

Research Progress on the Mechanism of Lidocaine's Brain Protective Effect During Anesthesia

Aidi Zhang Meiqi Zhang Tieli Yu

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

Abstract

As one of the commonly used amide local anesthetics, lidocaine has strong and lasting local anesthetic effect, good surface penetration, and can be used for surface anesthesia. It is most commonly used for the treatment of ventricular arrhythmia when injected intravenously. In recent years, with the deepening of pharmacological research and clinical application, relevant research shows that Lidocaine has a good protective effect on the brain. According to the current research situation, this paper mainly reviews the possible protective effects of Lidocaine on cranial nerves function, various related mechanisms.

Keywords

lidocaine; intravenous infusion; brain protection; mechanism

利多卡因在麻醉中脑保护作用机制的研究进展

张艾迪 张美琪 于铁莉

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

利多卡因作为常用的酰胺类局麻药之一, 局部麻醉效果较强而持久, 有良好的表面穿透力, 可用于表面麻醉, 静脉注射时最常用于治疗室性心律失常。近年来随着药理研究及临床应用的不断深入, 相关研究表明利多卡因对大脑具有很好的保护作用。现根据研究现状, 论文主要基于利多卡因对脑神经功能可能产生的保护作用及各种相关机制进行综述。

关键词

利多卡因; 静脉输注; 脑保护; 机制

1 引言

Lofgren 于 1943 年合成利多卡因至今仍是临床应用最广泛的局部麻醉药之一^[1]。利多卡因 [2-(二乙氨基)-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺] 是氨基-酰胺局部麻醉剂的原型。它是一种弱碱 (电离常数 pKa 7.9), 水溶性差^[2,3]。利多卡因作为临床上唯一获批静脉给药的局部麻醉剂, 目前应用广泛, 我们发现静脉泵注利多卡因可能对脑神经产生保护作用。论文旨在总结利多卡因在脑保护作用中机制的研究进展, 为临床决策以及相关临床研究提供参考, 促进患者术后脑功能的恢复。

2 利多卡因脑保护机制

2.1 利多卡因调控蛋白表达

2.1.1 蛋白激酶 B 和核转录因子通路的影响

蛋白激酶 B (Akt) 在脑出血时功能失活, 减弱了对脑组织的保护作用, 而 NF- κ B 通路在脑出血时处于激活状态, 导致促炎因子释放。彭伟等通过实验研究, 表明利多卡因可

能激活 Akt 通路, 抑制 I κ B 激酶 (IKK) / NF- κ B 通路发挥抑炎作用, 抑制炎性细胞活化和炎症因子的释放, 从而减轻脑组织因出血导致的炎症渗出、局部肿胀现象, 进而降低脑出血所致细胞坏死和组织损伤, 实现对脑组织的保护^[4]。

2.1.2 调控 Apelin/APJ 系统

血管紧张素受体 AT1 相关的受体蛋白拮抗剂 (Apelin-13) 通过激活血管紧张素受体 AT1 相关受体蛋白 (APJ) 可以减少脑损伤中内质网介导的氧化应激和神经炎症反应, Apelin/APJ 系统可能是治疗神经性疾病的潜在药物作用靶点。张雯等人实验研究结果显示, 脓毒症相关性脑病大鼠脑组织内 Apelin 与 APJ 含量下降, 经利多卡因治疗后脑组织内 Apelin 与 APJ 含量明显提高; 在利多卡因治疗的同时使用 APJ 拮抗剂 F13A 处理大鼠后, 脑组织损伤没有缓解, 血清中促炎因子 IL-6 与 TNF- α 浓度增加、抑炎因子 IL-10 浓度减少, 神经元凋亡数目增多。由此可见, 利多卡因可能通过激活 Apelin/APJ 信号系统从而保护脓毒症相关性脑病大鼠脑损伤^[5]。

2.1.3 激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路

在体外经元缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤模型中, 利多卡因显著增强了神经元细胞活力, 减少了氧-葡萄糖剥夺 / 再

【作者简介】张艾迪 (1995-), 女, 中国河北廊坊人, 在读硕士, 住院医师, 从事麻醉药物的脑保护研究。

灌注 (OGD/R) 细胞中的乳酸脱氢酶 (LDH) 释放和神经元细胞凋亡。说明利多卡因对 I/R 损伤表现出神经保护作用。Wnt/ β -连环蛋白信号通路在脑缺血后的细胞存活中起关键作用,与脑 I/R 的发病机制有关。利多卡因提高了 OGD/R 细胞中的 Wnt3a、 β -连环蛋白和细胞周期蛋白 D1 表达水平,激活了 Wnt/ β -连环蛋白信号通路。从而说明利多卡因在 OGD/R 的神经元中显示出神经保护活性,至少部分是通过激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路^[6]。

2.1.4 通过调节 NF- κ B p65 和 p38 MAPK 信号通路

通过构建大鼠大脑中动脉闭塞模型,静脉泵注利多卡因后,大鼠逃逸潜伏期降低,脑梗死面积下降,脑水含量和神经功能缺陷评分下降,有效地减轻了 I/R 诱导的神经元死亡。I/R 损伤促进了 p65 和 p38 的表达,利多卡因显著降低了 p65 和 p38 表达水平,利多卡因通过抑制 NF- κ B 活化来抑制 p38 MAPK 信号通路上游磷酸化。利多卡因通过 NF- κ B p65 和 p38 MAPK 信号通路调节炎症和氧化应激,减少了大鼠脑损伤,减轻了海马神经元凋亡,提高了认知能力^[7-9]。

2.1.5 通过调节 cAMP/PKA 信号通路

通过实验研究表明,在脑缺血再灌注损伤 (CIRI) 大鼠中静脉泵注利多卡因后,大鼠行为症状明显改善,显著改善神经功能评分下降, Bcl-2 水平较低,但血清中 Bax 水平较高,大脑神经元凋亡率明显较低,促进 cAMP 和 PKA 在 CIRI 大鼠大脑中的 mRNA 和蛋白表达。因此,说明利多卡因可改善 CIRI 大鼠的神经功能,抑制大脑神经元凋亡,其作用机制可能与 cAMP/PKA 信号通路的激活有关^[10]。

2.1.6 通过调节水通道蛋白

水通道蛋白可以调节水跨膜转运和细胞内外环境平衡。水通道蛋白 4 在脑组织中含量最高,参与形成脑创伤、脑梗死、脑肿瘤等所致的脑水肿。尹燕伟通过动物实验,显示创伤后 1h、4h、6h 给予利多卡因治疗,脑组织含水量明显下降。水通道蛋白 4 在脑损伤后继发性损伤发生的时期内表达含量明显提高,早期给予利多卡因后可使水通道蛋白 4 的含量明显下降。因此,利多卡因可能通过调控水通道蛋白 4 的表达来降低大鼠脑损伤后脑水肿程度^[11]。

2.2 利多卡因对表面电荷的影响

利多卡因是一种阳离子药物,使生物膜的表面电荷在简单的模型膜和活的哺乳动物细胞中更加阳性。这种物理膜效应恢复了细胞膜中酸性 pH 值下的质子泵活性,并改变了形成保护大脑屏障的内皮细胞的功能。利多卡因增加了脑内皮细胞层的离子通透性,但细胞旁途径没有变为水溶性标记分子。相反,阳离子亲脂性标志物的渗透性降低,表明阳离子分子在膜水平上相互作用。利多卡因可以改变表面电荷,这是大脑屏障防御功能的重要组成部分。脑内皮细胞的正表面电荷较多,不影响亲水分子细胞旁途径的通透性,但可以通过跨细胞途径限制亲脂性阳离子分子的通透性^[12]。利多卡因电压独立阻断阳离子电流 I (h),具有高效率

和 50 μ M 的半最大抑制浓度 (IC₅₀)。利多卡因不影响 I (h) 活化动力学,但延迟失活^[13]。

2.2.1 利多卡因对钠离子的影响

利多卡因浓度依赖性地抑制体外丘脑皮质神经元中的 I (h),具有与 Na⁺ 通道阻断相似的高效和效力。这种效应会降低神经元产生内在爆发放电和 δ 节律的能力,从而导致体内周身利多卡因产生的振荡大脑活动的改变^[13]。电压门控钠通道 (VGSC) 对于中枢神经元的尖峰起始、波形、传播和放电模式至关重要。Nav1.1 通道在神经元中广泛表达,包括前庭核神经元对 VGSC 的研究表明,神经调控的主要机制之一是通过细胞质和胞质区室之间的通道运输^[14]。利多卡因可降低细胞膜去极化时 Na⁺ 通道的开放频率,减少脑缺氧时 Na⁺ 内流,降低脑组织的损害程度。在缺氧早期,利多卡因通过电压门控 Na⁺ 通道,减少 Na⁺ 内流,降低细胞内 Na⁺ 的浓度,从而使 Na⁺K⁺-ATP 酶的活性降低,减少 AUP (二磷酸腺苷) 的消耗,进而在神经细胞缺氧时起保护作用^[15]。

2.2.2 利多卡因对钙离子的影响

患者在出现脑部缺血或缺氧状态时,其 Ca²⁺ 离子浓度会提高 13% 左右,此时应用浓度较高的利多卡因能够避免 Ca²⁺ 离子向脑细胞内流入,进而将 Ca²⁺ 离子浓度维持在正常状态的 94% 左右。Ca²⁺ 过载,超出内源性缓冲液的应对能力,最终导致兴奋性毒性。利多卡因通过抑制直流电位偏移、抑制细胞内 Ca²⁺ 储存中 Ca²⁺ 的释放以及抑制细胞外空间的流入来帮助保护神经细胞免受缺血^[16-18]。

2.2.3 利多卡因对钾离子的影响

在大脑缺血症时,患者脑内海马 CIA 区神经细胞中的 K⁺ 电流会增多,神经细胞的兴奋程度会降低,患者脑细胞会因此凋亡。根据临床医学实验结果显示, K⁺ 通道内的蛋白点与利多卡因及其第四代衍生物 QX222 相结合,进而暂时性阻断 K⁺ 电流^[19]。

2.3 利多卡因抑制线粒体通路

丁浩等人通过动物实验发现,蛛网膜下腔出血 (SAH) 组兔海马组织半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3)、细胞色素 C (Cyt-c) mRNA 表达增多,同时也检测到 Caspase-3、Cyt-c 蛋白表达增多,表明线粒体通路介导了 SAH 后早期脑损伤细胞凋亡过程,利多卡因 (LD) 组兔海马组织 Caspase-3、Cyt-c mRNA 比 SAH 组表达减低, Caspase-3、Cyt-c 蛋白也呈现出相同变化,说明利多卡因可以在转录水平上抑制调控细胞凋亡的基因,也可以抑制 Caspase-3 的活化及 Cyt-c 的释放进而减少细胞凋亡。从而说明利多卡因通过抑制线粒体通路来实现脑保护作用^[20]。

2.4 诱导恶性神经细胞保护性自噬

在正常细胞中,自噬旨在降解不必要或受损的细胞器和蛋白质。在癌细胞中,这个过程扮演着不同的角色。在癌症的早期阶段,当肿瘤尚未血管化时,自噬可以为细胞提供营养;因此,诱导肿瘤发生。相反,负责自噬的基因突变通

常与癌症进展增强有关。有动物实验表明,通过MTT测定和膜联蛋白V/碘化丙啶分析,应用利多卡因的凋亡和坏死细胞百分比增加。此外,超微结构水平的光学显微镜分析显示了与自噬相关的液泡样结构的发生,这得到了自噬标志物(微管相关蛋白1A/1B轻链3、吖啶橙和Beclin-1)分析的支持。此外,在用利多卡因治疗后观察到细胞骨架的重组,利多卡因在自噬过程中起重要作用。为了确定自噬的性质,应用抑制剂巴非霉素A1。该化合物抑制了自噬体与溶酶体的融合,并增加了凋亡细胞的百分比。进而说明利多卡因可能诱导恶性神经细胞保护性自噬,对恶性胶质瘤患者起到脑保护作用^[21]。

3 利多卡因的静脉泵注策略与不足

使用静脉注射利多卡因,建议初始剂量不超过 $1.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,使用患者的理想体重计算,并在10min内输注。此后,建议输注不超过 $1.5\text{mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{h}^{-1}$,持续不超过24h,但需进行审查和重新评估。静脉注射利多卡因不应与其他局部麻醉干预同时使用,也不应在其他局部麻醉干预的作用期内使用。这包括在任何神经阻滞4h内不开始静脉注射利多卡因,并且在停止静脉注射利多卡因后4h才进行任何神经阻滞。体重 $<40\text{kg}$ 的患者不应使用静脉注射利多卡因。任何患者的输注量均不应超过 $120\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$ ^[22]。静脉注射利多卡因可能引起的副作用包括耳鸣、口腔区域麻木或金属味、抽搐、头晕、癫痫发作、心律失常和低血压。这些副作用通常发生在血浆利多卡因水平超过 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 时^[23]。

综上所述,利多卡因的脑保护作用具有广泛的应用空间和潜在的应用优势,因此值得我们进一步深入研究,更广泛地开垦利多卡因及其他局麻药的应用领域。

参考文献

[1] B G, Covino. Pharmacology of local anaesthetic agents[J]. British journal of anaesthesia, 1986.

[2] James, E, Heavner. Local anesthetics[J]. Current Opinion in Anaesthesiology, 2007.

[3] Brunton L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eleventh Edition[J]. McGraw-Hill, 2006.

[4] 彭伟,陈思,邓义春,等.基于蛋白激酶B和核转录因子通路对利多卡因保护脑出血大鼠的作用机制[J].中华老年心脑血管病杂志,2023,25(2):5.

[5] 张雯,张宇轩,李瑞轩,等.利多卡因调控Apelin/APJ系统对脓毒症相关性脑病大鼠的脑保护作用[J].现代药物与临床,2023,38(2):8.

[6] Lan Xiaoyang,Xu Yumin. Protective role of lidocaine against cerebral ischemia-reperfusion injury: An in vitro study[J]. Experimental and therapeutic medicine, 2022, 23(1).

[7] 苏飞,陈博文,李向男,等.利多卡因对大鼠蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的影响及脑保护作用机制研究[J].疑难病杂志,2021,20(12):1252-1256+1262.

[8] Jiang Rong, Liao Juan, Yang Mengchang, et al. Lidocaine mediates the progression of cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via

inhibiting the activation of NF- κ B p65 and p38 MAPK[J]. Annals of translational medicine, 2020,8(8).

[9] 朱新业,李丽君,高登峰,等.利多卡因对脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织细胞间NF- κ B表达的影响[J].陕西医学杂志,2006(10):1310-1313.

[10] Liu Yang, Zhang Jie, Zan Jingwei, et al. Lidocaine improves cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through cAMP/PKA signaling pathway[J]. Experimental and therapeutic medicine, 2020,20(1).

[11] 尹燕伟,宋建防,周赞官,等.利多卡因对大鼠脑损伤后脑组织水道蛋白4表达的影响[J].中国临床康复,2006(12):68-70.

[12] Ana R. Santa-Maria,Fruzsina R. Walter,Sándor Valkai,Ana Rita Brás,Mária Mészáros,András Kincses,Adrián Klepe,Diana Gaspar,Miguel A.R.B. Castanho,László Zimányi,András Dér,Mária A. Deli. Lidocaine turns the surface charge of biological membranes more positive and changes the permeability of blood-brain barrier culture models[J]. BBA - Biomembranes, 2019, 1861(9).

[13] Putrenko Igor,Schwarz Stephan K W. Lidocaine blocks the hyperpolarization-activated mixed cation current, I(h), in rat thalamocortical neurons.[J]. Anesthesiology, 2011,115(4).

[14] Shi HS, Lai K, Yin XL, Liang M, Ye HB, Shi HB, Wang LY, Yin SK. Ca²⁺-dependent recruitment of voltage-gated sodium channels underlies bilirubin-induced overexcitation and neurotoxicity. Cell Death Dis. 2019 Oct 10;10(10):774.

[15] Pinet C , Grand B L , John G W ,et al.Thrombin facilitation of voltage-gated sodium channel activation in human cardiomyocytes: implications for ischemic sodium loading[J].Circulation, 2002, 106(16):2098-2103.

[16] Liu K, Adachi N, Yanase H, et al. Lidocaine Suppresses the Anoxic Depolarization and Reduces the Increase in the Intracellular Ca sup 2+ Concentration in Gerbil Hippocampal Neurons[J]. Anesthesiology, 1997, 87(6):1470-1478.

[17] 侯立仁,韩培立,付庆林,等.利多卡因在二尖瓣置换术中的脑保护作用[J].中国误诊学杂志,2004,4(3):3.

[18] 施贤清,王迪芬.利多卡因预处理对脑缺血再灌注损伤保护作用的研究[J].四川医学,2005,26(9):927-929.

[19] 王东进,聂岭,王映纯.利多卡因对心脏术后脑保护效果的Meta分析[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(15):4.

[20] 丁浩,符永健,郑丽蓉,等.利多卡因对兔蛛网膜下腔出血后早期脑损伤的保护机制研究[J].四川大学学报:医学版,2017,48(2):4.

[21] Izdebska M, Hałas-Wiśniewska M, Zielińska W, Klimaszewska-Wiśniewska A, Grzanka D, Gagat M. Lidocaine induces protective autophagy in rat C6 glioma cell line. Int J Oncol. 2019 Mar; 54(3): 1099-1111.

[22] Foo I, Macfarlane A J R, Srivastava D, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety[J]. Anaesthesia, 2020.

[23] De Oliveira CM, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative intravenous lidocaine. Rev Bras Anestesiol, 2010, 60(3):325-333.