•综 述•

镉性肾损伤的促排治疗

北京医科大学第三医院职业病研究中心 (100083) 马东星 (综述) 赵金垣 (审校)

1 关于镉性肾损伤的问题

镉(Cd)元素自19世纪初被发现以来,生产和应用目新扩大。镉常和锌等金属伴生,是锌冶炼的副产品;少部分也来源于铜、铅的精炼过程。镉主要应用于电镀、颜料、塑料稳定剂和镉-镍电池生产^[1]。镉由生产作业过程的接触以及污染环境后经饮水、食物等进入机体,由此带来的健康危害日益受到人们关注。

镉对人体健康的危害与其生物学特性密切相关。 镉并非人体必需的微量元素,人体缺乏代谢或清除这 种金属的有效机制,一旦吸收,滞留于蓄积部位,其 生物半减期长达10~30年, 甚至可持续终生。 偏有较 强的毒性, 机体的急性暴露或长期接触, 都有可能引 起多器官、多系统如肾、肺、睾丸等的损伤;甚至有 报道提示镉还具有一定的致突变、致癌性。尤为引人 注目的是镉对肾脏的损伤作用。肾脏是镉的主要代谢 排出途径,也是其主要的蓄积滞留部位,约30~50% 的体内锯负荷存在于肾脏。实验动物一次注射镉后, 福在肝脏滯留的半減期是73天,而在肾脏则至少需要 1240天[2]。镉诱导肝脏合成金属硫蛋白(MT),并与 之结合, Cd-MT 在近曲小管的重吸收, 进一步导致 肾隔负荷加重。 当肾镉负荷达到一定水平, 引起肾功 能损伤,首先表现为肾小管功能受损,以尿 β_2 -微球 蛋白 (β_2-MG) 增高为特征。实验动物观察表明。肾 皮质非MT结合镉超过 10μg/g(湿重)时,可出现亚临 床中毒表现;超过20μg/g(湿重)时,则出现明显的 肾功能不全(3'4)。 Nicand (1942)、Friberg (1948、 1950) 相继报道了镉接触工人镉中毒表现。60年代以 后, 更多的人群调查和动物实验表明, 镉中毒时, 对 肾小管的损伤是一个十分突出面严重的问题[5]。镉 污染地区的调查[6~8] 发现: 偏性肾功能损伤与 全死 因死亡率有着显著相关, $R\beta_2$ -MG、R总氨基酸含量 水平与死亡率显著相关。上述调查均提示,有效驱排 肾内蓄积镉, 可能对预防和减轻镉性肾损伤, 提高镉 接触人群的预期寿命,具有重要意义。

2 不同络合剂的驱镉效果

常用于临床治疗铅、汞等重金属中毒的络合剂有

氨羧类、巯基类和二硫代氨基甲酸类 (DTC)等,许多 学者对于这些络合剂治疗锅中毒的疗效作了探讨。

2.1 氨羧类络合剂

常用的有依地酸(EDTA)及其盐类、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、羟乙基乙烯二胺三乙胺(HEDTA)等。Sheabar等(*)观察了体外 EDTA与镉的结合情况:在预先加有氯化镉(CdC!2\的全血中加入EDTA,37°C下孵育后进行透析,发现透析液中镉离子(Cd²+)浓度随温育时间延长和 EDTA 浓度加大而增高,在很低浓度(0.01M)时即能除去全血中大部分 Cd²+(80%),提示EDTA与 Cd²+有较强的结合力;体内试验(¹0)也表明可加强 Cd²+的透析去除。EDTA能提高急性染毒动物的存活率,增加尿镉排出,降低肾镉负荷,但给药必需在染毒后立即施行,否则其增加尿镉含量、降低肾镉负荷的能力骤降(¹¹),此可能与其进入细胞内的能力有关。

DTPA被认为是最有效的氨羧型络合剂^[11~14]。 此类不同络合剂对 Cd²⁺ 的络合能力,其顺序如下: CaDTPA>ZnDTPA>EDTA>HEDTA

及时给予CaDTPA、ZnDTPA,均能提高急性染 儒小鼠存活率 (从 5 %提高到75~85%),但给药一旦延迟(≥2hr。),则尽管尿镉水平仍显著升高,但肾 儒负荷未见明显下降,肝、睾丸等部位镉负荷也未见下降 [12],说明尿镉升高系细胞外液中镉排出增多所致。

由此可见,DTPA应用于急性镉中毒,且及时给于,对于促进尿镉排泄,降低肾镉负荷有一定作用,但对于亚急性或慢性染毒蓄积于肾内镉,EDTA、DTPA均没有显著的促排作用。此外,EDTA、DTPA在促排时可能造成的肾组织损伤⁽¹³⁾,提示为DTPA等的应用应慎重。

2.2 巯基类络合剂

临床常用的有二巯基丙醇(BAL)、二巯基丙磺酸钠(DMPS)、二巯基丁二酸(DMSA)等。BAL给予急性染镉动物,不能增加尿镉排出,反而会加重肾镉负荷;此外,虽然肝镉含量下降,但未见粪 镉 增多(13,14),提示肾镉负荷加重可能系肝镉转移所致;DMPS 注射后也发现有类似作用(14,15)。注射给予慢性染镉动物BAL,见有死亡率增高、蛋白尿加重等

表现,提示 BAL 可能增加慢性镉暴露动物的肾镉负荷,加重肾损伤[13~15]。

经口急性染镉小鼠, 口服 DMSA 能有效降低肾 镉含量,提高存活率; DMSA 注射给药治疗注射染 镉动物,染镉后立即给予时,尿镉含量持续5天显著 高于对照; 2hr.内给药,仍可明显降低肾镉含量,增 加尿镉排出;但超过2hm.后给药,则肾镉含量无显著 改变[15]。用脂质体包裹DMSA,重复注射给予急性 染镉小鼠, 尿镉明显增高 (50倍于对照), 但未见肾 镉负荷明显低于对照^[16]。Tandan等^[17] 观察发现 a-巯基-β- (2-呋喃甲醇) 丙烯酸 (MFA) 和α-巯基 -β-(2-羟苯基) 丙烯酸(MHA)在染镉后2hr. 给予, 能有效降低给药组肾镉含量。同时观察到组织MT 水 平下降。提示二者可能促排细胞内的合镉。此增加尿 镉排出能力而言,大致是: DMSA>DMPS>BAL, 但这仅见于急性镉中毒治疗,且观察时间一般较短 (不超过8天)。实际上,一次注射染镉后,肝镉在 3天~2周内达其最高含量,而肾镉在12个月后才达 其最高含量[18]。因此,急性染锡后及时给药,短期 观察,可能仅反映体内镉在未送入肾内蓄积部位前与 络合剂的络合与排出状况,而并非肾内蓄积锅的络合 排出。

由此可见,巯基类络合剂对于肾锅的促排作用十分复杂,且对亚急性和慢性落积的肾内隔,没有明显促排作用。DMSA 等虽可应用于急性锅中毒的促排,其实际应用还需进一步探讨,MHA、MFA等新络合剂的络合效能及应用,也有待深入研究。

2.3 DTC类络合剂

目前应用于临床的仅有二乙基二硫代氨基甲酸钠 (DDC)。从80年代初开始,DTC 类络合剂对慢性镉 中毒的促排治疗作用引起了许多学者的注意。

DDC口服给予 (15min内) 经口染镉动物, 10天 后肾镉含量显著低于对照; 15分钟或 2hr. 后再注射 DDC, 脑镉含量均显著高于对照, 提示, DDC 可引 起体内镉分布的改变,增加脑镉含量(19,20)。 Jones 等(21)比较 8 种DTC钠盐 [NaS2CNR1R2] 对急性染 镉动物肝、肾、脑镉含量的影响,以R1、R2 极性的度 量, 导出标志整个化合物亲水/疏水特性的指数。结 果表明,整个化合物呈中性或弱极性时,多能有效减 低急性染镉动物肾镉含量,且不引起镉向脑、睾丸等 部位的重分布,尤其以 R_1 、 R_2 均为-[- C_2H_4OH] 时, 效能更佳。DDC的R₁、R₂均为-[-CH₂CH₃],属非极 性化合物、DDC及CdDDC均具有亲脂性,易于通过 血脑屏障,故可引起脑镉负荷增高。极性很强的化合 物加R₁、R₂均为-(-CH₂COOH)的二乙羧基二硫胺甲 酸钠。则可能由于不易进入细胞内而对于肾内慢性蓄 积镉的促排能力很低。Singh等[22] 比较新的 R1、R2 取代基团所合成的化合物的络合效能得出 相 同 的 结 论。

DTC类化合物中(结构式见表1),除[CS₂Na-]-外,仅含非极性基团的化合物,与中性化合物或含极性基团的化合物相比,本身具有更高的毒性,而引入D-葡萄糖胺三硫代甲酸钠(NaB),则可明显降低化合物本身的毒性(见表 2)。这类化合物还有N-甲基-D-葡萄糖胺硫代甲酸钠(NaG)、N-4-甲氧苄基-D-葡萄糖胺硫代甲酸钠(4-MeO)等[²³]。亚急性染锅小鼠多次重复注射NaG,可使肾镉含量明显低于对照组;而NaB在一次注射染锅后第9天始给予,隔日1次,7次后,全身锅负荷仅是对照的50%,肾锅负荷是对照的18%,表明急性镉中毒时,NaB能显著降低肾镉蓄积[²⁴]。NaG、NaB 在急性染锅后 2hr。给予受试动

表 1

DTC类化合物的结构式

1. DTC 类络合剂的基本结构	2、含D-葡萄糖胺基的DTC类 络合剂的基本结构	3. 不同R基团取代构成的络合剂*	
		R	络合刻
$ \begin{array}{c} R_1 \\ N-C \end{array} $ $S \\ S \\ N_0 \\ $	R S H H H OH H N-C H	СН3	NaG
		-CH ₂ -(0)	NaB
		$-CH_2-\langle \overline{\bigcirc} \rangle -CH_2OH$	HBGD
		-CH ₂ COONa	CBGD
		-CH ₃ -\(\frac{0}{0}\)-OCH ₃	4MeO

* 所列化合物以2 曲结构为基本结构

表 2 部分络合剂的LD50

络合剂	LD ₅₀		
	mmol/kg	g/ kg	参考文献
BAL	0.85	0.11	13
PEN	2.53	0.38	13
DMSA	16. 2	2.95	13
EDTA	16.4	6. 11	13
DTPA	6.94	3.60	13
NaB	11. 16	4.32	28
4-MeO	10.0	3, 99	28
HBGD	26.50	10.57	28
CBGD	>30.0	> 12.39	28

物发现,0.4mmol/kg NaB 剂量组与 4.4mmol/kg NaG 组肾镉含量相当,且有一定的剂量-反应关系,提示NaB的络合能力优于NaG。多次注射染镉动物,8次腹腔注射NaB(1.1mmol/kg),也可明显降低肾镉含量⁽²⁵⁾。这些均表明NaB能显著减轻一次急性或多次染镉动物的肾镉蓄积。

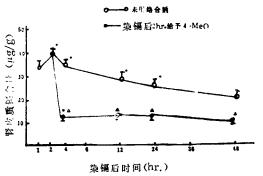
对NaG、NaB络合促排能力的观察[23~26],多利 用一次染镉或短期内数次注射染镉的方式,造成镉中 毒模型,再给予NaG、NaB等治疗,而后观察一定时 间后肾镉含量的变化及尿镉排出情况 (与对照组相 比)。但是,与前述同样的原因,这也不能反映NaB等 进入细胞内,络合促排胞内蓄积及结合镉的能力,肾 锅含量的减轻很可能是其促排作用使能蓄积至肾的锅 数量降低的结果。如:在26天注射染镉结束时[27], 肾镉含量为 187.52 ± 28.99 µg/g湿重; 再给予生理盐 水注射26天后, 肾镉含量反增至217.67±4.56μg/g湿 重。这种肾镉含量的增加,很可能与镉在 体 内 的 转 移、重分布有关。这就提示,为了检验络合剂能否有 效促排慢性蓄积于肾内的镉, 须建立良好 的 动 物 模 型。以排除络合剂对体内其它部位镉的络合促排造成 的影响。有鉴于此,NaB治疗亚急性染镉动物,肾镉 含量低于仅染镉组[27], 提示NaB对亚急性蓄积于肾 的镉具有促排作用。

试用新合成的络合剂(24)如 N-p-羟甲苄基-D-葡萄糖胺硫代甲酸钠(HBGD)、N-p-羧苄基-D-葡萄糖胺硫代甲酸钠(CBGD)等治疗实验动物,与 NaG、NaB、4-MeO 相比,使急性、亚急性染镉动物肾镉含量降低的能力的大致顺序是:

HBGD>CBGD>4-MeO>NaB>NaG

4-MeO(²⁹) 口服或腹腔注射均能使急性 染 镉 小 鼠胃锅含量低于对照组 (约 为 1/3~1/4.5)。 Zhao 等 ⁽⁴⁾ 在用 CdCl₂、染毒的同时,给予大剂量巯基乙醇

(ME), (Cd²::ME (摩尔比) = 1:603, 从而使肾镉负荷在短时间(≤2hr.) 达其最大值, 造成慢性、长期肾内镉蓄积排泄模型, 发现, 肾镉含量达其 最大值后, 随时间推移,逐渐减少; 4-MeO 的适时给 予明显加快肾镉含量降低的速度——给药后2hr.肾镉含量已显著低于自然排泄48hr. 时的水平。(见图)这种动物模型和分析方法的应用,可使新络合剂对长期肾蓄积镉的促排作用,在不受体内镉的转移及重分布的影响下,短期内作出适当的评价。应用NaB(²7)治疗亚急性染镉动物,蛋白尿和氨基酸尿可渐次消失; 4-MeO(⁴)的及时应用,也可随着肾镉负荷的降低,防止和减轻蛋白尿和氨基酸尿的发生、发展,表明NaB、4-MeO对镉性肾损伤也具有治疗作用。



注: *示与前一个数据有显著不同 △示与未给络合剂组相应数据显著不同(P<0.001) 《-MeO促排腎镉作用(摘自参考文献4)

作为驱排有害金属的络合剂,对体内必需金属元素如锌、铜、铁等又有何影响?已有研究表明 NaB 未引起肾脏铜、锌、锰含量的改变,仅见肾铁含量下降 [27'3")。但也有报道 [21]:给予 NaB、NaG、4-MeO 可引起动物尿中铁、铜、锌含量的改变,NaG、NaB 给予后肾铜含量低于对照组。

综上所述,DTC 类络合剂可能是目前最能有效 促排慢性蓄积于肾内隔的络合剂。对镉性肾损伤也可 能具有一定的治疗作用。对这类络合剂结构与络合促 排效能之关系的比较研究表明。化合物的结构特征决 定的极性、亲水/疏水性及与镉形成的络合物的 稳定 性,决定着化合物本身的毒性及络合促排 能 力 和 应 用。对已合成的络合剂(如4-MeO)驱排肾镉的作用 进行深入探讨,以及合成络合能力更强、毒性更低的 新络合剂,乃是目前镉性肾损伤促排治疗研究的重要 任务。

2.4 其他

目前临床应用的络合剂如青霉胺^[13] (PEN) 等,

及由巯基类络合剂衍生出的络合剂[3*]如苯-1,2-双硫醇(BDT)、甲苯-3,4-双硫醇(TDT)等,也试用于促排肾镉,但结果表明,有的能加重肾镉负荷及肾损伤,如PEN,有的本身毒性太大,且络合促排能力较差,如BDT、TDT等,从而影响其在驱排肾镉治疗中的应用。

3 肾内辐驱排的影响因素

隔对机体毒作用机制之一是参与含锌酶的竞争结合,从而影响这些酶的正常功能。若给予锌制剂,对于镉性肾损伤及促排治疗有无影响? Joncs 等^[24]的研究表明,锌制剂[Zn(C₂H₃O₂)₂]的给予,可明显增强 NaG 对亚慢性肾内蓄积镉的促排作用,但单纯重复注射锌制剂,肾镉含量与对照无显著差别,口服2个月反而显著增加肝、肾镉含量。锌对 NaG 促排的加强作用可能与锌-锅置换有关,也可能还与 锌导致 MT 易降解有关,单纯锌剂致肾镉负荷加重,可能牵涉到MT合成的诱导及体内镉的重分布问题。

维生素E(VE)^[33]、硒(Se)^[34]对急性镉中毒性 肾损伤均表现出一定的保护作用,但对于慢性暴露镉 的肾毒性是否也有保护作用,及其对驱排治疗有何影 响,尚需进一步观察。

另外, 镍、砷等的联合暴露、吸收, 显然会影响 到镉的吸收、分布, 对肾镉驱排治疗的影响也值得进 一步探讨。

4 参考文献

- 1 Elinder C. G. Cadmium, Use, Occurence, and Intake, in: Friberg L. et al, Cadmium & Health, Vol (i) CRC press, Boca Raton, 1985, 23
- Shaikh, Z.A. Metallothionein as a storage protein for Cd, its toxicological implications. In Foulkes E.C. Ed. Biological Roles of Metallothionein, Elsevier-North Holland, 1982, 69~78
- Nomiyama K., The Chronic Toxicity of Cadmium, Influence of environmental & other variables, in: Foulkes E.C. Cadmium, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1986, 126~127
- 4 Zhao J.Y., et al. Toxicol, 1990, 64, 235~243
- 5 Elinder C.G. Cadmium: Use, Occurrence, and Intake, in, Friberg L. et al, Cadmium & Health, vol(1) CRC press, Boca Raton, 1985;
- 6 Iwata K., et al Br J Ind Med 1982; 49,739

- 7 Iwata K., et al. Tohoku J Exp Med 1991-164 .93
- 8 Iwata K, et al. Tohoku J Exp Med 1991; 164; 319
- 9 Sheabar F.Z. et al. Pharmacol Toxicol 1989; 64, 257
- 10 Sheabar F.Z., et al. Pharmacol Toxicol, 1989; 65. 13
- 11 Cantilena L.R., et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1982; 63, 173
- 12 Evbl V. et al. Environ Health Perspect 1984, 54, 267
- 13 Cantilena L. R. et al. Toxicol Appl Pharmacol 1981, 58, 452
- 14 Rau W., et al. Biol Traceelement Res 1989, 21, 227
- 15 Basinger M. et al. J Toxicol Fnviron Health 1988, 23.77
- 16 Srivastava S., et al. Toxicol Lett 1991; 59; 125
- 17 Tandan S.K. et al. Chelation in metal intoxication Pharmcol Toxicol 1989, 64,380
- 18 Kizuki S, et al. Indust Health 1975; 13, 203
- 19 Andersen O. et al. Toxicol 1989; 55:1
- 20 Gale G. R. et al. Res Commn Chem Pathol Pharmacol 1988, 62, 327
- 21 Jones S. G. et al. Environ Health Perspect 1984; 54, 285
- 22 Singh P.K. et al. Environ Health Perspect 1990; 85, 361
- 23 Gale G.R., et al. Toxicol Lett 1989, 48, 105
- 24 Jones S.G. et al. J Toxicol Environ Health 1988; 23, 91
- 25 Jones M.M. et al. Arch Toxicol, 1988, 62: 29
- 26 GAle G.R. et al. Toxicol Lett 1988; 44,77
- 27 Kojima S. et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1989; 98; 39
- 28 Shimada H., et al. Toxicol 1991; 68: 157
- 29 Kargacin B., et al. J Appl Toxicol 1991, 11, 313
- 30 Kojima S. et al. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 83,516
- 31 Kargacin B. et al. Bull Environ Contam Toxicol 1991; 47: 160
- 32 Jones M.M. et al. Toxicol Lett 1990; 54: 229
- 33 Tandon S.K. et al. Biomed Environ Sci 1992; 5, 39
- 34 Wahba Z.Z., et al. J Toxicol Environ Health 1993, 38, 171