

阴囊皮肤接触百草枯致急性肾损伤(AKI) 1例并文献复习

王 昱¹ 邹冬华² 王 娇¹ 缪 妙¹ 鲍晓荣^{1△}

(¹复旦大学附属金山医院肾内科 上海 201508; ²司法鉴定科学研究院法医病理学研究室 上海 200063)

【摘要】 百草枯中毒在我国农村地区时有发生,疾病进展迅速、救治难度大、死亡率高。复旦大学附属金山医院近期收治1例由于阴囊皮肤接触百草枯导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)及呼吸衰竭的患者,最终抢救无效死亡。经尸体解剖证实其肾脏病理损害主要部位为肾小管-间质,表现为急性肾小管坏死,而肾小球病变相对较轻。

【关键词】 百草枯; 急性肾损伤(AKI); 急性肾小管坏死

【中图分类号】 R692, R39+.3 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.01.024

Paraquat-associated acute kidney injury (AKI): a case report and review of literature

WANG Yu¹, ZOU Dong-hua², WANG Jiao¹, MIAO Miao¹, BAO Xiao-rong^{1△}

(¹Department of Nephrology, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China;

²Department of Forensic Pathology, Academy of Forensic Science, Shanghai 200063, China)

【Abstract】 Paraquat poisoning occurs times and again in rural areas of China. The disease progresses rapidly, but the treatment is difficult and the mortality rate is high. Recently, a case of paraquat-associated acute kidney injury (AKI) was admitted to Jinshan Hospital, Fudan University. The final rescue was ineffective. The kidney tissues were obtained from autopsy. The kidney damage caused by paraquat mainly occurs in renal tubules and renal interstitium, represented as acute tubular necrosis, while the pathological changes in the glomerulonephritis is relatively mild.

【Key words】 paraquat; acute kidney injury (AKI); acute tubular necrosis

* This work was supported by the Youth Program of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (20164Y0266).

百草枯是一种季铵类剧毒除草剂,在我国被广泛使用。百草枯主要通过口服进入体内,其他途径包括呼吸道吸入、皮肤接触等。百草枯进入体内后迅速分布于全身导致急性中毒,且无特效解毒剂。近年来百草枯中毒屡见报道,百草枯中毒在各种急性中毒中仅次于有机磷^[1]。百草枯对肾、肺、肝脏、神经系统等均有毒性,可导致多器官功能衰竭,病

情凶险,预后差,死亡率高达40%~80%,是中毒救治的突出难题^[2]。百草枯中毒导致的肾功能损害一方面与患者死亡直接相关^[3],合并肾损伤的患者死亡率明显高于无肾损伤者^[4];另一方面,肾功能损害导致毒物清除减少,进而加重其他脏器损害。因此肾功能受损程度是决定患者预后的关键^[5]。复旦大学附属金山医院肾内科近期收治1例阴囊皮肤接触

上海市卫计委青年项目(20164Y0266)

[△]Corresponding author E-mail: jinshankidney_sh@126.com

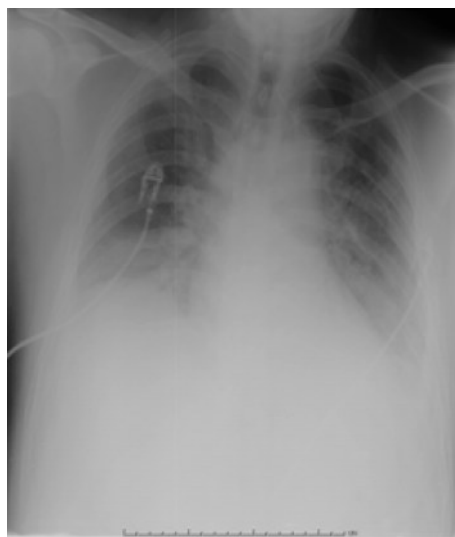
网络首发时间:2020-01-02 11:04:03 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20191231.0833.028.html>

百草枯导致中毒的患者,临床表现为急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)伴呼吸衰竭,现结合文献进行报道。

病例资料 本例患者为49岁男性,因“阴囊瘙痒疼痛3天”入院。患者入院1周前出现阴囊瘙痒疼痛,伴脓性渗出,自行涂抹药物无好转(药物不详),拟“阴囊感染”收住我院泌尿科,入院体格检查:神志清,血压128 mmHg/75 mmHg;睑结膜无苍白;双肺呼吸音粗,可及散在干啰音;心率90次/min,律齐;腹平软,无压痛,肝脾肋下未及;双下肢无浮肿;阴囊表面覆盖黄白脓苔,片状,皮肤溃烂。予以头孢呋辛抗感染,入院第二天实验室检查。血常规:白细胞 $12.4 \times 10^9/L$,中性粒细胞83.01%,红细胞 $4.79 \times 10^{12}/L$,血红蛋白143 g/L,血小板 $207 \times 10^9/L$;C反应蛋白85.03 mg/L。肝功能:总胆红素18.2 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素4.7 $\mu\text{mol/L}$,谷丙转氨酶29 U/L,谷草转氨酶37 U/L,白蛋白40 g/L,球蛋白34 g/L。肾功能:尿素26.4 mmol/L,肌酐654 $\mu\text{mol/L}$,尿酸728 $\mu\text{mol/L}$;电解质:钾3.84 mmol/L,钠134 mmol/L,氯97 mmol/L,钙2.07 mmol/L。因发现重度肾功能损伤而转入我科。追问病史,患者无明显浮肿、肉眼血尿、泡沫尿史,无尿量减少、夜尿增多,无面部红斑、皮疹、光敏、脱发、口腔溃疡、骨痛、关节疼痛等。否认近期特殊药物使用史。否认慢性疾病史。转入我科后查尿常规:pH 5.0,尿糖(++),蛋白(+),白细胞(-),红细胞0~1/HP;尿微量蛋白: β_2 -微球蛋白11.16 mg/L,尿微量白蛋白/尿肌酐45.97 mg/mmol, IgG 9.8 mg/L,转铁蛋白7.02 mg/L。患者肾功能进行性恶化(血肌酐最高达892 $\mu\text{mol/L}$),血气分析提示明显低氧血症(动脉血气:pH 7.371, PCO_2 4.23 kPa, PO_2 6.41 kPa, 氧饱和度81.9%, 实际碱剩余-5.8 mmol/L),结合床旁胸片(图1),考虑存在重症肺炎。予以无创通气,先后予以莫西沙星、舒普森、万古霉素、亚胺培南等抗炎,并予以床旁血液透析。经3次透析,患者血肌酐降至300~400 $\mu\text{mol/L}$,暂停血透并继续随访,血肌酐逐渐下降至135 $\mu\text{mol/L}$ 后终止透析。但患者呼吸衰竭难以纠正,后改为有创通气。经上述治疗,患者呼吸衰竭始终未纠正,考虑肺部感染难以解释病情。患者存在肺部病变及肾脏损害。从“一元论”角度需重点除外狼疮性肾炎、系统性小血管炎肾损害、肺出血-肾炎综合征可能,但相关实验室

检查并不支持:自身免疫全套(-),抗中性粒细胞胞质抗体(-),抗基底膜抗体(-);IgG 12.7 g/L, IgA 2.81 g/L, IgM 1.84 g/L, 补体C3 1.53 g/L, 补体C4 0.347 g/L。抽血后送院外行毒物分析,检出百草枯成分。结合其入院时存在阴囊皮肤明显病变,推测百草枯染毒途径为阴囊皮肤。治疗后期患者出现休克,病情进一步恶化,入院第25天宣告临床死亡。尸体解剖取得肾脏组织。

肾脏病理示:光镜下部分肾小球缺血性球性硬化,其余肾小球系膜细胞和基质轻度增生,系膜区无明显嗜复红蛋白沉积,毛细血管襻开放,基底膜无明显增厚,上皮及内皮下无嗜复红蛋白沉积,少数肾小球有球囊周轻度纤维化。肾小管上皮脱落至管腔,肾间质灶状炎细胞浸润伴纤维化,细动脉管壁可见玻璃样变,小动脉管壁增厚,内膜增生,管腔狭窄。免疫荧光示:IgM(+), IgA(-), IgG(-)。电镜下可见:(1)肾小球毛细血管内皮细胞明显空泡变性,个别管腔内可见红细胞,无明显内皮细胞增生,毛细血管襻开放(图2A)。(2)肾小囊壁层无明显增厚,壁层细胞空泡变性,无明显增生;基底膜无明显增厚;脏层上皮细胞肿胀,空泡变性;系膜细胞和基质增生,未见确切电子致密物沉积。(3)肾小管上皮细胞空泡变性,少数肾小管萎缩(图2B)。(4)肾间质少数炎症细胞浸润,个别毛细血管管腔内见红细胞聚集,小动脉管壁增厚(图2C)。

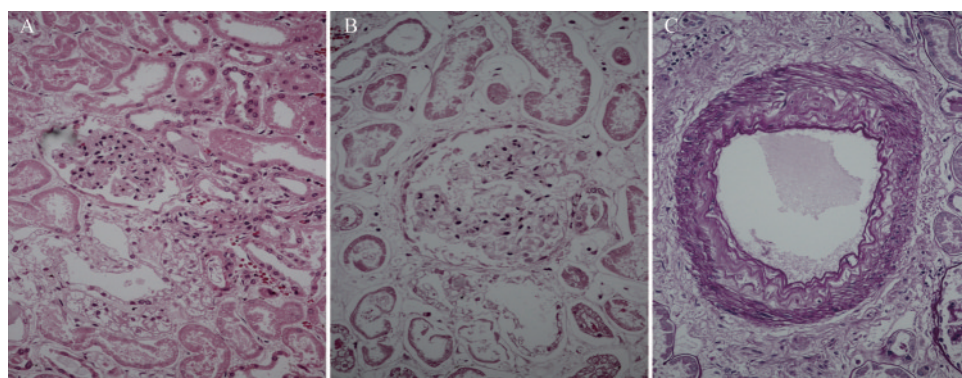


X-Ray showed pulmonary exudative change.

图1 百草枯中毒患者的床旁胸片

Fig 1 Beside chest radiograph of the paraquat poisoning case

最终诊断为百草枯中毒致多脏器功能受损,其中AKI病因考虑为急性肾小管坏死。



A: Part renal tubules epithelium necrosis, exfoliation, protein tubules visible in the lumen, small renal interstitial blood clotting, glomerular capillary clotting. B: No apparent anomalies in glomerulus. C: Local thickening of small arteries.

图2 百草枯中毒患者尸肾病理(HE, ×200)

Fig 2 Cadaveric renal pathology of the paraquat poisoning case (HE, ×200)

讨论 百草枯分子式为 $C_{12}H_{14}Cl_2N_2$,相对分子质量为257.2,它通过阻断绿色植物细胞内氧化型辅酶Ⅱ转化为还原型辅酶Ⅱ的光合作用,造成活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量积累,引起细胞死亡,从而起到快速除草的作用,被广泛应用于农业领域^[6]。

百草枯进入人体后,0.5~4 h血浆浓度可达峰值,15 h后呈缓慢下降趋势^[7],中毒病死率与血液浓度有关。百草枯致死剂量较小,口服致死量为20~40 mg/kg^[8]。主要通过肾脏清除,摄入后12~24 h超过90%以原型通过肾脏分泌排泄^[9]。因此肾脏是百草枯中毒损害的主要靶器官之一,在中毒病例中AKI发病率高达50%^[3]。

百草枯导致的肾小球病变通常较轻,肾小球体积可不同程度增大,基底膜常无明显病变,系膜细胞或基质可不同程度增生,炎症细胞浸润较少见^[10-12]。电镜下可见毛细血管内皮细胞肿胀及管腔变窄,偶见足突融合、足突消失,系膜基质可有少量电子致密物沉积。百草枯肾损害的主要部位为肾小管,尤其是近曲小管^[13],小管间质部位可出现以下病变^[6,10-11,14]:小管上皮细胞肿胀、空泡变性、坏死和部分核固缩,管腔变窄,有的可见肾小管上皮细胞刷状缘脱落及基底膜裸露。随中毒时间延长,可出现不同程度的小管萎缩、间质纤维化、间质充血及水肿,伴有不同程度炎症细胞浸润,可见蛋白管型或红细胞管型。间质小动脉管壁增厚。

本例患者肾脏损害主要表现为非少尿型AKI,尿检表现为少量蛋白尿、尿糖,尿系列蛋白以 β_2 -微

球蛋白增高为主,肾脏病理显示主要病变位于肾小管及间质,临床表现及实验室检查均表明患者的肾损害主要为小管-间质病变,肾脏病理提示肾小球及肾间质的小血管存在明显病变。胡峰等^[10]也报道过类似现象,提示百草枯对小血管损害较快,造成小血管循环障碍、血供降低^[15]。

百草枯导致的肾脏病变最早发生于皮质部小管上皮,随时间延长,损伤逐渐加重并延及间质、小球及髓质。宋宏伟等^[16]发现,在大鼠染毒后早期即可出现肾小管上皮细胞水肿,并逐渐加重,导致管腔狭窄甚至闭塞,部分肾小球出现体积增大、结构紊乱、间质充血、水肿,伴炎症细胞浸润;染毒72 h后,上述病变逐渐减轻。杨琛等^[17]也发现相同结果。染毒后随时间延长,肾脏病理损害逐渐加重,至24 h病理变化最明显,5天时肾脏损害仍无明显缓解趋势^[18]。

百草枯对肾脏的损害机制主要包括:(1)氧化应激。百草枯进入机体后产生大量ROS,诱导氧化应激,导致组织损伤^[19]。(2)炎症反应。百草枯中毒后,血清中炎症介质升高,参与肾损伤,肾组织中炎症细胞浸润及炎症因子表达,可导致肾小管细胞肿胀,空泡变性甚至坏死。宋宏伟等^[16]发现,小鼠染毒后血清IL-17A水平显著增高,随着时间推移血清IL-17A水平持续增高,小鼠肾病理损伤程度与血清IL-17A含量成正相关。(3)细胞凋亡。百草枯通过激活caspase介导的凋亡机制以及线粒体介导的内在途径导致肾小管上皮细胞凋亡^[20]。百草枯在肾组织诱发的脂质过氧化反应可引起细胞凋亡,凋亡

细胞释放出炎症介质和细胞因子,加重肾组织病理损伤^[21]。洪广亮等^[22]通过体外试验证实百草枯能诱导人肾小管上皮细胞(HK-2)凋亡。(4)缺血/再灌注损伤。百草枯中毒后,缺氧等刺激造成肾动脉间断收缩,毒素导致肾小管间质的微血管内皮损伤,引起血管收缩/舒张因子失衡及微血栓形成,大量液体从组织转移到胃肠腔,导致肾灌注减少。(5)电荷屏障损伤。百草枯作为二价阳离子,与滤过膜上的阴离子结合,破坏电荷屏障,导致蛋白尿及蛋白管型,加重肾小管病变^[23]。

综上,本文报道了1例阴囊皮肤接触百草枯导致AKI的病例,并对百草枯肾损害的表现及可能机制进行探讨,以期进一步加强对百草枯肾毒性的认识,以利于提高百草枯中毒抢救的成功率。

参考文献

- [1] 姚硕,柴湘平.我国近10年急性中毒中文文献分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2017,12(10):935-937.
- [2] 中国医师协会急诊医师分会.急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)[J].中国急救医学,2013,33(6):484-489.
- [3] KIM SJ, GIL HW, YANG JO, *et al.* The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(4): 1226-1232.
- [4] 胡峰,张贺,陈洁,等.急性百草枯中毒患者急性肾损伤的临床特征[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2012,21(4): 341-345.
- [5] 徐勤亮,王新丽.百草枯中毒致横纹肌溶解及急性肾衰竭一例[J].中华劳动卫生职业病杂志,2015,33(11): 855-856.
- [6] 王瑜,周满红,陆元兰,等.5-氨基水杨酸通过Nrf2-ARE信号通路对百草枯中毒大鼠肾脏起保护作用[J].中华危重病急救医学,2017,29(11):961-966.
- [7] HYOWOOK G, YANG JO, EUNYOUNG L, *et al.* Clinical implication of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in patients with acute paraquat intoxication [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2009, 47(9):870-875.
- [8] DINIS-OLIVEIRA RJ, DUARTE JA, SÁNCHEZ-NAVARRO A, *et al.* Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008, 38(1):13-71.
- [9] 许佳俊,郑建涛,朱景法.肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白6治疗减轻百草枯中毒大鼠急性肾损伤[J].中华危重病急救医学,2014,26(6):405-408.
- [10] 胡峰,张贺,陈洁,等.百草枯中毒患者肾脏损害的病理形态学表现(附4例报告)[J].实用医药杂志,2012,29(11): 991-993.
- [11] 杜罕,祝巍,陈洁,等.百草枯中毒肾组织活检2例[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(3):266-267.
- [12] 张盛,陈昭旭,姜盈盈,等.依达拉奉对急性百草枯中毒大鼠肾损伤的干预[J].中华劳动卫生职业病杂志,2017,35(6):408-413.
- [13] GIL HW, YANG JO, LEE EY, *et al.* Paraquat-induced fanconi syndrome [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2005, 10(5): 430-432.
- [14] 朱哲,王娜,赵敏.百草枯中毒早期大鼠肾组织中不规则趋化因子的表达[J].实用药物与临床,2017,20(1):1-4.
- [15] MÖLCK AM, FRIIS C. The cytotoxic effect of paraquat to isolated renal proximal tubular segments from rabbits [J]. *Toxicology*, 1997, 122(1-2):123-132.
- [16] 宋宏伟,杨琛,刘伟,等.白细胞介素17A在急性百草枯中毒小鼠肾损伤中的作用[J].中国医科大学学报,2017,46(5):392-400.
- [17] 杨琛,马涛,刘志.急性百草枯中毒大鼠肾损伤的研究[J].中华劳动卫生职业病杂志,2015,33(5):370-374.
- [18] 田平英,刘芙蓉,佟飞,等.百草枯中毒大鼠的肾损伤病理变化和血红素氧合酶-1的表达[J].中华劳动卫生职业病杂志,2009,27(8):468-471.
- [19] MELEGARI SP, PERREAULT F, COSTA RHR, *et al.* Evaluation of toxicity and oxidative stress induced by copper oxide nanoparticles in the green alga *Chlamydomonas reinhardtii* [J]. *Aquatic Toxicology*, 2013, 142-143(4):431-440.
- [20] HONG GL, LIU JM, ZHAO GJ, *et al.* The reversal of paraquat-induced mitochondria-mediated apoptosis by cycloartenyl ferulate, the important role of Nrf2 pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(18):2845-2855.
- [21] BLAICH A, PAHLAVAN S, TIAN Q, *et al.* Mutation of the calmodulin binding motif IQ of the L-type Ca^{2+} channel to EQ induces dilated cardiomyopathy and death [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(27):22616-22625.
- [22] 洪广亮,杨浙宁,何忆月,等.单羰基姜黄素类似物对百草枯诱导HK-2细胞损伤的保护[J].中华劳动卫生职业病杂志,2017,35(9):641-647.
- [23] 李庆,宋学君,李志军.血必净联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(3):291-293.

(收稿日期:2019-02-25;编辑:段佳)