

后具有明显的相关性^[6,14]。随着遗传学和分子生物学的发展,对于 CL 的预后的判断会有更进一步的认识,新药的研发和应用将进一步改善其预后。

总之,CL 少见,有时诊断较为困难。克隆相关的 CL 是研究肿瘤多步骤转化演变过程的极佳模型。随着分子病理学技术的进步,有望揭示疾病的本质,提高对本病的认识。

参考文献

- [1] KUPPERS R, DUHRSEN U, PATHOGENESIS H M. Diagnosis and treatment of composite lymphomas [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): e435-446.
- [2] MONTOTO S, FITZGIBBON J. Transformation of indolent B-Cell lymphomas [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(14): 1827-1834.
- [3] MAESHIMA A M, THAIGOCHI H, NOMOTO S, et al. Clinicopathological features of classical Hodgkin lymphoma in patients > 40 years old with special reference to composite cases [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 45(10): 921-928.
- [4] JUNG J H, KIM J, PARK G, et al. Primary gastric Hodgkin's lymphoma [J]. *Korean Surg Soc*, 2012, 34(9): 111-114.
- [5] BOYER D F, NI L M, HARRIS N L, et al. Peripheral T-cell lymphomas with cytotoxic phenotype in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(2): 279-288.
- [6] GOYAL G, NGUYEN A H, KENDRICK K, et al. Composite lymphoma with diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma components: a case report and review of the literature [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(12): 1179-1190.
- [7] SCHNEIDER S, CRESCENZI B, SCHNEIDER M A, et al. Subclonal evolution of a classical Hodgkin lymphoma from a germinal center B-cell-derived mantle cell lymphoma [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(4): 832-843.
- [8] LEDUC C, BLANDINO I I, ALHEJAILY A A, et al. Composite mantle cell and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: case report and review of the literature [J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(3): 232-236.
- [9] ICHIKAWA A, MIYOSHI H, YAMAUCHI T, et al. Composite lymphoma of peripheral T-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma, mixed cellularity type; pathological and molecular analysis [J]. *Pathol Int*, 2017, 67(4): 194-201.
- [10] WENIGER M A, KUPPERS R. NF- κ B deregulation in Hodgkin lymphoma [J]. *Semin Cancer Biol*, 2016(39): 32-39.
- [11] TESTONI M, ZUCCA E, YOUNG K H, et al. Genetic lesions in diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6): 1069-1080.
- [12] WANG S, TZANKOV A, XU-MONETTE Z Y, et al. Clonally related composite follicular lymphoma and mantle cell lymphoma with clinicopathologic features and biological implications [J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(12): 2658-2667.
- [13] SUEFUJI N, NIINO D, ARAKAWA F, et al. Clinicopathological analysis of a composite lymphoma containing both T- and B-cell lymphomas [J]. *Pathol Int*, 2012, 62(10): 690-698.
- [14] LU T X, LIANG J H, MAO Y, et al. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma predict poor outcome, regardless of the age [J]. *Sci Rep*, 2015(5): 12168.

(收稿日期:2018-11-10 修回日期:2019-02-12)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.12.047

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190304.1515.003.html> (2019-03-05)

血浆置换联合血液灌流救治印楝素致急性肝衰竭 1 例

姚元团, 胡杰, 苏德, 高飞, 傅小云[△]

(遵义医科大学第一附属医院重症医学科, 贵州遵义 563003)

[中图分类号] R575.3

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2019)12-2158-03

印楝素是应用较为广泛的低毒杀虫剂,国内印楝素中毒的病例报道极少。本文报道 1 例误服印楝素致急性肝衰竭合并中枢神经系统损伤的救治经过。患者误服农药(印楝素)后立即出现胃肠道症状(恶心、呕吐、腹痛、腹泻),2 d 后出现急性肝衰竭、意识障碍等神经系统损伤。患者入院后在积极的毒物清除治疗(血浆置换、血液灌流联合静脉-静脉血液滤过)及辅助治疗下,其肝功能及神志在 1 周左右逐渐恢复,治疗 27 d 痊愈出院。出院 1 个月后经电话随访患者

已恢复正常且未遗留后遗症。本病例为今后同类患者的救治提供可参考的救治策略。

1 临床资料

患者,男,54 岁,农民。因“误服农药(印楝素 50 mL)²⁺ d,腹痛、腹泻 1 d”入院。患者家属提供病史,患者 2⁺ d 前饮酒后误服农药印楝素(生产厂家:云南光明印楝产业开发股份有限公司,浓度 0.5%,批号: HNP53021-A6911),量约 50 mL,后出现呕吐,呕吐物为胃内容物,伴随腹痛、腹泻,以上腹痛疼痛为主,呈

阵发性,大便每天约 8 次,为黄色水样便,自行药店购买相关药物口服(具体不详),后症状未缓解,就诊于当地县人民医院予输液治疗(具体不详),查肝功能示氨基转移酶明显增高,为进一步治疗转诊于本院。急诊以“急性农药中毒、多器官功能障碍综合征(MODS)”收入本科。既往长期 30⁺ 年大量饮烈性酒史,每天 200~300 mL,未戒,否认慢性肝炎等病史。入院查体:体温 36.8 ℃,心率 76 次/分钟,呼吸 20 次/分钟,血压 102/80 mm Hg,血氧饱和度(SpO₂) 96%。发育正常,平车推入病房,烦躁不安,查体不合作,随后意识障碍加重呈深昏迷。全身皮肤稍黄染,无肝掌、蜘蛛痣、瘀点瘀斑。全身浅表淋巴结未扪及肿大。巩膜稍黄染,双瞳正圆等大。气管居中,颈静脉不充盈,肝颈静脉回流征阴性。双肺双呼吸音粗,未闻及明显罗音。心界不大,未闻及杂音。腹平坦,未见胃肠型、蠕动波或腹壁静脉曲张,上腹部有压痛,无反跳痛及肌紧张,肝脾在肋下未触及。双下肢无水肿。各生理征存在,病理征未引出。实验室检查(2016 年 8 月 8 日)如下。肝功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)1 531 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)7 231 U/L,总胆红素(TBIL)72 μmol/L;凝血功能示:凝血酶原时间(PT-SEC)32.40 s,凝血酶原活动度(PTA)24.8%,活化部分凝血活酶时间(APTT)114.1 s;肾功能:肌酐(Cr)86 μmol/L;血氨 286.9 μmol/L。入院后病毒性肝炎、自身免疫性肝炎等相关检查均为阴性。腹部 CT(2016 年 8 月 10 日)显示:肝脏密度均匀减低,肝内外胆管及胰管未见扩张。胆囊、脾脏、胰腺、双侧肾脏的大小、密度未见异常。腹部彩超(2016 年 8 月 18 日)显示:肝损害声像图改变。头颅 CT(2016 年 8 月 22 日)显示:左侧海马高密度影,双侧丘脑、苍白球密度稍高。头颅磁共振成像(MRI,2016 年 8 月 25 日)显示:双侧大脑多发对称性信号异常,考虑缺血、中毒或代谢性脑病。入院初步诊断:(1)急性农药中毒(印楝素);(2)急性肝衰竭;(3)中毒性脑病。

诊治情况:入院后患者意识障碍迅速加重,呈深昏迷,自主呼吸微弱,SpO₂ 面罩给氧为 75%~80%,故迅速予以气管插管呼吸机辅助通气,并立即行血液灌流(3 h)联合血浆置换(2 500 mL)1 次,后连续每天行血浆置换共 5 次(每次换血浆 2 500 mL,每次约 2.5 h),因血氨下降不明显(血氨 286.9 μmol/L 上升至 372.6 μmol/L),2016 年 8 月 10 日之后联合间断行连续性静脉-静脉血液滤过治疗 2 次(模式:CV-VH,10~24 小时/次)。辅助治疗:予以输注血浆、冷沉淀改善凝血功能,保肝(思美泰、还原性谷胱甘肽、天晴甘美、门冬氨酸鸟氨酸、促肝细胞生长素)、降血氨(弱醋酸灌肠)、抗感染、维持水电解质酸碱平衡及

对症支持治疗等。经以上治疗 1 周后病情好转,生命征正常,血氧饱和度 98%,神志转清,格拉斯哥昏迷评分(GCS)14 分(自动睁眼,气管插管状态能点头示意,刺痛定位)。血常规、电解质、肾功能均恢复正常。血氨降至 57.6 μmol/L,凝血功能恢复正常,予以拔除气管插管后持续吸氧下血氧饱和度维持正常。住院期间肝功能、血氨、凝血功能变化见图 1。

患者拔管后 GCS 为 13~14 分,时有胡言乱语对答不切题,四肢肌力 1~2 级,刺痛能定位。为探求肌力减退原因,行头颅 MRI:双侧额颞顶叶、岛叶和基底节区-丘脑区见对称性大片状稍长 T2 信号影,DWI 呈高信号,边界欠清,脑室系统轻度扩大,多发脑沟脑池显示增宽(图 2)。考虑为缺血、中毒或代谢性脑病。针对患者脑功能损害,予以奥拉西坦对症治疗,神志恢复正常,于 2016 年 9 月 1 号好转出院,出院时四肢肌力为 2 级。出院随访:出院卧床数天后开始下床活动,四肢肌力恢复正常,偶有失忆表现,后于 2016 年 10 月 7 日于外院复查,血常规、肝肾功能、凝血功能均正常。

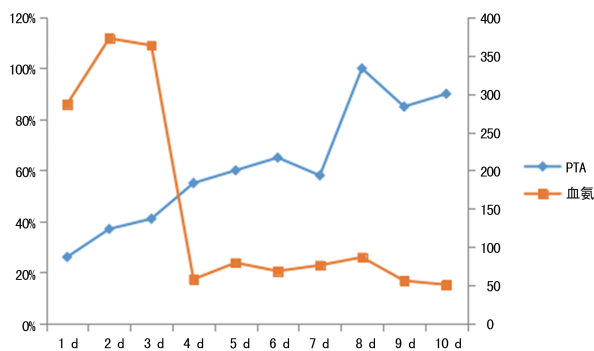


图 1 患者住院期间 PTA 和血氨水平折线图

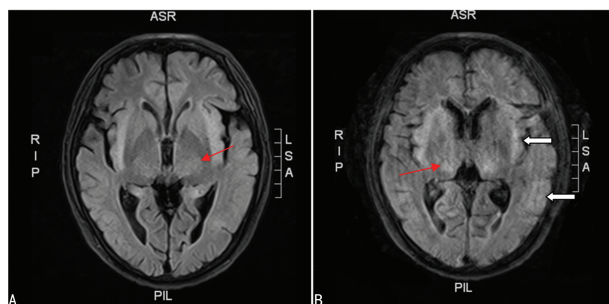


图 2 患者意识障碍期的头颅 MRI
A:基底节区-丘脑区见对称性大片状稍长 T2 信号影;B:双侧额颞顶叶、岛叶对称性大片状稍长 T2 信号影

图 2 患者意识障碍期的头颅 MRI

2 讨论

印楝素是从印度、缅甸的一种楝科乔木中提取而得,对 10 余目 400 多种农、林、储粮和卫生害虫有生物活性,是一种应用较为广泛的低毒杀虫剂^[1-2]。其作用机制是直接地或间接地通过破坏昆虫口器的化学感受器产生拒食作用,同时影响昆虫内分泌激素紊乱而致繁殖能力下降^[3]。

尽管印楝素是低毒杀虫剂,但经查阅文献仍有严重中毒的病例^[4-5]。SINNIAH 等^[6]报道马来西亚 13 例婴儿印楝油中毒,其中 2 例死亡,1 例在中毒后出现严重的神经功能损伤。组织病理和解剖研究表明印楝油摄入后可导致严重肝脏脂肪浸润、肾小管与线粒体的损伤和脑水肿。SUNDARAVALLI 等^[7]报道 12 例印楝油中毒的儿童病例,服用剂量为 25~60 mL,10 例死亡患儿均出现中毒性脑病和严重代谢性酸中毒,其中 1 例死亡患者做肝活检显示片状坏死脂肪浸润。BHASKAR 等^[8]报道的 1 例 35 岁的女性患者,在误服 120 mL 印楝素中毒后出现了双侧视力丧失,MRI 可见双侧壳核区高信号的典型表现。MISHRA 等^[9]报道 1 例 2 型糖尿病老年患者误服 20 mL 印楝素 1 h 后出现呕吐、嗜睡,入院急诊科时 GCS 为 13 分,在急诊科病情进展迅速,很快出现抽搐、意识丧失,予镇静并插管,血气分析显示度代谢性酸中毒。由上述文献可知,印楝素中毒临床表现多以呕吐、癫痫发作、代谢性酸中毒、中毒性脑病及中毒性肝损伤为主,肝损伤的病理表现为脂肪浸润,偶有视神经损伤表现,目前无特异有效解毒药。印楝素中毒的治疗主要是对症治疗:控制癫痫发作、减少脑水肿、抗感染及支持治疗。目前没有可用的活性炭去毒的证据,不建议使用胃灌洗^[7]。此外,有文献报道印楝素的毒理机制为抑制质子电化学梯度的形成(线粒体产能的主要形式)从而干扰线粒体生物能学。这种电子转运复合体抑制剂急性中毒反应可以导致一系列临床体征:乏力、容易疲劳、低血压、头痛、颜面潮红、恶心、意识混乱、隐匿心绞痛加重等。这种氧利用障碍表现为细胞毒性低氧,即使在正常的氧分压时也会出现代谢性酸中毒和呼吸衰竭^[10]。

本例患者中毒并无肝功能异常病史,印楝素急性中毒后,发生了急性严重肝衰竭,且并发肝性脑病、肝昏迷等严重并发症,经血浆置换联合血液灌流、血液滤过等清除体内毒物治疗,以及积极纠正凝血功能、抗感染、营养支持等对症支持治疗 5 d 后,患者意识及肝功能逐步恢复正常,最终治愈。考虑本病例的意义主要有两点:(1)该患者成功的救治,提示印楝素急性中毒患者有较大的救治价值。患者入院后,印楝素急性中毒使肝功能严重受损,在积极的毒物清除治疗(血浆置换、血液灌流联合静脉-静脉血液滤过)与积极辅助治疗下,其肝功能在 1 周左右逐渐恢复,出院 1 个月后,经电话随访患者已恢复正常,未遗留后遗症。本例印楝素急性中毒患者的成功救治,为以后同类患者的救治提供了可参考的临床救治策略及救治信心。

(2)肝功能恢复正常后患者头颅 MRI 提示有额颞顶叶、岛叶、丘脑及基底节区水肿,表明印楝素对成人中枢神经系统可能有毒性作用。其毒理机制可能与印楝素对细胞线粒体功能的损害有关。目前成人印楝素中毒的相关报道较少,考虑此例患者急性肝损伤主要是印楝素导致的急性肝脏脂肪浸润。此外,该患者大量烈性酒的饮酒史是否为诱发严重肝衰竭的因素之一还有待进一步研究。

综上所述,本例患者的成功救治在于及时、系统、规范的抢救,血浆置换联合血液灌流及血液滤过治疗,以及积极的辅助治疗都发挥了重要的作用。

参考文献

- [1] SURESHA A R, RAJESH P, ANIL RAJ K S, et al. A rare case of toxic optic neuropathy secondary to consumption of neem oil[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2014, 62(3): 337-339.
- [2] LAI S M, LIM K W, CHENG H K. Margosa oil poisoning as a cause of toxic encephalopathy[J]. *Singapore Med J*, 1990, 31(5): 463-465.
- [3] RAIZADA R B, SRIVASTAVA M K, KAUSHAL R A, et al. Azadirachtin, a neem biopesticide; subchronic toxicity assessment in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2001, 39(5): 477-483.
- [4] KUMAR S, KUMAR N. Neem oil poisoning as a cause of toxic encephalopathy in an infant[J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(9): 955.
- [5] MEERAN M, MURALI A, BALAKRISHNAN R, et al. "Herbal remedy is natural and safe": truth or myth? [J]. *J Assoc Physicians Indian*, 2013, 61(11): 848-850.
- [6] SINNIAH D, BASKARAN G. Margosa oil poisoning as a cause of Reye's syndrome[J]. *Lancet*, 1981, 1(8218): 487-489.
- [7] SUNDARAVALLI N, RAJU B B, KRISHNAMOORTHY K A. Neem oil poisoning [J]. *Indian J Pediatr*, 1982, 49(398): 357-359.
- [8] BHASKAR M V, PRAMOD S J, JEEVIKA M U, et al. Mr imaging findings of neem oil poisoning[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(7): E60-61.
- [9] MISHRA A, DAVE N. Neem oil poisoning: case report of an adult with toxic encephalopathy[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2013, 17(5): 321-322.
- [10] WALLACE K B, STARKOV A A. Mitochondrial targets of drug toxicity[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000(40): 353-388.