

在体骨铅测定技术及应用

林燕芬, 徐健

摘要: 铅是影响人类健康的重要污染物。研究表明, 与血铅相比, 骨铅更能代表人体内铅的蓄积量。近20年来, 国内外学者对骨铅检测技术的发展及应用已有部分报道, 骨铅检测技术在职业性铅暴露、孕妇与儿童健康, 老年性疾病等方面得到了越来越广泛的应用。在此基础上, 本文主要从在体骨铅检测技术的原理、类别, 以及在体骨铅检测技术目前的应用这几个方面进行综述。

关键词: 铅; 骨骼; 检测; X射线荧光; 应用

Measurement Technology of Bone Lead *in Vivo* and Its Applications LIN Yan-fen, XU Jian (Department of Children's Health Care, MOE-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Shanghai Institute for Pediatric Research, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China). Address correspondence to XU Jian, E-mail: sonia0616@sina.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Lead is a major pollutant that can result in adverse health effects. Previous studies have showed that bone lead level is a better indicator of cumulative lead exposure than blood lead level. Over the past 20 years, bone lead measurement approaches have developed and been applied to occupational lead exposure, pregnant women and children's health, elderly disorders, and so on. Based on domestic and international reports, this article reviewed the principles, categories, and applications of bone lead measurement technology *in vivo*.

Key Words: lead; bone; measurement; X-ray fluorescence; application

虽然经过汽油无铅化、清洁型能源取代传统能源等诸多强有力的环境治理工作, 我国儿童总体的血铅水平明显下降^[1-2]。但因工业污染及生活事件造成的铅中毒依然时有发生, 低水平铅暴露仍然是中国社会需要关注的问题^[3-4]。体内铅负荷过高会对成人和儿童的健康产生不同程度的影响^[5-6]。目前, 国际上诊断人体铅中毒的生物标志主要是静脉血铅含量。实际上, 骨骼是机体内最大的铅储存库, 骨骼内的铅含量占儿童机体铅负荷的70%~80%, 占成人机体铅负荷的90%~95%, 其骨铅的生物半衰期可达数年甚至数十年。铅在血液中的半衰期较短, 在成人中约为30 d, 在儿童中仅为10 d左右^[7]。血铅水平仅反映机体近期铅暴露情况, 不能反映体内实际铅负荷^[8-9]。近年研究表明, 骨铅含量和一些健康问题(包括子代神经发

育障碍^[10], 成人认知功能缺陷^[11-12], 以及绝经妇女骨密度降低^[13]等)有较强的相关性, 故骨铅是反映人体内总体铅负荷较理想的生物学指标。

骨铅的检测方法分为离体检测和在体检测。离体检测需取活检或尸体解剖后取样, 通过原子吸收光谱法分析, 是一种创伤性检测; 在体检测主要有体内X射线荧光检测和中子活化分析。自从20世纪70年代Ahlgren等^[14]首次建立X射线荧光分析系统以来, 开始了快速活体无创伤检测骨铅的时代, 至今已有40余年的历史, 并且得到了极大的发展和应用。

1 在体X射线骨铅检测原理

当人体骨骼受到X射线或 γ 射线的照射时, 骨骼中的铅原子受到激发, 逸出电子, 而外层电子向内层跃迁而释放出一定能量的X射线, 即X射线荧光(X-ray fluorescence, XRF), 整个过程遵循能量守恒与动量守恒定律^[15]。

X射线荧光的波长取决于铅元素的特性, 强度与铅元素的含量相关。根据检测系统所收集到的波谱即可计算出骨铅含量, 这就是在体X射线荧光检测技术

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.16280

[作者简介] 林燕芬(1991—), 女, 硕士生; 研究方向: 环境与儿童健康;

E-mail: Lin_Yanfen@163.com

[通信作者] 徐健, E-mail: sonia0616@sina.com

[作者单位] 上海交通大学医学院附属新华医院儿童保健科, 教育部—上海市环境与儿童健康重点实验室, 上海市儿科医学研究所, 上海 200092

(*in vivo* XRF)的原理。根据X射线荧光能量的不同^[16],可分为K系(K-X-ray fluorescence, KXRF)和L系(L-X-ray fluorescence, LXRF)。根据激发源的不同^[16],又可分为⁵⁷Co激发K系、¹⁰⁹Cd激发K系、¹²⁵I或偏振X射线激发L系。本文主要根据X射线能量的不同,介绍KXRF和LXRF检测技术。

2 在体X射线骨铅检测技术

2.1 KXRF检测技术

为诱导出K系X射线,其诱导X射线或 γ 射线的能量应至少为88.001 keV^[15],大于K层的吸收下限。目前用于KXRF骨铅检测系统的材料主要有⁵⁷Co和¹⁰⁹Cd。与⁵⁷Co相比,¹⁰⁹Cd作为骨铅检测系统的放射源具有更大的优势。¹⁰⁹Cd辐射 γ 射线的能量为88.035 keV,恰好高于K层吸收下限(88.001 keV),激发效率高,半衰期长,是理想的激发源^[15]。近几年,一个新的KXRF系统正在发展,其在系统的稳定性、精确性和可重复性方面得到了很大的提升^[17],这种高敏感的系统对检测轻度铅暴露儿童的骨铅具有重要意义。¹⁰⁹Cd骨铅检测系统可检测人体的胫骨、跟骨及其他骨骼的骨铅含量。

2.2 LXRF骨铅检测技术

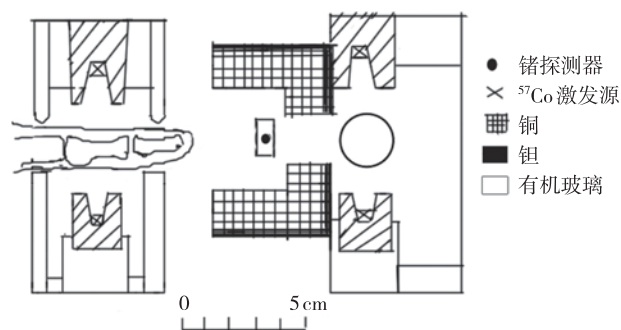
¹²⁵I可通过激发铅原子L系X射线来检测骨铅含量^[15]。近年来,应环境样品和工业产品检测的需求,又发展了便携式LXRF^[18-19]。该系统能减少测量时间,提高产品的测量精度。有研究表明,便携式LXRF系统与KXRF系统的检测结果具有较大的相关性^[20-21]。经过近几年的发展,目前的便携式LXRF具有更低的检测限。

LXRF适用于对骨表层铅含量的研究,便携式LXRF对短时间的测量具有很大的发展潜能。然而,LXRF骨铅检测技术极大地受制于覆盖在骨头上的皮肤厚度。对于皮肤厚度>5 mm的情况,LXRF测量的准确度大大降低;而最新的研究表明,皮肤厚度为4 mm时,LXRF的最低检测限可达8 $\mu\text{g/g}$,与目前世界上大多数KXRF的最低检测限(6~10 $\mu\text{g/g}$)相当^[21],该项技术多应用于儿科学的研究。而KXRF技术射线能量较高,穿透能力强,能探测至骨内37 mm,因此目前较广泛地应用于其他各年龄人群的研究^[6-7]。

3 在体骨铅检测技术的测量部位和方法

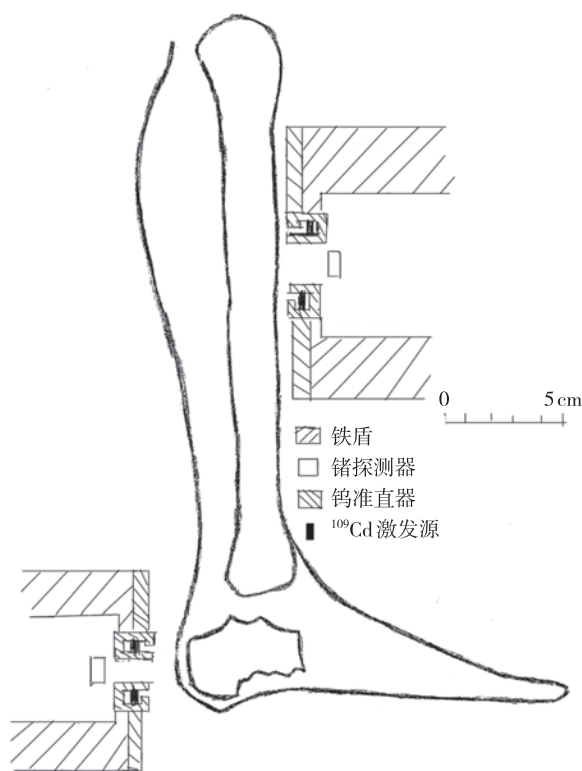
骨铅测量类型主要分3种:指骨、胫骨和跟骨。

指骨主要通过以⁵⁷Co为激发源的KXRF系统测量(如图1)^[22],两个激发源相对放置,手指置于中间,探测器在90°方向上探测散射信号;胫骨和跟骨主要通过以¹⁰⁹Cd为激发源的KXRF系统测量(如图2)^[22],该系统两个激发源与胫骨平行放置,探测器在180°方向上探测散射信号,跟骨距离探测器25~30 mm,产生150~155°的测量角。有研究表明,胫骨骨铅测量的标准差为 $\pm 7.4 \mu\text{g/g}$,跟骨和指骨的标准差分别为 $\pm 16.6 \mu\text{g/g}$ 和 $\pm 25.0 \mu\text{g/g}$,这可能由于铅在不同部位骨的代谢水平不同。用这3种方法测量骨铅,测量的骨铅结果彼此强烈相关,从而确认了在体骨铅检测技术的可靠性,验证了其在研究铅中毒方面的重要意义^[23]。



[注] ⁵⁷Co为激发源,手指放置于两激发源中间,探测器位于90°方向上。

图1 手指骨骨铅检测技术的几何示意图



[注] ¹⁰⁹Cd为激发源,胫骨与探测器平行,跟骨与探测器呈150~155°。

图2 跟骨、胫骨骨铅检测技术的几何示意图

4 骨铅对骨代谢的影响

骨骼是铅的靶器官,既往动物实验和人群研究均表明,铅对骨细胞的功能有一定的影响。铅会干扰儿童体格发育以及引起人骨细胞性骨坏死^[24]。对职业性铅接触工人的调查研究表明,职业性铅接触能引起人体骨密度降低,导致骨质疏松。职业性铅暴露还可引起人体骨代谢改变^[25]。铅对骨代谢的影响是多种因素联合作用的结果:(1)铅对成骨细胞和破骨细胞产生直接损伤作用,可影响骨形成标志如骨碱性磷酸酶、骨钙素及羟基谷氨酸蛋白,骨吸收标志如Ⅰ型胶原蛋白;(2)铅能干扰某些重要的激素对成骨和破骨过程的调控,如1,25-二羟基-VD₃、降钙素、糖皮质激素、雌激素等;(3)铅能干扰钙离子的功能,影响骨细胞的细胞信号转导。对于职业性铅暴露的人群,在出现骨代谢改变时,应及时采取措施脱离铅接触,有助于降低铅对职业性铅暴露人群的危害^[25-26]。

5 在体骨铅测定技术的应用

骨铅检测技术是一项安全、无害的检测方法。每次检测对人体的辐射量不超过5 μSv(一次胸部X线的辐射量约为100 μSv)^[7,27]。现在全世界大约有20个骨铅检测实验室。普渡大学的Nie等^[20]一直致力于LXRF和KXRF骨铅测定仪的优化研究。目前国际上KXRF系统的最低检测下限可达2.1 μg/g^[15]。1993年,Markowitz等^[28-29]将LXRF系统用于儿童胫骨骨铅的测量,用于评估CaNa₂EDTA对铅中毒儿童的治疗效果,并于2000年首次将LXRF运用于孕妇的骨铅测量。

近年来,该技术在儿童和孕妇中得到了广泛的应用^[10,30],Stroustrup等^[31]检测了500名孕妇的骨铅水平与其子代的气质特点,发现孕期骨铅水平与子代气质有明显的相关性。Afeiche等^[30]调查了999名孕妇的骨铅水平及其子代的体重后发现,孕期骨铅水平越高,其子代中女孩的体重越低,而对男孩体重无明显影响。该技术在老年病(如帕金森病、阿尔兹海默病等)的研究中也发挥了一定的作用^[32-33]。Weuve等^[34]发现帕金森病患者的骨铅水平与认知下降程度明显相关。

随着人体铅暴露越来越受到关注,体内X射线骨铅检测技术对人群铅暴露的评估及防治具有重大的意义。虽然骨铅测定技术已经在各个领域广泛应用,然而,由于骨铅检测人员需要进行一定的培训,在具体操作过程中,检测人员的操作是否标准,将会影响

结果的稳定性。其设备及检查费昂贵,且存在一定的辐射量(胸部X线辐射量的1/20),到目前为止,该技术还未成为一项常规检查项目。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Yan CH, Xu J, Shen XM. Childhood lead poisoning in China: challenges and opportunities[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(10): A294-A295.
- [2] Cao J, Li M, Wang Y, et al. Environmental lead exposure among preschool children in Shanghai, China: blood lead levels and risk factors[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e113297.
- [3] Yu Y, Li Q, Wang H, et al. Exposure risk of young population to lead: a case study in Le'an River Basin in Jiangxi Province, China[J]. Environ Pollut, 2016, 209: 140-146.
- [4] Zhang M, Guang S, Zhai R, et al. The blood lead levels of outpatients aged 1-18 years from Lu'an, China, 2012-2014[J]. J Trace Elem Med Biol, 2016, 33: 48-53.
- [5] Zhou Q, Zheng N, Liu J, et al. Residents health risk of Pb, Cd and Cu exposure to street dust based on different particle sizes around zinc smelting plant, Northeast of China[J]. Environ Geochem Health, 2015, 37(2): 207-220.
- [6] Grashow R, Sparrow D, Hu H, et al. Cumulative lead exposure is associated with reduced olfactory recognition performance in elderly men: The Normative Aging Study[J]. Neurotoxicology, 2015, 49: 158-164.
- [7] Specht AJ, Lin Y, Weisskopf M, et al. XRF-measured bone lead(Pb) as a biomarker for Pb exposure and toxicity among children diagnosed with Pb poisoning[J]. Biomarkers, 2016, 21(4): 347-352.
- [8] Nieboer E, Tsuji LJ, Martin ID, et al. Human biomonitoring issues related to lead exposure[J]. Environ Sci Process Impacts, 2013, 15(10): 1824-1829.
- [9] Wilker E, Korrick S, Nie LH, et al. Longitudinal changes in bone lead levels: the VA Normative Aging Study[J]. J Occup Environ Med, 2011, 53(8): 850-855.
- [10] Xu J, Hu H, Wright R, et al. Prenatal lead exposure modifies the impact of maternal self-esteem on children's inattention behavior[J]. J Pediatr, 2015, 167(2): 435-441.
- [11] Power MC, Korrick S, Tchetgen Tchetgen EJ, et al. Lead exposure and rate of change in cognitive function in older women[J]. Environ Res, 2014, 129: 69-75.

- [12] Eum KD, Wang FT, Schwartz J, et al. Modifying roles of glutathione S-transferase polymorphisms on the association between cumulative lead exposure and cognitive function[J]. *Neurotoxicology*, 2013, 39: 65-71.
- [13] Wong AK, Beattie KA, Bhargava A, et al. Bone lead (Pb) content at the tibia is associated with thinner distal tibia cortices and lower volumetric bone density in postmenopausal women[J]. *Bone*, 2015, 79: 58-64.
- [14] Ahlgren L, Lidén K, Mattsson S, et al. X-ray fluorescence analysis of lead in human skeleton in vivo[J]. *Scand J Work Environ Health*, 1976, 2(2): 82-86.
- [15] Nie L. X-ray fluorescence spectrometry in medicine[M]// *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia*. New York: Wiley, 2010: 1-28.
- [16] 易伟松, 江厚敏, 后德家, 等. 国内外体内X射线荧光骨铅检测系统比较研究[J]. *环境科学与技术*, 2010, 33(2): 72-75.
- [17] Behinaein S, Chettle DR, Marro L, et al. Factors influencing uncertainties of in vivo bone lead measurement using a ^{109}Cd K X-ray fluorescence clover leaf geometry detector system[J]. *Environ Sci Process Impacts*, 2014, 16(12): 2742-2751.
- [18] Menrath W, Zakaria Y, El-Safty A, et al. Use of a field portable X-ray fluorescence analyzer for environmental exposure assessment of a neighborhood in Cairo, Egypt adjacent to the site of a former secondary lead smelter[J]. *J Occup Environ Hyg*, 2015, 12(8): 555-563.
- [19] Muller Y, Favreau P, Kohler M. Performance evaluation of currently used portable X ray fluorescence instruments for measuring the lead content of paint in field samples[J]. *J Occup Environ Hyg*, 2014, 11(8): 528-537.
- [20] Nie LH, Sanchez S, Newton K, et al. In vivo quantification of lead in bone with a portable x-ray fluorescence system-methodology and feasibility[J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56(3): N39-N51.
- [21] Specht AJ, Weisskopf M, Nie LH. Portable XRF technology to quantify Pb in bone *in vivo*[J]. *J Biomark*, 2014, 2014: 398032.
- [22] 江厚敏, 易伟松. 体内X射线荧光骨铅检测技术: 从原理到临床[J]. *中国医学物理学杂志*, 2009, 26(5): 1399-1401, 1414.
- [23] Somervaille LJ, Nilsson U, Chettle DR, et al. *In vivo* measurements of bone lead-a comparison of two X-ray fluorescence techniques used at three different bone sites[J]. *Phys Med Biol*, 1989, 34(12): 1833-1845.
- [24] 胡雪琴, 糜漫天. 铅对幼年大鼠钙的吸收和骨骼生长的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(5): 402-405.
- [25] 孙毅, 金泰虞, 孙东红, 等. 职业铅接触对工人骨密度和骨代谢的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2007, 25(5): 257-262.
- [26] 白金, 邹建芳. 铅对骨代谢影响的研究进展[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28(9): 699-701.
- [27] Bahreyni Toossi MT, Malekzadeh M. Radiation dose to newborns in neonatal intensive care units[J]. *Iran J Radiol*, 2012, 9(3): 145-149.
- [28] Markowitz ME, Bijur PE, Ruff H, et al. Effects of calcium disodium versenate (CaNa $_{2}$ EDTA) chelation in moderate childhood lead poisoning[J]. *Pediatrics*, 1993, 92(2): 265-271.
- [29] Markowitz ME, Shen XM. Assessment of bone lead during pregnancy: a pilot study[J]. *Environ Res*, 2001, 85(2): 83-89.
- [30] Afeiche M, Peterson KE, Sánchez BN, et al. Prenatal lead exposure and weight of 0- to 5-year-old children in Mexico city[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(10): 1436-1441.
- [31] Stroustrup A, Hsu HH, Svensson K, et al. Toddler temperament and prenatal exposure to lead and maternal depression[J]. *Environ Health*, 2016, 15(1): 71.
- [32] Weisskopf MG, Weuve J, Nie H, et al. Association of cumulative lead exposure with Parkinson's disease[J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(11): 1609-1613.
- [33] van Wijngaarden E, Campbell JR, Cory-Slechta DA. Bone lead levels are associated with measures of memory impairment in older adults[J]. *Neurotoxicology*, 2009, 30(4): 572-880.
- [34] Weuve J, Press DZ, Grodstein F, et al. Cumulative exposure to lead and cognition in persons with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(2): 176-182.

(收稿日期: 2016-03-29)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 洪琪)