

• 综 述 •

镉对肾脏的作用机制研究进展*

易 逊¹综述,余文敏^{1△},彭 瑾²审校

(1. 九江学院医学院,江西 九江 332000; 2. 九江学院附属医院,江西 九江 332000)

[摘要] 镉是一种重金属污染物,由于镉的生物半衰期非常长,难以降解,影响人们的健康。在日常生活中镉的来源有 2 个,一是来自矿产中,二是来自化学品的混合物中。因肾脏具有重吸收和积累二价金属的能力,是作为镉中毒的第一个靶器官,因此,研究其毒性作用显得尤为重要。该文从镉的理化性质、污染途径、镉染毒的病理变化、镉的毒作用机制、镉的防治等方面进行系统综述。

[关键词] 镉; 肾脏; 毒性; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.018

中图法分类号:R3

文章编号:1009-5519(2023)07-1165-05

文献标识码:A

Research progress on the mechanism of cadmium action on kidney*

YI Xun¹, YU Wenmin^{1△}, PENG Jin²

(1. Medical College of Jiujiang University, Jiujiang, Jiangxi 332000, China; 2. Jiujiang University Affiliated Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China)

[Abstract] Cadmium is a heavy metal pollutant. Due to the very long biological half-life of cadmium, it is difficult to degrade and affects people's health. In our daily life, there are two sources of cadmium, one is from minerals, and the other is from the mixture of chemicals. Because the kidney has the ability to reabsorb and accumulate divalent metals, it is the first target organ of cadmium poisoning, so it is particularly important to study its toxic action. This paper makes a systematic review from the physical and chemical properties of cadmium, pollution pathways, pathological changes of cadmium exposure, the mechanism of cadmium toxicity, and the prevention and treatment of cadmium.

[Key words] Cadmium; Kidney; Toxicity; Review

镉的符号为 Cd, 相对原子质量为 112.41, 位于元素周期表的 II B 族, 物理状态为银白色过渡金属^[1], 质地较为柔软, 熔点为 321.18 °C, 沸点为 765 °C, 密度为 8.65(g/cc, 300 k), 化学性质主要为碱性, 难溶于盐酸和硫酸, 较能溶于硝酸, 室温状态下性质稳定。但应避免与空气、氧化剂、酸类、硫、锌、钾等接触。镉应贮存于阴凉、通风、干燥、清洁的库房内。在潮湿空气中表面缓慢氧化, 形成氧化镉薄膜, 加热燃烧呈红色火焰, 在高温下与卤素作用剧烈, 加热能与硫直接化合, 但不能与氢和氮化合。镉的烟尘和化合物毒性很大, 且具有很强的还原性, 镉主要存在于矿产中, 也就是存在地壳中, 一般均以硫镉矿的形式存在, 并且是与锌、铅、铜、锰等共同存在的, 而正是因如此复杂的理化性质导致镉在生活中用途十分广泛, 20 世纪 40 年代主要用作合金的制作, 但至今为止, 镉的应用

领域极为广泛, 有颜料的生产、电池和塑料制品的制作, 以及玻璃、陶瓷、涂料等, 与人们生活息息相关, 因此, 必须重视镉对人体的危害。

由于大自然的平衡机制, 不需要担心自然状态下的镉对人体造成危害, 主要应关注将镉废气、废物排放到大自然中对人体造成的危害。有资料显示, 平均每年人为排放约 100 万吨镉在全世界, 危害较大。一般来说, 从事重金属冶炼更容易受到镉的污染, 包括回收金属垃圾者、接触机会更高者均容易受到镉的污染, 从非职业的角度来说, 主要是农作物、烟草等。烟草是镉危害最主要来源, 因为土壤中可能富含镉, 导致烟草中含镉量高, 以及烟民长期吸烟, 日积月累导致对自身的危害非常大^[2], 另外对非吸烟者的非职业人员来说, 主要是吸入废气导致镉污染。镉是一种肾毒性环境污染物^[3], 对肾脏造成极大污染,

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81960134); 江西省卫生健康委员会科技计划基金项目(20202048); 九江学院校级资助项目(XJJGYB-19-16; X202111843139)。

△ 通信作者, E-mail: yuwenmin2013@126.com。

1 镉作用于肾脏的病理变化

肾脏的功能主要为泌尿,而一旦泌尿受到影响就会对肾脏本身造成影响,使机体无法维持生命体的正常活动,而镉对肾脏的损伤通常是不可逆的。有资料显示,镉对肾脏危害主要是引起肾小管损伤,最直观的病理变化是引起小管蛋白尿,这是一个长期的不良反应^[4]。日常观察主要是尿金属硫蛋白(MTS)、尿 β 2-微球蛋白、尿视黄醇结合蛋白、尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶及其同工酶,最常用的检测指标为检测尿镉和血镉,检测肌酐变化就可以知道是否有蛋白尿的发生,在瑞典进行的一项研究发现,低剂量镉就会导致蛋白尿的发生,且值得注意的是,还有研究对诊断为职业性慢性镉中毒患者的血液和尿液样本进行了微小 RNA 微阵列分析,其中尿液 β 2-微球蛋白是肾小管蛋白尿的指标,指出血镉水平是与肾小管蛋白尿有着非常显著的正相关关系^[5]。吸烟人群血镉水平高于非吸烟人群。镉对肾功能的影响,尤其是对小管重吸收的影响,在成人与儿童时期,儿童更加显著,儿童接触镉是特别值得关注的问题,因其可能比成人更易受到其毒性作用的影响。与成人比较,儿童每天体重所需的食物和水摄入量更大,并且肠道吸收增加,肾脏排泄有限^[6]。

一般来说,对镉毒性的研究使用的动物大多数为小鼠。一项对小鼠的实验研究表明,镉主要集中在肾皮质,在显微镜下观察明显可见主要分布在近曲小管的 S1 和 S2 段,在高浓度镉的作用下大部分的镉分布在细胞顶部,而近曲小管的情况较糟糕,出现大范围萎缩、坏死及凋亡^[7],再用高倍电镜观察,早期可见近曲小管上皮细胞出现一些较特殊的空泡,并且形成了很多的含有镉的溶酶体颗粒及线粒体的肿胀,中晚期观察出现了非常严重的细胞坏死,并且发生了炎症反应,有些出现了纤维化的现象;后期发现肾小球和肾间质有损伤,表现为肾小球滤过率下降、滤膜有损伤、血管的系膜发生增生、毛细血管内皮细胞发生肿胀,以及基膜增厚等^[8]。

对镉中毒的病理变化的总结为早期特征有低分子蛋白尿、肾小管功能损伤,中晚期特征为对肾脏的进一步损伤,加重了损伤程度,同时,不再出现小分子蛋白尿,而是大分子蛋白尿,并且糖、钙、氨基酸、尿素氮等在尿液中的含量均升高,脲酶活力也增强,镉中毒与糖尿病、高血压等慢性疾病有很大的关系,镉的作用是一个慢性过程,从肾小管开始慢慢波及整个肾脏。

2 镉对肾脏的作用机制

2.1 脂质过氧化

细胞膜上的多不饱和脂肪酸与自由基发生氧化反应称为脂质过氧化,而大部分过氧化

物均是具有毒性的,对细胞造成严重的损害。镉所致的肾毒性与氧化损伤的关系十分密切,据资料显示,在低浓度镉作用下机体抗氧化酶活力会在短时间内升高,与之相反,在浓度较高的镉作用下会抑制机体抗氧化酶活性^[9];慢性镉损伤是因为镉的作用使体内自由基代谢失衡,自由基的代谢产物积聚过多而导致的氧化损伤。当机体长期暴露在镉污染的环境中,自身免疫系统受到损害,抗氧化系统也受到侵害,镉本身不是氧化还原活跃类金属,镉也不能直接介导芬顿类型反应。镉损伤是通过间接途径使细胞内活性氧(ROS)产量增加,ROS 首先攻击细胞膜上的脂质产生脂质过氧化反应生成丙二醛(MDA)^[10]。至今 MDA 含量被世界公认为细胞氧化损伤机制的主要标志之一。镉主要通过间接方式介导氧化应激反应,即通过降低细胞内抗氧化物水平并通过介导线粒体和内质网等功能损伤增加 ROS 的产生^[11],使机体清除自由基的能力下降,从而发生氧化损伤。

2.2 镉与 MTS 结合

在慢性暴露过程中镉分子会与 MTS 结合,从而进入血液循环到达肾脏^[12],除 MTS 外,还有很多转运机制和转运蛋白参与了镉在人体内的运输。镉在人体中没有一点益处,而且在其含量极其微小的时候也具有毒性^[13]。二价阳离子对细胞、人体均是十分重要的,但大部分均为微量元素,过量就会产生毒性作用,而低剂量镉便会有毒性作用,也正是因为二价金属转运体的存在,镉与 MTS 结合,形成镉-MTS 复合物从肝脏到达肾脏,之后镉被近端小管重吸收从而在肾脏中蓄积^[14],70%的镉会被肾小管重吸收,并且会在肾皮质集中^[15],同时,镉与二价金属转运体的结合导致人体所需微量金属元素(包括钙、铁等)减少,对人体造成危害。长期在镉的暴露下或高浓度镉的暴露下,镉会蓄积在肾脏的近端小管,而现已证实会影响蛋白质重吸收和肾小管功能,管状损伤后小部分 β 2-微球蛋白逃脱重吸,会导致蛋白尿的发生^[16]。环境镉暴露时,低剂量的镉会导致早期肾小管损伤,镉诱导的肾损伤最早迹象为微蛋白尿,其特征通常是存在 β 2-尿液中的微球蛋白。但这种早期损伤变化并无临床意义,但长期影响后会对肾脏造成严重损伤,最终导致肾脏衰竭。

2.3 抑制近端小管上的刷状缘转运蛋白

镉对肾脏毒性的细胞机制目前尚不完全清楚,有研究发现,镉对肾皮质上的刷状缘转运蛋白具有直接抑制作用,对镉污染的小鼠,这些改变与每个细胞体积的微绒毛膜表面密度的降低有关。小鼠肾脏的近端肾小管刷状缘,镉抑制液泡氢离子-三磷酸腺苷(ATP)酶和内吞作用,过滤蛋白的内吞作用可能受到阻碍,并且囊泡介导的特定膜再循环可能受到干扰^[17]。其负责将被

滤过的蛋白质重吸收,这个作用对于在细胞内膜和刷状缘之间进行运输的膜蛋白非常重要,而镉对这种囊泡循环过程的抑制会损害蛋白质的重吸收,从而导致蛋白尿的发生。

2.4 对还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶 (NOX) 的影响 NOX 可使用 NADPH 作为其还原剂产生超氧阴离子,这些 NADPH 氧化酶通过调节肾脏代谢和稳态(包括葡萄糖转运、糖异生、肾血流动力学、电解质转运和平衡)以有益的方式发挥作用,可过度生成 ROS,从而损害细胞成分(包括 DNA、蛋白质和脂质),导致细胞死亡和肾损伤^[18]。镉能降低近端小管刷状缘膜中的液泡氢离子-ATP 酶数量及其活性,同时,能消除肾皮质内吞囊泡中的跨膜 pH 梯度,pH 的变化会引起较弱的代谢性酸中毒,但对人体的影响较弱。

2.5 基因表达改变 线粒体在镉的作用下是会造成损伤的,在此期间有一些线粒体凋亡蛋白,如 B 淋巴细胞瘤-2 基因(bcl-2)家族被释放到细胞质,然后凋亡信号传导执行凋亡过程。在很多的研究中均提到了 bcl-2 家族蛋白,其主要在线粒体内膜中表达^[19],很多凋亡激活因子的释放受 bcl-2 家族蛋白的调控。其中 bcl-2 与 Bax 蛋白的比例可决定细胞生存。有研究发现,镉处理组出现 Bax 蛋白表达增加,同时,bcl-2 家族蛋白的表达降低,说明会影响其比例,使其失衡,导致细胞死亡^[20]。并且 Bax 蛋白和 bcl-2 家族蛋白表达的变化还会激活胱天蛋白酶 3(caspase-3),从而诱导凋亡过程^[21]。总之,镉引起的细胞凋亡可能受 bcl-2 家族蛋白、Bax 蛋白、胱天蛋白酶 3(caspase-3)的诱导,最终损害肾脏功能^[22]。

3 镉中毒的防治

3.1 重金属螯合剂 重金属螯合剂一直用来治疗重金属中毒,最常见的是非硫化结合物,如乙二胺四乙酸、三乙胺四胺、去铁胺、去铁酮或硫化结合物等。这些物质对肾脏排出镉具有非常好的效果,而治疗镉引起的急性中毒通常使用血液透析,目前,临床医生使用的就是重金属螯合剂。

3.2 D-半胱氨酸 上述化合物可能具有次要作用,一旦进入血液,镉与白蛋白和其他含半胱氨酸的蛋白质和肽(如谷胱甘肽)结合,给中毒动物服用半胱氨酸可使肾脏中镉的沉积量减少 40%^[16]。

3.3 利尿剂 布美他尼这类利尿剂也可以降低金属二价转运体的转运,从而达到减低镉毒性作用^[23]。

3.4 维生素 C 有资料显示,在大概 4 周时间,设计 2 组对照,对低剂量镉(1~3 μg/kg BW)一组添加维生素 C,一组不添加,但均会引起大鼠镉毒性。2 组血清碱性磷酸酶均显著升高,即便是补充维生素 C 也存在毒性。但对一些其他评估参数,如血清钙和骨蛋白

水平,维生素 C 阻止了镉对治疗大鼠的影响,表明维生素 C 可能具有保护作用,即使是低剂量镉^[4,24]。此外有研究表明,氯化镉在病理学上积累和影响肝脏和肾脏组织,通过使用维生素 C 和硒等补充剂,这些影响可以消退,通过这种联合治疗可减轻镉的毒性^[25]。

3.5 黄酮醇 有研究首次证明了黄酮醇能抵抗镉诱导的小鼠肾脏氧化损伤,黄酮醇能防止镉诱导小鼠肾脏结构和超微结构改变,可归因与黄酮醇的抗氧化和自由基杀灭功效,显著降低了氧化应激^[26]。黄酮醇在抵抗环境镉对人体肾小球和肾小管的损伤作用具有很大的希望,对镉毒性的治疗具有非常好的前景。

3.6 硒 硒是人体的一种必需微量元素,在人体的正常生命活动中具有非常重要的作用,参与人体的生理代谢。众所周知,硒还有延长寿命的作用,是因其能对抗氧化损伤,有效清除体内氧自由基,提高各器官及机体的免疫功能,由此可见,硒在一定程度上是可对镉的毒性作用^[27]。

3.7 钙 至今全球关于镉毒性的研究热点是研究镉暴露的毒性,以及钙和镉的相互作用^[28]。目前,有研究发现,钙对镉的肾毒性引起的肾功能障碍、氧化应激、病理损伤均具有保护作用,同时,能减少镉在肾脏中的积累,因此,在膳食中增加钙的摄入将是预防、治疗镉的一个重要途径^[26]。但以上治疗和预防的办法只能在一定程度上抵抗镉的毒性,不能从根本上解决问题,最关键的还是要减少镉的摄入^[29]。此外还有其他的二价金属也具有一定作用,如铁、锌等同样可减轻镉的毒性。

3.8 植物提取物和草药 为进一步支持氧化应激和氧化损伤是镉毒性的普遍的机制观点,在此列出证据证明许多天然产物(如植物提取物和草药)已被用于抵消镉对肾脏的氧化、有害作用。其中许多研究使用了镉诱导的肾损伤动物模型作为平台^[30],可减轻镉诱导的与肾损伤有关的氧化应激,如仙灵古葆能预防镉的肾毒性^[31]。

4 小结与展望

随着经济的不断发展,空气、水、土壤污染愈演愈烈,镉作为一种有害的重金属对人类社会所造成的危害是非常大的,因此,了解镉对人体的毒性作用机制显得尤为重要。

积聚在肾脏近端小管的镉,损伤肾小管重吸收而导致低分子量(LMW)蛋白的尿排泄增加,此前 10~15 年的许多研究表明,低剂量镉摄入就会发生蛋白尿,并且是使用尿液中的镉作为镉的检验标志,但在最近研究中饱受质疑,因有学者指出,镉与蛋白质的排泄受镉毒性之外的原因影响^[32-34],那么值得思考的是还有哪些原因,镉在低水平的情况下对实验者中的

尿镉和尿中 LMW 蛋白之间是存在联系的,但在面对是否吸烟、年龄、利尿的残留等影响下的关联就不那么明显了。在 HADDAM 等^[32]的研究中,特别指出一个使其困惑的原因就是在尿液镉和蛋白质水平的决定因素中,每克肌酐表示的视黄醇结合蛋白和白蛋白的尿排泄量与尿肌酐不再相关。吸烟、年龄、利尿和 LMW 蛋白排泄之间的关联机制尚需进一步研究。

查阅大量文献后发现,缺乏关于镉如何诱导 bcl-2 家族蛋白的表达的文献报道,也就是在基因的水平上关于镉是如何影响细胞的凋亡的机制目前尚不清楚,在后续的研究中应进一步阐明凋亡机制。

另外,关于预防镉污染的发生的研究同样重要,这种类型的污染主要是由人为活动引起,如车辆交通、化石燃料燃烧、采矿、冶金活动、污泥处置等,因此,可切断源头,达到预防的效果。此外,通过上述阐述的治疗方法治疗镉中毒具有较好的效果。

参考文献

- [1] 刘刚. 自噬对镉致大鼠肾小管上皮细胞凋亡的影响及其调控机制[D]. 扬州:扬州大学,2017.
- [2] GENCHI G, SINICROPI M S, LAURIA G, et al. The effects of cadmium toxicity[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(11):3782.
- [3] TSAI H J, HUNG C H, WANG C W, et al. Associations among heavy metals and proteinuria and chronic kidney disease [J]. *Diagnostics*, 2021, 11(2):282.
- [4] AFSAR B, ELSURER AFSAR R, KANBAY A, et al. Air pollution and kidney disease: Review of current evidence[J]. *Clin Kid J*, 2018, 12(1):19-32.
- [5] CHEN J, LAI W, DENG Y, et al. MicroRNA-363-3p promotes apoptosis in response to cadmium-induced renal injury by down-regulating phosphoinositide 3-kinase expression[J]. *Toxicol Lett*, 2021, 345(1):2-23.
- [6] RODRÍGUEZ-LÓPEZ E, TAMAYO-ORTIZ M, ARIZA A C, et al. Early-life dietary cadmium exposure and kidney function in 9-year-old children from the PROGRESS cohort [J]. *Toxics*, 2020, 8(4):83.
- [7] THÉVENOD F. Catch me if you can Novel aspects of cadmium transport in mammalian cells [J]. *Biometals*, 2010, 23(5):857-875.
- [8] KITAMURA M, HIRAMATSU N. The oxidative stress: Endoplasmic reticulum stress axis in cadmium toxicity [J]. *Biometals*, 2010, 23(5):941-950.
- [9] 罗正明, 贾雷坡, 刘秀丽, 等. 水环境镉对水生动物毒性的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2015, 36(15):607-609.
- [10] 周妍英, 罗正明. 镉对中华圆田螺抗氧化酶活性和脂质过氧化的影响[J]. *食品工业科技*, 2018, 39(15):515-519.
- [11] YAN L J, ALLEN D C. Cadmium-induced kidney injury: Oxidative damage as a unifying mechanism [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11):1575.
- [12] YANG H, SHU Y. Cadmium transporters in the kidney and cadmium-induced nephrotoxicity [J]. *International J Molecular Sciences*, 2015, 16(1):1484-1494.
- [13] ZHOU T T, HU B, MENG X L, et al. The associations between urinary metals and metal mixtures and kidney function in Chinese community-dwelling older adults with diabetes mellitus [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 226(12):112829.
- [14] ANDJELKOVIC M, BUHA DJORDJEVIC A, ANTONIJEVIC E, et al. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver, and kidney [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(2):274.
- [15] ZAMANI M M, MORTAZAVI S H, MONAJEMZADE M, et al. Protective effect of combined long time administration of selenium and vitamin C on liver and kidney toxicity of cadmium in rats [J]. *Iran J Pathol*, 2021, 16(2):174-180.
- [16] ORR S E, BRIDGES C C. Chronic kidney disease and exposure to nephrotoxic metals [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5):1039.
- [17] AL-RIKABI Z G, ABBAS A H, OUDAH H K, et al. Histopathological study of liver and kidney tissues in C57 mouse via chronic exposure to cadmium and zinc [J]. *Arch Razi Inst*, 2021, 23(4):425-427.
- [18] LIMA N K, FARIAS W R, CIRILO M A, et al. Renal ischemia-reperfusion leads to hypertension and changes in proximal tubule Na⁺ transport and renin-angiotensin-aldosterone

- system; Role of NADPH oxidase[J]. *Life Sciences*, 2021, 266(11): 8879.
- [19] ROSET R, ORTET L, GIL-GOMEZ G. Role of Bcl-2 family members on apoptosis; What we have learned from knock-out mice [J]. *Front Biosci*, 2007, 12(20): 4722-4730.
- [20] OLTVAL Z N, MILLIMAN C L, KORSMEYER S J. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death [J]. *Cell*, 1993, 74(4): 609-619.
- [21] RANA S. Metals and apoptosis; Recent developments [J]. *J Trace Elements Med Biol*, 2008, 22(4): 262-284.
- [22] YUAN G, DAI S, YIN Z, et al. Toxicological assessment of combined lead and cadmium; Acute and sub-chronic toxicity study in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 16(5): 260-268.
- [23] BARBIER O, JACQUILLET G, TAUC M, et al. Acute study of interaction among cadmium, calcium, and zinc transport along the rat nephron in vivo [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287(5): 1067-1075.
- [24] SATARUG S, SWADDIWUDHIPONG W, RU ANGYUTTIKARN W, et al. Modeling cadmium exposures in low-and high-exposure areas in thailand [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(5): 531-536.
- [25] ZAMANI M M, MORTAZAVI S H, MONAJJEMZADEH M, et al. Protective effect of combined long time administration of selenium and vitamin C on liver and kidney toxicity of cadmium in rats [J]. *Iran J Pathol*, 2021, 20(2): 212-216.
- [26] ANTONIO M, GIOVANNI P, NATASHA I, et al. Flavocoxid, a natural antioxidant, protects mouse kidney from cadmium-induced toxicity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(1): 1-15.
- [27] ELBOSHY M E, RISHA E F, ABDELHAMID F M, et al. Protective effects of selenium against cadmium induced hematological disturbances, immunosuppressive, Oxidative stress and hepatorenal damage in rats [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 29(10): 4-10.
- [28] MIN K S, SANO E, UEDA H, et al. Dietary deficiency of calcium and/or iron, an age-related risk factor for renal accumulation of cadmium in mice [J]. *Biol Pharmaceut Bull*, 2015, 38(10): 1557-1563.
- [29] CHEN Z, SHI K, KUANG W, et al. Exploration of the optimal strategy for dietary calcium intervention against the toxicity of liver and kidney induced by cadmium in mice; An in vivo diet intervention study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0250885.
- [30] SANDBICHLER A M, HÖCKNER M. Cadmium protection strategies; A hidden trade-off [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): 139.
- [31] HUANG J, MA X T, XU D D, et al. Xianling gubao capsule prevents cadmium-induced kidney injury [J]. *Bio Med Res Int*, 2021, 2021: 323-328.
- [32] HADDAM N, SAMIRA S, DUMONT X, et al. Confounders in the assessment of the renal effects associated with low-level urinary cadmium; An analysis in industrial workers [J]. *Environmental Health*, 2011, 10(1): 37.
- [33] CHAUMONT, NICKMILDER, DUMONT, et al. Associations between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures; Evidence of reverse causality [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 210(3): 345-352.
- [34] AKERSTROM M, SALLSTEN G, LUNDH T, et al. Associations between urinary excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population; Renal toxicity or normal physiology [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(2): 187-191.

(收稿日期: 2022-07-11 修回日期: 2022-12-25)