

利多卡因、奥布卡因与丁卡因在喉镜诊疗中表面麻醉效果的系统评价^Δ

孙红^{*}, 顾纪锋, 李玲, 张琇雯, 卜凤娇, 黄滔敏[#] (复旦大学附属眼耳鼻喉科医院药剂科, 上海 200031)

中图分类号 R971⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1377-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.022

摘要 目的:基于荟萃分析(Meta分析)方法,比较利多卡因、奥布卡因与丁卡因在喉镜诊疗中的表面麻醉效果。方法:系统检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网和万方数据库,筛选利多卡因或奥布卡因与1%丁卡因在喉镜诊疗中表面麻醉效果比较的随机对照试验,检索时间跨度为自建库至2020年12月。由2名研究者独立、严格进行纳入研究的质量评价和资料提取,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果:最终纳入13篇文献,共4303例患者。Meta分析结果显示,2%利多卡因超声雾化表面麻醉的显效率、总有效率明显优于1%丁卡因喷雾(显效率: $RR=1.37, 95\%CI=1.28\sim1.46, P<0.000\ 01$;总有效率: $RR=1.09, 95\%CI=1.06\sim1.13, P<0.000\ 01$),差异均有统计学意义;2%利多卡因超声雾化表面麻醉的显效率、总有效率与1%丁卡因超声雾化相当(显效率: $RR=1.00, 95\%CI=0.96\sim1.03, P=0.94$;总有效率: $RR=1.00, 95\%CI=0.98\sim1.02, P=0.76$),差异均无统计学意义;0.4%奥布卡因滴眼液表面麻醉在显效率方面具有优于1%丁卡因的趋势($RR=1.23, 95\%CI=0.87\sim1.73, P=0.25$);奥布卡因凝胶表面麻醉的显效率优于1%丁卡因($RR=1.16, 95\%CI=1.00\sim1.34, P=0.05$);0.4%奥布卡因滴眼液、奥布卡因凝胶表面麻醉的总有效率均与1%丁卡因相当(0.4%奥布卡因滴眼液: $RR=1.01, 95\%CI=0.99\sim1.04, P=0.32$;奥布卡因凝胶: $RR=1.06, 95\%CI=0.88\sim1.27, P=0.53$),差异均无统计学意义;奥布卡因凝胶的药品不良反应发生率明显低于1%丁卡因,差异有统计学意义($RR=0.10, 95\%CI=0.01\sim0.77, P=0.03$)。结论:在喉镜诊疗中,采用2%利多卡因超声雾化、0.4%奥布卡因滴眼液及奥布卡因凝胶进行表面麻醉,其显效率、总有效率均稍优于或者相当于1%丁卡因;另外,奥布卡因凝胶比1%丁卡因表面麻醉更安全。

关键词 利多卡因;奥布卡因;丁卡因;喉镜;Meta分析

Systematic Review of Topical Anesthesia Effects of Lidocaine, Oxybuprocaine and Tetracaine in Electronic Laryngoscopy^Δ

SUN Hong, GU Jifeng, LI Ling, ZHANG Xiuwen, BU Fengjiao, HUANG Taomin (Dept. of Pharmacy, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the topical anesthesia effects of lidocaine, oxybuprocaine and tetracaine in electronic laryngoscopy. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI and Wanfang database were retrieved to extract the randomized clinical trials of the topical anesthesia effects of lidocaine or oxybuprocaine and 1% tetracaine in the electronic laryngoscopy. The retrieval time was from the establishment of the database to Dec. 2020. Two researchers independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, and evaluated the methodological quality of included studies. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** Thirteen articles were collected, including 4303 patients. Meta-analysis results showed that the significant effective rate and total effective rate of 2% lidocaine ultrasonic atomization topical anesthesia were significantly better than 1% tetracaine spray (significant effective rate: $RR=1.37, 95\%CI=1.28\sim1.46, P<0.000\ 01$; total effective rate: $RR=1.09, 95\%CI=1.06\sim1.13, P<0.000\ 01$), the differences were statistically significant. The significant effective rate and total effective rate of 2% lidocaine ultrasonic atomization topical anesthesia were similar to 1% tetracaine ultrasonic atomization (significant effective rate: $RR=1.00, 95\%CI=0.96\sim1.03, P=0.94$; total effective rate: $RR=1.00, 95\%CI=0.98\sim1.02, P=0.76$), the difference was not statistically significant. The significant effective rate of topical anesthesia with 0.4% oxybuprocaine eye drops was better than that with 1% tetracaine ($RR=1.23, 95\%CI=0.87\sim1.73, P=0.25$). The significant effective rate of topical anesthesia with oxybuprocaine gel was better than 1%

Δ 基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(No. 19401900600)

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail: sunhong411@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: taominhuang@126.com

tetracaine ($RR = 1.16, 95\% CI = 1.00-1.34, P = 0.05$). The total effective rates of topical anesthesia in 0.4% oxybuprocaine eye drops and oxybuprocaine gel were similar to that of 1% tetracaine (0.4% oxybuprocaine eye drops; $RR = 1.01, 95\% CI = 0.99-1.04, P = 0.32$; oxybuprocaine gel; $RR = 1.06, 95\% CI = 0.88-1.27, P = 0.53$), with no statistically significant difference. The incidence of adverse drug reactions of obucaine gel was significantly lower than that of 1% tetracaine, and the difference was statistically significant ($RR = 0.10, 95\% CI = 0.01-0.77, P = 0.03$). CONCLUSIONS: The significant effective rate and total effective rate of 2% lidocaine ultrasonic atomization, 0.4% oxybuprocaine eye drops and oxybuprocaine gel are slightly superior or equivalent to 1% tetracaine in topical anesthesia effects of the electronic laryngoscopy. In addition, oxybuprocaine gel is safer than 1% tetracaine in topical anesthesia. KEYWORDS Lidocaine; Oxybuprocaine; Tetracaine; Laryngoscopy; Meta-analysis

丁卡因具有较好的表面麻醉效果,在耳鼻喉科检查或治疗等方面应用广泛,其不良反应在国内外也屡有报道^[1-4]。丁卡因用于表面麻醉时的浓度一般为 0.5%~2%,常用 1%。然而,受限于丁卡因原料供货不足,临床有时需要寻找安全性和有效性均较好的表面麻醉药进行替换。除丁卡因外,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院(以下简称“我院”)现有的表面麻醉药主要有利多卡因和奥布卡因。因此,本研究将对目前发表的利多卡因或奥布卡因与 1% 丁卡因在喉镜诊疗中的表面麻醉效果比较的文献进行荟萃分析(Meta 分析),以期对利多卡因或奥布卡因可在临床丁卡因断药时替代丁卡因用于喉镜诊疗表面麻醉提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型:在喉镜诊疗中利多卡因或奥布卡因与 1% 丁卡因表面麻醉效果比较的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT); 无论是否使用盲法; 语种不限。
- 1.1.2 研究对象:进行电子喉镜检查的就诊者。
- 1.1.3 干预措施:研究组患者采用利多卡因或者奥布卡因进行表面麻醉; 对照组患者采用 1% 丁卡因进行表面麻醉。
- 1.1.4 结局指标: (1) 显效率; (2) 总有效率; (3) 舒适度; (4) 满意度; (5) 药品不良反应(adverse drug reaction, ADR) 发生率。
- 1.1.5 排除标准:综述、系统评价等文献; 临床前研究; 重复发表的文献; 数据不足的文献等。

1.2 文献检索策略

以“利多卡因”“奥布卡因”“丁卡因”“地卡因”和“喉镜”等为检索词,检索中国知网(CNKI)、万方数据库;以“Lidocaine OR Benoxinate OR Oxybuprocaine”“Tetracaine OR Tetracaina OR Amethocaine OR Uromucaesthin OR Tetracainum”和“Laryngoscope”等为检索词,检索 PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 等数据库。检索时限为自数据库建库至 2020 年 12 月。

1.3 资料提取

由 2 名研究者根据文献纳入与排除标准进行独立的文献筛选,意见不一致时,进行协商讨论解决或者由第 3 名研究者进行筛选。提取相关信息,包括:作者、文章发表年份、分组方法、研究样本量(对照组和实验组)、结局指标(显效率、总有效率、舒适度、满意度和 ADR 发生率等)。

1.4 纳入文献的质量评价

采用 Cochrane 系统评价手册对纳入的 RCT 文献质量进行评估,评估内容包括随机分配方法、分配隐藏、盲法、结果和资料的完整性以及其他偏倚风险等。

1.5 统计学方法

使用 RevMan 5.3 软件进行统计分析,计算相对危险度(RR)和 95% 置信区间(CI)。采用 χ^2 进行异质性检验,若 $P \geq 0.05, I^2 \leq 50\%$,采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。若研究间存在较大异质性,则通过分组的方法进行亚组分析,使用敏感性分析检测个体研究对综合结果的影响。采用倒漏斗图评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

在上述数据库中共检索到 1 719 篇文献,查重后排除 11 篇文献,剩余 1 708 篇文献需要进一步筛选;通过篇名和摘要初筛,获得 21 篇文献进行全文复筛;经过全文复筛,排除 8 篇无相关结局指标的文献,最终共纳入 13 篇文献进行 Meta 分析,见图 1。

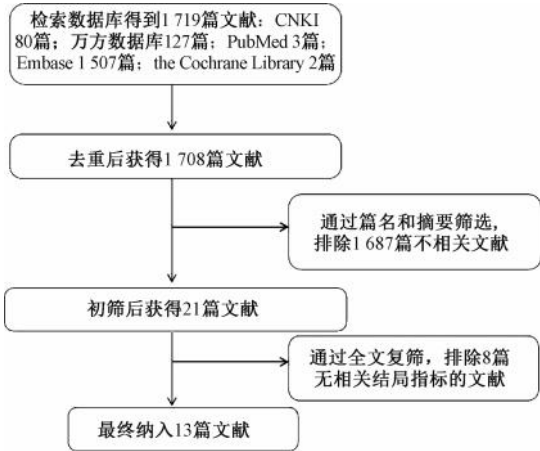


图 1 文献筛选流程与结果
Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 13 篇文献中,有 8 篇文献^[5-12]为利多卡因与丁卡因在喉镜诊疗中表面麻醉效果对比的研究,有 5 篇文献^[13-17]为奥布卡因与丁卡因在喉镜诊疗中表面麻醉效果对比的研

究;在利多卡因与丁卡因的对比研究中,有 4 篇文献^[5-8] 涉及 2%利多卡因超声雾化与 1%丁卡因喷雾的比较,有 4 篇文献^[5-8] 涉及 2%利多卡因超声雾化与 1%丁卡因超声雾化的比较,各有 1 篇文献涉及 1%利多卡因^[9]、利多卡因胶浆^[10]、利多卡因凝胶^[11]、7%利多卡因气雾剂^[12] 与 1%丁卡因的比较;

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature					
文献	干预措施		病例数		结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	
李禾雨(2017 年) ^[5]	2%利多卡因超声雾化	(1)1%丁卡因喷雾 (2)1%丁卡因超声雾化	100	(1)100 (2)100	①②
杨学敏(2017 年) ^[6]	2%利多卡因超声雾化	(1)1%丁卡因喷雾 (2)1%丁卡因超声雾化	40	(1)40 (2)40	①②
黄慧玲等(2004 年) ^[7]	2%利多卡因超声雾化	(1)1%丁卡因喷雾 (2)1%丁卡因超声雾化	79	(1)139 (2)55	①②
龚婵英等(2005 年) ^[8]	2%利多卡因超声雾化	(1)1%丁卡因喷雾 (2)1%丁卡因超声雾化	168	(1)196 (2)182	①②
叶子菁等(2012 年) ^[9]	1%利多卡因	1%丁卡因	248	228	①②⑤
杨波等(2017 年) ^[10]	利多卡因胶浆	1%丁卡因	134	126	①②
孙亚男(2017 年) ^[11]	利多卡因凝胶	1%丁卡因	99	99	①②⑤
李淦峰等(2011 年) ^[12]	7%利多卡因气雾剂	1%丁卡因喷雾	162	150	①②
涂强等(2015 年) ^[13]	0.4%奥布卡因滴眼液	1%丁卡因	682	629	①②③
钟庄龙等(2013 年) ^[14]	0.4%奥布卡因滴眼液	1%丁卡因	68	47	①②
金雪玲等(2019 年) ^[15]	奥布卡因凝胶	1%丁卡因	66	66	①②④⑤
陈璐璐等(2018 年) ^[16]	奥布卡因凝胶	1%丁卡因	30	30	①②
维巧燕等(2019 年) ^[17]	奥布卡因凝胶	1%丁卡因	100	100	①②⑤

注:①显效率;②总有效率;③舒适度;④满意度;⑤ADR 发生率
Note: ①significant effective rate; ②total effective rate; ③comfort rate; ④satisfaction; ⑤incidence of ADR

2.3 纳入文献的质量评价

纳入的 13 篇文献中,有 3 篇文献描述采用了随机数字表法,有 7 篇文献均提及“随机”,判定为“低风险”;有 3 篇文献分组未提及“随机”,判定为“未知风险”。关于分配隐藏方式以及结果评估等是否实施盲法,有 12 篇文献均未提及,判定为“未知风险”;有 1 篇文献根据语境未实施盲法,判定为“高风险”。关于结果和资料完整性以及其他偏倚风险,13 篇文献的偏倚风险都较低。纳入研究的偏倚风险图见图 2。

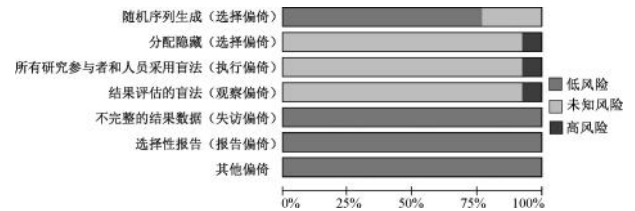


图 2 纳入研究的偏倚风险图
Fig 2 Risk bias of included literature

2.4 Meta 分析结果

由于利多卡因、奥布卡因与丁卡因的对比研究涉及的药物浓度、剂型或麻醉给药方式较多,因此,本研究直接根据药物浓度、剂型或麻醉给药方式进行了亚组分析。

2.4.1 显效率:(1)利多卡因与丁卡因的对比研究中,对显效率进行了合并分析,结果见图 3。由于各研究之间不存在异质性,因此采用了固定效应模型进行分析。由分析结果可知,2%利多卡因超声雾化表面麻醉在显效率方面显著优于 1%丁卡因喷雾,差异有统计学意义($RR = 1.37, 95\% CI = 1.28 \sim 1.46, P < 0.000 01$),而与 1%丁卡因超声雾化相当($RR = 1.00, 95\% CI = 0.96 \sim 1.03, P = 0.94$)。其他剂型利多卡因与 1%丁卡因的比

在奥布卡因与丁卡因的对比研究中,有 2 篇文献^[13-14] 为 0.4%奥布卡因滴眼液与 1%丁卡因的比较,其余 3 篇文献^[15-17] 为奥布卡因凝胶与 1%丁卡因的比较;13 篇文献^[5-17] 均报告了显效率和总有效率,1 篇文献^[13] 报告了舒适度,1 篇文献^[15] 报告了满意度,4 篇文献^[9,11,15,17] 报告了 ADR 发生率,见表 1。

较研究由于仅有 1 篇文献,因此无法进行合并分析。(2)奥布卡因与丁卡因的对比研究中,对显效率进行了合并分析,结果见图 4。由于 0.4%奥布卡因滴眼液与 1%丁卡因的对比研究之间存在异质性,因此采用了随机效应模型进行分析。由分析结果可知,总体上,奥布卡因表面麻醉在显效率方面要优于 1%丁卡因。其中,0.4%奥布卡因滴眼液表面麻醉在显效率方面具有优于 1%丁卡因的趋势($RR = 1.23, 95\% CI = 0.87 \sim 1.73, P = 0.25$);而奥布卡因凝胶表面麻醉在显效率方面优于 1%丁卡因($RR = 1.16, 95\% CI = 1.00 \sim 1.34, P = 0.05$)。

2.4.2 总有效率:(1)利多卡因与丁卡因的对比研究中,对总有效率进行了合并分析,结果见图 5。由分析结果可知,2%利多卡因超声雾化表面麻醉在总有效率方面显著优于 1%丁卡因喷雾,差异有统计学意义($RR = 1.09, 95\% CI = 1.06 \sim 1.13, P < 0.000 01$),而与 1%丁卡因超声雾化相当($RR = 1.00, 95\% CI = 0.98 \sim 1.02, P = 0.76$)。其他剂型利多卡因与 1%丁卡因的比较研究由于仅有 1 篇文献,因此无法进行合并分析。(2)奥布卡因与丁卡因的对比研究中,对总有效率进行了合并分析,结果见图 6。由分析结果可知,0.4%奥布卡因滴眼液、奥布卡因凝胶表面麻醉的总有效率均与 1%丁卡因相当(0.4%奥布卡因滴眼液: $RR = 1.01, 95\% CI = 0.99 \sim 1.04, P = 0.32$;奥布卡因凝胶: $RR = 1.06, 95\% CI = 0.88 \sim 1.27, P = 0.53$)。

2.4.3 ADR 发生率:利多卡因与丁卡因的对比研究中,有 2 篇文献报告了 ADR 发生率,然而由于研究组利多卡因的剂型不一致,因此无法进行合并分析。奥布卡因与丁卡因的对比研究中,也有 2 篇文献报告了 ADR 发生率,研究组药物均为奥布卡因凝胶,其各研究之间不存在异质性,因此采用了固定效应模型进行合并分析,结果见图 7。由分析结果可知,奥布卡因

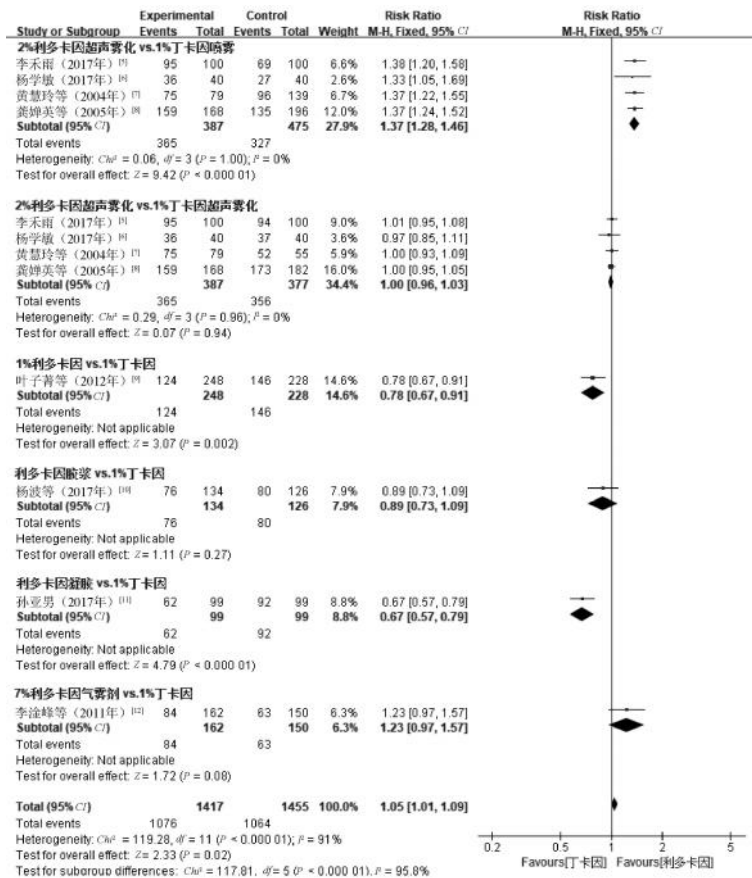


图3 利多卡因与丁卡因表面麻醉显效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of significant effective rate between lidocaine and tetracaine

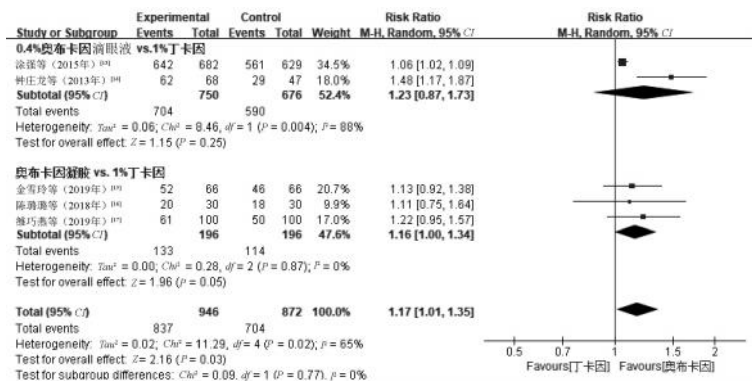


图4 奥布卡因与丁卡因表面麻醉显效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of significant effective rate between oxybuprocaine and tetracaine

凝胶的 ADR 发生率显著低于 1% 丁卡因, 差异有统计学意义 ($RR=0.10, 95\%CI=0.01\sim0.77, P=0.03$)。

2.4.4 发表偏倚分析: 分别针对显效率 (利多卡因与 1% 丁卡因比较)、总有效率 (利多卡因与 1% 丁卡因比较)、显效率 (奥布卡因与 1% 丁卡因比较) 和总有效率 (奥布卡因与 1% 丁卡因比较) 绘制倒漏斗图, 结果见图 8。倒漏斗图显示分布趋势基本对称, 提示发表偏倚不大。

3 讨论

表面麻醉药的作用一般局限于给药部位, 如果吸收入血且达到足够的药物浓度, 则可引起全身不良反应^[18-20]。因此, 选

择表面麻醉效果好、吸收后不易引起不良反应的表面麻醉药非常重要。我院为耳鼻咽喉科专科医院, 在喉镜诊疗中对表面麻醉药的需求较大。我院在电子喉镜检查方面常用 1% 丁卡因滴眼液, 但受限于丁卡因原料供货不足, 临床断药时需要寻找安全性和有效性均较好的表面麻醉药进行替换。我院可能替代丁卡因的表面麻醉药有利多卡因和奥布卡因。利多卡因属于中效酰胺类局部麻醉药, 穿透力强、黏膜吸收速度快, 适用于表面麻醉; 奥布卡因是眼科手术中常用的表面麻醉药, 具有麻醉起效快、镇痛效果强等优点^[21]。因此, 利多卡因或奥布卡因在喉镜诊疗表面麻醉中能否替代 1% 丁卡因值得研究。

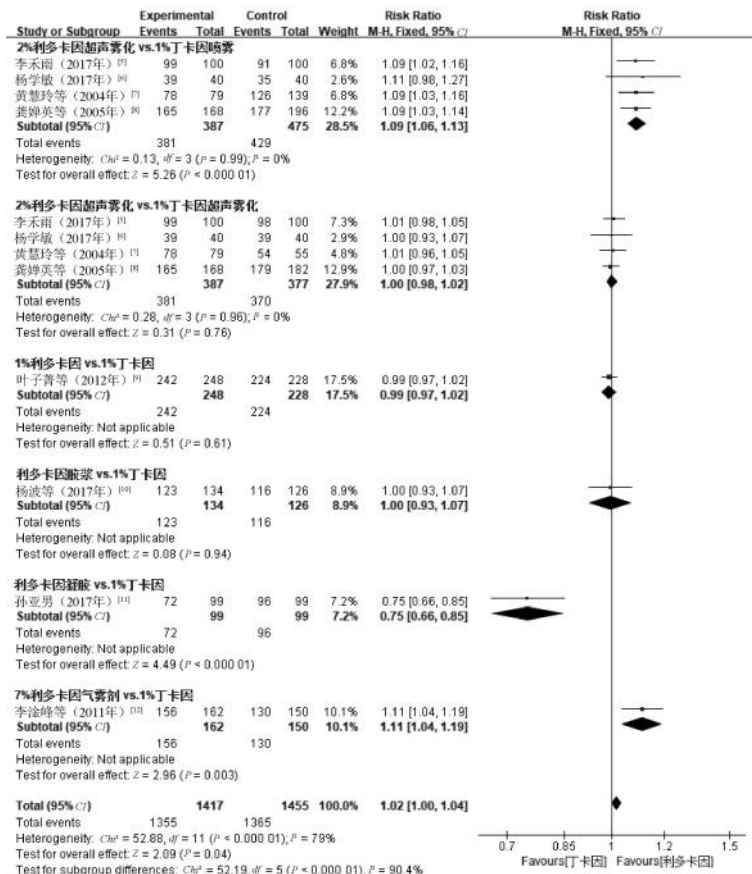


图5 利多卡因与丁卡因表面麻醉总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of total effective rate between lidocaine and tetracaine

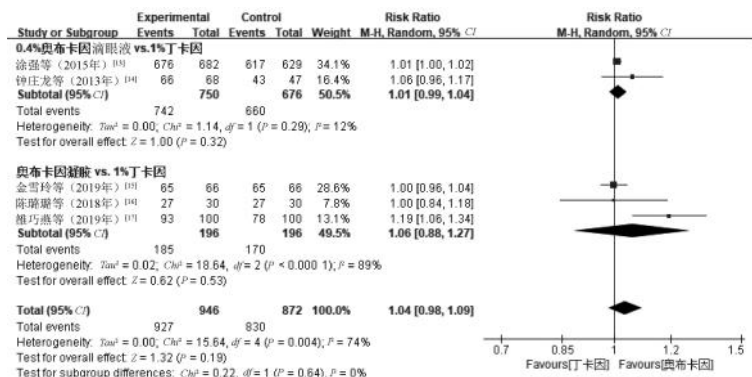


图6 奥布卡因与丁卡因表面麻醉总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of total effective rate between oxybuprocaine and tetracaine

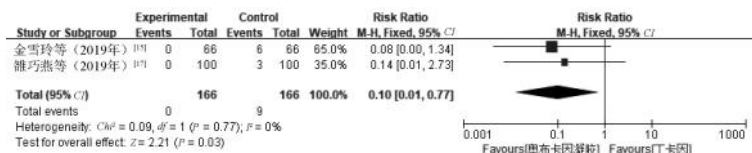


图7 奥布卡因与丁卡因 ADR 发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of incidence of ADR between oxybuprocaine and tetracaine

不同于小样本量的临床研究,本研究首次采用 Meta 分析方法,对利多卡因、奥布卡因对比 1%丁卡因在喉镜诊疗中的表面麻醉效果进行了系统评价,具有可信度高的优点。Meta 分析结

果显示,2%利多卡因超声雾化在表面麻醉显效率和总有效率方面优于 1%丁卡因喷雾,相当于 1%丁卡因超声雾化。可见 2%利多卡因与 1%丁卡因在喉镜诊疗中的表面麻醉效果相当。另

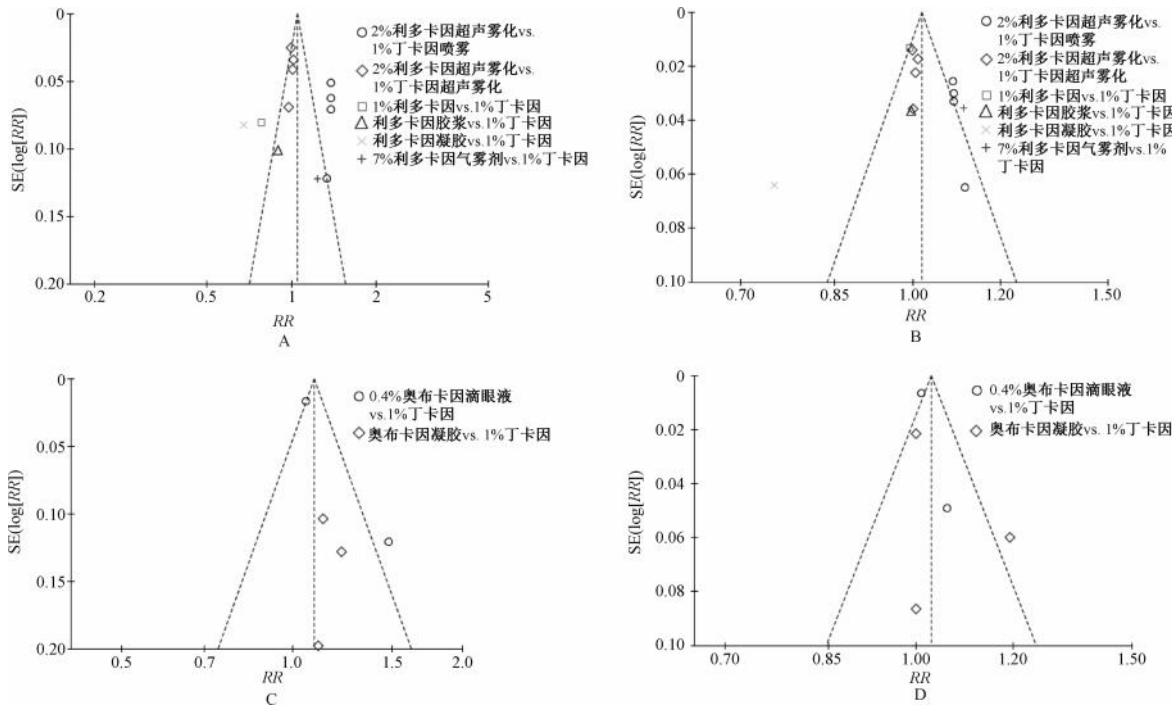


图 8 发表偏倚漏斗图
Fig 8 Funnel chart of publish bias

外,也可看出麻醉给药方式会对麻醉效果有一定的影响。本部分研究考察比较了 2%利多卡因与 1%丁卡因在喉镜诊疗中的表面麻醉效果,目前也有在其他手术方面关于利多卡因效果优于丁卡因的对比研究^[22]。0.4%奥布卡因滴眼液及奥布卡因凝胶在麻醉显效率方面稍优于 1%丁卡因,在总有效率方面相当于 1%丁卡因。在安全性方面,奥布卡因凝胶表面麻醉比 1%丁卡因的 ADR 发生率更低。在舒适度或满意度方面,各有 1 篇文献报告奥布卡因的舒适度^[13]和满意度^[15]更高。敏感性分析结果显示,单篇文献对总体结果的影响不大。

除 2%利多卡因外,本研究也纳入了其他不同浓度、剂型利多卡因的相关研究,包括 1%利多卡因、利多卡因胶浆、利多卡因凝胶及 7%利多卡因气雾剂。在表面麻醉显效率方面,除 7%利多卡因气雾剂外,其他 3 种浓度或剂型的利多卡因均未显示出优于或者相当于 1%丁卡因的表面麻醉效果。在表面麻醉总有效率方面,除利多卡因凝胶外,其余 3 种浓度或剂型的利多卡因均显示出优于或者相当于 1%丁卡因的表面麻醉效果。在安全性方面,1%利多卡因的 ADR 发生率低于 1%丁卡因,而利多卡因胶浆的 ADR 发生率高于 1%丁卡因。由于对上述 4 种不同浓度或剂型的利多卡因研究均仅有 1 篇文献报道,因此,相关结论可信度相对较低。

值得一提的是,本研究并非为了证实利多卡因、奥布卡因在喉镜诊疗中的表面麻醉效果显著优于 1%丁卡因,而是为了寻找当丁卡因供货不足时在有效性和安全性方面可替代丁卡因的表面麻醉药。因此,利多卡因、奥布卡因与丁卡因比较,在

显效率和总有效率方面的 $RR \geq 1$,在 ADR 发生率方面的 $RR \leq 1$,即可认为利多卡因、奥布卡因在喉镜诊疗表面麻醉中可替代 1%丁卡因。

本研究尚存在一些不足:(1)研究纳入的文献较少,且由于结局指标数据不足的问题,排除了一些相关文献;(2)有 12 篇文献未提及分配隐藏和盲法,有 1 篇文献未采用分配隐藏和盲法;(3)未检索到相关英文文献,纳入的研究文献均为中文文献,可能存在一定的地域偏倚。

综上所述,2%利多卡因、0.4%奥布卡因滴眼液以及奥布卡因凝胶在喉镜诊疗表面麻醉中具有较大的替代 1%丁卡因的可能性,但尚需更多大样本量的高质量 RCT 研究进行验证。

参考文献

- [1] 付晓燕,汪建,熊敏,等.丁卡因致急性毒性反应死亡 1 例报告[J].医学研究生学报,2012,25(6):672.
- [2] 蒋丽萍,龙开和,刘良发,等.丁卡因表面麻醉所致不良反应及其防治[J].药物不良反应杂志,2003,5(1):21-23.
- [3] Adeleye A,Sharp L,Rech MA. Neurotoxicity secondary to local tetracaine use[J]. Am J Emerg Med,2020,38(9):1984.e1-1984.e3.
- [4] 郭锦材,刘锟,谢辉.丁卡因致嗅觉障碍不良反应分析[J].中南药学,2020,18(3):517-519.
- [5] 李禾雨.纤维鼻咽喉镜检查时不同麻醉方法的效果观察与护理策略[J].中国保健营养,2017,27(32):198-199.
- [6] 杨学敏.纤维鼻咽喉镜检查时不同麻醉方法的效果观察与护理经验分析[J].实用临床护理学电子杂志,2017,2(34):181.

(下转第 1387 页)