

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.06.11

# 丙泊酚注射液对靶动物犬的安全性评价

王琴<sup>1</sup>, 曾少群<sup>1</sup>, 石达友<sup>2</sup>, 岳峰<sup>1\*</sup>

(1. 广东嘉博制药有限公司, 广东清远 511517; 2. 华南农业大学兽医学院, 广州 510642)

[收稿日期] 2020-03-23 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 06-0071-08 [中图分类号] S859.79

**[摘要]** 为研究丙泊酚注射液对靶动物犬的安全性, 选取健康成年贵宾犬 32 只, 随机分为 4 组, 每组 8 只, 各组试验犬分别按 0、1 倍推荐剂量 (5.5 mg/kg·bw)、3 倍推荐剂量 (16.5 mg/kg·bw)、5 倍推荐剂量 (27.5 mg/kg·bw) 单剂量静脉注射丙泊酚注射液, 并对各组试验犬进行临床观察及各项生理指标检查。结果显示, 各组试验犬血液学及血液生化指标变化均在正常范围内, 苏醒后各组试验犬生理指标与空白对照组差异不显著, 5 倍推荐剂量组与空白对照组试验犬各脏器均未观察到异常病理变化。除 3 倍和 5 倍推荐剂量组部分试验犬出现呼吸抑制外, 各剂量组试验犬均未出现死亡等其他不良反应。试验表明, 丙泊酚注射液按推荐剂量给药对靶动物犬是安全的。

**[关键词]** 丙泊酚注射液; 犬; 安全性

## Target Animal Safety Evaluation to Propofol Injection in Dogs

WANG Qin<sup>1</sup>, ZENG Shao-qun<sup>1</sup>, SHI Da-you<sup>2</sup>, YUE Feng<sup>1\*</sup>

(1. Guangdong Jiabo Pharmaceutical Co. Ltd., Qingyuan, Guangdong 511517, China;

2. College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Corresponding author: YUE Feng, E-mail: yuefeng@jiabopharm.com

**Abstract:** To evaluate the safety of propofol injection in dogs, 32 healthy adult Poodle dogs were divided into 4 groups randomly, each group was given propofol injection at a single dose of 0, recommended dosage (5.5 mg/kg·bw), 3 times of recommended dosage (16.5 mg/kg·bw) and 5 times of recommended dosage (27.5 mg/kg·bw) respectively. During the experiment, clinical signs were observed, general pathology and histopathology change were measured, and blood samples were collected for hematology and biochemistry. The results showed that the changes of hematology and biochemical parameters in each group were within the normal range. There was no significant difference between various indicators compared with the blank group after recovery. No pathology changes were observed in the group of blank and 5 times of recommended dosage. Except some dogs in the group of 3 and 5 times of recommended dosage had occurred respiratory depression, no other adverse reactions and deaths were observed in each group. In conclusion, the

基金项目: 清远市科技创新项目(2016002)

作者简介: 王琴, 硕士, 从事新兽药研发工作。

通讯作者: 岳峰。E-mail: yuefeng@jiabopharm.com

recommended dose of propofol injection was safe to dog.

**Key words:** propofol injection; dog; safety

丙泊酚(Propofol)是一种新型烷基酸类短效静脉麻醉药,具有起效迅速、诱导平稳、恢复完全、无蓄积性等优点<sup>[1-2]</sup>。在宠物临床中,采取适宜的麻醉方案可消除动物疼痛,确保诊断、治疗及外科手术的顺利开展<sup>[3]</sup>。1996年丙泊酚注射液获FDA批准用于犬诱导麻醉与麻醉维持,与其他动物麻醉药相比,丙泊酚注射液麻醉效果好且不良反应少<sup>[4-5]</sup>,因此广泛应用于临床诊断中动物镇静及小裂伤缝合、子宫蓄脓、肿瘤切除、绝育等多种外科手术的麻醉<sup>[6]</sup>。为考察宠物用新兽药丙泊酚注射液对靶动物犬的安全性,本研究参照《宠物用药物对靶动物安全性试验指导原则》相关要求<sup>[7]</sup>开展试验,通过考察不同剂量丙泊酚注射液对试验犬的诱导麻醉效果、各项生理指标及组织学的影响,记录试验期间不良反应等异常情况,为其临床安全用药及注意事项提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 仪器设备 XS-1000I全自动血液细胞分析仪,希森美康医用电子(上海)有限公司;BS-380全自动生化分析仪,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;Masimo Radical 7血氧心率监护仪:美国迈心诺公司;Vet20兽用血压计,顺泰医疗器械(深圳)有限公司;JX7800A动物呼吸麻醉机:北京金新斯盛远科技有限公司;GM1358噪音计,深圳市聚茂源科技有限公司。

1.2 受试药物 丙泊酚注射液,批号:160501,规格:20 mL:200 mg,广东嘉博制药有限公司。

1.3 试验动物 健康贵宾犬 32 只,18~30 月龄,

雌雄各半,体重约  $4.0 \pm 0.5$  kg,由广州雷米高犬场提供,基础日粮不含任何药物添加剂,自由采食和饮水,饲养 1 周后经临床检查为健康的作为试验犬。

1.4 分组及给药 试验犬随机分成 4 组,每组 8 只,雌雄各半,饲养观察 1 周,临床观察健康后开展试验,试验前 12 h 禁食,6 h 禁水,试验分组及给药方案见表 1。

### 1.5 试验观察指标

1.5.1 临床观察 试验过程中观察麻醉后试验犬气管插管情况及临床表现,根据试验犬的吞咽、闭眼、痛觉、四肢活动等反射指标<sup>[8]</sup>,对诱导麻醉深度(生物反射迟钝程度、镇静效果、镇痛效果、肌松效果)进行评分<sup>[9]</sup>,监测心率、血氧饱和度及血压变化,并记录不良反应及试验犬苏醒(试验犬出现吞咽反射)时间。

1.5.2 血液学检查 分别于麻醉前、麻醉后 1 min、苏醒后 1 min 对各组试验犬进行桡静脉采血,采集血样进行血常规检查,检测指标包括:红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)等。

1.5.3 血液生化检查 分别于麻醉前、麻醉后 1 min、苏醒后 1 min 对各组试验犬进行桡静脉采血,采集血样进行血液生化检查,检测指标包括:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、血糖(GLU)、总胆固醇(CHOL)、尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)等。

表 1 试验分组及给药方案

Tab 1 The test group and drug administration

组别	数量/只	给药剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ·bw <sup>-1</sup> )	给药方式
空白对照组	8	-	静脉推注生理盐水,40~60 s 完成
1 倍推荐剂量组	8	5.5	静脉推注,40~60 s 完成
3 倍推荐剂量组	8	16.5	静脉推注,40~60 s 完成
5 倍推荐剂量组	8	27.5	静脉推注,40~60 s 完成

1.5.4 剖检与组织病理学检查 试验结束后,对空白对照组与 5 倍推荐剂量组试验犬进行安乐死并剖检,其他剂量组部分进行剖检,观察各脏器组织变化情况,测定主要脏器系数,并对空白对照组与 5 倍推荐剂量组试验犬的肝、心、脾、肺、肾等进行组织病理学检查。

1.5.5 数据分析 采用统计软件 SPSS19.0 对试验数据进行处理,试验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,并分析各组数据间的差异性。

## 2 结果与分析

2.1 临床观察 根据诱导麻醉深度评分结果,麻醉后 1 min 各剂量组试验犬均达到诱导麻醉效果,满足气管插管要求(试验犬会厌反射消失)并顺利完成气管插管,各评分指标与空白对照组差异均极显著。1 倍推荐剂量组在麻醉后 4 min 内可维持麻醉状态,麻醉后 8 min 基本恢复与空白对照组一致;

3 倍、5 倍推荐剂量组试验犬在麻醉后 8 min 钟内均可维持麻醉状态,具体结果见表 2。各剂量组试验犬苏醒时间分别  $370.88 \pm 102.90$  s、 $993.38 \pm 186.83$  s、 $1492.25 \pm 335.97$  s。

2.2 心率及血压变化 麻醉后 8 min 内,各剂量组试验犬心率变化呈先升高后下降趋势,血氧饱和度及血压变化呈先下降后升高趋势;麻醉后 8 min 各组试验犬心率、血氧饱和度及血压均恢复与空白对照组基本一致。试验犬心率、血氧饱和度及血压变化见图 1 - 图 3。

2.3 血液学检查 各剂量组试验犬麻醉后 1 min, RBC、HGB、HCT、PLT 略微下降,WBC 略微上升,但与空白对照组差异均不显著性( $P > 0.05$ );试验犬苏醒后 1 min,各血液学指标基本恢复与空白对照组一致。具体结果见表 3。

表 2 诱导麻醉深度评分( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Tab 2 Score of anesthesia induction depth( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

评价指标	时间	空白对照组	1 倍推荐剂量	3 倍推荐剂量	5 倍推荐剂量
生理反射 迟钝程度	麻醉前	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	麻醉后 1 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	1.88 ± 0.35 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
	麻醉后 4 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	0.88 ± 0.35 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
	麻醉后 8 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	0.25 ± 0.71 <sup>C</sup>	2.38 ± 0.52 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
镇静效果	麻醉前	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	麻醉后 1 min	0.00 ± 0.00 <sup>B</sup>	2.88 ± 0.35 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
	麻醉后 4 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	1.88 ± 0.35 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
	麻醉后 8 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	1.00 ± 1.07 <sup>B</sup>	2.88 ± 0.35 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
镇痛效果	麻醉前	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	麻醉后 1 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	2.25 ± 0.46 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
	麻醉后 4 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	1.13 ± 0.64 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
	麻醉后 8 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	0.13 ± 0.35 <sup>C</sup>	2.63 ± 0.52 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
肌松效果	麻醉前	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	麻醉后 1 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	2.63 ± 0.52 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
	麻醉后 4 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	1.25 ± 0.71 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>
	麻醉后 8 min	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>C</sup>	2.00 ± 0.00 <sup>B</sup>	3.00 ± 0.00 <sup>A</sup>

同时间点数据肩标不同大写字母表示差异极显著( $P < 0.01$ );字母相同或无字母肩标表示差异不显著( $P > 0.05$ )

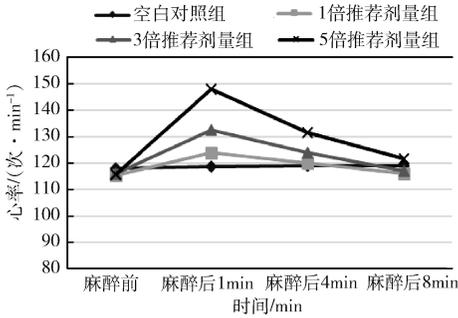


图 1 试验犬心率变化

Fig 1 Changes of heart rate in dogs

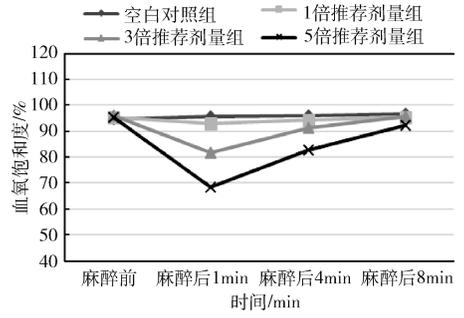


图 2 试验犬血氧饱和度变化

Fig 2 Changes of oxygen saturation in dogs

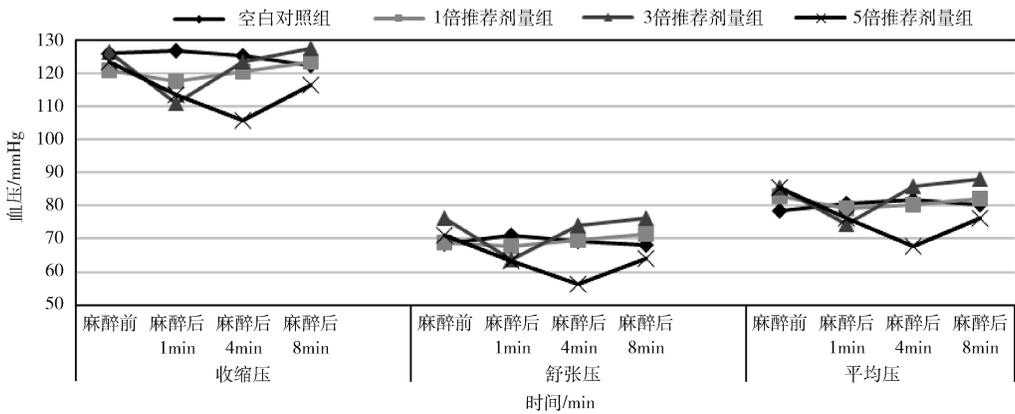


图 3 试验犬血压变化

Fig 3 Changes of blood pressure in dogs

表 3 试验犬血液学指标检查结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Tab 3 Hematology parameters of dogs ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

检查指标	参考范围	时间	空白对照组	1 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量组	5 倍推荐剂量组
RBC	5.65 ~ 8.87 /( $10^{12} \cdot L^{-1}$ )	麻醉前	8.83 ± 0.82	8.65 ± 0.62	8.45 ± 0.92	8.36 ± 0.69
		麻醉后 1 min	8.79 ± 0.84	8.39 ± 0.92	8.15 ± 0.78	8.08 ± 0.79
		苏醒后 1 min	8.65 ± 0.71	8.51 ± 0.83	8.46 ± 0.56	8.34 ± 0.50
HGB	110 ~ 190 /( $g \cdot L^{-1}$ )	麻醉前	124.63 ± 11.45	118.25 ± 9.62	122.50 ± 11.08	127.63 ± 12.75
		麻醉后 1 min	123.75 ± 9.35	120.88 ± 5.87	115.88 ± 9.36	117.38 ± 6.52
		苏醒后 1 min	125.63 ± 8.23	122.25 ± 8.61	119.75 ± 6.78	121.38 ± 7.42
HCT	0.39 ~ 0.56/%	麻醉前	0.49 ± 0.03	0.51 ± 0.05	0.49 ± 0.06	0.47 ± 0.07
		麻醉后 1 min	0.51 ± 0.06	0.48 ± 0.06	0.46 ± 0.07	0.45 ± 0.06
		苏醒后 1 min	0.50 ± 0.06	0.49 ± 0.05	0.47 ± 0.09	0.48 ± 0.06
WB	5.05 ~ 16.76 /( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	麻醉前	8.35 ± 0.84	8.69 ± 0.84	8.85 ± 0.58	8.56 ± 0.77
		麻醉后 1 min	8.46 ± 0.83	8.95 ± 0.74	8.91 ± 0.57	8.81 ± 0.67
		苏醒后 1 min	8.50 ± 0.71	8.66 ± 0.76	8.61 ± 0.91	8.75 ± 0.63
PLT	117 ~ 460 /( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	麻醉前	264.63 ± 30.65	273.50 ± 29.08	256.63 ± 23.64	270.25 ± 32.78
		麻醉后 1 min	271.25 ± 28.86	264.38 ± 22.19	249.13 ± 26.62	253.75 ± 18.50
		苏醒后 1 min	268.75 ± 31.44	270.13 ± 24.19	257.63 ± 27.96	261.25 ± 25.70

同时间点数据无字母肩标表示差异不显著 ( $P > 0.05$ )

2.4 血生化检查 各剂量组试验犬麻醉后 1 min, 1 min 各指标均恢复与空白对照组无显著差异 TP、CREA、CHOL 明显下降, GLU 明显上升, 苏醒后 ( $P > 0.05$ ), 具体结果见表 4 - 表 6。

表 4 麻醉前试验犬血生化指标检查结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Tab 4 Biochemistry parameters of dogs before treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

检查指标	参考范围	空白对照组	1 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量组	5 倍推荐剂量组
ALT	10 ~ 100/(IU · L <sup>-1</sup> )	40.36 ± 5.46	38.45 ± 4.53	39.03 ± 5.24	41.11 ± 5.93
AST	0 ~ 50/(IU · L <sup>-1</sup> )	33.64 ± 4.98	34.79 ± 4.39	35.35 ± 3.55	36.50 ± 3.58
TP	52 ~ 82/(g · L <sup>-1</sup> )	53.40 ± 3.06	52.33 ± 3.89	53.01 ± 5.64	54.18 ± 3.17
BUN	2.5 ~ 9.6/(mmol · L <sup>-1</sup> )	4.05 ± 0.36	3.84 ± 0.51	4.03 ± 0.40	4.13 ± 0.26
CREA	44 ~ 159/(μmol · L <sup>-1</sup> )	75.31 ± 5.63	76.83 ± 6.01	77.31 ± 7.18	74.98 ± 6.85
ALP	23 ~ 212/(IU · L <sup>-1</sup> )	49.76 ± 5.50	51.45 ± 3.93	50.56 ± 5.34	48.64 ± 6.06
ALB	23 ~ 40/(g · L <sup>-1</sup> )	25.15 ± 3.45	24.46 ± 4.20	26.73 ± 4.18	25.99 ± 3.48
GLU	4.11 ~ 7.95/(mmol · L <sup>-1</sup> )	5.61 ± 0.74	5.73 ± 0.65	5.58 ± 0.65	5.63 ± 0.76
CHOL	2.84 ~ 8.27/(mmol · L <sup>-1</sup> )	5.07 ± 0.79	4.94 ± 0.75	4.93 ± 0.75	5.13 ± 0.73

同一指标数据肩标不同大写字母表示差异极显著 ( $P < 0.01$ ); 不同小写字母表示差异显著 ( $0.01 < P < 0.05$ ); 字母相同或无字母肩标表示差异不显著 ( $P > 0.05$ )。下同

表 5 麻醉后 1min 试验犬血生化指标检查结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Tab 5 Biochemistry parameters of dogs after treatment (1min) ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

检查指标	参考范围	空白对照组	1 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量组	5 倍推荐剂量组
ALT	10 ~ 100/(IU · L <sup>-1</sup> )	38.11 ± 7.43	41.43 ± 4.93	43.41 ± 8.31	44.46 ± 10.11
AST	0 ~ 50/(IU · L <sup>-1</sup> )	33.18 ± 4.59	35.30 ± 5.58	38.26 ± 6.08	39.09 ± 6.76
TP	52 ~ 82/(g · L <sup>-1</sup> )	54.04 ± 3.46 <sup>Aa</sup>	50.83 ± 4.75 <sup>Aa</sup>	45.65 ± 5.14 <sup>B</sup>	48.75 ± 4.32 <sup>b</sup>
BUN	2.5 ~ 9.6/(mmol · L <sup>-1</sup> )	4.13 ± 0.58	4.45 ± 0.41	4.58 ± 0.74	4.63 ± 0.52
CREA	44 ~ 159/(μmol · L <sup>-1</sup> )	76.35 ± 7.38 <sup>a</sup>	71.09 ± 7.71 <sup>a</sup>	69.85 ± 4.75 <sup>a</sup>	67.84 ± 6.29 <sup>b</sup>
ALP	23 ~ 212/(IU · L <sup>-1</sup> )	50.26 ± 5.82	48.28 ± 5.50	45.53 ± 6.11	45.56 ± 5.15
ALB	23 ~ 40/(g · L <sup>-1</sup> )	25.81 ± 4.32	22.78 ± 2.99	23.44 ± 3.09	22.73 ± 3.13
GLU	4.11 ~ 7.95/(mmol · L <sup>-1</sup> )	5.74 ± 0.64 <sup>a</sup>	6.43 ± 0.72 <sup>a</sup>	6.56 ± 0.69 <sup>b</sup>	6.52 ± 0.77 <sup>b</sup>
CHOL	2.84 ~ 8.27/(mmol · L <sup>-1</sup> )	6.16 ± 0.41 <sup>Aa</sup>	5.59 ± 0.68 <sup>b</sup>	5.31 ± 0.55 <sup>B</sup>	5.41 ± 0.57 <sup>b</sup>

表 6 苏醒后 1min 试验犬血生化指标检查结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Tab 6 Biochemistry parameters of dogs after recovery (1 min) ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

检查指标	参考范围	空白对照组	1 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量组	5 倍推荐剂量组
ALT	10 ~ 100/(IU · L <sup>-1</sup> )	39.66 ± 4.75	39.29 ± 3.00	40.78 ± 5.58	41.96 ± 4.61
AST	0 ~ 50/(IU · L <sup>-1</sup> )	34.18 ± 4.59	33.79 ± 3.31	36.31 ± 4.84	35.58 ± 3.35
TP	52 ~ 82/(g · L <sup>-1</sup> )	52.24 ± 5.00	51.26 ± 6.21	49.98 ± 5.10	50.98 ± 5.49
BUN	2.5 ~ 9.6/(mmol · L <sup>-1</sup> )	4.09 ± 0.60	4.15 ± 0.66	4.30 ± 0.48	4.26 ± 0.84
CREA	44 ~ 159/(μmol · L <sup>-1</sup> )	75.81 ± 9.75	74.36 ± 4.98	73.35 ± 7.04	72.63 ± 9.18
ALP	23 ~ 212/(IU · L <sup>-1</sup> )	51.65 ± 7.26	50.63 ± 4.29	48.98 ± 5.80	47.09 ± 3.89
ALB	23 ~ 40/(g · L <sup>-1</sup> )	24.83 ± 3.75	23.84 ± 4.64	25.25 ± 3.79	24.79 ± 3.77
GLU	4.11 ~ 7.95/(mmol · L <sup>-1</sup> )	5.85 ± 0.73	6.05 ± 0.89	6.08 ± 0.83	5.97 ± 0.86
CHOL	2.84 ~ 8.27/(mmol · L <sup>-1</sup> )	6.01 ± 0.73	5.84 ± 0.64	5.65 ± 0.52	5.75 ± 0.58

2.5 剖检与组织病理学检查 剖检结果显示,空白对照组与 5 倍推荐剂量组试验犬的肝、心、脾、肺、肾、胃、十二指肠、回肠、直肠、胸腺、颈淋巴结等脏器颜色正常,边缘整齐,未见出血点或坏死病灶

等异常情况。各组试验犬主要脏器系数测定结果见表 7。组织病理学结果显示,5 倍推荐剂量组试验犬各脏器细胞形态基本正常,未观察到异常病理变化,见图 4 - 图 13。

表 7 试验犬脏器系数测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Tab 7 The results of organ coefficient in dogs ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	心	肝	脾	肺	肾
空白对照组	0.88 ± 0.03	3.00 ± 0.08	0.31 ± 0.03	0.86 ± 0.04	0.50 ± 0.04
1 倍推荐剂量组	0.83 ± 0.02	3.13 ± 0.11	0.29 ± 0.02	0.82 ± 0.03	0.51 ± 0.02
3 倍推荐剂量组	0.90 ± 0.05	2.97 ± 0.08	0.32 ± 0.02	0.83 ± 0.04	0.53 ± 0.02
5 倍推荐剂量组	0.86 ± 0.04	2.94 ± 0.13	0.31 ± 0.01	0.79 ± 0.05	0.48 ± 0.03

脏器指数 = 脏器重量 / 犬体重 \* 100

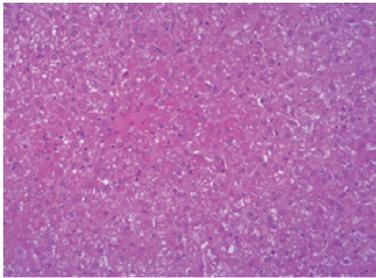


图 4 空白对照组 - 肝 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 4 Blank - liver (H. E. , 100 ×)

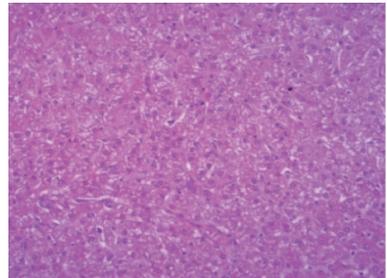


图 5 5 倍剂量组 - 肝 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 5 5 times of recommended dosage - liver (H. E. , 100 ×)

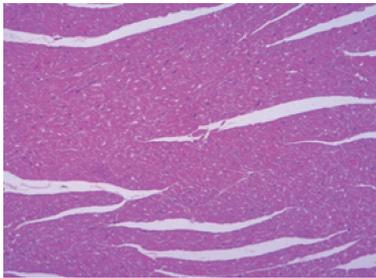


图 6 空白对照组 - 心 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 6 Blank - heart (H. E. , 100 ×)

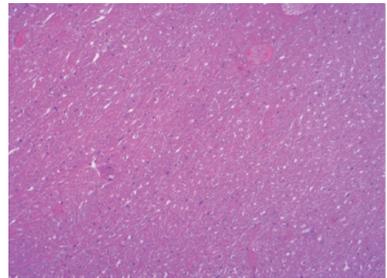


图 7 5 倍剂量组 - 心 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 7 5 times of recommended dosage - heart (H. E. , 100 ×)

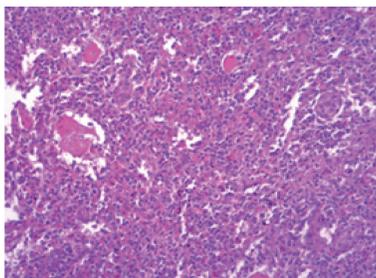


图 8 空白对照组 - 脾 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 8 Blank - spleen (H. E. , 100 ×)

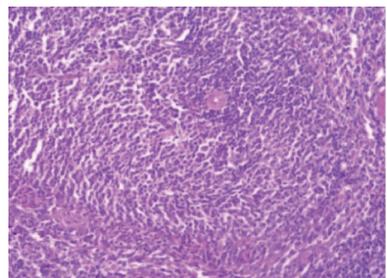


图 9 5 倍剂量组 - 脾 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 9 5 times of recommended dosage - spleen (H. E. , 100 ×)

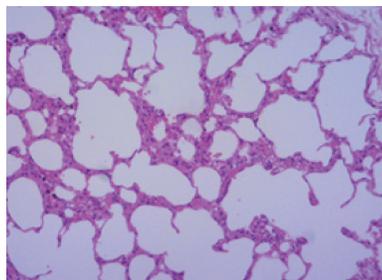


图 10 空白对照组 - 肺 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 10 Blank - lung (H. E. ,100 ×)

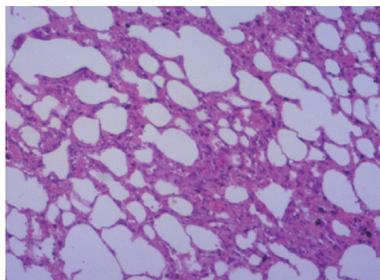


图 11 5 倍剂量组 - 肺 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 11 5 times of recommended dosage - lung  
(H. E. ,100 ×)

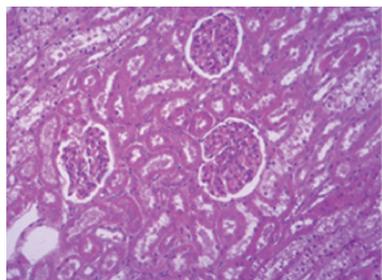


图 12 空白对照组 - 肾 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 12 Blank - kidney (H. E. ,100 ×)

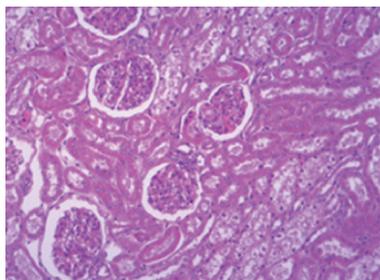


图 13 5 倍剂量组 - 肾 (H. E. 染色, 100 ×)

Fig 13 5 times of recommended dosage - kidney  
(H. E. ,100 ×)

### 3 讨论与结论

邵贺<sup>[10]</sup>研究了丙泊酚麻醉对犬生理机能的影响,按 3.5 ~ 4.5 mg/kg·bw 的剂量对试验犬进行诱导麻醉,麻醉后 1 min、3 min 可维持较好的镇静、镇痛和肌松效果,麻醉后 9 min、11 min 基本恢复至麻醉前状态。本试验中各剂量组试验犬麻醉后 1 min 均可达到诱导麻醉深度,满足气管插管要求(会厌反射消失)并顺利完成气管插管。1 倍推荐剂量组在麻醉后 4 min 内可维持麻醉状态,麻醉后 8 min 基本恢复与空白对照组一致;3 倍、5 倍推荐剂量组试验犬在麻醉后 8 min 内均可维持麻醉状态,试验犬苏醒时间随剂量增加而延长。

FDA 报道的丙泊酚注射液对比格犬的安全性研究中,试验犬预先给予初始剂量 6.5 mg/kg·bw,随后按 2.5 mg/kg·bw 逐渐递增剂量直至出现严重不良反应,结果显示丙泊酚对犬心率的影响呈剂量相关,大约在麻醉后 1 ~ 4 min 心率增加达到峰值然后逐渐降低,麻醉 20 min 后降至略低于基线;当剂量达到或超过 16.5 mg/kg·bw 时,整个麻醉期间试验犬动脉压在可接受范围内逐渐降低;单次剂量

16.5 mg/kg·bw 丙泊酚对犬是耐受的,不会产生严重的副作用<sup>[11]</sup>。本试验中试验犬麻醉后 1 min 心率增加至峰值,然后逐渐下降,血压呈与剂量相关先下降后上升变化趋势,麻醉后 8 min 试验犬基本恢复至麻醉前状态。

丙泊酚注射液最主要的副作用为呼吸抑制<sup>[12-13]</sup>,Muir 等<sup>[14]</sup>研究发现当丙泊酚的剂量大于 14 mg/kg·bw 时,呼吸暂停的持续时间呈剂量依赖性增加。在本试验中,3 倍与 5 倍推荐剂量组部分试验犬出现了呼吸抑制,但通过气管插管做正压呼吸后均可恢复自主呼吸,试验期间未观察到死亡等其他异常情况。

综上所述,丙泊酚注射液按临床推荐剂量(5.5 mg/kg·bw)使用,对靶动物犬是安全的。

### 参考文献:

- [1] 廖新权,刘领汉,谢光平,等. 丙泊酚在小动物麻醉上的应用简介[J]. 广东畜牧兽医科技, 2011, 36(2): 45-46.  
Liao X Q, Liu L H, Xie G P, et al. Application of propofol in small animal anesthesia[J]. Guangdong Journal of Animal and

- Veterinary Science, 2011, 36(2): 45-46.
- [2] Donald C Plumb. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 7th edition [M]. 中国农业出版社. 781-784.  
Donald C Plumb. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 7th edition [M]. China Agriculture Press. 781-784.
- [3] 李培德, 孙丽盈, 侯凤香. 小动物静脉麻醉研究进展[J]. 畜牧与兽医, 2010, 42(1): 90-91.  
Li P D, Sun L Y, Hou F X. Progress of intravenous anesthesia in small animal[J]. Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2010, 42(1): 90-91.
- [4] Yoo J H, Lee C H, Kim W H, *et al.* Anaesthetic and cardiopulmonary effects of propofol as infusion and induction anaesthesia in dogs[J]. Korean J Vet Res, 2002(42): 123-130.
- [5] 胡俊杰, 尚清炎, 李绪权, 等. 三种麻醉剂对犬心电图的影响分析[J]. 畜牧与兽医, 2016, 48(1): 107-110.  
Hu J J, Shang Q Y, Li X Q, *et al.* Effect of three anesthetics on electrocardiogram in dogs [J]. Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2016, 48(1): 107-110.
- [6] Watkins S B, Hall L W, Clarke K W. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs [J]. Veterinary Record, 1987, 120(14): 326.
- [7] 农业农村部兽药评审中心. 兽药研究技术指导原则汇编 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2012: 166-167.  
The Center for Veterinary Drug Evaluation of Ministry of Agriculture and Rural Affairs. Compilation of technical guidelines for veterinary drug research [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2012: 166-167.
- [8] 闫立雯, 司斯, 周正旭, 等. 丙泊酚静脉注射及复合硬膜外麻醉对犬手术镇痛效果的评价[J]. 中国兽医杂志, 2014, 50(4): 56-59.  
Yan L W, Si S, Zhou Z X, *et al.* Comparative study of analgesia monitoring and the pain index during combined epidural-propofol anesthesia [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2014, 50(4): 56-59.
- [9] 李金玉. 右美托咪定复合丙泊酚静脉持续输注对犬麻醉效果的观察[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2016.  
Li J Y. The observation of anesthesia effects of continuous intravenous infusions of dexmedetomidine and propofol in dogs [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2016.
- [10] 邵贺. 丙泊酚麻醉对犬生理机能影响的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2012.  
Shao H. Effect of propofol anesthesia on physiological function of canine [D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2016.
- [11] Freedom of information (FOI) summary for PROPOFLO™ (propofol) [DB/OL]. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/630>.
- [12] Kwon Y S, Jang K H, Kim J E, *et al.* Effects of continuous administration of propofol in dogs [J]. Kor J Vet Clin Med, 1999(16): 363-368.
- [13] Tadashi S, Ryohei N, Manabu M, *et al.* Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats [J]. J Vet Med Sci, 2003, 65(5): 641-643.
- [14] Muir W W, Gadawski J E. Respiratory depression and apnoea induced by propofol in dogs [J]. Am J Vet Res, 1998(59): 157-161.

(编辑:李文平)