

风险评估

稀土元素镧代谢动力学及对血液元素谱的影响

林秀琴,陈颖思,黎姿茵,徐飞飞,万思雨,赵晓晗,宋佳,吴炜亮,杨杏芬

(南方医科大学公共卫生学院,食物安全与健康研究中心,国家药监局化妆品安全评价重点实验室,广东省热带病研究重点实验室,广东广州 510515)

摘要:目的 探讨镧经口暴露后在大鼠体内的吸收、分布、蓄积、排泄规律以及镧对大鼠血液元素谱的影响。方法 48只雌性SPF级大鼠随机分为8组进行单次经口暴露实验,一次性灌胃700 mg/kg·BW硝酸镧溶液。于灌胃后1、2、4、8、16、32、64、128 h采用电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)测定大鼠全血、心、肝、脾、肺、肾、脑、股骨、粪便镧含量。48只SPF级大鼠随机分为4组(雌雄各半)进行重复经口暴露实验,每组含1个对照组和1个实验组。实验组重复灌胃镧含量66 mg/kg·BW的硝酸镧溶液,对照组灌胃等量生理盐水,每天1次,在第7、14、21和28 d时,各取1组(含对照组和实验组),采用ICP-MS法测定大鼠全血44种元素含量以及肝、肾、股骨、粪便和尿液镧含量。结果 大鼠单次经口暴露镧后,镧在全血中达峰时间为2 h,消除半衰期为69.315 h,总体清除率为1.733 L/h/kg;镧随血液广泛分布于心、肝、脾、肺、肾、脑和股骨,以股骨中含量最高($P<0.05$);大鼠重复经口暴露镧14、21和28 d后,与肾含量相比,大鼠肝和股骨镧含量显著升高($P<0.05$),且实验组大鼠粪便镧含量显著高于尿液($P<0.001$)。大鼠重复给予镧处理后,与对照组相比,实验组大鼠全血中除了镧含量显著升高($P<0.05$)外,其余元素(钙、钠、钾、镁、铁、铜、锌、硒、钴、钼、铅、砷)含量在对照组和实验组间未见统计学差异($P>0.05$)。结论 本试验镧经口暴露后可快速吸收入血,并广泛分布于心、肝、脾、肺、肾、脑和股骨,重复暴露后易沉积于肝和股骨,且以粪便排泄为主;未观察到镧对大鼠血液元素谱产生影响。

关键词:稀土元素;硝酸镧;大鼠;代谢动力学;血液元素谱

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2023)08-1152-08

DOI:10.13590/j.cjfh.2023.08.004

Pharmacokinetics of rare earth element lanthanum and the effect of lanthanum on the blood element spectrum

LIN Xiuqin, CHEN Yingsi, LI Ziyin, XU Feifei, WAN Siyu, ZHAO Xiaohan, SONG Jia, WU Weiliang, YANG Xingfen

(Food Safety and Health Research Center, NMPA Key Laboratory for Safety Evaluation of Cosmetics, Guangdong Provincial Key Laboratory of Tropical Disease Research, School of Public Health, Southern Medical University, Guangdong Guangzhou 501515, China)

Abstract: Objective To explore the absorption, distribution, accumulation, and excretion after oral exposure to lanthanum and the effects of lanthanum on the blood element spectrum of rats. **Methods** 48 female SPF-grade rats were randomly divided into 8 groups with a one-time gavage of 700 mg/kg·BW lanthanum nitrate solution using single oral exposure experiment. And the blood, heart, liver, spleen, lung, kidneys, brain, femur, and feces of rats were collected and measured by ICP-MS after gavage for 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, and 128 h. Another 48 SPF-grade rats were randomly divided into 4 groups (half male and female), each group with a control and an experimental group was observed in experimental time-point in repeat oral exposure experiment. The experimental group repeatedly gavage lanthanum nitrate solution containing lanthanum 66 mg/kg·BW, and the control group gavage an equal amount of physiological saline. Then, on the 7th, 14th, 21st and 28th days, the rats (including the control group and the experimental group) were taken to determine the contents of 44 elements in blood and the contents of lanthanum in liver, kidney, femur, feces and urine by

收稿日期:2023-06-26

基金项目:国家重点研发计划(2022YFF0711100);广东省药品监督管理局2022年科技创新重点实验室项目(2022ZDZ09);广东省重点研发计划(2019B020210002)

作者简介:林秀琴 女 硕士研究生 研究方向为食品安全风险评估 E-mail:2933224805@qq.com

通信作者:杨杏芬 女 教授 研究方向为食品安全风险评估 E-mail:yangalice79@smu.edu.cn

ICP-MS. **Results** After single oral exposure to lanthanum, lanthanum peaked in blood for 2 h, the elimination half-life was 69.315 h, and the overall clearance rate was 1.733 L/h/kg. Lanthanum was widely distributed in the heart, liver, spleen, lung, kidneys, brain, and femur with blood, and the level in the femur was the highest ($P < 0.05$). The levels of lanthanum in the liver and femur increased compared with kidneys after repeated oral exposure to lanthanum for 14, 21, and 28 d ($P < 0.05$), and the level of lanthanum in feces of rats was higher than that of urine ($P < 0.001$). Compared to the control group, the level of lanthanum increased in the blood of rats ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference between the control group and the experimental group in calcium, sodium, potassium, magnesium, iron, copper, zinc, selenium, cobalt, molybdenum, lead and arsenic in the blood of rats ($P > 0.05$). **Conclusion** In this experiment, lanthanum can be rapidly absorbed into the blood after oral exposure and is widely distributed in the heart, liver, spleen, lung, kidneys, brain, and femur. After repeat oral exposure to lanthanum, lanthanum is easily deposited in the liver and femur, feces excretion is the main route of elimination, and no effect of lanthanum on the blood element spectrum of rats has been observed.

Key words: Rare earth elements; lanthanum nitrate; rats; pharmacokinetics; blood element spectrum

稀土元素(Rare earth elements, REEs, 简称稀土),包括元素周期表中 15 个镧系元素及与其电子结构和化学性质相近的钪和钇,共 17 种元素。按照二分法可分为轻稀土和重稀土^[1]。我国拥有全球最丰富的稀土资源,其储量、生产、出口及消费均居世界之首^[2-4]。

镧(Lanthanum, La)是轻稀土代表,是自然界中含量最高的稀土。研究报道,镧普遍存在于茶叶、蔬菜等多类食物中^[5-6],是不容忽视的食品污染物。对此,我国出台了相应的标准对食品中稀土进行限量管理。最早为 1992 年颁布并于 1993 年 3 月起实施的 GB 13107—1991《植物性食品中稀土限量卫生标准》,而 2005 年则将该标准整合并入到 GB 2762—2005《食品中污染物限量》,其中稀土的相应限量标准一直使用到 2012 年。而在最新的 GB 2762—2017《食品安全国家标准 食品中污染物限量》中,规定不再为包含茶叶在内的植物性食品设置稀土限量标准,这导致食品中的稀土缺乏相应管理,在稀土国际贸易中可能产生食品安全管理问题。

镧可经消化道、呼吸道和皮肤等途径被机体吸收,有资料显示,成年动物的吸收率明显低于幼年动物^[7],相对于成人,婴儿对镧的吸收更敏感^[8]。膳食摄入是机体暴露镧的主要途径,镧吸收入血后可随血液输送至各组织器官中短暂停留或蓄积,且在各组织间呈不均匀分布。机体中的镧经过一系列生物转运和转化后可经尿、胆汁、胃和肠等途径排出体外。

机体含有数十种矿物质元素,包括含量丰富的宏量元素及具有重要作用的微量元素等,各种元素间存在着协同、拮抗等多种复杂作用,某种元素水平变化可能影响其他元素水平。现有研究报道,稀土能够影响动物对于微量元素的吸收及其在体内的分布^[9-10],而镧的长期摄入可导致大鼠脑中一些常量和微量元素代谢失衡^[11]。

目前国内外关于稀土在机体内的吸收、分布、蓄积以及稀土对机体元素影响等相关研究较少。因此,本研究选用硝酸镧为受试物,从动物水平上探讨稀土元素镧的吸收、分布、蓄积、排泄规律以及了解镧对大鼠血液中其他元素的影响,以补充和丰富镧的安全性评价资料,为稀土元素镧的食品安全管理提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

健康成年雌性和雄性 SD 大鼠(SPF 级),体重为 180~200 g,年龄在 8 周左右,购自广东省医学实验动物中心[许可证号:SCXK(粤)2018-0002],动物饲养于广州市疾病预防控制中心。实验期间大鼠摄食饲料购自广东省医学实验动物中心[许可证号:粤饲证(2019)05073]。动物自由饮水和进食,动物房内保持安静、清洁、通风和 12/12 h 光照/黑暗昼夜交替状态,温度为 21 °C~24 °C,相对湿度为 40%~70%。每天观察动物的活动能力、精神状态、行为表现、被毛和粪便情况等。本实验已通过广州市疾病预防控制中心伦理委员会批准(伦理审批号:GZCDC/WDZK07-3)。

1.1.2 主要仪器与试剂

微波消解仪(美国 CEM 公司),电感耦合等离子体质谱仪(Inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS, 美国 PerkinElmer 公司),恒温干燥箱(烘箱,美国 Thermo Fisher 科技有限公司),分析天平(美国 Mettler Toledo 科技有限公司)等。

硝酸镧(Ⅲ)六水合物粉末(美国 Sigma Aldrich 公司),硝酸(分析纯,上海安谱实验科技股份有限公司),混合元素贮备液及混合内标元素贮备液(国家有色金属及电子材料分析测试中心),无菌生理盐水

及戊巴比妥钠溶液(广州沛瑜生物技术有限公司)。

1.1.3 配制硝酸镧溶液

将适量硝酸镧(Ⅲ)六水合物粉末溶解于无菌生理盐水中,搅拌使其完全溶解为无色透明溶液,制备成适宜浓度硝酸镧溶液。

1.2 方法

1.2.1 实验动物处理

1.2.1.1 单次经口暴露实验

将48只雌性SD大鼠随机分为8组,每组6只,灌胃前禁食12h。一次灌胃700 mg/kg·BW硝酸镧溶液,于灌胃后1、2、4、8、16、32、64、128h,注射戊巴比妥钠麻醉解剖,腹主动脉采血,取心、肝、脾、肺、肾、脑、股骨,并收集各时间段粪便。血液及组织样品置于-80℃保存,粪便于烘箱烘干后置于干燥器中保存。

1.2.1.2 重复经口暴露实验

另取48只SD大鼠(雌雄各半),随机分为4组,每组12只,雌雄各半(各组内包含1个对照组和1个实验组, $n=6$),灌胃前禁食12h。实验组灌胃镧含量66 mg/kg·BW硝酸镧溶液,对照组灌胃等量生理盐水,每天1次,持续7、14、21和28d在每个组各取1组大鼠(含对照组和实验组),注射戊巴比妥钠麻醉解剖,腹主动脉采血,取肝、肾、股骨,并收集大鼠解剖前24h粪便和尿液。血液及组织样品置于-80℃保存,粪便于烘箱烘干后置于干燥器中保存,尿液滤去杂质后置于-80℃保存。

1.2.2 稀土标准曲线确定

取适量混合元素贮备液,用10%硝酸溶液配制成系列标准浓度溶液,选取最佳仪器条件,用ICP-MS测定后得到的各元素标准曲线方程,其决定系数 R^2 均达0.9999及以上。

1.2.3 单次经口暴露后大鼠全血镧含量测定。

-80℃取出大鼠血液样品,室温解冻后准确量取1 mL加入消解管(消解管提前在20%硝酸中浸泡12h),加入5~7 mL硝酸,盖上密封盖,浸泡1h后放入密闭微波消解系统内消解,消解结束冷却后取出,缓慢打开管盖排气,用少量超纯水冲洗内盖3~4次,将消解罐放在控温电热板上,设置100℃加热赶酸2h,用10%硝酸定容并稀释至适宜浓度,充分混匀后上机检测。选取最佳仪器条件,用ICP-MS测定镧含量。

1.2.4 重复经口暴露后大鼠血液各元素含量测定

-80℃取出大鼠血液样品,室温解冻后准确量取1 mL加入消解管,按照1.2.3方法,测定血液中44种元素含量,包括镧元素以及4种宏量元素[钙(Ca)、钠(Na)、钾(K)、镁(Mg)],7种必需微量元素

[铁(Fe)、铜(Cu)、锌(Zn)、硒(^{77}Se 、 ^{82}Se)、铬(^{52}Cr 、 ^{53}Cr)、钴(Co)、钼(Mo)],4种轻稀土[铈(Ce)、钕(Nd)、钐(Sm)、铕(Eu)],10种重稀土[钆(Gd)、铽(Tb)、镝(Dy)、钬(Ho)、铒(Er)、铥(Tm)、镱(Yb)、镱(Lu)、铪(Hf)、钇(Y)],9种有害元素[铝(Al)、砷(As)、镉(Cd)、铅(Pb)、钡(Ba)、锡(Sn)、锑(Sb)、铊(Tl)、银(Ag)],9种其他元素[锂(Li)、铍(Be)、硼(B)、钒(V)、锰(Mn)、镍(Ni)、锶(Sr)、钍(Th)、铀(U)]。

1.2.5 大鼠组织镧含量测定

将单次经口暴露后大鼠心、肝、脾、肺、肾、脑、股骨以及重复经口暴露后大鼠肝、肾、股骨从-80℃取出,室温解冻后,用组织研磨仪研磨,准确称量0.2~0.3 g(精确到0.0001 g),股骨用干净研钵加液氮研磨成粉末,准确称量0.2~0.3 g(精确到0.0001 g),放入消解管底部,加入硝酸、消解和检测,方法同1.2.3。

1.2.6 大鼠粪便、尿液镧含量测定

取烘干的单次以及重复经口暴露后的大鼠粪便,准确称量0.2~0.3 g(精确到0.0001 g)于消解管底部,-80℃中取出重复经口暴露后大鼠尿液,室温解冻后准确量取1 mL于消解管,加入硝酸消解和检测,方法同1.2.3。

1.2.7 质量控制

大鼠在特定环境和营养状态下饲养,并做好实验记录。实验用仪器均经过国家质检部门检定和校准。方法精确性和准确度:样品消解和检测时同时做了空白试验,在20次测定后运行空白,以维持仪器准确度,通过加标回收实验获得大鼠全血中各元素回收率在规定标准范围内。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析,各组试验结果均以均值±标准误($\bar{X}\pm M$)表示。两组比较,方差齐时采用独立样本 t 检验,方差不齐时采用 t' 检验。多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时比较采用最小显著差值法(Least-significant difference, LSD),方差不齐时采用基于学生化最大值模数的成对比较检验法(Dunnnett's T3)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用DAS 2.0药代动力学软件对单次经口暴露大鼠血液镧含量数据进行处理,求出血液中镧的代谢动力学参数。

2 结果

2.1 单次经口暴露后镧的吸收情况

2.1.1 大鼠全血中镧浓度随时间变化规律

大鼠单次暴露于700 mg/kg·BW $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ 后,

测定不同时间点其全血镧含量,以时间(h)为横坐标,镧浓度(mg/L)为纵坐标作镧浓度-时间曲线,见图1。在整个时间段内,镧浓度在1h时较低,1~2h迅速上升至最高浓度,2~8h迅速下降,随后呈缓慢下降趋势,8~128h呈现稳定较低水平。

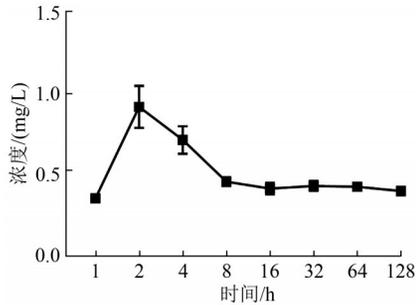


图1 单次给予镧后镧的血药浓度-时间曲线

Figure 1 The plasma concentration-time curve of lanthanum after single-exposure

2.1.2 镧在大鼠全血中的代谢动力学特征

采用 DAS2.0 代谢动力学计算软件对大鼠单次经口暴露镧后各时间点全血镧浓度的均值进行数据处理,获得大鼠镧单次经口染毒途径的代谢动力学参数,见表1。大鼠单次经口暴露镧后药物体内的代谢符合二室模型一级动力学模型。整个时间段血液中镧浓度达峰时间 T_{max} 为 2 h,说明镧吸收入血较快。达峰浓度 C_{max} 为 0.092 mg/L。镧在大鼠血液内的药时曲线下面积 AUC_{0-t} 为 55.333 mg/L·h,说明镧在大鼠体内被吸收较完全。镧在血液中的消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 69.315 h,总体清除率 CL/F 为 1.733 L/h/kg,表明镧在血液中停留时间较长,消除较慢。

表1 单次给予镧后大鼠血液中镧的药物动力学参数
Table 1 The pharmacokinetic parameters of lanthanum in the blood of rats after single-exposure

参数	数值
C_{max} (药峰浓度)	0.92 mg/L
T_{max} (达峰时间)	2 h
AUC_{0-t} (药时曲线下总面积)	55.333 mg/L·h
V_1/F (中央室表观分布容积)	301.832 L/kg
MRT_{0-t} (平均驻留时间)	61.526 h
$t_{1/2\alpha}$ (分布半衰期)	1.133 h
$t_{1/2\beta}$ (消除半衰期)	69.315 h
CL/F(总体清除率)	1.733 L/h/kg
K_{21} (转运速率常数)	0.121 h ⁻¹
K_{10} (转运速率常数)	0.006 h ⁻¹
K_{12} (转运速率常数)	0.495 h ⁻¹
K_a (一级吸收速率常数)	1.166 h ⁻¹

2.2 单次经口暴露后镧在大鼠组织中分布情况

测定大鼠单次暴露后不同时间点其各组织镧含量。如表2所示,在相同时间内大鼠各组织的镧含量有明显差别,呈不均匀分布。单次暴露镧后2h,大鼠股骨镧含量显著高于肾和脑($P<0.05$),4h股骨镧含量显著高于心、肝、脾、肾和脑($P<0.05$),而在8、16、32、64和128h显著高于心、肝、脾、肾、肺和脑($P<0.01$),说明镧主要在股骨中分布。进一步比较灌胃后各组织中 T_{max} ,发现心、脾、肝、肾和肺中 T_{max} 为 4 h,脑和股骨中 T_{max} 为 8 h,血液中 T_{max} 为 2 h,早于其他组织,说明镧从消化道内进入血液循环后,被迅速输送至其他组织器官,且优先分布于心、肝、脾、肾等组织。而镧在大鼠股骨中 C_{max} 显著高于其他组织($P<0.05$),说明早期分布于其他组织中的镧最终可能会转移至股骨中。

表2 单次给予镧后大鼠各组织镧含量/(mg/kg)

Table 2 The levels of lanthanum in tissues of rats after single-exposure/(mg/kg)

时间/h	心	肝	脾	肺	肾	脑	股骨
1	0.10±0.02	0.11±0.03	0.07±0.03	0.24±0.05	0.05±0.01	0.03±0.01	0.12±0.04
2	0.14±0.04	0.27±0.13	0.08±0.02	0.56±0.10	0.07±0.02**	0.07±0.03*	0.41±0.09
4	0.44±0.19**	0.63±0.31**	0.39±0.16**	2.28±0.52	0.37±0.14**	0.29±0.10**	3.34±0.48
8	0.39±0.13**	0.43±0.14**	0.20±0.02**	1.23±0.77**	0.21±0.05**	0.35±0.17**	4.81±1.94
16	0.42±0.16**	0.31±0.14**	0.19±0.06**	0.52±0.11**	0.21±0.09**	0.09±0.02**	2.21±0.24
32	0.34±0.03**	0.27±0.09**	0.17±0.01**	0.35±0.27**	0.12±0.03**	0.12±0.05**	3.37±0.64
64	0.04±0.01**	0.13±0.03**	0.15±0.04**	0.26±0.12**	0.05±0.01**	0.09±0.01**	0.75±0.05
128	0.03±0.01**	0.07±0.02**	0.06±0.02**	0.13±0.05**	0.04±0.01**	0.06±0.02**	0.35±0.07

注:*为与股骨比较, $P<0.05$;**为与股骨比较, $P<0.01$

2.3 重复暴露后镧在大鼠组织中蓄积情况

由表3可知,重复暴露7、14、21和28d,实验组大鼠肝、肾镧含量均显著高于对照组($P<0.05$),且大鼠肝和肾的镧含量随暴露时间的增长而增加。此外,镧重复暴露14和28d后大鼠股骨镧含量也显著高于对照组($P<0.05$)。进一步比较大鼠肝、肾和股骨镧含量,如图2所示,重复暴露14、21和28d后,实验组大鼠肝和股骨镧含量均显著高

于肾($P<0.05$),说明镧重复暴露后易沉积于肝和股骨。

2.4 单次与重复经口暴露后镧的排泄情况

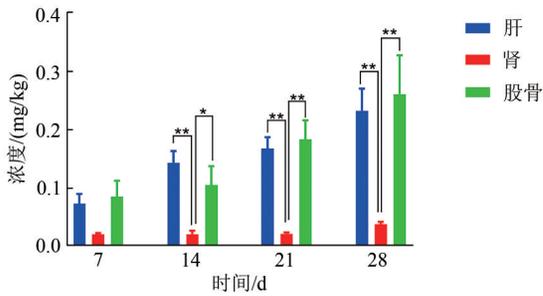
检测了大鼠暴露于700 mg/kg·BW $La(NO_3)_3$ 后不同时间段其粪便镧含量,如表4,各时间段大鼠粪便镧含量均显著高于血液和组织($P<0.001$)。而重复暴露7、14、21和28d后,实验组大鼠粪便镧含量均显著高于尿液镧含量($P<0.001$),见表5。

表3 重复给予镧(66 mg/kg·BW)后大鼠肝、肾和股骨镧含量(mg/kg)

Table 3 The levels of lanthanum in liver, kidneys and femur of rats after repeated exposure (66 mg/kg·BW)(mg/kg)

时间/d	肝		肾		股骨	
	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组
7	0.010±0.003	0.074±0.017**	0.009±0.001	0.021±0.002*	NA	0.086±0.028
14	0.009±0.002	0.144±0.020**	0.003±0.000	0.021±0.006**	0.001±0.002	0.106±0.033**
21	0.005±0.001	0.168±0.020**	0.007±0.002	0.022±0.002**	NA	0.184±0.035
28	0.003±0.001	0.234±0.038**	0.008±0.003	0.038±0.005**	0.002±0.003	0.262±0.067**

注:*为与对照组比较,P<0.05;**为与对照组比较,P<0.01;NA为未检出



注:*为P<0.05,**为P<0.01

图2 重复给予镧(66 mg/kg·BW)后实验组大鼠肝、肾、股骨含量

Figure 2 The levels of lanthanum in liver, kidneys and femur of experimental group rats after repeated exposure (66 mg/kg·BW)

表4 单次给予镧后大鼠粪便镧含量

Table 4 The level of lanthanum in feces of rats after single-exposure

时间/h	浓度/(mg/kg)	P
1	390.04±97.98	<0.001
2	214.70±87.92	<0.001
4	213.12±44.18	<0.001
8	782.00±350.25	<0.001
16	6 068.21±1 779.65	<0.001
32	7 831.28±1 773.37	<0.001
64	3 188.12±229.06	<0.001
128	4 329.39±104.15	<0.001

注:P为粪便与血液以及粪便与其他脏器镧含量比较

2.5 重复经口暴露后大鼠全血镧含量

重复经口暴露镧7、14、21和28 d,实验组大

表6 重复给予镧(66 mg/kg·BW)后大鼠血液中4种宏量元素含量/(mg/kg)

Table 6 The levels of 4 micro elements (mg/kg) in blood of rats after repeated exposure (66 mg/kg·BW)

时间/d	组别	Ca	Na	K	Mg
7	对照组	47.98±1.48	2 334.96±110.10	3 278.26±119.70	50.55±1.46
	实验组	49.20±2.77	2 510.62±157.18	3 316.65±203.75	52.94±2.65
14	对照组	52.90±2.36	2 704.90±123.74	3 071.25±156.09	48.35±1.04
	实验组	51.63±2.66	2 593.63±120.67	3 282.84±191.36	51.19±1.47
21	对照组	56.71±1.27	2 800.88±68.42	3 346.35±105.44	49.02±1.21
	实验组	56.40±1.57	2 805.08±120.67	3 186.74±165.17	51.19±1.38
28	对照组	54.78±2.47	2 751.34±98.85	3 298.76±102.48	49.70±2.21
	实验组	51.72±2.35	2 576.41±140.02	3 568.28±199.87	53.50±2.53

注:*为与对照组比较,P<0.05;**为与对照组比较,P<0.01

2.7 重复经口暴露后大鼠全血中必需微量元素含量

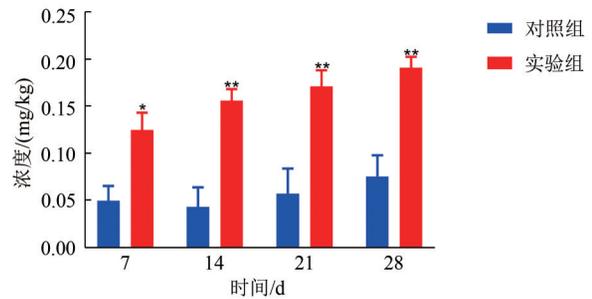
测定了大鼠全血中铁(Fe)、铜(Cu)、锌(Zn)、硒(⁷⁷Se、⁸²Se)、铬(⁵²Cr、⁵³Cr)、钴(Co)、钼(Mo)元素含

表5 重复给予镧(66 mg/kg·BW)后实验组大鼠尿液和粪便镧含量

Table 5 The levels of lanthanum in urine and feces of experimental group after repeated exposure (66 mg/kg·BW)

时间/d	尿/(mg/L)	粪/(mg/kg)	P
7	0.06±0.01	4 544.14±320.41	<0.001
14	0.11±0.01	7 376.17±857.05	<0.001
21	0.17±0.04	7 313.67±936.50	<0.001
28	0.06±0.01	8 996.90±1 277.93	<0.001

鼠全血镧含量均显著高于对照组(P<0.05),见图3。



注:*为与对照组比较,P<0.05;**为与对照组比较,P<0.01

图3 重复给予镧(66 mg/kg·BW)后大鼠全血镧含量

Figure 3 The level of lanthanum in blood of rats after repeated exposure (66 mg/kg·BW)

2.6 重复经口暴露后大鼠全血中宏量元素含量

镧重复暴露7、14、21和28 d,大鼠全血中这4种宏量元素含量与对照组相比,差异无统计学意义(P>0.05),见表6。

量,结果显示,⁵²Cr、⁵³Cr含量较低,均未检出,因此不作进一步分析。而镧重复暴露7、14、21和28 d,大鼠全血中除铬之外的6种必需微量元素含量与对照组相比,差异无统计学意义(P>0.05),见表7。

表 7 重复给予镧(66 mg/kg·BW)后大鼠血液中 6 种必需微量元素含量/(mg/kg)

Table 7 The levels of 6 essential trace elements (mg/kg) in blood of rats after repeated exposure (66 mg/kg·BW)

时间/d	组别	Fe	Cu	Zn	⁷⁷ Se	⁸² Se	Co	Mo
7	对照组	424.43±54.13	1.14±0.11	4.66±0.39	0.57±0.05	0.82±0.04	1.42±0.29	0.02±0.00
	实验组	320.91±86.44	1.34±0.16	4.06±0.63	0.55±0.05	0.80±0.05	1.61±0.47	0.02±0.00
14	对照组	307.46±74.42	1.27±0.10	4.05±0.41	0.54±0.13	0.82±0.02	1.35±0.16	0.03±0.00
	实验组	346.95±72.09	1.40±0.15	4.40±0.45	0.60±0.04	0.86±0.06	1.50±0.40	0.03±0.01
21	对照组	229.28±48.42	1.38±0.11	3.81±0.32	0.59±0.02	0.86±0.06	0.86±0.03	0.03±0.00
	实验组	246.69±19.08	1.38±0.12	4.14±0.35	0.56±0.03	0.87±0.02	1.20±0.16	0.03±0.00
28	对照组	351.04±83.91	1.33±0.13	4.46±0.62	0.63±0.03	0.91±0.02	1.04±0.16	0.02±0.00
	实验组	393.48±53.90	1.31±0.14	4.74±0.50	0.59±0.03	0.96±0.06	1.24±0.20	0.03±0.00

注:*为与对照组比较, $P < 0.05$; **为与对照组比较, $P < 0.01$

2.8 重复经口暴露后大鼠全血中 4 种轻稀土和 10 种重稀土含量

测定了大鼠全血中 4 种轻稀土[铈(Ce)、钕(Nd)、钐(Sm)、铕(Eu)]和 10 种重稀土[钆(Gd)、铽(Tb)、镝(Dy)、钬(Ho)、铒(Er)、铥(Tm)、镱(Yb)、镱(Lu)、铪(Hf)、钇(Y)]含量,结果显示这 14 种稀土元素含量均较低,未检出,因此本文不作进一步分析。

2.9 重复经口暴露后大鼠全血中有害元素含量

测定了大鼠全血中 9 种有害元素[铝(Al)、砷(As)、镉(Cd)、铅(Pb)、钡(Ba)、锡(Sn)、锑(Sb)、铊(Tl)、银(Ag)]含量,除了砷和铅,其余 7 种元素含量较低,均未检出,故不作进一步分析。结果显示,镧重复暴露 7、14、21 和 28 d,大鼠全血中铅和砷含量与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 8。

表 8 重复给予镧(66 mg/kg·BW)后大鼠血液中砷和铅含量/(mg/kg)

Table 8 The levels of arsenic and lead in blood of rats after repeated exposure (66 mg/kg·BW)/(mg/kg)

时间/d	组别	As	Pb
7	对照组	4.07±0.62	0.07±0.01
	实验组	3.21±0.48	0.05±0.01
14	对照组	4.20±1.22	0.02±0.01
	实验组	4.41±0.85	0.03±0.01
21	对照组	3.15±0.64	0.03±0.01
	实验组	3.61±0.52	0.02±0.00
28	对照组	3.85±0.70	0.02±0.00
	实验组	5.38±0.60	0.01±0.00

注:*为与对照组比较, $P < 0.05$; **为与对照组比较, $P < 0.01$

2.10 重复经口暴露后大鼠全血中其他元素含量

测定了大鼠全血中 9 种其他元素[锂(Li)、铍(Be)、硼(B)、钒(V)、锰(Mn)、镍(Ni)、锶(Sr)、钍(Th)、铀(U)]含量,发现这 9 种元素含量较低,均未检出,故本文不作进一步分析。

3 讨论

镧是一种普遍存在于环境中的轻稀土,最早于 1839 年由瑞典的一名研究员在钷中提取,随后由于

其化学性质活泼等特性,逐渐被应用于生物医学、光学玻璃、电子陶瓷、农畜牧业等多个领域^[12-16]。然而随着镧的广泛应用,其对土壤、空气和水造成一定程度的污染,并进一步污染茶叶、水果以及粮食等各类食品^[17],蓄积于食物链,成为威胁人体健康的重要食品污染物。

镧进入机体后,可分布各组织器官中。单次经口暴露实验结果显示,镧经口暴露后可快速吸收入血液,并随血液输送广泛分布于心、肝、脾、肺、肾、脑和股骨,且优先分布于心脏以及肝、脾和肾等网状内皮组织。研究表明,稀土摄入到动物机体后初期以离子形式存在,然后大部分水解成亚稳态的氢氧化物颗粒状态,进而优先分布于肝、肾、脾等网状内皮组织中并呈稳定状态^[18]。此外,心、肝、肾、脾等组织器官供血较丰富,这也是导致稀土优先分布的因素。进一步比较发现,单次经口暴露后,大鼠股骨镧水平显著高于其他脏器组织,提示优先分布于其他组织的镧最终可能会转移并蓄积于股骨中。本研究结果还显示,镧重复经口暴露后主要沉积于肝和股骨中。CAO 等^[19]通过 SD 大鼠体内研究表明,镧化合物在给药 1 个月后检测到其可在骨骼、肝脏、脾脏、头发及血液等组织中蓄积,而骨样品中镧的相对丰度在各组中最高。陈丰连等^[20]用 4 种不同浓度的含镧饲料及水喂养小白鼠,发现随稀土摄入量增加,鼠骨中稀土相应增加。邓旭旗等^[21]用含不同浓度镧的饲料和水喂养 NIH 小白鼠,发现在母鼠及孕鼠骨和肝脏镧含量显著高于对照组,且骨镧含量大于肝脏。这说明本研究结果与以往研究较一致。镧的这种亲骨性很可能归结于 La^{3+} 与 Ca^{2+} 具有相似的离子半径和配位特性^[22],这需要进一步的研究。此外,本研究发现,镧经口暴露后大部分随粪便排泄,说明粪便是镧排泄的重要途径。

机体血液中含数十种元素,各元素水平的相对平衡对维持机体健康至关重要。研究表明,外来金属元素可直接或间接干扰动物体内原有金属元素的分布并导致微量元素的不平衡,最终造成机体生

理活动失常^[23-24]。本研究结果显示,镧重复经口暴露吸收入血后在血液中水平较高,但未对血液中宏量元素、微量元素、其他稀土元素、有害元素以及其他元素含量产生影响。

目前,国内外关于稀土对血液中元素影响的研究较少。个别研究显示,稀土会对鸡体内的铁、铜和锌含量有一定的影响,其程度强弱和作用大小与添加剂量有关^[25]。而镧暴露会影响小鼠睾丸中微量元素Cu、Zn含量,进而影响其生殖功能^[26]。冯流星等^[27]给断乳后雄性Wistar大鼠分别饮用镧含量为5.56、55.6和556 mg/L的饮用水,持续30 d后测定大鼠血中铁、铜和锌的含量,发现低、中剂量组血液中铁、铜和锌的含量低于对照组,而高剂量组全血中这3种元素的含量与对照组相比却无显著性差异,这表明摄入稀土可能引起体内微量元素之间的动态平衡发生改变。本实验镧的灌胃剂量为66 mg/kg·BW,高于该研究的最高暴露剂量,结果与该研究结果较一致。王天成等^[28]研究显示,Wistar大鼠暴露于0.1、2和40 mg/kg LaCl₃ 90 d后,仅2 mg/kg剂量组大鼠血清Ca和Mg水平明显降低。本研究镧的灌胃剂量为66 mg/kg·BW,稍高于该研究的最高剂量,同样未观察到元素水平有变化,结果与该研究较一致。

综上,单次经口暴露的镧可快速吸收入血,广泛分布于心、肝、脾、肾、股骨等组织中,易沉积于肝和股骨,且以粪便排泄为主。大鼠重复经口暴露镧后,在血液中镧含量较高,但并未对血液元素谱产生影响。本研究结论补充和丰富镧的安全性评价资料,为稀土元素镧的食品安全管理提供了科学依据。

参考文献

- [1] 程建忠,车丽萍.中国稀土资源开采现状及发展趋势[J].稀土,2010,31(2):65-69.
CHENG J Z, CHE L P. Current mining situation and potential development of rare earth in China [J]. Chinese Rare Earths, 2010, 31(2): 65-69.
- [2] 郭松霞.国际稀土市场新格局与中国稀土产业战略选择探究[J].现代商贸工业,2022,43(22):24-26.
GUO S X. The new pattern of international rare earth market and the strategic choice of China rare earth industry [J]. Modern Business Trade Industry, 2022, 43(22): 24-26.
- [3] DU X Y, GRAEDEL T E. Uncovering the global life cycles of the rare earth elements [J]. Scientific Reports, 2011, 1: 145.
- [4] DUSHYANTHA N, BATAPOLA N, ILANKOON I, et al. The story of rare earth elements (REEs): Occurrences, global distribution, genesis, geology, mineralogy and global production [J]. Ore Geology Reviews, 2020, 122: 103521.
- [5] 程国霞,刘宇,飒日娜,等.陕西省食品中稀土元素含量调查及健康风险评估[J].现代预防医学,2017,44(15):2730-2734.
CHENG G X, LIU Y, SA R N, et al. Survey and evaluation of 16 rare earth elements in foods, Shaanxi [J]. Modern Preventive Medicine, 2017, 44(15): 2730-2734.
- [6] 李延升,祁珍祯,蒋莹,等.沈阳市售初级农产品中16种稀土元素检测分析[J].食品研究与开发,2018,39(11):131-135.
LI Y S, QI Z Z, JIANG Y, et al. Analysis of 16 rare earth elements in primary agricultural products from Shenyang market [J]. Food Research and Development, 2018, 39(11): 131-135.
- [7] 宋雁.稀土元素的毒理学安全性研究进展[J].卫生研究,2013,42(5):885-892.
SONG Y. Research progress on toxicological safety of rare earth elements [J]. Journal of Hygiene Research, 2013, 42(5): 885-892.
- [8] HU X, YANG J, SUN Y, et al. Lanthanum chloride impairs memory in rats by disturbing the glutamate-glutamine cycle and over-activating NMDA receptors [J]. Food and Chemical Toxicology, 2018, 113: 1-13.
- [9] 杨维东,刘洁生,申治国,等.稀土元素钇对子代小鼠体内痕量元素的影响[J].卫生研究,2003,32(5):427-429.
YANG W D, LIU J S, SHEN Z G, et al. Effect of the long-term intake of yttrium in drinking water on trace elements in F1 generation mice [J]. Journal of Hygiene Research, 2003, 32(5): 427-429.
- [10] 于彤,李亚明,任艳,等.中子活化分析研究长期摄入氯化镧对大鼠脑中部分常量和微量元素含量的影响[J].核技术,2005,28(7):510-512.
YU T, LI Y M, REN Y, et al. Effect of long-term intake of lanthanum chloride on the concentrations of some macro- and trace elements in rat brains using NAA [J]. Nuclear Techniques, 2005, 28(7): 510-512.
- [11] 刘多见,吴晶,刘雅琼,等.铅染毒对大鼠血液及排泄物中18种元素的影响[J].北京大学学报(医学版),2014,46(2):232-236.
LIU D J, WU J, LIU Y Q, et al. Effects of lead exposure on 18 elements in blood and excretions in rats [J]. Journal of Peking University (Health Sciences), 2014, 46(2): 232-236.
- [12] 韩赫,缪羽.稀土元素镧在生物医学领域的应用[J].内蒙古医学杂志,2021,53(3):317-319.
HAN H, MIU Y. Application of rare earth element lanthanum in biomedical field [J]. Inner Mongolia Medical Journal, 2021, 53(3): 317-319.
- [13] 张晶,赵伟杰,奚立民,等.纳米氧化镧及其复合氧化物的制备及应用最新研究进展[J].稀土,2017,38(4):122-134.
ZHANG J, ZHAO W J, XI L M, et al. Latest progress in preparation and application of nanometer lanthanum oxide and its composite oxides [J]. Chinese Rare Earths, 2017, 38(4): 122-134.
- [14] 林河成.氧化镧产品的生产及应用[J].世界有色金属,2006(9):66-69.
LIN H C. Production and application of lanthanum oxide [J].

- World Nonferrous Metals, 2006(9): 66-69.
- [15] 王小玲, 刘腾云, 高柱, 等. 稀土元素对作物生长及作物品质影响的研究进展[J]. 核农学报, 2016, 30(6): 1240-1247.
WANG X L, LIU T Y, GAO Z, et al. A review of rare earth elements on crop growth and quality [J]. Journal of Nuclear Agricultural Sciences, 2016, 30(6): 1240-1247.
- [16] 冯健, 李香子, 严昌国. 稀土元素在畜牧业中的应用现状与分析[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2013(9): 67-69.
FENG J, LI X Z, YAN C. Application status and analysis of rare earth elements in animal husbandry [J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2013(9): 67-69..
- [17] LIANG T, ZHANG S, WANG L J, et al. Environmental biogeochemical behaviors of rare earth elements in soil-plant systems[J]. Environmental Geochemistry and Health, 2005, 27(4): 301-311.
- [18] 解清, 欧阳荔, 林晓明, 等. 大鼠全血、毛发与其组织脏器中轻稀土元素含量相关性研究[J]. 卫生研究, 2006, 35(3): 345-347.
XIE Q, OUYANG L, LIN X M, et al. Correlation of light rare earth elements in rats hair, blood and organs[J]. Journal of Hygiene Research, 2006, 35(3): 345-347.
- [19] CAO B, WU J, XU C L, et al. The accumulation and metabolism characteristics of rare earth elements in sprague-dawley rats[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(4): 1399.
- [20] 陈丰连, 钟广涛. 稀土元素镧在小白鼠体内的积累及其对生殖的影响[J]. 微量元素与健康研究, 2004, 21(4): 6-7.
CHEN F L, ZHONG G T. Accumulation of the rare earth element lanthanum in mice and its effects on reproduction [J]. Studies of Trace Elements and Health, 2004, 21(4): 6-7.
- [21] 邓旭旗, 钟志光, 刘崇华, 等. 电感耦合等离子体发射光谱分析实验小、白鼠骨、肝中超微量稀土元素镧[J]. 光谱实验室, 2001, 18(6): 757-760.
DENG X Q, ZHONG Z G, LIU C H, et al. Determination of ultratrace rare earth element La in liver and bone of the NIH white rats by ICP-AES [J]. Chinese Journal of Spectroscopy Laboratory, 2001, 18(6): 757-760.
- [22] JARUP L. Cadmium overload and toxicity [J]. Nephrology, Dialysis and Transplant, 2002, 17(1): 35-39.
- [23] 范广勤, 颜世铭, 刘虎生, 等. 稀土矿区儿童血中稀土负荷水平及影响因素[J]. 中国公共卫生, 2002, 18(11): 1316-1317.
FAN G Q, YAN S M, LIU H S, et al. Study on level of rare earth elements content of children's blood and affecting factors [J]. Chinese Journal of Public Health, 2002, 18(11): 1316-1317.
- [24] 陈红慧, 傅雪, 姜岳明. 铅对儿童血液多种金属元素代谢的影响[J]. 铁道劳动安全卫生与环保, 2007, 34(4): 197-200.
CHEN H H, FU X, JIANG Y M. Effects of lead on the metabolisms of several metal elements in children's blood [J]. Railway Occupational Safety Health & Environmental Protection, 2007, 34(4): 197-200.
- [25] 杨志强, 毛嗣岳, 董明显, 等. 稀土对肉鸡血中微量元素含量影响的研究[J]. 稀土, 1992, 13(4): 20-23.
YANG Z Q, MAO S Y, DONG M X, et al. Study on the effect of rare earths on the content of trace elements in broiler blood 稀土对肉鸡血中微量元素含量影响的研究 [J]. Chinese Rare Earths, 1992, 13(4): 20-23.
- [26] 杜鹃, 宋春梅, 胡森, 等. 硝酸镧对小鼠睾丸组织酶活性及铜、铁、锰、锌含量的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(2): 43-46.
DU J, SONG C M, HU M, et al. Effects of lanthanum nitrate on activities of enzymes and content of cuprum, iron, manganese, zinc in the testis tissue of mice [J]. China Journal of Modern Medicine, 2012, 22(2): 43-46.
- [27] 冯流星, 于彤, 张智勇, 等. 氯化镧对大鼠全血中铁、铜和锌含量的影响[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(7): 72.
FENG L X, YU T, ZHANG Z Y, et al. Effects of lanthanum chloride on the contents of iron, copper and zinc in whole blood of rats [J]. Chinese Journal of Public Health, 2004, 20(7): 72.
- [28] 王天成, 何萧, 张智勇, 等. 轻稀土元素镧亚慢性暴露对大鼠钙、镁和铁代谢的影响[J]. 环境与健康杂志, 2007, 24(4): 192-194.
WANG T C, HE X, ZHANG Z Y, et al. Effect of lanthanum subchronic exposure on metabolism of calcium, magnesium and iron in rats [J]. Journal of Environment and Health, 2007, 24(4): 192-194.