

· 述 评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240117.1329.008\(2024-01-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240117.1329.008(2024-01-17))

金属元素应激的“四维理论”

邹 镇^{1,2}, 陈承志^{2,3△}

(重庆医科大学:1. 生命科学研究院呼吸系统疾病分子生物学实验室;2. 公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学教研室;3. 环境与人群健康研究中心, 重庆 400016)

[摘要] 金属元素是自然界中最常见、分布最广泛的化学元素,与人体健康息息相关,其过量或缺乏均会对机体生理病理过程产生深远影响。该文定义了“金属元素应激”的概念,即当体内的金属元素含量超过或低于一定水平时,可在全身各类细胞、组织和器官中发生的应激反应。根据应激的程度,可具体分为生理应激、负荷应激、病理应激和疾病应激四个维度。该文通过全面阐述金属元素与机体相互作用的程度、方式和生物学效应,提出了金属元素应激的“四维理论”,旨在为未来寻求潜在的金属元素应激干预策略提供新思路和新方法。

[关键词] 金属元素应激;四维理论;生物学效应;生理病理过程

[中图法分类号] R363;R114 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)02-0161-04

The “four-dimensional theory” of metal element stress response

ZOU Zhen^{1,2}, CHEN Chengzhi^{2,3△}

(1. Molecular Biology Laboratory of Respiratory Disease, Institute of Life Sciences; 2. Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health; 3. Research Center for Environmental and Human Health, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Metal elements are the most common and widely distributed chemical elements in nature, which are closely related to human health, and their excess or lack will have a profound impact on the physiological and pathological processes of the body. This paper defines the concept of “metal element stress response”, that is, the stress response that can occur in various cells, tissues and organs throughout the body when the content of metal elements in the body exceeds or falls below a certain level. According to the degree of stress, it can be divided into four dimensions: physiological stress, burden stress, pathological stress and disease stress. This paper comprehensively describes the degree, mode and biological effect of the interaction between metal elements and organism, and “four-dimensional theory” of metal element stress response is proposed, aiming to provide new ideas and new methods for seeking the potential intervention strategies of metal element stress response in the future

[Key words] metal element stress response; four-dimensional theory; biological effects; physiological and pathological process

目前,自然界已知的化学元素有 118 种,通常根据其性质和用途可分为金属元素和非金属元素。其中,金属元素一般指具有特有光泽、延展性、导热、导电性的化学元素。大多数金属元素常以化合物的形态广泛分布于自然界,部分以单体或游离形式存在。同时,小部分元素外表呈现金属的特性,但在化学性质上却表现出金属和非金属两种性质,这类元素被称为类金属元素,如砷、硅、硼等。金属元素和类金属元

素在维持人体健康和疾病发生发展中共同发挥着至关重要的作用。

人体主要由 60 多种化学元素组成,可分为常量元素和微量元素,其中常量元素通常指体内含量超过体重 0.01% 的元素,微量元素则一般在体重中的占比为 0.005%~0.010%。常量元素中钾、钠、钙、镁的含量可占体内金属元素总量的 99% 以上,其余金属元素一般属于微量元素。根据正常生命活动是否需要,金

△ 通信作者:陈承志(1985—),博士/博士后,教授,重庆医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学教研室主任,环境与人群健康研究中心副主任,曾获重庆英才·青年拔尖人才,巴渝学者·青年学者,重庆市十佳科技青年奖,中国环境诱变剂学会致癌/致畸/致突变专委会杰出青年奖,重庆市青年岗位能手等荣誉,入选重庆市中青年医学卓越团队,重庆市公共卫生与预防医学黄大年式教学团队。主要从事金属元素的生物学效应研究,主持国家自然科学基金等省部级科研课题 17 项,作为第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 50 余篇,主编学术专著 4 部,申请或授权国家发明专利 18 项。 E-mail:chengzhichen@cqmu.edu.cn.

属元素还可分为必需金属元素和非必需金属元素。如钾、钠、钙、镁、铁、铜、锰、锌、钴、钼、铬、镍、钒、硅、锡等属于人体必需金属元素^[1]。金属元素含量过多或缺乏均会引起机体功能的紊乱,进而导致生长发育不良、神经退行性疾病、心脑血管疾病及各脏器肿瘤等多种疾病的发生^[2]。因此,将金属元素维持在适宜的生理浓度范围内显得尤为重要。

必需金属元素主要来源于食物,在人体多种生理功能中发挥重要作用。例如,钠和钾维持着细胞内外的渗透压和体液的酸碱平衡,参与细胞内糖和蛋白质的代谢;钙是骨骼和牙齿的主要组成成分;铁是血红蛋白的重要成分,参与氧气的运输,铁缺乏可导致贫血;锌是构成 300 多种金属酶的主要元件,参与蛋白质和 DNA 的合成,缺乏可能导致生长发育迟缓;锰参与酶的催化反应,合成骨骼和结缔组织;铜可以抑制血栓的形成,促进血管内皮再生,反之铜缺乏可能导致免疫系统功能低下。除了人体必需金属元素外,环境和职业暴露是体内其他非必需金属元素的重要来源。如环境中铅、汞、镉、铬等重金属污染,及职业场所中铝、锰、砷、镍等暴露,可通过呼吸道、胃肠道和皮肤接触等途径进入体内,造成多器官功能受损甚至病理性改变。由于重金属一般难以在生态环境中自净,因此会在食物链的生物放大效应下在生物体内不断蓄积,通过低浓度、长时间、持续应激的致病作用模式,对机体产生损害效应,引发各类疾病,甚至导致死亡^[3]。

由此可见,无论是必需还是非必需金属元素,均对健康生命活动产生十分复杂的生物学效应,需对“金属元素-机体互作”从不同的层面进行深入剖析,明确其具体发展过程。据此,本文拟从生理、负荷、病理和疾病四个维度,提出了金属元素应激的“四维理论”,旨在全面阐述金属元素与人体相互作用的方式及不同阶段产生的生物学效应,并为未来干预金属元素应激带来的机体损害提供理论依据。

1 金属元素应激的“四维理论”

金属元素应激(metal element stress response)是指当机体内金属元素含量低于或超过其特定范围时,可在各类细胞、组织和器官中产生的一种全身性的应激反应。根据应激的程度,金属元素应激可具体分为:生理应激、负荷应激、病理应激和疾病应激四个维度。其中,生理应激通常表现为适度的、短暂的良性或有益的生物学效应,可对身体产生积极的反馈;负荷应激则涉及机体某些特定组织或器官的生理功能和生化代谢的变化,但这些变化多为生理代偿性,不会造成组织病理学改变。通过精准或适当干预,可以有效地逆转这种生物学效应;病理应激则出现了较为明显的病理生理学改变,此时机体处于病理性代偿或调节状态,可能导致代谢紊乱和器官功能障碍,但尚未出现典型的临床症状;疾病应激则表现为机体出现严重的生理功能失调,可观察到显著病理学损害,同

时出现一种或多种特定疾病的临床症状,需要进行相应的干预治疗来缓解症状。

1.1 第一维度:生理应激

金属元素的生理应激通常不会导致明显的生理功能和生化代谢的变化,而是产生一些特定的有益应激,帮助机体执行正常生命活动,或提升机体抵御损害效应的能力。以金属元素钙为例,众所周知钙是人体骨骼和牙齿的主要无机成分,也是神经传导、肌肉收缩、激素释放和乳汁分泌等所必需的常量金属元素。健康成人体内大约含有占体重 1.5%~2.0%的钙,主要以无机盐和游离钙形式存在于骨骼和血液中,并由甲状腺与甲状旁腺进行调节,以维持骨钙与血钙之间的动态平衡。因此,补充适量的钙可产生良性的生理应激,有助于促进机体正常发育,调控细胞功能和肌肉活动,增强人体生理功能^[4]。另一种具有相似作用的常量金属元素镁,其主要储存在骨骼和牙齿,与钙元素共同维护人体生长发育,并能作为酶的激活剂,广泛参与超过数百种酶促反应,被誉为“生命活动的激活剂”。因此,外源性补充镁具有调节糖酵解、脂肪酸氧化和蛋白质合成等重要生理过程的作用^[5]。此外,某些金属元素还具有抗肿瘤特殊的生理应激效应。如三氧化二砷过去被认为是剧毒的类金属化合物,我国学者首次将其应用在急性早幼粒细胞白血病的临床治疗中,并取得了令人瞩目的疗效,现已成为抗白血病的一线化疗药物,并推广到肝癌、胃癌等其他肿瘤的治疗中^[6]。值得注意的是,金属的生理应激效应与其接触或应用的浓度、作用时间和方式密切相关,有益的生理应激反应通常有其特定、局限的范畴,并且与金属元素的种类、元素的价态和类型有关。

1.2 第二维度:负荷应激

金属元素的负荷应激是指金属元素的水平在生理应激条件下持续增高,体内生理负荷进一步加剧,进而导致某些机体生理功能和生化代谢指标的明显变化,但这种变化是生理代偿性的增加或降低,不会引发明显病理改变或显著不良结局效应。具体来说,金属元素含量一般在较低水平、较长时间,或较高浓度、较短时间的刺激条件下,会引起负荷应激。例如,锂的低水平摄入能改善造血功能,提高机体免疫功能,调节中枢神经活动。但长期锂接触会在不导致明显病理性损伤的程度下,引起神经肌肉兴奋性增高及意识改变。这种介于良性生理效应和病理反应之间的过渡阶段,即是典型的负荷应激^[7]。另有一些研究表明,当无机神经胃肠道吸收进入人体后,可在肝脏等组织被代谢转化为有机砷化合物,如单甲基砷酸盐和二甲基砷酸盐,但其中大部分会随尿液和粪便排出体外。部分有机砷,如砷甜菜碱能快速从血液中清除,并通过肾脏排泄,从而造成尿液中砷的总含量升高^[8]。砷在体内的代谢通常对机体各脏器的影响较

小,只有在长期累积和持续慢性刺激下,才会导致如抗氧化酶活性下降和肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎症因子增多等不良生物学效应^[9]。此外,锌作为一种人体必需金属元素,适量的补充不仅能增强机体免疫力、抗氧化能力,还能降低一些慢性疾病的易感性。然而,过低的锌水平或过多的锌摄入却可诱导内质网应激,并激活细胞凋亡信号通路^[10]。这些负荷效应若持续存在,可能进一步发展,消耗机体的功能储备和防御机制,直至造成代谢紊乱和器官功能障碍,形成病理损害效应,此时便很难进行自我修复或恢复至正常水平。负荷应激介于生理应激与病理应激之间,是进行干预的关键窗口期。

1.3 第三维度:病理应激

金属元素导致的病理应激状态,通常表现为某些特定生化代谢或生理功能的明显异常,以及某些组织或器官的病理学损害表型。此时,机体的功能异常较为严重,或处于代谢失代偿状态,可无明显的临床症状或伴有一些轻微的临床症状。病理应激是金属元素过量或缺乏导致疾病的重要前提,同时也是某些金属元素作用于靶器官后,引发特定疾病的病理学特征改变的基础。金属元素的病理应激一般具有两个主要特征:一方面,病理应激主要围绕金属元素作用的靶器官发生形态结构、功能代谢变化和病理改变等;另一方面,病理应激可受多种因素的影响,如金属元素的浓度和作用时间,以及人体暴露时的年龄和性别等。例如,镉过量暴露会刺激呼吸系统,导致骨质疏松和软化;同时,镉经呼吸道和胃肠道吸收后,能够在肝脏和肾脏积累,造成脏器功能损害,导致肝脏发生细胞凋亡和坏死,以及多尿、糖尿和蛋白尿等病理生理学改变^[11]。在病理应激阶段,通常只能延缓其发展为疾病,而干预措施在大多数情况下无法完全逆转损害效应。更为重要的是,金属元素的病理应激还可能受到包括年龄在内的多种因素影响。有报道显示,即使是低剂量的铅暴露都足以导致儿童的神经系统发育异常,进而对儿童智力、注意力和学习成绩产生巨大影响;而成人在低剂量铅暴露时主要导致肾功能受损和贫血,在高剂量铅暴露时才会引起周围神经病变和神经行为损伤^[12]。与铅暴露相似,锰暴露可能通过破坏髓鞘的形成,影响青少年前额皮层的结构和功能,进而影响智力和认知能力;而过量锰暴露则可能造成成年或老年个体的脑部 β -淀粉样蛋白或 α -突触核蛋白的堆积,进一步诱发认知障碍或帕金森症等退行性病变^[13]。

1.4 第四维度:疾病应激

金属元素的疾病应激主要表现为过量或缺乏金属元素的摄入引起的机体功能严重紊乱及特定的疾病临床症状。在经历持续的生理、负荷、病理应激后,疾病逐渐进展到早、中、晚期的临床表现,这些症状基本符合该疾病的临床诊断标准,且可在血液、尿液、头

发、指甲等生物标本中检测到明显超标或缺乏的金属元素含量。流行病学调查已证实,汞、铅、铬等金属元素的长期暴露与肺癌、喉癌、皮肤癌等恶性肿瘤的发病密切相关^[14-16]。同时,确诊的肿瘤患者生物标本中金属元素含量明显高于对照人群。值得一提的是,金属元素含量与肿瘤之间存在相关性,不仅局限于上述的毒性重金属元素,也包含人体必需金属元素^[17]。有研究证实,长期过量吸入金属钴或硫酸钴与肺癌和三阴性乳腺癌的发生概率增加有关^[18-19]。此外,金属元素的疾病应激还与人体多个脏器系统的疾病息息相关。例如,高水平的钒暴露可能会增加儿童注意缺陷多动障碍症状和育龄夫妇不孕不育的发生风险^[20];长期吸入二氧化硅粉尘可导致肺部纤维化和引起矽肺,而长期摄入过量硅酸盐可在泌尿系统堆积并导致尿结石和局灶性肾小球肾炎^[21]。并且,金属元素的缺乏也与多种疾病的发生紧密相关。如铜元素缺乏与生长发育停滞密切相关,还会引发血液、视力、中枢神经等的功能指标异常,导致贫血、视力下降和癫痫等^[22];当机体锌元素缺乏时,免疫功能会受到明显抑制,对外源性病原体的抵抗能力也会随之降低,临床上锌缺乏的患者也更容易出现一系列的免疫异常症状,如淋巴细胞减少、自然杀伤细胞活性降低等。

2 展望与局限性

总而言之,人体内金属元素含量的过多或缺乏与生命健康息息相关。其中,必需金属元素可参与机体的组织结构、生理功能和生化反应,以维持正常的生命活动。然而,这些金属元素的含量需受到严格控制,保证其水平都在一定有益于生命活动的范围内波动,一旦超过人体自我调节的阈值,那么这些金属也会引发一系列不良的健康结局。除此之外,非必需金属元素,如一些常见重金属元素的暴露能够引发不同类型的疾病,但其致病过程还与化学形态、接触剂量、接触时间、性别、年龄、行为方式、饮食习惯、年龄等诸多因素有关。重要的是,不论必需或非必需金属元素所产生的应激过程,都是一种渐进式的演变过程,一般情况下需要经历生理、负荷、病理和疾病应激四个主要阶段。基于此,本文提出了金属元素应激的“四维理论”,具有十分重要的科学价值和意义。

首先,对金属元素应激的概念和内涵进行了定义和总结,将有助于深入系统地了解金属元素与人体之间相互作用的方式和机制。在传统研究范式中,人们对于金属元素与机体效应的研究成果较为零散,一些研究常关注某一金属元素的生物学效应,抑或是注重单一金属元素的作用方式或机制,缺乏对剂量-时间-效应的系统研究,没有相应的理论体系进行总结和归纳,无法全面了解并掌握金属元素生物学作用效应的全貌,对不同金属元素之间的相互作用亦缺乏深入阐释。因此,从“金属元素应激”的角度,以含量为依托,以时间为长轴,以应激程度来区分不同效应,可以较

为全面、完整和系统地剖析金属元素在人体生命活动中扮演的关键角色。

其次,从生理、负荷、病理和疾病四个层面,通过构建不同维度剖析金属元素应激,进行金属元素的生物学效应研究,一方面这可为未来金属元素的生物学效应研究提供新的理论参考依据,分析现有研究的现状和不足,并指明具体的方向和重点。另一方面,理论中四个维度构建主要以“健康效应谱”为参考,采用的是负荷由少到多,效应从轻到重,应激由浅入深的方式进行维度划分。该模式更符合自然界中物质作用的普遍规律,遵循循序渐进,由量变到质变的进程,可以为未来研究和总结工作提供更多的新思路和新方法。

第三,目前针对金属元素对人体健康效应的研究主要采用的是整体性的思维策略,评估的方法也通常运用某一种金属元素的特征性生物学效应分子作为单一指标,忽略了金属元素不同含量可能对机体效应产生截然相反的生物学作用,对金属元素缺乏或过多持续时间对结局影响的差异性认识也不够,干预或治疗的手段以整合、清除、补充等策略为主,忽略了不同金属元素生物效应在不同维度中的作用特点及不同金属元素的潜在相互作用,造成了当前相关临床治疗或疾病防控中存在的普遍困境。因此,深入挖掘理论的内涵和实质,将有助于筛选和发现崭新的金属元素应激不同维度的特异性生物标志物,研发针对性的干预策略,提升治疗或预防的效果,具有十分积极的促进作用。

需要说明的是,金属元素应激的“四维理论”是笔者基于近年来研究工作的一些归纳、总结与思考,目前形成的理论体系和框架仍可能存有不足或不当之处,如人体必需和非必需金属元素的效应差异性、四个维度之间特征性事件或标志的确定、急性金属中毒是否符合理论体系、金属元素是否进行详细分类后划分维度分级等问题尚未得到较好解决和阐释。这一理论的内容未来仍需大量科学实践和检验,不断进行充实、完善和丰富,以期金属元素相关疾病的防治提供坚实的理论依据。

参考文献

- [1] MEHRI. Trace elements in human nutrition (II) -an update[J]. *Int J Prev Med*, 2020, 11: 2.
- [2] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1): 7-23.
- [3] PATWA J, FLORA S J S. Heavy metal-induced cerebral small vessel disease: insights into molecular mechanisms and possible reversal strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3862.
- [4] JOMOVA K, MAKOVA M, ALOMAR S Y, et al. Essential metals in health and disease[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 367: 110173.
- [5] PICKERING G, MAZUR A, TROUSSELA-RD M, et al. Magnesium status and stress: the vicious circle concept revisited [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3672.
- [6] PAUL N P, GALVAN A E, YOSHINAGA-SAKURAI K, et al. Arsenic in medicine: past, present and future[J]. *Biometals*, 2023, 36(2): 283-301.
- [7] WEI L, HUANG H, CHEN X, et al. Umbilical cord serum elementomics of 52 trace elements and early childhood neurodevelopment: evidence from a prospective birth cohort in rural Bangladesh[J]. *Environ Int*, 2022, 166: 107370.
- [8] JONES M R, TELLEZ-PLAZA M, VAIDYA D, et al. Estimation of inorganic arsenic exposure in populations with frequent seafood intake: evidence from MESA and NHANES[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 184(8): 590-602.
- [9] ZHAO L, WANG Y F, LIU J, et al. Human endothelial cells promote arsenic-transformed lung epithelial cells to induce tumor growth and angiogenesis through interleukin-8 induction[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(5): 2113-2130.
- [10] TANAKA K I, KASAI M, SHIMODA M, et al. Nickel enhances zinc-induced neuronal cell death by priming the endoplasmic reticulum stress response [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9693726.
- [11] BALALI-MOOD M, NASERI K, Tahergorabi Z, et al. Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 643972.
- [12] MURATA K, IWATA T, DAKEISHI M, et al. Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? [J]. *J Occup Health*, 2009, 51(1): 1-12.
- [13] MARTINS A C, GUBERT P, VILLAS BOAS G R, et al. Manganese-induced neurodegenerative diseases and possible therapeutic approaches[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(11): 1109-1121.
- [14] SKALNY A V, ASCHNER M, SEKAC-HEVA M I, et al. Mercury and cancer: where are we now after two decades of research? [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 164: 113001.

- [11] TAVENER S A, KUBES P. Is there a role for cardiomyocyte Toll-like receptor 4 in endotoxemia trends in cardiovascular medicine [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2005, 15(5):153-157.
- [12] LI X, CHENG Q, LI J, et al. Significance of hydrogen sulfide in sepsis-induced myocardial injury in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2153-2161.
- [13] PATHAN N, FRANKLIN J L, ELEFTHEROHORINO H, et al. Myocardial depressant effects of interleukin 6 in meningococcal sepsis are regulated by p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(7):1692-1711.
- [14] YUTZEY K E. Regenerative biology: neuregulin 1 makes heart muscle [J]. *Nature*, 2015, 520(7548):445-446.
- [15] WANG X, LIU Z, DUAN H N, et al. Therapeutic potential of neuregulin in cardiovascular system: can we ignore the effects of neuregulin on electrophysiology? [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(11):867-871.
- [16] JABBOUR A, HAYWARD C S, KEOGH A M, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 13(1):83-92.
- [17] LING L, ZHI L, WANG H, et al. MicroRNA-181b inhibits inflammatory response and reduces myocardial injury in sepsis by downregulating HMGB1 [J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1263-1273.
- [18] AN R, ZHAO L, XU J, et al. Resveratrol alleviates sepsis-induced myocardial injury in rats by suppressing neutrophil accumulation, the induction of TNF α and myocardial apoptosis via activation of sirt1 [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6):5297-5303.
- [19] 刘治国, 李炜, 董文婷, 等. miR-210-5p 对脓毒症小鼠心肌损伤的调控作用及其分子机制 [J]. *山东医药*, 2023, 63(5):37-42.
- [20] CUI Y, ZHANG J, CHEN C, et al. The Akt/GSK-3 β / β -catenin signaling regulated by ZC-CHC14 is responsible for accelerating the proliferation of hepatocellular carcinoma [J]. *J BUON*, 2021, 26(5):1958-1963.
- [21] 桑珍珍, 张凤伟, 王淑娟, 等. miRNA-214 通过调控 PTEN/Akt 信号通路减轻脓毒症大鼠心肌损伤 [J]. *中国急救医学*, 2020, 40(9):864-869.
- [22] JENSEN K, WU WONG D J, WONG S, et al. Pharmacological inhibition of Bax-induced cell death: Bax-inhibiting peptides and small compounds inhibiting Bax [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(8):621-629.
- [23] JIANG Z, CHEN Z, CHEN Y. Involvement of pro-inflammatory cytokines in diabetic neuropathic pain via entral PI3K/Akt/mTOR signal pathway [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 9(1):1-9.

(收稿日期:2023-12-18 修回日期:2024-01-15)

(编辑:姚雪)

(上接第 164 页)

- [15] KHOSHAKHLAGH A H, MOHAMMADZADEH M, BAMEL U, et al. Human exposure to heavy metals and related cancer development: a bibliometric analysis [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(51):109867-109888.
- [16] HAYES R B. Review of occupational epidemiology of chromium chemicals and respiratory cancer [J]. *Sci Total Environ*, 1988, 71(3):331-339.
- [17] MORALES M, XUE X. Targeting iron metabolism in cancer therapy [J]. *Theranostics*, 2021, 11(17):8412-8429.
- [18] SUH M, THOMPSON C M, BRORBY G P, et al. Inhalation cancer risk assessment of cobalt metal [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, 79: 74-82.
- [19] KRESOVICH J K, ERDAL S, CHEN H Y, et al. Metallic air pollutants and breast cancer heterogeneity [J]. *Environ Res*, 2019, 177:108-117.
- [20] WANG X, GAO D, ZHANG G, et al. Exposure to multiple metals in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. *Environ Int*, 2020, 135:105370.
- [21] HOY R F, CHAMBERS D C. Silica-related diseases in the modern world [J]. *Allergy*, 2020, 75(11):2805-2817.
- [22] AL-BUBSEREE B, LEACH M, JONES R, et al. The hematological effects of copper deficiency [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(4):446.

(收稿日期:2023-10-18 修回日期:2023-12-28)

(编辑:石芸)