

局麻药复合阿片类药物用于神经阻滞的研究进展*

代 维 综述,何开华[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科 400016)

关键词:阿片类药物; 局部麻醉药物; 神经阻滞

中图分类号:R614.4;R971+.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)13-2008-04

自从 1884 年 Willian Halsted 用可卡因行第 1 例外周神经阻滞以来,许多学者致力于神经阻滞技术和局部麻醉(局麻)药的研究。超声引导技术的快速发展使外周神经阻滞不仅作为外科手术麻醉的一种基础方式,也使其作为一种术后疼痛管理方式而更加受到学者们的重视。自从研究证实免疫细胞和外周神经元表面均存在阿片受体,局麻药复合阿片类药物用于神经阻滞已成为临床研究的热点,已被测试作为局麻药佐剂的阿片类药物包括丁丙诺啡、舒芬太尼、芬太尼、吗啡、地佐辛、哌替啶等。目前主要的研究对象包括丁丙诺啡、舒芬太尼、芬太尼。随着学者对局麻药复合阿片类药物用于神经阻滞的深入研究,神经阻滞效果将会更加显著。本文将从其作用机制、作用效果、最佳剂量及不良反应等进行综述。

1 常用的阿片类药物延长局麻药神经阻滞作用的机制

经典阿片受体主要包括 μ 阿片受体(MOR)、 δ 阿片受体(DOR)和 κ 阿片受体(KOR) 3 类, MOR、DOR、KOR 广泛分布于脑、脊髓、外周神经,外周阿片受体是指分布于外周组织的 MOR、DOR、KOR,外周阿片受体不仅分布于脊髓背根神经节、皮神经、肠、关节、肌腱、骨膜,还来源于炎症时活化的白细胞、巨噬细胞、树突细胞^[1]。阿片类药物延长局麻药神经阻滞作用的具体机制目前仍不是很清楚,一般认为可能的机制:(1)直接与外周神经的阿片受体结合^[2];(2)通过外周神经膜后被阿片结合蛋白转运,包括至脊髓背角与阿片受体结合和神经末梢炎症部位与阿片受体结合调节炎症反应^[1];(3)经外周血管进入血液循环作用于中枢阿片受体。此外 ANDREAS 等已发现丁丙诺啡、舒芬太尼及芬太尼有类似于局麻药阻滞神经元的电压门控钠离子的作用,丁丙诺啡阻断钠离子通道的效能大于舒芬太尼,而舒芬太尼阻断钠离子通道的效能与芬太尼相等,这与它们的脂溶性有很好的相

关性(脂溶性从高到低:丁丙诺啡>舒芬太尼>芬太尼),且丁丙诺啡具有潜在的局麻药的特性,丁丙诺啡对钠离子通道的阻滞作用强于利多卡因和布比卡因^[3]。阿片类药物的镇痛持续时间和其与 μ 阿片受体的结合能力有关。丁丙诺啡是一种高脂溶性的阿片受体部分激动剂,是 μ 、 δ 、孤啡肽阿片受体激动剂和 κ 阿片受体拮抗剂;舒芬太尼是一种镇痛作用很强且具有特异性的 μ 阿片受体激动剂,对 μ 受体的亲和力是芬太尼的 7~10 倍;LEFFLER 等^[3]发现丁丙诺啡也能阻 C 纤维末梢中的电感应动作电位,这些特性决定了丁丙诺啡是一种良好的佐剂。并且目前的研究结果显示在全部被测试作为局麻药佐剂的阿片类药物中,丁丙诺啡的作用是最强的。此外,有研究表明丁丙诺啡具有抗痛觉过敏的能力,TAKAHASHI 等^[4]认为之所以丁丙诺啡具有抗痛觉过敏的作用是源于激动孤啡肽受体和 μ 阿片类受体,但还没有研究表明舒芬太尼、芬太尼具有抗痛觉过敏的效能。

2 局麻药复合阿片类药物的作用效果及最佳剂量

实施神经阻滞使用局麻药复合佐剂不仅可能会提高起效速度、安全性和(或)镇痛持续时间,而且可以降低局麻药血药浓度从而使局麻药潜在的全身毒性最小化。20 世纪 80 年代,外周阿片受体被学者发现^[2],从此临床上开始了关于局麻药复合阿片类药物应用于外周神经阻滞的广泛研究。但目前对于局麻药复合丁丙诺啡、舒芬太尼、芬太尼的效果结论不一。

2.1 局麻药复合丁丙诺啡 大量研究一致显示,丁丙诺啡是一种有效的局麻药佐剂,可显著增强周围神经阻滞持续效果。2010 年 CANDIDO 等^[5]发现 0.45 mL/kg 的 0.5% 盐酸布比卡因和 1:200 000 盐酸肾上腺素混合剂添加 0.3 mg 丁丙诺啡用于坐骨神经阻滞可以延长第 1 次使用阿片类药物止痛时间 6 h。2012 年 BEHR 等^[6]发现 29.5 mL 0.5% 左旋布比卡因复合 0.15 mg 丁丙诺啡使第 1 次使用镇痛药物时

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(财[2011]170号)。

[△] 通信作者,E-mail:13908396469@163.com。

间延长了约 1 倍。2014 年 ALEMANN 等^[7]证实 0.4 mL/kg 的 0.75% 布比卡因复合 0.15 mg 丁丙诺啡可以延长臂丛神经阻滞镇痛时间 17.8 h。2016 年 KRISHNAN 等^[8]证实将 25 mL 0.25% 布比卡因复合 0.20 mg 丙丁诺啡行收肌管阻滞,全膝关节置换术后阿片类药物用量可以减少 30%,而且阿片类药物相关不良反应没有显著地增加。但是 2016 年 BUVANENDRAN 等^[9]认为布比卡因复合可乐定-丁丙诺啡-地塞米松(BPV-CBD)对大鼠的坐骨神经阻滞效果明显优于单用布比卡因,布比卡因复合可乐定产生的运动、感觉神经阻滞时间比单用布比卡因的阻滞时间长,而相比单用布比卡因,布比卡因复合地塞米松或丁丙诺啡没有延长神经阻滞时间。因此他们认为只有可乐定是有效的。绝大多数临床研究结果显示局麻药复合 0.15~0.30 mg 丁丙诺啡可以显著地延长外周神经阻滞的持续时间,防止过敏。因为实施神经阻滞麻醉时运用了不同方法、技术,使用了不同的局麻药,并且不同类型的手术导致不同程度的疼痛,所以很难去评价不同剂量丁丙诺啡的效果。未来可以进行丁丙诺啡最佳复合剂量的相关研究。

2.2 局麻药复合舒芬太尼 也有学者进行了对局麻药复合舒芬太尼用于神经阻滞的研究。2013 年张大志等^[10]发现 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的舒芬太尼复合 0.4% 罗哌卡因用于腰丛-坐骨神经阻滞,感觉阻滞时间平均由 8 h 延长到 15 h 左右,运动阻滞时间平均由 6 h 延长到 10 h 左右,感觉、运动阻滞时间为对照组的 2 倍左右,术后 48 h 舒芬太尼用量、镇痛泵按压次数明显减少,但实验组和对照组腰丛-坐骨神经感觉阻滞时间和运动阻滞起效时间组间差异无统计学意义($P>0.05$)。2015 年董金春等^[11]证实 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼复合 1% 盐酸利多卡因和 0.447% 甲磺酸罗哌卡因用于臂丛神经,感觉及运动阻滞的起效时间明显较对照组缩短,运动阻滞持续时间平均由 7.3 h 延长到 8.1 h,未观察到相关的不良反应。之前一些研究证实长期阿片滥用者的感觉阻滞时间比非滥用者短很多,然而 2015 年 AZIMARAGHI 等^[12]发现超声引导下臂丛阻滞,局麻药复合 10 μg 舒芬太尼使长期阿片滥用者感觉阻滞时间平均由 598.6 min 增加到 651.8 min,运动阻滞时间平均由 569.3 min 增加到 609.2 min;非阿片滥用者感觉阻滞时间平均由 537 min 延长至 577.1 min,运动阻滞时间平均由 479 min 延长至 513.8 min,因此他们认为舒芬太尼明显延长了长期阿片滥用者和非阿片滥用者的感觉和运动阻滞时间,而感觉和运动阻滞起效时间没有差别。近几年来,国内、国外关于局麻药复合舒芬太尼用于神经阻滞的研究相对较少,缺乏循证医学证据证实舒芬太尼的作用

效果,且进一步研究舒芬太尼的最佳复合剂量是有必要的。

2.3 局麻药复合芬太尼 20 世纪 80 年代末已经开始对神经阻滞使用局麻药复合芬太尼的研究,迄今为止已有较多这方面的研究结果。2010 年 MOHARRI 等发现 1.5% 利多卡因里添加 75 μg 芬太尼使感觉、运动阻滞的起效时间 [(186.54 \pm 62.71)、(260.61 \pm 119.91) s] 比对照组 [(289.51 \pm 81.22)、(367.08 \pm 162.43) s] 短,而且不增加不良发应。2012 年 BHUVANESWARI 等^[13]发现将 0.25% 布比卡因和肾上腺素复合 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼用于椎旁神经阻滞可延长镇痛时间 18 h。目前为止,虽然众多学者的研究表明布比卡因/利多卡因复合芬太尼对于延长神经阻滞是有效的,可以增强其阻滞效果,但较多的其他研究并没有显示外周神经阻滞麻醉使用局麻药复合佐剂芬太尼可以延长外周神经阻滞时间。比如 2016 年 HEO 等^[14]发现额外添加芬太尼并不能增强接受全膝关节置换术患者使用股神经阻滞镇痛的效果,而且也有研究发现这样容易引起恶心、呕吐、瘙痒。因此目前对于芬太尼的有效性存在着很大的争议,不推荐外周神经阻滞常规使用芬太尼。

3 全身不良反应及神经毒性

3.1 全身不良反应 阿片类药物的不良反应主要由外周阿片受体引起,主要是 μ_2 受体的激动。从外周使用阿片类药物以来,许多研究表明外周使用阿片类药物较少发生不良反应,但许多临床试验报道外周使用阿片类药物会发生全身用药的代表性不良反应,包括瘙痒、恶心、呕吐^[15]。有些研究表明丁丙诺啡复合局麻药行神经阻滞最常见的不良反应是恶心、呕吐,但相比之下静脉给予丁丙诺啡导致的恶心更严重、频繁^[16]。而且有文献表明 0.2 mg 丁丙诺啡与 0.3 mg 丁丙诺啡相比,0.2 mg 丁丙诺啡导致的恶心、呕吐发生率较低^[17]。此外,一些实验还发现当芬太尼加入到外周神经阻滞时,镇静、心动过缓、高二氧化碳血症发生率有小幅上升^[16]。外周阿片受体拮抗剂的使用可特异性地减弱阿片类药物不良反应,外周阿片受体拮抗剂甲基纳曲酮的使用可以使阿片类药物相关的瘙痒及烦躁发生率降低^[18]。

3.2 神经毒性 外周神经阻滞使用佐剂必须关注其神经毒性,目前已有学者进行了一些相关研究。SABBE 等^[19]发现狗鞘内注射舒芬太尼、芬太尼和吗啡经过 28 d 的暴露没有神经毒性的组织学迹象。然而,一些体外研究显示阿片类药物有神经毒性的迹象。尽管舒芬太尼与吗啡并没有促进利多卡因诱导的人神经母细胞死亡,但吗啡增加利多卡因导致的大鼠星形胶质细胞的凋亡,而舒芬太尼并没有^[13]。丁丙

诺啡一直被认为是一种有效的外周神经阻滞佐剂,临床上没有报道它的神经毒性,但是值得注意的是一些研究表明分离的小鼠初级感觉神经元暴露在高浓度的丁丙诺啡 24 h 会导致细胞死亡^[20]。JOSHUA 等^[21]证实局麻药分别复合佐剂可乐定、丁丙诺啡、地塞米松不会改变局麻药的神经毒性,但复合可乐定-丁丙诺啡-地塞米松(无麻药)不产生在体外或体内的神经毒性。

目前关于阿片类药物的神经毒性研究较少,所以进一步的大量动物研究和后续的人体试验仍然是必须的,包括单独的临床使用浓度的阿片类药物和其复合局麻药的神经毒性研究。

4 总结和展望

目前关于局麻药复合阿片类药物的效果结论不一。全部发表的文献显示,丁丙诺啡是所有阿片类药物中效能最高的一种佐剂,绝大多数研究显示复合丁丙诺啡是延长镇痛时间,需要关注其术后恶心、呕吐的发生,采取多模式预防恶心。近几年的研究表明舒芬太尼复合局麻药可以增加神经阻滞效果,但是否可以缩短感觉及运动阻滞起效时间还需进一步研究。对于局麻药复合芬太尼的有效性存在着很大的争议,目前学者不推荐局麻药常规复合芬太尼用于外周神经阻滞。

最近的动物安全和临床观察研究提出了“多模式外周神经镇痛(MMPNA)”的概念,通过同时使用多种具有不同作用机制的药物提供外周神经镇痛,从而避免使用单个药物导致的潜在的高毒性反应。现已有研究证实局麻药复合可乐定、丁丙诺啡、地塞米松效果优于局麻药复合单一佐剂,且不产生毒性反应。随着 ERAS 积极开展,术后运动功能的快速恢复也成为学者们关注的重点,添加佐剂降低局麻药浓度,从而可以最大程度缩短运动神经阻滞的时间;也有学者提出咪达唑仑替代布比卡因复合可以实现保留运动的镇痛阻滞。阿片类药物复合局麻药仍存在争议和不明之处,故还需进一步研究,目前需明确阿片类药物在神经阻滞中的作用和作用机制,可采用先进的研究方法,如受体显像。另外需着重关注阿片类药物的神经毒性作用,进行体内体外毒性研究。此外,需注意局麻药复合阿片类药物用于神经阻滞属于超说明书用药,存在临床风险和法律风险,临床上使用需谨慎。

参考文献

[1] SEHGAL N, SMITH H S, MANCHIKANTI L. Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control[J]. *Pain Physician*, 2011, 14(3):249-258.

[2] RUSSELL N J, SCHAIBLE H G, SCHMIDT R F. Opiates inhibit the discharges of fine afferent units from inflamed knee joint of the cat[J]. *Neurosci Lett*, 1987, 76(1):107-112.

[3] LEFFLER A, FRANK G, KISTNER K, et al. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the partial μ -opioid receptor agonist buprenorphine[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(6):1335-1346.

[4] TAKAHASHI T, OKUBO K, KOJIMA S, et al. Antihyperalgesic effect of buprenorphine involves nociceptin/orphanin FQ peptide-receptor activation in rats with spinal nerve injury-induced neuropathy[J]. *J Pharmacol Sci*, 2013, 122(1):51-54.

[5] CANDIDO K D, HENNES J, GONZALEZ S, et al. Buprenorphine enhances and prolongs the postoperative analgesic effect of bupivacaine in patients receiving infragluteral sciatic nerve block[J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(6):1419-1426.

[6] BEHR A, FREO U, ORI C, et al. Buprenorphine added to levobupivacaine enhances postoperative analgesia of middle interscalene brachial plexus block[J]. *J Anesth*, 2012, 26(5):746-751.

[7] ALEMANN F, WESTERMANN B, BETTONI A, et al. Buprenorphine versus tramadol as perineural adjuvants for postoperative analgesia in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair under middle interscalene block: a retrospective study[J]. *Minerva Anestesiol*, 2014, 80(11):1198-1204.

[8] KRISHNAN S H, GILBERT L A, GHODDOUSSI F A, et al. Addition of buprenorphine to local anesthetic in adductor canal blocks after total knee arthroplasty improves postoperative pain relief: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 33(4):432-437.

[9] BUVANENDRAN A, KROIN J S, LI J, et al. Relative contribution of adjuvants to local anesthetic for prolonging the duration of peripheral nerve blocks in rats[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2016, 41(5):589-592.

[10] 张大志, 刘永盛, 周海滨, 等. 舒芬太尼对罗哌卡因神经阻滞作用的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(3):1022-1024.

[11] 董金春, 王胜斌, 居霞, 等. 不同阿片类药物复合局麻药用于肌间沟臂丛神经阻滞的临床观察[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(4):395-396.

[12] AZIMARAGHI O, MOJTABA S M, KHAZAEI N, et al. The effect of adding sufentanil to 0.5% hyperbaric bupivacaine on duration of brachial plexus blockade in chronic opioid abusers: a randomized clinical trial[J]. *Anesth Pain Med*, 2015, 5(3):1-6.

[13] BHUVANESWARI V, WIG J, MATHEW P J, et al. Post-operative pain and analgesic requirements after pa-

ravertebral block for mastectomy; A randomized controlled trial of different concentrations of bupivacaine and fentanyl[J]. Indian J Anaesth, 2012, 56(1):34-39.

[14] HEO B H, LEE H J, LEE H G, et al. Femoral nerve block for patient undergoing total knee arthroplasty: Prospective, randomized, double-blinded study evaluating analgesic effect of perineural fentanyl additive to local anesthetics[J]. Medicine, 2016, 95(36):1-5.

[15] KIRKSEY M A, HASKINS S C, CHENG J, et al. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia; a systematic qualitative review[J]. PLoS One, 2015, 10(9):1-23.

[16] WERDEHAUSEN R, BRAUN S, HERMANN S H, et al. The influence of adjuvants used in regional anesthesia on lidocaine-induced neurotoxicity in vitro[J]. Reg Anesth Pain Med, 2011, 36(5):436-443.

[17] WHITING D J, WILLIAMS B A, OREBAUGH S L, et al. Case report: postoperative analgesia and preserved motor function with clonidine and buprenorphine via a sciatic perineural catheter[J]. J Clin Anesth, 2009, 21(4):297-299.

[18] LEPPERT W. The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2012, 16(2):125-131.

[19] SABBE M B, GRAFE M R, MJANGER E, et al. Spinal delivery of sufentanil, alfentanil, and morphine in dogs. Physiologic and toxicologic investigations[J]. Anesthesiology, 1994, 81(4):899-920.

[20] WILLIAMS B A, HOUGH K A, TSUI B Y, et al. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine[J]. Reg Anesth Pain Med, 2011, 36(3):225-230.

[21] JOSHUA B, NICHOLAS J, MICHAEL L, et al. Neurotoxicity questions regarding common peripheral nerve block adjuvants in combination with local anesthetics[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2015, 28(5):598-604.

(收稿日期:2018-02-16 修回日期:2018-05-04)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.13.046

脑膜炎奈瑟菌的检测技术及检测进展

廖春艳 综述,李志峰,段 刚[△]审校

(重庆市疾病预防控制中心 400042)

关键词:流行性脑脊髓膜炎; 脑膜炎奈瑟菌; 实验室技术

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)13-2011-04

流行性脑脊髓膜炎(简称流脑)是由脑膜炎奈瑟菌(Nm)通过呼吸道传播引起的化脓性脑膜炎,为急性呼吸道传染病,常在冬春季引起发病与流行。脑膜炎发病迅速,病死率超过 20%,且后遗症严重^[1]。我国 90%以上的患者是由 A 群 Nm 引起。Nm 是只存在于人体的需氧双球菌,其外膜含脂多糖成分,致病性 Nm 的外膜外有荚膜多糖。Nm 有多基因差异。根据 Nm 荚膜多糖的不同,分为 12 个血清群:A、B、C、H、I、K、L、X、Y、Z、29E、W135 和不能分群菌株。Nm 的病原学检测包括细菌培养、革兰染色、生化鉴定、血清学分群、乳胶凝集反应直接检测抗原等。脑脊液革兰染色仍是快速检测 Nm 的重要方法之一,患者淤点(斑)、脑脊液涂片检测时在中性粒细胞内见到革兰阴性肾形双球菌或脑脊液、血液培养 Nm 阳性或脑脊液、血液 Nm 特异性核酸片段检测阳性都可作为流脑的确诊依据。病原学检测是检验 Nm 的传统方法,但因 Nm 对冷、热、干燥和化学消毒剂的高度敏感

性和对外环境的弱抵抗力,以及临床标本的采集、运送、培养、接种方式、培养基质量、检测人员的经验等都可能影响检验结果的准确性。PCR 分子学诊断的优点是可测出菌群特异性 Nm DNA,不要求阳性结果中存在活的病原体,且结果可在 2 h 内获得^[2]。目前,高敏感性、高特异性、操作简便的分子生物学检验技术已广泛应用于 Nm 感染的检验诊断。本文就 Nm 的检测技术及检测进展作初步综述。

1 Nm 的病原学检测技术

病原学检测是最早应用于细菌检测的方法。分离出 Nm 是诊断流脑的“金标准”,其鉴定方法包括革兰染色、氧化酶试验、生化鉴定、血清学分群等。基于获得的阳性菌株,可进行进一步的研究,比如体外药物敏感试验就必须首先分离到阳性菌株。李马超等^[3]就曾对其实验室 2005—2006 年分离的 49 株 Nm 菌株(16 株 A 群、33 株 C 群)进行体外抗菌药物敏感性检测,结果表明,16 株 A 群 Nm 菌株对复方磺胺甲

[△] 通信作者, E-mail:miker197610@126.com。