

镉金属硫蛋白在镉性肾病中的作用*

湖南医科大学环境医学研究室(410078) 贺全仁** (综述) 王翔朴 (审校)

镉在体内的半衰期长达10~30年。长期接触镉,肾脏可聚积大量镉而成为慢性镉损害的主要靶器官。金属硫蛋白(Metallothionein,简称MT)是一类低分子量的金属结合蛋白,可被镉、锌等重金属诱导合成,与镉有很强的亲和力。镉与MT结合成镉金属硫蛋白(Cadmium-Metallothionein,简称Cd-MT),本文就Cd-MT在镉性肾病中的作用作一综述。

1 Cd-MT是体内镉向肾脏转移的一种基本形式

进入体内的镉首先聚积于肝脏,肝脏中80~90%的镉是Cd-MT^(1,2);而后,血中转氨酶升高的同时,血MT水平升高⁽³⁾,表明肝脏中Cd-MT释放入血。陶炼晖等证实,接触镉的动物血中80~90%的镉是Cd-MT⁽⁴⁾。由于Cd-MT分子量小(6000~10000),易于通过肾小球滤过⁽⁵⁾,滤过的Cd-MT又被肾小管上皮细胞重吸收而贮存于肾脏;Cd-MT选择性地聚积于肾脏已在注射Cd-MT的动物实验中得到证实^(6,7),表明Cd-MT是镉向肾脏转移的基本形式。肠粘膜细胞也可合成MT。Lehman等发现小肠粘膜中60%的镉以Cd-MT形式存在⁽⁸⁾;用锌或镉诱导肠粘膜合成MT后口服CdCl₂,肠粘膜中与MT结合的镉增加,同时肾镉浓度增加⁽⁹⁾,提示Cd-MT是镉由小肠向肾脏转移的主要形式,从而可增加肾镉负荷,造成肾损害。

2 Cd-MT是镉在肾脏中贮存的主要形式

肾脏中镉可有多种结合形式,其中Cd-MT占肾脏总镉量的70%⁽¹⁾。内源性Cd-MT在肾脏中生物半减期仅5天⁽¹⁰⁾;但由于肾脏也是合成MT的主要器官之一,Cd-MT降解释放的Cd²⁺又诱导肾脏合成MT并与之结合⁽¹¹⁾,使得镉能长期在肾脏中蓄积。从各种途径进入肝脏中的镉与MT结合成Cd-MT后,可缓慢地不断释放入血并转移到肾脏,使肾脏不断地蓄积更多的镉,为镉性肾损害提供了物质基础。

3 Cd-MT是镉经尿排泄的主要形式

从各种途径进入血液的镉主要经肾脏随尿排泄。Sugihira等观察到注射CdCl₂(1mgCd²⁺/kg,5次/周,共10周)后,1周内尿MT即显著升高⁽¹²⁾,且尿镉与尿MT密切相关⁽¹³⁾,而尿中镉的55~75%具

Cd-MT^(1,14),可见,Cd-MT是体内镉经尿排泄的主要形式。血中Cd-MT进入肾小球滤液后,部分被肾小管上皮细胞重吸收,未被吸收的部分则从尿中排出。尿Cd-MT也可能来源于肾脏,肾损害后,尿Cd-MT急剧增加,提示尿中部分Cd-MT也来源于损坏的肾小管细胞。尿Cd-MT的排泄可以降低体内镉负荷,减少肾镉的积聚,但肾小球滤液中Cd-MT可被肾小管上皮细胞重吸收而产生肾损害。因此,设法抑制肾脏对肾小球滤液中Cd-MT的重吸收,加速尿Cd-MT的排泄,对预防镉性肾病的发生可能有一定的意义。

4 Cd-MT的肾脏毒性机理

目前关于Cd-MT肾脏毒性机理主要有两种假说。一种假说是重吸收的Cd-MT在肾小管细胞内迅速分解释放出Cd²⁺产生细胞毒性。静脉注射¹⁰⁹Cd-MT后,¹⁰⁹Cd首先暂时地与肾小管细胞内溶酶体结合;注射³H标记的Cd-MT后15分钟,也发现溶酶体匀浆中放射性活性最大⁽¹⁵⁾。Squibb等还发现注射Cd-MT后1小时,细胞质中97%的镉是非MT结合的⁽¹⁶⁾。这些实验结果表明,肾小管重吸收的Cd-MT先迅速地在肾小管细胞溶酶体中分解,使Cd²⁺释放入细胞浆;而细胞合成MT的时间至少需6~8小时⁽¹⁷⁾,因此,Cd-MT分解出Cd²⁺的速度比细胞内合成MT络合Cd²⁺的速度要快。在MT合成之前,Cd²⁺即可干扰细胞的生化过程而损害肾脏。注射Cd-MT前24小时,给锌盐或低剂量的镉诱导肾小管细胞合成MT后,Cd-MT的肾损害则明显减轻⁽¹⁸⁾,支持上述观点。

另一种假说是Cd-MT分子被吞饮入细胞的过程中损害了肾小管细胞膜导致肾脏损害。Cherian观察到注射Cd-MT(1.2mg/kg)后,细胞膜和线粒体是最早的变化⁽¹⁹⁾;注射Cd-MT后1、4、24甚至48小时溶酶体中镉含量仅占肾总镉的7%,各阶段中90%以上的镉以Cd-MT形式存在⁽¹¹⁾。因此,Cherian认为肾损害原发于Cd-MT分子对肾小管细胞膜的破坏,溶酶体在Cd-MT的肾脏毒性中起的作用甚微⁽¹¹⁾。

*国家自然科学基金资助课题

**现址:湖南医科大学附二院药剂科

Suzuki等给动物注射0.3mgCd/kg的Cd-MT后,发现尿中肾小管细胞刷状缘标志酶ALP、GGT的升高比溶酶体标志酶NAG的升高要早;用铈诱导MT24小时后,虽然可以明显地降低尿NAG的排泄,但对尿ALP、GGT的排泄无任何影响⁽²⁰⁾,表明是Cd-MT破坏了刷状缘。但王翔朴等给动物重复注射Cd-MT(0.3mgCd/kg,每周1次,共5周)后,发现第1、2次注射后24小时尿蛋白显著升高,且出现肾小管细胞坏死;第3、4次注射后主要为间质纤维化和炎症改变;肾镉含量虽继续上升,但尿蛋白恢复正常⁽²¹⁾,说明在本剂量条件下肾脏病变有一定程度的恢复。这似乎难以用Cd-MT分子破坏细胞膜的理论来解释。

综上所述,上述两种假说还不能完全解释Cd-MT肾损害的各种表现,Cd-MT的肾脏毒性机理尚需深入研究。

5 参考文献

- 1 陶炼晖,王翔朴.卫生毒理学杂志 1990;4(3):135,194
- 2 Goyer, R. A., Miller, C. R., et al. Toxicol Appl Pharmacol 1989; 101: 232
- 3 Dudley, R. A., Gammal, L. M., et al. Toxicol Appl Pharmacol 1985; 77: 414
- 4 陶炼晖,王翔朴.中华劳动卫生与职业病杂志 1991; 9(5):281
- 5 Foulkes, E. C. Toxicol Appl Pharmacol 1978; 45: 505
- 6 Sendelbach, L. E., Klaassen, C. D. Toxicol Appl. pharmacol 1988; 92: 95
- 7 Nordberg, M., Nordberg, G. F. Experientia Suppl 1987; 52: 669-675
- 8 Lehman, L. D., Klaassen, C. D. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 84: 159
- 9 Min, K. S., Fujita, Y., et al. Toxicol. Appl. Pharmacol 1991; 109: 7
- 10 Cain, K., Holt, D. E. Chem. Biol. Interact 1979; 28: 91
- 11 Cherian, M. G. Biochem. pharmacol 1978; 27: 1163
- 12 Sugihira, N., Tohyama, C., et al. Toxicol 1986; 41: 1-9
- 13 Chang, C. C., Vander mallie, R. J. Toxicol, Appl Pharmacol 1980; 55: 94
- 14 陶炼晖,王翔朴.卫生毒理学杂志 1990; 4(4):210
- 15 Squibb, K. S., Pritchard, J. B., et al. Renal metabolism and toxicity of metallothionein. ed. by Foulkes, E. C. p181-192. Elsevier/North Holland. New York, 1982
- 16 Squibb, K. S., Pritchard, J. B., et al. J. Pharmacol, Exp, Therap 1984; 229: 311
- 17 Lehman-Mckeeman, L. D., Andrews, G. K., et al. Toxicol. Appl, Pharmacol 1988; 92: 1
- 18 Jin, T. Y., Nordberg, G. F., et al. Pharmacol. Toxicol 1987; 61: 89
- 19 Cherian, M. G., Goyer, R. A. Toxicol. Appl. Pharmacol 1987; 38: 399
- 20 Suzuki, C. A., Cherian, M. G. J. Pharmacol. Exp. Ther 1987; 240(1): 314
- 21 Wang, X. P. (王翔朴), Chan, H. M. et al. Toxicol. Appl. Pharmacol 1993; 119(1): 11

急性二氧化碳中毒死亡1例报告

沈阳市劳动卫生职业病研究所(110024) 焦永信 徐志洪 彭德才

1989年6月9日,沈阳市某小区贮水池工程地下阀门井内发生急性CO₂中毒死亡1例,报告如下。

死者朱某,男性,48岁,于1989年6月9日下午3时下到某小区贮水池工程地下阀门井内检修。该井深6.8米,其直径为1.5米。于6月10日早晨家属因其一夜未归打电话询问,才提醒单位领导催促车间工人到其工作现场察看,发现该检查工人倒在地下阀门井中。几个工人下去抢救,均因不到井底就觉气闷而返回井上地面。最后,一工人佩戴防毒面具下去将其拉出,已死亡。

6月11日我所对井底空气进行监测,结果CO₂浓度为23000mg/m³,超过标准(参照美国标准9000

mg/m³); CO、H₂S、Cl₂及氰化物均未检出。

各矿井、废井、深井的气体与地层的构造有密切关系。本事故现场阀门井底原系污水井底层,有一层沙子,其下为含水份较多的土层,从而构成该地层中CO₂逸出并沉聚的条件。在CO₂增高的环境中,氧量相对降低,而CO₂在空气中含量2%时,人就有轻度气喘、头昏反应;含3.5%时,有血压升高、呼吸困难等反应;大于6%时,可发生昏迷并迅速引起死亡。本事故现场发生后第三天测得井下浓度为23000mg/m³,超标1.6倍,事故当天CO₂浓度会更高,并CO、H₂S、Cl₂及氰化物均未检出,故本事故为急性CO₂中毒窒息死亡。