

鱼胆中毒致多脏器功能障碍综合征的临床观察^{*}

邓跃林 肖桂林 金益强 罗学宏 孟新科 李 洁 敖 翔 肖奇明

内容提要 目的:研究鱼胆中毒后肝、肾、心肌及胃肠道等脏器功能的变化,探讨其致急性肾功能衰竭的发病机制。方法:11例重度鱼胆中毒的患者,观察治疗前后肝、肾功能,心肌酶学,尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(尿N-AG酶)和肾脏B超检查的变化,记录24h出入水量;1例患者在B超下行肾活检,以了解肾脏病理变化。结果:11例患者全部痊愈出院,临床症状消失,中毒后多脏器受损程度依次为肾、肝、心肌及胃肠道;治疗后血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、尿N-AG酶、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)明显下降;1例肾活检光镜结果提示:肾小管中毒性损害(主要为近曲小管),电镜结果提示:为肾小管上皮细胞内线粒体空泡样变性,上皮细胞肿胀,肾小球部分足突融合,球囊腔变窄。结论:鱼胆中毒可引起多脏器功能障碍综合征(MODS),按照受损程度依次为肾、肝、心肌及胃肠道,鱼胆中毒致急性肾功能衰竭主要损害近曲小管,尿N-AG酶为肾小管功能损害的诊断和判断预后的敏感指标。

关键词 鱼胆中毒 多脏器功能障碍综合征 尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶

Clinical Observation on Multiple Organ Dysfunction Syndrome due to Fish Gall Bladder Poisoning DENG Yue-lin, XIAO Gui-lin, JIN Yi-qiang, et al Xiangya Hospital Affiliated to Zhongnan University, Changsha (410008)

Objective: To study the functional changes of liver, kidney, myocardium and gastro-intestine after fish gall bladder poisoning and the pathogenic mechanism of acute renal failure. **Methods:** The liver and kidney function, myocardial enzyme, urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (N-AG), 24 hrs intake and output volume of liquid and kidney B-ultrasonographic examination in 11 patients of severe acute fish gall bladder poisoning were observed. And kidney biopsy was carried out in one patient under B-ultrasonography for understanding the renal pathological changes. **Results:** All the 11 patients were cured with disappearance of clinical symptoms. After the poisoning the order of the severity of organ damage were kidney, liver, myocardium and gastro-intestine tract. The levels of blood creatinine, blood urea nitrogen, urinary N-AG, glutamic-pyruvic transaminase, total bilirubin were lowered significantly after treatment. Biopsy examination under light microscope showed toxic damage of renal tubules mainly in proximal tubules, and under electron microscope, the pathologic changes were mitochondrial vacuolar degeneration of tubular epithelial cells, swelling of epithelial cells, partial fusion of processes in glomeruli and narrowing of saccular cavity. **Conclusion:** Fish gall bladder poisoning could cause acute multiple organ dysfunction syndrome (MODS), the affected organs in order of severity of damage were kidney, liver, myocardium and gastro-intestine tract. In kidney the damage was mainly at the proximal tubules. Urinary N-AG is a sensitive criterion for determining the diagnosis and prognosis of renal tubular dysfunction.

Key words fish gall bladder poisoning, multiple organ dysfunction syndrome, urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase

由于鱼胆在我国民间有“明目、清热、平喘”之说,因此有的患者因过量吞服鱼胆而中毒,特别在南方的农村地区发生率逐年增多,国内报道鱼胆中毒可导致急性肾功能衰竭,但近年来,报道鱼胆中毒除可致急性肾功能衰竭外,还可致心、肝等多脏器功能障碍综合征

(MODS)^[1]。现对11例重度鱼胆中毒致MODS的患者进行观察,重点研究鱼胆中毒后肾功能、尿N-AG酶、肝功能、心肌酶学和肾脏损害的病理变化,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 选择有鱼胆中毒史,并出现中毒症状者,确诊为鱼胆中毒;MODS的诊断标准参照1995年全国急危重病庐山会议的标准^[2]。11例患者中,男9

^{*} 湖南省中医药科研基金资助项目(No. 98329)

中南大学附属湘雅医院急诊科(长沙 410008)

例,女2例,年龄28~69岁,平均54.8岁;鱼胆种类全部为草鱼胆,8例服鱼胆1枚,2例服鱼胆2枚,1例服鱼胆4枚;草鱼重为1.5~7.5kg;患者均为生吞或拌糖服,食后0.5~4h内发病。鱼胆中毒后首先出现消化道症状,11例患者均有恶心、呕吐、腹泻,发生在0.5~4h内,随后出现少尿或无尿,伴浮肿,发生在12~24h内,持续10~14天;11例B超检查,6例肾脏肿大;10例伴有肝肿大,9例出现黄疸,均发生在1~3天内;10例伴有心悸。全部并发MODS,其中急性肾功能衰竭11例,肝功能损害10例,中毒性心肌炎10例,胃肠道功能障碍8例。

2 治疗方法 全部患者除中毒的常规处理外,重点是严格控制入水量,并予利尿(速尿20~60mg),扩张肾血管(多巴胺20~40mg·500ml⁻¹·d⁻¹),护肝(甘利欣10~30ml/d)和中药鱼胆清方等中西医结合治疗。中药鱼胆清方由生大黄15g,土茯苓30g,金银花20g,车前子30g,赤小豆30g,法半夏10g,川芎15g,丹参15g,陈皮9g组成,水煎汤口服,每天2次。共服7天。5例患者治疗无效后行紧急血液透析治疗[紧急血液透析治疗的指征为:当每天尿量<100ml;尿素氮(BUN)>26mmol/L,血肌酐(Cr)>700μmol/L;或并发急性左心衰;或血钾>6.5mmol/L时]。

3 观察项目 全部患者分别于少尿期、多尿期和恢复期抽血检测肾功能,肝功能包括谷丙转氨酶(ALT),总胆红素(TBIL);心肌酶学包括乳酸脱氢酶(LDH),肌酸激酶同功酶(CK-MB);并记录24h出入水量;用比色法测定尿N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(尿N-AG酶)的含量。同时行肾脏B型超声检查。1例患者在少尿期,在B超下行肾活检,了解肾脏病理变化。

4 统计学方法 采用方差分析和 q 检验(应用SPSS软件)。

结 果

1 11例患者全部痊愈出院(达到症状消失、尿量正常、肾脏B超正常、Cr下降幅度 $\geq 132\mu\text{mol/L}$ 或 $\text{Cr}\leq 177\mu\text{mol/L}$,黄疸消失、肝功能正常;心电图(ECG)及心肌酶学正常)。

2 11例患者各期的肾功能、尿N-AG酶、肝功能及心肌酶学的变化 见表1。11例患者治疗初(少尿期)BUN、Cr、ALT、TBIL、LDH及尿N-AG酶明显升高,多脏器功能受损,经过治疗后进入多尿期,BUN、Cr、ALT、LDH及尿N-AG酶明显降低;进一步治疗后至恢复期,BUN、Cr、ALT、TBIL、LDH及尿N-AG酶较多尿期又降低,各项指标基本正常。11例患者肾脏B超结果

正常。说明中西医结合治疗后能明显改善受损的多器官功能。

3 肾脏病理结果 1例患者在少尿期接受肾活检,光镜提示:肾小管中毒性损害(主要为近曲小管上皮细胞显著水样变性、空泡变性及脂肪变性,局灶性上皮细胞坏死)。电镜提示:肾小管上皮细胞内线粒体空泡样变性,嵴减少或消失,肾小球上皮细胞肿胀,部分足突融合,球囊腔变窄,见图1、2。

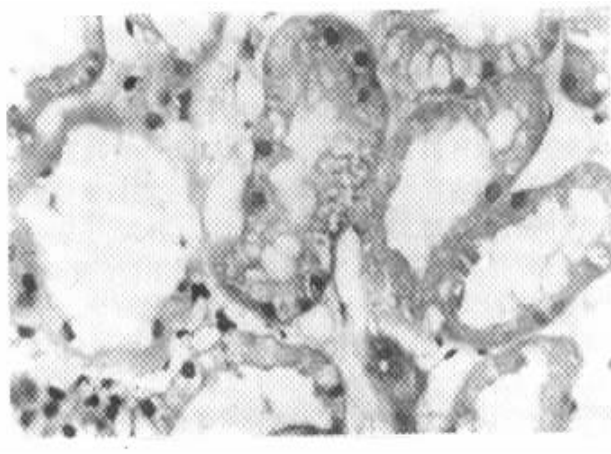


图1 肾脏病理光镜观察结果 HE×200

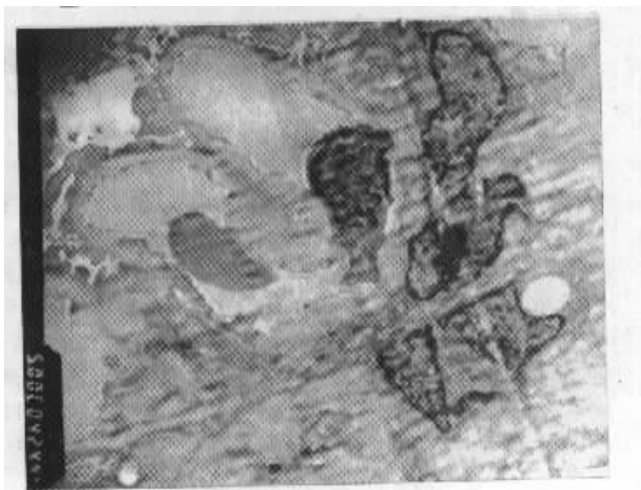


图2 肾脏病理电镜观察结果×5000

表 1 11 例患者各期肾功能、尿 N-AG 酶、肝功能及心肌酶学的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	尿 N-AG 酶 (u/L)	ALT	TBIL (μ mol/L)	LDH (u/L)	CK-MB (u/L)
少尿期	18.6 \pm 6.2 *	896.0 \pm 280.0 *	46.1 \pm 20.3 * \triangle	932.0 \pm 845.0 * \triangle	34.0 \pm 13.0	332.6 \pm 48.5 * \triangle	15.4 \pm 6.8
多尿期	15.4 \pm 4.3 *	709.3 \pm 365.6 *	32.6 \pm 12.8	296.6 \pm 212.6	26.0 \pm 11.6	243.2 \pm 25.9	14.6 \pm 3.5
恢复期	8.9 \pm 2.5	260.0 \pm 145.8	23.0 \pm 9.6	96.8 \pm 78.8	20.8 \pm 13.0	227.8 \pm 54.8	10.5 \pm 7.4
F 值	12.76	15.11	25.00	8.20	3.08	17.54	2.01

注 :与恢复期比较 , * $P < 0.05$;与多尿期比较 , $\triangle P < 0.05$

讨 论

临床上鱼胆中毒致 MODS 的研究尚不多 ,本组研究是在鱼胆中毒致急性肾功能衰竭的基础上 ,扩大研究范围和深度 ,发现鱼胆中毒致 MODS 按脏器受损的严重程度依次为肾、肝、心脏和胃肠道。因此 ,从鱼胆中毒的治疗上讲 ,在重点治疗急性肾功能衰竭的基础上 ,还应包括保护肝、心和胃肠道粘膜等综合治疗。

鱼胆中毒致急性肾损害发生率为 55% ~ 100% ,占鱼胆中毒死因的 91.7%⁽³⁾。目前许多研究发现鱼胆中含有水溶性鲤醇硫酸钠、氢氰酸和组织胺等毒性成分 ,氢氰酸和组织胺等氰化物可抑制细胞色素氧化酶 ,影响细胞呼吸链 ,导致细胞呼吸停止⁽⁴⁾。本研究对鱼胆中毒致肾损害作重点研究 ,认为急性肾功能衰竭发生的机制为肾小管的严重损害。其主要根据是在鱼胆中毒后的初期 ,患者尿 N-AG 酶明显升高 ,可达正常值 5 倍 ,异常升高的尿 N-AG 酶说明肾小管严重受损。尿 N-AG 酶是一种分子量约为 13 000 的溶酶体水解酶 ,广泛分布于机体各组织细胞内 ,正常时不能从肾小管滤过。在肾内主要存在于肾小管上皮细胞溶酶体内 ,线粒体内有少量存在。尿 N-AG 酶主要来源肾小管 ,

因此尿 N-AG 酶则主要作为肾小管功能损害的诊断和判断预后的敏感指标。为了进一步证明肾脏受损的部位 ,我们首次对鱼胆中毒患者肾脏进行穿刺活检 ,而病理改变证实肾小管中毒性损害是发生急性肾功能衰竭的主要原因。故有理由认为鱼胆中毒毒素经肾排泄时 ,对肾小管上皮细胞溶酶体破坏 ,导致溶酶体破裂 ,同时抑制细胞色素氧化酶使线粒体功能受损 ,细胞能量代谢受阻 ,从而导致近曲小管上皮细胞坏死 ,而使尿 N-AG 酶升高和肾功能衰竭。

参 考 文 献

1.程相岭 ,江正辉 ,彭罗明.鱼胆中毒对肝肾心脏的损害.中华内科学杂志 1991 ;30(4):238—239.
2.王今达 ,王宝恩.多脏器功能障碍综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准.中国危重病急救医学 1995 ;7(6):346—348.
3.罗季安 ,彭佑铭 ,夏运成 ,等.实验性草鱼胆汁中毒的肾脏功能和形态学变化.湖南医科大学学报 1993 ;18(1):103—104.
4.陶凤武 ,廖履坦 ,徐元钊.鱼胆中毒致多脏器衰竭 1 例.中华内科学杂志 1990 ;29(3):119—120.

(收稿 2000 - 11 - 17 修回 2001 - 01 - 20)

· 消 息 ·

趋利避害地应用“有毒中药”高级研习班暨学术研讨会将在京举行

近年来 ,许多以往公认无毒的常用中药被列为“有毒中药” ,“中药不良反应”问题已引起世界医学界的极大重视 ,其监测工作纳入了法制化、规范化管理轨道。合理地应用“有毒中药” ,减少和救治不良反应 ,关系到患者的安危、中医药的名誉和中医药人员能否继续拥有相应资格。本项目(经国家中医药继续教育委员会批准 ,批文号 :340104—025 ,授予 12 学分)由中国中医研究院基础所主办、北京中医药大学北京中大东方中医药科技发展中心协办 ,届时将聘请著名中医药学家就“有毒中药”的概念、治疗疑难重证的特殊疗效 ,中药不良反应的定义、分类、原因、预防、诊断、治疗、监督、管理方法 ,炮制、配伍与中药不良反应的关系 ,中药毒性研究方法介绍 ,中药临床前安全性评估 ,上述论文的写作要求等关键问题作演说和研讨 ,欢迎中医药工作者和药品管理生产营销人员进行交流 ,来稿将择优刊登于《中国中医药信息杂志》等国家级杂志 ,可提供参展场所(费用另议) ,时间 2001 年 10 月 16 ~ 21 日 ,报名时间 :即日起开始报名(报名截止日期 2001 年 9 月 15 日) ,报到时间、地点 2001 年 10 月 15 日在北京中医药大学基础医学院 335 室。会务费 850 元/人(自费酌减 ,外籍 150 美元/人 ,均含教材费) ,统一安排食宿(费用自理) ,地址 :100029 北京市北三环东路 11 号 64 信箱 ,电话 (010) 64286311、64286997 ,联系人 :吕老师 ,传真 :64286997。E-mail :suyi 7802 @ 263 .net。