

口服二巯丁二酸治疗铅中毒的临床研究

二巯丁二酸治疗铅中毒研究协作组

提要 本文观察口服DMSA治疗铅中毒70例,铅吸收47例,铅接触者20例,共137例的疗效:驱铅作用明显,排铅量可达治疗前18倍。血铅下降, δ -ALAD活性恢复正常,ZPP有下降趋势,副作用轻微,使用方便。

关键词 二巯丁二酸 铅中毒

中国科学院药物研究所和上海新亚药厂研制的口服二巯基丁二酸(DMSA)是近年来研制的新型络合剂,过去临床常用的二巯基丁二酸钠(NaDMS)在空气中不稳定,需装在真空安瓿内供静脉注射。肌肉注射可致深部脓肿。而DMSA较NaDMS稳定,经毒理学和药理学试验效果不亚于NaDMS。对多种金属有促排作用^(1~3)。仅微量排锌,具有副作用少,使用方便等优点。

我们对70例铅中毒、47例铅吸收、70例铅接触者的疗效、副作用等进行临床观察,现将结果报告如下。

观察方法

1. 病例选择:通过对铅作业者(主要工种为铅熔炼、蓄电池制造、拆旧船、颜料制造、铸字、铅浴热处理、轴承挂瓦、塑料稳定剂等)普查,根据卫生部1974年颁布的铅中毒诊断标准,结合红细胞锌原卟啉(ZPP)检查结果,选择轻度铅中毒70例,其中男56例,女14例。铅吸收47例,其中男28例,女19例。铅作业者20例,其中男17例,女3例。(铅作业工龄1.5年以上,无明显症状,尿铅3次检查不超过正常值,驱铅试验在 $14.4\mu\text{mol/L}$ 以下)。

2. 用药剂量和方法:所有对象入院后,治疗前留3天尿,测定尿铅,作为对照。第4天开始服用DMSA,每日1.5g,分别在早晨6时、中午12时、下午6时服用,各服0.5g,连服3天后停药,休息4天为1疗程。共服3个疗程。其中12例因第3疗程后尿铅仍超过每日0.5mg,而服用4~6个疗程。

结果分析

1. 临床症状改善情况:铅中毒组经治疗

后,头昏、乏力、便秘、脚酸等症状大部分消失或明显好转,铅吸收组和接触组症状不明显。由于每个人对症状的忍受程度不相同,其反映的客观性也受多种因素的影响,因此不作统计分析。

2. 尿铅排泄:DMSA对各组都有驱铅作用,但以铅中毒组驱铅效果最好,平均最高驱铅量在第一治疗日为 2.56mg/d ($122.88\mu\text{mol/L}$),是治疗前的18倍,以后逐日降低。铅吸收组平均驱铅量明显低于铅中毒组,其最高驱铅量约为治疗前的8倍。铅接触组则更少,仅为治疗前的两倍。各组各疗程驱铅情况符合络合剂驱铅规律,即逐日逐疗程下降。

3. 血铅的变化:从表1所示,血铅在各组治疗后都随着疗程演进呈斜线下降,而铅中毒组下降的速度较吸收组和接触组快,说明体内铅负荷越多,血铅下降越快,DMSA的作用越大。总之,DMSA降低血铅的作用是肯定的。

4. 血 δ -ALAD的变化: δ -ALAD活性经治疗呈上升趋势。第1、2、3疗程后,分别为57.6、87.5及96.3,说明DMSA恢复 δ -ALAD活性有效。

5. 血ZPP的变化:DMSA疗后,ZPP趋于下降。虽然在铅中毒组,其平均值未恢复至正常水平,但作为一种观察指标是可取的。

6. 尿 δ -ALA的变化:铅吸收组基本上在正常范围内波动,铅中毒组第一疗程的第二用药日 δ -ALA平均值就已开始恢复至正常范围内,说明轻度铅中毒一旦脱离接触后,有较快的自然恢复趋势。

表1 DMSA治疗后各疗程血铅占治疗前百分数

		治疗前		第一疗程		第二疗程		第三疗程	
		原始值	%	原始值	%	原始值	%	原始值	%
铅中毒	n	36		35		36		32	
	$\bar{x}$	3.5568	100	2.3696	66.62	0.8494	24.28	0.9845	27.67
铅吸收	n	40		37		39		22	
	$\bar{x}$	2.0897	100	1.6794	80.36	0.7577	36.25	0.3764	18.01
铅接触	n	14		12		7		2	
	$\bar{x}$	1.2644	100	0.6515	51.52	0.5164	40.83	0.4826	38.16

注: 血铅单位 $\mu\text{mol/L}$

7. 实验室检查结果: 137例服药前后都检查了血常规、尿常规、肝功能、肌酐、尿素氮、血钾、血钠、肝脾超声波、心电图等, 均未见异常变化。

8. 不良反应: 服用 DMSA 后, 一般无明显的不良反应, 部分患者有轻微口内腥昧、恶心、呕吐, 多在服药后即出现, 持续2小时后消失。无力(5例)、腹胀(3例)、食欲减退(1例)、关节酸痛(4例), 大多在第二疗程后发生。3例出现于第一疗程以后。停药后均能消失。在治疗过程中有5例服药至第二疗程时出现皮疹, 先发生于面部、颈部, 随后蔓延至全身, 呈红丘疹, 不痒, 有1例伴体温升高(38.6°C), 经停用 DMSA, 服用抗组织胺药和肾上腺皮质激素后, 第二天即消退。

9. 微量金属排泄结果: 各组尿 Zn、Cu、Mg、Mn、Fe 等微量金属于治疗前及治疗日的排泄结果, 其平均值见表2, 经方差分析及 Dunnett's 方法统计, DMSA 有络合 Zn、Cu、Mg 的作用。DMSA 的排锌作用, 在铅中毒组第一疗程与治疗前有显著差异, 在第二和第三疗程有非常显著差异, 最高排锌作用发生在第二疗程, 为治疗前的1.56倍。在铅吸收组于第二和第三疗程有显著差异, 最高排锌量发生在第三疗程, 为治疗前的1.73倍。DMSA 的排铜作用, 在南京组于第二疗程有非常显著差异, 于第三疗程有显著差异。在铅中毒组其绝对值与治疗前比较, 有随疗程而增高趋势, 约增加17%。DMSA 的排镁作用, 在南

京组于第一、第二、第三疗程都有非常显著差异。DMSA 的排铁作用, 南京组于第一、第二、第三疗程均有非常显著差异。DMSA 的作用各组均无显著差异。(表2。)

讨 论

1. DMSA 的疗效问题: 铅中毒组应用 DMSA 后, 有明显的驱铅作用, 显示尿排铅量增加, 血铅下降, 应用1.5g/d第一治疗日平均最高尿铅排泄量2.56mg, 为治疗前的18倍, 较 Friedheim 报道^[4] (1978) 平均排铅6.7倍和 Graziano^[5] (1985) 报道的 DMSA 20mg/kg 剂量组最高排铅量2.399mg/d要高。血铅下降也很明显, 铅中毒组于第二疗程, 铅吸收组于第一疗程即降至正常水平。因此, 本研究证实 DMSA 的驱铅作用是肯定的, 而且有显著的效果。

DMSA 除有驱铅作用外, 尚能恢复和改善铅中毒所致异常生化指标, 使 δ -ALAD 活性恢复, 在第二疗程后有 83.3% 恢复至正常水平, 使血 ZPP 水平下降, 但未恢复到正常水平, 这是因为红细胞内的 ZPP 要待红细胞寿命结束后才消失, 而红细胞寿命为 120 天, 所以在 DMSA 治疗期间 ZPP 不可能恢复到正常水平, 但其所表现的下降趋势, 也可反映 DMSA 的治疗效果, 这与 Hryhorogut 报道^[6] 相一致。

2. DMSA 的副反应问题: 除少数病例有轻微的无力、腹胀、食欲减退、恶心外, 无其他明显的副反应发生, 而且停药后即可消失。对肝、肾、心等脏器及电解质等无毒性反

表2 DMSA 治疗后各疗程平均尿微量元素排泄情况*

元 素	分 组	治 疗 前	第一疗程	第二疗程	第三疗程
Zn (mg/L)	上海中毒组	0.51966	0.6606 ⁺	0.8138 ⁺⁺	0.7822 ⁺⁺
	上海吸收组	0.5644	0.6871	0.8330 ⁺	0.9780 ⁺⁺
	南京混合组	0.568513	0.494372	0.5503116	0.2992083 ⁺
Cu (mg/L)	上海中毒组	0.3043	0.3780	0.4024	0.4139
	上海吸收组	0.4894	0.6255	0.5435	0.3811
	南京混合组	0.038487	0.0476538	0.1281038 ⁺⁺	0.0885763 ⁺
Mg (mg/L)	上海中毒组	73.1971	60.1917	63.8079	60.6622
	上海吸收组	68.5277	51.9528	58.7565	57.0328
	南京混合组	14.9379	42.405512 ⁺⁺	38.074025 ⁺⁺	39.586944 ⁺⁺
Mn (mg/L)	上海中毒组	0.0120	0.0195	0.0100	0.0121
	上海吸收组	0.0239	0.0171	0.0170	0.0094
	南京混合组	0.045332	0.034025	0.026207	0.039236
Fe (mg/L)	南京混合组	0.237311	0.092288 ⁺⁺	0.383318 ⁺⁺	0.398619 ⁺⁺

注: *同治疗前比较有显著差异($P<0.05$)

**同治疗前比较有非常显著差异($P<0.01$)

*因上海和南京采用不同型号原子吸收分光光度计,故分别统计,混合组指中毒和吸收合并在一起统计。

应。虽然发生5例药物性皮炎,但都较轻微,经抗组织胺治疗或停药后,很快恢复,所以本药是安全的,毒性低,副反应少。

3. DMSA 促排微量金属的问题:经原子吸收光谱仪测定微量元素的结果,显示DMSA有促排锌、铜、镁、铁的作用,但排泄量不高,仅为治疗前的1.0~2.0倍,远较CaNa₂EDTA排锌(10倍)为低。

4. 总的评价:综上所述, DMSA能明显促进尿铅排泄,使血铅下降,改善铅中毒所致的生化指标变化和临床症状。其毒性低,副作用少,使用方便、安全。不仅治疗铅中毒疗效肯定,而且在预防铅中毒方面可望展现出良好的前景,是值得推广的一种新型口服络合剂。

(本协作组名单从略,执笔 倪为民,统计承上海医科大学教研室张照豪教授指导,特

此致谢。)

参 考 文 献

1. 梁猷毅,等,口服二巯丁二酸的毒性和对铅、铜、镉、铊、铈的促排作用. 药理学报1980;15:335.
2. Lenz K, et al. 2,3-Dimercaptosuccinic acid in human arsenic poisoning. Arch Toxicol 1981; 47:241.
3. Aposhian H V. DMSA and DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:199.
4. Friedheim E, et al. Treatment of lead poisoning by 2,3-dimercaptosuccinic acid. Lancet 1978; 2:1234.
5. Graziano T H, et al. 2,3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. Clin pharmacol Ther 1985; 37:431.
6. 周晓铁摘译·慢性铅中毒工人治疗后尿原卟啉水平的降低. 劳动医学 1986;3(12):69.

• 来稿摘登 •

致《中国工业医学杂志》

欣闻贵刊在沈阳创刊,谨致衷心祝贺。我是一名老安技人员,深切体会到劳动保护对促进生产、保障工人健康的重要意义。希望贵刊在防尘、防毒、预防物理因素等职业危害方面,做出贡献。在内容上希“阳春白雪与下里

巴人”相结合,理论联系实际,面向基层,做好经验交流,培养人才,开拓新的业务,介绍安全生产技术,为我国工业医学的发展,起到积极的作用。

东北第六制药厂 安技科科长 董河

Abstracts of Original Articles

Intra-variation within a observer group in the application of 1986 Chinese Classification of Pneumoconioses

Ding Mao-bo, et al,

Pneumoconiosis is recognized by certain fairly distinctive roentgenographic appearances and a dust-exposure history. Film reading can easily be done under the guidance of a well designed classification system and a set of standard films. However, the variation of results does exist among the observers within the expert group. This study is an attempt to determine the degree and characteristics of intra-variation in filmreading within a certain group of observers.

Key words, pneumoconiosis X-Ray

Evaluation on diagnostic indices in lead poisoning

Zhang Jimei,

Biological evaluation was studied in a total of 688 subjects including groups of exposed, polluted and controlled under lead concentration in air of 0.44~1.92, 0.013~0.24 and 0~0.0007mg/m³ respectively.

The results showed a close dose-response relationship between the levels of PbU, PbB, ZPP and the environmental Pb concentrations.

Key words, diagnostic indices lead poisoning ZPP

Observations on Renal Function in Occupational Chronic Plumbism

Hu Disheng, et al,

The results of PSP excretory test, blood uric acid, β_2 MS, β_2 MU and physical examination in 30 cases of mild lead poisoning showed

(1) The abnormal occurrence rates in lead poisoning group were higher than those of normal group ($p<0.01$) (2) The level of lead in blood and urine were associated with the increase of β_2 MU. (3) The level of β_2 MU in patients with plumbism decreased after the treatment with chelating agent. The results indicate that it seems to have a subclinical and reversible renal impairment in some chronic plumbism.

Key word, β_2 M PSP excretory test blood uric acid lead poisoning

Clinical study of oral DMSA treatment for lead poisoning

Ni Wei-min, et al,

The therapeutic effects of oral administration of DMSA in 70 cases of lead poisoning, 47 cases of lead-absorption, and 20 lead-exposed subjects were studied. Urine Pb excretion was significantly elevated while blood Pb level decreased and δ -ALAD activity returned to normal. No significant adverse effects were noticed.

Key word, DMSA lead poisoning

Decompression sickness in Hong Kong railway construction

Wu Zhe-En, et al,

The symptomatology and treatment of 1534 cases of decompression sickness in a mass transit railway construction site in Hong Kong was reported. Among the 1519 case of type I decompression sickness, 928 cases had limb pain in one site only and 2 cases in as many as eight sites. The knees were the predominant sites of limb pain.

Key words, decompression sickness Recompression minimum effective pressure method