

• 综述 •

镉与中毒性肾病的研究进展

上海华山医院(200040) 徐麦玲

慢性长期镉接触所致肾损害的转归,各家报道不一。有人认为镉致肾损害是不可逆的,即使中止接触,肾损害仍可继续发展,甚至到肾功能衰竭^[1,2]。有报道中止接触镉后,肾小管蛋白尿可能不会加剧和发展到严重阶段^[3]。也有报道低水平镉接触的肾损害是可逆的,肾小管损害严重时,逆转是困难的^[4]。近年来,人们对镉致肾损害的发病机理,病理变化和特异、灵敏的肾功能损害指标等方面开展了研究,以求及时发现亚临床类型的肾脏损害病例,及时中止镉接触,使预后改观。

1 镉致肾损害的发病机理

到目前为止,仍未完全了解。一些动物实验的结果提示部分与镉致肾的脂质过氧化增加有关^[5,6]。近年,Shukla等^[7]发现染镉动物肾组织中谷胱甘肽还原酶和6-磷酸葡萄糖脱氢酶活性均有明显抑制,使肾脏中还原型谷胱甘肽(GSH)浓度明显下降,氧化型谷胱甘肽(GSSG)显著升高,GSH/GSSG比例明显下降,使高速度细胞分裂的组织易受损伤,在镉中毒机制上起重要作用。

关于镉金属硫蛋白(Cd-MT)在肾毒性方面的研究,认为Cd-MT在镉中毒肾损害发病机制中起关键性作用。MT是肝肾和其他组织接触金属离子时的综合产物,Cd-MT是镉吸收后由肝向肾转移的重要形式^[8,9]。有报道认为长期接触镉的动物,其肾小管再吸收Cd-MT的能力下降;用Cd-MT染毒动物,其肾损害发展较迅速外,病变性质基本上与多次给氯化镉引起的肾脏病变一致^[9,10]。Sugihira等^[5]发现Cd-MT只能存在于细胞内,一旦达到细胞外液,即可被肾小管腔膜吞饮吸收,Cd-MT与细胞结合时,即造成细胞损伤。有研究认为MT对镉致肾病有解毒保护作用^[11]。镉慢性作用时,肾之所以较肝易受损害,是镉诱导的MT·mRNA在肝远多于肾,在肝内极少量的镉可诱导肝内产生大量MT·mRNA,使肝细胞内MT合成大大高于肾,使肝受到保护^[12];而肾小管再吸收的Cd-MT分解甚快,4小时内实际上全部分解析出镉,这时体内新的硫蛋白尚未合成,游离存在的肾致毒性中镉在占重要地位^[13,14]。

2 镉致肾损害的病理变化

临床观察提示镉引起的肾损害主要是肾小管功能障碍,但也可引起肾小球滤过率下降,血清肌酐升高^[15,16]。动物实验研究结果镉致肾损害的部位主要在肾近曲小管,而肾小球极少累及,肝脏未见明显异常发生^[14,17]。光镜下见肾近曲小管上皮细胞浊肿、变性和再生,少量炎症细胞浸润,继之灶性细胞坏死,和间质纤维化;远曲小管一些管腔内有透明管型,间质部位血管扩张充血。电镜下,肾近曲小管上皮细胞浆中出现空泡,含有膜样物质,继之含膜样物的空泡增多,伴无定形物质。线粒体和内质网轻度肿胀和扩张。溶酶体增多增大,内含颗粒样或髓鞘样高电子密度物质。上皮细胞绒毛减少或粘连融合。非坏死区域除细胞浆空泡、线粒体肿胀外,在一些线粒体中可见无定形致密物质。肾近曲小管细胞中有多个特征性圆柱形结晶样微核存在。因镉中毒发生尿毒症死亡者的肾病理检查,也仅显现严重的肾小管病变^[18]。

3 镉引起肾损害的实验室指标研究

重点是肾小管性蛋白尿的检出。

3.1 尿蛋白电泳 Verschoor等^[19]对26名低水平镉接触工人尿用SDS-PAGE加银染色处理后,发现尿镉 $>5.6\mu\text{g/g Cr}$ 的工人中,低分子蛋白的排出明显增多。认为此法比一般的SDS-PAGE提供了一个敏感的肾小管性蛋白尿的检测方法。

3.2 尿 β_2 -微球蛋白(尿 β_2 -MG,分子量11800)正常情况下 β_2 -MG从肾小球滤过,约99%被近曲小管重吸收和分解^[20]。当肾小管功能稍有变化,尿 β_2 -MG的排泄量明显受影响。镉作业工人的尿蛋白含量尚在正常范围时,尿 β_2 -MG已明显增加,因而被用作反映镉致肾小管功能异常的灵敏、特异指标^[15,21]。但正常情况下,尿 β_2 -MG排泄量随年龄增高而增加,并有人认为 β_2 -MG在膀胱pH5.5时已降解,尿 β_2 -MG的轻微升高,可能反映肾已发生了细微的、不可逆的损伤^[22,23]。

3.3 尿维生素A结合蛋白(Retinol Binding Protein, RBP,分子量21400)用免疫化学方法测定,

正常值约为0.11mg/24h,而有肾小管性蛋白尿的病人尿RBP可达150mg/24h。尿RBP被用于镉致肾小管损伤的研究⁽²⁴⁾。Verschoor等对低水平镉接触工人的观察结果:尿 β_2 -MG和RBP与尿镉排泄量相符合,可作为敏感的早期肾小管性蛋白尿指标,而其中RBP是一个较合适的早期肾小管损伤指标⁽¹⁹⁾。

3.4 尿金属硫蛋白(u-MT,分子量7000) Shaikh等对68名在岗和退休的镉冶炼工人的观察,发现u-MT是一个严重肾功能不全发生前的镉接触和体内镉负荷的特异而敏感的生物监测指标,尿总蛋白测定和尿 β_2 -MG均不是镉致肾小管功能不全的特异指标,并提出对肾小管功能不全发生来说,u-MT的临界值是1mg/gCr⁽²⁵⁾。

3.5 尿N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG,分子量120000)

NAG存在于肾小管远端细胞溶酶体酶内,几乎全部在肾产生,并由肾小管细胞排泄⁽²⁶⁾。Nogawa等观察慢性镉中毒患者尿NAG活性,发现尿 β_2 -MG<100 μ g/g Cr时,NAG活性随 β_2 -MG增加而升高,当尿 β_2 -MG>100 μ g/g Cr时,尿NAG不再随 β_2 -MG增加而升高。原因是当肾小管上皮细胞破坏严重时,不能再排泄NAG⁽²⁶⁾。Mason等观察75名镉接触工人,当镉累积接触剂量<1100y $\cdot\mu$ g/m³时,只有尿NAG活性显著升高⁽²⁷⁾。Kawada等观察79名低水平镉接触工人的肾小管功能,尿镉>10 μ g/gCr时,尿 β_2 -MG和NAG同时升高;当尿镉<10 μ g/g Cr时,仅尿NAG活性升高。尿NAG是低水平镉接触的一个敏感而可靠的镉吸收指标⁽²⁸⁾。

3.6 其他

3.6.1 尿液肌类化合物测定 国内赵树铭等观察染镉兔,发现尿中甲基肌随染镉时间延长呈下降趋势;尿中肌基乙酸(GAA)排泄量有明显减少,并与尿 β_2 -MG明显升高时间相一致。推测可能镉损害肾小管,使GAA合成受阻,认为GAA可能是一个肾小管受损的灵敏指标⁽¹⁷⁾。

3.6.2 血中BGP(Bone Gla-protein) 为Vitk 依赖Ca⁺⁺结合蛋白。Kido等观察76名镉作业工人和133名非接触镉工人的血清BGP,发现接触组BGP高于非接触组,且血清BGP反映了镉致肾损害的程度⁽²⁹⁾。血清BGP测定对镉致肾小管损伤的检测意义有待进一步研究。

3.6.3 尿钙、磷酸盐、尿酸盐的测定 文献报道镉致肾损害时,镉累积接触量>1100y $\cdot\mu$ g/m³,才发生肾小管对钙、磷酸盐、尿酸盐重吸收的明显减少。镉接触剂量与肾小管对上述物质的重吸收障碍呈负相

关^(27,30)。

4 环境和生物监测对镉致肾损害发生的评价

4.1 空气镉浓度与肾损害 Mason等观察镉接触工人,发现当镉累积接触量>1000y $\cdot\mu$ g/m³时(相当于空气镉浓度50 μ g/m³,接触20~22年),肾小管蛋白尿发生率大大增加⁽²⁷⁾。Thun等观察发现当个体的镉累积接触量>300 μ g/m³时(相当于镉200 μ g/m³,工作4.3年),出现多项肾功能异常⁽³¹⁾。为此,作者提出为了保证工人有45年以上工作年限,WHO推荐的镉职业接触的阈限值10 μ g/m³是可取的。

4.2 尿镉含量与肾损害 早在1979年Lauwerys等根据观察结果,提出尿镉>10 μ g/g Cr的镉接触工人,尿 β_2 -MG增加,而将此值作为一个引起肾损害的临界值⁽³¹⁾。Ishizaki等随访镉污染区和非污染区人群,推算出镉污染区人群中尿镉的限值男性为3.8~4.0 μ g/gCr,女性3.8~4.1 μ g/g Cr⁽³²⁾。Verschoor等对镉接触工人的观察,提出尿镉>5 μ g/g Cr时,已经发生不可逆的肾小管功能障碍,认为由WHO建议的尿镉生物限值5 μ g/g Cr可能还应该降低⁽¹⁹⁾。

4.3 血镉量与肾损害 Bernard等对染镉人群的观察,发现尿镉与血镉含量的关系是尿镉10 μ g/g Cr相当于血镉1 μ g/100ml,并提出血镉>1 μ g/100ml达25年以上,可能发生肾小管性蛋白尿,而被WHO采用为长期接触镉人群的安全阈值⁽³³⁾。Jarup等对镉接触工人的调查,发现肾小管性蛋白尿的剂量-效应关系中,累积血镉剂量是较累积空气镉接触剂量更为敏感的镉致肾小管功能不全的指标,可用于识别可能发生肾小管损害危险的个体;血镉1 μ g/dl的接触水平25年后,16%人群将发生肾小管性蛋白尿,提出血镉1 μ g/dl的安全阈值应该降低⁽¹⁵⁾。

4.4 肾镉含量与肾损害 Kenneth等对非镉接触人群的肾用活性中子激活仪测定正常肾皮质含镉量<10mg⁽³⁴⁾。Roels和Smith等对镉接触工人肾皮质含镉量的研究,发现肾皮质镉含量>21mg/全肾,肾功能不全发生率明显升高^(3,35)。这项工作有待进一步开展。

5 参考文献

- 1 Kibo T, et al. Arch Environ Health 1990; 45:35
- 2 Lauwerys R, et al. Environ Health Perspect 1984; 54:147
- 3 Smith N J, et al. Br J Ind Med 1986; 43:663
- 4 Akira H Ed. Proc-Int Cadmium Conf, 6ht

- 1989(Pub. 1990), 123-129. By Hiscock Sidney A, et al. eds. Cadmium Assoc., London
- 5 Sugihira N, et al. Toxicology 1987; 44,1
 - 6 Gabor S, et al. Rev Roum biochim 1978; 15,113
 - 7 Shukla G S, et al. Industrial Health 1987; 25,139
 - 8 Friberg L, et al. Handbook on the toxicology of metals. vol. 2, Elsevier 1990;143
 - 9 Cherian G M, et al. Toxicol Appl Pharmacol 1987; 85,294
 - 10 Foulkes E C, In: Foulkes Ed. Biological Role of Metallothionein. Elsevier, New York,1982;31
 - 11 Min K S, et al. Toxicol Appl Pharmacol 1987; 88,294
 - 12 Cherian G M, et al. Toxicol Appl Pharmacol 1974;29,141
 - 13 Cain K, et al. Chem Biol Interactions 1983; 43,223
 - 14 Goyer R A, et al. Toxicol Appl Pharmacol 1989; 101,232
 - 15 Jarup L, et al. Int Arch Occup Environ Health 1986; 60,223
 - 16 Nogawa K, et al. Environ Res 1990; 23,12
 - 17 赵树铭,等. 卫生毒理研究1992; 6,277
 - 18 Kajikawa K, et al. J. Juzen Med Soc (in Japanese) 1974; 83,309
 - 19 Verschoor M MSc, et al. Scand J Work Environ Health 1987; 13,232
 - 20 Weise M, et al. Contr Nephrol, 24,88, karger, Basel, 1981
 - 21 Stewart M, et al. Br J Ind Med 1981; 38,170
 - 22 Elinder C G, et al. Am J Ind Med 1985; 8,583
 - 23 Kido T, et al. Arch Environ Health 1988;43,213
 - 24 Peterson P A, et al. J Biol Chem 1971; 246,25
 - 25 Shaikh Z A, et al Toxicology 1990; 63,53
 - 26 Nogawa K, et al. Sci Total Environ 1986; 53,173
 - 27 Mason H J, et al. Br J Ind Med 1988; 45,793
 - 28 Kawada T, et al. Int Arch Occup Environ Health 1990; 62,95
 - 29 Kido T, et al. Arch Environ Health 1991; 46,43
 - 30 Thun M J, et al. Br J Ind Med 1989; 46,689
 - 31 Lauwerys R, et al. Environ Res 1979; 20,375
 - 32 Ishizaki M, et al. Toxicology 1989; 58,121
 - 33 Bernard A M, et al. Eur J clin Invest 1979; 9,11
 - 34 Kenneth E J, Ed. Proc-Int Cadmium Conf,6th 1989 (pub. 1990); 130-135, Edited by Hiscock Sidney A, et al. Cadmium Assoc, London
 - 35 Roel H, et al. Toxicol Lett 1983; 15,357

慢性农民肺22例临床报告

大同市文瀾湖医院 (037007) 武圻翔

沈阳市职业病医院 刘景德

22例男性, 年龄42~69岁, 平均年龄55.5岁; 其中>48岁者18例。22例中, 长期诊断喘息型慢支、哮喘16例, 占78%; 肺气肿合并感染4例, 占18.1%; 慢性肺心病1例, 肺结核1例, 分别占4.5%; 22例均有职业史, 否认过敏史。

22例患者均有受寒、晾晒干草喂牲畜史, 从事青饲草晾晒, 干后入库作业, 每年秋未晒干, 贮藏草库发霉, 翌年春季切碎过筛后喂牲畜。

诊断要依据职业史及临床表现, 其临床表现有咳嗽、咯痰、喘息及夜间不能入眠, 冬春季及“受寒”后发病; 病情逐年加重。每次接触霉草谷物粉尘后临床表现较重。

22例患者的X光胸片示: 自肺门向外周伸展的或多或少点状影、条状阴影, 直径1.5×1.0mm大小不等, 以中下野较致密。

全部患者在临床上常规用抗生素, 止咳、平喘药物治疗效较差; 给予强地松 40mg/d后, 大部分患者症状得到缓解。年龄大于48岁的18例中, 临床症状于用药后5~7天缓解者5例, 10天缓解者12例, 10天以上无效者1例; 年龄小于48岁的4例, 其临床表现全部于用药后5~7天缓解。

农民从仓库将发霉饲草移出仓外切割, 通风差时, 作业空间霉菌孢子数有时可达16亿/m³。吸入肺内, 早期有肺泡壁淋巴细胞、浆细胞浸润, 并通过非特异免疫系统激惹气道反应, 致使产生一系列慢性肺部疾患临床症状, 而极易与感染、喘息型慢支、肺气肿、感染、支哮喘、肺结核及其他尘肺相混。查询职业史及X光胸片可对农民肺的诊断提供诊断依据, 支气管激发试验与放射免疫吸附试验, 即体外取血与过敏原反应, 有助于鉴别诊断。