

[34] WANG L, FENG Y, DOU M, et al. Study of mesenchymal stem cells derived from lung-resident, bone marrow and chorion for treatment of LPS-induced acute lung injury[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2022, 302: 103914.

[35] THEKKEVEEDU R K, EL-SAIE A, PRAKASH V, et al. Ventilation-induced lung injury (VILI) in neonates: evidence-based concepts and lung-protective strategies [J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 557.

[36] BI J, TONG L, ZHU X, et al. Keratinocyte growth factor-2 intratracheal instillation significantly attenuates ventilator-induced lung injury in rats[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(6): 1226-1235.

[37] UPADHYAY D, CORREA-MEYER E, SZNAJDER J I, et al. FGF-10 prevents mechanical stretch-induced alveolar epithelial cell DNA damage via MAPK activation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284 (2): L350-L359.

[38] HORIE S, GAYNARD S, MURPHY M, et al. Cytokine pre-activation of cryopreserved xenogeneic-free human mesenchymal stromal cells enhances resolution and repair following ventilator-induced lung injury potentially via a KGF-dependent mechanism[J]. Intensive Care Med Exp, 2020, 8(1): 8.

[39] VINCENT M, KAROLAK J A, DEUTSCH G, et al. Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(9): 1093-1101.

[40] BARNETT C P, NATAREN N J, KLINGLER-HOFFMANN M, et al. Ectrodactyly and lethal pulmonary acinar dysplasia associated with homozygous FGFR2 mutations identified by exome sequencing [J]. Hum Mutat, 2016, 37(9): 955-963.

[41] HAARMAN M G, KERSTJENS-FREDERIKSE W S, BERGER R M F. TBX4 variants and pulmonary diseases: getting out of the “Box” [J]. Curr Opin Pulm Med, 2020, 26(3): 277-284.

[42] BZDEGA K, KAROLAK J A. Phenotypic spectrum of FGF10-related disorders: a systematic review [J]. Peer J, 2022, 10: e14003.

[43] KAROLAK J A, VINCENT M, DEUTSCH G, et al. Complex compound inheritance of lethal lung developmental disorders due to disruption of the TBX-FGF pathway [J]. Am J Hum Genet, 2019, 104(2): 213-228.

[44] WADE E M, PARTHASARATHY P, MI J, et al. Deletion of the last two exons of FGF10 in a family with LADD syndrome and pulmonary acinar hypoplasia [J]. Eur J Hum Genet, 2022, 30(4): 480-484.

(收稿日期: 2022-09-26 修回日期: 2023-01-08)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 09. 028

空气污染与肾脏疾病的研究进展

陈苗淼 综述, 李 秋[△]审校

重庆医科大学附属儿童医院肾脏内科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014

摘 要:近年来,随着肾脏损伤机制研究的不断深入,人们逐渐认识到肾脏容易受到空气污染物等环境因素的影响。肾小球作为血液滤过的主要肾脏功能单位,更易受空气污染物的影响。空气污染与肾小球疾病之间的流行病学证据及研究进展,已经逐渐解释了空气污染导致肾小球损害的潜在生物学机制。重视空气污染所引起的肾小球疾病损伤将有可能厘清肾脏疾病重要的环境致病因素,为肾脏疾病管理提出新的防控策略。

关键词:空气污染; 肾小球疾病; 颗粒物

中图法分类号: R725. 9 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2023)09-1306-04

Research progression of air pollution and kidney disease

CHEN Miaomiao, LI Qiu[△]

Department of Nephrology, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Key Laboratory of Ministry of Education for Study of Child Developmental Disorders/Chongqing Municipal Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China

Abstract: In recent years, with the continuous in-depth research on the mechanism of kidney damage, people have gradually realized that the kidney is susceptible to environmental factors, such as air pollutants. The glomerulus is the main kidney function unit for blood filtration, making it more susceptible to air pollutants.

[△] 通信作者, E-mail: liqiu809@hospital. cqmu. edu. cn.

The epidemiological evidence and research progress between air pollution and glomerular diseases have gradually explained the underlying biological mechanism of glomerular damage caused by air pollution. Paying attention to the glomerular disease damage caused by air pollution will make it possible to clarify the important environmental pathogenic factors of kidney disease and propose new prevention and control strategies for the management of kidney disease.

Key words: air pollution; glomerular disease; particulate matter

空气中的可吸入颗粒物(PM)由悬浮在空气中的固体和液体颗粒的非均匀混合物组成,其大小和化学成分在空间和时间上不断变化。颗粒物一般按其平均空气动力直径分为 PM₁₀(直径<10 μm)、PM_{2.5}(直径<2.5 μm)或超细颗粒(直径<0.1 μm)。氮氧化物(NO_x)也是空气污染物的重要组分,通常包括一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO₂)等,二者与二氧化硫(SO₂)、一氧化碳(CO)及臭氧共同组成空气污染物。《中国版柳叶刀倒计时人群健康与气候变化报告(2021)》显示,尽管我国的低碳投资逐年上升,因环境可吸入 PM 暴露而导致的过早死亡及其经济代价有所下降,但在我国 98% 的城市中 PM_{2.5} 年平均水平仍然高于世界卫生组织水平,且 2020 年总碳排放量仍增加了 1.28%^[1]。目前认为肾脏疾病的发生、发展并不能完全被传统驱动因素(如遗传易感性)所解释,环境因素对肾脏疾病的影响已经逐渐被大家所认识。有研究表明,在发展中国家,传染病、环境和职业接触污染物仍然是肾脏疾病的常见原因^[2]。因而系统认识空气污染暴露与肾脏疾病之间的关系,将有可能揭示二者之间具体的生物学机制,为疾病防控提出新的策略。

1 空气污染与肾小球疾病

1.1 空气污染与膜性肾病(MN) MN 是一种自身免疫性疾病,约 75% 的 MN 病因不明,普遍认为特发性 MN 与抗磷脂酶 A2 受体 1(PLA2R1)自身抗体的形成有关。循环中的自身抗体与肾小球足细胞上的 PLA2R1 相互作用,诱导形成损害细胞的免疫复合物,从而导致 MN。为了解空气污染对肾小球疾病变化模式的影响,XU 等^[3]收集了 2004—2014 年我国 282 个城市的 71 151 份肾活检结果,发现在 PM_{2.5} 水平高于 70 mg/m³ 的地区,其水平每增加 10 mg/m³,MN 的患病率就增加 14% (OR: 1.14, 95% CI: 1.10~1.18),在校正了年龄、地区等混杂因素后发现,长期暴露于高水平 PM_{2.5} 与 MN 风险增加有关。

1.2 空气污染与抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV) AAV 是以血管炎症、内皮损伤和组织损伤为主要表现的疾病,尽管 AAV 可能涉及诸多组织,但呼吸道及肾脏的受累最常见且最严重。目前认为多种环境因素与 AAV 的发生、发展有关,其中 GÓMEZ-PUERTA 等^[4]通过荟萃分析进行对照研

究,共有 332 例 AAV 患者及 516 例健康人参与研究,尽管存在中度异质性,但研究发现长期接触二氧化硅与 AAV 的发生有关 (OR: 2.56, 95% CI: 1.51~4.36)。另外,LI 等^[5]纳入了 2010—2015 年全国住院患者共 4 370 万人次,其中有 10 943 例 AAV 患者,这项大数据调查研究发现,CO 的暴露可能与 AAV 风险增加有关 ($r^2=0.172$, $P=0.025$)。

1.3 空气污染与狼疮性肾炎(LN) 系统性红斑狼疮(SLE)是一种复杂的自身免疫性疾病,其中肾脏受累所致的 LN 与空气污染关系密切。为评估慢性暴露于 PM_{2.5} 是否会加重自发性 SLE 的雌性小鼠(NZBWF1 小鼠)的临床表现,YARIWAKE 等^[6]利用哈佛环境粒子浓缩器模拟研究城市居民接触的 PM_{2.5} 水平,对暴露于该环境达 210 d 龄的 NZBWF1 小鼠的尿液、血液及肾脏等进行分析,结果表明慢性暴露于 PM_{2.5} 可导致 SLE 的一些临床表现和肾脏组织病理学表现恶化,其中 PM_{2.5} 的暴露将降低 NZBWF1 小鼠存活率,对肾脏结构(肾脏重量及肾皮质体积增加)和功能(早期蛋白尿发作)都有显著影响。为评估 LN 发生与短期暴露于不同空气污染物之间的关联,BAI 等^[7]收集了我国 13 家医院的多中心纵向数据,纳入了 8 552 例 SLE 患者共 24 762 次就诊,研究发现 PM_{2.5} 和 NO₂ 暴露是 1 个月内进展至 LN 的危险因素,其中诊断前 18 d OR 为 1.16 (95% CI: 1.08~1.19),诊断前 16 d OR 为 1.19 (95% CI: 1.12~1.26)。

1.4 空气污染与肾病综合征(NS) NS 是一种以大量蛋白尿、低清蛋白血症、高脂血症、水肿为主要表现的临床综合征,其机制与自身免疫有关。有研究发现,空气污染可诱导氧化应激 DNA 损伤^[8],促进自身免疫的发生^[9],增加白细胞介素-6(IL-6)、IL-1β、巨噬细胞炎症蛋白-1α、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子水平,这些细胞因子被认为与 NS 的发生相关^[10]。此外,FRANZE 等^[11]、AHSAN^[12] 及 KHAN 等^[13] 等注意到 NO_x 可促进蛋白质硝化,产生自身抗体。因此,PM_{2.5} 通过增加全身氧化应激和炎症反应,触发自身免疫,从而改变肾小球屏障,增加 NS 的发生风险。LIN 等^[14]利用健康保险数据库及空气质量监测数据库将 2000—2011 年我国台湾地区 161 970 例被保险人组成队列,根据人口密度、农业人口比例及高等教

育人口比例等将该地区分为四级区域,结合空气污染物日平均浓度(按四分位数分为 4 个水平)进行研究,经 12 年随访,有 776 例参与者被诊断为 NS;该研究还发现,处于不同浓度空气污染物中的受试者,NS 的患病风险程度不同,其中相对于第一四分位数(Q1)浓度空气污染物,Q4 浓度的受试者 NS 患病风险增加 4.23 倍(调整 $HR: 4.23, 95\% CI: 1.02 \sim 1.76$)。WANG 等^[15]发表于 2022 年的回顾性队列研究中,利用真实世界数据集,探讨空气污染与儿童 NS 发病率及患病风险的关系,该研究以 2000 年 1 月 1 日 <18 岁儿童为基线,共纳入 255 141 例儿童,结合当地空气质量数据库将空气污染物浓度按四分位数分为 4 组进行相关性研究,平均随访 10.8 年后,有 264 例儿童被诊断为 NS,该研究发现,暴露于较高浓度 SO_2 等空气污染物中可增加 NS 患病风险,其中相对于 Q1 浓度空气污染物,暴露于 Q4 浓度受试者在 SO_2 (调整 $HR: 1.78, 95\% CI: 1.20 \sim 2.64$) 和甲烷(调整 $HR: 7.83, 95\% CI: 5.02 \sim 12.2$) 中 NS 患病风险分别增高 1.78 倍和 7.83 倍。

1.5 空气污染与糖尿病肾脏疾病(DKD) DKD 是糖尿病常见慢性并发症之一,有研究发现,空气污染是糖尿病的主要风险因素,并估计约有 1/5 的 2 型糖尿病可归因于 $PM_{2.5}$ 暴露^[16]。为明确空气污染与糖尿病之间的流行病学证据,PAUL 等^[17] 调查了 2001—2015 年的 2 个队列,包括 480 万非糖尿病患者和 452 590 例糖尿病患者。研究期间非糖尿病患者中有 790 461 例确诊为糖尿病,对此 NO_2 每增加一次四分位范围与 DKD 风险比为 1.04 ($95\% CI: 1.03 \sim 1.05$)。在糖尿病患者中,几乎所有污染物都与其死亡风险增加有关,其中与 NO_2 暴露的相关性最大 ($HR: 1.08, 95\% CI: 1.02 \sim 1.13$)。YAN 等^[18] 将 1 型糖尿病大鼠模型分别暴露于 PM 和过滤空气中 16 周,结果表明暴露于 PM 中的大鼠肾小球硬化率高于后者,其原因可能是 PM 诱导全身炎症反应,在高血糖的介导下导致肾脏微血管系统的缺血性损伤。李启富等^[19] 研究发现环境污染物(如持久性有机污染物、双酚 A、 $PM_{2.5}$)参与了 DKD 的发生和进展。

2 空气污染与慢性肾病(CKD)

CKD 是指各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍的疾病的总称。有研究表明, $PM_{2.5}$ 与 CKD 发病率、进展至终末期肾病风险增加有关^[20-21]。MEHTA 等^[22] 对 669 例退伍军人进行了 11 年共 1 714 次访问,监测每次就诊时的血清肌酐计算肾小球滤过率(eGFR),利用卫星遥感技术评估访问前 1 年 $PM_{2.5}$ 暴露情况,发现 $PM_{2.5}$ 年暴露量增加可能导致 eGFR 逐年下降 ($95\% CI: -0.79 \sim -0.40$)。此外,CHAN 等^[23] 的研究发现, $PM_{2.5}$ 水平每增加 10

$\mu g/m^3$,CKD 的患病风险将增加 6% ($HR: 1.06, 95\% CI: 1.02 \sim 1.10$)。BLUM 等^[24] 对 10 997 例动脉粥样硬化风险人群进行长达 20 年的随访发现,年平均 $PM_{2.5}$ 每升高 $1 mg/m^3$,发生 CKD 的风险也显著升高 ($HR: 1.05, 95\% CI: 1.01 \sim 1.10$)。

LI 等^[25] 的一项横断面评估研究发现,47 204 例中国成年人样本所在居住地 2 年平均环境 $PM_{2.5}$ 的增加与 CKD 患病率 ($OR: 1.28, 95\% CI: 1.22 \sim 1.35$)、蛋白尿 ($OR: 1.39, 95\% CI: 1.32 \sim 1.47$) 增加有关。JUNG 等^[26] 的一项回顾性队列研究证实了 $PM_{2.5}$ ($HR: 1.17, 95\% CI: 1.07 \sim 1.29$) 和 CO ($HR: 1.17, 95\% CI: 1.00 \sim 1.38$) 对 CKD 患者病死率的显著影响。GHAZI 等^[27] 研究发现,较高的年 $PM_{2.5}$ 水平与 CKD 患病率和发病率的增加有关 ($HR: 3.83, 95\% CI: 2.04 \sim 7.19$);KUŽMA 等^[28] 使用线性回归模型评估肾功能与 NO_2 、 SO_2 及 PM_s 关系的研究中发现,3 554 例患者的 CKD 发病率也随着 $PM_{2.5}$ ($OR: 1.07, 95\% CI: 1.01 \sim 1.15, P = 0.037$)、 NO_2 ($OR: 1.05, 95\% CI: 1.01 \sim 1.10, P = 0.047$) 年浓度的增加而增加。

3 小 结

日前,环境变化对中国居民的健康威胁正在不断增加, $PM_{2.5}$ 、 NO_2 、CO 等空气污染物的暴露将增加肾脏疾病风险,在严格执行空气质量标准及整治重污染行业等措施之余,明确空气污染物导致肾脏受损的机制迫在眉睫。现有关于污染物致病机制的研究大多着眼于污染物对全身炎症反应及氧化应激等途径的影响,而对特定肾脏疾病发病机制的详细研究尚缺乏进一步的研究。

参考文献

- [1] CAI W,ZHANG C,ZHANG S,et al. The 2021 China report of the Lancet Countdown on health and climate change: seizing the window of opportunity [J]. Lancet Public Health,2021,6(12):e932-e947.
- [2] XU X,NIE S,DING H,et al. Environmental pollution and kidney diseases[J]. Nat Rev Nephrol,2018,14(5):313-324.
- [3] 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.
- [4] GÓMEZ-PUERTA J A,GEDMINTAS L,COSTENBADER K H. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis[J]. Autoimmunity reviews,2013,12(12):1129-1135.
- [5] LI J,CUI Z,LONG J Y,et al. The frequency of ANCA-

- associated vasculitis in a national database of hospitalized patients in China[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 226.
- [6] YARIWAKE V Y, TORRES J I, DOS SANTOS A R P, et al. Chronic exposure to PM_{2.5} aggravates SLE manifestations in lupus-prone mice[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2021, 18(1):15.
- [7] BAI H, JIANG L, LI T, et al. Acute effects of air pollution on lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter panel study in China[J]. *Environ Res*, 2021, 195: 110875.
- [8] RISOM L, MØLLER P, LOFT S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution[J]. *Mutat Res*, 2005, 592(1/2): 119-137.
- [9] LI Y, ZHAO M, YIN H, et al. Overexpression of the growth arrest and DNA damage-induced 45alpha gene contributes to autoimmunity by promoting DNA demethylation in lupus T cells[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5): 1438-1447.
- [10] KIM S D, PARK J M, KIM I S, et al. Association of IL-1beta, IL-1ra, and TNF-alpha gene polymorphisms in childhood nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(3): 295-299.
- [11] FRANZE T, WELLER M G, NIESSNER R, et al. Protein nitration by polluted air[J]. *Environ Sci Technol*, 2005, 39(6): 1673-1678.
- [12] AHSAN H. 3-Nitrotyrosine: a biomarker of nitrogen free radical species modified proteins in systemic autoimmune conditions [J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(10): 1392-1399.
- [13] KHAN F, ALI R. Antibodies against nitric oxide damaged poly L-tyrosine and 3-nitrotyrosine levels in systemic lupus erythematosus [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2006, 39(2): 189-196.
- [14] LIN S Y, HSU W H, LIN C L, et al. Association of exposure to fine-particulate air pollution and acidic gases with incidence of nephrotic syndrome [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(12): 2860.
- [15] WANG C, TSAI J D, WAN L, et al. Association between gaseous air pollutants and idiopathic nephrotic syndrome in children: a 12-year population-based cohort study[J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1): 70.
- [16] GBD 2019 Diabetes and Air Pollution Collaborators. Estimates, trends, and drivers of the global burden of type 2 diabetes attributable to PM_{2.5} air pollution, 1990-2019: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Planet Health*, 2022, 6(7): e586-e600.
- [17] PAUL L A, BURNETT R T, KWONG J C, et al. The impact of air pollution on the incidence of diabetes and survival among prevalent diabetes cases[J]. *Environ Int*, 2020, 134: 105333.
- [18] YAN Y H, CHOU C K C, WANG J S, et al. Subchronic effects of inhaled ambient particulate matter on glucose homeostasis and target organ damage in a type 1 diabetic rat model [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 281(2): 211-220.
- [19] 李启富, 熊云杰. 环境化学物与 2 型糖尿病肾脏疾病[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(1): 57-58.
- [20] BRAGG-GRESHAM J, MORGENSTERN H, MCCLELLAN W, et al. County-level air quality and the prevalence of diagnosed chronic kidney disease in the US Medicare population [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200612.
- [21] BOWE B, XIE Y, LI T, et al. Associations of ambient coarse particulate matter, nitrogen dioxide, and carbon monoxide with the risk of kidney disease: a cohort study [J]. *Lancet Planet Health*, 2017, 1(7): e267-e276.
- [22] 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.
- [23] CHAN T C, ZHANG Z, LIN B C, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and chronic kidney disease: a cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(10): 107002.
- [24] BLUM M F, SURAPANENI A, STEWART J D, et al. Particulate matter and albuminuria, glomerular filtration rate, and incident CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(3): 311-319.
- [25] LI G, HUANG J, WANG J, et al. Long-term exposure to ambient PM_{2.5} and increased risk of CKD prevalence in China [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2): 448-458.
- [26] JUNG J, PARK J Y, KIM Y C, et al. Effects of air pollution on mortality of patients with chronic kidney disease: a large observational cohort study [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 786: 147471.
- [27] GHAZI L, DRAWZ P E, BERMAN J D. The association between fine particulate matter (PM_{2.5}) and chronic kidney disease using electronic health record data in urban Minnesota [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2022, 32(4): 583-589.
- [28] KUŹMA Ł, MAŁYSZKO J, BACHÓRZEWSKA-GAJEWSKA H, et al. Exposure to air pollution and renal function [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11419.

(收稿日期: 2022-05-16 修回日期: 2022-12-08)