

· 论 著 ·

铅暴露对大鼠孕期骨铅动员及骨微结构的影响

张林¹, 卢安心¹, 刘军霞¹, 林峯¹, 李菁², 颜崇淮¹

1.上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康重点实验室, 上海 200092; 2.上海交通大学, 上海 200025

摘要: **目的** 探讨孕前铅暴露对大鼠孕期骨铅动员及骨微结构的影响, 为孕期骨铅动员的潜在机制研究提供依据。**方法** 26只SPF级刚断乳雌性Wistar大鼠, 随机分入暴露组和对照组, 采用自由饮水方式分别给予0.05%醋酸铅溶液和醋酸钠溶液, 4周后改饮蒸馏水, 铅暴露洗脱4周后, 与同周龄健康雄鼠合笼受孕; 分别在孕期第3、10、17天(GD3、GD10、GD17)收集雌鼠全血、股骨和胫骨标本, 采用电感等离子体质谱法测定血铅和骨铅; 采用微计算机断层扫描仪扫描GD17单侧股骨, 观察密质骨和松质骨微结构改变情况; 股骨采用苏木精-伊红染色, 观察骨结构和形态变化。**结果** 实验期间两组大鼠精神、活动和被毛光泽度良好, 体重稳定增长且无明显差异。暴露组大鼠GD17时血铅水平, GD3、GD10、GD17时骨铅水平均高于对照组($P<0.05$); GD17时暴露组大鼠松质骨铅水平明显低于GD10时($P=0.015$)。松质骨铅与血铅之间呈负相关($r=-0.578$, $P=0.049$), 骨铅对血铅的贡献率为26.8%。骨组织形态分析显示暴露组雌鼠GD17时松质骨的骨量减少, 骨小梁数目、厚度及紧密程度均下降, 骨小梁间隙增大, 骨小梁面积比例较对照组减少了27.34% ($t=2.851$, $P=0.046$)。**结论** 大鼠孕前铅暴露促进松质骨铅释放入血, 并影响骨微结构, 孕晚期存在骨铅动员现象。

关键词: 铅; 孕期; 微计算机断层扫描; 骨铅动员; 骨微结构

中图分类号: R173 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2022) 10-0996-06

Effects of lead exposure on bone lead mobilization and bone microstructure in pregnant rats

ZHANG Lin¹, LU Anxin¹, LIU Junxia¹, LIN Yin¹, LI Jing², YAN Chonghuai¹

1.Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2.Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

Abstract: Objective To investigate the effect of lead exposure before pregnancy on bone lead mobilization and bone microstructure in pregnant rats, so as to provide the evidence for illustrating the potential mechanisms of bone lead mobilization during pregnancy. **Methods** Twenty-six weaning female specific pathogen-free (SPF) rats of the Wistar strain were randomly divided into the exposure group and the control group. Rats in the exposure group were given 0.05% lead acetate solution for weeks, while animals in the control group were given 0.05% sodium acetate solution. Then, rats in both groups were given distilled water. Following removal of lead exposure for 4 weeks, female rats were co-caged with healthy males at the same age until pregnancy. The blood, femur and tibia specimens were collected from female rats on days 3 (GD3), 10 (GD10) and 17 (GD17) at pregnancy, and the blood and bone lead levels were measured using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The unilateral rat femur was scanned using micro-computed tomography (micro CT), and the microstructure changes of cortical and trabecular bones were investigated. The structural and morphological changes of rat femur were observed using hematoxylin-eosin (HE) staining. **Results** During the study period, satisfactory mental status and activity and good coat glossiness were observed in female rats in both groups, and there was no significant difference in the increase of rat body weight be-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.10.005

基金项目: 国家自然科学基金 (81973062)

作者简介: 张林, 博士, 主要从事环境污染物与妇幼健康研究

通信作者: 颜崇淮, E-mail: yanchk@qq.com

tween groups. The blood lead level at GD17 and bone lead levels at GD3, GD10 and GD17 were significantly higher in rats in the exposure group than in the control group ($P<0.05$), and the trabecular bone lead level was significantly lower in rats in the exposure group at GD17 than at GD10 ($P=0.015$). The trabecular bone lead level correlated negatively with blood lead level ($r=-0.578$, $P=0.049$), and bone lead contributed 26.8% to blood lead. The bone mass, trabecular number, thickness and density of female rat trabecular bones all reduced in the exposure group at GD17, with an increase in trabecular space, and the proportion of trabecular areas reduced by 27.34% in the exposure group relative to the control group ($t=2.851$, $P=0.046$). **Conclusions** Lead exposure before pregnancy promotes the release of lead from trabecular bones into blood and affects bone microstructure in rats. There is bone lead mobilization during late pregnancy.

Keywords: lead; gestation; micro-computed tomography; bone lead mobilization; bone microstructure

骨骼是体内铅的主要储存库,可储存成人 95%、儿童 75% 的铅负荷,半衰期长达 5~50 年。孕期为满足母体自身和胎儿对矿物质的需求,母体骨骼会暂时性脱矿,骨转换增强,矿物质被动员,使储存在骨骼中的铅释放入血。流行病学调查发现女性血铅水平在孕期有不同程度升高,其中近 33% 源于骨骼^[1],动物实验中也观察到类似现象^[2-3],提示孕期存在骨铅动员增强现象。然而有人群研究发现孕期骨铅动员并不显著^[4]。关于孕期骨铅动员水平结论尚不一致,有必要探究孕期骨铅动员的变化规律。

孕期骨质动员增强会影响母体骨量及骨微结构,松质骨小梁数目及紧密程度在孕晚期时明显减少,骨量丢失甚至超过 40%^[5]。铅可干扰骨骼发育,其在骨中蓄积并由骨释放入血这一过程对骨微结构可能有直接影响,增加骨质疏松和骨折的发生风险^[6-7];母体骨铅也是影响胎儿生长发育的危险因素^[8]。我国现阶段大多数育龄女性是含铅汽油禁用(2000年7月1日)前出生的一代,在生命早期阶段可能暴露于高铅环境^[9]。本研究通过构建孕前铅暴露的孕期大鼠模型,观察大鼠孕期3个关键阶段的骨铅动员水平及骨微结构改变,探究孕前铅暴露对孕期骨铅动员及骨微结构的影响,为孕期骨铅动员的潜在机制研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 7500ce 型号电感耦合等离子体质谱仪(美国 Agilent 公司); MARS5 型微波消解仪(美国 CEM 公司); 光学显微镜(日本 Olympus 公司); Skyscan-1176 型号微计算机断层扫描仪(micro CT, 比利时 Bruker 公司); RM2016 病理切片机(上海徕卡仪器有限公司); 超纯水处理器(美国 Millipore 公司)。硝酸、双氧水(国药集团化学试剂有限公司); 醋酸铅、醋酸钠(上海阿拉丁试剂有限公司); 苏木精-伊红(HE)染液(上海瑞宝和生物技

术有限公司)。

1.2 实验动物 选择刚断乳(21 d)的 SPF 级雌性 Wistar 大鼠 26 只,体重 40~60 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司[许可证号:SCXK(沪)2017-0005]。大鼠饲养于上海交通大学医学院附属新华医院实验动物中心 SPF 级动物房,人工调节温度为 22~25 ℃,相对湿度 40%~60%,维持 12 h 的昼夜周期。本次实验过程符合上海交通大学医学院附属新华医院动物伦理规范,并经新华医院实验动物福利伦理委员会审查,审批号:XHEC-F-2021-016。

1.3 实验动物分组与处理 适应性喂养 1 周后,雌鼠按体重随机纳入对照组和暴露组,采用自由饮水的方式染毒,暴露组给予 0.05% 醋酸铅,对照组给予 0.05% 醋酸钠,4 周后改喂蒸馏水,再经 4 周铅暴露洗脱后,将两组雌鼠与同周龄 SPF 级健康 Wistar 雄鼠按照 2:1~3:1 比例合笼交配。每日清晨检查雌鼠阴道涂片,涂片有精子视为受孕成功,记为受孕 0 d (gestation day 0, GD0)。受孕雌鼠分笼饲养,分别在孕早期(GD3)、孕中期(GD10)和孕晚期(GD17)处理,每次每组 4~5 只大鼠,收集全血、右侧股骨和胫骨,-80 ℃冰箱保存待测。本次实验基于体内铅的半衰期为 30~45 d,参照了 HAN 等^[10]的实验设计,设置洗脱期为 4 周,使进入机体的铅在洗脱期内充分沉积于骨骼中。实验过程中使用的雄鼠(10 只,平均体重 250 g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号:SCXK(京)2021-0006],饲养条件同雌鼠。

1.4 血铅和骨铅测定 选用抗凝全血和单侧胫骨分别测定血铅和骨铅。骨结构分为松质骨和密质骨,松质骨结构呈海绵状,质地脆弱,起缓冲作用;密质骨较坚韧,排列较致密,抗压能力强,起支撑作用。为了测定两种骨质中铅含量,选取胫骨干骺端(松质骨)和中间 1/3 的骨干部位(密质骨)。取 0.1 mL 全血、0.1 g 干骺端和 0.1 g 骨干于消解管内,加入

200 mL 硝酸（浓）和 100 mL 过氧化氢，置于微波消解仪内消解，待消解罐冷却后将消解管内液体转移至定容管中，超纯水定容至 50 mL。采用电感耦合等离子体质谱法测定血样和骨样中铅水平，检出限为 0.002 mg/L。

1.5 股骨 micro CT 扫描 对 GD17 阶段的大鼠股骨进行 micro CT 扫描。每组随机选择 2 只雌鼠，剔除股骨上附着的软组织，随后将股骨浸泡于 4% 中性甲醛中。扫描范围为右侧股骨远端 2/3 的部位。扫描参数：扫描电压 90 kV，电流 278 μ A，扫描分辨率 17.93 μ m，扫描时间 10.15 min。扫描结束后，选择距离生长板远端 1.5 mm、厚度 2.5 mm 的骨组织为松质骨兴趣区域，股骨中段厚度为 1 mm 的骨组织为密质骨兴趣区域，进行三维重建，并做定量分析。

1.6 HE 染色 将 GD17 阶段大鼠新鲜股骨固定于 4% 中性甲醛 24 h 以上，室温下脱钙 2 周，经梯度酒精脱水、二甲苯透明、石蜡包埋，行冠状面切片，片厚 4 μ m。骨组织切片进行 HE 染色，封片，显微镜观察并采集图像。每组 3 张切片，并在每张切片上随机选择 5 张 400 倍视野不重叠的图像进行骨小梁面积的定量分析，计算骨小梁面积的占比。

1.7 统计分析 采用 SPSS 24.0 软件统计分析。为便于比较不同时间点各组大鼠血铅和骨铅水平的变

化，将对照组血铅和骨铅水平标准化为 1，同时期暴露组铅水平在此基础上进行校正（除以对照组平均值）。实验数据服从正态分布，采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 描述，组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析，多重比较采用 LSD 检验；相关性分析采用 Pearson 相关和直线回归方法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况 实验期间两组大鼠的精神状态、活动水平及被毛光泽度良好，体重稳定增长。在 GD3、GD10 和 GD17 时，暴露组大鼠体重分别为 (213.53 \pm 11.19) g、(233.45 \pm 14.72) g 和 (276.13 \pm 26.83) g，对照组分别为 (209.05 \pm 12.70) g、(224.16 \pm 23.64) g 和 (265.00 \pm 16.03) g，两组间差异均无统计学意义 ($t=-0.529$, $P=0.616$; $t=-0.682$, $P=0.517$; $t=-0.777$, $P=0.432$)。

2.2 大鼠不同孕期的血铅水平 在 GD17 时暴露组大鼠血铅水平是对照组的 3.06 倍，差异有统计学意义 ($t=-3.450$, $P=0.011$)；在 GD3、GD10 时两组大鼠的血铅水平差异均无统计学意义 ($t=-2.033$, $P=0.088$; $t=-1.695$, $P=0.134$)。暴露组大鼠 3 个阶段的血铅水平比较，差异无统计学意义 ($F=2.014$, $P=0.189$)。见表 1。

表 1 两组大鼠不同孕期的血铅和骨铅水平

Table 1 Blood and bone lead levels in different stages of pregnancy in two groups of rats

孕期 Gestation	组别 Group	检测孕鼠数 <i>n</i>	血铅 Blood lead ($\bar{x}\pm s$)	松质骨铅 Trabecular bone lead ($\bar{x}\pm s$)	密质骨铅 Cortical bone lead ($\bar{x}\pm s$)
GD3	对照组 Control	4	1.00 \pm 1.18	1.00 \pm 0.65	1.00 \pm 0.36
	暴露组 Exposure	4	2.31 \pm 0.53	60.95 \pm 17.74 ^a	48.54 \pm 13.05 ^a
	<i>t</i> 值		-2.033	-6.755	-7.286
	<i>P</i> 值		0.088	0.007	0.005
GD10	对照组 Control	5	1.00 \pm 0.95	1.00 \pm 0.48	1.00 \pm 0.27
	暴露组 Exposure	4	1.96 \pm 0.70	167.48 \pm 47.50 ^{ab}	121.51 \pm 27.26 ^{ab}
	<i>t</i> 值		-1.695	-7.009	-8.843
	<i>P</i> 值		0.134	0.006	0.003
GD17	对照组 Control	5	1.00 \pm 0.75	1.00 \pm 0.49	1.00 \pm 0.58
	暴露组 Exposure	4	3.06 \pm 1.04 ^a	95.72 \pm 28.67 ^{ac}	124.46 \pm 36.21 ^{ab}
	<i>t</i> 值		-3.450	-7.520	-6.818
	<i>P</i> 值		0.011	<0.001	0.006

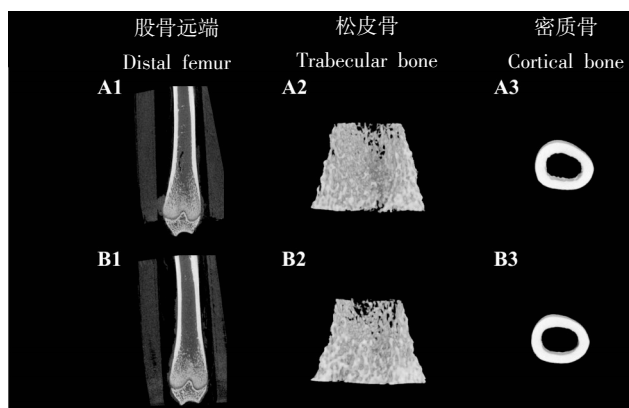
注：a 表示与对照组比较， $P<0.05$ ；b 表示与 GD3 暴露组比较， $P<0.05$ ；c 表示与 GD10 暴露组比较， $P<0.05$ 。Note: a, $P<0.05$ compared with the control group; b, $P<0.05$ compared with the exposure group at GD3; c, $P<0.05$ compared with the exposure group at GD10.

2.3 大鼠不同孕期的骨铅水平 暴露组大鼠不同孕期的密质骨和松质骨铅水平均高于同期对照组 ($P<$

0.05)。暴露组大鼠不同孕期的密质骨和松质骨铅水平差异均有统计学意义 ($F=9.977, P=0.005; F=10.435, P=0.005$)；GD10 和 GD17 时的密质骨铅水平均高于 GD3 时 ($P=0.004; P=0.003$)，GD10 与 GD17 时的密质骨铅水平差异无统计学意义 ($P=0.881$)；GD10 时的松质骨铅水平高于 GD3 时 ($P=0.002$)，GD17 时的松质骨铅水平低于 GD10 ($P=0.015$)。见表 1。

2.4 大鼠孕期血铅与骨铅水平的关系分析 暴露组大鼠孕期血铅与松质骨铅水平存在负相关 ($r=-0.578, P=0.049$) 和直线回归关系 ($\beta=-1.465, P=0.049, R^2=0.268$)，松质骨铅对血铅的贡献率为 26.8%。血铅与密质骨铅之间相关 ($r=-0.419, P=0.175$) 和直线回归 ($\beta=-1.440, P=0.175, R^2=0.093$) 关系均无统计学意义。

2.5 大鼠 GD17 时股骨微结构变化 大鼠 GD17 时血铅和骨铅变化较为突出，micro CT 扫描显示，对照组大鼠股骨骨小梁数量多，连续性较好，间隙较小，仅见少量骨小梁丢失；暴露组大鼠股骨远端松质骨骨量、骨小梁数目减少，小梁断裂变短，小梁间隙增大，中央区域出现较大空；但两组大鼠骨表面积组织体积比值、骨小梁厚度和骨小梁数量比较，差异无统计学意义 ($t=0.878, P=0.540; t=-1.242, P=0.340; t=0.711, P=0.597$)；暴露组大鼠密质骨与对照组相比并未发生明显改变。见图 1 和表 2。



注：A 和 B 分别表示对照组和暴露组股骨扫描图，其中 A1、B1 为股骨远端扫描图；A2、B2 为松质骨 3D 重建；A3、B3 为密质骨 3D 重建。Note: A and B represent the scans of the femur in the control and exposure groups, respectively, where A1 and B1 are the scanning images of the distal femur; A2 and B2 are the 3D reconstruction of the trabecular bone; A3 and B3 are the 3D reconstruction of the cortical bone.

图 1 两组大鼠 GD17 时股骨微结构变化

Figure 1 Changes in femoral microstructure at GD17 in two groups of rats

表 2 两组大鼠 GD17 时松质骨结构指标 ($\bar{x}\pm s, n=2$)

Table 2 Parameters of trabecular bone structure at GD17 in two groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=2$)

组别 Group	骨表面积 组织体积 比值 BS/TV / (1/mm)	骨小梁 厚度 Tb. Th/mm	骨小梁 数量 Tb. N/ (1/mm)
对照组 Control	8.72±0.13	0.14±0.01	2.20±0.10
暴露组 Exposure	7.77±1.53	0.13±0.00	1.99±0.42
t 值	0.878	-1.242	0.711
P 值	0.540	0.340	0.597

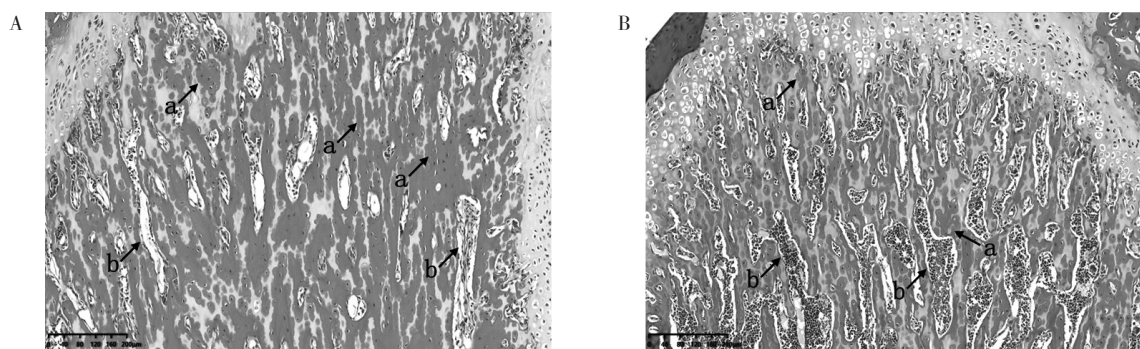
注：BS/TV 指 bone surface/tissue volume；Tb.Th 指 trabecular thickness；Th.N 指 trabecular number。Note: BS/TV, bone surface/tissue volume；Tb.Th, trabecular thickness；Th.N, trabecular number.

2.6 大鼠 GD17 时骨组织病理变化 同 micro CT 扫描结果一致，GD17 时对照组大鼠骨小梁数目多，相互连接并形成紧密的网状结构；暴露组大鼠骨小梁数目减少，网状结构退化，小梁间隙明显增大，间隙内可见骨髓组织，见图 2。经定量分析，暴露组大鼠骨小梁面积比例为 49.33%，较对照组 (76.67%) 减少了 27.34%，差异有统计学意义 ($t=2.851, P=0.046$)。

3 讨论

在正常骨代谢过程中，铅在骨与血之间形成一种微妙的动态平衡，使机体持续处于低水平的内源性铅暴露状态。但当骨重建明显增强时 (如孕期)，骨与血之间的铅平衡被打破，储存在骨骼中的铅可被动员释放入血^[11]，初始铅暴露剂量越高，血铅水平也就越高，对孕妇本身及胎儿均造成不利影响^[12]。现阶段生育期女性在生命早期铅暴露条件下，储存在骨中的铅可能成为孕期铅的主要来源，因此，探究孕期骨铅动员变化规律及可能产生的影响具有重要的公共卫生意义。

本研究采用断乳后大鼠水铅暴露，设置 4 周洗脱期使大鼠体内铅负荷充分蓄积于骨骼中，模拟铅暴露至孕前的一段时间。结果提示孕期存在骨铅动员现象，在孕晚期时显著增强，与既往报道^[2, 13-14]一致。本研究还观察到，孕晚期松质骨铅水平较孕中期降低，且血铅与松质骨铅之间存在明显的负相关关系，松质骨而非密质骨对血铅水平的贡献较大，近 26.8% 血铅源于松质骨。这可能是由于松质骨局部血供丰富，而密质骨仅有局部滋养血管供应，两者的骨重建速度不同，松质骨转换率明显高于密质骨。然而，最



注: A为对照组; B为暴露组; a和b分别表示股骨干骺端骨髓和骨小梁结构。Note: A, the control group; B, the exposure group; a and b indicate bone marrow and trabecular bone in the femoral metaphysis, respectively.

图2 两组大鼠 GD17 时股骨组织形态学改变 (HE 染色, $\times 100$, 比例尺为 200 μm)

Figure 2 Histomorphological changes of femur at GD17 in two groups of rats (HE staining, $\times 100$, scale bar=200 μm)

新人群调查显示与同一社区非妊娠非哺乳期女性相比, 尽管妊娠女性孕晚期的骨吸收率高于孕早期, 但整个孕期的骨吸收率仍然是较低的, 未观察到明显的骨质动员现象^[4]。针对孕期骨质动员不一致的现象, 可能与所选择的人群及实验设计不同有关, 也可能与孕中晚期母体血液的生理稀释以及铅的胎盘转运有关。

既往人群调查发现, 血铅水平在整个孕期逐渐上升, 分娩前血铅水平达到孕早期的 2 倍; 铅污染区 290 名和对照区 194 名孕妇血铅水平分别较孕前增加了 20% 和 15%^[13]。对移民至澳大利亚的 11 名育龄女性的追踪研究发现, 41%~73% 的血铅源于蓄积在组织中的铅, 主要是骨铅, 血铅中源于骨铅的比例由孕前的 28%~56% 增加到了孕期的 37%~76%, 平均增加了 $(31\pm 19)\%$ ^[14]。有研究采用铅的同位素比值直观测定孕期和哺乳期母体骨铅动员水平, 发现母体骨中释放的铅可通过胎盘转移至胎儿体内^[15], 也可通过乳汁被婴儿吸收^[16], 进一步说明孕期和哺乳期母体骨铅动员增强。

本研究通过 micro CT 和 HE 染色对孕晚期大鼠股骨进行影像学和组织形态学观察, 结果显示孕前铅暴露大鼠孕晚期的骨量、骨小梁数量和厚度降低, 并且暴露组骨小梁面积较对照组减少了 27.34%, 可能与孕晚期骨铅动员增强有关。正常生理情况下, 女性在 30 岁后骨质流失逐渐增多, 随后的生命周期里将损失 35% 的密质骨和 50% 的松质骨^[17-18]。孕期是骨质流失最为严重的阶段之一, 研究发现孕期女性骨密度下降 1%~4%^[19]。足月胎儿发育过程中所需的矿物质近 80% 在孕晚期摄取, 孕晚期骨质丢失现象尤为突出。在啮齿类动物中, 鼠产仔量大, 孕鼠骨质动员和骨质丢失较人类更为显著。DE BAKKER 等^[5]

通过对初次受孕大鼠骨微结构进行观察, 发现在 GD 14~GD 21 时, 大鼠骨小梁数量减少、厚度变薄、连接性降低, 骨量丢失超过 40%。此外, 有研究发现 SD 大鼠妊娠和哺乳会导致胫骨的骨密度降低和骨微结构改变, 在哺乳期结束后并未恢复^[20]。铅对骨钙素、骨基质中羟磷灰石的亲和力高于钙, 能置换其中的钙而沉积于骨骼中, 影响骨质周转和基质矿化^[7]。前期针对不同年龄段儿童铅暴露对骨铅动员影响的研究发现, 骨代谢较活跃的婴儿期铅的骨血转化最显著, 而且发育性铅暴露会损害骨小梁微结构, 干扰骨代谢, 婴儿期骨组织改变更为明显^[21]。近期有人群研究表明孕期骨铅水平与骨重塑有关^[22], 提示骨铅可能直接影响骨代谢, 而且在骨转换较高的阶段, 骨铅动员显著增强, 也会进一步加重骨微结构改变。

综上所述, 本研究通过动物实验观察并分析了大鼠孕期不同阶段骨铅动员水平及骨微结构改变, 提示孕晚期存在骨铅动员增强, 可影响母体骨微结构, 导致骨质丢失增加和骨小梁改变。本研究使用的动物数量相对较少, 仅在孕晚期观察到增强的骨铅动员及骨微结构改变, 后续将扩大样本量进行重复验证, 并对其潜在机制进行深入探索。

参考文献

- [1] GULSON B L, MIZON K J, KORSCH M J, et al. Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation—a summary of long-term research [J]. *Sci Total Environ*, 2003, 303 (1/2): 79-104.
- [2] 宋波, 武柏林, 孙素菊, 等. 孕前低水平铅暴露对母鼠孕期及哺乳期骨转化的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2012, 30 (7): 493-496.
- SONG B, WU B L, SUN S J, et al. The effects of low pre-pregnant lead exposure level on maternal bone turnover during gestation and lactation in mice [J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2012,

- 30 (7): 493-496.
- [3] 宋波, 武柏林, 孙素菊, 等. 孕期及哺乳期钙及维生素 D₃ 干预对铅暴露小鼠骨骼铅动员影响的析因设计研究 [J]. 环境与健康杂志, 2011, 28 (10): 877-880.
- SONG B, WU B L, SUN S J, et al. Effect of protection of calcium and VD₃ on lead mobilization from maternal skeleton in gestation and lactation [J]. *J Environ Health*, 2011, 28 (10): 877-880.
- [4] Ó BREASAIL M, WARD K A, SCHOENBUCHNER S M, et al. Pregnancy-related change in pQCT and bone biochemistry in a population with a habitually low calcium intake [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36 (7): 1269-1280.
- [5] DE BAKKER C M J, ALTMAN-SINGLES A R, LI Y, et al. Adaptations in the microarchitecture and load distribution of maternal cortical and trabecular bone in response to multiple reproductive cycles in rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32 (5): 1014-1026.
- [6] TSAI T L, PAN W H, CHUNG Y T, et al. Association between urinary lead and bone health in a general population from Taiwan [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2016, 26 (5): 481-487.
- [7] CIOSEK Ż, KOT K, KOSIK-BOGACKA D, et al. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue [J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11 (4) [2022-07-29]. <https://doi.org/10.3390/biom11040506>.
- [8] GOMAA A, HU H, BELLINGER D, et al. Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study [J]. *Pediatrics*, 2002, 110 (Part 1): 110-118.
- [9] HAN Z, GUO X, ZHANG B, et al. Blood lead levels of children in urban and suburban areas in China (1997-2015): temporal and spatial variations and influencing factors [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 625: 1659-1666.
- [10] HAN S, PFIZENMAIER D H, GARCIA E, et al. Effects of lead exposure before pregnancy and dietary calcium during pregnancy on fetal development and lead accumulation [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (6): 527-531.
- [11] GULSON B, TAYLOR A, EISMAN J. Bone remodeling during pregnancy and post-partum assessed by metal lead levels and isotopic concentrations [J]. *Bone*, 2016, 89: 40-51.
- [12] PERNG W, TAMAYO-ORTIZ M, TANG L, et al. Early Life Exposure in Mexico to ENvironmental Toxicants (ELEMENT) Project [J/OL]. *BMJ Open*, 2019, 9 (8) [2022-07-29]. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030427>.
- [13] CHAPURLAT R, BUI M, SOMAY-RENDU E, et al. Deterioration of cortical and trabecular microstructure identifies women with osteopenia or normal bone mineral density at imminent and long-term risk for fragility fracture: a prospective study [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35 (5): 833-844.
- [14] GULSON B L, MAHAFFEY K R, MIZON K J, et al. Contribution of tissue lead to blood lead in adult female subjects based on stable lead isotope methods [J]. *J Lab Clin Med*, 1995, 125 (6): 703-712.
- [15] GULSON B, MIZON K, KORSCH M, et al. Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90 (4): 805-816.
- [16] ARORA M, ETTINGER A S, PETERSON K E, et al. Maternal dietary intake of polyunsaturated fatty acids modifies the relationship between lead levels in bone and breast milk [J]. *J Nutr*, 2008, 138 (1): 73-79.
- [17] HUNTER D J, SAMBROOK P N. Bone loss: epidemiology of bone loss [J]. *Arthritis Res*, 2000, 2 (6): 441-445.
- [18] 赵兰芳, 王俊, 王雪君. 城市社区居民骨质疏松症影响因素分析 [J]. 预防医学, 2016, 28 (10): 984-986, 991.
- ZHAO L F, WANG J, WANG X J. An analysis on the influencing factors of osteoporosis among urban residents [J]. *Prev Med*, 2016, 28 (10): 984-986, 991.
- [19] LI Y, DE BAKKER C M J, LAI X, et al. Maternal bone adaptation to mechanical loading during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery [J/OL]. *Bone*, 2021, 151 [2022-07-29]. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116031>.
- [20] MCALPINE M D, YUMOL J L, WARD W E. Pregnancy and lactation in Sprague-Dawley rats result in permanent reductions of tibia trabecular bone mineral density and structure but consumption of red rooibos herbal tea supports the partial recovery [J/OL]. *Front Nutr*, 2021, 8 [2022-07-29]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.798936>.
- [21] ZHANG Y, ZHOU L, LI S, et al. Impacts of lead exposure and chelation therapy on bone metabolism during different developmental stages of rats [J/OL]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 183 [2022-07-29]. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109441>.
- [22] OSORIO-YANEZ C, SANCHEZ-GUERRA M, SOLANO M, et al. Metal exposure and bone remodeling during pregnancy: results from the PROGRESS cohort study [J/OL]. *Environ Pollut*, 2021, 282 [2022-07-29]. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116962>.
- 收稿日期: 2022-06-13 修回日期: 2022-07-29 本文编辑: 徐文璐