

硒汞相互作用及机理研究进展

张 华^{1,2}, 冯新斌^{1,*}, 王祖光³, Thorjórnrn Larssen²

(1. 中国科学院地球化学研究所 环境地球化学国家重点实验室, 贵阳 550002; 2. 挪威水环境研究院 (NIVA), Oslo 0349, Norway; 3. 环境保护部 环境保护对外合作中心, 北京 100035)

摘 要: 硒汞相互作用研究在过去近半个世纪以来一直都是汞(硒)环境化学和毒理学及相关学科研究的重要领域之一, 尤其在近 10 年内, 对该领域的研究和认识取得了重要突破, 国际上几乎每年都会出现与之相关的综述或评论。相比之下, 国内期刊报道与之相关的综述文献并不多见。本文对这一领域的研究进展进行了尽可能详尽的系统介绍, 并就重要问题阐述了相关观点并提出建议。内容上涵盖了“自然条件环境下硒汞相互作用及机理(包括水生生态系统和陆地生态系统)”、“哺乳动物(及人体)的硒汞相互作用及机理”, 以及“汞污染风险的新评估模式及相关建议”等三大部分。希望能对国内感兴趣的相关科研人员和环境管理工作者了解该领域的发展和动态起到一定的帮助。

关键词: 汞; 硒; 相互作用; 机理; 研究进展; 综述

中图分类号: P595 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-9250(2013)06-0696-13

大量的科学研究已经证实硒汞相互作用是系统理解汞(或硒)的环境行为、命运及毒理效应的其中一个非常重要的领域。然而, 相关的研究涉及地学、医学和其它专业的诸多子学科领域。即便具备广博的知识储备, 如何在这些浩瀚的文献中寻觅一条清晰的脉络去揭示和梳理这两种元素在岩石-土壤-水体-生物等诸多介质中的相互作用特征、规律和机理、以及如何评估二者的环境和健康影响及风险仍然是一项富有挑战性的任务。幸运的是, 部分科研人员抽出了他们宝贵的时间针对各自熟悉的领域撰写了不少宝贵的综述文章, 这使得笔者等得以有机会在这些综述文章及其它文献阅读的基础上, 将相对分散的研究和认识进一步整合成一个相对完整的知识体系或系统, 其目的是在基础的研究认识以及具体的知识应用两者之间试图架起一座桥梁, 并在其间加入我们的一些思考和想法。然而, 需要指出的是, 尽管我们设立了很宏大的目标并为此作了努力, 但由于能力和精力以及篇幅所限, 下面呈现给读者的部分内容和讨论可能难免会

有失偏颇或不够深入。然而, 通过对如下水生生态系统和陆地生态系统硒汞相互作用, 以及硒的生理学意义、代谢过程及对汞暴露毒性启示等内容的对比分析和讨论, 我们得以窥探并揭示一些之前所不为人知或较少引起科研人员关注的硒汞相互作用的某些行为特征和规律, 这些发现对于我们如何在现实应用和未来的研究设计中辩证、客观地考虑汞和硒的彼此影响和效应以及如何综合评估二者的环境和健康风险可能具有非常重要的意义。

1 自然条件环境下硒汞相互作用及机理

1.1 水生生态系统硒汞相互作用及机理

总所周知, 无机汞(Hg^{2+})转化为甲基汞(CH_3Hg^+)的甲基化过程主要发生在水生生态系统和湿地系统^[1]。由于 CH_3Hg^+ 是汞在水生生态系统中最受关注的形态, 因此如何有效控制沉积物和水体中汞的甲基化过程成为科学界迫切的任务。然而, 迄今为止, 相对哺乳动物和人体的研究而言,

收稿日期: 2013-03-19; 改回日期: 2013-04-25

基金项目: 中科院青促会基金, 国家自然科学基金(41203092)。

第一作者简介: 张华(1981-), 男, 博士, 主要从事汞、硒等微量元素的环境地球化学研究。Tel: +47 98215459, E-mail: zhanghua0851@gmail.com.

* 通讯作者: 冯新斌, 男, 研究员, 主要从事汞及其它重金属元素的生物地球化学研究。Tel: +868515891356, E-mail: fengxinbin@vip.skleg.cn.

有关水生生态系统硒汞相互作用的研究相对匮乏。近年来有关硒能对水生生物体中甲基汞的毒性及富集产生抑制作用的这一重大发现为解决水体中的汞污染问题提供了一条潜在的途径。相关研究表明,往湖泊沉积物中人为添加硒的含量可以显著降低沉积物中甲基汞的形成。Jin 等^[2, 3]曾通过向湖水沉积物中添加不同含量的 Na_2SeO_3 ($0 \sim 12.5 \mu\text{g/g}$ 湿重)和固定浓度的 HgCl_2 ($50 \mu\text{g/g}$),使其处于 $20 \sim 37^\circ\text{C}$ 厌氧环境下 $25 \sim 70$ 天。结果发现即使较低浓度 ($0.25 \mu\text{g/g}$) 的硒也可以显著降低生成的甲基汞含量。加入的硒含量越多,生成的甲基汞含量越少。Cheng 等^[4]以及 Belzile 等^[5]等通过野外实地研究也发现,湖水以及湖水中生物体的总汞和甲基汞浓度会跟湖水中溶解态硒及生物体内总硒的成反相关关系。早期的大量针对水生生态系统的研究同样表明,硒可能对食物链中汞的富集具有抑制作用^[3, 6, 7]。Yang 等^[8]对这些现象可能的机理进行了归纳并总结为以下三种可能的机制:

(1) 直接通过非生物过程(无细菌还原作用参与)生成胶状难溶的惰性硒汞化合物 HgSe , 达到沉降作用从而抑制汞的甲基化, 反应式为: $\text{Hg}^{2+} + \text{Se}^{2-} = \text{HgSe}$ 和 $\text{Hg}^0 + \text{Se}^0 = \text{HgSe}$

由于 HgSe 的溶解沉淀常数 (10^{-58}) 远远小于 HgS 的溶解沉淀常数 (10^{-52})^[9], 因此 Hg^{2+} 很有可能首先与 Se^{2-} 离子进行反应生成 HgSe 复合物发生沉淀现象。 Hg^0 和 HSe^- 的反应与之类似, 从而导致水生生态系统中汞的甲基化过程停止或者大大减少。在水生生态系统中, Se^{2-} (HSe^-) 和 Se^0 可以通过由微生物参与的有机硒或无机硒化合物的新陈代谢作用生成^[10]。 Se^0 可以在没有微生物参与的情况下也可以形成, 如在厌氧条件下亚硒酸盐遇到 Fe^{2+} 或溶解态 S^{2-} 离子反应生成。由于 Se^{2-} (HSe^-) 比 H_2S 酸性更强^[11], 因此 Se^{2-} (HSe^-) 比 S^{2-} (HS^-) 应该更易于与 Hg^{2+} 反应生成比 HgS 更难溶的 HgSe 化合物。Carty 和 Malone^[12]通过将 CH_3Hg^+ 与 SeCN 和 $\text{CH}_3\text{Hg-SCN}$ 的形成系数和键强度进行对比后认为, Hg 和 Se 之间的相互作用要强于 Hg 和 S 之间的相互作用。

(2) 通过形成 $(\text{CH}_3\text{Hg})_2\text{Se}$ 络合物促进对 CH_3Hg^+ 的去甲基化作用, 反应式为: $\text{HSe}^- + 2\text{CH}_3\text{Hg}^+ = \text{CH}_3\text{Hg-Se-HgCH}_3 = \text{CH}_3\text{-Hg-CH}_3 + \text{HgSe}$

光解作用是环境中一种重要的甲基汞的非生

物去甲基化过程^[1], 而硫化物可以促进这样一个过程。Baughman 等^[13]发现以 CH_3HgS^- , $(\text{CH}_3\text{Hg})_2\text{S}$ 以及 $\text{CH}_3\text{Hg-SH}$ 等形式存在的 CH_3Hg^+ 可以在紫外线照射下被快速分解生成 HgS 沉淀, 这种分解过程比以 CH_3HgCl 和 CH_3HgOH 等形式下存在的分解过程还快, 其原因可能是由于后两种形式对紫外线的吸收能力较弱。然而, 他们同样也发现 $(\text{CH}_3\text{Hg})_2\text{S}$ 的分解作用可以发生在黑暗条件下, 形成 HgS 。其可能的反应过程可能为^[14]: $\text{HS}^- + 2\text{CH}_3\text{Hg}^+ = \text{CH}_3\text{Hg-S-HgCH}_3 = \text{CH}_3\text{-Hg-CH}_3 + \text{HgS}$ 。由于硒与硫类似的性质, 且 Se 比 S 具有对 Hg 更强的结合力, 据此推测硒对甲基汞可能也具有类似的去甲基化作用。水生生态系统中形成的硒化物可能与 CH_3Hg^+ 形成一种不稳定的络合物 $(\text{CH}_3\text{Hg})_2\text{Se}$, 最后分解为难溶稳定的 HgSe 。 Se^{2-} 离子比 S^{2-} 更能紧密地与 CH_3Hg^+ 结合, 所以沉积物里的 Se^{2-} (HSe^-) 比 S^{2-} (HS^-) 更能从其他配位体中夺走 CH_3Hg^+ ^[12]。

(3) 生物体对硒的吸收越高, 对甲基汞吸收的“排斥作用”越强

尽管在实验室针对某些动物特殊组织的研究结果表明, 当同时施以 Hg^{2+} 和 SeO_3^{2-} 时, 汞的吸收会增强, 但 Belzile 等^[15]和 Chen 等^[4]的野外观测研究以及通过对细菌(荧光假单胞菌 *pseudomonas fluorescens*) 的实验室内人工模拟研究均清楚的发现硒和汞之间的反相关作用, 即水生生物体或者细菌单细胞血浆里的硒含量越高, 其总汞和甲基汞含量就越低。而且他们发现, 在鱼体的肌肉、肝脏和脑部中也存在类似现象。此外, Chen 等^[4]和 Belzile 等^[5]的研究表明, 生物体从水体和食物中吸取的硒含量增加(超过正常的营养需要但是仍低于中毒水平), 将会增加生物体中硒的流通率(吸收和排泄)。其代谢产物如 Se^{2-} (HSe^-), CH_3Se^- 以及硒代半胱氨酸 selenocysteine (SeCys), 由于它们对 CH_3Hg^+ 的强亲和性, 将优先与被生物体一块吸收的 CH_3Hg^+ 进行结合, 从而阻止或减少了 CH_3Hg^+ 与生物体细胞的结合, 达到抑制 CH_3Hg^+ 对生物体的毒性作用。假设高硒环境和低硒环境中通过食物传播的 CH_3Hg^+ 的吸收速率相同, 则高硒环境中的生物将会有更高的 CH_3Hg^+ 去除能力。Belzile 等^[5]的研究确实发现了较高硒含量的生物体内含有较低的 CH_3Hg^+ 浓度。

1.2 陆地生态系统硒汞相互作用及机理

硒对水生生态系统中的 Hg^{2+} 和 CH_3Hg^+ 的抑

制作用已经开展了不少研究。相比之下,针对陆地生态系统的类似研究几乎还是空白。如果硒能够使陆地生态系统(如土壤)中的汞产生固化作用形成稳定的形式(比如 HgSe),那么就会显著减少地表径流对山体土壤汞向下游河流和湖泊系统的携带和输入,从而减少汞在这些水生生态系统中可能的甲基化作用。Shanker 等^[16, 17]早期开展的实验似乎印证了这一想法。他们通过人工实验证实,在含有 HgCl_2 溶液的土壤里面,如果添加了亚硒酸盐(或硒酸盐)后,植物(番茄和萝卜)对汞的富集会减少。其原因很可能是由于硒和汞作用形成了难溶的 HgSe 复合物沉淀,从而抑制了植物对汞的吸收。最近开展的几例针对富硒类植物(包括大豆^[18]、芥菜^[19, 20]和大葱^[21-23])硒汞作用的研究主要是在实验室模拟控制情况下开展的,且仅是关于硒和无机汞之间相互制约的研究。然而,从这几例仅有的针对富硒植物的研究结果不难看出,增加根部土壤硒的供给能显著抑制无机汞在植物根部以上部位的蓄积。

最近,笔者等^[24]在我国万山汞矿区域开展的关于非富硒植物水稻的研究进一步表明,随着根围土壤环境硒浓度的增加,水稻根部以上的茎、叶和果实等不同部位对无机汞和甲基汞的转运因子(根部以上部位浓度与根部或者根部土壤的浓度比率)均显著降低,表明根部土壤硒的增加可能会抑制水稻根部以上部位对根围无机汞和甲基汞的吸收、转运和富集。这一结果可能与根围环境或者根部组织中汞与硒螯合生成摩尔比率为 1:1 的 HgSe 化合物有关。McNear 等^[25]利用 X 射线吸收近边结构(XANES)和同步辐射 X 射线荧光光谱(SXRF)等技术证实了惰性物质 HgSe 在植物根部表面的存在。

鲍振襄等^[26]早在 1975 年就在万山汞矿地区发现了极为罕见的硒汞矿独立矿物(HgSe)的存在。众所周知,Se 元素和 S 元素的结晶化学和某些地球化学性质密切相似,如都具有相同的原子结构,相同的电价(S^{2-} , Se^{2-}),相近的原子半径(S: 0.104 nm, Se: 0.161 nm)和离子半径(S: 0.184 nm, Se: 0.191 nm),因此 Se 容易进入硫化物的结晶格子内。在矿物辰砂(HgS)中 Se 是一种微量元素,其中的 S 可被 Se 取代,形成 HgS-HgSe 类质同象系列。而在富含汞与硒的热液(同时缺少硫或者当硫作为硫酸离子也就是氧离子高电位参加到成矿

作用中)时,硒容易取代硫,导致极为罕见的硒汞矿独立矿物的形成^[26, 27]。

与旱地相比,在湿地环境(包括水稻田)条件下,长期淹水条件下植物的根围环境的微生物活动更强、pH 值更低、根部呼吸作用更强、碳的释放更丰富,因此提供了一个更理想的能够促进 SeO_4^{2-} (或 SeO_3^{2-})向 Se^0 (或 Se^{2-}),或 $\text{Hg}^{2+} \text{Cl}_2$ 和 $\text{Hg}^{2+} [\text{OH}]_2$ 向 Hg^0 的还原反应条件^[16]。 Hg 和 Se 之间由于存在极强的亲和力从而形成惰性不溶的 HgSe 化合物。这种惰性物质的形成限制了根围环境中生物可利用态的无机汞 Hg^{2+} 并间接抑制了汞的甲基化过程,从而有效抑制了植物根部以上的部位对根际土壤中无机汞和甲基汞的吸收和转运能力^[24]。

尽管独特的根围环境很可能使硒在植物吸收和转运汞的过程中扮演着十分重要的某种调节机制,但值得指出的是,Zhan 等^[24]的研究结果表明,水稻果实部位有关硒和汞的反相关性并不显著,表明硒对植物汞的转运能力的抑制效应似乎存在一定的阈值,即只有当硒和汞的浓度达到一定范围后这种制约效应才会发生。有趣的一点是,尽管植物和动物的汞硒相互作用在代谢过程和生化功能等方面显著不同,但均表现出一些彼此相似的特征和规律。比如,与根部土壤硒的增加会抑制植物汞的吸收和转运类似^[24],湖泊水体中硒含量的增加也会显著抑制整个食物网水生生物对汞的吸收和富集效应^[5]。这些环境和生理过程很可能均跟汞和硒这两个元素之间具有极高的亲和力从而导致 HgSe 难溶化合物的形成有关。由于 Hg 和 Se 以摩尔比为 1:1 的形式在鱼体内被发现过,因此后者很有可能还涉及到水生生物自身的生理机制,即水生生物通过增加对硒的摄入来达到抑制汞的毒性的目的,而植物是否涉及这一生理学机制由于缺乏相应的证据目前尚不能推断。

对于植物,根围环境 HgSe 沉淀物的形成将显著降低植物对汞和硒的吸收和转运,而对水生生态系统的整个食物网而言,每一级食物链上由于硒的扣押和 HgSe 的形成,都将消弱上一级食物链生物对甲基汞的吸收和富集。这可能解释了为什么湖泊水体硒的含量高低会影响到食物链中甲基汞的富集。这一推测已被相关的结果证实^[28-30]。这一过程持续不断地参与汞的生物地球化学循环并对可利用态的汞进行“扣押”或“固化”,从而导致了某

些富硒区域鱼体的低汞水平。相反,缺少可利用态硒的情况下将导致鱼体内汞含量的增加。以上认识对于利用硒和汞之间的这种相互“排斥作用”通过往土壤或者湖泊水体中人为添加硒的方法来帮助植物或水生生物抑制对甲基汞的吸收富集提供了某种启示,但是具体的效果和机制尚需要进一步研究。

特别值得强调的一点是,很多人都熟悉“硒能够保护汞的毒性”,但反过来,很少有人意识到“汞也能抑制硒的毒性”^[31]这一信息的重要性。硒如果添加过量,不仅不会达到预期对汞吸收富集的“抑制效果”,反而可能引起水生生物体或植物体遭受硒的毒性,继而激活自身的生理机制通过提高汞的吸收富集来达到抵御硒毒性的目的,最终造成硒汞复合污染的环境和健康风险。这一点在早期针对哺乳动物的研究中曾经发生过,即因为硒的添加量超过了合理的安全范围造成了硒汞毒性的“相加效应”或“协同效应”而非“拮抗效应”^[8]。在利用硒来减少水体中鱼类对甲基汞富集的测试中, Southworth 等^[7]建议水体中溶解态总硒浓度不要超过 5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 为安全值范围。Paulsson 和 Lundbergh^[32]发现当溶解态总硒浓度从 0.4 $\mu\text{g}/\text{L}$ 增加到 3~5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 时,鱼类肌肉组织中的汞含量确实显著减少。除了慎重考虑硒的添加量以外,土壤环境中硒和汞的螯合作用涉及众多的环境控制因素,硒对汞的这种螯合所达到的“固化”作用所需要的周期及其长期效应均需要研究。

2 哺乳动物(及人体)的硒汞相互作用机理

硒对动物体无机汞和甲基汞的毒性具有抑制作用很早就有报道。其中最早的报道是 Parizek 等^[33]通过试验发现硒对动物体内的 Hg^{2+} 毒性具有抑制作用。1972 年, Ganther 等^[34]等紧接着发现了硒对动物体内甲基汞毒性同样具有类似作用。硒对无机汞和甲基汞具有拮抗作用这一结论被随后一系列的试验所不断证实^[4, 5, 15, 35, 36]。而且,对海洋哺乳动物^[37, 38]及汞矿工人(肾脏、肝脏和肌肉组织)^[39],以及对汞矿区矿工和当地居民的尿样中^[40]均陆续发现了汞和硒的摩尔比为 1:1 这一现象。动物实验研究表明,甲基汞的毒性效应会随硒的摄入量降低而增强。对于关键的组织如大脑,毒性作用和 $\text{Hg}:\text{Se}$ 摩尔比率直接相关,并且当比值大于

1:1 时急剧增强^[41]。在一项最新的研究中,大鼠喂食较高 MeHg/Se 摩尔浓度的食物时表现出严重的甲基汞中毒症状,相反,当喂养具有同样甲基汞剂量,但硒含量增加的食物后,即 MeHg/Se 摩尔浓度降低时,没有表现甲基汞中毒症状^[42]。针对动物的大量研究表明,在生理适当范围内增加饮食中的硒的摄入显著提高了甲基汞症状解毒信号^[36, 42-44]。最近, Li 等^[45]针对主要以无机汞中毒为主的汞矿区居民的研究案例也表明,适度有机硒的补充可以增加当地居民对汞的排泄。

2.1 硒对汞的毒性保护作用及机制

尽管 Mergler 等^[46]等认为“目前还没有非常清楚的证据表明硒可以抑制甲基汞的毒性”。但 Khan 和 Wang^[47]等在进行了大量分析研究后认为:“众多的研究结果仍然倾向于支持硒对汞的甲基汞具有抑制作用”,并将相关的机制总结为以下 6 种类型:

(1) $\text{MeHg}-\text{Se}$ 复合物的形成

由于大量硫醇($-\text{SH}$)基团在生物分子中存在及其对 MeHg^+ 的亲性和^[48],细胞环境中的 MeHg 被 $\text{MeHg}-\text{SR}$ 复合物所主导($-\text{SR}$ 为一种含硫氨基酸)^[49, 50]。尽管 MeHg 和硫醇($-\text{SH}$)具有非常高的形成常数($10^{15} \sim 10^{17}$)^[48], $\text{MeHg}-\text{SR}$ 复合物却异常稳定,能承受水溶液中的快速配体交换反应^[51, 52],这种情况甚至可能发生于生物系统^[52]。研究者假设了几种化学机制(如络合,分离及架联)来解释这种快速的配体交换反应,但是自由硫醇通过络合作用对硫醇复合物进行替代似乎起主导作用^[53]。由于 $\text{MeHg}-\text{SeR}$ 的结合力强于 $\text{MeHg}-\text{SR}$ ^[54],而且硒酚($-\text{SeH}$)的复合物 $\text{MeHg}-\text{SeH}$ 的形成常数大于硫醇($-\text{SH}$)对应的复合物 $\text{MeHg}-\text{SH}$ ^[55], $-\text{SR}$ 和 $-\text{SeR}$ 之间的配体交换可以快速发生从而促进了 $\text{MeHg}-\text{Se}$ 复合物的形成^[55]。由于 $\text{Hg}-\text{Se}$ 之间更强的结合力, $\text{MeHg}-\text{SeR}$ 复合物的生物可利用性低于 $\text{MeHg}-\text{SR}$ ^[54],因此, $\text{MeHg}-\text{SeR}$ 复合物的形成可以降低甲基汞的毒性,但也可能诱发硒缺乏症。

(2) 硒促进去甲基化作用

汞的甲基化过程被普遍认为主要由硫酸还原菌参与的微生物过程^[56]。目前,没有确凿的证据表明汞的甲基化过程可以在动植物体内部发生。然而,相反的过程,甲基汞的去甲基化作用,可以通过血液过滤在许多哺乳动物肾脏内对无机汞聚集之

后,然后在肝脏内发生大量的去甲基化作用^[57]。尽管机制尚不清楚,但硒可能参与了甲基汞的去甲基化过程。亚硒酸盐已被证明可以增加鼠肝内苯基汞中 C-Hg 的裂解^[58]。硒协助参与甲基汞的去甲基化作用的另一种更为可能的途径是通过形成生理温度条件下不稳定,容易分解为无机形式 HgSe 的二甲基硒醚。不管硒是否直接参与了甲基汞的去甲基化过程,生成的无机汞可以被结合转化为硒醚,因为海洋哺乳动物及海鸟类肝脏肾脏内有 HgSe 成分被普遍报道^[57,58,60]。如果无机汞跟硒醚结合形成 HgSe 或者高稳定性的汞硒蛋白复合物,其毒性就会减少。这很可能是处于高级食物链的海洋哺乳动物减轻甲基汞中毒的一种机制,这种情况下这些哺乳动物的甲基汞的去除率跟不上甲基汞的摄入率^[59],从而可能解释了这些动物体内通常发现的 1:1 的摩尔比现象,以及为什么这些动物体内发现了高含量的汞却没有表现出中毒效应^[61]。

(3) 形成 Hg-Se 复合物

跟甲基汞类似,具有较小生物可利用性的无机形式的 Hg-SeR 也可能会降低无机汞的毒性。由于当硒以 SeO_3^{2-} 形式和汞以 HgCl_2 且等摩尔浓度同时出现的时候,两者的反相关作用最有效^[33,62]。这种发现使部分研究者提出了一种在血液里面与特定血浆蛋白结合且具有等摩尔比的 $(\text{HgSe})_n$ 聚合物^[62]。这种复合物所结合的血浆蛋白后来被确认为硒蛋白 P(SeIP)^[63]。这种 $(\text{HgSe})_n$ -SeIP 被认为是 HgSe 形成前的形式^[64]。Kosta 等(1975)^[39]发现在受无机汞暴露的人体大脑内 Se 和 Hg 的摩尔比为 1:1,他们认为这种汞的化合物具有较长的生物学半衰期,其化学式应该与 Hg-Se 复合物这种结构有关。

(4) 在硒的影响下无机汞在生物体内重新分配

硒解汞毒的另一种可能的途径是在硒的影响下,汞在生物系统内各器官之间(如肝脏,肾脏)重新分配。同时实施单次剂量的硒和汞后会增加两者在生物体中的含量,但是跟单独实施单次剂量的汞相比,会发现同时实施硒和汞后,汞会在肝脏和肾脏之间重新分配的现象^[65]。但也有研究发现硒在动物体内并没有这种重新分配的现象,因此这一种机理存在的可能性还有待商榷。

(5) 硒对自由甲基的抑制

普遍观点一般认为甲基汞的毒性主要是由于 MeHg^+ 或者是去甲基化后的 Hg^{2+} 与硫醇-SH 的

亲和性。但是 Ganther^[66]认为 MeHg 的毒性可能至少部分是由于其从甲基汞中脱离出来的自由甲基有关。这种假设认为,甲基汞被靶组织(如大脑)中的亲脂性膜所吸收后,其分解可能会发生在有氧代谢反应的初期。而硒谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)会促使过氧化物分解,从而间接导致了甲基汞的分解。这种解释同样适合于其他抗氧化剂如维生素 E 对甲基汞毒性的抑制。此外,还可解释甲基汞在大脑中的生命周期,因为 Hg^0 可以被扩散进入血液并最终发散出体外。然而,这种假说目前尚未获得直接的证据得以支持。

(6) 汞硒络合后导致的硒缺乏

由于 Hg^{2+} 和 MeHg^+ 对 -SeR 的亲合力强于 -SR,可以合理假设 Hg 和 MeHg 将优先与 -SeR 结合,这将导致生物体内硒的生物可利用性降低。事实上,在生物器官内的总硒含量不变的情况下,甲基汞被证明对谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的活性具有抑制作用^[67,68],假设甲基汞-谷胱甘肽过氧化物酶(MeHg-GPx)复合物的形成常数同甲基汞-半胱氨酸($\text{MeHg-selenocysteine}$)复合物相同,当甲基汞浓度在 1~50 mol/L 条件下,Arnold 等^[54]估算出谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)中 1.6%~47%的硒醇(R-SeH)可以被 MeHg 络合。这种硒的生物可利用性的降低对于正常甲基汞浓度血液(~0.01 mol/L)的人来说可以被忽略,但是对于受甲基汞暴露的人群来说却需要引起重视。比如,1972 年伊拉克的甲基汞中毒事件中的人体血液甲基汞浓度达到了 30 mol/L^[55],可能会降低约三分之一的硒的生物可利用性。因此,硒蛋白中的硒参与形成 HgSe 复合物之后,会导致硒缺乏从而导致硒蛋白的相应的功能受损^[69]。而我们所观察到的汞的毒性至少部分是由于汞硒络合导致的硒缺乏所引起的^[67]。

在上面提到的六种机制中,其中前四种基于“孕期母体甲基汞暴露对子体后期的神经发育具有直接关联性”这一传统假设,而后两种与之相反,认为“甲基汞的毒性(完全或者至少大部分)是间通过自由基或者硒的相对缺乏(甲基汞与硒摩尔比 > 1:1 时)所导致的”^[47]。随着大量证据的不断涌现,目前,最后一种有关硒的机制,即“甲基汞的毒性是由于含硒酶的合成及活性受到限制从而导致”这一假设开始受到了科学家们更多的重视。

传统的观念认为“孕期母体甲基汞暴露对子体

后期的神经发育具有直接关联性”。基于这一传统假设,为了评估相对较低剂量的母体甲基汞暴露(相对水俣病等高剂量而言)对子体发育的不良影响,科学家们曾针对不同区域和不同人群开展了一系列的流行病学调查研究,但这些研究的结果似乎是相互矛盾的。其中,来自新西兰^[70]和法罗群岛^[71]儿童的健康结果具有不利影响,但来自塞舌尔群岛^[72, 73]没有发现任何影响,而来自英国^[73]、美国^[74]以及丹麦^[75]等地区的研究却发现,随着母体鱼类消费量(甲基汞暴露量)的增加会对儿童的发育带来明显的益处。显然,如果坚持传统观念认为“母体的 MeHg 暴露量是子体神经发育结果的唯一决定因素”,则这些研究结果之间的差异性将无法解释。

在这一问题的启发下,部分研究者开始尝试提出了一种新的机制。与传统机制相反,这种新的机制的前提假设是,“甲基汞的毒性与母体的甲基汞暴露量没有直接关联性,而是(完全或者至少大部分)间接通过硒的相对缺乏(甲基汞与硒摩尔比 $>1:1$)所导致的”。这一假设机制最近一直被 Ralston 和 Raymood 等所竭力倡导,他们利用这一假设机制“成功”解释了关于上述有关来自不同区域的流行病学调查的不一致性^[44, 76, 77]。

硒的生化生理功能和代谢作用是“母体甲基汞暴露对子体的不良效应直接与甲基汞和硒的摩尔比超过 $1:1$ ”前提假设的基础,对于理解这一对传统机理具有“颠覆性”的机制非常重要,因此有必要在此花费部分篇幅作一扼要介绍。

2.2 硒的生理学意义、代谢过程及其对汞暴露毒性的启示

硒作为哺乳动物和人体必需的微量元素,以硒半胱氨酸(SeCys)和硒蛋氨酸(SeMet)两种形式存在于硒蛋白中,参与构成这些具有重要生物功能的硒酶的活性中心。硒主要通过硒蛋白影响动物机体的自由基代谢、抗氧化功能、免疫功能、生殖功能、细胞凋亡和内分泌激素等而发挥其生物学作用。由于大部分硒蛋白均扮演酶的重要作用,所以硒蛋白有时候也叫含硒酶。含硒酶对大脑和神经内分泌组织中的氧化还原控制尤其是防治和逆转氧化损伤及其它生物学功能至关重要^[78, 79]。硒蛋白的三大家族(脱碘酶、硫氧还蛋白还原酶和谷胱甘肽过氧化物酶)在胚胎发育中均具有重要的作用,包括细胞生长和生存、自由基解毒、甲状腺激素

代谢的调节作用^[80]。因此,这些含硒酶和它们的功能的损失可以解释许多汞中毒的病理效应,包括过氧化损伤、谷胱甘肽代谢改变、转导过程调节信号的中断等。

食物中硒的主要分子形式是氨基酸形式的硒半胱氨酸和硒蛋氨酸。这些有机形式的硒在被蛋白合成之前,必须首先降解为无机形式的硒化物形式。动物组织内硒代半胱氨酸的合成过程和植物内硒代蛋氨酸的合成过程具有重要区别。对哺乳动物和人体而言,硒的生理和生化重要性主要是通过硒代半胱氨酸的活性来实现。硒半胱氨酸也因其重要性被称作第 21 个氨基酸,在哺乳动物体内参与蛋白组成。

研究表明,甲基汞-半胱氨酸(MeHg-Cys)似乎是甲基汞在鱼体组织内最主要的形式^[49]。这种 MeHg-Cys 加合物在生物化学性质上与蛋氨酸(Met)类似,作为其“分子模拟体”能够穿越胎盘和血脑屏障^[81]。在硒代半胱氨酸合成周期内形成的硒化物。由于硒与汞之间的结合力(1045)是硫和汞的(1039)近一百万倍^[82],质量作用效应将支持硒优先选择与甲基汞进行结合。当甲基汞-半胱氨酸(MeHg-Cys)在含硒酶活性部位遭遇硒代半胱氨酸(SeCys)中被电离后的 Se 时,其结构中 Se 与 MeHg 结合的 S,将和具有更高结合力的 SeCys 中的 Se 进行交换,直接形成甲基汞硒代半胱氨酸(MeHg-Se-Cys)。甲基汞暴露剂量的增加将不可避免地导致硒代半胱氨酸(SeCys)消耗量的增加,从而导致可利用态的 SeCys 缺乏,影响正常的生理功能。因此甲基汞被认为是一种具有高度特异的不可逆的含硒酶抑制剂。这种抑制剂不仅消除了酶的活性,同时也限制了甲基汞-半胱氨酸(MeHg-Sec)复合体对 Se 的释放,从而影响硒参与细胞内半胱氨酸的合成和循环。最近 Ralston 及其它研究者强调含硒酶合成受损或其活性受抑制可能是甲基汞毒性的重要机制^[42, 67, 76, 83]。

由于具有类似硒代蛋氨酸 SeMet 和蛋氨酸 Met 类似的生物化学性质,甲基汞硒代半胱氨酸 MeHg-SeCys 也被认为应该表现出类似蛋氨酸的性质。由于错误的分子身份,甲基汞硒代半胱氨酸 MeHg-SeCys 在蛋氨酸 Met 和硒代蛋氨酸 SeMet 中的分布将变的难以分辨。因此,甲基汞硒代半胱氨酸 MeHg-SeCys 合成体被命名为“伪蛋氨酸”^[42]以标示其可能的转入蛋氨酸的循环。参与蛋白循

环的“伪蛋氨酸”中的 Se 任意地来自蛋氨酸 Met 和硒代蛋氨酸 SeMet, 不能参与硒代半胱氨酸 SeCys 的新陈代谢循环。“伪蛋氨酸”, 即甲基汞-硒代半胱氨酸 MeHg-SeCys 的形成, 不仅直接抑制含硒酶的活性, 同时这种结构中含的 Se 也将不具有生物可利用性, 不能被硒代半胱氨酸 SeCys 的循环合成过程所利用。

有研究发现, 较高的汞暴露会限制母体血液中的硒穿越胎盘屏障对胎儿进行的输送^[67, 84, 85], 从而导致供给胎儿发育的硒含量降低 50% 以上^[84]。较高的母体甲基汞暴露会减少胎儿大脑硒含量并导致大脑含硒酶活性降低到 30% 左右^[67, 85], 抑制胎盘和大脑内硒依赖的谷胱甘肽过氧化物酶的活性^[85]。同样, 甲基汞也被证实能够抑制谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和硫氧还蛋白还原酶(TrxR)的活性。此外, 有研究还表明, 膳食中 Hg : Se 的比率将需要显著低于 1 : 1 才能保证母体对胎儿输入的硒对后代的不良神经发育的防治不被削弱^[35, 86]。通过测试胎儿大脑 F₂-异前列腺水平, 母体高甲基汞暴露导致氧化损伤增加, 明显是汞剂量增加减少了大脑内含硒酶活性所导致的结果^[67, 87, 88]。然而, 当母体硒的摄入量通过富硒饮食得以改善时, 对子体大脑内的总硒和含硒酶活性的减少会随着硒剂量的增加而得到恢复, 胎儿甲基汞中毒的神经系统体征得到缓解^[67, 85]。Ralston 等^[42]发现大鼠的 MeHg 中毒并不能单独由组织中的 MeHg 浓度进行预测, 但组织中的 Hg : Se 摩尔浓度比值与毒性直接相关。

一般情况下, 细胞内的硒的量远远超过汞, 因此脑细胞可以正常地维持足够自由的硒来支持含硒酶的合成和最佳速率的活性。所以在低暴露情况下, 甲基汞-半胱氨酸 MeHg-Cys 参与蛋氨酸 Met 的循环且没有病理后果。然而, 当细胞内甲基汞的浓度超过硒时, 生物可以利用的用于正常的含硒酶合成的硒的量减少, 所以较高的甲基汞暴露会引起毒性作用。因此, 补充硒可以起到保护作用, 因为额外的饮食摄入的硒能够补充或抵消跟汞螯合作为“伪蛋氨酸”存在所消耗的硒, 维持含硒酶正常活动。

3 汞健康风险的新评估模式及相关建议

目前的海产品健康和安全风险评估标准使用

汞浓度作为唯一的标准。汞硒摩尔比率作为汞污染参考标准早在 1972 年就被提议过^[34], 但由于具体的机理到最近几年才逐渐清楚, 所以一直没有引起重视。最近的研究发现, 甲基汞暴露剂量与毒性之间没有直接的相关性, 而是与 MeHg/Se 的摩尔浓度有关。Ralston 等^[42]对动物开展的研究结果表明, 利用大脑、肾脏和肝脏部分的 Hg/Se 摩尔比值, 比单独利用甲基汞含量对汞的毒性具有更好的预测性。Ralston 和其他研究者^[28, 77, 89]认为当 Se : Hg 摩尔比值大于 1 时可以抵消汞的毒性效应, 尽管起到保护作用时的具体摩尔比值尚不清楚。Ralston 和其他研究者^[28, 76, 83]强烈建议利用摩尔比值作为风险评估的重要指数, 而不是简单的仅仅靠甲基汞水平的含量。

为了简化对海产品甲基汞暴露风险和硒的营养益处的评估, Kaneko 和 Ralston^[90]提出了一个硒的健康效益值(Se-HBV), 并利用该指数成功解释了传统汞暴露评估模式不能解释清楚的“彼此矛盾”的研究结果。Se-HBV 值同时结合了硒和汞的绝对量和相对比率, 并利用二者的相对比率分别对汞和硒的绝对量进行矫正, 从而仅通过一个衡量指数对饮食中汞和硒的摄入量风险和益处进行权衡, 相对传统仅考虑汞或者仅考虑硒的模式比较容易解释。衡量指数如果表现为正预示健康效益值, 如果为负则预示健康风险。Se-HBV 值大小与预期的效益或风险相符。为了反映二者的化学计量关系, 公式中的单位均采用摩尔浓度。最近有多起研究报道开始引用他们推荐的公式, 即 $Se-HBV = Se (Se/Hg) - Hg(Hg/Se)$ 对硒汞联合作用的风险进行评估和讨论。遗憾的是, 这个公式和传统的硒汞摩尔比值方法均存在一个显而易见的不足之处, 即: 在某种极端情况下, 满足了硒汞摩尔比率 $Se : Hg > 1$ 或者硒的健康效益值 $Se-HBV > 0$, 但是存在硒摄入低于标准(即硒缺乏的危险), 或者相反, 硒远远超过相关标准(将可能导致硒中毒)的情况, 而这两种极端情况被隐藏在这个单独的 Se-HBV 指标中, 表面上反映成了健康效益值非常理想的情况, 这可能会产生一定的误导。笔者等认为, 跟单独利用汞或者硒的绝对含量一样, 过于强调或者仅仅凭借 Se : Hg 摩尔比值或 Se-HBV 来进行评估同样是不够谨慎的。

此外, 由于目前对二者之间具体达到多少摩尔比值才能起到保护的作用还不清楚, 而且由于区域

和群体之间在生理、饮食习惯等各方面的差异,从逻辑上讲也很难确定一个普遍的通用比值。更重要的是,目前有研究发现,有关甲基汞暴露的毒性效应并没有明显的阈值^[91]。因此,基于风险管理的可控和“保守型原则”考虑(即在不确定情况下对风险宁可高估和而对健康效益宁可低估),我们建议,最好结合传统的单独参考摄入量 and 目前新提议的硒汞摩尔比值,通过比较各种组合关系后作出权衡。其目的不是为了在风险和益处之间给出“准确”的衡量值,而是利用这种对比评估模式引导普通居民及政府咨询管理部门在制定或执行策略尽量规避风险的同时,尽可能通过高健康效益。比如,以硒和汞的摄入量结合硒汞摩尔比值的情况下,理论上讲,居民应该尽可能避免 Hg:Se 摩尔比值 $>1:1$ 且 Hg 含量超标(或 Se 含量超标或不足)的情况,因为这种情况下的风险系数可能翻倍。相反,应该多食用那些 Hg:Se 摩尔比值 $<1:1$ 且汞含量较低而硒含量丰富和适中的食物,因为具备这种组合关系的食物可以达到最大的健康效益。笔者等^[92]专门对这一议题进行了系统讨论并提出了一个基于利益-风险值(BRV)的新评估模式($BRV = PDI_{Se} - \Delta_{Se} - PDI_{Hg}$),即 BRV 等于硒的摄入量(PDI_{Se})减去汞的摩尔摄入量(PDI_{Hg})和人体硒最小需要摩尔量(Δ_{Se})之和,当 BRV 大于零且小于硒安全摄入范围的最高上限值 Se (考虑汞的拮抗效应情况下)时表示获益状态,反之代表风险状态。

笔者等^[92]利用该模式和其它已有的 9 种评估方法对早期基于传统评估方法研究过的万山汞矿区居民^[93]重新进行了示范性对比分析研究,结果发现不同评估模式结果之间存在非常大的差异,意味着今后相关汞暴露健康风险评估非常有必要同时考虑到硒的影响。

众所周知,由于我国大部分区域土壤普遍缺硒,居民通过膳食摄入的硒普遍偏低。幸运的是,由于我国居民普遍消费鱼类大多属于人工养殖,汞含量很低,加之日常食鱼量极少,一般不存在甲基汞暴露的风险。因此,我国居民不必要过分担心甲基汞暴露的问题,而应该更多的关注如何通过膳食提高硒及其它营养素的摄入量。如提高日常食鱼量不仅可以改善硒的摄入,还可以极大地提高 $\omega-3$ 不饱和脂肪酸、维生素 D 及碘等对人体健康尤其对胎儿和儿童发育及其重要的营养元素。沿海居民食鱼量远远高出内陆区域。这部分人群应该减少处于食物链顶端的肉食性类的鲨鱼、带鱼和金枪鱼等摄入量。因为肉类甲基汞(经富集和生物放大作用后)一般容易超过限制标准。尤其应该避免食用鲸类,因为鲸类不仅处于海洋食物链的顶端而且生长周期长,甲基汞经过各级食物链逐层放大后远远高于一般的食肉性鱼类。更重要的是,与其它海洋鱼类相比,鲸肉的硒含量普遍较低并同时富集多氯联苯(PCBs)和其它的毒性物质^[94],增加联合暴露的风险。

参 考 文 献

- [1] Ullrich S M, Tanton T W, Abdrashitova S A. Mercury in the aquatic environment: A review of factors affecting methylation [J]. Crit Rev Environ Sci Tech, 2001, 31 (3): 241-293.
- [2] Jin L J, Guo P, Xu X Q. Effect of selenium on mercury methylation in anaerobic lake sediments [J]. Bull Environ Contam Toxicol, 1997, 59 (6): 994-999.
- [3] jin L J, Guo P, Xu X Q. Effect of selenium on mercury methylation in facultative lake sediments [J]. Toxicol Environ Chem, 1999, 69: 255-261.
- [4] Chen Y W, Belzile N, Gunn J M. Antagonistic effect of selenium on mercury assimilation by fish populations near Sudbury metal smelters [J]. Limnol Oceanogr, 2001, 46 (7): 1814-1818.
- [5] Belzile N, Chen Y W, Gunn, J M, *et al.* The effect of selenium on mercury assimilation by freshwater organisms [J]. Can J of Fish Aquat Sci, 2006, 63 (1): 1-10.
- [6] Paulsson K, Lundberg K. The selenium method for treatment of lakes for elevated levels of mercury in fish [J]. Sci Total Environ, 1989, 87-88: 495-507.
- [7] Southworth G R, Peterson M J, Ryon M G. Long-term increased bioaccumulation of mercury in largemouth bass follows reduction of waterborne selenium [J]. Chemosphere, 2000, 41 (7): 1101-1105.
- [8] Yang D Y, Chen Y W, Gunn J M, *et al.* Selenium and mercury in organisms: Interactions and mechanisms [J]. Environ Rev, 2008, 16: 71-92.

- [9] Bjornberg A, Hakanson L, Lundbergh K. A theory on the mechanisms regulating the bioavailability of mercury in natural-waters [J]. *Environ Pollut*, 1988, 49 (1): 53–61.
- [10] Hockin S L, Gadd G M. Linked redox precipitation of sulfur and selenium under anaerobic conditions by sulfate-reducing bacterial biofilms [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2003, 69 (12): 7063–7072.
- [11] McNeal J M, Balistrieri L S. Geochemistry and occurrence of selenium: An overview [A]. In *Selenium in Agriculture and the environment* [C]. Soil Science Society of America and American Society of Agronomy, Madison, Wis, 1989: 1–13.
- [12] Carty A J, Malone S F. The chemistry of mercury in biological system [A]. In *the biogeochemistry of mercury in the environment* [C]. North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, 1979: 433–479.
- [13] Baughman G L, Gordon J A, Wolfe N L, *et al.* Chemistry of organomercurials in aquatic systems. EPA-660/3-73-012 [M]. National Environmental Research Center, Office of Research and Development, U. S. Environmental Protection Agency, 1973.
- [14] Craig P J, Moreton P A. The role of sulfide in the formation of dimethylmercury in river and estuary sediments [J]. *Mar Pollut Bull*, 1984, 15 (11): 406–408.
- [15] Belzile N, Wu G J, Chen Y W, *et al.* Detoxification of selenite and mercury by reduction and mutual protection in the assimilation of both elements by *Pseudomonas fluorescens* [J]. *Sci Total Environ*, 2006, 367 (2–3): 704–714.
- [16] Shanker K, Mishra S, Srivastava S, *et al.* Study of mercury-selenium (Hg-Se) interactions and their impact on Hg uptake by the radish (*Raphanus sativus*) plant [J]. *Food Chem Toxicol*, 1996, 34 (9): 883–886.
- [17] Shanker K, Mishra S, Srivastava S, *et al.* Effect of selenite and selenate on plant uptake and translocation of mercury by tomato (*Lycopersicon esculentum*) [J]. *Plant Soil*, 1996, 183(2): 233–238.
- [18] Yathavakilla S K V, Caruso J A. A study of Se-Hg antagonism in *Glycine max* (soybean) roots by size exclusion and reversed phase HPLC-ICPMS [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2007, 389 (3): 715–723.
- [19] Mounicou S, Shah M, Meija J, *et al.* Localization and speciation of selenium and mercury in *Brassica juncea*-implications for Se-Hg antagonism [J]. *J Anal Atom Spectrom*, 2006, 21 (4): 404–412.
- [20] Mounicou S, Vonderheide A P, Shann J R, *et al.* Comparing a selenium accumulator plant (*Brassica juncea*) to a nonaccumulator plant (*Helianthus annuus*) to investigate selenium-containing proteins [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2006, 386 (5): 1367–1378.
- [21] Afton S E, Caruso J A. The effect of Se antagonism on the metabolic fate of Hg in *Allium fistulosum* [J]. *J Anal Atom Spectrom*, 2009, 24 (6): 759–766.
- [22] Zhao J, Gao Y, Li Y, *et al.* Selenium inhibits the phytotoxicity of mercury in garlic (*Allium sativum*) [J]. *Environ Res*, 2013, 125(0): 75–81.
- [23] Zhao J, Hu Y, Gao Y, *et al.* Mercury modulates selenium activity via altering its accumulation and speciation in garlic (*Allium sativum*) [J]. *Metallomics* 2013, 5(7): 896–903.
- [24] Zhang H, Feng X, Zhu J, *et al.* Selenium in Soil Inhibits Mercury Uptake and Translocation in Rice (*Oryza sativa* L.) [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46: 10040–10046.
- [25] McNear D H, Afton S E, Caruso J A. Exploring the structural basis for selenium/mercury antagonism in *Allium fistulosum* [J]. *Metallomics*, 2012, 4 (3): 267–276.
- [26] 鲍振襄. 灰硒汞矿的发现及其找矿意义 [J]. *地质与勘探*, 1975, 11 (1): 35–37.
- [27] 鲍振襄, 鲍珏敏. 湘西-黔东南汞矿带硒的赋存特征 [J]. *有色金属矿产与勘查*, 1995, 4 (1): 30–34.
- [28] Peterson S A, Ralston N V C, Whanger P D, *et al.* Selenium and Mercury Interactions with Emphasis on Fish Tissue [J]. *Environ Bioindic*, 2009, 4 (4): 318–334.
- [29] Belzile N, Chen Y W, Yang D Y, *et al.* Selenium bioaccumulation in freshwater organisms and antagonistic effect against mercury assimilation [J]. *Environ Bioindic*, 2009, 4 (3): 203–221.
- [30] Peterson S A, Ralston N V C, Peck D V, *et al.* How might selenium moderate the toxic effects of mercury in stream fish of the western US [J]. *Environ Sci Technol*, 2009, 43 (10): 3919–3925.
- [31] Klimstra J D, Yee J L, Heinz G H, *et al.* Interactions between methylmercury and selenomethionine injected into mallard eggs [J]. *Environ Toxicol Chem*, 2012, 31 (3): 579–584.
- [32] Paulsson K, Lundbergh K. The selenium method for treatment of lakes for elevated levels of mercury in fish [J]. *Sci*

- Total Environ, 1989, 87-88: 495-507.
- [33] Parizek J, Ostadalo I. Protective effect of small amounts of selenite in sublimate intoxication [J]. *Experientia*, 1967, 23 (2): 142-143.
- [34] Ganther H E, Goudie C, Wagner P, *et al.* Selenium-relation to decreased toxicity of methylmercury aded too diets containing tuna [J]. *Science*, 1972, 175 (4026): 1122-1124.
- [35] Newland M C, Reed M N, LeBlanc A, *et al.* Brain and blood mercury and selenium after chronic and developmental exposure to methylmercury [J]. *Neurotoxicology*, 2006, 27 (5): 710-720.
- [36] Beyrouty P, Chan H M. Co-consumption of selenium and vitamin E altered the reproductive and developmental toxicity of methylmercury in rats [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2006, 28 (1): 49-58.
- [37] Koeman J H, Peeters W H M, KoudstaaC, *et al.* Mercury-selenium correlations in marine mammals [J]. *Nature*, 1973, 245 (5425): 385-386.
- [38] Koeman J H, van d V W S M, de G J J M, *et al.* Mercury and selenium in marine mammals and birds [J]. *Sci Total Environ*, 1975, 3: 279-287.
- [39] Kosta L, Byrne A R, Zelenko V. Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury [J]. *Nature*, 1975, 254 (5497): 238-239.
- [40] Chen C Y, Yu H W, Zhao J J, *et al.* The roles of serum selenium and selenoproteins on mercury toxicity in environmental and occupational exposure [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114 (2): 297-301.
- [41] Brockman J D, Raymond L J, Ralston C R, *et al.* The Nail as a Noninvasive Indicator of methylmercury exposures and mercury/selenium molar ratios in brain, kidney, and livers of Long-Evans rats [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 144 (1-3): 812-820.
- [42] Ralston N V C, Ralston C R, Blackwell J L, *et al.* Dietary and tissue selenium in relation to methylmercury toxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29 (5): 802-811.
- [43] Møller-Madsen B, Danscher G. Localization of mercury in CNS of the rat. IV. The effect of selenium on orally administered organic and inorganic mercury [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 1991, 108(3): 457-473.
- [44] Ralston N V C, Blackwell J LIII, Raymond L J, *et al.* Importance of molar ratios in selenium-dependent protection against methylmercury toxicity [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 119, (3): 255-268.
- [45] Li Y F, Dong Z, Chen C, *et al.* Organic selenium supplementation increases mercury excretion and decreases oxidative damage in long-term mercury-exposed residents from Wanshan, China [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46 (20): 11313-11318.
- [46] Mergler D, Anderson H A, Chan L H M, *et al.* Methylmercury exposure and health effects in humans: A worldwide concern [J]. *Ambio*, 2007, 36 (1): 3-11.
- [47] Khan M A K, Wang F Y. Mercury-selenium compounds and their toxicological significance: Toward a molecular understanding of the mercury-selenium antagonism [J]. *Environ Toxicol Chem*, 2009, 28 (8): 1567-1577.
- [48] Reid R S, Rabenstein D L. Nuclear magnetic resonance studies of the solution chemistry of metal complexes. XVII. Formation constants for the complexation of methylmercury by sulfhydryl-containing amino acids and related molecules [J]. *Can J Chem-Revue Canadienne De Chimie*, 1981, 59 (10): 1505-1514.
- [49] Harris H H, Pickering I J, George G N. The chemical form of mercury in fish [J]. *Science*, 2003, 301 (5637): 1203-1203.
- [50] Lemes M, Wang F Y. Methylmercury speciation in fish muscle by HPLC-ICP-MS following enzymatic hydrolysis [J]. *J Anal Atom Spectrom*, 2009, 24 (5): 663-668.
- [51] Rabenstein D L, Isab A A, Reid R S. A proton nuclear magnetic resonance study of the binding of methylmercury in human erythrocytes [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1982, 720 (1): 53-64.
- [52] Rabenstein D L. The chemistry of methylmercury toxicology [J]. *J Cheml Educ*, 1978, 55 (5): 292-296.
- [53] Rabenstein D L, Reid R S. Nuclear magnetic resonance studies of the solution chemistry of metal complexes. 20. ligand-exchange kinetics of methylmercury(II)-thiol complexes [J]. *Inorg Chem*, 1984, 23 (9): 1246-1250.
- [54] Arnold A P, Canty A J, Skelton B W, *et al.* Mercury(II) selenolates. Crystal structures of polymeric $\text{Hg}(\text{SeMe})_2$ and the tetrameric pyridinates $[\{\text{HgCl}(\text{py})(\text{SeEt})\}_4]$ and $[\{\text{HgCl}(\text{py})_{0.5}(\text{SeBut})\}_4]$ [J]. *J Chem Soc-Dalton Trans*, 1982, (3): 607-613.

- [55] Arnold A P, Tan K S, Rabenstein D L. Nuclear magnetic resonance studies of the solution chemistry of metal complexes. 23. Complexation of methylmercury by selenohydryl-containing amino acids and related molecules [J]. *Inorg Chem*, 1986, 25 (14): 2433–2437.
- [56] Ekstrom E B, Morel F M M, Benoit J M. Mercury methylation independent of the acetyl-coenzyme a pathway in sulfate-reducing bacteria [J]. *Appl Environ Microb*, 2003, 69 (9): 5414–5422.
- [57] Magos L, Bakir F, Clarkson T W, *et al.* Tissue levels of mercury in autopsy specimens of liver and kidney [J]. *BWorld Health Organ*, 1976, 53: 93–97.
- [58] Fang S C. Induction of carbon-mercury cleavage enzymes in rat liver by dietary selenite [J]. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol*, 1974, 9: 579–582.
- [59] Nigro M, Leonzio C. Intracellular storage of mercury and selenium in different marine vertebrates [J]. *Mar Ecol-Prog Ser*, 1996, 135 (1–3): 137–143.
- [60] Rawson A J, Bradley J P, Teetsov A, *et al.* A role for airborne particulates in high mercury levels of some cetaceans [J]. *Ecotox Environ Safe*, 1995, 30: 309–314.
- [61] Lockhart W L, Stern G A, Wagemann R, *et al.* Concentrations of mercury in tissues of beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from several communities in the Canadian Arctic from 1981 to 2002 [J]. *Sci Total Environ*, 2005, 351: 391–412.
- [62] Naganuma A, Ishii Y, Imura N. Effect of administration sequence of mercuric chloride and sodium selenite on their fates and toxicities in mice [J]. *Ecotox Environ Safe*, 1984, 8 (6): 572–580.
- [63] Yoneda S, Suzuki K T. Equimolar Hg-Se complex binds to selenoprotein P [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 1997, 231 (1): 7–11.
- [64] Ikemoto T, Kunito T, Tanaka H, *et al.* Detoxification mechanism of heavy metals in marine mammals and seabirds: Interaction of selenium with mercury, silver, copper, zinc, and cadmium in liver [J]. *Arch Environ Con Tox*, 2004, 47 (3): 402–413.
- [65] Chen R W, Whanger P D, Fang S C. Diversion of mercury binding in rat tissues by selenium—possible mechanism of protection [J]. *Pharmacol Res Co*, 1974, 6 (6): 571–579.
- [66] Ganther H E. Modification of methylmercury toxicity and metabolism by selenium and vitamin E: Possible mechanisms [J]. *Environ Health Perspect*, 1978, 25: 71–76.
- [67] Watanabe C, Yin K, Kasanuma Y, *et al.* In utero exposure to methylmercury and Se deficiency converge on the neurobehavioral outcome in mice [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 1999, 21 (1): 83–88.
- [68] Fredriksson A, Gardlund A T, Bergman K, *et al.* Effects of maternal dietary supplementation with selenite on the postnatal-development of rat offspring exposed to methylmercury in utero [J]. *Pharmacol Toxicol*, 1993, 72 (6): 377–382.
- [69] Nishikido N, Furuyashiki K, Naganuma A, *et al.* Maternal selenium deficiency enhances the fetolethal toxicity of methyl mercury [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 1987, 88 (3): 322–328.
- [70] Crump K S, Kjellstrom T, Shipp A M, *et al.* Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: Benchmark analysis of a New Zealand cohort [J]. *Risk Anal*, 1998, 18 (6): 701–713.
- [71] Grandjean P, Weihe P, White R F, *et al.* Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 1997, 19 (6): 417–428.
- [72] Myers G J, Davidson P W. Prenatal methylmercury exposure and children: Neurologic, developmental, and behavioral research [J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106: 841–847.
- [73] Myers G J, Davidson P W, Cox C, *et al.* Twenty-seven years studying the human neurotoxicity of methylmercury exposure [J]. *Environ Res*, 2000, 83 (3): 275–285.
- [74] Lederman S A, Jones R L, Caldwell K L, *et al.* Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 (8): 1085–1091.
- [75] Oken E, Osterdal M L, Gillman M W, *et al.* Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: A study from the Danish National Birth Cohort [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88 (3): 789–796.
- [76] Ralston N V C, Raymond L J. Dietary selenium's protective effects against methylmercury toxicity [J]. *Toxicology*, 2010, 278 (1): 112–123.

- [77] Raymond L, Seale L, Ralston N C. Seafood selenium in relation to assessments of methylmercury exposure risks[A]. In Selenium[C]. Hatfield D L, Berry M J, Gladyshev V N, Eds. Springer New York, 2012: 399–408.
- [78] Chen J, Berry M J. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases [J]. JNeurochem, 2003, 86 (1): 1–12.
- [79] Whanger P D. Selenium and the brain: A review [J]. Nutr Neurosci, 2001, 4 (2): 81–97.
- [80] Kyriakopoulos A, Behne D. Selenium-containing proteins in mammals and other forms of life [J]. Rev PhysiolBiochP, 2002; 145: 1–46.
- [81] Bridges C C, Zalups R K. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals [J]. Toxicol Appl Pharm, 2005, 204 (3): 274–308.
- [82] Dyrssen D, Wedborg M. The sulfur-mercury system in natural waters [J]. Water Air Soil Poll, 1991, 56: 507–519.
- [83] Raymond L J, Ralston N V C. Mercury; Selenium interactions and health implications [J]. Seychelles Med Dent J, 2004, 7(Special issue): 72–77.
- [84] Parížek J, Ostádalová I, Kalousková J, *et al.* Effect of mercuric compounds on the maternal transmission of selenium in the pregnant and lactating rat [J]. J reprod fertil, 1971, 25 (2): 157–170.
- [85] Watanabe C, Yoshida K, Kasanuma Y, *et al.* In utero methylmercury exposure differentially affects the activities of selenoenzymes in the fetal mouse brain [J]. Environ Res, 1999, 80 (3): 208–214.
- [86] Reed M N, Banna K M, Donlin W D, *et al.* Effects of gestational exposure to methylmercury and dietary selenium on reinforcement efficacy in adulthood [J]. Neurotoxicol Teratol, 2008, 30(1): 29–37.
- [87] Seppanen K, Soinen P, Salonen J T, *et al.* Does mercury promote lipid peroxidation? An in vitro study concerning mercury, copper, and iron in peroxidation of low-density lipoprotein [J]. Biol Trace Elem Res, 2004, 101 (2): 117–132.
- [88] Stringari J, Nunes A K C, Franco J L, *et al.* Prenatal methylmercury exposure hampers glutathione antioxidant system ontogenesis and causes long-lasting oxidative stress in the mouse brain [J]. Toxicol Appl Pharm, 2008, 227 (1): 147–154.
- [89] Ralston N V C. Selenium Health Benefit Values as Seafood Safety Criteria [J]. Ecohealth, 2008, 5 (4): 442–455.
- [90] Kaneko J J, Ralston N C. Selenium and Mercury in Pelagic Fish in the Central North Pacific Near Hawaii [J]. Biol Trace Elem Res, 2007, 119 (3): 242–254.
- [91] Groth E. Ranking the contributions of commercial fish and shellfish varieties to mercury exposure in the United States: Implications for risk communication [J]. Environ Res, 2010, 110 (3): 226–236.
- [92] Zhang H, Feng X B, Larssen T, *et al.* New insights into traditional health risk assessments of mercury exposure: Implications of selenium, unpublished (submitted to Environ Sci Technol, under revision).
- [93] Zhang H, Feng X, Larssen T, *et al.* In inland China, rice, rather than fish is the major pathway for methylmercury exposure [J]. Environ Health Perspect, 2010, 118 (9): 1183–1188.
- [94] Schantz M M, Koster B J, Wise S A, *et al.* Determination of PCBs and chlorinated hydrocarbons in marine mammal tissues [J]. Sci Total Environ, 1993, 139–140: 323–345.

Advances in Research on the Mechanisms of Selenium–Mercury Interactions

ZHANG Hua^{1,2}, FENG Xin-bin^{1,*}, WANG Zu-guang³, THORJØRN Larssen²

(1. State Key Laboratory of Environmental Geochemistry, Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550002, China; 2. Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Gaustadalleen 21, 0349 Oslo, Norway; 3. Foreign Economic Cooperation Office, Ministry of Environmental Protection of China, Beijing 100035, China)

Abstract: Selenium–mercury interaction is one of the active research fields in environmental chemistry and toxicology of mercury and selenium, and related disciplines during the past half century. Especially in the past decade, many important breakthroughs have been made in this field, which can be reflected by the related synthesis and review articles published almost every year. In contrast, associated domestic literature is rare. This paper puts its focus on a systematical and comprehensive introduction of advances in research of this field as much detailed as possible, and elaborates a view on important issues and gives related recommendations. The contents cover three parts: “Interactions and mechanisms of selenium–mercury under natural environmental conditions (including aquatic ecosystems and terrestrial ecosystems)”, “Interactions and mechanisms of selenium–mercury related to mammals (and human body)”, and “A new model of mercury risk assessment and associated recommendations”, which may be useful for domestic scientific researchers and environmental management workers who are interested in this field.

Key words: mercury; selenium; interaction mechanism; advance in research; review