

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-01-001

• 专家论坛 •
• EXPERT FORUM •

重金属污染物诱导的糖尿病肾病

郭传志 李孔栋 顾杰

(江苏大学生命科学学院, 镇江 212013)

专家简介 顾杰, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事重金属分子毒理与解毒机制的研究工作。目前是中国毒理学会会员, 香江科技促进会理事, *Annals of urologic oncology* 期刊编委, *Ecotoxicology and environmental safety*, *Journal of inorganic biochemistry*, *cells* 等 30 多个期刊的评审。主持/参与国家自然科学基金、江苏省自然科学基金等多个项目; 多次参与国际会议并获得会议报告奖。近 5 年, 发表 SCI 论文 26 篇, 第一作者或通信作者论文 17 篇。其中论文“重金属镉暴露诱导肾癌细胞迁移机制”被列为世界学术组织“Faculty Opinions (原 F1000 Prime)”推荐论文。



摘要 全球范围内的重金属污染加剧, 对人类造成的威胁程度不断上升。金属离子进入人体后在肝脏、心脏、肾脏和大脑等重要身体器官中积聚, 扰乱正常的生物功能。糖尿病肾病是一种常见的肾脏疾病。除遗传外, 环境因素已经逐渐成为人们关注的促进糖尿病向糖尿病肾病发展的一个主要原因。近年来研究显示, 重金属暴露会增加该疾病的风险。本文通过铁、镉、铅等重金属离子对糖尿病肾病的影响、氧化应激和金属硫蛋白在重金属离子诱导糖尿病肾病中的介导作用, 以及金属硫蛋白的主要金属锌通过抗氧化延缓糖尿病肾病的作用进行综述, 为糖尿病肾病的预防和治疗提供理论依据。

关键词: 重金属; 糖尿病肾病; 氧化应激

中图分类号: R587.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)01-0001-08

Diabetic nephropathy induced by heavy metal pollutants

GUO Chuazhi, LI Kongdong, GU Jie

(College of Life Sciences, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

Abstract Heavy metal pollution has intensified worldwide and poses an increasing threat to humanity. Metal ions enter the body and accumulate in vital body organs such as the liver, heart, kidneys and brain,

基金项目: 国家自然科学基金项目(31600952); 江苏省研究生科研创新计划项目(KYCX22_3608)。

第一作者: 郭传志, 硕士研究生, 研究方向为生物化学与分子生物学。

通信作者: 顾杰, 1000004531@ujs.edu.cn。

disrupting their normal biological functions. Diabetic nephropathy (DN) is a common kidney disease. In addition to genetics, the environmental factors have gradually become a major cause of promoting the development of DN. In recent years, the studies have shown that exposure to heavy metals increases the risk of DN. In this paper, the effects of ferrum, cadmium, lead and other heavy metal ions on diabetic nephropathy, oxidative stress and the mediating role of metallothionein in diabetic nephropathy induced by heavy metal ions, and the role of metallothionein's main metal zinc in delaying diabetic nephropathy through anti-oxidation are reviewed, providing theoretical basis and reference for the prevention and treatment of diabetic nephropathy in the future.

Keywords: heavy metals; diabetic nephropathy; oxidative stress

根据国际糖尿病联合会和世界卫生组织的数据,全球目前有 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM) 或 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者 4.15 亿~4.22 亿^[1]。糖尿病作为一种代谢性疾病,伴随着胰岛功能衰竭,主要表现为胰岛素分泌丧失和胰高血糖素释放抑制受损以及机体长期高血糖。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的终末期形式。糖尿病的慢性发展引发肾脏微血管病变,导致肾脏局部肾素血管紧张素系统激活,驱动血流动力学改变^[2]。微血管病变导致肾小球和肾小管损伤,包括细胞外基质在肾小球和小管间室的积累、肾小球基底膜增厚、肾小球硬化、肾内血管增厚和透明化、系膜扩张、小动脉透明质变性和小管间质纤维化^[3] 最终导致肾功能衰竭^[4]。

糖尿病肾病是糖尿病恶性发展的结果,糖尿病的进展受遗传和非遗传因素的影响。遗传性胰岛 β 细胞发育受损和遗传性肥胖患者后代无法完全吸收葡萄糖,导致糖基化终产物积累,患糖尿病的概率大大增加。除遗传外,环境因素已经逐渐成为人们关注的促进糖尿病向糖尿病肾病发展的一个主要原因。近年来,铁、镉、铅、汞、铬、金、镍等具有肾毒性的重金属环境污染物日益危害着人类的健康,并且不断加剧糖尿病患者的恶性发展。本文就目前几种重金属离子与糖尿病肾病的病理特征、分子机制及干预研究进行综述。

1 金属离子对糖尿病肾病的影响

1.1 铁对糖尿病肾病的影响

铁(ferrum, Fe) 是人体必需的金属离子,微量的

铁离子保证了人体的正常代谢。胰岛素的正常分泌需要铁离子对胰腺微环境进行调控。铁离子具有易提供和吸附电子的特性,容易在胰腺、肾脏等器官内储存。铁过载导致的胰腺损伤伴随胰岛 β 细胞死亡、胰岛素分泌减少、体内血糖水平升高,胰腺细胞内胶原蛋白沉积过多以及胰腺微循环缺陷,从而加速糖尿病肾病的进展^[5]。

铁过载加剧糖尿病进展的过程中,会对肾脏造成一定的损伤,铁过载引发肾小管细胞的铁死亡^[6]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病雄性大鼠模型中,转铁蛋白表达水平异常升高,谷胱甘肽过氧化物酶与谷胱甘水平降低,丙二醛水平升高。铁死亡抑制处理可以抵消转铁蛋白表达水平异常升高诱导的铁死亡^[7]。因此,通过铁螯合剂来预防糖尿病肾病的发生,延缓糖尿病肾病的进展值得探究。

1.2 镉对糖尿病肾病的影响

镉(cadmium, Cd) 是一种重金属污染物,主要来源于铅锌矿、金属冶炼、电镀等相关工厂。镉暴露会损伤胰腺组织,导致胰岛 β 细胞功能障碍,如胰岛素分泌减少和胰岛素抵抗,并伴随过度刺激靶组织的糖异生过程。连续灌胃 1.0 mg/kg 氯化镉 45 d 导致大鼠空腹血糖水平显著升高,接触镉会加剧糖尿病对肾脏的损伤。腹腔内每日注射 1 mg/kg 氯化镉 12 周,糖尿病组小鼠血清和尿液中肌酐水平升高,肾脏组织系膜基质弥漫性扩张,肾小球基底膜轻度增厚^[8]。国内一项对糖尿病患者进行的血清中金属离子浓度调查显示,糖尿病患者的血镉水平(0.014 9 $\mu\text{g/L}$) 显著高于正常人群^[9]。

1.3 铅对糖尿病肾病的影响

铅(lead, Pb)是最常见和最持久的环境污染物之一,广泛分布于冶炼和采矿等人类活动频繁的工业区。铅在人体中的半衰期长达十年,可通过水、食物和空气等进入人体,并对肾脏、肝脏等靶器官造成毒副作用^[10]。虽然没有证据直接表明铅暴露会导致糖尿病肾病的发展,但是铅暴露会导致糖代谢紊乱以及肾功能障碍。铅离子会与钙离子竞争,并将胰岛细胞中钙离子置换出来,影响胰岛素的释放^[11]。铅诱导葡萄糖-6-磷酸酶水解葡萄糖-6-磷酸释放,促进生成的葡萄糖进入血液,导致空腹血糖水

平升高^[11]。铅暴露还会促进肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)的分泌。TNF- α 刺激胰岛素受体底物丝氨酸残基的磷酸化,导致胰岛素受体底物无法与胰岛素受体结合,抑制下游信号传导,导致胰腺 β 细胞功能损伤,胰岛素生成减少,空腹血糖升高,进而发展为2型糖尿病^[12]。

此外,血液循环将机体内超标的铅运送到肾小管近端,对肾小管造成一定的损害。血铅水平与进行性肾功能不全、肾功能下降呈正相关。铅中毒导致肾功能和肾小球滤过受损,对肾脏造成损伤。不同重金属对人体器官的损伤如图1所示。

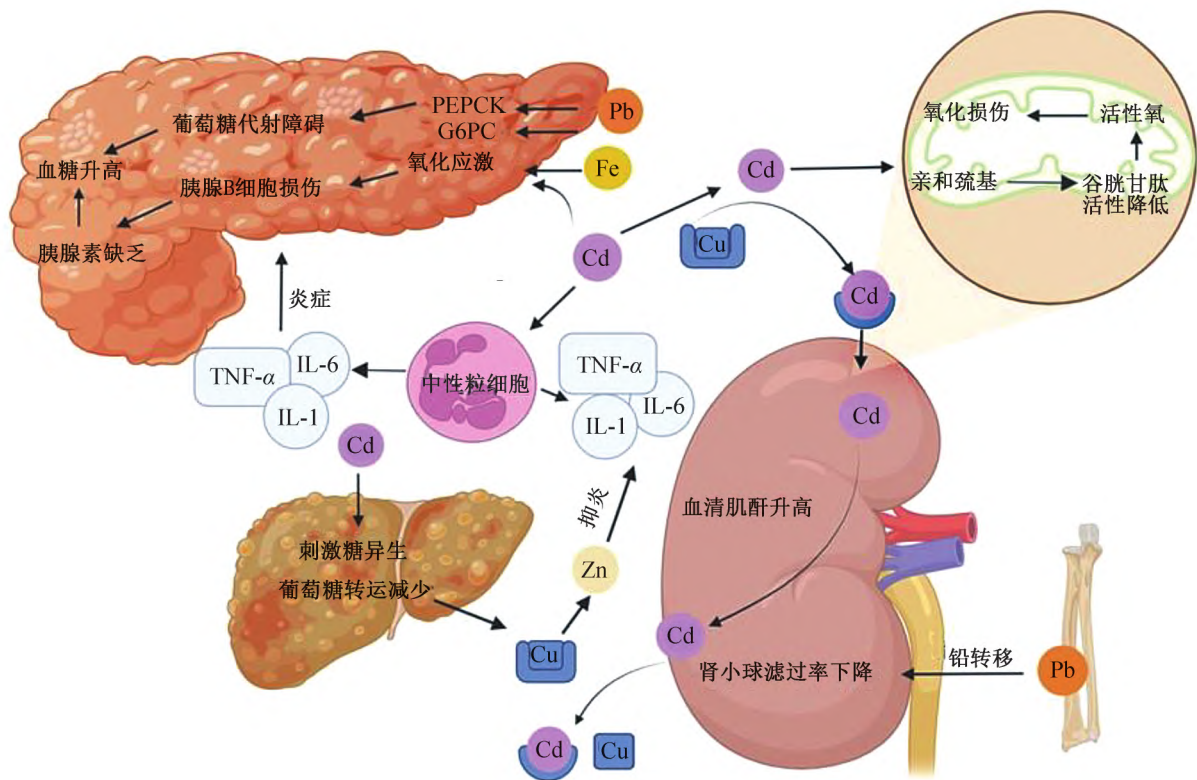


图 1 不同重金属对人体器官的损伤

2 氧化应激在重金属离子诱导糖尿病肾病中的作用

氧化应激是一种氧化系统失衡从而产生大量活性氧化物的现象。在哺乳动物细胞中,活性氧作为信号转导的上游激活剂或下游效应器,改变靶组织分子的代谢和肾脏微循环血流动力学,将高血糖与肾脏损伤联系在一起^[13]。

糖尿病患者高血糖期间,肾小球系膜细胞内超氧阴离子过度泄漏,导致活性氧大量生成。高血糖可激活肾素血管紧张素系统导致肾小球传入和传出小动脉的阻力降低,肾血浆流量和肾小球滤过率显著增加,白蛋白从肾小球毛细血管渗漏,系膜基质组分和基底膜组分的合成增加,最终导致肾小球硬化,加速糖尿病肾病的进展^[13-14]。重金属会通过此过程加快糖尿病肾病的进展。

2.1 铁诱导氧化应激对糖尿病肾病的影响

铁离子通过氧化还原失调造成氧化损伤。过度摄入铁以及体内局部出现病灶诱发铁过载时,铁离子积聚在细胞内诱导氧化应激,产生大量活性氧,破坏细胞膜结构,造成细胞损伤。铁离子可通过芬顿反应促进活性氧的产生,诱导脂质过氧化。脂质过氧化的最终产物丙二醛和 4-羟基壬烯醛易与蛋白质和 DNA 结合形成复合物,通过细胞外信号如丝裂原激活蛋白激酶复合体激活凋亡信号,造成细胞凋亡^[15]。铁过载时,游离铁离子通过膜蛋白转铁蛋白受体进入细胞。当细胞内环境将 Fe^{3+} 转化为 Fe^{2+} 时, Fe^{2+} 会从核内体释放到细胞质的不稳定铁池中,多余的铁在铁蛋白中过度积累。在此期间,谷胱甘肽产生减少并抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 的抗氧化能力,诱导细胞死亡。

铁过载会诱导线粒体功能障碍,产生氧化应激,促进糖尿病肾病的进展。铁离子正常水平时,线粒体中血红素和铁硫簇蛋白通过电子传递链参与将氧还原为水和产生跨内膜的质子梯度过程。但是铁过载会将该过程中泄露的电子通过芬顿反应生成大量自由基,破坏细胞内脂质、蛋白质和 DNA,并加快细胞凋亡^[16]。糖尿病患者病理检测和大鼠实验结果显示,慢性高血糖引起线粒体功能障碍以及肾铁超载,糖尿病肾脏表现出氧化应激加剧,伴有线粒体功能的紊乱。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸过量产生引起烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化还原失衡,导致线粒体复合物活性丧失^[17]。铁处理的糖尿病组大鼠肾脏病变程度更大,体重明显减轻,肾脏相对重量和肾脏铁积累明显增加,且肾脏丙二醛值明显增加,巯基浓度和谷胱甘肽过氧化物酶活性降低。

铁过载会在肾脏积累,造成氧化应激和脂质过氧化,导致肾小管细胞死亡。铁过载诱导的氧化应激,产生大量活性氧,诱导胰腺 β 细胞损伤,胰岛素分泌紊乱。氧化应激造成的肾缺血会导致糖尿病模型中肾小管低氧诱导因子 1α (hypoxia inducible factor- 1α , HIF- 1α) 和血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 水平升高。血红素的降解,释放出大量铁离子,在细胞内引起氧化应激和脂质过氧化,加剧对肾

脏的损伤。小鼠静脉注射铁导致小鼠暂时性的蛋白尿以及丙二醛排泄量增加,加剧小鼠的急性肾损伤。链脲佐菌素诱导的 DBA/2J 型糖尿病小鼠和高糖培养的人肾近端小管 (HK-2) 细胞出现铁超载、抗氧化能力降低、活性氧大量生成和脂质过氧化的现象,表明铁过载通过氧化应激对糖尿病的发展和肾脏的损伤是叠加的。

2.2 镉诱导氧化应激加剧糖尿病肾病

镉对抗氧化酶系统的破坏包括直接或间接诱导活性氧生成、还原型谷胱甘肽消耗和抑制抗氧化防御酶活性^[13,18]、减少活性氧清除剂以及诱导线粒体损伤,阻碍蛋白质合成,造成 DNA 链断裂,脂质过氧化,促进糖尿病肾病的发展。镉诱导氧化应激造成线粒体电子传递链功能障碍,导致电子泄漏,并损害烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的功能,并产生大量的活性氧,这也被认为是镉通过氧化应激诱导机体损伤的主要机制。镉通过氧化应激引发胰腺 β 细胞死亡和肾功能下降等加剧糖尿病肾病的进展。

2.2.1 诱导细胞死亡 镉通过对线粒体和内质网的氧化应激损伤胰腺 β 细胞和减少胰岛素分泌影响葡萄糖代谢。镉通过氧化应激诱导大鼠脂质过氧化造成肌肉组织、脂肪和蛋白质的过度分解以及胰腺 β 细胞的死亡,导致镉处理的大鼠表现出体重下降和胰腺重量的增加。长期接触镉可导致血清葡萄糖水平升高和血浆胰岛素分泌减少以及尿镉水平升高。小鼠口服 5 mg/kg 氯化镉会导致镉中毒,胰腺中细胞防御蛋白转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和 HO-1 水平降低,凋亡信号分子水平升高^[19]。

2.2.2 诱导炎症因子表达 镉暴露后分泌促炎细胞因子水平升高,引起胰腺 β 细胞损伤或死亡。此外,镉暴露可上调胰腺 β 细胞和血清中 TNF- α 、白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达水平,导致胰腺内长期的慢性炎症。在 MIN6 细胞中,镉处理抑制 β 细胞活性和胰岛素分泌,并通过引发 β 细胞铁死亡,促进 TNF- α 、IL- 1β 和 IL-6 等炎症因子的表达,诱导胰腺炎症^[20]。

2.2.3 诱导亚细胞器功能损伤 Nrf2 与内源性抑制剂 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 紧密结合形成复合物, 从而靶向 Nrf2 在细胞质中被 26S 蛋白酶降解^[21]。镉通过氧化应激诱导 Keap1-Nrf2 相关信号通路, 导致肾小管损伤, 增加患肾功能障碍和高血压的风险。Nrf2 的正常表达有利于细胞抗氧化。镉通过诱导氧化应激, 导致 Nrf2 从 Keap1-Nrf2 相互作用中解离, 并持续稳定地进入细胞核中, 诱导溶酶体功能障碍, 溶酶体生物发生和降解能力受损。当线粒体功能受损时, 促进活性氧的产生, 腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 合成受到抑制^[22]。镉暴露诱导的线粒体活性氧激活环氧合酶 2 基因转录, 导致前列腺素 2 过量产生, 抑制胰岛素分泌, 肾小球的滤过率下降^[23]。以上研究表明, 镉通过线粒体氧化应激加剧胰腺 β 细胞器的损伤。

2.3 铅加剧氧化应激对糖尿病肾病的影响

铅在体内不存在化合价的改变, 也不会通过芬顿反应生成活性氧, 但是铅会增加机体内的氧化压力, 破坏哺乳动物细胞中存在微妙的促氧化/抗氧化平衡。铅不直接参与自由基的产生, 铅结合在催化位点, 取代必需的锌离子, 抑制氨基乙酰丙酸脱水酶活性, 导致 δ -氨基乙酰丙酸在血液中水平升高, 并可能通过自动氧化产生超氧化物。铅通过与抗氧化活性所必需的巯基或硒代半胱氨酸结合, 降低超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的抗氧化活性。

2.3.1 铅暴露通过诱导氧化应激加剧肾脏损伤 铅会诱导氧化应激。铅暴露的鱼肾脏中丙二醛和高级氧化蛋白产物显著增加, 而谷胱甘肽则显著降低。糖尿病大鼠铅暴露后, 自由基和丙二醛水平升高, 导致内源性抗氧化酶不足以抵消它们产生的氧化应激, 肾脏细胞损伤, 刷状缘上皮破坏, 无法渗透尿素和肌酐。由于肾小管对尿素和肌酐的吸收没有改变, 因此大量的尿素和肌酐进入血液, 血液中肾脏损伤标志物水平升高^[24]。

2.3.2 铅诱导胰腺氧化损伤 慢性铅暴露分别通过铅毒性和内质网氧化应激导致糖尿病肾病的恶性发展。铅通过诱导内质网氧化应激间接诱导还原酶活性降低以及活性氧水平升高。慢性铅暴露诱导肾脏氧化损伤是一个长期的过程, 体内大量储存的铅会通过血液向肾脏转移。

铅通过氧化应激削弱胰腺抗氧化系统, 诱导胰腺 β 细胞氧化损伤, 体内葡萄糖水平升高, 血脂异常, 抑制胰岛素相关信号, 如胰岛素受体底物, 破坏胰岛分泌胰岛素功能, 降低胰岛素敏感性。糖基化终产物在血浆和组织中积聚, 导致肾小球滤过率下降, 加剧慢性肾病的进展^[25]。铅诱导的内质网应激在未折叠蛋白反应后启动了凋亡过程。醋酸铅处理 32 d 后, 大鼠空腹血糖胰岛素明显升高^[11]。不同金属离子通过氧化应激诱导糖尿病肾病如图 2 所示。

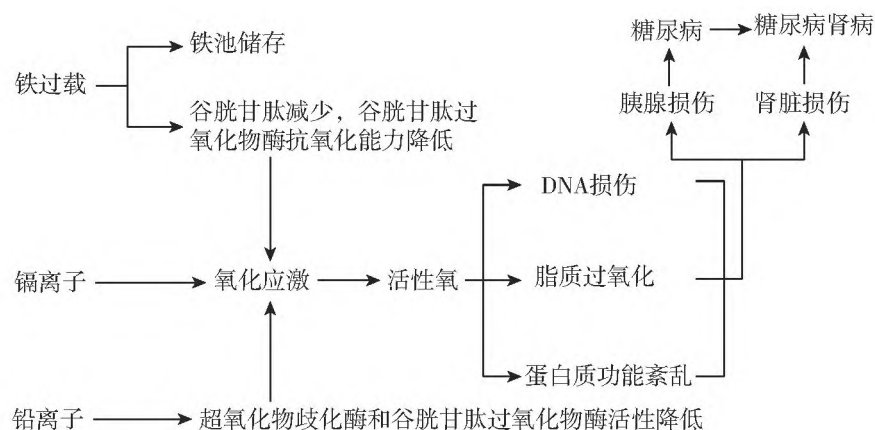


图 2 不同金属离子通过氧化应激诱导糖尿病肾病

3 金属硫蛋白在重金属离子加重糖尿病肾病中的作用

金属硫蛋白是一种富含半胱氨酸的小蛋白质,其分子质量约为 6 500 Da,其大小也会随结合的金属不同而改变。金属硫蛋白主要存在于肝脏、肾脏、小肠、尿液、血浆和血液中,在细胞质、溶酶体、线粒体和细胞核中均有表达,具有维持必需金属锌和铜的稳态,保护细胞免受镉等有毒金属的威胁。

正常代谢情况下,机体产生适量的金属硫蛋白调节机体内的金属含量并保持稳态。重金属摄入过量会诱导肾脏产生大量的金属硫蛋白,通过胞吞和胞吐的形式运输到血浆和不同的血细胞中,血细胞内的重金属含量可达血浆的 100 倍。当金属硫蛋白到达相应的靶点时,通过置换作用将共存离子置换为重金属离子,降低血浆和血细胞内的重金属浓度,并携带相关的重金属离子转移到肾脏。

以重金属镉为例,由于镉与金属硫蛋白的结合程度高于金属硫蛋白中共存的铜离子,会将金属硫蛋白中的铜置换出来,并结合相应的蛋白质部分,转移到肾脏,减轻氧化应激,保护血细胞免受重金属介导的细胞毒性^[26]。当体内镉离子浓度超过金属硫蛋白的负荷时,满载镉离子的金属硫蛋白从血浆和血细胞中回到肾脏后,在肾脏中降解并释放过量金属离子,抑制金属硫蛋白的合成。释放到肾脏的重金属部分伴随尿液排出,部分则储存在肾脏中通过氧化应激介导的肾毒性造成肾脏损伤。当镉在肾皮质达到临界浓度时,会出现肾功能障碍^[27]。

金属硫蛋白的上调对于缓解氧化应激具有重要作用。在构建的肾小球足细胞,特异性过表达抗氧化金属硫蛋白的转基因小鼠,以及与糖尿病小鼠杂交构建的足细胞,特异性过表达抗氧化金属硫蛋白的转基因糖尿病小鼠中,金属硫蛋白过表达降低糖尿病诱导的足细胞损伤,足细胞增多,肾小球细胞死亡减少,足细胞足突密度增大以及肾小球和系膜体积的扩张明显减少,蛋白尿明显减少。金属硫蛋白作为机体内最为强力的抗氧化剂,可以通过缓解氧化应激减轻糖尿病介导的糖尿病肾病的进展。

金属硫蛋白具有很强的抗氧化能力。金属硫蛋

白是最强的内源性自由基清除剂,其清除 OH 自由基的能力可达到超氧化物歧化酶的 1 万倍,清除氧化自由基的能力是还原型谷胱甘肽的 25 倍。金属硫蛋白对包括糖尿病以及慢性肾病在内的并发症具有缓解作用。外源性金属硫蛋白可以增强镉暴露糖尿病小鼠模型中抗氧化相关指标,降低氧化压力,起到暴露肝脏和肾脏的作用^[28]。

4 锌延缓糖尿病肾病的进展

金属锌在金属硫蛋白的抗氧化中发挥主要作用。锌通过间接调节的方式清除氧化应激产生的自由基,抑制脂质过氧化,促进细胞代谢和增强免疫力,提高机体的自我保护和修复功能^[29]。锌金属硫蛋白通过与氧化蛋白质中金属结合的半胱氨酸配体产生抗氧化活性。铜/锌超氧化物歧化酶是一种锌依赖性酶,其活性可能在锌缺乏的情况下受到损害。当锌与铜和铁等氧化还原活性金属离子竞争,将铜和铁锁定在蛋白质中,减少金属离子诱导的氧化应激。

超氧化物歧化酶是一种具有抗氧化活性的酶,锌对于激活超氧化物歧化酶也是必不可少的。慢性肾脏病患者,锌与肾功能下降之间存在显著相关性。血浆锌水平随着肾小球滤过率的降低而逐渐下降。在血液透析患者中,缺锌的患病率甚至达到 40%~78%。金属锌可以上调 Nrf2 的表达,它是一种强大的细胞内抗氧化剂,可对活性氧激活的超氧化物歧化酶、谷胱甘肽 S-转移酶和其他中和剂起到重要的防御作用,从而对肾脏和胰腺产生一定的保护作用^[30]。体内糖尿病实验模型和体外人肾小管细胞中均表明,锌增加 Nrf2 的转录,延缓慢性肾脏疾病的进展。同时,锌也通过增加 Nrf2,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而在 2 型糖尿病肾病中发挥抗凋亡作用^[31]。对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠每日补 30 mg/kg 的硫酸锌,激活金属硫蛋白,与锌和铁相互作用,抑制氧化应激,减少肝脏损伤^[32]。每日补 10 mg/kg 硫酸锌,可完全抑制糖尿病小鼠高血糖的发展,同时对肝脏和胰腺超氧化物歧化酶活性的恢复起到一定的作用^[33]。这些结果表明,锌对稳定糖尿病患者的胰岛素储存和分泌,改善血糖水平具有

重要作用。因此,营养发育生物标志物锌专家小组和国际锌营养咨询小组建议,不同年龄段的人群应将体内锌含量保持在不同水平,如果体内缺乏锌则需要进行适当的补充,而对于糖尿病患者,适量的补充锌对于糖尿病向糖尿病肾病的恶性发展起到一定的延缓作用^[34]。

5 结论

重金属污染物暴露会促进糖尿病肾病的进展。重金属污染物会在细胞中引起氧化应激,导致活性氧数量增加,氧化剂减少,抗氧化剂水平下降,加快胰腺和肾脏损伤,并通过多种机制导致细胞死亡。在此过程中,氧化应激发挥重要的介导作用。不同的重金属污染物影响氧化应激的方式以及产生的影响有所不同。因此,如何保证机体内氧化还原的稳定性,对于延缓糖尿病肾病患者的病情至关重要。金属硫蛋白和锌在一定程度上对人体不同方式摄入的重金属污染物具有保护作用。但是,当重金属污染物的摄入量超过金属硫蛋白的承受范围,机体还是会受到相应的损伤。对于糖尿病肾病的治疗,西药的毒副作用不容忽视。中药在传统医学理论的基础上,需要增强分子机制的研究。因此,通过中西医结合,对不同时期糖尿病肾病患者搭配不同的药物,可以控制和延缓病情的发展。

参考文献

[1] NEWSHOLME P, CRUZAT V F, KEANE K N, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes [J]. *Biochem J*, 2016, 473(24): 4527-4550.

[2] CHAUDHARY K, CHILAKALA A, ANANTH S, et al. Renal iron accelerates the progression of diabetic nephropathy in the HFE gene knockout mouse model of iron overload [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(2): F512-F517.

[3] 路曼, 刘芳香, 闻悦伽, 等. 肾小球内皮细胞-间质转化在糖尿病肾病肾纤维化中的作用 [J]. *生命的化学*, 2023, 43(5): 721-727.

[4] BAHREINI E, REZAEI-CHIANEH Y, NABI-AFJADI M. Molecular mechanisms involved in intrarenal renin-angiotensin and alternative pathways in diabetic nephropathy: a re-

view [J]. *Rev Diabet Stud*, 2021, 17(1): 1-10.

[5] HARRISON A V, LORENZO F R, MCCLAIN D A. Iron and the pathophysiology of diabetes [J]. *Annu Rev Physiol*, 2023, 85: 339-362.

[6] KIM S, KANG S W, JOO J, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 160.

[7] WU K P, FEI L Y, WANG X H, et al. ZIP14 is involved in iron deposition and triggers ferroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Metalomics*, 2022, 14(7): mfac034.

[8] GONG P, WANG P P, PI S H, et al. Proanthocyanidins protect against cadmium-induced diabetic nephropathy through p38 MAPK and Keap1/Nrf2 signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 801048.

[9] ZHU X, HUA R. Serum essential trace elements and toxic metals in Chinese diabetic retinopathy patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(47): e23141.

[10] HAGEDOORN I J M, GANT C M, HUIZEN S V, et al. Lifestyle-related exposure to cadmium and lead is associated with diabetic kidney disease [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2432.

[11] WAN H, WANG B, CUI Y K, et al. Low-level lead exposure promotes hepatic gluconeogenesis and contributes to the elevation of fasting glucose level [J]. *Chemosphere*, 2021, 276: 130111.

[12] ZHANG H L, YAN J, NIU J P, et al. Association between lead and cadmium co-exposure and systemic immune inflammation in residents living near a mining and smelting area in NW China [J]. *Chemosphere*, 2022, 287(Pt 3): 132190.

[13] LIU L, XIA R, SONG X Q, et al. Association between the triglyceride-glucose index and diabetic nephropathy in patients with type2 diabetes: a cross-sectional study [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(4): 557-565.

[14] TONG H M, WANG D Y, FANG M Z. Correlation between glucose/c-peptide ratio and the risk of disease progression in diabetic nephropathy patients: a clinical retrospective analysis [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 7406764.

[15] WU Y, CHEN Y. Research progress on ferroptosis in diabetic kidney disease [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:

- 945976.
- [16] ZHONG Y J , LIU J Y , SUN D J , et al. Dioscin relieves diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress and apoptosis , and improving mitochondrial quality and quantity control [J]. *Food Funct* , 2022 , 13(6) : 3660–3673.
- [17] KORGE P , CALMETTES G , WEISS J N. Reactive oxygen species production in cardiac mitochondria after complex I inhibition: modulation by substrate-dependent regulation of the NADH/NAD⁺ ratio [J]. *Free Radic Biol Med* , 2016 , 96: 22–33.
- [18] ZHANG Y M , LIU Q Q , YIN H , et al. Cadmium exposure induces pyroptosis of lymphocytes in carp pronephros and spleens by activating NLRP3 [J]. *Ecotoxicol Environ Saf* , 2020 , 202: 110903.
- [19] HUANG C Y , DENG J S , HUANG W C , et al. Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by hispolon in mice , through regulating the TLR4/PI3K/akt/mTOR and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways , and suppressing oxidative stress-mediated ER stress-induced apoptosis and autophagy [J]. *Nutrients* , 2020 , 12(6) : 1742.
- [20] HONG H H , LIN X Q , XU Y D , et al. Cadmium induces ferroptosis mediated inflammation by activating Gpx4/Ager/p65 axis in pancreatic β -cells [J]. *Sci Total Environ* , 2022 , 849: 157819.
- [21] LIU Q M , GAO Y , CI X X. Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases [J]. *Oxidative Med Cell Longev* , 2019 , 2019: 7090534.
- [22] 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.
- [23] NISHIKAWA T , ARAKI E. Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications [J]. *Antioxid Redox Signal* , 2007 , 9(3) : 343–353.
- [24] AMIN I , HUSSAIN I , REHMAN M U , et al. Zingerone prevents lead-induced toxicity in liver and kidney tissues by regulating the oxidative damage in Wistar rats [J]. *J Food Biochem* , 2021 , 45(3) : e13241.
- [25] DU H , ZHENG C Q , ASLAM M , et al. Endoplasmic reticulum-mediated protein quality control and endoplasmic reticulum-associated degradation pathway explain the reduction of N-glycoprotein level under the lead stress [J]. *Front Plant Sci* , 2020 , 11: 598552.
- [26] 杜晓宇,孔晶晶,孙玥,等. 硫对 I 型玉米金属硫蛋白 (*Zea mays* Metallothionein1) 结合金属的影响研究 [J]. *山西大学学报(自然科学版)* , 2019 , 42(4) : 898–904.
- [27] FUJISHIRO H , SUMINO M , SUMI D , et al. Spatial localization of cadmium and metallothionein in the kidneys of mice at the early phase of cadmium accumulation [J]. *J Toxicol Sci* , 2022 , 47(12) : 507–517.
- [28] MEI G M , WU X H , ZHANG X J , et al. Structural characterization and in vitro antioxidant activity of metallothionein from *Oratosquilla oratoria* [J]. *Molecules* , 2022 , 27(7) : 2320.
- [29] SI M F , LANG J H. The roles of metallothioneins in carcinogenesis [J]. *J Hematol Oncol* , 2018 , 11(1) : 107.
- [30] AKBARI G. Role of zinc supplementation on ischemia/reperfusion injury in various organs [J]. *Biol Trace Elem Res* , 2020 , 196(1) : 1–9.
- [31] WANG S Y , NIE P , LU X D , et al. Nrf2 participates in the anti-apoptotic role of zinc in Type 2 diabetic nephropathy through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Nutr Biochem* , 2020 , 84: 108451.
- [32] ZHOU Z , SUN X , JAMES KANG Y. Metallothionein protection against alcoholic liver injury through inhibition of oxidative stress [J]. *Exp Biol Med (Maywood)* , 2002 , 227(3) : 214–222.
- [33] SACAN O , TURKYILMAZ I B , BAYRAK B B , et al. Protective role of zinc in liver damage in experimental diabetes demonstrated via different biochemical parameters [J]. *J Biochem Mol Toxicol* , 2021 , 35(1) : e22617.
- [34] INTERNATIONAL ZINC NUTRITION CONSULTATIVE GROUP (IZINCG) , BROWN K H , RIVERA J A , et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control [J]. *Food Nutr Bull* , 2004 , 25(1 Suppl 2) : S99–S203.

[收稿日期: 2023-06-30]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 李佳睿]