

陈哲璇,叶永才,谭伟江,等. 麻醉镇痛管理在实验猪开胸心梗造模手术中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(6): 123 - 128,134.

Chen ZX, Ye YC, Tan WJ, et al. Research progress of anesthesia management in the establishment of porcine models of myocardial infarction [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(6): 123 - 128,134.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.06.020

麻醉镇痛管理在实验猪开胸心梗造模手术中的研究进展

陈哲璇^{1,2}, 叶永才¹, 谭伟江², 李 想², 刘晓霖², 杨丰华^{2*}, 张良清^{1*}

(1. 广东医科大学附属医院麻醉科, 广东湛江 524001; 2. 广东省实验动物监测所, 广东省实验动物重点实验室, 广州 510633)

【摘要】 猪的心肌梗死开胸造模手术须在麻醉条件下进行。猪的麻醉镇痛管理与造模手术成败密切相关, 但文献却缺少详细描述与分析探讨。本文结合文献分析总结麻醉镇痛管理中麻醉用药、麻醉手段、麻醉监测评估、麻醉常见危机以及术前术后的麻醉管理, 为建立猪心肌梗死造模规范提供参考。

【关键词】 麻醉管理; 猪; 心肌梗死模型; 开胸手术; 动物实验

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 06-0123-06

Research progress of anesthesia management in the establishment of porcine models of myocardial infarction

CHEN Zhexuan^{1,2}, YE Yongcai¹, TAN Weijiang², LI Xiang², LIU Xiaolin², YANG Fenghua^{2*}, ZHANG Liangqing^{1*}

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China.

2. Guangdong Laboratory Animals Monitoring Institute, Guangdong Province Key Laboratory of Laboratory Animals, Guangzhou 510633)

【Abstract】 Pigs undergoing thoracotomy for the establishment of a model of myocardial infarction must first undergo anesthesia. Although management of anesthesia and analgesia in pigs is closely related to the success or failure of surgical modeling, the literature lacks detailed descriptions and analysis. To provide a reference for a standard of the establishment of porcine myocardial infarction models, this article is combining with literature analysis, to summarize anesthesia medication, anesthesia measures, anesthesia monitoring and evaluation, common anesthesia crises and pre- and post-anesthesia management.

【Keywords】 anesthesia management; porcine; myocardial infarction model; thoracotomy; animal experiment

猪开胸结扎左冠状动脉形成心梗模型常被用于模拟人心肌梗死的发生发展过程^[1-5]。猪的开胸心梗手术和人的胸腔手术过程一样具有切皮、分离肌肉血管、锯开胸骨、器官定位等复杂的操作过程,

【基金项目】 国家自然科学基金(81470405); 广东省实验动物重点实验室-黄韧(2017B030314171); 国家自然科学基金(31672376); 广东省科技专项(2017B020231001)。

【作者简介】 陈哲璇(1993—)女, 硕士研究生, 研究方向: 心血管麻醉学。Email: 1831929567@qq.com

【通信作者】 杨丰华(1970—)女, 副研究员, 研究方向: 心血管生物学。Email: fenghua.yang@gdiami.com。

张良清(1970—)男, 副教授, 博士生导师。Email: zhanglq1970@163.com。* 共同通信作者

需要联合使用麻醉和镇痛药物来保障手术的顺利进行。

麻醉镇痛管理是指围手术期间维持和调控手术对象的生理功能或生命体征在可接受的范围^[6]。猪开胸手术围手术期的麻醉镇痛管理主要包括术前健康评估、术中管理以及术后镇痛护理,其中术中管理尤为重要。合理的术中管理能使手术对象处于良好的麻醉镇痛状态,为术者提供符合手术要求的肌松状态同时还能维持手术对象生理环境的相对稳定。目前对猪心梗造模手术麻醉镇痛管理采用的药物方案意见不一,仍处于多分歧阶段。猪心梗手术中多采用静吸复合麻醉^[7],并伴随其他类药物的辅助。其中麻醉诱导采用静脉麻醉药,常用的镇痛药物有氯胺酮和阿片类受体激动剂如芬太尼,镇静药物有苯二氮卓类如咪达唑仑,肌松药物有泮库溴铵,麻醉维持采用吸入麻醉药如异氟烷和七氟醚^[8-9]。因此猪心梗建模过程中合理的麻醉镇

痛管理十分重要,但现有文献却缺乏对猪开胸手术过程中麻醉镇痛管理的探讨。本文综述猪手术麻醉用药、麻醉手段、麻醉监测评估、麻醉常见危机以及术前后麻醉管理,为提高猪心脏疾病模型的质量和规范猪开胸手术提供一些建议。

1 麻醉镇痛药物的选用和剂量

人经开胸手术中的切皮、胸骨锯开、开胸期间都需要麻醉镇痛药来维持,麻醉镇痛药物的使用能使手术对象处于良好的镇痛状态并保持生理环境的相对稳定同时也能够给术者提供符合手术的肌松状态,从而保障手术的顺利进行^[6]。但由于动物缺乏主动表达疼痛的能力,研究者需从动物的福利伦理角度,对手术类型区域,预期手术持续时间和难度做出评估并选择适当的麻醉药物。麻醉镇痛药物主要分为镇静、镇痛以及肌肉松弛药^[6]。麻醉药物作用、适用范围和剂量详见表 1。

表 1 麻醉药作用、适用范围及剂量范围
Table 1 Effect, scope of application and dose range of some commonly used anesthetics

分类	药物 Drugs	功能(米勒麻醉学第七版) Function (Miller's Anesthesia, 7th Ed.)	人 Humans	猪[参考文献 2] Porcine
静脉镇静药物 Intravenous sedation	咪达唑仑 (苯二氮卓类)①	抗焦虑遗忘并提高 局麻药致惊厥阈值	(+)	15 mg/kg ^[8, 10] 10 mg/kg ^[2, 11]
	戊巴比妥钠 (巴比妥类)①	催眠	(-)	30 mg/kg ^[9, 12]
	硫喷妥钠 (巴比妥类)①	催眠	(+)	500 mg ^[13-14]
	丙泊酚①	镇静,可控制强	(+)	2 mg/kg ^[15-16]
吸入麻醉药 Inhalation anesthetics	氯胺酮①	意识消失和镇静	(+)	15 mg/kg ^[8, 10] 33 mg/kg ^[9, 11] 1 g ^[13-14] 10 mg/kg ^[2, 11]
	异氟烷②	镇静,镇痛,肌松	(-)	0.8~1.5% ^[9, 12] 1~2% ^[17-18]
	安氟醚②		(-)	1% ^[15-16]
	七氟醚②		(+)	1~1.5% ^[13-14] 1.5~2% ^[8, 10]
麻醉镇痛药 Narcotic analgesics	芬太尼②	镇痛	(+)	0.02 μg/(kg·min) ^[8, 10] 8 μg/(kg·h) ^[2, 11]
	氯胺酮①		(-)	15 mg/kg ^[8, 10] 33 mg/kg ^[9, 12] 1 g ^[14] 10 mg/kg ^[2, 11]
肌肉松弛药 Muscle relaxant	泮库溴铵② (甾体类抗炎药肌松药)	肌松作用强,去迷走神经和 抑制丁酰胆碱酯酶	(+)	0.0025 mg/(kg·min) ^[8, 10]
α2 受体激动剂 α2 agonist	甲苯噻嗪①	镇静	(-)	2 mg/kg ^[8, 10]
抗胆碱药 Anticholinergics	阿托品①	抑制腺体分泌	(+)	0.03 mg/kg ^[2, 11] 0.003 mg/kg ^[15-16]
局麻麻醉药 Local anaesthetics	利多卡因 (酰胺类局麻药)	阻断神经冲动,感觉消失	(+)	1%利多卡因 0.5 mg/kg ^[19-20]

说明:(+)临床常规使用;(-)临床不常规使用^[20];①麻醉诱导,②麻醉维持。
Note. (+) clinical routine use; (-) clinical unconventional use^[20]; ① anesthesia induction, ② anesthesia maintenance.

猪麻醉药物的使用剂量在不同文献中存在明显差异,如氯胺酮的剂量从 15 mg/kg 到 33 mg/kg^[9-10],而一些文献却以总剂量计算^[13]。虽然这些报道中均显示有效,但这些剂量是否效果最优不得而知。在造模的实践中最常采取的方案为麻醉诱导氯胺酮(10~15 mg/kg)、硫戊巴比妥(10 mg/kg),然后行气管插管,肌注泮库溴铵 0.3 mg/kg,麻醉维持给予 1%~2%异氟烷进行吸入麻醉^[21],该方案除了保证合适麻醉深度外,还较好调控了生理平衡状态以及减少对正常机体的干扰,将生理、病理状态调至最佳,降低机体术中中和麻醉的风险。因此,实验过程中对该方案的应用,取得理想的效果。此方案利用药物对机体重要器官以及血流动力学的重要影响考虑中如下:在心脏手术的麻醉上有血流动力学要求的限制,包括心率的控制、冠状动脉灌注压的维持、心肌氧供需平衡的保证和对左室功能的影响^[22]。在猪的麻醉镇痛的药物选择中,在镇静方面选择对冠状动脉血流自主调节功能影响小的药物如咪达唑仑,在镇痛方面选择对心脏具有保护作用且使血流动力学稳定的阿片类药物,并且在诱导麻醉中避免使用能降低血压、具有心肌抑制作用的药物如丙泊酚等^[22]。该方案操作简单、方便,逐渐成为研究人员对猪开胸心梗麻醉用药研究的理想方案,但因国内外猪品种、基因等内在因素、麻醉使用药物剂量以及手术操作等人为因素的不同,限制了猪开胸心梗手术麻醉镇痛管理的发展。麻醉镇痛管理的发展在猪造模中,对药物的选用以及剂量的应用目前仍停留在初始阶段,研究者可以对以上用药原则加以重视,并引入动物造模的实践中。

2 麻醉手段

猪心梗手术中常用维持麻醉手段为吸入、静脉麻醉以及复合麻醉。吸入麻醉因其心血管影响比较小、操作简单、安全,是维持麻醉的最常规手段,其中常用的吸入麻醉药是 1%~2%异氟烷。吸入麻醉起效比较快,通过调节浓度可快速达到需要的麻醉浓度,但单用该吸入麻醉投资大、阵痛不足、对应激反应的抑制不足等因素限制了该方式的成功率,需要多加摸索改进。吸入麻醉通过气管插管实现,插管前使用镇痛、催眠药物先行诱导麻醉,以起到保定动物、避免呕吐的作用。猪的气管插管难点在于其气管结构比较复杂,口腔到声门的距离比较长^[19],甲状软骨和环状软骨间呈现钝角、连接处环

甲膜比较薄,并且插管应激可导致声门移动和缩小^[23]。为保证插管顺利建议插管时常取较易显露声门的俯卧位^[8],插管深度以第一气管环至气管支气管之间为限,一般为第一气管环以下 5 cm^[12]。静脉麻醉也是常规维持麻醉手段之一,其药物包括丙泊酚、盐酸琥珀胆碱和咪达唑仑等,该药物以及麻醉方式在猪造模中能很好降低猪的应激反应以及术后并发症如烦躁、兴奋等,取得较好的效果。见于报道的药物和剂量包括 8 mg/(kg·h)丙泊酚、1.5 mg/(kg·h)盐酸琥珀胆碱和 0.1 mg/(kg·h)咪达唑仑维持麻醉^[2],芬太尼 20 μg/kg 和 0.1 mg/kg 潘可罗宁(泮库溴铵)^[16]均适合使用静脉输注来维持全身麻醉。静脉麻醉因为给药方便,并且适用于大多麻醉镇痛药,也常用于全身麻醉的维持。以前大部分研究者热衷于采用静脉麻醉来维持麻醉。然而目前见于学者认为维持麻醉使用复合麻醉效果更佳,复合麻醉可大量减少细胞自由基的释放、钙离子内流以及血清中炎性介质的释放,减轻心肌的损伤,降低心肌细胞的凋亡^[24]。复合麻醉可充分利用各种麻醉药物和麻醉技术的特点,减少每种药物剂量和副作用,最大限度地维持生理功能的稳定,提高麻醉的安全性以及减少术后并发症的发生。总体上在猪造模实践中维持麻醉的手段仍有较大分歧,这阻碍了麻醉镇痛管理的发展,在猪开胸心梗手术中维持麻醉手段的应用上需要继续加以摸索。

3 麻醉监测的深度评估

维持必要的麻醉深度与生理功能的稳定是术中生命体征维护及管理的关键要点,这很大程度依赖于麻醉深度的监测来进行判断。动物麻醉中传统上只进行生命体征监测,包括脉搏、血氧饱和度、心电图,血压和体温^[18],这些指标随着造模规范化的要求和技术发展的支撑均已获得较好的执行。麻醉监测的重心已转向对麻醉深度的评估,以达到有利麻醉药物有效发挥,确保手术对象围术期安全与预后。比较深入系统的是 Kaiser 等的观点,其将猪麻醉深度评估分为四个阶段^[25],核心内容是根据心血管系统(心率和血压)、眼征(眼球位置、角膜、眼睑反射和流泪)、呼吸系统(呼吸频率)、骨骼肌(踏板撤退和颌骨张力)反应等进行麻醉深度评估,维持术中合适的麻醉深度。表 2 归纳了目前文献报道使用的麻醉深度的评估内容和指标。猪开胸心

梗手术是一个切皮、分离肌肉血管、锯开胸骨、心脏定位、结扎冠状动脉前降支制造心肌梗死模型复杂的操作过程,在该造模实践中最常采用监测心率、血压、体温、左室舒张末期容积以及动脉血氧含量等指标,以上指标监测简单、易行,让该造模实践中的难度大大降低,取得较高的可行性。见于报道的监测麻醉深度多采取全身麻醉方法维持术中生命体征稳定,术中可通过降低心率(60~90 次/分)、维持正常血压(基础值 $\pm$ 20%)、维持正常左室舒张末期容积、提供充足的动脉血氧含量($SpO_2 \geq 95\%$)和维持正常体温(38℃~40℃)等措施来平衡心肌氧耗和心肌氧供以减轻术中心脏负担^[22]。猪开胸心肌梗术中麻醉深度的评估与生命体征稳定性的维持密切相关。因此,建议研究者可从心率、血压、体温等指标的监测来评估麻醉深度。在猪造模的实践中,以上指标所反馈出的信息在维持合适的麻醉深度来保证围术期血流动力学的稳定以及选用适当的麻醉药物来干预调节尤为重要,如下:麻醉过深时,生命体征减弱,心率和呼吸减慢、血压和体温下降,严重者可出现呼吸停止,瞳孔散大,血压剧降至循环衰竭;麻醉过浅时,表现为兴奋躁动、心率和呼吸急促及其他神经反射活动增强(出汗增多、泪液分泌增加、分泌物增多)等^[12]。在全身麻醉术中若出现由于疼痛或麻醉深度不足引起的心动过速(>90 次/分)及高血压(血压升高幅度>20%基础值),可单次经静脉给予麻醉药物(芬太尼)及给予吸入麻醉药(异氟烷)来加深麻醉,并酌情使用 β 受体阻滞剂(美托洛尔)来降低心率,但应避免使用氯胺酮(可产生拟交感神经兴奋作用,导致心率、血压升高);

若出现低血压(血压降低幅度>20%基础值),则需要减浅麻醉深度,可通过调整术中维持麻醉药量(如吸入麻醉药异氟烷调至 1%~2%)及重复静脉给予 α_1 受体兴奋剂(去氧肾上腺素)来实现^[12]。若低血压持续发生,可持续输注去氧肾上腺素。麻醉监测的深度评估有利于及时发现术中异常的指标,通过这些指标的反馈,选择适当的麻醉药物以及调整用量来维持合适的麻醉深度来保证围术期血流动力学的稳定有利于手术的成功进行,这能有效的提高建模的成功性。

4 麻醉最常见的危机情况

4.1 “呼吸对抗”现象

临床上,当手术对象呼吸与呼吸机不同步,表现为明显气促,血氧饱和度下降等缺氧表现,称为“人机对抗”。有学者研究表示:临床上出现“对抗”现象主要与气道堵塞或气道分泌物过多,潮气量不足,单肺通气,气胸,支气管痉挛,特殊疾患有关^[38]。曾在猪造模过程中也有类似的呼吸对抗,和上述症状较为相似,出现气促、血氧饱和度下降等现象,实验中参考了人临床上的措施,包括:术前禁食^[19]、麻醉前设置恰当的呼吸通气参数^[29]和检查呼吸机和导管有无漏气,检查吸入氧浓度、心率、血压、脉搏血氧饱和度,解除阻塞部位^[8, 38],使用抑制腺体分泌的药物^[11, 15]等,实验过程中较大的降低了术中“呼吸对抗”现象。然而少有学者在动物造模中提出“呼吸对抗”现象的概念,目前处于初始阶段。所以,研究者可以在动物造模中参考人临床上的措施具有重要的参考意义。

表 2 麻醉深度评估指标
Table 2 Assessment indicators for measuring the anesthesia depth

分类 Classification	监测指标 Monitoring indicator	正常值 Normal values	参考文献 Reference
心血管系统 Cardiovascular system	心率	60~90 次/分	[10, 18, 25~27]
	血压	收缩压:90~130 mmHg。 <90 为低血压,>130 为高血压	
眼征 Eye signs	眼球位置、角膜、眼睑反射和流泪		[4, 5, 28]
呼吸系统 Respiratory system	呼吸频率	12~18 次/分	[4, 29]
	呼气末二氧化碳分压(PETCO ₂)	33.75~41.25 mmHg	[10, 18]
骨骼肌 Skeletal muscle	脉搏血氧饱和度		[18]
	踏板撤退(脚趾捏)		[4, 5, 28, 30]
体温 Body temperature(℃)	颌骨张力		[5]
		38℃~40℃	[10, 18, 26, 29]
脑电图 EEG	双频指数 BIS		[30~32]
吸入麻醉药浓度 Inhalation anesthetics concentrations	最低肺泡有效浓度 (MAC)	异氟醚为 1.3%~2.04%, 七氟醚为 3.5%~4.4%	[28, 33~37]

4.2 心律失常和抢救

猪在造模中进行冠脉结扎,形成心肌梗死后,部分实验中心电图显示室速或室颤,最终猝死。之前有研究显示缺血后 5 min、10 min 出现的室性心动过速和心率>160 bpm 或<60 bpm 等为室颤先兆事件^[39]。另有学者在此基础上认为室颤、脉搏室性心动过速有效的抢救方法是电除颤辅助心肺复苏^[40],胺碘酮(300 mg/h)^[34]可作为辅助用药,室颤时使用双相除颤器 20~30 J 进行非同步电击,若给予 2~3 次电除颤加心肺复苏及肾上腺素之后仍然是室颤/无脉室速,应考虑给予抗心律失常药物如胺碘酮 1 mg/kg^[35]。室颤经处理恢复后可使用药物维持复苏后的血压在 100 mmHg 和冠状动脉灌注压>20 mmHg^[41],当时猪在造模中出现室颤时按以上抢救措施处理后,提高了猪术后 24 h 的存活率。该模型诠释了出现心律失常现象时,为抢救的准备提供了重要的方向。

5 术前及术后麻醉管理

5.1 麻醉前动物健康评估和动物准备

动物健康问题直接关系到手术的成败。虽然研究文献大多都提及实验猪已获得健康合格证明^[1-2, 4, 42],但此类许可证和健康合格证明不足以作为麻醉术前健康评估的依据。也有个别学者提出动物麻醉前必须再次检查健康状况,但是没有阐述评估指标和评估方法^[25]。有在人开胸手术术前健康评估涉及了心肺、肝肾功能及电解质等^[22],但在大动物开胸手术的术前健康评估缺乏相关文献报道。曾在猪造模中参考了人的麻醉术前健康检查指标和方法,通过超声心动图和静息心电图监测心功能、利用动脉血气检测肺功能、利用血生化检测电解质平衡^[22]等,从而在多方面获得了综合评估实验动物健康的指标,完整、全面、正确的对实验动物进行了健康评估,减低了手术失败风险和增加表型一致性。相信该模型的建立将为进行完善的麻醉前健康评估提供了重要的线索。

5.2 术前动物、麻醉物品准备

术前动物准备直接关系到麻醉效果,主要目的是避免呕吐堵塞气道,以及保证电解质的平衡。有动物研究项目指出术前禁食 12 h,禁饮 4 h^[19]是有效的程序。

之前见于学者提出:一般需要准备的物品如下(1)气道设备:通气道、喉镜、气管导管、麻醉回路

等;(2)维持体温设备:加热毯,覆盖巾等(3)监测设备:血压、脉搏血氧饱和度、心电图和体温等^[18,43],这为实验人员对麻醉物品的准备提供了重要的参考意义。术前麻醉物品的准备是保障手术成功的关键,需要对术中所需要的设备进行全面检查、准备,确保手术的正常、快速运行。

5.3 术后动物护理

术后动物护理主要指抗炎和疼痛管理。有效的术后管理已被证明是加快心脏手术术后恢复的重要因素^[44]。有研究指出猪心梗手术后有效的抗炎疼痛管理措施可包括输注抗生素和抗心律失常药物及止痛药治疗^[45]。给药方式可通过输注^[45],肌肉^[9]注射方式。在猪造模中参考了以上术后护理手段,直观的减少了疼痛、心律失常等术后并发症的发生,然而部分造模中在术后护理期间,除了抗炎镇痛,并未在采食、饮水、行为、伤口愈合情况等方面评估动物的健康状况,导致术后恢复情况不理想,这体现了有效的术后护理手段的重要性,为以后猪开胸心梗手术模型的建立起关键作用。

6 研究展望

综上所述,猪心肌梗死手术围手术期麻醉镇痛管理具有多样性、不统一性的特点。麻醉镇痛管理在猪手术建模的过程中十分重要,值得深入探讨。麻醉是动物伦理福利的要求,应当强化建立手术麻醉镇痛管理。根据麻醉镇痛管理相关要点,就猪开胸手术过程中麻醉镇痛管理的研究进展要点进行归纳总结如下:(1)药物适用性和使用剂量按照器官特异性的原则;(2)麻醉手段诱导阶段以静脉麻醉为主,维持阶段以吸入麻醉为主;(3)麻醉监测的深度评估以调整麻醉药物剂量和酌情给予血管活性药物来维持术中生命征平稳;(4)麻醉前的合理禁食、抑制腺体分泌和维持呼吸道通畅以减轻“呼吸对抗”情况,常见的心律失常类型室颤的抢救方法以电除颤辅助心肺复苏为主,必要时给予抗心律失常药物如胺碘酮;(5)术前禁食、麻醉物品的准备和术后的镇痛抗炎管理是保障手术成功的关键,其中术后的镇痛抗炎管理可为输注抗生素和抗心律失常药物及止痛药。术前动物健康评估有利于减低手术失败风险,应当增加功能指标的测评,制定术中程序与执行,其中建立麻醉深度测评的方法指标是减少手术死亡的关键,术后评估有利于提高手术造模技术与实验数据质量。然而由于猪是

一个复杂的机体,如何建立有效的麻醉镇痛管理,需要继续加以摸索。相信完善的猪开胸手术模型将推动麻醉镇痛管理方向的发展,为动物伦理谋取更大的福利。

参考文献:

- [1] 谭伟江,王静,李想,等. 藏麻小型猪心肌梗模型的建立及梗死边缘区的基因表达谱分析[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(6): 558-566.
- [2] 兰琴,王竹林,曹浩,等. 改良左旋支结扎法微创小型猪急性心肌梗死模型建立与评估[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(4): 414-419.
- [3] Sun S, Guo T. Model establishment of acute myocardium infarction induced by coronary occlusion versus balloon occlusion in miniature pigs [J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2009, 13(50): 9913-9916.
- [4] 顾晓龙,黄军,董正华,等. 五指山小型猪急性心肌梗死合并急性心力衰竭模型的建立及评价[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(23): 5932-5934.
- [5] Vilahur G, Gutiérrez M, Casani L, et al. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction[J]. Circulation, 2016, 134(22): 1708-1719.
- [6] 米勒. 米勒麻醉学[M]. 第八版. 曾因明,邓小明,主译. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.
- [7] 全彪虎,郎佳宝,李文学. 关于猪全身麻醉的研究进展[J]. 吉林农业, 2018, 435(18): 58-59.
- [8] 李书闻,王学勇,卿恩明,等. 中国实验小型猪心脏直视手术的麻醉管理[J]. 临床麻醉学杂志, 2002, 18(9): 488.
- [9] Bolli R, Tang XL, Sanganalalath SK, et al. Intracoronary delivery of autologous cardiac stem cells improves cardiac function in a porcine model of chronic ischemic cardiomyopathy [J]. Circulation, 2013, 128(2): 122-131.
- [10] Haraldsen P, Metzsch C, Lindstedt S, et al. Sevoflurane anesthesia during acute right ventricular ischemia in pigs preserves cardiac function better than propofol anesthesia [J]. Perfusion, 2016, 31(6): 495-502.
- [11] Piermattei DL, Swan H.. Techniques for general anesthesia in miniature pigs [J]. J Surg Res, 1970, 10(12): 587-592.
- [12] 高兴,陈为民. 麻醉下插管技术在医学实验小型猪手术中的应用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(3): 403-407.
- [13] Skyschally A, Walter B, Heusch G, et al. Coronary microembolization during early reperfusion: infarct extension, but protection by ischaemic postconditioning [J]. Eur Heart J, 2013, 34(42): 3314-3321.
- [14] Duval JD, Pang JM, Boysen SR, et al. Cardiopulmonary effects of a partial intravenous anesthesia technique for laboratory swine [J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2018, 57: 376-381.
- [15] Trivella M G, Piersigilli A, Bernini F, et al. Percutaneous cardiac support during myocardial infarction drastically reduces mortality: perspectives from a swine model [J]. Int J Artif Organs, 2017, 40(7): 338-344.
- [16] 吕民,符邵鹏,张秀和. 高肺血流致肺动脉高压幼猪模型中血清内皮素水平的变化[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(8): 1360-1362.
- [17] Page BJ, Banas MD, Suzuki G, et al. Revascularization of chronic hibernating myocardium stimulates myocyte proliferation and partially reverses chronic adaptations to ischemia [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(7): 684-697.
- [18] Gao L, Gregorich ZR, Zhu W, et al. Large cardiac-muscle patches engineered from human induced-pluripotent stem-cell-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine [J]. Circulation, 2017: 117-30785.
- [19] 彭生,刘功俭,王光磊,等. 小型猪心肌缺血模型制备的麻醉管理体会[J]. 徐州医学院学报, 2006, 26(1): 31-33.
- [20] 邓小明. 现代麻醉学. 第4版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [21] Kotanik K, Nagahiro I, Nakanishi H, et al. A subacute hypoxic model using a pig [J]. Surg Today, 2005, 35(11): 951-954.
- [22] YAO FUN-SUN F. 麻醉学——问题为中心的病例讨论[M]. 第6版. 王天龙,张利萍,Chris CLee,等,译. [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009.
- [23] Geovanini GR, Pinna FR, Prado FAP, et al. Standardization of anesthesia in swine for experimental cardiovascular surgeries [J]. Rev Bras Anesthesiol, 2008, 58(4): 363.
- [24] 王曼. 两种不同麻醉方式对猪心肌缺血再灌注损伤的影响[D]. 郑州: 河南大学, 2017.
- [25] Kaiser GM, Heuer MM, Frühauf NR, et al. General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs [J]. J Surg Res, 2006, 130(1): 73-79.
- [26] Jones SP, Tang XL, Guo Y, et al. The NHLBI-sponsored consortium for preclinical assessment of cardioprotective therapies (CAESAR): a new paradigm for rigorous, accurate, and reproducible evaluation of putative infarct-sparing interventions in mice, rabbits, and pigs [J]. Circ Res, 2015, 116(4): 572-586.
- [27] Musk GC, Costa RS, Tuke J. Doppler blood pressure measurement in pigs during anaesthesia [J]. Res Vet Sci, 2014, 97(1): 129-131.
- [28] Boschert K, Flecknell P A, Fosse R T, et al. Ketamine and its use in the pig. Recommendations of the Consensus Meeting on Ketamine Anaesthesia in Pigs, Bergen 1994. Ketamine Consensus Working Group [J]. Lab Anim, 1996, 30(3): 209-219.
- [29] 秦川. 实验动物学[M]. 中国协和医科大学出版社, 2016.
- [30] Jaber SM, Sullivan S, Hankenson FC, et al. Comparison of heart rate and blood pressure with toe pinch and bispectral index for monitoring the depth of anesthesia in piglets [J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2015, 54(5): 536-544.
- [31] Kurita T, Uraoka M, Morita K, et al. Influence of progressive hemorrhage and subsequent cardiopulmonary resuscitation on the bispectral index during isoflurane anesthesia in a swine model [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1614-1619.

- aberrantly expressed and required for preventing replicative senescence in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(8): 592-599.
- [42] 熊成成,陈艳芳.瞬时受体通道 TRPM8 的研究进展[J].*今日药*, 2017, 27(03): 209-213.
- [43] Huang J, Furuya H, Faouzi M, et al. Inhibition of TRPM7 suppresses cell proliferation of colon adenocarcinoma in vitro and induces hypomagnesemia in vivo without affecting azoxymethane induced early colon cancer in mice [J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1):30.
- [44] Sobradillo D, Hernández-Morales M, Ubierna D, et al. A reciprocal shift in transient receptor potential channel 1 (TRPC1) and stromal interaction molecule 2 (STIM2) contributes to Ca^{2+} remodeling and cancer hallmarks in colorectal carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (42): 28765-28782.
- [45] Vinuesa AG, Sancho R, García-Limones C, et al. Vanilloid receptor-1 regulates neurogenic inflammation in colon and protects mice from colon cancer [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1705-1716.
- [46] 张慧,刘模荣,董辉,等. TRPV5 TRPV6 对结肠癌 SW480 细胞生物学行为的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(12): 577-582.

[收稿日期]2018-11-03

(上接第 128 页)

- [32] Haga HA, Tevik A, Moersch H. Bispectral index as an indicator of anaesthetic depth during isoflurane anaesthesia in the pig [J]. *Vet Anaesth*, 1999, 26(1): 3-7.
- [33] Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ, et al. Effect of isoflurane, atracurium, fentanyl, and noxious stimulation on bispectral index in pigs [J]. *Comp Med*, 2004, 54(4): 397-403.
- [34] Johnson BH, Weiskopf RB, Holmes MA, et al. Minimum alveolar concentration of I-653 and isoflurane in pigs: Definition of a supramaximal stimulus[J]. *Anesth Analg*, 1988, 67(12): 1174-1176.
- [35] Moeser AJ, Blikslager AT, Swanson C. Determination of minimum alveolar concentration of sevoflurane in juvenile swine[J]. *Res Vet Sci*, 2008, 84(2): 283-285.
- [36] Otsuki DA, Fantoni DT, Holms C, et al. Minimum alveolar concentrations and hemodynamic effects of two different preparations of sevoflurane in pigs[J]. *Clinics (São Paulo)*, 2010, 65(5): 531-537.
- [37] Oshiro AH, Otsuki DA, Hamaji MWM, et al. Pulse pressure variation and stroke volume variation under different inhaled concentrations of isoflurane, sevoflurane and desflurane in pigs undergoing hemorrhage [J]. *Clinics (São Paulo)*, 2015, 70(12): 804-809.
- [38] 王春宝,杨敏,熊剑飞,等.机械通气中人机对抗的防治对策[J].*内科急危重症杂志*, 2006, 12(1): 11-12.
- [39] 黄浙勇,葛均波,张少衡,等.猪急性心肌梗死模型发生心室颤动的相关因素分析[J].*中国实验动物学报*, 2007, 15(5): 351-354.
- [40] 楼滨城,朱继红. 2015 美国心脏协会(AHA)心肺复苏与心血管急救更新指南解读之二 高级心肺复苏[J]. *临床误诊误治*, 2016(02): 71-74.
- [41] Maryam Y, Sutton RM, Friess SH, et al. Blood pressure- and coronary perfusion pressure-targeted cardiopulmonary resuscitation improves 24-hour survival from ventricular fibrillation cardiac arrest[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(11): e1111-e1117.
- [42] 龚宝勇,刘晓霖,谭伟江,等. 藏麻小型猪主动脉瓣关闭不全动物模型建立[J]. *广东畜牧兽医科技*, 2017, 42(6): 37-39.
- [43] Carlsson L, Clarke JC, Yen C, et al. Biocompatible, purified VEGF-AmRNA improves cardiac function after intracardiac injection 1 week post-myocardial infarction in swine [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 9:330-346.
- [44] 李义红,李文志.加速胸外科手术康复的策略及研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(5): 451-473.
- [45] Santos-Gallego CG, Vahl TP, Goliasch G, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod increases myocardial salvage and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion [J]. *Circulation*, 2016, 133(10): 954-966.

[收稿日期]2018-11-02