

# 高铁血红蛋白形成剂的作用比较

孙晓红 于泽钦 杜先林 梁金度 李万华

**摘要** 为了选择理想的抗氰药物, 本文对四个高铁血红蛋白形成剂 (MFA) 亚硝酸异戊酯 (AN) 亚硝酸钠 (SN) 4-二甲氨基苯酚 (4-DMAP) 和对氨基苯丙酮 (PAPP) 的作用特点进行了比较。根据药物特性, 分别给实验狗吸入 AN 0.4 ml, 静注 SN 20 mg/kg, 肌注 4-DMAP 3.25 mg/kg, 口服 PAPP 1.5 mg/kg。不同时间取血测定高铁血红蛋白 (M Hb) 的含量, 观察其 M Hb 形成的速度及浓度, 以及对抗狗氢氰酸 3LD<sub>50</sub> 中毒的效价。结果表明, AN SN 4-DMAP PAPP 以及 4-DMAP+PAPP 达峰时间依次为 5 60 30 60 120 分钟; 高峰浓度依次为 10.4%, 27.5%, 44.0%, 27.0%, 44.5%; 显效快慢依次为 AN 4-DMAP 4-DMAP+PAPP SN 和 PAPP; 持续时间最长者为 4-DMAP+PAPP, 最短者为 AN, 4-DMAP 与 SN 相当, 介入其中。抗毒效价显示, 4-DMAP 能使狗全部存活, 明显高于 AN, 4-DMAP+PAPP 能有效预防 3LD<sub>50</sub> 氢氰酸中毒, 实验狗无一死亡。说明四个 MFA 中 4-DMAP 既显效快又形成 M Hb 浓度高, 持续时间较长, 且给药途径方便, 是氰化物中毒理想的急救药物; PAPP 形成 M Hb 慢, 但有效浓度持续时间长, 与 4-DMAP 伍用, 可用于预防氰化物中毒。

**关键词** 高铁血红蛋白形成剂 4-二甲氨基苯酚 高铁血红蛋白 氢氰酸

**Effect Comparison of Methemoglobin Forming Agents** Sun Xiaohong, Yu Zeqin, Du Xianlin, et al. *Institute of Toxicology and Pharmacology, Chinese Academy of Military Medical Sciences. Beijing 100850*

**Abstract** In order to select an ideal and effective drug antagonizing cyanide poisoning, the features of effects of four kinds of methemoglobin forming agents (MFA), amyl nitrite (AN), sodium nitrite (SN), 4-dimethylaminophenol (4-DMAP) and paminopropiophenone (PAPP), were compared. Experimental dogs were administered with the four kinds of drugs by inhalation of 0.4 ml of AN, intravenous injection of 20 mg/kg of SN, intramuscular injection of 3.25 mg/kg of 4-DMAP and oral ingestion of 1.5 mg/kg of PAPP, respectively. Blood specimens were collected from the dogs and methemoglobin (M Hb) concentrations were determined to study the speed of M Hb formation, and their blood levels and efficacy to antagonize hydrogen cyanide (HCN) at a dose of three LD<sub>50</sub>. Results showed that blood levels of AN, SN, 4-DMAP, PAPP and 4-DMAP plus PAPP reached the peak in 5 60 30 60 and 120 minutes after administration, with the peak levels of 10.4%, 27.5%, 44.0%, 27.0% and 44.5%, respectively. The speed to appear their treatment effects ranked in order was AN, 4-DMAP, 4-DMAP plus PAPP, SN and PAPP, and their persistence in blood ranked in order was 4-DMAP plus PAPP, 4-DMAP, SN and AN. 4-DMAP could best antagonize HCN and AN and 4-DMAP plus PAPP could prevent effectively from HCN poisoning caused by a dose of three LD<sub>50</sub>, and all the poisoned dogs survived. It suggested that 4-DMAP could appear its effects on treatment quickly and form higher M Hb concentrations in blood and last for a longer time, with a convenient route to administer, that was an ideal drug for dealing with the emergency of cyanide poisoning.

**Key words** Methemoglobin forming agent, Methemoglobin, 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP), Hydrogen cyanide

作者单位: 100850 北京 军事医学科学院毒物药物研究所 亚硝酸异戊酯 (AN) 亚硝酸钠 (SN) 4-二甲氨基苯酚 (4-DMAP) 和对氨基苯丙酮

(PAPP)均为高铁血红蛋白形成剂(MFA),是抗氰化物中毒的有效药物<sup>[1,2]</sup>,为了从中找出给药途径方便、抗氰效价高和副作用轻的药物,特观察了它们形成高铁血红蛋白(MHb)的速度、浓度以及抗氰效价,为抗氰药组方和临床急救提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 河北杂种雄性狗,体重 13~15kg,血红蛋白与白细胞检查均在正常范围之内。

1.1.2 药物 AN安瓿由北京市朝阳区东风制药厂生产,2ml/支;SN由北京红星化工厂生产,分析纯;4-DMAP和PAPP由本研究所合成室提供,纯度 95%;根据给药的不同剂量用蒸馏水配成所需浓度,狗的注射体积为 0.1ml/kg<sup>-1</sup>;预防药装入胶囊。

1.1.3 试剂 5%皂素,12%醋酸,5%高铁氰化钾,0.3%肝素,1/15mol/L<sup>-1</sup>磷酸缓冲液 pH6.6,5%中性氰化钾等。

1.1.4 器材 离心机、分光光度计等。

1.1.5 毒物 氢氰酸由本实验室合成配制,纯度 95%。

### 1.2 方法

1.2.1 MHb测定方法 吸取抗凝狗血 0.2ml,加 0.2ml 5%皂素,9.6ml磷酸缓冲液,摇匀后,离心 2~3分钟(4000r/min),等分为两个试管,将其中一管倒入厚度为 1cm 5ml的比色杯中,于 635nm 波长处比色测得光密度为  $d_1$ (缓冲液为空白对照),然后加 1滴 5%中性氰化钾溶液于杯中,摇匀,测得光密度为  $d_2$ ,另一试管在测第 1管的同时加入 1滴 5%高铁氰化钾,用同一波长测第 2管,测得光密度为  $D_1$ ,再加 5%中性氰化钾溶液 1滴,测得光密度为  $D_2$ 。计算方法为:

$$\text{MHb}\% = \frac{d_1 - d_2}{D_1 - D_2} \times 100$$

1.2.2 MHb形成作用实验的分组与给药方法 见表 1。

表 1 M Hb 形成实验分组与给药方法

组别	给药途径	剂量 (mg/kg <sup>-1</sup> )	动物数
AN	吸入 2支 (0.2ml/支, 1支次, 2分钟内吸完)		5
SN	iv	20.0	5
4-DMAP	im	3.25	5
PAPP	口服	1.50	5
4-DMAP+PAPP	口服	3.25+1.25	5

1.2.3 对抗氢氰酸中毒作用的实验方法 将实验用狗分为 4组,第 1组为中毒对照组,只静脉注射 2.5mg/kg<sup>-1</sup>的氢氰酸;第 2组为治疗组,氢氰酸中毒后出现呼吸加快或痉挛时,立即给予抗氰药;第 4组为预防组,口服抗氰药 30分钟后静脉注射氢氰酸。

## 2 实验结果

2.1 不同 MFA形成 MHb浓度及作用时间的比较

给药后在不同时间对不同组实验狗进行静脉取血,测得的实验结果见图 1。

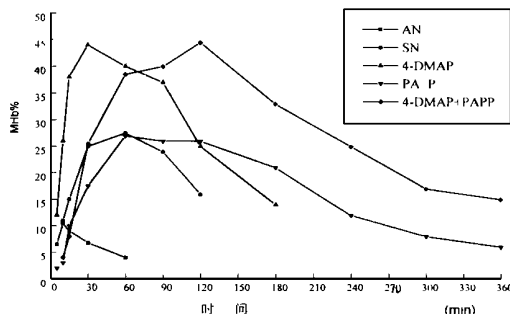


图 1 不同 MFA对狗形成 MHb的作用

由图 1 可看出,AN吸后 5分钟,血中 MHb 浓度达到高峰,平均浓度为 10.4%,10分钟其浓度开始下降,60分钟下降到 5%以下,证明该药显效快,但形成的 MHb 浓度低,且作用时间短。SN形成 MHb 高峰在给药后 60分钟,达 27.3%,然后缓慢下降,2小时下降到 16.8%,它形成 MHb 的浓度较高,达峰时间与持续时间均比 AN 长。4-DMAP肌肉注射后 3分钟 MHb 浓度达 12%,30分钟达到高峰,为 44%,3小时下降为 14%,表明该药形成 MHb 速度快、浓度高,持续时间较长。口服 PAPP 形成 MHb 的高峰浓度及达峰时间与静注亚硝酸钠

相近, 4小时下降为 12%, 6小时为 5% 以下, 表明该药口服后作用持续时间长, 但显效速度不及 4-DMAP。4-DMAP 与 PAPP 伍用, 效果明显优于单药, 形成 M Hb 的速度快、浓度高, 且持续时间长, 20分钟达 18%, 高峰在 2小时, 浓度可达 44%, 6小时浓度下降为 14. 5%。

## 2.2 不同 MFA 对抗氢氰酸中毒的效果比较

表 2 MFA 对狗静注氢氰酸中毒的对抗作用

组 别	氢氰酸* (mg·kg <sup>-1</sup> )	抗氰药物	剂量 (mg·kg <sup>-1</sup> )	给药途径	动物存活数
对照组	2.5	—	—	—	0/5
治疗 组	2.5	AN	2支	吸入	1/5
治疗 组	2.5	4-DMAP	3.25	im	5/5
预防组	2.5	4-DMAP+PAPP	3.0+1.5	口服	5/5

\* 氢氰酸 2.5mg·kg<sup>-1</sup> 相当于 3LD<sub>50</sub>

## 3 讨论

氰化物为剧毒和作用快速的毒物, 人口服氢氰酸 300mg 后 2分钟死亡。氰离子进入体内后易与三价铁的氧化型细胞色素氧化酶结合形成氰化高铁细胞色素氧化酶, 使细胞不能利用氧, 从而导致呼吸中枢抑制而死亡<sup>[4]</sup>。M Hb 可与体内的氰离子结合成氰化高铁血红蛋白, 与细胞色素氧化酶竞争氰离子, 使细胞色素氧化酶恢复活力, 故高铁血红蛋白形成剂在体内形成 M Hb 的速度、浓度和持续时间与抗氰化物中毒效价有直接关系。一个理想的抗氰药物, 首先要求作用速度快, 其次要形成一定的有效浓度且持续时间长。AN 形成 M Hb 速度最快, 但形成的浓度低, 作用时间短, 其抗氰效价则不高, 尤其是氰化物中毒后很快出现呼吸停止很难吸入。AN 将会造成抢救失败; SN 静注后形成 M Hb 浓度较高, 作用时间较长, 有关实验证明它与氰离子结合成 CN M Hb 的能力亦较强<sup>[1]</sup>, 但给药途径不方便; 且以上两者均有降低血压的副作用<sup>[3]</sup>。4-DMAP 毒副作用小, 实验中只观察到在药效作用高峰时, 狗的舌头紫色很明显, 但不影响正常活动, 这一现

象将随 M Hb 的消失而消失, 4-DMAP 人用量 200mg 肌肉注射时, M Hb 高峰浓度为 28% 左右, 人口服预防方 (4-DMAP 180mg + PAPP 90mg) 时, M Hb 浓度达 15% 左右, 此时注意不要服用亚硝酸类化合物, 以防发生 M Hb 过多症; 该药的另一特点是给药方便, 为氰化物中毒后的急救提供了方便条件。PAPP 起效慢, 不适宜作为急救药物使用, 但它作用持续时间长, 也无明显副作用, 与作用快的 4-DMAP 合用后, 可有效用于预防氰化物的中毒。

## 4 参考文献

- 孙晓红, 于泽钦, 梁金度, 等. 4-DMAP、PAPP 和亚硝酸钠解氰作用的比较. 中国药理学通讯, 1993, 10 (3): 18
- David Yen, Jeffrey Tsai, Lee-min Wang, et al. The clinical experience of acute cyanide poisoning. American Journal of Emergency Medicine, 1995, 13 (5): 524
- 于泽钦, 等. 4-DMAP 的抗氰效果、毒性和临床应用. 国外医学军事医学分册, 1984, 3: 149
- Alicia A. Salkowski, David G. Penney. Metabolic, Cardiovascular, and neurologic aspects of acute cyanide poisoning in the rat. Toxicology letters, 1995, 5: 19

(收稿: 1997-04-14 修回: 1998-03-09)