

急性百草枯中毒肾损伤机制及治疗进展

郑 丹 吴 斌 卢中秋

摘 要 百草枯目前仍是我国农业上最常用的一种除草剂,但其对人体毒性较大,口服中毒后可引起肺、肝、肾、心脏等多脏器功能损害。对于百草枯中毒引起的肾损伤研究仍较少,其机制主要有氧自由基的损伤、炎症因子的激活、细胞凋亡、肾脏血流动力学改变等。由于百草枯中毒目前仍无特效解毒药,对于百草枯中毒合并肾功能损伤时可进行综合治疗,早期进行血液灌流减少毒物吸收、促进排泄,使用抗氧化剂及抗炎药物保护肾脏功能。

关键词 百草枯 肾损伤 机制 治疗

中图分类号 R595.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.047

百草枯(paraquat)是一种广谱有机杂环类除草剂,喷洒后能很快发挥作用,接触土壤后迅速失活,一般在土壤中无残留。但百草枯对人体毒性较强,急性中毒后可引起肺、肾、肝等多脏器功能损害,早期死于多脏器功能衰竭,晚期死于肺纤维化、呼吸衰竭。在临床上发现百草枯中毒常合并肾脏功能异常,文献表明,百草枯中毒时急性肾损伤比例达40%~60%,合并肾脏损害者比无肾脏损害者病死率高^[1]。胡蜂等^[2]回顾性分析中得出百草枯中毒急性肾损伤发生与服毒量有关,服毒量 ≥ 15 ml患者AKI发生率为78.2%(服毒量 < 15 ml患者AKI发生率为13.6%)。并且在中大剂量百草枯中毒时早期就可出现肾功能损伤,易出现多器官功能障碍综合征,因此合并急性肾损伤是判断病情严重程度的指标。

一、毒物的代谢动力学

百草枯属中等毒性,主要中毒途径是口服,其次是皮肤接触、吸入等。人口服的致死剂量30~40mg/kg。百草枯口服后经胃肠道吸收,在体内不进行生物转化,不被肾小管重吸收,以原形从肾脏排出。肾脏功能正常的前提下,90%可在12~24h内排出,而剩余10%则进入组织,并缓慢释放,再次进入血液经肾脏排出,未排出的再次被组织吸收从而形成恶性循环,对人体造成持续伤害^[3]。

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(YXYJ-20141872);浙江省“十二五”重点学科建设计划基金资助项目;浙江省医学创新学科(11-CX26);浙江省中医药重点学科计划(2012-XK-A28)

作者单位:317000 临海,浙江省台州医院重症医学科(郑丹);温州医科大学附属第一医院急诊医学中心(吴斌、卢中秋)

通讯作者:卢中秋,电子信箱:lzq640815@163.com

二、急性百草枯中毒肾损伤机制

百草枯中毒时肾脏病变主要在肾小管,尤其是近曲小管,其病理表现为肾小管上皮细胞肿胀、坏死,小管管腔狭窄或闭锁,肾小管可见蛋白管型,肾间质充血、水肿,肾小球损伤较轻微,以急性期为主,慢性期逐渐恢复。百草枯中毒肾损伤的机制如下:氧自由基损伤及氧化/抗氧化失衡、炎症因子及细胞因子的网络激活、肾脏血流动力学改变、诱导细胞凋亡、毒物本身影响等。

1. 氧自由基损伤及氧化/抗氧化失衡:百草枯中毒时,毒物进入体内,作用于细胞膜还原性辅酶Ⅱ(NADPH)电子传递过程,经由NADPH辅助的单电子还原为自由基,然后与氧反应形成超氧阴离子,后者能诱导产生更多的活性氧(ROS),如:过氧化氢、羟自由基、一氧化氮自由基等。NADPH氧化增强,脂质过氧化物增加,还原型谷胱甘肽减少,氧化/抗氧化失衡导致一系列病理变化。丙二醛(MDA)是反映机体内脂质过氧化程度的可靠指标,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH2-Px)可反映机体清除活性氧、抵抗氧化应激的能力。PQ中毒大鼠血浆及肾脏组织中SOD活力降低,GSH2-Px含量减少,MDA含量增加,提示中毒大鼠体内存在氧自由基损伤以及氧化/抗氧化失衡,这可能是PQ导致急性肾损伤的机制之一^[3,4]。

2. 炎症因子及细胞因子的网络激活:TNF- α 是由活化单核-吞噬细胞产生分泌,是PQ中毒导致急性炎症反应的始动因子和枢纽因子,其通过激活NF- κ B并与其他细胞因子构成复杂的细胞因子网络,发生一系列的连锁反应,引起全身炎症反应综合征。王伯良等^[5]发现百草枯中毒小鼠的血浆及肾脏

组织中的 $\text{TNF} - \alpha$ 及 $\text{IL} - 10$ 水平均显著性升高,在中毒 72h 后 $\text{TNF} - \alpha$ 开始降低,说明 $\text{TNF} - \alpha$ 介导了炎症反应的产生和持续过程,而炎症抑制因子 $\text{IL} - 10$ 对机体损伤有保护作用。孔庆福等^[6]报道急性百草枯中毒患者的血清细胞因子 PDGF 、 $\text{IGF} - 1$ 、 $\text{TNF} - \alpha$ 明显升高,从而使炎症细胞在肾小管上皮浸润、聚集,且进一步释放氧自由基加重肾损伤。焦路阳等^[7]发现大鼠急性百草枯中毒后不同时期的 $\text{IL} - 2$ 、 $\text{IL} - 6$ 、 $\text{TNF} - \alpha$ 水平明显升高,认为炎症因子参与百草枯中毒肾损伤的全过程。

3. 肾脏血流动力学改变:毒物中毒时,各种毒素会造成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的形成,导致血流量减少,引起肾功能损害^[8]。在百草枯中毒时,缺氧引起肾动脉收缩,肾脏缺血缺氧,造成肾小管损伤和肾小球滤过率下降,从而引起肾功能损伤及衰竭。百草枯中毒时心肌细胞缺血缺氧,心肌细胞变性坏死,心排出量减少,肾脏灌注不足加重肾损伤。

4. 诱导细胞凋亡:很多实验研究均证实细胞凋亡是 PQ 中毒后肺损伤的主要机制之一,但对 PQ 中毒后肾脏损伤是否存在细胞凋亡仍需要进一步证实。张志坚等^[9]发现 PQ 染毒后 24h 大鼠肾组织中 caspase-3 蛋白表达在肾小球上皮细胞、肾小管上皮细胞胞膜及胞质中呈阳性表达,并随时间推移较对照组明显增强,认为 PQ 中毒后启动了细胞凋亡级联反应,并参与肾损伤的过程。

5. 毒物本身的影响:百草枯在经过肾脏排泄时可直接作用于肾小管上皮,造成过氧化损伤,使其对毒物的排泄能力下降,导致肾脏功能损伤,并间接加重了肺、肝等其他重要脏器的中毒程度^[10]。毒物本身可损伤细胞膜,细胞膜及线粒体、溶酶体功能受累,引起 ATP 合成减少, Ca^{2+} 超载,引起肾小管上皮细胞损伤、凋亡^[11]。

三、急性百草枯中毒肾损伤的治疗

目前百草枯中毒仍无特效解毒药,当出现肾功能损害时,会延长毒物排泄,从而加重肾脏本身及其他脏器的损伤,因此减少毒物吸收、促进排泄、保护肾脏功能是百草枯中毒肾损伤的治疗重点。

1. 减少毒物吸收、促进排泄:百草枯口服中毒后早期进行洗胃、导泻,减少毒物吸收。洗胃可用 2% 碳酸氢钠溶液,洗胃后注入白陶土、活性炭及大剂量思密达行吸附治疗。目前普遍认为百草枯中毒的血液灌流(HP)清除作用要比血液透析好,HP 通过吸附

作用清除血液中的毒物,减低毒物的血浆浓度。有动物实验显示^[12],口服 PQ 达峰时间为 1.6h 左右,半减期较长,约 31h 左右,HP 治疗组 PQ 半减期明显缩短,清除率明显增大,在 24h 内清除效果明显,后期清除率下降。Qiu 等^[13]研究表明,氧化应激和金属蛋白酶(MMPs)可能导致 PQ 患者的组织损伤,血液灌流可有效降低氧化应激和肺脏、肝脏、肾脏中 MMP-2、MMP-9 及金属蛋白酶组织抑制因子的表达。在百草枯急性中毒中,对于血液灌流的时机,认为越早越好,Senarathna 等^[14]研究认为在急性 PQ 中毒后 6h 内进行血液灌流的效果最佳,甚至有研究认为,百草枯中毒后 2h 之内血浆浓度达到峰值,然后迅速分布到肾脏等器官,故认为口服中毒后 2h 之内开始血液灌流效果最好,这样可以把尚未与血浆蛋白结合的百草枯吸附出来,防止其进一步在体内分布和蓄积,但这在临床工作中很难实现^[15]。对于血液灌流的次数及持续时间,目前更多认为早期反复应用 HP 可减少 PQ 在各组织的蓄积,防止进一步多脏器损伤的发生,从而改善预后^[16,17]。

2. 抗氧化剂及抗炎药物应用保护肾脏功能:氧自由基损伤是百草枯中毒肾损伤的主要发病机制之一,抗氧化剂对百草枯中毒的肾脏保护作用在动物实验研究中取得了一定的疗效。在百草枯中毒大鼠实验中发现乌司他丁可抑制体内氧自由基的产生,减轻氧自由基对肾脏细胞的损伤^[18]。Harrison 等^[19]研究发现百草枯中毒大鼠肝、肾、肺等组织维生素 C 转运蛋白(SVCT2)mRNA 降低,通过增加 SVCT2 表达,组织抗坏血酸维生素 C(ASC)增加,拮抗百草枯引起的氧化损伤。姜黄素通过抗氧化、抗炎性反应对肾脏有很好的保护作用,也证实姜黄素能减轻顺铂、奥沙利铂、阿霉素等药物导致的肾损害^[20]。蒋丽^[21]总结临床救治急性百草枯中毒患者 74 例,根据服药量分为 < 50ml 组及 $\geq 50\text{ml}$ 组,两组均分为常规治疗组、常规治疗 + 激素治疗组、常规治疗 + 姜黄素治疗组,急性肾损伤发生率分别为 45.8%、22.2%、21.7%,说明姜黄素能降低百草枯中毒急性肾衰竭的发生率,疗效与激素相当。激素在百草枯中毒中起到抑制炎症反应,阻止炎症细胞因子的网络级联反应发展,在临床应用中较广泛,但对于激素使用剂量仍不统一,有研究发现早期给予糖皮质激素干预对急性百草枯中毒大鼠肾功能有明显的改善作用,大剂量糖皮质激素(30mg/kg · d)干预并不优于小剂量[5mg/(kg · d)],且小剂量糖皮质激素对机体的不良反应小^[22]。

3. 维持内环境稳定,恢复脏器功能:对于中重度百草枯中毒患者,早期可出现急性肾损伤(AKI),根据 2012 年 KDIGO - AKI 指南定义 AKI 为 48h 内血肌酐增高 $> 0.3 \text{ mg/dl}$ ($26.5 \mu\text{mol/L}$);或血肌酐增高值 $\geq$ 基础值的 1.5 倍,且明确或经推断其发生在之前 7 天之内,或持续 6h 尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})^{[23]}$ 。当达到上述 AKI 的诊断标准时,早期行床边血液净化替代肾脏治疗,维持内环境稳定,逐渐恢复肾脏功能。

肾脏作为百草枯中毒后排泄器官及靶器官,加强了人们对百草枯中毒肾脏损伤的研究。保护肾脏功能,促进毒物排泄,能有效减轻毒物对其他各脏器的进一步损害。百草枯中毒吸收入血很快,对于百草枯中毒治疗最主要是促进毒物排出、减少吸收,及脏器功能的支持治疗。要提高百草枯中毒救治成功率,需进一步研究其发病机制,寻找特效解毒药物,研究开发高效、低毒药物替代百草枯等,从根本上消除百草枯中毒。

参考文献

- 1 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
- 2 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. *肾脏病与透析肾移植杂志* [J], 2012, 21 (4): 341 - 345
- 3 Dinis - Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez - Navarro A, *et al.* Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008, 38 (1): 13 - 71
- 4 Wei T, Tian W, Liu F, *et al.* Protective effects of exogenous β - hydroxybutyrate on paraquat toxicity in rat kidney [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447 (4): 666 - 671
- 5 王伯良, 涂艳阳, 仲月霞, 等. 急性百草枯中毒不同时间段大鼠肺、肾组织及血浆 $\text{TNF} - \alpha$ 和 $\text{IL} - 10$ 变化 [J]. *山西医科大学学报*, 2011, 42 (5): 375 - 378
- 6 孔庆福, 张华, 王丽, 等. 急性百草枯中毒早期脏器损伤与细胞因子的变化 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19 (7): 710 - 711
- 7 焦路阳, 宋志善, 郭庆合, 等. 急性百草枯中毒大鼠肾损害时血清中炎症因子的变化 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2011, 29 (3): 227 - 229
- 8 Patschan D, Patschan S, Müller GA. Inflammation and microvasculopathy in renal ischemia reperfusion injury [J]. *Journal of Transplant*, 2012, 2012: 764154

- 9 张志坚, 周从阳, 罗雅娟, 等. 百草枯中毒大鼠肾组织 Livin 蛋白与 caspase - 3 的表达及干预 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20 (7): 717 - 721
- 10 Li Q, Peng X, Yang H, *et al.* Deficiency of multidrug and toxin extrusion 1 enhances renal accumulation of paraquat and deteriorates kidney injury in mice [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8 (6): 2476 - 2483
- 11 张辉, 易著文. 药物性肾损伤发病机制及防治进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2012, 39 (2): 115 - 117
- 12 刘瑶, 邱俏檬, 葛贻, 等. 血液灌流对百草枯急性中毒兔血药浓度及组织病理学的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2011, 29 (10): 735 - 739
- 13 Qiu QM, Liu Y, Song Q, *et al.* Effects of hemoperfusion on oxidative stress, matrix metalloproteinases and their inhibitors in acute paraquat poisoning rabbits [J]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2012, 30 (2): 89 - 96
- 14 Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, *et al.* Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration [J]. *QJM*, 2009, 102 (4): 251 - 259
- 15 Chen JG, Eldridge DL, Lodeserto FJ, *et al.* Paraquat ingestion: a challenging diagnosis [J]. *Pediatrics*, 2010, 125 (6): e1505 - 1509
- 16 贺晓艳, 邱俏檬, 卢中秋, 等. 12 例急性百草枯中毒患者的救治分析. *中国急救复苏与灾害医学杂志* [J], 2009, 4 (4): 231 - 233
- 17 薛兰芬, 陈敏, 刘娜, 等. 血液灌流联合血液透析治疗百草枯中毒的疗效分析. *中国血液净化杂志* [J], 2014, 13 (2): 82 - 84
- 18 张志坚, 周从阳, 罗雅娟, 等. 乌司他丁对百草枯中毒大鼠肾脏损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中国急救医学*, 2011, 31 (8): 718 - 721
- 19 Harrison FE, Best JL, Meredith ME, *et al.* Increased expression of SVCT2 in a new mouse model raises ascorbic acid in tissues and protects against paraquat - induced oxidative damage in lung [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (4): e35623
- 20 Trujillo J, Chirino YI, Molina - Jijón E, *et al.* Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: recent findings [J]. *Redox Biol*, 2013, 1 (1): 448 - 456
- 21 蒋丽. 姜黄素治疗急性百草枯中毒的临床研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2012, 13 (3): 169 - 172
- 22 豆周林, 马玉英, 赵文鹏, 等. 不同剂量甲泼尼龙对大鼠急性百草枯中毒肾脏的影响 [J]. *现代生物医学进展杂志*, 2011, 11 (16): 3055 - 3058
- 23 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney International*, 2012, (Supplement): 1 - 138

(收稿日期: 2014 - 09 - 15)

(修回日期: 2014 - 09 - 19)