

咪达唑仑对异氟烷小鼠的镇痛、催眠作用的影响

王雷¹, 孙飞¹, 李艳¹, 刘备¹, 庞静¹, 赵冰雪¹, 谈艳雯¹, 惠洪亮¹, 廖艺聪¹, 王红军², 孟晶²

(1. 徐州医学院麻醉学院, 2. 江苏省麻醉学重点实验室, 江苏 徐州 221004)

Influences of midazolam on the analgesic and hypnotic effects of isoflurane treated mice

WANG Lei¹, SUN Fei¹, LI Yan¹, LIU Bei¹, PANG Jing¹, ZHAO Bing-xue¹, TAN Yan-wen¹, HUI Hong-liang¹, LIAO Yi-cong¹, WANG Hong-jun², MENG Jing²

(1. School of Anesthesiology, Xuzhou Medical College; 2. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Jiangsu 221004, China)

中国图书分类号: R-332; R 392.11; R 971.1; R 971.2; R 971.3

文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2010)11-1528-02

关键词: 咪达唑仑; 异氟烷; 镇痛; 催眠; 麻醉; 小鼠

Key words: midazolam; isoflurane; analgesia; hypnosis; anesthesia; mouse

异氟烷(Isoflurane, Iso)是临床常用吸入麻醉药。有研究发现^[1], GHB受体、神经元烟碱受体与吸入麻醉药的催眠作用有关, 而NMDA、GlyR及AMPA与其镇痛作用有关, 但是GABA受体与吸入麻醉药的镇痛作用的关系还不明确^[2]。咪达唑仑(Midazolam, Mid)是一种含咪唑环的苯二氮草类药物, 可增强麻醉药的镇痛作用。本实验通过观察咪达唑仑对异氟烷的镇痛、催眠作用的影响, 为临床合理使用两药奠定理论基础, 并初步探讨苯二氮草受体与异氟烷作用机制的关系。

1 材料与方 法

1.1 试剂和仪器 吸入用异氟烷(批号: 61K05A), 英国罗地亚精细化工有限公司; 咪达唑仑注射液(批号: 20100108), 江苏恩华药业股份有限公司; HH-42数显恒温搅拌循环水箱, 常州国华电器有限公司。

1.2 实验动物及方法 昆明种小鼠18~25 g, 由徐州医学院实验动物中心提供。热板法用♀, 扭体法、翻正反射法♀♂兼用。每种方法均按分层随机区组设计分为生理盐水组(NS组)、Mid组(M组)、Iso组(I组)、咪达唑仑+异氟烷组(MI组)4组, 每组10只, 使各组动物平均体重、年龄相似。Mid腹腔注射剂量为2.7 mg·kg⁻¹, Mid和NS注射容积为

0.1 ml·(10 g)⁻¹。Iso腹腔注射镇痛剂量为2.5 μl·(10 g)⁻¹^[3], 催眠剂量为6 μl·(10 g)⁻¹^[3]。

1.3 咪达唑仑对异氟烷镇痛作用的影响

1.3.1 热板法 小鼠置于(55±0.5)℃的恒温水箱热板上, 记录从小鼠放入到舔后足的时间作为痛阈(pain threshold in the hot-plate test, HPPT), 选取5 s < HPPT < 30 s的小鼠。观察时间超过60 s者HPPT记为60 s。用药前测痛阈2次, 间隔5 min, 取其平均值为基础痛阈。实验开始时, I组先ip Iso, 5 min后ip生理盐水; MI组先ip Iso, 5 min后给ip Mid, 均为腹腔注射。记录4组小鼠的基础痛阈和用药后5、15、30、45 min的HPPT。

1.3.2 扭体法 腹腔注射1%冰醋酸造模。注冰醋酸前5 min, 各组给予相应的药物, 给药顺序同热板法。观察并记录致痛后15 min内各组小鼠的扭体次数(writhing times, WT)。

1.4 咪达唑仑对异氟烷催眠作用的影响 给药顺序同热板法。记录小鼠翻正反射消失的持续时间, 即睡眠时间(sleeping time, ST)。

1.5 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用SPSS 16.0统计软件进行统计学处理, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用单因素方差分析和 q 检验, 入睡率采用直接概率法。

2 结果

2.1 咪达唑仑对异氟烷镇痛作用的影响 在热板实验中, NS组、I组和M组HPPT较基础痛阈均无差异, MI组HPPT给药后延长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与NS组相比, 仅MI组HPPT延长($P < 0.01$)。在扭体法实验中可见MI组小鼠15 min扭体次数只有2~3次($P < 0.01$)。见Tab1。

2.2 咪达唑仑对异氟烷催眠作用的影响 NS组和M组小鼠均无入睡, I组有3只小鼠入睡, MI组入睡率为1.0($P < 0.01$)。

3 讨论

Wakai等^[4]的研究显示异氟烷在临床浓度时能够增强脊髓背角浅层神经细胞GABA能神经递质受体系统功能, 抑制单突触的兴奋性神经传递, 而咪达唑仑可以通过GABA受体亚单位的苯二氮草类结合位点发挥抗伤害作用^[5], 苯二氮草类受体与GABA受体及氯通道等结合成GABA-苯二氮草类受体-氯通道复合物调节GABA的突触前抑制作用, 也使进入脊髓和脑干等二级神经元的神经递质释放减少^[6], 从而使中枢接受的兴奋性递质进一步减少, 增强了异氟烷的中枢抑制效果。本实验结果表明咪达唑仑能够增强异氟烷的镇痛催眠作用。同时, 咪达唑仑可减少病人的躁动, 故提示咪达唑仑与异氟烷合用于临床麻醉是有利的。

收稿日期: 2010-07-21, 修回日期: 2010-08-18

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(No 30901402); 江苏省高校自然科学基金基础研究项目(No 09KJD320008)

作者简介: 王雷(1987-), 男, E-mail: hopefulwanglei@126.com;

孟晶(1976-), 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 全麻原理, 通讯作者, Tel: 0516-83262155, E-mail: mengjingmz@sohu.com