

网络出版时间: 2017-1-20 11:13 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170120.1113.032.html>

三氯生和三氯卡班的毒性研究进展

周艳君 施 阳 综述 吴 源 审校

摘要 三氯生和三氯卡班作为一种广谱抗菌剂,被广泛应用于工业及个人护理品,经由多种介质被排放到环境中,由于三氯生和三氯卡班可以通过多种途径暴露于人体,可直接或间接影响人的健康,其危害得到广泛关注。本文主要概述了三氯生和三氯卡班在环境中的分布及毒性效应,包括三氯生和三氯卡班的一般毒性、内分泌干扰作用、对妊娠的影响及遗传毒性,最后展望了三氯生和三氯卡班对人的健康的影响。

关键词 三氯生;三氯卡班;分布;毒效应

中图分类号 R 978.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)01-0147-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.01.032

三氯生(triclosan, TCS)和三氯卡班(triclocarban, TCC)是目前流行的广谱抗菌剂。由于高效的杀菌率、不刺激皮肤、不会引起过敏、有良好的皮肤相容性及与日用化工产品原料有良好的配伍等特性,被广泛用于家庭日常用品和个人卫生用品中,如牙膏、香皂、除臭剂、漱口水等。此外,在医疗器械消毒剂、纺织品(尤其是贴身内衣等物品)出厂前的消毒、玩具和建筑材料中也广泛使用这种广谱抗菌剂^[1-3]。随着工业的发展及个人护理产品的广泛使用, TCS 和 TCC 被大量使用,向环境中排放的 TCS 和 TCC 的量也随之增加。随着对 TCS 和 TCC 研究的不断深入, TCS 和 TCC 的负面效应也越来越多的被呈现出来,如在生物体内富集、污染水体、诱发多种毒性效应等。

1 TCS 与 TCC 的理化性质

TCS 化学名为三氯均二苯脲,有醚类和酚类基团的人工合成的氯化芳香化合物^[4]。TCS 极易溶于

脂肪、乙醇、丙二醇、植物油、丙酮、乙醚和类似 1 mol/L 氢氧化钠的强碱溶液。TCS 辛醇-水分配系数 $\log K_{ow} = 4.8$ ^[5] 及有机碳-水分配系数 $\log K_{oc} = 3.8 - 4.0$ 比较高,易溶于非极性介质和易被生物体细胞吸收^[6]。

TCC 化学名为 3,4,4-三氯均二苯脲,其辛醇-水分配系数 $\log K_{ow} = 4.8$,有强亲脂性,易溶于非极性介质和易被生物体细胞吸收,能在各种生物体内累积和富集。

2 TCS 和 TCC 在环境中分布

由于 TCS 和 TCC 的高效抑菌和杀菌作用,使其广泛用于家庭日常用品和个人卫生用品中。1999 ~ 2000 年,美国地勘局对 139 条河流有机物污染物进行分析,结果表明 TCS 存在于 80% 的样品中^[5]。TCC 在欧美等国家已有 45 年的使用历史,美国每年制造的 TCC 约 4.54×10^5 吨,美国大范围的水源已受到污染,保守估计全世界每年最大使用量有 7.5×10^5 吨^[7]。在美国水系中, TCS 和 TCC 的检出率分别为 90% 和 88%,含量均值分别为 25.3、24.1 ng/L^[5]。在加拿大的安大略省, Chu et al^[8] 用 HPLC-MS 测得三个城市污水处理厂活性污泥中 TCS 的含量为 0.62 ~ 11.55 $\mu\text{g/g}$ (干土), TCC 的含量为 2.17 ~ 5.97 $\mu\text{g/g}$ (干土)。Heidler et al^[9] 报道,在美国的一个活性污泥污水处理厂,每天的废水处理量约为 6.8 亿升,其 TCC 的浓度为 $(6.1 \pm 2.0) \mu\text{g/L}$,经过连续 1 周的观察,每天进入污水处理厂的 TCC 多达 5 022 g,少则 2 664 g,平均为 $(3 737 \pm 694) \text{g}$,其中 3% 每天约 $(127 \pm 6) \text{g}$ TCC 随废水排放到河流中, $(76 \pm 11) \%$ 的 TCC 吸附在污泥和微粒上,只有一小部分被生物降解。然而还在此污水处理厂的活性污泥中测得 TCC 含量为 $(51 \pm 15) \mu\text{g/g}$ (干土)^[9]。我国科研人员分别在丰水期和枯水期对东江流域及其支流的多个断面进行水体和沉积物的采样,并对样品中的 TCS 和 TCC 进行测定,水体中 TCS 和 TCC 的检出率分别为 90% 和 88%;两者在沉积物中的检出率都为 100%^[10]。将含有 TCS 的水用于灌溉,农作物也能检测出 TCS,这是因为植

2016-07-19 接收

基金项目:安徽高校自然科学研究重点项目(编号:KJ2015A021);安徽医科大学博士科研启动基金(编号:XJ201016)

作者单位:安徽医科大学公共卫生学院劳动与环境卫生学,合肥 230032

作者简介:周艳君,女,硕士研究生;

吴源,男,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: uyuan@mail.ustc.edu.cn

物根部能富集亲脂性物质^[11],而 TCS 在淡水和海水中的光降解的半衰期分别是 8 d 和 4 d,在光降解的第 3 天能检测到二噁英(DCDD),这说明 TCS 在淡水和海水中降解为二噁英存在^[12],但是 TCS 在泥土中时在有氧条件下和无氧条件下的半衰期分别是 5.9 d 和 28.8 d^[13]。

3 TCS 和 TCC 在人体的暴露水平

TCS 和 TCC 广泛存在于各种环境介质及个人防护用品中,可以通过消化道、口腔黏膜和皮肤吸收,TCS 在人体内的生物降解期是 14 d^[13]。12 个成年人使用含 0.3% (w/w) TCS 的牙膏每天早晚刷牙两次,每次用 2 cm 的牙膏且每次刷 3 min,14 d 后测其血清 TCS 的含量,使用前 TCS 含量为 0.009 ~ 0.810 ng/g,使用后的含量为 26 ~ 296 ng/g^[14]。在瑞典的一项研究^[15]中,选择 36 位母亲作为样本,发现使用含 TCS 个人护理产品的母亲的血清和乳汁样本中 TCS 浓度远高于使用不含 TCS 个人护理产品的母亲。Asimakopoulos et al^[16]用液液萃取法和 LC-ESI-MS 方法检测人体尿液中 TCS 的含量,TCS 的浓度范围为 <0.5 ~ 95.3 ng/ml。在 2003 ~ 2010 年的国家健康与营养调查中,收集 2 898 名 6 ~ 19 岁儿童青少年和 5 066 名 20 岁以上的成年人的尿液样品,分别检测男生、女生、成年男性和成年女性尿样中 TCS 的含量,分别为 18.7、20.3、26.2、29.3 μg/g 肌酐^[4]。

4 TCS 与 TCC 的毒性作用

TCS 与 TCC 毒性研究从水生生物到无脊椎动物、哺乳动物及人体细胞,研究逐渐深入到对人体的健康影响。TCS 有较低的急性经口和经皮毒性,对皮肤及黏膜有局部刺激作用^[17]。TCS 和 TCC 可以使 DNA 损伤、有内分泌干扰作用、产生不良妊娠结局等一系列潜在危害,成为重大的公共卫生问题。因此,有研究者对 TCS 和 TCC 的毒性作用及机制展开系列研究。

4.1 一般毒性作用 化学物的一般毒性根据接触毒物的时间的长短可分为急性毒性、亚急性和慢性毒性。对 TCS 和 TCC 24 h 半数致死浓度(LC₅₀-24 h)的研究发现,对于不同生物其 LC₅₀-24 h 是不同的,在对四膜虫的研究^[18]显示,TCS 的 LC₅₀-24 h 是 1 063 μg/L;TCC 的 LC₅₀-24 h 是 295 μg/L。而卤虫的 LC₅₀-24 h 分别是 171.1 μg/L(TCS)和 17.8 μg/L(TCC)^[19]。在对 TCS 的一般毒性作用研究中,张鹏

等^[17]发现小鼠急性经口 LD₅₀ 为 1 470 mg/kg,大鼠急性经皮 LD₅₀ 大于 2 000 mg/kg · BW,均属低毒,TCS 对家兔皮肤刺激反应最高积分均值为 0.5,急性皮肤刺激试验结果属轻刺激性;将 TCS 滴入家兔受试侧眼后 1 h 结膜充血、水肿,24 h 后结膜损伤,到第 8 天完全恢复正常,TCS 对家兔眼刺激反应染毒前 4 d 最高积分均值为 45 分,第 7 天积分均值为 2.5 分,试验结果为中度刺激性。董玉瑛等^[20]在研究环境因子对 TCS 急性毒性影响时发现:不同 TCS 浓度梯度下,东北林蛙幼体蝌蚪暴露于 TCS 溶液 1 h,15 °C 时 LD₅₀ 为 712.32 μg/L,35 °C 时为 389.75 μg/L;pH 为 4.7 时 LD₅₀ 为 480.31 μg/L,pH 为 9.0 时 LD₅₀ 为 575.78 μg/L;测得避光下 LD₅₀ 为 564.61 μg/L,紫外线照射下 LD₅₀ 为 486.01 μg/L,表明随着温度的升高,TCS 对蝌蚪的毒性增大,在较低 pH 条件下 TCS 对蝌蚪的毒性较大,较避光条件下 LD₅₀ 相比,紫外线照射下 LD₅₀ 明显降低,说明毒性更大。水体 pH、水温及紫外线照射 3 种环境因子对 TCS 的急性毒性产生影响,可能是这 3 种环境因子影响了 TCS 的理化性质及代谢产物,有待进一步研究。

在 TCS 亚慢性实验中,以 3 个剂量组 [10、50、150 mg/(kg · BW)] 分别对家兔经皮和大鼠经口染毒,高剂量组在对家兔经皮染毒 10 d 后,有部分家兔染毒部位皮肤出现持续轻微红斑;大鼠经口染毒 90 d 发现,高剂量组大鼠的体重总增重、总进食量及总食物利用率均明显低于对照组^[17]。姜淑卿等^[21]以 40、158、632 mg/kg 对大鼠经口染毒 30 d 后发现,大鼠的体重增长及食物的利用率均低于对照组;生化检测表明,高剂量组大鼠的 ALT、BUN、Gr 均高于对照组,差异有统计学意义;在高剂量组中,部分雄鼠肾脏体积增大,颜色发暗,肝体比值(脏器系数)和肾体比值均大于对照组,脾体比值小于对照组;病理组织学观察到高剂量组部分大鼠的肝肾可见病理改变。由此可见长时间接触大剂量的 TCS 可引起肝肾损伤和对免疫系统产生影响。关于 TCC 的一般毒性作用少有文献报道。

4.2 内分泌干扰作用 由于 TCS 与甲状腺激素具有相似的化学结构,据此认为 TCS 对甲状腺激素有干扰作用。Paul et al^[22]将雌鼠在受孕后第 6 天到分娩后 21 d 口服 TCS,雌鼠在分娩后第 22 天取血清,血清甲状腺激素(T₄)降低 31%,出生 14 d 的小鼠的血清 T₄ 降低 27%,小鼠中能观察到低甲状腺素血症。有研究^[23]将刚断奶的小鼠(出生后 23 d, PND23,下同)饲喂 TCS (0、3、30、100、200、300 mg/

kg)直到 PND53(共 31 d) 200 mg/kg 组的小鼠血清睾酮浓度及三碘甲状腺氨酸(T_3)浓度明显下降;从 30 mg/kg 组到 300 mg/kg 组,小鼠的血清 T_4 浓度明显下降,且随 TCS 浓度的增加,下降幅度增大;肝脏的重量从 100 mg/kg 组到 300 mg/kg 组都有明显减少。也有研究^[24]将雌鼠在交配前 8 d(发情期)到分娩后 21 d 经水饲喂 TCS [0、1、10、50 mg/(kg·d)],子代雌鼠从断奶后(PND₂₁)暴露 TCS,在 TCS 处理组,雌鼠的血清总 T_4 和 T_3 含量下降,子代性别比降低(雌鼠比雄鼠多)。在高剂量组,子代出生成活率和 6 d 生存率都明显降低,子代雌鼠阴道内开放时间推迟。TCS 可以活化孕烷 X 受体(PXR),抑制 T_2 磺基转移酶,可模拟雌性激素和雄性激素作用^[25-26]。James et al^[27] 研究报道 TCS 对绵羊胎盘雌二醇及雌激素磺化的潜在抑制作用,Kumar et al^[28] 报道用 ELISA 测定睾酮生成量发现 TCS 与睾丸间质细胞有剂量关系,从而影响睾酮的生成。TCS 暴露可以减少雄性小鼠的精子产生^[29]。Chen et al^[3] 发现 TCC 能增加人体细胞中由睾酮控制的基因表达;对去势雄鼠饲喂 TCC 后,由睾酮控制的器官如前列腺等会异常增大,发现 TCC 会增加激素活动。Huang et al^[30] 研究表明 TCS 和 TCC 的雌激素活性是通过诱导荧光素酶活性、促进 MCF-7 细胞的增殖、上调基因 pS2 的表达和下调雌激素 α ($ER\alpha$)的表达,TCS 和 TCC 还可改变多种 microRNA 的表达。目前对于 TCS 和 TCC 的内分泌干扰作用这一假设是基于其化学结构,但是还需要进一步研究其作用机制。

4.3 不良结局妊娠 在孕鼠受孕 6~20 d 灌胃给予 TCS(30、100、300 mg/kg)后,在高剂量组中,胎鼠脑组织抗氧化水平较对照组和低剂量组明显下降,与 TCS 的剂量呈负相关;胎鼠脑组织的颗粒细胞中 Bax 蛋白表达较对照组明显降低;胶质细胞中 Bax 与 Bcl-2 蛋白表达较对照组明显增高,与 TCS 的剂量呈正相关。同样在高剂量组中,孕鼠 T_3 水平较对照组低,随 TCS 剂量的增加而下降;其胸腺系数明显低于对照组,与 TCS 的剂量呈负相关^[31]。孕鼠暴露于同样的剂量下,在高剂量组中孕鼠活胎构成比低于对照组,吸收胎构成比高于对照组^[32]。Kennelly et al^[33] 将孕鼠分别在妊娠期、妊娠和哺乳期、哺乳期暴露于 TCC(0.2%、0.5% w/w),在哺乳期暴露于 TCC 的母鼠,其子代的生存率下降,暴露于 0.2% (w/w) TCC 组,子代只有 13% 存活;在妊娠期和哺乳期暴露于 0.5% (w/w) TCC 组,子代全部死

亡。臂尾轮虫暴露于 TCS 和 TCC 时,与对照组相比较,子代的数量及寿命均降低^[34]。动物实验和一部分人群资料显示 TCS 不仅干扰孕期妇女体内甲状腺激素水平,还可以通过胎盘屏障损害胎儿的甲状腺激素稳态及神经系统发育^[35-36]。

4.4 遗传毒性 对 TCC 和 TCS 毒性的不断研究发现,TCS 和 TCC 能对 DNA 造成损伤,有遗传毒性。李林朋等^[37]利用彗星实验评估 TCS 和 TCC 对正常人肝细胞(L02)的遗传毒性,结果表明 TCS 和 TCC 均能造成 DNA 断裂损伤,随着 TCS 和 TCC 暴露剂量与时间的增加,细胞损伤(OTM 值)也不断增大,有显著的剂量-效应和时间-效应关系。在探究 TCS 对泥鳅的遗传毒性时发现,随着三氯生染毒浓度升高和染毒时间延长,红细胞微核率呈明显增高趋势,并随着时间推移不断增加,与对照组比较,泥鳅肝脏中 GOT 和 GPT 活性随染毒时间延长而逐渐降低,TCS 对泥鳅具有显著的遗传毒性和生理毒性^[38];将蚯蚓暴露在含 TCS 的土壤中,28 d 后用彗星完全荧光(OTM)检测进行体外评价和半定量分析 DNA 损伤程度,结果显示彗星移动参数存在剂量依赖关系,浓度为 7.86、78.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 时,彗星移动参数显著增加,证实了 TCS 暴露对蚯蚓有遗传毒性^[39]。Giudice et al^[40]发现 TCC 能激活一系列的生物酶活性,包括降解核酸的自生核酸酶,从而把 DNA 核酸切成小核苷酸碎片。同样 Han et al^[34]发现将臂尾轮虫暴露于 TCS 和 TCC 会诱发解毒相关的基因、抗氧化相关的基因及热休克蛋白基因的表达;氧化应激水平及 GST 酶的活性也相应的增加。

TCS 和 TCC 的内分泌干扰作用、不良结局妊娠和遗传毒性作用,目前均只在动物实验水平得到了证实,对人体是否也有类似的毒性作用需要进一步研究。

5 展望

TCS 与 TCC 对于人群健康影响的研究不足,在如内分泌系统的影响、孕期接触对胎儿及婴幼儿的影响及遗传毒性等方面的研究不足,尚缺乏对人体有效的安全评价的科学依据。目前,少有关于 TCS 和 TCC 在食品中含量的报道,对于母乳含有 TCS 和 TCC 对婴儿是否有影响,有什么样的影响均少有报道,TCS 和 TCC 在人体内的蓄积能力、毒性及在体内的转化及副产物的作用等均需进一步研究。

参考文献

- [1] Bedoux G, Roig B, Thomas O, et al. Occurrence and toxicity of an-

- timicrobial triclosan and by-products in the environment[J]. *Environ Sci Pollut Res Int* 2012, 19(4):1044–65.
- [2] Dann A B, Hontela A. Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action[J]. *J Appl Toxicol* 2011, 31(4):285–311.
- [3] Chen J G, Ahn K C, Gee N A, et al. Triclocarban enhances testosterone action: a new type of endocrine disruptor? [J]. *Endocrinology* 2008, 149(3):1173–9.
- [4] Li S X, Zhao J Y, Wang G D, et al. Urinary triclosan concentrations are inversely associated with body mass index and waist circumference in the US general population: Experience in NHANES 2003–2010[J]. *Int J Hyg Environ Health* 2015, 218(4):401–6.
- [5] Halden R U, Paull D H. Co-occurrence of triclocarban and triclosan in U. S. water resources[J]. *Environ Sci Technol* 2005, 39(16):6335–6.
- [6] Lindstrom A, Byerge I J, Poiger T, et al. Occurrence and environmental behavior of the bactericide triclosan and its methyl derivative in surface waters and in wastewater[J]. *Environ Sci Technol*, 2002, 36(11):2322–9.
- [7] Sapkota A, Helder J, Helden R U. Detection of triclosan and two co-contaminating chlorocabanilides in US aquatic environments using isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Environ Res* 2007, 103(1):21–9.
- [8] Chu S, Metcalfe C D. Simultaneous determination of triclocarban and triclosan in municipal solids by liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1164(1–2):212–8.
- [9] Heidler J, Sapkota A, Halden R U. Partitioning, persistence, and accumulation in digested sludge of the topical antiseptic triclocarban during wastewater treatment[J]. *Environ Sci Technol* 2006, 40(11):3634–9.
- [10] Chen Z F, Ying G G, Liu Y S, et al. Triclosan as a surrogate for household biocides: An investigation into biocides in aquatic environments of a highly urbanized region[J]. *Water Res* 2014, 58C:269–79.
- [11] Karnjanapiboonwong A, Chase D A, Cañas J E, et al. Uptake of 17 α -ethynylestradiol and triclosan in pinto bean, *Phaseolus vulgaris*[J]. *Ecotoxicol Environ Saf* 2011, 74(5):1336–42.
- [12] Aranami K, Readman J W. Photolytic degradation of triclosan in freshwater and seawater[J]. *Chemosphere* 2007, 66(6):1052–6.
- [13] Deborah L, Carr Audra N, Morse J C, et al. Microbially mediated degradation of common pharmaceuticals and personal care products in soil under aerobic and reduced oxygen conditions[J]. *Water Air Soil Pollut* 2011, 216(1):633–42.
- [14] Allmyr M, Panagiotidis G, Sparve E, et al. Human exposure to triclosan *via* toothpaste does not change CYP3A4 activity or plasma concentrations of thyroid hormones[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 105(5):339–44.
- [15] Allmyr M, Adolfsson-Erici M, McLachlan M S, et al. Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure *via* personal care products[J]. *Sci Total Environ* 2006, 372(1):87–93.
- [16] Asimakopoulos A G, Wang L, Thomaidis N S, et al. A multi-class bioanalytical methodology for the determination of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters, benzophenone-type ultraviolet filters, triclosan, and triclocarban in human urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A* 2014, 1324(1324):141–8.
- [17] 张鹏, 张维, 齐丽娟, 等. 三氯生的急性毒性、局部毒性及亚慢性经皮毒性试验研究[J]. *毒理学杂志* 2014, 28(5):413–5.
- [18] Gao L, Yuan T, Cheng P, et al. Effects of triclosan and triclocarban on the growth inhibition, cell viability, genotoxicity and multidrug resistance responses of *tetrahymena thermophila*[J]. *Chemosphere* 2015, 139:434–40.
- [19] Xu X, Lu Y, Zhang D, et al. Toxic assessment of triclosan and triclocarban on *Artemia salina*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol* 2015, 95(6):728–33.
- [20] 董玉瑛, 仇春华, 邹学军, 等. 环境因子影响三氯生对蝌蚪毒性作用研究[J]. *大连民族学院学报*, 2013, 15(5):481–4.
- [21] 姜淑卿, 周蕾, 李怡岚, 等. 三氯生亚急性经口毒性的研究[J]. *中国职业医学* 2006, 33(6):423–4.
- [22] Paul K B, Hedge J M, Devito M J, et al. Developmental triclosan exposure decreases maternal and neonatal thyroxine in rats[J]. *Environ Toxicol Chem* 2010, 29(12):2840–4.
- [23] Zorrilla L M, Gibson E K, Jeffay S C, et al. The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male wistar rats[J]. *Toxicol Sci* 2009, 107(1):56–64.
- [24] Rodriguez P E, Sanchez M S. Maternal exposure to triclosan impairs thyroid homeostasis and female pubertal development in Wistar rat offspring[J]. *J Toxicol Environ Health A* 2010, 73(24):1678–88.
- [25] Witorsch R J. Critical analysis of endocrine disruptive activity of triclosan and its relevance to human exposure through the use of personal care products[J]. *Crit Rev Toxicol* 2014, 44(6):535–55.
- [26] Anderson S J, Franko M, Kashon J, et al. Exposure to triclosan augments the allergic response to ovalbumin in a mouse model of asthma[J]. *Toxicol Sci* 2013, 132(1):96–106.
- [27] James M O, Li W, Summerlot D P, et al. Triclosan is a potent inhibitor of estradiol and estrone sulfonation in sheep placenta[J]. *Environ Int* 2010, 36(8):942–9.
- [28] Kumar V, Balomajumder C, Roy P. Disruption of LH-induced testosterone biosynthesis in testicular Leydig cells by triclosan: probable mechanism of action [J]. *Toxicol* 2008, 250(2–3):124–31.
- [29] Kumar V, Chakraborty A, Kural M R, et al. Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan [J]. *Reprod Toxicol*, 2009, 27(2):177–85.
- [30] Huang H, Du G, Zhang W, et al. The *in vitro* estrogenic activities of triclosan and triclocarban[J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34(9):

局灶节段性肾小球硬化足细胞损伤生物标志物的研究进展

尚懿纯¹, 曹式丽², 窦一田² 综述 尚懿纯¹ 审校

摘要 局灶节段性肾小球硬化(FSGS)作为临床难治性肾病综合征常见的病理分型,预后不佳。近期研究表明,众多生物因子在FSGS足细胞损伤发生发展中发挥着重要作用,有成为FSGS生物标志物的潜力及临床价值。现综述近期FSGS热点因子的最新进展,为今后的早期诊断和治疗提供参考。

关键词 局灶节段性肾小球硬化;生物标志物;足细胞损伤
中图分类号 R 692.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)01-0151-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.01.033

目前国际上将电子显微镜下足突融合且免疫病理寡免疫复合物为共同特征的足细胞结构功能异常导致的肾病综合征定义为足细胞病。随着研究的深入,局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)已被公认是最具特征性的足细胞

病。FSGS作为临床难治性肾病综合征常见的病理分型,多表现为激素治疗耐药或药物依赖,导致近50%的儿童和成年患者出现肾脏纤维化,并在5~10年内进展为终末期肾病。即使行肾脏替代治疗后,亦有约55%的患者出现复发^[1]。肾脏纤维化包含了肾小球硬化和肾小管间质纤维化,它既是FSGS的病理基础,也是FSGS发展到终末期肾病的最终途径与结果。而足细胞损伤始动了这一进程:足细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、脱落及凋亡引起足突滤过屏障功能障碍产生蛋白尿;而随着大量蛋白聚集在肾小管管腔,刺激肾小管上皮细胞启动EMT进程,细胞间黏附力降低,肌动蛋白重组,细胞伸出伪足获得侵袭运动能力,破坏了肾小管基底膜,最终导致肾小管间质纤维化。因此,从足细胞损伤角度寻找精确而敏感的早期FSGS筛查指标变得尤为重要。现将近年来参与的相关因子研究作一综述。

1 足细胞标志蛋白

FSGS患者不但可见足细胞EMT样改变,与正常人的肾脏病理比较发现,足细胞标志物裂孔隔膜(slit diaphragm, SD)相关蛋白:Nephrin、CD2相关蛋白(CD2-associated protein, CD2AP)、Podocin等由线

2016-08-02 接收

基金项目:天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题(编号:2015074);国家自然科学基金(编号:81403333);天津市应用基础与前沿技术研究计划(青年项目)(编号:14JQJNC11400)

作者单位:¹天津中医药大学中医学院温病教研室 天津 300193

²天津中医药大学第一附属医院肾病科 天津 300192

作者简介:尚懿纯,男,讲师,责任作者, E-mail: x_meshang@126.com

1060-7.

- [31] 张格祥,王蕾蕾,魏学燕,等.三氯生对胎鼠脑组织的影响及初步机理探讨[J].卫生研究,2013,42(2):285-8.
- [32] 张格祥,王蕾蕾,魏学燕,等.三氯生对孕鼠妊娠结局的影响及机理[J].重庆医科大学学报,2013,38(10):1163-8.
- [33] Kennedy R C, Menn F M, Healy L, et al. Early life triclocarban exposure during lactation affects neonate rat survival [J]. *Reprod Sci* 2015, 22(1):75-89.
- [34] Han J, Won E J, Hwang U K, et al. Triclosan(TCS) and triclocarban(TCC) cause lifespan reduction and reproductive impairment through oxidative stress-mediated expression of the defensome in the monogonot rotifer (*Brachionus koreanus*) [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2016, 185-186:131-7.
- [35] Pycke B F, Geer L A, Dalloul M, et al. Human fetal exposure to triclosan and triclocarban in an urban population from Brooklyn, New York [J]. *Environ Sci Technol* 2014, 48(15):8831-8.

- [36] Axelstad M, Boberg J, Vinggaard A M, et al. Triclosan exposure reduces thyroxine levels in pregnant and lactating rat dams and in directly exposed offspring [J]. *Food Chem Toxicol* 2013, 59(8):534-40.
- [37] 李林朋,马慧敏,胡俊杰,等.三氯生和三氯卡班对人体肝细胞DNA损伤的研究[J].生态环境学报,2010,19(12):2897-901.
- [38] 陈建军,豆晓飞,刘海津,等.三氯生致泥鳅生理及遗传毒性作用[J].中国公共卫生,2013,29(7):1014-6.
- [39] Lin D, Xie X, Zhou Q, et al. Biochemical and genotoxic effect of triclosan on earthworms(*Eiseniafetida*) using contact and soil tests [J]. *Environ Toxicol* 2012, 27(7):385-92.
- [40] Giudice B D, Young T M. The antimicrobial triclocarban stimulates embryoproduction in the freshwater mudsnail *Potamopyrgus antipodarum* [J]. *Environ Toxicol Chem* 2010, 29(4):966-70.