

微量元素与心脑血管疾病

● 刘国山 主编



哈尔滨出版社

序 言

现代医学科学技术的高速发展,特别是分离和检测技术的发展,使得微量元素在体内的存在水平、分布状况和生物作用的研究成为可能。所以微量元素的研究在医学领域发展最快,成果最多。各微量元素研究团体率领广大微量元素工作者将微量元素与健康的研究领域推向新高潮。在以往的研究报告中大多作者只是停留在作者所处的测定、临床应用或计算等单个领域,而各领域之间的相互渗透较少,原因是“隔行如隔山”,不易发表意见。因此沟通各领域之间的联系就成为广大微量元素工作者的殷切期望。鉴于此种情况,我们邀请了多年从事微量元素测试、临床研究和基础医学研究的同志共同努力,运用生物无机化学理论与临床医学理论相结合,论述了微量元素与人体健康研究的各个环节的方法、经验和理论依据,撰写了这本专著。

本书是通过描述一个国家“八五”攻关课题研究的过程与进展,全方位地说明各步的操作程序。它包括课题的设计、样本的采集、样品的前处理和测定、数据的统计分析和结果与心脑血管疾病的关系的研究。该课题是一个大课题,涉及六个军区的150多所驻军医院的25个研究监测点,是全军协作攻关的成果。很多材料为首次发表,因此具有很强的科学价值。除了本课题以外,就国内外心脑血管疾病的最新动态和资料我们也尽可能地进行了收集,以供同行参考。

本书的特点还体现在对心脑血管疾病的非药物治疗方面。根据继承和发展祖国医学中食物疗法的指导思想,结合现代食物链和营养学以及环境科学的先进成果,提出了一些重在预防的心脑血管疾病的防治方法。可供关心此类疾病的人们参考。最后对于

微量元素的各种不同的议论提出了自己的看法,并且对于微量元素的发展作了一些介绍。

本书除可供重大课题负责人参考外,还可供微量元素工作者、心脑血管疾病或相关疾病研究的医务工作者尤其是从事医学基础研究和临床边缘科学研究的研究人员参考,也可作为医疗、药学专业生物无机化学参考书。

由于作者水平有限,加之本书又是多学科综合论述的初步尝试,内容和章节之间的衔接上难免有不妥之处,恳请使用本书的广大科学工作者不吝赐教。

编 者

1994年11月于上海

目 录

第一章 绪论	1
第一节 微量元素与健康的研究	1
一、历史的回顾	1
二、微量元素的基本概念	2
第二节 脑卒中的分类	5
一、概述	5
二、脑卒中的种类	6
第三节 脑卒中的危险因素	8
一、以往的研究概况	8
二、最新研究进展情况	10
第四节 微量元素与脑卒中的关系	18
一、研究微量元素与脑卒中的意义	18
二、脑卒中与锌、铜	19
三、脑卒中与锰、铁	20
四、脑卒中与钙、镁	21
五、脑卒中与钾、钠	21
第五节 微量元素与脑卒中危险因素的关系	23
一、微量元素与体征的关系	23
二、微量元素与血清生化指标的关系	26
三、微量元素与嗜好的关系	28
第二章 检测对象的选择	32
第一节 脑血管病的地理分布	32
一、死亡率	32
二、发病率	34

三、患病率	34
第二节 脑血管病的人群分布	36
一、性别	36
二、年龄	36
三、种族	36
四、职业和生活条件	37
第三节 中国主要少数民族的脑血管病流行病学特征	38
一、少数民族脑血管的发病率、死亡率和患病率	38
二、不同地区同一少数民族三率的比较	40
第四节 研究对象的选择	42
一、研究监测点的选择	42
二、样本的选择	42
三、脑血管病的危险因素积分	43
四、诊断标准	47
五、初筛脑血管病易患个体	47
六、现场采样及标本制备	48
七、脑血管病高危人群	48
八、正常对照组	48
第三章 生物样品的前处理与微量元素的测定	50
第一节 生物样品的前处理	50
一、概述	50
二、前处理的程序	51
三、微量元素实验室的准备工作	51
第二节 生物样品的制备	57
一、生物样品的采集	57
二、生物样品的洗涤与加工	60
三、生物样品的稀释	63
四、生物样品的消化	64
第三节 微量元素分析前处理中“污染”的控制	70

一、生物样品污染的来源	70
二、实验的空白值	72
三、超净环境	73
第四节 生物样品的测定	74
一、原子吸收分光光度法	75
二、电感耦合等离子体发射光谱法	84
三、原子荧光光谱法	86
第四章 微量元素分析测定的质量控制和标准参考物质	99
第一节 微量元素分析测定中的质量控制	99
一、分析前的质量控制	99
二、分析过程中的质量控制	103
第二节 标准参考物质	106
一、标准参考物质的含义	106
二、标准参考物质的作用	108
三、标准参考物质的使用	108
四、生物标准参考物质(微量元素类)的种类	109
第五章 微量元素测定中的数据处理	118
第一节 误差及控制	118
一、定量分析方法的误差	118
二、正态分布	123
三、可疑数据的舍弃	125
四、有效数字及运算规则	126
五、生物样品的抽样	129
第二节 相关性	130
一、直线相关与回归	130
二、显著性检验	133
三、多元线性回归与逐步回归	136
四、应用实例	150
第六章 脑卒中与微量元素的研究	153

第一节 微量元素的临床研究概况	153
一、常量元素含量变化与脑卒中	153
二、微量元素含量变化与脑卒中	162
第二节 微量元素对脑卒中危险因素的影响	173
一、微量元素与高血压	173
二、微量元素与心脏病	201
三、微量元素与糖尿病	216
四、微量元素与血液动力学	228
五、微量元素与肥胖	237
六、微量元素与吸烟	248
七、微量元素与饮酒	263
第七章 微量元素与血清生化指标的关系	275
第一节 微量元素与血糖	275
一、概述	275
二、锌、铜与血糖	278
三、铁与血糖	278
四、钙、镁与血糖	279
五、钾、钠与血糖	280
第二节 微量元素与血脂	281
一、概述	281
二、锌、铜与血脂	284
三、铁与血脂	287
四、钙、镁与血脂	288
五、钾、钠与血脂	291
第三节 微量元素与载脂蛋白	291
• 一、载脂蛋白的分类及与动脉硬化的关系	291
二、锌、铜、铁、钙、镁、钾、钠与载脂蛋白	294
第四节 微量元素与脂蛋白(a)	296
一、脂蛋白(a)与动脉硬化	296

二、锌、铜、铁、钙、镁、钾、钠与脂蛋白(a)	298
第五节 微量元素与C肽、胰岛素	299
一、概述	299
二、锌、铜与C肽、胰岛素	303
三、钙、镁与C肽、胰岛素	303
四、铁、钾、钠与C肽、胰岛素	304
第六节 微量元素与三碘甲状腺原氨酸和甲状腺激素	304
一、概述	304
二、锌、铜与三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素	306
三、铁与三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素	308
四、钙、镁与三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素	309
五、钾、钠与三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素	309
六、其他微量元素与三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素	310
第七节 微量元素与红细胞压积	311
一、红细胞压积的概念	311
二、锌、铜、铁、钙、镁、钾、钠与红细胞压积	311
第八章 微量元素与心脑血管疾病研究展望	319
第一节 正确评价微量元素在心脑血管疾病研究中的地位	319
一、两种不同的观点	319
二、产生错误观点的原因	320
三、需要尽快解决的问题	322
第二节 微量元素与心脑血管疾病研究的新课题	324
一、微量元素存在的价态和形式	324
二、微量元素的作用	325
三、微量元素的动物模型实验	325
第三节 微量元素与心脑血管疾病的前瞻性研究	327
一、改进实验测定方法	327
二、进行病因学的研究	327

三、寻找预防和治疗心脑血管疾病的有效方法	327
附表	337
表 1 元素常用吸收分析线波长表	337
表 2 火焰原子吸收测定标准条件	339
表 3 AAS 仪器条件及参数	339
表 4 用于原子吸收分光光度分析的标准溶液	340
表 5 标准系列溶液制备表	343
表 6 无机元素不同分析方法和技术的检测限	343
表 7 各种生物体试样中金属元素含量范围	344
表 8 饮用天然矿泉水某些元素和组分的限量指标	344
表 9 每日膳食中微量元素和电解质的安全和适宜的摄入量	345
表 10 中国生活饮用水水质标准	345
表 11 WHO 关于饮用水中无机组分的指导值	346
表 12 WHO 关于饮用水中有毒元素试行限值的国际标准	346
表 13 WHO 关于饮用水中氟化物推荐控制值的国际标准	346
表 14 WHO 推荐的每日膳食微量元素供给量	347
表 15 美国推荐的膳食中无机元素供给量	347
表 16 日本推荐的每日膳食中无机元素供给量	348
表 17 t 界值表	349
表 18 F 值表	350
表 19 F 界值表	351
表 20 配对比较(t 检验)时所需样本含量	352
表 21 两样本均数比较(t 检验)时所需样本含量	353
表 22 随机数字表	354
编后记	355

第一章 绪 论

第一节 微量元素与健康的研究

一、历史的回顾

生存与健康是人们的向往,自有人类历史以来一直是如此。在此过程中,人类经历了三个认识过程。

(一) 单纯食物阶段

国以民为本,民以食为天。这是历代统治者都知道的基本常识。而人民要想活着就得吃饭,而且认为吃得下睡得香就是没病。的确如此,人体基本代谢所需的淀粉、脂肪和蛋白质都是由吃饭得到。人们整天的劳动就是为了一口饭,灾荒年没有饭吃要吗被饿死,要吗挺而走险为盗为寇,也是为了吃饭。因此就有了“手里有粮心中不慌”的说法也就很自然了。

解放后党和政府最关心的也是群众吃饭问题。我国用世界7%的土地养活了1/4的人口。农村、农业和农民一直是党的政策的重心,也是要解决全国人民的吃饭问题。

这个阶段的特点是“吃饱求生存”,与之相适应的食物生产是重数量。

(二) 维生素阶段

人们很早就注意到维生素对于维持机体健康的重要意义,早在我国唐代就有用猪肝治疗雀目和用谷白皮熬粥治疗脚气病的记载。进入本世纪以来维生素的重要性逐渐成为大家的共识。在三座大山压迫下的我国劳动人民,生活不得温饱,各种维生素缺乏病是非常多见的,甚至不少因缺乏维生素而死亡。解放以来特别是近

十年来由于党对劳动人民的关怀和建设事业的发展、人民生活的改善、医疗事业的发展和卫生知识的普及,维生素缺乏病显著减少,某些典型的维生素缺乏病已经绝迹。温饱后的我国人民开始注意起荤素搭配和食物烹调方法,以防止各种维生素的损失。

该阶段的特点是“好吃求口味”,与之相适应的食物生产是质和量并重。

(三) 微量元素阶段

微量元素与健康的论述可以追溯到古代,早在明朝李时珍的《本草纲目》中就有不少用微量元素特别是无机金属元素治疗疾病的描述。某些地方病的发生、人们因迁徙异地而感到的水土不服等主要是由于微量元素的变化引起的。但是微量元素这个名词的出现还是二三十年前的事,近十几年来才逐渐为我国人民所认识。富裕起来的我国城乡人民逐渐认识到微量元素对于健康的重要性,为了补充微量元素,为儿童和老人的健康投资方面投入了大量的人力和物力。好吃求健康和营养为该阶段的特征。相应的食物生产特点是重质量。

上述三个阶段在不同国家和国内的不同地区都是存在的。随着生产力的提高,食物热量对于人类的作用日益降低,除了蛋白质、糖类脂肪和维生素外,微量元素越来越受到人们的重视。

二、微量元素的基本概念

(一) 必需元素和非必需元素

1. 什么是微量元素

微量元素的英文名称叫做 Trace Element,简称 TE,即以微量或痕量程度存在的元素。其定义在各个学科和各个领域不尽相同,即使在医学领域中不同国家也存在差异。例如,日本给微量元素的定义为成人体内存在量10g 以下,每日摄取量100mg 以下的元素。而我国绝大多数学者认为成人体内总含量在5mg 以下的元素,即含量在铁元素以下的元素为微量元素。

世界万物皆由元素组成,人体也不例外。因此,人们的医疗、预

防、保健、人类的食物、动植物的营养成分,以至生命的发生、生老病死和人类的起源无不与元素的含量、元素的理化性质、组成形式及生物学的作用息息相关。科学的进步和测试技术的发展,使人们对微量元素与生命过程的研究成为可能。人体中的组成元素有25种,按其含量的多少可分为常量元素(major element)和微量元素。常量元素占人体质量的95%,它们是O、C、H、Ca、P、K、S、Na、Cl、Mg共11种,其它14种元素中含量最多的是铁,在人体中约有5 g,按一般人体重60 kg 计算约为 $83 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ 。我国大多数专家认为,在体内,含量在铁以下的元素称为微量元素。自然界存在的元素有81种,目前人体内发现有50多种,随着科学技术的发展和检测技术的提高,自然界中的元素在人体内都有可能被找到。

按人体需要的情况又可把微量元素分为以下4组:

(1) 必需微量元素。1973年WHO规定人体必需元素有14种,它们是Zn、Fe、Cu、Mn、Cr、Mo、Se、Ni、V、Sn、F、I、Si。

(2) 可能必需元素。是指有人报道它是必需元素,但没有得到国际公认。

(3) 有生物作用的元素。是指在体内确有一定的生物学作用,但不构成组织或细胞的特定成分。

(4) 有害元素。

2. 微量元素的必需性

必需性的标准是:它是维持生命所必需的,它的缺乏会导致生物体的死亡或功能失调,它是一种非常严格的定义,但是在实际上很难应用。而且,当元素需要量极微或即使严重缺乏也不会造成死亡。元素必需性有很多标准。其中有性状-代谢说(Schroeder 1986)、生理异常说(Cotzias 1987)、生理需要说(Davies 1985)、正态分布学说(Liebscher 和 Smith 1986)、代谢说(Watschinger 1984)等。

由上可见,尽管学者报道不同,但必需微量元素必须满足以下条件:

(1) 性状 以一定的浓度普遍存在于自然界的动植物体内；其丰度落在某些已知具有生物功能的元素丰度范围内；化学性质与某些已知的生理功能相适应。

表 1-1 微量元素必需性的最初报告

元素	符号	报告者和论文发表杂志
铁	Fe	大约 17 世纪
碘	I	Chatin A; C R Acad Sci, 30~39 (1850~1854)
铜	Cu	Hart EB, Steenbock H, Waddell J, et al. J Biol Chem. 1928; 77: 797
锰	Mn	Kemmerer AR, Elvehjem CA, Hart EB. J Biol Chem. 1931; 94: 317
锌	Zn	Todd WR, Elvehjem CA, Hart EB. Am J Physiol. 1934; 107: 146
钴	Co	Underwood EJ, Filmer JF. Aust Vet J. 1935; 11: 84
钼	Mo	Richert DA, Westerfeld WW. J Biol Chem. 1953; 203: 915
硒	Se	Schwarz K, Foltz CM. Am Chem Soc. 1957; 79: 3292
铬	Cr	Schwarz K, Wertz W. Arch Biochem Biophys 1959; 85: 292
锡	Sn	Schwarz K, Milne DB, Vinyard E. Biochem Biophys Res Commun. 1970; 40: 22
钒	V	Schwarz K Milne DB. Science. 1971; 174: 426
氟	F	Schwarz K Milne DB, Bioinorg Chem. 1972; 1: 331
硅	Si	Schwarz K Milne DB. Nature. 1972; 239: 333
镍	Ni	Nielsen FH, Ollerich DA. Federation Proc. 1973; 33: 1767
砷	As	Nielsen FH, Myron DR, Uthus EO. In Trace Element Metabolism in Man and Animal. 1978; 3: 244
锂	Li	Patt E, Pickett EE, O'Dell BL. Bioinorg Chem. 1978; 9: 299
镉	Cd	Anke M, Henning A, Groppel B, et al. In Trace Element Metabolism in Man and Animal. 1978; 3: 540
铅	Pb	Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M. Arch Tierernähr. 1981; 31: 731
铝	Al	Carlisle EM, Curran MJ. 1993; 7: A205
铷	Rb	横田克彦, 木村美惠子, 细川嘉则. 第47回营养·食粮学会报告. 讲演要旨集. 1993; 196

(2) 代谢 口服时毒性很低;能透过胎盘和乳腺屏障;组织浓度维持不变或随衰老而降低;刺激或促进生长。

(3) 功能 缺乏该种元素时产生结构、功能或代谢异常;体内存在对该元素的平衡调节机制;与酶、维生素或激素的结构或功能相联系。

由此看来条件(1)是必需元素的基础,条件(2)是必需元素的前提,条件(3)是必需元素的本质。满足条件(1)和(2)者方可称为可能必需元素,其中能证明满足条件(3)中任一项者,可称为必需元素。能在两种以上实验室证实者才能得到公认。

(二)必需元素的发现

由于微量元素具有营养作用,所以,在哺乳类、鸟类等高等动物的食物缺乏微量元素时给予该元素就不会看到由于缺乏该元素而引起的各种症状。表1-1列出了动物实验必需性的最初报告。

在人体14种必需微量元素中最早发现的是铁,其次是碘,其它都是在本世纪20年代后期才陆续发现。虚线后的 As、Li、Cd、Pb、Al、Rb 等元素虽有人报道是必需元素,但尚未被国际卫生组织承认。

(三)微量元素的计量单位

在各生命科学领域中,生物和人体的微量元素含量表示方法,不同地区、不同学术领域、不同学者用的不尽相同。过去采用最多的是 ppm(part per million)、ppb(part per billion)、 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ 等,如今要求都采用国际单位制或允许使用的 SI 补充单位。规定固体以 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 表示;液体用 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 表示;气体用 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 表示。

第二节 脑卒中的分类

一、概述

医学上说的脑卒中(stroke, apoplexy)是脑血管病,就是颅内

的血管发生意外的情况,使人的脑血管供血发生异常,因此又称脑血管意外(cerebrovascular accident)。有时候人们把中风叫做半身不遂,古代医学书籍上叫做中风不语,有时候中风病人并不是半身不遂,而是头疼、呕吐、头颈发硬,甚至抽风、昏迷,也有的时候四肢瘫痪。通常人们把脑卒中叫做脑血栓,但严格地讲很多脑卒中不是脑血栓,而是脑出血、血栓性栓塞或蛛网膜下腔出血等。由此看来,脑卒中是一组脑血管疾病。

二、脑卒中的种类

脑卒中是急剧发展的局部或半球的脑功能障碍,持续 24 h 以上或导致死亡。除血管病源外无其它目前可观察到的明显原因。通常可分以下几种。

(一) 脑血栓(或称血栓性脑梗塞)

- (1) 常于安静状态下发病;
- (2) 大多数无明显头痛和呕吐;
- (3) 发病较缓慢,多逐渐进展或呈阶段性进行;
- (4) 一般意识清晰或轻度障碍;
- (5) 有颈内动脉系统或椎基底动脉系统缺血症状。TIA 病史、局灶性体征包括 RND 即发病后 3 周内症状消失者;
- (6) 发病 6 h 以后腰穿脑脊液一般不含血;
- (7) 脑超声波、CT 检查可帮助明确诊断。

(二) 脑栓塞(或称栓塞性脑梗塞)

- (1) 急骤发作;
- (2) 多数无前驱症状;
- (3) 可意识清楚或伴有短暂意识障碍;
- (4) 发病 6 h 后腰穿脑脊液不应含血;
- (5) 有颈内动脉或椎基底动脉系统供应区缺血症状;
- (6) 栓子来源大多为心源性,可伴有其它脏器、皮肤、眼结膜栓塞症状。

(三) 脑出血

(1) 常于体力活动或情绪激动时发病；
(2) 发作时常有头痛和呕吐；
(3) 病情进展迅速，常有意识障碍、偏瘫和其他神经系统局灶症状；

- (4) 多有高血压病史和动脉硬化体征；
(5) 脑超声波检查多有中线波移位；
(6) 必要时可进行腰穿，脑脊液多含血和压力增高；
(7) 发病早期 CT 检查可确诊。

(四) 蛛网膜下腔出血

(1) 发病急骤；
(2) 常伴有剧烈头痛和呕吐；
(3) 意识清晰或轻度障碍，可伴有精神症状；
(4) 常有脑膜刺激症，少数可伴有颅神经或肢体瘫痪等局灶体征；

- (5) 腰穿脑脊液呈血性；
(6) CT 检查和脑血管造影有助于确诊。

(五) 难分类脑卒中(或称急性难分类脑血管病)

有符合上述脑卒中定义的病史、病情，但难于作出分类诊断，甚至不能鉴别出血性或缺血性卒中者，归入此类。如系脑血栓或脑栓塞均应诊断为脑梗塞。

(六) 短暂脑缺血发作(TIA)

(1) 为短暂有、可逆有、局部有脑血液循环障碍，可反复地发作，少者 1~2 次，多至数十次，多与动脉粥样化有关；
(2) 可表现为颈内动脉或椎基动脉系统的缺血症和体征；
(3) 每次发作持续时间通常在数分钟至 1 h 之内，症状和体征在 24 h 内。

第三节 脑卒中的危险因素

一、以往的研究概况

心脑血管疾病是危害人类健康的主要疾病,全世界都投入了很大的力量进行研究,从已得到的结果看,脑卒中中与以下几种因素有关。

(1) 高血压 血压愈高,发生脑卒中的危险性愈大。

(2) 糖尿病 明显的糖尿病是脑卒中的易患因素。

(3) 心脏病 心律不齐与脑梗塞的发生有直接关系,心房纤颤与栓塞性脑卒中显著相关。

(4) 营养因素 营养因素对脑卒中的发生有重要影响,低蛋白、高脂肪可能是影响脑卒中的发病率的一个因素。

(5) 血脂 血脂与脑卒中的发生有明显的因果关系。

表 1-2 影响脑卒中的因素

因 素	危险度	因 素	危险度	因 素	危险度
BMI/kg·m ⁻²		腰围/cm		腰臀比	
<24.44	1.0	81.28	1.0	<0.798	1.0
24.44~28.40	1.2	81.28~92.71	1.6	0.798~0.874	1.4
>28.40	1.7	>92.71	2.0	>0.874	2.1
糖尿病		高血压		吸烟/年	
无	1.0	无	1.0	0	1.0
有	4.1	有	2.6	>0~19	1.4
先心病		其他心脏病		20~39	1.8
无	1.0	无	1.0	≥40	2.0
有	5.5	有	5.2		
教育程度		体力劳动		饮酒/g·d ⁻¹	
<高校	1.0	弱	1.0	0	1.0
高校	0.8	中	0.6	>0~4	0.9
>高校	0.6	强	0.8	>4	0.6