

不同剂量布托啡诺对白犀牛镇静的药效学比较

植广林, 张马龙, 左珂菁, 黄勉, 梁玉珍, 陈谭子芃, 萨家祺, 谢伟骏, 彭仕明, 陈绚姣, 黎绘宏, 文研, 代军威
(广州动物园, 广东 广州 510070)

摘要: 本试验使用4种不同剂量[5~20 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{bw})$]的布托啡诺对雌性白犀牛进行镇静,对不同时间进行的各种临床诊断和治疗过程中的生理参数进行监测和记录。镇静后可以进行一系列的操作,如X线、超声波、内窥镜检查、采血和输液。在局麻的配合下,进行第3眼睑缝合结扎、角基外科螺钉植入等手术治疗。结果表明布托啡诺镇静止痛效果好,副作用少,拮抗剂(纳洛酮)可安全快速的使动物恢复,可满足白犀牛临床诊断和治疗的需要。本试验是国内首次使用布托啡诺镇静白犀牛的报道。

关键词: 布托啡诺; 白犀牛; 镇静; 局部麻醉

中图分类号: S858.23

文献标志码: A

文章编号: 0529-6005(2021)11-0110-03

Pharmacodynamic Comparison of Different Doses of Butorphanol on White Rhinoceros

ZHI Guang-lin, ZHANG Ma-long, ZUO Ke-jing, HUANG Mian, LIANG Yu-zhen, CHEN TAN Zi-peng, SA Jia-qi, XIE Wei-jun, PENG Shi-ming, CHEN Xuan-jiao, LI Hui-hong, WEN Yan, DAI Jun-wei
(Guangzhou Zoo, Guangzhou 510070, China)

Abstract: This study utilized four different doses [5-20 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{bw})$] of butorphanol to sedate a female white rhinoceros, for a variety of clinical diagnostic and treatment procedures at different time frames. The physiological parameters during sedation were monitored and recorded. The sedation allowed a series of operations, such as X-ray, ultrasound, endoscopy, blood collection and infusion. In combination with local anesthesia, surgical operations such as suture and ligation of the third eyelid and orthopedic screw insertion to repair the broken horn were performed. Butorphanol which has good sedate and analgesic effect and fewer side effects and animal can recover safely and quickly with antagonist (naloxone), which can meet the needs of clinical diagnostics and treatment of white rhinoceros. This study is the first report of butorphanol used to sedate white rhinoceros.

Key words: butorphanol; white rhinoceros; sedate; local anesthesia

Corresponding author: ZUO Ke-jing, E-mail: 775319510@qq.com

白犀牛是国际保护名录附录一中的珍稀保护动物,体型庞大且领地保护意识强,对其麻醉、镇静是野生动物兽医的极大挑战,国内未见文献报道。对白犀牛进行麻醉容易出现严重心肺抑制、低血压、缺氧和腹胀、返流等副作用^[1],也易因估重不准确造成麻醉剂过量^[2]。2019年,本园内1头5岁雌性白犀牛出现食欲减退、消瘦、腹泻,黏膜广泛出血不止等症状,在诊疗过程中反应较大,即使在保

定栏内也无法完成静脉穿刺操作。根据诊疗过程需要,采用20、15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{bw})$ 和5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{bw})$ 的布托啡诺镇静后完成静脉穿刺输液、生殖孔内窥镜检查、第3眼睑结扎缝合止血等诊疗操作,间隔时间约1个月;2020年该犀牛牛角撬裂大量出血,采用8 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{bw})$ 的布托啡诺镇静后,进行止血和骨钻钻孔上钢钉后用钢丝固定的诊疗操作,本文对4次镇静的临床效果进行总结,为国内首次报道。

1 材料与方法

1.1 主要药物 酒石酸布托啡诺, Bioveta, a. s. 公司生产。

1.2 主要仪器 迈瑞动物专用监护仪, 万方血气分析仪。

收稿日期: 2021-03-22

基金项目: 广州动物园科研项目

作者简介: 植广林(1978-),男,高级兽医师,硕士,从事野生动物疾病防控和保育工作, E-mail: 36557629@qq.com

通信作者: 左珂菁, E-mail: 775319510@qq.com

1.3 试验动物 白犀牛 雌性 5岁。

1.4 试验方法 按布托啡诺剂量分为 A、B、C、D 共 4 个组, A 组肌内注射布托啡诺 40 mg [20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$], B 组肌内注射布托啡诺 30 mg [15 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$], C 组肌内注射布托啡诺 10 mg [5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$], D 组肌内注射布托啡诺 20 mg [8 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$]。

1.5 监测指标 白犀牛镇静后, 连接监护仪监测肛温、心率、呼吸率和尾根无创血压(NIBP) 肛温、心率和呼吸率为实时监测数据, 监护仪循环检测血压 5 min 监测 1 次舒张压、收缩压和平均压, 分别计算镇静前、镇静过程中的各项指标的平均值; 观察记录眼睑、瞳孔角膜、精神和活动变化, 以及白犀牛恢复、苏醒的时间; 在白犀牛耳背静脉安装静脉留置针, 采血进行血气、血常规和生化分析。

1.6 统计分析 数据采用平均值 \pm 标准差方式表示, 采用 Excel 2016 软件对数据进行统计分析, 使用方差分析进行显著性检验, $P < 0.05$ 表示差异显著, $P < 0.01$ 表示差异极显著。

2 结果

白犀牛镇静后采用生命监护仪监测尾根 NIBP、心率、呼吸率、肛温等指标, 耳静脉采血进行静脉血气分析和血常规、血液生化检测, 其中 C 组在镇静前连接上监护仪, 测得了镇静前的指标, 与镇静后指标进行比较。

2.1 镇静镇痛效果 布托啡诺对白犀牛的镇静镇痛效果强, 诱导时间 3 ~ 8 min, 白犀牛表现眼神呆滞、瞳孔扩大、第 3 眼睑松弛前移、打鼾、对声音、拍打刺激反应减弱、四肢轮流放松休息、依靠栏杆、犬卧。镇痛效果好, 镇静前触摸耳静脉该白犀牛立即躲闪抗拒, 镇静后能轻松完成静脉穿刺等操作, 配

合使用局部麻醉剂, 可以进行第 3 眼睑外科缝合、裂角钻孔打螺钉等外科操作。镇静效果在 103 ~ 113 min 后逐步减弱, 白犀牛活动逐步增加, 对外界反应逐步恢复, 会再次卧地复睡、打鼾; 使用布托啡诺剂量 1/3 (按 mg 计算) 的纳洛酮或按 2.0 ~ 2.4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$ 给予纳洛酮, 可以使白犀牛快速恢复(1 ~ 6 min) (表 1)。

2.2 血气分析 白犀牛镇静后在耳背静脉安装静脉留置针, 抽血做血气分析、血常规、血清生化检测和输液治疗, 血气分析未见酸、碱中毒指征。

2.3 心率监测 测得 C 组、D 组的平均心率分别为 (55 \pm 3) 次/min 和 (59 \pm 9) 次/min 2 个组比较差异不显著 ($P > 0.05$); C 组测得镇静前与镇静后的心率比较差异不显著 ($P > 0.05$); 5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$ 布托啡诺镇静对白犀牛心率影响无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.4 肛温监测 A 组镇静后测得的肛温为 (38.0 \pm 0.4) $^{\circ}\text{C}$, C 组测得肛温为 (37.6 \pm 0.2) $^{\circ}\text{C}$, D 组测得肛温为 (36.6 \pm 0.1) $^{\circ}\text{C}$, 3 个组记录的体温比较差异不显著 ($P > 0.05$), 布托啡诺镇静白犀牛对肛温的影响无统计学差异 ($P > 0.05$)。在高剂量 A 组中, 记录的体温波动幅度为 1.0 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.5 白犀牛尾根 NIBP 监测 B、C、D 三组的收缩压、舒张压见表 2, 不同剂量布托啡诺镇静白犀牛的血压差异显著 ($P < 0.05$); C 组测得镇静前的血压与镇静后的血压比较差异不显著 ($P > 0.05$); 5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$ 布托啡诺镇静对白犀牛血压影响无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.6 拮抗剂及剂量 在 C 组和 D 组中使用布托啡诺: 纳洛酮 (按 mg 计) 分别为 10:4 和 10:3 的纳洛酮, 该白犀牛动作迟缓、反应迟钝、眼光呆滞、侧身依靠栏杆等表现消失, 表现为精神活跃, 刺激敏感, 反应灵敏, 开始采食地上的干草, 恢复时间分别为 6 min 和 1 min。临床上, 如果需要拮抗布托啡诺的

表 1 白犀牛镇静记录
Table 1 Sedate record of white rhinoceros

| 组别 Group | 布托啡诺剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$] Dosage of butorphanol | 诱导时间/min Induce time | 维持时间/min Maintain time | 临床操作 Procedure | 纳洛酮剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$] Dosage of naloxone | 恢复时间/min Recover time |
|----------------|--|-------------------------|---------------------------|-------------------------|--|--------------------------|
| A 组 Group A | 20 | 8 | 113 | 安装留置针采血输液; 内窥镜检查; X 线检查 | 0.2 | 426 |
| B 组 Group B | 15 | 5 | 106 | 眼部超声检查, 第 3 眼睑结扎缝合止血 | 0.4 | 152 |
| C 组 Group C | 5 | 3 | 72 | 安装留置针, 采血输液 | 2.0 | 6 |
| D 组 Group D | 8 | 5 | 253 | 止血、骨钻钻孔上螺钉修复 | 2.4 | 1 |

表2 白犀牛尾根 NIBP
Table 2 NIBP on white rhinoceros tail

| 组别 Group | 收缩压/mmHg Systolic blood pressure | 舒张压/mmHg Diastolic blood pressure | 平均压/mmHg Mean blood pressure |
|-------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| B组 Group B | 142 ± 10 | 91 ± 20 ^a | 107 ± 14 |
| C组 Group C | 154 ± 24 | 74 ± 15 | 100 ± 13 |
| D组 Group D | 113 ± 14 ^a | 63 ± 16 | 83 ± 14 ^a |

注: 同列数据肩标小写字母不同表示差异显著 ($P < 0.05$), 字母相同或无标记表示差异不显著 ($P > 0.05$)

Note: In the same column, the data with different lowercase letter superscripts show significant difference ($P < 0.05$), the data with the same letter or no letter superscript show no significant difference ($P > 0.05$)

效果, 可以使用 1/2 剂量(按 mg 计)的纳洛酮。

3 讨论

3.1 镇静镇痛效果 4 个剂量布托啡诺对白犀牛均产生良好的镇静效果, 较低剂量就可以对有神经的角基钻孔打入骨科螺钉、对第 3 眼睑进行外科缝合。诱导镇静时间快, 未见明显的心肺抑制副作用, 安全范围广, 止痛效果强, 5~8 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$ 就可完成诊治工作。药效峰值维持约 113 min 后开始逐步下降, 镇静时间能维持 539 min。

3.2 出汗 白犀牛在几次镇静的苏醒期均有出汗、皮肤润湿的现象, A 组的出汗发生在镇静开始的 120 min 药效峰期后, 此时, 白犀牛的临床镇静效果已在减弱, 头部和四肢活动增多, 此时测量直肠温度为 38.7 $^{\circ}\text{C}$, 较其他组镇静期间直肠温度或犀牛正常肛温高 1~2 $^{\circ}\text{C}$ 。用自来水淋浴 20 min 左右肛温稳定在 37.6 $^{\circ}\text{C}$, 其他 3 个组镇静的出汗反应时肛温只是略升高。而且, 出汗均发生在镇静效果减弱、犀牛开始恢复的时间, 而非诱导期、维持期的镇静效果高峰期, 可能因为镇静后白犀牛欲卧地休息, 但为防止白犀牛卧地对心肺的压迫, 通过拍打刺激使其保持站立姿势, 体内热量逐步积聚后通过毛孔发汗散热, 淋浴后肛温恢复正常。

3.3 卧地姿势 白犀牛在布托啡诺镇静后在训练栏内数次卧地均采用自然的犬卧姿势, 保持一段时间后会侧卧, 无腹胀、返流等副作用, 有较大刺激时会马上站立, 未观察到心肺功能异常。如对犀牛进行较深麻醉操作^[3-6], 建议使犀牛保持犬卧姿势。

3.4 一般有开展医疗行为训练的白犀牛即可进行耳静脉穿刺, 该白犀牛即使在体况不佳的情况下仍无法完成, 因此需在镇静止痛下完成, 而体况不佳的犀牛全麻的危险性较高, 因此利用布托啡诺的镇静止痛效果良好、对心肺抑制作用小的优点, 安全地完成临床诊疗工作。

3.5 布托啡诺是阿片受体激动剂, 主要作用于 K_1 受体, 同时具有 μ 受体抗性, 可以拮抗芬太尼的呼吸、心跳抑制, 主要通过肝脏代谢, 大部分经尿液排出, 血浆清除率每公斤体重为 2.700~4.066 mL/min。可透入胎盘和乳汁。镇静效果是吗啡的 3.4~8.0 倍, 在医学临床上常用于手术和癌症等中毒和重度的镇痛, 解除硬膜外麻醉的寒颤副作用和防止吸入麻醉呛咳。有鼻喷、肌内注射、静脉注射、静脉泵等给药方式, 对横纹肌的作用较弱, 因此不能用于心肌梗死的止痛, 成人呼吸抑制的“天花板效应”出现在 4 mg 以上剂量^[7]。在兽医临床上广泛用于各种哺乳动物、禽类、两栖爬行类和水生哺乳动物的镇静止痛。

参考文献:

- [1] Bush M, Raath J P, Grobler D, et al. Severe hypoxaemia in field-anaesthetised white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) and effects of using tracheal insufflation of oxygen [J]. Journal of the South African Veterinary Association, 2004, 75(2): 79-84.
- [2] Wendy A, Kerry J, Ronald S, et al. Overdose during chemical restraint in a black rhinoceros (*Diceros bicornis*) [J]. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2005, 32(1): 53-57.
- [3] Stegmann G F, Hofmeyr M, Olivier A, et al. Rectal prolapse associated with a healed pelvic fracture in a pregnant free-ranging African black rhinoceros (*Diceros bicornis*). Part 1: Anaesthesia [J]. J S Afr Vet Assoc, 2001, 72(4): 239-241.
- [4] Zeiler G E, Stegmann G F. Anaesthetic management of a 10-month-old white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) calf for emergency exploratory celiotomy [J]. Journal of the South African Veterinary Association, 2012, 83(1): 1-5.
- [5] Haw A, Hofmeyr M, Fuller A, et al. Butorphanol with oxygen insufflation corrects etorphine-induced hypoxaemia in chemically immobilized white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) [J]. BMC Vet Res, 2014, 10: 253.
- [6] Timothy J P, Robert H, Frank G, et al. Anesthesia and use of a sling system to facilitate transvaginal laparoscopy in a black rhinoceros (*Diceros bicornis minor*) [J]. J Zoo and Wildl Med, 2006, 37(2): 202-205.
- [7] Yang L, Sun D F, Wu Y, et al. Intranasal administration of butorphanol benefits old patients undergoing H-uvulopalatopharyngoplasty: A randomized trial [J]. BMC Anesthesiology, 2015, 15: 20.