

· 综 述 ·

甲苯的心脏毒性

徐希娴, 赵赞梅, 毛丽君

(北京大学第三医院, 北京 100191)

摘要: 心血管系统是甲苯毒性的重要靶器官, 临床上可引起心动过速、心动过缓、传导阻滞以及心肌损害, 严重者导致猝死。研究表明甲苯是一种心脏抑制剂, 对窦房结、房室结有直接抑制作用, 特别是在较高浓度接触时。心肌损害可能因心肌缺血、缺氧所致。甲苯使心脏对内源性儿茶酚胺致心律失常效应敏感增强, 可能是致死性心律失常和猝死的主要原因。

关键词: 甲苯; 心脏毒性; 心律失常, 猝死

中图分类号: R992; O625.11

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2013)01-0028-03

Cardiac toxicity of toluene

XV Xi-xian, ZHAO Zan-mei, MAO Li-jun

(Research Center of Occupational Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: The cardiovascular system is the major target organ of toluene toxicity, which can cause tachycardia, bradycardia, heart block, myocardial injury, even sudden death in severe cases. Researches showed that toluene is an inhibitor of heart, which can inhibit the sinoatrial node and atrioventricular node directly, especially at high concentration exposure. Myocardial ischemia and hypoxia were considered to be the main reasons of myocardial injury. Additionally, the toluene increases the sensitivity of heart to endogenous catecholamine which may be the principal reason of fatal arrhythmia and sudden death.

Key words: toluene; cardiac toxicity; arrhythmia; sudden death

甲苯作为胶水、汽油、丙烯酸漆、油漆稀料、粘合剂等的主要成分之一广泛应用, 除职业性接触外, 国外一些青少年为追求欣快感而吸食、滥用较流行。甲苯可通过呼吸道、消化道以及皮肤途径吸收引起急性中毒, 中枢神经系统为其毒性的重要靶器官, 而心血管系统是其毒性的另一敏感部位, 本文将甲苯对心血管系统毒性及其表现复习如下。

1 心律失常

1.1 窦性心律不齐

随呼吸出现的心率变异是因为副交感神经激活而引起的, 迷走神经活动越强心搏间距 R-R 增加的越多, 窦房结的自律性也因此发生与其相适应的周期性改变, 表现为心率减慢。研究甲苯引起的窦性心律不齐可了解甲苯对自主神经系统的影响。窦性心律不齐减少反映迷走神经的调节作用减弱, 可作为副交感神经功能受损的线索。甲苯对窦性心律不齐的影响报道不一, 有认为可使其增加, 也有认为可使其减少^[1, 2], 提示甲苯接触可导致自主神经不平衡, 这对其他心律失常的形成也起一定作用。

1.2 心动过速与心动过缓

快速心律失常为甲苯心脏毒性的典型表现。暴露于近饱和的甲苯气体中的麻醉鼠可出现心动过速反应^[3]。Gordon 等^[4]研究发现, 甲苯急性中毒大鼠模型中, 中、高剂量组的心率与对照组相比明显加快, 血压随甲苯剂量的增加而增高。为避免研究中麻醉对动物中枢神经系统及心血管的抑制作用,

Gordon 等通过植入传感器无线电遥测技术对非麻醉、自由活动状态下甲苯暴露大鼠的心血管效应进一步进行了检测, 发现经口摄入甲苯时起初心率明显增加, 随后进入较低心率的稳定的心动过速阶段并维持数小时, 同时证明心动过速与血压升高相关。临床甲苯中毒病例的心电图 (ECG) 改变以窦性心动过速报道多见^[5-9]。室性快速心律失常或心室纤颤往往威胁到生命, 并常成为猝死的重要原因^[10-12]。此外, QT 延长如同时存在电解质和酸碱平衡紊乱, 或服用可使 QT 延长的药物, 可能引起室性快速心律失常。甲苯中毒引起心房纤颤也有报道。

实验研究证明甲苯等溶剂可引起心动过缓^[13-15], 如暴露于甲苯的犬出现窦性心动过缓、低 R 波、ST 段压低^[15]。严重窦性心动过缓也见于因甲苯吸食或摄入的急性中毒者中^[16, 17]。职业性甲苯接触的事例如: Meulenbelt^[6]报道在游泳池底施工的 2 名工人接触高浓度甲苯后其中 1 人出现窦性心动过速而另 1 人则表现为心动过缓, 并见后者的血甲苯浓度较前者高, 表明高剂量吸入时对心律有抑制作用。Türkoğlu^[11]等报道 1 例 27 岁女性发病 2 天前在一家小鞋厂从事粘合工作, 发病后 ECG 显示随呼吸周期变化的窦性心律不齐、心动过缓及 PR 间期延长、频发的室性心律, 说明心动过缓是甲苯心脏毒性心律改变的另一种表现形式。Türkoğlu 认为甲苯致心动过缓的报道较少是因为心动过缓出现于恶性室性快速心律失常之前, 一些患者在接触后早期阶段未能就诊, 而死亡常发生在到达医院之前, 所以其真实的发病率尚不清楚。

实验研究表明甲苯引起的心律改变与暴露浓度有关, 高剂量吸入可引起心动过缓、房室阻滞、心搏停止^[13, 14, 16]。王

收稿日期: 2012-10-23

作者简介: 徐希娴 (1944—), 女, 主任医师, 主要从事职业病临床工作。

修德^[18]等对29例急性甲苯中毒者的心电图进行分析,见中毒初期的心电图改变为窦性心动过速、房性早搏、室性早搏,1周后发生窦性心动过缓的比例明显增加。ST段下移、T波低为普遍的心电图改变,这些变化出现早、持续时间长、恢复慢。ECG改变随病程进展呈现先兴奋、再抑制,最后恢复正常的规律。还有研究观察到患者出现心动过缓期间,脑电图也显示低波幅慢波活动,表明除甲苯对心脏的直接毒性作用外,甲苯可诱导脑儿茶酚胺生物合成上的变化,提示心脏与脑之间存在重要的相互作用,该设想在动物实验中得到支持,即甲苯对暴露大鼠的中枢血清素激活途径有活化作用。另一种解释是脑与心脏有类似的电生理特性,即有类似的细胞离子通道,因而甲苯对脑与心脏产生的负性电生理作用也是相似的^[1],由此也说明神经系统、心脏均是对甲苯敏感的损伤部位。

1.3 传导阻滞

有关甲苯致心脏传导阻滞的报道不多,实验研究见甲苯可引起窦性PR间期延长、房室传导阻滞^[13]。职业性中毒或甲苯吸食引起房室传导阻滞、束支阻滞也有报道^[5,19],1例中毒者出现房室分离^[17]。

2 心肌疾病

2.1 心肌炎、心肌病

Knight^[19]报道1例20岁男性从事室内装潢3年,接触含甲苯的胶水,常在通风较差空间超时工作。1周前约15L胶水外溢,该男子试图用手将其收回,使其除呼吸道吸入外,同时有皮肤接触。既往否认有胶水吸食史。因恶心、呕吐、头痛、昏睡就诊后先后出现严重的心肌炎、急性肝坏死及急性肾功能衰竭。ECG检查见心动过缓、T波倒置、房室阻滞、左后半支阻滞、室性心动过速、心室纤颤。入院12h后心肌内膜活检显示严重心肌炎,有广泛的中性及单核细胞浸润、心肌坏死,其组织学改变为非特异性的。2周后心肌内膜活检复查仅有轻度残留的心肌炎表现及一些间质水肿。表明甲苯等溶剂所致心肌损害可以是致命性的,但如幸存其损伤可迅速而完全的恢复。长期溶剂滥用可引起扩张性心肌病^[20-22]。

2.2 心肌梗死

Stewart等^[23]报道1例在较密闭的空间使用二氯甲烷引起心肌梗死。滥用含甲苯粘合剂引起心肌梗死也有报道^[24]。Carder^[25]等报道1例22岁男性使用含甲苯的清漆清除剂剥除渔船内壁的清漆,局部通风差,也未进行任何防护,工作1天后出现头晕、呕吐、胸闷、呼吸困难,ECG显示窦性心动过速、低电压、急性侧壁心肌梗死。心导管检查显示冠状动脉正常。

3 猝死

甲苯等溶剂中毒可导致猝死^[26],一些文献中也将溶剂吸食猝死称之为吸入猝死综合征。1983年至1988年间英国因吸入发生死亡的胶水溶剂主要成分是甲苯^[27]。20世纪60年代美国报道的110例猝死病例中10例涉及甲苯^[28],并提出猝死与心律失常有关;实验研究也证实吸入烃类易于导致致死性心律失常^[29],常见室性心动过速或心室纤颤。

4 心脏毒性发病机制

许多研究表明甲苯是一种心脏抑制剂,甲苯对窦房结和房室结有直接的抑制作用,同时心脏传导功能也受损^[13,30]。动物模型上甲苯对心脏的毒性表现为窦房结节律减慢、低血压、R波电压减低、ST段降低、T波倒置,P波幅随PR间期延长、房室阻滞程度加大而降低。随窦房结、房室结及传导功能的抑制,可发生终末呼吸以及心搏停止,可伴或不伴心室纤颤^[17]。

甲苯致心律失常作用部分可用甲苯对不同离子通道的影响解释^[1]。钠通道对膜去极化及心脏动作电位传导有重要意义,抑制时可导致心律失常^[31]。Cruz^[32]等通过给非洲爪蟾卵母细胞转移Nav1.5 cDNA及采用离体鼠心肌细胞两种方法检验甲苯抑制心肌钠通道的假说,证明较低浓度的甲苯可抑制心脏钠通道。钙内流阻滞可影响心脏的自律性及传导性,甲苯能抑制钙通道的表达^[33]。

甲苯导致心肌损伤发病机制方面的报道不多,一些实验研究见急性毒性时组织病理学上可见心肌轻度脂肪变性,心肌结构紊乱,伴灶性凝固坏死。孟昭伟^[34]等给小鼠腹腔注射甲苯后可以引起血清心肌酶升高,并见其活性呈剂量依赖性增高,该变化规律符合心肌急性缺血缺氧损伤的表现。心脏组织经HE染色于光镜下观察可见部分心肌细胞变性、肥大、纤维化,可能是由于甲苯急性染毒后引起心肌缺血缺氧,心肌细胞发生代偿性肥大,随着染毒剂量的增大,部分心肌细胞发生变性坏死,进而纤维素样变性。

心肌梗死的发生多认为冠状动脉痉挛是其原因^[25],也有认为甲苯是一种心肌抑制剂,可使心率减慢、心搏出量降低,从而使冠状动脉血流量减少而引起心肌梗死。如同时使用 β -兴奋剂,心动过速使心肌氧需求增高,更会促进心肌缺血发生。

1970年Bass^[28]从流行病学上报道了在美国猝死与溶剂吸入的关系,并提出挥发性烃类可使心脏对内源性儿茶酚胺致心律失常性效应敏感化,后来不断有报道证实溶剂滥用可导致心室纤颤。Westerink等^[35]发现甲苯可调节神经元中 γ -氨基丁酸(GABA)和儿茶酚胺的释放。心肌的高度敏感化还可继发于毒物导致的低体温和/或继发于中枢神经系统的低通气引起的低氧血症和酸中毒。此外溶剂滥用猝死也常发生在心交感神经强烈刺激情况下,如跑步等体育运动中或在各种自我淫荡行为时^[36]。导致猝死的心血管以外的其他原因还有,如喷漆者被冷的气溶胶喷射剂刺激咽喉部时反射性迷走神经抑制而突然死亡^[37];中毒导致的呼吸抑制死亡。间接死亡原因有吸入呕吐物、丧失知觉情况下由于吸食袋粘在口与鼻上或反复吸食塑料袋中的呼出气而窒息死亡;清理有机溶剂作业中由于中毒意识丧失跌落于有残留液的池底或低洼处,口鼻淹溺于水或溶剂中等情况下引起的窒息死亡;意外事故或由于共济失调、判断力降低自我导致的外伤死亡等。

5 心脏毒性防治

脱离甲苯接触,静卧休息,避免各种恶性刺激及体力负荷,及时纠正缺氧、电解质紊乱及酸中毒,纠正低体温、低

血压及休克。实施心电监护。谨慎补充液体。改善冠状动脉循环,酌情选用促心肌代谢药。心律失常按常规药物治疗。伴有喘息者慎用 β -受体兴奋剂,如无心搏骤停禁用肾上腺素,以免诱发室颤。发生猝死时立即进行心肺脑复苏。

参考文献:

- [1] Türkoğlu C, Aliyev F, Celiker C, *et al.* Slow heart-slow brain: consequence of short-term occupational exposure to toluene in a young woman: what is the real mechanism? [J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33 (2): E68-71.
- [2] Steinhauer S R, Morrow L A, Condray R, *et al.* Respiratory sinus arrhythmia in persons with organic solvent exposure: comparisons with anxiety patients and controls [J]. *Arch of Environ Health*, 2001, 56 (2): 175-180.
- [3] Vidrio H, Magos G A, Lorenzana-Jimenez M. Electrocardiographic effects of toluene in the anesthetized rat [J]. *Arch Int Pharmacodyn*, 1986, 279 (1): 121-129.
- [4] Gordon C J, Samsam T E. Cardiovascular effects of oral toluene exposure in the rat monitored by radiotelemetry [J]. *Neurotoxicology and Teratology*, 2007, (29): 228-235.
- [5] Tsao J H, Hu Y H, How C K, *et al.* Atrioventricular conduction abnormality and hyperchloremic metabolic acidosis in toluene sniffing [J]. *J Formos Med Assoc*, 2011, 110 (10): 652-654.
- [6] Meulenbelt J, Groot G D, Savelkoul T J. Two cases of acute toluene intoxication [J]. *Br J Ind Med*, 1990, 47 (6): 417-420.
- [7] 穆进军,王运,杨勇,等.急性甲苯、二甲苯中毒86例临床分析[J].*中国工业医学杂志*,1999,12(3):159-160.
- [8] 郭宝科,杜永锋,刘媛.不同侵入途径致急性甲苯中毒2例分析[J].*中国工业医学杂志*,2004,17(1):28-29.
- [9] 王玲.急性甲苯中毒致呼吸衰竭1例抢救与护理[J].*临床与实验医学杂志*,2008,7(9):194.
- [10] Boon N A. Solvent abuse and the heart [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987, 294 (6574): 722.
- [11] Kamm R C. Fatal arrhythmia following deodorant inhalation [J]. *Forensic Science*, 1975, 5 (1): 91-93.
- [12] Garriott J, Petty C S. Death from inhalation abuse: toxicology and pathological evaluation of 34 cases [J]. *Clin Toxicol*, 1980, 16 (3): 305-315.
- [13] Taylor G J, Harris W S. Glue sniffing causes heart block in mice [J]. *Science*, 1970, 170 (3960): 866-868.
- [14] Morvai V, Hudak A, Ungvary G, *et al.* ECG changes in benzene, toluene and xylene poisoned rats [J]. *Acta Med Acad Sci Hung*, 1976, 33 (3): 275-286.
- [15] Ikeda N, Takahashi H, Umetsu K, *et al.* The course of respiration and circulation in "toluene-sniffing" [J]. *Forensic Sci Int*, 1990, 44 (2-3): 151-158.
- [16] Zee-Cheng C S, Mueller C E, Gibbs H R. Toluene sniffing and severe sinus bradycardia [J]. *Annals of Internal Medicine*, 1985, 103 (3): 482.
- [17] Einav S, Amitai Y, Reichman J, *et al.* Bradycardia in toluene poisoning [J]. *Clin Toxicol*, 1997, 35 (3): 295-298.
- [18] 王修德,褚桂娥.29例急性甲苯中毒临床心电图分析[J].*实用心电学杂志*,2001,10(3):28.
- [19] Knight A T, Pawsey C G K, Aroney R S, *et al.* Upholsterers' glue associated with myocarditis, hepatitis, acute renal failure and lymphoma [J]. *Med J*, 1991, 154 (5): 360-362.
- [20] Wiseman M N, Banim S. "Glue sniffer's" heart? [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987, 294 (6574): 739.
- [21] McLeod A A, Marjot R, Monaghan M J, *et al.* Chronic cardiac toxicity after inhalation of 1,1,1-trichloroethane [J]. *Br Med J*, 1987, 294 (6574): 727-729.
- [22] Vural M, Ogel K. Dilated cardiomyopathy associated with toluene abuse [J]. *Cardiology*, 2006, 105 (3): 158-161.
- [23] Stewart D R, Hake C L. Paint-remover hazard [J]. *JAMA*, 1976, 235 (4): 398-401.
- [24] Cunningham S R, Dalzell G W N, McGirr P, *et al.* Myocardial infarction and primary ventricular fibrillation after glue sniffing [J]. *Br Med J*, 1987, 294 (6574): 739-740.
- [25] Carder J R, Fuerst R S. Myocardial infarction after toluene inhalation [J]. *Pediatr Emerg Care*, 1997, 13 (2): 117-119.
- [26] Kirk L M, Anderson R J, Martin K. Sudden death from toluene abuse [J]. *Ann Emerg Med*, 1984, 13 (1): 68-69.
- [27] Anderson H R. Increases in deaths from deliberate inhalation of fuel gases and pressurized aerosols [J]. *BMJ*, 1990, 301 (6742): 301-341.
- [28] Bass M. Sudden sniffing death [J]. *JAMA*, 1970, 212 (12): 2075-2079.
- [29] Levy A, Lewis T. Heart irregularities resulting from the inhalation of low percentages of chloroform vapor and their relationship to ventricular fibrillation [J]. *Heart*, 1911, 3: 99.
- [30] Marjot R, McLeod A A. Chronic non-neurological toxicity from volatile substance abuse [J]. *Hum Toxicol*, 1989, 8 (4): 301-306.
- [31] Balser J R. The cardiac sodium channel: gating function and molecular pharmacology [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33 (4): 599-613.
- [32] Cruz S L, Orta-Salazar G, Gauthereau M Y, *et al.* Inhibition of cardiac sodium currents by toluene exposure [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140 (4): 653-660.
- [33] Tillar R, Shafer T J, Woodward J J. Toluene inhibits voltage-sensitive calcium channels in pheochromocytoma cells [J]. *Neurochem Int*, 2002, 41 (6): 391-397.
- [34] 孟昭伟,韩冬,穆进军.甲苯急性染毒对小鼠心脏的影响[J].*中国工业医学杂志*,2010,23(1):46-48.
- [35] Westerink R H, Vijverberg H P. Toluene-induced, Ca²⁺-dependent vesicular catecholamine release in rat PC12 cells [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 326 (2): 81-84.
- [36] Boon N A. Solvent abuse and the heart [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987, 294 (6574): 722.
- [37] Shepherd R T. Mechanism of sudden death associated with volatile substance abuse [J]. *Hum Toxicol*, 1989, 8 (4): 287-292.