

# SD 大鼠 40% 酒精生理盐水合剂静脉麻醉的可行性探讨

丁兆明, 余永强, 王海宝, 束宏敏

安徽医科大学第四附属医院影像科, 安徽 合肥 230000

**摘要:** **目的** 研究 SD 大鼠 40% 酒精生理盐水合剂静脉麻醉的可行性, 观察其急性中毒反应, 找出麻醉最佳剂量。**方法** 将 80 只 SD 大鼠分成 8 组, 一个空白对照组及 40% 酒精生理盐水合剂 7 个剂量组 (14、16、18、20、22、24、26 ml/kg), 每组 10 只。对照组经尾静脉注射生理盐水, 剂量组分别经尾静脉注射不同剂量的 40% 酒精生理盐水合剂。观察大鼠麻醉过程中中毒反应, 记录相关数据。根据结果, 最佳剂量组补充大鼠 20 只重复实验。**结果** 40% 酒精生理盐水合剂 20 ml/kg 剂量组达到酒精中毒 (麻醉状态) 的有效率最高 (83.3%), 麻醉时间长 ( $5.28 \pm 1.43$ ) h; 24、26 ml/kg 剂量组死亡率高 (40% ~ 60%)。**结论** 40% 酒精生理盐水合剂静脉麻醉安全、可行, 麻醉诱导期短、麻醉时间长, 适用于中浅麻醉, 20 ml/kg 剂量可以作为 SD 大鼠酒精麻醉的参考剂量。

**关键词:** 酒精麻醉; 静脉给药; 剂量; 诱导时间; 麻醉时间; SD 大鼠; 酒精成瘾

**中图分类号:** R-33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0734-04

## Feasibility of intravenous anesthesia with 40% alcohol saline mixture in SD rats

DING Zhao-ming, YU Yong-qiang, WANG Hai-bao, SHU Hong-min

Department of Radiology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230000, China

Corresponding author: YU Yong-qiang, E-mail: yuyongqiang@hotmail.com

**Abstract: Objective** To study the feasibility of intravenous anesthesia with 40% alcohol saline mixture and its optimal dose and observe the acute alcohol toxic reactions of SD rats. **Methods** Eighty SD rats were divided into eight groups ( $n = 10$  each): control group and seven different doses of 40% alcohol saline mixture (14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 ml/kg) groups (alcohol groups). Normal saline was given via tail vein in control group, and different doses of 40% alcohol saline mixture were injected via tail vein in alcohol groups. The alcohol toxic reactions of rats in anaesthetic process were observed. Based on the preliminary experiment results, 20 rats were supplemented to replicate experiments of the optimum dose. **Results** In alcohol group of 20 ml/kg dose, the effective rate was the highest (83.3%), and the duration of anesthesia was the longest ( $5.28 \pm 1.43$ ) hours. The mortality was higher in alcohol groups of 24 and 26 ml/kg dose (40% - 60%). **Conclusions** Intravenous anesthesia with 40% alcohol saline mixture has the advantages of safe, feasible, short anesthesia induction period and long duration of anesthesia. It is suitable for middle and superficial anesthesia. The 20ml/kg dose of 40% alcohol saline mixture can be used as a referential dose for alcohol anesthesia in rats.

**Key words:** Alcohol anesthesia; Intravenous administration; Dose; Induction period; Anesthesia period; SD rats; Alcohol addiction

随着磁共振成像 (MRI) 技术的飞速发展, 目前已衍生出多种 MRI 技术, 并广泛应用于酒精成瘾研究, 它可以在无创条件下显示酒精成瘾不同阶段脑结构、神经元活性、脑代谢改变, 从而观察脑功能改变以研

究酒精成瘾机制。在成瘾动物模型扫描过程中, 需使用麻醉剂, 而麻醉剂能引起脑结构及功能改变<sup>[1]</sup>。为了消除这一影响, 本文主要探讨酒精作为麻醉剂的可行性。

国内外对酒精麻醉的系统报道较少。朱河水等<sup>[2]</sup>报道家兔静脉注射 40% 酒精生理盐水溶液 7 ~ 8 ml/kg 麻醉效果较好。赵在会等<sup>[3]</sup>在 5 种麻醉剂的比较中谈到酒精麻醉的缺点是诱导期和恢复期长, 痛觉消失晚, 适用于浅麻醉或基础麻醉。本实验采取尾

静脉注射 40% 酒精生理盐水合剂使 SD 大鼠达到酒精中毒(麻醉状态),探讨酒精麻醉的最佳剂量及诱导时间、麻醉时间等相关参数。

## 1 材料与方法

1.1 实验材料 实验动物:SD 大鼠,雄性,体重(130~150 g),安徽省动物中心提供。自制固定装置,40%酒精生理盐水合剂(无水酒精生理盐水稀释而成),生理盐水,1 ml 注射器,酒精棉球等。

1.2 诊断标准 实验结果分为有效[即大鼠给药后达到急性酒精中毒(麻醉状态)、无效(其他)]。麻醉状态判定标准:大鼠仰卧时心跳及呼吸均匀、肌肉松弛、四肢无活动,胡须无触碰反应,踏板反射消失,为有效。其他:包括未达麻醉状态,及各种原因死亡者。麻醉分期参照急性酒精中毒临床分期(表 1)。

### 1.3 实验方法

1.3.1 前期准备及注射方法 大鼠麻醉前 12 h 禁食,4 h 前禁水。大鼠置于固定装置中,露出尾巴,用 1 ml 注射器从尾静脉间断性注射,每次注射约 5 min。

1.3.2 预实验 SD 大鼠 4 只,尾静脉注射 40% 酒精生理盐水合剂,以 7~8 ml/kg 为基础量,根据大鼠反应,调整剂量,直至大鼠达到麻醉状态。结果:麻醉剂量为 20~24 ml/kg,2 只大鼠在预实验中死亡。

1.3.3 分组实验 80 只 SD 大鼠,称重、标记,随机分成 8 组,1 个空白对照组和 7 个不同剂量组,每组 10 只。对照组注射相对剂量生理盐水(最大剂量、最小剂量各 5 只),剂量组分别为 40% 酒精生理盐水合剂 14、16、18、20、22、24、26 ml/kg。注射期间及完成后观察大鼠生理、行为反应,记录麻醉相关参数(有效数、诱导时间、麻醉时间)及死亡数、死亡时间。

1.3.4 补充实验 根据实验结果,选出最佳剂量组,补充大鼠 20 只重复实验。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。定性资料采用行×列表 $\chi^2$ 检验作总体比较;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析,Post Hoc LSD 检验进行两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组有效率和死亡率 8 组间达到急性酒精中毒(麻醉状态)的有效率、死亡率不全相同,差异有统计学意义( $P < 0.01$ , $P < 0.05$ )。第 5 组(20 ml/kg)有效率(即麻醉成功率)最高,达 83.3%,死亡率为 6.7%;第 2~4 组(14、16、18 ml/kg)有效率较低(40%~50%)。第 6~8 组(22、24、26 ml/kg)死亡率

高(40%~60%)。空白对照组未有异常情况。见表 2。麻醉前后呼吸频率下降约 10%。

2.2 诱导时间 静脉注射起效快,诱导期短。注射过程中大鼠即出现躁动、激怒、昏睡等不同程度的中毒表现。麻醉成功的大鼠中,绝大部分注射完成后即达到麻醉状态,极少数大鼠需 20~100 min 不等才能达到麻醉状态。

2.3 麻醉时间 第 5 组(20 ml/kg)麻醉成功大鼠 25 只,麻醉时间为(5.28 ± 1.43) h,与其他各组差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.01$ )。第 2~4 组麻醉成功大鼠 14 只,麻醉时间短,三组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。第 6~8 组麻醉成功大鼠 14 只,麻醉时间过长,三组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 1 急性酒精中毒临床分期

兴奋期	血液酒精浓度达 0.5 g/L,即感头痛、欣快、兴奋,血酒精浓度超过 0.75 g/L,健谈、情绪不稳定、易激怒,可有粗鲁或攻击行为。
共济失调期	血乙醇浓度达 1.5 g/L,肌肉运动不协调,行动笨拙、复视、步态不稳,浓度达到 2.0 g/L,出现恶性、呕吐。
昏迷期	血酒精浓度达 2.5 g/L,患者即进入昏迷期,表现昏睡、瞳孔扩大、体温降低,浓度超过 4 g/L,患者陷入深昏迷,可出现呼吸循环麻痹而危及生命

表 2 40% 酒精生理盐水合剂 SD 大鼠静脉麻醉实验的有效和死亡情况 例(%)

组别	只数	剂量	有效	死亡
1 组	10	生理盐水	0	0
2 组	10	14 ml/kg <sup>△</sup>	4(40.0)	0
3 组	10	16 ml/kg <sup>△</sup>	5(50.0)	0
4 组	10	18 ml/kg <sup>△</sup>	5(50.0)	0
5 组	30*	20 ml/kg <sup>△</sup>	25(83.3)	2(6.7)
6 组	10	22 ml/kg <sup>△</sup>	6(60.0)	4(40.0)
7 组	10	24 ml/kg <sup>△</sup>	4(40.0)	6(60.0)
8 组	10	26 ml/kg <sup>△</sup>	4(40.0)	6(60.0)
$P$ 值			$< 0.01$	$< 0.05$

注:△表示 40% 酒精生理盐水合剂的剂量;\*表示第 5 组补充 20 只。

表 3 40% 酒精生理盐水合剂静脉麻醉有效 53 只 SD 大鼠的麻醉时间

组别	剂量	有效只数	麻醉时间(h, $\bar{x} \pm s$ )
1 组	生理盐水	—	—
2 组	14 ml/kg <sup>△</sup>	4	1.03 ± 0.12*
3 组	16 ml/kg <sup>△</sup>	5	1.54 ± 0.31*
4 组	18 ml/kg <sup>△</sup>	5	1.62 ± 0.29*
5 组	20 ml/kg <sup>△</sup>	25	5.28 ± 1.43
6 组	22 ml/kg <sup>△</sup>	6	10.58 ± 0.49*
7 组	24 ml/kg <sup>△</sup>	4	11.37 ± 0.48*
8 组	26 ml/kg <sup>△</sup>	4	11.12 ± 0.85*
$F$ 值			74.888
$P$ 值			0.000

注:△表示 40% 酒精生理盐水合剂的剂量;与第 5 组比较,\* $P < 0.01$ 。

2.4 死亡情况及死亡时间 本实验给予 40% 酒精生理盐水合剂的 7 组(含补充的 20 只)共 90 只大鼠中死亡 18 只,预实验死亡 2 只,合计 20 只。3 只大鼠注射中死亡(第 6~8 组各 1 只),注射中死亡占 3.3% (3/90);其余 17 只给药后昏迷 4~6 h 后死亡。

### 3 讨论

乙醇具有脂溶性,可迅速透过大脑细胞膜,并作用于膜上的某些酶而影响细胞功能。乙醇通过作用于  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)离子通道受体,增强 GABA 活性、拮抗谷氨酸作用,使大脑进入抑制状态;此外乙醇会影响大多数其他的神经化学和内分泌系统,包括与“奖赏”相关的多巴胺及阿片系统<sup>[4]</sup>。乙醇对中枢神经系统的抑制作用,随着剂量增加,由大脑皮质下,通过边缘系统、小脑、网状结构到延髓,小剂量出现兴奋作用,血中酒精浓度升高,作用于小脑,引起共济失调,作用于网状结构,引起昏睡及昏迷。极高浓度抑制延髓中枢引起呼吸或循环衰竭<sup>[5]</sup>。引起中枢神经系统抑制的症状与饮酒量、饮酒方式、血液乙醇浓度及个体耐受有关。如前文所述,本实验中麻醉有效率、麻醉时间及死亡率均与剂量呈不规则正相关。

目前,磁共振酒精成瘾研究中,基本采用口服给药。酒精的药物动力学个体差异较大,口服后,血液酒精浓度变异性较高,口服给药已经成为该研究的一大限制。Strang 等<sup>[6]</sup>在评估年轻酒精成瘾者急性酒精中毒脑血流量改变时,采取了静脉给药。酒精成瘾研究的初始阶段,动物成瘾模型采取静脉给药<sup>[7]</sup>。临床上静脉注射无水乙醇已经越来越多的用于治疗如血管畸形、食管静脉曲张、肝脏肿瘤等<sup>[8]</sup>。本实验中,静脉给药后起效快、安全可行,注射过程中大鼠死亡率低(3.3%),且都发生于大剂量的第 6~8 组。基于大鼠尾静脉较细、酒精注射剂量大等原因,部分大鼠尾巴之后出现瘀斑等不良反应。总体上,静脉给药操作简单、安全可靠,起效快,适用于实验研究。

本实验中,麻醉最佳剂量为 20 ml/kg,麻醉有效率高(83.3%),死亡率低(6.7%),诱导期短,麻醉时间长,适用于实验研究。第 2~4 组麻醉成功率低(40%~50%),麻醉时间短;第 6~8 组,死亡率高(40%~60%),麻醉时间过长。本结果与朱河水等<sup>[2]</sup>报道的 7~8 ml/kg 差距较大,可能与实验动物物种不同和麻醉标准不一致有关。综上所述,推荐 20 ml/kg(40%酒精生理盐水合剂)为小鼠酒精麻醉的参考剂量。

实验中,3 只大鼠注射中死亡,17 只在昏迷 4~

6 h 后死亡。关于死亡时间,国外有文献报道,86% 的人死于血液酒精浓度下降期<sup>[9]</sup>。关于死亡原因,注射中死亡与延髓抑制有关,酒精浓度下降期死亡与酒精中毒引起多器官损伤有关。国外在研究静脉注射无水乙醇治疗血管畸形的并发症时发现,静脉注射乙醇引起肺毛细血管床痉挛、血栓形成,导致肺动脉高压、心律失常等严重心血管反应,情况严重,可因心肺功能衰竭而死亡,文献同时指出,心肺功能是在治疗后麻醉恢复期突然恶化的<sup>[10-12]</sup>。急性中毒期,酒精对心肌细胞及心脏传导系统均有毒性作用,心脏泵血功能受到抑制<sup>[13-15]</sup>。乙醇毒性或肝功能异常都可对中枢神经系统造成损伤,急性酒精中毒可导致腹膜间脑、中脑及基底节区出血而致命<sup>[16]</sup>。肝脏是酒精损伤最严重的器官之一,目前对其研究主要集中在慢性酒精中毒肝损伤,一次大量酗酒能否引起肝衰竭而死亡尚不清楚。国外还有静脉给药引起支气管痉挛的报道<sup>[8]</sup>。本实验中大鼠昏迷后死亡时间相差无几,提示死亡原因的一致性,笔者倾向于心肺功能衰竭死亡。总之,急性酒精中毒致死者,多发生在脏器病变基础上,对急性酒精中毒死于健康者的报道较少,其发病机制尚不清楚,也是今后研究的新方向。

### 参考文献

- [1] Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, et al. Cognition and Brain Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia[J]. Pediatrics, 2015, 136(1): e1 - e12.
- [2] 朱河水, 陈宇, 查光明, 等. 酒精生理盐水合剂麻醉对家兔的影响[J]. 贵州农业科学, 2008, 36(1): 121 - 122.
- [3] 赵在会, 苗德胜, 黄燕. 5 种麻醉药对牛的麻醉效果比较[J]. 中国兽医杂志, 2001, 37(9): 15 - 17.
- [4] Erdozain AM, Callado LF. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review[J]. Adicciones, 2014, 26(4): 360 - 370.
- [5] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 950 - 954.
- [6] Strang NM, Claus ED, Ramchandani VA, et al. Dose-dependent effects of intravenous alcohol administration on cerebral blood flow in young adults[J]. Psychopharmacology (Berl), 2015, 232(4): 733 - 744.
- [7] Grant KA, Bennett AJ. Advances in nonhuman primate alcohol abuse and alcoholism research[J]. Pharmacol Ther, 2003, 100(3): 235 - 255.
- [8] Tachibana K, Sasaki S, Nakamura T, et al. Bronchospasm induced by ethanol injection for a craniofacial venous malformation[J]. A Case Rep, 2014, 2(12): 149 - 151.
- [9] Lahti RA, Pitkaniemi J, Jones AW, et al. Cause and manner of death and phase of the blood alcohol curve[J]. Forensic Sci Int, 2014, 244: 306 - 312.

(下转第 745 页)

2012, 69(6):602-606.

- [4] Liu BR, Song JT, Han FY, et al. Endoscopic retrograde appendicitis therapy: a pilot minimally invasive technique (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(4):862-866.
- [5] 马博, 杨旭, 任菲. 腹腔镜阑尾切除术与开腹阑尾切除术在治疗老年患者中的临床疗效比较[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(16):4314-4315.
- [6] Lien WC, Wang HP, Liu KL, et al. Decision making on management of adult patients with acute appendicitis [J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(9):1139-1141.
- [7] Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, et al. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Lancet*, 2015, 386(10000):1278-1287.
- [8] 纪卫东. 肠镜下治疗急性阑尾炎的临床研究[J]. *医学信息*, 2015, 27(32):357.
- [9] 周兵, 建国, 朱绍辉, 等. 两种不同术式治疗慢性阑尾炎对机体免疫功能的作用研究[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(1):250-251, 253.

- [10] 李鹏, 郭正团, 徐泉, 等. 小儿腹腔镜阑尾切除术与传统阑尾切除术创伤反应的对比研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2005, 20(9):589-590.
- [11] 刘冰熔. 内镜下逆行阑尾炎治疗技术介绍(附视频)[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2012, 1(2):37.
- [12] Jarry J, Shekher M, Imperato M, et al. Appendicitis: When there is more than meets the eye [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(11):765-767.
- [13] Pogorelič Z, Biocić M, Jurić I, et al. Acute appendicitis as a complication of varicella [J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2012, 55(3):150-152.
- [14] 冯佳, 冯子坛, 孙蓉, 等. 结肠镜下阑尾腔内冲洗术治疗急性阑尾炎 10 例效果观察[J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(1):46-47, 54.
- [15] 宿茂伟, 刘伟锋, 鲁培荣, 等. 腹腔镜与开腹阑尾切除术临床效果比较[J]. *广东医学*, 2013, 34(7):1110-1111.

收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-01-14 编辑:石嘉莹

(上接第 736 页)

- [10] Yata S, Hashimoto M, Kaminou T, et al. Influence of ethanol-induced pulmonary embolism on hemodynamics in pigs [J]. *Ann Card Anaesth*, 2013, 16(4):245-249.
- [11] Mitchell SE, Shah AM, Schwengel D. Pulmonary Artery Pressure Changes during Ethanol Embolization Procedures to Treat Vascular Malformations: Can Cardiovascular Collapse be Predicted? [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17(2 Pt 1):253-262.
- [12] Shin BS, Do YS, Cho HS, et al. Cardiovascular effects and predictability of cardiovascular collapse after repeated intravenous bolus injections of absolute ethanol in anesthetized pigs [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(12):1867-1872.
- [13] Wang Y, Zhao J, Yang W, et al. High-dose alcohol induces reactive

oxygen species-mediated apoptosis via PKC- $\beta$ /p66Shc in mouse primary cardiomyocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(2):656-661.

- [14] 孙雪莲, 沈潞华, 谢苗荣. 急性酒精中毒大鼠心脏功能和交感-肾上腺髓质系统变化研究[J]. *中国全科医学*, 2007, 10(14):1160-1163.
- [15] 江宇, 韩钟霖, 曹克将, 等. 酒精性心肌病小鼠心电图校正 QT 间期延长的电生理机制探讨[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(4):374-378.
- [16] de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(1):71-90.

收稿日期:2015-12-07 修回日期:2015-12-31 编辑:石嘉莹