DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.09.009

研究论著

利多卡因对心脏外科手术患者术后心房颤动和 IL-6、IL-10 的影响

李琼珍　吴德华　谭钢　吴镜湘　徐美英

【摘要】 **目的** 探讨利多卡因对心脏外科手术患者术后心房颤动和 IL-6、IL-10 的影响。**方法** 选取择期行体外循环下心脏外科手术患者 60 例随机分为 2 组，利多卡因组（30 例）和对照组（30 例）。利多卡因组采用三阶段静脉注射利多卡因：负荷量（1.5 mg/kg 持续输注 5 min）、3 h 维持量［2.3 mg /（kg・h）］和 21 h 维持量［0.8 mg /（kg・h）］。对照组采用生理盐水替代利多卡因静脉输注。术前、手术结束时和术后 24 h 抽取静脉血液检测血浆 IL-6、IL-10 的浓度。记录患者术后心房颤动的发生情况。**结果** 与术前比较，2 组患者血浆 IL-6 和 IL-10 在手术结束时和术后 24 h 均明显增加（P 均 < 0.01）。与对照组比较，利多卡因组手术结束时和术后 24 h 血浆 IL-6 和 IL-10 降低（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），术后拔管时间缩短［（12.2 ± 4.7）h *vs.*（15.9 ± 3.6）h，$P < 0.01$］。与对照组比较，利多卡因组术后心房颤动发生率有减少趋势（10% *vs.* 24%），但差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 静脉输注利多卡因可降低患者心脏术后血浆炎性因子 IL-6 和 IL-10 水平，缩短气管拔管时间和降低术后心房颤动发生的趋势。

【关键词】 利多卡因；心脏手术；体外循环；心房颤动；白介素

Effect of intravenous lidocaine on postoperative atrial fibrillation, IL-6 and IL-10 in patients undergoing cardiac surgery

Li Qiongzhen[△], *Wu Dehua*, *Tan Gang*, *Wu Jingxiang*, *Xu Meiying*. [△]*Department of Anesthesiology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200032, China*

Correspond author, Wu Dehua, E-mail: wudehua74@163.com

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effect of intravenous lidocaine on postoperative atrial fibrillation, IL-6 and IL-10 levels in patients undergoing cardiac surgery. **Methods** Sixty patients scheduled for cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass, were randomly divided into two groups based on computer-generated randomized assignments: lidocaine group (Group L, n = 30) and control group (Group C, n = 30). Patients in Group L received three-phase intravenous lidocaine infusion regimen as follows: upon induction of general anesthesia, a bolus of intravenous lidocaine 1.5 mg/kg was given over a minimum of 5 min; subsequently, lidocaine 2.3 mg/(kg・h) was infused for the first 3 h; lidocaine was then reduced to 0.8 mg/(kg・h) and discontinued 24 h postoperatively. Patients in Group C received intravenous saline infusion. The bolus amounts and infusion rates were identical to those in Group L. Blood samples were collected before, at the end of surgery and 24 h after surgery for measurement of IL-6 and IL-10 levels. The episode of new onset of atrial fibrillation and the development of cardiovascular events after surgery were recorded. **Results** Compared with preoperative levels, serum IL-6 and IL-10 levels at the end of surgery and 24 h after surgery were significantly higher (all $P < 0.01$). Compared with Group C, serum IL-6 and IL-10 levels at the end of surgery and 24 h after surgery were significantly lower in Group L ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In Group C, postoperative extubation time was (15.9 ± 3.6) h, significantly longer than (12.2 ± 4.7) h in Group L ($P < 0.01$). Compared with Group C, the incidence of postoperative atrial fibrillation tended to decline in Group L (10% *vs.* 24%, $P > 0.05$). **Conclusions** Perioperative intravenous infusion of lidocaine could decrease postoperative serum IL-6 and IL-10 levels, shorten tracheal extubation time and lower the risk of postoperative atrial fibrillation.

【**Key words**】 Lidocaine; Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass; Atrial fibrillation; Interleukin

研究显示心脏外科术后心房颤动发生率高达 30%[1-2]。心房颤动是心脏外科术后谵妄、认知功能障碍、中风的独立风险因素，可导致患者术后 ICU 停留时间和住院时间延长，甚至导致 6 个月

基金项目：上海市“科技创新行动计划”医学与农业领域项目（1241195200）；上海市卫生和计划生育委员会面上项目（201440444）

作者单位：200032　上海，上海市胸科医院 /上海交通大学附属胸科医院麻醉科（李琼珍，吴镜湘，徐美英）；201600　上海，上海市松江区中心医院（吴德华）；350025　福州，福建省南京军区福州总医院麻醉科（谭钢）

通信作者，吴德华，E-mail: wudehua74@163.com

内的病死率增加[36]。利多卡因是钠离子通道阻滞药，主要用于抗心律失常。越来越多的证据表明围术期静脉给予合适剂量的利多卡因所产生的抗炎作用甚至超过了激素和 NSAID，而且不良反应更少[7]。非心胸手术研究表明，围术期利多卡因可降低术中麻醉药需要量、改善术后疼痛、降低阿片类麻醉药物的需求、改善肠道功能、降低术后疲劳度以及降低炎性因子水平，从而降低外科手术的应激反应[8]。围术期静脉输注利多卡因对心脏外科手术患者预后的研究极少报道，而对术后心房颤动的影响甚至未见报道。

对象与方法

一、病例选择和分组

择期行体外循环下心脏外科手术患者 60 例，纳入美国麻醉医师协会（ASA）分级Ⅱ或Ⅲ，年龄 27~70 岁，体质量 48~78 kg 者；排除术前有心律失常史、术前肝、肾功能损害、术前有重度心功能不全（心功能分级为Ⅳ级或 LVEF < 40%）、术前有痴呆或谵妄史、对利多卡因过敏或使用禁忌，术中采用深低温停循环、体外循环时间 ≤30 min、大量失血者。采用数字表完全随机分组设计，将患者分为 2 组：利多卡因组（n = 30）和对照组（n = 30）。

利多卡因组患者采用三阶段静脉注射利多卡因：负荷量、3 h 维持量和 21 h 维持量。麻醉诱导后开始静脉注射 1.5 mg/kg 利多卡因作为负荷量，最大剂量控制在按照理想体质量计算利多卡因剂量的 150%，持续输注 5 min；之后采用 2.3 mg/（kg·h）利多卡因静脉注射维持 3 h，最大剂量控制在按照理想体质量计算利多卡因剂量的 120%；继续采用 0.8 mg/（kg·h）利多卡因静脉注射维持 21 h，最大剂量控制在按照理想体质量计算利多卡因剂量的 120%。利多卡因剂量按照实际体质量计算，同时采用理想体质量进行药物剂量的控制。理想体质量的计算应用我国常用的 Broca 改良式：男性标准体质量（kg）= 身高 −105（cm）；女性标准体质量（kg）= 身高 −105−2.5（cm）。对照组患者采用生理盐水代替利多卡因静脉输注。本研究已获得上海市胸科医院 / 上海交通大学附属胸科医院医学伦理委员会批准（KS1459），患者或授权家属均签署知情同意书。

二、方　法

1. 麻醉方案制定、体外循环建立和术中管理

术前不用任何药物。2 组患者进入手术室后，按照上海市胸科医院心脏手术围术期管理常规进行[9]。

2. 患者一般信息情况、随访情况观察和记录

记录患者年龄、体质量、性别、身高、内科合并症、ASA 分级等。观察并记录患者手术类型、体外循环时间、主动脉阻断时间、外科手术时间、麻醉用药剂量、失血量、尿量、拔管时间、ICU 停留时间、术后住院时间、平均每日费用。术后予常规心电监测并判断心房颤动是否发生。一旦发生心房颤动，记录心房颤动发生时间和心房颤动转归。如果患者术后出现利多卡因中毒症状，如耳鸣、口周麻木、舌头金属味或视觉模糊等，立即停止输注利多卡因，并送检该患者血浆以检测利多卡因水平。观察住院期间并发症发生情况和病死率。

3. 血液采集、血浆利多卡因检测、炎性因子检测、生化指标检测

采集患者在手术结束时和利多卡因输注结束时 2 个时间点采集颈内静脉血液以检测利多卡因浓度，2 组患者均抽血后，由参与实验的麻醉护士告知并仅仅送检利多卡因组的血浆（节省利多卡因检测成本），采用高效液相色谱法（HPLC）检测，方法参考 Shimadzu 20AB HPLC 说明书。分别于术前、手术结束时和术后 24 h 抽取颈内静脉血液检测血浆 IL-6、IL-10 的水平，检测方法参考 ELISA 说明书。

三、统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析。计量资料如服从正态分布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示，否则以中位数（四分位数间距）表示，组内比较采用重复测量设计的方差分析对各个时间点的 IL-6、IL-10 进行比较，对于手术前后相同参数的血液生化指标采用配对 t 检验；组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分比表示，比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结　　果

一、对照组和利多卡因组一般资料比较

利多卡因组中 1 例患者术中因采用了深低温停

循环选择性脑灌注技术被剔除；对照组中 1 例患者因术中失血超过 1500 mL 被剔除。每组最终各纳入 29 例患者分析。2 组手术类型、术前 LVEF 及心房大小比较，差异均无统计学意义（P 均 > 0.05），见表 1。2 组性别、年龄、身高、体质量、手术时间、体外循环时间、异丙酚用量、维库溴铵用量、舒芬太尼用量、输液量、出血量、尿量的比较差异均无统计学意义（P 均 > 0.05），见表 2。

二、对照组和利多卡因组血浆 IL-6 和 IL-10 水平比较

利多卡因组手术结束时和利多卡因输注结束时的血浆利多卡因浓度分别为（3.3 ± 0.4）μg/mL 和（2.2 ± 0.5）μg/mL。与术前比较，2 组血浆 IL-6 和 IL-10 在手术结束时和术后 24 h 均明显增加，其中在手术结束时增加最明显（P < 0.01）。与对照组比较，利多卡因组在手术结束时和术后 24 h 时间点血浆 IL-6 和 IL-10 均明显降低（P 均 < 0.05），见表 3。

三、对照组和利多卡因组术后心房颤动发生率比较

对照组术后心房颤动发生率为 24%（7/29），利多卡因组为 10%（3/29），2 组患者心房颤动均发生在术后 7 d 内；与对照组比较，利多卡因组术后心房颤动发生率有减少趋势，但差异无统计学

表 1　对照组和利多卡因组手术类型、术前心功能及心房大小比较

项　目	对照组（29 例）	利多卡因组（29 例）	χ^2/t 值	P 值
手术类型 / 例（%）			1.340	0.855
二尖瓣手术	3（10）	5（17）		
主动脉瓣手术	7（24）	6（21）		
二尖瓣联合主动脉瓣手术	6（21）	8（28）		
冠状动脉搭桥联合二尖瓣手术	7（24）	6（21）		
升主动脉手术	6（21）	4（14）		
术前 LVEF/%	55.0 ± 8.7	51.1 ± 7.0	1.902	0.062
术前左房大小 /mm	40.8 ± 6.0	41.2 ± 4.4	−0.324	0.747
术前右房大小（正常 / 增大）/ 例	25/4	27/2	0.744	0.670

表 2　对照组和利多卡因组一般情况、手术时间、麻醉用药、输液量、出血量比较

项　目	对照组（29 例）	利多卡因组（29 例）	χ^2/t 值	P 值
性别 /（男 / 女，例）	15/14	14/15	0.069	0.793
年龄 / 岁	59.6 ± 14.1	58.0 ± 12.6	−0.480	0.633
身高 /cm	163.1 ± 8.1	161.2 ± 6.5	−0.945	0.349
体质量 /kg	62.3 ± 8.4	61.4 ± 11.7	−0.309	0.759
手术时间 /min	296.5 ± 116.6	269.9 ± 82.5	−1.002	0.320
体外循环时间 /min	119.1 ± 43.7	118.2 ± 50.2	0.070	0.945
异丙酚 /mg	589.8 ± 255.7	523.7 ± 203.5	1.089	0.281
维库溴铵 /mg	25.3 ± 6.7	23.7 ± 7.5	1.375	0.673
舒芬太尼 /μg	174.8 ± 30.1	153.3 ± 28.6	−2.788	0.175
输液量 /mL	1941.3 ± 892.1	1962.1 ± 799.6	−0.093	0.926
出血量 /mL	558.6 ± 393.3	541.4 ± 701.2	−0.115	0.908
尿量 /mL	1065.5 ± 599.1	779.3 ± 495.9	−1.982	0.052

表 3　对照组和利多卡因组血浆 IL-6 和 IL-10 水平比较　　单位：pg/L

组　别	例数	IL-6			IL-10		
		术前	手术结束时	术后 24 h	术前	手术结束时	术后 24 h
对照组	29	5.2 ± 6.3	83.5 ± 42.5[a]	23.6 ± 10.6[ab]	4.3 ± 1.3	135.8（154.9）[a]	24.4 ± 22.7[ab]
利多卡因组	29	5.3 ± 3.3	63.1 ± 22.9[ac]	18.2 ± 11.2[abc]	4.1 ± 1.5	92.3（35.4）[ac]	18.7 ± 11.1[abc]
t/Z 值		0.033	−2.226	−1.843	−0.734	−2.342	−1.203
P 值		0.974	0.030	0.041	0.466	0.019	0.044

注：与术前比较，[a]P < 0.01；与手术结束时比较，[b]P < 0.01；与对照组比较，[c]P < 0.05。

意义（χ^2= 1.933，P = 0.297）；2 术后所有患者均顺利出院，无发生严重并发症，住院期间无死亡病例。

四、对照组和利多卡因组术后拔管时间、ICU 停留时间、术后住院时间、总住院费用比较

利多卡因组术后拔管时间短于对照组，而术后住院时间长于对照组（P 均 < 0.05）。2 组患者术后 ICU 停留时间和总住院费用比较差异均无统计学意义（P 均 > 0.05），见表 4。

讨　论

虽然心脏外科术后新发心房颤动的确切机制目前尚不清楚，但患者心脏手术后的全身炎性反应和局部炎性刺激可能是术后心房颤动发生的主要机制之一。研究显示，IL-6 可减少心肌细胞的钙离子流，影响心肌动作电位和缩短心肌不应期，增强心房肌电流环路，诱导和维持心脏手术后的心房颤动[10]。IL-10 可抑制炎性细胞因子 IL- 6 等的释放，并可诱导 IL-1 受体拮抗蛋白产生，而产生抗炎作用，创伤后 IL-10 水平的升高是机体针对促炎性细胞因子大量产生的一种保护性机制[10]。

本研究结果显示，2 组患者血浆 IL-6 和 IL-10 浓度在手术结束时至术后 24 h 均维持在较高水平，其中以手术结束时增高最为明显。这说明在心脏手术刺激下 IL-6、IL-10 都有过度表达，参与心脏手术后的全身炎性反应。同时与对照组比较，围术期静脉输注利多卡因后 IL-6 和 IL-10 浓度均有不同程度的下降。Karnina 等[11]研究表明，利多卡因可降低创伤引起的多种炎性细胞因子 IL 的表达，与本研究结果相似。在非心脏外科手术的研究中，围术期利多卡因输注也可明显降低术后的炎性反应，改善术后患者的结局，这些改善可持续到停止利多卡因输注后的 2~3 d[10]。

本研究结果显示，围术期接受利多卡因静脉输注后，心脏手术患者术后心房颤动发生率为 10%；而对照组术后心房颤动发生率达到 24%。与对照组比较，本研究静脉输注利多卡因组术后心房颤动发生率下降了一半，但差异却无统计学意义。考虑可能与以下原因有关：①本研究样本量较少，同时选择的研究对象平均年龄低于 60 岁，术前 ASA 分级≤Ⅲ级，术后心房颤动发生率明显低于文献报道的 30%~55%，因此未达到统计学上的差异；②据文献报道血浆利多卡因临床有效浓度为 2~5 μg/mL，本研究利多卡因组患者血浆利多卡因浓度为 3 μg/mL，虽然明显低于利多卡因的警惕中毒浓度（5 μg/mL），但对于降低体外循环下心脏手术全身炎性反应的利多卡因血浆有效浓度仍需要进一步研究[1-2, 12]。利多卡因输注方案是开始先给予根据临床常用来抗心律失常的有效负荷剂量，之后采用递减的剂量维持 24 h，联合血浆利多卡因浓度测定通过预试验后获得，本研究所有患者血浆浓度均低于 5 μg/mL，术后随访未发现临床利多卡因中毒表现。

文献报道，静脉输注利多卡因可缩短拔管时间、改善苏醒质量、缩短住院时间、改善手术患者的预后[7, 13-14]。本研究结果显示，静脉输注利多卡因组患者拔管时间比对照组患者少 3 h 左右，显示出和文献报道相似的结果。本研究未提示静脉输注利多卡因后可以缩短 ICU 停留时间，对住院费用也无明显变化。

本研究采用了脑电图双频指数实时监测来指导 2 组患者麻醉深度的控制，由于静脉输注利多卡因本身具有麻醉作用，不排除 2 组患者麻醉深度脑电图双频指数值在 40~60 仍然存在一定程度的差别，这种差别是否影响炎症介质水平仍值得进一步探讨。

综上所述，静脉输注利多卡因可降低心脏术后血浆炎性因子 IL-6 和 IL-10 水平，缩短术后拔管时间，对术后心房颤动的发生有降低趋势，但仍需进一步研究。

参 考 文 献

［1］ Yang E，Spragg D，Schulman S，et al. Rate versus rhythm

表 4　对照组和利多卡因组术后拔管时间、ICU 停留时间、术后住院时间、费用比较（$\bar{x} \pm s$）

组　别	例数	拔管时间 / h	ICU 停留时间 / d	术后住院时间 / d	总住院费用 / 万元
对照组	29	15.9 ± 3.6	1.5 ± 0.9	11.3 ± 5.2	11.1 ± 3.3
利多卡因组	29	12.2 ± 4.7	1.6 ± 0.7	14.1 ± 4.8	11.7 ± 3.8
t 值		3.382	0.453	2.134	0.742
P 值		0.001	0.652	0.037	0.461

control in heart failure patients with post-operative atrial fibrillaiton after cardiac surgery. J Card Fail，2021，27（8）：915-919.

［2］ Maimari M，Baikoussis N G，Gaitanakis S，et al. Does minimal invasive cardiac surgery reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? Ann Card Anaesth，2020，23（1）：7-13.

［3］ Sood A，Toth A，Abdallah M，et al. Temporal trend and associated risk factors for new-onset atrial fibrillation following cardiac valve surgery. J Atr Fibrillation，2020，12（6）：21-29.

［4］ Cereghetti C，Siegemund M，Schaedelin S，et al. Independent predictors of the duration and overall burden of postoperative delirium after cardiac surgery in adults：an observational cohort study. J Cardiothorac Vasc Anesth，2017，31（6）：1966-1973.

［5］ Eilelboom R，Sanjanwala R，Le M L，et al. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery：a systematic review and meta-analysis. Ann Thorac Surg，2021，111（2）：544-554.

［6］ Kohno H，Ueda H，Matsuura K，et al. Long-term consequences of atrial fibrillation after aortic valve replacement. Asian Cardiovasc Thorac Ann，2017，25（3）：179-191.

［7］ Gur S T A，Ahiskalioglu E O，Aydin M E，et al. Intravenous lidocaine *vs*. NSAIDs for migraine attack in the ED：a prospective，randomized，doule-blind study. Eur J Clin Pharmacol，2022，78（1）：27-33.

［8］ Lv X，Li X，Guo K，et al. Effects of systemic lidocaine on postoperative recovery quality and immune function in patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy. Drug Des Devel Ther，2021，15：1861-1872.

［9］ 吴德华，张晓峰，常昕，等 . 体外循环期间 Apelin-36、NO 和 TNF-α 的变化和意义 . 中国临床医学，2014，21（5）：531-533.

［10］ Ishii Y，Schuessler R B，Gaynor S L，et al. Postoperative atrial fibrillation：the role of the inflammatory response. J Thorac Cardiovasc Surg，2017，153（6）：1357-1365.

［11］ Karnina R，Arif S K，Hatta M，et al. Molecular mechanisms of lidocaine. Ann Med Surg，2021，69：102733.

［12］ Daykin H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult：a literature review. Br J Pain，2017，11（1）：23-31.

［13］ Kim M H，Kim M S，Lee J H，et al. Intravenously administered lidocaine and magnesium during thyroid surgery in female patients for better quality of recovery after anesthesia. Anesth Anlg，2018，127（3）：635-641.

［14］ Song X，Sun Y，Zhang X，et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy-a randomized controlled trial. Int J Surg，2017，45：8-13.

（收稿日期：2022-03-20）

（本文编辑：杨江瑜）