4-对二甲氨基酚和缺氧对犬高铁血红蛋白及心电信号的影响

邢小喜[1,2],何 悦[1],叶 枫[1],董兆君[1] (1. 第三军医大学军事预防医学院防化医学教研室, 重庆 400038;2. 云南省广播电视大学开放教育学院,云南 昆明 650223)

[摘 要] **目的** 探讨 4-对二甲氨基酚(4-DMAP)对常氧和缺氧犬外周血高铁血红蛋白(MHb)、PQ 间期(PQd)和 QRS 间期(QRSd)等参数的作用差别。**方法** 四川杂种家犬 12 只,随机分为常氧组、缺氧低、中、高剂量组,每组 3 只。常氧组吸入空气,缺氧组吸入 81.8%:18.2% 氮-氧混合气体,1 h 后为动物肌肉注射 4-DMAP,常氧组注射剂量为 3.25 mg/kg,缺氧低、中、高剂量组注射剂量分别为 1.95、3.25、5.00 mg/kg,取静脉血测定 MHb 含量,记录Ⅱ导联心电图,测量 PQd、QRSd。**结果** 注射等剂量 4-对二甲氨基酚(3.25 mg/kg)后,缺氧组血液 MHb 含量明显高于常氧组($P<0.05$),且一直维持在较高水平;注射 3.25 mg/kg 的 4-对二甲氨基酚后,动物 PQd 缩短,QRSd 延长,缺氧状态时更为明显。**结论** 缺氧可加强 4-对二甲氨基酚形成高铁血红蛋白的能力及其对心脏的副作用。

[关键词] 缺氧;4-对二甲氨基酚;心脏;高铁血红蛋白;犬

[中图分类号] R594.3;R979.3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2011)03-0255-03

Effects of 4-DMAP and hypoxia on MHb、PQd and QRSd in dogs

XING Xiao-xi, HE Yue, YE Feng, DONG Zhao-jun (Department of Chemical Defence, College of Military Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the effects of 4-DMAP and hypoxia on MHb content and electrocardiogram signals of PQd and QRSd in peripheral blood of dogs. **Methods** Twelve dogs were randomly divided into normoxic group, hypoxic group (low dose), hypoxic group (middle dose) and hypoxic group (high dose). The dogs in normoxic group breathed the air while those in hypoxia group inhaled nitrogen-oxygen mixture in proportion as 81.8%:18.2%. One hour after the operation, 4-DMAP was injected (im) at the dose of 3.25 mg/kg in normoxic group and 1.95, 3.25 and 5.00 mg/kg in hypoxic group (low dose), hypoxic group (middle dose) and hypoxic group (high dose) respectively. Blood MHb content was measured biochemically and electrocardiogram signals of PQd and QRSd were recorded and analyzed respectively at the designed time points. **Results** The blood MHb content was obviously increased in hypoxic group compared with that in normoxic group after the injection of 4-DMAP($P<0.05$). The signals of PQd were significantly shortened while the signals of QRSd were obviously extended by 4-DMAP at the dose of 3.25 mg/kg. Further enhanced effects on PQd and QRSd were demonstrated in hypoxic group. **Conclusion** Hypoxia could enhance 4-DMAP-induced formation of blood MHb, which may produce side effect on the cardiac function

Keywords: hypoxia;4-dimethylaminopheno; heart;MHb;dog

氰化物是重要的化工原料,氰化物中毒具有剧毒、速效、难防、难治的特点,对氰化物中毒救治的研究也是当前预防医学的热点之一[1]。4-对二甲氨基酚(4-dimethylaminopheno,4-DMAP)是目前解救氰中毒疗效较好的药物[2]。但前期的研究发现,该药对缺氧复合氰中毒动物的救治疗效欠佳,剂量难以掌握,其原因尚未明了[3]。缺氧是高原地区危害人体健康的重要因素,严重时可导致心、脑、肺功能及物质代谢异常[4-6]。为了进一步了解 4-DMAP 在缺氧环境的药理特点,本实验利用低氧气体吸入的动物模型,探讨 4-DMAP对常氧和缺氧两种动物形成高铁血红蛋白能力的差别,利用记录 PQ 间期(PQd)和 QRS 间期(QRSd)心电信号的方法,研究 4-DMAP 对缺氧动物心脏功能的影响,可为高原缺氧复合氰中毒救治方案的研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器和试剂 RM6240 型生物信号采集与处理系统和心电电缆,752 型分光光度计。4-DMAP 纯度大于 98%,临用前以蒸馏水新鲜配制。铁氰化钾[$K_3Fe(CN)_6$],81.8%:18.2% 的氮-氧混合气体。

1.1.2 实验动物 雄性四川杂种犬 12 只,由第三军医大学动物所提供,体重(10±2) kg。进入实验室后观察 7 d,常规饲料喂养。实验前晚禁食,自由饮水。

[基金项目] 军队"十一五"医学科研基金攻关项目(06G077)

[作者简介] 邢小喜(1983-),女,云南省陆良县人,讲师,主要从事药理学方面的研究。E-mail:xingxiaoxi928@163.com

[通讯作者] 董兆君,E-mail: dongzj@163.com

[收稿日期] 2011-01-12 [修回日期] 2011-02-25

1.2 方法

1.2.1 动物模型和实验方法 实验动物随机分为常氧组、缺氧低、中、高剂量组,每组 3 只。腹腔注射 40 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉,取仰卧位固定于手术台上。常规备皮,行气管插管术。通过单向送气阀门将气管插管连接于供气袋,安放Ⅱ导联心电电缆并连接 RM6240 型生物信号采集与处理系统。常氧组吸入空气,缺氧组吸入氮-氧混合气体。1 h 后为动物肌肉注射 4-DMAP,常氧组注射剂量为 3.25 mg/kg,缺氧低、中、高剂量组注射剂量分别为 1.95、3.25、5.00 mg/kg。于注射后 0、10、30、60、80、120 min 经股静脉取外周血,测量血红蛋白(Hb)含量并计算高铁血红蛋白(MHb)含量。记录Ⅱ导联心电图,测量 PQ 间期(PQd)和 QRS 波时限(QRSd)。

1.2.2 高铁血红蛋白浓度测定 取一离心管,加入 5 mL 的 1/60 磷酸盐溶液和血样 50 μl,充分混匀即为稀释血样。取两只容量为 1.5 mL 的 EP 反应管,分别标记为标准管和测定管,各加入 1 mL 稀释血样,以 1/60 磷酸盐溶液调零。测定管比色 OD_{630nm} 值记为 A1,加入中性氰化钠溶液 1 滴,混匀,2 min 后比色得 OD_{630nm} 值为 A2。标准管先加入 10% 铁氰化钾溶液 1 滴,混匀,2 min 后测 OD_{630nm} 值,记为 A3,再加入中性氰化钠溶液 1 滴,混匀,2 min 后比色测 OD_{630nm} 值,记为 A4。所得结果按照下列公式计算:MHb% = (A1-A2)/(A3-A4) × 100%,MHb 含量(g/100 mL) = Hb 含量 × MHb%。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,结果以($\bar{x} \pm s$)表示。对实验数据进行单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验,$P < 0.05$ 表示差别具有统计学意义。

2 结果

2.1 注射 4-DMAP 后血液 MHb 含量变化

2.1.1 等剂量(3.25 mg/kg)4-DMAP 对常氧犬和缺氧犬 MHb 含量的影响 由表 1 可见,缺氧组血液 MHb 含量明显高于常氧组($P < 0.05$)。以 3.25 mg/kg 剂量注射 4-DMAP 后,常氧组血液 MHb 含量随时间延长而逐渐升高,10 min 和 30 min 时均明显高于 0 min 时($P < 0.05$),但自 60 min 时开始下降,至 120 min 已基本接近给药前水平。缺氧组注射相同剂量的 4-DMAP后,血液 MHb 含量也显著升高,在 30 min 达到峰值,并且至 120 min 仍维持在高水平($P < 0.05$)。

表 1 常氧及缺氧犬注射等剂量 4-DMAP 后血液 MHb 含量变化($\bar{x} \pm s$,g/100 mL)

组别	0 min	10 min	30 min	60 min	80 min	120 min
常氧组	1.28 ± 0.39	3.34 ± 0.22#	5.11 ± 0.11#	4.12 ± 0.12#	3.52 ± 0.32#	2.66 ± 0.22#
缺氧组	1.84 ± 0.12*	5.26 ± 1.05*#	6.70 ± 0.49*#	6.29 ± 0.23*#	6.23 ± 1.80*#	6.65 ± 2.16*#

*:与常氧组比较,$P < 0.05$;#:与 0 min 比较,$P < 0.05$

2.1.2 不同剂量 4-DMAP 对缺氧犬 MHb 含量的影响 为缺氧犬注射不同剂量 4-DMAP 后,血液 MHb 含量变化如表 2 所示。其中,1.95 mg/kg 和 3.25 mg/kg 剂量组血液 MHb 在各时间点未见有统计意义的差异。但是 5.00 mg/kg 组在注射后 10 ~ 60 min内均明显高于 3.25 mg/kg 剂量组($P < 0.05$)。

表 2 缺氧犬注射不同剂量 4-DMAP 后血液 MHb 含量变化($\bar{x} \pm s$,g/100 mL)

组别	0 min	10 min	30 min	60 min	80 min	120 min
1.95 mg/kg 剂量组	1.38 ± 0.75	4.50 ± 0.20#	6.57 ± 1.89#	6.42 ± 0.29#	6.52 ± 1.87#	5.01 ± 2.78#
3.25 mg/kg 剂量组	1.84 ± 0.12	5.26 ± 1.05#	6.70 ± 0.49#	6.29 ± 0.23#	6.23 ± 1.80#	6.65 ± 2.16#
5.00 mg/kg 剂量组	2.72 ± 0.39	8.29 ± 0.56*#	11.51 ± 2.58*#	8.18 ± 0.15*#	7.40 ± 0.05#	5.78 ± 0.69#

*:与 3.25 mg/kg 剂量组比较,$P < 0.05$;#:与 0 min 比较,$P < 0.05$

2.2 4-DMAP 对缺氧犬心脏电信号的影响

2.2.1 PQd 的变化 如表 3 所示,常氧组注射 4-DMAP (3.25 mg/kg)后,10 ~ 60 min 内 PQd 明显缩短($P < 0.05$),至 120 min 时恢复。缺氧组注射 4-DMAP 后 10 ~ 120 min 的 PQd 值均低于 0 min 时($P < 0.05$),也明显低于同时间点的常氧组($P < 0.05$)。

2.2.2 QRSd 的变化 未给药前两组动物的 QRSd 无明显差异。常氧组注射 4-DMAP(3.25 mg/kg)后 30 min,QRSd 开始明显延长,至 60 min 后达到最大,120 min 时恢复至 0 min 时水平。缺氧组给药后 QRSd 变化趋势同常氧组,60 min 时达到峰值,但至 120 min 时 QRSd 仍明显长于 0 min 时($P < 0.05$),见表 3。

表 3 4-DMAP 对犬心电信号的影响($\bar{x} \pm s$)

项目	0 min	10 min	30 min	60 min	120 min
常氧组 PQd(s)	0.073 ± 0.005	0.055 ± 0.002#	0.056 ± 0.002#	0.051 ± 0.002#	0.068 ± 0.002
缺氧组 PQd(s)	0.058 ± 0.002*	0.041 ± 0.002*#	0.041 ± 0.001*#	0.032 ± 0.002*#	0.045 ± 0.003*#
常氧组 QRSd(ms)	36.72 ± 2.21	39.51 ± 2.20	41.23 ± 3.20#	44.12 ± 6.20#	38.50 ± 3.20
缺氧组 QRSd(ms)	37.21 ± 4.32	42.57 ± 5.70*	48.15 ± 2.20*#	49.30 ± 3.20*#	44.60 ± 2.20*#

*:与常氧组比较,$P < 0.05$;#:与 0 min 比较,$P < 0.05$

3 讨论

高原地区地理和气候环境特殊。人体进入高原地区后,面临的最大问题是低张性缺氧,其不仅容易造成各种生理功能异常,也会影响疾病的发展过程。氰化物中毒的最终结局也是组织缺氧,若在高原缺氧环境下发生氰化物中毒,两种不同性质的伤害相互作用、相互加强,使得临床表现更为复杂,救治也更加困难。4-DMAP是氨基酚类化合物,其抗氰作用的机制是促使血液中的 Hb 转化为 MHb,后者结合氰离子从而间接保护细胞色素氧化酶,达到抗氰目的。4-DMAP生成 MHb 具有起效快、浓度高、作用时间持久等特点,是目前广泛使用的抗氰药物之一[1]。我们前期的研究发现,模拟高原环境下氰化物中毒时,应用该药常规剂量的疗效明显下降[3]。为了探讨其中的机制,本实验利用新建立的低氧气体吸入的动物模型,观察缺氧对抗氰药物4-DMAP形成高铁血红蛋白能力的影响,并以利用记录 PQ 间期(PQd)和 QRS 间期(QRSd)心电信号的方法观察 4-DMAP 对部分心电信号的影响。

高原缺氧可使初入高原人员的 Hb 含量增加,这是由于血浆容量降低及血液浓缩所致[7-8]。实验中我们发现,缺氧处理 60 min 后的家犬较常氧组犬的血液 MHb 含量显著升高,推测 Hb 含量增加可能是缺氧环境中基础 MHb 含量升高的重要因素之一。同时还发现,常氧动物和缺氧动物注射相同剂量 4-DMAP 后,血液 MHb 含量变化有明显差异。常氧组 MHb 含量在给药后 30 min 达到最高,此后逐渐降低,至 120 min 基本恢复至给药前水平;缺氧组也在给药后 30 min 达到峰值,但至 120 min 仍维持在较高水平,并且 120 min 时血液 MHb 含量比常氧组高出约 2 倍。这些结果提示,缺氧状态下相同剂量的 4-DMAP 形成高铁血红蛋白的浓度和持续时间比常氧状态下增强,而高铁血红蛋白不具携氧功能,因此导致救治效果降低。

此外,本实验还发现,单独使用 4-DMAP 能缩短心脏 PQd,延长 QRSd。PQd 和 QRSd 是两个反应心脏传导系统功能的重要参数,缺氧状态下使用 4-DMAP 使得 PQd 缩短及 QRSd 延长的趋势更为明显,提示着心脏传导功能异常加剧,这可能是 4-DMAP 的副作用之一,从而影响其救治效果。4-DMAP 对心脏功能的影响,可能与其自身的药理机制有关。另外,在缺氧过程中,为适应环境变化,机体的能量代谢会进行相应的调整,尤其在能源物质的选择性利用方面可发生相应的改变,4-DMAP 发挥抗氰作用以牺牲血液正常运氧能力为代价,其导致 MHb 含量的增加及造成的缺氧也可能对心肌产生影响[9]。最终是何种原因导致心电信号出现异常,尚须进一步的实验研究。

综上所述,缺氧加强 4-DMAP 形成高铁血红蛋白的能力,其对心脏功能的影响在缺氧条件下更为明显。

[参考文献]

[1] 董兆君. 高原缺氧环境化学毒剂伤的伤情特点[J]. 解放军医学杂志,2008,33(2):123 - 125.

[2] 陈青梅. 13 例急性吸入性氰化氢中毒治疗分析[J]. 中华急诊医学杂志,2004,13(6):424.

[3] 叶华虎,袁菊芳,王艳静,等. 缺氧环境下氰化物的毒性变化及4-DMAP的解毒效果研究[J]. 高原医学杂志,2006,16(1):1 - 4.

[4] 谢永宏,金发光,钱桂生. 急性高山病及高原脑水肿研究进展[J]. 国外医学·医学地理分册,2004,25(3):105 - 108.

[5] 徐新萍,王丽峰,李英俊,等. 单纯缺氧对大鼠心脏功能和结构影响的定量研究[J]. 中国体视学与图像分析,2009,14(4):338 - 344.

[6] Streit M, Goggelmann C, Dehnert C, et al. Cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism at exposure to acute hypoxia (corresponding to an altitude of 4,500 m)[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61(1): 39 - 46.

[7] 陆保革,郭志坚,黄慧群,等. 3 种抗缺氧药物对筑路工人急进海拔 4 600 m 不同时间血红蛋白的影响[J]. 高原医学杂志,2007,17(1):10 - 12.

[8] 王积福,郭志坚,黄慧群,等. 急进高原不同时间人体血红蛋白与高原反应相关性[J]. 青海医学院学报, 2010,31(3):184 - 186.

[9] 高钰琪,陈 建,高文祥,等. 高原缺氧时能量代谢的调整及其机制[J]. 高原医学杂志,2009,19(3):3 - 4.

(编辑:雷 艳)