



铅的影响

难以承受之重

铅的毒性既不是一个已经过时的问题，也并非仅限于与儿童有关。事实上，今天铅仍在继续对许多美国成年人的健康构成严重威胁。在美国，环境中的铅水平确实已经比上世纪七十年代和八十年代初，即汽油、食品罐头和其它产品中有毒金属未去除前，降低了许多。全国健康和营养检测调查显示，成年人平均血铅水平已经从上世纪七十年代的大约 $15\mu\text{g}/\text{dL}$ 下降到今天的 $1\sim 2\mu\text{g}/\text{dL}$ 。但在某些行业的工人中，依然存在着个别的高暴露现象。

尽管自1978年OSHA（美国职业安全与健康局）颁布铅的通用工业标准后，铅暴露有所降低，但80%以上的成人铅水平升高仍源自工作场所的暴露。受影响最深的行业有铅矿开采、提炼与熔炼；建筑工作如桥梁和水塔等户外金属结构的去除油漆、拆卸与维护；汽车修理以及电池的制造与回收利用。

假如工作场所遵循OSHA标准，职业暴露通常可降低到引起症状性铅中毒的水平之下。但是早在1990年，研究就表明在低于OSHA允许的铅水平时，也会造成严重的健康影响。

“历史上，人们曾经历过巨量铅暴露，所以OSHA标准在最初制定时是保护性的。但是，现在已没人会认为它是保护性的标准，”伊利诺斯大学芝加哥分校公共卫生学院环境与职业卫生科学部主任，Rosemary Sokas如是说。

如今，科学家认为，大量的证据表明有必要采取行动，进一步降低工作场所和一般环境中的铅暴露。“促使人们认为有必要降低工作场所可容许铅暴露水平的原因是……铅能引起诸如高血压等较敏感的慢性疾病，并且会造成认知功能的障碍。”科罗拉多大学卫生科学中心临床药理学与毒理学临床副教授Michael Kosnett说。

随着美国人群总体铅水平的下降，人们更为关心铅对长远健康影响。最新的流行病学和毒理学研究证据表明，低水平铅暴露可随时间的延长，损害心脏、肾脏和大脑。其中有些健康影响，诸如血压上升 1mm 汞柱或认知功能轻微下降，作为对整个人群的平均影响时，看似很小。作为个人，甚至可能都未注意到它们的存在。然而，它们的公共卫生的总体影响却令科学家们担忧。

测定轻微影响的更佳工具

对铅暴露本身及其健康影响的测定方法越来越高级。血铅水平长期以来作为风险评估的金标准，反映了测试时体内血循环中的铅含量，但并不能作为个体的过去或累积暴露的可靠指标。例如，两个人（或群体）的血铅浓度相同，并不一定说明他们有相同的暴露史。原因之一是人体将铅储存在骨骼里，而且依年龄、性别和其它因素的不同，以不同的速率从骨骼释放到血液中。例如，在机体重新吸收骨质，如妊娠和骨质疏松症等疾病的人中，铅将以较快速度从骨骼中释放出来。

骨骼中铅的储存量是累积铅暴露的一项较可靠指标。上世纪八十年代末，出现了一种使用X射线荧光技术的非侵入性测定骨骼中铅的方法。九十年代科学家开始将该技术应用于流行病学研究。但是由于美国只有少数机构有条件使用该技术，目前尚无法应用于常规医学管理中。

同样，铅对健康的影响测定方法也得到了改进。例如，认知功能的研究现在得益于包括记忆、视觉空间、交流或理解交流能力测试在内的更为敏感的指标。此外，通过大样本量研究和那些基于社会群体，而并非只是职业暴露工人的研究，使得铅影响的画面更为清晰。“对工人的劳动卫生研究许多方法受到限制，例如无法对离开该行业的工人进行跟踪。”密歇根大学公共卫生学院环境卫生科学系主任Howard Hu说。

人类的许多证据来自流行病学研究，这些研究显示铅与健康影响之间有相关性，尽管单靠流行病学研究还不能肯定其因果关系。但是动物实验支持其中的许多发现，并对其中某些健康影响提出了可能的机制。

心脏的压力

根据墨西哥尤卡坦的Centro de Investigación y de Estudios Avanzados-Mérida高级研究员Stephen Rothenberg的观点，在铅对成年人的影响方面，心血管系统

是研究得最彻底的系统。大量这类研究探讨了铅对血压的影响。血铅和骨铅的升高似乎均与血压升高有关。

许多人类的流行病学研究表明血铅升高与血压升高有关。总的说，绝大多数的一般人群流行病学研究表明，当血铅浓度在1~40 μg/dL范围之间时，血铅每升高一倍，收缩压上升一毫米汞柱。“当应用于大规模人群时，”Rothenberg说，“这种增加将使血压曲线向高数值方向右移，这意味着血压高于大多数医生目前认为是安全血压的人数，将增加几万或几十万……到几千万到几亿人。”

过去十五年，还有大约十二项研究将骨铅与血压升高联系起来。例如，于2001年1月15日发表在《美国流行病学杂志》（*American Journal of Epidemiology*）的一项纵向研究中，哈佛医学院的郑雅文（现为台湾大学卫生政策与管理研究所

副教授。编者注。）及其同事发现，在研究开始时没有高血压的男性中，骨铅的基线水平预示六年后会发生疾病。

Rothenberg指出，尽管血铅主要反映最近的暴露，但它也能部分反映骨中铅储存滤回血流的情况。“这两种结果的综合作用——血铅对血压的显著影响和骨铅对血压的显著影响——使研究人员感到既往暴露，尤其当目前暴露较低时，可能是决定铅对血压影响的首要因素。”他说。

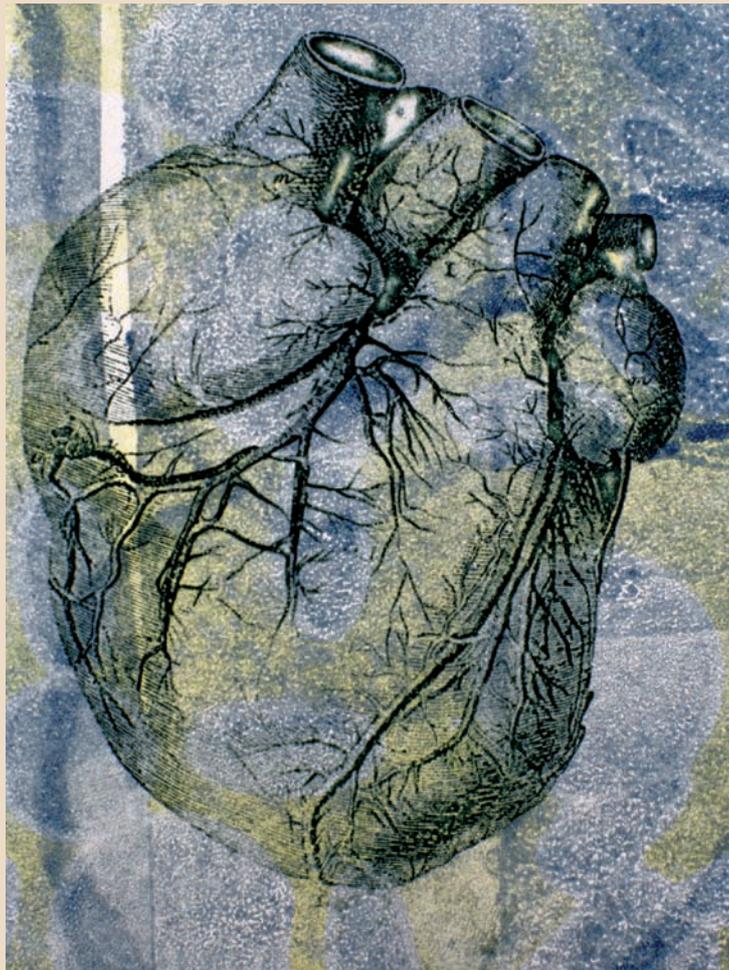
铅还与心脏病死亡率升高有关。在2006年9月26日发表在《循环》（*Circulation*）杂志上的一项研究中，杜兰大学的Andy Menke及其同事发现，各种原因的死亡以及心血管疾病和中风的死亡风险增加与低至2 μg/dL的血铅浓度有相关性。该研究分析了第三次全国健康与营养检测调查中死亡率研究的一万三千名对象的数据。

《循环》杂志上该文的编者按，指出了该研究的一些不足，包括对象的死亡原因可能部分与研究期前发生的高度铅暴露有关这一事实。但编者按也说明该报告“在将剂量一效应关系扩大到比以往研究报告低得多的血铅浓度方面，取得了新突破。”

论文的另一作者，杜兰大学流行病学副教授Paul Muntner说，这些相关性，在包括吸烟者、糖尿病患者、男性与女性在内的各亚组中都“非常一致”。他说，结果的一致性说明这种相关性不可能是由于偶然性或其它人为因素造成的。

那么，铅实际上是怎样对心血管产生影响的呢？动物研究显示铅可以促进血管平滑肌细胞生长，这种细胞生长可引起动脉粥样硬化斑块的形成。铅的促氧化应激作用被认为在其心血管影响中起作用（如同它在其它与铅有关健康影响中所起的作用一样）。当化学活性氧与氮，通过类似于氧腐蚀金属的过程损伤细胞时，就发生氧化应激。

铅诱导的氧化应激损伤已经在大鼠及培养的人类细胞研究中



压力点：骨铅与血铅的升高似乎与血压升高有关联。

得到证实，加州大学Irvine分校医学中心、肾脏学与高血压分部主任N.D. Vaziri说。例如，Vaziri的人类上皮细胞研究中，在铅暴露后立即就见到氧化应激的发生。

但是Vaziri说，在动物试验中，从铅暴露到产生高血压要十到十二周的时间，而人类可能要花几年到几十年。一个可能的原因是机体启动了多种防御机制，防止或最大限度减少了血压的快速上升及对整个组织的损害。然而，随着时间推移，这些防御机制逐渐衰弱，血压开始上升，出现了可检测到的组织损伤。

Vaziri通过细胞培养证实的这一发展过程，发表在2000年5月号的《美国高血压》(American Journal of Hypertension)杂志上。铅暴露后称之为超氧化物的游离基水平即上升，“但是此时的细胞尚能保护自己，”Vaziri说，“一天后，超氧化物下降，但捕捉游离基和暂时阻止它们引起伤害的酶(称之为超氧化物歧化酶)上升。所以在中期阶段，超氧化物是下降的。而防御性的酶将超氧化物转化为过氧化氢，这是种比原来游离基毒性低，但仍然有毒的物质，能够随着暴露的延长引起损伤与功能障碍。”因此，Vaziri解释道，有机体起而自卫，至少能够在短时间内防止这类疾病和损伤的出现。然而，最终铅会将系统的自卫功能消耗殆尽。

筛选出肾功能改变的证据

一般人群的流行病学研究提示，在迄今进行的有关肾功能影响研究中，最低水平的血铅就可能改变肾功能。在2006年12月(2)号《国际肾脏杂志》(Kidney International)上发表的一篇综述中，约翰·霍普金斯大学的E.B. Ekong及其同事写道，低于5 μg/dL的铅浓度就可导致肾损害。“欧洲、亚洲和美国的许多不同研究都证明高血铅水平引起肌酐廓清率降低，表明肾功能出现问题。”综述作者之一的约翰·霍普金斯大学环境卫生科学副教授Virginia Weaver说。

这些研究中有些是跟踪性的，它有助解决

像先有鸡还是先有蛋这样的问题：即与高血铅水平有关的肾损害是因为铅引起的损伤，还是由于受损的肾脏无法排出铅？“如果你查看一下跟



肾脏受损：研究表明高血铅浓度与肾功能下降有关。

踪数据，会发现初始的铅水平预示着以后的肾功能减退。”Weaver说。

此外，认为铅对肾脏的影响主要是通过其对血压的影响起作用。这是因为肾脏帮助调节血容量和血管张力，而血容量和血管张力是血压的主要决定因素。“肾脏是我们赖以排泄多余盐分和液体的器官。因此，肾有效排泄盐与液体能力的削弱可导致血容量增加，从而血压升高，”Vaziri说，“而且，肾脏产生调节血管张力的激素。因而，肾功能或结构的改变可引起整个机体的血管收缩，从而使血压升高。”

微小但可测定的认知功能下降

一些对铅作业工人的研究显示血铅浓度在20到40 μg/dL之间，与包括记忆与智力加工速度

改变在内的亚临床认知功能降低有相关性，这种认知功能的降低可以测得出，但仍未超出个体的正常功能范围。“这些水平的铅影响可能无法在任何人身上产生引人注意的差异。”Kosnett说。但在心血管影响上，当计算整个群体的平均值时，还是有可测得到的影响。

认知功能下降更可能与低水平长期环境暴露，而非与最近的急性暴露有关。“有些文献认为铅可能导致或加速年龄相关的认知功能下降，”Kosnett说，“这可能是累积性铅暴露的后果。”

特别易受低剂量铅暴露影响伤害的是孕妇亚组，孕妇的暴露可影响她们后代的认知功能。在2006年5月号的EHP上，墨西哥国立围产学研究所的Lourdes Schnaas及其同事发表了这种相关性的少数几项研究之一，明确指出生前铅暴露对后代智商(IQ)的危险比儿童期暴露更大。而先前的研究曾显示出生后暴露的影响最强。虽然在发表于EHP上的这项研究中，产前暴露比产后暴露影响更显著，但最强的影响却见于最低水平暴露中，该研究的共同作者Rothenberg说。孕妇的血铅浓度范围为1~33 μg/dL，平均水平为8 μg/dL。

在其它神经毒效应方面，动物研究提示铅暴露使脑癌风险增加。人类的一些相关性研究也提示有联系。例如，罗切斯特大学社区与预防医学助理教授，Edwin van Wijngaarden在2006年9月1日《国际癌症杂志》(International Journal of Cancer)发表的报告显示，从事高铅暴露职业的工人比无铅暴露对象更可能死于脑癌。该项研究的价值在于其样本量较大；该研究对全国跟踪死亡率研究(一项基于户口调查的美国人口前瞻性研究)的三十多万名对象的铅-脑癌死亡相关性进行了分析。但研究未作急性铅暴露测定；相反，Wijngaarden使用对象自报职业与国立癌症研究所(NCI)开发的工作暴露点阵进行铅暴露估计。“这一数据库以及NCI提出的职业工作暴露点阵，肯定比任何迄今已发表研究[有关铅暴露与脑癌]给我的统计

学把握度都大得多。”Wijngaarden说。

Wijngaarden现正征集对象进行一项预试验，在该试验中他将对脑瘤患者进行骨铅测定。“主要目的是为大规模研究作系统准备并取得初步数据。”他说。迄今尚无研究对肿瘤患者进行过骨铅测定。

然而，尽管取得了以上结果，脑瘤与铅的研究并不一致，有些研究发现脑瘤发生率上升与铅暴露有关，而有些则未发现这种关系。对于一般癌症来说，大多数研究显示低水平铅暴露与癌症间有正相关性，但癌症死亡率相对较少，艾莫雷大学环境与职业卫生教授Kyle Steenland说。

铅有安全水平吗？

目前的研究尚无法对铅的许多效应确定一个阈值。这是因为，科学家尚未发现一个低于什么水平便无影响的铅浓度。一些科学家认为，确定阈值可能需要对目前群体中普遍见到的血铅水平的成人进行长期前瞻性研究。“如果将这些数据用于制定智能管理计划的话，我们需要能掌握极低水平暴露的剂量—反应曲线特征。”Rothenberg说。

科学家不赞同单纯追求最低测定值。“将儿童或孕妇的干预标准从10降低到5 [$\mu\text{g}/\text{dL}$]对我们来说真有许多好处吗？或为了预防可测定到的伤害，我们真的必须降低到1或低于1 (μg) 吗？”Rothenberg说。此外，政策制定者想知道是否有一个血铅水平，当低于该水平，公共卫生改善的支出不再大于进一步降低暴露的成本。“只有纳入了那些群体数量很大，并用可靠方式测定血铅低于0.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 的研究，我们才会知道成本—效益函数上的拐点在哪儿。”他说。

Rothenberg提议科学家应该利用先进技术优势，如电感耦合等离子体质谱测定极低水平的血铅(低于1 $\mu\text{g}/\text{dL}$)。该技术尚未得到广泛使用，它至少比目前用于血铅测定的方法贵五倍。

胡赞成为更好地确定风险性，需要对低到中等铅暴露(血铅范围1~10 $\mu\text{g}/\text{dL}$)成人进行前瞻性研究。不过他认为研究低于1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 水平暴露可能是“小题大做”。

Weaver警告说尽管群体研究清楚地表明血铅水平低于5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 对健康有影响，但很难排除那些健康影响由既往高暴露引起的可能性。“我们不知道这是否是群组效应，随着铅暴露的持续下降，这些健康影响将如何进一步减少。”她说。

至少有一项跟踪性研究支持另一观点，即低血铅水平所见到的健康影响并非由既往高暴

年来血铅水平维持在低于10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 的一组人群中，有持久性肾影响。“他们在那组人群中发现了一些最强的相关性。”Weaver说。该组人群仍有可能在1979年前曾有过高暴露。

“累积性毒物是不太好把握的，”Weaver说，“你今天见到的血浓度过去可能高得多。你无法说清这点，除非你对每个人都做骨铅测定。”

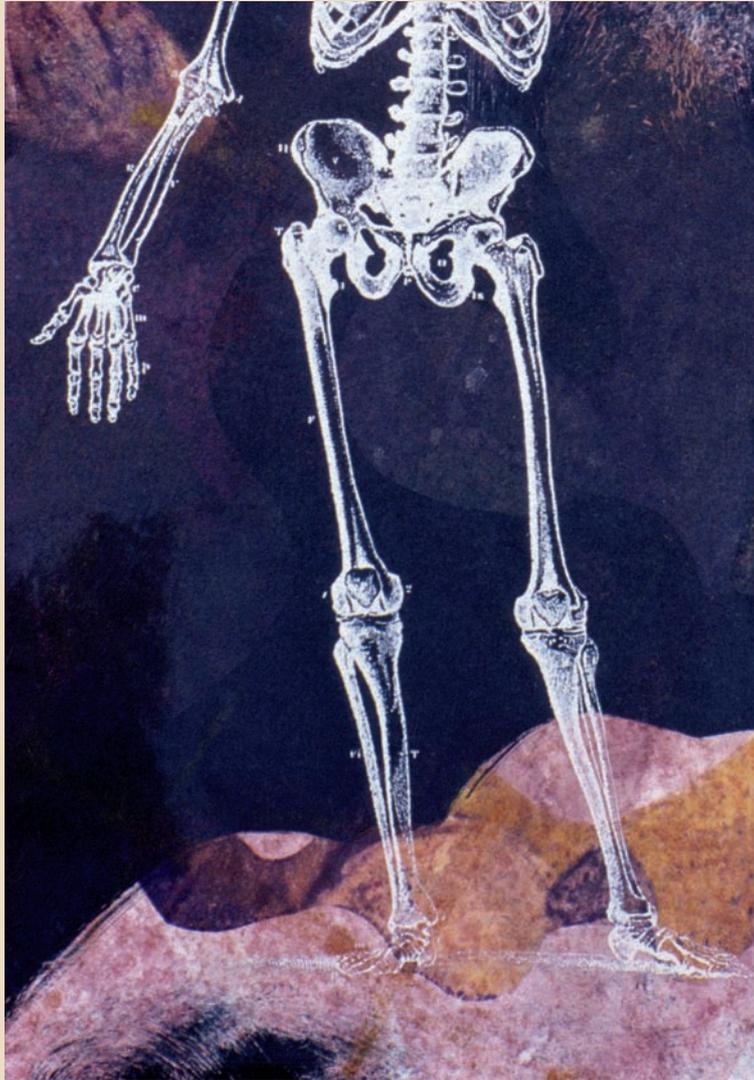
医学处理

医生可通过进行定期血铅测定，了解累积暴露的情况。“对于从事铅暴露工作的雇主或雇员来说，定期测血铅，做好纪录并定期计算累积暴露指数的费用并不高，却非常可靠。”胡教授说。

在工作中铅暴露的适度血铅水平应该是多少？胡教授说，在20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 或低于20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 的水平，这个工人被认为有一定程度的风险增加，但尚属可接受的量。“如果血铅水平为20，假定你的工作年限为四十五年，那么我们将计算得出累积血铅的指数，大概相等于一水平的骨铅，”胡教授介绍，“这一骨铅水平在我们的流行病学研究中，仍然相当于有一定的发生高血压和认知降低的过度风险。但尚未大大高于一般人群中所见到的风险。”

Kosnett建议当职业暴露低至10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 时，医生就应增加监测和减少铅暴露。他建议当血铅水平为20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 时，让人们远离所有铅暴露，并在四周后进行第二次测定前，或如果单次检查记录超过30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，也应离开铅暴露。

相反，OSHA(美国劳工部职业安全与健康监察局)的目前铅标准并不要求完全远离暴露，除非连续三次测定，平均血铅浓度都超过50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，或连续两次测定为60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。科学家早在1991年就已呼吁降低这些临界点。但是OSHA长期以来一直不愿主



血液与骨髓：我们通常通过血液和骨髓进行体内的测定，但他们各有不足，需要有更精确的测定方法，测定低剂量暴露尤为如此。

露造成。在波士顿进行的二千多名男子的标准老年研究(Normative Aging Study)显示，在自1979

年来血铅水平维持在低于10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 的一组人群中，有持久性肾影响。他们在那组人群中发现了一些最强的相关性。Weaver说。该组人群仍有可能在1979年前曾有过高暴露。

动修改标准, Sokas说, 他曾经作为首席医疗官在OSHA工作过。

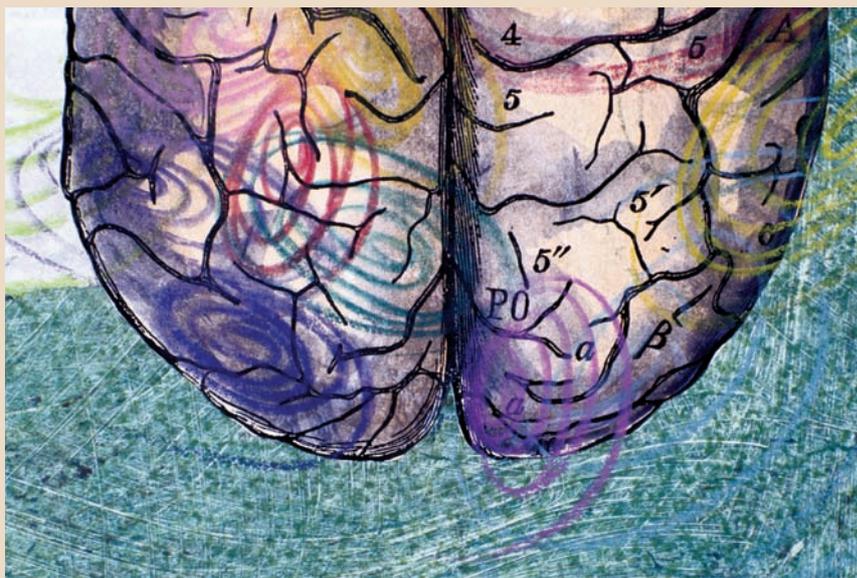
“如果血铅高于某一标准, 铅标准的设定牵涉到工伤补偿,” 密歇根州立大学职业与环境医学部主任, Kenneth Rosenman说。标准确实包含有一项条款, 即当工人有特殊症状时, 就算血铅水平低于规定的临界点, 医生也可建议工人病休, 这些工人有资格与那些血铅水平超过50/60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 临界点的工人享受同等工作与工资保护的待遇。

然而, 尽管该条款保护免遭过度铅中毒, 但它对有长期健康危险的低水平暴露, 如20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 水平的保护性撤离上却不起作用。同样, 这个条款没有禁止孕妇从事铅作业, 除非孕妇的血铅水平达到60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。事实上, 1991年美国高等法院在 *Automobile v. Johnson Controls* 一案判决中, 提出预先将这些妇女排除于暴露之外是非法歧视。“以至在今天的书本上, 仍然认为孕妇与男人同等程度受铅的高暴露是可接受的, 即便无可辩驳的证据表明胎儿极易受到铅的伤害。” 胡教授说。

过去, OSHA曾夸口其对医学监测项目和其它减少暴露措施的重视。工业界也倾向于自愿制订措施以减少暴露。“自上次修改OSHA标准以来, 科学已经发展了, 我们认识到了这一点,” 国际电池理事会顾问David Weinberg说, “我们不能确定OSHA是否有必要重新制定铅标准。但电池工业及附属冶炼工业一直相当努力地重视和解决这方面的问题, 我们曾经与OSHA及其它行业在志愿项目上展开过合作, 我们将会一如既往地继续合作下去。”

保护弱势群体

有些群体对铅暴露非常敏感, 科学家说这些群体应成为加强管理的另一条理由。有某种遗传易感性的人可能属于这一群



认知与癌症: 已知铅暴露会导致脑功能下降, 但是与脑癌的关系尚不清楚。

体。“人们在发生铅中毒症状的易感性上, 存在着相当大的个体差异, 这早已得到公认。” Kosnett说。

例如, 即使血铅水平高达60 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 有些人出现症状而另一些人则不出现。现在, 科学家发现很低水平的铅暴露对健康的影响, 情况也同样如此, 最近的研究提示可能是遗传变异的作用。“需要通过进一步的研究探索 and 了解基因-环境方面的相互作用。” Kosnett说。

已经有疾病者的风险也增加。在2006年11月的 *EHP* 上, 胡教授及其同事证明铅暴露与心速率变异增加有关(心血管健康不良的一个指证), 尤其是有包括肥胖、高血糖和高血压在内的症候

群的代谢综合征患者。此外, 以上任何一种或所有症候者, 肾脏损害的风险会增加, 从而对铅的影响更为敏感。“由于肥胖在许多国家流行, 糖尿病和高血压在不断增加, 我们还有更多的群体处于危险之中。” Weaver说。

这些研究指出为什么铅暴露会成为当今如此重要问题还有另一个原因。“从全国看, 劳动力正在老龄化, 我们希望我们自己及我们的工人到高龄时仍能继续工作,” 胡教授说。“但是这意味着他们中有许多人将会有疾病, 我们必须预计到他们易受像铅这类环境危险因素的伤害。”

Muntner说对于血铅浓度已经低于10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 人们, 在群体水平上降低铅暴露, 需要进行更多的工作以发现有效和安全的干预方法。他指出, 尽管过去三十年, 血铅水平已经有大幅下降, 它们仍然远高于我们将铅扩散到空气、水与土壤之前的工业化前的时代。

“所以我们不应满足于说‘我们已经将铅降低了,’ 相反, 我们该想想我们如何才能将铅进一步降低, 直至消除这一环境有毒物质,” Muntner说, “铅对健康没什么益处, 我们没有理由让它生存在我们周围。”

—Angela Spivey

译自 *EHP* 115:A30-A36 (2007)

铅浓度降低了

自1993年起, 美国住房和城市发展部拨款约10亿元, 在全国范围内给已使用了危害性铅基油漆的低收入家庭提供装修补助。六年来, 由国家健康住宅研究中心的Jonathan Wilson领导的研究人员对房屋的四个地点进行了鉴定, 以衡量这些项目的有效性。他们在2006年10月发行的《环境研究》(*Environmental Research*) 杂志上刊登了该项研究结果, 表明自该政策实施六年以来, 地板、天花板和窗台板粉尘中的含铅量在不断减少; 窗槽中的含铅量随着时间的推移虽然在逐步增加, 但与该政策实施之前相比, 仍降低了75%。

—Erin E. Dooley

译自 *EHP* 115:A77 (2007)