

# 围术期利多卡因

Dr Kiran Mahendru<sup>1†</sup>, Dr Riniki Sarma<sup>2</sup>

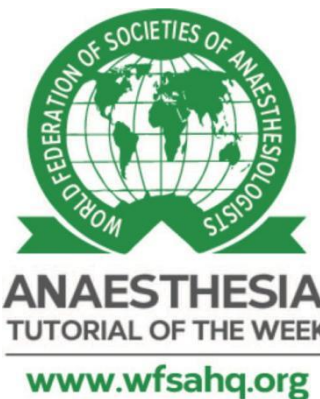
<sup>1</sup>Assistant Professor, Dayanand Medical College and Hospital, Ludhiana, Punjab, India

<sup>2</sup>Assistant Professor, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Edited by: Dr Alison Jackson, Specialist Anaesthetist, Te Whatu Ora Waikato, Hamilton, New Zealand

†Corresponding author email: kiranmahendru.aol@gmail.com

Published 8 October 2024



DOI: 10.28923/atotw.533

## 要点

- 利多卡因是一种酰胺类局部麻醉剂和**Ib**类抗心律失常药。
- 利多卡因具有镇痛、抗心律失常、抗伤害作用、抗炎和免疫调节特性。
- 可用于急性围手术期疼痛和慢性神经性疼痛的治疗。
- 快速康复外科治疗推荐静脉注射利多卡因作为阿片类药物的多模式镇痛辅助药物。
- 利多卡因的免疫调节特性可能对癌症患者有益。

## 简介

利多卡因是麻醉史上应用最广泛的药物之一。它是由Nils Lofgren和Bengt Lundquist于20世纪40年代发现，1942年命名为Xylocaine，1948年在瑞典首次批准临床使用。<sup>1</sup>它是一种酰胺类局部麻醉剂，用于局部、浸润和静脉局部镇痛，椎管内阻滞，周围神经阻滞，急性术后疼痛的治疗和牙科麻醉。根据Vaughan-William分类，利多卡因属于抗心律失常**Ib**类药物。利多卡因功能多样，在麻醉、疼痛管理和心血管疾病领域均有应用。通过其镇痛、抗痛觉过敏和抗炎特性达到多维疼痛控制。因此是围手术期镇痛的一个适宜选择。

本说明旨在探讨利多卡因的作用机制，在围手术期的潜在用途，以及它的安全性和不良反应。

## 利多卡因

### 结构

利多卡因是一种单羧酸酰胺，分子式为C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O。它是由N, N-二乙基甘氨酸和2,6-二甲基苯胺结合而成的白色结晶粉末。其化学结构由一个与芳香环相连的脂肪链和一个胺基组成（图）。<sup>2</sup>

### 作用机制及药效学

局部麻醉药主要通过阻断神经元细胞膜上的电压门控钠通道起作用。电压门控钠通道是由a和b亚基组成的复杂跨膜蛋白。主要结合位点为是位于细胞膜内表面（胞浆内）部分的一个亚基。生理条件下，钠离子通道存在静息、

开启（激活）和失活三种状态。局部麻醉剂对激活态和失活态的通道亲和力较强。

当给药时，非电离的脂溶性局部麻醉剂通过磷脂神经元膜扩散。在胞浆中，局部麻醉剂部分电离，而一部分仍未电离。电离形式留在细胞质中，并以浓度依赖的方式从内部与激活和失活的钠通道可逆结合。通过阻断钠离子的流入来阻止神经元进一步去极化。由于分子的性质不同，不同局部麻醉药在起效时间、效力和持续时间方面的药效学略有不同。局部麻醉药的起效速度取决于其 $pK_a$ ，这决定了在给定 $pH$ 下电离和非电离部分药物的比例。作用的效力和持续时间分别取决于分子的脂溶性和蛋白质结合。表1列出了利多卡因的这些特性。

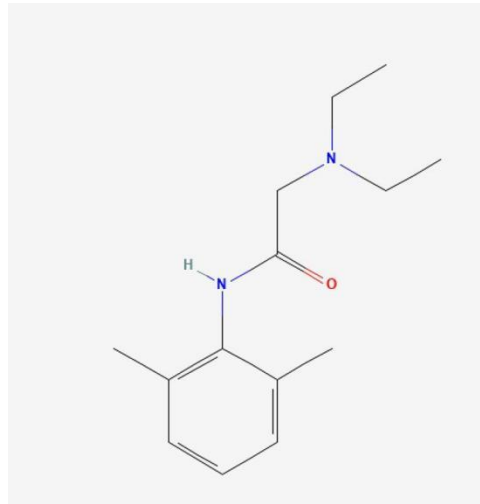


图. 利多卡因结构 (开放获取).<sup>3</sup>

药效学变量	利多卡因	布比卡因
$pK_a$ (在给定的 $pH$ 值下电离和非电离部分的比例)	7.8	8.1
脂溶性（疏水性：辛醇/缓冲分配系数）	366	3420
蛋白结合率	60 to 80%	95%
相对传导阻断效力	2 (中效)	8 (高效)
作用时间	30-120 分钟 (中效)	180-240 分钟 (长效)

表 1. 影响利多卡因药效学的因素。这些数据与布比卡因的数据同时呈现，以供比较<sup>5</sup>

## 药代动力学

### 吸收与分布

利多卡因的蛋白结合率为60 - 80%，主要与 $\alpha$ -1糖蛋白结合。其易通过被动扩散穿过血脑屏障和胎盘，也在母乳中排泄。利多卡因的分布半衰期为5 - 8分钟，首先分布到心脏、肺和肝脏等高度灌注的区域，然后进入肌肉和脂肪组织等较少灌注的区域。<sup>6</sup>分布容积为0.7 ~ 1.5 L/kg。它以电离和非电离形式存在，由于其 $pK_a$ 为7.8，在生理 $pH$ 为7.4时，仍有25%以非电离形式存在。<sup>2</sup>

### 代谢及排泄

利多卡因的肝脏摄取率高达70%，其代谢主要取决于肝脏血流量，而不是肝脏的代谢能力。因此，充足的肝脏血流量对利多卡因的有效代谢至关重要。

利多卡因的主要代谢途径是氧化N-脱烷基（90%）生成活性代谢物单乙基甘氨酸乙酯，再进一步去乙基化生成甘氨酸乙酯。后者被进一步水解和氧化，产生主要的代谢副产物4-羟基苯基醚，并随尿液排出体外。<sup>6</sup>这种转化依赖于肝脏中的细胞色素P450系统（CYP3A4和CYP1A2）。<sup>7</sup>抑制细胞色素P450系统的酶抑制剂将使利多卡因清除率降低20%，并增加血浆中单乙基甘氨酸乙酯的浓度。这一代谢途径在临床上已被用于通过测量利多卡因给药后单乙基甘氨酸乙酯的浓度来评估肝功能。

利多卡因及其代谢物通过肾脏排泄，只有10%以原型随尿液排出。在健康个体中，利多卡因的消除半衰期为90 - 120分钟。在肝功能障碍、肾功能损害或充血性心力衰竭的患者中，时间会延长。<sup>8</sup>长时间输注该药后，一旦停止输注，血浆水平迅速下降。输注3天后，利多卡因的时量相关半衰期为20 - 40分钟。<sup>9</sup>

## 临床疗效

利多卡因的临床特性依赖于电压门控钠通道的阻断。它还作用于钾、钙、5-羟色胺、G蛋白偶联受体和NMDA受体。利多卡因与多种受体的相互作用导致临床效果的变化（表2）。<sup>6</sup>

## 不良反应

静脉输注利多卡因来控制疼痛可能导致不良反应，最明显的是头晕、嗜睡、视觉障碍、金属味或耳鸣。<sup>10</sup>在某些情况下，会延迟出现气道反应减弱，这可能是由于患者能够更好地耐受人工气道的存在。使用利多卡因也可能与1型超敏反应有关。

利多卡因的治疗指数在2.5 ~ 3.5 mg/mL之间。通过作用于钠和钾通道，局部麻醉药可通过阻断心血管和中枢神经系统的神经冲动而产生全身性毒性。全身毒性的早期症状是金属味、口周麻木、视力模糊、头晕、耳鸣和舌头感觉异常。严重中毒可导致躁动，癫痫发作，房室传导阻滞，心律失常和心脏骤停。血浆浓度高于5mg /mL时开始出现神经毒性迹象，浓度高于10mg /mL时出现心脏毒性。<sup>9</sup>全身中毒的体征和症状常因缺氧、高碳化和酸中毒等生理紊乱而加重。在开始输注利多卡因之前，应谨慎检查心电图是否存在心律失常，并在输注期间仔细监测心律失常。

输注利多卡因的相对禁忌症

虽然大多数患者耐受性良好，但由于其治疗指数范围较窄，因此了解其使用禁忌症是很重要的。利多卡因在有严重心脏病、神经系统疾病、药物过敏和严重肾或肝损害的患者中是相对禁忌症（表3）。<sup>10</sup>

## 利多卡因的围术期应用

### 急性围术期疼痛管理

全身输注利多卡因已用于围手术期多模式镇痛的辅助用药。大多数试验都是在腹腔镜或开腹手术中进行的。在接受腹腔镜腹部大手术的患者中，先静脉注射利多卡因0-1.5 mg/kg，再以1.5 ~ 3mg /kg/h的速度输注，可改善术后疼痛评分。可观察到手术后24小时静息和运动时疼痛评分降低，术后阿片类药物的消耗减少，恶心减轻，首次排气时间缩短。<sup>11</sup>因此，对于有硬膜外麻醉禁忌或不需要硬膜外麻醉的患者，静脉输注利多卡因可作为非阿片类的镇痛药。静脉输注利多卡因也用于非腹部手术，减少术后疼痛和阿片类药物消耗并促进早期恢复。<sup>12</sup>

### 慢性疼痛管理

临床使用利多卡因治疗慢性疼痛。它可能通过钠通道阻断了神经冲动的传递，从而减少了伤害感受器的输入。一些临床前研究也支持其抗炎作用和潜在的对中枢NMDA受体的阻断对慢性疼痛的缓解作用，尽管其剂量远高于说明书剂量。然而，支持利多卡因治疗慢性疼痛疗效的证据有限。<sup>13</sup>它已被用于治疗慢性神经性疼痛和预防乳房和胸部手术后慢性术后疼痛。<sup>14-16</sup>

5%的利多卡因透皮贴已被用于治疗局部和浅表神经性疼痛。当应用于完整的疼痛部位皮肤时，它可以缓解由受损神经引起的疼痛，并且耐受性良好，血浆水平不会达到毒性水平。<sup>17</sup>

临床疗效	描述
镇痛, 抗痛觉过敏, 以及抗伤害作用	减少受损的周围神经和脊髓神经元的输入，通过防止周围和中枢敏化抑制继发性痛觉过敏
抗心律失常	1b类：降低动作电位第4相的斜率，导致动作电位长度和浦肯野纤维不应期持续时间缩短
抗炎	抑制手术应激反应诱导的促炎细胞因子的释放，如白细胞介素-6、白细胞介素-8和c反应蛋白
免疫调节	诱导细胞凋亡、减少肿瘤细胞迁移、减少手术应激反应、免疫能力和抗炎作用可能具有抗肿瘤作用，并可能减少转移性癌症的复发
抗栓	抑制血小板聚集
抗菌	抑制革兰氏阳性菌和革兰氏阴性杆菌及各种真菌的生长

表 2. 利多卡因的临床疗效<sup>6</sup>

禁忌症	详细资料
严重心脏病	II度或III度心脏传导阻滞 充血性心力衰竭 Adam-Stokes综合征 Wolff-Parkinson - White综合征 合并使用1类抗心律失常药物 使用胺碘酮
神经系统障碍	未控制的癫痫病史
其他	对利多卡因敏感或过敏 严重肝功能损害 严重肾功能损害 急性卟啉症 电解质失衡

表 3. 利多卡因输注的相关禁忌症

## 局部镇痛

利多卡因可用于椎管内阻滞和周围神经阻滞，以提供围手术期镇痛。1%至2%的利多卡因可用于局部神经阻滞，包括硬膜外麻醉。利多卡因起效迅速（5 - 15分钟），阻滞的持续时间取决于给予的剂量、使用的浓度、靶向神经和患者的状态。不使用肾上腺素时作用持续时间可达60分钟，浸润麻醉时使用肾上腺素可达120分钟，周围神经阻滞时可达120至240分钟。3毫升利多卡因（1.5%）和肾上腺素（1:20 000[45mg利多卡因和15mg肾上腺素]）可作为硬膜外试验剂量，以排除鞘内或血管内放置导管的可能性。<sup>18</sup>

## 抗心律失常和心肺复苏

利多卡因是Ib类抗心律失常药物，用于室性心律失常的治疗。在美国心脏协会的成人晚期生命支持指南中，利多卡因被推荐用于治疗可除颤心律（室性颤动或无脉性室性心动过速），作为胺碘酮的替代品，首次剂量为1 - 1.5 mg/kg，二次剂量为0.5 - 0.75 mg/kg。<sup>19</sup>然而，欧洲和澳大利亚复苏协会（ILCOR和ANZCOR）已将证据水平归类为低/弱，并在其算法中不再强调使用利多卡因。

## 减少对气道操作的交感反应

在喉镜检查 and 插管以及拔管前2 - 3分钟静脉使用1.5 - 2mg /kg的利多卡因，通过减弱心率、收缩压、平均动脉压和儿茶酚胺释放的增加，减弱交感神经反应。<sup>20</sup>

### 预防喉痉挛

利多卡因可在拔管后5分钟内静脉或局部给药，以防止儿童在麻醉期间出现喉痉挛。<sup>21</sup>

## 抑制芬太尼相关咳嗽

在使用芬太尼前1分钟静脉给予利多卡因（0.5 mg/kg），可用于抑制芬太尼引起的咳嗽。<sup>22</sup>

### 预防或减轻异丙酚注射痛

异丙酚的一个缺点是注射痛。利多卡因与异丙酚混合或作为前处理，通过或不通过静脉吸收，可有效预防异丙酚注射疼痛。

23

## 通过快速康复外科治疗改善术后恢复

静脉注射利多卡因可降低术后疼痛强度并减少阿片类药物的消耗。阿片类药物的减少，以及手术应激反应的减弱，可促进肠道功能的早期恢复，减少了术后恶心呕吐的发生率。静脉使用利多卡因已被证明可将术后肠梗阻持续时间缩短8小时，并将术后恶心和呕吐的发生率降低10%至20%。<sup>24</sup>这些因素有助于术后早期恢复，从而减少住院时间。然而，临床医生应该了解静脉注射利多卡因的有效性和安全性。<sup>25</sup>

## 无阿片麻醉

由于阿片类药物在围手术期存在潜在副作用，因此可使用阿片类药物节约技术进行疼痛管理。作为无阿片麻醉方案的一部分，静脉注射利多卡因可作为减少阿片类药物使用的辅助手段，与局部阻滞一起使用，以促进患者康复<sup>26</sup>

## 预防癌症复发

近期研究正在探索静脉注射利多卡因对改善癌症预后的影响。由于利多卡因具有诱导细胞凋亡，减少肿瘤细胞迁移，减少手术应激反应，保持免疫能力和抗炎的作用，因此可能具有抗肿瘤作用。其作为一种降低转移性癌症复发率的药物目前正处于研究中。<sup>27</sup>

## 总结

在围手术期，静脉注射利多卡因具有镇痛和抗心律失常的重要作用。它的使用与改善患者报告结局有关。利多卡因目前是各种临床指南的一部分，但由于其在某些领域的疗效尚未得到证实，并且其治疗指数较窄，因此可能仍然存在对其使用的顾虑。

## 参考文献

1. Lo'fgren N. *Studies on Local Anaesthetics: Xylocaine, a New Synthetic Drug* [dissertation]. Stockholm, Sweden: Stockholm University; 1948.
2. Silva A, Moura' o J, Vale N. A review of the lidocaine in the perioperative period. *J Pers Med*. 2023;13(12):1699.
3. National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 3676, lidocaine. Accessed August 14, 2024. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3676#section/42D-Structure>
4. Taylor A, McLeod G. Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA Educ*. 2020;20(2):34-41.
5. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
6. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, et al. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Drugs* 2018;78:1229-1246.
7. Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, et al. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III4. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46:521-527.
8. Lee IW, Schraag S. The use of intravenous lidocaine in perioperative medicine: anaesthetic, analgesic and immune-modulatory aspects. *J Clin Med*. 2022;11(12):3543.
9. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Educ*. 2016;16(9):292-298.
10. Kundra P, Vinayagam S. Perioperative intravenous lidocaine: crossing local boundaries and reaching systemic horizons. *Indian J Anaesth*. 2020;64(5):363-365.
11. Vigneault L, Turgeon AF, Co' te 'D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011;58:22-37.
12. Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology* 2013;119:932-940.
13. Vacher E, Kosela M, Song-Smith C, et al. Lidocaine infusions in chronic pain management: a prospective case series analysis. *Br J Pain*. 2022;16(3):270-280.
14. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, et al. Molecular mechanisms of action of systemic LIDO in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;23:335-349.
15. Bailey M, Corcoran T, Schug S, et al. Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain*. 2018;159(9):1696-1704.
16. Hojski A, Bolliger D, Mallaev M, et al. Perioperative intravenous lidocaine in thoracoscopic surgery for improved postopera-



- tive pain control: a randomized, placebo-controlled, double-blind, superiority trial. *J Thorac Dis.* 2024;16(3):1923-1932.
17. Tsai JH, Liu IT, Su PF, et al. Lidocaine transdermal patches reduced pain intensity in neuropathic cancer patients already receiving opioid treatment. *BMC Palliat Care.* 2023;22(1):4.
  18. Moore DC, Batra MS. The components of an effective test dose prior to epidural block. *Anesthesiology* 1981;55(6):693-696.
  19. Panchal AR, Bartos JA, Caban˘ as JG, et al. Adult basic and advanced life support writing group. Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2020;142(16\_suppl\_2):S366-S468.
  20. Seangrung R, Pasutharnchat K, Injampa S, et al. Comparison of the hemodynamic response of dexmedetomidine versus additional intravenous lidocaine with propofol during tracheal intubation: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):265.
  21. Mihara T, Uchimoto K, Morita S, et al. The efficacy of lidocaine to prevent laryngospasm in children: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2014;69(12):1388-1396.
  22. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. Intravenous lidocaine 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> effectively suppresses fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth.* 2005;52(2):172-175.
  23. Euasobhon P, Dej-Arkom S, Siriussawakul A, et al. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD007874.
  24. Marret E, Rolin M, Beaussier M, et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008;95(11):1331-1338.
  25. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia.* 2021;76(2):238-250.
  26. Chia PA, Cannesson M, Bui CCM. Opioid free anesthesia: feasible? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(4):512-517.
  27. Buddeberg BS, Seeberger MD. Anesthesia and oncology: friend or foe? *Front Oncol.* 2022;12:802210.



This work by WFSA is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

#### WFSA Disclaimer

The material and content provided has been set out in good faith for information and educational purposes only and is not intended as a substitute for the active involvement and judgement of appropriate professional medical and technical personnel. Neither we, the authors, nor other parties involved in its production make any representations or give any warranties with respect to its accuracy, applicability, or completeness nor is any responsibility accepted for any adverse effects arising as a result of your reading or viewing this material and content. Any and all liability directly or indirectly arising from the use of this material and content is disclaimed without reservation.