

脂肪乳剂救治布比卡因所致心脏骤停时肾上腺素合理使用时机探讨

金周晟 夏芳芳 陈鸿飞 施克俭 陈丽梅

【摘要】目的 探讨脂肪乳剂救治布比卡因所致心脏骤停时肾上腺素合理使用时机,并观察大鼠复苏效果。**方法** 将 20 只雄性 SD 大鼠随机分为推注脂肪乳剂后给予肾上腺素组(ALE 组)、推注脂肪乳剂后延迟 1min 给予肾上腺素组(DLE 组),每组 10 只。大鼠股静脉推注布比卡因 15mg/kg,心脏停搏后 1min 推注脂肪乳剂负荷量(5ml/kg),随后以 1ml/(kg·min)速度持续输注 5min。同时 ALE 组于心脏停搏后 75s 注射肾上腺素 10 μ g/kg,135s 注射 0.9%氯化钠注射液 0.1ml,DLE 组在 75s 注射 0.9%氯化钠注射液 0.1ml,135s 注射肾上腺素 10 μ g/kg。如若自主循环未恢复则在 4min 后追加肾上腺素 5 μ g/kg,随后每隔 2min 追加肾上腺素 5 μ g/kg,直至自主循环恢复或者 20min 复苏期末。记录两组大鼠血流动力学指标及 20min 复苏末血气值、复苏率、存活率、肺湿干比、肺泡损伤率和布比卡因浓度等并作比较。**结果** ALE 组和 DLE 组存活率分别为 100%和 40%,差异有统计学意义($P<0.01$)。复苏后 ALE 组 SBP 和 RPP 均高于 DLE 组($P<0.01$)。ALE 组心脏停搏后 2min 和 20min 的 pH 较 DLE 组高($P<0.05$)。两组大鼠肺湿干比和肺泡损伤率差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。心肌组织布比卡因浓度 ALE 组显著低于 DLE 组($P<0.05$)。**结论** 在布比卡因导致的心脏停搏模型中,注射脂肪乳剂后延迟注射肾上腺素不利于心脏早期复跳,降低复苏成功率。

【关键词】 心肺复苏 布比卡因 脂肪乳剂 肾上腺素

Delayed injection of epinephrine is harmful in lipid-based resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest in rats JIN Zhousheng, XIA Fangfang, CHEN Hongfei, et al. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of epinephrine given at different time points on lipid-based resuscitation for bupivacaine-induced cardiac arrest in rats. **Methods** Twenty adult male Sprague-Dawley rats were subjected to bupivacaine-induced asystole; after 30% intralipid was given 1 min after cardiac arrest the rats were randomly divided into 2 groups with 10 animals in each: epinephrine was given immediately (ALE group) or 1 min after the initial bolus of intralipid administration(DLE group). Epinephrine was administered at regular intervals until return of spontaneous circulation (ROSC) or the end of a 20 minute-resuscitation period. Hemodynamic parameters were monitored, arterial blood gas was analyzed at 2 and 20 min after heart arrest, wet-to-dry lung weight ratio was calculated, and myocardial bupivacaine contents were measured. **Results** The survival rate of ALE group was significantly higher than that of DLE group (100% vs. 40%, $P=0.005$). After ROSC, the rate pressure product (RPP) and systolic blood pressure (SBP) of group ALE were higher than those of DLE group ($P<0.05$). Wet-to-dry lung weight ratio of DLE group was higher than the ALE ($P<0.001$). The arterial blood pH of ALE group at 2 and 20 min after arrest was higher than that of DLE group ($P<0.05$). The rate of damaged alveoli in ALE group was lower than that of DLE group ($P<0.001$). The content of bupivacaine in cardiac tissue of ALE group was lower than that of DLE group ($P=0.021$). **Conclusion** In rat model of bupivacaine-induced cardiac arrest, delayed injection of epinephrine is harmful, it would reduce the success rate of resuscitation with lipid emulsion.

【Key words】 Cardiopulmonary resuscitation Bupivacaine Lipids Epinephrine

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.15.2016-1972

基金项目:温州市科技局(Y20140702)

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院麻醉科

通信作者:陈丽梅,E-mail:chenlimei423@sina.com

常用的长效酰胺类局麻药(包括布比卡因、左旋布比卡因和罗哌卡因)心脏毒性突出,一旦入血量偏大,可造成严重循环虚脱甚至心脏停搏^[1-2],常规复苏非常困难,病死率高。临床上即使是限定局麻药最大剂量^[3],规

范给药方法,改进制药工艺,局麻药中毒的发生率仍然较高^[4]。目前已有文献证明局麻药中毒后使用脂肪乳剂必须联合肾上腺素才能有效复苏布比卡因导致的心脏骤停。2012年ASRA局麻药处理指南^[5]中推荐使用 $<1\mu\text{g}/\text{kg}$ 肾上腺素联合脂肪乳剂复苏局麻药中毒。但关于何时开始使用肾上腺素并未有定论。因此,笔者建立大鼠布比卡因中毒心脏停搏模型,停搏后立即胸外按压,呼吸机维持呼吸,停搏1min给予脂肪乳剂,比较脂肪乳剂推注后立即和延迟1min给予肾上腺素的复苏效果,以探讨肾上腺素的合理使用时机。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级成年雄性SD大鼠20只,体重300~350g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,许可证号SCXK(沪2007-0005)。生物信号采集处理系统(Medlab-U/4C051,南京美易科技有限公司);微量输液泵(Graseby 3500,英国Graseby公司);动物人工呼吸机(HX-300型,成都泰盟科技有限公司);质谱仪配有ESI离子源(Bruker Esquire HCT,德国Bruker公司);高效液相色谱仪(Agilent-1100,德国Agilent公司);静脉留置针(18G和22G,Introcan-W,马来西亚B.Braun公司);布比卡因标准品(美国SIGMA-ALDRICH公司,粉剂);脂肪乳剂(中国华瑞制药有限公司,注射乳剂30%,250ml/支);肾上腺素(中国Jinyao Amino Acid有限公司,1ml/支)。

1.2 方法 将20只大鼠随机分为两组,即脂肪乳剂推注后立即给予肾上腺素组(ALE)和脂肪乳剂推注后延迟1min给予肾上腺素组(DLE),每组10只。

1.2.1 动物准备 大鼠在实验前禁食12h,不禁饮。采用5%水合氯醛350mg/kg腹腔注射麻醉。待动物麻醉后,分离气管,切开置入14G穿刺针外套管,连接呼吸机。呼吸参数设定:潮气量12ml/kg,呼吸频率90~100次/min,吸呼比2:3。开放左侧颈外静脉并置管用于输注脂肪乳剂;开放右侧股静脉用于输注布比卡因和抢救药物;右侧股动脉切开置管,连接生物信号采集处理系统。操作结束后,0.5%七氟烷维持麻醉,所有操作完成后,稳定15min,使大鼠机体功能相对稳定,并记录稳定后大鼠心率(HR)、平均动脉压(MAP)、收缩压与心率乘积(RPP)的基础值,随后进入实验干预阶段。

1.2.2 停搏 在平衡末停止七氟烷吸入,2%盐酸布比卡因15mg/kg经右侧股静脉注射,15s内注射完毕,大鼠心脏停搏,并记录该时间点为0。

1.2.3 复苏 大鼠心脏停搏后(0点时间)立即在胸骨

中下部实施300次/min人工胸外按压,直至自主循环恢复或20min复苏期末,按压幅度保证胸骨下陷约1cm。于心脏停搏后1min注射30%脂肪乳剂负荷量5ml/kg,15s注射完毕,注射完毕后采用微量输液泵经颈外静脉以1ml/(kg·min)的速度维持输注5min。同时于心脏停搏后75、135s均给予相应药物0.1ml(2支注射器,每支注射器含药物0.1ml)。ALE组在75s注射肾上腺素10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (液体量0.1ml),135s注射0.9%氯化钠注射液0.1ml。DLE组在75s注射0.9%氯化钠注射液0.1ml,在135s注射肾上腺素10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (液体量0.1ml),具体操作流程详见图1。两组大鼠在肾上腺素注射后若自主循环未恢复,则在4min再次注射肾上腺素5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,并且每隔2min追加肾上腺素5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,直至大鼠自主循环恢复或20min复苏期末;若自主循环恢复,则视为复苏成功,停止心外按压。大鼠自主循环恢复的判断标准是出现规律自主心律,RPP $\geq 20\%$ 基础值并维持1min以上。复苏成功后再次发生心脏停搏大鼠再次实施心肺复苏操作,但不再用任何药物,通过可调节红外线等保持大鼠体温维持在38~39 $^{\circ}\text{C}$ 。所有静脉输注药物均由1位不参与后续动物复苏的人员提前准备,2支注射器按给药次序标上1、2。所有药物在输注前预热至37 $^{\circ}\text{C}$ 。复苏过程按照本研究团队的协作模式^[6]:操作者1负责脂肪乳剂及复苏药物的输注;操作者2实施胸外按压;操作者3在复苏期维持气道通畅,并评估RPP。实验采取盲法,操作者均不知大鼠所处组别。实验观察20min,20min末静脉注射空气处死大鼠后留取标本。

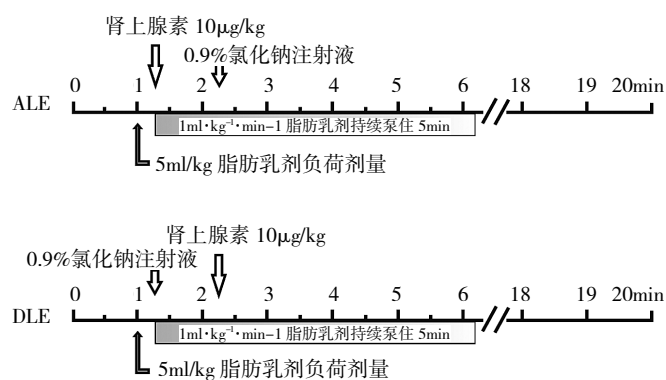


图1 大鼠心脏停搏复苏操作流程

1.3 观察指标 记录两组大鼠成功复苏只数、复苏成功后再死亡只数和20min复苏期末存活只数。计算复苏率、复苏后死亡率和末期生存率。复苏率=大鼠复苏成功只数/大鼠总数;末期生存率=存活至20min复苏末的大鼠只数/大鼠总数;复苏后死亡率=复苏成功后再死亡大

鼠只数/复苏成功只数。全程每隔 2min 记录两组大鼠的 SBP、MAP、HR、RPP。记录首次自主心跳时间、恢复自主循环时间(ROSC)及肾上腺素累计用量。首次自主心电活动时间为大鼠心脏停搏至出现第一个自主心跳的时间;ROSC 时间为心脏停搏至 RPP 超过基础值 20%并维持 1min 后的时间。心脏停搏 2min 血气分析及观察期末的动脉血气分析。

1.4 肺组织病理检查 处死大鼠后开胸取右肺中叶,10%甲醛固定,石蜡包埋切片,HE 染色,光镜下观察,每个样本随机选取 50 个视野(400 倍)。在每个视野中数出该视野的总肺泡数以及损伤的肺泡数。当一个肺泡中有渗出、多于 2 个炎症细胞或者多于 2 个红细胞,就定义这个肺泡为损伤肺泡^[7]。计算得到每个视野下肺泡损伤的比率,即损伤肺泡率=损伤肺泡数/肺泡总数。

1.5 肺干湿重 处死大鼠后开胸取左肺组织,用 0.9%氯化钠溶液充分漂洗,滤纸吸干,称重为湿重,60℃ 48h 烘干称重为干重,两者之比为肺湿/干重比。

1.6 心肌组织及血液布比卡因浓度测定

1.6.1 样品处理 各组均在观察期末抽取 3ml 血液以及开胸后用剪刀剪取心尖组织。血液离心后取血浆与心尖组织立即置液氮中冻存,测定时取出。心尖组织称重后置入研磨器,按 10ml/g 加入 0.4mol/L 的高氯酸,迅速研磨制成匀浆液。4 000r/min 离心 15min,取上清液,用 2mol/L 的氢氧化钾将其 pH 值调至 6.0~7.0,再次 4 000r/min 离心 15min,取上清液用 0.22μm 滤膜过滤即成测定样品。血浆用 2mol/L 的氢氧化钾将其 pH 值调

至 6.0~7.0,再次 4 000r/min 离心 15min,取上清液用 0.22μm 滤膜过滤即成测定样品。

1.6.2 测定方法及分析条件 采用高效液相色谱/串联质谱联用法(LC/MS)^[8]测定心肌组织中布比卡因浓度。质谱条件:ESI(电喷雾离子源),正离子检测,雾化气压力设为 30 psi;干燥气(N₂)流速设为 7 L/min,干燥气温度设为 350℃。多反应监测(MRM)方式定量,布比卡因 m/z 289→140,裂解振幅电压设为 0.28V;利多卡因(内标)285→86,裂解振幅电压设为 0.30V。色谱条件:柱温 30℃,流速 0.3ml/min,色谱柱:Zorbax SB-C18(2.1mm×150mm,5μm),流动相:甲醇-0.1%甲酸为 55:45(V/V),进样量 10μl。

1.7 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。采用 Shapiro-Wilk 检验计量资料是否呈正态分布。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。非正态分布计量资料以中位数(四分位数)表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料以率表示,组间比较采用 Fisher 精确概率法。整个实验过程血流动力学参数采用重复测量方差分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠体重、血流动力学和血气分析的比较 大鼠操作完毕平衡 15min 后测定基础值。两组大鼠体重、SBP、RPP、血气分析基础值差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),详见表 1。

表 1 两组大鼠体重、血流动力学和血气分析的比较

组别	<i>n</i>	体重(g)	SBP(mmHg)	RPP(mmHg·次/min)	pH	PaCO ₂ (mmHg)	BE(mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	Lac(mmol/L)	PaO ₂ (mmHg)
ALE 组	10	335 ± 19	126 ± 5	46004 ± 5396	7.38 ± 0.02	41 ± 5	-0.2 ± 1.4	23.3 ± 3.0	0.9 ± 0.4	153(137,166)
DLE 组	10	322 ± 9	134 ± 8	53141 ± 10958	7.37 ± 0.06	40 ± 9	-2.1 ± 3.0	22.4 ± 3.4	1.4 ± 0.7	174(123,180)

2.2 两组大鼠复苏结果 ALE 组和 DLE 组各有 10 只和 5 只大鼠成功复苏,复苏率分别为 100%、50%,ALE 组复苏率显著高于 DLE 组(*P*=0.033);发生复苏后再死亡分别为 0 只和 1 只,复苏后再死亡率为 0%和 20%(*P*=0.333);20min 复苏期末存活分别存活 10 只、4 只,存活率分别为 100%和 40%,ALE 组复苏期末存活率明显高于 DLE 组(*P*=0.005)。ALE 组和 DLE 组大鼠首个自主心跳出现时间分别为(98±24)s 和(128±21)s,DLE

组时间明显长于 ALE 组(*P*<0.01)。ALE 和 DLE 两组 ROSC 分别为(228±54)s、(275±89)s,无统计学差异(*P*>0.05)。

2.3 两组大鼠血流动力学参数的比较 存活至实验终点大鼠整个过程血流动力学参数 SBP 和 RPP 情况如表 2、3 所示。复跳后,ALE 组的 SBP、RPP 高于 DLE 组(*P*<0.01)。

表 2 两组大鼠 SBP 的比较(mmHg)

组别	<i>n</i>	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	12 min	14 min	16 min	18 min	20 min
ALE 组	10	37 ± 59	112 ± 65	137 ± 26	124 ± 29	106 ± 20	96 ± 19	93 ± 18	90 ± 18	89 ± 20	90 ± 21
DLE 组	5	0	37 ± 62	51 ± 66	52 ± 58	42 ± 46	37 ± 40	29 ± 32	22 ± 29	21 ± 27	20 ± 26

表 3 两组大鼠 RPP 的比较(mmHg)

组别	n	2min	4min	6min	8min	10min
ALE 组	10	2619 ± 4226	11775 ± 8048	17867 ± 3766	19145 ± 6413	16983 ± 8340
DLE 组	5	0	3933 ± 6967	6291 ± 8654	5934 ± 6415	4878 ± 5250
组别	n	12min	14min	16min	18min	20min
ALE 组	10	14897 ± 8125	14908 ± 7934	14368 ± 8208	14702 ± 8134	15995 ± 8167
DLE 组	5	4139 ± 4471	2839 ± 3305	1919 ± 2801	1702 ± 2548	1783 ± 2621

2.4 两组大鼠血气分析的比较 两组大鼠心脏停搏后 2min 血气分析结果见表 4。结果发现,ALE 组的 pH 值明显高于 DLE 组($P<0.01$),ALE 组的 HCO_3^- 显著高

于 DLE 组($P<0.01$);两组实验终点末,即大鼠心脏停搏后 20min 血气分析数值见表 5, 结果发现 ALE 组 pH 值明显高于 DLE 组($P<0.05$)。

表 4 两组大鼠心脏停搏后 2min 血气分析结果的比较

组别	n	pH	PaCO_2 (mmHg)	BE(mmol/L)	HCO_3^- (mmol/L)	Lac(mmol/L)	PaO_2 (mmHg)
ALE 组	10	7.31 ± 0.04	38 ± 4	-7.5 ± 2.5	18.9 ± 2.1	0.27 ± 0.23	57(50,66)
DLE 组	10	7.21 ± 0.06*	43 ± 8	-10.4 ± 5.2	15.5 ± 2.3	0.96 ± 0.38	58(49,66)

注:与 ALE 组比较,* $P<0.05$

表 5 两组大鼠心脏停搏后 20min 血气分析结果的比较

组别	n	pH	PaCO_2 (mmHg)	BE(mmol/L)	HCO_3^- (mmol/L)	Lac(mmol/L)	PaO_2 (mmHg)
ALE 组	10	6.99 ± 0.13	87 ± 25	-10.7 ± 5.9	20.8 ± 4.8	7.9 ± 3.3	59(43,74)
DLE 组	10	6.88 ± 0.11*	97 ± 28	-15.7 ± 6.1	17.3 ± 5.4	9.8 ± 3.5	41(20,58)

注:与 ALE 组比较,* $P<0.05$

2.5 两组大鼠肺组织干湿重比比较 ALE 组和 DLE 组大鼠肺湿干比分别为 5.8 ± 0.5 和 6.9 ± 1.3 ,ALE 组大鼠肺湿干重比小于 DLE 组($P<0.05$)

2.6 两组大鼠肺脏病理检查 ALE 组大鼠肺脏大体正常,没有观察到肿大和出血,光镜下 ALE 组肺泡结构完

整,肺泡壁完好,肺间质没有水肿,肺泡中基本没有观察到渗出的白细胞或红细胞。DLE 组大鼠肺泡结构均有不同程度的破坏。在肺间质及肺泡中可见大量红细胞渗出(图 2)。ALE、DLE 肺泡损伤率分别为 $(29 \pm 22)\%$ 、 $(52 \pm 18)\%$,差异有统计学意义($P<0.01$)。

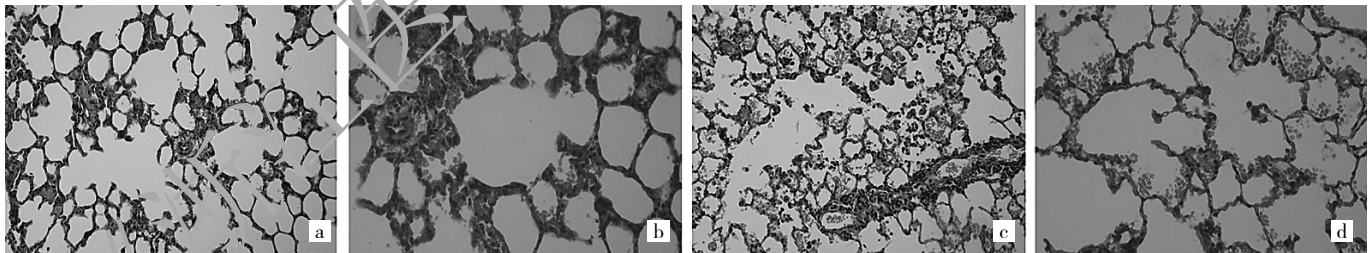


图 2 两组大鼠肺组织病理检查所见 (a:ALE 组肺泡结构正常,HE 染色, $\times 200$;b:ALE 组没有在肺泡观察到白细胞或者红细胞,HE 染色, $\times 400$;c:DLE 组肺泡结构基本正常,HE 染色, $\times 200$;d:DLE 组肺泡内可见大量红细胞的存在,HE 染色, $\times 400$)

2.7 两组大鼠心肌组织及血液布比卡因浓度的比较 两组大鼠心肌组织及血液布比卡因浓度见表 6。心肌组织布比卡因浓度 ALE 组显著低于 DLE 组($P<0.05$)。血液布比卡因浓度两组未见统计学差异。

表 6 两组大鼠心肌组织及血液布比卡因浓度的比较

组别	n	心肌组织布比卡因浓度(ng/g)	血液布比卡因浓度($\mu\text{g/ml}$)
ALE	10	8553 ± 1674	14 ± 3
DLE	10	11209 ± 2704	17 ± 4

3 讨论

本研究发现,在 15mg/kg 布比卡因致大鼠心脏停搏

的复苏模型中,脂肪乳剂单次推注后立即给予肾上腺素与脂肪乳剂推注后延迟 1min 给予肾上腺素比较,大鼠

的复苏率和存活率最好,肺出血最轻,心脏布比卡因浓度更低和拥有更好的内环境参数。

在 Hiller 等^[9]报道的大鼠在体实验中,脂肪乳剂注射之后给予 $>10\mu\text{g}/\text{kg}$ 的肾上腺素会导致严重的肺水肿及酸中毒,对复苏结果有害。所以本研究选用肾上腺素 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为首次剂量,同时由于肾上腺素的半衰期为 1min,笔者设置每隔 2min 追加肾上腺素 $5\mu\text{g}/\text{kg}$,直到心脏复跳或观察期末,从而避免肾上腺素对复苏结果造成损害。采用布比卡因中毒剂量为 $15\text{mg}/\text{kg}$,这个剂量比笔者以前报道布比卡因 $20\text{mg}/\text{kg}$ 的中毒模型浅^[6]。相应的复苏率也从 80%升到 100%,20min 存活率从 76.7%升到 100%。从实验角度来看,实验组高的复苏率和存活率容易与对照组产生区别,从而节省样本量。

静脉用脂肪乳剂已被公认为是局麻药所致的心脏毒性的有效解毒剂^[10-11]。近期,Liu 等^[12]报道布比卡因中毒导致心脏停搏的离体心脏模型中,脂肪乳剂联合肾上腺素复苏,复苏后的血流动力学指标和冠脉灌流量均高于单纯脂肪乳剂复苏。动物实验提示心脏停搏后使用脂肪乳剂联合肾上腺素治疗,其复苏率优于单一使用脂肪乳剂,其原因在于肾上腺素能缩短心脏复跳时间^[13],提高冠脉压力^[14]和降低心肌组织布比卡因浓度^[15],能更快的恢复自主循环。这些文献均提示在布比卡因诱导的心脏毒性的复苏中,脂肪乳剂联合肾上腺素较单一使用脂肪乳剂应用更有效。

在本实验中,脂肪乳剂后延迟给予肾上腺素大鼠的复苏率和存活率均低于立即给予肾上腺素。肾上腺素基于其刺激 β 受体作用,具有加速心脏起搏的作用。这在本实验中得到了印证:脂肪乳剂后延迟注射肾上腺素,大鼠的第 1 次自主心跳时间显著延迟。同时还发现,2min 血气分析结果显示,延迟给予肾上腺素组酸中毒较立即给予组的要严重。笔者猜测在延迟注射肾上腺素时,由于机体内环境酸中毒显著,肾上腺素不能发挥其缩短心脏复跳时间和提高冠脉压力的优势。Jeung 等^[16]报道了心脏停搏救治中延迟注射肾上腺素将会导致肾上腺素唤醒血管张力的阈值增加,使得常规剂量的肾上腺素不能有效的增加血管张力,这与本研究结果一致。本研究发现,延迟给予肾上腺素组肺出血严重,笔者认为复苏大鼠的心脏复跳延迟和复跳后血流动力学差导致肺瘀血,肺瘀血增加了肺血管内压力,而肺血管内压力增加导致了肺出血,这也导致了严重的代谢性酸中毒。冠脉灌注压=主动脉舒张压-右房舒张压,延迟给予肾上腺素组大鼠复苏后动脉压力低和右房压高,这可致冠脉压力低,不能将脂肪乳剂有效的带入心肌组织,所

以结果中发现延迟给予肾上腺素组复苏末心脏布比卡因含量更高。

本研究尚存在以下不足:(1)冠脉压力和流量在一定程度上与复苏的成功与否有关,而文献也提出肾上腺素对心肺复苏有效的主要因素是冠脉压力,所以冠脉压力和流量在心肺复苏中非常重要,但本实验没有监测。(2)脂肪乳剂注射后立即给予肾上腺素没有发生严重的肺出血;同时,延迟注射肾上腺素发生了不同程度的肺出血现象,这是导致大鼠死亡的主要原因,但是本实验并没有研究为什么肾上腺素延迟使用对肺的损伤严重程度不同的机制。

综上所述,在布比卡因导致的大鼠心脏停搏模型中,在脂肪乳剂之后延迟使用肾上腺素不利于复苏,酸中毒和肺出血可能是导致复苏率和存活率低的原因。进一步的研究需要做是延迟给予肾上腺素引起肺损伤的机制。

4 参考文献

- [1] Derek Dillane, M B o Brendan T, Finucane M B. Local anesthetic systemic toxicity[J]. *Can Anesth*, 2010, 57(4):368-380.
- [2] Dillane D, Finucane B T. Bupivacaine cardiotoxicity--hypercarbia is bad but hypocapnia may be worse [J]. *Can J Anaesth*, 2008, 55(12):807-812.
- [3] Rosenberg P H, Veering B T, Urmey W F. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2004, 29(6):564-575.
- [4] Mdroy M F. Systemic toxicity and eardiotoxicity from local anesthetic: incidence and preventive measures[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2002, 27(6):556-561.
- [5] Joseph M N, Michael F M, Guy L W. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2012 Version[J]. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2012, 37(1):16-18.
- [6] Li Z, Xia Y, Dong X, et al. Lipid resuscitation of bupivacaine toxicity: long-chain triglyceride emulsion provides benefits over long- and medium-chain triglyceride emulsion[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(6):1219-1228.
- [7] Murata T, Nakazawa H, Mori I, et al. Reperfusion after a two-hour period of pulmonary artery occlusion causes pulmonary necrosis [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146(4):1048-1053.
- [8] Chen Y, Xia Y, Liu L, et al. Lipid emulsion reverses bupivacaine-induced asystole in isolated rat hearts: concentration-response and time-response relationships [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(6): 1320-1325.
- [9] Hiller D B, Gregorio G D, Ripper R, et al. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect [J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(3):498-505.

(下转第 1257 页)