

丁卡因和罗哌卡因对大鼠臂丛神经毒性的比较

刘晶 赵为禄 罗佛全 刘春萍 文婷

【摘要】 目的 比较丁卡因和罗哌卡因对大鼠臂丛神经的毒性。方法 成年雄性 SD 大鼠 48 只, 体重 410~430 g, 随机分为 8 组 ($n=6$): NS 组、 $D_{1,3}$ 组和 $R_{1,4}$ 组。各组大鼠随机选取一侧腋鞘, 分别注射生理盐水 1 ml, 0.25%、0.5%、1% 丁卡因 0.5 ml, 0.25%、0.5%、1% 罗哌卡因 1 ml, 2% 罗哌卡因 0.5 ml。以另一侧作为对照, 注射后 5 d 时, 测定臂丛神经动作电位的最大振幅及传导速度 (NCV)。结果 与对照侧比较, $D_{2,3}$ 组和 $R_{3,4}$ 组注射侧臂丛神经动作电位的最大振幅降低, NCV 减慢 ($P < 0.05$); 与 NS 组注射侧比较, $D_{2,3}$ 组和 $R_{3,4}$ 组臂丛神经动作电位的最大振幅降低, NCV 减慢 ($P < 0.05$); 与 D_1 组注射侧比较, $D_{2,3}$ 组臂丛神经动作电位的最大振幅降低, NCV 减慢 ($P < 0.05$); 与 D_2 组注射侧比较, D_3 组臂丛神经动作电位的最大振幅降低, NCV 减慢, R_2 组臂丛神经动作电位的最大振幅升高, NCV 加快 ($P < 0.05$); 与 D_3 组注射侧比较, R_3 组臂丛神经动作电位的最大振幅升高, NCV 加快 ($P < 0.05$); 与 $R_{1,3}$ 组注射侧比较, R_4 组臂丛神经动作电位的最大振幅降低, NCV 减慢 ($P < 0.05$)。结论 等效剂量丁卡因对臂丛神经的毒性较罗哌卡因大。

【关键词】 丁卡因; 酰胺类; 臂丛; 动作电位

Comparison of neurotoxic effects of tetracaine and ropivacaine on brachial plexus nerve in rats LIU Jing, ZHAO Wei-lu, LUO Fo-quan, et al. Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: LUO Fo-quan, Email: lfqjxmc@126.com

【Abstract】 Objective To compare the neurotoxic effects of tetracaine and ropivacaine on the brachial plexus nerve in rats. Methods Forty-eight adult male SD rats weighing 410-430 g were randomly divided into 8 groups ($n=6$ each): group normal saline (group NS), group $D_{1,3}$ and group $R_{1,4}$. The rats in group NS, $D_{1,3}$ and $R_{1,4}$ received injection of 0.9% saline 1 ml, 0.25%, 0.5% and 1% tetracaine 0.5 ml, 0.25%, 0.5% and 1% ropivacaine 1 ml, and 2% ropivacaine 0.5 ml respectively through one side of the axillary sheath. The other side was set as the control side. Five days later, the maximum amplitude of brachial plexus nerve action potential and nerve conduction velocity (NCV) of brachial plexus nerve were determined. Results Compared with the control side, the maximum amplitude of nerve action potential and NCV were significantly decreased in group $D_{2,3}$ and $R_{3,4}$ ($P < 0.05$). The maximum amplitude of nerve action potential and NCV were significantly decreased in group $D_{2,3}$ and $R_{3,4}$ than in group NS ($P < 0.05$). The maximum amplitude of nerve action potential and NCV were significantly decreased in group $D_{2,3}$ than in group D_1 ($P < 0.05$). The maximum amplitude of nerve action potential and NCV were significantly decreased in group D_3 , and the maximum amplitude of nerve action potential and NCV were significantly increased in group R_2 than in group D_2 ($P < 0.05$). The maximum amplitude of nerve action potential and NCV were significantly increased in group R_3 than in group D_3 ($P < 0.05$). The maximum amplitude of nerve action potential and NCV were significantly decreased in group R_4 than in group $R_{1,3}$ ($P < 0.05$). Conclusion Equivalent dose tetracaine has a greater neurotoxicity than ropivacaine.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2009.06.010

作者单位: 330006 南昌大学第一附属医院麻醉科(刘晶、赵为禄、罗佛全、文婷); 陕西省渭南市妇幼保健院麻醉科(刘春萍)

通信作者: 罗佛全, Email: lfqjxmc@126.com

【Key words】 Tetracaine; Amides; Brachial plexus; Action potentials

研究表明,布比卡因是临床广泛用于蛛网膜下腔阻滞的酰胺类局麻药之一,因其严重的中枢神经和心脏毒性作用^[1],临床应用受限。鞘内注射丁卡因、利多卡因、布比卡因和罗哌卡因均可产生脊髓神经毒性,与其浓度有关,利多卡因的安全浓度范围较小^[2]。而采用等效剂量丁卡因和罗哌卡因行臂丛神经阻滞时的神经毒性尚不清楚。因此本研究拟比较丁卡因和罗哌卡因对大鼠臂丛神经的毒性。

材料与方法

成年雄性 SD 大鼠 48 只,体重 410 ~ 430 g,由南昌大学医学院实验动物中心提供。随机分为 8 组 ($n=6$):NS 组、D₁₋₃ 组和 R₁₋₄ 组。腹腔注射 5% 氯胺酮 100 mg/kg 麻醉大鼠,固定于鼠板。各组随机选取一侧腋鞘,切开胸浅肌外侧缘腋窝处皮肤,分别注射生理盐水 1 ml、0.25%、0.5%、1% 丁卡因(批号:20060620,浙江九旭药业有限公司)0.5 ml、0.25%、0.5%、1% 罗哌卡因(批号:20070811,广东顺峰药业有限公司)1 ml、2% 罗哌卡因 0.5 ml,另一侧作为对照。

待大鼠苏醒后,用 23 号针头刺两侧前肢,若逃避反射存在,则臂丛神经阻滞失败,剔除本实验;若注射侧逃避反射消失,对照侧逃避反射存在,则臂丛神经阻滞成功^[3]。

注射后 5 d 时,腹腔注射 5% 氯胺酮 100 mg/kg 麻醉大鼠,仰卧位,前肢掌侧向上与身体成 60° 固定,取肱骨中点与锁骨胸骨侧连线方向切开皮肤 3 ~ 4 cm,分离各层组织筋膜,暴露臂丛神经,钝性分离臂丛神经。分别于近心端和远心端(选择无分支 1 cm 臂丛神经干两端)安置刺激电极和引导电极,测量两电极间的距离(s),采用 RM6240B 型多道生理信号采集处理系统(成都仪器厂)常规引导复合动作电位,设置参数:单方波电刺激信号,电压 1V、波宽 0.1 ~ 0.2 ms,延时 5 ms,滤波频率 1 kHz,时间常数 0.001 s。测出从刺激电极传导至引导电极所需的时间(t)。刺激间隔 1 min,共刺激 3 次,取其平均值,计算神经传导速度 $NCV = s/t$ ^[4]。

采用 SPSS 14.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,双侧指标的比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

与对照侧比较,D_{2,3} 组和 R_{3,4} 组注射侧臂丛神经动作电位的最大振幅降低,NCV 减慢 ($P < 0.05$);与 NS 组注射侧比较,D_{2,3} 组和 R_{3,4} 组臂丛神经动作电位的最大振幅降低,NCV 减慢 ($P < 0.05$);与 D₁ 组注射侧比较,D_{2,3} 组臂丛神经动作电位的最大振幅降低,NCV 减慢 ($P < 0.05$);与 D₂ 组注射侧比较,D₃ 组臂丛神经动作电位的最大振幅降低,NCV 减慢, R₂ 组臂丛神经动作电位的最大振幅升高,NCV 加快 ($P < 0.05$);与 D₃ 组注射侧比较,R₃ 组臂丛神经动作电位的最大振幅升高,NCV 加快 ($P < 0.05$);与 R₁₋₃ 组注射侧比较,R₄ 组臂丛神经动作电位的最大振幅降低,NCV 减慢 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠双侧臂丛神经动作电位最大振幅及 NCV 的比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	动作电位最大振幅(mV)		NCV(m/s)	
	对照侧	注射侧	对照侧	注射侧
NS 组	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.5	20.1 ± 0.9	20.1 ± 1.2
D ₁ 组	3.9 ± 0.5	3.8 ± 0.4	19.5 ± 1.3	19.4 ± 1.2
D ₂ 组	3.9 ± 0.5	2.6 ± 0.6 ^{Δ*}	19.5 ± 0.9	16.7 ± 1.2 ^{Δ*}
D ₃ 组	3.9 ± 0.5	1.8 ± 0.6 ^{Δ*}	19.8 ± 1.5	14.8 ± 1.6 ^{Δ*}
R ₁ 组	3.8 ± 0.6	3.5 ± 0.4	20.1 ± 1.0	19.3 ± 1.1
R ₂ 组	3.7 ± 0.5	3.4 ± 0.6 ^{Δ*}	19.7 ± 1.3	18.7 ± 1.2 ^{Δ*}
R ₃ 组	3.8 ± 0.5	3.1 ± 0.7 ^{Δ*}	19.7 ± 0.8	18.0 ± 1.2 ^{Δ*}
R ₄ 组	3.9 ± 0.5	2.2 ± 0.7 ^{Δ*}	20.1 ± 1.2	15.7 ± 1.6 ^{Δ*}

与对照侧比较, * $P < 0.05$ 与 NS 组注射侧比较, ^Δ $P < 0.05$ 与 D₁ 组注射侧比较, ^Δ $P < 0.05$ 与 D₂ 组注射侧比较, ^{*} $P < 0.05$ 与 D₃ 组注射侧比较, ^Δ $P < 0.05$ 与 R₁₋₃ 组注射侧比较, * $P < 0.05$

讨 论

参照文献[5]中介绍的方法进行换算,本研究选择 0.25%、0.5%、1% 丁卡因 0.5 ml、0.25%、0.5%、1% 罗哌卡因 1 ml 或 2% 罗哌卡因 0.5 ml 行臂丛神经阻滞。0.25% 丁卡因 0.5 ml 与 0.25% 罗哌卡因 1 ml、0.5% 丁卡因 0.5 ml 与 0.5% 罗哌卡因 1 ml、1% 丁卡因 0.5 ml 与 1% 罗哌卡因 1 ml、2% 罗哌卡因 0.5 ml 为等效剂量^[6]。本研究参照文献[7]并结合预实验结果,选择注射后 5 d 时测定神经功能。

在神经电生理学上常采用动作电位的最大振幅及 NCV 反映神经的传导功能^[8]。本研究在严格控

制实验条件的情况下测定动作电位的最大振幅及NCV,可准确地反映丁卡因或罗哌卡因对臂丛神经功能的影响。

研究表明,局麻药的毒性可引起神经运动及感觉功能减退^[9]。本研究结果表明,腋鞘内注射0.5%、1%丁卡因0.5 ml,1%罗哌卡因1 ml或2%罗哌卡因0.5 ml后5 d,大鼠臂丛神经功能减退,与其浓度有关。1%罗哌卡因1 ml和2%罗哌卡因0.5 ml行臂丛神经阻滞,剂量相同,对神经功能的影响不同。研究表明,相同剂量的局麻药,小容积、高浓度时,更易损伤神经的结构及功能^[10],其观点支持本研究。

局麻药对生长圆锥和轴索形态影响的研究表明,其产生的神经毒性的强弱顺序为:二丁卡因、丁卡因>利多卡因>布比卡因、罗哌卡因>普鲁卡因、甲哌卡因^[11]。本研究结果表明,等效剂量相同浓度的丁卡因与罗哌卡因进行臂丛神经阻滞时,丁卡因对大鼠臂丛神经功能影响更大,可能与丁卡因产生的神经毒性较罗哌卡因大有关。

综上所述,等效剂量丁卡因对臂丛神经的毒性较罗哌卡因大。

参 考 文 献

- 1 Nancarrow C, Rutten AJ, Runciman WB, et al. Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanisms of death after fatal intravenous doses of lidocaine, bupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Anesth Analg*, 1989, 69: 276-283.
- 2 Koizumi Y, Matsumoto M, Yamashita A, et al. The effects of an AMPA

- receptor antagonist on the neurotoxicity of tetracaine intrathecally administered in rabbits. *Anesth Analg*, 2006, 102: 930-936.
- 3 Yamashita A, Matsumoto M, Matsumoto S, et al. A comparison of the neurotoxic effects on the spinal cord of tetracaine, lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine administered intrathecally in rabbits. *Anesth Analg*, 2003, 97: 512-519.
- 4 梁晓春,张宏,郭赛珊,等. 筋脉通对糖尿病大鼠坐骨神经传导速度、醛糖还原酶及山梨醇浓度的影响. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8: 37-39.
- 5 Palmer CM, Cairns BE, Berkes SL, et al. The effects of lidocaine and adrenergic agonists on rat sciatic nerve and skeletal muscle blood flow in vivo. *Anesth Analg*, 2002, 95: 1080-1086.
- 6 关健强,马武华,蔡君,等. 等效剂量罗哌卡因、布比卡因和丁卡因腰麻用于剖宫产. *中华麻醉学杂志*, 2002, 22: 364-366.
- 7 Hashimoto K, Hampl KF, Nakamura Y, et al. Epinephrine increases the neurotoxic potential of intrathecally administered lidocaine in the rat. *Anesthesiology*, 2001, 94: 876-881.
- 8 Raivich G, Makwana M. The making of successful axonal regeneration: genes, molecules and signal transduction pathways. *Brain Res Rev*, 2007, 53: 287-311.
- 9 Kitagawa N, Oda M, Totoki T. Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. *Anesthesiology*, 2004, 100: 962-967.
- 10 Damaer MS, Broxton-King C, Ferguson C, et al. Functional and neuroanatomical effects of vaginal distention and pudendal nerve crush in the female rat. *J Urol*, 2003, 170: 1027-1031.
- 11 Kasaha T. Neurotoxicity of local anesthetics shown by morphological changes and changes in intracellular Ca^{2+} concentration in cultured neurons of *Lymnaea stagnalis*. *J Anesth*, 2007, 21: 538-539.

(收稿日期:2008-09-28)

(本文编辑:葛胜辉)

·读者·作者·编者·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告,尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。(2)如1篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤消该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社