

有机磷毒剂心脏毒性的实验研究进展

刘 勇¹, 何彩平²

(1. 第三军医大学预防医学系毒理学教研室, 重庆 400038 2. 第三军医大学附属新桥医院医教部, 重庆 400037)

摘要: 有机磷毒剂是常见的有毒有害化合物之一。本文从毒剂对心率、心律、心肌收缩力和心输出量的影响以及心肌形态学变化等方面综述了有机磷毒剂中毒动物心脏及心功能损伤的研究进展。

关键词: 有机磷; 中毒; 心脏

中图分类号: S482.33; Q463 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2000)06-0364-02

Progress on cardiotoxicity by organophosphorus agent (OPS) in experimental studies

LIU Yong, HE Cai-ping

(1. Department of Toxicology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2. The Xinqiao Affiliated Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Organophosphorus agents, is one of the most common toxic compounds. The effects of OPS on the heart rate, rhythm, contractile output and morphological changes were reviewed in the article.

Key words: Organophosphorus; Intoxication; Heart

有机磷毒剂包括平时广泛应用的有机磷农药和战时可能使用的神经性毒剂, 其主要中毒机理是抑制体内乙酰胆碱酯酶活力, 造成乙酰胆碱在中枢及外周神经系统的蓄积, 进而诱发一系列胆碱能神经亢奋症状, 中毒者出现流涎、肌颤、大汗、缩瞳、步态不稳、呼吸困难、心律不齐、惊厥及昏迷等, 严重时危及生命。在有机磷毒剂急性中毒的致死原因中, 呼吸衰竭是主要的, 循环衰竭占其次, 但两者相互影响, 且以一定条件而转化, 如在人工维持呼吸功能时, 循环衰竭即成为主要死因。

有机磷毒剂对循环系统的作用, 一般是引起心率变慢和血压降低; 有时在血压降低之前, 可先出现血压升高。循环系统有较复杂的神经、体液和局部调节机制, 因此毒剂中毒引起循环衰竭的因素可能有: (1) 对心脏的直接毒害作用^[1]; (2) 对循环中枢的作用^[2]; (3) 对外周循环的作用^[3]; (4) 中毒所致呼吸衰竭、缺氧引起的循环衰竭等^[4], 尤以对心脏的直接毒害作用为主要因素。

如有实验将猕猴分为3组, 观察神经性毒剂梭曼中毒后动物血压、肺动脉压、心输出量、心电图及其他临床症状的变化。发现麻醉动物在静脉输注不同剂量梭曼(13.1, 8.21, 4.92或3.30 μ g/kg, 10min输完)7~8min后出现肌颤、潮式呼吸、分泌增加等症状, 平均血压降至30mmHg(4.0kPa), 伴有心输出量减少、血管阻抗下降、房室心律不齐及缺氧; 而清醒动物在输注梭曼(13.1 μ g/kg, 10min输完)2~3min即出现躁动不安、肌肉痉挛, 伴有严重的心律失常、缺氧和酸中毒^[5]。

1 对心率的影响

有机磷化合物引起心搏过缓的程度随中毒剂量的加大而

士, 主要研究方向: 有毒有害物质对心脏的损伤及机制。

趋于严重, 如以10 μ g/kg梭曼给兔静脉注射时, 平均心率由中毒前的283次/分, 降至182次/分; 中毒剂量累计增加到20、30和40 μ g/kg时, 平均心率分别为114、65和62次/分^[6]。大鼠静脉注射梭曼中毒后同样可以引起明显而持续的剂量相关性心搏过缓。阿托品类药物可使心率、心律及心收缩力恢复正常, 血压回升和血流增加; 神经节阻断药六烃季铵能暂时地、部分地减轻毒剂引起的心搏徐缓。提示毒剂引起的心功能障碍主要归因于乙酰胆碱(ACh)的毒蕈碱样作用, 其次, 也有部分副交感神经节的烟碱样作用。

梭曼中毒动物也有心动过速的表现, 这主要是毒剂的烟碱样作用使交感神经兴奋和肾上腺髓质释放拟交感物质, 使心率加速、血管收缩、血压升高。如大鼠静注10~40 μ g/kg梭曼后可出现急速的剂量相关的血压上升, 同时伴有心率加快; 其他给药途径如皮下、肌注、腹腔及脑室等给药的实验结果与静脉给药相似^[7]。Maxwell等^[8]用麻醉大鼠为模型的实验结果表明, 肌注90 μ g/kg梭曼可导致动物出现明显的呼吸抑制和短暂的高血压, 而心输出量和心率没有显著变化, 但中毒动物在临死前将出现心率和血压的急剧变化。

2 对心律的影响

有机磷中毒可引起明显的心律不齐。Lallement等^[9]报告猴梭曼中毒后会出现明显的心电异常; 在家兔梭曼中毒实验中, 可观察到窦性停搏、室性心律, 严重时可见房室和室内传导阻滞等方面的改变, 如P波消失, P-R间期延长, QRS间期加宽等。Franz等^[10]报道通过不同途径如静脉缓慢输入、静脉注射、皮下注射、腹腔注射及呼吸道吸入梭曼中毒, 豚鼠均将出现呼吸衰竭, 但在此之前, 心电图已有明显的房室传导阻滞征象, Worek等^[11]的研究也证实, 神低, 且随中毒程

收稿日期: 2000-03-17; 修回日期: 2000-06-19

作者简介: 刘勇, (1963—), 男, 四川省德阳市人, 副教授, 博

度的加重而趋严重。如用测定左、右心房压的方法来表示左、右心的回心血量状态,家兔静脉注射 $30 \sim 40 \mu\text{g/kg}$ 梭曼中毒后,在心率过缓的同时,见有左心房压降低,右心房压升高。前者升高反映了总的静脉压升高,血液滞留于容纳性血管中,肢体容积增加;后者可能由于肺循环阻力增加,血液不能从右心顺利地流至左心,使回心血量受到影响,造成心输出量的减少^[13]。麻醉狗静脉注射有机磷毒剂沙林 $30 \mu\text{g/kg}$ 后,当心率明显减少、血压降低或升高时,左、右心房压、肺动脉压和肺动脉灌注压均升高,提示肺血管床阻力增加,同时总外周血管阻力增加,此时可见全肺血流量平均减少 41.7% ($32\% \sim 49\%$)。肺叶血流量减少 45.5% ($16\% \sim 75\%$),上、下腔静脉血回流量减少 15.5% 。兔静注梭曼后,当血压下降为正常的 64% 时,颈动脉血流减少至正常的 40% ,腹主动脉血流仅为正常的 28% ,提示心输出量是减少的^[14]。兔塔崩中毒,剂量为 LD_{25} 时,心输出量便持续下降,剂量达 LD_{50} 时,心输出量下降 25% ,而剂量为 LD_{80} 时,心输出量则只有其基础值的 50% ^[15]。

3 心肌形态学变化

有研究表明^[16],有机磷中毒所致非神经系统损伤主要发生在心脏和肌肉组织。神经性毒剂中毒引起的心肌形态学变化与缺氧/缺血时心肌的病理变化类似,主要表现为心肌急性炎症性坏死和纤维溶解,梭曼中毒后动物右心扩大,左心室处于收缩状态,心内膜和外膜下有出血点,心肌充血、出血,并可有退行性变化,表现为进行性坏死和心肌钙化。McDonough 等^[17]的实验结果表明,梭曼中毒导致神经元和心肌坏死,其特征类似交感神经过度兴奋所致的急性缺血或梗死病变,心肌可有出血、纤维坏死和溶解等,发生率为 88% ,高于神经系统病变 (57%),早期改变包括肌节极度收缩和膨胀、局灶性肌溶解,收缩带可见单一或成簇的心肌纤维。肌节极度收缩主要表现为肌节长度缩短, I 带和 H 带消失, Z 线增厚;而肌节膨胀则表现为 I 和 H 带增厚;心肌溶解以局灶性进行性肌纤维溶解为主,伴肌浆水肿。当高度收缩的心肌纤维簇溶解时,收缩带亦消失,但由于细胞骨架受到影响较小,因而整个心肌细胞形态变化不明显^[18]。

综上所述,有机磷毒剂中毒对心脏的损伤是多方面的,包括对心率、心律、心肌收缩力、心输出量以及心肌形态学的影响,其损伤机制有些已经明了,如胆碱能机制的影响,有些尚待进一步探讨,如细胞微环境的改变及其他调节机制的变化。研究这些损伤机制,对于有机磷毒剂中毒的防治无疑具有重要意义。

参考文献:

- [1] Leong BK, Sabaitis CP, Rop DA, et al. Alterations in the cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of a bisphosphonate drug by a cytochrome P-450 inhibitor in conscious rats [J]. *J Appl Toxicol*, 1997, 17 (5): 279-288.
- [2] Abbas R, Hayton WL. A physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for paraoxon in rainbow trout [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1997, 145 (1): 192-201.

- [3] McCain WC, Flattery DM, Correll L, et al. Catecholamine concentrations and contractile responses of isolated vessels from hens treated with cyclic phenyl saligenin phosphate or paraoxon in the presence or absence of verapamil [J]. *J Toxicol Environ Health*, 1996, 48 (4): 397-411.
- [4] Brown MA, Brix KA. Review of health consequences from high-, intermediate- and low-level exposure to organophosphorus nerve agents [J]. *J Appl Toxicol*, 1998, 18 (6): 393-408.
- [5] Anzueto A, DeLemos RA, Seidenfeld J, et al. Acute inhalation toxicity of soman and sarin in baboons [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1990, 14 (4): 676-687.
- [6] Hsu CH, Hu CY, Robinson CP. The effects of soman in vitro on catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase activities in rabbit tissues [J]. *J Biochem Toxicol*, 1990, 5 (3): 183-185.
- [7] Li J, Breznoff HE, Tracs NC. Identification of pressor regions activated by central cholinergic stimulation in rat brain [J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 337 (2-3): 227-233.
- [8] Maxwell DM, Lieske CN, Brecht KM. Oxime-induced reactivation of carboxylesterase inhibited by organophosphorus compounds [J]. *Chem Res Toxicol*, 1994, 7 (3): 428-433.
- [9] Lallement G, Clarencon D, Brochier G, et al. Efficacy of atropine/pralidoxime/diazepam of atropine/HI-6/prodiazepam in primates intoxicated by soman [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1997, 56 (2): 325-332.
- [10] Franz DR, Hilaski R. Sequence of cardiorespiratory effects of soman altered by route of administration [J]. *Toxicol Lett*, 1990, 51 (2): 221-225.
- [11] Worek F, Kleine A, Falke K, et al. Arrhythmias in organophosphate poisoning: effects of atropine and bispyridinium oximes [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1995, 329 (3): 418-435.
- [12] Masuda Y, Miyajima M, Shudo C, et al. Cardiovascular selectivity of 1, 4-dihydropyridine derivatives, efendipine (NZ-105), nicardipine and structure related compounds in isolated guinea-pig tissues [J]. *Gen Pharmacol*, 1995, 26 (2): 339-345.
- [13] Langerberg JP, Van Dijk C, Sweeney RE, et al. Development of physiologically based model for the toxicokinetics of C (+/-) P (+/-) -soman in the atropinized guinea pig [J]. *Arch Toxicol*, 1997, 71 (5): 320-331.
- [14] Egorov VM, Medvinskii ID, Novikova OV, et al. Analysis of respiratory complications during artificial ventilation of the lungs in patients with organophosphorus compound poisoning [J]. *Anesteziol Reanimatol*, 1997, (1): 71-74.
- [15] Olson CT, Feder PI, Hobson DW, et al. Evaluation of compounds as barriers to dermal penetration of organophosphates using acetylcholinesterase inhibition [J]. *Toxicol Lett*, 1991, 55 (3): 325-334.
- [16] Baze WB. Soman-induced morphological changes: an overview in the non-human primate [J]. *J Appl Toxicol*, 1993, 13 (3): 173-177.
- [17] McDonough JH Jr, Shih TM. Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1997, 21 (5): 559-579.
- [18] Tryphonas L, Veinot JP, Clement JG. Early histopathologic and ultrastructural changes in the heart of Sprague-Dawley rats following administration of soman [J]. *Toxicol Pathol*, 1996, 24 (2): 190-198.