用自身对照的方法研究复氧对缺氧狗心脏功能的影响

何 薇[1,2],但国蓉[1],唐 禾[1],蔡 颖[1],何 悦[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. 昆明市延安医院内分泌科,云南 昆明 650051)

[摘 要] **目的** 用自身对照法研究复氧对缺氧狗心脏功能的干预作用。**方法** 雄性四川杂种家犬 6 只,以戊巴比妥钠麻醉后行气管插管术、左心室插管术和右侧股动脉插管术。采用自身对照法,先使动物经气管插管吸入常氧空气,继之吸入缺氧气体,最后重新吸入常氧空气。于缺氧前 60 min、缺氧前 30 min、缺氧前 10 min、缺氧 10 min、缺氧 30 min、缺氧 60 min、复氧 10 min、复氧 30 min 和复氧 60 min 记录心率(HR)、左心室收缩压(LVSP)和左心室压最大上升速率(+dp/dtmax)、股动脉血氧分压 PaO_2 和二氧化碳分压 $PaCO_2$。**结果** 吸入缺氧气体后动物心率逐渐加快,LVSP 先增加后下降,股动脉血 PaO_2 明显下降,而 $PaCO_2$ 明显升高。复氧后上述指标逐渐恢复。**结论** 吸入缺氧性混合气体可以导致狗心脏功能的明显改变,复氧能有效改善缺氧引起的这些变化。

[关键词] 缺氧;复氧;心脏功能;犬

[中图分类号] R594.3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2011)04-0385-03

Research on effect of oxygen-reuptake on cardiac functions of anoxic dogs by self-reflection method

HE Wei, DAN Guo-rong, TANG He, CAI Ying, HE Yue, DONG Zhao-jun (Department of Chemical Defence, College of Military Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the intervention effect of oxygen-reuptake on cardiac functions of anoxic dogs by self-reflection method. **Methods** Six male hybrid dogs were used in the present study. The dogs were anaesthetized with pentobarbital sodium and were fixed on the operating tables. The catheterizations of trachea, left ventricle and femoral artery were performed. The dogs first inhaled normal air followed by mixture of oxygen and nitrogen and then inhaled normal air again. Records were taken at 60min, 30min, 10min before hypoxia and 10 min, 30 min, 60min at hypoxia and 10 min, 30 min, 60min at oxygen-reuptake. The bio-signals of heart rate (HR), left ventricle systolic pressure (LVSP) and +dp/dtmax were recorded. Arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) and arterial partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$) were analyzed by automatic blood gas system. **Results** Heart rates of dogs were increased gradually by inhaling the mixture of oxygen and nitrogen. LVSP, however, experienced a process of increase at 10 min and 30min and decrease at 60min. Decreased PaO_2 and increased $PaCO_2$ were observed during the inhalation of anoxic air. **Conclusion** Anoxic air inhalation could affect the cardiac functions of the dogs and oxygen-reuptake could ameliorate these changes.

Keywords: hypoxia; oxygen-reuptake; cardiac function; dog

组织缺氧是氰化物中毒死亡的根本原因,氰化物即带有氰基(CN)的化合物,其中氢氰酸(HCN)和氯化氰(CNCl)因为毒性特别剧烈,一直被作为化学战剂而装备部队。因此,对氰化物中毒的防治是各国军事医学研究的重点之一[1-3]。氰化物进入机体释放氰离子(CN^-),后者能通过弥散作用自由进出线粒体,并与细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase)结合,从而破坏线粒体电子传递功能,阻断氧化磷酸化过程,造成能量产生障碍,最终导致组织缺氧[4-6]。缺氧是军事行动中经常遇到的特殊环境,常见于舰船、坦克乘室、坑道和高原地区的军事作业[7-8]。若此时遭遇敌人突发氰化物袭击,机体将遭受两种性质缺氧因素的共同打击。吸氧是危重症救治的重要手段,对于缺氧复合氰中毒有无实际效果,迄今未见报道。本实验利用四川杂种犬复制了急性缺氧的动物模型,进而观察急性复氧对缺氧犬心脏功能的干预作用,为深入探讨缺氧复合氰中毒救治方案的研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器和试剂 752 型分光光度计为上海生理仪器厂产品,RM6240 型生物信号采集与处理系统由成都仪器厂研制,Rapidlab248 快速血气分析仪购自 Bayer Health Care 公司。81.8%:18.2% 氮氧混合气体、氧气由重庆市配气站提供。

1.1.2 实验动物 雄性四川杂种犬 6 只,体重 8~13 kg,由

[基金项目] 军队"十一五"医学科研基金攻关项目(06G077)

[作者简介] 何 薇(1970-),女,云南省昆明市人,主治医师,在读硕士,主要从事毒理学方面的研究。E-mail:15096608378@126.com。但国蓉,并列第一作者,主要从事毒理学方面的研究。

[通讯作者] 董兆君,主要从事军事毒理学方面的研究。E-mail:dongzj@163.com

[收稿日期] 2011-04-01 [修回日期] 2011-04-25

第三军医大学实验动物中心提供。进入实验室后常规饲料喂养,观察 3 d。实验前晚禁食,自由饮水。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备 按照 40 mg/kg 剂量为犬静脉注射戊巴比妥钠麻醉,仰卧位固定于手术台上,备皮,行气管插管术。气管插管经三通开关控制在“常氧”和“缺氧”两种状态。处于“常氧”状态时,气管插管与外界空气接通,动物自主吸入自然环境空气;处于“缺氧”状态时,气管插管与氮氧混合气体供气袋接通,动物自主吸入 81.8%:18.2% 氮氧混合气体,流量控制在 5 L/min。分离右颈动脉和右侧股动脉,将预先抗凝处理的导管分别行右股动脉插管和经右颈动脉插管至左心室。左心室插管连接压力换能器,信号输入 RM6240 型生物信号采集与处理系统进行处理。股动脉插管用于采集血样。手术完成后动物休息 10 min 开始实验。先将三通开关置于“常氧”挡,吸入外界空气 60 min,然后将三通开关置于“缺氧”挡,吸入氮氧混合气体 60 min,再将三通开关置于“常氧”挡,吸入外界空气 60 min。

1.2.2 左心室压力测量 分别于缺氧前 60 min、缺氧前 30 min、缺氧前 10 min、缺氧 10 min、缺氧 30 min、缺氧 60 min、复氧 10 min、复氧 30 min 和复氧 60 min 记录心率(HR)、左心室最大收缩压力(LVSP)和左心室压力上升速率(+dp/dtmax)。

1.2.3 血气成分测定 于上述各时间点,经右侧股动脉插管取血入密封的抗凝管,通过微型玻璃管将血液样品 20 μl 注入血气分析仪进行分析,记录 PaO_2 和 $PaCO_2$ 值。

1.3 统计学处理

用 SPSS 13.0 统计软件对各组实验数据进行统计分析,结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。进行单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验,$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 急性缺氧与复氧干预对狗心率的影响

如表 1 所示,手术完毕至开始吸入缺氧气体的 60 min 内,动物心率在(174 ± 15)次/分至(185 ± 11)次/分之间波动。吸入缺氧气体 10 min,心率即增加至(221 ± 19)次/分,且随着吸入缺氧气体时间的延长而逐渐增加。复氧 10 min,心率有所恢复,至复氧 60 min 心率基本接近缺氧前水平。

2.2 急性缺氧与复氧干预对狗左心室压力的影响

在吸入缺氧气体后 10 min 和 30 min,LVSP 均有所升高,但在缺氧 60 min 时 LVSP 突然下降。左心室压力上升速率在吸入缺氧气体后 10 min 开始逐渐下降,至 60 min 时下降至(2670.6 ± 183.3),$P < 0.05$。复氧 10 min 起左心室压力上升速率逐渐回升,复氧 60 min 时明显高于缺氧 60 min($P < 0.05$),见表 1。

表 1 急性缺氧与复氧对狗心功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

时间点	检测指标				
	HR(次/分)	LVSP(mmHg)	+dp/dtmax	PaO_2(mmHg)	$PaCO_2$(mmHg)
缺氧前 60 min	185 ± 11	192.0 ± 18.7	5660.4 ± 871.7	45.5 ± 3.7	35.6 ± 5.2
缺氧前 30 min	174 ± 15	171.9 ± 15.0	4192.5 ± 410.5	44.6 ± 3.0	36.3 ± 5.0
缺氧前 10 min	179 ± 20	181.5 ± 21.6	5367.6 ± 556.3	44.8 ± 3.2	34.2 ± 4.1
缺氧 10 min	221 ± 19	191.0 ± 25.2	5158.5 ± 280.5	42.2 ± 2.5*	37.8 ± 3.5
缺氧 30 min	235 ± 17*	214.6 ± 21.0	4812.2 ± 250.5	40.1 ± 1.9*	39.2 ± 5.0*
缺氧 60 min	225 ± 16*	152.5 ± 21.0	2670.6 ± 183.3*	36.3 ± 2.0*	39.5 ± 1.9*
复氧 10 min	228 ± 15	168.6 ± 18.5	3954.8 ± 158.6	39.2 ± 2.1	40.2 ± 4.1
复氧 30 min	205 ± 11	162.3 ± 11.5	4184.3 ± 350.1#	43.8 ± 2.0#	35.5 ± 2.0#
复氧 60 min	181 ± 18#	179.5 ± 16.0	5144.4 ± 541.2#	44.2 ± 2.5#	34.8 ± 1.2#

*:与缺氧前 10 min 比较,$P < 0.05$;#:与缺氧 60 min 比较,$P < 0.05$

2.3 急性缺氧与复氧干预对狗血气成分的影响

动物吸入缺氧气体前 10 min 股动脉血 PaO_2 为(44.8 ± 3.2)mmHg。吸入缺氧气体后 PaO_2 进行性下降,至 60 min 下降为(36.3 ± 2.0)mmHg。复氧后股动脉血 PaO_2 即有明显回升($P < 0.05$),复氧 30 min 和 60 min 均与缺氧前无显著差别。吸入缺氧气体前 10 min 股动脉血 $PaCO_2$ 为(34.2 ± 4.1)mmHg,吸入缺氧气体 30 min 和 60 min,$PaCO_2$ 均明显升高($P < 0.05$)。复氧 60 min 股动脉血 $PaCO_2$ 逐渐恢复,见表 1。

3 讨论

西部建设使内地人员急速进驻高原的频率与日俱增。然而,西部高原地区的低氧环境给内地人员进入高原造成了不利影响,甚至可能导致心肺功能损害,甚至引起高原反应和高山病。若在进驻高原的过程中遭受氰化物泄露,两种不同形式的缺氧因素同时作用于机体,相互影响、相互加重[1],临床表现将更为复杂,救治将更加困难[3]。在救治此类伤员时通常需要吸氧,

但吸氧能否确实改善缺氧复合氰中毒的病情尚未可知。本实验利用吸入缺氧气体的方法模拟高原缺氧，观察缺氧对心脏功能的影响。由实验结果可见，狗的心率、左心室内压、主要血气成分均在吸入缺氧气体后 10～30 min 明显改变，与我们前期的低压舱试验结果基本吻合[9]，提示吸入氮氧混合气体的缺氧动物模型能较好地模拟高原缺氧状态，可以用作研究缺氧复合氰中毒的动物模型。

影响动物心率的因素很多，包括缺氧对心血管运动中枢以及主动脉体的作用等。由实验结果可见，吸入缺氧气体后股动脉血 PaO_2 的变化与心率变化恰成反向平行关系，提示狗心率的变化可能是起因于 PaO_2 下降对主动脉体的刺激作用。虽然这并不能排除缺氧对心血管运动中枢的作用，但是目前一般认为，中枢的作用要迟发于外周作用的。

心脏对缺氧非常敏感，本实验发现吸入缺氧气体后，狗的左心室最大收缩压呈现早期升高后期下降的变化趋势，造成这种现象的原因目前尚不清楚。结合心率和血气成分变化的结果推测，PaO_2 的下降可能反射性地引起心率加快，同时增加心肌收缩力，试图进一步增加心脏射血功能，以代偿吸入混合气体引起的缺氧反应。而左心室收缩压上升速率的结果却与之相反，不但不能迅速增加，反而逐渐下降[10]。这可能说明狗心脏对缺氧的代偿能力有限，不能有效对抗持续缺氧对心肌收缩力的影响，其详细机制有待深入研究。

吸氧是危重症抢救过程中经常采用的措施，但对于氰中毒患者，由于细胞色素氧化酶受抑制，机体利用氧的能力显著下降，吸氧治疗的效果一直存在争议。本实验结果显示，吸入缺氧混合气体后 60 min 予以复氧，动物的心率、左心室最大收缩压及左心室压力上升速率均明显改善，股动脉氧分压和二氧化碳分压的变化也随之恢复。说明复氧能明显对抗缺氧气体引起的心脏功能变化。但本实验中所用的缺氧气体仅模拟轻度缺氧状态，严重缺氧情况下是否亦然，仍需进一步实验予以证实。

[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] 唐 禾，蔡 颖，王 涛，等. 缺氧复合氰化钠中毒对大鼠心功能的影响[J]. 解放军医学杂志，2008，33(2)：126－128.

[3] 赛 燕，叶 枫，李云鹏，等. 缺氧复合氰化纳中毒对大鼠脑组织线粒体影响[J]. 中国公共卫生，2009，25(6)：71－73.

[4] Lahiri S，Di Giulio C，Roy A. Lessons from chronic intermittent and sustained hypoxia at high altitudes[J]. Respir Physiolo Neurobiol，2002，130(3)：223－233.

[5] Ikegaya H，Iwase H，Hatanaka K，et al. Diagnosis of cyanide intoxication by measurement of cytochrome coxidase activity[J]. Toxicol Lett，2001，119(2)：117－123.

[6] Ikegaya H，Iwase H，Hatanaka K，et al. Postmortem changes in cytochrome c oxidase activity in various organs of the rat and in human heart[J]. Forensic Sci Int，2000，108(3)：181－186.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 但国蓉，赵远鹏，蔡 颖，等. 缺氧复合氰化钠中毒对家兔动脉血气成分的影响[J]. 解放军医学杂志，2008，33(3)：296－298.

[10] 秦 川，肖颖彬，陈 林，等. 促红细胞生成素预处理在大鼠心肌缺氧复氧损伤中的抗氧化效应[J]. 局解手术学杂志，2011，20(1)：71－73.

（编辑：雷 艳）

（上接第 384 页）

3 讨论

复方薄荷滴鼻液的主要成分冰片有消炎止痛作用，薄荷脑可用于皮肤或黏膜产生清凉感以减轻不适及疼痛，有利于鼻腔黏膜上皮细胞的修复，增强疗效，增加鼻内舒适度，无不适感与刺激性，增加药物对鼻粘膜的渗透性，改善皮肤黏膜的干燥、炎症状态[2]。

通常我们使用薄荷油滴鼻时主要是在取纱条后与 2% 呋麻滴鼻液交替滴鼻，每天 3～4 次，可缓解术后鼻腔干燥不适、软化术腔内干痂，但跟据两组数据的对比，术后抽取纱条前使用复方薄荷油滴鼻比未使用组疼痛总体要轻，出血量也较少[3]。所以鼻内镜术后即可使用复方薄荷油滴鼻，以湿润鼻腔，减少纱条和创面黏连牵拉引起的疼痛和出血，减少血痂形成，并且在填塞的过程中与纱条抽出时可以有效减轻疼痛[4]。

[参考文献]

[1] 杜 娟，孙敬武. 鼻内镜术后两种鼻腔填塞材料的应用比较[J]. 安徽医学，2010. 31(9)：1090－1091.

[2] 任仁安. 中药鉴定学[M]. 上海：上海科技出版社，1986；544.

[3] 贾玉清. 功能性鼻内窥镜手术的护理体会[J]. 实用医技杂志，2006，13(14)：2462－2463.

[4] 向悠琼，黄茂华，施又兴，等. 功能性鼻内镜手术后术腔两种冲洗液对疗效的影响[J]. 局解手术学杂志，2010，19(2)：100－101.

（编辑：张天飞）