



微量元素 与疾病

〔日〕宫尾益英等著

周形海等译

人民军医出版社

微量元素与疾病

著者：〔日〕宫尾益英 等

译者：周形海 杜元洪 李文华

校者：赵秉镒 朱忠勇

人民军医出版社

1987年 北京

官尾益英等

微量元素と小儿疾患

金原出版株式会社, 1984年4月10日

微量元素与疾病

〔日〕官尾益英等著

周形海等 译

责任编辑 姚 磊

*

人民军医出版社出版

(北京市复兴路22号甲3号)

新华书店北京发行所发行

北京市大兴县孙中印刷厂印刷

*

C0117445



统一书号: 14201·002

〔科技新书目: 149—100⑥〕

ISBN 7-80020-016-7/R·16

内 容 提 要

微量元素与人类疾病的关系，是现代医学中的一个新研究课题。它的研究历史虽短，但已为广大临床医生、检验工作者所共同关注。本书由日本最有名望的专家、学者所执笔，内容新颖、材料丰富、图文并茂。本书从微量元素的生理生化、体内代谢入手研究，来阐明先天性和后天性微量元素缺乏症，探讨其治疗和预防的方法。并对微量元素与酶的关系、与免疫功能的关系等进行了有益的探讨。对于人们认识微量元素在疾病中的影响，无疑是有重要价值的。因此，本书是内科、儿科、皮肤科等专业的临床医师、检验人员及有关研究人员的很好的参考书。

编 者 的 话

1945年前的日本乳儿的营养障碍较多，死亡率也高。乳儿营养问题成为儿科学至关重要的内容。但是随着乳制品的改进，环境的改善及卫生知识的普及，乳儿营养障碍明显减少，加之儿科学其它领域的迅猛发展，乳儿营养问题在儿科医生的头脑里已渐淡薄。可是，由于育儿乳粉的精制，脱盐和成分变换等加工也易于导致微量元素的不足。

随着微量元素分析技术的进步，饲养动物容器的改良和饲料的精制，对动物体内微量元素缺乏症状已渐明瞭。另一方面人体内铜和锌等元素缺乏症的研究报告也逐渐增加，有关微量元素的营养价值受到人们的关注。

通过铜代谢异常症之一Menkes氏症候群的病因及治疗方法的讨边，以及对微量元素参与酶的作用、微量元素与免疫功能等的研究，人们已认识到微量元素对人体的重要性。本书虽集中了当代有关方面的见解，但本领域的研究历史尚短，有待今后进一步探讨，以期有所进展。本书荣幸地承蒙日本最有名望的专家学者执笔得以整理成册，借此机会，表示诚挚的谢意。并希望本书能对小儿科的医生们和对此有兴趣的先生们有所裨益。

宫尾益英

一九八四年四月

译者的话

现在人们已经认识到人体必需元素有27种。其中常量元素如氢、碳、氮、钠等11种，微量元素如硼、氟、硅、矾等16种。可以相信，随着人们认识的不断深化，微量元素在人们健康中的作用，将会获得更多的知识。人们会运用认识了客观规律，来改变环境、改善营养，以达到有效地顶防和治疗疾病的目的。

我们贡献自己的微薄力量，奉献本译著给同道们，期望能为大家提供新的信息和知识。如果它对我国医学界有所助益，并促进了对微量元素的研究和应用，我们将会感到极大的欣慰。

从我国读者的实际需要出发，译者删去了原著中部分照片和图表。但对于删去部分在原著中的文字，全部予以保留。因此，对于全文的原意和读者对它的全面了解，并无影响。这是我们谨向读者要说明的一点。鉴于我国目前医学术语的翻译尚无统一标准，医学辞典的译名也不尽一致，特别是新的名词、术语、外来语，有的尚无从查考。我们尽可能参考有关专业书刊，征询有关专家加以译出。为避免失误，在译著中同时附上相应英文词条，供读者甄别、参考。即使如此，翻译不妥之处、译名不贴切的地方，也在所难免。希望大家批评指正。

赵秉镒主任医师不顾年高体弱，不辞辛劳，对译文作了一字一句的修订。朱忠勇主任技师、周增俐主任、杨霞娟同志等，给了我们不少的指导和帮助。在此，谨表示我们真挚的致谢。

周彤海

1986年6月

目 录

必需微量元素概述.....	(1)
必需微量元素的生理和生化.....	(5)
必需微量元素的代谢.....	(19)
乳汁中的必需微量元素.....	(35)
人体锌缺乏症.....	(61)
人体铜缺乏症.....	(71)
早产儿、新生儿和必需微量元素.....	(86)
各种疾患和必需微量元素.....	(99)
小儿外科领域的必需微量元素.....	(119)
必需微量元素缺乏症的动物实验——关于猿和大白鼠 锌缺乏症.....	(136)
曼克 (Menkes) 氏综合征.....	(149)
威尔逊 (Wilson) 氏病.....	(160)
肠性肢端皮肤炎.....	(178)
疾患的动物模型.....	(192)
微量元素与免疫.....	(210)
金属硫组氨酸甲基内盐和重金属代谢.....	(224)
小儿重金属中毒.....	(240)
重金属中毒的治疗和预防.....	(257)

019/388 - 88/3/28 - 1.85元

必需微量元素概述

一、定 义

由于人体组织内的微量元素极少，当时的分析法又无法测定，所以历史上称其为痕迹元素 (trace element)。在 trace element 中。金属元素称为痕迹性金属 (trace metal)，占痕迹元素的绝大部分。

另外，相同提法的还有小元素 (minor element)，寡量元素 (oligo element) 和微量营养元素 (micron-nutrient element) 等。但相当于微量元素一词当为 minor element。

最近认为 trace element 一词无论在历史上或者在语言的简便性上都较为确切。在日本习惯上将 “trace element” 译为 “微量元素”，所以本书即以此为根据。

微量元素的定义系指人和动物体内存在着与铁等量或等量以下的极少量的元素。自然界存在的90种元素中，微量元素约有30种。按生物的需要情况的不同分为以下三组：(1) 食物中必不可少的 (必需微量元素)；(2) 可能是不可少的；(3) 并非不可少的或为有毒的 (有害元素)。

所有元素大体上可分金属元素和非金属元素两大类。金属类又分比重4.0以上的重金属和4.0以下的轻金属。重金属元素包括铜、锌、锰、钴等必需微量元素和铅、镉、汞等有害元素。而主要微量元素多属重金属类。

二、必需的微量元素

从微量元素在生物体内的必需性看，在微生物中存在着对某种元素的最适范围。当某种元素低于这个范围，便会由此产生元素缺乏状态，从而使微生物处于无法生存的境地（图1）。相反，如元素过剩或浓度偏高，则产生毒性作用或致生物于死亡。具有此种作用的金属，即是该生物不可缺少的元素。

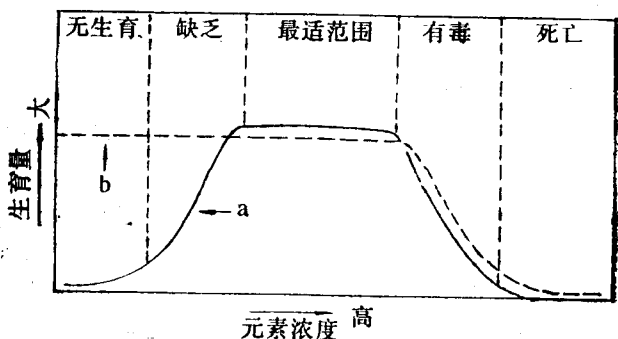


图1 元素浓度和生育量

- a. 有必需元素时
- b. 无必需元素时

Cotzias氏指出，必需元素应具备以下特点：（1）存在于生物体内一切健全的组织中；（2）不同动物之间的浓度在某种程度上是一定的；（3）一旦生物体失去这种元素，无论生物种类如何，在生物的共同构造上及生理上常发生异常；（4）补充其不足，可防止异常或恢复正常；（5）缺乏所致的异常，常伴有一定的生化学改变；（6）预防不足或

恢复时，即可防止生化学的改变或恢复正常。

按上述定义，当前生物体所必需的元素有27种。其中常量元素有氢(H)、碳(C)、氮(N)、氧(O)、钠(Na)、镁(Mg)、磷(P)、硫(S)、氯(Cl)、钾(K)、钙(Ca)等11种。微量元素有硼(B)、氟(F)、硅(Si)、钒(V)、铬(Cr)、钼(Mo)、钴(Co)、镍(Ni)、铁(Fe)、铜(Cu)、锌(Zn)、砷(As)、硒(Se)、锰(Mn)、锡(Sn)、碘(I)等16种。

必需元素是在不同的年代相继被发现而确立的。1928~1935年有铜、锰、锌和钴；50年代有钼、铬、硒；70年代有锡、钒、氟、硅和镍(表1)。

几种元素大致在同一时期所发现，其原因是和精制饲料技术的进步，饲养容器的改良(塑料容器等)，以及微量元素分析技术的进步等有关。

表 1 高等动物必需微量元素的证明历史

元 素	年 代	元 素	年 代
铁(Fe)	17世纪	铬(Cr)	1959
碘(I)	1850	锡(Sn)	1970
铜(Cu)	1928	钒(V)	1971
锰(Mn)	1931	氟(F)	1971
锌(Zn)	1934	硅(Si)	1972
钴(Co)	1935	镍(Ni)	1974
钼(Mo)	1953	砷(As)	1975
硒(Se)	1957		

三、必需元素的功能

一般认为，体内必需元素的作用具有以下四种功能，
(1) 钠、钾、钙、镁等元素具有离子功能，可伴随离子的

移动形成体内自由能量的供给源；（2）金属酶有触媒的功能，锌、铜等构成许多金属酶，其中很多是必需微量元素；（3）钙、磷、硅等元素，具有参与生物体构造的功能；（4）形成体内血红蛋白、肌红蛋白和铁蛋白等金属蛋白。

四、人体内的微量元素

近十多年来，人们对人体内微量元素的研究有了长足的进展。尽管对人体内铁和碘的必需性在很早以前已被人们所知，但锌和铜在人体内的作用，从发现至今也不过十几年的时间。最近的研究成果有：和糖尿病患者的糖耐量密切相关的铬作用、锰和软骨代谢、锌与核酸代谢、铜和胶原代谢、人体红细胞酶中谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase）和硒（Se）等。最近临床上对人体内铜和锌缺乏症已有所关注，病例报告也在不断增加，但许多问题尚不明确。如乳幼儿食品中微量元素的有效量问题，锌的必需量在人体内要受食物中植酸钙镁和食物纤维或其它共存元素的影响。因此，其必需元素量因人种和生活习惯而有所差异。

有人提出日本的人工乳中锌和铜的含量少于乳儿期的需求量。对此人们正在探讨如何补充锌和铜的方法。但乳儿的真正需求量及保证安全的足够补充量问题可以说尚未完全解决。这一点不仅涉及到人工乳、其它食品和输液等也需要研究解决。锌、铜以外的微量元素也有研究必要。

过去，人们发现人体内缺乏的微量元素有铁、碘、锌、铜，随着分析仪器的进展，金属代谢异常的动物模型的出现及生物化学分析方法等的进步，今后将会期待不断地推动微量元素研究的进展并扩大临床应用范围。

必需微量元素的生理和生化

一、锌

(一) 锌的生化学

一般认为，人体内锌的含量仅次于铁，70kg体重的人体内含量为1.5~2.0g。而体内组织的锌含量以眼的脉络膜和精子最高。其次为前列腺、指甲和骨骼，含量均在100 μ g/g以上。肝、肾、肌肉和皮肤等为50 μ g/g。

血液中的锌主要和白蛋白结合，但也与 α_2 巨球蛋白(α_2 macroglobulin)，结合珠蛋白(haptoglobin)、铁传递蛋白、血浆铜蓝蛋白等结合。此外，某些氨基酸、如组氨酸、胱氨酸、赖氨酸等也和锌结合。当大量给予组氨酸后，组氨酸经尿排泄时，锌也随之排泄，可出现一过性锌缺乏。这些氨基酸在围绕与锌结合的过程中，与白蛋白、结合珠蛋白、铁传递蛋白及 α_2 球蛋白等产生竞争。而和血浆铜蓝蛋白、 α_2 球蛋白则无竞争现象。总之可以推断，锌和血浆铜蓝蛋白及 α_2 球蛋白的结合比其它蛋白更加稳固。

组织中的锌的生理意义在于锌在组织内可构成60多种金属酶，这些酶在人体内的生理代谢中占有非常重要的位置。锌不仅位于这些酶的活性部位，而且也能使脱辅基蛋白结构稳定。

主要锌酶见表2。其中包括核酸代谢所必需的DNA聚合酶、DNA-RNA聚合酶、延伸因子(elongation factor)和氨酰tRNA(amino-acyl tRNA)合成酶等。Hurley氏

表 2

主要的锌酶和生化学机能

碳酸酐酶	酸碱平衡, 肺与组织内 CO_2 交换
硷性磷酸酶	脱磷酸反应, 骨代谢
亮氨酸氨肽酶	蛋白代谢
羧肽酶	蛋白代谢
二肽酶	蛋白代谢
中性蛋白酶	蛋白代谢
硷性蛋白酶	蛋白代谢
RNA聚合酶	RNA合成
DNA聚合酶	DNA合成
乙醇脱氢酶	乙醇的氧化, 醛还原反应
谷氨酸脱氢酶	蛋白代谢
乳酸脱氢酶	糖代谢
苹果酸脱氢酶	糖代谢
醛缩酶	糖代谢(糖酵解)

等的研究表明, 动物体内的锌缺乏, 可使组织内DNA聚合酶和DNA-RNA聚合酶的活性值降低。给妊娠白鼠喂锌缺乏饲料, 结果白鼠仔90%畸形, 体重只有正常体重的一半。另外, 锌还为正常皮肤生成所必需, 它参与皮肤蛋白的生长、合成和胶原的合成。因此, 锌缺乏时, 会产生脱毛皮疹, 延长伤口的愈合。可以推断, 锌通过核酸代谢, 对蛋白合成速度有极大影响。

(二) 锌和内分泌

1. 胰岛素

通过动物实验很早就已探明, 锌缺乏症可引起糖耐量功能低下。Quarterman氏等指出, 锌缺乏白鼠血液中胰岛素比对照组低。也有报告说, 血液中其它胰岛素样物质(insulin-like substance)也同样低下。另外据说对锌缺乏白鼠投以胰岛素, 诱发低血糖时, 发现其反应迟钝。检查其胰腺 β 细胞组织, 发现颗粒少, 因此可以推断为胰岛素含量低

下。但也有人报告了不同的结果。虽然锌缺乏组白鼠血中胰岛素比自由食组低，但和对照组没有差别。因此，有关锌缺乏动物的糖耐量功能低下问题尚有待今后进一步研究。

2. 甲状腺机能

有关研究锌缺乏和甲状腺机能的关系的报告并不多。Morley氏等指出，锌缺乏白鼠和对照组白鼠的食欲不佳及摄取量低下，对 T_4 、 T_3 、 ^{131}I 的吸收及促甲状腺素释放激素（TRH）的促甲状腺激素（TSH）反应均比自由取食白鼠低。值得一提的是，锌缺乏白鼠的 T_3 比对照组更明显低下。这可能是 T_4 在末梢组织内向 T_3 的转换低下所致，但尚未证实。Morley氏等指出，锌缺乏白鼠的视丘下部的促甲状腺素释放激素含量也低下。

3. 发育和性激素

Prasad氏于1961年在伊朗发现了人体锌缺乏症，当时锌缺乏的少年特征为身材矮小和性腺发育不完全。由此引起了临床上对锌和身体发育以及性腺功能发育关系的特别注意。人为地造成动物锌缺乏症，结果出现动物的促黄体激素（LH）、促卵泡激素（FSH）对促性腺激素释放激素（LH-RH）表现反应敏感。另外，由于睾丸素的反应低下，提示睾丸的类固醇生成（testicular steroidogenesis）也低下。

Castro-Magna氏对体质性发育迟缓的患者（constitutional growth delay），（诊断依据：（1）家族成人的平均身高在169cm或以上，（2）患儿的骨年龄发育至少延迟2年，（3）推测患儿成人后的身高比正常人大约低50%或以上，（4）第二性征发育延迟）和家族性低矮的患者（familial short stature），（诊断依据：（1）家族成人的平均身高在169cm以下，（2）患儿骨年龄和出生年龄相一致。（3）推测

患儿成年后的身高大约在3%以下，即男163cm以下，（4）第二性征发育正常），两者的血清、毛发中的锌含量所作的观察如表3所示，表明体质性发育延迟小儿血清、毛发的锌含量均比家族性低矮患者明显低下。

表 3 侏儒症血清，毛发锌值

	血 清 锌 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	毛 发 锌 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
家族性侏儒症	$104.9 \pm 23.1^*$ (N=125)	$185.6 \pm 23.1^{**}$
体质性侏儒症	98.8 ± 20.0 (N=225)	160.6 ± 31.0

* $P < 0.02$, ** $P < 0.001$

Castro-Magna的研究表明，男子Tanner分类第三期小儿的血清、毛发锌浓度均明显高于1~2期的小儿，且与外生殖器的发育密切相关。实验表明10~18岁男子血清中的睾丸激素和毛发中锌有密切关系。对身材矮小的患儿服1~2年10mg/日的甲基睾丸酮后，血清和毛发中的锌值可见上升，21%体质性发育迟缓和9%家族性身材矮小的患儿，其身长有所增高。

（三）锌和免疫

近年来，人们对锌和免疫的关系有了种种了解。许多人报告以锌缺乏饲料喂养小白鼠、豚鼠和猪等，可发生胸腺萎缩。岩田氏等报告，造成A/J小白鼠缺锌后，细胞免疫和胸腺激素值可出现低下。迄今其它有关细胞免疫低下的报告还有末梢淋巴细胞的异常移动，未成熟T细胞数增加，试管内淋巴细胞DNA的丝状分裂反应低下，自然杀伤细胞机能低下，对鸡红细胞的抗体依赖细胞介导的细胞毒素反应（a-

antibody dependent cell mediated cytotoxic response)低下,对EL-4肿瘤细胞的同种异基因的T细胞毒素反应低下,辅助T细胞功能低下等。一般缺锌状态不发生体液免疫障碍,但也有出现IgG低下的报告。对此,今后必须进行更详细的研究。另外,也有报告巨噬细胞、多核白细胞也呈功能异常,表现吞噬功能及游走功能的降低,只是没有看到T细胞和B细胞数的变化。

人体典型的锌缺乏症。肠性肢端皮炎(acrodermatitis enteropathica)几乎都死于感染。尸检发现胸腺萎缩,重症者胸腺几乎缺如。临床检查发现,DNCB和结核菌素等皮肤反应及患者淋巴细胞试管内的DNA丝状分裂反应等均低下。大部分患者的IgG、IgM和IgA皆保持正常,少数出现免疫球蛋白低下。有些重症锌缺乏患者动脉营养充足,但同样出现细胞免疫功能低下乃至一部分体液免疫低下。还有多核白细胞的吞噬功能和游走功能低下的病例。对这些免疫异常情况,无论是临床病例还是实验动物,只要补充锌,基本皆可得到完全改善。但在动物实验中,一部分幼小白鼠即使锌缺乏恢复正常,胸腺萎缩仍无法完全恢复。所以小儿科医生必须留意,切勿使早产儿,新生儿出现重症锌缺乏状态。

(四) 锌的吸收和排泄

锌代谢受内环境稳定的调节,血清锌大致保持平衡。但其机理却几乎尚未查明。最近有人认为,降钙素、甲状旁腺素(PTH)、维生素D等可能为其因素之一。究竟如何,将是今后研究的课题。锌的肠管吸收研究是以动物实验为主,积累了不少可喜的成果。Cousine氏整理了这些成果并提出了肠管吸收模型(见图2)。锌吸收部A位于小肠粘膜纤毛体处,据推测锌在此部位依靠ATP作用被吸收。进入细胞

溶质的锌先入锌池，胞液中的锌与高分子蛋白和金属硫组氨酸甲基内盐（metallothionein）结合，或者通过B转入血浆中。在此与各种蛋白的结合，和各自蛋白的合成率、分解率以及蛋白的结合基的数量有一定关系，特别是已明确了通过金属硫组氨酸甲基内盐的增减来调节细胞内的锌含量。如果事先静脉注射锌，使血中锌浓度上升，金属硫组氨酸甲基内盐浓度随之增高，锌则被贮留在肠管粘膜细胞内抑制锌往血流中输送。但静脉注射放线菌素D后进行同样实验时，则金属硫组氨酸甲基内盐的合成加速效果消失，不能抑制锌往血流中的输送。

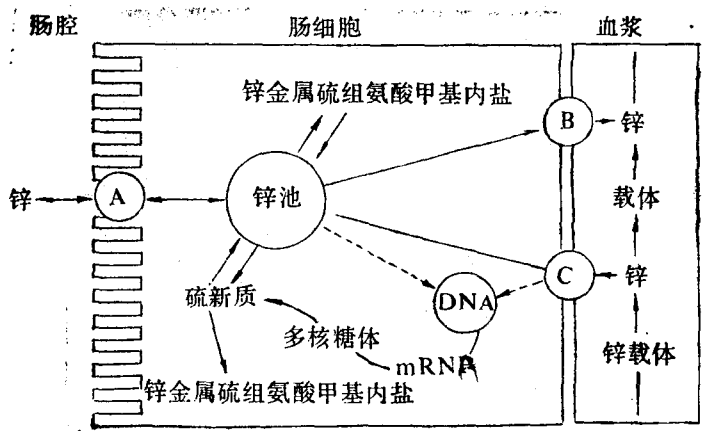


图2 锌吸收模型

虚线示受锌浓度上升的诱导(图中mRNP应为mRNA——译者注)

上述情况说明，金属硫组氨酸甲基内盐合成是根据血液中的锌浓度信息，通过Poly(A)-mRNA调节的。大概由于金属硫组氨酸甲基内盐的半衰期比粘膜上皮半衰期长，锌仍旧保持在细胞内的情况下，细胞粘膜脱落，其结果锌的吸收