

C.N.9500719

CNIC-00845

CIRP-0005

中国核科技报告

CHINA NUCLEAR SCIENCE & TECHNOLOGY REPORT

铀致肾损伤的作用机理及其
生物化学研究综述

SUMMARY OF THE MECHANISM OF U-INDUCED RENAL
DAMAGE AND ITS BIOCHEMICAL STUDIES

(In Chinese)



原子能出版社

中国核情报中心

China Nuclear Information Centre



陈如松：中国辐射防护研究院研究员，中华放射医学与防护学会杂志编委，山西放射医学与防护学会副主任委员，山西抗癌协会常务理事。1956年毕业于上海第一医学院医疗系。

Chen Rusong; Professor of China Institute for Radiation Protection. An editorial member of the Journal of Chinese Association of Radiological Medicine and Protection (CARMP). Vice-Chairman of Shanxi CARMP. A permanent member of Shanxi Anticancer Association. Graduated from Medical Department of Shanghai First Medical College.

铀致肾损伤的作用机理及其 生物化学研究综述

陈如松

(中国辐射防护研究院, 太原)

摘 要

我国自 60 年代就较系统地开展了铀的毒理学研究, 其中包括了铀致肾损伤的生化指标的改变。在总结我国资料的基础上, 依据近年来生化学方法的新进展, 分别介绍了铀致肾脏损伤的作用机理及其生化基础、铀在肾脏内的转归以及近年来肾功能检测指标(如 α_1 或 β_2 微球蛋白、乙酰氨基葡萄糖苷酶及丙氨酸氨基肽酶等)的进展等。最后对铀使肾脏产生的获得性耐受性的生化基础进行了评述。应当指出, 从临床观点来说, 这种耐受性并不能视为实际的防护措施。

SUMMARY OF THE MECHANISM OF U-INDUCED RENAL DAMAGE AND ITS BIOCHEMICAL STUDIES

(In Chinese)

Chen Rusong

(CHINA INSTITUTE FOR RADIATION PROTECTION, TAI YUAN)

ABSTRACT

In China studies on the toxicology of uranium were systematically conducted from the 1960's. Among them the studies of the change of biochemical indicators of U-induced renal damage were involved. On the basis of summarizing the relevant information of our country and the study progress of biochemical methods in recent years, the mechanism of U-induced renal damage and its biochemical basis, the behavior of uranium in kidney and the recent progress to detect renal damage with several biochemical indexes (such as α_1 - or β_2 -microglobulin, N-acetyl- β -D-glucosaminidase and alanine aminopeptidase etc.) are introduced respectively. Finally, the evaluation on the biochemical basis for acquired tolerance to U in kidney is performed. It should be noted that from the clinical viewpoint the tolerance cannot be considered as a practical measure of protection.

引言

国外于1949年就总结了有关铀致机体损伤的生化变化的研究资料,主要集中于肾脏的机能变化,包括肾小球滤过功能、肾小管重吸收功能及分泌功能等。国内于60年代开始进行了铀的毒理学研究,其中也包括了肾功能的生化指标的改变,基本上证实了国外学者的研究结果,同时也对各项肾功能指标(包括尿蛋白、尿过氧化氢酶、尿氨基酸氮与肌酐比值、尿尿素氮、尿碱性磷酸酶及乳酸脱氢酶同工酶等)的特异性和敏感性进行了比较,结合人体实测资料,对其反映铀损伤的诊断价值作出了评价。

近年来,随着生化方法的进展,从细胞水平和亚细胞水平对铀在肾脏内的转归进行了研究,肾功能检测指标也有了较大进展。

本文结合国内外资料,分别介绍了铀致肾损伤作用的生化基础,包括铀在肾脏内的转归及其损伤作用的机理,肾脏的生化指标及其诊断价值,以及近年来肾功能生化检测指标的进展等。最后对铀致肾脏的获得性耐受性的生化基础进行了评述。

1 铀致肾脏损伤的作用机理

国内外大量铀的毒理学研究资料已经证实,铀对机体损伤作用的主要器官是肾脏^[1-6]。为此,要研究铀致肾损伤作用的机理,必须要了解肾脏的功能单位,铀在肾脏内的转归,及铀对肾单位的损伤作用机理。

1.1 肾脏的功能单位

肾脏的功能单位是肾单位(Nephron)^[5],两侧肾脏由2百多万个肾单位组成。肾单位包括肾小体和肾小管,两者构成了完整的功能结构单位。铀致肾损伤的关键部位是肾小管,它全长分为三段,即近球小管(包括近曲小管,向着管腔的细胞表面具有刷毛缘)、细段及远球小管(包括远曲小管)。肾小管各段细胞形态的差异,启示其功能有所不同。国内学者在铀的毒理学研究中^[6],曾应用PAS、ALP及SDH等特殊染方法,将大鼠肾脏近曲管又分成三段,即第1段是迷路中含有密集浓染线粒体的横切小管为近曲管近段;第2段是迷路内线粒体较少的小管为近曲管中段;第3段是内皮层被纵切的近曲管线粒体稀疏,为近曲管远端。从而为铀致肾脏损伤作用的研究提供了定位组织学的基础。

肾单位功能主要是起到人体内环境的调节作用,它包含三个方面:(1)血浆被肾小球滤过,可少量滤过血浆白蛋白,但不能滤过血浆球蛋白;(2)肾小管对盐、水、单糖和氨基酸等物质的选择性重吸收,这些物质是维持内环境或进行代谢过程所必要的;(3)肾小管将血液中的某些物质分泌至小管腔,以便排入尿液;小管分泌过程是需要小管细胞内的氧化代谢来供给能量而实现的,故属于主动的运输过程。

1.2 铀在肾脏内的转归

为了有助于探讨有关铀在肾单位转归的资料,Leggett(1889)^[7]曾用简单的定性模式来表示与肾单位有关的铀转归途径示意图。按此定性模式所述(图1所示),血浆中的铀可经过肾小球滤过后进入小管腔内(A),滤过的铀,一部分通过尿排出(B),另一部分可附着在小管衬里上皮细胞的刷毛缘上(C),其中部分铀又可与小管腔内流过的配位体结合而脱离刷毛缘(D),而部分铀也可随衬里上皮细胞上的微绒毛脱落而离开刷毛缘(D),或铀随整个上皮细胞坏死脱落而进入尿中(E)。与刷毛缘表面结合的铀,可通过含铀物质的细胞胞内吞作用(endocytosis)而进入细胞内

(F)，细胞内的铀可被溶酶体蓄积 (G)；在溶酶体内形成的含铀微小结晶又可进入胞浆内 (H)，并随后被挤出到小管腔内 (P)，部分也可与线粒体结合 (J)，或与核结合 (L)，和/或其它亚细胞成分 (如内质网) 结合 (包括在 L 内)。另外，也应考虑铀可由这些亚细胞成分转移到胞浆的可能性，或在某种情况下可能通过自噬作用 (autophagy) 而进入溶酶体 (K, M)。尤其在高剂量时，铀可大量附着在小管腔内的衬壁上 (如管型、微小结晶)，也可在网状内皮细胞内有某些蓄积。

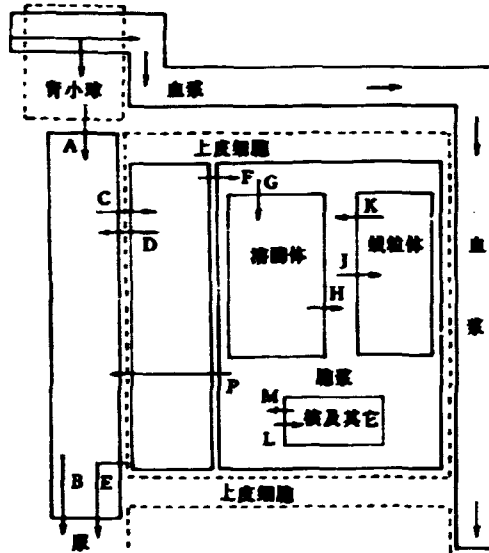


图 1 铀在肾单位内的转归途径示意图

上述铀在肾脏内转归的定性描述，涉及到肾脏某些关键部位的生化学基础，现简述如下。

1.2.1 铀在肾小球内的转归

在体液中的铀以铀酰离子 UO_2^{2+} 的形式存在^[1]。在血浆中，约 40% 的铀与转铁素络合，而 60% 的铀与低分子量的阴离子 (主要是碳酸盐) 络合，形成碳酸铀酰络离子，即 $[UO_2(CO_3)_3]^{4-}$ 。铀-转铁素络合物是不能被肾小球滤过，而低分子量络合物极易被肾小球滤过 (图 1 中 A)。当血液中的 $[UO_2(CO_3)_3]^{4-}$ 减少时，因平衡质量作用定律，使络合在转铁素上的铀重新被释放而与重碳酸盐结合，再以 $[UO_2(CO_3)_3]^{4-}$ 的形式扩散到尿液中。

1.2.2 铀在肾小管内的转归

血流中的 $[UO_2(CO_3)_3]^{4-}$ 通过肾小球滤过后，与近曲管上皮细胞结合的可能因素是^[2]：(1) 作为体液成分的重碳酸根在肾小管内被重吸收，致使与重碳酸盐络合的 UO_2^{2+} 被释放；(2) 随着近曲管内尿液 pH 下降 (pH 值为 6.5 或以下)，使残留的 $[UO_2(CO_3)_3]^{4-}$ 易分离而释放出 UO_2^{2+} ，从而与腔内膜的成分作用；(3) 肾小管的重吸收作用，引起 UO_2^{2+} 的浓集，增加了 UO_2^{2+} 与肾小管上皮细胞结合的可能性。由此可以设想， UO_2^{2+} 与近曲管上皮细胞的结合取决于尿液中的 pH 值和重碳酸根和其它络合物的浓度。

铀与近曲管上皮细胞结合的机理，是属于一般肾毒物的一个共性，即刷毛缘的阴离子易与毒物阳离子电荷相互作用。动物实验已证实，初期铀可大量沉积在近曲管远段 1/3 处^[10]，该部位相当于近曲管第 2 段。但是，与 UO_2^{2+} 结合的这个特殊膜成分还不太清楚；有研究者认为，可能与磷

酸盐基团的亲和有关, 并认为 UO_2^{2+} 可与细胞膜上的 Ca^{2+} 相竞争^[11]。

1.2.3 铀在肾小管细胞内的转归

微量化学分析方法的研究已经证明^[12], 铀可蓄积在培养的大鼠和兔的肾小管细胞内。细胞摄入铀的速率可受 pH、温度及竞争性阳离子的影响, 而肾小管细胞刷毛缘膜的微绒毛是很多物质进入细胞的转运点, 通过胞内饮作用使铀进入细胞内, 而进入细胞内的铀, 可浓集在溶酶体中。Galle (1974) 通过电镜观察^[13], 大鼠注入硝酸铀酰 10 mg/kg 后 12 h, 很多溶酶体内含有电子密度大的物质 (含铀及磷); 24 h 后, 溶酶体内很多含铀的微小结晶呈针状形, 当溶酶体受损而消失时, 这些结晶可在胞浆中见到, 然后, 通过胞外饮作用 (exocytosis) 而被转移到小管腔内。

1.3 铀致肾单位的作用机理

组织放射自显影技术研究铀在大鼠肾脏内定位分布的结果表明^[14], 铀主要沉积在肾脏内的近曲管上皮细胞壁上 (包括近端和远端), 随着这些上皮细胞的坏死脱落, α 径迹较多地分布在近曲管管腔的坏死物上, 以及亨利氏管和集合管管腔中的细胞碎片和蛋白管型上, 在肾小球与鲍曼氏囊中很少见到有 α 径迹。

目前, 有关铀致肾小管上皮细胞损伤的机理还不是很清楚。根据现有体外酶学研究, 肾组织的代谢研究以及体外细胞模型研究等资料, 对其损伤的可能机理简述如下。

1.3.1 抑制细胞内酶活性

Singer (1951)^[15]及 Dounce (1949)^[16]等学者曾对铀影响酶活性的作用问题开展了大量体外研究工作。共研究了 46 个酶系统, 发现在一定条件下, 有 6 种酶 (如琥珀酸脱氢酶, 磷酸化酶, 丙酮酸脱氢酶等) 对铀的作用最为敏感, 7 种酶 (如乳酸脱氢酶、巯基胺酶、细胞色素氧化酶等) 对铀的作用较为敏感, 而其余 33 种酶对铀作用的敏感性低或完全不敏感。业已证实, 铀和许多重金属酶蛋白分子结合不是通过和巯基结合而抑制酶活性, 而且铀与酶蛋白的结合是可逆的, 这与 Hg 及其它一些重金属的作用特点有所不同。另外, 铀也可通过与辅酶结合起抑制作用。铀对磷酸化酶系统的抑制作用, 可能就是通过这种形式的。Dounce 及其同事发现^[16], 铀对酶的作用在 pH 由 7.0 降到 5.5 时更为明显, 这提示近曲管远侧部位 pH 较低, 从而增加了铀对该部位肾小管细胞的损伤作用。1970 年 Rothstein^[17]根据铀对不同细胞类型的糖转运的研究, 发现在酵母细胞与动物细胞中糖转运机理是不同的, 因此, 他主张鉴于 UO_2^{2+} 穿透细胞膜是缓慢的, 故铀对动物细胞和酵母细胞的损害作用应是在细胞膜上。由此可见, 支持铀抑制细胞内酶活性的观点, 证据还不充分, 尚待进一步探讨。

1.3.2 与细胞表面亲铀基团络合导致细胞代谢障碍

这种观点是 1948 年 Barron 等^[17]最早提出的, 他们认为铀与细胞表面蛋白结合, 降低细胞膜对己糖的通透性。嗣后, Rothstein^[16]用酵母细胞系统地研究了铀对细胞的损伤作用, 认为细胞表面存在化学性质近似高聚偏磷酸的亲铀基团, 这种基团为一定酶系统的组成部分, 积极参与己糖的转运或代谢, 当铀和这种基团络合后, 酶系统失去活性, 使细胞对己糖利用受到抑制。1976 年 schwartz 等^[18]发现铀可与肾上皮细胞刷毛缘膜结合 (可能是膜的配位体), 改变了细胞对 Na^+ 的渗透性, 从而干扰了葡萄糖、氨基酸及磷酸盐的转运过程。另一间接证据是, 给大鼠注 10 mg U/kg 后 1 h Haley (1982)^[19], 见刷毛缘上微绒毛的丧失, 立刻于尿中碱性磷酸酶活性增高 (已知这类酶是固着在微绒毛上的)。另外, 胞浆膜的磷脂对调节膜的特性, 细胞内分泌相互作用及与膜结合的酶的活性 (如 Na-K-三磷酸腺苷酶) 起重要作用。由于 UO_2^{2+} 能与磷脂的磷酸盐结合, 从而使磷脂代谢障碍, 这在肾小管细胞损伤发展中是较早发生的, 结果导致增加细胞对 Ca^{2+} 的渗透性, 扰乱了钙的运输进程, 使细胞内钙的沉积明显增多。上述结果与国内学者^[20]用组化和电镜观察大鼠

铊中毒后,得出肾近曲管上皮细胞坏死起源于铊对线粒体的损害,导致细胞内液体运输的障碍,以及第2段上皮细胞内钙盐沉着等结论是基本一致的。

总之,尽管铊对肾脏损伤的作用机理还不完全清楚,但依据上述资料,基本的看法是:铊首先与近曲管远端(或第2段)的上皮细胞刷毛缘结合,导致减少细胞膜对钠的重吸收作用,从而减少了葡萄糖、氨基酸、蛋白质、水及其它物质的重吸收作用;因膜结构的损伤,导致膜的转运功能和渗透性的明显变化,此时,铊可蓄积在溶酶体中。由于溶酶体膜的渗漏,释放大量的水解酶到胞浆中,继而破坏线粒体的功能,导致氧化磷酸化作用的抑制和ATP减少,因细胞能量减低,就进一步减低肾小管对物质和水的转运作用,加重了上皮细胞的损伤。因细胞膜的缺损,钙被转运到细胞内,导致钙在肾小管上皮细胞内蓄积,特别在线粒体内。近年来,一些学者认为^[7],肾脏内钙的水平是反映毒物所致细胞损伤程度的一个标志。

2 肾脏损伤的生物化学变化

60年代国内学者曾对铊中毒所致肾脏生化功能的变化开展不少研究工作。现简述如下。

2.1 尿量及尿pH值

家兔耳静脉一次注入硝酸铊 $0.2\text{ mg U/kg}^{[8]}$,发现因铊中毒死亡的动物,中毒后2天有多尿现象,第6天开始尿量显著减少,尿中pH值相应明显减低,直至死亡。继多尿后的少尿或无尿现象的直接原因可认为是由于肾小管进一步破坏及管型阻塞使肾小球囊内压增高使小球滤液减少,同时,小球滤液通过损伤的肾小管向血液反向扩散的过程有所增加,在大剂量时,因急性肾功能衰竭而出现少尿现象,如国内的一起硝酸铊急性铊中毒病例(入血铊量达 $130\text{ mg}^{[9]}$),于中毒后第5天出现少尿,第7天仅排尿 10 ml ,处于典型的急性肾衰少尿期。然而在低剂量作用下,尿量与尿pH值改变作为铊致肾损伤的指标是不敏感的。

2.2 尿蛋白

家兔一次静脉注入硝酸铊(0.1 和 0.05 mg U/kg)后,可在第3~5天出现一过性蛋白尿^[10],与尿过氧化氢酶活性增高的时相大体相符,但持续时间较长些。若给家兔每周二次腹腔注入硝酸铊($0.05\text{ mg U/kg}^{[10]}$),持续16周,则于注铊后第5天出现尿蛋白定量显著增高,并波动呈三个时相峰(第1~3天,5~11天及15周),而且尿蛋白定性与定量改变的时相规律大体相符,提示简便的尿蛋白定性指标,在临床应急诊断中有一定实用价值。一般认为引起人尿白蛋白阳性的最低铊量为 0.1 mg U/kg (硝酸铊),此时尿中最初排铊量约为 3 mg/L 。对摄入难溶性铊(如UF₆)^[11]者,往往在较晚期才见尿蛋白定量升高,且无规律性,从而影响其诊断价值。

2.3 尿过氧化氢酶活性

家兔一次静脉注入硝酸铊($0.01\text{ mg U/kg}^{[12]}$),尿过氧化氢酶活性可呈现二次峰值(第2~4天、第6~7天),峰值维持时间一般仅1天,但可随注铊量的增大而有所延长(2~4天)。在家兔慢性中毒情况下(每周二次注入 0.05 mg U/kg ,共16周)^[10],则可出现三次峰值(第1~3周、5~7周及13~15周),与蛋白尿高峰基本相近,但峰的特点高而狭窄,持续时间没有尿蛋白长。实验表明,引起家兔尿过氧化氢酶活性升高的最低剂量为 0.001 mg U/kg ,随注铊量的增大,峰值也相应增高,出现峰值的时间也提前。一般认为铊中毒所致尿过氧化氢酶活性升高,第一个峰值是由于近曲管上皮细胞膜的渗透性增高,导致该酶的漏出,而第二个峰值系直接来源于坏死脱落的上皮细胞。

2.4 尿氨基酸氮与肌酐(AAN/Cr)的比值

上述家兔每周二次注入硝酸铊盐 (0.05 mg U/kg, 共 16 周) 的实验表明^[20], 所有动物均出现氨基酸氮尿症, 于注铊后第 2 天尿中 AAN 就见增高, 第 2 周出现高峰, 并波动持续到 16 周, 但尿中肌酐量变化与对照组相近。故尿 AAN/Cr 值的动态变化曲线与尿 AAN 大体相似。由于正常肌酐排泄率不受尿流速率的影响, 而尿 AAN 则不然, 故 AAN/cr 值可抵消尿流速率或尿量的影响, 增高了该指标的可靠性。

2.5 非蛋白氮及尿素氮

急性铊中毒可引起氮质血症, 一般认为氮质血症是继发于肾脏排出低分子氮化物功能障碍。家兔一次静脉注入硝酸铊盐 0.2 mg U/kg 后第 4 天出现血中非蛋白氮 (BNPN) 浓度明显增高^[21], 动物于死前血中非蛋白氮均超过 200 mg% (正常值为 44.9±1.9 mg%), 存活动物可于第 14 天完全恢复。存活动物在中毒过程中血尿素氮 (BUN) 及血肌酐氮 (BCrN) 占 BNPN 的比例随 BNPN 的增高而增大, 尤其是 BUN, 表明尿素及肌酐在形成氮质血症的因素中占有重要位置, 也提示肾脏排出尿素功能障碍是急性铊中毒时形成氮质血症的主要原因。

2.6 尿碱性磷酸酶活性

急性铊中毒时尿中碱性磷酸酶活性 (ALP) 可明显增高^[7, 22], 这是因为这类酶存在于近曲管上皮细胞的刷毛缘上, 随着铊作用时刷毛缘上微绒毛的脱落, 呈现了碱性磷酸酶尿, 因此, 该指标也是直接反映肾小管上皮细胞的损伤。注入低剂量铊化合物, 实验动物尿中也可出现一过性碱性磷酸酶尿, 但在重复注铊中, 尿中未见该酶的重复出现, 这与再生肾曲管上皮细胞的异常刷毛缘 (缺乏微绒毛) 的因素有关。

2.7 乳酸脱氢酶同工酶活性

国内学者曾对接触难溶性铊化合物 (UO₂, UF₆)^[23] 的 183 名职工测定血清中的 LDH 同工酶 (LDH₁-LDH₅) 活性, 发现较高剂量组的工人 (平均尿铊值 0.65±0.07 μg/L) 血中 LDH₂ 含量明显低于对照组 (P<0.05)。而肾脏以含 LDH₂ 为多, 故推测可能因铊的毒性对肾内 LDH₂ 活性抑制有关; 但铊作业者的血清中 LDH 含量与年龄、工龄关系却不明显, 故该酶指标的实际意义, 尚待进一步研究。

2.8 指标的特异性和敏感性比较

Dounce 等^[15]认为尿过氧化氢酶活性测定作为铊中毒诊断指标不仅灵敏度高、重现性好, 而且有一定的特异性。但从上述国内的研究结果来看, 并不能完全支持这种观点。尽管单次注铊引起家兔尿过氧化氢酶活性增高的剂量为最小, 敏感性较高, 但与其它指标相比 (如尿蛋白), 出现高峰的最早时间相近, 而且多次注铊出现阳性次数的百分数 (39%) 低于其它指标 (表 1 所示)^[24], 重现性稍差。而尿蛋白指标特异性也较差, 在单次注铊实验中, 敏感性不如尿过氧化氢酶, 但在家兔慢性中毒实验中^[24], 出现尿蛋白阳性百分数在 50% 以上, 其重现性比尿过氧化氢酶要好, 且高峰持续时间也较长。尿中 AAN/Cr 比值在家兔慢性铊中毒时可持续升高, 重现性较好, 出现阳性百分数也较高 (52.6%)^[24], 有一定的特异性, 但敏感性稍差。

综上所述, 由于个体差异增大了上述各项指标正常值的变异系数, 加上自发性间质性肾炎和生理因素等的影响, 单项指标的诊断价值就不大。如将上述指标合并应用, 得以同时出现两项或三项指标的阳性改变, 便可提高诊断的特异性和可靠性, 这在人体调查的实际应用中也得到证实, 国内学者也提出^[21], 以 (尿氨基酸氮×尿肌酐) / (尿色素光密度×尿肌酐氮) 的浓度积比值作为诊断铊中毒的综合观察指标, 与单项指标尿 AAN/cr 比值相比, 不仅高峰的变化幅度大, 持续时间也较长, 从而提高了诊断的特异性。

表1 重复注射16周出现肾功能改变为阳性的百分量(按测定次数计)^[26]

观察指标	重复注入剂量, mg U/kg (体重)		
	0 (对照)	0.0005 (低剂量)	~0.05 (高剂量)
尿过氧化氢酶	16.4	17.0	38.0
尿蛋白定量	7.2	3.3	53.5
尿蛋白定性	12.6	12.5	51.1
氨基酸氮/肌酐	6.1	8.0	52.6
过氧化氢酶 和尿蛋白定性	4.8	4.9	25.6
三者均升高	0	0.7	18.6

• 与对照组相比差异显著

3 其它生化学指标的变化

近年来,有关肾功能生化检测指标有了较大进展,包括肾小球滤过率(GFR),小管重吸收功能及小管转输功能等。在GFR方面,如肾小球平均超滤压、超滤系数、单一肾单位小球滤过率(SNGFR)、小管肾小球的反馈及大分子的小球滤过作用等。由于铊中毒时,肾小球的改病程度远轻于肾小管的病变,因此,早期的GFR改变是不明显的,作为铊所致肾功能损伤的指标是不敏感的。因此,近年来有关铊致肾功能改变主要是涉及肾小管的功能,包括蛋白类,酶类,激素类及电解质类等方面的改变。现分述如下。

3.1 蛋白类

肾小管损伤后,因重吸收功能下降,尿中氨基酸(如甘氨酸、谷氨酸、瓜氨酸和赖氨酸等),及低分子量(小于40000)蛋白质浓度明显增加^[26-27],也包括 β_2 或 α_1 微球蛋白,视黄醇结合蛋白(RBP)及腺苷脱氨基酶蛋白(ADBP)等。其中 β_2 微球蛋白(β_2 -m)作为肾损伤指标开始受到重视^[7,28],分子量为11600,通常作为HLA抗原的轻链存在于各种细胞膜上,细胞受损后因HLA的代谢降解, β_2 -m被解离下来,游离到细胞外液中,通常约95%的游离 β_2 -m可被肾小球滤过,继而99.9%的 β_2 -m又被近曲管重吸收。正常人尿中 β_2 -m含量很低,24h内近370 μ g。 β_2 -m在酸性尿中不稳定,这可能受其它酶的降解作用所致。据国外报道^[28],观察324人因饮入含有少量铊(0.7 mg U/L)的水,这些人的肾功能未见明显异常,但尿中 β_2 -m排泄量随接触铊量的增加而有趋向性效应,停止饮用含铊的水后,尿中 β_2 -m排泄量就很快下降。目前,已将尿 β_2 -m含量作为小剂量铊作用的早期敏感指标。 α_1 微球蛋白(α_1 -m)的分子量33000,其敏感性不如 β_2 -m,但由于在尿中很稳定,故认为作为肾功能损伤检测指标是优于 β_2 -m,而RBP及ADBP作为肾损诊断指标还不是特异的。

3.2 酶类

在正常情况下,尿中酶活性水平是较低的。若因肾小管细胞脱落,反向滤过作用或肾小球滤过某些低分子量酶时,可导致尿中酶活性水平的增高^[28]。因肾小管细胞富含很多酶,由此可提供肾中毒的敏感指标。这些酶包括在近曲管细胞刷毛缘的碱性磷酸酶(ALP),麦芽糖酶,γ-谷氨酰转肽酶(GGT)及丙氨酸氨基转肽酶(AAP);在髓浆内的天冬氨酸转氨酶(AST)及乳酸脱氢酶(LDH);在溶酶体中的乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG),酸性磷酸酶(ACP)及β-葡萄糖苷酶(GRS);在线粒体内的谷氨酸脱氢酶(GDH)以及有的低分子量蛋白质可滤过肾小球,如溶菌酶(LYS)等。由于原酶也可来自肾外其它部位,从而减低了原酶诊断的特异性。一般认为,在重金属中毒中,反映肾损伤的原酶指标是NAG, AAP, LDH及碳酸脱水酶C等。其中报道较多的是NAG^[28],为溶

酶的酶，其分子量 130~1400,000，血清中测不到此酶活性，是肾损伤的敏感指标。在慢性铊中毒的工人尿中见 NAG 活性增高；在汞蒸气暴露下的工人，尿中 Hg 水平与尿中 NAG 活性呈明显相关。在铊致肾损中^[27]，该酶出现升高的时间早于尿蛋白，并持续时间较长，有的尿中 NAG 活性可呈双相增高，第 1 相始于给铊后即刻，数天后又出现第 2 相。另外，铅作业工人与对照组相比，尿中 NAG 活性有明显增高，并随着铅作业时间推移，尿中 NAG 活性相应增高，有着一定相关性^[28]。AAP 为刷毛绿的酶，分子量约为 157000，对诊断肾病和肾盂肾炎是较为敏感的指标。而 LYS 及 LDH 等指标，尽管对肾小管损伤是较为敏感的指标，但皆缺乏特异性。

3.3 激素类

国内曾对某铊厂 220 名作业工人尿中 24 h 的 17 羟类固醇 (17-OHLS) 的排泄量进行测定^[29]，经统计分析表明，铊作业工人组尿中平均排泄量明显低于对照组，提示铊作业工人的肾上腺皮质功能有减弱，这是否与下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统的调节失控有关，尚待进一步研究。另据报道^[30]，家兔静脉注入硝酸铊 5 mg/kg 后 1 d 和 3 d，发现肾皮质胞浆中前列腺素 E₁-9-酮还原酶活性分别降低了 36% 和 76%，从而使第 3 天末肾皮质组织中前列腺素 E₂ (PGE₂) 浓度增高了 500%。由于皮质微粒体内该激素合成速率未受影响，说明铊中毒时，系肾脏皮质中该激素的代谢障碍而造成浓度的急剧增高，提示肾功能损伤中 PGE₂ 浓度的改变是不应忽视的。

3.4 电解质类

随尿排出的电解质中，以 Na、Cl、K 三种离子为最多，这种情况是同血浆中各种离子的浓度密切相关的。在铊中毒所致急性肾功能衰竭中，这些电解质排出紊乱，引起机体酸碱平衡失调。有的学者指出^[31]，受硝酸铊作用后，近曲管受损，减少了对 Na⁺ 的重吸收，使小管腔液中 Na⁺ 明显增多，或改变腔液中的成分，从而刺激球旁细胞释放肾素，当肾素入血后，即作用于血浆中的血管紧张素原，使酶活性增高，促使产生血管紧张素，引起肾小球动脉血管收缩，肾小球血浆流量减少，又使单一肾单位的滤过率减低，最终导致滤过的 Na⁺ 减少。这就是铊离子致肾小管上皮细胞对钠转运障碍的机制。这种现象可发生在急性肾损伤的早期，而此时肾小管上皮的完整性还未见明显改变。

4 铊致肾脏获得性耐受性的生化学基础

大鼠和家兔反复腹腔注入硝酸铊 (0.001~0.1 mg/kg 和 0.0005 mg U/kg) 的实验结果皆表明，肾脏上皮细胞的坏死程度对多次注铊并无累积效应，而且出现再生与修复，说明肾脏对铊的侵袭产生了耐受性。这种现象在铊毒理研究的早年就已发现，并认为与再生小管上皮细胞的耐受性增强有关，这种再生细胞称为不典型再生细胞^[32]，呈扁平状，结构与功能分化不足，但能减少铊与细胞蛋白的结合。这种耐受性的生化学基础，可能有以下几个方面：(1) 铊中毒后肾小管内枸橼酸水平升高，它可与铊络合，从而减轻铊对上皮细胞的损伤作用^[33]；(2) 再生细胞的腔膜表面上无微绒毛，细胞内线粒体数量减少，这不仅在铊中毒时减少了尿中碱性磷酸酶的活性，也减轻了铊与这些异型细胞的结合作用^[34]；(3) 这些异型上皮细胞的重吸收能力较低，从而使肾脏丧失了浓缩的能力，尿体积增大，尿铊排出相对增多^[35]。但一些学者认为这种耐受性不是真正的防护屏障，并不能防止铊的慢性损伤，从家兔反复腹腔注入硝酸铊 (0.05 mg U/kg)^[36] 的结果，发现多次给予较高剂量的铊，尽管肾小管坏死减少，再生细胞增多，但肾功能生化指标仍持续出现阳性改变，表明肾脏仍存在急性损伤的反复发作；而反复给予小剂量的铊，这种耐受性还是存在的。据此，可以估计在铊作业条件下，长期接触低水平的铊，发生慢性铊中毒的可能性是很少

的。国内 30 多年来铀作业生产中,未发现一例慢性铀中毒病例就是很好的证据。

参 考 文 献

- [1] Barnett T B, et al. The pathological anatomy of uranium poisoning. In: Voegtlin C, Hodge H C, ed. *Pharmacology and toxicology of uranium compounds*. New York, McGraw-Hill, 1949; 207~235
- [2] Tannenbaum A. Gross and Microscopic pathology of uranium poisoning. In: Tannenbaum, ed. *Toxicology of uranium*, New York McGraw-Hill, 1951, 22~33
- [3] 孙世荃. 天然铀的毒性. 北京: 原子能出版社, 1974
- [4] 陈如松. 修改天然铀卫生标准的建议. *核防护*, 1975, 2, 1~25
- [5] 上海第一医学院主编. 人体生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1978. 337~411
- [6] 孙世荃等. 大白鼠肾脏的组织学分区和近曲管分段法. *核防护*, 1976, 3, 1~11
- [7] Leggett R W. The behavior and chemical toxicity of uranium in the kidney; A reassessment. *Health Physics*, 1989, 57 (3), 365~383
- [8] Durbin P W. Metabolic models for uranium, USUR-05, HEHF-47, F1~F65, 1984
- [9] Dounce A L. In: Voegtlin C, Hodge H C, *Pharmacology and Toxicology of uranium compounds*, ed. New York McGraw-Hill, 1949. 751~991
- [10] Rowman, F J, et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1970, 16: 391~297
- [11] Chwiatek M, et al. *Talanta*, 1988, 35: 227~230
- [12] Galle P J. *Microscopie*, 1974, 19: 17~24
- [13] 陈如松等. *原子能科学技术*, 1964, 11: 1223~1229
- [14] Singer T P, et al. In: Tannenbaum *Toxicology of uranium*, ed. McGraw-Hill, New York, 1951, 208
- [15] Dounce A L, et al. In: Voegtlin C, Hodge H. C, ed. *Pharmacology and Toxicology of uranium compounds*, New York McGraw-Hill, 1949; 759
- [16] Rothstein A. In: Maniloff J et al. ed. *Effects of metals on cell, subcellular elements, and macromolecules*. Springfield IL, 1970, 365~385
- [17] Barron E S G, et al. *J. Gen. Physiol.* 1948, 32: 163
- [18] Schwartz Z H, et al. *Am. J. Physiol.* 1976, 230: 1582~1589
- [19] Huley D P. *Lab. Inv.* 1983, 46: 196~208
- [20] 孙世荃等. *中华放射医学与防护杂志*, 1983, 3 (1), 37
- [21] 吴伟民等. *辐射防护通讯*, 1983, 1: 42~50
- [22] 孙世荃主编. *过量受照人员临床医学*. 北京: 原子能出版社, 1989, 122~143
- [23] 王博群等. *核防护*, 1976, 3, 55~63
- [24] 陈如松等. *核防护*, 1976, 3, 99~112
- [25] 刘何铮等. 难溶性铀对机体作用的现场调查和实验研究. 白求恩医科大学放射医学研究所, 1987
- [26] Michael A K. Canada, INFO-0306, 1989
- [27] Thun N J, et al. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 1985, 11: 83~90
- [28] Keith W B, et al. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 1985, 34: 407~416
- [29] Price R G. *Toxicology* 1982, 23: 99~134
- [30] Chaudhari A, et al. *Prostaglandins*, 1983, 26 (5): 689~699
- [31] Walter F, et al. *Kidney International*, 1976, 10, S-115~S-122
- [32] Hunter W C. *Ann. Int. Med.* 1928, 1: 747
- [33] Haven F. In: Voegtlin C, Hodge H C, ed. *Pharmacology and Toxicology of uranium compounds*, New York, McGraw-Hill, 1949, 729~758
- [34] Yuile C L. In: Hodge H C, et al. ed. *Uranium, Plutonium Transplutonic elements. Hand book of experimental pharmacotgy*, Vol. 36. New York, Springer, Verlag 1973, 165~196
- [35] Morrow P E. USUR-05, HEHF-47, E1~E27, 1984

(京)新登字 077 号

图书在版编目(CIP)数据

铀致肾损伤的作用机理及其生物化学研究综述 = SUMMARY OF THE MECHANISM OF U-INDUCED RENAL DAMAGE AND ITS BIOCHEMICAL STUDIES/陈如松著. —北京:原子能出版社,1994. 5

ISBN 7-5022-1167-5

I. 铀… I. 陈… III. 铀-放射损伤-肾功能试验-放射毒理学 IV. R818.73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(94)第 02450 号



原子能出版社出版 发行

责任编辑:武 洁

社址:北京市海淀区阜成路 43 号 邮政编码:100037

中国核科技报告编辑部排版

核科学技术情报研究所印刷

开本 787×1092 1/16·印张 1/2·字数 14 千字

1994 年 6 月北京第一版·1994 年 6 月北京第一次印刷

CHINA NUCLEAR SCIENCE & TECHNOLOGY REPORT



This report is subject to copyright. All rights are reserved. Submission of a report for publication implies the transfer of the exclusive publication right from the author(s) to the publisher. No part of this publication, except abstract, may be reproduced, stored in data banks or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior written permission of the publisher, China Nuclear Information Centre, and/or Atomic Energy Press. Violations fall under the prosecution act of the Copyright Law of China. The China Nuclear Information Centre and Atomic Energy Press do not accept any responsibility for loss or damage arising from the use of information contained in any of its reports or in any communication about its test or investigations.

P.O.Box 2103

Beijing, China

China Nuclear Information Centre