

静脉注射 Lidocaine 对小鼠心脑血管的影响

曹荟琳

(周口师范学院生命科学与农学院 河南 周口 466000)

【摘要】利多卡因(Lidocaine)是局部麻醉及抗心律失常药作为一类古老的治疗心率失常药物,它有效防治急性心肌梗死及各种心脏病并发快速室性心律失常。但是利多卡因药物对心脑血管具有一定的副作用,本次设计实验探究病理小鼠模型在利多卡因治疗的生理生化变化,具有一定临床指导意义。

【关键词】小鼠;心脑血管;利多卡因;研究设计

Effect of intravenous Lidocaine on cardiovascular and cerebrovascular vessels in mice

Huilin cao

(School of Life Science and Agriculture, Zhoukou Normal University, Zhoukou, Henan, 466000)

[Abstract] Lidocaine (Lidocaine) is a local anesthetic and antiarrhythmic drug, as an ancient kind of drugs for the treatment of arrhythmia, it can effectively prevent and cure acute myocardial infarction and various heart diseases complicated by rapid ventricular arrhythmias. However, lidocaine drugs have certain side effects on cardiovascular and blood vessels. This design experiment can explore the physiological and biochemical changes of pathological mouse model in lidocaine treatment, which has certain clinical guiding significance.

[Key words] Mouse; Cardiovascular and cerebrovascular; Lidocaine; Study design

引言

Lidocaine 是一种合成的氨基乙胺,用于局部麻醉和抗心律失常。作为可卡因衍生物,它没有可卡因的易致幻性和高成瘾性。利多卡因通过结合和抑制电压门控钠通道来稳定神经元膜,抑制冲动起始和传导所需的离子通量,并影响局部麻醉。自 20 世纪 40 年代被生产使用以来,它已经成为一种普遍的心脑血管药物。特别是,作为组织的局部麻醉剂,促进各种外科手术的局部麻醉:通过药物阻断钠通道使得神经元暂时无法向大脑发出有关感觉的信号。然而,利多卡因副作用会阻滞肌肉收缩、扩张血管,甚至诱发低血压和心率失常。利多卡因作为 IB 类抗心律失常药物,无论如何目前都是一种广泛使用的非专利而价格低廉的药物。据不完全统计,有资质的医疗机构每年向患者开出数百万张利多卡因处方,用于心脑血管疾病治疗,它已被世界卫生组织列入基本药物清单。

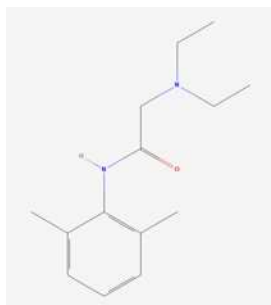


图 1 利多卡因结构

1 实验材料

辽宁长生生物心脑血管疾病品系小鼠 C57BL/6 背景的 APO-E 小鼠,实验室无菌环境现制备的同批次心血管疾病小鼠模型,取名阿尔吉依(以下简称 α -小鼠)。

2 实验过程

2.1 阿尔吉依(α -)小鼠模型制备方法

①麻醉。生理盐水配制 6.7mg/ml 戊巴比妥腹腔注射,按 0.01ml/g 小鼠体重。

↓

②在鼠左肾动脉分支近端 0.5cm 处,针头与腹主动脉共同结扎,使 50% 环装狭窄。

↓

③术后与购得 APO-E 动物模型一同喂养至 6 周。

(注:后续实验考虑小鼠性别因素,实验材料选择均为成年雄性小鼠)

2.2 利多卡因实验组双实验处理

参考文献资料数据:50mL single dose vial containing Lidocaine HCl 0.5% Injection(50mL 单剂量小瓶含 0.5% 盐酸利多卡因注射液)。

选取健康成年 α -小鼠 48 只,随机分为 8 组,每组 6 只,进行表 1 利多卡因实验组处理;APO-E 小鼠为空白对照组。本实验将对实验组小鼠采取如下处理:

实验二对 APO-E 纯系模型小鼠分组进行 SPSS 正交试验设计,按照图 2 实验处理表格进行静脉注射给药。

* 生成正交设计。

表 1 利多卡因实验组处理

1% 不含肾上腺素	10mL (安瓿瓶规格)
1% 不含肾上腺素	30mL 单试剂溶液
1% 含肾上腺素 1:10000	30mL 单试剂溶液
1.5% 不含肾上腺素	10mL (安瓿瓶规格)
1.5% 不含肾上腺素	20mL (安瓿瓶规格)
1.5% 含肾上腺素 1:10000	30mL (安瓿瓶规格) + 30mL 单剂量溶液
2% 不含肾上腺素	10mL (安瓿瓶规格)
2% 含肾上腺素 1:10000	20mL (安瓿瓶规格) + 20mL 单试剂溶液

SET SEED 2000000.

ORTHOPLAN

/FACTORS=A 'Lidocaine 含量' (1 '%' 1.5 '%' 2 '%') B '肾上腺素' (0 '%' 0.1 '%') C '处理组' (200 'mg/kg'

300 'mg/kg' 400 'mg/kg' 500 'mg/kg' 600 'mg/kg') D '空白' (1 '1' 2 '2' 3 '3')

	A	B	C	D	STATUS	CARD
5	2.00	10	500.00	1.00	0	5
6	1.00	00	200.00	1.00	0	6
7	1.50	00	600.00	2.00	0	7
8	1.00	00	600.00	2.00	0	8
9	2.00	10	200.00	3.00	0	9
10	1.00	00	200.00	1.00	0	10
11	1.50	10	600.00	3.00	0	11
12	2.00	00	600.00	1.00	0	12
13	1.50	00	200.00	2.00	0	13
14	1.50	00	500.00	1.00	0	14
15	1.00	10	600.00	1.00	0	15
16	1.00	00	500.00	2.00	0	16
17	1.50	00	300.00	1.00	0	17
18	1.50	00	500.00	3.00	0	18
19	1.00	10	400.00	2.00	0	19
20	1.00	00	400.00	3.00	0	20
21	2.00	00	300.00	2.00	0	21
22	2.00	00	400.00	2.00	0	22
23	1.50	10	300.00	2.00	0	23
24	1.00	00	300.00	3.00	0	24
25	1.00	10	500.00	2.00	0	25

图 2 实验处理 (见附件: 实验处理 .sav)

3 小鼠理化指标测量

探讨不同实验处理状态下对小鼠心血管系统生理生化状态的影响。借鉴采用 BioPac MP150 动态记录经 2.2 利多卡因实验组双实验处理后小鼠的心电图、血压; 测量两实验小鼠血糖, 对比分析其肝功能、心肌酶、电解质水平等。

4 后续实验

为排除利多卡因的病理状态影响, 如: 本次经 lidocaine 处理的 α - 和 APO-E 小鼠, 可能诱发 Mhb 类似症状。为数据分析后得出较为严谨的实验结论, 进行补充实验三。随机选取小 α 、APO-E 小鼠各 20 只进行

表 2 诱发高铁血红蛋白血症相关药物的处理组实验。

表 2 诱发高铁血红蛋白血症相关药物

分类	药物	实验处理组 (有效成分)
硝酸盐 / 亚硝酸盐类药物	硝酸甘油	硝酸甘油片 (硝酸甘油)
局部麻醉类药物	利多卡因	盐酸利多卡因注射液 (利多卡因)
抗肿瘤类药物	环磷酰胺	环磷酰胺片 (环磷酰胺)
抗生素类药物	磺胺	磺胺嘧啶片 (磺胺)
抗疟疾类药物	氯喹, 伯氨喹, 奎宁等	青蒿素哌喹片 (未知)
抗痉挛类药物	丙戊酸钠	丙戊酸钠缓释片 (丙戊酸钠)
其他种类药物	对乙酰氨基酚	对乙酰氨基酚片 (对乙酰氨基酚)

注: 参考对乙酰氨基酚给药方式, 按体质量每次 10 ~ 15mg/kg, 每 6h 补加 1 次。选择青蒿素哌喹片因为其作为较普遍的抗疟药物, 但尚未清楚其致使 Mhb 的有效成分, 仅能从 NCBI 数据库查出氯喹、伯氨喹、奎宁等可诱发 Mhb。

本次实验处理是以有效性为优先评价标准, 旨在获取该同批次实验小鼠 Mhb 状态理化指标, 与实验一、二进行对照。

有研究表明: 小鼠可耐受人类剂量 6.6 倍以上的药物处理 (Reproduction studies have been performed in rats at doses up to 6.6 times the human dose and have revealed no evidence of harm to the fetus caused by Lidocaine HCl)。Mhb 是由于血红蛋白分子的 Fe²⁺ 被 Fe³⁺ 所取代, 而失去结合氧的能力, 血中高铁血红蛋白量 (MetHb) > 15g/L, 通过实验室检查, 我们可以进行鉴别。

抽取小鼠静脉血 2 ml, 装入广口玻璃器皿与空气接触摇 15 min, 此血色不变色, 而加入维生素 C 少量后血液迅速变成鲜红色, 中毒性高铁血红蛋白血症就存在, 另外, 通过尿液分析仪进行尿液分析, 还可以确定亚硝酸盐的存在。静脉缓注亚甲蓝 2mg/kg, 有明显疗效可基本推断该药物诱发小鼠 Mhb。

以实验三小鼠为对照, 分析判断和排除 2.2 利多卡因实验组双实验处理小鼠是否为 Mhb 干扰。

核黄素和大量维生素 C 可以减低高铁血红蛋白含量。中毒性高铁血红蛋白血症症状明显, MetHb 含量超过 20% 时亚甲蓝 1 ~ 2 mg/kg, 加 5% 葡萄糖溶液 20 ~ 40ml, 静脉推注, 1h 后重复给药 1 次。该治疗方案对高铁血红蛋白血症有明显疗效。

(注:实验三无法排除 MetHb < 10% 的病理状态实验组小鼠)

5 应急实验预案

小鼠气管插管手术。实验处理的中枢神经系统类药物使小鼠出现嗜睡、抽搐、呼吸抑制和甚至骤停症状; 以及根据盐酸利多卡因与普鲁卡因酰胺或盐酸利多卡因与奎尼丁之间关联研究: 心血管表现通常为抑制剂, 其特征为心动过缓、心脏骤停。

为应对突发状态, 进行如下小鼠辅助呼吸的气管插管手术实验设计。遵循局麻突发事件的预防性原则: 持续监测, 在出现变化的第一个迹象时进行输氧。

气管切开, 应尽量避免损伤到小鼠颈部神经血管。在无菌环境下进行操作, 防止造成术后局部感染和并发症, 影响数据稳定, 不能进行延续性研究。

①麻醉: 取小鼠一只称重, 按 4-5ml/kg 耳缘静脉注射 25% 氨基甲酸乙酯进行麻醉。

②固定后颈部皮肤切口, 进行颈部气管、动脉及神经的分离术, 插入气管插管, 倒“T”切口, 插管固定, 分离出一侧颈总动脉和双侧迷走神经, 穿线备用。

③将气管插管的一端加闭, 另一端通过橡皮管与压力传感器相连。

④开启计算机采集系统, 接通压力传感器的输入通道, 调节记录系统, 使呼吸曲线清楚地显示在显示器上。

⑤打开 PcLab 生物信号采集系统, 接通第一通道, 输入张力信号、记录正常的呼吸曲线。

6 分析探讨

经不同实验处理的 α - 与 APO-E 小鼠均有可能出现持续性的高血压等。注射高浓度的利多卡因可导致肌酸磷酸激酶水平升高。在没有同工酶分离的情况下可对小鼠进行急性心肌梗死的诊断。

利多卡因 HCl 可能通过被动扩散穿过血脑屏障。盐酸利多卡因由肝脏迅速代谢, 代谢物和不变的药物由肾脏排出。利多卡因 HCl 静脉注射后的消除半衰期通常为 1.5 ~ 2 小时。一些类似 lidocaine 的 IB 类药物, 具有膜稳定性, 抑制快钠离子内流, 可拮抗相应生理生化表现。

利多卡因及其他处理组药物通过增强钠通道电导率来增加突触后膜神经元兴奋性, 降低血钠、血钾的作用。通过抑制冲动起始和传导所需的离子通量来稳定神经膜, 从而影响局部麻醉作用。血液动力学: 过高的血药浓度可引起心排血量、总外周阻力和平均动脉压的变化。对于中枢神经阻滞, 这些变化可能是由于自主神经纤维的阻滞, 局麻药对心血管系统各组成部分的直接抑制作用。

实验三处理药物可能引起严重的室性心律失常, 对心率有抑制作用, 降低肌酐。引起小鼠心电图 P 波

改变, J 点抬高, SBP 升高, 降低 CK、CKMB 或者 LT、AST 等理化表现。

处理组一些速效而短时作用的血管扩张药对动脉和静脉平滑肌有直接扩张作用, 而血管扩张使周围血管阻力减低, 从而产生降压作用; 血管扩张还可降低心脏前后负荷, 心排血量改善, 从而对心力衰竭有益。可用于快速缓解高血压急症的相关症状, 如血压突然和显著升高时出现的剧烈头痛、恶心、呕吐、视力障碍、精神或神经方面异常改变等。还可用于快速缓解急性心力衰竭的相关症状。

参考文献:

[1]National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 3676, Lidocaine. Retrieved December 10, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lidocaine>.

[2] 宋芙蓉. 对乙酰氨基酚引起高铁血红蛋白血症三例 [J]. 中国药物与临床, 2015,15(02):294-295.

[3]Kasanuki H, Ohnishi S, Tanaka E, Hirose K. Clinical significance of Vaughan Williams classification for treatment of ventricular tachycardia: study of class IA and IB antiarrhythmic agents. Jpn Circ J. 1988 Mar;52(3):280-8. doi: 10.1253/jcj.52.280. PMID: 3373720.

[4]Reiter MJ, Easley AR, Mann DE. Efficacy of class Ib (lidocaine-like) antiarrhythmic agents for prevention of sustained ventricular tachycardia secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol. 1987 Jun 1;59(15):1319-24. doi: 10.1016/0002-9149(87)90912-x. PMID: 3109228.

[5] 孙安会, 谷捷, 吴涛, 袁肇凯, 蔡雄, 胡志希, 简伟雄, 李鑫. 四种常用实验麻醉药物对大鼠心血管系统的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2016,24(02):120-126.

[6] 王金保, 王媛, 程建征. 复方利多卡因乳膏涂覆气管导管干预呼吸机相关肺炎的动物实验研究 [J]. 临床误诊误治, 2012,25(01):56-58.

[7]Yang Y, Ou M, Liu J, Zhao W, Zhuoma L, Liang Y, Zhu T, Mulkey DK, Zhou C. Volatile Anesthetics Activate a Leak Sodium Conductance in Retrotrapezoid Nucleus Neurons to Maintain Breathing during Anesthesia in Mice. Anesthesiology. 2020 Oct 1;133(4):824-838. doi: 10.1097/ALN.0000000000003493. Erratum in: Anesthesiology. 2021 Jan 1;134(1):138. PMID: 32773689; PMCID: PMC7494541.

作者简介:

曹荟琳 (2002-) 女, 汉族, 河南新乡, 本科, 研究方向: 神经科学, 靶向疗法, 载药囊泡, 模因。