

重金属对睡眠影响的研究进展

邵一鸣¹, 潘杰¹, 洪新宇¹, 周志俊²

1. 上海市疾病预防控制中心化学品毒性检定所, 国家环境保护新型污染物环境健康影响评价重点实验室, 上海 200336
2. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200030

摘要:

铅、镉、锰、汞等重金属是工业生产的重要原料及辅料, 环境中重金属污染不断加重。早期的重金属毒理学数据多来源于职业病患者的临床资料, 如今普通成年人群和婴幼儿及青少年人群也逐渐成为重金属健康危害的研究对象。流行病学资料和实验室研究均明确表明重金属具有神经系统毒性, 而睡眠则是由中枢神经系统协调控制。本文基于流行病学研究, 综述了重金属对职业人群和非职业人群(包括普通成年人群和婴幼儿及青少年人群)睡眠的影响; 同时, 从睡眠-觉醒周期和与睡眠相关的神经化学物质两方面, 介绍了重金属对睡眠影响的机制。

关键词: 重金属; 睡眠障碍; 神经毒性

Review on effects of heavy metals on sleep SHAO Yiming¹, PAN Jie¹, HONG Xinyu¹, ZHOU Zhijun² (1. Institute of Chemical Toxicity Testing, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, State Environmental Protection Key Laboratory of Environmental Health Impact Assessment of Emerging Contaminants, Shanghai 200336, China; 2. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200030, China)

Abstract:

Heavy metals including lead, cadmium, manganese, and mercury are important raw materials and auxiliary materials in industrial production, but they are also seriously polluting the environment. While most of the early toxicological data on heavy metals are derived from studying occupational exposure populations, the general adult population and the infants and adolescents are now increasingly being studied for the health hazards of heavy metals. Epidemiological and laboratory studies have clearly demonstrated the neurotoxicity of heavy metals and sleeping is heavily regulated and coordinated by nervous system. Based on available epidemiological studies, the paper reviewed the effects of heavy metals on sleep status of occupational and non-occupational (general adults as well as infants and adolescents) populations. In addition, it presented the associated mechanisms in terms of sleep-wake cycle and sleep-related neurochemicals.

Keywords: heavy metal; sleep disorder; neurotoxicity

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21122

作者简介

邵一鸣(1992—), 女, 硕士, 医师;
E-mail: 17211020027@fudan.edu.cn

通信作者

洪新宇, E-mail: hongxinyu@scdc.sh.cn

伦理审批 不需要
利益冲突 无申报
收稿日期 2021-03-28
录用日期 2021-12-10

文章编号 2095-9982(2021)12-1383-04
中图分类号 R12
文献标志码 A

引用

邵一鸣, 潘杰, 洪新宇, 等. 重金属对睡眠影响的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38(12): 1383-1386.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21122

Correspondence to

HONG Xinyu, E-mail: hongxinyu@scdc.sh.cn

Ethics approval Not required
Competing interests None declared
Received 2021-03-28
Accepted 2021-12-10

To cite

SHAO Yiming, PAN Jie, HONG Xinyu, et al. Review on effects of heavy metals on sleep[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(12): 1383-1386.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21122

重金属广泛存在于自然环境中, 常见的有铅、镉、汞、砷、锰等。重金属是工业开采、冶炼、生产制造的重要原料和辅料。汽车、油漆等含有重金属的产品在生活中随处可见, 对环境造成的污染也不断加重。据报道, 我国无机污染物超标点位占全部超标点位的 82.8%, 其中镉、汞、砷的点位超标率分别为 7.0%、1.6%、2.7%^[1], 重金属污染的耕地面积约占全国耕地总面积的 1/6^[2]。普通人群可通过空气、食物等途径接触到重金属, 其尿液或血液中普遍可检测到重金属^[3], 有数据显示我国 2~7 岁儿童中有 14% 的人镉摄入量超过暂定每周可耐受摄入量^[4], 国内外研究均明确表明重金属具有神经毒性, 可影响神经发生, 改变内分泌水平, 导致慢性神经退行性疾病^[5-7]。

不良睡眠是一个日益严重的公共卫生问题, 越来越多的成年人具有不同程度的睡眠障碍问题。睡眠障碍主要表现为睡眠-觉醒节律紊乱、睡眠量异常以及睡眠中出现异常行为。睡眠的调控结构广泛分布于中枢神经系统^[8], 虽然目前

重金属对睡眠影响的专项研究较少,但睡眠指标常用于重金属影响神经系统的问卷调查之中。良好的睡眠状况是促进高效工作和保持愉悦心情的重要保障,因此,重金属对睡眠的影响值得进一步关注。本研究检索了与重金属和睡眠相关的报道,从流行病学研究和机制角度综述重金属对睡眠的影响,以便进一步开展重金属在睡眠相关领域的毒性研究。

1 重金属影响睡眠的流行病学调查

由于重金属的工业应用性,职业接触人群是重金属健康危害研究的主要报告对象,持续暴露往往会导致睡眠障碍、运动失调等严重的慢性疾病。重金属半衰期较长,可对水、土壤等造成持续污染,并通过空气、食物等载体进入人体,危害人群健康^[3]。因此,重金属暴露对职业人群和普通人群的健康影响值得关注。

1.1 职业人群

由于职业环境的特殊性,从事重金属加工制造的工人比普通人群具有更高的重金属暴露风险。早期的重金属毒理学数据多来源于职业病患者的临床资料,慢性重金属中毒的患者通常有明显的神经系统症状,其中睡眠障碍常作为重要的反映指标。然而,重金属暴露对工人睡眠影响的专项研究并不多。20世纪80年代有调查显示职业性铅接触工人存在睡眠障碍的困扰^[9-10]。20世纪末,姜岳明等^[11]在调查锰对心血管和神经内分泌的影响时,发现锰接触组工人存在睡眠障碍的比例更高。随着医学检测技术的发展和职业环境的改善,工人健康状况得到进一步关注,21世纪初 Bowler 等^[12]调查发现,接触含锰焊接烟尘的工人血锰水平 $> 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,更易出现睡眠障碍。与办公室人员相比,焊接工人普遍存在睡眠障碍,而且睡眠时间也更少^[13]。铅接触工人血铅平均值 $[(775\pm 428) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}]$ 明显高于非接触工人 $[(198\pm 123) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}]$ ^[14],其血清或尿液铅浓度增加与睡眠质量下降具有相关性^[15]。此外,泰国一家电子垃圾厂工人的尿汞水平高于普通人,也更易患有失眠症^[16]。受限于早期工业生产条件,大量含有重金属的工业废水废气排放到人类生存的环境中,然而大部分重金属具有蓄积性,环境污染地区居民体内的重金属含量明显高于正常值。印度一项调查发现,砷污染地区的村民除受皮肤损伤的困扰外,还普遍存在睡眠障碍问题^[17]。值得注意的是,重金属往往具有不同的存在形式,尿亚砷酸对睡眠障碍有一定的保护作用,但该结论受调查方法的影响,有待进一步研究确认^[18],同时这也提示重金属毒性研究的

复杂性。

1.2 非职业人群

1.2.1 普通成年人群 除了职业人群,重金属对非职业人群的健康影响也逐渐引起重视。基于美国国家健康和营养检查调查数据的研究发现,普通成人尿液中砷等重金属含量较高与起夜以及睡觉时腿抽筋有关^[19],而睡眠不足和睡眠延迟可能与尿镉水平升高有关^[20]。此外,有研究发现阻塞性睡眠呼吸暂停患者的血清中镉、铅、锰等重金属高于对照组,且与颈动脉内膜中层厚度相关^[21]。还有一项包含 890 名健康居民的调查发现,与短睡眠($< 7 \text{ h}$)和长睡眠($> 9 \text{ h}$)人群相比,正常睡眠($7\sim 9 \text{ h}$)人群的血锌水平最高^[22]。另有研究进一步发现,女性血清和头发中的镉铜比也与睡眠存在相关性^[23]。此外,有报道称慢性砷暴露人群的睡眠质量和心理健康受到不同程度的损伤^[24]。

1.2.2 婴幼儿及青少年人群 重金属的神经系统毒性主要表现在可以影响神经的发生发展,因此处于发育阶段的婴幼儿及青少年是重金属危害的重点关注人群^[25]。一项横断面调查显示幼儿血铅水平与睡眠问题呈正相关^[26]。我国一项包含 1 419 名儿童的队列研究发现,儿童早期血铅水平高可增加儿童后期睡眠问题以及白天嗜睡的风险^[27]。我国另一项包含 1 295 名儿童的队列显示,学龄前儿童的血锌水平可影响若干年后的睡眠质量^[28]。此外,墨西哥一项包含 395 名儿童的调查发现,早期发育阶段的积累铅暴露水平与 14 岁以下青少年的睡眠碎片化程度有关^[29]。另有一项包含 550 名儿童的研究也发现,铅可能是影响儿童睡眠障碍的潜在环境因素^[30]。除此之外,也有研究发现新生儿脐带血铅水平可能与清醒状态的转换有关^[31]。值得注意的是,孕期铅暴露往往会造子代体内的铅蓄积,但目前尚无亲代铅暴露影响子代睡眠功能的流行病学调查。

2 重金属对睡眠影响的机制

2.1 重金属影响睡眠-觉醒周期

慢性重金属暴露往往会造成严重的神经退行性疾病,动物模型和临床研究揭示了神经退行性病变过程中昼夜节律紊乱的渐进性,而且睡眠-觉醒周期受损是神经退行性疾病的常见症状^[32]。虽然睡眠-觉醒障碍的病理生理学机制仍然未知,但可以确定是由多因素促成的,除了受到遗传因素的影响外,还受环境中重金属的影响^[33]。汞元素可在脑松果体中大量蓄积,而松果体是负责调节睡眠-觉醒行为的大脑器官^[34]。

慢性铊暴露可导致大鼠的快速动眼睡眠和脑电波的 θ 波段增加,并有可能进一步引发抑郁症^[35]。给予大鼠腹腔单次注射大剂量的镉可引起睡眠-觉醒周期结构的变化^[36],而饮用含氯化镉的水后可出现非快速动眼睡眠急性增加^[37],但是慢性镉染毒后,则未观察到动物睡眠节律产生明显变化^[38],表明镉对睡眠的影响具有时间依赖性,这在一定程度上增加了重金属影响睡眠的研究难度。

2.2 重金属影响与睡眠相关的神经化学物质

流行病学调查显示焊接工人的尿样中5-羟色胺和皮质醇均与金属烟雾中的铜、锰、钴、镍、镉和铅呈正相关^[13],而5-羟色胺在促进清醒和抑制快速动眼睡眠中起重要作用^[38]。重金属铅可造成细胞外腺苷下降^[39],而腺苷是调节下丘脑睡眠-觉醒周期的重要信号分子。另有研究发现大鼠在食用含有氯化镉的食物后,下丘脑乙酰胆碱酯酶活性增加^[40],已知乙酰胆碱是控制觉醒活动的重要物质^[41],结合镉可引起睡眠-觉醒周期变化^[36],提示镉有可能是通过胆碱能神经调节睡眠周期。铊有可能通过作用于乙酰胆碱及其受体造成睡眠紊乱,但铊不影响乙酰胆碱转移酶和囊泡的转移,具有生物结构依赖性^[42]。此外,全身性炎症可能是另一个重要机制,有研究表明生物体内的重金属毒性可直接或间接地导致活性氧的产生与积累^[43],而活性氧的增加可能会损伤神经元进而影响睡眠质量,但是神经功能障碍与炎症之间的因果关系错综复杂,尚不能得出确切定论,有待进一步研究。

3 总结

重金属暴露与不良睡眠问题之间存在正相关^[44],睡眠质量常作为神经系统损伤的指标以反映重金属的神经毒性。大量研究证实重金属可导致神经系统功能紊乱,干扰神经递质的功能,但重金属暴露与睡眠障碍之间的具体联系机制尚不完全清楚。随着生物技术的发展,研究睡眠的科学手段越来越精准,睡眠评价体系也日趋完善。因此,可以运用较为成熟的实验室技术重点研究重金属对大脑神经系统中睡眠-觉醒周期、神经递质以及炎症因子等组织结构和蛋白分子的影响,进一步探索重金属对睡眠影响的作用机制,补充重金属的神经毒性数据,为加强重金属管控措施提供更为丰富的科学依据。

参考文献

[1] 环境保护部和国土资源部. 全国土壤污染状况调查公报[EB/OL]. [2021-02-17]. https://www.mee.gov.cn/gkml/sthjbgw/qt/201404/t20140417_270670.htm.

Ministry of Environmental Protection and the Ministry of Land. Bulletin of national soil pollution survey[EB/OL]. [2021-02-17]. https://www.mee.gov.cn/gkml/sthjbgw/qt/201404/t20140417_270670.htm.

[2] 宋伟, 陈百明, 刘琳. 中国耕地土壤重金属污染概况[J]. 水土保持研究, 2013, 20(2): 293-298.
SONG W, CHEN BM, LIU L. Soil heavy metal pollution of cultivated land in China[J]. Res Soil Water Conserv, 2013, 20(2): 293-298.

[3] 张科. 多金属暴露与冠心病患病风险及相关脏器功能的关联研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
ZHANG K. Associations of multiple metals exposure with the risk of coronary atherosclerotic heart disease and related organ function[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.

[4] 张磊, 高俊全, 李筱薇. 2000年中国总膳食研究——不同性别年龄组人群膳食镉摄入量[J]. 卫生研究, 2008, 37(3): 338-342.
ZHANG L, GAO JQ, LI XW. Chinese total diet study in 2000 Cadmium intakes by different age-sex population groups[J]. J Hyg Res, 2008, 37(3): 338-342.

[5] BEYERSMANN D, HARTWIG A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms[J]. Arch Toxicol, 2008, 82(8): 493-512.

[6] CAITO S, ASCHNER M. Neurotoxicity of metals[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 131: 169-189.

[7] MOHAMMED RS, IBRAHIM W, SABRY D, et al. Occupational metals exposure and cognitive performance among foundry workers using tau protein as a biomarker[J]. Neurotoxicology, 2020, 76: 10-16.

[8] 冯首花, 王艳秋, 庄慧魁. 中枢神经系统 γ -氨基丁酸能神经元对睡眠-觉醒调控作用的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2021, 37(3): 347-351.
FENG SH, WANG YQ, ZHUANG HK. Research progress on the regulation of sleep-wake by GABAergic neurons in the central nervous system[J]. Chin J Neuroanat, 2021, 37(3): 347-351.

[9] VALCIUKAS JA, LILIS R, SINGER R, et al. Lead exposure and behavioral changes: comparisons of four occupational groups with different levels of lead absorption[J]. Am J Ind Med, 1980, 1(3/4): 421-426.

[10] LILIS R, VALCIUKAS JA, MALKIN J, et al. Effects of low-level lead and arsenic exposure on copper smelter workers[J]. Arch Environ Health, 1985, 40(1): 38-47.

[11] 姜岳明, 谢佩意, 陆继培, 等. 锰粉加工工人心血管功能的调查研究[J]. 铁道劳动安全卫生与环保, 1999(3): 179-182.
JIANG YM, XIE PY, LU JP, et al. Investigation on cardiovascular functions in milling workers exposed to manganese dust[J]. Railway Energy Sav Environ Prot Occup Saf Health, 1999(3): 179-182.

[12] BOWLER RM, ROELS HA, NAKAGAWA S, et al. Dose-effect relationships between manganese exposure and neurological, neuropsychological and pulmonary function in confined space bridge welders[J]. Occup Environ Med, 2007, 64(3): 167-177.

[13] CHUANG HC, SU TY, CHUANG KJ, et al. Pulmonary exposure to metal fume particulate matter cause sleep disturbances in shipyard welders[J]. Environ Pollut, 2018, 232: 523-532.

- [14] BENER A, ALMEHDI A M, ALWASH R, et al. A pilot survey of blood lead levels in various types of workers in the United Arab Emirates[J]. *Environ Int*, 2001, 27(4): 311-314.
- [15] MOHAMMADYAN M, MOOSAZADEH M, BORJI A, et al. Exposure to lead and its effect on sleep quality and digestive problems in soldering workers[J]. *Environ Monit Assess*, 2019, 191(3): 184.
- [16] DECHARAT S. Urinary mercury levels among workers in E-waste shops in Nakhon Si Thammarat Province, Thailand[J]. *J Prev Med Public Health*, 2018, 51(4): 196-204.
- [17] MUKHERJEE S C, RAHMAN M M, CHOWDHURY U K, et al. Neuropathy in arsenic toxicity from groundwater arsenic contamination in West Bengal, India[J]. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2003, 38(1): 165-183.
- [18] RAHMAN H H, NIEMANN D, YUSUF K K. Association of urinary arsenic and sleep disorder in the US population: NHANES 2015-2016[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021: 10.1007/s11356-021-16085-6.
- [19] SHIUE I. Urinary arsenic, pesticides, heavy metals, phthalates, polyaromatic hydrocarbons, and polyfluoroalkyl compounds are associated with sleep troubles in adults: USA NHANES, 2005-2006[J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24(3): 3108-3116.
- [20] SCINICARIELLO F, BUSER M C, FEROE A G, et al. Antimony and sleep-related disorders: NHANES 2005-2008[J]. *Environ Res*, 2017, 156: 247-252.
- [21] ASKER S, ASKER M, YELTEKIN A C, et al. Serum levels of trace minerals and heavy metals in severe obstructive sleep apnea patients: correlates and clinical implications[J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(2): 547-552.
- [22] ZHANG H Q, LI N, ZHANG Z, et al. Serum zinc, copper, and zinc/copper in healthy residents of Jinan[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2009, 131(1): 25-32.
- [23] SONG C H, KIM Y H, JUNG K I. Associations of zinc and copper levels in serum and hair with sleep duration in adult women[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 149(1): 16-21.
- [24] LI Y, JING D, XIAO Y, et al. Patient-reported outcomes of arsenic-related skin lesions in China[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6195975.
- [25] 周彤, 周志俊. 铅及与其他重金属联合暴露对儿童神经发育的影响[J]. *环境与职业医学*, 2018, 35(1): 73-77.
- [26] 朱中平, 沈彤, 杨永坚, 等. 血铅、镉等6种元素对胎儿行为问题影响的横断面研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2005, 40(6): 560-563.
- [27] ZHU Z P, SHEN T, YANG Y J, et al. A cross-sectional study of the effects of blood lead and cadmium etc six elements on infant behavior problems[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2005, 40(6): 560-563.
- [28] LIU J, LIU X, PAK V, et al. Early blood lead levels and sleep disturbance in preadolescence[J]. *Sleep*, 2015, 38(12): 1869-1874.
- [29] JI X, LIU J. Associations between blood zinc concentrations and sleep quality in childhood: a cohort study[J]. *Nutrients*, 2015, 7(7): 5684-5696.
- [30] KORDAS K, CASAVANTES K M, MENDOZA C, et al. The association between lead and micronutrient status, and children's sleep, classroom behavior, and activity[J]. *Arch Environ Occup Health*, 2007, 62(2): 105-112.
- [31] MAMTANI M, PATEL A, KULKARNI H. Association of the pattern of transition between arousal states in neonates with the cord blood lead level[J]. *Early Hum Dev*, 2008, 84(4): 231-235.
- [32] VIDENOVIC A, LAZAR A S, BARKER R A, et al. 'The clocks that time us'-circadian rhythms in neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(12): 683-693.
- [33] PARMALEE N L, ASCHNER M. Metals and circadian rhythms[J]. *Adv Neurotoxicol*, 2017, 1: 119-130.
- [34] FALNOGA I, TUŠEK-ŽNIDARIČ M, HORVAT M, et al. Mercury, selenium, and cadmium in human autopsy samples from Idrija residents and mercury mine workers[J]. *Environ Res*, 2000, 84(3): 211-218.
- [35] LESTAEVEL P, BUSSY C, PAQUET F, et al. Changes in sleep-wake cycle after chronic exposure to uranium in rats[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2005, 27(6): 835-840.
- [36] VATAEV S I, MAL'GINA N A, OGANESIAN G A. The effect of cadmium on the structure of the circadian cycle of waking-sleep and on the EEG in Wistar rats[J]. *Zh Evol Biokhim Fiziol*, 1994, 30(3): 408-419.
- [37] UNNO K, YAMOTO K, TAKEUCHI K, et al. Acute enhancement of non-rapid eye movement sleep in rats after drinking water contaminated with cadmium chloride[J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34(2): 205-213.
- [38] MONTI J M. Serotonin control of sleep-wake behavior[J]. *Sleep Med Rev*, 2011, 15(4): 269-281.
- [39] 曹佳鑫, 达梦婷, 庞海龙, 等. 胞外三磷酸腺苷对铅胁迫下植物细胞损伤和过氧化氢及其清除酶水平的调节[J]. *植物研究*, 2020, 40(1): 85-92.
- [40] CAO J X, DA M T, PANG H L, et al. Effects of Extracellular adenosine-5'-triphosphate on cellular damage, H₂O₂ content, and activities of H₂O₂ detoxifying enzymes under lead stress[J]. *Bull Bot Res*, 2020, 40(1): 85-92.
- [41] GONÇALVES J F, NICOLOSO F T, DA COSTA P, et al. Behavior and brain enzymatic changes after long-term intoxication with cadmium salt or contaminated potatoes[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(10): 3709-3718.
- [42] LUPPI P H, FORT P. Sleep-wake physiology[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 160: 359-370.
- [43] BENSOUSSAN H, GRANCOLAS L, DHIEUX-LESTAEVEL B, et al. Heavy metal uranium affects the brain cholinergic system in rat following sub-chronic and chronic exposure[J]. *Toxicology*, 2009, 261(1/2): 59-67.
- [44] WU X, COBBINA S J, MAO G, et al. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(9): 8244-8259.
- [45] LIU J, GHASTINE L, UM P, et al. Environmental exposures and sleep outcomes: a review of evidence, potential mechanisms, and implications[J]. *Environ Res*, 2021, 196: 110406.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣)