

中文翻译版

实用麻醉技术丛书

# 实用区域麻醉技术

A Practical Approach to Regional Anesthesia

原书第4版



主编

Michael F. Mulroy

Christopher M. Bernards

Susan B. McDonald

Is V. Salinas

主译

王俊科



科学出版社

中文翻译版

实用麻醉技术丛书

# 实用区域麻醉技术

**A Practical Approach to Regional Anesthesia**

(原书第4版)

Michael F. Mulroy

主编 Christopher M. Bernard

Susan B. McDonald

Francis V. Salinas

科学出版社

北京

图字:01-2010-0666 号

## 内 容 简 介

《实用区域麻醉技术》是美国当今主要临床麻醉参考用书之一,自 1953 年第 1 版至今,已出至第 4 版。本书主要特点是密切联系临床实际,内容丰富,对区域阻滞所涉及的解剖特点、适应证、操作、管理等做了较详尽的介绍。尤其注重不同区域阻滞路径临床操作的介绍,对不同神经定位方法的利弊分析及临床应用进行了详细的阐述。本书适于作为各级麻醉医师、疼痛治疗医师、住院医师、进修医生及医学生实习参考用书。

本书由中国医科大学附属第一医院麻醉科王俊科教授组织有关人员进行翻译。翻译中力求保持原意之精华,还保留了各章的推荐阅读文献及英汉对照索引。本书的翻译出版对我国麻醉工作者提高区域麻醉及区域阻滞镇痛水平大有裨益。

### 图书在版编目(CIP)数据

实用区域麻醉技术:第 4 版 / (美)马尔罗伊(Mulroy, M. F.)等主编;王俊科主译. —北京:科学出版社,2011. 2

(实用麻醉技术丛书)

书名原文:A Practical Approach to Regional Anesthesia

ISBN 978-7-03-030152-9

I. 实… II. ①马… ②王… III. 局部麻醉 IV. R614. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 015418 号

责任编辑:戚东桂 / 责任校对:郭瑞芝

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

本书中提到了一些药物的适应证、不良反应和剂量,它们可能需要根据实际情况进行调整。读者须仔细阅读药品包装盖内的使用说明书。

This is a translation of A Practical Approach to Regional Anesthesia

Copyright © 2009, 2002, 1996, by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved

Chinese translation 2011, published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA.

This book may not be sold outside the People's Republic of China

Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health 没有参加本书的翻译工作

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2011 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2011 年 2 月第一次印刷 印张: 16 3/4

印数: 1—3 000 字数: 389 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

## 实用麻醉技术丛书

### 《实用区域麻醉技术》翻译人员

主 译 王俊科

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 陈 杰 | 陈晓光 | 崔 湧 | 方 波 |
| 冯娅妮 | 郭艳辉 | 江晓菁 | 刘洪涛 |
| 吕黄伟 | 马 虹 | 裴 凌 | 任晓燕 |
| 孙艳红 | 谭文斐 | 唐 冰 | 王 俊 |
| 王俊科 | 王晓龙 | 吴滨阳 | 虞建刚 |
| 袁治国 | 赵芸慧 | 朱俊超 |     |

## **Contributor**

Kathleen L. Larkin, MD  
*Acting Assistant Professor*  
*Department of Anesthesiology*  
*Children's Hospital and Regional Medical Center*  
*Seattle, Washington*



献给我的父母 Nathan 和 Elizabeth, 他们使这一切变成可能; 他们使这一切变得有价值。

*CMB*

感谢我的妻子 Joanne, 还有我的孩子 Alex、Brandon 和 Cameryn, 感谢他们一直以来的关心与支持。衷心感谢我的老师 Mike Mulroy 医生, 他是我的导师、榜样、同事, 更是一位伟大的朋友。

*FVS*

献给我的父母, 我的丈夫, 及在 Virginia Mason 的我所有的导师和同事们, 特别是 Mulroy 医生, 感谢他们的鼓励和支持。

*SBM*

献给我的家人, 感谢他们的支持; 特别要献给在 Virginia Mason 的所有同事、住院医生及麻醉科, 多年来是他们建立并发展了区域麻醉学及教学工作。

*MFM*



## 第4版序

《实用区域麻醉技术》实际上是《区域麻醉:操作指导图解》一书的第4版。《区域麻醉:操作指导图解》由弗吉尼亚梅森医学中心麻醉科 Daniel C. Moore 医学博士编著。Moore 博士也是北美地区区域麻醉学第二大教材的作者,该书自1953年首次出版,几十年以来一直享有盛誉。《区域麻醉》秉承着由他及弗吉尼亚梅森医学中心麻醉科所建立并延传至今的优良传统。

老一辈的麻醉医生可能不会想到如今区域麻醉的应用已变得如此广泛,也不会想到他们所主张的围手术期充分镇痛这一观点会被许多研究证实,并被现代药理学和相关设备的发展所拓展。周围神经阻滞镇痛及椎管内镇痛时应用长效局部麻醉药,尤其在后者长效局部麻醉药与阿片类合用时,可提供满意的术后镇痛。区域麻醉技术随着穿刺针、导管及神经定位设备的创新和改进而不断得到提高和发展。

区域麻醉技术是一项应保留并发扬光大的传统。不幸的是,由于许多医生在住院医师培训期间没有接受严格的区域阻滞培训,而在现代医疗环境中,私人执业时又必须顾及区域阻滞是否成功、操作时间紧迫和追求工作效率,所以不愿尝试应用这种好的麻醉方法。幸运的是,北美有许多教学资源,如美国区域麻醉和疼痛医学协会及许多医学中心的区域麻醉专门知识系统。此外,还有许多相关的图谱及详尽的教材可供利用。尽管如此,仍然需要一本像本书一样实用明了的参考书。本书注重根据临床实际情况来选择和应用区域麻醉技术,并强调这些技术在临床应用上的有效性和效率性。

《实用区域麻醉技术》并不是一本权威的参考书,书中并没有收录所有区域麻醉领域的文献,对于那些贡献出知识但未被署名的作者和研究人员我们深表歉意。本书也不是一本权威的解剖图谱,有许多图谱类教科书,建议读者使用它们。本书旨在成为一本有益的实用参考书,加深读者对区域麻醉的理解,熟练应用区域麻醉技术,更好地为病人服务。

第4版在格式和内容上有了明显的改变。随着区域麻醉知识体系的扩展,不可避免地需要多位作者参与编写,这势必会导致章节之间的重复以及表现形式上的差异。我们尽可能地保持各章的连贯性和均衡性。本书正文以大纲形式撰写,能提高可读性并快速获取信息。为了便于读者更好地使用插图,我们增加了图片的数量,增加了一些新图片以及修改过的图片,并且几乎所有图片都以全彩重新制作。

更重要的是,本书根据目前的临床麻醉实践对内容进行了调整。删除了产

科麻醉和慢性疼痛治疗的章节,因为这些领域进展较多,应独立成书,现已有相关书籍上市。此外,本书增加了神经定位的最新进展内容,尤其是超声引导。尽管超声技术操作较复杂,价格昂贵,还不能完全取代其他技术,但是它在神经定位及安全性方面的显著优势显然值得我们关注。我们期望读者能在临床中认识到该技术的有效性及其优势。

本书主要由四位作者负责文字资料,但还要感谢其他作者,尤其是弗吉尼亚梅森医学中心的同仁们,在区域麻醉临床实践中一直给予我们激励和支持。书中操作技术及临床应用的许多想法都是来自于这个团队,并且仍然需要他们将来继续加以发展和改进。还包括我们的外科同仁和住院医师,他们一直激励我们提高技术、规范操作,并通过教学分享知识。谢谢他们所有人。还要特别感谢西雅图儿童医院医学中心的 Kathleen Larkin 博士,她热心地校正了儿科区域麻醉一章。当然,如果没有 Dovetail Content Solutions 出版社的 Grace Caputo 的编辑工作和 Lippincott Williams & Wilkins 出版社的 Brian Brown 的管理,本书就不可能出版。感谢 Jennifer Smith 精心绘制并更新书中插图所付出的努力。但是,我们最要感谢的是我们的病人及接受我们的病人家属,是他们的长期支持使得这本书得以面世。

我们希望《实用区域麻醉技术》一书能够成为一本在麻醉实践中值得信赖的实用书籍,鼓励读者不断提高麻醉技术,并能更好地应用于围手术期病人,为病人提供最佳的镇痛与麻醉。

Michael F. Mulroy 医学博士



## 第3版序

对医学生和临床医生来说,这是一本区域麻醉的实用手册。它是一本在手术室内使用和参考的指南,教你“怎样去做”常用的区域麻醉技术。手册中包括麻醉操作的原因和目的。还为如何选择用药、避免常见并发症提供了药理学和生理学依据。本手册包括人体所有部位的常用区域麻醉技术,以及在儿科、产科及疼痛治疗等亚专业的应用。然而,本书只是一本临床实用手册,并非百科全书。若要获取某一主题的最准确完整的信息,读者应参考标准教材以及每章末尾列出的原始参考文献。

认真阅读本手册的前五章可以更好地理解后续有关操作的章节。前五章为绪论部分,主要论述麻醉前给药、麻醉设备以及常见并发症,在后续的章节中仅简单提及上述相关内容。区域麻醉技术的相关章节包括椎管内阻滞以及上下肢、头和躯干部位的阻滞。在每一章中,除了对神经阻滞技术进行了循序渐进的阐述外,还复习了相关的解剖、药理以及特殊并发症。最后几章阐述了区域麻醉在儿科麻醉、产科麻醉以及急、慢性疼痛治疗等亚专业中的应用。在相关亚专业教材中会有更详尽的内容,但对于那些偶尔进行疼痛治疗或儿科麻醉的临床医生(尤其初学者)来说,最后几章非常有指导意义。

这本手册的目的是成为实用麻醉指南。但是成功实施区域麻醉不仅仅是按图索骥。我们鼓励读者尤其是初学者在为病人行麻醉之前应该参考更为详尽的标准解剖学教材和图谱。三维立体构图以及掌握相关解剖知识是成功实施区域麻醉的基础,复习骨骼或者活体标本上的体表标志也大有裨益。麻醉前还应了解所使用的药物及其潜在的不良反应。

书中描述的局麻技术是弗吉尼亚梅森医学中心临床上通常所使用的。在本书的参考文献中可以找到证明偏好某一种麻醉方法或技术的科学依据。然而,区域麻醉很大程度上仍然是一门艺术。个人的经验和喜好仍然决定了选择何种麻醉方法。即使在我们科内,实施常规麻醉的方法也各不相同。本书不能对每一种不同方法面面俱到,如果所有人都按照统一的“菜谱”行医将是极大的不幸!正如本书新版中涌现出来的新药、新设备及新技术,区域麻醉学这门艺术也在不断变化,毫无疑问,未来将会有更大的变化。

如果没有弗吉尼亚梅森医学中心麻醉科全体同仁的贡献和支持就不会有本手册。本书的最终付梓与每一位工作人员的努力是分不开的(但并不代表每个人都同意其中所表述的观点)。多年来,住院医师和研究生对本书的内容和形式提出了宝贵的建议,我们和学生之间一如既往地相互学习。特别感谢 Lin-

da Jo Rice 医学博士提供对儿科病人所实施的区域麻醉技术(弗吉尼亚梅森医学中心没有儿科麻醉)以及 James Helman 医学博士对于慢性疼痛治疗的专家意见。感谢 Iris Nicols 为本书提供原创插图所付出的不懈努力以及 Jennifer Smith 对本版中增加和修改插图所做的工作。最后要感谢 Craig Percy 对于本书第 3 版的贡献。我们希望这本凝结了众多人心血的手册能够帮助初学者和研究生来提高区域麻醉技术。

Michael F. Mulroy 医学博士

# 目 录

|      |                 |       |
|------|-----------------|-------|
| 第1章  | 局部麻醉药           | (1)   |
| 第2章  | 局部麻醉药的临床药理学     | (10)  |
| 第3章  | 区域麻醉并发症         | (22)  |
| 第4章  | 麻醉前用药与监测        | (35)  |
| 第5章  | 设备              | (40)  |
| 第6章  | 脊髓麻醉            | (51)  |
| 第7章  | 硬膜外麻醉           | (80)  |
| 第8章  | 骶管麻醉            | (101) |
| 第9章  | 躯体肋间神经和末梢神经阻滞麻醉 | (105) |
| 第10章 | 椎旁阻滞            | (112) |
| 第11章 | 交感神经阻滞          | (119) |
| 第12章 | 臂丛神经阻滞          | (132) |
| 第13章 | 静脉局部麻醉          | (153) |
| 第14章 | 上肢外周神经阻滞        | (158) |
| 第15章 | 腰丛阻滞            | (164) |
| 第16章 | 骶神经丛-坐骨神经阻滞     | (177) |
| 第17章 | 气道              | (194) |
| 第18章 | 头面部             | (199) |
| 第19章 | 颈丛神经阻滞          | (205) |
| 第20章 | 眼科麻醉            | (209) |
| 第21章 | 儿科区域麻醉          | (217) |
| 第22章 | 门诊手术            | (226) |
| 第23章 | 术后疼痛管理          | (236) |
|      | 中英文名词对照         | (250) |

# 第1章 局部麻醉药

Christopher M. Bernards

## 一、历史

局部麻醉药(局麻药)是可以引起神经动作电位可逆性阻滞的化合物。自然界存在着许多具有局麻药活性的化合物,如源自于植物的可卡因和丁香酚、源自于藻类的海藻毒素和从鲀形目族几种鱼中提取的河豚毒素(实际上是一种假交替单胞菌在鱼体内产生毒素)。尽管可卡因已经被当地的土著人应用了数百年,但作为局麻药应用最早是 1884 年由德国内科医生 Koller 报道的,他把从弗洛伊德处得到的可卡因成功用于眼部局部麻醉。

由于可卡因的潜在毒性,19 世纪 90 年代初期化学家们开始尝试合成可卡因的替代物。1905 年 Einhorn 等成功合成了普鲁卡因。目前应用的所有局麻药全部是由普鲁卡因衍化而来。

## 二、化学结构

### (一) 结构

所有用于神经阻滞的局麻药都由一个烃链把一个疏水的芳香环和一个叔胺基团连接而成(图 1-1)。烃链的长度为 6~9Å,过长或过短的烃链会使药物失活。仅用于表面麻醉的苯佐卡因缺乏叔胺基团,在生理 pH 环境中该药(解离常数为 3.5)也没有氢可供交换。

### (二) 酯与酰胺

局麻药根据连接烃链和苯核的酯键或酰胺键分为酯类和酰胺类(图 1-1)。连接方式决定了药物的代谢方式(见第 2 章七、各种局麻药物)。

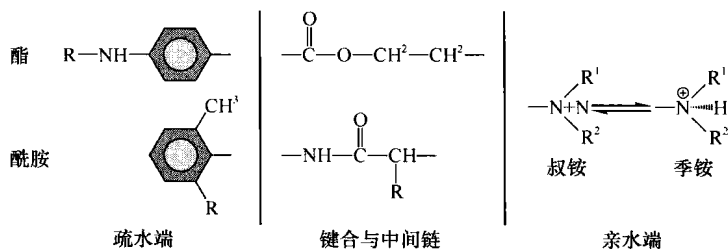


图 1-1 局部麻醉药分子的典型结构

### (三) 手性

许多局麻药具有至少一个不对称碳原子,因此有 2 个或更多的异构体存在。临床应用的绝大多数局麻药为包含 2 种异构体的消旋混合物。只有罗哌卡因和左旋布比卡因例外,

由于它们临床应用的异构体较其外消旋化合物具有更强的效能和更低的毒性,二者仅为单一的异构体形式。

### 三、理化性质

#### (一) 酸碱

由于叔铵基团可以与质子结合转变为带正电荷的季铵(图 1-1),所有的局麻药(苯佐卡因除外)在溶液中均以弱酸碱对的形式存在。产生正电荷的能力对阻断钠通道极为重要(见本章四、钠通道与神经传导)。

**解离常数( $pK_a$ )**(表 1-1):溶液中局麻药以不带电荷(碱基)和带正电荷(共轭酸)两种形式存在。在特定溶液或组织中两种形式的比率取决于该溶液/组织的 pH,并能根据 Henderson-Hasselbalch 公式计算得出:

$$pK_a = pH - \log \frac{[\text{碱}]}{[\text{酸}]}$$

pH 是指溶液或组织的 pH; $pK_a$ 是指局麻药分子以碱基和酸性形式各占 50%时的 pH。

每种局麻药有其特有的  $pK_a$  值,可用以衡量药物分子以碱基形式接受一个质子或以酸性形式给出一个质子的趋势。大多数局麻药的  $pK_a$  值为 7.5 ~ 9.0。

由于市售的局麻药为无缓冲酸性溶液(pH 3.5 ~ 5.0),故以带电荷形式存在的分子比不带电荷的分子多 1000 ~ 100 000 倍。细胞外组织的 pH 约为 7.4,当局麻药注入到组织内,其以带电荷形式存在的分子比例会减少 500 ~ 10 000 倍。如甲哌卡因的  $pK_a$  值为 7.6,在局麻药溶液(pH 为 4.6)中以离子化形式存在的分子是不带电荷形式的 1 000 倍。一旦注入 pH 7.4 的组织内,许多带电荷的甲哌卡因分子会“捐献”其质子,以至于带电荷的分子仅约为不带电荷形式的 1.6 倍。正如在四、钠通道与神经传导所讨论的,带电荷形式和不带电荷形式相互转换的能力对局麻药作用至关重要。

#### (二) 疏水性(表 1-1)

每种局麻药在水(亲水)与脂(疏水)环境的溶解程度有所不同。与叔铵结合的化学基团类型不同是导致局麻药疏水性差异的主要原因(图 1-1)。每一种局麻药的带电荷形式都比相应的不带电荷形式更亲水。疏水性常被称为脂溶性是不准确的。药物的疏水性越强,麻醉效能越强,作用持续时间也越长(见本章五、体外药效学特性和第 2 章)。

表 1-1 局部麻醉药的理化特性

| 药物(商品名)        | 类型<br>(发现时间) | 化学结构                                                                                                                                                                            | 相对效能<br>大鼠坐骨神经 | $pK_a$ | 分配系数 <sup>a</sup> | 蛋白结合 |
|----------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------|-------------------|------|
| 可卡因            | 酯类           | $  \begin{array}{c}  \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CHCOOCH}_3 \\    \quad   \\  \text{NCH}_3-\text{CHOOC}_6\text{H}_5 \\    \\  \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2  \end{array}  $ | —              | 8.6    | —                 | 92   |
| 普鲁卡因<br>(奴夫卡因) | 酯类(1905)     | $  \text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2  $                                                                         | 1              | 8.9    | 1.7               | 5.8  |

续表

| 药物(商品名)                       | 类型<br>(发现时间) | 化学结构 | 相对效能<br>大鼠坐骨神经 | pK <sub>a</sub> | 分配系数 <sup>a</sup> | 蛋白结合 |
|-------------------------------|--------------|------|----------------|-----------------|-------------------|------|
| 苯佐卡因                          | 酯类(1900)     |      | —              | 3.5             | 81                | —    |
| 丁卡因<br>(潘托卡因)                 | 酯类(1930)     |      | 8              | 8.5             | 221               | 75.6 |
| 2-氯普鲁卡因<br>(盐酸氯普鲁卡因)          | 酯类(1952)     |      | 1              | 8.7             | 9.0               | NA   |
| 利多卡因<br>(塞罗卡因)                | 酰胺类(1944)    |      | 2              | 7.72            | 2.4               | 64.3 |
| 甲哌卡因<br>(卡波卡因, 美匹卡因)          | 酰胺类(1957)    |      | 2              | 7.6             | 21                | 77.5 |
| 丙胺卡因<br>(盐酸丙胺卡因)              | 酰胺类(1960)    |      | 2              | 7.7             | 25                | 55   |
| 罗哌卡因<br>(若比卡因)                | 酰胺类(1995)    |      | 4              | 8.1             | 115               | 95   |
| 布比卡因<br>(马卡因, 丁吡卡因)<br>左旋布比卡因 | 酰胺类(1963)    |      | 8              | 8.1             | 346               | 95.6 |
| 依替卡因<br>(盐酸依替卡因)              | 酰胺类(1972)    |      | 8              | 7.74            | 800               | 94   |

a. 辛醇和 pH = 7.4 的缓冲液(引自 Covino BG, Vasallo HG. *Local anesthetic: mechanism of action and clinical use*. New York: Grune & Stratton, 1976; deJong RH. *Local anesthetics*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993; Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural blockade and management of pain*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.)

1. 疏水性的确定是将局麻药加入到含有两种不相溶液体的容器中,容器内含一种水性缓冲液和一种疏水性“脂”,通常选用辛醇、橄榄油、庚烷等,以模拟细胞脂膜的疏水特性。将局麻药加入容器中,搅拌混合后溶液静置使脂相分离。两相分离后,分别测量水相和脂相的局麻药浓度,两相浓度比率为“分布系数”,也常被不恰当地简称为“脂溶性”。

2. 重要的是,上述方法确定的分配系数会因以下因素发生很大变化。

(1) 水相的 pH: 水相的 pH 决定带电荷(更疏水)与不带电荷(更亲水)的局麻药的百分比。通常水相 pH 为 7.4,其分布系数称为分配系数。常用局麻药碱基和一个明显高于药物解离常数的水相 pH 来测定分布系数,在此溶液中,全部的局麻药均不带电荷。

(2) 使用的脂类:应用不同的脂所测得的分布系数明显不同,不同溶剂所确定的分布系数无可比性。因此,不指出测定所采用的溶剂而提及一种药物的“脂溶性”是不完整的。

(3) 局麻药存在的形式(即碱或盐):只简单列出局麻药的“脂溶性”而没有介绍测定方法的图表毫无用处。表 1-1 所示局麻药的分配系数是由其氯化盐在辛醇和 pH 为 7.4 的缓冲液中测得的。

### (三) 蛋白结合率

局麻药与血浆蛋白的结合率为 5% ~ 95%(表 1-1)。通常,疏水性强的药物蛋白结合率更高。有时药物的一些特性被归因于药物的蛋白结合程度,但事实上是与其疏水性有关。血浆蛋白结合率是否与组织蛋白结合率有关尚不清楚。

1.  $\alpha_1$  酸性糖蛋白和白蛋白是与局麻药结合的主要血浆蛋白。药物与蛋白结合具有 pH 依赖性,酸中毒时结合力下降,因为在酸性环境中结合位点减少。

2. 未与血浆蛋白结合或“游离”的局麻药可以离开血浆,进入脑、心脏等器官。因此,引起全身毒性的是游离部分的局麻药。

血浆蛋白浓度低(如营养不良、肝硬化和肾病综合征)的患者局麻药全身中毒的风险比浓度正常的患者要高,而血浆蛋白浓度高(如一些癌症),一定程度上可以提供保护作用<sup>[1]</sup>。

## 四、钠通道与神经传导

### (一) 钠通道结构(图 1-2)

哺乳动物的钠通道是由 3 个亚基组成的跨膜蛋白,通过神经细胞膜形成电压敏感选择性钠通道。迄今为止,已经确定了 10 种由特定的人类基因编码结构各异的钠通道。钠通道在不同组织(如肌肉、心脏、中枢神经系统和外周神经系统)中可表现为不同亚型。可能有一些基因突变使其对局麻药的敏感性增高或降低(事实上,已有关于实验诱发突变的报道<sup>[2,3]</sup>),但目前尚未被临床证实。

### (二) 传导

静息状态下,神经细胞可维持一个跨膜的电化学梯度,因为  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶(腺苷三磷酸酶)每泵入轴浆 2 个钾离子,就泵出 3 个钠离子。因此,轴突内部相对为负极(-90 ~ -50mV),且钠离子的浓度低于外部(图 1-2)。当神经受到足够刺激,在神经膜上非常局限的区域内钠通道开放,从而允许钠离子沿电化学梯度进入轴突内部,使局部轴突膜去极化。如果去极化程度超出阈值(即跨膜电位充分减小),会诱导邻近膜的钠通道开放(即电压敏感),甚至依次使更广泛的膜区去极化,更远处的钠通道开放。如此,去极化沿轴突膜传播产生动作电位。

### (三) 复极化

几毫秒后,因时间依赖性的结构改变,失活门关闭,钠通道失活(图 1-2)。在失活状态下钠离子不能通过钠通道,即使受刺激也不能再开放(类似于心脏不应期)。静息膜电位起初通过细胞外钾离子运动,稍后由 ATP 酶介导的钠钾离子交换来恢复正常状态。当静息电位恢复,钠通道经历另外的构象改变,进入关闭(静息)状态。在此期间,钠通道不能传导钠离子,但足



够的刺激(如去极化、感觉传导、神经递质结合)可使通道开放。重要的是,局麻药的结合力随钠通道的状态而改变,在失活状态时最大,在静息(关闭)状态下最小。这些结合力的状态依赖性差异解释了“位相”或“频率依赖性”阻滞(见本章五、体外药效学特性)。同样,局麻药因其结合力的状态依赖性不同而有所差异,这解释了它们心血管毒性的不同(见第3章)。

#### (四) 局麻药结合

局麻药没有“受体”,而有“结合位点”。定向诱变研究显示,局麻药的结合位点位于钠通道内,靠近其细胞内开口(图1-2)<sup>[2]</sup>。局麻药通过阻止钠离子通过钠通道来阻断动作电位,这是由物理性阻断钠离子通过或阻止钠通道构象发生改变来实现的。

局麻药结合位点由与药物分子的疏水部分相互作用的疏水区和季铵相互作用的亲水区组成(图1-2)。这些位点发生氨基酸替换可使局麻药失效。

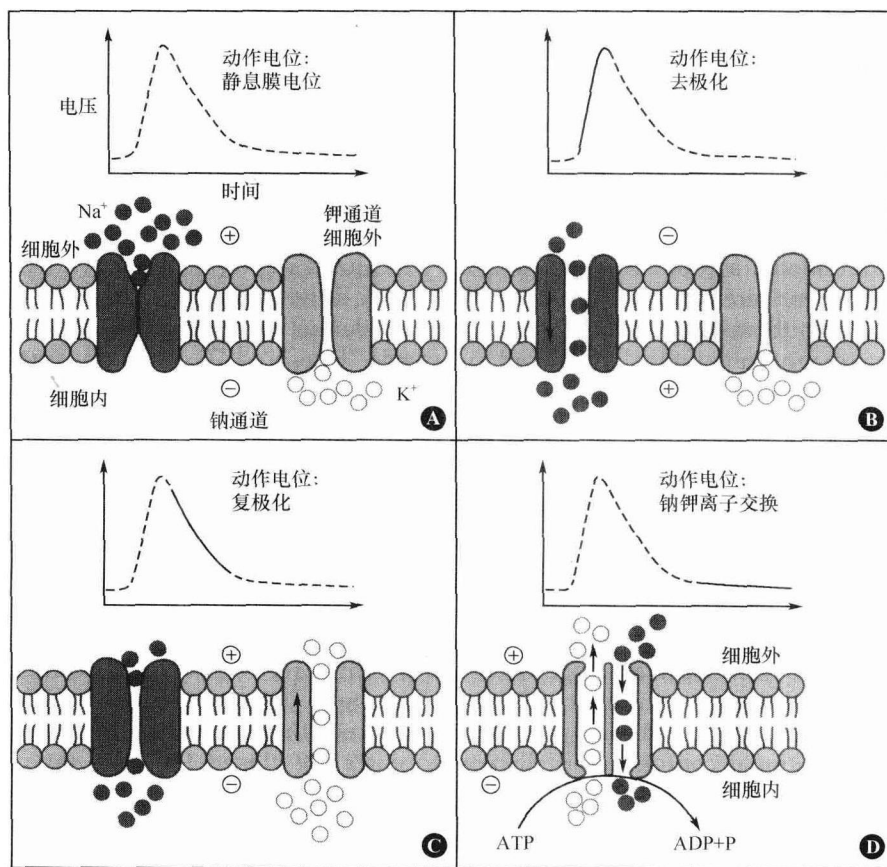


图1-2 神经去极化过程中钠、钾通道功能与离子运动

A. 静息状态时,钠通道关闭,细胞外间隙有相对过剩的钠离子(实心圈),细胞内间隙有相对过量的钾离子(空心圈)。因为每2个带电荷的钠、钾离子存在于细胞内间隙,就有3个带正电荷的钠离子在细胞外间隙,故细胞内间隙相对为负极(-90 ~ -50mV)。B. 充分刺激使电压门控钠通道构象由关闭转变为开放,钠离子顺电化学梯度流入神经细胞内部,发生去极化。C. 在动作电位达高峰时,钠通道构象自发转变为失活状态,以防止进一步的钠内流,便于再次受刺激时再开放。同时,电压门控钾通道开放,钾顺着其浓度梯度流出,使神经元细胞内部相对外部为负极(复极化)。D. 钠钾泵(钠钾ATP酶)每泵出3个钠离子,交换泵入细胞内2个钾离子,从而恢复静息膜电位,关闭钠通道。ADP: 二磷酸腺苷;ATP: 三磷酸腺苷;P: 磷酸盐

## （五）局麻药作用模式

巨型乌贼轴突的体外实验研究表明,永久带电荷的季铵局麻药应用于神经细胞外部时麻醉作用较弱,而当直接注入神经细胞质时作用增强。相反,不带电荷的叔铵局麻药应用于神经细胞内则不是很有效。这些观察得出叔铵局麻药的以下作用模式(图 1-3):

1. 局麻药必须穿过轴浆膜到达其结合位点。
2. 不带电荷的、疏水性更强的叔铵局麻药更易穿过轴突膜。
3. 带电荷的季铵形式的麻醉药阻断钠离子通道。
4. 针对这种模型有以下几种例外:

(1) 苯佐卡因虽然缺少一个铵基而永不带电荷,但仍可阻断钠通道。苯佐卡因可能有一个不同的结合位点,可以从浆膜直接到达该位点而不需通过轴浆(图 1-3)。

(2) 永久带电荷的季铵局麻药(如托尼卡因)在体内也可产生起效慢但作用持续时间长的钠通道阻断作用<sup>[4,5]</sup>。

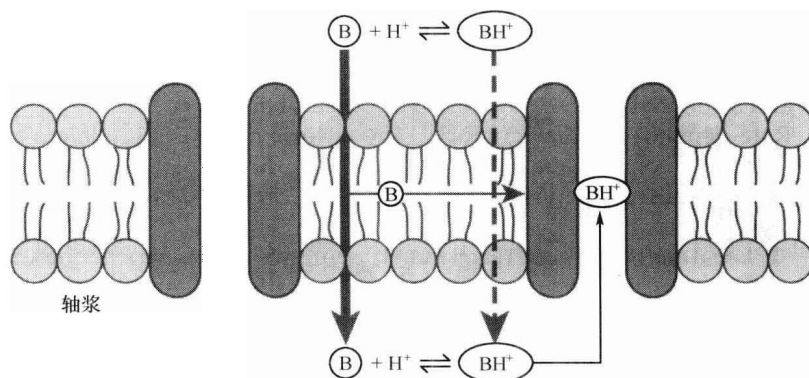


图 1-3 局麻药与钠通道相互作用模型

细胞外液中,局麻药分子处在一个中性的叔铵碱(B)和带正电荷的季铵(BH<sup>+</sup>)的平衡状态。不带电荷的叔铵形式的局麻药比带电荷的季铵形式更易通过细胞膜,但不带电荷的分子只在某种程度上有所通过。虽然神经细胞内的低 pH 会使药物比在细胞外液更倾向于季铵形式,但神经细胞内部中性的叔铵和带电荷的季铵间也同样存在平衡。只有季铵形式的局麻药分子能在钠通道内与局麻药位点结合,并且只能从神经细胞内部到达该位点。而不带电荷的局麻药(如苯佐卡因)可能在一单独位点与钠通道结合,并可从轴突膜内到达该位点。或者,不带电荷的局麻药通过改变轴突膜的特性而改变了钠通道和膜的相互作用,导致了钠通道功能的改变

## 五、体外药效学特性

### （一）效能

局麻药效能通常定义为产生神经阻滞所需的最低局麻药浓度。离体神经研究显示局麻药效能与其疏水性密切相关,体内研究显示其相关性亦存在,但弱于体外。此外,体外的最低阻滞浓度比体内所需浓度低一个数量级或更低,这是因为局麻药在体内有摄取、非特异性的组织结合及组织扩散屏障等因素影响(见第 2 章)。