

# 铅及与其他重金属联合暴露对儿童神经发育的影响

周彤, 周志俊

## 摘要:

儿童由于其独特的生理结构和行为特点,比成人更易暴露于环境污染物中,同时由于其神经系统尚处于发育阶段,对重金属的神经毒性更为敏感。目前已有许多文献证明铅能够影响儿童神经发育,并且可能与其他重金属存在联合暴露,并产生交互作用。本综述对近几年研究出生前后铅暴露、铅与其他重金属联合暴露对儿童神经发育影响的文章进行概述,为今后儿童神经发育的研究提供方向。

**关键词:** 铅; 重金属; 儿童; 神经发育; 交互作用

**引用:** 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. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17404

**Effects of lead exposure and co-exposure with other heavy metals on children's neurodevelopment**  
ZHOU Tong, ZHOU Zhi-jun (Ministry of Education Key Laboratory of Public Health, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China). Address correspondence to ZHOU Zhi-jun, E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

## Abstract:

Children are more susceptible to environmental pollutants than adults because of their special physiological structure and behavior. Moreover, children are particularly vulnerable to neurotoxic effects of heavy metals due to their developing nervous system. Studies reported that lead has negative impacts on neurodevelopment, and there are potential interactions between exposures to lead and other metals. This paper reviewed relevant studies in recent years about prenatal and postnatal lead exposure and co-exposure with other heavy metals and provided future research directions.

**Keywords:** lead; heavy metal; child; neurodevelopment; interaction

**Citation:** ZHOU Tong, ZHOU Zhi-jun. Effects of lead exposure and co-exposure with other metals on children's neurodevelopment[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(1): 73-77. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17404

重金属是人类普遍暴露的一大类环境污染物,其中以铅(lead, Pb)的神经毒性研究最为广泛,除此之外,镉(cadmium, Cd)、汞(mercury, Hg)、锰(manganese, Mn)也都表现出类似的神经毒性。由于其来源、暴露途径相似,常存在联合暴露现象;同时由于 $Pb^{2+}$ 、 $Cd^{2+}$ 、 $Hg^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$ 价态相同,常结合相似的受体和酶,在体内可能存在协同或拮抗作用。因此需要关注Pb及与其他重金属共同暴露对健康的影响。

大脑比其他器官的形成期更长,受到环境污染物

影响的机会相对更大,而在胚胎和儿童时期,大脑、免疫系统和解毒功能都尚未完善,更易受到毒物损害<sup>[1-2]</sup>,又有研究表明,Pb、Hg、Mn能够通过胎盘屏障<sup>[3]</sup>。因此,本综述总结了近年来出生前后Pb暴露、Pb和其他重金属联合暴露与0~12岁儿童神经发育关系的研究,为研究重金属神经毒性提供科学依据。

## 1 Pb对儿童神经发育的影响

### 1.1 儿童血Pb水平

无Pb汽油的推广使得儿童血Pb浓度在全球范围有所下降<sup>[4]</sup>。2017年1月美国疾病预防控制中心发布的第四次全国人群环境化学物暴露报告(更新版)<sup>[5]</sup>显示,2013—2014年间调查的1~5岁儿童血Pb质量浓度几何均数为7.82 μg/L,6~11岁为5.67 μg/L。同期,颜崇淮等<sup>[6]</sup>在2013—2015年间对我国13个省28 193名0~6岁儿童血Pb水平调查后发现,血Pb质量浓度

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目]上海市第四轮公共卫生三年行动计划项目(编号:GWIV-27.3, 15GWZK0202)

[作者简介]周彤(1993—),女,硕士生;研究方向:农药毒理;E-mail: zhoutong16@fudan.edu.cn

[通信作者]周志俊, E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn

[作者单位]复旦大学公共卫生学院,教育部公共卫生重点实验室,上海200032

几何均数为27 μg/L,提示我国儿童Pb暴露明显高于美国。

### 1.2 流行病学研究

研究表明,出生前后Pb暴露均会损害儿童神经发育,结局变量多集中于认知和行为两方面,表1总结了有关的人群研究。

1.2.1 认知方面 CANFIELD等<sup>[7]</sup>检测了172名儿童的血Pb质量浓度,并运用斯坦福-比奈智力量表评估智商(intelligence quotient, IQ),线性模型显示出生后血Pb平均质量浓度每升高10 μg/L, IQ下降4.6;非线性模型发现血Pb质量浓度由10 μg/L升高到100 μg/L时, IQ下降7.4,提示血Pb质量浓度低于100 μg/L时,对IQ影响更大。LANPHEAR等<sup>[8]</sup>综合了波士顿(1992年)、辛辛那提(1993年)、克利夫兰(1989年)、墨西哥城(2000年)、皮里港(1992年)、罗契斯特市(2003年)、南斯拉夫(1997年)的7项研究,也得到相同的

变化趋势。此外,LIU等<sup>[9]</sup>的研究也发现类似结果。MIRANDA等<sup>[10]</sup>发现,学龄儿童血Pb与期末测试分数呈负相关,血Pb浓度与测试分数间存在剂量-效应关系,且对阅读表现的影响大于数学表现。

1.2.2 行为方面 NEUGEBAUER等<sup>[11]</sup>在德国一项队列研究中发现,母亲孕期血Pb升高与儿童注意力缺陷和多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的风险增加有关。SIOEN等<sup>[12]</sup>报告了脐带血Pb浓度翻倍与儿童多动风险升高3.43倍相关。与此对应,儿童期Pb暴露也会增加ADHD患病风险,CHOI等<sup>[13]</sup>开展的一项2195名儿童队列研究结果证明了这点。除此之外,YASSA等<sup>[14]</sup>通过对自闭症儿童的病例对照研究发现,病例组中发Pb、血Pb浓度均明显高于对照组,提示Pb暴露会增加自闭症的发病风险。LIU等<sup>[15]</sup>也报告了儿童血Pb与情绪问题、焦虑及广泛性发育问题间具有相关性。

表1 铅暴露与儿童神经发育关联的研究

研究者	研究设计	样本量(n)	国家	生物标志及检测年龄	结局测量及测量年龄	结果
CANFIELD RL, et al. <sup>[7]</sup>	前瞻性队列研究	172	美国	血铅, 6、12、18、24、36、48、60月	斯坦福-比奈智力量表, 第四版, 3、5岁	儿童血铅浓度与IQ呈负相关
LANPHEAR BP, et al. <sup>[8]</sup>	合并分析	1581	美国, 墨西哥, 澳大利亚, 南斯拉夫	血铅, 6、12、15、36、48、60月	韦氏儿童智力量表, 4岁10月~7岁、10岁	儿童血铅浓度与IQ呈负相关
LIU J, et al. <sup>[9]</sup>	前瞻性队列研究	1341	中国	血铅, 3-5岁	韦氏儿童智力量表, 6岁学校表现, 8-10岁	儿童血铅质量浓度小于80 μg/L时比大于该质量浓度的IQ高2-3分
MIRANDA ML, et al. <sup>[10]</sup>	横断面研究	8603, 8627	美国	血铅, 0-5岁	End-of-grade测试, 4年级	儿童血铅浓度与期末测试分数呈负相关
NEUGEBAUER J, et al. <sup>[11]</sup>	前瞻性队列研究	177	德国	母亲: 血铅、二噁英和呋喃、多氯联苯, 孕32周; 母乳二噁英和呋喃、多氯联苯	计算机注意力表现成套测试, 8.5岁; 家长打分的ADHD量表, 9.5岁	母亲孕期血铅升高与儿童ADHD风险增加有关
SIOEN I, et al. <sup>[12]</sup>	前瞻性队列研究	270	比利时	脐带血: 铅、镉、多氯联苯、二噁英样化合物、六氯苯、滴滴依	长处与困难问卷, 7-8岁	脐带血铅浓度与儿童多动风险呈正相关, 宫内镉暴露与男童情绪化问题有关
CHOI WJ, et al. <sup>[13]</sup>	前瞻性队列研究	2195	韩国	血铅, 7-9岁	韩文版DuPaul's ADHD评分量表, 7-9岁	儿童血铅水平高, 患ADHD的风险增大
YASSA HA, et al. <sup>[14]</sup>	病例对照研究	45(病例) 45(对照)	埃及	儿童血铅、血汞、发铅、发汞	根据DSM-5标准诊断是否患有自闭症	病例组与对照组中铅、汞含量具有统计学差异, 病例组中含量更高
LIU J, et al. <sup>[15]</sup>	前瞻性队列研究	1341	中国	血铅, 3-5岁	中文版儿童行为量表、照料者-老师评分表, 6岁	儿童血铅浓度与情绪问题、焦虑和广泛性发育问题有关

### 1.3 毒性机制

整体动物实验和体外细胞实验发现, Pb可以通过多个途径导致儿童期神经毒性, 概括如下:

(1)使长时程增强受损: ①有研究<sup>[16]</sup>报告了Pb暴露使大鼠脑组织中代谢性谷氨酸受体1和N-甲基-D-天冬氨酸受体mRNA表达下降, 而N-甲基-D-天冬氨酸受体是谷氨酸兴奋性受体之一, 在突触可塑性中起重要作用, 代谢性谷氨酸受体激活可促进氨基酸释放, 两者表达量下降会影响突触传递和信号转导, 进而影响学习记忆; ②哺乳期Pb暴露使大鼠血浆和脑脊液瘦素水平降低<sup>[17]</sup>, 进而减弱海马CA区突触上的N-甲基-D-天冬氨酸受体功能, 抑制短时程增

强转化为长时程增强<sup>[18]</sup>, 抑制被动回避行为的学习和记忆; ③使PI3K/PKB信号降低从而损伤长时程增强, 导致小鼠学习记忆能力受损<sup>[19]</sup>; ④夏欣<sup>[20]</sup>利用刚断乳小鼠进行试验, 发现随着Pb暴露时间增加, 小鼠脑和血清一氧化氮含量减少, 一氧化氮合成酶活性降低, 小鼠学习记忆能力受损。

(2)干扰神经细胞黏附分子合成: 对孕期大鼠染毒, 显示出生期及断乳期仔鼠海马组织神经细胞黏附分子水平明显少于对照组<sup>[21]</sup>。

(3)破坏细胞骨架: RAHMAN等<sup>[22]</sup>发现, Pb暴露导致tau蛋白的高度磷酸化, 导致神经元细胞骨架破坏, 进而引起神经元死亡、记忆受损。

(4)提高 $\beta$ 淀粉样蛋白40的水平:LI等<sup>[23]</sup>发现,宫内和哺乳期Pb暴露,会导致幼年小鼠大脑皮层胰岛素降解酶和胰岛素样生长因子2水平下降, $\beta$ 淀粉样蛋白40水平上升,引起神经退行性病变。

## 2 Pb与其他重金属联合暴露对儿童神经发育的交互作用

### 2.1 流行病学研究

许多重金属由于来源相似,常常存在联合暴露问题,而且性质、作用途径、作用结果类似,很可能存

在交互作用。表2归纳了近几年Pb与其他重金属交互作用的人群研究,集中于Pb和Cd、Pb和Mn、Pb和砷(arsenic, As)、Pb和Hg四方面。

2.1.1 Pb和Cd交互作用 KIM等<sup>[24]</sup>纳入884对母子,检测孕妇妊娠前期和妊娠后期血液Pb、Cd浓度,运用贝利婴幼儿发育量表评估6个月婴儿的神经发育状况,发现妊娠早期Pb、Cd暴露对婴儿智力发展指数呈拮抗作用,妊娠晚期Pb、Cd暴露对神经发育存在协同作用。在不同的暴露时期观察到相反的交互作用的原因尚不明确。

表2 铅与其他重金属联合暴露对儿童神经发育的交互作用

研究者	研究设计	样本量(n)	国家	生物标志及检测年龄	结局测量及测量年龄	结果
KIM Y, et al. <sup>[24]</sup>	前瞻性队列研究	884	韩国	母亲:血铅、血镉,妊娠早期和妊娠晚期	贝利婴幼儿发育量表第二版,6个月	宫内铅、镉暴露与儿童神经发育呈负相关,且暴露间存在交互作用
HENN BC, et al. <sup>[25]</sup>	前瞻性队列研究	455	墨西哥	儿童血铅、血锰,12、24个月	贝利婴幼儿发育量表第二版,12、18、24、30、36个月	铅和锰对神经发育的不良影响有协同作用
LIN CC, et al. <sup>[26]</sup>	前瞻性队列研究	230	中国	脐带血:锰、铅、砷、汞	婴幼儿综合发展测验,2岁	宫内铅、锰暴露与发育分数、认知和语言分数呈负相关,铅、锰具有协同作用
KIM Y, et al. <sup>[27]</sup>	横断面研究	261	韩国	血铅、血锰,8~11岁	韩文版韦氏儿童智力量表,8~11岁	血铅和血锰均与普通智商和言语智商负相关,同时铅、锰间存在协同作用
RODRIGUES EG, et al. <sup>[28]</sup>	前瞻性队列研究	524	孟加拉国	血铅,20~40月;水砷、水锰,妊娠早期、1、12、20~40月	贝利婴幼儿发育量表第三版,20~40个月	儿童血铅与认知水平呈负相关,并且发现砷、铅对认知水平的影响呈正向相乘效应
BOUCHER O, et al. <sup>[29]</sup>	前瞻性队列研究	196	美国	脐带血:铅、多氯联苯-153、汞;血铅、多氯联苯-153、汞,11.3岁	go/no-go测试,11.3岁	高脐带血铅与go和no-go的正确率均呈负相关,儿童高血铅与no-go试验错误率呈正相关;多氯联苯和汞可以加强产前铅暴露的作用
STEWART PW, et al. <sup>[30]</sup>	前瞻性队列研究	167	美国	脐带血多氯联苯、滴滴涕根据、六氯苯,母亲发甲基汞,儿童血铅,定期体检数据	DRL测试	产前暴露于多氯联苯、甲基汞、铅会使儿童表现能力受损,未发现交互作用

2.1.2 Pb和Mn交互作用 HENN等<sup>[25]</sup>检测455名儿童12个月及24个月时血Pb和血Mn含量,运用贝利婴幼儿发育量表评估神经发育情况,发现高血Mn时Pb的负面效应加重。相似的,LIN等<sup>[26]</sup>发现Pb、Mn暴露对降低认知水平、语言能力具有协同作用,KIM等<sup>[27]</sup>也发现类似结果。

2.1.3 Pb和As交互作用 RODRIGUES等<sup>[28]</sup>检测儿童血Pb含量和饮水中As含量,运用贝利婴幼儿发育量表评估神经发育,发现高血Pb时As对认知功能的负面影响加重。

2.1.4 Pb和Hg交互作用 BOUCHER等<sup>[29]</sup>检测前瞻性队列中196名儿童脐带血和近期血样中Pb和总Hg浓度及事件相关电位,并进行go/no-go测试,分层多元回归分析显示,Pb暴露会增加儿童冲动性风险,而Hg暴露会增强Pb的这种负面效应。相反,STEWART等<sup>[30]</sup>检测了167名儿童近期血Pb浓度和母亲孕期头发中甲基汞浓度并测试儿童低频率差别强化率后发现,出生后Pb暴露和出生前甲基Hg暴露

均与儿童强化获得降低有关,且两者的负面效应是相互独立的。这也许与暴露时期和神经行为评估指标的不同有关,也提示各类重金属对脑不同结构和功能有不同影响,在今后的研究中需要关注除IQ以外能反映神经发育的指标。

除以上检验了两两交互作用的研究外,有文献报告了各元素独立分析结果,如DO NASCIMENTO等<sup>[31]</sup>利用电感耦合等离子体质谱检测儿童全血、血清、头发和饮水中的Pb、As、铬(chromium, Cr)、Mn、Fe的含量并逐个分析;还有研究利用主成分分析将多元素作为整体,如ZAHARAN等<sup>[32]</sup>检测了土壤中多种重金属(镍、钴、Mn、Cu、Cr、Cd、Zn、Pb、钒)的含量与4年级儿童标准考试分数,先利用单一元素做回归分析,而后运用主成分分析,结果均表明以上元素暴露与儿童学习成绩呈负相关。

### 2.2 毒性机制

有关重金属交互作用的毒理学机制尚不明确,且多集中于两种元素之间。Pb<sup>2+</sup>、Cd<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>由于价态相

同,常结合类似的受体、酶、神经递质等,导致原本正常的生理功能改变,并且可以影响彼此在体内的吸收、转移,造成某一元素过低或过高。通过动物实验和体外细胞实验,发现以下几种可能机制。

(1)改变元素吸收、转移。顾成武<sup>[33]</sup>将SD大鼠分为对照组、单Pb组、单Cd组、Pb和Cd联合组分别染毒发现,联合染毒组血Pb、血Cd均较单染组水平明显升高,提示两者间有互相促进吸收的作用。与之类似,王雯<sup>[34]</sup>发现,补锌可以一定程度降低小鼠血Pb、海马Pb水平;COBBINA等<sup>[35]</sup>报告了对小鼠进行Pb、Cd联合染毒会增加脑内Pb浓度,Pb、Hg、As、Cd联合染毒会降低肝脏Hg水平,但是肾脏As含量上升,同时脑内Cu浓度升高,但是肝脏Ca水平降低。顾成武<sup>[33]</sup>还发现,Pb和Cd联合对诱导二价金属离子转运蛋白1的合成具有协同作用,导致金属转运率上升,加重认知障碍<sup>[36]</sup>。以上研究提示,联合暴露会调节Pb的吸收和代谢,进而影响神经发育。

(2)影响脑源性神经营养因子的表达:脑源性神经营养因子是一种蛋白质,对中枢和末梢神经元的生存、维持、生长有重要作用,王雯<sup>[34]</sup>报告了在Pb染毒组,其随着锌干预剂量的增加有上升趋势,佐证了锌可以改善Pb暴露引起的神经损伤。

(3)Pb、Cd联合暴露对降低Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶功能具有相加作用,导致细胞内K<sup>+</sup>消耗、Na<sup>+</sup>蓄积,同时细胞内游离态Ca<sup>2+</sup>增加,加重认知障碍<sup>[36]</sup>。

### 3 展望

随着研究不断进展,越来越多的研究报告了重金属的神经毒性。美国疾病预防控制中心将Pb的警戒值由1970年的600 μg/L逐渐降低至1991年的100 μg/L,2012年再次降至50 μg/L<sup>[37]</sup>,也有研究者认为降至20 μg/L<sup>[38]</sup>即可。目前,更多研究者认可血Pb没有安全剂量水平,尤其对于正在发育的儿童而言更是如此。而我国推荐的警戒值仍为100 μg/L,建议根据我国国情进行修改。

其次,需要寻找更科学的生物标志来反映人体的暴露负荷,针对不同的金属选择不同的生物材料,并且考虑到暴露敏感窗口的问题,需要采集多时段的样品进行分析,以期得到有关毒物敏感期的信息。

另外,目前大多数研究仅局限于2、3种金属元素的分析,在反映人体真实情况上有所欠缺,并且多以元素整体进行检验,忽略了不同价态的影响。随着高通量检测技术如HPLC-ICP-MS的不断推广,研究者可

进行多组分多价态分析;在统计分析中需要选用更合理的统计方法,如纳入交互作用项或利用主成分分析,更好地反映人体真实情况。

同时,利用动物实验、体外细胞学实验、器官芯片等先进技术,增加染毒类型,逐步探明毒性机制,为研究重金属与儿童神经发育间的关系提供帮助。

### 参考文献

- [1] RODIER PM. Developing brain as a target of toxicity [J]. *Environ Health Perspect*, 1995, 103 Suppl 6: 73-76.
- [2] GRANDJEAN P, LANDRIGAN PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 330-338.
- [3] CHEN Z, MYERS R, WEI T, et al. Placental transfer and concentrations of cadmium, mercury, lead, and selenium in mothers, newborns, and young children [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2014, 24(5): 537-544.
- [4] 张盟, 古桂雄, 颜崇淮. 铅和锰对儿童神经系统毒性及联合毒性的研究进展 [J]. *中国妇幼保健研究*, 2014, 25(5): 906-907.
- [5] Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Update [EB/OL]. [2017-06-07]. [https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport\\_UpdatedTables\\_Volume1\\_Jan2017.pdf](https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2017.pdf).
- [6] 颜崇淮, 李旻明, 郜振彦, 等. 中国0~6岁儿童血铅水平流行病学调查 [C]//中国毒理学会第七次全国毒理学大会暨第八届湖北科技论坛论文集. 武汉: 中国毒理学会, 2015.
- [7] CANFIELD RL, HENDERSON CR JR, CORY-SLECHTA DA, et al. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 μg per deciliter [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16): 1517-1526.
- [8] LANPHEAR BP, HORNUNG R, KHOURY J, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(7): 894-899.
- [9] LIU J, LI L, WANG Y, et al. Impact of low blood lead concentrations on IQ and school performance in Chinese children [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65230.
- [10] MIRANDA ML, KIM D, GALEANO MA, et al. The relationship between early childhood blood lead levels and performance on end-of-grade tests [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(8): 1242-1247.
- [11] NEUGEBAUER J, WITTSIEPE J, KASPER-SONNENBERG M, et al. The influence of low level pre- and perinatal exposure to PCDD/Fs, PCBs, and lead on attention performance and attention-related behavior among German school-aged

- children: results from the Duisburg Birth Cohort Study [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2015, 218(1): 153-162.
- [12] SIOEN I, DEN HONDE E, NELEN V, et al. Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7-8 years [J]. *Environ Int*, 2013, 59: 225-231.
- [13] CHOI WJ, KWON HJ, LIM MH, et al. Blood lead, parental marital status and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in elementary school children: a longitudinal study [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 236: 42-46.
- [14] YASSA HA. Autism: a form of lead and mercury toxicity [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38(3): 1016-1024.
- [15] LIU J, LIU X, WANG W, et al. Blood lead concentrations and children's behavioral and emotional problems: a cohort study [J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(8): 737-745.
- [16] 王欣梅. 低水平铅暴露对不同发育期大鼠学习记忆及 mGluR1、NMDA 受体表达的影响 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2008.
- [17] 史雪梅, 付雅雯, 黄来荣, 等. 发育期慢性铅暴露对大鼠血浆、脑脊液和海马中瘦素表达的影响 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(8): 762-769.
- [18] OOMURA Y, HORI N, SHIRAIISHI T, et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats [J]. *Peptides*, 2006, 27(11): 2738-2749.
- [19] 彭博. 慢性铅暴露对小鼠学习记忆功能及大脑皮层神经元 PI3K/PKB 信号分子的影响 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2009.
- [20] 夏欣. 不同水平铅暴露对生长发育期小鼠学习记忆能力的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2008.
- [21] 彭亮. 母体孕期低水平铅暴露对子代学习记忆功能及其海马区神经细胞粘附分子表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.
- [22] RAHMAN A, BREW BJ, GUILLEMIN GJ. Lead dysregulates serine/threonine protein phosphatases in human neurons [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(2): 195-204.
- [23] LI N, YANG G, WANG Y, et al. Decreased IDE and IGF2 expression but increased A $\beta$ 40 in the cerebral cortex of mouse pups by early life lead exposure [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 121: 84-90.
- [24] KIM Y, HA EH, PARK H, et al. Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study [J]. *NeuroToxicology*, 2013, 35: 15-22.
- [25] HENN BC, SCHNAAS L, ETTINGER AS, et al. Associations of Early Childhood Manganese and Lead Coexposure with Neurodevelopment [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(1): 126-131.
- [26] LIN C C, CHEN Y C, SU F C, et al. *In utero* exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age [J]. *Environ Res*, 2013, 123: 52-57.
- [27] KIM Y, KIM BY, HONG Y C, et al. Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children [J]. *NeuroToxicology*, 2009, 30(4): 564-571.
- [28] RODRIGUES E G, BELLINGER D C, VALERI L, et al. Neurodevelopmental outcomes among 2- to 3-year-old children in Bangladesh with elevated blood lead and exposure to arsenic and manganese in drinking water [J]. *Environ Health*, 2016, 15: 44.
- [29] BOUCHER O, BURDEN M J, MUCKLE G, et al. Response inhibition and error monitoring during a visual Go/No-Go task in Inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(4): 608-615.
- [30] STEWART P W, SARGENT D M, REIHMAN J, et al. Response inhibition during Differential Reinforcement of Low Rates (DRL) schedules may be sensitive to low-level polychlorinated biphenyl, methylmercury, and lead exposure in children [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(12): 1923-1929.
- [31] DO NASCIMENTO S N, BARTH A, GÖETHEL G, et al. Cognitive deficits and ALA-D-inhibition in children exposed to multiple metals [J]. *Environ Res*, 2015, 136: 387-395.
- [32] ZAHARAN S, MIELKE H W, WEILER S, et al. Associations between standardized school performance tests and mixtures of Pb, Zn, Cd, Ni, Mn, Cu, Cr, Co, and V in community soils of New Orleans [J]. *Environ Pollut*, 2012, 169(15): 128-135.
- [33] 顾成武. 铅镉联合对发育期大鼠中枢神经系统二价金属转运蛋白 *DMT1* 基因表达的影响 [D]. 汕头: 汕头大学, 2007.
- [34] 王雯. 锌对铅暴露小鼠学习记忆及海马中 BDNF 表达的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2012.
- [35] COBBINA S J, CHEN Y, ZHOU Z, et al. Low concentration toxic metal mixture interactions: Effects on essential and non-essential metals in brain, liver, and kidneys of mice on sub-chronic exposure [J]. *Chemosphere*, 2015, 132: 79-86.
- [36] 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.
- [37] CDC. Lead [EB/OL]. [2017-06-07]. <https://www.cdc.gov/nceh/lead/default.htm>.
- [38] GILBERT S G, WEISS B. A rationale for lowering the blood lead action level from 10 to 2  $\mu\text{g}/\text{dL}$  [J]. *NeuroToxicology*, 2006, 27(5): 693-701.

(收稿日期: 2017-06-14; 录用日期: 2017-11-10)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 陈姣; 校对: 葛宏妍)