DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.01.023

综述

氰化物中毒实验治疗研究的概况

（文献综述）

卫生系防化教研室　王廷治

氢氰酸及其金属盐类（氰化钾、氰化钠）、氰及其卤代衍生物（氯化氰、溴化氰）均属高毒类。平时产量多，用途广，已成为大规模化学工业不可缺少的半成品，是制造塑料、化学纤维、药品的原材，在冶金工业中作为络合物形成剂，在农业生产中用作杀虫剂、船舱灭鼠等。在帝国生义的化学战争中，当前苏军装备有氢氰酸毒剂弹药，美军也贮有氢氰酸毒剂弹药，值得重视和注意。1972年联大裁军委员会会议文件中，把氢氰酸列为双用途毒剂，即平时作为工业原料能大量生产，战时可直接为化学战争提供毒剂来源。

对氰化物中毒的急救治疗，已于1965年初进行了综述讨论①②，《工业毒理学》③和《化学武器损伤的防治》④中各有一章论述了氰化物的毒理作用及其中毒的防治。本文就近10多年来防治氰化物中毒的实验研究概况作一回顾。

一、高铁血红蛋白形成剂

按其作用方式，高铁血红蛋白形成剂可分为直接的和间接的两类。前者如亚硝酸盐（酯）、氯酸盐、苯肼等，其本身即能氧化血红蛋白为高铁血红蛋白，体外试验即可完成此反应。后者需经过体内的转化，才能成为具有氧化性能的物质，如摄取硝酸盐后，经肠道内细菌作用产生亚硝酸盐。

亚硝酸盐氧化血红蛋白（HbO_2），使之变为高铁血红蛋白（MHbOH）的过程较为复杂，尚未完全了解，其过程大致如下：$4NO_2^- + HbO_2 \rightarrow 4NO_3^- + 4MHbOH + O_2$；当无氧时，使血红蛋白（Hb）除产生高铁血红蛋白外，还有亚硝基血红蛋白（HbNO）的形成，即$NO_2^- + 2Hb + H^+ \rightarrow MHbOH + HbNO$。在高铁血红蛋白分子内铁与羟基牢固地结合，使其失去携带氧的功能。高铁血红蛋白经生理性还原作用后，即恢复其带氧功能；此作用需还原辅酶Ⅱ参加，与葡萄糖的氧化密切相关。正常血红蛋白在氧合过程中，自动氧化是一个侧反应，每天约有1～2%红细胞的血红蛋白变为高铁血红蛋白。

各类动物对高铁血红蛋形成剂的敏感性不同，猫最敏感，如以猫对乙酰苯胺的敏感性为100，则人为56，狗为29，大鼠为5，兔、猴均为零。对亚硝酸钠和美兰形成高铁血红蛋白的敏感性，狗、、鸽子、大鼠、豚鼠、兔等依次递降。大鼠和豚鼠红细胞的高铁血红蛋白，比狗和猫的还原下降快。因此动物敏感性的差异，将影响此类药物的抗氰效能。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

形成高铁血红蛋白的能力，可用分子比作比较，即一分子的试验药物所形成的高铁血红蛋白的分子数。亚硝酸酯在适宜条件下，一分子亚硝酸酯生成二分子高铁血红蛋白；在猫体内形成高铁血红蛋白的量直接与静脉注射给药剂量平行。本类化合物的分子链愈长，形成高铁血红蛋白的能力也愈强。各种间接的高铁血红蛋白形成剂，在猫体内形成高铁血红蛋白的能力有较大差别，如对氨基酚、亚硝基苯和苯基羟胺各1分子，形成高铁血红蛋白的分子数各为1.3～3.6、6.8和8.6，而它们的母体1分子硝基苯或苯胺却只能形成0.86和2.5～2.7分子高铁血红蛋白。造成这种差别的原因，认为是由于转化过程中间产物的氧化能力大小所决定。

氰化物中毒的救治需要快速及时，因此要求高铁血红蛋白形成的速度越快越好。高铁血红蛋白形成速度的快慢，主要决定于药物的性能，其次与给药途径有关，如对氨基苯丙酮形成高铁缺血红蛋白的能力很强，但形成的速度较慢，因而未得到推广应用。美兰的抗氰作用不如亚硝酸钠，但形成高铁血红蛋白的速度较快，给狗静脉注射后1～2分钟即达峰值；而亚硝酸异戊酯或亚硝酸钠则需10或10～20分钟，高铁血红蛋白才达峰值。邻氨基酚和对二甲氨基酚形成高铁血红蛋白的速度均比亚硝酸钠快。给人静脉注射形成高铁血红蛋白峰值一半的时间，对二甲氨基酚为1～2分钟，而亚硝酸钠则需10分钟⑤。但剂量相同的对二甲氨基酚，形成高铁血红蛋白峰值的时间，肌肉注射给药的要比静脉注射的晚10分钟⑥。给狗剂量相同的亚硝酸钠（10毫克/公斤），所形成的高铁血红蛋白，静脉注射给药的5分钟后已达峰值的一半多，30分钟达峰值（19.3%）；而肌肉注射的5分钟后仅含少量(2.1%)，60分钟才达峰值⑦。当然，有无加速此类药物从肌肉吸收的措施，也值得一试。

一般认为血液中含有6%高铁血红蛋白，即约可对抗一个致死量氰化物中毒。血液中高铁血红蛋白含量增加，抗氰效能随之增强。这是因为高铁血红蛋白中的Fe^{+++}与氰根结合，形成氰化高铁血红蛋白，从而夺取组织中的氰根，使细胞色素氧化酶的活力恢复。使用抗毒剂后，氰化物中毒动物症状和体征的消失，与其体内组织细胞色素氧化酶活力的恢复，二者几乎是同时相应地发生。因此要求高铁血红蛋白的分子数一定要超过氰离子数，才能使酶活力完全恢复。但氰化高铁血红蛋白是不稳定的，氰可从高铁血红蛋白中离解出来，再次发生毒害作用。所以此类药物的解毒作用是不彻底的，单靠它，不能完全解决中毒问题，需与硫代硫酸钠等合用才能较好地解决氰中毒。

亚硝酸异戊脂、亚硝酸钠和硫代硫酸钠单用，可使狗氰化钠中毒的LD_{50}值分别提高5、5、3倍；而硫代硫酸钠分别与前两者合用，可使LD_{50}值提高11和18倍。这是50年代重新验证和肯定的酯⑧。此二类药物制剂性质稳定，可长期保存。但亚硝酸钠和硫代硫酸钠都需静脉注射给药，且后者用量较大，不便于野战阵地抢救使用。亚硝酸异戊酯虽适于阵地抢救，但有人认为其效果不确切，给人吸入最大耐受剂量所形成的高铁血红蛋白仍相当低，以致怀疑其对人的抗氰效能。Paullt②报导给人亚硝酸异戊酯0.2毫升吸入40～60秒，产生高铁血红蛋白3～5%。Bastian和Mercker⑨报导给人亚硝酸异戊酯0.1毫升吸入20秒，每分钟吸一次，吸5次后高铁血红蛋白为1.8～3.8%，吸10次后为2.3～6.3%。体外试验表明，对亚硝酸异戊酯、亚硝酸钠形成高铁血红蛋白而言，人血不如新鲜狗血敏感。众所周知，此类药物易引起血压下降和血氧携带量减少，也是其

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

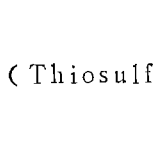
主要缺点。

因此，寻找作用强而快，副作用更小，使用更方便的高铁血红蛋白形成剂，亦是研究抗氰药物的一个方面。某些氨基酚类药物在这方面的实验研究取得了一定进展。如邻氨基酚形成高铁血红蛋白的能力和速度均比亚硝酸钠强而快，且毒性较小，但作用时间较短。小鼠约以2倍LD_{50}的氰化钾皮下注射中毒，当出现痉挛时，静脉注射邻氨基酚（200毫克/公斤）可救活80%，而亚硝酸钠（100毫克/公斤）只救活55%。

1975年Weger报导[1]，对二甲氨基酚有明显的抗氰作用。首先，此药形成高铁血红蛋白的能力强而快，抗氰作用迅速，但作用时间短暂。对人血不到1分钟高铁血红蛋白即已达到15%，较其它氨基酚作用快。如以氰化钾给狗灌胃中毒[2]，3分钟内呼吸停止，此时血浆氰离子浓度达40μM。静脉注射此药2.5毫克/公斤后1分钟，即能氧化血红蛋白40%，血浆氰离子浓度降至10μM，动物呼吸恢复。但用药后约20分钟，血浆氰离子浓度又开始上升，当重升至40μM时，动物呼吸再度停止。此时再注射此药半量(1.25毫克/公斤），1分钟内高铁血红蛋白升至45%，血浆氰离子浓度降至5μM，动物呼吸恢复。再者，此药剂量大小与形成高铁血红蛋白的浓度及抗氰效价，在一定范围内呈平行关系。如剂量为3毫克/公斤静脉注射，可形成30%高铁血红蛋白，可对抗3倍LD_{50}的氰化物中毒；剂量为5毫克/公斤时，可形成50%高铁血红蛋白，可使5倍LD50的氰化物解毒。第三，此药对猫氰化钾中毒的疗效优于钴醋胺、羟钴胺和亚硝酸钠。当此药5毫克/公斤与硫代硫酸钠(50～100毫克/公斤）合用时，可使口服10～20倍致死量氢氰酸中毒的狗救活。当狗分别暴露于每立方米150、250、500和750毫克的氢氰酸空气中，中毒至呼吸停止后离开，静脉注射此药和代硫硫酸钠，中毒狗得以救活。第四，此药已试用于临床，剂量为每公斤体重2.5～3.25毫克静脉注射。最后，此药的付作用较小，给人静脉注射产生30～40%高铁血红蛋白的剂量，对心血管系统不产生任何立即的影响。对呼吸和循环的作用，均较亚硝酸钠、钴醋胺、钴组胺为轻。

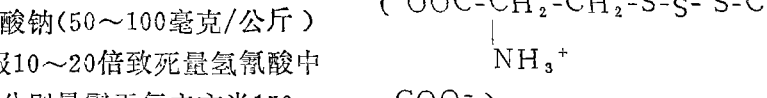
二、含硫化合物

在机体内由于硫氰酸酶的作用，使氰转变为硫氰酸盐，由尿排出，这是机体对氰化物的主要代谢解毒途径之一。但由于体内硫可利用量的限制，以及此酶在血液内含量很少，所以解毒作用受到限制，而且作用较慢。但此酶在肝、肾等组织中含量很高，只要供给机体以可利用的硫，则解毒能力是很大的。已知可作为酶的硫供给者是含有S—S键的化合物[3]，其中一个硫处于“—S—”状态，且除与S或H外，不与其他元素结合。其次，所有成功的硫供给者基质均应为阴离子。硫氰酸酶的主要催化特性是以S—S键的酶断裂，从硫供给者基质获到硫烷原子（Sulfane atoms），再将硫转移给氰离子，使之成为硫氰酸盐。能作为硫供给者的化合物计有：硫代硫酸盐（SSO_3^-）、硫代磺酸盐



（Thiosulfonate），

过硫化物（Persulfide）如甲基氢二硫（$CH_3S—SH$）、多硫化物（Polysulfide）如硫代胱胺酸（Thiocystine）

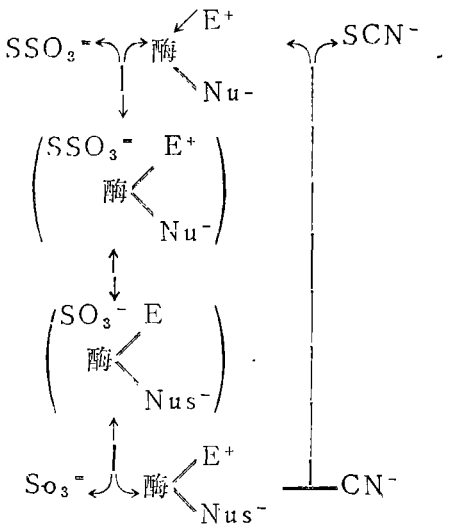


$-COO^-$）。

硫氰酸酶活力部位的三个主要成分是：

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

一个巯基基团，一个阳离子基团和一个疏水区，这三者在空间上是紧密相连的。此酶促使硫氰酸盐形成的过程，图解如下：



注：E^+表示亲电子部位，Nu^-表示亲巯部位。

鉴于硫氰酸酶在血液中的含量很少，故将此酶与硫代硫酸钠或乙烷硫代磺酸盐合用，确能显著提高氰化物中毒的疗效。在豚鼠和兔的氰化钠中毒实验中，均以硫氰酸酶与硫代硫酸钠合用的效果最好，其次是钴醋胺、钴组胺、硫代硫酸钠、亚硝酸钠等⑬。1974年Atkinson等⑭从嗜热硬脂杆菌（The Thermophilic bacterium B. stearothermophilus）提取的硫氰酸酶，与从肝脏提取者比较，适宜的pH范围更广，更耐热和稳定，与硫代硫酸钠合用，对兔氰化钠中毒LD_{50}值的提高，超过钴醋胺制剂。但此酶的应用是否会引起异性蛋白等副作用，尚需实验证明。

硫氰酸酶在动物、植物和微生物体内均广泛存在，在动物各器官组织中的分布也很广泛⑮。以狗为例，此酶活力以肾上腺为最高，肝次之，脑（皮质、尾状核、中脑，丘脑下部、桥脑、小脑、延脑）、脊髓、肾、睾丸又次之。心、小肠、脾、肺、肌肉、唾腺、甲状腺仅含少量。附睾、卵巢、视神经、胰、前垂体也有一定含量，而眼、全血、血浆和红细胞很少。但也有报导红细胞硫氰酸酶活力占肝的2.5%，与上述结果不一。在猴、兔和大鼠，此酶含量均以肝最多，肾次之。若以肝肾含量为准，则大鼠>兔>猴>狗。在下列动物中，此酶活力蛙最高，兔、牛次之，人、家禽、猫、狗较低。硫氰酸酶在哺乳动物肝细胞内的分布，大部分活力在线粒体部位。将溶酶体与线粒体区分开来，硫氰酸酶的分布恰好与琥珀酸—细胞色素C还原酶及细胞色素氧化酶的活力分布密切相关。

从上述硫氰酸酶在各组织中和细胞内分布来看，硫代硫酸钠抗氰作用较慢的原因，与下列因素有关：①血液中硫氰酸酶活力很低，因此在血液中发生解毒作用的机会较少；②硫氰酸酶和细胞色素氧化酶均在细胞内的线粒体中，所以氰的中毒作用和硫代硫酸钠的解毒作用均要在细胞内进行。氰易穿过细胞膜，作用快，而硫代硫酸钠穿透细胞膜较慢，因此解毒作用也较慢；③SSO_3^-的S—S键断裂的速度，限制了硫氰酸盐的形成；④红细胞中存在着硫氰酸氧化酶，此酶促使硫氰酸盐产生氰根，其反应如下：

$$SCN^- + SO_3^{=} \rightleftharpoons \frac{\text{硫氰酸氧化酶}}{\text{硫氰酸酶}} \rightleftharpoons CN^- + SSO_3$$

此外，β—巯基丙酮酸—断裂酶能将硫从β-巯基丙酮酸断裂下来，转移给硫的接受体亚硫酸根，而后者再将硫提供给硫氰酸酶，使之形成硫氰酸盐，其过程可图解如下：

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

$$HS—CH_2COCOOH \xrightarrow{\text{断裂酶}}$$
β—巯基丙酮酸

$$CH_3COCOOH + S$$
丙酮酸

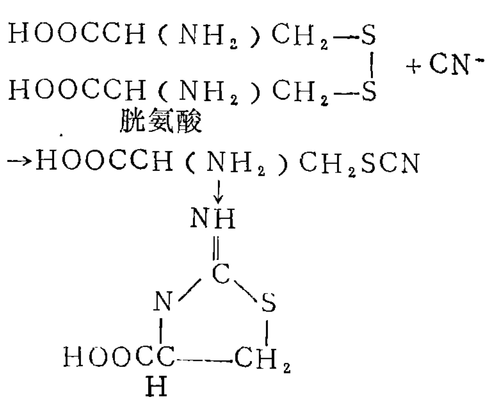
$$S + SO_3^{=} \longrightarrow SSO_3^{=}$$

$$SSO_3^{=} + CN^- \underset{\text{硫氰酸氧化酶}}{\overset{\text{硫氰酸酶}}{\rightleftharpoons}}$$

$$CNS^- + SO_3^{=}$$

β—巯基丙酮酸—断裂酶主要在肝、肾，红细胞中含量也相当高。大鼠血中含量比兔多，所以β—巯基丙酮酸对大鼠的抗氰作用优于兔，对大鼠氢氰酸中毒提高LD_{50}值4倍，对2倍LD_{50}值中毒的兔只救活3/5。人血中此酶含量在大鼠与兔之间。

胱氨酸与氰结合形成2—亚氨基噻唑烷—4—羧酸，从尿排出，这也是氰在机体内的代谢解毒途径之一。大鼠用胱氨酸预防，可使致死量的氰化物变为无毒。其过程可图解如下：



2—亚氨基噻唑烷—4—羧酸.

三、钴化物

早在1894年应用硝酸钴治疗兔、狗氰中毒有良效，1901年应用氯化亚钴灌胃使兔胃内的氰化钾变为不溶性的氰钴化合物。1935年证明应用硝酸钴、氯化亚钴、硫酸亚钴预防小鼠氰化钠中毒可降低动物死亡率。但均因钴盐毒性大未得到推广。直至1952年应用羟钴胺（Hydroxocobalamin, 即 Vit.B_{12a}）⑯，能很快救活小鼠氰化钾致死性中毒基，并证明羟钴胺中钴原子上的羟基已被氰基取代，形成氰钴胺(即Vit.B_{12})，由尿排出。于是又引起应用钴盐抗氰的研究。除无机钴盐如亚硝酸钴钠[$Na_3Co(CN)_6$]⑰、硫代硫酸钴(CoS_2O_3)和氯化亚钴⑱外，研究了多种有机钴化物，如氯钴胺(chorocobalamin)⑲、水钴胺(Aquocobalamin)⑳，Cobamide(即Vit.B_{12a}脱去核甙酸而成)㉑、葡萄糖酸钴(Cobalt gluconate)、谷氨酸钴(Cobalt geutamate)㉒、钴组胺(Cobalt histidine)、钴醋胺(Co_2—EDTA)㉓㉔㉕和醋酸亚钴(Cobalt acetate)㉑等。这些钴盐都有一定的抗氰作用，氯化亚钴和亚硝酸钠防治小鼠氰化物中毒的效价均超过亚硝酸钠；在兔和狗氰化物中毒的实验治疗中，钴醋胺和钴组胺的救治效果也超过亚硝酸钠。这主要是由于钴醋胺等钴盐的作用快，在血流中即能牢固地与氰络合，而且钴盐能进入细胞，夺取氰根。钴醋胺与氰的亲和力大于细胞色素氧化酶与氰的亲和力，所以能将已与细胞色素氧化酶结合的氰根夺取出来，使酶复活。麻醉狗输注氰化钠致死性中毒的第二次呼吸停止时，从静脉注射抗毒剂到血压开始上升的所需时间，钴醋胺和钴组胺只需30秒至1分钟，羟钴胺则需1～2分钟，并能使致死性中毒动物救活，而注射亚硝酸钠需几分钟后才见血压上升，但仍不能救活动物。葡萄糖酸钴的作用如亚硝酸钠。在豚鼠静脉输注C^{14}标记的氰化钠实验中㉖，也证明应用钴醋胺和钴组胺后只需1～2分钟，呼吸气中氢氰酸的排出突然减少，说明此时该二药已显著见效，而给硫代硫酸钠的需半小时才明显见效。上述

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

实验均表明钴醋胺的抗氰作用比其它药物迅速，这一点对氰化物中毒的救治很重要，并有实际意义。

至于钴盐的抗氰效价，在不同动物中有较大的差别，如醋酸亚钴对兔氢氰酸中毒能使LD_{50}值提高6倍，对小鼠中毒的LD_{50}值却只能提高2倍；羟钴胺对兔氢氰酸中毒LD_{50}值的提高不到2倍，而对小鼠中毒的LD_{50}值却能提高4.5倍；钴醋胺对兔和小鼠氢氰酸中毒的LD_{50}值均只提高2倍，对狗氰化钠中毒只能对抗1.5～2倍致死量；而亚硝酸钴钠对狗氰化钠中毒却能对抗2～3倍致死量；氯化亚钴对狗2倍致死量氰化钠中毒已无效。此外，实验还证明钴盐（$CoCl_2$、Co_2EDTA或Vit.B_{12a}）与硫代硫酸钠合用的抗氰效果优于与亚硝酸钠合用的效果，更优于各药单用的效果；当然，钴盐、亚硝酸钠和硫代硫酸钠三药合用的效果是最佳的。

钴醋胺因解毒作用快，静脉注射给药后1分钟内见效，疗效较高，溶液稳定，对有脑血管损伤中毒病人仍可应用，不影响红细胞带氧功能，已在临床应用[27]，法国制成商品“Kelocyanor”（以20%葡萄糖液配成1.5%的钴醋胺溶液，pH4.42，每安瓿20毫升）出售。在化学战的医学防护方面，英国[28]和北约组织[29]均介绍用此药救治氢氰酸中毒。临床用法是静脉注射钴醋胺8～9毫克/公斤，即“Kelocywnor”40毫升，接着静脉注射20%葡萄糖液50毫升，如需要可给第三安瓿（总量为60毫升或900毫克）。30分钟后静脉注射乙二胺四乙酸二钠钙（Ca—Na_2—EDTA）100毫克，使残余的钴醋胺失去活性，减少其毒性作用。此药的副作用相当明显[30]，如剧烈恶心、呕吐、稀便、出汗，暂时性心动过速，降压作用，偶尔有过敏性反应（发疹）。如用药剂量不是过大，这些副作用于停药后可逐渐消失。在狗实验中除呕吐外，尚有短时昏睡，大量腹泻，有时血便。因此有人[31]指出，当误诊中毒的病人应用此药是有毒性的。

羟钴胺的抗氰效能与钴醋胺相近，但作用稍慢，毒性很小，也曾在临床试用，剂量为静脉注射5～15克。因来源困难，用量又大，故临床应用受到限制。此药系干粉，需现配现用，故对急救使用也有不便之处。

钴组胺的抗氰效价和作用快慢都与钴醋胺相近，但作用时间较长，且有累积作用。此药也已应用于临床，剂量为20毫克/公斤（静脉注射）[32]。

亚硝酸钴钠的抗氰作用，除离解出来的钴离子与氰根直接结合外，还有一部分的抗氰作用是由于它能产生高铁血红蛋白[33]。在生物机体内每克分子中有3/6的亚硝酸根释放出来，与氧和血红蛋白反应产生高铁血红蛋白；同时它还能抑制高铁血红蛋白的酶还原作用。

四、a-肾上腺素能阻断剂和β-肾上腺素能药物

1976年Furukawa等报导[34]苄哌酚胺（Ifenprodil）对氰化物中毒有明显的保护作用，并认为可能是一类直接作用于细胞代谢的新型抗氰药物，值得注意。苄哌酚胺预防大鼠、豚鼠和兔氰化钠中毒的效价，可提高致死量1.8～2倍，预防小鼠中毒可使LD_{50}提高2倍。而其酒石酸盐的抗氰作用比其盐酸盐强。以后Maeda和Furukawa[35]又报导了苄哌酚胺同类药物如苯氧丙酚胺（Isoxsuprine）、苄丙酚胺（nylidrin）、妥拉苏林(Tolazoline)和酚妥拉明(Pbentolamine)等抗氰作用，这些药物预防大鼠氰化钠中毒的效果与苄哌酚胺差不多，但均不如亚硝酸钠或硫代硫酸钠。

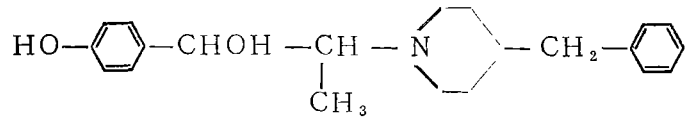
?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

至于此类药物抗氰作用原理的探讨，用Schneider法制备豚鼠肝线粒体悬浮液，以Hagihara极谱法测定反应物中氧耗量，观察线粒体的呼吸功能。实验证明苄哌酚胺以琥珀酸盐a－酮戊二酸和左旋谷氨酸为底物时，对线粒体呼吸有明显的兴奋作用，其中以琥珀酸盐最显著，可使线粒体呼吸作用提高2倍，而且磷酸盐有加强苄哌酚胺促进呼吸的能力。不仅如此，苄哌酚胺对氰化钾抑制呼吸的作用具有明显的拮抗，可使之完全消除。此外，实验还证明苄哌酚胺不能产生高铁血红蛋白，也不影响硫氰酸盐的形成。用紫外光谱和核磁共振光谱分析法，均证明苄哌酚胺不与氰化物直接结合。实验还观察到苄哌酚胺对氰化钠中毒动物的中枢神经系统和呼吸、循环系统的功能有都有改善作用。因此，认为此类药物的抗氰作用，不同于现用的抗毒剂（亚硝酸钠、硫代硫酸钠及钴盐），可能是直接作用于细胞代谢或改善线粒体呼吸功能，因而解除了氰化物的中毒。

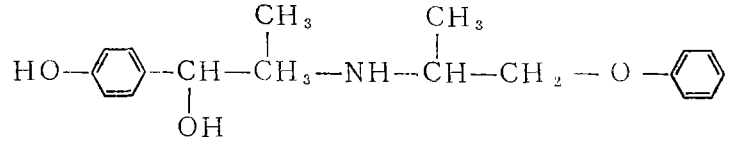
苄哌酚胺的毒性不高，给小鼠静脉、腹腔注射和经口给药的LD_{50}值分别为46、170和320毫克/公斤。慢性毒性实验中，给小鼠和大鼠灌胃每天15和37.5毫克/公斤，每周5天，共3个月，相当于推荐人用剂量的20和50倍；给大鼠每天肌肉注射3～6毫克/公斤，共185天；给兔每天静脉注射6毫克/公斤，共50天；结果都表明此药物对动物的行为活动、体重增长及血液学检查，均无影响，对重要器官也无组织学损伤。但是苄哌酚胺等同类药均都有降压作用，因它们具有a-肾上腺素能阻断作用，使周围和脑血管扩张；此外，还具有β-肾上腺素能兴奋作用及抗组织胺作用。但此药能否成为有实用价值的抗氰药物？对大动物的抗氰救治效价如何？以及其抗氰作用原理究竟发生在什么环节上等问题，均有待进一步研究解决。

苄哌酚胺等结构式如下：

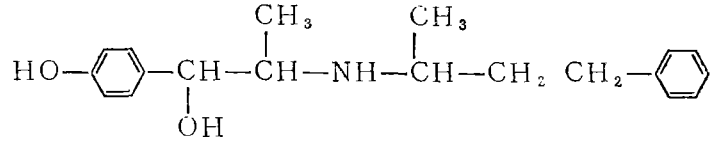
苄哌酚胺



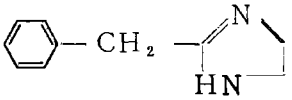
苯氧丙酚胺



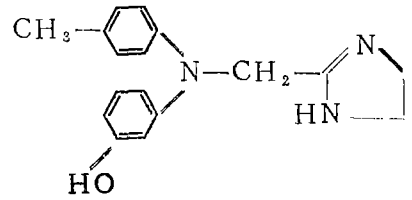
苄丙酚胺



妥拉苏林



酚妥拉明



?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

五、氰治疗作用问题

在氰化物中毒中应用氧治疗，曾有不同的认识。有的认为至少在中毒引起呼吸和心血管循环衰竭以前，氧的输送和氧张力是足够的，用氧治疗氰中毒的作用很小，或认为无此必要。但也有不少研究者推荐用氧治疗氰化物中毒，认为氰所引起的颈动脉体的传入兴奋的增强，氧可对抗消除之；正常人吸入含氧30～40%的空气，能防止氰所引起的呼吸喘息反应[29]；氰中毒引起的脑电图和心电图异常，用氧可使之恢复正常；氰中毒引起的脑病，用氧可使脑损伤减轻。近10年来的实验研究表明[30][35][36][37]，单用氧或高压氧治疗，对氰中毒没有什么保护作用，氧对亚硝酸钠的抗氰作用也没有什么加强，但氧或加压氧对加强硫代硫酸钠或亚硝酸钠—硫代硫酸钠的抗氰作用却很显著，如小鼠氰化钾中毒，以亚硝酸钠—硫化硫酸钠加用空气，50%氧或100%氧进行治疗，可使LD_{50}值分别提高5.88、8.29和11.41倍。以C^{14}标记的葡萄糖氧化为$C^{14}O_2$作为指标、也证明氧有加强亚硝酸钠—硫代硫酸钠的抗氰作用。狗氰化钠中毒、以呼吸、循环、脑电等多种指标研究观察，证明氧能使中毒后脑电的恢复加快，而对呼吸、循环等观察指标没有什么作用。

六、其　他

丙酮酸钠可使小鼠氰化钠中毒的LD_{50}值提高1.4～1.65倍。认为其作用是由于丙酮酸与氰反应，生成无毒的丙酮酸氰醇（Pyruvic cyanhydrin）[31]。氰与含铜或醛的化合物作用形成氰醇，使之解毒，也是机体对氰的代谢解毒途径之一，但此种解毒作用弱而缓慢。

氯丙嗪有无抗氰作用，尚有不同报告。有的认为能保护鸽子氰化钾中毒或延长中毒死亡时间[32]；但也有实验证明其本身无抗氰作用，对亚硝酸钠也无加强作用，而对硫代硫酸钠的抗氰作用却有明显的加强[33]。

换血治疗法[34]在急性氰化物中毒实验治疗中也取得成效。如猫氰化钠中毒后，用生红细胞悬浮液进行换血疗法，使外来血与自身血的比例为0.45:1～2.05:1，7只动物全部救活，大部分动物在中毒后2小时，自动呼吸、痛觉反射、瞳孔反射、脑电波都已恢复。而对照组10只动物死亡6只，另4只经人工呼吸才救活。换血疗法的实际意义可能不大，但此实验说明只要设法降低血液中氰离子浓度，即可减轻中毒或使中毒动物恢复活存。

七、结　语

近10多年来，氰化物中毒急救治疗实验研究的主要进展是：

1、钴盐的研究，已将60年代前后的主要研究成果钴醋胺、钴组胺和羟钴胺应用于临床，救治氰化物中毒病人，取得良好效果。英国和北约组织已将钴醋胺写入化学战医学防护手册，法国已制成商品“Kelocyanor”出售。因此在氰化物中毒的救治措施中增添了一类新的抗毒剂。钴盐性质稳定，对氰化物的解毒作用迅速、彻底，有一定的抗氰效价。但钴醋胺和钴组胺的毒性均较大，副作用较明显，羟钴胺毒性小，但来源困难，故尚未广泛采用。且均需静脉注射给药，注射容量又较大，不适于野战条件下阵地抢救使用，也是一个缺点。因此，能否克服钴醋胺等存在的问题，或寻找抗氰作用更好、副作用更小、来源易得、性质稳定的新的钴制剂，仍有待努力。钴醋胺与硫代硫酸钠等其他抗毒剂合用的疗效，也有待临床试用予以评价。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2、高铁血红蛋白形成剂的研究，获得了形成高铁血红蛋白能力和速度均比亚硝酸类更强的氨基酚类药物，其中效果较好、毒性副作用较小、已试用于临床的是对二甲氨基酚。但此类药均因解毒不彻底，需与硫代硫酸钠等配合使用才能较好解决氰中毒问题。

3、a－肾腺素能阻断剂和β－肾上腺素能药物的抗氰作用，研究刚开始不久，还不成熟，但初步认为可能是一类直接作用于细胞代谢的新型抗氰药物，值得注意，需要继续探索研究。

4、已证明单用氧或加压氧对氰化物中毒无防治作用，但氧能明显地提高亚硝酸钠—硫代硫酸钠合用的抗氰效能。

参考文献

1、王廷治：氰化物中毒的急救治疗，第七军医大学防护教研室，1965,1

2、欧阳子倩：高铁血红蛋白形成剂及其抗氰作用，第七军医大学防护教研室，1965.1

3、《工业毒理学》编写组：《工业毒理学》（下册）第26章“氰和腈类化合物”，766页，上海人民出版社，1977年8月。

4、中国人民解放军第三军医大学《化学武器损伤的防治》编写组：《化学武器损伤的防治》第6章“全身中毒性毒剂”269页，北京外文出版社印制，1977年11月。

5、Kiese,M.and Weger,N.:Formation of Ferrihemoglobin with aminophenols in the Human for the treatment of cyauide poisoning. Chemical Abstracts.77:100313P, 1969

6、中国人民解放军后字236部队《军事医学动向》编辑组：氰化物中毒的治疗问题，5:16,1975.

7、欧阳子倩：静脉及肌肉注射亚硝酸钠血液中高铁血红蛋白的水平及其抗氰效果。第七军医大学内部资料，1964年。

8、Chen,K.K.and Rose C.L.: Nitrite and Thiosulfate Therapy in cyanide poisoning.J.Am. Med. Ass. 149(2): 113,1952

9、Paulet,G.:Sur la valeur du nitrite d' amyle dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique. Compt. Rend. Soc. de Biol. 148: 1009, 1954.

10、Bastian,G. und H.Mercker: Zur Frage oler Zweckmu-Bigkeit oler Inhalation von Amylnitrit in der Behandlung der cyanidvergiftung. Nounyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. pharmak. 237:285, 1959.

11、Christel, D. et al.: pharmacokinetics of cyanide in Poisoning of logs and the Effect of 4-Dimethylaminophenol or Thiosulfate. Arch. Toxicol.38(3):177, 1977

12、Westley, J.: Rhodanese, Adavances in Enzymology 39:327,1973

13、Lendle,L.:Activity conditions of Hydrocyanic Acid and Hydrogen Sulfide and Possibilities for Trettment of the Intoxication. Chemical Abstacts, 61:13795c. 1964

14、Atkinson, A. et al.: Enzyme Antidote for Experimental cyanide poisoning. The Lancet, 7894: 1446.1974

15、de Brium, A.: Biochemical Toxicology of Environmental Ag-

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

ents. Capt.2. metabolism of Occupational Agents: Cyanide and Organonitrils, p.109, 1976, Elsevier/north-Holland Biomedical Press, The Netherlands.

16、Mushett,C.W.et al.:Antidotal efficacy of Vitamin $B_{12}a$ (Hydroxocobalamin) in Experimental cyanide poisoning. proc. Soc. Exp. Biol. Med. 81:234, 1952

17: Rose, C.L.et al.: Cobalt salts in Acute cyanide poisoning. Ibid. 120:780, 1965.

18、Isom, G. and Way, J.L.: Cyanide Intoxication: protection with cobaltous chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol. 24:449, 1973

19、Heisey, S.R.and Saunders, J.P.: Therapy of cyanide Poining: Fed. proc. 15:435, 1956.

20、Friedberg,K.D. and Shukla, U.R.: The Efficiency of Aquocobalamine as an Antidote in cyanide poisoning when give Alone or Combined with Sod. Thiosulfate. Excerpta medica section 30 pharmacol. Toxicol. 35:3103, 1975

21、Evans, C.L.: Cobalt Compounds as Antidotes for Hydrocyanic Acid. Brit. J. pharmacol. 23:455, 1964.

22、Paulet, G.: Les Compose's Organiques du Cobalt dans le Traitement de l'Intoxication cyanhydrique. La Presse Medicale, 66(64):1435, 1958

23、——: Nouvelles perspectives dans le Traitement de l'Intoxication cyanhydrqiue. Arch. mal. prof 22(3):120, 1961

24、Weber, D. et al.: Beurteilung Therapeutischer mabnahmen bei der Blausaurevergiftung unter Konstanter Cyanid-Infusion, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. path.pharmakol. 244:1, 1962.

25, Terzic, M.et Milosevic, M.: Action protectuce de l'e'thyle'ne-diamine-te'tracc'tate-dicobaltique dans l'Intioxication cyanée. Thérapie. 18:55, 1963.

26、Friedberg,K.D. and Schwarzkopf, H.A.: The Exhalation of Hydrocyanic Acid in cyanide poisoning.Excerta medica Section 30. pharmacol. Toxicol. 23:989, 1970

27、Bain, J.T.B. and Knowles, E.L.: Successful Treatment of cyanide poisoning. Brit. Med.J. 2:763, 1967

28、《Medical manual of Defence Against Chemical Agents》: Chap. Ⅶ—Miscellaneous Agent, p.114, 5th ed. 1972. London: Her Majestry's stationery office.

29、中国人民解放军59170部队军事医学资料编辑组：北大西洋公约组织核子、生物、化学战医学防护手册第三部分化学战医学防护，《国外军事医学资料》第六分册，1:17, 1977.

30、Hillman, B.et al.: The use of dicobalt edetate (Kelocyanor) in Cyanide poisoning. postgraduate Medical Journal 50:171—174,1974

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

31、Bryson, D.D.: Cyanide Poisoning. The Lancet (8055):92, 1978

32、Klimmer, O.R. quoted from Baumeiter, R.G.H. et al.: Toxicological and Clinical Aspects of cyanide metabolism. Arzneimittel-Forsch. 25(7):1056—1064, 1975

33、Smith, R.P.: Cobalt salts: Effects in cyanide and sulfide polsoning and on methemoglobinemia, Excerpta medica section 30 pharmacol. Toxicol. 24:371, 1971.

34、Furukawa, T. et al.: Ifenprodil: Protective Effect in Experimental cyanide Poisoning. Toxicol. Appl.pharmacol. 37(2):289, 1976

35、Maeda, Y. and Furukawa, T.:α-Adrenergic Blocking and -βAdrenergic Agents——Antidotes for cyanide Toxicity Jap.J. pharmacol. 27(3):470, 1977

36、Cope, C.:The Importance of Oxygen in the Treatment of cyanide poisoning. J. Am. Med. Ass. 175: 1061, 1961

37、Sheehy, M.and Way, J.L.: Effect of Oxygen on cyanide Intoxication, Ⅲ. Mithridate, J. Pharmacol. Exp. Therap. 161:163, 1968.

38、Way, J.L. et al: Effect of Oxygen onCyanide Intoxication. Ⅳ. Hyperbaric Oxygen. Toxicol. Appl. pharmacol. 22:415, 1972.

39、Burrows,G.E. et al.: Effect of Oxygen on Cyanide Intoxication. Ⅴ. Physiologic Effects. J. Pharmacol. Exp. Therap. 184:739, 1973.

40、Isom, G.E. and way, J.L.: Effect of Oxygen on Cyanide Intoxication Ⅵ. Reactivation of cyanide Inhibited Glocose Metabolism. Ibid. 189:235, 1974.

41、Cittandini, A.et al.: Effect of Pyruvate on the Acute cyanide Poisoning in mice. Experienta. 28(8):943, 1972.

42、Guth, P.S. and Spirtes, M. A.:Antagonism of cyanide Intoxication by chlorpromazine. Fed. Proc. 17:374, 1958

43、Way,J.L. and Burrows, G.: Cyanide Intoxication: protection with Chlorpromazine. Toxicol. Appl. pharmacol. 36:93, 1976.

44、Tauberger, G. et al.: The Efficacy of Blood Exchange Transfusion in the Treatment of Acute cyanide Poisoning, Excerpta Medica section 30 pharmacol. Toxicol. 33: 2509, 1975.

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net