

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.04.003

环境与肾损伤专题

重金属中毒与儿童肾损伤

容丽萍 许园园 蒋小云

(中山大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510080)

[摘要] 随着经济发展相伴随的环境污染全球化, 儿童重金属中毒日益成为全球性健康问题。重金属中毒可致肾损伤, 由于儿童早期临床表现不明显或缺乏特异性改变, 易误诊和漏诊。早预防、早发现、早干预中毒性肾损伤有利于儿童健康成长及肾脏功能的恢复。该文综述了重金属中毒性肾损伤的机制及儿童常见的铅、汞、镉、铬4种重金属中毒致肾损伤的临床表现、诊断与防治。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 325-329]

[关键词] 重金属中毒; 肾损伤; 儿童

Heavy metal poisoning and renal injury in children

RONG Li-Ping, XU Yuan-Yuan, JIANG Xiao-Yun. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China (Jiang X-Y, Email: xyjiang-3208@163.com)

Abstract: Along with global environmental pollution resulting from economic development, heavy metal poisoning in children has become an increasingly serious health problem in the world. It can lead to renal injury, which tends to be misdiagnosed due to the lack of obvious or specific early clinical manifestations in children. Early prevention, diagnosis and intervention are valuable for the recovery of renal function and children's good health and growth. This paper reviews the mechanism of renal injury caused by heavy metal poisoning in children, as well as the clinical manifestations, diagnosis, and prevention and treatment of renal injury caused by lead, mercury, cadmium, and chromium.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(4): 325-329]

Key words: Heavy metal poisoning; Renal injury; Child

重金属是指密度大于 4.5 g/cm^3 的金属, 如金、银、铜、铅、锌、镍、钴、铬、汞、镉、锰等, 共有54种, 广泛用于农业、国防、化工和医药领域。随着工业与经济的高速发展, 环境污染没有得到有效防治, 同时人们对重金属中毒的防护意识淡薄, 以致国内外重金属中毒事件常有发生, 如1931年日本富山县“痛痛病”镉中毒事件、1956年日本水俣病及肢痛症的汞中毒事件, 而国内反复有铊等重金属中毒事件报道。据报道我国重金属中毒>5万例/年^[1], 一项流行调查显示2004~2006广州市0~6岁儿童铅中毒率高达10.5%^[2], 可见重金属中毒问题严峻, 为此, 2010年我国卫生部制定了《重金属污染诊疗指南(试行)》^[3], 规范指导了重金属中毒的诊疗。重金属中毒的临床表现因

种类、进入机体方式、接触剂量和时间长短不同而有所差异, 但往往早期症状不明显或缺乏差异性改变而容易漏诊, 延误诊治, 导致肾脏病变进展。现就儿童常见铅、汞、镉、铬4种重金属中毒致肾损伤进行概述。

1 重金属中毒来源

重金属中毒主要来源于以下5个方面:
(1) 职业暴露: 如重金属的开采及冶炼; 制造业如印刷业的铅接触等。
(2) 环境污染: 工业废弃物排泄致农作物污染、养殖鱼类蓄积等。
(3) 吸入性烟雾: 汽车尾气铅吸入、镉烟尘吸入、重金属及化合物制作产生的烟雾吸入等。
(4) 生活接

[收稿日期] 2014-02-13

[作者简介] 容丽萍, 女, 硕士研究生。

触：化妆品、染发剂、中药制剂含重金属成分等。

(5) 误服重金属制剂：如含汞杀虫剂等。

2 重金属中毒性肾损伤机制

肾脏是机体供血量较大的器官，血液中的毒物可迅速到达肾脏，其浓缩功能又进一步提高肾脏细胞和肾小管腔内毒物的浓度，因而肾脏是急性中毒的靶器官之一^[4]，可通过直接或间接机制导致肾小管间质或伴肾小球损伤^[5]。(1) 直接细胞毒性：过强氧化应激反应所导致的细胞膜损伤是多种重金属所致中毒性急性肾损伤早期的共同发病机制^[6-7]。中毒产生活性氧，与肾脏固有细胞膜结合，改变膜通透性和离子传输功能，或通过破坏胞浆线粒体、抑制酶的活性及蛋白质的合成，导致肾小管上皮细胞坏死^[8]。(2) 间接毒性，包括以下几方面：①免疫性损伤：重金属作为半抗原与蛋白质结合，诱发抗体产生，形成抗原-抗体复合物，沉积在肾小球毛细血管和小动脉的基底膜上，引发免疫炎症反应；损伤的肾小管上皮细胞引起自身抗原暴露，引发原位免疫反应；重金属也可引起机体变态反应而导致肾损伤^[9]；②缺血反应：重金属的毒性作用直接引起肾小管上皮细胞功能障碍而发生急性坏死，使流经肾小管致密斑部位的尿液流速减慢、钠量增高，通过“管球反馈”机制激活肾素-血管紧张素系统，导致肾血管痉挛、肾脏缺血造成肾脏损伤^[5]；③溶血反应：部分重金属中毒可导致急性溶血反应，进而引起急性肾损伤。

3 常见的重金属中毒致肾损伤

3.1 铅

铅(Pb)是一种长期蓄积、不易降解、并具有多脏器毒性的重金属元素。与成人相比，儿童具有对铅的吸收多、排泄少等生理特征，更易发生铅中毒，也是儿童最常见的重金属中毒。其中毒主要途径为呼吸道吸入和消化道吸收，如吸入含铅废气、吸吮含铅的油漆和玩具、服用含铅量高的中药制剂、松花蛋、膨化食品、爆米花、罐装饮料等，极少数为经皮肤吸收中毒。

3.1.1 铅的代谢 吸收入血的铅<10%存在于血

浆，90%以上存在于红细胞内，与红细胞膜或与血红蛋白等红细胞内成分结合。铅的毒性效应主要取决于血浆中铅的浓度。血浆中的铅离子可与血浆蛋白结合形成可弥散的铅结合蛋白(Pb-BP)，并逐渐向肾脏转移，可从肾小球自由滤过，伴有一定程度的肾小管重吸收，进入肾小管上皮细胞并聚集。随血铅浓度的增高，肾小管可排泄一部分铅。经消化道进入的铅大部分由粪便排出，吸收入血的铅大部分经肾脏从尿中排出，小部分可由胆汁排泄。对机体具有毒性作用的主要是无机铅，有机铅在体内可代谢为无机铅后具有毒性。铅在体内的降解极为缓慢，在肾脏中的半衰期长达531 d^[10]，因此易造成蓄积中毒。

3.1.2 铅中毒的表现 可表现为肾损伤和其他多系统损伤。铅中毒性肾损伤主要表现为肾小管间质损害：(1)急性损伤：短期、大剂量铅接触可致近端小管功能急性损伤。(2)慢性损伤：长期小剂量、累积性铅接触可导致慢性间质性肾炎、铅中毒性肾性高血压、慢肾衰竭、铅中毒性痛风。其他多系统损害可表现为中枢神经系统损伤、周围神经病变、血液系统毒性、骨骼毒性、生殖毒性和致癌作用等。

3.1.3 铅中毒性肾损伤的诊断 包括以下4个方面：(1)有铅接触史；(2)血铅测定异常：血铅测定可反映患儿近期的铅接触和吸收水平。目前我国的诊断标准^[11]为：连续2次静脉血铅质量浓度>100 μg/L且<200 μg/L，可诊断为高铅血症；连续2次静脉血铅质量浓度>200 μg/L，可诊断为铅中毒。并依据血铅水平分为轻、中、重度铅中毒。轻度：血铅水平为200~250 μg/L；中度：血铅水平为250~450 μg/L；重度：血铅水平为>450 μg/L；(3)存在肾小管功能障碍，如肾性糖尿、小分子蛋白尿、尿酶升高等；(4)排除其他疾病引起的肾损伤。

3.1.4 铅中毒的防治 采取环境干预、健康教育和临床治疗相结合的总体防治原则^[3]。

(1)环境干预是防治铅中毒的根本办法。以自1978年美国禁用含铅汽油为例，在1976年与1989年间，随着含铅汽油使用下降50%，人群血铅水平相应下降了37%^[12]，铅中毒的发病率1979年为88.2%，1994年降至8.9%，人群血铅水平由10年前的150 μg/L降为近年的36 μg/L，由此可见环境

干预效果的显著。(2)健康教育是防治铅中毒的基本手段。开展儿童铅中毒防治知识的健康教育与卫生指导,使公众知晓铅对健康的危害,同时给予行为指导,如合理的膳食营养素的摄入,保证微量元素的平衡摄取;养成勤洗手、勤剪指甲的良好卫生习惯,切断手-口传播途径;通过居室的清洁卫生控制铅尘污染源;防止儿童接触含铅的玩具、用具来切断环境中的铅污染。(3)临床治疗是治疗铅中毒的重要环节。中度及以上的铅中毒需要驱铅治疗,首选二巯丁二酸(DMSA),其次依地酸二钙钠(CaNa₂EDTA)。因钙可和铅共同竞争血浆蛋白,因此可增加膳食钙的摄入以减少铅的吸收,1~3岁儿童补充钙500 mg/d,4~8岁800 mg/d^[13]。肾损伤的治疗包括保护肾小管功能、治疗急性肾损伤和慢性肾病等。如患儿出现急性脑症状予降压、镇静、止惊处理等对症支持治疗;出现急性腹痛时可予盐酸消旋山莨菪碱、维生素K₁、葡萄糖酸钙等。

3.2 汞

汞(Hg)中毒可分为职业相关及生活相关。生活相关汞中毒常因服用含汞偏方(含朱砂、雄黄过量)、汞污染食物或使用含汞化妆品^[14]引起。婴幼儿经常接触或食入含汞物质如屋内油漆涂料、含汞驱虫剂等可发生慢性汞中毒。汞中毒常缺乏临床特异性表现,容易误诊、漏诊。

3.2.1 汞的代谢 汞可经呼吸道、皮肤及消化道进入人体。汞蒸气具有脂溶性,经肺泡膜入血,半衰期为70 d。有机汞(主要是甲基汞)在消化道的吸收率接近100%,无机汞的吸收率为15%,而金属汞在消化道吸收甚微。肾和脑是汞主要蓄积的器官。体内的无机汞以汞金属硫蛋白的形式存在,80%蓄积于肾脏,而有机汞可通过血脑屏障进入中枢神经系统,还可通过胎盘进入胎儿体内^[15]。

3.2.2 汞中毒表现 可表现为肾损伤和其他多系统损伤。汞中毒性肾损伤可分为急性和慢性^[16]:(1)急性损伤:短期、大剂量汞摄入,可导致急性肾小管坏死,表现为急性间质性肾炎和急性肾功能衰竭。(2)慢性损伤:长期、小剂量摄入致体内蓄积中毒,除引起肾小管损害外,还可导致肾小球膜性病变和系膜增生性病变^[17]。肾小管间质病变表现为少尿型急性肾功能损伤,肾小球病

变表现为蛋白尿、肾病综合征、肾功能减退。汞中毒其他系统的表现:神经系统可表现为感觉异常、共济失调、震颤,重者可出现视力听力丧失、昏迷;消化系统可表现为口腔炎、腐蚀性胃肠炎;呼吸系统可表现为呼吸道灼伤等。

3.2.3 汞中毒的诊断标准 无明显接触者,血汞水平应 ≤ 2.5 ng/mL。当血汞 >30 ng/mL提示有过量的汞吸收。尿汞水平不仅临床反映汞接触水平,也是临床驱汞治疗的“金指标”。尿汞 >2.25 $\mu\text{mol/mol}$ 肌酐(4 $\mu\text{g/g}$ 肌酐),结合临床表现可诊断慢性汞中毒;我国职业性汞中毒标准为尿汞 >10 $\mu\text{g/L}$ ^[3]。

3.2.4 汞中毒的防治 (1)急性中毒:可服蛋清或奶类、豆浆以保护胃黏膜,在中毒15 min内可用温水或2%碳酸氢钠洗胃(忌用生理盐水),可用硫酸镁导泻、中毒4 h后可采用高位洗肠。无机汞中毒患儿应在3 d内早期进行血液净化治疗。驱汞治疗可用5%二巯基丙磺酸:5 mg/kg,用3~7 d,第1天每4~6 h用一次,第2天起每天用2~3次。(2)慢性中毒:可驱汞治疗,用5%二巯基丙磺酸肌注,剂量为2.5 mg/kg,用3 d停4 d为一疗程,一般用2~4疗程。当出现肾损伤时是否使用激素尚存在争议。一般认为应严格掌握激素使用指征,当病情较重、或驱汞治疗中病情加重时或肾损伤表现为肾病综合征时可考虑使用激素,如泼尼松0.5~1 mg/(kg·d)。其他的防治措施包括对患儿及家人进行健康教育,改变不良生活习惯及饮食习惯,合理膳食。

3.3 镉

镉(Cd)可通过食物、水、呼吸道或其他途径进入人体,当镉在人体内的浓度达到一定程度时,就会发生镉中毒^[18]。环境中的镉通过食物链蓄积中毒导致的“疼痛病”已为人们所熟知。

3.3.1 镉的代谢 镉经消化道、呼吸道吸收入血,其中消化道占5%~10%,食物中钙、铁、蛋白质含量越高,消化道镉吸收率越低;呼吸道占15%~30%,吸烟时高达50%。镉在人体内半衰期长达10~30年,易在肝和肾蓄积,诱导肝、肾产生金属硫蛋白(MT),结合成Cd-MT,经尿排泄,少量从胆汁排泄^[19]。

3.3.2 镉中毒的表现 可表现为肾损伤^[20]和其他中毒表现。急性肾损伤主要表现为肾小管和肾

皮质坏死,慢性肾损伤主要表现为慢性间质性肾炎,晚期可出现肾小球病变。全身急性中毒主要表现为大量吸入镉烟尘或镉化合物粉尘引起化学性肺炎、肺水肿。慢性中毒可表现为高血压^[21]、心肌病、阻塞性肺病、镉性骨软化症和(或)骨质疏松、行为异常或智力下降等。

3.3.3 镉中毒性肾损伤的诊断 包括以下3个方面^[7]:(1)镉负荷指标的异常;(2)存在肾小管损害的表现,如糖尿、尿酶增高等;(3)排除其他肾脏疾病。尿镉及尿 Cd.MT 水平均反映了肾内蓄积的镉负荷水平,而血镉水平反映的是近期镉吸收水平。

3.3.4 镉中毒的防治 急性口服镉中毒应尽早洗胃;急性吸入性中毒可应用激素治疗及预防感染;急性肾损伤积极采用包括血液净化治疗在内的综合治疗措施。依地酸钙钠等金属络合剂的驱镉治疗主要应用于急性镉中毒患儿,慢性镉中毒患儿不主张使用,因金属络合剂进入体内可使镉重新分布,可加重肾小管损伤。其他防治措施包括控制工业镉对环境水,空气和土壤的污染、防止镉在动植物体内的蓄积、截断其进入人体和禽体内的食物链等^[3]。

3.4 铬

铬(Cr)中毒可分职业性和非职业性中毒。职业性中毒的途径主要为吸入铬矿石和铬冶炼时的粉尘和烟雾,而非职业性中毒主要通过皮肤接触或消化道吸收污染铬的食物和水。

3.4.1 铬的代谢 血铬可与血浆内含铁球蛋白或白蛋白结合成六价铬,具有较强的氧化性,可迅速进入细胞内,易被人体吸收且在体内蓄积。吸入的铬主要蓄积在肺、肾、脾,经消化道和皮肤吸收的铬蓄积在肾、肝、脾和骨骼。铬主要从尿排出体外,少量可经粪便排出^[22]。

3.4.2 铬中毒的表现 可表现为肾损伤和其他系统损伤。急性肾损伤主要表现为少尿型急性肾功能损伤,伴肾小管功能受损^[23],其他系统损伤可表现为皮肤烧伤、过敏性皮炎或哮喘、以黄疸、肝酶增高的肝损害、呼吸道肿瘤等。慢性中毒主要表现为铬疮、鼻中隔穿孔、皮炎、湿疹。

3.4.3 铬中毒性肾损伤的诊断 目前国内缺乏环境污染引起铬中毒的相关资料,铬中毒的诊断标准尚未统一。一般认为无铬职业暴露者的尿铬

水平应 ≤ 10 pg/L,血铬水平 $\leq 20\sim 30$ pg/L。其肾损伤诊断标准包括:(1)有典型铬接触史;(2)血铬、尿铬指标异常,超出上述水平;(3)急性肾损伤的表现,肾脏病理主要表现为急性肾小管坏死,而肾小球病变相对较轻。

3.4.4 铬中毒的防治 (1)急性铬中毒:经消化道吸收者使用温亚硫酸钠或硫代硫酸钠溶液洗胃、50%硫酸镁导泻;经呼吸道吸入者静注用硫代硫酸钠或肌注二巯基丙醇解毒。经皮肤接触者使用温水或肥皂水清洗。已形成铬溃疡者可以10%维生素C溶液湿敷、10%EDTA软膏或5%硫代硫酸钠或2%二巯丙醇软膏涂抹。伴有肾损伤者尽早予连续性血液净化、营养和对症支持治疗。(2)慢性铬中毒:皮炎、湿疹或铬疮者以硫代硫酸钠、二巯基丙醇软膏涂擦,炉甘石洗剂止痒,经久不愈的铬疮可用手术切除治疗;鼻中隔穿孔者用维生素溶液洗及软膏涂擦。

随着经济发展相伴随的环境污染全球化,儿童重金属中毒也成为了一个全球性健康问题,对其的防治应采取环境干预、健康教育和临床治疗相结合的综合措施,并重在预防。应重视环境保护,从儿童环境中去除重金属污染。早预防、早发现、早干预中毒性肾损伤有利于儿童健康成长及肾脏功能的恢复。对儿童不明原因的肾损伤,须排除重金属中毒的可能。

[参 考 文 献]

- [1] 尤丽菊,刘国玲. 误服重金属(铅,汞,砷等)中毒及抢救的生化机制[J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(10): 6441-6442.
- [2] 王艳丽,陈运彬. 2004~2006年广州市0~6岁儿童铅中毒情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(6): 821-823.
- [3] 重金属污染诊疗指南(试行)[J]. 柳州医学, 2012, 25(2): 135-140.
- [4] Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals[J]. Semin Nephrol, 2003, 23(5): 500-508.
- [5] 余毅,谢福安. 药物与重金属所致的中毒性肾病[J]. 新医学, 2005, 36(9): 545-546.
- [6] Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease[J]. Toxicology, 2011, 283(2-3): 65-87.
- [7] 项翠琴,王文静,顾祖维. 镉性肾损伤的研究进展[J]. 中国职业医学, 2002, 29(3): 54-56.
- [8] 袁发焕,牟娇. 中毒性肾病的防治研究[J]. 中国科技成果, 2011, 12(3): 47-48.
- [9] Ohsawa M. Heavy metal-induced immunotoxicity and its mechanisms[J]. Yakugaku Zasshi, 2009, 129(3): 305-319.

- [10] 杨光,王金泉. 铅中毒[M]//黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学. 北京:人民军医出版社,2008.
- [11] 卫生部关于印发《儿童高铅血症和铅中毒预防指南》及《儿童高铅血症和铅中毒分级和处理原则(试行)》的通知[J]. 中华人民共和国卫生部公报,2006(03):20-22.
- [12] Needleman HL. The persistent threat of lead: medical and sociological issues [J]. Curr Probl Pediatr, 1988, 18(12): 697-744.
- [13] American Academy of Pediatrics. Lead exposure in children: prevention, detection, and management [J]. Pediatrics, 2005, 116(4): 1036-1046.
- [14] Chan TY. Inorganic mercury poisoning associated with skin-lightening cosmetic products [J]. Clin Toxicol (Phila), 2011, 49(10): 886-891.
- [15] UpToDate. Elinder CG. Epidemiology and toxicity of mercury [DB/OL].[2013-9-25]. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-toxicity-of-mercury>.
- [16] 刘晓玲,王汉斌. 汞中毒相关性肾损害[J]. 中国医刊,2012,47(2):17-19.
- [17] 苏涛,刘晓玲,张宜苗,等. 汞中毒相关性肾小球疾病的临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志,2011,27(5):333-336.
- [18] UpToDate. Elinder CG. Epidemiology and toxicity of cadmium [DB/OL]. [2012-7-16]. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-toxicity-of-cadmium>.
- [19] 王文仲,徐兆发. 镉的肾脏毒理学[J]. 中国工业医学杂志,2001,14(5):291-293.
- [20] Prozialeck WC, Edwards JR. Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 343(1): 2-12.
- [21] Hawkesworth S, Wagatsuma Y, Kippler M, et al. Early exposure to toxic metals has a limited effect on blood pressure or kidney function in later childhood, rural Bangladesh [J]. Int J Epidemiol, 2013, 42(1): 176-185.
- [22] 李桂影. 铬中毒的临床反应和实验研究[J]. 国外医学·医学地理分册,2002,23(1):33-35.
- [23] 张广生. 铬化合物肾脏毒性研究进展[J]. 卫生研究,2006,35(5):659-662.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

2014年《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录,2013年本刊又通过了世界卫生组织西太平洋地区索引评审委员会的评审,顺利进入了西太平洋地区索引(WPRIM)数据库。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科动态、论著(临床研究、实验研究、疑难病研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行人。从2014年开始本刊全新改版,版面编排、设计更加美观,且全本杂志改为彩色印刷,欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元,全年240元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期4-6周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部,邮编:410008

电话:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email:ddek7402@163.com 网址:<http://www.ejcp.org>

中国当代儿科杂志编辑部

2014年1月15日