DOI:10.16016/j.1000-5404.1983.02.012



# 比较几种高铁血红蛋白形成剂形成高铁血红蛋白的能力以及4-DMAP的抗氰作用

欧阳子倩 魏相德 王家凤 李晓光

（卫生防疫系 防化医学教研室）

## 摘 要

测定了四种高铁血红蛋白形成剂——亚硝酸异戊酯（$AmNO_2$，吸入），亚硝酸钠，对-二甲氨基酚（4-DMAP），对-氨基苯丙酮（PAPP）——对犬肌注形成30—40%高铁血红蛋白（MHb）的药物剂量。亚硝酸异戊酯为1.2毫升，每次0.2毫升，一次吸30秒，2分钟一次，共6次；亚硝酸钠、4-DMAP、PAPP分别为每公斤体重30毫克，2.2毫克及1毫克。

四种药物形成30～40%的峰值时间（MT），峰值一半时间（HT）和消失一半时间（T/2）

| | |
|---|---|
| 亚硝酸异戊酯为 | 12，6，89（分） |
| 4-DMAP为 | 30，6，120（分） |
| PAPP为 | 90，22，260（分） |
| $NaNO_2$为 | 120，28，256（分） |
| 4-DMAP与PAPP合用为 | 60，9，228（分） |

从形成30～40%这一浓度的时间及其HT来看，四药形成MHb的速度依次为$AmNO_2$>4-DMAP>DMAP+PAPP>PAPP>$NaNO_2$。就维持一半浓度的时间（T/2）长短而言，依次为PAPP>$NaNO_2$>PAPP+4-DMAP>4-DMAP>$AmNO_2$。

4-DMAP一次肌注对抗氰化钠静注急性致死性中毒有显著疗效；氰化钠静注1.5 $LD_{50}$中毒，肌注4-DMAP的抗毒效果明显优于亚硝酸钠。

讨论了以上几种高铁血红蛋白形成剂的优缺点和它们的抗氰应用以及4-DMAP作为氰化物中毒现场抢救的可能性。

## 引 言

利用高铁血红蛋白（MHb）与氰结合形成氰化高铁血红蛋白是氰化物中毒急救的先决措施[1]。此一作用能阻止血流中的游离氰进入组织细胞，并借质量作用定律夺取与细胞色素氧化酶结合的氰，使细胞色素氧化酶恢复活性。

正常人血液中MHb含量甚微（0.1～3%），为对抗氰化物中毒必须使用高铁血红蛋白形成剂提高血液中MHb的浓度。目前临床应用的这一类经典药物是亚硝酸异戊酯（$AmNO_2$）和亚硝酸钠[2]。亚硝酸异戊酯[3][4]为吸入给药，使用方便，奏效快，但不稳定，需多次吸入，呼吸抑制时需借助于人工呼吸。亚硝酸钠静脉注射给药，成人一般剂量为3%溶液10～

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

15毫升，效果确实可靠。但上述两药都能使血管扩张、血压下降以致虚脱等[5]，不适用于休克及脑血管损伤患者。同时，须静注给药，使用亦觉不便。

对-氨基苯丙酮(PAPP)[6][7][8]和对-二甲氨基酚（4-DMAP）[9]也均为抗氰有效的高铁血红蛋白形成剂。PAPP形成MHb的能力强，维持时间长，抗氰能力与亚硝酸钠相当而无亚硝酸钠那样的副作用，但因作用速度慢，限制了急救应用。4-DMAP属氨基酚类化合物，它是此类化合物中形成MHb速度最快的一种，大静脉注射峰值时间（MT）和峰值一半时间(HT)分别为15分及2分钟，而$NaNO_2$的MT及HT分别为30和6。实验证明4-DMAP的抗氰能力也很强。犬口服$LD_{50}$氰化物中毒，当中毒狗出现痉挛时立即静注产生30%高铁血红蛋白的4-DMAP，可使10只中毒狗活存9只（Lörcher）[10]。Daunderer[11]等人报导首次应用4-DMAP 250毫克，10%硫代硫酸钠60毫升等药物静注一例口服约10克氰化钾中毒的病人有较好的疗效。该药付作用小，观察猫、狗和人体内此药产生有治疗作用的高铁血红蛋白的浓度，对心血管系统和肾脏均无影响。

血液中MHb的含量与抗氰效价在一定范围内成正比关系，浓度低，效价小，但若MHb过多亦可给机体带来不利影响，一般认为治疗氰化物中毒，MHb浓度不超过30～40%是适宜的，虽然理论计算只需4%MHb即可对致死性中毒起到有效的对抗作用，但是为了能够比较牢固地“捉住”从侵入部位继续进入血流的氰离子并能“引出”细胞内的氰则是十分需要的。

鉴于目前临床应用的抗氰药物除亚硝酸异戊酯为吸入给药外，其余均为静注途径给药，不适合于现场急救用。而此类药物的抗氰效果，国外研究报导的也多为静脉注射给药。本文目的为解决在化学战条件下中毒人员能进行自救互救，比较并观察四种高铁血红蛋白形成剂肌肉注射形成MHb的能力和速度，从而选择适当药物为研制自动注射急救针提供理论根据。

本文实验研究的四种药物，其中亚硝酸异戊酯，PAPP以及DMAP和PAPP复合应用形成MHb的实验系由魏相德等同志所做[18][19][20]，现一并总结如下。

## 材料和方法

1-二甲氨基酚盐酸盐和对-氨基苯丙酮盐酸盐均为本室合成，纯度4-DMAP为98.40%，PAPP未测，亚硝酸钠和氰化钠均为分析纯试剂，亚硝酸异戊酯为药用品，上海第十三制药厂产品。

MHb测定按上海科技出版社1977年《工业毒理学实验方法》151页方法进行，仪器采用国产72型分光光度计，高铁血红蛋白形成剂注射容量为0.05毫升/公斤，左侧大腿肌注（部分狗在戊巴比妥钠麻醉下进行）。

动物，犬，购自四川农村，体重9～14kg，雌雄皆用。

应用序贯法测定NaCN静注$LD_{50}$，观察24小时存活率。

## 结　果

1. 狗吸入亚硝酸异戊酯后不同时间血液中MHb的含量见表1。

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

表1　亚硝酸异戊酯吸入MHb的形成能力(6)*

| | MHb%±S.E. | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 时间（分） | 0 | 2 (Ⅰ) | 4 (Ⅱ) | 6 (Ⅲ) | 8 (Ⅳ) | 10 (Ⅴ) | 12 (Ⅵ) | 17 | 22 | 27 | 42 | 72 | 372 |
| $\bar{x}$ | 0.41 | 5.51 | 12.1 | 18.3 | 21.6 | 33.5 | 39.4 | 38.0 | 33.3 | 30.8 | 27.6 | 22.8 | 1.1 |
| ±S.E. | 0.08 | 0.10 | 0.13 | 0.16 | 0.18 | 0.19 | 0.20 | 0.20 | 0.21 | 0.19 | 0.18 | 0.17 | 0.09 |

用6支纱布做成狗用口罩，外加塑料袋套住口罩，$AmNO_2$ 0.2ml小心滴口罩内提鼻吸入，每2分钟一次，一次20秒，总量0.2ml×6（括号内罗马字为吸入次数）

*括弧内为实验动物数，下同。

由表可见，狗吸入亚硝酸异戊酯后MHb迅速生成，吸入6支后（即于第一次吸入后12分钟）浓度高达39.4%

2．狗肌注4-DMAP·HCl 2.2mg/kg，MHb生成也很快，2分钟平均达8.5%，5分钟为14.3%，峰值（35.8%）时间为30分钟，见表2。

表2　狗肌注4-DMAP·HCl MHb的形成能力(4)

| | MHb%±S.E. | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 时间（分） | 0 | 2 | 5 | 15 | 30 | 60 | 120 | 180 |
| $\bar{x}$ | 1.3 | 8.5 | 14.3 | 30.0 | 35.8 | 31.3 | 17.6 | 9.5 |
| ±S.E. | 1.16 | 6.17 | 6.59 | 6.79 | 4.58 | 1.38 | 1.99 | 4.12 |

3．对-氨基苯丙酮盐酸盐犬肌注1 mg/kg，MHb生成比较缓慢，各条狗形成MHb的峰值时间不一，一般在80′—120′之间，平均峰值时间为90分钟，见表3。

表3　对-氨基苯丙酮犬肌注形成MHb的能力(4)

| | MHb%±S.E. | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 时间（分） | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 70 | 80 | 90 | 120 | 150 | 360 | 450 |
| x | 0.58 | 3.7 | 13.4 | 23.4 | 30.1 | 33.5 | 36.0 | 36.8 | 38.0 | 37.1 | 31.1 | 11.8 | 5.1 |
| ±S.E. | 0.67 | 2.6 | 8.1 | 9.1 | 7.7 | 6.2 | 5.3 | 5.1 | 5.2 | 5.3 | 5.2 | 4.9 | 3.4 |

1%PAPP·HCl用生理水溶液（1:1）1mg/kg I.M.

4．犬肌注30mg/kg亚硝酸钠后120分钟，最高浓度为31.3%，10分钟以前MHb的浓度很低，如给药后5分钟，平均浓度只有2%，见表4。

表4　犬肌注亚硝酸钠MHb的形成能力(5)

| | MHb%±S.E. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 时　间（分） | 0 | 5 | 15 | 30 | 120 | 210 |
| $\bar{x}$ | | 2.0 | 8.6 | 18.8 | 31.3 | 19.8 |
| ±S.E | | 0.6 | 4.9 | 8.4 | 11.3 | 11.3 |

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

5. 4-DMAP与PAPP合并用药MHb的形成能力见表5。

表5　4-DMAP与PAPP合用形成MHb的能力(2)

| | MHb%±S.E | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 时间(分) | 0 | 2 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 150 | 360 | 480 |
| $\bar{x}$ | 0.25 | 1.1 | 8.2 | 16 | 20.8 | 27.8 | 28.8 | 29.2 | 27.9 | 28.5 | 23.1 | 5.6 | 1.0 |
| ±S.E | 0.25 | 0.11 | 1.57 | 1.66 | 1.53 | 1.82 | 2.27 | 2.47 | 0.22 | 0.73 | 1.10 | 1.36 | 1.04 |

4-DMAP·HCl 1.5mg/kg, PAPP·HCl 0.4mg/kg,先将PAPP·HCl溶于1ml丙二醇中,后加DMAP·HCl,再加水1ml,总量2ml,0.1ml/kg肌注

6. 狗静注NaCN $LD_{50}$为1.954mg/kg。以1.5—2 $LD_{50}$ NaCN静注中毒，分别用4-DMAP·HCl (2.2mg/kg) 及$NaNO_2$ (30mg/kg)一次肌肉注射抗毒，效果如下：

表6　4-DMAP·HCl及$NaNO_2$的抗氰效果(存活率)

| NaCN(mg/kg I.V.) | 中毒组 | 4-DMAP组 | $NaNO_2$组 |
|---|---|---|---|
| 3.0 | 0/4 | 8/9 | 3/9 |
| 3.91 | 0/3 | 2/5 | 1/5 |

狗NaCN静注中毒，临床变化急剧，静注后立即（5～15秒)出现不安，10～20秒倒下，抽搐，惊叫，角弓反张，40～150秒呼吸暂停（第一次呼吸停止），60～240秒睑反射消失，100秒至10.5分第二次呼吸停止，死亡。

经急救活存动物，一般在1小时左右恢复均匀呼吸，有的可起立走动。

NaCN1.5 $LD_{50}$静注中毒，对照4只迅速死亡，两个急救组分别存活8/9及3/9，两者有显著差别（$P<0.025$）

## 讨　论

根据化学计算1 mg的氰须642mgMHb与之对抗。急性氰化物致死性中毒，血液中氰浓度可高达1mg$CN^-$/100ml。如以正常人血红蛋白每100ml血为15克计，则需4%Hb氧化为MHb即可起到有效的对抗作用。Hanzlik[15]实验证明血液中MHb含量为5%、10%、16～20%及25%时可分别对抗1、1.5—2、2—3和4个致死量氰化物中毒，说明MHb含量与抗氰效价在一定范围内成正比关系，MHb过多，可以导致高铁血红蛋白血症，严重者可引起死亡[16]。但是由于急性氰化物中毒可迅速致死，除血液中必须有一定浓度的MHb外，要求这一有治疗作用的MHb在中毒后必须在最初数分钟内达到，也就是说，MHb生成的速度必须很快，才能发挥更高的抗氰效果。特别在战时氢氰酸呼吸道中毒情况下，此一条件就显得更为重要。本实验基于上述理由，观察了四种高铁血红蛋白形成剂犬肌肉注射形成30～40%MHb的峰值时间（MT），峰值一半时间（HT）及半消失期（T/2），为选择用药，研制自动注射急救针

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

提供理论根据。根据实验结果绘制如图1。上述四种高铁血红蛋白形成剂形成30～40%的峰值时间，峰值一半时间及半消失期见表7。

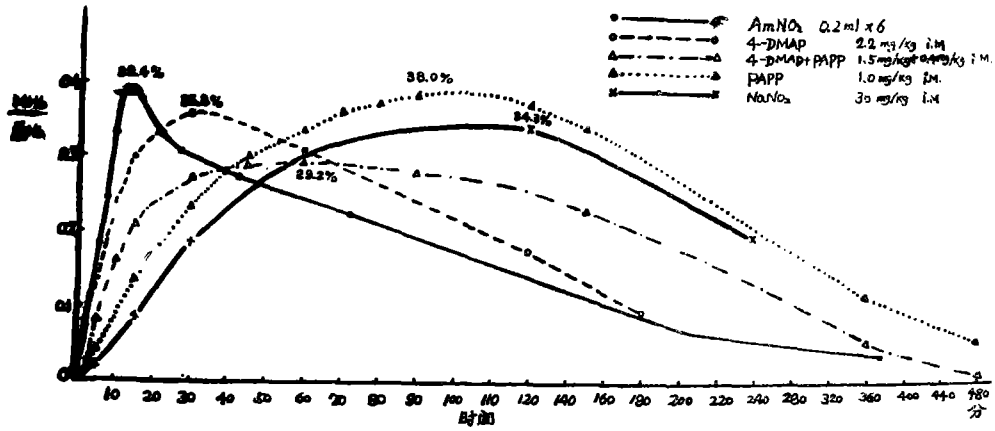



图1 一些高铁血红蛋白形成剂犬肌注后血液中MHb的含量变化

表7 四种高铁血红蛋白形成剂形成30—40%MHb的MT、HT和T/2

| 药物名称 | 剂量 | HT（分） | MT（分） | T/2（分） |
|---|---|---|---|---|
| 亚硝酸异戊酯 | 0.2ml×6 | 6 | 12 | 89 |
| 对-二甲氨基酚 | 2.2mg/kg | 6 | 30 | 120 |
| 对-二甲氨基酚<br>对-氨基苯丙酮 | 1.5<br>0.4 mg/kg | 9 | 60 | 228 |
| 对-氨基苯丙酮 | 1 mg/kg | 22 | 90 | 260 |
| 亚硝酸钠 | 30 mg/kg | 28 | 120 | 256（估计值） |

四种药物中，亚硝酸异戊酯形成MHb的速度最快，消失也最快。抗毒使用时须连续吸入6次才能达到30～40%，因此该药“使用方便”这一优点在实际应用中并不竟然。由于半消失期短，该药单独使用估计效果较差。

4-DMAP肌注形成MHb的速度较亚硝酸异戊酯慢，MT为30分钟，但HT与亚硝酸异戊酯相同，T/2为2小时，较亚硝酸异戊酯长。NaCN1.5 $LD_{50}$静注中毒，用4-DMAP治疗，9只犬活存8只，效果显著；2$LD_{50}$静注中毒，5只活存2只。

PAPP与$NaNO_2$肌注，MHb的MT及HT均较长，根据本次实验结果，亚硝酸钠的抗氰效果不及DMAP，估计两者单独使用对抗氢氰酸呼吸道中毒不可能获得满意的急救效果。但PAPP的T/2最长（4.5小时），这对后续治疗和减少用药次数或许有一定意义。

4-DMAP与PAPP合用是将二药的优点结合于一体，实际应用中的优越性有待进一步研究。

本文提出半消失期（T/2）这一观念，可大体判断MHb在体内维持的时间长短，这对采取适当时间重复用药以防复发或许有指导意义。

氢氰酸呼吸道中毒是战时主要的中毒途径，临床特点是起病急，病程迅速，如不及时抢救，可在半小时内发生死亡。我室实验表明，犬暴露于0.56mg/l的氢氰酸蒸气中95～98秒，动物立即出现不安，惊叫，四肢强直性抽搐，以后肌肉松弛麻痹，反射消失，呼吸暂停以致停止，急性中毒14只犬，分别在1—23分钟内死亡[17]。这与本实验静注1.5—2$LD_{50}$NaCN中

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

毒死亡发生于100秒—10.5分比较接近。由于静注中毒，剂量准确可靠，本实验采用此一途径，观察4-DMAP肌注抗毒效果对于估计氢氰酸吸入中毒的抗毒效果有一定的参考价值。毫无疑问，与静脉注射NaCN中毒相似，氢氰酸吸入中毒时采用高铁血红蛋白形成剂进行抗毒治疗，要求抗毒剂能在中毒后最初数分钟发挥作用。为此形成治疗浓度的MHb固属重要，但更重要的是这一浓度要能在数分钟以内甚至1～2分钟就应达到。4-DMAP在某种程度上能满足这一要求，因而为研制“急救针”提供了物质基础。

## 小　　结

测定了四种高铁血红蛋白形成剂——亚硝酸异戊酯、亚硝酸钠、对-二甲氨基酚和对-氨基苯丙酮——对犬形成30～40%高铁血红蛋白的药物剂量。从形成30～40%这一浓度的时间及其HT来看，形成MHb的速度依次为 $AmNO_2$ > 4-DMAP > 4-DMAP + PAPP > PAPP > $NaNO_2$，而半消失期的长短依次为PAPP > $NaNO_2$ > PAPP + 4-DMAP > 4-DMAP > $AmNO_2$。

4-DMAP一次肌注对抗氰化钠静注急性致死性中毒有显著疗效。氰化钠静注1.5 $LD_{50}$中毒、肌注4-DMAP·HCl的抗毒效果明显优于亚硝酸钠。

讨论了以上几种高铁血红蛋白形成剂的优缺点和它们的抗氰应用以及4-DMAP作为氰化物自动注射急救针的可能前途。

## 参 考 文 献


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

(2) Chen KK, et al: Am J M Sc 188:767, 1934

(3) Stewart P: Clinical Toxicology 7(5):561, 1974

(4) Bastian G, et al: Arch Exp Path Pharmacol 237:285, 1959

(5) Schuarzkopf HA, et al: Arch Toxicol 27:117, 1971

(6) Rose CL, et al: J Pharmacol Exp Therap 89:109, 1947

(7) Done AK: Clinical Pharmacol Therap 2:750, 1961

(8) Vandenbelt TM, et al: J Pharmacol Exp Therap 80:31, 1944

(9) Kiese M, et al: Europ J Pharmacol 7:97, 1969

(10) Lörcher W, et al: Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmak 270:R88, 1971

(11) Daunderer M, et al: Med Clin 69:1626, 1974

(12) Klimmek R, et al: Arch Toxicol 42(1):75—84, 1979

(13) Klimmek R, et al: Arch Toxicol 43(1) 121—133, 1979

(14) Kiese M, et al: Arch Toxicol 34:337—340, 1975

(15) Hanzlik PJ, et al: JAMA 102:1740, 1934

(16) Bodansky O, et al: Pharmacol Rev 3:144, 1951

(17) 欧阳子信等：内部资料 (1965)

(18) 魏相德、王家凤：狗吸入亚硝酸异戊酯后血液高铁血红蛋白水平。内部资料，1981

(19) 魏相德、李晓光、王家凤：对-氨基苯丙酮肌肉注射后形成变性血红蛋白的能力。内部资料，1981

(20) 魏相德、李晓光、王家凤：4-DMAP和PAPP合用肌肉注射对狗形成MHb的水平。内部资料，1981


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