

胡建,许敏,曾燕,等. 区域麻醉动物模型的探索和展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(6): 128-134.
Hu J, Xu M, Zeng Y, et al. Exploration and prospects of regional anesthesia animal models [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(6): 128-134.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.06.019

区域麻醉动物模型的探索和展望

胡建¹, 许敏¹, 曾燕¹, 张俊涛¹, 王娇², 杨静^{1*}

(1. 四川大学华西医院, 成都 610041; 2. 四川绵阳四〇四医院, 四川 绵阳 621000)

【摘要】 区域麻醉在临床麻醉中占据着重要的位置,随着超声等可视化辅助技术的广泛应用,区域麻醉越来越受到临床麻醉工作者的青睐。但在区域麻醉的基础与临床研究中,因缺乏可靠与稳定的区域麻醉动物模型,相应的研究进展缓慢。此外,动物的手术麻醉与镇痛也需要探索更好的区域麻醉方法。近年来,在新的可视化工具的辅助下,区域麻醉动物模型的建立取得了很大进步。本文对区域麻醉动物模型的类型与建立方法,区域麻醉动物模型如何推动区域麻醉的发展作一综述,并探讨未来的发展。

【关键词】 区域麻醉; 动物模型; 动物的麻醉与镇痛

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 06-0128-07

Exploration and prospects of regional anesthesia animal models

HU Jian¹, XU Min¹, ZENG Yan¹, ZHANG Juntao¹, WANG Jiao², YANG Jing^{1*}

(1. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China. 2. Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang 621000)

【Abstract】 Regional anesthesia is important in clinical anesthesia work, and with the wide application of visualization tools such as ultrasound, regional anesthesia is increasingly used by clinical anesthesiologists. However, in the basic and clinical research of regional anesthesia, the corresponding research has been hindered by the lack of reliable and stable animal models of regional anesthesia. In recent years, with the assistance of new visualization tools, great progress has been made in the establishment of regional anesthesia animal models. In this review, the types and establishment method of regional anesthesia animal models that promoted the development of regional anesthesia were reviewed, and the future prospects were discussed.

【Keywords】 regional anesthesia; animal model; animal anesthesia and analgesia

区域麻醉是指利用局部麻醉药来阻滞痛觉传导的一种麻醉方式,包括椎管内麻醉、神经丛阻滞和外周神经阻滞等。因其具有良好的操作性、满意的镇痛效果、较高的经济适用性,在临床广泛应用。随着近年来超声等可视化辅助技术的广泛应用,区域麻醉安全性、有效性进一步提高,新的区域麻醉方法也不断涌现,不仅越来越得到临床麻醉工作者

的青睐,也吸引了众多研究者的关注,致力于探索新的区域麻醉方法与开发新型局部麻醉药。然而,目前对区域麻醉的科学研究却进展缓慢,其中一个重要的原因是缺乏效果明确、易于测定的区域麻醉动物模型。在区域麻醉的研究中,评价局部麻醉药的效果及毒性反应,研发新型的局部麻醉药及其佐剂,评估其有效性、安全性和药代动力学特点;研究

【基金项目】 国家自然科学基金(81271201,81772130)。
【作者简介】 胡建(1991—),男,在读硕士,研究方向:区域麻醉阻滞。E-mail:1058939973@qq.com
【通信作者】 杨静(1972—),女,博士,研究方向:区域麻醉阻滞。E-mail:hxyangjing@qq.com

急性与慢性疼痛的发生与发展机制以及区域麻醉镇痛机制,都需要稳定可靠的区域麻醉动物模型。此外,深入探索新的区域麻醉方法及其作用机制,改善动物的手术麻醉与术后镇痛方法也需要探索动物的区域麻醉方法。近年来,在新的可视化工具的辅助下,区域麻醉动物模型的建立取得了很大进步。本文对区域麻醉动物模型的类型与建立方法,区域麻醉动物模型如何推动区域麻醉的发展作一综述,并探讨未来的发展。

1 区域麻醉动物模型—椎管内麻醉

椎管内麻醉是指将麻醉药物注入椎管内(蛛网膜下腔或硬膜外腔),脊神经根受到阻滞使该神经根支配的相应区域产生麻醉作用,统称为椎管内麻醉,见表 1。根据注入位置不同,可分为硬膜外麻醉、蛛网膜下腔麻醉、腰硬联合麻醉、骶管麻醉。从 1898 年 August Bier 利用丁卡因完成了人类第一例脊髓麻醉后,椎管内麻醉在临床中得到了广泛的应用^[1]。

1.1 硬膜外麻醉

硬膜外麻醉在临床应用中较为常见,动物实验也有相关报道。Freire 等^[2]建立了狗硬膜外麻醉模型,结果提示局部麻醉药剂量对硬膜外麻醉的效果起着重要的作用。为了探索异氟烷的区域麻醉效果,Chai 等^[3]建立了兔持续硬膜外麻醉模型,并利用该模型证实了乳化的异氟烷在产生完全可逆的硬膜外麻醉效果时,并不会影响兔的意识水平。为了评估硬膜外导管放置位置的准确性, Garcia-Pereira 等^[4]利用狗硬膜外麻醉模型,证明在神经电刺激引导下可以准确放置硬膜外导管, Otero 等^[5]与 Otero 等^[6]分别在新西兰兔和猫硬膜外穿刺模型证明以上观点。近年来,局部麻醉药联合佐剂的应用也越来越多, Dos 等^[7]建立了山羊硬膜外麻醉模型,结果证明与单用布比卡因相比,布比卡因联合美沙酮更能提供有效的镇痛。同样地, Adami 等^[8]和 Lardone 等^[9]分别建立狗硬膜外麻醉模型证明了以上观点。为了探索其可能导致的并发症, Gamble 等^[10]建立了猪持续硬膜外镇痛模型,结果证实持续硬膜外镇痛存在硬膜下出血、脊髓深部损伤、导管误入蛛网膜下腔等并发症。并且, Dias 等^[11]和 Steagall 等^[12]分别建立了狗硬膜外麻醉模型,提到可能引起心肺功能损害、神经毒性以及其他不良反应。持续硬膜外镇痛是一种常用的有价值的镇痛技术, Edmondson^[13-14]建立了牛持续硬膜外麻醉模

型,将硬膜外导管从牛第一和第二尾椎之间置入硬膜外间隙,并注入局部麻醉药,可为患有慢性直肠和阴道脱垂的牛提供安全和有效的麻醉与镇痛。建立硬膜外麻醉模型常选用大鼠、兔、猫、狗、山羊、猪、牛等动物,麻醉方法大同小异,同时硬膜外麻醉有神经损伤、硬膜外腔出血、硬膜外腔感染、穿破硬脑膜和全脊髓麻醉等风险也值得关注。

1.2 蛛网膜下腔麻醉

蛛网膜下腔麻醉是指将局部麻醉药通过相应的节段注入到蛛网膜下腔中达到麻醉目的。2008 年, Novello 等^[15]在吸入麻醉镇静下,在狗的 L5-L6 椎体间隙进行穿刺(如图 1),将布比卡因和吗啡注入狗的蛛网膜下腔,完成了狗蛛网膜下腔麻醉,证实了该方法具有良好的麻醉与术后镇痛效果。异氟烷是一种常用的吸入麻醉药,为了探索其蛛网膜下腔麻醉效果, Hung 等^[16]在大鼠 L4-L5 椎体间隙进行穿刺,建立了大鼠蛛网膜下腔麻醉模型,结果与利多卡因相比,异氟烷的麻醉效果较差,但持续时间较长。并且, Zhou 等^[17]建立了狗蛛网膜下腔麻醉模型,结果表明乳化异氟烷产生剂量依耐性的蛛网膜下腔麻醉,其作用机制可能与通过抑制脊髓内电压门控钠离子通道有关。

已知新的局部麻醉药美金刚可用于皮肤局部麻醉,但其蛛网膜下腔麻醉效果未知。Chen 等^[18]在大鼠 L4-L5 椎体间隙进行穿刺,在蛛网膜下腔分别注入美金刚和利多卡因,结果发现美金刚在运动功能、本体感觉和痛觉上产生剂量依赖的蛛网膜下腔麻醉,其麻醉效果不如利多卡因,但持续时间较长。蛛网膜下腔麻醉常用模型动物选择与硬膜外差别不大,相较于硬膜外麻醉更主要是呼吸抑制、血压下降、心动过缓、尿潴留等风险。

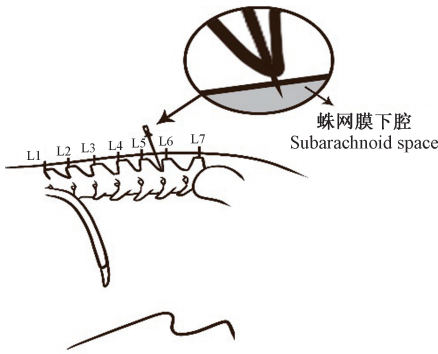


图 1 狗 L5-L6 蛛网膜下腔阻滞模型示意图
Figure 1 Schematic diagram of L5-L6 spinal block model in dogs

表 1 椎管内麻醉动物模型
Table 1 Animal models of intravertebral anesthesia

麻醉方法 Anesthesia methods	动物模型 Animal models	穿刺部位 Puncture sites	麻醉药物 Anesthetic drugs	作用机制 Mechanisms
硬膜外麻醉 Epidural anesthesia	狗硬膜外麻醉模型 ^[2]	腰骶椎之间	布比卡因(0.25%,0.2,0.4,0.6或0.8 mL/Kg,注药速度 1 mL/min)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉作用
	狗硬膜外麻醉模型 ^[4]	C4~C6,T5~T10,L2~L5	—	—
	狗硬膜外麻醉模型 ^[8]	L7~S1	罗哌卡因 vs 罗哌卡因、舒芬太尼 vs 罗哌卡因、舒芬太尼、肾上腺素(罗哌卡因 0.25%和 0.5%,0.5 mg/kg 和 1 mg/kg,舒芬太尼 1 lg/kg,肾上腺素 6 lg/kg,总量 0.2 mL/kg,2 min 内推完药物)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉作用
	狗硬膜外麻醉模型 ^[9]	L7~S1	罗哌卡因、硫酸镁(0.5%罗哌卡因 0.2 mL/kg,硫酸镁 2 mg/kg,1 min 内推完药物)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉作用
	狗硬膜外麻醉模型 ^[11]	腰椎间隙	布比卡因(0.25%布比卡因 0.2 mL/kg 或 0.4 mL/kg,2 min 内推注药物)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉与镇痛
	兔持续硬膜外麻醉模型 ^[3]	L5~L6	乳化异氟烷 vs.利多卡因(8%乳化异氟烷 1 mL,1%利多卡因 1 mL,注药速度 1 mL 10 s ⁻¹)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉作用
	兔硬膜外穿刺模型 ^[5]	L7~S1	—	—
	猫硬膜外穿刺模型 ^[6]	骶骨和第一尾椎之间	布比卡因(0.5%,0.3 mL/kg)	麻醉药物作用于骶尾脊神经根而产生麻醉与镇痛
	山羊硬膜外麻醉模型 ^[7]	T11~T12	布比卡因、美沙酮(布比卡因浓度 0.5%,美沙酮浓度 10 mg/mL,总量按脊柱长度 1 mL/10 cm)	麻醉药物作用于胸腰脊神经根而产生麻醉与镇痛
	牛持续硬膜外麻醉模型 ^[13-14]	第一和第二尾椎之间	阿片类药物 vs 利多卡因(如吗啡 0.1 mg/kg 20 mL,2%利多卡因 5 mL)	麻醉药物作用于尾部脊神经根而产生麻醉作用
蛛网膜下腔麻醉 Subarachnoid anesthesia	猪持续硬膜外镇痛模型 ^[10]	T4~T5	—	—
	狗蛛网膜下腔麻醉模型 ^[15]	L5~L6	布比卡因、吗啡(0.5%布比卡因 0.9 mL+1%吗啡 0.087 mL+无菌盐水至 2.5 mL)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉与镇痛
	狗蛛网膜下腔麻醉模型 ^[17]	L5~L6	乳化异氟烷 vs 利多卡因(1%利多卡因 0.1 mL/kg,8%乳化异氟烷 0.05,0.075,或 0.1 mL/kg)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉作用
	大鼠蛛网膜下腔麻醉模型 ^[16]	L4~L5	异氟烷 vs 利多卡因(60%,40%,30%,20%,10%异氟烷 25 μL,2.98%,2.17%,1.08%,0.81%,0.54%利多卡因 25 μL)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉作用
	大鼠蛛网膜下腔麻醉模型 ^[18]	L4~L5	美金刚 vs 利多卡因(美金刚 0.75 μmol,1.00 μmol,1.75 μmol,3.00 μmol,5.00 μmol,利多卡因 0.50 μmol,0.75 μmol,1.00 μmol,2.00 μmol,3.25 μmol)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉与镇痛
腰硬联合麻醉 Combined spinal- epidural anesthesia	狗腰硬联合麻醉模型 ^[19]	L5~L6,L6~L7	布比卡因、芬太尼、吗啡(4 mg 布比卡因和 0.01 mg 芬太尼稀释至 1 mL,注药时间 30 s,2 mg 吗啡稀释至 1 mL)	麻醉药物通过硬膜外和蛛网膜下腔作用于腰骶脊神经根而产生麻醉与镇痛
硬膜外麻醉 vs 蛛网膜下腔麻醉 epidural anesthesia vs subarachnoid anesthesia	狗硬膜外和蛛网膜下腔麻醉模型 ^[21]	L7~S1,L5~L6	布比卡因、吗啡(0.5%布比卡因 1 mg/kg,1%吗啡 0.1 mg/kg,注药时间大于 20 s)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉作用
	大鼠硬膜外和蛛网膜下腔麻醉模型 ^[22]	L4~L5	利多卡因(1%,2.5%,5%,10%,蛛网膜下腔 5 μL,8 μL,13 μL,20 μL,硬膜外腔 25 μL,40 μL,64 μL,100 μL)	麻醉药物作用于腰骶脊神经根而产生麻醉作用

1.3 腰硬联合麻醉

为了探索腰硬联合麻醉的麻醉效果, Novello 等^[19]建立了狗腰硬联合麻醉模型, 在狗 L5~L6 椎体间隙进行穿刺, 并向头端置入硬膜外导管, 在 L6-L7 椎体间隙进行穿刺, 将布比卡因和芬太尼注入蛛网膜下腔, 然后在硬膜外腔注入吗啡, 结果发现腰硬联合麻醉可以为盆腔及直肠旁区手术提供良好的麻醉镇痛效果。进一步的研究表明, 在腰硬联合麻醉时, 采用较小的穿刺针可减少局部麻醉药从硬膜外腔进入蛛网膜下腔, 进而降低麻醉风险^[20]。腰硬联合麻醉是硬膜外麻醉与蛛网膜下腔麻醉的结合, 联合麻醉方式可发挥两种麻醉方式的优点, 但不可避免的承继不足与风险。

1.4 椎管内麻醉动物模型各种方法的比较

为了比较椎管内麻醉各种方法入路的优劣, 研究者做了相关研究。Sarotti 等^[21]建立了狗硬膜外麻醉模型和蛛网膜下腔麻醉模型, 硬膜外麻醉组在 L7-S1 椎体间隙进行穿刺, 蛛网膜下腔麻醉组在 L5-L6 椎体间隙进行穿刺, 均注入布比卡因和吗啡, 结果提示蛛网膜下腔麻醉具有手术失败率低、术中镇痛失败率低和运动阻滞消退快等优点, 因此, 蛛网膜下腔麻醉相对于硬膜外麻醉具有一定优势。Kiriara 等^[22]为了比较硬膜外麻醉和蛛网膜下腔麻醉在神经系统并发症方面的差异, 在大鼠 L4-L5 椎体间隙进行穿刺, 蛛网膜下腔组和硬膜外腔组分别置入导管, 并注入不同剂量、不同浓度的利多卡因, 结果提示硬膜外麻醉后的神经系统并发症少于蛛网膜下腔麻醉。

硬膜外麻醉模型、蛛网膜下腔麻醉模型和腰硬联合麻醉模型较为常见, 综合以上内容, 三种模型都令研究者们感到满意, 但是, 腰硬联合麻醉模型较其他两种模型效果更佳。

2 区域麻醉模型—神经丛及神经阻滞

2.1 股神经阻滞

股神经阻滞是临床上常用的一种神经阻滞方法。在镇静的狗, Portela 等^[23]在神经电刺激定位下经髂前外侧入路进行股神经阻滞, 结果表明这种方法可为狗的后肢手术提供良好的术中及术后镇痛。同样在镇静的狗, Shimada 等^[24]在超声引导下经侧腹下腹股沟入路进行股神经阻滞, 结果证实经此入路股神经阻滞有起效时间短、持续时间长的特点。Haro 等^[25]利用超声引导进行猫股神经阻滞, 证实

CT 能帮助超声引导下穿刺针位置的准确性以及明确药物的扩散情况。股神经阻滞模型动物主要有猫、狗和山羊等, 股神经在这些动物的走行有相似, 在麻醉操作中也有许多相似之处, 虽在可视超声引导下, 但还是有神经损伤、局部出血和局麻药中毒等风险。

2.2 坐骨神经阻滞

坐骨神经阻滞在临床上应用较为常见, 在动物模型中也有大量的研究。布比卡因是一种应用比较广泛的局部麻醉药, 有其相关神经损伤的报道, Memari 等^[26]建立大鼠坐骨神经阻滞模型, 结果布比卡因会引起周围神经损伤, 并且, 布比卡因中加入盐酸右美托咪定可减轻其所致的神经损伤。QX-OH 是一种新型的合成局部麻醉药, 为了研究其作用效果, Zhang 等^[27]应用 QX-OH 行大鼠坐骨神经阻滞, 结果提示 QX-OH 有神经阻滞持续时间长、应用风险较低的特点。右美托咪定在临床中使用较为常见, 通常用于患者机械通气时的镇静, Brummett 等^[28]证实了右美托咪定加入到布比卡因中, 可延长大鼠坐骨神经感觉和运动的阻滞时间, 并可以减轻布比卡因引起的急性神经炎性炎症。另外, Ickowicz 等^[29]合成一种新型布比卡因-聚合物, 可以延长大鼠坐骨神经感觉和运动阻滞的持续时间。布比卡因脂质体是一种缓释制剂的局部麻醉药, 其神经毒性尚不明确, Damjanovska 等^[30]建立了猪坐骨神经阻滞模型, 结果提示布比卡因脂质体无引起神经损伤的组织学证据。在狗坐骨神经阻滞模型发现, 降低推注局部麻醉药的压强可降低神经并发症的风险^[31]。结合相关研究, 坐骨神经阻滞方法适用于大鼠、狗、山羊和猪等动物, 在超声引导下操作方便, 但还是有神经损伤、局部出血和局麻药中毒等风险。

2.3 股神经和坐骨神经联合阻滞

Wag 等^[32]建立了超声引导下山羊坐骨神经和股神经联合阻滞模型, 该研究对坐骨神经和股神经的定位提供了详细的解剖学描述, 认为这是一种安全、有效、简便、快速、成功率高的外周神经阻滞技术, 可以安全应用于山羊下肢手术麻醉及术后镇痛^[33-34]。并且, MRI 也是实验者常用的一项可视化技术, Evangelista 等^[35]利用 MRI 评估了盐酸布比卡因在神经刺激器引导下猫股神经和坐骨神经阻滞中的分布情况。股神经和坐骨神经联合阻滞方式可发挥两种阻滞方式的优点, 但不可避免的承继不足与风险。

2.4 臂丛神经阻滞

臂丛神经阻滞主要用于上肢手术的麻醉,动物模型的研究也有相关报道。Zhang 等^[36]建立了大鼠臂丛神经阻滞模型,在神经刺激器引导下成功定位臂丛神经,注入局部麻醉药后出现上肢完全的运动和感觉阻滞。在狗臂丛神经阻滞模型,发现利多卡因中加入肾上腺素(20 mg/mL 的利多卡因与 0.01 mg/mL 的肾上腺素用无菌生理盐水以 1:1 的体积比稀释,利多卡因总量按 6 mg/kg 给药),可以降低其吸收速率并延长吸收

时间^[37]。在镇静的兔,Mencalha 等^[38]进行了超声引导下的腋路臂丛神经阻滞,证实了熟悉了臂丛神经的解剖结构后,利用超声可以提高臂丛神经阻滞的安全性和有效性。研究者利用大鼠、狗和山羊等动物成功建立了臂丛神经阻滞模型,建模时麻醉的方法差别不大。

2.5 大鼠尾神经阻滞

Li 等^[39]建立了大鼠尾神经阻滞模型,该模型有易于操作、可靠和可逆的特点,可用于评估新型局部麻醉药的有效性、安全性和药物代谢动力学特性。

表 2 神经阻滞动物模型
Table 2 Animal models of nerve block

麻醉方法 Anesthesia methods	动物模型 Animal models	穿刺部位 Puncture sites	麻醉药物 Anesthetic drugs	作用机制 Mechanisms
股神经阻滞 Femoral nerve block	狗股神经阻滞模型 ^[23]	髂前外侧入路	利多卡因(2%利多卡因 0.1 mL/kg)	麻醉药物作用于股神经而产生下肢的麻醉作用
	狗股神经阻滞模型 ^[24]	腹股沟区	布比卡因(0.5%布比卡因 0.2 mL/kg 或 0.4 mL/kg)	麻醉药物作用于股神经而产生下肢的麻醉与镇痛
	猫股神经阻滞模型 ^[25]	L6 和 L7 锥体旁	—	麻醉药物作用于股神经而产生下肢的麻醉作用
坐骨神经阻滞 Sciatic nerve block	大鼠坐骨神经阻滞模型 ^[26]	左侧坐骨神经	布比卡因 vs 布比卡因、右美托咪定(0.5%布比卡因,0.005%右美托咪定,总量 0.2 mL)	麻醉药物作用于坐骨神经而产生左下肢的麻醉作用
	大鼠坐骨神经阻滞模型 ^[27]	大转子和坐骨结节连线的中点	QX-OH(浓度 2 mg/mL,总量 0.2 mL)	麻醉药物作用于坐骨神经而产生下肢的麻醉与镇痛
	大鼠坐骨神经阻滞模型 ^[28]	两侧坐骨神经	布比卡因 vs 布比卡因、右美托咪定(0.5%布比卡因,0.005%右美托咪定,总量 0.2 mL)	麻醉药物作用于坐骨神经而产生双下肢的麻醉作用
	大鼠坐骨神经阻滞模型 ^[29]	左侧坐骨神经	布比卡因-聚合物(浓度 0.5%,总量 1 mL)	麻醉药物作用于坐骨神经而产生左下肢的麻醉作用
	猪坐骨神经阻滞模型 ^[30]	臀肌和股二头肌之间	布比卡因脂质体(1.3%,总量 4 mL)	麻醉药物作用于坐骨神经而产生下肢的麻醉与镇痛
	狗坐骨神经阻滞模型 ^[31]	臀肌下方	利多卡因(2%利多卡因 4 mL,1 min 内注药)	麻醉药物作用于坐骨神经而产生下肢的麻醉与镇痛
	山羊坐骨-股神经阻滞模型 ^[32]	两侧股神经和坐骨神经	—	—
股神经和坐骨神经联合阻滞 Combined femoral and sciatic nerve block	山羊坐骨-股神经联合阻滞模型 ^[33]	大转子和坐骨结节之间	布比卡因(0.25%,0.5%,0.75%布比卡因,0.2 mL/kg)	麻醉药物作用于股、坐骨神经而产生下肢的麻醉作用
	山羊坐骨-股神经联合阻滞模型 ^[34]	神经刺激器定位坐骨、骨神经	布比卡因(0.75%布比卡因,1 mg/kg)	麻醉药物作用于股、坐骨神经而产生下肢的麻醉与镇痛
	猫坐骨、股神经阻滞模型 ^[35]	神经刺激器定位坐骨、骨神经	布比卡因(0.5%布比卡因,0.1 mL/kg)	麻醉药物作用于股、坐骨神经而产生下肢的麻醉与镇痛
	狗坐骨、股神经阻滞模型 ^[43]	超声定位坐骨、骨神经	—	—
臂丛神经阻滞 Brachial plexus block	大鼠臂丛神经阻滞模型 ^[36]	神经刺激器定位臂丛神经	布比卡因 vs 利多卡因(0.5%布比卡因,2%利多卡因,总量 0.2 mL)	麻醉药物作用于 C5~T1 神经而产生上肢的感觉和运动阻滞
	兔臂丛神经阻滞模型 ^[38]	超声定位臂丛神经	利多卡因(2%利多卡因,1 mL/kg 给药)	麻醉药物作用于 C5~T1 神经而产生上肢的阻滞作用
	狗臂丛神经阻滞模型 ^[37]	左侧臂丛神经	利多卡因 vs 利多卡因、肾上腺素(2%利多卡因,2 mg/kg,0.001%肾上腺素)	麻醉药物作用于左侧 C5~T1 神经而产生上肢的阻滞作用
	狗臂丛神经阻滞模型 ^[40]	右侧臂丛神经	布比卡因(0.25%布比卡因,0.4 mL/kg)	麻醉药物作用于右侧 C5~T1 神经而产生上肢的感觉和运动阻滞
尾神经阻滞 Caudal nerve block	大鼠尾神经阻滞模型 ^[39]	5~8 尾椎	布比卡因 vs 利多卡因(0.5%布比卡因,1%利多卡因,总量 100 μL)	麻醉药物作用于大鼠尾神经而产生阻滞作用

2.6 不同引导方法的比较

神经刺激器和超声是比较常见的两种神经阻滞引导技术,为了比较两种技术的有效性,Akasaka 等^[40]建立了狗臂丛神经阻滞模型,结果提示超声引导技术操作时间更短,阻滞持续时间更长,并且超声引导技术可以在有意识的或轻度镇静的狗中进行。有研究报道,与盲法相比,超声引导的神经阻滞技术更能提高阻滞的成功率^[41-43]。

股神经和坐骨神经联合阻滞模型和臂丛神经阻滞模型较为常见,分别可以为下肢手术和上肢手术提供良好的术中及术后镇痛,是比较理想的动物模型。详见表 2。

3 总结

研究者目前可选择的动物有大鼠、兔、猫、羊、猪、牛等,建立不同的区域麻醉模型,以研发新型的局部麻醉药,探索新的区域麻醉方法,研究急性与慢性疼痛的发生与发展机制,以及区域麻醉镇痛机制,避免了在人体进行实验所带来的风险。此外,探索动物的区域麻醉方法也是改善动物的手术麻醉与术后镇痛的需要。利用新的可视化辅助技术(神经刺激器、超声等)可以大大提高区域麻醉动物模型建立的成功率与稳定性。针对不同的区域麻醉研究选择不同的动物模型,同时采用可视化技术,不失为成功建立稳定有效的区域麻醉动物模型的好策略。

4 展望

一般来说,动物所处的进化阶段愈高,其功能、解剖结构、反应也愈接近人类,区域麻醉模型的建立也更具有可靠性。然而成本考虑以及不同动物解剖结构特点造成的穿刺困难可能会限制模型的选择。并且因为种族的差异,在动物身上的实验结果能否直接运用在人体身上,也存在一定争议。尽管如此,区域麻醉动物模型的建立仍然是区域麻醉研究的前提,应该不断深入研究。未来还应该进一步增加可视化技术运用于区域麻醉动物模型中,以提高成功率、准确性和安全性。

参考文献:

[1] Mandabach MG. The early history of spinal anesthesia [J]. Int Congr Ser, 2002, 1242: 163-168.
[2] Freire CD, Torres ML, Fantoni DT, et al. Bupivacaine 0.25% and methylene blue spread with epidural anesthesia in dog [J].

Vet Anaesth Analg, 2010, 37(1): 63-69.
[3] Chai YF, Yang J, Liu J, et al. Epidural anaesthetic effect of the 8% emulsified isoflurane: a study in rabbits [J]. Br J Anaesth, 2008, 100(1): 109-115.
[4] Garcia-Pereira FL, Sanders R, Shih AC, et al. Evaluation of electrical nerve stimulation for epidural catheter positioning in the dog [J]. Vet Anaesth Analg, 2013, 40(5): 546-550.
[5] Otero PE, Portela DA, Brinkyer JA, et al. Use of electrical stimulation to monitor lumbosacral epidural and intrathecal needle placement in rabbits [J]. Am J Vet Res, 2012, 73(8): 1137-1141.
[6] Otero PE, Zaccagnini AS, Fuensalida SE, et al. Use of electrical nerve stimulation to monitor lumbosacral epidural needle placement in cats [J]. Vet Anaesth Analg, 2014, 41(3): 325-329.
[7] Dos Santos Silva P, Fantinato-Neto P, Silva ANE, et al. Thoracolumbar epidural anaesthesia with 0.5% bupivacaine with or without methadone in goats [J]. Ir Vet J, 2017, 70: 15.
[8] Adami C, Veres-Nyékí K, Spadavecchia C, et al. Evaluation of peri-operative epidural analgesia with ropivacaine, ropivacaine and sufentanil, and ropivacaine, sufentanil and epinephrine in isoflurane anesthetized dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomy [J]. Vet J, 2012, 194(2): 229-234.
[9] Lardone E, Peirone B, Adami C. Combination of magnesium sulphate and ropivacaine epidural analgesia for hip arthroplasty in dogs [J]. Vet Anaesth Analg, 2017, 44(5): 1227-1235.
[10] Gamble JJ, Ambros B, Séguin P, et al. Stimulating thoracic epidural placement via a lumbar approach causes significant spinal cord damage in a porcine model [J]. Can J Anaesth, 2014, 61(4): 306-311.
[11] Dias RSG, Soares JHN, Castro DDSE, et al. Cardiovascular and respiratory effects of lumbosacral epidural bupivacaine in isoflurane-anesthetized dogs: The effects of two volumes of 0.25% solution [J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195867.
[12] Steagall PVM, Simon BT, Teixeira Neto FJ, et al. An update on drugs used for lumbosacral epidural anesthesia and analgesia in dogs [J]. Front Vet Sci, 2017, 4: 68.
[13] Edmondson MA. Local, regional, and spinal anesthesia in ruminants [J]. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 2016, 32(3): 535-552.
[14] Edmondson MA. Local and regional anesthesia in cattle [J]. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 2008, 24(2): 211-226.
[15] Novello L, Carobbi B, Bacon NJ, et al. Hypobaric intrathecal anaesthesia for partial hemipelvectomy in a dog [J]. Vet Comp Orthop Traumatol, 2008, 21(1): 89-93.
[16] Hung CH, Chu CC, Chen YC, et al. Isoflurane for spinal anesthesia in the rat [J]. Neurosci Lett, 2011, 501(3): 138-142.
[17] Zhou C, Wu W, Liu J, et al. Inhibition of voltage-gated sodium channels by emulsified isoflurane may contribute to its subarachnoid anesthetic effect in beagle dogs [J]. Reg Anesth Pain Med, 2011, 36(6): 553-559.

- [18] Chen YW, Chiu CC, Liu KS, et al. Memantine elicits spinal blockades of motor function, proprioception, and nociception in rats [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(6): 567–574.
- [19] Novello L, Corletto F. Combined spinal-epidural anesthesia in a dog [J]. *Vet Surg*, 2006, 35(2): 191–197.
- [20] Bernards CM, Kopacz DJ, Michel MZ. Effect of needle puncture on morphine and lidocaine flux through the spinal meninges of the monkey in vitro. Implications for combined spinal-epidural anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 1994, 80(4): 853–858.
- [21] Sarotti D, Rabozzi R, Franci P. Comparison of epidural versus intrathecal anaesthesia in dogs undergoing pelvic limb orthopaedic surgery [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2015, 42(4): 405–413.
- [22] Kirihaara Y, Saito Y, Sakura S, et al. Comparative neurotoxicity of intrathecal and epidural lidocaine in rats [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(4): 961–968.
- [23] Portela DA, Otero PE, Briganti A, et al. Femoral nerve block; a novel psoas compartment lateral pre-iliac approach in dogs [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2013, 40(2): 194–204.
- [24] Shimada S, Shimizu M, Kishimoto M. Ultrasound-guided femoral nerve block using a ventral suprainguinal approach in healthy dogs [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2017, 44(5): 1208–1215.
- [25] Haro P, Laredo F, Gil F, et al. Ultrasound-guided dorsal approach for femoral nerve blockade in cats: an imaging study [J]. *J Feline Med Surg*, 2013, 15(2): 91–98.
- [26] Memari E, Hosseini MA, Mirkheshti A, et al. Comparison of histopathological effects of perineural administration of bupivacaine and bupivacaine-dexmedetomidine in rat sciatic nerve [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2016, 68(10): 559–564.
- [27] Zhang Y, Gong D, Zheng Q, et al. LC-MS/MS method for preclinical pharmacokinetic study of QX-OH, a novel long-acting local anesthetic, in sciatic nerve blockade in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 146: 161–167.
- [28] Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, et al. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(3): 502–511.
- [29] Ickowicz DE, Golovanevski L, Domb AJ, et al. Extended duration local anesthetic agent in a rat paw model [J]. *Int J Pharm*, 2014, 468(1–2): 152–157.
- [30] Damjanovska M, Cvetko E, Hadzic A, et al. Neurotoxicity of perineural vs intraneural-extrafascicular injection of liposomal bupivacaine in the porcine model of sciatic nerve block [J]. *Anaesthesia*, 2015, 70(12): 1418–1426.
- [31] Kapur E, Vuckovic I, Dilberovic F, et al. Neurologic and histologic outcome after intraneural injections of lidocaine in canine sciatic nerves [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(1): 101–107.
- [32] Waag S, Stoffel MH, Spadavecchia C, et al. Ultrasound-guided block of sciatic and femoral nerves: an anatomical study [J]. *Lab Anim*, 2014, 48(2): 97–104.
- [33] Adami C, Bergadano A, Bruckmaier RM, et al. Sciatic-femoral nerve block with bupivacaine in goats undergoing elective stifle arthroscopy [J]. *Vet J*, 2011, 188(1): 53–57.
- [34] Wagner AE, Mama KR, Ruehlman DL, et al. Evaluation of effects of sciatic and femoral nerve blocks in sheep undergoing stifle surgery [J]. *Lab Anim (NY)*, 2011, 40(4): 114–118.
- [35] Evangelista MC, de Lassalle J, Chevrier C, et al. Distribution of bupivacaine hydrochloride after sciatic and femoral nerve blocks in cats: A magnetic resonance imaging study [J]. *Res Vet Sci*, 2017, 115: 61–65.
- [36] Zhang Y, Cui B, Gong C, et al. A rat model of nerve stimulator-guided brachial plexus blockade [J]. *Lab Anim*, 2019, 53(2): 160–168.
- [37] Choquette A, Troncy E, Guillot M, et al. Pharmacokinetics of lidocaine hydrochloride administered with or without adrenaline for the paravertebral brachial plexus block in dogs [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169745.
- [38] Mencalha R, Sousa CA, Costa O, et al. Ultrasound and gross anatomy of the brachial plexus and major nerves of the forelimb. An anesthetic approach using the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) as an experimental model [J]. *Acta Cir Bras*, 2016, 31(4): 218–226.
- [39] Li Z, Chai Y, Gong C, et al. Evaluation of the antinociceptive effects of lidocaine and bupivacaine on the tail nerves of healthy rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013, 113(1): 31–36.
- [40] Akasaka M, Shimizu M. Comparison of ultrasound and electrostimulation-guided nerve blocks of brachial plexus in dogs [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2017, 44(3): 625–635.
- [41] Hagag U, Tawfik MC. Blind versus ultrasound-guided maxillary nerve block in donkeys [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2018, 45(1): 103–110.
- [42] Re M, Blanco-Murcia J, Villaescusa A, et al. Comparison of paravertebral blockade techniques with and without ultrasound guidance in calves [J]. *Am J Vet Res*, 2016, 77(11): 1187–1193.
- [43] Echeverry DF, Gil F, Laredo F, et al. Ultrasound-guided block of the sciatic and femoral nerves in dogs: a descriptive study [J]. *Vet J*, 2010, 186(2): 210–215.