg组(L<sub>40</sub>组)和利多卡因80 mg/kg组(L<sub>80</sub>组)。全麻下开腹阻断左肾动脉远端的腹主动脉及双侧髂总动脉30 min构建脊髓缺血模型,自缺血即刻起分别向阻断的腹主动脉段内灌注生理盐水(NS组)和不同剂量的利多卡因溶液(L<sub>10~80</sub>组),持续30 min后停止,同时开放腹主动脉及双侧髂总动脉行再灌注,观察血液动力学变化,并于动物清醒即刻、再灌注6、24和48 h按Tarlov标准进行神经行为学评分。全麻下取出L<sub>4~6</sub>脊髓,光镜下观察脊髓前角组织形态并计数正常运动神经元。结果 与NS组比较,利多卡因组(L<sub>10~80</sub>组)神经行为学评分及脊髓前角正常运动神经元计数增高,其中L<sub>40</sub>组最高( $P<0.05$ )。L<sub>80</sub>组有2例动物在腹主动脉开放后出现心率显著减慢,与其他各组比较,L<sub>80</sub>组再灌注期间平均动脉压降低( $P<0.05$ )。结论 利多卡因经腹主动脉局部灌注可减轻兔脊髓IRI,保护作用与剂量密切相关。利多卡因80 mg/kg将导致严重并发症,我们认为最佳保护剂量为40 mg/kg。

**【关键词】** 利多卡因; 脊髓; 缺血再灌注损伤; 腹主动脉; 最佳剂量

**【中图分类号】** R 614.2<sup>+</sup>4 **【文献标志码】** A

## Effect and optimum dosage of lidocaine infused through aorta to reduce ischemic spinal cord injury in rabbits

YAO Jun-yan<sup>△</sup>, XU Yong-fu, ZHANG Jian-hai, WANG Hai-tao, LI Shi-tong

(Department of Anesthesiology, Shanghai First People's Hospital,  
Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

**【Abstract】** **Objective** This study was designed to investigate the effect and optimum dosage of lidocaine when infused through aorta to protect the spinal cord against the ischemia reperfusion injury (IRI). **Methods** 40 New Zealand white rabbits were divided randomly into 5 groups ( $n=8$ ): one control group of normal saline (NS group) and 4 lidocaine groups at different doses of 10, 20, 40 and 80 mg/kg respectively (L<sub>10</sub>, L<sub>20</sub>, L<sub>40</sub> and L<sub>80</sub> groups). Spinal cord ischemia was induced by clamping the abdominal aorta just below the left renal artery combined with simultaneously clamping bilateral common iliac arteries for 30 min. A catheter was inserted into abdominal aorta close to the site of occlusion via femoral artery. Right after the cross-clamping, the rabbits received regional infusion of normal saline and different doses of lidocaine solution via the catheter into the clamped aorta. Half an hour later, the abdominal aorta and the bilateral common iliac arteries were unclamped for reperfusion. The hemodynamic changes were monitored and neurological status was assessed according to the modified Tarlov scale system at the moment of perianesthesia and 6, 24 and 48 h after the reperfusion. Lumbar segments of the spinal cord (L<sub>4</sub> - L<sub>6</sub>) were removed at

48 h after reperfusion for pathological examination, and the total number of normal motor neurons in the anterior horn were counted. **Results** Compared with control group, regional lidocaine infusion significantly improved the Tarlov scores and numbers of normal motor neurons. Lidocaine 40 mg/kg did most ( $P < 0.05$ ). The heart rates of the two rabbits in Group L<sub>80</sub> decreased. **Conclusions** Regional infusion of lidocaine during clamping process can provide a significant protection to the spinal cord against IRI, and the most optimum dosage is 40 mg/kg in the research.

**【Key words】** lidocaine; spinal cord; ischemia-reperfusion injury; aortic aorta; optimum dosage

利多卡因(lidocaine)是一种短效酰胺类局麻药,广泛用于临床麻醉和治疗心律失常。有研究发现,利多卡因可减少局灶性脑缺血再灌注后鼠脑的梗死面积<sup>[1]</sup>,抑制神经元凋亡<sup>[2]</sup>。但是,关于利多卡因能否减轻脊髓缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)的研究数据目前尚不完整。我们前期的研究已经证明经腹主动脉局部灌注利多卡因 40 mg/kg 可减轻脊髓缺血再灌注损伤<sup>[3]</sup>,但利多卡因过量将引起中枢神经、心血管等系统严重并发症,甚至危及生命。为最大程度地发挥利多卡因的保护作用,并减少不良反应,其经腹主动脉局部灌注的最佳剂量值得探讨。

## 材料和方法

健康新西兰大耳白兔 50 只,4~6 月龄,体重 2.0~2.5 kg,雌雄各半,由上海交通大学附属第一人民医院动物中心提供,随机分为 5 组( $n = 8$ ):生理盐水对照组(NS 组);利多卡因 10 mg/kg 组(L<sub>10</sub>组)、利多卡因 20 mg/kg 组(L<sub>20</sub>组)、利多卡因 40 mg/kg 组(L<sub>40</sub>组)和利多卡因 80 mg/kg 组(L<sub>80</sub>组)。

所有动物术前禁食 8 h,自由饮水。采用氯胺酮 20~25 mg/kg、咪达唑仑 0.4~0.5 mg/kg 和阿托品 0.06~0.10 mg/kg 肌肉注射行基础麻醉,然后左耳缘静脉注射咪达唑仑 0.5~1 mg/kg 麻醉诱导,气管内插管,压力模式控制呼吸。持续监测心电图、脉搏血氧饱和度和直肠温,左耳中央动脉穿刺监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。监测期间断静脉注射咪达唑仑 0.4~0.5 mg/kg、芬太尼 8~10  $\mu$ g/kg、维库溴铵 0.2~0.25 mg/kg 维持麻醉。术中补液以乳酸林格氏液为主,当 MAP 降至基础水平的 30% 时,输注 6% 羟乙基淀粉溶液。维持室温 20  $^{\circ}$ C~25  $^{\circ}$ C,术中用温盐水纱布覆盖腹腔脏器,并结合红外线加热等措施使兔直肠温度维持于正常体温范围。

暴露并游离兔右股动脉,置入导管至腹主动脉分出左肾动脉远端 1.5 cm 处固定,尾端接传感器,

监测阻断部位远端 MAP。腹正中切口逐层入腹,全身肝素化(静脉注射肝素 1 mg/kg)5 min 后于左肾动脉开口远端 0.5 cm 处以动脉夹阻断腹主动脉,同时阻断左、右髂总动脉。自缺血即刻(远端 MAP 波形变为直线为标志)起,分别经股动脉导管向阻断的腹主动脉内局部灌注生理盐水和不同剂量的利多卡因溶液。30 min 后停止并相继缓慢开放腹主动脉及双侧髂总动脉行再灌注(远端 MAP 波形恢复正常为标志)。

分别于动物清醒即刻、再灌注 6、24 和 48 h 按照 Tarlov 评分标准<sup>[4]</sup>进行神经行为学评定:无可察觉的后肢活动,0 分;有可察觉的微弱后肢活动但无法对抗重力,1 分;后肢能对抗重力但无法站立,2 分;可正常站立、行走,但不能正常跳跃,3 分;后肢功能完全恢复,能正常跳跃,4 分。0 分和 1 分均视为截瘫。

再灌注 48 h,全麻下背部正中切口取 L<sub>4-6</sub> 节段脊髓,按节段行石蜡包埋后连续切片(5  $\mu$ m),予苏木素-伊红(HE)染色。光镜下观察脊髓前角病理学形态,分别于 L<sub>4-6</sub> 节段的 3 张脊髓切片中,各随机选取一前角,自前角顶点作一直线连接中央管中点,沿该轴线自外向内连续采集 3 个视野,按如下标准计数正常运动神经元<sup>[5]</sup>:细胞呈多角形;胞浆染为红色,内有正常尼氏体;胞核居中,呈圆形,轮廓清晰,核仁明显;胞体直径 30~60  $\mu$ m。计算 L<sub>4-6</sub> 3 个节段正常神经元计数的总和。

用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析,等级资料以绝对数表示,偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q)]表示,采用非参数的 Kruskal-wallis 检验进行多个样本总体差异的比较,Wilcoxon 检验进行两两比较;正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

所有动物均未发生惊厥和抽搐。L<sub>80</sub> 组有 2 只

动物在腹主动脉开放后心率明显下降,血压无法维持,其中1只抢救无效死亡。

各组心率和平均动脉压的比较表明,开放10和20 min时, $L_{80}$ 组心率明显下降,并低于该时点其余各组水平。当阻断20 min、开放即刻、开放10 min及开放20 min时, $L_{80}$ 组MAP明显低于其余各组及基础水平。 $L_{10}$ 组、 $L_{20}$ 组、 $L_{40}$ 组与NS组比较,心率和MAP的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。各组IPI期间直肠温的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

$L_{10}$ 组、 $L_{20}$ 组、 $L_{40}$ 组及 $L_{80}$ 组在各观察时点的神经行为学评分明显高于NS组( $P<0.05$ ); $L_{40}$ 组评分高于 $L_{20}$ 组( $P<0.05$ ); $L_{20}$ 组高于 $L_{10}$ 组及 $L_{80}$ 组( $P<0.05$ ,表1~4)。

表1 各组动物神经行为学评分结果

Tab 1

Time point group (n = 8)	Tarlov scale				
	0 grade	1 grade	2 grade	3 grade	4 grade
The moment of palinesthesia					
NS	6	0	0	2	0
$L_{10}$	2	4	2	0	0
$L_{20}$	1	3	4	0	0
$L_{40}$	1	1	1	4	1
$L_{80}$	2	3	2	0	0
6 h after the reperfusion					
NS	5	1	0	2	0
$L_{10}$	1	3	4	1	0
$L_{20}$	0	2	2	4	0
$L_{40}$	1	0	2	4	1
$L_{80}$	2	2	3	0	0
24 h after the reperfusion					
NS	5	1	0	2	0
$L_{10}$	0	3	2	3	0
$L_{20}$	0	2	2	4	0
$L_{40}$	1	0	2	4	1
$L_{80}$	2	1	3	1	0
48 h after the reperfusion					
NS	5	1	0	2	0
$L_{10}$	0	3	2	3	0
$L_{20}$	0	2	2	4	0
$L_{40}$	1	0	1	5	1
$L_{80}$	10	0	0	0	0

NS组脊髓前角组织大片坏死、散在出血,未见正常神经元; $L_{10}$ 组、 $L_{20}$ 组、 $L_{40}$ 组及 $L_{80}$ 组的正常神经元计数分别为4、7.5、9和2,明显高于对照组( $P<0.05$ )。

## 讨 论

稳定可靠的脊髓损伤模型是研究药物脊髓保护效果的重要工具,本研究采用的动物模型经以往研

究证实,其可重复性强,并发症少,可成功模拟临床阻断主动脉造成脊髓缺血,继而恢复血流引起再灌注的整个病理变化过程。经动脉给药的方法,不仅操作简单,更重要的是局部药物浓度高,对脊髓的保护作用强,全身副作用小。且可在缺血即刻立即开始实施保护,药物干预可覆盖整个缺血过程,是一种合理新颖的给药方法<sup>[6-7]</sup>。本实验发现生理盐水组脊髓前角组织大片坏死、散在出血,正常神经元计数中位数为0,表明阻断腹主动脉30 min后开放可导致脊髓缺血再灌注损伤,而利多卡因各组的脊髓病理表现和正常神经元计数及神经行为学评分均优于对照组,说明利多卡因经腹主动脉灌注可减轻脊髓损伤。本实验结果再次证实该模型可作为研究药物对脊髓保护效果的可靠工具。

我们前期的研究发现,腹主动脉灌注利多卡因40 mg/kg可减轻脊髓损伤,与国外研究结果相似<sup>[8]</sup>。但前者采取的是单次注射利多卡因,相比之下,本研究将利多卡因溶液在30 min内持续灌注给药,药物经腹主动脉分出的脊髓支不断进入脊髓周围,与脊髓接触的时间延长,靶器官药物浓度增高,并在长时间内维持于一个相对稳定的水平,使利多卡因的保护作用更加强大、持久,同时最大程度地减少了不良反应,是一种非常新颖合理的给药方法。在以往对异丙酚的研究中也发现,即使经腹主动脉局部给药时,异丙酚的血药浓度较全身给药时低,但随着剂量的增加,血药浓度也随之增加,当剂量达到60 mg/kg时,仍然会产生明显不良反应<sup>[7,9]</sup>。而利多卡因血药浓度超过一定阈值,将会导致抽搐惊厥、心血管功能虚脱等严重并发症,危及生命,即使经腹主动脉局部给药,仍无法完全避免这些风险,本研究的结果验证了实验前的假说。即当利多卡因的剂量增加至80 mg/kg时,有2只动物再灌注后发生严重心动过缓及低血压。其中1只出现心跳骤停,经抢救无效死亡;另1只经抢救后逐渐恢复至基础水平,但出现苏醒延迟。另有4只动物出现血压和心率显著下降,需应用血管活性药物才能维持循环,说明此时利多卡因的血药浓度已经上升至足以对心血管系统产生明显抑制的水平。因本研究采用了全身麻醉,掩盖了利多卡因神经系统毒性反应的症状,虽未发现惊厥和抽搐,但与对照组比较,有5只动物出现苏醒延迟。利多卡因心血管及中枢神经系统的毒性反应是 $L_{80}$ 组动物的神经功能转归明显较其余利多卡因组差的重要原因。

脊髓缺血再灌注损伤是以能量代谢障碍为发病基础,氧自由基的产生、兴奋性氨基酸的释放等导致细胞内钙超载,最终引发神经细胞坏死或凋亡,从而

导致神经功能废损。利多卡因可能是通过阻断上述脊髓缺血再灌注损伤的发病环节而发挥保护作用,但相关机制有待进一步深入研究。

纵上所述,腹主动脉灌注 10~80 mg/kg 异丙酚可减轻兔脊髓缺血再灌注损伤,保护效果与剂量密切相关,当剂量增加至 80 mg/kg 时,可引起持续的心血管抑制,甚至死亡。因此,我们认为利多卡因经腹主动脉局部灌注用于脊髓保护的剂量为 40 mg/kg。

### 参 考 文 献

- [1] Lei B, Cottrell JE, Kass IS. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia[J]. *Anesthesiology*, 2001, 95(2): 445 - 451.
- [2] Lei B, Popp S, Capuano-Waters C, et al. Lidocaine attenuates apoptosis in the ischemic penumbra and reduces infarct size after transient focal cerebral ischemia in rats [J]. *Neuroscience*, 2004, 125(3): 691 - 701.
- [3] 许永富,姚俊岩,胡宏慧,等.腹主动脉灌注利多卡因对兔脊髓缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. *上海医学*, 2009, 32(11): 983 - 986.
- [4] Tarlov IM. Acute spinal cord compression paralysis[J]. *J Neurosurg*, 1972, 36(1): 10 - 20.
- [5] Ehrlich M, Knille E, Ciovica R, et al. Memantine for prevention of spinal cord injury in a rabbit model[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117(2): 285 - 291.
- [6] 姚俊岩,翁浩,张兰,等.脊髓缺血再灌注损伤模型的改进及脊髓耐受缺血时限的研究[J]. *四川大学学报:医学版*, 2007, 38(3): 497 - 500.
- [7] 姚俊岩,张艳丽,王泉云,等.腹主动脉灌注不同剂量异丙酚对兔脊髓缺血再灌注损伤的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2007, 27(3): 247 - 251.
- [8] Anil AZ, Büket S. Regional lidocaine investigation infusion reduces postischemic spinal cord injury in rabbits [J]. *Laboratory Investigation*, 2001, 28(3): 172 - 176.
- [9] 林艳君,廖志敏,张晋峰,等.异丙酚腹主动脉灌注和静脉输入在兔脊髓组织内药物浓度的比较[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2008, 22: 431 - 434.

(收稿日期:2010-05-19;编辑:段佳)