

- [20] Espina V, Wulffkuhle J D, Calvert V S, *et al.* Laser-capture micro-dissection [J]. *Nat Protoc*, 2006 (1): 586-603.
- [21] Otsuki T, Miura Y, Nish Imura Y, *et al.* Alterations of Fas and Fas-related molecules in patients with silicosis [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2006, 231 (5): 522-533.
- [22] Fubini B, Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis [J]. *Free Radic BiolMed*, 2003, 34 (12): 1507-1516.
- [23] 魏茂提, 王世鑫, 周蔚, 等. 染矽尘大鼠血浆一氧化氮、一氧化氮合酶的变化 [J]. *中国工业医学杂志*, 2002, 15 (2): 80-82.
- [24] Vanhée D, Gosset P, Boitelle A, *et al.* Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis [J]. *Eur Respir J*, 1995, 8 (5): 834-842.
- [25] 袁宝军, 丁秀荣, 刘志忠, 等. 矽肺患者血清白细胞介素-12和 γ -干扰素水平变化 [J]. *中国职业医学*, 2006, 33 (2): 111-113.
- [26] Wang S X, Liu P, Wei M T, *et al.* Roles of serum clara cell protein 16 and surfactant protein-D in the early diagnosis and progression of silicosis [J]. *J Occup Environ Med*, 2007, 49 (8): 834-839.
- [27] 曾家伟, 王世鑫, 赵学峰, 等. 双向电泳-质谱技术筛选矽肺血清差异蛋白的研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2007, 25 (3): 136-141.
- [28] 赵学峰, 王世鑫, 曾家伟, 等. 应用 SELDI-TOF-MS 筛选矽肺模型大鼠的血清生物标志物及建立血清蛋白指纹分类决策树 [J]. *武警医学院学报*, 2007, 16: 209-215.
- [29] Wang S X, Zhao X F, Wei M T, *et al.* Screening of serum biomarkers and establishment of a decision tree in silica-exposed populations by surface-enhanced laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Occup Environ Med*, 2007, 49 (7): 764-770.
- [30] Chen J J, Jiang H Y, Liu P, *et al.* Differential analysis of two-dimensional gel electrophoresis profiles in lung tissue of rats exposed to silica early [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2009, 43 (5): 418-422.
- [31] Rabolli V, Lo Re S, Uwambayinema F, *et al.* Lung fibrosis induced by crystalline silica particles is uncoupled from lung inflammation in NMRI mice [J]. *Toxicol Lett*, 2011, 203 (2): 127-134.

铅对儿童健康影响的研究

马璨, 孙承业

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

摘要: 铅对儿童健康影响的研究已有几十年历史。随着科学研究方法和技术的提高, 更加深入细致的研究不断被报道, 且研究的范围也更加广泛。基于这些研究进展, 2012年1月, 美国CDC儿童铅中毒预防咨询委员会决定对儿童铅中毒预防指南中血铅临界值做出修订。本文就近几年铅对儿童健康影响的研究做一概述。

关键词: 铅; 儿童; 健康影响

中图分类号: R135.11 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2012)03-0207-03

Study on effect of lead on children health

MA Can, SUN Cheng-ye

(National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract: Several decades of research has made in the effect of lead on children health. With the progress of scientific research method and technique, more deep and meticulous studies have been reported and the range is also more broad. Based on these studies, in January 2012, the Advisory Committee on Children Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention, USA, voted to revise the blood lead level. In this paper, some recent data concerned influence of lead on children health were reviewed.

Key words: lead; children; effect on health

2012年初, 美国疾病预防控制中心(CDC)儿童铅中毒预防咨询委员会发布一报告, 对儿童铅中毒预防指南的相关内容进行了修订。报告指出基于大量文献研究, 发现血铅在100 $\mu\text{g/L}$ 以下, 已对儿童的智商、学习成绩及心血管系统、

免疫系统、内分泌系统等造成影响, 且未发现儿童血铅安全水平, 故将停用儿童铅中毒预防指南中“血铅关注水平”这一术语; 关于儿童血铅参考水平, 报告中也做了规定: 以最近的全国1~5岁儿童血铅调查值的分布为基础资料, 从低到高, 将97.5%分位处的血铅值做为血铅参考值, 并要求血铅参考值每4年应更新一次; 目前以全国健康营养调查的数据为资料, 血铅参考水平定位50 $\mu\text{g/L}$, 比原指南中的值降低一半; 鉴于血铅无阈值以及对儿童健康造成的危害是不可逆的, 报告指出将一级预防作为儿童铅中毒预防的主要措施^[1]。根据报告以及近些年研究显示, 将儿童铅健康影响综述如下。

收稿日期: 2012-03-13

基金项目: 环保公益性行业科研专项(编号: 201109064; 2010467046; 200909103)

作者简介: 马璨(1987—), 女, 硕士研究生, 主要从事职业卫生和中毒控制方面的研究。

通讯作者: 孙承业, 研究员, 博士生导师, E-mail: pccsun@gmail.com。

1 铅对儿童神经系统的影响

铅对儿童神经系统影响的研究是铅健康效应研究中最多种的一种,主要集中在对儿童智力和神经行为功能方面。而近几年,越来越多研究者致力于铅对儿童视觉听觉诱发电位影响上。

1.1 铅对儿童智力发育的影响

自从1943年,铅对儿童神经行为和智力发育有远期危害被首次报道(Byers和Lord),近70年各国相继报道铅对儿童神经系统的影响。由于大量研究证实血铅 $>100\ \mu\text{g/L}$ 和神经系统方面(智力和神经行为)的负面影响相关,故世界卫生组织和美国CDC将 $100\ \mu\text{g/L}$ 作为血铅临界值。但随着研究的进展,越来越多研究证实 $100\ \mu\text{g/L}$ 并非血铅的安全临界值。Lanphear等^[2]运用美国第三次全国健康营养调查(NHANES III)的数据,将参加认知和学术技能测验并进行血铅检测的4 853名6~16岁儿童和青少年做为研究对象,采用多元线性回归的方法,在调整性别、种族、经济情况、城镇、抚养人教育水平、血清铁蛋白水平等混杂因素后,发现血铅水平与4个认知变量均存在负相关。作者还对血铅 $<100\ \mu\text{g/L}$ 的4 681名、血铅 $<75\ \mu\text{g/L}$ 的4 526名、血铅 $<50\ \mu\text{g/L}$ 的4 043名和血铅 $<25\ \mu\text{g/L}$ 的2 467名研究对象分别进行了多元线性回归,结果显示血铅 $<100\ \mu\text{g/L}$ 组,4个认知变量值均与血铅水平呈负相关;血铅 $<50\ \mu\text{g/L}$ 时,算术技能得分和阅读技能得分与血铅水平的负相关性已存在。之后很多研究与Lanphear的研究结果相似,证实血铅 $<100\ \mu\text{g/L}$ 情况下仍会对儿童的神经系统产生影响。2003年Canfield等^[3]对240名儿童进行了追踪调查,测定了在儿童6个月到5岁期间7个时间点的血铅值,并在3岁和5岁两个时间点测定了儿童的IQ值,分别通过线性模型和非线性混杂模型两种分析方法探讨血铅水平与IQ值的关系。线性模型对总人群和血铅 $<100\ \mu\text{g/L}$ 的人群分别进行探讨,均得出IQ值与血铅水平呈负相关结果,且有统计学意义;非线性混杂模型分析显示结果与线性模型一致,且得出血铅水平从 $100\ \mu\text{g/L}$ 升至 $300\ \mu\text{g/L}$,IQ值下降约2.5分;而从 $10\ \mu\text{g/L}$ 升至 $100\ \mu\text{g/L}$,IQ值平均下降8分;因此血铅 $<100\ \mu\text{g/L}$ 时随血铅的增加IQ值下降更明显。Lanphear^[4]的另一项研究同样显示血铅 $<75\ \mu\text{g/L}$ 时,血铅对IQ的负作用已存在。除此之外,Miranda^[5]研究也发现血铅在 $20\ \mu\text{g/L}$ 时,血铅水平与年终成绩已呈负相关。从目前研究看,铅对儿童智力影响尚未发现阈值,但是多项研究表明在未出现明显的临床症状时,铅对儿童智力发育即能产生不良影响。

1.2 铅对儿童视觉听觉的影响

铅对儿童视觉听觉的影响最早主要是通过监测听觉诱发电位和视觉诱发电位进行研究。脑干听觉诱发电位及视觉诱发电位的异常反映了中枢感觉传导通路(听觉、视觉)的受损。我们可以通过对儿童进行脑干听觉诱发电位(BAEP)的检测和视觉诱发电位(VEP)的检测达到监测儿童的视听神经的异常情况。BAEP波形有5~7个波,可以反映听觉通路不同水平的电活动,其中I、III、V波波分化最清楚,常作为临床测量指标来进行婴儿听功能的研究。

Osman等^[6]对155名4~14名儿童进行血铅、听阈和听觉诱发电位测定,分析血铅水平与儿童听力的关系。结果显示,随着血铅水平的升高,儿童的听阈也逐渐升高,且在血铅 $<100\ \mu\text{g/L}$ 时,此种关系仍存在。BAEP显示,在调整了年龄的影响后,高铅组脑干听觉诱发电位的PLI明显比低铅组的要长。听力测定明显显示即使血铅 $<100\ \mu\text{g/L}$,儿童听力功能的损害也已经存在。国内关于铅对儿童脑干听觉和视觉诱发电位影响的研究^[7,8],与上述研究结果相似,高铅组与低铅组相比,所有峰潜伏期(PL)和峰间潜伏期(IPL)均延长,且波幅(Amp)下降,在控制年龄和性别的影响后,统计检验显示两耳的PLI、PLV和PLIII与血铅呈现显著正相关。但对视觉诱发电位的检测未发现与血铅之间有显著的相关性,这与早期对铅作业工人的VEP研究结果不同,可能是由于相对于铅作业工人,该研究人群的血铅水平较低,未达到影响VEP的水平,但是具体的原因还有待进一步研究。由于脑干听觉诱发电位的检测(BAEP)客观、无创、敏感,且不受睡眠、镇静剂的影响,在儿童听功能研究中有着非常广泛的应用。如果进一步的研究可以确定血铅与BAEP指标间呈相关性,那么以后可以将其作为铅中毒对儿童神经系统损害较敏感的参考指标之一。

随着研究进展,耳声发射也作为一种评价指标反映听觉系统的功能。畸变产物耳声发射(DPOAE)是有两个不同频率的纯音同时刺激所诱发生成的耳声发射,用于临床客观评价听觉外周系统功能是否完好无损。近两三年的研究多集中在铅与耳声发射关系的研究,但是研究结果却前后不一致。林建云等^[9]对学龄儿童铅负荷与耳声发射的相关性研究显示学龄儿童DPOAE的所有频率的平均信噪比(S/N)幅值与血铅含量均呈负相关性,且有统计学意义,影响程度可随血铅的负荷加重而升高。而国外研究^[10,11]却未发现该现象。血铅与DPOAE指标的负相关性是普遍存在的,还是个别研究的个案,还有待更多的研究来证实。

2 铅对青春期发育的影响

动物实验显示,铅暴露可以改变性激素水平,推迟青春期发育^[12]。儿童是铅污染的敏感人群,且处于青春期前期,有关铅对儿童青春期发育的影响,国外已有研究,但报道结果却并不一致。Selevan等采用NHANES III的数据^[13],对8~18岁的完成体格检查和生物样品采集的2 186名女孩青春期发育情况进行了分析。此研究用初潮年龄、乳房发育坦纳分期和阴毛发育坦纳分期作为青春期发育指标,分析3个指标与血铅水平的关系,结果显示在非裔美国女孩组3个指标值与血铅水平明显呈负相关,墨西哥美国女孩组(Mexican-American girls)仅有坦纳分期两个指标与血铅呈负相关,而白人组3个指标值与血铅水平的关系均无统计学意义。造成这种差异的原因并不清楚,有可能是不同种族间基因差异引起。Wu等^[14]也用相同来源的数据,将提供完整资料(血铅水平和青春期发育情况)的8~16岁的1 706名女孩作为研究对象,以坦纳分期大于或等于2期和初潮年龄作为青春期标志,分析血铅水平与达到青春期的人群比例的关系。通过M-H卡

方检验,揭示达到青春期标志的人群比例与血铅水平呈负相关。另一个后续研究通过分析女孩血铅水平与生殖激素(抑制素B)的关系,也证实了铅对青春期发育的影响^[15]。但是Wolff的研究却得出不一致的结论,其通过分析多种环境污染物(植物雌激素类、多氯联苯和铅)与青春期发育的关系,发现血铅与女孩青春期发育无相关性^[16]。上述结果的不一致,可能是因为研究对象本身的差异,样本量的不同或者所考虑混杂因素不同造成的。

铅对青春期发育影响的研究报道大多集中在对女孩的研究上,关于男孩青春期发育影响的研究报道少,仅发现2篇俄罗斯的研究^[17,18],只证实高血铅($\geq 50 \mu\text{g/L}$)与外生殖器的分期呈负相关,其他青春期发育指标均未显示相关性。

关于铅对青春期影响的作用机制,动物实验表明,铅暴露可以抑制胰岛素样生长因子(IGF-1)、促黄体激素和雌二醇^[12]的活性,而IGF-1可促进促黄体激素和促黄体激素释放激素的释放^[19],故总体来讲铅对青春期发育的影响,是因为性激素水平降低,但是铅使青春期发育延迟是通过直接影响性激素还是通过抑制生长因子间接降低性激素水平而起作用还有待进一步探讨。也有研究证实,身高、体质指数、体重的增加与青春期发育成正相关^[13]。而铅对儿童的体格生长影响,主要表现在使儿童体格生长发育滞后,高铅组儿童相对于低铅组儿童体格生长明显落后^[20,21],因此铅使儿童体格生长滞后,间接影响青春期发育也可能是铅使青春期发育延迟的另一作用机制。

铅是否能够导致儿童青春期发育推迟,其作用机制是单机制作用还是多种机制联合作用,目前的研究尚不能下结论,还有待进一步研究。

综上所述,铅对儿童的健康影响研究在逐渐深入。铅对儿童智力的影响不仅仅局限于 $>100 \mu\text{g/L}$ 水平,在 $<50 \mu\text{g/L}$ 情况下,仍存在负面影响,而我们目前所采用的儿童铅中毒诊断标准($100 \mu\text{g/L}$)是否仍然适用,有待进一步斟酌。BA-EP能否作为临床测量指标来反映铅对神经系统的影响,需要更多的研究进行验证。我国目前尚无铅引起儿童青春期发育推迟的研究,其作用机制也尚不清楚,故在以后的工作中需要致力于此方面研究,弥补空白。

参考文献:

- [1] The Centers of Disease Control and Prevention. Low Level lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention [R]. Report of the Advisory Committee on Childhood lead poisoning prevention of the Centers for Disease Control and Prevention, 2012.
- [2] Bruce P Lanphear, Kim Dietrich, Reggy Auniger *et al.* Cognitive deficits associated with blood lead concentration $<10 \mu\text{g/dL}$ in US children and adolescents [J]. Public Health Reports 2000, 115: 521-529.
- [3] Richard L Canfield, Charles R Henderson. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below $10 \mu\text{g}$ per deciliter [J]. The New England Journal of Medicine 2003, 348(16): 1517-1525.
- [4] Bruce P Lanphear, Richard Hornung, Jane Khoury, *et al.* Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis [J]. Environmental Health Perspective, 2005, 113 (7): 894-899.
- [5] Miranda M L, Kim D, Galeano M A, *et al.* The relationship between early blood lead levels and performance on end-of-grade tests [J]. Environmental Health Perspectives, 2007, 115: 1241-1247.
- [6] Katarina Osman, Krystyna Pawlas, Andrejs Schutz, *et al.* Lead exposure and hearing effects in children in Katowice, Poland [J]. Environmental Research, 1999, 80 (1): 1-8.
- [7] 邹朝春, 赵正言, 唐兰芳, 等. 铅对儿童脑干听觉和视觉诱发电位的影响 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83 (22): 2002-2004.
- [8] 梁沂, 秦锐. 孕期妇女低水平铅暴露对婴儿听觉发育的影响 [J]. 中国公共卫生, 2002, 18 (6): 643-644.
- [9] 林建云, 刘睿清, 陈泉东. 学龄儿童铅负荷与耳声发射的相关性研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志 2008, 22(10): 446-448.
- [10] S A Counter, Leo H Buchanan, Fernando Ortega, *et al.* Assessment of auditory brainstem function in lead-exposed children using stapedius muscle reflexes [J]. Journal of the Neurological Sciences, 2011, 306: 29-37.
- [11] Leo H Buchanan, S Allen Counter, Fernando Ortega. Environmental lead exposure and otoacoustic emissions in Andean children [J]. Journal of Toxicology and Environmental Health 2011, 74: 1280-1293.
- [12] Robert K Dearth, Jill K Hiney, Vinod Srivastava *et al.* Effects of lead (Pb) exposure during gestation and lactation on female pubertal development in the rat [J]. Reproductive Toxicology 2002, 16: 343-352.
- [13] Sherry G Selevan, Deborah C Rich, Karen A Hogan, *et al.* Blood lead concentration and delayed puberty in girls [J]. The New England of Medicine, 2003, 348, 1527-1536.
- [14] Tiejian Wu, Germaine M Buck, Pauline Mendola. Blood lead levels and sexual maturation in U. S. girls: The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994 [J]. Environmental Health Perspective, 2003, 111: 737-741.
- [15] Audra L Gollenberg, Mary L Hediger, Peter A leet, *et al.* Association between lead and cadmium and reproductive hormones in Peripubertal U. S. girls [J]. Environmental Health Perspective, 2010, 118: 1782-1787.
- [16] Mary S Wolff, Julie A Britton, Lisa Boguski, *et al.* Environmental exposures and puberty in inner-city girls [J]. Environmental Research, 2008, 107: 393-400.
- [17] Russ Hauser, Oleg Sergeev, Susan Korrick, *et al.* Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys [J]. Environmental Health Perspectives, 2008, 116 (7): 976-980.
- [18] Paige L Williams, Oleg Sergeev, Mary M Lett, *et al.* Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys [J]. Pediatrics, 2010, 125 (5): 1088-1095.
- [19] Michelle D Pine, Jill K Hiney, Robert K Dearth, *et al.* IGF-1 administration to prepubertal female rats can overcome delayed puberty caused by maternal Pb exposure [J]. Reproductive Toxicology, 2006, 21: 104-109.
- [20] 唐建波, 张新春, 邢建明, 等. 齿铅负荷量对儿童生长发育影响的研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 3: 194-196.
- [21] Lawrence M Shell, Mia V Gallo, Melinda Denham, *et al.* Effects of pollution on human growth and development: An introduction [J]. Journal of Physiological Anthropology, 2006, 25: 103-112.