

我国职业中毒性肾病的临床研究进展

赵金垣 王世俊

(续上期)

三. 急性中毒性肾病

国内将急性职业中毒性肾病定义为:由于职业性接触,使工业性肾脏毒物在短时间内大量进入机体,引起的以急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)为典型病理特征、以急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)为最严重临床表现的疾病状态;但轻型病例可不进展为 ARF,而仅见尿液异常^[26]。毒物引起的肾脏免疫性损伤也依例列入“中毒性肾病”内容,但中毒引起的全身病理变化,如心肺功能障碍、缺氧、休克等造成的急性肾损伤,因并非毒物的直接毒性所致,故不予列入。

根据发病机制及临床特点,我国将急性中毒性肾病分为 3 个临床类型:

1. 急性肾小管坏死:由于系毒物的直接毒性引起,故有明显量效关系,定位性较强,近曲小管为最常见损伤部位。常见病因为重金属、卤代烃、酚类、农药等,但药物(先锋霉素、二性霉素、氨基甙类、杆菌肽、多粘菌素、碘造影剂等)、生物毒素(蛇毒、斑蝥、毒蕈等)也为常见病因^[27-29],需注意鉴别。

2. 急性过敏性肾炎(acute allergic nephritis, AAN):此属免疫性损伤,故量效关系不明显^[30],按其损伤部位又可分为 3 个亚型,即(1)急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis, AIN),病因性工业性毒物主要为汞、金、铋等,但临床常见病因仍为药物,尤以抗生素、磺胺、解热镇痛药、抗结核药最为常见,其次为某些特殊感染,如梅毒、猩红热、布氏杆菌病、钩端螺旋体病等;(2)急性肾小球肾炎(acute glomerular nephritis, AGN),常见的病因性工业毒物为汞、镉、金、银、铋、锂、高氯酸盐、有机溶剂(三氯乙烯、汽油)等;(3)过敏性血管炎综合征(allergic angitis syndrome, AAS),工业性毒物仅见砷、碘、溴引起的报告,主要见于药物过敏,如磺胺、青霉素、解热镇痛药、氯噻嗪、链霉素等。AAN 常以血尿、蛋白尿、白细胞尿为主要表现,严重时亦进展为 ARF。

作者单位:100083 北京医科大学第三临床医学院职业病研究中心

3. 急性肾小管堵塞(acute tubular obstruction, ATO):某些化学物本身或其代谢物可在肾小管内形成结晶,堵塞肾小管如草酸、乙二醇等;但 ATO 最常见的原因血管内溶血导致血红蛋白管型堵塞肾小管,常见的病因性工业毒物为砷化氢、萘、铜盐、胍、酚、苯的氨基和硝基化合物、杀虫脒等;横纹肌溶解生成的肌红蛋白也可形成管型引起 ATO,常见的病因性工业毒物为一氧化碳、乙醇、甲苯等^[1-3,31,32],以上均应注意与药物和环境毒物作病因鉴别。

无论何种急性中毒性肾病,严重者均会进展为 ARF,提示 ARF 的判断及防治乃处理急性中毒性肾病的关键。国内已在急性中毒性肾病的诊治方面积累了比较丰富的经验。如对急性职业中毒性肾病的诊断,除需有明确的工业性毒物急性职业接触史或检验证实工作环境中存在大量某种工业性肾毒物质外,尚应具备以下条件:全身症状和肾脏损伤特点符合该种毒物毒性;可排除药物性、生物性、物理性因素及全身疾患、肾脏原有疾患及异常生理状态引起的类似表现。为避免漏诊,凡有肾脏毒物急性过量接触史者,皆应列为观察对象,对其尿液(色泽、尿量、比重或渗透压、细胞学、蛋白等)进行至少 48 小时监测。在前述基础上,通过 3 个诊断程序对病情作最后判断^[26],即:

1. 判断究竟有无急性肾损伤发生,主要指标为尿液常规分析。凡无明显尿路刺激症状而见尿量骤减、血尿、茶色尿、酱油色尿,或尿中出现大量异常成分如蛋白、RBC、WBC、管型、结晶物、肾小管上皮细胞、坏死组织等,皆提示有肾损伤可能,需作进一步追踪。

2. 大致判断急性肾损伤的类型。不同类型急性肾损伤的早期阶段,其临床表现常有其不同特点,有助于临床类型的大致判定。例如 ATN,其早期在临床上虽无特殊表现,但尿液可见大量颗粒管型及大量肾小管上皮细胞,且早期即可见尿钠等肾小管功能指标异常。ATO 则以茶色或酱油色尿、色素蛋白管型尿或结晶尿,伴肾区胀痛或肾绞痛为特点,若同时尚有 Hb 急剧下降、黄疸、血间接胆红素和网织红细胞增加等,多提示为急性血管内溶血所致之 ATO;无溶血表现之茶色尿,伴肌肉疼痛及血浆肌酸磷酸激酶、醛缩酶升高,常

提示为横纹肌溶解所致之 ATO;尿中出现大量结晶物,则提示为结晶性 ATO。AAN 的临床表现则以缺乏明显量效关系为特点,尿中出现大量 RBC、WBC(主要是嗜酸粒细胞)及其管型,尿中蛋白不多且无细菌检出,伴有全身过敏反应,常提示为 AIN;若以血尿、蛋白尿为主要表现,甚至伴有水肿、高血压,多提示为 AGN;吸入大量烃类化合物,引起呼吸困难、咯血等症状后,经一定潜伏期再出现前述 AGN 表现,则常为一特殊类型的 AGN - Goodpasture 综合征之征兆^[33];若在 AIN 表现的基础上,伴有咳嗽、咯血、哮喘、紫癜、腹痛、血便等其它系统受累表现,则提示有 AAS 之可能。

3. 判断肾脏损伤的严重性,亦即有无 ARF 发生。其要点在于:(1) 建立“非少尿型急性肾功能衰竭”(nonoliguric acute renal failure, NOARF) 的临床概念;(2) 确定肾小球滤过率(GFR)为 ARF 的判断指标,并推荐内生性肌酐清除率(creatinine clearance, Ccr)作为检测 GFR 的简便方法,明确 Ccr 下降 50% 即提示有肾功能不全,而使早期阶段的 ARF 亦得以发现;(3) 规范肾小管功能检测指标,以有效鉴别肾前性、肾性、肾后性等不同类型的 ARF,这些被选用的指标是尿渗透压(urinary osmolality, Uosm)、尿钠(urinary sodium, U_{Na})和滤出钠排泄率(fractional excretion of filtered sodium, FE_{Na})^[27,34,35]。

在治疗上,强调早期切断中毒性损伤环节,早期防治 ARF,如尽早脱离毒物接触并清除毒物,避免使用具有肾脏毒性的药物;及早期补足血容量,早期改善肾脏微循环,早期利尿,早期投用透析疗法;同时重视早期投用细胞干预措施,如大剂量糖皮质激素、自由基清除剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等,并早期加强对症支持治疗,如碱性药物、纠正电解质及酸碱平衡失调、补充各种营养物质等。上述情况表明:国内治疗急性中毒性肾病的着眼点已从器官系统水平深入到了亚细胞层面,并能注意贯彻“预防性治疗”的原则,基本上反映了国内外在此一领域的最新水平^[27,34]。

四、慢性中毒性肾病

慢性职业中毒性肾病的定义则为:在长期职业性接触下,低剂量工业性肾脏毒物侵入机体所引起的肾脏功能障碍和结构损伤。根据临床特点和发病机制,也分为 3 种类型:

1. 肾小管功能障碍(renal tubular dysfunction, RTD):属慢性中毒性肾病早期或轻度表现,也由毒物的直接毒性造成,以功能障碍为主,病理变化多不明显,可逆性强,凡具肾脏直接毒性的物质几乎都可引起此种表现^[4,29]。以近曲小管功能障碍最为常见,为

Fanconi 综合征样表现,如低分子蛋白尿等。个别毒物如铀、锂、甲苯等可引起远曲小管功能障碍^[36,37],导致 I 型肾小管性酸中毒。此类患者若仍继续接触肾毒物质,未得治疗,常可进展为慢性间质性肾炎。

2. 无症状性蛋白尿(asymptomatic proteinuria, ASP):主要指尿中出现白蛋白而不伴明显全身症状的临床状态^[8,9,13-15],因多非肾小球结构损伤所致,故蛋白排出量多不大($< 2 \text{ g/d}$);较长时间接触较高剂量汞、镉等重金属为其最常见病因。若蛋白排出量 $> 2 \text{ g/d}$,则提示肾小球结构亦受损,甚至可见血尿;少数病人尚可表现为肾病综合征,尿蛋白排出量可达 3.5 g/d 以上。

3. 慢性间质性肾炎(chronic interstitial nephritis, CIN):本病也称“肾小管-间质性肾炎”,因肾小球在早期并未受累,且发病主要由肾小管损伤引起;病理学特点为肾间质大量细胞浸润伴纤维化,肾小管扩张或萎缩,晚期肾小球亦受波及而发生玻璃样变,肾组织多为疤痕代替,明显萎缩。起病呈慢性过程,症状隐匿,早期仅见肾浓缩功能障碍,轻度氮质血症,晚期常进展为慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)^[30,37]。

近十余年,随着对肾毒物质职业性流行病学调查及健康监护工作的开展,对慢性中毒性肾病的诊治也积累了相当经验。近曲小管功能障碍最实用敏感的判断指标是低分子蛋白尿的监测,除电泳法外,目前已普遍采用试剂盒直接测定尿中的某些低分子蛋白,如 $\beta_2\text{-MG}$ 、RBP 等;尿酶监测虽可使用,但灵敏度过高,仅能反映有无毒物过量接触,而无法判定肾小管功能有无障碍。远曲小管功能障碍则需更细致的实验室检查,其主要表现为虽有高氯性酸中毒,但尿 pH 值仍持续 > 6 ,并可有多饮、多尿、低血钾、低血钙、低血磷等。无症状性蛋白尿的主要表现为尿中出现多量白蛋白,但预后较好,停止病原性化学物质接触多可较快恢复。慢性间质性肾炎除见有 RTD 的各种表现外,肾浓缩功能障碍为其特点,病人常多尿,尤其是夜尿增多,尿比重下降(可固定在 1.012 以下),尿钠增加($> 50 \text{ mmol/d}$),但蛋白尿多不明显;若在上述基础上发现 GFR 明显下降,则可考虑有 CRF 存在。由于前述之临床表现不具特异性,不能直接提示病因,故必需有明确的肾脏毒物职业接触史,并排除其它病因如先天性肾小管疾患、肾盂肾炎、原发性肾小球肾炎等所致之类似表现,方可作出诊断。

本类疾病病因明确,病情多与剂量有直接关系,早期多无器质性损伤,故有效的健康监护、减少或尽早脱离毒物接触、早期投用解毒或驱排药物,乃治疗之关

键。多数患者预后较好,经及时脱离接触及合理治疗,多能康复;但长期持续接触而又未得治疗者,可由 CIN 进展为 CRF,预后则较差。

五. 展望

综前所述,可见近十几年,我们已在职业中毒性肾病的临床研究方面开展了广泛而扎实的工作,初步奠定了我国在此一学术领域的基础,有些工作甚至居于领先地位,如对中毒性肾病的临床分类研究,但要赶上先进国家的总体水平,还需继续努力。根据我国的具体情况,尤需在以下 3 个方面再下功夫:

1. 研究工作应瞄准实际需要选题,研究思路要注意追踪基础医学的进展,并尽可能采用新理论新技术指导研究工作。比如,在探索中毒性肾病的发病机制的研究中,已经开始涉及金属硫蛋白、微量元素、自由基、细胞钙稳态等领域,并将同步辐射 X 荧光微探针技术引入金属中毒性肾病的研[38-42],均取得了显而易见的成绩,有力地提高了研究水平和质量,但研究仍欠深度,缺乏锲而不舍精神,有的领域如肾毒物质对肾基因表达(renal gene expression)的影响等仍是空白,需要迎头赶上。

2. 临床实践应尽快汲取和采纳业已成熟的研究成果和理论,以尽快提高自己的诊治能力和水平。但由于种种原因,我们在此方面的表现迄今不够理想。如尽管大家早已了解,由于每日尿量的波动,对尿中各种物质标志物检测时,应使用尿肌酐或其它方法进行校正,否则难以反映真实情况;但目前甚至不少职业中毒的国家诊断标准,尿中有关生物标志物的单位仍沿用 mg/L 或 mmol/L,而未予校正。又如,对已经大量研究证实,并已在其它临床学科广泛采用的新治疗手段,如大剂量糖皮质激素、自由基清除剂、钙通道阻滞剂等防治急性肾损伤的细胞干预措施,仍持观望态度,未能认真实践;对已研制成功多年、具有国际先进水平的成果,如灵敏度达 1 ng/ml 的金属硫蛋白单克隆抗体、二硫代氨基酸酯类驱排肾镉的药物等[42,43],一直难以用于临床,需要我们认真检讨,以求改进。

3. 知识普及、信息交流、人材培养是今后工作的基础,也是我们前阶段工作取得成绩的关键,需要认真坚持。此外,应注意加强基础研究及临床经验总结,如继续补充和完善各种急慢性中毒性肾病的诊断标准和处理原则,编制各种毒物的肾脏毒性手册,完成血液净化

疗法对工业性肾脏毒物的疗效评估等。另一方面,应集中力量解决一些实际中的重大问题,如汽油等烃类物质对国人肾脏影响情况的摸底、低剂量环境重金属污染对肾脏的慢性影响等。

希望上述 3 点浅见能对今后工作有点滴助益,裨在作第 2 个 10 年回顾时得有更丰硕成果可兹总结。

参 考 文 献

- 26 赵金垣,王世俊.职业性急性中毒性肾病的诊断.中国工业医学杂志,1991,4(4):54.
- 27 Bach PH, Gregg NJ, Wilks MF, et al. Nephrotoxicity: mechanisms, early diagnosis and therapeutic management. New York: Marcel Dekker, 1991. 225 ~ 257, 261 ~ 283, 355 ~ 410, 483 ~ 580.
- 28 Edelstein CL, Ling F, Schrier RW. The nature of renal cell injury. Kidney Int, 1997, 51: 1341 ~ 1351.
- 29 Fowler BA. Renal Toxicology of Metals. In Chang L W eds: Toxicology of Metals. New York: CRC Lewis Publishers, 1996. 719 ~ 782.
- 30 Cameron JS. Immunologically mediated interstitial nephritis: primary and secondary. Adv Nephrol, 1989, 18: 207 ~ 217.
- 31 Kamijim M, Nakazawa Y, Yamakawa M, et al. Metabolic acidosis and renal tubular injury due to pure toluene inhalation. Arch Environ Health, 1994, 49: 410 ~ 413.
- 32 Zager RA. Rhabdomyolysis and myoglobinuric acute renal failure. Kidney Int, 1996, 49: 314 ~ 326.
- 33 Bolton WK. Goodpasture's syndrome. Kidney Int, 1996, 50: 1753 ~ 1766.
- 34 Goligorsky MS. Acute Renal Failure: New Concepts and Therapeutic Strategies. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995. 1 ~ 159.
- 35 王海燕.急性肾功能衰竭研究的可喜进展.中华肾脏病杂志, 1988, 4: 194 ~ 195.
- 36 Walker RG. Lithium nephrotoxicity. Kidney Int, 1993, 44 (suppl 42): 93 ~ 98.
- 37 Mutti A. Organic solvents and kidney. J Occup Health, 1996, 38: 162 ~ 169.
- 38 杜理国,王翔朴.金属硫蛋白抗镉性肾毒作用的实验研究.职业医学, 1997, 24(5): 4 ~ 8.
- 39 龙曼海,赵金垣,王世俊,等.微量元素硒对镉性肾损伤防治作用的研究.中华内科杂志, 1997, 36: 770 ~ 772.
- 40 姜岱,谭炳德,关伟明,等.镉对离体肾小管上皮细胞钙稳态的影响.中华预防医学杂志, 1995, 29: 153 ~ 155.
- 41 刘爱萍,赵金垣,刘亚宁,等.氧自由基在急性镉性肾损伤中的作用.中华劳动卫生职业病杂志, 1998, 16: 22 ~ 25.
- 42 马东星,赵金垣,王超,等.新型络合剂对肾镉促排作用及对微量元素影响的观察.中国工业医学杂志, 1997, 10: 207 ~ 210.
- 43 张亨山,赵金垣,张振龙,等.抗金属硫蛋白的单克隆抗体.中华劳动卫生职业病杂志, 1997, 15: 329 ~ 333.

(收稿:1998-02-16)

(本文编辑:陆丽敏)