



引入地西洋对速眠新复合氯胺酮麻醉效果的改进观察

曹春艳,康宁,严笠,胡正云,申志惠,肖苒

(中国医学科学院北京协和医学院整形外科医院,北京 100144)

【摘要】 目的 改进速眠新单纯与复合麻醉方法的不足,观察引入地西洋对速眠新复合盐酸氯胺酮麻醉效果的影响。**方法** 成年实验家兔80只,雌雄各半,随机分为A、B、C三组,A组肌肉注射速眠新(0.3 mL/kg),B组肌肉注射速眠新复合盐酸氯胺酮混合液(0.3 mL/kg),C组肌肉注射速眠新复合盐酸氯胺酮混合液(0.3 mL/kg),并静注地西洋注射液(1.5 mL/kg),对比三组的麻醉效果、麻醉显效时间、初次麻醉维持时间、总麻醉药用量及总手术时间。**结果** C组麻醉显效时间明显短于A、B组($P < 0.01$);初次麻醉维持时间C组长于A、B组($P < 0.01$);总麻醉药用量C组明显少于A、B组($P < 0.01$);C组总的手术时间少于A、B两组($P < 0.01$);C组的麻醉效果优于A、B组($P < 0.01$)。**结论** 采用速眠新、盐酸氯胺酮联合地西洋复合麻醉明显提高了麻醉效果,是适于家兔敏感手术部位及手术时间较长的动物实验的理想麻醉方法。

【关键词】 麻醉;速眠新;氯胺酮;地西洋;兔

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 01-0071-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.001.013

Experimental observation of aesthetic effects of introducing diazepam into combined anesthesia of Sumianxin and Ketamine hydrochloride

CAO Chun-yan, KANG Ning, YAN Li, HU Zheng-yun, SHEN Zhi-hui, XIAO Ran

(Research Center of Plastic Surgery Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100144, PR China)

【Abstract】 Objective To observe the effectiveness of introducing Diazepam into combined anesthesia of Sumianxin and ketamine hydrochloride. **Method** A total of 80 rabbits of both genders for operation were randomly divided into A, B and C groups. The A group was injected with Sumianxin intramuscularly (0.3 mL/kg by weight). The B group was injected with Sumianxin and ketamine hydrochloride intramuscularly (0.3 mL/kg by weight). The C group was injected with Diazepam intravenously (1.5 mL/kg by weight) combined with Sumianxin and ketamine hydrochloride injected intramuscularly (0.3 mL/kg by weight). The aesthetic effects, induction time, anesthesia maintaining time, total anaesthetic dose and operation time were observed, recorded and compared. **Result** The induction time of the C group was significantly shorter than A and B groups ($P < 0.01$). The initial anesthesia maintaining time of the C group was the longest among the three ($P < 0.01$) with least total anaesthetic dose ($P < 0.01$). The operation time of the C group was the least with best aesthetic effects ($P < 0.01$). **Conclusion** Introducing Diazepam into combined anesthesia of Sumianxin and ketamine hydrochloride can improve the aesthetic effects. Therefore, this is an optional aesthetic method for time-consuming animal operation or sensitive surgical sites of rabbits.

【Key words】 Anesthesia; Sumianxin; Ketamine hydrochloride; Diazepam; Rabbit

[作者简介] 曹春艳(1965-),女,主管技师,研究方向:医学动物实验教学与实验动物麻醉。

[通讯作者] 肖苒(1970-),女,研究员,研究方向:基础医学研究。Email: rxiao163@163.com。

复合麻醉是由两种或两种以上的麻醉药物或麻醉方法同时或先后应用,以达到完善的术中及术后镇痛效果。因为它的全麻药用量少及副作用小等特点,已逐渐成为动物医学领域的主要流行趋势^[1]。麻醉药及麻醉方法的选择,不仅考虑手术部位,还应考虑手术时间长短^[2]。过去所采用的速眠新以及目前最常用的速眠新复合氯胺酮的麻醉方法,存在麻醉不全、麻醉维持时间短及麻醉深度不够等缺点,不能满足一些敏感部位和对镇痛要求比较高的手术时间长的动物外科手术。针对这种情况,在实验兔静脉皮瓣凝血实验模型手术过程中,我们根据此实验特点,并结合以往的麻醉经验,采用了在速眠新与氯胺酮麻醉的基础上,静注一定剂量的地西洋注射液这种复合麻醉的方法,经过一年多的试验摸索,取得了很好的麻醉效果,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 药物及配制

地西洋注射液(天津金耀药业有限公司),批号:1301311;速眠新注射液(吉林省康达动物药业有限公司),批号:兽药字(2009)070111777;氯胺酮注射液(福建古田药业有限公司),批号:120821;速眠新和氯胺酮混合液,1:1 等体积配制。

1.2 实验动物的选择

健康普通级实验家兔(北京隆安实验动物养殖中心)【SCXK(京)2009-0005】80 只,雌雄不限,4~5 月龄,体重 2.5~3.5 kg。动物实验在整形外科医院研究中心动物室完成【SYXK(京)2010-0008】。

1.3 麻醉方法及用量

实验家兔 80 只,单笼饲养。观察一周后,健康状况无异常,随机分成 A、B、C 三组,各组月龄及体重差异无统计学意义。每组家兔实验前称体重。A 组:实验兔 20 只。首次给予速眠新 0.3 mL/kg 体重肌注麻醉。当家兔呼吸变浅,脉搏加快时追加首次剂量的一半,手术后续的麻药追加也按此剂量。B 组:实验兔 20 只。按 0.3 mL/kg 体重的剂量肌注盐酸氯胺酮与速眠新混合液,速眠新和氯胺酮等体积混合(1:1)。动物观察及麻药追加剂量同 A 组。C 组:实验兔 40 只。先以 0.3 mL/kg 体重的剂量肌注盐酸氯胺酮与速眠新混合液,配伍及剂量同 B 组。当兔对外界刺激反应迟钝时,以 22 号静脉留置针沿兔耳缘静脉穿刺,缓慢推注地西洋注射液 1.5 mL/

kg 体重,速度为 2~3 mL/min。静脉推注时观察动物睫毛、呼吸、肌肉松弛情况。手术进行时,注意观察动物的麻醉状态,当动物的有效麻醉变浅,只需追加首次盐酸氯胺酮与速眠新混合液的 1/2 剂量,直至手术完成。

1.4 观察指标

1.4.1 麻醉诱导时间:自给药至实验家兔出现麻醉状态的时间,此时肌张力下降,呼吸平稳,痛觉逐渐消失等。

1.4.2 首次麻醉维持时间:动物进入麻醉后到第一次有痛觉反应,无法手术而追加麻醉药的时间。

1.4.3 麻醉药物的追加次数及速眠新用药总量:记录整个手术过程中 A、B、C 三组从始至终麻醉药物的追加次数及速眠新用药量的累积数量。

1.4.4 麻醉效果:

(1)以睫毛、角膜反射减弱,呼吸频率 30~60 次/min 且平稳,心率 120~150 次/min,肌张力松弛,手术切割、剥离、无反应为准。

(2)动物死亡率:术中或术后(排除手术原因)麻醉死亡例数及术后一月内动物死亡例数。

1.5 统计学方法

采用 SPSS17 统计软件进行分析。计量资料以 $x \pm S$ 表示,组间比较采用成组方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异,有统计学意义。

2 结果

2.1 麻醉时间

三种麻醉方法的麻醉诱导时间、首次麻醉维持时间、总的手术时间的数据见表 1。数据显示:其三种时间的时长差异具有统计学显著性($P < 0.01$)。C 组诱导时间短,与 A、B 两组比较有显著差异性($P < 0.01$);C 组首次麻醉维持时间的时长明显大于 A、B 两组,B 组大于 A 组,组间比较有显著差异性($P < 0.01$);总的手术时间 A、B、C 三组之间同样存在显著差异($P < 0.01$),C 组总的手术时间少于其他两组。

2.2 麻醉效果

C 组麻醉效果好,动物很快进入麻醉状态,手术进行顺利,因而总的手术时间要少于其他两组,而且术中麻药追加次数及麻醉药用量明显少于 A 组、B 组($P < 0.01$),术中及术后动物无死亡;而 A 组、B 组麻醉效果不理想,时常出现麻醉不全状况,肌松效果不好,麻醉深度不够,尤其 A 组术中追加麻醉

药次数多,速眠新的麻醉总用药量高,因而死亡率也最高。结果显示,A 组实验家兔共死亡 4 只,其中术中死亡一只,术后 1 d 死亡 1 只,术后 3 d 死亡 1

只,术后 6 d 死亡 1 只。B 组死亡率低于 A 组,术后三天动物死亡一只。结果见表 2:

表 1 三种麻醉方法的麻醉时间比较

Tab.1 Anesthetic stage analysis of each method

组别 Group	给药方式 Anesthesia approach	诱导时间 The induction period (min)	首次维持时间 The first anesthetic period (min)	总手术时间 Total operation time (min)
A 组	肌肉注射组 Muscle	16.50 ± 0.99*▲	26.85 ± 4.68*▲	248.90 ± 2.95*
B 组	肌肉注射组 Muscle	10.20 ± 0.61*	39.65 ± 0.88*	221.00 ± 1.61*
C 组	肌肉注射 + 静脉注射组 Muscle + Vein	4.20 ± 0.69	57.50 ± 0.82	180.75 ± 0.89

注: *与 C 组比较, $P < 0.01$; ▲与 B 组比较, $P < 0.01$ 。

Note: * Compared with the C group, $P < 0.01$; ▲ Compared with the B group, $P < 0.01$.

表 2 三种麻醉方法的麻醉效果比较

Tab.2 Comparison of anesthetic effects among groups

组别 Group	给药剂量 Doses (mL/kg)		术中每只动物 追加麻醉次数 (Times of superaddition)	速眠新麻醉 总剂量 Total dosage of Sumianxin	死亡 Dead	
	速眠新 + 氯胺酮 Sumianxin + Ketamine	地西洋 Diazepam			例数 n	百分率 Percent
A 组	0.30		5.70 ± 0.15*▲	3.43 ± 0.10*▲	4	20%*▲
B 组	0.15 + 0.15		4.60 ± 0.15*	1.44 ± 0.04*	1	5%
C 组	0.15 + 0.15	1.5	1.25 ± 0.07	0.99 ± 0.33	0	0

注: *与 C 组比较, $P < 0.01$; ▲与 B 组比较, $P < 0.01$ 。

Note: * Compared with the C group, $P < 0.01$; ▲ Compared with the B group, $P < 0.01$.

3 讨论

在静脉皮瓣凝血实验动物模型制作过程中,实验动物需要术后连续 3 d 手术部位与压力负压器相连,同时 3 d 后还要连续数日进行取材,因此动物的选择也是本实验成功的关键因素之一。虽然小型猪的皮瓣比较适合此类实验,但体型相对较大,操作不方便,仪器不好固定且价格较高。而实验家兔温顺,体型适中,容易操作,相对大动物来说价格便宜,试验成本低,很显然家兔成为符合此实验动物模型的首选实验动物。

在本实验中,由于手术部位皮下神经非常敏感,术区较大,整个手术时间较长,一般需要 3 h 左右。同时需要术后 3 ~ 7 d 每日连续取材并连续数日观察皮瓣存活情况。因此,不仅对麻醉的镇痛、镇静效果要求比较高,而且需要麻醉剂用药量少,这样才能尽量减少麻醉剂的不良反应,保证动物术后连续麻醉取材而不至于死亡。显而易见,麻醉质量直接影响着实验进程和实验结果。良好的麻醉效果不但是实验动物福利伦理的重要保证,也是整个外科手术成功的关键环节,其中最为重要的是采用何种麻醉剂和麻醉方法^[3]。

目前,大多数复合动物麻醉仍以速眠新或氯胺

酮为主,在一些动物外科手术及模型制备中需多次给药,且术后多见不良反应,给实验带来诸多不便^[4]。单独使用速眠新 II 时具有操作简单,麻醉效果确切,肌松效果良好等特点,但诱导期长,且有出现麻醉不全的情况,麻醉深度较浅,始终有个别动物镇痛不全^[5],由此导致动物术中体动次数较多,常常需反复追加麻药,不仅影响手术的实施,而且易造成动物体内麻药蓄积,从而出现对心血管和呼吸系统的抑制作用,引起血压下降,心动过缓,出现麻醉意外,造成实验动物死亡。在本实验中,速眠新组麻醉诱导期长,动物术中体动次数多,需反复追加麻醉剂,有产生快速耐受的可能,其结果不仅影响手术的连贯性,还影响手术的质量,导致总的手术时间延长,麻醉总用药量加大,相应也加大了毒副作用的风险,增加了动物的死亡率。如实验所示,该组有 4 只动物死亡,动物死亡率最高。而氯胺酮为“分离麻醉剂”,对交感神经和循环系统有兴奋作用,单独使用时,唾液、气管和支气管分泌物增多,肌肉松弛较差,对心肌有直接抑制作用,大剂量应用时可出现呼吸抑制和呼吸暂停,因而极少单独使用,多用于基础麻醉或其他药物复合物^[6]。目前,氯胺酮与速眠新复合麻醉已被广泛应用于动物实验中。两种药物复合麻醉优于单纯药物麻醉,具

有更好的镇静、镇痛和肌肉松弛作用,但要注意第一次的给药剂量,否则麻醉效果欠佳,重复给药造成交感神经兴奋,大剂量对心肌有抑制作用^[7]。在 B 组实验中,我们发现两种药物复合麻醉效果确实,麻醉药用量减少,麻醉起效时间好于 A 组,麻醉维持时间较单纯速眠新组长。但由于动物的个体差异,麻醉药剂量不好控制,存在麻醉不全、麻醉深度不理想、镇痛作用弱、麻醉维持时间短的情况,一般麻醉维持时间在 35 ~ 45 min 之间,动物术中苏醒次数较多,根据手术需要,需反复追加麻药,这样不仅影响了手术的进程,也易导致麻药累积用量加大。虽然此种复合麻醉方法的麻醉药的用量少于单纯药物麻醉,但随着麻醉药的反复追加,麻醉药用量加大的同时麻醉风险也随之加大。据实验观察,有部分动物术后精神状态不佳,食欲不振,其中有一只动物术后 3 d 死亡,可能与麻药蓄积及毒副作用有关。由此可见,速眠新与氯胺酮复合麻醉作为实验家兔手术部位敏感和手术时间长的麻醉药物显然不妥,此种麻醉方法仅能满足家兔一般的外科手术要求。

地西洋是长效苯二氮卓类药,是一种通过抑制中枢神经系统而达到缓解过度兴奋和引起近似生理性睡眠的脂溶性很高的药物,静脉注射后作用迅速。小剂量时主要起镇静作用,随着剂量加大,依次出现催眠、抗惊厥和麻醉作用。此外它具有安全、高效、作用持久等特点,同时具有强化麻醉剂和麻醉性镇静剂的效果^[8-9]。据杨霁^[10]等研究证实,地西洋与速眠新 II 复合麻醉,不仅加强了速眠新 II 的镇痛、镇静作用,而且肌松效果明显,同时对动物的呼吸、循环系统影响小。其作用机理可能与 γ 氨基丁酸(GABA)能神经传递的突触功能有关。它可以通过抑制 γ 氨基丁酸(GABA)能神经传递的突触功能进一步使速眠新中 α_2 受体激动剂的镇痛作用得到加强。而地西洋与氯胺酮复合麻醉,两种药物配伍达到优势互补的麻醉效果,动物苏醒快,死亡率低。对心率与血压的影响轻微,同时也减少了氯胺酮的用药量,减轻氯胺酮的不良反应^[11]。基于地西洋与氯胺酮及速眠新的协同作用,同时根据复合麻醉所遵循的两条原则,即根据麻醉药物的相互作用原理,合理选择麻醉药物,以及根据实验动物的生理特点和麻醉药物易于吸收的方式,合理选择麻醉途径^[12]。于是我们根据地西洋是一种脂溶性很高的药物,静脉注射后作用迅速的特点,在本实验

中,我们采取在肌注速眠新和氯胺酮混合液后,待动物反应迟钝时,静注一定剂量地西洋注射液的麻醉方法。大样本研究结果表明,此种复合麻醉方法在麻醉起效时间、首次麻醉维持时间、追加麻醉剂的次数、麻醉剂的总用药量、动物的死亡率及完成手术时间上与 A、B 两组有显著差异性($P < 0.01$)。麻醉起效时间明显缩短,大大加快了手术前的准备工作;首次麻醉维持时间延长,追加麻醉剂次数明显减少,麻醉深度适宜,动物自主呼吸平稳,说明了地西洋明显地延长了氯胺酮和速眠新的复合麻醉时间,弥补了 A、B 两组麻醉维持时间短、追加麻醉药次数多的缺点,因而对于手术的实施非常有利,手术进行顺畅,总的手术时间明显少于其他两组,从而减少了对动物的刺激,符合动物福利伦理的原则。另外,本实验结果显示,C 组麻醉剂总的用药量及动物的死亡率明显少于 A 组、B 组,说明其麻醉的有效性、安全性高。因此,进一步保证了手术质量及动物术后的迅速恢复。实践证明:由于引入一定剂量地西洋注射液,明显加强了速眠新和氯胺酮的镇静、镇痛和肌肉松弛的作用,而且最为重要的是在手术实施的过程中,术中只需追加麻药 1 ~ 2 次,麻药的追加次数明显减少。因此,麻醉剂的用量也相应减少,使得无论速眠新的剂量还是氯胺酮的剂量都大大降低,避免了术中反复追加麻药而带来麻醉累计药量加大;避免了麻药在动物体内蓄积而导致对呼吸、心血管的抑制作用,从而降低了动物的死亡率,达到安全、有效的麻醉效果。此外这种复合麻醉方法对动物刺激小,降低了动物的恐惧感,并且后续的麻药追加不用再次静脉追加,只需肌注速眠新和盐酸氯胺酮混合液首次剂量的一半,实验操作变得简单易行。因此,本实验所采取的麻醉方法,不仅符合动物福利伦理要求,同时也保证了手术对麻醉质量的要求。

综上所述,由于手术时间长,手术部位敏感,且对麻醉的镇痛、镇静要求较高,A、B 两组麻醉方法不能满足此实验要求。而在速眠新和氯胺酮的麻醉基础上,引入地西洋注射液复合麻醉,改进了原有麻醉方法的不足,降低了麻醉风险,延长了麻醉维持时间,麻醉效果确实,整个手术过程中产生的镇痛、镇静、肌松效果都较完全且均衡,麻醉深度适宜,动物始终保持稳定状态,避免了因麻醉过深而造成动物死亡,因麻醉过浅而导致手术无法正常进行的后果。由此可以推断,地西洋可以增强氯胺酮

与速眠新的镇痛、镇静作用,且效果明显,毒副作用少,术后恢复迅速,故三种药复合麻醉是安全可靠、简单易行、适用范围大、毒副作用小的较为理想的麻醉方法。

参考文献:

- [1] 张俊红. 动物麻醉研究进展[J]. 山西农业科学, 2007, 35(2): 85 - 88.
- [2] 赵厚德, 陶均, 郝智慧, 等. 麻醉对动物实验的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(6): 386 - 387.
- [3] 覃筱燕, 杨林, 张淑萍, 等. 常用麻醉药物麻醉效果的比较[J]. 中央民族大学学报(自然科学版), 2005, 14(3): 264 - 268.
- [4] 陈克研, 刁玉刚, 周锦, 等. 三种麻醉方法在巴马小型猪失血性休克实验中的麻醉效果比较[J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(10): 53 - 57.
- [5] 杨同涛, 胡魁, 张昊, 等. 三组麻醉药物对小型猪麻醉效果的比较[J]. 中国兽医杂志, 2013, 49(3): 58 - 60.
- [6] 罗怀青, 李若苗, 李国良, 等. 动物血压实验麻醉剂的选用与比较[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(23): 4645 - 4648.
- [7] 马诺山, 许勇, 张士涛. 盐酸氯胺酮和速眠新全身麻醉的实验观察[J]. 中国现代实用医学杂志, 2004, 3(1): 8.
- [8] 杨宝峰, 苏定冯. 药理学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 130.
- [9] Geller E, Schiff B, Halpern P, *et al.* A benzodiazepine receptor antagonist improves emergence of mice from halothane anaesthesia. *Neuropharmacology*, 1989, 28(3): 271 - 274.
- [10] 杨霁, 宋锦磷, 高翔, 等. 速眠新 II 联用安定在 Beagle 犬牙周手术中麻醉效果安全性的初步观察[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(9): 1218 - 1220.
- [11] 黄峰, 张志坚, 丁自海. 氯胺酮与安定合用对小型猪麻醉效果的实验研究[J]. 保健医学研究与实践, 2012, 9(2): 4 - 6.
- [12] 杨培梁, 王元占, 朱玉峰, 等. 全身复合麻醉在动物实验中的应用研究[J]. 中国比较医学杂志, 2005, 15(4): 198 - 199.

[修回日期] 2014-12-01