DOI:10.16016/j.1000-5404.1986.03.012

DMAP 注射液对犬氢氰酸吸入中毒的急救效果及其评价

欧阳子倩 刘新琮 牟绍洪 朱东亚 王家凤 史 强 董兆君

(卫防系 防化医学教研室)

提 要 测定了犬氢氰酸(HCN)吸入中毒的毒性。中毒条件:HCN浓度1103.80±48.32γ/L,暴露时间1.55±2.04 min,观察时间24h。LD_{50}、sLD_{50}及LD_{99}分别为844.31、172.39及959.18γ/kg。

对室温下保存一年的两种DMAP注射液进行了抗氰效果观察。HCN浓度1068.64±42.04γ/L,吸入1 min后,一次肌注10%DMAP注射液(3.25mg/kg)。注入后继续中毒,动物最终接受毒剂量3449.18±116.33γ/kg($\approx 4.08\times LD_{50}$)。11只犬全部活存。效果非常显著,$P<0.01$。

$4.11\times LD_{50}$ HCN吸入中毒,待动物呼吸停止,一次静注10%DMAP注射液,剂量同上,获得了同样的急救效果(6只犬活存5只,第6只犬因药液未及时输入而不计)。

中毒症状和体征随血氰浓度升高而加重,吸入至死时,全血氰浓度为110±26.6γ/100ml。

DMAP注射液能迅速将组织中与细胞色素氧化酶结合的氰转移至血液中。用药后第二阶段(中毒后10～20 min)及第三阶段(终止中毒后30 min)的血氰含量比第一阶段(中毒后2～4 min)分别提高4.6和8.3倍。

关键词 氢氰酸中毒;氰测定;血氰浓度;对-二甲氨基酚;亚硝酸异戊酯;高铁血红蛋白;氰中毒救治

前已报道高浓度HCN(2418±202.8γ/L)犬吸入中毒,对-二甲氨基酚(DMAP)3.25mg/kg一次肌注,有明显的抗氰作用,效价不低于亚硝酸异戊酯[1]。但DMAP在水溶液中极不稳定,很易氧化为红色或棕黑色化合物。为使DMAP制成针剂应用,经与南京药学院协作制成了DMAP安瓿,计算预测,室温下保存3.6年,含量下降不超过5%;保存7.4年,下降不超过10%。与此同时,军事医学科学院也研制了类似的DMAP安瓿。本文目的之一,观察保存一年后的两种安瓿能否应用于实际及其抗氰效价。

前文还表明,高浓度HCN吸入中毒,动物迅速死亡。呼吸道吸入致死的最大剂量为$1.5\times LD_{95}$或$1.8\times LD_{50}$[1]。暴露于较低浓度是否同样如此?这对于HCN呼吸道不同浓度中毒吸入剂量的确切了解和肯定用药方法有指导意义。

正常人新鲜血液中含氰量少至测不出或可高达015γ/ml,血氰浓度高低与中毒症状和体征轻重关系至为密切[2][3][8]。HCN呼吸道中毒血氰浓度与中毒症状及体征的关系以及用药后血氰浓度变化情况也是本文感兴趣的问题。

材料和方法

MT3-84呼吸道动力中毒装置本室研制。

SL-2型数字式离子计 苏州剂量仪器实验工厂产品。

SQL1型湿式气体流量计 容积2L,精度±1%,长春市仪表厂产。

荧光分光光度计 Hitachi MPF-4。

动物犬,四川品种,雄,体重9～12kg。取体温、血红蛋白、白细胞正常值犬用于实验。实验前禁食约12h,随机分组。

DMAP注射液 安瓿Ⅰ,军事医学科学院六所制,批号841120;安瓿Ⅱ,南京药学院制,批号841201。

亚硝酸异戊酯($AmNO_2$)0.2ml玻管装,上海第三制药厂产。

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

HCN发生及浓度测定　用NaCN加1:2硫酸发生HCN，经冷冻（0°～5℃）液化后置于HCN气化器(恒温负压补液鼓泡携带式，本室制)中，与空气混合后送入容积为66.4L圆柱形有机玻璃制的中毒柜内。采样时将HCN吸收于5 ml 0.1N NaOH溶液中，用$AgNO_3$法测定氰浓度，同时用氰离子选择性电极连续测定，其结果自动描记在记录仪上。在整个实验过程中，使氰浓度保持在1000γ/L左右。

中毒方法和毒性测定　同前[1]。

急救方法　动物分对照组（中毒至呼吸、心跳停止），DMAP注射液（安瓿Ⅰ和安瓿Ⅱ急救组）组和亚硝酸异戊酯组，每组6只犬。暴露1min后用药。DMAP3.25mg/kg肌注一次；亚硝酸异戊酯0.2×6，2 min一次，一次吸30s。

DMAP静注抗毒组　中毒至呼吸停止时静注给药，剂量同上。

血氰浓度测定　按Morgan等（1980）荧光分光光度法，用Pyridoxal测定全血氰浓度[4]。

结　果

一、毒　性

10只犬，大、小两剂量组，每组5只。中毒柜HCN浓度1103.80±48.32γ/L，暴露时间4.55±2.04min，观察24h，按简化机率单位法求得LD_{50}=844.31γ/kg，SLD_{50}=172.39γ/kg；LD_{99}=959.18γ/kg。毒性实验参数见表1。

表1　犬HCN吸入急性毒性实验参数

	低剂量组	高剂量组
吸入量(γ/kg)	723.20（死）	910.00（活）
	697.00（活）	1001.00（死）
	705.40（死）	982.00（活）
	859.00（活）	1012.00（死）
	731.96（活）	890.00（死）
平均吸入量	743.31±66.14	959.12±55.43
死亡率	2/5=0.40	3/5=0.60
平均暴露时间	4.67±2.65	4.43±1.52

动物死亡时间，低剂量组2只分别为10 min及12.5min；高剂量组3只，分别为8、10、13.25min。

二、急救效果

（一）中毒对照犬6只，体重10.0±1.45kg，HCN浓度1065.5±54.97γ/L，中毒至呼吸、心跳完全停止。6只犬最终吸入剂量977.31±208.61γ/kg。

（二）安瓿Ⅰ抗氰效果

犬6只，体重11.0±0.89kg，HCN浓度1061±47.83γ/L，暴露1 min后肌注给药。给药后继续中毒（模拟尚未脱离毒区），6只犬暴露时间15.65±8.59min。急救后的动物未见明显中毒症状，可站立、走动。观察7日，未见反复，食量正常，个别稍低（表2）。

表2　安瓿Ⅰ急救实验参数

动物体重(kg)	HCN浓度(γ/L)	吸入量(γ/kg)	吸入时间(min)
11.5	1025	3332.50	7.5
10.5	1057	3523.30	9.5
12.5	1028	3489.40	19.25
11.0	1016	3244.73	31.00
10.5	1125	3630.00	15.0
10.0	1115	3533.44	11.67
$\bar{X}$=11±0.89	1061±47.83	3458.90±142.66	15.65±8.59

（三）安瓿Ⅱ抗氰效果

6只犬，体重10.5±1.37kg，HCN浓度1074.67±33.96γ/L，暴露时间13.55±4.25min(其中1只属不正常死亡，故不计)。急救后的动物无明显中毒反应，能站立、走动，观察7日无反复，食量正常（表3）。

（四）亚硝酸异戊酯吸入抗氰效果

6只犬，体重8.3±1.17，HCN浓度1041.17±69.65γ/L，暴露时间14.57±7.88 min。急救后的动物无明显中毒症状，能站立走动，7日无反复，食量正常（表4）。

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

表 3　安瓿Ⅱ急救实验参数

体重 (kg)	HCN浓度 (γ/L)	吸入量 (γ/kg)	吸入时间 (min)
9	1094	3416.93	13.5
12.5	1035	3314.50	19.5
11.0	1041	3426.78	9.75
10.5	1107	3563.49	15.67
9.5	1112	3465.93	9.33
$\bar{X}$ = 10.5± 1.37	1074.67± 33.96	3437.53± 89.93	13.55± 4.25

（五）安瓿Ⅰ静注抗氰效果

6只犬，体重10.4±1.52kg。HCN浓度1143.2±13.99r/L，中毒至呼吸停止给药。给药后动物很快恢复呼吸，暴露时间19.43±5.36min（6只犬活存5只，其中1只因未能及时注入药液而不计）。急救后动物未见明显中毒症状。能站立走动，体力较软弱，反应迟钝，7日无反复。食量正常，个别稍低（表5）。

表 4　亚硝酸异戊酯急救实验参数

体重(kg)	HCN 浓度(γ/L)	HCN 吸入量(γ/kg)	HCN 吸入时间(min)	$AmNO_2$ (支)
9	977	3267.52	13.83	6
6.5	1039	3628.50	7	4
10	1029	3587.09	12.5	6
8	960	3357.60	27.42	6
8.5	1139	3687.68	19.67	6
8	1103	3674.36	7	3
$\bar{X}$ = 8.3±1.17	1041.17±69.65	3533.79±177.31	14.57±7.88	5.17

表 5　安瓿Ⅰ静注抗氰实验参数

体重(kg)	HCN浓度(γ/L)	吸入量(γ/kg)	暴露时间(min)	静注前HCN吸入量(γ/kg)
9.5	1160	3589.90	16	810.78
12.5	1132	3476.60	28.67	964.46
11.5	1144	3440.95	19.5	470.53
9.5	1127	3402.35	17	1423.58
9	1152	3457.28	16	366.08
X = 10.4±1.52	1143.2±13.99	3473.42±70.61	19.43±5.36	808.29±422.10

（六）血氰浓度和DMAP抗氰机制

对照犬3只（样本5），体重9.33±2.02kg。HCN浓度1114.33±39.92γ/L，暴露时间10.67±1.1 5min，HCN吸入量1060.82±277.18γ/kg。中毒过程中所取不同时间的血液用肝素抗凝。同时观察中毒症状和体征。测定值为：

1.75′—2′：0.29±0.065γ/ml，呼吸兴奋，肌肉强直。

3′～4.8′：0.43±0.064γ/ml，呼吸抑制，肌肉松弛。

6.25′～10′：0.62±0.157γ/ml，呼吸浅慢、暂停、反射消失。

10′～13′：1.10±0.266γ/ml，吸呼停止，死亡。结果如图1。

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

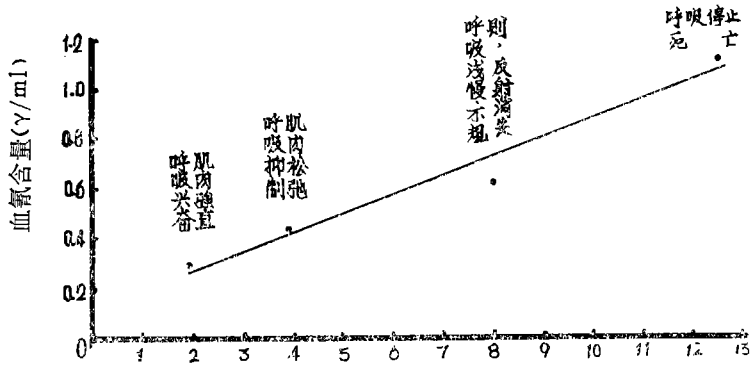


图1　血氰含量与中毒症状及体征

急救犬6只，中毒1 min后肌注安瓿Ⅰ，随后分三个阶段取血，检测全血氰含量。第一阶段或兴奋阶段（暴露后2～4 min）：动物呼吸深快，肌肉强直；第二阶段或恢复阶段（中毒后10～20min）动物呈均匀深慢呼吸，安静，无肌肉强直或松弛；第三阶段或停止中毒后30min：动物无明显症状，呼吸平稳、静卧。血氰分析结果如图2。

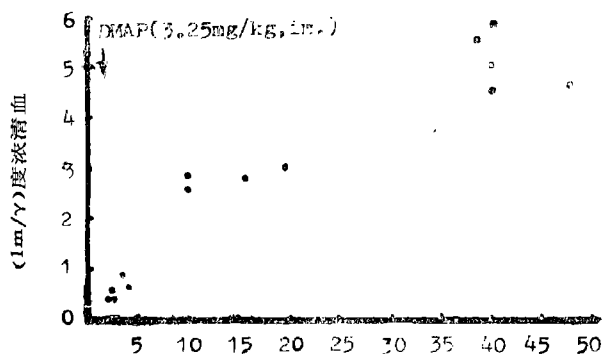


图2　组织氰向血液的转移

（犬HCN 4 ×LD_{50}吸入中毒，吸入量3465.4±80.96γ/kg，暴露时间11.83±4.57min）

如图所示，平均血氰浓度：

第一阶段：0.61±0.19γ/ml；

第二阶段：2.83±0.17γ/ml，

第三阶段：5.08±0.56γ/ml；

由此可见，经DMAP急救后，血氰含量随时间迅速增高。与第一阶段相比，第二和第三阶段分别提高4.6和8.3倍。说明组织中氰脱离细胞色素氧化酶进入血流中，于是组织呼吸恢复。

讨　论

前文报道，犬在2.4mg/L HCN浓度下暴露1.2min，LD_{50}=850.4γ/kg[1]。本次实验HCN浓度降低至1.1mg/L，暴露4.55min，LD_{50}=844.3γ/kg，说明两种不同浓度中毒，毒性相同，只是在后一条件下，暴露时间较长。上述数据基本上是可靠的，根据Paulet(1957)实验，犬HCN静注中毒的LD_{50}=70γ/kg[6]。

6只对照犬，HCN吸入量平均977.3γ/kg，吸入量最高的1只为1151.72γ/kg，相当于LD_{99}的1.02～1.20倍。再次证明，HCN呼吸道吸入中毒有迅速致死作用，吸入量不可能很高。根据这一特点，抗氰剂的选择，首先是要求它发挥作用快，其次要有一定的抗毒效价，避免反复用药。DMAP确能满足上述要求。

亚硝酸异戊酯抗毒作用虽快，但效价低，需重复多次用药；呼吸抑制或麻痹时，需借助人工呼吸。Bastian和Mercker以及Jandorf等甚至怀疑$AmNO_2$人用的抗氰效

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

果[6][7]。例如在6例病人中，吸10支$AmNO_2$，MHb也只有3.5%。本文虽然证实了$AmNO_2$的抗氰效果，但必须指出两点：1.用药时机是在中毒初期呼吸兴奋阶段；2.是在实验室条件容易控制的情况下进行的。如果用药较晚（呼吸微弱或麻痹时）很难设想有好的抗氰效果。其次，$AmNO_2$需多次给药，在化学战条件下，给药时必须反复脱下面具。因此，在用药方法上，$AmNO_2$不及DMAP有多途径使用和一次用药的优点。

CN^-毒性极强，正常人血氰为每100ml血最多可高至15γ。不同作者、不同途径中毒，报道的血氰水平多不一致。吸入中毒者浓度处于20γ/100ml水平时，即出现急性中毒症状；吸入致死时的血氰浓度常高至100γ或更高[8]。Christel (1977) 用同位素稀释法测定犬氰中毒呼吸停止时的血浆氰浓度为40μM[9]。本实验中毒对照犬血氰水平与中毒程度之间的关系至为密切（图1），犬死亡时的血氰浓度与上述一致。

应用保存一年的DMAP安瓿，3.25mg/kg，肌注或静注仍能对抗4×LD_{50}HCN犬吸入中毒，抗氰效价与新鲜配制的DMAP一样，证明剂型稳定。血氰含量的迅速升高，说明组织中的氰被迅速转移至血液红细胞中并与新生成的高铁血红蛋白（MHb）结合，形成MHb·CN复合物，于是，细胞色素氧化酶恢复活性，从而恢复呼吸[9,10,11]。

MHb与$^-$CN的结合，一般认为并不稳定，经4～5h后仍可逆转。$^-$CN的释放导致复发中毒。因此，半个多世纪前就主张，合理的抗氰治疗必须合并用药和重复用药，于是，$NaNO_2$-$Na_2S_2O_3$成为经典的，并为大家所接受的抗氰治疗方案[12,13,14]。但在我们的实验治疗中，DMAP一次肌注或静注均未见动物复发中毒，而中毒剂量又高至4×LD_{50}，是否需要继续用药，此一问题如能切实解决，对在临床以及平、战时的药品供应上均有实际意义。

HCN是一典型的暂时性毒剂，施放后维持杀伤时间有限（5～15min）。在实验中，应用DMAP后继续中毒。三个实验组动物平均暴露时间分别为13.55、15.65和14.57min。此后停止中毒，动物仍能站立、走动。观察7日，未见反复，也未继续用药。一方面说明DMAP的抗氰效价较高，同时也提示人们，如在毒区发现大批氢氰酸中毒人员时，首要问题应先给予急救，是否需立即撤离毒区，应视当时的人力，物力等条件而定。如条件不允许，估计HCN在大气中消失之时，也是人员恢复之时。因此，在组织全身中毒性毒剂HCN中毒人员的医疗后送时，此一特点值得考虑。

参考文献

1. 欧阳宇清，等。犬氢氰酸呼吸道中毒和DMAP、$AmNO_2$抗氰效价的比较。第三军医大学学报 1985；7(4)：380

2. Tomas TA, Brooks JW. Accidental cyanide poisoning. Anaesthesia 1970;25(1):110～114

3. Gettler AO, Baine JO. The toxicology of cyanide. Amer J Med Sci 1938; 195: 182～198

4. Morgan RL, Way JL. Fluorometric determination of cyanide in biological fluids with pyridoxal. J Analyt Toxicology 1980; 4:78～81

5. Panlet G. Voleur des sels organiques de cobalt dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique. CR Soc Biol 1957; 151:1932～1935

6. Jandorf BJ, Bodansky O. Therapeutic and prophylactic effect of methemoglobinemia in inhalation poisoning by hydrogen cyanide and cyanogen chloride. J Ind Hyg Toxi-

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

col 1946; 28:124～132

7. Bastian G, Mereker H. On the question of the usefulness of amylnitrite in the treatment of cyanide poisoning, Naunyn-schmiedebergs. Arch Exp Path Pharmak 1959; 237:285

8. Curry A. Poison detection in human organs. 3rd Edition, 1976; pp97～98

9. Christel D, et al. Pharmacokinetic of cyanide in poisoning of dogs, and the effect of 4-dimethylaminophenol or thiosulfate. Arch Toxicol 1977; 38:177～189

10. Albaum HG, et al. The in vivo inactivation by cyanide on brain cytochromeoxidase and its effect on glycolysis and on the high energy phosphorus compounds in the brain. J Biol Chem 1946; 164:45～51

11. Albaun HG, et al. A spectrophotometric study of the eompetition of methemoglobin and cytochrome oxidase for cyanide in vitro. J Biol Chem 1946; 163:641～647

12. Chen KK, et al. Methylene blue, nitrites and sodium thiosulfate against cyanide poisoning. Proc Soc Exp Biol Med 1933; 31:250～252

13. Chen KK, et al. Amyl nitrite and cyanide poisoning. J Am Med Assco 1933; 102:1920～1922

14. Way JL. Cyanide Intoxication and its mechanism of antagonism. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1984; 24:451～481

Efficacy of DMAP Injection in Treatment of HCN Poisoning in Dogs

Ouyang Ziqian, et al

(Section of Antichemical Medicine, Department of Hygiene & Infectious Disease Prevention, Third Military Medical College)

The toxicity of HCN was determined first. The experimental animals were intoxicated with a HCN concentration of 1103.8±48.32 γ/L and were exposed for 4.55±2.04 minutes. The mortality rate in 24 hrs was recorded. The LD_{50}, sLD_{50}, and LD_{99} were calculated as 844.31 γ/kg, 172.39 γ/kg and 959.18 γ/kg respectively.

Two preparations of DMAP injection were found to have preserved rather good anti-HCN potency even though they had been kept under room temperature for about one year. All the 11 dogs survigd a dose of 4 LD_{50} of HCN in halation poisoning when DMAP was injected intramuscularly 1 minute after exposure. Another 5 dogs inflicted with similar HCN intoxication were also all saved when intravenous DMAP injection was given at the time of respiratory arrest.

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

The cyanide level in the blood of the dogs after inhalation of HCN was determined by spectrophotofluorometry with pyridoxal. The blood concentration after inhalation of a lethal dose of HCN was 110±26.6 γ/ 100 ml at the moment of respiratory arrest.

DMAP after intramuscular injection can shift the cyanide combined with cytochrome oxidase to red blood cells to form ferrihemoglobin cyanide, and cell respiration is then restored

Eventually the dogs could survive the 4 LD_{50} HCN intoxication.

Key words: Cyanide poisoning; Cyanide determination; Cyanide concentration in blood; Dimethylaminophenol; Amylnitrite; Ferrihemoglobin; Treatment of cyanide poisoning

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