

铅性肾病的生物标志物研究

黄瑞雪(综述), 熊敏如(审校)

(中南大学湘雅医学院公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 湖南长沙 410078)

摘要: 铅是常见的环境污染物, 生物标志物是反映机体与环境因子(物理的、化学的或生物的)交互作用所引起的所有可测定的改变, 它可以反映机体对毒物的接触程度、早期毒效应以及不同个体对毒物的敏感性。本文从接触标志物、效应标志物、易感标志物三个方面综述目前铅性肾病生物标志物的研究情况。

关键词: 铅性肾病; 生物标志物

中图分类号: R692; R135.11 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)04-0225-03

Advance in research on biomarkers of lead-induced nephropathy

HUANG Rui-xue, XIONG Min-ru

(Department of Occupational and Environmental Health, Xiangya Medical School, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: Lead is a common pollutant metal in our environment. Biomarkers reflect all the measurable changes caused by interaction of human bodies with environmental factors including physical, chemical and biological ones. Biomarkers can be used in measuring exposure, detecting early biological effect and individual susceptibility of human bodies. Researches on biomarkers of lead-induced nephropathy reflecting its exposure, biological effects and individual susceptibility and mechanism, treatment and prevention of nephropathy were reviewed in this paper.

Key words: Biomarker; Lead; Nephropathy

铅是常见的环境污染物,也是作用于人体多系统的有毒化学物。多年来的临床实验及流行病学研究业已证明铅中毒可引起肾脏损害^[1,2]。生物标志物是反映机体与环境因子(物理的、化学的或生物的)交互作用所引起的所有可测定的改变,包括生化的、生理的、行为的、免疫的、细胞的、遗传的等多方面的改变,它可以反映机体对毒物的接触程度、早期毒效应以及不同个体对毒物的敏感性^[3]。在铅性肾病中,生物标志物的检出对于铅对肾脏损害的早期发现和早期防治有很重要的作用。

1 接触标志物

1.1 尿铅

是反映近期接触铅的指标,也是观察驱铅效果最好的指标。尿铅测定的规范方法有双硫脲比色法和无火焰原子吸收方法,但尿铅结果应作校正处理,单位用 mg/g Cr 或 mg/24h 表达,以消除尿液稀释程度对结果的影响。

1.2 血铅

过去一直沿用血铅浓度为“金指标”来证实体内铅负荷增加。我国正常血铅上限为 50 μg/L。因铅在血中浓度维持不长,后逐渐转入骨骼及软组织中,故血铅浓度只反映近期铅吸收。血铅浓度与铅性肾损害程度密切相关,且与其他指标如尿 NAG、肌酐清除率等相关性较好。因此在评价铅接触工人的肾功能时常以血铅为基准。

1.3 驱铅后尿铅

静脉注射一定剂量依地酸二钠钙(CaNa₂EDTA)后,测定 24 h 尿铅含量,此值可以反映机体内软组织及骨骼贮存库中有

活性的铅的水平,是诊断和鉴别诊断铅性肾病最理想的指标。有人认为驱铅后尿铅 > 0.65 mg/24h 即可引起肾脏损害。在目前铅环境污染下,驱铅后尿铅 ≥ 0.15 mg/24h 时,已有尿蛋白排泄量增加,内生肌酐清除率下降,肾脏病理改变等现象^[4]。

2 效应标志物

2.1 尿蛋白

如能排除肾外因素,尿蛋白增高则是肾损害的重要标志,其含量与持续程度可判断肾损害的严重性。一般认为低分子量蛋白,如尿 β₂-MG 和尿 α₁-MG 蛋白的大量出现,提示肾小管再吸收功能受损,尿中 β₂-MG 并可作为早期肾小管损害的指标,但对铅性肾病的个体诊断特异性较差。有人发现低浓度铅接触时,血铅 > 20 mg/dl 的铅组工人尿 α₁-MG 升高,而 β₂-MG 无变化。提示尿 α₁-MG 作为铅性肾病早期效应标志物优于尿 β₂-MG^[5]。Pergarde 等认为尿 N-乙酰 β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)和尿 α₁-MG 的联合测定有助于早期确定肾单位中铅毒性的作用部位^[6]。

此外,有人发现早期铅性肾病患者尿维生素 A 结合蛋白显著升高且与血铅值平行^[7]。

2.2 尿糖

只有在伴有尿蛋白增高时才有肾脏损害的毒理学意义。据报告 73 例尿蛋白异常的铅性肾病患者中,尿糖异常者 28 例(占 36.8%)。早期铅性肾损害者尿糖大多正常,慢性铅性肾病患者尿糖 > 0.2 g/24 h^[8]。

2.3 内生肌酐清除率(Ccr)

是一个有效反映早期肾功能损害的指标,Payton 等研究表明血铅每升高 10.0 mg/dl, Ccr 相应降低 10.4 ml/min,认为低水

平接触铅与肾功能下降有明显的联系⁹。

2.4 尿酶

2.4.1 尿 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT) 主要存在于近曲肾小管细胞刷状缘中,一般情况下,铅损伤肾小管后近曲小管细胞刷状缘脱落,可导致尿中 γ -GT活性增高。但有人发现低剂量铅接触时肾小管上皮细胞无明显坏死脱落,尿 γ -GT活性降低^[10],提示铅有可能抑制肾脏 γ -GT的生物合成。

2.4.2 尿NAG 主要存在于近曲肾小管上皮细胞溶酶体中,接触铅时尿NAG活性增高。Kumar等发现尿NAG活性与血铅浓度相关,血铅每升高100 mg/L,NAG升高14%^[11],认为尿NAG活性测定可作为监测肾小管损伤的指标。

2.4.3 δ -氨基- γ -酮戊酸脱水酶(ALAD) 是参与血红素生物合成的关键酶之一,可催化两分子的 δ -氨基- γ -酮戊酸(ALA)聚合成卟胆原。ALAD是低浓度接触铅时,反应最为灵敏的指标。研究发现血铅为50 μ g/L时,ALAD活性即可下降并与对照组有显著差别。在肾衰竭病人中,发现ALAD水平显著低于对照组[(0.40 \pm 0.0)U/L,对照组为(0.57 \pm 0.31)U/L],呈负相关($r=-0.77$),此研究表明在晚期肾损害病人中,ALAD也是一个准确反映体内铅过量负荷的值。

另外同工碱性磷酸酶(IAP)、 Na^+ - K^+ -ATP酶、谷胱甘肽S-转移酶(GST)、酯还原酶(QR)等作为铅性肾病标志物的价值亦有研究。位于近曲肾小管直部的IAP,因有较高的灵敏性和独立性,可作为早期肾损害的效应标志物。肾中的铅离子与线粒体内与代谢有关的含硫基酶如 Na^+ - K^+ -ATP结合,可使肾小管功能受损。铅性肾病大鼠体内Ccr与 Na^+ - K^+ -ATP酶呈负相关。用二乙酯铅染毒的大鼠肾中GST活性显著升高,同时还发现肾中QR活性升高了1.5倍,提示有机铅能明显影响大鼠肾中GST表达和QR活性^[12]。

有关尿酶的研究虽较多,但因灵敏度过高,影响因素较多,实用价值有待进一步研究。

2.5 肾脏形态改变

魏肖莹等^[13]报告急性染毒小鼠(1%醋酸铅)的肾组织肉眼未见异常。光镜下见近曲肾小管上皮细胞肿胀,颗粒变性,细胞核增大等变化。这种组织学损害是可逆的。对大鼠进行50种化合物的毒性实验时,发现肾脏质量显著改变者占38%。肾脏质量的异常往往不伴有病理组织改变,一般认为属适应性改变。肾脏体积的变化目前报道不一。国内报道B超下9例慢性铅性肾病体积均在正常范围,而国外报道53例死于慢性铅性肾病的病人中47例肾体积缩小。肾脏的早期病理形态学改变主要在近曲小管:(1)肾小管上皮细胞核内包涵体的形成;(2)肾小管上皮细胞线粒体的功能和超微结构的改变;(3)肾小管对葡萄糖、氨基酸和磷的重吸收受损。长期铅接触所致肾脏的主要改变为肾间质纤维化和肾小管萎缩。晚期可见肾小球膨胀,球囊粘连,中、重度系膜细胞及基质增多,肾间质局灶纤维化,炎性细胞浸润。中、晚期的病理形态学改变是不可逆的,所以寻找一个临床可应用的非损伤性检验指标来证实间质纤维化的产生是一个十分重要的问题。肾活检能提供较可靠的资料。

但在铅接触工人监测中的可行性尚须作进一步的探讨。

3 易感性标志物

3.1 ALAD基因型

其基因定位于染色体q34.2种等位基因分别为ALAD1和ALAD2,可产生3种同工酶:ALAD1-1,ALAD1-2和ALAD2-2。与ALAD1型相比,ALAD2基因在第177位碱基上发生了G-C的颠换,产生了一个新的限制性内切酶切位点,引起在多肽上对应的第59位带正电荷的赖氨酸被电中性的精氨酸代替。这种氨基酸的置换增加了ALAD2与铅的亲和力,从而影响到个体对铅中毒的易感性。Battistazi首先报道了ALAD基因多态。Bengdahl对89名铅接触工人(7个为ALAD2型,其余为ALAD1型)和34名不接触铅的工人(10个ALAD2型,其余为ALAD1型)进行研究,发现ALAD2型的个体尿钙和清除率水平与ALAD1型的个体之比为尿钙78 mg/L:185 mg/L, $P=0.003$;清除率11.2 mmol/L:14.9 mmol/L, $P=0.008$;并发现ALAD基因型与血铅和骨铅含量无相关性。从而说明不同ALAD基因型的个体,肾功能改变有所不同^[14]。

3.2 维生素D受体(VDR)基因型

人类VDR分布广泛,肾脏等组织分布密度较高,VDR基因全长CDA有4605个碱基对,包括一段115 bp非编码前导序列,一段128 bp可读序列及一段3209 bp的3'非编码序列。VDR分为3种基因型:BB型、bb型、Bb型。Schwartz研究了798名铅作业工人和135名对照人员的血铅、驱铅后尿铅、骨铅与VDR基因型之间的关系。发现BB基因型个体血铅(平均值4.2 mg/dl)、驱铅后尿铅(37.3 mg/L)、骨铅水平显著高于bb基因型个体($P<0.05$),从而说明VDR基因多态性改变了铅的毒物代谢动力学^[15]。

国内对铅的接触标志物和效应标志物研究较多,但对于铅的易感标志物ALAD和VDR多态性的研究较少,叶细标研究了ALAD基因多态性与血铅水平关系,认为ALAD基因多态性可影响血铅水平^[6]。郑玉新研究认为ALAD1-2基因型对铅致神经毒性效应与ALAD1-1的效应存在差异,其机制是基因变异介导的体内铅负荷增高所致^[17]。对于铅性肾病的易感标志物ALAD和VDR多态性的研究目前在国内外尚未见报告,由于代谢酶存在多态性,使个体在接触相同剂量的铅时敏感性有所不同,产生差异较大的反应,因此有必要加强铅性肾病易感性标志物的研究,以便筛选易感者,更好地保护高危人群。

参考文献:

- [1] 熊敏如. 铅性肾病防治研究概况 [J]. 职业医学, 1998, 3 (25): 46-47.
- [2] Chia KS, Buchet JP, Mutti A, et al. Glomerular function of lead-exposed workers [J]. Toxicology Letters, 1995, 77 (13): 319-328.
- [3] 王三虎, 高星. 铅的生物标志物研究 [J]. 中国职业医学, 2002, 2 (29): 50-51.
- [4] 蒋永生, 夏运成, 徐锡萍, 等. 铅性肾病的流行病学分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1994, 2 (12): 76-78.
- [5] Gerhardsson DR, Richard P, Nisse C, et al. Kidney effects in long term exposed lead smelter workers [J]. Br J Ind Med, 1992, 49: 18-23.

- [6] Pergande M, Leroyer A, Haguenoer JM, et al. Changed excretion of urinary proteins and enzymes by chronic exposure to lead [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1994, 9 (6): 613-618.
- [7] Bemaol Am, Bernard A, Bergamaschi E, et al. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter [J]. *Environ Res*, 1995, 68 (2): 91-95.
- [8] 蒋云生, 夏运成, 罗季安, 等. 长期低浓度铅接触人群的铅性肾病 [J]. *中华肾脏病杂志*, 1991, 7 (4): 226-227.
- [9] Dart RC, Hurlbut KM, Maiorino RM, et al. Pharmacokinetics of 2, 3-dimercaptosuccinic acid in lead-poisoned patients and normal adults [J]. *Pediatr*, 1994, 125: 309-316.
- [10] 安飞云, 王翔朴, 高泽宣, 等. 铅中毒肾损害早期检测的实验研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1990, 8 (4): 209-210.
- [11] Kumar BD, Buchet JP, Mutti A, et al. Detection of occupational lead nephropathy early renal markers [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1995, 33 (4): 331-335.
- [12] Daggett DA, Dutfui HG, Kdubg F, et al. Effects of triethyl lead administration the expression of glutathione S-transferase isoenzymes and quinone reductase in rat kidney and liver toxicology [J]. *Environ Res*, 1997, 117 (1): 61-71.
- [13] 魏肖莹, 朱士雅, 王蓊兰, 等. 染毒大鼠肾组织病理观察 [J]. *职业医学*, 1996, 9 (4): 208-209.
- [14] Bergdahl IA, Gerhardsson L, Schutz A, et al. Delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: influence on lead levels and kidney function in humans [J]. *Environ Health*, 1997, 52 (2): 916.
- [15] Schwartz, Zduin GH, Fchuio GA. Associations of blood lead, dimercaptosuccinyl chelatable lead, and tribal lead with polymorphism vitamin D receptor and [delta] - aminolevulinic acid dehydratase genes [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (10): 949-954.
- [16] 叶细标, 倪为民, 杨水莲, 等. ALAD 基因多态性与血铅水平关系的 Meta 分析 [J]. *广东微量元素科学*, 2001, 8 (9): 22-26.
- [17] 郑玉新, 宋文佳, 王雅学. ALAD 基因多态性与铅致神经毒效应关系的研究 [J]. *中国公共卫生*, 2000, 16 (10): 908-910.

急性氟乙酰胺中毒的心脏损伤

曹殿凤, 张桂花

(淄博市职业病防治院, 山东 淄博 255067)

摘要: 近年来, 因氟乙酰胺致中毒的病例呈上升之势, 临床致死原因中循环衰竭占第二位。本文从氟乙酰胺对心率、心律、心肌供血不足、心肌酶和心肌形态学影响诸方面综述了氟乙酰胺对心脏的损伤。

关键词: 急性中毒; 氟乙酰胺; 心脏损伤

中图分类号: O623.626 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)04-0227-03

A study on heart damage in patients with acute fluoroacetamide poisoning

CAO Dian-feng, ZHANG Gui-hua

(Zibo Institute of Prevention and Treatment for Occupational Diseases, Zibo 255067, China)

Abstract: In recent years it was reported that the number of cases with acute fluoroacetamide poisoning appeared an increasing trend in China. Clinically, heart failure was the second cause of death in the patients with acute fluoroacetamide poisoning. The effects of fluoroacetamide on heart rate, heart rhythm, myocardial ischemia, myocardial enzymes and myocardial morphology in the patients with fluoroacetamide poisoning were reviewed in this paper.

Key words: Acute poisoning; Fluoroacetamide; Heart damage

氟乙酰胺又称敌蚜胺、氟素儿。中毒机制为氟乙酰胺进入体内后, 即脱胺而成氟乙酸, 氟乙酸经过活化, 成为氟化乙酰辅酶A, 与草酰乙酸缩合, 生成氟柠檬酸, 干扰正常的三羧酸循环, 造成机体能量代谢障碍, 氟乙酰胺对神经系统及循环系统均有明显的毒性作用^[1]。氟乙酰胺中毒致死原因中循环衰竭仅次于中枢神经系统损伤占第二位。现将收集到的有关氟乙酰胺中毒后心脏损伤的改变综述如下。

1 对心率的影响

1.1 心动过缓

任在跃等^[2]观察了13例急性氟乙酰胺中毒病人, 其中2

例发生心动过缓, 均在中毒第5天恢复, 早于整个病情的恢复时间。而氟乙酰胺中毒病人心动过缓的发生率似与病情轻重呈正相关, 且重度中毒患者可全部出现心动过缓的观点已被证实, 如涂向阳等^[3]报道了145例急性氟乙酰胺中毒患者, 窦性心动过缓的发生率为90.0% (132/145), 其中轻度患者的发生率为80.9% (55/68), 中、重度患者77例均出现心动过缓, 发生率100%, 依病情轻重全部在中毒后7~30d恢复; 再如杳世念^[4]报道了39例中毒患者, 其窦性心动过缓的发生率为71.8% (28/39), 其中轻度中毒11例发生心动过缓3例, 中度中毒13例发生心动过缓10例, 重度中毒15例全部出现心动过缓, 恢复时间与涂氏报道的结果一致。至于心动过缓恢复时间是否早于整个中毒病情的恢复时间未见更多的观察记载。