DOI:10.16016/j.1000-5404.1987.03.014

4-DMAP、$NaNO_2$对急性失血复合氰化物中毒狗血流动力学的影响

余争平 欧阳子倩 （防化医学教研室）

提 要 本实验研究了4-二甲基氨基苯酚（4-DMAP）和亚硝酸钠（$NaNO_2$）对急性失血复合氰化物中毒狗血流动力学的影响。血流动力学观察结果表明：4-DMAP对急性失血复合氰化物中毒的狗，有短暂的增强心血管功能的作用，并维持心血管功能不至于发生衰竭；$NaNO_2$在给药后1～2 min内对心血管功能虽有短暂兴奋作用，但随即导致进行性衰竭，该组动物在给药后14～19min内相继死亡。因此，就药物对心血管功能的影响来评价，4-DMAP可用于急性失血复合氰化物中毒的治疗，并能发挥挽救生命的效果，而$NaNO_2$则不宜使用。

关键词 4-DMAP；$NaNO_2$；急性失血；氰化物；血流动力学

氰化物能迅速地抑制细胞色素氧化酶，使细胞内氧化磷酸化过程中断，是机体中毒死亡的主要原因之一[1]。应用高铁血红蛋白形成剂，能使体内部分血红蛋白氧化成高铁血红蛋白，后者再和氰结合形成氰化高铁血红蛋白，从而使被抑制的细胞色素氧化酶复活。[2]

$NaNO_2$是传统的抗氰药物之一，其抗氰效果肯定，但它具有抑制心血管功能的副作用，不少人主张在氰化物中毒复合失血、休克等情况下不宜使用[3]。4-DMAP是新近发现的一种快速高铁血红蛋白形成剂，其抗氰效果好，起效快于现有抗氰药物[4]，多数人认为它优于$NaNO_2$。

$NaNO_2$不宜用于失血、休克等情况复合氰化物中毒时，仅是根据$NaNO_2$的副作用提出的间接推测，尚无作者用实验动物模型来验证其使用的可能。本实验目的在于复制急性失血复合氰化物中毒的动物模型，观察4-DMAP和$NaNO_2$对心血管功能的影响，用于评价它们的利弊。

材料和方法

手术操作

狗14只，雌雄兼有，体重10.4±2.3kg，戊巴比妥30mg/kg iv麻醉。于左侧第四肋间开胸，气管插管，用SC型电动呼吸机通气，根据血气分析调节通气频率及潮气量使血液pH和氧饱和度等指标维持正常生理范围。经左颈总动脉插管至左心室记录左室内压(LVP)；LVP信号经微分处理记录左室内压最大变化速率〔LVP（±）dp/dtmax〕；经左股动脉插管至胸主动脉记录平均动脉压(MAP)；分离升主动脉根部套上内径适宜的电磁流量计探头，连于MF-27型电磁血流量计（日本Nihon Kohoen公司产品），测升主动脉根部血流量作为心输出量(CO)；经右颈外静脉插管至肺动脉记录平均肺动脉压（MPAP）；肢体II导联记录心电图；经右股动脉插管至腹主动脉供急性失血用；经左股静脉插管供给毒、给药用。

实验程序

上述各项指标均用SJ-61型6导生理记录仪（上海医用电子仪器厂产品）记录，纸速为50mm/S。手术完毕稳定30min后，记录各项指标值作为正常对照值。经右股动脉插管放血，在血压监测下2min内使动脉收缩压降至70mmHg。停止放血后记录失血量。按Vick等所用给毒方法[5]，NaCN2.5mg/kg溶于10ml生理盐水，经左股静脉插管注入；给毒后3mim，两组动物分别经左股静脉插管注入4-DMAP（军事医学科学院产品，纯度大于98%）2 mg/kg或$NaNO_2$(A.R，英国产品) 20mg/kg，两药注射容积均为2 ml，注射毕用2ml生理盐水冲洗导管避免残留。定时记录各项指标，以心输出量和动脉压降至零为死亡指征。

高铁血红蛋白浓度测定

于给药后5min、15min和30min经股静脉导管取血，用高铁氰化钾-氰化钠法[6]测定高铁血红蛋白浓度。

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

统计分析

全部实验数据均由 Apple-II plus型计算机(美国Apple公司产品)处理，作单、多因素方差分析，用最小显著差值(F-protected least significant difference，FLSD)法判定显著性，各项参数值以X±SD表示，给出各时间点各项参数变化的作图。

结　果

1. 4-DMAP治疗组

狗7只，股动脉放血至动脉收缩压70 mmHg失血量为109.3±15.9ml。给毒3min除体循环阻力和平均肺动脉压明显增高外($P<0.05$)，其余各项血流动力学参数值均显著低于正常对照值($P<0.05$)，此时静脉注射4-DMAP治疗，给药后1 min开始即显增强心血管功能的作用，各项参数值在2min恢复正常对照水平，随后虽有轻微降低，但与正常对照值无显著差别($P>0.05$)。4-DMAP治疗后与治疗前相比除体循环血管阻力显著地降低外，其余各参数值在各时相点均显著地高于治疗前水平($P<0.05$)，并于给药后10～20min相继趋于稳定。结果表明，4-DMAP对急性失血复合氰化物中毒的狗，具有增强心肌收缩性能、增加心输出量、维持血压恒定、显著地降低增高的体循环血管阻力、防止心血管功能衰竭发生的良好作用，7只狗在观察的1小时内均存活。各项血流动力学参数变化情况详见图1。

2. $NaNO_2$ 治疗组

狗7只，股动脉放血至动脉收缩压70 mmHg失血量为113.6±15.5ml。给毒3min后除体循环血管阻力和平均肺动脉压显著增高外($P<0.05$)，其余各项血流动力学参数值均显著低于正常对照水平($P<0.05$)，此时静脉注射$NaNO_2$治疗。给药后2 min除体循环血管阻力和平均肺动脉压下降外，各项参数值较治疗前有不同程度的增高，继之4 min开始，各项参数值相继呈进行性降低，10min时各项参数值均已显著地低于正常对照水平($P<0.05$)及治疗前水平($P<0.05$)，全部动物均在给药后13～19min内死亡，濒死前表现为严重心动过缓、心输出量锐减、平均动脉压及体循环阻力急降，提示死于心血管功能严重衰竭。各项血流动力学参数变化情况见图2。

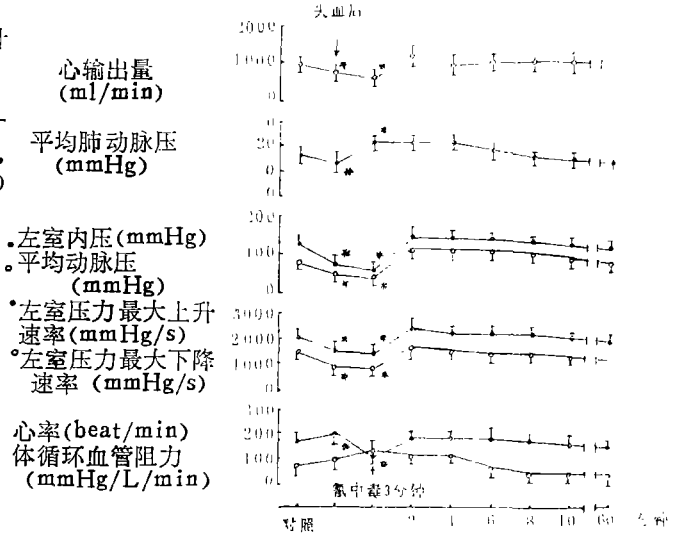


图1　4-DMAP对急性失血复合氰化物中毒狗血流动力学的影响(n = 7)

*：与正常对照值相比相差显著(FLSD法判定，$P<0.05$)

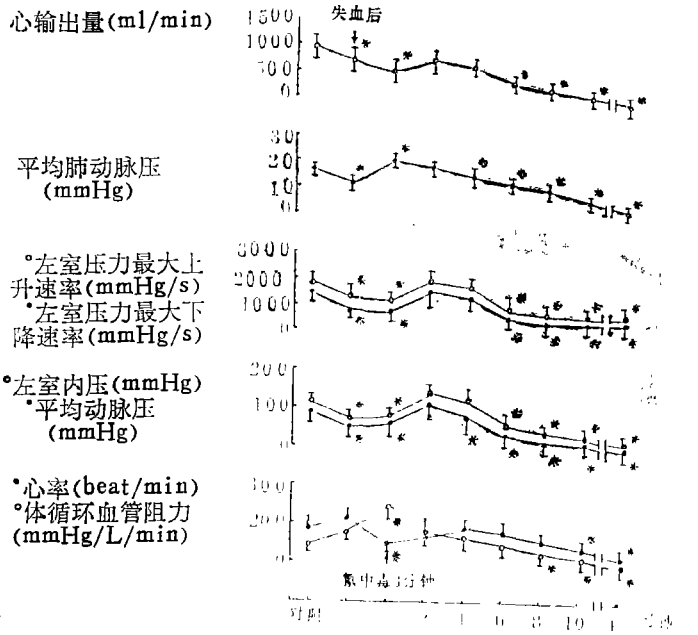


图2　$NaNO_2$对急性失血复合氰化物中毒狗血流动力学的影响(n = 7)

*：与正常对照值相比相差显著(FLSD法判定，$P<0.05$)

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

3. 高铁血红蛋白浓度变化

多因素方差分析提示，不同治疗药物以及不同的时间水平血中高铁血红蛋白浓度相差显著（$P<0.05$）。4-DMAP治疗组给药后5min、15min、30min血中高铁血红蛋白平均浓度为12.4%、31.8%和46.1%；$NaNO_2$治疗组给药后5min、15min血中高铁血红蛋白水平是7.2%和15.6%。在5min和15min两时间点两药形成高铁血红蛋白的浓度有显著差异（$P<0.05$），表明4-DMAP形成高铁血红蛋白的能力明显地强于$NaNO_2$。

讨　论

本实验动物模型的失血程度，与Hiroshi等用狗所作的急性失血程度[7]接近，失血量估计为总血容量的12%，即达到中度急性失血；所用NaCN中毒剂量和给毒方法与Vick等一致[5]，为致死量NaCN中毒；4-DMAP和$NaNO_2$治疗剂量均为在正常狗形成30%高铁血红蛋白的剂量[8]。

实验结果表明，4-DMAP对急性失血复合氰化物中毒的狗具有快速、短暂的升压作用和增强心肌收缩力、增加心输出量等兴奋心血管功能的效应。值得注意的是，4-DMAP的这种快速、短暂的增强心血管功能的效应，发生在形成高铁血红蛋白高峰浓度之前，这在急性失血复合氰化物中毒救治的初期阶段起到良好的代偿作用。4-DMAP这种快速短暂的兴奋心血管功能的效应，与文献[9]报道的结果一致。

$NaNO_2$作为抗氰剂临床应用已数十年，鉴于它具有严重的心血管系统的副作用，近年来对其作为抗氰剂继续使用的可能性已提出了质疑。本实验证实，在急性失血复合氰化物中毒时，应用$NaNO_2$治疗，不能阻止心血管功能衰竭的发生。因此，在急性失血复合氰化物中毒时不宜使用$NaNO_2$作为抗氰药物治疗。

有人提出高铁血红蛋白形成剂类抗氰药的使用剂量应根据体内血红蛋白量决定[10]，因为体内形成高于40%的高铁血红蛋白浓度，可严重影响血红蛋白的带氧功能。本实验证明，在中度急性失血复合氰化物中毒的狗，应用形成30%高铁血红蛋白剂量的4-DMAP，所形成的高铁血红蛋白浓度显著超过了30%这一水平，提示在急性失血复合氰化物中毒时，应用4-DMAP治疗，应酌情依照失血程度减少用药剂量。$NaNO_2$治疗组动物濒死前高铁血红蛋白浓度未超过40%水平，提示死亡原因不是高铁血红蛋白浓度过高所致，而是严重的心血管功能衰竭。

综上所述，就药物对心血管功能影响来评价，4-DMAP用于治疗急性失血复合氰化物中毒对心血管功能有良好的兴奋作用而无不良影响，$NaNO_2$用药后很快发生严重的心血管功能衰竭。因此，4-DMAP可作为急性失血复合氰化物中毒时的抗氰剂使用，而$NaNO_2$则不宜使用。4-DMAP使用剂量应根据失血程度酌情减少。

参考文献

1. Way JL. Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1984;24:451～481
2. Schubert J, et al. Antagonism of experimental cyanide toxicity in relation to the vivo activity of cytochrome oxidase. J Pharmacol Exp Ther 1968; 162:352～359
3. 欧阳子倩、王延治主编。防化医学。上海：上海科学技术出版社，1985:346～385
4. Marrs TC, et al. 4-DMAP and dicobalt edetate in the treatment of experimental cyanide poisoning. Humau Toxicol 1985; 4:591～600
5. Vick JA, et al. Studies on cyanide poisoning. Arch Int Pharmacodyn Ther 1985; 273:314～322
6. 《工业毒理学实验方法》编写组。工业毒理学实验方法。上海：上海科学技术出版社，1978:161～162
7. Hiroshi H, et al. Sinovagal interaction in arterial pressure restoration after 10% hemorrhage. Am J Physiol 1979; 237:R203～R209
8. Kiese M, et al. Formation of ferrihamo-

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

globin with aminophenols in the human for the treatment of cyanide poisoning. Eur J Pharmacol 1969;7:97
9. Klimmek R, et al. Circulation, respiration and blood hemeostasis in cyanide-poisoned dogs after treatment with 4-DMAP or cobalt compounds. Arch Toxicol 1979; 43: 121～133
10. Cheston M, et al. The treatment of cyanide poisoning in children. Pediatrics 1979; 46:793～796

Effects of 4-DMAP and $NaNO_2$ on the Hemodynamics of Dogs with Acute Hemorrhage Complicated with Cyanide Poisoning

Yu Zhengping and Ou-Yang Ziquan (Department of Antichemical Medicine, Third Military Medical College)

The effects of 4-DMAP and $NaNO_2$ on the hemodynamics of dogs suffering from acute hemorrhage complicated with cyanide poisoning were studied. It was found that the administration of 4-DMAP could brought about an increase of the cardiovascular functions in the experimental animals. Although the increase was temporal and not very impressive, it played an important role to prevent the dogs from developing cardiovascular collapse during the period of observation. On the other hand, the administration of $NaNO_2$ resulted in a transient excitation for 1—2 minutes and then a prolonged and progressive depression of the cardiovascular functions, and all the experimental animals died from cardiovascular failure within 13—19 minutes after $NaNO_2$ injection.

The results of this study indicate that 4-DMAP as a therapeutic agent for acute hemorrhage complicated with cyanide poisoning is superior to $NaNO_2$ since the former can produce an excitation of the cardiovascular functions while the latter a progressive depression and eventually a failure of the cardiovascular functions.

Key words: 4-DMAP; $NaNO_2$; Hemorrhage; Cyanide; Hemodynamics

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