



兔全身麻醉的研究进展

郑静, 黄志, 沈蓉, 冯春, 高开波*

(三峡大学人民医院 & 宜昌市第一人民医院, 湖北宜昌 443000)

【摘要】 一种安全有效的麻醉方案是兔实验操作成功的必备条件。文献报道了大量兔麻醉方案, 但并没有一种公认成熟的方法。本文就近年来文献报道的关于兔的单纯麻醉与复合麻醉进行综述, 旨在为兔的麻醉方法研究提供理论依据。

【关键词】 单纯麻醉; 复合麻醉; 兔

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 07-0107-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.07.020

Progress in research on general anesthesia in rabbits

ZHENG Jing, HUANG Zhi, SHEN Rong, FENG Chun, GAO Kai-bo*

(The First People's Hospital of Yichang & the People's Hospital of China Three Gorges University,
Hubei Yichang 443000, China)

【Abstract】 A safe and effective anesthesia technique is necessary in ensuring a successful surgical operation in rabbit experiments. A variety of anesthesia method have been reported, yet, no one matured and widely accepted anesthesia method is available so far. This article aims to provide an information basis for further research on general anesthesia in rabbits by reviewing the literature on single and combined anesthesia techniques in rabbits reported in the last decade.

【Key words】 Single anesthesia; Combined anesthesia; Rabbit

兔性情温顺、体型娇小、易饲养, 是外科手术或操作常用的实验研究对象, 由于其胆小, 对痛觉敏感, 麻醉风险较大, 死亡率明显比狗、猫等动物高^[1], 因此一种安全有效的麻醉方法是能够顺利完成兔实验的重要条件。文献已报道多种关于兔全身麻醉方案, 如速眠新^[2]、水合氯醛^[3]、丙泊酚^[4]等单纯麻醉, 还有如氯胺酮复合速眠新 II^[5]、速眠新 II 复合水合氯醛^[6]、丙泊酚复合速眠新 II^[7]、异氟烷复合丙泊酚^[8]等复合麻醉。本文就近年来文献报道的兔麻醉方案研究进展进行综述, 旨在为改进兔麻醉方法的研究提供理论依据。

1 单纯麻醉

单纯麻醉指用单一麻醉药品通过气道、腹腔、肌肉、血管等进入动物体内达到麻醉效果, 其优点是操作方便、不受其他药物干预、便于掌控药物剂量等, 其缺点: 1) 由于单纯麻醉剂量较大, 随着追加剂量的加大, 容易出现耐药等情况; 2) 药物不良反应较多。常用单纯麻醉如下:

1.1 速眠新 II

速眠新 II 是中国解放军军需大学兽医研究所研发的一种新型麻醉制剂, 由静松灵、乙二胺四乙酸、盐酸二氢埃托啡和氟哌啶醇组成, 能使动物快

[作者简介] 郑静(1988-), 男, 硕士, 住院医师, 研究方向: 干细胞与血液肿瘤、动物麻醉研究。Email: 676435984@qq.com

[通讯作者] 高开波(1963-), 男, 教授, 研究方向: 干细胞与血液肿瘤研究。

速进入麻醉期,具有良好的中枢性镇痛、镇静和肌肉松弛作用^[7]。其药理机制为迅速抑制大脑皮层,快速诱导麻醉,同时也能使突触后电位抑制延长,阻断兴奋性递质与突触的作用,从而抑制中枢神经系统^[9]。曹春艳^[6]研究兔(普通级实验家兔,4~5月龄,体重2.3~3.6 kg)麻醉实验显示,速眠新Ⅱ(0.35 mL/kg)的诱导期为(12.35 ± 6) min,麻醉期为(66.5 ± 19.06) min,苏醒期为(78.50 ± 21.65) min,可见速眠新Ⅱ单纯麻醉适用于较长时间手术操作。目前速眠新Ⅱ麻醉已广泛应用于各种动物实验,但仍存在着许多问题,如抑制呼吸及心脏传导系统等,速眠新过量时,动物可表现为张嘴呼吸、呼吸间隔变长、心律不齐、甚至呼吸停止。

1.2 丙泊酚

丙泊酚为烷基酚类的短效镇静催眠药,具有起效快、麻醉期短、苏醒快、半衰期短、副作用少等特点^[4]。其药理机制可能与激活 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体氯离子复合物有关^[10]。丙泊酚主要在肝脏代谢,其水溶性硫酸盐与葡萄糖醛酸代谢经肾脏排泄,半衰期为(1.8~4.1) min,对血压、心率影响小,丙泊酚(100 mg/kg)不会引起低血压,对呼吸、循环有一定抑制作用^[11]。丙泊酚已广泛用于临床与动物麻醉,但只能通过静脉或骨内给药,其他途径给药无麻醉效应。Mazaheri-Khameneh等^[4]在丙泊酚麻醉兔(新西兰兔,体重1.9~2.9 kg)的研究显示,丙泊酚骨内麻醉(1%丙泊酚12.5 mg/kg)的诱导时间为(7.83 ± 0.75) s,麻醉时间为(4.33 ± 0.25) min,苏醒时间为(4.33 ± 0.25) min;丙泊酚静脉麻醉(1%丙泊酚12.5 mg/kg)的诱导时间为(11.5 ± 4.27) s,麻醉时间为(4.67 ± 0.42) min,苏醒时间为(4.67 ± 0.42) min;丙泊酚骨内持续麻醉[1%丙泊酚1 mg/(kg·min)]的诱导时间为(8 ± 0.45) s,麻醉时间为(38 ± 0.73) min,苏醒时间为(9 ± 0.85) min;丙泊酚静脉持续麻醉[1%丙泊酚1 mg/(kg·min)]的诱导时间为(9 ± 0.81) s,麻醉时间为(37 ± 0.96) min,苏醒时间为(7.75 ± 0.98) min,可见丙泊酚骨内麻醉的诱导及苏醒时间更短,但其操作繁琐,不便开展,故常用丙泊酚静脉给药麻醉,但大约28%~90%会出现注射痛^[12],可能与其触发局部激肽瀑布链、刺激神经末梢痛觉感受器、pH值、浓度等有关^[13]。鉴于此,Khouadja^[14]用利多卡因或扑热息痛预防丙泊酚注射痛取得了良好效果。正因为

丙泊酚优点明显及不良反应少,所以已越来越流行于临床及动物的镇静、诱导麻醉与维持麻醉。

1.3 水合氯醛

水合氯醛是一种常用麻醉药,一般浓度为10%,小剂量有镇静作用,中量有催眠作用,较大剂量有抗惊厥作用,大剂量有麻醉作用,具有麻醉诱导快,麻醉持续时间较长、苏醒快等特点,但是麻醉较浅,肌肉松弛效果差^[15]。水合氯醛的药理机制仍不清楚,可能与其代谢产物三氯乙醇有关,水合氯醛具有高度脂溶性,能迅速进入中枢神经系统,快速诱导麻醉^[16]。临床上水合氯醛主要用于镇静与灌肠,动物实验主要用于麻醉,常用的给药途径是腹腔与静脉注射。曹春艳^[6]表示10%水合氯醛(2.5~3.0) mL/kg静脉麻醉的诱导期为(4.15 ± 0.75) min,麻醉期为(23.25 ± 6.25) min,苏醒期为(25.50 ± 10.87) min,但是水合氯醛麻醉也出现了许多副作用,如呼吸抑制、肠梗阻等^[3]。大量水合氯醛有抑制心肌收缩力、缩短心肌不应期、抑制延髓呼吸中枢的作用^[17],正因水合氯醛不良反应多,单纯麻醉剂量不好控制,所以水合氯醛并不是兔麻醉的首选。

1.4 氟烷类

氟烷类是吸入性麻醉剂的代表。吸入性麻醉的优点在于能精确控制麻醉深度,适用于手术全麻的诱导与维持。目前吸入性麻醉的机制不清楚,其麻醉效应主要通过最小肺泡浓度(minimal alveolar concentration, MAC)来评价。兔七氟烷麻醉的MAC一般为3.7%~4.1%^[18]。Patricia^[19]关于兔(喜玛拉雅兔,体重2.0~2.2 kg)麻醉实验显示,七氟烷(2.1 ± 0.4)%的麻醉诱导期为(5 ± 2) min,维持期为(112 ± 13) min,苏醒期为(27 ± 22) min,结果表明七氟烷具有诱导快、苏醒期短及麻醉期长的优点,但也会出现心率升高、体重下降等不良反应。所以氟烷类适用于临床或动物实验较长时间手术的诱导与维持麻醉,但其不良反应较多,需遵循个体化原则,严密控制麻醉浓度。

1.5 阿片受体激动剂

阿片受体激动剂是一类常用强效镇痛药,心脏毒性小,临床或动物实验较常用的是舒芬太尼^[20]等。舒芬太尼是一种特异性 μ -阿片受体激动剂,镇痛效果较芬太尼强好几倍,且代谢比芬太尼快,所以其麻醉效果更好。Patricia^[20]推荐兔(新西兰兔,月龄6.3~7.5月,体重2.0~2.2 kg)的舒芬太

尼诱导麻醉剂量为 $(0.48 \pm 0.11) \mu\text{g}/\text{kg}$, 维持剂量为 $(0.72 \pm 0.15) \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。由于舒芬太尼的麻醉及镇痛效果好, 不良反应较少, 常用于动物实验的单纯与复合麻醉。

2 复合麻醉

复合麻醉指用两种或两种以上的麻醉药品达到麻醉效果, 其优点: 能综合多种麻醉药的优点, 减少剂量, 减少药物不良反应, 提高安全率与有效率。其缺点: 1) 复合麻醉首次麻醉剂量不好控制; 2) 可能需多途径给药。常用的复合麻醉如下:

2.1 盐酸氯胺酮复合速眠新 II

盐酸氯胺酮复合速眠新 II 是一种常见的动物麻醉方案。盐酸氯胺酮是一种 N-去甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂, 通过抑制兴奋性神经递质传导, 并阻滞脊髓网状结构对痛觉传入的信号, 起到麻醉与镇痛效果, 具有麻醉时间长、半衰期短、肌肉松弛作用差等特点^[21]。该复合麻醉的药理机制可能通过阻断兴奋性神经递质的传导及突触功能, 达到镇静、镇痛与麻醉效果^[9]。李春宝等^[22]研究兔(新西兰兔, 月龄 3 月, 体重 2.0 ~ 2.5 kg) 麻醉结果显示盐酸氯胺酮复合速眠新 II 的诱导时间为 $(7.2 \pm 1.5) \text{ min}$, 首次麻醉维持时间为 $(38.4 \pm 4.9) \text{ min}$, 但存在术中骨骼肌松弛不够、麻醉不全、易苏醒等问题, 需多次追加麻醉药物, 由此带来麻醉累计药量较大, 安全性降低等问题。曹春艳也得出了类似的结果, 因此她推荐使用地西洋复合盐酸氯胺酮/速眠新 II 麻醉方案, 增加镇静、肌松效果, 使麻醉显效时间缩短、总剂量减少、麻醉维持时间延长, 且有效性、安全性明显提高^[5]。综上所述, 对于短时间手术的动物实验, 该复合麻醉是一个较好的选择。

2.2 速眠新 II 复合水合氯醛

速眠新 II 复合水合氯醛是一种较新的麻醉方法。速眠新 II 起效快、麻醉时间较长、镇静、镇痛及肌肉松弛效果较好, 但其过量易出现耐药、动物分泌物增加、苏醒时间明显延长等问题^[7], 水合氯醛具有起效快、麻醉时间长、苏醒快等优点, 但是其肌肉松弛效果较差及不良反应较多^[15]。该复合麻醉方案的机理可能是由于水合氯醛通过抑制 GABA 能神经传递的突触功能, 加强速眠新 II 中 α_2 受体激动剂二甲苯胺噻唑的镇痛作用, 从而达到良好的麻醉效果^[23]。曹春艳^[6]用速眠新 II 复合水合氯醛方案进行兔(家兔, 4 ~ 5 月龄, 体重 2.3 ~ 3.6 kg)

麻醉, 结果显示 $0.2 \text{ mL}/\text{kg}$ 速眠新 II 肌肉注射复合 10% 水合氯醛 $1 \sim 1.5 \text{ mL}/\text{kg}$ 静脉注射的麻醉诱导期为 $(4.93 \pm 0.83) \text{ min}$, 麻醉期为 $(78.25 \pm 15.99) \text{ min}$, 苏醒期为 $(33.38 \pm 5.48) \text{ min}$, 证实了该麻醉方法安全有效。总之, 速眠新 II 复合水合氯醛麻醉具有起效快、麻醉时间长、苏醒快、不良反应少等特点, 适合于较长时间手术或操作的动物实验。

2.3 丙泊酚复合速眠新 II

丙泊酚复合速眠新 II 是一种安全有效的麻醉方法, 具有诱导时间极短、麻醉时间长、副作用少等特点。其药理机制可能是由于激活 GABA 受体氯离子复合物, 抑制了 GABA 能的神经递质传导^[9,10]。吴刚明^[7]研究丙泊酚复合速眠新 II 在犬(雄性家犬, 1 ~ 2 岁, 体重 6 ~ 12 kg) 手术麻醉显示, 速眠新 II 复合丙泊酚 $[0.05 \text{ mL}/\text{kg}$ 速眠新 II 肌肉注射 + 丙泊酚 $2.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 静脉诱导麻醉及 $100 \sim 150 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持麻醉] 的麻醉起效时间为 $(1.30 \pm 0.46) \text{ min}$, 维持时间为 $(129.4 \pm 7.6) \text{ min}$, 该实验证实了丙泊酚复合速眠新 II 是一种安全且行之有效的麻醉方法, 不仅诱导时间短、麻醉时间长, 而且麻醉效果好、药物剂量容易控制, 可作为长时间动物实验的首选麻醉方案。

2.4 其他

文献也报道了许多其他复合麻醉方案, 如丙泊酚与右旋美托咪定复合麻醉^[11]、七氟烷与右旋美托咪定复合麻醉^[11]、舒芬太尼复合咪达唑仑^[24]、异氟烷复合芬太尼^[25]等。

3 总结

每种方案的麻醉效果取决于多方面因素, 包括动物的品种、月龄、体重、健康状况、麻醉药种类、麻醉药的药代动力学与药效学、麻药给予的时间与剂量、追加次数、给药途径、动物对麻药的敏感程度与耐受情况等, 因此, 实验麻醉方案的设计要遵循个体化原则, 根据具体的实验设计采取合适的麻醉方法。尽管文献报道了多种兔麻醉方案, 但其麻醉效果众说纷纭, 所以目前并没有一种公认成熟的麻醉方法。单纯麻醉(如速眠新 II、水合氯醛等)给药方便, 麻醉时间较短, 且麻醉深度一般, 副作用较多, 仅适用于短时间小型手术与操作, 复合麻醉(如速眠新 II 复合水合氯醛、丙泊酚复合速眠新 II)的麻醉诱导时间、苏醒时间短, 麻醉维持时间较长, 镇痛与肌肉松弛作用强, 麻醉深度好, 适用于兔较长时

间的实验研究,但不管哪种方案,随着麻醉剂量增加,其不良反应发生率也会增加,特别是对呼吸、心脏系统的抑制作用,若麻醉过程中出现了张嘴呼吸或深大呼吸、呼吸间隔变长、心律不齐或波动范围大、甚至窒息等情况,应立即停止相关实验操作,给予鼻腔或面罩吸氧、吸痰,同时注射呼吸兴奋剂等药物(有些麻醉药品有专门的解药,如鹿醒宁可以短时间内解除速眠新Ⅱ麻醉过量带来的问题等),可减少麻醉的死亡率与后期并发症。随着医学的发展,各种麻醉机制被更加深入的研究,将会为人们进行相关兔实验麻醉提供更多新的选择。

参考文献:

- [1] Barter LS, Epstein SE. Cardiopulmonary effects of three concentrations of isoflurane with or without mechanical ventilation and supramaximal noxious stimulation in New Zealand White rabbits[J]. *Am J Vet Res*, 2013, 74(10): 1274-1280.
- [2] 余方圆, 卢世璧, 黄利虹, 等. 自体软骨细胞修复关节软骨缺损的机制探讨[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(9): 683-687.
- [3] Zhang WL, Liu MY, Zhang ZC, et al. Effect of different anesthesia methods on erythrocyte immune function in mice [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(12): 995-998.
- [4] Mazaheri-Khameneh R, Sarrafzadeh-Rezaei F, Asri-Rezaei S, et al. Comparison of time to loss of consciousness and maintenance of anesthesia following intraosseous and intravenous administration of propofol in rabbits [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2012, 241(1): 73-80.
- [5] 曹春艳, 康宁, 严笠, 等. 引入地西洋对速眠新复合氯胺酮麻醉效果的改进观察[J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(1): 71-75.
- [6] 曹春艳, 康宁, 严笠, 等. 速眠新Ⅱ复合水合氯醛对实验兔全麻效果的比较[J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(5): 15-18.
- [7] 吴刚明, 莫利群, 刘力, 等. 丙泊酚复合速眠新Ⅱ在高强度聚焦超声手术实验用犬麻醉中的应用研究[J]. *泸州医学学报*, 2011, 34(5): 612-615.
- [8] Barter LS, Hawkins MG, Pypendop BH. Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)[J]. *Am J Vet Res*, 2015, 76(2): 111-115.
- [9] 赵在会, 苗德胜, 黄燕. 5 种麻醉药对牛的麻醉效果比较[J]. *中国兽医杂志*, 2001, 37(9): 15-17.
- [10] Cidat P, Gareia P, Almeida A, et al. Sevoflurane and propofol influence the expression of apoptosis-regulating proteins after cerebral ischaemia and reperfusion in rats [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2004, 21(7): 530-537.
- [11] Terada Y, Ishiyama T, Asano N, et al. Optimal doses of sevoflurane and propofol in rabbits[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 820.
- [12] Nathanson MH, Gajraj NH. Pain on injection of propofol [J]. *Anaesthesia*, 1998, 53(6): 608.
- [13] Kim K, Sung Kim Y, Lee DK, et al. Reducing the pain of microemulsion propofol injections: a double-blind, randomized study of three methods of tourniquet and lidocaine [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(11): 1734-1743.
- [14] Khouadja H, Arnous H, Tarmiz K, et al. Pain on injection of propofol: efficacy of paracetamol and lidocaine [J]. *Open J Anesthesiol*, 2014, 4: 81-87.
- [15] 周昆, 屈彩芹. 动物实验常用麻醉剂的比较与选择[J]. *实验动物科学*, 2008, 25(2): 41-43.
- [16] Thoresen M, Henriksen O, Wannag E, et al. Does a sedative dose of chloral hydrate modify the EEG of children with epilepsy? [J] *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997, 102(2): 152-157.
- [17] 孙安会, 谷捷, 吴涛, 等. 四种常用实验麻醉药物对大鼠心血管系统的影响[J]. *中国动物实验学报*, 2016, 24(2): 120-126.
- [18] Yin Y, Yan M, Zhu T. Minimum alveolar concentration of sevoflurane in rabbits with liver fibrosis [J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(3): 561-565.
- [19] Hedenqvist P, Jensen-Waern M, Fahlman A, et al. Intravenous sufentanil-midazolam versus sevoflurane anaesthesia in medetomidine pre-medicated Himalayan rabbits undergoing ovariectomy[J]. *Vet Anaesth Analg*, 2015, 42(4): 377-385.
- [20] Hedenqvist P, Edner A, Fahlman A, et al. Continuous intravenous anaesthesia with sufentanil and midazolam in medetomidine premedicated New Zealand White rabbits [J]. *BMC Vet Res*, 2013, 9: 21.
- [21] Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zaremba S, et al. Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction [J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(1): 35-46.
- [22] 李春宝, 刘玉杰, 齐玮, 等. 兔咪唑安定基础麻醉下手术全麻效果的实验观察[J]. *武警医学院学报*, 2011, 20(4): 266-268.
- [23] Baker MR, Baker SN. The effect of diazepam on motor cortical oscillations and corticomuscular coherence studied in man[J]. *J Physiol*, 2003, 546(Pt3): 931-942.
- [24] Hedenqvist P, Edner A, Jensen-Waern M, et al. Anaesthesia in medetomidine premedicated New Zealand White rabbits: a comparison between intravenous sufentanil-midazolam and isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery [J]. *Lab Anim*, 2014, 48(2): 155-163.
- [25] Tearney CC, Barter LS, Pypendop BH. Cardiovascular effects of equipotent doses of isoflurane alone and isoflurane plus fentanyl in New Zealand White rabbits[J]. *Am J of Vet Res*, 2015, 76(7): 591-598.