

# 不同剂量氯胺酮与赛拉嗪复合用于巴马小型猪短时间麻醉效果观察

申 晨, 张宝杰, 王学民, 朱瑾彦, 张 敏, 李 彬

(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院心血管在体实验研究与评价中心, 心血管植入材料临床前研究与评价北京市重点实验室, 动物实验中心, 北京 102308)

**[摘要]** **目的** 对小型猪行盐酸氯胺酮及赛拉嗪复合麻醉, 并分析药物剂量高低对麻醉效果的影响。**方法** 将36头巴马小型猪随机分为3组: A组应用氯胺酮10 mg/kg+赛拉嗪2 mg/kg行肌肉注射麻醉; B组应用氯胺酮10 mg/kg + 赛拉嗪1.5 mg/kg行肌肉注射麻醉; C组应用氯胺酮5 mg/kg+赛拉嗪2 mg/kg行肌肉注射, 然后记录麻醉监测指标。**结果** A组及B两组之间麻醉起效时间和清醒时间均无明显差异 ( $P > 0.05$ ), A组及B组麻醉清醒时间明显长于C组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 应用氯胺酮10 mg/kg复合赛拉嗪1.5~2 mg/kg肌肉注射麻醉, 起效较快, 麻醉深度稳定, 体动不明显, 安全性满意, 可应用于短时间的手术和诊疗处置。

**[关键词]** 氯胺酮; 赛拉嗪; 巴马小型猪; 复合麻醉

**[中图分类号]** Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)03-0262-04

## Comparison of the Anesthetic Effects of Different Doses of Ketamine Hydrochloride Combined Xylazine on Short-term Anesthesia in Bama Miniature Pigs

SHEN Chen, ZHANG Baojie, WANG Xuemin, ZHU jinyan, ZHANG Min, LI Bin

(Center for Cardiovascular Experimental Study and Evaluation of Fuwai Hospital, Beijing Key Laboratory of Preclinical Research and Evaluation for Cardiovascular Implant Materials, Animal Experimental Centre, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 102308, China)

Correspondence to: LI Bin (ORCID: 0000-0002-7614-8488), E-mail: shenchen@fuwai.com

**[ABSTRACT]** **Objectives** To perform the combined anesthesia of ketamine hydrochloride and xylazine in miniature pigs, and to analyze the effect of drug dose on anesthesia. **Methods** Thirty-six Bama miniature pigs were randomly divided into three groups. Group A was administered with ketamine hydrochloride (10 mg/kg) + xylazine (2 mg/kg). Group B was administered with ketamine hydrochloride (10 mg/kg) + xylazine (1.5 mg/kg). Group C was administered with ketamine hydrochloride (5 mg/kg) + xylazine (2 mg/kg), and anesthesia monitoring indexes were recorded. **Results** There were no significant differences in anesthesia onset time and awake time between groups A and B ( $P > 0.05$ ), and the awake time of anesthesia in groups A and B was significantly longer than that in group C ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ketamine hydrochloride (10 mg/kg) combined with xylazine (1.5–2 mg/kg) anesthesia has a rapid effect, stable anesthesia depth, no obvious movement, and satisfactory safety. It can be used in short procedures, diagnoses, and treatments.

**[Key words]** Ketamine hydrochloride; Xylazine; Bama miniature pig; Combined anesthesia

**[第一作者]** 申 晨(1997—), 大学专科, 技师, 研究方向: 动物麻醉。E-mail: shenchen@fuwai.com

**[通信作者]** 李 彬(1987—), 硕士, 助理研究员, 研究方向: 生物医学工程、医疗器械临床前评价。E-mail: libin@fuwai.com。ORCID: 0000-0002-7614-8488

巴马小型猪是科学研究中常用的大型动物,目前研究人员已用其建立了一系列正常生理及内外科疾病模型<sup>[1]</sup>。因为猪对研究刺激尤其敏感,易躁动挣扎,影响实验操作进行,因此很多疾病模型实验都需要动物在麻醉状态下进行。氯胺酮,是一种拟交感麻醉药物,无肌松作用,可维持较短时间麻醉。赛拉嗪是一种强效 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动剂,具有镇静、镇痛和肌松作用<sup>[2]</sup>。在动物实验中,常使用氯胺酮和赛拉嗪复合麻醉后保定动物并进行短时间手术或处置<sup>[3]</sup>。但目前不同动物实验中心多根据经验给药,无统一给药标准,麻醉有效性及安全性无循证依据保证。因此,本研究拟将36只巴马小型猪根据不同麻醉药物剂量分成3组,探讨不同剂量氯胺酮和赛拉嗪复合麻醉巴马小型猪的麻醉有效性及对肝肾功能的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雄性巴马小型猪36只,平均体质量为(31.0±2.8) kg (28~37 kg),均由中国科学院动物研究所[SCXK(京)2018-0005]提供,质量合格证编号为110350211100004441、110350211100003858。所有动物均健康状况良好,检疫合格。实验动物饲养于中国医学科学院阜外医院动物实验中心[SYXK(京)2019-0041]。

### 1.2 实验设计

本实验选取36只巴马小型猪,随机分成3组,采用不同剂量的麻醉药物诱导麻醉。探究不同剂量的氯胺酮和赛拉嗪诱导麻醉的麻醉效果。动物实验均在心血管植入材料临床前研究评价北京市重点实验室完成(依托单位为中国医学科学院阜外医院动物实验中心),并经中国医学科学院阜外医院实验动物管理与使用委员会批准[伦理批号为0102-1-36-HX(X)-32]。

### 1.3 麻醉药品与实验仪器

盐酸氯胺酮注射液[每2 mL含100 mg,购自江苏中牧信康药业有限公司];盐酸赛拉嗪注射液[每2 mL含200 mg,购自长沙拜特生物科技研究所有限公司];兽用全自动生化分析仪(型号Catalyst One,美国IDEXX公司)。

### 1.4 实验分组

36只巴马小型猪采用随机数字表法随机分成3组,每组12只,使用不同剂量的麻醉药物:A组为氯胺酮

10 mg/kg+赛拉嗪2 mg/kg; B组为氯胺酮10 mg/kg+赛拉嗪1.5 mg/kg; C组为氯胺酮5 mg/kg+赛拉嗪2 mg/kg。

### 1.5 麻醉方法

根据动物体质量及分组计算两种麻醉药物用量,将药物混合后对3组巴马小型猪进行肌肉注射麻醉诱导,注射部位为颈后肌肉。不进行任何维持麻醉。

### 1.6 观察指标

观察麻醉诱导时间、麻醉维持时间和麻醉清醒时间。麻醉诱导时间是指自肌肉注射麻醉药物至动物趴卧安静、眼睑反射消失的时间;麻醉维持时间是指无外界刺激的情况下,自动趴卧安静、眼睑反射消失至动物眼睑反射恢复、肢体恢复自主活动的时间;麻醉清醒时间是指在无外界刺激的情况下,自动趴卧安静、眼睑反射消失至动物可以完全站立并自主运动的时间。

同时记录动物在麻醉过程中的体动情况,标准为麻醉过程中出现的任意可观察到的自主肌肉运动。

### 1.7 血液生化检测

待巴马小型猪无反抗能力时,穿刺前腔静脉,采集静脉血3 mL,应用兽用全自动生化分析仪进行血液生化指标检测,以反映动物肝肾功能变化。

### 1.8 统计学分析

使用SPSS 26.0统计学软件进行统计分析。应用Shapiro-Wilk检验数据分布正态性。所有连续性变量均使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量使用计数(百分比)表示。正态分布的两组数据采用 $t$ 检验比较,正态分布的多组数据采用单因素方差分析比较;非正态分布的多组数据采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验比较。多组比较后,两两比较均采用Bonferroni法进行校正。所有比较均采用双侧检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ ,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 麻醉效果评估

3组巴马小型猪均存在自主呼吸。A组及B组动物均侧卧,提示进入麻醉状态;C组动物均趴卧,提示麻醉深度较浅。给药后A组及B组麻醉诱导时间短于C组( $P = 0.001$ 及 $P = 0.021$ , Bonferroni法两两比较)。

由于C组动物诱导后一直存在自主肌肉活动,难以判断C组动物是否“可以自主活动的时间”,因此未记录C组动物麻醉维持时间。A组及B组麻醉维持时间

差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

A组及B组麻醉清醒时间明显长于C组 ( $P < 0.001$  及  $P = 0.001$ , Bonferroni法两两比较)。

A组及B组所有动物均未出现明显体动; C组动物均在麻醉过程中出现体动, 其中明显体动发生率为41.7% (5/12), 见表1。

表1 三种剂量的组合麻醉药物诱导巴马小型猪的麻醉效果

Table 1 Anesthetic effects of three doses of combined anesthetics on Bama miniature pigs

项目 Items	A组 Group A	B组 Group B	C组 Group C	P值 P value
诱导成功时间 Induction time/min	5 ± 2	6 ± 2	10 ± 3	0.001
麻醉维持时间 Anesthesia maintenance time/min	50 ± 13	45 ± 7	-	0.317
麻醉清醒时间 Anesthesia awake time/min	70 ± 14	62 ± 9	35 ± 10	<0.001

注: C组动物诱导后一直存在自主肌肉活动, 难以定义C组动物“可以自主活动的时间”, 因此未记录C组动物麻醉维持时间。

Note: Animals in group C have always had voluntary muscle activity after induction. The "time when animals can move on their own" in group C is difficult to define, therefore, the anesthesia maintenance time of the animals in group C was not recorded.

## 2.2 麻醉动物肝肾功能相关指标的检测结果

评估3种剂量麻醉药物诱导后巴马小型猪肝肾功能的变化(表2), 发现3组动物肌酐及尿素氮水平无显著差异, 表明3种麻醉药物对肾功能无明显影响;

然而3组动物谷丙转氨酶存在明显差异 ( $P = 0.031$ ), 但两两比较未发现任意两组间存在统计学差异 ( $P > 0.05$ , Bonferroni法两两比较)。综上, 结果表明, 3种剂量的麻醉药物对动物肝肾功能的影响无明显差异。

表2 三种剂量的组合麻醉药物诱导后巴马小型猪的肝肾功能影响

Table 2 Impact of three doses of combined anesthetics on hepatic and renal function of Bama miniature pigs

项目 Items	A组 Group A	B组 Group B	C组 Group C	P值 P value
肌酐 Creatinine $c/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	66.25 ± 10.08	70.25 ± 13.10	70.58 ± 13.00	0.627
尿素氮 Urea nitrogen $c/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$	2.73 ± 1.00	2.83 ± 1.01	2.16 ± 0.83	0.181
谷丙转氨酶 Alanine aminotransferase $z/(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$	71.17 ± 12.81	84.42 ± 15.10	85.08 ± 13.51	0.031
谷草转氨酶 Aspartate aminotransferase $z/(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$	48.83 ± 25.51	47.83 ± 15.07	52.33 ± 17.23	0.600
碱性磷酸酶 Alkaline phosphatase $z/(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$	114.50 ± 73.07	99.42 ± 48.44	103.67 ± 39.21	0.806
总胆红素 Total bilirubin $c/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	4.00 ± 0.95	3.83 ± 1.03	4.17 ± 1.99	0.934

## 3 讨论

在动物实验中, 常使用氯胺酮和赛拉嗪复合麻醉后进行动物保定, 采血送检, 血压、心电图、超声心动图检查等短时间操作。目前各动物实验中心多根据经验给药: 龚宝勇等<sup>[4]</sup>按照盐酸氯胺酮注射液10 mg/kg和赛拉嗪注射液1 mg/kg的剂量麻醉藏麻小型猪, 探究复合麻醉对猪血压和脉搏的影响, 结果表明盐酸氯胺酮与赛拉嗪复合麻醉对藏麻小型猪血压、脉搏变化无明显影响; 焦昆等<sup>[5]</sup>将氯胺酮和速眠新按照2 mL: 1.5 mL比例混合, 认为0.3~0.4 mL/kg可以作为安全剂

量用于小型猪的麻醉; 黄佩娣等<sup>[6]</sup>在实验猪经自然腔道内窥镜手术中分别应用速眠新II (2 mL)或氯胺酮(2~3 mg/kg)复合丙泊酚, 比较麻醉效果, 结果表明速眠新II或氯胺酮诱导复合丙泊酚麻醉用于实验猪内窥镜手术可获得安全麻醉效果。本研究将36只巴马小型猪分为3组, 采用不同剂量的氯胺酮与赛拉嗪复合, 希望可以得到满足麻醉效果要求且对动物影响最低的麻醉剂量。结果显示, A组联合应用氯胺酮10 mg/kg及赛拉嗪2 mg/kg可维持平均(50±13) min的麻醉时间, B组联合应用氯胺酮10 mg/kg及赛拉嗪1.5 mg/kg可维持平均(45±7) min的麻醉时间, 每组12只动物

的麻醉维持时间符合正态分布, 可认为数据较为稳定, 可为科研工作人员根据所需维持时间选择麻醉药物剂量提供参考。

氯胺酮是一种分离麻醉药, 可在抑制部分大脑皮层的同时兴奋另一部分, 如可兴奋交感神经中枢并提高心率, 同时抑制大脑联络途径和丘脑的兴奋性神经递质, 以产生麻醉效果; 其主要用于不需要肌肉松弛的麻醉、短时间的手术和诊疗处置。而赛拉嗪是一种镇痛性化学保定药物, 作用于中枢, 可呈现良好的镇静、镇痛和肌松作用<sup>[2, 7]</sup>。本研究结果发现, C组麻醉药物剂量无法维持稳定的麻醉效果, 表明在不改变赛拉嗪剂量的情况下, 将氯胺酮剂量减半难以得到满意的麻醉效果。氯胺酮在肝脏内主要经脱甲基和羟基化代谢, 代谢物及原形药物随尿液排出。赛拉嗪经肾脏部分代谢。本研究检测血液生化指标中肝肾功能指标时, 未在3组间发现具有统计学意义的明显差异。因此可认为, 氯胺酮5~10 mg/kg复合赛拉嗪1.5~2 mg/kg不会对肝肾代谢产生显著性影响。

需要指出, 本研究未进行有创动脉血压及心电图监测, 无血压、心率等生命体征数据, 因此结果需辩证讨论; 另外, 本研究仅设置3组麻醉药物剂量, 在今后研究中可考虑设置药物剂量梯度, 以期得到最佳剂量。

#### [医学伦理声明 Medical Ethics Statement]

本研究设计的所有动物实验均已通过中国医学科学院阜外医院实验动物管理与使用委员会批准(伦理批号为0102-1-36-HX(X)-32)。所有实验过程均遵照实验动物相关法律法规条例要求进行。

All experimental animal protocols in this study were reviewed and approved by Institutional Animal Care and Use Committee of Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences [IACUC No. 0102-1-36-HX(X)-32], and were carried out following the guidelines such as *Animal Management Regulations* (01/03/2017), *Laboratory Animal: Guideline for Ethical Review of Animal Welfare* (GB/T 35892—2018), ARRIVE 2.0, IGP 2012 and IAVE Guideline 2010.

#### [作者贡献 Author Contribution]

李彬负责实验思路构思、审核并修改终稿; 申晨负责实验实施、数据整理及初稿撰写; 张宝杰与王学民负责实验实施; 朱瑾彦与张敏负责数据记录与数据分析。

#### [利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

#### [参考文献 References]

- [1] RUBIC-SCHNEIDER T, CHRISTEN B, BREES D, et al. Minipigs in translational immunosafety sciences: a perspective[J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 44(3): 315-324. DOI:10.1177/0192623315621628.
- [2] 邓小明, 姚尚龙, 于布为. 现代麻醉学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 476-483, 503-509.  
DENG X M, YAO S L, YU B W, et al. *Modern anesthesiology* [M]. 4th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014:476-483, 503-509.
- [3] 李博岩, 陆曼. 猪麻醉方法浅谈[J]. *中国动物保健*, 2015, 17(5):20-21. DOI:10.3969/j.issn.1008-4754.2015.05.013.  
LI B Y, LU M. Discussion on anesthesia methods of pigs[J]. *China Animal Health*, 2015, 17(5): 20-21. DOI:10.3969/j.issn.1008-4754.2015.05.013.
- [4] 龚宝勇, 杨镇宇, 刘晓霖, 等. 噻拉嗪和氯胺酮复合麻醉对苏麻小型猪血压和脉搏的影响[J]. *广东畜牧兽医科技*, 2016, 41(6):24-26. DOI:10.3969/j.issn.1005-8567.2016.06.007.  
GONG B Y, YANG Z Y, LIU X L, et al. Effects of blood pressure and pulse in Juema minipigs with xylazine-ketamine combined anesthesia[J]. *Guangdong J Animal Vet Sci*, 2016, 41(6):24-26. DOI:10.3969/j.issn.1005-8567.2016.06.007.
- [5] 焦昆, 朱力鸣, 卢静. 氯胺酮和速眠新 II 复合麻醉剂量对巴马小型猪的麻醉效果及影响[J]. *实验动物科学*, 2016, 33(5):57-60. DOI:10.3969/j.issn.1006-6179.2016.05.011.  
JIAO K, ZHU L M, LU J. The anesthesia effects of ketamine and sumianxin II on Bama MiniPig[J]. *Lab Animal Sci*, 2016, 33(5):57-60. DOI:10.3969/j.issn.1006-6179.2016.05.011.
- [6] 黄佩娣, 李海文, 郑焕填, 等. 陆眠宁 II 与氯胺酮复合丙泊酚用于实验猪经自然腔道内窥镜手术的效果观察[J]. *实验动物与比较医学*, 2020, 40(3):242-247. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2020.03.012.  
HUANGPD, LIHW, ZHENGHT, et al. Observation of lumianning II or ketamine combined with propofol in experimental pigs undergoing natural orifice transluminal endoscopic surgery [J]. *Lab Animal Comp Med*, 2020, 40(3):242-247. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2020.03.012.
- [7] 李荣誉, 王笃学, 崔耀明. 兽医药理[M]. 4版. 郑州: 河南科学技术出版社, 2012.  
LI R Y, WANG D X, CUI Y M. *Veterinary pharmacology*[M]. 4th Edition. Zhengzhou: Henan

(收稿日期: 2021-07-27 修回日期: 2022-03-07)

(本文编辑: 张俊彦, 富群华, 崔占鼎)