

碱性盐酸利多卡因与盐酸利多卡因麻醉作用的比较

柳晓泉 于 峰 傅继华¹ 葛卫红² 汪小海²

(中国药科大学药理学研究室; ¹ 生理学教研室, 南京 210009; ² 南京市鼓楼医院, 南京 210008)

摘 要 对碱性盐酸利多卡因与盐酸利多卡因的麻醉作用进行了比较研究。结果表明碱性盐酸利多卡因的麻醉作用明显强于盐酸利多卡因。其表面麻醉作用为盐酸利多卡因的 4 倍, 浸润麻醉和椎管麻醉作用为盐酸利多卡因的 2 倍, 传导麻醉作用为盐酸利多卡因的 6 倍, 此外与盐酸利多卡因相比, 还具有起效快, 作用时间长的特点。

关键词 利多卡因; 麻醉活性; 碱性利多卡因

利多卡因为临床常用的麻醉药。目前临床使用的利多卡因均为其盐酸盐, 即盐酸利多卡因, 其 pH 为 5 左右。据文献报道利多卡因制剂 pH 的变化对其麻醉起效时间、作用持续时间和麻醉效能均有明显的影响^[1]。增高盐酸利多卡因注射液的 pH 值, 可以缩短其潜伏期, 延长其作用时间^[2~3], 并可提高其麻醉效能^[4]。本文分别研究了碱性盐酸利多卡因和盐酸利多卡因的表面麻醉、浸润麻醉、传导麻醉和椎管麻醉作用的药效学特性, 并对两种制剂的药效学特性进行比较。

1 材 料

1.1 药品

盐酸利多卡因注射液(pH 4.9, 2%)(第二军医大学朝晖制药厂, 批号 931106); 碱性盐酸利多卡因注射液(pH 7.5, 2%)(江苏泰兴制药厂 批号 931023)。

1.2 动物

家兔: 健康成年家兔, 雌雄兼用, 体重 2.0~3.0 kg。

豚鼠: 健康成年豚鼠, 雌雄兼用, 体重 300~350 g。

蟾蜍: 雌雄兼用。以上动物均由中国药科

大学动物室提供。

2 方法与结果

2.1 表面麻醉

以家兔角膜反射为指标^[5]分别测定碱性盐酸利多卡因与盐酸利多卡因注射液的表面麻醉作用, 取家兔 30 只, 体重(2.0±0.5) kg, 随机均分为 6 组, 其中碱性盐酸利多卡因和盐酸利多卡因各设三个剂量组, 前者药液浓度分别为 0.1%, 0.03% 和 0.01%, 后者的药液浓度分别为 0.3%, 0.1% 和 0.03%。用滴管将 0.25 ml 药液滴入结膜囊内, 使药液与角膜接触 1 min, 然后用生理盐水冲洗一次, 另一侧滴入生理盐水作为对照, 给药后分别于 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 min 测试角膜反射, 每次测试 6 次, 分布于角膜各处。记录各组动物的负反应百分率, 结果见表 1。若用负反应百分率的机率单位与药物的对数浓度进行回归, 发现呈良好的线性关系。碱性盐酸利多卡因和盐酸利多卡因的回归方程分别为: 碱性盐酸利多卡因: $Y = 5.186 + 1.650 \log X$, $r = 0.9999$; 盐酸利多卡因: $Y = 4.278 + 1.418 \log X$, $r = 0.9821$ 。根据上述方程求得两者表麻的 EC_{50} 分别为 0.771 和 3.23

收稿日期 1995-09-08

mmol/L,提示碱性盐酸利多卡因对兔角膜的表麻作用明显强于盐酸利多卡因,其作用约为盐酸利多卡因的4倍,另外两条回归直线的斜率基本相同,表明两药的作用性质基本相似。

Tab 1. Topical anesthetic effects of carbonated lidocaine and lidocaine ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Group	Dose, mmol/L	Negative response, %
Lidocaine	1.11	26.7 \pm 9.09
	3.69	46.6 \pm 7.47
	11.1	80.0 \pm 7.43
Carbonated Lidocaine	0.369	30.0 \pm 7.42
Lidocaine	1.11	60.0 \pm 14.9
	3.69	86.7 \pm 13.9

2.2 浸润麻醉

采用豚鼠皮内丘疹法^[5]测定碱性盐酸利多卡因和盐酸利多卡因注射液的浸润麻醉作用。取豚鼠18只,体重(328.9 \pm 19.7)g,随机均分为3组,其中碱性盐酸利多卡因和盐酸利多卡因各设三个剂量组,其药液浓度分别为0.1%,0.3%和1%。在豚鼠背部和背部sc 0.2 ml药液,给药后用针刺,测试丘疹部皮肤的感觉,每次均用丘疹外正常皮肤作对照,分别于给药后5,10,15,20,25,30 min测试一次,每次测试6下,记录无反应百分率并算出每一丘疹的平均负反应百分率,结果见表2。

Tab 2. Infiltration anesthesia of carbonated lidocaine and lidocaine ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Group	Dose, mmol/L	Negative response, %
Lidocaine	3.69	21.8 \pm 5.10
	11.1	54.6 \pm 7.38
	36.9	78.2 \pm 2.08
	3.69	37.5 \pm 5.48**
Carbonated Lidocaine	11.1	71.8 \pm 7.12**
	36.9	93.1 \pm 6.26**

** $P < 0.05$ vs lidocaine group

上述两组数据经 χ^2 分析表明,碱性盐酸利多卡因组的无反应率明显高于盐酸利多卡因组($P < 0.05$)。若以药物浓度的对数作横坐标,每一丘疹平均无反应百分率的机率单位作纵坐标,进行回归可得两条直线:碱性盐酸利多卡因: $Y = 3.699 + 1.780 \log X$, $r =$

0.9997; 盐酸利多卡因: $Y = 3.364 + 1.573 \log X$, $r = 0.9916$ 。碱性盐酸利多卡因和盐酸利多卡因的浸润麻醉的 EC_{50} 分别为5.38和11.0 mmol/L,前者与后者之比约为1:2,比较两条直线的斜率发现,两者颇为接近,说明两者的麻醉效能虽有明显的差异,但其作用性质相似,呈良好的量效关系。

2.3 传导麻醉

取蟾蜍制备坐骨神经标本,将试管放在试验盒内,神经远端连接电刺激器,另一端与双线示波器相连记录动作电位,留中间段用以给药。实验分为三组,分别为阴性对照组,盐酸利多卡因组和碱性盐酸利多卡因组。其中盐酸利多卡因设四个剂量组,分别为2.32,4.62,9.23和18.5 mmol/L;碱性盐酸利多卡因设五个剂量组,分别为0.37,0.55,0.83,1.24,1.86 mmol/L。以给药后动作电位(AP)下降百分率作为传导麻醉作用强度指标,结果见表3。由表3可见,碱性盐酸利多卡因和盐酸利多卡因组,给药后AP减少百分率与对数剂量间呈非常显著的线性相关性($P < 0.01$)。两者的回归方程分别为: $Y = 144.9 \log X + 54.5$, $r = 0.998$; $Y = 100.8 \log X - 28.1$, $r = 0.997$ 。

Tab 3. Conduction blockade of carbonated lidocaine and lidocaine ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Group	Dose, mmol/L	Threshold, v	Decrease of AP, %
Control		1.0 \pm 0.2	-30.4 \pm 13.5
Lidocaine	18.5	1.1 \pm 0.1	98.1 \pm 2.9
	9.23	1.0 \pm 0.2	73.0 \pm 4.5
	4.62	1.2 \pm 0.2	36.1 \pm 4.2
	2.32	1.1 \pm 0.2	9.4 \pm 3.9
	1.86	1.1 \pm 0.2	96.0 \pm 2.3
Carbonated Lidocaine	1.24	1.1 \pm 0.1	66.3 \pm 5.3
	0.83	1.1 \pm 0.2	39.3 \pm 4.4
	0.55	1.2 \pm 0.1	17.9 \pm 2.4
	0.37	1.1 \pm 0.3	-7.0 \pm 3.6

碱性盐酸利多卡因组的回归曲线的斜率明显大于盐酸利多卡因组,这表明碱性盐酸利多卡因对蟾蜍坐骨神经的传导麻醉作用随着浓度的增加其麻醉强度的增加快于盐酸利多卡因。碱性盐酸利多卡因和盐酸利多卡因

的传导麻醉的 EC_{50} 分别为 0.956 和 5.95 mmol/L。

2.4 椎管麻醉

以家兔尿道反射为指标,分别观察碱性盐酸利多卡因和盐酸利多卡因注射液的椎管麻醉作用。取健康雄性家兔 35 只,体重(2.45±0.19) kg,随机均分为 7 组,其中设一组生理盐水组,盐酸利多卡因和碱性盐酸利多卡因组各设三个剂量,分别为 18.5,36.9,73.8 mmol/L。于骨嵴连线的中点第七腰椎处与第一骶椎间穿刺给药,以尿道反射作为麻醉指标。于用药后最初 15 min 内每分钟测试一次,以后每 5 分钟测试一次,直至尿道反射恢复。记录尿道反射的消失时间和恢复时间,记录麻醉潜伏期和麻醉持续时间。结果见表 4。

Tab 4. Onset time and duration of action of spinal anesthesia for carbonated lidocaine and lidocaine($\bar{x}\pm s$, n=5)

Group	Dose, mmol/L	Onset time, min	Duration of action, min
Control		60	0
Lidocaine	18.5	2.4±0.6	6.8±1.5
	36.9	2.0±0.7	13.4±2.1
	73.8	1.6±0.6	24.4±4.2
Carbonated Lidocaine	18.5	1.6±0.5	12.2±0.8***
	36.9	1.2±0.5	23.8±4.8***
	73.8	1.0±0.0	51.0±5.7***

** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs lidocaine group

由表 4 可见,碱性盐酸利多卡因的椎管麻醉作用起效快,潜伏期短,作用时间明显延长,约为盐酸利多卡因的 2 倍,随着剂量的增加其潜伏期逐渐缩短,而作用时间逐渐延长,其浓度与麻醉作用持续时间呈良好的量效关系。

3 讨论

试验结果表明,盐酸利多卡因注射液的 pH 值的改变,可以明显地影响其麻醉效果。增高盐酸利多卡因注射液的 pH 值,可使其潜伏期和作用完全时间明显缩短,作用消失时间显著延长,作用明显增强,但其作用性质并未发生明显变化。pH 值的变化对利多卡因麻醉效果的影响主要是通过改变其在水溶液中的解离状态而发挥作用的,增高 pH 值,使非解离状态利多卡因的含量增加,而非解离状态的利多卡因的脂溶性高,与磷脂蛋白结合力强,易于通过或作用于富含类脂质和磷脂蛋白的神经细胞膜,从而使碱性盐酸利多卡因的麻醉潜伏期和作用完全时间缩短,延长并增强其麻醉作用。pH 对于盐酸利多卡因注射液的麻醉效果的这一影响,具有实际临床意义,可以通过调节利多卡因的 pH 值来获得更好的麻醉效果。

参考文献

- 1 马永德,李训美,丛晓等. 在硬膜外阻滞中对利多卡因 pH 值作用效果的研究. 中华麻醉学杂志, 1988,8 (1):40
- 2 Difazio CA, Carron H, Grosslight KR, et al. Comparison of pH adjusted lidocaine solution for epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 1986,65:760
- 3 McKay W, Morris R, Mushlin P. Sodium bicarbonate attenuates pain on skin infiltration with lidocaine, with or without epinephrine. *Anesth Analg*, 1987,66:572
- 4 Bokesch PM, Ravmond SA, Strichartz GR. Dependence of lidocaine potency on pH and P_{50} . *Anesth Analg*, 1987,66:9
- 5 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理学实验方法学. 北京:人民卫生出版社,1982. 635~640

Comparative Anesthetic Effects of Lidocaine and Carbonated Lidocaine

Liu Xiaoquan, Yu Feng, Fu Jihua¹, Ge Weihong², Wang Xiaohai²

Department of Pharmacology; ¹Department of Physiology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Nanjing Gulou Hospital, Nanjing 210008

Abstract The anesthetic effects of lidocaine hydrochloride and carbonated lidocaine hydrochloride were compared. The results of the study showed that the anesthesia of carbonated lidocaine was more potent than that of lidocaine. The topical anesthetic effect of carbonated lidocaine appeared to be four times more potent than that of lidocaine. The infiltration and spinal anesthetic effects and conduction blockade of carbonated lidocaine were two times and six times more powerful than those of lidocaine respectively. In addition, carbonated lidocaine had shorter onset time and longer duration of action, compared with lidocaine hydrochloride.

Key words Lidocaine; Anesthetics; Carbonated lidocaine

应用酶工程技术生产 *L*-丙氨酸

由吴梧桐教授主持的本研究项目,应用固定化细胞技术从富马酸生产 *L*-丙氨酸,填补了我国双酶固定化应用的技术空白。通过小试、中试研究,筛选获得了 *L*-天冬氨酸β-脱羧酶的高产菌株 *Pseudomonas dacunhal* CPU 9001,菌体酶活力为 4000~6000 U/g·h⁻¹,固定化细胞酶表现活力>6000 U/g·h⁻¹,底物转化率>95%,产品总收率>85%,成品纯度>98.5%,产品质量符合美国药典 22 版标准,固定化细胞使用半衰期>90 d。通过半年多试生产,工艺稳定,三废少,工业成本较低,并已获得药品生产批文。

该项目于 1995 年 10 月通过了江苏省科委和国家医药管理局组织的科技成果鉴定。