

不同生物样本中 14 种金属暴露生物标志物的比较研究

鲍宇¹, 杨晓波^{1,2}

1. 广西医科大学公共卫生学院职业卫生与环境卫生学系, 广西 南宁 530021

2. 广西科技大学医学部公共卫生系, 广西 柳州 545006

摘要：

[背景] 由于金属在体内的分布、代谢特征差异，不同生物样本中金属浓度差异较大，导致环境健康研究结果可能容易受到所选生物样本的影响。

[目的] 系统评价各种金属生物标志物在环境健康研究中应用的优先级。

[方法] 在 PubMed 数据库检索到从建库至 2021 年 3 月 13 日发表的与 8 种生物样本（全血、血/红细胞、血清、血浆、尿液、头发、指/趾甲、唾液）中有毒金属（铝、砷、镉、铬、汞、镍、铅、锑）和必需元素（钴、铜、铁、锰、钒、锌）内外暴露相关的研究分别有 26073 和 12948 篇，经筛选最终纳入 295 和 105 篇研究。提取和归纳评价指标，根据优序图法确定评价指标的权重系数，计算各暴露生物标志物的加权优序数，以加权优序数大小对各暴露生物标志物进行排序。

[结果] 与其他生物样本比较时，全血中铬 (0.872)、铅 (1.000)、钴 (0.863)、钒 (0.815)，血/红细胞中锰 (0.816)，尿液中铝 (0.866)、砷 (0.833)、镉 (0.851)、汞 (0.828)、镍 (0.915)、锌 (0.823)，头发中锑 (0.841)、铁 (1.000) 和指/趾甲中铜 (0.776) 的加权优序数最大。

[结论] 在环境健康研究中，全血可能适于测定铬、铅、钴和钒的浓度，血/红细胞可能适于测定锰的浓度，尿液可能适于测定铝、砷、镉、汞、镍和锌的浓度，头发可能适于测定锑和铁的浓度，而指/趾甲可能适于测定铜的浓度。

关键词： 生物样本；金属；生物标志物；内暴露；外暴露；优序图

Comparative study of 14 metal exposure biomarkers in biological samples BAO Yu¹, YANG Xiaobo^{1,2} (1.Department of Occupational Health and Environmental Health, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2.Department of Public Health, School of Medicine, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

Abstract:

[Background] Due to the differences in the distribution and metabolism characteristics of metals in human body, the metal concentrations in different biological samples are quite different, and environmental health research results may be easily affected by the selected biological samples.

[Objective] This study aims to systematically evaluate the priority of various metal biomarkers in environmental health research.

[Methods] We searched PubMed database for 26073 and 12948 studies on internal and external exposure to toxic metals (aluminum, arsenic, cadmium, chromium, mercury, nickel, lead, and antimony) and essential elements (cobalt, copper, iron, manganese, vanadium, and zinc) in eight groups of biological samples (whole blood, blood/red blood cells, serum, plasma, urine, hair, fingernail/toenail, and saliva) published from the establishment of the database to March 13, 2021. After screening, 295 and 105 studies were included. The evaluation indexes were extracted and summarized. According to the method of superiority chart, the weight coefficients of evaluation indexes were determined, weighted optimum order numbers of the selected exposure biomarkers were calculated, and the exposure biomarkers were ranked by the weighted optimum order numbers.

[Results] The highest weighted optimum order numbers were chromium (0.872), lead (1.000),

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21206

组稿专家

施小明 (中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所), E-mail: shixm@chinacdc.cn

基金项目

国家自然科学基金项目 (81860573, 82073504); 广西自然科学基金项目 (2017GXNSFGA198003); 国家重点研发计划 (2020YFE0201600)

作者简介

鲍宇 (1995—), 男, 硕士生;
E-mail: baoyu@stu.gxmu.edu.cn

通信作者

杨晓波, E-mail: yangx@gxmu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-05-14

录用日期 2021-08-26

文章编号 2095-9982(2021)10-1049-08

中图分类号 R12

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21206

引用

鲍宇, 杨晓波. 不同生物样本中 14 种金属暴露生物标志物的比较研究 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (10): 1049-1056.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21206

Funding

This study was funded.

Correspondence to

YANG Xiaobo, E-mail: yangx@gxmu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-05-14

Accepted 2021-08-26

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21206

To cite

BAO Yu, YANG Xiaobo. Comparative study of 14 metal exposure biomarkers in biological samples[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(10): 1049-1056.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21206

cobalt (0.863), and vanadium (0.815) in whole blood, manganese (0.816) in blood/red blood cells, aluminum (0.866), arsenic (0.833), cadmium (0.851), mercury (0.828), nickel (0.915), and zinc (0.823) in urine, antimony (0.841) and iron (1.000) in hair, and copper (0.776) in fingernail/toenail when compared with other groups of biological samples.

[Conclusion] In environmental health research, whole blood may be suitable for determining concentrations of chromium, lead, cobalt and vanadium, blood/red blood cells for determining concentrations of manganese, urine for determining concentrations of aluminum, arsenic, cadmium, mercury, nickel and zinc, hair for determining concentrations of antimony and iron, and fingernail/toenail for determining concentrations of copper.

Keywords: biological sample; metal; biomarker; internal exposure; external exposure; superiority chart

金属以单质或化合态形式广泛存在于自然界中。金属在工业、农业和医药业的广泛应用增加了人们金属暴露的机会。环境污染、职业接触和饮食摄入是金属暴露的主要来源。金属被人体吸收后经血流分布而蓄积于血液(持续暴露)、头发、指/趾甲和肾脏等组织器官^[1]。有毒金属在体内蓄积可导致健康损害效应^[2],而必需金属元素过量或缺乏也可导致健康损害,如过量锰暴露可造成神经系统损害^[3]。因此,金属暴露水平评估是环境健康研究中的重要内容。

生物样本中的金属可作为内暴露生物标志物,体液(血液、尿液、唾液)、头发和指/趾甲是用于评估人体内金属暴露水平的主要生物样本^[4]。由于金属在体内的分布、代谢特征差异,不同生物样本中金属浓度差异较大,导致环境健康研究结果可能容易受到所选生物样本的影响。因此,选择合适的暴露生物标志物评估金属内暴露水平具有重要意义。目前关于金属暴露生物标志物研究的主要特点是单金属和单一生物样本。

因此,基于评价生物样本中多种金属暴露生物标志物优先级的目的,本研究拟系统比较14种金属(8种有毒金属:铝、砷、镉、铬、汞、镍、铅、镭;6种必需元素:钴、铜、铁、锰、钒、锌)内暴露生物标志物的组间差异(暴露组和对照组),以及内暴露生物标志物与外暴露之间的相关性。

1 材料与方法

1.1 检索策略

从PubMed数据库检索从建库至2021年3月13日已发表的相关文献,对研究的14种金属分别使用以下精确检索:例如铝, #1 (aluminum [Title/Abstract]) OR (Al [Title/Abstract]); #2 (exposure [Title/Abstract]); #3 (blood [Title/Abstract]) OR (whole blood [Title/Abstract]) OR (blood cells [Title/Abstract]) OR (blood cell [Title/Abstract]) OR (plasma

[Title/Abstract]) OR (serum [Title/Abstract]) OR (urine [Title/Abstract]) OR (urinary [Title/Abstract]) OR (hair [Title/Abstract]) OR (hairs [Title/Abstract]) OR (nail [Title/Abstract]) OR (nails [Title/Abstract]) OR (toenail [Title/Abstract]) OR (toenails [Title/Abstract]) OR (fingernail [Title/Abstract]) OR (fingernails [Title/Abstract]) OR (red blood cell [Title/Abstract]) OR (red blood cells [Title/Abstract]) OR (erythrocyte [Title/Abstract]) OR (erythrocytes [Title/Abstract]) OR (saliva [Title/Abstract]) OR (salivary [Title/Abstract]); #1 AND #2 AND #3, 检索到与8种生物样本(全血、血/红细胞、血清、血浆、尿液、头发、指/趾甲、唾液)中有毒金属(铝、砷、镉、铬、汞、镍、铅、镭)和必需元素(钴、铜、铁、锰、钒、锌)内外暴露相关的文献分别有26 073和12 948篇。审查员独立审查文献的题目、摘要、正文,从筛选的文献中提取数据和评估研究质量,最终确定纳入的文献。纳入标准:①研究人群暴露于金属;②研究人群分为暴露组与对照组;③研究描述内外暴露之间的相关性;②和③有其一即可纳入。按照纳入标准严格筛选出315和109篇与有毒金属和必需元素相关的文献,剔除重复的20和4篇文献,最终分别有295和105篇文献纳入本研究。

1.2 数据收集

研究数据被提取到特定的电子表格中。根据研究方案,从每篇文献中提取以下数据:(1)基本信息,包括第一作者、研究机构所在国家、发表年份、发表期刊、影响因子、PubMed唯一标识码;(2)研究相关信息,包括金属种类、生物样本类型(全血、血/红细胞、血浆、血清、尿液、头发、指/趾甲、唾液)、检测方法(原子吸收光谱法、电感耦合等离子体质谱法等);(3)分析信息,包括内暴露生物标志物的组间差异(即暴露组和对照组之间的金属浓度是否存在差异)、内暴露生物标志物与外暴露之间的相关性(即相

关系数、剂量-反应关系)、样本量(包括暴露组和对照组的样本量)。

1.3 统计学分析

提取和归纳研究的分析信息,剔除尚无研究报道存在组间差异或相关性的内暴露生物标志物,统计每种暴露生物标志物研究中暴露组和对照组存在差异的研究数量和样本量以及研究总数量和总样本量、研究中内外暴露相关系数 ≥ 0.3 的研究数量和样本量以及研究总数量和总样本量。

优序图法^[5]是一个棋盘格的图式,共有 $n \times n$ 个空格,在评价指标进行两两比较时,用“1”表示相对重要,“0”表示相对不重要,“0.5”表示同等重要。满足互补检验的各行数字横向相加,分别与总数 $T [T=n(n-1)/2]$ 相除得到各评价指标的权重系数。

根据优序图法确定4个评价指标(α :每个暴露生物标志物中暴露组和对照组存在差异的研究数量占总数量的百分比; β :每个暴露生物标志物与外暴露相关系数 ≥ 0.3 的研究数量占总数量的百分比; γ :每个暴露生物标志物中暴露组和对照组存在差异的研究样本量占总样本量的百分比; δ :每个暴露生物标志物与外暴露相关系数 ≥ 0.3 的研究样本量占总样本量的百分比)的权重系数(w)分别为0.5、0.3、0.1、0.1,计算各暴露生物标志物的加权优序数(K),即 $K=(\alpha*0.5+\beta*0.3+\gamma*0.1+\delta*0.1)$,以加权优序数的大小对各暴露生物标志物进行综合评价的排序(1~8)。“1”表示加权优序数最大的样本类型,“8”表示加权优序数最小的样本类型,“-”表示尚无研究报道暴露组和对照组具有差异或内暴露生物标志物与外暴露之间的相关性,即具有不确定性的暴露生物标志物。

2 结果

2.1 金属内暴露生物标志物的组间差异

有毒金属(铝、砷、镉、铬、汞、镍、铅、锑)内暴露生物标志物的研究数、样本量在暴露组和对照组之间存在差异的研究数量和研究样本量见补充材料表S1。与其他生物样本比较时,暴露组和对照组之间全血中铅(52)和锑(2),尿液中铝(14)、砷(40)、镉(26)、铬(19)、汞(21)和镍(11)存在差异的研究数量最高。此外,暴露组和对照组之间全血中铬(3268)、铅(35280)和锑(178),尿液中铝(1242)、砷(11578)、

镉(5667)、汞(2982)和镍(2167)存在差异的研究样本量最高。

必需元素(钴、铜、铁、锰、钒、锌)内暴露生物标志物的研究数、样本量在暴露组和对照组之间存在差异的研究数量和研究样本量见补充材料表S1。与其他生物样本比较时,暴露组和对照组之间全血中锰(15)和锌(5),血清中铜(6)和铁(4),尿液中钴(6)和钒(4)存在差异的研究数量最高。此外,暴露组和对照组之间全血中锰(2014)和锌(728),血清中铜(1055)和铁(916),尿液中钴(1123)和钒(1094)存在差异的研究样本量最高。

2.2 金属内暴露生物标志物与外暴露之间的相关性

有毒金属(铝、砷、镉、铬、汞、镍、铅、锑)内暴露生物标志物与外暴露之间相关性的研究数、样本量、相关系数 ≥ 0.3 的研究数量和研究样本量见补充材料表S2。与其他生物样本比较时,全血中铬(3)、铅(5)和锑(2),尿液中铝(2)、镉(6)、汞(3)、镍(5)和锑(2),指/趾甲中砷(19)与外暴露相关系数 ≥ 0.3 的研究数量最高。此外,全血中铬(572)、铅(684)和锑(154),尿液中铝(264)、砷(5394)、镉(1004)、镍(599)和锑(154),头发中汞(383)与外暴露相关系数 ≥ 0.3 的研究样本量最高。

必需元素(钴、铜、铁、锰、钒、锌)内暴露生物标志物与外暴露之间相关性的研究数、样本量、相关系数 ≥ 0.3 的研究数量和研究样本量见补充材料表S2。与其他生物样本比较时,全血中锰(4)和钒(1),尿液中钴(10)、钒(1)和锌(2),血/红细胞中钒(1),血清中钒(1),头发中铁(1),指/趾甲中铜(2)与外暴露相关系数 ≥ 0.3 的研究数量最高。此外,尿液中钴(972),血/红细胞中钒(144),血清中钒(144),头发中铁(114)、锰(636)和锌(420),指/趾甲中铜(206)与外暴露相关系数 ≥ 0.3 的研究样本量最高。

2.3 金属内暴露生物标志物的综合评价

根据加权优序数的大小对各暴露生物标志物进行综合评价的结果如表1所示。排序为“1”的内暴露生物标志物是全血中铬(0.872)、铅(1.000)、钴(0.863)、钒(0.815),血/红细胞中锰(0.816),尿液中铝(0.866)、砷(0.833)、镉(0.851)、汞(0.828)、镍(0.915)、锌(0.823),头发中锑(0.841)、铁(1.000)和指/趾甲中铜(0.776),即加权优序数最大。

表 1 14 种金属暴露生物标志物的综合评价
Table 1 Comprehensive evaluation of exposure biomarkers for 14 metals

金属 Metal	全血 Whole blood <i>n</i> (<i>K</i>)	血 / 红细胞 Blood/red blood cells <i>n</i> (<i>K</i>)	血浆 Plasma <i>n</i> (<i>K</i>)	血清 Serum <i>n</i> (<i>K</i>)	尿液 Urine <i>n</i> (<i>K</i>)	头发 Hair <i>n</i> (<i>K</i>)	指 / 趾甲 Fingernail/toenail <i>n</i> (<i>K</i>)	唾液 Saliva <i>n</i> (<i>K</i>)
有毒金属 (Toxic metal)								
铝 (Aluminum)	— (—)	— (—)	2 (0.465)	— (—)	1 (0.886)	3 (0.285)	— (—)	— (—)
砷 (Arsenic)	5 (0.677)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (0.833)	3 (0.756)	2 (0.811)	4 (0.702)
镉 (Cadmium)	2 (0.778)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (0.851)	— (—)	— (—)	— (—)
铬 (Chromium)	1 (0.872)	3 (0.834)	— (—)	— (—)	2 (0.840)	— (—)	— (—)	— (—)
汞 (Mercury)	3 (0.634)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (0.828)	2 (0.780)	— (—)	— (—)
镍 (Nickel)	— (—)	— (—)	— (—)	2 (0.525)	1 (0.915)	— (—)	— (—)	— (—)
铅 (Lead)	1 (1.000)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)
锑 (Antimony)	2 (0.628)	— (—)	— (—)	— (—)	3 (0.505)	1 (0.841)	— (—)	— (—)
必需元素 (Essential element)								
钴 (Cobalt)	1 (0.863)	— (—)	— (—)	— (—)	2 (0.651)	— (—)	— (—)	— (—)
铜 (Copper)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	2 (0.624)	1 (0.776)	— (—)
铁 (Iron)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1.000)	— (—)	— (—)
锰 (Manganese)	5 (0.581)	1 (0.816)	6 (0.547)	8 (0.173)	7 (0.472)	2 (0.640)	3 (0.607)	4 (0.585)
钒 (Vanadium)	1 (0.815)	4 (0.328)	— (—)	3 (0.640)	2 (0.677)	— (—)	— (—)	— (—)
锌 (Zinc)	— (—)	— (—)	— (—)	3 (0.548)	1 (0.823)	2 (0.728)	— (—)	— (—)

[注] *K*: 加权优序数; *n*: 根据加权优序数的大小对各暴露生物标志物进行综合评价的排序 (1~8), 即“1”表示加权优序数最大的样本类型, “8”表示加权优序数最小的样本类型。—: 尚无研究报道暴露组和对照组具有差异或内暴露生物标志物与外暴露之间的相关性。
[Note] *K*: Weighted optimum order number; *n*: Exposure biomarkers are ranked by the weighted optimum order numbers (1-8), namely, “1” indicates the highest weighted optimum order number, and “8” indicates the lowest. —: Studies reporting the differences between exposure group and control group or the relationship between internal exposure biomarkers and external exposure are not available.

3 讨论

本研究提示尿液铝可能是铝暴露的合适生物标志物。人体摄入的铝通常只有 0.2% 被血液吸收, 而机体内的铝主要通过肾脏随尿液排出^[6]。职业性铝暴露与尿液铝和血清铝浓度增加有关, 而且尿液铝浓度增加的比例大于血清铝, 已有研究发现尿液中铝的浓度是评估人体内铝负荷的生物标志物^[7], 而血清铝用于评估人体内铝负荷时敏感性较低^[8]。头发中铝的浓度虽然可达到检出限, 但是目前仍然无法确定其浓度与体内铝负荷之间的关系。另外, 研究中尿液铝浓度应使用尿肌酐、尿渗透压或尿相对密度来校正, 并且应控制肾脏疾病因素的影响。

本研究提示尿液砷可能是砷暴露的合适生物标志物。人体内砷主要通过尿液排出, 尿液中砷的浓度通常可反映人体内砷暴露的水平^[9]。三价砷化物可与角蛋白的巯基结合蓄积于头发和指/趾甲^[10]。头发砷和指/趾甲砷用于评估砷暴露的局限性主要是外源性的污染可导致砷暴露水平的高估^[11], 尤其是三价砷暴露。由于指/趾甲空气暴露时间短且生长速度缓慢, 指/趾甲砷用于评估砷暴露水平的效果好于头发砷^[12-13]。研究发现, 由于测量砷的各种代谢物和排泄物涉及血浆、血清或血细胞, 血液砷可能不是一个理

想的暴露生物标志物^[12]。此外, 由于唾液中大部分砷没有甲基化, 唾液砷也不是评估砷暴露后人体砷代谢的有效生物标志物^[14]。

本研究提示尿液镉可能是镉暴露的合适生物标志物。机体镉主要蓄积于肾脏, 随尿液排出, 且肾脏中镉的浓度通常与尿液中镉的浓度成正比。尿液中镉的浓度可反映体内镉的总负荷量, 是评估镉暴露的有效生物标志物^[15-16]。由于镉与金属硫蛋白结合可以促进镉在循环系统转运^[17], 全血中镉浓度的实用价值不如尿液镉。此外, 研究中应控制吸烟和肾脏疾病因素对尿液中镉浓度的影响^[18]。

本研究提示全血铬可能是铬暴露的合适生物标志物。体内铬在血液中与转铁蛋白结合后, 以胰岛素敏感的方式而转运至组织器官^[19]。研究发现, 由于六价铬可穿过红细胞膜而分布于红细胞内, 三价铬不能穿过红细胞膜而分布于血浆内, 全血铬是评估机体铬暴露的理想生物标志物, 而血/红细胞铬仅在评估机体六价铬暴露时更有价值^[20]。极短的生物半衰期、较低的生物利用度、较高的背景水平和显著的个体间差异使尿液铬的应用受到限制, 因此, 全血铬作为铬暴露的生物标志物比尿液铬更为合适。

本研究提示尿液汞可能是汞暴露的合适生物标志

物。由于体内汞的排泄主要通过肾脏随尿液排出,且在血液停留的时间很短,尿液汞是机体汞暴露的理想生物标志物,也是反映机体汞负荷良好的指标^[21-22]。既往研究表明,由于汞的血流动力学速度快,全血汞因只适用于评估高水平的汞暴露而导致其实际的应用受到限制^[23]。此外,头发的外源性汞污染不能被完全清除也使得头发汞的实用价值不如尿液汞,特别是受污染地区^[24]。

本研究提示尿液镍可能是镍暴露的合适生物标志物。机体镍可蓄积于肾脏,主要经肾脏随尿液排出^[25]。尿液镍和血清镍是目前流行病学研究中用于评估环境镍暴露的生物标志物。由于机体镍在循环系统的代谢速度快且主要排泄途径为尿液,尿液镍用于镍暴露的评价比血清镍更为敏感和实用。

本研究提示全血铅是目前铅暴露公认的生物标志物。机体铅吸收后,进入血液的铅与红细胞结合,其余血浆中的铅以磷酸铅的形式蓄积于骨骼,全血中铅浓度的升高可反映铅过量吸收。因此,全血铅是评估铅暴露的身体负荷和体内暴露剂量的最合适生物标志物^[26]。此外,连续测量全血铅的浓度可能是一个更准确的铅暴露指标,这可能是骨骼铅回流到血液的结果。

本研究提示头发锑可能是锑暴露的合适生物标志物。不同价态锑进入血液后分布的位置不同,五价锑主要存在于血浆,三价锑主要存在于血细胞,机体锑可蓄积于头发和骨骼^[27]。既往一项国内的研究为了确定锑的暴露生物标志物,分析了尿液、头发、指/趾甲和唾液中锑的浓度与环境锑浓度之间的相关性,发现头发锑是评价锑暴露效果最好的生物标志物^[28]。但是,头发的样本处理需要有效的洗涤方法来避免外源性污染。此外,由于五价锑在体内甲基化经肾脏随尿液排出,而三价锑在体内不被甲基化主要经胆汁随粪便排出,尿液锑不适用于评估锑暴露的水平。职业接触锑的工人全血中锑的浓度在暴露组和对照组之间差异无统计学意义,全血锑可能不适合作为准确反映机体锑暴露的生物标志物^[29]。

本研究提示全血钴可能是钴暴露的合适生物标志物。体内钴在肠内经细菌合成维生素B12后被吸收入血液,与血浆中运钴蛋白结合,从而促进钴在循环系统的转运;此外,机体钴不同的吸收途径可能导致不同的排泄方式。既往的研究表明,全血钴能够准确地反映人体内钴暴露的水平,也是机体钴暴露的可

靠生物标志物^[30-31]。相比于尿液钴,由于全血钴具有更长的半衰期和更稳定的浓度,全血钴用于评估钴暴露的效果好于尿液钴^[32]。

本研究提示指/趾甲铜可能是铜暴露的合适生物标志物。既往研究表明,微量营养素缺乏可导致指/趾甲异常,测定指/趾甲中铜的浓度可评估机体组织铜营养的状态^[33]。指/趾甲缓慢的生长速度可能反映修剪前的金属暴露水平^[34],由于指/趾甲中铜的浓度与外暴露环境中铜浓度之间的关联具有统计学意义,因此,指/趾甲铜是目前评估铜暴露的合适生物标志物。此外,由于铜主要通过胆汁随粪便排出,尿液铜不适用于评估机体的铜负荷。血液中铜与血浆铜蓝蛋白结合而运输,然而,血浆铜和血清铜不能准确反映体内铜状态。由于血浆铜和血清铜与外暴露环境中铜浓度之间的统计学关联尚无研究报道,血浆铜和血清铜是否可作为铜暴露的生物标志物还有待研究。

本研究提示头发铁可能是铁暴露的合适生物标志物。人体内的铁含量仅由吸收来控制,机体铁参与毛囊内的生理过程,是促进头发黑色素合成的重要元素之一^[35]。机体铁主要通过毛发、皮肤细胞或消化道细胞的脱落排出^[36]。既往研究表明,铁污染地区人群的头发铁浓度与该地区饮用水中铁的浓度具有极强的正相关关系^[37]。此外,研究发现,头发中铁受外部污染较轻,有效清洗可避免外源性暴露的污染^[38]。因此,头发铁是铁暴露的合适生物标志物。体内铁主要分布于红细胞,且铁稳态受到铁调素调控^[39],可能由于体内铁动态平衡调节的原因,血液铁不能准确反映机体铁暴露的情况。此外,机体铁的排泄途径是由体表或消化道细胞脱落排出,尿液铁也不能准确反映机体铁暴露的水平。

本研究提示血/红细胞锰可能是锰暴露的合适生物标志物。血液锰主要分布于红细胞内,血浆的锰含量极低。研究表明,血/红细胞锰是体内锰暴露可靠的、有潜在价值的生物标志物^[40]。动物研究发现血液锰的半衰期仅为1.83 h,流行病学研究表明锰暴露工人尿液锰的半衰期小于30 h,机体锰主要通过消化道排出^[41]。由于上述原因,全血锰、血浆锰、血清锰和尿液锰不能准确反映体内锰暴露的水平^[42-43]。既往研究表明,头发锰和指/趾甲锰是锰暴露的潜在生物标志物^[44-46],但是,头发锰和指/趾甲锰的浓度与外暴露环境中锰的浓度之间不具有统计学意义的关联。由于唾液锰与低水平锰暴露的相关性不强,个体

间唾液锰的浓度差异较大,而且唾液中锰的浓度在低温贮存时不稳定,唾液锰不适用于评估体内锰暴露的水平^[47]。

本研究提示全血钒可能是钒暴露的合适生物标志物。钒进入血液与转铁蛋白和白蛋白结合,由于红细胞具有钒还原的环境,钒也可分布于红细胞内且与血红蛋白结合^[48]。因此,全血钒是比血/红细胞钒和血清钒更能反映机体钒暴露的生物标志物。由于机体钒主要通过消化道排出,尿液钒的半衰期较短,尿液钒不适用于评估机体钒暴露的水平。

本研究提示尿液锌可能是锌暴露的合适生物标志物。机体锌可由粪便和尿液排出。既往研究发现,过量锌暴露时尿液锌浓度与锌暴露水平呈正相关关系,尿液锌可作为锌暴露的合适生物标志物^[49],而且尿液中锌的浓度不受吸烟和饮酒因素的影响。锌被吸收后进入血液成分(血清、血浆和血细胞),稳定的血清锌和血浆锌浓度通过体内平衡机制而维持,因此血清锌和血浆锌浓度可能不是评估体内锌稳态的可靠生物标志物。目前关于头发锌的研究较少,头发锌作为潜在的生物标志物在环境健康研究中仍然具有不确定性。

本研究存在一些局限性:第一,由于生物样本的易获取性不同,不同生物样本的研究数量和研究样本量存在差异。因此,本研究综合考虑了4种指标以减少相应的样本权重偏倚。第二,本研究主要系统评价了已发表的研究,可能存在一定的发表偏倚。第三,由于一些金属内暴露生物标志物的组间差异,以及内外暴露之间的相关性尚无研究报道,对于具有不确定性的暴露生物标志物仍需相关研究进一步探讨。第四,虽然本研究综合评价多种生物样本中14种金属内暴露生物标志物,但是未涉及短期与长期暴露生物标志物的评价。

本研究针对8种生物样本(全血、血/红细胞、血清、血浆、尿液、头发、指/趾甲、唾液)中有毒金属(铝、砷、镉、铬、汞、镍、铅、锑)和必需元素(钴、铜、铁、锰、钒、锌)内外暴露相关的研究,对内暴露生物标志物暴露组和对照组的组间差异,以及内暴露生物标志物与外环境金属暴露水平之间的相关性进行系统比较,结果表明全血可能适用于测定铬、铅、钴和钒的浓度,血/红细胞可能适用于测定锰的浓度,尿液可能适用于测定铝、砷、镉、汞、镍和锌的浓度,头发可能适用于测定锑和铁的浓度,指/趾甲可能适用

于测定铜的浓度。

参考文献

- [1] 李争显,李伟,LEI J,等.常见金属元素对人体的作用及危害[J].中国材料进展,2020,39(12):934-944.
LI ZX, LI W, LEI J, et al. Effect and hazard of common metal elements on human body [J]. Mater China, 2020, 39 (12): 934-944.
- [2] RAJ D, MAITI SK. Sources, bioaccumulation, health risks and remediation of potentially toxic metal (loid)s (As, Cd, Cr, Pb and Hg): an epitomised review [J]. Environ Monit Assess, 2020, 192 (2): 108.
- [3] PFALZER AC, BOWMAN AB. Relationships between essential manganese biology and manganese toxicity in neurological disease [J]. Curr Environ Health Rep, 2017, 4 (2): 223-228.
- [4] ARAIN AL, NEITZEL RL. A review of biomarkers used for assessing human exposure to metals from E-waste [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16 (10): 1802.
- [5] 金新政,厉岩. 优序图和层次分析法在确定权重时的比较研究及应用[J]. 中国卫生统计, 2001, 18 (2): 119-120.
JIN XZ, LI Y. Comparative study and application of priority chart and analytic hierarchy process in determining weight [J]. Chin J Health Stat, 2001, 18 (2): 119-120.
- [6] NIU Q. Overview of the relationship between aluminum exposure and health of human being [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1091: 1-31.
- [7] EXLEY C. Human exposure to aluminium [J]. Environ Sci: Process Impacts, 2013, 15 (10): 1807-1816.
- [8] RIIHIMÄKI V, AITIO A. Occupational exposure to aluminum and its biomonitoring in perspective [J]. Crit Rev Toxicol, 2012, 42 (10): 827-853.
- [9] TAKAYAMA Y, MASUZAKI Y, MIZUTANI F, et al. Associations between blood arsenic and urinary arsenic species concentrations as an exposure characterization tool [J]. Sci Total Environ, 2021, 750: 141517.
- [10] WATANABE T, HIRANO S. Metabolism of arsenic and its toxicological relevance [J]. Arch Toxicol, 2013, 87 (6): 969-979.
- [11] KATZ SA. On the use of hair analysis for assessing arsenic intoxication [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16 (6): 977.

- [12] MARCHISET-FERLAY N, SAVANOVITCH C, SAUVANT-ROCHAT MP. What is the best biomarker to assess arsenic exposure *via* drinking water? [J]. *Environ Int*, 2012, 39 (1) : 150-171.
- [13] SIGNES-PASTOR AJ, GUTIÉRREZ-GONZÁLEZ E, GARCÍA-VILLARINO M, et al. Toenails as a biomarker of exposure to arsenic : a review [J]. *Environ Res*, 2021, 195 : 110286.
- [14] WANG D, SHIMODA Y, WANG S, et al. Total arsenic and speciation analysis of saliva and urine samples from individuals living in a chronic arsenicosis area in China [J]. *Environ Health Prev Med*, 2017, 22 (1) : 45.
- [15] XIAO L, ZHU C, YANG S, et al. Assessment of the variability of urinary cadmium for general adults [J]. *Chemosphere*, 2021, 269 : 128752.
- [16] VACCHI-SUZZI C, KRUSE D, HARRINGTON J, et al. Is urinary cadmium a biomarker of long-term exposure in humans? A review [J]. *Curr Environ Health Rep*, 2016, 3 (4) : 450-458.
- [17] 肖丽丽, 袁晶, 陈卫红. 镉暴露与代谢相关疾病的研究进展 [J]. *环境与职业医学*, 2019, 36 (11) : 1066-1070.
XIAO LL, YUAN J, CHEN WH. Research progress on cadmium exposure and metabolic diseases [J]. *J Environ Occup Med*, 2019, 36 (11) : 1066-1070.
- [18] RICHTER P, FAROON O, PAPPAS RS. Cadmium and cadmium/zinc ratios and tobacco-related morbidities [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14 (10) : 1154.
- [19] VINCENT JB. Chromium : is it essential, pharmacologically relevant, or toxic? [J]. *Met Ions Life Sci*, 2013, 13 : 171-198.
- [20] DEVOY J, GÉHIN A, MÜLLER S, et al. Evaluation of chromium in red blood cells as an indicator of exposure to hexavalent chromium : an *in vitro* study [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 255 : 63-70.
- [21] PARK JD, ZHENG W. Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury [J]. *J Prev Med Public Health*, 2012, 45 (6) : 344-352.
- [22] CHAN TY. Inorganic mercury poisoning associated with skin-lightening cosmetic products [J]. *Clin Toxicol*, 2011, 49 (10) : 886-891.
- [23] BRANCO V, CAITO S, FARINA M, et al. Biomarkers of mercury toxicity : past, present, and future trends [J]. *J Toxicol Environ Health, Part B : Crit Rev*, 2017, 20 (3) : 119-154.
- [24] SHERMAN LS, BLUM JD, BASU N, et al. Assessment of mercury exposure among small-scale gold miners using mercury stable isotopes [J]. *Environ Res*, 2015, 137 : 226-234.
- [25] ZAMBELLI B, CIURLI S. Nickel and human health [J]. *Met Ions Life Sci*, 2013, 13 : 321-357.
- [26] SOMMAR JN, HEDMER M, LUNDH T, et al. Investigation of lead concentrations in whole blood, plasma and urine as biomarkers for biological monitoring of lead exposure [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2014, 24 (1) : 51-57.
- [27] 戈兆凤, 韦朝阳. 锑环境健康效应的研究进展 [J]. *环境与健康杂志*, 2011, 28 (7) : 649-653.
GE ZF, WEI CY. Environmental health effect of antimony : a review of recent researches [J]. *J Environ Health*, 2011, 28 (7) : 649-653.
- [28] YE L, QIU S, LI X, et al. Antimony exposure and speciation in human biomarkers near an active mining area in Hunan, China [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 640-641 : 1-8.
- [29] LIAO YH, YU HS, HO CK, et al. Biological monitoring of exposures to aluminium, gallium, indium, arsenic, and antimony in optoelectronic industry workers [J]. *J Occup Environ Med*, 2004, 46 (9) : 931-936.
- [30] TVERMOES BE, PAUSTENBACH DJ, KERGER BD, et al. Review of cobalt toxicokinetics following oral dosing : implications for health risk assessments and metal-on-metal hip implant patients [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2015, 45 (5) : 367-387.
- [31] FINLEY BL, MONNOT AD, GAFFNEY SH, et al. Dose-response relationships for blood cobalt concentrations and health effects : a review of the literature and application of a biokinetic model [J]. *J Toxicol Environ Health, Part B : Crit Rev*, 2012, 15 (8) : 493-523.
- [32] PRINCIVALLE A, IAVICOLI I, CERPELLONI M, et al. Biological monitoring of cobalt in hard metal factory workers [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2017, 90 (2) : 243-254.
- [33] DIBAISE M, TARLETON SM. Hair, nails, and skin : differentiating cutaneous manifestations of micronutrient deficiency [J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34 (4) : 490-503.
- [34] AB RAZAK NH, PRAVEENA SM, HASHIM Z. Toenail as a biomarker of heavy metal exposure via drinking water : a systematic review [J]. *Rev Environ Health*, 2015, 30 (1) :

- 1-7.
- [35] ZADLO A, MOKRZYŃSKI K, ITO S, et al. The influence of iron on selected properties of synthetic pheomelanin [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2020, 78 (2) : 181-189.
- [36] EMS T, ST LUCIA K, HUECKER MR. Biochemistry, iron absorption [M] //StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls, 2021.
- [37] CHATURVEDI R, BANERJEE S, CHATTOPADHYAY P, et al. High iron accumulation in hair and nail of people living in iron affected areas of Assam, India [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2014, 110 : 216-220.
- [38] REN M, YAN L, PANG Y, et al. External interference from ambient air pollution on using hair metal (loid) s for biomarker-based exposure assessment [J]. *Environ Int*, 2020, 137 : 105584.
- [39] CAMASCHELLA C, NAI A, SILVESTRI L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era [J]. *Haematologica*, 2020, 105 (2) : 260-272.
- [40] GE X, WANG F, ZHONG Y, et al. Manganese in blood cells as an exposure biomarker in manganese-exposed workers healthy cohort [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 45 : 41-47.
- [41] CHEN P, BORNHORST J, ASCHNER M. Manganese metabolism in humans [J]. *Front Biosci*, 2018, 23 : 1655-1679.
- [42] ZHENG W, FU S X, DYDAK U, et al. Biomarkers of manganese intoxication [J]. *NeuroToxicology*, 2011, 32 (1) : 1-8.
- [43] FERNÁNDEZ-OLMO I, MANTECÓN P, MARKIV B, et al. A review on the environmental exposure to airborne manganese, biomonitoring, and neurological/neuropsychological outcomes [J]. *Rev Environ Contam Toxicol*, 2020.
- [44] GUTIÉRREZ-GONZÁLEZ E, GARCÍA-ESQUINAS E, DE LARREABAZ N F, et al. Toenails as biomarker of exposure to essential trace metals : a review [J]. *Environ Res*, 2019, 179 : 108787.
- [45] REISS B, SIMPSON CD, BAKER M G, et al. Hair manganese as an exposure biomarker among welders [J]. *Ann Occup Hyg*, 2016, 60 (2) : 139-149.
- [46] SRIRAM K, LIN G X, JEFFERSON A M, et al. Manganese accumulation in nail clippings as a biomarker of welding fume exposure and neurotoxicity [J]. *Toxicology*, 2012, 291 (1-3) : 73-82.
- [47] NTHABOSE R, SURETTE C, FOUCHER D, et al. Assessment of saliva, hair and toenails as biomarkers of low level exposure to manganese from drinking water in children [J]. *NeuroToxicology*, 2018, 64 : 126-133.
- [48] TREVIÑO S, DÍAZ A, SÁNCHEZ-LARA E, et al. Vanadium in biological action : chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 188 (1) : 68-98.
- [49] PODDALGODA D, MACEY K, HANCOCK S. Derivation of biomonitoring equivalents (BE values) for zinc [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 106 : 178-186.

(英文编辑：汪源；责任编辑：汪源)