

常见金属元素对人体的作用及危害

李争显^{1,2}, 李 伟², LEI Jiajun³, LI Qianyu⁴, 刘林涛¹, 周 廉¹

(1. 西北有色金属研究院, 陕西 西安 710016)

(2. 西安建筑科技大学, 陕西 西安 710055)

(3. University of Florida, Florida Gainesville 32611, USA)

(4. Arizona State University, Arizona Tempe 85281, USA)

摘 要: 金属元素与人类生活息息相关, 金属的应用推动了人类生活的发展, 同时也给人体带来一些副作用。金属元素中有的是人体必需元素, 有的则是非必需元素, 必需元素在人体内的平衡被打破(缺失、过量), 也会对人体健康产生不利影响; 而非必需元素, 特别是一些重金属元素往往对人体有毒性, 甚至会产生致癌作用。综述了铅、汞、镉、铬、铝、铜、镍、锌、铁、钴、钛、钽、钼 13 种金属对环境 and 人类健康的影响, 介绍了金属元素的来源和人类摄入金属元素的方式。进一步阐述了金属元素的毒性机制, 如刺激细胞氧化应激、抑制 DNA 表达、诱发突变导致癌细胞的产生和增殖等, 旨在通过阐明金属元素与人体健康之间的关系, 加强人类对金属元素的自我防范意识。

关键词: 金属元素; 毒性; 人体摄入; 健康

中图分类号: R318.08 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-3962(2020)12-0934-11

Effect and Hazard of Common Metal Elements on Human Body

LI Zhengxian^{1,2}, LI Wei², LEI Jiajun³, LI Qianyu⁴, LIU Lintao¹, ZHOU Lian¹

(1. Northwest Institute for Non-ferrous Metal Research, Xi'an 710016, China)

(2. Xi'an University of Architecture and Technology, Xi'an 710055, China)

(3. University of Florida, Gainesville 32611, USA)

(4. Arizona State University, Tempe 85281, USA)

Abstract: Metal elements are closely related to human life. The applications of metals promote the development of human life, and also bring some side effects to our human body. In our daily life, some metal elements are essential elements for the human body, but others are not. The intake of nonessential elements, especially some heavy metal elements which are often toxic to the human body, may cause diseases or even carcinogenesis. While, the broken balance of essential elements (missing, excessive) also have adverse effects on human health. In this study, the effects of 13 metal elements, including lead, mercury, cadmium, chromium, aluminum, copper, nickel, zinc, iron, cobalt, titanium, barium, manganese, on the environment and human health are reported. Furthermore, the toxic mechanism of metal elements, such as stimulating oxidative stress of cells, inhibiting DNA expression, inducing mutations, and leading to the generation and reproduction of cancer cells, are further expounded. The aim is to elucidate the relationship between metal elements and human health, and strengthen the human self-defense awareness on metal elements.

Key words: metal elements; toxicity; human intake; health

收稿日期: 2020-03-26 修回日期: 2020-09-10

基金项目: 陕西省创新人才计划项目(2017CKT-06); 科技部国际合作项目(2014DFR50450); 陕西省自然科学基金研究计划项目(2019JQ-940); 面向苛刻环境的材料制备与防护技术工业和信息化部重点实验室项目(xca19013-01)

第一作者: 李争显, 男, 1962 年生, 教授级高工, 博士生导师,
Email: lzxqy725@163.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202003018

1 前 言

随着材料的快速发展, 人们的生活发生了翻天覆地的改变, 每一个人都在享受着现代材料带来的便利和幸福。任何事物都具有两面性, 人们从很早就已经开始认识到金属对人体的危害, 如人们对水银(汞金属)的认识、对具有放射性材料的认识等等。然而, 实际调研发现, 人们对金属给人体带来的危害的认识并不清楚, 有

些会危害人体健康的金属制品仍在使用。

本文选取的 13 种元素主要包括常见的重金属元素 (Pb, Hg, Cd, Cr, Cu, Ni, Zn, Fe, Co, Mn), 除此之外还介绍了 Al, Ti, Ba 等非重金属元素。其中 Pb, Hg, Cd 等剧毒致癌金属对人体危害巨大, Cr, Cu, Ni, Ba, Mn, Co 几种人体微量元素在人体内含量过多也会影响健康。Zn, Fe 两种元素在人体内代谢失衡或缺乏都会造成一定危害。Al, Ti 并非人体必需元素, Al 对人体健康有害, 而 Ti 则属于人体友好金属。本文主要探讨了 13 种常见金属元素的来源、进入人体途径, 及其对人体健康的影响。

2 人类摄入金属的主要途径

金属元素是一种常见的元素, 其以单质、化合物的形式广泛存在于自然界中。随着人类工业的发展, 金属元素的应用越来越广泛, 与人类的接触也不断密切。工人们从事金属矿物开采、冶炼、加工, 居民居住在金属矿开采地附近, 以及人们使用金属制品, 都有可能通过吸入、摄入等方式, 使金属元素进入人体^[1]。值得注意的是, 金属在环境中广泛扩散, 它们倾向于在人体的某些组织中积累, 而且即使在低水平的摄入量下, 也会对人体健康造成损伤^[2]。

人类摄入金属元素的途径主要有工业品、农业品、生活用品、食物及环境等, 图 1 列出了比较重要的几种途径^[3]。地壳中蕴含的金属元素通过地下水、石油、天然气和各种工业品的渠道进入空气、食物及生活用品中, 而人类是通过吸入的空气、餐饮的食物、日常生活中使用的生活必需品接触等途径来摄入金属的。工业化和城市污染加剧了生活环境中金属含量的增加。工业化过程中, 工厂排出的“三废”会使水源、土壤和空气受到金属元素的污染。受污染的水源可以通过地表径流和灌溉的方式, 进一步污染其它水源和土壤, 从而影响水质, 增加金属在水生物(鱼、虾)中的积累, 空气中的金属尘埃可以直接被人体吸入, 也可以落在植被或土壤中, 进一步积累在农作物中, 最终进入人体^[3, 4]。一旦金属进入人体, 由于其生物不可降解性、长的生物半衰期以及它们

在不同身体部位如脂肪组织中积累的潜力, 严重威胁人体健康^[5]。金属元素还会通过增加体内氧化应激, 产生自由基破坏脂质、蛋白质、酶、DNA, 同时还可以通过抑制基因表达、替代必需元素(Fe, Mg, Ca, Zn 等)和诱导癌细胞产生等方式对人体健康造成不可逆转的危害^[6, 7]。

3 13 种常见金属元素的危害及毒性机制

3.1 铅

铅(Pb)是地球上最丰富的天然物质之一, 其颜色为明亮的银白色, 在干燥的气氛中略带蓝色, 与空气接触会变暗。铅具有低的熔点和高的延展性, 在采矿、冶炼、炼油、电池等 900 多个工业行业上得到广泛的应用^[8, 9]。除工业外, 铅还用于农业的肥料和农药等领域。

铅的来源: 人类主要通过工业生产、食物、吸烟和家庭活动等途径摄入铅^[10]。在美国, 每年有超过 20~100 万吨的铅通过汽车尾气排出, 排出的铅有些被植物吸收, 有些进入土壤中并流入水系^[11]。靠近河流的工业单位污水排放量增加, 会导致水中铅浓度增加^[12]。与此同时, 含铅农业用化肥和杀虫剂的使用增加, 也会导致严重的环境问题——土壤污染^[13]。因此, 铅被人类摄入的主要来源是食物和饮用水。铅的来源按照被人类摄入的渠道可分为 3 类: ① 生活用品。在食品中, 皮蛋、爆米花、普通含铅质金属罐头、水果皮等; 经常接触的彩色包装袋、油漆、含铅化妆品、染发剂、汽油、含铅的蜡烛; 不合格的厨房用具如含铅的陶瓷餐具、含铅的金属厨具等, 当遇到酸性食物时, 它们就会有铅析出, 混入食物。② 农作物和水产品。没有处理彻底的铅通过被排入河流、湖泊、海洋等进入水系, 进入土壤中。而铅不能被生物降解, 会进入水产品或农作物中, 成为人们的“美食”。③ 大气环境。当前处于工业高速发展时期, 交通工具主要还是汽车, 虽然已经出现了无铅汽油, 但汽车的尾气依然是空气中铅的主要来源。

铅的毒性机制: 铅是通过氧化应激和离子机制的作用在活细胞中引起毒性。活性细胞中的氧化应激会使自由基和抗氧化剂之间产生不平衡, 抗氧化剂可以使中间体解毒或修复所造成的损伤。抗氧化剂(如谷胱甘肽)存在于细胞中, 使其免受自由基(如 H_2O_2)的影响。但在铅的影响下, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量升高, 从而导致抗氧化剂含量降低^[14, 15]。在高浓度下, ROS 可能导致细胞、蛋白质、核酸、膜和脂质的结构损伤, 加速了细胞的氧化^[16]。

铅毒性的离子机制, 主要是金属铅离子可以代替 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Fe^{2+} 等其他二价阳离子和一价阳离子(如

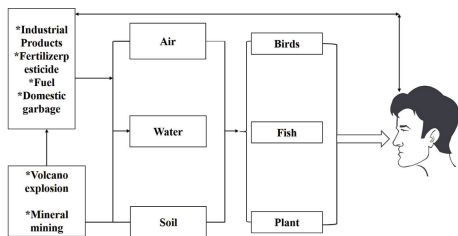


图 1 人类摄入金属途径^[3]

Fig. 1 Exposure routes of heavy metals to human^[3]

Na^+), 影响细胞的代谢, 可导致细胞粘附, 影响细胞内和细胞间信号传导, 蛋白质折叠、成熟、凋亡、离子转运、酶调节和神经递质释放等各种生物过程的显著变化。铅可以代替钙, 甚至在低摩尔浓度下影响蛋白激酶 C 的产生, 从而影响神经兴奋调节和记忆储存。另外, 铅在血液中和巯基具有较强的亲和力, 与巯基结合可以影响 δ -氨基乙酰丙酸脱水酶的功能, 催化 δ -氨基乙酰丙酸 (δ -ALAD) 和胆色素原 (PBG) 的产生, 还可以促使 Zn^{2+} (而不是 Fe^{2+}) 与原卟啉结合导致锌卟啉 (ZPP) 的产生, 并导致血红素的生成过程受阻^[17-19]。铅的摄入还可以导致胆固醇、甘油三酯和脂蛋白含量升高, 引起心血管疾病的产生, 同时铅还可以扰乱血管内皮源性舒张因子的活性, 降低血管的收缩性, 引起高血压^[20, 21]。

3.2 汞

汞 (Hg) 在常温下是一种闪亮的银白色无味液体, 加热时会变成无色无味的气体。汞在自然界中主要以单质、盐类化合物和有机化合物 3 种形式存在, 每一种都具有不同的毒性。汞被广泛用于制造温度计、气压计、比重计、汞弧灯、荧光灯, 并可应用于电池、金属冶炼、牙科制剂和造纸等行业。

汞的来源: 金属汞可以通过采矿和冶炼等过程进入空气中, 从而进入土壤、水和人体中, 还可以通过仓储过程中的自然侵蚀、工业排放和垃圾填埋场等方式进入水系, 通过地表径流进入河流、湖泊、海洋和地下水中, 从而污染鱼虾等水生物, 积聚于水生物中的汞最终进入人体, 对人体造成严重危害^[22, 23]。自工业革命以来, 汞在全球土壤、水和空气中的含量已增加了 3 倍, 工业排出的含汞废水中, 氯碱行业占首位, 其次是农药、机械和炸药等行业^[24]。

汞的毒性机制: 有机汞 (如甲基汞和乙基汞) 具有天然的亲脂性, 可以轻松穿过细胞膜进入动物和人体组织器官, 其中甲基汞可以通过鱼虾等水生物进入人体, 而乙基汞则可通过疫苗、防腐剂等进入人体^[25, 26]。甲基汞会联合并加速神经毒素分子 (天冬氨酸盐、血清素、谷氨酸盐) 的产生, 造成组织微管损伤、脂质过氧化和线粒体损伤。不同于甲基汞, 乙基汞能够迅速代谢成无机汞盐, 无机汞呈不均匀的分布模式, 主要集中在肾脏, 可导致急性肾功能衰竭等肾脏疾病^[27, 28]。

大脑是汞的主要靶器官, 汞还可以损害其它任何器官, 导致神经、肾脏和肌肉功能障碍。汞还可以扰乱膜电位, 并中断细胞内钙稳态, 在破坏蛋白质的第三级和第四级结构中发挥关键作用, 并通过甲基汞与巯基的结合损害细胞功能。汞还介导了 DNA 的转录和翻译过程, 可导致核糖体和内质网消失以及细胞活性下降。此外,

汞在重金属螯合作用下, 和硫醇基结合, 并通过自由硫醇基, 加速了汞在各种配体中的迁移速度, 这可以显著增强汞在基体中的毒性^[29, 30]。

3.3 镉

镉 (Cd) 是具有银白色光泽的金属, 具有一定的韧性和延展性, 其在潮湿空气中会缓慢氧化并失去金属光泽, 加热时表面形成棕色的氧化物层, 若加热至沸点 ($767\text{ }^\circ\text{C}$) 以上, 则会产生氧化镉烟雾。镉的毒性较大, 被镉污染的空气和食物对人体危害严重, 且在人体内代谢较慢, 日本因镉中毒曾出现“痛痛病”。一般情况下, 人体过度摄入镉会导致镉中毒。世界卫生组织将镉列为重点研究的食品污染物, 国际癌症研究机构 (IARC) 将镉归类为人类致癌物, 会对人类造成严重的健康损害, 美国毒物和疾病登记署 (ATSDR) 将镉列为第 7 位危害人体健康的物质, 我国也将镉列为实施排放总量控制的重点监控指标之一^[31, 32]。

镉的来源: 镉在全球主要应用于制造镍镉电池、颜料、涂料、金属合金、核燃料中子吸收器。食物、吸烟和饮水是镉进入人体的主要方式。植物性食品中的镉主要来源于冶金、冶炼、陶瓷、电镀工业及化学工业如电池、塑料添加剂、食品防腐剂、杀虫剂、颜料等的制造过程中排出的“三废”, 含镉的物质通常通过废水、废气排入环境中, 污染水源和土壤, 再通过灌溉、种植等途径污染农作物^[33-35]。除此之外, 许多儿童和成人的玩具和饰品中也含有大量的镉, 儿童喜欢将玩具和饰品含在嘴里, 这对儿童造成了一定的危害。

镉的毒性机制: 图 2 是镉在人体内的致癌机制, 镉可以通过影响酶的转录因子、细胞信号转导酶和 DNA-胞嘧啶甲基化来抑制基因表达, 基因组稳定性对细胞功能的正常运行是必不可少的, 特别是对于染色体复制、基因表达和蛋白质合成极为重要^[36, 37]。镉可以诱导细胞中的活性氧, 降低抗氧化酶 (如谷胱甘肽) 的活性, 抑制 DNA 修复系统, 从而可能导致细胞周期停滞、基因组不稳定、癌症以及细胞死亡等^[38]。镉还可以诱导原癌基因 (C-FOS、C-MYC、C-JUN) 和一些转化因子的过度表达,

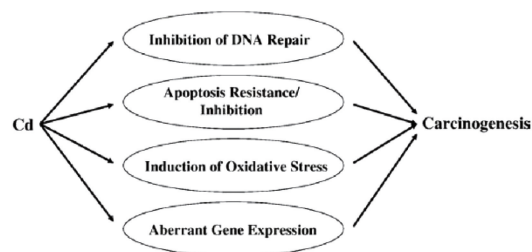


图 2 镉的致癌机制^[37]

Fig. 2 Major mechanisms of cadmium-induced carcinogenesis^[37]

导致细胞的快速增殖，并自发地使增殖的细胞产生 DNA 损伤。研究表明，长期摄入低含量的镉，还会促使女性乳腺癌细胞的增殖和扩散，增强雌性激素基因的过度表达和雌性受体细胞的活性，增加女性乳腺癌和其它与荷尔蒙相关的癌症的发病率^[39]。

3.4 铬

铬(Cr)是一种银白色金属，硬而脆，耐腐蚀。其存在氧化价态从+2 价到+6 价不等，其中+3 价和+6 价最为常见^[40]。铬是人体必需的一种微量元素，是正常生长发育和调节血糖的重要元素，具有保护心血管和控制体重的功能。正常人体内只含有 6~7 mg 铬，其主要分布于骨骼、皮肤、肾上腺、大脑和肌肉之中^[41]。虽然铬是人体必需的微量元素，然而一旦摄入过量，就会对人体造成危害。铬的毒性与其价态有关， Cr^{3+} 对人体几乎不产生有害作用，但长期摄入会引发累积中毒，且 Cr^{3+} 在一定条件下可以转化为有毒的 Cr^{6+} ， Cr^{6+} 比 Cr^{3+} 毒性高 100 倍，并且易被人体吸收、易在体内蓄积^[42]。

铬的来源：含铬的金属材料、颜料氧化剂、催化剂、铬钢、化肥、石油钻井、金属电镀、皮革厂以及燃油、煤炭、石油燃烧排出的含铬废气、废水及废渣等^[42]。铬也可以通过污水和化肥进入环境中，其中还原态的 Cr^{3+} 不溶于水，而氧化态的 Cr^{6+} 易溶于水，在自然界扩散迅速，且 Cr^{6+} 毒性大，是铬污染的主要形式^[43, 44]。皮革厂排放数种重金属元素和化合物进入水中，由于氧气在环境中的充足供应，还原价态的铬不断地被氧化为极易溶于水且具有极强毒性的氧化态形式^[45]。在铬酸盐的生产中，含铬残余物的废水灌溉会对农田造成很大程度的污染。伴随着现代农业化的普及，铬的残余物、含铬的灰尘以及含铬废水的灌溉，将铬源源不断地排入到环境中，对于土壤-植物系统造成了污染，从而进入食物链，对人体造成严重危害^[46]。

铬的毒性机制： Cr^{3+} 对细胞膜的穿透力差，因此通常没有毒性，而 Cr^{6+} 可以轻易穿透细胞膜，并通过吞噬作用被吸收。 Cr^{6+} 是一种强的氧化物质，可以在体内被短暂还原为 Cr^{4+} 和 Cr^{5+} ， Cr^{5+} 的稳定是通过谷胱甘肽实现的。当 Cr^{6+} 的还原过程远离靶细胞时，被认为是一种解毒机制，而当 Cr^{6+} 的还原临近靶细胞时，就会有助于活性铬的产生， Cr^{6+} 生物还原剂如硫醇和抗坏血酸盐的反应会产生活性氧化物，如超氧化物离子、过氧化氢、羟自由基，最终引起细胞内的氧化应激，同时具有诱发基因突变和致癌的作用，因此 Cr^{6+} 已经被国际癌症机构列为人类致癌物质类别^[47, 48]。

3.5 铝

铝(Al)元素在地壳中的含量仅次于氧和硅，是地壳

中含量最丰富的金属元素，其在自然界通常以氧化物、氟化物、硅化物等形式存在。铝因含量丰富且具有良好的综合性能，广泛应用在航空、建筑、汽车、电力、食品包装、餐饮制品等重要领域^[49]。铝元素不仅非人体所需，而且对人体的危害十分可怕。研究表明，铝的毒性受到环境中有机物含量和 pH 值的影响，由于酸雨和空气中酸度的增加，使水和土壤中铝的流动性和毒性增加，可以造成森林干枯、植物中毒、农作物减产甚至死亡、水生动物的死亡以及人体和其他动物身体功能的损伤^[50]。

铝的来源：铝与人们的生活息息相关，人类可以说是生活在铝的时代。人类主要通过摄入含铝食品来摄入铝元素。如含铝的食品添加剂，常见的如油条、油饼中的明矾和苏打，粉丝、凉粉中的铝盐。含铝的食品添加剂如发酵粉和膨松剂常用于蒸馒头、花卷、糕点、膨化小食品(虾条、芝士条、龙卷果、豌豆脆)，饮用水中通常也会用含铝的净水剂^[51]。另外，人类还会通过铝锅、铝壶、铝盆等铝或铝合金制品，在烧水、烹饪等活动中摄入铝元素。在医药领域，铝被用于疫苗(乙肝疫苗、牛痘疫苗、流感疫苗等)制造、药品(抗酸剂、止疼药、胃溃疡药等)生产以及药品的包装中^[52-54]。人类还有可能通过呼吸摄入含有铝的物质，空气中的铝主要来源于人类活动，如汽车尾气、焚烧垃圾及冶金和水泥工厂排出的废气等，另外铝还可以通过岩石的风化作用进入空气中。

铝的毒性机制：食物中任何形式的铝化合物都可以溶于胃酸，被吸收转移到人体各个部位，在人体内， Al^{3+} 会取代 Mg^{2+} 和 Fe^{3+} ，扰乱许多细胞间通讯、细胞生长和分泌功能^[55, 56]。铝可以从胎儿时期到老年整个阶段积累在人脑中，并替代一些必需元素参与脑中的生化过程，这增加了脑部额外的能量载荷，促使一些脑病的产生。铝最复杂的毒性机制在于其在神经毒性产生中的促进作用，其可使蓝斑核、黑质和脑部纹状体神经元萎缩，增加老年痴呆症和儿童自闭症的发病率^[57]。此外，体内过多的铝还会对消化系统、脑、肝、骨、肾、造血系统、免疫系统等产生不良影响，同时也会干扰孕妇体内的酸碱平衡，使卵巢萎缩，影响胎儿生长并影响机体磷、钙的代谢等。

3.6 铜

铜(Cu)是一种呈紫红色光泽的金属，有很好的延展性，且具有较好的导热性、导电性和耐腐蚀能力，被广泛应用于电气、机械制造、建筑业等领域。铜是人体健康不可缺少的微量营养元素，是人体中第三多的微量元素，仅次于铁和锌。铜还是人体酶的重要组成部分，

对细胞呼吸、神经递质和肽类激素的生成具有促进作用,还可以通过刺激血管内皮生长因子、纤维细胞生长因子和血管生成素的生成来促进人体血管的生成^[58, 59]。虽然铜作为人体必需的微量元素,对人体健康非常重要,但是其在人体中的含量一旦过量,就会导致人体组织形态和代谢的非正常变化。

铜的来源:环境中铜的自然来源主要包括大气中尘埃、火山爆发、植被腐烂和森林火灾等自然活动。铜还可以通过冶金熔炼、火力发电和垃圾焚烧等人为活动进入环境中,农业活动中农药和杀虫剂的使用也会将一部分铜排入到土壤中^[60]。另外铜可以用于制造厨房用具、输水管道,并可掺杂于化肥、杀菌剂、杀虫剂、除藻剂和防污涂料中,这会很大程度上增加人体摄入铜的概率。

铜的毒性机制:试管细胞培养试验表明,铜的慢性中毒会导致细胞的氧化损伤,这些氧化损伤可以导致细胞神经紊乱和铜的异常代谢。饮用铜浓度为 3 mg/L 的水会引起胃肠道问题,并伴有恶心、腹泻和呕吐症状。摄入过量的铜盐,特别是硫酸铜,会导致肝坏死,最终可导致死亡。然而迄今为止,流行病学研究并没有建立铜的摄入与癌症之间的关系^[61]。另一个研究表明,铜在肝、肾、脑和角膜中的过度积累可导致威尔森病,该疾病的早期发病者是以肝脏的症状为主,例如倦怠、腹痛、肝肿大和黄胆,如果长期发展会演变成慢性肝炎、肝硬化,甚至肝衰竭,正常人肝脏中含铜的范围是 15~55 $\mu\text{g/g}$,而在威尔森病人肝脏中,它可能高达 300 $\mu\text{g/g}$ ^[62, 63]。在西方发达国家,特别是奥地利蒂罗尔地区,曾报道了大量由铜中毒引起的肝硬化病例,当地人喜欢用铜制器皿喝牛奶,导致其自身摄入铜含量过多,改用不含铜的器皿后肝硬化的发病率急剧下降^[64]。

3.7 镍

镍是一种银白色金属,具有很好的塑性、耐蚀性和磁性,被广泛应用于钢铁、合金冶炼、电镀、电池等领域。同时镍也是人体必需的微量元素,正常情况下,成人内含镍约 10 mg,血液中正常浓度为 0.11 $\mu\text{g/mL}$,镍在激素作用和生物大分子的结构稳定性上,以及新陈代谢过程中都有参与。镍同时也是最常见的致敏性金属,约有 20% 的人对镍离子过敏,会引发过敏性皮炎。此外,镍还是一种强烈的致癌金属,如果吸入过多镍金属可导致肺癌和鼻窦癌,人体内摄入过多镍也会导致心血管和肾脏疾病,美国环境保护署已将镍精炼厂粉尘和镍亚硫化物列为 A 类人类致癌物^[65, 66]。

镍的来源:人类摄入镍的主要方式是吸入。从事镍矿开采、含镍合金冶炼和合金精炼的工人,在高镍含量尘埃多的空气中吸入大量的镍及其化合物^[67]。吸入镍及

其化合物的类别对其毒性和致癌性影响很大,镍的毒性和致癌性取决于镍化合物的细胞内溶解量及其理化特性,水溶性镍化合物由于能够被呼吸道快速清除,其致癌性和毒性远小于半溶性的镍化合物(如亚硫酸镍盐)^[68]。除此之外,人们还可以通过不锈钢餐具,在加热烹饪特别是盛放酸性物质的情况下,加大对镍的摄取,同时人们还可以通过皮肤接触含镍金属手环、耳环、手表、硬币和儿童玩具的方式,摄入一定量的镍。

镍的致癌机制:人类会吸入大约一半以上的直径大于 30 μm 的颗粒,直径在 100~200 μm 之间的颗粒吸入较少。大颗粒将沉积在鼻咽部区域,而较小的颗粒将主要沉积在肺部的气管和细支气管区域。图 3 总结了颗粒状镍化合物被细胞摄取和吞噬的机制。镍的硫化物(NiS 、 Ni_3S_2)表面都带有负电荷,并在细胞中被有效地吞噬,随后被包含在酸性液泡中发生溶解^[69]。被吞噬并将大量镍离子递送到细胞核中的致癌镍颗粒通常不是致突变,但会导致染色体断裂,镍硫化物颗粒选择性地攻击 X 染色体中的异染色质区域,导致长臂受损,但短臂不受影响,镍离子与异染色质的选择性相互作用可能是致癌镍化合物不具有致突变性的原因之一^[68]。此外,镍化合物还可以通过增强 DNA 损伤剂的细胞毒性和遗传毒性来抑制 DNA 修复,并且镍还可以诱导胞嘧啶甲基化和组蛋白去乙酰化,导致遗传性衰老/肿瘤抑制基因表达的失活,从而抑制基因的表达^[70]。

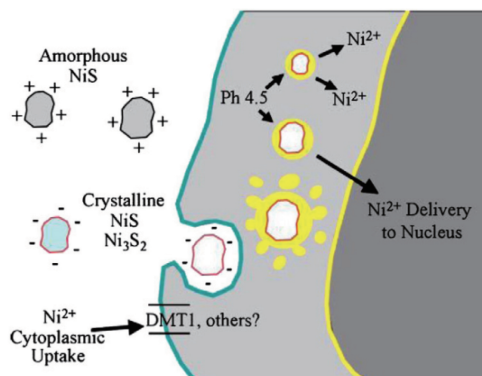


图 3 镍的细胞吞噬机制^[69]

Fig. 3 Phagocytosis model of nickel into cell^[69]

3.8 锌

锌(Zn)是一种浅灰色的过渡金属,能与多种有色金属形成合金,主要用于钢铁、冶金、机械、电气、化工、轻工、军事和医药等领域。与其它有毒重金属相比,锌对人体的毒性相对较小,是人体必需元素之一,参与人体内 200 多种酶的组成,被誉为“生命之花”^[71]。通常人体内含有 2~3 g 锌,其中骨骼和肌肉含有近 90%,此外

其它器官如胰腺、心脏、脑、肺、皮肤、肾脏、肝脏、前列腺和胃肠道中也可测量到锌浓度^[72]。全球约有 1/3 的人群存在不同程度的锌缺乏，人体缺锌会影响身体生长，影响神经系统发育，并降低人体免疫^[73, 74]。少量锌摄入对生存是必需的，如果过度补锌(口服 225~400 mg)，则会诱发恶心、呕吐、腹痛、头晕、贫血和嗜睡等^[75]。

锌的来源：人体中所需的锌来源广泛，存在于多种食物中，但在动植物性食物中，锌的含量和吸收利用率差别很大，动物性食物含锌丰富且吸收率高，植物性食物含锌量相对少、吸收率相对低。动物性锌元素主要存在于海产品、动物内脏中，而植物性锌元素主要存在于大白菜、黄豆、白萝卜、稻米(糙)、小麦和马铃薯中。此外，人们还可以通过含锌的药物摄入一定剂量的锌。从事锌矿开采、锌及其合金冶炼以及锌及其合金焊接的工人会通过从空气中吸入和皮肤接触的方式摄入锌^[76]。

锌的毒性机制：锌是人体必需的元素，且人类常常受缺锌问题困扰，然而一旦过度补锌则会对身体造成一定程度的危害。从事锌合金冶炼及镀锌钢板焊接的工人，会从空气中吸入大量的金属烟雾(如氧化锌)，从而患有一种金属烟雾热的病，这种病的临床表现为关节痛、发热、呼吸困难和咳嗽，通常在远离其工作环境后消失^[77]。在细胞水平上，锌可以决定细胞的死亡或生长，细胞内过多或过少的锌含量都将促使细胞凋亡，当细胞内锌释放时，可以导致细胞神经系统衰退，体内锌的平衡失调会导致阿尔茨海默病的发作^[78]。

3.9 铁

铁(Fe)是地球上分布最广、最常用的金属之一，是地壳中第二丰富的金属元素。铁同时也是所有生物体生存和成长不可或缺的元素，在 10 多种人体必需的微量元素中，铁无论是在重要性上还是在数量上都属于首位。由于铁易在 Fe^{+2} 和 Fe^{+3} 之间相互转换，其对生物体的氧化还原过程非常重要，同时还是许多至关重要的蛋白质和酶的辅因子，有铁参与的反应支持了绝大多数好氧微生物的呼吸过程^[79]。虽然地球上铁资源丰富，然而大多数铁的化合物并不能被人体吸收，并且人体生长阶段对铁需求的猛增与补铁的不及时，也会导致人体内缺乏铁元素，甚至导致缺铁性贫血^[80]。

铁的来源：铁与人类的生活息息相关，铁及其合金被广泛应用于人类生产生活的各个领域，从航空、海洋国防领域到建筑、装饰、餐饮领域，处处可以看到铁及其合金的使用。人类主要从食物和药品中摄取铁元素，动物血、肝脏、鸡胗、牛肾、大豆、黑木耳、芝麻酱、牛肉、羊肉、蛤蜊和牡蛎等食物中含有丰富的铁，此外还可以利用铸铁锅煮番茄或其它酸性食物，锅中的铁元素会随着烹饪过程进入食物^[81]。虽然很多食物中都含有

铁元素，然而我国仍然有许多人严重缺铁，严重缺铁的妇女和儿童必要时可以通过口服亚铁盐(硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁)补充一定剂量的铁元素^[82]。

铁的毒性机制：如图 4 所示，铁分布在人体各个组织中，并参与了各种各样的代谢过程，包括氧运输、脱氧核糖核酸(DNA)合成和电子运输^[83]。铁在人体内的代谢平衡对人体健康至关重要，缺铁仍然是世界上最常见和最普遍的一种营养失调，其往往会导致早产、认知和精神运动发育缺陷、工作能力受损、生长减弱、骨矿化改变和免疫反应减弱^[84]。然而，人体摄入铁过量会导致氧自由基的产生，从而对人体组织产生毒性。在铁超载的疾病中(如遗传性血色素沉着症)，自由基的产生会导致组织损伤和器官衰竭，此外，过量的游离铁被认为是致癌的，并且其产生的大量自由基可以导致 DNA 链断裂，激活致癌基因和肿瘤基因的复制^[85]。长期接触铁的质量分数超过 30% 的石棉的工人，患“石棉肺”几率大增^[82]。

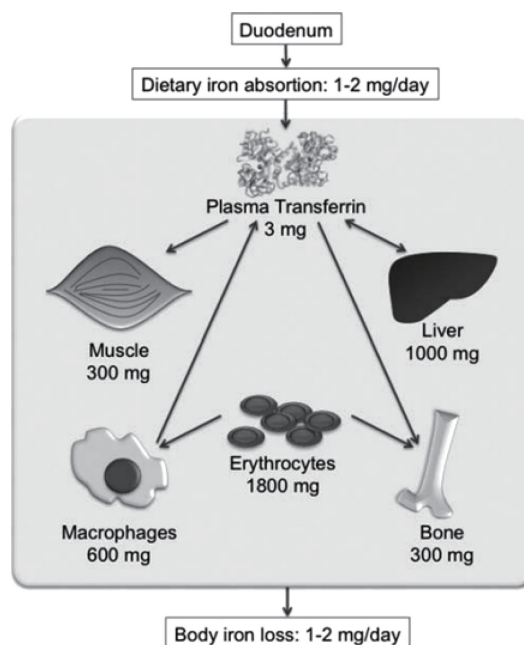


图 4 铁在人体内的分布^[83]

Fig. 4 Iron distribution in the human body^[83]

3.10 钴

钴(Co)是一种稀缺的具有银灰色光泽的金属，具有一定延展性和铁磁性。钴是人体必需的微量元素，是维生素 B12 的重要组成部分，人体中大约有 1~2 mg 的钴，在肝脏、肾脏、心脏和脾脏中含量较多，而在血清、脑和胰腺中也发现了低浓度的钴^[86]。研究发现，人体吸入大剂量的钴及其化合物，会导致牙槽炎、哮喘、心肌炎和肺癌等病症，国际癌症研究机构已将钴列为 2B 类致癌

物质, 致癌物报告也将硫化钴和钴钨硬质合金列入“合理预期为人类致癌物质”^[87, 88]。

钴的来源: 由于钴具有高的熔点、强度和抗氧化性, 主要用于超级耐热合金、工具钢、硬质合金、磁性材料及锂电池领域。此外, 钴的化合物也被用于制作催化剂、干燥剂、颜料与染料等, 钴的同位素 Co^{60} 和 Co^{58} 具有很强的放射性, 因此被用于核工业中^[89]。人类主要通过吸入的方式摄取钴, 主要发生在钴相关合金熔炼、焊接的工业场所。普通城市空气中钴含量约为 $1\sim 2\text{ ng/cm}^3$, 而在重工业城市中其浓度达到 10 ng/cm^3 , 在从事钴及其合金熔炼工厂空气中其浓度甚至高达 $1100\text{ }\mu\text{g/cm}^3$ ^[90]。在核工业中, 放射性的钴颗粒会被当作放射垃圾排放到海洋或是进入放射垃圾填埋场中, 工人潜在地也会吸入或摄入一部分钴。此外, 一部分含钴合金还被用作人体髋骨和假肢的植入材料。然而近期研究表明, 这些含钴合金会造成移植者甲状腺、心脏和神经系统功能紊乱, 这些含钴合金植入材料也有被公司召回的例子^[91]。

钴的毒性机制: 可吸入钴及其化合物自身在水中的溶解性对其毒性和致癌性影响很大, 溶解度高的金属钴纳米颗粒可以产生更强的细胞毒性, 刺激细胞氧化应激, 产生基因毒性。而低溶解度的钴氧化物(CoO 、 Co_3O_4)虽然产生的细胞毒性较低, 但其可以刺激细胞产生更强的氧化应激, 且由于其可以在肺细胞中长期(数月甚至几年)存在, 因此可对肺细胞产生长期的负面影响^[92]。此外, 钴可以抑制 DNA 修复, 产生活性氧和氮, 改变基因表达方式, 促使细胞癌变^[93-96]。研究发现, 由钴引起的毒性影响还可以由父母遗传给子女, 钴的过量摄入可以导致新生儿体重降低, 并增加死胎的风险^[97]。

3.11 钛

钛(Ti)是银灰色的过渡金属, 其特征是质量轻、强度高、耐蚀性强、生物相容性好, 广泛应用于航空航天、武器装备、冶金化工、生物医疗、体育器械和生活用品等领域。钛并不是人体必需的微量元素, 但其本身无毒性, 且与人体不产生过敏反应, 能抵抗人体分泌物的腐蚀, 常用作人工关节、种植牙、血管支架和心脏瓣膜等医疗植入领域^[98]。此外, 经纳米水溶钛处理过的钛及其合金植入材料可以增强基因表达、蛋白质合成和细胞生长, 并可增加骨细胞和肌肉细胞的粘附力, 同时纳米水溶钛处理的医用胶带还具有减轻运动员肌腱组织运动疲劳的功能^[99]。虽然钛本身对人体并没有危害, 但钛的化合物如四氯化钛和氧化钛粉(钛白粉)对人体具有一定的危害, 国际癌症研究机构已将氧化钛列为人类 2B 类致癌物质^[100]。

钛的来源: 钛在地球上的储量十分丰富, 主要分布

在澳大利亚、南非、加拿大、中国和印度等国, 已知的钛矿物约有 140 种, 但工业应用的主要是钛铁矿(Fe-TiO_3)和金红石(TiO_2)。氧化钛作为钛化合物的一种, 被广泛应用于涂料、化妆品和食品保藏领域中, 且随着纳米科技的进步, 直径微纳米级别的氧化钛粉应用更加广泛, 然而纳米氧化钛粉被认为与人体肺癌的发生有关^[101]。人类主要通过皮肤接触和吸入的方式摄入钛及氧化钛, 而吸入是钛进入人体的主要方式, 特别是对于从事钛及氧化钛生产和制造的工人, 从空气中吸入的剂量更大。

钛的毒性机制: 研究发现, 从事氧化钛生产的工人患肺癌的风险要高于其他人群^[102]。人类吸入氧化钛粉(特别是纳米级尺寸的粉末)后, 纳米氧化钛粉可以损伤肺、肝、肾等组织器官, 其中肺是纳米氧化钛攻击的主要目标, 纳米氧化钛由于尺寸小、比表面积大等特性, 可以迅速渗透进入靶细胞中, 一定程度上刺激了细胞的氧化应激, 并损伤细胞线粒体^[103]。然而目前关于氧化钛对肺细胞的攻击及致癌机制还不清楚, 而将氧化钛列为可能致癌物质, 也得到了许多组织和机构的反对, 因此关于氧化钛的毒性机制还需要进一步研究^[104]。

3.12 钡

钡(Ba)是一种具有银白色光泽的碱土金属, 在自然界中并不以单质形式存在, 而多以重晶石(硫酸钡)的和毒重石(碳酸钡)的形式存在于矿物中。钡的化合物如钡镍合金通常被用于制造火花塞电极, 也被用于真空管中的干燥和除气元件, 不溶的硫酸钡则可被用作人体 X 射线检测辅助造影剂^[105]。碳酸钡、硝酸钡和氯化钡被用于制造陶瓷釉料、烟花和杀虫剂^[106]。钡并不是人体必需的微量元素, 除硫酸钡外几乎所有的钡化合物对人体都有毒性, 人类通过吸入或误食钡盐, 产生急性或慢性钡中毒症状^[105]。

钡的来源: 钡在地壳中的含量为 0.05% (质量百分比), 属于地壳中第十四丰富的元素, 主要以重晶石和毒重石的形式存在^[107]。大部分饮用水中约含有 0.03 mg/L 的钡元素, 而在一些重污染地区其含量超过了美国环境保护属所规定的 2 mg/L 限定标准, 一些食物如巴西果、海藻和某些特定植物也含有较高含量的钡^[108, 109]。虽然饮用水和食物中的钡含量较低, 不足以引起人们对钡对人体危害的重视, 但是长期摄入低含量的钡对人体健康的影响数据仍在被收集, 并值得进一步研究。工作在钡或钡化合物工厂(涂料生产、玻璃陶瓷生产)的工人, 往往会从工作环境中吸入或通过皮肤接触, 摄入大剂量的硫酸钡或是毒性更强的碳酸钡、氯化钡和氢氧化钡。

钡的毒性机制: 钡化合物在人体内的毒性与其在水中和体液中的溶解度有关, 硫酸钡不溶于水和人的体液, 被认为对人体是无毒的。而碳酸钡、氯化钡可溶于水或人体液中, 可以迅速穿过胃黏膜进入血液, 被运输到人体各个器官(脑、肾、脾脏、胰腺和心脏), 且钡在心脏中的积累远高于其它器官, 增加了心血管疾病和心脏病的发病率^[110]。摄入少量的钡盐会产生呕吐、腹痉挛、腹泻、呼吸困难、血压增加或降低、面部麻木和肌肉无力等症状, 而一次性摄入大量钡盐则会产生高血压、心率失调并有可能导致人体死亡^[111]。目前关于钡盐对动物的毒性机制有大量比较深入的研究, 然而很难将钡盐对动物的毒性机制转移到人类中, 因此, 关于钡摄入对人体的毒性机制还需进一步详细研究^[105]。

3.13 锰

锰(Mn)是一种银白色金属, 质坚而脆, 在自然界常以无机化合物形态存在, 其价态从-3 到+7, 有 11 种。作为重要的工业原料, 锰被广泛应用于钢铁、有色冶金、化工、电子、电池、农业、医学等领域^[112]。锰也是人体必需的微量元素, 可以被人体细胞识别、运输, 其对人体免疫系统、血糖调节、脂类和碳水化合物代谢、骨骼生长和脑部功能具有重要的影响^[113]。锰缺乏会导致人体生长受损、婴儿先天缺陷、新陈代谢降低和骨生长受损等症状^[114]。如同其他微量元素一样, 锰的过度摄入会使基体组织产生神经毒性, 导致帕金森病^[115]。

锰的来源: 锰是地壳中含量第十二丰富的元素, 以碳酸锰矿和氧化锰矿等形式存在, 此外太平洋、印度洋和大西洋都有丰富的海底锰结核资源。锰及其化合物可以存在于土壤中, 或是以颗粒的形式存在于水或空气中, 除了自然来源外, 锰还可以通过化石燃料燃烧、农药(代森锰)施用、汽车尾气(锰添加剂汽油)、锰及其合金冶炼及焊接等人类活动排放到空气、水和土壤中^[116]。特别是对于从事锰铁冶炼、电焊条的制造与电焊作业以及锰矿石的开采、粉碎或干电池的生产等作业的工人, 可能会从工作环境中吸入大量的锰烟尘, 此外居住于锰加工附近的居民也会从饮用水和空气中吸入较多的锰^[117]。

锰的毒性机制: 处于锰矿开采或钢铁加工的工人往往由于吸入过量的锰, 两腿发沉、笨拙、走路速度减慢、易于跌倒、口吃、语言不清、做精细动作困难, 这种症状被称为锰中毒。如果摄入剂量过大, 则会四肢僵直、说话含糊不清, 下颌、唇、舌出现震颤, 并产生精神病症状, 进一步可发展为帕金森症^[118]。锰进入人体可以产生神经毒性, 影响神经节、脑皮层和下丘脑, 导致神经元萎缩和苍白球胶质化, 从而诱发帕金森症。此外还可以通过一些其他机制, 如多巴胺氧化、星型胶质细胞的

胶质毒性、刺激氧化应激、线粒体功能障碍、帕金森病基因改变对人体健康产生危害^[119]。

4 结 语

本文主要综述了铅、汞、镉、铬、铝、铜、镍、锌、铁、钴、钛、钡、锰 13 种金属与人体健康的关系。人类一般通过摄入、吸入、皮肤接触等方式与金属元素产生联系, 这些金属中有的是人体的非必需元素, 且对人的身体危害极大, 有的则是人体必需元素, 但在体内含量过低或过高都会导致人体疾病的产生。这些金属对人类健康有害影响的严重程度与金属的类型及其化学形态有关, 并且还和金属粒度、溶解度、剂量等有关, 此外, 不同金属之间产生的协同作用会增强其对人体健康的影响程度。随着人类活动(工业“三废”排放、生活垃圾等)产生的环境污染问题日益严重, 金属元素对人体交互作用日益密切, 金属对人体健康的影响也日益严重。

从减少人类遭受金属元素危害的角度出发, 需做好如下事情: ① 建立农产品、工业品等金属危害的相关标准, 并立法监督; ② 避免与一些金属(特别是一些剧毒重金属)直接接触, 使用安全清洁的水和食物, 同时避免处于含金属的烟雾环境中; ③ 烟草中含有较多的金属, 需要大力提倡戒烟, 减少对自身及他人的危害。人们对金属元素给人体造成的影响研究还处于一个初级阶段, 许多在医学方面的研究还不够深入, 随着医学研究的深入, 随着微量元素检测水平的提高, 相信人类可以将金属元素对人体的危害减少到最小。

参考文献 References

- [1] KHLIFI R, HAMZA-CHAFFAI A. Toxicology and Applied Pharmacology[J], 2010, 248(2): 71-88.
- [2] VAISHALY A G, MATHEW B B, KRISHNAMURTHY N B. International Journal of Advances in Scientific Research[J], 2015, 1(2): 60-64.
- [3] ZAHRA N, KALIM L, MAHMOOD M, *et al.* International Journal of Environmental Analytical Chemistry[J], 2017, 18(1): 1-17.
- [4] ATIQUE ULLAH A K M, MAKSDUD M A, KHAN S R, *et al.* Toxicology Reports[J], 2017, 4: 574-579.
- [5] IQBAL H H, TASEER R, ANWAR S, *et al.* Bulletin of Environmental Studies[J], 2016, 1(1): 10-17.
- [6] FLORA S J, MITTAL M, MEHTA A. The Indian Journal of Medical Research[J], 2008, 128(4): 501-523.
- [7] SHARMA S K, GOLOUBINOFF P, CHRISTEN P. Non-Native Proteins as Newly Identified Targets of Heavy Metals and Metalloids[M]. Heidelberg, Germany: Springer, 2011: 263-274.
- [8] PARISSA K, OMID M, MOHAMMAD A. Daru-journal of Faculty of Pharmacy[J], 2012, 20(1): 2.

- [9] MALEKIRAD A A, ORYAN S, FANI A, *et al.* Toxicology & Industrial Health[J], 2010, 26(6): 331–337.
- [10] HERNBERG S. American Journal of Industrial Medicine[J], 2000, 38(3): 244–254.
- [11] Thürmer, Konrad, Williams, *et al.* Science[J], 2010, 33(51): 20–20.
- [12] GOYER R A. Environ Health Perspect[J], 1990, 86(2): 177–181.
- [13] PARIZANGANEH A, HAJISOLTANI P, ZAMANI A. Procedia Environmental Sciences[J], 2010, 2: 162–166.
- [14] WADHWA N, MATHEW B, JATAWA S, *et al.* International Journal of Current Science[J], 2012, 3: 29–38.
- [15] FLORA S J, MITTAL M, MEHTA A. Indian Journal of Medical Research[J], 2008, 128(4): 501–523.
- [16] MATHEW B B, TIWARI A, JATAWA S K. Journal of Pharmacy Research[J], 2011, 4(12): 4340–4343.
- [17] REYES J L, EDUARDO M J, RAFAEL R M, *et al.* Biomed Research International[J], 2013(6): 730–789.
- [18] TAMÁS M J, SHARMA S K, IBSTEDT S, *et al.* Biomolecules[J], 2014, 4(1): 252–267.
- [19] NIKI E. Free Radical Biology & Medicine[J], 2009, 47(5): 469–484.
- [20] PORBA R, GA P, PORBA M, *et al.* Environmental Toxicology & Pharmacology[J], 2011, 31(2): 267–277.
- [21] POREBA R, GAC P, POREBA M, *et al.* Medycyna Pracy[J], 2010, 61(61): 5–14.
- [22] TRASANDE L, LANDRIGAN P J, SCHECHTER C. Environ Health Perspect[J], 2005, 113(5): 590–596.
- [23] JAN A T, AZAM M, SIDDIQUI K, *et al.* International Journal of Molecular Sciences[J], 2015, 16(12): 29592–29630.
- [24] 孙淑兰. 上海计量测试[J], 2006, 33(5): 6–9.
SUN S L. Shanghai Measurement and Testing[J], 2006, 33(5): 6–9.
- [25] ALESSANDRA A D S, BEATRIZ F, FILIPE M G, *et al.* Toxics[J], 2018, 6(47): 1–15.
- [26] GEIER D A, KING P G, HOOKER B S, *et al.* Clinica Chimica Acta[J], 2015, 444: 212–220.
- [27] CARNEIRO M F H, SOUZA J M O, GROTO D, *et al.* Environmental Research[J], 2014, 134: 218–227.
- [28] ASTDR. Toxicological Profile for Mercury[R/OL]. (2015–9–22) https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=4684a87b9ce256854c2660eb7d02c9ac&site=xueshu_se
- [29] PATRICK L. Alternative Medicine Review A Journal of Clinical Therapeutic[J], 2002, 7(6): 456–471.
- [30] JAISHANKAR M, TSETEN T, ANBALAGAN N, *et al.* Interdiscip Toxicology[J], 2014, 7(2): 60–72.
- [31] IARC(International Agency for Research on Cancer). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100C[M]. France: IARC, 2012.
- [32] SUZUKI M, TAKEDA S, TERAOKA-NISHITANI N, *et al.* Toxicology[J], 2017(382): 16–23.
- [33] GHOSH K, INDRA N. Environmental Toxicology & Pharmacology[J], 2018, 59: 43–52.
- [34] WU H, LIAO Q, CHILLRUD S N, *et al.* Scientific Reports[J], 2016, 6: 29989.
- [35] JARUP L, AKESSON A. Toxicology and Applied Pharmacology[J], 2009, 238(3): 201–208.
- [36] KNOFLACH M, MESSNER B, SHEN Y H, *et al.* Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society[J], 2011, 75(10): 2491–2495.
- [37] JOSEPH P. Toxicology and Applied Pharmacology[J], 2009, 238(3): 272–279.
- [38] GODT J, SCHEIDIG F, GROSSESIESTRUP C, *et al.* Journal of Occupational Medicine and Toxicology[J], 2006, 1(1): 1–22.
- [39] KIRSTEN T. ERIKSEN, JANE A, *et al.* Journal of the National Cancer Institute[J], 2017, 109(2): 1–7.
- [40] MOHANTY M, KUMAR P H. Journal of Stress Physiology & Biochemistry[J], 2013, 9(2): 232–241.
- [41] Mohanty M, Patra H K. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology[J], 2011, 210: 1–34.
- [42] SUMNER E R. Microbiology[J], 2005, 151(6): 1939–1948.
- [43] MOHANTY M, PATRA H K. Journal of Stress Physiology & Biochemistry[J], 2013, 9(2): 233–241.
- [44] MATHEW B B, KRISHNAMURTHY N B. International Journal of Advances in Scientific Research[J], 2015, 1(2): 60–64.
- [45] JAISHANKAR M, TSETEN T, ANBALAGAN N, *et al.* Interdiscip Toxicol[J], 2014, 7(2): 60–72.
- [46] GHANI A G A. Egyptian Academic Journal of Biological Science[J], 2011, 2(1): 9–15.
- [47] MATSUMOTO S T, MANTOVANI M S, MALAGUTTHI M I A, *et al.* Genetics & Molecular Biology[J], 2006, 29(1): 148–158.
- [48] SHAW C A, MARLER T E. Communicative & Integrative Biology[J], 2013, 6(6): 23691–23693.
- [49] SINGH S, TRIPATHI D K, SINGH S, *et al.* Environmental & Experimental Botany[J], 2017, 137: 177–193.
- [50] TOMLJENOVIC L. Journal of Alzheimer's Disease[J], 2010, 23(4): 567–598.
- [51] SHAW C A, TOMLJENOVIC L. Immunologic Research[J], 2013, 56(2/3): 304–316.
- [52] WALTON J R. Neurotoxicol[J], 2006, 27(3): 385–394.
- [53] EXLEY C, HOUSE E R. Monatshefte fuer Chemie[J], 2011, 142: 357–363.
- [54] GUPTA N, GAURAV S S, KUMAR A. American Journal of Plant Sciences[J], 2013, 4(12): 21–37.
- [55] EXLEY C. Morphologie[J], 2016, 100(329): 51–55.
- [56] SINGH S, TRIPATHI D K, SINGH S, *et al.* Environmental and Experimental Botany[J], 2017, 137: 177–193.
- [57] CHRISTOPHER E. Expert Review of Neurotherapeutics[J], 2014, 14(6): 589–591.
- [58] ZAHRA N. International Journal of Environmental Analytical Chemis-

- try[J], 2017, 18(1): 1-17.
- [59] NARAYANAN I G, SARAVANAN R, BHARATHSELVI M, *et al.* Ocular Immunology and Inflammation[J], 2016: 1-6.
- [60] LI S, SHANG H, LIU F, *et al.* Spectroscopy Letters[J], 2018, 51(2): 67-73.
- [61] SULLIVAN J B, KRIEGER G R. Clinical Environmental Health and Toxic Exposures [M]. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [62] PURCHASE, RUPERT. Science Progress[J], 2013, 96(3): 213-223.
- [63] STRAUSAK D, MERCER J F B, DIETER H H, *et al.* Brain Research Bulletin[J], 2001, 55(2): 175-185.
- [64] FEWTRELL L, KAY D, JONES F, *et al.* Public Health[J], 1996, 110(3): 175-177.
- [65] COSTA M, DAVIDSON T L, CHEN H, *et al.* Mutation Research/fundamental & Molecular Mechanisms of Mutagenesis[J], 2005, 592(1/2): 79-88.
- [66] HANEY J T, MCCANT D D, SIELKEN R L, *et al.* Regulatory Toxicology and Pharmacology[J], 2012, 62(1): 191-201.
- [67] LU H, SHI X, COSTA M, *et al.* Molecular & Cellular Biochemistry [J], 2005, 279(1/2): 45-67.
- [68] KHLIFI R, HAMZA-CHAFFAI A. Toxicology & Applied Pharmacology[J], 2010, 248(2): 71-88.
- [69] COSTA M, DAVIDSON T L, CHEN H, *et al.* Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis[J], 2005, 592(1/2): 79-88.
- [70] SEKI Y Y, SUICO M A, UTO A, *et al.* Cancer Research[J], 2002, 62(22): 6579-6586.
- [71] MENGUER P K, VINCENT T, MILLER A J, *et al.* Plant Biotechnology Journal[J], 2017, 16(1): 1-9.
- [72] PRASAD A S. Advances in Nutrition: An International Review Journal [J], 2012, 4(2): 176-190.
- [73] ANTAL D S, VLAIA V, DEHELEAN C A, *et al.* Revista de Chimie Bucharest Original Edition[J], 2015, 66(2): 236-239.
- [74] TYLER C R, ALLAN A M. Current Environmental Health Reports [J], 2014, 1(2): 132.
- [75] AGGETT P J, HARRIES J T. Archives of Disease in Childhood[J], 1979, 54(12): 909-917.
- [76] ATHAR M, VORHA S B. Heavy Metals and Environment[M]. New Delhi: Wiley, 1995.
- [77] VOGELMEIER C K, NIG G, BENCZE K, *et al.* Chest[J], 1987, 92(5): 946-948.
- [78] QUINTERO-GUTIÉRREZ A G, GONZÁLEZ-ROSENDO G, SÁNCHEZ-MUÑOZ J, *et al.* International Journal of Biological Sciences [J], 2008, 4(1): 58-62.
- [79] ABBASPOUR N, HURRELL R, KELISHADI R. Journal of Research in Medical Ences[J], 2014, 19(2): 164-174.
- [80] LAROCQUE R, CASAPIA M, GOTUZZO E, *et al.* American Journal of Tropical Medicine & Hygiene[J], 2005, 73(3): 783-789.
- [81] ALBRETSSEN J. Veterinary Medicine[J], 2006, 101(2): 82-90.
- [82] BHASIN G, KAUSER H, ATHAR M. Cancer Letters[J], 2002, 183(2): 113-122.
- [83] ABBASPOUR N, HURRELL R, KELISHADI R. Journal of Research in Medical Sciences[J], 2014, 19(2): 164-174.
- [84] SACHDEV H, GERA T, NESTEL P. Public Health Nutrition[J], 2005, 8(02): 117-132.
- [85] OLIVEIRA F, ROCHA S, FERNANDES, *et al.* Journal of Clinical Laboratory Analysis[J], 2014, 28(3): 210-218.
- [86] WANG Y, XIE W, WANG D. Environmental Toxicology and Chemistry[J], 2007, 26(11): 2405-2412.
- [87] KAROVIC O, TONAZZINI REBOLA N, *et al.* Biochemical Pharmacology[J], 2007, 73(5): 694-708.
- [88] ZUCKERMAN J A. Journal of Clinical Pathology [J], 1995, 48(7): 691.
- [89] 王光德. 放射性钴源生产应用现状及进展[C]// 中国核学会 2017 年学术年会. 北京: 中国原子能出版社, 2017.
- WANG G D. Production and Application Progress of the Radioactive Cobalt Source [C]// Annual Conference of China Nuclear Society. Beijing: China Atomic Energy Press, 2017.
- [90] GAULT N, SANDRE C, PONCY J L, *et al.* Toxicology in Vitro[J], 2010, 24(1): 92-98.
- [91] PALMEN N. Cobalt and Cobalt Compounds. Criteria Document for Swedish Occupational Standards [M]. Sweden: National Institute for Working Life, 2005.
- [92] DEVLIN J J, POMERLEAU A C, BRENT J, *et al.* Journal of Medical Toxicology[J], 2013, 9(4): 405-415.
- [93] ORTEGA R, BRESSON C, DAROLLES C, *et al.* Particle & Fibre Toxicology[J], 2014, 11(1): 1-18.
- [94] YANG S J, PYEN J, LEE I, *et al.* Molecular Biology[J], 2004, 37: 480-486.
- [95] ZOU W, ZENG J, ZHUO M, *et al.* Journal of Neuroscience Research [J], 2002, 67(6): 837-843.
- [96] CHATTOPADHYAY S, DASH S K, TRIPATHY S, *et al.* Chemico Biological Interactions[J], 2015, 226: 58-71.
- [97] WANG Y, XIE W, WANG D. Environmental Toxicology & Chemistry [J], 2010, 26(11): 2405-2412.
- [98] BUETTNER K M, VALENTINE A M. Chemical Reviews[J], 2011, 112(3): 1863-1881.
- [99] DAVID R, SARAH S, TAKAHIRO O, *et al.* Journal of Functional Biomaterials[J], 2014, 5(1): 1-14.
- [100] IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans[M]. France: IARC, 2006.
- [101] FALCK G C, LINDBERG H K, SUHONEN S, *et al.* Human & Experimental Toxicology[J], 2009, 28(6/7): 339-352.
- [102] HUAN M, TIAN X, SAJI G, *et al.* ACS Nano[J], 2009, 3(7): 1620-1627.
- [103] WANG Y, CUI H, ZHOU J, *et al.* Environmental Science & Pollution

- Research International[J], 2015, 22(7): 5519–5530.
- [104] JOVANOVIĆ B. Integrated Environmental Assessment & Management[J], 2015, 11(1): 10–20.
- [105] US Department of Health. Toxicological Profile for Barium and Barium Compounds[M/OL]. USA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007. https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=2b157e0f137320e82a501a9e0f8110d3&site=xueshu_se
- [106] KRAVCHENKO J, DARRAH T H, MILLER R K, *et al.* Environmental Geochemistry and Health[J], 2014, 36(4): 797–814.
- [107] KRESSE, ROBERT. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry || Barium and Barium Compounds[R/OL] (2000). https://www.scihub.ren/10.1002/14356007.a03_325
- [108] WARNER N R, DARRAH T H, JACKSON R B, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences[J], 2012, 109(30), 11961–11966.
- [109] KRAVCHENKO J, DARRAH T H, MILLER R K, *et al.* Environmental Geochemistry & Health[J], 2014, 36(4): 797–814.
- [110] ELWEJ A, GHORBEL I, CHAABANE M, *et al.* Human & Experimental Toxicology[J], 2017, 36(11): 1146–1157.
- [111] MARTIN S, GRISWOLD W. Environmental Science & Technology Briefs for Citizens[J], 2009, 15: 1–6.
- [112] VARNAVAS S P. International Journal of Global Environmental Issues[J], 2016, 15(1/2): 112–120.
- [113] YOON M, TAYLOR M D, CLEWELL H J, *et al.* Issues in Toxicology[J], 2015(22): 322–354.
- [114] FINLEY J W, PENLAND J G, PETTIT R E, *et al.* The Journal of Nutrition[J], 2003, 133(9): 2849–2856.
- [115] GORELL J M, JOHNSON C C, RYBICKI B A, *et al.* Neurology[J], 1997, 48(3): 650–658.
- [116] US Department of Health. Toxicological Profile for Manganese[M/OL]. USA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012. <https://www.docin.com/p-1401915857.html>.
- [117] JIANG Y M, MO X A, DU F Q, *et al.* Journal of Occupational & Environmental Medicine[J], 2006, 48(8), 644–649.
- [118] SOTERIOS P, VARNAVAS. International Journal of Global Environmental Issues[J], 2016, 15(1/2): 112–120.
- [119] AVILA D S, PUNTEL R L, ASCHNER M. Manganese in Health and Disease Metal Ions in Life Sciences[J], 2013, 13: 199–227.

(本文为本刊约稿, 编辑 张雨明)