

环境中常见重金属致肝毒性的研究进展

尉梦瑶^{a, b, c, d}, 陈华国^{a, b, c, d}, 赵超^{a, b, c, d}, 龚小见^{a, b, c, d}, 周欣^{a, b, c, d}

贵州师范大学 a. 贵州省山地环境信息系统与生态环境保护重点实验室 b. 喀斯特山地生态环境保护与资源利用协同创新中心 c. 贵州省药物质量控制及评价技术工程实验室 d. 天然药物质量控制中心, 贵州贵阳 550001

摘要:

随着工业的发展和人类生活水平的提高, 重金属通过职业暴露、工业污染、日用品加工等各种各样的途径, 直接或间接地威胁人类的生命健康, 其对机体的损伤呈现多系统性、多器官性, 且均会造成肝脏的损伤。本文结合国内外近五年的研究, 归纳环境中常见的重金属铅、镉、汞、砷单独或联合暴露产生的肝毒性作用及可能的机制, 并指出现阶段联合暴露尚存在的评估体系不完善、毒性机制研究较少等问题, 为进一步研究开展提供参考。

关键词: 铅; 镉; 汞; 砷; 肝毒性; 作用机制

Research progress on hepatotoxicity induced by common heavy metals in environment WEI Mengyao^{a, b, c, d}, CHEN Huaguo^{a, b, c, d}, ZHAO Chao^{a, b, c, d}, GONG Xiaojian^{a, b, c, d}, ZHOU Xin^{a, b, c, d} (a.Key Laboratory for Information System of Mountainous Areas and Protection of Ecological Environment b.Collaborative Innovation Center for Karst Mountain Ecological Environmental Protection and Resource Utilization c.Guizhou Engineering Laboratory for Quality Control & Evaluation Technology of Medicine d.Research Center for Quality Control of Natural Medicine, Guizhou Normal University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

Abstract:

With the development of industry and the improvement of living standards, heavy metals directly or indirectly threaten human life and health through various channels such as occupational exposure, industrial pollution, and commodity manufacturing. The adverse health effects caused by heavy metals show multiple systemic and organ damage, and all can cause liver damage. In this paper, combined with research conducted in the past five years at home and abroad, we summarized the hepatotoxic effects and possible mechanisms of common heavy metals (lead, cadmium, mercury, and arsenic) in the environment caused by single or combined exposure. The article pointed out that current assessment systems for joint exposure remain to be improved and related toxicity mechanisms to be elucidated, aiming to provide insights for further research.

Keywords: lead; cadmium; mercury; arsenic; hepatotoxicity; mechanism of action

现如今, 人类生活现代化和生产工业化程度飞速提高, 重金属逐渐成为环境问题中最具危害性的污染物之一。环境中的重金属广泛分布并通过多种途径威胁人体健康^[1], 铅、镉、汞和砷作为其中毒性较强、危害最重的重金属, 主要经由呼吸道、消化道进入人体, 对呼吸系统、免疫系统、神经系统等多个系统或心、肝、肾等多个器官造成损伤, 甚至引起癌症的发生^[2]。

肝脏是机体消化系统中起新陈代谢作用的重要器官, 它不仅是重金属在机体中代谢的重要场所, 也是其毒性作用的靶器官之一。重金属在肝脏中蓄积, 引发肝损伤、肝纤维化甚至肝癌。近年来, 重金属污染物暴露所致的肝毒性引起了研究人员的关注。本文结合近5年的文献, 总结了铅、镉、汞和砷单独或联合暴露产生的肝毒性作用及其可能的作用机制, 为重金属致肝毒性的后续研究提供参考。

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20497

基金项目

贵州省高层次创新人才培养项目(黔科合人才(2015)4033号); 贵州省优秀青年科技人才项目(黔科合平台人才[2017]5625)

作者简介

尉梦瑶(1997—), 女, 硕士生;
E-mail: 13293999288@163.com

通信作者

周欣, E-mail: alice9800@sina.com

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-10-31

录用日期 2021-01-06

文章编号 2095-9982(2021)04-0425-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

尉梦瑶, 陈华国, 赵超, 等. 环境中常见重金属致肝毒性的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(4): 425-430.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20497

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHOU Xin, E-mail: alice9800@sina.com

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2020-10-31

Accepted 2021-01-06

To cite

WEI Mengyao, CHEN Huaguo, ZHAO Chao, et al. Research progress on hepatotoxicity induced by common heavy metals in environment[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(4): 425-430.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20497

1 铅、镉、汞和砷的肝毒性作用

1.1 单独暴露的肝毒性作用

1.1.1 铅 人体通过职业暴露或环境污染产生铅接触,铅被吸收并蓄积于体内对肝脏产生毒性作用,蓄积程度不同,造成肝脏损伤的程度也不同。少量的铅在人体中先进入血液,蓄积于软组织中,多数经由肾脏排出,少数仍留在体内。急性醋酸铅暴露可引起明显肝毒性,表现为肝功能异常,血清总蛋白、白蛋白和葡萄糖浓度显著降低^[3]。亚急性铅中毒一般发生于长期较低水平铅接触人群,主要蓄积在肝脏和肾脏中^[4]。有实验表明,醋酸铅诱导的肝损伤表现为纤维组织增生和静脉血管阻塞,大鼠肝脏局部出现大面积肝脏变性和胶原沉积增加,血清谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平升高^[5]。

1.1.2 镉 镉暴露对肝脏的影响主要由于环境污染或吸烟所致^[6]。镉暴露可导致肝功能障碍、肝坏死性炎症、非酒精性或酒精性脂肪肝和肝纤维化。镉主要通过消化道进入机体,经血液循环后在肝脏发生蓄积。研究显示,镉的肝毒性表现出性别差异,在女性/雌性体内更易吸收和蓄积,孕激素激活受体介导的钙离子通道参与急性镉暴露造成的性别差异性肝损伤^[7]。实验表明急性镉暴露对斑马鱼肝脏的应激防御、免疫和锌离子转运系统造成负面影响,产生炎症反应^[8]。采用动物模型模拟中年人群肝脏慢性镉沉积发现,长期慢性镉暴露使小鼠肝细胞内脂肪过度沉积,造成非酒精性脂肪肝^[9]。研究表明,镉的肝毒性呈现剂量和时间依赖性,通过干扰肝脏中的抗氧化屏障,降低谷胱甘肽和巯基的浓度,导致总抗氧化能力下降,产生氧化应激^[10]。

1.1.3 汞 汞主要以有机汞、无机汞和元素汞3种形式存在,人为造成的汞污染远大于自然中的汞含量。在不同的接触途径中,人类主要通过摄入受有机汞污染的食物和职业接触两种途径造成汞暴露,肝脏中汞的过度蓄积会改变肝脏的结构和功能。汞与靶细胞或组织中的谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶等几种蛋白质和非蛋白巯基之间存在复杂的结合作用,导致蛋白质损伤和含巯基的抗氧化剂损耗,从而引起氧化应激介导的肝损伤^[11]。有动物实验表明,氯化汞所致大鼠肝毒性存在性别差异,雌性肝毒性明显高于雄性;氯化汞处理后雄性大鼠肝细胞膜中阴离子转运蛋白

Oat3 丰度降低,限制汞离子进入肝脏,从而保护其免受汞的肝毒性作用^[12]。

1.1.4 砷 砷进入机体后主要蓄积于肝脏并在肝脏内进行甲基化代谢,生成甲基砷酸和二甲基砷酸,而代谢过程中还会产生甲基亚砷酸等中间产物,均具有很强的肝毒性^[13]。长期接触砷会导致肝细胞坏死、变性,肝功能损伤,甚至肝硬化、肝癌等不同程度的肝脏疾病,成为砷致死的主要原因之一。组织学病理研究发现,砷对肝脏的毒性早期表现为肝细胞及细胞器肿胀、变性,晚期表现为不同程度的肝细胞坏死、纤维化或增生。亚砷酸钠在体内可引起肝脏的损伤和纤维化,并伴有大量胶原沉积和肝星状细胞活化^[14]。动物研究显示,砷染毒大鼠肝脏内存在大量砷蓄积,且观察到肝细胞崩解、中央静脉连接坏死和肝小叶溶解现象,砷诱导肝组织中碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 水平增加,肝脏脏器指数降低,可作为衡量肝脏毒性的指标^[15]。

1.2 联合暴露的肝毒性作用

铅、镉、汞和砷于环境污染中往往以两种或两种以上组合的方式出现,多种重金属的混合物通过空气、水和食物联合暴露,其间相互作用复杂。重金属种类不同,联合产生的肝毒性效应也不同,存在协同、相加及拮抗3种形式。联合暴露产生的肝毒性效应还与受试对象、染毒剂量、染毒方式以及评估标准等多个因素相关。铅、镉、汞和砷之间联合暴露的肝毒性作用^[16-25]详见表1。

2 铅、镉、汞和砷的肝毒性作用机制

2.1 氧化应激

氧化应激代表氧化活性物质和抗氧化防御体系之间出现失衡^[26]。氧化活性物质分为活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 两种,重金属诱导机体产生过量高度有害的 ROS 是导致肝脏发生氧化应激的直接原因。抗氧化防御体系包括抗氧化物质、酶类抗氧化物质和非酶类抗氧化蛋白。重金属作用于抗氧化防御体系,干扰机体内 ROS 的消除以及氧化还原反应的正常发生,是重金属致使肝脏发生氧化应激的间接原因。

2.1.1 单独暴露 铅通过直接增加肝脏线粒体 ROS 水平,或消耗肝细胞内超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化物质干扰抗氧化防御系统^[27];镉耗竭谷胱甘肽促成 ROS 的产生,造成肝脏线粒体损伤和

表1 铅、镉、汞和砷联合暴露的肝毒性作用
Table 1 Hepatotoxicity of combined exposure to lead, cadmium, mercury, and arsenic

重金属	受试对象	染毒方式	染毒药品及剂量	肝毒性作用	联合作用	参考文献
铅、镉	电子垃圾污染暴露人群	食物和饮水暴露	—	诱导肝细胞凋亡, 影响人体肝功能及相关血液指标	—	[16]
	Wistar 大鼠	灌胃	300 mg·kg ⁻¹ PbAc ₂ 50 mg·kg ⁻¹ CdCl ₂	总蛋白降低, AST、ALT 升高	协同	[17]
	SD 大鼠	饮水暴露	150 mg·L ⁻¹ PbAc ₂ 15 mg·L ⁻¹ CdAc ₂	肝脏超微结构损伤, 胞内有液泡, 胞核消失	协同	[18]
镉、汞	家兔	灌胃	1.2 mg·kg ⁻¹ CdCl ₂ 1.5 mg·kg ⁻¹ HgCl ₂	AST、ALT、LDH 升高, 总蛋白降低	拮抗	[19]
	Wistar 大鼠	饮水暴露	100 mg·L ⁻¹ CdCl ₂ 25 mg·L ⁻¹ HgCl ₂	肝细胞频繁凋亡且出现炎症、坏死、正弦状扩张、退行性变化	协同	[20]
镉、砷	Wistar 大鼠	灌胃	1 mg·kg ⁻¹ CdCl ₂ 5 mg·kg ⁻¹ NaAsO ₂	肝组织发生炎症反应, 出现表观遗传变化	协同	[21]
	蛋鸡	饲料暴露	100 mg·kg ⁻¹ CdCl ₂ 200 mg·kg ⁻¹ As ₂ O ₃	较于单独暴露, 联合组 ALT、AST、ALP 下降	拮抗	[22]
铅、镉、汞	SD 大鼠	饮水暴露	250 mg·L ⁻¹ PbAc ₂ 75 mg·L ⁻¹ CdCl ₂ 1.5 mg·L ⁻¹ HgCl ₂	细胞色素 P450 升高, 肝组织出现脂肪变性	—	[23]
铅、镉、汞、砷	ICR 小鼠	饮水暴露	0.01 mg·L ⁻¹ PbAc ₂ 0.005 mg·L ⁻¹ CdCl ₂ 0.001 mg·L ⁻¹ HgCl ₂ 0.01 mg·L ⁻¹ NaAsO ₂	ALT、AST、ALP 升高, 肝功能受损	协同	[24]
铅、镉、汞、铬、锰、镍、铜、锌	SD 大鼠	饲料暴露	饲料中重金属元素量 6.110 mg·g ⁻¹	出现肝脏淤血, 炎性细胞浸润, 胞核固缩、浓染	—	[25]

肝细胞脂质过氧化^[28]。同时, 镉与膜蛋白(如二价金属转运蛋白、锌转运蛋白等)竞争性结合进入靶细胞, 参与铜、锌、锰等必需金属的运输, 破坏肝细胞中的氧化还原平衡^[29]; 汞与巯基或硒基极易发生共价结合, 引起抗氧化酶活性变化, 阻碍肝细胞内 ROS 的清除^[24]。此外, Hg²⁺ 还会置换锌指蛋白中的 Zn²⁺, 在肝脏中产生 ROS 堆积, 从而诱导氧化损伤^[30]; 砷在机体代谢的过程中引起肝脏的脂质过氧化物、蛋白羰基含量增加, 抗氧化酶含量减少, 进一步损伤细胞膜和蛋白质^[31]。无机砷通过核因子 Nrf2 信号通路调控抗氧化酶的表达下调, 使机体的抗氧化能力降低, 引发氧化损伤, 从而造成肝脏损伤^[32]。

2.1.2 联合暴露 铅镉的联合暴露会产生协同效应。研究表明, 铅镉联合处理使得机体抗氧化酶及相关微量元素的表达上调, 造成肝脏发生氧化应激; 镉汞联合暴露改变 ALT、AST、LDH 和胆红素等各种肝毒性生化指标, 在肝脏中主要表现为协同作用, 肾脏中则表现为拮抗作用^[20]; 铅、镉和汞共暴露会造成大鼠肝脏、肾脏等多器官性损伤, 实验中表现出的白蛋白的浓度降低可能是由于机体对抗氧化应激所致; 铅、镉、汞和砷混合暴露具有更高的毒性, 主要通过氧化应激诱导肝细胞损伤, 表现为 ALT、AST、ALP 水平升高, 抗氧化物质水平降低。一般来说, 接触金属混合物会减少单一金属在靶器官中的积累, 然而接触铅和砷的混合

金属会增加这些金属在肝脏中的浓度^[33]。

2.2 细胞凋亡与自噬

重金属暴露会诱导细胞凋亡, 凋亡是一个多基因严格控制的过程。铅、镉、汞和砷等具有致癌性的过渡金属均能促进细胞凋亡, 主要通过线粒体介导的内源性途径和内质网途径发生。细胞自噬是指细胞将折叠错误的蛋白及受损的细胞器用自噬小泡传递至溶酶体中降解的途径, 肝脏疾病的发生发展与细胞自噬功能的缺失有关。细胞凋亡和自噬之间相互抑制, 在重金属所致的肝毒性机制中具备高度调控性和关键性^[34]。

2.2.1 单独暴露 铅暴露使肝细胞内产生 ROS, 大量 ROS 的蓄积直接损伤线粒体膜结构, 由氧化应激介导的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路发生改变进而诱导细胞凋亡。另外, 铅诱导肝细胞 P53 表达上调, 经半胱氨酸蛋白酶 (cysteine aspartate protease, caspase) 家族介导细胞凋亡^[35]; 镉与含硫化合物有很高的亲和力, 镉离子与线粒体膜上充足的含巯基蛋白紧密结合, 造成巯基基团失活, 引起线粒体和内质网等功能的紊乱, 从而导致肝脏中细胞凋亡和 DNA 损伤的发生^[36]; 实验发现, 汞对肝细胞的毒性作用通过细胞凋亡和自噬作用导致, 汞诱导的氧化应激造成线粒体功能丧失, 细胞质酸化明显, 细胞骨架和内质网功能失调, 表现出肝脏

细胞活力下降、细胞质收缩、细胞核碎裂等现象^[37]；砷的肝毒性可能是通过抑制不同线粒体复合体的活性，造成线粒体功能紊乱而实现，线粒体复合体活性的整体下调增加ROS生成，从而引起DNA和其他分子的氧化损伤，诱导肝细胞凋亡^[38]。

2.2.2 联合暴露 铅镉联合处理诱导自噬对肝细胞造成损伤，自噬相关蛋白Atg5、Atg7、Beclin-1、p62、LC3和mRNAs的表达水平上调^[18]。低剂量铅镉共暴露通过引起线粒体的氧化损伤，导致促凋亡蛋白Bcl-2、Bax、caspase-3等向胞浆中释放，产生细胞凋亡，最终损害肝功能^[39]。此外，氟镉联合作用会导致肝细胞线粒体功能障碍、肿胀以及膜电位降低，增加凋亡蛋白的表达，通过凋亡途径增强肝毒性作用^[40]。

2.3 炎症反应

肝脏受到环境中重金属的诱导产生一种以防御为主的病理反应，即为炎症反应。炎症反应在通常情况下造成的影响对机体是有利的，机体暴露于重金属时，则会产生一系列肝脏疾病，包括脂肪性肝病和肝纤维化等^[41]。炎症细胞随着炎症反应的发生而激活，释放出肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)等促炎症细胞因子。重金属性肝脏炎症的产生多由氧化应激介导，炎症细胞的聚集又会促成ROS生成，两种机制相互协同，加剧肝脏的损伤。

研究显示，铅中毒增加肝组织中促炎症细胞因子TGF-β、IL-4和TNF-α的表达，降低抗氧化酶和抗炎细胞因子IL-10的表达，铅通过触发肝组织中的炎症化学介质、降低免疫调节因子，扰乱信号传导从而引起肝损伤^[42]；镉暴露可引起肝细胞损伤、炎症浸润、血清ALT、AST和促炎因子IL-1β、IL-6、TNF-α表达上调，活化NLRP3炎症小体，发生肝脏炎性损伤和肝功能减退^[43]；长期砷暴露使得肝细胞反复发生炎症、坏死或凋亡。三氧化二砷可上调细胞自噬水平，其诱导的细胞死亡依赖于组织蛋白酶B介导的NLRP3炎症小体的激活^[44]。亚砷酸钠通过调控MAPK信号转导通路上的蛋白表达，诱导肝星状细胞活化，造成肝脏纤维化^[45]。

2.4 其他机制

生物膜损伤也是重金属致肝损伤的重要结果。铅、镉暴露可导致肝细胞内Ca²⁺平衡失调产生肝毒性，镉离子抢占钙离子通道，与细胞膜上有特异性功

能的钙调蛋白相结合，导致蛋白表达水平发生改变，干扰信息的传递^[29]。

3 结语与展望

重金属铅、镉、汞和砷通过环境污染和职业暴露两种途径进入机体，对肝脏造成不同程度的损伤。根据重金属的种类、剂量、暴露方式不同，对机体造成的毒性及毒性机制也不尽相同。

目前，针对铅、镉、汞和砷的肝毒性作用及其机制已经做出了很多研究，但在未来仍存在问题，主要分析总结为以下几方面：①生活中的重金属污染往往以铅镉、铅镉汞、铅镉汞砷等复合形式出现，重金属单独暴露产生肝毒性机制的研究现已存在很多，但对于联合的研究却相对较少，仍需进一步深入。②目前，重金属联合暴露的肝毒性机制仅涉及氧化应激和细胞凋亡两方面，可以综合单独暴露的特点拓宽思路，增加炎症反应的研究。③铅、镉、汞和砷联合暴露的评估体系并不完善，不同学者对于染毒剂量的选择也不尽相同，不同实验相同重金属联合所得的交互关系可能不同。因此，应逐步完善和标准评估体系，这样才能更有利于联合毒性的研究。④在动物实验中，重金属暴露对不同种属动物的相同组织器官(肝脏)产生的毒性机制是否相同尚未可知，有待探寻。⑤最后，重金属肝毒性机制相互联系，应从多角度全面考虑，任何一种重金属所致的肝毒性机制至今都还没有分析透彻，仍需继续进行实验研究。

参考文献

- [1] BOROWSKA S, BRZÓSKA MM. Metals in cosmetics : implications for human health [J] . J Appl Toxicol, 2015, 35 (6) : 551-572.
- [2] KARRI V, SCHUHMACHER M, KUMAR V. Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction : a general review of metal mixture mechanism in brain [J] . Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 48 : 203-213.
- [3] JALALI SM, NAJAFZADEH H, BAHMEI S. Protective role of silymarin and D-penicillamine against lead-induced liver toxicity and oxidative stress [J] . Toxicol Ind Health, 2017, 33 (6) : 512-518.
- [4] 冯玉杰, 王玉峰, 王国琛, 等. 急性和亚急性铅染毒后小鼠体内铅分布特征 [J] . 环境与职业医学, 2018, 35 (9) : 849-854.
- FENG YJ, WANG YF, WANG GC, et al. Lead distribution

- characteristics in mice after acute and subacute exposures to lead [J]. J Environ Occup Med, 2018, 35 (9) : 849-854.
- [5] ALHUSAINI A, FADDA L, HASAN I H, et al. Curcumin ameliorates lead-induced hepatotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation, and modulating Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. Biomolecules, 2019, 9 (11) : 703.
- [6] GHOOCHANI M, DEGHANI M H, RASTKARI N, et al. Association among sources exposure of cadmium in the adult non-smoking general population of tehran [J]. Biol Trace Elem Res, 2019, 191 (1) : 27-33.
- [7] SHIMADA H, HASHIGUCHI T, YASUTAKE A, et al. Sexual dimorphism of cadmium-induced toxicity in rats : involvement of sex hormones [J]. Arch Toxicol, 2012, 86 (9) : 1475-1480.
- [8] WANG CC, SI LF, GUO SN, et al. Negative effects of acute cadmium on stress defense, immunity, and metal homeostasis in liver of zebrafish : The protective role of environmental zinc dpre-exposure [J]. Chemosphere, 2019, 222 : 91-97.
- [9] HE X, GAO J, HOU H, et al. Inhibition of mitochondrial fatty acid oxidation contributes to development of nonalcoholic fatty liver disease induced by environmental cadmium exposure [J]. Environ Sci Technol, 2019, 53 (23) : 13992-14000.
- [10] MEŻYŃSKA M, BRZÓSKA M M, ROGALSKA J, et al. Extract from *Aronia melanocarpa* L. berries prevents cadmium-induced oxidative stress in the liver : a study in a rat model of low-level and moderate lifetime human exposure to this toxic metal [J]. Nutrients, 2019, 11 (1) : 21.
- [11] LIU W, XU Z, LI H, et al. Protective effects of curcumin against mercury-induced hepatic injuries in rats, involvement of oxidative stress antagonism, and Nrf2-ARE pathway activation [J]. Hum Exp Toxicol, 2017, 36 (9) : 949-966.
- [12] HAZELHOFF M H, TORRES A M. Gender differences in mercury-induced hepatotoxicity : Potential mechanisms [J]. Chemosphere, 2018, 202 : 330-338.
- [13] CHI L, XUE J, TU P, et al. Gut microbiome disruption altered the biotransformation and liver toxicity of arsenic in mice [J]. Arch Toxicol, 2019, 93 (1) : 25-35.
- [14] TAO Y, QIU T, YAO X, et al. Autophagic-CTSB-inflammasome axis modulates hepatic stellate cells activation in arsenic-induced liver fibrosis [J]. Chemosphere, 2020, 242 : 124959.
- [15] SAHA S, RASHID K, SADHUKHAN P, et al. Attenuative role of mangiferin in oxidative stress-mediated liver dysfunction in arsenic-intoxicated murines [J]. Biofactors, 2016, 42 (5) : 515-532.
- [16] CHEN Y, XU X, ZENG Z, et al. Blood lead and cadmium levels associated with hematological and hepatic functions in patients from an e-waste-polluted area [J]. Chemosphere, 2019, 220 : 531-538.
- [17] ANDJELKOVIC M, DJORDJEVIC A B, ANTONIJEVIC E, et al. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver, and kidney [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16 (2) : 274.
- [18] ZOU H, SUN J, WU B, et al. Effects of cadmium and/or lead on autophagy and liver injury in rats [J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 198 (1) : 206-215.
- [19] MUMTAZ S, ALI S, KHAN R, et al. The protective role of ascorbic acid in the hepatotoxicity of cadmium and mercury in rabbits [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2019, 26 (14) : 14087-14096.
- [20] DARDOURI K, HAOUEM S, GHARBI I, et al. Combined effects of Cd and Hg on liver and kidney histology and function in wistar rats [J]. J Agric Chem Environ, 2016, 5 (4) : 159-169.
- [21] MUMTAZ F, ALBELTAGY R S, DIAB M S, et al. Exposure to arsenite and cadmium induces organotoxicity and miRNAs deregulation in male rats [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2020, 27 (14) : 17184-17193.
- [22] 秦卫红, 王倩倩, 陈大伟. 砷镉联合暴露对蛋鸡肝脏功能的影响及硫辛酸保护效应研究 [J]. 安徽农业科学, 2018, 46 (33) : 58-60.
- QIN W H, WANG Q Q, CHEN D W. Effects of combined exposure of arsenic and cadmium on the liver functions of laying hens and the protective effect of α -lipoic acid [J]. J Anhui Agric Sci, 2018, 46 (33) : 58-60.
- [23] ZHOU F, YIN G, GAO Y, et al. Toxicity assessment due to prenatal and lactational exposure to lead, cadmium and mercury mixtures [J]. Environ Int, 2019, 133 : 105192.
- [24] COBBINA S J, CHEN Y, ZHOU Z, et al. Toxicity assessment due to sub-chronic exposure to individual and mixtures of four toxic heavy metals [J]. J Hazard Mater, 2015, 294 : 109-120.
- [25] 王亚飞, 宋新, 华启航, 等. 多种重金属污染物对大鼠毒性蓄积的实验研究 [J]. 宁波大学学报 (理工版), 2018, 31 (3) : 76-82.
- WANG Y F, SONG X, HUA Q H, et al. Experimental study on the accumulated toxicity of multi-heavy metal [J]. J Ningbo Univ (NSEE), 2018, 31 (3) : 76-82.

- [26] MASARONE M, ROSATO V, DALLIO M, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018 : 9547613.
- [27] TEERASANTIPAN T, CHAITEERAKIJ R, PRUEKSAPANICH P, et al. Changes in inflammatory cytokines, antioxidants and liver stiffness after chelation therapy in individuals with chronic lead poisoning [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20 (1) : 263.
- [28] ABU-EL-ZAHAB HS, HAMZA RZ, MONTASER MM, et al. Antioxidant, antiapoptotic, antigenotoxic, and hepatic ameliorative effects of L-carnitine and selenium on cadmium-induced hepatotoxicity and alterations in liver cell structure in male mice [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 173 : 419-428.
- [29] SHIRAISHI N, WAALKES M.P. Enhancement of metallothionein gene expression in male Wistar (WF/NCr) rats by treatment with calmodulin inhibitors : potential role of calcium regulatory pathways in metallothionein induction [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1994, 125 (1) : 97-103.
- [30] CHENG B, ANNAMALAI T, SANDHAUS S, et al. Inhibition of Zn (II) binding type IA topoisomerases by organomercury compounds and Hg (II) [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3) : e0120022.
- [31] PRAKASH C, KUMAR V. Chronic arsenic exposure-induced oxidative stress is mediated by decreased mitochondrial biogenesis in rat liver [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 173 (1) : 87-95.
- [32] WANG H, ZHU J, LI L, et al. Effects of Nrf2 deficiency on arsenic metabolism in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 337 : 111-119.
- [33] ORR S E, BARNES M C, GEORGE H S, et al. Exposure to mixtures of mercury, cadmium, lead, and arsenic alters the disposition of single metals in tissues of Wistar rats [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2018, 81 (24) : 1246-1256.
- [34] SHOJAIE L, IORGA A, DARA L. Cell death in liver diseases : a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (24) : 9682.
- [35] MUJAIBEL L M, KILARKAJE N. Mitogen-activated protein kinase signaling and its association with oxidative stress and apoptosis in lead-exposed hepatocytes [J]. *Environ Toxicol*, 2015, 30 (5) : 513-529.
- [36] ZHANG C, GE J, LV M, et al. Selenium prevent cadmium-induced hepatotoxicity through modulation of endoplasmic reticulum-resident selenoproteins and attenuation of endoplasmic reticulum stress [J]. *Environ Pollut*, 2020, 260 : 113873.
- [37] VERGILIO C S, CARVALHO C E, MELO E J. Mercury-induced dysfunctions in multiple organelles leading to cell death [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29 (1) : 63-71.
- [38] LIU J, ZHAO H, WANG Y, et al. Alterations of antioxidant indexes and inflammatory cytokine expression aggravated hepatocellular apoptosis through mitochondrial and death receptor-dependent pathways in *Gallus gallus* exposed to arsenic and copper [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25 (16) : 15462-15473.
- [39] YUAN G, DAI S, YIN Z, et al. Sub-chronic lead and cadmium co-induce apoptosis protein expression in liver and kidney of rats [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (6) : 2905-2914.
- [40] ARAB-NOZARI M, MOHAMMADI E, SHOKRZADEH M, et al. Co-exposure to non-toxic levels of cadmium and fluoride induces hepatotoxicity in rats via triggering mitochondrial oxidative damage, apoptosis, and NF-kB pathways [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27 (19) : 24048-24058.
- [41] LI H, SHI J, ZHAO L, et al. *Lactobacillus plantarum* KLD51.0344 and *Lactobacillus acidophilus* KLD51.0901 mixture prevents chronic alcoholic liver injury in mice by protecting the intestinal barrier and regulating gut microbiota and liver-related pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69 (1) : 183-197.
- [42] ALMASMOUM H, REFAAT B, GHAITH M M, et al. Protective effect of Vitamin D3 against lead induced hepatotoxicity, oxidative stress, immunosuppressive and calcium homeostasis disorders in rat [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 72 : 103246.
- [43] CAO Z, FANG Y, LU Y, et al. Melatonin alleviates cadmium-induced liver injury by inhibiting the TXNIP-NLRP3 inflammasome [J]. *Pineal Res*, 2017, 62 (3) : e12389.
- [44] QIU T, PEI P, YAO X, et al. Taurine attenuates arsenic-induced pyroptosis and nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting the autophagic-inflammasomal pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (10) : 946.
- [45] RENU K, SARAVANAN A, ELANGO VAN A, et al. An appraisal on molecular and biochemical signalling cascades during arsenic-induced hepatotoxicity [J]. *Life Sci*, 2020, 260 : 118438.

(英文编辑：汪源；责任编辑：王晓宇)