

2005年全国儿童铅中毒防治 研讨会

2005 National Symposium on Childhood
Lead Poisoning Prevention

中国·上海
上海儿童医学中心

Shanghai China

2005.9.25-27

上海交通大学医学院附属新华医院
中华预防医学会儿童保健分会

2005 年全国儿童铅中毒防治研讨会

2005 National Symposium on Childhood
Lead Poisoning Prevention

中国·上海
上海儿童医学中心

Shanghai China

2005.9.25-27

上海交通大学医学院附属新华医院
中华预防医学会儿童保健分会
上海交通大学医学院儿童环境医学研究中心
美国热电上海公司
上海市环境与儿童健康重点实验室

目 录

铅暴露对儿童发育危害研究的新进展及存在的挑战	Dr. Tong Shilu	1
儿童铅中毒诊断和治疗进展	Prof. Rosen JF	1
低水平铅暴露对儿童发育中远期影响的研究进展	Prof. Rosen JF	1
儿童铅中毒现状及防治工作中应该注意的几个问题	沈晓明	2
铅的神经毒理机制研究的新进展	阮迪云	7
儿童铅中毒防治工作中的几个值得商讨的问题	吴宜群	14
驱铅治疗时的值得注意的问题	颜崇淮	18
中国 15 城市儿童血铅水平及影响因素现况调查	张帅明, 戴耀华, 等	20
铅对海马神经元单环磷酸腺苷水平的影响	徐健, 颜崇淮, 等	26
婴儿血铅与母亲血铅、乳铅等因素的相关性研究	陈桂霞, 等	30
孕期不同阶段铅暴露对妊娠结局的影响	李红, 等	38
铅对离体海马神经元 mGluRs 基因表达的影响	徐健, 颜崇淮, 等	41
南昌城区 883 名儿童血铅水平及影响因素调查	游志华, 等	44
绘画和书写类文具铅含量的检测研究	林国桢, 等	48
铅对儿童神经系统的影响	孙永虎, 古桂雄, 等	52
昆明市城区儿童血铅水平动态分析	倪林仙, 马越明, 等	59
电子废物回收拆解地区 1~6 岁儿童铅污染调查	彭琳, 等	60
150 例新生儿脐血铅与神经行为发育关系探讨	范淑兰	64
长沙市 0~6 岁儿童血铅水平与相关因素的研究	李介民, 易著文, 等	67
包头市区 1310 例学龄儿童血铅水平调查分析	孙国莉	70
佛山市 5176 名学龄前儿童血铅水平的分析	吴清, 龚研宁	72
九江市 0—7 岁血铅水平及影响因素调查	罗华英, 涂琳, 等	75
铅污染区儿童血铅与锌卟啉、红细胞参数相关性研究	马越明, 倪林仙, 等	78
以腹痛为主诉的儿童铅中毒临床观察	李南平	83
铅中毒与儿童血清锌、铜、铁、钙、镁含量的关系	胡江萍	86
1054 例儿童血铅水平及对儿童贫血的影响	刘燕如, 孙国莉	88
常山县 0~6 岁儿童 1997~2004 年铅污染状况比较	胡江萍	91
环境接触铅儿童血细胞参数变化的调查	彭珊苗, 等	94
原子荧光光谱仪测定人体全血中铅的方法探讨	徐卫红, 张亚增	97
乌鲁木齐儿童血铅水平调查	陈洁, 等	98
儿童铅中毒门诊病例分析和治疗方案探讨	颜崇淮, 沈晓明, 等	100
南宁市学龄前儿童血铅水平的影响因素调查	磨希娥, 杨晓钊, 等	104

铅暴露对儿童发育危害研究的新进展及存在的挑战

Lead exposure and child development: Progress and challenges

Shilu Tong, BMed, PhD

School of Public Health, Queensland University of Technology, Kelvin Grove, Qld.
4059 Australia. s.tong@qut.edu.au

儿童铅中毒诊断和治疗进展

Dr. John F. Rosen

The Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York 10467

低水平铅暴露对儿童发育中远期影响的研究进展

Dr. John F. Rosen

The Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York 10467

儿童铅中毒现状及防治工作中应该注意的几个问题

上海第二医科大学儿童环境医学研究中心 沈晓明

14 最近几年国内儿童铅中毒防治工作受到了政府部门、广大预防医学工作者、广大儿科医师、儿童保健医师及社会各界的广泛关注和重视,各地纷纷成立了各种儿童铅中毒防治机构,进行儿童铅中毒的防治工作;不少临床工作者进行了大量科普宣传、筛查和治疗工作;不少企业也积极地参加到儿童铅中毒的防治工作中来,纷纷研制低成本、符合国情的、简便的、适合基层单位筛查用的血铅测定仪器;也有不少制药企业、食品企业试图通过生产一些药品和食品对高铅儿童进行排铅治疗;通过社会各界的努力,儿童铅中毒的防治工作已经深入人心,很多地区在大量筛查的基础上发现了部分高铅儿童,并且进行了相应的治疗;而且通过筛查也发现了不少铅污染严重地区,揭示了部分地区环境铅污染问题的严重性,进而引起了当地政府的高度重视,并且采取了一系列措施对铅污染工矿企业进行了严格治理,关停并转了污染严重的小企业,改善工艺流程限制污染的排放,降低了环境铅污染程度,走上了一条可持续发展的道路。可以说,近几年我国儿童铅中毒防治工作取得了较大的成绩,并在社会上产生了一定程度的积极效果。但是我们也应该看到,在近几年我国儿童铅中毒的整个防治过程中,由于主观和客观的原因在某些地区和某些领域不同程度地出现了一些偏差和一些应该引起我们在今后的工作中加以注意的问题。11

一、过分夸大儿童铅中毒问题的普遍性和严重性,引起部分地区“铅恐慌”

由于一些保健品厂商急功近利,为了最大限度追求商业利润,采用不恰当的宣传方法和手段,导致全国部分地区一度出现了严重的铅恐慌。他们通过各种宣传渠道进行铺天盖地的不恰当宣传,为了达到推销产品的目的严重夸大了儿童铅中毒的普遍性和严重性。一度“驱铅”、“铅魔”、“排铅”等字眼充斥各地媒体。声称我国儿童铅中毒问题十分严重,儿童铅中毒的比例高达 80% 以上,作为超大城市的上海和北京这一比例更高,几乎每个孩子都铅中毒、人人得排铅。在上海,一度“免费测铅”的网点多达数十个,以此推销“驱铅保健品”的厂商至少 7-8 家,每家都多处设点。南京路上某商务楼,一层楼上就有 2 家“排铅中心”。他们推销的排铅保健品一个疗程所需费用高达几百元,甚至 4、5 千元。

事实上,随着各级政府和社会各界对控制环境污染的重视和综合治理,除少数工业污染区外,我国儿童平均血铅水平已出现明显的下降趋势。以上海为例,上世纪 90 年代初,血铅平均值为 $96\mu\text{g/L}$ (微克/升),儿童铅中毒的比例在 40% 以上;1997 年,血铅平均值为 $83\mu\text{g/L}$,中毒比例为 37.8%;1998 年,血铅平均值为 $80\mu\text{g/L}$,中毒比例 25.7% 左右;1999 年,血铅平均值为 $76\mu\text{g/L}$,中毒比例 24.8%;最新统计结果显示,近三年新华医院儿保门诊就诊儿童中,进行血铅水平检测的有 5564 名,血铅平均水平为 $54\mu\text{g/L}$,达到铅中毒标准的人数为 552 人,比例为 9.9%。目前我国其它多数城市儿童的平均血铅水平也都在 $50\sim 90\mu\text{g/L}$,其中高于 $100\mu\text{g/L}$ 的比例在 10~40%,而高于 $200\mu\text{g/L}$ 的比例小于 1~2%,需要用药物进行驱铅治疗(儿童血铅水平高于 $450\mu\text{g/L}$)的比例则更低。综合国内近年的 80 余篇论文报道的调查结果,显示我国普通城乡儿童平均血铅水平在 $50\sim 100\mu\text{g/L}$,高于或等于 $100\mu\text{g/L}$ 的比例在 10%~30% 左右,高于或等于 $200\mu\text{g/L}$ 的比例在 0.16%~2.0% 左右;可使在工业污染区儿童平均血铅水平通常达到 $100\mu\text{g/L}\sim 400\mu\text{g/L}$ 以上,高于或等于 $100\mu\text{g/L}$ 的比例在 30%~90% 左右,高于或等于 $200\mu\text{g/L}$ 的比例在 2%~46% 左右。各地前后研究结果的比较显示,除工业污染区外,大多数地区儿童血铅水平呈下降趋势。

二、既然是铅中毒，肯定有症状

目前所说的儿童铅中毒是指无症状亚临床铅中毒，只要儿童血铅水平超过或等于 $100\mu\text{g/L}$ ，就诊断为铅中毒，不管是否具有临床症状和体征以及血液生化改变。这一诊断标准是由美国 CDC 于 1991 年提出，并由 WHO 等国际医疗机构和许多国家所认可，我国是自 1996 年上海国际儿童铅中毒防治研讨会提出并在国内推广使用的。事实上，目前这一诊断标准的确立，在认识上也是有一个过程的。早在上个世纪 70 年代以前，医学界也认为只在血铅浓度达 $600\mu\text{g/L}$ 以上，孩子出现贫血、腹绞痛、惊厥等症状，才诊断铅中毒。70 年代以后，随着研究的深入和儿童保健要求的提高，儿童铅中毒的标准历经多次修改。80 年代的研究表明：血铅水平在 $100\mu\text{g/L}$ 左右时，虽然不至于产生明显的临床表现，但已经能对儿童的智能发育、体格生长和听力产生一定的损害。因此，美国国家疾病控制中心于 1991 年将儿童铅中毒的诊断标准再次修订为“当儿童血铅水平大于等于 $100\mu\text{g/L}$ ，不管是否存在临床表现或血液生化改变都叫铅中毒；并且儿童铅中毒的高危年龄是 0~6 岁；儿童铅中毒的严重程度是根据儿童血铅水平来确定的：当孩子血铅水平 $\leq 100\mu\text{g/L}$ ，是目前可以接受的水平； $100\mu\text{g/L} \sim 199\mu\text{g/L}$ 为轻度铅中毒； $200\mu\text{g/L} \sim 499\mu\text{g/L}$ 为中度铅中毒； $450\mu\text{g/L} \sim 699\mu\text{g/L}$ 为重度铅中毒； $\geq 700\mu\text{g/L}$ 为极重度铅中毒。目前这一标准已为全球许多国家和世界卫生组织所采纳。但儿童铅中毒不同与其它中毒，特别是轻中度铅中毒的孩子不一定会出现家长、医生看得见的临床表现，但其血铅水平如果高于 $100\mu\text{g/L}$ 就有可能导致神经发育方面的损害，就应该诊断为铅中毒。

三、儿童铅中毒，或铅超标，一定要用药物进行治疗

对铅中毒儿童进行驱铅治疗是有严格规定的。通常当儿童血铅水平达到一定水平以后，采用驱铅药物结合血液组织中的铅，然后经尿液和胆汁等从孩子体内排出，达到降低体内铅负荷，阻止铅继续对机体产生毒性作用的目的。目前常用的药物是依地酸二钠钙、二巯基丁二酸、二巯基丙醇和青霉胺。由于这些药物均有一定毒性，所以用药应严格遵循有关防治指南。目前国际上公认，当发现儿童血铅水平高于或等于 $450\mu\text{g/L}$ 时，经静脉血铅复测证实后才需进行药物驱铅，但前提条件是必须脱离一切铅污染源；当儿童血铅水平在 $250\mu\text{g/L}$ 至 $449\mu\text{g/L}$ 之间时，有条件的情况下，有经验的医师会通过驱铅试验判断驱铅药物的排铅效果，如果效果很好也可进行药物驱铅治疗。

而血铅水平低于 $250\mu\text{g/L}$ 儿童，通常不需排铅，对无须使用药物驱铅的儿童滥施药物，结果无益有害。许多地方对轻度铅中毒儿童重“药物排铅”，轻健康教育。而如果想要服用具有“排铅功能”的保健品，必须十分慎重，因为多数排铅保健品在促进铅排出的同时，也促进消化道内铅的吸收，所以前提条件是要先找到造成儿童血铅水平升高的原因，并去除铅污染源，纠正手一口不良习惯（如啃咬指甲、笔头等异物）。不然的话，必然是一边排铅，一边促进铅的吸收，那是非常危险的。

铅通过肠道和呼吸道吸收入人体后，随血流分布到全身各器官和组织，血液中的铅部分通过肾脏由尿液排出体外，部分从大便排出，部分储存在骨骼里。人体内的铅 95% 以上都以不易溶解盐的形式沉积在骨骼中，而且很难出来再回到血液，骨骼中的铅的半衰期约为 20~30 年，这部分铅对人体来说相对安全。而血液中的铅主要与红血球内的血红蛋白紧密结合进行运输的，血液中铅的半衰期约为 3~5 周，平均大约为 1 个月，血铅水平代表近一段时间内人体铅吸收的情况，但如果一个人的生活环境和生活习惯不发生改变，他的血铅水平通常会稳定在某个水平。不过如果停止进一步接触铅，理论上讲，一个月后他的血铅水平就会降低到原来的一半，两个月后血铅水平就只有原来的四分之一，这就是我们通过健康教育进行铅中毒防治的依据。

四、儿童铅中毒筛查、诊断的方法学中要注意的问题

血铅测定是目前唯一的筛查和诊断儿童铅中毒的指标。关于儿童血铅水平的测定，分两个层面，一是筛查，一是诊断。筛查可以采集儿童的末梢血（手指血、耳垂血或足跟血），也可以用静脉血，但诊断儿童铅中毒一定要用静脉血，因为末梢血被环境铅污染的机会多，不能用于诊断。由于血液中的铅十分微量，对检测要求非常高，检测血铅的方法，目前最经典的是采用石墨炉法原子吸收分光光谱仪测定，国际上也有少数实验室采用阳极溶出等方法测定，检测最为关键的是要有严格的质量控制，这样测定的结果才能准确。但是目前市面上作为判断儿童铅中毒或者说儿童是否“铅超标”的指标有许多，很多是没有任何价值的，如发铅测定、尿铅测定、“一滴血锌卟啉”测定等等。关于发铅，由于处理过程复杂，污染在头发上的铅不易去除，测定结果参考价值不大，已经被废弃。尿铅浓度由于受饮水和尿量等因素影响，完全没有价值。“一滴血锌卟啉”测定早在上世纪 70 年代曾作为铅中毒筛查指标之一，但 1991 年随着儿童铅中毒诊断标准从 $\geq 250 \mu\text{g/L}$ 修改到 $\geq 100 \mu\text{g/L}$ 也就随之被世界各国所废弃。我们在门诊上碰到的很多孩子，曾在一些商业单位免费测定所谓的“铅指标”测定，诊断体内铅“严重超标”，但经静脉血铅复查，结果 90% 以上均在目前公认的可接受范围内 ($< 100 \mu\text{g/L}$)，甚至有的血铅水平只有 $20 \mu\text{g/L}$ 左右。可见目前这种情况下，再用锌卟啉、尿铅和发铅作为“铅指标”筛查普通儿童人群，推销“排铅”保健品，至少是一种不科学的商业行为。

五、有关“排铅”药物不当的推销过程中，除了上述情况外，还有如下一些商业招法

第一招，在各种报纸和广播中大量的、几乎是铺天盖地的“免费测铅”的广告宣传，并在这些广告中罗列 10 条左右的铅中毒非特异性表现，甚至与铅中毒根本毫无关系的临床症状，如“多动”、“注意力不集中”、“孩子吃饭不香”、“听力、视力下降”、“学习不好”、“腹部疼痛”、“免疫功能下降，易感冒”等。这些非典型的表现总能让家长对上几条，造成“人人自危”的局面。

最典型例子的是，在这些不科学的宣传下，不少家长以为“孩子多动”、“注意力不集中”就是“铅中毒”。其实，好动是孩子的天性，只有极少部分过度好动的学龄儿童被诊断为注意力缺陷多动障碍综合症，俗称“多动症”。多动症的原因其实十分复杂，营养、环境、遗传等因素都有关联，铅中毒只是其中之一。在多动症儿童门诊中发现，绝大多数的孩子血铅水平都正常。

第二招，更改铅中毒的诊断标准，提出只要血铅超过 $30 \mu\text{g/L}$ 就是超标，就要驱铅，按照这一标准，绝大多数儿童都得驱铅，那么服用保健品的适用人群就大大增加，按照这一标准全国就有数亿人需要驱铅，甚至还有人提出要打一场驱铅的人们战争！简直是骇人听闻！

第三招，打着某某大学、某某研究所，甚至冒用某某专家出诊的旗号进行药品兜售。

利用著名大学、研究所、专家的影响力，为其药品或食品的出售进行欺骗性宣传。

附表：近年国内儿童血铅水平调查结果

行政区	调查地点	时间	年龄	血样	检测方法	样本数	均数/几何均数	100 μg/L 检出率 (%)	200 μg/L 检出率 (%)	文献编号
北京		2001	0~6	末梢血	GFAAS	2262	96.8	35.7	2.5	2003 陈欣欣
北京	城区	2004	6~12	末梢血	GFAAS	505	86.05±34.25	18.81	0.20	2004 谈藏文
北京	酒仙桥地区	2003	1~7	末梢血	GFAAS	1087		11.1		2005 刘兆秋
天津		2002	1~7	末梢血	GFAAS	1415		25.2		2004 姚燕滨
天津		2001	1~7	末梢血	GFAAS	1070		27.4		2003 叶涛
河北	廊坊	2004	3~7	末梢血	GFAAS	554		32.67	0.36	2004 张梅
				末梢血	GFAAS		男 96.20±27.84			2004 张梅
				末梢血	GFAAS		女 95.12±24.83			2004 张梅
山东	济南		0~>10	末梢血	GFAAS	2624		38.34		2004 于风岭
山东	临沂	2004	2~6	末梢血	GFAAS	1228	75.8	17.1		2005 韩光辉
山东	济南	2002~2003	2~6	末梢血	GFAAS	2412	89.9	35.3	5.7	2004 王素兰
山东	济宁	2001~2002	3~6	末梢血	GFAAS	288	92.8	47.56		2004 满宜刚
海南		2002~2003	0~12	末梢血	GFAAS	4085		21.10		2004 阮和求
海南	海口	2005	0~6	静脉血	GFAAS	1000	67.58±29.91			2005 王小敏
	海口市	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	591	104.3	55.33	0.16	2002 戚其平
广东	佛山	2003	3~6	静脉血	ICP-AES	5175	101	43.7		2004 岑赛宁
广东	佛山	2004	3~6	末梢血	GFAAS	1570	108.6±79.8	50.76		2004 何淑州
广东	佛山	2003~2004	1~7	末梢血	ASV	446	83.1	27.5		2004 潘景良
广东	佛山禅城区		2~6	末梢血	GFAAS	291	122.15±35.16	58.9	7.1	2004 苏丽
广东	佛山儿保	2003~2004	1~14	末梢血	ASV	416	91.2±20	33.14		2004 李启新
广东	佛山三水	2003	1~6	末梢血	GFAAS	2080	165.33±132.63	76.1	25.78	2004 李淑贤
广东	广州儿保	2003	1M~7	静脉血	ICPAES	2148		47.49	9.45	2004 张春玲
广东	广州		3~6	静脉血	ICPMS	360		27.22		2003 汤小琼
广东	广州东山区	2002	0~6	静脉血	ICPMS	653	89.23±24.34	46.7		2003 连晏珠
广东	中山	1999~2000	1~6	末梢血	GFAAS	3170		20.3		
	深圳南山区	2002	0~12	静脉血	GFAAS	723	98.63±50.91	41.27	0.28	2004 郑举鹏
福建	宁德	2001~2002	0~≥6	静脉血	GFAAS	970		19.5		2003 郑明平
	厦门	2002	0~7	末梢血	GFAAS	1016	70.9	20.5	0.4	2004 陈桂霞
江西	南昌	2002~2003	2M~9	末梢血	GFAAS	3687	64.12	14.4	2.77	2004 甘雪华
江西	南昌		3M~14	静脉血	ASV	750	63.8±11.97	10.0	1.87	2004 郭帆
江西	南昌	2002~2003	0~12	末梢血	GFAAS	1272		50.55		2005 何炎娇
湖南	长沙市	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	531	37.2	9.60	0.94	2004 戚其平
广西	南宁	2002~2003	1~6	静脉血	GFAAS	1500		32.5		2005 磨希娥
贵州	贵阳		4~6		GFAAS	372	125.26	56.45	13.98	2005 黄文勇
浙江	台州	2003	1~17	静脉血	GFAAS	765	125	42		2004 潘素娇
浙江	余姚	2002	3~5		GFAAS	599		32.2		2003 余姚市
浙江	杭州	2000~2003	0~15	静脉血	GFAAS	636		31.3	3.9	2003 邹朝春
浙江	常山	2002	0~6	静脉血	GFAAS	495	81.24	23.8		2005 胡江萍
江苏	徐州		0~6	末梢血	GFAAS	1070	66.82	18.32		2004 朱萍
江苏	徐州		2~6	末梢血	ASV	637		24.33		2004 诸英
江苏	泰兴	2000~2002	1~6	末梢血	GFAAS	1028		37.5	19.45	2005 成晖
	苏州		4~7	末梢血	GFAAS	120		8.3		2003 张宜明
安徽	马鞍山市	1999	5~6	静脉血	GFAAS	386	140.7	70.7	12.9	2003 孙亮

	合肥 芜湖 阜	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	969	70.8	9.91	0.2	2002 戚其平
	芜湖	2003	3~5	静脉血	ICP-MS	396	78.5	18.6	0	2003 徐世民
	界首污染区	98-03	5~12	静脉血	GFAAS	959	496±135			2002 吴宜群
	距污染	98-03	5~9	静脉血	GFAAS	207	126±47			
山西	某矿区	2002	5~6	静脉血	GFAAS	120		58.4	23.3	2003 石凯丽
山西	太原城区	2003			GFAAS	190		22.1		
山西	太原郊区	2003			GFAAS	207		33.8	22.2	2005 李白桦
宁夏	石嘴山	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	535	74.7	26.5	1.3	2002 戚其平
	银川	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	487	68.3	17.0	0.2	2002 戚其平
甘肃	兰州	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	263	112.5	62.7	11.4	2002 戚其平
吉林	长春 通化 延	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	970	96.6	35.8	2.9	2002 戚其平
辽宁	鞍山	2002	2~6	末梢血	GFAAS	913	145.96	68.78		2004 许剑虹
	矿区			末梢血	GFAAS		177.55			2004 许剑虹
	非污染区			末梢血	GFAAS		85.85			2004 许剑虹
辽宁	鞍山	2002	0~6	末梢血	GFAAS	913	145.9	68.8		2005 包慧
辽宁	沈阳		2~6	静脉血	ASV	228	170.55	68		2004 佟威威
	工业区			静脉血	ASV			82.1	46.2	2004 佟威威
	沈阳	2001-02	3~6	末梢血	GFAAS	1084		44.46		2004 董艳红
	沈阳	2003	1~6	末梢血	GFAAS	2682	98.33	30.21	2.05	2004 周助人
辽宁	大连	2003	5M~14	末梢血	ASV	850	61.1±26.1	15.4		2004 边兴艳
	大连	2004	3~6	末梢血	金属炉	1700	54.8	3.41		2004 韩英
辽宁	营口	2003	11~13	末梢血	GFAAS	200		32		2003 潘琪
黑龙江	哈尔滨	1999	2~7	末梢血	GFAAS	605		44.5		2003 董淑英
	大庆哈佳木斯	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	1105	77.1	15.9	0.63	2002
黑龙江	煤矿城市鸡	1999	2~7	末梢血	GFAAS	307		44.9		2003 董淑英
黑龙江	哈尔滨	2000~2001	0~6	末梢血	GFAAS	1400	98.34	46.09		2002 戚其平
河南	郑州、洛阳、		3~5	静脉血	ICP-MS	527	135.5	80.83	7.7	2003 韩良峰
河南	郑州		3~5	静脉血	ICPMS	201		80.09		
河南	安阳	2003	0~6	末梢血	ASV	368	96.00±19.52			2005 杨如兰
河南	南阳	2004	7、9	末梢血	ASV	600		44.8		2005 张玉超
河南	三门峡 灵宝	2001	0~6	末梢血	GFAAS	585	97.03	31.96		2004 许燕峰
河南	新郑	2003	4~6	末梢血	GFAAS	503		8		2004 刘洁
				末梢血	GFAAS	181	女 66.81±23.52			
				末梢血	GFAAS	322	男 82.72±27.51			
重庆			2~7	静脉血	GFAAS	173	77.73			2003 李华强
湖南	邵阳	2001~2002	1~8	静脉血	GFAAS	1124		26.78		2003 欧阳习
湖北	宜昌	2000	2~6	静脉血	GFAAS	576	81.8	16.84		2004 赵军
	武汉	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	508	52.1		0.98	
福建	宁德	2001-2002	0~26	静脉血	GFAAS	970		19.5%		2003 郑明平
	厦门	2002	0~7	末梢血	GFAAS	1016	70.9	20.5	0.4	2004 陈桂霞
内蒙	呼 和 浩	2004	0~7	末梢血	金属炉	1192	58.0	7.47	0.17	2005 杨纛
甘肃	兰州	2002	<6	末梢血	GFAAS	262	98.17	37.02		2004 胡怡萍
海南		2002~2003	0~12	末梢血	GFAAS	4085		21.10		2004 阮和求
海南	海口	2005	0~6	静脉血	GFAAS	1000	67.58±29.91			2005 王小敏
	海口市	2002	3~5	静脉血	ICP-MS	591	104.3	55.33	0.16	2002 戚其平

铅的神经毒理机制研究的新进展

阮迪云

中国科学技术大学生命科学学院 合肥 230027

4 铅是一种重要的神经毒和环境毒。铅能影响神经系统的许多功能,但最主要的是影响婴幼儿的智力发育、儿童的学习记忆功能。国内外的大量研究表明,婴幼儿和儿童的血铅水平与智商(IQ)值显著相关。当血铅水平为 $300\text{--}400\text{ }\mu\text{g/L}$ 时, IQ 降低 4-6 分,并伴有认知功能和心理行为的改变。国际化学安全特别行动组分析了儿童血铅与智商的关系,当血铅水平每增加 $100\text{ }\mu\text{g/L}$ 时,智商平均降低 1-3 分。国内 1988 年对 28 个城市妇女和儿童的血铅水平进行了调查,推算中国城市中有 51.6% 的儿童血铅水平超过 $100\text{ }\mu\text{g/L}$, 1999 年 8 月全国部分地区和城市儿童血铅水平调查,平均 38.8% 的儿童血铅超标,目前大约有 10%-30% 的城市儿童血铅超标,部分工业区更为严重。也就是说,我国城市儿童铅中毒问题仍然相当严重和普遍。

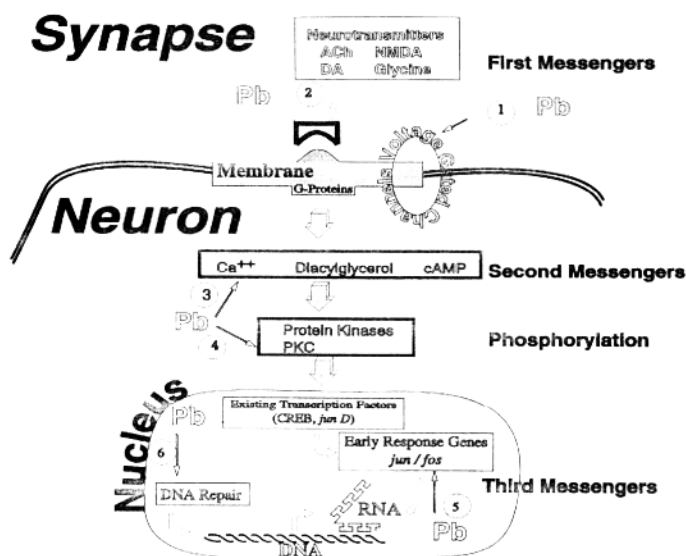
我国政府对儿童铅中毒问题非常重视。1999 年国务院转发了 15 号文件,明确要求各级医疗保健机构要逐步将孕产妇、儿童血铅化验列为常规临床检验项目;在全国推广车用汽油无铅化;2001 年 8 月成立了铅防治专家指导委员会,聘请了七位院士作为顾问,并给中央和国务院打了报告;2002 年 6 月李岚清副总理在全国两院院士会议上号召大家来解决我国儿童铅中毒问题;2004 年 10 月 14 日吴仪副总理又专门做了批示,各级媒体做了大量的报道;铅防中心及门诊也相继成立,每年都有相关专题会议召开。防止儿童铅中毒,关系到国民素质和民族的未来,不仅是医学问题,也是社会问题,需要全社会高度重视,积极参与。

由于血铅含量增高导致儿童智能降低、注意力缺失、身高体重发育受到影响。我们对 69 名刚入学的中国科大少年大学生的研究表明,他们的血铅含量范围为 $15\text{--}130\text{ }\mu\text{g/L}$, 平均 $26\text{ }\mu\text{g/L}$, 远远低于铅中毒标准和我国大部分儿童的血铅范围($10\text{--}400\text{ }\mu\text{g/L}$), 而他们的智商(IQ 值)范围为 109-151(WISC-R), 则远远超过我国同龄儿童的智商。我们用功能磁共振测试了较严重铅中毒儿童(血铅含量高于 $300\text{ }\mu\text{g/L}$) 的脑功能和结构的变化,发现脑内海马、前额区神经元结构和功能明显受到损伤。我们用动物模型对铅致神经系统的损伤与修复机理做了较系统的研究,主要结果报告如下。

一. 铅作用于神经系统机理框图

1. 铅作用通路:

铅从细胞外进入细胞内,必须要通过细胞膜,作用于膜上的各类通道和受体;
在细胞内,铅通过影响胞内信号转导通路,第二信使来影响细胞功能;
在细胞核,铅损伤 DNA, RNA 及其修复功能。



2. 铅影响学习记忆功能的基本框图:

学习记忆本身是一个非常复杂的过程,其细胞和分子机制仍然很不清楚,但有几点是肯定的,即海马是学习记忆的关键部位; LTP(突触后长时程增强)和 LTD (突触后长时程压抑)是海马记忆形成过程中的可能机制,是神经细胞突触可塑性的两种主要型式;受体和通道是产生 LTP 和 LTD 的生物学基础;神经递质、即早基因和转录因子 CREB(cAMP 反应成分结合蛋白)参与学习记忆过程,整个学习记忆过程受基因调控。

铅影响学习记忆的细胞和分子机制可用下列框图表示:

海马是脑内学习记忆关键部位

↓ LTP/LTD 是学习记忆的一种机制

铅影响海马神经元 LTP/LTD

↓ 受体和通道是产生 LTP/LTD 的基础

铅影响 NMDA 受体通道特性

↓ NMDA 受体与 LTP/LTD 产生和维持有关

铅影响 NMDA 受体亚单位基因表达

↓ Ca^{++} .PKC.NO 是产生和维持 LTP/LTD 所必需

铅影响钙通道和蛋白激酶 C(PKC)和 NO

↓ 递质参与学习记忆过程

铅影响神经递质的变化

↓ cAMP 和 CREB 在长期记忆中起关键作用

铅影响 cAMP 和 CREB 等

↓ 学习记忆受基因调控

铅损伤 DNA, RNA, 影响基因表达等

二、铅对海马突触可塑性的影响

1. 铅对海马 LTP 的影响

我们用在位记录方法研究了发育过程中低铅暴露对大鼠海马齿状回 LTP 的影响和锌的拮抗作用。结果表明, 铅使得海马齿状回 EPSP 和 PS 诱导的 LTP 的幅度都降低, 并且 PS 诱导的 LTP 受损伤更严重, 而锌对铅引起的 LTP 的损伤有明显的保护作用。对于 PS 诱导的 LTP 幅度, 对照组增加 221%, 铅处理组增加 73%, 而锌加铅处理组增加 164%; EPSP 诱导的 LTP 幅度, 对照组增加 73%, 铅处理组增加 39%, 而锌加铅处理组增加 48%。我们还研究了铅对海马齿状回双脉冲易化反应的影响和锌的拮抗作用。结果表明, 对照组双脉冲易化反应幅度增加 113%, 铅处理组只增加 57%, 而锌和铅处理组增加了 91%。显然, 铅损伤齿状回的双脉冲反应, 而锌有一定的保护作用。

我们用离体脑片记录技术研究了铅对海马 CA1 和 CA3 区 LTP 的影响和 NO 在 LTP 产生和维持中的作用。结果表明, CA1 区在对照组 EPSP 诱导的 LTP 的幅度增加了 87%, 而铅处理组只增加 29%; 在 CA3 区对照组 EPSP 诱导的 LTP 的幅度只增加 26%, 但铅处理组却增加了 97%。显然, 铅使 CA1 的 LTP 幅度降低, 而使 CA3 的 LTP 幅度增高。铅对 CA1 和 CA3 的 LTP 影响的差异是由于 CA1 和 CA3 产生 LTP 的机理不同。CA1 区 LTP 的产生主要通过 NMDA 受体的作用, 而 CA3 区 LTP 的产生机制是非 NMDA 受体依赖性的。而铅使得 CA3 区幅度增高可能是铅降低了突触 GABA 的释放, 铅通过降低 GABA 介导的抑制作用来增加 CA3 锥体细胞的兴奋性。我们的实验证实了 NO 在 CA1 区诱导和维持 LTP 的过程中起着逆行信使的作用。我们的实验首次证实了铅对去氧葡萄糖 (2-DG) 诱导的 LTP 的影响, 发现铅使 2-DG 诱导的 LTP 的幅度增加, 但铅使高频刺激诱导的 LTP 的幅度减少。

2. 铅对海马 LTD 的影响

根据在海马诱导的 LTD 能否被 NMDA 受体阻断剂所阻断而分为 NMDA 受体依赖性 LTD 和非 NMDA 受体依赖性 LTD。实验证明, LTD 的产生主要依赖于突触后 Ca^{2+} 内流和谷氨酸受体敏感性的长时程降低。而低频刺激使突触后只有少量 Ca^{2+} 离子内流, 少量 Ca^{2+} 内流 可选择性激活磷酸酯合成酶, 导致 NMDA 受体失敏产生 LTD, 而非 NMDA 受体依赖性的 LTD 的诱导是由于突触前 Ca^{2+} 的升高和突触前代谢型谷氨酸受体 (mGluRs) 的激活。

我们用在位和离体电生理技术研究了铅对海马 CA1 区和 DG 区 LTD 的影响。结果表明, 铅损伤了 CA1 区和 DG 区 LTD 的诱导, 使 CA1 区 LTD 的幅度降低。低频刺激后对照组 LTD 幅度可减弱 39%, 而铅处理组只减弱了 22%, 二者差异显著 ($p < 0.01$)。在 DG 区, 低频刺激后, 对照组 LTD 幅度减弱了 28%, 而铅处理组几乎没有 LTD 产生。也就是说, 铅完全损伤了 DG 区神经元突触后长时程压抑效应。

我们研究了铅对发育不同时期 (仔鼠出生后 17-23 天、27-33 天、57-63 天) 海马 CA1 区和 DG 区 LTD 的影响。结果表明, 在 CA1 区, 对照组和铅处理组都是随年龄增加 LTD 幅度减小; 但在 DG 区, 对照组随年龄增加 LTD 幅度反而增加, 而铅处理组随着年龄增加 LTD 幅度减小。说明 LTD 在 CA1 和 DG 区发育过程中产生机制不同, 铅作用两个区域的位点也不同。

3. 铅对海马突触可塑性范围的影响

突触可塑性包括增强和减弱两个方向的调节, 即 LTP 和 LTD。我们提出了突触可塑性范围的新概念, 用它来表征突触可塑性能力的大小, 并定义为 LTP 和 LTD 幅度的总和, 一定程度上反映了学习能力的高低。我们在大鼠海马 CA1 区的研究表明, 铅使 LTP 和 LTD 的幅度都降低, 从而使突触可塑性范围变窄。对照组的突触可塑性范围为 129%, 而铅处理组则减小到 44%。

4. 铅对突触形成的影响

学习记忆过程将产生突触联系强度的变化, 这种变化的基础又有赖于发育过程中突触联系的形成, 在对海马神经元铅暴露的培养过程中, 发现铅抑制了海马神经元轴突的发生而增加了树突的数目, 但能增加轴突的长度和分枝, 在 NGF (神经生长因子) 诱导的 PC12 细胞系突触形成中, 低铅暴露可使突起延伸变长及数目增多, 铅使突起形态变大而扁平。铅还可以通过钙信号转导系统来调控突起的发生。

三. 铅对离子通道的影响

1. 铅对海马神经元 Ca^{2+} 通道的影响

铅作用于电压依赖性 Ca^{2+} 通道, 阻断 Ca^{2+} 电流, Ca^{2+} 电流减少的量与 Pb^{2+} 的浓度有关。在钙通道中, Pb^{2+} 与 Ca^{2+} 有一个高度特异性的竞争位点, Pb^{2+} 是 Ca^{2+} 的一个特异的竞争性拮抗剂。铅可以通过与 Ca^{2+} 竞争进入细胞内, Pb^{2+} 的吸收能被 Ca^{2+} 通道阻断剂 D-600 所阻断, 又能被 Ca^{2+} 通道激动剂 Bay K8644 所增强。铅还作用于线粒体内, 破坏内质网上的第二信使 IP_3 (三磷酸肌醇), 使细胞内自由 Ca^{2+} 浓度升高, 胞内 Ca^{2+} 超载是神经细胞损伤死亡的重要原因。

Pb^{2+} 可以取代 Ca^{2+} 激活 PKC。铅取代钙后可扰乱对 PKC 的正常激活, 导致 PKC 反应敏感性下降, 扰乱 PKC 在学习记忆中的正常功能。

铅还作用于钙调素-蛋白激酶和 cAMP-蛋白激酶等。当 NMDA 受体通道内 Ca^{2+} 内流而激活钙调素和钙/钙调素激酶等从而产生逆行信使 NO, 这是 LTP 产生和维持的主要过程。 Pb^{2+} 可以取代这一反应中的 Ca^{2+} 而发挥作用, 甚至在无 Ca^{2+} 的情况下, Pb^{2+} 也可以作用于钙调素。铅较钙更容易与钙调素结合, Pb^{2+} 至少可以替代 Ca^{2+} 的两种与钙调素有关的过程, 即激活钙调素依赖性脱磷酸酶和开放红细胞膜上的 K 通道。还有一种可被 cAMP 激活的蛋白激酶可引起突触蛋白的磷酸化, 而铅可以通过抑制腺苷酸环化酶间接抑制蛋白磷酸化过程, 从而影响学习记忆。

2. 铅对海马神经元 K 通道的影响

我们研究了铅对海马 CA1 区瞬态外向 K 通道电流 (I_A) 激活、失活和稳态特性的影响, 结果发现铅抑制了 K 通道电流, 使 A-电流激活电压升高, 失活时间常数延长, 损伤了 K 通道的稳定特性。铅是一个剂量和电压依赖性的阻断剂, 可逆的阻断背根神经节外向 K 通道电流, 使 A-电流激活电压升高, 失活时间常数延长。

3. 铅对海马神经元 H 电流的影响

我们研究了铅对海马 CA1 区内向超极化电流 (H-电流) 的影响, 结果发现, 铅抑制了 I_H 电流的大小, 使得 H-电流从超极化方向往去极化方向移动, 降低了 I_H 电流的激活电压, 延长了激活时间常数。这是我们首先观测到铅对超极化 I_H 电流的影响。

4. 谷氨酸对海马 CA1 区 K 通道 A 电流的影响

我们研究了谷氨酸对海马 CA1 区 A 电流特性的影响, 结果发现随着谷氨酸浓度的升高, A 通道稳态失活电压也升高, 失活时间常数延长, 并具有电压依赖性, 说明了铅和谷氨酸对海马神经元的损伤具有相似的机理。

四、铅对 NMDA 受体、非 NMDA 受体及其通道特性的影响

1. 铅对 NMDA 受体及其通道特性的影响

铅作用的主要位点之一是 NMDA 受体。现已清楚, NMDA 受体包括 NR1 和 NR2A-D、NRL 等多种亚单位。NR2 有四个亚单位 NR2A-D, 而且 NR2 的亚单位在海马发育的不同时期表达, 如 NR2B, NR2D 在出生前, 而 NR2A, NR2C 则在出生后表达。

我们运用原位杂交技术研究了发育早期低铅暴露对出生后不同时期仔鼠海马神经元 NMDA 受体亚单位 NR1、NR2A、NR2B、NR2C、NR2D 和 NRL mRNA 表达的影响, 结果发现在仔鼠出生后 4-17 天发育关键期内, 铅对 NR1、NR2A、NR2B、NRL 等亚单位的损伤较大, 这一结果比国际同行的报道更加详细。在技术上, 我们用地高辛标记 cRNA 探针, 原位杂交监测了大鼠海马 NMDA-L mRNA, 为研究铅影响 NMDA 受体亚单位基因表达的影响探索了一种新的方法。

NMDA 受体和通道有许多作用位点, 如谷氨酸、甘氨酸、电压依赖性 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、通道阻断剂 (如 Mg^{2+} 、MK-801、PCP、APV)、多胺 (如 SP、SD) 等作用位点。铅作用于 NMDA 受体及其通道内的任何一个位点都会影响学习记忆。

铅选择性地抑制 NMDA 受体通道电流, 是 NMDA 受体的非竞争性拮抗剂。铅既能破坏受体也能激活受体通道。由于 MK-801 是 NMDA 受体的非竞争性拮抗剂, Zn^{2+} 又是二价阳离子中对 MK-801

的结合有很强的阻断作用,因此推测 Pb^{2+} 是作用于 NMDA 受体的 Zn^{2+} 结合位点上。与 Zn^{2+} 不一样, Pb^{2+} 是一个非竞争性谷氨酸和甘氨酸结合位点的拮抗机理。 Pb^{2+} 是通过与 Glu/Gly 受体结合位点的相互作用来调控 NMDA 通道的活性,其结果是导致通道电流的减少,这种作用是不可逆的,而且有年龄依赖性。

2. 铅对非NMDA受体的影响

我们研究了铅对 AMPA/Kainate 受体的影响,结果发现铅损伤了海马 CA1 区、CA3 区 DG 区的 AMPA 受体,以及损伤了 CA1 和 DG 区的 Kainate 受体,这是我们首先报道了铅对非 NMDA 受体的损伤。

五. 铅对神经递质的影响

多巴胺、胆碱类、氨基酸和神经肽等神经递质都参与了学习记忆过程。铅对学习记忆的损伤必然会引起神经递质的变化。

1. 多巴胺及其 D1 和 D2 受体对学习记忆的功能是很重要的。损害多巴胺能系统将会造成学习记忆功能的损伤,如帕金森氏症就是与纹状体的多巴胺能系统的损伤有关。铅影响突触前多巴胺的合成和释放,如血铅为 $32-36 \mu\text{g/dL}$ 时,在伏隔核和尾状核中由 γ -丁酸内酯合成多巴胺的能力降低,二羟苯乙酸(DOPAC)和高香草酸(HVA)水平降低。同时还证实了铅使突触小泡中多巴胺贮存量的减少和释放量的降低,在发育过程中铅暴露将产生多巴胺重吸收的减少。

2. 胆碱类递质参与了学习记忆过程。Alzheimer 氏症和痴呆症都与皮层和海马中胆碱能系统功能丧失有关。铅导致 Ach 释放的减少和胆碱能功能降低。哺乳期铅暴露使大鼠的皮层、海马、中脑和纹状体中 Ach 的回收率减少 35-54%,血铅水平为 $20 \mu\text{g/dL}$ 的大鼠海马中胆碱乙酰化酶的活性下降 30-40%。宫内铅暴露使大鼠海马胆碱乙酰基转移酶(ChAT)活性降低,高铅和低铅 21 日龄鼠组 ChAT 活性分别降低 39%和 25%,35 日龄鼠组分别降低 32%和 23%。铅暴露使两种毒覃碱受体中的一种(M2)超敏感,M2 的激活会降低乙酰胆碱的释放。铅能引起 M2 受体激动剂的超敏感性从而激活 M2,最终使 Ach 释放量减少。

3. 学习过程中脑内氨基酸水平发生了变化。铅暴露减少了大鼠纹状体脑脊液中兴奋性氨基酸(谷氨酸、天门冬氨酸等)的水平,但增加了 K 诱发的抑制性氨基酸(甘氨酸、牛磺氨酸等)的释放。血铅水平 $13 \mu\text{g/dL}$ 的豚鼠的谷氨酰胺合成酶活性下降 30%-40%,铅可以作为甘氨酸的一种非竞争性拮抗剂。我们研究表明,铅处理组比对照组学会所需天数大大增加,学习记忆能力大大降低,脑内海马区域的各种氨基酸水平都发生了显著变化,尤其是谷氨酸、甘氨酸等。

六. 铅对基因调控的影响

在学习记忆和 LTP 的产生过程中都有即早基因 c-fos、c-jun 等的表达。大白鼠学习后,海马 c-fos mRNA 的表达升高。以后进一步证实只有海马产生时程的 LTP 并伴有新蛋白合成时才有 c-fos 表达,而短时程的 STP 没有 c-fos 表达。

cAMP 可诱导产生时程的 LTP,在介导产生有新蛋白合成的长期记忆中起关键作用。在 cAMP 传输路上被递质激活的腺苷酸环化酶产生细胞内的 cAMP,然后 cAMP 与蛋白激酶 A(PKA)的调控亚基结合而释放能转移到细胞核的催化亚基,同时使它与 CREB(cAMP 反应成分结合蛋白)磷酸化。PKA 在位点 Ser-133 上使 CREB 磷酸化,并促使 CREB 与 CREB-结合蛋白结合,可易化基本的转录机理,从而激活被 CREB-调控的基因。因此 cAMP 和转录因子 CREB 在长期记忆中起关键性作用。

铅对即早基因和 CREB 的影响已有不少研究。铅可以作用于即早基因 c-fos 和 c-jun,引起 mRNA 表达的提高。铅可以通过干扰生化通路或第二信使系统改变细胞核以外的基因表达过程。同时,铅也可以改变特异性地依赖于金属离子的转录因子的含量,如锌-指蛋白。铅可以抑制 DNA 的修复作用,在 DNA 修复过程中,铅发挥了聚合,结扎等干扰作用,从而抑制 DNA 的修复作用。铅还可以通过抑制腺苷酸环化酶来间接影响 cAMP 与 PKA 调控亚基的结合,从而影响 CREB

的磷酸化作用,损伤长期记忆。铅可以引起DNA损伤,通过中间过程,间接引起癌症发病率的增高。

我们通过敲除JNK基因动物的研究发现,铅通过影响信号转导通路的基因调控来损伤神经系统功能。

七. 药物对铅损伤的修复作用

1. 牛磺酸对铅引起的神经系统损伤的修复机制

我们应用在体和离体记录方法及膜片钳技术详细地研究了牛磺酸对铅引起的海马神经元突触可塑性(LTP、LTD)和离子通道损伤的修复作用。牛磺酸是可兴奋组织中细胞内含量最丰富的自由氨基酸,具有抑制性递质的作用,调节激素释放,调节细胞内外渗透压平衡,调节细胞钙稳态,预防钙超载,刺激糖分解、糖原合成,降低血胆固醇,调节磷脂代谢,促进细胞增殖、分化,稳定细胞膜清除自由基和抗脂质过氧化,促进神经系统生长发育、增殖分化,增强学习记忆、延缓衰老等作用。牛磺酸对维持中枢神经、心血管系统、视觉系统、血液、免疫和生殖系统的正常功能均有重要意义。

牛磺酸对细胞内钙离子有双向调节作用,即牛磺酸能使神经细胞内钙离子浓度轻度升高,又能使处于高钙状态的细胞内 Ca^{2+} 浓度下降,牛磺酸可能是通过对钙稳态的调节来阻止细胞内钙超载,保护神经细胞、并发挥其增强动物学习记忆等方面功能的。

在正常动物体内,牛磺酸并不起作用,只有当机体受到损伤时它才发挥其保护作用。我们的研究证明了:(1)牛磺酸抑制了铅在海马脑区的沉积,铅改变血管壁细胞膜的通透性,而牛磺酸对内皮细胞的存活有益,并能维持细胞膜的通透性,因此保护了血脑屏障,减少了通过屏障而进入大脑的铅量;(2)牛磺酸对细胞内钙稳态起调节作用,对胞内钙库和细胞膜上的钙通道都有直接或间接的影响,而铅毒性作用的重要方式是破坏了钙稳态,抑制了钙信号的传递,因而,牛磺酸的外源增强可能拮抗了铅的影响;(3)牛磺酸急性实验提示了它可能是突触可塑性改变过程中的中间信使之一,并且牛磺酸可直接调控NMDA受体活性。总之,牛磺酸是通过维持细胞膜的通透性,提高内皮细胞的活力,加强血脑屏障的功能,减少铅的进入,增加铅的排出等机制来修复铅引起的神经系统的损伤。

2. 神经节苷脂对铅引起的学习记忆功能损伤的修复作用

神经节苷脂(Gangliosides, GIs)是含有唾液酸的酸性鞘糖脂,它由亲水的寡糖链和亲水的神经酰胺两部分组成。主要包括含单唾液酸的GM(GM1, GM2, GM3)、含二唾液酸GD(GD1a, GD2, GD3)、含三唾液酸GT(GT1a, GT1b)和含四唾液酸GQ1b等。GIs是哺乳动物细胞膜的重要组成部分。神经节苷脂在中枢神经系统特别是脑细胞中含量丰富。外源性的GIs可通过血脑屏障,并嵌入到神经元细胞膜中发挥作用,调整细胞对各种刺激所做出的反应。神经节苷脂的临床试验表明其无明显的不良反应,可用于防治缺血缺氧性脑损伤、AD、PD及肌萎缩侧索硬化、糖尿病和酒精性神经病等中枢神经系统和外周神经系统的疾病。神经节苷脂的神经生物学作用主要有:(1)GM1为兴奋性氨基酸(EAA)受体的过度激活的拮抗剂,对抗EAA神经毒性作用;(2)GIs能改善钙平衡紊乱及氧自由基代谢异常。GM1能增加体内对抗自由基的物质含量,增加对氧自由基的清除能力,降低自由基含量,并能抑制NMDA受体过度激活而引起的持续地 Ca^{2+} 内流,恢复胞内的 Ca^{2+} 平衡;(3)保护细胞膜的结构和功能。膜 Na^+-K^+ ATP酶在保持膜稳定和兴奋性起着重要的作用。中枢神经系统的损害以膜损害为开始,并与 Na^+-K^+ ATP酶的活性缺失有关。GM1能保护或恢复 Na^+-K^+ ATP酶活性,减少神经元和神经胶质细胞膜功能的障碍;(4)GM1和GQ1通过调节神经营养因子主要是神经生长因子等机制促进体外培养神经细胞突起的萌发、延伸,并有可能促进突触形成, GQ1a促进受损神经元的再生和机能恢复。

我们用在位电生理技术研究了神经节苷脂在慢性铅暴露所引起的大鼠海马DG区突触可塑性损伤中的作用,发现腹腔注射神经节苷脂能修复铅所引起的突触可塑性损伤,增大LTP的幅度,降低海马脑片颗粒细胞诱导LTP的阈值;可能机制是神经节苷脂增加膜的流动性,形成

Ca²⁺-GIs 的复合体, 调节多种膜的功能蛋白, 离子泵和受体, 修复铅引起的 NMDA 受体损伤等

八. 关于驱铅和益智功能的保健品或食品

国内最近出现了许多有驱铅和益智功能的保健品或食品, 其基本原理是: (1) 钙, 锌, 铁, 硒等一些微量元素的拮抗或竞争作用; (2) 某些神经递质或化学物质对铅引起损伤的修复作用; (3) 减少铅的吸收或阻断铅作用途径中的任一环节。

主要有以下四类:

1. 一类, 促进与铅结合, 易从粪便中排出, 同时含钙镁等矿物质, 如果胶、沙棘多糖、寡糖和壳糖、海带和苜蓿类等。

2. 二类, 氨基酸类: 有些含有巯基(—SH 基), —COOH, —OH 基等化合物, 易与重金属结合, 有些是强抗氧化剂, 如 L-半胱氨酸、L-胱氨酸、谷胱甘肽等, 含有巯基(—SH 基), 且具有强抗氧化损伤; L-牛磺酸有一定的益智, 促进脑发育, 减轻铅损伤。

3. 三类, 维生素类:

(1) 维生素 C 及生物类黄酮, 有助于细胞内代谢, 减少机体铅负荷, 促进铅排出。

(2) 维生素 B1 及复合维生素 B 对细胞内酶功能及脑代谢功能非常重要, 有利于铅排出。

(3) β -胡萝卜素和维生素 E, 有一定抗氧化作用, 可破坏自由基, 保护细胞膜。

4. 四类: 微量元素类:

钙—铅的拮抗剂和竞争作用, 占据铅作用位点, 减少铅的损伤, 促进铅的排出。

锌—是学习记忆不可缺少的元素, 以锌为中心的蛋白质有重要作用, 铅占据锌作用位点是铅的作用机理之一, 补锌可减少铅的损伤, 促进铅的排出。

铁—铅是通过与血红蛋白结合而进入血液循环, 铅会引起贫血和损伤造血系统; 缺铁会促进铅的吸收, 因此补铁可降低铅的吸收。

硒—是强的抗氧化剂, 有一定抗癌功能, 可减少自由基的产生, 减少铅的氧化损伤。

磷, 维生素 D—促进铅的排出, 增加钙的吸收等。

儿童铅中毒防治工作中的几个值得商讨的问题

中国 CDC

吴宜群

近年来，儿童铅中毒的问题越来越受到政府和公众的关注，积极采取措施防护、治理，这无疑是一件关系于下一代的健康和可持续发展的好事。

目前在儿童铅中毒防治的问题上，有一些不科学的提法和做法，值得关注。对这些问题如果没有科学的指导，没有正确的认识，人言人殊，各行其是，防治工作便会陷于混乱，甚至造成心理的恐慌、资源的浪费、药物的滥用，一片好心办坏了事情。

1. 关于我国儿童铅中毒问题的估计

近年来多项儿童铅中毒流行病学调查的结果显示：

在我国普通城市（工业污染区除外）儿童的平均血铅水平在 70~90 $\mu\text{g/L}$ ；血铅超标儿童的比例约占全体儿童的 20~30%，多数地区在 20% 左右。中国儿童数以亿计，20% 不是一个小数，应当引起高度重视；血铅水平高于 200 $\mu\text{g/L}$ 的儿童，比例小于 2%，大多数铅中毒儿童血铅水平是在 100-200 $\mu\text{g/L}$ 儿童血铅水平近年来有下降的趋势上海市儿童血铅水平也由推行汽油无铅化前 1997 年的 83 $\mu\text{g/L}$ 下降到 1999 年的 76 $\mu\text{g/L}$ ，特别是中心城区下降更加明显，高达 12 个百分点。儿童血铅水平超过 100 $\mu\text{g/L}$ 的比例则由 1997 年的 37.8% 下降到 1999 年的 24.8%。2003 年天津市儿保所对本市 1298 名 7 岁以下儿童的一项调查显示，儿童血铅含量平均为 80 $\mu\text{g/L}$ ，有 27% 的儿童血铅水平大于 100 $\mu\text{g/L}$ 。

在个别重工业城市和工业污染区，环境铅的严重污染导致儿童血铅水平升高，应引起我们足够的注意。对这些地区儿童进行铅中毒的科学筛查是很有必要的。

我国典型城市儿童血铅水平调查（2001 年）

在我国九省十九个城市中采集 3~5 岁幼儿静脉血 6502 份，结果：

儿童血铅总体均值为 88.3 $\mu\text{g/L}$

男童血铅均值 91.1 $\mu\text{g/L}$

女童血铅均值 87.3 $\mu\text{g/L}$

29.91% 的儿童血铅水平大于 100 $\mu\text{g/L}$ 。

我国典型城市儿童血铅水平调查

在 6502 名儿童中：

血铅 < 200 $\mu\text{g/L}$ 98%

> 100 $\mu\text{g/L}$ 30%

> 200 $\mu\text{g/L}$ 2%

血铅 > 100 $\mu\text{g/L}$ 的比例超过 50% 的城市有：

兰州、海口、洛阳、新乡、郑州

既要高度重视（因为仍有四分之一的儿童血铅超标），又无须恐慌（高血铅儿童的比例不大，需要药物治疗的比例更少）