DOI:10.16016/j.1000-5404.1985.04.014

犬氢氰酸呼吸道中毒和DMAP、$AmNO_2$抗氰效价的比较

欧阳子倩 魏相德 王家凤 刘新琮 牟绍洪

（卫防系 防化医学教研室）

提 要 实验进行了犬HCN呼吸道中毒及毒性测定，当中毒柜HCN浓度在2418±202.8μg/L条件下，暴露时间1.22±0.44min，观察24h，LD_{50}为850.4±80.40μg/kg。

2×LD_{50} HCN犬呼吸道中毒、暴露后几秒或十几秒犬即出现不安、挣扎、吠叫、呼吸兴奋，随后出现伸肌痉挛、四肢强直，继而转为抑制、麻痹。呼吸和心跳分别于6、7min停止；暴露15Sec后应用DMAP或$AmNO_2$，治愈率分别为90%和100%。

4×LD_{50}中毒组，暴露45Sec后应用上述药物，DMAP的治愈率仍可达到90%，而$AmNO_2$ 2支组和3支组治愈率分别下降至20%和40%。

对HCN呼吸道中毒的吸入剂量、早期诊断以及DMAP作为现场用药进行了分析和讨论。

关键词 氢氰酸呼吸道中毒；亚硝酸异戊酯；氢氰酸中毒；4-二甲氨基酚；氰化物中毒的治疗

氢氰酸及其盐类广泛用于冶金、制革、制药、油漆、电镀、有机玻璃和塑料生产以及船舱和仓库灭鼠，石油化工以及某些采矿工业产生的含氰废水废气可污染环境。许多植物及果核含有大量生氰配糖体，有的含氰量可高达（例如木薯）100～1000mg/kg。HCN亦曾作为化学战剂使用，目前外军仍有装备。据称外军装备中HCN弹药有10多种，施放后可造成每升空气高达2～3mg的HCN浓度，在此浓度下，人员暴露15～30秒可迅速致命。

HCN这种迅速致命作用要求抗氰药能迅速发挥作用并能在现场应用，而经典的抗氰药亚硝酸钠、硫代硫酸钠只供静脉注射用[1][2]，因而限制了在现场的使用。亚硝酸异戊酯（$AmNO_2$）虽然有吸入使用方便的优点，但抗氰效果有人提出怀疑[3]；对-二甲氨基酚（DMAP）形成高铁血红蛋白能力强，作用快[4][5]，在某些方面也优于钴类抗氰药[6][7]。但HCN高浓度呼吸道急性中毒，DMAP肌注效果如何？是否优于$AmNO_2$，能否用于HCN吸入中毒的现场抢救则未见报道。

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。

SQL-1型湿式气体流量计，容积2L，精度±1%，长春市仪表厂产。

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。

$AmNO_2$：0.2ml玻管装，上海第三制药厂产。

DMAP，军事医学科学院六所提供，纯度98%以上。

HCN发生及浓度测定：借氰化钠加1:2硫酸发生的HCN经冷冻(0°～5°C)液化后置于HCN气化器（恒温负压补液鼓泡携带式，本室制）中，与空气混和合送入容积为66.4 L圆柱形有机玻璃制的中毒柜内。采样时将HCN吸收于5ml 0.1 N NaOH溶液中，用硝酸银滴定法测定氰浓度，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，柜内HCN浓度

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

使略高于 2mg/L。

中毒方法：将犬置于能够升降的狗台上，套上呼吸口罩(口罩的吸气活门与中毒柜相连，呼气活门与 SQL-1 型湿式气体流量计相连)，当中毒柜内 HCN 浓度达到要求并稳定时开始中毒。待犬吸至所需剂量时（根据体重与柜内HCN 浓度每升mg数，计算犬所需之吸入量，以 SQL-1 型湿式气体流量计记录的呼出气达到额定升数时为准）停止中毒。

毒性测定：犬10只，分低剂量和大剂量两组，用简化机率单位法计算 LD_{50}，同时观察中毒症状和体征以及24h的存活率。

急救方法：$2\times LD_{50}$中毒组于中毒后15Sec分别应用$AmNO_2$（吸 2 支，2min一次，一次 1 支）和DMAP〔DMAP用生理盐水配成3.25%的溶液，于犬右侧臀部进行肌肉注射(一次)，剂量 3.25mg/kg〕。$4\times LD_{50}$中毒组于暴露后45Sec应用上述药物。DMAP 剂量及用法同上，$AmNO_2$分两种给药方法：一是一次吸 2 支；另一是2min一次，连吸 3 支。

结　果

一、犬HCN吸入毒性

10只犬，分大、小两个剂量组，HCN实际吸入量及24h死亡率见表 1：

表 1　犬HCN吸入* 剂量及死亡率

	低剂量组	高剂量组
实际吸入量(μg/kg)	758.5	873.5
	766.8	896.8
	767.1	925.1
	763.6	939.4
	836.0	1008.7
平均吸入量	778.4	928
死亡率	1/5 = 0.20	4/5 = 0.80

*暴露时间1.22±0.44min

按简化机率单位法求得LD_{50} = 850.4±80.4μg/kg。

二、$2\times LD_{50}$ HCN中毒犬的急救效果

$2\times LD_{50}$ HCN犬吸入中毒，暴露15Sec给药，两组药物均有极显著效果($P<0.001$)，两药比较，效价无差异（表2）。

表 2　$2\times LD_{50}$犬HCN吸入中毒两药的抗毒效果

组　别	HCN 浓度 (μg/L)	平均吸入量 (μg/kg)	动物数 存活	死亡	存活率（%）
对照	2394±161.66	1512±247.00	0	10	0
DMAP	2403±137.26	1728±84.00	9	1	90
$AmNO_2$	2324±125.46	1717±160.34	9	0	100

三、$4\times LD_{50}$ HCN 中毒犬的急救效果

表 3 综合了 $4\times LD_{50}$ HCN吸入中毒，暴露45 Sec后给药的抗氰效果。

由上可见，DMAP（3.25mg/kg）仍可

表 3　$4\times LD_{50}$HCN犬吸入中毒的抗毒效果

组　别	HCN 浓度 (μg/L)	平均吸入量 (μg/kg)	动物数 存活	死亡	存活率（%）
对　照	2126±7.37	1260±650.09	0	3	0
DMAP	2141±64.24	3168±82.93	9	1	90
$AmNO_2$(2支)	2097±47.33	2733±531.12	1	4	20
$AmNO_2$(3支)	2140±55.25	3170±78.62	2	3	40

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

使4 ×LD_{50} HCN犬吸入中毒的治愈率达到90%，与对照组比较相差显著($P<0.05$)。按实际吸入量3168μg/kg计算，DMAP能对抗3.73×LD_{50} HCN吸入中毒；$AmNO_2$吸2支组，存活20%，与DMAP组比较，相差显著($P<0.05$)；吸3支组的存活率为40%，经校正与DMAP无差别。

四、犬HCN吸入中毒症状和体征

犬暴露在稍高于2mg/L HCN蒸气中，症状发生和发展极为迅速，从开始出现症状到呼吸心跳停止仅数分钟。症状和体征出现的时间大致如下：

20Sec～1min：不安、狂吠、挣扎、呼吸兴奋，先变深变快，后变慢而不规则；

1～2min：前、后肢强直，伸肌痉挛，肌肉紧张度增加，大、小便失禁；

2～3min：角弓反张，睑反射迟钝或消失，全身肌肉松弛；

3～10min：角膜反射消失、呼吸浅慢、不规则、极度困难、呼吸暂停、喘息、呼吸停止(平均6min)，心跳停止(平均7min)。

急救存活犬在应用抗氰药DMAP及$AmNO_2$后的最初阶段并不能消除早期出现的中毒症状，如前、后肢强直和痉挛，但全身肌肉松弛及睑反射和角膜反射消失等现象大部分则不出现。呼吸自然、平稳，坐卧或躺卧。少数动物应用DMAP后就能站立走动，多数在30min左右起立走动，个别动物于中毒后3～4h恢复正常行动。

$AmNO_2$吸3支的5只犬，当时的效果均很好，症状得到缓解和恢复。但有3只犬于数小时后及第二天相继死去。

讨　论

虽然本实验设计中中毒剂量有高至4 ×LD_{50} HCN吸入中毒的条件，但从两个对照组13只犬的平均吸入量1512、1260μg/kg来看，实际只等于1.5～1.8 LD_{50}，最大剂量也只相当于1.5×LD_{95}，即不到两个致死量。因此高浓度吸入中毒的剂量有根据认为（尽管动物数量不多）不可能超过两个致死量，因为吸到一定程度，即导致动物的迅速死亡。此点，与口服中毒一次可投予任意剂量不同，因此，对此两种不同途径中毒的救治要求显然应有所区别。实验证明，DMAP一次肌注，不需重复用药，即能对抗和保护犬3 ×LD_{95} HCN呼吸道中毒而不复发。因此，高浓度吸入中毒只要急救及时，DMAP一次肌注即可起到很好的治疗效果，此点与其它途径中毒需要反复用药是不同的。DMAP肌注，MHb的形成速度也是很快的，3mg/kg的DMAP可形成30%左右的MHb，达到最高浓度的半值时间约为4～5min[4][5]。因此，DMAP如能在HCN吸入中毒心跳停止前4～5min肌注给药，即可挽救中毒者的生命。正因为如此，DMAP可望作为现场抢救HCN吸入中毒的一种特效抗氰剂。

$AmNO_2$抗氰作用虽快，但效果不确实。如在4 ×LD_{50}实验中，应用2～3支后，动物中毒症状均已消除，恢复在望，但大多数动物在数小时后或翌日相继死去。因此，$AmNO_2$虽有吸入给药方便这一优点，但抗毒效价低，需多次给药，这在现场应用上会增加一定困难，特别在中毒人员多条件不利于进行自救互救的情况下，$AmNO_2$所谓的使用方便并不显得比DMAP一次肌注优越。

野战条件下HCN吸入中毒的救治，关键要及时诊断，及时治疗。但诊断不能依靠客观检查，何况目前尚缺乏此种手段，因此只能依赖早期特有的临床表现：HCN大剂量吸入中毒，症状发生与发展极为迅速，呼吸的变化极为明显、突出，暴露后不久，呼吸由兴奋（深快）转为抑制、麻痹（浅慢、不规则、呼吸暂停和停止）。同时出现肌肉紧张度增加，四肢强直、痉挛，继而肌肉松弛、昏迷、角膜反射消失等。这些症状在

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

HCN超致死量中毒情况下迅速发生并在数分钟内不救而亡。值得指出的是：几乎每只犬在中毒最初出现吠叫，大小便失禁常在昏迷和反射消失前出现，上述情况，对临床早期诊断或许有一定意义。

参 考 文 献

1. Chen KK & CL Rose, Nitrife and thiosulfate therapy. JAMA 1952; 149:113
2. Chen KK & CL Rose, Treatment of acute cyanide poisoning. Ibid 1956; 162:1154
3. Jandorf BJ, Bodansky O, Therapeutic and prophylactic effect of methemoglobinemia in inhalation poisoning by hydrogen cyanide and cyanogen chloride. J Ind Hyg Toxicol 1946; 28:124
4. Kiese M & Weger N, Formation of ferrihemoglobin with aminophenols in the human for the treatment of cyanide poisoning. Europ J Pharmacology 1969; 7:97
5. 欧阳子倩等：比较几种高铁血红蛋白形成剂形成高铁血红蛋白的能力及DMAP的抗氰作用。第三军医大学学报 1983; 5(2):133
6. Klimmek R, et al, Effects of DMAP & CO_2EDTA on Circulation, Respiration, and Blood homestasis in dogs. Arch Toxicol 1979; 42:75
7. Klimmek R, et al, Circulation, Respiration and Blood homeostasis in cyanide-poisoned dogs after treatment with 4-DMAP or cobalt compounds. Ibid 1979; 43:121

A Comparison of Antidotal Potency of DMAP & $AmNO_2$ against Inhaled HCN Intoxication in Dogs

Ouyang Ziqian, Wei Xiangde, Wang Jiafeng

Lin Xinzong, Mou Shaohong

(Department of Antichemical Medicine, Third Military Medical College)

The toxicity of HCN inhaled via the respiratory tract in dogs and the therapeutic effects of DMAP and $AmNO_2$ for such form of HCN intoxication were studied. The LD_{50} of HCN when inhaled was 850.4±80.4μg/kg.

When the dosage of $2 \times LD_{50}$ of HCN was given to the experimental animals, the signs of intoxication developed rapidly. Uneasiness, struggling, strident barking, and respiratory excitation were observed several seconds after the exposure. Subsequently there was spasm of the extensors and rigidity of the extremities.

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

Finally general inhibition and paralysis ensued. Respiration and heart beat stopped 6 and 7 minutes after exposure. If DMAP (3.25 mg/kg intramuscularly) or $AmNO_2$ (2 ampules through inhalation) was administered 15 seconds after exposure, the survival rate of the animals was 90% or 100% respectively.

When the dosage of $4 \times LD_{60}$ of HCN was inhaled and the two drugs were administered 45 seconds after exposure, the survival rate of the animals treated with DMAP remained as high as 90% (9/10). But the survival rate of those treated with two ampules of $AmNO_2$ or even three ampules reduced to 20% or 40% respectively.

The amount of HCN inhaled during respiratory intoxication, the problems of early diagnosis and the administration of DMAP at the site of accident were analyzed and discussed.

Key words: Inhaled HCN intoxication; Amyl nitrite; HCN Toxicity; 4-dimethylaminophenol; Treatment of cyanide poisoning

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