

灌服二巯基丁二酸对小鼠²¹⁰Pb和²⁰³Hg的促排和分布影响

R965.2

梁猷毅, 张建时, 陶正琴, 严雪铭, 徐新华, 陈振家 (中国科学院上海药物研究所, 上海200031, 中国)

Effect of dimercaptosuccinic acid *per os* on distribution and excretion of ²¹⁰Pb and ²⁰³Hg in mice¹

LIANG You-Yi, ZHANG Jian-Shi, TAO Zheng-Qin, YAN Xue-Ming, XU Xin-Hua, CHEN Zhen-Jia (Shanghai Institute of Materia Medica Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

ABSTRACT Sodium dimercaptosuccinate (Na-DMS) ip 1 g·kg⁻¹, dimercaptosuccinic acid (DMSA) ig 1 g·kg⁻¹, DMSA ig 1 g·kg⁻¹ with NaHCO₃ or Na-citrate ig 3 g·kg⁻¹ was given to mice, separately. It enhanced the excretion of ²¹⁰Pb in urine about 3.4, 3.8, 3.6, and 2.3 times *vs* control, respectively within 24 h. It enhanced the excretion of ²⁰³Hg in urine about 2.4, 2.3, 3.3, and 2.7 times, respectively within 24 h. Fecal excretion was not significantly elevated *vs* control. Tissue radioactivities showed a remarkable decrease in the levels of ²¹⁰Pb and ²⁰³Hg in most organs, but DMSA increase the ²¹⁰Pb content in kidney. The therapeutic effect of ig DMSA was similar to that of ip sodium dimercaptosuccinate.

KEY WORDS dimercaptosuccinic acid; lead radioisotopes; mercury radioisotopes; urine; tissue distribution; bicarbonates; citrates; combination drug therapy

A摘要 小鼠 ip Na-DMS, ig DMSA, ig DMSA 加 NaHCO₃ 或加 Na-citrate. 24 h 尿²¹⁰Pb 排

出分别为对照组的3.4, 3.8, 3.6, 3.0倍, 24 h 尿²¹⁰Hg 排出分别为对照组的2.4, 2.3, 3.3, 2.7倍, 但粪²¹⁰Pb 和²⁰³Hg 排出无明显增加, 能降低组织中²¹⁰Pb 和²⁰³Hg 的含量, 但肾²¹⁰Pb 则明显增加. 结果证明 ig DMSA 驱²¹⁰Pb 和²⁰³Hg 的作用肯定, 其疗效和 ip Na-DMS 相近.

关键词 二巯基丁二酸; 铅放射性同位素; 汞放射性同位素; 尿; 组织分布; 碳酸氢盐类; 枸橼酸盐类; 联合药物治疗

二巯基丁二酸钠 (sodium dimercaptosuccinate, Na-DMS) 是一种注射剂, 对治疗铅、汞和砷等金属中毒有效, 并是一种广谱金属解毒药, 也可用于治疗慢性金属中毒职业病及肝豆状核变性病, 对农药杀虫双中毒也可急救^[1]. 二巯基丁二酸 (dimercaptosuccinic acid, DMSA) 比其钠盐稳定. 我们曾研究灌服 DMSA 对 Pb、Cu 等多种金属的促排, 证明灌服 DMSA 促排效果显著^[2]. 整体放射自显影研究表明灌服¹⁴C-DMSA 吸收良好^[3]. 早期曾报导^[4,5] 枸橼酸钠可增加体内 Pb 的排泄. 本研究继续探讨灌服 DMSA 对²¹⁰Pb 和²⁰³Hg 的促排作用和体内²¹⁰Pb 和²⁰³Hg 含量变化, 另加适量 NaHCO₃ 和枸橼酸钠以比较其促排效果.

MATERIALS

小白鼠 昆明种, ♂, 50只, 体重均为20 g. 由中国科学院上海动物饲养中心提供.

药品 DMSA 和 Na-DMSA, 均系上海新亚制药厂产品. 前者用5% CMC 配成混悬液供 ig, 后者配成10%水溶液供 ip.

碳酸氢钠和枸橼酸钠, CP, 分别配成15%水溶液供 ig.

Received 1992-12-16

Accepted 1994-02-03

¹ Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 3861047.

^{210}Pb 和 ^{203}Hg (Amersham 公司), 放射性活度分别为 $444 \text{ TBq}\cdot\text{mol}^{-1}$ 和 $15 \text{ TBq}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

仪器 YSJ-78型 β 液体仪 FMT-81型 γ 测定仪, 由中国科学院上海原子核研究所制造。

METHODS AND RESULTS

DMSA 对 Pb 的促排和组织中分布影响

小鼠 25 只, 分 5 组, 每组 5 鼠。对照组 iv $^{210}\text{PbAc}_2$ 111 kBq , 其余 4 组均等量 ^{210}Pb 后立即 ip Na-DMS $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$; ig DMSA $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$; ig DMSA $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 后再 ig NaHCO_3 $3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$; ig DMSA $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 再 ig 枸橼酸钠 $3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。以上各鼠分别饲养在代谢笼内收集 24 h 尿和粪后杀死, 取血并称取各脏器鲜组织, 用液闪法测定放射性(dpm)。

对照组, 24 h 尿和粪 ^{210}Pb 排出为 4.2 % 和 2.9 %。组织中 ^{210}Pb 含量以肺最高, 肝、脾和肾次之, 再其次为骨和心, 脑和肌肉最低。

Na-DMS ip 组, 24 h 尿 ^{210}Pb 排出 14.4 % 约为对照 3.4 倍 ($P < 0.01$), 粪 ^{210}Pb 排出 2.9 % 和对照无明显差别 ($P > 0.05$)。血 ^{210}Pb 有明显降低, 肾 ^{210}Pb 明显增高和对照比均为 $P < 0.01$, 其它组织 ^{210}Pb 和对照无明显差别 ($P > 0.05$)。

DMSA ig 组, 24 h 尿 ^{210}Pb 排出 15.8 % 约为对照 3.8 倍 ($P < 0.01$), 粪 ^{210}Pb 排出 2.3 % 和对照无明显差别 ($P > 0.05$)。组织中肝和骨 ^{210}Pb 减少显著, 血和脾 ^{210}Pb 减少明显 ($P < 0.05$), 其它组织无差异 ($P > 0.05$), 肝、脾、肺和骨 ^{210}Pb 不低于 Na-DMS 组 ($P < 0.05$)。

DMSA ig 加 NaHCO_3 ig 组, 24 h 尿 ^{210}Pb 排出 15.1 % 约为对照 3.6 倍 ($P < 0.01$), 粪 ^{210}Pb 排出 1.9 % 和对照无明显差别 ($P > 0.05$)。其它组织和 ig DMSA 基本相似。

DMSA ig 加枸橼酸钠 ig 组, 24 h 尿 ^{210}Pb 排出 12.6 % 约为对照 3 倍 ($P < 0.01$), 粪 ^{210}Pb 排出 2.3 % 和对照无明显差别 ($P > 0.05$)。除血和肺 ^{210}Pb 低于 ig DMSA 外, 其它组织基本

上和 ig DMSA 组相似 (Tab 1)。

DMSA 对 Hg 的促排和组织中分布影响

小鼠 25 只, 分 5 组, 每组 5 鼠。对照组 iv $^{203}\text{HgCl}_2$ 111 kBq , 其余 4 组均等量 iv ^{203}Hg 后立即 ip Na-DMS $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$; ig DMSA $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$; ig DMSA $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 再 ig NaHCO_3 $3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$; ig DMSA $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 再 ig 枸橼酸钠 $3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。以上各鼠分别饲养在代谢笼内收集 24 h 尿和粪后杀死, 取血并称取各脏器鲜组织, 用 γ 测定仪测定放射性(dpm)。

对照组, 24 h 尿和粪 ^{203}Hg 排出 21.5 % 和 4.8 %。组织中 ^{203}Hg 以肾最高, 其次为肝、脾和肺, 脑、心和肌肉最低。

Na-DMS ip 组, 24 h 尿 ^{203}Hg 排出 51.6 % 约为对照 2.4 倍 ($P < 0.01$), 粪 ^{203}Hg 排出 1.5 %。组织中 ^{203}Hg 分布有所下降, 尤肾、肝和脾最为明显 ($P < 0.01$), 其中肾 ^{203}Hg 仅为对照组 8.4 %。

DMSA ig 组, 24 h 尿 ^{203}Hg 排出 49 % 约为对照 2.3 倍 ($P < 0.01$), 粪 ^{203}Hg 排出 1.8 %。组织中除血 ^{203}Hg 增高外, 其它组织均有降低, 结果和 ip Na-DMS 组相似。

DMSA ig 加 NaHCO_3 ig 组, 24 h 尿 ^{203}Hg 排出 70.8 % 约为对照 3.3 倍 ($P < 0.01$), 比 ig DMSA 组明显增加 ($P < 0.05$), 粪 ^{203}Hg 排出 3.7 %。血、脾、肾等组织中 ^{203}Hg 比 ig DMSA 组含量低, 这表明加 ig NaHCO_3 可增加 ig DMSA 排汞作用。

DMSA ig 加枸橼酸钠 ig 组, 24 h 尿 ^{203}Hg 排出 58.2 % 为对照 2.7 倍 ($P < 0.01$), 粪 ^{203}Hg 排出 1.6 %。组织中 ^{203}Hg 均有降低 (Tab 1)。

综上所述, ig DMSA 能非常显著地促进尿铅和尿汞排泄, 但粪排泄无明显增加, 同时能降低大部分组织中铅、汞含量, 但肾铅反而明显增加 ($P < 0.01$)。这可能和 DMSA 促进 ^{210}Pb 经肾排泄有关, ig DMSA 驱铅、汞不亚于 ip Na-DMS 如能加服适量 NaHCO_3 或枸橼酸钠, 还有一定增效作用。

Tab 1. Effects of ip Na-DMS 1 g·kg⁻¹, ig DMSA 1 g·kg⁻¹ and, ig DMSA 1 g·kg⁻¹ together with NaHCO₃ or Na-citrate (3 g·kg⁻¹) on ²¹⁰Pb distribution and excretion in 24 h after iv ²¹⁰PbAc₂ or ²⁰³HgCl₂ 111 kBq/mouse. n=5, $\bar{x}\pm s$. ^aP>0.05, ^bP<0.05, ^cP<0.01 vs control.

	10 ⁻³ Radioactivity (²¹⁰ Pb) (dpm)/ml blood or mg wet tissue				
	Control	Na-DMS	DMSA	DMSA+NaHCO ₃	DMSA+Na-citrate
Blood (ml)	1.4±0.3	0.6±0.2 ^c	0.9±0.3 ^b	0.6±0.1 ^c	0.5±0.1 ^c
Bone	1.8±0.3	1.5±0.3 ^a	0.9±0.2 ^c	0.6±0.2 ^c	0.7±0.1 ^c
Brain	0.4±0.1	0.5±0.3 ^a	0.4±0.3 ^a	0.2±0.05 ^b	0.3±0.1 ^a
Heart	1.7±0.7	1.7±0.8 ^a	0.8±0.6 ^a	0.8±0.5 ^b	0.9±0.3 ^b
Kidney	9.2±1.8	16.5±3.5 ^c	16.6±4.0 ^c	13.2±1.7 ^c	20.3±2.1 ^c
Liver	24.5±8.0	18.8±7.0 ^a	9.7±1.1 ^c	11.6±3.3 ^c	9.2±2.8 ^c
Lung	42.7±18.9	69.7±20.6 ^c	37.7±12.0 ^a	20.5±6.8 ^b	18.5±7.5 ^c
Muscle	0.4±0.7	0.4±0.2 ^a	0.4±0.1 ^a	0.5±0.3 ^a	0.3±0.1 ^a
Spleen	18.5±8.3	20.2±6.9 ^a	8.2±3.5 ^b	7.5±0.8 ^c	6.0±2.6 ^b
Urine (24 h)	224±33	769±191 ^c	846±152 ^c	671±107 ^c	808±286 ^c
Feces (24 h)	115±31	156±76 ^a	122±26 ^a	122±50 ^a	101±36 ^a

	10 ⁻² Radioactivity (²⁰³ Hg) (dpm)/ml blood or mg wet tissue				
	Control	Na-DMS	DMSA	DMSA+NaHCO ₃	DMSA+Na-citrate
Blood (ml)	4.5±0.3	4.0±2.2 ^a	8.2±1.1 ^c	2.8±1.3 ^b	2.6±1.6 ^b
Brain	0.9±0.3	0.6±0.3 ^a	0.8±0.1 ^a	0.6±0.1 ^a	0.4±0.1 ^a
Heart	4.5±1.1	2.0±1.1 ^b	2.7±0.6 ^b	1.5±0.4 ^c	1.5±0.5 ^c
Kidney	335.4±77.7	28.1±16.3 ^c	24.2±5.1 ^c	16.9±4.3 ^c	19.3±9.0 ^c
Liver	31.5±4.8	16.7±8.7 ^c	20.9±2.6 ^c	20.3±4.5 ^c	20.5±6.7 ^b
Lung	9.0±1.9	7.4±4.3 ^a	10.7±4.4 ^a	5.8±2.4 ^a	5.1±0.9 ^c
Muscle	2.4±0.3	1.5±0.9 ^a	2.1±1.1 ^a	1.0±0.4 ^c	1.1±0.6 ^c
Spleen	10.5±0.8	5.3±1.5 ^c	5.0±0.4 ^c	3.3±1.0 ^c	3.2±0.9 ^c
Urine (24)	5 042±824	16 126±4 924 ^c	11 517±2 539 ^c	16 631±3 978 ^c	13 679±4 506 ^c
Feces (24)	1 192±757	356±219 ^b	375±126 ^b	871±141 ^a	376±408 ^a

DISCUSSION

本文实验小鼠为急性 Pb 中毒, Pb 主要积蓄在肺、肝和脾中, 而多次给 Pb 亚急性中毒, 主要靶器官为骨^[3]. ig DMSA 能降低这些组织中 Pb 含量, 并能增加 Pb 的排泄, 可以认为口服 DMSA 适用于多种情况 Pb 中毒治疗.

肾脏损害是 Hg 中毒的主要特征, 中毒小鼠肾 Hg 含量为肝组织的10倍, DMSA 可显著降低肾 Hg 浓度, 但显著提高肾 Pb 浓度. 这一差异可能和 DMSA 对 Pb, Hg 的解毒机制有

关. DMSA 中两个 SH 与 Hg 形成螯合物, 易经肾从尿中排出, 而 Pb 则和 DMSA 中一个 SH 和一个 COOH 形成另一类螯合物^[6]. 这与二种解毒产物对肾有不同的亲和性有.

注射 Na-DMS 和体内含高浓度 Hg 结合^[7]. 这可能是 DMS 促排解毒的第一阶段, 它首先和蛋白结合 Hg 形成大分子复合物, 然后转变为小分子复合物经肾排泄^[8]. 另有部分小分子复合物, 经胆道至肠道进行重吸收, 以肝肠循环的形式从肾排出^[9]. 所以粪 Hg 排出并不高. 注射 Na-DMS 和 ig DMSA 在小鼠

体内肝脏分布有差异,但主要仍经肾从尿中排出。

以上实验所用小鼠均饲养于能分离尿、粪的代谢笼内,因此尿粪相互污染机会较少,不致于影响实验结果。从实验数据也证明了这一点。

本文应用螯合剂联合服用或协用螯合治疗也取得了较好效果。DMSA 和枸橼酸钠合用对 Pb, Hg 无明显混合配体螯合作用,但 DMSA 与 NaHCO₃ 合并应用则能显著增加尿 Hg 排泄,并能降低部分组织 Hg 含量。这可能是二者协同作用形成了水溶性钠盐,容易吸收而起作用的结果。但在临床上单口服 DMSA 更为方便。

REFERENCES

- Ding GS, Liang YY. Antidotal effects of dimercaptosuccinic acid. *J Appl Toxicol* 1991; **11**: 7-14.
- Liang YY, Shi JM, Chen LX, Ding GS. Dimercaptosuccinic acid *per os* promoted the excretion of Pb, Cu, Sb, Sr, Tl and Pm. *Acta Pharm Sin* 1980; **15**: 335-40.
- Liang YY, Zhang JS. Whole body autoradiographic localization of dimercaptosuccinic acid *per os* in mice. *Acta Pharmacol Sin* 1991; **12**: 191-3.
- 王敬香, 石楚南, 段毅. 以柠檬酸钠治疗慢性铅中毒的疗效分析. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1958; **6**: 343-5.
- Letonoff TV, Kety SS. The effect of sodium citrate administration on excretion of lead in urine and feces. *J Pharmacol Exp Therap* 1943; **77**: 151-3.
- Aposhian HV, Aposhian MM. Meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid; chemical, pharmacological and toxicological properties of an orally effective metal. *Chelating Agent. Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990; **30**: 279-306.
- Liang YY, Marlowe C, Waddell WJ. Disposition of [¹⁴C]dimercaptosuccinic acid in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1986; **6**: 532-40.
- Liang YY, Mao BY, Zhang JS, Tao ZQ, Ding GS. Effects of dimercaptosuccinic acid on binding of mercury with protein in rats. *Acta Pharmacol Sin* 1984; **5**: 273-8.
- Zhong LF, Man HK, Fang YM, Xia YX, Cao BX. Effects of DMSA and its sodium salt on excretion and tissue retention of inorganic mercury in rats. *Chin J Ind Hyg Occup Dis* 1983; **1**: 212-5.

Papers are welcome

Acta Pharmacologica Sinica publishes original researches on pharmacology, toxicology, and other biomedical sciences, both experimental and clinical. Manuscripts in English of full-length articles from any part of the world are welcome. The articles should be prepared according to the "Information for authors" in Acta Pharmacologica Sinica 1994 Jan; **15** (1): 3-16 or the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" in *N Engl J Med* 1991 Feb 7; **324** (6): 424-8 and *Br Med J* 1991 Feb 9; **302** (6772): 338-41.

An ABSTRACT (no more than 150 words) is followed by 3-10 KEY WORDS, using terms from medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus when possible. Mean values (\bar{x}) must be accompanied by *s* (SD, not SEM). Body weights are expressed in actually measured $\bar{x} \pm s$. Do not include more digits in the data than are justified. Use Systeme Internationale d'Unites (SI units). The statistical significances are indicated by **P* > 0.05, ^b*P* < 0.05, ^c*P* < 0.01. The number of REFERENCES should not exceed 15.

Please send manuscripts to Acta Pharmacologica Sinica, 294 Tai-yuan Road, Shanghai 20 00 31, China. Fax 86-21-437-0269. Phone 86-21-431-1833. Ext 58. Telex 33275 CASS CN. Telegram 3434.