

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.008

小动物磁共振成像中不同麻醉方式的比较性研究*

郭宇,张伟国,方靖琴,陈晓,杜学松,解添,陈金华[△]
(第三军医大学大坪医院野战外科研究所放射科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨在 7.0T 小动物磁共振研究中,注射麻醉与呼吸麻醉对实验动物和图像质量的影响及临床意义。**方法** 选取 80 只 200 g 左右的 SD 大鼠,随机分为两组,每组 40 只,其中,A 组为注射麻醉组,B 组为呼吸麻醉组。麻醉药物为异氟烷,预麻醉中麻醉剂量为 0.5%,氧气为 2 lps,当动物深度麻醉后(双眼闭合,摇晃麻醉盒无反应时),倒计时 2 min,然后取出实验动物在检查床上进行固定,持续进行 0.2% 麻醉。固定所有动物时,均用医用纸胶带粘牢大鼠颈部,使大鼠头颅尽量与大鼠表面线圈接触,检查过程中所有动物均采用实时呼吸监控,进行常规头颅 T1、T2、磁共振弥散加权成像(DWI)、灌注加权成像(PWI)成像。**结果** A 组实验动物在扫描过程中死亡 4 只,因呼吸逐渐上升,PWI 检查前进行二次麻醉 8 只,B 组实验动物均正常完成所有检查。B 组实验动物较 A 组苏醒快;与 A 组比较,B 组功能成像图像质量明显较好。**结论** 实验中,小动物的状态可直接影响实验进程及实验结果的质量,而稳定、安全的麻醉是控制实验动物状态的有效方式。本研究中,呼吸麻醉可更好地控制大鼠的呼吸,并可保证动物的安全,从而提高实验的质量,为临床研究提供实验保障。

[关键词] 磁共振成像;麻醉;动物实验**[中图分类号]** R3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)34-4774-03

A comparative study of different methods of anesthesia in small animal MRI*

Guo Yu, Zhang Weiguo, Fang Jingqin, Chen Xiao, Du Xuesong, Xie Tian, Chen Jinhua[△]
(Department of Radiology, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third
Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect and clinical significance for experimental animals and image quality between injection of anesthesia and breathing anesthesia in 7.0 T small animal magnetic resonance(NMR) study. **Methods** A total of 80 SD rats of about 200 g were randomly divided into two groups (40 of each group), in which A group for injection anesthesia group, group B for breathing anesthesia group, anesthetic was isoflurane, in the pre-anesthetic, we used 2 lps of oxygen with 0.5% of isoflurane, when the animals were deeply anesthetized(closed eyes, shaking anesthesia box with no response), continued 2 min, and then removed the experimental animals to the examinational bed, fixed them, continued used oxygen and isoflurane, but changed the isoflurane to 0.2%. When fixed all of the rats, cemented the neck of rats with medical tape and made the head of rats as far as possible touch the surface coil of rats, we used real-time monitoring breathing for all animals during the process of examine, all examine just done T1, T2, DWI and PWI for regular head. **Results** In the group A, during the process of scanning, 4 rats were dead, and due to breathing gradually rise, 8 rats had to do the secondary anesthesia before PWI. All rats of group B completed all the examines successfully. The rats in group B revived fast than those in group A. Compared with group A, the quality of function images were significantly better of group B. **Conclusion** In the experiment of small animal, the status of the experimental animals affects the quality of the images, the experiment process and the experimental results directly. The status of the experimental animals could be effectively control by stable and safe anesthesia way. In this study, breathing anesthesia could control rat respiratory condition very well, ensure the safety of the experimental animals and improve the quality of the experiment, this provided the experimental safeguard for clinical study.

[Key words] magnetic resonance imaging; anesthesia; animal experimentation

MR 检查过程中,检查对象状态的稳定性及配合程度直接影响检查结果^[1]。特别是在小动物实验中,麻醉方式的准确选择^[2],严重影响图像的采集与图像的质量,直接影响研究的进程及实验的结果^[3]。目前,动物实验采用的麻醉方式主要是吸入麻醉、腹腔及静脉注射麻醉等^[4]。本研究主要观察腹腔注射与吸入麻醉的安全性和有效性,并进行对比。

1 材料与方

1.1 实验材料 (1)清洁级 SD 大鼠 80 只(购自第三军医大

学大坪医院野战外科研究所动物实验中心),体质量为(200±10)g。随机分为 A、B 两组,A 组为注射麻醉组,B 组为呼吸麻醉组。(2)1 mL 注射器若干,10%水合氯醛(第三军医大学大坪医院自行配制),异氟烷气体麻醉剂,氧气(购自大坪医院药剂科),钆双胺(欧乃影,购自 GE Healthcare Ireland 公司)。

1.2 实验设备 德国 BRUKER 70/20 USR 小动物磁共振,大鼠检查床及大鼠四通道表面线圈;VETEQUIP 呼吸麻醉机(美国);Thermo SCIENTIFIC 热水循环系统(美国);心电、呼

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81271626);国家自然科学基金青年基金资助项目(81201139);重庆市自然科学基金资助项目(cstc2012jjB10028)。作者简介:郭宇(1987-),技士,硕士,主要从事小动物磁共振成像技术研究。△ 通讯作者, Tel: 13908391746; E-mail: 13908391746@163.com。

吸监控系统。

1.3 实验方法

1.3.1 动物麻醉 A 组所有实验动物用 10% 水合氯醛按 0.5 mL/kg 进行腹腔注射^[5], B 组所有实验动物均放入预麻醉盒中进行预麻醉, 麻醉剂量为 0.5%, 氧气为 2 lps, 当动物深度麻醉后(双眼闭合, 摇晃麻醉盒无反应时), 继续持续麻醉 2 min。

1.3.2 打留置针 待实验动物完全麻醉后, 在尾静脉处打 24 G 临床用留置针 1 个, 并连接装有 0.5 mL 钆造影剂的 1 mL 注射器 1 个^[6], 完成后移至检查床。

1.3.3 检查固定 固定时, A 组实验动物仅通氧气, B 组实验动物通麻醉混合气体, 剂量改为 0.2%, 除牙杆、耳杆固定外, 均用医用纸胶带粘牢大鼠颈部, 使大鼠头颅尽量与大鼠表面线圈接触, 并连接心电、呼吸门控, 待连接正确后, 观察动物检查过程中的状态。

1.3.4 扫描 开启热水循环, 保证实验动物检查过程中, 接触的检查床温度为 37.0 °C, 检查线圈为接收/发射四通道大鼠表面线圈, 每组均进行轴位 T1、T2、磁共振弥散加权成像(DWI)、灌注加权成像(PWI)成像, FOV 均为 35 mm×35 mm, 层厚均为 1 mm, 其中, T1 RARE 的参数为 TR=600 ms, TE=6 ms, NEX 为 8, 矩阵大小为 256×256; T2 RARE 的参数为 TR=3 000 ms, TE=45 ms, NEX 为 25, 矩阵大小为 256×256; DWI 的参数为 TR=2 500 ms, TE=22 ms, NEX 为 2, 矩阵大小为 128×128, B 值为 0 和 1 000; PWI 的参数为 TR=750 ms, TE=10 ms, 重复次数为 100, 矩阵大小为 128×128。每组扫描参数均保持一致, 采集相应图像。

1.3.5 图像处理 用系统 ParaVision 6.0 自带软件 Image Display and Processing 软件及 ImageJ、Spin 软件对采集的 DWI、PWI 图像进行后处理分析^[7-9]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用非校正公式 χ^2 检验, 检验水准采用 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A、B 组大鼠 70 min 内动态呼吸情况 B 组大鼠在整个实验中, 呼吸基本控制在 35 次/分左右, 相对比较稳定。A 组大鼠从实验开始, 呼吸呈逐渐上升趋势, 在 60 min 时快达到苏醒状态, 进行二次麻醉后有所下降。见图 1。

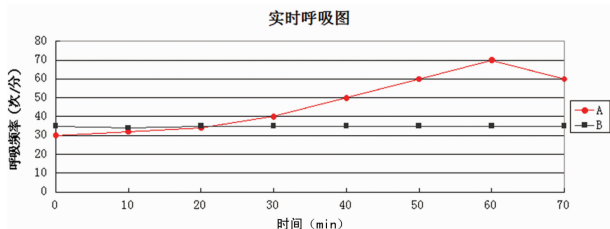


图 1 A、B 组两组大鼠 70 min 内动态呼吸图

表 1 两组实验动物检查情况比较

组别	死亡(n)	二次麻醉(n)	平均苏醒时间($\bar{x} \pm s, \text{min}$)	平均扫描时间($\bar{x} \pm s, \text{min}$)
A 组	4	8	10.00 ± 1.00	80.00 ± 10.00
B 组	0	0	2.00 ± 0.16	65.00 ± 1.00

2.2 A、B 组实验动物检查情况 80 个样本中, 扫描过程中 A 组二次麻醉 8 只, 死亡 4 只, 与 B 组相比差异有统计学意义。与 A 组比较, B 组平均检查时间较短, 并且在检查结束后, 大

鼠平均苏醒时间较短, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 A、B 组实验动物功能图像比较 B 组功能图像质量明显优于 A 组, 测值的准确性更高, A 组有 10 只由于图像噪音严重, 前后图像无法匹配, 无法进行数据计算及测值。见图 2~3。

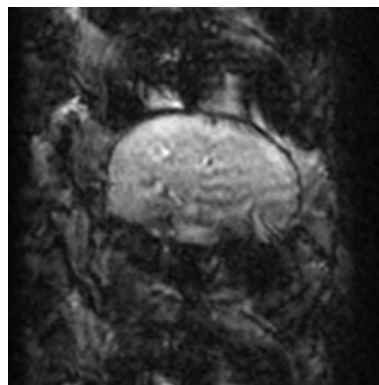


图 2 A 组 PWI 图像

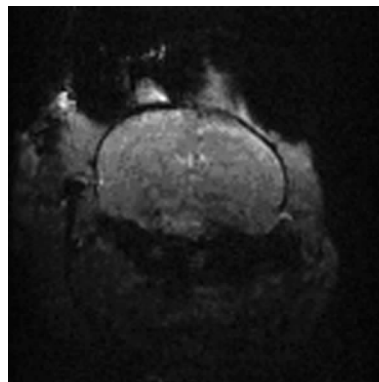


图 3 B 组 PWI 图像

3 讨论

MRI 是目前应用最为广泛的影像检查项目之一^[10], 特别是在脑功能成像方面具有独特优势, 在临床广泛应用^[11-12]。因 MRI 成像时间相对较长, 故要求检查对象在检查过程中保持稳定的状态, 以便图像采集一致, 保证测值的准确性。动物实验中, 因动物无法配合实验的要求, 无法自动保持稳定的状态, 故有效的麻醉方式在实验进程中显得尤为重要^[13]。

动物呼吸的快慢及幅度大小直接影响图像数据的采集^[14]。本研究中, A 组大鼠采用腹腔注射麻醉方式, 随着时间的推移, 呼吸呈上升趋势, 其中 8 只必须要采取二次麻醉才能继续实验, 在长时间的 MR 扫描中, 呼吸不均匀性可能导致图像产生呼吸伪影, 而二次麻醉很容易导致动物位置的变化, 并且必须中断检查。B 组大鼠采用异氟烷吸入麻醉方式, 实验动物的呼吸控制在一个相对稳定的状态下, 不用中断实验重新麻醉, 较腹腔注射麻醉更加稳定。

本研究中, A 组大鼠出现死亡现象(10%), 且二次麻醉大鼠比例较高(20%), 与 B 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组与 B 组比较, 扫描时间及扫描完成后动物苏醒时间较长, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而在图像质量方面, A 组图像的呼吸伪影及位置差异较 B 组严重, 可能与呼吸力度及二次麻醉导致动物位置变化有关。

与其他研究结果一致, 呼吸麻醉与腹腔注射麻醉相比, 呼吸麻醉相对安全^[15], 并能更好地控制动物的呼吸状态。实验

中所采集图像的质量可受到动物呼吸状态的影响,稳定平缓的呼吸,可保证动物实验中采集到质量较好的图像,还可节约扫描时间,从而加快了实验进程并能保证实验质量。因此,动物实验中,应用呼吸麻醉方式更为安全有效。在本研究中,实验所选取动物的体质量相对一致,并未进行不同剂量组的动物实验,且研究中采取的麻醉药物也比较单一。因此,仍需要更多的研究确保呼吸麻醉的有效性、安全性及实用性,从而更好地为临床研究奠定基础。

参考文献

- [1] 耿明英,姚一博,沈光建,等. 适配小型动物及临床伽玛刀立体定向头架固定装置的研制[J]. 重庆医学,2013,42(3):336-337,347.
- [2] Grandjean J, Schroeter A, Batata I, et al. Optimization of anesthesia protocol for resting-state fMRI in mice based on differential effects of anesthetics on functional connectivity patterns[J]. *Neuroimage*,2014,102 Pt 2:838-847.
- [3] 李韩建,尤晓光,涂蓉, 戊巴比妥钠和水合氯醛对 MR 用实验裸鼠重复麻醉效果研究[J/CD]. 功能与分子医学影像学:电子版,2012,1(3):206-209.
- [4] 梁佩红,江斌,陈居铨,等. 三种麻醉方法在骨科动物实验中效果比较[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(11):59-62.
- [5] 丁可,刘满荣,吴奇新,等. 不同剂量四氯化碳诱导家兔肝纤维化模型的建立[J]. 重庆医学,2014,43(4):456-458.
- [6] 黄占文,张伟,陈跃,等. 磁共振对比剂 Gd-DTPA-DG 的制备及动物实验研究[J]. 重庆医学,2010,39(21):2866-2868,2871,封 2.
- [7] Boudaoud A, Burian A, Borowska-Wykret DA, et al. FibrilTool, an ImageJ plug-in to quantify fibrillar structures in raw

microscopy images[J]. *Nat Protoc*,2014,9(2):457-463.

- [8] Kwon KC, Jeong JS, Erdenebat MU, et al. Real-time interactive display for integral imaging microscopy[J]. *Appl Opt*,2014,53(20):4450-4459.
- [9] Cookson AN, Lee J, Michler C, et al. A spatially-distributed computational model to quantify behaviour of contrast agents in Mr perfusion imaging [J]. *Med Image Anal*,2014,18(7):1200-1216.
- [10] 李琳. CT 及磁共振诊断中枢神经系统感染的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(10):49-50.
- [11] 汪延希,谷璜,范义,等. MRI 弥散和灌注成像诊断超早期脑梗死的实验研究[J]. 实用放射学杂志,2007,23(9):1258-1261.
- [12] 钱银锋,余永强,陈骏,等. MR 灌注成像对星形胶质细胞瘤肿瘤血管通透性的评价研究[J]. 中华放射学杂志,2002,36(8):733-736.
- [13] Konno K, Itano N, Ogawa T, et al. New visible endotracheal intubation method using the endoscope system for mice inhalational anesthesia[J]. *J Veterinary Med Sci*,2014,76(6):863-868.
- [14] 张安君,赵喜,王国年,等. 小孔径正交相控阵线圈与临床表面柔性线圈小动物 MRI 成像质量的比较研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2010,8(3):196-198.
- [15] Zhang WL, Liu MY, Zhang ZC, et al. Effect of different anesthesia methods on erythrocyte immune function in mice[J]. *Asian Pac J Trop Med*,2013,6(12):995-998.

(收稿日期:2015-05-11 修回日期:2015-07-16)

(上接第 4773 页)

- Are cardiomyocytes able to generate pre-amyloid peptides? [J]. *Folia Neuropathologica*,2011,49(1):64-70.
- [5] Chen WE, Dilsizian V. Molecular imaging of amyloidosis: will the heart be the next target after the brain? [J]. *Curr Cardiol Rep*,2012,14(2):226-233.
 - [6] Lesen S, Koh MT, Kotilinek L, et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory[J]. *Nature*,2006,440(782):352-357.
 - [7] Sikkink LA, Ramirez-Alvarado M. Cytotoxicity of amyloidogenic immunoglobulin light chains in cell culture[J]. *Cell Death Dis*,2010,1:e98.
 - [8] Tsao HM, Weerateerangkul P, Chen Y, et al. Amyloid peptide regulates Calcium homeostasis and arrhythmogenesis in pulmonary vein cardiomyocytes[J]. *Eur J Clin Invest*,2012,42(6):589-598.
 - [9] McDonald DR, Bamberger ME, Combs CK, et al. Beta-amyloid fibrils activate parallel mitogen-activated protein kinase pathways in microglia and THP1 monocytes[J]. *J Neurosci*,1998,18(12):4451-4460.
 - [10] Jang JH, Surh YJ. Beta-amyloid-induced apoptosis is associated with cyclooxygenase-2 up-regulation via the mi-

togen-activated protein kinase-NF-kappa B signaling pathway[J]. *Free Radical Biol Med*,2005,38(12):1604-1613.

- [11] Xu Y, Cao DH, Wu GM, et al. Involvement of P38MAPK activation by NMDA receptors and non-NMDA receptors in amyloid- β peptide-induced neuronal loss in rat hippocampal CA1 and CA3 subfields[J]. *Neurosci Res*,2014,85:51-57.
- [12] Munoz L, Ammit AJ. Targeting p38 MAPK pathway for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*,2010,58(3):561-568.
- [13] Borders AS, de Almeida L, Van Eldik LJ, et al. The p38 alpha mitogen-activated protein kinase as a central nervous system drug discovery target [J]. *BMC Neurosci*,2008,9(Suppl 2):s12.
- [14] Shi J, Guan J, Jiang B, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2010,107(9):4188-4193.

(收稿日期:2015-05-01 修回日期:2015-07-16)