

# 六价铬的危害及其毒性机制的研究进展

邹学敏 朱乐玫 刘娟 龚苗

长沙医学院公共卫生学院

**[摘要]** 铬(Cr)是人和动物所必需的微量元素,但也会因摄入过量产生多种毒性作用。作者就铬对机体的危害及其毒性机理等方面的研究进行综述。

**[关键词]** 铬;危害;毒性机制

**【DOI】** 10.12252/j.issn.2096-6288.2021.12.137

铬(Cr)广泛存在于大气、土壤、水及动植物体内。自然界中铬的存在形式以 $\text{Cr}^{3+}$ 和 $\text{Cr}^{6+}$ 为主。 $\text{Cr}^{3+}$ 是动物所必需的微量金属元素。而 $\text{Cr}^{6+}$ 的毒性要比 $\text{Cr}^{3+}$ 大100倍, $\text{Cr}^{6+}$ 化合物已定为人类的确切致癌物,摄入量过多会损害机体健康。为加深对铬毒性的认识,作者主要从六价铬对机体健康的危害及其毒性机制等方面进行综述。

## 1. 六价铬的危害

### 1.1 六价铬对皮肤的损伤

暴露于六价铬会出现接触性皮炎,特别是在真皮破损部位的皮肤。临床上鞣革工人的过敏性接触性皮炎即是由于接触了六价铬导致的皮肤溃烂损伤。真皮暴露于铬后会释放出细胞因子和细胞毒性T细胞,其通过细胞毒性T细胞与释放的细胞因子而引起真皮炎症。

### 1.2 六价铬对呼吸系统的损伤

六价铬在生产过程中的主要损害对象是呼吸道及黏膜,对于鼻腔往往容易发生铬鼻病,咽部及皮肤黏膜由于强烈的刺激和腐蚀作用会发生黏膜刺激症。铬酸盐粉尘可引起的症状包括流泪、鼻炎、鼻中隔溃疡或穿孔、胸闷、两肺干湿性啰音等。

### 1.3 六价铬对循环系统的损伤

有研究证实 $\text{K}_2\text{CrO}_7$ 的混合物均可抑制心肌线粒体酶SDH、CCO、细胞色素C的活性<sup>[1]</sup>。该实验证实,铬盐可引起心肌线粒体损伤和组织缺氧,六价铬在体内可还原成三价铬,而导致机体缺氧。给动物静脉注射六价铬,试验结果发现该动物发生了心肌退行性变,心肌纤维肿胀、横纹肌消失,少量出血等。

### 1.4 六价铬的致癌作用

六价铬对人类有致癌性,它可经呼吸道吸入并沉积于肺脏中,肺脏是其引起组织损伤和致癌的主要靶器官。根据流行病学调查表明职业性铬暴露与职业性肺癌有密切关系<sup>[1]</sup>。

### 1.5 六价铬对生殖系统的损伤

有研究表明:经腹腔注射六价铬染毒大鼠,睾丸、精囊、包皮腺重量明显降低;睾丸萎缩,血睾屏障通透性显著

增加;睾丸组织中蛋白质、DNA、RNA水平降低,间质细胞数目减少、细胞核直径减小;附睾内精子生成明显受到抑制,精子畸形增多,精子活力下降等<sup>[2-3]</sup>。

## 2. 六价铬的毒性机制

六价铬细胞毒性机制的研究主要有:与活性氧水平的变化、诱导细胞凋亡的发生、导致细胞的癌化以及细胞自噬的异常等。

### 2.1 六价铬与活性氧簇水平

近年来的研究表明<sup>[4]</sup>,六价铬可通过降低胞内抗氧化酶活性、促进ROS合成相关酶类表达等方式导致细胞内ROS累积。

六价铬毒性研究显示<sup>[5-6]</sup>,六价铬进入动物体后可导致肝组织、表皮组织在内的多种组织中SOD活性、CAT活性、GSH/GSSH比值出现明显下降。在细胞水平上,六价铬染毒后的人支气管上皮细胞BEAS-2B中,TrxR活性被抑制,Trx氧化水平升高。以上表明六价铬在还原过程中消耗了大量胞内还原酶,打破了体内氧化还原平衡,导致胞内抗氧化系统受损,从而产生ROS累积效应。

### 2.2 六价铬诱导细胞凋亡

六价铬可通过多种机制诱导细胞凋亡。有研究表明<sup>[7]</sup>,较高浓度的六价铬进入细胞内可通过ROS造成DNA损伤,激活p53蛋白,诱导细胞凋亡。近期的研究发现,六价铬也可通过干扰胞内能量代谢过程激活p53介导的细胞凋亡。在p53缺陷型细胞中,六价铬同样可以诱导凋亡的发生,可通过p53非依赖性凋亡途径诱导细胞凋亡。

### 2.3 六价铬与细胞癌化

六价铬的致癌机制可能与癌基因的调控和六价铬化合物相关细胞分化异常有关。有研究显示,在六价铬被还原成低价态铬的过程中产生的大量ROS能够导致遗传物质损伤,如染色体的基本修饰、单链或双链断裂、Cr-DNA二元加合物、DNA-Cr-DNA三元加合物等形式。此外,六价铬在诱导细胞凋亡时也能导致基因突变,并诱导肿瘤新生物的生成。同时,六价铬还可以通过ROS所导致的DNA损伤、通过信号途径改变

癌基因的转录水平与蛋白活性以及表观遗传学影响等方面促进细胞的癌化过程。

### 2.4 自噬与线粒体

在过往的研究中反复证实六价铬可影响细胞内线粒体的功能和结构,引起线粒体数目与膜电位的变化<sup>[8-9]</sup>。如六价铬可诱导L-02细胞内ROS水平增加,引起的细胞核DNA氧化损伤使其修复基因hOGG1表达水平发生改变,影响了线粒体DNA的修复。可见六价铬与线粒体稳态的调节密切相关。

同时也有研究表明,六价铬的铬暴露处理可使小鼠的肺组织内自噬水平增加,同时导致细胞存活的减少,这种六价铬与自噬的关联近年来也有研究报道<sup>[10]</sup>。线粒体稳态的改变会导致线粒体自噬的发生。富含线粒体较多的细胞如精原细胞等在高氧化压力、受到缺氧等因素影响时,通过PINK1在线粒体外的富集,使MUL1由胞浆转移到线粒体上,之后由III型PI3K复合体介导自噬泡的成核阶段,最后LC3由I型转化为II型,并靶向进入自噬体,从而被溶酶体降解。总而言之,线粒体稳态失衡导致的线粒体自噬在一定程度上减少线粒体的数目与功能,呈现一定程度的毒作用。

### 3. 小结

随着研究的不断深入,六价铬的毒性作用越来越清晰,此外,对铬的毒性机理还需要进一步研究阐明,以减少铬在应用时所引起的毒副作用,避免给机体造成严重损伤。

### 参考文献

[1] Tzu-Chieh Chou, Po-Chih Wang, Jyun-De Wu. Chromium-induced skin damage among Taiwanese cement workers[J]. *Toxicology and Industrial Health*, 2016, 32 (10).

[2] Luo D, Xu Z, Hu X, et al. URI prevents potassium dichromate-induced oxidative stress and cell death in gastric cancer cells[J]. *American Journal of Translational Research*, 2016, 8 (12): 5399.

[3] Xiali Z, de Cássia da Silveira e Sá Rita, Caigao Z. Mitochondrial Biogenesis in Response to Chromium (VI) Toxicity in Human Liver Cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18 (9): 1877.

[4] Adam C, Wohlfarth J, Haußmann M, et al. Allergy-inducing chromium compounds trigger potent innate

immune stimulation via ROS-dependent inflammasome activation[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2016, 137 (2): 365-367.

[5] Shati A A. Ameliorative effect of vitamin E on potassium dichromate-induced hepatotoxicity in rats[J]. *Journal of King Saud University -Science*, 2014, 26 (3): 181-189.

[6] Wang X, Mandal AK, Saito H, et al. Arsenic and chromium in drinking water promote tumorigenesis in a mouse colitis-associated colorectal cancer model and the potential mechanism is ROS-mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012, 262 (1): 11-21.

[7] Luo D, Xu Z, Hu X, et al. URI prevents potassium dichromate-induced oxidative stress and cell death in gastric cancer cells[J]. *American Journal of Translational Research*, 2016, 8 (12): 5399.

[8] Stanley J A, Arosh J A, Burghardt R C, et al. A fetal whole ovarian culture model for the evaluation of CrVI-induced developmental toxicity during germ cell nest breakdown[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015, 289 (1): 58-69.

[9] Xiali Z, de Cássia da Silveira e Sá Rita, Caigao Z. Mitochondrial Biogenesis in Response to Chromium (VI) Toxicity in Human Liver Cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18 (9): 1877.

[10] Yang F, Zhao L, Mei D, et al. HMGA2 plays an important role in Cr (VI)-induced autophagy. [J]. *International Journal of Cancer*, 2017 (141): 986-997.

基金项目: “2020年度湖南省教育厅科学研究一般项目”——自噬在铬致雄性大鼠生殖毒性中的作用及机制研究(湘教通〔2020〕264号--20C0209); “湖南省普通高校青年骨干教师”培育项目(湘教通〔2019〕43号); 《职业卫生与职业医学》认定为湖南省线下一流课程(湘教通〔2020〕9号 - 378)