

网络出版日期:2017-06-05  
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1220.S.20170605.1714.008.html

# 复合麻醉剂 KMT 对八眉猪血流动力学及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响

卢德章,殷玉鹏,吴晨晨,马新武  
(西北农林科技大学 动物医学院,陕西杨凌 712100)

**摘 要** 为探讨复合麻醉剂 KMT 对八眉猪血流动力学的影响及其作用机制,给 8 只 8~10 周龄的八眉猪根据体质量肌肉注射 KMT 0.1 mL/kg,在注药前及注药后 5、10、15、30、45、60、80、100、120 min 进行无创血压、HR 的监测,并同步采取前腔静脉血样,采用放免法测定血浆中 PRA、AⅡ和 ALD 的质量浓度。结果发现,血压和 HR 在注药后 10 min 时达到最高值,之后开始逐渐下降,到 80 min 时降至最低,之后开始升高。PRA、AⅡ和 ALD 与 SBP、DBP、MAP 及 HR 的变化趋势大致相似,且存在一定的相关性。表明 PRA、AⅡ和 ALD 参与 KMT 引起的八眉猪血流动力学变化过程,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的变化可能是 KMT 引起八眉猪血流动力学变化的主要作用机制之一。

**关键词** 八眉猪;KMT;血流动力学;肾素-血管紧张素-醛固酮系统;分子机制

**中图分类号** S857.1      **文献标志码** A      **文章编号** 1004-1389(2017)06-0827-05

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, R-A-A-S)是人体内重要的体液调节系统,它对维持心血管系统的正常发育和功能稳态,调节电解质和体液平衡,及血压的调节均有重要作用<sup>[1]</sup>。近年来研究<sup>[2-3]</sup>表明,许多麻醉药物及麻醉方法对血流动力学的影响与 R-A-A-S 有着密切关系。猪在解剖学、生理学、疾病发生机制等方面与人类极其相似,在生命科学研究中具有重要的应用价值。但是成年猪体型较大,保定和操作困难;小型猪饲养和管理成本较高,难以大规模推广应用。因此,幼年猪成为较好的临床科研和教学研究模型<sup>[4]</sup>。氯胺酮-美托咪定-一曲马多(KMT)是依据平衡麻醉原理新研制的一种猪用复合麻醉剂,对其麻醉效果的研究已经初步完成<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨 KMT 对八眉仔猪无创血压、心率及血浆中肾素(renin, PRA)、血管紧张素(angiotensin, AⅡ)和醛固酮(aldosterone, ALD)的影响,从 R-A-A-S 方面揭示 KMT 引起猪血流动力学变化的分子作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

8 只雄性八眉仔猪,8~10 周龄,体质量(16±4.1) kg,由西北农林科技大学实验动物中心自繁自养。试验前对其进行常规检查,确保其健康后进行试验。

杰纳瑞 G3 F 型多功能动物监护仪(深圳杰纳瑞医疗仪器有限公司)、AvantiTM30Centrifuge 高速冷冻离心机(Japanese Beckman Company)、普通离心机(上海安亭科学仪器厂)、XH6080 放免仪(西安核仪厂)、听诊器、体温计、计时器等。肾素(PRA)测定试剂盒、血管紧张素(AⅡ)测定试剂盒及醛固酮(ALD)测定试剂盒(北京北方生物技术有限公司),KMT 注射液(西北农林科技大学动物医学院外科教研组配制)。

### 1.2 方法

试验动物在试验前 12 h 禁食,将其仰卧固定在保定台上,待其安静后测定其基础生理指标,包

收稿日期:2016-03-28      修回日期:2016-06-01  
基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(2452016039);陕西省自然科学基金(2014JQ3086);西北农林科技大学博士科研启动项目(Z109021110);国家自然科学基金(31302153)。  
第一作者:卢德章,男,博士,讲师,研究方向为动物麻醉与镇痛。E-mail:dezhanglu@hotmail.com  
通信作者:马新武,男,副教授,研究方向为动物临床诊疗技术。E-mail:mxw61@163.com

括心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及平均动脉压(MAP)等。称体质量后在试验猪耳后颈部肌肉注射 KMT 0.1 mL/kg,并在注射药物后 5、10、15、30、45、60、80、100、120 min 分别进行 HR、SBP、DBP、MAP 等指标的监测并同步采取前腔静脉血样。将血样立即放入含不同抗凝剂和酶抑制剂的试管中进行相应处理,并按照试剂盒的使用说明进行测定。

### 1.3 数据统计与分析

数据以“平均数±标准差”表示。采用 SPSS 16.0 对数据进行一维方差分析,相关性分析采取多变量间两两直线相关回归分析。

## 2 结果与分析

### 2.1 KMT 对八眉猪血流动力学指标的影响

由表 1 可知,注药前猪的平均心率为(110±5) bpm,注射 KMT 后 10 min 心率上升至(125±6) bpm,与注药前相比差异极显著( $P<0.01$ )。注药 10 min 以后,心率逐渐下降,到 80 min 时心率降至最低,且与注药前相比差异极显著( $P<0.01$ )。注药 100 min 后心率开始上升,到 120

min 时已经基本恢复正常。

试验猪肌肉注射 KMT 后,其 SBP、DBP 和 MAP 变化趋势基本相同,5 min 时开始上升,10 min 时升至最高,但与 0 min 相比差异不显著( $P>0.05$ )。之后缓慢下降,60 min 时下降至整个监测过程中的最低点,到 120 min 已基本恢复至正常水平。

### 2.2 KMT 对八眉猪血浆 PRA、AⅡ 和 ALD 质量浓度的影响

由表 2 可知,试验猪注射 KMT 后血浆 PRA、AⅡ 及 ALD 质量浓度在 15 min 时升至最高,分别较注药前增加 75.90% ( $P<0.01$ )、258.83% ( $P<0.01$ ) 和 119.70% ( $P<0.01$ );15~80 min,血浆 PRA、AⅡ 和 ALD 质量浓度呈现逐渐下降趋势,到 80 min 时下降至最低水平,此时与 0 min 相比分别降低 48.19% ( $P<0.05$ )、2.70% ( $P>0.05$ ) 和 32.49% ( $P>0.05$ );之后血浆 PRA、AⅡ 和 ALD 质量浓度呈恢复趋势,直到 120 min 监测结束。在监测结束时,血浆 PRA、AⅡ 和 ALD 质量浓度与 0 min 相比无显著差异( $P>0.05$ )。

表 1 注射 KMT 后猪的心率和血压

Table 1 HR,SAP,MAP and DAP in pigs after KMT administration

| 时间/min | Time | 心率/bpm  | HR | 收缩压/mmHg | SBP | 舒张压/mmHg | DBP | 平均动脉压/mmHg | MAP |
|--------|------|---------|----|----------|-----|----------|-----|------------|-----|
| 0      |      | 110±5   |    | 136±9    |     | 93±8     |     | 106±11     |     |
| 5      |      | 117±7   |    | 140±13   |     | 99±11    |     | 113±10     |     |
| 10     |      | 125±6** |    | 145±11   |     | 105±12   |     | 120±13     |     |
| 15     |      | 120±6*  |    | 138±14   |     | 96±7     |     | 116±14     |     |
| 30     |      | 103±5   |    | 126±11   |     | 85±7     |     | 95±9       |     |
| 45     |      | 97±6*   |    | 114±11*  |     | 76±8*    |     | 85±9*      |     |
| 60     |      | 90±6**  |    | 100±14** |     | 70±6**   |     | 77±7**     |     |
| 80     |      | 85±7**  |    | 92±17**  |     | 64±8**   |     | 71±7**     |     |
| 100    |      | 96±8*   |    | 111±10** |     | 75±9*    |     | 86±8*      |     |
| 120    |      | 104±7   |    | 129±12   |     | 89±7     |     | 98±9       |     |

注:“\*\*”表示与 0 min 相比差异极显著( $P<0.01$ );“\*”表示与 0 min 相比差异显著( $P<0.05$ );1 mmHg=0.133 3 kPa。下表同。  
Note:“\*\*”represents the difference is extremely significant at  $P<0.01$  compared with 0 min;“\*”represents difference is significant at  $P<0.05$  compared with 0 min;1 mmHg=0.133 3 kPa. The same as below.

### 2.3 八眉猪注射 KMT 后血浆 PRA、AⅡ 和 ALD 的质量浓度与血流动力学指标的相关性

对注射 KMT 后八眉猪血流动力学的变化结果与血浆 PRA、AⅡ 和 ALD 质量浓度的变化进行多变量间的两两相关性分析发现,PRA 和 ALD 与 HR、SBP、DBP、MAP 存在显著相关性( $P<0.01$ );AⅡ 与 HR 和 MAP 呈现相关性

( $P<0.05$ )(表 3)。

## 3 讨论

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(R-A-A-S)是体内重要的神经内分泌系统之一,是血压和水及电解质平衡的重要调节系统,对维持机体内稳态起着重要作用<sup>[6]</sup>。PRA是由肾脏产生的一种

表 2 注射 KMT 后猪血浆 PRA、AⅡ 和 ALD 的质量浓度  
Table 2 Effects of KMT on PRA、AⅡ and ALD in pigs' plasma

| 时间/min | Time | PRA/(ng/L)  | AⅡ/(pg/mL)        | ALD/(ng/mL)    |
|--------|------|-------------|-------------------|----------------|
| 0      |      | 0.83±0.23   | 325.23±79.38      | 135.56±36.45   |
| 5      |      | 1.09±0.27   | 603.88±90.49*     | 234.53±31.18** |
| 10     |      | 1.19±0.31   | 1 091.68±221.48** | 278.49±43.37** |
| 15     |      | 1.46±0.35** | 1 167.02±214.46** | 297.82±42.51** |
| 30     |      | 0.85±0.21   | 890.49±101.85**   | 131.28±25.67   |
| 45     |      | 0.68±0.16   | 670.43±73.22**    | 126.88±34.33   |
| 60     |      | 0.51±0.17   | 522.65±79.61      | 108.75±35.27   |
| 80     |      | 0.43±0.14*  | 316.46±98.71      | 91.52±19.45    |
| 100    |      | 0.95±0.19   | 569.47±87.42*     | 125.39±28.47   |
| 120    |      | 1.33±0.28** | 671.27±83.29**    | 157.26±37.42   |

表 3 R-A-A-S 与血流动力学指标的相关性分析

Table 3 Analysis of correlation between  
R-A-A-S and hemodynamics

| 指标  | Index | HR     | SAP    | DAP    | MAP    |
|-----|-------|--------|--------|--------|--------|
| PRA |       | 0.80** | 0.81** | 0.80** | 0.82** |
| AⅡ  |       | 0.67*  | 0.58   | 0.59   | 0.63*  |
| ALD |       | 0.92** | 0.80** | 0.84** | 0.89** |

注:  $r_{0.05(8)}=0.632$ ;  $r_{0.01(8)}=0.765$ 。“\*\*”表示显著相关;“\*”表示相关。  
Note:  $r_{0.05(8)}=0.632$ ;  $r_{0.01(8)}=0.765$ 。“\*\*” represents significant correlation;“\*” represents correlation.

蛋白水解酶,作用于肝脏产生的血管紧张素原,生成 AⅠ,后者又转换为 AⅡ。AⅡ是体内最强的血管收缩物质,可刺激肾上腺皮质分泌 ALD<sup>[7]</sup>。目前的研究结果表明,R-A-A-S 的变化可能与麻醉药的种类、药量、麻醉时间以及手术应激等有着密切的关系,并且存在物种的差异<sup>[8-9]</sup>。

氯胺酮能直接兴奋中枢交感神经系统,可引起心率的瞬间升高,这种作用能持续 5~10 min<sup>[10-11]</sup>;美托咪定具有中枢神经系统抑制作用,能降低肾上腺素和交感神经分泌物的释放,并能增强副交感神经活性,从而能降低心率<sup>[11-13]</sup>;曲马多对血流动力学系统影响轻微,表现为使心率轻度增加,平均动脉压、体循环阻力、左室充盈压、每搏输出量轻度下降<sup>[14]</sup>。本试验中试验猪在注射 KMT 后 15 min 心率升至最高值,随后开始下降。心率的这种变化趋势可能有两点原因,一是与氯胺酮兴奋中枢交感神经系统的作用有关;二是试验猪在注药时需要进行保定,猪在挣扎过程中心率会加快;另外,美托咪定、曲马多与氯胺酮 3 种药物相互作用,使其心率上升幅度在身体耐受范

围内<sup>[13]</sup>。从注药后 15 min 开始,心率呈缓慢下降的趋势,这可能与氯胺酮的心肌抑制作用及美托咪定的中枢抑制作用有关。

血压是反映心脏收缩力、周围血管阻力和血容量变化的重要生命指标。本研究中 SBP、DBP 和 MAP 在注药后前 15 min 呈上升趋势,这可能与氯胺酮的交感神经兴奋作用和收缩周围毛细血管有关<sup>[15]</sup>,还可能是美托咪定对  $\alpha$ -2 受体的刺激作用导致周围毛细血管阻力增加<sup>[13]</sup>;而后血压呈平稳下降趋势,这可能与美托咪定对中枢神经有抑制作用有关,并且美托咪定能减少中枢神经系统交感分泌物和交感神经末端去氧肾上腺素的释放量,另一方面,曲马多能造成体循环阻力、左室充盈压、每搏输出量轻度下降,致使血压在注药后 10~80 min 时呈现下降趋势<sup>[15]</sup>。氯胺酮、美托咪定和曲马多这 3 种药物共同作用造成血压先短暂升高,后缓慢下降。本试验中血压虽有变化,但始终处于正常范围,能保证循环系统的正常生理作用。

本研究还发现,PRA、AⅡ 和 ALD 的变化趋势与 SBP、DBP、MAP、HR 的变化趋势基本一致,进一步对 R-A-A-S 与血流动力学指标进行多变量间的两两相关性分析结果表明,试验猪在 KMT 麻醉期间,R-A-A-S 的变化趋势与 SBP、DBP、MAP、HR 的变化存在着一定程度的相关性,其中 SBP、DBP、MAP 与 PRA 和 ALD 存在高度相关性( $P<0.01$ ),SBP 和 MAP 与 AⅡ 存在相关性( $P<0.05$ )。由此可以得出,PRA、AⅡ 和 ALD 参与 KMT 对八眉猪血流动力学变化的分子作用机制的调控,KMT 引起 R-A-A-S 的变化可能是八眉猪血压、心率变化的主要原因之一。

目前国内关于复合麻醉剂对动物血流动力学影响的研究报道很少,范宏刚等<sup>[16]</sup>、卢德章<sup>[17]</sup>研究复合麻醉剂 XFM 对中国试验用小型猪血流动力学和 R-A-A-S 的影响。结果表明,XFM 作用下 R-A-A-S 的变化可能是导致小型猪血压发生变化的主要原因之一。KMT 对血流动力的作用是一个非常复杂的过程,KMT 麻醉对八眉猪血流动力学的影响可能是众多因素共同的作用结果,涉及内皮源性血管活性因子、R-A-A-S 及某些神经肽类等。研究 R-A-A-S 只是从一个方面揭示 KMT 对八眉猪血流动力学作用的分子机制,对其具体作用方式还需要进行更为深入和全面的研究。

## 4 结 论

本试验采用放免法测定注射 KMT 后八眉猪血浆中 PRA、A II 和 ALD 的质量浓度。结果显示,R-A-A-S 参与 KMT 对八眉猪血流动力学变化的调节,它们的变化是八眉猪血流动力学指标发生变化的主要原因之一。

### 参考文献 Reference:

[1] 姚 泰. 生理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:116-136.  
YAO T. Physiology[M]. Beijing:People's Medical Publishing House, 2005:116-136 (in Chinese).

[2] 陈建筱,姚建芬,张伟峰. 不同麻醉方法对妇科患者肾素—血管紧张素—醛固酮系统影响的研究[J]. 国医师杂志, 2013,15(12):1707-1708.  
CHEN J X,YAO J F,ZHANG W F. Study the effect of different anaesthesia on renin-angiotensin-aldosterone system in gynecology patients [J]. *Journal of Chines Physician*, 2013,15(12):1707-1708 (in Chinese).

[3] 黎婧琳,赵文成,匡芳梅. 丙泊酚复合舒芬太尼对妇科腹腔镜手术病人肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. 中外医疗,2014(33):151-152.  
LI J L,ZHAO W CH,KUANG F M. The effect of propofol combination with sufentanyl on renin-angiotensin-aldosterone system in gynecological laparoscopic surgery patients [J]. *China & Foreign Medical Treatment*,2014 (33):151-152(in Chinese).

[4] AJADI A R,OLUSA T A,SMITH O F,*et al.* Tramadol improved the efficacy of ketamine-xylazine anaesthesia in young pigs[J]. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2009,36(6):562-566.

[5] LU D Z,QIN S H,MA X W,*et al.* Tramadol effect on the ketamine-medetomidine combination in immature Bamei pigs[J]. *Medycyna Weterynaryjna*,2013,69(3):165-170.

[6] 吴玉付,李醒三. 肾素—血管紧张素—醛固酮系统在心血管病中的作用[J]. 医学文选,2005,24(6):1023-1026.  
WU Y F, LI X S. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular diseases [J]. *Anthology of Medicine*,2005,24(6): 1023-1026(in Chinese).

[7] 吴建军,步 睿,贾 静,等. 肾素—血管紧张素—醛固酮系统研究进展[J]. 医学研究杂志,2015,44(1):4-6.  
WU J J,BU R,JIA J,*et al.* Research progress of renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Journal of Medical Research*,2015,44(1): 4-6(in Chinese).

[8] EVANS R G,CORREIA A G,WEEKES S R,*et al.* Responses of regional kidney perfusion to vasoconstrictors in anaesthetized rabbits; dependence on agent and renal artery pressure[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*,2000,27 (12):1007-1012.

[9] WING L M,REID C M,RYAN P B,*et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and ciuretics for hypertension in the elderly[J]. *New England Journal of Medicine*,2003,348(7):583-592.

[10] VAINIO O M,BLOOR B C,KIM C. Cardiovascular effects of a ketamine-medetomidine combination that produces deep sedation in Yucatan mini swine[J]. *Laboratory Animal Science*,1992,42(6):582-588.

[11] KOLATA R J, RAWLINGS C A. Cardiopulmonary effects of intravenous xylazine, ketamine, and atropine in the dog [J]. *American Journal of Veterinary Research*, 1982,43(12):2196-2198.

[12] LEE J Y,JEE H C,JEONG S M,*et al.* Comparison of anaesthetic and cardiorespiratory effects of xylazine or medetomidine in combination with tiletamine/zolazepam in pigs[J]. *Journal of the British Veterinary Association*, 2010,167(7): 245-249.

[13] MUIR W,HUBBELL J A E,BEDNARSKI M B. Handbook of Veterinary Anaesthesia[M]. Oxford, UK: Wiley Blackwell ,2007,121-127.

[14] KONGARA K,CHAMBERS P,JOHNSON C B. Glomerular filtration rate after tramadol,parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs[J]. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*,2009,36(1):86-94.

[15] HASKINS S C,FARVER T B,PATZ J D. Ketamine in dogs[J]. *American Journal of Veterinary Research*,1985, 46(9):1855-1860.

[16] 范宏刚,卢德章,胡 魁,等. 小型猪复合麻醉剂对小型猪血流动力学及血浆中肾素—血管紧张素—醛固酮系统的影响[J]. 畜牧兽医学报,2009,40(8):1244-1248.  
FAN H G,LU D ZH,HU K,*et al.* Effects of the combined anaesthetic for miniature pigs on hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in miniature pigs[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*,2009,40(8):1244-1248 (in Chinese with English abstract).

[17] 卢德章. XFM 对小型猪血流动力学的影响及其作用机制

[D]. 哈尔滨:东北农业大学,2009.

anism in miniature pigs[D]. Harbin:Northeast Agriculture University,2009 (in Chinese with English abstract).

LU D ZH. Effects of XFM on hemodynamics and its mech-

Effects of KMT on Hemodynamics and Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Bamei Pigs

LU Dezhang, YIN Yupeng, WU Chenchen and MA Xinwu  
(College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling Shaanxi 712100, China)

**Abstract** In order to investigate the effects and mechanisms of KMT on hemodynamics in Bamei pigs, eight healthy Bamei pigs of eight-week-old were received intramuscular injected KMT 0.1 mL/kg, and blood was collected in 0 min, 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 80 min, 100 min and 120 min, at the same time, noninvasive blood pressure(NIBP)and heart rhythm(HR)were monitored. Plasma renin(PRA),angiotensin II (A II )and aldosterone(ALD)were determined by radioimmunoassay. The results showed that NIBP and HR were increased after injection and reached the highest at 10 min and then decreased until 80 min, after that time NIBP and HR were increased. PRA, A II and ALD were changed similar to that of SBP, DBP, MAP and HR, and correlation between them was found, particularly in SBP, DBP and MAP. The conclusion showed that PRA, A II and ALD participated in change of hemodynamics caused by KMT, and R-A-A-S caused by KMT in Bamei pigs maybe one of the main reasons for changing blood pressure.

**Key words** Bamei pigs;KMT;Hemodynamics;Renin-angiotensin-aldosterone system;Molecular mechanism

**Received** 2016-03-28 **Returned** 2016-06-01

**Foundation item** The Fundamental Research Funds for the Central Universities(No. 2452016039);the Natural Science Foundation of Shaanxi Province of China (No. 2014JQ3086); Foundation for Talent of Northwest A&F University (No. Z109021110);the National Natural Science Foundation of China (No. 31302153).

**First author** LU Dezhang,male,Ph. D,lecturer. Research area: veterinary anaesthesia and analgesia. E-mail:dezhanglu@hotmail.com

**Corresponding author** MA Xinwu,male,associate professor. Research area: veterinary clinical diseases. E-mail:mxw61@163.com

(责任编辑:顾玉兰 Responsible editor:GU Yulan)