DOI:10.16016/j.1000-5404.1984.02.014

五种抗氰药物的抗毒效价比较

王廷治 刘生铭 陈家林 史 强

（卫生防疫系 防化医学教研室）

提 要

本文报导对二甲氨基苯酚盐酸盐（DMAP·HCl）、对氨基苯丙酮盐酸盐（PAPP·HCl）、依地酸二钴（Co_2EDTA）、亚硝酸钠（$NaNO_2$）和硫代硫酸钠（$Na_2S_2O_3$）对小白鼠抗氰化钠中毒的治疗指数，并比较了各抗毒剂单用和两药合用的抗氰效价。

小白鼠腹腔注射$Na_2S_2O_3$的急性LD_{50}大于5 g/kg，其它4药的LD_{50}值按下列次序递降：PAPP·HCl>Co_2EDTA>$NaNO_2$>DMAP·HCl。各抗毒剂对抗氰化钠中毒的治疗指数，以PAPP·HCl最高（36.8），其次是$Na_2S_2O_3$（10.6）、$NaNO_2$（4.9）、Co_2EDTA（3.7），DMAP·HCl最小（2.7）。

各抗毒剂采用等毒性剂量单用时，以$Na_2S_2O_3$的抗氰效价为最高，其次是PAPP·HCl和Co_2-EDTA，$NaNO_2$和DMAP·HCl的效价较差。将这些药物随意地以两药合用配成9组，除Co_2EDTA和DMAP·HCl合用组外，两药合用的抗氰作用都比单药的强。这9组抗氰效价高低的顺序是："$Na_2S_2O_3$+PAPP"或"$Na_2S_2O_3$+PAPP·HCl">"$Na_2S_2O_3$+DMAP·HCl">"$Na_2S_2O_3$+Co_2EDTA">"$Na_2S_2O_3$+$NaNO_2$">"Co_2EDTA+$NaNO_2$">"DMAP·HCl+PAPP·HCl">"DMAP·HCl+PAPP">"Co_2EDTA+DMAP·HCl"。

$NaNO_2$和$Na_2S_2O_3$是经典的抗氰药物[1]。60年代后Co_2EDTA、DMAP在国外也已先后试用于临床[2]。PAPP形成高铁血红蛋白能力强，副作用小，能防护致死量氢氰酸和氯化氰中毒，但因作用较慢未被实际应用[3]。近年来国内毛坚耀等[4]对Co_2-EDTA、于泽钦等[5]以及欧阳子倩等[6]对DMAP和PAPP的抗氰作用都各有所侧重地进行了研究。本文旨在探讨上述抗毒剂在相同条件下其抗氰效价并进行比较。

材料和方法

动物 本校动物所昆明种小白鼠，实验前禁食12小时，但给水喝。体重18～23克，随机分配，基本上每组雌雄各半。

毒剂和药物 NaCN（分析纯）Belgrum Union Chemique Belge S.A.产品。$NaNO_2$（分析纯）；丙二醇（实验试剂）均为The British Drug House, LtD产品。$Na_2S_2O_3$（分析纯）上海人民化工厂产品。Co_2EDTA含量91.4%，DMAP·HCL含量99.5%，PAPP和PAPP·HCL均由本室合成。

实验方法 所用毒剂和药物均于实验前新鲜配制。PAPP用丙二醇配制，PAPP·HCL用丙二醇和水（1：1）溶液配制，NaCN和其它药物均以蒸馏水配制。NaCN溶液于小白鼠背部皮下注射中毒，各种抗毒剂均于NaCN中毒后立即腹腔注射给药。毒剂和抗毒剂的注射容量均为每10克体重0.1毫升。

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

每项实验分为4～5个剂量组，每组10只动物，重复2～4次。观察24小时，记录各组动物的死亡数和存活数。按照Karber改进法计算LD_{50}或ED_{50}及其95%可信限。在抗毒效价测定中，对各个抗毒剂单用（包括两个不同剂量组）或两药合用后所得的氰化钠LD_{50}值，采用t检验比较其各组间差别的显著性。

结　果

一、各抗毒剂对抗NaCN中毒的治疗指数

从表1可知各抗毒剂对小白鼠腹腔注射的急性LD_{50}值，$Na_2S_2O_3$毒性甚小，其次是PAPP·HCL、Co_2 EDTA和$NaNO_2$，以DMAP·HCL毒性较大。小白鼠皮下注射NaCN 12.76mg/kg（LD_{99}）后立即腹腔注射各抗毒剂的不同剂量，求出各药物对抗NaCN中毒的ED_{50}，从而再计算出其治疗指数。所得结果表明PAPP·HCL的治疗指数最大，比其它4药大3.5～13.6倍，安全范围广；其次是$Na_2S_2O_3$、$NaNO_2$和Co_2EDTA，以DMAP·HCL的最小。

表1　各抗毒剂对抗小白鼠NaCN中毒的治疗指数

抗毒剂	LD_{50}(95%可信限) (mg/kg, ip)	对抗NaCN中毒的ED_{50} (95%可信限)、(mg/kg)	治疗指数 (LD_{50}/ED_{50})
PAPP·HCL	304.7(291.5～317.9)	8.27(7.16～ 9.23)	36.8
$Na_2S_2O_3$	5,364(5,163～5,564)	505.8 (375.8 ～636.7)	10.6
$NaNO_2$	137.4(130.6～144.5)	27.7 (24.7 ～ 30.6)	4.9
Co_2EDTA	152.2(138.5～165.8)	40.6 (36.8 ～ 44.4)	3.7
DMAP·HCL	73.2(70.6～ 75.7)	26.9 (23.7 ～ 30.1)	2.7

二、抗氰效价比较　实验分为单药使用和两药合用两部分。各抗毒剂采用等毒性剂量，单药使用时约采用其LD_{50}值的$\frac{1}{3}$或$\frac{2}{3}$作为抗毒剂量，两药合用时各采用其$\frac{1}{3}$ LD_{50}值，在小白鼠NaCN中毒后立即腹腔注射给药。两药伍用时不事先混合，而是先后分别注入腹腔。比较治疗组（使用抗毒剂）与对照组（不给抗毒剂，也不给等量蒸馏水）NaCN中毒的LD_{50}值，求其抗氰效价比（即PR值）。

1. 抗毒剂单用时的抗氰效价　从表2和图1可知，以$Na_2S_2O_3$的抗氰效价较高，其次是PAPP·HCL、Co_2EDTA和PAPP，$NaNO_2$和DMAP·HCL则较差。在$\frac{2}{3}$ LD_{50}值的剂量组中，$NaNO_2$和DMAP·HCL的抗氰效价无差别（$P>0.05$），Co_2EDTA和PAPP·HCL则相差显著（$P<0.05$），其余各药物相互比较均为相差非常显著（$P<0.001$）。在$\frac{1}{3}$ LD_{50}值的剂量组中，PAPP·HCL与$Na_2S_2O_3$、Co_2EDTA及PAPP之间的抗氰效价均无差别（$P>0.1$），其余各抗毒剂之间比较则相差显著（$P<0.025$）或非常显著（$P<0.001$）。同一抗毒剂在其两个剂量之间的抗氰效价，$Na_2S_2O_3$、Co_2EDTA及$NaNO_2$均无差别（$P>0.05$），PAPP·HCL和DMAP·HCL则相差非常显著（$P<0.01$）。

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

表2　抗毒剂单用时的抗氰效价比较

抗毒剂名称	剂量(mg/kg)	NaCN的LD_{50}(95%可信限) (mg/kg, SC)	效价比△	P 值
——	——	6.77(6.49～ 7.05)	——	
$Na_2S_2O_3$	3,467	19.93(18.62～21.23)	2.9	>0.05
	1,734	18.03(16.42～19.64)	2.7	
PAPP·HCL	200	15.10(14.48～15.72)	2.2	<0.025
	100	16.49(15.44～17.54)	2.4	
Co_2EDTA	107	16.24(15.31～17.17)	2.4	>0.5
	53.5	15.91(14.98～16.84)	2.4	
PAPP*	51	15.79(15.05～16.53)	2.3	
$NaNO_2$	89.2	12.90(12.25～13.54)	1.9	>0.1
	45.8	12.71(12.14～13.20)	1.9	
DMAP·HCL	50	12.13(11.56～12.69)	1.8	<0.001
	25	10.45(10.00～10.89)	1.5	

△效价比 = 治疗组LD_{50}/对照组LD_{50}

* 小白鼠腹腔注射PAPP的LD_{50}是153.1±14.3mg/kg。

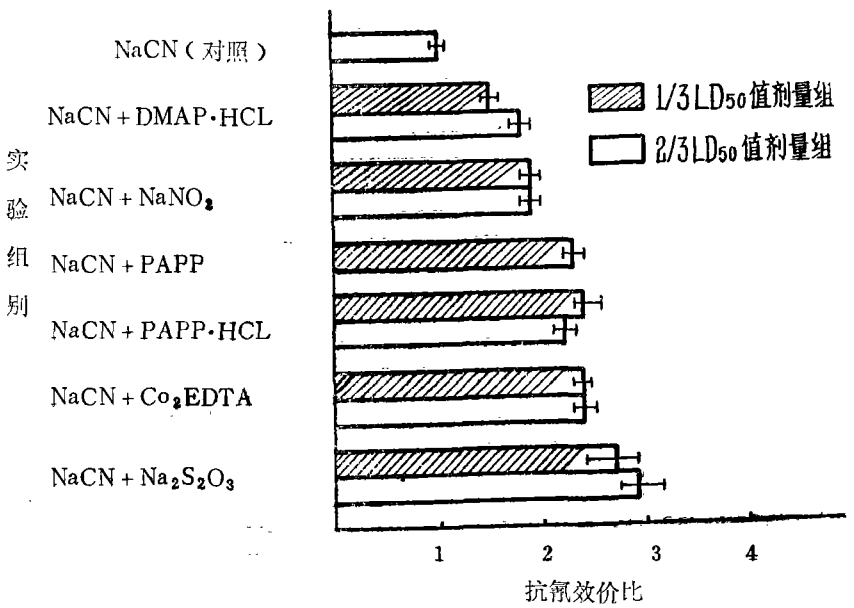


图1　抗毒剂单用时的抗氰效价比较

2. 两药合用的抗氰效价　从表3和图2可知，$Na_2S_2O_3$与其它各药合用（如2～6组）的抗氰效价都高于其它两药合用组（如7～10组），其中以$Na_2S_2O_3$与PAPP或PAPP·HCL合用效果最好，与DMAP·HCL合用的次之，与Co_2EDTA、$NaNO_2$合用的则依次递降。抗氰作用最差的是Co_2EDTA与DMAP·HCL合用组，明显地不如Co_2-EDTA与$NaNO_2$合用组，也不如两种不同高铁血红蛋白形成剂的合用组（如8、9组）。t检验结果，2、3组，5、6组，6、7组以及8、9组之间在抗氰效价上均无差别（P＞0.05～0.4），至于其它合用组之间则均差别显著（P＜0.05～0.025）或非常

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

显著（$P<0.01$）。两药合用组与其单药大剂量组相比，除Co_2EDTA与DMAP·HCL合用组外，前者的抗氰效果均比后者强，两者之间有非常显著差别（$P<0.005\sim0.001$）。

表3　两种抗毒剂合用的抗氰效价比较

组别	抗毒剂 名称	抗毒剂 剂量(mg/kg)	NaCN的LD_{50}(95%可信限) (mg/kg, SC)	效价比[Δ]
1	——	——	6.77(6.49～ 7.05)	——
2	$Na_2S_2O_3$ + PAPP	1,734 + 51	40.49(38.09～42.88)	6.0
3	$Na_2S_2O_3$ + PAPP·HCL	1,734 + 100	40.44(38.02～42.86)	6.0
4	$Na_2S_2O_3$ + DMAP·HCL	1,734 + 25	35.72(32.81～38.63)	5.3
5	$Na_2S_2O_3$ + Co_2EDTA	1,734 + 53.5	25.70(23.78～26.72)	3.8
6	$Na_2S_2O_3$ + $NaNO_2$	1,734 + 44.6	24.18(22.06～26.30)	3.6
7	Co_2EDTA + $NaNO_2$	53.5 + 44.6	22.13(21.01～23.25)	3.3
8	DMAP·HCL + PAPP·HCL	25 + 100	18.11(17.63～18.59)	2.7
9	DMAP·HCL + PAPP	25 + 51	17.46(16.12～18.73)	2.6
10	DMAP·HCL + Co_2EDTA	25 + 53.5	14.56(13.90～15.22)	2.2

[Δ] 效价比同表1。

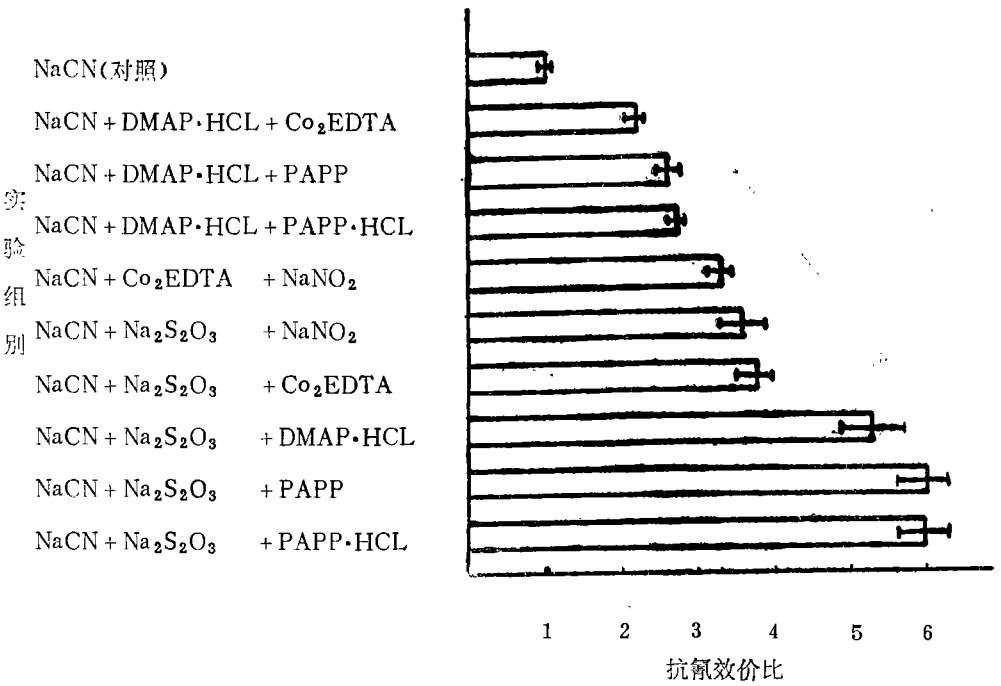


图2　两种抗毒剂合用的抗氰效价比较

讨　论

本实验及文献上[7-12]均证实$Na_2S_2O_3$单用时抗氰效价较高，与其它抗氰药物或氧、氯丙嗪等合用均呈现抗氰的协同增强作用。我们发现本品与PAPP或PAPP·HCL合用的抗氰效价高于其它所试的两药合用组。本品

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

治疗组的中毒动物，如获得救，则比其它4药治疗组的中毒动物恢复较快且完善，一经恢复即活跃如常。这可能与本品解毒彻底，毒性、副作用甚小有关。至于PAPP的毒性明显地高于PAPP·HCL，可能与前者完全由丙二醇配制、而后者用等量丙二醇与水的混合液配制有关。

本实验采用$\frac{1}{3}$或$\frac{1}{5}$ LD_{50}值作为抗氰的治疗剂量，明显地超过药理学对治疗剂量的要求。但因本实验系在等毒性剂量下比较其抗氰效价，而DMAP·HCL小剂量单用时抗氰作用不明显，故就一律采用较大剂量比较之。但就本实验结果而言，对其它药物采用此大剂量是不恰当或不必要的，如PAPP·HCL使用大剂量组的效果反不如较小剂量组，而$Na_2S_2O_3$则大小两个剂量组的抗氰效价相近。

Co_2EDTA与氰化物之间要有一个适当的比例才能发挥较好的抗氰作用。本实验小白鼠皮下注射NaCN12.76mg/kg，立即腹腔注射Co_2EDTA 107mg/kg，救活19/20。此时，Co/CN的克分子比约为1，若小于此比例，则死亡率增加。此结果与文献[13-14]报道的相一致，而与狗实验中[4][15]认为本品与氰离子最合适的克分比为2：1，却不一致。

（本文引用的德、法文文献，承军事医学科学院金汝煌同志热情协助，谨致谢意。）

参 考 文 献

1. Chen KK and Rose C L: Treatment of Acute Cyanide Poisoning. 1956; 162(12): 1154—1155

2. Baumeister RGH, et al: Toxicological and Clinical Aspects of Cyanide Metabolism. Arzneimittel-Forsch 1975; 25(7): 1056—1064

3. Jandorf BT and Bondansky O: Therapeutic and Prophylatic Effect of Methemoglobinemia in Inhalation Poisoning by Hydrogen Cyanide and Cyanogen Chloride. J Industr Hyg Toxicol 1946; 28: 125—132

4. 毛坚耀等：依地酸二钴的抗氰效价及对氰化钠中毒濒死动物的抢救效果。解放军医学杂志1981; 6: 344—347

5. 于泽钦等：对氨基苯丙酮抗氰化钠中毒。军事医学科学院院刊，1981; 3: 353～358

6. 欧阳子倩、王家凤：对一二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。第三军医大学内部资料，1979

7. Weber D, et al: Beurteilung Therapeutischen MaBnahmen bei der Blausaurenergiftung unter Konstanter Cyanid-Infusion. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Path Pharmak 1962; 244: 1—16

8. Way JL, et al: Effect of Oxygen on Cyanide Intoxication. Toxicol Appl Pharmacol 1972; 22: 415—421

9. Way JL and Burrows G: Cyanide Intoxication: Protection with Chlorpromazine. Ibid, 1976; 36: 93—97

10. Schwartz C, et al.: Antagonism of Cyanide Intoxication with Sodium Pyruvate. Ibid. 1979; 50: 437—441

11. Frankenberg L and Sorbo B: Effect of Cyanide Antidotes on the Metabolic Conversion of Cyanide to Thiocyanate. Arch Toxicol. 1975; 33: 81—89

12. Frankenberg L: Enzyme Therapy in Cyanide Poisoning: Effect of Rhodanese and Sulfur Compounds. Ibid, 1980; 45: 315—323

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

13. Evans CL: Cobalt Compounds as Antidotes for Hydrocyanic Acid. Brit J Pharmacol 1964; 23:455—475

14. 于泽钦等：钴二乙胺四乙酸钴盐与亚硝酸钠抗氰作用比较。军事医学科学院院刊，1981；1：97～102

15. Paulet G, et al: Les Chelates de Cobalt dans la Traitement de l'intoxication Cyanhydrique. Path Biol 1960; 8:255—266

Comparison of Antidotal Potency of Five Cyanide Antagonists

Wang Tingzhi, Liu Shengming, Chen Jialin, Shi Qiang,

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

This paper is to report the results of the study of the therapeutic indices of 4-dimethylaminophenol hydrochloride (DMAP•HCl), P-aminopropiophenone hydrochloride(PAPP•HCl), dicobalt ethylene diamine tetraacetate (Co_2EDTA), sodium nitrite($NaNO_2$) and sodium thiosulfate($Na_2S_2O_3$) against sodium cyanide poisoning in mice. In addition, comparison of the relative ratios of the antidotal potency of these five agents in treating cyanide poisoning when given singly or in random combination of any two agents was made.

The LD50 of sodium thiosulfate in mice by intraperitoneal injection was 5364 mg/kg of body weight and it was 304.7 mg/kg, 152.2 mg/kg, 137.4 mg/kg and 73.2 mg/kg for PAPP•HCl, Co_2EDTA, $NaNO_2$, and DMAP•HCl respectively. As to the therapeutic index against sodium cyanide intoxication, PAPP•HCl was the highest(36.8), sodium thiosulfate the second(10.6), then sodium nitrite(4.9) and Co_2EDTA(3.7), and DMAP•HCl was the lowest(2.7).

When all antidotes were given singly with the equitoxic dose, sodium thiosulfate showed the best effect in antagonizing cyanide. PAPP•HCl and Co_2EDTA were similar in their potency against cyanide and less effective than sodium thiosulfate. Sodium nitrite and DMAP•HCl provided little antagonism.

The five drugs were grouped into nine pairs randomly, and the relative ratios of the antidotal potency of the nine pairs were compared. Except the pair of Co_2-EDTA and DMAP•HCl, the combinations of two drugs were usually more potent than any single drug. The order of antidotal potency of the nine combinations was as follows: sodium thiosulfate-PAPP or sodium thiosulfate-PAPP•HCl > sodium thiosulfate-DMAP•HCl > sodium thiosulfate-Co_2EDTA > sodium thiosulfate-sodium nitrite > Co_2 EDTA-sodium nitrite > DMAP•HCl-PAPP•HCl > DMAP•HCl-PAPP > Co_2EDTA-DMAP•HCl.

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