DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.04.001

缺氧复合梭曼中毒大鼠左心室± dp/dt$_{max}$变化*

论著

刘 勇** 程天民*** 董兆君 王仕丽 李云鹏 (第三军医大学预防医学系毒理学教研室)重庆, 400038

提 要 目的: 探讨缺氧条件下梭曼中毒大鼠左心室压力的变化特点。方法: 以大鼠急性梭曼中毒为实验模型,采用电生理学方法,在常氧和缺氧条件下,对比观察不同剂量梭曼中毒后大鼠心脏功能指标(HR LVP± dp/dt$_{max}$, LVEDP)的变化。结果: 缺氧和梭曼中毒单一及复合作用均可造成大鼠心脏功能不同程度的损害,表现为心脏功能指标明显抑制;缺氧对心脏舒张功能的影响更为明显,梭曼中毒对心脏收缩功能的抑制严重。结论: 缺氧和梭曼中毒同时作用于机体,对心脏功能可产生明显的复合损伤效应,表现形式有相加作用和协同作用。

关键词 缺氧;梭曼中毒;心功能;大鼠

中图法分类号 R331.31; R845.22; R914.4

缺氧条件下梭曼中毒是可能发生在高原缺氧地区的一种特殊的化学伤,是在一种损伤(缺氧或梭曼中毒)的基础上加上另一种致伤效应(梭曼中毒或缺氧),无疑将使这种特殊损伤伤情和致伤机制复杂化,并增加救治难度。

1 材料和方法

1.1 动物和药品

Wistar大白鼠,体重(210± 20)g,雌雄不限,由第三军医大学实验动物中心提供;梭曼纯度 94.6%,由军事医学科学院毒物药物研究所提供,临用时配制丙二醇-生理盐水;其它化学试剂为市售。

1.2 实验操作

将大鼠用 20%乌拉坦(6 ml/kg)腹腔注射麻醉,分离气管和右侧颈总动脉,分别插气管插管和左心室插管;分离右侧股静脉并插管。左心室插管事先充满肝素(0.5%)与生理记录仪的压力传感器相连。最后连接心电电极,引导心电。手术结束后静待 20 min,各项心脏功能指标稳定后开始实验。

常氧大鼠皮下分别注射生理盐水(常氧组)、梭曼 72μg/kg(低毒组)或梭曼 90μg/kg(高毒组);缺氧(大鼠气管插管吸入 13% O_2+ 87% N_2混合气体)动物皮下分别注射生理盐水(缺氧组)、梭曼 72μg/kg(缺氧低毒组)或梭曼 90μg/kg(缺氧高毒组),检测指标包括心率(HR)、左心室内压(LVP)、左心室内压最大上升速率(+ dp/dt$_{max}$)、左心室内压最大下降速率(- dp/dt$_{max}$)、左心室舒张末压(LVEDP)。

1.3 统计学处理

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单、双因素方差分析和 FISD检验。

2 结果

缺氧可使心率轻度兴奋,缺氧低剂量梭曼中毒大鼠 HR在 30 min明显加快,高于中毒前(0 min)值($P<0.01$),以后迅速下降,120 min时显著低于缺氧组值;缺氧高毒组动物心率以抑制为主,10~ 120 min,大鼠 HR显著低于缺氧组和缺氧低毒组值,60~ 120 min时还显著低于中毒前(0 min)值,见表 1。

缺氧低剂量梭曼中毒对大鼠 LVP影响较小,只是在 120 min才显著低于缺氧组;而高剂量梭曼中毒则对 LVP产生明显的抑制作用,中毒后 10~ 120 min,大鼠 LVP显著低于中毒前及缺氧组和缺氧低毒组值。和常氧梭曼中毒所致大鼠 LVP变化相比较,只有缺氧高剂量梭曼中毒大鼠在中毒后 10 min,LVP测定值显著低于高毒组值($P<0.05$)。其余各组各时间点测定值缺氧和常氧相比较差异均无显著性。

随着梭曼中毒剂量的加大,+ dp/dt$_{max}$下降趋于显著,低剂量梭曼中毒后 60~ 120 min,大鼠+ dp/dt$_{max}$显著低于缺氧组,120 min时又显著低于中毒前;而高剂量梭曼中毒后 10~ 120 min,动物+ dp/dt$_{max}$不仅显著低于缺氧组和中毒前,而且还显著低于缺氧低毒组,见表 2。

缺氧和梭曼中毒对动物- dp/dt$_{max}$均有明显影响,单纯缺氧使- dp/dt$_{max}$持续抬高,低剂量梭曼中毒早期- dp/dt$_{max}$升高而后呈下降趋势,高剂量梭曼中毒后- dp/dt$_{max}$没有升高,而是立即出现进行性下降,10~ 120 min,均显著低于中毒前及缺氧组和缺氧低毒组值,见表 3。

低剂量梭曼中毒后 10 min,由于毒剂对心脏收缩功能明显抑制,心脏收缩力减弱,大鼠 LVEDP显著高于中毒前和缺氧组值,以后伴随外周血压的不断下降,回心血量逐渐减少,LVEDP亦开始下降,60~ 120 min时,显著低于中毒前;高剂量

* 全军"九五"指令性课题,No.96L063

** 刘 勇,男,35岁,副教授,博士 *** 预防医学系防原医学教研室、全军复合伤研究所

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

梭曼中毒后 LV EDP以抑制为主, 10~ 120 min,均显著低于中毒前和缺氧组,而且也低于缺氧低毒组,主要原因可能是由于大剂量毒剂对循环功能和心脏功能的调节机制的直接或间接影响,导致心血管系统的进行性衰竭,见表 4.

表 1 缺氧复合梭曼中毒大鼠心率变化观察 (beats/min, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 The changes of heart rate of rats after soman intoxication combined with hypoxia (beats/min, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	Pretreatment (0 min)	Time after treatment (min)			
			10	30	60	120
Control	6	289± 10	288± 22	294± 23	288± 8	276± 18
L-Soman	6	289± 21	330± 18^{bd}	299± 20	257± 19^{bd}	230± 20^{bd}
H-Soman	6	279± 20	319± 18^{bch}	268± 18^{ce}	238± 20^{bd}	209± 19^{bdg}
Hypoxia	6	280± 23	299± 17	308± 18^{a}	317± 19^{ac}	309± 20^{a}
HL-Soman	6	287± 17	309± 19^{h}	328± 21^{bceh}	287± 18^{fh}	248± 18^{bchk}
HH-Soman	6	278± 20	268± 19^{j}	256± 19^{djk}	218± 20^{bdk}	179± 20^{bdk}

Control: The animals treated with saline at sea level; L-Soman: The rats were intoxicated by 0.8LD_{50} soman at sea level; H-Soman: The rats were poisoned by soman at dose of 1.0LD_{50} at sea level; Hypoxia: The animals treated with saline under the condition of hypoxia; HL-Soman: The rats were treated by 0.8 LD_{50} soman combined with hypoxia; HH-Soman: The rats were intoxicated by 1.0 LD_{50} soman combined with hypoxia. a: $P<0.05$, b: $P<0.01$ *vs* 0 min; c: $P<0.05$, d: $P<0.01$ *vs* control; e: $P<0.05$, f: $P<0.01$ *vs* L-Soman group; g: $P<0.05$, h: $P<0.01$ *vs* HH-Soman group; j: $P<0.05$, k: $P<0.01$ *vs* hypoxia group

表 2 缺氧复合梭曼中毒大鼠左心室内压上升最大速率变化观察 (kPa/s, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 The changes of+ dp/dt_{max} of rats after soman intoxication combined with hypoxia (kPa/s, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	Pretreatment (0 min)	Time after treatment (min)			
			10	30	60	120
Control	6	510.7± 32.9	506.9± 28.6	515.8± 26.1	497.6± 34.5	515.1± 25.6
L-Soman	6	491.1± 29.9	531.5± 29.4	499.6± 27.3	462.3± 26.8	432.7± 30.1^{bd}
H-Soman	6	495.9± 23.5	517.6± 23.4^{h}	477.1± 23.5^{ch}	427.5± 24.2^{bdeh}	394.6± 23.3^{bdeh}
Hypoxia	6	512.7± 28.1	532.8± 25.9	541.6± 26.1	545.3± 27.2^{a}	548.1± 27.4^{a}
HL-Soman	6	486.7± 24.5	515.4± 24.7^{h}	517.4± 22.9^{h}	485.3± 23.6^{hk}	428.8± 25.7^{bdhk}
HH-Soman	6	495.6± 22.2	465.9± 23.0^{ak}	436.4± 22.1^{bdk}	406.3± 23.4^{bdk}	367.0± 24.0^{bdk}

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$ *vs* 0 min; c: $P<0.05$, d: $P<0.01$ *vs* control; e: $P<0.05$ *vs* L-Soman group; h: $P<0.01$ *vs* HH-Soman group; k: $P<0.01$ *vs* hypoxia group

表 3 缺氧复合梭曼中毒大鼠左心室内压下降最大速率变化观察 (kPa/s, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 The changes of − dp/dt_{max} of rats after soman intoxication combined with hypoxia (kPa/s, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	Pretreatment (0 min)	Time after treatment (min)			
			10	30	60	120
Control	6	280.7± 25.3	296.6± 29.3	292.7± 23.7	280.1± 23.7	285.0± 27.9
L-Soman	6	322.2± 29.3	359.0± 32.0^{ad}	308.8± 30.3	268.4± 30.5^{a}	239.7± 29.5^{bd}
H-Soman	6	294.0± 23.9	317.7± 22.3	275.4± 21.1	236.3± 23.2^{bc}	227.3± 22.1^{bdg}
Hypoxia	6	300.1± 27.4	333.5± 26.2^{a}	345.8± 29.7^{ad}	347.0± 26.5^{ad}	348.8± 25.7^{ad}
HL-Soman	6	305.4± 25.9	344.7± 23.7^{ah}	284.5± 22.9^{gk}	256.6± 23.8^{bgh}	227.3± 22.1^{bdgh}
HH-Soman	6	315.3± 23.0	285.8± 24.0^{aj}	247.0± 26.0^{bck}	207.3± 25.7^{bdk}	169.2± 25.4^{bdk}

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$ *vs* 0 min; c: $P<0.05$, d: $P<0.01$ *vs* control; e: $P<0.05$, f: $P<0.01$ *vs* L-Soman group; g: $P<0.05$, h: $P<0.01$ *vs* HH-Soman group; j: $P<0.05$, k: $P<0.01$ *vs* hypoxia group

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 4　缺氧复合梭曼中毒大鼠左心室舒张末压力变化观察 (ρ /kPa, $\bar{x}$± s)

Tab 4　The changes of LVEDP of rats after soman intoxication combined with hypoxia(ρ /kPa, $\bar{x}$± s)

Group	n	Pretreatment (0 min)	Time after treatment (min)			
			10	30	60	120
Control	6	0.816± 0.147	0.683± 0.133	0.883± 0.075	0.767± 0.103	0.717± 0.075
L-Soman	6	0.767± 0.207	1.217± 0.194^{bd}	1.317± 0.194^{bd}	1.050± 0.187^{ac}	1.067± 0.137^{ad}
H-Soman	6	0.900± 0.210	1.233± 0.186^{dk}	0.750± 0.327^{fk}	0.450± 0.327^{acfj}	0.400± 0.379^{acfj}
Hypoxia	6	0.950± 0.187	0.750± 0.187	0.650± 0.187^{a}	0.533± 0.163^{b}	0.433± 0.163^{bc}
HL-Soman	6	0.750± 0.152	1.050± 0.152^{bdhk}	0.833± 0.175^{fh}	0.517± 0.160^{afg}	0.367± 0.137^{bcfg}
HH-Soman	6	0.850± 0.187	0.550± 0.187^{b}	0.350± 0.187^{bdj}	0.167± 0.175^{bdj}	0.067± 0.186^{bdj}

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$ *vs* 0 min; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$ *vs* control; e: $P < 0.05$, f: $P < 0.01$ *vs* L-Soman group;
g: $P < 0.05$, h: $P < 0.01$ *vs* HH-Soman group; j: $P < 0.05$, k: $P < 0.01$ *vs* hypoxia group

3　讨论

心脏功能正常发挥的条件之一是血液和血氧的正常供应,因此任何引起血氧含量降低或心肌供血不足的有害因素都可能导致心脏功能异常[1,2]。缺氧可直接引发血氧下降,梭曼中毒也可导致低氧血症。因此缺氧和梭曼中毒可以造成明显的心脏功能损害。本研究在整体动物致伤(缺氧和梭曼中毒)模型上观察到,梭曼中毒后动物心脏功能受到明显抑制,但毒剂剂量较低时,中毒早期心脏功能可出现短暂兴奋而后转入抑制,大剂量梭曼中毒对心脏功能的抑制进一步加强,中毒后没有明显的兴奋。相对而言,缺氧对整体动物心脏功能的损害效应不明显,各项心脏功能电生理检测指标在缺氧后没有显著变化,但复合梭曼中毒后动物心脏功能处于明显的抑制状态,且复合致伤组心脏功能的抑制明显重于单纯梭曼中毒或单纯缺氧对心功能的抑制,显然缺氧加重了梭曼对心脏功能的抑制作用。

有机磷毒剂(神经性毒剂及有机磷杀虫剂)中毒对机体胆碱酯酶的抑制是其发挥毒理作用的主要机制[3,4]。给大鼠注射神经性毒剂 VX(65.5 μg/kg) 30 min后各主要脏器和红细胞胆碱酯酶活性即受到显著抑制[5];急性梭曼中毒后临床症状的出现与胆碱酯酶的抑制有关,猴血清 AChE活性降为 66%～70%即可出现明显的行为异常[6]。梭曼是有机磷胆碱酯酶抑制剂,对心肌乙酰胆碱酯酶同样具有强有力的抑制作用,有作者指出组织 AChE的活性与进入机体的有机磷化合物的量呈负相关,即进入体内的毒剂量越大,组织 AChE的活性越低[7]。急性有机磷中毒造成心肌损害的主要原因之一就是乙酰胆碱的大量堆积,该物质在心肌内长时间聚集可引起心肌细胞充血水肿、心肌间质炎症,并最终导致心肌细胞结构破坏,传导系统功能障碍以及心肌细胞复极不均匀,因而患者胸闷、窒息感、心音低钝,心脏扩大,血压下降,各种严重心律失常和 QT间期延长,严重时可致急性左心功能不全,心源性休克,甚至猝死。神经性毒剂及有机磷化合物中毒通过胆碱能机制引起进行性的剂量依赖性肌肉组织和细胞坏死病变的严重性与乙酰胆碱酯酶被抑制的程度和时间长短关系密切,阿托品和庆大霉素虽不能阻断神经肌肉间的递质传递,但可通过干扰突触前 Ca^{2+} 的摄取机制而达到减轻组织细胞坏死的效果[8]。

本研究结果提示,缺氧和梭曼中毒对动物心功能均显示明显的损害效应,但相对而言,缺氧(模拟 4 000 m高原)对整体心脏功能(尤其是心脏收缩性能)的影响较小;而梭曼中毒对心脏功能(包括心脏收缩及舒张性能)的抑制作用严重,但中毒早期主要影响收缩性能;我们的另一研究提示(另文发表),梭曼中毒大鼠血液乙酰胆碱酯酶则呈进行性抑制,而且随中毒剂量的加大,抑制趋于严重,说明了胆碱能机制在梭曼中毒性损害中的重要性;缺氧条件下梭曼中毒大鼠血液乙酰胆碱酯酶同样表现为进行性抑制,仍然具有量效性,但与常氧梭曼中毒对乙酰胆碱酯酶的抑制程度相比较,缺氧条件下梭曼对该酶的抑制程度要轻一些,然而缺氧条件下梭曼中毒对心脏功能的损害效应却明显重于常氧梭曼中毒对心功能的损害效应,显然非胆碱能机制在缺氧条件下梭曼中毒心功能损害中发挥了重要作用。

(魏相德、赵吉青同志参与部分工作,特此表示感谢!)

参考文献

1　Westendorp R G, Blauw G J, Frolich M, *et al*. Hypoxic syncope. Aviat Space Environ Med, 1997, 68(5): 410

2　Shah A M, Mebazaa A, Yang Z K, *et al*. Inhibition of myocardial crossbridge cycling by hypoxic endothelial cells: a potential mechanism for matching oxygen supply and demand? Circ Res, 1997, 80(5): 688

3　Busker R W, Zijlstra J J, Philippens I H, *et al*. Comparison of the efficacy of single or repeated HI-6 treatment following soman poisoning in guinea pigs and marmoset monkeys. Toxicology, 1996, 112(3): 1834

4　Takahashi H, Kojima T, Ikeda T, *et al*. Differences in the mode of lethality produced through intravenous and oral administration of organophosphorus insecticides in rats. Fundam Appl Toxicol, 1991, 16(3): 459

5　Blick D W, Weathersby F R Jr, Brown G C, *et al*. Behav-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

ioral toxicity of anticholinesterases in primates: effects of daily repeated soman exposure. Pharmacol Biochem Behav, 1994, 48(3): 643
6 Rubanyi G, Kovach A G. Effect of hypoxia on mechanical properties of isolated rat heart. Comparison of the effects of hypoxic and histotoxic hypoxia. Acta Physiol Acad Sci Hung, 1980, 55(3): 215
7 Petrali J P, Maxwell D M, Lenz D E, *et al*. Effect of an anticholinesterase compound on the ultrastructure and function of the rat blood-brain barrier: a review and experiment. J Submicrosc Cytol Pathol, 1991, 23(2): 331
8 Stephens R, Spurgeon A, Berry H. Organophosphates: the relationship between chronic and acute exposure effects. Neurotoxicol Teratol, 1996, 18(4): 449

(收稿: 1998-09-17;修回: 1999-01-15)
(编辑 王 红)

Changes of heart ± dp/dt$_{max}$ under soman intoxication and hypoxia in rats*

Liu Yong, Cheng Tianmin, Dong Zhaojun, Wang Shili, Li Yunpeng (Department of Toxicology, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract Objective: To study the changes of cardiac functions under soman intoxication and hypoxia in rats. Methods: The cardiac function parameters including HR, LVP, ± dp/dt$_{max}$ and LVEDP of soman-treated rats were measured under hypoxia. Results: All the parameters of cardiac functions were dramatically suppressed after the combined action of soman intoxication and hypoxia. Conclusion: The combined effects of soman intoxication and hypoxia on the cardiovascular system were greatly aggravated than either one of them was in action. In other words, hypoxia augments the cardiotoxicity of soman or soman enhances the hypoxic damage on the heart.

Key words soman; hypoxia; cardiac function; rat

* This project was supported by the "Ninth five" obligatory budget of PLA, No. 96L063

个案与短篇

先天性冠状动静脉瘘 1例报告

A report of one case of congenital coronary arteriovenous fistula

王红勇* 刘光耀 王旭开 杨成明 曾春雨 (第三军医大学附属大坪医院心血管内科) 重庆, 400042

患者, 女性, 55岁, 因劳力性心前区紧束样疼痛不适伴反复呃逆 1年, 于 1997年 7月 9日以冠心病收治我科。既往史无特殊, 查体无阳性发现, 入院后常规化验及心电图、胸片、心脏 B超、动态心电图均未示异常, 为明确诊断, 于 1997年 7月 15日作了选择性冠状动脉造影检查, 在左前斜 60°时, 注入造影剂后可见左回旋支显影的同时心大静脉随之显影, 并经冠状静脉窦口造影剂呈扇形喷入右房、右房亦轻度显影, 从而证实存在左回旋支—— 心大静脉瘘。

讨论

冠状动脉血流不经正常循环而直接进入右房室、左房室、肝动脉或冠状静脉窦者谓之冠状动静脉瘘, 病变多显示为右冠状动脉与右心相沟通, 少数累及左冠状动脉[1]。其临床表现无特征性, 国外报道胸骨左缘可闻及收缩期杂音或连续性杂音、胸痛、左室肥大以及心衰等, 本患者不完全具有上述表现。如若分流小, 临床症状不明显, 可不予治疗, 反之则可采用导管栓塞瘘口[2]或外科结扎手术治疗。

关键词 冠状动脉瘘; 先天性心脏缺损
中图法分类号 R543.3

参考文献

1 Upshaw C B. Congenital coronary arteriovenous fistula: report of a case with an analysis of seventy-three report cases. Am Heart J, 1962, 63: 399
2 Moskowitz W B, Newkumet K M, Albrecht G T, *et al*. Case of steel versus steal: coil embolization of congenital coronary arteriovenous fistula. Am Heart J, 1991, 121 (3Pt1): 909

(收稿: 1998-10-09;修回: 1999-03-12)
(编辑 冷怀明)

* 王红勇, 男, 33岁, 主治医师, 讲师, 硕士

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net