

## 乙醇灌胃对小鼠丙泊酚麻醉效果及氧化应激指标的影响

郭梦倬<sup>1</sup>, 李伟光<sup>2</sup>, 冯泽国<sup>1</sup>, 张成岗<sup>2</sup>, 刘旭<sup>1</sup>, 于颖群<sup>3</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院麻醉手术中心, 北京 100853; <sup>2</sup>军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850;

<sup>3</sup>解放军第307医院麻醉科, 北京 100071

**摘要:**目的 探讨单次给予小鼠乙醇灌胃对其丙泊酚麻醉效果及麻醉后氧化应激指标的影响。方法 40只昆明小鼠随机分为4组: 0.9%氯化钠注射液灌胃组(NS组), 0.9%氯化钠注射液灌胃+丙泊酚80 mg/kg组(PPF组), 50%无水乙醇6 ml/kg灌胃+0.9%氯化钠注射液腹腔注射组(Alcohol组)及50%无水乙醇6 ml/kg灌胃+丙泊酚80 mg/kg组(Alcohol+PPF组)。小鼠0.9%氯化钠注射液或乙醇灌胃10 min后给予丙泊酚或0.9%氯化钠注射液腹腔注射, 观察并记录小鼠麻醉诱导时间及维持时间, 待小鼠翻正反射恢复后统一眼球取血, 测定各组小鼠血清中SOD活性及MDA含量。结果 与PPF组相比, Alcohol+PPF组麻醉诱导时间缩短[(3.19±0.48) min vs (1.43±0.19) min]( $P < 0.01$ ), 麻醉维持时间延长[(67.01±6.46) min vs (183.41±12.60) min]( $P < 0.01$ ); 与NS组[(38.50±6.02) U/ml]相比, Alcohol组[(33.09±3.81) U/ml]( $P < 0.05$ )、PPF组[(33.91±4.62) U/ml]( $P < 0.05$ )、Alcohol+PPF组[(30.98±3.51) U/ml]( $P < 0.01$ )SOD活性均降低; 与NS组[(5.21±0.92) nmol/ml]相比, Alcohol组[(9.16±1.85) nmol/ml]、PPF组[(9.37±1.52) nmol/ml]及Alcohol+PPF组[(10.14±1.76) nmol/ml]MDA含量均升高( $P$ 均 $< 0.01$ )。结论 乙醇可使小鼠麻醉诱导时间缩短、麻醉维持时间延长, 并使小鼠血清SOD活性降低, 过氧化反应中的代谢产物丙二醛增多, 对临床醉酒患者的麻醉用药有一定参考意义。

**关键词:** 丙泊酚; 酗酒; 麻醉; 氧化应激

中图分类号: R 614 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)06-0641-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.06.029

网络出版时间: 2016-03-28 11:30

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160328.1130.008.html>

### Effects of intragastric administration of alcohol on anesthesia effect and antioxidant activity in mice with propofol anesthesia

GUO Mengzhuo<sup>1</sup>, LI Weiguang<sup>2</sup>, FENG Zeguo<sup>1</sup>, ZHANG Chenggang<sup>2</sup>, LIU Xu<sup>1</sup>, YU Yingqun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Anesthesia and Operation Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Beijing Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China; <sup>3</sup>Department of Anesthesiology, Chinese PLA 307 Hospital, Beijing 100071, China

Corresponding author: FENG Zeguo. Email: beijing\_301@sina.com; ZHANG Chenggang. Email: zhangcg@bmi.ac.cn

**Abstract: Objective** To explore the effects of intragastric administration of alcohol on anesthesia effect and antioxidant activity in mice with propofol anesthesia. **Methods** Forty mice were divided into intragastric administration of saline group (NS group), intragastric administration of saline and propofol 80 mg/kg group (PPF group), intragastric administration of 50% absolute ethanol 6 ml/kg and intraperitoneal injection with saline group (Alcohol group), intragastric administration of 50% absolute ethanol 6 ml/kg and propofol 80 mg/kg group (Alcohol+ PPF group) with 10 in each group. The mice were anaesthetized by intraperitoneal injection with saline or propofol at 10 minutes after administration of alcohol or 0.9% saline. The anesthesia induction and maintenance were observed and recorded. The SOD and MDA in serum of all groups were measured after righting reflex recovered. **Results** Compared with PPF group, the induction time of Alcohol+ PPF group was shorter and maintenance phase of Alcohol+ PPF group was longer with significant differences [(3.19±0.48) min vs (1.43±0.19) min, (67.01±6.46) min vs (183.41±12.60) min,  $P < 0.01$ ]; Compared with NS group, the SOD level in serum of Alcohol group, PPF group and Alcohol+ PPF group decreased significantly [(38.50±6.02) U/ml vs (33.09±3.81) U/ml, (33.91±4.62) U/ml, (30.98±3.51)U/ml,  $P < 0.01$ ]; Compared with NS group, the MDA level in serum of Alcohol group, PPF group and Alcohol+ PPF group increased significantly [(5.21±0.92) nmol/ml vs (9.16±1.85) nmol/ml, (9.37±1.52) nmol/ml, (10.14±1.76) nmol/ml,  $P < 0.05$ ]. **Conclusion** Alcohol can reduce anesthesia induction time, prolong maintenance phase, decrease the activity of serum SOD and increase the level of MDA in mice with propofol, which has important clinical significance to anesthetic selection for alcoholics.

**Keywords:** propofol; alcoholism; anesthesia; oxidative stress

收稿日期: 2015-12-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81371232); 国家科技重大专项(2014ZX09J14107-05B)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81371232); Special Key Programs for Science and Technology of China (2014ZX09J14107-05B)

作者简介: 郭梦倬, 女, 在读硕士。Email: gmz\_1125@163.com

通信作者: 冯泽国, 主任医师, 硕士生导师。Email: beijing\_301@sina.com; 张成岗, 研究员, 博士生导师。Email: zhangcg@bmi.ac.cn

研究表明,大量饮酒会对心血管系统、呼吸系统、神经系统等产生抑制作用,临床中需接受手术麻醉的酗酒患者并不少见<sup>[1]</sup>。对于此类患者,若麻醉处理不当可能会造成严重后果。有文献报道长期酗酒者麻醉药物诱导用量较常人要大,而关于单次大量饮酒对麻醉效果影响的研究并不多见<sup>[2]</sup>。本实验通过给予小鼠单次乙醇灌胃模拟临床上单次大量饮酒患者,观察其对丙泊酚麻醉诱导时间、维持时间及氧化应激指标的影响,以期为单次大量饮酒后手术患者的麻醉用药及管理提供实验依据。

### 材料和方法

**1 实验动物** 40只6~8周龄SPF级健康雄性昆明小鼠,购自军事医学科学院,许可证号:SCXK-(军)2012-004,体质量(23±2.58)g,适应环境1周,室温20~24℃,湿度50%~65%,自由饮水和进食。

**2 药物与试剂** 丙泊酚注射液(规格:10 mg/ml,英国阿斯利康公司,批号KH041106),无水乙醇(分析纯,国药集团化学试剂有限公司,批号20150607),0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,河北),SOD试剂盒(南京建成生物制品研究所,批号20151010),MDA试剂盒(南京建成生物制品研究所,批号20151014)。

**3 动物分组及处理** 40只昆明小鼠随机分为4组,分别为0.9%氯化钠注射液灌胃组(NS组),0.9%氯化钠注射液灌胃+丙泊酚80 mg/kg组(PPF组),50%无水乙醇6 ml/kg灌胃+0.9%氯化钠注射液腹腔注射(Alcohol组)及50%无水乙醇6 ml/kg灌胃+丙泊酚80 mg/kg组(Alcohol+PPF组)。乙醇灌胃剂量参考徐立等<sup>[3]</sup>的急性酒精性肝损伤动物模型,小鼠单次0.9%氯化钠注射液或乙醇灌胃,10 min后给予丙泊酚或0.9%氯化钠注射液腹腔注射。

**4 观察及检测指标** 以翻正反射消失作为麻醉标准,观察并记录PPF组及Alcohol+PPF组麻醉诱导时间及麻醉维持时间,麻醉诱导时间为腹腔注射麻醉药物至小鼠翻正反射在1 min内至少不能恢复2次。直至小鼠自发恢复其翻正反射,翻正反射消失至恢复的时间间隔定义为麻醉维持时间。待小鼠翻正反射恢复后统一眼球取血,测定各组小鼠血清中SOD活性及MDA含量。

**5 统计学处理** 采用SPSS22.0统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 $t$ 检验;多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结果

**1** 两组小鼠麻醉诱导时间及麻醉维持时间与PPF组相比,Alcohol+PPF组麻醉诱导时间缩短,麻醉维持时间延长( $P < 0.01$ )(图1)。

**2** 各组小鼠血清SOD活性与NS组相比,Alcohol组、PPF组、Alcohol+PPF组SOD活性均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其他各组间SOD活力无统计学差异( $P > 0.05$ )(图2)。

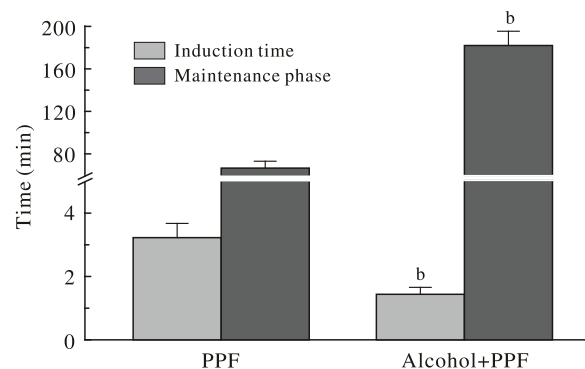


图1 两组小鼠麻醉诱导时间及麻醉维持时间(n=10)  
Fig.1 Anesthesia induction time and maintenance phase of two groups (n=10) ( $^bP < 0.01$ , vs PPF group)

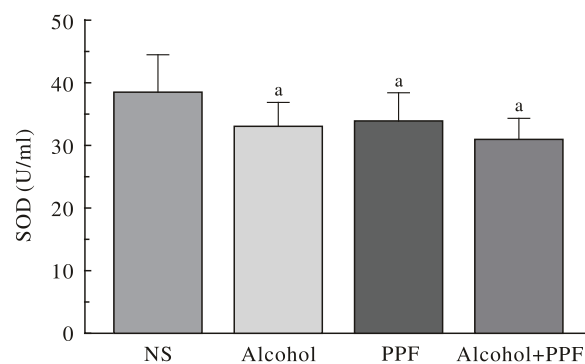


图2 各组小鼠麻醉后SOD水平(n=10)  
Fig.2 Level of serum SOD in each group (n=10) ( $^bP < 0.05$ , vs NS group)

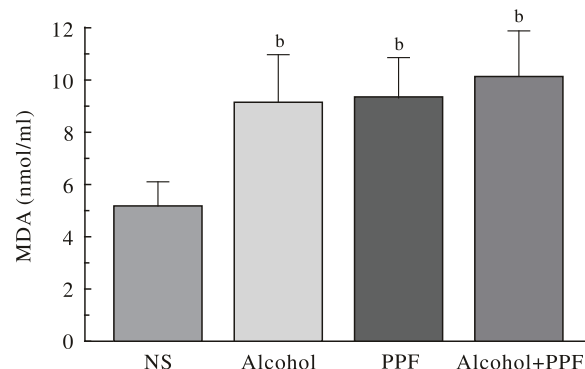


图3 各组小鼠麻醉后MDA含量(n=10)  
Fig.3 Level of serum MDA in each group (n=10) ( $^bP < 0.01$ , vs NS group)

3 各组小鼠血清MDA含量与NS组相比, Alcohol组、PPF组及Alcohol+PPF组MDA含量均升高, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 其他各组间MDA水平无统计学差异( $P > 0.05$ )(图3)。

### 讨 论

近年来, 饮酒及与其相关的社会健康问题日益受到关注<sup>[4-5]</sup>。有研究表明, 慢性长期饮酒患者麻醉药物剂量会增加, 而急性酒精中毒则会减少, 大量饮酒可能会损伤神经系统、肝、心血管系统及血液系统等<sup>[6]</sup>。Fassoulaki等<sup>[7]</sup>最早对长期饮酒患者与非饮酒患者丙泊酚静脉麻醉的镇静效应进行比较研究, 结果表明, 与非饮酒患者相比, 长期饮酒患者的言语反射消失所需的丙泊酚剂量更大, 而两组患者的丙泊酚血药浓度却无明显差异。也有研究者对重度饮酒者靶控输注丙泊酚复合小剂量阿芬太尼麻醉时的丙泊酚药代动力学进行研究, 提示在整个麻醉过程中长期饮酒与非饮酒患者的总丙泊酚用量和丙泊酚血药浓度无显著差异<sup>[8]</sup>。已有的研究大多关注于长期饮酒对麻醉效果的影响, 而有关单次大量饮酒对丙泊酚麻醉效果的影响鲜有报道。研究表明, 乙醇引起的神经系统损伤与中枢神经系统内多种受体有关, 包括 $\gamma$ -氨基丁酸递质系统、谷氨酸能递质系统、多巴胺系统及内源性阿片系统等<sup>[9]</sup>。而丙泊酚的麻醉镇静作用主要涉及 $\gamma$ -氨基丁酸受体、谷氨酸受体及甘氨酸受体等。本研究结果显示, 与单纯丙泊酚麻醉组相比, 小鼠单次乙醇灌胃会导致丙泊酚麻醉诱导时间缩短, 麻醉维持时间明显延长, 分析其原因可能为乙醇作用于 $\gamma$ -氨基丁酸受体和(或)谷氨酸受体, 从而增强了丙泊酚的麻醉镇静效果, 但这一猜测目前尚未得到相应的研究证实。有文献报道乙醇及其代谢产物可以抑制细胞蛋白质的合成, 改变神经细胞膜的流动性, 阻碍钙离子转运, 引起神经细胞功能障碍, 对中枢神经系统产生抑制作用<sup>[10]</sup>。因此, 对临床醉酒患者的麻醉药物使用应更为慎重。

有研究指出长期酗酒可引起机体氧化应激<sup>[11-12]</sup>。过量乙醇在肝细胞色素系统中代谢, 在此过程中会不断生成自由基, 并在SOD的作用下生成高浓度的活性氧簇, 最终导致细胞损伤或细胞凋亡<sup>[13-14]</sup>。正常情况下氧自由基反应和脂质过氧化反应处于协调平衡状态, 一旦二者平衡状态失调, 则可能会引起氧自由基连锁反应, 导致细

胞膜多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应, 此过程中可生成醛类物质如MDA, MDA含量的升高意味着机体的氧化和抗氧化状态失衡<sup>[15]</sup>。而SOD可使超氧阴离子自由基转变为过氧化氢, 其对氧自由基引起的组织器官损伤有保护作用, 可间接反映机体清除活性氧的能力<sup>[16]</sup>。本研究通过检测SOD活性及MDA含量综合判断氧化应激损伤程度及脂质过氧化程度, 结果显示, 与NS组相比, Alcohol组SOD活力降低( $P < 0.05$ ), MDA含量升高( $P < 0.05$ ), 说明大剂量乙醇的摄入可引起机体的脂质过氧化损伤, 主要表现为脂质过氧化物增多, 抗氧化酶活性升高, 但只要不损伤机体抗氧化代偿机制, 仍能维持氧化-抗氧化体系平衡。

丙泊酚为临床常用静脉麻醉药, 其分布容积大、清除率快, 因此起效快、消除迅速、可控性好, 广泛用于临床麻醉、镇静及辅助镇痛<sup>[17]</sup>。有研究表明, 麻醉药物作用于人体产生催眠状态的浓度接近于其作用于啮齿类动物所致翻正反射消失的药物浓度, 因此本实验采用小鼠翻正反射消失作为催眠指标<sup>[18]</sup>。丙泊酚还具有抗自由基、抑制氧化应激反应的作用, 有研究指出临床麻醉剂量的丙泊酚可保护肝细胞, 减轻氧化应激对机体的损伤<sup>[19]</sup>。而本研究结果提示, 与NS组相比, PPF组SOD活力降低( $P < 0.05$ ), MDA含量升高( $P < 0.05$ ), 且PPF组与Alcohol+PPF组的SOD活性及MDA含量无统计学差异( $P > 0.05$ )。本实验中丙泊酚未表现出明显的抗氧化性, 其可能原因: 丙泊酚腹腔注射本身会使小鼠产生应激; 本实验中使用的丙泊酚的剂量为80 mg/kg, 此剂量下的丙泊酚不能改善饮酒后的抗氧化能力。

综上, 乙醇可使小鼠麻醉诱导时间缩短、麻醉维持时间延长, 同时使小鼠血清SOD活性降低, 过氧化反应中的代谢产物MDA增多, 对临床醉酒患者的麻醉用药有一定参考意义。

### 参考文献

- 1 Collart F, De Timary P, Dom G, et al. Alcohol-induced hypertension: an important healthcare target in Belgium [J]. Acta Clin Belg, 2015, 70 (6): 389-395.
- 2 李安学, 董惠翔, 杨兵, 等. 嗜酒者丙泊酚静脉全麻药量及效应的临床观察 [J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24 (7): 583-585.
- 3 徐立, 史恺, 邓仪昊. 酒精性肝损伤的实验动物模型的制模进展 [J]. 四川解剖学杂志, 2006, 14 (3): 51-52.
- 4 Odegaard AO, Koh WP, Yuan JM, et al. Beverage habits and mortality in Chinese adults [J]. J Nutr, 2015, 145 (3): 595-604.
- 5 Berkey DB, Scannapieco FA. Medical considerations relating to the oral health of older adults [J]. Spec Care Dentist, 2013, 33 (4): 164-176.

(上接643页)

- 6 Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, et al. The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study [J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42 (6): 1772-1790.
- 7 Fassoulaki A, Farinotti R, Servin F, et al. Chronic alcoholism increases the induction dose of propofol in humans [J]. *Anesth Analg*, 1993, 77 (3): 553-556.
- 8 Servin FS, Bougeois B, Gomeni R, et al. Pharmacokinetics of propofol administered by target-controlled infusion to alcoholic patients [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99 (3): 576-585.
- 9 Naito A, Muchhala KH, Asatryan L, et al. Glycine and GABA (A) ultra-sensitive ethanol receptors as novel tools for alcohol and brain research [J]. *Mol Pharmacol*, 2014, 86 (6): 635-646.
- 10 李秀敏, 邓源. 乙醇的中枢神经系统损伤作用 [J]. *中国临床康复*, 2005, 9 (21): 181-183.
- 11 Chitty KM, Lagopoulos J, Hickie IB, et al. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study investigating oxidative stress as a result of alcohol and tobacco use in youth with bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 2015, 175 (1): 481-487.
- 12 Noh HM, Ahn EM, Yun JM, et al. Angelica keiskei Koidzumi extracts improve some markers of liver function in habitual alcohol drinkers: a randomized double-blind clinical trial [J]. *J Med Food*, 2015, 18 (2): 166-172.
- 13 Möller P, Danielsen PH, Karotki DG, et al. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles [J]. *Mutation research. Reviews in mutation research*, 2014, 762: 133-166.
- 14 El Sabbahy M, Vaidya VS. Ischemic kidney injury and mechanisms of tissue repair [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2011, 3 (5): 606-618.
- 15 Hassan W, Rongyin G, Daoud A, et al. Reduced oxidative stress contributes to the lipid lowering effects of isoquercitrin in free fatty acids induced hepatocytes [J/OL]. <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/313602>.
- 16 Michel TM, Thome J, Martin D, et al. Cu, Zn- and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis [J]. *J Neural Transm*, 2004, 111 (9): 1191-1201.
- 17 Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, et al. Propofol [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2010, 40 (3): 466-470.
- 18 Nguyen HT, Li KY, Dagraca RL, et al. Behavior and cellular evidence for propofol-induced hypnosis involving brain glycine receptors [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110 (2): 326-332.
- 19 Özkan D, Akkaya T, Yalcindag A, et al. Propofol sedation in total knee replacement: effects on oxidative stress and ischemia-reperfusion damage [J]. *Anaesthetist*, 2013, 62 (7): 537-542.