

镉的毒性损伤作用与自由基

刘爱萍 (综述)

赵金垣 (审校)

自由基与人类疾病的关系,近20年来受到越来越多的重视。镉是高毒性物质,生产过程及环境污染均使镉有机会进入人体产生急、慢性毒害,引起多器官如肝、肾、肺、睾丸、心血管等损伤,甚至有报道,镉接触与机体的某些间质肿瘤密切相关,揭示镉还可能有一定的致癌性、致突变性。近年来,对镉毒性机制的研究逐渐注意到了自由基的损害问题。本文仅就镉与自由基的某些研究情况作一概述。

1 镉毒性损伤与自由基

1.1 镉与抗氧化保护系统

Canther等研究认为镉在睾丸中可影响谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性;Omaye等给大鼠皮下注射氯化镉,发现36小时后血清GSH-Px活性及36小时和7天后睾丸组织中GSH-Px活性均有下降;赵永同亦指出镉对睾丸的损害可能与镉抑制GSH-Px活性有关,GSH-Px活性受抑后,GSH-Px的底物——脂质过氧化物则在体内堆积,导致细胞损害^[1]。Jamal^[2]报告镉引起胞浆SOD活性下降与脂质过氧化增加明显相关,并指出线粒体是镉致过氧化损伤的主要部位,而过氧化损伤是发生在抗氧化酶受到损害之后^[3],其研究还显示镉可致超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)产生增多^[2]。Shukla等给大鼠腹腔注射0.4mg/kg Cd^{2+} 30天,发现镉可引起除海马区以外所有脑区超氧化物歧化酶(SOD)活性的抑制,并见小脑、大脑皮层、纹状体以及中脑的脂质过氧化反应增强,提示镉可以通过抑制SOD活性,使活性氧中间体水平升高,诱发细胞膜的脂质过氧化,导致神经细胞的损伤。王实等对职业性镉接触者血清CuZn-SOD活性的调查也发现,其血清CuZn-SOD活性显著低于对照组,且镉的接触程度越重,血清CuZn-SOD的活性越低^[4]。Shukla等在另一项研究中指出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明显受抑,使肾脏还原型谷胱甘肽(GSH)浓度明显下降,氧化型谷胱甘肽(GSSG)浓度显著升高,GSH/GSSG比例明显下降,使细胞分裂速度较快的组织易受损;他给大鼠腹腔注射醋酸镉后,还发现镉可引起不同器官维生素E(VitE)水平呈时间依赖性降低,而脑组织中VitE的改变早于其他组织,作者认为,VitE水平的降低导致机体防御自由基损伤能力下降、脂质过氧化反应增强,是损伤的发病基础^[5]。

Kostic^[6]通过对染镉大鼠红细胞抗氧化指标的检测,发现镉处理大鼠红细胞所有抗氧化酶活性均显著增强,其中最明显的是SOD和谷胱甘肽还原酶,同时GSH/GSSG浓度均显著增加,因此GSSG/GSH比例未见改变,脂质过氧化也并不增高,提示谷胱甘肽参与了对抗镉毒性保护红细胞的作用。流行病学调查发现,镉污染区人群红细胞中的SOD活性明显高于非污染区,提示镉引起 $O_2^{\cdot-}$ 产生增多,在一定范围内可能导致SOD合成增加^[7]。Gupta等的研究也表明,口服镉72小时后,镉可引起肝脏抗氧化酶活性和抗氧化剂水平呈剂量依赖性增加,主要包括SOD、GSH-Px、6-磷酸葡萄糖脱氢酶以及GSH-金属硫蛋白(MT),同时脂质过氧化损伤则有减弱,作者认为,这是镉进入机体后引起机体的适应性或防卫性反应^[8]。

可见,镉进入机体后,体内同时存在对机体的损伤作用和保护作用,何者占优势可能与镉的剂量、途径、作用器官的代偿能力等因素有关。只有当机体的抗氧化能力耗竭,损伤才会出现。

1.2 镉对脂质过氧化的影响

Gabor等在1978年曾显示了镉可致肾脏和睾丸发生脂质过氧化。Jamal^[3]等指出,镉处理大鼠心脏毒效应表现为脂质过氧化的增加和组织病理学改变。Hussain^[9]等在实验中发现大鼠腹腔注射0.4mg/kg 30天,可抑制SOD活性;继而引起肝、肾脂质过氧化物水平和脂质过氧化作用的增加,体外实验也表明镉可直接与膜作用产生脂质过氧化反应。以上研究表明镉具有

本课题受国家自然科学基金资助

作者单位: 100083 北京医科大学第三临床医学院 职业病研究中心 (刘爱萍*、赵金垣)

* 包头医学院预防医学教研室 (014010)

引发组织脂质过氧化的作用

Sugihire^[10]等给大鼠腹腔注射 Cd-MT, 发现注入后 12 小时肾脏脂质过氧化指标乙烷和戊烷水平显著升高, 24 小时尿酶〔碱性磷酸酶 (ALP)、乳酸脱氢酶 (LDH)〕呈剂量依赖性增高, 而作为胞浆标志酶的乳酸脱氢酶 (LDH), 排出最多, 肾小管功能损害的指标尿糖、尿蛋白亦同时增高, 表明脂质过氧化部分地参与了 Cd-MT 引起的肾损害。Sole^[11]等研究也表明, 腹腔注射 CdCl₂ 后 1 小时, 可见肝 MDA 含量增高, 24 小时肝、肾 MDA 含量均显著增高。王克跃等进一步研究了镉引起脂质过氧化的剂量-效应关系及与肾损害之间的关系, 表明镉处理可使肾皮质 GSH 含量降低, MDA 含量增高, 并与镉存在剂量-效应关系; 肾损害指标尿蛋白排出量与镉剂量亦存在正相关关系^[11]。

Oner^[12]等给大鼠饮用 15 ppm 的镉水 30 天, 发现做为胃粘膜屏障的粘膜中粘蛋白和前列腺素 E (PGE₂) 水平显著低于对照组, 且 PGE₂ 的降低与粘膜镉含量呈负相关; 而血液和粘膜中的脂质过氧化物则显著增高, 并与粘膜镉含量呈正相关, 表明镉所致脂质过氧化程度与大鼠胃粘膜对损伤的敏感性增加有关。作者认为, 这种易感性可能是人群中应激性胃溃疡高发的原因。

Manca^[13]等在研究镉肺毒性中脂质过氧化与炎症的关系时, 发现腹腔注射 CdCl₂ 后 24 小时, 用肺总蛋白 (肺炎的指标) 标化肺中总硫代巴比妥酸物质 (脂质过氧化物) 后, 脂质过氧化物与肺镉浓度呈线性关系。提示, 炎症与脂质过氧化之间可能存在因果关系, 支持急性镉性肺炎是对脂质过氧化物生成作出反应的最可能结果。

Manca^[14]等给大鼠腹腔注射 CdCl₂ 后动态观察了镉对组织脂质过氧化和损伤的关系, 发现低剂量的镉 (25 μg Cd²⁺/kg) 在注射后 2 小时即引起肝、肺组织的脂质过氧化, 肝组织的脂质过氧化早于肝损伤指标如血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、山梨醇脱氢酶 (SDH) 和组织 ALP 等的改变, 提示脂质过氧化发生于肝损害之前; 而肺组织中则见 γ-谷氨酰转肽酶 (GGT) 显著增高, GGT 的增高正是肺损害的代偿性表现^[15], 表明脂质过氧化也是肺组织对低剂量镉的早期反应。Riccardi 等用敏感的和非侵害性的方法测定呼出戊烷量以评价腹腔注射 CdCl₂ 后大鼠体内连续的脂质过氧化程度, 发现用能引起主要器官如肝、肺 MDA 含量增加的镉剂量染毒, 戊烷的产生并未增多, 作者认为是由于易挥发的碳氢化合物分解代谢增加所致, 因而认为戊烷的测定不能作为镉毒性的早期指标, 因此适用于

人类的脂质过氧化指标尚待进一步研究^[16]。

综上所述, 脂质过氧化是组织对镉暴露的早期反应, 此反应参与了镉对组织的损伤机制。

2 镉毒性损伤的抗氧化剂治疗

自由基的破坏作用在于它能与机体内的生物大分子发生反应, 由于此反应呈链式反应, 有放大效应, 因此阻止自由基的破坏作用之关键是打破其反应链, 通常的抗氧化剂系指能打破反应链的脂质过氧化抑制剂。VitE 是公认的生理抗氧化剂, 其酚环能形成共振, 使酚基上的氧易被释出, 提供给氧自由基, 使之形成稳定的分子结构, 已发现它能清除 O₂⁻、OH[·]、O₂ 等, 尤其可作用于过氧化自由基, 过氧化自由基将 VitE 氧化成生育酚自由基, 终止了自由基链式反应。姜悦等将肾小管上皮细胞与镉一起培养, 观察到脂质过氧化反应增强, 脂质过氧化产物明显增加, 与此同时肾小管上皮细胞超微结构亦发生改变; 加入 VitE 可使脂质过氧化作用减弱, 肾小管上皮细胞损伤程度减轻^[17]。Rana^[18]等进一步探讨了 VitE 的抗氧化作用, 发现给大鼠交替喂饲 CdCl₂ 和 VitE 后, 可抑制脂质与氧自由基的结合, 表现为肝、肾中 MDA 含量下降。

硒化合物也具有抗氧化能力, Rotruck^[19]等人证实硒是 GSH-Px 的必需组分, 其活性中心为硒半胱氨酸, 硒半胱氨酸残基易被自由基链反应产生的多种有机过氧化物所氧化, 同时, 硒还可通过中心自由基 (RSe 或 RSe-Se) 发挥其直接消除脂氧自由基的作用^[20]。有文献报道硒可降低小鼠接触 CdCl₂ 后引起的睾丸脂质过氧化, 同时睾丸出血亦减轻。为了进一步探讨硒对睾丸的保护效应, 给皮下染镉的大鼠同时注射 SeO₂, 14 天中, 镉组死亡 60%, 硒组 100% 存活, 这清楚地表明抗氧化剂硒化合物对镉引起的睾丸坏死有明显抑制作用^[21]。急性镉中毒前给大鼠饮用含硒水, 可使体内 MDA 含量显著低于镉中毒组, 血、肝、肾中 GSH-Px 活性显著高于镉组^[22]。杨成峰^[23]等发现给大鼠同时腹腔注射 CdCl₂ 和 Na₂SeO₃, 硒可拮抗镉引起的大鼠肝微粒体和线粒体的脂质过氧化反应, 同时增加了 GSH-Px 的活性, 减少了胞浆中具有重要抗氧化能力的 GSH 的消耗。Rana^[18]等给大鼠交替喂食 CdCl₂ 和 Na₂SeO₃ 后, 镉并未引起肝、肾 MDA 的增加, 作者认为硒的投入增加了 GSH 的形成, GSH 可将亚硒酸盐还原为硒化合物, 后者有高度的亲脂性从而改变了镉在关键组织的分布与毒性。这提示, GSH 也具有一定抗氧化作用。Rana 还发现给喂食 CdCl₂ 的大鼠隔天腹腔注射 GSH, 可明显抑制镉引起的大鼠肝、肾脏

质过氧化。Chan^[24]等试验则证明 GSH是机体超氧化物和自由基的还原剂,它对镉细胞毒的保护作用与其降低自由基活性有关。

综上所述,表明自由基参与了镉对细胞和组织的损伤,这也可能是镉的毒性损伤作用的主要机制之一。某些抗氧化剂的防治效果研究,进一步证实了上述实验,也为预防和治疗镉性损伤作用开拓了一条新的途径。然而,自由基与镉毒性损伤间的关系还有许多细节尚不清楚,如镉是如何引起自由基增多的,是直接刺激 O_2^- 生成,还是通过抑制组织 SOD等抗氧化酶使氧自由基蓄积而实现,有无其他途径等,均有待进一步研究探讨。

3 参考文献

- 1 赵永同,等. 硒与镉的拮抗作用. 微量元素, 1987 (3): 5
- 2 Jamall IS, et al. Effects of cadmium on glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and lipid peroxidation in the rat heart. A possible mechanism of cadmium cardiotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol, 1985, 80: 33~ 42
- 3 Jamall IS, et al. Effects of cadmium and dietary selenium on cytoplasmic and Mitochondrial antioxidant defense systems in the heart of rats fed high dietary copper. Toxicol Appl pharmacol, 1987, 87: 102~110
- 4 王实,等. 职业性镉接触者血清 CuZn-SOD CP和微量元素 Cu Zn Cd的测定. 中华劳动卫生职业病杂志, 1992, 10 (2): 168~ 170
- 5 Shukla, G S, et al. Cadmium toxicity and bioantioxidants status of vitamin E and ascorbic acid of selected organs in rat. J Appl Toxicol, 1989, 9 (2): 119~ 122
- 6 Kostic MM, et al. Cadmium-induced changes of antioxidant and metabolic status in red blood cells of rats in vivo effects. Eur J Haematol, 1993, 51: 86~ 92
- 7 方允中,李文杰,主编. 自由基与酶. 北京: 科学出版社, 1989. 156
- 8 Gupta, S, et al. Cadmium-mediated induction of cellular defence mechanism a novel example for the development of adaptive response against a toxicant. Ind Health, 1991, 29 (1): 19
- 9 Hussain T, et al. Effect of Cadmium on superoxide dismutase and lipid peroxidation in liver and kidney of growing rats in vivo and in vitro studies. Pharmacol Toxicol, 1987, 60: 355~ 358
- 10 Sugihire, et al. Renal damage induced by Cd-MTE Effects on biochemical indicators. Toxicol, 1987, 44: 1~ 11
- 11 王克跃,等. 镉对肾脏的毒作用. 中华劳动卫生职业病杂志, 1994, 12 (3): 24~ 26
- 12 Oner, G, et al. Role of lipid peroxidation in cadmium induced impairment of the Gastric Mucosal Barrier. Fed Chem Toxicol, 1994, 32 (9): 799~ 804
- 13 Manca, D, et al. Relation between lipid peroxidation and inflammation in the pulmonary toxicity of cadmium. Arch Toxicol, 1994, 68 (6): 364~ 369
- 14 Manca D. Studies on lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride. Toxicology, 1991, 67: 303~ 323
- 15 Vincent R, et al. Lipid peroxidation in rat lungs following an acute inhalation exposure to cadmium chloride. J Aer Med, 1987, 41: 2215
- 16 Ricard AC, et al. Absence of in vivo lipid peroxidation in CdCl₂-treated rats as measured by exhaled pentane. Toxicology Letters, 1994, 71: 131~ 137
- 17 姜倪,等. 镉染毒后肾小管上皮细胞内氧自由基代谢与损伤之间关系的研究. 中国工业医学杂志, 1995, 8 (1): 4~ 6
- 18 Rana SV, et al. Protective effects of GSH, vitamin E, and selenium on lipid peroxidation in cadmium-fed rats. Biological Trace Element Research, 1996, 51: 161~ 168
- 19 Rotruck JT, et al. Selenium biochemical role as a component of glutathione peroxidase. Science, 1973, 179: 588
- 20 范华汉,等. 硒化合物对生物膜中脂质过氧自由基的清除作用. 华中理工大学学报, 1987, 2: 59
- 21 Wahha ZZ, et al. Protective effects of selenium on cadmium toxicity in rats role of altered toxicokinetics and metallothionein. J Toxicol Environ Health, 1993, 38 (2): 171~ 182
- 22 姜惠敏,等. 锌和硒对镉诱导的大鼠体内脂质过氧化的拮抗研究. 山东医科大学学报, 1994, 32 (2): 127~ 129
- 23 杨成峰,等. 硒对镉在大鼠肝脏亚细胞分布及脂质过氧化作用的影响. 卫生研究, 1996, 25 (1): 32~ 34
- 24 Chan HM, et al. Protective roles of metallothionein and glutathione in hepatotoxicity of cadmium. Toxicology, 1992, 72: 281

(收稿: 1997-05-30 修回: 1997-09-10)