

肠道益生菌缓解慢性重金属毒性的研究进展

李媛媛, 彭小红

桂林医学院基础医学院人体寄生虫学教研室, 广西 桂林 541199



DOI 10.11836/JEOM21296

摘要:

人类活动及工业生产扩大了重金属对环境的污染,尤其是污染食物链后引起人群不同程度的中毒。研究表明重金属暴露易打破菌群平衡,进一步加重器官毒性,而以乳酸杆菌为代表的肠道益生菌可主动吸附重金属离子,促进其排出体外,并减少其诱导的氧化应激损伤、炎症反应。本文针对长期低剂量重金属暴露易产生的慢性毒性,综述了几类常见重金属(铅、镉、汞)污染现状,分析了重金属与肠道菌群及益生菌间的相互作用关系,同时总结了益生菌缓解慢性重金属毒性不同的作用机制。这将为有效防治重金属诱导的器官毒性提供新的思路。

关键词: 重金属; 慢性毒性; 肠道菌群; 益生菌

Research progress on intestinal probiotics alleviating chronic heavy metal toxicity LI Yuanyuan, PENG Xiaohong (Department of Parasitology, College of Basic Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract:

Human activities, especially industrial production, have aggravated the pollution of heavy metals in the environment, and especially after disrupting the food chain, such pollution can cause varying degrees of heavy metal poisoning in human beings. Studies have shown that exposure to heavy metals tends to upset the balance of the flora and further aggravate organ toxicity. Intestinal probiotics represented by *Lactobacillus* can actively adsorb heavy metal ions, promote their excretion, and reduce their induced oxidative stress injury and inflammatory response. Focusing on the chronic toxicity induced by long-term low-dose exposure to heavy metals, this article reviewed current pollution status of several common heavy metals (lead, cadmium, and mercury), analyzed the interaction between heavy metals, intestinal flora, and probiotics, and summarized proposed mechanisms of probiotics in mitigating chronic heavy metal toxicity, aiming to provide new ideas for effective prevention and treatment of organ toxicity induced by heavy metals.

Keywords: heavy metal; chronic poisoning; intestinal flora; probiotics

重金属是指密度大于 $5.0 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 的金属元素^[1]。据统计,铅、镉、汞包含于全球十大污染物之中,其不易降解,低剂量即可经由工业活动、食物链生物富集对人类健康构成巨大威胁^[2]。依据暴露的时长及暴露剂量,重金属中毒可分为急性中毒与慢性中毒。高剂量重金属暴露诱发的急性中毒常常反应迅速、症状明显;而短期低剂量重金属暴露症状不明显,但可因为重金属在体内持续累积而逐渐表现出重金属中毒的症状并慢性迁延加重^[3]。目前,临床上针对职业暴露而导致的急性重金属中毒采取以螯合剂为主的治疗方法,但 2,3-二巯基丙醇因毒性较高,半衰期短,而只适用于急性重金属中毒;使用依地酸钠钙的治疗方法会促使有害重金属由组织重新分布至大脑^[4];而间歇性使用二巯基丁二酸时会升高血液的重金属含量,并伴有胃肠道不适,也不适用于慢性重金属中毒的治疗。因此,亟须寻找新的方法有效防治环境中长期存在的重金属污染带来的机体损伤。

肠道菌群作为人类第二大基因组,由人体胃肠道细菌及其他微生物构成,包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭菌门、疣微菌门,在调节代

基金项目

广西科技基地和人才专项(桂科 AD18281029);
国家自然科学基金(82060376)

作者简介

李媛媛(1996—),女,硕士生;
E-mail: yuanyuanli96@126.com

通信作者

彭小红, E-mail: pxh815@163.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-07-04

录用日期 2021-11-12

文章编号 2095-9982(2022)02-0218-05

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

李媛媛, 彭小红. 肠道益生菌缓解慢性重金属毒性的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(2): 218-222.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21296

Funding

This study was funded.

Correspondence to

PENG Xiaohong, E-mail: pxh815@163.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-07-04

Accepted 2021-11-12

To cite

LI Yuanyuan, PENG Xiaohong. Research progress on intestinal probiotics alleviating chronic heavy metal toxicity[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(2): 218-222.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21296

谢、维护肠上皮细胞稳态等方面发挥重要作用^[5]。其中益生菌作为调节宿主菌群组成的一类对宿主有益的活性微生物,在缓解经食源途径暴露的重金属污染方面具有潜在价值。然而,益生菌作为肠道菌群的组成部分是如何协调宿主与肠道菌群间相互作用,维护宿主机体健康,以及缓解重金属毒性的作用机制仍在探索中。

1 重金属污染现状

除职业因素可导致急性重金属中毒外,重金属还可通过污染食物、用品等使人体长期低剂量接触重金属。短期内低于中毒阈值的暴露不会导致急性中毒反应,但是重金属在靶器官的累积易造成严重的慢性损伤。随着慢性重金属损伤研究的不断深入,人们开始重新审视重金属中毒阈值划定的标准。最近的污染及生态风险评价结果认为铅、镉引起的土壤污染程度及带来的风险更为严重^[6]。中国环境科学研究院调查显示居民铅、镉、汞的环境暴露来源以膳食为主,其次为饮用水、土壤和空气,贡献比分别为 61.23%~99.77%、0.16%~30.69%、0.03‰~17.21%和 0.01‰~1.67%^[7]。

1.1 铅污染

铅常通过消化道和呼吸道的途径进入人体。目前美国疾病控制和预防中心并未确定安全的血铅水平,相比其他重金属,铅更容易产生慢性低剂量中毒^[8]。基于人群的横断面研究显示血液中铅含量随年龄增长而增加,且呈正相关关系^[9],其映射出铅在人体内积累的严重性。儿童相较于成人更易暴露于铅环境而引发慢性铅中毒,联合国儿童基金会公布了健康指标与评估研究所的一项报告^[6],指出全球约三分之一的儿童受铅中毒影响,其中中国血铅水平 $> 5 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ 的儿童人数有 3 123 万人。铅暴露对健康的长期影响导致全球超过 90.2 万人死亡。童年时期铅暴露产生的负面影响可能持续到老年时期,同时也是诱发神经退行性疾病、表观遗传改变的一个深远而普遍的风险因素^[10]。

1.2 镉污染

镉是一种严重危害公共健康的环境污染物,美国毒物和疾病登记署将镉列为严重威胁人类健康的有毒物质。发展中国家及低经济收入地区的人群血液镉含量远高于发达国家,而且男性明显高于女性^[11]。这主要与镉污染的途径相关,食品与烟草是非职业性镉暴露的重要因素。长期接触低剂量镉会削弱机体对营养物质的吸收能力,并诱发糖尿病、癌症、心血管系统

疾病以及阿尔茨海默病等神经退行性疾病^[12]。

1.3 汞污染

汞作为一种持久的生物蓄积有毒金属,常以三种化学形式存在,即元素汞、有机汞、无机汞^[13]。低剂量的有机汞更容易导致细胞死亡,而无机汞则更易引起免疫炎症反应。随着金属汞纳米颗粒使用频率日益增加,环境中汞含量不断增高,鱼类和植物受到不同程度的汞污染,特别是在以鱼类为主要蛋白质来源的地区更为严重^[14]。除此之外,居住在矿区附近的人群相较于普通人群而言汞暴露的风险更大,即便是从事非矿工工作的农民及渔民的血液汞水平也高于阈值^[15]。大量研究表明,接触有机汞与神经发育障碍风险之间存在紧密联系,易产生不可逆损伤,尤其可加速阿尔茨海默病、多发性硬化症^[12]等一系列以智力迟钝、认知障碍为特征的神经退行性疾病的出现。

2 重金属导致机体损伤机制

2.1 重金属致神经毒性及损伤机制

铅、镉、汞会对人体的各个器官系统造成损伤,大脑相较于其他器官对重金属更敏感,因此重金属均表现出较强的神经毒性。流行病学调查显示,血液中重金属含量愈高,认知能力下降愈明显,长期接触重金属离子的人群更容易发生神经系统功能障碍^[16]。血液中的铅、镉、汞通过损伤血脑屏障而进入中枢神经系统^[17]。同时,重金属慢性中毒主要与神经发育毒性相关联,尤其在围产期及幼儿期长时间接触重金属会对机体神经系统产生持久的负面影响。儿童时期重金属暴露不仅影响智力发育,而且将降低中年时期大脑结构的完整性,增加老年时期患神经退行性疾病的风险^[18]。气态的 Hg^0 随着时间的推移在细胞内被氧化为 Hg^{2+} ,可滞留在体内造成大脑损伤^[19]。同时铅、镉本身是二价阳离子,可以与钙离子竞争共同的结合位点^[20],并通过钙转运系统干扰神经递质的调节与释放。这也是急性重金属中毒螯合疗法的劣势,在排出体内重金属离子的同时会导致钙离子、镁离子等人体必需金属元素的丢失。

尽管这三种常见的重金属均有神经毒性,但通过体外培养人神经母细胞瘤细胞系表明,与铅相比,镉致神经毒性更强^[21]。造成这个现象的原因可能是重金属镉可通过体外循环在大脑部分区域沉积,同时镉可以通过电压门控通道进入神经元,导致细胞内钙浓度的变化以诱发多种毒性。研究发现,与急性镉中毒不同的是,长期低剂量暴露于镉的过程中,活性氧升高

并不显著^[22]。其原因可能是慢性镉暴露导致细胞获得性镉耐受降低了活性氧的产生,但获得性镉耐受诱发的细胞抗凋亡特性将进一步导致基因突变。

2.2 重金属致消化系统毒性及损伤机制

肠道作为人体抵抗病原体及外源有害物质的防御屏障,约 40%~60%的重金属可被肠上皮细胞吸收^[23]。同时慢性铅暴露可导致盲肠黏膜脱落、表面绒毛粗糙及部分区域肠绒毛缺失、肠上皮细胞线粒体嵴缺失,进而诱发肠道功能障碍^[24]。体外实验可观察到镉暴露后致肠上皮细胞紧密连接蛋白不规则分布,并伴随黏蛋白 2(mucoprotein 2, MUC2)的降低及 Notch 通路的过度激活^[25]。汞暴露同样可引起盲肠组织的病理改变,显著降低超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽水平^[26]。这提示重金属诱导的肠道毒性损伤机制包括破坏肠道屏障的完整性,引起“肠漏”,增加其他组织器官对重金属离子的吸收,同时扩大肠道病原菌感染的风险等^[22]。另一方面,二价金属转运体(divalent metal-ion transporter-1, DMT1)在重金属致肠道毒性中起着重要作用^[27],DMT1 广泛表达于肠上皮细胞,是红细胞中铁离子的主要转运体,对其他二价阳离子也有亲和力。因此,长期摄入被重金属污染的食物会通过 DMT1 转运吸收重金属,从而加重机体的重金属毒性^[28]。

2.3 重金属引起宿主肠道菌群代谢紊乱

肠道菌群被认为是介导重金属毒性作用的重要靶点,重金属可以经消化系统直接作用于肠道菌群,甚至通过“肠脑轴”进一步破坏中枢神经系统^[29]。

重金属暴露后,肠道菌群的多样性发生明显改变,以变形菌门类细菌下降,厚壁菌门类细菌增加为主要特征^[30]。同样在小鼠体内也证实了重金属可致小鼠的厚壁菌门与拟杆菌门比例失调,包括乳球菌等在内的益生菌比例下降,巴斯德氏菌属等在内的条件致病菌比例上升^[31]。生理条件下,肠道菌群的系统发育性会随着年龄的增长而不断丰富,但是在经过慢性低剂量重金属暴露后,小鼠的肠道微生物群系统发育性受到了明显的抑制^[32]。

肠道菌群被认为是一个完整的系统,但重金属引起的肠道菌群变化主要表现为特定菌群的失衡,而不是整体的失调。通过测定儿童时期自然脱落的牙齿中铅含量与分析肠道菌群的 Shannon 多样性发现,牙齿铅水平与对铅敏感的假丝酵母菌的丰度呈负相关关系^[33];相反,与对铅耐受的马拉色菌、球形棕囊孢菌以及酵母菌的丰度呈正相关关系。

3 益生菌缓解慢性重金属毒性可能的机制

益生菌最早被认为只是可促进微生物生长的因子^[34],直到 20 世纪 80 年代发现枯草芽孢杆菌因表面电荷差而与重金属结合,认为益生菌还具有可清除污水中重金属离子的特性^[35]。随后在铅矿附近发现可耐铅生长的凝结芽孢杆菌 R11^[36]。自此利用微生物调节 pH、氧化还原反应和螯合重金属的“生物修复”被广泛研究。益生菌是肠道菌群的重要组成部分,研究者认为益生菌不仅具备“生物修复”的能力,可在肠腔定植,促进肠道蠕动,加速重金属的排出,并且有益于激活细胞抗氧化应激,抑制炎症反应,从而减轻慢性重金属对机体的损伤。随着研究者对益生菌的研究越来越深入,近年来,研究人员逐渐利用基因工程技术改造益生菌,使之表达外源性强抗氧化等基因,更大发挥益生菌缓解重金属毒性的优势^[37]。

3.1 螯合重金属离子及黏附性

螯合是配体中的分子能通过配位键以环状结构形式与金属离子结合的过程^[38]。有机螯合分子利用自身官能团与目标金属离子高亲和力结合,形成的复合物通过肝脏或肾脏进行代谢,清除体内的金属离子。肠道益生菌大多属于革兰阳性菌,尤其是芽孢杆菌,该类菌细胞壁中含有丰富的肽聚糖和磷壁酸,因而较革兰阴性菌与重金属离子有更强的结合力^[35]。细菌分泌的胞外多糖拥有丰富的阴离子官能团,包括羧基、羟基、硫酸盐、磷酸盐和胺基,可与重金属发生交联,有效螯合重金属离子^[39]。

另一方面,益生菌可以黏附在肠上皮细胞并竞争性抑制病原体在肠腔定植,缩短重金属离子在肠道的滞留时间。植物乳杆菌 CCFM8610 可显著减少肠道对镉的吸收,并通过粪便增加镉排泄^[40]。

3.2 调节肠道微生物群,重筑肠道屏障

益生菌可刺激黏蛋白的表达,增加黏液层厚度^[41]。外源性的补充益生菌可调节因重金属暴露而紊乱的肠道菌群,恢复菌群正常比例,维护肠道屏障功能,进一步阻止重金属诱发的其他器官毒性。植物乳杆菌可上调由镉暴露而降低的紧密连接蛋白 mRNA^[40],降低肠道通透性。在给小鼠喂食凝结芽孢杆菌 R11 后显著恢复了铅暴露小鼠厚壁菌门和疣菌门的比例,并促进肠道内其他益生菌的生长,刺激肠道蠕动,有效建立健康稳定的肠腔环境^[42]。

3.3 激活相关信号通路

研究认为植物乳杆菌 CCFM8661 依赖于肠肝 FXR-FGF15 轴,而该通路的相关靶基因在调节胆汁酸

稳态中发挥作用,最终该菌诱导胆汁酸的合成,抑制肠肝循环从而促进铅排泄^[43],这也是在肠-肝轴研究领域的新发现。一项在人群中的双盲对照试验发现食用植物乳杆菌 CCFM8610 后血液镉含量低于安慰剂组^[44]。而另一种植物乳杆菌 LP33 可促进核转录因子红系 2 相关因子 2 转位至细胞核内^[45],激活抗氧化系统,削弱因铅暴露诱导的氧化损伤。同时该研究表明,植物乳杆菌 LP33 可抑制由铅诱导核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路的激活,促使升高的炎症因子恢复至正常水平,缓解炎症反应。短乳杆菌 23017 也可下调 NF- κ B 并抑制 P38 通路,激活 MAPK 通路以抵抗汞暴露产生的氧化应激^[46]。不仅如此,凝固芽孢杆菌及植物乳杆菌可逆转因汞暴露而被抑制的 SOD 水平,证实益生菌缓解重金属毒性的机制与抗氧化应激密切相关^[47]。保加利亚乳杆菌 KLDS1.0207 可通过降低丙二醛浓度及增强肝脏 SOD,清除因铅暴露而产生的过多氧自由基^[48]。这些均说明益生菌可以通过激活相关信号通路缓解重金属毒性损伤。

4 结论与展望

环境中慢性重金属暴露是威胁人类健康的高风险因素,重金属与肠道菌群间及宿主间存在错综复杂的作用关系,重金属暴露势必会打破菌群平衡,而菌群失衡则会扩大重金属暴露对人体的负面影响,加重重金属对组织器官损伤。随着研究方法的革新,肠道菌群益生作用的谜团正逐渐被揭开,除了上述的研究,目前肠道菌群的代谢产物对机体的影响也逐渐引起关注。短链脂肪酸的增加可为肠上皮细胞提供充足的能量来源,促进肠道屏障的自我修复与更新。益生菌及代谢产物在缓解重金属毒性有何独特优势也值得后续进一步研究。

但是,肠道菌群的多样性,也为研究益生菌缓解重金属毒性增加了挑战性。本文综述的相关研究大部分是在体外细胞模型或动物模型中进行验证,缺乏相关人群的研究。同时肠腔环境的复杂性,究竟是单一菌株发挥的作用,还是多种菌株联合发挥的作用,或是某种菌株促使别的菌株生产有益物质从而恢复机体健康状态,还有待深入探究。

参考文献

- [1] PRIYADARSHINI E, PRIYADARSHINI SS, PRADHAN N. Heavy metal resistance in algae and its application for metal nanoparticle synthesis[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(8): 3297-3316.
- [2] NOUHA K, KUMAR RS, TYAGI R D. Heavy metals removal from wastewater

using extracellular polymeric substances produced by *Cloacibacterium normanense* in wastewater sludge supplemented with crude glycerol and study of extracellular polymeric substances extraction by different methods[J]. *Bioresour Technol*, 2016, 212: 120-129.

- [3] GRANDJEAN P, LANDRIGAN P J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 330-338.
- [4] BJØRKLUND G, MUTTER J, AASETH J. Metal chelators and neurotoxicity: lead, mercury, and arsenic[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(12): 3787-3797.
- [5] GHOSH S, PRAMANIK S. Structural diversity, functional aspects and future therapeutic applications of human gut microbiome[J]. *Arch Microbiol*, 2021, 203(9): 5281-5308.
- [6] YANG Q, LI Z, LU X, et al. A review of soil heavy metal pollution from industrial and agricultural regions in China: pollution and risk assessment[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 642: 690-700.
- [7] 中华人民共和国生态环境部. 生态环境部组织完成典型地区居民汞、镉、砷、铅、铬环境总暴露研究[EB/OL]. [2021-10-18]. http://www.mee.gov.cn/ywgz/fgbz/hjyjk/gzdt/201909/t20190912_733672.shtml. Ministry of Ecology and Environmental of the People's Republic of China. Total human environmental exposure study of mercury, cadmium, arsenic, lead, and chromium for residents in typical areas, China[EB/OL]. [2021-10-18]. http://www.mee.gov.cn/ywgz/fgbz/hjyjk/gzdt/201909/t20190912_733672.shtml.
- [8] US Preventive Services Task Force, CURRY SJ, KRIST AH, et al. Screening for elevated blood lead levels in children and pregnant women: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2019, 321(15): 1502-1509.
- [9] EOM SY, LEE YS, LEE SG, et al. Lead, mercury, and cadmium exposure in the Korean general population[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(2): e9.
- [10] REUBEN A. Childhood lead exposure and adult neurodegenerative disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(1): 17-42.
- [11] NIE X, WANG N, CHEN Y, et al. Blood cadmium in Chinese adults and its relationships with diabetes and obesity[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(18): 18714-18723.
- [12] CIGAN SS, MURPHY SE, ALEXANDER BH, et al. Ethnic differences of urinary cadmium in cigarette smokers from the multiethnic cohort study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(5): 2669.
- [13] STAMATIS N, KAMIDIS N, PIGADA P, et al. Bioaccumulation levels and potential health risks of mercury, cadmium, and lead in albacore (*Thunnus alalunga*, Bonnaterre, 1788) from the Aegean sea, Greece[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(5): 821.
- [14] GOMES DF, MOREIRA RA, SANCHES NA O, et al. Dynamics of (total and methyl) mercury in sediment, fish, and crocodiles in an Amazonian Lake and risk assessment of fish consumption to the local population[J]. *Environ Monit Assess*, 2020, 192(2): 101.
- [15] WEINHOUSE C, GALLIS JA, ORTIZ E, et al. A population-based mercury exposure assessment near an artisanal and small-scale gold mining site in the Peruvian Amazon[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2021, 31(1): 126-136.
- [16] SCINICARIELLO F, BUSER MC. Blood cadmium and depressive symptoms in young adults (aged 20-39 years)[J]. *Psychol Med*, 2015, 45(4): 807-815.
- [17] BRANCA JJ V, MARESCA M, MORUCCI G, et al. Effects of cadmium on ZO-1 tight junction integrity of the blood brain barrier[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6010.
- [18] REUBEN A, ELLIOTT ML, ABRAHAM WC, et al. Association of childhood lead exposure with MRI measurements of structural brain integrity in

- midlife[J]. *JAMA*, 2020, 324(19): 1970-1979.
- [19] HA E, BASU N, BOSE-O'REILLY S, et al. Current progress on understanding the impact of mercury on human health[J]. *Environ Res*, 2017, 152: 419-433.
- [20] KASTEN-JOLLY J, LAWRENCE DA. The cationic (calcium and lead) and enzyme conundrum[J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2018, 21(6/8): 400-413.
- [21] GOTTI C, CABRINI D, SHER E, et al. Effects of long-term *in vitro* exposure to aluminum, cadmium or lead on differentiation and cholinergic receptor expression in a human neuroblastoma cell line[J]. *Cell Biol Toxicol*, 1987, 3(4): 431-440.
- [22] LIU J, QU W, KADIISKA MB. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 238(3): 209-214.
- [23] JIN Y, ZHANG S, TAO R, et al. Oral exposure of mice to cadmium (II), chromium (VI) and their mixture induce oxidative- and endoplasmic reticulum-stress mediated apoptosis in the livers[J]. *Environ Toxicol*, 2016, 31(6): 693-705.
- [24] KOU H, FU Y, HE Y, et al. Chronic lead exposure induces histopathological damage, microbiota dysbiosis and immune disorder in the cecum of female Japanese quails (*Coturnix japonica*)[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 183: 109588.
- [25] XIE S, JIANG L, WANG M, et al. Cadmium ingestion exacerbates *Salmonella* infection, with a loss of goblet cells through activation of Notch signaling pathways by ROS in the intestine[J]. *J Hazard Mater*, 2020, 391: 122262.
- [26] ZHAO Y, ZHOU C, GUO X, et al. Exposed to mercury-induced oxidative stress, changes of intestinal microflora, and association between them in mice[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(5): 1900-1907.
- [27] BANNON DI, ABOUNADER R, LEES PS J, et al. Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284(1): C44-C50.
- [28] KAYAALTI Z, AKYÜZLÜ D K, SÖYLEMEZOĞLU T. Evaluation of the effect of divalent metal transporter 1 gene polymorphism on blood iron, lead and cadmium levels[J]. *Environ Res*, 2015, 137: 8-13.
- [29] LI X, BREJNROD AD, ERNST M, et al. Heavy metal exposure causes changes in the metabolic health-associated gut microbiome and metabolites[J]. *Environ Int*, 2019, 126: 454-467.
- [30] XIA J, LU L, JIN C, et al. Effects of short term lead exposure on gut microbiota and hepatic metabolism in adult zebrafish[J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2018, 209: 1-8.
- [31] WU J, WEN XW, FAULK C, et al. Perinatal lead exposure alters gut microbiota composition and results in sex-specific bodyweight increases in adult mice[J]. *Toxicol Sci*, 2016, 151(2): 324-333.
- [32] GAO B, CHI L, MAHBUB R, et al. Multi-omics reveals that lead exposure disturbs gut microbiome development, key metabolites, and metabolic pathways[J]. *Chem Res Toxicol*, 2017, 30(4): 996-1005.
- [33] SITARIK AR, ARORA M, AUSTIN C, et al. Fetal and early postnatal lead exposure measured in teeth associates with infant gut microbiota[J]. *Environ Int*, 2020, 144: 106062.
- [34] LILLY DM, STILLWELL RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms[J]. *Science*, 1965, 147(3659): 747-748.
- [35] BEVERIDGE TJ, MURRAY RG. Sites of metal deposition in the cell wall of *Bacillus subtilis*[J]. *J Bacteriol*, 1980, 141(2): 876-887.
- [36] XING SC, CHEN JY, LV N, et al. Biosorption of lead (Pb²⁺) by the vegetative and decay cells and spores of *Bacillus coagulans* R11 isolated from lead mine soil[J]. *Chemosphere*, 2018, 211: 804-816.
- [37] VICAS SI, LASLO V, TIMAR AV, et al. Nano selenium-enriched probiotics as functional food products against cadmium liver toxicity[J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(9): 2257.
- [38] KIM JJ, KIM YS, KUMAR V. Heavy metal toxicity: an update of chelating therapeutic strategies[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 54: 226-231.
- [39] MATHIVANAN K, CHANDIRIKA JU, MATHIMANI T, et al. Production and functionality of exopolysaccharides in bacteria exposed to a toxic metal environment[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111567.
- [40] ZHAI Q, TIAN F, ZHAO J, et al. Oral administration of probiotics inhibits absorption of the heavy metal cadmium by protecting the intestinal barrier[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(14): 4429-4440.
- [41] FU J, WANG T, XIAO X, et al. *Clostridium butyricum* ZJU-F1 benefits the intestinal barrier function and immune response associated with its modulation of gut microbiota in weaned piglets[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 527.
- [42] XING SC, HUANG CB, MI JD, et al. *Bacillus coagulans* R11 maintained intestinal villus health and decreased intestinal injury in lead-exposed mice by regulating the intestinal microbiota and influenced the function of faecal microRNAs[J]. *Environ Pollut*, 2019, 255: 113139.
- [43] ZHAI Q, LIU Y, WANG C, et al. *Lactobacillus plantarum* CCFM8661 modulates bile acid enterohepatic circulation and increases lead excretion in mice[J]. *Food Funct*, 2019, 10(3): 1455-1464.
- [44] ZHAI Q, LIU Y, WANG C, et al. Increased cadmium excretion due to oral administration of *Lactobacillus plantarum* strains by regulating enterohepatic circulation in mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(14): 3956-3965.
- [45] HU T, SONG J, ZENG W, et al. *Lactobacillus plantarum* LP33 attenuates Pb-induced hepatic injury in rats by reducing oxidative stress and inflammation and promoting Pb excretion[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 143: 111533.
- [46] JIANG X, GU S, LIU D, et al. *Lactobacillus brevis* 23017 relieves mercury toxicity in the colon by modulation of oxidative stress and inflammation through the interplay of MAPK and NF-κB signaling cascades[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2425.
- [47] MAJLESI M, SHEKARFOROUSH SS, GHASARI HR, et al. Effect of probiotic *Bacillus coagulans* and *Lactobacillus plantarum* on alleviation of mercury toxicity in rat[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2017, 9(3): 300-309.
- [48] LI B, JIN D, YU S, et al. In vitro and in vivo evaluation of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* KLD51.0207 for the alleviative effect on lead toxicity[J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): 845.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)