

· 综述 ·

PM_{2.5}暴露与肾脏损害的研究进展

赵剑刚 综述; 郑佳琦 审校

岱山县疾病预防控制中心卫生监测科, 浙江 岱山 316200

摘要: 大气PM_{2.5}暴露与慢性肾脏病、膜性肾病和肾癌等肾脏疾病密切相关。急慢性PM_{2.5}暴露会损伤小鼠肾小球滤过功能, 引起肾脏组织损伤。PM_{2.5}可以通过诱导细胞氧化应激、炎症反应、内质网应激、肾素血管紧张素系统和缓激肽系统激活, 引起肾脏血管和组织损伤, 肾小球滤过率和清除能力减退, 介导肾脏损伤和肾脏疾病的发生。本文对2016—2020年PM_{2.5}暴露与肾脏损害及其机制的研究作综述, 为预防PM_{2.5}暴露的肾脏疾病损害研究提出建议。

关键词: PM_{2.5}; 肾脏疾病; 生物学机制

中图分类号: R692

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2021) 05-0473-03

Research progress on kidney injury induced by PM_{2.5} exposure

ZHAO Jiangang, ZHENG Jiaqi

Health Monitoring Section, Daishan County Center for Disease Control and Prevention, Daishan, Zhejiang 316200, China

Abstract: Exposure to atmospheric PM_{2.5} is closely related to the morbidity and mortality of kidney diseases such as chronic kidney disease, membranous nephropathy and kidney cancer. Acute and chronic PM_{2.5} exposure lead to the damage of glomerular filtration and kidney tissue of mice. PM_{2.5} induces cellular oxidative stress, inflammatory response, endoplasmic reticulum stress, renin angiotensin system and bradykinin system activation, so that causes renal blood vessel and tissue damage, decreases glomerular filtration rate and clearance capacity, and mediates the occurrence of kidney damage and diseases. This article reviews the studies into the impact of PM_{2.5} on kidney and its mechanism from 2016 to 2020, so as to provide the basis for the prevention and treatment of kidney injury induced by PM_{2.5}.

Keywords: PM_{2.5}; kidney diseases; biological mechanism

肾脏疾病主要包括肾炎、急性肾衰竭、肾结石、肾囊肿和肾癌等。近年来, 肾脏疾病发病率快速上升^[1-2]。肾脏疾病不仅严重危害人类健康, 也给国民经济带来沉重负担^[3]。细颗粒物(PM_{2.5})是大气主要污染物之一^[4], 易对人体的呼吸系统、心血管系统、神经系统和免疫系统造成损害, PM_{2.5}吸入与慢性肾脏病、膜性肾病、肾癌的发病和死亡密切相关^[5-7]。本文对2016—2020年PM_{2.5}暴露与肾脏损害及其机制的研究作综述。

1 PM_{2.5}暴露与肾脏疾病的关系

大气PM_{2.5}暴露与慢性肾脏病、肾癌和膜性肾病

等肾脏疾病存在统计学关联。BOWE等^[8]的一项队列研究发现PM_{2.5}浓度与慢性肾脏病、终末期肾脏病存在线性关系, PM_{2.5}浓度每增加10 μg/m³, 慢性肾脏病(HR=1.27, 95%CI: 1.17~1.38)和终末期肾脏病(HR=1.26, 95%CI: 1.17~1.35)发生风险增加。MEHTA等^[9]对669名美国波士顿都市区长期暴露于PM_{2.5}的老年男性进行调查, 发现肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)和PM_{2.5}浓度存在负相关关系。BOWE等^[10]研究发现PM_{2.5}引起的慢性肾脏病年龄标准化伤残调整寿命年(disability adjusted life years, DALY)以中美洲、北非、东地中海和东南亚地区的发展中国家居民最高。动物实验研究表明PM_{2.5}可以通过血液转运到肝脏、肾脏、心脏和大脑等器官, 可能是肾实质癌的危险因素^[7]。一项针对7个欧洲国家14个队列的调查显示, 室外PM_{2.5}暴露可能与肾实质癌风险增加有关, PM_{2.5}浓度每增加5 μg/m³, 肾实质癌发病风险增加57% (HR=

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.05.009

作者简介: 赵剑刚, 大专, 主管医师, 主要从事环境卫生监测工作

通信作者: 郑佳琦, E-mail: 646447188@qq.com

1.57, 95%CI: 0.81 ~ 3.01)^[11]。膜性肾病是原发性肾小球疾病常见的病理类型, 约占原发性肾小球疾病的53.08%^[12]。XU等^[13]对2004—2014年中国282个城市71 151例肾活检数据进行分析, 结果显示长期暴露于高浓度PM_{2.5}环境与膜性肾病的发病风险增加相关, 在PM_{2.5} > 70 μg/m³的区域, PM_{2.5}浓度每增加10 μg/m³, 膜性肾病的发病率增加14% (OR=1.14, 95%CI: 1.10 ~ 1.18)。

2 急慢性PM_{2.5}暴露对肾脏的影响

肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) 和半胱氨酸蛋白酶抑制剂C (cystatin C, Cys-c) 是急性肾损伤的分子标志物和肾损伤早期诊断的重要指标^[14]。ZHANG等^[15]对健康小鼠进行短期PM_{2.5}暴露, 发现Cys-c和尿酸从PM_{2.5}开始暴露就明显增加, 在暴露第3天和第7天, KIM-1基因表达水平明显升高, 引起肾脏损伤。AZTATZI-AGUILAR等^[16]将SD大鼠暴露于PM_{2.5}, 每天5h, 每周4d, 连续8周, 观察到早期肾脏损伤最敏感的标志物β-2-微球蛋白和Cys-c在暴露后第1、2、6、8周均增加; 还发现PM_{2.5}暴露对肾脏组织有损伤作用, 通过使用HE染色的组织学研究, 观察到小管间浸润以及小管简单立方上皮高度降低, 提示肾小管损伤。HSU等^[17]将大鼠暴露于交通排放相关的空气污染中3~6个月, 结果显示大鼠血尿素氮、肌酐和Cys-c的水平明显升高, 肾小球轻度萎缩, 炎细胞中度浸润, 血管扩张充血, 局部近曲小管和远曲小管轻度肿胀。提示PM_{2.5}暴露可促使大鼠肾脏细胞凋亡, 影响肾脏功能, 导致肾脏发生不可逆的病理形态学改变。

3 PM_{2.5}暴露诱发肾脏损伤的生物学机制

3.1 氧化应激 体内自由基产生系统和抗氧化系统失衡, 会发生氧化应激反应^[18]。PM_{2.5}吸入后, 机体出现广泛的氧化应激, 活性氧生成过多是细胞凋亡和组织损伤进而诱发疾病的重要物质基础^[19]。NOX4是NADPH氧化酶家族的重要成员, 也是肾脏活性氧产生的主要来源, 在氧化应激反应中持续上调。在对空气污染诱发肾脏损害的机制探讨中, PM_{2.5}暴露后小鼠肾脏中H₂O₂含量明显增加, 伴有谷胱甘肽过氧化物酶和抗氧化酶SOD-1表达降低^[15]。H₂O₂是NOX4的最直接产物, 表明PM_{2.5}暴露可能通过上调NOX4水平诱发氧化应激^[19]。

3.2 炎症反应 炎症反应是空气污染引起细胞毒性的重要机制^[20-22]。PM_{2.5}导致肺部炎症反应增强, 炎

症因子“溢出”至血液并引发全身性炎症, 如吸入PM_{2.5}小鼠肺脏、肝脏、脂肪、下丘脑等组织器官炎症水平均显著增加。长期暴露于PM_{2.5}的小鼠肾脏组织炎症因子TACE、iNOS、IL-1β、TNF-α、IL-6、MIP-1α、Emr-1、MCP-1和Cxcr4显著增加, 肾脏巨噬细胞Rhom2/TACE/TNF-α轴上调^[23], 提示PM_{2.5}造成肾损伤的机制可能与炎症反应密切相关。

3.3 内质网应激 内质网应激通过激活细胞凋亡而对机体造成损伤, 或通过激活未折叠蛋白反应途径与自噬途径保护细胞免受蛋白质错误折叠所致损伤^[24]。研究表明, 吸入交通排放的颗粒物可引起小鼠肾脏内质网应激水平增加, 进而引起肾小管上皮细胞中内质网扩张, 肾组织中的IRE1α表达增加, 并通过激活胱天蛋白酶途径, 降低抗凋亡蛋白Bcl-2的活性^[17]。

3.4 肾素-血管紧张素和缓激肽系统 肾素-血管紧张素系统在肾脏和心血管疾病发生发展中起着重要作用。研究表明, 空气污染暴露早期血管紧张素受体I和血管紧张素转化酶表达水平明显增加, 即PM_{2.5}可引起肾素-血管紧张素系统激活^[16]。人气道平滑肌细胞暴露PM_{2.5}后, 细胞收缩上升, 激肽释放酶14和缓激肽受体B2R蛋白表达水平显著升高, 缓激肽分泌及胞浆钙离子水平明显升高^[25]。血管紧张素和缓激肽是肾脏功能的重要调节因子, 可能是肾脏功能损伤的另一个重要因素。此外, 血管紧张素还会通过氧化应激和炎症反应介导组织损伤, 因此, 该系统异常介导肾脏功能损伤的同时, 也为氧化应激和炎症反应提供了物质基础。

3.5 血管内皮功能损伤 内皮细胞是血管内壁上一薄层扁平的上皮细胞, 直接与血液接触, 不仅作为机械屏障存在, 还能作为内分泌/旁分泌器官释放多种生物效应因子, 对炎症反应、凝血功能和血管舒缩等功能进行调节, 维持血管系统的稳态^[26]。血管内皮功能紊乱被认为是血管发生改变的一个主要环节和始动因素。研究表明, PM_{2.5}吸入小鼠出现内皮功能损伤, 不仅出现内皮依赖性血管舒张功能减退, 还会引起血液中ICAM1、PAI-1等效应分子水平升高^[27]。也有学者提出, PM_{2.5}会激活肺部的感觉受体, 导致自主神经系统失衡, 交感神经兴奋引发血管收缩、内皮功能障碍和血压升高^[28]。PM_{2.5}可直接或间接导致血管内皮功能损伤, 进而引起组织器官病变^[29]。

4 结论

空气污染对肾脏疾病发病率和死亡率有着不可忽视的影响, 长期PM_{2.5}暴露会加剧原有肾脏疾病的严

重程度,促使肾脏细胞凋亡,影响肾脏功能,导致肾脏发生不可逆的病理形态学改变。污染空气中PM_{2.5}吸入后,通过引发机体发生氧化应激、炎症反应、内质网应激等病理改变,导致肾脏功能受损和/或结构异常,进而介导肾性疾病的发生和发展。对PM_{2.5}在肾脏损伤和肾脏疾病中的生物学机制还缺乏足够的认识,有待进一步研究。

参考文献

- [1] BAO Y W, YUAN Y, CHEN J H, et al. Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Zool Res*, 2018, 39 (2): 72-86.
- [2] HILL N R, FATOBA S T, OKE J L, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (7): e158765.
- [3] 谢志勇,李志莲,董伟,等.慢性肾小球疾病谱演变和膜性肾病流行病学特点[J].*临床肾脏病杂志*, 2019, 19 (7): 471-476.
- [4] 易井萍,冯昶,葛琪,等.舟山市空气污染物与医院门诊量的相关性研究[J].*预防医学*, 2019, 31 (6): 573-577.
- [5] 王未来,李明艳,过伟军,等.全国31个重点城市空气质量特征分析[J].*浙江预防医学*, 2015, 27 (11): 1110-1114.
- [6] 苗蕾,廖晓农,王迎春.基于长时间序列的北京PM_{2.5}浓度日变化及气象条件影响分析[J].*环境科学*, 2016, 37 (8): 2836-2846.
- [7] HAMANAKA R B, MUTLU G M. Particulate matter air pollution; effects on the cardiovascular system [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018 [2021-01-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30505291>. DOI: 10.3389/fendo.2018.00680.
- [8] BOWE B, XIE Y, LI T, et al. Particulate matter air pollution and the risk of incident CKD and progression to ESRD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29 (1): 218-230.
- [9] MEHTA A J, ZANOBETTI A, BIND M A, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and renal function in older men: the veterans administration normative aging study [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (9): 1353-1360.
- [10] BOWE B, XIE Y, LI T, et al. Estimates of the 2016 global burden of kidney disease attributable to ambient fine particulate matter air pollution [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (5): e22450.
- [11] RAASCHOU-NIELSEN O, PEDERSEN M, STAFOGGIA M, et al. Outdoor air pollution and risk for kidney parenchyma cancer in 14 European cohorts [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140 (7): 1528-1537.
- [12] 房爱菊,杨香山,程凤凤,等.肾活检9825例临床病理分析[J].*临床肾脏病杂志*, 2019, 19 (11): 825-828.
- [13] XU X, WANG G, CHEN N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27 (12): 3739-3746.
- [14] ZHANG Z, LU B, SHENG X, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58 (3): 356-365.
- [15] ZHANG Y, LI Q, FANG M, et al. The kidney injury induced by short-term PM_{2.5} exposure and the prophylactic treatment of essential oils in BALB/c mice [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018 [2021-01-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30151074>. DOI: 10.1155/2018/9098627.
- [16] AZTATZI-AGUILAR O G, URIBE-RAMIREZ M, NARVAEZ-MORALES J, et al. Early kidney damage induced by subchronic exposure to PM_{2.5} in rats [J/OL]. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13 (1) [2021-01-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27955691>. DOI: 10.1186/s12989-016-0179-8.
- [17] HSU Y H, CHUANG H C, LEE Y H, et al. Traffic-related particulate matter exposure induces nephrotoxicity in vitro and in vivo [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 135: 235-244.
- [18] RATLIFF B B, ABDULMAHDI W, PAWAR R, et al. Oxidant mechanisms in renal injury and disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25 (3): 119-146.
- [19] LI W G, MILLER F J, ZHANG H J, et al. H₂O₂-induced O₂ production by a non-phagocytic NADPH oxidase causes oxidant injury [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (31): 29251-29256.
- [20] MUTLU G M, GREEN D, BELLMEYER A, et al. Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6-dependent pathway [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (10): 2952-2961.
- [21] OSORNIO-VARGAS A R, BONNER J C, ALFARO-MORENO E, et al. Proinflammatory and cytotoxic effects of Mexico city air pollution particulate matter in vitro are dependent on particle size and composition [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111 (10): 1289-1293.
- [22] NEMMAR A, ANSARI S, AI A Z, et al. Impact of pulmonary exposure to cerium oxide nanoparticles on experimental acute kidney injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52 (3): 439-454.
- [23] XU M X, QIN Y T, GE C X, et al. Activated iRhom2 drives prolonged PM_{2.5} exposure-triggered renal injury in Nrf2-defective mice [J]. *Nanotoxicology*, 2018, 12 (9): 1045-1067.
- [24] CYBULSKY A V. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (11): 681-696.
- [25] 贾波,罗勇兵,周银平.大气细颗粒物PM_{2.5}浓度及对大鼠气道平滑肌细胞的影响[C]//2019全国呼吸毒理与卫生毒理学学术研讨会论文集, 2019.
- [26] 陈鹏,陈宇,张城,等.论述PM_{2.5}与心血管疾病的关联[J].*吉林医学*, 2014, 35 (7): 1493-1495.
- [27] POPE C R, BHATNAGAR A, MCCracken J P, et al. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (11): 1204-1214.
- [28] CHIN M T. Basic mechanisms for adverse cardiovascular events associated with air pollution [J]. *Heart*, 2015, 101 (4): 253-256.
- [29] SHARMA K, LEE H H, GONG D S, et al. Fine air pollution particles induce endothelial senescence via redox-sensitive activation of local angiotensin system [J]. *Environ Pollut*, 2019, 252 (Pt A): 317-329.

收稿日期: 2020-09-17 修回日期: 2021-01-11 本文编辑: 田田