

血铅对儿童发展的影响及其特点*

林珠梅^{1,2} 朱莉琪¹ 陈哲³

(¹中国科学院心理研究所行为科学重点实验室, 北京 100101)

(²中国科学院研究生院, 北京 100049) (³美国加州大学戴维斯分校)

摘要 铅具有很强的神经发育毒性, 即使是低水平的铅暴露也会对个体发展产生消极的影响。本文综述了铅对个体影响的研究, 这些研究表明铅导致个体产生生理缺陷、认知能力下降及社会情绪性障碍等症状, 对处在生长发育重要时期的儿童影响更长远。已有研究发现, 血铅对儿童的影响具有持久性的特点, 而且血铅的危害很难通过螯合作用的干预得到改善。医疗干预及相关研究显示, 积极避免铅接触是预防儿童铅中毒的最有效策略。本文为将来探讨血铅如何影响儿童认知、情绪社会性和脑发育提出了研究方向。

关键词 血铅; 儿童; 认知; 社会性行为; 易感性; 持久性

分类号 B845

铅(Pb)是一种对人体和动物有积累性危害的金属元素, 它随钙的分布进入身体的所有组织, 主要集中在中枢神经系统等重要组织中。铅在血液中的半衰期大约等于红细胞的半衰期(约 35 天), 而它在大脑中的半衰期约为 2 年, 在骨中的半衰期是 10 年(Roberts, Roberts, Reigart, Ebeling, & Hulsey, 2001), 因此血液中的铅浓度是当前铅暴露的主要指标, 被作为“金指标”来证实体内铅的负荷水平。

19 世纪 60 年代早期, 人们使用静脉血铅水平作为指标, 规定儿童最高可接受的毒性限度是 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 。在意识到即使较低的血铅水平也会产生脑损伤时, 血铅水平最高“可接受”限度不断下降, 1970 年血铅阈限降低到 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 1975 年降到 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 1985 年降到 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Olympio, Gonçalves, Günther, & Bechara, 2009)。1991 年, 疾病控制中心将儿童铅中毒的下限值定为 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 并将铅中毒的行为分级: I 级血铅值<10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 身体相对安全状态; II 级血铅值 10~19.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 属于轻度铅中毒; III 级血铅值 20~49.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 为中度铅中毒;

IV 级血铅值 45~69.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 属于重度铅中毒; V 级血铅值 ≥ 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 为极重度铅中毒(Centers for Disease Control, CDC, 1991)。

血铅浓度与神经毒性关系密切, 研究表明婴儿和儿童在铅暴露环境下最容易发生铅中毒, 即使是低于 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 的血铅水平, 仍然会损害发育中的中枢神经系统(Olympio, Gonçalves, Günther, & Bechara, 2009), 对生理发育、智力、语言、视觉运动、反应时、情绪和社会性行为等产生不良影响(Kordas, 2010)。2007 年, CDC 总结自 1991 年来进行的相关研究, 分析结果表明儿童的生理和心理发展受到<10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 的血铅水平的影响(Binns, Campbell, & Brown, 2007)。近期有人提议指导线应降低到 2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Bellinger, 2008)。目前的流行病学研究和动物实验研究还表明, 生命早期铅暴露所产生的认知和行为缺陷在停止铅暴露后可能持续到成年阶段(García-Lestón, Méndez, Pásaro, & Laffon, 2010; Mazumdar et al., 2011)。一旦铅沉积在大脑中就很难通过化学螯合物排除(将矿物性物质处理成可消化的形态); 即使血液中铅水平已降低到较低的水平, 已储存在大脑中的铅会继续施加它的神经毒性影响(Dietrich et al., 2004)。

Flegal 和 Smith (1992)估算人类的自然血铅水平是 0.016 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 。美国第二次全国健康和营养调查显示 1976 到 1980 年间, 学龄前儿童的平均血铅

收稿日期: 2012-05-14

* 国家自然科学基金(31070917, 30970911)和科技部 973 项目((2010CB8339004))资助。

通讯作者: 朱莉琪, E-mail: zhulq@psych.ac.cn

水平是 $15 \mu\text{g}/\text{dl}$, 大约是自然血铅水平的 1000 倍, 88% 的学龄前儿童的血铅水平超过 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ (Meyer et al., 2003)。最近几十年来, 美国铅暴露人口急剧下降, 在 1999~2002 年的全美健康和营养调查中, 美国学龄前儿童的平均血铅水平是 $1.9 \mu\text{g}/\text{dl}$, 只有 1.6% 的儿童的血铅水平超过 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 。尽管平均血铅水平下降了, 美国仍然有 31 万儿童血铅水平高于 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ (Hubbs-Tait, Nation, Krebs, & Bellinger, 2005)。加拿大 1993~1995 年测定 1109 名儿童血铅均值为 $1.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ (Sallmén, Lindbohm, & Nurminen, 2000)。2002 年中国疾病预防控制中心在 9 省 19 个城市进行中国城市儿童血铅水平调查发现, 总体均值为 $8.8 \mu\text{g}/\text{dl}$, 29.91% 的儿童血铅水平 $>10 \mu\text{g}/\text{dl}$, 远高于西方发达国家 (戚其平, 杨艳伟, 姚孝元, 2002)。张金良、何康敏、王舜钦和伍燕珍(2009)对 2004 至 2007 年公开发表的关于儿童血铅水平研究的文献进行综合分析, 结果显示, 我国儿童血铅平均值为 $8 \mu\text{g}/\text{dl}$, 23.9% 的儿童血铅值 $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 。我国儿童血铅水平也随时间呈下降趋势, 但仍显著高于发达国家水平, 表明控制环境铅污染, 降低我国儿童血铅水平将是一项长期任务。

当前, 铅暴露对儿童心理行为的影响已成为相当突出的社会问题。国内外研究者通过更加敏感的方法, 从横向及纵向角度深入研究了不同血铅水平对儿童发展的影响, 发现即使很低的铅暴露水平也会导致儿童发展的缺陷。研究结果启发人们思考当前血铅阈限值的合理性, 增加对儿童铅中毒的关注。

1 血铅的来源

食物、油漆、汽油、塑料、玩具、陶器及花岗岩地板等都存在铅。人类可能通过污染的水和空气直接摄取铅, 或者通过饮食被污染的牲畜、水果、蔬菜 and 他们的衍生物间接摄入铅。世界卫生组织估计: 儿童血铅暴露 45% 来源于室内外尘土, 47% 来源于食物, 6% 来源于饮水, 1% 来源于空气 (见张雪和刘忠阳, 2010)。国内儿童铅中毒的主要原因是工业污染、含铅汽油的使用、铅作业工人对家庭环境的污染、学习用品和玩具的污染以及食品的污染等 (王敏, 崔志新, 房少华, 李燕, 刘锦桃, 2004)。空气中铅浓度分布的特点是: 离地面越低, 铅浓度越高, 以离地面 1 米左右最高。婴幼儿因身高的原因, 经呼吸道吸收的铅较

多 (李沛, 1996)。从事铅相关职业的父亲或母亲均可通过衣服、头发、手等将工作环境中的铅尘带入家中, 污染家庭内的小环境, 使儿童铅吸收增多。儿童铅暴露的另一个重要来源是儿童玩具和学习用品表面的油漆。许多儿童喜欢的食物, 如爆米花、松花蛋、膨化食品也含有铅, 过多食用含铅食物也将导致儿童铅水平的增加。

2 血铅对儿童发展的影响

大量研究探讨了儿童铅暴露对生理、认知和行为方面的影响, 已有研究由于在研究设计、调查的年龄段、铅暴露水平及测量项目等之间存在不一致, 导致研究结果较难于进行直接比较。表 1 提供了血铅对儿童发展影响的几个代表性研究以进行直观比较。

2.1 血铅对儿童生理的影响

铅毒性的影响因铅水平不同而异。在儿童表现出铅毒性的症状之前, 经常没有检测出儿童达到铅中毒的水平 (Mikler, Banovcin, Jesenak, Hamzikova, & Statelova, 2009)。血铅水平越高, 临床的症状就越明显, 当血铅水平超过 $30 \mu\text{g}/\text{dl}$ 时会导致神经传导速度降低 (Cecil et al., 2008), 高于 $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 时可以明显观察到铅中毒的证据, 高于 $100 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的血铅浓度和脑病明显相关。脑病最普遍的早期信号是腹痛、关节痛、头痛等, 未治疗时, 症状可能发展到丧失意识、麻木和抽搐 (Phipps et al., 2012)。蒙进怀、黎明强和覃忠书 (2008) 研究了 2~12 岁儿童的血铅水平并探讨高血铅对儿童健康的影响, 被试的血铅均值为 $2.9 \mu\text{g}/\text{dl}$, 血铅含量 $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 为高血铅, $9 \sim 9.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ 为临界高血铅, 发现高血铅组、临界高血铅组的头痛、食欲减退、咬指甲发生率均高于血铅正常对照组, 平均红细胞容积、红细胞蛋白量均低于对照组, 他们认为 2~12 岁儿童的血铅水平不高, 但高血铅、临界高血铅对儿童的健康已产生一定影响。陈克等人 (2008) 的研究也发现铅暴露对儿童的身高有不良影响, 可能是引起儿童特发性矮小的因素之一。对低于 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 血铅水平儿童的临床神经成像研究较少发现铅暴露的明显表现, 然而这样的血铅水平增加了个体认知和执行功能缺陷的可能性。个体血铅浓度由低到高的症状大致表现为注意力不集中、头痛、易激惹、失忆及产生幻觉, 严重的将导致死亡, 见图 1。

表 1 血铅对儿童发展影响的相关研究

作者	研究设计/年龄	血铅水平 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	测量项目	结果
Johnson 等(1992)	纵向研究; 2~5 岁	2 岁:5.3 5 岁:8.8	儿童行为检查表	较高的血铅水平和女孩的攻击行为增加相关。
Rogan 等(2001)	横向研究; 12~33 个月	20~44	贝利婴儿发展量表	琉硫酸的治疗降低了血铅水平,但没有改善儿童的认知和行为表现。
Rahman, Maqboo 和 Zuberi (2002)	纵向研究; 6~10 岁	16.1 $\pm$ 6.3	瑞文标准推理测验	血铅水平和 IQ 负相关。
张茜和徐英萍(2008)	横向研究; 7~12 岁	31.6	临床表现调查	头痛、食欲减退、反复呼吸道感染和血铅正相关。
Solon 等(2008)	纵向研究; 6~59 个月	7.1 $\pm$ 7.7	贝利婴儿发展量表 (BSID*)	血铅水平和智力发展商数负相关。
Ha 等(2009)	横向研究; 6~10 岁	<10	Conners 的注意缺陷 障碍(ADHD*)分数	血铅水平和 Conners 的 ADHD 分数正相关。

注：BSID, Bayley Scales of Infant Development; ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder

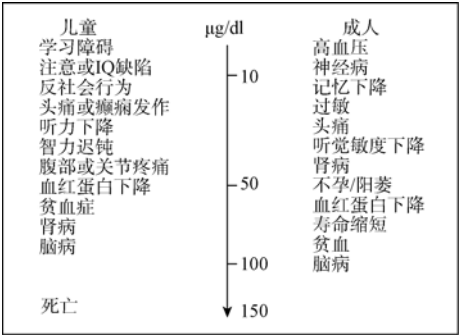


图 1 不同血铅水平对人类健康的影响(Olympio, et al. 2009)

尽管低血铅水平不会直接导致致命的脑病,但在儿童中也有神经毒性,对神经行为功能有长期的影响。因此,即使低水平铅暴露儿童没有表现出明显的生理症状,但当考虑它对脑功能的潜在和长期的影响时,长期低水平铅暴露对儿童发展的危害更应引起人们的注意。

2.2 血铅对儿童认知的影响

许多研究致力于考察婴儿和儿童期铅暴露对儿童认知的影响。Needleman 等(1979)在此领域做出了开创性的研究,他们报告儿童的铅水平在 12~54 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 之间,并将铅水平最高和最低的 10% 被试分别定义为高铅水平组和低铅水平组,使用韦克斯勒儿童智力量表测量儿童的认知能力。高铅水平儿童的 IQ 得分显著地低于低铅水平的儿童,在言语测验、听力加工过程和注意测量方面

也存在显著差异。为了评估血铅和儿童 IQ 之间的关系, Schwartz (1994)对 20 世纪 90 年代可获得的病理学研究的元分析发现,血铅水平中每增加 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 儿童 IQ 下降 2.6 分,但这种剂量/效应关系的估计是在儿童的血铅水平在 10~30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 之间的研究基础上得出的。Surkan 等(2007)从横向角度探讨 5~9.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 血铅水平对 6~10 岁儿童发展的影响,结果发现, 5~10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 血铅水平的儿童比 1~2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 水平的儿童 IQ 分数低 5 分,言语 IQ 比操作 IQ 更多受到铅水平的不利影响,最明显的损害是儿童的词汇表现。韦克斯勒个人成就测验分数和 5~10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 的血铅水平显著负相关;血铅水平在 5~10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 的儿童比 1~2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 的儿童在阅读和数学分数上分别低 7.8 分和 6.9 分;铅暴露除了和成就相关,还会影响空间注意和执行功能。Jusko 等(2008)纵向研究了儿童早期不同阶段的血铅水平与 6 岁 IQ 的关系。他们从儿童 6 个月追踪到 6 岁,于 6、12、18 和 24 个月以及 3、4、5 和 6 岁时测查儿童的血铅水平,6 岁时使用韦氏儿童智力量表测量儿童的认知能力,结果显示,儿童的平均血铅水平为 7.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$,血铅水平和 IQ 总分、操作 IQ 得分负相关。与平均血铅水平 <5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 的儿童相比,平均血铅水平在 5~9.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 之间的儿童在 IQ 总分上低 4.9 分。这些结果表明 <10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 的血铅水平损害儿童 6 岁时的智力功能。

最近研究发现,孕期的铅暴露和儿童期的智力缺陷密切相关。母亲和脐带血铅水平之间的相

关证实了铅从母亲传送到胎儿(Yorifuji, Debes, Weihe, & Grandjean, 2011)。Jedrychowski 等(2009)通过测量血铅水平和婴幼儿早期的智力发展状况,研究非常低的孕期铅暴露水平($Md = 1.23 \mu\text{g}/\text{dl}$)和儿童在 12、24 和 36 个月时智力发展之间的相关。结果发现,孕期铅暴露对 12 个月时的智力发展指数的消极影响更明显;24 个月时的测验结果显示智力和铅暴露水平存在显著的负相关;孕期铅暴露导致的认知功能的显著缺陷在 36 个月时也被证实,表明非常低的孕期铅暴露水平(低于 $5 \mu\text{g}/\text{dl}$)对婴儿和年幼儿的认知都会产生神经毒性影响。

国内也有研究探讨了铅暴露与儿童认知发展的关系。高博文等人(2008)将 6~7 岁儿童分为高血铅组($>10 \mu\text{g}/\text{dl}$)和低血铅组($<10 \mu\text{g}/\text{dl}$),并通过联合型瑞文测验评估儿童的 IQ,结果发现,低血铅组 IQ 得分(101 ± 6)和高血铅组 IQ 得分(90 ± 5)之间存在显著差异。贺敬义、吴成银、龙瑞芳、路开顺和田新华(2009)使用学龄期韦氏智力量表对三至五年级儿童的研究表明,高血铅含量对操作智商损害早于言语智商;对数学成绩的影响早于对语文成绩的影响;血铅含量对智力、行为、感觉统合发育和学习成绩的影响存在明显的剂量/效应关系。综合已有研究可以发现,低于 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的血铅水平对认知产生了消极的影响。

2.3 血铅对儿童社会情绪性的影响

铅暴露还会影响儿童社会情绪性的发展。Mendelsohn 等(1998)在 12~36 个月的儿童中进行了研究,使用婴儿发展贝利量表测量与社会情绪性功能相关的因素,发现血铅水平在 $10 \sim 4.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的儿童在情绪调节和定向管理测量中的分数显著低于血铅水平在 $0 \sim 9.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的儿童。

研究发现孕期铅暴露不仅影响儿童的认知发展,而且对儿童的社会性行为发展也会产生消极的影响。Dietrich, Douglas, Succop, Berger 和 Bornschein (2001)研究发现,孕期血铅水平和父母报告的儿童过失及攻击性行为相关,出生后的血铅水平和儿童自我报告的过失行为相关,即使在控制了一系列协变量后(如出生体重、怀孕期麻醉的使用、母亲 IQ),出生前后铅暴露的儿童在青少年时期的反社会行为增加了。Opler 等(2004)还发现较高的孕期铅暴露,和儿童后来患精神分裂症风险的增加相关。Wright 等(2008)的追踪研究

也发现孕期和儿童早期血铅水平的增加与成年早期较高的犯罪率相关,6 岁时血铅水平每增加 $5 \mu\text{g}/\text{dl}$,成年时由于暴力犯罪入狱的危险增加了 50%。

Braun, Kahn, Froehlich, Auinger 和 Lanphear (2006)具体调查了 4~15 岁儿童环境铅暴露和 ADHD 相关行为问题的关系,发现血铅水平和 ADHD 之间有显著的剂量-反应关系,血铅水平在 $2 \sim 5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的儿童被诊断为 ADHD 的概率是血铅水平低于 $0.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ 儿童的 4 倍。Chiodo 等(2007)研究了 7 岁儿童的血铅水平和神经行为结果的关系,发现较高血铅水平和多动症、社会过失行为问题显著相关。Roy 等(2009)评估了 3~7 岁儿童的铅水平和行为的关系,发现高血铅水平与高焦虑、社会问题相关,ADHD 患者的执行功能和注意是最易受铅影响的领域。表明环境铅暴露是 ADHD 的一个危险因素。

在攻击性及过失行为方面,研究指出早期低水平铅暴露导致个体的攻击行为、冲动性行为及反社会行为问题的增加(Bellinger, 2008)。Sciarillo, Alexander 和 Farrell (1992)评估了早期铅中毒对社会情绪性发展的影响,结果发现,高血铅水平组($\geq 15 \mu\text{g}/\text{dl}$)在儿童行为量表上的总行为问题分和内化及外化问题的平均分数显著较高,高血铅的儿童在临床领域中具有总行为问题的概率是低血铅组的 2.7 倍。国内学者刘雅静等(2011)初探了铅暴露对 3~7 岁儿童行为问题的影响,发现血铅高于 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 儿童的行为问题比血铅值低于 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的儿童多。谢肖、成新宁、康如彤、刘康香和董奇亮(2012)探讨了血铅水平对学龄儿童注意力和行为的影响,根据 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 血铅水平将儿童分为高低组,结果显示高血铅组儿童的品行问题、冲动-多动、多动指数、总分的得分均显著高于低血铅组。这些研究表明较高的血铅水平增加了儿童与青少年的 ADHD 和反社会行为。

3 血铅对儿童发展影响的特点

3.1 易感性

由于儿童正处在生长发育的关键时期,发育中的神经系统比发育完成的神经系统更容易受到铅毒性的影响。成人对吸入身体的铅的吸收率小于 5%,儿童则高达 50%。儿童对铅的高吸收率和发育期间快速的神经分化,使得儿童特别容易受

到铅中毒的长期影响(Filippelli & Laidlaw, 2010)。尽管众多研究普遍认为儿童是铅污染的易感人群, 然而婴儿期和学龄期铅水平的强相关使得决定最易受影响的年龄成为一个困难的任务, 相关研究结果之间存在不一致。

由于胎盘不是铅的一个完美的屏障, 母亲体内的铅经过胎盘转送给胎儿, 并在胎儿组织中积累, 使得胎儿受到铅毒性的伤害(Filippelli & Laidlaw, 2010)。研究显示孕期铅暴露会导致个体后来生命中的智力发育迟缓、学习障碍或其它神经和行为问题(Phipps et al., 2012)。Bellinger, Leviton, Waternaux, Needleman 和 Rabinowitz (1987)评估了从出生到 2 岁的儿童产前和产后低水平铅暴露和早期认知发展的关系。将出生时的脐带血铅水平按高低分成三组: $<3 \mu\text{g/dl}$ (低)、 $6\sim7 \mu\text{g/dl}$ (中)和 $\geq 10 \mu\text{g/dl}$ (高), 并从婴儿 6 个月时开始, 每半年评估一次儿童的发展, 结果发现, 孕期高铅暴露组儿童的得分显著低于其它两组儿童, 而且智力发展分数和婴儿的产后血铅水平无关。这个研究表明儿童期的发展主要受孕期铅水平的影响而不是出生后的铅暴露。

已知年幼儿童的中枢神经系统对铅的毒性特别敏感。生命前 3 年铅暴露导致的认知下降似乎是几年后(10 岁或大一点)IQ 分数的有效预测因素(Schwartz, 1994)。为了进一步了解铅暴露时间和早期认知的相关, Wasserman 等(2000)对比了孕期、0~2 岁和 2 岁后的血铅水平对儿童 3~7 岁认知的影响, 分析发现孕期和出生后的血铅水平和年幼儿童的认知下降都存在相关, 而 2 岁前评估的血铅水平和 IQ 存在最强的相关。因此, 普遍认为铅毒性的最易感阶段是在儿童早期, 特别是生命的前 3 年。

然而, 最近的数据挑战了儿童在出生后前几年是铅毒性最危险的观点。Brubaker (2008)追踪研究了从婴儿到 6 岁时的血铅水平和磁共振脑成像中减少的灰质之间的相关, 发现前额皮层中灰质体积的减少与 5~6 岁的血铅水平的相关最强。Hornung, Lanphear 和 Dietrich (2009)调查了对铅暴露最敏感的年龄, 追踪了 466 名从出生到 6 岁的儿童的血铅水平, 并在 6 岁时进行 IQ 测验, 结果发现, 6 岁时的血铅水平与 2 岁时的血铅水平的比例显示了对 IQ 的显著影响。6 岁时的血铅水平比 2 岁时高 50%的儿童与低 50%的儿童相比, IQ

下降 7 分。同样, 6 岁的血铅水平比 2 岁高 50%的儿童成人后的犯罪率也是低 50%儿童的 3.35 倍。这些结果表明, 6 岁的血铅水平比儿童早期测量的血铅水平与认知和行为发展有更高的相关。

3.2 持久性

铅随钙的分布进入身体的所有组织, 当铅结合到骨质中时, 骨骼就变成身体中铅的一个长期来源(Hubbs-Tait et al., 2005)。研究还发现童年早期铅暴露和大脑的结构改变及体积减小相关, 影响负责执行功能、行为调控和精细运动控制的脑区, 这种体积减少持续到成年期(Cecil et al., 2008)。

研究表明与早期铅暴露相关的神经发育性缺陷不随时间而改善(Bellinger, 2008)。尽管铅暴露不断减少, 早期低水平铅暴露相关的认知缺陷仍持续到童年中期(Cecil et al., 2011)。如 Jedrychowski 等(2009)的研究表明低水平的孕期铅暴露对 12、24 和 36 个月儿童的智力功能都产生消极的影响, 孕期铅暴露导致的认知缺陷超过 3 岁时也是显著的。Mazumdar 等(2011)评估早期铅暴露和成人智力功能的关系, 结果发现儿童期血铅水平预测了成年早期的智力功能, 表明儿童期铅暴露导致的神经心理缺陷会持续到成人期。

一些神经毒性实验研究还指出铅是一种不可逆转的神经毒素, 使用铅排泄的药物似乎不能改善铅中毒儿童的长期结果。Rogan 等(2001)将血铅水平在 $20\sim44 \mu\text{g/dl}$ 的 12~33 个月的儿童随机分成两组, 控制组接受安慰剂, 实验组接受琉硫酸排除铅的治疗, 研究发现, 虽然琉硫酸的治疗降低了血铅水平, 但没有改善实验组儿童在认知、行为或神经心理功能测验上的表现, 该研究认为与铅暴露相联系的认知与行为缺陷是持久的, 铅对儿童认知与行为发展的危害将是不可逆的。

4 铅暴露的神经生物学机制

4.1 铅对神经递质系统的影响

铅可能导致许多神经递质系统发生变化。隔-海马和乙酰胆碱在调节情绪反应、记忆和学习中发挥关键作用, Finkelstein, Koffler, Rabey 和 Gilad (1985)认为铅在隔-海马和乙酰胆碱上扮演着化学应激源的作用。

多巴胺能、谷氨酸系统, 特别是 N-甲基天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体, 在学习

和记忆过程中发挥作用,铅暴露会影响这些系统(Le Moal & Simon, 1991)。在13 μ g/dl的血铅水平的豚鼠中发现谷氨酸合成活动减少(Sierra et al., 1989)。发育期暴露于铅的动物对NMDA的系统性治疗是高度敏感的。

4.2 铅对蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)的影响

铅的许多神经毒性和钙的活动相关。突触部位钙离子进入到突触前成分,可以促进神经递质释放;而铅激活PKC,干扰连接钙的过程和钙信使过程(Long, Rosen, & Schanne, 1994),阻塞了钙离子通道,导致进入突触前成分的钙离子减少,因而抑制了神经递质释放。

在血脑屏障的功能水平,铅可能激活内皮细胞的PKC,导致体内平衡机制的故障。在血脑屏障的实验模型中,铅在第二信使使新陈代谢中作为钙的替代者(Goldstein, 1993)。铅也可能损害维持血脑屏障完整性信号的星形胶质细胞。这些研究表明第二信使新陈代谢和PKC激活最容易受到铅的破坏性活动的影响。

4.3 铅对基因表达的影响

铅通过干扰生物化学通道或第二信使系统改变基因表达。已确认至少三种基因会影响人类中铅的积累和毒物动力学。

第一个也是研究最多的基因是 δ -氨基酮戊酸脱水酶(δ -aminolevulinic acid dehydratase, ALAD)基因,但还不清楚不同等位基因对铅中毒易感性的结果。ALAD蛋白是一种酶,催化两种分子的5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, ALA)凝结形成胆色素原。铅与ALAD结合,抑制它的活动,导致自身具有神经毒性的ALA水平的增加。ALAD蛋白有两种亚型,ALAD1和ALAD2。ALAD2比ALAD1对铅有更高的亲和力,因此,具有ALAD1-2或ALAD2-2基因型的个体比具有ALAD1-1的个体有更高的血铅水平(Lidsky & Schneider, 2003)。

第二个基因是维生素D受体(Vitamin D Receptor, VDR)基因。VDR通过内脏参与钙离子的吸收,并进入钙丰富的组织(如骨)。维生素D的血源性变化结合在肠细胞、肾和骨中的VDR,因而编码钙结合蛋白的激活基因包括钙结合蛋白D(Lidsky & Schneider, 2003)。这些蛋白质参与钙传递,导致钙和铅的吸收增加。个体内至少有b

和B两个等位基因和VDR基因型的三个变体(bb、BB和Bb)。在职业铅暴露成人中,具有B等位基因的个体有较高的血铅和骨铅水平(Schwartz et al., 2000)。还没研究指出,哪个VDR基因型和铅神经毒性易感性的增加相关。

第三个基因是遗传性血色素沉着症候选基因(Haemochromatosis Gene, HFE基因),HFE可能也影响铅吸收。突变的HFE蛋白造成纯合基因个体的血色病。HFE的多态性可能影响铅的吸收,特别是由于铅离子会被错误地认为是铁离子,合作参与到需要铁离子的过程。因此,HFE蛋白可能也影响内脏中包括会传递铅的金属运输者的表达(Onalaja & Claudio, 2000)。

5 研究展望

铅是一种有毒物质,具有神经毒性,不同程度的血铅水平将对儿童的生理、认知和行为等方面产生不同的影响。许多研究表明即使是低水平的铅暴露也会对个体产生危害,严重的将导致铅中毒个体死亡。铅影响的相关功能缺陷包括言语IQ、操作IQ、学业技能、运动技能、以及ADHD、反社会行为、过失行为等。系列研究表明婴儿和儿童发育期的中枢神经系统对铅的毒性特别敏感,孕期和儿童期铅暴露导致的认知和执行功能缺陷、学习障碍和反社会行为将持续到成年期,而且使用铅排泄药物的螯合作用似乎没有改善铅中毒儿童的长期结果。铅中毒已成为全球关注的一个公共健康问题,我们试图分析将来主要的研究重点和方向。

第一,将来研究可以继续调查导致儿童铅暴露的环境因素,如家庭、学校等,帮助识别儿童铅暴露来源,从根源上避免儿童接触铅。由于铅暴露和其它因素(如家庭环境、社会经济地位)也存在相关,区分各种变量和铅暴露的相互作用将是很有意义的;而且,相同血铅水平对儿童发展的影响受到年龄变量的调节,探查不同年龄阶段相同血铅水平对儿童发展的影响差异有助于明确儿童对血铅的最易感年龄阶段,从而有计划地在关键时期采取更有效的措施进行预防和干预。

第二,血铅对儿童心理理论、执行功能、决策判断过程以及问题解决技能等高级认知活动方面影响的研究。目前,在血铅影响方面的研究主要集中在IQ、学业成绩、ADHD及反社会行为等,

而血铅对儿童这些方面影响的原因尚不明了,可能是由于对心理理论、执行功能以及决策判断过程等较高级的认知过程影响导致的。将来研究可以使用不同任务和方法深入探查血铅对儿童高级认知和社会情绪性过程的影响,从而更好地理解血铅对儿童发展影响的具体机制。

第三,从动物实验研究的基础上探讨对儿童铅中毒有效干预的研究。大量研究表明了血铅影响的持久性,而且还没有非医疗干预能避免铅相关的神经发育性缺陷的数据,但一些动物实验研究发现早期铅暴露的影响能够通过螯合作用的干预得到改善。因此,从动物研究的基础上不断探索对铅中毒儿童有效的治疗方案将是未来研究最有价值的应用方向。

第四,铅影响儿童发展的神经通路及机制研究。近几年来,一些研究从分子水平或细胞水平探讨了铅影响儿童认知发展的分子神经生物学机制,但还未明确铅的具体作用机制,比如血铅如何通过影响脑活动从而影响儿童的学习或思维活动;研究者发现不能从神经细胞中分离出分子内的铅,铅影响的具体神经动力过程很难被逆转。未来研究需要进一步深入地探讨铅影响的具体机制(脑神经和分子机制),从而更好地避免铅的消极影响和进行有效地干预。

参考文献

- 陈克,叶伟,留佩宁,吴丽慧,张颖,胡云良. (2008). 特发性矮小儿童身高与血铅的相关性. *实用儿科临床杂志*, 23(8), 602-603.
- 高博文,卢会兰,程向东,周岩,许汝钗,陈玉芬. (2008). 儿童行为及智力与血铅水平关系的研究. *中国妇幼保健*, 23(18), 2529-2530.
- 贺敬义,吴成银,龙瑞芳,路开顺,田新华. (2009). 城乡儿童血铅含量对智力,行为,学习影响及“剂量-效应”关系的研究. *精神医学杂志*, 22(2), 85-88.
- 李沛. (1996). 环境铅污染对儿童智力和行为的影响. *职业医学*, 23(1), 44-45.
- 刘雅静,贾美香,何亚萍,王秀云,项征,崔文红,等. (2011). 顺义区 3~7 岁学龄前儿童血铅水平与行为问题关系的研究. *中国儿童保健杂志*, 19(8), 743-745.
- 蒙进怀,黎明强,覃忠书. (2008). 2~12 岁学龄儿童血铅水平及高血铅对儿童健康的影响. *现代预防医学*, 35(15), 2882-2883.
- 戚其平,杨艳伟,姚孝元,丁亮,王雯,刘韵源,等. (2002). 中国城市儿童血铅水平调查. *中华流行病学杂志*, 23(3), 162-166.
- 王敏,崔志新,房少华,李燕,刘锦桃. (2004). 3-6 岁集体儿童血铅水平及相关因素分析. *广东微量元素科学*, 11(9), 23-26.
- 谢肖,成新宁,康如彤,刘康香,董奇亮. (2012). 学龄儿童血铅水平与注意力及行为的相关性研究. *实用预防医学*, 19(3), 406-407.
- 张金良,何康敏,王舜钦,伍燕珍. (2009). 中国儿童血铅水平及变化趋势研究. *环境与健康杂志*, 26(5), 393-398.
- 张茜,徐英萍. (2008). 学龄儿童血铅水平及低水平铅暴露对儿童健康的影响调查. *泰山医学院学报*, 29(10), 792-794.
- 张雪,刘忠阳. (2010). 儿童血铅的成因及其预防. *医学信息: 上旬刊*, 23(23), 4450-4451.
- Bellinger, D. C. (2008). Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics*, 20(2), 172-177.
- Bellinger, D. C., Leviton, A., Waternaux, C., Needleman, H., & Rabinowitz, M. (1987). Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *New England Journal of Medicine*, 316(17), 1037-1043.
- Binns, H. J., Campbell, C., & Brown, M. J. (2007). Interpreting and managing blood lead levels of less than 10 µg/dL in children and reducing childhood exposure to lead: Recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. *Pediatrics*, 120(5), e1285-e1298.
- Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., & Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in US children. *Environmental Health Perspectives*, 114(12), 1904-1909.
- Brubaker, C. J. (2008). *Effects of Childhood Lead Exposure on Human Brain Structure and Function*. Unpublished doctoral dissertation, University of Cincinnati.
- Cecil, K. M., Brubaker, C. J., Adler, C. M., Dietrich, K. N., Altaye, M., Egelhoff, J. C., et al. (2008). Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *PLoS Medicine*, 5(5), e112.
- Cecil, K. M., Dietrich, K. N., Altaye, M., Egelhoff, J. C., Lindquist, D. M., Brubaker, C. J., et al. (2011). Proton magnetic resonance spectroscopy in adults with childhood lead exposure. *Environmental Health Perspectives*, 119(3), 403-408.
- Centers for Disease Control. (1991). Preventing lead poisoning in young children: A statement by the Center for Disease Control.
- Chiodo, L. M., Covington, C., Sokol, R. J., Hannigan, J. H., Jannise, J., Ager, J., et al. (2007). Blood lead levels and specific attention effects in young children.

- Neurotoxicology and Teratology*, 29(5), 538–546.
- Dietrich, K. N., Douglas, R. M., Succop, P. A., Berger, O. G., & Bornschein, R. L. (2001). Early exposure to lead and juvenile delinquency. *Neurotoxicology and Teratology*, 23(6), 511–518.
- Dietrich, K. N., Ware, J. H., Salganik, M., Radcliffe, J., Rogan, W. J., Rhoads, G. G., et al. (2004). Effect of chelation therapy on the neuropsychological and behavioral development of lead-exposed children after school entry. *Pediatrics*, 114(1), 19–26.
- Finkelstein, Y., Koffler, B., Rabey, J. M., & Gilad, G. M. (1985). Dynamics of cholinergic synaptic mechanisms in rat hippocampus after stress. *Brain Research*, 343(2), 314–319.
- Filippelli, G. M., & Laidlaw, M. A. S. (2010). The Elephant in the Playground. *Perspectives in Biology and Medicine*, 53(1), 31–45.
- Flegal, A. R., & Smith, D. R. (1992). Lead levels in preindustrial humans. *New England Journal of Medicine*, 326(19), 1293–1294.
- García-Lestón, J., Méndez, J., Pásaro, E., & Laffon, B. (2010). Genotoxic effects of lead: An updated review. *Environment International*, 36(6), 623–636.
- Goldstein, G. (1993). Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. *Neurotoxicology*, 14(2-3), 97–101.
- Ha, M., Kwon, H. J., Lim, M. H., Jee, Y. K., Hong, Y. C., Leem, J. H., et al. (2009). Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: A report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology*, 30(1), 31–36.
- Hornung, R. W., Lanphear, B. P., & Dietrich, K. N. (2009). Age of greatest susceptibility to childhood lead exposure: A new statistical approach. *Environmental Health Perspectives*, 117(8), 1309–1312.
- Hubbs-Tait, L., Nation, J. R., Krebs, N. F., & Bellinger, D. C. (2005). Neurotoxins, micronutrients, and social environments. *Psychological Science in the Public Interest*, 6(3), 57–121.
- Jedrychowski, W., Perera, F. P., Jankowski, J., Mrozek-Budzyn, D., Mroz, E., Flak, E., et al. (2009). Very low prenatal exposure to lead and mental development of children in infancy and early childhood. *Neuroepidemiology*, 32(4), 270–278.
- Johnson, S. R., Winkleby, M. A., Boyce, W. T., McLaughlin, R., Broadwin, R., & Goldman, L. (1992). The association between hemoglobin and behavior problems in a sample of low-income Hispanic preschool children. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 13(3), 209–214.
- Jusko, T. A., Henderson, C. R., Jr., Lanphear, B. P., Cory-Slechta, D. A., Parsons, P. J., & Canfield, R. L. (2008). Blood lead concentrations < 10 µg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environmental Health Perspectives*, 116(2), 243–248.
- Kordas, K. (2010). Iron, lead, and children's behavior and cognition. *Annual Review of Nutrition*, 30, 123–148.
- Le Moal, M., & Simon, H. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network: Functional and regulatory roles. *Physiological Reviews*, 71(1), 155–234.
- Lidsky, T. I., & Schneider, J. S. (2003). Lead neurotoxicity in children: Basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 126(1), 5–19.
- Long, G. J., Rosen, J. F., & Schanne, F. (1994). Lead activation of protein kinase C from rat brain. Determination of free calcium, lead, and zinc by ¹⁹F NMR. *Journal of Biological Chemistry*, 269(2), 834–837.
- Mazumdar, M., Bellinger, D. C., Gregas, M., Abanilla, K., Bacic, J., & Needleman, H. L. (2011). Low-level environmental lead exposure in childhood and adult intellectual function: A follow-up study. *Environ Health*, 10, 24.
- Mendelsohn, A. L., Dreyer, B. P., Fierman, A. H., Rosen, C. M., Legano, L. A., Kruger, H. A., et al. (1998). Low-level lead exposure and behavior in early childhood. *Pediatrics*, 101(3), e10–e10.
- Meyer, P. A., Pivetz, T., Dignam, T. A., Homa, D. M., Schoonover, J., & Brody, D. (2003). Surveillance for elevated blood lead levels among children—United States, 1997–2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summaries*, 52(10), 1–21.
- Mikler, J., Banovcin, P., Jesenak, M., Hamzikova, J., & Stelova, D. (2009). Successful treatment of extreme acute lead intoxication. *Toxicology and Industrial Health*, 25(2), 137–140.
- Needleman, H. L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C., et al. (1979). Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *New England Journal of Medicine*, 300(13), 689–695.
- Onalaja, A. O., & Claudio, L. (2000). Genetic susceptibility to lead poisoning. *Environmental Health Perspectives*, 108(Suppl 1), 23–28.
- Olympio, K. P. K., Gonçalves, C., Günther, W. M. R., & Bechara, E. J. H. (2009). Neurotoxicity and aggressiveness triggered by low-level lead in children: A review. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 26(3), 266–275.
- Opler, M. G. A., Brown, A. S., Graziano, J., Desai, M., Zheng, W., Schaefer, C., et al. (2004). Prenatal lead

- exposure, delta-aminolevulinic acid, and schizophrenia. *Environmental Health Perspectives*, 112(5), 548–552.
- Phipps, A., Fels, H., Burns, M. S., & Gerstenberger, S. L. (2012). Lead poisoning due to geophagia: The consumption of miniature pottery. *Open Journal of Pediatrics*, 2(1), 60–66.
- Rahman, A., Maqbool, E., & Zuberi, H. (2002). Lead-associated deficits in stature, mental ability and behaviour in children in Karachi. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*, 22(4), 301–311.
- Roberts, J. R., Roberts, J., Reigart, J. R., Ebeling, M., & Hulsey, T. C. (2001). Time required for blood lead levels to decline in nonchelated children. *Clinical Toxicology*, 39(2), 153–160.
- Rogan, W. J., Dietrich, K. N., Ware, J. H., Dockery, D. W., Salganik, M., Radcliffe, J., et al. (2001). The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *New England Journal of Medicine*, 344(19), 1421–1426.
- Roy, A., Bellinger, D., Hu, H., Schwartz, J., Ettinger, A. S., Wright, R. O., et al. (2009). Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environmental Health Perspectives*, 117(10), 1607–1611.
- Sallmén, M., Lindbohm, M. L., & Nurminen, M. (2000). Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology*, 11(2), 148–152.
- Schwartz, B. S., Lee, B. K., Lee, G. S., Stewart, W. F., Simon, D., Kelsey, K., et al. (2000). Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead, and tibia lead with polymorphisms in the vitamin D receptor and [delta]-aminolevulinic acid dehydratase genes. *Environmental Health Perspectives*, 108(10), 949–954.
- Schwartz, J. (1994). Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis and search for a threshold. *Environmental Research*, 65(1), 42–55.
- Sciarillo, W. G., Alexander, G., & Farrell, K. P. (1992). Lead exposure and child behavior. *American Journal of Public Health*, 82(10), 1356–1360.
- Sierra, E. M., Rowles, T. K., Martin, J., Bratton, G. R., Womac, C., & Tiffany-Castiglioni, E. (1989). Low level lead neurotoxicity in a pregnant guinea pigs model: Neuroglial enzyme activities and brain trace metal concentrations. *Toxicology*, 59(1), 81–96.
- Solon, O., Riddell, T. J., Quimbo, S. A., Butrick, E., Aylward, G. P., Lou Bacate, M., et al. (2008). Associations between cognitive function, blood lead concentration, and nutrition among children in the central Philippines. *The Journal of Pediatrics*, 152(2), 237–243.
- Surkan, P. J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., McKinlay, S., & Bellinger, D. C. (2007). Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 [mu] g/dL. *Neurotoxicology*, 28(6), 1170–1177.
- Wasserman, G., Liu, X., Popovac, D., Factor-Litvak, P., Kline, J., Waternaux, C., et al. (2000). The Yugoslavia Prospective Lead Study: Contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicology and Teratology*, 22(6), 811–818.
- Wright, J. P., Dietrich, K. N., Ris, M. D., Hornung, R. W., Wessel, S. D., Lanphear, B. P., et al. (2008). Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. *PLoS Medicine*, 5(5), e101.
- Yorifuji, T., Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2011). Prenatal exposure to lead and cognitive deficit in 7- and 14-year-old children in the presence of concomitant exposure to similar molar concentration of methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(2), 205–211.

The Effects of Blood Lead on Child Development and Its Characteristics

LIN Zhumei^{1,2}; ZHU Liqi¹; CHEN Zhe³

(¹ Key laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

(² Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China) (³ University of California, Davis)

Abstract: Lead has strong neurodevelopmental toxicity; even low-level lead exposure has negative effects on individual development. Research has shown that lead exposure could result in physical defects, cognitive decline and social emotion disorders, especially during the critical period of development. The effect of blood lead on children is persistent and is resistant to interventions. Studies reveal that the best way to prevent lead poisoning is to take precautions against lead exposure. This article also points to future directions for examining the mechanisms of how lead poisoning affects children's cognitive, socio-emotional and brain development.

Key words: blood lead; child; cognition; social behavior; susceptibility; persistence