研究报告

四种常用实验麻醉药物对大鼠心血管系统的影响

孙安会,谷捷,吴涛,袁肇凯*,蔡雄,胡志希,简伟雄,李鑫

(湖南中医药大学, 长沙 410007)

【摘要】 **目的** 探讨不同动物实验麻醉药物对大鼠心血管系统的影响。**方法** 采用 BioPac MP150 动态记录四种麻醉药物麻醉后大鼠的心电图、血压,采集麻醉后不同时间点大鼠的血糖以及实验终点肝肾功能、心肌酶、电解质。**结果** 水合氯醛可引起严重的室性心律失常,异氟烷对心率有抑制作用,戊巴比妥钠可引起大鼠心电图 P 波增高,乌拉坦可引起大鼠心电图 J 点抬高。乌拉坦、戊巴比妥钠均可引起 SBP 升高,水合氯醛可引 CK 升高,异氟烷可降低 CK、CKMB,戊巴比妥钠、异氟烷有降低 ALT、AST 的作用,水合氯醛、戊巴比妥钠、异氟烷均可降低肌酐,四种麻醉药物均有降低血钠、血钾的作用。**结论** 水合氯醛对心血管系统的影响明显,不适合用于心血管病的动物实验研究,戊巴比妥钠、乌拉坦、异氟烷可适当选择作为心血管病的动物实验研究。

【关键词】 动物实验;麻醉药物;大鼠;心血管系统

【中图分类号】Q95-33 【文献标识码】A 【文章编号】1005-4847(2016) 02-0120-07

Doi:10. 3969/j. issn. 1005 -4847. 2016. 02. 003

Impact of four anesthetic drugs commonly used in animal experiments on the cardiovascular system in rats

SUN An-hui, GU Jie, WU Tao, YUAN Zhao-kai*,
CAI Xiong, HU Zhi-xi, JIAN Wei-xiong, LI Xin

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

【**Abstract**】 **Objective** To explore the impact of four different anesthetic drugs commonly used in animal experiments on cardiovascular system in rats. **Methods** Electrocardiogram (ECG) and blood pressure were dynamically recorded by a BioPac MP150 system after anesthesia. In addition, the blood glucose at different time points and hepatic function, kidney function, cardiac enzymes and electrolytes at the end of the test were collected. **Rusults** Chloral hydrate caused severe ventricular arrhythmia. Isoflurane had inhibitory effect on the heart rate. Pentobarbital sodium induced a increase of ECG P wave. Urethane caused J point elevation of ECG. Blood pressure in the urethane- and pentobarbital sodium-treated groups were increased. Chloral hydrate caused CK to be raised, while isoflurane showed the opposite effect on CK and CKMB. Alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the pentobarbitol sodium and isoflurane groups were decreased. Creatinine in the chloral hydrate, pentobarbital sodium and isoflurane groups were lower, and the serum sodium and potassium were decreased in the four groups. **Conclusions** Chloral hydrate has obvious effect on the cardiovascular system, and is not suitable for animal studies on cardiovascular diseases. Pentobarbital sodium, urethane, isoflurane can be chosen for animal studies on cardiovascular diseases.

【**Key words**】 Animal experiment; Anesthetic drug; Rat; Cardiovascular system

Corresponding author: YUAN Zhao-kai, Email: yuanzk1520@ aliyun. com

[**基金项目**]国家自然科学基金项目(编号:81273670);教育部博士点基金项目(编号:20124323130001);湖南省研究生创新基金重点项目(编号:CX2014A014)。

[**作者简介**]孙安会(1987 -),女,湖南中医药大学在读博士研究生。研究方向:心病证候本质研究,E-mail: 332488096@ qq. com。

[**通讯作者**]袁肇凯,教授,博士生导师。E-mail: yuanzk1520@ aliyun. com.

大多数的动物实验中,为了使动物免受痛苦,通常需要对实验动物进行麻醉。动物实验中常用的麻醉药包括吸入性和非吸入性麻醉药,其中吸入性麻醉药最常用的包括乙醚、氟烷、甲氧氟烷等,非吸入性麻醉药常用的有戊巴比妥钠、乌拉坦、水合氯醛和氯胺酮等[1]。在既往的动物实验中,我们发现水合氯醛导致大鼠心律失常的情况时有发生,因此以大鼠为研究对象,通过观察不同麻醉药物麻醉后大鼠心电图、血压、血糖、肝肾功能、心肌酶、电解质的变化,探讨不同麻醉药物对大鼠心血管系统的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 8 周龄 SD 大鼠,雄性,40 只,体重(200 ±20) g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供【SCXK(湘)2013 -0004】。实验操作在湖南中医药大学实验动物中心进行【SYXK(湘)2013 -0005】,自由进食和饮水,每天光照 12 h,动物房温度 22℃ ~26℃,相对湿度 40% ~70%。实验过程中所有的操作均符合动物福利的要求。

1.1.2 实验试剂

水合氯醛,分析纯,购于天津市科密欧化学试剂有限公司,批号:20120110;乌拉坦,化学纯,购于上海山浦化工有限公司,批号:20130917;戊巴比妥钠,分析纯,购于德国默克公司,批号:20150408;异氟烷,分析纯,购于深圳市瑞沃德生命科技有限公司。

1.1.3 实验仪器

Isoflurane 小动物麻醉机(Isotec),BioPac MP150 多导电生理记录仪(美国 Biopac 公司),TSD104A 血压换能器,分析软件为 AcqKnowledge4.2.2,鱼跃(Yuyue)悦准Ⅱ型血糖仪(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物分组与给药

将 40 只大鼠适应性喂养 7 d,随机分为 5 组:每组 8 只,参照文献资料给药标准,分为水合氯醛组(浓度 10%,按 0.35 mL/100 g 给药)、戊巴比妥钠组(浓度 2%,按 0.3 mL/100 g 给药)、乌拉坦组(浓度 20%,按 0.6 mL/100 g 给药)、异氟烷组(诱导浓度 4%,维持浓度 2%),0.9% 生理盐水对照组(给予等体积的生理盐水)。麻醉充分表现为刺激双后肢无趾蹼反射,实验过程中每隔 10 min,交替刺激左后肢或者右后肢,当观察到随着刺激后肢出现明显的收缩,立即添加维持量的麻醉药物,维持量麻醉药物按初始剂量的 1/5 计算,实验过程中通过红外灯照射进行保温。

1.2.2 实验指标采集方法

动物在实验室中适应 30 min 后开始实验,麻醉前经尾静脉测血糖(pre),大鼠称重后计算麻醉药物剂量并给药,仰卧固定,以标Ⅱ导联连接心电图电极,分离左侧颈动脉并连接 TSD104A 血压换能器探头,BioPac 多导生理记录仪动态采集心电图、血压,采集时间为 60 min,实验过程中同时经尾静脉采集 0、15、30、60 min 时间点的血糖,大鼠处死前实验组腹主动脉采血、对照组心脏采血 4 mL。

1.2.3 观察指标

心电图、血压:用 AcqKnowledge 4.2.2 分析软件分析大鼠心电图、血压,选取 0、10、20、30、40、50、60 min 共 7 个时间点心电图、血压进行分析,统计心电图异常情况,计算心率、P 波幅度、R 波幅度、T 波幅度、P-R 间期、QRS 波时程、QT 间期和收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MBP)等项指标。

其他指标:血糖、肝肾功能、电解质、心肌酶。血糖用血糖仪和试纸经尾静脉采血检测,其余指标采血后送至湖南中医药大学第一附属医院检验科进行相关指标的检测。

1.2.4 统计分析

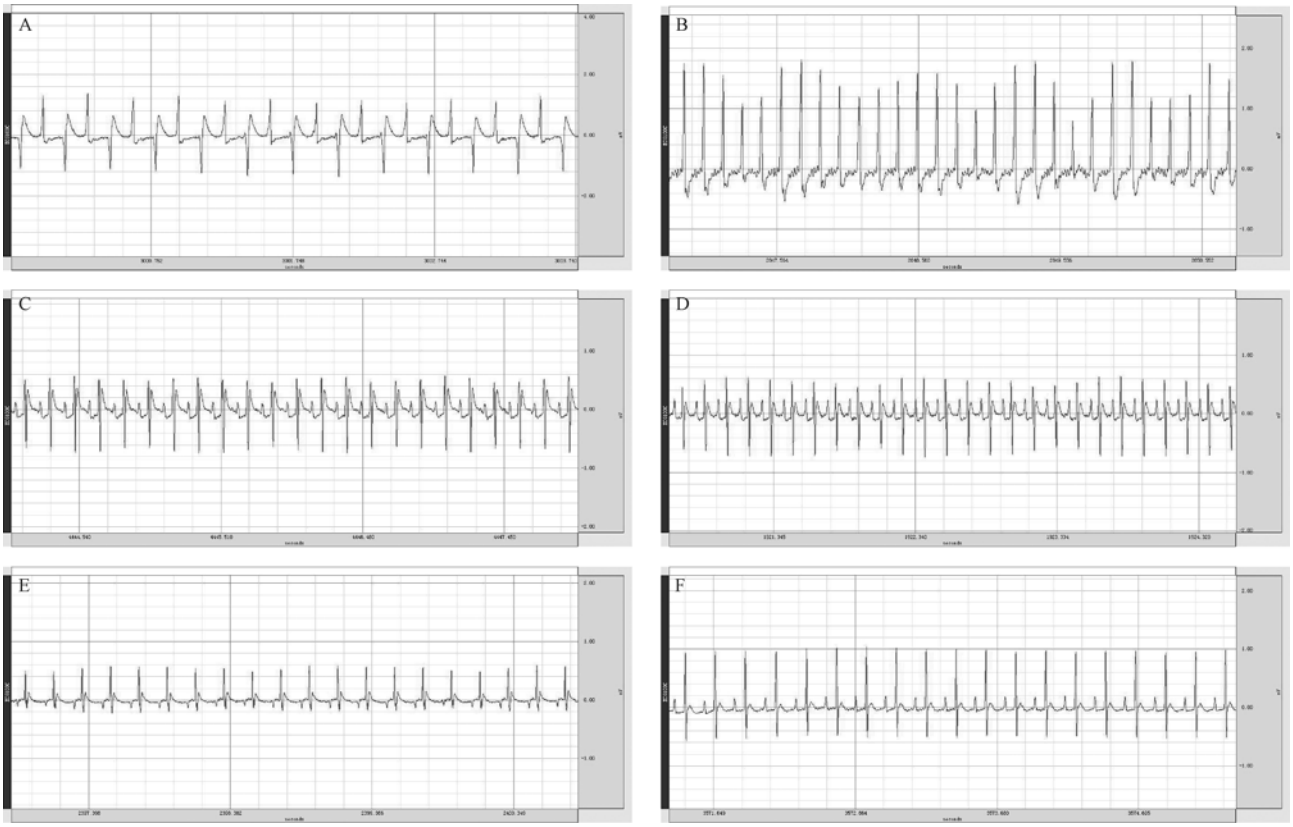
采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理,结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD 法,同组不同时间点的比较采用配伍组设计的方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 麻醉药物对心电图的影响

2.1.1 麻醉药物导致大鼠心电图异常情况

见图 1,水合氯醛组心电图异常率为 100%,表现为双向性室性心动过速(图 1A)、室性心动过速(图 1B)。乌拉坦组有 6 只大鼠出现心电图异常,表现为 J 点抬高(图 1C)。戊巴比妥钠组有 5 只大鼠出现心电图异常,表现为 P 波高尖和 J 点抬高(图 1D)。异氟烷组有 3 只大鼠出现心电图异常,表现为 P 波倒置(图 1E)、P 波高尖,P 波幅度较戊巴比妥钠组低(图 1F)。



注:A. 水合氯醛组,双向性室性心动过速;B. 水合氯醛组,室性心动过速;C. 乌拉坦组,J 点抬高;
D. 戊巴比妥钠组,P 波高尖、J 点抬高;E. 异氟烷组,P 波倒置;F. 异氟烷组,P 波高尖。

图 1 各组心电图异常情况

Note. A. Chloral hydrate group, bidirectional ventricular tachycardia; B. Chloral hydrate group, ventricular tachycardia;
C. Urethane group, J point elevation; D. Pentobarbital sodium group, P wave increase and J point elevation;
E. Isoflurane group, P wave inversion; F. Isoflurane group, P wave increase.

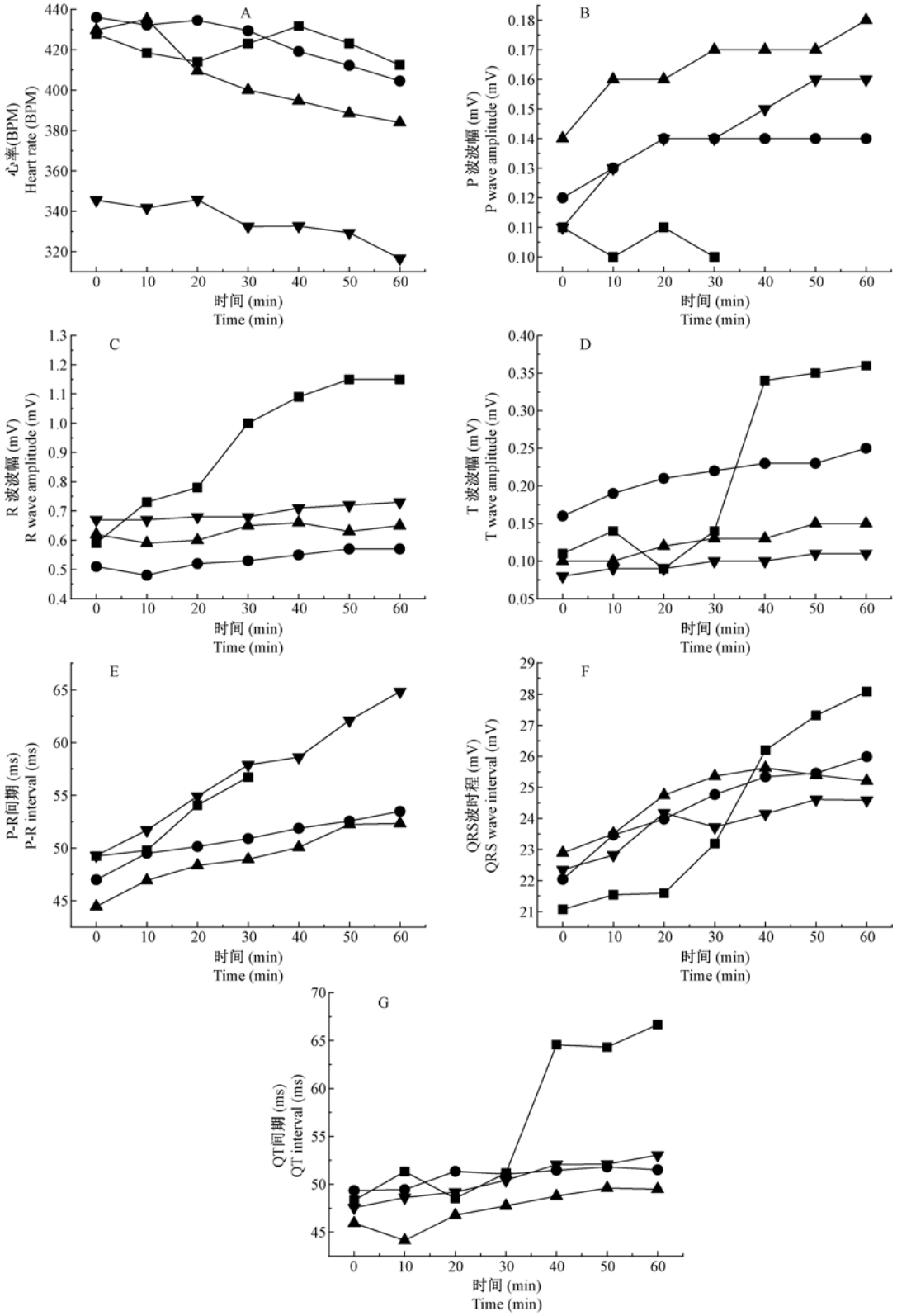
Fig. 1 Abnormities of ECG in different groups

2.1.2 麻醉药物对大鼠心电图指标的影响

随着麻醉时间延长,各组心率逐渐降低,P 波、R 波、T 波幅度逐渐升高、P-R 间期、QRS 波时程、QT 间期有延长趋势。异氟烷组、戊巴比妥钠组心率明显降低,0 ~ 60 min 异氟烷组心率明显低于水合氯醛组、乌拉坦组、戊巴比妥钠组(图 2A)。异氟烷组 30 min 以后 P 波幅度明显升高,10 ~ 30 min 戊巴比妥钠组 P 波幅度明显高于水合氯醛组、乌拉坦组、异氟烷组(图 2B)。水合氯醛组 30 min 以后 R 波幅度明显升高,且显著高于乌拉坦组、戊巴比妥钠组、异氟烷组(图 2C)。水合氯醛组 30 min 以后、乌拉坦组 20 min 以后 T 波幅度明显升高,0 ~ 30 min 乌拉坦组 T 波幅度明显高于水合氯醛组、戊巴比妥钠组、异氟烷组,40 ~ 60 min 水合氯醛组 T 波幅度显著高于乌拉坦组、戊巴比妥钠组、异氟烷组,(图 2D)。40 ~ 60 min 异氟烷组 P-R 间期明显高于乌拉坦组、戊巴比妥钠组(图 2E)。乌拉坦组、戊巴比妥钠组 30 min 以后、水合氯醛组 40 min 以后 QRS 波时程明显升高(图 2F)。40 ~ 60 min 水合氯醛组 QT 间期明显高于乌拉坦组、戊巴比妥钠组、异氟烷组(图 2G)。

2.2 麻醉药物对血压、血糖的影响

随着麻醉时间延长,各组 SBP 逐渐上升,DBP、MBP 波动变化。乌拉坦组、戊巴比妥钠组 20 min 以后 SBP 明显升高(图 3A)。0 ~ 60 min 戊巴比妥钠组 SBP、MBP 明显高于水合氯醛组、乌拉坦组、异氟烷组(图 3A、C),戊巴比妥钠组 DBP 明显高于乌拉坦组、异氟烷组(图 3B),30 ~ 60 min 水合氯醛组 DBP、MBP 明显高于异氟烷组(图 3B、C)。Pre 时间点各组血糖乌明显差异,麻醉充分后各组大鼠血糖均有升高,0 min 水合氯醛组血糖明显高于 Pre 时间点,且明显高于异氟烷组、对照组,随着时间延长,各组血糖各时间点差异无显著性(图 3D)。

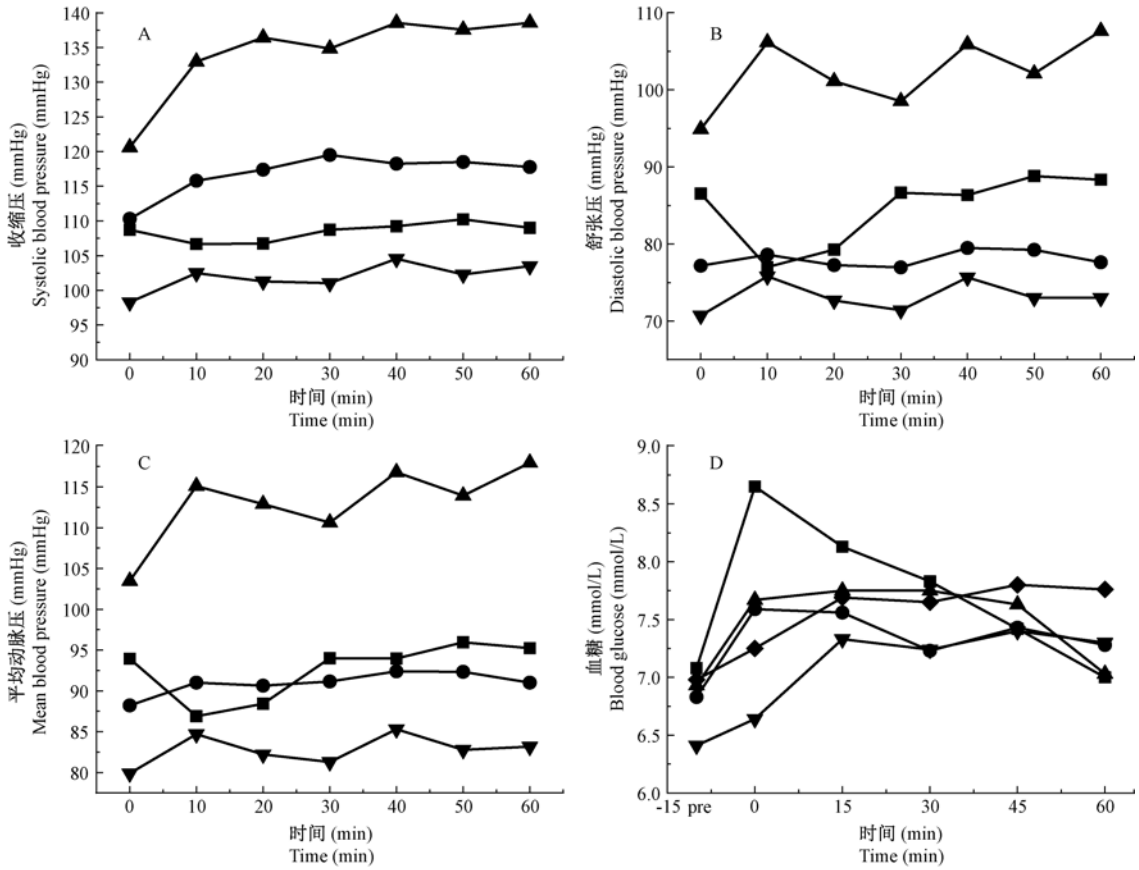


注：—■—水合氯醛组；—●—乌拉坦组；—▲—戊巴比妥钠组；—▼—异氟烷组。

图 2　各组心电图指标变化的比较

Note. —■— chloral hydrate group; —●— urethane group; —▲— pentobarbital sodium group; —▼— isoflurane group.

Fig. 2　Comparison of the ECG indexes at different time points in each group



注:—■—水合氯醛组;—●—乌拉坦组;—▲—戊巴比妥钠组;—▼—异氟烷组;—◆—对照组。

图 3 各组血压、血糖变化的比较

Note. —■— chloral hydrate group; —●— urethane group; —▲— pentobarbital sodium group; —▼— isoflurane group; —◆— control group.

Fig. 3 Comparison of the blood pressure and blood glucose at different time points in each group

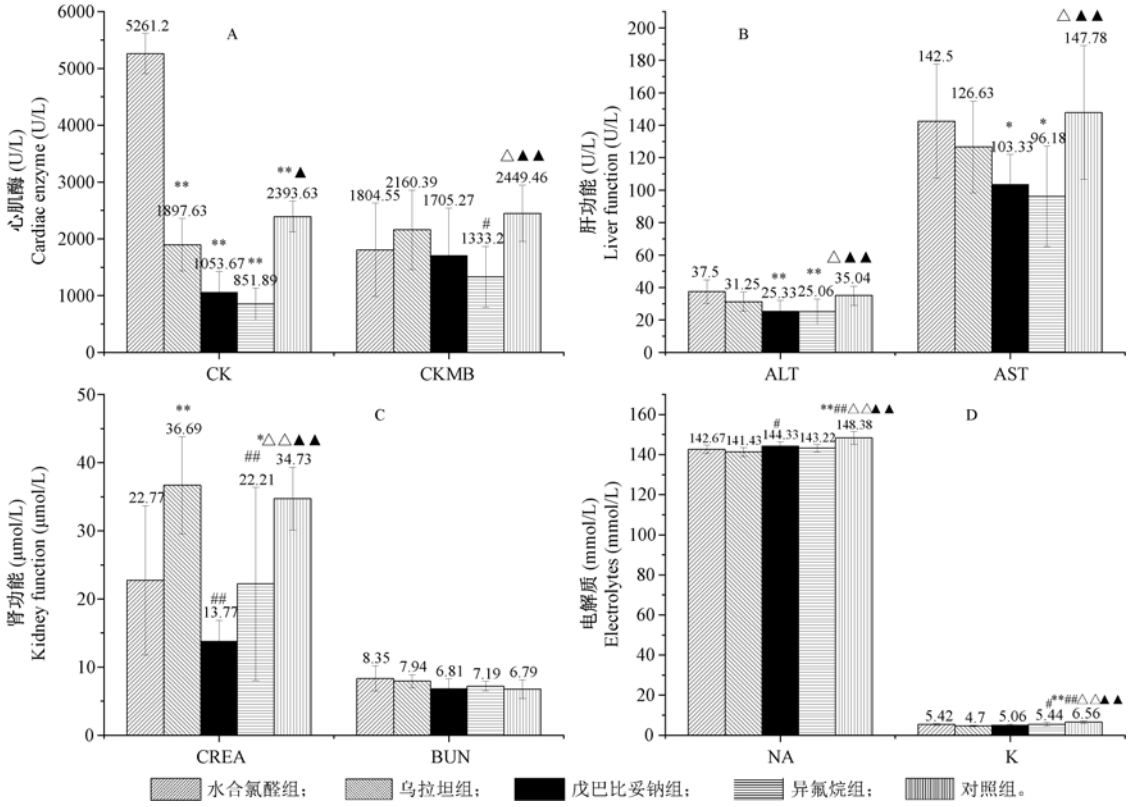
2.3 麻醉药物对大鼠血清心肌酶、肝功能、肾功能、电解质的影响

水合氯醛组肌酸激酶(CK)明显高于乌拉坦组、戊巴比妥钠组、异氟烷组、对照组,异氟烷组 CK 明显低于对照组,对照组肌酸激酶同工酶(CKMB)较戊巴比妥钠组、异氟烷组明显升高(图 4A)。对照组谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)明显高于戊巴比妥钠组、异氟烷组(图 4B)。对照组、乌拉坦组肌酐(CREA)高于水合氯醛组、戊巴比妥钠组、异氟烷组,差异有显著性,尿素氮(BUN)各组间比较差异无显著性(图 4C)。对照组钠(NA)、钾(K)高于水合氯醛组、乌拉坦组、戊巴比妥钠组、异氟烷组,差异有显著性(图 4D)。

3 讨论

水合氯醛、乌拉坦、戊巴比妥钠、异氟烷均是常用的实验动物麻醉药物,在动物实验中在一定程度上保证了实验的顺利进行,但同时存在一定的副作用,对心电图、血压等有不同程度的影响。

水合氯醛是一种安全有效的镇静催眠药,作用迅速而持久,大剂量能抑制心肌收缩,缩短心肌不应期[2],常用剂量下对离体蟾蜍心脏的心率、心肌收缩力有抑制作用[3],亦有抑制大鼠心肌收缩的作用[4]。乌拉坦为镇静催眠药,其麻醉速度快、过程平稳,麻醉维持时间长,对动物的呼吸循环影响较小[5],但苏醒慢,有溶血[6]、致癌[7-9]、升高血糖[10-11]、抑制心率[12-13]等作用。戊巴比妥钠的特点是安全范围大,麻醉维持时间较长,对呼吸中枢有较强抑制作用,易引起喉痉挛和支气管痉挛而导致动物死亡[14],还可引起呼吸抑制、癫痫、苏醒延迟等并发症[15],对心肌细胞收缩幅度有抑制作用[16],可引起血钾、血钠的下降[17]。异氟烷是目前较为常用的吸入性麻醉剂,麻醉活性高,毒性低,具有诱导快、可准确调节和控制麻醉深度、麻醉后恢复迅速等特点,



注：与水合氯醛组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与乌拉坦组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与戊巴比妥钠组比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$，与异氟烷组比较，$^{\blacktriangle}P<0.05$，$^{\blacktriangle\blacktriangle}P<0.01$。水合氯醛组；乌拉坦组；戊巴比妥钠组；异氟烷组；对照组。

图 4　各组心肌酶、肝功能、肾功能、电解质的比较

Note. Compared with the chloral hydrate group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$; Compared with urethane group, $^{\#}P<0.05$, $^{\#\#}P<0.01$; Compared with pentobarbital sodium group, $^{\triangle}P<0.05$, $^{\triangle\triangle}P<0.01$; Compared with Isoflurane group, $^{\blacktriangle}P<0.05$, $^{\blacktriangle\blacktriangle}P<0.01$.
Chloral hydrate group; Urethane group; Pentobarbital sodium group; Isoflurane group; Control group.

Fig. 4　Comparison of the cardiac enzyme, hepatic function, kidney function and electrolytes in each group

诱导时可能出现咳嗽、屏气或不呼吸，加深麻醉时易引起呼吸抑制，苏醒期偶尔有体动或寒战[14]，对心肌缺血再灌注、脑缺血再灌注、肝脏缺血再灌注、肺缺血再灌注均有一定的保护作用[18-23]。

在本实验中观察到四种麻醉药物对心电图、血压、血糖、血清学指标均存在不同程度的影响。对心电图的影响方面，水合氯醛对心电图影响最为明显，表现为严重的心律失常，异常率为 100%，结果与文献报道[24-25]结果一致。戊巴比妥钠、异氟烷对心率有一定的抑制作用，水合氯醛组 R 波幅度、T 波幅度逐渐增大，QRS 波时程、QT 间期延长均与室性心律失常的出现有关，异氟烷组 P 波幅度在 30 min 以后升高明显，可能与麻醉加深引起呼吸抑制有关，戊巴比妥钠组 P 波幅度高于其余三组，可能与呼吸抑制有关。乌拉坦组 T 波波幅在 20 min 以后明显升高，且在实验起始时高于其余三组，可能与迷走神经张力增高有关。对血压的影响中，乌拉坦组、戊巴比妥钠组 SBP 在 20 min 以后升高明显，戊巴比妥钠组 SBP、MBP 明显高于其余三组，表明戊巴比妥钠有升高动脉收缩压及平均动脉压的作用，与文献研究结果[26]类似，此外，乌拉坦亦有升高 SBP 的作用。对血糖的影响方面，各组血糖值均有升高，水合氯醛组血糖在 0 min 时间升高有统计学差异，可能与应激有关，研究显示乌拉坦有升血糖的作用[10-11]，血糖高峰在 140 min 左右，本实验结果与既往研究结果不符，可能与观察时间较短有关。对血清学指标的影响方面，水合氯醛组 CK 高于对照组及三个麻醉药物组，结合出现了严重的室性心率失常，认为水合氯醛对心脏有一定的毒性作用，异氟烷组 CK、CK-MB 均低于对照组，可能与其心肌保护作用有关；对照组 ALT、AST 高于戊巴比妥钠组、异氟烷组，文献研究显示异氟烷对肝脏缺血再灌注有保护作用[22]，认为戊巴比妥钠、异氟烷可能有降低谷 ALT、AST 的作用。肌酐、钠、钾结果提示水合氯醛、戊巴比妥钠、

异氟烷有降低肌酐的作用,四种麻醉药物均有降低钠、钾的作用。

综上所述,四种麻醉药物对心血管系统均有不同程度的影响,水合氯醛对心血管系统的影响较为明显,不适合用于心血管病的动物实验研究;戊巴比妥钠容易引起呼吸抑制,导致大鼠死亡,故在实验过程中须加以注意;在本实验中乌拉坦起效快,麻醉过程平稳,对呼吸循环影响较小,可用于心血管系统的急性动物实验研究,但由于乌拉坦毒性较大,不适合于心血管系统的慢性动物实验研究;异氟烷性质稳定,诱导快,可准确调节和控制麻醉深度,具有一定的心肌保护作用,可用于心血管病的动物实验研究。

本研究中由于实验条件有限,未能采集正常大鼠的心电图、血压,对于出现异常的心电图,尚未观察到异常心电图恢复正常,可开展进一步实验研究。

参 考 文 献

[1] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第三版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 1846 - 1848.

[2] 杨宝峰. 药理学 [M]. 第八版, 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[3] 张洋, 王红军, 徐明, 等. 常用动物实验麻醉药对离体蟾蜍心脏作用的比较 [J]. 黑龙江医药, 2013, 26(6): 997 - 999.

[4] 李志勇, 孙建宁, 张硕峰. 水合氯醛和戊巴比妥钠对 SD 大鼠麻醉效果的比较 [J]. 四川动物, 2008, 27(2): 299 - 302.

[5] 杨黎黎, 李树清. 乌拉坦麻醉动物的病理生理学作用 [J]. 微循环学杂志, 2011, 21(1): 59 - 61.

[6] 杨黎黎, 吉勇, 俞志成, 等. 乌拉坦影响红细胞能量代谢导致溶血反应的机制研究 [J]. 昆明医学院学报, 2012, 33(6): 21 - 24.

[7] 陈婷, 王双, 张恋, 等. 多次注射乌拉坦诱导的 BALB/C 及 C57BL/6J 小鼠肺癌模型的比较 [J]. 四川动物, 2014, 33(2): 275 - 278.

[8] 杨倜, 李远奇, 李勋, 等. 长链非编码 RNA-AK017233 在乌拉坦诱导的小鼠肺癌组织中低表达 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(2): 168 - 174.

[9] 孙婷. 乌拉坦诱导小鼠肺癌模型的研究 [D]. 河南大学, 2013.

[10] Wang MY, Ren LM, FU SX. Urethane-induced hyperglycemia [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(3): 271 - 275.

[11] 叶泉英, 翁闪凡, 张常青, 等. 乌拉坦升高实验大鼠血糖的机制研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013(6): 781 - 782.

[12] Holobotovskyy VV, Arnolda LF, McKitrick DJ. Effect of anaesthetic and rat strain on heart rate responses to simulated haemorrhage [J]. Acta Physiol Scand, 2004, 180(1): 29 - 38.

[13] 郑国强, 艾洪滨. 三种麻醉剂对蟾蜍离体心脏生理特性的影响 [J]. 山东师范大学学报: 自然科学版, 2006, 20(4): 84 - 86.

[14] 张彦, 朱艳菊, 张芳, 等. 动物实验中常用麻醉药的选择与应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(1): 164 - 165.

[15] 张阔, 田枫, 康爱君, 等. 实验用比格犬戊巴比妥钠麻醉并发症的观察及处理 [J]. 实验动物科学, 2007, 24(2): 32 - 34.

[16] 张洋, 常爱民, 孙红. 戊巴比妥钠麻醉对分离培养大鼠心肌细胞的影响 [J]. 徐州医学院学报, 2007, 27(1): 10 - 12.

[17] 杨晓君. 戊巴比妥钠麻醉对 SD 大鼠血钾水平的影响 [J]. 山西医药杂志, 2007, 12(12): 977 - 977.

[18] 姜琳, 王琛, 覃琴, 等. 异氟烷预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 复旦学报 (医学版), 2008, 35(4): 539 - 542,547.

[19] 谢红, 王琛, 覃琴, 等. 异氟烷预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌 *P*38 丝裂原活化蛋白激酶水平的影响 [J]. 复旦学报 (医学版), 2010, 37(3): 269 - 273.

[20] 来炳祺, 苏伟, 叶荣. 异氟烷预处理对脑缺血再灌注大脑保护作用的实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2012 (8): 939 - 941.

[21] 邱焱, 董斌, 蔡晓岚. 异氟烷预处理对脑缺血大鼠脑保护作用研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(8): 1099 - 1102.

[22] 王旭东, 卢雅立, 王飞, 等. 七氟烷和异氟烷对肝脏缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2008, 29(1): 30 - 33.

[23] 张素品. 异氟烷/七氟烷预处理及后处理对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用 [D]. 天津医科大学, 2009.

[24] 陈金堂, 张静, 周昆, 等. 六种全身麻醉药对豚鼠心电图的影响 [J]. 实验动物科学 ISTIC, 2010, 27(6): 23 - 25,54.

[25] 王黎敏, 冯改壮, 郭春花. 利多卡因和普萘洛尔抗水合氯醛实验性心律失常作用 [J]. 长治医学院学报, 2002, 16(1): 5 - 7.

[26] 沙爱龙, 艾洪滨. 3 种麻醉剂对家兔血压, 心率, 呼吸影响的比较研究 [J]. 北京联合大学学报: 自然科学版, 2011, 25(3): 47 - 50.

[收稿日期] 2015-10-19