

重金属暴露对婴幼儿和儿童肠道菌群的影响及肠道菌群与相关疾病关系的研究进展

刘旻^{1,2}, 刘莉莉², 陈嘉斌²

1. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510100

2. 广东省职业病防治院, 广东省职业病防治重点实验室, 广东 广州 510300

摘要:

伴随我国工业化进程的快速发展, 环境中重金属污染对人群健康产生的危害受到广泛关注。越来越多的研究发现重金属可改变宿主肠道菌群的组成及其多样性, 打破肠道内菌群比例, 影响机体的代谢活动从而对人体健康产生各种影响。婴幼儿和儿童阶段是快速生长发育期以及建立肠道微生物群的关键期, 其肠道菌群受重金属暴露的毒性影响更加明显。大量研究表明肠道菌群失调与儿童免疫性疾病、肥胖及自闭症等的发生发展密切相关, 提示肠道菌群的紊乱可影响儿童后期的健康成长。本文就铅、砷、镉、汞等重金属暴露对婴幼儿和儿童肠道菌群影响的研究及肠道菌群与婴幼儿和儿童疾病的关系进行综述, 为今后深入探讨重金属影响人群健康的损害的机制研究提供方向。

关键词: 重金属; 肠道菌群; 健康损害; 婴幼儿; 儿童

Research progress on effects of exposure to heavy metals on gut microbiome and associations of gut microbiome with related diseases in infants and children LIU Min^{1,2}, LIU Li-li², CHEN Jia-bin² (1.School of Public Health, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510100, China; 2.Guangdong Provincial Key Laboratory of Occupational Disease Prevention and Treatment, Guangdong Province Hospital for Occupational Disease Prevention and Treatment, Guangzhou, Guangdong 510300, China)

Abstract:

With the rapid development of industrialization, the harmful effects of heavy metal pollution on public health have drawn wide attention. More and more studies have shown that heavy metals can significantly change the composition and diversity of host's intestinal flora, break the proportion of intestinal flora, affect the metabolic activities of the body, and thus have various effects on human health. In particular, infancy and childhood are critical for rapid growth and development and the establishment of intestinal microbiota, and the toxic effects of heavy metals to their intestinal flora are more obvious. A large number of studies have shown that the disorder of intestinal flora is closely related to the occurrence and development of children's immune diseases, obesity, and autism, suggesting that the disorder of intestinal flora can affect children's later healthy growth. This paper reviewed studies on the effects of exposure to heavy metals including lead, arsenic, cadmium, and mercury on the intestinal flora of infants and children, as well as the associations between intestinal flora and pediatric diseases, aiming to provide a direction for further research on the mechanism of negative health impacts by heavy metals.

Keywords: heavy metal; intestinal flora; health damage; infant; child

重金属一般指密度大于 4.5 g/cm^3 或相对原子质量大于55的金属元素^[1]。随着我国工业化进程的快速发展, 重金属的开采、冶炼及加工制造等工业活动日益增多和电器、电子产品的生产量不断增大, 造成含有重金属的工业三废的大量排放, 实验室废弃化学品、蓄电池、药品及化妆品随意丢弃, 使得大量重金属污染物进入环境, 造成严重污染。重金属具有蓄积性, 在自然环境中难以降解, 容易在大气、水、土壤中累积和迁移, 并可通过生物富集以及食物链等方式对人类健康产生持续性威胁。

重金属的毒性较高, 有研究表明, 部分重金属在较低接触水平下即能对机体产生毒性损害作用, 对公共卫生健康造成严重危害^[2-3]。人类会通过不同的

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18360

基金项目

广东省职业病防治重点实验室(2017B030314152); 广东省科技计划项目(2014A020212250)

作者简介

刘旻(1994—), 女, 硕士生;
E-mail: superwhite626@163.com

通信作者

陈嘉斌, E-mail: cjb6666@126.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-05-24

录用日期 2018-11-11

文章编号 2095-9982(2019)02-0186-08

中图分类号 R17

文献标志码 A

►引用

刘旻, 刘莉莉, 陈嘉斌. 重金属暴露对婴幼儿和儿童肠道菌群的影响及肠道菌群与相关疾病关系的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(2): 186-192, 195.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18360

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Jia-bin, E-mail: cjb6666@126.com

Competing interests None declared

Received 2018-05-24

Accepted 2018-11-11

►To cite

LIU Min, LIU Li-li, CHEN Jia-bin. Research progress on effects of exposure to heavy metals on gut microbiome and associations of gut microbiome with related diseases in infants and children[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(2): 186-192, 195.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18360

途径接触重金属,如吸入含重金属颗粒的空气污染物,饮用受污染的饮用水,接触重金属含量超标的土壤或工业废物,以及摄入受污染的食物等^[4],造成生长发育减慢、神经系统损伤、罹患癌症甚至死亡等多种影响^[5]。胎儿和婴幼儿处于快速生长发育期,对重金属的毒性作用更加敏感^[3,6],但是具体的致病机制目前尚未阐明。

近年来,也有不少国内外学者从影响肠道菌群多样性的角度来探讨重金属暴露对机体的损伤。肠道菌群的组成是高度多样化的,这种多样性很容易受到环境、饮食、细菌/病毒感染和抗生素等外部因素的影响^[7]。越来越多的研究表明,肠道菌群对人体代谢和生理功能的影响以及多种疾病如消化系统疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病及癌症等密切相关^[8-9]。最近的研究表明,重金属如砷、镉和铅等可影响宿主肠道菌群的组成及其多样性^[10-12],提示肠道菌群紊乱可能是重金属暴露导致人群健康损害的机制之一。而且婴幼儿期是建立人体肠道微生物群的重要时期,重金属暴露对其影响的风险可能更高,本文就近年来国内外重金属暴露影响婴幼儿和儿童肠道菌群变化的研究进展进行综述。

1 重金属暴露对肠道菌群的影响及相关机制

1.1 铅

铅是典型的有毒污染物,通过污染空气、食物和水等途径影响人群健康。研究表明,即使暴露于极低浓度的铅,也可对人体产生长期损害。铅在消化道的吸收部位主要集中于小肠,大肠对铅也有部分吸收。在代谢过程中,铅不可避免地会与肠道菌群接触,从而对肠道菌群的组成产生影响。Gao等^[13-14]发现,铅暴露可使C57BL/6小鼠体内肠道菌群的分类组成发生显著变化,且铅暴露显著上调了脲酶辅助蛋白*UreE*基因的表达,造成编码肌酸酐酰胺水解酶的基因丰度也明显增加,从而改变了肠道菌群中氮代谢的相关途径和代谢物。Xia等^[11]研究表明,小鼠分别暴露于0.01、0.03、0.1 mg/L的铅后,肠道菌群的组成发生了很大变化。与对照组相比,拟杆菌和变形菌门等机会致病菌的丰度增加而厚壁菌的丰度显著减少,破坏了肠道菌群比例,而这些条件致病菌常参与传染病的发生发展过程,且能够产生对抗菌药物的抗药性,提示慢性铅暴露可通过干扰肠道菌群的平衡而引起相关疾病。肠道微生物在调节宿主能量代谢中也起着关键作用,研

究发现,铅暴露显著干扰肠道菌群的碳代谢,可能通过抑制糖异生过程而影响机体能量代谢^[14]。此外,年龄越小,其肠道的微生态平衡稳定性就越差。由于婴幼儿和儿童肠道菌群正处于生理性演替过程中,这使得与相同环境下的正常成人相比,婴幼儿和儿童对铅中毒更为敏感,尤其是对婴幼儿智力和儿童认知发展等方面的影响尤为严重^[15]。Bisanz等^[16]以孕妇和学龄前儿童为研究对象,结果显示血铅升高与粪便中琥珀酸弧菌科和丙型变形菌门的相对丰度增加有关。还有研究通过分析高铅血症患儿粪便中菌落数变化情况及拟杆菌/厚壁菌(B/E)比例的情况,发现高铅血症患儿的双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌等益生菌数量明显低于健康儿童($P<0.05$),患儿组B/E值 <1 ,健康儿童组B/E >1 ,且两组B/E值比较差异具有统计学意义($P<0.05$)^[17]。根据这些研究结果,可以推测长期暴露于含铅环境中可能会通过扰乱机体肠道菌群,影响机体代谢水平,从而导致生长发育相关疾病的发病。

1.2 砷

砷作为地球上普遍存在的类金属元素,广泛分布于水和土壤中。据估计,全球大约有2亿人因饮用被砷污染的水而暴露于高水平砷中^[18],因此,肠道菌群可能最容易暴露于砷而受到损害作用,从而引发疾病。此外,饮用水中的砷还可通过胎盘对胎儿产生影响。研究表明,砷的暴露会扰乱肠道菌群的组成和功能基因表达谱,从而可能影响宿主的健康^[19]。Lu等^[10]通过饮水的方式将C57BL/6小鼠暴露于0.01 mg/L砷,4周后发现砷暴露显著改变了小鼠体内肠道菌群的构成,且肠道菌群的紊乱与许多肠道微生物群落相关代谢物的变化密切相关,表明砷暴露扰乱了肠道菌群的丰度,而且实质上改变了肠道微生物的代谢组学特征,导致宿主代谢物稳态受到干扰,最终导致甚至加剧人类疾病。Dong等^[20]对居住在砷流行地区的儿童进行初步调查,研究儿童砷暴露与肠道菌群的关系。其16S rRNA基因测序结果显示,与低砷暴露组儿童相比,高砷暴露组的儿童粪便中变形菌门丰度增加,且相关性分析结果表明,变形菌门的丰度与饮用水中砷含量呈正相关关系。此外,基因测序结果还发现322个与毒性和多药耐药性有关的微生物基因的表达上调程度与高暴露组儿童中的砷浓度呈正相关,从多方面揭示了砷的早期暴露与儿童肠道菌群的改变有关。有研究发现,孕妇在妊娠期和围产期暴露于砷后,其子代肠道内砷解毒相关基因表达(*ArsC*, *ArsB*)较对照组上调^[10]。虽

然关于砷诱发的肠道菌群失调对人体健康产生影响的机制尚未明确,但有学者认为砷引起的肠道菌群不同程度的失调可能会对宿主健康产生不同的影响,并可能导致儿童不同的疾病结果。这些发现为探讨环境化学污染物诱导人类疾病的相关机制研究提供了新思路。

1.3 镉

镉是一种常见的有毒环境污染物,可对人体产生严重健康危害。镉在人类肾脏中的半衰期长达10~30年,即使是长期低浓度的镉暴露也可导致肾功能衰竭、心血管疾病、糖尿病并发症、骨质疏松症、神经发育不良等^[21]。有研究已经证明不同镉暴露时间对不同种属实验动物肠道菌群的影响。暴露于镉(21 d和42 d)的成年大鼠肠道内厌氧细菌和乳酸菌的数量显著减少^[22]。镉的短期暴露也可影响肠道菌群的生理机能,如镉暴露15 min后即能引起细菌蛋白质组的显著变化^[21]。Breton等^[23]研究发现,镉暴露可引起小鼠肠道内毛螺菌相对丰度升高,提示重金属接触引起疾病可能与其诱导肠道菌群平衡紊乱,从而引起炎症反应有关。此外,研究还发现,除了影响肠道菌群的数量外,重金属还可通过对肠上皮黏膜等局部作用和全身作用来影响肠内稳态。Liu等^[24]研究结果表明,镉暴露会减少肠道细菌的数量,并显著改变肠道菌群中B/E值,还可影响短链脂肪酸的代谢。Kim等^[25]的研究也证明,经口暴露镉可减少肠道细菌的多样性及改变其菌群比例,并且该变化在脱离镉暴露后仍可持续很长一段时间。最近的研究表明,小鼠通过饮用水暴露于镉或铅后可导致小鼠肠道内毛螺菌科和疣微菌门的数量及相对丰度均高于对照组^[26]。目前对镉引起肠道菌群紊乱的机制尚未明晰,有研究提出长期摄入镉可诱导小肠和结肠发生氧化应激和炎症反应^[27]。由以上研究结果可看出,长期暴露于镉也可导致机体肠道菌群失调并对宿主的代谢活动产生影响,从而引起生长发育过程中的相应疾病。

1.4 汞

汞在常温条件下即可蒸发,汞蒸气和汞的化合物都可通过食物链直接或间接在人体内蓄积,进而对人类健康造成危害,低水平汞暴露可引起儿童神经系统和认知发育迟缓^[28]。早在几十年前,胃肠道微生物在汞的潜在转化中所起的作用就已经被广泛研究,大量的可将无机汞转化为甲基汞的微生物在实验室被分离鉴定出来^[29],提示肠道微生物可能在汞引起机体

毒性作用过程中起着关键作用。Rothenberg等^[30]研究发现孕妇肠道中17种菌属与粪便甲基汞、无机汞和发汞含量具有显著相关性。关于汞或汞的化合物影响机体肠道菌群的研究尚不充足。有研究表明,汞可抑制微生物的生命代谢活动并在微生物体内蓄积转化^[31]。还有学者发现,汞污染不同酸碱度的土壤后可以观察到土壤中微生物菌群的相对丰度和多样性发生改变^[32],这一结论提示汞可能影响人体肠道菌群。张进^[31]的实验研究表明,汞和铜暴露可使小鼠肠道的有益菌属种类和数量显著下降,从而促进致病菌数量的显著增加,破坏小鼠肠道的正常微生物菌群系统,由此推测汞暴露也可引起机体肠道菌群的变化,而肠道菌群的改变反过来又可抑制汞排泄,并增加其吸收,从而使汞对机体持续造成健康损害^[33]。Bisanz等^[16]研究发现,每天饮用益生菌酸奶的孕妇血液中汞含量明显低于对照组。婴幼儿和儿童对汞的毒性作用更加敏感,有研究表明,患有自闭症的儿童血汞、发汞含量均明显高于健康儿童^[34-36]。除此之外,胆汁排泄是成人排泄汞的主要形式,而婴儿体内的汞主要依靠肠道排泄,这种排泄方式可能增加婴儿肠道接触汞并引起疾病的风险。

1.5 其他重金属

除上述常见的有毒重金属外,Richardson等^[26]将小鼠分别暴露于铬、钴和镍等金属,观察小鼠肠道菌群的变化。结果显示,铬、钴和镍暴露都能引起肠道变形菌门数量的增加,铬和钴暴露可增加肠道疣微菌门的数量,而小鼠经镍暴露后疣微菌门有所下降。此外,该研究还观察到经镍暴露后,拟杆菌家族的S-247菌株减少而非S-247菌株的数量增加,且变形菌门,尤其是肠杆菌科的细菌数量大大增加。此外,人体必需微量元素的过量摄入也可经肠道微生物影响机体正常生理功能。有研究发现,膳食铁摄入可能会通过改变肠道微生物的组成或功能来引起肠道炎症损伤^[37]。Lee等^[38]研究发现,与静脉注射铁剂治疗的缺铁性贫血患者相比,口服铁剂治疗的患者肠道细菌菌落丰度明显减低。在科特迪瓦的人群对照试验中发现,铁强化可影响当地儿童的肠道菌群,具体表现为粪便肠杆菌的数量显著增加($P<0.005$),双歧杆菌和乳酸菌的数量减少($P<0.0001$),通过强化或补充来增加结肠铁的含量可能会改变肠道微生物群平衡,有利于致病菌株的生长^[39]。姜懿宸^[40]的研究发现过量铁摄入引起肠道菌群失调可能与其引起血清中肿瘤坏死因子

和内毒素水平升高有关。过量摄入人体必需元素锰也可对肠道菌群产生不良影响。有研究发现, 0.1 mg/L MnCl_2 对 C57BL/6 小鼠肠道菌群的影响具有双向性, Mn^{2+} 暴露可能通过诱导氧化应激和干扰体内铁平衡从而影响肠道菌群及其功能, 而 Mn^{2+} 诱导的肠道菌群紊乱可能会调节体内 Mn^{2+} 的毒性, 同时该研究还发现锰对肠道菌群的影响有明显的性别差异^[41]。

此外, 国内外学者初步研究了金属-微生物-宿主复杂的相互作用, 可以初步推断肠道菌群失调可能是重金属引起机体健康损害的机制之一。众所周知, 重金属可以通过胎盘转移并通过生物蓄积渗透到发育中的胎儿, 对胎儿的生长发育产生不良影响, 从而导致婴幼儿和儿童多种疾病的发生。婴幼儿时期是肠道菌群建立的关键期, 因此, 研究重金属暴露对婴幼儿肠道菌群的影响具有重要意义。

2 肠道菌群与婴幼儿和儿童相关疾病的关系

2.1 肠道菌群的功能

肠道菌群是人体复杂的肠道生态系统的有机组成部分, 与宿主的健康和疾病密切相关。人类肠道中微生物数目大概为体细胞数的十倍之多。在长期的进化过程中, 肠道菌群逐渐与机体发展成为互利共生的关系: 一方面, 宿主为正常菌群的繁殖提供了广阔、无氧或低氧、富含营养及恒温的环境; 另一方面, 与宿主建立共生关系的肠道菌群通过调节宿主的代谢系统而影响多种生理功能, 帮助宿主提高营养物质的分解效率, 增加有益物质的吸收, 合成人体所需的营养物质, 维护神经系统的稳定性及促进免疫系统的成熟等^[9, 42-43]。同时, 肠道菌群还可保护肠道上皮细胞屏障并调控细胞的增殖、分化和凋亡^[44]。此外, 肠道菌群在协助人体对抗感染、调节宿主免疫系统、驱动免疫系统成熟和维持免疫反应的稳定性方面发挥着不可缺少的生理功能^[45-48]。有证据表明在小鼠和人类中, 肠道微生物群失调可影响早期生命的免疫发育过程^[49]。大量临床和实验数据表明, 肠道各项生理功能的运转有赖于肠道内环境的稳定, 这与肠道菌群、肠道上皮细胞及免疫系统间的动态平衡密不可分^[50], 一旦在药物、免疫力下降或其他内外因素的影响下, 出现肠道菌群失调, 就会影响肠道的生理机能及免疫功能, 导致相应疾病的发生, 对人体健康造成巨大损害^[51-53]。

2.2 肠道菌群与免疫性疾病的关系

肠道菌群紊乱可导致免疫系统过度活跃, 进而出

现自身免疫性疾病, 特别在婴儿时期, 易出现多类免疫功能异常而影响其健康。研究者采用肠道基因芯片对 1 型糖尿病儿童和健康儿童进行比较, 发现拟杆菌和芽孢杆菌在 1 型糖尿病患儿的肠道里富集, 而健康儿童肠道中富集产丁酸的微生物且微生态结构更稳定^[54]。与其他免疫性疾病一样, 哮喘的发病机制也有遗传和环境因素, 流行病学研究发现, 许多与哮喘有关的环境暴露可改变肠道微生物群的组成^[55]。加拿大儿童研究小组 2015 年的一份报告发现, 患有哮喘的婴儿可表现出短暂的肠道菌群失调, 其 3 月龄时的粪便中可观察到 4 种细菌种属的相对丰度下降, 并伴随粪便中醋酸酯的减少和肝肠代谢物的失调^[56]。芬兰最近的一项研究表明, 早期对儿童使用大量抗生素可引起肠道菌群的长期变化, 并增加哮喘的患病风险^[57]。这些研究均表明, 在生命最初的 6 个月, 婴儿消化道中特定微生物的种类和数量对人类免疫系统的发展具有强烈影响, 可能是后期过敏性疾病的发病基础。

2.3 肠道菌群与儿童肥胖的关系

肥胖已经成为目前主要的个人和公共健康问题, 国内一些中心城市也正面临儿童肥胖发病率大幅增加的形势。儿童期肥胖与糖尿病、高脂血症、高血压、冠心病等的发生发展密切相关。Parekh 等^[58] 研究结果显示, 微生物及其代谢产物可对内分泌和代谢产生影响, 从而引起肥胖和胰岛素抵抗等疾病。近年来, 代谢性疾病与肠道菌群的关系已被广泛研究, 越来越多的研究表明, 肠道菌群和宿主基因型或饮食之间的相互作用是导致肥胖及其相关代谢并发症的关键因素^[59]。在动物实验和人体试验中均发现肥胖者的肠道菌群在构成上与正常人群有显著差别, 提示肥胖与肠道菌群结构失调密切相关^[60-62]。Gao 等^[63] 研究发现, 与学龄期正常儿童相比, 学龄期肥胖患儿粪便中肠道益生菌双歧杆菌含量降低, 致病菌大肠杆菌含量增高, 提示儿童肥胖与肠道菌群失调存在关联性。李静等^[64] 的研究发现, 肥胖儿童粪便中的变形菌门远远高于正常儿童 ($P < 0.05$), 且与儿童 BMI 呈正相关 ($r = 0.0095$, $P < 0.05$)。研究发现, 比利时安特卫普地区 6~16 岁超重及肥胖儿童肠道中 B/E 值及乳杆菌属的数量均增加^[65]。不同研究均表明, 肠道菌群的构成在孕期和婴幼儿时期影响人体的代谢和免疫系统, 并进一步影响生命后期的生活质量和后代发生疾病的风险。

2.4 肠道菌群与自闭症的关系

自闭症是一种发病率较高的儿童精神心理疾病,

有研究显示,许多自闭症患者同时患有肠胃病。加州理工学院的研究人员利用母鼠免疫激活制备幼年小鼠自闭症模型,确定自闭症模型中存在肠道菌群异常的情况,口服细菌能够改善动物自闭症行为异常^[66]。有关自闭症与肠道菌群相关的报道,最早出自于1998年一位自闭症患者的母亲,报道中指出肠道中的梭菌属细菌可能是引起迟发性儿童自闭症的重要原因之一^[67]。Finegold等^[68]研究也发现一些迟发型自闭症患者存在菌群紊乱情况,其粪便中梭菌属类细菌含量明显高于对照组。Kang等^[69-70]的两项研究均发现,与正常儿童相比,自闭症患儿肠道菌群的多样性显著降低($P=0.027$)。综上所述,目前有大量研究结果都证明肠道菌群在许多儿童疾病的发生发展中承担着重要角色,开展肠道菌群紊乱引起婴幼儿和儿童疾病相关机制的研究对促进婴幼儿和儿童健康具有重要意义。

3 展望

目前,国外针对重金属影响肠道菌群的构成及功能已开展了大量研究,但国内学者对重金属的研究还集中于重金属对肝脏、肾脏、大脑等多脏器的损害及对心血管、神经系统等的不良影响,尚缺乏从肠道菌群角度探讨重金属对机体健康损害的研究;另外,除了砷、镉、铅等重金属,其余如汞、铬、镍等重金属对肠道菌群的影响研究远远不足,且对于重金属干扰肠道菌群的相关机制尚未明晰。为更好地研究重金属污染所引起的健康危害作用,保护人群健康,应进一步进行大量的动物实验和人群调查,探讨重金属所致肠道菌群紊乱与疾病的关系,并从这一新的角度为预防和治疗重金属中毒提出实质性对策。此外,目前国内外都较缺乏重金属对孕妇、新生儿及儿童等高危人群肠道菌群的干扰及其长期影响的研究,因此,对孕期重金属暴露对新生儿健康影响展开实验和调查研究也具有较大意义。

参考文献

- [1] 孙承业. 重金属健康危害形势及控制策略[J]. 中国工业医学杂志, 2014, 27 (4): 243.
- [2] GIROMINI C, REBUCCI R, FUSI E, et al. Cytotoxicity, apoptosis, DNA damage and methylation in mammary and kidney epithelial cell lines exposed to ochratoxin A [J]. Cell Biol Toxicol, 2016, 32 (3): 249-258.
- [3] HEJNA M, GOTTARDO D, BALDI A, et al. Review, Nutritional ecology of heavy metals [J]. Animal, 2018, 12 (10): 2156-2170.
- [4] AMIN NU, HUSSAIN A, ALAMZEB S, et al. Accumulation of heavy metals in edible parts of vegetables irrigated with waste water and their daily intake to adults and children, District Mardan, Pakistan [J]. Food Chem, 2013, 136 (3/4): 1515-1523.
- [5] THIRULOGACHANDAR A, RAJESWARI M, RAMYA S. Assessment of heavy metals in gallus and their impacts on human [J]. Photochem Photobiol, 2014, 80 (1): 78-83.
- [6] JAISHANKAR M, TSETEN T, ANBALAGAN N, et al. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals [J]. Interdiscip Toxicol, 2014, 7 (2): 60-72.
- [7] ZHANG J, GUO Z, XUE Z, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities [J]. ISME J, 2015, 9 (9): 1979-1990.
- [8] YOUNG VB. The role of the microbiome in human health and disease, an introduction for clinicians [J]. BMJ, 2017, 356: j831.
- [9] WANG B, YAO M, LV L, et al. The human microbiota in health and disease [J]. Engineering, 2017, 3 (1): 71-82.
- [10] LU K, ABO RP, SCHLIEPER KA, et al. Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice, an integrated metagenomics and metabolomics analysis [J]. Environ Health Perspect, 2014, 122 (3): 284-291.
- [11] XIA J, JIN C, PAN Z, et al. Chronic exposure to low concentrations of lead induces metabolic disorder and dysbiosis of the gut microbiota in mice [J]. Science of the Total Environment, 2018, 631-632: 439-448.
- [12] LIU Y, LI Y, LIU K, et al. Exposing to cadmium stress cause profound toxic effect on microbiota of the mice intestinal tract [J]. PLoS One, 2014, 9 (2): e85323.
- [13] GAO B, BIAN X, MAHBUB R, et al. Sex-specific effects of organophosphate diazinon on the gut microbiome and its metabolic functions [J]. Environ Health Perspect, 2017, 125 (2): 198-206.
- [14] 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.
- [15] 童雨心, 梁迎春. 肠道微生物与人体健康研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2014, 25 (6): 896-900.
- [16] BISANZ JE, ENOS MK, MWANGA JR, et al. Randomized open-label pilot study of the influence of probiotics and the

- gut microbiome on toxic metal levels in Tanzanian pregnant women and school children [J]. *mBio*, 2014, 5 (5): e01580-14.
- [17] 李秋燕, 李树然, 彭镇委. 探讨高铅血症儿童肠道菌群变化情况 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12 (7): 109-110.
- [18] NAUJOKAS MF, ANDERSON B, AHSAN H, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure, update on a worldwide public health problem [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (3): 295-302.
- [19] CHI L, BIAN X, GAO B, et al. The effects of an environmentally relevant level of arsenic on the gut microbiome and its functional metagenome [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 160 (2): 193-204.
- [20] DONG X, SHULZHENKO N, LEMAITRE J, et al. Arsenic exposure and intestinal microbiota in children from Sirajdikhan, Bangladesh [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (12): e0188487.
- [21] TINKOV AA, GRITSENKO VA, SKALNAYA MG, et al. Gut as a target for cadmium toxicity [J]. *Environ Pollut*, 2018, 235: 429-434.
- [22] JAFARPOUR D, SHEKARFOROUSH SS, GHASARI HR, et al. Impact of synbiotic diets including inulin, *Bacillus coagulans* and *Lactobacillus plantarum* on intestinal microflora of rat exposed to cadmium and mercury [J]. *Veterinary Sci Dev*, 2015, 5 (2): 130-135.
- [23] BRETON J, MASSART S, VANDAMME P, et al. Ecotoxicology inside the gut, impact of heavy metals on the mouse microbiome [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2013, 14: 62.
- [24] LIU Y, LI Y, LIU K, et al. Exposing to cadmium stress cause profound toxic effect on microbiota of the mice intestinal tract [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e85323.
- [25] KIM E, XU X, STEINER H, et al. Chronic ingestion of low doses of cadmium alters the gut microbiome and immune homeostasis to enhance allergic sensitization (MUC9P.743) [J/OL]. *J Immunol*, 2015, 194 (15) [2018-05-20]. http://www.jimmunol.org/content/194/1_Supplement/205.7.
- [26] RICHARDSON JB, DANCY BC, HORTON CL, et al. Exposure to toxic metals triggers unique responses from the rat gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 6578.
- [27] BRETON J, LE CLÈRE K, DANIEL C, et al. Chronic ingestion of cadmium and lead alters the bioavailability of essential and heavy metals, gene expression pathways and genotoxicity in mouse intestine [J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87 (10): 1787-1795.
- [28] KARAGAS MR, CHOI AL, OKEN E, et al. Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (6): 799-806.
- [29] VONK JW, SIJPESTEIJN AK. Studies on the methylation of mercuric chloride by pure cultures of bacteria and fungi [J]. *Antonie Leeuwenh*, 1973, 39 (3): 505-513.
- [30] ROTHENBERG SE, KEISER S, AJAMI NJ, et al. The role of gut microbiota in fetal methylmercury exposure, Insights from a pilot study [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 242: 60-67.
- [31] 张进. 铜和汞对小鼠盲肠、直肠微生物多样性的影响 [D]. 南昌, 江西农业大学, 2017.
- [32] MAHBUB KR, SUBASHCHANDRABOSE SR, KRISHNAN K, et al. Mercury alters the bacterial community structure and diversity in soil even at concentrations lower than the guideline values [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2017, 101 (5): 2163-2175.
- [33] ADAMS JB, ROMDALVIK J, RAMANUJAM VM, et al. Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2007, 70 (12): 1046-1051.
- [34] EL-ANSARY A, BJØRKLUND G, TINKOV AA, et al. Relationship between selenium, lead, and mercury in red blood cells of Saudi autistic children [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32 (4): 1073-1080.
- [35] MOHAMED FB, ZAKY EA, EL-SAYED AB, et al. Assessment of hair aluminum, lead, and mercury in a sample of autistic Egyptian children, environmental risk factors of heavy metals in autism [J]. *Behav Neurol*, 2015, 2015: 545674.
- [36] YASSA HA. Autism, a form of lead and mercury toxicity [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38 (3): 1016-1024.
- [37] GOLDSMITH JR, SARTOR RB. The role of diet on intestinal microbiota metabolism, downstream impacts on host immune function and health, and therapeutic implications [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49 (5): 785-798.
- [38] LEE T, CLAVEL T, SMIRNOV K, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD [J]. *Gut*, 2017, 66 (5): 863-871.
- [39] ZIMMERMANN MB, CHASSARD C, ROHNER F, et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children, a randomized controlled trial in Côte d'Ivoire [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92 (6): 1406-1415.
- [40] 姜懿宸. 过量铁摄入对大鼠肠道黏膜及肠道菌群影响的研究 [D]. 青岛, 青岛大学, 2017.

- [41] CHI L, GAO B, BIAN X, et al. Manganese-induced sex-specific gut microbiome perturbations in C57BL/6 mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 331: 142-153.
- [42] 郑跃杰. 肠道菌群功能研究进展 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25 (6): 541-543.
- [43] WU S, JIN C, WANG Y, et al. Exposure to the fungicide propamocarb causes gut microbiota dysbiosis and metabolic disorder in mice [J]. *Environ Pollut*, 2018, 237: 775-783.
- [44] WANG W, CHEN L, ZHOU R, et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52 (2): 398-406.
- [45] HIRATA SI, KUNISAWA J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases [J]. *Allergol Int*, 2017, 66 (4): 523-528.
- [46] ROOKS MG, GARRETT WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (6): 341-352.
- [47] DOWDS CM, BLUMBERG RS, ZEISSIG S. Control of intestinal homeostasis through crosstalk between natural killer T cells and the intestinal microbiota [J]. *Clin Immunol*, 2015, 159 (2): 128-133.
- [48] YANO JM, YU K, DONALDSON GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161 (2): 264-276.
- [49] RUSSEL SL, GOLD MJ, WILLING BP, et al. Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma [J]. *Gut Microbes*, 2013, 4 (2): 158-164.
- [50] GIACOMIN P, AGHA Z, LOUKAS A. Helminths and intestinal flora team up to improve gut health [J]. *Trends Parasitol*, 2016, 32 (9): 664-666.
- [51] ZHANG Z, LIU Z. Paneth cells, the hub for sensing and regulating intestinal flora [J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59 (5): 463-467.
- [52] KUNO T, HIRAYAMA-KUROGI M, ITO S, et al. Effect of intestinal flora on protein expression of drug-metabolizing enzymes and transporters in the liver and kidney of germ-free and antibiotics-treated mice [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13 (8): 2691-2701.
- [53] VANDEPUTTE D, KATHAGEN G, D'HOE K, et al. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load [J]. *Nature*, 2017, 551 (7681): 507-511.
- [54] DE GOFFAU MC, FUENTES S, VAN DEN BOGERT B, et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (8): 1569-1577.
- [55] ARRIETA MC, STIEMSMA LT, AMENYOGBE N, et al. The intestinal microbiome in early life, health and disease [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 427.
- [56] ARRIETA MC, STIEMSMA LT, DIMITRIU PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7 (307): 307ra152.
- [57] KORPELAK, SALONEN A, VIRTALA LJ, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10410.
- [58] PAREKH PJ, BALART LA, JOHNSON DA. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease [J]. *Clin Trans Gastroenterol*, 2015, 6: e91.
- [59] FRANKS PW, MCCARTHY MI. Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity [J]. *Science*, 2016, 354 (6308): 69-73.
- [60] PETRIZ BA, CASTRO AP, ALMEIDA JA, et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15: 511.
- [61] DUCA FA, SAKAR Y, LEPAGE P, et al. Statement of retraction. Replication of obesity and associated signaling pathways through transfer of microbiota from obese-prone rats. *Diabetes* 2014; 63, 1624-1636. DOI, 10.2337/db13-1526 [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (5): 1447.
- [62] HARTSTRA AV, BOUTER KE, BÄCKHED F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (1): 159-165.
- [63] GAO X, JIA R, XIE L, et al. Obesity in school-aged children and its correlation with gut E. coli and Bifidobacteria, a case-control study [J]. *BMC Pediatr*, 2015, 15: 64.
- [64] 李静, 路媛媛, 樊超男, 等. 学龄前肥胖儿童肠道菌群的变化 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23 (4): 388-390.
- [65] BERVOETS L, VAN HOORENBEECH K, KORTLEVEN I, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: across-sectional study [J]. *Gut Pathog*, 2013, 5 (1): 10-17.
- [66] HSHAO EY, McBRIDE SW, HSHEN S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. *Cell*, (下转第 195 页)

硫酸和甲醇,其毒性可与光气相比拟^[6]。硫酸二甲酯主要经呼吸道吸入引起中毒,亦可经皮肤吸收。急性中毒有一定的潜伏期,经过1~8h潜伏期后迅速发病,轻度中毒表现为明显的眼结膜及呼吸道刺激症状,两肺有散在干啰音或少量湿啰音,肺部X射线检查符合支气管炎或支气管周围炎;重度中毒表现为咳嗽、咯大量白色或粉红色泡沫痰,明显呼吸困难、发绀、两肺广泛湿啰音,肺部X射线检查符合弥漫性肺泡性肺水肿,严重可导致呼吸窘迫综合征甚至窒息死亡。潜伏期越短、症状越重^[7]。

事故发生后,市疾控中心对事故现场进行了卫生检测,因检测是在中毒发生16h后进行,检测时作业场所硫酸二甲酯浓度明显低于实际作业时的浓度。本次中毒事故是在未采取任何卫生防护措施的情况下,患者接触了较高浓度的硫酸二甲酯气体后,开始出现双眼畏光、流泪、咳嗽、眼睑喉部水肿、胸闷、呼吸困难、口唇四肢明显发绀等急性中毒表现。患者中毒特点:潜伏期较短,中毒性肺水肿症状明显,病情进展较快^[8]。

危废桶是指含有或沾染毒性、感染性危险废物的废弃包装容器,属于危险废物,非法处置可对人体、环境造成损害。我国相关法律规定,危险废物应按标准规范设置标识并标明主要化学成分,危险废物运输、处置必须取得安监、环保部门相应资质许可。分析导致本次中毒事故发生的主要原因:(1)相关企业违规向无资质的个体废旧品收购点销售危废品,且不提供危险品安全卫生相关资料。(2)废旧品收购业主对危废品处置中可能引起的职业中毒危害缺乏认知,收购前未向销售单位了解危废品使用相关情况。同时,也未给劳动者提供个人防护用品。(3)危险废旧化工桶无产品标签,未标识主要化学成分、可能产生的危害后果、安全使用注意事项及职业病防护等内

容,且缺乏有效监管。

为防止此类中毒事故再次发生,保护劳动者身体健康,提出以下建议:(1)依法加强对危险废旧品回收处置的监督管理,完善危险废旧品处置许可、危险品标签制度;(2)加大职业病防治法律知识的宣传教育力度,进一步提高全社会的职业病防治法律意识;(3)开展废旧品收购点的职业卫生监督执法,督促企业全面落实各项职业病防治措施,进一步改善劳动环境和条件;(4)加强对医务人员职业中毒救治知识的培训教育,进一步提高中毒救治水平。

参考文献

- [1] 邢化峰. 加强危废管理 严防非法转移——由浙江千余桶危废非法倾倒亳州境内引发的思考[J]. 环境保护, 2010(1): 51-53.
- [2] 工作场所空气有毒物质测定 第126部分: 硫酸二甲酯和三甲苯磷酸酯: GBZ/T 300.126—2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [3] 工作场所所有害因素职业接触限值 第1部分: 化学有害因素: GBZ 2.1—2007[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [4] 职业性急性硫酸二甲酯中毒诊断标准: GBZ 40—2002[S]. 北京: 法律出版社, 2004.
- [5] 国家安全生产监督管理总局办公厅关于印发危险化学品目录(2015版)实施指南(试行)的通知: 安监总厅管三[2015]80号[A].
- [6] 苏首勋, 王全锋, 张艳玲, 等. 7例硫酸二甲酯急性中毒事故分析[J]. 中国职业医学, 2011, 38(5): 449-450.
- [7] 阚宝甜, 张伟, 曹向东, 等. 职业性急性硫酸二甲酯中毒六例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30(8): 613-614.
- [8] 尹燕勇. 1起急性硫酸二甲酯中毒事故的调查[J]. 中国职业医学, 2006, 33(6): 482-483.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 汪源)

(上接第192页)

2013, 155(7): 1451-1463.

[67] BOLTE E R. Autism and Clostridium tetani [J]. Med Hypotheses, 1998, 51(2): 133-144.

[68] FINEGOLD S M. Therapy and epidemiology of autism—clostridial spores as key elements [J]. Med Hypotheses, 2008, 70(3): 508-511.

[69] KANG D, ADAMS J B, GREGORY A C, et al. Microbiota

Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms, an open-label study [J]. Microbiome, 2017, 5: 10.

[70] KANG D W, PARK J G, ILHAN Z E, et al. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68322.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 邱丹萍)