

· 基础研究 ·

重复使用戊巴比妥对比格犬麻醉剂量的影响^{*}

吴海雄¹, 郁 豆², 毛小泉^{2△}

(1. 海南省农垦三亚医院口腔科 572000; 2. 中南大学湘雅医学院附属海口医院口腔中心, 海南海口 570208)

摘要:目的 探讨重复使用戊巴比妥对比格犬麻醉剂量的影响。方法 观察戊巴比妥反复多次对同一只比格犬使用后的剂量关系。结果 戊巴比妥的使用剂量为:第 1 次(0.925 9±0.030 2)mL/kg、第 2 次(0.922 7±0.056 4)mL/kg、第 3 次(0.968 0±0.038 9)mL/kg),随着使用次数的增加,用药剂量逐渐增加($P<0.05$),第 4 次[(1.306 3±0.185 5)mL/kg]用药剂量比前 3 次明显增加($P<0.05$)。结论 戊巴比妥重复使用后,随着使用次数增加,实际总用量将增加。

关键词:戊巴比妥;麻醉;影响

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.14.021

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)14-1400-02

Influence of repeatedly using pentobarbital on narcotic doses in Beagle dog^{*}

Wu Haixiong¹, Yu Dou², Mao Xiaoquan^{2△}

(1. Department of Stomatology, Sanya Hospital of Hainan Agricultural Reclamation, Sanya, Hainan 572000, China; 2. Stomatology Center, Affiliated Haikou Hospital, Xiangya Medical School, Central South University, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of repeatedly using pentobarbital on narcotic doses in Beagle dog. **Methods** To observe the dosage relation after repeatedly using pentobarbital at many times in the same Beagle dog. **Results** The dosage of pentobarbital was (0.925 9±0.030 2)mL/kg at the first time, (0.922 7±0.056 4)mL/kg at the second time and (0.968 0±0.038 9)mL/kg at the third time. With the increase of use times, the dosage was gradually increased. The dosage of (1.306 3±0.185 5)mL/kg at the fourth time was significantly increased than the former three times ($P<0.05$). **Conclusion** After repeat use of pentobarbital, the practical total doses will be increased with the increase of use times.

Key words: pentobarbital; anesthesia; effect

戊巴比妥为巴比妥类药物的衍生物,对中枢神经系统有广泛抑制作用,随剂量不同而产生镇静、催眠和抗惊厥效应,一定剂量时则产生麻醉作用^[1],是目前国内较常用的、效果和安全性也是有所保证的麻醉药。现将本研究探讨戊巴比妥反复多次对同一只实验动物使用后的剂量关系报道如下。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 选择 36 月龄健康雄性比格犬 5 只(沈阳康平实验动物研究所提供,合格证号:SCXK(辽)2009-0005),体质量 13~15 kg。

1.2 实验药物 戊巴比妥由中国医药集团上海化学试剂有限公司生产,批号:69020100。使用前用生理盐水配制成 3% 溶液,用过滤法对溶液进行除菌。滤器及所用玻璃容器均经高压蒸汽灭菌,滤器所装滤膜为双层,其孔径依次是 0.45 μm 和 0.22 μm,过滤时在超净工作台中进行。

1.3 麻醉方法 比格犬术前均禁食 12 h,禁水 4 h。麻醉前皮下注射阿托品 0.05 mg/kg,精确称量动物体质量后,以 30 mg/kg 的剂量静脉注射 3% 戊巴比妥进行全身麻醉。

1.4 麻醉判断 (1)睑膜反射消失;(2)头部及四肢下垂。

1.5 麻醉效果 每只动物麻醉药总量按体质量 1 mL/kg 进行估算,首次给药以不超过总量为原则。若在手术过程中动物出现挣扎,追加麻醉药,直到睑膜反射消失。前 3 次麻醉给药量在没有超过总量的前提下,均顺利完成手术,第 4 次超出麻醉药总量。

1.6 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用一般线性模型(General Linear

Model)的 Repeated Measures 过程实现重复测量资料的方差分析,并用 Multivariate 过程实现组间的两两比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

戊巴比妥的使用剂量第 1 次(0.925 9±0.030 2)mL/kg、第 2 次(0.922 7±0.056 4)mL/kg、第 3 次(0.968 0±0.038 9)mL/kg,随着使用次数的增加,用药剂量逐渐增加($P<0.05$),第 4 次[(1.306 3±0.185 5)mL/kg]用药剂量比前 3 次明显增加($P<0.05$)。

3 讨 论

随着科研的快速发展,动物资源(尤其是非人灵长类动物)变得越来越缺乏,重复使用动物是目前迫切需要解决的问题,每只动物至少要利用 2 次或更多次^[2]。多次利用动物有利于适应实验过程,减少动物因兴奋或紧张导致实验的差异^[3-4]。

在重复使用动物的过程中,实验动物的麻醉是动物实验相当关键的环节,对于麻醉方法、麻醉剂量^[5]及麻醉效果维持时间的把握将影响整个实验进程。戊巴比妥作为麻醉药在实验动物的麻醉中应用较为广泛,但用量稍大可引起动物死亡^[6-7]。如何做到安全有效,防止动物死亡等严重问题,是实行动物实验关键步骤^[8-10]。从本文结果可知,随着戊巴比妥使用次数的增加,药量逐渐增加,尤其第 4 次使用时,药量的增加更加明显,与前 3 次相比差异有统计学意义($P<0.05$)。原因可能是:(1)巴比妥类药物可以使血管收缩,脑血流量减少,影响脑代谢,药物进入脑实质细胞外液量减少^[11]。(2)戊巴比妥是一种阻滞 Na^+ 、 Ca^{2+} 通道的中效镇静催眠药, Na^+ 、 Ca^{2+} 通道被

阻滞^[12],心脏和神经兴奋性降低,可抑制交感神经而使副交感神经作用相对增强,麻醉观察时认为麻醉药物没有达到应有的剂量而增加药量。(3)受体阻滞神经细胞膜上药物转运体的改变,致使细胞内液中药物量不足,药物不能有效通过细胞内机制发挥作用^[13]。(4)戊巴比妥被多药耐药相关蛋白逆浓度泵出细胞,减少细胞内药物浓度,导致细胞内药物浓度降低,不能有效发挥麻醉作用。(5)从能量代谢来看,戊巴比妥麻醉动物后,Hb对O₂的亲合力降低,动物机体组织氧需要量超过了氧供应量,容易使机体出现缺氧状态,乳酸亦有不同程度的增加。细胞质及细胞器pH值的改变,使药物到达作用部位的靶位点时浓度减少^[14-16]。基于以上几种原因,使细胞内外药物浓度降低,尤其是蛋白结构的改变以及体内对麻醉药物逐步耐受,使重复戊巴比妥药物量逐渐增加。

综上所述,戊巴比妥多次麻醉实验动物后,使动物对麻醉药产生一定的耐药性,因此,在动物实验过程中,除了采取有效、合理、方便的麻醉方法和药物外,还应适量增加麻醉药物量,以充分保障实验的顺利进行。

参考文献:

- [1] 汪静,丁隼,姜莹,等.两种麻醉剂对KM小鼠麻醉效果的比较[J].实验动物与比较医学,2009,29(2):132-134.
- [2] 何平,高翔,宋锦璘,等.低强度脉冲超声波对Beagle犬II度根分叉病变的辅助效应[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(7):1219-1223.
- [3] 白海红,林纓,李桦,等.比格犬血浆中盐酸羟考酮和罗通定GC-MS测定法及其在药代动力学研究中的应用[J].分析化学,2009,37(A2):310.
- [4] 潘东升,范玉明,李波.影响犬和非人灵长类动物临床病理学检测指标的因素[J].中国药事,2011,25(4):392-395.
- [5] 黄振兴,李宏霞.比格犬和食蟹猴的麻醉抢救[J].浙江畜牧兽医,2011,36(4):33-34.

- [6] 马利杰,张英泽,郑占乐.山羊单纯与复合全身麻醉效果的比较[J].中国比较医学杂志,2009,19(5):76-78.
- [7] 靳洪涛,李万芳,李慧,等.Beagle犬静脉注射S(+)-盐酸氯胺酮和盐酸氯胺酮急性毒性及毒代动力学比较研究[J].中国现代药物应用,2009,3(10):18-20.
- [8] 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.
- [9] 车爱萍,王洁,夏振娜,等.药物安全药理学研究新进展[J].中国新药杂志,2010,19(15):1309-1313.
- [10] 阳海鹰,王青秀,刘雁,等.双压力导管植入比格犬体内植入手术的实施及在安全药理学研究中的应用[J].军事医学,2011,35(6):464-468.
- [11] 周昆,屈彩芹.动物实验常用麻醉剂的比较与选择[J].实验动物科学,2008,25(2):41-47.
- [12] 王德军,林琳,陈民利,等.不同麻醉方法对大鼠血气电解质及能量代谢的影响[J].中国比较医学杂志,2009,19(8):51-54.
- [13] 潘东升,范玉明,李波.影响犬和非人灵长类动物临床病理学检测指标的因素[J].中国药事,2011,25(4):392-395.
- [14] 袁进,吴清洪,陈丽,等.西藏小型猪、小猎犬与人血液流变学指标的比较研究[J].南方医科大学学报,2009,29(7):1428-1430.
- [15] Choi SY, Hwang JS, Kim IH, et al. Basic data on the hematology, serum biochemistry, urology, and organ weights of Beagle dogs[J]. Lab Anim Res, 2011, 27(4): 283-291.
- [16] 肖衍宇,陈志鹏,刘雯,等.磷酸川芎嗪缓释制剂在比格犬体内的药动学和生物等效性研究[J].中国药理学杂志,2011,22(17):1344-1348.

(收稿日期:2012-01-12 修回日期:2012-03-06)

(上接第 1399 页)

- et al. Identification of pneumococcal surface protein A as a lactoferrin-binding protein of *Streptococcus pneumoniae* [J]. Infect Immun, 1999, 67(4): 1683-1687.
- [8] Shaper M, Hollingshead SK, Benjamin WH, et al. PspA protects *Streptococcus pneumoniae* from killing by apolactoferrin, and antibody to PspA enhances killing of pneumococci by apolactoferrin[J]. Infect Immun, 2004, 72(9): 5031-5040.
 - [9] King QO, Lei B, Harmsen AG. Pneumococcal surface protein A contributes to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection after influenza virus infection[J]. J Infect Dis, 2009(4): 537-545.
 - [10] Laskay T, van Zandbergen G, Solbach W. Neutrophil granulocytes as host cells and transport vehicles for intracellular pathogens; apoptosis as infection-promoting factor[J]. Immunobiology, 2008, 213(3/4): 183-191.
 - [11] Navarini AA, Lang KS, Verschoor A, et al. Innate immune-induced depletion of bone marrow neutrophils aggravates systemic bacterial infections [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(17): 7107-7112.

- [12] Foley SC, Hamid Q. Images in allergy and immunology: neutrophils in asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(5): 1282-1286.
- [13] Dogan S, Zhang X, Pridmore AC, et al. Pneumolysin-induced CXCL8 production by nasopharyngeal epithelial cells is dependent on calcium flux and MAPK activation via Toll-like receptor 4[J]. Microbes Infect, 2011, 13(1): 65-75.
- [14] Herbold W, Maus R, Hahn I, et al. Importance of CXC chemokine receptor 2 in alveolar neutrophil and exudate macrophage recruitment in response to pneumococcal lung infection[J]. Infect Immun, 2010, 78(6): 2620-2630.
- [15] Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis[J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(12): 721-736.
- [16] Khan AQ, Shen Y, Wu ZQ, et al. Endogenous pro- and anti-inflammatory cytokines differentially regulate an in vivo humoral response to *streptococcus pneumoniae* [J]. Infect Immun, 2002, 70(2): 749-761.

(收稿日期:2011-12-25 修回日期:2012-02-05)