

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.14.011  
文章编号: 1005-8982(2017)14-0053-05

综述

## 铅中毒和驱铅药物的研究进展\*

何剪太<sup>1</sup>, 朱轩仪<sup>2</sup>, 巫放明<sup>2</sup>, 肖平<sup>3</sup>

(1.中南大学湘雅医院 普外科;2.国家卫生和计划生育委员会纳米生物技术重点实验室;  
3.中南大学湘雅医院 肾内科,湖南 长沙 410008)

**摘要:** 铅中毒是一种铅暴露引起的直接损害神经系统并累及多种器官的疾病。由于铅在日常生活中应用广泛,铅中毒已经成为一种常见疾病。本研究就铅中毒及其对神经、造血、骨骼、生殖系统及肾脏损伤做综述,并描述应用于驱铅药物研究的细胞和动物模型以及阐述常用驱铅药物的利弊,重点介绍了通过阻断肝肠循环治疗铅中毒的研究。

**关键词:** 铅中毒;驱铅药物;肝胆循环;细胞模型;动物模型

**中图分类号:** R595

**文献标识码:** A

## Research progress on lead poisoning and development of deleading reagents\*

Jian-tai He<sup>1</sup>, Xuan-yi Zhu<sup>2</sup>, Fang-ming Wu<sup>2</sup>, Ping Xiao<sup>3</sup>

(1. Department of General Surgery, 2. Key Laboratory of Nanobiotechnology of National Health and Family Planning Commission, 3. Department of Nephrology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract:** Lead poisoning is a disease caused by lead exposure which can directly damage the nervous system and other organs. Since lead is widely used in daily life, lead poisoning has become a common disease. This paper reviews lead poisoning and its damages in the nerve system, hematopoietic system, skeletal system, reproductive system and kidneys, also describes some cell and animal models of lead poisoning for deleading drug research, and explains the advantages and disadvantages of the commonly-used deleading drugs. Importantly, this review introduces a new concept of therapeutics of lead poisoning by blocking the enterohepatic circulation.

**Keywords:** lead poisoning; deleading drug; enterohepatic circulation; cell model; animal model

铅元素是一种在地壳中广泛分布的高毒性重金属,是最早被人类冶炼使用的金属之一,现在已经成为我们日常生活中不可或缺的金属。在全球所使用的金属量排名中,它仅次于铁、铜、铝及锌,目前广泛应用于 >900 个行业,包括电池制造业、汽车制造业、冶炼业、采矿业、电缆包皮及铅球等,但是,对铅金属的工业化冶炼和使用所造成的环境污染,导致铅中毒在我国已是一种职业病和流行病<sup>[1]</sup>。据 2005 年世界卫生组织儿童卫生合作中心在北京发表的 1

份中国儿童铅中毒大规模调查报告,0~6 岁的儿童平均铅中毒率达 10.45%(血铅水平 >100 μg/L),血铅水平超标。因此,铅元素被列为第二优先级列表的有害物质<sup>[2]</sup>。铅中毒的预防与治疗,已成为一项关系国计民生的大事。

### 1 铅中毒对身体的损害

人体通过消化系统摄入或呼吸系统吸入无机铅粒子或通过皮肤吸收有机烷基铅后,造成铅中毒,其

收稿日期:2017-04-28

\* 基金项目:国际合作项目(No:2013DFA31440)

[通信作者] 肖平, E-mail: xiaoping@163.com

中,口服摄入铅是造成铅暴露的最主要原因<sup>[9]</sup>。铅元素进入人体后,首先和血细胞结合,并随血液流动,完成铅在人体组织内的再分布,继而引发一系列与铅中毒相关的疾病<sup>[9]</sup>。当血铅浓度提高时,铅元素与钙元素发生拮抗,其中 >75% 的铅元素会沉积在骨骼、牙齿等矿质化器官中,而该铅元素在体内钙离子浓度或者铅离子浓度下降时再次释放进入循环系统<sup>[9]</sup>。因为小肠对金属离子的回收,导致铅不容易排出体外,富集在体内的铅,对身体造成损害,对儿童的神经系统损害尤为严重<sup>[9]</sup>。

### 1.1 对神经系统的影响

神经系统是铅中毒最主要且最敏感的靶向性系统。铅中毒同时影响中枢神经和周围神经,对于成人,其对外围神经系统的影响比较明显,而对于儿童,其对中枢神经系统的损害更为明显<sup>[9]</sup>。铅中毒直接导致脑病变,致使大脑某些部分发生退行性病变,其症状主要包括迟钝、易怒、注意力下降、头痛、肌肉震颤、记忆力减退和幻觉等。如果发生严重急性铅中毒还导致神经错乱、痉挛、麻痹、昏迷和共济失调等症状。由于神经系统在发育过程中更容易吸收血铅元素,所以胎儿和儿童的神经系统对铅中毒更为敏感<sup>[9]</sup>。低浓度的铅暴露即可导致儿童注意力下降、易怒及好动;而高浓度的铅暴露能导致发育延迟、智力下降及听力丧失,甚至不可逆转的脑损伤或者死亡<sup>[9]</sup>。铅中毒对外围神经的损伤,表现为肌肉无力,容易疲劳,并且协调能力下降,其主要原因是铅暴露造成髓鞘缺失,使神经隔离受到破坏,进而严重影响神经冲动的传导<sup>[9]</sup>。

### 1.2 对造血系统的影响

铅元素可直接对造血系统造成损伤。其机理是铅能抑制  $\delta$ -氨基- $\gamma$ -酮戊酸脱水酶、氨基乙酰丙酸合成酶及亚铁螯合酶等血红素合成通路中关键酶的表达,从而抑制血红蛋白的合成,破坏造血系统。同时,铅离子会增加血红细胞膜的脆性,减少血红细胞的寿命达 20%,以上 2 个因素是铅中毒导致贫血的主要原因<sup>[10]</sup>。铅中毒诱导的贫血症还与铅暴露的具体情况有关,当发生急性高浓度铅中毒时,会导致急性溶血性贫血,而长时间的高血铅水平会导致慢性轻度贫血<sup>[11]</sup>。

### 1.3 对骨骼的影响

人体内的铅元素主要储存在骨骼中,占人体铅总量的 >85%<sup>[12]</sup>。利用稳定性铅同位素方法,可以检测成人的骨骼能释放 40%~50% 铅元素进入血液,这

取决于血液和组织的铅浓度动态平衡机制。在未成年体内,这个比例是 70%,部分铅元素是存在于软骨骨中的,影响儿童的骨骼发育。铅在骨组织中的沉积会影响骨骼的刚度、体积和厚度等,例如:在慢性铅中毒的情况下,胫骨和下颌骨的横截面刚度分别降低约 16% 和 34%,骨体积分别下降约 45% 和 40%,骨厚度都减少约 19%。铅中毒还会导致骨骼中的非黏附性骨髓干细胞中脱氧核糖核酸断裂,数量减少并降低其细胞活性和分化程度,该现象随铅暴露时间的增长和铅浓度的升高而更为严重<sup>[13]</sup>。

### 1.4 对生殖系统的影响

铅中毒能导致生殖系统的一系列疾病。铅对男性的影响可以分为 2 个方面:①铅直接作用于睾丸,造成其主要功能如产生精子和合成雄性激素的损伤,从而导致精子异常(数量减少、畸形率升高、染色体损坏和活性下降);②铅通过影响下丘脑—垂体—睾丸轴的调节功能,下调睾酮的分泌,从而间接影响男性生殖系统;其对女性的影响包括导致不孕、流产、早产和妊娠高血压等。有实验证明当发生急性铅中毒时,子宫的重量较正常值减少约 27%,同时血浆孕激素水平被下调约 12.46%~21.13%,而随着铅暴露水平的升高,炎症病变逐渐加重,主要表现为子宫内膜增厚、子宫腔缩小、子宫内膜腺体损伤及子宫内膜上皮细胞空泡变性等<sup>[14]</sup>。铅元素也会通过母乳导致婴儿铅中毒<sup>[15]</sup>。

### 1.5 对肾脏器官的影响

铅中毒肾病的症状与铅暴露剂量及时间的长短呈正比,根据铅中毒时间不同,可以分为早期急性肾病和慢性肾病。早期急性肾损害,主要表现为肾小管的管传输机制受损,以及肾小管上皮细胞出现形态学上的退行性变化,该症状不会导致尿液中出现蛋白,但能增加葡萄糖、磷酸盐和氨基酸的正常排泄,造成尿液中的葡萄糖、磷酸盐和氨基酸浓度高于正常值,以上症状称为范科尼氏综合症。慢性肾损害相对于急性损伤更为严重,因为除上皮细胞及肾小球的损伤外,还会造成较严重的肾小管间质纤维化和炎症细胞的浸润,进而导致肾脏破裂、高血压和高尿酸血症等<sup>[16]</sup>。

## 2 铅中毒及驱铅药物的细胞和动物模型研究

### 2.1 驱铅药物细胞实验

常用的驱铅药物主要成分是大分子络合物,跨膜能力差,主要分布于细胞外液,可用特定细胞系或者从铅中毒动物分离的原代细胞进行实验,目的是

验证药物在细胞层面的药理、机制、药效、药代和安全性<sup>[17]</sup>。同时,应用细胞模型研究铅中毒对肝、肾、神经及血等细胞的损害和机制具有重要意义<sup>[18-19]</sup>。

用于铅中毒模型的细胞主要有红细胞、近肾小管上皮细胞、神经细胞、干细胞、髓系白血病细胞株及肝细胞等。因为体液中的 99% 的铅元素分布于红细胞,所以红细胞是一种有重要意义的研究对象,主要研究目的是证明铅诱导细胞中毒会造成氧化损伤进而导致细胞凋亡<sup>[20-21]</sup>。基于该理论而研发的抗氧化小分子药物 N-乙酰半胱氨酸酰胺通过实验证明了抗氧化药物能在一定时间内逆转因铅中毒而导致的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞的克隆细胞系(PC12 细胞)毒性增加、活性氧的生成、细胞扩散减弱、谷胱甘肽的水平降低和细胞三磷酸腺苷的损耗,从而在降低铅中毒对血红细胞的损害<sup>[22]</sup>。

有研究人员利用干细胞构建铅中毒模型,例如对人肝母细胞株进行铅诱导,由于未分化的肝母细胞具有多种分化后肝细胞具备的特异性蛋白,所以可以作为肝细胞对于铅诱导而产生形态学变化以及细胞内环境变化的典型模型;在脂肪组织衍生的干细胞分化为神经细胞的过程中进行铅诱导,从而研究中枢神经系统的神经胶质的生长、凋亡和铅中毒的关系<sup>[23-24]</sup>。

## 2.2 驱铅药物动物研究

大多数驱铅药物主要的摄入方式为注射或者口服,再通过血液循环达到身体各处,所以往往在通过药物生物安全性检测后,就开展动物实验,且这样的数据更加直观,可以作为模拟人体环境的实验模型<sup>[25]</sup>。动物驱铅实验可以分为 3 个部分:①建立铅中毒动物模型;②给药;③检测给药后实验动物的各项指标。

铅中毒动物模型分为慢性和急性。慢性铅中毒模型构建:连续 >60 d 在饮水中添加低浓度的醋酸铅(一般质量分数为 0.02%)<sup>[26]</sup>。急性铅中毒模型构建:一次性经腹腔注射醋酸铅溶液(100 mg/kg)或者 1 周内每天摄入醋酸铅(15 mg/kg)<sup>[27]</sup>。铅中毒程度分为轻、中和重等级,以血铅浓度作为判断标准。轻度铅中毒水平为 100 ~ 200  $\mu\text{g/L}$ ,中度为 200 ~ 500  $\mu\text{g/L}$ ,重度为 >500  $\mu\text{g/L}$ 。

根据药物类型确定动物模型的给药方式:①依地酸钙钠等络合药物通过注射进入人体,在动物模型是通过腹腔注射;②天然提取物等口服药物主要通过灌胃方式给药<sup>[28-29]</sup>。

然而,实验对象脏器中药物的分布往往与实验对象的种类和生理状态有关,存在不确定性,所以大部分的动物实验中并没有给出药物在不同组织中的药物浓度,主要通过血铅含量、生化检测指标或者在动物处死后取其肝脏、肾等器官做组织切片检测观察组织形态,也可通过特殊电极测定体外组织电位来确定铅的大致分布<sup>[30]</sup>。目前有一种荧光标记检测方法,是利用双光子荧光锌离子探针与冰冻组织切片中连接了铅离子(lead ion,  $\text{Pb}^{2+}$ )的特定蛋白结合,从而定位  $\text{Pb}^{2+}$ 。该方法可在荧光显微镜下直观地看到组织内的铅分布并比较给药组与铅中毒模型组在疗程结束后体内具体脏器的驱铅效果<sup>[31]</sup>。

## 3 常用药物利弊

目前常用驱铅药物的主要成分是络合剂,以依地酸钙钠注射药物最为常见,这种药物虽然具有较为稳定的驱铅效果,一般通过口服或肌肉注射进入血液循环与体内铅元素发生络合反应后,经肾脏通过尿液将铅络合物排出体外<sup>[32]</sup>。该类药物存在以下的问题:①大剂量用药可导致肾小管上皮细胞的损伤,造成急性肾功能衰竭;②通过尿液排铅,会对肾脏造成额外负担,长期使用损伤肾脏功能;③部分使用者会出现头昏、食欲不振、恶心、畏寒、发热及流涕等症状<sup>[33]</sup>。

为减轻驱铅药物的副作用,并使其适于口服,目前国内外主要从事以下 2 方面研究:①开发低毒药物;②研究有驱铅效果的天然药物<sup>[34]</sup>。

研发低毒药物,主要以口服络合剂为主,如二巯丁二酸、青霉胺及二巯基丙醇等。但其副作用依然十分明显:①长期服用该类药物会造成腹部痉挛、恶心呕吐以及中性粒细胞的可逆性减少,如二巯丁二酸;②络合剂不仅能与铅结合,还能与其他微量元素形成稳定的络合结构,从而导致体内微量元素的流失;③络合剂和铅离子结合为水溶性化合物,仍然会对肾脏负担,且限制肾功能不全患者的使用<sup>[35-36]</sup>。

研发天然成分的驱铅药物,主要从可食用植物中提取有效成分,该类植物提取物具备良好生物安全性,副作用小,便于口服。根据驱铅机制不同,可以将天然成分分为:①抗氧化成分,抑制铅中毒造成的细胞氧化损伤,例如大蒜、生姜提取物,如在 2011 年,印度 Banasthali 大学生物科学与生物技术学院的 KANSAL 等<sup>[37]</sup>利用香菜提取物的抗氧化作用治疗铅中毒;②在日常摄入钙元素,如补钙剂、牛奶等,提高

体内钙元素浓度,通过钙元素与铅元素在体内拮抗,使分布于人体各个组织的铅元素再次进入循环系统,并最终得到有效排泄<sup>[38]</sup>。然而此类药物驱铅效果较低,无法作为主要的驱铅药物。

## 4 通过阻断肝胆循环驱铅的新型驱铅药物

### 4.1 铅的肝肠循环

肝肠循环指经胆汁排入肠道的药物、内源性物质或者毒性物质,在肠道被重吸收,经门静脉又返回肝脏的现象。

铅的动力学过程显示:铅通过消化系统进入人体,与钙离子(calcium ion,  $\text{Ca}^{2+}$ )进行拮抗,利用小肠上端细胞中钙离子结合载体蛋白,以  $\text{Pb}^{2+}$  离子形式进入血液循环,从而快速地在全身组织和器官中实现再分布<sup>[39]</sup>。而人体自然排铅有 2 种主要途径:①肾脏排铅,体内大部分的铅是通过肾脏从尿液中排铅;②肝脏排铅(胆汁排铅),经肠道粪便排出体外,但是因为存在肝肠循环系统,胆汁中含有的铅会被肠道再次吸收,所以通过粪便自然排铅的量较少<sup>[40]</sup>。

### 4.2 新型驱铅药物

基于以上铅在人体内的动力学过程,本研究提出一个驱铅的新途径:通过阻断铅在肝胆循环中的重吸收,增加铅通过肠道排泄量,达到体内驱铅的效果。本研究应用大鼠的铅中毒模型验证这个新的驱铅机制。由于人体内游离的铅元素主要以铅盐  $\text{PbHPO}_4$  的形式存在,其沉淀平衡常数(solubility product,  $K_{sp}$ )为  $1.3 \times 10^{-10}$ ,碳酸钙  $\text{CaCO}_3$  的  $K_{sp}$  为  $4.5 \times 10^{-9}$ 。 $\text{CO}_3^{2-}$  与  $\text{Pb}^{2+}$  的沉淀产物碳酸铅( $\text{PbCO}_3$ )的  $K_{sp}$  为  $3.3 \times 10^{-14}$ ,分别比  $\text{PbHPO}_4$  和  $\text{CaCO}_3$  小 4 和 5 个数量级。根据难溶盐的复分解反应, $\text{PbHPO}_4$  的  $\text{Pb}^{2+}$  可以与  $\text{CaCO}_3$  的  $\text{CO}_3^{2-}$  反应,形成  $K_{sp}$  更小的  $\text{PbCO}_3$  沉淀,使铅元素无法被肠道重吸收,并通过粪便排出体外,该反应产生的游离  $\text{Ca}^{2+}$ ,能作为补钙剂补充由于长期铅中毒造成的钙流失,并提高血钙浓度与体内的铅元素进行拮抗。

本研究使用纳米碳酸钙作为驱铅药物,因为纳米碳酸钙粒径  $<100 \text{ nm}$ ,具有良好的分散性和较大的比表面积。大鼠铅中毒模型显示通过灌胃给药 1 周后,血铅即降到给药前的  $<50\%$ ,给药 3 周后,血铅含量基本达到正常水平(血铅浓度  $<100 \mu\text{g/L}$ );而对照组(铅中毒未治疗组),3 周后血铅浓度仍  $>$  治疗组 2 ~ 3 倍。纳米碳酸钙展现良好的驱铅效果。

## 5 总结与展望

驱铅药物的发展方向应该以具备生物安全性、无毒、低副作用、靶向性明确及价格低廉为发展目标。本课题开创的纳米碳酸钙肠定位驱铅理论并将碳酸钙作为驱铅药物的开发,具有良好的应用前景。

### 参 考 文 献:

- [1] SHARMA P, DUBEY R S. Lead toxicity in plants[J]. Brazilian Journal of Plant Physiology, 2005, 17(1): 35-52.
- [2] TONG S, MCMICHAEL A J. The magnitude, persistence and public health significance of cognitive effects of environmental lead exposure in childhood[J]. Journal of Environmental Medicine, 2015, 1(1): 103-110.
- [3] NEEDLEMAN H. Lead Poisoning[J]. Annual Review of Medicine, 2004, 55(55): 209-222.
- [4] FLEMING D E, CHETTLE D R, WETMUR J G, et al. Effect of the delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism on the accumulation of lead in bone and blood in lead smelter workers[J]. Environmental Research, 1998, 77(1): 49-61.
- [5] MALDONADOVEGA M, CERB NSOLORZANO J, ALBORESMEDINA A, et al. Lead: intestinal absorption and bone mobilization during lactation[J]. Human & Experimental Toxicology, 1996, 15(11): 872-877.
- [6] LIU K S, HAO J H, ZENG Y, et al. Neurotoxicity and Biomarkers of Lead Exposure: a review [J]. Chinese Medical Sciences Journal, 2013, 28(3): 178-188.
- [7] CHEN W W, ZHANG X, HUANG W J. Neural stem cells in lead toxicity[J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2016, 20(24): 5174.
- [8] CHIBOWSKA K, BARANOWSKABOSIACKA I, FALKOWSKA A, et al. Effect of lead (Pb) on inflammatory processes in the brain[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(12): 2140.
- [9] SANDERS T, LIU Y, BUCHNER V, et al. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review[J]. Reviews on Environmental Health, 2009, 24(1): 15-45.
- [10] MEIMAN J, THIBOLDEAUX R, ANDERSON H. Lead poisoning and anemia associated with use of ayurvedic medications purchased on the internet-wisconsin, 2015 [J]. Mmwr Morbidity & Mortality Weekly Report, 2015, 64(32): 883.
- [11] VIJ A G, DHUNDASI S A. Hemopoietic, hemostatic and mutagenic effects of lead and possible prevention by zinc and vitamin C [J]. Al Ameen Journal of Medical Sciences, 2009, 2[(2 (Special))]: 27-36.
- [12] CONTI M I, BOZZINI C, FACORRO G B, et al. Lead bone toxicity in growing rats exposed to chronic intermittent hypoxia[J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2012, 89(4): 693-698.

- [13] BANIJAMALI M, RABBANI-CHADEGANI A, SHAHHOSEINI M. Lithium attenuates lead induced toxicity on mouse non-adherent bone marrow cells [J]. *Journal of Trace Elements in Medicine & Biology*, 2016, 36: 7-15.
- [14] NAKADE U P, GARG S K, SHARMA A, et al. Lead-induced adverse effects on the reproductive system of rats with particular reference to histopathological changes in uterus[J]. *Indian Journal of Pharmacology*, 2015, 47(1): 22.
- [15] KARRI V, SCHUHMACHER M, KUMAR V. Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain [J]. *Environmental Toxicology & Pharmacology*, 2016, 48: 203.
- [16] OYAGBEMI A A, OMOBOWALE T O, AKINRINDE A S, et al. Lack of reversal of oxidative damage in renal tissues of lead acetate-treated rats [J]. *Environmental toxicology*, 2015, 30 (11): 1235-1243.
- [17] ROSE K A, HOLMAN N S, GREEN A M, et al. Co-culture of Hepatocytes and Kupffer Cells as an in Vitro Model of Inflammation and Drug-Induced Hepatotoxicity[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 105(2): 950-964.
- [18] SUSUKIDA T, SEKINE S, NOZAKI M, et al. Establishment of a drug-induced, bile acid-dependent hepatotoxicity model using heparg cells[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 105(4): 1550.
- [19] KASHALAABOTNES E, MUMBERE P P, MISHIKA J M, et al. Lead exposure and early child neurodevelopment among children 12-24 months in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo[J]. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2016, 25(12): 1361-1367.
- [20] YEDJOU C G, MILNER J N, HOWARD C B, et al. Basic apoptotic mechanisms of lead toxicity in human leukemia (HL-60) cells [J]. *International Journal of Environmental Research & Public Health*, 2010, 7(5): 2008-2017.
- [21] SOBIN C, MONTROYA M G, PARISI N, et al. Microglial disruption in young mice with early chronic lead exposure[J]. *Toxicology letters*, 2013, 220(1): 44-52.
- [22] PENUGONDA S, MARE S, LUTZ P, et al. Potentiation of lead-induced cell death in PC12 cells by glutamate: Protection by N-acetylcysteine amide (NACA), a novel thiol antioxidant[J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2006, 216(2): 197-205.
- [23] S NCHEZVALLE V, VALVERDE M, CARRIZALE L, et al. A metal mixture induces transformation upon antioxidant depletion in a hepatic cell line [J]. *Annals of Hepatology*, 2013, 12(2): 315-324.
- [24] QASEMIAN L M, SOODI M, FAKHR T M, et al. Study of lead-induced neurotoxicity in neural cells differentiated from adipose tissue-derived stem cells [J]. *Toxicology Mechanisms & Methods*, 2015, 25(2): 128.
- [25] CHEN W, ERCAL N, HUYNH T, et al. Characterizing N-acetylcysteine (NAC) and N-acetylcysteine amide (NACA) binding for lead poisoning treatment[J]. *Journal of Colloid & Interface Science*, 2012, 371(1): 144-149.
- [26] 周进,薛莎,马威,等. 驱铅颗粒对铅中毒大鼠肾小管上皮细胞凋亡的干预作用[J]. *中国药师*, 2014, 5: 719-722.
- [27] 徐炳政,张东杰,王颖,等. 酵母源金属硫蛋白对急性铅中毒小鼠的排铅及过氧化损伤修复作用[J]. *中国生物制品学杂志*, 2015, 28(11): 1142-1146.
- [28] BRADBERRY S, VALE A. A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning [J]. *Clinical Toxicology*, 2009, 47(9): 841-858.
- [29] 梁云燕. 葛根甘草合剂对铅中毒所致大鼠急性肝损害的保护作用[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2015.
- [30] LY S Y, YOO H S, KIM N J, et al. Diagnostic assay of trace lead in an ex vivo tissue using a combination electrode[J]. *Environmental Toxicology & Pharmacology*, 2011, 31(1): 51-56.
- [31] HUANG C, DING C. Dicyanostilbene-derived two-photon fluorescence probe for lead ions in live cells and living tissues[J]. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 2011, 699(2): 198-205.
- [32] DIPU S, KUMAR A A, THANGA S G. Effect of chelating agents in phytoremediation of heavy metals[J]. *Remediation Journal*, 2012, 22(2): 133-146.
- [33] FLORA G, GUPTA D, TIWARI A. Toxicity of lead: A review with recent updates[J]. *Interdisciplinary toxicology*, 2012, 5(2): 47-58.
- [34] BLAUROCKBUSCH E, BUSCH Y M. Comparison of chelating agents DMPS, DMSA and EDTA for the diagnosis and treatment of chronic metal exposure[J]. *British Journal of Medicine & Medical Research*, 2014, 4(9): 1821-1835.
- [35] LIAO Y, YU F, JIN Y, et al. Selection of micronutrients used along with DMSA in the treatment of moderately lead intoxicated mice[J]. *Archives of toxicology*, 2008, 82(1): 37-43.
- [36] SISOMBATH N S, JALILEHVAND F, SCHELL A C, et al. Lead (II) Binding to the Chelating Agentd-Penicillamine in Aqueous Solution[J]. *Inorganic Chemistry*, 2014, 53(23): 12459-12468.
- [37] KANSAL L, SHARMA V, SHARMA A, et al. Protective role of *Coriandrum sativum* (coriander) extracts against lead nitrate induced oxidative stress and tissue damage in the liver and kidney in male mice[J]. *Ijabpt Com*, 2011, 3(2): 65-83.
- [38] GOMES W R, DEV Z P P, ARA JO M L, et al. Milk and dairy products intake is associated with low levels of lead (Pb) in workers highly exposed to the metal[J]. *Biological Trace Element Research*, 2016: 1-7.
- [39] FULLMER C S, EDELSTEIN S, WASSERMAN R H. Lead-binding properties of intestinal calcium-binding proteins[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1985, 260(11): 6816.
- [40] TAYLOR A, HAGAN P, ALAZRAKI N, et al. Tissue distribution of 203 Pb-acetate: comparison with 67 Ga-citrate as an abscess-localizing agent[J]. *Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine*, 1976, 17(9): 800.