

铀致肾脏损伤剂量-效应关系及生物标志物研究进展

赵莲峰, 古晓娜, 战景明, 薛向明, 苏丽霞, 杨雪

中国辐射防护研究院放射医学与环境医学研究所, 山西 太原 030006

摘要:

随着核能技术的开发和贫铀武器的使用, 铀暴露人群正在逐渐扩大, 铀暴露的健康效应也受到越来越多的人关注。肾脏是铀进入机体产生作用的敏感器官, 铀对其的毒性不容忽视。然而铀暴露对肾脏的影响至今仍然不是很明确, 铀致肾脏损伤的阈值也一直存在争议, 且在早期肾脏损伤诊断方面缺乏灵敏和特异的生物标志物, 尤其是在慢性铀暴露方面。基于上述原因, 本文就铀致肾脏损伤剂量-效应关系和生物标志物的研究成果进行综述, 并对今后的研究方向进行了展望, 以期后续开展铀暴露相关动物实验和人群健康效应研究提供依据。

关键词: 铀; 肾脏; 剂量-效应关系; 损伤阈值; 生物标志物

Advances in dose-effect and biomarker studies of uranium-induced kidney injury ZHAO Lianfeng, GU Xiaona, ZHAN Jingming, XUE Xiangming, SU Lixia, YANG Xue (Division of Radiology and Environmental Medicine, China Institute for Radiation Protection, Taiyuan, Shanxi 030006, China)

Abstract:

With the development of nuclear energy technology and the use of depleted uranium weapons, the uranium exposed population is gradually expanding and the health effects of uranium exposure are of increasing concern. The toxicity of uranium to kidney, a sensitive organ for uranium to enter the body to produce effects, cannot be ignored. As of now, the effects of uranium exposure on the kidney are still not well understood, the threshold of uranium-induced kidney injury has been controversial, and there is a lack of sensitive and specific biomarkers for the diagnosis of early kidney damage, especially in the context of chronic uranium exposure. For these reasons, this paper reviewed the results of research on dose-effect relationships and biomarkers of uranium-induced kidney injury and provided an outlook on future research directions, with the aim of providing a basis for subsequent study on animal experiments and population health effects related to uranium exposure.

Keywords: uranium; kidney; dose-effect relationship; damage threshold; biomarker

铀(U)作为国防事业和核电产业的战略性资源, 被广泛地应用到核工业和军事活动中。根据 ^{235}U 丰度的不同, 铀被分为贫铀、天然铀和浓缩铀三类。天然铀中 ^{234}U 、 ^{235}U 和 ^{238}U 的丰度分别为0.01%、0.71%和99.28%, 天然铀经过提炼浓缩之后, 可使 ^{235}U 的丰度提高至2%~4%, 即为浓缩铀; 而剩余产物中 ^{235}U 的丰度一般为0.2%~0.3%, 即为贫铀^[1]。在铀的生产和使用过程中, 铀会不可避免地释放到环境中, 然后经呼吸道、消化道或皮肤进入人体内, 并分布到肾脏、骨骼和肝脏等组织器官中, 对机体造成辐射损伤和化学损伤。肾脏是铀化合物进入体内早期的主要滞留器官, 铀通过多种途径进入机体后, 主要以铀酰离子的形式通过血液转移至肾脏, 然后经尿液排出, 因此, 铀可在肾脏中积聚并引起肾小管或肾小球的损伤, 使肾功能出现衰竭甚至可能危及生命^[2-3]。

虽然国内外已经通过动物实验和人群流行病学研究进行了大量关于铀致肾脏损伤的毒性和毒理学实验, 但是迄今仍然没有明确铀致肾脏损伤的阈值, 也没有专门用于表征铀致肾脏损伤的早期生物标志物, 尤其是慢性铀暴露。



DOI 10.11836/JEOM22118

作者简介

赵莲峰(1993—), 女, 硕士生;
E-mail: zlf931215@163.com

通信作者

古晓娜, E-mail: guxiaona6954@163.com
战景明, E-mail: zhanjingming@163.com

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-04-04

录用日期 2022-07-08

文章编号 2095-9982(2022)09-1069-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22118

引用

赵莲峰, 古晓娜, 战景明, 等. 铀致肾脏损伤剂量-效应关系及生物标志物研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(9): 1069-1075.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22118

Correspondence to

GU Xiaona, E-mail: guxiaona6954@163.com
ZHAN Jingming, E-mail: zhanjingming@163.com

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2022-04-04

Accepted 2022-07-08

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22118

To cite

ZHAO Lianfeng, GU Xiaona, ZHAN Jingming, et al. Advances in dose-effect and biomarker studies of uranium-induced kidney injury[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(9): 1069-1075.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22118

目前常用的铀致肾脏损伤生物标志物主要包括血清肌酐、血清尿素氮、低分子量蛋白和一些细胞酶,然而这些生物标志物在表征早期肾脏损伤方面欠佳。因此,本文将从急性铀暴露和慢性铀暴露的动物实验和人群流行病学研究两个方面对铀致肾脏损伤的剂量-效应关系进行分析,同时对铀致肾脏损伤的早期生物标志物进行探讨,以期对铀接触人群的职业健康管理提供依据。

1 剂量-效应关系分析

1.1 急性铀暴露

1.1.1 动物实验 战时贫铀武器的使用、核工业铀生产和实验过程都有可能引起大剂量的急性铀暴露,急性摄入或吸入铀及其化合物可导致尿铀浓度的快速增加,并伴有肾铀含量的积聚,造成一定程度的肾脏损伤,因此急性铀暴露剂量-效应关系的研究十分重要。国内外关于铀致肾脏损伤的急性铀暴露动物实验研究较多(补充材料表 S1),但由于实验物种、铀类型和暴露途径等的多样性,比较研究结果时往往需要分情况进行讨论。

急性铀暴露动物实验大多数采用注射和吸入暴露两种途径,注射途径又可分为肌肉注射、皮下注射和腹腔注射。大鼠肌肉注射 $0.1\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 硝酸铀酰或醋酸铀酰,肾铀含量在给药 1 d 时达到最高值,血清肌酐、尿素氮、尿白蛋白、总蛋白、葡萄糖和 β_2 -微球蛋白等在 3~7 d 显著升高^[4-5]。而大鼠肌肉注射 $0.2\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 硝酸铀酰,28 d 后肾铀含量在 $1.31\sim 6.92\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 的范围内,血清肌酐、尿素氮、葡萄糖和尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶含量仍显著高于对照组^[6]。说明大鼠暴露于铀后 1 d 肾铀含量达到峰值,然后逐渐下降,这与 Homma-Takeda 等^[7]发现的铀的代谢动力学结论相符。在腹腔注射和皮下注射的情况下,也观察到与上述研究类似的结果。腹腔注射 $0.5\sim 2.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 硝酸铀酰或醋酸铀酰,观察到血清肌酐、尿素氮、尿总蛋白、尿酶、电解质和肌酐清除率的显著改变,但肾铀含量未给出^[8-9]。腹腔或皮下注射 $2.5\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 硝酸铀酰或醋酸铀酰,肾铀含量在 $5\sim 82\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 的范围内,肌酐、尿素氮、尿丛生蛋白、葡萄糖、钙离子和尿酶等发生显著改变^[10-14]。

由于铀吸入和注射途径暴露的吸收过程不同,且吸入暴露途径下肾铀含量通常未进行测定,很难直接对这两种途径进行比较。法国辐射防护与核研究所和索邦大学联合进行的一项研究发现,大鼠暴露于铀气溶胶后,大约 26.2%的铀沉积在肺部,其中约 1/5 的铀

被迅速吸收转移至肾脏中,剩余 4/5 的铀被缓慢吸收入血最终经肾脏排出,因此其对肾脏的影响可能是较为长期的^[15]。犬暴露于 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ U}_3\text{O}_8$ 粉末中时,肺部出现严重炎症反应,肾功能明显受损,血清肌酐出现显著升高;暴露于 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量时,肺部组织出现弥漫性肺炎,肾小管上皮细胞局灶性坏死,血清肌酐和尿素氮出现显著升高^[16-17]。目前吸入途径下的铀暴露实验大多研究的是铀对肺脏的影响,这种影响主要来源于铀的放射性毒性,而针对铀化学毒性所致肾脏损伤的研究较少,需要进行更多的动物实验来做进一步的探讨分析。

综上所述,急性铀暴露会对肾脏产生一定程度的损伤,暴露剂量 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时肾功能指标(血清肌酐和尿素氮)就已经出现了显著升高。联合国原子辐射效应委员会 2016 年报告称,对于啮齿动物(小鼠和大鼠),暴露剂量 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和肾铀含量 $> 3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 均会造成肾功能损伤^[18]。本文在对急性铀暴露动物实验的汇总分析中,没有发现与之相违背的结论。

1.1.2 人群流行病学调查 人群急性铀暴露多见于 20 世纪之前,随着人们对铀的深入了解和防护措施的不断改进,急性铀暴露案例越来越少,20 世纪之后鲜有报道。补充材料表 S2 对人群急性铀暴露研究进行了汇总,发现大部分研究均有明确的证据表明铀可造成急性肾脏毒性,然而现有信息在接触途径、暴露剂量(有时是未知的)、铀类型和观察的肾功能指标等方面存在较大的差异,因此可能会对肾脏损伤剂量-效应关系的分析产生一定影响。

食入途径下的急性铀暴露主要来自几个以研究为目的的志愿者服用案例和自杀案例。当食入较低剂量的铀时,暴露剂量为 $0.15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,未观察到尿蛋白等肾功能指标发生改变^[19]。随着食入剂量的增加,肾功能指标的改变也越来越明显,当暴露剂量为 $14.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,尿铀含量为 $8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,尿白蛋白出现显著升高,当暴露剂量达到 $145.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,血清肌酐、尿素、葡萄糖、白蛋白、 γ -谷氨酰转移酶、电解质和尿量等所有肾功能指标均出现了显著改变^[19-20]。

职业铀暴露主要集中在核工业事故中,暴露途径主要为吸入暴露和皮肤暴露,且大多数为吸入暴露。两名急性吸入 UF_6 的重伤工人尿铀含量分别为 $0.21\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $0.51\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,住院治疗期间出现蛋白尿和管型尿,同时血氮清除率显著降低^[21]。一名全身大面积暴露于硝酸铀酰和氧化铀热混合液的工人,尿铀含量为 $14\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,肾铀含量为 $50.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,尿蛋白、非蛋白氮等显著升高^[22]。

而另一名急性吸入 UF_4 粉末的工人在为期一个月的住院治疗期间未见肾功能指标异常,出院后 30 d 尿铀含量才达到峰值($2.1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$),出院 50 d 后尿总蛋白、氨基酸氮/肌酐、非蛋白氮等显著升高^[22]。该患者与其他患者不同,在出院后 50 d 才出现相关肾功能指标异常,其原因为吸入 M 类铀化合物(UF_4 、 UO_3 、 UCl_4 和其他大多数六价铀化合物)时,铀会先沉积在肺脏中,再从肺中缓慢转移到肾脏中,而吸入和皮肤接触 F 类铀化合物 [UF_6 、 UO_2F_2 和 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$] 时可迅速进入转运部位并到达肾脏。此外,在一次 UF_6 气瓶爆炸事故中,一名工人肾铀含量为 $2.5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,未见任何肾功能指标发生异常,这与动物实验得出的 $<3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 时不会对肾脏造成损伤的结果一致^[23]。

综合来看,吸入途径下的人群流行病学研究给出的铀含量并不统一,有的给出的是尿铀含量有的给出的是肾铀含量,且暴露剂量未知,无法直接进行毒性比较,也不可能和食入途径进行比较。然而,根据现有数据可以明确的是,肾铀含量至少在 $2.5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 时不会对肾脏造成损伤。

1.2 慢性铀暴露

1.2.1 动物实验 目前,随着核能技术的开发和贫铀武器的使用,慢性铀暴露人群正在逐渐扩大,慢性铀暴露的健康效应也受到越来越多的人关注。慢性铀暴露可使肾脏出现适应性反应,表现出对铀的耐受性,提高铀致肾脏损伤阈值。搜索 PubMed、Embase 和 CNKI 文数据库后,发现铀致肾脏损伤的慢性铀暴露动物实验相对较少(补充材料表 S3),慢性铀暴露动物实验主要以口服和嵌入贫铀片的方式开展相关研究。

大鼠饮用含硝酸铀酰 $0.2\sim 120 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.009\sim 5.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 的水进行为期 9 个月的染毒,肾铀含量为 $0.35 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,未发现任何肾功能指标的改变^[24-26]。当饮用水中铀含量增加时,肾铀含量随暴露水平呈剂量依赖性升高,当饮用水中铀含量增加至 $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 时,肾铀含量升高至 $6.1 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,此时仍未见任何肾功能指标发生改变^[27]。然而,大鼠口服暴露于 $40 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($2.67 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 的浓缩硝酸铀酰 9 个月时,血清钙离子浓度在暴露组中出现显著变化,同时也会影响参与维生素 D 代谢的肾脏核受体的 mRNA 和蛋白质的表达,对肾脏产生了轻微的影响,因此慢性浓缩铀暴露致肾脏损伤的阈值应低于天然铀^[28]。

在对植入暴露途径进行分析时发现,在大鼠体内植入相同体积(32 mm^3)的贫铀碎片,所产生的肾铀含量相差约 1 倍($6.92 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ vs $3.35 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$),这可能是因

为不同研究所用贫铀片的含铀量不同所导致的^[29-30]。通过大鼠腓肠肌植入贫铀片的系列实验研究发现,肾铀含量为 $6.9 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 时未见肾功能指标的改变,这与口服暴露的研究结果一致;当肾铀含量升高至 $18.5\sim 36.5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 时,血清肌酐、尿素氮、尿白蛋白和 $\beta 2$ -微球蛋白含量显著升高;此外,尿骨桥蛋白和 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶在植入贫铀片后也出现显著升高,尿骨桥蛋白在植入后 3 个月显著升高,而尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶在植入后 6 个月才出现显著升高^[29-31]。

近期,关于铀慢性低剂量吸入暴露所致肾脏损伤的研究很少,研究结果主要来自 20 世纪中期的动物实验。在为期 24 个月的犬吸入暴露系列研究中,吸入铀水平为 $0.05 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 时,尿过氧化氢酶含量升高,肌酐清除率下降;吸入水平为 $0.13 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 时,尿总蛋白和血浆非蛋白氮显著升高;吸入水平增加至 $37.5\sim 187 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 时,除血清肌酐和尿总蛋白升高外,血清尿素氮也显著升高^[32]。

综上所述,大鼠铀暴露剂量在 $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或肾铀含量 $6 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 时尚未观察到肾脏损伤,这是因为慢性暴露通过加强机体抗氧化系统、减少细胞凋亡等途径出现了明显的适应性反应^[27, 33]。目前,关于慢性铀暴露的肾脏损伤阈值尚未确定,而低剂量慢性吸入是目前铀接触工人的主要暴露途径,为研究长期从事铀作业对工人肾脏的影响,还需开展进一步的慢性吸入暴露动物实验,为贫铀暴露人群的健康评估提供依据。

1.2.2 人群流行病学调查 动物研究表明,慢性铀暴露会对肾功能产生一定程度的影响,而环境铀暴露对人体的影响还知之甚少。目前,文献报道的慢性铀暴露流行病学研究主要来源于 3 类人群,即高铀饮用水居民、海湾战争退伍士兵和职业暴露人群,本文分别对这 3 类人群慢性铀暴露所致肾功能指标的影响进行了汇总分析(补充材料表 S4、表 S5、表 S6),但研究结果并不完全一致。

高铀饮用水主要被发现在一些含铀基岩附近开凿的井中,多位于欧洲、加拿大和美国的某些地区。居民长期暴露于含铀饮用水,尿铀含量会有所升高。当尿铀含量升高至 $9 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,其含量与尿液中微量白蛋白的含量表现出一定的相关性;当尿铀含量升高至 $38 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,其含量与尿液中 $\beta 2$ -微球蛋白、 $\alpha 1$ -微球蛋白和 kappa 链含量显著相关;当尿铀含量升高至 $43 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 时,其含量除和尿液中 $\beta 2$ -微球蛋白和 γ -谷氨酰转移酶含量显著相关外,还和尿液中葡萄糖、N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶和碱性磷酸酶等的含量呈弱相关关系;

当尿铀含量进一步升高至 $78 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 时,其含量和尿液中葡萄糖、钙和磷酸盐的排泄量显著相关^[34-37]。人群流行病学调查后发现大部分居民尿铀含量低于 $78 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 时未见相关肾功能指标出现显著改变,仅在正常范围内表现出一定的相关性。然而,加拿大魁北克第一民族社区在对高铀饮用水居民进行调查时发现,部分居民的肾功能指标数值超过了公布的参考范围。因此,目前还无法确定高铀饮用水对居民健康的影响。

海湾战争退伍士兵慢性铀暴露的研究结果主要来自巴尔的摩退伍军人事务医疗中心。该医疗中心通过对海湾战争退伍士兵的随访发现,贫铀碎片嵌入体内暴露 26 年后,士兵尿液中仍会排出较高浓度的铀,这是因为残留在体内的贫铀弹片通过碎片溶解的方式持续向体内释放铀。纵观 2009—2019 年的健康检测结果,各年退伍士兵尿铀含量相差并不多,除 2011 年和 2017 年的健康检测未见任何肾功能指标的变化外,其他年份均观察到部分血液和尿液指标的改变,如血清肌酐、尿酸、葡萄糖、尿白蛋白、总蛋白、白介素-18、肾损伤分子-1 等^[38-43]。2009—2017 年,反映肾功能损伤的指标均表现为在正常范围内的波动,然而到了 2019 年,尿液中白介素-18 的检测结果却略超出正常范围($21.24 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ vs $20 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$,以肌酐计)^[41]。因此目前仍无法确定,随着贫铀碎片的持续溶解,是否会有更多的肾功能指标超出正常范围,这需要进行进一步的跟踪随访。

关于职业铀暴露的人群流行病学研究资料很少,大多数研究都集中在核工业暴露人群中,且该研究人群多为铀矿开采和加工工人,从事铀浓缩和铀转化等行业工人的研究资料稀缺。部分人群流行病学调查发现少数肾功能指标随尿铀含量的升高而改变的证据。埃及铀矿石生产、加工基地工人平均尿铀含量为 $(17.8 \pm 7.1) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,尿铀含量和血清肌酐之间具有良好的相关性^[44]。美国铀矿石加工工人尿铀水平在 $18.9 \sim 65.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间,与对照组相比尿 $\beta 2$ -微球蛋白和氨基酸排泄量显著升高,但 $\beta 2$ -微球蛋白的排泄量仍在正常范围内^[45]。考虑到长期的职业暴露可能会对铀作业人员肾脏产生的一定程度的影响,美国对 7 名职业铀暴露工人和 6 名未暴露工人的肾组织切片进行了盲法比较,发现即使部分工人肾铀排泄量高达几百毫克,但病理学家仍无法区分铀工人和对照组工人或无法识别由铀引起的肾损伤,铀工人病例中没有一例表现出归因于铀肾病的组织学变化^[46]。因此,慢性铀暴露在多大剂量下可造成肾功能指标的改变以及不可修复的肾

脏损伤仍有待进一步证实。

由于人群流行病学研究中肾铀含量难以获得,因此几乎所有研究都是基于尿铀进行分析的,加之人群资料有限,同时研究结果存在差异,很难评估慢性铀暴露对人类健康效应的影响,还需要进一步的研究来明确慢性铀暴露的剂量-效应关系。

2 生物标志物分析

2.1 常用生物标志物

在铀暴露的剂量-效应关系研究中,部分研究发现肌酐清除率显著下降,这表明肾损伤时肾小球滤过率明显降低。目前的研究认为联合血清肌酐和血清胱抑素 C 估算的肾小球滤过率在预测肾功能不全方面具有更高的准确率^[47]。随着肾小球滤过率的降低,大部分的研究发现在铀暴露之后,血清肌酐、尿素氮、尿蛋白和尿总蛋白浓度明显升高,这些都提示肾小球的滤过功能出现了一定程度的损伤。同时也发现了大量肾小管损伤的证据。肾小管重吸收功能障碍主要体现在电解质(钠、钾、镁、钙和无机磷酸盐)、葡萄糖和低分子量蛋白质($\beta 2$ -微球蛋白和尿视黄醇结合蛋白)等在尿液中的大量排出。此外,一些能够反应肾小管损伤的细胞酶在尿液中的排泄量也显著增加,如 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶、亮氨酸氨基肽酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶、乳酸脱氢酶和过氧化氢酶等。

2.2 早期生物标志物

结合临床实践,上述生物标志物可以反映铀致肾脏损伤的严重程度,但这些生物标志物在铀致肾脏损伤的早期诊断方面欠佳,如肾小球滤过率、血清肌酐、尿素氮等指标通常要到肾脏损伤的后期才会出现明显的改变。进行剂量-效应关系分析时发现,部分研究在评价铀致肾脏损伤的不良效应时加入了一些早期生物标志物,如肾损伤分子-1、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和骨桥蛋白,这些生物标志物在反应肾脏早期损伤方面具有一定的特异性和灵敏性。

肾损伤分子-1 是一种跨膜蛋白,在正常肾脏组织中表达较低,当肾脏受到损伤后近端小管细胞中肾损伤分子-1 表达显著上调^[48]。在顺铂诱导的肾毒性中,24 h 尿肾损伤分子-1 水平显著高于在 3 d 时达到高峰的血清肌酐^[49]。根据 2021 年 1 月 30 日前脓毒症急性肾损伤患者的 meta 分析数据,尿肾损伤分子-1 预测急性肾损伤进展的敏感性和特异性分别为 86% 和 84%^[50]。小鼠急性腹腔注射 $2 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 硝酸铀酰时,肾脏中肾损伤分子-1 的表达升高^[12]。McDiarmid 等^[43]

在对海湾战争退伍士兵进行随访时发现,尿液中肾损伤分子-1升高约1倍($580.38 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ vs $297.94 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,按肌酐计)。

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白是一种分泌型糖蛋白,肾前起源的血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白因其分子量低可以在肾小球内自由滤过,并被近端肾小管巨蛋白依赖的内吞作用和远端肾小管24p3R受体重新吸收^[51-52]。肾脏缺血或肾毒性损伤后,肾内中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在转录和蛋白水平上显著上调,由肾小管髓袢升支粗段和集合管产生^[53]。有研究显示尿液中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在肾损伤后3 h即开始升高,6 h达到峰值,直到5 d后仍持续处于高水平状态^[54]。在铀致肾脏损伤的研究中,大鼠植入贫铀碎片3~12个月,尿液中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白始终高于对照组^[31]。同时,McDiarmid等^[42]对海湾战争退伍士兵后续随访时发现,尿液中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白升高约1倍($965.79 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ vs $492.08 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,按肌酐计)。

骨桥蛋白是一种高度磷酸化的糖蛋白,在正常人的肾脏中由髓袢升支粗段和集合管表达并分泌到尿液中排泄,当肾脏受到损伤后,骨桥蛋白在所有肾小管段和肾小球的表达均显著上调^[55]。小鼠急性注射 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 硝酸铀酰,肾脏中骨桥蛋白的表达升高约5倍^[12]。有研究发现,生物体暴露于铀后,骨桥蛋白利用与钙相似的途径与铀形成有机矿物复合体来阻止肾脏组织中的异位矿化,在铀化学毒性中起作用^[56-57]。Prat等^[57]对急性吸入铀暴露工人尿骨桥蛋白进行检测,发现急性铀暴露时尿铀质量浓度大于 $30 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时尿骨桥蛋白水平即可出现显著降低。然而,Hoffman等^[31]发现在大鼠腓肠肌中植入贫铀碎片,尿骨桥蛋白在植入三个月时却出现显著升高。因此,铀暴露后尿液中骨桥蛋白的改变还需要更多的相关实验进行验证。

上述生物标志物已经被用于铀致肾脏损伤的动物和人群研究中,有望作为反映早期肾脏毒性的灵敏和特异生物标志物,但这些研究目前仍比较有限,还需要更多的动物实验和人群数据进行验证。

3 总结与展望

对近年来铀致肾脏损伤动物实验和人群流行病学研究发现,通过不同途径(注射、食入、吸入、皮肤接触和植入碎片)进入机体的铀会对肾脏产生不利影

响,急性铀暴露可能导致肾小球和肾小管功能的改变,而慢性铀暴露似乎只影响肾小管的功能。动物实验分析发现,急性铀暴露的情况下,暴露剂量 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或肾铀含量大于 $3 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 时即可观察到肾脏损伤;慢性铀暴露的情况下,机体会对铀产生一定的耐受性,暴露剂量 $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或肾铀含量 $6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 时仍未观察到肾脏损伤。人群流行病学研究发现,通常情况下人体肾铀含量无法直接获得,多数研究是基于尿铀含量进行分析的,同时人群资料稀少,研究结果差异性较大,无法直接根据人群流行病学调查得出铀致肾脏损伤剂量-效应关系及其损伤阈值,需结合动物实验进行进一步的分析探讨来明确铀暴露对工人肾脏的影响。

近年来,为更好地研究铀致肾脏损伤的剂量-效应关系,在发现和开发新的肾脏损伤标志物方面取得了一定的进展。肾损伤分子-1、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和骨桥蛋白等生物标志物因具有高灵敏性和高特异性的特征,有望用于铀致肾脏损伤的早期诊断。但这些生物标志物用于铀致肾脏损伤的研究仍比较有限,与铀作用的机理尚不完全清楚,需要进一步的动物实验、临床和流行病学研究进行验证,为确定铀致肾脏损伤阈值和生物健康效应提供依据,对铀暴露人群的职业健康管理及相关标准的制定具有重要意义。

参考文献

- [1] 王双,冉永红,李娟,等.铀的生殖毒性效应及作用机制研究进展[J].局解手术学杂志,2019,28(1):80-84.
WANG S, RAN YH, LI J, et al. Advances in reproductive toxicity of uranium and its mechanism[J]. J Reg Anat Oper Surg, 2019, 28(1): 80-84.
- [2] RAN Y, WANG S, ZHAO Y, et al. A review of biological effects and treatments of inhaled depleted uranium aerosol[J]. J Environ Radioact, 2020, 222: 106357.
- [3] GUÉGUEN Y, ROY L, HORNHARDT S, et al. Biomarkers for uranium risk assessment for the development of the CURE (concerted uranium research in Europe) molecular epidemiological protocol[J]. Radiat Res, 2017, 187(1): 107-127.
- [4] ZIMMERMAN KL, BARBER DS, EHRICH MF, et al. Temporal clinical chemistry and microscopic renal effects following acute uranyl acetate exposure[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(7): 1000-1009.
- [5] OHMACHI Y, IMAMURA T, IKEDA M, et al. Sodium bicarbonate protects uranium-induced acute nephrotoxicity through uranium-decorporation by urinary alkalinization in rats[J]. J Toxicol Pathol, 2015, 28(2): 65-71.
- [6] FUKUDA S, IKEDA M, CHIBA M, et al. Clinical diagnostic indicators of renal and bone damage in rats intramuscularly injected with depleted uranium[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2006, 118(3): 307-314.
- [7] HOMMA-TAKEDA S, KOKUBO T, TERADA Y, et al. Uranium dynamics and developmental sensitivity in rat kidney[J]. J Appl Toxicol, 2013, 33(7): 685-694.

- [8] BANDAY AA, PRIYAMVADA S, FAROOQ N, et al. Effect of uranyl nitrate on enzymes of carbohydrate metabolism and brush border membrane in different kidney tissues[J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(6): 2080-2088.
- [9] SHAKI F, HOSSEINI MJ, GHAZI-KHANSARI M, et al. Toxicity of depleted uranium on isolated rat kidney mitochondria[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(12): 1940-1950.
- [10] 袁嫣, 易娟, 赵婷婷, 等. Nrf2通路损伤介导铀诱导的大鼠急性肾毒性[J]. *环境与职业医学*, 2016, 33(9): 869-873.
YUAN Y, YI J, ZHAO TT, et al. Inhibiting of Nrf2 pathway is involved in uranium-induced rat acute nephrotoxicity[J]. *J Environ Occup Med*, 2016, 33(9): 869-873.
- [11] HAO Y, REN J, LIU J, et al. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted uranium in rats[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 111(6): 402-410.
- [12] BONTEMPS A, CONQUET L, ELIE C, et al. In vivo comparison of the phenotypic aspects and molecular mechanisms of two nephrotoxic agents, sodium fluoride and uranyl nitrate[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(7): 1136.
- [13] TAULAN M, PAQUET F, ARGILES A, et al. Comprehensive analysis of the renal transcriptional response to acute uranyl nitrate exposure[J]. *BMC Genomics*, 2006, 7: 2.
- [14] SÁNCHEZ DJ, BELLÉS M, ALBINA ML, et al. Nephrotoxicity of simultaneous exposure to mercury and uranium in comparison to individual effects of these metals in rats[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2001, 84(1/2/3): 139-154.
- [15] PETITOT F, LESTAEVEL P, TOURLONIAS E, et al. Inhalation of uranium nanoparticles: respiratory tract deposition and translocation to secondary target organs in rats[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 217(3): 217-225.
- [16] 付维林, 陈翔宇, 李蓉, 等. 支气管吸入高剂量贫铀染毒犬模型早期损伤特点研究[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(1): 52-58.
FU WL, CHEN XY, LI R, et al. Features of early injuries in canine model of high dose depleted uranium exposure through bronchial spraying[J]. *J Third Mil Med Univ*, 2021, 43(1): 52-58.
- [17] REN J, HAO Y, GAO R, et al. Effect of a novel polyethylene glycol compound on lung lavage in dogs after the inhalation of depleted uranium dust[J]. *Int J Radiat Biol*, 2018, 94(5): 462-471.
- [18] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionizing radiation[R]. New York: United Nations, 2017.
- [19] EICHLER O, FARAH A. Handbuch der experimentellen pharmakologie: handbook of experimental pharmacology[M]. Berlin: Springer-Verlag, 1957.
- [20] PAVLAKIS N, POLLOCK CA, MCLEAN G, et al. Deliberate overdose of uranium: toxicity and treatment[J]. *Nephron*, 1996, 72(2): 313-317.
- [21] KATHREN RL, MOORE RH. Acute accidental inhalation of U: a 38-year follow-up[J]. *Health Phys*, 1986, 51(5): 609-619.
- [22] LU S, ZHAO FY. Nephrotoxic limit and annual limit on intake for natural U[J]. *Health Phys*, 1990, 58(5): 619-623.
- [23] FISHER D R, SWINT M J, KATHREN R L. Evaluation of health effects in sequoyah fuels corporation workers from accidental exposure to uranium hexafluoride[R]. Washington: Nuclear Regulatory Commission, 1990.
- [24] DUBLINEAU I, SOUIDI M, GUEGUEN Y, et al. Unexpected lack of deleterious effects of uranium on physiological systems following a chronic oral intake in adult rat[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 181989.
- [25] ROUAS C, STEFANI J, GRISON S, et al. Effect of nephrotoxic treatment with gentamicin on rats chronically exposed to uranium[J]. *Toxicology*, 2011, 279(1/2/3): 27-35.
- [26] ROUAS C, SOUIDI M, GRANDCOLAS L, et al. Acetaminophen induces xenobiotic-metabolizing enzymes in rat: impact of a uranium chronic exposure[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2009, 28(3): 363-369.
- [27] POISSON C, STEFANI J, MANENS L, et al. Chronic uranium exposure dose-dependently induces glutathione in rats without any nephrotoxicity[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(10): 1218-1231.
- [28] TISSANDIÉ E, GUÉGUEN Y, LOBACCARO JM A, et al. Enriched uranium affects the expression of vitamin D receptor and retinoid X receptor in rat kidney[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 110(3/4/5): 263-268.
- [29] PELLMAR T C, HOGAN J B, BENSON K A, et al. Toxicological evaluation of depleted uranium in rats: six-month evaluation point[R]. Bethesda: Armed Forces Radiobiology Research Institute, 1998.
- [30] ZHU G, XIANG X, CHEN X, et al. Renal dysfunction induced by long-term exposure to depleted uranium in rats[J]. *Arch Toxicol*, 2009, 83(1): 37-46.
- [31] HOFFMAN JF, VERGARA VB, FAN AX, et al. Effect of embedded metal fragments on urinary metal levels and kidney biomarkers in the Sprague-Dawley rat[J]. *Toxicol Rep*, 2021, 8: 463-480.
- [32] VICENTE-VICENTE L, QUIROS Y, PÉREZ-BARRIOCANAL F, et al. Nephrotoxicity of uranium: pathophysiological, diagnostic and therapeutic perspectives[J]. *Toxicol Sci*, 2010, 118(2): 324-347.
- [33] BONTEMPS-KARCHER A, MAGNERON V, CONQUET L, et al. Renal adaptive response to exposure to low doses of uranyl nitrate and sodium fluoride in mice[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 64: 126708.
- [34] JENNY-BURRI J, BLANC A, AUBERT R, et al. Uranium exposure of the Swiss population based on 24-hour urinary excretion[J]. *Swiss Med Wkly*, 2020, 150: w20207.
- [35] SELDÉN AI, LUNDHOLM C, EDLUND B, et al. Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells[J]. *Environ Res*, 2009, 109(4): 486-494.
- [36] ZAMORA ML L, ZIELINSKI JM, MOODIE GB, et al. Uranium in drinking water: renal effects of long-term ingestion by an aboriginal community[J]. *Arch Environ Occup Health*, 2009, 64(4): 228-241.
- [37] KURTIO P, AUVINEN A, SALONEN L, et al. Renal effects of uranium in drinking water[J]. *Environ Health Perspect*, 2002, 110(4): 337-342.
- [38] MCDIARMID MA, ENGELHARDT SM, DORSEY CD, et al. Longitudinal health surveillance in a cohort of Gulf War veterans 18 years after first exposure to depleted uranium[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2011, 74(10): 678-691.
- [39] MCDIARMID MA, GAITENS JM, HINES S, et al. The Gulf War depleted uranium cohort at 20 years: bioassay results and novel approaches to fragment surveillance[J]. *Health Phys*, 2013, 104(4): 347-361.
- [40] MCDIARMID MA, GAITENS JM, HINES S, et al. Biologic monitoring and surveillance results for the department of veterans affairs' depleted uranium cohort: lessons learned from sustained exposure over two decades[J]. *Am J Ind Med*, 2015, 58(6): 583-594.
- [41] MCDIARMID MA, GAITENS JM, HINES S, et al. The U. S. department of veterans' affairs depleted uranium exposed cohort at 25 years: longitudinal surveillance results[J]. *Environ Res*, 2017, 152: 175-184.
- [42] MCDIARMID MA, CLOEREN M, GAITENS JM, et al. Surveillance results and bone effects in the Gulf War depleted uranium-exposed cohort[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2018, 81(20): 1083-1097.
- [43] MCDIARMID MA, GAITENS JM, HINES S, et al. Surveillance of depleted uranium-exposed Gulf War veterans: more evidence for bone effects[J]. *Health Phys*, 2021, 120(6): 671-682.
- [44] SHAWKY S, AMER HA, HUSSEIN MI, et al. Uranium bioassay and radioactive

- dust measurements at some uranium processing sites in Egypt-health effects[J]. *J Environ Monit*, 2002, 4(4): 588-591.
- [45] THUN MJ, BAKER DB, STEENLAND K, et al. Renal toxicity in uranium mill workers[J]. *Scand J Work Environ Health*, 1985, 11(2): 83-90.
- [46] RUSSELL JJ, KATHREN RL, DIETERT SE. A histological kidney study of uranium and non-uranium workers[J]. *Health Phys*, 1996, 70(4): 466-472.
- [47] CHI XH, LI GP, WANG QS, et al. CKD-EPI creatinine-cystatin C glomerular filtration rate estimation equation seems more suitable for Chinese patients with chronic kidney disease than other equations[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 226.
- [48] WANG JJ, CHI NH, HUANG TM, et al. Urinary biomarkers predict advanced acute kidney injury after cardiovascular surgery[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 108.
- [49] 毕海燕, 刘静, 侯衍豹, 等. 肾毒性生物标志物的研究进展及其意义[J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 204-211.
- BI HY, LIU J, HOU YB, et al. Research progress and significance of biomarkers for nephrotoxicity[J]. *Drug Eval Res*, 2019, 42(1): 204-211.
- [50] XIE Y, HUANG P, ZHANG J, et al. Biomarkers for the diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury: systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 4159-4173.
- [51] HELANOVA K, SPINAR J, PARENICA J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases-review[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39(6): 623-629.
- [52] BUONAFINE M, MARTINEZ-MARTINEZ E, JAISSE F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(9): 909-923.
- [53] 周长菊, 章旭, 曹娟. 急性肾损伤生物标志物的研究与应用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(6): 550-552.
- ZHOU CJ, ZHANG X, CAO J. Study and application of biomarkers for acute kidney injury[J]. *Chin J Integr Tradit Western Nephrol*, 2018, 19(6): 550-552.
- [54] 王霞, 王金泉. 急性肾损伤生物标志物的作用机制及潜在治疗意义[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(3): 318-322.
- WANG X, WANG JQ. Biomarkers of acute kidney injury: pathogenic mechanism and potential therapeutic significance[J]. *J Med Postgra*, 2015, 28(3): 318-322.
- [55] KALETA B. The role of osteopontin in kidney diseases[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(2): 93-102.
- [56] CABALLERO D, LI Y, PONSETTO J, et al. Impaired urinary osteopontin excretion in *Npt2a*^{-/-} mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(1): F77-F83.
- [57] PRAT O, ANSOBORLO E, SAGE N, et al. From cell to man: evaluation of osteopontin as a possible biomarker of uranium exposure[J]. *Environ Int*, 2011, 37(4): 657-662.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)

(上接第 1068 页)

- [34] GUVVALA PR, SELLAPPAN S, PARAMESWARAIAH RJ. Impact of arsenic(V) on testicular oxidative stress and sperm functional attributes in Swiss albino mice[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(18): 18200-18210.
- [35] HASSAN E, KAHILLO K, KAMAL T, et al. The protective effect of epigallocatechin-3-gallate on testicular oxidative stress in lead-induced toxicity mediated by Cyp19 gene/estradiol level[J]. *Toxicology*, 2019, 422: 76-83.
- [36] WONG WY, FLIK G, GROENEN PMW, et al. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men[J]. *Reprod Toxicol*, 2001, 15(2): 131-136.
- [37] KASPERCZYK A, DOBRAKOWSKI M, CZUBA ZP, et al. Environmental exposure to zinc and copper influences sperm quality in fertile males[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2016, 23(1): 138-143.
- [38] ALI A, DERAR DR, ABDEL-ELMONIEM EM, et al. Impotentia generandi in male dromedary camels: heavy metal and trace element profiles and their relations to clinical findings and semen quality[J]. *Trop Anim Health Prod*, 2019, 51(5): 1167-1172.
- [39] LI C, ZHAO K, ZHANG H, et al. Lead exposure reduces sperm quality and DNA integrity in mice[J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(5): 594-602.
- [40] MELIGY AM A, WAHEED MM, EL-BAHR SM. Effect of heavy metals arsenic, cadmium, and lead on the semen variables of dromedary camels (*Camelus dromedarius*) [J]. *Anim Reprod Sci*, 2019, 208: 106115.
- [41] NNA VU, UJAH GA, MOHAMED M, et al. Cadmium chloride-induced testicular toxicity in male wistar rats; prophylactic effect of quercetin, and assessment of testicular recovery following cadmium chloride withdrawal [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 109-123.
- [42] OU Z, CHEN Y, NIU X, et al. High-mobility group box 1 regulates cytoprotective autophagy in a mouse spermatocyte cell line (GC-2spd) exposed to cadmium[J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(4): 1041-1050.
- [43] BOUJBIHA MA, HAMDEN K, GUERMAZI F, et al. Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: association with oxidative stress[J]. *Reprod Toxicol*, 2009, 28(1): 81-89.
- [44] HANSEN JM, ZHANG H, JONES DP. Differential oxidation of thioredoxin-1, thioredoxin-2, and glutathione by metal ions[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(1): 138-145.
- [45] ZHAI XW, ZHANG YL, QI Q, et al. Effects of molybdenum on sperm quality and testis oxidative stress[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2013, 59(5): 251-255.
- [46] MARTINEZ CS, ESCOBAR AG, URANGA-OCIO JA, et al. Aluminum exposure for 60 days at human dietary levels impairs spermatogenesis and sperm quality in rats[J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 73: 128-141.
- [47] KERNS K, SHARIF M, ZIGO M, et al. Sperm cohort-specific zinc signature acquisition and capacitation-induced zinc flux regulate sperm-oviduct and sperm-zona pellucida interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(60): 2121.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)