

镉的肾脏毒理学

王文仲, 徐兆发

(中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 镉 (Cd) 是一种有毒的重金属, 人体长期暴露于镉可造成肾脏的慢性中毒性损伤。本文综述了近年来关于镉所致慢性肾损伤的研究进展, 重点介绍镉导致慢性肾损伤的作用机理。

关键词: 镉; 肾损伤; 金属硫蛋白

中图分类号: R994; O614. 242 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X (2001)05-0291-03

Nephro toxicology of Cadmium

WANG Wen-zhong, XU Zhao-fa

(College of Public Health, China Medical University, Shenyang 110024, China)

Abstract: Cadmium is a toxic heavy metal. Long term exposure to cadmium could lead to chronic toxic renal injury. This paper reviews the progress of the research on cadmium-induced chronic renal injury in recent years especially the mechanism of the injury.

Key words: Cadmium (Cd); Renal injury; Metallothionein (MT)

镉是一种重金属, 它与氧、硫、氯等元素形成无机化合物分布于自然界中。镉对人体健康的危害主要来源于工农业生产所造成的环境污染, 我国现已明确认定的镉污染区达 20 余处之多^[1]。镉对肾、肝、脑、骨骼、睾丸及血液系统均可产生毒性^[2], 被美国毒理委员会 (ATSDR) 列为第 6 位危及人体健康的有毒物质。环境中的镉不能生物降解, 随着工农业生产的发展, 受污染环境中的镉含量也逐年上升。镉具有较强的毒性, 镉的毒性取决于接触剂量和接触时间、进入人体的途径和方式等。镉进入人体排泄非常缓慢, 在人体内生物半减期约 10~30 年, 为已知最易在体内蓄积的毒物。肾脏是镉最重要的蓄积部位和靶器官, 肾损伤是慢性接镉对人体的主要危害。一般认为镉所致的肾损伤是不可逆的^[3,4], 目前尚无有效的疗法, 还有报道因镉所致肾损伤而导致的死亡率逐渐增加^[5~7]; 但也有人认为随着接触镉的减少和停止, 肾脏损伤可逐渐恢复^[8]。60 年代确定了镉污染与日本“痛痛病”的因果关系后, 环境中镉与健康关系的研究日益受到重视。

1 镉慢性肾毒性的主要病理学表现

早期的研究主要集中于镉对肾小管的损伤。Dorian 等人^[9]发现, 小鼠注入非毒性剂量 (0.1 mg/kg) 的镉金属硫蛋白 (CdMT) 后, 镉几乎都集中于肾皮质, 光镜下观察, 肾皮质中的镉优先分布于近曲小管的 S1、S2 段, 细胞基底部和顶部的镉浓度与 CdMT 浓度相似; 但若注入毒性剂量 (0.3 mg/kg) 的 CdMT, 则大部分镉分布于细胞的顶部, 近曲小管出现大片细胞萎缩、坏死、凋亡。

近年来逐渐增加了对肾小球及肾间质的研究。对慢性镉中毒小鼠的肾小球超微结构的观察和立体定量分析的结果表明, 肾小球滤过率明显下降^[10], 肾小球 (特别是滤膜) 有明显损伤, 表现为毛细血管内皮细胞肿胀、增厚, 血管系膜增生, 血管基膜增厚, 基膜和内皮细胞有电子致密物沉积, 足细胞次级突起间裂孔缩小, 裂孔膜变薄等。也有研究认为, 镉能收缩肾小球和血管系膜细胞的结构, 故使肾小球滤过减少。这两个不同的结论可能与镉的剂量和观测的时间有关。此外, 镉中毒对肾间质也造成一定的损伤, 表现为炎症、纤维化等。肾小球结构也发生损伤, 其改变与膜性增生性肾小球肾炎的病理特征相似, 这可能是慢性镉中毒时尿中出现大量蛋白质的又一重要原因^[11]。除蛋白尿外尿糖、氨基酸尿、尿钙、血尿素氮浓度均明显增高, 尿酶活力也明显增高。上述指标的改变与镉接触的剂量有关, 如对小鼠进行慢性染镉 (剂量 0.8 mg/kg、1.2 mg/kg, 每周 6 次, 连续 6 周) 发现高剂量染镉组尿蛋白增加 3~4 倍, 尿糖增加 4~5 倍, 尿 γ -GT 增加 6~6.5 倍, 血尿素氮增加 20~60 单位^[12]。

由上可见, 慢性镉中毒的病理改变是波及整个肾脏的。以往常采用一次性注射 CdMT 的方法建立动物模型, 但这种方法主要造成肾小管细胞的坏死^[13,14], 对肾脏的其他组织影响不大, 无法全面地对镉所致慢性肾损伤进行系统研究, 提示有必要建立更为合理的动物模型。

2 镉的肾毒性机理

2.1 镉与氧化损伤

越来越多的实验表明, 镉的毒性与氧化损伤密切相关, 急性镉中毒时, 镉引起的氧化损伤与细胞内的谷胱甘肽耗竭有关; 而在慢性镉中毒的情况下, 则与肾脏内非 MT 结合镉浓

收稿日期: 2000-12-25; 修回日期: 2001-03-19

作者简介: 王文仲 (1970-), 男, 辽宁锦西人, 沈阳市卫生防疫站委培硕士研究生, 研究方向为重金属的肾毒性效应。

度和微量元素的平衡紊乱有关^[15]。大量实验证明, 自由基介导的毒性, 造成肾脏氧化性损伤。氧化性损伤参与镉毒性的证据有: (1) 只有在有氧的情况下, CdCl_2 才能诱发 V_79 细胞 DNA 单链断裂; (2) 暴露于镉的工人、动物出现损伤时, 过氧化指标也同时增高, 包括机体氧化防御系统的破坏; (3) 给予抗氧化剂和自由基清除剂如丁羟甲苯 (butylated hydroxytoluene, BHT), 过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等可拮抗镉的肾毒性, 而 CAT 抑制剂 3-氨基-1, 2, 4-三氮唑可增强镉的肾毒性。

在慢性镉中毒的情况下, 镉可通过下列途径产生氧化损伤: (1) 镉可以损伤线粒体, 协同铜、铁离子在受干扰的细胞呼吸过程中产生氧自由基, 例如可产生具有很强氧化功能的代谢产物 $\cdot\text{OH}$; 镉可使人和大鼠的吞噬细胞中超氧阴离子 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 的产生增多, 从而引发脂质过氧化反应, 造成肾脏功能及结构损害, Cd 与 MT 结合过程中有自由基的产生。Cd²⁺ 与 DNA 结合蛋白“锌指”结构中的 Zn²⁺ 发生置换反应时也产生自由基; (2) 镉可以削弱机体抗氧化损伤能力。如镉与超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GSSG-R) 的巯基结合, 与谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 中的硒 (Se) 形成 Cd-Se 复合物, 或取代 CuZn-SOD 中的 Zn 形成 CuCd-SOD, 从而使这些酶的抗氧化活性降低或丧失。富含巯基的金属硫蛋白 (metallothionein, MT), 还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH), 微量元素 Se、Zn 能抵制镉的肾毒性的现象也证明了这一点。另外, 镉还降低内源性抗氧化物 GSH 的水平, 妨碍细胞 GSH 循环系统正常执行抗氧化功能, 而维持机体内部正常的 GSH 水平, 对防止镉中毒具有重大意义^[17]; (3) 镉可以通过活化黄嘌呤氧化酶、血红素氧化酶使体内产生过量的超氧化自由基。镉是一种强的脂质过氧化诱导剂, 可能通过自由基促进细胞脂质过氧化使细胞膜的结构和功能受到损害^[18~19]。但在脂质过氧化程度和其他毒性表现 (K^+ 流失, L/P 比值) 比较试验中, 脂质过氧化程度和某些毒性的强弱间无相关关系。利用 N, N-二苯基对苯二胺 (diphenyl-phenylene-diamine, DPPD), 虽可降低甚至阻止镉引起的脂质过氧化反应, 但对 K^+ 的流失并无保护作用; 而 GSH 对镉引起的脂质过氧化虽无明显的对抗作用, 却可明显地保护 K^+ 的流失; 乙酰基苯酚 (acetaminophen) 可抑制镉引起的脂质过氧化反应, 但镉引起的巯基含量下降和膜对台盼兰通透性的增加并不能被阻止。Sexturk 等人用维生素 A、C 等脂质过氧化拮抗剂虽可抑制镉引起的细胞脂质过氧化水平, 却不能对抗镉引起的细胞其他损害, 提示氧化性损伤并非镉引起肾损伤的直接原因, 可能是一种伴随现象; (4) 镉可以引起炎症反应, 活化的炎症细胞可以释放各种细胞因子来产生氧化损伤。镉引起的炎症也伴随着一些细胞因子的基因表达, 如 IL-1、IL-6、TNF- α 、MIP-2 和 ICAM-1 等。

2.2 镉-钙的相互作用及镉对细胞凋亡的影响

一种假说认为镉通过钙离子通道进入细胞, 通过抑制钙

泵的功能, 使细胞内钙的浓度增加; 进入细胞内的镉能与钙调蛋白 (calmodulin) 结合, 从而激活某些蛋白激酶, 干扰细胞内与钙相关的信息传递系统, 产生细菌毒性; 其又能取代钙与肌动蛋白、微管、微丝相结合, 破坏细胞骨架的完整, 损害细胞功能; 还能破坏细胞之间的连接, 干扰细胞信息传递系统; 镉也可和细胞膜上的受体或蛋白结合, 使细胞膜的稳定性受影响, 这可解释蛋白尿现象。

镉可影响细胞凋亡和增生的有关基因和蛋白质的表达, 如 bcl₂、Bax 和 PCNA 等, 镉引起的细胞凋亡、坏死和增生之间的平衡是研究镉的毒性, 尤其慢性毒性和致癌性的一个重要方面。

2.3 CdMT 的毒性

MT 是一种低分子量的、富含巯基的金属结合蛋白。大量实验表明: 镉中毒将引起体内 MT 的显著增加。有些学者认为镉所致肾损伤是 CdMT 进入肾脏引起的, 一次性大量注射 CdMT 造成肾损伤的动物模型用来研究镉的肾毒性机制已达 20 年之久。镉进入机体后, 首先聚集于肝脏, 诱导肝脏合成 MT 与镉络合为 CdMT; 并释放入血液, 经肾小球滤过在近曲小管被重吸收, 降解后释出镉离子产生毒性。所以在慢性染镉大鼠血中 MT 含量增高的同时, 肾镉含量增加, 提示肝脏中的镉可能以 CdMT 的形式通过血流转运到肾脏。但最近, 用删除了 MT 的转基因动物进行的慢性染镉实验表明, 镉所致的肾损伤并不一定依赖于 CdMT 的形成^[19], 并且发现无机镉亦能直接造成肾损伤, 症状比 CdMT 引起的更为严重。

3 肾损伤的生物标志物检测

晚期的镉中毒损伤是不可逆的, 但早期阶段, 只要停止镉暴露, 肾损伤可以恢复, 因此, 寻找敏感的生物检测标志物十分重要。研究表明, 早期镉中毒时, 尿中低分子量蛋白质 β_2 -微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、视黄醇结合蛋白 (retinol binding protein, RBP)、白蛋白 (albumin) 以及尿 β -N-乙酰-葡萄糖苷酶 (β -N-acetyl-glucosaminidase NAG) 等都是肾损伤较为理想的生物标志物。血镉的含量多用以评价近期的镉暴露, 尿镉含量则在一定程度上反映了镉性肾损伤和体内镉负荷, 尿中的 β_2 -MG 和尿 MT 的含量则已作为镉暴露的生物标志物。尿 MT 作为一种分子量比 β_2 -MG 更小的低分子金属结合蛋白, 具有较高的灵敏度, 其在尿中的变化, 先于尿蛋白总量和肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 的变化; 随着肾损伤的加重, 尿 MT 与 β_2 -MG 不断增加, 但尿 MT 的增加幅度更大。由轻微的肾损害 (尿中的低分子葡聚糖升高) 到较为严重的肾损害 (GFR 下降), 尿 β_2 -MG 的排泄量仅增加了 3 倍多, 而 MT 的排泄量增加了 18 倍, 且尿 MT 还与肾皮质镉、尿镉呈现出一定的相关关系。

尽管目前对镉所致慢性肾损伤已有大致的了解, 但还不能系统地阐明其机理, 如镉的生物半减期是 10~30 年, 为何停止镉暴露, 肾功能可得到恢复; 动物实验中, 为何给的镉剂量越多, 镉的生物半减期反而会缩短等, 都有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 蔡诗文, 徐兆发, 等. 环境镉污染所致健康危害判定标准的研究 [J]. 环境与健康杂志, 1994, 11 (3): 97-99.
- [2] Wanlkes MP, Coogan Tp, Barter RA. Toxicological principles of metal carcinogenesis with special emphasis on cadmium [J]. Crit Rev Toxicol, 1992, 22: 175-201.
- [3] Kasuya M. Biological meaning and blood and urine low-molecular-weight protein determinations of Itai-Itai disease patient and their families 10 years follow-up study on urine low-molecular-weight protein [Z]. Tokyo Japan Public Health. Association P 176-180.
- [4] Nakagawa H. Urinary β_2 -microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area [J]. Archives of Environmental Health, 1993, 48 (6): 428-435.
- [5] Nogawak. Biological monitoring of cadmium exposure in Itai-Itai disease epidemiology [J]. Int Arch Occu Environ Health, 1993, 65: 43-46.
- [6] Nishijo M. Mortality of inhabitant in an area polluted by cadmium 15 year follow up occupational and Environmental Medicine, 1995, 52: 181-184.
- [7] Kido T. Dose-response relationship between total cadmium intake and β_2 -microglobulinuria using logistic regression analysis [J]. Toxicology letters, 1993, 69: 113-120.
- [8] Namiyama K. Cadmium-induced renal dysfunction new mechanism treatment and prevention [J]. The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine, 1998, 11: 275-288.
- [9] Janplis Persson B, Elinder CG. Decreased glomerular filtration rate in soldiers exposed to cadmium [J]. Occup Environ Med, 1995, 52: 818-822.
- [10] Iars J, Bodil P, Carl Ge. Decreased glomerular filtration rate in soldiers exposed to cadmium [J]. Occup Environ Med, 1995, 52: 818-822.
- [11] 刘杰, 刘亚平. 慢性和急性染镉所致小鼠肾损伤的比较 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1998, 16 (1): 2.
- [12] Goyer RA, Cherian MG renal effects of metals in: Goyer RA, Klaassen

- CD, waalkes MP (eds) [J]. Metal Toxicology Academic Press, 1995, 389-412.
- [13] Groten JP, Koeman JH, Van-Nesselrooij JH, et al. Comparison of renal toxicity after long-term oral administration of Cadmium chloride and cadmium-metal loehionein in rats [J]. Fundam Appl Toxicol, 1994, 23: 544-552.
- [14] MIN Ks, Orsaka S, Tanaka K. Renal accumulation of cadmium and nephrotathy following long-term administration of Cadmium-metallothioncin [J]. Toxicol Appl pharmacol 1996, 141: 102-100.
- [15] Vestergaard P, Shaikh ZA. The nephrotoxicity of intravenously administration and preexisting renal Cadmium burden [J]. Toxicol Appl pharmacol, 1994, 126: 240-247.
- [16] Liu Yp, Liu J Palmiter RD, et al. Metallothionein-1 transgenic mice are not protected from cadmium-metallothionein-induced nephrotoxicity [J]. Toxicol Appl. Pharmacol, 1996, 137.
- [17] Shaikh, Z. A. Vu. T. Zaman K. Oxidation Stress as a medianism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and prevention by antioxidants. Toxicol Appl Pharmacol, 1999, 154: 256-263.
- [18] Klaassen CD, Liu J, Liu YP, et al. Chronic Cadmium-induced nephrotoxicity is not necessarily mediated-through the Cd-metal loithionein complex [J]. Toxicol Sei, 1998, 1 (supl): 1605.
- [19] Tang W. Nephrotoxicity of cadmium-metallothionein; protection by zinc and role of glutathion [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1998, 151 (2): 276-282.
- [20] 王克跃. 镉对肾脏的毒作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1994, 12: 24-26.
- [21] Bagchi D, Vuchetich PJ, Bagchi M, et al. Induction of oxidative stress by chronic administration of sodium dichromate and cadmium chloride to rats [J]. Free Rad Biol Med, 1997, 22: 471-473.
- [22] 叶建锋. 氯化镉对大鼠肝线粒体和微粒体膜功能的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8: 60-64.

(上接第 290 页) 另一方面是 RBC 免疫紊乱的表现。其结果是 RBC 清除血液中 IC 的能力下降, 外周血循环中 IC 不断增多。未能经过肝脏清除的 IC 可沉积在其他组织内, 并引起炎症。任何降低肝脏清除循环中 IC 的因素, 都可加重或引起这些炎症损害^[7], 因此, 增加了的 IC 沉着于结缔组织并诱发炎症的可能性。

本次实验结果显示, 大剂量太安能引起大鼠红细胞免疫功能亢进和紊乱。

参考文献:

- [1] 刘景田. 红细胞免疫功能检测红细胞酵母花环法的改进 [J]. 西安医科大学学报, 1993, 14 (3): 280.

- [2] Siegel I. The red-cell immune system [J]. Lancet, 1981, II (8246): 556.
- [3] 郭峰, 骆永珍. 红细胞免疫学新探 (上卷) [M]. 南京: 南京大学出版社, 1993. 118.
- [4] 郭珍. 红细胞免疫功能及其检测的临床意义 [J]. 西安医科大学学报, 1990, 11 (3): 282.
- [5] 何建文. 补体 C₃受体及其调节因子的结构和功能 [J]. 上海免疫学杂志, 1991, 11 (3): 175.
- [6] 刘景田, 张洁. 红细胞免疫学 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1995. 11.
- [7] 何建文, 郭峰, 于洋, 等. 红细胞第一补体受体 (CRI) 与免疫复合物清除 [J]. 上海免疫学杂志, 1989, 9 (5): 311-313.