



**江善祥**, 博士, 教授, 博士生导师, 现任南京农业大学动物医学院药理与毒理研究室主任、南京新兽药创制工程中心主任。兼任中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会副理事长, 中国动物药品学分会副理事长, 江苏省新型兽药产业技术创新战略联盟化学药物部主任委员等职。主持承担了国家级、省部级课题20多项, 包括国家科技攻关、国家自然科学基金、公益性行业科研专项、国家重点研发计划等, 在新兽药及制剂的开发和研究等方面取得了显著成效; 曾获国家教委科技进步二等奖、教育部提名国家自然科学二等奖等, 参与制定多项兽药残留检测方法国家标准, 申请发明专利20余项, 获得发明专利授权12项。至今已培养硕士、

博士研究生100多人; 在国内外学术刊物上发表论文200余篇, 其中SCI论文30余篇; 主编和参编著作10部。

**卢晓**, 兽医学博士, 迪哲医药有限公司运营部副主任、IACUC主席, 兼任国际实验动物评估认证委员会(AAALAC)亚洲区评审员、美国实验动物学会(AALAS)注册技术专家、上海实验动物学会理事、上海市科委专家库成员、中国毒理学会认证毒理学家、农业农村部注册兽医师。先后在药明康德、阿斯利康制药等药企工作, 有超过15年的实验动物行业从业经验, 在非人灵长类、犬、兔和大小鼠等实验动物方面有丰富的管理经验和兽医照顾经验。



## 常用实验动物全身性麻醉药物的使用

卢晓<sup>1,2</sup>, 于灵芝<sup>3</sup>, 周聪颖<sup>4</sup>, 李如颖<sup>1</sup>, 陈文君<sup>1</sup>, 江善祥<sup>2</sup>

(1. 迪哲医药有限公司, 上海 201203; 2. 南京农业大学动物医学院, 南京 210095; 3. 上海实验动物研究中心, 上海 201203; 4. 上海纽约大学文理学院, 上海 200062)

**[摘要]** 实验动物全身性麻醉药物多为管制药品, 在国内受到严格的监管。经典文献上推荐的多数实验动物全身性麻醉药物, 在市面往往购买不到, 或者购买时间非常长, 以至于在实际的临床应用时可选的麻醉药物非常有限。加之部分实验动物兽医师对不同种属实验动物全身性麻醉药物的选择和使用缺乏相应的经验, 导致目前实验动物全身性麻醉成为限制行业发展的一个重要瓶颈。本文系统总结了市面上常见全身性麻醉药物的属性以及使用注意事项, 并在此基础上归纳了常见实验动物种属全身麻醉的注意事项。

**[关键词]** 实验动物; 全身性麻醉; 麻醉药物

**[中图分类号]** Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)01-0018-08

## General Anesthetics Commonly Used for Laboratory Animals

LU Xiao<sup>1,2</sup>, YU Lingzhi<sup>3</sup>, CHOU Sonja Tsung-Ying<sup>4</sup>, LI Ruying<sup>1</sup>, CHEN Wenjun<sup>1</sup>, JIANG Shanxiang<sup>2</sup>

(1. Dizal Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201203, China; 2. College of Veterinary Medicine, Nanjing Agriculture University, Nanjing 210095, China; 3. Shanghai Laboratory Animal Center, Shanghai 201203, China; 4. Division of Arts and Sciences, New York University Shanghai, Shanghai 200062, China)

Correspondence to: JIANG Shanxiang, E-mail: jiangshanxiang@163.com

**[ABSTRACT]** General anesthetics used for laboratory animals are mostly controlled drugs, and are subject to strict supervision by the competent government agency in China. Many general anesthetics recommended in the literature are either unavailable or difficult to procure/access in the market, resulting in limited options for clinical use. Furthermore, not all laboratory veterinarians have practical experience in species-specific anesthetic selection and use. Owing to these factors, general anesthesia presents a common institutional challenge in animal surgical programs and serves as a bottleneck that restricts the sustainable development of biomedical industries working with laboratory animal species. This article summarizes the pharmacological properties of common general anesthetics and provides suggestions for

**[作者简介]** 卢晓(1981—), 男, 博士, 主要从事实验动物和药理学研究。E-mail: frank.lu@dizalpharma.com

**[通信作者]** 江善祥(1966—), 男, 博士, 教授, 主要从事新兽药研发、药物代谢、环境生态毒理研究。E-mail: jiangshanxiang@163.com

general anesthesia in different laboratory animal species.

**[Key words]** Laboratory animal; General Anesthesia; Anesthetics

实验动物在生物医学基础研究以及药物或医疗器械上市前的评估中应用广泛。在实际的实验操作过程中,经常涉及到对受试实验动物进行手术以及其他侵入机体的操作,例如胚胎移植、肝脏原位肿瘤移植、肾脏切除等,这些操作均需要动物处于无意识状态,这就需要对实验动物进行全身性麻醉。此外,一些非手术操作,如心脏超声探查、颅内肿瘤的CT扫描、局部肿瘤的放射治疗等也需要借助于全身性麻醉以达到保定的目的。而麻醉效果的评估、围麻醉期的管理、麻醉药物的药理作用等都会对实验动物的生理状态以及实验结果产生深远的影响。本文对常见的全身性麻醉药物进行概括性介绍,并列举几种常见实验动物种属在麻醉过程中应该要注意的事项,以期为实验动物兽医提供一定的参考。

## 1 常见全身性麻醉药物的使用介绍

全身性麻醉药物从给药途径上大致分为两类:注射类麻醉药和吸入性麻醉药。

注射类全身麻醉药有很多优点:临床应用广泛,易于操作,不需要额外的机器进行辅助,不需要气管插管,实验人员没有职业健康方面的担忧,而且在各种实验动物种属上的参考资料丰富<sup>[1-4]</sup>。但是缺点也很明显:首先是注射类全身麻醉药多属于管制药物,购买程序繁复、周期长,管理要求严;其次,注射类全身麻醉药使用过程中,无论是静脉注射还是肌内注射,动物血药浓度很难实时检测,动物生理状态难以控制,容易发生意外情况。

吸入性麻醉药因为使用挥发罐,能很精确地控制麻醉气体的通量,保证持续且稳定的输出,在动物处于正常的呼吸状态下,进入肺泡的麻醉气体可以和动脉血流维持一个动态的平衡,保证吸入动物都能进入相似的麻醉状态,减少动物组间的数据差异,增强实验结果的可重复性和实验数据的准确性。这一点对研究者来说是非常重要的。当然,吸入性麻醉药也有短板:首先,吸入性麻醉需要特定的设备进行操作,无法使用鼻罩的大动物还需要气管插管,这对使用人员的操作技术提出了较高的要求;其次吸入性麻醉药普遍具有挥发性强的特点,麻醉气体的泄露会对操作人员带来一定的职业安全隐患。

下面对常见的实验动物麻醉药物进行介绍:

### 1.1 戊巴比妥钠(Sodium pentobarbital)

戊巴比妥钠属于巴比妥类麻醉药,在《麻醉药物和精神药物目录》中属于第二类精神药物,通常以注射液的形式进行销售。其优点包括:使用方便,可以肌内注射、腹腔注射(但其pH值高,腹腔注射可引起疼痛)或静脉注射;价格便宜;易于储存;麻醉起效快;麻醉持续时间较长。戊巴比妥钠在小鼠、大鼠、兔、犬的代谢半衰期分别为38、100、85和200 min<sup>[5]</sup>。戊巴比妥钠的缺点也非常明显,包括:其属于法规管制药物,购买流程复杂;镇痛效果微弱<sup>[6]</sup>,手术结束后,需要额外使用镇痛药才能符合动物福利要求。

戊巴比妥钠对被麻醉动物的整体生理指标有显著影响,能够选择性地抑制葡萄糖转运<sup>[7]</sup>,并且对大鼠的基础肝脏血糖和胰岛素均有抑制作用<sup>[8]</sup>。另外,注射戊巴比妥钠后,动物的心脏输出量也会受到影响。例如,大鼠静脉注射戊巴比妥钠会引起血压的快速下降,从105 mmHg快速下降至75 mmHg,直到30 min后才缓慢恢复到90 mmHg左右<sup>[9]</sup>。此外,戊巴比妥钠对大鼠的呼吸抑制也很明显,注射后呼吸频率从195次/min降至71次/min,且与剂量呈正相关,40 mg/kg的戊巴比妥钠腹腔注射SD大鼠,能使血液pH降低1.2%(约0.09~0.10),同时血液中二氧化碳的压力升高46%(约11 mmHg);成年雄性BALB/c小鼠接受50 mg/kg剂量的戊巴比妥钠能够达到足够的镇静,但是60 mg/kg就会出现个别小鼠死亡的现象,提示戊巴比妥钠的安全范围非常窄<sup>[10]</sup>。

戊巴比妥钠是一种较为理想的安乐死药物,但是不推荐作为实验动物的全身性麻醉药物。不可否认的是,戊巴比妥钠在实验动物研究中已有丰富的数据累积,因此在有充足的科学依据,且经过动物伦理委员会的审批,并有充足的兽医护理的前提下,仍可进行有条件的使用。

### 1.2 氯胺酮(Ketamine)

氯胺酮价格便宜,安全范围广,使用方便,在兽医临床上应用十分广泛。氯胺酮是非人灵长类、猫、猪短时麻醉的最佳选择之一,但对兔以及大鼠、小鼠的麻醉效果个体差异较大。与其他 $\alpha$ -2受体激动剂(美托咪啶、赛拉嗪)联合用药时,在犬、猫、猪、兔、啮齿类动物上均能达到理想的麻醉效果。使用氯

胺酮时, 需要配合阿托品或者格隆溴铵一起使用, 以减少唾液的分泌。动物注射氯胺酮后会出现“分离麻醉”, 即动物对周围环境出现了认知的错位, 这主要是由于氯胺酮抑制了下丘脑的电生理信号传递, 同时却能够刺激脑叶的活跃度<sup>[11]</sup>。需要注意的是, 与其他麻醉药相比, 动物被氯胺酮麻醉后, 喉头反射和角膜反射依旧存在, 或者只是一定程度的降低, 这会对氯胺酮的使用量造成一定的误判。

氯胺酮具有良好的镇痛效果, 且肌肉注射的镇痛效果好于腹腔注射。但是氯胺酮溶液的pH值较低, 10%的氯胺酮注射液pH值在3.5左右, 这容易刺激注射部位的肌肉, 导致局部肌肉损伤(在小动物身上尤其明显)。氯胺酮不易与血浆蛋白结合, 进入机体后处于游离状态, 能够快速分布到血流丰富的器官中, 如大脑、肺脏。同时氯胺酮脂溶性高, 很容易穿透血脑屏障, 因此脑内的氯胺酮浓度比较高<sup>[12]</sup>。

氯胺酮主要代谢产物为去甲氯胺酮, 呈水溶性, 主要通过肾脏排出, 因此减少肾脏的尿量分泌能够减缓氯胺酮的排出, 延长氯胺酮的麻醉时间。氯胺酮可以通过兴奋交感神经来促进心肌的收缩力, 增强心搏输出量, 这对于处于麻醉的动物尤其重要。在使用氯胺酮麻醉灵长类动物时, 对心率几乎没有影响<sup>[13]</sup>。氯胺酮对呼吸的影响与剂量之间有相关性, 但影响也非常小。

### 1.3 舒泰-50(Zoletil 50)

舒泰-50 又称替拉唑(Telazol), 是左拉西泮(Zolazepam)和替来他明(Tiletamine)质量比1:1的混合物, 通常能提供30 min左右的外科麻醉时间。目前, 舒泰-50在国内为非管制药物。为增强药效, 降低不良反应, 舒泰-50常和赛拉嗪或者美托咪啶联合用药<sup>[14]</sup>。

舒泰-50中起到麻醉主导作用的是替来他明, 作为N-甲基-D-天门冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体抑制剂, 在低剂量下对大鼠、小鼠有兴奋作用, 高剂量下有一定的麻醉效果, 但是对兔和豚鼠的麻醉效果不佳<sup>[15]</sup>。舒泰-50在猫、犬、猴、大鼠体内的半衰期分别是2~4 h、1.2 h、1~1.5 h和30~40 min。低剂量舒泰-50对多数动物的血液生化指标没有影响, 但是大剂量肌肉注射可以引起兔体内尿素氮和肌酐水平上升<sup>[16]</sup>。

### 1.4 阿佛丁(Avertin)

阿佛丁的有效成分为三溴乙醇(Tribromoethanol, TBE), 是质量分数为66.7%的叔戊醇溶液。目前, 阿佛丁是非管制药物, 使用方便, 麻醉时间短, 麻醉起效快, 在大鼠、小鼠的胚胎移植过程中应用广泛。

阿佛丁在溶液配制后的放置过程中会产生毒性, pH下降, 生成代谢产物。动物注射阿佛丁后胃部和小肠的液体分泌会增加, 有些动物还会出现肠梗阻现象, 这可能是导致动物死亡的主要原因<sup>[17]</sup>。阿佛丁对动物的呼吸和心脏功能均有抑制作用, 且安全范围窄。由于阿佛丁溶液的不稳定性, 且不同动物个体对阿佛丁的敏感性差异很大, 雌性动物敏感性高于雄性动物, 因此在使用过程中建议现配现用, 尽量避免长时间的保存。

鉴于阿佛丁会引起动物的注射部位出现炎症或者腹膜炎, 会给动物造成比较严重的痛苦, 因此建议只在终点麻醉时使用<sup>[17-18]</sup>, 或者经过动物伦理委员会审核并有充足的兽医护理情况下, 只在少数短时麻醉时使用。

### 1.5 丙泊酚(Propofol)

丙泊酚作为临床上常用的一种全身性麻醉药, 通常以静脉注射方式用药, 麻醉起效快, 麻醉效果确切。丙泊酚的体内清除率非常快, 在犬、大鼠和猪体内大约为50~80 mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>, 在兔体内更快, 达到340 mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>。在8周龄的SD大鼠体内, 活性丙泊酚的有效时间约5.3 min, 在新西兰白兔体内只有2.1 min, 这表明丙泊酚对兔的麻醉效果要比其他种属差<sup>[19]</sup>。

大鼠注射丙泊酚后会出现剂量相关性的血压下降, 但是心脏输出量和肾脏血量均没有明显变化<sup>[20]</sup>。因此在心血管疾病研究时, 需要避免使用丙泊酚。另外丙泊酚并不能很好地穿透胎盘屏障, 羊静脉注射丙泊酚后, 母体浓度是胎儿的3倍, 注射1 h后, 可以达到6~9倍的浓度差。同样胎儿的代谢清除时间也会超过母体, 因此在动物剖宫产时不建议使用丙泊酚进行麻醉<sup>[21]</sup>。使用丙泊酚(尤其是高剂量)后, 小鼠、兔、猫和猪有可能会出现呼吸暂停, 因此在使用丙泊酚时需要重点关注动物的呼吸监护情况<sup>[22]</sup>。

### 1.6 水合氯醛(Chloral hydrate)

水合氯醛在体内会经过肝脏乙醇脱氢酶的代谢, 形成三氯乙醇(Trichloro-ethanol), 该代谢产物是水合氯醛的活性物质, 同时也是一种强致癌物<sup>[23]</sup>。水合氯醛的镇痛效果非常微弱<sup>[24]</sup>。在低剂量时, 水合氯醛对心血管的影响较小, 但是在麻醉剂量下对心脏和呼吸系统的抑制非常严重<sup>[23]</sup>。

水合氯醛溶液对黏膜和肌肉组织的刺激性很大, 肌肉注射或者腹腔注射会造成较为严重的炎症或坏死<sup>[23]</sup>。水合氯醛大剂量使用时会引起溶血或者出现血尿, 重复给药会引起肝脏和肾脏的严重损伤。而且这

种对动物机体的损伤没有种属差异。目前, 兽医临床和实验动物行业已不再推荐使用水合氯醛进行动物麻醉<sup>[25]</sup>。但是由于水合氯醛对一些受体刺激较小, 在某些特殊的药理学实验中还可能被用到; 如果使用水合氯醛, 则必须经过动物伦理委员会的审批, 且有相应的减少动物痛苦的兽医护理措施。

### 1.7 乌拉坦(Urethane)

乌拉坦的化学成分为氨基甲酸乙酯 (Ethyl carbamate), 易溶于水、乙醇和脂类。乌拉坦常用于神经学研究, 因为其对神经传递的影响较小, 且一次注射后可以维持较长时间的稳定麻醉 (6~10 h)。乌拉坦麻醉过程中对心肺系统的影响也很小。但是与水合氯醛相似, 乌拉坦也是强致癌物质<sup>[26]</sup>。因此, 出于职业卫生的考虑, 称量乌拉坦粉末时需要佩戴防护口罩和手套, 且要在通风柜内进行配制。

乌拉坦对动物的血压和血糖都有影响。雌性 Wistar 大鼠腹腔注射 1.2 g/kg 乌拉坦, 可使平均血压降至 95 mmHg, 并持续 1 h。禁食后的大鼠注射 1.25 g/kg 乌拉坦 1 h 后, 血糖值可由 58 mg/dL (1 mg/dL=0.055 5 mmol/L) 升高到 168 mg/dL<sup>[27]</sup>。另外, 注射乌拉坦有肠系膜毛细血管毒性, 会造成腹腔积液, 并继发肾脏的损伤。另有研究表明, 乌拉坦的麻醉效果是通过直接改变神经细胞膜的兴奋性, 而不是通过干扰神经信号传递, 这会造成神经细胞的损伤<sup>[26]</sup>。因此在使用乌拉坦之前要考虑是否有其他可替代的麻醉药, 不建议在存活手术中使用乌拉坦。

### 1.8 美托咪啉(Medetomidine)和赛拉嗪(Xylazine)

美托咪啉存在两种异构体: 右旋美托咪啉和左旋美托咪啉。只有右旋美托咪啉有生物活性, 具有麻醉效果。大鼠皮下注射美托咪啉吸收迅速, 血浆浓度在 10 min 内可以达到峰值; 在大脑内约 15~20 min 达到峰值, 浓度是血浆中的 5 倍。美托咪啉代谢清除时间约为 1.6 h, 对大鼠可以产生良好的麻醉效果, 但是对小鼠和兔的效果不明显<sup>[27-28]</sup>。

赛拉嗪作为一种 $\alpha$ -2受体激动剂, 很少单独使用, 通常会与其他麻醉药联合使用起到麻醉和镇痛的效果。赛拉嗪对小鼠的麻醉效果很差, 且其镇痛效果在不同品系间的差异也很大。猪对于绝大多数 $\alpha$ -2受体激动剂不敏感, 使用任何试验剂量的赛拉嗪都不会对猪产生足够的镇静或镇痛效果<sup>[29]</sup>。由于赛拉嗪能够抑制胰岛素的分泌, 动物注射赛拉嗪会引起高血糖<sup>[30-31]</sup>。

这两种药物通常会和氯胺酮或者舒泰-50 分别进行联合用药, 以弥补单一药物的缺点, 将麻醉效果最优化。

### 1.9 异氟烷(Isoflurane)

脑部手术使用异氟烷可能是最佳的选择。由于异氟烷能够扩张外周血管, 但是对心肌的收缩性抑制作用并不明显, 所以当使用异氟烷麻醉时, 动物的动脉血压能够降低, 但颅内压力没有明显改变。异氟烷对心脏局部缺血性坏死有一定的保护作用, 例如冠状动脉阻塞小鼠模型使用异氟烷麻醉时, 能使阻塞区域变小<sup>[32]</sup>。异氟烷分子非常稳定, 在体内只有约 0.2% 的摄入量发生代谢, 这能极大减少肝脏和肾脏的损伤。在为期 12 d 的重复实验中, 结果表明异氟烷的麻醉效果非常一致<sup>[33]</sup>。异氟烷对于妊娠或者新生大鼠、小鼠幼崽是安全的, 是胚胎移植过程中推荐使用的麻醉剂<sup>[34]</sup>, 同样也是剪尾采样和剪脚趾采样操作时推荐的麻醉剂。

### 1.10 乙醚(Ether)

乙醚是非常古老的气体麻醉剂, 在现代非可燃性的高效气体麻醉剂出现之前应用广泛。

目前, 乙醚已不推荐使用, 其中一个重要原因是, 当空气中乙醚浓度超过 1.8% 后极易发生爆燃。在动物麻醉以及苏醒过程中, 甚至动物被安乐死后, 从动物体内散发出的乙醚很容易达到爆燃的临界值。除了容易爆燃外, 乙醚对呼吸道有很强的刺激性, 会促使呼吸道分泌物增加。

与其他气体相比, 乙醚麻醉起效浓度比较高。使用乙醚麻醉时, 多数动物的最小肺泡浓度 (minimum alveolar concentration, MAC) 为 1.9%, 且由于其具有较高的血气分布系数, 需要较长时间才能从各个器官中排出, 所以动物出现过量麻醉后, 抢救困难<sup>[35]</sup>。

## 2 不同种属实验动物的麻醉

### 2.1 啮齿类动物(大鼠、小鼠)

影响啮齿类动物如大鼠和小鼠麻醉效果的因素有很多, 基因修饰大鼠、小鼠遗传背景不同, 插入或者敲除基因表达都会对麻醉效果有影响。饲养环境对麻醉效果也有不可忽视的影响, 比如有些刨花垫料能够改变肝脏中酶的变化, 影响麻醉药物的体内代谢<sup>[36]</sup>。群养的啮齿类动物麻醉后需要特别注意观察, 直到动物能够完全自主活动, 因为群养的啮齿类动物存在社会等级, 低等级的动物通常成为被攻击的对象, 尤其在没有清醒的情况下很可能被啃食。

啮齿类动物由于特殊的胃部生理结构, 出现呕吐的症状极其罕见, 除非检测某些生理指标时需要禁食, 否则没有必要麻醉前禁食。由于啮齿类动物代谢速率

表1 几种常用麻醉药的优缺点比较

Table 1 Positives and negatives of commonly used anesthetic drugs

麻醉药名称	优点	缺点
戊巴比妥钠	使用方便; 价格便宜; 易于储存; 麻醉起效快; 麻醉持续时间较长	管制药物, 购买困难; 注射部位刺激; 镇痛效果微弱; 心肺系统抑制明显; 安全范围窄
氯胺酮	价格便宜; 使用方便; 安全范围广; 镇痛效果好; 对心肺系统抑制不明显	管制药物, 购买困难; 分离麻醉, 腺体分泌增加; 注射部位有一定刺激性
舒泰-50	非管制药物; 使用方便; 有一定的镇痛效果; 对心肺系统的抑制不明显	价格较高; 适用的种属范围小; 麻醉时间较短
阿佛丁	非管制药物; 使用方便; 麻醉时间短, 麻醉起效快	非药品级药物, 配制需要有明确规范要求(pH值、无菌、热原控制、均一性等); 不耐储存, 现配现用; 心肺抑制明显; 注射部位刺激严重; 安全范围窄
丙泊酚	非管制药物; 体内代谢速率快	只能静脉缓慢滴注; 维持麻醉的时间短; 镇痛效果微弱
水合氯醛	非管制药物	非药品级药物, 配制需要有明确规范要求(pH值、无菌、热原控制、均一性等); 代谢产物为强致癌物; 对注射部位刺激严重; 镇痛效果微弱; 心肺系统抑制明显; 多个组织器官有明显毒性
乌拉坦	非管制药物	非药品级药物, 配制需要有明确规范要求(pH值、无菌、热原控制、均一性等); 强致癌物; 心肺系统抑制明显; 有职业健康隐患; 麻醉剂量下, 对组织器官有明显毒性
右旋美托咪啶	非管制药物; 麻醉起效快; 有镇痛效果; 心肺系统抑制不明显	价格较高; 适用的种属范围小
异氟烷	非管制药物; 安全范围广; 麻醉起效快, 苏醒快; 种属适用范围广; 麻醉剂量下, 肝肾毒性小; 麻醉效果一致性好	需要特制的挥发罐
乙醚	非管制药物	需要特制的挥发罐; 爆炸危险性高; 有职业健康隐患; 清除率慢

快, 禁食时间应该尽可能缩短, 在任何时候都不应该禁水。

在使用注射麻醉药时, 应称量每只啮齿类动物的体质量, 根据体质量来计算使用麻醉药的剂量, 而不应该对所有组内的啮齿类动物注射相同剂量。这是因为啮齿类动物的体质量轻, 使用的麻醉药体积也小, 很容易过量注射或者注射量不足。尤其是老年组动物的个体生理状态差别很大, 准确称质量更加重要。氯胺酮联合赛拉嗪或美托咪啶是啮齿类动物注射麻醉的首选, 其中一个明显优点就是联合用药的麻醉效果可以被下面3种药物逆转: 咪唑克生(Idazoxan)、育亨宾(Yohimbine)或阿替美唑(Atipamezole)<sup>[37]</sup>。

由于啮齿类动物的体表面积相对较大, 麻醉过程中的保温非常重要, 手术过程中一些细节也会显著降低动物体温, 比如: 术部剃毛、使用乙醇溶液和碘伏等消毒液、动物被放置在金属材质的操作台面上、操作环境通风量大等。

## 2.2 兔

兔是公认的麻醉困难的实验动物之一。大量文献报告, 由于种属、性别、个体的差异, 兔对麻醉剂的敏感性差异巨大<sup>[1, 17, 25]</sup>; 同时由于其特殊的解剖结构, 插管也非常困难; 而且麻醉药对不同品种兔呼吸系统的抑制作用差异也很大<sup>[25]</sup>。

兔很容易感染各种病原体, 如嗜肺巴斯德杆菌、肺支原体等, 会引起一系列的呼吸系统症状, 这对兔的麻醉药耐受性产生一定影响。被感染的兔由于肺功能受损, 机体适应了高碳酸状态, 麻醉后会出现自主呼吸困难<sup>[38]</sup>。因此, 选择SPF兔可以排除感染因素对麻醉药的影响。

兔同大鼠、小鼠一样, 由于胃部构造特殊, 极少发生呕吐。兔的胃部排空时间非常长, 即便禁食5 d, 仍有食物留存在胃内。另外, 由于兔呼吸基本依赖于膈肌, 理论上, 禁食12 h可有效降低胃内容物的体积, 避免压迫膈肌, 满足麻醉的需求。需要注意的是, 3 kg以下的兔在禁食的情况下, 会出现血糖快速下降以及体内产酸量快速上升, 而且体质量低于2 kg的兔对酸中毒的代偿能力较弱。因此, 对于3 kg以下的兔, 禁食需要谨慎, 禁食时间不应超过12 h, 且麻醉前无需禁水<sup>[1, 39]</sup>。

注射部位应避免颈部位置, 因为保定时会抓取颈部的皮肤。成年新西兰白兔或荷兰兔肌内注射时, 每次剂量应该低于1.0 mL。静脉注射采用的部位通常为耳缘静脉, 在注射前, 尤其是新员工培训时, 建议在注射部位涂抹具有局部麻醉作用的药物(如利多卡因凝胶), 以缓解局部注射的疼痛。

长时间麻醉或者肠道手术后, 建议给兔口服乳酸

杆菌或者健康兔的粪便，这样能够显著改善其肠道菌群<sup>[38]</sup>。

### 2.3 小型猪

小型猪容易发生局部动脉血管的痉挛以及心室的心律不齐，由于皮下脂肪较厚，因此很难检测外周动脉的变化。小型猪的肺脏较脆弱，因此在麻醉后需要呼吸机介入时，应该注意气体的压力。

小型猪的麻醉多采用肌肉注射的方式，注射部位为颈部或后腿肌肉处，尤其是后颈部的肌肉是最佳选择。小型猪的外周静脉不容易观察到，如采用静脉注射，最好选用耳部静脉。另外，小型猪麻醉后要特别注意心率的监控。小型猪的心率在70~150次/min，低于70次/min就需要引起重视<sup>[40]</sup>。麻醉药对心率的影响也要考虑，比如芬太尼和赛拉嗪能降低心率，而阿托品能够提高心率。

### 2.4 犬

犬作为实验动物历史悠久，在兽医临床上，犬用麻醉剂的选择范围非常广。同其他大动物一样，麻醉前需要查看历史健康检查记录，动物个体的异常对于麻醉效果有很大影响。此外，麻醉前应收集一些基本的生理数据，如心率、呼吸频率、直肠温度、黏膜颜色以及毛细血管再充盈时间等。很多机构都建议麻醉前收集血液学数据，至少包括总蛋白水平和红细胞比容。术前需要6~12 h禁食，在完全苏醒前不能提供食物<sup>[41]</sup>。

在诱导麻醉前，打开静脉通路有几个好处：可以进行静脉维持麻醉；有利于补充体液，维持渗透压平衡，防止水分流失；有利于麻醉意外情况的紧急抢救。静脉通路常用位置为前肢的头静脉，或后肢的隐静脉，必要时可以在镇静或者麻醉后使用颈部静脉进行留置针的埋置；留置针埋置后，需要使用绷带进行固定，且需要佩戴头套防止啃咬。

麻醉期间如需要进行补液，建议的补液速率为5~10 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>，以维持电解质平衡，防止脱水。麻醉过程中需要保温并进行监护，当心率持续低于60次/min，则需要干预<sup>[41]</sup>。

### 2.5 非人灵长类

实验用非人灵长类动物的种属覆盖范围很广，从只有几百克的新大陆猴到重达50 kg的猩猩均有使用的记录，因此麻醉药的选择以及用药量差异很大。由于非人灵长类动物与人之间存在多种人兽共患病，因此在麻醉时，需要特别注意生物安全防护。接触非人灵长类动物的操作人员均应该有足够的培训，能够充分

意识到人畜共患病的危害<sup>[40]</sup>。

为防止呕吐物进入肺部，非人灵长类动物在麻醉前通常禁食12 h，其中新大陆猴（狨猴和绢毛猴）由于体质量较轻，通常禁食6~8 h。禁水既不能降低胃内容物量，也不能升高体液pH值，因此不建议麻醉前禁水。

表2 常见种属不同麻醉药的推荐使用方法

Table 2 Recommended usage of common anesthetic drugs

种属	麻醉药名称	剂量	给药途径
小鼠	氯胺酮联合右旋美托咪啶	75/0.5 mg/kg	IP
	舒泰-50联合赛拉嗪	80/20 mg/kg	IP
大鼠	氯胺酮联合赛拉嗪	60/6 mg/kg	IP
	舒泰-50	40~50 mg/kg	IP, IM
兔	氯胺酮联合赛拉嗪	35/5 mg/kg	IM
	舒泰-50联合赛拉嗪	15/5 mg/kg	IM
猪	氯胺酮联合赛拉嗪	20/2 mg/kg	IM
	舒泰-50	6~8 mg/kg	IM
犬	丙泊酚	0.2 mg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	IV
	舒泰-50	7.5~25 mg/kg	IM
食蟹猴	氯胺酮	5~20 mg/kg	IM
	舒泰-50	2~5 mg/kg	IM

注：IP指腹腔注射，IV指静脉注射，IM指肌肉注射。以上数据根据文献42整理。

## 3 小结和展望

没有一种麻醉药物可以适用于所有动物，也没有一种麻醉药物是没有缺点的。每种麻醉药物的麻醉效果与实验动物的生理状态，以及实验动物对疼痛的感知程度密切相关。因此选用麻醉药时，需要重点考虑动物的生理特点和动物种属特性，以及科研目的。以戊巴比妥钠为例，同样剂量下，雌性NZW小鼠的麻醉时间为50 min，而在DBA小鼠则长达250 min。环境因素也会影响麻醉时长，包括饮食、环境温度、垫料等。例如，环境温度为18℃时，BALB/c小鼠腹腔注射60 mg/kg戊巴比妥钠后，麻醉时长为195 min；而环境温度为26℃时，麻醉时间缩短为100 min<sup>[43]</sup>。动物在怀孕状态下进行麻醉，无论使用的麻醉药物能否穿过胎盘屏障，都需要谨慎；而且在怀孕时，母体的生理状态如生理负荷、激素水平都有很大差异，这会导致动物对麻醉药的敏感性不同。

动物的健康状态需要在麻醉前进行详细评估。虽然在实际操作中，对啮齿类动物进行全面体检很难实现，但是一些基本的情况应该评估到，如荷瘤状态、警觉性、脱水与否等，这些都会对麻醉效果以及麻醉后的恢复产生影响。

注射方式对麻醉药效果的影响也很大。啮齿类动物常用腹腔注射，而对大动物则最常用的是肌肉注射和静脉注射。在任何动物上，都不推荐皮下注射，因为皮下注射后，麻醉药的诱导期会变长，而且起效时间不一致。

气体麻醉时，通常使用精密的挥发罐将麻醉气体和氧气进行混合，然后通入待麻醉动物的呼吸系统起作用。不同麻醉气体的沸点是不同的。常用麻醉气体中，只有异氟烷和氟烷（Halothane）具有非常接近的沸点，可以共用挥发罐；而其他麻醉气体必须有专门的挥发罐。如果将不同麻醉气体混合在同一个挥发罐内使用，会无法确定输出的麻醉气体浓度。使用气体麻醉时，需要特别注意麻醉废气对操作人员健康的影响。如麻醉操作在有硬管连接到外部的安全柜（II级，B2型）内操作时，可以不用考虑废气回收；其他情况下，都需要将麻醉盒连接至活性炭吸附装置或者负压抽气系统。需要注意的是，活性炭过滤网对于一氧化氮的吸附效果很差；另外，吸附管需要定期更换，以确保不超过其吸附容量。

实验动物兽医对麻醉相关知识的储备非常重要。实验动物兽医需要知道所使用药物的优缺点和常见的不良反应，并熟知被麻醉动物的生理特性，从而利用这些知识审核实验方案，培训员工，协助实验人员麻醉，保障动物福利，提高效率。尤其是在培训员工方面特别重要，因为实际操作过程中，对动物进行麻醉的通常是实验人员而不是实验动物兽医，实验动物兽医主要起到监督的作用，此时需要保证操作人员得到足够的培训。

总之，影响麻醉药物的麻醉效果因素众多，多数麻醉药对动物各项生理指标都有影响，能够直接影响实验数据和实验动物的福利。因此在麻醉的选择上应充分考虑麻醉药的储存要求、使用方法，以及麻醉药在不同种属上的差异，不同麻醉药对动物生理指标的影响，同时结合实验目的，选择最适合的麻醉药。

#### 【作者贡献】

卢晓：负责文章的材料收集和整理，并结合实践进行文章撰写；

于灵芝：负责部分英文材料的翻译，以及材料整理；

周聪颖：对全文的数据准确性进行确认，并修改英文摘要；

李如颖、陈文君：提供第一线的实际操作经验，并提出修改建议；

江善祥：对全文内容提供指导。

**【利益声明】**所有作者均声明本文不存在利益冲突。

#### 【参考文献】

- GARDHOUSE S, SANCHEZ A. Rabbit sedation and anesthesia [J]. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 2022, 25(1): 181-210. DOI:10.1016/j.cvex.2021.08.012.
- ADAMS S, PACHARINSAK C. Mouse anesthesia and analgesia[J]. *Curr Protoc Mouse Biol*, 2015, 5(1): 51-63. DOI: 10.1002/9780470942390.mo140179.
- DAVIS J A. Mouse and rat anesthesia and analgesia[J]. *Curr Protoc Neurosci*, 2008, Appendix 4: Appendix 4B. DOI:10.1002/0471142301.nsa04bs42.
- DOWNING F, GIBSON S. Anaesthesia of brachycephalic dogs [J]. *J Small Anim Pract*, 2018, 59(12): 725-733. DOI: 10.1111/jsap.12948.
- IWASAKI K, SUDO H, YAMADA K, et al. Effects of single injection of local anesthetic agents on intervertebral disc degeneration: *ex vivo* and long-term *in vivo* experimental study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109851. DOI: 10.1371/journal.pone.0109851.
- ECKHARDT E T, GRELLIS M E, TABACHNICK I I. Effect of some analgesic and anti-inflammatory agents on sodium pentobarbital anesthesia[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1958, 98(2):423-424. DOI:10.3181/00379727-98-24065.
- HASPEL H C, STEPHENSON K N, DAVIES-HILL T, et al. Effects of barbiturates on facilitative glucose transporters are pharmacologically specific and isoform selective[J]. *J Membr Biol*, 1999, 169(1):45-53. DOI:10.1007/pl00005900.
- CLARK P W, JENKINS A B, KRAEGEN E W. Pentobarbital reduces basal liver glucose output and its insulin suppression in rats[J]. *Am J Physiol*, 1990, 258(4 Pt 1): E701-707. DOI:10.1152/ajpendo.1990.258.4.E701.
- LIU G, CULL G, WANG L, et al. Hypercapnia impairs vasoreactivity to changes in blood pressure and intraocular pressure in rat retina[J]. *Optom Vis Sci*, 2019, 96(7): 470-476. DOI:10.1097/OPX.0000000000001400.
- ERHARDT W, HEBESTEDT A, ASCHENBRENNER G, et al. A comparative study with various anesthetics in mice (pentobarbitone, ketamine-xylazine, carfentanyl-etomidate) [J]. *Res Exp Med (Berl)*, 1984, 184(3): 159-169. DOI: 10.1007/BF01852390.
- NOWACKA A, BORCZYK M. Ketamine applications beyond anesthesia: A literature review[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 860: 172547. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.172547.
- DURRANI Z, WINNIE A P, ZSIGMOND E K, et al. Ketamine for intravenous regional anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 1989, 68(3): 328-332.
- BROWNLEE R D, KASS P H, SAMMAK R L. Blood pressure reference intervals for ketamine-sedated rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2020, 59(1):24-29. DOI:10.30802/AALAS-JAALAS-19-000072.
- JANG H S, KWON Y S, LEE M G, et al. The effect of tiletamine/zolazepam (Zoletile) combination with xylazine or medetomidine on electroencephalograms in dogs[J]. *J Vet Med Sci*, 2004, 66(5):501-507. DOI:10.1292/jvms.66.501.
- LEE M C, LEE C H, HONG S L, et al. Establishment of a rabbit model of obstructive sleep apnea by paralyzing the genioglossus[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(8):834-840. DOI:10.1001/jamaoto.2013.4001.

- [16] POPIK P, HOŁUJ M, KOS T, et al. Comparison of the psychopharmacological effects of tiletamine and ketamine in rodents[J]. *Neurotox Res*, 2017, 32(4): 544-554. DOI: 10.1007/s12640-017-9759-0.
- [17] MEYER R E, FISH R E. A review of tribromoethanol anesthesia for production of genetically engineered mice and rats[J]. *Lab Anim (NY)*, 2005, 34(10):47-52. DOI:10.1038/labani105-47.
- [18] PAPAIOANNOU V E, FOX J G. Efficacy of tribromoethanol anesthesia in mice[J]. *Lab Anim Sci*, 1993, 43(2):189-192.
- [19] CAMPOS S, MONTEIRO J, VALENZUELA B, et al. Evidence of different propofol pharmacokinetics under short and prolonged infusion times in rabbits[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 118(6):421-431. DOI:10.1111/bcpt.12521.
- [20] HE F Y, FENG W Z, ZHONG J, et al. Effects of propofol and dexmedetomidine anesthesia on Th1/Th2 of rat spinal cord injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(6):1355-1361.
- [21] MOTSCH J, ROGGENBACH J. Propofol infusions syndrom[J]. *Anaesthesist*, 2004, 53(10):1009-1024. DOI:10.1007/s00101-004-0756-3.
- [22] BELLMAN M H, PLEUVRY B J. Comparison of the respiratory effects of ICI 35 868 and thiopentone in the rabbit[J]. *Br J Anaesth*, 1981, 53(4):425-429. DOI:10.1093/bja/53.4.425.
- [23] WILSON M E, KARAOUI M, AL DJASIM L, et al. The safety and efficacy of chloral hydrate sedation for pediatric ophthalmic procedures: a retrospective review[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2014, 51(3): 154-159. DOI: 10.3928/01913913-20140311-01.
- [24] SILVERMAN J, MUIR W W 3rd. A review of laboratory animal anesthesia with chloral hydrate and chloralose[J]. *Lab Anim Sci*, 1993, 43(3):210-216.
- [25] SOTOMAYOR R E, COLLINS T F. Mutagenicity, metabolism, and DNA interactions of urethane[J]. *Toxicol Ind Health*, 1990, 6(1):71-108. DOI:10.1177/074823379000600106.
- [26] FIELD K J, LANG C M. Hazards of urethane (ethyl carbamate): a review of the literature[J]. *Lab Anim*, 1988, 22(3): 255-262. DOI:10.1258/002367788780746331.
- [27] MERO M, VAINIONPÄÄ S, VASENIUS J, et al. Medetomidine: ketamine: diazepam anesthesia in the rabbit[J]. *Acta Vet Scand Suppl*, 1989, 85:135-137.
- [28] ALVES H N C, DA SILVA A L M, OLSSON I A S, et al. Anesthesia with intraperitoneal propofol, medetomidine, and fentanyl in rats[J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2010, 49(4): 454-459.
- [29] GÓMEZ DE SEGURA IA, TENDILLO FJ, MASCÍAS A, et al. Actions of xylazine in young swine[J]. *Am J Vet Res*, 1997, 58(1):99-102. PMID: 8989504.
- [30] MIWA Y, TSUBOTA K, KURIHARA T. Effect of midazolam, medetomidine, and butorphanol tartrate combination anesthetic on electroretinograms of mice[J]. *Mol Vis*, 2019, 25: 645-653.
- [31] GREENE S A, THURMON J C. Xylazine: a review of its pharmacology and use in veterinary medicine[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 1988, 11(4): 295-313. DOI: 10.1111/j. 1365-2885.1988.tb00189.x.
- [32] ROALDSEN M, CIOSEK, RICHARDSEN E, et al. Isoflurane increases tolerance to renal ischemia reperfusion injury compared to propofol: an experimental study in pigs[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(4): 359-365. DOI: 10.1080/08941939.2019.1637038.
- [33] SMITH J C, CORBIN T J, MCCABE J G, et al. Isoflurane with morphine is a suitable anaesthetic regimen for embryo transfer in the production of transgenic rats[J]. *Lab Anim*, 2004, 38(1):38-43. DOI:10.1258/00236770460734371.
- [34] STOELTING R K, LONGNECKER D E, EGER E I 2nd. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake[J]. *Anesthesiology*, 1970, 33(1): 5-9. DOI:10.1097/0000542-197007000-00004.
- [35] YILDIRIM F, YILDIRIM B A, YILDIZ A, et al. Evaluation of perlite, wood shavings and corncobs for bedding material in rats[J]. *J S Afr Vet Assoc*, 2017, 88(0): e1-e7. DOI:10.4102/jsava.v88i0.1492.
- [36] JIRON J M, MENDIETA CALLE J L, CASTILLO E J, et al. Comparison of isoflurane, ketamine-dexmedetomidine, and ketamine-xylazine for general anesthesia during oral procedures in rice rats (*Oryzomys palustris*)[J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2019, 58(1): 40-49. DOI: 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000032.
- [37] AGUIAR-ALVES F, LE H N, TRAN V G, et al. Anti-virulence bispecific monoclonal antibody mediated protection against *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in a rabbit model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021 (2021-12-13) [2022-01-10]. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02022-21>.
- [38] ERHARDT W. Anesthesia procedures in the rabbit[J]. *Tierarztl Prax*, 1984, 12(3):391-402.
- [39] BURGOS-RODRIGUEZ A G. Zoonotic diseases of primates[J]. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 2011, 14(3):557-575, viii. DOI:10.1016/j.cvex.2011.05.006.
- [40] BARBOSA PEREIRA C, DOHMEIER H, KUNCZIK J, et al. Contactless monitoring of heart and respiratory rate in anesthetized pigs using infrared thermography[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0224747. DOI:10.1371/journal.pone.0224747.
- [41] GRUBB T, SAGER J, GAYNOR J S, et al. 2020 AAHA anesthesia and monitoring guidelines for dogs and cats[J]. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2020, 56(2):59-82. DOI:10.5326/JAAHA-MS-7055.
- [42] FOX J G, ANDERSON L C, OTTO G M, et al. *Laboratory animal medicine*[M]. 3rd ed. California: Academic Press, 2015.
- [43] DE CASTRO J, BOLFI F, DE CARVALHO L R, et al. The temperature and humidity in a low-flow anesthesia workstation with and without a heat and moisture exchanger [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(3): 534-538. DOI: 10.1213/ane.0b013e31822402df.

(收稿日期:2022-01-02 修回日期:2022-02-10)

(本文编辑:张俊彦)