

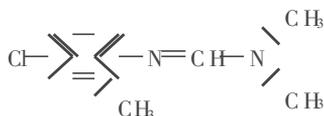
## · 综述 ·

## 甲脞类农药的心血管毒性

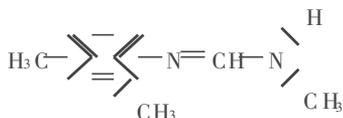
徐麦玲

甲脞类农药 (Formamidines) 是广谱杀虫杀螨剂, 有杀虫脞、双甲脞和单甲脞等品种, 其中单甲脞又是双甲脞在体内的活性代谢产物。它们的化学结构如下:

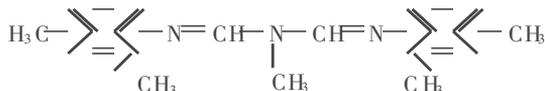
杀虫脞 (又称氯苯脞):



单甲脞:



双甲脞:



杀虫脞因其对人体的潜在致癌性, 已在全世界停止生产, 但至今仍仍有急性中毒致死病例发生; 双甲脞和单甲脞仍在生产使用, 屡有中毒报道。此类农药可经皮肤、呼吸道和消化道吸收, 引起中毒及多脏器损害。其中中枢神经系统损害、血液系统损害和出血性膀胱炎已为人们所熟悉。以往认为杀虫脞重症中毒的致死原因为其代谢产物 4 氯邻甲苯胺引起的高铁血红蛋白血症, 造成严重组织缺氧所致。近年来的临床观察发现甲脞类农药中毒的重症死亡病人中, 仅小部分病人发绀, 特别是单甲脞中毒患者, 发绀、膀胱激惹和血尿等症状常可不明显, 甚至缺如, 而以心血管功能紊乱表现为主。故认为心血管功能衰竭可能是甲脞类农药中毒致死的重要原因之一。

### 1 甲脞类农药中毒病人心血管受损的临床表现

轻症患者临床上可无特殊申诉, 大部分病人在体检时仅发现心率减慢, 甚至低于 40~50 次/分时才有胸闷不适感; 血压较正常时降低; 心电图上可见窦性心动过缓、低电压、ST 段 T 波改变、Q-T 间期延长和

各种类型传导阻滞。严重心血管功能受损时, 出现胸闷、心慌、气短、无力; 血压明显下降、休克、发绀、脉搏短促和心律紊乱; 心电图上呈现各种类型传导阻滞和心律失常, 可因顽固性心源性休克合并室上性心动过速、尖端扭转型室性心动过速或心室颤动而死亡。

### 2 心血管功能受损害的机理

#### 2.1 儿茶酚胺的产生和释放减少

甲脞类农药激动中枢儿茶酚胺  $\alpha$  受体, 经负反馈使儿茶酚胺的产生和释放大为减少。对单甲脞包装工人的临床观察, 发现除有显著的头痛、乏力、嗜睡症状外, 尚可见血压较前下降、心电图异常和尿中儿茶酚胺代谢产物香草基杏仁酸 (VMA) 排出减少。累计接触水平以尿中单甲脞及代谢产物的生物监测作为剂量指标, 其与症状体征积分、血压降幅及尿 VMA 浓度间都存在剂量-效应关系。动物实验研究提示, 毒物可激动中枢儿茶酚胺  $\alpha$  受体, 使儿茶酚胺的产生和释放大为减少, 影响心血管功能, 可见染毒豚鼠心率减慢, 血压下降, 心肌收缩力下降, 心电图上出现 ST 段 T 波改变、Q-T 间期异常和心律失常。染毒动物若预先腹腔内注射儿茶酚胺  $\alpha_2$  受体抑制剂 (Yohimbine 或酚妥拉明), 或染毒后应用这类药物, 能缓解染毒动物上述这些改变, 起到保护心脏, 延长中毒动物存活时间, 减少死亡的作用。Yohimbine 和酚妥拉明的应用, 使  $LD_{50}$  为原来的 1.7 倍和 1.5 倍。

#### 2.2 直接心脏毒性作用

王学忠等对中毒病人心电图观察发现, 心电图异常率达 56.1%; 心电图异常接受心肌酶谱 (LDH, CPK, GOT) 测定的患者中 LDH 活性增高为 77.8%, CPK 活性增高为 88.9%, GOT 活性增高为 66.7%。71 例中毒患者中重症中毒 33 例的心电图异常率达 84.8%; 轻度中毒 38 例的心电图异常率为 36.8% ( $P < 0.01$ ), 从而认为由甲脞类农药直接作用于心肌所致。可能与毒物抑制线粒体三磷酸腺苷酶, 使氧化磷酸化过程解偶联, 造成心肌细胞代谢不能正常进行有关。染毒大鼠心肌的病理变化也显示心肌细胞有颗粒空泡变性、萎缩和坏死, 以及血管扩张、充血、间质渗出等。

且随着剂量的增大, 病变进行性加重。

### 2.3 可逆性地抑制单胺氧化酶 (MAO) 活性

MAO参与体内各种单胺的脱氨基作用, 主要分布在神经细胞和体内各种细胞线粒体膜。甲脒类农药抑制动物体内 MAO, 导致体内一些生物胺蓄积, 从而使5-羟色胺(5-HT)水平升高。5-HT有扩血管作用; 5-HT受体与 $\alpha$ 肾上腺素能受体功能有很多重合处, 可能有其共同的结合部位, 高浓度5-HT可能阻断 $\alpha$ 肾上腺素能受体, 使神经末梢再吸收肾上腺素能介质功能下降, 末梢内贮存去甲肾上腺素耗竭, 血压和心率下降。临床观察发现重度中毒病人血清 MAO活力测定为0, 病情好转后 MAO活力恢复。染毒大鼠脑中 MAO活性抑制, 血中5-HT水平明显升高; 毒物对 MAO活性抑制还可致心房异位节律点增高。但各种甲脒类农药抑制 MAO活力的能力与各自毒性之间并无明显相关性。

### 2.4 毒物的利度卡因 (Lidocaine) 样作用

本类化学物结构与利度卡因相似, 有类似利度卡因的麻醉作用和对心血管的抑制作用, 其代谢产物也具有麻醉作用。较大剂量时可抑制心肌收缩力, 扩张外周血管, 使心率下降, 射血分数减少, 出现血压下降, 甚至休克, 并伴心肌缺血和各种心律失常的心电图表现, 甚至呼吸暂停。急性中毒时心电图改变与中毒程度成正比, 重症病人极易出现 ST段和 T波改变以及心律失常, 致心血管功能衰竭。

### 2.5 高铁血红蛋白形成剂作用

形成的高铁血红蛋白失去正常的携氧功能, 造成组织缺氧, 从而导致心肌损伤。但临床上重症中毒致死者, 仅见小部分发生发绀和高铁血红蛋白血症, 故此机理尚难完全解释心脏毒性。

### 2.6 酸碱和电解质紊乱

陈氏报告14例中毒引起的心脏损害病人中, 6例发生低血钾; 曾氏报告的50例中毒患者中80%出现低血钾, 心电图异常发生率60%; 但蒋氏报告的106例危重中毒患者中仅一例发生低血钾, 相互间差异甚大。故电解质紊乱尚需考虑与洗胃、导泻、利尿等治疗措施引起的离子丢失有关。

### 3 防治心血管毒性对策

除尽快将毒物从人体污染部位和体内清除, 并给予对症支持治疗外, 心电图检查应纳入常规检查项目, 以及时发现心肌缺血性改变和心律失常, 采取相应治疗措施, 改善预后; 同时注意减轻心脏负担。

合理应用高铁血红蛋白还原剂。在有发绀的患者

中可用美兰 $1-2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ,  $q4-6\text{h}$ , 静脉缓慢推注, 待发绀消退后即停用; 也可使用 $\text{VitC}2-4\text{g}/\text{d}$ , 稀释后静脉滴注。

对心血管功能损害明显者可给予异丙基肾上腺素。陈氏曾报告中毒病人在心电图监护下反复推注美兰 $60\text{mg}\cdot\text{次}$ , 其间多次发生频发室早, 停止应用美兰或和加用异丙基肾上腺素稀释液静脉缓慢滴注, 早搏消失。李氏报告一中毒病人全身发绀, 在小剂量美兰治疗中约10h后发生频发室性早搏和尖端扭转型室性心动过速, 投用利度卡因 $100\text{mg}$ 静脉注射无效, 改用异丙基肾上腺素稀释液静脉滴注, 5分钟后恢复窦性心律; 停药2小时后, 频发室早, 伴Q-T间期延长再度出现, 再加用异丙基肾上腺素 $1-2\text{g}/\text{min}$ 静脉滴注, 1分钟后室早消失, 维持用药2天停药, 未见复发。作者特别指出窦性心动过缓伴室性早搏和有尖端扭转型室性心动过速的患者, 应用利度卡因应极其慎重。

动物实验的治疗研究发现, 儿茶酚胺类药物(多巴胺、阿拉明)对中毒豚鼠的心脏有保护作用, 可使心率加快, 血压升高, 心肌收缩力增强; 心电图上可见Q-T间期延长及ST段T波改变均有改善, 心律失常减少, 可明显延长中毒动物存活时间。

综上所述, 甲脒类农药中毒时, 除常规处理外, 有发绀者辅以美兰治疗, 并及时监测和纠正酸碱电解质紊乱。密切观察心血管功能, 及时使用儿茶酚胺类药物, 对抗心血管毒性反应, 以期提高治疗效果, 减少死亡。

### 4 参考文献

- 1 罗钢华, 张明华. 杀虫脒急性中毒8例救治体会. 中国实用内科杂志, 1995, 15: 240
- 2 蒋鹏, 刘伊丽. 13例急性杀虫脒中毒心电图表现. 临床心血管病杂志, 1995, 11: 185
- 3 曾德云, 抢救口服杀虫脒重度中毒——附50例临床分析. 新医学, 1994, 25: 473
- 4 史玉刚, 刘秀华, 朱丽. 47例杀虫脒中毒抢救体会. 工业卫生与职业病, 1996, 22: 50
- 5 韩世平, 曾昭泰, 张德江. 单甲脒中毒2例报告. 卫生研究, 1993, 22: 309
- 6 钟泽. 急性单甲脒中毒3例. 中华内科杂志 1990, 29: 177
- 7 职业性急性杀虫脒中毒诊断标准和处理原则 (GB 11513-89)
- 8 段长利, 董元坤, 董元玲. 杀虫脒中毒致心房纤颤一例报告. 中国工业医学杂志, 1994, 7: 114
- 9 王学忠, 唐青. 急性杀虫脒中毒7例心电图观察. 化工劳动保护, 1992, 13: 61

10 陈浩特, 故泾敏, 岳崇太, 等. 急性杀虫脒中毒对心血管的影响. 临床心血管病杂志, 1991, 7: 173

11 周宗梅. 急性杀虫脒中毒的心脏损害——附33例分析. 陕西医学杂志, 1990, 19: 47

12 匡兴亚, 薛寿征, 张红, 等. 单甲脒包装工人心血管效应的观察. 劳动医学, 1996, 13 (2): 80

13 吴德生, Costa LG, Murphy SD. 杀虫脒和双甲脒对大鼠前脑  $\alpha_2$  肾上腺素受体结合抑制效应的研究. 华西医科大学学报, 1990, 21: 17

14 Costa LG, Murphy S D. Interaction of the pesticide chlordimeform with adrenergic receptors in mouse brain an in vitro study. Arch Toxicol, 1987, 59: 323

15 Costa L G, Murphy S D. Alpha-adrenoreceptor as a target for formemidine pesticide in vitro and in vivo studies in mice. Toxicol Appl Pharmacol, 1988, 93: 219

16 Ali Em ran. Blockade of adrenal catecholamine release of chlordimeform and its metabolites. Bull Environ Contam

Toxicol, 1988, 23: 197

17 Stoker T E. Influence of chlordimeform on alpha-adrenergic receptor associated mechanisms of hormonal regulation in the rat Pituitary and adrenocortical secretion. Toxicology, 1991, 69: 257

18 Hsu W H. Effect of amitiz on heart rate and aortic blood pressure in conscious dogs. Influence of atropine, piazosin, tolazoline and yohimbine. Toxicol Appl Pharmacol, 1986, 84: 418

19 王贤才, 主编. 临床药物大典. 青岛: 青岛出版社, 1994, 12, P455

20 王淑洁, 等. 单甲脒毒性和早期诊断指标的探讨. 卫生研究, 1992, 21: 6

21 匡兴亚, 等. 儿茶酚胺类药物对单甲脒中毒豚鼠的实验治疗研究 (待发表).

(收稿: 1997-01-15 修回: 1997-04-27)

## 微量元素硒的职业保健意义

吴少平 (综述) 熊世洲 (审校)

硒是人和动物的必需微量元素之一, 具有广泛的生物学作用, 近年来备受关注. 本文就硒拮抗职业毒物的作用加以综述, 探讨硒在职业保健中的意义.

### 1 硒与职业肿瘤

近2年来, 硒的抗癌作用引起了广泛重视, 硒对某些职业肿瘤有明显的防治作用.

硒能降低致癌物的诱癌性. Combs等发现硒可通过大鼠肝线粒体, 减少苯并芘、7, 12-二甲基苯并蒽等致癌物引起的癌突变物生长<sup>[1]</sup>, 增强环氧化物水解酶、葡萄糖醛基转移酶和谷胱甘肽过氧化物转移酶将环氧化物致癌中间代谢产物灭活为非致癌物质的活性和功能. 1978年, Marshall等发现硒可使苯并芘的代谢产物减少, 并使乙酰基芬 (AAF) 活性代谢产物 N-OH-AAF和 OH-AAF减少.

硒对机体遗传物质有保护作用. 硒对苯并芘和煤焦沥青致人胚肺细胞癌前变化有保护作用, 表现为形态学转化程度减轻, 染色体损伤减轻. Francis等研究

多种元素抑制 N-甲基 N'-亚硝基胍所诱导的 TA<sub>100</sub> 株突变活性中发现, 硒有最强的抑突变活性<sup>[2]</sup>. 亚硒酸钠能延缓和抑制三甲基胆蒽诱发小鼠肉瘤, 抑制青石棉诱发大鼠间皮瘤的作用, 表现为补硒后间皮瘤发生率降低, 发生时间推迟, 患瘤鼠平均存活时间延长, 生存率提高. 硒可拮抗汞、镉等重金属离子引起的 DNA 损伤, 调节细胞有丝分裂速度, 促进细胞内 DNA 的修复过程. 短期人淋巴细胞培养发现, 亚硒酸钠能拮抗砷、铅、二氧化硫引起的染色体畸变和姐妹染色体互换作用, 表明适量的硒可减少这些毒物对基因的损害<sup>[3]</sup>.

流行病学调查发现, 硒与肺癌发病有关. 测定死亡炼钢工人肺组织硒含量发现, 死于肺癌者含硒量为 71 $\mu$ g/kg 湿重, 死于其他原因者为 158 $\mu$ g/kg 湿重<sup>[4]</sup>. Sweden 同样观察到冶炼工人患肺癌死亡的肺组织中具有低硒高镉的特点.

### 2 硒与金属毒物

生物体内, 硒极可能以硒醇、硒醚或氢硒基团等形式存在, 在生理 pH 条件下, 巯基基团主要以质子化的形式存在, 而氢硒基团主要以阴离子形式存在, 后者不仅是非常好的亲核物质, 而且是非常好的离子基团, 它能与重金属铅、镉、汞紧密结合, 形成硒-金属复合物.

作者单位: 43003(武汉) 同济医科大学劳动卫生与职业病教研室 (吴少平\*, 熊世洲)

\* 现在北京市卫生防疫站 (100013)