

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.19.003

## 利多卡因预处理对颅内肿瘤切除术患者血中丙二醛和内皮素的影响\*

傅洪<sup>1</sup>,周平<sup>1△</sup>,曲世界<sup>1</sup>,唐曦<sup>1</sup>,廖震<sup>2</sup>,罗超<sup>3</sup>

(重庆市中医院:1.麻醉科;2.肿瘤科;3.神经外科 400021)

**摘要:**目的 观察不同时间点给予利多卡因预处理后颅内肿瘤切除术患者血中丙二醛(MDA)和内皮素(ET)的变化及神经功能恢复情况,探讨预处理的时机。方法 选取2009年3月至2011年9月该院神经外科60例择期行颅内肿瘤切除术患者,随机分为A组(术前48h)、B组(术前24h)、C组(术前12h)、D组(0h即诱导时)、E组(对照)、F组(空白对照),每组10例。A、B、C、D组均用1%利多卡因1.5 mg/kg按预定时间静脉注射预处理后常规诱导麻醉,E组常规诱导麻醉后辅以1%利多卡因2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>静脉注射麻醉,F组术前、术中均不使用利多卡因。记录各组患者术后自主呼吸时间、清醒时间及气管导管拔管时间,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行神经功能缺损评估,检测血中MDA及ET的水平。结果 C组患者的自主呼吸时间、清醒时间和气管导管拔管时间较其他组稍短,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术前1d NIHSS评分各组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),术后14d C组与E、F组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。麻醉诱导前各组间ET和MDA值差异无统计学意义( $P>0.05$ );手术后C组与其他组ET和MDA值比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 缺血前12h予1%利多卡因1.5 mg/kg静脉注射预处理后颅内肿瘤切除术患者的血中MDA及ET水平显著降低,这可能是该组患者术后脑神经功能恢复较快的机制之一。

**关键词:**再灌注损伤;利多卡因;丙二醛;预处理;内皮素;脑功能

中图分类号:R614.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)19-2407-03

### The effect of lidocaine pretreatment to malondialdehyde and endothelin of patients who accepted brain tumor removing\*

Fu Hong<sup>1</sup>, Zhou Ping<sup>1△</sup>, Qu Shijie<sup>1</sup>, Tang Xi<sup>1</sup>, Liao Zhen<sup>2</sup>, Luo Chao<sup>3</sup>

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Oncology; 3. Department of Neurosurgery, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Chongqing, Chongqing 400021, China)

**Abstract: Objective** To observe effect of lidocaine pretreatment to malondialdehyde(MDA) and endothelin(ET) of patient accepted brain tumor removing and discuss the optimized pretreatment time. **Methods** 60 brain tumor patients in the hospital from March 2009 to September 2011, according to the different pretreatment time, the patients were randomly divided into five groups: group A(preoperative 48 h), group B(preoperative 24 h), group C(preoperative 12 h), group D(0 h or anesthesia induced), group E (control group) and group F(blank control group), 10 cases in each group. Group A, B, C, D with 1% lidocaine 1.5 mg/kg intravenous pretreatment on schedule, then induced conventional anesthesia; group E were supplemented with 1% lidocaine 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> intravenous injection after anesthesia induction; group F was performed routine program without lidocaine. The spontaneous breathing time, awake time and tracheal extubation time was recorded, while NIHSS score for evaluation of neural function defect was applied, and peripheral serum level of MDA and ET was detected by colorimetric technique and radio-immunity. **Results** In group C, the spontaneous breathing time, awake time and tracheal extubation time were shorter than other groups, but the difference had no statistically significant( $P>0.05$ ). There was no significant difference among each group in the aspect of NIHSS score 1 day before surgery( $P>0.05$ ), after 14 days of operation, NIHSS of group C was statistically lower than that of group E and group F ( $P<0.05$ ). Before anesthesia induction, there was no significant difference among groups( $P>0.05$ ). MDA and ET content in group C was significantly lower than those in other groups after surgery( $P<0.05$ ). **Conclusion** Lidocaine given 12 h before cerebral ischemia has varying degree protection against cerebral ischemia-reperfusion injury. The protection has relation with the decrease of MDA and ET content.

**Key words:** reperfusion injury; lidocaine; malondialdehyde; pretreatment; endothelin; cerebral function

颅内肿瘤引起脑组织长时间受压及颅内压增高,导致脑组织局部缺血、缺氧、水肿和坏死等诸多病理生理变化<sup>[1]</sup>。脑缺血一定时间恢复血液供应后,其功能不但未能恢复,却出现了更加严重的脑功能障碍,称为脑缺血再灌注损伤,其机制较为

复杂,目前普遍认为脑缺血再灌注损伤发病机制与自由基过度形成、兴奋性氨基酸毒性作用、脂质过氧化以及细胞内钙超载等多种机制有关<sup>[2-3]</sup>。已有资料表明利多卡因对脑组织有保护效应<sup>[4-5]</sup>,但将它用于预处理脑保护的临床研究目前报道不多。

本实验拟在手术前不同时间使用利多卡因,观察其对颅内肿瘤患者围术期中丙二醛(MDA)和内皮素(ET)水平及脑功能恢复的影响,探讨利多卡因的脑保护作用及预处理的时机。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2009 年 3 月至 2011 年 9 月本院神经外科 60 例择期行颅内肿瘤切除术患者,男 34 例,女 26 例,平均年龄(48.30±11.04)岁,ASA I~II 级。术前心、肺、肝、肾功能均大致正常。颅内肿瘤为脑膜瘤 48 例,胶质瘤 12 例。将患者随机分为 A 组(术前 48 h)、B 组(术前 24 h)、C 组(术前 12 h)、D 组(0 h 即诱导时)、E 组(对照)、F 组(空白对照),每组 10 例。

**1.2 方法** A、B、C、D 组均用 1%利多卡因 1.5 mg/kg 按预定时间静脉注射预处理后常规诱导麻醉;E 组常规诱导麻醉后辅以 1%利多卡因 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 静脉注射麻醉;F 组常规诱导麻醉,术前、术中均不使用利多卡因。患者入手术室后经外周静脉首先予以咪唑安定 0.1 mg/kg,局部麻醉下经右侧颈内静脉行深静脉置管术(单腔深静脉穿刺包,ARROW 公司)及桡动脉穿刺置管,并和测压装置及转换开关等连接。全麻诱导给药顺序为利多卡因(无锡第七制药有限公司)1.5 mg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg、芬太尼 3 μg/kg、异丙酚(阿斯利康公司,意大利)2.0 mg/kg,给氧去氮 5 min 后气管插管。全身麻醉维持为:异丙酚 6.0~8.0 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,利多卡因全身麻醉诱导后前 20 min 11.7 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,之后 2.0 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 维持,分别经微量泵(Graseby 3500)静脉内给药;手术切口前静注芬太尼 0.1 mg,维库溴铵间断静脉注射维持肌松。术中维持潮气量 6~8 mL/kg,呼吸频率每分钟 12~14 次,呼气末二氧化碳分压控制在 29~31 mm Hg。术中根据血流动力学指标判断、调整并控制全身麻醉深度。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 术后复苏指标** 记录患者术后自主呼吸时间、清醒时间及气管导管拔管时间等。

**1.3.2 神经功能缺损评分评估** 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对患者术前 1 d 和术后 14 d 的神经功能进行评分<sup>[6]</sup>,以评估神经功能缺损程度。

**1.3.3 MDA 及 ET 检测** 分别于麻醉诱导前,手术结束后即刻取外周静脉血 3 mL,14 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,置于-70℃冰箱冻藏待测,ET 测定采用放射免疫分析方法(试剂盒由北京科美东雅生物技术有限公司提供),MDA 测定采用硫代巴比妥比色法(试剂盒由南京建成生物工程研究所提供)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床复苏指标比较** C 组患者的自主呼吸时间、清醒时间和气管导管拔管时间较其他组稍短,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 手术前、后各组患者 NIHSS 评分比较** 术前 1 d NIHSS 评分各组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后 14 d A、B、C、D 组与 E、F 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 各组 ET 和 MDA 水平比较** 麻醉诱导前各组间 ET 和

MDA 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );手术后 C 组与其他组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 各组术后临床复苏指标比较( $\bar{x} \pm s, \text{min}$ )

| 组别  | <i>n</i> | 自主呼吸时间  | 清醒时间    | 气管导管拔管时间 |
|-----|----------|---------|---------|----------|
| A 组 | 10       | 5.6±3.6 | 8.8±3.2 | 12.5±3.1 |
| B 组 | 10       | 5.5±4.2 | 9.6±4.3 | 13.6±4.6 |
| C 组 | 10       | 5.1±3.3 | 8.5±4.8 | 11.9±3.4 |
| D 组 | 10       | 6.4±3.5 | 9.5±4.8 | 13.4±4.5 |
| E 组 | 10       | 7.3±4.2 | 9.9±5.3 | 12.2±3.8 |
| F 组 | 10       | 7.5±3.4 | 9.4±4.3 | 14.3±4.6 |

表 2 各组手术前、后 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | <i>n</i> | 术前 1 d     | 术后 14 d     |
|-----|----------|------------|-------------|
| A 组 | 10       | 21.03±6.16 | 15.13±6.12* |
| B 组 | 10       | 20.45±8.38 | 14.25±5.24* |
| C 组 | 10       | 19.87±5.22 | 11.84±3.26* |
| D 组 | 10       | 22.02±7.31 | 14.43±6.34* |
| E 组 | 10       | 23.24±5.42 | 16.57±5.48  |
| F 组 | 10       | 19.21±8.31 | 17.51±6.29  |

\*: $P < 0.05$ ,与 E、F 组比较。

表 3 各组 ET 和 MDA 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | <i>n</i> | ET(ng/L)    |              | MDA(nmol/mL) |            |
|-----|----------|-------------|--------------|--------------|------------|
|     |          | 诱导前         | 手术后          | 诱导前          | 手术后        |
| A 组 | 10       | 56.13±13.16 | 73.83±17.12  | 7.25±1.31    | 8.83±2.21  |
| B 组 | 10       | 54.25±12.28 | 69.76±14.23  | 7.36±1.76    | 7.24±1.84  |
| C 组 | 10       | 55.80±10.24 | 62.57±11.18* | 6.92±1.43    | 7.12±1.24* |
| D 组 | 10       | 57.42±11.35 | 71.65±14.18  | 7.14±1.51    | 9.31±1.57  |
| E 组 | 10       | 56.37±14.42 | 75.49±13.37  | 7.08±1.28    | 9.56±1.63  |
| F 组 | 10       | 55.51±16.38 | 76.34±18.32  | 7.53±2.06    | 10.49±1.25 |

\*: $P < 0.05$ ,与 A、B、D、E、F 组比较。

## 3 讨论

脑缺血再灌注损伤是目前医学研究领域热点之一。其发病机制仍未阐明,但许多研究者认为,脑细胞内钙超载作用、氧自由基损伤和兴奋性氨基酸的毒性作用与之有关。因此,临床治疗本病还在摸索阶段,尚未取得关键性进展,为打破局面,研究者们提出了一个新的理念:预处理脑保护,其中药物预处理是其中之一。

药物预处理是在脑组织还未受到外界的伤害性刺激之前,事先给机体一定的药物处理,通过药物刺激或模拟人体自身的内源性保护物质而呈现脑保护效果,药物预处理具有安全性好、使用方便、易于控制等优势,成为最流行的脑保护作用的研究途径之一。其他常用的药物有兴奋性氨基酸清除剂、生长因子、能量物质受体激动剂、吸入性麻醉剂等。

目前,利多卡因在实验动物缺血再灌注损伤的脑保护作用方面进行了一些研究,发现在预处理中可产生脑保护作用。

本研究结果显示,C 组患者的各项临床复苏指标时间较其

他组短,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在 NIHSS 评分方面,术前 1 d NIHSS 评分各组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 14 d A、B、C、D 组与 E、F 组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示术前利多卡因预处理与术中及未使用利多卡因比较,具有一定的神经保护功能。

MDA 为脂质过氧化过程中的最终分解产物,当机体处于应激状态时,大量的自由基以及活性氧簇产生,氧化生物膜中的多聚不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化反应,产生一些中间产物,并降解成一些小分子终产物,如醛类、酮类及羧酸等,尤以醛类中的 MDA 最为重要,往往把 MDA 作为衡量脂质过氧化和氧自由基损害程度的重要指标,其高低可以间接反映细胞受自由基攻击的严重程度<sup>[7]</sup>。因此,测定 MDA 水平变化可以反映出机体脑组织脂质过氧化反应的强弱,降低 MDA 水平对保护脑缺血再灌注损伤具有重要意义<sup>[8-9]</sup>。可将其作为观察药物抗脑组织缺血再灌注损伤作用的有效指标。本实验显示,脑缺血再灌注后外周血中 MDA 水平显著增高,说明脑组织缺血后使脑内脂质过氧化程度明显加剧。而利多卡因预处理能降低脑缺血再灌注损伤时脑组织的 MDA 水平,从而减少 MDA 对脑组织的损害,且以术前 12 h 预处理的作用最强,表明氧自由基对多价不饱和脂肪酸的攻击减少,脂质过氧化水平降低,而这种保护作用的高峰出现在给药后 12 h 左右。脂质过氧化水平的降低也提示利多卡因能够降低脑内氧自由基的水平,利多卡因的神经保护作用与降低脂质过氧化水平密切相关。施贤清等<sup>[10]</sup>对沙土鼠脑缺血再灌注损伤予以利多卡因及异丙酚联合预处理,各个药物预处理组的 MDA、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸磷酸激酶(CPK)的水平低于缺血损伤组( $P<0.05$ ),而缺血前 24 h 予药物预处理对沙土鼠的脑缺血再灌注损伤均有不同程度的减轻作用,并以联合预处理组的效果最为显著。

ET 是目前所知道收缩血管作用最强的神经肽类物质<sup>[11]</sup>。在生理条件下,ET 释放量非常低,主要用于保持血管的张力,当内环境物理化学因素发生变化时,内源性和外源性生物活性物质都可以影响 ET 的表达和释放。大量的研究表明,脑外科手术后的继发性损伤是许多血管活性物质和神经递质代谢紊乱所造成的,ET 代谢紊乱也参与了头颅手术继发性损伤的病理生理过程。脑缺血时,内皮细胞受到强烈刺激,导致 ET 异常表达和释放增加。在动物实验中也发现脑缺血急性期血浆 ET 水平增高,且与缺血脑组织中的变化相一致。而且,神经系统损害越严重,血浆 ET 水平越高,血浆 ET 水平与疾病严重程度呈正相关趋势。本实验结果表明,利多卡因预处理可明显降低脑缺血后血中 ET 水平。可能机制是利多卡因能抑制由麻醉及手术所致应激反应,使儿茶酚胺分泌减少,从而使 ET 分泌减少。由于抑制了交感神经活动,血浆肾素水平降低,而致 ET 分泌减少,同时利多卡因能减轻脂质过氧化反应,从而保护血管内皮,降低机体内 ET 水平,达到脑保护作用。唐艳等<sup>[12]</sup>比较利多卡因和维拉帕米预处理对沙土鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用。结果显示利多卡因预处理组 ET 水平显著低于缺血组( $P<0.05$ ),以术前 48 h 最为显著。本实验结果是术前 12 h 最显著,术前 48 h 与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这可能与不同物种存在差异有关。

总之,利多卡因预处理能增强脑组织的抗氧化能力,并能

拮抗 ET 的产生及其不良反应,从而减轻神经功能缺损,促进脑功能的恢复,这种作用以在手术前 12 h 预先给药的效果更为显著。

#### 参考文献:

- [1] Cecchin D, Chondrogiannis S, Puppa AD, et al. Presurgical (99m)Tc-sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumours[J]. Nucl Med Commun, 2009, 30(9): 660-668.
- [2] Cheng J, Wang F, Yu DF, et al. The cytotoxic mechanism of malondialdehyde and protective effect of carnosine via protein cross-linking/mitochondrial dysfunction/reactive oxygen species/MAPK pathway in neurons [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 650(1): 184-194.
- [3] Ye R, Yang Q, Kong X, et al. Sevoflurane preconditioning improves mitochondrial function and long-term neurologic sequelae after transient cerebral ischemia: role of mitochondrial permeability transition[J]. Crit Care Med, 2012, 40(9): 2685-2693.
- [4] Mitchell SJ, Merry AF, Frampton C, et al. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(3): 820-825.
- [5] 丰浩荣, 许鹏程, 徐进步, 等. 利多卡因预处理对大鼠脑缺血再灌注时水通道蛋白表达的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(13): 1045-1049.
- [6] Yao M, Hervé D, Allili N, et al. NIHSS scores in ischemic small vessel disease: a study in CADASIL[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34(5/6): 419-423.
- [7] 邹金发, 吴秀香. 原花青素对脑缺血再灌注损伤大鼠炎症及自由基水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(19): 4239-4240.
- [8] Maier T, Fromm M, Schieber A, et al. Process and storage stability of anthocyanins and non-anthocyanin phenolics in pectin and gelatin gels enriched with grape pomace extracts[J]. Eur Food Res Technol, 2009, 229(6): 949-960.
- [9] Gulcin I. Antioxidant activity of l-adrenaline: a structure-activity insight [J]. Chem Biol Interac, 2009, 179(2/3): 71-80.
- [10] 施贤清, 王希锋, 薛欣盛. 利多卡因及异丙酚联合预处理对脑缺血再灌注损伤保护作用[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(9): 1630-1633.
- [11] McMillen MA, Sumpio BE. Endothelins: polyfunctional cytokines[J]. J Am Coll Surg, 1995, 180(5): 621-637.
- [12] 唐艳, 王迪芬. 利多卡因和维拉帕米预处理对鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 贵阳医学院学报, 2006, 31(1): 34-37.