

基于鱼类膳食的重金属混合物联合毒性研究

林夏露, 谷元亮, 周 琪, 毛国传, 马东杰, 赵进顺, 邹宝波*

(宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 为探讨 Pb、Cd、Hg、Cu、Zn、Mn、Cr、Ni 8 种重金属的联合毒性, 按宁波地区居民鱼类膳食重金属的暴露比例配制各种混合物, 比较单种重金属以及二元及三元重金属混合物对 JB6 小鼠上皮细胞的细胞增殖活力影响(MTT 法)。结果显示, 鱼类膳食各重金属暴露比例为 $Zn > Cu > Mn > Cr > Ni > Cd > Pb > Hg$; 在 JB6 细胞系, 单种重金属对细胞的毒性大小为 $Hg > Cd > Cr > Zn > Pb > Cu > Mn > Ni$; 多元重金属混合物对细胞的毒性大小为 $m8-Mn \text{ 组} > m8-Ni \text{ 组} > m8-Pb \text{ 组} > m8-Cu \text{ 组} > m8-Zn \text{ 组} > m8-Hg \text{ 组} > m8-Cd \text{ 组} > m8-Cr \text{ 组} > m8 \text{ 组}$ 。毒性评价法、相加作用模型及联合作用模型比较均表明, 各重金属混合物内的重金属之间的主要联合作用为协同作用或相加作用, 而 Zn、Mn 与其他重金属之间存在较强拮抗作用。

关键词: 鱼类; 膳食; 重金属; 混合物; 联合毒性

中图分类号: R114

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2016) 01-0022-06

随着人类社会生产生活范围的扩大, 重金属污染的范围及程度也在扩大。大气、水、土壤、食物均是人类重金属暴露的常见途径。因为生物蓄积和富集作用, 食物中的重金属暴露对人体健康而言尤为特殊。然而在实际环境中, 人类同时暴露于多种重金属混合物的共同作用是不容忽视的事实。为了更合理有效地评估多种重金属联合暴露的健康风险, 需要研究多元重金属混合物的联合毒性及变化规律。现有实验研究及调查结果表明, 多种重金属联合暴露的健康效应或不同于单一重金属。Nordberg 等^[1]以尿液中的 As、Cd 为暴露指标, β_2 微球蛋白、N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶为肾损伤指标, 评估 Cd、As 主要污染区及对照区人群的肾损伤情况。结果表明, 与单独暴露比较, 高浓度 As、Cd 联合暴露会加强肾损伤水平, 呈协同作用。刘国军等^[2]体外细胞实验表明, $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Zn 干预可拮抗 Pb 暴露对新生大鼠成骨细胞增殖分化功能的损伤, 避免碱性磷酸酶活力下降。目前, 已有大量诸如此类关于 2 种重金属之间联合毒性的研究, 然而针对三元、四元, 甚至更多元的重金属混

合物联合毒性研究却并不多见。

多种重金属混合物的联合毒性研究常采用由下而上的策略, 以单独重金属毒性数据为基础, 按等毒性单位浓度比例配比二元至多元混合物, 研究对象多为水生生物, 少数为细胞。Prato 等^[3]在以单种重金属对虎斑猛水蚤 48 h LC50 的基础上, 采用等毒性单位浓度比例, Cu、Cd、Hg 二元及三元组合研究其联合毒性作用。Xu 等^[4]在一元重金属 53 h EC50 的基础上, 采用等毒性单位浓度比例, 二元、三元、四元的组合方式研究 Pb、Cd、Cu、Zn 4 种重金属对海胆胚胎及幼虫的联合毒性效应。Bae 等^[5]以单种重金属 24 h LD50 为基础, 采用加性模型响应面法研究等毒性单位浓度比例的 Pb、Cd、As、Cr 四元混合物对人类表皮角质细胞系的急性毒性。另外, 针对实际环境中的暴露比例配比的联合毒性研究也在逐渐增多, 这更贴近现实, 因而更有意义。Otitoloju^[6]根据拉各斯泻湖沉积物中 Pb、Cd、Hg、Cu、Zn 的浓度比例染毒底栖动物, 以浓度加模型与协同比例模型评价联合作用变化, 并指出该重金属混合物总体表现为拮抗作用。

收稿日期: 2014-12-16.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(81273111); 宁波市科技计划项目(2012C5019); 浙江省公益性技术应用研究计划项目(2015C33148)。

第一作者: 林夏露(1988-), 女, 广东韶关人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 职业与环境流行病学。E-mail: summer2047@yeah.net

*通信作者: 邹宝波(1962-), 女, 山东海阳人, 副主任技师, 主要研究方向: 实验动物与管理。E-mail: zoubaobo@nbu.edu.cn

Cu、Zn、Mn 均是常见必需重金属元素, Pb、Cd、Hg、Cr、Ni 为常见非必需重金属元素, 目前包括所有这 8 种重金属联合暴露毒性的研究少见报道。随着研究的重金属种类增多, 由下而上策略其排列组合数可达上百个。因此, 本研究拟以单种重金属的剂量效应关系为基础, 采用由上而下的研究策略, 依据宁波地区鱼类膳食中 8 种重金属污染物的暴露比例配比并测试七元及八元重金属混合物的联合毒性及变化, 并以毒性单位法、非线性回归曲线拟合的相加作用模型及联合作用模型进行评价, 为多种重金属混合物的毒性及联合作用研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

(CH₃COO)₂Pb·3H₂O、CdCl₂·2.5H₂O、NiCl₂·6H₂O、MnCl₂·4H₂O、ZnSO₄·7H₂O、CuSO₄·5H₂O、K₂Cr₂O₇、磷酸二氢钾、磷酸氢二钠、氯化钠、氯化钾、二甲亚砷均为分析纯, 购自国药集团化学试剂有限公司。CH₃ClHg 购自德国 Dr. Ehrenstorfer GmbH 公司。四甲基偶氮唑盐(MTT)购自美国 Amresco 公司。正常小鼠上皮细胞 JB6 细胞株为宁波大学预防医学实验室赠。酶标仪为科华生物(KHB)ST-360 型。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

正常小鼠上皮细胞(JB-6)用含有 10%无支原体新生牛血清(四季青, 浙江天杭生物科技有限公司)和 1%双抗(青霉素和链霉素)(碧云天生物技术研究)的 DMEM 高糖培养基(Thermo Scientific)培养。细胞培养箱(Thermo Scientific)环境为 37 °C, 5% CO₂。

1.2.2 鱼类膳食暴露评估

利用 PubMed、中国知网数据库、万方数据库等收集 2006~2013 年关于宁波地区鱼类(鱼、虾、蟹、贝)中重金属含量的相关文献, 提取数据进行汇总, 运用加权平均法求平均值。结合东南沿海居民膳食摄入量数据, 运用点评估法估计宁波地区居民鱼类膳食暴露情况。

1.2.3 溶液配制与处理分组

MTT 经 PBS 溶解配成 5 mg·mL⁻¹ 储备液, 0.22 μm 滤膜过滤后无菌 Corning 离心管分装, -20 °C 避

光保存。Pb、Cd、Hg、Cu、Zn、Mn、Cr、Ni 各重金属化合物单独配制, 用高纯水溶解并经 0.22 μm 滤膜过滤配成储备液, 4 °C 保存, 临用时按比例混合。m8 组指 Pb、Cd、Hg、Cu、Zn、Mn、Cr、Ni 这 8 种重金属的混合物, m8-Pb 组指除 Pb 外的 7 种重金属混合物, 以此类推。

1.2.4 MTT 试验

收集对数生长期 JB-6 细胞, 以每孔 5 000 个细胞密度接种于多块 96 孔细胞培养板中。细胞培养 12~24 h, 待其进入对数生长期, 分别更换含各处理组重金属混合物的培养基, 每组设 4 个平行。各种重金属混合物染毒 24 h 后, 将原培养基更换为 90 μL 含有 10%血清及 1%双抗的无酚红 DMEM 高糖培养基(杭州吉诺), 同时每孔再添加 10 μL 5 mg·mL⁻¹ MTT 溶液, 在培养箱中继续孵育 4 h 后, 倒置显微镜下观察细胞形态。随后弃掉培养基, 每孔加入 150 μL 二甲亚砷溶液, 摇床振荡 4 min 混匀, 酶标仪 546 nm 波长处测定并记录吸光度。实验处理重复 3 次以确保实验结果的稳定性。

1.2.5 参数估计与统计分析

根据常用的联合作用评价方法——毒性单位法进行比较。本实验将各重金属的 24 h LC₅₀ 设为一个毒性单位(TU)。同时结合 Stork 等^[7]的研究方法, 将重金属的种类及固定比例扩展至 8 种, 以单种重金属的剂量与效应关系构建相加作用模型((1)式和(2)式), 以七元及八元重金属混合物的剂量及效应关系构建联合作用模型((3)式), 对重金属混合物的联合毒性作用进行评价。统计分析软件为 PASW Statistics 18。

$$y = 200 / (1 + \exp(-(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_i x_i + \cdots + \beta_n x_n - \delta_{\text{add}}))) , \quad (1)$$

$$y = 200 / (1 + \exp(-(\sum_{i=1}^n \beta_i k_i t_{\text{add}} - \delta_{\text{add}}))) , \quad (2)$$

$$y = 200 / (1 + \exp(-(\beta_{\text{mix}} t_{\text{mix}} - \delta_{\text{mix}}))) . \quad (3)$$

2 结果与分析

2.1 鱼类膳食暴露评估结果

膳食暴露评估结果表明, 宁波地区居民鱼类膳食重金属暴露情况为根据体重每天 Pb 0.168 μg·kg⁻¹, Cd 0.343 μg·kg⁻¹, Hg 0.026 μg·kg⁻¹, Cu 8 μg·kg⁻¹, Zn 27.123 μg·kg⁻¹, Mn 4.444 μg·kg⁻¹, Cr

$1.061 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, Ni $0.771 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. 在此鱼类膳食的 8 种重金属中, Pb、Cd、Hg、Cu、Zn、Mn、Cr、Ni 所占的质量百分比分别为 0.4%、0.82%、0.06%、19.08%、64.68%、10.6%、2.53%、1.84%, 暴露比例 $\text{Zn}>\text{Cu}>\text{Mn}>\text{Cr}>\text{Ni}>\text{Cd}>\text{Pb}>\text{Hg}$.

2.2 一元和多元重金属混合物的毒性结果

根据单种重金属毒性对细胞的剂量效应关系(图 1)可知, Pb 的 LC_{50} 及其 95% 置信区间为 $383.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($263.1\sim 651.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), Cd 为 $39.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($29.5\sim 55.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), Hg 为 $8.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($6.3\sim 11.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), Cu 为 $422.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($318.7\sim 597.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), Zn 为 $179.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($135.0\sim 253.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), Mn 为 $482.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($360.6\sim 691.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), Cr 为 $78.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($59.0\sim 110.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), Ni 为 $908.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($684.6\sim 1284.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). 在 JB6 细胞系,

单种重金属对细胞的毒性大小顺序依次为 $\text{Hg}>\text{Cd}>\text{Cr}>\text{Zn}>\text{Pb}>\text{Cu}>\text{Mn}>\text{Ni}$.

在高剂量组与中剂量组中, 八元混合物 m8 组的总剂量分别为 $161.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 及 $80.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 七元混合物 m8-Pb 组的剂量是除 Pb 外, 其余 7 种剂量与 m8 组相同, 以此类推. 高剂量组的细胞形态观察结果显示, m8-Zn 组细胞形态较佳, 紫蓝色结晶在细胞中分布均匀, 与正常线粒体分布位置相当, 多为正常细胞; m8-Mn 组细胞空泡样不着色, 坏死细胞居多; 其余各组细胞大多形成致密浓染团块, 凋亡细胞居多. 由此可见, Zn 在各重金属混合物中的毒性较大, 这可能与其所占比例较大有关; 除去 Mn 的重金属混合物毒性加大, 提示 Mn 在其中或发挥拮抗作用. 在中剂量组, 各重金属混合物毒性减小, 细胞形态多正常, 剂量效应关系明

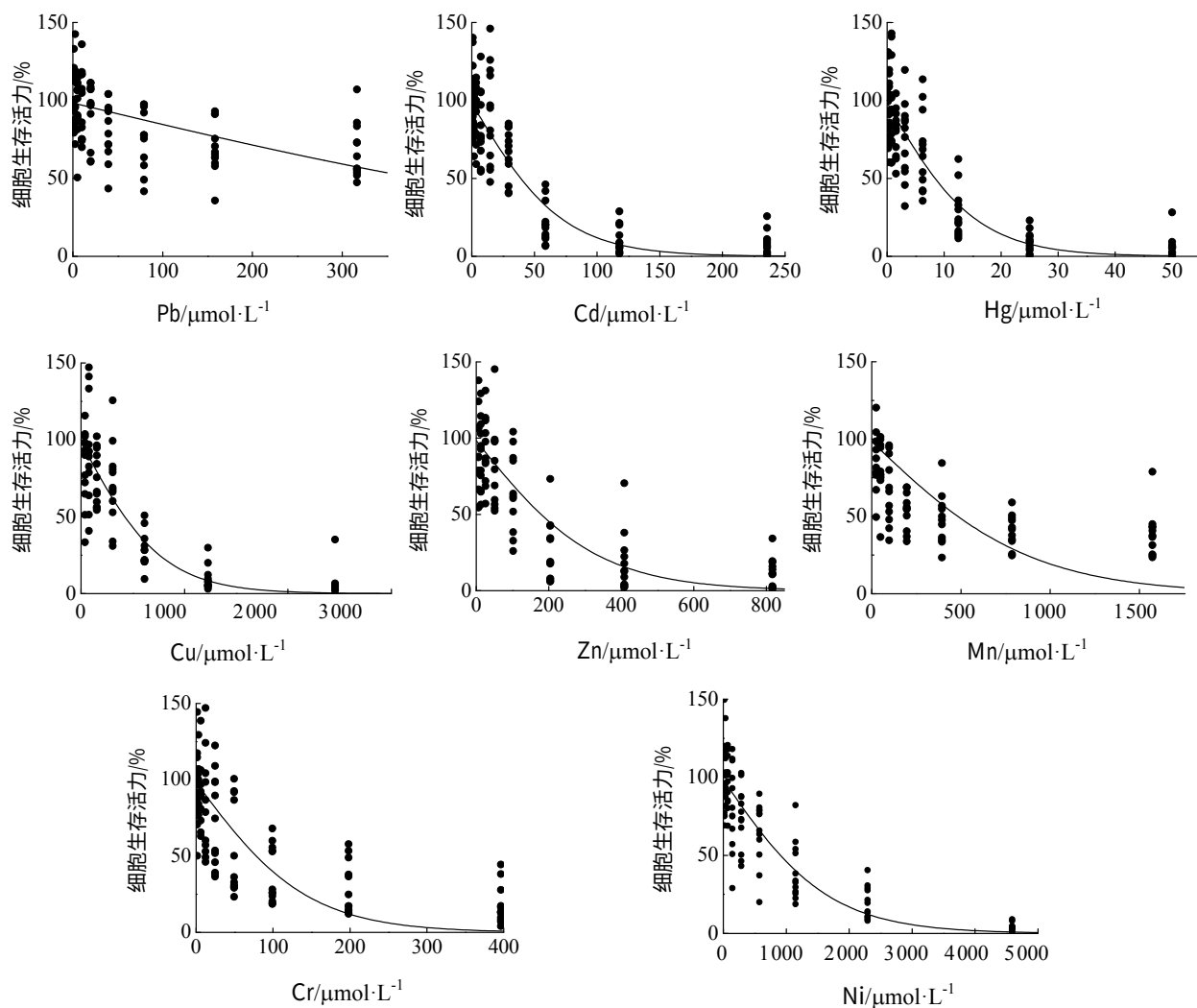


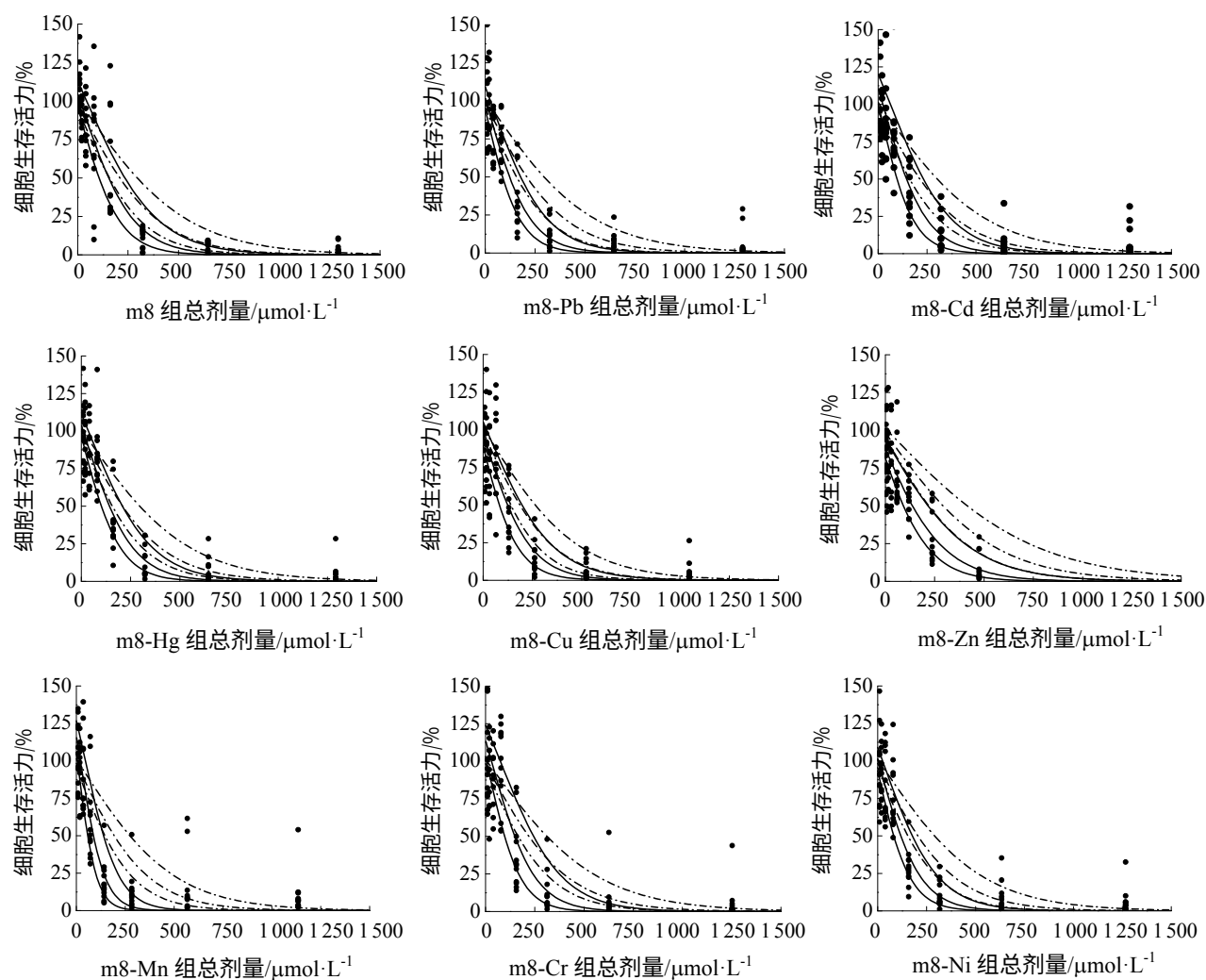
图 1 单种重金属的一般毒性散点图及模拟曲线

显, 但各种混合物间细胞毒性亦存在差别. 进一步利用重金属混合物的结果估计联合作用模型模拟, 结果如图 2 所示. 由模型参数可知, 在总剂量相等的情况下, m8-Zn 组重金属混合物的毒性最小. 八元及七元重金属混合物的 LC50 与 95% 置信区间分别为 m8 组 $154.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($106.2\sim 234.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), m8-Pb 组 $122.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($87.1\sim 177.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), m8-Cd 组 $144.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($96.2\sim 231.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), m8-Hg 组 $143.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($102.2\sim 209.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), m8-Cu 组 $124.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($82.9\sim 197.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), m8-Zn 组 $137.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($91.9\sim 216.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), m8-Mn 组 $87.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($57.9\sim 139.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), m8-Cr 组 $149.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($97.4\sim 244.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), m8-Ni 组 $118.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($82.4\sim 177.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). 在 JB6 细胞系, 七

元及八元重金属混合物对细胞的毒性大小依次为 m8-Mn 组>m8-Ni 组>m8-Pb 组>m8-Cu 组>m8-Zn 组>m8-Hg 组=m8-Cd 组>m8-Cr 组>m8 组.

2.3 八元及七元重金属混合物的联合毒性评价

由上述各种重金属的一元及多元混合物的细胞毒性实验结果, 计算多元重金属混合物的毒性单位及其 95% 置信区间, 结果分别为: m8 组 0.74 (0.51~1.12), m8-Pb 组 0.59 (0.42~0.85), m8-Cd 组 0.68 (0.45~1.08), m8-Hg 组 0.68 (0.49~1.00), m8-Cu 组 0.67 (0.44~1.06), m8-Zn 组 0.47 (0.31~0.74), m8-Mn 组 0.45 (0.30~0.72), m8-Cr 组 0.68 (0.44~1.11), m8-Ni 组 0.58 (0.40~0.86). 依据毒性单位评价法, m8-Pb 组、m8-Zn 组、m8-Mn 组、m8-Ni 组重金属混合物的总毒性单位小于 1, 各混合物重金



实线表示重金属混合物联合作用模型及其 95% CI; 虚线表示重金属混合物相加作用模型及其 95% CI

图 2 重金属混合物的一般毒性散点图及模拟曲线

属之间的联合作用呈协同作用; m8 组、m8-Cd 组、m8-Hg 组、m8-Cu 组、m8-Cr 组重金属混合物的总毒性单位上限大于或等于 1, 主要区间小于 1, 各混合物重金属之间的联合作用主要呈协同作用, 部分呈相加作用。另外, 经比较可知, m8-Mn 组及 m8-Zn 组总毒性单位最小, 提示这些重金属混合物内部的协同作用最强, 而 m8 组总毒性单位最大, 说明 m8 组重金属混合物总体协同作用最弱。

由图 2 可知, 在总剂量相等的情况下, 各重金属混合物的联合作用模型细胞生存活力均不同程度低于或接近相加作用模型, 提示各种重金属之间的联合作用以协同作用和相加作用为主。其中, m8-Zn 组的联合作用模型曲线明显低于其相加作用模型, 表明 Pb、Cd、Hg、Cu、Mn、Cr、Ni 之间存在较强的协同作用, 使混合物的细胞毒性增强; m8-Mn 组的联合作用模型曲线也较明显低于相加作用模型, 提示 Pb、Cd、Hg、Cu、Zn、Cr、Ni 之间也存在较强协同作用; m8 组混合物, 即 m8-Zn 组混合物加入 Zn、m8-Mn 组混合物加入 Mn 后, 可减弱 m8 组混合物的协同作用, 呈部分相加作用, 提示 Zn、Mn 对其他重金属的毒性或起拮抗作用, 使混合物毒性下降。

3 讨论

基于宁波地区鱼类膳食重金属暴露评估的相关文献提示, 必需元素 Cu、Zn、Mn 在多种重金属暴露中所占的质量比例较大, Pb、Hg 所占比例较小, 与其他地区或其他途径的比例有相似之处, 但也有不同之处。英国总膳食中重金属暴露情况的调查结果显示^[8], 鱼类膳食中 Cu、Zn、Mn 暴露水平最高, Pb、Cd、Ni 偏小或无, 比例与宁波地区相似而浓度较低。水系沉积物可反映水体重金属污染程度及长期变化, 中国主要河流水系沉积物重金属元素含量总体显示: Zn、Cu、Cr 在各水系中浓度较大^[9]; 大气中重金属主要吸附于总悬浮颗粒物、PM₁₀、PM_{2.5} 中, 中国不同区域大气颗粒物中金属元素环境地球化学行为显示^[10], 总体上 Cu、Pb、Cd、Zn 等浓度相对较高, 而 Cr、Mn、Ni 等浓度较低。依据鱼类膳食重金属暴露比例确定的联合毒性研究或具有一定代表性, 而针对更多暴露途径与现实比例的多种重金属联合毒性仍有待研究。

Zn、Mn、Cu 为必需元素, 是体内多种酶的活性中心、辅助因子或激活剂, 参与体内众多生理功能的实现。大多数实验研究表明, 它们与其他重金属的联合作用主要为拮抗作用^[11], 其机制包括化学性质相似的重金属竞争共同的活性部位, 直接或间接的螯合/络合作用等。本研究提示 Zn、Mn 对重金属混合物存在较强拮抗作用, 与以往研究结果相一致, 然而本实验尚不能明确 Zn、Mn 拮抗是重金属混合物中哪些金属, 另外其间的拮抗机制也有待进一步研究证实。不少实验研究亦表明, 非必需重金属元素之间或存在协同作用, 目前重金属间协同作用的机制尚不清楚, 机制可能是由于多种重金属联合暴露影响生物细胞的结构, 尤其是细胞膜, 导致膜的通透性增强, 从而使更多有害金属进入细胞内部, 增强毒性, 干扰生物的正常生理活动与功能^[12]。本研究表明, Pb、Cd、Hg、Cu、Mn、Cr、Ni(m8-Zn 组)重金属混合物存在较强协同作用, Pb、Cd、Hg、Cu、Zn、Cr、Ni(m8-Mn 组)重金属混合物中的重金属之间也存在较强协同作用, 与文献[13-14]结果相一致。综上所述, 在 Pb、Cd、Hg、Cr、Ni、Cu、Zn、Mn 重金属混合物中, 有的重金属之间存在拮抗作用, 有的重金属之间存在协同作用, 重金属混合物的联合毒性, 是各重金属的单独作用及它们之间的协同作用、拮抗作用、独立作用或相加作用等加加减减, 最终形成的综合结果。这也是重金属的联合毒性作用不同于单独作用的主要原因。

本研究基于宁波地区居民鱼类膳食中多种重金属的暴露比例, 以细胞生存活力为毒性终点, 分析表明七元及八元重金属混合物的联合作用主要表现为协同作用或相加作用, 这提示在进行重金属暴露风险评估时还需要考虑重金属之间的联合毒性。为了更好地评价并分析多种重金属联合暴露的健康风险, 涉及更多毒性终点、更多金属种类以及分组、更多实际环境暴露比例的毒性测试有待开展, 同时进一步探究氧化损伤、生物积累、DNA 损伤等已知及未知联合毒性的机制, 建立高通量的测试方法。

参考文献:

- [1] NORDBERG G F, JIN T, HONG F, et al. Biomarkers of

- cadmium and arsenic interactions[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005, 206(2):191-197.
- [2] 刘国军, 阎春生, 姚海艳, 等. 锌对铅染毒新生大鼠成骨细胞增殖分化的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(4):612-615.
- [3] PRATO E, PARLAPIANO I, BIANCOLINO F. Assessment of individual and combined toxicities of three heavy metals (Cu, Cd and Hg) by using *Tigriopus fulvus*[J]. *Chemistry and Ecology*, 2013, 29(7):635-642.
- [4] XU X, LI Y, WANG Y, et al. Assessment of toxic interactions of heavy metals in multi-component mixtures using sea urchin embryo-larval bioassay[J]. *Toxicol in Vitro*, 2011, 25(1):294-300.
- [5] BAE D S, GENNINGS C, CARTER W J, et al. Toxicological interactions among arsenic, cadmium, chromium, and lead in human keratinocytes[J]. *Toxicol Sci*, 2001, 63(1):132-142.
- [6] OTITOLOJU A A. Relevance of joint action toxicity evaluations in setting realistic environmental safe limits of heavy metals[J]. *Journal of Environmental Management*, 2003, 67(2):121-128.
- [7] STORK L G, GENNINGS C, CARTER W H, et al. Testing for additivity in chemical mixtures using a fixed-ratio ray design and statistical equivalence testing methods[J]. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics*, 2007, 12(4):514-533.
- [8] ROSE M, BAXTER M, BRERETON N, et al. Dietary exposure to metals and other elements in the 2006 UK total diet study and some trends over the last 30 years[J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2010, 27(10):1380-1404.
- [9] 朱青青, 王中良. 中国主要水系沉积物中重金属分布特征及来源分析[J]. *地球与环境*, 2012, 40(3):305-313.
- [10] 方凤满. 中国大气颗粒物中金属元素环境地球化学行为研究[J]. *生态环境学报*, 2010, 19(4):979-984.
- [11] 颜世铭, 李增禧, 熊丽萍. 微量元素医学精要 I——微量元素的生理作用和体内平衡[J]. *广东微量元素科学*, 2002, 9(9):1-48.
- [12] GERHARDT A. Review of impact of heavy metals on stream invertebrates with special emphasis on acid conditions[J]. *Water, Air, and Soil Pollution*, 1993, 66(3/4):289-314.
- [13] 王少博, 王维民, 郭亚楠, 等. 重金属镉和铬对草鱼苗的急性和慢性毒性效应[J]. *兰州大学学报(自然科学版)*, 2007, 43(4):60-64.
- [14] 贺丽, 李纯颖, 李紫, 等. 镍铬联合染毒对小鼠睾丸的损伤作用及其作用机制[J]. *实用预防医学*, 2013, 20(3):264-266.

Study: Joint Toxicity of Heavy Metal Mixtures Related to Proportions of Fish Consumption

LIN Xia-lu, GU Yuan-liang, ZHOU Qi, MAO Guo-chuan, MA Dong-jie, ZHAO Jin-shun, ZOU Bao-bo^{*}
(Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: To study the joint toxicity of lead, cadmium, mercury, copper, zinc, manganese, chromium and nickel, the single heavy metal and multicomponent mixtures are exposed to normal mice epithelial cells (JB6), and the toxicity is measured by MTT tests. The ratios of heavy metal in mixtures are set according to the proportions on fish consumption in Ningbo area. The results show that the heavy metal proportions on fish consumption are in following descending order as Zn>Cu>Mn>Cr>Ni>Cd>Pb>Hg. In JB6 cells, the single toxicities are found to be in order of Hg>Cd>Cr>Zn>Pb>Cu>Mn>Ni, and the order for joint toxicities of different heavy metal mixtures are m8-Mn>m8-Ni>m8-Pb>m8-Cu>m8-Zn>m8-Hg>m8-Cd>m8-Cr>m8. The analysis of toxic units, additive model and combination model indicate that there are mainly synergistic or additive effects on the heavy metal mixtures. Zinc and manganese could be used to resist the toxicities of other metals.

Key words: fish; diet; heavy metals; mixtures; joint toxicity

(责任编辑 史小丽)