

镍毒性

与

中医药防治研究



NIEDUXING

YU

ZHONGYIYAO FANGZHIANJIU

赵健雄等
著



兰州大学出版社

LANZHOU UNIVERSITY PRESS

镍毒性

与

中医药防治研究



赵健雄

朱玉真 孙应彪 著

王学习 吕晓云

兰州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

镍毒性与中医药防治研究/赵健雄等著. —兰州:兰州
大学出版社, 2007. 2

ISBN 978-7-311-02932-6

I. 镍... II. 赵... III. 镍—职业中毒—中
医治疗法—研究 IV. R135.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 022920 号

镍毒性与中医药防治研究

赵健雄等 著

兰州大学出版社出版发行

兰州市天水南路 222 号 电话:8912613 邮编:730000

E-mail: press@onbook.com.cn

<http://www.onbook.com.cn>

兰州大学出版社激光照排中心排版

兰州新华印刷厂印刷

开本: 787×1092 1/16

印张: 18

2007 年 3 月第 1 版

2007 年 3 月第 1 次印刷

插页: 9

字数: 400 千字

印数: 1~1500 册

ISBN978-7-311-02932-6

定价: 46.00 元

(图书若有破损、缺页可随时与本社联系)

序 一

镍既是工业、国防和人类日常生活中广泛应用的一种有色金属，又是人体必需的微量元素之一。过量镍的摄入可对人体产生毒害。近年来，国内外学者对镍化合物的毒理学进行了大量研究，证实镍可致多系统、多器官损伤，国际癌症研究机构（IARC）已将镍及其化合物确认为致癌物。在镍毒的防治方面，国内外已开展了镍的解毒剂研究，特别是镍的螯合剂，已应用于急性镍中毒的治疗。

兰州大学赵健雄教授和他的科研小组，18年来对镍毒性进行了系统的实验研究，并在此基础上，开展了中医药防治镍毒的实验研究和临床观察。本书是该研究小组在这方面科研成果的详细总结。它既是一部较全面论述镍毒性及其防治研究的专著，也是国内外第一部介绍中医药防治镍毒及临床治疗慢性镍毒损伤的学术著作。全书内容系统、试验详悉、资料翔实、文献齐全，具有科学性和实用性，是一部原创性优秀学术专著。特别在中医药防治镍毒并用于临床治疗方面，填补了国内外研究的空白。

目前，国内外有关镍毒性及其防治研究的专著很少，该书的出版可用于长期从事镍作业环境的职工和家属以及周围居民的健康保健和疾病防治，为镍毒理学及其防治研究提供了新的资料，特别为中医药防治有色金属毒性和用于职业病防治，开展了有益的探索。

我衷心祝贺本书的面世，并乐为之作序。

复旦大学公共卫生学院 王彩兰

2006.3.5

序 二

工农业生产所带来的环境污染对生态环境造成了严重破坏，过量的微量元素和毒性有机化合物对人类的健康构成了严重的威胁。研究环境毒物对机体的毒害作用及其防治措施，是构建生态医学的重要内容。中医药以其显著的疗效在维护国民健康中发挥着重要的作用，在减少环境毒物吸收，促进毒物排泄，减轻毒物对机体器官、组织、细胞的损害方面，中医药可以发挥其独特的优势。

赵健雄教授和他的科研小组18年来孜孜不倦地从事镍毒性及其中医药防治研究，以一系列实验研究揭示了镍对免疫、造血、生殖、神经系统和肝、肾、心、睾丸的毒性作用，阐明了中药制剂扶正解毒颗粒和扶正补血颗粒对镍毒性的拮抗作用及其机制。该项研究具有一定的系统性、长期性和原创性，在中医药防治镍毒性及临床治疗慢性镍毒损伤方面，填补了国内外研究的空白，并为中医药防治有色金属毒开展了有益的探索。

本书是对作者长期从事镍毒性及其防治研究工作的总结，全书结构严谨，内容系统，参考文献翔实全面，以一系列的实验研究和临床观察揭示了镍的毒性作用及中医药防治镍毒的作用机制及其疗效。因此，本书是中医药防治环境毒物对人体损伤方面的标志性研究成果，对该领域的研究人员具有一定的借鉴和指导作用，将对长期工作在镍作业环境的职工及其家属的健康保健做出重要贡献，对西部大开发和国民经济的发展具有一定的意义。

北京中医药大学 赵健雄

2006.3.8

前言

镍是自然界广泛分布的一种元素，空气、水、土壤、动植物中均存在镍；由于镍具有耐腐蚀等特性，是制造不锈钢、高温合金、磁性材料等的重要原料，所以是工业、国防和人类日常生活中广泛应用的一种有色金属。镍是人体必需的微量元素之一。人体通过呼吸道、消化道及皮肤接触等途径摄取镍。镍进入机体后发挥多种生理作用，参与人体代谢，后经粪便、尿液、汗液等排出体外。过量的镍可对机体产生不良影响。近年来，国内外学者对镍化合物的毒性及致癌作用进行了大量研究，业已证实，镍化合物是一类多系统、多器官毒物，世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）已将镍及其化合物认定为人类确证致癌物。为了有效地预防和治疗镍化合物对机体的损伤，国内外相关领域均已开展了镍的解毒剂研究，包括镍的金属拮抗剂、螯合剂和抗氧化及自由基清除剂。临床对于急性镍中毒，已取得了较好的疗效。

位于甘肃省河西走廊中部的金川有色金属公司，是我国的镍钴生产基地和铂族金属提炼中心，镍和铂族金属的产量约占全国的 90% 以上，被誉为中国的“镍都”。我们生活在甘肃，深感致力于保护“镍都”广大职工和家属的身体健康是我们义不容辞的责任。从上世纪 90 年代起，结合研究生培养，我和我的同事们，在涉猎大量国内外文献和金川地区流行病学调查的基础上，开展了镍毒理学的系统研究，并将根据研究结果自制的中药复方制剂扶正解毒颗粒和扶正补血颗粒，用于防治镍毒性的实验研究和临床观察。研究表明，大鼠经硫酸镍染毒，可致免疫、造血、生殖、神经系统和肝、肾、心、睾丸等重要器官的损伤，中药制剂可降低血液、组织和细胞中升高的血镍浓度，防治过量镍所致的多脏器损伤，临床对长期接触镍的肝病、冠心病患者疗效显著。其机理为：调节镍致血清、组织中微量元素的异常使其恢复，改善酶活性，减低镍导致的脂质过氧化增强作用，提高机体清除自由基的能力，缓解镍对钙稳态的影响等。此项研究已获甘肃省科技进步二等奖 2 项、三等

奖 1 项，甘肃省皇甫谧中医药科技一等奖 1 项，发表学术论文 70 余篇，结合培养博士研究生 3 人，硕士研究生 15 人。

本书是我们 18 年来研究成果的总结。为了使读者对镍毒性及其防治有一个全面的了解，第一章是目前国内外有关镍毒性及其防治研究的综述，第二、三章是我们所做的镍毒性的实验研究，第四、五、六章是我们应用自制中药制剂防治镍毒性的实验研究和临床观察报告。虽然目前有关镍毒理学和防治研究的学术论文较多，但学术专著很少，涉及中医药防治镍毒及临床治疗慢性镍毒损伤的专著，本书为第一部。我们期望本书能为长期从事镍作业环境的职工和家属的健康保健做出贡献，为镍毒理学及其防治研究提供可资借鉴的资料，为中医药防治有色金属毒工作的开展提供有益的探索。但限于水平，谬误在所难免，敬请同道尊师指正。

本书是集体智慧的结晶。参加本项研究实验工作的还有兰州大学白德成、曹从云、张格祥、李锋、谈兰英等老师，在读博士研究生孙应彪、王学习、吕晓云，在读硕士研究生王鹏、张武德、黄渊、宁守斌、魏自太、吴红梅、刘小军、王晓辉、魏杰、王丽娟、刘一亚、霍红、蒲晓丽，衷心感谢他们的辛勤劳动和杰出贡献。

在开展这项研究工作的过程中，金川公司职工医院为我们开展临床研究提供了基地，并给予指导；世界卫生组织职业卫生专家顾问、国家有突出贡献专家、原中华预防医学会劳动卫生与职业病专业委员会副主任委员、复旦大学公共卫生学院博士生导师王篠兰教授和著名中医学家、国家有突出贡献的专家、北京中医药大学博士生导师王琦教授，对本书的撰写给予了指导，并在百忙中为本书作了序言，谨在此一并致以崇高的敬意和衷心的感谢。

赵健雄

2007年2月于兰州

目 录

序一	(I)
序二	(III)
前言	(V)
1 镍毒性及其防治研究概述	(1)
1.1 镍在自然界的存在及其在环境中的暴露	(2)
1.2 镍的代谢和生理作用	(4)
1.3 镍的毒理学研究概述	(8)
1.4 镍毒性防治研究的进展	(26)
参考文献	(35)
2 硫酸镍毒性的实验研究	(51)
2.1 硫酸镍对免疫功能的影响	(53)
2.2 硫酸镍对造血功能的影响	(57)
2.3 硫酸镍对心脏的影响	(65)

2.4	硫酸镍对肝肾脏的影响	(72)
2.5	硫酸镍对生殖功能的影响	(85)
2.6	硫酸镍对中枢神经的影响	(108)
2.7	硫酸镍对骨代谢的影响	(124)
2.8	硫酸镍对血清常量及微量元素的影响	(128)
	参考文献	(131)

目 录

3	镍铬钴联合毒性的实验研究	(137)
3.1	镍铬钴联合毒性对免疫功能的影响	(139)
3.2	镍铬钴联合毒性对造血功能的影响	(143)
3.3	镍铬钴联合毒性对心脏的影响	(148)
3.4	镍铬钴联合毒性对肝肾脏的影响	(153)
3.5	镍铬钴联合毒性的评价	(161)
	参考文献	(163)

4	扶正补血颗粒治疗镍毒所致免疫和造血功能降低的研究	(165)
4.1	扶正补血颗粒对免疫和造血功能影响的实验研究	(166)
4.2	扶正补血颗粒治疗硫酸镍所致免疫功能降低的实验研究	(177)
4.3	扶正补血颗粒治疗硫酸镍所致造血功能降低的实验研究	(183)
4.4	扶正补血颗粒治疗镍致免疫和造血功能降低的临床观察	(186)
	参考文献	(190)

5 扶正解毒汤对硫酸镍致心肝肾睾丸损伤和遗传毒性防治作用的实验研究	(191)
5.1 扶正解毒汤对镍致大鼠心脏损伤的防治作用	(193)
5.2 扶正解毒汤对镍致大鼠肝肾脏损伤的防治作用	(200)
5.3 扶正解毒汤对镍致大鼠睾丸损伤的防治作用	(213)
5.4 扶正解毒汤对镍致大鼠肝细胞、心肌细胞、精子内离子和线粒体变化的防治作用	(219)
5.5 扶正解毒汤对镍遗传毒性的影响	(225)
参考文献	(235)
6 扶正解毒颗粒治疗长期接触镍的肝病冠心病患者的临床观察	(239)
6.1 扶正解毒颗粒治疗镍暴露肝损伤患者的临床观察	(240)
6.2 扶正解毒颗粒治疗长期接触镍的冠心病患者的临床观察	(255)
参考文献	(266)
附录	(269)
本书作者已发表的相关学术论文	(269)
附图	(275)
图 5-1 心脏病理组织学检查	(275)
图 5-2 肝脏病理组织学检查	(276)
图 5-3 肾脏病理组织学检查	(278)
图 5-4 睾丸病理组织学检查	(279)

图 5-5	CLSM 检测肝细胞内 Ca^{2+} 荧光强度的变化	(281)
图 5-6	CLSM 检测肝细胞内 Mg^{2+} 荧光强度的变化	(282)
图 5-7	CLSM 检测肝细胞内 Ni^{2+} 荧光强度的变化	(283)
图 5-8	CLSM 检测肝细胞内线粒体荧光强度的变化	(284)
图 5-9	CLSM 检测心肌细胞内 Ca^{2+} 荧光强度的变化	(285)
图 5-10	CLSM 检测心肌细胞内 H^{+} 荧光强度的变化	(286)
图 5-11	CLSM 检测心肌细胞内 Ni^{2+} 荧光强度的变化	(287)
图 5-12	CLSM 检测心肌细胞内线粒体荧光强度的变化	(288)
图 5-13	CLSM 检测精子内 Mg^{2+} 荧光强度的变化	(289)
图 5-14	CLSM 检测精子内 Ni^{2+} 荧光强度的变化	(290)
图 5-15	CLSM 检测精子内线粒体荧光强度的变化	(291)
图 5-16	CLSM 检测 16HBE 细胞内 D-399 荧光强度的变化	(292)
图 5-17	电泳后荧光显微镜检测 16HBE 细胞的结果	(292)

1 镍毒性及其防治研究概述

镍是存在于地壳中的一种金属元素。由于其特有的物理和化学特性，金属镍及其化合物已广泛应用于现代工业。含镍产品的大量使用、镍及其副产品的生产和处理以及含镍产品的再利用、含镍废品的处理等都不可避免地导致了环境的镍污染。

人类暴露于镍主要是通过呼吸道吸入和经口摄入这两个途径，职业暴露和饮食摄取会使过量的镍以不同形式在人体内沉积，对人类健康产生负效应。长期暴露于镍可导致接触镍人群肺纤维化、心血管和肾脏疾病，接触性皮炎是最常见的镍过敏症。国内外大量的动物实验显示，可溶性镍盐可致神经、血液、免疫系统，脾脏、肝脏和生殖系统等不同程度的损伤。流行病学研究显示，镍采矿、熔炼、提炼工人肺癌和鼻咽癌的发病率明显偏高，提示镍化合物是一种人类致癌物。动物实验还表明，在不同的动物模型中，镍化合物在多种位点染毒都可诱发肿瘤；同时，不溶性镍化合物如亚硫化镍可有效转化体外培养的人和啮齿动物细胞。因此，国际癌症研究机构（IARC）1990 年对将金属镍外的所有镍化合物对人类的致癌性进行了评定，认为镍属于人类确认致癌物。

为了有效地预防和治疗镍化合物对机体的损害，筛选有效的镍解毒剂是当前研究的重要课题。已有的研究主要涉及以下几个方面：一是镍的金属拮抗剂，如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Sn^{2+} 等二价离子对镍毒性可产生一定的拮抗作用；二是抗氧化剂和自由基清除剂，如VitC、VitE、过氧化氢酶（AT）、铁螯合剂、硒、 β -胡萝卜素等；三是镍的螯合剂，如二乙基二硫代氨基甲酸钠（Dithiocarb,Na-DDC）、不带-SH基的新螯合剂H-73-10、促排灵（Ca-DTPA）、N-苯甲基-D-葡萄糖胺二硫代氨基甲酸钠（BGD）、二羟乙氨基二硫代甲酸钠（DHED）和meso-2,3-二巯基琥珀酸（DMSA）等；四是中药及其复方制剂，如莪术、扶正解毒颗粒和扶正补血颗粒。

1.1 镍在自然界中的存在及其在环境中的暴露

1.1.1 镍的化学特性

镍(Ni)是一种金属元素,由瑞典化学家克隆斯德坦(A.Cronstedt)于1751年发现,原子序数28,原子量58.70,位于元素周期表的ⅧB族,排在铁、钴之后,与铁、钴一样,具有磁性。现已知镍有5种天然同位素,其中以 ^{58}Ni (占68.27%)和 ^{60}Ni (占26.10%)数量最多。另外,镍还有7种人工同位素,它们的半衰期从数毫秒到数百年不等。用于生物物理学研究的一种重要的同位素是 ^{61}Ni ,常被用来检测一些微生物酶的活性部位是否含有镍。此外,半衰期100.1年的 ^{63}Ni 是一种 β -放射性物质,已证明可用于生物示踪研究。镍有几种氧化状态,其化合价从-1到+4,稳定的氧化态是+2价。在生物系统中,2价镍是最常见的形式。镍可形成多种配位化合物,可溶性的 Ni^{2+} 在中性的水介质中被水合成浅绿色的六水合物 $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ 。现已知还有其他 Ni^{2+} 配位络合物,其最常见的几何形状是正方形平面结构,但也可能出现八面体、三棱锥、四棱锥、四面体的 Ni^{2+} 复合体。

纯镍具有银白色的光泽,可以被锻造、焊接、碾压、拉长,但它不能抵抗空气、水、酸、碱和许多有机溶剂的侵蚀。当其镍水蒸气及空气中的氧发生反应时,会失去光泽变暗。稀硫酸与盐酸能缓慢溶解镍,由于金属表面氧化后发生钝化,因此镍溶于稀硝酸而不溶于浓硝酸。镍的一个典型的特性是可以吸收一氧化碳形成羰基镍 $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$ 。此外,镍也有吸收氢(如加氢催化剂)的倾向。

1.1.2 镍在自然界中的存在

镍在地壳中分布较广,含量约为80 ppm。现在认为,地球的中心主要由铁和镍组成。土壤中的镍含量为0.01 ppm,海水中为3 ppb。不同水源的水样品中镍浓度为0~12.5 $\mu\text{g/kg}$ 。自然界的镍矿资源主要为硫化镍和氧化镍。现已探明的硫化镍矿占镍的总储量的30%~40%,包括镍黄铁矿(FeNi)S、镍磁黄铁矿和磁黄铁矿,主要集中在加拿大、俄罗斯和中国,是目前开采生产镍的主要资源。氧化镍矿占镍总储量的60%~70%,包括硅酸镍、蛇纹石和红土矿,主要沿南北回归线分布,特别集中于两个地带,即新喀里多尼亚、

澳大利亚、印度尼西亚、菲律宾一带，以及古巴、多米尼加一带。目前世界上生产镍的主要国家为加拿大、俄罗斯、法国、澳大利亚和中国等，而中国镍产量的90%集中在甘肃金川有色金属公司。

在含镍可燃矿物和燃料燃烧的过程中，一氧化碳接触镍或镍合金可生成 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ ，它在干燥的空气中能迅速分解生成氧化镍，而在潮湿的空气则中生成碳酸镍，二者都可能成为污染物。随着生产镍工厂的增多，空气中的镍含量也在逐步升高。20世纪60年代，在美国广大地区收集的空气样品中平均镍浓度是 0.34 mg/m^3 。上世纪90年代，我国某镍工业区镍作业环境空气中镍的平均浓度为 $0.12 \sim 0.81 \text{ mg/m}^3$ 。在大气中，镍约占悬浮颗粒物的 0.03%。

一般动植物中均含有一定量的镍。动物组织中，镍含量大多在 $0 \sim 3 \mu\text{g/g}$ （湿重）。冰冻干燥的鱼及海产品的含镍量多在 $28.3 \sim 84.3 \mu\text{g/g}$ 。植物中谷类的含镍量约为 $0.3 \sim 6.45 \mu\text{g/g}$ ，有些蔬菜中的镍含量较高，如冰冻干燥的丝瓜、洋葱、大葱、蘑菇、茄子、黄瓜中镍含量分别为166.3, 137.3, 115.4, 114.6, 113.4, $97.1 \mu\text{g/g}$ ，海带中的镍含量为 $131.8 \mu\text{g/g}$ 。

1.1.3 镍在环境中的暴露

镍及其化合物在现代工业中具有极其重要的用途，常用于电镀、电铸、镍镉电池、磁性材料和电子设备的生产。镍是制造高温合金、特殊合金和不锈钢的重要原料，不锈钢和镍合金广泛用于工具、机器、军备器具的生产，也用于铸造硬币、生产珠宝和医用。环境镍污染的来源包括镍及其副产品的生产和处理、含镍产品的再利用、含镍废品的处理等过程。大气中人为来源的镍，主要来自氧化物、硫化物、硅酸盐、可溶性镍化合物和极小部分金属镍。化石燃料的燃烧是周边空气中镍化合物的主要来源。从岩石和沉积物直接过滤可得到高浓度的镍，它们在水中以可溶或悬浮的不溶颗粒形式存在。深水区域镍的浓度范围为 $0.1 \sim 0.5 \text{ ppb}$ ，而浅水中镍的浓度为 $15 \sim 20 \text{ ppb}$ 。由于硫酸镍广泛应用于电镀槽，所以，电镀槽排放的废液，以及电镀后部件洗涤的漂洗废水，成为水的镍污染物。水中的镍以二价形式存在为主，其他镍化合物的存在取决于水的pH值和其中存在的有机或无机结合配体。人类暴露于镍的另一种途径就是食物的摄取，可可粉、坚果等均含有大量的镍。

职业暴露多发生在镍的开采、精炼、合金生产、电镀、焊接等过程中。流行病学研究观察到镍开采和精炼工人中发生呼吸道和鼻咽癌的危险增加。自从 Mond 工序用于镍矿提炼以后，已发现的有毒中间产物 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ 是唯一的致癌物；而在不使用 Mond 工序的镍冶炼厂，工人患呼吸系统癌症的危险也会增加。1990 年，国际镍致癌性研究委员会（ICNCM）提出患呼吸系统癌症的危险度主要与暴露浓度超过 1 mg/m^3 的可溶性镍和浓度超过 10 mg/m^3 的非可溶性镍有关，但该委员会仍然无法确定能够造成实质性损伤的镍暴露水平。资料显示，从事镍相关工业的工人约有 2% 暴露于空气中含镍颗粒浓度在 $0.1 \sim 1 \text{ mg/m}^3$ 的环境中。

1.2 镍的代谢和生理作用

1.2.1 镍是人体必需的微量元素

人类生存于自然界，人体内几乎含有自然界存在的所有元素，在地壳表层存在的90多种元素，都能在人体内找到。人体内各种元素的含量与其在自然界的丰度密切相关。按其含量占体重的比例分可为两大类：凡占人体总重量的万分之一以上的，如氧、碳、氢、氮、钙、磷、硫、钾、钠、氯、镁等11种，称为宏量元素，共占人体总重量的99.95%；凡占人体总重量的万分之一以下的，如铁、铜、锌、锰、钴、铬、硒、碘、镍、氟等70多种，称为微量元素，共占人体总重量的0.05%。

微量元素可依其在人体内所起的生物学作用的不同，分为必需、可能必需和非必需三类；按其生物学作用的性质，又可分为必需、无害和有害三类。必需的微量元素有铁、锌、铜、锰、铬、钴、钼、硒、镍、钒、锡、氟、碘等，有害的微量元素有镉、铊、铍、镭、汞、铅等。

镍在成人体内的含量不到10 mg。随着人类对镍的生理作用认识的逐步深入，1974年，镍被世界卫生组织（WHO）确认为人体必需的微量元素。

微量元素在人体内的作用，具有一些共同特点：

- ◆ 微量元素在人体内含量极微，但作用很大，具有较高的生物学活性及催化生化反应的能力。如钴是红细胞形成所必需的维生素B₁₂的组分，0.00004 mg的钴所起到的生血作用，相当于用20mg氯化钴刺激造血活性以后增加网织红细胞的生血效果。

- ◆ 微量元素在人体内不能合成，需依靠生物体对摄入吸收与排泄的动态平衡的调节，将体内的生物微量元素维持在恒定的浓度范围。当摄入过量，超越其调节能力，或摄入不足，导致缺乏时，均可引起平衡紊乱，严重时即发生疾病。如硒具有抑癌作用，其有效浓度范围是1~10 ppm。若低于1 ppm，不能发挥其生物学作用；超过10 ppm，又将产生毒害作用，不但不能抗癌，反而会致癌。铁、铜、钴、锰是机体主要的必需微量元素，但进入体内过多时，也会引起急性或慢性中毒。

- ◆ 各微量元素之间能互相影响，发生拮抗或协同作用。如镉和锌就有显著的拮抗作用：镉能减少锌的吸收，降低其生物学功能，锌能拮抗镉的毒性；铁、铜、锰、钴有协同生血作用，能促进砷发挥生血效果；镍化合物的毒性能被锰和镁的化合物所对抗。微量元素之间的相互作用相当重要，但又十分复杂。

- ◆ 微量元素在机体内多以结合状态存在，形成多种化合物、结合物及配价复合物——络合物。利用这种特性，可以采用络合剂将过量的微量元素络合后排出体外，从而解

除其毒性。微量元素能与其相结合的生物配体分子协同地发挥其正常功能,而且微量元素之间、微量元素与生物配体以及其他营养物质之间均有相互作用。一般来说,属于同一族的微量元素,原子量大的元素能置换原子量小的元素,如砷能置换磷,铍能置换钙。镉能置换酶中的锌,但如锌量很高,则可抑制这种取代反应,从而防止酶失去活性。具有相似离子势的金属离子常常可以互换,如 Co^{2+} 可以取代 Zn^{2+} , Be^{2+} 可以取代 Mg^{2+} 。这种微量元素之间的取代作用,在防治环境污染、治疗金属中毒,以及病因学、毒理学、药理学、营养学等方面,都具有重要意义。

1.2.2 人体内镍的代谢

1.2.2.1 镍的吸收、转运和在体内分布

人体通过呼吸道吸入、消化道食入和皮肤接触吸收三种途径摄取镍。经呼吸道的吸收因环境空气中的镍浓度及性质不同而有很大差异,经皮肤吸收常发生于接触含镍的日常用品的过程中。一般食物中均含有镍,人每天从食物中摄入镍约 300~600 μg ,而胃肠道只吸收其中很少的一部分——约为摄入量的 1%~10%。WHO 在 1978 年指出,成年人每日仅需镍 0.02 mg。如食物中含镍不足 0.6 $\mu\text{g}/\text{d}$,则为摄入不足。人类在自然环境中一般不会出现摄入镍缺乏的现象,目前也无因膳食中含镍过多而引起镍中毒的报告。

镍从呼吸道及消化道的吸收速度较慢,从这两个途径摄入的镍进入血液后与蛋白质结合转运。据报道,血液内共含镍 0.16 mg,正常人的全血镍为 2.9~40 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。温春光等的报告指出,正常人血清镍为 $19.2 \pm 9.3 \mu\text{g}/\text{L}$ 。许多学者证明,正常人的血清镍 3 种形式存在:分别与血清蛋白、血清可超滤过成分及大球蛋白分子结合。Soestbergen 等给兔静脉注射 $^{63}\text{NiCl}_2$,注射后 24 小时其平均血清 ^{63}Ni 的 90% 与血清蛋白结合,10% 与可超滤过配体结合。Asoto 等认为可超滤过配体是氨基酸或小分子肽,并证明这些可超滤过的络合物具有排除镍的作用。Decsy 等证明约 0.1% 总血清 ^{63}Ni 与 α -大球蛋白结合,称为镍胞浆素。近年来已鉴定出许多对镍有高度亲和力的蛋白质,它们与镍的转运、解毒及排出有关。已经确定镍在血清中主要与血清白蛋白 L-组氨酸、 α_2 -巨球蛋白结合。镍饱和试验结果表明, L-组氨酸-镍复合物是镍通过细胞膜转运的主要方式,镍-白蛋白复合物是合成转运的具体形式。镍结合位点的进一步研究表明,丙氨酸像组氨酸一样,是镍与人血清白蛋白的结合所必需的。已报道了许多镍结合蛋白,包括 α_1 -抗胰蛋白酶、 α_1 -脂蛋白、前白蛋白,也有报道称,兔血清中糖蛋白中充足的组氨酸对镍有高度的亲和力。

人体内的镍含量不足 10 mg,部分镍在骨及其他造血组织中被利用,肺、脑、脊髓、心脏都是贮存镍的主要器官;皮肤中的镍约占全身镍的 18%。Parker 等在给兔静脉注射 $^{63}\text{NiCl}_2$ 后 (240 $\mu\text{g Ni/kg}$) 两小时,测定 ^{63}Ni 在组织中的分布量/每克新鲜组织,发现其含量为:肾 > 垂体 > 血清 > 全血 > 皮肤 > 肺 > 心 > 睾丸 > 胰 > 肾上腺 > 骨 > 脾 > 肝 > 神经系统。如连续注射 34~38 天 4.5 $\mu\text{g Ni/kg} \cdot \text{d}$,24 小时后处死兔,测镍分布的量为:肾 > 垂体 > 肺 > 皮肤 > 睾丸 > 血清 > 胰 > 心 > 骨 > 虹膜 > 神经系统。

1.2.2.2 镍的排泄

Schroeder 认为, 正常成年人每天吸收 $415 \mu\text{g}$ 镍, 由粪便排泄 $380 \mu\text{g}$, 尿内排出 $11 \mu\text{g}$, 汗内排出 $20 \mu\text{g}$, 吸收和排泄量相等, 体内镍保持平衡。有人报告, 人体每日粪便内的镍排泄量为 $400 \sim 1000 \mu\text{g}$, 尿内排出为 $1 \sim 80 \mu\text{g}$ 。尿镍含量与所接触空气中镍的多少有关。例如, 美国 Connecticut 州 Hartford 市居民尿镍平均为 $(2.5 \pm 1.4) \mu\text{g}/\text{d}$, 而加拿大 Ontario 省 Sudbury 市居民的尿镍平均为 $(7.9 \pm 3.7) \mu\text{g}/\text{d}$ 。前者系空气中含有镍水平低的城市, 后者是北美洲最大露天镍矿所在地。上海职业病防治研究院报道, 我国正常人尿镍值为 $0 \sim 11 \mu\text{g}/\text{L}$ 。姚天乙报道的 145 例正常人尿镍均值为 $4.2 \mu\text{g}/\text{L}$ (95% 在 $1.6 \sim 6.8 \mu\text{g}/\text{L}$)。给兔静脉注射 $^{63}\text{NiCl}_2$ 后 24 小时, 有 78% 从尿液中排出, 注射后 5 小时 ^{63}Ni 的胆汁排出量为给予 ^{63}Ni 量的 8.6% 及 9.8%。给大鼠静脉注射 $^{63}\text{NiCl}_2$ 后, 24 小时从尿液中排出 $(87 \pm 3)\%$, 4 天后从尿液中排出 $(90 \pm 4)\%$, 从粪便中排出 $(3 \pm 1)\%$ 。给羊羔饲料中加入镍 72 小时经粪便排出 64%~74%, 从尿液中排出较少。Sunderman 报告, 在呼吸道接触可溶性镍盐的工人人群中的尿镍和血清镍浓度基本上反映的是当天或前一天所吸收的镍量。相反, 那些呼吸道接触镍粉、镍合金粉以及微溶或不溶性镍化合物工人的尿液、血清中的镍浓度则反映的是近期吸收及长期累积吸收, 以及体内所需镍的总量。而这些结果都是从工作环境空气中可溶性镍盐 $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$, 金属镍 $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ 的状态下检测的结果。

1.2.3 镍的生理作用

20 世纪 20 年代初有人提出镍可能在高等生物体中发挥着生理学功能。这个结论是根据饮食中镍缺乏的动物实验提出的。据报道, 大鼠体内镍的缺失会导致其出生前后死亡率的增加、肝脏发育的改变及生长减缓, 这种现象在第二代镍缺失仔鼠中表现更为显著, 继而出现贫血、血红蛋白及血球容量下降。实验发现, 缺镍大鼠对铁的吸收较差, 可引起严重贫血。用含 $50 \text{ mg}/\text{kg}$ 铁的饲料饲养大鼠, 在缺镍 30 天后, 仍会出现严重的贫血; 缺镍大鼠与正常大鼠比较, 测得其红细胞数减少 36%, 白细胞数减少 37%, 血红蛋白减少 44%; 在注射氯化镍后, 红细胞及白细胞数均有增多。这可能是由于镍作用于生物配位体的辅助因子从而促进了小肠对铁的吸收, 提高了铁的利用率。鼠缺铁时的镍吸收增加提示镍可利用小肠近端的铁转运系统。有研究表明, 镍类似钴具有刺激生血的功能, 可促进红细胞的再生, 血镍和血钴在贫血治疗过程中的变化相似。各种贫血病人的血清镍均有降低, 其降低程度与贫血严重程度有关。有研究报道, 较长时间连续补镍会加重实验动物的缺铜症。Nielso 等用大鼠进行了为期 56 天和 77 天的试验, 发现在缺铜不严重的大鼠的饲料中补充 $50 \text{ mg}/\text{kg}$ 的镍, 可加重大鼠的缺铜症, 出现生长迟缓, 血细胞比容、血红蛋白含量、血浆碱性磷酸酶活性降低和血浆胆固醇升高等表现, 此时镍和铜表现为拮抗作用; 给喂饲缺铜饲料的大鼠补充镍, 则可改善上述症状。Spears 等观察喂饲缺铜饲料的大鼠 28 天发现, 在饲料中补充 $20 \text{ mg}/\text{kg}$ 的镍可缓解生长抑制, 并可防止贫血的发生。实验发现, 镍与锌之间的相互作用是非竞争性的, 缺镍和镍中毒并不直接影响锌的功能, 而是明显改变了动物体内锌的分布。