DOI:10.16016/j.1000-5404.1990.05.014

军事医学

DMAP治疗犬急性失血复合氰中毒的实验研究

余争平　欧阳子倩（毒理学教研室）

提　要　本实验观察了DMAP治疗不同程度的急性失血复合致死量氰中毒的效果。犬分别经股动脉急性失血至动脉收缩压9.33、6.67和5.33kPa造成轻、中、重度急性失血后复合iv NaCN 2.5mg/kg中毒。对照组为轻度失血复合氰中毒不治疗，全组动物均在5 min内死亡；DMAP治疗各组在复合氰中毒后3 min iv DMAP 2 mg/kg治疗，动态监测血流动力学变化并同步作血气分析及MHb测定。结果发现，DMAP用于轻度失血复合氰中毒的治疗，有快速强效的心血管功能兴奋作用，起到挽救生命的效果；随失血程度加重，抗氰治疗难以奏效。血气分析及MHb测定结果表明，急性失血复合氰中毒时应用DMAP治疗可因过高的MHb浓度形成而严重影响血液携氧功能，提示在急性失血复合氰中毒时不用MHb形成剂类抗氰药为宜。

关键词　急性失血；氰中毒；对二甲氨基酚；复合伤

化学复合伤由于伤情复杂、救治困难日益受到重视[1]。高铁血红蛋白（Methemoglobin，MHb）形成剂类抗氰药能否用于氰中毒复合伤的救治仍有争议。对二甲氨基酚（4-dimethylaminophenol，DMAP）是疗效肯定的抗氰急救药[2]，鉴于它是MHb形成剂，对血液携氧功能有影响，有人主张该药在机体部份丧失血液携氧功能情况下不宜使用[3]，但这仅是根据其副作用作出的间接推测，缺乏实验研究的依据。本研究的目的在于观察DMAP用于不同程度的急性失血复合致死量氰中毒的救治效果，为其能否作为抗氰急救药用于临床救治氰中毒复合伤提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　动物及药品

重庆地区杂种犬32只，雌雄兼用，体重9 kg～15kg，随机分为复合伤对照组及DMAP治疗甲、乙、丙共4组，每组犬8只。NaCN A.R.比利时产品，DMAP纯度大于98%由军事医学科学院合成提供。

1.2　实验程序

犬iv戊巴比妥钠30mg/kg麻醉，气管插管，左第4肋间开胸，用SC型电动呼吸机人工通气，根据血气分析调节通气频率及潮气量使血氧饱和度和pH维持在正常生理范围。经左颈总动脉插管至左心室记录左室内压（LVP）及左室内压最大变化速率（±dp/dtmax）；经左股动脉插管记录平均动脉压（MAP）；用MF-27型电磁血流量计测升主动脉根部平均血流量作为心输出量（CO），肢体Ⅰ导联记心电图（ECG），上述各项指标用SJ61型6道生理记录仪记录，常规推算体循环血管阻力（SVR）。动物术毕稳定30min后记录各项指标值作为正常对照值，各组动物经右股动脉插管失血，在血压监测下2 min内使动脉收缩压降至9.33、6.67和5.33kPa分别达到轻、中、重度急性失血[4]，按Vick等所用给毒方法[5]，NaCN 2.5mg/kgiv中毒。中毒后3 min，DMAP治疗各组动物分别经左股静脉插管注射DMAP 2 mg/kg治疗，定时记录各项指标并取动脉血作血气分析及MHb测定，以CO和MAP降至0为死亡指征。

1.3　血气分析及MHb测定

血气分析用ABL 3型血气分析仪自动分析；MHb按高铁氰化钾-氰化钠法测定。

1.4　数据分析

全部实验数据用Apple Ⅱ plus型计算机作单、多因素方差分析，用FLSD法及Neuman-Keul's法以显

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

著水平α = 0.05判定显著性。

2 结　果

2.1 各组动物失血情况

复合伤对照组及DMAP治疗甲组为轻度失血，失血量接近（$P>0.05$），DMAP治疗乙和丙组分别为中度和重度失血。见表1。

表1　各组动物失血情况（n = 8，$\bar{X}\pm SD$）

组　别	体重(kg)	失血后动脉收缩压(kPa)	失血量(ml)	失血水平(%总血量)
复合伤对照组	11.4±2.1	9.33±0.133	183.3±16.3	18.2±3.1*
DMAP治疗甲组	11.2±1.9	9.33±0.199	186.7±20.7	19.0±3.2*
DMAP治疗乙组	11.1±1.9	6.67±0.267	280±22.8	28.2±22
DMAP治疗丙组	11.2±2.5	5.33±0.267	353.3±17.5	36.2±5.4

*：两组相比$P>0.05$

2.2 血流动力学变化

2.2.1 复合伤对照组：轻度失血后CO及MAP显著低于对照值（$P<0.05$），其余参数无显著变化；复合氰中毒后2 min出现心血管功能进行性衰竭，表现为除SVR显著高于对照值外其余各参数值显著低于对照值并呈进行性降低。全组动物在复合氰中毒后5 min内死亡。见图1。

2.2.2 DMAP治疗组：轻、中、重度急性失血复合致死量氰中毒DMAP治疗的3个组血流动力学变化见图2、3和4。结果表明，在轻度急性失血复合致死量氰中毒时DMAP给药后有明显的心血管功能兴奋作用，表现为给药后快速出现的显著增加心输出量、增强心肌收缩性能及持久的升压作用，使心血管功能恢复正常并维持稳定；中度急性失血复合致死量氰中毒时，DMAP给药后未显示有增加心输出量及维持血压稳定的作用，未能使心血管功能恢复正常状态；重度急性失血复合氰中毒时，DMAP不能阻止心血管功能衰竭的发生，全组动物在给药后40min内死亡。

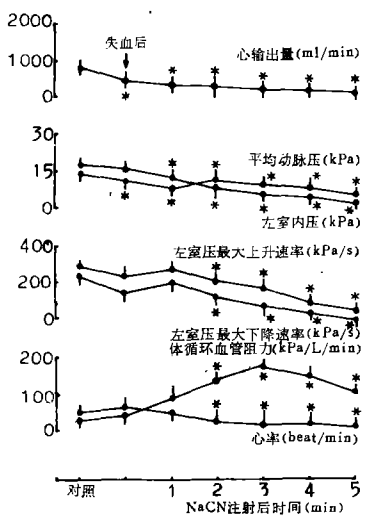


图1　复合伤对照组血流动力学变化
（n = 8，$\bar{X}\pm SD$）
*：与对照值相比$P<0.05$

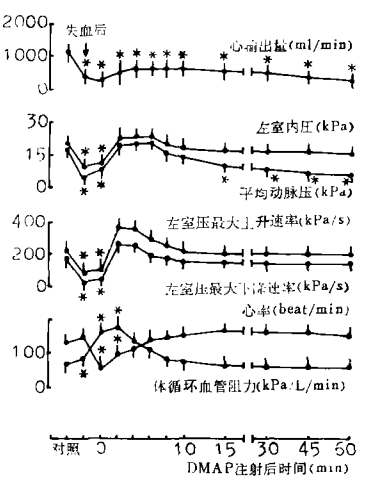


图2　DMAP治疗甲组血流动力学变化
（n = 8，$\bar{X}\pm SD$）
*：与对照值相比$P<0.05$

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

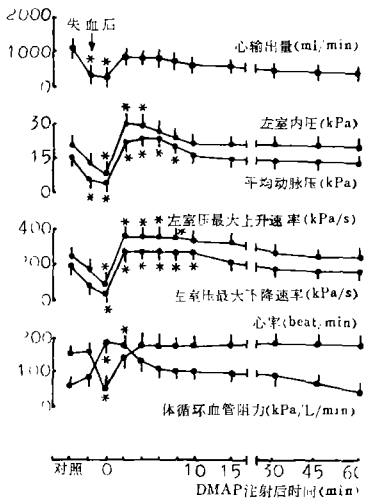


图3 DMAP治疗乙组血流动力学变化
(n = 8, $\bar{X}$±SD)
*：与对照值相比$P<0.05$

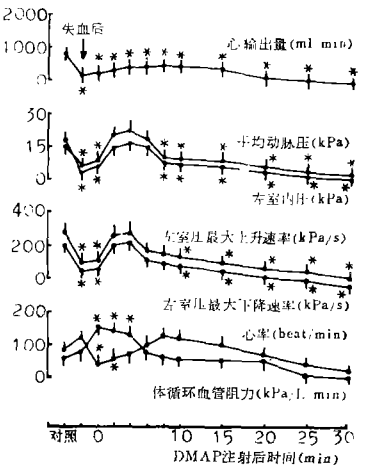


图4 DMAP治疗丙组血流动力学变化
(n = 8, $\bar{X}$±SD)
*：与对照值相比$P<0.05$

2.3 血气分析及MHb测定结果

血气分析结果表明，复合伤对照组及DMAP治疗各组均有代谢性酸中毒发生并随时间延长及失血程度加剧而加重；DMAP治疗各组在给药后5 min血氧分压显著低于对照值（$P<0.05$），提示DMAP给药后对血液携氧功能有明显的影响（表2）。MHb浓度测定结果（表3）表明，随失血程度加重，DMAP形成的MHb浓度随之增高，DMAP治疗丙组各时相点血中MHb浓度显著高于甲组（$P<0.05$）。

表2 DMAP治疗急性失血复合氰中毒对动脉血pH及血气的影响(n = 8, $\bar{X}$±SD)

组别	指标	对照值	给药后时间(min) 5	15	25
DMAP甲	pH	7.41±0.02	7.30±0.04	7.24±0.06	7.20±0.05
	PO_2	84.2±5.6	65.2±10.4*	74.5±9.3*	74.5±9.3
	PCO_2	34.4±2.6	42.6±11.3*	42.4±9.8*	39.3±10.1*
DMAP乙	pH	7.41±0.03	7.21±0.05	7.18±0.05	7.18±0.07
	PO_2	81.6±3.5	52.3±14.2**	51.4±13.7**	58.6±9.6**
	PCO_2	35.1±4.0	46.2±9.8**	44.5±10.3**	43.5±8.4*
DMAP丙	pH	7.41±0.04	7.20±0.08	7.15±0.08	7.13±0.05
	PO_2	83.5±4.1	43.1±10.7**	38.6±8.4**	30.6±10.3**
	PCO_2	33.7±2.9	45.5±12.8**	46.5±10.3**	48.8±12.5**

与对照值相比：*$P<0.05$；**$P<0.01$

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

表3 DMAP治疗犬急性失血复合氰中毒给药后血中高铁血红蛋白浓度（%）的变化（n=8，$\bar{X}\pm SD$）

组别	给药后时间 (min)		
	5	15	25
DMAP 甲	46.5±6.3	38.4±9.8	21.6±7.4
DMAP 乙	57.3±8.2*	43.6±10.4*	30.7±8.0*
DMAP 丙	64.1±9.4**	52.3±11.2**	36.4±5.1**

与DMAP治疗甲组相比：*$P<0.05$；**$P<0.01$

3 讨 论

既往研究表明，DMAP是一良好的抗氰急救药。本研究结果发现，在轻度急性失血复合致死量氰中毒时，DMAP有显著增强心血管功能的作用，并有起效快、作用强、维时久等特点，DMAP这种心血管功能兴奋作用发生在形成MHb峰值浓度之前，在该复合伤救治的初期阶段起到良好的代偿作用，因此，在轻度急性失血复合致死量氰中毒时DMAP仍可作抗氰药使用；随失血程度的加重，DMAP抗氰治疗已不能奏效。

一般认为30%左右的MHb浓度为机体可以承受的最佳抗氰治疗浓度[6]。本研究所用的DMAP剂量为Kiese等推荐的在犬形成30%MHb浓度的剂量[7]，本实验观察到该剂量的DMAP在不同程度失血复合致死量氰中毒的犬所形成的MHb峰值浓度已超过30%，血气分析结果也证实DMAP对血液携氧功能有明显的影响，并随失血程度加重而加剧，提示在复合伤情况下不用MHb形成剂为宜，尤其是在失血程度判断不清的情况下应用DMAP可能加重机体缺氧。在复合伤情况下能否减量应用DMAP以克服失血及MHb形成双重作用造成的血红蛋白携氧功能下降以及减量应用的效果如何有待作进一步的研究。寻找新的不影响血液携氧功能的抗氰药用于机体缺氧（如失血、贫血、缺血性心/脑疾病、高原适应不全等）状态下复合氰中毒的救治，已成为提高该类复合伤救治水平的当务之急。

参 考 文 献

1. Moore SJ, et al. Antidotal use of methemoglobin forming cyanide antagonists in concurrent carbon monoxide/cyanide intoxication. J Pharmacol Exp Ther 1987; 242:70～73
2. Weger NP, et al. Treatment of cyanide poisoning with DMAP: experimental and clinical oveview. Fundam Appl Toxicol 1983; 3:387～396
3. Moore SJ, et al. The efficacy of -ketoglutaric acid in antagonism of cyanide intoxication. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 82:40～44
4. 余争平，等。急性失血复合氰中毒对狗血流动力学的影响。第三军医大学学报1988；10:134～137
5. Vick JA, et al. Studies on cyanide poisoning. Arch Int Pharmacodyn Ther 1985; 273:314～322
6. Baumeister RGH, et al. Toxicological and clinical aspects of cyanide metabolism. Arzneim-Forsch Drug Res 1985; 25:1056～1064
7. Kiese M, et al. Formation of Ferrihaemoglobin with aminophenols in the human for the treatment of cyanide poisoning. Eur J Pharmacol 1975; 7:97～105

（收稿：1988.05.04；修回：1990.07.17）

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

Experimental Study on DMAP used in the Combined Injury of Acute Hemorrhage and Cyanide Intoxication in Dogs

Yu Zhengping, et al (Department of Toxicology, Third Military Medical College)

The animal models of the combined injuries of mild, medium or severe hemorrhage and cyanide intoxication were produced by bleeding to 9.33, 6.67, or 5.33 kPa of arterial systolic pressure and administrating NaCN 2.5 mg/kg intravenously. Dogs with the combined injury of acute mild hemorrhage and cyanide intoxication in control group did not receive DMAP treatment whereas dogs in DMAP treatment groups receiveed DMAP 2 mg/kg iv at 3 min after administrating cyanide. The changes of hemodynamics and blood gases and methemoglobin were determined. The dogs receiving no DMAP treatnent in control group died within 5 min after intoxication. DMAP has an excitatory effect on hemodynamics after giving to dogs with the combined injury of acute mild hemorrhage and cyanide intoxication. It can save the dogs from death. The excitatory effect of DMAP on hemodynamics becomes weaker while the level of acute hemorrhage increases. The results of blood gas and methemoglobin analysis indicated that DMAP can disturb the oxygen-carrying capacity of hemoglobin because of the formation of much higher concentration of methemoglobin when DMAP is used as an antidote for the combined injury of acute hemorrhage and cyanide intoxication. The results suggested that methemoglobln formers should not be used as the antidotes for the combined injury of acute hemorrhage and cyanide intoxication.

Key words: acute hemorrhage; cyanide intoxication; 4-dimethylaminophenol; combined injury

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