

TRAINING FOR HEALTH CARE PROVIDERS

[Date ...Place ...Event...Sponsor...Organizer]

重金属对儿童健康的危害

Children's Health and the Environment

WHO Training Package for the Health Sector

World Health Organization

www.who.int/ceh

October 2011

学习目标

- ❖ 明确对人类健康造成危害的重金属（除外铅、汞）
- ❖ 描述重金属（砷、镉、铜和铊）危害的儿童流行病学特征
- ❖ 描述儿童暴露于这些重金属的源头和途径
- ❖ 理解重金属毒性机制，说明其临床危害
- ❖ 讨论重金属危害的预防策略

重金属？

WHO最关注的包括重金属在内的10种公共卫生相关化学品

- ❖ 空气污染
- ❖ 砷
- ❖ 石棉
- ❖ 苯
- ❖ 镉
- ❖ 二恶英和二恶英类物质
- ❖ 适当的或过量的氟化
- ❖ 铅
- ❖ 汞
- ❖ 高危杀虫剂

Children and heavy metals

元素周期表 - 根据元素族排序

轻金属

重金属

非金属

惰性气体

Group	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Period																		
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba	* 71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra	** 103 Lr	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Uuq	115 Uup	116 Uuh	117 Uus	118 Uuo

www.webelements.com

*Lanthanoids	* 57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb
**Actinoids	** 89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No

重金属定义: 部分列表

通过密度定义 (SG=specific gravity比重)

- ❖ 自然情况下金属分为两组: 轻金属(密度 < 4) 和重金属(密度 > 7) (Bjerrum, 1936)
- ❖ 比重是4的金属 (Van Nostrand, 1964)
- ❖ 高比重, 尤其比重 ≥ 5 的金属 (Merriam, 1976)
- ❖ 密度 > 5 的金属 (Brewer, 1983)
- ❖ 密度 $> 6 \text{ g/cm}^3$ 的金属 (Davies, 1987)
- ❖ 比重 > 4 的金属 (Grant, 1987)
- ❖ 密度 ≥ 5 的金属 (Flexner, 1987)
- ❖ 密度 $> 4.5 \text{ g/cm}^3$ 的金属 (Streit, 1994)
- ❖ 密度 $> 3\text{-}3.5 \text{ g/cm}^3$ 的金属 (Falbe, 1996)
- ❖ 密度 $> 6 \text{ g/cm}^3$ 的元素 (Thornton, 1995)

重金属定义：部分列表

根据原子量(质量)定义

- ❖ 高原子量金属(Holister, 1976)
- ❖ 原子量> 钠元素的金属(Bennet, 1986)
- ❖ 原子量大于钠元素的金属(Brewer, 1983) 并且与脂肪酸形成皂化反应(Lewis, 1993)
- ❖ 高原子量元素（比如，汞、铬、镉、砷和铅）；在低浓度下可以危害生物并且在食物链内沉积 (EPA, 2000)
- ❖ 原子量> 40的金属

重金属在人体内的生理角色

❖ 铁-血红蛋白、肌红蛋白

❖ 钴-辅酶

❖ 铜-辅酶因子

❖ 锌-参与酶的组成

❖ 硒-参与酶的组成

❖ 铬- Cr^{3+} 参与酶的组成

历史上和当前用做治疗的重金属

历史上曾用-现已废弃

- ❖ 砷 – 用于治疗：原生动物, 蠕虫、阿米巴、梅毒螺旋体
- ❖ 铜 – 催吐

当前使用的

- ❖ 铝-抗酸
- ❖ 金 – 风湿性关节炎
- ❖ 铁 – 贫血
- ❖ 锌 – 食物补充
- ❖ 硒 – 食物补充
- ❖ 砷 – 白血病和顺势疗法药物

主要的重金属问题

1. 砷
2. 镉
3. 铜
4. 铊
5. 与重金属污染相关的争论问题

主要的重金属

砷

砷来源

- 地质: 岩石、土壤、水(井水)
- 工业:
 - 冶炼铜、铅、锌的产品
 - 每年工业冶炼排放62,000 吨(*Bissen, 2003*)
 - 化石燃料燃烧
 - 生产杀虫剂
 - 木材防腐剂
 - 欧洲在1990年向大气中排放575吨 (*Jarup L, 2003*)

砷-当前使用

- 因其有毒性，使用在下降
- 木材防腐剂（美国在2003年淘汰）
- 硅-电脑芯片中
- 玻璃生产
- 饲料添加剂（家禽和猪）
- 药物（白血病）
- 顺势疗法药物可能包含砷
- 含砷杀虫剂



WHO

砷-人类暴露

- 平均每天从食物和水中摄取**20 ug**
- 大气中含量< **0.1 ug/m³**
- 饮用水< **5 ug/L**
- 食物< **10 ug/天**

WHO 对水中砷含量的参考值
= 0.01mg/L or 10 ppb

Estimated average daily intake

国家	样本	总计 每天
澳大利亚	成年男性	73 ug
	2岁	17 ug
加拿大	成年男性	59 ug
	1-4 岁	15 ug
美国	成人	53 ug
	0.5-2岁	28 ug

父母吸烟: 儿童砷暴露的其它源头

父母吸烟状况对应的
的儿童尿砷浓度

Bulletin WHO, 1992

父母吸烟	儿童尿砷平均浓度 (Ug/gr/cr)
不吸烟	4.2
父母一人吸烟	5.5
父母都吸烟	13

化学组成和毒性

砷气(AsH_3) 毒性最强

无机砷

- ❖ 三价的(As^{3+})
 - 三氧化二砷
 - 可溶
 - 毒性较强
- ❖ 五价的 (As^{5+})
 - 五氧化二砷，比如砷酸铅
 - 较低溶解度
 - 毒性较弱

有机砷

- ❖ 可溶性差
- ❖ 毒性弱
- ❖ 通过生物甲基化产生
- ❖ 在人体内毒性降解
 - 高浓度暴露源：虾

砷气

- ❖ 毒性最强，极易溶于血
- ❖ 无色
- ❖ 无刺激性
- ❖ 砷化物与酸作用而成
- ❖ 150ppm时即刻致死，或25-50ppm时30分钟致死

砷-吸收

- 无机砷(As^{3+}) 80-90% 通过肠道吸收
- 有机砷（海鲜）很少被肠道吸收-认为对儿童没有毒性
- 砷气-吸入
- 皮肤-对 As^{3+} 高度吸收（脂溶性）

砷-分布

- 结合红细胞和血红蛋白
- 重新分布（24小时后）：肝、肺、脾
- 与巯基结合-包括蛋白质
- 长期高浓度地分布在骨骼和角化组织
- 头发和指甲 (Mees' lines)



砷-代谢

As^{5+} (砷酸盐)



As^{3+} (亚砷酸盐)



亚砷酸甲酯(蓄积肝脏)



亚砷酸二甲酯(通过尿液排出)

砷-排泄

- ❖ 3-5 天（主要通过肾脏）
- ❖ 母乳-砷水平极低
- ❖ 通过胎盘-可能导致死胎



砷-急性-毒性

- ❖ 砷气(AsH_3) –150 ppm导致立即死亡
- ❖ 无机砷(三氧化二砷) 70-180 mg 可致命(儿童2 mg/kg)
- ❖ 喉咙缩紧，吞咽苦难
- ❖ 大蒜味，严重口渴
- ❖ 严重腹痛、呕吐、腹泻
- ❖ 肌肉痉挛
- ❖ 心律失常（室性心动过速、心室纤颤）
- ❖ 昏迷和死亡

儿童砷摄入案例

- ❖ 儿童急性砷摄入案例开始使用二巯基丙醇(BAL) 和D-青霉胺(DP), 然后使用二巯丁二酸(DMSA)
- ❖ 22个月大的女孩摄入1盎司浓度为2.27%砷酸钠
- ❖ 即刻呕吐和腹泻
- ❖ 血压96/72 mm Hg, 脉搏160/分钟, 呼吸22/分钟, 苍白和昏睡

Cullen et al, 1995

儿童砷摄入案例

- ❖ 洗胃，腹部X线显示正常。给与二巯基丙醇(BAL)3mg/kg，仍然有胃肠道症状
- ❖ 窦性心动过速高达200 次/min。24小时内症状减轻，开始口服D-青霉胺（DP）。第一天尿砷4880μg/L.
- ❖ 6天后，继续予以口服D-青霉胺(DP)之后出院。可能是由于D-青霉胺(DP)的副作用出现了皮疹，其它方面无异常。其中用了二巯丁二酸（DMSA）4天
- ❖ 排泄半衰期是2.5天，比成人的自然排泄半衰期短

Cullen et al, 1995

大量三氧化二砷摄入之后存活

- ❖ 18岁的男性故意吞入含有巨量三氧化二砷的杀白蚁剂
- ❖ 血清中砷浓度 $6.3 \mu\text{mol/L}$ ，第一个24小时内尿中砷含量 $253 \mu\text{mol/L}$ ，尿中砷/肌酐比 $84 \text{ } 200 \mu\text{mol/mol}$
- ❖ 使用二巯丁二酸(DMSA)治疗，第2-5天使用二巯基丙醇代替，因多器官功能衰竭而入重症监护，最后缓慢恢复
- ❖ 9周之后，唯一持续的临床症状是周围性神经病变，但其有所缓慢改善

砷-慢性中毒

- ❖ 主要来源：饮用水
- ❖ 临床表现：
 - 呼出的气流中有大蒜气味
 - 大汗
 - 肌肉痉挛和肌无力
 - 皮肤色素沉积改变
 - 手脚麻木
 - 周围血管性疾病
 - 脚坏疽-乌脚病
 - 癌（皮肤、肾脏、膀胱）



WHO

Fluoride and Arsenic in Drinking Water

In Kachariadih village, India, a group of children with limbs twisted out of shape hobble forward with the help of walking sticks. They grin with embarrassment because they cannot run like other children their age — fluoride poisoning has crippled their limbs.

Millions of children are exposed to excessive amounts of fluoride through drinking water contaminated from natural geological sources. In China, the burning of fluoride-rich coal leads to the problem. Small amounts of fluoride are good for teeth; it is added to toothpaste and, in some countries, to drinking water. At higher doses, it destroys teeth and accumulates in bones, leading to crippling skeletal damage. With their bodies still growing, children are most at risk.

❖ 阿根廷、智利、中国、印度、墨西哥、美国、越南、泰国和孟加拉国

"The dose makes the poison."
Paracelsus, physician
(1493–1541)

❖ 最严重的案例出现在孟加拉国和孟加拉邦地区

Health effects

Fluorosis

- Tooth discoloration and decay
- Crippling skeletal damage

Arsenicosis

- Skin pigmentation changes and skin thickening (hyperkeratosis)
- Cancer of the skin, lungs, bladder and kidney

Fluorosis

2004 or latest available data

- cases of dental or skeletal fluorosis reported
- no data

There are 2 million cases of skeletal fluorosis in China.

Arsenicosis

2004 or latest available data

- elevated levels of arsenic (over 50 µg/l) reported in water
- ★ ill-health has been reported due to arsenic-contaminated water

Some estimates suggest arsenic in drinking water will cause 200 000 to 270 000 deaths from cancer in Bangladesh alone.

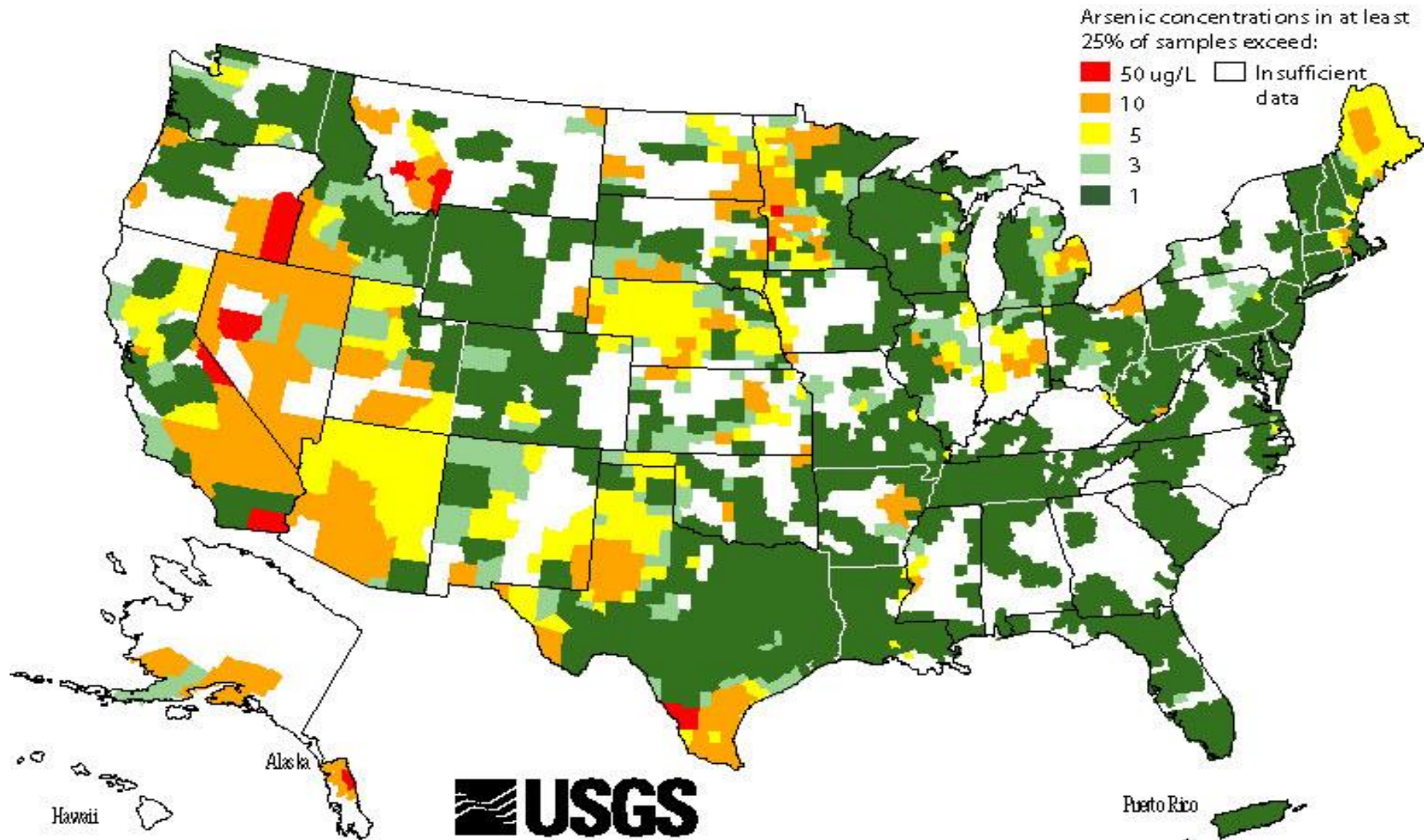
Arsenic poisoning in Bangladesh

Percentage of boreholes tested where arsenic levels are above 50 micrograms per litre (µg/l) 1999

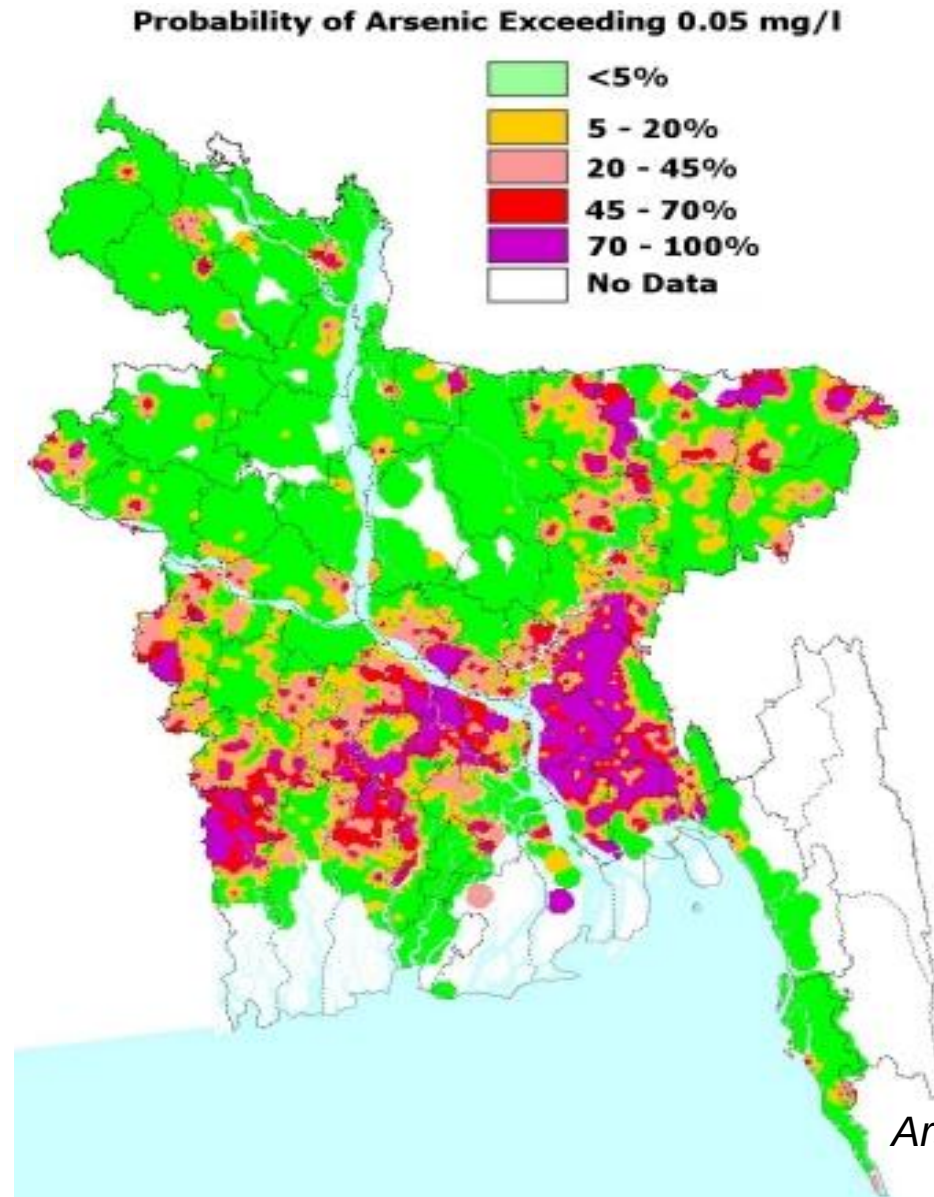
The provisional WHO guideline value for arsenic in drinking water is set at 10 µg/l

- 75% and over
- 50% – 74%
- 25% – 49%
- under 25%
- no data

美国水中砷含量地图



孟加拉国水中砷含量地图



砷-孟加拉国流行特征

- ❖ 20世纪70年代开始出现
 - UNICEF 项目提供“安全”水
 - 当时不知道砷为污染物
 - 虽然拯救了成千上万因微生物致病生命，但是.....
- ❖ 3.5-7.7百万居民（总共1.25亿人口）受到砷中毒威胁
- ❖ 孟加拉国井（砷浓度）从0-1660ppb (WHO 水中砷指导值: 10 ppb)

砷-孟加拉国流行特征

❖ 管道井选择:

- 浅井

- 深井

❖ 严重关切:

- 可再生性

- 由于钻井导致?

砷-健康危害

❖ 地方性砷消耗10年之后出现砷中毒

❖ 可能导致:

- 角化病
- 坏疽
- 癌（皮肤、肾脏、膀胱、肺）

NGO: EARTH IDENTITY PROJECT



PHOTO: EIP
Chandra Banu (Hands)
AN ARSENICOSIS PATIENT (Before)

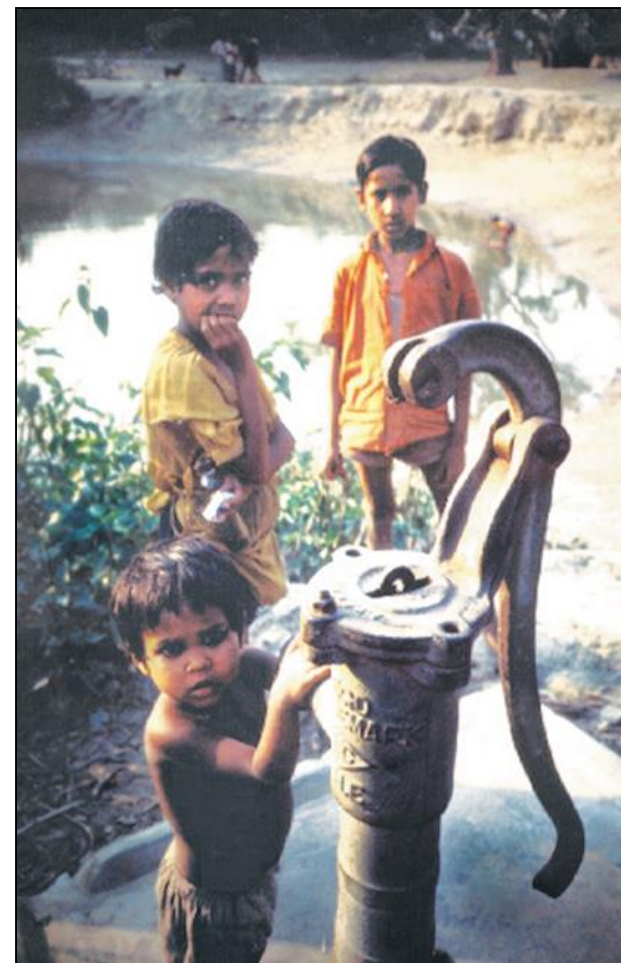


PHOTO: EIP
Chandra Banu (Feet)
AN ARSENICOSIS PATIENT (Before)

N. Karim, NGO: Earth Identity Project, Bangladesh

砷-健康危害

- ❖ 年幼儿童可能发展成地方性砷中毒
- ❖ 20年后出现肿瘤
- ❖ 在不就的将来出现大流行



WHO

世界银行公共卫生砷项目

时期: 2002 – 2006

组成内容:

1. 公众教育
2. 提供者教育
3. 流行病学研究
4. 案例研究

孟加拉国砷缓解水项目 状况-缓解

- ❖ 针对 $\geq 40\%$ 井水受到影响的地区
- ❖ 地域选择:
 - 深管井（在沿海地区）
 - 挖井
 - 池塘砂滤器
 - 雨水收集
 - 实验基础上的去除技术（验证之后进行推广）
- ❖ 所有分区在2002中期完成



WHO

砷-减少暴露

- ❖ 避免 (比如, 不要使用防腐木料)
- ❖ 检测饮用水
- ❖ 戒烟
- ❖ 洗手
- ❖ 国家对家禽体内的砷进行监测

生命早期暴露于砷的危害

- ❖ 无机砷是一种强力致癌物和常见毒物
- ❖ 大于1亿人群主要通过饮用水暴露于高水平（砷）之下，但是也通过工业排放
- ❖ 砷通过甲基化和还原反应代谢
- ❖ 主要代谢产物通过尿液排出
- ❖ 无机砷及其代谢产物很容易通过胎盘

Vahter M, 2008

生命早期暴露于砷的危害

实验和人类研究表明：

- 增加胎儿生长受损的风险
- 增加流产
- 增加年轻人群中肿瘤性和非肿瘤性质肺部疾病的死亡率

可能作用的机制：

- 表观遗传效应，主要通过**DNA**低甲基化
- 内分泌效应（大多数类型的类固醇激素）
- 免疫抑制
- 神经毒性
- 与胎儿发育相关的酶的交互作用

Vahter M, 2008

产前砷暴露导致自然流产、死产、婴儿死亡的风险增加

- ❖ 在孟加拉国，发现产前砷暴露与婴儿死亡率存在剂量-影响相关
- ❖ 高浓度对低浓度的相对风险比例是5

TABLE 5. Association of Average Between Arsenic Exposure (Mean of Gestational Weeks 8 and 30) and Infant Death (Excluding Birth Asphyxia and Accident) in the 2002–2003 Pregnancy Cohort in Matlab, Bangladesh

Arsenic Concentrations ($\mu\text{g/L}$)		No. Infants	No. Infant Deaths	HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ^a
Quintile	Median				
<38 ^b	30	338	3	1.00	1.00
39–67	50	342	6	1.98 (0.50–7.93)	1.78 (0.44–7.16)
68–133	94	339	6	2.01 (0.50–8.02)	1.83 (0.45–7.35)
134–267	189	335	7	2.35 (0.61–9.11)	2.29 (0.58–9.05)
268–2019	390	339	14	4.69 (1.35–16.34)	5.01 (1.41–17.84)

^aAdjusted for asset index, gestational age, season, and location of women's residence. Test for linear trend $P < 0.005$.
^bReference category.

产前砷暴露与婴儿肺炎和腹泻风险增加有关

既往研究表明，产前砷暴露与婴儿死亡风险上升有关联

目标：评估孕妇砷暴露与婴儿死亡风险之间的关联

2002-2004，1552名生育婴儿的妇女，纳入前瞻性队列研究

砷暴露-通过孕龄8周和30周尿样中无机砷代谢水平进行评估

关于婴儿下呼吸道感染(LRTI)和腹泻症状的信息-通过每月家访进行7日
信息回顾获得

Rahman A et al, 2011

产前砷暴露与婴儿肺炎和腹泻风险增加有关

结果： 在1年的跟踪随访中，观察婴儿115850人次-天。

对于那些母亲尿砷水平位于前五分之一的婴儿，下呼吸道感染(LRTI)和严重下呼吸道感染(LRTI)的风险分别大约上升69%和54%。

腹泻上升20%

结论： 孕期砷暴露与婴儿感染性疾病发病率的上升存在关联。考虑到已存在的危害健康的证据，本次研究强烈支持降低饮用水的砷暴露。

Rahman A et al, 2011

饮用水中的砷与儿童肝癌死亡率上升

数据来自智利，关于饮用水高砷水平(Liaw et al, 2008)

对于那些年幼时候暴露的人群，0-19岁肝癌死亡率尤其高：

--同时期出生的男性RR是8.9 (95% CI, 1.7-45.8; $P = 0.009$)

；

--对于女性，对应的RR是 (95% CI, 1.6-126; $P = 0.018$)

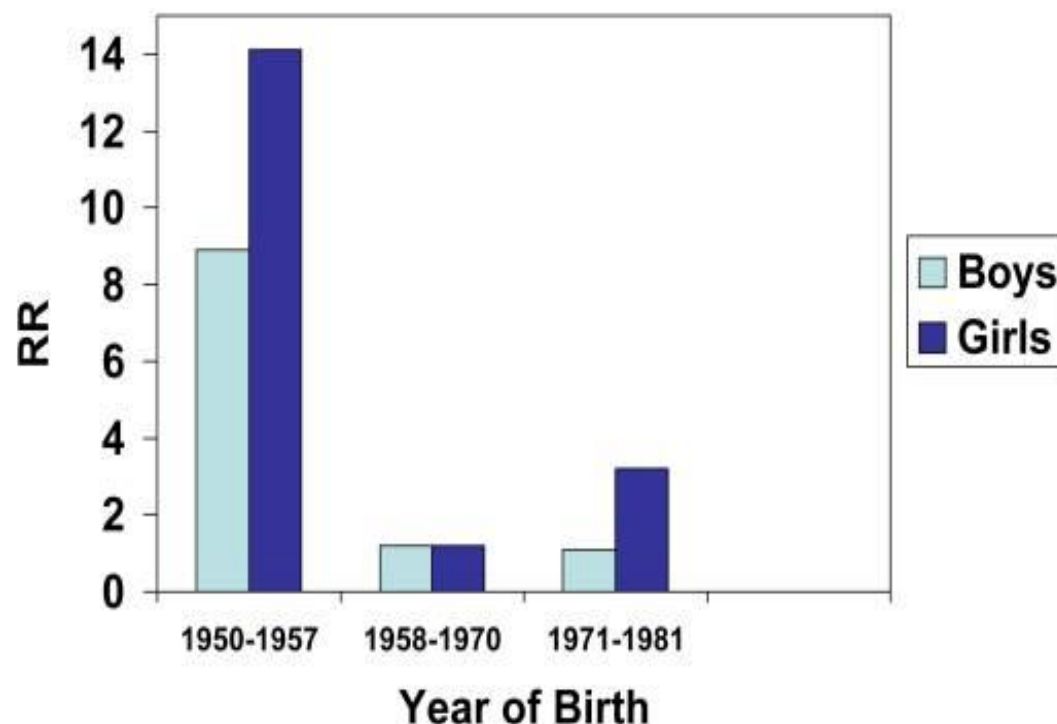
；

--男性和女性合计RR是10.6 (95% CI, 2.9-39.2; $P < 0.001$)

。

Liaw J, et al Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in northern Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008. Arsenic Health Effects Research Program, University of California, Berkeley

Liver cancers



CONCLUSION: exposure to arsenic in drinking water during early childhood may result in an increase in childhood liver cancer mortality.

通过补充叶酸潜在地增加砷排泄

- ❖ 孟加拉国的双盲、安慰剂叶酸补充对照试验(*Gamble et al, 2006*)
- ❖ 叶酸组中以二甲基胂酸(**DMA**)的形式排泄的尿砷比例增加（补充前是**72%**，补充后是**79%**， $P < 0.0001$ ），高于安慰剂组；以一甲基胂(**MMA**，分别是**13%**和**10%**， $P < 0.0001$)和无机砷(分别是**15%** 和 **11%**， $P < 0.001$)的形式排泄的比例降低；

营养因素在砷毒性中起保护作用： 在儿童中，叶酸,半胱氨酸促进甲基化

已经知道在成人中营养因素影响砷代谢，并且营养不良砷中毒更加敏感。

孟加拉国的研究报告，维生素B叶酸和半胱氨酸缺乏可能不利于儿童体内砷代谢(*Hall MN, 2009*)

.

与成人相比，不考虑叶酸状况的话，儿童可能代谢砷更快，更好的排出。

研究发现，改善营养状况可能成为孟加拉国降低砷相关疾病风险的主要策略(*Freeman K. 2009*)

主要的重金属

镉

镉的特性和来源

❖ 一个银色的,水晶样金属

❖ 来源:

- 冶炼和焊接
- 电池
- 电镀
- 塑化剂
- 颜料
- 合金
- 核工业
- 吸烟



USGS



USEPA



镉-暴露和吸收

- ❖ 食物：谷类、麦类、叶菜-只有5%被吸收
- ❖ 痛痛病（镉污染+饮食中钙和维生素D低）
- ❖ 吸入：烟气、粉尘、吸烟，>90%被吸收



WHO



WHO

镉暴露源-烟草

- ❖吸烟：每天一包烟的吸收量为饮食的5-10倍
- ❖吸烟女性母乳中的镉
- ❖吸烟可以是肾脏中镉沉积增加----肾脏是主要的靶器官

镉暴露源-烟草

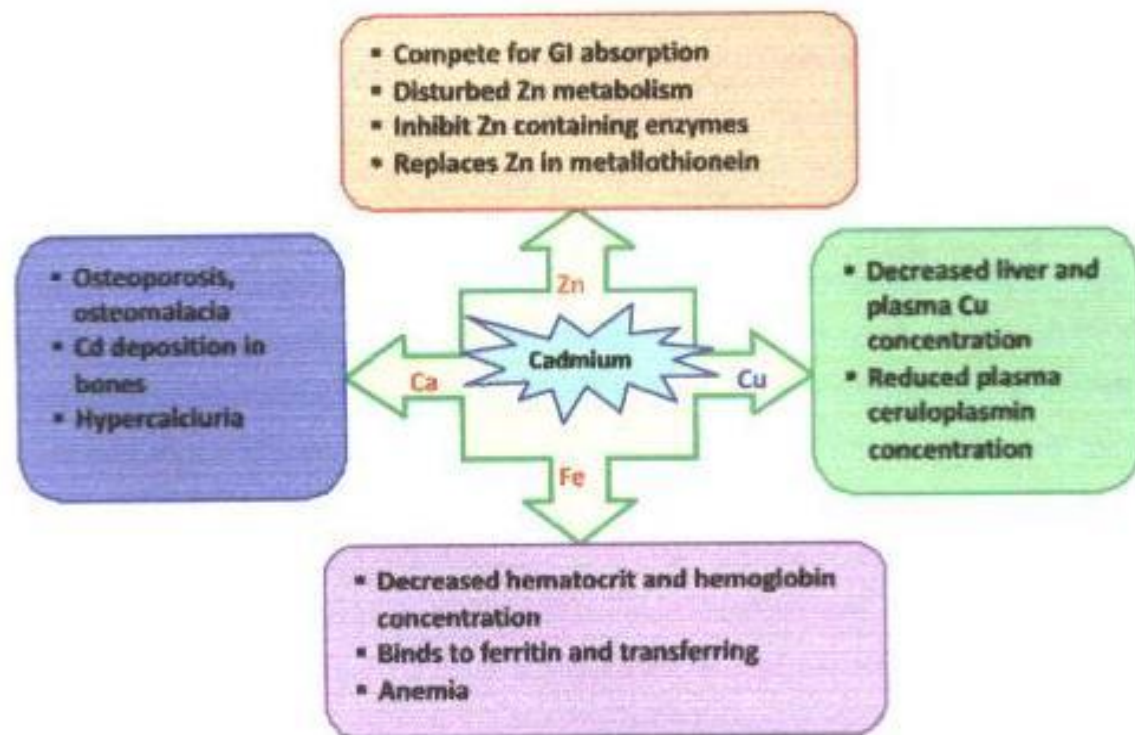
- ❖ 烟草中的金属来自烟草植物对土壤中金属的富集作用
- ❖ 镉被用在卷烟纸中，使得香烟燃烧变慢
- ❖ 香烟含0.5-2.0 μg 的镉，燃烧时有大约10%的镉被吸收
(WHO 1992)
- ❖ 非吸烟者在被动吸入二手烟的时候同时吸入大量镉

镉-代谢和排泄

- ❖ 没有发现在人体内有有益作用
- ❖ 与金属硫蛋白结合，在血液中运输
- ❖ 肾脏和肝脏中的浓度最高
- ❖ 尿排泄很慢
- ❖ 生物半衰期持续25-30年

镉毒性作用机制

- ❖ 与主要营养素的交互作用
- ❖ 与肠道锌吸收产生竞争，抑制锌酶
- ❖ 降低肝脏和血浆中的铜含量
- ❖ 与铁蛋白结合，减少血红蛋白量-贫血
- ❖ 骨骼中沉积
- ❖ 不产生氧自由基



Interaction of cadmium with essential nutrients by which it causes its toxic effects. *Flora SJ et al. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. Indian J Med Res. 2008. 128(4):501-23.*

镉-急性中毒

摄入:

- 胃肠道症状：恶心、呕吐、腹痛、腹泻、流涎、里急后重、肠道出血
- 肝坏死
- 肾小管坏死
- 心肌病

吸入(烟气):

- 呼吸系统：鼻咽刺激、胸痛、呼吸困难
- 镉熏肺炎,可能致命!
- 可能导致肺纤维化
- 其它：头痛、头晕、发冷、虚弱

镉-慢性中毒

- ❖ 呼吸系统:
 - 慢阻肺(COPD)
 - 肺部纤维化(限制性)
 - 肺癌
- ❖ 泌尿系统:
 - 近端肾小管坏死
 - 蛋白尿,分泌 β_2 微球蛋白
- ❖ 骨骼:
 - 软骨病和骨质疏松症
 - 骨痛（痛痛病）
- ❖ 心血管疾病：高血压
- ❖ 癌症：肺、肾脏、前列腺和胃
- ❖ 其它：嗅觉缺失

妊娠期镉暴露对妊娠结局和后代4.5岁时发育状况的影响作用

- 目的：评价母亲镉暴露对妊娠结果和后代4.5岁时发育状况的影响作用
- 方法：在2002年9月至2003年11月，中国中部有109名正常孕妇加入
 - 检测胎盘、全血、脐血镉水平
 - 随访106名4.5岁儿童
 - 进行问卷调查和人体测量，通过韦氏学前及学初智力量表(WPPSI-R)进行IQ发育

妊娠期镉暴露对妊娠结局和后代4.5岁时发育状况的影响作用

结果:

- 脐血镉- 与胎儿发育呈显著负相关
- 低出生体重(<2,500 g)在脐血镉浓度高的婴儿中比在低的婴儿中更容易出现
- 脐血镉与韦氏学前及学初智力量表(WPPSI-R) IQ得分呈显著负相关

结论: 脐血镉影响胎儿生长和后天的IQ发育

Tian LL et al. 2009

环境镉暴露对妊娠结果和胎儿生长的影响作用： 一项关于中国健康孕妇的研究

目的：

评价妊娠期镉暴露对妊娠结果和胎儿生长的潜在影响

方法：

来自镉污染地区的正常孕妇(2002-2003)

- 检测孕妇全血、脐血和胎盘中的镉水平
- 对较低和较高镉暴露组之间的早产($< \text{or} = 37$ 周)和新生儿窒息发生率以及出生体重、身高进行比较
- 44名母亲的全血镉水平从0.8至25.20ug/L。母亲血液中的镉水平显著高于脐血镉 ($t = 11.44, P < 0.01$).胎盘（干重）镉水平从0.084至3.97 ug/g .

Children and heavy metals

环境镉暴露对妊娠结果和胎儿生长的影响作用： 一个关于中国健康孕妇的研究

结果:

- 没有发现镉暴露水平与妊娠结果（早产或者新生儿窒息）之间有显著关联。
- 脐血镉与新生儿出生身高之间有显著负相关($t = -2.33$, $P < 0.05$)，但是母亲血镉和胎盘镉与新生儿出生身高之间没有显著关联。
- 与低脐血镉相比 ($< \text{或} = 0.40 \text{ ug/L}$), 高脐血镉($>0.40 \text{ ug/L}$)的新生儿出生身高降低**2.24厘米**。
- 镉暴露与出生体重之间没有显著关联。

结论:

环境镉暴露显著降低新生儿出生身高。

Zhang YL et al, 2004

镉-治疗和管理

急性暴露

- 通过症状诊断
- 实验室：血液和尿液中的镉水平；肾功能损伤：白蛋白、肌酸酐、 β_2 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白
- 支持治疗

-摄入后，洗胃

-急性暴露后，依地酸钙钠（ $\text{CaNa}^2\text{-EDTA}$ ）可能起到作用

慢性暴露-预防可能的暴露

- 由于镉与金属硫因的亲密结合，螯合可能不起作用
- 在大鼠身上使用地拉罗司和 去铁酮的实验治疗是有效

(Jamilaldin Fatemi et al, 2011)

主要的重金属

铜

铜-属性、角色和毒性

❖ 金属铜-抗腐蚀

❖ 铜化合物（氧化物、硫酸盐和其它形式）可能有毒

生理学:

- 正常的铜体内平衡对人类生长和发育是必须的，是一种辅酶因子

缺乏:

- 心脏肥厚
- 神经髓鞘形成受阻
- 血管异常
- 免疫反应受损

毒性: (硫酸铜是一种常见的谋杀毒药和堕胎药)

- 胃肠道、呼吸系统、肾脏、血液系统症状

铜-来源和吸收

来源:

- 矿山
- 受污染的饮用水
- 杀虫剂
- 冶金工业

吸收:

- 食入: 1.2 – 5 mg / 天 (50% 被吸收)
- 吸入: 工业生产地区的粉尘和烟雾 (成人中)

铜-大多数是急性中毒

- ❖ 由于它有催吐作用，经常是轻度过量
- ❖ 故意的-自杀，可能是严重的、致命的

症状：

- 胃肠道：金属味、恶心、呕吐、胃肠出血
 - 肾脏：血尿、少尿、尿素和肌酐升高,急性肾小管坏死
 - 血液：溶血性贫血
 - 呼吸系统： 金属烟雾病— 工业生产地区
 - 鼻塞、发热、寒战、倦怠、气短，数周后缓解和又再次复发
- 慢性中毒— 少见(除了威尔逊氏病和遗传代谢病)

主要的重金属

铊

铊-特性和来源

- ❖ 质软，蓝白色
- ❖ 无味、无嗅
- ❖ 当暴露于空气时，受到氧化，形成氧化铊
- ❖ 来源：少量的，工业来源：
 - 电子
 - 光学眼镜
 - 半导体
 - 闪烁计数器
 - 水银灯
 - 医学设备—心脏、肝脏和其它组织的显像
 - 珠宝
 - 颜料
 - 灭鼠剂

铊-吸收、分布和排泄

❖ 生物利用度, 几乎是100%:

食入、吸入和皮肤暴露

❖ 分布: 细胞内, 主要在肾脏, 也存在于心脏和肝脏

❖ 排泄: 几周 (消除 $t_{1/2}$ - 10-30 天)

铊-急性中毒

- ❖ 铊毒性强(口服致死量— 6-40 mg/kg)
- ❖ 自杀/杀人
- ❖ 三联征:
 - 胃肠道：厌食、呕吐、胃肠道出血、腹痛
 - 多发性神经损害：感觉异常、远端无力
 - 脱发(2周之后)

后期症状：精神病、癫痫、疲劳、情绪变化、肾衰竭、皮肤红斑,自主功能障碍、昏迷、谵妄,幻觉,晶状体混浊，心律失常，可能致命

铊中毒治疗

- ❖ 支持
- ❖ 没有有效的螯合剂
- ❖ 钾 (增加尿铊排放)
- ❖ 口服铁氰化钾(普鲁士蓝)
- ❖ 活性炭，泻药

关于重金属暴露 相关问题的讨论

讨论：重金属与孤独症之间的联系？

❖ 基本原理：重金属的神经毒性作用：

-砷

-铅

-汞

❖ 生态连系：20世纪90年代孤独症发病率增加

⇒ 汞暴露增加？

❖ 汞具有神经发育毒性；它能够影响神经细胞迁移和分裂，并最终引起细胞退化和凋亡

儿童接种包含硫柳汞的疫苗与发生孤独症谱系障碍之间没有因果关系

- ❖ 在高剂量下，汞化合物是神经毒素
- ❖ 硫柳汞(thimerosal), 以前用在疫苗中，包含乙基汞
- ❖ 儿童硫柳汞疫苗的研究不支持与孤独症有关联
- ❖ 基于人群的包含467450名生育丹麦儿童的队列研究 (1990 - 1996)，比较接种硫柳汞疫苗的儿童和接种不含硫柳汞疫苗的儿童

儿童接种包含硫柳汞的疫苗与发生孤独症谱系障碍之间没有因果关系

- ❖ 孤独症和孤独症谱系障碍风险在接种硫柳汞疫苗的儿童和接种不含硫柳汞疫苗的儿童人群中没有显著差别 (相对危险度 $RR=0.85$ 对于孤独症儿童; 相对危险度 $RR=1.12$ 对于孤独症谱系障碍儿童)
- ❖ 在加州和瑞典开展的关于孤独症发病率/患病率的生态学研究也显示相似的结果
- ❖ 研究结果没有显示接种硫柳汞疫苗与孤独症谱系障碍有因果关系

WHO 和硫柳汞

全球疫苗安全咨询委员会仍然认为没有证据可以动摇**WHO**关于硫柳汞疫苗的建议。

WHO Weekly Epidemiological Record, 2008

血汞水平在患孤独症学前儿童人群和对照组儿童人群中是相似的

目的:

比较孤独症或孤独症谱系障碍患儿与人群正常发育的对照组儿童的总血汞含量（由鱼类食用状况决定）。

方法:

- ❖ 2-5岁的孤独症儿童入组，研究遗传和环境高危因素
- ❖ 对3组人群进行分析：孤独症谱系障碍组、发育迟缓组、基于人群的发育正常组
- ❖ 利用多重线性回归模型进行分析，控制了汞来源之后，通过诊断的状态对血汞进行预测

Hertz-Picciotto I et al, 2010

血汞水平在患孤独症学前儿童人群和对照组儿童人群中是相似的

结果:

鱼类食用能够较强地预测总汞浓度.

- 在调整了鱼类和其它汞源之后, 孤独症谱系障碍患儿的血汞水平与正常发育组儿童相似($p = 0.75$)。发育迟缓的儿童血汞水平较低。
- 有嚼口香糖和磨牙习惯的儿童, 汞化物水平较高

结论:

考虑了饮食和其它暴露差异之后, 患孤独症谱系障碍学前儿童的血汞水平与对照组是相似的, 同样的结果出现在与具有国家代表性的样本进行比较时。

Hertz-Picciotto I et al, 2010

Children and heavy metals

未来掌握在我们手中，
那就是我们的孩子



ACKNOWLEDGEMENTS

WHO is grateful to the US EPA Office of Children's Health Protection for financial support that made this project possible and for some of the data, graphics and text used in preparing these materials for a broad audience. Further support was kindly provided by the UK Department of Health.

First draft prepared by Yona Amitai, MD, MPH (Israel)

With the advice of the Working Group Members on the Training Package for the Health Sector: Cristina Alonzo MD (Uruguay); Yona Amitai MD MPH (Israel); Stephan Boese-O'Reilly MD MPH (Germany); Stephania Borgo MD (ISDE, Italy); Irena Buka MD (Canada); Ernesto Burgio (ISDE, Italy); Lilian Corra MD (Argentina); Ligia Fruchtengarten MD (Brazil); Amalia Laborde MD (Uruguay); Jenny Pronczuk MD (WHO) Christian Schweizer TO (WHO/EURO); Kathy Shea MD (USA).

Reviewers: Dr Huw Brunt (UK), Prof Gary Coleman (UK), Dr Raquel Duarte-Davidson (UK), Dr Elaine Lynch Farmery (UK), Alison M Good BSc Dip Med Tox MSc (UK), Dr Mark Griffiths (UK), Dr John Thompson (UK), Dr Laura Yates (UK)

**WHO Project coordination: Ruth A. Etzel, MD PhD
Marie-Noël Bruné, MSc**

Latest update: October 2011

DISCLAIMER

- ❖ The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
- ❖ The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.
- ❖ The opinions and conclusions expressed do not necessarily represent the official position of the World Health Organization.
- ❖ This publication is being distributed without warranty of any kind, either express or implied. In no event shall the World Health Organization be liable for damages, including any general, special, incidental, or consequential damages, arising out of the use of this publication
- ❖ The contents of this training module are based upon references available in the published literature as of its last update. Users are encouraged to search standard medical databases for updates in the science for issues of particular interest or sensitivity in their regions and areas of specific concern.
- ❖ If users of this training module should find it necessary to make any modifications (abridgement, addition or deletion) to the presentation, the adaptor shall be responsible for all modifications made. The World Health Organization disclaims all responsibility for adaptations made by others. All modifications shall be clearly distinguished from the original WHO material.

本翻译工作受国际儿科学会（IPA）、中国女医师协会
儿童健康专业委员会以及中华医学会儿科学分会委托

此部分内容由首都儿科研究所附属儿童医院

李涛 翻译

由北京大学第一医院

姚弥 校对

2014年8月