

全国微量元素临床研究及 测试分析学术讨论会文集

上海市测试中心
上海市计量测试学会

1983.10. 上海

前 言

微量金属元素对于人体健康的影响已日渐引起人们的重视。近年来不少单位已开始了这方面的研究，有些项目取得了可喜的成就。影响人体中各类微量元素分布的因素比较复杂，因此探测有关微量元素对人体生理机制的影响及其影响的因素是一项十分艰巨而细致的工作。鉴于本项研究涉及到痕量元素的分析和测试，环境化学及临床化学等等学科，因此聚集不同学科的人员共同讨论，集思广益，对总结过去经验，交流各方心得，开发新的课题将起到积极的作用，为此上海市计量测试学会所属仪器分析专业委员会与上海市测试中心联合举办了微量元素临床研究和分析测试学术讨论会。

在会议征文期间收到全国有关单位论文 92 篇，经过审稿，收入本论文集 78 篇，其中除少数为详细摘要外大部分以全文刊出，供有关单位参考，限于出版条件，部分图表未能收入，同时由于编辑人员水平的局限，文集中必有欠妥、疏漏或错误之处，故请读者指正。

会议筹备组

一九八三年十月 上海

目 录

克山病的生物地球化学病因研究.....	(1)
关于铝缺乏和克山病病因关系的研究.....	(4)
微量元素与鼻咽癌.....	(9)
微量元素在家兔实验性肾炎时的代谢改变.....	(15)
胃癌与消化性溃疡组织中微量元素的分析.....	(19)
扁平苔藓和白斑患者头发中微量元素的初步分析.....	(26)
锌与胃癌——胃癌病人与非癌病人胃组织、胃液、血清及尿中锌含量的测定	(32)
胚胎期缺碘对甲状腺及骨发育的影响.....	(36)
食管癌患者头发、血清和癌组织中微量元素的分析.....	(41)
肝病血与肝组织中铜的含量变化及其代谢异常.....	(47)
口腔粘膜白斑和鳞癌组织中微量元素的初步分析.....	(52)
微量元素测定在某些神经系统疾病中的意义.....	(59)
二十九例血液病患者血清锌测定.....	(65)
微量元素锌与口腔粘膜病关系的初步探讨.....	(71)
尿毒症时微量元素代谢的研究.....	(78)
脑功能轻微失调与微量元素铝和铜的关系.....	(83)
胚胎期——新生期缺碘及成年期缺碘对中枢神经系统影响的实验研究.....	(87)
缺碘性甲状腺肿演化过程的实验研究.....	(97)
克山病患区、非患区人群血、发中铝、铜含量的测定.....	(108)
血铝、铜含量与发铝、铜含量的相关分析.....	(115)
慢性肾功能衰竭病人微量元素的变化.....	(119)
头发中低锌与脱发的相关 ——正常人与全身性红斑狼疮病人头发中微量元素的测定.....	(124)
微量元素的分光光度法测定与其临床应用——I 微量元素铜.....	(127)
CaNa ₂ EDTA 对尿锌排泄作用的探讨.....	(135)
低镁血症五十例临床分析.....	(140)
锌缺乏一例报告.....	(143)
铅与多动的关系——动物实验报告.....	(145)
电焊工锰中毒早期诊断指标探讨.....	(147)
发锰正常值及其在锰中毒诊断中的价值探讨.....	(151)

慢性铅中毒早期诊断指标的探讨·····	(154)
锌治疗某些皮肤疾病的疗效评价·····	(158)
正常人精浆中的微量元素——(摘要)·····	(160)
16例慢性铅中毒病人全血中Mn、Fe、Cu、Zn、Pb 测定结果的分析 ——(摘要)·····	(163)
☆ ☆ ☆ ☆	
测定毛、骨中金属(锌、铁、铜、铅、钠、镁、钙)的预处理·····	(166)
克山病人与健康人血中钡、锶、铜、锌、钾、钠、钙、镁含量的测定·····	(170)
微量元素的原子吸收分光光度法测定与其临床应用——I 微量元素锌·····	(181)
无焰原子吸收法同时测定血清中的铬、锰、铜·····	(188)
不同的干燥和灰化过程中生物样品微量元素损失的放射化学研究 ——I 锌、钼、镉、硒·····	(194)
克山病人头发中八种元素的水平·····	(200)
发射光谱溶液干渣法测定人发样品中的微量金属元素·····	(206)
人发中铜、锌、锰、铁的原子吸收光谱测定·····	(216)
血清铜、锌、镁的原子吸收光谱分析·····	(222)
原子吸收光谱法测定生物组织和全血中的铅与镉·····	(228)
三通进样器原子吸收光谱法测定尿铅·····	(236)
去蛋白法测定全血中铅和镉的方法改进·····	(243)
人乳与牛奶中四种微量元素的测定·····	(246)
人体组织中微量元素的光谱测定法·····	(250)
长期动态观测克山病病区与非病区粮食中几种微量元素·····	(262)
冷原子荧光光度法测定人体血液中的痕量汞·····	(267)
ZH 型 石墨管的设计及其灵敏度和双峰形成的机理·····	(277)
石墨炉原子吸收法直接测定血清中铬·····	(285)
头发汞、锌、铅、铜的测定和含量·····	(290)
克山病人血清中铜、锰、铬、钼的水平·····	(295)
健康人及复发性口疮病人血液中铜、锌、铁、镁含量的测定·····	(301)
血清和尿中微量铜的方波极谱测定法·····	(310)
苏州太仓地区200例正常人血清镁和106例尿镁正常值报告(原子吸收光谱法) ·····	(316)
火焰原子吸收光谱法测定血清中的锌·····	(318)
无焰原子吸收光谱法测定微量血中的镉·····	(323)
应用原子吸收分光光度法测定尿钙正常值·····	(327)
铝制剂治疗实验性矽肺生物材料中铝的 CAS-TPB 分光光度法测定结果·····	(329)
阳极溶出伏安法测定血及尿中镉含量·····	(332)
广东顺德肝癌病人与健康人头发中微量元素含量的比较·····	(336)

原子吸收分光光度法测定血清镁·····	(343)
胆结石中金属元素的光谱检验——(摘要)·····	(345)
☆ ☆ ☆ ☆	
磷的生化与临床意义·····	(346)
稻米中微量元素含量与胃癌死亡率的关系·····	(350)
黑龙江省几种粮食和马铃薯中铜、锌、锰、铁、钼含量·····	(354)
绍兴市区63人血铅、血镉的调查研究·····	(359)
包头地区 194 名正常成人尿铅上界值·····	(363)
克山病病区内外环境中几种微量元素含量的研究·····	(365)
微量元素在医学生物学领域中的研究概况——(摘要)·····	(367)
☆ ☆ ☆ ☆	
二次离子质谱法 (SIMS) 在生物医学上的应用·····	(369)
人发中 Cu、Zn、Mg、Mn、Fe、Pb、Cr、Ca 的分析	
——样品预处理方法的研究·····	(375)
上海市自然人群全血中铁、钙、镁、铅、锰、锌、铜、铬含量探讨·····	(384)
组织和体液中微量元素研究问题探讨之一	
——应用标样改善测试过程质量·····	(392)
组织和体液中微量元素研究问题探讨之二	
——建立正常值的意义·····	(398)
气相色谱在生化微量元素分析方面的应用·····	(403)
测定人体组织中微量元素的新技术	
——感应耦合等离子体发射光谱法·····	(404)

克山病的生物地球化学病因研究

于 维 汉

(哈尔滨医科大学)

克山病是1935年首次于黑龙江省发现的一种慢性地方性心脏病。

1953年以来,作者等在黑、吉、辽、冀、豫、鲁、晋、甘、鄂、陕、川滇、内蒙、藏进行了60余万人次的居民检诊,对3500余例的克山病人进行了诊治和随访。作了尸检479例。

1965年起,设立了长期预防和观察点,对1.6万居民进行了系统研究。对371个家庭(在两个病区)进行了三至五年的主、副食改善预防。同时用1800只动物作了实验研究。在六个重病区作了膳食调查和分析研究。对病区和非病区的326份粮食样品和更多的毛发进行了铜、锌、锰、铁、钼和硒等微量元素的测定。

根据上述工作:

I、克山病可以分为四个临床型,即潜在型、急型、慢型和亚急型。

II、克山病的典型病理改变如下:

- (1) 心脏的明显扩张(肌源性扩张)和相对的增重。
- (2) 心肌的弥漫性变质和新旧病变并存。
- (3) 病变主要发生在心肌实质而细胞浸润为继发。
- (4) 病变呈灶状分布于心肌。
- (5) 心肌刺激传导系统受累。
- (6) 21.5%的病例合并有心脏附壁血栓,病人可以发生栓塞。

III、流行特点

克山病呈明显的地区、时间和人群发病特点。

IV、定义。

克山病是一种原因未明的慢性病程的心肌疾病。在发病上有一定的地区、时间和人群发病的特点。临床上可以分为潜在型、急型、亚急型和慢型。

克 山 病 的 流 行 特 点

克山病在我国从东北向西南呈一带状分布流行。病区为一过渡地带,微量元素容易被淋溶流失。克山病地区居民中,克山病的检出率可达11%(陕西省黄龙县,1958年)。在病区克山病在心血管疾病的总发率中可占42%(黑龙江省北安县,1962年)。在克山病多发季节住院病人的过半是克山病(云南省楚雄州医院儿科病房,1972年8月)。

邻接中国病区的朝鲜北部山区于1951年有过发病的报告。日本的长野县1957年报告有过克山病——当地称之为信州心肌病。但与我国病区相接的苏联西伯利亚没有克山病的发生。赤道非洲有类似克山病的原因不明心肌病发生在当地居民中的报告，但其与克山病的关系不清。

本病有明显的多发年和少发年，但总的趋势，近年发病在明显的减少。1955年黑龙江省的发病率为十万分之32.7，而1961年为十万分之1.9。以省为单位克山病在多发年常集中在邻近的几个县同时发生，在一个人民公社常在邻近几个自然屯发生。在一个县多发年发病率可高达十万分之980(黑龙江省尚志县，1969年)。

北方病区克山病的90%于11月至2月间发病，且多为急型，在南方多发于6月至8月间，主要为亚急型。

克山病有明显的人群发病特点。99%以上的病人发生于病区自产自给的农民社员而且主要发生在农民社员之生育期妇女和断奶后学龄前儿童。病区的非农业人口极少发病。三分之一的病人呈家庭多发。病区常同时有地方性甲状腺肿和大骨节病的流行。病区尚未发现类似克山病的动物心肌病。

从克山病流行特点看，克山病的病因似与病区的自然环境的地球化学因素有关。即病区水土因子通过食物链作用于病区自产自给的农民而发病。

水土因子和膳食条件与克山病的发病

黑、冀、鲁、晋、滇、藏等六个地区的病区与非病区的膳食对比调查和作物、毛发中的某些微量元素测定证实，不只病区居民的膳食为自产自给，同时主食常年偏食而且硒等微量元素定量分析表明缺乏或失平衡。膳食品种的单一，内容的贫乏尤为醒目。黑龙江省富裕县克山病多发年发病地区的居民膳食中主食的90.16%为玉米，而邻近的当地非病区58.6%为小米，28.1%为玉米，11.3%为小麦粉，1%为黄豆，即在主食上非病区为混合食而病区为单一主食。副食的品种也呈现同样的现象，即品种单一，质量贫乏。

可见，在病区水土背景上，自产自给膳食的长期偏食，更加暴露了生物地球化学病因因子，致使农民社员发病。

预防膳食的防治研究

1965年以来，我们在黑龙江省德都县和富裕县的病区农村，对371个家庭，1500个居民进行了膳食改善的发病预防观察。在德都县兴隆公社星火三、七队每天每人给250g豆腐，进行副食改善；在富裕县繁荣公社48号新村在主食玉米中加10%黄豆粉进行主食改善。前者观察两年，后者观察五年，实验点区没有发生新病人，而对照点不断发生病人且有死亡者。

两个膳食预防点的事实说明，黄豆制品可以预防克山病的发生。

动物实验

用玉米或莠麦对1800只大白鼠进行实验结果。病区饲料组心肌坏死的检出率可达6-

13%，而非病区组则未有检出。如病区组饲料中加入黄豆粉则心肌坏死的检出率明显减少。实验动物的 ^{75}Se 吸收率高，说明缺硒。

结 语

1. 克山病是一个慢性病程的心肌病。作者认为克山病是一种不能分类型 心肌病 (Unclassified Cardiomyopathy)，其病因为一种生物地球化学性营养因子 (bio-geochemical and Nutritional factor)，即病区取决于生物地球化学因子，病区内的人群发病取决于其膳食条件。

2. 病区居民的发病是因为长期偏食自产的主食和贫乏的副食，即病区的水土因子通过食物链作用于人体，尤其在营养上有特殊需要的人群——如育龄妇女和断奶后学龄前儿童中发病。

3. 病区的膳食改善预防证明，黄豆制品有预防作用。

4. 动物实验证明，病区谷物中含有致大白鼠心肌坏死因子，而黄豆可减少其坏死。实验动物缺硒。

5. 克山病相当于WHO/ISFC心肌疾病分类中的不能分类心肌病，作者提议为地方性心肌病 (Endemic Cardiomyopathy)。

参 考 文 献

(1) Su Yin and Yu Weihai: A study on the nutritional bio-geochemical etiology of Keshan disease. Chin Med J 59(8): 461, 1979

(2) Keshan disease research group of the Chinese Academy of Medical Science: Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. Chin Med J 92(7): 477, 1979

(3) Yu Weihai and Sekiguchi M.: Is Keshan disease a form of cardiomyopathy? A table discussion. Bulletin of the Heart Institute, Japan, 1982 (In print)

(4) Report of the WHO/ISFC Task Force on The Definition and Classification of Cardiomyopathies. Br Heart J 44: 672, 1980

关于钼缺乏和克山病病因关系的研究

王 凡 李广生 安汝国

(白求恩医科大学地方病研究所, 长春)

我们自1961年提出克山病的生物地球化学病因说以来⁽¹⁾, 一直从两方面进行探索: 一是利用实验病理学方法从病区粮食、蔬菜和饮水中寻找致病因素; 二是对病区外环境中能引起心肌缺血、缺氧的因素进行研究, 以期能逐步阐明克山病病因。本文将就我们在克山病病因研究工作中的进展作一综合报导。

一、致病因素存在于病区粮食中

从生物地球化学病因学说出发, 在早期我们就注意研究病区粮食、蔬菜和饮水中是否有克山病的致病因素, 反复用病区粮食、蔬菜和饮水进行多次实验病理学研究。同时我们根据克山病心肌的病理形态特点, 认为克山病的心肌病变是属于缺血缺氧性质的⁽²⁾。因此还对各种能造成心肌缺血缺氧的因素进行了实验病理学研究。

在研究中我们发现, 用克山病病区粮喂养的动物, 其心肌对亚硝酸盐所致缺氧性损伤的敏感性增高。在同样剂量亚硝酸盐中毒的条件下, 用克山病病区粮所喂养的动物, 其心肌坏死的检出率和心肌坏死面积均较用非病区粮喂养者明显增加。经统计学处理两组间差异显著。说明在克山病病区粮食中存在着某种能致心肌损伤的因素, 在亚硝酸盐协同作用下容易使其作用显露出来, 这种因素在各不同病区的粮食中比较普遍地存在着, 因此它可能和克山病病因有一定关系⁽³⁾。

二、钼盐对克山病有一定预防效果

鉴于克山病病区粮食中存在着能致心肌损伤的因素, 为了阐明病因及寻找有效预防方法, 我们开展了对某些因素预防效果的实验病理学研究。经过筛选的结果, 发现向病区粮饲料中加入钼酸铵或增加当地产的黄豆粉比例时, 都可以大大减轻其致病作用, 有一定预防效果。其中以钼酸铵的效果最明显⁽³⁾。

钼酸铵已被证明是一种有效的微量元素肥料, 有明显增产效果, 目前在农业上已开始推广使用。从预防克山病角度出发, 我们和云南楚雄州克山病防治研究所, 中国科学院地球化学研究所等单位协作, 从1976年起在云南省牟定县青龙公社牌坊、龙丰两个相邻的大队, 用农用仲钼酸铵施肥进行预防克山病的人群观察, 以牌坊大队(2089人)为施肥点, 龙丰大队(1717人)为对照点。两个大队皆为克山病较重病区, 且病情很接近, 近几年皆不断有新患发生。1976年7月开始施肥, 在施肥前对两个大队2—7周的儿

童进行了临床检诊。检查结果,各型克山病的检出率牌坊大队为6.6%,龙丰大队为6.8%。从1976年10月开始吃施钼肥粮起到1979年9月底止,经过三年连续观察,结果施钼肥点的牌坊大队新发生亚急性型克山病1例,无死亡,三年累计发病率为0.47%;而对照点龙丰大队共新发生亚急性型和自然慢克山病11例,死亡7例,三年累计发病率为6.30%。经统计学处理,两队间差异非常显著($P > 0.01$)⁽⁴⁾。初步表明施钼肥能降低克山病的发病率,有一定预防效果。

在总结前三年工作基础上,为了排除偶然性以保证实验结果可靠,我们扩大了观察点。将原来的对照点龙丰大队扩大为新的施钼肥点,而将与其相邻的田丰大队(各种自然条件和克山病发病率与龙丰大队相近,人口共2929人)作为新的对照点,从1979年10月开始,再继续进行三年观察。到1980年9月底止,第4年的观察结果是原施肥点牌坊大队新发生亚急性型克山病1例,发病率为0.45%;新的施肥点龙丰大队新发生亚急性型克山病1例,发病率为0.56%;而新对照点田丰大队共计发生亚急性型及自然慢型克山病6例,发病率为2.05%。其发病率和两个施钼肥点之间差异仍较显著($P < 0.01$),和前三年的结果相似⁽⁵⁾。

关于钼施肥能预防克山病发病的机制,目前尚不清楚。首先需要考虑的有下述两种可能性:(1)钼缺乏可能是克山病的基本原因,即病区粮食中的致病因素就是钼缺乏。支持这一观点的主要理由是,中国科学院地球化学研究所曾提出某些病区玉米中钼的含量与克山病发病率呈负相关⁽⁶⁾。在云南观察点上测定了施钼肥前后粮食中的钼含量,证明施钼肥后粮食中钼含量逐年有所增加。结合施钼肥对克山病有预防效果的事实,把钼缺乏作为克山病病因来考虑是有一定理由的。但要证实这一点,还要作更多工作。我们曾用施钼肥的病区粮和未施钼肥的病区粮分别喂大白鼠3个月后,再用同样剂量亚硝酸盐作激发条件,其心肌坏死检出率及坏死面积,两组间均未见明显差别。表明施钼肥后粮食中所增加的少量钼并未能完全消除其致病作用,似乎除钼缺乏外,可能还有其他致病因素,还需做进一步探索⁽²⁾。施钼肥预防克山病有效,也可能是由于钼能降低粮食、蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐的含量,间接地减少了造成急性心肌缺氧的条件而起到预防作用。已知钼与植物氮代谢有密切关系,在植物界广泛存在的硝酸盐还原酶就是一种含钼的蛋白质⁽⁷⁾。在外环境中缺钼时,可使植物中硝酸盐、亚硝酸盐含量增加⁽⁸⁾。在我们观察点上的测定,也证明施钼肥后粮食中硝酸盐、亚硝酸盐含量都有所下降。

我们通过动物实验证明亚硝酸盐急性中毒可引起缺氧性心肌坏死,并且它还能加重病区粮食中致病因素的作用,造成更为严重的心肌损害。而用其他一些缺氧因素则无这种加重作用⁽³⁾。即证明病区粮食中的致病因素和亚硝酸盐之间有特殊的协同作用。我们曾在喂克山病区粮的动物,用其他一些能造成心肌缺血缺氧的因素如冰水泳和注射异丙基肾上腺素作条件,观察它们和病区粮中致病因素之间有无协同作用。冰水泳实验的方法是用断乳后的大白鼠60只,分2组,每组30只,分别喂以同样配方(玉米87%,黄豆10%,鱼粉2%,精盐1%)配制的克山病区粮(尚志县产)和非病区粮(大兴县产)。喂养3个月后,将两组动物同时放在4℃的冰水槽中游泳5分钟,取出动物隔48小时后杀死,取心脏作病理形态学观察。实验结果,病区粮组30只动物中有19只出现心肌坏死,

坏死平均面积0.44，而非病区粮组30只动物有18只出现心肌坏死，坏死平均面积为0.57，两组间两种指标皆无明显差别（ $P > 0.05$ ）。

注射异丙基肾上腺素的实验，是用断乳后大白鼠60只分2组，每组30只，分别喂以呼伦贝尔盟克山病病区粮和金县非病区粮68天后，两组动物同样每天皮下注射异丙基肾上腺素1次，每次0.1mg/kg，连续注射2天，末次注射后48小时杀死动物取心脏作病理形态观察。实验结果，病区粮组30只动物中有11只发生心肌坏死，平均坏死面积0.77，而非病区粮组29只动物中有16只发生心肌坏死，平均坏死面积为1.26，两组间两种指标皆无明显差异（ $P > 0.05$ ）。

上述实验结果表明，冰水泳和皮下注射异丙基肾上腺素虽然都能造成缺氧性心肌坏死，但喂病区粮组和喂非病区粮组之间见不出明显差异，皆不能使克山病病区粮食中致病因素的作用充分暴露出来，而只有亚硝酸盐可以使其暴露出来，造成更严重的心肌坏死。这就提示，克山病病区粮食中的致病因素和亚硝酸盐之间可能存在着某种特殊关系，它和亚硝酸盐起协同作用损伤心肌。因此可以考虑即或粮食中的致病因素没有因施钼肥而有所改变，但如能使自然摄入的亚硝酸盐量减少时，也可能切断发病环节，减轻心肌损伤，起到预防发病的作用。

三、病区粮食中的致病因素能引起心肌无机元素代谢障碍

最近我们用病区粮喂养动物，研究了病区粮对心肌无机元素代谢的影响⁽⁹⁾。实验用尚志县病区粮及大兴县非病区粮以同样配方（玉米87%，黄豆10%，鱼粉2%，精盐1%）配制的饲料喂养大白鼠，3个月后，经胃灌入亚硝酸钠溶液2次，每天75mg/kg，两次间隔6小时，末次灌药后18小时杀死动物，取心脏用原子吸收光谱方法测定心肌中几种主要无机离子（钾、钠、钙、镁、铜、锌、铁）的含量，实验结果证明，单纯喂病区粮的动物心肌中钙含量低于单纯喂非病区粮者。当投给亚硝酸钠以后，喂非病区粮组动物心肌内钙含量无明显变化，而喂病区粮组动物心肌内钙含量则明显增加，经统计学处理差异显著（ $P < 0.05$ ）。这一结果一方面表明克山病病区粮食中确实存在着某种致病因素，它可引起心肌内无机元素代谢障碍，特别是能引起与心肌功能和心肌坏死都有密切关系的钙离子的代谢障碍；另一方面也说明病区粮食中的致病因素和亚硝酸盐之间确实有着特殊的协同作用，两者共同作用可以大大加重心肌代谢障碍，尤其重要的是它能使心肌内钙大量增加。而据文献记载，心肌内钙的过负荷在心肌坏死的发生中起关键作用⁽¹⁰⁾。这也许就是亚硝酸盐更容易使病区粮食的致病作用显露出来的原因之一。此项结果和我们以前实验病理学研究结果是一致的，值得重视。

四、对克山病病因研究的展望

根据上述研究结果，我们证明克山病病区粮食中存在着致病因素，它首先能引起心肌代谢障碍，表现在心肌无机盐代谢发生异常，可能还有其他方面的代谢异常。在这种代谢异常基础上，心肌对急性缺氧性损伤变得特别敏感，尤其是对急性亚硝酸盐中毒敏感性更高，易造成更明显的心肌坏死。我们从实验病理学方面以及从心肌代谢方面研

究,均证明了病区粮食中的致病因素和亚硝酸盐之间有着特殊的协同作用。从临床发病情况看,急重型克山病的发病及临床经过均反映出病因作用的急剧性和一过性特点。在暴发流行时,急型重型克山病例多在发病季节的早期集中发生在较短一段时间内。这些现象单用心肌慢性营养缺乏或代谢障碍尚难完全解释,而如果在这个基础上再加上急性缺氧因素协同作用,则较易理解。亚硝酸盐一类物质可能就是造成这种心肌急性缺氧的因素之一。

植物中硝酸盐、亚硝酸盐的含量是一个极易变动的因素,受多种因素影响。除了受植物种属、土壤中含氮量影响外,还受某些化学物质含量的影响,如土壤缺钼时植物中硝酸盐、亚硝酸盐的含量增加。如果亚硝酸盐过多与克山病发病有一定关系的话,那么钼缺乏也必将成为发病环节中的一个因素。另外,某些环境气候因素如干旱、霜冻、日照不足等情况都可使植物中硝酸盐、亚硝酸盐含量增多⁽¹¹⁾。因此,植物中硝酸盐、亚硝酸盐含量也容易出现年度差别。这一点也许和克山病的年度多发有一定关系。

今后在克山病病因研究中,如果能充分利用亚硝酸盐造成动物心肌坏死这一手段以及亚硝酸盐和病区粮食中致病因素之间的特殊协同关系,深入研究病区粮食中致病因素的性质,包括某些营养成分和化学元素的作用,将有助于阐明克山病的基本原因。

在克山病的致病因素的本质尚未阐明以前,设法减少从饮食中少摄入的亚硝酸盐也会起到一定的预防作用。因此继续开展施钼肥预防克山病的人群观察,以及改良水质减少饮水中硝酸盐、亚硝酸盐含量是完全必要的。在施钼肥中应特别加强对蔬菜的施肥,因为蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐的含量远比粮食中为多。另外深入研究影响亚硝酸盐对心肌损伤作用的各种条件,也将有利于对克山病致病因素的阐明。

我们还发现病区粮食中的致病因素极易受各种因素的影响,其致病作用之强弱变动性较大。目前我们初步看到甲状腺功能状态对病区粮的致病作用有明显影响。我们曾用山东省病区地瓜干饲料喂养大白鼠,然后用亚硝酸钠灌胃,检查其心肌坏死情况。结果看到在地瓜干饲料中如加入0.04%甲状腺粉时,可以增加心肌坏死之检出率,而在地瓜干中加入0.2%甲基硫氧嘧啶时,则可以大大减轻心肌坏死。

所有这些结果都说明,病区粮食中的致病因素一方面和亚硝酸盐之间有密切的协同作用,另一方面和甲状腺功能状态之间也可能有一定关系。根据克山病尸体解剖资料,有较多病例同时有甲状腺肿存在(出现率均约占60~80%)^(12, 13),也有人提到在胶样甲状腺肿或甲状腺功能亢进时可发生散在性心肌坏死⁽¹⁴⁾。最近有人报告,患甲状腺机能亢进症时,尽管没有冠状动脉狭窄也可引起缺血性心脏病⁽¹⁵⁾。故今后在研究克山病病因及发病机制时,对于甲状腺功能状态和克山病发病的关系,也应作为一个研究内容。

另外我们在研究亚硝酸盐对心肌致病作用的过程中,还初步看到锰盐也与亚硝酸盐有协同作用,也能大大加重心肌坏死的程度。只是实验条件尚难控制,机制也不清楚。但是锰是克山病病区粮食中含量较多的元素之一⁽¹⁶⁾。文献中也曾报告在缺血性心脏病发病率高的地区土壤中锰含量较高⁽¹⁷⁾。因此锰和病区粮食中致病因素的关系以及它和亚硝酸盐之间的关系,也是值得注意的。

参 考 文 献

- (1) 王凡等: 从生物地球化学看克山病的原因。吉林医科大学学报 (1), 1961; 中华医学杂志 49(2): 112, 1963。
- (2) 王凡等: 从病理形态学的变化探讨克山病病因。吉林医科大学学报(1), 1961; 中华医学杂志 48(1): 17, 1962。
- (3) 王凡等: 关于克山病病因的实验研究。中华医学杂志 59(8): 471, 1979。
- (4) 钼酸铵施肥预防克山病科研协作组: 钼酸铵施肥预防克山病试点总结, 未发表资料。
- (5) 钼与克山病关系研究协作组: 1979年1月至1980年9月钼酸铵施肥预防克山病工作总结。未发表资料。
- (6) 中国科学院地球化学研究所环境地质研究室: 微量元素钼、黄土环境与克山病。未发表资料。
- (7) Notton, B.A. et al: The role of molybdenum in synthesis of nitrereductase in cauliflower and spinach, Biochem. Biophys. Acta 346: 45, 1974.
- (8) Wolff I.A. et al: Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines, Science 177(4043): 15, 1972.
- (9) 安汝国等: 未发表资料。
- (10) Fleckenstein, A: Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and the role in the prevention or production of myocardial lesions, in: Calcium and the Heart, Eds. P. Harry, L.H. Opie, pp.135-188, Academic Press, London, New York, 1971.
- (11) 王凡: 硝酸盐、亚硝酸盐和健康。未发表资料。
- (12) 杨相林等: 克山病患者内分泌腺的病理组织学观察。吉林医科大学学报 5: 1, 1960。
- (13) 久保久雄: 日本病理学会志 27: 397, 1937。
- (14) Selye, H: The chemical prevention of cardiac necroses, P. 87, The Ronald Press Company, New York, 1958.
- (15) 森博爱: 综合临床 29(2): 400, 1980。
- (16) 曾绍娟等: 黑龙江省克山病病区和非病区几种粮食及土豆中铜锌锰铁的含量。未发表资料。
- (17) Karppanen, H. et al: Minerals, coronary heart disease and sudden coronary death, Adv. Cardiol. 25: 9, 1978.

微量元素与鼻咽癌

区宝祥* 黄家琛* 李增禧** 邓承宗* 陆彝芬* 张 桥***

根据一些流行病学及动物实验的报导⁽¹⁾,微量元素如铬、镍、镉、铁及砷等的化合物,是致癌性或促癌性物质。近年来采用遗传毒理学方法,亦见有关镍化合物对细菌诱变作用的研究和证明镍化合物对哺乳动物细胞有增高染色体畸变效应的报导⁽²⁾。广东省是鼻咽癌高发地区,在研究鼻咽癌的病因与发病学中,探求微量元素与鼻咽癌的关系是一个很有意义的问题。本文作者于1975—1980年,对广东省鼻咽癌高发区和低发区进行了多次病因流行病学调查,在反复地分析微量元素与鼻咽癌关系的研究中,结果均提示镍与鼻咽癌死亡率的波动间有正相关的关系。在研究镍的细胞遗传学效应时,亦发现硫酸镍有提高哺乳动物及人类细胞姐妹染色单体交换率(SCE)的效果。在动物实验中,亦证明了硫酸镍在诱发大鼠鼻咽肿瘤中有一定的作用。现将各研究结果报导如下。

一、病因流行病学的调查分析。

在鼻咽癌病因流行病学调查中,选择了广东省四会、中山、海丰及五华四个县代表高发区与低发区。四个县的鼻咽癌死亡率挨次分别为十万人口的15.85、11.11、5.30和1.67⁽³⁾。

(一)大米和饮水中微量元素含量与鼻咽癌的关系。

人体的微量元素主要从食物和饮水中摄取,故测定食物和饮水中微量元素的含量,一般是可以反映人体摄入微量元素的情况。从上述四个县的18个公社,采集农民家中大米样本371份,饮用的井水样本180份,经处理后,用E-53型3.4米平面光栅光谱仪摄谱,测定样本中8种元素,结果如下。

1. 四个县18个公社大米中8种微量元素含量的平均值(毫克/公斤):

铁	31.82	钼	3.16	镍	0.20
镉	0.15	铬	0.14	铅	0.076
钴	0.06	砷	0.0142		

2. 大米中8种微量元素与18个公社鼻咽癌死亡率的相关系数:(见表1)

*中山医学院肿瘤研究所病因室

**广东省测试分析研究所

***中山医学院卫生系环境卫生教研室

表 1 大米微量元素与鼻咽癌死亡率的相关系数 (r)

元 素	相 关 系 数 (r)	P 值
Ni	0.59	<0.01
Cr	0.36	>0.05
Pb	-0.22	>0.05
Cd	0.18	>0.05
Mo	0.12	>0.05
Fe	-0.08	>0.05
Co	-0.06	>0.05
As	0.08	>0.05

表 1 提示大米中只有镍的含量与鼻咽癌的死亡率呈正相关的关系。

3. 18个公社饮水中镍的含量也与鼻咽癌的死亡率有正相关 ($r = 0.64$, $P < 0.01$) 的关系。

4. 鼻咽癌高发区四会县和低发区五华县的大米及饮用水 9 种微量元素含量调查。结果见表 2。

表 2 四会、五华县大米及饮水微量元素含量的平均值

县 份	材 料	样 品 数	微量元素平均值(饮水微克/升, 大米毫克/公斤)								
			Cd	Ba	Pb	Mn	Cr	Ni	Mo	Cu	Zn
四 会	饮水	85	1.96	—	32.72	22.16	—	25.04	1.30	3.59	65.10
	饮水	47	2.92	—	6.33	19.41	—	9.36	1.57	9.14	105.2
	P 值		<0.01		<0.01	>0.05		<0.05	>0.05	<0.01	<0.01
五 华	大米	111	0.20	0	0.32	—	0.14	0.26	0.37	2.25	—
	大米	60	0.33	0.25	0.83	2.88	0.39	0.15	2.30	3.25	3.29
	P 值		<0.01		<0.01		<0.01	<0.01	<0.01		

从表 2 可见鼻咽癌高发区大米中镍的含量高于低发区, 而钼、铬、铅和镉含量则高发区低于低发区, 它们均有非常显著性差异 ($P < 0.01$)。至于鼻咽癌高发区饮水中镍和铅的含量高于低发区, 统计学上铅有非常显著性差异 ($P < 0.01$), 镍有显著性差异 ($P < 0.05$), 而饮水中锌、铜和镉的含量则低发区高于高发区, 差别非常显著 ($P < 0.01$)。

(二) 头发中微量元素含量的测定。

根据地理环境和人民生活习惯不同, 从食物及饮水中摄取的微量元素含量也可能有差异, 这一差异可从人们头发中微量元素的含量来检出。本实验的检测结果如下:

1. 鼻咽癌高发区和低发区健康人头发中微量元素含量的测定。(见表3)

表3 四会、五华两县健康人头发中微量元素含量平均值(微克/克)

县 份	例 数	Cd	Ba	Pb	Mn	Cr	Ni	Mo	Cu	Zn
四会	79	0.18	2.48	2.58	8.19	0.24	2.18	0.17	17.20	160.7
五华	58	0.34	2.33	2.39	8.18	0.33	1.13	0.44	14.93	173.4
P 值		<0.01					<0.01	<0.01	<0.05	

从表3可见鼻咽癌高发区四会县健康人头发中镍含量高于低发区的五华县($P < 0.01$), 将上述测定结果, 送湖南省计算技术研究所作判别分析计算, 结果得知两县健康人头发中, 钼、镍和镉含量差异较大。

2. 鼻咽癌高发区鼻咽癌患者与健康人头发中9种微量元素含量的比较, 结果详见表4。

表4 四会县鼻咽癌患者与健康人头发中微量元素含量平均值(微克/克)

	例 数	Cd	Ba	Pb	Mo	Cr	Ni	Mo	Cu	Zn
健 康 人	79	0.18	2.48	2.58	8.19	0.24	2.18	0.77	17.20	160.7
鼻咽癌患者	74	0.21	2.77	2.89	8.88	0.31	3.60	0.09	17.26	139.2
P 值						<0.01	<0.01	<0.01		

从表4中可见鼻咽癌患者头发中铬和镍的含量比健康人高得多($P < 0.01$), 而钼比健康人低($P < 0.01$), 它们的差异均有非常显著意义。用判别分析法计算, 得知这三个元素的含量在鼻咽癌患者与健康人之间差别较大。

从病因流行病学调查分析的结果, 发现无论在大米、饮水和人发中所测的各种微量元素中只有镍的含量保持与鼻咽癌相关。

二、镍化合物的遗传学效应研究。

硫酸镍的细胞遗传学效应是采用姐妹染色单体交换试验技术进行的, 并以中国地鼠卵巢(CHO)细胞及人类外周淋巴细胞为实验细胞。鉴于水溶性的镍化合物易与DNA反应, 并对DNA有损伤作用, 采用硫酸镍作为实验试剂。用没有抑制细胞生长的两个浓度(0.25微克/毫升和0.75微克/毫升)检测其对上述两种细胞姐妹染色单体交换(SCE)率的影响。SCE标本制备是采用Kor Nbero和Freedlender的Brdll-Giemso法⁽⁵⁾。实验仅对第二周期的细胞中, 轮廓清楚和分色良好的中期分裂相进行观察分析。

实验结果见表5和表6。

CHO细胞株为异倍体, 在细胞轮廓清晰的中期相, 其染色体平均数为 18.16 ± 2.64 , 每一中期相平均有SCE 12.72 ± 4.08 处。低浓度组与高浓度组的SCE/中期相分

表 5

硫酸镍对中国地鼠细胞 SCE 的作用结果

处 理 微克/毫升	中 期 细胞数	每一中期的 染 色 体 数	姐妹染色单体交换率		P 值
			每 一 中 期	每 一 染 色 体	
—	25	18.16 ± 2.64	12.72 ± 4.08	0.71 ± 0.19	—
NiSO ₄ 0.25	25	18.76 ± 1.09	15.16 ± 5.76	0.81 ± 0.31	>0.05
NiSO ₄ 0.75	25	18.52 ± 0.82	20.96 ± 5.87	1.13 ± 0.33	<0.001

别为15.16 ± 5.76和20.96 ± 5.87。低浓度组与对照组比较,其 SCE 率无显著性差异 ($P > 0.05$),而高浓度组与对照组之间差异是极其显著的 ($P < 0.01$)。

表 6

硫酸镍对人淋巴细胞 SCE 的作用结果

培养时间 (小时)	处 理 (微克/ 毫升)	SCE / 中期细胞 (细胞数)			总细胞数	P 值
		例 1	例 2	例 3		
50	对 照	5.84 ± 2.69(25)	5.13 ± 2.19(16)	5.00 ± 2.16(22)	5.40 ± 2.38(63)	—
	0.25	7.44 ± 3.11(25)	7.29 ± 1.25(7)	7.45 ± 1.99(20)	7.42 ± 2.49(52)	<0.001
	0.75	9.85 ± 4.39(20)	10.06 ± 4.08(15)	9.45 ± 5.22(20)	9.76 ± 4.56(55)	<0.001
74	对 照	5.05 ± 2.04(20)	5.30 ± 1.33(10)	5.25 ± 1.87(20)	5.28 ± 1.89(50)	—
	0.25	6.86 ± 3.25(14)	7.85 ± 3.06(20)	6.20 ± 2.04(20)	7.01 ± 2.86(54)	<0.001
	0.75	10.15 ± 2.23(20)	9.63 ± 2.54(19)	9.20 ± 4.38(20)	9.64 ± 3.47(59)	<0.001

从表 6 的数据可见硫酸镍可以提高人淋巴细胞 SCE 率,其效应与对 CHO 细胞相似。在 50 小时或 74 小时培养后,高浓度及低浓度两组的 SCE/中期相均比对照组高,差异有十分显著的统计学意义。

三、实验肿瘤学研究。

根据病因流行病学的调查结果,设计了诱发大鼠鼻咽癌的动物实验。实验用皮下注射 9mg 二亚硝基哌嗪为诱癌的起动机,以硫酸镍为促癌剂。实验分两批进行。两批实验的起动机处理方法一致。但硫酸镍的处理方法两批实验略有差别。(详见表 7)

实验结果:

第一批实验:在二亚硝基哌嗪(P)和硫酸镍(Ni)联合使用的两个实验组均见鼻咽肿瘤发生。在 P+Ni 水组出现鼻咽部纤维肉瘤和鳞状上皮癌Ⅱ级各 1 个,在 P+Ni 胶