

当代麻醉药理学丛书

总主编 杭燕南 罗爱伦 吴新民

LOCAL ANESTHETICS

局部麻醉药

主编◎ 李士通 庄心良

世界图书出版公司

当代麻醉药理学丛书

总主编 杭燕南 罗爱伦 吴新民

LOCAL ANESTHETICS

局部麻醉药

常州大学图书馆
藏书章

主编◎李士通 庄心良

世界图书出版公司

图书在版编目(CIP)数据

局部麻醉药/李世通,庄心良主编. —上海:上海世界图书出版公司,2017.1
ISBN 978-7-5192-2216-1

I. ①局… II. ①李…②庄… III. ①局部麻醉药
IV. ①R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 280084 号

责任编辑:胡 青
装帧设计:石志春

局部麻醉药

主编 李世通 庄心良

上海世界图书出版公司 出版发行

上海市广中路 88 号 9-10 楼

邮政编码 200083

杭州恒力通印务有限公司印刷

如发现印装质量问题,请与印刷厂联系

(质检科电话:0571-88914359)

各地新华书店经销

开本:787×1092 1/16 印张:19.5 字数:390 000

2017 年 1 月第 1 版 2017 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5192-2216-1/R·402

定价:150.00 元

<http://www.wpcsh.com>

总 主 编 杭燕南 罗爱伦 吴新民
总副主编 黄宇光 王祥瑞 于布为
审 校 孙大金 庄心良(按姓氏拼音排序)

分册主编

第一分册	麻醉药理基础	于布为	杭燕南	
第二分册	静脉麻醉药	叶铁虎	罗爱伦	
第三分册	吸入麻醉药	王祥瑞	俞卫峰	杭燕南
第四分册	肌肉松弛药	闻大翔	欧阳葆怡	杭燕南
第五分册	局部麻醉药	李士通	庄心良	
第六分册	疼痛治疗药	黄宇光	罗爱伦	
第七分册	围术期液体治疗	薛张纲	江 伟	蒋 豪
第八分册	围术期心血管治疗药	杭燕南	邓小明	王祥瑞

编写人员

主 编 李士通 庄心良

副主编 汪正平 张 莹

参编人员 (排名不分先后)

上海交通大学医学院附属第一人民医院

黄施伟 李士通 马皓琳

裘毅敏 沈 浩 王莹恬

汪正平 姚俊岩 颜 涛

庄心良 周雅春 张 莹

上海交通大学医学院附属仁济医院

皋 源 杭燕南 刘万枫

王珊娟

上海交通大学医学院附属第六人民医院

杜冬萍 焦志华 马 柯

上海交通大学医学院附属新华医院

尤新民

第二军医大学附属东方肝胆医院

陶 勇 俞卫锋

同济大学医学院附属东方医院

钱滔来 王新华

河北医科大学附属第四人民医院

赵雪莲

秘 书 张 莹(兼)

编写说明

上海交通大学医学院附属仁济医院、北京大学第一附属医院和中国医学科学院北京协和医院都是国家药物试验基地,均建立了麻醉药理研究室或实验室,也都是麻醉学博士和硕士研究生的培养基地。多年来,3家医院开展了许多麻醉药理的基础和临床研究,培养了数十名博士和硕士研究生,发表了大量麻醉药理方面的论文。

2004年底,上海交通大学医学院附属仁济医院首先提出编写一本《肌肉松弛药》,得到了吴新民教授和庄心良教授的支持。在这基础上,2005年提出编写《当代麻醉药理学丛书》,杭燕南教授与黄宇光教授不谋而合,罗爱伦教授表示全力支持和合作。上海世界图书出版公司已同意出版《当代麻醉药理学丛书》。

《当代麻醉药理学丛书》得到学术造诣很深的诸多教授的支持,全书分为8部分册:(1)麻醉药理基础(于布为);(2)静脉麻醉药(叶铁虎);(3)吸入麻醉药(王祥瑞);(4)肌肉松弛药(闻大翔);(5)局部麻醉药(李士通);(6)疼痛治疗药(黄宇光);(7)围术期液体治疗(薛张纲);(8)围术期心血管治疗药(杭燕南)。汇编工作汇聚了北京、上海、广州、沈阳、武汉、浙江等地的专家、教授、学者,他们具有扎实的理论基础、高超的学术水平以及丰富的临床经验,并以严谨的学术态度,经过反复修改,完成编写工作。《当代麻醉药理学丛书》由德高望重的孙大金教授和庄心良教授审阅,由上海交通大学医学院附属仁济医院、北京大学第一附属医院、中国医学科学院北京协和医院麻醉科同仁协作完成,并得到上海世界图书出版公司的支持,在此表示衷心感谢。

我国麻醉医学、疼痛和重症监护治疗医学正在迅速发展,麻醉药及急救与心血管用药日益增多,进口药与国产药争相媲美。临床麻醉如何正确选择药物?如何合理用药?必须了解和熟悉药物的药代动力学及药效动力学,了解和熟悉药物的相互作用与个体差异,甚至应懂得药物经济学和药物的性价比,这样才能做到正确用药和合理用药。麻醉科和ICU用药,多数通过静脉途径,也有经椎管内用药,万一失误,容易发生不良反应,甚至造成严重后果。因此,正确的用药方法与途径也至关重要。我们希望《当代麻醉药理学丛书》对推进与指导临床麻醉和ICU医师正确、合理地用药发挥重要作用。

《当代麻醉药理学丛书》将陆续以分册形式再版,2016年底全部完成,最终将出版合订精装本《当代麻醉药理学》。本丛书虽然经过几十位教授、专家的努力,书中也难免有不当和错误之处,敬请读者批评指正。

杭燕南 罗爱伦 吴新民

2016年3月

前 言

局部麻醉药简称局麻药,是指将药液注射在神经组织周围,在给药部位发挥可逆性神经传导阻断作用的药物,现已广泛应用于麻醉和急、慢性疼痛治疗。自 1884 年 Koller 首次把可卡因作为表面麻醉药应用于眼科手术,至今已有 120 余年的历史了。目前,临床上常用的局麻药已有不下 10 余种之多,局麻药在临床麻醉中有不可替代的重要地位。由于至今还没有一种完全理想的局麻药,人们还在不断地研究对局部组织或全身无毒性、起效快,且能满足不同手术所需的麻醉时效和阻滞深度的新药。

近年来,局部麻醉在国内外都有了更广泛的应用,主要是由于:① 局部麻醉的全身生理干扰少,更适合于老年和危重病人;② 局部麻醉给药方法的改进,例如神经定位技术和设备的应用,提高了局部麻醉的质量和安全性;③ 药物的发展,如长效局麻药和低浓度时能达到感觉和运动神经阻滞分离现象的药物,更适用于手术后的镇痛,并为手术后病人在无痛条件下能早期活动,促进康复和缩短住院时间提供有利的条件;④ 短效局麻药为门诊手术提供了方便;⑤ 复合麻醉的广泛研究和应用也促进了局麻药的应用,例如全麻复合部位麻醉,腰麻-硬膜外阻滞联合麻醉,多部位神经阻滞联合应用等。

局部麻醉药在临床麻醉和疼痛治疗中的地位越来越重要,但局麻药的药理作用较为特殊,不同局麻药的作用也各有特点。对局部组织尤其是神经组织的影响如何,局部应用后吸收、分布、代谢、排泄的影响因素有哪些,吸收后的全身影响和毒副作用大小如何,在不同年龄和疾病状态下局麻药作用和副作用的变化如何,怎样按药代动力学和药效动力学原理指导临床安全有效应用局麻药,都是十分重要的问题。因此,迫切需要一本把局麻药的药理学与临床麻醉紧密结合,能在理论上和临床实践中指导帮助合理用药的专业参考书。

《局部麻醉药》作为“当代麻醉药理学丛书”中的一本分册,全书共分为 20 章,较为系统地介绍了局部麻醉药的发展历史、作用机理、局麻药在不同人群及不同部位麻醉方法中的应用等方面的基础知识以及新理论和新进展。本书的编写得到了全国麻醉学界众多专家和前辈的支持,终于和读者见面了,我们感到无比欣慰。我们希望本书能为广大临床麻醉医师和疼痛治疗医师更全面深入地了解局部麻醉药相关的理论和临床应用提供有价值的参考。由于各章节内容具有相对独立性,可能部分内容从不同角度出发,不可避免地出现一些重复。此外由于我们知识面的限制和经验的欠缺,书中难免可能有错误或不足之处,诚请广大读者批评、指正。

最后,衷心感谢为本书出版和发行给予支持和帮助的机构和人员,衷心感谢在全书的编写和审阅工作中倾注了大量心血的编者和专家。

李士通 庄心良

2016 年 7 月

目 录

第 1 章 局部麻醉药的发展历史	1
第一节 天然局部麻醉药——可卡因	2
第二节 合成酯类局部麻醉药	3
第三节 酰胺类局部麻醉药	5
第四节 局部麻醉药在我国的应用和发展	8
第 2 章 外周神经传递生理和局部麻醉药作用机制	9
第一节 神经细胞生理	9
第二节 神经传导阻滞	13
第三节 局麻药的作用机制	21
第四节 局麻药最低麻醉浓度	23
第 3 章 局部麻醉药的理化性质和构效关系	25
第一节 局麻药分子结构	25
第二节 局麻药的构效关系	29
第三节 局麻药的理化性质	30
第 4 章 局部麻醉药的药代动力学	33
第一节 药代动力学的基本原理	33
第二节 局麻药的药代动力学	36
第三节 酯类局麻药的药代动力学	42
第四节 酰胺类局麻药的药代动力学	42
第 5 章 局部麻醉药的不良反应	46
第一节 局部不良反应及其对伤口愈合的影响	46
第二节 血液不良反应	47
第三节 神经不良反应	48
第四节 局麻药的心血管不良反应	53
第五节 局麻药的过敏反应	57

第 6 章 酰胺类局部麻醉药	60
第一节 利多卡因	60
第二节 布比卡因	68
第三节 左旋布比卡因	73
第四节 罗哌卡因	76
第五节 甲哌卡因	84
第六节 丙胺卡因	87
第七节 依替卡因	91
第 7 章 酯类局部麻醉药	99
第一节 可卡因	99
第二节 普鲁卡因	102
第三节 丁卡因	106
第四节 氯普鲁卡因	111
第五节 苯佐卡因	116
第六节 其他酯类局麻药	118
第 8 章 局部麻醉药的联合应用	121
第一节 局麻药联合临床应用的现状	121
第二节 局麻药联合应用的毒性反应	122
第三节 局麻药联合应用的影响因素	123
小 结	124
第 9 章 改善局部麻醉药效果的药物	126
第一节 血管收缩剂	126
第二节 改变局麻药溶液的化学属性	131
第 10 章 局部麻醉药在表面麻醉和浸润麻醉中的应用	136
第一节 局麻药在表面麻醉中的应用	136
第二节 局麻药在局部浸润麻醉中的应用	142
第三节 局麻药在吸脂术中的应用	147
第 11 章 局部麻醉药在神经阻滞中的应用	149
第一节 神经阻滞的选用	149
第二节 神经阻滞的定位	150
第三节 局部麻醉药的合理应用	152
第四节 局部麻醉药的最大用量	153
第五节 神经阻滞的临床应用	154

第 12 章 局部麻醉药在椎管内麻醉中的应用	156
第一节 概述	156
第二节 适应证和禁忌证	156
第三节 局麻药在椎管内麻醉的应用	158
第四节 局麻药在椎管腔隙内扩散及阻滞平面的调控	160
第五节 椎管内麻醉的并发症和不良反应	163
第 13 章 局部麻醉药在局部静脉麻醉中的应用	168
第一节 概述	168
第二节 适应证和禁忌证	168
第三节 操作方法	169
第四节 局部麻醉药的应用	169
第五节 局部静脉麻醉的并发症及防治	172
第六节 局部静脉麻醉中局麻药的作用机制	173
第七节 局部静脉麻醉的优势和不足	174
第 14 章 局部麻醉药在小儿麻醉中的应用	176
第一节 小儿应用局部麻醉药的特点	176
第二节 常用局部麻醉药	181
第三节 小儿椎管内阻滞	182
第四节 小儿外周神经阻滞	185
第五节 小儿部位麻醉的注意事项	188
第 15 章 局部麻醉药在老年患者麻醉中的应用	192
第一节 老年人局麻药的药理特征	192
第二节 局麻药在老年患者中的应用	195
第三节 老年患者的部位麻醉技术	196
第 16 章 局部麻醉药在孕产妇麻醉中的应用	202
第一节 局麻药用于产科麻醉的特点	202
第二节 剖宫产麻醉	204
第三节 分娩镇痛	206
第四节 在产科麻醉的局麻药中添加肾上腺素	207
第五节 局麻药对妊娠母体及胎儿的作用	208
第 17 章 局部麻醉药在门诊手术中的应用	211
第一节 门诊手术特点和患者术前评估	211
第二节 门诊患者麻醉方式	213

局部麻醉药

第三节 门诊患者疼痛治疗中局麻药的应用	220
第四节 门诊手术患者麻醉后恢复和离院标准	220
第 18 章 局部麻醉药在慢性疼痛中的应用	223
第一节 局部麻醉药治疗慢性疼痛的作用机制	223
第二节 局部麻醉药治疗慢性疼痛的分类和方法	224
第三节 常见慢性疼痛的局部麻醉药神经阻滞治疗	226
第四节 交感神经相关疾病用局麻药行神经阻滞治疗	242
第五节 局麻药的全身镇痛应用	244
第六节 局麻药的体表镇痛应用	244
第七节 局麻药治疗慢性疼痛的不良反应及处理原则	245
第 19 章 局部麻醉药的治疗作用	248
第一节 抗心律失常	248
第二节 防治缺血再灌注损伤	250
第三节 扩张支气管	252
第四节 抗癫痫治疗	254
第五节 其他方面作用	256
第 20 章 局部麻醉药与其他药物相互作用	259
第一节 全身麻醉药	259
第二节 苯二氮草类镇静安定药	269
第三节 肌肉松弛药	272
第四节 镇痛药	273
第五节 心血管药物	280
第六节 抗感染药	284
第七节 其他	285
附录 中英文索引及药名对照	289

第1章 局部麻醉药的发展历史

现代麻醉学的历史不过 160 余年,1846 年乙醚麻醉的成功应用,被认为是近代麻醉学的开端。早在 1540 年 Valerius 合成乙醚,并很早就观察到乙醚有消除疼痛的作用。1831 年发现氯仿。1842 年美国乡村医生 Long 使用乙醚吸入麻醉做颈部肿物手术成功,是试用乙醚麻醉的开创者,但到 1849 年才有报道。1846 年牙科医生 Morton 在医学兼化学家 Jackson 的指导下,实验了牙科手术乙醚麻醉。同年 10 月 16 日在美国麻省总医院成功地为一例大手术施用乙醚麻醉,Morton 被认为是现代临床麻醉的杰出人物。

但是,在应用乙醚、氯仿等全身麻醉的阶段,由于方法简陋,经验不足,患者极不安全。1860 年 Nieman 发现了可卡因,1884 年 Koller 根据 Freund 的建议,证明可卡因滴入眼内可产生麻醉,可用于眼部手术。次年 Halstead 将可卡因用于下颌神经阻滞,是神经阻滞的开端。同年 Corning 在狗身上进行了脊麻实验,在未抽出脑脊液的情况下,注射可卡因,意外地产生了下肢麻痹现象,这被视为硬膜外阻滞的开端。

1892 年 Schleich 推荐用可卡因做局部浸润麻醉。1897 年 Braun 加肾上腺素与可卡因以延长局麻时效。1898 年 Bier 在动物及人体上做蛛网膜下腔阻滞成功。1901 年 Sicard 和 Cathelin 分别成功地进行骶管阻滞,并于 1903 年报告了 80 例可卡因硬膜外阻滞的经验。

1904 年 Einhorn 合成普鲁卡因,次年 Braum 应用于临床。1907 年 Sterzi 将普鲁卡因用于腰部硬膜外阻滞。1909 年 Stoked 将普鲁卡因阻滞用于分娩。1928 年 Firsleb 合成了丁卡因。1943 年 Lofgren 和 Lundquist 合成了利多卡因。以后相继出现的局麻药有甲哌卡因、丙胺卡因、布比卡因、罗哌卡因等。由于新的局麻药不断涌现,使用方法不断改进,使局部和神经阻滞麻醉,包括椎管内阻滞,已成为目前临床上应用较多的一种麻醉方法。

局麻药的发展历史已有一个多世纪,人们一直在寻找理想的局麻药以满足不同的临床需求,虽然取得了显著的成绩,发现了一大批有用的局麻药(见表 1-1),但至今仍没有一个完全理想的药物。

表 1-1 代表性局麻药的首次应用时间和主要用途

名 称	首次应用 (年)	主 要 麻 醉 用 途
可卡因(cocaine)	1884	表面麻醉
苯佐卡因(benzocaine)	1900	表面麻醉
普鲁卡因(procaine)	1905	浸润麻醉、脊麻
地布卡因	1929	脊麻
丁卡因(dicaine)	1930	脊麻、神经阻滞、硬膜外阻滞
利多卡因(lidocaine)	1944	浸润麻醉、神经阻滞、硬膜外阻滞、脊麻、表面麻醉
氯普鲁卡因(chloroprocaine)	1955	浸润麻醉、神经阻滞、硬膜外阻滞
甲哌卡因(mepivacaine)	1957	浸润麻醉、神经阻滞、硬膜外阻滞
丙胺卡因(prilocaine)	1960	浸润麻醉、神经阻滞、硬膜外阻滞
布比卡因(bupivacaine)	1963	浸润麻醉、神经阻滞、硬膜外阻滞、脊麻
依替卡因(etidocaine)	1972	浸润麻醉、神经阻滞、硬膜外阻滞
罗哌卡因(ropivacaine)	1992	神经阻滞、硬膜外阻滞

第一节 天然局部麻醉药——可卡因

可卡因 1884 年开始应用于临床,是第一个临床使用的局麻药。但是,可卡因最早应用的记录是古代南美洲安第斯山的印卡斯部落的土著人使用可可叶以达到局部麻醉的目的。在古典史籍里,也可见到服用可卡因后兴奋和欣快的记载。这些可可树叶(约含 1%可卡因)大约在 18 世纪中叶被带入欧洲国家,经过实验室的研究,发现其活性碱基成分中主要包含有可卡因,提纯的可卡因结晶具有局麻特性,因为尝试之后舌头麻木,表现为表面麻醉现象。还证实了其应用于完整皮肤表面的局麻作用,使用后发生皮肤的麻木感。此外,大约于 1860 年,在秘鲁的研究也发现了可卡因用于黏膜后具有局麻作用,而且还准确描述了用量过大后能够引起惊厥的现象。

虽然南美洲的记载有可卡因用于治疗目的,但真正用于手术麻醉是在欧洲的实验研究证实了可卡因的局麻作用之后。在 19 世纪 80 年代, Freud 和 Koller 等人都在研究可卡因, Freud 关注于可卡因全身应用后的兴奋和欣快作用,试图将其用于吗啡成瘾和酗酒患者的解毒药,并一直进行着这种后来被证实意义不大的研究。与此同时 Koller 则试验可卡因溶液的 surface 麻醉作用,并取得很多有价值的临床资料,发现仅仅数小滴可卡因溶液滴眼就能引起角膜完全麻醉。Koller 通过其同事将这一结果报告给德国眼科医师学会,并且在 1884 年很快在纽约医学杂志上发表,一年之内全世界就广泛接受了眼科手术使用可卡因进行的表面麻醉。

此后,可卡因用于其他部位的局部麻醉也很快地开展试验,特别是黏膜麻醉如直肠手术、尿道手术、耳鼻咽喉科手术等。

皮下注射器和技术的发展也使可卡因的注射麻醉成为可能, Halsted 等人就首先开展

了外周神经和神经丛阻滞用于乳腺和其他部位的手术。注射技术同样促进了可卡因在椎管内麻醉的应用,Corning 首先将可卡因用于硬膜外麻醉,而 Bier 则最早应用可卡因于蛛网膜下腔麻醉。

可卡因初期的成功应用很快遇到了障碍,即其显著的毒性反应,甚至引起严重并发症和死亡,人们开始寻求可卡因的替代药。随后的很多研究工作就聚焦在对可卡因分子的改造,发现其中的苯甲酸酯结构和局麻作用有关系,这就导致了后来很多其他酯类局麻药的发明和发展。最早合成的酯类局麻药就是普鲁卡因。

可卡因的局部麻醉作用仅仅是其广泛应用的原因之一,另一方面它具有的欣快感和兴奋性导致其滥用。最早时秘鲁的工人用可可叶制成一种饮料用于防止和解除疲劳,最初在美国的可乐饮料中也含有可卡因,直到人们认识到其毒性和滥用危害后才停止在可乐饮料中加用可卡因。可卡因的滥用至今仍然是非常严重的问题,在美洲国家尤为严重。由于滥用的原因,所以人们也一直寻找其替代物用于临床。

第二节 合成酯类局部麻醉药

一、苯佐卡因

苯佐卡因是第二个酯类局麻药,1900 年开始用于临床。也是惟一个弱酸性局麻药, pK_a 为 3.5,而其他局麻药均是弱碱性。苯佐卡因表面麻醉效果好而毒性少,使其在临床应用占有一席之地;其低的 pH 使其很适合表面麻醉,30 s 内起效,作用时间 10~15 min,最常用在咽喉和胃肠道,用于内镜、支气管镜或清醒纤支镜插管。

由于它的酸性和难溶于水,注射部位刺激性大,但表面麻醉剂量超过 200~300 mg,使血红蛋白内亚铁氧化为高铁,引起高铁血红蛋白血症,可发生临床紫绀。虽然在健康成人中不显著,但缺乏免疫力的成人和低体重儿童则更容易罹患高铁血红蛋白血症。

二、普鲁卡因

在 19 世纪初随着可卡因应用于神经传导阻滞的成功,但由于可卡因的毒性大,有成瘾性,并且注射后对局部组织刺激性强,人们开始寻找低毒性和对组织刺激性小的局麻药。具有局部麻醉效能的苯甲酸酯的分离成功,使得人们开始从苯甲酸酯衍生物中寻找低毒性的可卡因替代品,除了全身毒性低之外,这些替代品还必须具有组织刺激性小和能够耐受高温消毒的特性。在 1904 年,德国人 Einhorn 发现了普鲁卡因,并于 1905 年应用于临床并作了报道。合成的普鲁卡因最初用于外周神经阻滞麻醉,因为毒性小而取得较好的临床效果。恰逢当时正是人们开始尝试蛛网膜下腔麻醉成功之时,所以普鲁卡因也就成为最初应

局部麻醉药

用于腰麻的局麻药之一。普鲁卡因也与葡萄糖液混合构成重比重注射液,使药物在脑脊液中相对浓缩而限制其扩散,增加了普鲁卡因腰麻的可控性,这种方法至今仍在临床上应用。由于普鲁卡因的应用获得巨大成功,所以在 20 世纪前叶,局麻药几乎就是指普鲁卡因。

三、丁卡因

正如可卡因的毒性太大导致普鲁卡因的发现一样,普鲁卡因在临床应用中的缺点诸如通透性差,维持时间短,以及麻醉效能弱等导致了丁卡因的发现。在大量的研究之后,人们认识到局麻药的脂溶性与其麻醉效能和持续时间直接有关,所以开始设想在普鲁卡因的分子结构上进行改进。首先在普鲁卡因的分子中用一个 4 碳脂肪族链(丁胺残基)取代一个单胺基团(丁氨根取代对氨基),再用甲基替代乙基缩短季胺基的两个尾链,就形成丁卡因分子。疏水基的替换使分子的脂溶性增加 100 倍,同样,效能和作用时间相应增加,所以丁卡因与普鲁卡因相比,渗透性强,作用时间长。虽然丁卡因也主要由血浆胆碱酯酶水解,但代谢较慢,水解速度较普鲁卡因慢 2/3,所以反复应用容易蓄积。

体外实验也证明了新分子的脂溶性特征和其临床效果的关系,把 4 碳脂肪族链转变为离子状态就消除了其脂溶性,也就变成不具有局麻性能分子;如果进一步把 4 碳结构延长成更长的非离子链,局麻效能和毒性都会增加。

丁卡因的出现使其很快成为脊麻最常用的药物,至今仍广泛应用。除脊麻外,丁卡因另一个广泛用途是表面麻醉,在浸润麻醉和神经阻滞麻醉中也可使用。在 20 世纪五、六十年代对丁卡因表面麻醉中的一些错误用法使得后来数十年未能广泛开展这方面的用途。丁卡因可以为眼科手术和各种内镜检查提供完善而持久的表面麻醉。用于眼科手术需要小剂量即可,而用于支气管镜和胃肠镜等内镜检查需要量较大,丁卡因用于黏膜表面后吸收入血的速度很快,部分患者血浆药物浓度很高,容易出现毒性作用。由于这种情况经常发生在内镜检查室,而内镜室的医师和工作人员对紧急气道处理和心肺复苏经验不足,所以并发症的发生率和死亡率较高。很多人畏惧使用丁卡因,实际上并无科学依据。丁卡因的用量限制在 80~100 mg 也经常受到质疑,不少医院的常规用量都超过这一剂量,也未发生不良事件,除非误注入血管内。

四、氯普鲁卡因

氯普鲁卡因是 1955 年由 Astra 公司推出正式商品并应用于临床,其商品名为 Nesacaine-CE,以二硫酸钠为保存剂,广泛用于硬膜外麻醉,尤其是产科手术,以其毒性低,对胎儿几乎无影响为最大特点。实际上早在 1952 年,Foldes 等首先报道了 214 例不含防腐剂的氯普鲁卡因成功用于蛛网膜下腔阻滞而没有发生并发症。随着氯普鲁卡因又在硬膜外麻醉中广泛应用,从 1980 年到 1982 年,有报道氯普鲁卡因硬膜外麻醉术后发生永久

性感觉、运动或括约肌功能障碍,其中4例证实药液误注入蛛网膜下腔。当时使用的氯普鲁卡因含有0.2%的二硫酸钠作为抗氧化剂。Wang等人于1984年发现二硫酸钠在低pH值情况下可能导致神经损害,以后有人对此提出质疑,Taniguchi等在动物实验中证实,神经损伤是氯普鲁卡因本身的作用,加用二硫酸钠反而能减轻氯普鲁卡因引起的神经损害,但以后多数氯普鲁卡因制剂还是去除了二硫酸钠。

第三节 酰胺类局部麻醉药

一、地布卡因

地布卡因是第一个临床应用的酰胺类局麻药,是喹诺酮类的衍生物。1929年合成成功,1932年由Miescher报道用于临床,发现其是高脂溶性,水溶性却非常有限,溶液稳定。地布卡因在初期也用于硬膜外或外周神经阻滞,起效慢而感觉和运动阻滞完善,其应用的热情因一般所需剂量即可产生毒性而受限。地布卡因毒性高,随后其用途很快就限制用于脊麻和眼科表面麻醉。因为脊麻用药量少,目前在国外仍有部分应用,如0.5%地布卡因加6%葡萄糖的重比重液。地布卡因用于表面麻醉,起效慢,作用时间长。较大的毒性作用使其应用事实上已接近消失。高脂溶性使其强效、持续时间长。毒性高主要与地布卡因的代谢有关,是局麻药中代谢最慢的。虽然是酰胺类,不由血浆胆碱酯酶代谢,但对血浆胆碱酯酶有高度亲和力,并抑制其活性,可用于发现遗传性胆碱酯酶变异,抑制失效者表明假性胆碱酯酶存在遗传性变异。

二、利多卡因

虽然地布卡因早在1929年就已合成应用,但临床开始应用局麻药的前半个世纪,几乎完全被氨基酯类占有。自1944年瑞典Lofgren发明了利多卡因,完全改变了这一格局,随后酰胺类几乎统治了20世纪的后半世纪直到今天。

利多卡因是第一个应用范围最广的酰胺类局麻药,中等效能,临床毒性范围合理,起效较快和作用时间中等,扩散和组织穿透性好,能用于任何一种局部麻醉,如表面麻醉、浸润麻醉、脊麻、硬膜外阻滞、神经阻滞和静脉内局麻。利多卡因是一个非常优秀的局麻诱导药物。其他药物虽然也用于诱导,但利多卡因仍是无可替代的。

利多卡因是最常用的是急性抗心律失常药物,它抑制心脏动作电位3期复极化,降低产生异位性搏动电位。利多卡因在治疗量与中毒量之间范围很大,既可抑制心律失常又不发生其毒性反应。由于其膜稳定性,利多卡因也用于预防气道内操作所致的应激反应,可静脉内应用也可气道表面应用。静脉内利多卡因是一个有效抑制咳嗽反射的药物,也抑制在

局部麻醉药

一些全身麻醉诱导药引发的呃逆。利多卡因也用于预防与琥珀酰胆碱应用相关的肌肉疼痛和注射高渗性或离子物质如丙泊酚引起的疼痛。利多卡因 1 mg/kg 也试用于治疗寒颤,但其效果不及哌替啶。另外,利多卡因的脑保护作用也被关注。

近年来人们开始重视利多卡因的局部毒性,脊髓和脊神经根毒性是讨论最激烈的论题,5%利多卡因应用于连续脊麻和单次脊麻后,马尾综合征并不常见,但轻度暂时性神经症状有较高的发生率,所以利多卡因在脊麻的应用逐渐减少。此外,利多卡因由于 pK_a 低,几乎是最离子化的局麻药,阳离子形式不容易穿过细胞膜。当胎儿有显著酸中毒时,利多卡因更易于聚集在胎儿体内。

三、甲哌卡因

用可卡因的哌啶环与利多卡因的二甲苯酸相结合就产生 PPX 家族,甲哌卡因是 PPX 家族的原形。1957 年瑞典 Ekenstam 合成了各种强度的 PPX 局麻药,当 n -取代是甲基团时,生成甲哌卡因,丁基取代生成布比卡因,异丙基取代生成罗哌卡因。

甲哌卡因是第一个 PPX 家族酰胺类局麻药,化学成分与利多卡因相似,传导阻滞快,作用时间中等,毒性与利多卡因相近。代谢半衰期比利多卡因长,胎儿代谢显著延迟,可能引起新生儿松软综合征。甲哌卡因在低剂量时是一个弱的血管收缩药。由于利多卡因应用于脊麻的争议,更多的兴趣在于甲哌卡因能用于脊麻,甲哌卡因用于脊麻后神经症状发生率低。

四、丙胺卡因

丙胺卡因是酰胺类继利多卡因后用于临床的局麻药,它的结构与利多卡因相似,但丙胺卡因是一个仲胺,酰胺类局麻药中只有一个这样的仲胺。临床作用等同利多卡因而毒性降低,虽然丙胺卡因用于黏膜表面麻醉起效快,作用时间中等,但血浆水平高,可致明显的高铁血红蛋白血症。丙胺卡因广泛应用是因为 EMLA 的应用。丙胺卡因和利多卡因均以 5% 的浓度乳胶形式(非盐酸盐)(室温下呈油状)透过皮肤屏障,以该种形式,EMLA 用于完整皮肤并予以覆盖,可产生明显的皮肤麻醉 45~60 min。虽然丙胺卡因经皮肤应用的剂量高,但血浆水平低,高铁血红蛋白血症的发生率低。

五、布比卡因

布比卡因是由甲哌卡因异变而来,是 PPX 家族中分子结构最复杂的。其效能更强,作用时间超过利多卡因 2~3 倍,如果以镇痛为指标则作用时间更长。布比卡因的特性是在运动阻滞消退时仍有感觉阻滞和镇痛作用,在非常低的浓度($<0.25\%$)感觉与镇痛阻滞较好,达到有镇痛而无运动阻滞,尤其适用于术后镇痛和分娩镇痛。当用于手术麻