

静脉输注利多卡因对围术期神经认知障碍的影响

李秀秀¹ 王英²

1 华北理工大学 2 唐山工人医院麻醉科

DOI:10.12238/bmtr.v3i1.3952

[摘要] 随着外科手术和麻醉技术快速发展,术后加速康复外科(enhanced recovery after surgery,ERAS)理念不断推进,围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders,PND)日益受到麻醉医生及临床医生的关注。随着对预防PND的合理预防措施的逐步探索,大量资料证实其利多卡因对PND具有保护作用。因此,文章从利多卡因对PND的保护作用进行综述,以助于一定提供依据。

[关键词] 利多卡因; 围术期神经认知障碍; 利多卡因减轻线粒体损伤

中图分类号: R3 文献标识码: A

Effect of intravenous infusion of lidocaine on perioperative neurocognitive impairment

Xiuxiu Li¹, Ying Wang²

1 North China University of Technology 2 Department of Anesthesiology, Tangshan workers' Hospital

[Abstract] With the rapid development of surgical and anesthesia techniques and the concept of accelerated rehabilitation surgery (enhanced recovery after surgery,ERAS), perioperative neurocognitive impairment (perioperative neurocognitive disorders,PND) is increasingly attracting attention from anesthetists and clinicians.With the gradual exploration of rational preventive measures against PND, large amounts of data confirm that its lidocaine is protective against PND.Therefore, the article reviews the protective effect of PND from lidocaine to help provide some basis.

[Key ords] lidocaine;perioperative neurocognitive impairment;lidocaine reduces mitochondrial damage

引言

随着对利多卡因研究的逐步深入,大量资料证实其对围术期神经认知功能有一定的保护作用。但不同研究者对其作用机制依然存在不同的看法,文章从利多卡因减轻线粒体功能紊乱、对抗炎症反应、减少兴奋性氨基酸释放等机制对其围术期神经认知保护作用进行综述,为利多卡因能够减轻围术期神经认知障碍提供理论依据。

1 围术期神经认知障碍

2018年,由多学科专家组推荐用“围术期神经认知障碍”这一术语命名与麻醉和手术相关的认知功能改变^[1]。与手术和麻醉相关的神经认知改变主要包括术后谵妄(postoperative delirium,POD)和术后认知功能障碍(postoperative

cognitive dysfunction,POCD)。POD是指患者在经历外科手术后出现的一种急性认知功能障碍,其主要临床表现包括急性发病和病情波动性变化、注意力不集中、思维紊乱和意识水平改变^[2],常发生于麻醉苏醒即可到术后第五天^[3]。POCD是指患者经历手术后出现的中枢神经系统(CNS)并发症,主要表现为不同程度的精神错乱、焦虑、人格的改变、记忆受损、定向力障碍以及社会活动能力等的减退^[4],主要发生在术后1月到术后12月。这两者存在一定的重叠,但是在发生时间和临床表现上仍然存在差异^[5]。PND的发生降低了患者的生活质量,延长了住院时间,增加住院费用,而且与长期认知障碍等并发症相关,给家庭和社会带来沉重负担^[6]。PND是老年人手术后的

常见并发症,发病机制尚未完全明确,外科手术及麻醉为其发生的重要因素,可能与线粒体功能紊乱、炎症反应、兴奋性氨基酸释放、神经递质失衡等有关^[7-8]。

2 利多卡因与围术期神经认知障碍

利多卡因(Lidocaine)是经FDA批准可以静脉输注的是一种中时效酰胺类局麻药,静脉应用时可以透过血脑屏障(BBB)。利多卡因具有镇痛、抗心律失常、减少麻醉药用量^[9]等作用。近年来关于围术期静脉输注利多卡因(intravenous lidocaine,IVLI)对患者围术期神经认知障碍的报道不断增多,研究发现IVLI具有脑保护作用,对患者的术后认知、预后恢复及生活质量起到积极的作用。术中IVLI可减少冠状动脉旁路手术、脊柱

手术、胸前镜肺叶切除等术后早期认知功能障碍的发生^[10-11],可能与减轻线粒体损伤、抗炎、减少兴奋性氨基酸的释放及对突触的保护相关。

2.1 利多卡因减轻线粒体损伤

线粒体作为细胞的一个重要细胞器,它是不断地移动、融合和分裂的。线粒体动力学包括线粒体生物发生、选择性降解(包括噬细胞体)、线粒体融合和裂变活动,以及细胞内转运。线粒体在调节细胞功能和决定细胞存活与否方面有重要的意义^[12]。中枢神经元生存和兴奋性所需的足够的能量供应主要来源于线粒体^[13],海马和前额叶皮层线粒体膜电位(MMP)和三磷酸腺苷(ATP)水平是反应线粒体能量代谢的重要指标,MMP的稳定性是产生ATP的重要条件。有研究表明,手术和麻醉导致线粒体形态改变和功能障碍^[14],降低了老年小鼠海马和前额叶皮层的MMP和ATP水平^[15]。线粒体融合和裂变过程之间的动态平衡对于调节线粒体功能至关重要。过度的线粒体裂变可能伴随氧化应激反应被异常激活,促进活性氧(ROS)的产生和氧化损伤^[16]。超氧化物歧化酶(SOD)为抗氧化应激的标记物,它可以清除过量的ROS,在维持细胞氧化还原稳态中发挥关键作用。手术和麻醉会干扰线粒体分裂/融合动力学稳定,有研究发现,发生POD的小鼠线粒体内的氧化应激反应升高,术后抗氧化应激能力受损,ROS水平显著上升,而超氧化物歧化酶SOD含量下降^[17]。这些研究表明,麻醉和手术可导致线粒体功能障碍,从而引起能量缺乏和过度激活的氧化应激,是POD发生的重要机制。

有实验表明,IVLI能够减轻异氟醚诱导的人脑神经胶质瘤细胞(H4)和大鼠海马线粒体结构损伤^[18],从而减轻老年大鼠认知障碍^[19]。在缺氧早期,利多卡因能通过抑制电压门控性Na⁺通道,减少Na⁺内流,降低细胞内Na⁺浓度,降低Na⁺-K⁺-ATP酶的活性,降低线粒体内能量物质有氧代谢速率,减轻缺氧期间三

磷酸腺苷(ATP)消耗,减慢乳酸升高速度,从而减少细胞内乳酸的堆积,提高神经元细胞对缺氧的耐受力^[20]。还有研究发现,利多卡因能够减轻胃肠道肿瘤患者术后ROS上升的幅度及神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 β 蛋白(S-100 β)升高的程度。这些研究都表明IVLI可以通过促进线粒体的功能稳定,减轻患者术后的脑细胞损伤。

2.2 利多卡因能抗神经炎症反应

小胶质细胞是CNS的天然免疫细胞,具有免疫监视作用,其功能损伤可能导致CNS的疾病。正常情况下的胶质细胞处于未激活状态,小胶质细胞在感染、炎症或BBB受损等神经病理条件下被激活^[21],并参与大脑中的宿主防御和炎症反应^[22]。小胶质细胞一旦被激活可转化为M1和M2两种活化表型,M1表型主要分泌促炎症因子:白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α);M2表型主要分泌抗炎因子:白细胞介素-10(IL-10)。

手术创伤激活外周免疫系统,诱发机体炎症反应,导致炎症因子IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 等释放增加^[23]。过多的促炎介质能够通过以下几种方式在CNS发挥作用^[24]:细胞因子可以通过相对可渗透的脑室周围区域或主动转运方穿过BBB;细胞因子也可以与BBB内皮细胞上的受体结合,从而导致CNS中炎症因子分泌;此外,当受到外周免疫因子的刺激,迷走神经可以快速激活中枢炎症通路。所有这些途径共同导致CNS中小胶质细胞的向M1表型转化增加,进而释放炎症因子,导致CNS内IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 等含量增加,从而引起tau蛋白过度磷酸化,释放神经毒性物质,进而改变神经递质及突触可塑性,尤其是存在于海马区的IL-1和其他炎症介质水平过高可导致学习和记忆受损^[25]。已有研究表明促炎细胞因子可以抑制海马细胞中长时间增强作用(long term

potentiation, LTP, 一种学习和记忆的电生理形式)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF一种有助于调节学习和记忆的生长因子)的表达^[26-27]。研究表明,抑制小胶质细胞炎症介质的释放可以减轻阿尔茨海默病、帕金森病、动脉粥样硬化和多发性的严重程度硬化^[28]。因此,通过抑制小胶质细胞激活的抗炎治疗为减轻神经炎症疾病的进展提供了一种潜在的有效治疗方法。

有研究表明,静脉输注利多卡因具有抗炎作用,可以减少促炎症介质和兴奋性氨基酸的释放,进而对脑细胞和神经元起到保护作用^[29]。利多卡因体内研究还被证明可以调节炎症级联,并提供保护免受缺血再灌注损伤和脓毒症腹膜炎。利多卡因治疗的抗炎作用可能是由于抑制某些信号通路所致,有报道称利多卡因的保护作用与激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)磷酸化和下游核因子B(NF- κ B)信号有关^[30]。Chen等人发现IVLI能够减少老年患者脊柱手术后POCD发生及减轻炎症因子增加^[31]。

2.3 利多卡因减少兴奋性氨基酸的释放

兴奋毒性是由兴奋性氨基酸(EAA)的过量释放引起的,谷氨酸是CNS中的主要兴奋性神经递质。在正常条件下,谷氨酸激活离子性和代谢性谷氨酸受体,以调节几种脑功能,包括认知,学习和记忆^[32]。N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA受体)是谷氨酸门控性离子通道之一,在CNS的突触形成、突触可塑性调节以及学习记忆等发挥关键作用^[33]。然而,谷氨酸受体的过度激活可以引发一系列导致神经元变性和最终死亡的事件。因此,抑制谷氨酸诱导的兴奋性毒性可能是神经保护的主要机制。手术和麻醉是诱导谷氨酸释放的重要因素,而且七氟醚麻醉可以导致NMDA受体功能代偿性上调,当七氟醚洗脱后,上调的NMDA受体对谷氨酸的敏感性增加,增加细胞膜对钙

离子的通透性,使细胞内钙离子浓度大量增加,导致线粒体膜电位丧失,最终引起细胞功能异常或死亡^[34]。

对利多卡因的研究发现,利多卡因不仅能够直接抑制大脑皮层神经末梢突触小体的谷氨酸释放^[35],还可能通过抑制NMDA介导的钙电流,降低缺氧神经元NMDA受体对谷氨酸的敏感性,从而减轻谷氨酸兴奋性神经毒性作用。在细胞水平上研究表明,谷氨酸过度释放能够使海马区小胶质细胞数目显著增加,而预先静脉给予利多卡因能够减少谷氨酸的这种作用,从而起到脑保护的作用^[36]。

3 小结

围术期神经认知障碍是多种因素共同作用的结果,各系统及因子之间是互相关联和影响的。IVLI对围术期神经认知障碍的保护作用机制虽不能完全明确,但已有大量的动物实验和临床试验证明利多卡因可能通过保护线粒体功能,抗炎及减少兴奋性氨基酸对神经元的毒性作用起到脑保护作用。综上所述,利多卡因对预防围术期神经认知功能作用有深远的价值,具有良好的应用前景,因此值得我们进一步深入研究,更广泛地开拓利多卡因的应用领域。

[参考文献]

[1]Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al.Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery—2018. *Anesthesiology*, 2018, 129 (5):872–879.

[2]Inouye SK, Westendorp RG.Delirium in elderly people.[J].*Lancet*.2014,383 (9920):911–922.

[3]Aldecoa C,Bettelli G,Bilotta F. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus based guideline on postoperative delirium.[J].*Eur J Anaesthesiol*,2017,34:192–214.

[4]Rasmussen LS.Postoperative cognitive dysfunction:incidence and prevention.*Best Pract Res Clin Anaesthesiol*,

2006,20(2):315–330.

[5]Hogue CW, Grafman J.Aligning nomenclature for cognitive changes associated with anaesthesia and surgery with broader diagnostic classifications of non-surgical populations:a needed first step.*Br J Anaesth*, 2018, 121(5): 991–993.

[6]Koster S,Hensens AG.The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery.[J].*Ann Thorac Surg*.2009,87(5): 1469–1474.

[7]Vlissides P,Xie Z.Neurotoxicity of general anesthetics:an update[J].*Curr Pharm Des*,2012,18(38):6232–6240.

[8]Jevtovic-Todorovic V; General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know?[J].*Anesthesiol Clin*: 439–51.

[9]Andjelkovi L, Novak-Jankovi V. Influence of dexmedetomidine and lidocaine on perioperative opioid consumption in laparoscopic intestine resection: a randomized controlled clinical trial.[J].*J Int Med Res*.2018,46(12):5143–5154.

[10]Dongxin Wang. The Effect of Lidocaine on Early Postoperative Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 2002, 95(5):1134–1141.

[11]王萍.静注利多卡因对老年胸腔镜肺叶切除患者术后谵妄的影响[J].*实用医学杂志*,2015,31(16):2740–2742.

[12]O'Toole JF, Patel HV, Naples CJ, et al.Decreased cytochrome c mediates an age-related decline of oxidative phosphorylation in rat kidney mitochondria.[J].*Biochem J*:105–12.

[13]Golpich M, Amini E, Hemmati F, et al.Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β) signaling: Implications for

Parkinson's disease.[J].*Pharmacol Res*. 2015,97(0):16–26.

[14]Sanchez V,Feinstein SD.General Anesthesia Causes Long-term Impairment of Mitochondrial Morphogenesis and Synaptic Transmission in Developing Rat Brain.[J].*Anesthesiology*.2011,115(5):992–1002.

[15]Lu Y,Chen L,Ye J, et al.Surgery/Anesthesia disturbs mitochondrial fission/fusion dynamics in the brain of aged mice with postoperative delirium.[J].*Aging (Albany NY)*.2020,12(1):844–865.

[16]Flippo KH, Strack S. Mitochondrial dynamics in neuronal injury, development and plasticity.[J].*J Cell Sci*. 2017,130(4):671–681.

[17]Zhang J,Gao J,Guo G,et al.Anesthesia and surgery induce delirium-like behavior in susceptible mice: the role of oxidative stress.[J].*Am J Transl Res*.2018,10(8):2435–2444.

[18]Lin D, Cao L, Wang Z, Li J, Washington JM, Zuo Z (2012) Lidocaine attenuates cognitive impairment after isoflurane anesthesia in old rats. *Behav Brain Res* 228:319–327.

[19]Li J,Zhu X,Yang S,et al.Lidocaine Attenuates Cognitive Impairment After Isoflurane Anesthesia by Reducing Mitochondrial Damage.[J].*Neurochem Res*. 2019,44(7):1703–1714.

[20]叶治,郭曲练.利多卡因的脑保护机制[J].*国际病理科学与临床杂志*,2007,(05):448–452.

[21]Streit WJ. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS.[J].*Glia*.2002,40(2):133–139.

[22]Kaur G..Microglia and central nervous system immunity.[J].*Neurosurg Clin N Am*.2010,21(1):43–51.

[23]Terrando N, Eriksson LI, Ryu J et al: Resolving postoperative

neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*, 2011;70: 986–995.

[24]Dilger RN, Johnson RW. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system.[J].*J Leukoc Biol*.2008,84(4):932–939.

[25]Subramanian S,Terrando,N.Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders[J].*Anesthesia & Analgesia*,2019,128(4):781–788.

[26]Chapman TR, Barrientos RM, Ahrensden JT, Maier SF, Patterson SL: Synaptic based cognitive vulnerability with aging: peripheral immune challenge and aging interact to disrupt theta-burst late-phase long-term potentiation in hippocampal area CA1. *J Neurosci* 2010,30:7598–7603.

[27]Cortese GP, Barrientos RM, Maier SF, Patterson SL: Aging and a peripheral immune challenge interact to reduce mature brain-derived neurotrophic factor and activation of TrkB, PLCgamma1, and ERK in hippocampal synaptoneuroosomes. *J Neurosci* 2011, 31:4274–4279.

[28]Glass CK, Saijo K, Winner B, et al.Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration.[J].*Cell*.2010,140(6):918–934.

[29]Tan H, Cao J, Zhang J, et al. Critical role of inflammatory cytokines in impairing biochemical processes for learning and memory after surgery in rats.[J].*J Neuroinflammation*.2014, 11(11):93.

[30]Yuan T, Li Z, Li X, et al.Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglia.[J].*J Surg Res*.2014,192(1):150–162.

[31]Chen K, Wei P, Zheng Q, et al. Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery.[J].*Med Sci Monit*.2015,(21):1402–1407.

[32]Sibarov DA,Antonov SM.Calcium-dependent desensitization of NMDA receptors[J].*Biochemistry*,2018,83(10): 1173–1183.

[33]Khan MA, Houck DR, Gross AL, et al.NYX-2925 Is a Novel NMDA Receptor-Specific Spirocyclic-β-Lactam That Modulates Synaptic Plasticity Process

es Associated with Learning and Memory. [J].*Int J Neuropsychopharmacol*.2018, 21(3):242–254.

[34]Ndłazi Z,Abboussi O,Mabandla M,et al.Memantine increases NMDA receptor level in the prefrontal cortex but fails to reverse apomorphine-induced conditioned place preference in rats [J].*AIMS Neurosci*,2018,5(4):211–220.

[35]Lin TY, Chung CY, Lu CW, Huang SK, Shieh JS, Wang SJ. Local anesthetics inhibit glutamate release from rat cerebral cortex synaptosomes. *Synapse* 2013, 67:568–579.

[36]Chiu KM, Lu CW, Lee MY, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of lidocaine in kainic acid-injected rats.[J].*Neuroreport*.2016,27(7):501–507.

作者简介:

李秀秀(1995--),女,汉族,绥化兰西人,硕士,研究方向: 术后认知,围术期神经认知障碍。

通讯作者:

王英(1981--),女,汉族,河北乐亭人,研究生,研究方向: 围术期器官保护,副主任医师。