

论著·基础研究

不同剂量利多卡因麻醉在荷瘤裸鼠 MRI 检查中的应用效果[▲]

马立恒 张 苗 邱淦滨 纪亚芸 梁钰莹 刘谋源

(广东药科大学附属第一医院医学影像科,广州市 510080,电子邮箱:liheng.ma@163.com)

【摘要】 目的 探讨不同剂量利多卡因在 MRI 检查中对荷瘤裸鼠的麻醉效果及合适剂量。**方法** 将 24 只荷瘤裸鼠随机分为 C1、C2、C3、C4 组,每组 6 只。C1 组、C2 组、C3 组分别腹腔注射 2 $\mu\text{l/g}$ 、5 $\mu\text{l/g}$ 、8 $\mu\text{l/g}$ 利多卡因进行麻醉,C4 组腹腔注射 62.5 mg/kg 戊巴比妥钠进行麻醉,麻醉完成后进行 MRI 检查。比较 4 组麻醉显效所需时间、麻醉作用持续时间、麻醉过程死亡情况以及 MRI 图像优度分级。**结果** C3 组麻醉显效所需时间均短于其余 3 组(均 $P < 0.05$),C1、C2、C4 组麻醉显效所需时间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);C1 组麻醉作用持续时间均短于其余 3 组,C3 组麻醉作用持续时间均长于其余 3 组(均 $P < 0.05$),C2、C4 组麻醉作用持续时间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);C1 组 MRI 图像优度分级均低于其余 3 组(均 $P < 0.05$),C2、C3、C4 组 MRI 图像优度分级差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。4 组裸鼠麻醉过程死亡情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 采用 8 $\mu\text{l/g}$ 利多卡因麻醉荷瘤裸鼠后行 MRI 检查,能够获得良好的麻醉效果以及清晰的 MRI 图像,但易造成荷瘤裸鼠的死亡。5 $\mu\text{l/g}$ 利多卡因麻醉效果稳定,安全性高,更适合荷瘤裸鼠的重复性 MRI 检查。

【关键词】 麻醉;荷瘤裸鼠;利多卡因;戊巴比妥钠;MRI 检查**【中图分类号】** R 614 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)06-0740-03**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2019.06.19

Efficacy of anesthesia with different doses of lidocaine applied to MRI examination in tumor-bearing nude mice

MA Li-heng, ZHANG Miao, QIU Gan-bin, JI Ya-yun, LIANG Yu-ying, LIU Mou-yuan

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

【Abstract】 Objective To investigate the anesthetic efficacy of different doses of lidocaine applied to MRI examination and its appropriate dosage in tumor-bearing nude mice. **Methods** Twenty-four tumor-bearing nude mice were randomly divided into group C1, group C2, group C3 and group C4, with 6 mice in each group. Group C1, group C2 and group C3 underwent intraperitoneal injection of 2, 5 and 8 $\mu\text{l/g}$ lidocaine, respectively, for anesthesia, group C4 received intraperitoneal injection of 62.5 mg/kg pentobarbital sodium for anesthesia, and MRI examination was performed after anesthesia was completed. Duration for anesthesia onset, performance duration of anesthesia, mortality during anesthesia, and goodness grades of MRI images were compared among the four groups. **Results** The duration for anesthesia onset in group C3 was shorter than that in the other three groups(all $P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in duration for anesthesia onset among groups C1, C2 and C4(all $P > 0.05$); the performance duration of anesthesia in group C1 was shorter than that in the other three groups, group C3 had a longer performance duration of anesthesia compared with the other three groups(all $P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in performance duration of anesthesia between groups C2 and C4(all $P > 0.05$); the goodness grade of MRI images in group C1 was lower than that in the other three groups(all $P < 0.05$), and no statistically significant difference was found in goodness grade of MRI images among groups C2, C3 and C4(all $P > 0.05$). There was no statistically significant difference in mortality of nude mice during anesthesia among the four groups($P > 0.05$). **Conclusion** Using 8 $\mu\text{l/g}$ lidocaine to anesthetize tumor-bearing nude mice for MRI examination can obtain a favorable anesthetic efficacy and clear MRI images, but it is prone to increasing the mortality of tumor-bearing nude mice. Anesthesia with 5 $\mu\text{l/g}$ lidocaine has stable effects and high safety, and is more suitable for repeated MRI examination in tumor-bearing nude mice.

【Key words】 Anesthesia, Tumor-bearing nude mice, Lidocaine, Pentobarbital sodium, MRI examination[▲]基金项目:广东省科学技术厅自筹经费类科技计划项目(2017ZC0202)

作者简介:马立恒(1969~),女,博士,副主任医师,研究方向:中枢及骨肌系统 MRI。

在无胸腺裸鼠中接种肿瘤细胞以构建荷瘤裸鼠模型是肿瘤学基础研究的一个重要手段。对移植瘤灶大小、周围组织受侵袭情况以及是否存在转移的无创性评估往往需借助于影像学技术。MRI 检查是目前小动物活体成像的首选,其优势在于软组织分辨率高且能够进行后期功能学成像^[1]。在实际操作中,为减少运动伪影,荷瘤裸鼠行 MRI 检查前需进行麻醉,而 MRI 检查过程中的高噪音、低温环境往往会影响麻醉效果,麻醉过浅会干扰实验结果,麻醉过深则易导致动物死亡^[2-3]。本研究探讨不同浓度的利多卡因及参考剂量戊巴比妥钠在 MRI 检查中对荷瘤裸鼠的麻醉效果,旨在为同类型实验麻醉用药的选择提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物及麻醉用品

1.1.1 实验动物:24 只接种鼻咽癌细胞的 BALB/c 荷瘤鼠,癌细胞注射剂量为 2×10^6 个/只,瘤体直径约 4 mm,载瘤时间 1 周,荷瘤后体重为 27 ~ 33 g,均为雌性,鼠龄 4 周,购自上海睿太莫斯生物科技有限公司,动物合格证号: NO. 20170709423、NO. 20170709436、NO. 20170709457。

1.1.2 麻醉用品:盐酸利多卡因(上海朝晖药业有限公司,批号:090704),1% 戊巴比妥钠(上海上药新亚药业有限公司,国药准字 H31021724)。

1.2 实验方法

1.2.1 分组与麻醉:将荷瘤裸鼠按随机数字表法分为 C1、C2、C3、C4 组,每组 6 只,其中 C4 组为对照组,其余作为实验组。C1 组、C2 组、C3 组分别腹腔注射 2 μ l/g、5 μ l/g、8 μ l/g 利多卡因进行麻醉,C4 组腹腔注射 62.5 mg/kg 戊巴比妥钠进行麻醉。麻醉进针点位于裸鼠左或右下腹近外侧,防止麻醉药物直接注入血管或腹腔脏器。

1.2.2 MRI 检查:麻醉完成后,将裸鼠置于小动物专用线圈,棉絮覆盖以固定并保暖。采用 GE Discovery 3.0T 磁共振行各序列矢状位扫描,扫描范围自荷裸

鼠头至尾根部。扫描参数:(1) T₁ 加权成像:回波时间 69 ms,重复时间 742 ms;(2) T₂ 加权成像:回波时间 69 ms,重复时间 4 000 ms。扫描层厚均为 2 mm,矩阵均为 256 \times 256,扫描视野均为 8 cm \times 8 cm,扫描时间约 16 min。

1.3 观察指标 比较 4 组荷瘤裸鼠麻醉显效所需时间、麻醉作用持续时间、麻醉过程死亡情况以及 MRI 图像优度分级。麻醉显效所需时间:自注射麻醉药开始至小鼠完全麻醉(小鼠停止爬行,侧卧状,翻正放射不能引出,肌肉松弛,呼吸频率减低)。麻醉作用持续时间:小鼠完全麻醉至 MRI 检查图像开始出现运动伪影的时间。MRI 图像优度分级:“好”表示 MRI 图像清晰;“中”表示 MRI 图像欠清晰,存在少许运动伪影,但不影响观察;“差”表示 MRI 图像运动伪影严重,影响图像观察。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

4 组裸鼠的麻醉显效所需时间、麻醉作用持续时间及 MRI 图像优度分级比较,差异均有统计学意义(均 $P > 0.05$)。其中 C3 组麻醉显效所需时间均低于其余 3 组(均 $P < 0.05$),C1、C2、C4 组麻醉显效所需时间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);C1 组麻醉作用持续时间均短于其余 3 组,C3 组麻醉作用持续时间均长于其余 3 组(均 $P < 0.05$),C2、C4 组麻醉作用持续时间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);C1 组 MRI 图像优度分级均差于其余 3 组(均 $P < 0.05$),C2、C3、C4 组 MRI 图像优度分级差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。4 组裸鼠麻醉过程死亡比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组小鼠麻醉效果及 MRI 图像优度比较

组别	n	麻醉显效所需时间($\bar{x} \pm s, s$)	麻醉作用持续时间($\bar{x} \pm s, min$)	死亡[n(%)]	图像优度[n(%)]		
					好	中	差
C1 组	6	275.16 \pm 6.37 [@]	13.50 \pm 1.04	0	0	2(33.33)	4(66.67)
C2 组	6	275.33 \pm 8.95 [@]	31.50 \pm 1.64 [*]	0	5(83.33)	1(16.67)	0
C3 组	6	217.83 \pm 18.75	47.00 \pm 2.09 ^{**}	2(33.32)	6(100.00)	0	0
C4 组	6	282.00 \pm 6.73 [@]	31.83 \pm 1.72 ^{**@}	0	4(66.67)	2(33.33)	0
$F(\chi^2$ 或 $U)$ 值		41.722	403.478	6.545	14.400		
P 值		< 0.001	< 0.001	0.087	0.002		

注:与 C1 组比较,* $P < 0.05$;与 C2 组比较,# $P < 0.05$;与 C3 组比较,@ $P < 0.05$ 。

3 讨论

对生命力较为脆弱的小鼠进行 MRI 检查,技术要求较高,而这主要体现在麻醉上。首先, MRI 检查容易受运动伪影干扰,这些运动伪影可来自小鼠的躯体不自主、重复性颤动,甚至是呼吸与心跳运动;其次, MRI 扫描过程的低温、高噪音环境,以及扫描时间较长,容易造成小鼠死亡。为保证实验小鼠 MRI 检查的可重复性,麻醉药物及其剂量的选择就显得尤为重要。

戊巴比妥钠为白色粉剂,有麻醉起效快、麻醉安全窗大的优点,适用于各种小型实验动物的麻醉,其镇静催眠与肌松效果较好^[4],一定程度上符合小鼠 MRI 检查的麻醉要求。李韩建等^[5]研究发现,以 62.5 mg/kg 作为戊巴比妥钠的麻醉剂量,其麻醉效果相对稳定,因此本研究以该剂量为参考剂量组。但是,戊巴比妥钠粉末易受潮结晶,溶于水后性状不稳定,易析出沉淀,故只能现配现用,难以长久保存^[6-7]。戊巴比妥钠还会对实验动物呼吸中枢产生抑制作用^[8],并存在加重实验动物心血管负担的可能^[9-10]。此外,戊巴比妥钠价格相对较高,申购渠道耗时较多,在注射溶液配制的过程中也有较大的差异性与不确定性^[11]。

利多卡因主要制剂为针剂,其麻醉作用机制主要是抑制神经元的 Na^+ 内流,阻滞动作电位的产生及神经冲动的传导。有文献报告,利多卡因除局部麻醉作用外,还能产生很好的镇静催眠作用^[12-14]。此外,利多卡因性状稳定,价格相对便宜,毒性较小,因此,逐渐应用于实验动物的镇静与麻醉^[15]。因此,本研究选用临床上常用的局部麻醉药利多卡因,以探讨其用于荷瘤小鼠 MRI 检查的效果与可行性。结果显示, C3 组麻醉显效所需时间均低于其余 3 组,麻醉作用持续时间均长于其余 3 组(均 $P < 0.05$), MRI 图像优度分级高于 C1 组(均 $P < 0.05$),提示使用 8 $\mu\text{L/g}$ 利多卡因麻醉荷瘤裸鼠可缩短麻醉显效所需时间,延长麻醉作用持续时间,利于 MRI 检查,并可获得较好质量的图像。在麻醉过程中 C3 组两只裸鼠死亡,但死亡比例与其余 3 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能是由于血液中利多卡因浓度越高,其不良反应发生率越高^[16]。虽然 C2 组麻醉显效所需时间长于 C3 组,麻醉作用持续时间短于 C3 组,但麻醉显效所需时间、麻醉作用持续时间、MRI 图像优度分级与 C4 组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),提示 5 $\mu\text{L/g}$ 利多卡因的麻醉效果与戊巴比妥钠,且麻醉过程中无死亡发生,安全性较高。

综上所述,采用 8 $\mu\text{L/g}$ 利多卡因麻醉荷瘤裸鼠后行 MRI 检查,能够缩短麻醉显效所需时间,延长麻醉作用持续时间,有效减少运动伪影产生,获取较为清晰的 MRI 图像,但易造成荷瘤裸鼠的死亡。考虑到实

验的重复性与实验荷瘤裸鼠的昂贵价格,而采用 5 $\mu\text{L/g}$ 利多卡因麻醉效果与戊巴比妥钠相似,且安全性高,其更适合荷瘤裸鼠的重复性 MRI 检查。本研究评价小鼠麻醉效果主要依据麻醉剂量与麻醉药物,未考虑其他因素(如小鼠个体耐受性、麻药注射方式等)对麻醉效果的影响,且样本量有限,因此,下一步需扩大样本量,对其具体机制及作用效果进行更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] 刘树英,古冬莲,金观桥,等. USPIO-PEG-sLe^x 分子探针在裸鼠鼻咽癌移植瘤模型 MRI 的初步研究[J]. 实用放射学杂志,2017,33(2):287-290.
- [2] 赵厚德,陶均,郝智慧,等. 麻醉对动物实验的影响[J]. 中国比较医学杂志,2004,14(6):386-387.
- [3] 严国锋,张健,周勇,等. 保温措施对小鼠麻醉效果的影响[J]. 实验动物与比较医学,2008,28(5):341-342.
- [4] 周昆,屈彩芹. 动物实验常用麻醉剂的比较与选择[J]. 实验动物科学,2008,25(2):41-43,47.
- [5] 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]. 功能与分子医学影像学(电子版),2012,1(3):206-209.
- [6] 李峰,段小红,吴军正. 戊巴比妥钠麻醉口腔实验动物效果的分析[J]. 临床口腔医学杂志,2001,17(z1):封2.
- [7] Johnson JE, Bailey JM, Newland MC. Using pentobarbital to assess the sensitivity and independence of response-bout parameters in two mouse strains[J]. Pharmacol Biochem Behav,2011,97(3):470-478.
- [8] 熊友谊,李志勇. 己酮可可碱对戊巴比妥钠中毒家兔呼吸抑制的影响[J]. 中国新药杂志,2007,16(23):1955-1957.
- [9] 相磊,黄丽洁,苟鹏,等. 杂种犬股骨骨折实验中两种麻醉方法的比较[J]. 实验动物科学,2010,27(5):45-48.
- [10] 李志勇,孙建宁,张硕峰. 水合氯醛和戊巴比妥钠对 SD 大鼠麻醉效果的比较[J]. 四川动物,2008,27(2):299-302.
- [11] 李彩云,潘学营,栾翰森,等. 非药用级别戊巴比妥钠制剂及麻醉效果评价[J]. 实验动物与比较医学,2014,34(6):496-499.
- [12] Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery[J]. Anesth Analg,2004,98(4):1050-1055.
- [13] Pypendop BH, Ilkiw JE. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats[J]. Anesth Analg,2005,100(1):97-101.
- [14] 阿里·塞德,孟庆涛,夏中元,等. 局部麻醉药对小鼠催眠作用的研究[J]. 武汉大学学报(医学版),2012,33(4):511-515.
- [15] 郭玉冬,陆军,吴春彪,等. 戊巴比妥钠腹腔注射复合利多卡因局部浸润麻醉在大鼠膝关节骨关节炎模型制作中的应用[J]. 江苏医药,2012,38(14):1628-1630.
- [16] Antoniadou N, Worsnop C. Topical lidocaine through the bronchoscope reduces cough rate during bronchoscopy[J]. Respirology,2009,14(6):873-876.

(收稿日期:2018-11-10 修回日期:2019-01-12)