

静脉输注利多卡因在全身麻醉中的研究进展

吴双洁^{1,2} 黄伟² 黄红梅² 张婉敏^{1,2}

1.右江民族医学院研究生院 广西百色 533000

2.右江民族医学院附属西南医院 广西百色 533000

摘要:利多卡因可用于表面麻醉、浸润麻醉、静脉局部镇痛和神经阻滞及牙科麻醉,是临床上常用的酰胺类局麻及抗心律失常药物。利多卡因在毒理作用和药代动力学方面的研究已非常全面,目前随着多模式镇痛理念的不断完善,利多卡因凭借着其巨大的治疗优势、强效的抗炎作用,可以最大限度地减少阿片类药物在术后疼痛管理中的过度使用,本综述旨在探讨静脉输注利多卡因在全身麻醉中的应用。

关键词:利多卡因;静脉输注;免疫;全身麻醉

一、抗菌、抗炎、调节全身的免疫系统

近年来研究发现^[1],围术期中,不同类型的麻醉药物的应用,会对肿瘤转移、复发以及患者的生存时长产生不同程度的影响。目前利多卡因在医疗实践中的应用越来越广泛,他的多功能性和对其药理作用的日益了解使其成为优化个体治疗和改善健康的候选药物,具有很大的潜力^[2]。在关于1%利多卡因应用于星状神经节阻滞的研究中^[3],术后24小时内检测观察组和对照组静脉血中的C3和C4水平,检测结果对照组水平明显低于观察组。由此得出结论,采用1%利多卡因进行星状神经节阻滞可以有效改善慢性疼痛患者的免疫功能,增强免疫力,降低免疫抑制程度,进而调节其全身免疫系统,并减少术后的炎症反应。胸腔镜手术患者免疫功能下降的原因并不单一,手术的损伤、疼痛的刺激、应激反应以及阿片类药物过度使用等多项因素叠加下使得患者免疫下降,利多卡因在胸腔镜手术中肺功能的保护以及增强免疫功能也发挥了重要作用^[4]。在肛肠手术中^[5],采用静脉给药的方式使用利多卡因,可以明显抑制那些导致疼痛的化学物质的形成,从而减少身体的炎症反应和应激反应。简而言之,利多卡因在肛肠手术中通过静脉给药,对减轻疼痛、降低炎症和加速术后恢复具有显著效果。

二、在肿瘤患者手术中的应用

目前临床上对肿瘤患者以手术治疗为主要方法之一,但手术不仅可以播散肿瘤细胞,还可以通过手术应激反应、炎症和免疫抑制进一步促进癌症的发展,使处于休

眠时期的肿瘤苏醒并形成远处扩散和转移。因此,切除癌组织创造了增强剩余细胞恶性可能性的条件,尽管患者经历了手术治疗,但仍然存在较高的复发风险,包括局部复发和远处的转移。此外,这种复发情况与患者的生存期紧密相关,从而极大地影响了肿瘤患者的整体预后。局部麻醉药能够一定程度上减少全麻药物的用量,当它与全身麻醉联合应用时,通过降低阿片类药物的使用量来减轻这些药物对免疫系统产生的显著抑制作用,从而达到抑制肿瘤细胞的转移的目的。此外,无论是与全身麻醉联合使用,还是用于局部麻醉都能够明显降低疼痛程度,并且减弱患者的应激反应。最重要的是,它能够降低肿瘤切除术后的复发率来改善患者的总生存期。当前,一些学者在已有的临床研究基础上,研究利多卡因的抗肿瘤作用及其机制,发现其通过逆转肿瘤细胞的耐药性来发挥作用。研究结果还表明,利多卡因不仅具有镇痛效果,还能调节肿瘤细胞的表现遗传修饰,影响化疗药物的代谢和外流^[6]。于志强等人^[7]报道指出,利多卡因对化疗药物具有增敏效果,具体来说,它能显著提高5-氟尿嘧啶(5-FU)、丝裂霉素(MMC)以及氯氨铂(CI)I P)等化疗药物的治疗效果。一项研究报告表明,利多卡因通过增加半胱天冬酶3活性来抑制人肝癌细胞(HCC)的生长,局部麻醉剂可增强TNF- α 介导的HK-2细胞凋亡,治疗细胞的细胞修饰可能取决于暴露的持续时间和局部麻醉剂的剂量^[8]。另外有学者在他们的研究中检测不同麻醉方式下乳腺癌患者Th17/Treg平衡的相关指标,发现利多卡因能够降低IL-17的水平,提高IL-35的水平,调整Th17/Treg的比例。这些发现表明,在手术过程中使用利多卡因可以有效遏制手术或全身麻醉引发的Th17/Treg平衡失衡现象,维持淋巴

第一作者简介:吴双洁(1998—),女,汉族,河南开封人,研究生在读,百色市人民医院,住院医师,临床麻醉学。

细胞的稳态。他们的研究同时也揭示了利多卡因的潜在价值，静脉输注利多卡因能够调整乳腺癌患者体内Th1/Th2和Th17/Treg之间的平衡，防止这些关键免疫细胞群的失衡，对维护T淋巴细胞的稳态起到了至关重要的作用。吴玉敏和阎文军等人^[9]在其研究中初步探讨了结直肠癌患者在全身麻醉过程中静脉输注利多卡因抗肿瘤作用机制。然而，利多卡因的抗肿瘤机制十分复杂，并受到多种外部因素的影响。因此，在未来的研究中，必须证实利多卡因在改善患者全麻术后治疗效果方面确实有效，为降低某些肿瘤预后复发风险提供理论依据。

三、显著减少术后急慢性疼痛，加快术后康复

乳腺癌手术的患者手术期间和前后，他们可能会经历强烈的疼痛感觉，并且身体可能会因为手术的压力而产生一系列的应激反应、炎症因子的释放、免疫系统的抑制以及肿瘤细胞潜在的播散等这些因素共同构成了一个特殊的时期，可能使肿瘤有微转移和扩散的风险。因此，精心设计的围术期管理方案对于减少这些风险、确保手术成功及患者的整体健康具有极其重要的意义，这直接关系到患者的预后效果^[10]。在乳腺癌根治术全麻过程中，持续静注利多卡因可以减轻患者术后疼痛，有效减少麻醉药物的用量，从而改善术后的恢复质量^[11]。一些研究指出，在手术前后，通过静脉注射利多卡因，不仅能够为患者提供即时的术后疼痛缓解，还能够减少他们未来长期疼痛的风险，从而全面提升他们的生活品质。这种治疗方法在优化患者的疼痛管理、促进术后快速康复方面，具有显著的效果。一项研究表明利多卡因可被作为乳房切除术患者3到6个月内的慢性疼痛治疗中的一项选择^[12]，利多卡因可以明显缓解术后这个时间段内的疼痛。在开放性肾切除手术中^[13]，利多卡因不仅缓解手术的早期疼痛，还能减弱术后3个月的神经理性疼痛并且减少吗啡的用量，此研究在麻醉诱导阶段以1.5 mg/kg静脉注射，并且术后24小时内以1 mg/(kg·h)的速度持续泵注，这种治疗方法能够减少麻醉恢复室以及术后1至3天内患者对阿片类药物的需求量。这些研究结果表明，利多卡因在多种手术中具有镇痛效果有助于减轻患者术后急慢性疼痛，加快患者的术后恢复，提升患者的生活质量。

四、诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭

围术期使用利多卡因有助于保护淋巴细胞在手术期间的健康状态，促进患者术后的恢复。此项机制有助于维持机体的免疫调节处于平衡状态，使其偏向Th1方向，从而增强和保护机体的免疫功能。Lirk^[14]等研究表明，不同浓度的利多卡因（分别为0.01、0.10、1.00 mmol/

L）在时间和剂量上表现出依赖性，能够使雌激素受体（ER）阴性的BT20和ER阳性的MCF7乳腺癌细胞株中的三个肿瘤抑制基因——Ras相关区域家族1A（RASSF1A）基因、肌源性转录调节蛋白1（MYOD1）以及谷胱甘肽S转移酶P1（GSTP1）发生去甲基化来诱导细胞凋亡。有研究指出，手术应激可使Th1细胞因子如IFN- γ 的表达降低，Th1/Th2类细胞因子比值下降，进而抑制细胞免疫。在手术前、中、后三个阶段，通过静脉注射给予适量的利多卡因，能够有效提升淋巴细胞的增殖活性，同时保持Th1和Th2细胞因子之间的动态平衡。这种动态平衡有助于维持细胞免疫功能的稳定，减少手术带来的免疫抑制和炎症反应，加快宫颈癌手术患者术后的康复^[15]。祁向雯，李洪影等研究^[16]发现，利多卡因展现出了其独特的药理作用，它主要通过干预PI3K/AKT信号通路的激活过程，减慢人乳腺癌MCF-7细胞的生长速度、降低其侵袭性以及扩散能力，并进一步触发了这些细胞的程序性死亡。在另一项专注于A375黑色素瘤细胞的实验研究中，无论是在细胞层面还是小鼠模型层面，利多卡因均展现出了时间和剂量上的依赖性。深入研究其机制发现，这种抑制效果是通过下调Ki67（一种细胞增殖的标记物）和降低ERK的磷酸化水平来实现的，通过调控细胞周期和特定的信号通路，可以有效抑制黑色素瘤细胞的增殖^[17]。PI3K/Akt信号通路在乳腺癌等多种肿瘤细胞中经常处于异常活化的状态，这种异常的活化与肿瘤的形成、进展以及扩散过程密切相关^[18]。研究^[19]采用NLRP3特异性抑制剂MCC950联合高剂量利多卡因共同干预乳腺癌MCF-7细胞，利多卡因本身具有促进细胞焦亡的效果，它通过抑制乳腺癌MCF-7细胞的增殖和侵袭来展现这一效果，这种作用可能与激活NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路有关，从而引发细胞焦亡过程。有研究表明^[20]CD4+T在细胞免疫中发挥重要作用，其TH2亚群主要分泌IL-4，TH1亚群通常负责产生名为INN- γ 的细胞因子，而在正常的生理状态下，它与其它免疫因子如IL-4之间保持着动态平衡。研究表明，利多卡因具有一种保护作用，它通过减缓INN- γ 水平下降的速度和抑制IL-4水平的过度上升，从而有助于维持患者免疫系统的稳定与健康。黄昭明，刘正人^[21]等研究发现，表皮生长因子（EGF）通过诱导人乳腺癌MDA-MB-231细胞经历上皮间质转化（EMT）增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。而利多卡因被发现能够抑制这种侵袭和迁移的机制，这一发现为利多卡因在乳腺癌治疗中的潜在应用提供了新的思路。

五、利多卡因静脉输注方案

当前，可查询的资料中对于利多卡因的最优剂量、

具体输注时长以及目标血浆浓度的信息尚不充分。所以关于持续静脉输注利多卡因的最佳方案仍无明确定义,然而,必须强调的是,过高的利多卡因静脉注射剂量与浓度,或是过快的输注速度,都有可能诱发神经系统和循环系统的毒性反应。因此,在临床实践中,我们必须严格控制浓度、剂量和输注速度,以保障患者的安全。有研究表明^[22]利多卡因以1.5mg/(kg·h)的剂量进行静脉输注通常可以取得较好的效果。在考虑到药物的安全性因素下,应密切监控长时间的持续静脉输注时血浆中的药物浓度,以确保患者的安全。

参考文献

[1]Sun D, Li Y C, Zhang X Y. Lidocaine Promoted Ferroptosis by Targeting miR-382-5p /SLC7A11 Axis in Ovarian and Breast Cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:681223.

[2]Silva A, Mourão J, Vale N. A Review of the Lidocaine in the Perioperative Period[J]. *J Pers Med*, 2023,13(12).

[3]陈燕, 颜莉丽, 邱江江.1%利多卡因星状神经节阻滞对腹腔镜胆囊切除术患者血流动力学和免疫反应的影响[J]. *河南外科学杂志*, 2021, 27 (03): 110-113.

[4]朱宏, 邹丽峰, 许军, 等.静脉泵注利多卡因复合右美托咪定对胸腔镜手术患者肺功能及免疫功能的影响[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2020, 13 (04): 488-492.

[5]赵馨, 高洁, 张艳丽, 等.静脉输注利多卡因用于肛肠手术对患者疼痛介质、炎性应激反应及免疫功能的影响[J]. *河北医药*, 2020, 42 (03): 416-419.

[6]赵文博, 曾炼, 胡鹏超, 等.局部麻醉药逆转肿瘤耐药性作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2023, 63 (19): 89-93.

[7]于志强, 陈光, 于志刚, 王有德.利多卡因对抗肿瘤药物的增敏作用研究[J]. *白求恩医科大学学报*, 2001 (03): 268-269.

[8]Le Gac G, Angenard G, Clément B, et al. Local Anesthetics Inhibit the Growth of Human Hepatocellular Carcinoma Cells[J]. *Anesth Analg*, 2017,125(5):1600-1609.

[9]吴玉敏, 阎文军, 屈松, 等.静脉输注利多卡因在结直肠癌患者全身麻醉中应用的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2023, 20 (17): 45-48.

[10]王艺, 郑晓瑜, 王国年.静脉输注利多卡因在乳腺癌手术中的应用研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29

(12): 2166-2169.

[11]魏兰瓔, 孟丽华, 李喆, 等.持续静注利多卡因对乳腺癌根治术患者术中麻醉用药量及术后恢复质量的影响[J]. *世界临床药物*, 2023, 44 (07): 740-744.

[12]Chang Y C, Liu C L, Liu T P, et al. Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion on Acute and Chronic Pain after Breast Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Pain Pract*, 2017,17(3):336-343.

[13]Jendoubi A, Naceur I B, Bouzouita A, et al. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Saudi J Anaesth*, 2017,11(2):177-184.

[14]Lirk P, Berger R, Hollmann M W, et al. Lidocaine time- and dose-dependently demethylates deoxyribonucleic acid in breast cancer cell lines in vitro[J]. *Br J Anaesth*, 2012,109(2):200-207.

[15]王焕亮, 刘亚洋, 王欢, 等.围术期静脉注射利多卡因对宫颈癌病人淋巴细胞免疫功能的影响[J]. *齐鲁医学杂志*, 2017, 32 (03): 276-278.

[16]祁向雯, 李洪影, 刘静, 等.利多卡因通过调控PI3K/Akt信号通路对人乳腺癌MCF-7细胞生物学功能的影响[J]. *临床心身疾病杂志*, 2023, 29 (06): 9-15.

[17]Chen J, Jiao Z, Wang A, et al. Lidocaine inhibits melanoma cell proliferation by regulating ERK phosphorylation[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(4):6402-6408.

[18]Noorolyai S, Shajari N, Baghbani E, et al. The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer[J]. *Gene*, 2019,698:120-128.

[19]王丹, 杨强, 付正媛.利多卡因通过NLRP3/Caspase-1/GSDMD通路介导的细胞焦亡抑制乳腺癌细胞增殖[J]. *解剖学研究*, 2023, 45 (05): 425-431.

[20]陈颖力, 魏鹏飞.术中静脉输注利多卡因对腹腔镜直肠癌患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2018, 23 (03): 369-371.

[21]黄昭明, 刘正人, 聊识君, 等.利多卡因对表皮生长因子诱导的乳腺癌MDA-MB-231细胞上皮间质转化和迁移能力的影响[J]. *广东医学*, 2018, 39 (S2): 19-22.

[22]Foo I, Macfarlane A, Srivastava D, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety[J]. *Anaesthesia*, 2021,76(2):238-250.