

· 综 述 ·

二巯基丁二酸的解毒作用

中国科学院上海药物研究所 李 莉 丁光生

二巯基丁二酸(dimercaptosuccinic acid, DM-SA)是我所1957年首次报道的重金属解毒剂,是过去常用金属解毒药二巯基丙醇(BAL)的同类物,但DMSA毒性低,疗效高。临床应用有两种剂型:二巯基丁二钠(Na-DMS)粉针剂及DMSA口服胶囊。国内外已将该药用于铅、汞、砷、锑的解毒。本文就近10年来有关DMSA的文献作一综述。

一、对金属的解毒作用

1. 铅(Pb): DMSA驱铅效果较EDTA好,控制铅绞痛所需时间短,尿排铅量高,可明显恢复 δ -ALAD活性,降低尿 δ -ALA^[1~3]。通过对70例铅中毒患者、47例铅吸收和20例铅接触工人每天口服DMSA 1.5~2.0g的治疗,铅中毒组临床症状的改善明显,血铅水平降低,尿铅水平升高。表明体内铅负荷越高,血铅水平降低越快^[4]。DMSA口服方便、治疗指数高,清除快,毒性低,临床剂量无明显不良反应,对急性和慢性铅中毒均有效,对亚临床中毒的儿童神经系统的发育有保护作用。DMSA可明显降低肝、肾、脑、骨铅水平,防止铅的积蓄,不仅具治疗作用,还可预防铅中毒引起的卟啉代谢失调^[5]。口服DMSA还可用于慢性铅中毒的诊断^[6]。体内营养状况影响机体对铅的反应。当幼鼠体内 V_B 缺乏时,机体对铅的神经毒性及其它全身毒性的易感性增高,DMSA疗效降低^[7]。

2. 汞(Hg): DMSA对有机汞和无机汞中毒均有效。DMSA对甲基汞具较高的亲和性,使甲基汞从蛋白结合部位转变为水溶性化合物,降低脑内甲基汞浓度,减轻中毒症状,并可预防甲基汞引起的脑部损伤^[8]。DMSA可明显降低血液、肝、肾中的无机汞结合量并促进随尿、胆汁排泄,恢复被氯化汞抑制的肾微粒体 Mg^{2+} -Na⁺-K⁺-ATP酶、线粒体 Mg^{2+} -HCO₃⁻-ATP酶的活性,低剂量反复给药比单次大剂量给药疗效好。国内外曾用Na-DMS治疗慢性汞中毒及汞接触工人,尿汞排泄增加,血清生化指标无明显改变,汞中毒症状消失,无不良反应^[9]。

3. 砷(As): DMSA能减少组织砷含量,增加尿砷排泄,减免砷的致死作用及对皮肤的损伤。中毒前

15分钟或中毒后2小时给药均有效,并可预防砷对中枢神经系统的损伤^[10]。DMSA曾治愈1例1次摄入As₂O₃ 2g的急性中毒病人^[11]。

4. 镉(Cd): DMSA能减免镉的致死作用,降低肝、脑等组织中镉含量,增加尿镉排泄,减轻镉所致的肾近曲小管坏死程度,使肾脏的脂质过氧化作用得到改善。镉进入细胞内与金属硫蛋白整合紧密,DMSA对刚入机体的镉起解毒作用,但不能去除细胞内与金属硫蛋白结合的镉。DMSA对慢性镉中毒无效^[12]。

5. 铜(Cu): DMSA可提高铜中毒小鼠LD₅₀ 4倍^[5]。体内含铜过量的肝豆状核变性患者每天口服DMSA 4g,治疗4周,24小时尿铜值较治疗前平均增高4倍,尿排铜效应与血中DMSA浓度成正相关。DMSA对病程短、病情轻、脑型患者疗效较好,能透过血脑屏障,不仅可促进多量铜排至体外,且可减少铜的摄入,同时对血、脑脊液中锌、铜含量,对血红蛋白,血小板均无影响。晚期肝豆状核变性患者,给Na-DMS后,全身水肿减轻,腹水消失,神经系统及血清生化指标皆明显改善^[13]。

6. 锑(Sb): DMSA可使¹²⁵Sb盐类染毒小鼠尿放射性增加6倍,使酒石酸锑钾LD₅₀提高16倍^[14]。DMSA对临床酒石酸锑钾中毒疗效比二巯基丙磺酸钠(DMPS)好,是目前驱锑的首选药物。DMSA口服方便,若加服枸橼酸钠,可增加疗效。该药对肺内锑有驱除作用,锑尘肺病人经Na-DMS治疗3个月,呼吸道症状好转甚至消失,X线检查结节减少,肺纹理清晰,尿锑、粪锑、痰锑排泄增加,血锑、发锑含量明显降低。

7. 金(Au): 金剂可治风湿性关节炎,但对肾、肝、皮肤、骨髓有毒性。DMSA可降低肝、肾中金的含量,增加金从体内排出。¹⁹⁹Au染毒小鼠每天给DMSA 1mmol/kg,7天后,血液和肾脏中金的浓度降至对照组的30~50%^[15]。

8. 铊(Tl): DMSA可使²⁰⁴Tl₂SO₄中毒小鼠尿铊含量增加11倍^[14]。铊中毒病人用Na-DMS治疗后,病情好转,尿铊含量逐渐下降^[16]。

9. 锌(Zn): DMSA 在体内可与锌形成稳定的共价键, 对急性锌中毒有解毒作用。

10. 镍(Ni): DMSA可提高镍中毒小鼠存活率, 使 NiCl_2 中毒小鼠 LD_{50} 提高6倍。

11. 铂(Pt): DMSA可降低小鼠肾铂含量, 增加尿铂排泄⁽¹⁷⁾。

12. 银(Ag): DMSA可使 AgNO_3 中毒小鼠 LD_{50} 提高⁽¹⁸⁾。

13. 钴(Co): DMSA可使 CoCl_2 中毒小鼠 LD_{50} 提高3倍。

14. 锶(Sr): DMSA可使 ^{90}Sr 染毒小鼠尿锶含量提高3倍⁽¹⁴⁾。

15. 钷(Pm): DMSA可使 ^{147}Pm 染毒小鼠尿钷含量提高13倍⁽¹⁴⁾。

16. 其它: DMSA对 ^{210}Po 、 ^{144}Ce 、 RbCl 、 PbAc_2 、有机As有解毒作用, 但对 BaCl_2 、 BeSO_4 、 K_2CrO_7 、 MgCl_2 、 MnCl_2 、 SnCl_2 则无解毒作用。对 CaCl_2 及 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 则反而增加其毒性⁽¹⁸⁾。

二、对非金属的解毒作用

1. 沙蚕毒素

(1) 杀虫单: 杀虫单能阻断神经的突触传导, 表现为震颤、运动亢进。Na-DMS 对杀虫单中毒小鼠有解毒作用, 且预防作用大于治疗作用。临床曾用 Na-DMS 成功地抢救了杀虫单急性中毒3人, 随访1年, 无异常。

(2) 易卫杀: DMSA 可减轻易卫杀急性中毒小鼠的中毒症状, 延缓死亡时间, 提高存活率, 且保护作用优于治疗作用。

2. 丙撑亚胺: DMSA 使丙撑亚胺 LD_{50} 提高76倍, 减轻全身中毒症状及肾脏损伤, 具极强的解毒作用。两者混合后的产物为非致突变物质。中毒后立即、局部给药的疗效高于延缓、全身给药⁽¹⁹⁾。

3. 蛇毒毒素: 小鼠皮下注射加有 DMSA 的饭匙筒蛇毒素(habu venom HV)能使HV的 LD_{50} 升高2.4倍, 并明显减轻出血和水肿症状。及时应用 DMSA, 还可阻止HV于咬伤部位侵入机体。

4. 毒蕈: 对以中毒性肝炎为主要临床表现的毒蕈中毒, 应用 Na-DMS 治疗, 获较好的疗效, 可能该药与毒蕈毒素结合, 打断了其结构中的-S-桥, 使其失活, 或与已与巯基酶系统结合的毒素结合, 而使酶系统复活。

三、DMSA 对机体的影响

1. 对体内微量元素水平的影响: 铅、汞等金属无生物功能, 在用 DMSA 解毒的同时, 须了解该药

对体内必需微量元素水平有何影响。适量 DMSA 对体内铁、锰、钙、镁水平无影响, 仅尿铜排泄有轻度升高, 血清铜蓝蛋白不受影响^(2, 9), 铜易于从膳食中补充, 不会造成明显缺乏。慢性铅中毒病人, 口服 DMSA, 尿锌排泄轻度升高^(4, 14), 程度远较EDTA低, 未引起络合症候群。停用该药, 这些元素的体内水平即恢复正常。也有人认为 DMSA 对内源性锌无促排作用, 对血清锌、铜水平无影响。国内外对 DMSA 络合排铅、[砷]等元素的效果和对内源性金属元素的影响作了系统观察, 认为 DMSA 为临床应用的安全药物。

2. 不良反应: 服用 DMSA 无明显不适, 主要是口腔有些腥味、乏力、腹胀、食欲下降, 但程度轻微, 病人能耐受, 服后几小时及停药后即消失。血、尿常规、心电图、肝脾B超检查、血钾、血钠、肌酐、尿素氮水平均未见异常。曾用 DMSA 治疗18名病人, 仅2名有轻度、短暂性SGPT升高。病人日服 DMSA 4g, 仍能耐受, 肝、肾功能正常, 血锌、尿锌、脑脊液中锌含量无明显改变。

参考文献

1. Devars du Mayne JF, et al. Saturnisme traité par l'acide 2,3 dimercaptosuccinique. Presse Méd 1984; 13:2209.
2. Friedheim E, et al. Treatment of lead poisoning by 2,3-dimercaptosuccinic acid. Lancet 1978; 2:1234.
3. Graziano JH, et al. 2,3-dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. Clin Pharmacol Ther 1985; 37:431.
4. 二巯丁二酸治疗铅中毒研究协作组. 口服二巯丁二酸治疗铅中毒的临床研究. 中国工业医学杂志 1988; 1(1):10.
5. Aposhian HV. DMSA and DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:193.
6. Bentur Y, et al. Meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid in the diagnosis and treatment of lead poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1987; 25:39.
7. Tandon SK, et al. Chelation in metal intoxication XXI: Chelation in lead intoxication during vitamin B complex deficiency. Bull Environ Contam Toxicol 1986; 37:317.
8. Planas-Bohne F. The influence of chelating agents on the distribution and biotransformation of methylmercuric chloride in rats. J Pharmacol Exp Ther 1981; 217:500.
9. Graziano JH. Role of 2,3-dimercaptosuccinic

- acid in the treatment of heavy metal poisoning. *Med Toxicol* 1986; 1: 155.
10. Aposhian HV, et al. DMSA, DMPS, DMPA—as arsenic antidotes. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4: S68.
11. Lenz K, et al. 2,3-Dimercaptosuccinic acid in human arsenic poisoning. *Arch Toxicol* 1981; 47: 241.
12. Klaassen CD, et al. Alteration of tissue disposition of cadmium by chelating agents. *Environ Health Perspect* 1984; 54: 233.
13. 毛腾淑, 等。二巯丁二酸钠治疗晚期肝豆状核变性一例。中华内科杂志 1988; 27: 240.
14. 梁猷毅, 等。口服二巯基丁二酸的毒性和对铅、铜、镉、铊、铈、铉的促排作用。药学报 1980; 15: 335.
15. Aaseth J, et al. The effect of pericillamine and 2,3-dimercaptosuccinic acid on urinary excretion and tissue distribution of gold. *Scand J Rheumatol* 1980; 9: 157.
16. 李文斌, 等。一起食用“花炮盐”引起铊中毒的调查报告。中国工业医学杂志 1988; 1 (1): 17.
17. Planas-Bohne F, et al. The effects of dimercaptosuccinic acid and other chelating agents on the retention of platinum in the rat kidney after treatment with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 9: 120.
18. 丁光生, 等。二巯基丁二酸钠对多种金属中毒的解毒作用。中华医学杂志 1965; 51: 304.
19. 周效温, 等。二巯丁二酸钠对丙撑亚胺解毒作用的实验研究。武汉医学院学报 1982; 11 (4): 7.
20. Kurihara N. Effect of dimercaptosuccinic acid on toxicity of Habu snake (*Trimeresurus flavoviridis*, Hallowell) venom. *Jpn J Pharmacol* 1978; 28: 553.

职业性哮喘两例报告

青岛医学院第二附属医院职业病科 杨素峰

近几年职业性哮喘的发病人数有逐年增多的趋势。我院1985~1987年先后收治两例, 现报道如下。

〔例1〕孙某, 女, 53岁, 某制药厂驱蛔灵车间工人。接触氯乙醇、氨、盐酸等物质, 劳动环境差, 因反复喘咳、皮肤起丘疹性皮炎13年, 于1985年7月30日入院。患者在该车间工作2~3年后, 开始出现胸闷、喘咳, 并出现丘疹性皮炎。脱离环境后, 喘能渐渐平息, 皮炎也能消退。再进入车间, 喘及皮炎重现。曾在某医院诊断为支气管哮喘, 过敏性皮炎。分别用氯乙醇、氨、盐酸做皮肤斑贴试验, 仅氯乙醇强阳性, 并诱发了喘及皮炎发作。既往本人及家族无哮喘及皮肤过敏史。

〔例2〕阎某, 女, 28岁, 某化纤材料厂粘合剂车间工人。接触甲苯二异氰酸酯(TDI), 1987年11月

20日入院。患者在该车间工作1周后, 开始感到胸闷、喘咳, 重时不能平卧, 两肺有弥漫性喘鸣音。两次脱离车间休息数日, 喘咳便能平息。再次进入车间, 喘又发作。调离原工作后喘咳未再发作。既往本人及家族无哮喘及气管炎病史。

讨论: 氯乙醇所致哮喘尚未见文献报道。高浓度氯乙醇蒸气对眼、上呼吸道及皮肤均有刺激作用。但例1表现为哮喘、过敏性皮炎, 与工作关系密切, 且氯乙醇皮肤斑贴试验强阳性, 并诱发哮喘和皮炎同时发作, 可初步认为此患哮喘由氯乙醇所致。例2 TDI所致哮喘已被人们所公认, 在此不加赘述。

(本文承蒙北京医科大学第三医院职业病研究中心赵金垣副教授审阅, 特此致谢。)

四川省职业病学组成员名单

组长 游全程

副组长 鄢嘉成 张学林

成员 徐天才 陈在射 沈国安 蒋益高 罗光如 王用权

李继才 赵志法 吴戈

秘书 宿平