

低剂量纳洛酮对氯胺酮抗局麻药致惊厥作用的影响*

徐小林¹, 周纯², 石春雷¹, 陈银宝¹, 戴体俊^{3*}, 黄水平¹

(1 徐州医学院公共卫生学院, 江苏 徐州 221002; 2 徐州医学院麻醉学院 2005级 4班;

3 徐州医学院麻醉药理学教研室, 江苏 徐州 221002)

摘要:目的 观察氯胺酮(ketamine KT)对罗哌卡因(ropivacaine R)、布比卡因(bupivacaine B)、利多卡因(lidocaine L)致惊厥作用的影响,以及低剂量纳洛酮(naloxone NL)对此效应的影响。方法 腹腔注射低剂量纳洛酮(10 ng/kg), 5 min后腹腔注射氯胺酮(10 mg/kg),再过 5 min后腹腔注射致惊厥剂量的罗哌卡因、布比卡因、利多卡因(分别为 89.5 mg/kg, 100 mg/kg, 60 mg/kg),观察小鼠惊厥的持续时间、惊厥次数和惊厥率。并用序贯法测定腹腔注射氯胺酮(20 mg/kg)5 min后,罗哌卡因、布比卡因、利多卡因致惊厥 ED₅₀。结果 氯胺酮(20 mg/kg)能增加罗哌卡因、布比卡因、利多卡因致惊厥的 ED₅₀(P<0.05或 P<0.01);低剂量纳洛酮与氯胺酮合用能够缩短利多卡因惊厥持续时间、减少惊厥次数(P<0.05或 P<0.01);低剂量纳洛酮对氯胺酮抗罗哌卡因、布比卡因惊厥持续时间、惊厥次数、惊厥发生情况无明显影响(P>0.05)。结论 在本实验条件下,氯胺酮能够增强罗哌卡因、布比卡因、利多卡因致惊厥作用,低剂量纳洛酮能够增强氯胺酮抗利多卡因惊厥的作用。

关键词:低剂量纳洛酮;氯胺酮;局部麻醉药;惊厥

中图分类号:R642 **文献标志码:**A **文章编号:**1000-2065(2009)05-0281-03

The effect of low-dose naloxone on the anticonvulsant action of ketamine on local anaesthetics-induced convulsion

XU Xiaolin¹, ZHOU Chun², SHI Chunlei¹, CHEN Yinbao¹, DAI Tiju^{3*}, HUANG Shuiping¹

(1. School of Public Health, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221004, China; 2. Class 4, Grade 2005,

School of Anesthesiology, Xuzhou Medical College; 3. Department of Anesthetic

Pharmacology, Xuzhou Medical College)

Abstract: Objective To observe the anticonvulsant action of ketamine (KT) on convulsion induced by ropivacaine (R), bupivacaine (B) and lidocaine (L) as well as the effects of combined administration of low-dose naloxone (NL) and KT on the convulsion induced by R, B and L. Methods A low dose of NL (10 ng/kg) was administered intraperitoneally (ip), followed by administration of KT (10 mg/kg) at an interval of 5 min and induction doses of R, B and L (89.5 mg/kg, 100 mg/kg and 60 mg/kg) ip. The duration, times and rate of convulsion were noted and the ED₅₀ values of R, B and L were determined 5 min after KT (20 mg/kg) ip injection in mice by sequential method. Results The ED₅₀ values of R, B and L were elevated by KT (20 mg/kg) (P<0.05, P<0.01). The administration of low-dose NL combined with KT could shorten the L-induced convulsion duration and reduce the convulsion times (P<0.05, P<0.01), while low-dose NL had no significant effect on the anticonvulsant action of KT on the duration, times and rate of convulsion induced by R and B (P>0.05). Conclusion Ketamine can intensify the convulsive effect induced by ropivacaine, bupivacaine and lidocaine while low doses of naloxone can strengthen the anticonvulsant action of ketamine on lidocaine-induced convulsion.

Key words: low-dose naloxone; ketamine; local anesthetics; convulsion

罗哌卡因(ropivacaine R)、布比卡因(bupivacaine B)、利多卡因(lidocaine L)因局麻作用强而

广泛应用于临床,但过量使用或误入血管均会因为血药浓度过高而引起惊厥等中枢神经系统毒

* 基金项目:国家自然科学基金(30872432, 30471657, 39970715);江苏省自然科学基金(BK2001143);2007年江苏省高等学校大学生实践创新训练计划项目(404)

* 通信作者, E-mail: daitiju@163.com

性^[1-4]。我们以前的研究表明氯胺酮 (ketamine KT)能够对抗小鼠电刺激引起的惊厥^[5],但氯胺酮对罗哌卡因、布比卡因、利多卡因等局麻药引起的惊厥是否有影响尚未见报道。我们的研究还表明,小剂量纳洛酮 (naloxone NL)可增强氯胺酮的镇痛效应^[6],但低剂量纳洛酮能否增强氯胺酮的抗惊厥作用未见报道。本实验旨在观察低剂量纳洛酮对氯胺酮抗罗哌卡因、布比卡因、利多卡因等局麻药致惊厥作用的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物 昆明种小鼠 180只,清洁级,由徐州医学院实验动物中心提供,雌雄并用,体重(22±3)g。实验前1天使小鼠熟悉实验室环境,自由摄食饮水,每日下午2:00进行给药与实验。

1.2 药物 盐酸氯胺酮注射液(江苏省恒瑞股份有限公司生产,批号:H32022820),纳洛酮注射液(北京凯因生物技术有限公司,批号:20071105),甲磺酸罗哌卡因注射液(海南斯达制药有限公司,批号:0706030),盐酸布比卡因注射液(上海禾丰制药有限公司,批号:080206),盐酸利多卡因注射液(上海朝晖药业有限公司,批号:071211)。各药均以生理盐水(NS)稀释至所需浓度,注射容积均为0.1 ml/kg。

1.3 动物分组及处理

1.3.1 氯胺酮对罗哌卡因、布比卡因、利多卡因惊厥 ED₅₀的影响 按分层随机区组设计,将90只小鼠均分为6组(n=15):NS组(NS+R、NS+B、NS+L组,腹腔注射),KT组(KT+R、KT+B、KT+L腹腔注射)。采用序贯法^[7]测定预先腹腔注射氯胺酮(20 mg/kg)或生理盐水(0.1 ml/kg)5 min后,再腹腔注射罗哌卡因(89.5 mg/kg)、布比卡因(100 mg/kg)、利多卡因(60 mg/kg)局麻药的惊厥 ED₅₀。

1.3.2 低剂量纳洛酮对氯胺酮抗3种局麻药惊厥作用的影响 按分层随机区组设计,将120只小鼠分为3大组,每大组40只,分别用于3种局麻药实验,每大组再均分为4小组,每组10只。①抗罗哌卡因致惊厥作用的实验:NL组、NL+KT组皮下注射纳洛酮(10 ng/kg)、其余组注射生理盐水;5 min后KT组、NL+KT组腹腔注射氯胺酮(10 mg/kg),其余组注射生理盐水,再5 min后各组腹腔注射罗哌卡因(89.5 mg/kg)。②抗利多卡因惊厥作用的实验:操作同前,只是将罗哌卡因替换为腹腔注射利多卡因(100 mg/kg)。③抗布比卡因惊厥作用的实

验:分为NS、NL₁(1 ng/kg)、NL₂(10 ng/kg)、NL₃(100 ng/kg)组;NS组注射生理盐水、NL组皮下注射各剂量纳洛酮,5 min后各组腹腔注射氯胺酮,再5 min后各组腹腔注射布比卡因(60 mg/kg)。

1.3.3 惊厥判断指标^[8] 动物兴奋性明显增高,活动增强、跳跃、奔跑,因肢体痉挛体位不能平衡而倒地。惊厥持续时间:从第一次惊厥开始到末次惊厥结束为止。

1.4 统计学处理 采用SPSS 13.0进行数据处理和分析。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析和q检验,两组ED₅₀比较采用t检验,率的比较采用似然比 χ^2 检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 氯胺酮对罗哌卡因、布比卡因、利多卡因惊厥 ED₅₀的影响 与NS组(NS+R、NS+B、NS+L)比较,KT组(KT+R、KT+B、KT+L)致惊厥 ED₅₀明显提高(P<0.05或P<0.01)。表明氯胺酮有拮抗罗哌卡因、布比卡因、利多卡因致小鼠惊厥的作用。见表1。

表1 氯胺酮对罗哌卡因、布比卡因、利多卡因惊厥 ED₅₀影响 (n=15, mg/kg)

组别	ED ₅₀	95%可信区间
NS+R组	59.7	50.1~71.1
KT+R组	77.9*	73.8~82.2
NS+B组	45.7	42.3~49.4
KT+B组	64.9**	61.3~68.8
NS+L组	63.0	52.7~75.6
KT+L组	75.7*	66.1~86.7

与各NS组比较: * P<0.05, ** P<0.01

2.2 低剂量纳洛酮对氯胺酮抗罗哌卡因惊厥作用的影响 低剂量纳洛酮对氯胺酮抗罗哌卡因致惊厥作用影响无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 低剂量纳洛酮对氯胺酮抗罗哌卡因惊厥作用的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	惊厥持续时间 (s)	惊厥次数 (次)	未惊厥数 (只)
NS组	670±528	17.4±9.6	0
NL组	539±444	18.0±13.6	2
KT组	636±402	9.8±6.7	1
NL+KT组	813±410	10.3±5.1	0

2.3 低剂量纳洛酮对氯胺酮抗利多卡因惊厥作用的影响 低剂量纳洛酮与氯胺酮合用能够缩短利多

卡因惊厥持续时间,减少惊厥次数 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

表 3 低剂量纳洛酮对氯胺酮抗利多卡因惊厥作用的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	惊厥持续时间 (s)	惊厥次数 (次)	未惊厥数 (只)
NS组	7.4 ± 4.8**	6.7 ± 3.2**	0
NL组	7.2 ± 4.0**	6.5 ± 2.1**	0
KT组	5.8 ± 5.6*	3.3 ± 3.1	3
NL+KT组	2.1 ± 2.5	2.8 ± 2.9	3

与 NL+KT 比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.4 低剂量纳洛酮对氯胺酮抗布比卡因惊厥作用的影响 与 NS 组比较, NL+KT 合用各组小鼠惊厥持续时间、惊厥次数、未惊厥数均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 低剂量纳洛酮对氯胺酮抗布比卡因惊厥作用的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	惊厥持续时间 (s)	惊厥次数 (次)	未惊厥数 (只)
NS组	608 ± 339	6.1 ± 2.8	1
NL ₁ 组	707 ± 584	5.1 ± 2.9	0
NL ₂ 组	670 ± 337	3.8 ± 1.9	1
NL ₃ 组	705 ± 457	3.7 ± 1.8	0

3 讨论

惊厥是局麻药中毒常见而又重要的症状,在临床上时有发生。一般认为是局麻药的神经系统毒性反应使中枢神经系统中兴奋作用与抑制作用的平衡失调有关^[3,9],抗惊厥是防治局麻药中毒的重要措施。

我们以往的研究表明,氯胺酮有抗惊厥的作用^[5,11],在本实验中也表明 20 mg/kg 的氯胺酮可增大利多卡因、布比卡因、罗哌卡因的惊厥 ED₅₀。但其抗局麻药致惊厥的确切机制尚无定论,有文献报道,氯胺酮的抗惊厥作用与阻断 NMDA 受体浓度极度相近^[12],还有实验证明这种抗惊厥作用可能与 GABA-BDZ 受体有关,故推测氯胺酮的抗惊厥作用可能与 NMDA 和 GABA 系统有关^[13]。

我们以往的研究表明,小剂量 (40 ng/kg) 的纳洛酮能增强氯胺酮的镇痛作用。在本实验中,我们分别用 89.5 mg/kg、100 mg/kg、60 mg/kg 的利多卡因、布比卡因、罗哌卡因制作惊厥模型,在预先腹腔注射低剂量 (10 ng/kg) 纳洛酮后 5 min 再腹腔注射低于能够抗局麻药致惊厥作用的氯胺酮 (10 mg/kg),观察

低剂量纳洛酮能否增强氯胺酮抗局麻药的致惊厥作用。结果表明,低剂量纳洛酮能够增强氯胺酮抗利多卡因致惊厥作用,可能是纳洛酮通过影响内阿片肽达到改变 GABA 能神经元活动,进而产生对惊厥发作的调节^[14],但具体机制尚未明确,有待进一步研究。但是对罗哌卡因、布比卡因的致惊厥作用无明显影响,可能因为纳洛酮的剂量偏低,要想达到一个既能增强氯胺酮的镇痛作用,又能增强其抗惊厥作用的剂量需要继续摸索。

综上所述,氯胺酮可拮抗局麻药的致惊厥毒性,因此氯胺酮与局麻药复合麻醉可能是合理的,且低剂量纳洛酮能增强氯胺酮抗利多卡因的致惊厥作用。

参考文献:

- [1] 戴体俊·麻醉药理学 [M]. 2版·北京:人民卫生出版社, 2005: 92—94.
- [2] Di Cianni S, Rossi M, Casati A, et al. Spinal anesthesia: an ever green technique [J]. Acta Biomed 2008, 79(1): 9—17.
- [3] Copeland SE, Ladd LA, Gu XQ, et al. The effects of general anesthesia on the central nervous and cardiovascular system toxicity of local anesthetics [J]. Anesth Analg 2008, 106(5): 1429—1439.
- [4] Satsumae T, Tanaka M, Saito S, et al. Convulsions after ropivacaine 300 mg for brachial plexus block [J]. Br J Anaesth 2008, 101(6): 860—862.
- [5] 孟晶,戴体俊,段世明,等. 氯胺酮、依托咪酯、异丙酚抗电惊厥的实验研究 [J]. 徐州医学院学报, 2004, 24(4): 283—285.
- [6] 卓九五,庞训雷,张丽,等. 小剂量纳洛酮对氯胺酮镇痛作用的影响 [J]. 徐州医学院学报, 2007, 27(1): 5—7.
- [7] 孙瑞元. 定量药理学 [M]. 北京:人民教育出版社, 1987: 203—214.
- [8] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理学实验方法学 [M]. 3版,北京:人民卫生出版社, 2003: 863.
- [9] 葛志军,戴体俊,曾因明. 罗哌卡因在临床麻醉中的应用进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2006, 27(2): 103—105.
- [10] Leone S, Di Cianni S, Casati A, et al. Pharmacology, toxicology and clinical use of new long acting local anesthetics ropivacaine and levobupivacaine [J]. Acta Biomed 2008, 79(2): 92—105.
- [11] 孟晶,段世明,戴体俊. 氯胺酮的抗惊厥作用及对兔呼吸、血压的影响 [J]. 徐州医学院学报, 2007, 27(8): 491—494.
- [12] 孟晶,戴体俊,段世明,等. 依托咪酯抗实验性惊厥作用及其机制 [J]. 徐州医学院学报, 2006, 26(1): 21—23.
- [13] Manocha A, Shama KK, Mediratta PK. Possible mechanism of anticonvulsant effect of ketamine in mice [J]. Indian J Exp Biol 2001, 39(10): 1002—1008.
- [14] 纳洛酮药理研究及临床引用进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(7): 1095—1096.

收稿日期: 2008—12—12 修回日期: 2009—04—09

本文编辑: 王卿