

# 复合麻醉对五指山小型猪长达8小时实验的麻醉效果观察

段天兵, 张金霞, 向定成\*, 宋 瑞, 孔冉冉

(广州总医院, 广州 510010)

**【摘要】 目的** 观察氯胺酮、速眠新Ⅱ和咪达唑仑混合液诱导麻醉, 氯胺酮和丙泊酚维持麻醉对实验时间长达8 h的五指山小型猪的全身麻醉效果。**方法** 18头体重( $20.3 \pm 1.9$ ) kg的五指山小型猪采用联合氯胺酮、速眠新Ⅱ和咪达唑仑耳后肌肉注射诱导麻醉成功后, 氯胺酮与丙泊酚混合液静脉持续泵入, 观察诱导药物的起效时间和持续时间, 以及小型猪进入麻醉状态后0、0.5、1、1.5、2、4、6、8 h的体温、血压、心率和呼吸等生理指标、反射活动和镇痛镇静肌松效果。**结果** 18头成功麻醉, 4头术中死亡, 原因分别为低血容量性休克、麻醉意外、左主干血栓和再灌注心律失常。麻醉全程中猪的镇痛、镇静、肌松效果显著, 平均显效时间为( $4.8 \pm 1.2$ ) min, 维持时间为( $54.1 \pm 5.8$ ) min。1~8 h间, 小型猪的眼睑反射、角膜反射和肛门反射均迟钝或消失; 麻醉全程体温均呈下降趋势, 麻醉后1 h体温较0 h差异有显著性( $P < 0.05$ ), 4 h降至最低点后维持稳定。血压逐步下降, 因球囊阻断前降支血流诱发心肌梗死致使血压在2 h降至最低, 2 h与0 h相比差异有显著性( $P < 0.05$ )。球囊撤出后, 血压和心率回升至相对稳定水平。呼吸虽有波动, 但差异无显著性。**结论** 氯胺酮、速眠新Ⅱ和咪达唑仑复合诱导麻醉, 氯胺酮和丙泊酚联合维持麻醉方案具有操作简单、起效快, 麻醉全程中循环系统和呼吸系统相对稳定, 并且镇痛镇静肌松效果良好等优点, 适合小型猪的全身麻醉。

**【关键词】** 五指山小型猪; 复合麻醉; 全身麻醉; 生理反射; 生命体征

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 01-0080-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.01.014

## Effect of combined anesthesia on Wuzhishan miniature pigs in surgery lasting up to 8 hours

DUAN Tianbing, ZHANG Jinxia, XIANG Dingcheng\*, SONG Rui, KONG Ranran  
(Guangzhou General Hospital, Guangzhou 510010, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of general anesthesia on Wuzhishan miniature pigs induced by a mixture of ketamine, Sumianxin II and midazolam, and maintained by ketamine and propofol in surgery lasting up to 8 hours. **Methods** A total of 18 Wuzhishan miniature pigs (body weight ( $20.3 \pm 1.9$ ) kg, 14 male and 4 female) were used in this study. The induction of anesthesia was performed with intramuscular injection of ketamine (8–10 mg/kg) Sumianxin II (1.5 mL) and midazolam (10 mg) behind the ear, and the general anesthesia was maintained with a mixture containing 0.9% sodium chloride 8 mL, ketamine 100 mg/2 mL and propofol 200 mg/40 mL, continuously injected through the marginal ear vein through a syringe infusion pump. The time spent for anesthesia induction and the duration time of anesthesia were recorded. Physiological indexes including body temperature, blood pressure, heart rate and respiratory rate, the reflex activities, and the effects of analgesia, sedation and muscular relaxation of the miniature pigs

[作者简介] 段天兵(1983—), 男, 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 冠脉微循环的防治。E-mail: duantianbing@sina.com

[通信作者] 向定成(1964—), 男, 博士生导师, 主任医师。E-mail: dcxiang@foxmail.com

under anesthesia at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 h were observed. **Results** All the 18 pigs were successfully anaesthetized, but 4 pigs died during surgery due to hypovolemic shock, anesthesia accident, left main coronary thrombosis and reperfusion arrhythmia, respectively. During anesthesia, the analgesia, sedation and muscular relaxation effects on the pigs were obvious. The average time spent for anesthesia induction was  $(4.8 \pm 1.2)$  min and the duration time of anesthesia was  $(54.1 \pm 5.8)$  min. The eyelid reflex, corneal reflex and anal reflex in the pigs were weak or disappeared during 1 – 8 h after the anesthesia was induced. The body temperature of the pigs was decreased gradually, with a significant difference between 1 h and 0 h ( $P < 0.05$ ), reaching the lowest point at 4 h, and then maintained stable. The blood pressure was gradually decreased, reaching the lowest level at 2 h ( $P < 0.05$ ), then somehow increased, and maintained at a stable level until the end of surgery. The respiratory rate fluctuated during the anesthesia, with no significant difference. **Conclusions** The anesthesia induced by a combination of ketamine, Sumianxin II and midazolam and maintained with a combination of ketamine and propofol is simple to operate, shows effects fast, and has good effects of analgesia, sedation and muscular relaxation, keeping the circulatory system and respiratory system relatively stable throughout the anesthesia. Thus it is suitable for general anesthesia for miniature pigs.

**【Key words】** Wuzhishan miniature pigs; combined anesthesia; general anesthesia; physiological reflexes; vital signs

在冠脉介入诊疗术日臻成熟的时代,小型猪因具有与人相似的冠状动脉解剖结构作为理想的动物模型已被广泛用于心血管疾病相关的实验<sup>[1]</sup>。良好的麻醉效果是保障实验顺利开展的前提,已有研究单用氯胺酮麻醉,效果可,但对呼吸影响较大<sup>[2]</sup>。本研究采用氯胺酮、速眠新 II 和咪达唑仑混合液联合诱导麻醉,氯胺酮和丙泊酚联合维持,探讨该方案对实验时间长达 8 h 的五指山小型猪急性心肌梗死微循环障碍模型的全身麻醉效果。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

18 头五指山小型猪(清洁级)参与研究,雄性 14 头,雌性 4 头,体重 $(20.3 \pm 1.9)$  kg,月龄 $(9.8 \pm 0.7)$  月,由广州市饲料研究所提供 [SCXK (粤) 2015 – 0036],广州总医院动物实验中心普通清洁环境下单舍饲养 [SYXK (粤) 2014 – 0100],防疫检测健康合格批号:44614000000085,质量合格证号:00131138,实验动物的处理遵循人道主义和 3R 原则。本研究经广州总医院动物实验管理和使用伦理委员会批准后开展,批准编号:伦 K2016012。

### 1.2 主要试剂与仪器

氯胺酮(福建古田药业有限公司,批号 1507292);咪达唑仑注射液(江苏恩华药业股份有限公司,批号 20160103);速眠新 II 注射液(吉林省敦化市圣达动物药品有限公司,批号 070031582);丙泊酚注射液(广东嘉博制药有限公司,批号 5A160102)。

数字减影血管造影机(digital subtraction angiography, DSA)(德国西门子公司, Siemens Artis);12 导联心电监护系统(中国北京艾威梯无线通讯技术有限公司,设备编号 IVT 242);除颤仪(德国曼吉世公司, Primedic);动静脉切开包;6F 动静脉鞘(美国 Cordis 公司);压力导丝测量系统(美国 St. Jude Medical 公司);导引导丝(日本 Termuro 公司);6F JR 3.5 指引导管(美国 Medtronic 公司);Sprinter 球囊(美国 Medtronic 公司, 2.0 mm × 15 mm 或 2.0 mm × 20 mm)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 麻醉方法<sup>[3-5]</sup>

(1)诱导麻醉:小型猪在医院动物实验中心适应性饲养 8 ~ 10 d,单舍喂养,每日清洗。实验前 12 h 禁食,术前 4 h 禁水,耳后肌内注射氯胺酮 8 ~ 10 mg/kg、速眠新 II 1.5 mL 和咪达唑仑 10 mg 混合液。小型猪完全麻醉后,手术相关部位备皮、清洁后平车送至心导管室。见表 1。

(2)维持麻醉:将小型猪仰卧置于导管床上的特制 U 型凹槽内,四肢绷带固定,舌用消毒钳扯出、软木塞隔离上下颌后绷带固定,实验中持续经鼻导管以 3 L/min 给氧。耳缘静脉建立静脉通道,将 0.9% 氯化钠 8 mL + 氯胺酮 2 mL(100 mg) + 丙泊酚注射液 40 mL(200 mg)用注射泵以 0.6 ~ 0.8 mL/(h·kg)泵入维持麻醉,根据眼睑、角膜反射、针刺伤口刺激及肢体活动情况,调整麻醉药物剂量,若明显体动追加氯胺酮稀释液 2 mL/次、丙泊酚原液 2 mL/次。见表 1。

表 1 联合麻醉方案  
Tab.1 The combined anesthesia regimen

| 麻醉方案<br>Anesthesia regimens         | 药品及给药剂量<br>Drugs and dosages                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 注入方式<br>Infusion modes                                               |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 诱导方案<br>Induction regimen           | 氯胺酮 8 ~ 10 mg/kg、速眠新 II 1.5 mL、咪达唑仑 10 mg<br>Mixture of 8 - 10 mg/kg of ketamine, 1.5 mL of Sumianxin and 10 mg of midazolam                                                                                                                                                                                                   | 肌肉注射<br>Intramuscular injection                                      |
| 维持方案<br>Maintenance regimen         | 氯胺酮 100 mg + 丙泊酚 200 mg 稀释至 50 mL<br>Mixture of 100 mg of ketamine and 200 mg of propofol, diluted with 0.9% of sodium chloride to 50 mL<br>第 1 小时:0.6 ~ 0.8 mL/(h·kg)<br>The 1st hour: 0.6 - 0.8 mL/(h·kg)<br>第 2 小时:0.4 ~ 0.6 mL/(h·kg) (原则此量维持)<br>The 2nd hour: 0.4 - 0.6 mL/(h·kg) (dosage for maintenance of anesthesia) | 静脉泵入<br>Continuous intravenous injection with a medical syringe pump |
| 间断给药<br>Intermittent administration | 氯胺酮 100 mg 稀释至 10 mL, 每次 2 mL 追加<br>100 mg of ketamine, diluted with 0.9% of sodium chloride to 10 mL, each time 2 mL added<br>丙泊酚 20 mL 不稀释, 每次 2 mL 追加<br>20 mL of propofol not diluted, each time 2 mL added                                                                                                                | 静脉注射<br>Intravenous injection                                        |

1.3.2 观察指标

(1) 诱导显效及诱导效果持续时间

①诱导显效时间:记录自耳后肌内注射麻醉药物至五指山小型猪进入麻醉状态的最短时间。根据猪的睫毛反射、受力后无体动和肌张力下降程度判断是否进入麻醉状态。

②诱导效果持续时间:记录自耳后肌内注射麻醉药物后进入麻醉状态至五指山小型猪在导管室开始接受维持麻醉方案的最短时间。

(2) 生理指标监测

观察小型猪进入麻醉状态后 0、0.5、1、1.5、2、4、6、8 h 时的体温、呼吸、血压和心率等生理指标。

(3) 反射活动和镇痛、镇静、肌松效果的监测<sup>[6-7]</sup>

①反射活动监测:眼睑反射:用医用棉签轻触眼睑,若出现躲闪、眨眼、闭眼等现象,记“+”;上述反应均变迟钝,记“±”;对刺激无上述反应,记“-”。角膜反射:用硬毛耆轻触角膜,出现眼球收缩、颤动、眨眼等现象,记“+”;上述反应均变迟钝,记“±”;对刺激无上述反应,记“-”。肛门反射:用注射针头轻刺动物肛门,若肛门收缩明显,记“+”;对针刺仅有微弱反应,记“±”;针刺肛门无收缩反应,记“-”。

②镇痛效果监测:微穿针针刺腹股沟区外科手术伤口附近皮肤,若疼痛反应明显,记“+”;疼痛反应迟钝,记“±”;疼痛反应消失,记“-”。

③镇静效果监测:观察小型猪前腿摆动情况,若前腿摆动明显,记“+”;前腿轻微摆动,记“±”;前腿无摆动,记“-”。

④肌松效果监测:观察牵拉后屈曲四肢阻力,若牵拉四肢抵抗明显,记“+”;牵拉四肢抵抗不完全,记“±”;牵拉四肢无抵抗,记“-”。

1.4 统计学方法

所有数据通过 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料以频率(数)表示,符合正态分布的计量资料以平均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组内比较采用重复测量的方差分析进行检验;不满足正态分布的计量资料以中位数  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,以  $P < 0.05$  为差异有显著性。

2 结果

2.1 基线数据的比较

共 18 头猪接受了该麻醉方案,14 头雄性,4 头雌性,平均月龄 ( $9.8 \pm 0.7$ ) 月,平均体重 ( $20.3 \pm 1.9$ ) kg,截止实验结束小型猪共存活 14 头,死亡 4 头,死亡率 22.2%。其中,第 1 号猪因股动脉出血所致的低血容量性休克死亡,第 5 号因麻醉意外死亡,第 6 号因左主干血栓死亡,第 8 号因再灌注心律失常死亡(见表 2)。第 1、5、6 和 8 号猪在实验时间分别为 5.0 h、7.6 h、4.5 h 和 3.2 h 时死亡,死亡均发生于麻醉维持阶段。平均诱导显效时间 ( $4.8 \pm 1.2$ ) min,平均诱导麻醉维持时间 ( $54.1 \pm 5.8$ ) min,平均实验时间 ( $510.2 \pm 14.9$ ) min。

表 2 死亡小型猪的特征与原因  
Tab. 2 Characteristics and causes of death of 4 pigs during the experiment

| 编号<br>Number | 体重 (kg)<br>Body weight | 性别<br>Gender | 实验持续时间 (h)<br>Duration of experiments | 死亡原因<br>Causes of death                | 判断依据<br>Judgment criteria                                                                                               |
|--------------|------------------------|--------------|---------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 18.0                   | 雄<br>Male    | 5.0                                   | 低血容量性休克<br>Hypovolemic shock           | 出血量大, 升主动脉根部压力显著降低<br>Large amount of bleeding, and significant decrease of pressure at the root of ascending aorta     |
| 5            | 18.5                   | 雌<br>Female  | 7.6                                   | 麻醉意外<br>Anesthetic accident            | 心包黏连、丙泊酚用量大, 血管活性药物抢救无效<br>Pericardial adhesion, a large dose of propofol used, and failed rescue with vasoactive drugs |
| 6            | 16.5                   | 雌<br>Female  | 4.5                                   | 左主干血栓<br>Left main coronary thrombosis | 解剖见大血栓堵塞左冠开口<br>Left coronary ostium blocked by a large thrombus revealed at autopsy                                    |
| 8            | 21.0                   | 雌<br>Female  | 3.2                                   | 再灌注心律失常<br>Reperfusion arrhythmia      | 反复室颤, 电除颤不能复律<br>Repeated ventricular fibrillation, and failed electric defibrillation                                  |

## 2.2 麻醉后生命体征的变化

采用氯胺酮、速眠新 II 和咪达唑仑复合肌内注射后, 诱导成功 18 头, 全部进入维持阶段, 猪表现为呼吸规则、心率下降、肌肉松弛。整个麻醉过程中, 体温逐步降低, 麻醉后 1 h 体温较 0 h 差异有显著性, 随后体温下降相对平稳, 最低点在麻醉后 4 h。整个麻醉过程中, 血压逐步下降, 在 2 h 时降至最低点后有所回升, 并保持相对稳定的水平到实验结束。2 h 时血压较 0 h 差异有显著性。心率在麻醉后 1 h 下降到最低点后开始升高, 并在 2 h 时升至最高值后回落, 维持相对稳定直至实验结束, 与 0 h 相

比, 1 h 的心率差异无显著性, 而 2 h 的差异有显著性。麻醉各期, 动物呼吸频率相对稳定, 呼吸节律良好, 呼吸系统在整个实验过程中相对稳定, 各时间点呼吸频率差异无显著性。见表 3。

## 2.3 麻醉后各项反射效果的比较

麻醉 0.5 h 后, 部分小型猪出现了眼睑反射和角膜反射迟钝或消失, 所有猪均出现了肛门反射消失。1~1.5 h, 所有小型猪均出现了不同程度的反射迟钝或消失。2~4 h, 所有小型猪的反射活动均消失, 实验进行到 6~8 h, 部分小型猪反射活动有所恢复。见表 4。

表 3 联合麻醉对小型猪生命体征的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 3 Effect of combined anesthesia on vital signs of the miniature pigs

| 时间 (h)<br>Time | 体温 (°C)<br>Body temperature | 血压 (mmHg)<br>Blood pressure | 心率 (每分钟次数)<br>Heart rate (times per minute) | 呼吸 (每分钟次数)<br>Respiratory rate (times per minute) |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 0              | 38.4 ± 0.42                 | 100 ± 11                    | 81 ± 9                                      | 17.5 ± 3.3                                        |
| 0.5            | 38.2 ± 0.40                 | 97 ± 12                     | 77 ± 8                                      | 16.9 ± 4.1                                        |
| 1              | 37.6 ± 0.39 *               | 96 ± 13                     | 75 ± 11                                     | 16.4 ± 3.8                                        |
| 1.5            | 37.4 ± 0.44 *               | 94 ± 12                     | 76 ± 9                                      | 16.6 ± 3.9                                        |
| 2              | 37.3 ± 0.47 *               | 76 ± 12 *                   | 97 ± 15 *                                   | 19.1 ± 4.2                                        |
| 4              | 37.2 ± 0.40 *               | 92 ± 11                     | 85 ± 10                                     | 17.8 ± 3.9                                        |
| 6              | 37.2 ± 0.38 *               | 89 ± 11                     | 84 ± 10                                     | 18.1 ± 4.1                                        |
| 8              | 37.2 ± 0.41 *               | 88 ± 12                     | 88 ± 12                                     | 18.5 ± 4.3                                        |

注: 与 0 h 比较, \*  $P < 0.05$ 。

Note. Compared with 0 h, \*  $P < 0.05$ .

表 4 联合麻醉对小型猪眼睑、角膜和肛门反射的作用  
Tab. 4 Effect of combined anesthesia on eyelid reflex, corneal reflex and anal reflex of the pigs

| 时间 (h)<br>Time | 眼睑反射<br>Eyelid reflex |   |    | 角膜反射<br>Corneal reflex |   |    | 肛门反射<br>Anal reflex |   |    |
|----------------|-----------------------|---|----|------------------------|---|----|---------------------|---|----|
|                | +                     | ± | -  | +                      | ± | -  | +                   | ± | -  |
| 0              | 18                    | 0 | 0  | 14                     | 2 | 2  | 2                   | 3 | 13 |
| 0.5            | 10                    | 3 | 5  | 3                      | 4 | 11 | 0                   | 0 | 18 |
| 1              | 0                     | 2 | 16 | 0                      | 2 | 16 | 0                   | 0 | 18 |
| 1.5            | 0                     | 0 | 18 | 0                      | 0 | 18 | 0                   | 0 | 18 |
| 2              | 0                     | 0 | 18 | 0                      | 0 | 18 | 0                   | 0 | 18 |
| 4              | 0                     | 0 | 17 | 0                      | 0 | 17 | 0                   | 0 | 17 |
| 6              | 2                     | 0 | 13 | 1                      | 3 | 11 | 3                   | 4 | 8  |
| 8              | 3                     | 0 | 11 | 2                      | 1 | 11 | 3                   | 5 | 6  |

表 5 联合麻醉对小型猪镇痛、镇静、肌松效果的比较

Tab. 5 Effects of combined anesthesia on analgesia, sedation and muscular relaxation in the pigs

| 时间 (h)<br>Time | 镇痛效果<br>Analgesia effect |   |    | 镇静效果<br>Sedation effect |   |    | 肌松效果<br>Muscular relaxation effect |   |    |
|----------------|--------------------------|---|----|-------------------------|---|----|------------------------------------|---|----|
|                | +                        | ± | -  | +                       | ± | -  | +                                  | ± | -  |
| 0              | 18                       | 0 | 0  | 14                      | 2 | 2  | 2                                  | 3 | 13 |
| 0.5            | 10                       | 3 | 5  | 3                       | 4 | 11 | 0                                  | 0 | 18 |
| 1              | 0                        | 0 | 18 | 0                       | 0 | 18 | 0                                  | 0 | 18 |
| 1.5            | 0                        | 0 | 18 | 0                       | 0 | 18 | 0                                  | 0 | 18 |
| 2              | 0                        | 0 | 18 | 0                       | 0 | 18 | 0                                  | 0 | 18 |
| 4              | 0                        | 0 | 17 | 0                       | 0 | 17 | 0                                  | 0 | 17 |
| 6              | 0                        | 2 | 13 | 1                       | 3 | 11 | 3                                  | 4 | 8  |
| 8              | 0                        | 3 | 11 | 2                       | 1 | 11 | 3                                  | 5 | 6  |

## 2.4 麻醉后镇痛镇静肌松效果的变化

针刺腹股沟区手术切口时小型猪在给药后 0.5 h 出现反应迟钝,1 h 后大部分达到最佳镇痛效果,1.5 h 全部达到了最佳镇痛效果,6 h 后部分动物开始恢复疼痛刺激。肌肉注射诱导麻醉后,可见猪站立不稳,神态呆滞,数分钟后卧倒在地,注药 0.5 h 后,猪的前腿摆动幅度逐步降低,甚至轻微摆动,1 h 后基本保持不动,达到了最佳的镇静效果。耳后肌肉注射 0.5 h 后腹部肌肉完全松弛,牵拉四肢无明显抵抗、回缩现象,6~8 h 后小型猪四肢阻力开始稍有增加。见表 5。

## 3 讨论

建立模拟人类疾病发展演变规律的动物模型对研究疾病的病理生理机制和诊治方法具有重要的实用价值。实验动物处于良好的麻醉状态是成功建立模型的关键<sup>[8]</sup>。五指山小型猪具有与人类较为接近的冠脉血管系统,被广泛用于心血管病的研究,而麻醉方法各异。赵玉等<sup>[9]</sup>采用戊巴比妥钠静脉注射,必要时水合氯醛腹腔注射的方法,效果可,但由于麻醉剂量不易掌握,容易出现舌根后坠,甚至死亡。异氟醚、安氟醚等作为合成的吸入麻醉剂,起效迅速,术后不良反应少<sup>[10-11]</sup>,但呼吸抑制明显,由于猪特殊的口咽解剖结构,口腔至咽部的距离长,喉镜难以充分暴露咽部,若麻醉过深出现呼吸抑制时,气管插管困难,动物死亡率较高。目前广泛使用氯胺酮诱导麻醉,咪达唑仑或地西洋维持<sup>[12-13]</sup>,小型猪脂肪含量高,氯胺酮和地西洋易进入脂肪中影响麻醉效果,麻醉深度不宜掌握,麻醉过浅动物躁动,麻醉过深导致动物死亡的比例均较高。

本研究采用联合氯胺酮、速眠新 II 和咪达唑仑

诱导麻醉,小型猪进入麻醉状态的平均诱导显效时间为 $(4.8 \pm 1.2)$  min,单人操作,起效迅速,数分钟后达到麻醉状态,且维持时间较长,平均诱导维持麻醉时间 $(54.1 \pm 5.8)$  min,时间充裕,便于术者对小型猪清洁备皮后送至心导管室。

诱导麻醉成功后,持续静脉泵入氯胺酮和丙泊酚混合液。接受麻醉后 0.5 h,小型猪均达到了良好的肌松效果,1 h 后,小型猪均达到了最佳的镇痛镇静效果并持续至 6 h,6 h 后部分小型猪出现轻微的前腿摆动,伤口对疼痛刺激反应迟钝。但实验全程镇痛镇静和肌松效果满意,手术过程平稳。

小型猪进入麻醉状态后,体温逐步下降,1 h 后的体温降低幅度差异有显著性,最大温差为 1.2℃,4 h 后的体温维持稳定直至实验结束。体温变化结果提示:进入麻醉后需对小型猪进行必要的保温措施,减少温度降低对动物和实验结果的影响。血压在 2 h 降至最低点后略有回升,并保持相对稳定至实验结束。1 h 后心率下降到最低点后开始升高,2 h 升至最高值后回落,维持相对稳定至实验结束。血压和心率分别在 2 h 前后出现最低值和最高值,可能与本实验的冠脉微循环造模方法有关。进入完全麻醉状态后,预扩张球囊将前降支中远段堵塞,远端血流中断,心尖部心肌缺血梗死,收缩功能降低,血压下降,心率反射性升高,该操作主要发生于 2 h 前后。预扩张球囊撤出恢复冠脉血流后,血压回升,心率回落,但由于部分心肌已经梗死,血压值较堵塞前低。整个实验中,呼吸系统受麻醉的影响较小,呼吸频率相对稳定,呼吸节律良好。

氯胺酮通过先阻断大脑联络径路和丘脑向新皮层的投射,后抑制整个中枢神经系统产生麻醉效应,肌注后约 5 min 起效,镇痛作用强,循环影响小,是理想的全身麻醉诱导剂或复合麻醉剂;但肌松效

果和镇静效果较差,且随着持续泵入时间的延长,麻醉效果有所减弱<sup>[14]</sup>。速眠新Ⅱ对多种动物有良好的镇痛、肌松作用,与氯胺酮的协同作用强<sup>[4,15]</sup>。咪达唑仑具有抗焦虑、抗惊厥、肌松作用,联合使用可缓解五指山小型猪的烦躁情绪。丙泊酚具有起效快,作用时间短等特点,但需密切关注呼吸抑制等副作用。

本实验采用氯胺酮、速眠新Ⅱ和咪达唑仑肌肉注射诱导麻醉,将小型猪诱导到深度麻醉,取得安全且良好的镇痛镇静和肌松效果。维持阶段,采用了起效快、作用时间短但易导致呼吸抑制的氯胺酮和丙泊酚持续静脉泵入。为避免舌后坠,维持麻醉前用舌垫固定口腔,同时实时监测动物的生命体征,必要时调整给药速度是确保安全麻醉的关键<sup>[16]</sup>。由于蓄积效应,实验进行至 6 h 时,氯胺酮的镇痛效果有所下降,遂根据动物的肢体反应情况,间断静脉推注氯胺酮稀释液,效果显著。

整个实验过程中,第 1、5、6 和 8 号共 4 头小型猪死亡,死亡原因分别是低血容量性休克、麻醉意外、左主干血栓和再灌注心律失常。本研究中模型建立需要切开皮肤,游离股动静脉,再分别植入 6F 鞘管,存在创伤。第 1 号猪最先进行模型建立,术者经验欠缺,致使股动脉损伤较重;同时术前予双联抗血小板预处理,术中注射肝素,加重了出血的风险。实验进行至 4 h 后,指引导管显示主动脉压力逐渐降低,猪死亡后,手术台布下大量鲜血蓄积。第 6 号猪在实验进行至 4.5 h 时突发室颤,数分钟内死亡,立即解剖后发现左主干开口处大血栓堵塞,血流不能通过。第 8 号猪在撤出前降支内球囊恢复灌注后数分钟,发生室颤,多次予 200 J 电除颤,短暂恢复窦律后再发室颤,如此反复,20 余次电除颤仍无效,抢救失败。

第 5 号小型猪在 7.6 h 突然心率降低,血压下降,立即反复静脉推注肾上腺素、阿托品和多巴胺等药物,血压和心率始终不能维持正常水平,随后小型猪死亡。尸体解剖提示粘连性心包炎。复习文献,考虑导致猪死亡的可能原因是丙泊酚输注综合征。丙泊酚输注综合征是具有器质性心脏病的动物/患者长时间接受大剂量丙泊酚输注后出现代谢性酸中毒、横纹肌溶解、心律衰竭甚至死亡等严重并发症<sup>[17]</sup>,发生率极低。心脏解剖提示:第 5 号猪具有粘连性心包炎,麻醉维持剂量为 21 mL/h,且间断静脉推注丙泊酚原液,术中因为血压低,持续

多巴胺静脉滴注等多种因素促使发生了丙泊酚输注综合征。术前超声检查,术中维持适度的麻醉深度并补充葡萄糖,间断静脉推注氯胺酮而避免使用高浓度的丙泊酚是防治丙泊酚输注综合征的有效方法。

确保安全有效的麻醉效果,需注意以下几点:①小型猪性格暴躁,易激惹,诱导麻醉时需戴硬皮手套,避免被咬伤,笔者在诱导麻醉中被咬;②麻醉起效后,小型猪体温下降,需对小型猪采取保温措施;③有创操作前可小剂量追加麻醉药物,避免麻醉过浅动物躁动,影响操作;④维持麻醉前可先行心脏超声检查,明确是否具有器质性心脏病,避免出现丙泊酚输注综合征。

本研究存在以下不足:①因五指山小型猪价格昂贵,未设立对照比较麻醉效果的差异,根据生命体征、反射活动和镇痛镇静肌松效果判断麻醉效果,存在一定的主观性;②球囊堵塞前降支影响小型猪的血压、心率和呼吸,可能影响麻醉效果的判断。

本研究采用氯胺酮、速眠新Ⅱ和咪达唑仑复合诱导麻醉,氯胺酮和丙泊酚维持麻醉方案,具有操作简单、起效快,麻醉全程中循环系统和呼吸系统相对稳定,以及镇痛镇静肌松效果良好等优点,是一种适合小型猪的良好的全身麻醉方案。

(致谢:本研究感谢北京泰德制药有限公司的资助,在此致谢!)

#### 参考文献:

- [1] 毕见龙,蔡明,袁清,等. 建立小型猪可控型心脏死亡模型[J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(12): 705-708.
- [2] 李丹,孙梅芹,杨永健,等. 丙泊酚与氯胺酮在小型猪血管介入手术麻醉中的应用[J]. 西部医学, 2014, 26(12): 1585-1587, 1590.
- [3] De Monte V, Staffieri F, Di Meo A, et al. Comparison of ketamine-dexmedetomidine-methadone and tiletamine-zolazepam-methadone combinations for short-term anaesthesia in domestic pigs[J]. Vet J, 2015, 205(3): 364-368.
- [4] 颜克松,陆承荣,罗渊,等. 速眠新Ⅱ与氯胺酮复合麻醉对巴马小型猪呼吸与循环的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2013, 40(12): 193-195.
- [5] Hanci V, Aydin M, Yurtlu BS, et al. Anesthesia induction with sevoflurane and propofol: evaluation of P-wave dispersion, QT and corrected QT intervals[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2010, 26(9): 470-477.
- [6] 艾洁. 猪复合麻醉剂——ZFM 麻醉效果及监测的研究[D]. 东北农业大学, 2007: 10-39.

(下转第 95 页)

捷、高效地收集到合格的大鼠脑脊液;装置的材料简单容易获得,短时间内即可完成制作;替换针头方便;对于操作者技术要求不高,只需熟悉装置的操作稍加练习即可顺利完成脑脊液的收集,从而保证实验顺利进行。

#### 参考文献:

- [1] Mahat MY, Fakrudeen Ali Ahamed N, Chandrasekaran S, et al. An improved method of transcutaneous cisterna magna puncture for cerebrospinal fluid sampling in rats [J]. J Neurosci Methods, 2012, 211(2): 272–279.
- [2] 富宏, 陶迎红, 王学美, 等. 经皮穿刺延髓池抽取兔和大鼠脑脊液的方法 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(11): 684–687.
- [3] Li Y, Zhang B, Liu XW, et al. An applicable method of drawing cerebrospinal fluid in rats [J]. J Chem Neuroanat, 2016, 74: 18–20.
- [4] Li Y, Zhang B, Wen W, et al. The comparison of three methods of drawing cerebrospinal fluid in rabbit [J]. J Neurosci Methods, 2012, 209(2): 398–402.
- [5] 杨子, 赖关朝, 王国彬, 等. SD 大鼠脑脊液采集方法改进 [J]. 中国职业医学, 2011, 38(2): 117–119.
- [6] 任长虹, 高明清, 曹金强, 等. 大鼠脑脊液抽取的新方法 [J]. 实验动物科学, 2012, 29(1): 61–62, 68.
- [7] Lai YL, Smith PM, Lamm WJ, et al. Sampling and analysis of cerebrospinal fluid for chronic studies in awake rats [J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1983, 54(6): 1754–1757.
- [8] Nirogi R, Kandikere V, Mudigonda K, et al. A simple and rapid method to collect the cerebrospinal fluid of rats and its application for the assessment of drug penetration into the central nervous system [J]. J Neurosci Methods, 2009, 178(1): 116–119.
- [9] 王松军, 孟小楷, 丛斌, 等. 大鼠脑脊液抽取方法的改良 [J]. 河北医科大学学报, 2010, 31(2): 125–127.
- [收稿日期] 2017–08–25
- 
- (上接第 85 页)
- [7] 于世明, 贾海涛, 范宏刚, 等. 猪用复合麻醉剂(ZFM)对猪的麻醉效果观察 [J]. 中国兽医杂志, 2012, 48(1): 27–29.
- [8] 范宏刚, 胡魁, 卢德章, 等. 小型猪麻醉研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2009, 36(11): 178–179.
- [9] 赵玉, 李静淑, 杨桂芝, 等. 小猪冠状动脉支架模型的建立 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48(6): 468–471.
- [10] 张贺, 师文, 李傲楠, 等. 安氟醚吸入麻醉应用于巴马小型猪的实验研究 [J]. 临床军医杂志, 2015, 43(10): 1056–1059.
- [11] 王洋, 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(10): 38–40.
- [12] 苏强, 李浪, 马国添, 等. 猪急性冠状动脉微栓塞模型的建立 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(4): 335–339.
- [13] 李强, 张卫, 谢积胜. 咪达唑仑联合氯胺酮在巴马香猪腮腺磁共振检查中的麻醉效果 [J]. 广西医学, 2015, 37(9): 1219–1221.
- [14] Rascón-Martínez DM, Carrillo-Torres O, Ramos-Nataren RG, et al. Advantages of ketamine as a perioperative analgesic [J]. Rev Med Hosp Gen Méx, 2016, 145: 1–9.
- [15] 曾志文, 柴云飞, 俞润英, 等. 异丙酚-氯胺酮用于夹层主动脉瘤腔内隔绝术麻醉的体会 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(6): 950–952.
- [16] Talcott M, Corey M. Developing and maintaining a surgical research program; surgical suite design [J]. Lab Anim (NY), 2004, 33(6): 28–33.
- [17] 滕雪, 王国年. 成人丙泊酚输注综合征研究进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(4): 402–403.
- [收稿日期] 2017–03–24