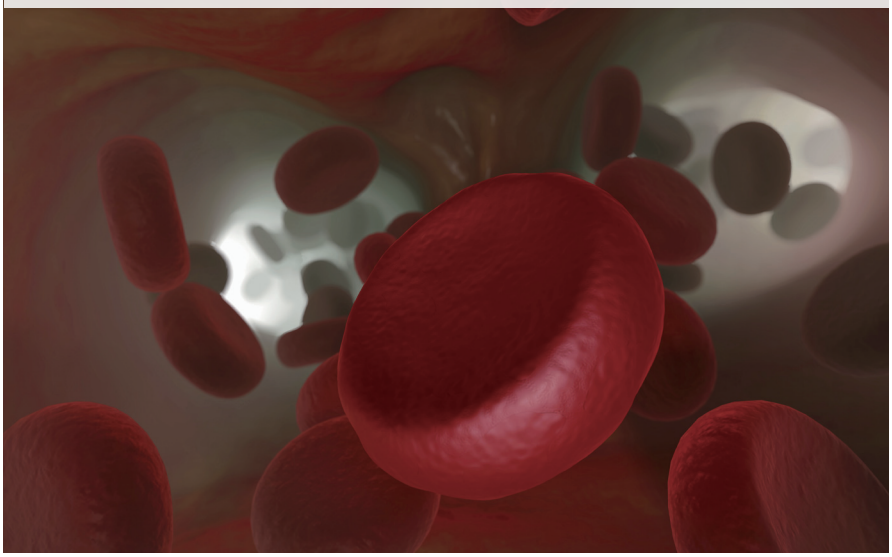
红血球与铅相关的肾损害

尽管数十年来金属的使用和排放都急剧减少，但环境性铅污染问题依旧留存，结果导致低水平铅暴露普遍存在，美国总体人群的平均血铅水平达到1~2 μg/dL。铅能影响众多器官系统，但其明确的损害机制尚不得知。本期*EHP* [123(2): 120–127 (2015)]发表的一项新研究作者提出假设，用具体的体内外实验数据支持解释肾的铅相关毒性。

现有证据认为血铅水平低至5 μg/dL时便会产生肾损害，原患有肾疾病、糖尿病或高血压等的特殊人群在低水平铅暴露下甚至有更高的风险。体内外实验均指出氧化应激是铅相关肾损害的危险因素，但尚不清楚应激如何产生。

新研究探索了老化红细胞在铅相关肾毒性中可能扮演的角色。©Science Picture Company/Science Source



此次研究中，研究者把目光从先前的调查转向可检测的假设。他们首先考虑到铁沉积，推测其主要来源于肾功能紊乱患者肾脏中的富铁红细胞（红血球）。研究者同样考虑了当红血球老化或受损后，肾脏将其从血液循环中清除时所承担的角色。

在这个被称为噬红细胞作用的过程中，老化的红血球被其他细胞包裹并破坏。噬红细胞作用通常发生在脾脏和肝细胞中，然而肾近端小管上皮细胞也具有此能力。红血球需要从血循环中被清除的信号来自一种叫做磷脂酰丝氨酸（PS）的复合物。对于正常、健康的红血球，PS是其细胞内成分，与细胞外环境没有直接联系。而老化受损的红细胞则会向外表面转移PS。研究组成员之前就发现铅暴露与PS大量外部化相关，而脾脏中嗜血红细胞作用也随之增强。

此次研究的作者假设铅暴露增加了PS标记的红血球数量，其随后又被肾近端小管上皮细胞吸收。他们进一步假设红血球中的铁积聚在肾细胞，引发氧化性损伤的第一步——活性氧的形成。

铅暴露的最终生物结局通常是两种因素，即个体的多组织应答及其转化组织复杂交互作用相结合的产物，此项研究的合著者，首尔大学（Seoul National University）药学院教授Jin-Ho Chung说道。“我们认为铅相关肾毒性一定要用系统生物学来解释，而不是单独的肾损害”，Chung说。

Chung和他的同事们用HK-2细胞和从志愿者血样中分离出的红血球完成了一系列体外试验。他们认为，在缺少红血球的情况下，暴露于铅的HK-2细胞生活力与非暴露的HK-2细胞并没有显著差异。另一项研究则显示，暴露于铅的红血球其PS外部化增加；而当暴露于铅的红血球与未暴露的HK-2细胞共同培养时，未暴露的HK-2细胞不仅吞噬了红血球，并且产生了更多的活性氧，其活力减弱，而与肾损害相关的基因表达增强了。

接下来，体外试验的结果进一步在小鼠身上进行测试。持续12周暴露于0或1000 ppm浓度含铅饮用水的小鼠的血液、脾脏和肾组织样本被采集，并被用作生物化学和组织学分析。这些分析揭示了与肾损害相一致的统计显著差异。第二次的12周实验对分别暴露于0、250或1000 ppm浓度的醋酸铅饮用水的小鼠组织进行采集，结果同样支持体外实验。体内试验的结果也反映了流行病学研究中见到的两种肾毒性：近端小管肾病和肾间质纤维化。

没有参与此次研究的埃默里大学（Emory University）医学教授William McClellan对立即将此结果推断到人类健康持谨慎态度。他同时认为实验结果需要复制。McClellan说道，“我有一种感觉，如果他们得到的是可比的结果（待确认），那就值得去做一些人体的研究了。”

Julia R. Barrett，硕士，生命科学编辑。她自1996年起为《环境与健康展》（*EHP*）撰写文章。她是美国科学作家协会（National Association of Science Writers）会员和生命科学编辑委员会（Board of Editors in the Life Sciences）的成员。

译自*EHP* 123(2):A42 (2015)
翻译：孙 蓉

*本文参考文献请浏览英文原文
原文链接
http://dx.doi.org/10.1289/ehp.123-A42