

## 利多卡因对电点燃模型的作用研究评价

马传新<sup>1</sup>, 岳 旺<sup>2</sup> (1. 中国人民解放军第89医院药剂科, 山东 潍坊 261021; 2. 青岛大学医学院药理教研室, 山东 青岛 266000)

**摘要 目的:**考察利多卡因对电点燃模型作用的研究方法及结论。**方法:**分析比较近年来利多卡因对电点燃模型作用的研究论文。**结果:**不同的研究者有不同的、甚至相反的结论。**结论:**研究要统一标准, 不要轻易下结论。

**关键词** 化学点燃; 评价; 利多卡因

**中图分类号:** R971+.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-0111(2004)05-0257-03

### The evaluation of lidocaine's effects on electricity-kindling models

MA Chuan-xin<sup>1</sup>, YUE Wang<sup>2</sup> (1. Department of pharmacy 89th Hospital of PLA, Weifang 261021, China; 2. Department of pharmacology, Medical School of Qingdao University, Qingdao 266000, China)

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the methods and conclusions of lidocaine's effects on electricity-kindling models. **Methods:** The recent papers touching upon lidocaine's effects on electricity-kindling models were analyzed and compared. **Results:** Different investigator had different or even converse conclusions. **Conclusion:** The investigation should have unitary criteria and the conclusions should not be reached readily.

**KEY WORDS** chemical-kindling; evaluation; lidocaine

#### 1 前言

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 发病原因尚不明确, 迄今为止癫痫的机制及抗癫痫药物研究仍主要依靠动物模型<sup>[1]</sup>。目前已有数十种动物模型应用于癫痫研究, 其中点燃模型被公认为研究脑兴奋性及长时程增强等问题最实用的模型, 又因为点燃模型在症状、脑电图、痫样放电扩散等方面与人类复杂-部分性癫痫极为相似, 且除苯妥英钠外, 其它抗癫痫药均能有效地阻止其发作<sup>[2]</sup>, 故点燃模型成为国际上研究人类复杂-部分性癫痫<sup>[3]</sup>及抗药性部分性癫痫理想的动物模型<sup>[4]</sup>。另外点燃模型也被应用于有关记忆<sup>[5]</sup>、精神性疾病<sup>[6]</sup>、药物成瘾与戒断<sup>[7]</sup>等领域的研究。近年来的研究表明利多卡因有多种药理作用, 特别是其对中枢神经系统的双重作用<sup>[8]</sup>以及化学点燃模型方面的独特性<sup>[9]</sup>, 在国外重新成为研究热点。

#### 2 利多卡因对电点燃模型的作用

**2.1 利多卡因对杏仁核点燃模型的作用** 在杏仁核点燃模型中, 利多卡因的作用很独特, 既能引起兴

奋, 诱发发作, 又能完全抑制发作。Post 等<sup>[10]</sup>发现点燃的大鼠对利多卡因的敏感性与对照组相比明显增强, 腹腔注射(IP)利多卡因 60mg/kg, 点燃组与对照组发作率分别为 88% 和 24%, 类似的还有 Kragh 等<sup>[11,12]</sup>的重复电惊厥休克会增强利多卡因诱导的敏感性, 而 Harou 等<sup>[13]</sup>的试验则是利多卡因静脉注射(IV)给药后, 迅速测定血药浓度, 得出的结论是点燃是一保护因素, 降低了对利多卡因的敏感性。

**2.2 利多卡因对皮质部位点燃模型的作用** 利多卡因既能引起兴奋, 诱发发作, 又能完全抑制发作这种独特作用也体现在皮质点燃模型中<sup>[14]</sup>。皮质点燃模型分为皮质点燃发作模型(kindled cortical seizures, KCS)和非完全点燃模型(partially developed KCS, PD-KCS)。很多促进发作的药物如苯异丙胺、土的宁等对 PD-KCS 的作用类似于对 KCS, 不会增加或减小 PD-KCS 的后放电时程, 也不会改变 PD-KCS 的行为反应。但利多卡因却是个例外, 能同时抑制 PD-KCS 的后放电时程和行为反应, 而对于 KCS 的后放电时程的抑制效果与对行为反应的抑制效果略有不同<sup>[6]</sup>。Stripling<sup>[8]</sup>报道了梨状皮质部位电刺激点燃模型中利多卡因的作用。评价是在点燃的 2、6、48d 进行。方法为 IP 利多卡因 20mg/kg, 15min 后刺激。利多卡因明显加速了点燃的进程。对于点燃大鼠, IP 利多卡因, 阵挛持续时间没有提

作者简介: 马传新(1975-), 男, 硕士研究生, 执业药师。

Tel: (0536)8855758

高,但是发作潜伏期却有明显延长。试验表明促进发作剂量的利多卡因在药效存在时刺激,能够影响点燃进程。当然,这种药物促进的点燃与只用电刺激形成的点燃是不同的。Russell<sup>[15]</sup>证明小剂量的利多卡因(20mg/kg, IP)对左侧梨状皮层点燃,降低了后放电时程和潜伏期。Stripling & Russell<sup>[16]</sup>和 Stripling 等<sup>[8]</sup>证明小剂量的利多卡因(20mg/kg, IP)明显延长梨状皮层点燃大鼠的后放电时程和阵挛持续时间,同时也明显升高后放电阈值。

### 3 讨论

**3.1 利多卡因对杏仁核点燃模型的不同作用** 在电点燃试验中,利多卡因的作用往往因研究者和试验条件的不同而出现很大的偏差,甚至截然相反。同样对于杏仁核点燃,Post 等<sup>[10]</sup>,Kragh 等<sup>[11,12]</sup>与 Harou Fujita 等<sup>[13]</sup>的试验结论完全相反。这两个结论不能直接比较,分析原因可能一是给药途径和给药时间不同,且前试验未测定血药浓度,二是对照组设计不一致,三是试验动物差异。利多卡因药动学表明,其体内生物转化是脱乙基成为单乙基产物(monoethylglycinexilidide, MEGX),部分的 MEGX 被水解成 N-2,6-二甲苯基氨基乙酰胺(2,6-glycine xylidide, GX)<sup>[17]</sup>。MEGX 和 GX 也有活性,其体内消除为双相;而且临床上有些病人明显出现了利多卡因的毒性症状和特征,但是其血药浓度很低,相反 MEGX 却有较高的浓度。所以单纯测定利多卡因的血药浓度并不足以表明其作用强度和程度。后文的试验对照是不做任何处理的大鼠 IV 试验组剂量的利多卡因,前文的对照是埋好了电极假刺激的大鼠 IP 试验组剂量的利多卡因。因为埋置电极本身也是一种损害,对发作的影响不能忽视。临床上利多卡因大剂量有严重的 CNS 的副反应,比如头晕、震颤、发作直到昏迷,而且利多卡因诱导的发作在脑电图上很像癫痫发作<sup>[18]</sup>,尽管这两种发作在脑部血流和代谢方面有明显的不同<sup>[19]</sup>。临床资料也表明长期滥用可卡因能降低发作阈值,加剧癫痫病人发作的敏感性<sup>[20]</sup>。以上研究表明,癫痫病人更容易被利多卡因诱导发作。Post 等<sup>[10]</sup>的动物试验结果也证明了这个观点。但另一方面,Harou Fujita 等<sup>[13]</sup>的试验结论即点燃是一种保护因素在其他癫痫点燃模型<sup>[21,22]</sup>和癫痫病人<sup>[23]</sup>身上也被证实。

**3.2 利多卡因对皮质点燃模型的不同作用** 利多卡因抑制 PD-KCS 的剂量低于抑制 KCS 的剂量,原因可能是其局麻作用,抑制了病灶部位的活性。很多抗癫痫药对杏仁核点燃和 KCS 有相似的效果,但局麻药据报道对这两种类型的点燃有很大的不同,

而利多卡因相对于其他局麻药更有特殊之处<sup>[6]</sup>。利多卡因对 KCS 的抑制程度强于对杏仁核模型,能够促进杏仁核点燃进程的藥物对 PD-KCS 无效。利多卡因对 KCS 和 PD-KCS 的后放电时程的抑制呈剂量依赖性,分别为 5 ~ 20mg/kg 和 10 ~ 30mg/kg<sup>[14]</sup>。前文的研究<sup>[24]</sup>证明,小剂量的利多卡因能提高完全点燃大鼠的后放电阈值,然而对于后放电时程和发作的程度影响意见不一致。Tanaka<sup>[24]</sup>和 Bowyer 等<sup>[25]</sup>的试验表明小剂量的利多卡因明显降低点燃动物的后放电时程。Russell<sup>[15]</sup>证明小剂量的利多卡因(20mg/kg IP)对左侧梨状皮层点燃,降低了后放电时程和潜伏期,这可能因其局麻机制。Stripling & Russell<sup>[16]</sup>和 Stripling 等<sup>[8]</sup>证明小剂量的利多卡因(20mg/kg IP)明显延长梨状皮层点燃大鼠的后放电时程和阵挛持续时间,同时也明显升高后放电阈值。这可能是二者实验条件有明显的不同的缘故。前文<sup>[13]</sup>指出利多卡因的抑制和促进发作呈浓度相关性。IV 利多卡因 12.5mg/kg 既能完全抑制 8 只点燃大鼠中 5 只的发作,又能直接诱导另外 3 只的运动性发作。这些表明利多卡因诱导的发作的作用机制与类似癫痫的点燃机制不同。

需要指出的是试验结果的比较不能简单化,试验应采用更为先进的膜生理技术,以便更准确的解释点燃中一些最基本的问题。至于方法学,应强调的是,试验应在完全点燃后至少 1 月进行,因为尽管其点燃状态能长期保持,但点燃所致的其他变化则不一定能长期稳定保持<sup>[26]</sup>。另外,动物试验的结果并不一定能推理到临床,疾病模型并不等同于疾病本身。例如乙琥胺临床上对小发作但非复杂性部分性发作很有效,但对点燃模型无效<sup>[26]</sup>。关于点燃模型与临床疾病的关系,Post RM.<sup>[27]</sup>对此作了详尽的分析。

### 参考文献:

- [1] 韩济生. 神经科学纲要[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1993:861.
- [2] Wada JA. Pharmacological prophylaxis in the kindling model of epilepsy[J]. Arch Neurol, 1977, 34: 389.
- [3] Albright PS, Burnham WM. Development of a new pharmacological seizure model: effects of anticonvulsants on cortical-and amygdala-kindled seizures in the rat[J]. Epilepsia, 1980, 21: 681.
- [4] Loscher W, Jackel R, Czuczwar SJ. Is amygdala kindling a model for drug-resistant partial epilepsy? [J]. Exp Neurol, 1986, 93: 211.
- [5] Cain DR. Long-term potentiation and kindling: how similar are the mechanism? [J]. Trends-Neurosci, 1989, 12(1): 6.
- [6] Takemi W, Kiyoshi M, Mitsuo, N, et al. Modification of behavioral responses induced by electrical stimulation of the ventral teg-

- mental area in rats[J]. Behavioural Brain Res, 1998,93:119.
- [7] Miller KA, Witkin JM, Ungard JT, et al. Pharmacological and behavioral characterization of cocaine-kindled seizures in mice[J]. Psychopharmacol Berl, 2000,148(1):74.
- [8] Stripling JS, Gramlich CA, Cunningham MG. Effect of cocaine and lidocaine on the development of kindled seizures[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1989 Feb,32(2):463.
- [9] Nishizawa N, Shirasaki T, Nakao S, et al. The inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by local anesthetics in mouse CA1 pyramidal neurons[J]. Anesth Analg, 2002,94(2):325.
- [10] Post RM, Squillace KM, Pert-A, et al. The effect of amygdala kindling on spontaneous and cocaine-induced motor activity and lidocaine seizures[J]. Psychopharmacology-Berl, 1981,72(2):189.
- [11] Kragh J, Woldbye DPD, Bolwing TG. Long-term effects of repeated electroconvulsive shock on exploratory behaviour and seizure susceptibility to lidocaine in rats[J]. J Psychiatr Res, 1993,27:89.
- [12] Kragh J, Seidelin J, Bolwing TG. Seizure threshold to lidocaine is decreased following repeated ECS(electroconvulsive shock)[J]. Psychopharmacology, 1993,111:495.
- [13] Harou F, Eiichi M, Masayuki S, et al. A decrease in seizure susceptibility to lidocaine in kindled epileptic rats[J]. Anesth Analg, 2000,90:1129.
- [14] John F. Bowyer, Timothy E, et al. Cortical kindled seizures: modification by excitant and depressant drugs[J]. Epilepsia, 1983,24:356.
- [15] Russell RD, Stripling JS. Monoaminergic and local anesthetic components of cocaine's effects on kindled seizure expression[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1985,22(3):427.
- [16] Stripling JS, Russell RD. Effect of cocaine and pentylentetrazol on cortical kindling[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1985,23:573.
- [17] Hollenger G. On the metabolism of lidocaine. II. The biotransformation of lidocaine[J]. Acta Pharmacol, 1960,17:365.
- [18] Usubiaga JE, Wilinski J, Ferrero R, et al. Local anesthetic-induced convulsion in man: an electroencephalographic study[J]. Anesth Analg, 1966,45:611.
- [19] Sakabe T, Maekawa T, Ishikawa T, et al. The effect of lidocaine on canine cerebral metabolism and circulation related to the electroencephalogram[J]. Anesthesiology, 1974,40:433.
- [20] Koppel BS, Samkoff L, Daras M. Relation of cocaine use to seizures and epilepsy[J]. Epilepsia, 1996,37:875.
- [21] de Jonge M, Racine RJ. The development and decay of kindling-induced increases in paired-pulse depression in the dentate gyrus[J]. Brain Res, 1987,412:318.
- [22] Tuff LP, Racine RJ, Mishra RM. The effect of kindling on GABA-mediated inhibition in the dentate gyrus of the rat. II. Receptor binding[J]. Brain Res, 1983,277:91.
- [23] Engel J, Wilson CL. Evidence for enhanced synaptic inhibition in epilepsy[M]. New York: Raven Press, 1986:1.
- [24] Tanaka A. Progressive changes of behavioral and electroencephalographic response to daily amygdaloid stimulations in rabbits[J]. Fukuoka Acta Med, 1972,63:152.
- [25] Bowyer JF, Albertson TE, Winters WD. Effect of cocaine and lidocaine on the development of kindled seizures[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1989,32:463.
- [26] Sato M, Racine RJ, McIntyre DC. Kindling: basic mechanism and clinic validity[J]. Electroencephalog clin neurophysiol, 1990,76:459.
- [27] Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? [J]. Epilepsy Res, 2002 Jun,50(1-2):203.

收稿日期:2004-02-22

## 《实用中医药杂志》2005 年征订启事

《实用中医药杂志》是面向国内外公开发行的中医药省级优秀学术月刊。刊物从实用出发,以临床实践的推广指导及研究为重点,同时兼顾医药评价,提供医药开发、应用等各个方面的信息和资料。

该刊主要刊登与中医药和中西医结合临床研究有关的论文,辟有论著、观察与研究、临床报道、非药物疗法、中西医结合、临床研究、方药外用、老中医经验、证治集粹、证治探讨、中医护理等 20 多个主要栏目。杂志现发行面已覆盖全国各省、市、自治区,并辐射到美国、日本、马来西亚和台湾、香港等 12 个国家和地区,发行量正在大幅度上升。

该刊大 16 开,彩色精印,2005 年由 56 页增加为 64 页,每期订价 4.00 元,全年订价 48.00 元。邮发代号 78-100,国内同一刊号:CN50-1056/R,国际标准刊号:ISSN1004-2814,全国各地邮局均可预订,也可直接汇款至杂志编辑部。地址:重庆市渝中区金汤街 24 号 4-6-4,电话:(023)63720745,邮编:400013。凭订阅单复印件投稿,同等条件优先选用。

## 《药物不良反应杂志》2005 年订阅启事

《药物不良反应杂志》为国内外公开发行的学术性期刊,专门报道药物不良反应及其发生规律,其内容密切结合临床,学术性、实用性强。该刊为国家科技部“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊),被多个重要数据库收录,在全国医药界颇有影响。本刊主要栏目有:综述、论著、调查研究、药物警戒、安全用药、中毒救治、专题讲座、病例报告、个案分析、不良事件、ADR 监测、国外文献题录、WHO 信息、ADR 咨询、药物评价等。该刊读者对象主要为临床医师、药师、护师、医药院校师生、医药研究工作者,以及药品监督管理人员。

该刊为双月刊,大 16 开,72 页,每期定价 9.80 元(全年 58.80 元)。国内邮发代号 2-420,国外发行代号 BM4886。欢迎广大读者通过当地邮局或直接向本刊编辑部订阅。编辑部地址:北京地坛公园 13 号,邮编:100011;电话:(010)64266618,(010)64211031-2360;传真:(010)64289612;E-mail:cadrij@sina.com