

· 论 著 ·

氯胺酮连续应用对犬的安全性研究

邱邦东¹, 余光开²

(1. 四川省宜宾市第二人民医院感染科 644000; 2. 泸州医学院附属医院感染科 646000)

摘要:目的 探讨长时间、连续应用氯胺酮对犬的安全性,为氯胺酮治疗狂犬病的临床应用奠定基础。方法 给予不同剂量氯胺酮麻醉后观察犬的反应,肝、肾功能变化,观察犬的脑、肝、肾、肺、心肌等组织的病理学变化。结果 氯胺酮麻醉 1 周后,犬的意识及健康状态良好,肝肾功能与空白对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);脑、肝、肾、肺、心肌等组织切片未见明显异常。结论 长时间、连续应用氯胺酮对犬有较好的安全性和耐受性。

关键词:氯胺酮;狂犬病;连续应用;安全性**中图分类号:**R512.9902**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2010)12-1497-02

The safety of ketamine to dogs after continuous use

QIU Bang-dong¹, YU Guang-kai²

(1. Department of Infectious Diseases, the 2nd People's Hospital of Yibin, Yibin Sichuan 644000, China;

2. Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of the long and continuous use of ketamine on dogs, in order to pave a way for the continuous research of using ketamine in clinical application of rabies. **Methods** 40 dogs were divided into two groups randomly, group A for the control group, a total of 10 dogs; group B for the experimental group, a total of 30 dogs. Group B then were divided into three groups (B. 1, B. 2 and B. 3), B1 was the experimental group using different doses, a total of 10 dogs, B2 was the experimental group of maintenance using different doses, a total of 10 dogs, B3 was the experimental group of continuous maintenance, a total of 10 dogs. Recorded its clinical manifestations, time of induction and time of anesthesia. One week later, took intravenous blood of the dogs in the group of A and B3 to test the hepatic function and renal function separately. Putting the dogs in the group of B3 to death and do microanatomy examination of their brain, liver, kidney, lung and cardiac muscle. **Results** After a week, the conscious and healthy state of the experimental dogs were fine, hepatic function and renal function check against the control group, there was no statistic significance ($P>0.05$), microanatomy examination of their brain, liver, kidney, lung and cardiac muscle had not appeared to be obviously abnormal. **Conclusion** It is safe to dogs to use ketamine in long, continuous anaesthesia and dogs are able to bear. As ketamine can inhibit rabies virus, reduce the reaction of inflammation and protect brain, and so on, it is feasible to continue to carry out the research that ketamine is used in clinical treatment and prophylaxis of rabies.

Key words: ketamine; rabies; continuous use; safety

狂犬病(rabies)是由狂犬病病毒(rabies virus)引起的以侵犯中枢神经系统为主的人兽共患急性传染病。多年来人类对狂犬病病毒、发病机制、病理改变以及疫苗的研究已取得一定的成果,但对该病治疗的研究成效不大,病死率几乎仍是100%;而且,近年来中国狂犬病疫情呈快速增长趋势^[1],因此在进一步加强犬只管理、暴露前后预防工作的实施和研究的同时,探寻一种有效可行的治疗手段已是目前值得关注的问题。研究发现氯胺酮除具有良好的镇痛、镇静作用外,还有抑制狂犬病病毒、抗炎、脑保护等作用。但氯胺酮治疗狂犬病需较长时间、连续的应用。目前,长时间、连续应用氯胺酮对人或动物的安全性如何尚不甚清楚,本文将展开这方面的研究,为加深其在狂犬病临床应用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物 家犬 40 只,2~3 月龄,体质量 4.5~5.5 kg。

1.2 实验材料 盐酸氯胺酮注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,剂型 2 mL:0.1 g)、真空采血抗凝管、10%中性甲醛溶液等。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组 将 40 只犬分为两组,A 组为空白对照组,共 10 只;B 组为实验组,共 30 只。B 组再分为 B. 1、B. 2、B. 3 组;B. 1 组为不同剂量实验组,共 10 只,并将其分为 5 组,分别

为 B. 1. a、B. 1. b、B. 1. c、B. 1. d、B. 1. e 组,每组 2 只;B. 2 组为不同维持剂量实验组,共 10 只,同样将其分为 5 组,分别为 B. 2. a、B. 2. b、B. 2. c、B. 2. d、B. 2. e 组,每组 2 只;B. 3 组为持续维持实验组,共 10 只。所有分组均随机进行。

1.3.2 实验操作 本文把麻醉深度分为浅麻醉期、手术麻醉期和深麻醉期。B. 1 组实验时,自 B. 1. a~B. 1. e 组分别给予 10、20、40、60、80 mg/kg 5 种不同剂量的氯胺酮肌注后观察能否达到手术麻醉期效果,并记录其临床反应。B. 2 组实验时,使用 20 mg/kg 的氯胺酮肌注,当麻醉深度减为浅麻醉期时再分别给予 B. 2. a~B. 2. e 组 5、7.5、10、12.5、15 mg/kg 5 种不同剂量的氯胺酮肌注,观察其能否维持在手术麻醉期水平。B. 3 组实验应用 B. 1、B. 2 组实验得出的能够达到手术麻醉期的氯胺酮剂量(20 mg/kg)及其维持剂量(10 mg/kg)给予 10 只实验犬肌注,而且维持手术麻醉期约 12 h/d,持续 1 周,并密切观察其临床表现,夜间苏醒后不再继续维持,给以动物正常食物,并观察其进食情况及精神状况;1 周后取 A 组和 B. 3 组实验犬的静脉血查肝肾功能;并将 B. 3 组实验犬处死后取出其脑、肝、肾、肺、心肌等重要脏器组织,用 10%中性甲醛溶液固定,并经脱水、透明、石蜡包埋和 3 μ m 切片,HE 染色后用光学显微镜观察其组织、细胞结构上的改变。

1.4 统计学方法 使用 SPSS14.0 软件进行统计学分析,数

表 1 两组犬肝功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(u/L)	ASL(u/L)	TBL(μ mol/L)	CHE(u/L)	ALP(u/L)
A 组	19.89 $\pm$ 5.58	31.31 $\pm$ 9.47	0.88 $\pm$ 0.613	4 148.1 $\pm$ 974.78	133.54 $\pm$ 54.86
B.3 组	18.71 $\pm$ 4.48	36.53 $\pm$ 8.59	1.19 $\pm$ 0.80	3 360.2 $\pm$ 1041.18	154.09 $\pm$ 72.99
<i>t</i>	0.521	1.292	0.973	1.747	0.712
<i>P</i>	0.609	0.213	0.344	0.098	0.486

据都以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两个随机样本均数比较的 *t* 检验。

2 结 果

2.1 B.1 组实验 肌注氯胺酮 10 mg/kg 不能达到手术麻醉期效果;而 20、40、60 mg/kg 可以达到手术麻醉期效果;80 mg/kg 则出现了一些不良反应如:尖叫、异常兴奋、明显躁动不安、呕吐、肢体颤抖甚至抽搐等,并逐渐出现了一定程度的呼吸抑制、昏睡以至昏迷。

2.2 B.2 组实验 肌注氯胺酮 20 mg/kg 达到手术麻醉期后,密切观察犬的呼吸状况、眼球活动、眼睑反射、瞳孔、肌张力和对刺激的反应等情况,当麻醉深度减为浅麻醉期时给予 5、7.5 mg/kg 氯胺酮不能维持手术麻醉期效果,而给予 10、12.5、15 mg/kg 氯胺酮均可以维持手术麻醉期。

2.3 B.3 组实验 使用氯胺酮 20 mg/kg 使实验犬达到手术麻醉期,并以 10 mg/kg 维持手术麻醉期,每日维持约 12 h,持续 1 周后,实验犬意识与健康状态良好,生命体征平稳,精神、饮食、睡眠、行为等均未见明显异常。肝肾功能与空白对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1 和表 2;脑、肝、肾、肺、心肌等组织切片未见明显异常,组织、细胞的结构完整、清晰,见彩插 I 图 1~5。

表 2 两组犬肾功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	UR(mmol/L)	CR(μ mol/L)
A 组	3.34 $\pm$ 1.55	29.94 $\pm$ 16.67
B.3 组	3.97 $\pm$ 1.53	39.35 $\pm$ 24.19
<i>t</i>	0.915	1.013
<i>P</i>	0.372	0.325

3 讨 论

狂犬病是迄今为止人类病死率最高的急性传染病之一,目前尚无有效的特异性治疗手段,一旦发病,死亡率几乎达 100%。因此,全世界狂犬病研究者一直致力于探寻一种安全、高效、实用的防治措施。

研究发现氯胺酮除具有传统的麻醉、镇痛作用外,还具有抗炎、脑保护以及抑制狂犬病病毒的作用。氯胺酮具有良好的麻醉、镇痛作用,将其用于狂犬病暴露后伤口的处理,有利于对伤口进行彻底地清洗和清创。国内有不少研究发现氯胺酮有抑制炎症反应的作用^[2-3]。Desouza 等^[4]通过研究也认为氯胺酮能够明显抑制脂多糖引起的自由基的升高,其机制可能与氯胺酮能抑制炎症细胞的呼吸爆发有关。氯胺酮具有较高的脂溶性,易通过血脑屏障而发挥脑保护作用。谢才姣等^[5]在颅脑手术患者中使用小剂量的氯胺酮并检测血浆 TNF- α 、IL-6 及脑脊液星状细胞胶质蛋白(S-100)浓度,发现小剂量氯胺酮对颅脑手术患者脑具有一定的保护作用。Lockhart 等^[6]研究发现氯胺酮对狂犬病病毒有抑制作用。Jackson 等^[7]给予受狂犬病病毒感染的鼠较大剂量的氯胺酮(60 mg/kg, ip, q12h),可使

不同脑组织中病毒的扩散受抑制,包括海马区、大脑皮质和丘脑。2005 年,Willoughoy 等^[8]报道在常规的支持监护治疗一名 15 岁狂犬病患者的同时使用氯胺酮等药物诱导昏迷。彭颖和余光开^[9]使用氯胺酮、重组人干扰素以及人狂犬病免疫球蛋白治疗带毒犬后,检测唾液中狂犬病病毒抗原转阴率,得出氯胺酮组转阴率明显高于其他两组的结论。

氯胺酮的不良反应具有剂量相关的特点,使用剂量愈大,不良反应愈显著。精神、神经系统反应是最常见的不良反应之一,主要表现为幻觉、错觉、分离状态或分裂症,也可有尖叫、兴奋、烦躁不安、定向力障碍、认知障碍、易激惹行为、谵妄、颤抖甚至惊厥等表现。产生这些不良反应的分子基础仍不清楚,可能与氯胺酮能直接兴奋边缘系统,促进脑代谢和增加脑血流,并使中枢神经系统递质失衡等有关。研究表明,脑组织中糖代谢的活跃与该组织活性增强相关,观察氯胺酮麻醉动物的脑组织发现双侧海马沟的糖代谢增加,并可持续 48 h 左右^[10]。说明氯胺酮对边缘系统的兴奋活动与其不良反应在区域上有一致性,有可能氯胺酮对边缘系统的兴奋作用就是导致其神经系统不良反应的直接原因。氯胺酮对心血管系统具有间接兴奋和直接抑制的双重作用。一般情况下兴奋胜于抑制,表现为血压升高、心率增快等,这种作用可能同交感神经兴奋和外周儿茶酚胺再摄取受到抑制有关,但在体弱、病情危重或处于强应激反应状态下,则显示对心功能的抑制作用。氯胺酮剂量过大、速度过快或联合应用安定类镇痛药物时容易发生呼吸抑制甚至停止。氯胺酮还可增加脑血流和颅内压以及眼压,可导致失明、幻觉、复视和过敏反应。

本实验发现给犬肌注氯胺酮 10、20、40、60 mg/kg 后无不良反应发生,并且肌注氯胺酮 20 mg/kg 后再给予 10 mg/kg 以维持手术麻醉期,每日维持约 12 h,1 周后,犬的肝功能、肾功能无明显损害,其重要器官脑、肝、肾、肺、心肌等组织切片亦未见明显异常,说明了氯胺酮对各个重要器官具有良好的安全性。

总之,氯胺酮在狂犬病的临床应用上有一定的潜力,为治疗狂犬病提供了新的思路,但是氯胺酮在狂犬病临床应用如何达到最佳使用效果,其不良反应、剂量、给药方法、时机以及麻醉深度和维持时间等都还需进一步探讨。

参考文献:

- [1] 崔化彦,王万民. 14 例狂犬病流行病学分析[J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(9): 5.
- [2] 张小宝,朱敏敏,黄海慧,等. 氯胺酮对脂多糖诱发的大鼠肺泡巨噬细胞一氧化氮及氧自由基生成的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2007, 27(10): 1115.
- [3] 钟河江,杨天德,栗永萍. 严重烧伤早期小鼠腹腔巨噬细胞糖皮质激素受体变化及安定-氯胺酮对其影响[J]. 重庆医学, 2004, 33(11): 1616.

(下转第 1502 页)

以通过 MPE 系统准确测得。由于外科技术水平的提高和全直肠系膜切除技术的应用,中上段直肠位置高,能够容易地切除并保留括约肌。对下段的直肠癌而言,大部分患者也可以实现保肛。惟一的例外是患者括约肌受累,或是远端小于 1 cm。其次,局部浸润和进展情况,即 T 分期,与手术方案选择有关。大约 15% 的直肠癌累及子宫、附件、阴道后壁和膀胱,这些都是能够被 MPE 系统很好的评估。为了实现临床和病理上 T₄ 期的完全切除,全切除作为一种更为积极的外科方法用于处理局部进展的肿瘤^[17]。考虑到术后并发症生活质量以及辅助治疗疗效等因素,在本研究中对于邻近脏器受侵犯的患者采用姑息性造瘘术联合术后辅助化疗^[18]。其他的因素,例如 N、TNM 的分期程度,SAA 的浓度与直肠癌手术决策之间存在间接的相关性。这些参数的级别或水平越高往往反应了直肠癌的局部进展。然而,除上述能被 MPE 系统提供准确信息的因素以外,还应当考虑到医生的专业技术水平在手术选择上也扮演着决定性的作用。

参考文献:

- [1] 汪晓东,何帆,邓窈窕,等. 直肠癌术前经直肠超声评估保肛或非保肛手术方案的临床前瞻性研究[J]. 临床外科杂志,2008,16(11):755.
- [2] Karantanas AH, Yarmenitis S, Papanikolaou N, et al. Preoperative imaging staging of rectal cancer [J]. Dig Dis, 2007,25(1):20.
- [3] 汪晓东,邓磊,吕东昊,等. 结直肠癌患者术前 SAA、CRP、CEA 和 CA19-9 水平的临床诊断价值[J]. 四川医学,2009,30(3):340.
- [4] 汪晓东,宋欢,吕东昊,等. 术前联合评估直肠上段癌与手术方案选择的随机对照试验[J]. 中国普外基础与临床杂志,2009,16(4):322.
- [5] Theoni RF. Colorectal cancer: cross-sectional imaging for staging of primary tumor and detection of local recurrence [J]. American Journal of Roentgenology, 1991,156(5):909.
- [6] 杨靓,汪晓东,秦昌龙. 直肠癌术前分期策略[J]. 中国普外基础与临床杂志,2009,16(9):714.
- [7] Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC cancer staging manual[M]. New York(NY): Springer-Verlag, 2002: 113.
- [8] Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2000,15(1):9.
- [9] Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis [J]. Radiology, 2004,232(3):773.
- [10] 王军,陈东风,李平,等. 超声内镜对直肠癌诊断和分期的价值[J]. 重庆医学,2009,38(4):403.
- [11] Kim JC, Kim HC, Yu CS, et al. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging[J]. Am J Surg, 2006,192(1):89.
- [12] Goertz RS, Fein M, Sailer M. Impact of biopsy on the accuracy of endorectal ultrasound staging of rectal tumors [J]. Dis Colon Rectum, 2008,51(7):1125.
- [13] 汪晓东,尹源,陆玫竹,等. 经直肠超声联合血清淀粉样蛋白 A 术前评估中、低位直肠癌与手术决策的随机对照试验[J]. 中国普外基础与临床杂志,2009,16(5):407.
- [14] 汪晓东,高命,吕东昊,等. 炎症介质 CRP 和 SAA 与肿瘤标记物 CEA、CA19-9 和 CA72-4 术前联合评估结直肠癌 [J]. 临床肿瘤学杂志,2009,25(4):336.
- [15] 汪晓东,张琼文,吕东昊,等. 64 排多层螺旋 CT 和血清淀粉样蛋白 A 联合评估结肠癌对手术方案选择的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志,2009,16(3):232.
- [16] Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia is a useful predictor for lymphatic metastasis in human gastric cancer[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2005,35(10):595.
- [17] Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2001,93(8):583.
- [18] 王景峰,李忠军. 5-FU 瘤内注射治疗晚期直肠癌 7 例分析[J]. 山东医药,1999,39(2):57.

(收稿日期:2009-06-05 修回日期:2009-11-25)

(上接第 1498 页)

- [4] Desouza LF, Barreto F, Da Silva EG, et al. Regulation of LPS stimulated ROS production in peritoneal macrophages from alloxan-induced diabetic rats: Involvement of high glucose and PPARgamma[J]. Life Sci, 2007,81(2):153.
- [5] 谢才姣,徐军美,熊国强,等. 小剂量氯胺酮对颅脑手术患者的脑保护作用[J]. 中华麻醉学杂志,2006,26(9):818.
- [6] Lockhart BP, Tordo N, Tsiang H. Inhibition of rabies virus transcription in rat cortical neurons with the dissociative anesthetic ketamine[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1992,36(8):1750.
- [7] Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, et al. Management of rabies in humans[J]. Clin Infect Dis, 2003,36(1):60.
- [8] Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma[J]. N Engl J Med, 2005,352(24):2508.
- [9] 彭颖,余光开. 抗狂犬病病毒的初步研究[J]. 中国人兽共患病学报,2008,24(8):757.
- [10] Nelson SR, Howard RB, Cross RS, et al. Ketamine-induced changes in regional glucose utilization in the rat brain[J]. Anesthesiology, 1980,52(4):330.

(收稿日期:2009-09-13 修回日期:2009-12-16)