

脂肪乳剂在局部麻醉药中毒救治中的研究及其机制

张权德

云南省罗平县板桥镇中心卫生院 655808

【摘要】局麻重度为严重麻醉并发症,发生率不高,但对患者有严重危害,救治难度较大,采用传统方法效果并不理想,而采用脂肪乳剂可逆转局麻毒性,有助于解救局麻中毒患者,且已经动物实验与临床实验证明。为进一步发挥出脂肪乳剂在临床中的应用价值,本次研究在参考相关文献的基础上,综述了脂肪乳剂救治麻醉药物中毒的动物实验以及病例研究,并分析了其作用机制及用法用量推荐,以供参考。

【关键词】脂肪乳剂;局部麻醉;麻醉药中毒

【中图分类号】R595.4

【文献标识码】A

【文章编号】1005-4596(2018)12-172-01

随着医疗技术的发展以及人们生活质量的不断提升,局部麻醉药物在各类术式中已经得到较为广泛的应用,虽有效缓解了患者的疼痛,但随之而来的也出现了不少局部麻醉药物中毒问题,严重危害了患者的生命安全。Weinberg 等在动物研究中发现,采用脂肪乳剂能够明显改善患者的麻醉中毒问题,且对布比卡因导致的心博骤停有着极高的复苏率,甚至达到了 100%,而随后也有静脉推注脂肪乳剂成功救治的患者。为更好的应对局部麻醉药物中毒,现将脂肪乳剂在局部麻醉药中毒救治中的研究及其机制综述如下。

1 动物实验研究

1.1 在体研究

1998 年 Weinberg 等发现对大鼠注射可导致其心脏停跳的布比卡因剂量后,通过使用脂肪乳剂能够激活大鼠心脏,且效果与脂肪乳剂的剂量有一定关系。2003 年,其通过向小狗注射布比卡因导致狗心跳停止,后对狗心脏进行按压,持续 10min 后,静脉滴注 20% 脂肪酸,所有狗均全部复苏,且其血流动力学及心脏功能水平等均有明显改善,实验狗的存活率较高,代表脂肪乳剂对布比卡因所导致的狗麻醉中毒同样有着较好的疗效^[1]。Musard 等利用新生小猪为实验动物,注射布比卡因后进行复苏,并配比 20% 脂肪乳剂,静脉滴注 30min,而后结果显示其对猪麻醉药物的中毒同样有效。Weinberg 等的研究中虽然表明脂肪乳剂在治疗麻醉中毒上有一定疗效,但也有学者指出加压素配比肾上腺素也可使动物心脏自主活动,考虑与可增加冠状动脉灌注压有关。

1.2 离体研究

Weinberg 等发现脂肪乳剂可减少动物心脏布比卡因的含量,在大鼠心脏停止后,立刻采用脂肪乳剂以及 Krebs 缓冲液灌注离体心脏,小鼠的心脏太哦东可明显恢复,与单用肾上腺素小鼠对比,其恢复时间明显低于对照组。脂肪乳剂能够改善动物的心肌收缩力,可增加灌注动脉的血液灌注。Stehr 等利用做布比卡因处理离体心脏后,以脂肪乳剂干预,发现其能够有效增强正性肌力,可减少对心脏功能的抑制,但心率、血流量等未有显著改变。

2 病例研究报道

Rosenblatt 等于 2006 年首次报道以脂肪乳剂治疗成功的布比卡因中毒病例,患者为男性,58 岁,有冠脉移植历史,合并心肌梗塞,采用布比卡因与甲哌卡因联合注射后,出现强制性痉挛抽搐,面罩吸氧干预后,静脉滴注丙泊酚,抽搐停止,1.5min 后,在次出现抽搐,继续给药丙泊酚 100mg,心脏停跳,常规心肺复苏未见改善,后以 200-360J 除颤,伴有室速与停搏,间断,后以 20% 脂肪乳剂 100ml 静脉滴注,后持续按压心脏并除颤,并给以肾上腺素以及阿托品。用药 15s 后出现窦性心率,自主循环恢复,后静脉滴注脂肪乳剂 2h,用药 2.5h 后拔除气管,患者苏醒后除肢体麻木外,未见其他异常。同年 Litz 等研究指出,1 例 84 岁女患者在注入 1% 罗哌卡因 40ml 后 15min,出现头昏、痉挛,随后心脏停搏,心肺复苏 10min 未见明显改变,注射 20% 脂肪乳剂 100ml 并静脉滴注,总量达到 200ml 以后,患者心跳恢复,而后患者痊愈出院^[2]。2008 年,也有数例脂肪乳剂治疗局麻中毒的病例。Litz 新报道 1 例 91 岁男性患者,注入 1% 甲哌卡因以及安卡因后 5min,患者出现神经毒性发硬,给以 200ml 脂肪乳剂,患者中毒迹象消失。

3 脂肪乳剂的作用机制

3.1 分隔效应

Weinberg 等指出,脂肪乳剂可利用其脂膜效应起到解毒的效果。脂肪乳剂属于大豆油水化乳剂,主要成分为甘油三酯,且含有蛋黄磷脂。乳化液中微粒直径为 0.5μm 左右,在进入血液后,可构建成为脂肪室,进而能够将布比卡因类亲脂药物吸入脂肪室中并促使其溶解,进而能够降低患者体内的布比卡因含量,而布比卡因脂水分配系数为 11.9 也为该观点给予了充分的支持。另外脂肪乳剂在洗手亲脂药物时,具有一定的选择性,可将布比卡因传送到其余可吸收脂质的器官。另外,也有研究指出,在使用过量布比卡因后,脂肪室内的布比卡因也会逐渐移除,Weinberg 等人的研究也证实了这一点。其在诱发大鼠心跳停止后,理科以脂肪乳剂以及 Krebs 缓冲液灌注,并对布比卡因进行标记,随后测试结果表明心脏中的布比卡因含量明显减少。

3.2 细胞代谢机制

心脏的有氧代谢需要以脂肪为氧化底物,故脂肪乳剂对心肌细胞的代谢是有着直接影响的,早期也认为脂肪乳剂的作用机理为可逆转由布比卡因所导致的代谢问题,后 Stehr 等研究也证明了这一点,而 Patrownavid 研究中证实,在抑制脂肪酸代谢互动后,脂肪乳剂治疗局部麻醉药物中的效果也被明显抑制。另外,脂肪乳剂也有助于增强心肌活力,可减少麻醉药物的抑制作用,有助于增加 ATP 的合成以及心肌细胞的钙离子浓度,有助于增强心肌收能力。

3.3 细胞膜机制

Mottram 等研究中,在利用多种组织进行培养后发现,游离脂肪酸能够缓解布比卡因对细胞膜钠离子通道的抑制作用,考虑该与脂肪乳剂治疗局部麻醉作用相关。另外脂肪乳剂对细胞有一定的保护作用,可改善内外膜间下线粒体的通透性,有助于延缓细胞的凋亡,并可通过对线粒体功能的优化,减少麻醉药物对线粒体中 CACT 的抑制,这也是脂肪酸乳剂治疗局部麻醉中毒的可能机制之一。

4 推荐用法与剂量

2007 年英国麻醉师协会首先给出了 20% 脂肪乳剂的推荐用量,并于 2010 年进行了修订,对于静脉注射,首次以 1.5ml/kg 为宜,注射时间大于 1min,如 5min 后仍然未有改善,可再次给药,总给药次数在 3 次及其之下。如静脉滴注,首次可以 15mg/(kg·h),持续 5min 后未回复,可增加 1 倍剂量,患者恢复或总剂量已经达到 12ml/kg 后,停止给药。而美国也公布了相关的指南,基本与英国一致,但观察时间延长到了 10min,后也进行了修订,但均未有随机对照试验的经验为支持。

综上所述,在动物实验以及临床病例上,脂肪乳剂治疗局麻中毒的有效性已经经过证实,但机制仍然不完全清晰,且各指南中的推荐也是基于临床经验,未有对照实验为依据,故在局麻药物中毒的临床治疗上,仍然采用心肺复苏与除颤的常规方案,无效后则可采用脂肪乳剂,以保障复苏效果。

参考文献

- [1] 王康乐,简道林.脂肪乳剂在局部麻醉药中毒救治中的研究及其机制[J].实用医学杂志,2013,29(1):146-148.
- [2] 孙斌,吴刚明,欧册华.脂肪乳剂防治局部麻醉药中毒的研究进展[J].医学综述,2013,19(3):467-469.