DOI:10.16016/j.1000-5404.1986.02.011

4-二甲氨基苯酚、对氨基苯丙酮、亚硝酸钠和依地酸二钴对兔肝肾功能及血液乳酸、钾离子和血气的影响

魏相德 李晓光 王家凤 杨仲强*

（卫防系 防化医学教研室）

提 要 4-二甲氨基苯酚（4-DMAP）、对氨基苯丙酮盐酸盐（PAPP·HCl）和亚硝酸钠（$NaNO_2$）以及依地酸二钴（Co_2-EDTA）均系有效的抗氰药物，前三者系MHb形成剂，能使HbO_2变成MHb。若要形成30～35%MHb，其给兔静注剂量分别为15mg/kg、35mg/kg和55mg/kg。根据成形MHb的能力和速度比较，其作用为4-DMAP>PAPP·HCl>$NaNO_2$。Co_2-EDTA能与CN^-直接结合形成无毒络合物，不具有形成MHb的能力。

观察家兔急性实验2小时结果表明，四种药物对肝功无明显影响，4-DMAP和PAPP·HCl对肾功能也无明显作用。4-DMAP能降低血液乳酸含量，对血气影响短暂，血液氧分压（PO_2）一般在30分钟即恢复正常。给兔静注$NaNO_2$ 110mg/kg后30分钟，血清尿素氮高达正常值的204%；静注Co^{2+}-EDTA 40mg/kg后90分钟，则为正常值的171%，二者对肾功能均有影响。对血清K^+浓度的影响，以$NaNO_2$最为明显，55mg/kg组和110mg/kg组分别为正常值的2.5和4.6倍，随剂量的增加而增加，同时增高的时间明显提前，从30分钟缩短为2分钟；Co_2-EDTA对K^+也有不同程度的上升。对血气的影响，$NaNO_2$和PAPP·HCl二者基本相同，能使血Po_2快速下降，但恢复缓慢。

关键词 4-二甲氨基酚；对氨基苯丙酮；亚硝酸钠；依地酸二钴

氢氰酸（HCN）能抑制细胞色素氧化酶（cyt. ox Fe^{+++}），阻碍细胞生物氧化过程，是机体中毒死亡的主要原因。采用与cyt. ox结构类似的血红蛋白（Hb）形成高铁血红蛋白（MHb），再和CN^-结合形成CN·MHb，使CN^-从细胞内解离出来，从而cyt. ox活力重新得到释放。这种使体内部分Hb形成MHb的方法，仍是当前成功的抗氰措施之一。4-DMAP、PAPP·HCl和$NaNO_2$均属MHb形成剂，具有抗氰作用。30年代初Chen[1][2]采用$NaNO_2$与$Na_2S_2O_3$合用救治氰化物中毒。对$NaNO_2$抗氰疗效作了肯定，认为$NaNO_2$静注能有效地对抗氰化物中毒，但它有扩张血管、降压等副作用。Vandenkelt等人（1944）[3]提出PAPP对狗HCN和ClCN的致死中毒有防护作用与其能形成MHb有关。因其形成MHb速度缓慢等缺点，未能作进一步研究。自Kiese[4]等人报导4-DMAP是一种快速MHb形成剂，又无上述二药的缺点，认为是一种有效抗氰药物后，引起人们注意。为了比较其对机体的影响，对上述三种药物和Bain[5]等报导的能直接与CN^-结合的Co_2-EDTA观察其对肝肾功能及对血液内环境影响，为抗氰治疗提供数据。

器材和方法

家兔67只：雄42只、雌25只，体重2.08kg±

*病理生理教研室

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

0.43。实验前12小时撤弃饲料，只给水。在戊巴比妥钠麻醉条件下试验。

除$NaNO_2$（A、R级）商品外，4-DMAP、PAPP·HCl和Co_2-EDTA为本室合成·临试验前，上述四种药物，除PAPP·HCl先用丙二醇适量溶解外，均以蒸馏水配制成6%溶液，供静注。对试验动物于给药前后按规定时间取动脉血，立刻用高铁氰化钾方法[6]测Hb值和高铁氰化钾－氰化钠方法[7]测定MHb浓度。分离血清，分别以穆氏方法[7]测SGPT活性；二乙酰一肟-安替比林法[8]测尿素氮；酶学方法[9]测乳酸含量和用四苯硼钠比浊法[10]测K^+浓度。上述试验均在72型分光光度计上检测。同时抗凝动脉血以ABL-3型（丹麦产）血气分析仪测定。

结　　果

一、形成MHb能力　除Co_2-EDTA经实验证明无形成MHb能力外，其余三者皆能使Hb变成MHb。4-DMAP的15、24和30 mg/kg剂量组，给兔静注后形成MHb峰值分别为34.39%±0.73、48.97%±4.95和50.60%±2.34。形成MHb量随药物剂量而增加，峰值均在给药后2分钟出现。随后MHb浓度则迅速下降，10分钟为峰值1/2以下，60分钟基本消失。PAPP·HCl的14、35和70mg/kg剂量组形成MHb变化曲线较缓慢、持久，峰值分别为26.25%±1.83、34.02%±6.95和46.61%±5.51，与剂量呈正比关系，峰值出现时间在10～30分钟之间，随剂量增加向后迁移。至于$NaNO_2$形成MHb变化曲线与PAPP·HCl结果类似，55mg/kg组形成MHb峰值为25.5%±2.90；110mg/kg组，则为61.78%±4.71。但$NaNO_2$两个剂量形成MHb峰值时间同为30分钟（见图1）。

以药物毫克分子浓度与形成MHb峰值作图2 形成20～30%MHb，$NaNO_2$（0.797mM）用量较PAPP·HCl（0.076mM）大10.5倍；而形成30～40%MHb，PAPP·HCl（0.189 mM）用量较4-DMAP（0.083mM）大2.3倍以上，亦即形成MHb同一浓度所需药物剂量为$NaNO_2$＞PAPP·HCl＞4-DMAP。

二、对转氨酶活力影响　57只正常家兔SGPT活力为42.22u/dl±3.76。四种药物的不同剂量对SGPT活力影响，在给药后2分钟出现暂时上升，但分别与正常比较无统计学意义（P＞0.05）。连续观察120分钟所得数值，均在正常范围内。

三、对尿素氮含量影响　4-DMAP和PAPP·HCl各剂量组并不因剂量增加而血清

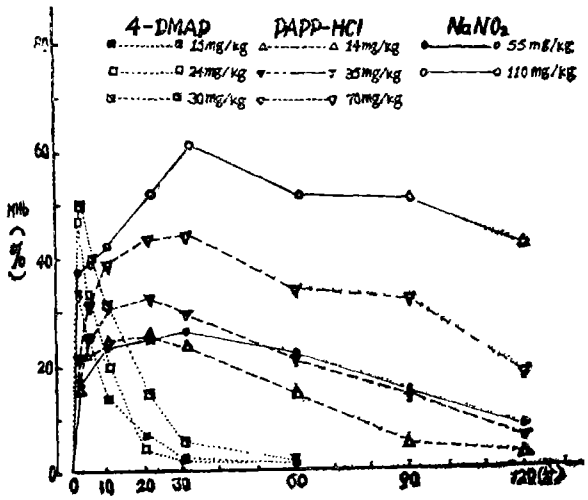


图1　MHb形成剂给兔静注形成MHb能力

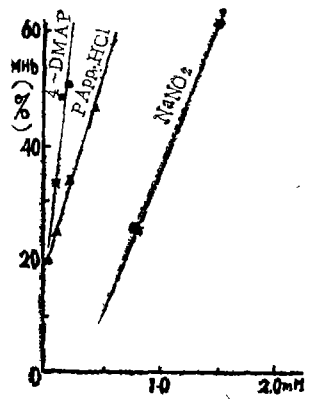


图2。　三种药物形成MHb与毫克分子浓度的关系

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

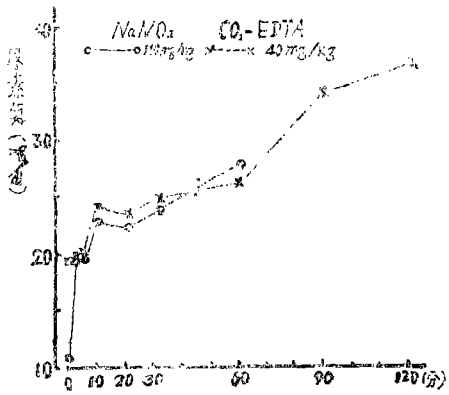


图3. 4-DMAP、$NaNo_2$和Co_2-EDTA对兔血清尿素氮含量影响

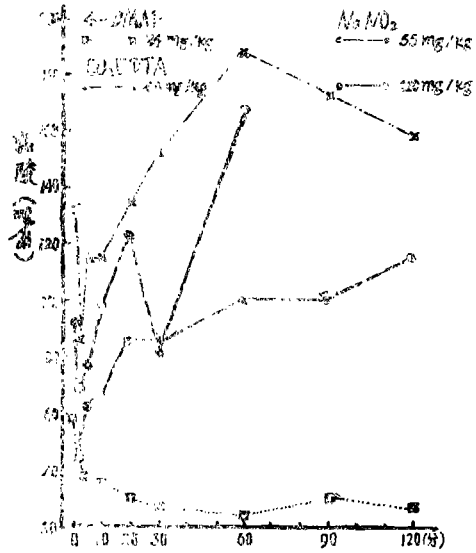


图4. 4-DMAP、$NaNO_2$和Co_2-EDTA对兔血清乳酸含量影响

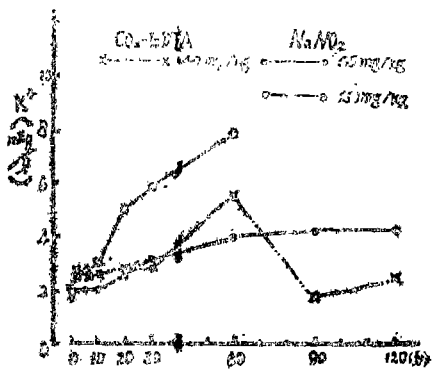


图5. $NaNO_2$和Co_2-EDTA对兔血清K^+浓度影响

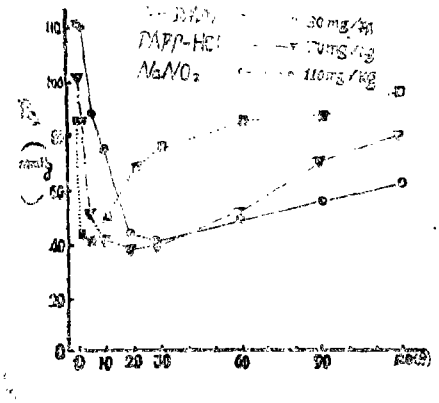


图6. 二种MHb形成剂对血气的影响

尿素氮增加的现象。但$NaNO_2$当剂量达110 mg/kg时，尿素氮上升，30分钟超过正常值12mg/dl以上（$P<0.01$）。Co_2-EDTA静注40mg/kg后，60分钟出现上升，90至120分钟时，分别高达正常值的70.9%和81.5%（$P<0.01$）（见图3）。

四、对乳酸影响　4-DMAP降低血中乳酸以24mg/kg组为甚，给药后5分钟出现下降，30~120分钟更显著（$P<0.01$）。但$NaNO_2$使乳酸上升，尤以110mg/kg组20分钟高于正常值31%，60分钟为1.8倍。Co_2-EDTA给药后60分钟高于正常值43%（$P<0.05$）（见图4）。

五、对血K^+影响　$NaNO_2$可使血K^+随剂量增加愈明显，如55mg/kg和110mg/kg组分别使K^+高于正常值2.63mEq/L（90分

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

钟）和6.27mEq/L（60分钟）（$P<0.01$）。Co_2-EDTA给药后60分钟可达5.07mEq/L（$P<0.01$）（见图5）。

六、对血气影响　给兔静注4-DMAP后2分钟Po_2急剧下降。如30mg/kg组于5分钟下降至42.58mmHg，随后迅速回升，30分钟基本恢复正常。PAPP·HCl（70mg/kg）20分钟Po_2降至39mmHg，维持在较低水平时间较长（30分钟左右），回升较4-DMAP慢。$NaNO_2$（110mg/kg）引起Po_2下降较前二者慢，30分钟时降至42.35mmHg，回复也慢（见图6）。

讨　论

本实验中，除Co_2-EDTA以Co^{++}直接与CN^-螯合解毒[11]，其余三种药物均使Hb形成MHb与CN^-结合成为CN·MHb，间接地解除cyt·ox的抑制。在同一静注给药，血液形成MHb浓度，因药而异，并随药物剂量增加而增加。从形成MHb峰值时间可见，其反应速度为4-DMAP＞PAPP·HCl＞$NaNO_2$，从形成MHb能力，也依次是4-DMAP＞PAPP·HCl＞$NaNO_2$。这与Kiese[12]和欧阳子倩等人[13]在其他动物实验结果一致。认为这与药物本身的理化性质和在体内代谢过程有关。作为抗氰药物，4-DMAP较PAPP·HCl和$NaNO_2$佳。4-DMAP在兔体内形成MHb维持时间短，与人及其它动物所观察的结果不同，可能因血液中MHb还原酶含量有关[14]。

实验证明，形成MHb浓度达50～60%剂量的三种MHb形成剂以及Co_2-EDTA 98.5μM/kg（即40mg/kg）较Ivans[11]报导的50μM/kg抗1.9LD_{50} HCN中毒的剂量大一倍，均未发现对肝脏有明显损害。

Calder等人[15]曾报导4-DMAP静注后对大鼠肾脏有损害，其损害程度随剂量增加而加重。Szinicz等人[16]发现4-DMAP对分离的大鼠肾小管出现糖原异生作用和谷胱甘肽含量降低。Kiese[12]在观察4-DMAP静注100mg/kg形成MHb60%的30只大白鼠，发现4-DMAP引起中等度大面积肾曲管坏死，但剂量降至20mg/kg（形成MHb50%）对肾曲管不引起任何损伤。本实验中，4-DMAP和PAPP·HCl给予大剂量形成MHb均在50%以下，故未见对肾功能明显影响。$NaNO_2$ 110mg/kg组（形成MHb61.78%），可见尿素氮明显超常（$P<0.01$）。Co_2-EDTA的结果与$NaNO_2$类似（$P<0.01$），这提示二者所使用剂量已对兔肾功有损害，影响尿素氮从肾脏排出。

4-DMAP能使血乳酸含量降低，对改善CN^-中毒因干扰糖代谢引起血乳酸含量增高有益[17]，可能它有促进乳酸的转化作用。$NaNO_2$和Co_2-EDTA结果则相反，能影响糖代谢，与Klimmek[18]的实验结果一致。

$NaNO_2$和Co_2-EDTA能使血K^+增高能增强心肌应激能力，在抗CN^-治疗时，应控制给药量和静注速度等问题。

三种MHb形成剂从血气分析可见Po_2明显下降，对Pco_2影响不很明显，说明形成MHb是由HbO_2转变而来的，使其失去带O_2功能。4-DMAP对兔血气影响，结果与Klimmek[18]报导的狗实验结果不同，其原因有待研究。

结　论

一、4-DMAP形成MHb能力较PAPP·HCl和$NaNO_2$强、迅速，形成MHb50%以下，对肝肾功能无影响，尚能降低血乳酸含量，对血气影响短暂、易恢复。

二、$NaNO_2$和Co_2-EDTA能使血K^+增高，大剂量可影响肾功能。

三、$NaNO_2$和Co_2-EDTA对血气影响基本相同，能使血Po_2降低快，但恢复过程缓慢。

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

参 考 文 献

1. Chen KK, et al. Comparation values of several antidote in cyanide poisoning. Am J Med Sci 1934; 188:767

2. Chen KK, et al. Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning. JAMA 1952; 149(2):113

3. Vandenkelt JM, et al. Methemoglobinemia after administration of p-aminoacetophenone and p-aminopropriophenone. J Pharmacol and Exper Therap 1944; 80:31

4. Kiese M, et al. The reaction of p-aminophenol with hemoglobin and oxygen in vivo and invitro. Naunyn-Schmiedebergs Arch Exp Path U Pharmak 1964; 246:413

5. Bain JTB, et al. Successful treatment of cyanide poisoning. British Medical Journal 1967; 2:763

6. Sheldon Berger, et al. Determination of blood hemoglobin by the cyanomethemoglobin procedure. Eundamentals of Clinical Chemisty 1970; p.272

7. 《工业毒理学实验方法》编写组。血清谷丙转氨酶(SGPT)活力测定。工业毒理学实验方法，上海科学技术出版社，1979:171

8. 孙永顺。血清尿素氮测定(二乙酰一肟-安替比林法)。中华医学检验杂志 1979;2(2):88

9. MecQueen J, et al. Colorinetric microdetermination of plasma lactate. J Med Tech 1979; 45:34

10. 娄永新，等。四苯硼化钠测定血清钾的试验观察。中华医学检验杂志 1978; 1(2):85

11. Ivano CL. Cobalt compounde as antidotes for hydrocyanic acid. Brit J Pharmacol 1964; 23:455

12. Kiese M, et al. Formation of ferrihaemoglobin with aminophenols in the human for the treatment of cyanide poisoning. European Journal of Pharmacology 1969; 7:97

13. 欧阳子倩，等。对-二甲氨基苯酚及亚硝酸钠家兔不同途径注射血液中高铁血红蛋白的形成能力及抗氰效果。内部资料，1979

14. Takeski Kitac, et al. Methemoglobin reductase (cytochrome b_5 reductase)deficiency in congenital methemoglobinemia. Blood the Journal of Hemotology 1974; 44:879

15. Szinicz L, et al. Nephrotoxicit of aminophenols: Effects of 4-dimethylamino phenol on isolated rat kindney tubules. Arch Toxicol 1979; 42:63

16. Calder, IC. Comparative nephrotoxicity of aspirin and phenacetin derivative. Brit Med J 1971; 4:518

17. Katsumata Y, et al. Kinete analysis of the shift of aerobio to anaerobic metabolism in rats during acute cyanide poisoning. Life Sciences 1980; 27:1509

18. Klimmek R, et al. Effects of 4-dimethylaminophenol and Co_2-EDTA on circulation, respiration and blood homaostasis in dogs. Arch Toxicol 1979; 42:75

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

The Effects of 4-DMAP, PAPP· HCl, $NaNO_2$, and Co_2-EDTA on Liver and Kidney Functions and Blood Constituents

Wei Xiangde, et al

(Departments of Antichemical Warfare, Third Military Medical College)

The effects of 4 efficacious cyanide antidotes, 4-dimethylaminophenol (4-DMAP), P-aminopropiophenone hydrochloride (PAPP· HCl), $NaNO_2$, and dicobalt ethyleneamino-tetraacetate (Co_2-EDTA), on the liver and kidney functions and on the blood gases and serum levels of lactate and potassium were investigated in rabbits. The former 3 agents can convert hemoglobin into methemoglobin, and the dosages that are required to convert 30~35% of total hemoglobin into methemoglobin are 15mg/kg, 35mg/kg, and 55 mg/kg for 4-DMAP, PAPP · HCl and $NaNO_2$ respectively. Obviously, 4-DMAP is the most potent one. Co_2- EDTA can directly combine with cyanides to form nontoxic complex without affecting hemoglobin.

According to the results of the 2-hour observation on the acute experiments in rabbits, all the 4 agents exert no harmful effects on the liver functions. 4-DMAP and PAPP · HCl are also not harmful to the kidneys. But serum urea nitrogen was increased to 204% above the normal 30 minutes after intravenous $NaNO_2$ (110 mg/kg), and to 171% 90 minutes after intravenous Co_2-EDTA (40 mg/kg). Apparently, both the agents are injurious to the renal functions.

4-DMAP can decrease the blood level of lactate. $NaNO_2$ exerts most marked effect on the serum level of potassium. After the administration of 55 mg/kg and 110 mg/kg of $NaNO_2$, the serum potassium level was increased 2.5 and 4.6 fold respectively. The larger the dose of $NaNO_2$, the higher the serum potassium level, and more quickly the elevation of potassium level occurs.

4-DMAP has a transient action on the arterial Po_2 which usually returns to normal in 30 minutes. The action of $NaNO_2$ and PAPP · HCl on the blood gases are essentially similar, they can quickly lower the arterial Po_2 but its recovery to normal is sluggish.

Key words: 4-DMAP; PAPP·HCl; $NaNO_2$; Co_2-EDTA

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