

二巯丁二酸临床应用进展

吴慧¹ 综述 ; 王簃兰² 审校

摘要: 二巯丁二酸 (di-mercaptopsuccinic acid, DMSA) 是广谱金属解毒剂, 是中国首个被美国仿制、经美国食品药品与监督管理局批准上市的药物。由中科院上海药物研究所丁光生等于 1957 年发现, 应用于锑、汞、铅、砷等金属中毒及肝豆状核变性治疗。20世纪 90 年代以前的研究, 丁光生等已在 1989 年、1991 年进行了完整的综述。本文主要对此后的临床研究进行介绍。

关键词: 二巯丁二酸 ; 金属中毒 ; 肝豆状核变性

Progression on Clinical Application of Succimer (DMSA, Di-mercaptopsuccinic Acid) WU Hui¹, WANG Yi-lan²(1. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 2. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Succimer (DMSA, Di-mercaptopsuccinic acid) is an antidote against poisoning of broad-spectrum metals. It was first synthesized, studied, and reported by Chinese scientist Dr. Ding Guangsheng 1957, and then being imitated in United States, and approved for marketing by FDA. It was used for treatment intoxication of antimony, mercury, lead, arsenic, other metal poisons, and Wilson's disease. Its application and clinical feature prior to 1990's have been summarized by Dr. Ding Guangsheng in 1989 and 1991. This paper reviews the consequent progression in clinical application and study since then.

Key Words: succime [di-mercaptopsuccinic acid(DMSA)] metal poisoning; Wilson's disease

二巯丁二酸 (di-mercaptopsuccinic acid, DMSA) 是广谱金属解毒剂, 是中国首个被美国仿制、经美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市的药物。其钠盐为二巯丁二钠 (Na-DMS)。由中国科学院上海药物研究所丁光生等发现, 并于 1957 年首次报道 Na-DMS 对重金属的解毒作用。1977 年被《中华人民共和国药典》以“二巯基丁二钠”词条收录, 用于锑、汞、铅、砷等金属中毒及肝豆状核变性治疗。1978 年国际上将其通用名定为 succimer。1991 年 FDA 批准该药在美国仿制和使用, 先用于治疗儿童铅中毒, 后又批准用于治疗成人铅中毒。2000 年, 中国药典收录词条改为“二巯丁二酸”和“二巯丁二钠”。20世纪 90 年代以前的研究, 丁光生等已在 1989、1991 年进行过完整的综述^[1-2]。本文拟对 1990 年以后的临床研究进行综述介绍。

DMSA 分子式为 $C_4H_6O_4S_2$, 分子中有两个活性巯基, 与金属的亲和力较大, 能夺取已与组织中酶系统结合的金属, 形成不易分解的无毒化合物, 从尿中排出。对锑、铅、汞、砷、钴、镍、铜、锑、金、铊、锌、镍、铂、银、钴、锶、钷、铀等金属及类金属有解毒作用, 对肝豆状核变性病有驱铜及减轻症状的效果, 对沙蚕毒素、丙撑亚胺、蛇毒毒素、毒蕈等非金属也具有一定解毒作用; 但对铁、钙中毒无效。该物无明显不良反应^[3], 其注射液不稳定, 宜静脉推注。

[作者简介]吴慧 (1977-), 女, 硕士, 助理研究员; 研究方向: 医药情报信息; E-mail: hwu01@sibs.ac.cn

[作者单位]1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; 2. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

1 金属中毒

1.1 我国金属中毒现状

金属为人类工农业生产、国防建设、科技发展和人民生活不可或缺的重要原料, 与人类有着长期的密切接触。大气、水体、土壤也都存在着一定程度的重金属污染。中国疾病预防控制中心研究发现, 2003 年以前约 15 年间我国大陆共报告金属及类金属化合物重大职业中毒事件 39 起, 发生在制造业和化学工业领域的中毒较多, 对上海市几家职业病诊断专业机构的调查显示, 铅、汞、砷中毒为近年来最常见的金属及类金属中毒^[4]。

我国儿童铅中毒现状也不容乐观。中国科学院 2002 年的调查结果显示, 我国约有 42.2% 的城乡儿童血铅高于目前国际公认的儿童铅中毒警告水平 ($100 \mu\text{g}/\text{L}$)^[5]。中国疾病预防控制中心调查了中国大陆城市 3~5 岁幼儿血铅水平, 结果显示城市儿童血铅总体均值为 $88.3 \mu\text{g}/\text{L}$, 29.9% 的儿童血铅水平 $>100 \mu\text{g}/\text{L}$ ^[6]。血铅增高对儿童体格发育及其动作行为、语言能力的发展等均存在负面影响。

1.2 治疗铅中毒

DMSA 已作为目前儿童驱铅治疗的首选药, 其口服给药驱铅效果优于依地酸二钠钙 (CaNa₂-EDTA), 尤其对脑等软组织中的铅有较强的清除能力, 可改善铅毒性所致血液生化指标的异常, 治疗过程中不良反应少, 且对其他微量元素的干扰较小。给药方便, 无需静脉或肌肉注射^[7]。

1.2.1 儿童铅中毒治疗 WOOLF 等^[8] 收治泰国一位 12 月婴儿, 入院时血液中铅浓度为 $610 \mu\text{g}/\text{L}$, 经静脉注射乙二胺四乙酸

(EDTA) 及口服 DMSA 后, 血铅浓度降为 $230 \mu\text{g}/\text{L}$ 。

对南美洲一家家庭手工厂导致的儿童铅污染的调查显示, 35 个 3~14 岁的暴露儿童, 血铅均值为 $534 \mu\text{g}/\text{L}$, 对其进行为期 10 d 的 DMSA 治疗, 3 周后的血铅水平分别为 $434 \mu\text{g}/\text{L}$ 和 $343 \mu\text{g}/\text{L}$, 差异有统计学意义^[9], 因此, 故认为治疗期 10 d 的 DMSA 治疗能有效地降低儿童中度至重度铅中毒。

中华人民共和国卫生部 2006 年发布《儿童高铅血症和铅中毒分级和处理原则(试行)》, 指出儿童高铅血症和铅中毒要依据儿童静脉血铅水平进行诊断。高铅血症: 连续两次静脉血铅水平为 $100\sim199 \mu\text{g}/\text{L}$; 铅中毒: 连续两次静脉血铅水平 $\geq 200 \mu\text{g}/\text{L}$; 轻度铅中毒: 血铅水平为 $200\sim249 \mu\text{g}/\text{L}$; 中度铅中毒: 血铅水平为 $250\sim449 \mu\text{g}/\text{L}$; 重度铅中毒: 血铅水平 $\geq 450 \mu\text{g}/\text{L}$ 。对于中度铅中毒, 治疗首选 DMSA。用法: 剂量为按体表面积每次 $350 \text{ mg}/\text{m}^2$, 每日 3 次口服, 连续 5 d, 继而改为每日 2 次给药, 每次药量不变, 连续 14 d。每个疗程共计 19 d。对无法完全脱离铅污染环境的儿童则应采用 CaNa₂-EDTA 进行治疗, 用量为 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$, 静脉或肌内注射, 5 d 为一疗程。停药 4~6 周后复查血铅, 如 $\geq 250 \mu\text{g}/\text{L}$, 可在 1 个月内重复上述治疗; 如果 $< 250 \mu\text{g}/\text{L}$ 则按高铅血症或轻度铅中毒处理。对于重度铅中毒, 选择 DMSA 治疗, 方法同前。CaNa₂-EDTA 用量为 $1000\sim1500 \text{ mg}/\text{m}^2$, 静脉或肌内注射, 5 d 为一疗程。疗程结束后每 2~4 周复查一次血铅, 如果 $\geq 450 \mu\text{g}/\text{L}$, 可重复上述治疗方案; 如连续 2 次复查血铅 $< 450 \mu\text{g}/\text{L}$ 且 $\geq 250 \mu\text{g}/\text{L}$, 按中度铅中毒处理^[10]。

美国国家环境健康科学研究所儿童铅中毒治疗小组研究发现^[11], DMSA 对于血铅水平在 $200\sim440 \mu\text{g}/\text{L}$ 的婴幼儿也是安全有效的。

1.2.2 成人铅中毒治疗 一名 37 岁男子由于异食癖, 2 周内服用了大量金属, 血铅水平达到 $1124 \mu\text{g}/\text{L}$ 。最初给予 EDTA 进行治疗, 血铅水平下降到 $699 \mu\text{g}/\text{L}$; 随后给予 2 个疗程 DMSA 口服, 血铅水平下降到 $590 \mu\text{g}/\text{L}$ 。4 个月后, 门诊随访表明, 血铅水平已降至正常范围 ($145 \mu\text{g}/\text{L}$)^[12]。还有人认为 DMSA 是一种安全有效治疗铅中毒或枪伤继发的大剂量铅中毒的螯合剂^[13]。

1.2.3 门诊慢性铅中毒治疗 国内研究发现, DMSA 门诊治疗某铅冶炼厂及蓄电池厂 62 例慢性铅中毒工人, DMSA 治疗前尿铅为 $(0.110 \pm 0.065) \text{ mg}/\text{L}$, 明显高于 DMSA 治疗后的 $(0.046 \pm 0.038) \text{ mg}/\text{L}$, 差异有显著意义 ($P < 0.010$)。在治疗观察中病人无明显不良反应, 而且用药方便, 可以考虑用在门诊治疗慢性铅中毒病人^[14]; 并提出 DMSA 治疗慢性铅中毒的最适方案为: DMSA 0.5 g , 12 h 一次, 连用 3 d, 停药 4 d 为一疗程^[15]。铅绞痛治疗的最适方案为: DMSA 每 3~6 h 一次, 每次 $0.5\sim1.0 \text{ g}$, 至铅绞痛缓解后, 改为慢性铅中毒治疗方案。研究还发现^[16]尿铅排泄增加主要发生在注射后 3 h 内。6~12 h 后再注射, 可以再次见到排铅高峰。在治疗儿童铅中毒过程中, 尿中其他必需微量元素的排泄没有增加^[17]。

1.2.4 联合用药 有研究表明^[18~19], 低剂量 DMSA 与营养素(钙、锌、维生素 C、维生素 B₁)联合应用, 对治疗儿童铅中毒效果更为显著。研究人员选择血铅水平 $\geq 100 \mu\text{g}/\text{L}$, 未进行过驱铅治疗的儿童 91 名, 随机分为对照组 15 人、营养素组 33

人和 DMSA 与营养素联合干预组(联合组, 43 人)。对照组不施加干预因素; 营养素组给予钙 $250 \text{ mg}/\text{d}$ 、锌 $10 \text{ mg}/\text{d}$ 、维生素 C $200 \text{ mg}/\text{d}$ 、维生素 B₁ $50 \text{ mg}/\text{d}$; 联合组给予 DMSA $0.25 \text{ g}/\text{次}$ 、钙 $250 \text{ mg}/\text{d}$ 、锌 $10 \text{ mg}/\text{d}$ 、维生素 C $200 \text{ mg}/\text{d}$ 、维生素 B₁ $50 \text{ mg}/\text{d}$ 。连续干预 4 周, 干预结束时, 营养素组、联合组儿童血铅水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 分别有 8 名和 24 名儿童血铅值降至正常水平 ($100 \mu\text{g}/\text{L}$ 以下)。干预结束至第 8 周时, 营养素组儿童血铅水平下降趋势明显变缓, 联合组则持续下降, 血铅水平降至正常者分别达到 12 人和 31 人。

1.3 治疗汞中毒

FRUMKIN 等^[20]研究了美国一氯碱厂中 119 名具有汞接触史的工人, 分别测定给予 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 的 DMSA 24 h 前和 24 h 后的尿汞排泄, 分别为 $4.3 \mu\text{g}/\text{L}/24 \text{ h}$ 和 $7.8 \mu\text{g}/\text{L}/24 \text{ h}$, 可见 DMSA 能明显促进尿汞的排泄。

国内有人应用 DMSA 胶囊对某厂 46 名接触汞职工进行了驱汞治疗^[21]。口服、低剂量、间隔用药, 并补充必需微量元素, 经过 2~5 个疗程, 职工尿汞较驱汞前显著降低, 有 28 名职工尿汞恢复至正常参考值以下, 整个驱汞过程无任何不良反应发生。

1.4 治疗砷中毒

美国儿童在家里摄入含有的三氧化二砷 (As_2O_3) 的蚂蚁诱饵后, 尿中砷浓度增高但临床症状不明显时, 使用 succimer 治疗, 14~35 d 后尿中砷含量正常^[22]。

印度孟买地区由于饮用水污染导致的砷中毒, MISHRA 等^[23]研究了 DMSA 及其类似物治疗砷引起的肝细胞凋亡, 结果显示, DMSA 和其长碳链类似物 MiADMSA 或 MchDMSA 的联合治疗能更有效的治疗砷中毒。

一名 39 岁无机砷中毒患者^[24], 尿液及血清中的砷浓度分别为 $2000 \mu\text{g}/\text{L}$ (正常 $< 10 \mu\text{g}/\text{L}$) 和 $290 \mu\text{g}/\text{kg}$ (正常 $< 2 \mu\text{g}/\text{kg}$), 采用 DMSA 600 mg , 每天 3 次, 为期 45 d。临床结果显示尿中砷的排除增加, 血液中砷浓度下降。

HANTSON 等^[25]治疗了一名口服 10 g 三氧化二砷 (As_2O_3) 的男性患者, 连续 2 d 联合使用二巯基丙酮 (BAL) 和 DMSA 治疗, 然后单独使用 DMSA 静脉注射和腹膜透析[前 5 天 $20 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 后 6 天 $10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]。Na-DMS 静脉注射耐受性良好, 经过连续静脉注射联合腹膜透析, 促进了砷的消除。据统计, 11 d 期间 14.5 mg 的砷通过尿液排泄出, 26.7 mg 的砷通过血液透析排出, 17.8 mg 的砷通过腹膜透析和 7.8 mg 的砷通过连续性静脉血液滤过。

2 肝豆状核变性

有人分别比较了青霉胺、Na-DMS、肝豆汤、硫酸锌和 BAL 对尿铜排出的效果及其不良反应, 结果发现 Na-DMS 的尿铜排出量高、肝豆状核变性症状改善快, 是较理想的驱铜药^[26]。还有人比较了 DMSA 与青霉胺长期治疗肝豆状核变性的疗效: 给予患者 DMSA 750 mg , 口服, 每天 2 次, 维持治疗 6 个月到 3 年, 结果显示, DMSA 长期维持治疗过程中较少有青霉胺使用时常见的神经症状加重的过程, 且疗效显著优于青霉胺, 对青霉胺治疗无效的病人, DMSA 仍有显著疗效^[27]。

3 毒蕈中毒

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，可获得较好疗效，可能该药能与毒蕈毒素结合，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^[1]。

4 降血压及保护肾、血管损伤

任青等^[28]应用高盐饮食将高血压基因鼠(Dah1 SS)造成与人类高血压模型，结果显示，使用DMSA不仅可使对盐敏感的Dah1鼠血压降低，而且具有保护肾组织及血管的作用。推测DMSA是通过对氧自由基的清除作用和保护组织和器官免受破坏的。

参考文献：

- [1] 李莉, 丁光生. 二巯基丁二酸的解毒作用[J]. 中国工业医学杂志, 1989, 2(2): 31-33.
- [2] DING GS, LIANG Y Y. Antidotal effects of dimercaptosuccinic acid [J]. J Appl Toxicol, 1991, 11(1): 7-14.
- [3] 栗德林. 中国药物大辞典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991.
- [4] 王鸿飞, 张敏, 王煥强, 等. 1989至2003年全国金属及类金属化合物重大急性职业中毒特征[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006, 24(12): 723-725.
- [5] 戚其平, 杨艳伟. 中国城市儿童血铅水平调查[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(3): 162-166.
- [6] 冯福建, 王兰, 虞江萍, 等. 我国铅中毒群体特征[J]. 四川环境, 2002, 21(1): 7-11.
- [7] 余高妍, 颜崇淮. 二巯基丁二酸治疗儿童铅中毒的研究进展[J]. 国外儿科学杂志, 2007, 34(2): 148-150.
- [8] WOOLF A D. Infantile lead poisoning from an Asian tongue powder: A case report subsequent public health inquiry[J]. Clin Toxicol, 2008, 46(9): 841-844.
- [9] COUNTER S A, ORTEGA F, SHANNON M W, et al. Succimer (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)) treatment of Andean children with environmental lead exposure[J]. Int J Occup Environ Health, 2003, 9(2): 164-168.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于印发《儿童高铅血症和铅中毒预防指南》及《儿童高铅血症和铅中毒分级和处理原则(试行)》的通知[EB/OL].[2009-08-01]. <http://npcc.org.cn/New/lead.pdf>.
- [11] BORNSCHEIN R L, CHISOLM J J, DAMOKOSH A I, et al. Safety and efficacy of succimer in toddlers with blood lead levels of 20-44 microg/dL [J]. Pediatr Res, 2000, 48(5): 593-599.
- [12] SABOURAUD S, TESTUD F, DESCOTES J. et al. Lead poisoning following ingestion of pieces of lead roofing plates: Pica-like behavior in an adult[J]. Clin Toxicol, 2008, 46(3): 267-269.
- [13] MEGGS W J, GERR F, ALY M H, et al. The treatment of lead-poisoning from gunshot wounds with succimer(DMSA)[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1994, 32(4): 387-389.
- [14] 杨水莲, 倪为民, 曹通. 二巯基丁二酸门诊治疗铅中毒的探讨[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1996, 14(5): 307.
- [15] 倪为民. 口服二巯基丁二酸治疗铅中毒的研究概况[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18(2): 106-107.
- [16] 倪为民, 许建文, 冯玉妹. 二巯基丁二酸排铅规律研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1995, 13(5): 298-299.
- [17] SMITH D R, CALACSAN C, WOOLARD D, et al. Succimer and the urinary excretion of essential elements in a primate model of childhood lead exposure[J]. Toxicol Sci, 2000, 54(2): 473-480.
- [18] 于飞. 二巯基丁二酸与多种营养素联合应用对铅中毒儿童的干预研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2006.
- [19] 于飞, 金亚平, 智绪平, 等. 低剂量二巯基丁二酸与营养素联合应用对铅中毒儿童的干预研究[J]. 卫生研究, 2007, 36(5): 608-609.
- [20] FRUMKIN H, MANNING C C, WILLIAMS P L, et al. Diagnostic chelation challenge with DMSA: a biomarker of long-term mercury exposure[J]. Environ Health Perspect, 2001, 109(2): 167-171.
- [21] 刘占旗, 王秀琴, 战景明, 等. 口服二巯基丁二酸治疗慢性汞中毒[J]. 辐射防护通讯, 2004, 24(5): 39-40.
- [22] YARRIS J P, CARAVATI E M, HOROWITZ Z B, et al. Horowitz. Acute arsenic trioxide ant bait ingestion by toddlers[J]. Clin Toxicol, 2008, 46(9): 785-789.
- [23] MISHRA D, MEHTA A, FLORA S J, et al. Reversal of arsenic-induced hepatic apoptosis with combined administration of DMSA and its analogues in guinea pigs: Role of glutathione and linked enzymes [J]. Chem Res Toxicol, 2008, 21(2): 400-407.
- [24] STENEHJEM A E, VAHTER M, NERMELL B, et al. Slow recovery from severe inorganic arsenic poisoning despite treatment with DMSA (2,3-dimercaptosuccinic acid)[J]. Clin Toxicol, 2007, 45(4): 424-428.
- [25] HANTSON P, HAURROID V, BUCHET J P, et al. Acute arsenic poisoning treated by intravenous dimercaptosuccinic acid(DMSA) and combined extrarenal epuration techniques[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2003, 41(1): 1-6.
- [26] 杨任民, 鲍远程, 杨兴涛. 5种驱铜药对肝豆状核变性病患者排铜效果的比较[J]. 新药与临床, 1987, (6): 341-343.
- [27] 任明山, 张志, 蔡永亮. 二巯基丁二酸与青霉胺长期维持治疗肝豆状核变性疗效比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(3): 166-169.
- [28] 任青, HARVEY C G, ARTHUR H C. 二巯基丁二酸降血压及对肾、血管损伤的保护作用[J]. 中国医科大学学报, 1997, 26(1): 45-48.

(收稿日期: 2009-08-10)

(英文编审: 薛寿征; 编辑: 洪琪; 校对: 郭薇薇)