Mycobacterium tuberculosis. I. Isolation and activity[J]. Am J Public Health Nations Health, 1954, 44(10): 1326-1333.
[11] 彭丽, 罗永艾, 陈保文, 等. 噬菌体D29对感染敏感株结核分枝杆菌豚鼠的疗效[J]. 中国人兽共患病学报, 2009, 25(8): 733-736.
[12] 黄新, 高飞絮, 常胜合, 等. 噬菌体脂质体包被液治疗小鼠耐多药结核的初步研究[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(6): 482-485.
[13] 李宏鸣, 万学勤, 李伟忠. 噬菌体辅助治疗结核性口腔溃疡的初步观察[J]. 口腔颌面外科杂志, 2009, 19(2): 151-152.
[14] Pasechnik V A, Roberts A D G, Sharp R J. Treatment of intracellular infection, US: 6660264[P]. 2003-12-09.
[15] Mohelska H, Wisingerova E. Ultrastructural studies of mycobacterial phages isolated from the material of sarcoid patients[J]. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol, 1977, 21(1): 1-8.
[16] Piuri M, Hatfull G F. A peptidoglycan hydrolase motif within the mycobacteriophage TM4 tape measure protein promotes efficient infection of stationary phase cells[J]. Mol Microbiol, 2006, 62(6): 1569-1585.
[17] Dusthackeer A, Hassan V N, Kumar V. Tape measure protein having MT3 motif facilitates phage entry into stationary phase cells of Mycobacterium tuberculosis[J]. Comput Biol Chem, 2008, 32(5): 367-369.
[18] 何国钧, 肖和平, 唐神结. 结核分支杆菌休眠菌、L型及治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(10): 585-587.
[19] 李明, 申晓冬, 周莹冰, 等. 铜绿假单胞菌噬菌体PaP1生物学特性的研究[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(9): 860-863.
[20] 牛冬燕. 应用噬菌体控制牛及其饲养环境中大肠杆菌O157: H7的研究[D]. 大连: 大连理工大学, 2009.
[21] 周莹冰, 申晓冬, 李明, 等. 铜绿假单胞菌噬菌体PaP3生物学特性的研究[J]. 解放军医学杂志, 2006, 31(10): 999-1001.
[22] Broxmeyer L, Sosnowska D, Miltner E, *et al*. Killing of Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis by a mycobacteriophage delivered by a nonvirulent mycobacterium: a model for phage therapy of intracellular bacterial pathogens[J]. J Infect Dis, 2002, 186(8): 1155-1160.

(**收稿**:2011-11-20;**修回**:2012-01-10)
(编辑 邓强庭)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2012)09-0826-01

职业性汞中毒相关性肾病误诊1例

彭 芹[1],游小刚[1],刘 洪[2],张 憬[1] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院肾内科[1];400021 重庆,重庆市中医院肾内科[2])

[**关键词**] 汞中毒相关性肾病;慢性间质炎;脂质过氧化
[**中图法分类号**] R595.2; R692 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,女性,49岁,因"头晕3年,尿检和肾功异常2个月"于2012年1月6日入本科就诊。近3年患者头晕、失眠、记忆力减退、四肢感觉异常,近2个月腰酸、下肢间断水肿、夜尿增多、视力下降,查BP 140/90 mmHg,尿常规蛋白3+,潜血2+,BUN 12.1 mmol/L,Scr 156 μmol/L,当地医院诊断为"慢性肾炎、慢性肾功能衰竭",治疗2周无效(予尿毒清、肾炎康复片等),行肾活检,病理组织送南京军区福州总院。患者随即转入我院。入院查体:P 80/min,BP 131/66 mmHg,慢性病容,贫血貌,眼睑及双下肢轻度水肿,心肺腹未见异常,肾区无叩击痛。超声:右肾8.8 cm×4.0 cm,左肾8.9 cm×4.2 cm,实质回声稍增强,示双肾符合慢性肾病改变。胸片示双肺纹理增多、粗乱。ALT 19 U/L,TP 68.9 g/L,ALB 39.7 g/L,GLB 29.2 g/L,BUN 7.93 mmol/L,Scr 182.70 μmol/L,UA 146 μmol/L,Cyst-C 2.41 mg/L,CHO 4.54 mmol/L,TG 1.45 mmol/L。抗ANA、抗ds-DNA、抗SM、ANCA、抗SS-A、抗SS-B均阴性。Hb 99 g/L,RBC 3.22×10^{12}/L,Hct 30.70%,WBC 6.66×10^{9}/L,N 69.9%,PLT 121×10^{9}/L。尿常规:蛋白3+,潜血2+;24 h尿蛋白定量2.5 g/L、尿β2-微球蛋白(β2-MG)1.0 mg/L。南京军区福州总院病理报告:①大多数(6/11)肾小球呈球性缺血性硬化,残留肾小球轻-中度系膜增生;②重度肾小管萎缩及间质纤维化;③重度慢性间质炎(IgM阳性浆细胞为主);④动脉硬化4分。病理诊断:轻-中度系膜增生肾炎伴球性硬化;重度慢性间质炎伴肾小管萎缩。根据患者病理诊断、结合患者为油漆工种特殊职业,高度怀疑有重金属中毒的可能性。嘱患者至重庆市职业病防治院监测血、尿重金属指标,异常指标为:血汞0.624 3 μmol/L、尿汞0.04 μmol/L、尿肌酐4 268 μmol/L,尿汞尿肌酐校正值比9.37。根据职业性汞中毒诊断标准(GBZ89-2007),该患者符合"慢性汞中毒(中度中毒)";临床诊断:慢性肾功能衰竭(失代偿期),汞中毒相关性肾病。予驱汞治疗:二巯基丙醇注射液2~3 mg/kg,肌肉注射,4~6次/d,连续用2 d改为2次/d,10 d后改为1次/d。3周后复查尿常规:蛋白±,潜血1+;24 h尿蛋白定量353 g/L;肾功:BUN 4.35 mmol/L,Scr 93.05 μmol/L,证实驱汞治疗有效。

2 讨论

长期暴露于汞作业主要因汞以蒸气形式经呼吸道进入人体,或液态汞通过皮肤吸收,随血液分布于肝、肾、脑等。研究发现,慢性汞中毒以神经系统及肾脏损害为主。而肾脏慢性汞中毒表现在以下两方面:①肾小球慢性汞中毒,临床出现中等量以上蛋白尿、血尿、逐渐出现肾功异常。目前报道有膜性肾病[1]、局灶节段性肾小球硬化症[2]、微小病变肾病[3],而系膜增生肾炎少见报道;②肾小管慢性汞中毒,临床出现中等量以下蛋白尿伴尿-N-乙酰-β-D葡萄糖苷酶(NAG)、尿β2-微球蛋白(β2-MG)、尿α1-微球蛋白(α1-MG)浓度增高。病理表现为慢

(下转831页)

[**通信作者**] 彭 芹,电话:(023)68774621,E-mail:peng1qing@163.com

[17] 孙磊, 费月海, 陆远, 等. 钛板人工肋骨重建兔胸壁缺损的实验研究[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(8): 1195 - 1197.
[18] Zhang L J, Wang W P, Li W Y, *et al*. A new alternative for bony chest wall reconstruction using biomaterial artificial rib and pleura: animal experiment and clinical application[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(4): 939 - 947.
[19] 张兰军, 李伟阳, 苏晓东, 等. 生物材料人工胸壁重建巨大胸壁缺损: 附 5 例报告[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(24): 2259 - 2262.
[20] 张永刚, 刘维钢. 异种骨移植研究现状及进展[J]. 农垦医学, 2005, 27(4): 311 - 313.
[21] Charalambides C, Beer M, Cobb A G. Poor results after augmenting autograft with xenograft (Surgibone) in hip revision surgery: a report of 27 cases [J]. Acta Orthop, 2005, 76(4): 544 - 549.
[22] 刘天礽, 曾元临, 钟招明. 同种异体骨移植的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2003, 19(8): 507 - 509.
[23] Groger A, Klaring S, Merten H A, *et al*. Tissue engineering of bone for mandibular augmentation in immunocompetent minipigs: preliminary study[J]. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg, 2003, 37(3): 129 - 133.
[24] Stangenberg L, Schaefer D J, Buettner O, *et al*. Differentiation of osteoblasts in three-dimensional culture in processed cancellous bone matrix: quantitative analysis of gene expression based on real-time reverse transcription-polymerase chain reaction[J]. Tissue Eng, 2005, 11(5/6): 855 - 864.
[25] Vacanti C A, Bonassar L J, Vacanti M P, *et al*. Replacement of an avulsed phalanx with tissue-engineered bone[J]. N Engl J Med, 2001, 344(20): 1511 - 1514.
[26] 杨林林, 戴景兴, 崔甜甜, 等. 猪源性异种骨支架材料的生物相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(44): 8821 - 8825.
[27] 陈学英, 李宝兴, 李靖, 等. 异种骨移植材料制备及其骨诱导活性实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2009, 23(3): 362 - 365.

(收稿:2012-03-05;修回:2012-04-06)
(编辑 王 红)

(上接 826 页)

性间质炎、肾小管萎缩等。而尿 NAG、β2-MG、α1-MG 浓度增高可作为汞作业者肾脏损害的早期监测指标。

至今为止,肾汞中毒具体机制尚未明确。路文芳等[4]运用基因芯片技术分析亚慢性汞中毒大鼠肾脏基因表达语的变化,发现亚慢性汞中毒肾脏差异表达基因有 385 个,其中上调 139 个,下调 246 个。上调基因主要涉及毒物异物应答、炎症应答、神经递质代谢、溶质体转运等功能;下调基因主要涉及基础物质代谢、细胞信号传导、免疫调节、细胞增殖、转录调节等功能基因,认为汞中毒肾脏损伤可能是这些多基因作为敏感基因或靶基因参与肾脏损伤。汞中毒模型大鼠血清 Scr、BUN 含量增高,肾组织 GSH 含量、GSH-Px 活力明显降低,MDA 含量升高,肾组织呈现典型的间质纤维化,炎性细胞浸润,肾间质胶原沉积增多,间质增宽,肾小管萎缩,金属硫蛋白(MT)表达逐渐减少,P-IκB、TNF-α、α-SMA 表达均明显增加,提示汞中毒引起肾组织发生脂质过氧化损伤,诱导 NF-κB 信号途径活化从而使肾间质纤维化[5]。研究发现,维生素 E 通过抗脂质过氧化损伤抑制 NF-κB 信号通路发挥抗氯化汞诱导大鼠肾间质纤维化作用[6]。免疫病理研究发现:低剂量汞不但不会引起细胞凋亡、坏死;反而有抗凋亡、促增殖,诱导 T、B 细胞活化,产生抗 DNA、肾小球基底膜、层连粘蛋白以及甲状腺球蛋白的抗体,血 IgG、IgE 水平升高[7-9]。但也有研究发现低剂量汞有促进细胞凋亡作用[10]。在汞中毒相关的膜性肾病的研究中发现,是以 IgG1 为主的免疫球蛋白沉积于肾小球上皮细胞下,不同于以 IgG4 沉积为主的原发性膜性肾病,提示与 Th1 途径的免疫反应活化参与有关[1]。T 细胞亚型之间的不平衡和细胞介导免疫失调也是汞中毒微小病变肾病发病的重要机制[11]。

血汞、尿汞测定虽不是职业性汞中毒诊断唯一标准,但它能代表体内汞的吸收量,是指导驱汞治疗的参考指标。本病例提示,对疑有汞接触史而临床上汞中毒肾外表现不突出,被误诊为"原发性肾病或慢性肾炎"的患者,需要监测血汞、尿汞水平,排除汞中毒相关性肾病,以免误诊或漏诊。

参考文献:

[1] Li S J, Zhang S H, Chen H P, *et al*. Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(3): 439 - 444.
[2] 苏涛, 刘晓玲, 张宜苗, 等. 汞中毒相关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.
[3] Tang H L, Chu K H, Mak Y F, *et al*. Minimal change disease following exposure to mercury-containing skin lightening cream[J]. Hong Kong Med J, 2006, 12(4): 316 - 318.
[4] 路文芳, 王秀琴, 姜霞, 等. 运用基因芯片技术筛选亚慢性汞中毒大鼠肾脏差异表达基因[J]. 中国职业医学, 2011, 38(2): 91 - 94, 98.
[5] 袁继丽, 刘成海, 张悦, 等. 氯化汞诱导大鼠肾间质纤维化的脂质过氧化损伤机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(5): 403 - 407.
[6] 陶艳艳, 王清兰, 袁继丽, 等. 维生素 E 抑制氯化汞诱导大鼠肾间质纤维化的抗氧化作用机制[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(2): 201 - 208.
[7] Vas J, Monestier M. Immunology of mercury[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1143: 240 - 267.
[8] Hu H, Moller G, Abedi-Valugerdi M. Mechanism of mercury-induced autoimmunity: both T helper 1- and T helper 2-type responses are involved[J]. Immunology, 1999, 96(3): 348 - 357.
[9] Rowley B, Monestier M. Mechanisms of heavy metal-induced autoimmunity[J]. Mol Immunol, 2005, 42(7): 833 - 838.
[10] 林雪梅, 张海英, 姜蓉, 等. 低剂量甲基汞促进鼠胚肠上皮细胞凋亡及相关机制的体内实验[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(5): 410 - 412.
[11] 赵金垣. 环境与职业因素引起的肾损伤[M]//王海燕. 肾脏病学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1184 - 1119.

(收稿:2012-02-29;修回:2012-04-17)
(编辑 龙 亮)