DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.05.010

军事医学

对二甲氨基酚、依地酸二钴和亚硝酸钠对氢氰酸严重中毒狗血流动力学的影响

王廷治 董兆君 史 强*（卫防系 防化医学教研室）

提 要 在麻醉和人工呼吸下，研究了iv HCN中毒及中毒后2 min分别用对二甲氨基酚（DMAP）、依地酸二钴（Co_2EDTA）或亚硝酸钠（$NaNO_2$）治疗对狗血流动力学的影响。结果表明iv HCN 8 mg/kg很快使HR、SI、CI、MAP、LVP及其$\pm dp/dt_{max}$进行性下降，TPVR和MPAP持续增高，4～9.5min后相继死于心功能衰竭。iv DMAP 3.2 mg/kg后2～8 min CI、MAP、LVP及其$\pm dp/dt_{max}$明显增加，TPVR和MPAP恢复稍晚。iv $NaNO_2$ 20 mg/kg后4～6 min使$\pm dp/dt_{max}$明显增加，CI、MAP、LVP、TPVR和MPAP恢复。iv Co_2EDTA 15mg/kg后6 min MAP明显升高，LVP及其$\pm dp/dt_{max}$恢复，CI、TPVR和MPAP恢复较慢。治后观察约1 h，$NaNO_2$和Co_2EDTA降压明显，DMAP较轻。提示（1）DMAP使HCN中毒后循环功能的恢复比Co_2EDTA和$NaNO_2$快而强，（2）对恢复后的循环功能DMAP比$NaNO_2$和Co_2EDTA较能维持平稳，（3）DMAP和$NaNO_2$快速逆转HCN中毒心血管功能改变的药理特性，可能是它们的另一抗氰作用机制。

关键词 氢氰酸；4-对二甲氨基酚；依地酸二钴；亚硝酸钠；血流液动力学

大剂量氢氰酸（HCN）中毒可使人员和动物迅速死亡。对其致死原因认为除抑制细胞色素氧化酶外，心血管－呼吸衰竭是其死因之一[1]。氰化物对心血管的作用，采用大剂量快速中毒进行研究的较少，而iv HCN中毒的实验模型最接近呼吸道吸入中毒。因此，本实验在麻醉和人工呼吸条件下，采用大剂量HCN iv中毒，研究HCN对狗心脏血流动力学的影响，并在中毒后分别应用对二甲氨基酚（4－dimethylaminophenol，DMAP）、依地酸二钴（dicobalt edetate，Co_2EDTA）或亚硝酸钠（$NaNO_2$）进行治疗，观察比较对HCN中毒心血管功能改变的恢复情况，为选用抗氰药物进一步提供这方面的实验数据。

材 料 和 方 法

血流动力学

四川杂种家狗24只，体重10.8±1.2kg，雌雄兼用。iv戊巴比妥钠30mg/kg麻醉，从左侧第4肋间开胸，气管插管用SC型电动呼吸机人工呼吸，分离主动脉根部，套上内径合适（12～14mm）探头，连接MF-27型电磁流量计，测定升主动脉流量作为心输出量（CO）。由左侧颈总动脉插入含有肝素生理盐水的心导管至左心室，与压力换能器连接，测量左室内压（LVP），将LVP讯号输入微分器，测定其变化最大速率（$\pm dp/dt_{max}$）。经左侧颈外静脉和股动脉分别插管至肺动脉和主动脉弓部位，分别连接压力换能器，测量肺动脉压（PAP）和主动脉压（AP）。左侧股静脉插管供给毒和给药。描记Ⅰ导联心电图计数心率（HR）。术后稳定30min，将上述指标于狗呼气末暂停人工呼吸时记录在SJ－61型六道生理记录仪上。根据记录按常规公式求出主动脉平均压（MAP）、肺动脉平均压（MPAP）、心搏指数（SI）、心指数（CI）、总外周血管阻力（TPVR）和左室功指数（LVWI）。按Houck CR（1948）方法求出狗体表面积（m^2）。

毒剂和药物

DMAP和Co_2EDTA由军事医学科学院药理毒

* 成都市成人教育学院

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

理研究所提供。$NaNO_2$（A.R.）英国产品。HCN本室合成，纯度96%以上。HCN、DMAP和$NaNO_2$以生理盐水，Co_2EDTA以20%葡萄糖液于临用前配制，由股静脉注入HCN中毒和给药救治，注射容量均为0.2ml/kg于30s内注毕，以2 ml生理盐水冲洗管道。HCN中毒剂量均为3 mg/kg。中毒救治分为3组，于中毒后2 min分别iv DMAP 3.2 mg/kg、Co_2EDTA 15mg/kg或$NaNO_2$ 20mg/kg治疗。中毒前记录上述指标作为对照，治疗组在中毒后1 h内记录不同时间的变化值，单用HCN中毒组则间断记录至LVP值接近零时为止。各指标数值以$\bar{X}\pm SD$表示，用配对和非配对 t－检验进行显著性检查。

结　果

1. HCN中毒对狗血流动力学的影响

iV HCN 3 mg/kg（3倍LD_{50}剂量，本室对清醒狗 iv HCN的LD_{50}是1.0±0.1mg/kg）后0.5～1 min各参数有增有减或增减迅速转化，随后HR、SI、CI、MAP、LVWI、LVP及其$\pm dp/dt_{max}$呈进行性下降，TPVR和MPAP却持续增高，至临危时才下降，而此时HR有所回升。中毒后4～9.5min 5只狗的LVP相继降至零，死于循环衰竭。

2. DMAP对HCN中毒引起的血流动力学影响

从表1～2可知（SI和LVWI的数据从略，下同）6只狗 iv HCN 3 mg/kg后2 min，HR、CI和LVWI明显下降，TPVR和MPAP显著增加，其它指标有增减，但无统计差别。

中毒后2 min iv DMAP 3.2mg/kg。治后2～8 min药效显著，SI、CI、MAP、LVWI、LVP及其$\pm dp/dt_{max}$明显增加，4～6 min达峰值。HR、TPVR和MPAP恢复稍慢。60min时MAP和LVWI下降，其他基本恢复。

3. $NaNO_2$对HCN中毒引起的血流动力学影响

从表1～2可知6只狗ivHCN 3 mg/kg后2 min，HR、CI、LVWI和$+dp/dt_{max}$明显减少，TPVR和MPAP明显增加，其它指标均降低，但无统计差别。

表1　狗HCN中毒应用抗氰药物治疗后心率、心指数、主动脉平均压和总外周血管阻力的变化

时间	心率(beat/min)			心指数(L/min/m²)			主动脉平均压(kPa)			总外周血管阻力(kPa/L/min)		
(min)	D[a]	N[a]	C[a]	D[a]	N[a]	C[a]	D[a]	N[a]	C[a]	D[a]	N[a]	C[a]
0	182 ±18	184 ±43	170 ±27	2.4 ±0.8	2.5 ±0.5	2.3 ±0.6	10.7 ±1.3	11.1 ±1.7	13.1 ±3.6	8.8 ±2.7	9.5 ±2.5	12.5 ±2.4 *Δ
2[b]	-87 ±42*	-86 ±52*	-79 ±37*	-1.3 ±0.7*	-1.4 ±0.6*	-1.3 ±0.6*	+1.1 ±1.9	-0.8 ±2.3	-2.1 ±3.1	+15.1 ±12.8*	+12.4 ±7.2*	+13.7 ±8.1*
4	-85 ±55*	-67 ±38*	-75 ±54*	-0.5 ±0.9	-0.4 ±1.3	-0.9 ± 1 *	+5.3 ±5.1	-1.6* ±4.1*	-2.8 ±5.3	+8.8 ±4.9*	+0.4 ± 2	+12.4 ±18.8
6	-63 ±36*	-14 ±27	-39 ±30*	-0.1 ±0.6	+0.5 ±0.6	-0.4 ±0.6Δ	+8.8 ±4.3*	+0.5* ±2.7*	+2.1 ±5.1	+8.7 ±10.9	-1.5 ±2.1	+4.9 ± 4 *Δ
8	-30 ±40	-3 ±29	-12 ±27	+0.8 ± 1	+0.1 ±0.5	-0.7*Δ ±0.5	+9.9 ±3.9*	+1.3* ±3.5*	+3.1 ±2.9*	+5.9 ±8.4	+0.3 ±3.2	+10.1*Δ ± 7.6
10	-15 ±44	+27 ±26	-12 ±26Δ	-0.8 ±0.5*	+0.1 ±0.4	-0.7*Δ ±0.5	+7.6 ±4.8*	-0.9* ±2.7*	+0.5 ±3.7	+2.4 ±3.7	-1.3 ±1.2	+6 ±6.8Δ
15	+7 ±22	+32 ±15*	+15Δ ±16	+0.7* ±0.6	+0.3 ±0.5	-0.6*Δ ±0.3	+1.3 ±2.1	-2.5* ±2.5*	-1.6 ±3.2	-1.3 ±1.7	-2.9 ±0.7*	+2.4*Δ ±3.1
30	+4 ± 7	+16 ±21	-7 ±21	+0.1 ±0.5	-0.1 ±0.5	0.2 ±0.8	-0.7 ±1.3	-4.9** ± 2	-3.2Δ ±5.2	-1.1 ±2.3	-3.9* ±0.5	-2 *Δ ±3.2
60	+4 ±10	0 ±10	-4 ±26	-0.1 ±0.5	+0.1 ±0.6	-0.1 ±0.5	-1.6 ±1.3	-4.5* ±2.7	-3.7* ±3.3	-1.2* ±2.7	-3.7 ±1.2*	-2.9 ±3.5Δ

注：a：D = DMAP 3.2mg/kg，n = 6；N = $NaNO_2$ 20mg/kg，n = 6；C = Co_2EDTA 15mg/kg，n = 7

b：iv HCN3mg/kg后及分别 iv DMAP，$NaNO_2$或Co_2EDTA治疗前的时间。

$\bar{X}\pm SD$，*：各与组内对照值比较，$p<0.05$

*：$NaNO_2$组、Co_2EDTA组与DMAP组在相应时间的组间比较，$p<0.05$

Δ：Co_2EDTA组与$NaNO_2$组在相应时间的组间比较，$p<0.05$

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

表2 狗HCN中毒应用抗氰药物治疗后肺动脉平均压、左室内压及其±dp/dt$_{max}$的变化

时间	肺动脉平均压(kPa)			左室内压 (kPa)			左室+dp/dtmax(kPa/s)			左室-dp/dtmax(kPa/s)		
(min)	D[a]	N[a]	C[a]	D[a]	N[a]	C[a]	D[a]	N[a]	C[a]	D[a]	N[a]	C[a]
0	1.7 ±0.7	1.1 ±0.5	1.7 ±0.7	16.8 ±3.2	15.5 ±2.1	17.7 ±3.2	357 ±104	366 ±47	401 ±146	214 ±48	272 ±100	272 ±65
2[b]	+1.3* ±0.5*	+1.2* ±0.4	+1.2 ±0.5	+1.5 ±5.9	−3.5 ±4.5	−3.5* ±3.5	−75 ±80	−168* ±77	−148* ±140	−0.3 ±69	−80 ±127	−80 ±62
4	+1.7* ±0.8*	+0.8** ±0.3	−0.9*△ ±0.7	+11.6* ±9.6	−1.9* ±6.4	−3.5* ±7.2	+173 ±212*	−6 ±238	93 ±218	+248* ±170	+23 ±229	−20 ±177
6	+1.7* ±1.1*	+0.4 ±0.3*	−1.6*△ ±1.3	+15.9* ±7.5	+2.9 ±4.5*	−0.3 ±6.9*	+236* ±162	+123 ±161	−25 ±198	+306* ±87	+144* ±123	+6 ±108*
8	+1.6* ±1.1	+0.4 ±0.3*	+1.6*△ ±1.3	+18.3* ±9.1	+3.6 ±5.3*	+1.2 ±3.3*	+251* ±149	+206 ±190*	+62 ±164	+298* ±114	+154* ±136	+10 ±83*
10	+1.2 ±0.8	−0.1 ±0.3*	+1.5*△ ±1.5	+15.9* ±8.3	+2.5 ±6.4*	−0.7 ±3.9*	+248* ±123	+197 ±206	−16 ±175*	+233* ±101	+108 ±183	−34 ±54*
15	+0.7 ±0.3	-0.01 ±0.4*	+0.8△ ±1.5	+5.5 ±5.2	+0.7 ±7.3	−2.9 ±2.8*	+98* ±67	+106 ±20	−81 ±188	+105 ±66	+38 ±198	-44 ±37
30	+0.3 ±0.3	0 ±0.1*	+0.4△ ±0.5	+1.1 ±4	−3.7 ±6.7	−3.6 ±6.1	−0.4 ±5.4	−85 ±158	−122 ±271	+7 ±45	−38 ±214	+8 ±156
60	+0.3 ±0.7	+0.3 ±0.4	+0.1 ±0.9	+2.9 ±7.1	−3.3 ±5.7	−4.8 ±4*	+26 ±50	-41 ±144	−169** ±160	+34 ±63	−60 ±160	−44 ±75

注：同表1

iv $NaNO_2$ 20mg/kg后2 min SI增加，TPVR和±dp/dtmax基本恢复，MAP反而下降。治后4～6 min±dp/dt$_{max}$明显增加，CI、MAP、LVP、TPVR、MPAP和HR恢复。60 min时MAP、TPVR、LVWI明显下降，其它基本恢复。

4. Co_2EDTA对HCN中毒引起的血流动力学影响

见表1～2，7只狗iv HCN 3mg/kg后2 min，HR、CI、LVWI、LVP及其±dp/dt$_{max}$明显减少，TPVR、MPAP明显增加，MAP和SI减少但无统计差别。

中毒后2 min iv Co_2EDTA 15 mg/kg（其中3只在中毒后16、17和22min各补充7.5mg/kg）。治后2 min SI恢复，MAP反而下降。治后4～6min MAP明显升高，LVWI、HR、LVP及其±dp/dt$_{max}$基本恢复。CI、TPVR、MPAP恢复较慢。60 min时MAP、LVWI、+dp/dt$_{max}$明显下降，其它基本恢复。

讨 论

3只狗术后未给任何药物，间断记录上述指标90min，未见前后有明显变化，如零时和90min MAP各为12.3±1.60和12.1±1.60kPa，CO各为1.10±0.17和1.08±0.12 L/min等等，表明实验方法稳定可靠。

上述结果表明在麻醉和人工呼吸下，大剂量HCN中毒很快引起的循环衰竭、心功能衰竭起着主要作用，总外周阻力和肺动脉压增加，加重心脏后负荷，促使心力衰竭。氰化物可引起肺和冠状小动脉收缩，直接或间接导致心泵功能衰竭[1]。

由上述结果可知这三种药物均能迅速逆转HCN所致的循环功能障碍，对早期恢复和改善心血管功能起着良好作用。但它们的作用速度与强度（与对照值比较的升降%）有所不同。在治后2～8 min，MAP、LVP和LVWI的恢复DMAP>$NaNO_2$，SI、CI、LVWI、LVP及其±dp/dt$_{max}$的恢复DMAP>Co_2EDTA，TPVR和MPAP的恢复$NaNo_2$>Co_2EDTA和DMAP，HR、SI、

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

Cl的恢复$NaNO_2$＞Co_2EDTA，但综合观之其恢复功能是DMAP＞$NaNO_2$＞Co_2-EDTA。治后观察约1 h，对恢复后的心血管功能DMAP较能维持平稳，$NaNO_2$扩张外周血管和降压明显，Co_2EDTA则呈现抑制心脏收缩性能和降压。因此建议采用DMAP作为抗氰药物较为适宜。

HCN中毒后给DMAP增强心脏舒缩性能和升压的作用比对正常狗更明显。$NaNO_2$使正常狗降压和心功能抑制，在HCN中毒后应用却能先增强心脏舒缩性能和升压。DMAP和$NaNO_2$改善HCN中毒狗循环功能的峰值时间比它们形成高铁血红蛋白（MHb）的峰值时间（DMAP、$NaNO_2$各为15和30 min)[2]各提早2.5和5倍。当它们形成MHb达峰值时，DMAP的升压已成末尾，$NaNO_2$已显示明显降压。它们这种快速逆转HCN中毒循环功能的作用，恐难以其形成MHb的作用来解释。文献上对$NaNO_2$[3,4]和亚硝酸异戊酯[1]的抗氰作用也有类似看法。因此可以认为此类药物的抗氰作用机制有二，一是迅速改善氰化物中毒的循环功能，二是形成高铁血红蛋白。

按Paulet G(1960) 0.8mg Co_2EDTA能结合0.1mgCN^-计算，HCN 3 mg/kg则需Co_2EDTA23.1mg/kg。上述3只狗在16～22min降压时各补充7.5mg/kg，则其总剂量基本符合此要求。补充治疗对初期循环功能的评价无关，对后阶段循环功能的维持起到良好作用。

Klimmek等[5]报道狗KCN中毒后用DMAP或Co_2EDTA治疗，Weger[6]给猫KCN中毒后用DMAP治疗，对循环功能恢复的情况与本实验结果相近，但猫用$NaNO_2$治疗的结果却与本实验$NaNO_2$治疗的不同，此或与动物品种不同有关。

（刘新琮和牟绍洪同志合成提供HCN，特此致谢）

参考文献

1. Vick JA, Froehlich HL. Studies of cyanide poisoning. Arch int Pharmacody 1985;273: 314
2. Kiese M, Weger N. Formation of ferrihaemoglobin with aminophenols in the human for the treatment of cyanide poisoning. Europ J Pharmacol 1969; 7:97
3. Baskin SI, Froehlich HL, Groff WA. The disassociation of reversal of cyanide(CN) in the isolated heart. Fed Proc 1986; 45:196
4. Robin KH, Way JL. Mechanism of cyanide antagonism by sodium nitrite. pharmacologist 1982; 24:182
5. Klimmek R, Fladerer H, Weger N. Circulation, respiration and blood homeostasis in cyanide-poisoning dogs after treatment with 4-dimethylaminophenol or cobalt compounds. Arch Toxicol 1979; 43:121
6. Weger NP. Treatment of cyanide poisoning with 4-dimethylaminophenol(4-DMAP) ——experimental and clinical overview. Fund Appl Toxicol 1983; 3:387

（收稿：1988.2.26，修回：1988.8.30.）

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

Effects of DMAP, $NaNO_2$ and Co_2EDTA on Hemodynamics of Severely HCN-poisoned Dogs

Wang Tingzhi,et al(Department of Antichemical Medicine,Third Military Medical College)

Under anesthesia and artificial respiration, all the dogs were injected with HCN 3 mg/kg intravenously. 2 minutes after HCN injection, 4-dimethylaminophenol(DMAP) 3.2mg/kg,sodium nitrite($NaNO_2$)20 mg/kg,or dicobalt edetate(Co_2EDTA) 15 mg/kg was given intravenously to different animals respectively. The changes of hemodynamics of the dogs were observed before and after the administration of the 3 HCN antidotes.

It was found that intravenous injection of HCN rapidly induced a progressive decrease of heart rate(HR),stroke index(SI), cardiac index (CI),mean aortic pressure (MAP),left ventricular pressure(LVP) and $\pm dp/dt_{max}$ and a persistent increase of total peripheral vascular resistance (TPVR) and mean pulmonary arterial pressure (MPAP). If not treated,the dogs would died subsquently 4～9.5 minutes after HCN injection because of cardiac failure.

2 to 8 minutes after DMAP administration, CI, MAP, LVP and $\pm dp/dt_{max}$ increased markedly,and TPVR and MPAP would recover a little later. 4～6minutes after $NaNO_2$ administration, $\pm dp/dt_{max}$ increased markedly, and CI, MAP, LVP, TPVR and MPAP returned to the normal. 6 minutes after Co_2EDTA administration, MAP elevated markedly, LVP and $\pm dp/dt_{max}$ returued to the normal, and CI, TPVR and MPAP would recover a little later. When observation was made again one hour after treatment, there was a remarkable decrease of blood pressure in $NaNO_2$ and Co_2EDTA treated animals and a slight decrease of blood pressure in DMAP treated ones.

The conclusions based on the results are as follows:

1. The ability of DMAP to restore the circulatory functions after HCN poisoning is more rapid and powerful than that of Co_2EDTA or $NaNO_2$.
2. The cardiovascular functions restored by DMAP are more stable than those restored by the other two agents.
3. DMAP and $NaNO_2$ can rapidly reverse the HCN-iuduced damages on the cardiovascular functions, which may be a part of the anticyanide ability of these 2 drugs.

Key words: Hydrocyanic acid (HCN); 4-dimethylaminophenol (4-DMAP); Dicobalt edetate (Co_2 EDTA); Sodium Nitrite; Hemodynamics

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