

微量元素锌 与糖尿病

主编 蔡露 李才



锌



科学出版社

www.sciencep.com

微量元素锌

与糖尿病

陈 惠 著



Zn

中国医药出版社

微量元素锌与糖尿病

主 编 蔡 露 李 才
副主编 龚守良 李校堃 刘 娅

R587.1

648

d

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书全面介绍了微量元素锌与糖尿病发病关系研究的新成果,是国内少见论述锌与糖尿病及其并发症关系的专著。全书共分十四章,前五章主要介绍了锌的一般生物学作用、锌的胰岛素样作用、糖尿病及其发病因素和糖尿病并发症发病机制等;第六章至第十四章从整体、细胞和分子层次分别探讨了锌与糖尿病发病、锌与心脏、锌与肾脏、锌与糖尿病心血管疾病发病的关系以及锌的临床应用等。本书的主要特点一是内容新颖、先进,总结国际最新研究进展,反映近年国内外对锌与糖尿病关系研究的重要成果;二是注重体现多学科知识的交融结合。

本书适合从事微量元素、糖尿病基础与临床研究的科研、教学人员和临床医师,以及生物医学专业的研究生和本科生参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

微量元素锌与糖尿病 / 蔡露,李才主编. —北京:科学出版社,2009
ISBN 978-7-03-026032-1

I. 微… II. ①蔡… ②李… III. 锌-关系-糖尿病-研究 IV. R587.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 209773 号

策划编辑:农 芳 / 责任编辑:黄相刚 / 责任校对:张 琪
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 1 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010 年 1 月第一次印刷 印张:15 3/4

印数:1—1 500 字数:367 000

定价:68.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《微量元素锌与糖尿病》编写人员

主 编 蔡 露 李 才

副主编 龚守良 李校堃 刘 娅

编 委 (按姓氏笔画排序)

于晓艳 吉林大学药学院

王志成 吉林大学公共卫生学院

石 艳 吉林大学药学院

田 琳 吉林大学药学院

吕佳音 吉林大学中日联谊医院, 美国 Louisville 大学内科

任立群 吉林大学药学院

刘 娅 吉林大学公共卫生学院

刘 辉 吉林大学药学院

刘秋菊 吉林大学第二医院, 美国 Louisville 大学内科

李 才 吉林大学药学院, 温州医学院中-美糖尿病并发症研究所

李相军 吉林大学药学院

李校堃 温州医学院中-美糖尿病并发症研究所

李蕴潜 吉林大学第一医院

杨丽娜 吉林大学公共卫生学院

宋 鄂 吉林大学第一医院

张 扬 吉林大学药学院

周桂华 美国 Louisville 大学内科, 温州医学院中-美糖尿病并发症研究所

赵红光 吉林大学公共卫生学院

赵丽艳 吉林大学第二医院

赵海军 吉林大学公共卫生学院

唐云安 温州医学院中-美糖尿病并发症研究所, 美国 Louisville 大学内科

龚平生 吉林大学酶工程教育部重点实验室

龚守良 吉林大学公共卫生学院

崔志华 吉林大学第一医院

董 宇 吉林大学第一医院

蔡 露 美国 Louisville 大学内科, 温州医学院中-美糖尿病并发症研究所

前 言

锌是人体必需微量元素之一,具有多种重要的生物学作用。锌是许多酶的活性中心,是生物膜的组成成分,是 RNA、DNA 和核糖体稳定所必需的物质,也是许多激素受体的结合物。因此,锌代谢异常,如锌缺乏与多种慢性疾病(糖尿病等)的发病有关。

糖尿病是常见病多发病,随着人民生活水平的提高、人口老龄化和生活方式的改变,在全世界患病率正迅速增加,我国情况也是如此。长期糖尿病可引起多个系统器官的慢性并发症,已成为糖尿病患者致残、致死的主要原因。锌在胰岛素空间构象完整性及胰岛素合成、贮存和分泌等方面起到重要作用,流行病学和临床研究已经证明,锌缺乏可能与糖尿病及其并发症的发病有关,补锌对糖尿病及其并发症具有防治作用。

有关微量元素锌与糖尿病及其并发症关系的研究较少,相关资料散见于大量文献中,目前国内外尚缺少较全面、系统阐述锌与糖尿病关系的专著。结合多年来的研究积累和有关资料,温州医学院中-美糖尿病并发症研究所、吉林大学白求恩医学部和美国 Louisville 大学内科的研究人员,合作编写了这本《微量元素锌与糖尿病》。本书从整体、细胞和分子层次全面论述了锌的一般生物学作用、锌的胰岛素样作用、糖尿病及其发病因素、糖尿病及其并发症发病机制、锌与糖尿病发病、锌与心脏、锌与肾脏、锌与糖尿病心血管疾病发病的关系以及锌的临床应用等方面的研究进展。本书既介绍了国内外相关研究新的研究成果,也渗透着编者们多年的研究工作经验。

本书由众多具有相关研究工作经验的编者共同编写。由于锌生物学作用的复杂性、多样性及研究者理解角度的差异,因此少部分内容在不同章节内可能重复出现。我们认为,同一问题由不同编者从不同角度来阐述,有利于读者从不同侧面加深理解和开阔视野,因此,在统稿时没有把这些重复的内容刻意合并或删除。

在编写过程中,编者所在单位的同事和科学出版社医药卫生分社给予多方面帮助和指导,东北师范大学艺术学院张辉硕士在制图方面做了大量工作,在此一并致谢。

本书内容涉及多个学科,内容丰富,知识面较广,在编写过程中尽管我们做出很大努力,但由于我们的水平有限、经验不足,加之时间仓促,一定存在不少缺点和问题,殷切希望读者不吝赐教。

蔡 露 李 才

2009 年 10 月

目 录

第一章 锌的一般生物学作用	(1)
第一节 锌的理化性质	(1)
第二节 人体锌的分布与含量	(1)
第三节 锌的获取、代谢和需要量	(2)
第四节 锌的生理功能	(5)
第五节 锌的抗氧化作用	(11)
第六节 锌与激素	(12)
第二章 锌的胰岛素样作用	(18)
第一节 锌在胰岛素构建及分泌中的作用	(18)
第二节 组织中锌的胰岛素增效作用	(22)
第三节 锌在胰岛素信号转导中的作用	(25)
第三章 糖尿病及其发病因素	(32)
第一节 1 型糖尿病和 2 型糖尿病	(32)
第二节 成人隐匿性自身免疫糖尿病	(38)
第三节 糖尿病发病的遗传因素	(41)
第四节 糖尿病发病的环境因素	(50)
第五节 糖尿病与代谢综合征	(61)
第四章 糖尿病急性和慢性并发症	(75)
第一节 糖尿病急性并发症	(75)
第二节 糖尿病慢性并发症	(80)
第五章 糖尿病慢性并发症的发病机制	(87)
第一节 糖尿病慢性并发症发病的共同机制	(87)
第二节 糖尿病肾病的发病机制	(88)
第三节 糖尿病视网膜病变的发病机制	(105)
第四节 糖尿病神经病变的发病机制	(111)
第六章 锌与糖尿病	(124)
第一节 糖尿病时血锌水平降低	(124)
第二节 低锌与糖尿病发病的关系	(126)
第三节 糖尿病损伤锌代谢	(127)
第四节 补锌预防糖尿病	(128)
第五节 锌预防糖尿病的可能机制	(130)
第六节 研究展望	(135)

第七章 锌与心脏	(142)
第一节 锌在心脏中的作用.....	(142)
第二节 锌与糖尿病性心脏病.....	(145)
第八章 锌与肾脏	(153)
第一节 锌缺乏对肾脏发育的影响.....	(153)
第二节 肾脏疾病时的锌代谢.....	(154)
第三节 锌对肾脏的保护作用.....	(159)
第四节 锌作为肾脏损伤的监测指标.....	(162)
第九章 锌与糖尿病心血管并发症	(166)
第一节 糖尿病心血管并发症.....	(166)
第二节 内皮功能障碍.....	(166)
第三节 锌在心血管并发症发病中的作用.....	(169)
第四节 缺锌和补锌对糖尿病诱发血管疾病的作用.....	(172)
第五节 锌预防糖尿病血管并发症发病的可能机制.....	(173)
第十章 锌与神经系统	(177)
第一节 锌在脑的分布和功能.....	(177)
第二节 锌缺乏与脑的发育及功能.....	(179)
第三节 金属硫蛋白-3 与神经系统.....	(183)
第四节 锌的神经毒性问题.....	(185)
第十一章 锌与生殖	(190)
第一节 锌对男性生殖系统的影响.....	(190)
第二节 锌对女性生殖系统的影响.....	(195)
第三节 高浓度锌对生殖系统的影响.....	(196)
第十二章 锌与眼	(198)
第一节 锌与眼部疾病.....	(198)
第二节 糖尿病眼部并发症.....	(201)
第三节 锌与糖尿病性眼病.....	(205)
第十三章 锌与骨	(212)
第一节 锌与骨代谢.....	(212)
第二节 糖尿病性骨质疏松.....	(215)
第三节 锌与糖尿病性骨质疏松.....	(217)
第十四章 锌的临床应用	(221)
第一节 锌的临床应用现状.....	(221)
第二节 锌的可能毒性问题.....	(224)
第三节 含锌化合物的修饰.....	(226)
第四节 锌与其他化合物、药物的联合应用.....	(226)
附录一 英汉名词对照	(232)
附录二 汉英名词对照	(237)

第一章 锌的一般生物学作用

我国是世界上最早发现和使用锌的国家,早在公元前 4 世纪就有炼合金锌的记载。1509 年,锌被认为是有价值的元素;1869 年,Raulin 在对黑曲霉素生长的研究中,首先证明锌是生物体的必需元素;1926 年,Sommer 等发现高等植物的生长也需要有锌的存在;1934 年,Todd 等证明锌是动物所必需的。但是直到 20 世纪 60 年代才认识到锌也是人体一种必需的营养素;1961 年,Prasad 等^[1]发现,伊朗地区的儿童食欲减退、生长发育迟缓及性发育不良等症状与营养性锌缺乏(zinc deficiency)有关。此后,锌作为人体必需营养素的临床意义和公共卫生意义得到进一步确定。许多研究发现,锌缺乏可并发多种疾病。本章主要简述锌的一般生物学作用,有关锌的胰岛素样作用将在第二章阐述。

第一节 锌的理化性质

锌(zinc, Zn)原子量为 65.38,密度 7.133,硬度 2.5,熔点 419.43 °C,沸点 906.85 °C。锌是比较活泼的金属元素,能以+2 价氧化状态进行化合。

锌是组成水解金属酶的主要金属离子,具有快速的配体交换作用,在金属酶的催化作用中具有重要意义。锌不存在氧化还原作用,但与过渡金属共同具有与蛋白质侧链构成稳定复合物的能力。上述化学性质是锌的特殊生理功能的基础,所有与锌有关的功能,如结构、催化和调节作用都与此有关。

细胞内锌的结合力按照二价阳离子的 Irving-Williams 顺序排列:铜(Cu)>锌(Zn)>镍(Ni)>钴(Co)>铁(Fe)>锰(Mn)>镁(Mg)>钙(Ca)。体内 95%以上的锌在细胞内,其化学性质主要涉及硫醇和咪唑配体,锌与硫醇配体的结合被认为是构成调节此微量营养素细胞内水平的重要机制。纯锌是一种带蓝色的白色金属,在自然界中锌有 5 种稳定同位素形式,锌的稳定同位素及天然丰度为:⁶⁴Zn,49%;⁶⁶Zn,29%;⁶⁷Zn,4%;⁶⁸Zn,19%和⁷⁰Zn,1%。有 6 种放射性同位素可被用于测定锌元素在体内的代谢及在体内的势态,最常用的有⁶⁵Zn、⁶⁹Zn 和⁶³Zn。

第二节 人体锌的分布与含量

锌在人体广泛存在,分布于人体所有的组织、器官、体液及分泌物中。锌在人体内总量约为 1.4~2.5 g,通过转运系统调节和亲和力作用的强弱,使锌在人体组织中的含量呈非均匀性分布。全身组织中含锌量最高的是眼色素层和前列腺,可达到 500 mg/kg,其次为骨骼肌、肝脏、皮肤、毛发、指甲和男性生殖器官,血液中含锌较少。血液中的锌有 75%~85%分布在红细胞中,以酶的形式存在,血浆中的锌大多数与蛋白质结合。人全血锌浓度为 4~8 mg/L,红细胞含锌 8~14 mg/kg 湿重,相当于每克血红蛋白含 40 μg 锌。纯化的人血小板锌含量为(49.2±11.0)mg/kg 湿重。成年人血浆或血清锌浓度的正常值范围为 0.7~1.0 mg/L,

受年龄、锌摄入量、激素代谢及应激等因素的影响。

有研究推测,基于新生儿总体锌浓度大约在 $0.3 \mu\text{mol/g}$ ($20 \mu\text{g/g}$),估计新生儿体内含锌总量约 0.9 mmol (60 mg),经过生长和发育,成年时锌含量增加。成年女子锌含量大约为 $0.46 \mu\text{mol/g}$ ($30 \mu\text{g/g}$),总量约为 2.3 mmol (1.5 g);成年男子锌总量约为 3.8 mmol (2.5 g)。人体各器官组织的锌含量见表 1-1。

表 1-1 体质量 70 kg 成年男子主要器官组织中的锌含量

组织	湿重(mg/kg)	总量(g)	占总量百分比(%)
骨骼肌	51	1.53	57
骨骼	100	0.77	29
皮肤	32	0.16	6
肝	58	0.13	5
脑	11	0.04	1.5
肾	55	0.02	0.7
心	23	0.01	0.4
毛发	150	< 0.01	< 0.1
血浆	1	< 0.01	< 0.1

胎儿体内锌的含量以肝脏、骨骼和小脑最为丰富。在孕早期,胎盘和血-脑屏障发育不成熟,血液供应丰富的组织中锌含量高。随着胎龄的增加,这些屏障作用逐渐完善,分布越来越受元素与特定组织亲合力及功能需要的影响。从妊娠 20 周龄至足月,胎儿肝脏的锌含量为 $100\sim 300 \mu\text{g/g}$ 湿重。

人血清中的锌分布在 3 个体池内,约 18% 紧密结合在 α_2 -巨球蛋白上,80% 较疏松地结合在白蛋白上,其余 2% 与其他蛋白质(如转铁蛋白、铜蓝蛋白和某些氨基酸)结合。锌长期摄入减少可导致血清锌浓度降低,并出现一系列缺锌症状。

母乳中锌 60%~70% 集中在母乳的液体部分,18% 在乳脂。乳脂的锌主要以金属酶方式存在,如碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)。乳锌含量在泌乳不同阶段有所不同,人初乳中锌含量较高,为 $7\sim 12 \text{ mg/L}$;产后 1 周乳锌含量迅速下降,平均为 $3\sim 5 \text{ mg/L}$;产后 1 个月时为 $2.5\sim 3.0 \text{ mg/L}$;之后在 1 年内以指数方式降至 0.6 mg/L 。

第三节 锌的获取、代谢和需要量

一、锌的吸收

人体所摄取的锌主要来源于食物。锌广泛存在于各种食物中,动物性食物比植物性食物锌含量丰富,如贝壳海产品、红色肉类、动物内脏等含锌量高,是锌的良好来源;蛋类、豆类、谷类胚芽、干酪、虾、燕麦、花生等为锌的良好来源;干果类、谷类胚芽和麦麸也富含锌,而动物脂肪、植物油、水果、蔬菜、奶糖等锌含量少。食物锌含量的排列次序为:动物性食物 > 豆类 > 谷类 > 水果 > 蔬菜,所以要经常摄入动物性食物来补充人体所需要的锌。某些地区的谷物中含有较多 6-磷酸肌醇,后者能与锌形成不溶性复合物,影响锌的吸收,“伊朗乡村病”就是因为这种原因而导致的缺锌疾病。

同位素研究证明,锌主要在十二指肠和小肠上段被吸收,仅小部分在胃和大肠吸收。锌先与小分子的肽构成复合物,后经主动转运机制被吸收。锌在小肠内的吸收需消耗能量,目前认为大致经历4个阶段:

1. 小肠内壁上皮细胞的刷状缘(brush border)从肠腔中摄取锌,其摄取能力由pH、锌在肠腔内与小配位体和较大分子之间的相对分布等因素决定。肠腔锌在生理水平时,刷状缘摄取锌呈现饱和和动力学特点,当肠腔锌浓度更高时,摄取量呈线性增加,表明锌结合到黏膜细胞表面不具有特异性。

2. 锌通过肠黏膜转运入细胞,主要与一种低分子质量蛋白——黏膜金属硫蛋白(metallothionein, MT)相互作用。锌与MT的结合可阻碍锌的胞外转运,从而可调节肠腔和门静脉血之间锌的流量。结合在MT中的锌含量随锌的供应状况而变化,高锌可诱导MT合成,使肠黏膜细胞能蓄积来自食物的锌和内源性锌分泌到肠腔内,从而全面控制锌的体内平衡。

3. 黏膜MT结合锌后,透过基膜转运至门脉循环系统。基膜中存在有ATP酶,锌吸收过程的耗能发生在基膜上,循环系统间的传输是锌吸收速率的决定性步骤,此过程需血清清蛋白(白蛋白)作为载体,其含量与锌吸收量有关。

4. 吸收的锌通过唾液、胆汁和胰液分泌,再返回肠道并进入肠细胞,此为内源性锌,这是调节锌内稳态的一个重要机制。

由于锌可以与食物中或生物体内的许多化合物生成稳定的络合物,锌的吸收会受到这些组分的影响,包括不同食物成分、其他锌络合配体和黏膜上锌载体之间对锌的竞争反应,以及其他金属离子对配体的竞争等。植物性食物中含有的植酸、鞣酸和纤维素等均不利于锌的吸收,铁也可抑制锌的吸收;而动物性食物中锌的生物利用率则较高,某些药物,如碘喹啉、苯妥英钠和维生素D能促进锌的吸收。食物中大部分锌与蛋白质及核酸结合,一般处于稳定的络合状态,需经消化使锌被利用,故膳食中蛋白质是影响锌营养状况的重要因素之一。锌的吸收率在母乳显著高于牛奶,可能与母乳中含有与锌结合的小分子配体有利于锌的吸收有关,而牛奶中缺乏此类配体。

二、锌的利用与储存

锌的生物利用率受多种因素影响。小肠是影响锌吸收利用的主要器官,主要通过两个调节过程,即外源性锌的吸收和内源性锌的重吸收,这一过程受众多膳食因素的影响。

机体锌是否有特殊的储存机制尚不清楚。几乎在所有研究中发现,如果显著降低膳食中锌的摄入量,很快就会出现锌缺乏症状。另外,锌摄入量减少,也会伴随着组织向肌肉和血液输送锌减少。

三、锌的代谢

参与锌代谢的主要器官是肝脏。示踪研究发现,锌在肝脏内代谢活跃,周转迅速。小肠内被吸收的锌在门静脉与血浆清蛋白结合,被带到肝脏内,进入门静脉血中的锌约有30%~40%被肝脏吸收,随后释放到血液中。锌被吸收入血后约85%存在于红细胞,约12%存在

于血浆,3%在白细胞内。血浆中约50%锌与清蛋白疏松结合,积极与组织中的锌交换,担负锌的主要运输任务;20%~40%锌与游离氨基酸结合(组氨酸、半胱氨酸等);5%参与超氧化物歧化酶的合成;其余部分与转铁蛋白、 β -脂蛋白及IgG等结合。循环血中的锌以不同速率进入到各种肝外组织中。中枢神经系统和骨骼摄入锌的速率较低,但这部分锌被长时间牢固结合,通常不易被机体代谢利用。进入毛发的锌随毛发的脱落而丢失,也不能被机体组织所利用。

外环境的微小变化会引起内环境的强烈反应。锌代谢的调节以生物体的“内稳态调节机制”为主,即通过复杂的生理协调活动来抵御各种外环境变化的冲击,以维持一种既有变化但又相对稳定的状态——内稳态(homeostasis)。如血液中锌的浓度一般较稳定,当其浓度增加时,可被转运到贮存库中;而浓度降低时又可从贮存库中释放出来,以维持血锌的正常水平。机体这种内环境稳态的自身调节作用对各系统和器官正常功能的发挥具有重要意义。当饮食中锌含量过低、消化道吸收功能障碍或膳食结构不合理时,均可导致血锌含量降低^[2],严重时可发生锌缺乏症。在某些疾病状态下,血锌含量明显增高或降低,如尿结石患者血清锌含量明显升高,某些肿瘤患者血清铜、锌和锰等也可发生明显改变。

四、锌的排泄

体内的锌经粪、尿、汗及乳汁等排泄,主要由肠道排出,少量随尿排出,汗液和毛发中也有少量锌排出。在正常膳食锌水平时,粪是锌排泄的主要途径。研究表明,当健康成人口服示踪剂量的⁶⁵Zn或富集的稳定同位素时,其中2%~10%出现在尿中,余下的绝大部分最终出现在粪便中。静脉注射锌同位素后,在较长时间内也大部分出现在粪便中。紧张运动和体表温度过高可加速锌的排泄。体内锌处于平衡状态时,约90%摄入的锌从粪中排出,包括未被吸收的膳食锌和内源性锌。内源性锌的排泄量随肠道吸收和代谢需要的平衡关系而不断变化,这种变化也是保持体内锌平衡的主要机制之一。粪中内源性锌增加来自从机体分泌到肠道又未被重新吸收的锌。生理情况下,尿锌排泄量比较恒定,并随膳食锌摄入量水平而变化。另外,精液中锌含量也较高,男性一次射精的精液中含锌1 mg;女性月经期丢失锌较少,仅0.01 mg/d。

五、锌的需要量

由于生理、饮食和环境对不同人群的影响,很难估计人体对锌的需要量。一般常用的方法是代谢平衡法,比较锌在尿、粪中的排泄量与锌的吸收量。另一种是因子法,即组织生长、维持代谢所需的锌和内源性丢失锌的总和。由于从肠道和尿中丢失的锌随人体锌营养状况而改变,世界卫生组织提出两种方法估计锌的需要量。

1. 生理需要量(基础需要量) 指组织生长和丢失需要的锌及维持机体每日丢失而不出现缺乏症状的量,一般成年男子1.0 mg/d,女性0.7 mg/d。

2. 膳食参考摄入量 有两种表示方法:

(1) 推荐的摄入量(recommended nutrient intake, RNI):相当于传统使用的推荐的膳食供给量(RDA),是可以满足某一特定性别、年龄及不同生理状况群体绝大多数个体需要

量的摄入水平。

(2) 可耐受最高摄入量(tolerable upper intake level, UL):平均每日摄入营养素的最高限量。

参考 WHO 锌的推荐供给量标准,中国营养学会 2000 年推荐锌的摄入量见表 1-2。

表 1-2 中国居民膳食锌参考摄入量

年龄(岁)	推荐摄入量(mg/d)		可耐受最高摄入量(mg/d)	
0	1.5		—	
0.5~	8.0		13	
1~	9.0		23	
4~	12.0		23	
7~	13.5		28	
	男性	女性	男性	女性
11~	18.0	15.0	37	34
14~	19.0	15.5	42	35
18~	15.5	11.5	45	37
孕妇				
早期	11.5		35	
中期	16.5		35	
晚期	16.5		35	
乳母	21.5		35	

第四节 锌的生理功能

锌作为人体必需微量元素之一,具有重要的生理作用。锌是许多酶的活性中心,是生物膜的成分,是 RNA、DNA 和核糖体稳定所必需的物质,也是许多激素受体的结合物,对微管蛋白聚合物起调和作用。因此,锌缺乏可引起机体多种反应和严重功能受损。

一、构成含锌酶

1939 年,Keilin 和 Mann 最早证明锌是碳酸酐酶的一种成分,现在已知含锌金属酶和锌依赖酶已超过 200 种(表 1-3),与人体有关的含锌酶有 100 余种。锌参与碳酸酐酶、胸腺嘧啶核苷激酶、醇脱氢酶、超氧化物歧化酶、AKP、血管紧张素转化酶和胰羧肽酶等多种人体重要酶类活性部位的构成。

表 1-3 含锌金属酶

名称	数量	来源	作用
I. 氧化还原酶类			
乙醇脱氢酶	9	脊椎动物、植物	A, D
乙醇脱氢酶	1	酵母	A
D-乳酸脱氢酶	1	藤壶	?
D-乳酸细胞色素还原酶	1	酵母	?

续表

名称	数量	来源	作用
超氧化物歧化酶	12	脊椎动物、植物、真菌、细菌	(A), D
II. 转移酶类			
天冬氨酸转氨甲酰酶	1	大肠杆菌	B
转羧基酶	1	雪尔曼青霉	?
葡萄糖磷酸变位酶	1	酵母	?
RNA 聚合酶	10	小麦胚芽、细菌、病毒	A
DNA 聚合酶	2	海胆、T ₄ 噬菌体	A
转录酶	3	致癌病毒	A
dNT 终端转移酶	1	小牛胸腺	A
核含多腺核苷酸的聚合酶	2	大鼠肝、病毒	A
巯基丙酮酸硫转移酶	1	大肠杆菌	?
III. 水解酶类			
碱性磷酸酶	8	哺乳动物、细菌	A, (C), D
果糖 1,6-二磷酸酶	2	哺乳动物	C
磷酸二酯酶	1	蛇毒	A
磷脂酶 C	1	蜡状芽孢杆菌	A
核酸酶 P ₁	1	桔青霉	?
α -淀粉酶	1	枯草杆菌	B
α -D-甘露糖苷酶	1	刀豆	?
氨基肽酶	10	哺乳动物、真菌、细菌	A, C
氨基羧肽酶	1	兔小肠	A
DD-羧肽酶	1	白色葡萄球菌	A
原羧肽酶 A	2	胰脏	A
原羧肽酶 B	1	胰脏	A
羧肽酶 A	4	脊椎动物、甲壳纲	A
羧肽酶 B	4	哺乳动物、甲壳纲	A
羧肽酶(其他)	5	哺乳动物、甲壳纲、细菌	A
二肽酶	3	哺乳动物、细菌	A
血管紧张素转换酶	3	哺乳动物	A
中性蛋白酶	16	脊椎动物、真菌、细菌	A, (B)
胶原蛋白酶	4	哺乳动物、细菌	A
弹性蛋白酶	1	铜绿假单胞菌	?
氨基环化酶	1	猪肾	?
β -内酰胺酶 II	1	蜡状芽孢杆菌	A
肌酸酐酶	1	假单胞菌属	?
二氢嘧啶氨基水解酶	1	牛肝	?
AMP 脱氨基酶	1	兔肌肉	?
核苷酸焦磷酸酶	1	酵母	A
IV. 裂解酶类			
果糖 1,6 二磷酸醛缩酶	4	酵母、细菌	A

续表

名称	数量	来源	作用
L-鼠李糖-磷酸醛缩酶	1	大肠杆菌	A
碳酸酐酶	22	动物、植物	A
δ -氨基- γ -酮戊酸脱水酶	2	哺乳动物肝脏、红细胞	A
乙二醛酶 I	4	哺乳动物、酵母	A
V. 异构酶类			
磷酸甘露糖异构酶	1	酵母	?
VI. 连接酶类			
tRNA 合成酶	3	大肠杆菌、嗜热脂肪芽孢杆菌	A
丙酮酸羧化酶	2	酵母、细菌	?
总计(E)	162		

注: A. 催化功能; B. 结构功能, C. 调节功能; D. 多交叉或未确定; E. 目前达 200 种以上; ?. 现有材料无法测定; 括号内的功能由锌以外的其他金属完成。

二、锌指蛋白

1983 年, Roeder 和 Brown 等在爪蟾卵母细胞中发现一种能活化 5S RNA 基因的蛋白, 随后 Miller 分离得到 TFⅢA-5S RNA 复合物, 并发现其每分子含 7~11 个锌离子。经酶切及氨基酸序列分析发现, 其复合物含有 9 个重复结构域, 每个结构域由 30 个左右氨基酸组成, 并具有 2 个 Cys 和 2 个 His, 它们与 Zn^{2+} 配位形成类似于手指状结构, 因而称为“锌指”结构。目前, 发现生物体的基因转录调控结构主要有 4 种形式: 螺旋-转折-螺旋(helix-turn-helix)、亮氨酸拉链(leucine zipper)、锌指蛋白(zinc finger protein)和 β 带(β ribbon), 而锌指蛋白是目前发现种类最多, 在真核细胞中最普遍存在的一类核酸结合蛋白。锌指蛋白不仅可结合于 DNA 和 RNA, 还能与 DNA-RNA 杂交体^[3]及其他锌指蛋白结合, 控制生物体中蛋白的转录和翻译过程。按锌配位结构域的性质, 锌指蛋白中 Cys₂His₂ 型锌指是最常见的类型, 该类锌指蛋白有上千种, 参与生物体的各种调控过程。锌指蛋白在细胞的分布和生化功能上也具有广泛作用, 锌可能通过结构作用影响不稳定的 mRNA 在细胞内更新。锌指蛋白在基因表达调控、配子形成和胚胎发育等生命过程中也起着十分重要作用^[4]。

在锌指蛋白中, 锌的地位是不可替代的, 只有锌指蛋白才具有选择性结合核酸的能力, 脱锌或用 Fe、Cu、Mn、Co 和 Ni 等金属离子置换锌离子, 都可能使锌指蛋白丧失功能, 这在脱辅基 MT 对转录因子 SP1 在体外作用中已得到证实^[5]。

三、锌与遗传物质

1. 锌对染色质结构的稳定作用 组蛋白是染色质的组成成分, Mazus^[6]首先提出锌影响组蛋白的代谢, 在加锌细胞染色质中可检出各种组蛋白成分, 且代谢方式与正常细胞一致。相反, 在不加锌的细胞中, 不能检测出正常组蛋白成分, 给细胞再补充锌(zinc supplementation)后, 这种损害可以完全恢复。研究表明, 锌可能通过以下几方面作用影响组蛋白

的代谢^[7]：

(1) 缺锌细胞虽然可以合成 DNA,但不能合成组蛋白,与锌缺乏阻遏组蛋白基因表达有关。

(2) 细胞在缺锌状态下可能合成另外一种蛋白,这种蛋白与组蛋白竞争染色质的结合位点,从而代替组蛋白;而组蛋白本身则被降解,这些蛋白还可能与染色质结合形成 DNA-组蛋白-蛋白复合物,有阻滞组蛋白的作用。

(3) 缺锌细胞可以合成或激活组蛋白酶,活化染色质蛋白酶,从而破坏组蛋白。

(4) 缺锌使组蛋白本身发生变化,使其与 DNA 的结合能力下降。

2. 锌参与 DNA 复制、转录和修复 锌对基因表达的影响主要通过通过对 DNA 聚合酶、RNA 聚合酶、复制蛋白以及锌指结构发挥作用。锌是 DNA 聚合酶和 RNA 聚合酶的重要辅基,锌的缺乏使两种酶不能发挥正常功能,进而影响 DNA 复制和 mRNA 合成^[8]。

在 DNA 复制过程中,有一个重要的锌指蛋白参与其中,即哺乳动物单链 DNA 结合蛋白,也称复制蛋白 A(replication protein A),它在 DNA 复制和修复过程中发挥重要作用。复制蛋白 A 由 3 个亚单位构成,其中最大亚单位含有的一个锌指基序,对保证复制蛋白 A 最佳 DNA 结合能力是不可缺少的。细胞的氧化还原作用可以通过影响复制蛋白 A 上的锌指结构域,进而调节复制蛋白 A 与 DNA 的结合能力。

碱基切除修复和核苷酸切除修复是体内两条重要的 DNA 损伤修复途径,现已知锌可以通过锌指或锌相关蛋白的形式参与其中,如内切核酸酶Ⅳ是一个重要的 DNA 修复酶,它是保守的内切核酸酶,主要在 AP 位点切断 DNA 主链并启动修复过程。此酶的活性部位含有 3 个 Zn^{2+} 离子,通过保守的蛋白质侧链连接起来,并直接参与磷酸二酯键的切除。

在核苷酸切除修复中最重要的 DNA 结合蛋白是 C4 锌指蛋白,它能识别并结合 DNA 单链上有螺旋不稳定损伤的区域,还可以募集并结合其他蛋白,如复制蛋白 A。

多聚(ADP-核糖)聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase,PARP]在 DNA 修复过程中也起重要作用,该酶具有两个锌指结构,DNA 连接酶Ⅲ能与 PARP 相互作用,将结合于 DNA 链断裂处的 PARP 置换出来,并在损伤部分连接断裂的 DNA,使修复过程得以延续。

四、锌与免疫功能

体内 100 多种金属酶需有锌的存在才能发挥生物学活性,其中胸腺激酶、DNA 转移酶和 DNA 依赖性 RNA 合成酶与免疫活性细胞的代谢密切相关。因此,锌对于维持免疫系统的正常发育和功能具有重要影响,当体内锌缺乏时,对免疫系统的影响将很快显现出来。

1. 免疫器官 锌缺乏影响胸腺发育,引起胸腺萎缩,造成胸腺重量降低比任何其他器官更明显,补锌后可使萎缩胸腺恢复^[9]。

2. 细胞免疫 虽然大量研究已证明,锌缺乏主要影响 T 细胞功能,但对 B 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞、单核/巨噬细胞及巨噬细胞都有重要影响。锌耗竭可影响胸腺激素的产生和活性。缺锌导致胸腺萎缩,淋巴细胞减少,活性降低,外周血 $CD4^{+}$ T 细胞选择性减少及 $CD4^{+}$ 与 $CD8^{+}$ T 细胞比率降低,甚至倒置,而 $CD8^{+}$ T 细胞的前体细胞减少使 T 细胞杀伤活性降低。锌对 T 细胞的发育也起着重要作用。锌通过调节 p56 Lck、磷脂酶和蛋白酶 C 在淋巴细胞活化中起作用。锌缺乏严重影响 B 淋巴细胞在骨髓中的发育,还影响 NK 细

胞的功能和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性等。

近年来研究发现,锌与免疫细胞凋亡关系密切,锌对细胞凋亡有重要的调节作用^[10]。锌具有对抗胸腺细胞、淋巴细胞及多种免疫细胞凋亡的作用。当用不含锌的培养基或锌螯合物进行体外培养时,较多淋巴细胞和胸腺细胞发生凋亡;相反,加入高浓度锌盐可防止因体外暴露于毒素和其他试剂引起的 T 细胞凋亡。淋巴细胞在维持细胞内锌浓度与对凋亡敏感性之间存在剂量反应关系。锌缺乏使 T 细胞亚群改变,IL-2 分泌减少,还可减少外周血单核细胞合成干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子及抑制刀豆蛋白 A 刺激的细胞增殖。有研究证明,断奶大鼠喂饲锌缺乏饲料,可促进胸腺、脾脏组织中淋巴细胞凋亡,造成体内淋巴细胞数目减少,使机体免疫功能下降。关于锌对凋亡调控的机制尚未完全清楚,目前认为锌在凋亡调控中具有多个作用位点,锌可能通过阻断钙离子凋亡信号的转导系统影响 PKC 信号系统,抑制核酸内切酶及抑制凋亡蛋白酶 caspases 等,从而调控细胞凋亡。

3. 体液免疫 锌缺乏对体液免疫功能影响的了解甚少。锌是 B 淋巴细胞的有效激活因子,能与促 B 细胞分裂剂协同起作用。有研究报道,锌缺乏可引起免疫球蛋白谱改变。锌缺乏小鼠体内抗绵羊红细胞(SRBC)的 IgG 减少,补锌后可增加抗 SRBC 抗体滴度^[9]。缺锌患者(肠病性肢端皮炎)外周血中性粒细胞缺乏趋化性。

五、锌与其他元素的相互作用

1. 铁 研究表明,铁摄入量过高可影响锌的吸收,因此孕产妇补铁时应引起注意。在非血红素铁吸收机制的研究中发现,铁缺乏可使铁转运蛋白的功能受损,而锌转运蛋白、锌的吸收可能被激发而相对提高。另一方面,锌和铁在小肠吸收过程中存在着相互竞争关系^[11],肠腔中锌水平提高可以影响铁的吸收以及两者的膳食生物利用率。以往的研究还表明,补锌可使血清铁蛋白和红细胞比容明显下降。

2. 铜 锌和铜在元素周期表中同属第四周期元素,化学性质有相似之处,它们在肠黏膜或 MT 中可以相互竞争结合部位,从而互相抑制其吸收和利用。Sutton 与 Nelson 首先观察到,锌对铜吸收具有拮抗作用,此后 Smith 等研究者进一步证实,大量摄入锌可以抑制机体对铜的吸收。有研究表明,患有肝豆状核变性(Wilson 病)的患者用锌剂治疗时可以降低铜的吸收,可能的机制是锌促使 MT 合成,而 MT 可以结合过量铜,从而限制了铜在细胞内的吸收。

近年来一些临床研究发现,乳腺、肺肿瘤患者血中 Cu/Zn 比值增高,提示血中微量元素 Zn、Cu 和 Cu/Zn 比值与上述肿瘤存在密切关系。有人认为,Cu/Zn 比值可作为肿瘤的诊断、鉴别诊断、评价疗效、监视复发和估计预后的参考指标。此外,研究发现,血清 Zn、Cu 和 Cu/Zn 比值有助于骨肉瘤的诊断、疗效观察和预后的估计。对于骨肉瘤患者,血清铜含量增高的程度代表了肿瘤在体内的活动程度。骨肉瘤伴有转移者较单纯骨肉瘤患者血清锌低,且 Cu/Zn 比值较无转移者高。血清 Zn、Cu 及 Cu/Zn 比值与胃癌的发生及病理变化存在着密切关系^[12],对胃癌的诊断和治疗有重要价值,如能早期发现体内微量元素的改变,并结合其他相关信息可能早期诊断胃癌。有研究随访了 507 例年龄 40 岁及 40 岁以上的农村居住者的 Cu/Zn 比值,18 年的随访发现,Cu/Zn 比值高的研究对象,癌症死亡危险性较高。目前,对于肿瘤患者血清 Cu/Zn 比值增高的机制尚不十分清楚,可能是患肿瘤时,铜在内脏、