

口服二巯基丙磺酸钠驱汞试验的研究

中国医科大学预防医学系 (110001) 徐兆发

中国医科大学附属第一医院 乔秀艳

美国亚利桑那大学药理和毒理系 H Vasken Aposhian

提 要 使用 DMPS (一次口服 300mg) 对龋齿充填者、口腔科技师和医师以及含汞皮肤洗剂生产和使用者共 5 组不同的汞接触人群以及相应的 3 个对照组进行了驱汞试验。分别收集投药前 6 小时和投药后 6 小时的全部尿样, 用冷原子发生器原子吸收分光光度法测定尿汞含量。结果显示 5 组接汞人群无论投药前或投药后, 尿汞均值均明显地高于相应的对照组; 自身比较, 服药后 6 小时尿汞排泄量也均显著增加。5 组接汞人群用药后尿汞排泄比投药前分别增加了 24、87、48、44 和 86 倍; 相应的 3 个对照组也分别增加了 18、34 和 37 倍。结果提示, 口服 DMPS 是一种很好的驱汞方法, 有助于汞中毒的预防、诊断和治疗。

关键词 二巯基丙磺酸钠 驱汞试验 尿汞排泄量

二巯基丙磺酸钠 (Sodium 2, 3-dimercaptopropane-1-sulfonate, DMPS) 虽然已经被用于治疗汞、砷等重金属中毒, 但在临床上多用肌肉和静脉注射的途径给药。本文对 5 组不同的接汞人群进行了口服 DMPS 驱汞试验, 观察一次口服 300mg DMPS 之后尿汞排泄的变化, 以便为临床上汞中毒的预防、诊断和治疗提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

根据汞接触浓度和方式的不同, 对下列三种不同类型的接汞人群进行了驱汞试验。

1.1.1 龋齿作充填者: 选择身体健康的美国亚利桑那 (Arizona) 大学在校大学生或博士生 20 人, 年龄 18~29 岁, 男女各半。其中 10 人为龋齿作汞合金材料充填者, 于投药前经口腔科医师检查确诊; 另 10 人为正常对照组, 无龋齿充填及任何汞接触。

1.1.2 口腔科技师或医师: 选择墨西哥蒙特雷市 (Monterrey) 口腔科技师 10 人, 全为女性, 年龄 17~27 岁, 平均 20.2 岁, 在工作中从事汞合金材料的调制。她们从瓶中取一定量的金属汞, 放到一小片滤纸上, 然后加一定量的合金粉末, 制成汞合金充填材料。再选择口腔科医师 5 人, 男 4 人, 女 1 人, 年龄 26~34

岁, 平均 30.2 岁。他们在工作使用汞合金材料对龋齿患者进行牙齿修补, 龋洞充填。另外从同一地区医院选择 13 名技师, 男 8 人, 女 5 人, 年龄 23~51 岁, 平均为 36.4 岁, 工作中没有汞接触, 作为对照组。

1.1.3 含汞皮肤洗剂生产和使用者: 选择墨西哥坦皮科市 (Tampico) 某工厂含汞皮肤洗剂生产工人 11 人, 男 7 人, 女 4 人, 年龄 19~57 岁, 平均 34.3 岁; 皮肤洗剂使用者 8 人, 男 2 人, 女 6 人, 年龄 21~78 岁, 平均 36.4 岁, 另外选择同一地区对照组工人 9 人, 男 5 人, 女 4 人; 年龄 18~39 岁, 平均 26.9 岁。皮肤洗剂经初步分析主要含有高浓度的氯化亚汞。11 名工人在生产中可经呼吸道接触汞, 8 名皮肤洗剂使用者经皮肤可接触汞, 对照组 9 名工人无任何职业性汞接触。

1.2 方法

1.2.1 投药: 受试者在试验前 15 天停止食用海产品, 并进行常规的身体检查, 排除肝、肾等疾病患者。投药前 11 小时受试者开始禁食, 收集投药前 6 小时至投药时的全部尿样。而后, 受试者经口一次服用 300mg DMPS (德国柏林 Heyl 化学制药厂生产, 100mg/胶囊, 共服用 3 个胶囊), 继续禁食 4 小时, 但可自由饮水, 以保证大于 500ml 的尿量排泄; 收集投药

后6小时内的全部尿样。采集尿样均使用酸洗的容器,尿样收集后立即测量尿量。根据尿量不同加入一定量的浓盐酸,使最后尿中盐酸浓度为1.8%;酸化的尿样转移至酸洗的聚乙烯塑料瓶中,放入有干冰的容器中迅速冰冻贮存至尿样分析。

1.2.2 尿汞测定:取尿样50ml,转移到100ml容量瓶中,加入20ml浓硝酸,将容量瓶放到80℃水浴中消化14小时。消化后的尿样用0.1N盐酸定容到100ml。

使用配有冷原子发生器的原子吸收分光光度计进行尿汞测定,使用波长为253.7nm。先将消化后的尿样25ml加入反应瓶,之后加5.0ml 5%的氯化亚锡(溶于25%盐酸),反应1分钟使汞还原为汞蒸气,用氩气将汞蒸气吹入石英检测管,记录汞蒸气的吸光值。汞标准液的浓度分别为0、7.5、30、60和125ngHg/25ml,测定其吸光值。根据汞标准液吸光值的直线回归方程计算尿样的汞含量。

表1 经口投予DMPS前后口腔科医务工作者尿汞变化($\bar{X} \pm SE$)

组别	人数	尿汞排泄量($\mu\text{mol}/6\text{h}$)		尿汞浓度($\mu\text{mol}/\text{l}$)	
		投前6小时	投后6小时	投前6小时	投后6小时
口腔技师组	10	0.0241 $\pm$ 0.0037	2.114 $\pm$ 0.423	0.1481 $\pm$ 0.0335	2.398 $\pm$ 0.603
口腔医师组	5	0.0164 $\pm$ 0.0054	0.808 $\pm$ 0.255	0.0987 $\pm$ 0.0358	1.371 $\pm$ 0.533
对照组	13	0.0040 $\pm$ 0.0009	0.136 $\pm$ 0.016	0.0150 $\pm$ 0.0031	0.185 $\pm$ 0.075

结果表明,投予DMPS之后6小时,口腔技师组、口腔医师组和对照组平均尿汞排泄量比投药前分别增加了87、48和34倍,统计学差异非常显著($P < 0.01$)。在DMPS投予前,口腔技师组和医师组尿汞排泄量分别是对照组的6和4倍,差异显著;而口腔技师组与医师组相比,统计学差异则不明显。投予DMPS后,口腔技师组和医师组尿汞排泄值分别为对

表2 经口投予DMPS前后接汞工人尿汞变化($\bar{X} \pm SE$)

组别	人数	尿汞排泄量($\mu\text{mol}/6\text{h}$)		尿汞浓度($\mu\text{mol}/\text{L}$)	
		投前6小时	投后6小时	投前6小时	投后6小时
皮肤洗剂生产组	11	0.5638 $\pm$ 0.1301	25.110 $\pm$ 3.400	1.660 $\pm$ 0.479	21.346 $\pm$ 2.388
皮肤洗剂使用组	8	0.0808 $\pm$ 0.0169	7.029 $\pm$ 1.725	0.317 $\pm$ 0.111	3.529 $\pm$ 0.982
对照组	9	0.0024 $\pm$ 0.0005	0.917 $\pm$ 0.0354	0.007 $\pm$ 0.002	0.111 $\pm$ 0.049

试验各组间差异的显著性,使用单因数变异数分析进行检验。

2 结果

口腔龋齿充填者及对照组口服DMPS前后尿汞变化的结果表明,投予DMPS前10名龋齿充填者尿汞排泄量为0.00349 $\pm$ 0.00055 $\mu\text{mol}/6\text{h}$,对照组为0.00135 $\pm$ 0.00020 $\mu\text{mol}/6\text{h}$,龋齿充填者为对照组的2.6倍。口服DMPS后龋齿充填者尿汞排泄量为0.0855 $\pm$ 0.0166 $\mu\text{mol}/6\text{h}$,比投药前增加了24倍;对照组投药后尿汞为0.0254 $\pm$ 0.0055 $\mu\text{mol}/6\text{h}$,比投药前增加了18倍,表明DMPS能明显增加两组尿汞的排泄($P < 0.01$)。投予DMPS后,龋齿充填者尿汞排泄量仍明显高于对照组,两者相差为3.4倍($P < 0.01$)。

口腔科技师和医师及对照组口服DMPS前后尿汞排泄量的变化见表1。

对照组的15倍和6倍,统计学差异显著($P < 0.01$);口腔技师组与医师组相比,差异仍不明显。因为许多文献资料用 $\mu\text{molHg}/\text{L}$ 浓度来表示尿汞值,所以我们还观察了口服DMPS前后尿汞浓度的变化,大致与尿汞排出量变化相似。

含汞皮肤洗剂生产和使用者及对照组口服DMPS前后尿汞排泄量的变化见表2。

表2结果表明, 投予DMPS之后6小时, 皮肤洗剂生产组、洗剂使用组和对照组平均尿汞排泄量比投药前分别增加了44、86和37倍($P<0.01$)。在投予DMPS前, 皮肤洗剂生产组和使用组尿汞排泄量分别为对照组的231和33倍; 生产组尿汞排泄量则是使用组的7倍, 差异也非常显著($P<0.01$)。DMPS投予之后, 生产组和使用组尿汞排泄量分别为对照组的274倍和77倍, 生产组尿汞排泄量是使用组的3.6倍, 统计学差异均非常显著($P<0.01$)。投予DMPS后, 生产组、使用组和对照组的尿汞浓度($\mu\text{mol/L}$)也分别增加了12、10和16倍以上。

3 讨论

本文对5组不同接汞人群进行了口服DMPS驱汞试验。在投予DMPS之前, 龋齿充填者尿汞排泄量均值为 $0.00349\mu\text{mol/6h}$, 口腔科技师组和医师组为 0.0241 和 $0.0164\mu\text{mol/6h}$, 而皮肤洗剂生产组和使用组则为 0.5638 和 $0.0808\mu\text{mol/6h}$, 提示三种类型人群接汞量是不同的。Eley等人提出用汞合金材料充填龋洞后, 经过咀嚼、磨擦会有汞不断释放到口腔中^[1], 这些汞可经呼吸道或消化道入血而蓄积于机体各组织中。本次调查龋齿充填者尿汞明显高于对照组, 可认为龋齿充填者有轻度汞接触, 但并没引起机体明显可见的毒作用。口腔科技师和医师由于在工作中调制和使用汞合金充填材料, 也经呼吸道吸入一定量的蒸气汞, 可认为属于中等程度的汞接触。皮肤洗剂生产者在工作中可经呼吸道接触氯化亚汞制剂, 而皮肤洗剂使用者可经皮肤吸收氯化亚汞, 可认为属于重度汞接触, 体内蓄积大量的汞。有人报道氯化亚汞进到体内后一价汞可转化为二价汞离子, 蓄积于肝、肾和小肠等组织^[2]。

DMPS是二巯基丙醇(BAL)的水溶性衍生物, 其毒性比BAL低得多, 但对金属离子的络合性质相同^[3,4], DMPS分子中的巯基与二价汞离子结合, 形成的络合物可经尿排出体

外。1959年前苏联首先在临床上使用DMPS, 我国也使用DMPS治疗汞中毒多年, 但都采用肌肉和静脉注射的途径给药。本研究用口服的方式投药, 结果证明口服DMPS300mg具有明显的驱汞效果。三种类型的接汞人群用药后, 尿汞均明显增加。用药过程中无毒副作用, 口服投药方便易行。DMPS也不引起汞的体内重新分布, 特别是不增加脑组织的汞浓度^[5]。同时, DMPS不象驱铅药物 CaNa_2EDTA 那样, 明显地增加体内其他必需微量元素如铜和锌的排泄^[6]。

迄今, 汞中毒仍为常见的职业中毒之一, 在生产和生活环境中大量的人群接触汞。为了保护汞接触者的健康, 定期口服DMPS驱除体内蓄积的汞, 可有助于预防汞中毒的发生。另外, 对于职业性汞接触者, 如检查发现尿汞不高而有一定的临床表现, 怀疑为汞中毒者, 亦可口服DMPS作驱汞试验, 有助于汞中毒的诊断和治疗。本文提示一次口服DMPS300mg是一种简便、有效的驱汞方法, 值得进一步推广和使用。

4 参考文献

- 1 Eley BM, et al. Mercury from dental amalgam fillings in patients. *Br Dent J* 1987; 163: 221
- 2 Weiss SH, et al. Demonstration by electron diffraction of black mercuric sulfide in a case of melanosis coli and black kidneys caused by chronic inorganic mercury poisoning. *Lab Invest* 1973; 401
- 3 Aposhian HV. DMSA and DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 193
- 4 Hruby K, et al. 2, 3-Dimercapto-1-propanesulphonate in heavy metal poisoning. *Medical Toxicol* 1987; 2: 317
- 5 Planas-Bohne F. The effect of 2, 3-dimercaptopropane-1-sulfonate and dimercaptosuccinic acid on the distribution and excretion of mercuric chloride in rats. *Toxicology* 1981; 19: 275
- 6 Chisholm J J Jr, et al. Use of 2, 3-dimercaptopropane-1-sulfonate in treatment of lead poisoning in children. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 665

(收稿: 1995-09-15 修回: 1995-11-20)

Abstracts of Original Articles

Investigation on Diagnostic Indices and Diagnostic Criteria in Chronic Lead Poisoning

Zhang Jimei, et al

Under the centralized quality control program, a nationwide cohort study on occupational lead poisoning was done in the year 1991 to 1993. The lead-exposed group comprised 1600 workers employed at different lead plants and smelters in 12 selected cities, and 1588 nonlead-exposed healthy persons served as a reference group. By the study, the commonly used diagnostic indices in chronic lead poisoning were statistically analyzed and evaluated. According to the statistical data and discriminant analysis with Bayes formula, regression analysis, and comparing with previous studies, the Normal Reference Value (NRV), Biological Exposure Limit Value (BELV) and Diagnostic Value (DV) of blood lead (PbB), urinary lead (PbU), erythrocyte protoporphyrin (EP), zinc protoporphyrin (ZPP) and urinary δ -ALA, had been suggested. Depending on the "Three Values" mentioned above, a discussion dealing with the revision on the National Diagnostic Criteria for Occupational Lead Poisoning of China (GB 11504-89) was also made in the paper.

Key words: lead, lead poisoning, diagnostic indices, diagnostic criteria

Study on the Oral DMPS Provocative Test for Mercury

Xu Zhaofa, et al

The DMPS provocative test (300mg p. o.) for mercury was given to five different groups exposed to mercury, persons with dental amalgams, dental technicians, dentists, skin lotion makers and skin lotion users, and three corresponding control groups. Urine samples of 6 hours before and 6 hours after DMPS administration were collected and the urinary mercury levels were determined by cold vapor atomic absorp-

tion spectrophotometry. The results indicated that the mean urinary mercury levels in the five groups exposed to mercury were significantly higher than those of corresponding referent groups both before and after DMPS administration. The mean urinary mercury values excreted within 6 hours after DMPS were also increased significantly in all groups compared with those before DMPS administration. The administration of the DMPS provocation in five groups exposed to mercury resulted in 24, 87, 48, 44 and 86-fold increase, respectively, of 6 hour urinary mercury compared with those during the 6 hour period before the administration of this chelating agent. The increase in urinary mercury from the DMPS provocative test was 18, 24 and 37-fold in the three corresponding referent groups respectively. The results suggested that the oral administration of DMPS was a good measure for the removal of mercury from the body and it was very helpful to the prevention, diagnosis and treatment of mercury poisoning.

Key words: sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate, provocative test for mercury exposure, urinary mercury

The Activity Determination Activity of the Erythrocyte Pyrimidine 5'-nucleotidase and Superoxide Dismutase in Occupational Lead Exposed Workers

Li Zhong, et al

The present study determined the activity of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) and superoxide dismutase (SOD) in 16 lead-exposed workers, 14 lead poisoning workers and 20 non lead exposed workers (the controls). The results showed that the P5N activity was significantly inhibited by lead, which was closely related to the toxic effect of lead; the activity in control group ranged from 5.6 to 14.2 μmol