

## SD大鼠使用舒泰<sup>®</sup>50和盐酸塞拉嗪麻醉比较研究

秦超, 王超, 李明, 霍桂桃, 唐茵茹, 耿兴超, 文海若\*, 王三龙\* (中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心, 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176)

**摘要** **目的:** 比较SD大鼠经肌肉注射和腹腔注射舒泰<sup>®</sup>50或盐酸塞拉嗪后的麻醉效果, 并比较腹腔注射后对血液学、血清生化指标及主要脏器的病理学影响。**方法:** 以腹腔注射给予戊巴比妥钠作为对照, 设置低、中、高3个剂量的舒泰<sup>®</sup>50或盐酸塞拉嗪肌肉注射和腹腔注射麻醉SD大鼠, 观察其麻醉诱导时间、维持时间和苏醒时间。大鼠腹腔注射舒泰<sup>®</sup>50 ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 和盐酸塞拉嗪 ( $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 麻醉后约 20 min 采血并分离主要脏器, 比较血液学、血清生化指标及组织病理学检查结果。**结果:** 舒泰<sup>®</sup>50的2种给予方式的麻醉效果无明显差异, 且诱导时间较盐酸塞拉嗪短而维持时间更长; 腹腔注射舒泰<sup>®</sup>50或盐酸塞拉嗪对血液学、血清生化指标及组织病理学均无明显影响。**结论:** 与盐酸塞拉嗪相比, 舒泰<sup>®</sup>50对SD大鼠的麻醉效果更好, 可应用于大鼠的毒理学评价研究。

**关键词:** 舒泰<sup>®</sup>50; 盐酸塞拉嗪; SD大鼠; 麻醉; 比较研究

**中图分类号:** R965 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2021)11-1239-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.11.006

### Comparative Study on SD Rats Using Zoletil<sup>®</sup>50 and Xylazine for Anesthesia

Qin Chao, Wang Chao, Li Ming, Huo Guitao, Tang Yinru, Geng Xingchao, Wen Hairuo\*, Wang Sanlong\* (National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Key Laboratory of Beijing for Nonclinical Safety Evaluation Research of Drugs, Beijing 100176, China)

**Abstract** **Objective:** To compare the anesthesia effects of SD rats after intramuscular injection and intraperitoneal injection of Zoletil<sup>®</sup>50 or Xylazine, and to compare the effects of intraperitoneal injection on hematology, serum biochemical indexes and pathology of main organs. **Methods:** Intraperitoneal injection of sodium pentobarbital was used as a control group. SD rats were anesthetized by intramuscular injection and intraperitoneal injection of Zoletil<sup>®</sup>50 or Xylazine at low, medium and high doses, and the induction time, duration time of anesthesia and recovery time were observed. The rats were anesthetized by intraperitoneal injection of Zoletil<sup>®</sup>50 ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and Xylazine ( $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and their blood samples and main organs were separated after about 20 min, and then the results of hematological test, serum biochemical test, and histopathological examination were compared. **Results:** There was no significant difference on the anesthetic effect between the two administration methods of Zoletil<sup>®</sup>50, while the induction time was shorter and the duration time was longer than

基金项目: 重大新药创制科技重大专项“创新药物非临床安全性评价关键技术研究”(编号 2018ZX09201-017)

作者简介: 秦超, 本科; 研究方向: 实验动物技术; E-mail: 123642651@qq.com

通信作者: 文海若, 研究员, 博士; 研究方向: 药理毒理; E-mail: wenhairuo@nifdc.org.cn

王三龙, 主任药师, 博士; 研究方向: 药理毒理; E-mail: wangsanlong@nifdc.org.cn

that of Xylazine. There was no significant effect on hematology, serum biochemical indexes and histopathology by intraperitoneal injection of Zoletil<sup>®</sup>50 or Xylazine. **Conclusion:** Compared with Xylazine, the anesthetic effect of Zoletil<sup>®</sup>50 on SD rats is much better and Zoletil<sup>®</sup>50 can be used in toxicological evaluation studies of rats.

**Keywords:** Zoletil<sup>®</sup>50; Xylazine; SD rat; anesthesia; comparative study

随着公众对动物福利认识的关注,保证实验动物福利成为非临床药物安全性评价研究中非常重要的一环<sup>[1]</sup>。基于重视动物的痛苦,给予动物人道关怀的出发点,在药物毒性评价研究中进行活体采血、剖检等操作之前均需给予适宜的麻醉剂,使动物在无痛的情况下接受操作。理想的麻醉剂应具有快速诱导、麻醉状态稳定且持续时间较长、清醒时间快的特点。目前常用的麻醉剂包括吸入性麻醉剂和非吸入性麻醉剂两大类<sup>[2]</sup>。吸入性麻醉剂,即可挥发性麻醉剂,能以气态形式经呼吸道和肺泡进入血液循环,最终抵达中枢神经系统而产生全身性麻醉作用<sup>[3]</sup>。吸入性麻醉剂具有麻醉速度快、可控制麻醉深度和麻醉时间、并可快速从体内洗脱的特点,常用于动物活体采血。但它需要配合麻醉机使用,后者价格昂贵且占用操作空间,不适宜大量、连续的麻醉操作<sup>[4]</sup>。此外,吸入性麻醉剂存在一定刺激性,也可能对发育期动物产生中枢毒性<sup>[5]</sup>。非吸入性麻醉剂为不经吸入方式进入循环系统并抵达中枢神经系统产生麻醉效应的麻醉剂,具有易于诱导、麻醉过程中不会产生挣扎现象、操作简便的特点,但不宜控制麻醉深度和时间,如使用过量则难以解毒<sup>[6]</sup>。非吸入性麻醉剂一般用于动物剖检,常用的包括水合氯醛、乌拉坦、硫喷托纳、戊巴比妥钠、盐酸塞拉嗪、舒泰<sup>®</sup>50等<sup>[7]</sup>。上述麻醉剂基于不同作用机制,在实际应用方面各有利弊。如,水合氯醛的大鼠麻醉维持时间较短<sup>[8]</sup>,且安全窗窄;氮甲基乙酯(又名乌拉坦)虽然对呼吸系统和循环系统功能无明显抑制作用,但存在导致肺癌的风险<sup>[9]</sup>;硫喷托纳属于超短效类全麻药,且肌松效果不佳,通常需与其他药物复合使用<sup>[10]</sup>。

可见,麻醉剂类型、给予方式和剂量的选择决定了麻醉效果。当麻醉效果不佳时,可导致动物意外死亡、采血失败、严重应激反应从而对检测指标产生影响,也可对组织病理学观察结果带来干扰。当前国内外药物非临床安全性评价指导原则<sup>[11-12]</sup>均强调用于药物申报的研究应在良好实验室规范(Good Laboratory Practice, GLP)条件下完成,从

而对包括动物麻醉在内的试验操作的质量提出较高要求。Sprague Dawley (SD)大鼠是非临床药物安全性评价研究中最常用的实验动物,具有繁殖力强、生长发育速度快、抗病性强、自发性肿瘤发生率低等优点<sup>[13]</sup>,且其生长发育、体重、血液学、尿生化、血清生化和组织病理学等指标已积累丰富的背景数据。戊巴比妥钠一度是药物毒理学评价最常用的非吸入性麻醉剂,但因存在成瘾性<sup>[14]</sup>被列入管制药物,当前难以获得,为毒理学评价工作带来一定困难。本研究基于实际需求,对比肌肉注射和腹腔注射舒泰<sup>®</sup>50或盐酸塞拉嗪对SD大鼠的麻醉效果,并对比腹腔注射后对血液学、血清生化指标及主要脏器的病理学影响,同时与腹腔注射给予戊巴比妥钠的数据进行比较,为非临床药物安全性评价大鼠研究中非吸入性麻醉剂的选择提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

共使用65只5~9周龄雄性SD大鼠,SPF级,体重300~420 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2016-0011]。动物饲养于国家药物安全评价监测中心屏障系统[SYXK(京)2016-0045]的大鼠笼具(L×W×H:460 mm×315 mm×210 mm)内,饲养密度为2~3只/笼。给予鼠全价颗粒饲料喂养,自由摄食及饮水。大鼠和小鼠饲养于恒温(20~26℃)、恒湿(40%~70%)的条件下,明暗周期为12小时,每小时最低换气次数15次。

所有研究方案均通过国家药物安全评价监测中心实验动物福利伦理委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)的伦理审查(IACUC编号为IAUCU-2018-K006)。

#### 1.1.2 主要试剂和仪器

舒泰<sup>®</sup>50(维克有限公司,批号:83887902),使用前将含有效成分的冻干粉与产品自带注射用水溶媒完全溶解,配制为50 mg·mL<sup>-1</sup>的溶液备用;盐酸塞拉嗪(吉林省华牧动物保健品有限公司,生

产批号：190913），配制方法：取原液盐酸塞拉嗪加入所需配制浓度的注射用水完全混匀；戊巴比妥钠（默克公司，批号：W-20180223），配制方法：取戊巴比妥钠冻干粉与所需配制浓度的注射用水溶媒完全溶解配制为3%浓度的戊巴比妥钠注射液。

H500FR台式高速冷冻离心机（Kokusan公司）；XN-550综合血液学检查装置（Sysmex公司）；7180型全自动生化分析仪（日立公司）；樱花 TEC5EMJ-2型自动包埋机和DRS-2000自动染色机及封片机（Sakura公司）；显微镜（Olympus公司）。

## 1.2 实验方法

所有动物随机分为13组，每组5只。舒泰<sup>®</sup>50肌肉注射组分别给予50、100和250 mg·kg<sup>-1</sup>舒泰<sup>®</sup>50；舒泰<sup>®</sup>50腹腔注射组分别给予50、100和250 mg·kg<sup>-1</sup>；盐酸塞拉嗪肌肉注射组分别给予12.5、25和50 mg·kg<sup>-1</sup>；腹腔注射盐酸塞拉嗪组分别给予25、50和75 mg·kg<sup>-1</sup>盐酸塞拉嗪；戊巴比妥组为腹腔注射给予45 mg·kg<sup>-1</sup>戊巴比妥钠。

给予麻醉剂当日对动物进行称重，根据体重计算麻醉剂用量。给予麻醉剂后持续观察动物临床症状。以给药时间为起始时间。记录出现侧卧或卧卧、抽搐、翻正反射消失开始时间，并作为麻醉开始时间。记录疼痛消失时间（使用眼科手术镊夹取动物四肢及尾根部后无反应的时间）及疼痛出现时间（使用眼科手术镊夹取动物四肢及尾根部后出现反应的时间）。记录动物对刺激有反应、出现自主活动、翻正反射恢复的开始时间为苏醒时间。

其中15只SD大鼠（每组5只）经腹腔给予舒泰<sup>®</sup>50（50 mg·kg<sup>-1</sup>）、盐酸塞拉嗪（25 mg·kg<sup>-1</sup>）和戊巴比妥钠（45 mg·kg<sup>-1</sup>）后约20 min采集约50 μL血样（K<sub>2</sub>EDTA抗凝）用于血液学检查，并采集约0.5 mL血样（不抗凝）后经离心后分离血清用于血清生化检查。血液学检查指标包括：白细胞数、中性粒细胞百分率、淋巴细胞百分率、单核细胞百分率、嗜酸性粒细胞百分率、嗜碱性粒细胞百分率、红细胞数、血小板数；血清生化检查指标包

括：丙氨酸氨基转换酶、天门冬氨酸氨基转换酶、碱性磷酸酶、肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、尿素氮、肌酐。上述动物麻醉并经腹腔放血处死后，分离肝脏、脾脏、肾脏、肠系膜淋巴结、胃、十二指肠等组织器官，并于10%中性福尔马林溶液固定保存。固定后的组织经修块取材、酒精脱水、石蜡包埋后制作约3 μm的组织切片，经苏木精-伊红染色后在光镜下进行组织病理学检查。

## 1.3 数据分析

计算每组诱导时间（即注射时间至疼痛消失时间）、麻醉维持时间（即疼痛消失时间至疼痛出现时间）和恢复时间（即疼痛出现时间至苏醒时间）、血液学指标及血清生化检查指标的均值，并以 $\bar{x} \pm s$ 表示。临床症状观察及组织病理学检查结果直接列出观察结果。

## 2 结果

### 2.1 麻醉效果比较

SD大鼠经肌肉注射或腹腔注射给予不同浓度麻醉剂后的诱导时间、维持时间及苏醒时间如表1所示。三者比较，戊巴比妥钠的诱导时间最短、维持时间最长。无论肌肉注射还是腹腔注射，给予SD大鼠100 mg·kg<sup>-1</sup>及以上剂量舒泰<sup>®</sup>50后可导致动物出现尿失禁，并在11~25 min内死亡；而2种方式给予大鼠50 mg·kg<sup>-1</sup>舒泰<sup>®</sup>50后，动物均在5~9 min内疼痛反应消失，并平稳维持约50~60 min后疼痛反应开始恢复并出现自主活动，之后约30 min可完全苏醒。2种给予方式的麻醉效果无明显差异。肌肉注射50 mg·kg<sup>-1</sup>或腹腔注射75 mg·kg<sup>-1</sup>盐酸塞拉嗪均可导致动物在5~10 min内死亡。肌肉注射12.5~25 mg·kg<sup>-1</sup>盐酸塞拉嗪后，其诱导时间较舒泰<sup>®</sup>50久（15~30 min）而维持时间短（25~45 min），苏醒时间与舒泰<sup>®</sup>50相比接近。腹腔注射25~50 mg·kg<sup>-1</sup>盐酸塞拉嗪后，动物可出现尿失禁、对外界刺激反应减少，但直至完全苏醒（注射后60~90 min）未见疼痛反应消失。因此，在不可获得戊巴比妥钠的情况下，舒泰<sup>®</sup>50的麻醉效果较好。

表1 麻醉时间比较 (n=5)

| 给予物质               | 给予方式 | 剂量 / ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | 诱导时间 / min     | 维持时间 / min       | 苏醒时间 / min     | 是否死亡 / 死亡时间       |
|--------------------|------|-------------------------------------------|----------------|------------------|----------------|-------------------|
| 舒泰 <sup>®</sup> 50 | 肌肉注射 | 50                                        | $8.6 \pm 1.6$  | $52.3 \pm 10.3$  | $30.3 \pm 4.6$ | 否 / 无             |
|                    |      | 100                                       | /              | /                | /              | 是 / 注射后 18~25 min |
|                    |      | 250                                       | /              | /                | /              | 是 / 注射后 15~20 min |
|                    | 腹腔注射 | 50                                        | $5.3 \pm 1.1$  | $56.7 \pm 12.5$  | $28.2 \pm 5.8$ | 否 / 无             |
|                    |      | 100                                       | /              | /                | /              | 是 / 注射后 15~18 min |
|                    |      | 250                                       | /              | /                | /              | 是 / 注射后 11~14 min |
| 盐酸塞拉嗪              | 肌肉注射 | 12.5                                      | $32.4 \pm 6.8$ | $25.5 \pm 3.2$   | $22.3 \pm 9.1$ | 否 / 无             |
|                    |      | 25                                        | $14.4 \pm 3.8$ | $43.7 \pm 8.4$   | $32.1 \pm 6.3$ | 否 / 无             |
|                    |      | 50                                        | /              | /                | /              | 是 / 注射后 5~9 min   |
|                    | 腹腔注射 | 25                                        | /              | /                | /              | 否 / 无             |
|                    |      | 50                                        | /              | /                | /              | 否 / 无             |
|                    |      | 75                                        | /              | /                | /              | 是 / 注射后 4~7 min   |
| 戊巴比妥钠              | 腹腔注射 | 45                                        | $4.8 \pm 1.2$  | $116.5 \pm 14.3$ | $32.4 \pm 5.1$ | 否                 |

## 2.2 血液学和血清生化指标比较

张阔等<sup>[15]</sup>研究发现SD大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、水合氯醛 ( $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 和氨基甲酸乙酯 ( $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 后, 可导致红细胞和白细胞分类计数结果以及ALT、ALP、CK等数值产生一定波动, 但变化幅度不大。本研究腹腔注射给予SD大鼠舒泰<sup>®</sup>50 ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、盐酸塞拉嗪 (25

$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 或戊巴比妥钠 ( $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 后, 采集血样检查各项血液学指标 (表2) 和血清生化 (表3) 指标。与本机构历史背景参考值对比, 所有组别的各项检测指标均在历史背景参考值范围内, 各组之间数据未见明显差异。提示使用  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  舒泰<sup>®</sup>50或  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  盐酸塞拉嗪麻醉对动物的血液学和血清生化检测结果无明显影响。

表2 血液学检查结果

| 给予麻醉剂                                                          | 细胞数 / ( $\text{个} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |                         |                           | 百分率 / %        |                |               |               |               |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                                | 白细胞<br>$\times 10^9$                     | 红细胞<br>$\times 10^{12}$ | 血小板细胞<br>$\times 10^{12}$ | 中性<br>粒细胞      | 淋巴细胞           | 单核<br>细胞      | 嗜酸性<br>粒细胞    | 嗜碱性<br>粒细胞    |
| 舒泰 <sup>®</sup> 50<br>( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | $5.97 \pm 1.08$                          | $8.04 \pm 0.26$         | $1070 \pm 95$             | $15.9 \pm 2.5$ | $78.0 \pm 3.3$ | $2.4 \pm 1.0$ | $2.0 \pm 0.6$ | $0.1 \pm 0.1$ |
| 盐酸塞拉嗪<br>( $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )              | $4.67 \pm 1.69$                          | $8.43 \pm 0.21$         | $1019 \pm 103$            | $13.7 \pm 3.4$ | $80.4 \pm 4.2$ | $2.4 \pm 0.5$ | $1.8 \pm 0.6$ | $0.1 \pm 0.1$ |
| 戊巴比妥钠<br>( $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )              | $5.31 \pm 1.33$                          | $7.13 \pm 0.65$         | $995 \pm 127$             | $17.2 \pm 3.7$ | $75.3 \pm 3.6$ | $2.3 \pm 0.5$ | $2.4 \pm 0.6$ | $0.3 \pm 0.2$ |
| 中心背景值范围                                                        | 2.20~11.31                               | 5.93~9.04               | 557~1427                  | 4.8~29.8       | 64.1~92.6      | 0~3.8         | 0.4~2.6       | 0.0~1.1       |



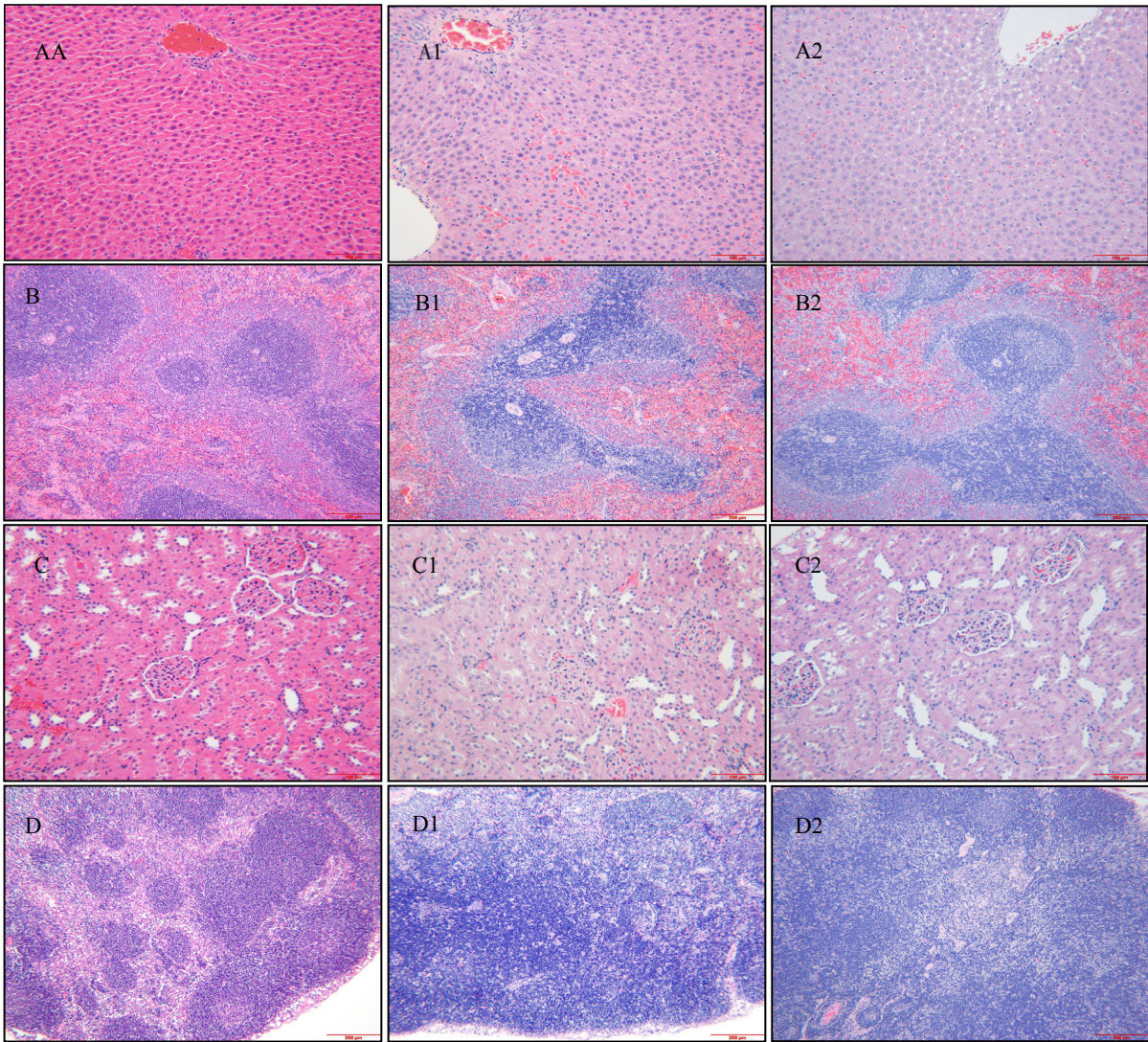
表 3 血清生化检查结果

| 给予麻醉剂                                                          | 丙氨酸氨基转氨酶 /<br>$\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ | 天门冬氨酸氨基转氨酶 /<br>$\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ | 碱性磷酸酶 /<br>$\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ | 肌酸磷酸激酶 /<br>$\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ | 乳酸脱氢酶 /<br>$\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ | 总胆红素 /<br>$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | 尿素氮 /<br>$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ | 肌酐 /<br>$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 舒泰 <sup>®</sup> 50<br>( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | $28 \pm 5$                                   | $90 \pm 12$                                    | $64 \pm 14$                               | $425 \pm 153$                              | $709 \pm 248$                             | $2.29 \pm 0.35$                               | $5.1 \pm 1.0$                              | $21 \pm 3$                                  |
| 盐酸塞拉嗪<br>( $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )              | $33 \pm 8$                                   | $104 \pm 13$                                   | $45 \pm 12$                               | $455 \pm 108$                              | $747 \pm 260$                             | $2.14 \pm 0.67$                               | $4.7 \pm 0.7$                              | $25 \pm 3$                                  |
| 戊巴比妥钠<br>( $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )              | $35 \pm 7$                                   | $97 \pm 19$                                    | $51 \pm 10$                               | $377 \pm 176$                              | $631 \pm 337$                             | $1.56 \pm 0.39$                               | $5.7 \pm 0.5$                              | $16 \pm 3$                                  |
| 中心背景值范围                                                        | 5~59                                         | 28~162                                         | 0~471                                     | 0~861                                      | 0~1473                                    | 0.60~2.40                                     | 3.1~7.6                                    | 0~77                                        |

2.3 病理学检查结果比较

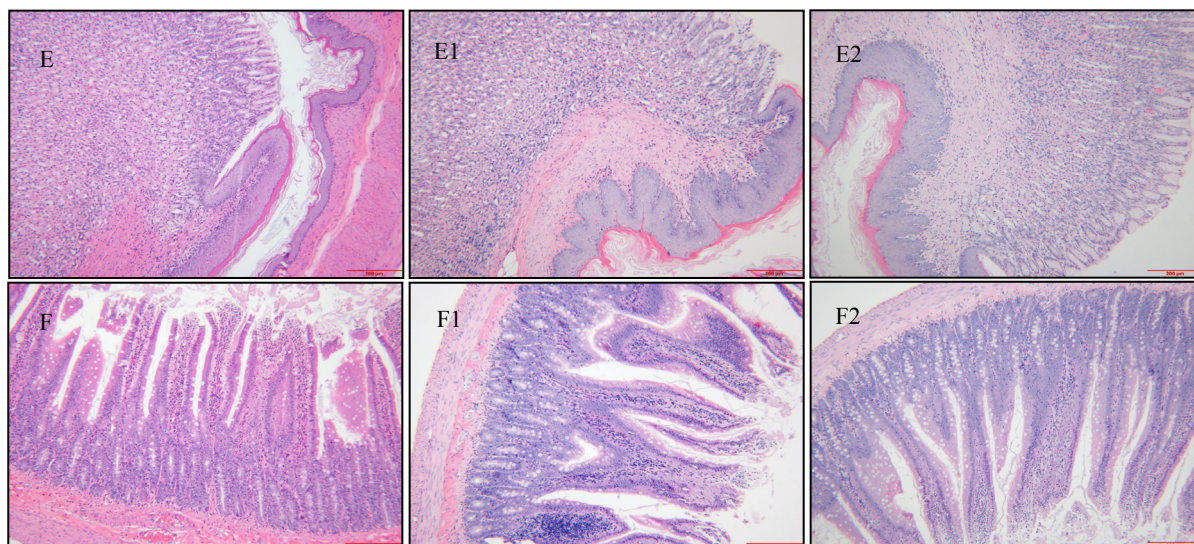
动物麻醉后，对主要腹腔脏器取材，大体病理学观察未见病变。取材样本经固定、制片、染色

后在光学显微镜下进行组织病理学检查，肝、肾、脾、胃、十二指肠和肠系膜淋巴结均未见明显改变。见图1。





续图 1



经腹腔注射麻醉动物后,麻醉剂舒泰<sup>®</sup>50(图 A-F)、盐酸赛拉嗪(图 A1-F1)、戊巴比妥钠(A2-F2)均未引起动物腹腔主要脏器,如肝脏(图 A1、A2、A3, 200×)、脾脏(图 B、B1、B2, 100×)、肾脏(图 C、C1、C2, 200×)、肠系膜淋巴结(图 D、D1、D2, 100×)、胃(图 E、E1、E2, 100×)、十二指肠(F、F1、F2, 100×)组织病理学改变。

图 1 使用 3 种不同类型麻醉剂后腹腔主要脏器的组织病理学改变

### 3 讨论

本研究对非临床药物安全性评价研究中常用麻醉剂舒泰<sup>®</sup>50、盐酸塞拉嗪和戊巴比妥钠的麻醉效果进行比较,发现戊巴比妥钠和舒泰<sup>®</sup>50的麻醉效果较好,二者诱导时间和苏醒时间接近,但戊巴比妥钠的维持时间较长。盐酸塞拉嗪的诱导时间较长,而维持时间较短。3种麻醉剂在大鼠常用麻醉方式(腹腔注射)和麻醉剂量下,对血液学、血清生化指标无明显影响,主要脏器未见与麻醉剂作用相关的明显病理学改变。

盐酸塞拉嗪属于 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体激动剂,可强效抑制去甲肾上腺素的释放,从而阻断外周信号向脊髓的传导,具有镇静、镇痛和肌松作用<sup>[16]</sup>。但其麻醉效果欠佳,通常需与其他药物(如戊巴比妥等)联用<sup>[17]</sup>。戊巴比妥钠虽然麻醉效果最佳,但当前已列为国家二类精神药品,其购买、管理和使用均受到严格管控,很多机构无法获取。此外,也有研究发现戊巴比妥钠对大鼠的神经系统存在一定抑制作用,在注射速度较快时可导致支气管痉挛,甚至窒息<sup>[18]</sup>。舒泰<sup>®</sup>50是目前常见的兽医用麻醉剂,对犬科和猫科动物的麻醉效果良好。其主要成分为镇定剂替来他明和苯二氮类肌松剂唑拉西泮的混合物,后者可在强化前者的中枢抑制效果的同时

增强肌肉松弛作用,从而预防其引起的惊厥,缩短苏醒时间<sup>[19]</sup>。邹芦等<sup>[20]</sup>研究发现,舒泰<sup>®</sup>50单用对小鼠的深度麻醉程度不足,麻醉期间仍可见自主活动,但联合 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体激动剂右旋美托咪啶使用后,其深度麻醉时间可超过90 min。但当前舒泰<sup>®</sup>50对于大鼠的麻醉效果的比较研究较少。本研究结果提示舒泰<sup>®</sup>50(腹腔注射时推荐剂量:  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )对SD大鼠麻醉效果较好、麻醉方式较为简便,且无明显毒性作用,可应用于大鼠的毒理学评价研究。舒泰<sup>®</sup>50尤其适宜剖检前麻醉,且对采血及相关血液学、血清生化检测无明显影响,可保证研究数据的可靠性。本研究结果为在GLP条件下的毒理学研究中应用舒泰<sup>®</sup>50作为SD大鼠的麻醉剂提供数据支持。

### 参考文献:

- [1] 黄振兴,李宏霞. 药物安全性评价中的实验动物福利[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(7): 68-70.
- [2] 李丹,郭玉莹,邓昊,等. 实验动物麻醉剂使用的福利伦理问题研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(9): 87-91.
- [3] 于布为,薛庆生,罗艳. 吸入麻醉药物的研究进展[J]. 继续医学教育, 2006, 20(15): 26-36.

- [4] Tsukamoto A, Konishi Y, Kawakami T, et al. Pharmacological Properties of Various Anesthetic Protocols in 10-day-old Neonatal Rats[J]. Experimental Animals, 2017, 66 (4): 397-404.
- [5] 蒋懿斐. 使用原基分布图技术研究观察异氟烷对新生小鼠的神经毒性[D]. 温州: 温州医科大学, 2015.
- [6] Sidorova K A, Dragich O A, Ermolina S A, et al. Ecological and Physiological Assessment of Animal Anesthesia Methods[J]. KnE Life Sciences, 2019, 4 (14): 712-718.
- [7] 聂永胜, 杨立峰, 林美琼, 等. 动物实验中常用麻醉药应用[J]. 畜牧兽医科技信息, 2019 (4): 34-35.
- [8] 李少春, 马丽娜, 李峰杰, 等. 不同浓度水合氯醛对大鼠的麻醉作用比较[J]. 中国药业, 2014, 23 (19): 22-23.
- [9] Chen G, Wen H, Mao Z, et al. Assessment of the Pig-a, Micronucleus, and Comet Assay Endpoints in Rats Treated by Acute or Repeated Dosing Protocols with Procarbazine Hydrochloride and Ethyl Carbamate[J]. Environmental and Molecular Mutagenesis, 2019, 60 (1): 56-71.
- [10] 姜龙. 小动物麻醉药物及麻醉技术研究进展[J]. 动物医学进展, 2021, 42 (5): 101-107.
- [11] ICH H. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals: M3 (R2) [S]. 2009.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 药物重复给药毒性研究技术指导原则[S]. 2014.
- [13] Brower M, Grace M, Kotz C M, et al. Comparative Analysis of Growth Characteristics of Sprague Dawley Rats Obtained from Different Sources[J]. Laboratory Animal Research, 2015, 31 (4): 166-173.
- [14] 刘雄飞, 许俊羽, 赵侠, 等. 临床试验尿液成瘾药物筛查探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34 (3): 371-374.
- [15] 张阔, 田枫, 康爱君, 等. 戊巴比妥钠、水合氯醛、氨基甲酸乙酯麻醉对雄性SD大鼠血液学指标的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17 (8): 496-498.
- [16] Pertovaara A. Antinociception in Bulboreticular Neurons of the Rat Produced by Spinally Administered Medetomidine, an Alpha 2-adrenoceptor Agonist[J]. Eur J Pharmacol, 1991, 204 (1): 9-14.
- [17] 陈新建, 陈彦青.  $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动剂镇静镇痛作用的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17 (9): 1386-1388.
- [18] 吴瑗, 徐玉花. 小动物麻醉药物及麻醉技术[J]. 动物保健, 2006 (8): 46-47.
- [19] 林德贵, 金艺鹏, 张欣珂, 等. 舒泰50对猫的麻醉效果试验[C]//中国畜牧兽医学会兽医外科学分会第20次学术研讨会暨第5次奶牛疾病学术会议论文集. 北京: 中国畜牧兽医学会, 2013: 104-111.
- [20] 邹芦, 戴天娥, 卢晓, 等. 替来他明/唑拉西泮联合右美托咪定对BALB/c小鼠麻醉效果观察[J]. 实验动物与比较医学, 2019, 39 (4): 310-313.

(收稿日期 2021年6月21日 编辑 肖妍)