

临床微量元素学

周济群 魏春山 何万英 主编



ISBN 7-5375-1338-4



9 787537 513388 >

河北科学技术出版社

序

随着医学科学和分子生物学的深入研究和发 展,现代检测技术的高度灵敏化,使微量元素在人体内的结合状态与生物活性关系等的研究取得了长足进展,从而推动了对人体内微量元素紊乱症,微量元素之间相互关系,微量元素与疾病和健康关系的研究。特别是对癌症、遗传性疾病、神经精神疾病、心血管疾病以及地方病等方面的探讨,提供了重要的科学依据,拓宽了对疾病的病因病理及其防治研究的思路。

近年来,国内外已先后出版数种版本的有关微量元素的论著,但多是以元素或人体必需微量元素为中心进行论述。《临床微量元素学》主编周济桂研究员,长期从事药理学和微量元素研究,取得过一批有价值的研究成果,积累了丰富的经验,在理论上有很深的造诣。这本书是他带领一批有较深学术造诣的学者,其中许多是中、青年,他们汲取了国内外近年来有关微量元素与疾病和健康研究的新成果,突破了传统的分类论述方法,采取以疾病为核心,对100多种疾病,系统地从流行病学、病因病理、临床表现、诊断与治疗等方面进行归纳和综合分析,全面总结与论述了微量元素与疾病发生、发展的关系,具有理论结合实际、深入浅出、科学实用、新颖的特点。这一专著的出版,为生命科学、疾病病因病理、临床表现和诊断、疗效评价等提供了有说服力的依据,确实是一本难得的专著,对医学科学研究和临床实践工作都具有重要参考价值和指导意义。

张书申

1993年12月18日

前 言

微量元素学是现代生命科学和现代医学最前沿、最活跃的阵地。可以说,离开了微量元素就没有现代生命科学和现代医学可言。微量元素与临床医学、预防医学的关系,已广泛受到科学家的关注。据日本野见山一生报道(1985),在日本,有关人体微量元素研究报告每年有 8000 余篇,发表的科学论文约占全部医学科学论文的 4% 左右;在国际上,每年召开的有关微量元素国际学术会议达 8~10 次以上;各种国际学术刊物发表的学术论文也愈来愈广泛、深入;在我国,全国性的学术团体也相继建立,《微量元素与健康研究》杂志广泛发行,一种多学科、多专业协作研究微量元素与医药学、环境科学、医学地理学、食品营养学以及有关学科的关系,为生命科学的研究与发展开辟了新的领域。

本专著的目的就是以疾病(包括各系统、各专科)为中心,系统总结近代,特别是近 10 余年来国内外有关微量元素与人体各系统不同疾病关系的新成就、新成果,研究微量元素对某些疾病发生发展中的重要影响,以便更广泛、更深入地推动临床微量元素的研究和应用。

《临床微量元素学》由周济桂研究员草拟写作纲要和全书的统纂。全书分三篇。第一篇为总论,由张晓峰、李毓贵、常继佑审校,主要概括性地阐明微量元素的基础知识和基本理论,必需微量元素的生理功能,人体内微量元素的调控机制等,为阐明微量元素与疾病的关系提供理论基础;第二篇由王慧、喇万英、魏春山审校,主要是围绕疾病的发生发展,概述人体必需微量元素在疾病流行病

学、病因病理、临床表现、诊断与治疗意义；常用微量元素制剂；第三篇由周济桂审校，主要是根据临床样品和检测特点，重点介绍微量元素检测技术、基本原理、注意事项等。以提高临床微量元素检测质量，确保测量数据的准确、可靠，真正成为临床微量元素工作的依据。

参加本书编写的人员中，既有长期从事微量元素与健康研究的专家、教授，也有热心于微量元素与疾病关系研究的中、青年骨干教师和医务工作者。在写作过程中，大家通力合作，互相切磋，从涉及将近半个世纪有关临床微量元素的文献资料中，经过认真阅读，分析归纳、整理，力求使每一种疾病各分项内容充实、科学、客观、求实；能全面反映国内外近年临床微量元素研究的新进展。

国家有特殊贡献专家，政府特殊津贴获得者张书申教授，对全书进行了认真审阅，并写序；河北科技出版社给予了全力支持，在此一并表示衷心感谢。写作中引用了一些作者的研究成果，限于篇幅，参考文献中未一一列出，甚表歉意。

由于临床微量元素研究涉及许多学科领域，微量元素之间的关系比较复杂，有些必需元素对某些疾病发生发展研究尚处于起始阶段，加之我们水平有限，在有关疾病的归类和内容概括等方面一定还有不足，恳请广大读者批评指正。

编 者

1994 年元旦

内容提要

本书在概括论述人体必需微量元素的基本理论、生理生化功能的基础上,以疾病为核心,对 100 余种与微量元素有关的疾病,系统地从流行病学、病因病理、临床表现、诊断与治疗等方面进行归纳和综合分析;全面总结和论述了近年来关于微量元素与疾病发生、发展的关系及其研究进展;常用微量元素制剂;结合临床样品和检测特点,简要介绍了临床微量元素检测技术、原理和方法。全书具有理论结合实际、深入浅出、科学实用和新颖的特点,为阐明疾病的病因病理、临床表现和诊断以及疗效评价等提出了有说服力的依据。是生命科学、环保和医药科学工作者重要的参考书,也可作为医学院校开设微量元素与疾病和健康课程的教材。

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪 论.....	(2)
临床微量元素学概述.....	(2)
临床微量元素学的历史简述.....	(4)
我国临床微量元素学的研究进展.....	(9)
临床微量元素学的研究内容和任务	(12)
第二章 人体必需微量元素	(15)
人体必需微量元素概述	(15)
必需微量元素的生物特性	(17)
微量元素生物效应的理化特点	(22)
第三章 微量元素的生理功能	(24)
对酶系统的影响	(24)
对核酸、蛋白质和激素的影响.....	(27)
对生物膜的影响	(28)
对体内自由基水平的调控	(29)
对免疫功能的影响	(30)
第四章 人体微量元素缺乏、过剩及其调节.....	(34)
概述	(34)
必需微量元素不足或过剩	(34)
人体内微量元素的内稳定性与调节	(42)
参考文献	(47)

第二篇 微量元素与疾病

第五章 肿瘤	(52)
原发性肝癌	(52)
肺癌	(59)
食管癌	(66)
胃癌	(73)
其他肿瘤	(77)
第六章 心脑血管疾病	(79)
高血压	(79)
脑血管病	(84)
冠心病	(88)
肺心病	(96)
其他心血管疾病	(100)
第七章 肝脏疾病	(103)
Wilson 氏病	(103)
色素性肝硬变	(107)
第八章 肾脏疾病	(112)
肾病综合征	(112)
慢性肾功能衰竭	(115)
尿路结石	(120)
第九章 内分泌疾病	(123)
糖尿病	(123)
男性不育症	(135)
侏儒症	(138)
第十章 血液病	(140)
缺铁性贫血	(140)

缺铜性贫血.....	(148)
再生障碍性贫血.....	(150)
白血病.....	(154)
其他各类贫血.....	(161)
其他血液病.....	(166)
第十一章 神经精神疾病.....	(168)
阿尔茨海默氏病(Alzheimer's)	(168)
透析脑症.....	(171)
多发性硬化症.....	(174)
肌萎缩性侧索硬化症.....	(177)
癫痫.....	(180)
情感性精神障碍.....	(181)
脊髓小脑变性疾病.....	(183)
第十二章 感染与免疫性疾病.....	(186)
免疫缺陷.....	(186)
其它疾病的研究.....	(192)
第十三章 遗传性疾病.....	(194)
曼克氏综合征(Menkes)	(194)
先天性水俣病.....	(197)
出生缺陷与畸形.....	(198)
第十四章 地方病.....	(202)
地方性甲状腺肿与地方性克汀病.....	(202)
大骨节病.....	(204)
克山病.....	(208)
地方性氟中毒.....	(211)
第十五章 小儿疾病.....	(215)
小儿缺锌症.....	(215)
小儿缺铁性贫血.....	(220)

婴幼儿症状性缺铜症·····	(227)
第五天痉挛·····	(229)
第十六章 妇产科疾病·····	(230)
妊娠高血压综合征·····	(230)
胎膜早破·····	(235)
宫缩乏力·····	(236)
不孕症·····	(237)
第十七章 外科疾病·····	(238)
创伤愈合·····	(238)
Mseleni 氏关节病·····	(241)
再生障碍性骨病·····	(244)
风湿性关节炎·····	(245)
膝外翻症·····	(247)
第十八章 五官科疾病·····	(250)
龋齿·····	(250)
感音神经性聋·····	(255)
白内障·····	(258)
第十九章 皮肤病·····	(263)
肠原性肢体皮炎·····	(263)
痤疮·····	(266)
碘痤疮·····	(270)
白癜风·····	(271)
脂溢性皮炎·····	(273)
静脉高营养所致的锌缺乏症·····	(274)
其它皮肤病·····	(274)
第二十章 中医病证·····	(276)
气虚证·····	(276)
阳虚证·····	(277)

阴虚证·····	(280)
血瘀证·····	(283)
舌象·····	(284)
第二十一章 职业性疾病·····	(289)
矽肺·····	(289)
金属尘肺·····	(293)
锌中毒·····	(294)
砷中毒·····	(296)
锰中毒·····	(399)
镉中毒·····	(301)
铬中毒·····	(303)
铅中毒·····	(305)
汞中毒·····	(307)
铍中毒·····	(309)
镍中毒·····	(311)
铝中毒·····	(312)
金属中毒的治疗原则·····	(314)
第二十二章 衰老与老年性疾病·····	(318)
衰老·····	(318)
老年性痴呆·····	(325)
老年性紫癜·····	(331)
第二十三章 微量元素制剂及其应用·····	(332)
概述·····	(332)
常用微量元素制剂·····	(335)
TPN 微量元素制剂与临床应用·····	(344)
参考文献·····	(351)

第三篇 临床微量元素检测

第二十四章 人体微量元素检测中样品的采集和保存	
.....	(367)
临床微量元素检测概述.....	(367)
影响人体微量元素检测中样品有效性的因素.....	(369)
临床样品的采集和保存.....	(376)
第二十五章 临床微量元素检测样品的预处理.....	(383)
概述.....	(383)
样品预处理方法.....	(384)
第二十六章 临床微量元素测定方法.....	(396)
概述.....	(396)
常用测定方法.....	(397)
对临床微量元素检测的评价.....	(409)
参考文献.....	(410)

第一篇 总论

第一章 绪论

临床微量元素学概述

〔定义〕 临床微量元素学(clinical microelementology)是微量元素学的一个分支学科,是研究微量元素在临床医学上的应用,研究人体与微量元素之间的相互作用关系及其规律,研究微量元素在疾病发生、发展中的作用规律与机制的新兴学科。

现代研究发现,许多疾病与各种微量元素的代谢密切相关。甲状腺功能亢进时,血浆锌不稳定,红细胞锌呈低值状态,而尿中锌排泄量则增加;甲状腺功能减退症,血浆锌值趋于正常,红细胞锌值不稳定、正常或增加,而服用甲状腺制剂的患者锌值呈降低状态,尿锌排泄正常。这说明甲状腺患者可能有潜在的锌缺乏临界状态(marginal zinc deficiency)。铬在胰岛素反应膜中(insulin-responsive membrane)是参与胰岛素作用的辅助因子,亦称为葡萄糖耐量因子(GTF),在糖尿病患者可见肝脏、毛发中铬含量减少,尿中排泄量增加,红细胞中铬含量与空腹时血糖值之间呈负相关;此外,铬参与脂质代谢,是动脉硬化等成人疾病的重要原因;肾功能衰竭时透析患者出现血浆、白细胞、毛发中锌值降低,味觉障碍以及性功能低下,给予锌剂治疗后,锌值上升,同时症状改善。实验研究证实,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)每1分子中有4个硒原子,具有活性中心金属的作用。因此,缺硒可引起营养障碍性病变或心肌变性。总之,许多疾病的发生与锌、

铜、锰、硒等微量元素有关,因此,研究微量元素在疾病发生、发展和转归中的作用规律及其机理,对于分析和探明疾病的病因病理、临床表现、诊断、治疗和预防,都具有十分重要的意义。

〔临床微量元素学与相关学科〕 临床微量元素学不仅与医学各分支学科密切相关,是微量元素学的理论与基础医学和临床医学各分支学科实践的结合,而且与地质环境、生态环境、生物地球化学、生物无机化学、生物化学、营养卫生、公共卫生、保健学以及现代分析技术等学科均有不可分割的联系。

微量元素生物地球化学。是研究有关生物体化学组成和地壳化学组成的关系。地壳表面在阳光、雨水、风、流水和生物活动影响下,不仅为土壤生成准备了条件;也改变了海洋的化学组成,为地球上生命的出现和发展创造了条件。

生物无机化学。是采用无机化学的方法、手段、理论,从分子水平探讨无机元素(包括微量元素)及其化合物,与生物体内成分的相互作用,研究金属离子与各种生物活性配体(包括蛋白质、核酸、氨基酸及维生素等)的作用规律和应用,把生物学、生理学、生物化学、细胞化学与生物无机化学结合起来,研究疾病的发生、发展、防治和转归。

微量元素营养学。是研究微量元素对机体的营养作用规律,生理生化功能,研究微量元素在体内的吸收、分布、生物转化、排泄过程,研究保持机体内微量元素营养状况的最适宜水平,缺乏与过剩的原因、后果及其防治措施。

医学地理学。研究疾病和健康与地理环境的关系。具体讲就是研究各种疾病和健康状况的地理分布规律,以及疾病发生发展和健康状况变化与地理环境因素,包括环境物理、化学因素(含元素化学)、生物因素和社会因素之间的联系,以达到改善环境、控制和消灭疾病,促进人类健康的目的。

从上面简要介绍的几门与临床微量元素学相关的学科可以看

出,临床微量元素学,既与多学科相互交叉、渗透、融合、补充,又与整个自然界生物链相互联系。临床微量元素学的建立,虽然尚很年轻,时间不长,但可以肯定地说,临床微量元素学是具有旺盛生命力的,她将为揭开生命奥秘和人类疾病的病理机制,为微量元素疾病的临床诊断、治疗、预防开辟新的途径。因此,进一步开展临床微量元素学研究,具有特别重要的意义。

(周济桂)

临床微量元素学的历史简述

提出“临床微量元素学”这个概念是近几年的事,为时很短。但对微量元素的临床应用研究,在我国却有着很早的历史。东晋著名医药学家葛洪(公元 281~341 年),首创用海藻(含碘)治癭瘤(甲状腺肿)。隋朝的巢元方(公元 605~675 年)提出了癭与水土有关,这是论述疾病与地区(域)环境、微量元素碘有关的最早的经验记录。唐代本草学家陈藏器(公元 8 世纪)所著《本草拾遗》中记载:“赤铜屑主折疡,能焊入骨”。宋代唐慎微撰《重修政和经史证类备急本草》亦记有:“自然铜饲折翅雁,后遂飞去。今人以(其)治打扑伤”,这些论述说明,我国开展动物实验研究比西方国家约早 1000 多年,而且证明微量元素铜对骨伤愈合有促进骨痂形成的作用,这与现代研究结果基本一致。明代伟大的医药学家李时珍(1518~1593 年),在他的巨著《本草纲目》中采用的纲目分类方法,全书分 16 部,62 类,记载药物 1892 种,其中金属矿物药就有 375 种,他对微量元素铜的治疗与副作用亦有较深刻的认识。他指出:“自然铜接骨之功,与铜屑同,不可诬也”。同时指出,用铜过多时对人体亦有害,主张“接骨之后,不可常服”。

在 18 世纪前,在西方国家,有关微量元素与疾病关系的研究很少,更无系统报道,仅见一些科学家的偶然发现。如 Frodish

(1832 年)首先报告萎黄病患者血中铁的含量较健康人低; Bernard(1885 年)和 Mac Minn(1885 年)研究铁红细胞,铁及氧化过程,证明金属酶在细胞结构和功能中的作用;Raulin(1869 年)发现锌与生物的生长与发育的关系;法国植物学家 Chatin(1850 年)通过对土壤、水、食品中含碘量的综合分析,科学地证实了甲状腺肿与环境缺碘的关系。这些情况说明,西方国家关于微量元素与疾病关系的研究仅仅是 100 多年以前才见报道。

自本世纪以来,随着测试技术的进步和发展,低浓度的微量元素采用先进的测试方法可以检出数十种,为研究人体及环境中微量元素的分布状态、性质及其生物学意义创造了条件。历史资料表明,本世纪以来,微量元素与疾病和健康的关系及其在临床医学中应用与发展,经历了几个不同的历史时期。

[区域性的人畜共患疾病病因探讨] 本世纪 30 年代前后,世界许多地区先后发现某些人畜共患,而原因不明的疾病,通过流行病学和化学分析,先后证实这些人畜共患疾病与微量元素有关。如 1931 年发现斑釉齿与饮水中含氟过高有关;1933 年以来,先后发现某些微量元素贫区或富区出现某些特殊性的疾病,例如,在贫硒区见到一种特殊的心肌病(现代研究证实为克山病),富硒区易患碱土病(牛、羊硒慢性中毒)、盲目蹒跚病(急性硒中毒);贫锰区仔猪发生营养性软骨症。在拉脱维亚,用含钴饲料喂养绵羊时,可治愈特定的贫血病(食欲减退、体重下降、粘膜变白,红细胞和血红素降低或减少)。在澳大利亚南部发现羊群铜中毒时,用钼可以抑制铜的潴留。与此同时,也发现某些与微量元素有关的疾病中具有人畜共患病,尽管这些疾病的症状、体征不典型,但对于微量元素与疾病关系及其病因、病理、防治措施的研究却引深了一步。

[人体必需微量元素研究的新进展] 科学家为了探明微量元素在人畜共患疾病中的作用,开始采用动物进行模拟试验,观察某些微量元素对生长、发育、健康状况的影响,以判断其存在对机体

是否“必需”。自本世纪以来,先后出现了两个高潮。第一次是1925~1956年间,Hart(美国)采用纯化膳食新技术,先后发现铜、铁、锰在动物体内的不可缺少性;第二次是1957~1980年间,Schurz等通过实验性微量元素缺乏状态研究,证实硒、锡、钒、氟、矽、镍、铅、砷等元素的“必需性”。

至今有关必需元素种类、名称各家争论仍不一致。例如锗(Ge)是否有“必需”的性质等。但是,随着放射性同位素及光谱测定技术的广泛应用,为微量元素的吸收、分布、代谢和排泄过程及生理功能的研究将会进一步加强。

1968年 Wilmore 和 Dudrick 首先对先天性肠闭锁症广泛小肠切除手术,术后使用完全静脉营养疗法,结果获得成功。但出现的问题是,由于长期静脉输液,结果出现了微量元素缺乏症。因此,促使人们对人体微量元素的必需量、摄入量进行研究,并先后发现先天性缺铜可致 Menkes 病,后天缺铜则出现漏出性肠炎;先天性铜过剩时可发生 Wilson 氏病,后天铜过多则出现铜中毒。其他微量元素的不足或过多,亦可出现不同情况的缺乏症或过多症。

〔环境微量元素研究领域的应用〕 微量元素在生物循环过程中具有重要的作用。Mertz 等(1971年)调查发现,美国大部分居民处于潜伏性微量元素缺乏状态,尤其是在负荷情况下,这种缺乏更明显,引起意料不到的症状,如缺锌综合征。其原因是什么?通过分析发现,造成缺锌综合征,不是食物中缺锌,可能是植物性食物中含有大量的植酸盐,从而影响锌的吸收;此外,工业化的结果促进了生产的发展,但工业化也可使空气和水污染,某些元素值提高,进而累及动、植物和人体发生不可逆性的障碍。60~70年代各国研究证实,砷、铅、铬、锰、汞、镉等职业中毒病,这些职业病是长期、多次少量的微量元素蓄积的结果,而这种现象开始并不为人们所觉察。因此,科学家们呼吁:重视环境微量元素的研究,采取措施改善劳动条件,保证职工身体健康,提高工矿卫生保健的经济效益