

口腔局部麻醉药抗菌机制的研究进展

谭永臻 梁新华

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院牙槽外科 成都 610041

[摘要] 局部麻醉药是口腔门诊手术常用的药物，可以发挥麻醉镇痛效果，减轻患者的疼痛，使临床治疗顺利进行。此外，局部麻醉药还被发现具有抗菌效果，能有效抑制各种细菌和真菌的生长。本文总结了口腔治疗中常用的局部麻醉药（利多卡因、布比卡因、罗哌卡因、阿替卡因等）的抗菌性，探讨了药物抗菌作用的分子机制（包括改变细胞壁和细胞膜的通透性、直接损伤细胞膜、抑制蛋白质及遗传物质的合成、抑制细胞呼吸等），以及与其他药物（抗生素、肾上腺素、阿片类药物等）的相互作用，以期有助于口腔临床治疗对局部麻醉药的选择以及感染的预防与控制。

[关键词] 局部麻醉药；抗菌性；口腔医学

[中图分类号] R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024009



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Research progress on the antibacterial mechanism of oral local anesthetics

Tan Yongzhen, Liang Xinhua

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Alveolar Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: Interdisciplinary Innovation Project of West China Hospital of Stomatology, Sichuan University (RD-03-202004)

Correspondence: Liang Xinhua, Email: lxh88866@scu.edu.cn

[Abstract] Local anesthetic is a kind of drug commonly used in oral outpatient operations. It has anesthetic and analgesic effects, and it can alleviate the pain of patients and facilitate treatment. Many studies have shown that local anesthetics have antibacterial effects, and they can effectively inhibit the growth of various bacteria and fungi. In this paper, the antibacterial effects of local anesthetics commonly used in dentistry (lidocaine, bupivacaine, ropivacaine, articaine, etc.) were summarized, and their molecular mechanisms were discussed (including changes in cell wall and membrane permeability, direct damage to cell membranes, inhibition of protein and genetic material synthesis, inhibition of cell respiration, etc.). The interaction with other drugs (antibiotics, epinephrine, opioids, etc.) also were studied. This work will be helpful in the selection of local anesthetics in oral clinics and the prevention and control of infection.

[Key words] local anesthetics; antibacterial; dentistry

局部麻醉是指用局部麻醉药暂时阻断机体一定区域内神经末梢和纤维的感觉传导，从而使该区域疼痛消失。局部麻醉可以减缓患者的焦虑，减

轻患者的痛苦，为医生提供良好的治疗环境^[1]。局部麻醉药是指应用于局部麻醉的药物。1860年，从古柯叶中成功提取出来局部麻醉药可卡因^[2]之后，局部麻醉药在医学领域的应用越来越广泛，医学的每个分支都有应用。

口腔门诊手术大多为有创操作，包括拔牙术、牙体牙髓治疗、种植治疗及部分修复治疗等，这些操作均需要使用局部麻醉。术后感染是口腔局

[收稿日期] 2023-02-08; [修回日期] 2023-05-05

[基金项目] 四川大学华西口腔医院交叉学科创新项目 (RD-03-202004)

[作者简介] 谭永臻，硕士，Email: tyz7965566@163.com

[通信作者] 梁新华，教授，博士，Email: lxh88866@scu.edu.cn

部麻醉的一种常见并发症^[3]。注射针穿过感染灶,注射针及麻醉药物污染,麻醉进针部位消毒不平等,均可导致感染的发生与扩散。因此,感染的预防与控制是口腔局部麻醉操作中重要的注意事项之一^[4]。

1909年,有学者观察到局部麻醉药具有抗菌效果,此后其抗菌性能被大量研究^[5-6]所证实,但是其抗菌效果的潜在机制目前尚未完全明确。本综述主要介绍口腔常用局部麻醉药体内体外抗菌效果、抗菌机制的进展,以及与其他药物的相互作用,以期为口腔局部麻醉药的开发和临床应用提供理论基础。

1 口腔局部麻醉药的抗菌性

根据作用时间分类,局部麻醉药分为短效、中效和长效局部麻醉药,口腔门诊手术一般要求局部麻醉药起效快,持续时间适中且毒性小,因此中效局部麻醉药是较为普遍的选择。按结构分类,局部麻醉药分为酯类和酰胺类局部麻醉药。常见的酯类局部麻醉药有普鲁卡因、丁卡因等,酰胺类局部麻醉药有利多卡因、阿替卡因、布比卡因、甲哌卡因等^[7]。不同的药物具有不同的抗菌性。

1.1 利多卡因

利多卡因是抗菌作用研究最多的口腔局部麻醉药^[8]。研究显示:2%利多卡因结膜下麻醉可降低玻璃体内注射后眼内炎的发生率^[9];2%利多卡因对手术伤口感染的常见致病菌金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌的生长具有抑制作用^[10]。在体外制备包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、化脓链球菌和白色念珠菌等细菌在内的细菌悬液来模拟关节液细菌培养,然后加入2%利多卡因,上述细菌的菌落生长均受到了抑制^[11-12]。在一项评估2%利多卡因和肾上腺素对雄性大鼠伤口感染模型中细菌定植的体内研究^[13]中发现:与对照组相比,单独使用利多卡因可减少70%的菌落计数;但在利多卡因中加入肾上腺素后,实验组较对照组细菌数量增加了20倍,这提示局部麻醉药可能在预防手术伤口感染方面发挥作用,但肾上腺素可能对局部麻醉药的抗菌性有一定的拮抗作用。

口腔常见微生物包括变异链球菌、血链球菌、唾液链球菌、黏性放线菌和白色念珠菌等。在体内研究中,10%的利多卡因喷雾3 min内可使大肠

埃希菌、唾液链球菌和绿色链球菌的生长降低50%,而在临床研究中,10%的利多卡因喷雾能使颊黏膜上的微生物膜减少60%~95%^[14]。但目前利多卡因在口腔中的抗菌作用研究多以喷雾、冲洗剂等表面麻醉用药形式为主,少见使用利多卡因注射液研究其抗菌性的体内或临床试验报道。4%利多卡因对鼻道病原体有较弱的抗菌活性,包括布氏杆菌、肠杆菌属、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等^[15]。同样,利多卡因对呼吸道病原体也有抑制作用,2%利多卡因对肺炎链球菌、卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌等均有抗菌活性^[16]。

除此之外,利多卡因能有效减少导管插入引起的尿路感染。留置双J管表面均匀涂抹利多卡因胶浆,能够有效降低双J管留置术后尿及双J管细菌培养的阳性率^[17];利多卡因还可以抑制伯氏疏螺旋体的生长,预防莱姆病的发生^[18];使用利多卡因清洗污染的硅胶假体和血管假体,能够有效减少金黄色葡萄球菌的定植,有助于避免医源性感染^[19]。

1.2 布比卡因

布比卡因对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肠球菌和铜绿假单胞菌均有抗菌活性^[20-21]。有研究^[22]比较了5 mg/mL布比卡因与0.05 mg/mL芬太尼对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和白色念珠菌生长的抑制效果,发现布比卡因对上述细菌的生长有抑制作用,且对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的抗菌效果强于芬太尼。

布比卡因还可用于预防导管相关感染。硬膜外麻醉时使用布比卡因可抑制包括大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等不同的常见微生物的生长,提示布比卡因能够预防和减少经导管往硬膜外注射药物时的感染^[12]。

1.3 罗哌卡因

罗哌卡因对大肠埃希菌的抑菌效果存在一定争议。体外研究^[23]发现:10 mg/mL的罗哌卡因能杀死金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌,但在2 mg/mL时,对大肠埃希菌的生长起促进作用。目前多数研究者^[24]认为低浓度的罗哌卡因对大肠埃希菌的生长起抑制作用,0.1%罗哌卡因与1 μg/mL舒芬太尼联用时,在室温下能够抑制铜绿假单胞菌的生长。

1.4 阿替卡因

阿替卡因、布比卡因等7种口腔常见局部麻醉药对口腔52种细菌及白色念珠菌均有抑制作用，对这些细菌的最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration, MIC）均为0.25~16 mg/mL。其中，阿替卡因的临床使用浓度约为受试细菌最低杀菌浓度（minimal bactericidal concentration, MBC）的4倍，表现出较高的抗菌活性^[25]。但也有研究^[26]报道：普鲁卡因、布比卡因、阿替卡因不能对接种有金黄色葡萄球菌的大鼠手术创口起到抑菌作用，还需要进一步的研究来解释这种差异及其机制。

除了上述麻醉药物外，口腔其他局部麻醉药的抗菌效果^[8,27-28]见表1。近年来，随着口腔微生态对人体健康的重要作用被深入研究和揭示，局部麻醉药对口腔微生态的影响也引起了学者关注。研究^[14]发现：5%利多卡因可使口腔黏膜的微生物数量减少73%~100%；10%利多卡因与口腔颊黏膜接触3 min后，可使颊黏膜上的微生物膜减少60%~95%。但是这些研究都只评估了口腔微生物数量的整体变化，并没有具体研究菌群结构的改变以及相应细胞因子的改变，有待进行更深入的研究。

表 1 口腔部分局部麻醉药的抗菌效果

Tab 1 Antibacterial effect of partial oral local anesthetics

菌种	丙胺卡因	地布卡因	丁卡因	苯佐卡因	利丙双卡因乳膏
金黄色葡萄球菌	+	N	N	N	+
化脓性链球菌	N	N	N	N	+
血链球菌	+	N	N	N	N
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	N	N	N	N	+
黏性放线菌	+	N	N	N	N
巨大芽孢杆菌	+	N	+	N	N
铜绿假单胞菌	+	+	+	N	+
奈瑟氏菌	+	N	N	N	N
大肠埃希菌	+	+	+	N	+
产气克雷伯菌	N	+	N	+	N
牙龈卟啉单胞菌	+	N	N	N	N
具核梭杆菌	+	N	N	N	N
白色念珠菌	+	N	N	N	N

注：+示有抗菌性；N示抗菌性不明确。

2 口腔局部麻醉药的抗菌机制

目前有关局部麻醉药抗菌机制的研究较少，普遍接受的观点是不同局部麻醉药的抗菌活性与其结构有一定关联。疏水性局部麻醉药的抗菌效果受其烷基链长度的影响：罗哌卡因的烷基链较布比卡因短，其抗菌能力也较布比卡因弱。丁卡因的抗菌效果强于普鲁卡因，是因为丁卡因苯环上的取代基为-NH-C4H9，而普鲁卡因上为-NH2，丁卡因上的烷基链更长。更长的烷基链不仅可以增加丁卡因的亲脂性，使其能更好地穿过细胞膜，还能作为一个电子供体基团，满足亲水性和亲脂性连接的要求^[8]。另外，局部麻醉药结构的手性也可影响其抗菌性能。当质量浓度为1.25、2.5 mg/mL时，左旋布比卡因对金黄色葡萄球菌及表面葡萄球

菌的抑制作用强于布比卡因，但布比卡因对大肠埃希菌及变形杆菌的抑制作用强于左旋布比卡因^[29]。

局部麻醉药抗菌的分子机制主要有改变细胞壁的通透性、改变细胞膜的通透性、直接损伤细胞膜、抑制蛋白质及遗传物质的合成、抑制细胞呼吸等。

2.1 改变细胞壁的通透性

细胞壁能保护细菌免受周围环境的影响，多数局部麻醉药都具有阳离子性质，革兰阴性菌的细胞壁则主要由肽聚糖层与脂多糖组成，带有负电荷，因此局部麻醉药与革兰阴性菌的细胞壁可以相互结合，发挥抑菌效果。Schmidt等^[30]收集了1 219株临床分离的细菌，检测了利多卡因和普鲁卡因对这些细菌的MIC，结果发现：在23种革兰阴性菌中，铜绿假单胞菌是唯一对2%利多卡因和2%普鲁卡因耐药的革兰阴性菌，可能是铜绿假单

胞菌细胞壁的某些独特生化特性引起的。另有研究^[31]表明: 亚抑制浓度的丁卡因处理的铜绿假单胞菌细胞对红霉素的敏感性增加, 提示丁卡因可以使细胞壁的渗透性增加。

2.2 改变细胞膜的通透性

丁卡因可以通过作用于细胞膜上的磷脂, 抑制二价阳离子与磷脂上阴离子位点的结合来改变细胞膜的通透性。 Mg^{2+} 可拮抗丁卡因对铜绿假单胞菌的溶解和杀菌作用, 而丁卡因也可以抑制 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 与磷脂极性头的结合^[31]。阿替卡因可以与原核生物的膜脂质相互作用改变细胞膜的通透性, 这可能是阿替卡因抗菌性的一种机制, 但阿替卡因在分子水平上与膜脂质发挥作用的位置仍有待研究^[32]。

局部麻醉药还可以通过调节细胞膜上的脂质孔来改变细胞膜的通透性。研究^[33]发现: 丁卡因可以使多烯大环内酯类抗生素制霉菌素诱导的膜模型的膜电导增加近20倍, 布比卡因也可增强制霉菌素诱导的跨膜电流; 利多卡因、丙胺卡因在内的多种局部麻醉药均可促进二油酰磷脂酰胆碱囊泡中钙黄素的泄露。这些局部麻醉药可以非特异调节脂质孔, 从而提高局部麻醉药与制霉菌素联用时对黏膜念珠菌病的治疗效果。

孔蛋白可以明显影响革兰阴性菌细胞膜的通透性^[34]。大肠埃希菌主要外膜孔蛋白OmpF蛋白的合成可以被低剂量普鲁卡因和其他局部麻醉药特异性且可逆地抑制, 但同时也增加了OmpC蛋白的合成。普鲁卡因对大肠埃希菌孔蛋白的影响依赖EnvZ、OmpF和OmpC表达所需的膜结合信号传感器, 普鲁卡因处理能将OmpR从低亲和力DNA结合形式转化为高亲和力DNA结合形式, 但缺乏EnvZ的菌株不能对普鲁卡因产生反应, 故普鲁卡因可以通过EnvZ信号转导改变OmpR的DNA结合特性, 从而调控OmpF和OmpC的表达^[35]。

超微结构的改变可以反映局部麻醉药对细胞膜的影响。用丁卡因在pH=7.0和20 °C下处理蜡样芽孢杆菌、巨孢芽孢杆菌等细菌的分离膜5~30 min后, 可以观察到一些特征的超微形态改变: 膜染色模式由不对称变为对称, 出现复杂的介体样结构, 细胞膜发生断裂和增溶。这些变化可以用膜流动性增加和膜扩张来解释, 随之而来的自然也有膜通透性的增加^[36]。

局部麻醉药对细胞膜电位也有一定的影响。研究^[37]发现: 利多卡因能增强大肠埃希菌、鼠伤

寒沙门氏菌和铜绿假单胞菌对新生物素和茶啉酸的敏感性, 并且能以剂量依赖的方式迅速抑制细菌倒置膜囊泡中膜电位的产生, 但利多卡因预处理不影响倒置膜囊泡中膜电位的产生, 这表明利多卡因的抗菌活性与革兰阴性菌细胞膜去极化和通透性改变有关。局部麻醉药影响细菌细胞膜去极化的机制可能与阻断钠离子通道有关, 国内有研究^[38]认为可以使用钠离子通道阻断剂来治疗抗生素对微生物的耐药性, 因为钠离子通道阻断剂可以使病原微生物失去与正常细胞的结合机会, 从而使耐药菌株被排除体外, 但局部麻醉药是否是通过阻断钠离子通道实现抗菌机制还有待进一步研究。

2.3 直接损伤细胞膜

局部麻醉药可直接损伤细菌的细胞膜。将铜绿假单胞菌细胞置于1.5 mg/mL的丁卡因中一段时间后, 吸光度明显降低, 提示铜绿假单胞菌细胞发生了裂解; 加入渗透稳定剂蔗糖后, 吸光度下降得更为明显, 说明丁卡因对细胞质膜有直接损伤作用^[31]。Pina-Vaz等^[39]采用碘化丙啶染色、细胞内 K^+ 渗漏定量和透射电镜3种方法来检测利多卡因和布比卡因对念珠菌、酵母菌细胞质膜的影响, 结果发现: 酵母菌暴露于杀菌浓度的局部麻醉药后, 菌细胞膜对不透水的碘化丙啶很快就具备了渗透性, 50、30 mg/mL的利多卡因和布比卡因能使酵母细胞在最初的10 min内丢失细胞内90%以上的阳离子, 透射电镜观察下也可发现酵母细胞膜发生了严重的膜改变, 包括断裂和增溶, 这些现象都提示局部麻醉药对酵母细胞膜产生了损伤, K^+ 迅速广泛外泄, 提示局部麻醉药的杀菌效果是直接损伤细胞膜, 而不是代谢损伤导致的继发膜损伤。高于MIC的丁卡因及地布卡因可使大肠埃希菌细胞膜破坏, 细胞内容物(K^+ 和戊糖等)泄露, 而高于MIC的利多卡因和普鲁卡因不会导致此现象, 可能的原因在于丁卡因及地布卡因的亲脂性更强, 更容易与细菌细胞膜发生作用^[40]。

2.4 抑制蛋白质及遗传物质的合成

Schmidt等^[30]将大肠埃希菌与不同浓度的普鲁卡因、利多卡因共培养一段时间后, 检测其蛋白质、DNA、RNA含量的变化, 结果显示: 利多卡因能抑制大肠埃希菌蛋白质的合成, 而普鲁卡因能抑制DNA和蛋白质的合成, 较高浓度的普鲁卡因还能抑制RNA的合成, 提示局部麻醉药可能通过抑制蛋白质及遗传物质的合成来发挥抗菌作用。

局部麻醉药如何抑制遗传物质的合成？有研究提出：DNA回旋酶是一个可能的重要靶点。DNA回旋酶是细菌中特有的一种拓扑异构酶，对细菌DNA的复制、转录、重组和修复过程有着重要的作用。El-Zahabi等^[41]将大肠埃希菌DNA回旋酶置于不同浓度的苯佐卡因衍生物中，检测其对大肠埃希菌质粒DNA底物的影响，发现2种苯佐卡因的衍生物对DNA回旋酶的半抑制浓度（half maximal inhibitory concentration, IC₅₀）分别为0.99、1.30 μmol/L，同时通过对两种苯佐卡因的衍生物与受体活性位点进行分子建模和对接模拟，发现两者均能与DNA回旋酶形成稳定的构象，证明了这两种化合物均能识别DNA回旋酶的活性位点，并形成有效的结合作用，从而抑制DNA的合成，发挥抗菌作用。

2.5 抑制细胞呼吸

琥珀酸脱氢酶是一种膜结合酶，在真核细胞中位于线粒体内膜上，而在原核细胞中整合在细胞膜上，可以为真核细胞和原核细胞需氧和产能的呼吸链提供电子，在细胞呼吸中发挥重要作用。研究^[31,40]显示：局部麻醉药可以通过干扰和减少细胞琥珀酸脱氢酶的合成，抑制细胞呼吸，从而杀灭细菌。Silva等^[36]将丁卡因、普鲁卡因处理后的蜡样芽孢杆菌培养一段时间后，分离指数生长细胞的膜，测量琥珀酸脱氢酶活性，发现局部麻醉药能以浓度依赖的方式抑制酶的活性，细胞膜呼吸活性降低，提示抑制细菌细胞呼吸也是局部麻醉药发挥抗菌活性的一种机制。

3 口腔局部麻醉药与其他药物的相互作用

3.1 抗生素

当局部麻醉药与抗生素联合应用时，需要评估局部麻醉药是否会影响到抗生素的抗菌性能。研究^[8]显示：苯唑西林、甲氧西林、头孢噻啶、头孢噻吩、万古霉素、羧苄青霉素和庆大霉素与利多卡因联用时，不会降低对金黄色葡萄球菌或铜绿假单胞菌的抗菌性能。在牙周炎的非手术治疗中，当利多卡因/丙胺卡因剂量>100 μg/mL时，与盐酸米诺环素联用会增加对变异链球菌的抗菌性能^[42]。Khan等^[43]制备了含硝基咪唑酮和利多卡因的二氧化硅微球来治疗皮肤感染，发现这种给药形式增强了对金黄色葡萄球菌的生长的抑制效果。大部分抗生素需要通过细胞膜渗透到细菌细胞内，在

细胞内发挥作用；局部麻醉药可以影响细胞膜通透性促进抗生素进入细胞内，从而发挥协同作用^[8,44]。

3.2 肾上腺素

在口腔局部麻醉中，肾上腺素常与局部麻醉药联用，以起到收缩血管，降低药物吸收速率，延长麻醉持续时间，降低毒性的作用。研究发现，1 mg/mL肾上腺素单独使用没有任何抗菌作用，而当与20 mg/mL利多卡因联用时，则会具有较强的广谱抗菌活性^[10,45]。早期体外研究^[13]评估了利多卡因和肾上腺素对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、白色念珠菌等的抗菌作用，发现利多卡因和肾上腺素联用较利多卡因单独使用的抗菌活性更高；但在雄性大鼠伤口感染模型中，添加肾上腺素的利多卡因会导致金黄色葡萄球菌的菌落数大大增加。体内与体外研究结果的不同可能是因为体内研究中，肾上腺素会使血管收缩，导致伤口附近组织缺氧，从而有利于细菌生长。更多的原因及机制还需进一步深入探讨。

3.3 阿片类药物

局部麻醉药可与阿片类药物联用，以缓解急性疼痛。有研究^[46]评估了吗啡、哌替啶、芬太尼和曲马多等阿片类药物与罗哌卡因和布比卡因联用的抗菌活性，结果表明：阿片类药物单独使用没有抗菌效果，布比卡因和芬太尼以及罗哌卡因和哌替啶的联用对大肠埃希菌有抗菌活性。研究者^[46]指出：芬太尼对布比卡因抗菌活性的协同作用可能是因为芬太尼与细胞质膜之间存在相互作用，从而影响了局部麻醉药的抗菌活性。

3.4 其他

局部麻醉药溶液通常呈酸性，与碳酸氢钠联用可提高pH值，使非离子形式的局部麻醉药增加，从而提高麻醉效果^[47]。同时，降低溶液的pH值能降低局部麻醉药注射时的疼痛感^[48]。有研究^[49]评估了两者联用的抗菌活性，1%碳酸氢钠碱化的利多卡因仅在6 h时显著抑制大肠埃希菌和绿脓杆菌的生长，而1%的利多卡因可以抑制金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌的生长；布比卡因碱化不会改变其抗菌活性；罗哌卡因的碱化会降低其抗菌效果，其中的原因及机制有待进一步深入探讨。

口腔黏膜的消毒是口腔门诊操作中不可缺少的步骤。聚维酮碘是常用的外科消毒防腐药。研究^[50-51]发现：使用聚维酮碘前使用利多卡因凝胶会

导致聚维酮碘抗菌效果降低, 原因可能在于利多卡因凝胶形成了一个屏障, 阻止了聚维酮碘与细菌接触发挥抗菌作用。

4 总结与展望

局部麻醉药具有抗菌性。在局部麻醉药的抗菌性研究中, 利多卡因是研究最多的口腔局部麻醉药, 大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌是研究最多的细菌, 而口腔其他常见的局部麻醉药如阿替卡因的抗菌性仍有待更多研究。局部麻醉药的抗菌性在牙周炎的洁刮治和拔牙手术等口腔治疗中有利于预防手术伤口感染, 对临床治疗有利, 但在未确诊细菌感染而进行细菌培养时, 局部麻醉药有可能导致假阴性结果。此外, 尽管局部麻醉药具有抗菌性, 但在临床中不能忽视感染的预防与控制, 目前局部麻醉药不能作为单独的抗菌药物使用。

局部麻醉药的抗菌性能受其自身结构、微生物类型、浓度、暴露时间、暴露条件等因素的影响, 与其他药物也有协同或者拮抗作用。局部麻醉药抗菌机制的研究才刚刚起步, 更深入的研究将有助于提高局部麻醉药的抗菌性, 有助于开发既具有良好的局部麻醉效果又具有更好的抗菌性的局部麻醉药, 从而更好地应用于口腔临床治疗。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Boon LHDJ. Pain and impulse conduction[M]// Baart J, Brand H. Local anaesthesia in dentistry. Cham: Springer International Publishing, 2017: 1-17.
- [2] Boyce RA, Kirpalani T, Mohan N. Updates of topical and local anesthesia agents[J]. Dent Clin North Am, 2016, 60(2): 445-471.
- [3] Salgado-Peralvo AO, Peña-Cardelles JF, Kewalramani N, et al. Is antibiotic prophylaxis necessary before dental implant procedures in patients with orthopaedic prostheses? A systematic review[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(1): 93.
- [4] Dammling C, Abramowicz S, Kinard B. Current concepts in prophylactic antibiotics in oral and ma-

- xillofacial surgery[J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2022, 34(1): 157-167.
- [5] Szabó Z, Szentkirályi É, Kovács T, et al. Antibacterial effect of local anaesthetics[J]. Orv Hetil, 2021, 162(5): 171-176.
- [6] Lagadinou M, Onisor MO, Rigas A, et al. Antimicrobial properties on non-antibiotic drugs in the era of increased bacterial resistance[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(3): 107.
- [7] Wang YH, Wang DR, Liu JY, et al. Local anesthesia in oral and maxillofacial surgery: a review of current opinion[J]. J Dent Sci, 2021, 16(4): 1055-1065.
- [8] Razavi BM, Fazly Bazzaz BS. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(6): 991-1002.
- [9] Tustin A, Kim SJ, Chomsky A, et al. Antibacterial properties of 2% lidocaine and reduced rate of endophthalmitis after intravitreal injection[J]. Retina, 2014, 34(5): 935-942.
- [10] Kesici S, Demirci M, Kesici U. Antibacterial effects of lidocaine and adrenaline[J]. Int Wound J, 2019, 16(5): 1190-1194.
- [11] 谭冠中, 刘侃, 陈继营, 等. 利多卡因对细菌培养影响的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(14): 1302-1305.
- Tan GZ, Liu K, Chen JY, et al. Impact of lidocaine on bacterial culture: an experimental study[J]. Orthoped J China, 2019, 27(14): 1302-1305.
- [12] Liu K, Ye LY, Sun W, et al. Does use of lidocaine affect culture of synovial fluid obtained to diagnose periprosthetic joint infection (PJI)? An *in vitro* study [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 448-452.
- [13] Stratford AF, Zoutman DE, Davidson JSD. Effect of lidocaine and epinephrine on staphylococcus aureus in a Guinea pig model of surgical wound infection [J]. Plast Reconstr Surg, 2002, 110(5): 1275-1279.
- [14] Srisatjaluk RL, Klongnoi B, Wongsirichat N. Antimicrobial effect of topical local anesthetic spray on oral microflora[J]. J Dent Anesth Pain Med, 2016, 16(1): 17-24.
- [15] Aldous WK, Jensen R, Sieck BM. Cocaine and lidocaine with phenylephrine as topical anesthetics: antimicrobial activity against common nasal pathogens

- [J]. *Ear Nose Throat J*, 1998, 77(7): 554-557.
- [16] Chandan SS, Faoagali J, Wainwright CE. Sensitivity of respiratory bacteria to lignocaine[J]. *Pathology*, 2005, 37(4): 305-307.
- [17] 童寅, 严建平, 郑防军, 等. 利多卡因胶浆对双J管留置术后尿及双J管细菌培养的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2019, 13(4): 277-280.
- Tong Y, Yan JP, Zheng FJ, et al. Effect of lidocaine glue on bacterial culture of urine and double-J stent after double-J stent indwelling[J]. *Chin J Clinicians (Electro Ed)*, 2019, 13(4): 277-280.
- [18] Schorter L, Straubinger RK. Impact of four local anaesthetics on growth and viability of *in vitro* cultured *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia bavariensis* and *Borrelia afzelii*[J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2021, 12(5): 101735.
- [19] Nai GA, Medina DAL, Martelli CAT, et al. Does washing medical devices before and after use decrease bacterial contamination? An *in vitro* study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(13): e25285.
- [20] Callahan ZM, Roberts AL, Christopher AN, et al. The effect of commonly used local anesthetic on bacterial growth[J]. *J Surg Res*, 2022, 274: 16-22.
- [21] Kesici S, Demirci M, Kesici U. Bacterial inhibition efficiency of prilocaine and bupivacaine[J]. *Int Wound J*, 2019, 16(5): 1185-1189.
- [22] Kesici S, Demirci M, Kesici U. Antimicrobial effects of fentanyl and bupivacaine[J]. *Braz J Anesthesiol*, 2020, 70(4): 357-363.
- [23] Batai I, Kerényi M, Falvai J, et al. Bacterial growth in ropivacaine hydrochloride[J]. *Anesth Analg*, 2002, 94(3): 729-731.
- [24] Kampe S, Poetter C, Buzello S, et al. Ropivacaine 0.1% with sufentanil 1 microg/mL inhibits *in vitro* growth of *Pseudomonas aeruginosa* and does not promote multiplication of *Staphylococcus aureus*[J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(2): 409-411.
- [25] Pelz K, Wiedmann-Al-Ahmad M, Bogdan C, et al. Analysis of the antimicrobial activity of local anaesthetics used for dental analgesia[J]. *J Med Microbiol*, 2008, 57(Pt 1): 88-94.
- [26] Kose AA, Karabağgli Y, Kiremitci A, et al. Do local anesthetics have antibacterial effect on *Staphylococcus aureus* under *in vivo* conditions? An experimental study[J]. *Dermatol Surg*, 2010, 36(6): 848-852.
- [27] Kaewjiranai T, Srisatjaluk RL, Sakdajeyont W, et al. The efficiency of topical anesthetics as antimicrobial agents: a review of use in dentistry[J]. *J Dent Anesth Pain Med*, 2018, 18(4): 223-233.
- [28] Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2008, 9(2): 205-213.
- [29] 薛响, 吴新民, 张生锁, 等. 左旋布比卡因和甲磺酸罗哌卡因体外的抑菌作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2005, 25(4): 293-294.
- Xue Y, Wu XM, Zhang SS, et al. Antibacterial effect of levobupivacaine and ropivacaine mesylate *in vitro* [J]. *Chin J Anesthesiol*, 2005, 25(4): 293-294.
- [30] Schmidt RM, Rosenkranz HS. Antimicrobial activity of local anesthetics: lidocaine and procaine[J]. *J Infect Dis*, 1970, 121(6): 597-607.
- [31] Leung YW, Rawal BD. Mechanism of action of tetracaine hydrochloride against *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Infect Dis*, 1977, 136(5): 679-683.
- [32] Lygre H, Moe G, Nerdal W, et al. Interaction of articaine hydrochloride with prokaryotic membrane lipids[J]. *Acta Odontol Scand*, 2009, 67(1): 1-7.
- [33] Efimova SS, Chulkov EG, Ostroumova OS. Lipid-mediated mode of action of local anesthetics on lipid pores induced by polyenes, peptides and lipopeptides[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 166: 1-8.
- [34] Rodrigues IC, Rodrigues SC, Duarte FV, et al. The role of outer membrane proteins in UPEC antimicrobial resistance: a systematic review[J]. *Membranes (Basel)*, 2022, 12(10): 981.
- [35] Kenney LJ, Anand GS. EnvZ/OmpR two-component signaling: an archetype system that can function noncanonically[J]. *EcoSal Plus*, 2020, 9(1): 10.1128/ecosalplus.ESP-0001-2019.
- [36] Silva MT, Sousa JC, Polónia JJ, et al. Effects of local anesthetics on bacterial cells[J]. *J Bacteriol*, 1979, 137(1): 461-468.
- [37] Ohsuka S, Ohta M, Masuda K, et al. Lidocaine hydrochloride and acetylsalicylate kill bacteria by disrupting the bacterial membrane potential in different ways[J]. *Microbiol Immunol*, 1994, 38(6): 429-434.
- [38] 江苏宏锦天药业有限公司. 钠离子通道阻断剂用

- 于治疗抗生素对生物耐药性的新用途: CN101450056-B[P]. 2013-04-24.
- Jiangsu Hongjintian Pharmaceutical Co., Ltd. New uses of sodium channel blockers for the treatment of antibiotic resistance to biological agents: CN101450056B[P]. 2013-04-24.
- [39] Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Sansonetty F, et al. Antifungal activity of local anesthetics against *Candida* species[J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2000, 8(3/4): 124-137.
- [40] Fazly Bazaz BS, Salt WG. Local anaesthetics as antibacterial agents: effects on cellular respiration and the leakage of cytoplasmic constituents[J]. Microbios, 1983, 37(149/150): 139-149.
- [41] El-Zahabi HSA, Nossier ES, Mousa SM, et al. Antibacterial and anticancer profiling of new benzocaine derivatives: design, synthesis, and molecular mechanism of action[J]. Arch Pharm, 2022, 355(4): e2100451.
- [42] That V, Nguyen S, Poon D, et al. Bioluminescent lux gene biosensors in oral *streptococci*: determination of complementary antimicrobial activity of minocycline hydrochloride with the anesthetic lidocaine/prilocaine or the antiseptic chlorhexidine[M]//Walchuck RE. Periodontitis: symptoms, treatment and prevention. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2010: 141-165.
- [43] Khan HU, Nasir F, Maheen S, et al. Antibacterial and wound-healing activities of statistically optimized nitrofurazone- and lidocaine-loaded silica microspheres by the box-behnken design[J]. Molecules, 2022, 27(8): 2532.
- [44] 朱浩, 张严伟, 刘润, 等. 抗生素佐剂与抗生素联用的抑菌作用研究进展[J]. 生物技术通报, 2022, 38(6): 66-73.
- Zhu H, Zhang YW, Liu R, et al. Research progress in antibiotic adjuvant and antibiotics in antibacterial aspects[J]. Biotechnol Bull, 2022, 38(6): 66-73.
- [45] Kesici U, Demirci M, Kesici S. Antimicrobial effects of local anaesthetics[J]. Int Wound J, 2019, 16(4): 1029-1033.
- [46] Pirbudak L, Karsligil T, Zer Y, et al. Antibacterial effect of bupivacaine and ropivacaine; effect of adjuvant drugs[J]. Pain Clin, 2005, 17(1): 73-80.
- [47] Tirupathi SP, Rajasekhar S. Buffered versus unbuffered local anesthesia for inferior alveolar nerve block injections in children: a systematic review[J]. J Dent Anesth Pain Med, 2020, 20(5): 271-279.
- [48] Aulestia-Viera PV, Braga MM, Borsatti MA. The effect of adjusting the pH of local anaesthetics in dentistry: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Endod J, 2018, 51(8): 862-876.
- [49] Begec Z, Gulhas N, Toprak HI, et al. Comparison of the antibacterial activity of lidocaine 1% versus alkalized lidocaine *in vitro*[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2007, 68(4): 242-248.
- [50] Odden JL, Kowalski RP, Friberg TR. Lidocaine gel interferes with the antibacterial activity of povidone-iodine[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2021, 52(S1): S13-S16.
- [51] Xia JL, Lyons RJ, Lin MY, et al. Combination of lidocaine gel and povidone-iodine to decrease acquired infections in procedures performed using topical anesthesia[J]. J Cataract Refract Surg, 2020, 46(7): 1047-1050.

(本文编辑 吴爱华)