

• 技术与方法 •

3 种麻醉方法在兔骨缺损修复术中的比较*

欧阳毅¹, 夏媛优¹, 张一辰¹, 王琼仁¹, 于博¹, 于博^{2△}

(1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510280; 2. 南方医科大学珠江医院骨科中心, 广东广州 510280)

摘要:目的 比较戊巴比妥钠、乌拉坦、咪达唑仑与氯氨酮/速眠新 II 复合麻醉 3 种麻醉方法在兔骨缺损修复中的应用效果。方法 将成年健康雄性家兔 120 只分为 3 组, 每组 40 只, 分别予以不同麻醉药物进行麻醉: A 组戊巴比妥钠肌内注射; B 组乌拉坦经耳缘静脉注射; C 组咪达唑仑与氯氨酮/速眠新 II 复合肌内注射。分别记录各组麻醉起效时间、维持时间、呼吸频率及心率、麻醉并发症、苏醒时间、追加麻醉药物情况及术后病死率。结果 B、C 组麻醉起效时间分别为 (4.53±0.65)、(3.56±1.31) min, 与 A 组比较明显缩短 ($P<0.05$); B 组麻醉维持时间为 (152.12±12.53) min, 与 A、C 组比较明显延长 ($P<0.05$); C 组麻醉苏醒时间为 (31.05±5.73) min, 与 A、B 组比较明显缩短 ($P<0.05$), 需要追加麻醉药物的概率及术后 1 个月病死率均明显降低 ($P<0.05$)。结论 咪达唑仑与氯氨酮/速眠新 II 复合麻醉效果确切, 术中未观察到动物明显的呼吸、心率抑制, 安全性与可控性高, 对实验动物长期存活影响较小, 是兔骨缺损修复术较为理想的麻醉方法。

关键词:兔; 骨缺损修复; 麻醉; 手术

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.11.023

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)11-1348-03

Comparison of three anesthetic methods in rabbit bone defect repair*

Ouyang Yi¹, Xia Yuanyou¹, Zhang Yichen¹, Wang Qiongren¹, Yu Bo¹, Yu Bo^{2△}

(1. Second Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China;

2. Orthopedic Center, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China)

Abstract: Objective To compare the application effects of pentobarbital sodium, urethane and midazolam combined with ketamine/Sumianxin II in rabbit bone defect repair. **Methods** 120 healthy male adult rabbits were randomly divided into three groups according to different anesthetic agents, 40 cases in each group. The group A was intramuscularly injected by pentobarbital sodium, the group B was given urethane by the ear vein and the group C was given midazolam combined with ketamine/and Sumianxin II by intramuscular injection. The onset time of anesthesia, maintenance time, breathing rate, heart rate, complications, recovery time, additional anesthetic agents and postoperative death rate in 3 groups were recorded respectively. **Results** The onset time of anesthesia in the group B and C was (4.53±0.65) min and (3.56±1.31) min respectively, which were significantly shortened compared with the group A ($P<0.05$); the maintenance time of anesthesia in the group B was (152.12±12.53) min, which was significantly shortened compared with the group A and C ($P<0.05$); the recovery time in the group C was (31.05±5.73) min, which was significantly shortened compared with the group A and B ($P<0.05$), the propability of additional anesthetic agents and the postoperative mortality in the group C were significantly decreased compared with the group A and B ($P<0.05$). **Conclusion** The combined anesthesia of midazolam and ketamine/Sumianxin II has definite effect without any observed intraoperative depressions of breathing rate and heart rate and with high safety, high controllability and less influence on the long term survival of the experimental animals, which is a more ideal anesthesia method of the rabbit bone defect repair.

Key words: rabbit; bone defect repair; anesthesia; surgery

骨缺损修复一直是骨科的热点研究方向。动物实验对骨缺损修复材料临床推广有重要参考价值。麻醉药物及麻醉方式的选择对保证动物实验顺利进行至关重要^[1]。由于骨缺损修复实验观察周期长, 理想的麻醉方法应达到术中镇静与避免躁动的要求, 减少麻醉短期及长期不良反应^[2]。目前家兔在骨缺损修复实验中应用广泛, 本实验选择家兔为实验动物, 探讨 3 种常用麻醉方法在兔骨缺损修复中的应用。

1 材料与方

1.1 材料 实验动物: 健康雄性家兔 120 只, 体质量约 2 kg, 由广东省医学实验动物中心提供。单笼饲养, 自由进食。麻醉药物: 3% 戊巴比妥钠 (批号为 F20110917) 由中国医药集团上海化学试剂公司提供; 20% 乌拉坦 (批号为 20121104) 购自中

国医药集团上海化学试剂公司; 咪达唑仑注射液 (每支 5 mg, 批号为 20120104) 购自江苏恩华药业股份有限公司; 速眠新 II 注射液 (每支 1.5 mL, 批号为 120803) 购自吉林省华牧动物保健品有限公司; 盐酸氯胺酮 (每支 100 mg, 批号为 111207) 购自福建古田药业有限公司。

1.2 方法

1.2.1 麻醉药物配制 将戊巴比妥钠和生理盐水中混匀配制 3% 戊巴比妥钠无菌溶液; 乌拉坦 20.00 g 溶解于 100 mL 生理盐水中得到 20% 乌拉坦无菌溶液; 咪达唑仑与氯氨酮/速眠新 II 复合麻醉剂: 咪达唑仑注射液用生理盐水稀释至 1 mg/mL, 速眠新 II 注射液和盐酸氯胺酮按 1:2 体积配比混匀。

1.2.2 动物分组及麻醉过程 将 120 只家兔分成 3 组, 分别

* 基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (10151051501000107); 深圳市战略新兴产业发展专业资金项目 (CXZZ20120618115626322)。

作者简介: 欧阳毅 (1990—), 实习医师, 本科, 主要从事骨缺损修复相关研究。△ 通讯作者, Tel: 13828434375; E-mail: gzyubo@163.com。

表 1 3 组家兔麻醉效果比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

| 组别 | 体质量(kg) | 麻醉起效时间(min) | 麻醉维持时间(min) | 呼吸频率(次/分) | 心率(次/分) | 麻醉苏醒时间(min) |
|-----|-----------|------------------------|---------------------------|------------|--------------|---------------------------|
| A 组 | 2.00±0.16 | 20.23±3.07 | 121.72±10.51 | 44.52±9.43 | 173.01±10.03 | 73.04±13.86 |
| B 组 | 2.00±0.18 | 4.53±0.65 ^a | 152.12±12.53 ^a | 45.72±3.85 | 175.72±11.73 | 107.53±15.56 ^a |
| C 组 | 1.95±0.12 | 3.56±1.31 ^a | 61.82±11.41 ^{ab} | 43.33±4.37 | 173.81±6.63 | 31.05±5.73 ^{ab} |

^a: $P<0.05$,与 A 组比较;^b: $P<0.05$,与 B 组比较。

为戊巴比妥钠麻醉组(A组)、乌拉坦麻醉组(B组)及咪达唑仑与氯胺酮/速眠新Ⅱ复合麻醉组(C组),每组 40 只。A 组:3% 戊巴比妥钠按 1 mL/kg 的剂量经家兔背脊肌内注射给药,术中根据需要每次可适当追加 0.5 mL/kg 的剂量。B 组:20% 乌拉坦按 4 mL/kg 的剂量经家兔耳缘静脉注射给药,术中根据需要每次可适当追加 1.0 mL/kg 的剂量。C 组:1 mg/mL 的咪达唑仑按 0.15 mL/kg 的剂量经家兔背脊肌缓慢肌内注射给药,当家兔出现站立不稳、行动迟缓、呼吸变慢时即说明家兔进入浅睡眠状态,随后按 0.3 mL/kg 的剂量缓慢肌内注射氯胺酮/速眠新Ⅱ复合麻醉剂,术中根据需要每次可适当追加 1.5 mL/kg 剂量的复合麻醉剂。

1.2.3 骨缺损修复手术 手术前家兔禁食 12 h,麻醉前将家兔称重,麻醉方法如上所述。麻醉效果确切后将家兔侧卧位固定于手术台上,常规备皮、消毒、铺巾,在左股骨外侧髁手术区域行利多卡因局部浸润麻醉,切开皮肤和关节囊,暴露股骨外侧髁,在股骨外侧髁设计直径 6 mm,深 10 mm 的圆柱状骨缺损,最后仔细逐层缝合切口。术后肌内注射青霉素 40 万 U,1 次/天,持续 7 d。

1.2.4 麻醉效果及观察指标 (1)麻醉诱导期:仔细观察实验动物的精神、活动、生理反射及疼痛反射等以了解麻醉深度,当家兔出现头颈下垂、站立不稳、睫毛及角膜反射迟钝、肌肉松弛、趾蹼反射消失后,说明已达到麻醉效果。麻醉起效时间为从麻醉开始到家兔达到麻醉效果的时间。(2)麻醉维持期:此期主要表现为浅深感觉及运动感觉的消失,瞳孔散大,肌肉松弛,腹式呼吸,对股骨髁骨膜切开等无反应。如发现家兔麻醉效果不佳,可追加麻醉剂,记录需要追加麻醉剂的只数。术后继续观察家兔精神、活动、生理反射及疼痛反射,当家兔出现头颈抬起,睫毛、角膜及趾蹼反射敏感,说明动物开始苏醒。麻醉维持时间为家兔从达到麻醉效果到开始苏醒的时间。(3)麻醉苏醒期:麻醉苏醒时间为从手术结束到家兔开始出现头颈抬起,睫毛、角膜及趾蹼反射敏感的时间。(4)其他监测指标:记录麻醉维持期间家兔平均呼吸频率及心率。同时记录术后死亡情况及随后记录术后 1 个月内死亡情况。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组家兔麻醉效果比较 3 组家兔注射麻醉药物后,B 组、C 组麻醉起效时间明显短于 A 组,其中 C 组诱导期最短;麻醉维持时间 C 组最短,B 组最长;麻醉期间,3 组家兔呼吸频次与心率比较差异无统计学意义($P>0.05$);麻醉苏醒期 C 组明显短于 A、B 两组,见表 1。

2.2 3 组家兔在麻醉期间追加麻醉药物及术后 1 个月内死亡情况比较 麻醉期间,A 组有 13 只(32.50%)家兔需要追加麻醉药物,B 组有 11 只(27.50%)家兔需要追加麻醉药物,A、B 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);C 组有 3 只(7.50%)家

兔需要追加麻醉药物,与 A、B 两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。麻醉期间 3 组家兔均未见死亡;术后 1 个月内 A 组 6 只家兔死亡,B 组 11 只家兔死亡,C 组家兔无死亡,A、B 组家兔病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);C 组术后 1 个月病死率明显低于 A、B 两组($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组家兔追加麻醉药物及术后死亡比较 [$n(\%)$]

| 组别 | n | 追加麻醉药物 | 1 个月内死亡 |
|-----|-----|------------------------|------------------------|
| A 组 | 40 | 13(32.50) ^a | 6(15.00) ^a |
| B 组 | 40 | 11(27.50) ^a | 11(27.50) ^a |
| C 组 | 40 | 3(7.50) | 0 |

^a: $P<0.05$,与 C 组比较。

3 讨论

氯胺酮、速眠新Ⅱ、戊巴比妥钠及乌拉坦广泛应用于实验动物的麻醉^[3-4]。骨缺损修复手术中理想的动物麻醉应该具备以下几个条件:(1)麻醉药物起效时间快,麻醉持续时间恰当。(2)镇痛及镇静作用强,有良好的肌松作用,术中动物无明显躁动,对呼吸无抑制作用。这是保证骨缺损手术的顺利进行,尤其是预防动物由于躁动、挣扎导致术中发生关节脱位、骨折的关键。(3)术后动物苏醒快,麻醉药物毒性小,对实验动物影响小,病死率低。

巴比妥类麻醉药物常用于哺乳动物实验,其通过激活 GABAA 受体,抑制信息传递^[5]。戊巴比妥钠为中效巴比妥类中枢神经抑制药物,具有肌肉注射起效稍缓、术中麻醉平稳、麻醉维持时间长等特点^[6]。但骨缺损修复手术时间约 30~40 min,远小于其麻醉维持时间,其麻醉苏醒期亦较长,从而降低了实验的效率。此外,其对呼吸中枢的抑制作用较强,增加了呼吸道梗阻甚至呼吸停止而死亡等麻醉意外风险,对麻醉速度及维持适当深度的技术要求较高。

乌拉坦属于氨基甲酸酯类药物的一种,是可逆性胆碱酯酶抑制剂,其麻醉原理为通过与胆碱酯酶结合抑制乙酰胆碱酯酶的活性,造成乙酰胆碱的累积,影响动物的正常神经传导。其属于长效麻醉药,麻醉持续时间约 2~4 h,具有价格便宜、容易配制、麻醉效果稳定、维持时间长、对呼吸与循环无明显抑制、肌肉松弛较好和作用温和等优点,在医学实验动物麻醉中广泛使用^[7]。本实验中乌拉坦起效时间短,可使家兔迅速进入麻醉状态,但其麻醉维持期远长于骨缺损修复手术时间,复苏时间最长,大大降低了实验的效率,增加了麻醉意外发生的概率。同时,乌拉坦麻醉较浅,镇痛作用弱^[8],本实验中观察到术中乌拉坦组家兔多次出现躁动、挣扎,需反复追加麻药。除此之外氨基甲酸还存在着升高血黏度、静脉注射可导致溶血、抑制心率、肠毒性等缺点^[9-12],术后实验动物病死率高可能与此相关。

速眠新Ⅱ是中国国内研发的一种新型复方兽用麻醉制剂,能使动物快速进入麻醉期,其中枢性镇痛、镇静和肌肉松弛作用效果良好^[13]。但单独使用速眠新Ⅱ麻醉维持时间短,可出现麻醉不全,对心血管系统及呼吸系统的存在一定的抑制作

用,甚至出现血压下降、心动过缓等情况^[14]。而氯胺酮具有镇痛作用强、意识消失迅速及对吸和心脏影响小等特点,联合应用速眠新Ⅱ与氯胺酮可减少两种药物总用量,麻醉效果理想。但氯胺酮偶有引起谵妄、苏醒期精神错乱、血压升高、心率增快、颅内压升高及呼吸道分泌物增多等不良反应^[15]。使用氯胺酮与速眠新Ⅱ前,可适量应用具有镇静催眠、肌肉松弛、抗惊厥、抗焦虑和顺行性遗忘等作用的咪达唑仑,以减少麻醉药物的不良反应。咪达唑仑不但能加强中枢抑制作用,减少氯胺酮的精神症状及其引起的血压升高、心率增快等不良反应,而且不增加速眠新Ⅱ的呼吸抑制作用^[16],使得本组麻醉方案安全可控。

家兔股骨髁骨缺损修复手术过程约 30~40 min,本实验中咪达唑仑与氯胺酮/速眠新Ⅱ复合起效明显快于戊巴比妥钠与乌拉坦,麻醉持续时间适中,苏醒时间短,满足手术需要的同时大大提高了实验的效率。

综上所述,本研究认为在兔股骨髁骨缺损手术中,联合应用咪达唑仑、氯胺酮与速眠新Ⅱ行肌肉注射的麻醉方法安全有效,麻醉持续时间适宜,苏醒时间短,利于术后恢复。该麻醉方法不仅降低实验动物在术中躁动和挣扎的发生率,同时降低了实验动物术后远期病死率,有利于实验相关数据采集和实验的顺利进行,值得推广。

参考文献:

[1] 孙煦化,李敏,王莉,等.几种麻醉剂在家兔脊柱手术中的效果比较[J].吉林医学,2011,32(2):211-213.
 [2] Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, et al. Mice anesthesia, analgesia, and aare, Part II: Anesthetic considerations in preclinical imaging studies[J]. ILAR J, 2012, 53(1): E70-81.
 [3] Yi-Ming W, Shu H, Miao C, et al. Asynchronism of the recovery of baroreflex sensitivity, blood pressure, and consciousness from anesthesia in rats[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2004, 43(1): 1-7.
 [4] Pacher P, Nagayama T, Mukhopadhyay P, et al. Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats[J]. Nature Pro-

toc, 2008, 3(9): 1422-1434.

[5] Schulz DW, Macdonald RL. Barbiturate enhancement of GABA-mediated inhibition and activation of chloride ion conductance: correlation with anticonvulsant and anesthetic actions[J]. Brain Res, 1981, 209(1): 177-188.
 [6] 周小林,唐秋姗,雷艳,等.戊巴比妥钠联合速眠新Ⅱ在犬手术中的麻醉效果[J].华南国防医学杂志,2012,26(4): 313-315.
 [7] 周荣波.动物麻醉中乌拉坦的安全使用[J].卫生职业教育,2009,27(9):109-110.
 [8] 万洁,许崇泰.乌拉坦在生理科学实验中对家兔麻醉效果的研究[J].辽宁医学院学报,2009,30(6):504-505,510.
 [9] 周昆,刘静,刘跃鹏.乌拉坦和戊巴比妥钠对大鼠血液流变学的影响[J].北京大学学报:医学版,2005,37(2): 186.
 [10] 于小玲,刘凤,王宝娃,等.乌拉坦静脉注射所致的溶血现象及其对血液流变性的影响[J].微循环学杂志,1997,7(3):22-23.
 [11] 张引国,魏洁.乌拉坦麻醉深度与家兔心脏自主神经功能的关系[J].心脏杂志,2006,18(6):626-628,635.
 [12] 王春晓,曹荣月,蔡曼玲,等.乌拉坦和戊巴比妥钠对手术后长期饲养动物的影响[J].世界华人消化杂志,2005,13(21):2559-2564.
 [13] 吴刚明,莫利群,刘力,等.丙泊酚复合速眠新Ⅱ在高强度聚焦超声手术实验用犬麻醉中的应用研究[J].泸州医学院学报,2011,34(5):612-615.
 [14] 马兰芝,赵源,尚玉璞,等.氯胺酮联用速眠新Ⅱ对食蟹猴麻醉效果观察[J].实验动物科学,2009,26(3):60-62.
 [15] 王文胜.麻醉中氯胺酮联合用药的相关研究[J].天津药学,2008,20(1):57-60.
 [16] 李春宝,刘玉杰,齐玮,等.兔咪唑安定基础麻醉下手术全麻效果的实验观察[J].武警医学院学报,2011,20(4): 266-268.

(收稿日期:2013-09-10 修回日期:2013-12-14)

(上接第 1347 页)

[8] 李红,刘友生,王长松,等.人 survivin 基因重组腺病毒载体的构建及其在 DCs 中的表达[J].第三军医大学学报,2005,27(9):821-824.
 [9] Aguilera-Aguirre L, Bacsi A, Saavedra-Molina A, et al. Mitochondrial dysfunction increases allergic airway inflammation[J]. J Immunol, 2009, 183(8): 5379-5387.
 [10] Perrelli MG, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: role of mitochondria and reactive oxygen species[J]. World J Cardiol, 2011, 3(6): 186-200.
 [11] Lu WD, Qiu J, Zhao GX, et al. Quantitative mitochondrial proteomics study on protective mechanism of grape seed proanthocyanidin extracts against ischemia/reperfusion heart injury in rat[J]. Chem Res Chin Univ, 2012, 28(6):

1035-1040.

[12] Arrell DK, Elliott ST, Kane LA, et al. Proteomic analysis of pharmacological preconditioning: novel protein targets converge to mitochondrial metabolism pathways[J]. Circ Res, 2006, 99(7): 706-714.
 [13] Wong R, Aponte AM, Steenbergen C, et al. Cardioprotection leads to novel changes in the mitochondrial proteome[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(1): H75-91.
 [14] Kim HK, Thu VT, Heo HJ, et al. Cardiac proteomic responses to ischemia-reperfusion injury and ischemic preconditioning[J]. Expert Rev Proteomics, 2011, 8(2): 241-261.

(收稿日期:2013-10-16 修回日期:2013-12-29)