



小型猪体外循环下心脏手术的麻醉

李慧先 邵燕斌 张艳丽 张东亚

(清华大学第一附属医院麻醉科,北京 100016)

【摘要】 目的 研究医学手术实验用小型猪体外循环下心脏手术的麻醉管理及麻醉效果。方法 实验用小型猪 34 例,分为 CPB 下停跳组手术组(停跳组,18 例)及 CPB 下并行手术组(并行组,16 例)行自体心包片三尖瓣置换术。记录实验中麻醉药物及血管活性药用量,基础麻醉、麻醉维持及麻醉苏醒时间,术后 3 天、一周存活状况等,并评价基础麻醉及全麻效果。结果 34 例均在全麻下顺利完成手术,各期血流动力学平稳,仅停跳组一例术后 3 天内死亡,存活率 97.1%,麻醉效果良好。结论 合理的麻醉药物与血管活性药物的联合应用,仔细的临床观察与正确而迅速的处理是小型猪体外循环下心脏手术麻醉的关键。

【关键词】 小型猪; 麻醉; 体外循环; 心脏手术

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)08-0031-04

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.08.008

Anesthesia in Cardiopulmonary Surgery on Minipigs

LI Hui-xian, SHAO Yan-bin, ZHANG Yan-li, ZHANG Dong-ya

(Department of anesthesiology, First Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China)

【Abstract】 Objective To investigate the anesthesia management and effect of cardiopulmonary bypass (CPB) on minipigs. **Methods** Thirty-four laboratory minipigs were divided into two groups: the cardiac arrest group (18 pigs) underwent tricuspid valve replacement with autologous pericardium under cardiopulmonary bypass, and the parallel group (16 pigs) receiving the tricuspid valve replacement with autologous pericardium and CPB in parallel. The dosages of anesthetics and vasoactive drugs, maintenance times of basic anesthesia and general anesthesia, recovery time after anesthesia, survival rates at 3 days and 1 week and hemodynamics of each period were recorded, and the effects of basic anesthesia and general anesthesia were evaluated. **Results** All the 34 minipigs underwent surgery under general anesthesia smoothly with stable hemodynamics in each period, with only one pig died 3 days after the surgery. The survival rate was 97.1%. The anesthesia effect was satisfactory. **Conclusions** Rational and combined adoption of anesthetics and vasoactive drugs, careful observation and swift and right treatments are key points of successful cardiac surgery anesthesia under cardiopulmonary bypass on minipigs.

【Key words】 Minipigs; Anesthesia; Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass, CPB

小型猪在解剖结构和生理上与人类有诸多的相似^[1],因此近年来被越来越多地作为实验动物应用于各种临床研究,其中包括在外科手术中。但其

麻醉仍处于较不成熟的阶段,尤其是手术要求较高的麻醉。本研究旨在进一步研究高要求的小型猪手术的麻醉,对其麻醉方法作进一步的完善。我院

[作者简介]李慧先(1982-),女,住院医师,本科,研究方向:临床麻醉学。E-mail: lihuixian1901@yahoo.com.cn。

[通讯作者]张东亚(1964-),男,主任医师,博士,研究方向:心血管手术麻醉。E-mail: dongyazhang@sina.com。

动物实验室于 2008 年 1 月~2010 年 2 月在体外循环(CPB)下完成小型猪自体心包片三尖瓣置换术 34 例,其麻醉方法及效果如下。

1 材料和方法

1.1 材料

实验用小型猪 34 头(动物合格证号:SYXK(京)2006-0009 中国农科院提供),雌雄不计,月龄(6.5±0.6)月,体重(31.0±2.9)kg。术前禁食 12 h 禁饮 8 h。本实验方案经本单位伦理委员会批准后实施。

1.2 麻醉及手术过程

术前臀部肌注 3% 戊巴比妥钠(20~30)mg/kg,氯胺酮 3~7 mg/kg,咪唑安定 0.2~0.5 mg/kg,阿托品 0.5 mg 进行基础麻醉,观察(5~15)min,起效后,即猪安静倒地,拖拽无反应时,将其仰卧位放置于手术台上,四肢捆绑固定。连接心电监护,开放耳缘静脉,以胸骨牵开器撑开上下颌,顺舌面置入成人大号喉镜至舌根处,挑起会厌,暴露声门,插入 ID(6.5~7.0)mm 单腔气管导管(Tyco)(28~30)cm,听诊双肺呼吸音对称,固定牙垫,连接麻醉机(Drager 公司,德国),潮气量(8~10)mL/kg,呼吸频率(12~18)次/min,吸呼比 1:(1.5~2),吸入氧浓度 100%,吸入 1%~2% 异氟醚,同时静注哌库溴胺(阿端)(0.1~0.15)mg/kg,芬太尼 5 μg/kg。以 20 GA 穿刺针(BD Angiocath)经隐动脉穿刺置管,连接压力换能器(Deltran II),测量动脉压;于胸骨上方气管右侧切开皮肤,钝性分离至右颈内静脉,直视下做静脉穿刺,置入 5.5F 三腔静脉管(深圳益心达医疗器械有限公司)(6~7)cm,静脉处缝荷包固定并于皮肤处固定,连接压力换能器,测量中心静脉压。备皮、消毒、铺单后开始手术。胸骨正中开胸,打开心包并取部分心包备用,升主动脉、上下腔静脉插管建立体外循环,切开右心房,剪下正常三尖瓣叶,代之以自体心包片,恢复自身血液循环后止血关胸。术中麻醉用药:分别于切皮、体外循环(CPB)前、CPB 后静注咪唑安定(0.1~0.2)mg/kg、芬太尼 5 μg/kg、哌库溴胺 0.15 mg/kg,CPB 前后持续吸入 1%~2% 异氟醚,根据手术持续时间及 CPB 时间间断静注咪唑安定、芬太尼及哌库溴胺。闭胸骨后停止吸入麻醉。术毕换麻醉机为呼吸机(Siemens 900-C-I),待呼吸恢复后拔除气管导管及动脉管。拔管后 24 h 允许进食进饮,

根据进食情况决定拔除中心静脉时间,观察并送回饲养基地继续饲养。

1.3 观察项目

①生命体征、血流动力学指标:平均动脉压(MAP),心率(HR),中心静脉压(CVP);记录时间点:动静脉监测建立后(T0)、切皮后(T1)、CPB 前(T2)、CPB 10 min(T3)、CPB 30 min(T4)、CPB 结束前 10 min(T5)、CPB 后 10 min(T6)、关胸后(T7);②动脉血气分析:pH 值,氧分压(PO₂),二氧化碳分压(PCO₂),血红蛋白含量(Hb),K⁺,Ca⁺,血糖(Glu),乳酸(Lac),碱剩余(BE);③记录基础麻醉用药量,基础麻醉起效时间,术中静脉麻醉药用量,血管活性药用量,麻醉时间,CPB 时间,呼吸机辅助时间;④统计 3 d 存活状况,1 周存活状况。

1.4 麻醉效果评估

①基础麻醉:Ⅰ级:4~5 分,起效迅速,呼吸平稳,无缺氧,拖拽无反应,插管顺利,有或无呛咳反射,无体动反抗;Ⅱ级:2~3 分:起效迅速,呼吸不平稳,可见鼻头紫绀等缺氧表现,拖拽无反应,插管顺利,有或无呛咳反射,无体动反抗;Ⅲ级:0~1 分,起效缓慢,拖拽有反抗,不能插管,需追加基础麻醉药才能达到Ⅰ级或Ⅱ级状态。②全麻维持:Ⅰ级:4~5 分,血压、心率平稳(变化率<30% T0),肌松良好,术中无体动、膈肌抽动及眼征;Ⅱ级:2~3 分,血压、心率变异率>30%,术中出现膈肌抽动、体动或眼征③Ⅲ级:0~1 分,血压、心率变化率>50%或不易维持,术后呼吸无力需拮抗药拮抗才能恢复肌力。

1.5 统计学方法

应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异显著性检验利用 *t* 检验,*P*<0.05 时差异有统计学意义。

2 结果

实验共用小型猪 34 只,其中停跳组 18 只,非停跳组 16 只,全部 34 只小型猪均顺利完成手术、脱离体外循环。小型猪的一般状况(如年龄、体重),麻醉状况(基础麻醉起效时间,麻醉维持时间,体外循环时间,呼吸机辅助时间)等见表 1,术中用基础麻醉、麻醉维持用药量及血管活性药用量见表 2,各期血流动力学状况见表 3,动脉血气分析见表 4。

表 1 一般状况、麻醉状况、存活率

Tab.1 General condition , anesthesia status and survival rate of the minipigs

项目 Variable	停跳组 Cardiac arrest group	非停跳组 Parallel group
数量(只) Quantity	18	16
年龄(月) Age (month)	6.4 ± 0.7	6.5 ± 0.5
体重(Kg) Body weight (Kg)	30.8 ± 3.0	31.2 ± 3.0
基础麻醉起效时间(min) Basal anesthesia tme (min)	16 ± 4	15 ± 3
麻醉维持时间(min) Basic anesthesia maintenance time (min)	186 ± 19	169 ± 19*
体外循环时间(min) CPB time (min)	98 ± 14	84 ± 16*
呼吸机辅助时间(min) Ventilator suport time (min)	327 ± 25	306 ± 30*

注: * 表示两组比较, P < 0.05

Note: * Cardiac arrest group vs. parallel group , P < 0.05

表 2 麻醉药及血管活性药用量($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 The dosages of anesthetics and vasoactive drugs($\bar{x} \pm s$)

项目 Variable	停跳组 cardiac arrest group	非停跳组 Parallel group	
氯胺酮(mg/kg) Katemin (mg/kg)	5.4 ± 1.0	5.3 ± 0.9	
基础麻醉用药 Basal anesthetics	咪唑安定(mg/kg) Midazolam(mg/kg)	0.35 ± 0.10	0.37 ± 0.10
戊巴比妥钠(mg/kg) Pentobarbital sodium (mg/kg)	26.5 ± 2.1	26.8 ± 2.0	
咪唑安定(mg/kg) Midazolam(mg/kg)	0.72 ± 0.09	0.75 ± 0.09	
麻醉维持 Anesthesia maintenance	芬太尼(μ g/kg) Fentanyl(μ g/kg)	40.3 ± 3.0	42.4 ± 4.3
哌库溴胺(mg/kg) Pipcurium bromide (mg/kg)	0.52 ± 0.10	0.51 ± 0.15	
血管活性药 Vasoactive drugs	肾上腺素(μ g/kg) Epinephrine (μ g/kg)	5.9 ± 1.5	4.9 ± 1.2*
异丙肾上腺素(μ g/kg) Isoprenaline (μ g/kg)	5.5 ± 1.2	4.4 ± 1.1*	

注: * 表示两组比较, P < 0.05

Note: * Standstill group vs. parallel group , P < 0.05

表 3 血流动力学状况($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 The Hemodynamic conditions of the minipigs ($\bar{x} \pm s$)

参数 Variable	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
停跳组 Cardiac arrest group								
MAP (mmHg)	99 ± 14	91 ± 16	81 ± 13	58 ± 10	65 ± 7	80 ± 11	86 ± 14	92 ± 15
HR (次/min)	114 ± 16	102 ± 12	114 ± 13	—	—	81 ± 9	98 ± 9	105 ± 13
CVP (mmHg)	8.6 ± 1.0	8.2 ± 1.2	7.3 ± 1.0	—	—	—	6.9 ± 1.2	8.1 ± 0.8
非停跳组 Parallel group								
MAP (mmHg)	96 ± 15	93 ± 18	81 ± 16	56 ± 9	63 ± 7	80 ± 12	89 ± 13	95 ± 17
HR (次/min)	111 ± 14	104 ± 12	111 ± 15	81 ± 14	63 ± 7	83 ± 8	100 ± 10	107 ± 12
CVP (mmHg)	8.7 ± 1.0	8.4 ± 0.8	7.4 ± 1.0	—	—	—	7.0 ± 1.1	8.0 ± 0.7

表 4 血气分析($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 The results of blood gas analysis in the minipigs($\bar{x} \pm s$)

参数 variable	停跳组 Cardiac arrest group				非停跳组 Parallel group			
	T0	T2	T4	T6	T0	T2	T4	T6
PH	7.49 ± 0.04	7.44 ± 0.05	7.39 ± 0.03	7.38 ± 0.02	7.48 ± 0.05	7.43 ± 0.04	7.40 ± 0.03	7.39 ± 0.02
PaO ₂ (mmHg)	38.8 ± 3.1	35.3 ± 3.0	38.5 ± 3.0	35.9 ± 3.1	38.4 ± 3.1	35.0 ± 3.2	38.9 ± 2.9	36.1 ± 2.7
PaO ₂ (mmHg)	224.5 ± 39.5	243.8 ± 49.7	132.6 ± 31.8	189.9 ± 51.9	220.9 ± 39.7	249.9 ± 50.8	137.8 ± 30.6	198.0 ± 52.2
Hb(g/dL)	11.3 ± 0.7	10.7 ± 0.7	7.1 ± 0.6	8.7 ± 0.5	11.4 ± 0.8	10.8 ± 0.6	7.0 ± 0.5	8.5 ± 0.4
K ⁺ (mmol/L)	4.33 ± 0.45	3.72 ± 0.34	4.43 ± 0.51	3.68 ± 0.22	4.41 ± 0.53	3.69 ± 0.34	4.57 ± 0.51	3.72 ± 0.25
Ca ⁺⁺ (mmol/L)	1.68 ± 0.37	1.30 ± 0.34	1.47 ± 0.40	1.99 ± 0.53	1.65 ± 0.38	1.32 ± 0.32	1.52 ± 0.45	2.06 ± 0.45
GLU (mg/dL)	97 ± 15	107 ± 13	115 ± 13	133 ± 17	96 ± 15	108 ± 13	118 ± 15	127 ± 16
Lac (mmol/L)	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	3.0 ± 1.1	3.4 ± 0.7	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.4	2.9 ± 1.0	3.3 ± 0.7
BE	-0.5 ± 1.2	-0.4 ± 1.8	-1.3 ± 2.2	-2.8 ± 1.6	-0.6 ± 1.3	-0.4 ± 1.9	-1.6 ± 2.2	-2.6 ± 1.7

3 讨论

实验中把小型猪分为体外循环下停跳组和非停跳组两组以观察停跳与非停跳对小型猪循环系统的影响,从实验结果看,停跳组体外循环时间、麻醉维持时间、呼吸机支持时间长于非停跳组, $P < 0.05$, 有统计学意义,这与心脏停跳与复苏需一定时间有关;停跳组体外循环后肾上腺素与异丙肾上腺素的用量也高于非停跳组, $P < 0.05$ ($P = 0.048$), 有统计学意义;非停跳组在麻醉维持中静脉麻醉药用量略高于停跳组,但 $P > 0.05$, 无统计学意义。在血流动力学方面,即小型猪术中平均动脉压、心率、中心静脉压方面,两组数据结果间差异无显著性。实验监测 T0、T2、T4、T6 四时间点的血气结果两组间无显著差异。麻醉效果方面,停跳组(18例)在基础麻醉时 14 例为 I 级,效果满意;1 例出现药物过量,呼吸抑制,麻醉效果 II 级;3 例出现药量不足,需追加基础麻醉药量,麻醉效果 III 级。非停跳组(16例)基础麻醉中 14 例为 I 级,效果满意;2 例药量需追加药量,麻醉效果 III 级。麻醉维持期间,血流动力学平稳(各观察点血压、心率变化 $< 30\%$ T0, CPB 期间除外),停跳组 16 例效果满意,非停跳组 14 例效果满意,两组各有 2 例因药量不足于术中出现膈肌抽动或体动,麻醉效果 II 级。存活状况方面,34 例实验用小型猪中仅一例术后 3 d 内死亡,考虑与手术创伤有关,存活率 97.1%。

与犬等大型实验动物相比,小型猪易获取、易饲养、成本低,解剖结构及生理与人类相似^[1],适用于诸如心脏手术^[2-4]、器官异体移植术^[5]等外科复杂手术的研究。然而与保留自主呼吸的简单手术研究相比,心脏手术及术中体外循环的应用要求更深的麻醉深度、机械通气及精确的循环监测。在解剖上,小型猪有其自身特点,其门齿与咽喉部距离较长,舌长,插管时需将其上下颌以牵开器撑开固定,舌拖至左侧口角外以清空视野,同时需要用成人大号(5号)喉镜片才能将其会厌挑起,显露声门。在我院实验所采取的仰卧、头极度后仰位下可见小型猪门齿与声门间位置平直斜向上,声门位置高,需将气管导管直以便于置入。小型猪后肢隐动脉发达,位置相对较表浅、易触及,可行动脉穿刺测压^[7,8];小型猪颈部脂肪厚,颈内静脉位置深,穿刺困难,我院在实验中采取颈部气管旁切开,钝性分离皮下组织后,直视下行颈内静脉穿刺置管。在麻

醉用药方面,传统的戊巴比妥复合麻醉用药剂量与麻醉深度之间的关系不易掌控,较长时间的复杂手术中大量应用常因药物对心血管系统的抑制而导致实验动物的循环不稳定^[6],不能满足手术要求,我院在以小型猪作为实验动物的三尖瓣自体心包片置换术中除在基础麻醉中应用一定量的戊巴比妥外,主要以目前临床常用药物如异氟醚^[9]、咪唑安定、芬太尼^[10]、哌库溴胺等为主行静吸复合全麻,在麻醉深度、肌松、循环稳定性及呼吸的控制方面均能达到手术要求,效果好,麻醉并发症少,手术后存活率高。麻醉过程中我们发现,小型猪在单位体重静脉药用量上明显高于人类^[1],这与小型猪脂肪组织占体重比例较高,药物分布容积大,药物代谢快有关。另外实验中无论停跳组还是非停跳组,小型猪在体外循环后均出现心率慢、心肌收缩无力、血压低等情况,应用山莨菪碱、钙剂、多巴胺等常规血管活性药物效果不佳,循环不易维持,需持续泵入一定量的异丙肾上腺素和肾上腺素才能维持循环稳定^[11],其中停跳组肾上腺素及异丙肾上腺素用量在(0.12~0.05) $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 之间,非停跳组用量在(0.10~0.03) $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 之间,停跳组用药总量高于非停跳组(表 2),统计学上差异有显著性,分析原因,主要与停跳对心肌舒缩功能影响较大,其恢复所需时间长,需血管活性药支持多于非停跳组有关。综上所述,小型猪体外循环心脏手术中要取得满意的麻醉效果除需精确地调控麻醉药用量外,还需合理地选用血管活性药。

参考文献:

- [1] 邓小明,朱科明.常用实验动物麻醉(M).上海第二军医大学出版社,2001:191-195.
- [2] Hubert MB, Salazkin I, Desjardins J, et al. Cardiopulmonary bypass surgery in swine: a research model [J]. J Exp Anim Sci, 2003, 43: 135-149.
- [3] Li D, Ren BH, Shen Y, et al. A Swine model for long-term evaluation of prosthetic heart valves [J]. ANZ J Surg, 2007, 77: 654-658.
- [4] Duke EC, Vincent KH, Wen C, et al. Studies in the physiology of cardiopulmonary bypass using a swine model. In: Swindle MM, Moddy DC, Phillips LC. (eds.). Swine as Models in Biomedical Research [M], Iowa State University Press, 1992: 185-197.
- [5] 黄河,杨天德,杨勇等.小型猪胰腺十二指肠移植术中的麻醉管理[J].四川动物,2003,22(3):180-182.

(下转第 43 页)

变化的统计显示:前交通支细小或缺失的百分率由 F1 代的 35% 上升到 F5 代的 63.6%;后交通支细小或缺失的百分率由 F1 代的 45% 上升到 F5 代的 77.3%;造模成功率由 F1 代的 40% 上升到 F5 代的 75%。由于在群体培育中部分采用了近交方式,因此繁殖到 F4 代以后遇到了近亲交配引起的繁殖障碍,主要表现为:种鼠生育周期延长、生育能力下降、哺育能力下降和仔鼠畸形等情况,导致种群的培育过程放缓。为了克服近亲阻滞带来的不良影响,在保证脑底动脉 Willis 环的变异缺失类型相同的前提下采取回交的培育方式,本实验中采用回交方法配 7 对,均成功繁育出下一代。由于沙鼠的生活习性等问题,尚未见沙鼠成功回交的文献报道。目前为止,只有 Fujisawa 等^[10]对长爪沙鼠定向培养了癫痫敏感和低发近交系的报道。尽管在首都医科大学脑缺血高发群体中到 F5 代时脑缺血模型成功率达到 75%,但如何保持这一高发生率仍然是个问题,因此,下一步我们将(事实上我们已经开始)培育脑缺血高发的近交系长爪沙鼠,来进一步提高 Willis 环类型的一致性和单侧结扎颈总脑缺血模型的稳定性。

参考文献:

- [1] 王钜,卢静,陈振文,等. 长爪沙鼠血液生理生化正常参考值的研究[J]. 中国实验动物学报,2004,12(2):108-111.
[2] Janac B, Selakovic V, Radenovic L. Temporal patterns of motor

behavioural improvements by MK-801 in Mongolian gerbils submitted to different duration of global cerebral ischemia [J]. Behav Brain Res, 2008, 194: 72-78.

- [3] Taguchi A, Hara A, Saito K, et al. Localization and spatiotemporal expression of IDO following transient forebrain ischemia in gerbils [J]. Brain Res, 2008, 1217: 8-85.
[4] Tu J, Karunanayaka A, Windsor A, et al. Comparison of an animal model of arteriovenous malformation with human arteriovenous malformation [J]. J Clin Neurosci, 2010, 17: 96-102.
[5] 杜小燕,杨慧,王钜,等. 长爪沙鼠脑缺血模型的建立制备及脑组织中超氧化物歧化酶和丙二醛含量的测定[J]. 中国比较医学杂志,2006,16(11):664-667.
[6] Donadio MF, Kozlowski PB, Kaplan H, et al. Brain vasculature and induced ischemia in seizure-prone and non-seizure-prone gerbils [J]. Brain Res, 1982, 234: 263-73.
[7] Kitagawa K, Matsumoto M, Handa N, et al. Prediction of stroke-prone gerbils and their cerebral circulation [J]. Brain Res, 1989, 479: 263-269.
[8] Oostveen JA, Timby K, Williams LR. Prediction of cerebral-ischemia by ophthalmoscopy after carotid occlusion in gerbils [J]. Stroke, 1992, 23: 1588-1593.
[9] Delbarre G, Delbarre B, Barrau Y. A suitable method to select gerbils with incomplete circle of Willis [J]. Stroke, 1988, 19: 126-129.
[10] Fujisawa N, Maeda Y, Yamamoto Y, et al. Newly established low seizure susceptible and seizure-prone inbred strains of Mongolian gerbil [J]. Exp Animals, 2003, 52: 169-172.

(修回日期)2011-03-20

(上接第 34 页)

- [6] Strom J, Haggmark S, Reiz S, et al. Cardiovascular effects of pentobarbital in pigs, and the lack of response to naloxone in pentobarbital induced circulatory failure [J]. Acta Anaesthesiol Scand. 1987, 31: 413-416.
[7] 朱星红,苏炳银,应大君. 版纳微型猪近亲系解剖组织学 [M]. 北京:高等教育出版社,2004: 3:80.
[8] 冯如泉,肖福顺,李牧,陈光. 中国农大小型猪经隐动脉股动脉穿刺方法 [J]. 实验动物学,2009,26(2):54-56.
[9] 汪洋,王承利,张贺. 异氟醚吸入麻醉在巴马小型猪中的应用

[J]. 中国比较医学杂志,2010,20:38-40.

- [10] 杨国平,唐成春,张建桥,等. 芬太尼、司可林与戊巴比妥钠复合麻醉在急性心梗猪模型的应用 [J]. 中国比较医学杂志,2007,17:154-157.
[11] 柳德斌,邵燕斌,栾秀妹,等. 小型猪体外循环手术中的麻醉管理 [J]. 山东医药,2009,49:30-32.

(修回日期)2011-03-10