

镉暴露与代谢相关疾病的研究进展

肖丽丽, 袁晶, 陈卫红

华中科技大学同济医学院公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 环境与健康教育部重点实验室, 国家环境保护环境与健康重点实验室(武汉), 湖北 武汉 430030

摘要:

作为一种常见的环境污染物, 镉被国际癌症机构列为 I 类致癌物。由于镉及其化合物难以被降解, 镉在环境中的水平可以持续稳定地增加。环境中的镉可以通过呼吸道、消化道、皮肤接触等途径进入人体, 以低浓度、长时间反复作用的方式对机体的不同系统和组织器官造成损害, 尤其是内分泌、代谢系统。镉暴露可以破坏下丘脑-垂体轴调节系统, 引起体内各种激素如生长激素、促肾上腺皮质激素等的分泌方式和水平发生改变, 导致机体内分泌和代谢系统发生紊乱。本文综述了人群镉暴露的来源、途径和生物标志物的研究进展, 并从流行病学研究和体内外实验方面阐述了镉暴露对 2 型糖尿病、肥胖和代谢综合征等代谢相关疾病的影响, 表明环境镉污染是代谢相关疾病的重要危险因素。

关键词: 镉暴露; 2 型糖尿病; 肥胖; 代谢综合征

Research progress on cadmium exposure and metabolic diseases XIAO Li-li, YUAN Jing, CHEN Wei-hong (Department of Occupational and Environmental Health, Key Laboratory of Environment and Health, Ministry of Education, State Key Laboratory of Environmental Health (Incubating), School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract:

As a common environmental pollutant, cadmium is classified as a group I carcinogen by the International Agency for Research on Cancer. Because cadmium and its compounds are difficult to be degraded, the level of cadmium in the environment can increase steadily. Cadmium in the environment can enter the human body through respiratory tract, digestive tract, or skin contact. It can cause damage to different systems and organs of the body, especially the endocrine and metabolic system, in a way of repeated action at a low concentration and for a long time. Cadmium exposure can damage the hypothalamus-pituitary axis regulation system, cause changes in secretion patterns and levels of various hormones such as growth hormone and adrenocorticotrophic hormone, and lead to disorders in endocrine and metabolic system. In this paper, the sources, pathways, and biomarkers of cadmium exposure in human population were reviewed. The effects of cadmium exposure on metabolic diseases such as type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome were illustrated based on evidence from epidemiological and experimental studies. The article concluded that environmental cadmium pollution is an important risk factor for metabolic diseases.

Keywords: cadmium exposure; type 2 diabetes mellitus; obesity; metabolic syndrome

镉及其化合物是一类重要的环境污染物, 在环境中难以被降解, 因此环境中镉的浓度呈现持续而稳定的增加^[1]。镉的生物半衰期为 10~30 年, 易于在生物体内富集, 即使停止接触, 体内以往蓄积的镉仍需很长时间才能排出体外, 从而引起机体出现健康损害甚至中毒, 镉暴露导致的健康问题逐渐受到关注和重视^[2]。既往文献报道接触颜料、抛光剂等含镉物品的职业人群出现多个系统组织不同程度的损伤^[3-4]。国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC) 已将镉列为 I 类致癌物, 长期的镉暴露可诱导肾癌、乳腺癌、肺癌、肝癌和前列腺癌等癌症发病的增加。在联合国环境规划署提出的 12 种具有全球意义的危险化学品物质中, 镉列首位^[5]。自 21 世纪以来, 镉污染引起的

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19259

基金项目

国家自然科学基金重点项目(91543207); 中央高校基本科研业务费专项资金资助(HUST2016YXZD044)

作者简介

肖丽丽(1991—), 女, 博士生;
E-mail: lilixiao@hust.edu.cn

通信作者

陈卫红, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-04-19

录用日期 2019-07-17

文章编号 2095-9982(2019)11-1066-05

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

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.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19259

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Wei-hong, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2019-04-19

Accepted 2019-07-17

To cite

XIAO Li-li, YUAN Jing, CHEN Wei-hong. Research progress on cadmium exposure and metabolic diseases[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(11): 1066-1070.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19259

公共健康影响更多的是低浓度长时间接触引起的慢性健康损害。这种健康损害往往是非特异性的弱效应,发展呈渐进性,而一旦出现了较为明显的症状,大多已成为不可逆的损伤,造成严重的后果^[1]。近年来,镉暴露对代谢系统的干扰开始受到关注,为进一步了解和开展镉暴露对代谢系统影响的研究,本文就镉的暴露、蓄积以及其与代谢系统相关疾病关系的研究进行综述。

1 镉的暴露与机体蓄积

工业生产是镉及其化合物最重要的暴露来源,锌矿和冶炼厂附近区域的镉污染比较严重。工业生产排出的废气、废水、废渣等可导致大量的镉及其化合物污染环境。对于非职业接触人群而言,吸烟和食物摄入是其重要的暴露来源。在50~60岁吸烟人群和非吸烟人群中直接测定其组织中镉的含量,发现吸烟人群体内镉的含量几乎是非吸烟人群的2倍^[5]。对于非吸烟人群和小孩而言,饮食摄入是镉的重要来源。Choudhury等^[6]分析6~60岁美国男性和女性人群每天镉的摄入水平,经年龄校正后,发现非吸烟人群中男性每天镉的摄入量均数为0.35 μg/(kg·d),女性为0.30 μg/(kg·d)。

环境中的镉及其化合物可以通过呼吸道吸入、消化道摄入、皮肤接触等途径进入机体。其中,呼吸道吸入镉的吸收率高达20%~40%,远远超过消化道摄入镉的吸收率。虽然呼吸道吸入镉的吸收率比较高,但体内大部分镉主要是通过消化道的摄入而被吸收的,成人每天从食物中大约摄入20~50 μg的镉^[1]。研究表明,镉在机体的吸收受到很多因素的影响,例如年龄、体内其他元素(如铁和钙)、孕产史、哺乳情况等^[7-8]。研究表明当体内铁的负荷较低时,镉经消化道的吸收率会明显增加,与此同时研究者还发现女性人群中镉的吸收率要高于男性人群,可能与女性育龄期体内铁的负荷相对较低有关^[9]。皮肤接触也是人群暴露镉的一种途径。一般而言,经皮肤接触的镉的吸收率不会超过0.6%^[1]。

生物样本如尿液、血液、粪便、头发等组织中,镉含量可作为人群镉暴露的生物学指标。尿中镉浓度可以反映体内镉的总负荷量,是最常用的镉内暴露生物标志物^[5]。既往研究表明,机体镉的负荷量和尿镉浓度具有很强的统计学关联性,而且不同时间点的尿镉浓度之间具有较好的一致性,提示单次尿镉浓度可能

也能很好地反应机体长时间镉的暴露情况^[10]。血液中镉浓度也可用作镉暴露标志物,但血镉的水平主要反映近期镉的暴露情况。镉与金属硫蛋白结合可以促进镉在循环系统的转运,近年来很多研究使用血液中外周血淋巴细胞中金属硫蛋白I/II mRNA作为人群镉暴露的早期敏感标志物^[11]。粪便中镉浓度可用作反映人体每天膳食镉的含量的生物学标志。其他组织如毛发中镉的含量能否用作镉的暴露标志物尚存在很大争议。

2 镉与代谢性疾病

镉作为一种重金属内分泌干扰物,通过呼吸道、消化道和皮肤接触进入机体,可干扰内分泌激素的合成、释放、转运,与受体结合、代谢等途径,从而影响内分泌功能,破坏机体内环境的协调和稳定^[12]。细胞和动物实验等研究表明,镉的暴露可以破坏下丘脑-垂体轴调节系统,引起体内各种激素如生长激素、促肾上腺皮质激素等的分泌方式和水平发生改变,导致机体内分泌和代谢系统发生紊乱,从而引起一系列代谢相关疾病如糖尿病、肥胖、代谢综合征的发生^[1]。

2.1 镉与2型糖尿病

目前2型糖尿病在我国从一个少见病逐渐发展成为一个流行病。2型糖尿病病因复杂,研究表明镉的暴露在一定程度上与糖尿病的发生发展有密切关联。Nakagawa等^[13]调查长期生活于高镉污染区域的人群,发现该区域的女性人群因2型糖尿病死亡风险明显高于其他地方。雷立健等^[14]在长期职业接触镉的作业人员中发现,工龄10年以上的工人血糖浓度明显高于正常人群,而胰岛素浓度明显降低。在非高镉污染区的人群中,镉暴露与糖尿病的关联性依然存在。糖尿病病人的镉浓度要高于正常对照人群,而且镉浓度还与空腹血糖水平有着显著的正相关关系^[15]。美国健康营养调查的一项研究,调查了1988—1994年期间8722名美国社区人群的正常成年人,研究结果显示,校正了年龄、性别、种族、体质量指数(BMI)等因素后,镉的浓度与空腹血糖受损、糖尿病都存在明显的统计学关联,并呈现正向的剂量反应关系^[16]。我国一项5544名成人的横断面调查发现,镉的浓度与前驱糖尿病间存在统计学关联性,但未见镉浓度与2型糖尿病间存在统计学关联^[17]。Borne等^[18]通过对4585名成人进行调查研究发现,镉的浓度与糖化血红蛋白存在着正相关关系,但未见镉与胰岛素以及

胰岛素指数之间的关联性,也没有发现镉与糖尿病的发病率之间有关联。一项病例-队列研究发现,随着尿镉浓度的增加,妊娠糖尿病的发病率显著升高,二者之间存在明显的统计学关联^[19]。既往研究结果间的差异可能与样本量大小、研究人群的个体特征、镉的暴露评估方法,或者糖尿病的诊断标准不尽相同有关,导致镉与2型糖尿病的关联性尚没有一致的结论。

大量动物实验研究也表明,通过给小鼠注射一定剂量的镉可影响其碳水化合物的代谢平衡,从而导致小鼠体内血糖浓度的升高^[20]。Bell等^[21]注射梯度浓度的氯化镉于小鼠,然后发现相应组小鼠的血糖浓度呈现明显的暴露-效应的剂量反应关系,与未注射氯化镉组相比,最高氯化镉组的血糖浓度将近是对照组的3倍。肾脏作为镉毒性作用的靶器官之一,糖尿病对镉的肾脏毒性易感。Jin等^[22]发现与正常小鼠组相比,糖尿病组小鼠暴露于一定量的镉后,其肾脏功能出现损伤。此外,糖尿病的状态同时也影响机体对镉的吸收。Ithakissios等^[23]给正常和糖尿病小鼠注射一定量的镉,24h后发现糖尿病组小鼠血液、肝脏、脾脏等组织中镉的浓度都远远高于对照组。上述研究提示,镉暴露可促进体内血糖浓度的增加,甚至诱导糖尿病的发生发展,同时糖尿病又促进机体对镉的暴露吸收,引起体内镉浓度的增加,因此镉与糖尿病具有一种协同促进作用。但是目前关于镉导致糖尿病发生的具体机制尚不是很清楚。

2.2 镉与肥胖

近些年来,环境污染对肥胖的影响逐渐受到关注,镉及其化合物作为重要的环境污染物之一,其在肥胖患病率急剧增加过程中发挥了一定作用。但是目前关于镉暴露与肥胖之间的研究结果不是很一致。Akinloye等^[15]发现在糖尿病人群中镉与BMI有着显著正相关关系,而在总人群中未发现任何关联。Kim等^[24]在8~15岁的韩国儿童中发现血镉与儿童肥胖有关,而且在不同性别儿童中镉对肥胖的作用是不同的。随着镉浓度的增加,男童和女童的腰围和臀围都随之相应增加,但是只有女童的BMI与镉有着明显的正相关关系。Skalnaya等^[25]在22~35岁的人群中也发现了类似的结果,他们测定了1229名男性和女性的发镉含量并收集了肥胖相关参数,发现只有在女性人群中镉与BMI的增加明显相关。但是在一项美国健康营养横断面调查研究中,通过对1999—2012年美国成年人的尿镉浓度和相应肥胖参数进行分析,发现尿

镉浓度与BMI等肥胖参数的呈现一种负相关关系^[26]。上述人群研究我们发现镉与BMI之间的可能是正相关、负相关,或者没有任何关联性,目前尚无一致结论。既往动物实验研究虽然并没有发现镉的暴露可以导致动物肥胖的发生,但是老鼠的脂肪组织生理机能出现一定受损^[27]。体外细胞实验表明镉暴露对脂肪细胞内碳水化合物的代谢产生明显的影响,导致与肥胖相关的代谢发生紊乱,从而可能增加前期糖尿病或代谢综合征的发生概率^[28-29]。Foran等^[30]发现亲代动物一定程度的镉暴露可导致其子代循环内固醇浓度等内分泌代谢指标发生变化。

2.3 镉与代谢综合征

代谢综合征目前也已成为当代社会影响人类健康的重要问题,患有代谢综合征的人群与正常人群相比,其心血管病的发病风险将会增加1倍^[18, 31]。虽然遗传因素和生活方式是决定代谢综合征危险的重要因素,但是近来也有研究表明环境因素如污染物镉与代谢综合征危险性的增加也具有一定关联性^[32]。Noor等^[33]在2001—2014年美国营养健康调查数据开展的一项横断面研究中测定了3881名美国普通成人尿中镉的浓度和血液中血糖、血脂等水平,研究结果显示患代谢综合征人群的尿镉浓度(0.31 μg/L肌酐)要高于非代谢综合征的人群(0.24 μg/L肌酐),而且女性代谢综合征人群中镉的浓度(0.33 μg/L肌酐)要高于男性人群(0.29 μg/L肌酐)。在该研究中尿镉浓度与代谢综合征的患病风险存在正相关,随着尿镉浓度的增加代谢综合征的患病风险依次升高,当尿镉浓度大于0.6 μg/L肌酐时,代谢综合征的患病风险可增加140%,而且尿镉与代谢综合征患病风险的关联性在吸烟人群更显著。Lee等^[34]在2008—2012年韩国营养健康调查数据开展的一项横断面研究中,用血镉浓度作为暴露标志物,结果也发现代谢综合征人群中血镉的浓度(女性1.11 μg/L,男性0.98 μg/L)也高于非代谢综合征(女性1.06 μg/L,男性0.87 μg/L);而且血镉浓度每增加2倍导致代谢综合征的风险增加31%,即使调整其他因素如血铅、汞金属水平以及血清铁蛋白,血镉与代谢综合征的正相关关系依然不变。目前关于镉与代谢综合征的研究更多的是集中于人群研究,相关动物研究比较少见。

3 展望

综上,环境中的镉可以通过呼吸道、消化道、皮

肤接触等途径进入人体并蓄积, 促进或导致糖尿病、肥胖、代谢综合征等代谢相关疾病的发生发展。目前镉与代谢相关疾病的研究很多, 但大多数研究集中于职业人群, 且关于镉暴露导致代谢相关疾病的普通人群队列研究比较少见, 难以对镉暴露与代谢相关疾病之间的因果关系做出科学论断。因此, 需要更多的普通人群队列研究来探讨慢性镉暴露与代谢相关疾病的关系, 而且其相关的生物学机制也待于深入研究。

参考文献

- [1] SIGEL A, SIGEL H, SIGEL RK. Cadmium: from toxicity to essentiality [M]. Dordrecht: Springer, 2013.
- [2] TINKOV AA, FILIPPINI T, AJSUVAKOVA OP, et al. The role of cadmium in obesity and diabetes [J]. *Sci Total Environ*, 2017, 601-602: 741-755.
- [3] ZHOU Z, LU YH, PI HF, et al. Cadmium exposure is associated with the prevalence of dyslipidemia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40 (3/4): 633-643.
- [4] 曹泽仁, 崔守明, 卢欣欣, 等. 职业镉接触对作业工人心血管系统的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2018, 36 (6): 474-477.
- [5] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for cadmium [R]. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US, 2012.
- [6] CHOUDHURY H, HARVEY T, THAYER WC, et al. Urinary cadmium elimination as a biomarker of exposure for evaluating a cadmium dietary exposure-biokinetics model [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2001, 63 (5): 321-350.
- [7] GALLAGHER CM, KOVACH JS, MELIKER JR. Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women \geq 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004 [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 (10): 1338-1343.
- [8] REHMAN K, FATIMA F, WAHEED I, et al. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (1): 157-184.
- [9] KIPPLER M, EKSTRÖM EC, LÖNNERDAL B, et al. Influence of iron and zinc status on cadmium accumulation in Bangladeshi women [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 222 (2): 221-226.
- [10] WANG YX, FENG W, ZENG Q, et al. Variability of metal levels in spot, first morning, and 24-hour urine samples over a 3-month period in healthy adult Chinese Men [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (4): 468-476.
- [11] CHANG X, JIN T, CHEN L, et al. Metallothionein I isoform mRNA expression in peripheral lymphocytes as a biomarker for occupational cadmium exposure [J]. *Exp Biol Med*, 2009, 234 (6): 666-672.
- [12] TAKIGUCHI M, YOSHIHARA S. New aspects of cadmium as endocrine disruptor [J]. *Environ Sci*, 2006, 13 (2): 107-116.
- [13] NAKAGAWA H, KAWANO S, OKUMURA Y, et al. Mortality study of inhabitants in a cadmium-polluted area [J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 1987, 38 (4): 553-560.
- [14] 雷立健, 金泰虞, 周袁芬. 职业接触镉对工人胰岛素水平的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2006, 24 (1): 3-6.
- [15] AKINLOYE O, OGUNLEYE K, OGUNTIBEJU OO. Cadmium, lead, arsenic and selenium levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Afr J Biotechnol*, 2010, 9 (32): 5189-5195.
- [16] SCHWARTZ GG, IL'YASOVA D, IVANOVA A. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (2): 468-470.
- [17] 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.
- [18] BORNÉ Y, FAGERBERG B, PERSSON M, et al. Cadmium exposure and incidence of diabetes mellitus-results from the Malmö Diet and Cancer study [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (11): e112277.
- [19] LIU W, ZHANG B, HUANG Z, et al. Cadmium body burden and gestational diabetes mellitus: a prospective study [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126 (2): 027006.
- [20] TREVIÑO S, WAALKES MP, HERNÁNDEZ JA, et al. Chronic cadmium exposure in rats produces pancreatic impairment and insulin resistance in multiple peripheral tissues [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 583: 27-35.
- [21] BELL RR, EARLY JL, NONAVINAKERE VK, et al. Effect of cadmium on blood glucose level in the rat [J]. *Toxicol Lett*, 1990, 54 (2/3): 199-205.
- [22] JIN T, NORDBERG G, SEHLIN J, et al. The susceptibility to nephrotoxicity of streptozotocin-induced diabetic rats subchronically exposed to cadmium chloride in drinking water [J]. *Toxicology*, 1999, 142 (1): 69-75.

- [23] ITHAKISSIOS DS, GHAFGHAZI T, MENNEAR JH, et al. Effect of multiple doses of cadmium on glucose metabolism and insulin secretion in the rat [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1975, 31 (1) : 143-149.
- [24] KIM KE, SHI NY, EO MS, et al. THR-297 : impacts of heavy metal exposure on adiposity and pubertal development in Koran children and adolescents [EB/OL]. (2015-03-05) [2019-04-01]. <https://endo.confex.com/endo/2015endo/webprogram/Paper21251.html>.
- [25] SKALNAYA MG, TINKOV AA, DEMIDOV VA, et al. Hair toxic element content in adult men and women in relation to body mass index [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 161 (1) : 13-19.
- [26] PADILLA MA, ELOBEID M, RUDEN DM, et al. An examination of the association of selected toxic metals with total and central obesity indices : NHANES 99-02 [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7 (9) : 3332-3347.
- [27] KAWAKAMI T, NISHIYAMA K, KADOTA Y, et al. Cadmium modulates adipocyte functions in metallothionein-null mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272 (3) : 625-636.
- [28] HAN JC, PARK SY, HAH BG, et al. Cadmium induces impaired glucose tolerance in rat by down-regulating GLUT4 expression in adipocytes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 413 (2) : 213-220.
- [29] SIMMONS AL, SCHLEZINGER JJ, CORKEY BE. What are we putting in our food that is making us fat? Food additives, contaminants, and other putative contributors to obesity [J]. *Curr Obes Rep*, 2014, 3 (2) : 273-285.
- [30] FORAN C M, PETERSON B N, BENSON W H. Influence of parental and developmental cadmium exposure on endocrine and reproductive function in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2002, 133 (3) : 345-354.
- [31] AGUILAR M, BHUKET T, TORRES S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012 [J]. *JAMA*, 2015, 313 (19) : 1973-1974.
- [32] MOON SS. Additive effect of heavy metals on metabolic syndrome in the Korean population : the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010 [J]. *Endocrine*, 2014, 46 (2) : 263-271.
- [33] NOOR N, ZONG G, SEELY EW, et al. Urinary cadmium concentrations and metabolic syndrome in U.S. adults : the national health and nutrition examination survey 2001-2014 [J]. *Environ Int*, 2018, 121 : 349-356.
- [34] LEE B K, KIM Y. Association of blood cadmium level with metabolic syndrome after adjustment for confounding by serum ferritin and other factors : 2008-2012 Korean national health and nutrition examination survey [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 171 (1) : 6-16.

(英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：葛宏妍)

(上接第 1059 页)

- [2] 李欣欣, 崔师伟, 何民富, 等. 超高效液相色谱串联质谱检测生物样本中多环芳烃 [J]. *中国预防医学杂志*, 2012, 13 (4) : 246-250.
- [3] 陈小兰, 王斌, 王佳楣, 等. 北京市城区孕妇多环芳烃暴露水平及季节变化特征 [J]. *中国公共卫生*, 2016, 32 (1) : 113-117.
- [4] 郭勇勇, 霍霞, 吴库生, 等. 气相色谱-质谱联用法检测新生儿脐带血多环芳烃 [J]. *汕头大学医学院学报*, 2010, 23 (2) : 68-70.
- [5] LIU G, ZHOU N, ZHANG M, et al. Hydrophobic solvent induced phase transition extraction to extract drugs from plasma for high performance liquid chromatography-mass spectrometric analysis [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217 (3) : 243-249.
- [6] 游钊, 朱岚, 何玲, 等. 在线固相萃取-高效液相色谱法同时测定人尿液中 7 种多环芳烃代谢物 [J]. *分析化学*, 2014, 42 (12) : 1723-1728.
- [7] 刘丹华, 唐红芳, 刘绿叶, 等. 在线固相萃取-高效液相色谱法测定人体尿液中的 N-乙酰-S-(N-甲基甲氨酰) 半胱氨酸 [J]. *分析化学*, 2014, 42 (12) : 1842-1845.
- [8] 张鸣姗. 溶剂诱导相变萃取法在药物分离分析中的应用研究 [D]. 长沙 : 湖南师范大学, 2011.
- [9] 杨立新, 曾凡刚, 张晓娜, 等. 人血液中 16 种多环芳烃测定的固相萃取结合气相色谱-质谱法 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2019, 37 (2) : 139-143.

(英文编辑：汪源；编辑：韩凤婵, 汪源；校对：陈姣)