

稀土高背景区稀土生物学效应研究

I 轻稀土区人群血液生化指标*

冯 嘉¹, 张 辉¹, 朱为方¹, 刘从强¹, 徐素琴², 伍东森³

(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, 贵州贵阳 550002; 2. 贵州省人民医院, 贵州贵阳 550002; 3. 江西省有色金属地质勘探二队, 江西赣州 341000)

摘要: 赣南轻稀土高背景区和对照区人群血液生化指标检测结果显示, 两区人群血液诸多生化指标的总均数有显著性差异。与对照区相比, 轻稀土区人群具有血清总蛋白(TSP)、白蛋白(AL)、 β -球蛋白(β -G)、谷丙转氨酶(GPT)、血清甘油三酯(STG)、免疫球蛋白 A(IgA)等含量的总均数降低以及胆固醇(CHO)含量总均数升高的趋势, 而生化指标的显著性水平受稀土背景区生物链中稀土含量和稀土组成以及人群性别制约。轻稀土背景区不同年龄段的人群血液中的某些生化指标总均数, 如 TSP 含量显示出男性群体受稀土影响可能是一个单向不可逆的过程, 而女性群体则反映出受稀土影响后能产生自我修复的本能。

关键词: 稀土; 血液参数; 影响因素

中图分类号: R331.1; O614.33 文献标识码: A 文章编号: 1000-4343(2000)04-0356-04

大鼠、豚鼠长期口服较低含量的稀土 ($w(\text{Ln}_2\text{O}_3) < 0.5\%$), 对生长、存活、发育和血液生化指标没有影响, 在较高含量 ($w(\text{Ln}_2\text{O}_3) < 1.0\%$) 下, 仅对动物的生长有抑制作用^[1~4]。用 300 和 $5400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 混合稀土硝酸盐喂养大鼠, 89 d 时, 高剂量组雌性大鼠的血清碱性磷酸酶较对照组明显降低, 血清总蛋白也降低; 160 d 时, 两剂量组的雌、雄大鼠的血清碱性磷酸酶、血清总蛋白均较对照组降低, 高剂量组雌性大鼠肌酸磷酸激酶则明显升高, 210 d 后, 各项异常指标恢复正常^[5]。静脉注射稀土盐溶液导致高毒性, 可诱发动物一系列生理变化, 如食欲丧失、血压下降^[6]、产生亚急性多病灶性肝炎^[7]和肝、脾钙化^[8]以及产生高钙血和高磷脂血^[9]。人体注射 LaCl_3 溶液后, 由红细胞脆性增大而产生血红蛋白症^[10]。Magnusson^[11]注意到静脉注射稀土后动物血清中 OCT(鸟氨酸氨基转移酶)含量在数小时内升高, $1 \sim 2 \text{ d}$ 内达到最大。注射稀土的最初 2 h 内动物肝内的非特异性酯酶、酸性磷酸酶、磷酸化酶、乳酸脱氢酶(LDH)、苹果酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶的活性均降低^[12]以及动物肝内的三磷酸腺苷(ATP)强烈降低^[13]。Snyder 等^[14]报道动物注射轻稀土盐溶液最

重要的特征是形成脂肪肝, 包含由脂肪浸润而引起肝颜色的变化、肝线粒体中甘油三酯、磷脂和细胞质中磷脂含量增高^[14~16]以及血浆中游离脂肪酸浓度显著增大^[17]。稀土对动物的毒性作用因动物的种类以及性别不同而不同, 如大鼠、小鼠、仓鼠和兔子在注射 CeCl_3 后产生脂肪肝; 而豚鼠、小鸡、狗注射后不出现类似的毒性。Arvela 等^[18]的研究同样表明血浆中胆固醇的下降是暂时的, 7 d 后血浆中的胆固醇含量是原来的 3 倍。此外, 静脉注射稀土后普遍产生低血糖, 可能是葡萄糖异生作用的降低或葡萄糖分解作用增大的结果^[19]。本研究通过对生活在江西赣南轻稀土矿区人群进行血液生化指标检测, 并与非稀土区人群血液生化指标进行比较, 以便了解稀土对人群可能产生的生物学效应。

1 研究对象和方法

1.1 研究地区和对象

江西赣南地区是我国风化壳离子吸附型稀土矿床的重要分布区和稀土开采区。研究选择赣南地区一个典型轻稀土高背景区(B区)-信丰县安西镇香山村, 处于晚侏罗-白垩纪花岗岩的风化壳内,

* 收稿日期: 1999-12-21; 修订日期: 2000-06-01

基金项目: 国家攀登计划预选项目(95-预-39)资助

作者简介: 冯 嘉(1968-), 女, 湖南湘潭人, 学士, 药剂师

对照区(C区)选在赣南于都县小溪乡锁龙村,为非花岗岩风化壳区,研究区露出地层为上泥盆统三门滩组砂岩、粉砂岩、砂页岩和页岩。研究对象是生活在稀土高背景区和对照区的未从事过稀土采、选作业的,无任何病史的当地健康农民,年龄在20~50岁。两区所调查人群的生活习俗、劳作方式和劳动强度基本相似。

1.2 血液样本的获得和分析方法

利用一次性无菌注射器采集空腹男女静脉血10 ml,置于20 ml的一次性塑料试管中,用蜡密封后放置于冰柜中,待取完所需样本后,在2 h内将血液样本送到就近的州、县医院。根据实验要求,按照《全国临床检验操作规程》分离出血清进行血清总蛋白(TSP)、白蛋白(AL)、 β -球蛋白(β -G)、谷丙转氨酶(GPT)、胆固醇(CHO)、血清甘油三酯(STG)、尿素氮(BUN)和免疫抗原(IgA, IgM)的检测。

1.2.1 血液生化指标检测 从轻稀土区共采集血样62例,其中男性血样36份,女性26份,从对照区采集血样共49例,男性血样24份,女性血样25份。表1列出轻稀土区和对照区男女血液样品中生化指标的总均数、标准偏差以及显著性水平比较($P_{B/C}$)。

1.2.2 轻稀土区和对照区人群血液生化指标比较 经 χ^2 检验,所获得的两区人群血液各生化指标总均数均服从正态分布,如对照区样本中血清总蛋白服从正态分布 $N(71.47, 4.42)$ 。由于对小样本(人数 $n < 50$)且总体方差不等的情形,本研究

利用一个较简单的近似法,引进统计量 t' :

$$t' = (\bar{x} - \bar{y}) / \sqrt{(s_x^2/n_x) + (s_y^2/n_y)}$$

其中 \bar{x} , \bar{y} , s_x , s_y 和 n_x , n_y 分别是两个样本的均数、标准偏差和容量。

根据预定的 α (显著性水平)值按下式计算 d_f (自由度):

$$d_f = (n_x + n_y - 2) \left(\frac{1}{2} + \frac{s_x^2 \cdot s_y^2}{s_x^4 + s_y^4} \right)$$

从 t 分布的双侧分位数表中查出 $t_{1-\frac{\alpha}{2}}$ 值,比较 $|t'|$ 与 $t_{1-\frac{\alpha}{2}}$ 值,若 $|t'| > t_{1-\frac{\alpha}{2}}$,则表明两个样本总体均数有显著性差异(α 预定为0.05, 0.01, 0.001)。

样本总体均数之间差异性检验结果表明,轻稀土区男性人群血清中CHO、STG、IgA含量与对照区男性比较具有极显著性差异($P < 0.001$), TSP具显著性差异($P < 0.05$);轻稀土女性人群TSP、AL、GPT含量与对照区女性比较具有极显著性差异($P < 0.001$), STG、IgA具显著性差异($P < 0.05$)。

2 讨 论

对生物链稀土含量及分布特征研究表明,REE在两区水体、食物链中的含量均显著不同^[20]。根据当地人群的食谱,计算出轻稀土区和对照区人日均稀土摄入量分别为5.98, 3.33 mg^[21];由于对人体有害微量元素Pb, Cd, Hg, As在水体和食物链中的含量极低,由此引起的毒理作用可被忽略。

表1 轻稀土区(B)与对照区(C)人群血液生化指标总均数、标准偏差和显著性比较

区域	性别	<i>n</i> (人次)	TSP (mg·ml ⁻¹)	AL	β -G	GPT (IU/ml)	CHO (10 ⁻⁹ mol·ml ⁻¹)	STG	BUN	IgA (mg·L ⁻¹)	IgM
B	男性	36	66.96 [*] ±8.85 ^{**}	42.19 ±3.83	24.78 ±8.31	17.41 ±8.01	4.15 ±0.75	0.76 ±0.47	4.92 ±0.74	200.4 ±190.2	100.5 ±92.6
C		24	71.50 ±4.69	43.72 ±3.20	27.74 ±3.48	22.05 ±14.59	3.46 ±0.66	1.20 ±0.46	5.44 ±2.48	499.5 ±364.4	90.3 ±64.0
$P_{B/C}$			<0.05 ^{***}	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	<0.001	<0.05	<0.001	>0.05
B	女性	26	68.08 ±5.95	39.67 ±3.12	28.37 ±6.49	11.72 ±3.65	3.99 ±0.66	0.67 ±0.38	4.45 ±0.75	250.3 ±258.8	179.7 ±141.5
C		25	75.32 ±4.71	44.73 ±4.03	30.59 ±4.22	20.01 ±10.09	3.62 ±0.77	1.39 ±1.00	4.60 ±1.42	424.5 ±307.6	134.3 ±113.8
$P_{B/C}$			<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	<0.01	>0.05	<0.05	>0.05

* 总均数; ** 标准偏差; *** 显著性水平

因此,除个体差异对所研究的人群血液生化指标有一定的影响外,该差异的绝大部分来自稀土在人体中的新陈代谢过程。两区人群血液生化指标总体均数的显著性差异是人群摄入稀土量的多少以及稀土的组成特征的反映。尽管由于样品保存方面带来的困难而未进行血液中稀土含量测定,但本研究仍能从两区人群血液生化指标中得到如下启示:与对照区相比,轻稀土区人群 TSP, AL, GPT, STG 等指标反映出稀土区的女性受影响程度要比男性显著,而 CHO, IgA, IgM 指标,则显示出相反的趋势。

由上可知,与对照区相比,轻稀土高背景区人群 TSP, STG 和 GPT 总体含量降低、CHO 含量升高的趋势以及男女性别之间存在的差异与从动物实验中获得的结论一致。因此,稀土的长期摄取必定加重人体肝、肾的负担以及对人体的某些免疫功能产生一定的影响。此外,轻稀土区 3 个不同年龄段(20~29, 30~39, 40~49岁)人群某些生化指标总体均数与对照区比较也显示有显著性差异;如男性 TSP 分别为 68.62 ± 9.82 ($n=18$), 65.72 ± 7.17 ($n=13$), 64.18 ± 9.69 ($n=5$), 而女性 TSP 分别为 66.42 ± 6.11 ($n=12$), 69.04 ± 5.19 ($n=11$), 71.23 ± 8.08 ($n=3$)。随着稀土摄取的增大,男性 TSP 含量总体均数更加趋于降低,而女性则趋于逐步回升的趋势。尽管统计数据有限,不能排除机体衰老引起的某些影响,但仍可以得到这样的结论,即随着稀土摄入的增大,男性受稀土的影响是一个单向的不可逆过程,而女性对稀土最初相当敏感,随后便进行自我修复以响应稀土对机体的作用。

3 结 论

1. 稀土的长期摄入对人体免疫系统、肝功能产生负面影响;男性血样中 CHO 显著增大暗示稀土对男性心血管系统有一定的作用。

2. 稀土对人体的生物学效应具有明显的性别相关性,随着稀土的不断摄入,男性人群存在不可逆过程,而女性人群则显示出自我修复的本能。

致谢:本次对赣南稀土区和对照区的流行病学调查得到了当地县、乡级政府和医疗部门的大力配合,尤其是调查区的普通农民对

我们工作的理解和极大支持,在此我们表示衷心的感谢!

参考文献:

- [1] HALEY T J, KOMESUN, FLESHER A M, et al. Pharmacology and toxicity of terbium, thulium and ytterbium chlorides [J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1963, 5: 427-436.
- [2] HALEY T J, KOMESUN, FLESHER A M, et al. Pharmacology and toxicity of lutetium chloride [J]. *J. Pharm. Sci.*, 1964, 53: 1186-1188.
- [3] HALEY T J. Toxicity, in *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths* [M]. Amsterdam: North Holland, 1979.
- [4] HUTCHESON D P, GRAYDH, VERUGOPAL B, et al. Nutritional safety of heavy metals in mice [J]. *J. Nutr.*, 1975, 105: 670-675.
- [5] 麻慧贤, 许 鸣, 李雨民. 稀土硝酸盐对大鼠生化指标的影响 [J]. *中国稀土学报*, 1985, (稀土卫生毒理学专辑): 85-89.
- [6] GRACA J G, DAVISON F C, FEAVEL J B. Comparative toxicity of stable rare earth compounds. III. Acute toxicity of intravenous injections of chlorides and chelates in dogs [J]. *Arch. Environ. Health*, 1964, 8: 555-564.
- [7] EVANS C H. *Biochemistry of the Lanthanides* [M]. New York: Plenum Press, 1990. 339-389.
- [8] GABBIANI G, JACQMIN M L, RICHARD R M. Soft-tissue calcification induced by rare earth metals and its prevention by sodium pyrophosphate [J]. *Br. J. Pharmacol.*, 1966, 27: 1-9.
- [9] JOHANSSON O, PERRAULT G, SAVOIE L, et al. Action of various metallic chlorides on calcaemia and phosphataemia [J]. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 1968, 33: 91-97.
- [10] GODIN D V, FROHLICH J. Erythrocyte alterations in praseodymium-induced lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency in the rat; comparison with familial LCAT deficiency in man [J]. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1981, 31: 555-556.
- [11] MAGNUSSON G. The behavior of certain lanthanons in rats [J]. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1963, Suppl. 3(20): 1-95.
- [12] KADAS I, TANKA D, KELLERM, et al. Enzyme-histochemical and biochemical study of liver injury induced by lanthanum trichloride [J]. *Acta. Morphol. Acad. Sci. Hung.*, 1974a, 22: 35-45.
- [13] SALAS M, TUCHWEBER B, KOVACS K, et al. Effect of cerium on the rat liver: An ultrastructural and biochemical study [J]. *Beitr. Pathol. Biol.*, 1976, 157: 23-44.
- [14] KYKER G C, CRESS E A, SIBARAMAKRISHNAN V M, et al. Fatty infiltration due to rare earths [J]. *Fed. Proc.*, 1957, 16: 207-209.
- [15] SNYDER F, CRESS E A, KYKER G C. Rare-earth fatty liver

[J]. Nature, 1960, A185: 480—481.

- [16] VONLEHMANN B, OBERDISSE E, GRAJEWSKI O, et al. Subcellular distribution of phospholipids during liver damage induced by rare earths [J]. Arch. Toxicol., 1975, 34: 89—101.
- [17] RENAUD G, SOLER-ARGILAGA C, REY C, et al. Free fatty acid mobilization in the development of cerium-induced fatty liver [J]. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1980, 92: 374—380.
- [18] ARVELA P, REINILA M, PELKONEN O. Effects of phenobarbital and β -naphthoflavone on cerium induced biochemical

changes in rat serum [J]. Toxicol. Lett., 1981, 8: 213—216.

- [19] SCHURIG R, OBERDISSE E. The influence of rare earths on hepatic gluconeogenesis [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1972, 275: 419—433.
- [20] 张 辉, 冯 嘉, 朱为方. 稀土高背景区生物链中稀土元素分布特征 [J]. 中国稀土学报, 1999, 17(4): 365—368.
- [21] 朱为方, 徐素琴, 邵萍萍, 等. 赣南稀土区生物效应研究—稀土日允许摄入量 [J]. 中国环境科学, 1997, 17(1): 63—66.

Bio-Effect of Rare Earths in RE-High Background Region

I. Some Blood Biochemical Indices from Population Resided in Light REE District

FENG Jia¹, ZHANG Hui¹, ZHU Wei-fang¹, LIU Cong-qiang¹, XU Su-qin², WU Dong-sen³ (1. The State Key Laboratory of Environmental Geochemistry, Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550002, China; 2. The People's Hospital of Guizhou, Guiyang 550002, China; 3. Geological Exploratory Team, No. 2, Jiangxi Nonferrous Metal Company, Ganzhou 341000, China)

Abstract: The results of biochemical indices in human blood show that there are significant difference in the population mean of these indices between the LREE-high region in South Jiangxi, China and the control. In comparison with the normal region, the contents of total serum protein (TSP), albumin (AL), β -globulin (β -G), glutamic pyruvic transaminase (GPT), serum triglycerides (STG) and immunoglob-

Key words: rare earths; blood biochemical indices; influencing factor

ulin (IgA) are manifested as low, but high cholesterol (CHO) in the LREE-high region. These deviations may be related to the REE concentration and composition in food chains, and also are sex-dependent. Certain blood indices (such as TSP) of different age groups in the LREE-high region indicate that the influence of REE on males is a one-way irreversible process while females show a strong ability of restoration.