

## 喹胺酸对 11 种金属化合物的解毒

严雪铭 陶正琴 徐新华 陈振家 张建时 茅百勇 梁猷毅 丁光生

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

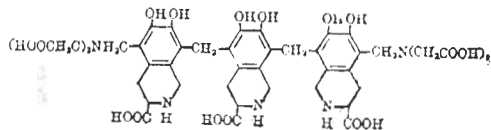
**提要** 喹胺酸属多胺多羧络合剂。小白鼠 ip 11 种金属化合物后, iv 喹胺酸 500 mg/kg 能减少  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$  和  $\text{ZnSO}_4$  中毒死亡数 ( $p < 0.01$ )。大鼠 ip 硝酸铀酰 (400  $\mu\text{g}$  U/鼠) 后, im 喹胺酸 100 mg/鼠, 能增加尿铀排出, 48 h 尿铀总排出量占注入量的  $49 \pm 16\%$ , 对照组  $26 \pm 8\%$ ; 在 2 wk 观察期间, 能减轻大鼠中毒症状和肾脏损伤; 能使尿过氧化氢酶的活力维持在原水平范围, 明显低于对照。

**关键词** 喹胺酸; 络合剂; 金属化合物; 铀; 尿过氧化氢酶

喹胺酸曾称“811”或“螯核羧酚”, 是我所

1983年10月18日收稿 1983年12月3日修回

首创的具有邻苯二酚结构的新型多胺多羧络合剂, 结构式如下。



该药除对 $^{234}\text{Th}$ 有促排效果外<sup>(1,2)</sup>, 并对 $^{238}\text{U}$ ,  $^{95}\text{Zr}$ 也有促排作用<sup>(3,4)</sup>。临床试用时对 $^{147}\text{Pm}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $\text{Pb}$ ,  $\text{Hg}$ 等也有促进排泄作用<sup>(5)</sup>。本文报道喹胺酸对 11 种金属化合物的解毒情况; 对进入大白鼠体内铀的促排效果以及对铀

中毒后肾脏和全身的保护作用。

## 方法和结果

**喹胺酸对11种金属化合物的解毒作用** 药物由本研究所合成室提供，呈黄色粉末状。实验用♂小白鼠240只，体重 $19.2 \pm (\text{SD})1.5 \text{ g}$  每批取20只为大组( $\text{CdCl}_2$ 组40只)其中10只单ip金属化合物为对照，另10只在相同的金属中毒后数分钟iv喹胺酸以解毒。中毒金属化合物均为水溶液，醋酸苯汞和三氧化二砷加热溶解。喹胺酸在临用前配成10%浓度，用 $\text{NaHCO}_3$ 调pH 6-7，尾静脉给药500 mg/kg，观察3d内死亡数(表1)。

观察结果，喹胺酸对 $\text{CdCl}_2$ ， $\text{NiCl}_2$ ， $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ 和 $\text{ZnSO}_4$ 中毒小鼠可减少死亡( $p < 0.01$ )，但是 $\text{MnCl}_2$ 组，小鼠死亡数反而多于对照( $p < 0.01$ )。

Tab 1. Effects of iv quinamic acid after ip different metallic compounds in mice

Metallic compound	Dose (mg/kg)	Quinamic acid (mg/kg)	Deaths of mice
$\text{CdCl}_2 \cdot 2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	8	—	14/20
		500	5/20***
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	70	—	9/10
		500	0/10***
$\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	200	—	10/10
		500	5/10***
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	80	—	6/10
		500	0/10***
$\text{AgNO}_3$	15	—	7/10
		500	8/10*
$\text{As}_2\text{O}_3$	10	—	7/10
		500	9/10*
$\text{C}_6\text{H}_5\text{HgCH}_2\text{COOH}$	30	—	9/10
		500	10/10*
$\text{HgCl}_2$	10	—	7/10
		500	9/10*
$\text{SeO}_2$	8	—	2/10
		500	1/10*
$\text{SeO}_2$	10	—	9/10
		500	8/10*
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	33	—	9/10
		500	7/10*
$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	130	—	1/10
		500	8/10***

\*  $p > 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.01$

**喹胺酸对大白鼠体内铀的促排效果** 用♂大白鼠10只体重180-200 g，随机分中毒组和促排组，每组5鼠，中毒组每鼠ip  $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 水溶液1 ml(400  $\mu\text{g U}$ )，促排组在铀中毒后立即每鼠后肢im 10%喹胺酸(pH 6-7)100 mg。置于代谢笼内饲养，收集48 h尿，经浓硝酸和过氧化氢加热处理，然后用乙酸乙酯富集。用固态荧光分析法测定，即将回收到的铀用0.5 N硝酸稀释，滴加在NaF片上，在煤气喷灯上灼烧成熔珠。在254紫外分析仪上，以目视与标准系列比较含铀熔珠的荧光强度。

测得结果中毒组自然排出量为 $105 \pm 32 \mu\text{g U}$ ，占注入量的约 $26 \pm 8\%$ ；促排组铀促排量是 $195 \pm 62 \mu\text{g U}$ ，占注入量的 $49 \pm 16\%$ ( $p < 0.05$ )。

**喹胺酸对铀中毒后肾脏和全身的保护作用** ♂大白鼠10只，体重 $200 \pm (\text{SD})15 \text{ g}$ ，分中毒组和解毒组。先在代谢笼内饲养2 d，然后进行试验，方法与铀促排试验相同。观察2周，收集尿液，用间接碘量法测定尿中过氧化氢酶的活力<sup>(6)</sup>，以了解肾脏损伤程度(图1)。

结果，中毒组大鼠不论自身对照(中毒前

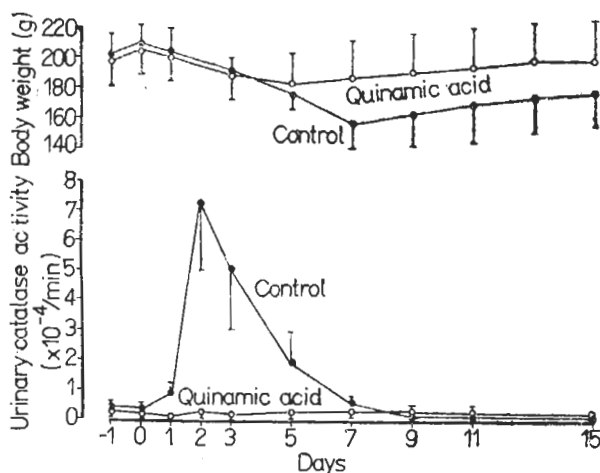


Fig 1. Changes of body weight and urinary catalase activity after ip uranyl nitrate (400  $\mu\text{g U}$ /rat) and im quinamic acid 100 mg/rat ( $n = 5$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ ) Proteinuria in control rats on d 2-11.

后比较), 还是与解毒组比较都有明显的不同: 活动减少, 反应迟钝, 披毛松乱, 食量锐减, 体重下降(图 1); 肾脏损伤明显变化是尿量增加(中毒前的 3-6 倍), 有尿蛋白和尿糖, 尿中过氧化氢酶在中毒后 1-5 d 内显著增加 ( $p < 0.01$ ); 肉眼观看肾脏肿大, 被膜紧包, 表面可见弥漫性的坏死小点, 切面的肾皮质, 髓质和肾盂组织结构模糊。解毒组大鼠毒性反应轻, 肾脏损伤程度不严重。

## 讨 论

喹胺酸对某些金属化合物有解毒效果, 可能是药的络合基团与这些金属离子络合成低毒复合物, 削弱对靶器官的毒性, 或是该药促进了有毒离子排出, 从而提高了小鼠生存率。结果还提示另一个问题: 对某种金属有促排作用, 未必有解毒效果。例如, 临床试用对 Hg 有促排作用, 但对 Hg 的解毒无效, 这可能是喹胺酸与 Hg 在体内代谢有关。至于  $MnCl_2$  组给药小鼠毒性反而增加, 有待研究。

铊解毒试验中对照大鼠观察到的异常现象, 主要是硝酸铊酰损害了肾脏组织, 使肾功能失调, 引起体内代谢紊乱, 而继发的全身中毒反应。给药后大鼠从尿样分析, 或体征观察与对照有明显差异, 这可能与喹胺酸的结构特点和排泄途径有关<sup>(7)</sup>。推测喹胺酸在大鼠体内

与硝酸铊酰形成低毒的复合物, 并迅速排出体外, 提高了铊排泄率, 保护了肾脏, 减轻了全身中毒症状。

硝酸铊酰在生物体内的分布和代谢特点, 降低了铊的自然排泄率<sup>(8)</sup>。虽然喹胺酸对硝酸铊酰有一定的解毒和促排效果, 但该药的有效血浓度较低<sup>(9)</sup>, 不能充分发挥其更有效的络合作用。如果设法维持喹胺酸在体内的有效浓度, 可能提高铊的解毒和促排效果。

## 参 考 文 献

- 1 沈哲中、莫素珍、谢毓元、邹正国、曾坤荣. 中华放射医学与防护杂志 1982; 2(5): 11
- 2 罗梅初、周往贤、张美珍、俞志昌、沈彬源、陈志诚. 核防护 1980; (3): 41
- 3 赵兴成、万丽芳. 中华放射医学与防护杂志 1982; 2(4): 37
- 4 曾坤荣、刘 坚、吴金水, 等. 中华放射医学与防护杂志 1982; 2(4): 65
- 5 罗梅初、沈彬源、谢毓元. 中华放射医学与防护杂志 1982; 2(5): 43
- 6 王樟龄. 原子能 1966; (2): 103
- 7 吴德昌、龚诒芬、费丽华、杨纯喜、蓝福星. 辐射防护. 第 1 版. 北京: 原子能出版社, 1982: 321
- 8 Yule CL. Animal experiments. In: Hodge HC, Stannard JH, Hursh JB, eds. Handbook of experimental pharmacology; vol 36. 1st ed. Berlin: Springer, 1973: 185-6
- 9 陶正琴、陈振家、茅百勇、徐新华、张建时、梁猷毅. 辐射防护 1982; 2(1): 38

*Acta Pharmacologica Sinica* 1985 Mar; 6 (1): 73-76

## DETOXICATION OF 11 METALS POISONING BY QUINAMIC ACID

YAN Xue-ming, TAO Zheng-qin, XU Xin-hua, CHEN Zhen-jia, ZHANG Jian-shi, MAO Bai-yong, LIANG You-yi, DING Guang-sheng

(Shanghai Inst of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

**ABSTRACT** Quinamic acid, bis-(3-carboxy-5-N-dicarboxymethyl-aminomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl-8)-5,8-dimethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid, is a new

chelating agent first synthesized in this Institute.

Quinamic acid iv 500 mg/kg markedly reduced the mortality of acute ip poisoning of  $ZnSO_4$ ,  $NiCl_2$ ,  $CdCl_2$ , and  $UO_2(NO_3)_2$  in mice

( $p < 0.01$ ). After ip uranyl nitrate (400  $\mu\text{g}$  U/rat) following im quinamic acid 100 mg/rat, there was also an enhanced excretion of uranium in urine. The urinary U amounted to  $49 \pm 16\%$  of the administered dose, whereas only  $26 \pm 8\%$  in the control in 48 h. Within 2 weeks, treated rats showed less toxic reactions

and renal damages than the control rats. The activity of urinary catalase in treated rats was significantly lower than that in controls.

**KEY WORDS** quinamic acid; chelating agents; metals; uranium; urinary catalase

\* \* \* \* \*