

亚硝酸钠抗氰化物中毒时对兔血中氰离子浓度的影响

杨松成 俞永祥 (军事医学科学院药理毒理研究所, 北京 100800)

提要 用通气法从血中分离 KCN, 再用吡啶-巴比妥酸试剂比色测定. 研究家兔单独 iv KCN, 同时 iv KCN 和 NaNO_2 , 先 iv KCN 后再 iv NaNO_2 以及 iv 同一剂量的 KCN 和不同剂量的 NaNO_2 时, 家兔血中 CN^- 浓度与时间的变化关系, 对用 NaNO_2 解氰化物中毒的机理作了一些补充和讨论.

关键词 氰化物中毒; 亚硝酸钠; 血中氰离子浓度; 兔

氰离子能迅速与线粒体内的细胞色素氧化酶(Cyt- Fe^{3+})结合, 生成氰化细胞色素氧化

酶(Cyt- FeCN), 抑制了细胞的呼吸作用, 导致细胞缺氧^(1,2). 陈克恢等提出亚硝酸盐-硫代硫酸钠的联合解毒疗法⁽¹⁾后, 至今仍为各国采用. 也有推荐用乙二胺四乙酸二钴(CoEDTA)解毒的⁽³⁾. NaNO_2 的作用在于使血红蛋白(Hb-Fe^{2+})转变成正铁血红蛋白(Hb-Fe^{3+}), 后者能夺取与酶结合的 CN^- , 生成毒性低的

1981年8月13日收稿 1982年10月13日修回

氰合正铁血红蛋白(Hb-FeCN), 释放出 Cyt-Fe³⁺, 恢复细胞内正常的氧化还原过程^(1,2,3).

Na₂S₂O₃ 能提供硫原子, 使 CN⁻在硫氰生成酶的作用下变成毒性低的 SCN⁻. 在体外实验⁽⁴⁾, 用观察 Cyt-Fe³⁺活力的方法已经证明 Hb-Fe³⁺与鼠脑匀浆中的 Cyt-Fe³⁺争夺 CN⁻. 但未见有在体内二者争夺 CN⁻时血液中 CN⁻浓度变化的研究报道. 为此, 我们研究了家兔单独 iv 亚致死剂量的 KCN, 同时或先后 iv KCN 与 NaNO₂ 时, 血液中 CN⁻浓度与时间的变化关系, 对用 NaNO₂ 解氰化物中毒的机理作了一些补充和讨论.

方 法

家兔由耳静脉注入 KCN 及 NaNO₂ 水液, iv 后不同时间从心脏取血 1 ml 进行分析. 用通气法从血中分离 HCN, 通气管内加入肝素抗凝全血 1 ml, 水 4.5 ml, 正癸醇(抗泡沫剂) 2 滴和 6 N H₂SO₄ 0.5 ml; 吸收管内加入 0.10 N NaOH 2 ml 作吸收液, 在 0.8 l/min 的流速下室温通气 0.5 h, 分离后于吸收管内加入 0.10 N HCl 2 ml, 加氯胺 T 溶液 0.2 ml 混匀, 1 min 后加吡啶-巴比妥酸试剂 0.5 ml, 在 25℃ 放置 5 min 后比色测定⁽⁵⁾. 狗血 2 ml, 加入 1.2 μg CN⁻后用此法分析, 5 次实验平均吸光度值是 0.882 ± (SD) 0.007, 变异系数 ± 0.85%, 回收率 97.5%.

结果和讨论

在体内 Hb-Fe³⁺ 和 Cyt-Fe³⁺ 争夺 CN⁻^(1,2,3)的情况如若属实, 则由此可以设想: 当吸入 HCN 或 iv KCN 时, 大部分 CN⁻将很快从血液进入组织内与 Cyt-Fe³⁺ 等结合, 因此血中的 CN⁻消失很快, 测得的浓度也较低. 若 KCN 与 NaNO₂ 同时 iv 时, 由于血内迅速产生了 Hb-Fe³⁺ 并立刻与 CN⁻结合, 阻止了 CN⁻进入组织内, 使 CN⁻以 Hb-FeCN 的形式保留在血中, 因此实测得血中 CN⁻浓度很高. 假若先 iv KCN, 待 CN⁻进入组织内

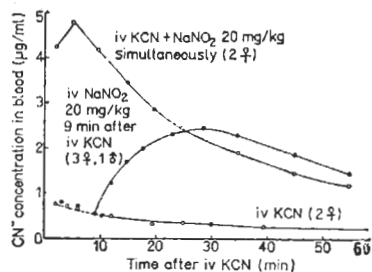


Fig 1. Cyanide concentrations in blood of rabbits iv KCN 0.7 mg/kg

后再 iv NaNO₂, 则此时已进入组织内结合成 Cyt-FeCN 等的 CN⁻, 将继续解离并进入血中, 被 Hb-Fe³⁺ 夺取并与其结合, 因此, 先 iv KCN 再 iv NaNO₂ 后测得的血中 CN⁻浓度, 应高于 iv NaNO₂ 前血中的 CN⁻浓度, 并应逐渐升高达一高峰后再下降. 用家兔作的实验结果, 完全证实了这些推论(图 1).

为了深入了解其中的机理, 将一组♀兔 iv KCN 的剂量固定为 0.7 mg/kg, 这些兔分别同时 iv 不同剂量的 NaNO₂, 然后在不同时间测定兔血中的 CN⁻浓度. 以 iv KCN 和 NaNO₂ 后第 10 min 测得兔血中的 CN⁻浓度, 对家兔 iv NaNO₂ 的剂量作图得图 2. iv NaNO₂ 的剂量在 20 mg/kg 以下时, 注入 NaNO₂ 的剂量与测得血中 CN⁻的浓度成正相关. 但当 NaNO₂ 剂量超过 20 mg/kg 时, 即达与 KCN 剂量的一定比例时, NaNO₂ 剂量增加, 血中 CN⁻浓度不再增加. 这说明在某一范围内, iv NaNO₂ 的剂量会与解毒效力成正相关关系.

从图 1 中先 iv KCN 后再 iv NaNO₂ 的曲线还可看出, 家兔 KCN 中毒后用足够量的 NaNO₂ 解毒时, 约需 20 min 才能将 CN⁻自组

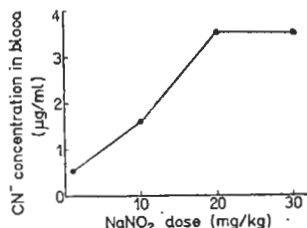


Fig 2. Cyanide concentration in blood of rabbit 10 min after iv KCN 0.7 mg/kg and NaNO₂

织中夺出进入血中。因此，解毒时用药越早，治疗效果越好。

按照药代动力学的原理⁽⁶⁾，对图 1 中的数据进行处理，结果表明：兔单独 iv KCN，和 KCN 与 NaNO₂ 同时 iv 时，两者的 CN⁻ 在血内的排除速度都符合一级反应速度方程式，而且二者的速度常数接近，前者 $k_1 = 3.80 \times 10^{-2}/\text{min}$ ，后者 $k_1 = 3.22 \times 10^{-2}/\text{min}$ 。这说明解毒时 NaNO₂ 不能加快血中 CN⁻ 的排除速度。

致谢 本文承周廷冲教授和于泽钦同志审阅，工作中得到 [朱昆] 主任的大力支持，张宝真同志提供宝贵意见，王跃忠同志参加部分工作。

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Mar; 4 (1): 67—69

EFFECT OF SODIUM NITRITE ON CYANIDE ION CONCENTRATION IN RABBIT BLOOD DURING CYANIDE POISONING

YANG Song-cheng, YU Yong-xiang (Y H Yu)

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100800)

ABSTRACT Cyanide was separated from acidified blood by aeration and determined colorimetrically by pyridine-barbituric acid reagent. Ten min after rabbits were injected iv KCN 0.7 mg/kg, the blood concentration of CN⁻ was c 0.55 μg/ml. When NaNO₂ 20 mg/kg and KCN 0.7 mg/kg were injected iv simultaneously to rabbits, the blood CN⁻ was c 4.02 μg/ml 10 min after the iv. When NaNO₂ was given iv to rabbits following iv KCN, the CN⁻ concentration in the blood was found to be 2.47 μg/ml 20 min after iv NaNO₂. These results suggest that cytochrome oxidase in tissues compete with methemoglobin in blood for cyanide.

When KCN 0.7 mg/kg and increasing doses of NaNO₂ were injected, the amount of CN⁻ liberated from tissues into blood was directly proportional to the dose of NaNO₂ up to 20 mg/kg.

In the treatment with NaNO₂, it took about 20 min to mobilize the tissue CN⁻ into blood.

The rate of elimination of CN⁻ from blood coincided with first-order equation. The rate constants were $3.80 \times 10^{-2}/\text{min}$ (KCN iv) and $3.22 \times 10^{-2}/\text{min}$ (KCN and NaNO₂ iv simultaneously).

KEY WORDS cyanide poisoning; sodium nitrite; cyanide concentration in blood; rabbits

参 考 文 献

- 1 Chen KK, Rose CL. *J Am Med Assoc* 1952 May 10; 149 (2):113
- 2 Swinyard EA. Hydrocyanic acid. In: Goodman LS, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 5th ed. NY:Macmillan,1975:904-5
- 3 Matthew H, Lawson AAH, eds. *Treatment of common acute poisonings*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979:77-8
- 4 Albaum HG, Tepperman J, Bodansky O. *J Biol Chem* 1946 Jun; 163 (3):641
- 5 Baselt RC, ed. *Analytical procedures for therapeutic drug monitoring and emergency toxicology*. 1st ed. Davis: Biomedical Publ, 1980:94-5
- 6 Notari RE, ed. *Biopharmaceutics and clinic pharmacokinetics*. 3rd ed. NY: Marcel Dekker, 1980:6-35