

· 动态 ·

儿童铅中毒的治疗药物

Curative drugs for children lead poisoning

李红纪, 李良

(沈阳市第一人民医院, 辽宁 沈阳 110044)

铅是一种严重危害人类健康的重金属, 对血液、神经、肾、肝等均具有毒性, 在人体内无任何生理功用, 其理想的血浓度为0。儿童由于代谢和发育方面的特点, 对铅毒性特别敏感。研究表明, 铅中毒正在威胁广大儿童健康, 其普遍性和严重性远远超过我们的预料, 治疗和预防儿童铅中毒的工作迫在眉睫。本文就治疗儿童铅中毒的常用药物介绍如下。

1 依地酸二钠钙

依地酸二钠钙(CaNa_2EDTA)是儿童铅中毒最常用的治疗药物。该药用以治疗铅中毒和其他重金属中毒已有50年的历史。

1.1 药理学

CaNa_2EDTA 络合铅后从肾脏排除, 可使尿铅水平较未用药时上升20~50倍。该药不能进入红细胞, 因此仅仅能排除细胞外液的铅, 而对红细胞内的铅没有影响。药物在吸入入人体后主要分布于细胞外液, 脑脊液的药物浓度中也可达到血浆浓度的50%。药物易通过胎盘, 在胎儿体内的分布与母体内差不多。静脉给药时药物在血液中的半衰期为20~60 min, 给药后1 h, 可从尿中排除总药量的50%, 24 h后可排除95%。正常的肾功能为药物代谢所必需, 研究发现, 注射 CaNa_2EDTA 后, 在血液药物浓度上升的同时, 血铅和脑组织的铅均会一过性上升。有研究认为, 这对铅性脑病治疗不利。单独以 CaNa_2EDTA 治疗儿童铅中毒脑病并不能降低其病死率, 这可能与用药后脑组织中铅浓度上升有关, 也正是因为这个原因, 目前对铅性脑病的治疗方案是先用二巯丙醇, 待其发挥作用, 在肾脏开始排泄后再开始用 CaNa_2EDTA ^[1,2]。

1.2 用法

CaNa_2EDTA 口服吸收效果极差, 吸收率仅5%, 而且会增加铅的吸收, 因此静脉注射是首选的方法。 CaNa_2EDTA 主要用于血铅水平超过 $2.172 \mu\text{mol/L}$ 的儿童或血铅在 $1.207 \sim 2.172 \mu\text{mol/L}$ 之间的驱铅试验呈阳性的铅中毒患儿。 CaNa_2EDTA 用量为每天 1000 mg/m^2 体表面积, 用右旋糖酐或生理盐水配制成0.5%浓度后静脉滴注或分次静脉注射, 5 d为1个疗程。如果在第1疗程结束后7~14 d内, 血铅水平再次上升至 $2.172 \mu\text{mol/L}$ 以上, 可开始第2疗程的治疗。

1.3 注意事项

(1) 切不可用 Na_2EDTA 替代 CaNa_2EDTA , 前者在治疗过程中会引起严重低钙, 甚至惊厥和死亡。(2) 肾功能障碍的病人不宜用 CaNa_2EDTA 。(3) 治疗期间应监测肝、肾功能。尿常规中出现蛋白和细胞有形成分, 血尿素和肌酐升高提示肾功

能受累, 应该停药。在治疗的第5天, 血转氨酶可能上升, 但在一般情况下这是一过性的, 治疗停止后约1周可恢复到原来的水平。(4) CaNa_2EDTA 在驱铅的同时, 也排除其他元素, 如锌、铁等, 治疗期间血清锌可降低30%~40%, 在驱铅治疗结束后, 应注意监测和补充上述元素。但在驱铅治疗期间补充这些元素, 会减低药物的驱铅效果。

2 青霉胺

青霉胺于1953年被发现有螯合重金属的作用。最早用于肝豆状核变性, 起到驱铜的作用。1956年开始用于职业性铅中毒的治疗, 1970年首次用于儿童铅中毒病例。目前没有任何研究能够说明它比传统药物 CaNa_2EDTA 和BAL有任何优势之处, 因此青霉胺并不是儿童铅中毒治疗的常用药物。但是也有人认为, 青霉胺对血铅在 $1.689 \mu\text{mol/L}$ 以下的铅中毒儿童的治疗安全、有效, 且由于不良反应相对较小, 服药方便又有可能长期治疗, 因而, 血铅反跳的现象较少、较轻^[3]。

2.1 药理学

青霉胺能与铅结合成络合物, 主要在肝脏代谢, 产物随尿、便排出, 半衰期约1 h。口服吸收良好, 1~2 h血药浓度即达到高峰。与铁剂同时摄入能使其吸收率下降65%, 铅、镁、制酸药和食物也能影响其吸收。青霉胺结合铅的具体机制尚不清楚。可能形式有: (1) 铅原子与青霉胺中的单一巯基结合; (2) 铅与毗邻的硫和氮原子结合; (3) 2个青霉胺分子结合1个铅原子。

2.2 用法

一般认为, 青霉胺可以用于血铅水平在 $0.965 \sim 1.930 \mu\text{mol/L}$ 的铅中毒患儿, 治疗剂量每日25~35 mg/kg。以小剂量开始可减少不良反应, 如第1周可仅用总量的25%, 第2周为总量的50%, 第3周为全量。Liebelt的用药方法是, 治疗前应测定全血细胞计数、血小板计数、尿常规、血尿素和肌酐; 开始剂量是每日10 mg/kg, 1次口服; 第2周增至每日20 mg/kg, 分2次口服; 治疗2周后随访患儿, 重复上述血液和生化检查, 观察皮疹和胃肠道反应等不良反应; 如患儿能耐受, 调整剂量至每日30 mg/kg, 分3次口服, 此剂量一直维持至治疗结束。治疗期间每隔2~4周随访1次, 观察血液学指标、肾功能变化和有无新的不良反应, 治疗直到血铅水平下降至 $0.724 \mu\text{mol/L}$ 以下才停止^[4,5]。

2.3 注意事项

用药期间有下列情形之一者立即停药。(1) 血铅水平继续升高(提示铅暴露仍在继续); (2) 全身性荨麻疹; (3) 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$; (4) 白细胞计数 $< 3 \times 10^9/L$; (5) 出现蛋白尿、血尿(红细胞 > 10 个/高倍镜视野)、脓尿(白细

胞 >10 个/高倍镜视野)。此外,青霉胺并不是特异性的驱铅剂,它在排铅的同时也排出其他必需微量元素,如锌、铜等,应在治疗同时或治疗后及时补充。但治疗同时服用铁剂会严重降低青霉胺的驱铅功能,应予以避免^[6]。

3 二巯丁二酸

1991年1月FDA正式批准二巯丁二酸(DMSA)作为口服驱铅治疗药物应用于儿童铅中毒的治疗,成为第一个正式批准口服治疗儿童铅中毒的药物。DMSA的应用成为90年代儿童铅中毒治疗方面的最主要进展^[7-9]。其实,DMSA并不是90年代的新药,它合成于50年代,当初作为治疗血吸虫病的药物。1965年中国药理学专家丁光生等首先发现DMSA对铅中毒可达到与CaNa₂EDTA同等的治疗效果,此后前苏联的研究也证实此发现。从60年代开始,DMSA被广泛应用于职业性铅中毒的治疗,虽然目前关于DMSA应用于儿童铅中毒的治疗经验尚不多,但这一应用是建立在长期治疗成人职业性铅中毒的经验基础上的。

3.1 药理学

DMSA能与铅结合成水溶性络合物从肾脏排除,但具体机制不清。DMSA口服能不完全吸收,血药浓度在2h后达到高峰,其代谢产物在口服给药后2~4h可从尿中测出,药物本身和CaNa₂EDTA一样并不进入红细胞,吸收入血后95%与血浆蛋白结合,因此,有可能与其他一些需与血浆蛋白结合的药物如苯妥英钠、青霉素、磺胺类抗生素、解热镇痛药等有相互作用。DMSA的半衰期为48h,药物在体内经过充分的代谢,仅有10%以原型排除,但代谢部位尚不清楚。动物实验表明,DMSA的驱铅功效优于CaNa₂EDTA,尤其是对软组织和脑、肾组织中的铅有较强的清除能力,对铅毒性所致生化变化的改善效果也较好。

3.2 用法

DMSA在临床的应用经验尚在逐步积累中。DMSA一般只用于血铅水平在 $2172\mu\text{mol/L}$ 以上的铅中毒患儿(用于1岁以下儿童的效果和不良反应尚无研究),每一疗程为19d,前5d剂量为每次10mg/kg,每8h口服1次,第6天起,剂量调整为每次10mg/kg,每12h口服1次。

3.3 注意事项

(1)与其他驱铅制剂一样,DMSA不能代替环境干预和脱离铅源,服药时应确保所在环境中铅污染源已经适当处理。(2)治疗过程中应每周监测全血细胞计数、转氨酶水平和血铅水平。(3)治疗结束时也应每周检测血铅水平。(4)4%的病人在治疗过程中出现皮疹,如出现严重皮疹应停药。其他不良反应包括胃肠道不适、恶心呕吐、腹泻、食欲下降等,出现胃肠道不良反应的几率为4%,出现转氨酶异常的几率为6%~10%。(5)如有必要,DMSA治疗可重复进行多个疗程,但两个疗程至少要相隔2周。

4 中医治疗

现代医学对铅中毒的处理方法相对单一,不良反应较多,临床应用有一定的局限性,更无法用于血铅水平不很高的亚临床性铅中毒和儿童铅中毒的预防。主要药物不外两类:EDTA

类金属螯合剂,以羧基与铅螯合而驱除;DMSA类竞争性解毒剂,以活泼巯基夺取与细胞和酶系中结合的铅排除之。由于EDTA类药物对铅的作用并非特异性的专一功效,因此螯合铅的同时也螯合了体内必需微量元素,在治疗过程中,有时尿锌的排出甚至超过尿铅的排量,这种邪正俱伤的过络现象造成体内微量元素失衡。加之排铅不彻底,蓄积在骨组织和脏器的铅在一定条件下又能重新进入血液,再度呈现铅毒性损害。

中医诊治疾病的独到之处,在于其思想体系是以整体观为指导,邪正兼顾,标本兼治,往往通过整体调整作用达到治疗目的。中医古代文献就有解除铅毒方药的记载,近代却未见系统研究,见诸报道的则多以治标为主的汤剂对症治疗,如丹参活血化瘀缓解铅性腹绞痛、大承气汤里攻下解除便秘等。但是由于铅中毒的临床症候差异很大,除了便秘的里实证、腹绞痛的血瘀证外,尚有阴虚火旺、阳虚等各症,因而对症方剂运用有很大的局限性,根本问题的解决在于治病必求其本,铅毒未能解除,对症治疗缓解症状的作用也只是暂时的。

最近有研究显示,某些中药在邪正兼顾的整体观理论指导下,立法处方以解毒祛邪为本,辅以健脾理胆扶正,初步临床应用效果良好,不但能有效地降低机体的铅负荷,并与西药相比,有其不良反应小、排铅选择性高等优点,其确切的效果有待进一步的临床证实。

总之,治疗儿童铅中毒的药物有很多,要结合其临床症状具体用药,而且患儿的年龄越小,进行驱铅的意义越大。但有一点必须注意,驱铅治疗的前提是环境中的铅已经得到妥善处置,在进行驱铅治疗时,需确保患儿已经脱离铅源。在未脱离铅暴露的情况下进行驱铅治疗,有时反而会会增加铅的吸收。

参考文献:

- [1] Jorgensen FM. Succimer: The first approved oral lead chelator [J]. *Am Family Physician*, 1993, 48: 1496.
- [2] Stremski ES. Dimercaptosuccinate as chelation agent for children with low level lead toxicity: An open pilot trial [J]. *Am J Dis Child*, 1992, 146: 482.
- [3] Vitale IF. Oral therapy for chronic lead poisoning in children [J]. *J Pediatr*, 1973, 83: 1041.
- [4] Angle CR. Childhood lead poisoning and its treatment [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1993, 32: 409.
- [5] Liebelt EL. Oral chelators for childhood lead poisoning [J]. *Pediatr Ann*, 1994, 23: 616.
- [6] Goyer RA. Role of chelating agents for prevention, intervention and treatment of exposures to toxic metal [J]. *Environ Health Perspect*, 1995, 103: 1048.
- [7] Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children [Z]. Atlanta: CDC, 1991, 51-64.
- [8] Ruff H, Roger SD, Smith HD, et al. Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead-poisoned children [J]. *JAMA*, 1993, 269: 1641.
- [9] Mortensen ME, Glotzer D, Liebelt EL, et al. Chelation therapy for childhood lead poisoning [J]. *Clin Pediatr*, 1993, 32: 284.