

普乐林对溴氰菊酯中毒豚鼠 心血管毒性的保护作用

胡云平, 周志俊, 邬红梅, 薛寿征

(上海医科大学劳动卫生教研室, 上海 200032)

摘要: 目的 探讨溴氰菊酯的心血管毒性及普乐林的保护作用。方法 将豚鼠随机分成溴氰菊酯染毒组、普乐林治疗组以及芝麻油对照组, 应用生理多导记录仪研究其心血管功能的变化。结果 溴氰菊酯染毒后豚鼠血压升高、收缩力加强和心率减慢; 心电图表现为 Q-T_r 增大、QRS 间期延长、S-T 段压低、T 波加深以及多种心律失常。经普乐林治疗后中毒豚鼠除 Q-T_r 仍一时性增加外, 其它心血管功能未见明显改变。结论 普乐林对溴氰菊酯中毒豚鼠的心血管毒性具有保护作用。

关键词: 溴氰菊酯; 普乐林; 心血管毒性

中图分类号: S 482.3⁺5; R 322.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(1999)06-0343-03

Protective effects of puerarin against cardiovascular toxicity caused by deltamethrin in guinea pigs

HU Yun-ping, ZHOU Zhi-jun, WU Hong-mei, XUE Shou-zheng

(Department of Occupational Health, Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China)

Abstract: **Objective** To study cardiovascular toxicity of deltamethrin and protective effect of puerarin on it. **Methods** Guinea pigs were randomly divided into three groups, i. e., Group 1 exposed to deltamethrin 25 mg/kg intraperitoneally without treatment, Group 2 treated with puerarin 10 mg/kg after exposure to deltamethrin, and Group 3 as control. Cardiovascular functions of the animals in each group were examined with a physiological polygraph. **Results** Blood pressure increased, myocardial contraction strengthened and heart rate slowed down in the animals exposed to deltamethrin. Electrocardiograms showed their Q-T interval and QRS complex prolonged, S-T segment lowered, T wave deepened down, as well as varied arrhythmia observed. After treatment with puerarin, there were no significant changes in cardiovascular functions in exposed guinea pigs except for transient increase of Q-T interval. **Conclusion** It suggests that puerarin can protect guinea pigs from cardiovascular toxicity caused by deltamethrin.

Key words: Deltamethrin; Puerarin; Cardiovascular toxicity

拟除虫菊酯类农药的中毒机制尚未完全阐明, 目前认为主要是干扰神经细胞膜钠通道, 导致开放关闭延迟, 引起感觉和运动神经元持续去极化, 末梢感觉器和肌纤维重复放电, 最终造成各种中毒表现^[1]。中毒治疗仅限于对症, 现尚无安全有效的解毒药物。近年人群调研和动物实验研究发现, 拟除虫菊酯类农药具有心血管毒性^[2~4], 故针对其心血管毒性治疗可能有明显效果。据此, 本实验观察了 β -肾上腺受体阻滞剂普乐林对溴氰菊酯中毒豚鼠心血管毒性的保护作用, 旨在为拟除虫菊酯类农药中毒防治提供理论指导。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

健康雄性豚鼠, 体质量 350~410 克, 由上海医科大学实验动物部提供。随机分成 3 组, 即对照组

(芝麻油)、染毒组(一次性 ip 溴氰菊酯 25mg/kg)和治疗组(一次性 ip 25mg/kg 溴氰菊酯后, 立即一次性 ip 10mg/kg 普乐林)。每组 5 只。

1.2 农药及主要试剂

1.2.1 溴氰菊酯: 纯度 $\geq 99\%$, 由德国艾格福公司惠赠, 染毒时用芝麻油稀释。

1.2.2 芝麻油: 纯度 100%, 购于上海油脂五厂。

1.2.3 普乐林注射液: 50mg/ml, 购于中外合资烟台中策药业有限公司, 批号: 960412-1。

1.3 心血管毒性评定

主要仪器为日本 NIHON KOHDEN 型多导生理记录仪系统。测定前豚鼠以 25mg/kg 腹腔注射戊巴比妥钠, 麻醉后作颈部气管、右侧颈动脉以及左侧颈静脉插管, 经压力换能器连接多导生理仪, 描计血压和心肌收缩速率 dp/dt; 按标准 II 导联连接, 记录心电图; 分别记录动物染毒前 15 分、染毒时和染毒后 15、30、60、90 和 120 分心血管功能指标的变化。

收稿日期: 1999-10-20

基金项目: 国家自然科学基金资助 (39570624)

作者简介: 胡云平 (1966-), 男, 讲师, 在职博士生。

1. 4 数据处理及分析

所有数据用 SPSS 软件处理, 作配对 *t* 检验。

2 结果

2. 1 普乐林对中毒豚鼠收缩压的影响

对照组收缩压在 30 分钟时下降 ($P < 0.05$), 在

表 1 普乐林对中毒豚鼠收缩压的影响 ($\bar{x} \pm s$)

kPa

组别	染毒前	染毒时	染毒后 (min)				
			15	30	60	90	120
对照组	14.7 ± 1.7	14.4 ± 1.9	14.1 ± 2.1	13.5 ± 1.6*	13.6 ± 1.1	13.7 ± 0.3	13.6 ± 0.8
染毒组	12.4 ± 0.9	12.0 ± 1.2	13.1 ± 0.8*	13.9 ± 2.3*	14.4 ± 1.6*	16.0 ± 1.3**	16.0 ± 2.4*
治疗组	13.7 ± 0.7	13.7 ± 0.8	14.0 ± 0.4	13.9 ± 0.3	14.0 ± 0.4	13.6 ± 0.5	14.0 ± 0.9

* 与同组染毒时比较, 配对 *t* 检验, $P < 0.05$, ** 与同组染毒时比较, 配对 *t* 检验, $P < 0.01$ 。

2. 2 普乐林对中毒豚鼠舒张压的影响

溴氰菊酯染毒 60 分钟后舒张压开始明显升高

其它观察时间点未见明显改变 ($P > 0.05$)。溴氰菊酯使中毒豚鼠收缩压升高 ($P < 0.05$); 普乐林能拮抗上述效应, 收缩压趋于稳定 ($P > 0.05$)。结果见表 1。

($P < 0.05$); 普乐林能抑制中毒豚鼠舒张压的升高,

治疗后舒张压未见明显改变。结果见表 2。

表 2 普乐林对中毒豚鼠舒张压的影响 ($\bar{x} \pm s$)

kPa

组别	染毒前	染毒时	染毒后 (min)				
			15	30	60	90	120
对照组	9.7 ± 0.7	9.7 ± 1.1	9.5 ± 1.1	9.2 ± 1.3	9.3 ± 0.5	9.3 ± 0.7	9.2 ± 0.5
染毒组	8.8 ± 1.3	8.1 ± 1.5	8.9 ± 1.3	8.8 ± 0.5	8.5 ± 0.5	9.7 ± 1.5*	10.4 ± 1.2*
治疗组	8.7 ± 0.4	8.8 ± 0.5	8.5 ± 0.7	8.5 ± 0.4	9.1 ± 0.4	9.2 ± 1.3	9.3 ± 0.7

* 与同组染毒时比较, 配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 。

2. 3 普乐林对中毒豚鼠心肌收缩速率 dp/dt 的影响

分析 dp/dt 正向峰值 (dp/dt_{max}⁺) 发现, 溴氰菊酯染毒后 dp/dt_{max}⁺ 升高, 90 分钟后升高明显 ($P <$

0.05); 普乐林能降低溴氰菊酯对中毒豚鼠 dp/dt_{max}⁺ 的升高效应, 治疗后 dp/dt_{max}⁺ 趋于稳定。结果见表 3。

表 3 普乐林对中毒豚鼠 dp/dt_{max}⁺ 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

kPa/s

组别	染毒前	染毒时	染毒后 (min)				
			15	30	60	90	120
对照组	94 ± 28	94 ± 28	100 ± 26	95 ± 31	91 ± 26	103 ± 29	102 ± 29
染毒组	102 ± 32	108 ± 15	108 ± 13	113 ± 13	115 ± 17	120 ± 17*	121 ± 23*
治疗组	110 ± 19	110 ± 17	116 ± 10	108 ± 11	117 ± 11	100 ± 27	88 ± 36

* 与同组染毒时比较, 配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 。

2. 4 普乐林对溴氰菊酯中毒豚鼠心电图的影响

2. 4. 1 对心率的影响

溴氰菊酯染毒后心率明显下降, 经配对 *t* 检验 $P < 0.05$; 普乐林治疗后心率未见明显改变。

以 RR 间期所得, 本实验 K 值为 0.321。研究发现, 溴氰菊酯染毒后 Q-Tr 开始明显增大 ($P < 0.05$); 普乐林未能完全缓解溴氰菊酯对 Q-Tr 的影响。结果见表 4。

2. 4. 2 对 Q-T 比值的影响

由于 Q-T 间期受心率影响较大, 故 Q-T 间期常用 R-R 间期来校正, 校正后的 Q-T 间期为 Q-T 比值, 即 Q-Tr, 其计算公式为: 实测 Q-T 间期 / [K × (RR 间期)^{1/2}], 其中 K 为常数, 由染毒前实测的 Q-T 间期除

2. 4. 3 对 QRS 间期的影响

溴氰菊酯染毒后 QRS 间期明显延长; 普乐林能抑制溴氰菊酯对 QRS 的影响, 治疗后 QRS 间期未见明显改变。结果见表 5。

表4 普乐林对中毒豚鼠 Q-Tr 的影响 ($\times 10^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	染毒前	染毒时	染毒后 (min)				
			15	30	60	90	120
对照组	92±16	92±16	96±11	97±14	96±11	96±11	96±11
染毒组	97±10	97±10	111±8 *	112±6 *	113±8 *	113±5 **	107±5
治疗组	103±7	103±7	108±4	113±7	104±5	111±2 *	112±10

*与同组染毒时比较, 配对 *t* 检验, $P < 0.05$; **与同组染毒时比较, 配对 *t* 检验, $P < 0.01$ 。

表5 普乐林对中毒豚鼠 QRS 间期的影响 ($\times 10^{-3}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	染毒前	染毒时	染毒后 (min)				
			15	30	60	90	120
对照组	50±8	50±8	48±10	48±10	50±8	45±6	45±6
染毒组	40±8	40±8	63±17 **	55±10 **	68±22 **	68±15 *	75±13 **
治疗组	90±20	90±20	85±10	90±12	87±15	85±10	95±19

*与同组染毒时比较, 配对 *t* 检验, $P < 0.05$; **与同组染毒时比较, 配对 *t* 检验, $P < 0.01$ 。

2. 4. 4 对各波段和心律失常发生率及其表现的影响

溴氰菊酯染毒后可见 S-T 段明显压低, T 波加深, 出现以房室传导阻滞和室性早搏为主要表现的心律失常; 心律失常发生率为 50%。对照组及普乐林治疗组各波段未见明显改变, 也未发生心律失常。

3 讨论

由于豚鼠心血管功能的基值存在个体及组间差异, 故分析时采用自身前后对照, 进行配对 *t* 检验。另外, 研究时设立溶剂 (芝麻油) 对照, 以控制溶剂对实验结果的影响。对照组豚鼠收缩压出现一过性下降, 但未影响其他心血管功能指标, 故芝麻油仅可能掩盖本实验观察到的溴氰菊酯升高收缩压的效应, 而不会改变溴氰菊酯对心血管功能其他指标的影响。

本研究溴氰菊酯染毒剂量为 25mg/kg (1/8LD₅₀), 在 2 小时观察期内豚鼠状态基本稳定, 未出现流涎及其他症状, 表明染毒剂量相对较低。在该剂量作用下, 动物出现明显的心血管毒性, 主要表现为 (1) 血压和心肌收缩速率 dp/dt 升高。收缩压升高较舒张压明显, 这与 Forshaw 的研究结果基本一致^[5]; 心肌收缩速率 dp/dt_{\max}^+ 升高, 表明溴氰菊酯具有正性肌力作用, 其机制可能与溴氰菊酯能促进儿茶酚胺释放有关^[6]。(2) 心率降低。这可能涉及迷走神经的兴奋, 因为体外实验已观察到溴氰菊酯对迷走神经有刺激作用^[7]。(3) Q-Tr 增大, 表明心肌有缺血缺氧表现。(4) QRS 间期延长, 表明心室去极化时间延长。(5) 多种心律失常, 主要表现为房室传导阻滞和室性早搏。其原因可能是上述诸因素综合作用的结果。

普乐林作为 β -肾上腺受体阻滞剂已在临床上用于冠心病、心绞痛和心肌梗塞的治疗, 它能明显对抗儿

茶酚胺对心血管系统的作用。本研究发现, 普乐林对溴氰菊酯中毒后的心血管毒性有保护作用, 能明显降低溴氰菊酯中毒豚鼠的血压、心肌收缩速率; 这可能是因为普乐林能降低心肌细胞膜 β -肾上腺受体的最大结合容量, 对抗儿茶酚胺介导的正性肌力作用^[8]。普乐林还能使中毒豚鼠心率和 QRS 间期不发生明显改变; 消除心律失常, 表明普乐林对中毒豚鼠的心血管毒性有多种保护作用。另外, 注意到普乐林未能完全拮抗中毒豚鼠 Q-Tr 的增加, 即未能完全缓解心肌出现的缺血缺氧症状, 其原因可能与本次实验普乐林的治疗剂量不足有关, 有待今后进一步探讨。

参考文献:

- [1] Narahashi T. Neuronal ion channel as the target sites of insecticides [J]. *Pharmacol Toxicol*, 1996, 78: 1~14.
- [2] 胡云平, 周志俊, 薛寿征. II 型拟除虫菊酯类农药的心脏毒性研究 [J]. *职业卫生与应急救援*, 1998, 16 (4): 173~175.
- [3] 贺全仁, 聂星湖. 拟除虫菊酯类农药的临床毒理学研究现状 [J]. *中国工业医学杂志*, 1997, 10 (1): 46~48.
- [4] Daly JW, McNeal ET, Gusovsky F. Cardiotoxic activities of pumilioxin B, pyrethroids and a phorbol ester and their relationships with phosphatidylinositol turnover [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1987, 930 (3): 470~474.
- [5] Forshaw PJ, Bradburg JE. Pharmacological effects of pyrethroids on the cardiovascular system of the rat [J]. *Europ J Pharmacol*, 1983; 91: 207~213.
- [6] De Boer SF, van der Gugten J, Slangen JL, et al. Changes in plasma corticosterone and catecholamine contents induced by low doses of deltamethrin in rats [J]. *Toxicol*, 1988, 49: 263~270.
- [7] Forshaw PJ, Ray DE. A novel action of deltamethrin on membrane resistance in mammalian skeletal muscle and non-myelinated nerve fibres [J]. *Neuropharmacol*, 1990, 29 (1): 75~81.
- [8] 王晓青, 傅静. 葛根素的药理作用研究进展 [J]. *北京中医药大学学报*, 1994, 17 (3): 39~41.