

学校的理想装备

电子图书·学校专集

校园网上的最佳资源

生命科学中的微量元素



## 第二版序

以中国科学院院士、北京医科大学教授王夔为首撰写的《生命科学中的微量元素》(上、下卷)自1991年初版以来,受到广大读者和专家们的普遍欢迎,在短短几个月里即告售罄。为了及时反映我国和先进国家在微量元素科学领域中的最新成果,满足读者的需要,中国计量出版社决定出版第二版。

本书第二版修订的主要内容为:

1.更新内容,引入90年代以来国内、外的重大研究成果,增加初版未能及时介绍的最新进展。

2.学科交叉更加广泛、深入,由不同学科的专家加强审核、修改,并部分重写。

3.更好地体现我国在本领域内的开拓研究和应用特色,充分反映蓬勃进展和精采内容。

4.在检索国际最近10年的文献基础上,增补重要附录和最新参考文献,并更正了初版中的印刷错误。

世界卫生组织有关健康的新定义中提到,每个人享受可能达到的最高水平的健康是每个人的基本权利和福利要求。

我国历史悠久,在营养和饮食方面极其注意与人们健康的关系,并在发掘食物资源、酿酒、发酵食品、豆制品和烹调技术上著称于世。国外最近完成的一项历时6年的调研表明:在世界范围内,中国人的饮食最益于健康。微量元素是与蛋白质、脂类、碳水化合物、维生素和水具有同等重要的营养素,如何合理摄取、吸收有益微量元素,做到既不缺乏又不过量并避免有害元素的掺入,以享受最高水平的健康,读者可从书中获得满意的答案。

各章分别论述的有:14种必需微量元素;锗、锂、铝、砷、硼和稀土等对动物或植物可能有益的元素;以及严重危害人体健康的镉、汞、铅。全书内容系统、全面、新颖,理论联系实际,对微量元素缺乏引起的地方病、元素过量累积的中毒症、儿童发育不良、老年营养补充和成人合理膳食平衡等均有科学的论述。书中在介绍国外最新进展的同时,特别注意反映我国取得的成就。无论微肥施用,锌、铁、硒、碘、钼缺乏症,或传统中医药微量元素组分的研究都令人瞩目。在目前同类书中,具有显著的我国特色。

值得注意的是,某些微量元素药物或含有益微量元素的饮料、矿泉水、强化食品等正进行着可喜的开发应用;书中同时指出,应避免滥用微量元素带来的不良后果。任何事物都是辩证地发展的。

我国科学工作者的生动实践表明,在微量元素领域里充满着诱人的探索和发现的机会。随着科学的普及和深入,它必将为我国提供更加合理的营养和食物,帮助人们征服疾病、增进健康、延长寿命。这正是本书撰写的主要目的。

参加本书编写的有国内多年从事医学、化学、环境科学、农学和公共卫生等方面的专家、学者,在中国计量出版社的大力支持下,他们历尽艰辛,反复耕耘。在困难的时刻,得到卫生部、农业部、中华医学会和微量元素研究会领导的鼓励和支持,使得这套凝结着集体智慧和汗水的书籍得以再次和读者见面。这里应该特别提到的是,在本书的出版过程中,自始至终得到了中国计量出版社王朋植和王平等同志的真诚帮助,没有他们的努力参与,恐怕还徘徊在梦幻之中。

在本书的修订过程中，承蒙中国科学院院士、长春应用化学研究所倪嘉缙研究员和中国科学院院士、北京大学刘元方教授提出非常宝贵的意见，并给予热情的支持；中国科学院生态环境研究中心彭安研究员以书评形式给予作者积极的鼓励和充分的肯定；西安医科大学徐光禄教授、中国人民解放军第一军医大学陈瑗教授、中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所朱莲珍研究员、中国水稻研究所裘凌沧研究员、华中理工大学化学系施文赵教授以及北京大学化学与分子工程学院叶蕴华教授等许多专家均提出十分有益的建议。各章审阅人逐一认真审核、严格把关，这对我们都是很大的帮助和支持，我们谨致以衷心的感谢。

即将到来的 21 世纪将是高科技角逐的时代，为使本书能如实反映生命科学中微量元素在高科技领域的真实地位，以及它在维持人民健康方面日益增长的重要作用，我们作了反复的切磋与修改。鉴于我们的经验和水平所限，本书又是由多作者写成，其中的内容、取材和文字等难免有不少错误和不妥之处，为适应本门科学的飞速发展以及与我国国情紧密结合起来的需要，我们诚恳希望继续得到读者、专家的宝贵批评和建议。

编者

1996 年 1 月 20 日于北京

## 初版序

近年来，对微量元素在生命过程中的作用进行的研究吸引了许多学科的学者，取得了不少成果。但是，这些工作具有内在的弱点。目前对微量元素的研究有两种流派：一派依靠先进的分析测定方法和数据处理方法，目的在于建立微量元素与某种生物效应的相关性；另一派则依靠先进的结构测定方法、热力学和动力学研究方法以及现代配位化学理论，研究生物活性物质的结构-性质-生物活性关系。如果把一个生物体系当作“黑盒子”，则前者着重研究该系统的输入与输出的关系，后者着重研究“黑盒子”里面的变化。事实上，真正认识微量元素在生命过程中所起的作用，必须二者结合。本书编写的主导思想便是融合二者，给各学科的读者提供相互渗透的材料。

研究微量元素的学科基础是生物无机化学。最近，国内、外都有些生物无机化学的教材或入门书籍出版，可以引导各学科人员进入这一领域，但是，在各个领域中具体工作大都涉及某种物质的某种性质以及由此决定的生物效应。这就迫切需要关于每种元素的这方面的资料。本书就是为了这个目的编写的。它提供了每种重要微量元素的最新研究成果，也开辟了一系列新的思路。

国外已出版了几本微量元素的书，我们希望我们这一套书具有中国的特色。我国学者结合国内实际情况进行研究，他们取得的成果有直接指导意义。尤其是微量元素分布的地区特征很强，不同民族的人和不同种属的植物和动物，加上环境、饮食和习性有别，微量元素的摄入、代谢、分布等等都可能有差异（首先是量上的差异，也有本质的区别）。为此，本书除提供全面知识以外，还注意到我国地区性、种属性特色。

因为每种元素有其特点，每位作者也有其思路，所以本书每章的选材和编写方式不强求一致。

欢迎同志们的建议和批评。

王夔

1989年4月20日于北京

## 生命科学中的微量元素

第一章 导言  
唐任寰  
Tang Ren huan

“生命科学中的微量元素”是一门新兴的、由多学科相互渗透的边缘学科。它与化学、生物学、医药学、食品营养学、环境科学和地学等有着密切的关系，是当今国际科学界引人瞩目的崭新领域。

人的生、老、病、死是与生物分子如蛋白质、肽、脂类、多糖、核酸、激素、维生素和矿物质等联系在一起的。随着生命科学的发展，尤其是痕量分析技术的提高和生物医学成果的涌现，发现微量元素在与上述生物分子的有机联系中，常起着关键步骤的调控作用；其次，微量元素不象某些维生素能在人体内自行合成。从这种意义上说，在人体所需的营养中，它们甚至比维生素更为重要。微量元素主要来自空气、饮食和各种外源性物质，因此容易导致缺乏或过量积累。

人们希望通过微量元素与健康相关性及其内在联系的探索，在某些疾病，特别是微量元素缺乏、过量积累及失控等造成的疾病（包括某些地方病）的防治方面有所发现和改善。在研究元素的化学形态、大分子结构和生化、生理机制的基础上，既注意它的营养，又避免其毒性，并与动物、植物、土壤、水源等周围环境统一起来进行考察。人们相信，有朝一日能通过合理的食物组成维持生命的有机平衡和健康，从而使微量元素的研究给人类社会带来重大的效益。显然，它展示着当代生命科学活跃的前沿和趋向。

## 第一节 生命元素

### 一、地球环境对生命体系的影响

生物圈是各种生物栖息的地带，除了生物体固有的成分外，其周围环境的所有成分基本上都是无机的。因此，生物经常与各种有机物和无机物接触，并利用它们或受其影响。图 1—1 示出生物环境中金属离子与其它成分之间的交换[1]。

存在于生物体（植物和动物）内的元素大致有四类：第一类为必需元素（Essentialelement），按其在体内的含量不同，又分为常量元素（Majorelement, Macrocomponent, Constituent）和微量元素（Traceelement, Minorcomponent, Micro-nutrientelement）；第二类为可能有益或辅助营养元素；第三类为污染元素；第四类为有毒元素。

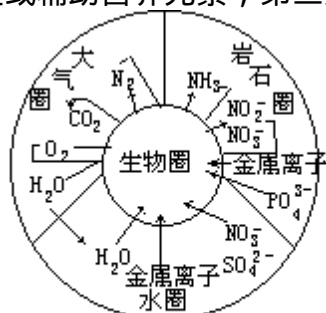


图1—1 生物圈、水圈、大气圈和岩石圈中的无机物交换

人体中每一元素呈现不同的生物效应，而效应的强、弱依赖于特定器官或体液中该元素的浓度及其存在的形态。对于必需和有益元素来说，各有一段最佳健康浓度，有的具有较大的体内恒定值，如锌、锰；有的在最佳浓度和中毒浓度之间只有一个狭窄的安全限度，如硒、镍等。除了 25 种必需元素外，还有 20~30 种普遍存在于组织中的元素，这些元素的浓度是变化的，它们的生物效应和作用远未被人们认识，也可能来自外环境的污染。上述的元素划分界限不是固定不变的，随着诊断方法和检测手段的完善化，它们将得以修正或作新的归属。

### 二、必需性的含义

生命元素或生物元素是指在活的有机体中，维持其正常的生物功能所不可缺少的那些元素，诸如在有机化合物中所含的氢、氧、氮、碳、磷、硫以及钙、铁、锌、碘等均属于这类元素。

对生物来说，为确定生命元素的必需性，Arnon 曾提出如下标准：

- (1) 若没有它，则生物既不能生长，也不能完成生命循环；
- (2) 该元素在生物体内的作用不能被另一种元素完全代替；
- (3) 该元素对生物功能有直接影响，并参与代谢过程。

美国科学家 Schroeder 的提法则具有化学的含义[2]：

- (1) 在生命的起源地——海水中的含量丰富；
- (2) 性质活泼，能与其它元素结合或键合；
- (3) 能形成正常组织结构中的组成部分；

(4) 如为金属, 它的某些化合物应能溶于水, 能和氧反应, 且能与含碳、氢、氧、氮、硫、磷的有机化合物键合。

自然界中一切生命都是历史演化的结果, 它既产生于自然又适应于自然。大、小生物虽然种类繁多, 但均由有限的化学元素和基本有机分子(如各种氨基酸、核苷酸、脂肪酸、单糖)组成。所谓“必需”元素, 我们可以指:

- (1) 生命过程中的某一环节(一个或一组反应)需要该元素的参与;
- (2) 生物体具有主动摄入并调节其体内分布和水平的机构;
- (3) 在体内存在有发挥正常生物功能的、含该元素的生物活性化合物;
- (4) 缺乏时引起生化生理变化, 补充后可以恢复。

在实际研究中, 确定某元素是否必需元素, 或者区分必需与毒害的界限, 常常很不容易。除与它在体内的浓度有关外, 还与它的存在状态和生物活性密切相关。漫长的生物演化过程则使它具有一定的变异性[3]。

### 三、必需微量元素的发现

人们对微量元素的认识有较长的过程。铁是最早发现的必需微量元素, 接着是碘, 到 60 年代时, 人们已认识了 9 种对动物和人是必需的微量元素。同时, 对微量元素在生命过程中的意义、生理功能、代谢过程、缺乏症和中毒症等, 有了较为详细的了解。

自 70 年代以后, 由于对微量元素的重视和检测方法的进步, 锡、钒、氟、硅和镍相继被视为必需元素(表 1—1)。

表 1—1 高等动物必需微量元素的确证历史

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		

目前认为有 14 种微量元素是动物和人所必需的, 其中锡仍有争议, 砷未获公认; 硼仅参与植物的生命过程, 对动物的作用则尚未确定。图 1—2 示出存在于生物圈中的元素, 粗方格内的氢、碳、氮、氧、钠、镁、磷、硫、氯、钾、钙等 11 种为必需常量元素; 细方格内的氟、硅、钒、铬、锰、铁、钴、镍、铜、锌、硒、钼、锡和碘等 14 种为必需微量元素。这些就是存在于人体中的 25 种必需元素, 即属迄今已知的生命元素。

生物体中的微量元素包括了 d 电子原子结构的类型, 从  $d^1$  到  $d^{10}$ , 有由 +1 到 +6 六种氧化态的各类离子。

表 1—2 生物全属的电子结构和氧化态



氧化态	d <sup>0</sup>	d <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	d <sup>3</sup>	d <sup>4</sup>	d <sup>5</sup>	d <sup>6</sup>	d <sup>7</sup>	d <sup>8</sup>	d <sup>9</sup>	d <sup>10</sup>
+1	(K <sup>+</sup> )	-	-	-	-	-	-	-	(Co <sup>+</sup> )	-	-
+2	(Ca <sup>2+</sup> )	-	-	-	-	Mn <sup>2+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>	Zn <sup>2+</sup>
+3	-	-	-	Cr <sup>3+</sup> (Mn <sup>3+</sup> ) (Mo <sup>3+</sup> )	(Mn <sup>3+</sup> )	Fe <sup>3+</sup>	Co <sup>3+</sup>	Ni <sup>3+</sup>	Cu <sup>3+</sup>	-	-
+4	-	V	(Mo)	(Mn)	-	-	-	-	-	-	-
+5	VV	MoV	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+6	Mo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

不稳定的离子。

具有高能量的 d 轨道的离子。

表 1—2 列入了过渡系中微量元素的电子结构和氧化态[4]，所有阳离子和类阳离子都具有明显的 Lewis 酸性，即具有接受体轨道，并能与 Lewis 碱——未共享电子对的给予体相互作用。从分子轨道理论来说，这些微量金属离子即以具有未占据的空轨道为特征。其中，Mo ( )、 ( ) 等的未占据分子轨道处于低能量位置，而 K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 常量金属离子中则处于很高的能量位置上，后者主要通过库仑力与给予体电子相互作用。

除 K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 和处于 d<sup>10</sup> 的 Zn<sup>2+</sup> 外，这些金属离子都有明显的氧化还原性质。Mn<sup>2+</sup>、Ni<sup>2+</sup> 和 Cr<sup>3+</sup> 离子在某些条件下可被氧化到更高的氧化态，但通常对生物体系中的氧化还原反应则比较稳定。

## 第二节 元素的主要来源

### 一、河流

人们曾对世界河流的元素作过许多研究，现将淡水的元素成分综合于表1—3[5]。由于河流汇集了来自其流域的可溶性物质，因而它的组成随着气候、地质情况和大城市的出现而变化。在温带区域的河流以含较多钙离子和碳酸氢根离子为特征；在热带潮湿地区的河水各成分被稀释，但却含有较多的铝、铁、硅和有机质；而流过干旱地区的河流，则以含有较大量的钠离子、氯化物和硫酸盐为特征。

河水的平均停留时间是以日计的，其组成并不具有恒定值。在温带的河流中，磷酸盐和硅酸盐的含量每年有规则的波动，春天那里的硅藻消耗这些元素，春末又把它们释放出来。当硅藻生长旺盛时，磷酸盐的总浓度是不变的，然而可溶性磷酸盐能在活细胞内转变成有机磷酸盐，这就可能分别测定无机形态和有机形态的磷酸盐。但若一个元素的浓度接近测定极限时，则不大可能测得该元素的所有化学形态，这是微量元素分析中的一个难题。用 Benes (1976) 和 Florence (1977) 等的方法[6, 7]，可以得到关于存在形态的数据。表1—3中也列出了可能存在的形态。

表 1—3 天然水的元素成分

x	中值( μ g / L )	范围( μ g / L )	存在形态	x	中值( μ g / L )	范围( μ g / L )	存在形态
Ag	0.3	0.01 ~ 3.5		Cd	0.1	0.01 ~ 3	有机体
Al	300	8 ~ 3500	胶体	Ce	0.2	0.1 ~ 0.2	胶体
Ar	600		Ar	Cl	7000	1k ~ 35k	
As	0.5	0.2 ~ 230	阴离子 ± Me	Co	0.2	0.04 ~ 8	
Au	0.002	0.001 ~ 0.02	阴离子	Cr	1	0.1 ~ 6	
B	15	7 ~ 500	B(OH)3	Cs	0.02	0.005 ~ 1	Cs+
Ba	10	< 3 ~ 150	Ba2+	Cu	3	0.2 ~ 30	有机体
Be	0.3	0.01 ~ 1		Dy	0.005		
Bi	0.02 ?			Eu	0.006	0.002 ~ 0.009	
Br	14	0.05 ~ 55	Br	F	10050 ~ 2700		
C	11k	6k ~ 19k	HCO-3	Fe	50010 ~ 1400	胶体	
Ca	15k	2k ~ 120k	Ca2+	Ga	0.095		
Hf	0.01	0.005 ~ 0.13		S	3700	200 ~ 40kSO2-4	
Hg	0.1	0.0001 ~ 2.8	有机体	Sb	0.2	0.01 ~ 5	Sb ( V )
I	2	0.5 ~ 7	I-	Sc	0.01	0.004 ~ 0.04	
K	2200	500 ~ 10k	K+	Se	0.2	0.02 ~ 1	SeO2-3
La	0.1 < 0.05 ~ 0.8			Si	7000	500 ~ 12k	
Li	2	0.07 ~ 40	Li+	Sm	0.06 ?	0.01 ~ 0.12	
Lu	0.003	0.002 ~ 0.005		Sn	0.009	0.004 ~ 0.09	Sn ( ) ± Me
Mg	4000	400 ~ 6k	Mg2+	Sr	70	3 ~ 1000	Sr2+
Mn	8	0.02 ~ 130		Ta	< 0.002		
Mo	0.5	0.03 ~ 10	MoO2-4	Tb	0.003	0.001 ~ 0.005	
N	50	2 ~ 1800	NO-3	Th	0.03	0.007 ~ 0.1	
Na	6000	700 ~ 25k	Na+	Ti	5	3 ~ 18	
Nd	0.15	0.06 ~ 0.25		U	0.4	0.002 ~ 5	
Ni	0.5	0.02 ~ 27		V	0.5	0.01 ~ 20	
P	20	1 ~ 300	PO4H-2	W	0.03	< 0.02 ~ 0.1	

注：k 为  $\times 1000$ 。中值大多数是主观估算值。存在形态的资料目前是非常缺乏的。

曾报道过某些非洲的河流有较高的数值 (Visser 和 Villeneuve, 1975)。

在印度发现 F 为  $14000 \mu\text{g/L}$  (Paliwal, 1974)。

史前的中值可能是  $0.5 \mu\text{g/L}$  (C.C.Patterson, 1971)。

碱金属、碱土金属和卤素多半是以简单的离子形式存在于天然水中，过渡金属多数被络合或不同程度地被胶体物质吸附。汞较特殊，它在水中能以金属离子、阴离子或有机络合物形态存在。通常河水比海水含有更多的可作为配体的有机质。Jenne (1977) 评述过淡水中铝、铜、铁、汞、锰、钼、镍、铅、铊、钒和锌的有机络合物[8]，由于所涉及的水解反应和螯合物的形成作用是十分缓慢的过程，因而情形较为复杂。例如，有人认为  $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$  需要 10 天到 1 年时间进行充分的聚合作用，形成含有直径为  $0.1 \mu\text{m}$  颗粒的浑浊液。象这样的反应，在河水入海前是来不及达到平衡的。

## 二、海洋

海水中主要的阳离子和阴离子是  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  和  $\text{HCO}_3^-$ 。海水的总盐度或者咸度稍有变化，但其主要成分的浓度与  $\text{Cl}^-$  浓度的比值是非常恒定的，这说明海水是混合均匀的。在表 1—4 中给出了有关海洋的元素成分、可能存在的形式和停留时间，所用海水的氯含量为  $19.35\text{g/L}$ 。至于某些次要成分，尤其是停留时间短的成分在海水中没有恒定的浓度，它们随深度和位置而变化。

表 1—4 海水的元素成分和停留时间

X	平均值 ( $\mu\text{g/L}$ )	范围 ( $\mu\text{g/L}$ )	停留时间 (a)	理论上的形态
Ag	0.04	0.03 ~ 2.7	5000	$\text{AgCl}^-_2$
Al	2	1 ~ 8.4	250	胶体, $\text{Al}(\text{OH})^-_4$
Ar	450		28000	Ar
As	3.7	0.5 ~ 3.7	280000	$\text{AsO}_4\text{H}^{2-}$ , 有机物
Au	0.004	0.0005 ~ 0.027	75000	$\text{AuC}^-_2$
B	4440		11M	$\text{B}(\text{OH})_3$
Ba	13	2 ~ 63	50000	$\text{Ba}^{2+}$
Be	0.0056	0.0006	700 ?	$\text{BeOH}^+$
Bi	0.02	0.015 ~ 0.02	38000	$\text{BiO}^{+?}$
Br	67300		130M	$\text{Br}^-$
C	28000			$\text{HCO}^-_3$ , $\text{CO}^{2-}_3$
Ca		412000	1M	$\text{Ca}^{2+}$
Cd	0.11	< 0.01 ~ 9.4	40000	胶体, $\text{CdCl}_2$
Ce	0.0012		200	$\text{Ce}^{3+}$
Cl	19.35M		100M	$\text{Cl}^-$
Co	0.02	0.01 ~ 4.1	4000	$\text{Co}^{2+}$ , $\text{CoCO}_3$
Cr	0.3	0.2 ~ 50	11000	$\text{Cr}(\text{OH})_3$ , $\text{CrO}^{2-}_4$
Cs	0.3	0.15 ~ 0.42	560000	$\text{Cs}^+$
Cu	0.25	0.05 ~ 12	3000	$\text{CuOH}^+$ , $\text{CuCO}_3$
Dy	0.00091		6800	$\text{DyOH}^{2+}$
Er	0.00087			$\text{ErOH}^{2+}$
Eu	0.00013		800	$\text{EuOH}^{2+}$
F	1300		500000	F-, MgF+
Fe	2	0.03 ~ 70	150	胶体, $\text{Fe}(\text{OH})^{+}_2$
Ga	0.03		13000	$\text{Ga}(\text{OH})^-_4$
Gd	0.0007			$\text{GdOH}^{2+}$
Ge	0.05			$\text{GeO}_4\text{H}^-_3$
H	110M		38000	$\text{H}_2\text{O}$
He	0.007			He
Hf	0.007		26000	$\text{Hf}(\text{OH})_4$
Hg	0.03	0.01 ~ 0.22	11000	$\text{HgCl}^{2-}_4$ , 有机物
Ho	0.00022			$\text{HoOH}^{2+}$
I	60	50 ~ 70	1.1M	$\text{I}^-$ , $\text{IO}^-_3$ , $\text{CH}_3\text{I}$
In	0.00011			
K	390000		6.8M	$\text{K}^+$
Kr	0.21			Kr
La	0.0034		1300	$\text{La}^{3+}$
Li	180	170 ~ 194	3.4M	$\text{Li}^+$
Lu	0.00015		2000	$\text{LuOH}^{2+}$
Mg	1.29M		12M	$\text{Mg}^{2+}$
Mn	0.2	0.03 ~ 21	9000	$\text{Mn}^{2+}$ , $\text{MnCl}^+$ , 胶体
Mo	10	4 ~ 10	750000	$\text{MoO}^{2-}_4$
N	640 / 15500			$\text{NH}_3 + \text{NO}^-_3$ / $\text{N}_2$
Na	10.77M		68M	$\text{Na}^+$
Nb	0.01	0.01 ~ 0.015		
Nd	0.0028		700	$\text{Nd}^{3+}$
Ne	0.12			Ne
Ni	0.56	0.13 ~ 43	440000	$\text{Ni}^{2+}$ , $\text{NiCO}_3$
O	883M		38000	$\text{OH}_2$
P	60	60 ~ 88	110000	$\text{HPO}^{2-}_4$ , $\text{MgPO}^-_4$
Pa	$5 \times 10^{-6}$ ?	( $2 \sim 500$ ) $\times 10^{-10}$		
Pb	0.03	0.03 ~ 13	380	$\text{PbCO}_3$ , 胶体
po	$1.5 \times 10^{-11}$	( $0.7 \sim 2$ ) $\times 10^{-11}$		
Pr	0.00064			$\text{pr}^{3+}$
Ra	$8.9 \times 10^{-8}$	( $3.2 \sim 9$ ) $\times 10^{-8}$	8400	$\text{Ra}^{2+}$
Rb	120	67 ~ 195	4.5M	$\text{Rb}^+$
Re	0.004	0.004 ~ 0.0084		$\text{ReO}^-_4$
Rn	$6 \times 10^{-13}$		13000	Rn
Ru	0.0007			
S	905000		9.2M	$\text{SO}^{2-}_4$ , $\text{NaSO}^-_4$
Sb	0.24	0.18 ~ 5.6	45000	$\text{Sb}(\text{OH})^-_6$
Sc	0.0006	0.0006 ~ 0.12	2200	$\text{Sc}(\text{OH})_3$
Se	0.2	0.052 ~ 0.2	38000	$\text{SeO}^{2-}_3 + \text{SeO}^{2-}_4$
Si	2200	2200 ~ 2900	12000	$\text{Si}(\text{OH})^-_4$ , 胶体
Sm	0.00045		280	$\text{SmOH}^{2+}$
Sn	0.004		17000	$\text{SnO}_4\text{H}^-_3$ , 有机物

注：M=10<sup>6</sup>。

### 三、土壤

土壤的平均元素组分及其含量范围综见于表 1—5，这里没有采用接近矿体的土壤、严重污染的土壤和蛇纹岩土壤（铬、镁和镍明显丰富而钙贫瘠）的数据。尽管因取样、沾污和分析准确度等因素而有局限性，但其平均值与火成岩及沉积岩的平均值是相当一致的。

土壤中碳和氮比岩石中明显偏多，还可能稍富含砷、溴、镉、铅、碘、铅、锑、硒、锡和锆；而硼、钙、氯、氟、汞、钾、镁、钠、锶、铀和钍稍贫乏些。由于土壤类型很不相同，可以预料，土壤剖面的研究结果有可能不一致。在淋溶土、始成土、软土、灰土等土壤的上层，发现碳、氮、磷和硫富化，这与该处富含有机质有关。通常也会发现如银、砷、铜、汞、铅、锑和锌等较重金属富集在土壤的上层，至少铅可认为是因近代的人工产物污染造成的。在土壤的较下层是粘土矿物和水合氧化物的聚集处，这里富含的元素有铝、铁、镓、镁、镍、钨、钛、钒和锆。据报道，在旱成土的表面会富含硼、氯、锂和钠，但在土壤的表层，由于雨水的冲洗它们却是贫化的。

在人体内，血液等细胞外液是组成元素的运输媒介。自然界中的岩石、海水和人体血液中除主要元素成分外，其它多数元素也都具有正相关性，说明人类的化学组成不是单一的，而与环境具有相似之处。因而可以认为，存在着一个环境元素迁移到人体内的自然过程，由于人类活动的结果而分布于整个自然界的元素，均有可能进入人体。

表 1—5 土壤元素组成的中值和范围（mg/kg 土壤）

X	土壤含量的中值 (范围)	X	土壤含量的中值 (范围)
Ag	0.05 ( 0.01 ~ 8 )	Er	2 ( 0.6 ~ 6 )
Al	71000 ( 10k ~ 300k )	Eu	1 ( 0.1 ~ 3.2 )
As	6 ( 0.1 ~ 40 )	F	200 ( 20 ~ 700 )
Au	0.001 ~ 0.02 ?	Fe	40000 ( 2k ~ 550k )
B	20 ( 2 ~ 270 )	Ga	20 ( 2 ~ 100 )
Ba	500 ( 100 ~ 3000 )	Gd	4 ( 2 ~ 6 )
Be	0.3 ( 0.1 ~ 40 )	Ge	1 ( 0.1 ~ 50 )
Bi	0.2 ( 0.1 ~ 13 )	Hf	6 ( 0.5 ~ 34 )
Br	10 ( 1 ~ 110 )	Hg	0.06 ( 0.01 ~ 0.5 )
C ( org. )	20000 ( 7k ~ 500k )	Ho	0.6 ( 0.4 ~ 2 )
Ca	15000 ( 700 ~ 500k )	I	5 ( 0.1 ~ 25 )
Cd	0.35 ( 0.01 ~ 2 )	In	1 ( 0.7 ~ 3 ) ?
Ce	50 ( 3 ~ 170 )	K	14000 ( 80 ~ 37k )
Cl	100 ( 8 ~ 1800 )	La	40 ( 2 ~ 180 )
Co	8 ( 0.05 ~ 6.5 )	Li	25 ( 3 ~ 350 )
Cr	70 ( 5 ~ 1500 )	Lu	0.4 ( 0.1 ~ 0.7 )
Cs	4 ( 0.3 ~ 20 )	Mg	5000 ( 400 ~ 9000 )
Cu	30 ( 2 ~ 250 )	Mn	1000 ( 20 ~ 10k )
Dy	5 ( 2 ~ 12 )	Mo	1.2 ( 0.1 ~ 40 )
N	2000 ( 200 ~ 5000 )	Sm	4.5 ( 0.6 ~ 23 )
Na	5000 ( 150 ~ 25k )	Sn	4 ( 1 ~ 200 )
Nb	10 ( 6 ~ 300 )	Sr	250 ( 4 ~ 2000 )
Nd	35 ( 4 ~ 63 )	Ta	2 ( 0.4 ~ 6 )
Ni	50 ( 2 ~ 750 )	Tb	0.7 ( 0.1 ~ 0.6 )
O	490000	Th	9 ( 1 ~ 35 )
P	800 ( 35 ~ 5300 )	Ti	5000 ( 150 ~ 25k )
Pb	35 ( 2 ~ 300 )	Tl	0.2 ( 0.1 ~ 0.8 )
Pr	7 ( 3 ~ 12 )	Tm	0.6 ( 0.3 ~ 1.2 )
Ra	0.8 $\mu$ ( 0.2 $\mu$ ~ 5 $\mu$ )	U	2 ( 0.7 ~ 9 )
Rb	150 ( 20 ~ 1000 )	V	90 ( 3 ~ 500 )
S	700 ( 30 ~ 1600 )	W	1.5 ( 0.5 ~ 83 )
Sb	1 ( 0.2 ~ 10 )	Y	40 ( 10 ~ 250 )
Sc	7 ( 0.5 ~ 55 )	Yb	3 ( 0.04 ~ 12 )
Se	0.4 ( 0.011 ~ 2 )	Zn	90 ( 1 ~ 900 )
Si	330000 ( 250k ~ 410k )	Zr	400 ( 60 ~ 2000 )

注：k 为  $\times 1000$ ； $\mu$  为  $\times 10^{-6}$ ；org. 为有机体。  
全球被污染以前是 12；在城市土壤中最高达 1000。

#### 四、大气

大气和海洋长期被认为是静态体系，实际上各组分几乎都处于动态的平衡，而且浓度是可变的。

大气圈质量是  $5.3 \times 10^{13}$  kg，其中 80% 停留在约 10km 高度以下的对流层，这是生物化学家最感兴趣的区域。在生物循环气体中，氧和氮是主要组分，其余有氢、一氧化碳、二氧化碳、甲烷、氮氧化物、二氧化硫和硫化氢等。城市或工厂附近的大气中，还含有重金属化合物、砷化合物、氟化物和石棉等烟雾飘尘。由于雨水的冲洗和沉降，对于生物来说，它们也是一个不容忽视的元素来源。

鉴于尘埃和金属元素在大气圈中的分布极不均匀，人们对每年从地面排放到大气中的某些元素只能作出数量级的估算（参见表 1—6）[5, 26]。

Lantzy 等（1979）曾估算了来自土壤和火山尘埃的年通量，分别是  $5 \times 10^{14}$  g/a 和  $1.5 \times 10^{14}$  g/a。从大气圈输入海洋的下列元素：铜、镍、钒、锡、碘、铬、镉、汞、铅，每年分别估算为  $10^7 \sim 10^8$  kg。

表 1—6 美国每年排放到大气中的一些物质 （按 kt 计）



物 质 名称	运输	能量	采矿	加工	制造	污 物 处理	使用	总量	自 然 发生	本底浓度 ( $\mu$ g / m <sup>3</sup> )
砷		0.73		4.6	0.84	0.30	3.01	9.48	( 世 界 范 围 )	未检出
石棉			5.81		0.49		0.41	6.71		
钡	3.76	0.10	3.70	0.06			0.18	7.80		
苯 并 [a]芘	0.03	0.27		0.11	0.02	2.72		3.15		0.0014
铍	316		21	0.06	0.54			337.6		0.0001
硼		4.52		2.40			0.02	6.94		
镉				1.68	0.01	0.01	0.01	1.71		0.001
一 氧 化碳	76129	13266		3959	13845	5445	10.3	11265	10000	0.026
氯	24.0	351		47.3	1.82		56.1	477.2	0	
铬		1.89		8.29		3.06		13.2		
铜		0.17	0.15	9.68				10.0		0.10
氟		20.1		80.0	17.1	1.04	3.30	122		
烃类	15032	443		225	2952	1834	3884	25270		1000 ( CH <sub>4</sub> )
铁	251		186	0.46	1.82			421		0.47
铅	224	17.4	0.06	10	3.19	5.01		260		0.016
镁		50.6	8.48	11.4	38.7			110		
锰		1.97		14.9	0.48	0.18		17.5		
汞		0.11		0.05		0.01	0.30	0.5		
钼		0.66	0.16	0.18				1.0		
镍		3.73	0.14	0.63	0.06	0.04		4.6		0.002
氮 氧 化物	8508	12715		117	516	194	21	22071	50000	10
臭氧									0	20
尘 粒	760	7488		6228	1062	1039	258	16835		35
磷		22.5	0.31	13.4	21.7	0.08	0.02	58.0		
硒		0.72	0.08	0.20				1.0		
银		0.05		0.11	0.01	0.02	0.02	0.2		
硫 氧 化物	622	23836		3955	2172	75.6	33.2	30694	11000	0.52
钛		42.7	0.26	3.29	3.07	1.8		51.1		
钒		4.66	0.07	0.17				4.9		
锌		4.86	0.05	92.8			2.50	100		

根据物质使用量的排放系数，包括采用措施的效果。

不包括 N<sub>2</sub>O ( ~ 6 × 10<sup>8</sup> t/a )。

包括汽油燃烧后的铅。

本类中包括硫酸盐和硝酸盐。

### 第三节 生物体中的元素分布

#### 一、分布状况

现将人体和苜蓿的元素组成列于表 1—7。碳、氧、氢和氮大量地存在于生物体内的有机物中，磷是含量最多的无机元素之一，也是构成许多生物活性化合物重要结构单元的元素。

属于主族的钠、钾、镁、氯、钙和硫为次丰量元素。前四种元素是体液和细胞质的主要成分，钙构成生物体的骨架物质，硫则是有机物的一种组分。钠并不是植物的必需元素，因此植物主要向动物提供钾而不能提供足够的钠，所以在动物饲料中需补充食盐。上述 11 种常量元素占人体总重量的 99.95%，构成人体中的主要组分。

表 1—7 人体和苜蓿的元素成分

元素	苜蓿 ( $\mu\text{g} / \text{g}$ )	人体 ( $\mu\text{g} / \text{g}$ )	人体组织中的分布状况
O*	$77.9 \times 10^4$	$62.8 \times 10^4$	1kg , 大部分在骨骼中 ( 设参比人重量为 70kg )
C*	$11.3 \times 10^4$	$19.4 \times 10^4$	
H*	$8.7 \times 10^4$	$9.3 \times 10^4$	
N*	$8.3 \times 10^4$	$5.1 \times 10^4$	
Ca*	$5.8 \times 10^3$	$1.4 \times 10^4$	
S*	$1.0 \times 10^3$	$6.4 \times 10^3$	
P*	$7.1 \times 10^3$	$6.3 \times 10^3$	
Na*	—	$2.6 \times 10^3$	总量为 70 ~ 120kg : 在血浆中 $3.0 \times 10^3$ 在血清中 130 ~ 150meq 在肌肉中 0.6 ~ $1.2 \times 10^3$ 在组织中 $1.2 \sim 1.7 \times 10^3$
K*	$17 \times 10^3$	$2.2 \times 10^3$	总量为 160 ~ 200g : 在血浆中 $0.16 \times 10^3$ 在组织中 $2.0 \sim 4.2 \times 10^3$
Cl*	$7.0 \times 10^2$	$1.8 \times 10^3$	
Mg*	$8.0 \times 10^2$	$4.0 \times 10^2$	
Fe*	27	50	总量为 4 ~ 5g : 60 ~ 70 % 血红蛋白 7 ~ 15 % 铁蛋白 3 ~ 5 % 肌红蛋白 ~ 0.1 % 过氧化氢酶 ~ 0.1 % 细胞色素
Si**	93	40	非常不定
Zn*	3.5 ( 在普通的绿叶中 15 ~ 40 )	25	总量为 1.4 ~ 2.3g : 肝 55 , 肾 55 , 肌肉 54 , 心 33 , 胰 29 , 脾 21 , 肺 15 , 脑 14 , 肾上腺 12 , 前列腺 102
Rb	4.6	9	总量为 80 ~ 120mg : 在肝中 ~ 8mg 在心、脾、肾、脑、血液 中 ~ 15mg 富集于眼睛的色素中
Cu*	2.5 ( 在普通的绿叶中 2 ~ 15 )	4	
Sr	—	4	
Br	0.5	2	
Sn**	—	2	
Mn*	3.6 ( 在普通绿叶中 20 ~ 600 )	1	总量为 12 ~ 20mg : 肝 1.7 , 胰 1.2 , 肾 0.9 , 脑 0.3 , 肌肉 0.1
I*	0.025	1	
Al	25	0.5	
Pb	—	0.5	
Ba	—	0.3	
Mo*	1.0 ( 在柑桔属叶子中 0.1 ~ 0.3 ; 在牧草中 3 ~ 100	0.2	干基 : 肝 3.2 , 肾 1.6 , 脾 0.2 , 肺 1.5 , 脑和肌肉 0.14

注：除非另有说明，元素的成分皆以鲜（湿）基的  $\mu\text{g/g}$  来表示。

资料来源：人体和苜蓿的数据主要引自 B.Mason, Principles of Geochemistry 3rd, ed., Wiley (1966). 人体组织中的分布状况主要引自 E.J.Underwood, Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 3rd ed., Academic Press (1971).

70kg 健康成年人的含量。\*：已知动物和植物都必需的元素。\*\*：动物或植物所必需的元素。

含量较低的有重要的过渡金属元素如：钒、铬、锰、铁、钴、镍、铜、锌、钼，非金属元素氟、碘、硒、硅以及锡等微量元素。单从重量上计，这些微量元素合起来不超过体重的 0.05%。其它如铝、锶、钡、铅、镉和砷等一些元素虽然到处都有，但目前尚未被证实为人们或其它生物体所必需，人们正在进行深入的研究，有的由被忽视而变得引人注目起来。

## 二、哺乳动物组织

近二十多年来，人们对哺乳动物组织进行了大量的研究。Snyder 把“参比人”确定为：鲜重 70kg，它是由 60kg 软组织和 10kg 骨骼组成的。有关人的组织的鲜重 (FM)、干重 (DM) 和灰分的参考资料列于表 1—8 中[9]。家养哺乳动物的工作可查阅有关专著。

表 1—8 “参比人”中某些组织的鲜重、干重和灰分重

组织	FM ( kg )	DM ( kg )	灰 分 ( g )	组织	FM ( kg )	DM ( kg )	灰分 ( g )
整个人	70	28	3700	肺	1	0.22	11
软组织	60	21	900	肌肉	28	6	340
脂肪组织	15	12.7	30	皮肤	2.6	1	18
血液	5.5	4.4	55	发	0.02	0.018	0.1
脑	1.4	0.3	21	指甲	0.003	0.003	0.016
胃肠道	2.2	0.35	20	骨骼	10	7	2800
心脏	0.33	0.09	5	骨	5	4.15	2700
肾	0.31	0.07	3.4	骨髓等	5	2.85	100
肝	1.8	0.5	23	牙	0.046	0.042	34

表格是从 Snyder (1975) 著作中的详细数据压缩而来的。

注：FM 为鲜重；DM 为干重。

表 1—9 六个人的组织的元素成分 (以  $\text{mg/kgDM}$  表示，  
“参比人”以  $\text{mg/70kgFM}$  表示)

X	肾	肝	肌肉	骨	发	指甲	“参比人”
Ag	0.005 ~ 0.26l	0.005 ~ 0.25l	0.009 ~ 0.28l	0.01 ~ 0.44l	0.005 ~ 3.8l	0.003 ~ 1.4l	
Al	1.5 ~ 27l	3 ~ 23l	0.7 ~ 28l	4 ~ 27l	4 ~ 29l	130 ~ 930l	61S
As	0.007 ~ 1.5l	0.023 ~ 1.6l	0.009 ~ 0.65l	0.08 ~ 1.6l	0.06 ~ 3.7lV	0.2 ~ 3l	18S
Au	0.014l	0.0004l	0.016l	0.0017 ~ 1.8l	0.03 ~ 0.8l		
B	0.9 ~ 2.6l	0.4 ~ 2.3l	0.33 ~ 1l	1.1 ~ 3.3l	5lV	33 ? l	
Ba	0.04 ~ 1l	0.04 ~ 1.2l	0.09l	3 ~ 70lY	0.55 ~ 4lV	7.5l	22S
Be	0.0002M s	0.0016Ms	0.00075Ms	0.003Ms	0.006 ~ 0.02l	< 0.01l	0.036S
Bi	< 0.1 ~ 2l	0.015 ~ 0.33l	0.032l	< 0.2l	2 ? l	1.3l	
Br	16 ~ 30l	0.2 ~ 7l	7.7R	5.7R	0.65 ~ 53lV	9l	260R
C	670kS	670kS	670kS	360kS	540kS	540kS	16000kS

X	肾	肝	肌肉	骨	发	指甲	"参比人"
Ca	360 ~ 820 I	100 ~ 360 I	140 ~ 700 I	170k I	150 ~ 3200 I V	370 ~ 3400 I	1000k S
Cd	18 ~ 310 I	2 ~ 22 I	0.14 ~ 3.2 I	1.8 I	0.24 ~ 2.7 I V	0.08 ~ 3.4 I	50 S
Ce	0.013 I	0.29 I		2.7 Y	0.25 Z a	0.6 I	
Cl	12k I	3k ~ 7.2k I	2k ~ 5.2k I	900 I	1k ~ 4.8k I	1k ~ 3.6k I	95k S
Co	0.035 ~ 0.31 I	0.06 ~ 1.1 I	0.028 ~ 0.65 I	0.01 ~ 0.04 I	0.2 ~ 1 I	< 0.2 I	
Cr	0.05 ~ 4.7 I	0.02 ~ 3.3 I	0.024 ~ 0.84 I	0.1 ~ 33 I	0.13 ~ 3.6 I V	6 ? I	
Cs	0.028 ~ 0.049 I	0.04 ~ 0.054 I	0.07 ~ 1.6 I	0.013 ~ 0.052 I	0.37 ~ 1.1 I	7 ? I	
Cu	16 I	30 I	10 I	1 ~ 26 I	19 I	18 I	72 S
F	0.04 ~ 10 I	0.22 ~ 7 I	0.05 I	2k ~ 12k I	< 150		2600 S
Fe	170 ~ 710 I	250 ~ 1400 I	180 I	3 ~ 380 I	5 ~ 45 I V	27 ~ 350 I	4200 S
Ga	0.004 I	0.002 5 I	0.0014 I		0.07 I		
Ge	40 ? I	0.15 I	0.14 I		2.3 I	1.2 I	
H	93k S	93k S	93k S	52k S	29k S	29k S	7000k S
Hg	0.3 ~ 12 I	0.018 ~ 3.7 I	0.02 ~ 0.7 I	0.45 I	1.2 ~ 7.6 I V	0.07 ~ 7 I	
	0.015 I	0.7 I	0.05 ~ 0.5 I	21 ? I	0.1 ~ 15 I V		
K	8k I	8.5k I	16k I ~ 0.5 I	2.1k I	150 ~ 660 I V	360 ~ 2800 I	140k S
La	0.013 I	0.3 I	0.0004 Z	<	0.15 ~ 0.65 I	0.3 I	
				0.08 ~ 0.09			
Li	0.016 ~ 0.044 I	0.025 I	0.023 I				0.67 S
Mg	630 I	590 I	900 I	700 ~ 1800 I	19 ~ 160 I V	16 ~ 120 I	19k S
Mn	3.3 I	3.6 ~ 9.6 I	0.2 ~ 2.3 I	0.2 ~ 100 I Y	0.25 ~ 5.7 I V	0.04 ~ 2.1 I	12 S
Mo	0.9 ~ 3.1 I	1.3 ~ 5.8 I	0.018 Z	< 0.7 S	0.06 ~ 0.2 I V	< 0.15 ~ 16 I	
N	72k S	72k S	72k S	43k S	160k S	150k I	1800k S
Na	10k I	2k ~ 4k I	2.6k ~ 7.8k I	10k I	18 ~ 1700 I	330 ~ 3k I	100k S
Nb	0.04 ~ 0.07 I	0.15 I	0.14 I	< 0.07 I	2.2 ? I		
Ni	0.6 ~ 1.8 I	0.02 ~ 1.8 I	1 ~ 2 I	< 0.7 I	0.2 ~ 6.5 I V	0.03 ~ 12 I	1 S
O	160k S	160k S	160k S	285k S	245k S	255k S	43000k S
P	7k I	9.4k I	3 ~ 8.5k I	52 ~ 71k I	83 ~ 165 I V	180 ~ 990 I	780k S
Pb	1.2 ~ 6.8 I	3 ~ 12 I	0.23 ~ 3.3 I	3.6 ~ 30 I	3 ~ 70 I V	14 ~ 170 I	120 S
Ra	6n I	0.72n I	0.23n I	4n I	19n I		31n S
Rb	17 ~ 52 I	5 ~ 45 I	20 ~ 70 I	0.1 ~ 5 I	0.2 ~ 0.5 I V	3 ? I	680 S
S	9k I	7k ~ 12k I	5k ~ 11k I	500 ~ 2400 I S	42k ~ 60k	B I V 37k I	140k S
Sb	0.026 ~ 0.22 I	0.011 ~ 0.42 I	0.042 ~ 0.19 I	0.01 ~ 0.6 I	0.09 ~ 3 I	< 0.03 ~ 0.75 I	
Sc		0.000 4 ~ 0.001 4 I		0.001 ~ 6 I	< 0.003 C		
Se	0.4 ~ 3.5 I	0.35 ~ 2.4 I	3.42 ~ 1.9 I	1 ~ 9 I	0.6 ~ 6 I	1 ~ 3 I	
Si	14 ~	13 ~	100 ~	17 I	20 ~	310 ~	

X	肾	肝	肌肉	骨	发	指甲	“参比人”
U	0.009 ~ 0.024I	0.003I	0.0009I	0.00016 ~ 0.07I	0.00013I		0.09S
V	0.03I	0.006Bz	0.02Bz	0.0035Bz	0.0045 ~ 0.51 < 0.15I	0.11Bz	
W				0.00025I	0.016I		
Y	< 0.0007E	< 0.01E	0.02I	0.07I			
Zn	200I	240I	240I	75 ~ 170I	220I	73 ~ 300I	2300S
Zr	0.066 ~ 0.09I	0.11I	0.08I	< 0.1I	1.4I	1.4I	1I

注：k 为  $\times 1000$ ；n 为  $\times 10^{-9}$ 。Hamilton 等 (1973) 和文献 Y 提供了人骨的另外一些数据：Dy  $< 0.36$ ；Er  $< 0.28$ ；Eu 0.032；Gd  $< 0.4$ ；Hf 0.12；Ho  $< 0.08$ ；Lu  $< 0.08$ ；Nd  $< 0.28$ ；Sm 0.23；Ta 0.03；Tb 0.05；Tm  $< 0.08$ ；Yb  $< 0.28$ 。

Chuang 和 Emery (1978) 提供了人发的数据：Dy  $< 0.005$ ；Er  $< 1$ ；Eu  $< 0.005$ ；Gd  $< 2$ ；Hf  $< 0.02$ ；In  $< 0.03$ ；Ir  $< 0.02$ ；Lu  $< 1$ ；Nd  $< 2$ ；Pd  $< 2$ ；Rn  $< 0.1$ ；Sm 0.005；Ta  $< 0.01$ ；Yb  $< 0.03$ 。

B——Bacsoetal.，(1978)；Bz——ByrneandKosta (1978)；C——ChuangandEmery (1978)；E——Erametsaetal.，(1968)；I——Iyengar 等 (1978) 的汇编；Ms——MeehanandSmythe (1967)；R——GrossandSmith (1978)；S——Snyder (1975) 的汇编；V——Valkovic (1977) 的汇编；Y——Bfatteretal.，(1977)；Z——D Hondteral.，(1977)；Za——Arunachalametal.，(1979)。

关于“参比人”和六个人组织的元素成分数据见表 1—9[9, 10]。表 1—10 则是人体组织内常见金属的含量[3, 17]，其中前 5 个是必需微量元素，后面的为毒害元素。下列元素[11]：银、铝、砷、钡、镉、氟、铈、碲、铀和锆的分析数据尚不够可靠，不同的科学工作者所得有时达数量级的差别。

现已知道的累积元素的组织见表 1—11[5, 12]。除了这些异常情况外，我们能近似地用两类组织——肌肉和骨骼的总和来表示“参比人”，因为所有的软组织与肌肉有着非常相似的元素成分。我国最近首次推出“中国参考人”的参数：男性身高为 1.7m，体重 62kg；女性分别为

表 1—10 人体组织内常见金属元素含量 (mg)



组织	组织重量 (g)	铬	锰	镍	铜	锌	镉	铈	汞	甲基汞	铅
肌肉	24000	2.40	2.16	2.40	22.08	1440.00	6.96		1.44	0.19	6.24
骨	8500	0.53	0.63	1.96	4.42		0.85				2.98
脂肪	6600		0.36		1.72	17.62	0.45				5.54
血液	4500	0.20	0.29	0.31	5.08	53.50	0.76	0.072	0.27	0.050	1.30
皮肤	4200	0.40	0.59	0.42	2.98	45.40	1.34	0.40	0.25		3.70
结缔组织	1800										
肝	1500	0.099	1.77	0.12	14.88	83.70	8.52	0.034	0.71	0.066	0.69
脑	1300	0.073	0.32	0.065	6.66	20.68	0.16	0.022	0.13	0.023	0.34
胃肠	1000	0.14	1.02	0.14	1.90	23.36	0.75	0.043	0.076	0.010	0.70
肺	900	0.23	0.20	0.14	1.14	14.18	0.65	0.056	0.072	0.0058	0.27
心	300	0.027	0.063	1.00	7.36	0.048	0.0096	0.021	0.0028	0.096	
肾	250	0.019	0.14	0.024	0.64	13.74	11.73	0.011	0.28	0.0058	0.12
脾	150		0.012		0.17	3.13	0.12	0.0044	0.010		0.030
胰	100	0.010	0.077		0.15	3.51	0.27	0.0030	0.0083	0.0010	0.050
共计	55kg	> 4.1	> 7.6	> 5.6	> 63	> 1700	> 33	> 0.66	> 3.3	> 0.35	> 22
Schroeder 资料 ( 体重 70kg )		> 6	20	< 10	100	2300	30	< 90			80
海水中浓度 ( ng / g )		1 ~ 2.5	0.7 ~ 1	1.5 ~ 6	1 ~ 25	9 ~ 21	0.03	0.2	0.03		4 ~ 5

表 1—11 元素的累积

元素	累积的组织	元素	累积的组织
Al	发, 肺和皮肤 (可能沾污)	La 等	骨 ( ? )
As	发和指甲	P	骨和牙
Au	发 (可能沾污)	Pb	骨
Ba	眼睛的脉络膜	Po	发
Ca	骨和牙	S	发
Cd	肾 (随着年龄增加到 40 岁)	Sb	发
Cs	肌肉	Si	肺和皮肤 (可能沾污)
F	牙和骨	Sn	胸腺
Fe	骨髓和细胞, 肝	Sr	骨和牙
Hg	肾, 发	Ti	肺和皮肤 (沾污)
I	甲状腺, 发	Zn	前列腺, 眼

### 三、脊椎动物血液

脊椎动物的血液与无脊椎动物的血液比起来, 具有较低的总盐量, 一价阳离子对二价阳离子如  $[Na^+ + K^+] / [Ca^{2+} + Mg^{2+}]$  的比率也较高, 可以把血液看作是红细胞与富含蛋白质血浆组成的悬浮液。红细胞和血浆间  $Na^+$  与  $K^+$  的分布随物种而变化。血液的组成受体内平衡的控制, 进入血流的多元素, 在血液循环过程中很快地会从血液中除去。

人体血液中的红细胞和血浆的元素成分见表 1—12[13]。这里假设血液含 42.8% (V/V) 红细胞和 57.2% (V/V) 血浆。每个细胞中元素 X 的原子数目, 可由下式计算:  $4.75 \times 10^7 [X] / M$ , 其中, M 是元素 X 的原子量。此表中的数据表明, 仅放射性元素镭 (可能还有钋、镭、钋和钷) 以每个红细胞内少于一个原子的量存在。其它元素或是必需存在、可能有益的量, 或是一些污染物。

表 1-12 人的血液、红细胞、血浆和血清的元素成分

元素	全部血液	红细胞	血浆	血清
Ag	< 0.003	0.010	0.0036 ~ 0.044	0.003 ~ 0.2
Al	0.39	0.064 ?	0.32	0.23
As	0.0017 ~ 0.09	0.0027	0.0024	0.03 ?
Au	0.00001 ~ 0.00042	0.0008 ?	0.00006 ?	0.00008 ?
B	0.13		0.12	
Ba	0.068	0.007	0.058	0.06
Be	< 0.00001			
Bi	0.016 ?		< 0.0006	
Br	4.7	1.45	4.3	3.9
Ca	60.5	3.2	96	97
Cd	0.0052		0.0026	0.0028
Ce	< 0.002			
Cl	2890	2040	3610	3650
Co	0.0002 ~ 0.04	0.0016 ~ 0.086	0.00007 ~ 0.012	0.0002 ~ 0.062
Cr	0.006 ~ 0.41	0.037	0.026 ~ 0.16	0.002 ~ 0.02
Cs	0.0038		0.0031	0.0016
Cu	1.01	0.98	1.12	1.19
F	0.5	0.45	0.2 ?	0.027 ?
Fe	447	1050	1.1	1.09
Ga	< 0.08		0.00021	
Ge	0.44 ?	0.65 ?	< 0.03	0.29 ?
Hg	0.0078	0.007	0.0065	0.012 ?
I	0.057		0.0069	0.066
K	1620	3550	157	191
Li	0.004	0.028 ?	0.03 ?	0.009 ?
Mg	37.8	57.2	21.2	21.7
Mn	0.0016 ~ 0.075	0.035	0.0006 ~ 0.068	0.00054 ~ 0.061
Mo	0.001 ?	0.017 ?	0.013 ?	0.006 ?
Na	1970	284	3160	3250
Nb	0.0047 ?		< 0.01	< 0.06
Ni	0.01 ~ 0.05	0.083	0.054 ?	0.003
P	345	706	121	142
Pb	0.21	0.46	0.13 ?	0.016 ~ 0.13
Ra	6.6 × 10 <sup>-9</sup>		16.6 × 10 <sup>-9</sup>	
Rb	2.49	4.7	1 ?	0.2
S	1800		330 ?	1200
Sb	0.0033	0.0046	0.0032 ?	0.0026
Sc	0.0076 ?			0.00015
Se	0.171	0.22	0.03 ~ 0.59	0.122
Si	3.9	4.1 ?	0.43 ?	6.9 ?
Sm	0.008 ?		< 0.002	
Sn	0.29 ?	0.38 ?	< 0.004 ~ 0.1	0.03
Sr	0.031	0.0072	0.036	0.037
Te	0.0055 ?		< 0.03	

来自 Iyengar 等 (1978) 概括的数据。文献中对于全部血液中 As、Au、Co、Cr、Mn 和 Th 的数值范围较大，目前确定最好的平均值还有困难。不一致的或者未证实的数据用 ( ? ) 标出。

Howlett 和 Taylor , 1978。

Byrne 和 Kosta , 1978。

## 第四节生物元素的功能

### 一、元素的自然选择

人类是经过漫长的进化过程而逐渐形成的，有充分的科学根据认为：生物的初期进化是在海洋中进行的。如将海水中的元素按浓度分类，则可看出它们与人体必需元素含量的关系。

- (1)  $> 10^6 \text{nmol/L}$ ：氢，氧，钠，氯，镁，硫，钾，钙，碳，氮等；
- (2)  $10^2 \sim 10^6 \text{nmol/L}$ ：溴，硼，硅，锶，氟，锂，磷，铷，碘，钡等；
- (3)  $5 \sim 10^2 \text{nmol/L}$ ：铝，铁，锌，钼，铜，钛，锡，钒，锰，镍，钴，硒，铬等；
- (4)  $< 5 \text{nmol/L}$ ：其它元素。

显然，第(1)类组成人体常量必需元素；而第(2)类和第(3)类的若干元素构成人或生物体所必需的微量元素。这说明了生物不断地从环境中选择某元素去完成所需的功能。

在生物演化过程中，它们遵循下列规则选择元素[3]：

1. 丰度和生物利用度 生物体选择自然界中存在较丰富的元素，因而人体内的常量元素都是海水中最丰富的元素。在酶所依赖的金属中，最常见的是铁、钼、铜和锌，它们在海水中都有一定的浓度并可被利用。大多数生物选择钙的碳酸盐或磷酸盐作为构成内、外骨骼的材料，正是利用了这两种盐的难溶性以及较高的钙丰度。

2. 基本适宜性 一种无机元素（通常为金属元素）若被选择，它就具有某一特定的功能。例如，自然界选择金属组成氧化还原酶时，即利用了金属离子对氧化还原反应的催化作用，这与金属离子的价电子数、最佳配位数、配体和氧化还原系统的电位都有关系。这一规则主要是从热力学上阐明某元素的简单化合物可否被选择来完成某种功能。

3. 有效性和特异性的进化规则 生物体选择较有效的化合物加以利用。例如，在铁氧还蛋白中的功能单位是铁硫原子簇；黄素氧还蛋白则是以黄素单核苷酸作为辅酶。这两种蛋白都有传递电子的功能，由于后者不如前者有效，它只是在缺铁介质中被利用，而铁含量丰富的细胞就不含黄素氧还蛋白。

被选用的元素需在与生物大分子结合成某种特殊形式的情况下去完成功能，离开这一特定的大分子就不能发挥作用。例如，血红蛋白的生物功能是在血液里结合氧分子和释放氧，它依靠了血红素分子中的  $\text{Fe}^{2+}$  离子。如果没有特殊蛋白质与其结合， $\text{Fe}^{2+}$  遇到氧分子时只会被氧化，不能可逆地结合和释放氧。选择铁作为人体的氧载体——血红蛋白的活性金属，与此蛋白的演化有关，这一特定结构保证了活性或有效性。另一些生物没有选择铁而是选择钒或铜，那是由于该生物大分子在演化过程中产生了不同的蛋白质之故。

### 二、生物元素功能和分类

现将生物元素及其功能归纳于表 1—13 中。在生命物质中，除碳、氢、氧和氮参与各种有机化合物外，其它生物元素各具有一定的化学形态和功能，这些形态包括它们的游离水合离子、与生物大分子或小分子配体形成的络合物以及构成硬组织的难溶化合物等。

表 1—13 生物元素及其功能

元素	符号	功能
氢	H	水, 有机化合物的组成成分
(硼)	B	植物生长必需
碳	C	有机化合物组成成分
氮	N	有机化合物组成成分
氧	O	水, 有机化合物的组成成分
氟*	F	鼠的生长因素, 人骨骼的成长所必需
钠	Na	细胞外的阳离子, $\text{Na}^+$
镁	Mg	酶的激活, 叶绿素构成, 骨骼的成分
硅*	Si	在骨骼、软骨形成的初期阶段所必需
磷	P	含在 ATP 等之中, 为生物合成与能量代谢所必需
硫	S	蛋白质的组成, 组成 Fe - S 蛋白质
氯	Cl	细胞外的阴离子, $\text{Cl}^-$
钾	K	细胞外的阳离子, $\text{K}^+$
钙	Ca	骨骼、牙齿的主要组分, 神经传递和肌肉收缩所必需
钒	V	鼠和绿藻生长因素, 促进牙齿的矿化
铬*	Cr	促进葡萄糖的利用, 与胰岛素的作用机制有关
锰*	Mn	酶的激活、光合作用中水光解所必需
铁*	Fe	最主要的过渡金属, 组成血红蛋白、细胞色素、Fe - S 蛋白等
钴*	Co	红血球形成所必需的维生素 $\text{B}_{12}$ 的组分
镍*	Ni	酶的激活及蛋白组分, 膜构造与功能
铜*	Cu	铜蛋白的组分, 铁的吸收和利用
锌*	Zn	许多酶的活性中心, 胰岛素组分
硒*	Se	与肝功能肌肉代谢有关
钼*	Mo	黄素氧化酶、醛氧化酶、固氮酶等所必需
锡*	Sn	鼠发育必需
碘*	I	甲状腺激素的成分

注：标有\*号的为微量元素，其余为常量元素。

根据它们的形态、功能和分子大小，可作如下分类：

(1) 无机结构物质：钙、氟、磷、硅和少量的镁，以难溶无机化合物形态存在于硬组织中，如  $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CaCO}_3$ 、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  等。

(2) 具有电学和信使功能的离子：钠、镁、钾、钙和氯等，分别以游离水合阳离子和阴离子形式存在于细胞的内、外液中，两者之间维持一定的浓度梯度，这种梯度的建造依靠膜以及与膜结合的金属泵，也依靠在一侧存在的配体结合金属离子。例如， $\text{K}^+$ 和  $\text{Na}^+$ 离子在细胞内、外大都是游离的，但依靠 K 和 Na 泵造成两侧差异，而  $\text{Mg}^{2+}$ 和  $\text{Ca}^{2+}$ 离子除相应泵的工作外，也因在细胞里部分地被大分子配体、膜组分结合而远低于细胞外浓度。

(3) 生物大分子：系指蛋白质、肽、核酸及类似物等需要金属结合的大分子，包括具有催化性质和贮存、转换功能的各种酶。参与结合的金属元素见图 1—3。

金属蛋白质指有金属 X 以化学计量方式牢固地结合的蛋白质；其中，具有催化性质的金属蛋白络合物称金属酶。在金属酶中的 X 一般是必需的，至少当 X 缺乏或被其它元素取代时，酶的活性就会大大降低。与金属激活酶不同，当纯化时，X 不容易被除去， $[X]/\text{酶活性比}$ 应接近于常数值。在以非金属元素如 X=Se 或 I 为必需元素的酶中，这些元素是蛋白质多肽链的一个组成部分；作为蛋白质或其辅基，也可成为另外金属离子的配位原子。在这些金属酶中，金属元素可以成为活性中心，也可以起改变或稳定蛋白质三级结构的作用。

金属激活酶所表现的催化活性必须依靠特定金属离子 X 的存在，虽然结合着金属离子，但酶本身是指未结合金属的蛋白质。由于 X 的结合是不稳定的，在纯制时随酶蛋白纯度的提高，X 含量越来越低，而且常可被类似元素取代。相当多的金属激活酶可被简单的主族金属离子如  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$  活化，它们没有传递电子或传递配体等作用，推想金属离子的重要功能可能是结构（构象）固定作用等。

(4) 小分子：包括形成大分子的单体，如硒代蛋氨酸等；与大分子建立平衡的低分子量配体络合物，如血浆中的氨基酸络合物；离子载体，如  $\text{Cu}^{2+}$  与血浆中存在的 Gly·His·Lys 三肽， $\text{Fe}^{3+}$  的柠檬酸、天然羟肟酸络合物、大环配体；膜磷脂结合金属；电子传递化合物（叶绿素）等等。

现代生物科学从分子和亚分子水平研究生命过程，进而探索用生物科学解决生产、生活实际问题的途径。由此观点看，生命活动是许多具有生物活性的物质参与各种化学反应的总结果。这些反应在规定部位、按规定程序和程度进行，它们之间是相互关联和制约的。在这些生物活性物质中，有不少就是含无机元素（特别是金属元素）的络合物，即作为构成金属蛋白、核酸络合物、辅酶中的一部分等，它们在固碳、固氮、载氧、生物矿化、细胞调节、神经传导、免疫应答等生物过程中起着关键作用（图 1—4）。

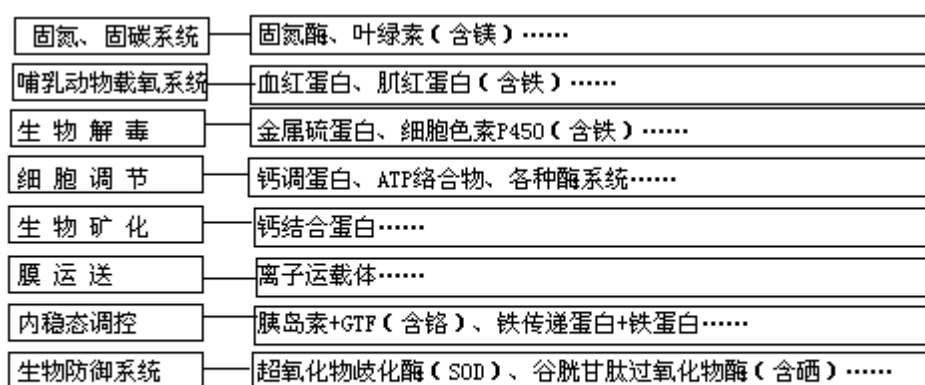


图1-4 含金属元素络合物的作用  
ATP——三磷酸腺苷  
GTF——糖耐量因子

这些活性络合物起着开关、调节、控制、传递、放大等作用，因此它们参加的反应具有高选择性、高效率和高收率的特点。

金属离子（或其水合离子）本身常不具有某种生物活性，或者活性不够，只有与具有特定结构的配体结合成配位化合物后，才表现出特定的活性。例如， $\text{Fe}^{2+}$  不能与氧配位结合，只有当它与原卟啉和具有特定结构的蛋白链结合成血红蛋白后才能氧合。因此，虽然我们研究金属，实际上主要研究的

是与特定生物配体结合的金属。在考察生物分子的结构-性质-活性的关系时，也必须研究配体的影响。生物配体包括蛋白质、肽、核酸、糖以及糖蛋白、脂蛋白等大分子配体，也包括一些有机、无机离子（如氨基酸、核苷酸、有机酸酸根、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 等）、某些维生素和激素等小分子配体。广义地说， $\text{O}_2$ 分子、 $\text{CO}$ 分子等也是生物配体。不同配体所含的各种配位基团决定了对金属的配位能力和配位方式，从而决定了生物功能。例如，在蛋白质中有着不同可配位的基团（表 1—14）。

表 1—14 蛋白质中参与金属配位的可解离基团

配位解离基团	氨基酸或残基	pK
- COOH	羧酸末端	3.4 ~ 4
, r-COOH	天冬氨酸、谷氨酸	4 ~ 5
咪唑	组氨酸	6 ~ 7
- $\text{NH}_3^+$	氨基末端	7.5 ~ 8
巯基	半胱氨酸	10
- $\text{NH}_3^+$	赖氨酸	10
酚-OH	酪氨酸	9.5 ~ 10.5
胍基	精氨酸	12



## 第五节 微量元素与食物营养

### 一、植物的营养

不同的植物种类对元素的敏感度是有差别的，现将植物培育营养液中若干元素的不足、适宜和中毒的浓度列于表 1—15[14]。

表 1—15 在营养液中影响种子植物生长的浓度 (mg/L)

元素 X	X 缺乏	正常生长	X 中毒	元素 X	X 缺乏	正常生长	X 中毒
Al		< 0.1	0.1 ~ 32	Mg	< 5	12 ~ 50	
As ( )		< 0.02	0.02 ~ 7.5	Mn( )	0.0025 ~ 0.02	0.1 ~ 1	1 ~ 100
B	< 0.1	0.02 ~ 1	1 ~ 5	Mo	< 0.01	0.01 ~ 0.5	0.5 ~ 2
Ba		< 500	500	N	< 1.4	70 ~ 210	> 1000
Be		< 0.5	0.5	Na	< 0.06	0.06 ~ 60	> 400
Bi			27	Ni		< 0.5	0.5 ~ 2
Br		< 15	15 ~ 600	P	< 10	20 ~ 150	> 500
Ca	0.015 ~ 4	0.12 ~ 200	> 500	Pb		< 3	3 ~ 20
Cd		< 0.05	0.2 ~ 9	Rb		< 90	> 90
Cl	0.01	4 ~ 200	> 600	S	< 0.7	3 ~ 270	> 8000
Co	0.0006	0.001 ~ 0.01	> 0.1 ~ 3	Se ( )	< 0.02	< 1	1 ~ 2
Cr ( )		< 0.5	0.5 ~ 10	Si	< 0.09		
Cu	< 0.01	0.01 ~ 0.1	0.5 ~ 8	Sn			> 40
F		< 5	> 5	Sr		< 400	> 400
Fe	< 0.5	0.5 ~ 5	10 ~ 200	Te ( )		< 6	> 6
Ga		0.01 ~ 0.02		Tl		< 1	1
I	< 0.000001	0.1 ~ 0.25	1	V	< 0.0004	< 10	10 ~ 40
K	0.03 ~ 0.12	0.1 ~ 320	> 500	W		< 1	> 10
Li		< 10	> 30	Zn	< 0.0006	0.002 ~ 0.2	60 ~ 400

0.2mgPb/L 降低离析的叶绿体对 CO<sub>2</sub> 的固定作用。

对种子植物最毒的元素看来是砷( )，诸如铝、硼、镉、钴、铬( )、铜、碘、钼、镍、硒( )、铊等在低浓度下也有毒性，其中有的是生物必

需微量元素。砷( )、铋、溴、氟、铁、锂、锰、铅、碲、钒、钨和锌具有中等毒性；而钡、钙、氯、钾、镁、氮、钠、铷、硫和锶等仅在很高的浓度时才有毒性。

植物对  $Al^{3+}$  和  $Mn^{2+}$  离子的容许限度极易变化。在天然环境中，这两种离子仅在酸性湖泊和  $pH < 5$  的沼泽地带才能达到一定浓度。表 1—15 中提供的数据尚不完善，至于生长在土壤中的植物了解得更是不够，为了预测土壤中某些元素的潜在不足和毒性，还需进行艰苦的工作。此外，这里的资料尚未包括营养物质之间可能产生的相互作用。

## 二、平衡膳食组成

人类在长期进化过程中，不断地寻找和选择食物以改善膳食，因此在人体的营养生理需要和膳食之间建立了平衡关系。如果这种关系失调，即膳食不能适应人体的营养需要，就会产生不利于人体健康的影响，甚而导致某种营养性疾病。

由于新陈代谢，每天都有一定数量的无机盐从各种途径排出体外，因此有必要通过膳食予以补充。无机盐在食物中分布很广，一般都能满足机体需要；从实用营养的观点看，比较容易缺乏的无机元素有钙、铁和碘。特别是对正在发育的儿童，青、少年，孕妇和乳母，常量元素钙和微量元素铁或碘的缺乏较为常见。

平衡膳食 (Balanced diet) 系由多种食物构成。它不但要提供足够数量的热量和各种营养素，以满足人体正常生理需要，而且要保持各种营养之间的数量平衡，以利于它们的吸收和利用，达到合理营养的目的。随着对必需营养素及其相互关系知识的丰富和深入，对有效地利用食物资源、科学加工食品、合理调配膳食和充分发挥营养效能，提供了科学基础。

我国历史悠久，在营养和饮食方面极其注意与人们健康的关系，并在发掘食物资源、酿酒、发酵食品、豆制品和烹调技术造诣上享誉世界。许多国家都制订了膳食供给量的标准，作为评价平衡膳食的基本依据。经中国营养学会修订提出的我国部分标准见表 1—16[15, 16]，其中对常量元素钙和微量元素铁、锌、硒等的供给量作出了明确的建议，其它必需微量元素包含在各种蛋白质和多样食物之中。此外，尚需一定量的维生素 A、D、E、核黄素、烟酸、硫胺素和抗坏血酸等。

表 1-16 我国人民每日膳食中某些营养素的推荐量

类别		能量 ( kcal )	蛋白质 ( g )	钙 ( mg )	铁 ( mg )	锌 ( mg )	硒 ( μ g )	碘 ( μ g )
成年男子 ( 体重 63kg )	极轻体力劳动	2400	70	800	12	15	50	150
	轻体力劳动	2600	80	800	12	15	50	15
	中等体力劳动	3000	90	800	12	15	50	150
	重体力劳动	3400	100	800	12	15	50	150
	极重体力劳动	4000	110	800	12	15	50	150
成年女子 ( 体重 53kg )	极轻体力劳动	2100	65	600	18	15	50	150
	轻体力劳动	2300	70	600	18	15	50	150
	等体力劳动	2700	80	600	18	15	50	150
	重体力劳动	3000	90	600	18	15	50	150
	孕妇( 后 5个月 )	+200	+ 20	1500	28	20	50	175
	乳母	+ 800	+25	1500	28	20	50	200
少年男子	16 ~ 19岁	2800	90	1000	15	15	50	150
	13 ~ 16岁	2400	80	1200	15	15	50	150
少年女子	16 ~ 19岁	2400	80	1000	20	15	50	150
	13 ~ 16岁	2300	80	1200	20	15	50	150
儿童 ( 平均 值 )	10 ~ 13岁	2200	70	1000	12	15	50	120
	7 ~ 10岁	2000	65	800	10	10	40	12
	5 ~ 7岁	1600	55	800	10	10	40	70
	3 ~ 5岁	1400	50	800	10	10	40	70
	2 ~ 3岁	1200	45	600	10	10	20	70
	1 ~ 2岁	1100	40	600	10	10	20	70
	1岁以下	100 / kg 体重	2 ~ 4 / kg 体重	600	10	5	15	50
6个月以下	120 / kg 体重		400	10	3	15	40	

中国营养学会 1988 年 10 月修订，摘自营养学报，(1989)，11(1)，93。

动物能从它们的食物和环境富集有毒物质，植物在代谢过程中能蓄积和合成特殊的有毒物质。生长在植物和动物食品中的细菌和霉菌能产生毒素。食品中有的化学物是有意加入的，有的是通过人们的各种生产活动而进入的；还有一些化学物却是在食品中自然存在的。我们对自然存在的化学物比人为加入的化学物了解较少，然而，人们通常并没有同样关心自然物质的可能危害。这是由于在长期接触这些物质的经验中，并无危险的征象，至少按正常方式食用时是没有危险的；另一方面，绝大多数为了一定目的加入的化学物都是先经过严格的试验确定了它们的毒性，并根据安全界限制订了食品中的允许加入量和残留量，只要按规定使用，不会产生有害作用。

在满足正常营养的需要中，人们也摄入许多有害物质，而摄入的这些物质却很少有危害的迹象。这个问题有几种相互关联的解释：一种是每日摄入的若干物质低于中毒剂量，又不会在体内蓄积以至达到中毒剂量；另一种是毒物之间可能具有的相互拮抗作用，例如锌能降低镉的作用、DDT 诱导产生的酶能使别的化学物解毒，等等。食品中有毒物质的含量太低，要长期大量食用某一特定食品才能出现明显的生物学作用。

人们认为，多样化的膳食是获得各种适量基本营养素的最好方法。它不但符合《黄帝内经》中所指“五谷为养，五果为助，五畜为益，五菜为充”的广谱而平衡的膳食原则，同时也是避免食品中有毒物质达到有害剂量的科学方法之一。

### 三、理想食物中的微量元素

大自然的规律是不可抗拒的。人体每一部分的发展和发育，均有赖于其组分生长的营养条件。多年来，人们虽已知道，适量的碳水化合物、蛋白质和维生素等有机成分以及铁、钙等几种无机成分对健康是必不可少的，然而，人体对许多其它元素的需求，由于它们在人体中的含量太低而被忽视了。

栖息在大自然中的动物能从多样食物中获得微量元素，避免了这些元素的不足或过量摄取；而人们“纯化了”的食物却导致了某些“文明病”。近年来，由于地理条件所限的微量元素缺乏症，以及环境污染带来的微量元素过量积聚情形都已发生，这使得许多生物化学、无机化学、医学和药物学的科学工作者十分注意微量元素的生物可用性、同化作用、排出机制和浓度的正确测定[17]。

有史以来，人们就已经把各种添加剂——增加鲜味、改善色泽、防腐保鲜等物质引入到饮食中去了。不管对添加剂的评价如何，为使食品生产能跟上人口增长的速度、提高营养价值，严格科学地合理配制普通食物中所缺乏的营养物将起着日益重要的作用，这是一个既成事实，也是人类发展的需要。

人们如何得到完美的营养，使每样物质刚好都是正确的量呢？当前要赋予理想食物以确切的含义，显然还不那么简单容易。不过，人们注意到应致力于改善包含营养食物在内的质量和美味，寻找饮食中含量很低的微量元素，例如铬、钼、镍、钒、硒等，以及食物中应包含有与金属离子相匹配的合适的配位体，以保证必需元素处于最容易被吸收的形式，而且含量适宜。

表 1—17 列出了已知人造营养食物中典型的必需元素及其含量；而人对膳食中微量元素的摄取量及排泄情形可参见表 1—18[18]。所谓人造食物系指从下列三个原料来源制作的食品：用现代化方法加工食品生产中的剩余料，使未被充分利用的原料进入饮食领域；取消食物链“植物-动物-人”的中间环节，直接在植物基础上生产新品种的肉、奶制品等；从无机或有机原料合成氨基酸、蛋白质、碳水化合物、油脂和维生素，然后加工成食品。

表 1—17 某种人造营养食物中典型的元素含量  
(盐类与维生素、氨基酸、碳水化合物混合在一起)

阳离子	( mg / d )	阴离子	( mg / d )
钠	1548	氯离子	3216
钾	2105	磷酸根	500
钙	800	硫酸根	11.5
镁	350	碘离子	0.144
锰	2.81		
铁	10.0		
铜	1.94		
锌	12.5		
维生素 B <sub>12</sub> 中的钴	0.22 μ g		

表 1-18 人体中存在的痕量元素

元素	原子序	比重	人体 (mg / 70kg)	血液总 量(mg)	主要分布 部位	膳食的 摄取量 (mg / d)	排泄量		
							尿 (mg / d)	汗 (mg / d)	毛发 ( $\mu$ g / g)
锂	3	0.53	2.2	0.10	50 % 肌肉	2.0	0.8		
铍	4	1.85	0.036	< 0.00052	75 % 骨				
硼	5		< 48	0.52		1.3	1.0		7
氟*	9		2600	0.95	98.9 % 骨	2.5	1.6	0.65	
铝	13	2.70	61	1.9	19.7% 肺 , 34.5% 骨	45	0.1	6.13	5
钛	22	4.54	8	0.14	49.1% 肺 , 淋巴结	0.85	0.33	0.001	0.05
钒*	23	5.98	< 18	0.088	> 90% 脂肪	2.0	0.015		
铬*	24	7.18	1.7	0.14	37 % 皮肤	0.05 ~ 0.1	0.008	0.059	0.69 ~ 0.96
锰*	25	7.21	12	0.14	13.4 % 骨	2.2 ~ 8.8	0.225	0.097	1.0
铁*	26	7.86	4200	2500	70.5 % 血 色素中的 铁	15	0.25	0.5	130
钴*	27	8.9	1.5	0.0017	18.6 % 骨 髓	0.3	0.26	0.017	0.17 ~ 0.28
镍*	28	8.90	10	0.16	18 % 皮肤	0.4	0.011	0.083	0.007 5
铜*	29	8.92	72	5.6	34.7 % 肌 肉	3.2	0.06	1.59	16 ~ 56
锌*	30	7.13	2300	34	65.2 % 肌 肉	8 ~ 15	0.5	5.08	167 ~ 172
砷	33	1.97	18 ?	2.5		1.0	0.195		2
硒*	34	4.79	13	1.1	38.3% 肌肉	0.068	0.04	0.34	0.3 ~ 13
溴	35		200	24	60 % 肌肉	7.5	7.0	0.2	12.5
铷	37	1.53	320	14		1.5	1.1	0.05	
锶	38	2.54	320	0.18	99 % 骨	2.0	0.2	0.96	0.05
锆	40	6.53	420	13	67 % 脂肪	4.2	0.14		
铈	41	8.57	110 ?	13	26% 脂肪	0.62	0.36	0.003	2.2
钼*	42	10.22	9.3	0.083	19 % 肝	0.3	0.15	0.061	
镉	48	8.65	50	0.036	27.8 % 肾、 肝	0.215	0.3		0.8 ~ 1.8
锡*	50	5.75	< 17	0.68	25% 脂肪、 皮肤	4.0	0.023	2.23	
铈	51	6.69	7.9 ?	2.024	25 % 骨	< 0.15	< 0.07	0.011	6.5
碲	52	6.24	8.2 ?	0.18	骨 ?	0.112	0.53		
碘*	53		11	2.9	87.4 甲状 腺	0.2	0.175	0.006	0.015

注：带\*的为人体必需微量元素，未列出硅\*的数值。

如果我们调查清楚，除了主要食品外，其它食品中有哪些含有比较丰富的必需微量元素，将是很有意义的。这样，我们就可以在需要的时候，使用它们来平衡饮食。表 1—19 中列举了有关的一些数据[2]，可供平衡饮食时参考。其中未列铁的数据，是因为铁的数据在营养学手册上较易查到。

表 1—19 各种食物中必需微量元素的含量平均值 (  $\mu\text{n/g}$  )

食物种类	铬	锰	钴	铜	锌	硒	钼
海味	0.17	0.05	1.56	1.49	17.5	0.57	0.10
肉类	0.13	0.21	0.22	3.92	30.6	1.07	2.06
奶制品	0.10	0.70	0.12	1.76	8.6	0.02	0.14
蔬菜							
豆荚	0.05	0.44	0.15	1.31	10.7	0.02	1.73
根	0.08	0.78	0.13	0.69	3.4	< 0.02	0.23
叶和果	0.03	3.47	0.14	0.42	1.7	< 0.02	0.06
水果	0.02	1.0	0.14	0.82	0.5	< 0.02	0.06
谷类	0.31	7.0	0.43	2.02	17.7	0.31	0.33
油和脂肪	0.15	1.83	0.37	4.63	8.4	—	0.00
坚果	0.35	17.7	0.26	14.82	34.2	0.72	?
调味品和香料	3.3	91.8	0.52	6.76	22.9	0.24	0.45
酒精饮料	—	—	0.03	0.38	0.9	—	0.08
非酒精饮料	—	3.8	0.01	0.44	0.2	0.35	0.03

由表 1—19 可见，含铬量较高的有坚果和谷类，其次是动物的饱和脂肪，但植物油对铬的亲和能力较小。锰在坚果和叶菜类中含量较丰，茶叶也是重要来源，例如，泡一次的茶液中约含锰  $6.9\mu\text{g/g}$ ；此外，谷类、小麦、大麦和通心粉中，锰的含量一般都超过  $10\mu\text{g/g}$ 。钴在虾和鱼中含量较多，其余食物中含量较少。牡蛎含有大量铜，而肝、肾、羊排、葵花子油、蔬菜、坚果中铜含量都超过  $5\mu\text{g/g}$ 。各种饮食中的含铜量变动范围可达数倍，一般人不会摄取不足。

瘦肉和鱼是最丰富的锌源，在蛋黄、小麦、面筋、玉米、茶叶、白扁豆、可可、酵母等食物中，含锌量超过  $20\mu\text{g/g}$ ，只要吃全谷类、坚果、肉类和海味，就能获得足够的锌。硒存在量较低，人们对它的需求量也相对较少，通常含于肉类中，对于缺硒造成的地方病，不得不求助于外加硒制剂的方法来弥补不足。豆荚类和动物脏器中含大量的嘌呤和钼，由于钼是牛奶里一种酶的组分，所以牛奶也是一个钼的来源。香料中的微量元素含量也颇丰富，但因人们食用香料的量很少，它们也就不成为微量元素的重要来源。

从现有知识来看，没有金属离子是孤立存在的，它同时依赖于所存在的其它金属离子和配位体。例如，鸡蛋中含有铁的成分，然而它们实际上抑制了铁在小肠中的吸收。络合溶解的配位体有时可以作为络合微量金属的添加

剂，以防止某一离子状态的金属元素可能在食品中的催化氧化作用。在自然界的进化中，人类经过生存竞争而幸存下来，这也是因为人体内的竞争反应能够有效地适应食物中的金属和配位体。迄今，除了开发天然食物以外，一批“素牛排”、“大豆鸡脯”、“人造果汁”以及多种强化食品已经涌进市场，为了保证生命的安全，提高人民健康生活水平，达到益智、长寿的目的，必须认真研究和阐明包括微量元素等各种营养素的理想食物。表 1—20 列举了目前允许作为添加剂的金属化合物供参考[17]，其中省略了多达一千余种的配位体。

表 1—20 目前允许作为食品添加剂的金属化合物  
(为简洁起见略去某些钠盐和钾盐)

---

抗凝(胶)剂
硅酸铝钙    硅铝酸钙钠
硅酸钙
硅酸镁
硅铝酸钠    硅酸三钙
化学防腐剂
抗坏血酸钙，丙酸钙和己二烯酸钙，苯甲酸钠，山梨酸钾
营养物和正规食物的补充物
碳酸钙，柠檬酸钙，磷酸甘油钙，氧化钙，泛酸钙，磷酸钙，焦磷酸钙和硫酸钙
葡萄糖酸铜，碘化铜
磷酸高铁和焦磷酸高铁
葡萄糖酸亚铁，乳酸亚铁和硫酸亚铁
氧化镁，磷酸镁，硫酸镁，氯化镁，柠檬酸镁，葡萄糖酸镁，磷酸甘油镁，次磷酸镁，硫酸镁和氧化镁，硫酸锌，葡萄糖酸锌，氯化锌，氧化锌和硬脂酸锌
络合溶解剂
醋酸钙，氯化钙，柠檬酸钙，二醋酸钙，葡萄糖酸钙，六聚偏磷酸钙，一元碱磷酸钙和肌醇六磷酸钙
稳定剂
藻酸钙
各种添加剂
硫酸铝铵，硫酸钾铝，硫酸钠铝
碳酸钙，氯化钙，柠檬酸钙，葡萄糖酸钙，氢氧化钙，乳酸钙，氧化钙和磷酸钙
碳酸镁，氢氧化镁，氧化镁和硬脂酸镁

---

#### 四、微量元素与食物链

在漫长的地球演变过程中，生物作为一个整体已适应利用太阳光作为基本能源，将周围环境中丰富的无机物作为自己的结构物质，以维持它们的生命。

生物分为两类：自养生物和异养生物。自养生物由  $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NH}_3$ 、硫酸盐和磷酸盐等无机物制造有机物；异养生物却不能由无机物制造有机物，它



们要依靠自养生物作为食物和能量来源。一切生物除了满足自身所需的基本营养外，还必须从周围的环境中摄取微量养分和水，食物可给非生产者提供这些微量养分。图 1—5 为食物链 (Foodchain) 的情况简图。总之，一切生物都被无机环境包围着，动物虽不能直接依靠无机食物生存，但归根结底是从无机物中获得所有的食物，人则处在食物链的最高点。

人类生存与健康取决于环境中各元素的质 (种类、存在状态)、量及比 (包括相互作用) 的动态平衡，由于生物体内不能自行合成它们，因此这种联系主要通过食物链为媒介的微量元素生态系统来实现，它包括农、林、牧、渔业的动、植物生产。

从世界各国人均日摄入量与预期寿命相关分析表明，随着生产力的发展，食物链中含热量对健康的重要性将逐渐降低；微量元素虽含量极少，但它积极参与了生命活动过程和其它营养素如碳水化合物、蛋白质、某些维生素的合成和代谢等，因而显示其突出的重要性。

我国地少、人多，目前正处于从吃饱向吃好过渡的提高阶段。通过生物的生产特别是从第一性植物生产入手加强元素调控，改造占现有耕地面积 75% 的中、低产田，不仅可使动、植物生产走向高产、优质、多抗、低耗，更重要的是通过改善食物链质量，满足人类均衡营养的需要。它将有助于控制和防治发病率高、危害我国人民健康的显域性 (或泛域性) 微量元素丰度失调症，这对提高我国人口素质，也许是一条具有我国特色的重要途径。

裘凌沧提出调控元素可以通过下列的途径进行：

(1) 生物途径：根据植物对元素的富集和忍耐性，以及其中元素的质、量、比差异，结合地区元素丰、缺状况进行品种资源的评价、挖潜、开发和利用；定向选、育种；合理的作物布局和品种配置。

(2) 生物地球化学途径：利用内、外环境中微量元素之间的拮抗和协同作用规律，通过施肥、改土、栽培、管理等措施进行调控，促使元素平衡，提高作物生产力水平。

(3) 技术途径：改善地肥、农药生产和粮食加工技术以适应元素调控和均衡状态。

(4) 行政途径：从经济、社会、生态效益综合考虑，研究制订有关环境、产品监测管理、科学营养指导、生产调配、价格等政策和措施。

由于微量元素生态系统具有整体性、动态性等复杂因素，需要注意综合微量元素谱和加强横向协作，任何强调单一元素、单一指标或单一措施的做法，将可能得出片面结论，或者顾此失彼，从而破坏生态系统的元素平衡。

## 第六节 微量元素的毒性

为了利用环境中藏量丰富的那些元素，各种生物都呈现出相适应的代谢机制或体内平衡机制。利用最普遍存在的元素是生物进化的结果，其目的是为了保证生物在正常条件下不会遭到缺乏“必需物质”的危险；同理，防御机制也是生物进化的结果。可以想象，对于不常接触到的元素或化合物，生物不会有防御机制，因此它们对生物有毒害作用。

唐任寰和刘元方等以原生动物四膜虫作动物细胞模型，研究了周期表中主族和副族元素对其生长分裂的影响。发现对主族元素而言，同族中从上而下元素对细胞的营养促进作用减弱，毒性抑制增强；同周期中从左至右元素的营养促进作用减弱，而毒性抑制增强的规律性。为了检验其真实性，他们又研究了主族元素对植物细胞的代表——衣藻细胞群体生长分裂的影响，结果一致。这一元素间内在生物学规律的重要揭示，不仅概括了已知生物元素与毒害元素的归属，确证了生物与环境中存在元素的密切关系，还为稀有元素和常见元素间关系的研究提供了有益的启示。例如，根据锗在周期表中的偏前位置以及其环境丰度和生物可用性，预测可能是有益元素；还有锂、铝、砷、铷、铯等值得研究；而位于周期表中、后部且丰度较低的汞、铊、铅，倾向是有毒元素。最后这点即与 Schroeder 所说相符。

作者曾明确提出：以元素间生物学规律性内容丰富起来的化学元素周期律，仍旧是我们研究自然环境和医学科学中“生物元素”的指南。一幅人体内由大、小生物活性化合物多元交织而成的“生物元素平衡图谱”已从周期表中逐渐显现出来。

水生生物总是从环境的水中摄取食物和氧气，它们不可避免地要面临有毒元素的威胁，并因此产生解毒机制。有些生物能富集一些特殊的元素，也是通过食物链进行的。由于所有的生物都是处于非平衡的稳态（内稳态），而这种内稳态调节机制只能在一定限度内有效，当摄入金属离子过多时，就会对生物体产生有害作用。

### 一、元素缺乏症及过量积累的毒性

毒性取决于物种含有元素化合物的生物化学性质，以及该性质是否易被食物中的其它组分或营养溶液所改变。关于必需元素的理想生长响应曲线见图 1—6，在 a~c 之间，不表现异常；而在 a 以下及 c 以上显示反应，随浓度的变化呈 S 状曲线；对非必需的或有毒元素，则只有在高浓度一侧的曲线。

在摄取的营养物质中，必需元素的严重不足能导致生长迟缓、繁殖衰退，甚至死亡。这种失调经常可以通过补充予以纠正。生物和人对环境中微量元素变化的适应能力是有限度的，当元素变化幅度超过生物忍耐力极限时，生理上就会起反应，产生损害健康的病症。可见，所有的元素在高浓度时都是有不同程度的毒性的。例如，必需金属铜在浓度很低时就显示毒性，被广泛用作灭藻剂和杀霉菌剂；必需元素硒的化合物同时也被当作剧毒物小心加以保存。这表明，它们在营养物质中的最佳浓度范围很窄。鉴于接触剂量对生物效应显出的极端重要性，因而有人对生物元素的含义和分类持不同的看法。此外还应当指出，在生物种群中，不同的个体对元素及其化合物的毒性反应

也是有差异的。

人类机体的功能、修复和整体性有赖于必需的常量和微量元素，在 14 种必需微量元素中，属于金属元素的有 11 种。还有些可能有益的元素尚待生命研究的证实，而镉、铅、汞等元素则具有极高的毒性。由于人类开发自然资源和现代化的进程极度地压垮了生物进化的防御手段，例如，在自然界岩石和土壤受到河流的侵蚀，因而海洋生物体受到靠近河口土壤元素的侵蚀；金属的开采量每年以千吨计增加，其中不少最终进入海洋和大气层。这使生命体变得难以忍受。从表 1—21 中可以看出所含元素的量对哺乳动物的影响，而表 1—22 则是注入无素化合物的致死剂量。

表 1—21 元素的不足和过量对哺乳动物的影响

元素 X	不足的影响	过量的影响
As	脾脏肿大，头发生长不良	胃痛，惊厥，甲状腺肿
Be	无	吸入引起肺癌
Ca	畸形骨骼，手足搐搦	动脉粥样硬化，白内障，胆结石
Cd	减小生长？	高血压？肾炎
Co	贫血症	心力衰竭，红细胞增多
Cr	角膜不透明，葡萄糖新陈代谢不良	吸入引起肺癌
Cu	贫血症，头发卷曲或退色	黄疸，威尔逊（Wilson）病症
F	不良的骨骼和牙齿	牙齿有斑点，骨骼硬化
Fe	贫血症	青铜色糖尿病，铁尘肺
Hg	无	脑炎，神经炎
I	甲状腺机能减退，甲状腺肿	甲状腺机能亢进
Mg	惊厥	麻木
Mn	骨骼变形，影响生殖腺，头发变红	共济失调
Mo	降低黄嘌呤氧化酶活性	生长受抑
Na	爱迪生（Addison's）疾病，痉挛	
Ni	皮炎，肝脏变化	皮炎，吸入引起肺癌
Pb	无	贫血症，脑损伤，神经炎，肾癌
Sb	无	心脏病
Se	不生育，肝脏坏死，肌肉失养症，白血球失效	癌，指甲和头发变形
Si	骨骼不良和软骨生长	肾结石，肺病
Sn	生长减弱	
V	血清胆固醇降低	生长减弱
Zn	侏儒病，生殖腺发育不全，皮炎	贫血症

在一些人群中发现的。

由于工业上的过度飞散引起的。

生物元素在体内的行为和作用常受周围其它营养物质的制约和影响，呈现错综复杂的相互作用，它既涉及吸收、分布、代谢、排泄的动力学过程，又包括生理功能方面的多元交叉反应。因此，研究微量元素与各种营养物质或其它元素之间的相互作用，有助于更好地阐明微量元素的生理功能、生化

代谢和病理毒理机制，无论对临床或预防医学都是十分重要的。随着科学的迅速发展，目前从相互作用方面进行剖析的研究已日趋活跃。

从如下所举现象可看出它们有着复杂的相互关系，这些关系多数是受系列代谢过程影响的结果，而并非直接相互作用所致。例如：

(1) 铜与锌：铜与锌在周期系中同属第四周期，化学性质有一定的相似之处，两者在肠粘膜或金属硫蛋白中可以相互竞争结合部位，从而相互抑制其吸收。过多的锌会拮抗铜的生理作用，如同时铜缺乏，则促使缺铜更严重。近年来对铜与锌的比值与某些疾病的发生予以较多的注意。

(2) 锌与镉、汞：锌、镉、汞同属周期系中的 B 族元素，化学性质相似，有相互取代及竞争性抑制的作用。锌具有诱导低分子量金属结合蛋白质合成的作用，它可以作为金属硫蛋白的替换物与镉结合，限制镉以金属硫蛋白结合形式在肾脏内的沉积。反之，镉能置换金属酶中的锌，或干扰肠道内锌的吸收，对锌的生理功能起抑制作用。汞亦能取代含锌酶中的锌，从而改变其活性。

表 1—22 注射入哺乳动物体内的元素急性致死剂量 [mg/kg 体重 (FM)]

元素 X	化学式	LD <sub>50</sub> ( mg / kgFM )	动物	注射方式	元素 X	化学式	LD <sub>50</sub> ( mg / kgFM )	动物	注射方式
Ag	AgNO <sub>3</sub>	5 ~ 60	兔	静脉注射	Mo	Na <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub>	140	鼠	皮下注射
As	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	6	鼠	皮下注射	Nd	NdCl <sub>3</sub>	125	兔	静脉注射
AU	AuCl <sub>3</sub>	10	兔	静脉注射	Ni	NiSO <sub>4</sub>	110 ~ 220	兔	皮下注射
Ba	BaCl <sub>2</sub>	13	鼠	静脉注射	237Np	?	3	鼠	静脉注射
Be	BeCl <sub>2</sub>	4.4	鼠	腹腔注射	Pb	Pb ( C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) 4	70	鼠	腹腔注射
Cd	CdCl <sub>2</sub>	1.3	兔	静脉注射	Pd	PdCl <sub>2</sub>	11	鼠	静脉注射
Ce	CeCl <sub>3</sub>	55	鼠	静脉注射	Pr	Pr ( NO <sub>3</sub> ) 3	4	鼠	静脉注射
CO	CoCl <sub>2</sub>	50	兔	皮下注射	Pt	PtCl <sub>2</sub>	23	兔	静脉注射
Cr	CrCl <sub>3</sub>	90	兔	静脉注射	239Pu	Pu ( ) 柠 檬酸盐	1	鼠	静脉注射
Cr	Na <sub>3</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	15	兔	静脉注射	Re	NaReO <sub>4</sub>	1000	鼠	腹腔注射
Cs	CsCl	1200	鼠	腹腔注射	Rh	RhCl <sub>3</sub>	100	鼠	静脉注射
Er	Er ( NO <sub>3</sub> ) 3	30	鼠	静脉注射	S	Na <sub>2</sub> S	2.5	兔	静脉注射
Ga	Ga ( NO <sub>3</sub> ) 3	20	鼠	皮下注射	Sb	K <sub>2</sub> SbC <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O 8	25	鼠	静脉注射
Ge	GeO <sub>2</sub>	500	鼠	腹腔注射	Se	Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	1.3	鼠	静脉注射
Hg	HgCl <sub>2</sub>	1.5	兔	静脉注射	Sn	SnI <sub>4</sub>	35	鼠	静脉注射
I	I <sub>2</sub>	180	兔	皮下注射	Sr	SrCl <sub>2</sub>	220	鼠	静脉注射
I	NaI	1100	鼠	静脉注射	Te	Na <sub>2</sub> TeO <sub>4</sub>	25	鼠	腹腔注射
In	In ( NO <sub>3</sub> ) 3	1.6	鼠	腹腔注射	Te	Na <sub>2</sub> TeO <sub>3</sub>	2.3	鼠	腹腔注射
Li	LiCl	90	兔	皮下注射	Th	ThCl <sub>4</sub>	18	鼠	静脉注射
Mg	MgCl <sub>2</sub>	60	鼠	腹腔注射	Tl	TlNO <sub>3</sub>	15	鼠	皮下注射
Mn	MnCl <sub>2</sub>	18	鼠	静脉注射	U	UO <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	鼠	静脉注射

(3) 硒与汞、砷、镉：硒化合物不仅对甲基汞有拮抗作用，对无机汞的毒性也有同样作用。在硒化合物中，以亚硒酸钠对汞的拮抗作用效果较好。关于硒降低汞毒性的机理，有人提出两种假说：第一，硒在体内增强汞以及亲汞物质（例如金属硫蛋白）结合，使汞不易达到其靶器官；第二，硒能使甲基汞变成低毒的形态。

硒与砷可形成相似的离子型，都能在体内甲基化，故有拮抗作用。动物实验观察到硒增加时砷从胆汁中的排出，反之亦然。此外，硒能保护哺乳动物胚胎，减轻镉的致畸胎作用。

(4) 锗与硒的拮抗作用。

(5) 硒和维生素 E 对  $H_2O_2$  毒性的拮抗作用。

## 二、金属中毒机制

金属或其化合物对生物体内某些器官和系统中的生物分子有特殊亲和力，这种作用与金属的侵入途径、浓度、溶解性、存在状态、代谢特点、金属本身的毒性、生物体的种类及其健康状况等因素密切相关，可见金属毒性机制是十分复杂的问题。

下列任何一种机制都能引起金属的毒性：

(1) 阻断了生物分子表现活性所必需的功能基。例如， $Hg$  ( )、 $Ag$  ( ) 离子与酶中半胱氨酸残基的 SH 基结合，半胱氨酸的 SH 基是许多酶的催化活性部位，当结合重金属离子后，就抑制了酶的催化活性。

(2) 置换了生物分子中必需金属离子。例如， $Be$  ( ) 可以取代  $Mg$  ( )-激活酶中的  $Mg$  ( )，由于  $Be$  ( ) 与酶结合强度比  $Mg$  ( ) 大，因而它会阻断酶的活性。

(3) 改变生物分子构象或高级结构。为了使生物分子具有一定的功能，它必须具有某种特定的构象，金属离子的结合能改变一些生物大分子如蛋白质、核酸和生物膜的构象。例如，多核苷酸负责贮存和传递遗传信息，一旦发生变化，可能会引起严重后果，如致癌和先天性畸形。

在生物分子中，蛋白质、磷脂、某些糖类和核苷酸都具有许多能与金属离子结合的配位基团或原子，例如，咪唑（组氨酸）、 $NH_2$ （赖氨酸等）、嘌呤和嘧啶碱基（DNA 和 RNA 内）中的氮原子，OH（丝氨酸、酪氨酸等）、 $COO^-$ （谷氨酸、天冬氨酸等）和  $PO_4^{3-}$ （磷脂、核苷酸等）中的氧原子，SH（半胱氨酸）和 SR（蛋氨酸、CoA 等）中的硫原子等，都可作为配位原子。上述三种毒性机制都是以金属离子对生物分子的配位能力为基础的。

现在进一步说明这个问题。

除上述  $Hg$  ( ) 和  $Ag$  ( ) 离子能抑制酶的催化活性外，其它重离子如  $Cu$  ( )、 $Cd$  ( )、 $Pb$  ( ) 等对含硫配体都具有较高的亲和力，这正是它们抑制巯基酶的主要原因。

在金属激活酶中，必需金属往往结合得不太牢固，因此，置换作用容易破坏它的生物功能。这种破坏作用只与金属离子对生物分子的亲和力有关。在金属酶中，金属离子结合得比较牢固，由其它离子置换它则不太容易。置换作用发生在蛋白质合成期间或合成后的瞬间，象碳酸酐酶和羧肽酶那样的锌酶，它们的  $Zn$  ( ) 可被  $Co$  ( ) 或  $Ni$  ( ) 等 2 价金属离子取代，但只有  $Co$  ( ) 酶有酶的活性。

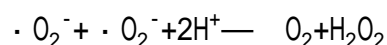
金属离子进入生物体到达靶部位之前，要通过各种屏障，例如细胞壁或细胞膜等。物质所带的电荷越小，亲脂性越大，它就越容易透过生物膜，例如， $CH_3Hg^+$  离子的通透性大于  $Hg$  ( )，而  $(CH_3)_2Hg$  的通透性又大于  $CH_3Hg^+$ 。可以预料， $[M (有机的 L^-)]^0$  会比  $[M (H_2O)_n]^{2+}$  更容易进入细胞内。

新的研究正在向微量元素失控导致的疾病深入，还揭示着元素浓度失调和健康异常之间越来越多的联系。预计测定不同器官中有关元素的浓度将会成为疾病诊断与病性监测的一种手段；但通过控制元素的浓度及其化学形态，在疾病的预防中可能会有更大的作用，并得以矫正体内某种元素的含量和各个元素之间的失调状况。

细胞膜是毒物对细胞产生效应时首先遇到的屏障。质膜选择通透性的能力对于控制细胞体积和离子组成、营养料输入和废物排出以及兴奋神经肌肉细胞动作电位的激发等，都具有极其重要的意义。同时，多细胞机体的整个内环境稳定性也取决于各种细胞和某些细胞器的功能。例如，膜的完整性对于线粒体内的氧化磷酸化作用或叶绿体内的光合作用过程，也是不可缺少的。这些功能均与膜选择通透性的特性密切相关，而这种特性又取决于构成各种生物膜的脂类和蛋白质的结构。通常能与金属离子起化学反应引起结构改变的功能团有巯基、磷酸基、咪唑和氨基等。

现有充分证据说明，重金属的毒性与生物膜结构改变有关。重金属引起的膜通透性改变，并不局限于外层细胞膜，在线粒体、微粒体、叶绿体内也可见到。膜通透性的改变随金属离子对膜上配体的化学亲和力以及金属离子到达敏感性位点的能力而变化，即与金属离子所带的电荷、大小和溶解度等因素有关。因此，为了把改变膜功能的作用与特殊金属的环境毒性联系起来，就必须特别注意环境接触后的浓度（0.1~10 μg/g）及其化学结构（如甲基汞）。某些重金属也象电离辐射或空气中自由基诱导物一样，能增强脂类过氧化反应。由于细胞膜和细胞器膜是脂类过氧化反应损伤的主要部位，可以推测，其通透性的改变是磷脂屏障、载体蛋白质或两者都有改变的结果。

细胞膜与亚细胞膜的结构脂类过氧化降解对生命系统是个灾难。例如，红细胞脂类的过氧化降解与红细胞通透性增高及溶血有关。总之，脂类过氧化作用是细胞损害的一种特殊形式，发生于膜脂类的多不饱和脂肪酸侧链。活细胞具有抵御这种损伤的机制，例如维生素 E、含硒的谷胱甘肽过氧化物酶可能有保护细胞和亚细胞膜的功能。还有人认为，红细胞中的超氧化物歧化酶（SOD）可保护需氧细胞避免超氧化物阴离子自由基产生的有害作用。这种保护性机理，可能涉及超氧化物歧化酶所催化的下列超氧化物阴离子自由基的歧化反应：



### 三、食品中的金属毒物问题

食用动物和植物都是在自然环境中生长和发育的，其组织内往往含有一些金属元素，来源如下：

1. 自然环境有的地区因地理条件特殊，其土壤、水或空气中某些金属元素含量较高，在这种环境里生长的动、植物体内往往也有较高的量。

2. 食品生产加工在加工时所使用的机械、管道、容器或加入的某些食品添加剂中，存在的金属元素及其盐类在一定条件下可能污染食品。例如，酸性食品可从釉的陶、瓷器中溶出铅和镉，机械摩擦可使金属尘埃掺入面粉等等。

3. 农用化学物质及工业“三废”的污染随着工、农业生产的发展，有些农药中含有毒性金属，在一定条件下，可造成土壤的污染和在食用作物中的

残留。含有各种金属毒物的工业废气、废渣和废水不合理的排放，也可造成环境污染，并使这些工业“三废”中的金属毒物转移入食品。

来自食品和饮料中的金属毒物经消化道吸收，通过血液分布于体内组织和脏器。不少含金属毒性化合物可在生物体内蓄积，随着蓄积量的增加，机体便出现各种反应。各种金属在体内的吸收、代谢、排泄和蓄积的途径各不相同，停留时间长短有别（表 1—23，表 1—24），故毒性作用也有差异。它们逐渐经肾脏和肠道排泄，有些还可经毛发、汗液和乳汁排出。

表 1—23 若干元素在体内的停留时间

X	在体内停留时间 ( d )
H <sub>2</sub> O	14
Hg , K , Mo	50 ~ 100
Co , Cs , Mn , Rb	100 ~ 200
As , Sb , Se	200 ~ 400
Cd	400 ~ 800
Ba , Ca , Cu , Ni , Ra , Sn , Sr	800 ~ 1600
Ac , Am , Cm , Fe , Pb , Pu , Th , Zn	> 1600

表 1—24 ICRP 给出的有关微量元素的人体生理学数据（经选择）



元素	每日摄取量 I (g / d)	组织中平均浓度 C (g / g)	生物学半减期 $T_h$ (d)	吸收率	
				经口 $f_w$	经呼吸道 $f_n$
Li	$2 \times 10^{-3}$	$< 1.3 \times 10^{-8}$	2	1.0	0.75
Be	—	$< 3 \times 10^{-9}$	180	$2 \times 10^{-3}$	0.25
B	$6 \times 10^{-3}$	$< 1.4 \times 10^{-7}$	0.5	0.9	0.7
F*	$10^{-3}$	$2 \times 10^{-5}$	808	1.0	0.75
Al	$2.3 \times 10^{-3}$	$1.4 \times 10^{-6}$	550	0.1	0.3
Si*	0.03	$3 \times 10^{-5}$	60	0.85	0.68
Sc	—	—	30	$10^{-4}$	0.25
Ti	$5.4 \times 10^{-4}$	$2.1 \times 10^{-7}$	320	$10^{-4}$	0.25
V*	—	$< 1.3 \times 10^{-8}$	42	0.02	0.26
Cr*	$1.5 \times 10^{-4}$	$< 8.6 \times 10^{-8}$	616	$< 0.005$	0.25
Mn*	$3.1 \times 10^{-3}$	$3 \times 10^{-7}$	17	0.1	0.3
Fe*	0.027	$5.7 \times 10^{-5}$	800	0.1	0.3
Co*	$7 \times 10^{-6}$	$< 4.3 \times 10^{-8}$	9.5	0.3	0.4
Ni*	$4 \times 10^{-4}$	$< 1.4 \times 10^{-7}$	667	0.3	0.4
Cu*	$3 \times 10^{-3}$	$1.4 \times 10^{-6}$	80	0.28	0.39
Zn*	0.017	$3.3 \times 10^{-5}$	933	0.1	0.3
Ga	—	$< 3 \times 10^{-11}$	6	$10^{-3}$	0.25
Ge	—	—	1	0.01	0.26
As	—	$< 1.4 \times 10^{-8}$	280	0.03	0.27
Se*	—	—	11	0.9	0.7
Br	0.017	$1.7 \times 10^{-5}$	8	1.0	0.75
Rb	—	$1.7 \times 10^{-5}$	45	1.0	0.75
Sr	$10^{-3}$	$2 \times 10^{-6}$	$1.3 \times 10^4$	0.3	0.4
Y	—	—	$1.4 \times 10^4$	$10^{-4}$	0.25
Zr	—	$< 8.6 \times 10^{-8}$	450	$10^{-4}$	0.25
Nb	—	$< 7 \times 10^{-7}$	760	$10^{-4}$	0.25
Mo*	$4.5 \times 10^{-4}$	$< 7 \times 10^{-8}$	5	0.8	0.65
Ru	—	$< 8.6 \times 10^{-8}$	7.3	0.03	0.27
Rh	—	—	10.4	0.2	0.35
Pd	—	—	5	0.2	0.35
Ag	$< 1.4 \times 10^{-8}$	$8.8 \times 10^{-6}$	5	0.01	0.26
Cd	—	$4.3 \times 10^{-7}$	200	$2.5 \times 10^{-3}$	0.25
In	—	—	48	$2 \times 10^{-3}$	0.25
Sn	0.017	$4.3 \times 10^{-7}$	35	0.05	0.28
Sb	—	$< 1.3 \times 10^{-6}$	38	0.03	0.27
Te	—	—	15	0.25	0.38
I*	$2 \times 10^{-4}$	$5.7 \times 10^{-7}$	138	1.0	0.75
Cs	—	$< 1.4 \times 10^{-10}$	70	1.0	0.75
Ba	$9 \times 10^{-4}$	$2.3 \times 10^{-7}$	65	0.05	0.28
La	—	$< 7 \times 10^{-7}$	500	$10^{-4}$	0.25
Ce	—	—	563	$10^{-4}$	0.25
W	—	—	1	0.1	0.3
Au	—	$< 1.4 \times 10^{-8}$	120	0.1	0.3
Hg	$2 \times 10^{-5}$	—	10	0.75	0.63
Tl	—	$< 8.6 \times 10^{-8}$	5	0.45	0.48

ICRP 国际辐射防护委员会。

\*必需微量元素。

金属毒物在体内的毒性作用受许多因素影响：

1. 金属毒物存在的形式例如，无机汞和有机汞在人体消化道的吸收率不同，呈现的毒性也不一样，而以吸收率最高的甲基汞的毒性为最大。同样，镉盐水溶性的大小直接关系到植物体的吸收和对生物体的毒性。

2. 生物体的营养状况食物中碳水化合物、蛋白质和维生素常可影响金属的毒性。例如，食物蛋白质中的蛋氨酸对硒有防护作用，其原因可能是由于蛋氨酸结构中硫和硒互换所致。维生素 C 能使六价铬还原成三价铬，从而使毒性大为降低。锌、镉的毒性受膳食中植酸、蛋白质、维生素 C、D 和钙、铁等的影响。

3. 金属间的相互作用例如，一般认为锌是镉的代谢拮抗物，它与镉争夺金属硫蛋白 (Metallothionein) 上的巯基；膳食中铁和铬的缺乏可使铅的毒性增加；硒和汞可形成络合物，从而减轻汞的毒性等。

表 1—25 和表 1—26 分别综合了鼠饲料和人食物中各元素多、寡及致死的量，为人们实际工作中提供了重要的参考。

表 1—25 鼠 ( 褐家鼠 *Rattus norvegicus* ) 饲料中的元素 ( mg/d )

X	不足	正常范围	中毒	致死	X	不足	正常范围	中毒	致死
Al	< 0.001		200 ?	60 ~ 220	Li		0.0001 ?		40
As ( )	0.0003		0.6	1.3 ~ 5	Mg	0.1	2 ~ 5		240
Au				10 ~ 130	Mn ( )	0.0003 ~ 0.06	0.03 ~ 0.2	20	280
B	< 0.0006		0.15	130 ~ 270	Mo	0.0005	0.0005 ~ 0.001	5	40 ~ 120
Ba				33 ~ 100	Na	0.2	5 ~ 50		320
Be				3.3	Nb	—			220
Bi			1.5	160	Nd				300
Br	< 0.005			800	Ni	< 0.00015	0.03	50	80
Ca	1	45 ~ 60		150 ~ 400	P		35 ~ 45		
Cd	< 0.00006	0.0007 ~ 0.015	0.5	16 ~ 55	Pb				45 ~ 270
Ce				450	Pr				400
Cl	< 0.4	5 ~ 30		500	Rb		0.5	10	280
Co	< 0.0003		0.7	27	Sb				14 ~ 90
Cr ( )	0.001	0.02 ~ 0.0	5	44	Se ( )	< 0.0003	0.0003 ~ 0.004	0.004 ~ 0.06	1 ~ 2
Cs				370	Si	< 0.05	> 0.5		
Cu	0.01	0.05 ~ 0.2	1 ~ 5	20 ~ 130	Sm				330
Dy				370	Sn ( )	< 0.01		2.5	150
Eu				570	Sr			8	900
F	0.005		0.1	30	Ta				300
Fe		0.1 ~ 0.5		100 ~ 200	Te ( )			0.25	1 ~ 70
Ga			10	620	Th				> 150
Gd				580	Ti				> 50
Ge				> 170	Tl				2.6
Hf			> 500		U ( )				36
Hg			> 0.05	8 ~ 9	V	0.00035		0.25 ~ 0.5	1.5 ~ 23
I	< 0.0007	0.001 ~ 0.002	5 ~ 20		W				30 ~ 220
In			30	200 ~	Yb				400

注：一只鼠重约为 300gFM，每天饲料约 15gFM

表 1—26 人食物中的元素 (mg/d)

X	不足	正常范围	中毒	致死	X	不足	正常范围	中毒	致死	
Ag		0.0014 ~ 0.08	60	1300 ~ 6200	N**		16k			
Al		2.45	5000		Na**	45	2k ~ 15k		230k	
As ( )	0.07	0.04 ~ 1.4	5 ~ 50	50 ~ 340	Nb		0.02 ~ 0.6			
B		1 ~ 3	4000		Ni*	0.0006	0.3 ~ 0.5			
Ba		0.6 ~ 1.7	200	3700	O**		2600k			
Be		0.01			P**		900 ~ 1900			
Bi		0.005 ~ 0.02			Pb		0.06 ~ 0.5	1	10k	
Br		0.8 ~ 24	3000	35k ~ 350k	Po		6 x 10 <sup>-13</sup>			
C**		300k			Ra		2 x 10 <sup>-9</sup>			
Ca**	400	600 ~ 1400			Rb		1.5 ~ 6			
Cd		0.007 ~ 0.3	3 ~ 330	1500 ~ 9000	S**		850 ~ 930			
Cl**	70	3000 ~ 6500			Sb		0.002 ~ 1.3	100		
Co*	0.002	0.005 ~ 1.8	500		Sc		0.0000 2 ~ 0.0005			
Cr*	0.005	0.01 ~ 1.2	200	3000 ~ 8000	Se*	0.006	0.006 ~ 0.2	55		
Cs		0.004 ~ 0.03			Si*		18 ~ 1200			18 ~ 1200
Cu*	0.3	0.5 ~ 6		175 ~ 250	Sn*		0.2 ~ 3.5 ( ~ 17 )	2000		
F*		0.3 ~ 5	20	2000	Sr		0.8 ~ 5			
Fe*	6	6 ~ 40	200	7k ~ 35k	Ta			0.001		
Ge		0.4 ~ 1.5			Te				0.6	2000
H**		350k			Th			0.0000 5 ~ 0.003		
Hg		0.004 ~ 0.02	0.4	150 ~ 300	Ti			0.8		
I*	0.015	0.1 ~ 0.2	2	35k ~ 350k	Tl		0.0015		600	
K**	400 ~ 4700	6000 ?	14k	U			0.001 ~ 0.002			

注：k 为 × 1000。  
必需微量元素。  
必需常量元素。

#### 四、金属中毒的螯合促排法

不论成人还是小儿，对金属中毒的预防应该是避免与金属或其化合物的接触；如不幸发生中毒后，可用螯合剂疗法作为特殊治疗。

目前使用的螯合剂有二巯基丙醇（BAL）、青霉胺和 EDTA 剂等，由于各种螯合剂对金属的作用不同，必须选择使用（表 1—27）。

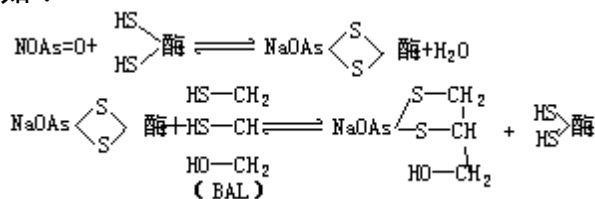
表 1—27 用于金属急性中毒的螯合剂

金属	螯合剂	金属	螯合剂
铅	Na <sub>2</sub> CaEDTA，二巯基丙醇，青霉胺	镉	Na <sub>2</sub> CaEDTA
汞	二巯基丙醇，青霉胺	锌	二巯基丙醇
砷	二巯基丙醇	铊	二巯基丙醇
铁	去铁敏（desferrioxamine）	镍	二巯基丙醇，二硫代氨基甲酸钠（dithiocarb）
铜	青霉胺，Na <sub>2</sub> CaEDTA	锰	Na <sub>2</sub> CaEDTA

##### （一）巯基络合剂

1. 二巯基丙醇（BAL）它是使用较早的络合剂，首先用于治疗砷中毒。BAL 进入体内后分布于所有组织，包括脑内，但以肝、肾浓度最高；在血液中，经 35min 达高峰。它在体内迅速氧化，4h 后即可失去药理作用。

当金属与体内酶的 SH 基结合，从而抑制酶的活性时，BAL 与金属结合得更强，有关反应如：



金属二巯基丙醇络合物还必须尽快排出体外，同时实行强制性利尿和人工透析，以促进排泄。

2. 青霉胺及其衍生物它是青霉素的分解产物，胃肠吸收良好，口服有效，这一点比其它络合剂优越。青霉胺在体内比较稳定，由尿中排出，结构中有硫、氮、氧三种配位原子，可与金属配位结合成不同的络合物，它具有蛋白变性抑制作用和免疫调节作用，用于先天性铜代谢异常的威尔逊病，可使铜的排泄增加。

D-青霉胺可用于治疗铅、汞、金中毒，但它的螯合能力比 BAL 和 EDTA 弱。

3. 二巯基丙磺酸钠它的作用与二巯基丙醇相似，但解毒作用较弱。它溶于水，毒性较小，而且稳定，容易注射。本药在体内主要氧化为四硫化合物，由肾脏排出。可治疗汞中毒、砷中毒。此外，对铬、铋、铅、酒石酸锑钾等

中毒有疗效。

4. 二巯基丁二酸钠曾首先用二巯基丁二酸钠治疗酒石酸锑钾中毒，有明显效果，后用于治疗铅、汞、砷等金属中毒，也有明显的解毒和促排作用。

5. 巯乙胺即半胱胺，用于治疗四乙铅中毒。

## (二) 氨羧络合剂

1. 乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其盐目前，络合剂研究较多的是氨羧络合剂，但它们对金属的选择性差。应用较多的是乙二胺四乙酸及其二钠钙盐  $\text{Na}_2\text{CaEDTA}$ ，它对很多二价、三价金属结合成不易分解的络合物。

EDTA 进入体内后，迅速与水分混合，90% 分布于全身细胞外液中，它与金属络合的稳定性的次序为：

$\text{Fe}^{3+} > \text{Pb}^{2+}、\text{Cu}^{2+}、\text{Ni}^{2+} > \text{CO}^{2+}、\text{Zn}^{2+}、\text{Cd}^{2+} > \text{La}^{3+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+}、\text{Ba}^{2+} > \text{Li}^{+} > \text{Na}^{+}$

EDTA 能与体内存量较多的  $\text{Ca}^{2+}$  形成稳定络合物，可引起血钙降低，因而作为促排药物用它的二钠钙盐  $\text{Na}_2\text{CaEDTA}$  治疗铅中毒效果最好，还能促排钷、钷、铀等放射性元素。

2. 二乙撑三胺五乙酸三钠钙 ( $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ ) 化学结构和作用与 EDTA 相似，治疗铅中毒效果好。本药有促排钴、铬、锌、铁、锰等金属的作用，也可促排稀土元素镧、铈、钷和放射性元素钷、钷、铀、镅等。

3. 其它二乙基二硫化氨基甲酸钠 (Dithiocarb) 此药用于治疗急性巯基镍中毒。

对症治疗对抑制和缓解病情发展也是很重要的，与此同时，中医治疗金属中毒也积累了很多经验。

## 第七节 微量元素的研究方法

生物学和医学的革命性飞跃要求从分子间作用的分析来处理问题。现代科学首先包括化学在内，具有研讨复杂分子的能力，因而在阐明生命过程的细胞与分子之间的原因时，能起重要的作用。人们可以设计合成或剪裁含有微量元素的一些分子，例如天然产品类似物、化学治疗剂、具有新功能的改性蛋白质或遗传引入剂等，以检测它们的生物功能和作用。

一切生命过程都是通过生物大分子（包括酶、核酸和受体）与一大群不同结构类型的分子（例如激素、神经递质、神经调节物质、微量元素等）之间相互作用而调节的。人们最终控制复杂的生物学过程的能力，依赖于在分子水平上对生物化学过程的了解程度。随着元素化学分析与研究的迅速进展，在原来的检测手段和常规研究方法的基础上，近年来又发展了许多新的高灵敏、超微量和分子水平的研究方法，有力地促进着微量元素研究跨入生命科学的前沿。

### 一、生物样品的预处理

在自然条件下，多数采集的样品或多或少受到了沾污。例如，陆生植物持有土壤颗粒，被沾污的海洋生物体带有盐分，而动物胃的内容物会影响活组织的成分分析。为此，最好是通过解剖和冲刷进行清洗。解剖能除去大多数明显的沾污，而冲洗较理想是在其生成的介质中进行，至少对于水生生物是如此。冲洗陆生生物时，经常会淋溶出组织中的部分离子，而且有些组织（例如红细胞）如用蒸馏水冲洗时，能使细胞膜破裂，并引起组成的变化。对于被污染的土壤，需检验是否存在异常的灰分重对干重的比值，以及高含量的钛、铝、锆等（这些元素在土壤里比生物体内丰富得多，例如 $[Ti]_{土壤}/[Ti]_{植物}$ 之比约为 1000）。

在进行样品的定量分析前，首先要保证所取样品的均匀性和代表性。根据研究的目的、要求和复杂的生物材料对象，选择不同的预处理和常规分析方法。对生物体内微量元素成分分析，通常要求精确、简便和灵敏。在正确地完成试样分解和对干扰物质的分离、纯化后，才能进行准确的测定。其中的每一步骤都需十分仔细操作。

这里尚需注意的是，不锈钢和切割工具特别是研磨器件常会引起沾污，为此应尽可能使生物组织只接触硅石或坚硬的无色素塑料。冷冻干燥或用过滤的热气流干燥一般不至于引起严重沾污，但应避免使用防腐剂，以保持原有组分形态及其活性。在样品的收集、运输、保存和消化处理等过程中，根据分析生物材料的不同目的和操作步骤，充分注意待测成分的挥发性损失和活性保存情形。

### 二、定量检测法

人类的全部知识，不论是实验事实还是解释性的理论，均来源于我们的观察技巧和测量手段。目前，人们运用分析化学、生物化学和物理科学提供的各种方法，其中包括原子吸收光谱法、发射光谱法、质谱法、荧光法、气相色谱法、高效液相色谱法、离子色谱法、中子活化法、质子激发 X 射线荧



光分析法和电化学法等，测定空气、土壤、水等周围环境，以及食品、动物、植物、人体组织和排出物中微量元素的含量和分布，这对确定微量元素的地理分布、人和动物体内微量元素的营养状态、微量元素的缺乏或过量积蓄，以及很多疾病的诊断治疗都有重要的参考价值。

提高微量成分的测定可靠性，面临的困难是要在极大量样品中检出痕量水平的某种待测化合物。因为大量共存物质干扰正常分析反应的进行，待测元素在复杂分离过程中易于丢失，最后过高的本底值会降低结果的精密度等等，这就需要改善监测方法。例如，确定大气中的铅或水中的氟的危险阈值，以及当其存在量达到阈值之前将它检测出来，就需要这种方法。

对于生物组织中微量元素的测定，主要考虑灵敏度和选择性，兼容快速、简便和多元素同时测定。但是，没有任何单一技术能满足各微量元素的统一要求。美国国家标准局标准参考物(NBS-SRM)的测定通常采用的方法有：原子吸收光谱(AAS)，电感耦合高频等离子体原子发射光谱(ICP/AES)，质子激发X射线荧光光谱(PIXE)，火花源质谱(SSMS)，中子活化分析(NAA)，阳离子溶出伏安法(ASV)，离子选择性电极(ISE)和电位测定仪等。这正是目前测定微量元素的主要手段，它们各有不同的检出限。

原子吸收光谱(AAS)的优点是简单、灵敏。缺点是样品的前处理较繁琐，有仪器带来的污染、损失、基体效应和干扰，只能测定单个元素。

电感耦合高频等离子体原子发射光谱(ICP/AES)的优点是可以同时测定多种元素，在灵敏度上可与常规的火焰原子吸收光谱法相比，而测定元素的范围比原子吸收宽得多。有人采用该法同时测定了人血、脑、发、心和肺组织中的二十多种元素，其含量从百分之几低至十亿分之几。已估出此法对生物样品中70种元素的测定极限。使用本法时，组织样品在雾化为等离子体之前需用酸消化，易受污染和损失，因此要求严格的质量控制和质量保证程序。

X射线荧光光谱(XRF)用于同时测定生物组织中的多种元素，样品中元素的原子被X射线激发，产生特征性的荧光X射线，根据它的能量和强度即可测出各种微量元素。有人应用该法测定了动物血液样品中的14种元素。缺点是灵敏度不够，因此样品通常要进行预浓缩和基体的处理。

质子激发X射线荧光光谱(PIXE)除激发光源为高能质子外，与XRF法类似。质子来自静电加速器，采用Si(Li)探测器和多道脉冲幅度分析系统进行测定。使用本法比XRF法更快，灵敏度也较高，可以同时测定血浆、毛发中含量为 $0.1 \sim 1 \mu\text{g/g}$ 的多种微量元素。由于基体效应高，通常也需将样品灰化以增加灵敏度；较大的限制是需装备静电加速器。

火花源质谱法(SSMS)具有灵敏度高和多种元素同时测定的优点，样品常用高纯度石墨混合后压成电极，原子通过火花气化和离子化，再根据光谱磁场中的质-荷比来分解。在本法样品制备中，也使用酸消法，血浆则经低温灰化。低温灰化虽然缓慢，但由于没有使用试剂，故无试剂的污染。在测定生物组织的微量元素过程中，制备样品的时间常常是最多的。除了记录光谱所需时间外，还需用30~60min进行拍照和完成光度计的测量。

中子活化分析(NAA)的样品制备工作是最少的，能进行各种生物组织中多种元素的测定。中子照射在核反应堆中进行，对待测定元素而言，灵敏度取决于照射条件、核参数和Ge(Li)检测器的探测效率。已用于测定心、肾、肝、肺、脾组织中二十余种不同的微量元素。范围为 $10\text{ng/g} \sim 100 \mu\text{g/g}$ 。缺点是价格昂贵，除检测器和多道分析系统的费用外，必须有庞大的核反应堆；

此外，放射性较强，需有防护措施。

阳极溶出伏安法 (ASV) 主要优点是对铅最灵敏，这是 AAS 和 NAA 方法不能相比的。它还用于测量生物样品中的镉、锌、铜，浓度可低至  $0.1 \mu\text{g/L}$ ；但本法不便于多种元素的测定。离子选择性电极 (ISE) 提供了测定微量元素简单、价廉、灵敏的方法，它要求将样品和标准基体进行仔细的匹配，但也不能同时测定多种元素。

生物样品的元素含量常常很低，有时处于检测限或试剂空白以下，在某些测定值中，即使出现  $\mu\text{g/g}$  级，也可从产生假信号或基质效应来说明。这种假结果需予以注意，尤其是对下列稀有成分：银、金、铍、铋、镉、钴、镓、铈、硒、碲、钒和锆。

所有的分析测试技术都会产生误差，有人用参比物质甘蓝所做的广泛试验表明，在这样的试料中，目前分析元素测定值的误差大约有 30% 是大于  $\pm 10\%$  (Bowen, 1975) 的。我们只有通过测试过程中经常使用参比物质，进行严格的质量控制，减少测定误差，才能不断提高微量元素分析的精密度和准确度。

### 三、生物分子结构特征

#### (一) 分子结构

对复杂的生物活性分子的研究中，主要研究目的是了解结构与生物活性的关系，以便有可能从分子水平上理解微量元素参与的生命化学过程。当前有很多科学家利用各有特色的仪器，分析复杂分子的结构及其成键特征，与化学合成的类似物和模拟物比较，以便了解它的结构-性质-生物功能三者之间的关系。对具有复杂结构的生物大分子而言，最直接的方法是 X 射线晶体衍射分析；但核磁共振、圆二色性、拉曼光谱等对研究它们在溶液中的结构和构象特征都是重要的手段。

由于 X 射线的波长与分子中原子间的距离有着同样的数量级，对结构的最终测定只有借助 X 射线晶体衍射分析。但它不适用于非晶态化合物或溶液中的化合物。

晶体化合物的结构有可能与溶液中的结构不同，通常需要了解它的各种结构 (图 1—7)。即晶体中的结构  $S_c$ 、溶液中的结构  $S_s$ 、有底物存在时的结构  $S_c$ 、有抑制剂参与的结构  $S_1$  和化学体系 P/S。当 P 是一种酶催化反应时，P/S 体系处于不断变化的动态过程；对  $S_1$  的晶体分析能够给出关于 S 和 P/S 的信息。

使用电子顺磁共振、核磁共振、磁化率测量、电子光谱、红外光谱和穆斯堡尔 (Mössbauer) 谱等获得的数据，可提供金属离子周围的配体场对称性的信息资料。

#### (二) 电子结构

在现代生物和医学的发展中，人们要求从电子和分子的观点深入对生命现象的认识。除了对酶和蛋白质分子的结构特征进行研究外，还应了解它的电子结构，例如氧化态、还原电位等，进而获得活性金属部位的能级。最好不仅是测定  $S_c$  的电子结构。

用于测定金属酶或金属蛋白中金属离子氧化态的方法有：氧化还原滴

定、磁化率测量、光谱、电子顺磁共振 (EPR) 谱和穆斯堡尔谱等。以 EPR 和光谱法控制的氧化还原滴定是很有用的, 尤其是有氧化还原酶的情况下更是如此; 此外, 该法还可用来测定还原电位。如果所用的氧化剂或还原剂是底物之一, 则氧化还原滴定可代表一个与酶催化反应有关的反应步骤。

除上述方法外, 圆二色性 (CD)、磁圆二色性 (MCD)、核磁共振 (NMR)、与温度关联的精细磁性测量等, 都可提供电子的信息。

### (三) 成键特征

通常制备脱辅基蛋白的方法是对螯合剂作渗析。如果在渗析中建立了平衡, 根据试验资料即可求得稳定常数; 如果没有建立平衡, 渗析法仍可给出金属离子与蛋白质之间成键特征的有用信息。

金属与蛋白质形成的络合物稳定常数还可由其它方法测得, 根据稳定常数与介质 pH 值的依赖关系, 可获得蛋白质结合金属部位 (氨基酸残基) 的性质。例如, 若发现金属对某种蛋白质的络合稳定常数在  $\text{pH} = 5.6 \sim 7.0$  范围突然变化, 就可想到金属结合的部位可能包含有组氨酸残基, 因为它的咪唑氮的  $\text{pK}$  在这一范围内。

此外, 可以应用探针作为非过渡金属离子的代替物, 通过 NMR、EPR 和光谱法显示成键信息。表 1—28 示出含金属生物分子的构效研究中有用的物理化学方法; 表 1—29 则是现代科学发展中的又一些仪器技术。由于电子计算机的革命性飞跃, 使得当代各种测试仪器和手段更加完善。

表 1-28 物理化学方法一览表

方法	生物学上要研究的重要物质	参数	得到的信息数据
NMR (核磁共振)	$^1\text{H}$ , $^{57}\text{Co}$ , $^{31}\text{P}$ , $^{43}\text{Ca}$ , K, Na	化学位移 超精细结构 弛豫时间	成键特征 键结构 距离反应速率等
EPR (电子顺磁共振)	游离基 Mn ( ), Fe ( ), Co ( ) Mo ( ), Cu ( ) 自旋标记	超精细结构 g-值 超精细结构 弛豫时间 弛豫时间 (线宽)	结构 能级 成键特征(共价性等) 速率进程 蛋白质构型, 结合自 旋标记的物质 的氧化态
磁化率	Mn ( ), Fe ( ), Fe ( ) Co ( ), Cu ( )	磁矩 g-值 与温度的关系	键结构 能级 成键特征、反铁磁性 耦合
穆斯堡尔谱 (Mössbauer)	Fe, K, I	同质异能移 ( $I_s$ ) 四极矩分裂 ( $Q_s$ )	氧化态 电场的对称性(自旋 状态)
吸收光谱	—	$\lambda_{\text{max}}$ 消光系数	能级 跃迁类型( d-d , CT , - * 等等)
ORD (旋光色散)	—	非本征的 Cotton 效应	金属蛋白的不对称性 相似化合物的相互作用、比较
CD (圆二色性)	—	( $\epsilon_l - \epsilon_r$ ) 与的关系	光谱的补充(重叠谱 带的分辨) 相似化合物的比较
MCD (磁圆二 色性) (法拉 第效应)	—	转动角与 的关系	光谱的补充

这种方法可用于不旋光化合物

表 1—29 现代科学中的某些仪器技术

仪器	可得到的信息	仪器	可得到的信息
离子共振回旋谱仪	气相分子离子的反应速率	荧光计	电子受激分子的能量和寿命
激光磁共振谱仪	气相自由基的精确分子结构	圆二色谱仪	复杂分子的立体构象
激光拉曼光谱仪	分子的振动结构或配合物中发色团的振动结构	流动细胞计	激光活化细胞分析器
		氨基酸序列测定仪	自动分析蛋白质序列
		电子衍射仪	气相分子的分子结构

近年来，从定量测定的工作逐步引向深入。人们发现，金属元素或化合物的毒性和迁移机理随其化学形式的不同而有显著的变化。例如，六价态的铬是有毒的致癌物，而三价形式存在的铬毒性就小得多，而且是构成生命系统的一种必需微量成分；不同配体与同一金属离子组成的配合物具有不同程度的毒性；某种形式的砷可通过蓄水层迅速运动，换一形式则被吸附到岩石和土壤表面上了，等等。由此可见，确定环境和组织成分的化学存在状态的课题，已显得日益重要。电化学法、色谱法和质谱法都是状态研究的强有力工具。

所谓状态分析就是指既要测出某种金属在体内给定部位的存在形式，又要知道其各种形式所占的比例。例如，血浆中含有蛋白质、氨基酸以及许多无机配体和一系列金属离子，需在此复杂的体系中测出一种金属与每种配体结合的百分数，经典分析方法很难分辨同一元素的不同状态和各自的含量。这就需要认真做好血浆的处理，并选用更有力的分离分析方法，其中最常用的有色谱法、电泳法等。

一般地说，由于生物学上重要的化合物呈现大分子特性，而所用物质的量往往很有限，选择上述分析方法时，虽然可实现高灵敏和高选择性，从而测出含量极低的元素，但在分析过程中样品受到破坏，不能测得它的氧化态和其它结构参数。当前迅速发展起来的电子顺磁共振(EPR)、核磁共振(NMR)等高灵敏方法，无需破坏样品，即可准确测定若干微量和超微量的金属含量。

#### 四、酶活性研究

生命的基本特征之一是不断地进行新陈代谢，其中大多数化学变化都借酶的催化而迅速进行。我们要研究生理生化过程及其代谢规律，掌握病人体内因微量金属参与的种种变化，就必须对酶的化学本质、作用机理、结构与功能的关系，以及影响酶促反应的因素有充分的认识。

酶是活细胞的成分，由活细胞产生，它们能在细胞内、外起同样的催化作用，故称为生物催化剂。酶蛋白与辅助因子单独存在时均无活性，只有当两者结合在一起构成全酶后才能有催化活性。即有：

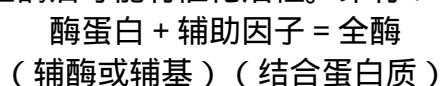


表 1—30 列举了几种需要金属离子作为辅助因子的酶。在这些酶中，微量金属离子可能具有下列作用：

表 1—30 某些需要金属离子作为辅助因子的酶类

Zn <sup>2+</sup>	Fe <sup>2+</sup> , Fe <sup>3+</sup>
醇脱氢酶	细胞色素酶类
碳酸酐酶	过氧化物酶
羧基肽酶	过氧化氢酶
Mg <sup>2+</sup>	铁氧化还原酶
磷酸水解酶类	Cu <sup>2+</sup> , Cu <sup>+</sup>
磷酸转移酶类	酪氨酸酶
Mn <sup>2+</sup>	细胞色素 c 氧化酶
精氨酸酶	K <sup>+</sup>
磷酸转移酶类	丙酮酸磷酸激酶 (也需 Mg <sup>2+</sup> )
Mo ( )	
固氮酶	Na <sup>+</sup>
黄嘌呤氧化酶	质膜的 ATP 酶 (也需 K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> )

- (1) 作为酶活性中心的组成成分；
- (2) 起桥梁基团的作用，将作用物与酶螯合起来形成一种络合物；
- (3) 稳定酶蛋白催化活性所必需的分子构象。例如，催化 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 分解的

过氧化氢酶中所含的铁原子，被认为是该酶活性中心的重要组成成分。羧基肽酶分子中连接于谷氨酸、组氨酸和赖氨酸三残基上的锌离子，使酶与作用物肽键中羧基的氧分子形成一种络合物，而促进肽键断裂。此外，碳酸酐酶分子中也有锌离子，酪氨酸酶分子中含有铜离子等。

体内酶的种类很多，而辅酶或辅基的种类却较少。通常一种酶蛋白只能与一种辅酶结合，成为一种特异性的酶；但一种辅酶往往能与不同的酶蛋白结合，构成许多种特异性的酶。决定酶特异性的是酶蛋白部分，而辅酶在总的酶促反应中可传递氢原子、电子、特定原子或作为某些化学基团的中间载体。

因此，研究酶作用的特异性、化学结构与功能的关系、酶促反应机制，测定体液（如血浆或血清等）和尿液中酶的活性及含量，有助于了解人体机能状态和某些疾病的发生。例如，测定血浆铜蓝蛋白的含量和氧化酶活性，可反映铜的营养状态和病理变化；测定 DNA 和 RNA 聚合酶及碱性磷酸酶的活性，可了解锌的代谢情况；测定肌肉内不同硒蛋白的含量，有助于检测硒的含量和变化；测定血红蛋白和血清铁蛋白的含量，便可了解和确定铁の利用及营养状态，等等。这都具有重要的生理和临床意义。

## 五、放射性示踪与免疫分析

将放射性核素用于分子生物学和医学研究具有下列特点：

- (1) 方法简便、灵敏，病人安全无痛苦；
- (2) 能反映人体内生化和生理过程，不影响机体的正常代谢；
- (3) 可同时反映出组织和器官的形态和功能；
- (4) 提供快速动态变化的资料并可准确地定量检测。一般化学分析很少能测到 10<sup>-12</sup>，而放射性物质的检测下限甚至可达到 10<sup>-14</sup> ~ 10<sup>-13</sup>g。

供临床应用的放射性核素有一系列严格的要求，除了合适的射线能量、半衰期、生物半减期和无毒性以外，还要有适宜的化学状态以及便于临床应

用的放射性药物。表 1—31 中列举了与微量元素有关的某些放射性药物。采用口服或注射放射性药物后，通过放射性测量便可研究微量元素在体内的吸收、运输、分布、排泄等生理过程，并对发病部位及其机制作出判断，从而有利于诊治。

表 1—31 临床诊断常用的某些放射性药物

放射性核素	放射性药物	用途或显象器官
<sup>51</sup> Cr	Cr-铬酸钠	血容量，红细胞寿命
	Cr-血清白蛋白	红细胞容量测定，胎盘
<sup>55</sup> , <sup>57</sup> , <sup>58</sup> , <sup>60</sup> Co	Co-氰钴胺素（即 Co-维生素 B <sub>12</sub> ）	恶性贫血
	<sup>64</sup> , <sup>67</sup> Cu	Cu-DTPA
<sup>18</sup> F	Cu-傅莱霉素或争光霉素	铜代谢，肿瘤威尔逊病诊断
	F-氟代脂肪酸	心脏
<sup>56</sup> Fe	F-氟化钠	骨
	Fe-柠檬酸铁铁	吸收代谢
<sup>123</sup> I	I-邻碘马尿酸钠	肾
	I-香草醛二胺衍生物	脑
<sup>125</sup> I	I-碘代脂肪酸	心血输出量，心肌梗塞等
<sup>131</sup> I	I-碘化钠	甲状腺功能
	I-5-碘尿嘧啶	胃
<sup>32</sup> P	P-胶体磷酸铬	癌性胸，腹水
<sup>75</sup> Se	Se-硒代蛋氨酸	胰腺

近十几年来，对于抗原、抗体大分子结构与功能的研究取得了重大进展。从抗原（如细菌、病毒、异种蛋白质和多糖类物质等）的化学结构上看，决定机体产生特异免疫反应的是抗原分子上的一些化学基团，即抗原决定基。放射免疫分析利用放射性示踪技术，通过定量标记抗原和质量控制，可以测定生物体内许多物质，如胰岛素、甲胎蛋白和各类激素等的痕量含量，从而获取有关微量元素的信息。常用的放射性核素有：<sup>125</sup>I，<sup>123</sup>I，<sup>3</sup>H，<sup>14</sup>C 和 <sup>75</sup>Se 等。

本法的最小检出量可达  $10^{-9} \sim 10^{-12}$ ，条件是有高放射性比活度的合适核素，而且标记后的抗原保持原有的免疫活性。

从事微量元素研究的人来自生物学、无机化学、医学科学和农业科学等各个领域，以生物体内的微量元素及其生物分子为对象，开展结构-性质-功能之间关系的研究，这就将传统上本属流行病学、营养学、土壤化学、水化学等方面的部分内容都交融起来，开始实现由没有生命的所谓 *invitro* 的化学向有生命参与的 *invivo* 化学的转变；由一种简单的、无活性的配合物向复杂的、有活性的配合物的飞跃；由一般化学处理的封闭的、背景较简单的反应体系到开放的、有特殊背景的生物反应体系的过渡。若没有金属离子和生物功能分子，就没有生命的研究。因此，生物无机化学和基础医学的研究方法也是微量元素的研究方法。

## 第八节 微量元素研究现状及展望

自从地球上出现生命以来，它经历了几十亿年的演化过程，已达到至精至灵的地步。生命本身蕴藏着无尽的奥秘，仅有数百年发展史的人类近代科学与生命体的优良机制相比，真可说是望尘莫及。

在生命科学的研究中，以生物元素及其化合物为对象的生物无机化学占有重要的地位。微量金属元素参与了人体中 50~70% 酶组分；构成体内重要的载体和电子传递系统；参与某些激素和维生素的合成；与某些原因不明的疾病（如癌症和地方病）相关等。随着分子生物学、超微量分析和结构测试技术的发展，人们研究了生物体内金属元素存在的状态、结构及其生物功能。微量元素研究作为生物无机化学的重要分支，以崭新的活力向生命科学各个领域交叉，渗透而迅速发展，并获得实际应用。应用最广泛的领域是医学，从地方性疾病、心血管病、免疫功能失调、某些肿瘤至新药物和营养素，从减轻病状至增进健康和防止衰老，无处不显示出生命微量元素的活力。

有人预言：微量元素不“微”，它将与抗菌素、维生素、激素并驾齐驱，为人类健康作出新贡献。

我国微量元素研究具有密切联系实际的特点，综合运用生物无机化学和基础医学科学等有关的方法、观点、理论，不少研究课题都来自生产和生活实践，并取得了可喜的成果。人类在 21 世纪将面临诸如全球性污染、天然资源和能源耗竭、人口膨胀等严重影响生存的各种难题，为促使这些问题的解决，就需要加强生命科学各前沿领域的研究，积极开展微量元素的工作正是适应了国内、外的这种发展趋势。

以下是当前比较活跃的方面。

### （一）微量元素与地方病

目前，我国患各种地方病的病人多达六千多万，威胁农村的大片人群，其中克山病、大骨节病和某些地方性癌症与环境低硒有关。采用补硒的防治方法，使克山病的发病率从 13% 降低至 0.02%，这是我国科学家使用微量元素征服疾病的创举。流行于 28 个省、市的地方性氟中毒，经查明是饮水或食物中的高氟量所致。现有一千多万智力残疾人的地方性甲状腺肿和克汀病是缺碘引起的；又有高碘地区地方性甲状腺肿，其中以患克汀病的儿童痴呆、畸形的危害为大。中国政府于 1993 年制定了《中国 2000 年实现消除碘缺乏病规划纲要》，并已全面施行食盐加碘的措施。还有环境高砷引起的砷中毒、可能与硫酸盐和镁过多有关的新疆“伽师病”等等。鉴于这些地方病的病因和发病机制尚未被充分彻底的认识，彭安建议对非金属元素硒、氟、碘、砷以至硅酸盐、磷酸盐等予以更多的关注。

### （二）微量元素与癌症

有致癌作用的元素有镍、铬、砷、铁；可疑的有铍、镉、钴、钛、锌等；有促癌作用的是铜、锰等。由动物实验还得到硒、铝、银、汞都有致癌作用。上述元素的作用机制和条件尚未清楚，由于锌和硒已在较大范围内作肥料和防治疾病使用，对它们的潜在危险应充分弄清。

硒和锌、镁、钼、铜可以抑制癌症的发生，在我国江苏省启东肝癌高发区用硒防癌已获得实际效果。有关硒的防癌机理存在几种认识，较为重要的是含硒的谷胱甘肽过氧化物酶具有破坏体内过氧化物，从而保护细胞膜免受损伤的作用。锌则是参与超氧化物歧化酶的组分，阻滞细胞脂膜过氧化而防



癌，锌的其它研究也颇活跃。

抗肿瘤用得最多的是顺铂型配合物，例如顺式二氯二氨合铂  $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$  等。在非铂抗肿瘤配合物方面，锗有机化合物和锡有机化合物的抗癌活性，以及它们的合成、表征、药理、构效关系的研究值得重视。此外，钛、钒、铁、钴、铜和钼等的相应配合物都有一定的抗癌作用。

稀土放射性同位素已被用来诊断和治疗肿瘤，例如  $^{90}\text{Y}$  治疗前列腺癌和乳腺癌、 $^{169}\text{Yb}$  广泛用于大脑、肝、肺、骨等癌症的诊治。

### （三）农业用微量元素

我国许多地区施用锌、锰、硼、铜、铁等微肥，稀土元素近年来亦已广泛使用，增产效果明显。由于在农业上使用的微量元素可直接通过食物链进入人体，经初步卫生毒理学试验得知稀土毒性虽低，但从它们能与生物分子作用以及长远效果考虑，仍应查明稀土化合物的生物安全性；在粮食、肉类等食物中的存在状态；在动、植物和人体内的吸收、运转、变化形式，与不同配体的关系；对多种酶或酶原的激活和抑制作用，以及稀土化合物的药理性质等。目前，在某些地区已应用微量元素饲料。如何使它既能收到经济效益，又不致给人体带来潜在危害，是摆在我们面前的重要课题。

### （四）微量元素的营养与毒性

Hamilton 等人在研究人体血液与地壳物质的化学组成后，发现人体血液化学元素组成不仅与海水成分相似，而且各元素的丰度分布趋势也有很大的类似性。这种相关性表明，人体与环境的物质循环和能量交换存在着动态平衡。

唐任寰等关于生命活细胞与过渡系元素等生物学相关性的研究，则从动态实验有力地支持这一观点。他们认为，鉴于生命与自然环境表现出如此息息相关的依存关系，提出人体内存在着一个广泛平衡的生物元素谱，它包括微量元素平衡在内的调控系统。一旦这个平衡遭到外来因素的破坏，使得某种元素不适于平衡量的上、下阈值时，人的健康就会受到影响或损害，必须通过食物和药物的添补进行调理，使之恢复生物元素谱的多元平衡关系，以复原体内正常进行着的种种生物化学反应。

人们除了注意微量元素与地方病，癌的相关性以外，还对内分泌、心血管、肺气肿、肾功能、免疫缺陷、白内障等其它疾病进行了某个元素或多个元素与发病相关性的研究。应当指出，膳食中如缺乏氨基酸、维生素和无机盐，可能诱导或抑制微粒体酶，从而改变有毒化学物的生物转化速率，也能影响细胞膜的功能。缺乏蛋白质、钙、磷和维生素 C，会使有害金属的毒性增强。发生在贫困和交通闭塞地区的一些疾病，随着人们生活水平的提高，将会自然减少和消失，这说明营养不良也是发病的重要因素，需加强有针对性的研究和开发。

### （五）中医中药的微量元素

我国的科学工作者继承和发扬了古代的科学遗产，积极开展中医中药的微量元素研究工作，出现了可喜的苗头。例如，中医的“证”与微量元素的关系，地道药材、中药归经、炮制与微量元素的含量，某些微量元素与中药有效成分之间关系的研究等，并获得了各种药材所含元素的大量数据（见附录）。早在明代李时珍所著的《本草纲目》中就记载有 161 种矿物药，并对金属矿石的性质及与疾病的关系作了论述，其中含有不少微量元素，这些都是世界上有关微量元素的早期宝贵资料。目前，这方面有待在深度和广度上

进行深入研究。曹治权等提出，要在系统论和中医、药理论的指导下，对中医药的微量元素及其活性配合物等存在状态作全面研究后，再进行综合分析，以便推动祖国医药事业的发展。

#### （六）微量元素与健康的理论探索

生物无机化学研究元素和疾病发生、发展以及防治的关系时，与流行病学、营养学、毒理学等方法不同，它将人体看成是由各种化学反应密切配合的体系，当某个触发因子引起微扰时，经放大导致分子损伤，不正常细胞和死细胞增多，内稳态体系失常而发病。有关肿瘤、衰老、炎症、心血管病、白内障等的病理很多，但这个化学病理体系是从分子和亚分子生物学考虑，认为共同的触发因子是自由基（图 1—8）。已有大量实验证明，超氧离子自由基  $\cdot O_2^-$  及由它衍生的活性氧如  $\cdot OH$ 、 $H_2O_2$ 、 $^1O_2$ 、 $ROOH$  等对重要生物分子起损害作用，甚至造成 DNA 链断裂或变异。从大骨节病、克山病和癌症的研究中，都找到自由基存在的依据，而硒则对因脂质过氧化产生的自由基起消除剂的作用。结合国内实际和国际动向，开展“自由基”、“过氧化”的理论研究将是颇为有益和必要的，以便我们从更深的层次认识疾病的本质。

#### （七）环境与微量元素

地球表面的自然环境化学组成是不均匀的。关于生命有关元素地域差异研究的主要内容：首先对包括岩石、风化壳、土壤、水、作物、动物和人体在内的元素地域差异，构成化学生态系统进行考察；其次，阐明这些元素产生地域分异的原因。这是研究元素与健康的重要问题之一。在这方面研究较多的有碘、氟、铅、水硬度（即钙和镁）、铬等，是结合地方病和心血管病进行的；结合动物疾病进行了铜、铁、钴、锌和硒等的研究；结合作物生长有硼、锰、锌、钼等的研究；结合环境癌作过致癌或促癌元素的探索等。此外，铷、锶等元素对细胞增殖起促进作用和不同生理条件下的代谢情形，也有人予以重视。

人体所含的微量元素，无论种类或含量都与所处环境中的水、大气、土壤以及食物有关。在生物体内，它们的生物活性形态一般不是单质原子，而常以自由水合离子、小分子配体配合物或生物大分子配合物等形态起作用。显然，在进入生物体之前，即在环境中存在时，物种形态（Species）是决定生物活性的最重要的因素。例如，以硫酸铜形式加到羊的饲料中，比铜的氯化物、氧化物和醋酸盐等形式的毒性小。通常认为，如果金属离子是直接造成生物损伤的形态，则自由离子比它的配合物毒性大。若要详细追究不同物种形态的毒性规律，则尚需研究它们的脂溶性、配合物的稳定性、配合物与细胞的相互作用，以及不同物种形态对细胞膜和细胞壁的通透性等方面。还有，此元素与彼元素之间在体内可发生协同作用和拮抗作用。不难看出，衡量一种元素的生物功能，就需同时注意体内和环境其它元素的存在。然后建立模型，用有关参数作出定量描述。这样，从微观领域和宏观领域结合起来加以综合研究，正体现了当今生命科学发展的一个主要趋势。

自 1984 年以来，我国连续定期召开微量元素与健康学术讨论会、中国营养学会微量元素研讨会、生物无机化学会议；也专门开过微量元素与食物链学术会、微量元素与中草药、氟或硒与地方病、微量元素分析测试等专题讨论会。与此同时，有关微量元素的国际学术会议也相继在我国召开，例如，1984 年第 3 届国际硒会、1988 年环境生命元素与健康学术会、1990 年和 1992

年应用生物无机化学会、1992 年微量元素与食物链学术讨论会以及 1996 年微量元素与肿瘤学术会和 1996 年环境、生命元素与健康-长寿学术讨论会(北京)等。

有关微量元素的学术机构正在全国各地涌现，已有较为健全的全国性研究会和省、市级学术组织。我国有关微量元素研究的论文每年数以百篇计，分别发表在国内、外各种学科刊物上。国内已出版和即将出版的有“微量元素”(1984~1992 年起更名为“微量元素与健康研究”)、“中国地方病学杂志”(1982 年~)、“微量元素与食物链”(1990 年~)、“微量元素科学”、“广东微量元素科学”、“营养学报”、“中华肿瘤杂志”、“中草药”、“中国中药杂志”、“中华医学杂志”、“中华儿科杂志”、“卫生研究”等刊物，建立了大型微量元素数据库，有关微量元素的专著和会议论文集也陆续发行。不少医院和高校科研单位成立了微量元素研究室或门诊部，走向多学科联合的道路。

国外常见的则有：Bioinorg.Chem.、Biol.TraceElementRes.、TraceElementinMed.、J.Clin.Nutr.、J.Inorg.Nucl.Chem.、Med.Sci.Res.等专业刊物，以及为数众多的会议文集。译文或综述有“国外医学：医学地理分册”(1980 年~)和“卫生学分册”等。此外，论文也发表在其它医学、环境科学、营养学、卫生保健、分析化学等相关刊物上。

我国科学工作者的生动实践表明，在微量元素领域里充满着诱人的探索和发现的机会。随着科学的普及和深入，它必将为我们提供更加合理的营养和食物，帮助人们征服疾病与增进健康。

美国一批著名科学家关于优先发展领域的倡议中郑重提出，要应用和发展化学技术去解决属于分子水平的生命问题，加速转化有关生物方面的定性知识，使其在人类、动物医药和农业等方面成为生物工程中的有用物品。出生、成长、繁衍和死亡等生命过程都是生物和化学变化的表现，各门学科尤其是生物和化学正处在分子水平上揭示这些复杂过程的岔口上。

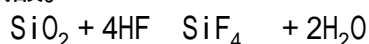
贯穿全书的是寓于生命科学中的 14 种必需微量元素、6 种以上可能有益或潜在元素、3 种常见毒害元素及密切相关的营养健康问题，各章分别有精采的专门论述。我们相信，强化本领域的工作并使之获得更大的进展，必将为 21 世纪的自然科学及提高人类健康水平增添新的活力。

## 第二章 氟 Fluorine

魏赞道 刘沛生 李慎思 徐隼

氟为卤素 ( Halogens ) 元素, 卤素即成盐元素之意。我国古代称天然的盐为卤。在自然界中, 这些元素与金属化合形成食盐类型的卤化物, 故称为卤素。

18 世纪后半期, K.W. Sheele 在研究萤石与硫酸反应时, 把玻璃容器腐蚀后生成的硅氟酸误认为氟酸。



1810 年, A.M. Ampere 预言, 在硅氟酸的成分中含有类似氯的元素。由于技术上的原因, 一直未能将氟元素单独分离出来。

由于氟对电子的亲合力很大, 不可能用化学方法把氟化物氧化获得单质氟, 只能利用电解法才能使它从化合物中分离出来。1886 年, 法国化学家 H. Moissan 在白金容器中电解含有约 20% 氟化钾的无水氟化氢熔体, 才首次成功地在阳极上析出气态氟。



在远古时期, 人们就已认识到把一种含氟的萤石矿用作金属冶炼中的熔融剂。当矿石与萤石一起加热时, 生成流动的金属渣, 因此称其为“ fluores”, fluss 等就是来自拉丁语的“流动”(luere)之意。英语名为 fluorine, 元素符号为 F, 中文称为氟。

## 第一节 氟的化学

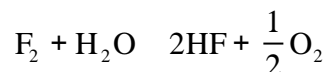
### 一、氟的物理、化学性质

氟在元素周期表中为第九号元素，原子序数为9，原子量为18.998403。

氟在室温时是一种淡黄色的气体，液态氟呈淡黄色，固态氟呈乳白色。气态氟在常温下的密度为 $1.11\text{g}/\text{cm}^3$ ，熔点为 $53.38\text{K}$ ，沸点为 $84.86\text{K}$ 。常见的同位素主要有 $^{19}\text{F}$ 。

氟的核外电子层结构呈 $1s^2$ 、 $2s^2$ 、 $2p^5$ ，最外层电子有7个，因此特别容易获得1个电子达到饱和，成为-1价的氟离子，所以它是最典型的非金属元素。在所有的元素中，氟的电负性最大，为3.98，而离子半径又特别小，决定了它的化学性质很活泼。

氟不溶于水，它与水发生剧烈的化学反应生成氟化氢而放出氧，同时有少量的臭氧产生。



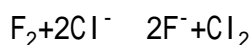
氟在常温下能与许多金属反应；在高温条件下，几乎能与所有的金属相互作用，形成金属氟化物，且反应进行得特别迅速，并放出大量的热。大多数的金属氟化物难溶于水，但钠、钾、银、铝、汞的氟化物易溶于水。

氟与典型的非金属元素化合时能生成共价氟化物，如 $\text{PF}_5$ 、 $\text{SF}_6$ 等。这些氟化物都具有挥发性，有较低的熔点和沸点；有的不溶于水，而溶于水的往往发生强烈的水解作用。

在卤族分子里，氟分子中两个原子核间的距离最短，键能高，离解能也高。

分子	$\text{F}_2$	$\text{Cl}_2$	$\text{Br}_2$	$\text{I}_2$
核间距离 (Å)	1.44	1.98	2.28	2.66

随着原子半径递增，它们的电子亲和力和电离能从氟到碘递减；而它们成为阴离子的倾向随原子序数的增大而递减；成为正价离子倾向也是按同样次序递增。因此，氟原子能够置换其它卤族的阴离子。



氟可以从所有卤族阴离子中夺取电子，使它们游离，而这种现象是由卤素的标准电极电位所决定的。

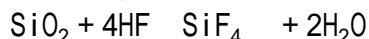


氟能与氢发生反应，生成刺激性很强的氟化氢气体。



这种反应在低温或暗处作用就很猛烈，产生大量的热。由于氢键的关系，在低温时氟化氢会生成几种缔合分子，从 $\text{H}_2\text{F}_2$ 到 $\text{H}_6\text{F}_6$ 都有。缔合分子的数目随温度的升高而减少，在约 $88^\circ\text{C}$ 的温度下，完全离解成简单的HF。

氟化氢易溶于水而生成氢氟酸。同其它的氢卤酸比较，氢氟酸为中等强度的酸，但具有很强的腐蚀作用，尤其是对玻璃器皿。





按照 Lewis 酸碱理论，氟为电子对给予体，属于硬碱。在弱的配位场中，氟离子的分裂能（ $\Delta$ ）比较小，而电子成对能需要较高的能量（ $P$ ），则  $P > \Delta$ ，结果  $d$  电子尽可能占有较多自旋平行轨道，形成高自旋配合物，具有很强的磁性， $\text{FeF}_6^{3-}$  就属此类型。所有的氟离子的配合物中分裂能都小于成对能（ $\Delta < P$ ），所以氟离子的配合物都是高自旋的。

氟离子具有很强的配位能力，它容易和半径小、电荷高的阳离子形成高配位数的配阴离子，如  $\text{BF}_4^-$ 、 $\text{SiF}_6^{3-}$ 、 $\text{AlF}_6^{3-}$ 、 $\text{FeF}_6^{3-}$ ，这些配离子主要靠静电引力结合。

氟的离子半径为 133pm，它能与碱金属、碱土金属、若干镧系元素和铜系元素形成离子型化合物，构成具有离子晶体的空间结构类型。

在形成离子晶体时，只有当正、负离子紧靠在一起，晶体才会稳定。离子能否完全紧靠，与正、负离子半径比  $r_+/r_-$  有关。

$\text{Ca}^{2+}$  与  $\text{F}^-$  能够构成  $\text{AB}_2$  型晶体结构型。正离子配位数为 8，而负离子配位数为 4，正、负

$$1\text{\AA} = 10^{-10}\text{m}$$

离子数目比为 4 : 8 = 1 : 2。  $\text{CaF}_2$  ( $r_+/r_-$ ) > 0.73。每一个  $\text{Ca}^{2+}$  周围有 8 个  $\text{F}^-$ ，而每一个  $\text{F}^-$  则被 4 个  $\text{Ca}^{2+}$  包围，形成大立方体中的小立方体的晶体结构[5]。

$\text{CaF}_2$  的晶格能特别大，水分子难以把它拉开，故  $\text{CaF}_2$  是难溶化合物。

## 二、氟的生物化学

氟在生物矿化过程中起着重要的稳定作用。在生物矿化物质中，最常见的是羟磷灰石类。此外，尚有碳酸钙类、硅石类及氧化铁类。

人体骨骼、牙齿中的磷灰石成分主要是羟磷灰石  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 。此外，尚有磷酸八钙  $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、磷酸三钙  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、二水磷酸氢钙  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  等。它们主要是在不同条件下形成的  $\text{Ca}/\text{P}$  摩尔比以及  $\text{PO}_4^{3-}$  离子和  $\text{Ca}^{2+}$  的羟基化不同，但它们可以变化。

羟磷灰石是一类分子式为  $\text{M}_{10}(\text{XO}_4)_6\text{Z}_2$  的化合物中最重要的一种。在上述分子中， $\text{M}$  可以是各种金属或  $\text{H}_3\text{O}^+$ ， $\text{X} = \text{P}, \text{Si}, \text{Ge}, \text{S}, \text{Cr}$ ， $\text{Z} = \text{OH}^-, \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{CO}_3^{2-}$  等，所有这些化合物具有相同的六角形晶体结构[6]。

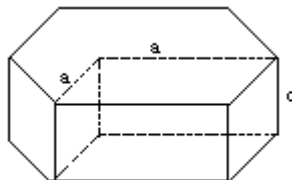


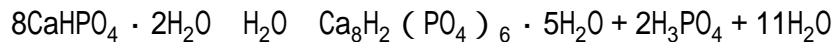
图2-1 CHA的晶胞

生物羟磷灰石晶体与天然磷灰石一样，由六面晶体的晶胞组成，10 个钙离子、6 个磷酸根和两个氢氧离子构成一个晶胞。  $a_1 = a_2 = 0.9432\text{nm}$ ， $c = 0.6881\text{nm}$ ， $a$  轴互成  $120^\circ$  夹角， $c$  轴与  $a$  轴垂直。沿  $c$  轴自上而下投影所得晶胞中央为  $\text{OH}^-$ ；周围为 6 个  $\text{Ca}^{2+}$ ，分为两层形成两个平行的三角形。在更外边，又有 6 个  $\text{PO}_4^{3-}$  分为两层形成两个平行的三角形（图 2—1）[7]。

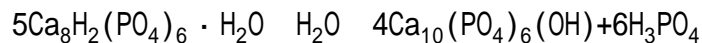
生物羟磷灰石的组成及晶格结构均不同于纯的羟磷灰石，除了其主要成分  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$  和  $\text{OH}^-$  外，生物磷灰石还含有少量的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 、 $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$  及柠檬酸根等，以及微量元素  $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Ba}^{2+}$ 、 $\text{Pb}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Mn}^{2+}$  等。严格地说，它是一种混晶结构。生物磷灰石的稳定性同这些次要成分以及微量元素含量有关，有些元素甚至可以促进或抑制生物磷灰石的钙化和晶体的生长。由于生物磷灰石的元素组成的复杂性，因而各种不同元素与生物磷灰石的形成及稳定性有关，包括结晶性（晶体的大小、形态和张力）、单位晶格的大小（反映磷灰石结构中某些元素的取代程度）以及可溶性、溶解速率和热稳定性等。磷灰石的结构特征特别易于发生取代反应。 $\text{F}^-$  或  $\text{Cl}^-$  可取代  $\text{OH}^-$ 、 $\text{CO}_3^{2-}$ ， $\text{HPO}_4^{2-}$  可取代  $\text{PO}_4^{3-}$ ，而一些阳离子  $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Pb}^{2+}$ 、 $\text{Ba}^{2+}$  等可取代  $\text{Ca}^{2+}$ 。

人体约 85% 的磷以磷灰石的形式存在于硬组织中，人体骨骼平均含有 700g 的磷。生物磷灰石的 Ca/P 摩尔比通常小于 1.67。

磷酸八钙在结构上与羟磷灰石有关，它是双水磷酸二钙的水解产物。双水磷酸二钙在 0.5mol/L 乙酸中水解，在常温下可分离出磷酸八钙。



磷酸八钙的水解反应是自发的，高温、高 pH 及氟离子均可加速其水解反应的进行。氟离子对无定形的磷酸八钙经水解转化成羟磷灰石起着催化作用。



在羟磷灰石分子中，它的  $\text{OH}^-$  可进一步被  $\text{F}^-$  取代而形成氟磷灰石  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ 。

$\text{F}^-$  的离子半径 1.36Å 与  $\text{OH}^-$  的 1.57Å 相比要短些，较少量的  $\text{F}^-$  即可引起磷灰石单晶格 a 轴长度缩短。氟磷灰石与羟磷灰石的 a 轴长度均为 9.357Å。氟可导致其结晶性增加、晶体增大、晶格 a 轴缩短、结晶张力下降。在氟磷灰石、羟磷灰石与氯磷灰石三者比较中，可发现氟磷灰石最稳定。应用 X 线衍射法可获得这些晶格的一些基本参数。（见表 2—1）[8]。

表 2—1 FA、OHA 及 CIA 的晶格参数

晶格参数	FA	OHA	CIA
X 的离子半径 (X=F <sup>-</sup> 、OH <sup>-</sup> 、Cl <sup>-</sup> ) (nm)	0.136	0.153	0.181
Ca ~ X 距离 (nm)	0.229	0.289	0.280
晶格参数 (± 0.0005nm)			
a 轴	0.9375	0.9442	0.9647
c 轴	0.6880	0.6882	0.6771
晶胞体积 (nm <sup>3</sup> )	0.523	0.530	0.545

从表 2—1 可见，当羟磷灰石的  $\text{OH}^-$  离子被  $\text{F}^-$  取代时，离子半径变短，Ca-X 距离减小，晶格紧缩，稳定性增加；而被  $\text{Cl}^-$  取代时则相反：晶格扩大，稳定性降低。电子显微镜观察进一步证实了氟原子的排列顺序表现。氟结构具有更大的稳定性，它的晶体大小及顺序程度比无氟磷灰石具有更大的稳定性，溶解度和溶解速率均低，对热稳定性更高。

生物矿化有两种形式：一种是正常矿化，它是受控过程，按规定的组成、结构和程序完成；另一种是异常矿化或病理矿化，它是失控的结果。

氟在参入生物矿化过程中，对于促进矿化和提高矿化过程的稳定性有着重要作用。

人体的骨骼和牙齿组织中的氟对生物脱矿过程起保护剂的作用，它使羟磷灰石作用形成热力学更稳定的氟磷灰石，以抑制脱矿过程的进一步发生，阻止硬组织中的  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{PO}_4^{2-}$ 、 $\text{OH}^-$ 、 $\text{F}^-$ 、 $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  等离子离开晶格向晶体间的溶液相扩散。当氟的浓度梯度增大时，则产生矿化过度或异位矿化的病理现象。



## 第二节 自然界的氟

### 一、氟的地球化学

氟在能形成盐卤的各种化学元素中占第 13 位。在地壳中，平均含氟量为 625  $\mu\text{g/g}$ 。

氟在地球表面的分布十分广泛，各种岩石中均含有一定量的氟。由于氟的离子半径为 1.36 $\text{\AA}$ ，与  $\text{O}^{2-}$  (1.32 $\text{\AA}$ )、 $\text{OH}^-$  (1.53 $\text{\AA}$ ) 基本相似，所以氟的成矿能力很强，在地壳中含氟的矿物有近百种之多。

在地壳岩浆的结晶化过程中， $\text{F}^-$  与  $\text{OH}^-$  可进行同晶置换作用而进入到几乎所有的火成岩中。各种火成岩中的氟含量见表 2—2[9]。

表 2—2 火成岩中的氟含量

岩石	含氟量 ( $\mu\text{g/g}$ )
角闪石岩	3000
斜长岩、橄榄岩、辉岩	100
辉长岩	300
闪绿岩、花岗闪绿岩	200
花岗岩	500
磷辉岩	1500
黄长岩	1500
暗霞正长岩、等色岩	1500
霞石辉长岩	800
二长岩	1000
闪长岩	600

在伟晶岩时期，氟以萤石的形式浓集在酸性的伟晶岩中，而衍变成各种形式的含氟矿石。主要的含氟矿石有冰晶石  $\text{NaAlF}_6$ 、萤石  $\text{CaF}_2$ 、氟磷灰石  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ，其它的氟矿石还有氟盐  $\text{NaF}$ 、氟镁石  $\text{MgF}_2$ 、针六方石  $\text{Ca}_3\text{Mg}_3\text{O}_2\text{F}_8$ 、氟铝石  $\text{AlF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  等。

萤石矿为等轴晶系，比重为 3.18，硬度 4，具有很强的抗风化能力，它与其它的重矿石一起构成有强阻抗力的砂矿床。砂岩中的含氟矿石的部分被溶解，以碱性氟化物的形式随地表水进入海洋。

氟磷灰石为六方晶系，多为六角柱状至板状自形结晶，比重为 3.1 ~ 3.2，硬度 5。其结构较复杂，溶解度不高，但分布较广，是生物界氟的主要来源。

### 二、氟在自然界的分布

氟在外环境中的分布十分广泛（见表 2—3）

表 2—3 氟在自然界的分布情况

分布	氟所占的比重(%)
地壳	0.022 ~ 0.09X : 0.0625
土壤	0.001 ~ 0.07X : 0.02
大气	<0.01 $\mu\text{g} / \text{m}^3$
地面水	0.00002 ~ 0.00005
海水	0.0001 ~ 0.0013
地下水	0.0003 ~ 0.0005
动物体内：陆生动物	0.00003 ~ 0.00036
海生动物	0.00014 ~ 0.0010
植物体内	0.004
人体内	0.00035

### (一) 地壳及土壤中的氟

氟是地壳中平均含量较高的一种元素。各种岩石含氟量不尽相同，火成岩为自然界中氟的主要来源。

地壳局部蕴藏有丰富的富氟矿床，在全世界的分布十分广泛。例如，北非的摩洛哥、阿尔及利亚、突尼斯和埃及一带地下富含磷酸盐矿；美国的派亚克斯山区及亚利桑那、科罗拉多、新墨西哥、爱荷达、怀俄明、田纳西各州地下富含冰晶石矿床。我国大、小兴安岭以及燕山、大青山、狼牙山、天山山脉等有富氟花岗岩和火成岩分布，其中也广泛分布富氟萤石、磷灰石、云母及冰晶石，伏牛山和桐柏山区有举世闻名的萤石矿，湖北、贵州还有富氟的煤系地层及海相沉积的石灰岩和白云岩。

土壤中的氟主要来源于各种岩石。土壤的含氟量与其成母岩的种类有关。酸性岩含氟量为  $8 \times 10^{-2}\%$ ；中性岩含  $5 \times 10^{-2}\%$ ；基性岩含  $3.7 \times 10^{-2}\%$ 。岩石经长期风化和淋溶，以极细微的不溶性残留物或水解物的形式在粘土矿物中迁移。一般土壤中主要的氟源是粘土矿物。在温暖而潮湿的土壤中，氟以稳定的氟化钙形式出现。

土壤中的含氟量差异较大，它主要与母岩、成土母质及土壤的类型有密切关系；其次，水流、生物、大气、火山排出物及人类的工、农业生产，以及人们生活的某些废弃物对其影响较大。

世界各地土壤含氟(全氟)范围为  $0 \sim 184000 \mu\text{m/g}$ 。我国土壤含氟上限为  $4000 \sim 6000 \mu\text{g/g}$ ，一般为  $50 \sim 500 \mu\text{g/g}$ 。全氟中通常只有极小部分呈活性状态，其中水溶性氟是活性氟的最大部分，是水型地方性氟中毒的直接来源。土壤氟背景与土壤的地球化学类型密切相关。由富钙土壤地球化学环境中的栗钙土、黑钙土、黄土母质上发育的土壤，盐渍化土壤——尤其是苏打盐渍土壤，富铁铝土壤，地球化学环境中的火山岩、酸性花岗岩风化发育的土壤等，都是富氟土壤。土壤的背景值受两种因素制约：一是母岩和母岩质；二是成土过程的特征。

土壤中氟的形态可概括为两大类，即简单阴离子态氟化物和络合态氟化物。土壤中氟的迁移途径是多方面的，其中最主要的两个途径是水迁移和植物迁移。

### (二) 空气中的氟

自然环境中，空气中的氟含量是有限的，按 Bower 的数据为小于  $0.01 \mu$

g/m<sup>3</sup>。

空气中氟的来源主要有三个方面：第一，火山活动的喷发物；第二，土壤的尘埃和海水的蒸发；第三，人类活动的释放物。在自然因素中，只有当火山活动岩浆喷发时，火山气体及灰中含有的大量氟化物才随之喷出，成为火山喷出物的重要成分。例如，维苏威和夏威夷火山氟化氢气体占全部气体的 2.5%左右；卡买特火山氟化氢气体占全部气体的 30%左右。火山灰中氟的平均含量为 720mg/m<sup>3</sup>。全世界每年火山活动可向地球大气中排放  $1 \sim 7 \times 10^6$  的氟化物。

在工业生产中，特别是含氟的工业部门如炼铝、钢铁、磷肥、陶瓷、玻璃、水泥、有机氟农药工厂及以烧煤为动力的工厂都能排出大量的氟化物，使局部空气中的氟含量增高。据称，1976 年全世界大工业排出的氟化物达  $4 \times 10^6$  t，可使全世界雨水氟含量增加 10~20%，其中 10%是由炼铝工业排放的。

人们在日常生活中燃烧含氟高的燃料（煤、粘土、油等），也可使局部生活环境的空气严重污染。据 Dasslag 的分析，有些煤含氟量达 1400 μg/g；也 1000 时，其中 78%以上的氟扩散到空气中。我国湖北、贵州等地有的居民以石煤作燃料做饭、取暖、烘烤粮食，煤中的氟因而大量散发于空气中，污染食品和微小气候，局部空气中含氟量可达 0.32mg/m<sup>3</sup>[11]。

海水的含氟量比大陆地表水约高 10 倍左右，由于蒸发量大，它所带来的氟对生物圈起重要作用，是自然条件下大气氟的主要来源。

### （三）水中的氟

1. 降水的氟 有人认为降水中的氟主要来自于海洋，也有人认为来自陆地。各国测定降水含氟量结果差异较大，即使在同一地点，含氟量波动亦不小。据世界各地测定结果，日本降水中含氟量为 0.00~0.50 μg/g；前苏联乌克兰地区平均为 0.052 μg/g；前捷克斯洛伐克为 0.36 μg/g。

2. 地面水中的氟 天然水体中氟化物的浓度波动较大，并且与构成河床的岩石、土壤含氟量以及氟化物的溶解度有关。

江、河水中的含氟量一般为 0.1~0.5 μg/g。我国主要江、河含氟量在 0.1~0.3 μg/g。日本 43 条有代表性的河流的平均含氟量为 0.15 μg/g；加拿大为 0.14 μg/g（范围在 0.09~0.20 μg/g）；前苏联主要大河流含氟量为 0.09~0.40 μg/g；美国许多河流含氟量大约为 0.5 μg/g 以下，平均为 0.26 μg/g。我国大多数城市自来水含氟量都在 0.6 μg/g 以下。

3. 地下水氟（井水）地下水中的含氟量受地理环境的影响变化较大，有的地下水流经由岩石或火山等提供的氟地区，所以能观察到明显的高氟浓度。

各种类型的岩石中，其含氟量差异较大，岩石经风化和淋溶后氟化物溶于地下水，使水中的氟化物含量与流经的岩石类型密切相关。美国的 Bond 和南非的 White 等人分别进行了研究，两者的测定结果相当一致（见表 2—4）[12]。

表 2-4 岩石类型与地下水中氟含量（μ/g）

岩石类型	Bond			Whit	Hem	Waring
	样品数	范围	平均值	样品数	范围	平均值
花岗岩	78	0 ~ 9.0	1.4	14	0 ~ 3.4	0.9
基性岩	7	0.7 ~ 35.1	8.7	-	-	-
玄武岩	44	0 ~ 0.5	0.1	11	0 ~ 0.4	0.2
安山岩	-	-	4	0 ~ 0.1	0.1	
砂岩与石英	69	0 ~ 2.7	0.1	16	0 ~ 1.9	0.4
页岩与粘土	80	0 ~ 1.8	0.2	16	0 ~ 2.8	0.6
石英岩	-	-	-	14	0 ~ 0.9	0.3
白云岩	21	0 ~ 0.3	0.02	5	0 ~ 1.7	0.5

在我国东北的几大城市中，地下水含氟量很低，为  $0.07 \sim 0.2 \mu\text{g/g}$ ；而辽宁昭乌达盟地区由于基岩中含有高氟的火成岩，使该地的水源含氟量高达  $1.5 \sim 10.0 \mu\text{g/g}$ 。目前，我国报道的地下水含氟量最高的是陕西省定边县及宁夏灵武县，分别为  $32.0 \mu\text{g/g}$  和  $40.0 \mu\text{g/g}$ [13]。

4. 泉水氟 在冷泉水与温泉水中，一般温泉水的含氟量都较高，多为富氟温泉。在我国，温泉分布很广，全国约有 2500 处（泉群作一处），其含氟范围为  $1.5 \sim 26.0 \mu\text{g/g}$ 。例如，北京小汤山温泉含氟量为  $1.5 \sim 8.8 \mu\text{g/g}$ ；陕西临潼山温泉为  $1.7 \sim 6.5 \mu\text{g/g}$ ；广东梅县汤坑温泉为  $4.8 \sim 26.0 \mu\text{g/g}$ ；湖北英山温泉为  $4.0 \mu\text{g/g}$ 。日本是闻名的温泉国，据报道，含氟温泉有 482 处，其中福岛富士温泉的含氟量高达  $300 \mu\text{g/g}$ 。泉水是地下循环水，温泉的形成与地热活动有关。地热作用使周围岩石和沉积物中各种元素以及化合物的溶解度提高，故温泉涌出时带出大量的可溶性化学元素及化合物。其中，含氟量高且随温度升高而增高。

5. 海水氟 海水中平均含氟量为  $1.3 \mu\text{g/g}$ ，比大陆地表水的含氟量高 10 倍以上。海洋中氟化物含量比氯少得多，大陆地壳中 F/Cl 比为 1.4；而海水为  $6.8 \times 10^{-5}$ ；大陆江、河水 F/Cl 比平均为 0.03。氟化钙的溶解度在二氧化碳共存时会增大，故海水中氟化钙处于未饱和状态。从大陆以及岩石供给海洋的氟化物，据估计可使海底沉积物氟含量达  $540 \mu\text{g/g}$ 。海水中的大部分氟化物可能是与硫酸钙、碳酸钙、磷酸钙及氟化钙发生了共沉淀，使大多数的氟进入海底沉积物中。鲜鱼含氟量一般在  $0.2 \mu\text{g/g}$  左右，但鱼骨含氟量却较高，有的可达数百微克每克，从事氟的毒理实验使用饲料时要注意到这一点。

### 三、氟在自然界的循环

氟在自然界的分布十分广泛，几乎遍布于岩石、矿物、土壤、大气、天然水体、植物和动物体内。

氟是自然界中最活泼的循环元素之一。

在地球岩浆的熔化过程中形成的氟磷灰石在自然界中含量丰富，是生物界氟的主要来源。

在伟晶岩时期，氟以萤石矿的形式浓集，成为最普通的含氟矿石。

火山活动也是自然界中氟的重要来源。据观察，火山爆发时年平均降氟率为  $6 \sim 20\text{kg/公顷}$ 。喷发的含氟的灰尘和气体通过大气、降水、土壤、进入

到生物圈。

在长期的风化、淋溶过程中，喷溢的岩浆及含氟矿物中的部分氟溶于水，在地热活动地区这种淋溶作用将加强，使水中的氟含量增高。水中的氟化物直接或通过土壤少部分进入生物圈，其它随地表水流入海洋。在这里，大量的氟随磷和钙一起沉积于海生动物的骨骼中，并随其衰亡沉入海底，形成稳定的磷灰石。

在漫长的地质变迁中，如海底的升高，使整片海区重新变成陆地，大量显露出地层的氟化物被溶解，又被地下水和河流带入海洋。

氟在自然界的大循环大体如此。在各地质时期都在进行，不断地运动，而且在有陆地存在时不只一次地重复。

除氟的大循环外，也有几百年甚至更短周期的小循环。

在陆地和海洋表面的广大区域，很多因素可以影响氟进入大气。由于氟的挥发性、海水的蒸发、火山活动、被风刮起的土壤的灰尘，氟可以被运动的空气带到很远距离，然后又可伴随雨、雪等重新落到地表面。植物在吸收土壤中水及养分时也吸入一些氟，并随同其它盐分一起将氟吸收。动物既可以从水中摄取部分氟，也可以从动、植物食品中摄入部分氟，将未吸收的氟排泄掉；而将部分氟吸收，沉积在硬组织中。

植物和动物死亡后，氟又重新回到土壤中，随地下水被带到土壤的深处。氟在这里由于微生物的分解作用部分被沉积下来，长时期的作用后形成氟磷灰石，其中可溶性的氟化物被地下水带到江、河、海洋中。

在科学技术发展的今天，特别是人类的生活和生产活动越来越强烈地影响氟在自然界的循环。人类利用基岩和沉积岩中存在的氟，大量开采用于工业原料和作为肥料，这无疑是帮助自然界的风化作用，使地壳中贮藏的大量氟参入循环活动。人们使用肥料时，如磷酸盐、过磷酸钙等，使大量的呈溶解状态的氟散布在地表面。有人认为，每年随肥料一起有几千万吨氟被带到地表面，这个数量在生物界氟循环的总平衡上有重大意义。

在各种工业部门，炼铝、钢铁、磷肥、农药、建材、玻璃、发电等生产过程中产生的大量含氟烟尘和气体进入大气，有些厂、矿排放的含氟废水进入地表水。

由于氟在生物界的扩散及循环过程中的移动特点，而人类的活动又促使了氟在生物界小循环的进程，因此出现氟对生物界影响的多样性。

### 第三节 人体内的氟

#### 一、人体内氟的含量与分布

氟是人体必需的微量元素之一。人体的平均含氟量为 37~70  $\mu\text{g/g}$ ，现代人和原始人的含氟量基本一致。正常成人人体内共含氟 2.6g，占体内微量元素的第三位，仅次于硅和铁。

人体几乎所有的各种器官内均含有氟；同时，人体内的氟绝大部分分布在硬组织骨骼和牙齿中，两者约占人体总含氟量的 90%以上。我国正常人骨骼中氟含量约为 200~300  $\mu\text{g/g}$ ，最高可达 800  $\mu\text{g/g}$  以上，高氟区居民骨骼氟含量甚至高达 21000  $\mu\text{g/g}$  据 Singer 等报道，正常人骨骼氟在 1000~5000  $\mu\text{g/g}$  之间，新生儿肋骨含氟量仅 50  $\mu\text{g/g}$ ，地方性氟中毒病区成人骨氟达 15000  $\mu\text{g/g}$ [14]。

人体不同部位的骨骼含氟量有很大差异，以长骨含氟量较高，依次是股骨>肱骨>掌骨>颅骨>腰椎骨，而且男性骨骼含氟量高于女性。头发含氟量也较高，可达 14~30  $\mu\text{g/g}$ 。

软组织中含氟最多的是皮肤，约 3~50  $\mu\text{g/g}$ ，其次为肌腱（膜）、主动脉、肺、肾、心、胰、脑、脾、肝等。氟及氟化物不在甲状腺和唾液腺中积聚，即使摄入过量的氟，它也不与碘在甲状腺中竞争。

据 Smith 等报道，人类软组织干重含氟量约为 2~5  $\mu\text{g/g}$ [15]。主要脏器的含氟量见表 2—5。

表 2—5 人体主要脏器的含氟量（ $\mu\text{g/g}$ ）

器官	Gettler (湿重)	Waldbott (湿重)	Call (干重)	Smith (干重)
主动脉	-	165.1	258	166.3
肾	0.55 ~ 0.75	38	38	26.6
肝	0.36 ~ 0.7	0.4	23	5.4
脑	0.46 ~ 0.68	0.8	12	-
肺	0.16 ~ 0.42	3.57	17	12.4
脾	0.25 ~ 0.3	10.2	10.2	16.7
甲状腺	0.25 ~ 0.3	0.6	-	-

氟在生物体内还有一个重要的特性，即无生物降解作用，能在生物体内富集。骨骼中的含氟量具有随年龄的增长而含氟量增高的趋势。Wix 等测定，英国东南部居民 1~99 岁脱脂干骨灰的平均含氟量浓度为 260~3405  $\mu\text{g/g}$ 。不同年龄组的骨氟含量由低年龄组到高年龄组逐渐增多，其坐标线近似直线，相关系数为 0.9907，截距为 314.79，斜率为 25.589， $P < 0.001$ ，说明各年龄组之间的骨氟含量有非显著性差别。实验还证实了终生积氟是渐进性的[16]。

#### 二、氟的代谢[17、18]

人体含过量氟可引起地方性和工业性氟中毒。研究氟在人体内的代谢过程及其生物学效应，将为阐明氟中毒的机理及其危害提供理论基础，也可为氟中毒的防治实践提供有价值的指导。

### （一）氟的代谢与平衡

1. 吸收从吸收的观点来观察环境中的无机氟化合物，可分为两大类：易溶性的，即较易吸收的，如 NaF、HF 和  $H_2SiF_6$  等；难溶性的，即不易吸收的，如  $CaF_2$ 、磷灰石和冰晶石等。

氟化物的吸收主要在消化道和呼吸道，经皮肤吸收的量很少，只有极少的机会。例如，由于硅氟氢酸的烧伤，经皮肤吸收的氟量可明显增加。由于氟化物可通过胎盘，这是胎儿吸收氟的一种特殊的途径。

易溶性氟化物经胃肠道的吸收，快速而且完全；不溶性或难溶性的氟化物则难以吸收入血。不过，某些难溶性的氟化物如果浓度不高，在胃内酸性的条件下也变得较易吸收，甚至还可形成氟化氢而产生不良作用。

经胃肠道吸收的氟化物主要是在胃内；整个肠道，特别是小肠上段也有良好的吸氟能力。

氟化物经胃肠道的吸收非常迅速。受试者在摄入 10mg 氟后 15min，血清氟浓度即明显上升，30min 达到高峰，1h 即降到与 15min 大致相同的水平。以后继续缓慢地下降。剂量为 2.5mg 与 5mg 时，其进程与 10mg 时相同。氟通过离体鼠胃肠的扩散率，60min 达总量的 73.2%；90min 达 94.8%，即接近于完全吸收入血。

氟化钙的吸收要慢得多，受试者在摄取 20mg 剂量后 15min，血清氟浓度几乎没有什么变化；1h 后开始缓慢地上升，2h 达高峰，6h 大致恢复到 15min 时的水平。经过计算分析，氟化钙的吸收率相当于氟化钠的 7%。

此外，同时并存着其它无机物（钙、镁、铝等），能与氟生成难溶性化合物而不利于吸收。

膳食成分亦可影响氟的吸收，如牛奶的蛋白质的凝固能阻碍氟的胃内的扩散。

机体本身的状况也有相当影响。

一般认为，工业环境污染的含氟气体和灰尘主要在呼吸道吸收；氟化氢由于易溶于水，在上呼吸道即被吸收；含氟的尘粒依据空气动力学的原理，或滞留于鼻咽部，或进入气管、支气管以及肺泡。

2. 贮留与分布 吸收入血的氟大约有 75% 存在于血浆内，其余的主要存在于红细胞内部和表面。氟在血浆中有两种形式：离子型与非离子型（与血浆蛋白质结合的），两者保持着动态平衡。我国近年来也对这种现象作了研究。据称，只有离子型的氟才具有生理作用；关于非离子型氟，其起源至今不明，经研究，此型不能与放射性氟互换，而且也不能从血清中超滤出来，但可经电泳分离。现已证实，非离子型氟为 6~8 个碳原子的高氟脂肪酸的衍生物。人血清中非离子型至少占总氟的 50%。

血氟随循环分布到全身各组织和器官中（见表 2—6），可见氟的分布是很不均匀的，而且年龄不同，各组织和器官的贮留量也不相同。

表 2—6 不同年龄组器官和组织的氟含量（mg/kg）

器官与组织	10岁	50岁	84岁
脑	0.16	0.37	0.84
骨骼肌	0.18	0.25	0.81
血	0.13	0.26	0.38
肺	0.41	0.70	1.08
肝	0.24	0.38	0.54
肾	0.41	0.68	0.54
脾	0.28	0.81	-
甲状腺	0.28	0.69	6.35
胰腺	0.61	0.84	2.64
肾上腺	0.72	1.73	4.10
皮肤	-	3.95	-
毛发	-	52.8	72.3
指甲	67.0	75.4	89.0
骨	310.0	450.0	882.0
牙齿	105.0	207.0	283.0

各种软组织含氟量并不高 ( $< 1.0 \mu\text{g/g}$ )，而含量比较稳定。氟在软组织中的生物半减期比较短，其含量实际上与血氟浓度维持着平衡关系。不论环境氟接触量的高低，软组织氟浓度并不随之发生剧烈的变化；对于维持各器官的功能，这种稳定性具有重要的生理学意义。但是，如急性摄入大量的氟化物，由于体内的调节机制尚来不及发挥作用，各器官的氟含量也有可能显著地升高。

只有某些软组织，如肌腱、软骨、主动脉等，可以蓄积氟；主动脉的氟蓄积量与动脉硬化及钙化程度有关。

血液中的氟离子可以通过离子交换过程而沉积于骨骼内。吸收入血的氟约有 50% 沉积于骨骼内。

骨骼内沉积的氟量估计占全身总氟的 90% (亦有称占 99%)。骨骼内蓄积的氟随着年龄的增长而相应地增加。20 ~ 30 岁的人骨氟含量约为 200 ~ 800mg/kg (以灰分计)，而 50 ~ 80 岁的人则可高达 1000 ~ 2000mg/kg。四川医学院毒理学教研室等 (1984 年) 的动物实验材料也说明了随着受试动物年龄的增长，骨氟含量相应增高。

氟中毒病人脱离高氟环境后，由于骨氟的不断释放，在相当长的时间内，其尿氟浓度仍然可以维持在较高的水平。有若干病例表明，停止氟接触后，约需经 20 年骨氟才能减少一半。

可见，骨氟也是处于运动之中的，即与血氟维持着运态的平衡。有的学者认为，每天进入体内的氟只要不超过 4 ~ 6mg，就不会发生氟蓄积；也有人认为，每天可以允许 2 ~ 4mg 氟蓄积于体内而不致于引起氟中毒。

牙齿比骨骼含氟稍低；不同的是，牙釉质一经形成就不再重建，氟在牙齿内的交换是极其有限的。

氟对骨骼和牙齿的亲合力很强，骨骼甚至可称为人体的“氟库”，可以容纳大量的氟。但是，如果此种蓄积发生得过早或者量过大，则可导致氟斑牙与氟骨症的形成。

3. 排泄 氟主要经尿排泄。汗液和粪便也可以排泄一定量的氟。唾液、乳



汁、眼泪，头发和指甲亦可排出极其少量的氟。

尿排泄氟的速度快、数量大。成人每天吸收的氟约有 50% 经尿排出；其余的绝大部分蓄积在骨骼内。一次经口摄取氟后，1h 即可经尿排泄摄入量的 10%，4h 达 40%，12h 达 43%，24h 则接近于 50%。经呼吸道摄入的氟也经尿而迅速排出。

尿氟有两种形态： $F^-$  与  $HF$ 。后者数量有限，两者之间的平衡取决于尿液的 pH 值。肾小管的重吸收量主要是  $HF$ 。所以，在酸性尿液中氟的重吸量就要多些。

影响尿氟排泄的因素很多，包括氟的总摄入量、以前接触氟的情况、年龄、尿量、尿液的 pH 值以及肾脏的功能等。

已经有很多材料证明，尿氟与饮水含氟量呈明显的正相关，所以，尿氟可看作是人体接触氟的指标，具有很大的实用价值。

粪便也是氟排泄的一种途径，粪内氟的来源有二：一为未吸收的氟；另一为虽已吸收但又排入肠腔的氟。一般认为，经粪便排出的氟约占排泄总氟量的 10%。

4. 体内氟的平衡吸入血液的氟经循环遍及全身，或贮留在不同的组织内，主要是骨骼内；或排出体外，主要经尿液排泄。硬组织摄入氟与尿液排出氟都是非常迅速的。已蓄积在骨骼内的氟在一定条件下也会慢慢地释放出来，进入血液和尿液，从而使血氟和尿氟的浓度有所上升。这就是体内氟平衡一个简单的轮廓。

儿童、少年和青年正处于生长发育阶段，骨骼内沉积的氟远未达到饱和，所摄入的氟就有较大的比例沉积于骨内，而留在血液内和尿液内的氟就比成人少，这也是儿童、少年和青年血氟、尿氟低于成年人的原因。此时，他们体内的氟平衡处于正平衡状态。

成人体内的氟，在一般条件下，例如摄入的氟量不高也不低，则有可能处于平衡状态；如果摄入量增大，也可以出现正平衡。表 2—7 列举的材料是足以证明这一结论。

如果摄入的氟量过大，持续的时间又很长，则骨骼内蓄积的氟可以达到惊人的程度，例如氟骨症病人的骨氟甚至可达 8000mg/kg 灰分，处于病态状况的正平衡。

表 2—7 人体的氟平衡

饮 水 氟 浓 度 ( mg / L )	年 龄 ( 岁 )	居 住 年 限 ( a )	观 察 时 间 ( d )	摄 氟 量 ( mg / d )			排 氟 量 ( mg / d )			平 衡 ( mg / d )
				液 体	食 物	总 量	粪 便	尿 液	总 量	
2.0	35	10	96	2.4	1.2	3.6	0.4	2.9	3.3	+0.3
5.5	55	29	60	3.8	1.3	5.1	0.6	4.5	5.1	0
6.1	57	34	133	6.7	1.0	7.7	0.4	8.1	8.5	-0.8
8.0	57	19	140	11.3	2.5	13.8	1.4	10.4	11.8	+2.0
20.2	30	8	45	20.8	1.5	23.3	1.4	10.3	13.7	+8.0

脱离氟接触，骨骼内蓄积的氟也可以极慢地释放出来，而使人体处于氟的负平衡状态。维持人体内氟的平衡是极其重要的，它使人体处于健康状态。儿童的骨骼和牙齿虽然可以容纳大量的氟，但如果在儿童体内过早地蓄积大量的氟，即可使儿童罹患氟斑牙，甚至氟骨症。

### 三、人体体液和组织中的氟及其评价

#### (一) 尿氟

测定人体的尿氟含量可用来评价人群对环境氟的接触情况，也可供作人体氟负荷的评价，乃至作氟中毒诊断的参考。近十几年来，我国各地报道了大量的工作，充分说明尿氟的意义。

在与环境氟接触的关系方面：

1. 水氟尿氟与人群饮用水含氟量的关系极为密切，各地报道很多。例如，张家口地区地方病防治研究所（杜明璋等，1984年）选择了饮水含氟量不同的地点共10处，测定了这些饮水水源含氟量与当地居民（2376人）的尿氟含量（表2—8），证明两者呈密切的相关（ $r = 0.97$ 、 $P < 0.01$ ），其直线回归方程为

$$\bar{y} = 1.3470x - 0.3547$$

式中， $\bar{y}$ ——尿氟浓度（mg/L）；

$x$ ——水源水氟浓度（mg/L）。

表 2—8 饮水氟浓度与尿氟浓度

居民点	饮水含氟浓度 (mg/L)	受检人数	尿氟浓度 (mg/L)	
			中位数	几何均数
1	0.68 ~ 1.0	538	1.70	1.76
2	2.1 ~	328	3.46	3.18
3	3.1 ~	161	3.66	3.43
4	4.1 ~	167	4.68	4.66
5	5.1 ~	71	6.81	6.23
6	6.1 ~	360	6.86	6.89
7	7.1 ~	90	9.80	9.86
8	8.1 ~	13	10.20	10.05
9	9.1 ~	72	13.13	12.55
10	10.1 ~	426	14.69	14.64

由于人群的尿氟值呈正偏态分布，故人群尿氟的代表值以中位数或几何均数表示为宜。

王连方等（1986年）报道，新疆奎屯河下游地区的水氟与居民尿氟的关系也是相关的。水氟范围为 0.31 ~ 12.3mg/L，尿氟相应的范围为 0.74 ~ 25.88mg/L， $r = 0.9376$ ， $P < 0.001$ 。

因此，人群的尿氟含量可用来评价人群的环境氟的负荷。

2. 车间空气氟浓度 罗江帆综述了广西、湖南的资料（表 2—9），并作了相关分析，表明工人尿氟与作业环境接触的氟浓度有密切相关（ $r = 0.900$ ， $P < 0.05$ ）。

3.总氟 博彦(1986年)、罗登禹(1984年)报道了包头环境氟与当地居民尿氟的关系(表2—10)。作者计算了当地成人实际的日摄氟量,结果证明居民尿氟浓度与之呈正相关。值得注意的是,包头各居民区环境中大气所占氟的比例并不大,多数居民点以食物氟所占的比例最大。

表2—9 氟作业工人尿氟浓度与车间空气氟浓度

报告者	车间空气氟浓度		尿氟浓度	
	样品数	均值 (mg / m <sup>3</sup> )	样品数	均值 (mg / L)
广西卫生防疫站	35	5.42	299	1.26
	20	0.51	245	0.86
广西玉林地区			715*	0.57*
卫生防疫站	98	0.22	145	1.63
丁俊清	103	1.23	1337	1.42

注: \*为非氟作业工人对照组。

表2—10 包头市环境氟浓度、居民摄氟量与尿氟浓度

居民区	大气 (mg / m <sup>3</sup> )	饮水 (mg / L)	粮食 (mg / kg)	蔬菜 (mg / kg)	成人实际日摄入量 (mg / d)	尿氟 (mg / L)	
						男	女
西湾(对照区)	0.0007	0.18	1.97	0.28	1.87	0.70	0.76
古城湾	0.0094	0.52	3.08	0.78	3.22	0.94	0.95
东富	0.0055	0.64	2.35	0.55	3.31	1.02	0.89
共青一、二队	0.0101	0.67	2.65	0.43	3.38	1.10	1.13
全巴兔	0.0058	0.68	3.22	0.63	3.71	1.07	0.85
哈业胡同	0.0041	0.38	4.10	0.42	3.86	0.83	0.76
张家营子	0.0109	0.56	9.80	0.98	5.70	1.08	1.04
梅力更	0.0113	0.30	2.08	0.38	6.32	1.13	1.17
共青三队	0.0101	2.72	2.65	0.43	9.59	2.94	2.40

注: \*为按每一成人每天呼吸空气 12m<sup>3</sup> 饮水 3L、粮食 0.6kg、蔬菜 0.5kg 来估计每个成人每日摄氟量。

在与氟中毒的关系方面:

1. 氟斑牙 关于尿氟浓度与氟斑牙(氟斑釉症)之间的正相关关系报道甚多。例如,新疆的材料表明水氟升高时尿氟亦升高,8~15岁儿童少年氟斑牙率相应地为87.7~100%。作者认为,缺损氟斑牙率与尿氟的相关比氟斑牙率更为密切,因而建议将缺损氟斑牙率作为地方性氟中毒调查的一项指标。

2. 氟骨症 氟骨症的情况和氟斑牙一样。新疆的尿氟(见上文)与氟骨症检出率(0~89.3%)呈正相关( $r = 0.9572, P < 0.001$ ),而且病人群体的尿氟值(mg/L)还随着病情的加重而增高:正常组(21例)8.79,早期氟骨症

组(11例)9.79,轻度氟骨症组(37例)11.40,中、重度氟骨症组(24例)14.29。尿排氟量的结果与之相似,由正常组的7.43mg/d逐渐增加到中、重度病人的15.79mg/d。

白银劳动卫生研究所观察铝厂氟作业工人672名,尿氟低于当地正常值(1.25mg/L)者其骨骼X线形态改变为6.8%;尿氟超过1.25mg/L者其改变率上升为26.7%。

由上列尿氟与环境氟接触以及与氟中毒关系的种种材料可以清楚地看出,处在某种比较稳定的条件下,即在某种强度的氟环境中长期生活或生产的人群的尿氟浓度值不但可以反映环境的负荷和人的接触状况,也可以反映人群的病情,因此尿氟可以作为环境氟健康效应流行病学调查的一项很有价值的指标。

在病区划分方面:

安康地区的氟中毒调查资料表明,该地区氟中毒广泛流行,但水源含氟量不高;而由于石煤燃烧释放含氟气体对粮食、蔬菜等食品的污染,导致居民摄入氟量高,氟中毒广泛流行,尿氟浓度也高。因此,他们建议在非饮水型氟中毒地区,病区的划分应以尿氟浓度为依据。尿氟对氟中毒的诊断有重要的参考价值。

## (二) 尿氟的正常值

我国各地报告的尿氟正常值甚多。见表2—11和表2—12。

表2—11 我国各地尿氟浓度正常值

地区	例数	尿氟 ( mg / L )		饮水 含氟量 ( mg / L )	尿样	检验方法	报告年代
		均值	上限				
北京	100	1.48	3.50	0.20 ~ 0.50	24h 尿	扩散法	1972
上海	190	1.14	2.50			扩散法	1972
河南商丘	260	1.36	1.67	0.69 ~ 0.84		电极法	1978
天津	100	1.45	3.90		晨尿	扩散法	
河北张家口	488	0.88	2.66	0.50 ~ 1.00	晨尿	电极法	1979
吉林	125	1.48	4.00	0.90	晨尿	电极法	
山东济南	170	1.66	3.00		晨尿	扩散法	
河南焦作	201	0.96	2.50				
南京	311	0.65	2.20		晨尿	扩散法	1975
南京化学公司	185	0.73	2.05		晨尿	扩散法	1975
成都	108	0.63	2.00				
湖北	828	0.96	1.98	0.20 ~ 0.50	24h 尿	扩散法	1973
湖北黄梦岭	191	0.76	2.00				
广西	715	0.57	2.00	0.2 ~ 0.27	晨尿	电极法	1980
湖南	974	0.80	2.37				
广州	897	1.03	2.50				

表 2—12 我国各地尿素浓度正常值

地区	例数	饮 水 氟 浓 度 ( mg / L )	尿氟浓度 ( mg / L ) 百分位数法					尿 氟 浓 度 正 常 值 上 限 ( mg / L )	年 代	资 料 来 源	
			P <sub>50</sub>	P <sub>80</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>	P <sub>97.5</sub>				P <sub>99</sub>
湖北	715	0.12 ~ 0.55	0.79			2.03			2.00	1976	李 家 竞等
合肥	110	0.35 ~ 0.70	0.76			1.94		2.49	2.50	1977	安 医 劳 动 卫 生 教 研 室
湖 南 湘潭	68		1.07			1.82				1978	湘 潭 市 卫 生 防 疫 站
胡 北 恩施	761		0.64								李 慎 思
河 北 隆克	101		0.86					2.18	2.20	1979	齐 佩 华等
河 北 南泉	230					2.70			2.70	1979	张 建 华
					2.77			2.80	1980		齐 佩 华等
西安	473	0.49 ~ 00.71	1.23				3.02		3.00	1980	田 兆 顺等
新 疆 哈密	104	0.20 ~ 1.00	0.72*	1.35 3.60	1.89 4.65					1980	哈 密 地 区 防 疫 站
陕 西 安康	395	< 0.50	1.04			4.10			4.10	1980	梁 竞 波等
成 都	784	0.11 ~ 0.17	0.66			1.56		2.21	1.60	1982	王 鉴 清等
陕 西 汉中	442	0.19 ~ 0.33	0.35* *			1.10			1.10	1984	治 中 地 区 地 方 病 防 治 所
			0.55			1.45			1.45		个 旧 市 防 疫 站
云 南 个旧	304		0.54* **			1.23			1.25		

注：\*为随时即刻采样；\*\*为儿童、青少年；\*\*\*为几何均数法。

### (三) 血氟

血液作为氟在体内传递的介质，有可能在某种程度上反映人体的氟接触水平，或反映体内氟的蓄积水平，甚至与氟中毒病情有某些关系。因此，象对尿氟一样，人们期望测定血氟用于诊断和评价。国内有关血氟的报道比尿氟要少得多，研究的深度和广度也远不及尿氟详尽，综述如表 2—13。

表 2—13 我国各地的血氟浓度值

地区	样本	测定方法	正常人群			氟接触人群		资料来源
			例数	测定值 ( mg / L ) 均数	95%上限	例数	均数 ( mg / L )	
辽宁昭盟	血		100	0.385		100	1.43	贵阳医学院
山西运城	血		42	0.2 ~ 1.6				
某市站 劳卫科	血	离子电极法	322	0.191	3.80	173	0.248	苏德明
内蒙哲盟	血	微量扩散法	526		1.60			郭春生等
内蒙哲盟	血清	离子电极法	79	0.088	0.138			许荐华等
湖南	血	离子电极法	79	0.142		173	0.198	陈奎珍等
河北	血	离子电极法	80	0.100			0.33	苏锁科等

表 2—13 资料对某些问题也作过一些分析：血氟浓度呈正偏态分布，性别间无差异。

### (四) 发氟

我国近几年各地测得的人发氟含量结果综述如表 2—14。

表 2—14 我国各地人发氟浓度的测定值

地区	发样	正常人群			观察人群(氟作业)		资料来源
		例数	发氟值(μg/g)		例数	发氟平均值 (mg/g)	
			平均值	95%上限值			
包钢	末梢发	98	26.5	41.4	43	212.5	翁 瑞 兰 (1978)
抚顺	末梢发	125	34.29	84.49	150	227.0	周 健 英 (1982)
甘肃	发 根 1.5cm	90	32.0	50.6	170	768.0	王 玉 荣 (1982)
山东	发 根 1.5cm	101	22.64	8.71*	54	186.0	宋 振 庭 (1983)
湖南	未描写	79					
新疆	未描写	204 (汉)	3.71				吴 继 克 (1985)
		231 (维 族)	2.39	8.71*			
恩施	未描写	100	2.39	3.36	80	194.7	李慎思

对于发样的采样方法与要求,应明确描写。由于头发的不同节段代表的时间是不相同的,如不作明确叙述,难以严格比较。

#### (五) 指氟

氟在人体内主要积存于骨骼和牙齿,指甲也含有少量的氟,检查这些组织的含氟量可能具有一定的价值。

包钢报道的指甲氟含量(μg/g),对照组(64)例的波动范围为19.5~165;中位数73.3,95%上限值133.5。他们作了多方面的分析,认为指甲氟不及尿氟和发氟敏感。湖南的资料则认为指甲氟波动过大,对照组(77例),全距为3.06~95.44μg/g,氟接触组为4.47~849.61μg/g,两者均数分别为37.31和30.30μg/g,没有显著性差异。



## 第四节 氟的生物化学功能

通过大量研究证实，氟对人体具有多方面的生理和生化功能。

### 一、氟与生长发育和繁殖的关系

适量的氟对哺乳类动物的生长发育和繁殖是十分必要的。有人研究发现，当小鼠饲料中含氟量小于 0.005mg/kg 时，动物生长发育迟缓，生殖能力降低，甚至发生不孕；补充一定量的氟后，可恢复其正常发育和生殖能力。Messer 的研究也发现，小鼠饮水氟浓度为 50mg/kg 时，不出现生殖障碍；而氟浓度为 0、100、200mg/kg 时，则发生明显的生殖障碍[19]。Schwartz 等分别给大鼠 0.04、0.46、2.5、7.5mg/kg 含氟饲料，未见有明显的生长促进作用，这可能与剂量选择不当有关[20]。但是，有的研究结果与上述不同。Tao 等给动物以低氟饲料，未见其生长发育或繁殖能力受到影响，但动物饲料中的铜、铁含量分别高于正常的 3 倍和 5 倍[21]，可见铜、铁在动物体内缺氟的情况下能提高其生长发育和繁殖能力。

氟对生物体寿命的影响是人们关注的问题，但目前研究不多。Schroeder 等曾报道，雌鼠缺氟时生长发育明显减慢，寿命缩短[22]。

我们于 1986 年用氟进行四膜虫生存期的研究，当胰腺培养基中含 1~5  $\mu\text{g/g}$  氟时，四膜虫的生存期可以从 70 天延长到 180 天左右[23]。

### 二、氟与骨骼代谢的关系

机体正常的钙、磷代谢离不开适量的氟。在一定的 pH 条件下，氟有助于钙和磷形成羟基磷灰石，促进成骨过程。但是，羟基磷灰石易被酸溶解，也容易被骨细胞吸收。实验证实，补充适量的氟，羟基磷灰石的羟基可被氟取代，形成均匀一致的氟化磷灰石。后者的溶解度明显降低，其热力学的稳定性明显升高，增强了骨骼的强度。

### 三、氟的防龋作用

人们早就认识到氟有预防龋齿、保护人牙齿健康的作用。自 1945 年以来，世界上许多地区广泛实施饮水加氟。当前已趋向于局部用氟防龋。氟的防龋机理与氟对骨骼代谢的作用一致。氟在牙釉质大部分矿化之后，仍能取代羟基磷灰石的羟基，形成氟磷灰石，参与牙釉质的晶格结构，在牙齿表面形成氟磷灰石保护层，提高了牙齿的强度，增强了牙釉质的抗酸能力。此外，氟对细菌和酶有抑制作用，可减少由于细菌活动所产生的酸，从而更有利于牙齿的防龋作用。某些研究发现，牙釉质的龋变是从表层下开始的。在酸的作用下，一般是由表及里地溶解，溶解则发生脱矿，同时伴随矿化，最终形成牙釉质表层完整而表层下龋变的特殊病理损害状态。这种损害可通过补充适量氟得到矫治[24]。

### 四、氟对造血功能的影响

当氟缺乏时，可引起实验动物的造血功能障碍。Wegner 等发现，动物缺氟时主要表现为小细胞性贫血，这种贫血补充铁剂后可以得到纠正；同样，补以适量的氟也可以纠正铁在临界量时出现的小细胞贫血[25]。

当机体处于缺铁的状态时，氟对铁的吸收、利用有促进作用。有的研究指出，给予大白鼠 3.5  $\mu\text{g/g}$  的含氟水，对其造血机能有明显刺激作用。

1966 年发现氟（氟碳化合物）能替代血液携带氧气；1979 年美国首次将其作为血液代用品应用于临床，由此揭开人造血液新篇章。

## 五、氟对神经系统的作用

氟对神经系统兴奋性的影响主要是通过对某些酶的作用而体现的。氟能抑制胆碱酯酶活性，减少体内乙酰胆碱分解，从而使乙酰胆碱的含量增多，提高了神经的兴奋性和传导作用。同时，氟还能抑制三磷酸腺苷酶，使体内三磷酸腺苷（ATP）的含量增多。ATP 能提高肌肉对乙酰胆碱的敏感度，因而也可提高神经肌肉接头处的兴奋传导。

## 六、氟对脂代谢的影响

机体摄入量的氟对脂代谢有良好的影响。Suttie 等研究发现[26]，给动物饲以高氟饲料可降低脂肪和类脂质的吸收。当十二指肠中的氟浓度为 3mmol/L 时，可阻止 30% 类脂质的吸收，但在这种情况下葡萄糖的吸收不受影响。Schnitzer-Polokoff 等进一步研究证实[27]，氟不但能阻止类脂质的吸收，而且能阻止游离脂肪酸通过粘膜上皮细胞时的再脂化作用。

Townsend 和 Vatassery 等对豚鼠的饲料加入 6.8% 的脂肪、0.25% 的胆固醇，可诱发动物的高脂血症，导致脂代谢的紊乱。然而，如同时给予含氟量为 25 ~ 50  $\mu\text{g/g}$  的水时，则豚鼠血清胆固醇和三酸甘油酯均在正常范围内[28、29]。1987 年，我们曾以大白鼠进行实验研究，对大白鼠饲以高脂饲料的同时，补充适量的氟，结果大鼠血清胆固醇在早期明显升高，高密度脂蛋白胆固醇亚组分（HDL-c3）也同时升高，而动脉壁中的胆固醇含量则明显减少，防止了动脉硬化的发生。大鼠早期血清胆固醇升高可能是一种保护性反应。结果还发现，补氟组的大鼠的红细胞超氧化物歧化酶（SOD）的活性明显升高，血清过氧化脂质（LPO）和心肌中脂褐素含量明显减少，说明补充适量的氟能提高生物体的抗过氧化能力，减少体内衰老色素（脂褐素）的生成和积集，从而发挥良好的抗衰老作用。

## 第五节 氟的毒性作用

长期以来，人们把氟中毒限于对牙齿、骨骼的损害，但氟中毒是全身病变。这里介绍的氟的毒性作用仍以非骨相损害为重点。

### 一、氟的急性毒害[30、31]

Leon 等(1956年)观察到急性氟中毒的家犬心博节律由窦性变为房室结性，最后转变为室性纤颤或收缩无力。人类发生急性氟中毒的事例少见，间或见于食物被氟污染或自杀病例。1988年6月，浙江省温岭县一饭店误将氟硅酸钠当作发面剂做馒头，使160人发生急性中毒，消化道症状明显，心血管表现突出，多见窦性心动过缓，心律失常，5人死亡[32]。

四川医学院(1976年)报道，小鼠、大鼠和豚鼠对氟化钠的一次急性经口摄入的半致死量(LD<sub>50</sub>)分别为141、204和115mg/g，与国外报道一致。这三种实验动物染毒数分钟后顺次出现兴奋(跳跃、无定向运动)，很快转入抑制状态(少动、集堆、蜷缩、卧倒、闭眼、对周围反应迟钝)，厌食、耳静脉扩张、竖毛、呼吸加快、四肢震颤。该院还通过家犬接受实验前、后的自身对照，发现血常规和脑脊液无明显变化；但临死前心电图表现QT间期延长，T波上移0.5mV，提示可能存在电解质紊乱。此外，还有血小板减少，血钙降低，血液不凝固，血块收缩等。

### 二、氟的慢性毒害

#### (一) 氟对细胞的毒性

Berry 等通过体外细胞培养发现，培养液中含有较高浓度的氟时，对细胞的生长有明显抑制作用。当氟含量为20~30μg/g时，细胞增殖率分别下降20%和50%，并认为氟对细胞生长的抑制作用主要是由于直接损伤了细胞结构或对特异酶的抑制[33、34]。

氟对蛋白质和DNA合成也有抑制作用。Holland 等用<sup>14</sup>C标记亮氨酸和<sup>3</sup>H标记胸腺嘧啶掺入法研究了氟对LS细胞蛋白质和DNA作用的影响[35、36]。结果表明，培养液中NaF含量达1.3mmol/L时，蛋白质和DNA合成开始受到抑制。当NaF的浓度达3mmol/L和6mmol/L时，在30min内，蛋白质和DNA合成率分别下降80%和85%。6h后，DNA合成几乎为零。1981年，Zahvoronkov 等研究了小鼠某些器官的蛋白质和DNA合成动力学，也发现当小鼠摄入大量NaF时，多数器官中的蛋白质、DNA合成率明显下降[37]。

#### (二) 氟对机体内分泌系统的影响

1. 对甲状腺、甲状旁腺 1985年，于燕妮等对27例经X射线确诊为氟骨症的患者测定血清T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>和TSH含量，以非氟中毒20例为对照。结果发现，氟骨症组血清T<sub>4</sub>水平低于非氟中毒组，是高浓度氟对甲状腺机能影响的结果；而两组T<sub>3</sub>差异无显著性。血清T<sub>4</sub>降低，可反馈刺激TSH分泌增加，在TSH的长期刺激下，甲状腺可增生、肿大。但实验组却未见有明显的甲状腺肿大，作者认为可能是由于氟化钠可使甲状腺腺苷酸环化酶的活性降低，cAMP生成减少，抑制了TSH对这一过程的刺激作用。官志忠的实验研究表明，氟

对甲状腺的损害与其剂量呈正相关[38]。该实验中饮用含 100  $\mu\text{g/g}$  氟水的动物仅出现甲状腺滤泡上皮细胞超微结构的轻度损害，水氟浓度增至 30  $\mu\text{g/g}$  时，除降低体重外，还严重损害甲状腺的形态结构和功能。1992 年，赵文元等报告了碘氟在实验性甲状腺肿和氟中毒发病中的联合作用。实验小鼠分为 9 组；碘、氟各选缺乏、适量和过量三个剂量。水碘浓度分别为 0.0、20.0、和 2500.0  $\mu\text{g/L}$ ；水氟浓度为 0.0、0.6 和 30.0  $\text{mg/L}$ 。实验发现，在 100 天氟可加强碘缺乏、抑制碘过量的致甲状腺肿能力；而 150 天氟加强过量碘、抑制碘缺乏的致甲状腺肿作用。在实验的第 30、60 和 150 天，碘缺乏情况下氟对骨和牙的毒作用最强。

慢性氟中毒时会引起甲状旁腺机能亢进。1965 年，Faccini 和 Care 应用直接免疫法测定，发现饮用含氟量为 100  $\mu\text{g/g}$  水的绵羊血清甲状旁腺素增加。1979 年，Makhni 等按 5  $\text{mg/kg}$  剂量每日给家兔静注氟化钠，12 个月后作放射学检查，结果出现骨质疏松症，甲状旁腺体积明显增大，重量增加，镜下显示组织增生，实质细胞体积增大、数量增加，核大，腺泡多，未见嗜酸性细胞（对照组可看到）。

2. 对肾上腺 1977 年，McGown 和 Suttie 发现，大鼠被高剂量氟染毒后，血糖明显升高，且观察到血浆肾上腺素比对照组增加 4~5 倍。1979 年，Rao 等每日喂给家兔 50  $\text{mg/kg}$  氟化钠共 200 天，发现肾上腺重量比对照组增加（ $P < 0.05$ ），皮质和髓质细胞普遍肥大，皮质细胞的 5- $\alpha$ -羟类固醇脱氢酶活性明显降低。1991 年，Taposh[39]测定 14 名氟中毒患者和 9 名健康人的血糖皮质激素和动物实验表明，病人组血浆皮质醇水平明显降低，实验组皮质类固醇明显下降，尿中 17- $\alpha$ -羟皮质类固醇降低，说明氟中毒时肾上腺功能低下。肾上腺皮质激素在骨代谢中对调节体内钙的平衡起着重要作用。他的后续研究表明，肾上腺机能减退是由于 ACTH 释放系统被抑制[40]。1990 年，薛琰等报告，氟骨症患者血清甲状旁腺水平升高，而降钙素含量则下降[41]。

3. 对乳腺 1989 年，袁淑德所做的动物实验表明[42]，慢性氟中毒可导致雌性大白鼠血催乳素及乳体重量降低。血清催乳素的水平与血清氟之间呈显著的负相关，而垂体内催乳素含量却升高，提示催乳素从垂体催乳素细胞向外释放的过程有所减弱。

4. 对性腺 1984 年，Kanwar K.C 等认为，当氟浓度为 10  $\text{mg/L}$  时，对睾丸酮的合成就有抑制作用[43]。100  $\text{mg/L}$  时，睾丸酮的产量明显减少；200  $\text{mg/L}$  时，对睾丸酮的抑制作用最大。1989 年，袁淑德等报告[44]，亚急性氟中毒大鼠血清睾丸酮水平降低，LH（黄体生成素）水平显著升高，但垂体 LH 含量无显著变化。1991 年，钱晓芳等的“高氟对雄性小鼠精子影响”的实验报告指出，染毒 5 天后即可使精子畸变。1992 年，赵超英等的实验指出，随着染毒剂量增加，性染色体早期分离明显显著加，染色体畸变逐渐增多[45]。1991 年，Chinoy 指出，染氟 30 天（10~20  $\text{mg/kg}$  体重）大鼠精子密度减小，运动减弱，导致生育减弱。在停止染毒期间投以 Vc 和钙，有助于精子改变的逆转[46]。1992 年，Shashi 的实验表明，在氟中毒兔的睾丸中脂质合成明显增高，异常量的脂质、磷脂、甘油三脂、胆固醇及游离脂肪酸在睾丸中蓄积，导致睾丸中脂质合成与分解间的不平衡[47]。这位作者的实验研究还表明，氟染毒家兔骨骼肌中的蛋白质及氨基酸显著降低[48]。

### （三）氟的致突变、致畸和致癌性[49]

Martin 等利用 TA<sub>98</sub> 和 TA<sub>1535</sub> 菌株进行基因突变试验 经 0.1~500  $\mu\text{g NaF/}$

皿处理后,并未引起回变菌落数的增加,而Nikiforva采用同种菌株、同样方法增加剂量进行试验,则发现经过1000和1500 $\mu\text{gNaF}$ /皿处理后,回变菌落数明显增加。Li[50]等用TA<sub>97a</sub>、TA<sub>98</sub>、TA<sub>100</sub>、TA<sub>102</sub>和TA<sub>1535</sub>菌株进行NaF致突变性研究,浓度从0.44到4421 $\mu\text{gNaF}$ /皿,结果显示在0.44~442.2 $\mu\text{gNaF}$ /皿时,其回变落数和重蒸去离子水的对照组相比,无明显增加。当NaF浓度增加到1100 $\mu\text{gNaF}$ /皿以上时,则产生了毒性作用,回变菌株都有不同程度的减少,因此认为随着氟化物浓度的增加,毒性增加,而突变率并未增加。1987年,William等[51]观察氟化钠对L5178Y鼠淋巴瘤细胞苷激酶位点的突变性,发现NaF和KF引起胸苷激酶基因位点的突变。在NaF和KF达300~600mg/mL时出现基因位点突变和毒性反应;在500~700mg/mL时,突变率增加了三倍而总生长率降低了约10%。1986年,Cole等[52]报道NaF暴露16和18h可诱发L5178Y细胞TK位点的突变,100~500 $\mu\text{g/mLNaF}$ 处理16h和10~50 $\mu\text{g/mL}$ 处理48h都可见突变率呈剂量依赖性增加。生理剂量的NaF(<1mg/L)时则未产生突变作用。

在氟化物对染色体畸变影响方面,1990年Dominok等[53]用0.1%NaF处理雄性果蝇24h,T<sub>2</sub>代伴性隐性致死突变率为1.4%,对照组未出现,显示氟化物是诱变剂。Tsutsui等[54]发现NaF处理的叙利亚地鼠胚细胞染色体畸变率显著增高,主要是单体型畸变,且有剂量-反应关系。Thomson等[55]在培养的人外周血淋巴细胞中,加入不同浓度的NaF,最高染毒浓度(60mg/LNaF)的淋巴细胞染色体畸变率稍微增加,但在高浓度组观察到核粉碎,故其指出高剂量的氟化物也可能象其它蛋白毒剂一样的方式,即通过对细胞酶系统的干扰而间接引起染色体畸变。杨茜等[56]检查氟的病患者外周血淋巴细胞微核率,与正常人相比有显著性增加。

氟化物对姊妹染色单体交换率(SCE)的影响方面,Tsutsui等在叙利亚地鼠的胚细胞实验中,观察到姊妹染色单体交换率随NaF的剂量增加而升高。NaF浓度为80 $\mu\text{g/mL}$ 时,SCE率提高两倍。He等[57]观察到用0.3mmol/LNaF处理的红吠鹿细胞SCE率与对照组无差异,但用30mmol/LNaF处理则SCE率显著升高。Li等[58]用中国仓鼠细胞研究NaF对SCE的影响,结果发现在中国仓鼠卵巢细胞培养液中加入高达5.3mmol/LNaF以及饲以130mg/kgNaF的短期体内实验,其卵巢细胞及骨髓细胞的SCE率与阴性对照组相比无显著性差异。进一步进行慢性氟暴露实验,发现饮水含氟浓度高达75mg/L21周的中国仓鼠骨髓细胞的SCE率(4.28~6.28/细胞)与阴性对照(4.60~5.44/细胞)相比差异无显著性。

氟化物对DNA损伤和修复的影响方面,Skare等[59]给大鼠灌胃80mg/kgNaF作体内试验,未发现其能引起睾丸组织DNA链的断裂。Tsutsui[60]用10~40 $\mu\text{g/mLNaF}$ 处理叙利亚地鼠胚细胞4h或8h,均未检出程序外DNA合成;但处理12h以上时,则引起程序外DNA合成随氟化钠的剂量升高而增加。

氟化物的致突变性研究结果有分歧。大部分采用体外活化方法的试验结果为阴性,而应用整体染毒、体内代谢的方法测试结果阴性者居多。虽然如此,但倾向于高剂量的氟有一定的致突变作用。

关于氟化物的致癌性问题,至今未得出统一的意见。Tsutsui等用近交叙利亚地鼠LSH/SSLAK株妊娠13天胚胎的第三代培养物进行形态和癌形成转化实验,结果经用NaF(100 $\mu\text{g/mL}$ )处理的早期传代SHE细胞24h有50%死

亡，细胞存活率随着 NaF 浓度增加而降低，NaF 使克隆形态学上发生类似 B (a) P 等致癌原诱发的转化，且有剂量-反应关系，空白对照阴性。经 NaF 处理的细胞在软琼脂中 50 ~ 155 doublings 间形成克隆（对照不生长）；另外在 120 ~ 270 doublings 或 35 ~ 50 代时注射于新生的地鼠，经 28 ~ 39 天潜伏期，在注射部位形成肿瘤（纤维肉瘤），未处理的对照为阴性。认为氟对人可能有潜在的致癌危险。1993 年，Yiamouyiannis 的报告[61]指出：

- (1) 饮水加氟地区 20 岁以下男性的骨癌发病率年上升 0.95/10 万；
- (2) 饮水加氟地区 20 岁以下男性骨肉瘤发病率年上升 0.85/10 万；
- (3) 饮水加氟地区所有男性骨癌死亡率和发病率分别上升 0.23/10 万和 0.44/10 万。天津资料表明，饮水氟水平与全癌、泌尿系癌和淋巴造血系癌的年龄标化发病率存在正相关关系。

#### (四) 氟对肾脏的影响

早在 50 年代就不断有关于氟对肾脏影响的研究报告。1991 年，李健学运用新的手段从多层次对本课题作了深入研究，引起各方面的重视，要点如下[62]。

1. 酶学方面  $10^{-5} \sim 10^{-1} \text{mol/L NaF}$  对大鼠体外肾琥珀酸脱氢酶 (SDH)、酸性磷酸酶 (ACP)、碱性磷酸酶 (AKP) 活性的抑制作用呈明显的剂量-效应关系，对肾 r-谷氨酰转肽酶 (r-GT) 活性未见明显影响。慢性实验家兔每日摄入 NaF 20mg/kg 4 ~ 6 个月后，肾近曲小管上皮细胞线粒体 SDH、溶酶体 ACP、刷状缘 AKP 活性明显降低，尿 r-GT 排出量明显增高。

2. 对肾脏蛋白质代谢  $1.5 \sim 6.0 \text{mmol/L NaF}$  使离体培养 1 ~ 3h 的大鼠肾细胞中  $^3\text{H}$ -亮氨酸 ( $^3\text{H}$ -Leu) 参入量明显增加。亚急性实验大鼠隔日 1 次反复腹腔注射 NaF 12mg/kg，第 16 天肾线粒体、微粒体中  $^3\text{H}$ -Leu 参入量明显降低，表明氟在一定条件下可抑制蛋白质合成代谢。慢性氟暴露家兔肾小管上皮细胞内，多种细胞器均有不同程度的病变。其中，线粒体肿胀变性是超微结构损伤的早期表现，进一步表现为内质网广泛扩张以及底反褶消失。

此外，氟使亚急性实验大鼠肾细胞浆中铜和锌含量明显减少。

3. 对肾脏等组织蛋白质结构的影响 用 NaF 滴定含牛血清白蛋白的反应液，可见氟与蛋白质的结合呈双曲线性，结合氟含量是游离氟含量的函数。中、高剂量的氟可使 1-胺基萘-8-磺酸 (ANS) 标记的大鼠肾线粒体膜脂荧光发射光谱强度明显增加。作者认为这是因为氟改变了膜脂浅层的电荷密度或极性基团的活动度，从而改变了膜脂上 ANS 结合位点处的微环境，使 ANS 与膜脂结合量增加所致。中、高剂量的氟还使大鼠肾线粒体膜蛋白、马心线粒体细胞色素 c、牛血清白蛋白近紫外吸收光谱强度明显增加，内源性荧光发射光谱强度明显降低，提示氟可改变蛋白质分子的构象或芳香族氨基酸的结构。细胞色素 c 和白蛋白可使 NaF 的  $^{19}\text{F}$  核磁共振 ( $^{19}\text{F}$ NMR) 波谱峰的化学位移向低场区移动，带宽增加，自旋-晶格弛豫时间缩短，表明蛋白质与氟发生作用后，限制了氟在水溶液中的活动。作者还指出，氟可与酪氨酸羟基形成氢键，改变蛋白质分子的构象，使肾细胞内酶的结构破坏。

#### (五) 氟对神经系统和细胞膜的影响

早期的研究已证明，氟中毒时神经系统受到不同程度损害。近年来，高建国和陈湛音等分别观察到氟中毒时家兔和小鼠脊髓的病理改变。独立等氟病区人工引产胎儿神经系统的研究表明，氟对发育中的神经系统有不良影响。宋可钦等采用免疫组化、酶组化、电镜技术、荧光分光光度法及图像分

析法等对氟中毒大鼠脊髓前角运动神经元和脑中缝背核 5-羟色胺 (5-HT) 能神经元的超微结构的含量和细胞膜系统的酶进行了定性、定量研究, 结果表明 5-羟色胺能神经元和脊髓前角运动神经元的亚细胞结构发生多种改变, 中缝背核的 5-HT 含量降低, 前角运动神经元膜系统的胆碱酶、ATP 酶和硫胺素焦磷酸酶活性均告下降。由于 5-HT 有降低痛敏感的作用, 作者认为可以解释慢性氟中毒患者周身或局部疼痛以及痛觉过敏现象, 可能是由于中枢 5-HT 含量减少所致。调整 5-HT 能神经元的功能将改善慢性氟中毒患者的神经系统症状。马龙等采用一组行为功能测试方法, 观察孕鼠染氟对子鼠发育和行的影响。结果显示, 染氟组子鼠大脑神经细胞超微结构异常, 0.45mg/kg 体重的氟已引起子鼠体格和早期神经行为发育迟缓。杜福等应用体外培养大鼠脑及鸡胚脑细胞观察氟中毒及镁、锌、硒的作用。结果表明, 氟的毒性表现在细胞萎缩、脱落、崩解。锌不能拮抗氟, 两者呈协同作用, 硒也不能拮抗氟的毒性; 镁有拮抗氟的作用。

吴德生等应用荧光偏振技术观察氟对人工脂质膜、人工红细胞膜以及大鼠肝细胞膜流动性的影响。结果发现, 氟浓度分别为 2、4、6、8、16 和 32mmol/L 时, 对三类膜脂流动性无明显影响, 提示氟的膜毒性不是直接作用于膜、改变膜脂流动性的结果。

#### (六) 氟对心脏的影响

秦成德等[69]在离体动物心脏将微电极插入浦氏纤维细胞内, 以不同剂量的 NaF 染毒, 记录动作电位波形的变化。结果表明, 染毒前浦氏纤维动作电位幅度 (APA) 为 100 ~ 130mV, 动作电位时程 (APD) 一般为 300 ~ 400ms, 零相最大除极速度 ( $v_{MAX}$ ) 大于每秒 230V, 有效不应期 (ERP) 380 ~ 500ms。随着染毒剂量增加, APA 逐渐降低, 最低可降至 50mV; APD 逐渐缩短;  $v_{max}$  随剂量增加而减慢。作者又对豚鼠心房肌和心室肌细胞电作了观察, 结果表明, 小剂量的 NaF (1 ~ 10  $\mu$ g/g) 即对心房肌细胞动作电位有明显影响, 使 APD 明显缩短。大剂量氟使心房肌细胞  $v_{max}$  减小。氟对心室肌细胞的作用则要在 20 ~ 100  $\mu$ g/g 时才发生明显变化。

#### (七) 氟对脏器的损害

Fujii 报告[70], 口饲 NaF 可使大鼠胃粘膜血流率下降到最初血流率的 30%。体外实验表明, NaF 可使大鼠血中游离钙水平下降 10 ~ 28%。每日服 NaF30mg 的氟骨症患者、耳硬化症患者历时 3 月至 1 年, 前者有从轻到重的胃肠道症状, 后者 80% 有消化不良症状[71]。电镜观察染氟大鼠耳蜗螺旋器, 发现其内、外毛细胞静纤毛出现不同程度的病理改变, 提示氟中毒有时出现听力下降, 可能与氟作用于听感受器有关[72]。李进贤等对氟病区的氟骨症患者的眼睛进行检查, 并与同村非氟骨症患者对照, 发现眼部异常百分率随患者症状减轻和摄氟量的减少而降低的规律[73]。Skukla 报告, 取自白内障患者的 10 只晶体中, 73 岁的患者的晶体含氟量最高, 比 55 ~ 60 岁患者超过 2%, 认为氟可能是引起白内障的原因之一。在水氟为 1.4 ~ 12.0mg/L 的氟病区检查 996 人中, 查出白内障患者 18 人; 而在水氟为 0.36 ~ 0.41 的非氟病区中检查千余人, 只查出白内障患者 4 人。氟病区晶体含氟量比非病区高两倍多[74]。

## 第六节 地方性氟中毒及其防治

人体摄入过量氟便可罹患氟中毒，在一定地区为地方性氟中毒，也叫地氟病。在工业生产中则为工业性氟中毒。现有资料说明，前者为无机氟中毒，而后者既无机氟中毒也存在有机氟中毒。这里着重介绍地方性氟中毒及其防治。

地氟病是在世界范围内广泛流行的古老疾病。自从 1916 年 Black 发现氟斑牙以来，在防治上仍未取得突破性进展，造成这种局面的原因魏赞道认为 [75]：

(1) 对过量氟的危害性认识不足。从世界范围来看，在相当长的历史时期过多地强调利用氟来防龋的好处，放松了防治氟害的研究；

(2) 对氟源的广泛性和氟离子的活泼性认识不足，长期只注意到饮水氟而忽略了氟的其它来源；缺乏总氟量的概念。而对于氟和其它元素，特别是微量元素的关系研究较少；

(3) 对地氟病的社会性，即社会因素（经济、文化、教育等）对氟病的作用认识不足。只知道地氟病是地球化学性疾病，却不知道同时又是社会性疾病，缺乏综合治理的有效措施；

(4) 缺乏“大卫生”和全民性防治的观念。由于缺乏强有力的统筹、协调机制，致使卫生部门长期处于孤军作战的境地；

(5) 理论研究薄弱。

地氟病在我国的流行地区也十分广泛。除上海外，各省、市、自治区都有不同程度的流行（见图 2—2）。建国以来，我国在地氟病防治和科学研究上都已取得巨大成就，这是人所共知的。但由于上述种种原因并未得到很好解决，今后的目标就是要为最后解决我国氟病防治问题继续努力。

### 一、地氟病研究简史

从 1916 年 Black 发表地方性氟斑牙的报告至 1931 年，Churchill 证实饮水氟高引起氟斑等经历了 15 年 [76]，这是一项重大发现。1937 年，Shortt 报告了 10 例地氟病病例 [77]；同年，Roholm 报告了 68 例冰晶石工人氟病病例 [78]。他们的贡献在于对氟病作了较全面的报道，说明氟中毒不仅限于对牙齿的作用。1976 年，已故的、国际氟研究会主办的《氟化物》杂志主编 Waldbott [79] 在提出非骨相氟中毒概念时，重新发表了 Roholm 于 1937 年报道的 68 名工业氟中毒患者的临床症状，有其深刻的寓意。遗憾的是，把氟病作为全身性的病变看待已是 70 年代后期的事了。在 30 年代以后相当长的时间内，以水氟和龋齿关系作为研究主题的优势是很明显的，其中以美国口腔专家 Dean 的影响最大 [80、81]。Dean 最初研究水氟和氟斑牙的关系，1933 年提出了至今仍为世界各国所采用的氟斑牙分度法。1938 年，他与 McKay 就氟斑牙防治问题发表报告，认为氟斑牙流行地区只要改换水源，使水氟量不超过  $1.5 \mu\text{g/g}$  就可制止流行。作为口腔科专家，他感到更为棘手和需要花大力气去解决的是龋齿，从而把精力转到龋齿防治研究上去了。1942 年，Dean 报告了美国 21 个城市 7257 名 12~14 岁儿童的龋齿和水氟的关系时指出，水氟在  $1.0 \sim 1.5 \mu\text{g/g}$  时，龋齿大约为低氟区的一半，而且这时只是一些没有实际意义的、散在性的轻微氟斑牙。 $1.0 \sim 1.5 \mu\text{g/g}$  不但在当时是最早的卫



生标准,也是世界各国水氟卫生标准的开端。为了收到更大的防龋效果,1945年 Dean 联合当地的卫生界和牙科界,在 GrandRapids 镇开始了自来水加氟研究,并在一些城镇开展自来水加氟。由于自来水加氟得到世界卫生组织的推荐,以致到了 1972 年,全世界已大约有 30 多个国家和地区开展了自来水加氟,约有两亿人口饮用加氟的自来水。我国广州市于 1965 年开始自来水加氟,至 1983 年发现氟斑牙率不断升高,说明加氟是弊多利少,因此市政府决定停止在自来水中加氟。

回顾历史资料,似可得出这样的印象:Dean 的观点和作法在 30~50 年代的氟研究上起着主导作用,它的影响到今天仍然是很大的。氟的研究主要是从口腔科专家开始的,口腔学界投身这项研究工作要比别的学科人多,这是很自然的事。值得注意的是,在相当长的历史时期内,即使做了不少动物毒理实验和流行病学调查,阐明过量氟的危害性,但由于历史原因和单一学科的局限性,国内、外多数研究工作仍停留在水氟和牙齿的关系上。这对口腔学界来说无可厚非,因为他们是按照医学分科和医生的分工进行工作的。但是,值得思考的是什么原因影响其它学科介入氟与健康和研究。我们认为,似应从缺乏环境、系统和整体观念以及从医学模式、医学教育上去找原因。

40 年代还有两件事对氟的研究起着重大影响:一是 1949 年 McClure 报告[82]大多数食品氟含量都很低,只有  $0.1 \sim 1.0 \mu\text{g/g}$ ;二是 1946 年 Lyth[83]在《Lancet》发表了题为中国贵州地方性氟中毒的调查报告。前者的影响在于使人们相信,只有饮水氟高才会引起氟中毒,不需考虑食品的含氟量。后者则报告了 134 例儿童氟斑牙和 4 例氟骨症患者尸骨的病理改变,被国际氟病研究者作为典型材料广为引用,而我们自己却在 1976 年才进行全面调查。

1957 年,前苏联学者 [84]编著的《氟及其卫生学意义》一书反映出 50 年代前苏联卫生学界采用卫生学观点研究氟与健康关系的作法,对于促进氟与健康研究起着积极的作用。这是卫生学界介入氟研究的开始。

60 年代是氟与健康、疾病研究转折的前期。人们从实际工作中获得众多有益的材料,论证认为影响氟作用的元素和因素多种多样,只考虑水氟的作用是不够的。同时逐渐发现除了水氟,也有其它来源的氟在起作用。1962 年 Steyn 指出[85],研究氟对人体的影响应根据饮用该水时间、矿物质的混入情况以及人的年龄、性别、健康状况、职业、营养状况、喝茶等嗜好程度和药品、水果、蔬菜的栽培中使用含氟药剂等情况而定,对单纯把饮用水的氟毒性规定为一定数值的办法是不适当的。1963、1965 年,

[86]和 Leathewood[87]先、后报告越南、泰国在水氟不高的情况下,由于食品氟高引起牙齿氟中毒的材料,提供了食品氟高的事实和引起氟中毒的危害性,这对于改变单一氟源的观念有深远的影响。但当时只调查了牙齿而没有调查全身情况,特别是没有检查骨骼氟中毒的情况。1968 年, Jolly[88]报告印度水氟相同的两个村子由于水的总硬度不同,病情大不一样。总硬度低的氟骨症严重,很多是残废性的患者;而总硬度高的病情就轻得多。

70 年代以来,随着氟在工业生产上被广泛应用,含氟“三废”带来的问题比地氟病更为复杂,有的地区两者有迭加作用,提示人们不要孤立地研究地氟或工业氟,也促使人们注意氟在环境中的迁移和变动情况。1971 年

Marier 等指出[89]，关于无机氟化物在人类环境中的分布，我们的兴趣在于总的环境内的考虑，如从何处来（包括所有来源）、如何迁移、在途中或终点起何作用，以及与人类本身有什么关系。这种观念对于促进氟研究发展具有重要意义。在水氟卫生标准、氟病治疗方面虽然做了一些工作，但是进展缓慢。1973年 Krishnamachari 调查发现，氟中毒膝外翻综合症患者血中的 Cu、Mg、Mn 均明显低于对照组。1980年 Jolly 报告，没有膝外翻综合症的高氟病区可能是由于锌和铝摄入量较低而铜摄入量较高所致。这是从微量元素角度探讨氟病的重要开端[90]。

80年代以来，工业氟污染受到人们的日益重视，原因是工业氟污染范围大、危害重。随着有机氟的利用日益增多，它的污染及危害也受到重视。探讨氟的作用机制是长期以来氟研究界注意的课题，其中 Susheela 的“胶原蛋白是氟化物作用的靶子”观点[91]已受到广泛重视。从第14届国际氟学术会议的论文可以看到，氟测定方法的研究已取得重大进展。一方面是将氟分析法和各种分离手段联合使用，以达到排除干扰、浓缩或分离样品中微量氟的目的，如利用阴离子交换树脂浓缩吸附氟离子，然后用经典的茜素镧氟试剂比色法（LD-ALC）测定氟。另一方面是将近来新开发的超微量分析法应用于微量氟分析。

地氟病在我国流行历史久远，从古人类氟斑牙化石的分析说明，山西阳高县许家窑村在10万年前就已流行地氟病。50年代至60年代初期，以口腔学界为主的科技人员在饮水氟与氟斑牙、龋齿关系上作了大量调查研究工作。1958年，江惠贞等报告了北京小汤山2000余人人群中不同水氟的氟斑牙患病率；1962年，曹来滨报告了46例氟骨症病例分析；1964年，宁夏回族自治区防疫站等在盐池县对8000余人进行了多学科的地氟病调查。至70年代，我国地氟病研究有了很大发展。1974年，吉林省第一地方病防治所、辽宁防治地方性氟中毒科研协作组在氟病调查中已研究了地质条件对氟病的关系。1975~1977年湖北省恩施地区调查发现[133]，在地方性氟中毒严重流行区，饮水中的氟仅 $0.21\mu\text{g/g}$ ，而氟骨症的患病率却高达25.4%，经多学科研究证实，该地区玉米中氟高达 $84.2\mu\text{g/g}$ ，来源是石煤熏烤玉米所致；用石煤烧开水后，水氟可增加10倍。从而提出燃煤污染型氟中毒。与此同时，1976年魏赞道等根据环境医学、社会医学的观点和原则，采取多学科协作方式，在贵州省毕节地区也发现了这种地氟病流行新类型。该病区饮水氟只有 $0.18\mu\text{g/g}$ ，氟斑牙率却高达98.2%，氟骨症率25%。查明氟源有二：一是病区属富氟岩区，食品氟较高；二是病区习惯于用燃煤熏烤食品，大量增加了食品的含氟量，成为氟的主要来源。由此建立了多氟源、总氟量的概念。1979年~1982年，魏赞道等主持的18个省、市32个单位对我国饮水氟最高容许浓度进行的研究，发现现行卫生标准 $1.0\mu\text{g/g}$ 偏高，建议调低为 $0.6\mu\text{g/g}$ [92]。在此基础上，1984年在贵阳成立了中国氟研究协作组，1986年改称中国氟研究协会。并出版“氟研究通讯”，开展和国外氟科技界的联系。1987年，国务院委托卫生部牵头在三峡地区进行改灶防氟试点工作，完成了15万余户的改灶任务，使60多万人民解除了氟害，极大地推动了防氟工作。1991年成立了全国卫生标准技术委员会地方病分委员会，开展了地方病卫生标准的制订。近年来，我国在基础研究、总摄氟量、氟与其它微量元素研究等方面都已取得进展。

## 二、地氟病在世界及我国的分布

地氟病广泛分布于世界各地，从现有资料说明，世界五大洲的 50 多个国家地区流行地氟病。从世界范围看，北非的摩洛哥、阿尔及利亚、突尼斯、埃及一带埋藏着巨大磷酸盐矿床，美国的爱荷达、怀俄明、田纳西等州和加拿大的西南部为海相磷酸盐矿床地带，是世界氟中毒流行面积较大的地区之一。其次，格陵兰南部、俄罗斯乌拉尔山脉南段和美国科罗拉多州的派亚克斯山均有冰晶石矿床，也是地氟病流行区。第三是一些国家由于有含氟矿床以及火山活动地区，也都流行地氟病，如西班牙的托勒多州、澳大利亚的乌姆哈津城和齐利茨城、英国危色克斯的一些地区以及保加利亚、意大利、法国一些地区。第四是富含酸性岩浆岩的一些地区也是氟中毒的流行区，因为它的平均含氟量高，岩石通过风化使氟化物从岩石中释放出来，参与了地表的水迁移和生物迁移。

我国地氟病分布也很广泛，从环境地质背景出发，大体可划分为四个类型：

(1) 干旱、半干旱高钙环境中的苏打盐化富氟区。这一地带在地质历史上火山活动频繁，在大兴安岭及燕山和大青山、狼山山脉的南侧、沙漠分布南缘、大兴安侏罗纪和白垩纪中，酸性火山岩及侵入岩十分发达。在燕山地区东部、中酸性岩浆岩及基性火山岩也相当发育，提供了氟的来源。

(2) 半干旱高盐环境中，海陆交替相地层的氟聚集地带。这一地区分布在渤海沿岸的一些地方，是由于古代滞留的、含盐分高的地下水层，以及在内陆由于大量开采淡水改变了地质条件，使海水浸入地下水层而形成的潜水及地下水中的高氟地区。

(3) 半湿润富铁、富铝地球化学环境，中酸性土壤氟聚集区。该区的主要特点是富铁、铝风化壳堆积上形成的土壤中氟含量较高，而地下水含氟量并不高。

(4) 局部富氟地区。这些资料说明，富氟矿床、岩石、火山灰是氟的重要来源。一个地区的土壤、饮水、食品含氟量高、低是和地质背景密切相关的。

## 三、地氟病的症状与体征

地氟病是全身性病变，早期症状和体征为头昏、头痛、腰腿痛和氟斑牙。随着病情加重，骨骼发生病理改变，如骨疣、骨赘形成等，X 射线拍片有氟骨症典型图像。神经、肌肉症状也随之加重。残废性氟病患者十分痛苦，生活都无法自理。

### (一) 氟斑牙的诊断与分度、分级

1. 三度法初期氟斑牙多发生于门齿。釉质表面先出现如粉笔灰似的白斑，无光泽，此后，白斑逐渐扩大；接着出现色素沉着，由浅黄色到棕色以至黑色；随着病情的发展，牙齿表面出现浅沟或小坑凹。人们把这三种变化称为氟斑牙的白垩、着色和缺损，并分别定为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度以区别其严重程度。这种分度法虽嫌粗糙，但便于大量的流行病学调查。

2. Dean 分度法 Dean 于 1942 年提出的氟斑牙分度法为六度，即正常、可疑、极轻、轻度、中度和重度，为世界卫生组织 (WHO) 的推荐标准 (表 2—

15)。

表 2—15Dean 分度法

度别	级别	临床特征	记分
0	正常	釉质呈半透明和半玻璃样结构,表面光滑而有光泽,通常为青白色或乳白色	0
1	可疑	釉质正常的半透明度有轻微改变,从少量的白斑纹到偶见的白斑点,即不能诊断为正常也不符合轻度者	0.5
2	极轻	小的、不透明的纸白色区不规则地散在于牙面上,但不超过牙面积的 25%。常见于双尖牙或第二磨牙的顶端,白色不透明区小于 1 ~ 2mm	1
3	轻度	牙釉质白色透明区更广泛,但不超过牙面的 50%	2
4	中度	牙齿的全部牙面受损害,有明显磨损。牙面有棕褐色着色而难看	3
5	重度	全部牙面受损害,有分散的或融合坑凹状缺损,以至影响牙齿外形。着色广泛,呈棕褐色或黑色,可出现腐蚀样变化	4

3. Horowitz 分度法 1984 年, Horowitz 提出了一种新的分度法即氟中毒牙齿表面指数, 简称 TSIF (The Tooth Surface Index of Fluorosis), 分为 0 ~ 7 度共 8 度。本分度法取消了 Dean 法中的 1 度(可疑), 扩大了重度缺损的分度范围, 且对每一个牙齿的牙面定度。前齿定唇面与舌面两个面, 后齿定颊面、舌面和咬合面 3 个面, 最后可统计分析人群全牙面各级氟斑牙的百分率。

此外, 还有 TF 分度法 (Thylstrup-Fjerskov), 分 0 ~ 9 度共 10 度, 这里就不详细介绍了。

表 2—16 Horowitz 分度法

度别	临床特征
0	牙釉质没有氟中毒证据
1	釉质有肯定的氟中毒体征，也就是羊皮纸样一白色区域，占可见釉质表面的 1 / 3。这一类型氟中毒仅局限于前齿的切齿缘和后齿的牙尖顶（雪帽 Snowcapping）
2	羊皮纸样一白色氟中毒区，总计至少占可见表面的 1 / 3，但少于 2 / 3
3	羊皮纸样一白色氟中毒区，总计至少占可见表面的 2 / 3
4	釉质出现着色，并与上述氟中毒水平相联系。该着色局限于从光亮到深暗褐色的肯定褪色区
5	釉质出现分散的坑凹，但着色不波及整个釉质面。这些斑坑诊断要点为在釉质表面肯定的物理缺陷，表面粗糙，有完整釉质壁包围。这些斑坑区域通常着色，或与周围的釉质颜色不同
6	分散的坑凹和整个釉质出现着色，二者并存
7	釉质表面存在融合的斑坑，大面积釉质可能缺失，牙齿的解剖结构可能出现改变。常常出现暗褐色着色

## （二）氟骨症的诊断与分度

氟骨症是氟中毒进程中以骨骼发生病理改变为主要特征。诊断依据是：

- （1）生活在高氟地区、长期饮用高氟水或食用高氟食品；
- （2）具有地氟病的症状和体征；
- （3）血、尿氟含量超过正常值；
- （4）X 线检查有氟骨症的特有影像。这是确诊氟骨症必不可少的一个指标。

至今尚未有统一的氟骨症的分度方法。早在 1937 年 Roholm 根据骨质增生的程度提出了对本病 X 线分期方案。以脊椎与骨盆骨小梁粗糙、模糊为第

期，骨小梁融合、骨密度增高、韧带早期钙为第 期；骨呈大理石样变，驱干骨较明显，韧带和骨间膜进一步骨化为第 期。1959 年，中央北方地方病办公室主持确定了本病三型三度的分度法，即硬化、疏松和混合三型，各型分轻、中、重三度，有的分为四度即轻度，只有腰、膝及全身骨关节疼痛和头痛、头晕、乏力等临床症状，骨关节功能良好；中度，除有上述症状外，兼有骨关节功能障碍；重度，骨关节功能出现严重障碍，甚至有一定程度的畸形；极重度，严重骨骼变形，肌肉萎缩，完全丧失生活自理能力。

## 四、地方性氟中毒的流行因素

弄清地氟病的流行因素是搞好本病防治工作的重要基础，拟以自然因素和社会因素两个方面论述。

### （一）自然因素

1. 地质条件和岩石含氟量 地质条件是地方性氟中毒的重要基础。土壤和地层的氟来源于岩石，岩石含氟量状况是决定地下水和农作物含氟量的重要因素。因此，一个地区岩石中的含氟量的多少对于人体摄氟量有直接或间接关系。没有富氟岩的地质条件，就不成其为地氟病区了。

一个地区的岩石含氟量随着地层时代、岩石性质不同而不同（表 2—17）。

表 2—17 贵州毕节地区基岩石含氟量

地层时代				主要岩性	样品数量	平均氟含量 ( mg / kg )	克拉克值 ( mg / kg )
系	统	组	段				
侏罗系	中上统 中下统			页岩及粉砂岩 砂岩	21	96.72 45.37	240 ~ 500 240
三迭系	中统	兴岭组	上段下 段	石灰岩及白云 岩白云岩	32	328.13 332.85	330 330
	下统	永守镇 组 飞仙 关组		石灰岩泥质粉 砂岩	33	237.06 130.45	330 240
二迭系	上统	龙潭组		粉矿岩	1	126.40	240
	下统	栖飞霞 口组底 煤		石灰岩砂岩及 页岩类尖质煤 层	44	219.14 211.30	330 240 ~ 500
奥陶系	下统	湄潭组 桐梓组		页岩夹粉砂岩 燧石白云岩	74	214.39 250.15	240 ~ 500 330
寒武系	中上统			含膏白云岩	7	462.21	300

注：寒武系中上统底部膏白云岩最高含氟量可达 936.60mg/kg。

从云南镇雄、昭通和贵州毕节、织金、黔西等地的调查发现，基岩中含膏白云岩、火山喷发岩以及海相磷矿等含氟较高；而陆相砂岩、页岩和海相石灰岩等含氟量则较低。如果富氟基岩层位较高，即紧密与土层接壤，即可导致土壤含氟量高，并通过食物链而引起氟病流行。这种情况以贵州氟病区较为突出，它的氟源是多方面的，有从煤烟烘烤食品而来，还有富氟地质条件等，此类病区属于混合型。据湖南涟源防疫站报告，该县地氟病区也属于混合型。氟源有二：一是煤氟污染空气；二是病区为无烟煤产区，该病区大气氟一次最高达  $0.0332\text{mg}/\text{m}^3$ ，来源于地层逸出的氟；同时导致主、副食品含氟量高。在日摄氟量 5.06mg 中，食品氟为 3.24mg，占 64.06%；茶叶 1.1mg，占 21.74%；空气 0.46mg，占 9.07%；饮水 0.26mg，只占 5.13%。该病区农民没有用煤火烘烤食品的习惯，不存在氟污染食品的问题。

贵州的南部、东南部及四川盆地广大地区，由于含膏白云岩、磷矿深埋地下，而且不存在火山喷发岩，因此这些地区未发现地氟病流行。此外，土壤含氟量也是值得重视的流行因素。

以饮水氟为主要氟源的病区，也可由于水文地质状况的不同而形成各种类型的高氟地下水。按层次来说可分为：

(1) 浅层高氟地下水类型。主要分布在黑龙江、吉林、辽宁的西部，内

内蒙古自治区的南部和西南部，宁夏、甘肃的南部，青海东部，江苏、安徽的北部，北京、河北、山东、山西、河南、新疆的大部分地区。南方除江苏、安徽外，其它各省也有散在发生。

(2) 深层高氟地下水类型。主要分布在天津市郊区和郊县，为我国深层高氟地下水类型的主要致病区。属于此类病区的还有河北沧州，新疆奎屯，山东惠民、德州一带。

从地质、地理背景出发，按其成因可以分为若干类型。例如，吉林省地矿局环境水文地质总站等的报告说明，该省有四类高氟地下水：

第一类为火山型高氟水，其形成与火山活动有关。地下水化学类型为重碳酸钙、镁型，含氟量介于  $1 \sim 5.85 \mu\text{g/g}$ ，pH 在 7.0 左右。地下水中以氟与钙、镁的结合为主，氟的生物效应受到抑制，氟中毒程度较轻。

第二类为岩浆型高氟水，水氟的形成主要与花岗岩、玄武岩中的黑云母、萤石等含氟量矿物质和岩石中其它形式的氟有关。地下水氟含量在  $2.2 \sim 8.8 \mu\text{g/g}$ ，pH 在 6.0~6.5。地下水化学类型为重碳酸钙和重碳酸钙镁型，局部有重碳酸、硫酸钙镁型。

第三类为沉积型高氟水，水氟的来源与白垩系含水层及其顶板岩石含氟量高有关。水氟含量  $1.5 \sim 7.0 \mu\text{g/g}$ 。水化学类型为重碳酸钠型或重碳酸钠钙型，氟中毒大致与火山型高氟水相当或略高。

第四类为富集型高氟水，水氟是由富氟岩石风化、迁移于低洼平原富集而形成。地下水氟含量  $2 \sim 6 \mu\text{g/g}$ ，个别达  $20 \mu\text{g/g}$ ，pH 6~8，个别达 10，氟中毒病情较重。

另外，高氟温泉水也是一个重要氟源，它和地质条件、火山活动密切相关。温泉水成因一般是由于地壳运动造成岩层断裂带，地下水在深层地温高的影响下由断裂带上升，溶解花岗岩、沉积岩中大量的氟后带到浅层含水砂层而流出地表。在温泉区及温泉水流经的地区，井水含氟量增高而形成氟病区。据报道，我国已发现的温泉和地热钻孔有 2493 处，水氟量普遍较高。内蒙古、山东、福建、广东、西藏都有温泉水氟高导致的氟病区，如福建龙溪地区有温泉 53 处，占全省温泉数的 30%（全省 175 处）。温泉水含氟量在  $1.0 \sim 17.5 \text{mg/L}$  之间，平

2. 饮水含氟量 长期以来，人们已熟知饮水氟高是导致地氟病流行的一个最基本、最重要的因素。

首先要注意各地饮水氟含量的构成状况，这将为防治工作带来有益的指导作用（见表 2—18）。表 2—18 就 5 万余村、屯饮水氟含量说明， $1.0 \sim 2.0 \mu\text{g/g}$  的占 61.8%， $2.01 \sim 4.0 \mu\text{g/g}$  的占 27.0%，大于  $4.0 \mu\text{g/g}$  的占 11.2%；亦即大于  $2.0 \mu\text{g/g}$  的占 38.2%。饮水氟为  $2.01 \sim 4.0 \mu\text{g/g}$  的省、市中，以河南、吉林、宁夏、北京等地所占比重较大，分别为 37.9%、37.7%、34.7%、33.0%。饮水氟大于  $4.0 \mu\text{g/g}$  的省、市中，又以河南、宁夏、山西所占比重较大，分别为 20.8%、20.6%、20.0%，其余省、市只占 1.0~13.8%。其中，河南省和宁夏自治区是较为突出的。

各地调查资料说明，地下水的含氟量与其水化学类型、矿化度、钠与钙的毫克当量比值以及酸碱度、钙离子浓度等密切相关。一般重碳酸钙或重碳酸钙镁型水中含氟量低，而重碳酸钠、重碳酸钠镁型或阳离子以钠为主的水中，含氟量往往偏高，如陕西漆水河以西的渭北黄土高原和陕西洛川高原黄土层地下水为  $\text{HCO}_3\text{-Ca}$  或  $\text{HCO}_3\text{-Ca、Mg}$  型水，含氟量均低于  $1 \mu\text{g/g}$ ；以东的

黄土台原则上主要为  $\text{HCO}_3\text{-Na}$ 、 $\text{Mg}$  和  $\text{HCO}_3\text{-Na}$  或  $\text{HCO}_3\text{-SO}_3\text{-Na}$  型水等，大部分地区含氟量为  $1 \sim 4 \mu\text{g/g}$ 。矿化度大于  $2 \sim 3\text{g/L}$  时，含氟量总趋势是随矿化度的增高而逐渐增高；矿化度小于  $2 \sim 3\text{g/L}$  时，含氟量随着矿化度的增高而降低。

表 2—18 我国北方十二省、市、自治区饮水含氟量的构成

省、市、自治区名称	病区自然村、屯总数	饮水含氟量 ( mg/L ) 构成					
		1.01 ~ 2.0	%	2.01 ~ 4.00	%	> 4.00	%
黑龙江	6677	4554	68.2	1200	17.9	923	13.8
吉林	2656	1434	53.9	1001	37.7	221	8.3
辽宁	2002	1333	66.6	504	25.2	165	8.2
山东	8813	5975	67.8	2123	24.1	715	8.1
河南	8093	3341	41.3	3067	27.9	1685	20.8
河北	10817	7969	73.7	2246	20.8	602	5.6
山西	4428	2110	47.7	1432	32.3	886	20.8
陕西	5541	3451	62.3	1605	29.0	485	8.8
北京	378	220	58.2	125	33.0	33	8.7
天津	2128	1165	54.7	696	32.7	267	12.5
甘肃	2313	1790	77.4	501	21.7	22	1.0
宁夏	360	161	44.7	125	34.7	74	20.6
合计	54206	33503	61.8	14625	27.0	6078	11.2

河南周口地区卫生防疫站报告，该地区水质调查结果说明，水化学类型与含氟量关系密切，阳离子的种类决定含氟量的高低。以含钙为主的类型 83 个，水氟量超标 9 个，占 10.84%；以含钙、镁为主的类型 69 个，水氟量超标 5 个，占 7.25%；以含钙、钠为主的类型 52 个，水氟量超标 6 个，占 11.53%；以含钙、镁为主的类型 102 个，水氟量超标 34 个，占 33.33%；以含钠、镁为主的类型 40 个，水氟超标 31 个，占 77.50%；以含钠为主的类型 20 个，水氟超标 11 个，占 55.0%。提示以含钙、镁为主的化学类型水氟量最低，以含钠为主的化学类型水氟量最高。

pH 与水氟浓度的关系是：在强碱条件下， $\text{OH}^-$  易从矿物晶格中置换出  $\text{F}^-$  迁移积聚于潜水中。

3. 饮水的化学成分 水氟浓度与水的总硬度和钙成相关关系，认为水中钙、镁有防御氟化物吸收并沉着于骨骼的作用。有的调查做了其它化学成分/饮水含氟量的计算，结果发现，饮水含氟量越高则相对的硬度、碱度和阴、阳离子的比值越低；反之，饮水含氟量越低，则相对氟硬比、氟钙比、氟镁比和氟碱比的比值越大。饮不同氟钙比值水源受检者氟骨症患病率见表 2—19。

表 2—19 饮不同氟钙比值水源受检者氟骨症患病率



地点	水氟含量 (mg/L)	氟钙比值	5 岁以上 受检人数	X 线摄 片人数	氟骨症 人数	氟骨症患 病率 (%)	摄片阳性 率 (%)
小营	4.0	0.09	159	32	12	7.5	37.5
东沙	4.2	0.25	158	38	16	10.0	42.1
西沙	4.2 ~ 6.4	0.25 ~ 0.46	227	117	61	26.9	52.1
西沙 4 <sup>#</sup>	6.4	0.25	84	42	16	29.1	38.0
西沙 3 <sup>#</sup>	4.4	0.32	26	21	9	34.6	42.8

从表 2—19 可见，内蒙古托克县病区氟骨症患病率随着氟钙比值的增加而升高。在水氟相当的小营、东沙和西沙 3 号点，氟骨症患病率分别为 7.5%、10.0%和 34.6%，而相应的氟钙比值则为 0.09、0.25 和 0.32。

昭盟曹家营子地段水中氟与钙离子含量见表 2—20。

表 2—20 昭盟曹家营子地段水中氟与钙离子含量

氟 ( $\mu\text{g/g}$ )	钙 ( $\frac{1}{2}\text{mmol}\%$ )
1.5	28.4 ~ 42.7
1.2 ~ 2.5	28.4 ~ 38.8
2.5 ~ 5.0	38.8 ~ 13.8
5.0 ~ 10.0	13.8 ~ 13.1
> 10.0	13.1 ~ 6.6

宁夏盐池县调查资料亦表明，饮水氟含量越高，则其硬度，碱度，阴、阳离子与氟的比值越低。水中氟含量越高，水中硬度越低，对居民的危害性越大；反之则小。

内蒙古自治区呼和浩特市卫生防疫站提出的氟钙比值和氟骨症患病率的关系见表 2—21。

表 2—21 内蒙古地下水 F/Ca 值与地方性氟骨症关系

F/Ca	患病率
0.09	38
0.25	42
0.60	50

4. 食品氟 食品氟是氟的重要来源。但是，长期以来认为食品氟，特别是植物食品氟含量很低，可以忽略不计，这种观点影响较为深远。

事实上，早在 60 年代就有资料说明食物氟是引起地方性氟中毒的重要因素。1974 年以来，我国辽宁、广东等地也对氟病区食品氟作了测定，反映出氟病区食物氟含量较高，如辽宁病区玉米含氟量 1.5 ~ 4.0  $\mu\text{g/g}$ ，广东梅县病区大米含氟量 11.4  $\mu\text{g/g}$ 、小麦 4.3  $\mu\text{g/g}$ 。

使食物含氟量增高的因素有：

(1) 基岩含氟量高。在自然界作用下，通过风化、溶解、氟离子与其它

元素一起游离出来，在水和土壤中逐渐积累，如内蒙昭乌达盟大五牌子氟病区是二迭系青山统火山熔岩、玄武岩、燕山期花岗岩、凝灰岩等，该地粮食含氟量就比非氟病区高（表 2—22）。

表 2—22 内蒙五牌子地区粮食含氟量 (mg/kg)

地名	玉米	高粱	黄豆	谷子	荞麦	粟子
哈拉木头	1.5	5.1	1.22	< 0.1	3.0	—
二牌子	2.8	2.3	3.2	< 0.1	4.0	—
梅林地	1.9	1.6	0.8	< 0.1	0.5	—
大五牌子	2.0	—	0.7	< 0.1	2.0	< 0.1
后二节地	2.3	5.5	5.0	< 0.1	—	< 0.1
丁家窝堡	2.5	1.2	1.8	< 0.1	—	1.4
小五牌子	4.0	9.7	0.3	< 0.1	—	< 0.1
曹家营子	2.6	0.8	0.2	< 0.6	0.2	—

这些病区的水氟为 2.5~10.0 μg/g，土壤氟为 4.0~35.0 μg/g（20cm 深）。

贵州氟病区就更为突出，如织金县以那架病区地质条件为火山喷发岩和煤系，在水氟只有 0.1 μg/g 情况下，氟骨症患病率达 28.7%。该病区食品、茶叶、烟叶、土壤、岩石含氟量如表 2—23、表 2—24、表 2—25 所示；估计该病区成人从食物摄入氟量见表 2—26。反映出上述地区的多氟源的混合型病区。

表 2—23 各队食物含氟量 (mg/kg)

队名	大米	玉米	麦子	荞子	四季豆	黄豆	洋芋	白菜	萝卜	南瓜
黄家寨	6.4	13.5	14.6	7.7	4.3	3.2	1.8	0.5	1.2	0.8
野务寨	5.6	5.8	5.5	3.9	6.0	2.4	1.3	1.3	1.1	0.2
木弄沟	4.4	4.4	18.0	5.7	7.9	3.4	2.5	1.0	1.3	0.4
高坡	2.4	4.4	2.5	5.3	3.7	2.9	1.2	0.2	1.3	0.8
胡坝	8.1	6.4	6.0	4.8	5.5	6.3	5.1	10.8	0.6	0.4

注：食物均是耕地现场采摘，未经煤烟熏烤。

表 2—24 各队茶叶、烟叶含氟量 (mg/kg)

队名	茶叶	烟叶
黄家寨	101.68	28.1
野务寨	211.04	45.2
木弄沟	161.56	10.5
高坡	57.82	72.0
胡坝	151.16	12.7

表 2—25 病区岩石、土壤含氟量 (mg/kg)

队名	层位	岩石	土壤
高坡、木弄沟	云武岩	853.0	439.0
野务寨、黄家寨	煤系	677.8	1366.4
胡坝	云武岩；煤系		384；1566

表 2 - 26 各队每人每天食品摄入氟量

队别	氟 (mg)
高坡	6.9
野务寨	6.4
木弄沟	8.4
黄家寨	9.2
胡坝	10.9
平均	8.8

(2) 由于土壤受到污染而增高含氟量致使食物含氟量亦高。湖北恩施沐抚乡氟病区地壳结构为砂岩，地层富含石煤，平均含氟量为  $717.3 \mu\text{g/g}$ 。石煤燃烧后，灰渣含氟量高达  $999.5 \sim 13270 \mu\text{g/g}$ 。当地农民习惯将石煤灰渣与人畜粪尿混合作肥料，使农田土壤含氟量不断增加，可高达  $579.5 \sim 889.0 \mu\text{g/g}$ ，由此引起食物含氟量增高（见表 2—27）。

表 2—27 湖北恩施沐抚乡食物含氟量 (mg/kg)

品名	均值
玉米	84.2
小麦	44.9
大米	4.4
黄豆	10.8
马铃薯	4.9
萝卜菜（干样）	143.7

另外，该地区在玉米收获后，以开放式石煤坑房直接加热脱水干燥，也是使玉米含氟量显著增高的一个原因。

(3) 温泉地区食品含氟量高。如广东丰顺县温泉氟病区 69 口井水含氟量为  $1.6 \sim 24 \mu\text{g/g}$ ，稻谷含氟量  $14.5 \mu\text{g/g}$ ，大米  $11.4 \mu\text{g/g}$ ，白薯  $17.8 \mu\text{g/g}$ ，小麦  $4.3 \mu\text{g/g}$ 。

(4) 含氟废气高的工厂，如铝厂、磷肥厂等附近的农作物易受污染导致食品含氟量增高。

5. 空气氟 空气含有一定量的氟。排放含氟废气工厂周围往往可引起人和牲畜的氟中毒流行。内蒙古包头及毗邻地区乌拉特前旗受包钢和有关工厂含氟“三废”的严重污染，使包钢周围  $10 \sim 80\text{km}$  的大气氟超过国家标准  $1.5 \sim 22.8$  倍。乌拉特前旗受氟污染严重地区人群氟斑牙达 60%。1973 ~ 1975 年检查 374640 头牲畜，患畜氟斑牙的 17145 头，患病率为

表 2—28 总氟、水氟与氟斑牙

地点	总摄氟量 ( mg / d )	氟斑牙率 ( % )	水氟 ( $\mu$ g / g )
太原	4.6	61.0	1.1 ~ 1.5
贵阳 云岩区	4.27	35.7	0.49
福建	4.2	35.0	0.8
辽宁	3.7	12.3	0.5
太原	3.65	61.3	0.6 ~ 1.0
广州	3.5	24.6	0.43
贵阳 南明区	3.42	25.0	0.11
内蒙 凉城县	3.1	9.8 ~ 16.2	0.6
辽宁	2.9	0	0.3
福建 龙溪	2.85	6.7	0.4
湖北 南漳县	2.16	0	0.47
昆明	1.25	0	0.16
武汉	1.21	5.9	0.38
山西 永济县	1.2	11.7	0.3
浙江 金华	0.84 ~ 5.75	1.7 ~ 100	0.24 ~ 0.3
呼和浩特市	0.86	1.3	0.35

6. 总摄氟量 地方性氟中毒不仅是水源性的，氟的来源来自多方面，所以要考虑到氟的总摄入量。对我国饮水氟的最高容许浓度进行修订时，有 18 省、市的 30 多个单位参加协作，就是以总摄氟量为基础开展研究的。表 2—28 说明了水氟、总氟与氟斑牙的关系。从表中可以看出，水氟相同的地区，氟斑牙率可以相差很大；但总氟量相同，氟斑牙率的差别则要小些。调查总氟量不仅可以防止遗漏某一氟源，还可以为防治工作提供信息，为此必须重视机体总摄氟量。

7. 微量元素 地氟病是以氟为主的、多元素参与作用的疾病，其中微量元素对本病流行起的作用已日益受到重视。近年来，国内进行了微量元素与氟病关系的研究。天津对 60 名正常人和 46 例氟骨症患者的血清和头发中的有关微量元素进行了测定，其结果经统计处理说明，氟骨症患者血清铜、头发铜均升高 ( $P < 0.01$ )，血清锌、铁明显降低 ( $P < 0.01$ )；头发铁明显升高 ( $P < 0.01$ )，头发钡降低。正常人 Cu/Zn 比值 1.06，氟骨症患者 Cu/Zn 比值 1.33。作者认为，血清 Cu/Zn 比值或可作为氟骨症患者治疗前、后有益的观察指标。贵阳对 32 名氟骨症者的全血进行了微量元素测定，并与贵阳市正常人比较，发现铁明显偏低，镁也偏低，Cu/Zn 比值为 0.26，但个体差异很大。贵阳近郊一氟病村氟病患者头发中微量元素和一些地区健康人比较，锌、铜偏低，而铅、锰则偏高。贵州水城报告指出，该地区居民用富铝的高岭土拌煤烘烤玉米引起铝氟中毒，玉米含氟量  $30 \mu\text{g/g}$ 、含铝  $126.4 \mu\text{g/g}$ ，死者骨氟  $10000 \mu\text{g/g}$ 、骨铝  $158.8 \sim 317.6 \mu\text{g/g}$ 。患者骨质疏松，畸形。患者在病中和恢复期头发铝、氟量显著高于对照组。疾病期头发铝、氟量则显著高于恢复期。病区头发锌、钙、磷非常显著地低于对照组。从病区头发元素间

的相关性分析发现，疾病期铝、氟伴随着升高，恢复期铝、氟含量变化则不同步。疾病期头发铝增高，头发钙也显著增高。1986年，贵阳医学院等单位对该市一铝厂附近居民调查结果说明[93]，受氟污染较重的居民全血铜、锰、镁均较贵阳正常人高，经统计处理，有显著差异。居民头发中的9种元素，最主要的是发铝与尿氟浓度关系密切，尤以头发铝最显著，回归方程的相关系数及回归系数均有显著意义( $P < 0.05$ )。

8. 气候条件 气候条件也影响地方性氟中毒的发生，目前主要有两个方面：一是由于一定的气候条件有利于形成富氟地区；二是炎热的气候条件增加人的饮水量，这在水氟高的地区就容易引起氟中毒。辽宁资料指出，氟病区为大陆性气候，空气干燥、降雨量少，年平均雨量为312.6mm；但蒸发量很大，为降雨量的9倍多。在富盐湖和富氟盐渍土地区，气候干燥，蒸发浓缩作用强烈，地表水含量往往急剧上升。甘肃雅布赖，陕西定边、罗泊滩，山西稷山县和河北阳原等氟病区都分布在富氟的盐湖和盐渍土地区，地表水含氟量为1.5~16mg/L。

1983年，陕西咸阳市对泾阳，礼泉两县的39眼井水进行了测试分析，结果发现，一年中井水含氟量波动幅度较大，尤以雨量充沛的第三季度表现突出。不同病区中均以第三季度水氟值最高。在地质、地貌大致相似的情况下，第三季度的井水含氟量、降雨量、气温一致升高，说明降雨量、气温、蒸发量等气候条件是导致季度性水氟波动的重要原因。

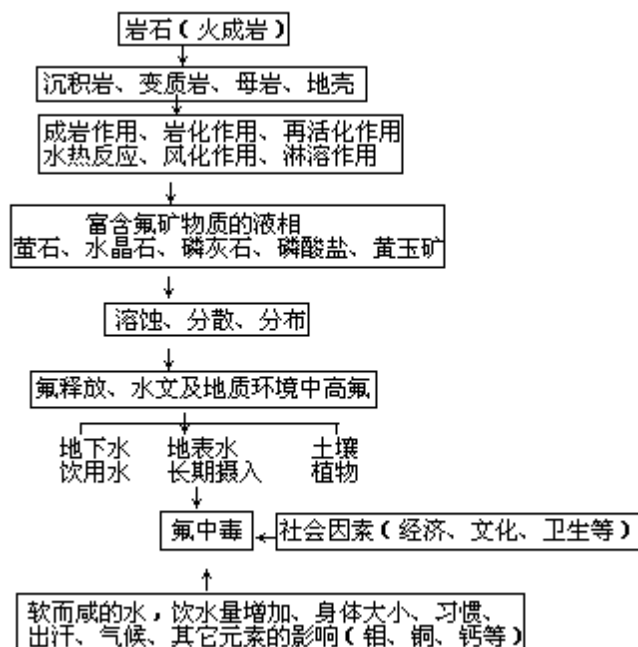
## (二) 社会因素

社会因素主要是指生产、经济、文化教育、卫生水平等，它们对氟病发生和流行起一定的作用。1978年，贵州的资料报告提出居民平均摄氟量高低和病情严重程度不一致，甚至相反；摄氟量低的村寨，病情更为严重。深入调查发现，生产和生活水平高低是造成这种差别的主要原因。同一村寨，同饮一口井的水，有的人家由于劳动力缺乏，生活十分困难，病情就重得多。黑龙江省肇东县对一个饮水高氟(6.3 $\mu\text{g/g}$ )村屯，氟骨症病情X射线诊断进行了四年的自然动态观察。1984年，X射线复查了1980年曾经作X射线检查的61人，结果发现，1980年为阴性的均为阴性；1980年X射线检查为阳性的也没有变化，仅有一例早期氟骨症，1984年骨质增生稍有增大，但也不能定为1度，病情稳定，认为造成这种状况的原因是由于生活条件的改变所致。国外也有类似的报告。

1. 营养状况生活水平是地氟病流行的重要因素。例如，天津医学院等调查饮水氟分别为5.9、5.2 $\mu\text{g/g}$ 的两个氟病区，前者氟骨症比后者要重得多。又如，贵阳近郊一氟病村的膳食调查结果说明，14.1%热量不足，蛋白质摄入量低，30户中18户在平均供给量标准的80%以下，而且均以植物蛋白为主。维生素A和胡萝卜素摄入量普遍不足；核黄素有25户在供给标准以下。就52名儿童发育综合评价结果，61.5%属于“差”。该村氟斑牙率92.6%，氟骨症阳性率36.7%。上述均说明了营养状况的重要性。

2. 文化教育和卫生与地氟病的关系文化教育的水平直接制约生产、生活和健康的水平，它是衡量一个地区人口社会素质的重要标志。地氟病区都是贫穷、落后地区，缺乏基本卫生知识，传染病难以控制，人群体质低下，抗病力很差。以贵州毕节氟病区为例，文盲率竟达37.55%；卫生知识贫乏，肠道传染病经常发生；虽然收入已有此增加，但未能注意合理营养；村民对改灶防氟也不积极。至于边远地区，情况更为严重。

卫生事业是否发达更是和地氟病有密切关系。以贵州为例，全省大部分地区人均卫生经费只有 2.3~2.8 元（上海市 26.5 元）。1983 年，贵州平均每千人卫生技术人员 2.52 人；中西医师 0.63 人（全国平均每千人卫生技术人员 3.19 人，中、西医师 0.88 人）。基层保健网不健全，卫生设施差。1984 年，全省共有 46 万余水源中，受到污染的占 87.36%，其中 82.2% 的地下水源受到污染。



综上所述，地方性氟中毒是以地质条件为基础，结合自然、社会因素导致的地方病，致病的因素十分复杂，图 2—3 可供参考。

## 五、氟、铝联合中毒

魏赞道主持的“氟、铝联合中毒综合研究”课题组于 1991 年发表了系列报告指出[94, 95, 96, 97, 98]，通过流行病学调查、动物实验，发现贵州六盘水氟病区流行的以骨软化为主的残废性疾病系在一定条件下氟、铝联合作用的结果，同时找到了防治对策。这是在“多元素、多因素”概念指导下对地氟病研究的较大进展。

1984 年，贵州六盘水市防疫站在一氟病村发现骨骼畸形的青、少年患者多人，其尿氟、尿铝、玉米的氟、铝含量均高于对照。1986 年，贵阳医学院用该地饲料复制成动物模型，初步定为氟、铝联合中毒。为了弄清病因和作用机理，贵阳医学院等从 1988 年起开展了包括流行病学调查、三次动物实验、筛选治疗药物、进行健康教育在内的调查研究工作。

贵州水城病区流行病学调查 1270 人，发现由于骨软化导致膝内翻或膝外翻的病人 50 例，多是 20 岁以下的青少年，患病率 3.95%。测定 34 例骨软化儿童全血铝为  $0.33 \pm 0.14\text{mg/L}$ 、尿铝  $0.12 \pm 0.07\text{mg/L}$ ，均显著高于病区非骨软化儿童；而尿氟含量均较高。调查发现，骨软化儿童家庭均使用原煤加拌煤泥烘烤玉米，原煤含氟、铝量分别为  $2637\text{mg/kg}$ 、 $5.61\text{mg/kg}$ ；拌煤泥含氟、铝量分别为  $3574\text{mg/kg}$ 、 $6.16\text{mg/kg}$ 。检查烧泥煤的家庭 364 人，则未发现膝内翻或膝外翻的畸形病人，而泥煤中含铝量和前者较近似，但含氟量则

少得多，差异极显著。

X 射线检查表明，氟铝联合中毒患者的骨转换征象突出。骨骼上原有板状皮质骨转化为松化的皮质骨，原有的皮质骨转换为紊乱的松质骨或编织骨和大量的类骨质。骨盆上骨密度增加，骨小梁粗大模糊，却出现骨盆软化畸形；四肢长骨骨干弯曲部骨皮质呈毛玻璃和分层状，骨皮质却增厚。因此，氟、铝联合中毒的骨转化特征为“硬化密度软化形态”、“硬化样骨软化”。其血、尿铝、氟含量均显著高于对照组。

为了切断氟铝来源，课题组通过健康教育，向群众宣传不再使用含氟铝高的原煤和拌煤泥、不再用煤火烘烤玉米，并对 70 户进行改灶示范、为三例软骨畸形患者作了治疗手术。

## 六、氟、砷或硒联合中毒

新疆奎屯农垦地区于 60 年代起大量打井，由于水氟、砷含量过高而成为氟、砷联合中毒病区。王国荃等[99]对该地 102 口高氟、高砷井水及当地 5 万余名居民作了流行病学调查。其中 40 口井的水砷量为 0.05~0.1mg/L，53 口井的水砷量为 0.1~0.3mg/L，39 口井的水氟量为 2~4mg/L、超过 4mg/L 的有 31 口井。有一口井含砷、氟高达 0.88mg/L 和 21.5mg/L。居民总摄砷量达 1.74mg/L，总摄氟量达 12.6mg/L。患者起病缓慢，有头痛、头晕、心悸、腹痛和皮肤抓痒等症状，严重患者无力、阵发性四肢麻木等。值得注意的是病区查到 5 例皮肤癌、1 例食道癌。通过以改水为主的综合性防治，病情已明显好转。1992 年，贵州织金县发现由燃煤烘干粮食导致的氟、砷联合中毒，居民总摄砷、氟量分别高达 1.34mg 和 18.75mg[100]。

1977 年，刘沛生等研究发现[134]，燃煤污染型氟中毒和地方性硒中毒的毒源物质均系石煤。经地质学家鉴定，石煤属富含氟、硒的硅质碳酸盐类岩矿。他们测定了地氟病和地硒病两个病区石煤中的氟、硒含量，结果见表 2—29。

表 2—29 不同病区石煤中氟、硒含量 (  $\mu\text{g/g}$  )

元素	地硒病区石煤	地氟病区石煤
氟	442 ( 252 ~ 657 )	815 ( 433 ~ 1128 )
硒	540 ( 210 ~ 1332 )	212 ( 166 ~ 272 )

注：括号内为含量范围。

对两个病区玉米中的氟和硒的含量也进行了测定，结果发现地氟病区玉米的含氟量 (  $40.94 \pm 8.03 \mu\text{g/g}$  ) 明显高于地硒病区玉米的含氟量 (  $15.20 \pm 4.56 \mu\text{g/g}$  ) (  $P < 0.01$  )，而两地玉米的含硒量分别为  $4.52 \pm 0.2 \mu\text{g/g}$  和  $4.44 \pm 2.33 \mu\text{g/g}$  (  $P > 0.05$  )，却无明显差异。两个病区的人均以玉米为主食，从氟和硒的摄入量计算，都可能导致氟硒联合中毒。经过两个病区的对比研究，氟硒联合中毒仅发生在地硒病病区。

在地硒病区，检查了 22 例典型慢性地硒病患者，他们具有毛发脱落、头发稀疏、指 ( 趾 ) 甲变形、增厚、发黄、脆性增高等特有症状。同时，本组患者均出现不同程度的氟斑牙，肘关节屈曲变形等地氟病的典型症状，经 X 射线拍片检查，发现他们都有骨膜增生钙化、骨间膜钙化、骨小梁增粗紊乱、

关节囊和韧带附着处骨化等地氟病 X 射线征象。化验检查结果：血硒  $3.48 \pm 1.32 \mu\text{g/g}$ ，发硒  $21.58 \pm 8.74 \mu\text{g/g}$ ，尿氟  $7.36 \pm 4.57 \mu\text{g/g}$ ，表明本组患者体内氟硒含量明显超过正常标准。

然而，在地氟病区对 21 例典型的氟骨症患者调查中，发现他们的血硒高达  $2.98 \pm 0.36 \mu\text{g/g}$ ，发硒高达  $29.10 \pm 13.17 \mu\text{g/g}$ ，并不出现任何硒中毒症状。这一现象用单一元素对人体的毒害作用是无法解释的。据此作者认为，食物中含有高量氟可能对硒的毒性产生了抑制，而硒对氟的毒性却无抑制作用。此后，又用四膜虫为实验模型，对氟和硒的相互作用进行了深入研究，结果证实大剂量的氟可以拮抗硒的毒性作用，并确定了其剂量关系。

## 七、饮茶型氟中毒

近年来，四川、内蒙古、新疆、青海等地氟科技界陆续报道由于大量饮茶导致氟中毒流行，其共同特点是在少数民族地区饮水、空气氟、食品氟含量均较低。表 2—30 是 1988 年周敬思综合报告中的全国许多地区的茶氟含量资料[101]，并提出了研制低氟茶的建议，目前尚未取得明显进展。表 2—31 列出了中国 10 种名茶的氟含量。

表 2—30 中国茶叶的氟含量 ( $\mu\text{g/g}$ ，干重，下同)



地区	样品份数	含氟范围	均值
广西	91	2.1 ~ 161.0	69.8
柳州地区	33	34.0 ~ 100.0	94.3
南宁地区	32	34.0 ~ 161.0	79.5
广东	93	23.6 ~ 277.8	81.7
广州	29	50.5 ~ 422.2	151.5
广东	26	50.5 ~ 422.2	152.1
福建	19	62.5 ~ 190.0	95.8
云南	23	32.0 ~ 125.0	64.6
四川	14	62.0 ~ 132.0	80.2
四川雅安	46	31.2 ~ 212.5	85.6
湖北	20	28.0 ~ 285.0	115.7
湖北	204	13.0 ~ 425.0	131.7
湖南	26	54.6 ~ 329.4	188.7
江西	87	35.0 ~ 475.0	159.1
浙江	161	27.9 ~ 453.7	144.0*
浙江	92	50.0 ~ 362.5	156.8
安徽	60	37.5 ~ 172.5	88.5
江苏	45	70.0 ~ 550.0	227.1
陕西安康	21	52.7 ~ 212.6	101.4
河南	45	63.1 ~ 636.4	162.0
产地不明	202	31.7 ~ 521.5	121.8
合计	1359	2.1 ~ 636.4	—
算术平均值	—	—	125.8

注：1.本表的茶叶品种为绿茶、红茶、花茶，砖茶未计入。2.有\*者茶氟用沸水提取，余均为酸浸提取。

表 2—31 中国 10 种名茶的氟含量 (  $\mu\text{g/g}$  )

名称	产地	氟含量
西湖龙井	浙江	12.7
碧螺春	江苏	20.5
都均毛尖	贵州	16.1
铁观音	福建	14.2
庐山毛尖	江西	24.9
竹叶青	四川	21.7
玲珑茶	湖南	8.7
白毛尖	浙江	7.7
信阳毛尖	河南	39.0
紫阳茶	陕西	49.5
均值		21.5

1993 年白学信等调查报告[102]，四川道孚是一个以藏族为主的乡的居民以青稞、小麦、土豆为主食，吃糌粑、喝砖茶水，饮水氟  $0.18 \pm 0.6\text{mg/L}$ ，茶水氟  $3.95 \pm 2.40\text{mg/L}$ ，日饮茶量 3 ~ 5L，仅从茶水中摄氟量就达 10 ~ 20mg/d，成人尿氟平均为  $4.52 \pm 2.59\text{mg/L}$ ，从而导致氟骨症流行。

检查 119 名小学生，氟斑牙检牙率 53.8%，症状较轻。对 16 岁以上的 685 人检查，确诊为氟骨症的 216 人，检出率 31.5%。

砖茶含氟高主要与原料有关。茶叶老、嫩含氟量差别很大。据测定，“一芽二叶”嫩茶含氟 18 ~ 84mg/kg，成熟叶 395 ~ 618mg/kg，老叶 1324 ~ 1826mg/kg。如在砖茶生产中适当减少老茶叶的比例，增加嫩茶叶，可降低一些含氟量，这样就要提高砖茶价格，也未能从根本上解决问题。四川省卫生防疫站发现小粒胫骨炭有明显降氟效果。用纱布包装除氟剂与砖茶共煮，结果使茶水氟含量由 2.93mg/L 降至 1.54mg/L，下降达 45%，明显减少了摄氟量。

## 八、地氟病的卫生标准

地氟病的卫生标准包括诊断标准及评价标准，是国家的重要技术法规和搞好氟病防治的重要手段，也是执行卫生监督、监测和管理的法定依据。

### (一) 现有的卫生标准

(1) 饮用水含氟量 1.0mg/L 为中华人民共和国卫生部批准的 GB—5749—35“生活饮用水卫生标准”。

(2) 居民区大气含氟量一次最大允许浓度为  $0.02\text{mg/m}^3$ ，日平均浓度为  $0.007\text{mg/m}^3$ ，为中华人民共和国卫生部、基本建设委员会、国家计划委员会、劳动总局批准 (TJ39—79)。

(3) 食品氟标准可见 GB—809—84 (表 2—32)：

表 2—32 食品氟标准

品名	氟含量 (mg / kg)
大米、面粉	1.0
其它粮食	1.5
豆类	1.0
蔬菜	1.0
水果	0.5
肉类	2.0
蛋类	1.0

(4) 每人每日总摄氟量为：卫生部食品氟允许量科研协作组建议值 3.5mg/d 人；卫生部初级卫生保健计划规定值 mg/d 人；18 省、市饮水氟科研协作组建议值 4mg/d 人。

(5) 氟斑牙分度法 (见本章第四节、三 (一))。

(6) 氟骨症分度法 (见本章第四节、三 (二))。

(7) 病区划分标准 (略)。

(8) 测定方法标准 (略)。

## （二）“八五”要完成的地氟病卫生标准

鉴于现有地氟病卫生标准多为部颁或科研协作组的建议值，尚无国家标准，对防治工作极为不利，为此 1991 年卫生部指示在全国卫生标准技术委员会下设地方病标准分委员会。确定要在“八五”期间完成的地氟病卫生标准项目如下：

- （1）氟斑牙的诊断标准。
- （2）氟骨症的临床诊断及分型分度标准。
- （3）X 射线诊断及分型分度标准。
- （4）病区划分标准。
- （5）改水、改灶降氟防治效果的评价标准。
- （6）氟总摄入量标准。
- （7）氟测定方法的标准。
- （8）空气、水、尿氟的正常值标准。
- （9）氟骨症防治标准。
- （10）氟骨症疗效判定标准。

## （三）制订地氟病卫生标准的原则和要求

我们认为，制订氟的卫生标准的原则应是：保护人群健康、科学性和宽严适度。要求自始至终把保护人群健康放在首要位置，要做到任何一种化学物质都在标准浓度范围内，不论男女老幼、终身都不致产生任何损害。科学性是要做到有代表数量的调查研究工作，包括人群流行病学调查和动物毒理实验。宽严适度，是既要有科学依据，又要注意到它的可行性。先抓饮水氟、空气氟和总摄氟量等的标准，而涉及到诊断、分度、评价等标准则要求简要可行，避免繁琐。

## （四）历史的经验

就现有的国内外氟的卫生标准来看，按上述原则和要求来制订标准的是十分少见的，其中以影响最大的饮水氟卫生标准最为突出。

早在 30 年代，美国口腔科医生 Dean 通过流行病学调查发现，氟斑牙的流行程度随着水氟浓度的增加而加重，并于 1933~1939 年先后制定和修订了氟斑牙诊断标准以寻求损害牙齿的最小浓度。1942 年，Dean 对美国 10 个州、22 个城市 5824 名白种儿童作了调查，其中主要是 12~14 岁儿童。结果认为，水氟的适宜浓度为 1.0~1.5  $\mu\text{g/g}$ ，此时的氟斑牙指数在 0.4~0.6。Dean 指出，饮用含氟量为 1.0~1.5  $\mu\text{g/g}$  的水的 7000 名儿童的龋患率要比国家龋齿平均患病率低 50~60%。在饮水中加入 1  $\mu\text{g/g}$  左右的氟来预防龋齿，可不考虑因氟引起的抗酶作用。这就为国际水氟标准、饮水加氟标准定下了基数，为世界各国所广泛采用，50 多年来仍在起作用。1957 年，Galagan 采用最高气温为基数来推算适宜水氟浓度。1962 年，美国公共卫生局同样采用最高气温为基数确定水氟标准。1971 年，世界卫生组织提出和美国相同的水氟标准，上限为 0.8~1.7  $\mu\text{g/g}$ ，相应最高气温年平均值为 10.0~32.5。1973 年，前苏联按气候带制定水氟标准，I 气候带为 1.5  $\mu\text{g/g}$ ，II 气候带为 1.2  $\mu\text{g/g}$ ，III 气候带为 0.7  $\mu\text{g/g}$ 。对照上述原则和要求不难看出，这些标准的制定都是比较粗糙和不严谨的，出发点不是防氟斑牙而是防龋，且都没有做毒理实验。影响所及不仅为饮水加氟开了方便之门，也为氟中毒防治增加了许多困难，增加了过量氟的负面作用。

1956 年，我国饮水氟标准定为 1.5  $\mu\text{g/g}$ ，1976 年改为不超过 1.0  $\mu\text{g/g}$

至今，这是参照国外的标准制定的。目前我国大多数城市的自来水含氟量都在  $0.6 \mu\text{g/g}$  以下（见表 2—33）。

表 2—33 我国城市饮水氟、总硬度资料

名称	水源类别	水氟浓度 ( $\mu\text{g} / \text{g}$ )	总硬度 ( $\mu\text{g} / \text{g}$ )	备注
杭州	地面水	0.2	20 ~ 50	
合肥	地面水	0.1 ~ 0.6	30 ~ 45.7	
重庆	地面水	0.12 ~ 0.24	56 ~ 85.8	
蚌埠	地面水	0.15	56.9	
济南	地面水	0.22	115.0	
青岛	地下水	0.25 ~ 0.65		
张家口	地下水	0.8	127.9	
大连	地面水	0.16	97.1	
南宁	地面水	0.05	6.8	
南昌	地面水	0.06	25.2	
石家庄	地下水	0.2 ~ 0.4	190.0	
西安	地下水	0.38	111.4	
雅安	地面水	0.26 ~ 0.6	32.8 ~ 116.4	
长春				
(1) 水库	地面水	0 ~ 0.3	43.8 ~ 83.0	
(2) 深井水	地下水	0.14 ~ 0.4	103.2 ~ 233.2	
上海	地面水	0.5 ~ 0.6	132 ~ 171	
广州	地面水	0.3	40 ~ 66	
长沙	地面水	0.1 ~ 0.3		
长春	地面水	0.26 ~ 0.3	80	
兰州	地下水	0.4	250	
武汉	地面水	0 ~ 0.2	63 ~ 75	
贵阳	地面水	0.3		
	地下水	0.49		
太原	地下水	0.25 ~ 0.5	134.0 ~ 1260	菜园村水厂 水氟 $0.7 \mu\text{g} / \text{g}$ 硬度 $17.7 \mu\text{g} / \text{g}$
郑州	地面水	0.41 ~ 0.54	105.9 ~ 119.5	
	地下水	0.36	139	
桂林	地面水	0.12	37.0	
保定	地面水	0.19	150.0	
吉林	地面水	0.20 ~ 0.24	50.0	
南京	地面水	0.14	61.0	
昆明	地面水	0.1 ~ 0.5		
福州	地面水	0.25 ~ 20		
厦门	地面水	0.1 ~ 0.15	5 ~ 30	
哈尔滨	地面水	0.495	35.0	
西宁	地面水	0.14 ~ 0.18	70 ~ 245.3	
	地下水	0.18 ~ 0.22	90.5 ~ 170.5	
北京	地下水	0.25 ~ 0.5		

## 九、地氟病的综合治理

### (一) 采用新的防治模式是当务之急

地氟病是“穷病”，穷困或许是最重要的病因。只有兼用社会科学、社会医学的知识，采用生物、心理、社会医学模式，自然因素、社会因素一起抓，从点到面地开展综合治理才能收到事半功倍的效果。

### (二) 上坑村的经验[103]

上坑村是广东潮阳县的氟病村。1984年的调查表明，一个220户、1314人的村子由于水源性氟病的折磨，604个劳动力中，竟然有1/3的人完全或部分丧失了劳动能力。赤贫的有50户，每户都有氟骨症患者。通过领导落实的改水降氟、造林、种植果木、办厂等综合治理措施，对解决氟病问题提供了有益的经验。

### (三) 地氟病综合治理的内涵

魏赞道等认为，地氟病综合治理的内涵应包括下列几个方面[104]：

1. 切断氟源，降低总摄氟量 由于过量氟是氟病的直接原因，而氟的来源又是多方面的，因此首先必须切断氟源，降低总摄氟量，即采取改水、改灶措施把成人每天从饮水、食物、空气等方面摄入的总氟量降至允许范围内(不超过4mg)。

2. 发展生产，提高生活、文化和教育水平 在贫困地区，如果不能很快越过温饱线，提高生活、文化、教育水平，提高自我保健意识，即使改了水和灶也是难以巩固的。

3. 落实初级卫生保健计划，提高抗氟抗病能力 “2000年人人享有卫生保健”是1977年第30届世界卫生大会决定的全球战略目标。1986年，我国政府已明确表示对这一目标的承诺，并陆续在各地实施。落实农村初级卫生保健计划是为占人口比重最大的农民提供最基本的医疗和预防保健条件。

4. 开展科学研究 要宏观和微观相结合、现场和实验相结合，要多学科介入，特别是要用社会医学的原则、知识和方法指导研究，要避免重走就事论事和单打一的弯路。

5. 药物治疗 目前已开发出许多治疗药物，下面介绍的内容可供参考[105]。

(1) 镁剂。1954年，Weddle发现人体氟随着饮水中 $MgCl_2$ 含量的增加而减少。1981年，Marier认为高镁食物有抗氟作用。1970年，宁夏地氟病研究组用卤碱治疗氟骨症80例。1975年，Rao等在实验基础上用蛇纹石治疗10例患者，效果明显。近10年来，我国在蛇纹石治疗氟病方面做了大量调查研究工作，蛇纹石及其制剂成为治疗氟病的主要药物；但各地报告的疗效差别很大，可能和原料品种有关。近年来，刘海滨等通过系统的实验研究和临床观察，认为经精选的蛇纹石确有良好疗效且不含可能致癌的石棉。

(2) 铝剂。1949年以来，Black、Weddle、Hodge等就观察到铝有抗氟作用。1963年，Buttner用铝剂治疗急性氟中毒患者。1965年，吉林省地氟病一所用氢氧化铝凝胶治疗氟骨症患者。1987年以来，贵阳医学院等就氟与铝的联合作用问题进行了系统的调查研究。动物实验表明，在一定条件下氟、铝可发生联合作用而导致骨软化，这些条件是氟：铝二2 1和饲料、食品中的自然铝。

(3) 硼剂。Kochman(1973)、Bear(1977)、Grunewald、Elsair(1970)等曾分别用小球藻、小鼠、大鼠和家兔做硼的抗氟中毒实验指出,硼可用作氟中毒的解毒剂。1980年,贵阳医学院通过动物实验表明硼有促进排氟作用。在此基础上,该院与毕节县防疫站协作,集中患者31例用硼砂治疗,效果明显。1988年高淮钢等报告,实验动物加硼后促进氟的排出,骨铜、锰明显增加,血氟含量降低;铜、锰、铁功能恢复,血、骨中的钙、镁含量正常。1991年宋沈超等报告,硼砂、硅酸钠能减少大白鼠氟吸收和蓄积作用。在高氟、高铝条件下,硼不能有效阻止氟吸收和蓄积,也不能有效地增加尿氟排出,但能使骨铝显著下降,使受损的肾功能改善。

(4) 铜剂。铜对生物体结缔组织、红细胞、心血管系统、中枢神经系统都有重要作用。1980年,Krishnamachari、Jolly报告,印度南部地氟病区的膝外翻综合症可能是由于摄入铝多、排出铜多所致。1987年,Mittal等用家兔实验的结果表明,小剂量铜可引起骨质疏松,较大剂量的铜能减轻由氟中毒引起的骨质疏松。1988年,张华等对氟中毒大鼠补铜实验,结果实验组动物氟斑牙率降低,血、骨和肝脏氟含量降低,肾氟含量明显增加,尿氟排出量增加,无明显骨硬化。

(5) 麦饭石剂。麦饭石是一种无机铝硅酸盐类矿物,1988年,王简学等用氟中毒大鼠实验表明:麦饭石具有抗氟作用。1989年许国璋等报告,用中华麦饭石治疗氟骨病6个月,平均疗效为91.6%。1990年,G.S.Li等报告了中华麦饭石对骨软化大白鼠中毒模型研究,证明麦饭石可减轻氟中毒,同时生化改善。

(6) 氟痛康。系1991年卢振明等用蛇纹石、硼砂、Vc、牡蛎研末按一定比例配制的合剂。85例患者治疗3月后,总有效76例,总有效率89.14%。

(7) 愈氟灵。周振龙等用愈氟灵(抗胆碱药)治疗45天,有效率97.22%。患者血中胆碱酯酶活性上升,乙酰胆碱含量下降,肌电图自发电位减少。

(8) 中药。在农村氟病区,中医中药包括草医、草药是解除氟病患者的主要手段。各地已开发出许多效果良好的方剂,其中以苳蓉丸、苳蓉冲剂、复方硼砂片、骨仙灵等效果较好。

## 第七节 饮水加氟防龋问题

### 一、问题的提出

为了预防龋齿，1945年美国开始饮水加氟。至80年代末，估计全世界约有2.5亿人饮用加氟水，一般加氟量为 $1.0\mu\text{g/g}$ ，其中，1.2亿人生活在美国（占总人口的50%），巴西约有5000万（相当于总人口的35%），俄罗斯有4000万（总人口的15%）。此外，还有9%的英国人、2/3的澳大利亚人和新西兰人、50%的加拿大人饮用加氟水[106]。饮水加氟声势之大远远超过氟病防治。利用氟的好处和防止过量氟的害处是两个完全不同的概念。近十年来主张加氟的势头有所减弱，不少发达国家都不再进行饮水加氟，有的国家用法律规定不准加氟；但是，经历了半个世纪的饮水加氟问题并没有最后解决。1992年，美国公共卫生牙科学会仍然认为饮水加氟是预防龋齿的最佳方法。

### 二、两种截然不同的意见

对于饮水加氟历来存在两种截然不同的意见，现择要介绍如下。

1. 赞成派的意见 早在80年代Smith[106]就说过：经过广泛研究，三十五年来确定了饮水氟 $1.0$ 或 $1.5\mu\text{g/g}$ 对于减少龋齿是有益的。饮水加氟可预防2/3以上的龋齿，它对不论年纪大小的人都是安全的，且一生受益。在美国，饮水加氟几乎受到医学和牙科协会的一致赞誉，认为 $1.0\mu\text{g/g}$ 水氟是降低龋齿的经济、有效、正确、安全的途径。1989年，“美国公共卫生”杂志79卷5期的编辑部文章指出，饮水加氟已被广泛确认为现代公共卫生最重要的措施之一，就像饮水加氯消毒和计划免疫一样。从1945年加氟以来，氟已为美国所有居民的健康作出了重要贡献。1979~1980年全国调查表明，学龄儿童的龋齿率比8年前下降了37%。“许多非加氟地区极力反对在他们地区长期不给饮水加氟”，文章最后说：“我们为有大量的科学加氟和氟化物资料继续证明在美国使用氟对居民安全和在改善居民健康上有效而感到庆幸”[107]。1991年Mahoney报告指出：经过调查，纽约州骨癌及骨肉瘤发病率与饮水加氟无关。1993年Cohn指出，他对饮水加氟与20岁青年骨肉瘤发生明显相关这一结论持怀疑态度，两者没有线性关系，因此不能作为停止加氟的依据[108]。

2. 反对派的意见 1978年，德国给水协会停止饮水加氟，其依据是[109]：

(1) 饮水是一种食品，而氟及其化合物是有毒物质。自来水厂的任务是供水以满足食品的要求。

(2) 龋齿不是因为缺少氟，而是一般营养缺乏以及牙齿不好导致的疾病。

(3) 医学方面对饮水加氟的目的性以及长期氟积蓄的无害性，在世界范围内都有争论。

(4) 氟作为药物可用以治疗的范围是极小的。所谓适宜的氟浓度（ $1\text{mg/L}$ ），长期使用已近乎中毒。

(5) 许多食品，特别是在工业区，氟化物是很多的，且不能控制人体摄



氟量，这就可比适宜量高出若干倍。

(6) 既然摄入总氟量不能控制，那么要求自来水厂十分准确地加氟也是没有意义的。

(7) 牙齿发育阶段的儿童所饮用的水少于供水量的 10%。饮水加氟造成环境毒物的负担，这些毒物又将通过水体进入食品中去。

1974 年，美国参、众两院通过了禁止在饮水中投加预防药物的法令；并认为，根据最新认识，龋齿不是由于氟不足引起的，主要是饮食缺陷的结果。哥伦比亚卫生部牙齿保健服务司前主任 Alan S. Gray 发现，该省仅 11% 的人饮用加氟水，龋齿的平均数低于加拿大一些地区，而那里 40~70% 的人饮用加氟水。哥伦比亚学生中无龋齿百分比最高的地区是完全不加氟的。Robert 指出，加氟的作用被过高地估计了，加氟的经济效益也被夸大了。1987 年 Iikka Aynala 指出，至今没有确凿证据证明饮水加氟是预防骨质疏松的有效方法[110]。1989 年 Colquhoun 报告[111]，新西兰有一半人口饮用加氟水。官方对人口最多的六大行政区的统计资料表明，儿童龋齿的差异不大，且同饮水加氟与否无关。作者以证据提示，如果考虑到社会经济状况的差异，饮水不加氟地区儿童牙齿的健康状况会更好。丹麦的研究表明，重视预防的学校牙齿保健机构所能达到的牙齿健康水平和饮水加氟的效果相当。1990 年 Sutton 的报告指出[112]，加氟作用的最终失败是不可避免的，因为它有两个谬误，即：氟是必需微量元素和氟含量低于约  $1.0 \mu\text{g/g}$  的水为“氟缺乏”。新西兰的 Colquhoun 和 Mann 及澳大利亚的 Diesendorf 已经证实，加氟在他们国家已经失败。由国家牙科研究院调查了来自美国 84 个地区的 39207 名 5~17 岁儿童的资料表明，加氟在美国也失败了。长期生活在加氟地区儿童的龋齿不比那些生活在不加氟地区的少。1993 年 Yiamouyiannis 的研究表明[61]：

- (1) 饮水加氟地区 20 岁以下男性的骨癌发病率年上升 0.95/10 万；
- (2) 饮水加氟地区 20 岁以下男性骨肉瘤发病率年上升 0.850/10 万；
- (3) 饮水加氟地区所有男性骨癌死亡率和发病率分别上升 0.23/10 万和 0.44/10 万。

天津资料表明，饮水氟水平与全癌、泌尿系癌和淋巴造血癌的年龄标化发病率存在正相关关系。

### 三、广州市饮水加氟的教训[113]

通过 1960~1966 年调查，广州市中、小学生龋齿率为 63.82%，而饮水含氟量只有  $0.2 \sim 0.3 \text{mg/L}$ ，口腔专家们建议仿照外国经验进行饮水加氟。加氟 10 年后发现，龋齿患率虽有降低，但是氟斑牙却不断增加。因此，广州市政府鉴于饮水加氟实属弊多利少，于 1983 年 10 月 1 日断然宣布停止（见表 2—34、表 2—35）。

鉴于我国氟病流行的广泛性和严重性以及广州市饮水加氟沉痛教训，促使人们更加认真思考如何处理好兴氟利与除氟害的轻重缓急问题。从宏观和多因素出发，充分运用氟研究的成果探讨有效方法，搞好防治工作。

表 2—34 广州市自来水加氟前后龋病斑釉情况

时期	调查时间	年龄	调查人数	龋病率(%)	龋均	斑釉率(%)	报告者
加 氟 前	1960	大中小 学生	13000	63.50	—	—	中山医学 院
	1966	13 ~ 17 岁	1589	63.90	1.80	1.10	中山医学 院
	1965	7 ~ 17岁	3596	67.29	2.53	8.84	朱端伯
	1966	7、11、 16岁	2810	60.60	2.08	10.53	黄铭楷
	合计			20995	63.82	2.14	6.82
加 氟 后	1976	13 ~ 16 岁	924	27.50	0.50	47.20	中山二院
	1979	中小学 生	2000	40.90	1.10	78.10	吴子美
	1975 ~ 1979**	7 ~ 17岁	38223	42.23	—	52.99	广州卫生 防疫站
	1982 , 6	12 ~ 17 岁	432	47.00	1.14	40.88	郭媛珠
	合计			41579	39.41	0.91	54.79

\*可疑斑釉未列入内。

\*\*5个医疗卫生单位、9次调查结果。

表 2-35 广州市各行政区平均每人每日摄入氟总量 (mg/d·人)

类别	郊区芳村片		海珠区		越秀区		荔湾区		东山区	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
粮食 0.5kg	2.14	52.9	2.14	55.3	2.14	60.9	2.14	61.2	2.14	61.1
蔬菜 0.75kg	0.35	8.7	0.35	9.0	0.35	10.0	0.25	10.0	0.35	10.0
猪肉 33g	0.08	2.0	0.08	2.1	0.08	2.3	0.08	2.3	0.08	2.3
鱼肉 17g	0.04	1.0	0.04	1.0	0.04	1.1	0.04	1.1	0.04	1.1
饮水 2L	1.32	32.7	1.22	31.5	0.86	24.5	0.86	24.6	0.86	24.5
空气 7m <sup>3</sup>	0.112	2.8	0.42	1.1	0.042	1.2	0.028	0.8	0.035	1.0
合计	4.042	100	3.872	100	3.512	100	3.498	100	3.505	100

## 第八节 氟的测定方法[114 ~ 131]

氟在大气、水、矿物等外环境中及各种生物体内的含量是衡量生态环境质量及人类健康的重要标尺之一。氟的分析测定是氟化学中的重要课题。

迄今为止，氟的分析通常是采用比色法及氟离子选择电极法。

### 一、比色法

自 1958 年 Belcher 等报道了利用氟试剂（1, 2-羟基萘醌-3-甲撑胺基-N, N-二乙酸；AlizarinComplexoneALC）定量氟以后，氟的比色测定一般用直接法。

水质分析中氟的测定如下：

1. 原理：在酸性溶液中， $F^-$  与  $Zr^{4+}$  生成稳定络合物  $(ZrF_6)^{2-}$ ，从而使茜素锆溶液的颜色从蔷薇红变为黄红色，颜色的改变与氟的含量成比例关系，基于此即可定量氟。

2. 主要试剂 约有四种：

（1）氟标准溶液。称取干燥的氟化钠（分析纯）1.1055g 溶于少量去离子水中，准确移入 500ml 容量瓶稀释至刻度，贮于塑料瓶中。此溶液浓度为 1mg/mL。

临用时稀释 10 倍，成为 100  $\mu$ g/mL 的氟离子标准溶液，贮于塑料瓶中。

（2）氧氯化锆溶液，浓度 0.5%。

（3）茜素磺酸钠溶液，浓度 0.5%。

（4）茜素锆溶液，取 4mol/L 硫酸 200mL，加 6mol/L 盐酸 240mL，加 0.5% 氧氯化锆溶液 100mL，摇匀，再加 0.5% 茜素磺酸钠溶液 300mL，摇匀，放置 3 天后过滤使用。保存于阴凉处，一个月内有有效。

3. 标准曲线 准确吸取 0、25、75、100、150  $\mu$ g 的氟标准溶液于 50mL 容量瓶中，稀释至刻度，加茜素锆溶液 1.5mL，摇匀。放置 30min 后于波长 530nm 处，用 3cm 比色池，以试剂空白为参比进行比色，绘制标准曲线（1h 内稳定）。

4. 分析样品 吸取水样 50mL（ $F^-$  含量为 0 ~ 150  $\mu$ g）于 50mL 容量瓶中，然后按标准曲线相同方法进行，计算氟含量。

5. 讨论有几点应注意：

（1）若在野外可改为目视比色法进行测定，目视系列可测至（ $F^-$ ）100  $\mu$ g/50mL。

（2）铁含量高时（2mg/L）干扰测定，可在显色剂中加入固体抗坏血酸至约 2% 再使用。

（3）水样中干扰物质超过以下数值时，则须采用蒸馏法分离，或在标准系列中加入同样数量的干扰物质以抵消其影响，才能进行比色测定：矿化度 500mg/L， $SO_4^{2-}$  200mg/L， $Cl^-$  500mg/L， $Al^{3+}$  0.5mg/L， $H_2PO_4$  1mg/L，色度 25 度， $Na^+$  1000mg/L， $NO_3^-$  300mg/L。

### 二、氟离子选择电极法

由 Frant 和 Ross 在 1966 年首先制得，以氟化镧单晶体作为敏感膜的氟离子选择电极使氟的分析得到重大发展。这种可以在实验室自制的电极其结构及测定装置见图 2—4。氟离子电极能在  $10^{-6} \sim 10^{-1} \text{mol/L}$  这样 6 个数量级的氟离子活度范围内给出能斯特线性响应关系，并可根据样品的具体情况采用校正曲线法、标准加入法（或减量法）、电位滴定法、Gran 图解法等手段进行测定。因其简便、快速而且对测定时样品溶液的要求并不苛刻等特点，氟离子选择电极得到广泛应用。

### （一）骨中氟的测定

1. 基本原理 骨中氟由骨本身的钙质所“固定”。将骨样灼烧灰化，用稀盐酸溶解骨灰，调节 pH 值后加入 TISAB 溶液。采用氟离子选择电极的校正曲线法进行测定。

TISAB 即是总离子强度调节剂（Total Ionic Strength Adjustment Buffer），它具备三个作用：

（1）因为氟离子选择性电极是对溶液中氟离子的活度进行响应，为保证样品溶液与标准溶液的离子活度系数基本相同，加入 TISAB 的大量离子使溶液总离子强度基本固定不变；

（2）其缓冲 pH 值（5.0~5.5）消除了  $\text{OH}^-$  干扰，并且不易形成氟化氢缔合物；

（3）电极对  $(\text{AlF}_6)^{3-}$ 、 $(\text{FeF}_6)^{3-}$  络离子基本无响应，TISAB 的柠檬酸盐络合  $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$  使

原来被它们络合的氟离子游离出来。TISAB 组成为：氯化钠 1mol/L，醋酸 0.25mol/L，醋酸钠 0.75mol/L，柠檬酸三钠 0.001mol/L。

### 2. 仪器与试剂包括以下几项：

（1）氟离子选择电极。电极的氟化镧单晶敏感膜切勿以硬尖物碰、擦。晶片上的油污可用棉花球沾丙酮或四氢呋喃轻轻擦拭，再用去离子水冲洗。使用前，必须在去离子水中浸泡 2h 以上活化（其间更换 2~3 次水），用活化好的电极测定去离子水与  $10^{-6} \text{mol/L}$  的氟标准溶液，其毫伏值应相差 15mV 以上。

（2）饱和甘汞电极。

（3）DD-2B 型电极电位仪。

（5）TISAB 溶液（总离子强度  $\mu=2.0 \text{mol/L}$ ）。500mL 去离子水置于 1L 容量瓶中，加入 57mL 分析纯水醋酸，58.5g 分析纯氯化钠，12g 分析纯柠檬酸三钠，以 6.0mol/L 氢氧化钠溶液滴至 pH 为 5.0~5.5（约消耗 125mL），用去离子水稀释至 1L。

（6）标准氟溶液，溶解 22.1mg 干燥氟化钠（分析纯）于去离子水中，稀释至 1 升。浓度为  $10.0 \mu\text{g}/1.00\text{mL}$ （ $10 \mu\text{g/g}$ ），然后稀释此溶液配成以下标准溶液： $5.0 \mu\text{g}/1.00\text{mL}$ ， $1.0 \mu\text{g}/1.00\text{mL}$ 、 $0.5 \mu\text{g}/1.00\text{mL}$ 、 $0.1 \mu\text{g}/1.00\text{mL}$ 。

（7）溴酚蓝溶液。浓度 0.05%。

（8）盐酸。浓度 0.25mol/L。

（9）氢氧化钠溶液，浓度 0.5mol/L。

3. 校正曲线的绘制 准确吸取 0.1、0.5、1.0、5.0、10.0 ( $\text{F}^-$  为  $\mu\text{g/mL}$ )

标准溶液分别放入 5 只 50mL 塑料烧杯内，分别准确加入 10mLTISAB，插入电极，在缓慢而均匀搅拌下由低浓度到高浓度测定各标准溶液的毫伏值。用二级对数坐标纸， $F^-$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) 为对数坐标及毫伏值为算术坐标绘图。

4. 骨样的处理 取 1~30g 鲜骨，将骨面上的肉脂刮洗干净，在 105 下烘 4h，称出干骨重。放在瓷蒸发皿中，在通风柜内电炉上灼烧至无烟，在马弗炉中 550 下灰化 5~6h，称出骨灰重，碾碎备用。算出骨灰与干骨重的比例系数  $a$  (大约为 1/2)。

5. 分析操作 准确称取 0.02~0.025g 骨灰于 25mL 容量瓶内，加入 5mL 0.25mol/L 盐酸将它溶解，加一滴 0.05% 溴酚蓝，以 0.5mol/L 氢氧化钠中和溶液至刚显蓝色 ( $\text{pH}=4$ )，准确加入 12.5mLTISAB 溶液，以去离子水稀释至刻度，摇匀。

将溶液倒于 50mL 石英杯或塑料杯内，插入电极，在缓而均匀搅拌下测毫伏值，然后从校正曲线上查出对应的氟离子浓度  $A$  ( $\mu\text{g/mL}$ )。

结果计算：

干骨中氟含量 ( $\mu\text{g/g}$ ) =  $(A \times 12.5/W) \times a$  ( $\mu\text{g/g}$ )

式中， $A$ ——从校正曲线上查出的氟浓度 ( $\mu\text{g/g}$ )；

$a$ ——骨灰重与干骨重的比例系数；

$W$ ——骨灰样品重 ( $\text{g}$ )。

6. 说明 Irlweek 等以氟电极测定健康人骨氟量为  $100 \mu\text{g/g}$  左右，氟骨病患者骨氟量为  $400 \mu\text{g/g}$  左右。

## (二) 人发氟的测定

1. 原理氟离子电极与外参比电极 (SCE) 插入样品溶液中，多次加入已知量的标准氟溶液 (其浓度为样品溶液氟浓度的 10~100 倍)，记下各电位值，其电极电位按能斯特方程式响应：

$$E = E_0 - S \lg \left( \frac{C_0 V_0 + C_s V}{V_0 + V} \right) f + E_j$$

式中， $E_0$  为标准电位； $E_j$  为液接电位； $S$  为电极斜率 (20 时  $58.17\text{mV/pF}$ )； $C_0$  为样品溶液氟浓度； $V_0$  为样品溶液体积； $C_s$  为标准溶液氟浓度， $V$  为标准溶液体积； $f$  为溶液中氟离子活度系数。

将上等式变换，可得

$$(V_0 + V) 10^{-E_s^{-1}} = 10^{-(E_0 + E_j) S^{-1}} \times f (C_0 V_0 + C_s V)$$

如果样品溶液与标准溶液保持基本上是高离子强度，则  $f$  与  $E_j$  是常数，于是， $10^{-(E_0 + E_j) S^{-1}} \times f$  是常数。

在多次标准加入中， $C_0$ 、 $V_0$ 、 $C_s$  与  $S$  均为常数， $E$  值是  $V$  的函数。于是，以  $(V_0 + V) 10^{-E_s^{-1}}$  对  $V$  作图得一条直线，外推与横轴交于  $V_e$ ， $V_e$  为负值。此时， $(V_0 + V) 10^{-E_s^{-1}} = \text{常数} \times (C_0 V_0 + C_s V_e) = 0$

$$C_0 = -C_s V_e / V_0$$

格朗图解数据的作图可采用普通坐标纸以  $(V_0 + V) 10^{-EF/2.3RT}$  对  $V$  作图，也可用反对数坐标的格朗绘图纸或湖南大学化学化工系的 HDGP 纸以  $E$  对  $V$  作图。另外，若通过编程以计算机处理，则更为方便。

2. 仪器及试剂 包括以下几项：

- (1) 氟离子选择电极 (同前) ;
- (2) 饱和甘汞电极 ;
- (3) 901 型离子计 ;
- (4) 电磁搅拌仪 ;
- (5) 500mL 氧瓶 ;
- (6) 衬贴胶水纸的滤纸旗 ;
- (7) 100  $\mu$  L 微量进样器 ;
- (8) TISAB (同前) ;
- (9) 氟标准液 ( $1.00 \times 10^{-8}$  mol/L ~  $1.00 \times 10^{-5}$  mol/L) 。

3. 发样准备 剪下的头发以 1% 的洗发液浸泡数分钟后用自来水清洗, 然后再用去离子水洗涤数次。置于炉中在 100  $^{\circ}$ C 下烘干 2h, 用干净剪刀将其剪碎, 长度约为 1mm, 置于干燥皿中保存。

4. 分析方法 按氧瓶分解法燃烧分解样品。将 40.00 ~ 50.00mg 发样包裹在衬贴胶水纸的滤纸旗中, 在内装 15mL TISAB 的氧瓶内燃烧分解。燃烧产物被完全吸收后, 冲洗铂丝及瓶塞, 将溶液全部转移到 25mL 容量瓶中, 再以 TISAB 稀释至刻度。准确吸出 1mL 溶液置于烧杯中, 放入电极, 在缓慢而均匀搅拌下测得电极电位  $E_1$  (mV), 并记录。然后用微量进样器加入 100  $\mu$  L 氟标准溶液, 加 4 次, 分别得  $E_2$ 、 $E_3$ 、 $E_4$  和  $E_5$ 。其对应体积则为  $V_1=0$ 、 $V_2=0.1$  mL、...  $V_5=0.4$  mL。根据所得数据作图, 据前面公式即可求得发氟含量。

5. 说明王昌益等人测定了磷矿工人及普通人的发氟含量, 结果可以看出长期处于氟污染环境中的入发氟含量的确远高于正常人。

### (三) 其它生物材料氟含量的测定

1. 尿中氟的测定 取适量尿液加入等体积 TISAB, 以氟离子选择电极对照饱和甘汞电极测量其电位毫伏值, 再在校正曲线上查出对应的氟含量。

一些分析者认为, 尿中氟除以无机离子状态存在外, 尚存在有机氟化物, 氟离子选择电极只能测出游离氟离子, 因而需用热的高氯酸对尿样进行预处理; 或以氧瓶分解样品, 使有机氟转化为氟离子状态, 再测定总氟量。

尿样通常是收集晨尿。

2. 碎肉中的氟含量 肉匀浆, 预先以石油醚除去样品中脂肪, 然后加入 EDTA 二钠盐络合  $\text{Ca}^{2+}$ , 加入 TISAB, 最后的溶液用氟离子选择电极测定氟浓度。

3. 小麦氟的含量 小麦样品中氟化物用六甲基二硅氧烷饱和的高氯酸浸取, 生成易挥发三甲基氟硅烷, 用 0.1 mol/L 氢氧化钠吸收, 并生成氟化钠, 调节溶液 pH 值, 以氟电极测定氟离子。

4. 血清 (血浆) 中的氟含量 血清加 TISAB 溶液后以氟电极直接测定其中无机氟的含量, 若是血浆, 则需采用抗凝剂处理。

另外, 采用氧瓶分解——氟电极法可测定总氟量。

5. 汽水饮料中的氟含量 加热并通空气驱除饮料中的二氧化碳, 以乙酸钾、氯化钾及 pH=7 的缓冲溶液组成的 ISA (离子强度调节剂), 以 1 : 1 的比例稀释液样, 用氟电极直接测定。

6. 粪便中的氟含量 混匀试样, 在 550  $^{\circ}$ C 下灰化, 用 TISAB 溶液 1 : 1 稀释液样, 氟电极直接测定。

7. 牙膏中氟的含量 水溶解牙膏, 加 TISAB 溶液后以氟电极直接测定。

8. 鱼骨中的氟含量 将鱼骨溶于硝酸，中和，以 TISAB 溶液稀释，用氟电极直接测定。

9. 植物中的痕量 氟分析氧瓶分解——氟电极法。约 50mg 样品进行氧瓶分解，以 10mL 0.5mol/L 氢氧化钠作吸收溶液。燃烧样品并吸收产物后，加入 20mL 0.5mol/L 乙酸与 10mL TISAB，将溶液转移到塑料烧杯内，采用氟电极的校正曲线法和标准加入法测定。

氢氧化钠熔融——氟电极法。3g 样品置于镍坩埚内，加入 10mL 67% 氢氧化钠溶液，150℃ 保持两小时，后将镍坩埚放入 650℃ 的马弗炉内熔融两小时。用温水溶化熔融物，过滤溶液，以乙酸调节 pH 至 5.2，用去离子水稀释到 100mL。加入 TISAB，插入电极，以标准加入法进行测定。

#### (四) 空气中氟化物测定

1. 原理 颗粒状的和气态的无机氟化物分别采集在经酸处理和碱处理的滤纸上，用离子强度调节缓冲液溶解氟化物（方法一），或将样品采集在浸渍石灰液的滤纸上，用酸溶化氟化物（方法二），用离子电极法测定。

2. 仪器 有氟化物采样器（氟化物采样头见图 2—5）；滤纸（Whatman42<sup>#</sup>）；氟离子计和采样用塑料杯。

3. 试剂有两种方法。

方法一：

(1) 0.1mol/L 柠檬酸溶液。用 95% 乙醇溶解。

(2) 0.5mol/L NaOH 溶液，用含有 5% 甘油的 95% 乙醇溶解。

(3) 总离子强度调节缓冲液。取 57mL 冰乙酸、58g 氯化钠和 4g CDTA（1,2—二氮环己烯四乙酸）加到 500mL 蒸馏水中，搅拌，慢慢加入 5mol/L 氢氧化钠直到 pH=5.0~5.5，冷却并稀释至 1L。

(4) 1.0mol/L 硫酸溶液。

(5) 1.0mol/L 氢氧化钠溶液。

(6) 氟贮备液，取 0.2210g 干燥试剂氟化钠溶液在 500mL 蒸馏水中，并用总离子强度调节缓冲液稀释到 1000mL。此液贮存在塑料瓶中，冷处保存。

方法二：

(1) 石灰悬浊液的制备。称取 56g 氧化钙，加 250mL 水消化，在搅拌下缓缓地加入 250mL 60~70% 高氯酸。加热至产生白烟，冷却后再加 200mL 水，加热蒸发，重复 3 次。将所得透明溶液在搅拌下加入 1L 10% 氢氧化钠溶液，得到氢氧化钙悬浊液。静置沉降后，倾出上清液，加水充分搅拌，静置沉降，倾出上清液，再用水重复洗涤 5 次以上。最后加水至 5L，浓度约为 1%，贮备待用。

(2) 72% 高氯酸。

(3) 10% 氢氧化钠溶液。

(4) 总离子强度缓冲液（TISAB），见前。

(5) 氟标准液，见前。

4. 采样 有两种方法。

方法一：将柠檬酸处理的 Whatman42 滤纸放在采样头的第一层，采集室内空气中的颗粒物。将 NaOH 甘油乙醇溶液处理的 Whatman42 滤纸放在采样头的第二层，采集氟化氢气体，以 14L/min 的采气流量采气 1h。采样后，将样品滤纸分别放在塑料盒中保存，送回实验室分析。

方法二：采样时，将塑料小杯倒挂在房梁或墙壁上，使石灰滤纸面向下暴露在空气中，记录采样位置及距火炉的距离，放置 30 天后，将石灰滤纸取下置于塑料盒中加盖保存。

5. 分析、计算 按标准曲线法分析计算。

随着生态环境污染的日趋严重和生命科学的发展，氟的测定，尤其是生物材料中氟含量的测定引起广泛关注。经常有这方面的综述发表在国内外刊物上。下面就其发展的几个重要方面作简短的介绍。

1. 电分析 一种对氯离子、溴离子、碘离子及氟离子能进行同时测定的流动注射离子选择电极法已有报道，其校正曲线呈良好线性，斜率接近理论值，检测下限可达  $10^{-6}\text{mol/LI}^-$ 、 $5 \times 10^{-6}\text{mol/LBr}^-$ 、 $10^{-6}\text{mol/LCl}^-$  及  $5 \times 10^{-6}\text{mol/LF}^-$ ，精密度优于 1%；在对生物材料（诸如血浆及食品）的分析中，样品置于渗滤池中并加入磷酸钙，然后在 55℃ 干燥，加入 70% $\text{HClO}_4$  及 40%  $\text{AgClO}_4$ ，在 55℃ 处理 24h，释放出来的氟化氢被渗滤池盖上的薄层氢氧化钠所吸收。用氟离子选择电极即可分析扩散出来的氟含量，此法可将生物材料中的氟定量地分离出来并测定。

也有人报告用热分解法游离出氟离子的仪器——FAU-1100。此仪器几乎可测定所有的无机及有机氟化物中的氟，回收率接近 100%；精密度在 5% 以内，如果不用三氧化钨作催化剂，对氟化钙这样的耐高温化合物也可得到高回收率。另外，FAU-2100 作为一种独立的仪器，应用流动注射耦连离子选择电极测定，可测出低至  $0.5 \mu\text{g/L}$  ( $0.026 \mu\text{mol/L}$ ) 的氟量，而且仅需样品的体积为 0.2mL，3min 内得到结果，精密度 2~3%。

对氟离子选择电极的测定系统本身也有较大改进。如：

(1) 溶剂系统。以水为溶剂系统，检测下限为  $2.63 \times 10^{-5}\text{mol/L}$ ；在含 20% 的二氧化戊环的水系统中，检测下限为  $5.25 \times 10^{-6}\text{mol/L}$ 。而以甘油、甲醇、乙醇及丙酮作溶剂系统时，检测下限在以上两者之间。

(2) 总离子强度调节剂 (TISAB)。对葡萄酒，0.75mol/L 的磷酸给出最好精密度及最短的响应时间，而 0.2mol/L 的 TISAB-柠檬酸盐则给出最好的准确度。对啤酒及软饮料，磷酸给出最好的精密度、准确度和最短的响应时间。

(3) 电极系统。有报道将两只离子选择电极平行放置于流动注射体系的方法。此体系不用通常的参比电极，也没有液接。样品交替注射进流动载体并在电极上给出响应。此方法已成功地应用于天然水中氟离子、硝酸根、钾及钠离子，还有土壤浸提液中钾离子及硝酸根的分析。另外的一种电极体系则是以氟化镧单晶做敏感膜，用于测定的单位由两个半单位组成，每个半单位含一个参比电极。

目前流动分析法包括两个方面：分段式空气流中的连续流动分析 (CFA) 和连续注射流动分析。Borzitsky 等人报道了一种相当简单的气泡流通室装置，其中用离子选择电极对快速流过的样品作迅速响应。样品率高达 480/h，同时分段式空气流的流速仅为 4mL/min。另外还有一种新型注射不流动分析技术——批量注射分析，它是将液样通过一个微量枪头注射到附近的探头表面（直径一般为 2mm），而整个探头是浸没在一大体积并有搅拌的溶液体系中。探头记录下瞬时的峰形响应，它对应于探头对流经其表面的样品的响应。

2. 光谱分析 用于测定混合液和悬浮液（如果汁、尿、血浆和血液）中



总氟量的光度法，居于将样品在有氧情况下灰化后，石墨炉上氟化铝的结构。测定是在 227.45nm 处测其吸光度。此法可给出 14  $\mu\text{g/mL}$  的检测下限。如果样品不进行灰化，则用高氯酸或者高氯酸银进行扩散处理，也可用氧瓶燃烧法分解样品，然后用  $\text{Al}^{3+}$  和  $\text{Sr}^{2+}$  作为吸收液进行总氟量测定。前者检测下限为 0.1  $\mu\text{g/g}$ ，后者为 0.05  $\mu\text{g/g}$ 。在某些食物样品中，灰化法和不灰化法给出不同的氟含量，这是因为磷酸与铝形成的络合物对氟化铝的分子吸收光谱有严重的干扰。若有钙的存在，而且钙与磷酸的比例符合磷酸钙的比例，则此干扰消失。

另外，也有报道用激光诱导冲击波等离子光谱法测定绿茶粉末中的氟含量。

3. 色谱法在 20 ~ 30min 内，通过单一离子色谱柱可同时测定多种阴离子如氟、氯、溴、硝酸根、亚硝酸根、磷酸根和硫酸根，以及多种阳离子如钠、铵根、钾、铷、镁、钙和钡。大多数离子的检测下限低于 500  $\mu\text{g/L}$ 。有人用离子交换色谱测定了蔬菜（如中国卷心菜、黄瓜、菠菜）中的无机离子含量（如氟、氯、亚硝酸根、硝酸根、磷酸及硫酸根）。

高压液相色谱（HPLC）也可用于定性及定量地检测  $10^{-12}$  级的氟离子，其柱为阴离子聚合物。当含有氟化钠的水以 400 磅/英寸<sup>2</sup> 的压力通过反渗析膜时，HPLC 即可对渗出液及流入液进行分析，氟化钠的拒透率为 90 ~ 95%。

药材、牙膏及矿泉水中的氟和一氟磷酸可用三甲基氯硅烷在酸性条件下转化为三甲基氟硅烷。三甲基氟硅烷可以用异戊烷为内标通过气相色谱进行火焰离子化检测，因为此法的灵敏度(0.1  $\mu\text{g/g}$ )精密度(相对标准偏差 0.7 ~ 2%)极其简便易行，可适用于药材，牙膏及矿泉水等氟含量的常规质量控制。

氟的测定近年来还涉及到半导体电极。核磁共振(NMR)和诱导质子化-放射分析等领域。

### 第三章 硅 Silicon

胡国刚 罗贤懋

Hu Guo gang Luo Xian mao

半个世纪以前，人们已注意到硅在动物体内的生物学作用[1]。但在较长时期内，研究的重点主要仍集中在硅的毒性方面。1967年的一篇有关硅化合物生物学特性的综述中认为：“尽管微量硅存在于所有的动物组织中，但没有证据说明高等动物对硅有任何生物学需要”[2]。三年后 Carlisle E.M.[3]运用电子显微探针技术进行体外研究表明，硅分布在幼年小鼠和大鼠骨骼中生长旺盛的区域，首次提出硅可能是一种必需的元素。随后，在体内实验中证实，硅能影响骨的钙化速度[4, 5]。缺硅导致小鸡骨骼发育异常，补硅可以恢复正常生长[6]。近十余年来，有关硅在生物体内的分布、硅的生理、生化和毒性作用的研究日益增多。现已充分证实，硅是骨组织、软骨和结缔组织正常生长所必需的微量元素，而且还参与一些重要的代谢过程，对人类健康、衰老和一些疾病均有重要影响。作为药物及生物工程材料，硅化合物在生物和医学领域中也得到了广泛的应用。

## 第一节 硅的元素化学

1823年, Berzelius首次从氟硅酸钾中分离出元素硅, 研究了它的特性, 并命名为“Silicum”(来自拉丁文Silix, 石英)[7]。

硅在地壳中的含量仅次于氧, 是地球上丰度居第二位的化学元素。在自然界中, 由于硅与氧有高度亲和力, 因此不存在游离的元素硅, 多以 $\text{SiO}_2$ 或硅酸盐化合物的形式存在。

硅是深灰色而且具有金属光泽的元素, 元素符号是Si。硅的原子量为28.086, 原子序数为14, 为A族元素, 因此它与碳、锗、锡和铅的化学性质类似。硅的价电子层结构为 $3s^23p^2$ 。硅在所有的化合物中, 基本上都是四价。在常温下, 硅在化学上有一定的惰性, 部分原因是由于它在空气中形成极薄的氧化膜保护层, 对大多数的酸有抗腐蚀能力, 易溶于浓和热的碱液, 生成硅酸盐和氢气[8]。

元素硅有两种同素异构体: 一种为黑褐色无定形粉末; 另一种为理化性质稳定的晶体。硅有三种稳定同位素: $^{28}\text{Si}$ 与 $^{29}\text{Si}$ 及 $^{30}\text{Si}$ ; 有两种放射性同位素, 即: $^{31}\text{Si}$ 、 $^{32}\text{Si}$ 。 $^{31}\text{Si}$ 的半衰期极短, 仅为2.6h, 而 $^{32}\text{Si}$ 生产工艺较复杂,  $^{32}\text{Si}$ 最后蜕变为 $^{32}\text{P}$ , 使用起来不甚方便[7]。

在周期表的A族中, 硅与碳是相邻的两个元素, 化学性质上有一些相似; 但在生命科学中, 硅与碳的区别比较重要[7, 8]:

(1) 硅的正电性比碳大, 与硅结合的氢和与碳结合的氢不同, 它具有氢化反应性(hydridereactivity)。

(2) Si—O键比C—O键稳定, 因此前者有离子键和共价键两种形式的结合。由于Si—O键的能量高, 在热动力学上, 使 $\text{SiO}_2$ 及一系列含氧的硅化合物, 如天然的和合成的多种硅酸盐结构很容易形成。同样理由, 溶解度很低的硅酸也容易聚合。

(3) 硅化合物包括无机和有机两类, 后者具有特征的Si—C键, 但这类化合物在自然界中并不存在, 易于人工合成。到目前为止, 生物系统中只发现有Si—O键, 不存在有机硅的代谢。

(4) 与碳不同, 硅在它的次外价电子层上有d轨道, 它们处于有利成键的能级上, 使硅具有形成五配位和六配位化合物的可能性。容易形成有较低活化能的五配位硅的这种过渡状态, 在温和条件下容易发生反应, 而这对碳是不可能的, 如具有Si—H、Si—N和Si—O基团的化合物遇水易水解。

(5) 硅与硅自身或其它元素不形成双键。和C—C比较, Si—Si较大的原子间距离可能阻止发生 $sp^2$ 杂化时在硅原子上的p轨道间的有效重叠。这样就不可能存在几类典型的有机物(例如芳烃类、杂环化合物、烯烃、炔烃、羰基和硫羰基化合物和亚胺)的硅的类似物, 以及以这些物质为中间体的广泛合成反应领域。虽然含Si—Si键的化合物在多样性和广泛性上不如含C—C键的化合物, 但硅确实与碳、氧形成化学上和热动力学上都很稳定的键, 这就使有机硅和有机硅氧烷化合物和多聚物成为一个迅速发展的化学领域。

(6) 碳很容易成键, 硅的成键能力就差得多。最长的硅链只包括12个硅原子。

(7) 硅与碳不同的是能形成六配位络阴离子, 例如 $\text{SiF}_6^{2-}$ 。

## 第二节 自然界中的硅

硅不仅是天体中的重要成分，也是地球上丰度最大的元素之一。硅在自然界以二氧化硅 ( $\text{SiO}_2$ ) 或硅酸盐的形式存在。长石和石英是地表含量最大的矿物质。地壳中 12% 由石英组成。石英、长石和云母等都是硅化合物，统称硅石，主成分为自然界中存在的  $\text{SiO}_2$ 。

### 一、岩石中的硅

岩石中的含硅量以火成岩为最高，达  $281500 \mu\text{g/g}$ ，依次为砂岩  $36800 \mu\text{g/g}$ 、页岩  $7300 \mu\text{g/g}$ ，灰岩最低为  $2400 \mu\text{g/g}$ 。各类矿物中硅含量由 26% 到 55% 不等[9]。

### 二、土壤中的硅

石英是土壤中最耐腐蚀作用的矿物质，也能以非晶体的形式——蛋白石存在，主要来源于生物。土壤中无定形的硅酸盐在阴离子吸附过程中起重要作用，硅酸根与磷酸根相互竞争吸附土壤中的矿物质颗粒，如粘土含有单硅酸溶液，其吸附 CO、镍及锌等重金属阳离子的能力加强。

一般说来，硅比较容易地从矿物质游离到土壤溶液中。每升土壤溶液约含可溶性硅（主要是  $\text{H}_4\text{SiO}_4$ ） $1 \sim 200\text{mg}$ 。硅的浓度取决于一些土壤和气候的因素。土壤 pH 值对硅的溶解度影响颇大，pH 值大于 9.5 时，硅的浓度显著上升。在酸性土壤中，硅酸根与磷酸根离子可以形成能固定其它的阳离子如铁和铝的氧化物的沉淀，这些阳离子能够吸附可溶性硅。洪泛区土壤中的有机质可以增强可溶性硅的流动性，主要因为铁的水合氧化还原，使得被吸附的单硅酸释放出来。

土壤中的硅含量依次为：三角洲沉积物 69.9%；石灰岩形成的粘土 55.9%；花岗片麻岩形成的粘土 55.7%；近岸海相粘土 55.6%；粗玄岩形成的粘土 47%；粗玄岩形成的红土 0.7%。土壤溶液中，硅的平均含量为  $12\text{mg/L}$ [9]。

### 三、水中的硅

硅在水中含量与矿化度和水的 pH 值有关。矿化度和 pH 值越高，硅含量越低。此外，还取决于水流过的岩石类型和岩石中石英的含量。流过火成岩地带的河水硅含量为  $10.3\text{mg/L}$ ，流过沉积岩地带的河水硅含量为  $19.4\text{mg/L}$ 。河水的平均含硅量为  $16.2\text{mg/L}$ ，海水中含硅量为  $3 \sim 4\text{mg/L}$ ，雨水中平均含硅量最低为  $0.83\text{mg/L}$ 。

### 四、原始生物中的硅

硅化合物对某些原始生物（primitive organisms）如硅酸盐菌、藻类、孢子植物和两种原生动物（radiolaria）及海绵类特别重要。硅酸盐菌（Bacillus siliceus）能分解土壤中不溶性的铝硅酸盐，甚至能在花岗岩或

玻璃粉培养基中生长[2]。硅藻需要单硅酸才能维持细胞正常生长和 DNA 合成。

## 五、高等植物中的硅

严格来说，硅是否为高等植物生长所必需还有一定疑问[7]。由于在所有土壤上生长的植物均含有硅，而且有的植物含硅量还特别高，因此人们认为，硅对植物的生长是有益的，可使其增产，硅还可以增加植物对昆虫和霉菌的抵抗力[10]。植物含硅量差异很大，达两个数量级。水稻、藁属植物、荨麻和木贼属植物均能富集硅，如稻谷外壳中的硅含量可达干重的 10% [11]。新鲜植物平均含硅量约为 0.2%。含纤维素高的谷物，其硅的含量也较高。豆科植物含硅量就较低，接近动物组织的水平，目前还无法解释这种差异的生理意义[10]。

植株硅含量一般与土壤溶液中单硅酸的浓度成正比[12]，植株开花部分一般硅浓度最高，而内胚芽（endosperm）部分最低。硅以水溶性单硅酸  $\text{Si}(\text{OH})_4$  形式进入植株后，可以聚合成硅酸或者以固体的水合氧化物  $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ （又称蛋白石）呈颗粒状沉着在组织中，其形状与特征因植物种属不同而异。有关植株中其它的硅化合物资料很少[7]。在植物组织液或细胞液中，可溶性硅化合物的结构目前也不十分清楚[7]。

## 六、环境中的硅来源

### （一）职业性接触

职业性接触  $\text{SiO}_2$  的范围非常广泛。据 1983 年美国国家职业安全与卫生研究所估计，在美国 238000 个工厂的 320 万工人受到不同程度  $\text{SiO}_2$  污染，涉及到采矿、碎石、建筑、制造玻璃和陶、瓷器及各种喷砂、磨砂等加工业。加拿大安大略石英粉研磨和选厂工人接触到高浓度  $\text{SiO}_2$  粉尘，且 98% 粉尘颗粒的直径小于  $5\mu\text{m}$ ，其致病性最强，空气中可被吸入性的粉尘浓度为  $0.21 \sim 0.55\text{mg}/\text{m}^3$ ，其中大部分为石英颗粒[13]。美国两个  $\text{SiO}_2$  选厂的空气中粉尘浓度为  $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ ，95~98% 为石英，该厂清洁工和包装工吸入空气中粉尘浓度分别高达  $0.65\text{mg}/\text{m}^3$  和  $1\text{mg}/\text{m}^3$ （分别比建议浓度高 13 和 20 倍！）[14]。瑞典采矿业工矿中总粉尘量为  $4.5 \sim 8.4\text{mg}/\text{m}^3$ ，其中金属采矿业的粉尘中石英含量为 7%，而石英采矿业的粉尘中石英含量高达 46%。前苏联北方地区地下采矿业空气中总粉尘浓度高于最高允许浓度（ $2\text{mg}/\text{m}^3$ ），其游离的结晶形  $\text{SiO}_2$  高达 27.54%。煤矿业中接触  $\text{SiO}_2$  最多的工种是采煤工和从事修建坑顶、地面铺置以及加工的工人，因为地面和坑顶材料中含石英量高达 18~82%，而煤炭中仅含 1~4% 石英。

### （二）非职业性接触

在沙漠、新近发生火山爆发地区以及矿物堆积处尘埃中，石英含量很高。曾有过居住在北非内格夫（Negev）沙漠的贝都印人患“环境性矽肺病”的报道。Pewe 估计每年从沙漠地区转移到他处的尘埃达  $4.5 \times 10^8\text{t}$ ，含各种矿物质，包括石英。1982 年，Merchant, J.A. 等[15]测定 St. Helens 火山爆发后的灰分含 3~7% 游离  $\text{SiO}_2$ 。在一些日常消费品如滑石粉中含有大量  $\text{SiO}_2$ ；还

有的用硅藻土作香烟过滤嘴材料，当点燃香烟时，可使部分硅藻土转变成方石英吸入肺内。

## 七、食物中的硅[16a]

蔬菜、粮食中硅含量比肉类丰富，多以单硅酸和固体  $\text{SiO}_2$  形式存在，其含量因品种、生长期和土壤不同而异。谷类总灰分含  $\text{SiO}_2$  达 30~40% 或 3~4% 干重，有些谷类含  $\text{SiO}_2$  高达 6% 干重。豆类总硅量含量较低，大部分为单硅酸，含  $\text{SiO}_2$  很少。富含纤维的谷类如燕麦比含纤维少的小麦和玉米含硅量高，因此由全麦磨制的面粉含硅量高于精制面粉。在炼糖过程中丢失了大量硅，以下数据可以表明：

	含硅量 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )
巴巴多斯红糖	735
Demerara 糖	60
砂糖	4
白糖	2

环境中的硅及其化合物可通过食物、饮水、职业接触、含硅的生物工程材料或药物进入人体（图 3—1）。

### 第三节 生物体内的硅

1789年,Abilgard 首先从动物体内检出硅。随着测试技术的改进和样品污染的减少,已能较精确地测得动物和人体组织中硅含量及其分布情况:人胚胎组织中硅含量为  $18 \sim 180 \mu\text{g/g}$ ,而成人组织为  $23 \sim 460 \mu\text{g/g}$ ;如按平均  $260 \mu\text{g/g}$  计,一个  $70\text{kg}$  体重的成人全身含硅总量约  $18\text{g}$ ,占体重的  $0.026\%$ 。人体每天摄入的硅估计为  $0.03 \sim 0.6\text{g}$ 。Hamilton 等和 Levier 曾分别测得成人、成年大鼠和罗猴组织中的硅含量(见表 3—1) [16b]。



图3-1 硅进入人体的途径

表 3—1 动物体内硅含量 ( $\mu\text{gSi/g}$  湿重)

组织	成人	成年大鼠	罗猴	组织	成人	成年大鼠	罗猴
脑	$23 \pm 4.4$	$0.8 \pm 0.9$	$1.4 \pm 0.7$	肌肉	$41 \pm 0.9$	$0.9 \pm 0.7$	$1.2 \pm 0.5$
肾	$40 \pm 11$	$0.5 \pm 0.7$	$1.6 \pm 1.5$	睾丸	$3.1 \pm 1.6$	$1.1 \pm 1.1$	$2.0 \pm 1.2$
肝	$33.6 \pm 13.8$	$1.6 \pm 1.5$	$1.2 \pm 1.2$	淋巴结	$489 \pm 215$	$4.1 \pm 5.5$	$21.9 \pm 10.6$
肺	$57.4 \pm 10.7$	$1.6 \pm 1.4$	$194 \pm 183.2$				

Hamilton 等, 1973。

Levier, 1975。

其中, 淋巴结合硅量特高是由于含大量石英颗粒所致。

1978年, Lyengar, G.V. 等学者收集了全世界有关人体组织、体液内硅含量资料, 现将其汇总于表 3—2 [17]。

表 3—2 人体组织和体液硅含量

组织	含硅量 ( $\mu\text{g/g}$ )	组织	含硅量 ( $\mu\text{g/g}$ )	组织	含硅量 ( $\mu\text{g/g}$ )
脑	23 ~ 300	骨	17	心	84
肺	57 ~ 932	肾上腺	127	主动脉	117
肾	14.2 ~ 61	皮肤	128 ~ 1390	乳腺	56
膀胱	61	肌肉	41 ~ 95	子宫	33
前列腺	52	淋巴结	489 ~ 7918	卵巢	3.1 ~ 75
睾丸	7.4 ~ 66	全血	1.2 ~ 8.9	胎盘	14 ~ 138
食管	79	红血球	4.1	唾液	3.5
胃	110	血浆	0.43	尿	4700 ~ 5170
十二指肠	194	血清	2.5 ~ 10.0	乳汁	0.342 $\pm$ 0.05
盲肠	99	脑脊液	0.21	牙齿	78 ~ 138
直肠	86	胆汁	1832	头发	375
脾	27.6 ~ 137	胰液	532	指甲	310 ~ 3550
肝	6.7 ~ 74	胰	106 ~ 110		

组织和体液中硅含量受多种因素影响：

(1) 硅是粘多糖的重要成分之一，由于上皮和结缔组织中粘多糖含量较高，因此含硅量也相应较高；但也因其组分不一而异。Schwarz, K. [18]测出在脐带中提纯的糖醛酸、4-硫酸软骨素等成分中含结合硅高达 330 ~ 554  $\mu\text{g/g}$ ，软骨中的 6-硫酸软骨素含硅 57 ~ 191  $\mu\text{g/g}$ ，而眼球玻璃体液中的糖醛酸不含硅。Schwarz, K. 等 [19]用发射光谱法测定小鼠皮肤、牛皮和关节软骨胶原中含硅量分别高达 4201、4369 和 3859  $\mu\text{g/g}$ 。他们多次用化学法处理胶原，操作时尽量避免试剂和容器对样品污染，分别测得溶于盐溶液和酸的大鼠皮肤胶原及大鼠尾部胶原含硅量为 897、1997 和 1108  $\mu\text{g/g}$ 。这个含量表明在胶原分子中，每一个蛋白链至少结合 3 ~ 6 个硅原子。

(2) 有些组织的含硅量随年龄增长而降低，如 Carlisle, E.M. 1974 [20]比较了 12 周龄和 18 ~ 24 月龄家兔组织的硅含量，发现其心、肌肉含硅量为 5 ~ 15  $\mu\text{g/g}$ ，两组动物相差不多，而 18 ~ 24 月龄家兔主动脉、胸腺和皮肤含硅量较 12 周龄动物明显为低，分别由 80、56、46  $\mu\text{g/g}$  降至 15、2、9  $\mu\text{g/g}$ 。胎猪毛硅含量也由 95  $\mu\text{g/g}$  降至成年猪毛含硅量 10  $\mu\text{g/g}$ ，大鼠皮肤含硅量也有随年龄下降的趋势，但大部分组织的硅含量仍较恒定。



## 第四节 硅与其它元素的相互作用

### 一、硅与锗

硅和锗在周期表中同属 A 族元素，两者有相似的外壳和离子半径（锗为  $0.47 \times 10^{-10}\text{m}$ 、硅为  $0.42 \times 10^{-10}\text{m}$ ），因此化学性质相似。不少学者在一些生物体如硅藻、大鼠组织和细胞器中已证实硅与锗之间的相互关系，并且用硅代谢类似的锗作为探针研究硅代谢，从硅与锗生物学相互作用方面提供不少信息。

#### （一）硅与锗在硅藻中的相互作用

1966 年，Lewin 首先报告生物体中锗-硅的相互作用，她发现  $\text{Ge}(\text{OH})_4$  可抑制 10 种硅藻类生长[21]。在恒定  $\text{Ge}(\text{OH})_4$  浓度下，如增加培养液中  $\text{Si}(\text{OH})_4$  浓度可恢复硅藻生长，提示硅-锗之间有竞争作用。作者认为可能是  $\text{Ge}(\text{OH})_4$  干扰了硅藻的硅化过程，但不影响其代谢过程或仅累及其代谢作用的第一个阶段——运输过程而已。

从 70 年代起，人们广泛应用同位素示踪法研究微量元素在体内的代谢。由于  $^{31}\text{Si}$  的半衰期太短（仅 156min），难以用来开展这方面的研究；与其相反的是  $^{68}\text{Ge}$  的半衰期较长，为 282 天。基于这两个元素有相似的化学性质，不少学者用  $^{68}\text{Ge}$  作为探针研究硅和锗的相互关系，取得了不少进展。1973 年和 1974 年，Azam, F. 等人[22, 23]于硅藻中补充  $^{68}\text{Ge}(\text{OH})_4$ ，在 Ge/Si 比值为 0.01 ~ 0.1 范围内培养，观察 Ge-Si 的作用部位和方式，发现硅藻生长取决于 Ge/Si 比值。Ge/Si 0.01 为非抑制比值，对  $\text{Si}(\text{OH})_4$  摄入、硅在硅藻细胞中的沉积或硅藻生长都无影响，用相差和电子显微镜观察其形态未见异常。在指数生长期，细胞摄入  $^{68}\text{Ge}$  和  $\text{Si}(\text{OH})_4$  速度相似，60 ~ 80%  $^{68}\text{Ge}$  能掺入到细胞壁的  $\text{SiO}_2$  中去；而在静止期时，两者掺入速度都减慢。作者还证实， $\text{Si}(\text{OH})_4$  能抑制硅藻中  $^{68}\text{Ge}$  运输能力，而  $^{68}\text{Ge}$  能抑制细胞对  $^{31}\text{Si}$  摄入，表明这两个元素的运输方式是一致的。他们还发现，给缺硅的硅藻补充  $^{68}\text{Ge}(\text{OH})_4$  培养 30min 后，95%  $^{68}\text{Ge}$  在培养液中被检出，这是由于缺硅后不能和锗起共聚作用、锗游离到细胞外所致；而在富硅的硅藻中补充  $^{68}\text{Ge}$ ，因与硅共聚，所以在培养液中仅能测到 5.6%  $^{68}\text{Ge}$ 。给缺硅的硅藻补充  $\text{Si}(\text{OH})_4$  后，还能使游离于培养液中的  $^{68}\text{Ge}$  掺入到硅藻细胞中去。1974 年，Mehard, C.W. 等证实硅藻细胞器内也有此现象。上述研究结果表明，Ge-Si 不仅在代谢作用的第一个阶段——运输过程，甚至在最后阶段即 Ge 对  $\text{SiO}_2$  在细胞内的沉积亦有作用，即两者有共聚作用。

高浓度锗可抑制硅藻生长。Darley, W.H. 等[24]已证实培养液中 Ge/Si 比值为 0.1 时，对细胞分裂抑制率达 75%；比值为 0.2 时，完全抑制核分裂，但对 DNA 和蛋白质合成无明显影响。比值 0.5 时，DNA 合成被抑制，与缺乏硅时的变化相似，但对蛋白质合成的抑制作用更强，此时细胞的生物合成已完全被抑制而停止生长、繁殖。

#### （二）硅与锗在大鼠组织和细胞器内的相互作用

1975 年，Mehard, C.W. 等[25]研究大鼠组织中锗分布是否和硅一致。他

们用 Ge/Si 比值为  $2 \times 10^{-7}$  的  $^{68}\text{Si}(\text{OH})_4$  和  $^{31}\text{Ge}(\text{OH})_4$  混合液注入大鼠腹腔, 10min 后检测全身组织中硅、锗含量, 发现不同组织的硅和锗含量不一致, 并和原来注入的 Ge/Si 比值也不一致。例如, 在肝内 Ge/Si 比值为  $10^{-9}$ , 他们观察到是由于  $^{68}\text{Ge}$  排泄速度比  $^{31}\text{Si}$  快。作者推测, 大鼠体内各组织 Ge-Si 分布不一致可能反映硅、锗在不同组织内的代谢特异性; 而硅和锗在细胞器中的相互作用更复杂, 因此与硅藻的实验结果很不一致。Johnson K.N. 等[26] 证实, 在  $0 \sim 3\text{mmol/L Si}(\text{OH})_4$  范围内, 大鼠肝线粒体摄取  $^{68}\text{Ge}(\text{OH})_4$  量与  $\text{Si}(\text{OH})_4$  浓度无关, 而与线粒体结构的完整性关系也不大, 如  $\text{Si}(\text{OH})_4$  浓度超过  $3\text{mmol/L}$  时,  $^{68}\text{Ge}$  摄入量随  $\text{Si}(\text{OH})_4$  浓度增高而增加并呈线性关系, 但  $^{68}\text{Ge}$  特殊活性反而相应下降。他们推断: 当用  $^{31}\text{Si}$  取代  $^{68}\text{Ge}$  时,  $\text{Si}(\text{OH})_4$  被动弥散到线粒体外层膜上, 表明  $\text{Si}(\text{OH})_4$  和  $^{68}\text{Ge}(\text{OH})_4$  在大鼠线粒体上的作用与在硅藻细胞不同, 是通过被动弥散方式而不是在特定部位上相互作用的。从以上研究结果证实, 锗和硅在硅藻细胞中具有相同的代谢途径, 虽然与大鼠肝线粒体研究结果不同, 但仍与大鼠肝组织和细胞中的硅、锗的摄入情况相似, 仅因排泄速度不同显示其分布的不一致而已。因此, 表明这两个元素在动物和硅藻中的代谢途径是相似的。用  $^{68}\text{Ge}$  探针有助于研究硅的代谢, 但由于上述原因, 仍有一定局限性, 应用时应谨慎。

目前, 有关硅和锗相互作用的研究大多在硅藻类中进行, 而哺乳动物体内实验为数甚少。初步表明, 硅和锗在大鼠体内和硅藻内的摄入情况相似, 因此可以假设这两个元素的代谢情况可能相似; 但也有些学者[27] 报告这两个元素在生物体内的差异, 如: 与硅不同, 锗无共聚作用; 在低浓度时相对无毒、无致癌性; 高浓度时可竞争抑制硅藻叶绿素合成和硅摄取。因此, 今后要用多种哺乳类动物和体外培养系统进行上述研究, 有利于更进一步阐明 Ge-Si 相互关系和代谢作用。

## 二、硅与钼

1979 年, Carlisle, E.M. [28] 发现硅与钼之间的相互拮抗作用。钼的摄入量由  $1 \mu\text{g/g}$  增加到  $3 \mu\text{g/g}$  时, 小鸡血浆硅含量下降到原有水平的 22.32%, 组织硅也相应有所降低。反之, 无机硅摄入量的增加可使血清钼和红细胞钼分别下降 73.68% 和 80.95%, 钼在肝脏等组织中的贮留也相应减少, 但作用机理尚待进一步阐明。

## 三、硅与铝

Carlisle 证实硅是必需的微量元素以来, 在分析不同组织硅的同时, 也分析了铝和其它元素的含量。由于硅和铝在幼骨矿化过程和老年斑中往往同时出现, 与硅的作用相反, 铝过多可以损伤骨的矿化, 最后导致骨软化, 人们很自然地考虑到硅、铝两元素间的化学拮抗和硅是否能在成骨过程中消除铝的副作用[29]。高等动物组织中的硅主要来自硅酸, 硅酸是弱酸, 在生理 pH 值条件下, 可以与  $\text{Al}^{3+}$  和  $\text{Fe}^{3+}$  起反应[29]。硅、铝对脯氨酰-4-羟化酶活性的作用, 可以说明硅酸具有拮抗铝的毒性作用。加入硅酸后可解除铝离子

对酶活性的抑制作用。实验结果表明，由于  $\text{Al}^{3+}$  与  $\text{Fe}^{3+}$  竞争脯氨酰-4-羟化酶上的结合位置，铝可使酶的活性下降，而硅酸与铝作用最后形成铝硅酸盐，改变结合的特性，使铝的抑制作用被解除[29]。脯氨酰-4-羟化酶的活性反映胶原生物合成的速度，因此，在缺硅或铝过多的情况下，对胶原合成有不利的影响。如缺硅时出现的骨基质的变化、体重增加缓慢和伤口愈合速度降低等，均可用上述理由解释。

## 第五节 硅的生理和生化功能

硅在 70 年代才被认为是高等动物和人类所必需的微量元素。近十余年积累的资料表明,硅能维持骨骼、软骨和结缔组织正常生长,同时还参与其它一些重要的生命代谢过程。

### 一、钙化过程

利用电子微探针技术,Carlisle, E.M. [3]在体外实验发现,幼年小鼠和大鼠骨质生长活跃区有硅的聚积。在钙化早期的生长活跃区,硅与钙的含量都很低。随着钙化过程,两者含量均有所增加。接近钙化完成阶段,骨组织中硅含量显著下降;骨组织发育成熟时,硅的含量更低。进一步发现,在骨组织中钙、磷摩尔比值为 0.7 左右时,硅的含量最高;在发育成熟的骨组织中,两者比值接近 1.67 时,硅的含量降到检测限以下。

Carlisle, E.M. [4, 5]在体内的研究发现,硅的摄入量与骨质钙化间也有一定的关系。硅摄入量增加,使食用低钙饲料大鼠的胫骨灰分增加 35%,说明硅可以提高骨的矿化速度,使骨骼发育日趋成熟。缺硅的小鸡与对照比较,成骨细胞数量明显减少,骨基质结缔组织中的胶原含量下降,这一过程不受维生素 D 摄入量的影响[7]。

### 二、软骨与结缔组织的形成

缺硅时,小鸡的关节软骨和结缔组织亦受累,股骨变细,膝关节和胫跖关节的软骨组织减少,体积也缩小,关节软骨中的己糖胺含量下降。另一种类型的结缔组织——鸡冠中,己糖胺含量也显著下降。在补硅以后,鸡冠中的结缔组织和己糖胺的含量都能显著提高。

鸡胚颅骨器官培养研究证明,硅与骨生长关系密切,骨组织的生长主要取决于胶原的含量增加,补硅组在 12 天时,其胶原含量为缺硅组的两倍。基质的己糖胺合成速度也加快,在软骨形成过程中也是如此。抗坏血酸可以增强硅促进软骨生长的作用。培养液中添加抗坏血酸后,可使软骨重量显著增加,己糖胺与脯氨酸含量增高[30]。

但硅使羟脯氨酸、总蛋白及非胶原蛋白含量增加的作用,不受抗坏血酸的影响。

硅可以促进结缔组织细胞形成细胞外的软骨基质,主要是使胶原含量增加,基质中的多糖含量升高[31]。

脯氨酰羟化酶(prolylhydroxylase)的活性可以反映胶原生物合成的速度。在培养液中添加硅,可使 14 天鸡胚额骨中脯氨酰羟化酶的活性升高,说明软骨生物合成过程中需要硅。

软骨体外培养时,补充硅可使脯氨酸合成速度增加[32]。

X 射线微量分析表明,在幼骨生长区的成骨细胞(oesteogenic cell)中,硅是重要元素之一,其含量与钙、镁及磷接近。硅主要聚积在成骨细胞的线粒体内[33],进一步说明硅在结缔组织基质形成中的重要生理作用。

### 三、结缔组织的组成成分

硅不仅在结缔组织形成过程中具有一定生理意义，同时还作为结缔组织的组分起着结构的作用。在动物的糖胺聚糖（glycosaminoglycans）及其与蛋白的化合物中，均有硅的存在。在高等动物体内，硅与糖胺聚糖、透明质酸、硫酸软骨素及硫酸角质共价结合，作为细胞外无定形基质，包围着胶原纤维、弹力纤维和细胞表面。已经证明，硅实际上是蛋白多糖复合物的一个组分。从复合物可以分离出含有硅的小分子化合物，硅分别与多糖或蛋白结合在一起[34]。

植物组织中的多糖如纤维素、果胶（多聚半乳糖醛酸）以及无脊椎动物中的几丁质均含有较高量的硅，硅也是这些化合物的重要组成成分[5]。

硅原子具有的独特性能有助于大分子化合物的形成，它能在多糖链内或链间以及多糖链与蛋白质多肽链之间形成交联，促进细胞外骨架网状结构的形成，促进结缔组织纤维成分的充分发育，并增强其强度和抗性，以便维持结构的完整性。生物体内的 Si—O 键，在能量水平和化学上都是非常稳定的[7]。

#### 四、衰老

如上所述，结缔组织生长与硅关系密切，而在衰老过程中，结缔组织变化又十分明显，因此不难理解，为什么不少学者积极探讨硅与衰老过程间的内在联系。许多种动物的主动脉、动脉与皮肤中的硅含量随着年龄的增长逐渐降低，其它组织（职业性接触硅的肺组织除外）的硅含量则基本维持不变或变化很少；而且主动脉和皮肤中的硅含量很早就开始下降[5]。18~24月龄家兔与12周龄的家兔比较，主动脉及皮肤中的硅含量分别下降84%与83%（图3—2）。人主动脉的硅含量也是如此。在人动脉粥样硬化发展过程中，动脉壁中的硅含量也逐渐降低[35]，其他作者[36]也认为硅含量下降与动脉粥样硬化有关。有人认为，衰老过程中内分泌活性衰退是组织中硅水平下降所致[37]。硅含量降低导致衰老的机理不明。

随着年龄的增长，由于环境的影响，某些组织中硅的含量增高，同样也影响衰老过程。如人支气管周围的淋巴结中，硅的水平是随年龄增长而升高的[1]。

在老年前期痴呆症（Alzheimer氏病）患者脑内的神经胶质斑（glial plaque）和老年斑中，硅的含量就很高，硅的这种选择性沉着的原因和机理目前也不清楚[38]。

老年人大脑皮层中常出现老年斑，其中心为具有原纤维超微结构的物质。在老年前期痴呆症患者的大脑皮层中，老年斑较多，用能量衍射X射线微探针（Energy-dispersive X-ray microprobe）技术检测发现，老年斑中心和边缘部位硅和铝的含量都很高，在中心部分分别可达6~24%和4~19%。用固态<sup>27</sup>Al核磁共振方法证实，这些沉积物是铝硅酸盐。老年前期痴呆症的另一特征是有神经原纤维球（neurofibrillary tangle）的神经细胞，细胞内的硅与铝含量也很高[39]。它们的沉积可能是本病发病的重要环节。最近有人认为，老年斑和神经细胞内的淀粉样蛋白是斑形成的主要因素，而分泌蛋白是机体对铝硅酸盐存在的防御反应，目的是将后者隔离起来[39]。也有人认为，老年斑中铝硅酸盐的形成与脑内钙的稳定机制障碍有关。大鼠实验

性钙、镁缺乏可导致中枢神经系统中铝的含量增加，许多老年人钙呈负平衡状态，即钙的摄入量低于排泄量，钙离子吸收减弱，VitD 羟化降低而甲状旁腺激素增加。但是，老年前期痴呆症患者血中的甲状旁腺激素、钙及铝离子浓度并无明显变化，因此，上述推论目前还不能肯定。

## 五、矽肺的分子标志

实验性矽肺组织中的胶原含量比正常肺的要高，可达正常肺的 4 倍 [40]，与注入气管的石英之间存在着剂量效应关系。矽肺中胶原沉积的速度也取决于石英的剂量。石英量小于或等于 10mg 时，需时数月；而石英量为 50mg 时，1~2 周以后胶原合成速度即迅速增加，局部出现过多的胶原沉积；1 年之内胶原还继续增加 [41]。SiO<sub>2</sub> 以外的致纤维化因子如博莱霉素和臭氧等，使胶原含量高出正常的 20~50% 以后，纤维化的过程就自行终止。矽肺组织胶原 Ⅰ 型与 Ⅲ 型（占肺胶原的 90% 以上）之间的分子比为 2:1，与正常无异；但其生化特征与正常胶原的还是有所区别，即由石英刺激产生的胶原其分子间有特异的交联，羟赖氨酸的组分显著增加 [42]。在肺纤维化过程中，赖氨酸或羟赖氨酸残基氧化为相应的醛基，此种醛基可与胶原分子内的另一条  $\alpha$ -肽链的醛基形成共价交联，或者与另一胶原分子中的赖氨酸或羟赖氨酸残基的  $-\text{NH}_2$  进行醛胺缩合而形成另一种形式的交联 [42]。

在大鼠正常肺组织胶原中，二羟基赖正己氨酸（Dihydroxylysine, DHLNL）与羟基赖正己氨酸（Hydroxylysine, HLNL）的比值一般为 3.4，在气管注入石英 1~4 个月后增加到 8，6~9 个月后更上升到 11。在矽肺的胶原中，由三个羟赖氨酸残基缩合而产生的羟基吡啶（Hydroxypyridinium）含量也有所增加。有人认为，DHLNL:HLNL 比值与羟基吡啶含量的增加是纤维化胶原的分子标志 [42]。Last, J.A. [43] 的研究表明，在动物肺纤维化过程中，赖氨酰羟化酶的活性确实显著增高。他认为，上述的生物化学变化与此有关。

为什么在矽肺时，Ⅰ 型与 Ⅲ 型胶原比值不变的情况下能产生纤维化胶原？是否由肺的其它细胞控制纤维化胶原的产生？正常胶原与纤维化胶原之间的差异可否作为治疗矽肺的依据？这些问题都有待进一步解决。

## 六、硅与高等植物

硅主要存在于植物的表皮和脉管壁内，能增加植株的强度、保持水分、防止霉菌的侵袭。当大量硅在植物体内沉积时，可在细胞间形成蛋白石。植物在土壤中分解时，这些蛋白石成为土壤中无定形的 SiO<sub>2</sub> [11]。

可溶性硅刺激植物生长，可能与硅增加植物对磷和钼的吸收有关。硅拮抗植物对硼、锰和铁的吸收，增强糖的磷酸化过程，改善代谢所需的能量供应，促进糖的合成，以保证植物正常生长。硅在植物中的生化作用机理还有待进一步阐明 [11]。

## 第六节 硅的代谢

### 一、硅在呼吸道吸收、贮留与清除

环境中的硅通常以  $\text{SiO}_2$  形式通过呼吸道进入机体。颗粒直径为  $5 \sim 10 \mu\text{m}$  的粉尘大部分被鼻腔所阻，直径小于  $5 \mu\text{m}$  的粉尘则可进入肺内。Heppleston, A.G. [44] 给大鼠吸入  $4.2\text{mg}/\text{m}^3$  浓度玻璃粉尘（直径为  $0.5 \sim 5 \mu\text{mSiO}_2$ ），可迅速进入呼吸道，主要沉积在由纤毛上皮细胞被覆的支气管腺泡内和近端肺泡管内。1985 年，Brody, A.R. 等 [45] 给大鼠吸入浓度为  $109\text{mg}/\text{m}^3$  结晶形  $\text{SiO}_2$ （-石英），3h 后可见石英颗粒沉积在靠近终末细支气管的肺泡管表面，82% 颗粒于 24h 后被清除，但仍有不少颗粒已被肺泡巨噬细胞吞噬。染尘 12h 后，呼吸道冲洗液中 72% 巨噬细胞含  $\text{SiO}_2$ ，一直持续到 24h。染尘后，部分颗粒立即进入肺泡型细胞，3 天后到达肺泡间质。

有关  $\text{SiO}_2$  颗粒进入呼吸道后在肺内长期清除作用，由于很多实验的设计不一和结果不同，难以得出一致结论。但一般认为此作用较缓慢，呈双相性；且个体间差异较大，而颗粒小、易溶解的无定形  $\text{SiO}_2$  粉尘较易被清除。Ross 等给大鼠长期吸入不同浓度的石英或石英和煤尘的混合粉尘，发现粉尘石英浓度越高、吸入时间越长，在肺内的贮留量越高；但个体间差异很大，有时高达 10 倍左右（见表 3—3）。

表 3—3 大鼠长期吸入石英后肺内贮留情况（IARC1987）[46a]

浓度 ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	吸入 时间 (月)	肺贮 留量 ( $\text{mg}$ )	作者	( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	浓度 间 ( $\text{mg}$ )	吸入 时 量 ( $\text{mg}$ )	肺贮 留 ( $\text{mg}$ )	作者
石 英 12	10	17	Ross 等 (1962)	石 英	1	12	0.07	Stobe
与 煤 24	10	38			1	24	0.10	r 等
混 合 18	9	3.6	Weller (1971)		20	16	3.8	(196
粉 尘 18	18	6.7						7)

国外不少学者通过尸检材料、气管冲洗液及痰液等检查，对石英在人呼吸道的吸收和清除进行了研究。尸检资料表明，通过呼吸道进入人体的  $\text{SiO}_2$  沉积于肺实质也与颗粒大小有关。有人发现，约 90% 颗粒直径为  $5 \mu\text{m}$  的  $\text{SiO}_2$  可在肺内沉积，矽肺患者气管和支气管内  $\text{SiO}_2$  沉积量比正常人高是由于患者气管和支气管清除  $\text{SiO}_2$  能力降低所致；而通常情况下，人的气管和支气管有很强的清除异物能力。Sardi, A. 等 [47] 发现，矽肺患者痰液中硅元素比正常对照高 4 倍。有人从矽肺患者肺冲洗液的巨噬细胞中检出石英颗粒。1985 年 Christman, J.W. 等 [48] 证实，美国佛蒙特花岗石采掘工人肺泡冲洗液巨噬细胞含石英颗粒的比例与工龄长短成正相关。

人体长期吸入  $\text{SiO}_2$  后，部分颗粒被贮留于肺内，其贮留量虽与剂量、吸

入时间长短成正相关，但仍有一定限量。国外发表的 16 份研究报告（共检测 1406 例人肺）表明，虽然吸入  $\text{SiO}_2$  量相差悬殊（0~100g），但肺内  $\text{SiO}_2$  含量范围却较窄，为 0~5g，即使那些严重矽肺患者也不例外，这取决于很多因素，特别是粉尘性质。Watson, A.J. 等[49]曾报告人肺组织贮

## 二、硅在消化道吸收及其代谢与排泄

硅作为硅酸盐、 $\text{SiO}_2$  或粘多糖中有机结合硅进入消化道，较易被肠壁吸收。羊摄入植物中的  $\text{SiO}_2$  后，可经消化道吸收进入淋巴系统，在淋巴结中可发现  $\text{SiO}_2$  颗粒。硅藻颗粒可通过胃壁及小肠粘膜吸收进入淋巴和血液到达全身组织。羊消化道中的硅吸收量因饲料中  $\text{SiO}_2$  含量而异。尿、粪硅含量较低。尿硅量随饲料中  $\text{SiO}_2$  含量（0.1~2.84%）增高而增多，但其最高值不超过 205mg/d，不到硅总摄入量的 4%。Sauer 等[16<sup>e</sup>]也发现尿硅量与饲料中  $\text{SiO}_2$  含量成正相关，每天摄入 8g $\text{SiO}_2$  时，尿中排出 200~250mg 硅，但这并不意味着肾排硅能力已达极限。如果腹腔内再注入  $\text{SiO}_2$ ，尿硅仍然会继续增加。血液硅含量较恒定，给犬消化道、静脉或支气管注入石英颗粒也不引起血硅明显增高。但 Charnot 等发现，年龄、性别和内分泌活动等因素会影响大鼠消化道对硅吸收，因此血 Si 含量也相应受上述因素影响。Berlyne, G.M. 及 Alder, A.J. 等[50~52]给大鼠心脏注入  $^{31}\text{Si}(\text{OH})_4$  后，于 1、2、4h 检查血浆、全身组织和尿  $^{31}\text{Si}$  放射活性，证实硅很快由血液分布到全身组织。如刚注入时，血浆中硅含量为每毫升含注入剂量 0.71%，4h 后降至 0.06%。硅主要集中于肾、肝、肺等组织，而骨、皮肤、脾、肌肉、睾丸组织中含量较低，脑组织中含量极低，可能由于血脑屏障阻止硅进入脑内。他们发现，4h 内 77%  $^{31}\text{Si}$  从尿中排泄。他们还观察到肺中有较多量硅贮留，即使在注射 4h 后仍未见明显减少。因此认为，除了呼吸道，硅还可通过血液进入肺，后者是一个不可忽视的途径。他们还测定了 23 例健康成人尿硅、血清硅含量，发现尿硅含量与尿镁、钠含量及渗透压有关。King 等人证实，膳食对人尿排泄  $\text{SiO}_2$  影响较大。Geissler 等发现，人吸入尘埃中  $\text{SiO}_2$  可沉积在肺、肾、肝等组织，甚至还可通过胎盘进入胎儿体内。



## 第七节 硅的毒性作用

自然界中的  $\text{SiO}_2$  成结晶形或无定形。石英、长石主要由结晶形  $\text{SiO}_2$  组成；而硅藻土则主要由无定形  $\text{SiO}_2$  构成。硅的毒性作用与其直径大小、理化状态有关。

### 一、硅进入体内的毒性

#### (一) 急性毒性

一般认为， $\text{SiO}_2$  颗粒越小毒性越大；胶状比固体毒性强。大鼠一次静脉注入无定形  $\text{SiO}_2$  (颗粒直径为  $0.025 \sim 0.05 \mu\text{m}$ )，其  $\text{LD}_{50}$  为  $15\text{mg/kg}$ ；石英 (颗粒直径  $100 \sim 200 \mu\text{m}$ )， $\text{LD}_{50}$  为  $500\text{mg/kg}$ 。细小的胶状  $\text{SiO}_2$  颗粒 (直径  $0.002 \mu\text{m}$ ) 的毒性很大。大颗粒毒性虽然小，如剂量增大也会杀死动物。1953 年 Dale, J.G. [53] 发现，静脉注入  $1 \sim 2\text{mg}$  胶状  $\text{SiO}_2$  或  $25\text{mg}$  较大颗粒的结晶形  $\text{SiO}_2$  都可杀死小鼠。家兔的致死剂量为静脉注入  $30 \sim 70\text{mg}$  胶状  $\text{SiO}_2$ ，致死原因可能是  $\text{SiO}_2$  损伤血管内皮细胞形成血栓。腹腔注射致死剂量为：小鼠  $1 \sim 2\text{mg}$  胶状  $\text{SiO}_2$ 、豚鼠  $30\text{mg}$  胶状  $\text{SiO}_2$ 、大鼠  $50\text{mg}$ ；而吸入  $300\text{mg}/\text{m}^3$  无定形  $\text{SiO}_2$  对家兔也有致死性。

#### (二) 慢性毒性

1. 硅对免疫系统影响 1985 年 Hannant, D. 等 [54] 报告，给啮齿类动物石英粉尘后，刺激来源于脾脏的 T 细胞增生；并有浆细胞、肥大细胞、颗粒白血球浸润现象。与其相反，Miller, S.D. 等 [55] 观察到石英粉尘可抑制来源于脾脏的 B 细胞生长。1983 年，Mancino 等发现石英粉尘可刺激小鼠产生抗体，这与 Burns, C.A. 等 [56] 所提出的小鼠吸入石英后，损伤对吸入大肠杆菌抗原的反应能力颇不一致。

2. 硅与其它病变 1963 年 Mosinger 等报告，给家兔和大鼠大剂量  $\text{SiO}_2$  除了引起矽肺外，大部分动物组织有纤维玻璃样变性，以肝最明显，还可见肾小球囊纤维化、肾小管淀粉样和玻璃样变性。

### 二、硅的体外实验毒性

#### (一) 红细胞

$\text{SiO}_2$  对红细胞有溶血作用，以鳞石英作用最强，依次为石英、方石英、玻璃石英等。Hefner, R.E. 等 [57] 发现，在  $1 \sim 15\text{mg}/\text{mL}$  范围内的石英溶血作用较强。

#### (二) 巨噬细胞

由于  $\text{SiO}_2$  对巨噬细胞损伤是诱发矽肺的重要步骤，不少学者用体外培养研究了  $\text{SiO}_2$  对巨噬细胞的毒性作用和其机理，为阐明  $\text{SiO}_2$  的致纤维作用提供了重要依据。 $\text{SiO}_2$  对巨噬细胞的毒性取决于细胞来源、矿物质类型及其表面活性。Katsnelson 等发现，石英杀死大鼠腹腔巨噬细胞的能力比鳞石英强；但有人证实，鳞石英、方石英对培养的豚鼠白细胞毒性比石英强 8 倍，用氢氟酸洗去石英表层后增加了对家兔腹腔巨噬细胞的毒性。姜志尧等 [58 ~ 61]

观察了  $\text{SiO}_2$  对小鼠腹腔巨噬细胞的毒性效应，并对其作用机理进行了探讨。电镜下可见巨噬细胞吞噬了  $\text{SiO}_2$  后使细胞伪足间形成的多种桥连解脱，甚至消失。有些巨噬细胞吞噬了  $\text{SiO}_2$  后很快死亡，其酸性磷酸酶和非特异性脂酶活性下降。作者认为，可能由于  $\text{SiO}_2$  在细胞表面产生微量硅酸与膜结构上的蛋白质或脂类分子产生氢键反应，引起分子结构改变，使溶酶体水解酶释入胞浆，导致细胞失活或死亡。1985 年，曹承敬等[62]报告  $\text{SiO}_2$  能使豚鼠肺泡巨噬细胞膜脂流动性升高，细胞膜对  $\text{K}^+$  的通透性增加，细胞膜脱水，使水分子与其在膜表面结合基团分离，导致细胞表面荷电特性改变可能是  $\text{SiO}_2$  损伤巨噬细胞膜的机理。1988 年，司徒锐[63]证实染石英后，大鼠肺泡 II 型上皮细胞对离体气管、肺泡冲洗液中肺泡巨噬细胞有明显的趋化作用，表明在早期实验性矽肺病变形成的过程中，II 型上皮细胞与肺巨噬细胞之间有相互依存关系。Heppleston, A.G. 等[64]发现巨噬细胞与石英粉尘同时培养后，其提取液可刺激体外培养的大鼠成纤维细胞胶原形成。此后不少学者都证实，体外培养下的  $\text{SiO}_2$  能增加几种啮齿类动物肺或腹腔巨噬细胞纤维形成，有人认为形成纤维的因素之一是白细胞介素 1。

### （三）其它细胞

1982 年 Lemaire, J. 等[65]证实， $\text{SiO}_2$  (Min-U-Sil 颗粒直径  $5\ \mu\text{m}$ ) 可增加原代培养的人和家兔肺成纤维细胞胸腺嘧啶核苷掺入和羟基卞啉含量，但对中国地鼠 V79-4 细胞克隆形成率和人肺泡 II 型细胞的巨细胞形成作用不明显。

## 第八节 硅与健康、疾病的关系

自从 Carlisle, E.M. [66] 和 Schwarz, K. 等 [67] 于 1972 年发现硅是鸡和大鼠生长和发育必需微量元素后, 硅对生命过程作用和健康、疾病的关系日益引起人们重视。近年来, 通过对硅的生物、生化代谢、毒理等一系列研究, 已初步表明它也是人类必需微量元素之一, 它的摄入、代谢不平衡与心血管、骨、肾疾患甚至衰老都有关。

### 一、生长发育的必需微量元素

Carlisle 于 1972 年证实, 给生长不良的缺硅小鸡补充硅后可恢复正常。Schwarz 等同时证实, 在饲料中每天补充硅酸钠形式的硅  $5 \mu\text{g/g}$ , 也可明显增加缺硅的断乳大鼠体重 (见表 3—4)。

缺硅小鸡瘦小、衰弱、发育不良、骨骼变细、骨皮质薄、腿骨弹性差、头颅小、颅骨扁平 (图 3—3)。

表 3—4 饲料中补充硅对缺硅大鼠和小鸡生长影响 (Underwood, 1978) [16<sup>d</sup>]

	动物数	平均增加体重 (g / d)	增长率 (%)	P		动物数	平均增加体重 (g / d)	增长率 (%)	P
大鼠实验	(1) 缺硅	1.51 ± 0.11			(1) 缺硅	36	2.37 ± 0.11		
	补硅	2.02 ± 0.08	33.8	< 0.005	补硅	36	3.10 ± 0.10	30	< 0.01
	(2) 缺硅	1.19 ± 0.06			(2) 缺硅	30	3.25 ± 0.09		
	补硅	1.49 ± 0.06	25.2	< 0.005	补硅	30	4.20 ± 0.09	30	< 0.02
小鸡实验					(3) 缺硅	48	2.57 ± 0.09		
					补硅	48	3.85 ± 0.01	49.8	< 0.01

Schwarz 等, 1972。

Carlisle, 1972。

缺硅大鼠骨发育受阻, 颅骨变小、牙釉质受损, 并见牙齿色素沉着, 补硅后情况明显改善。Carlisle 于 1970 年用电子微探针分析表明, 硅集中于年幼骨狭窄生长活跃地区, 该处与骨成熟有关。年幼大鼠长骨与骨样组织间硅含量为 0.01 ~ 0.06%, 越接近骨小梁其含量越高, 在骨小梁边缘处已高达 0.12%。此后, 其含量逐渐下降; 而钙含量与其相反, 由 0.06% 升至 27.8%, 在骨小梁处硅含量很低, 但钙含量仍高达 15 ~ 20%。在干骺端小血管内,

还可发现硅而未见钙。由于干骺端血管的入侵可引起骨基质一系列变化而导致钙化，在骨样组织与骨小梁交界处和干骺端血管中存在硅这些事实都使人们认为硅参与骨钙化过程。国外还报道饮水中低硅地区居民龋齿发病率高[9]。但如果饲料中硅含量过高，又可使恒河猴发生与人类大骨节病相似的病变68。

硅对人体衰老可能有影响。Charnot 等发现，大鼠硅含量与年龄、性别、激素水平有关。Carlisle 也证实家兔主动脉、胸腺和皮肤硅含量随年龄增长而降低，提示衰老与硅在体内变化有关。

## 二、对胶原形成的作用

硅作为高等动物粘多糖——透明质酸、硫酸软骨素、硫酸角蛋白的重要组成部分，这些物质与蛋白质共价结合作为细胞外无定形基质围绕胶原、弹力纤维和细胞。Carlisle[34]于1976年证实，缺硅可影响与软骨基质、结缔组织生成有关的粘多糖。缺硅小鸡腿部和鸡冠较小，胫骨、跖骨与胫-股关节明显变小，胫骨近侧骺端与干骺端关节软骨窄小（图3—4）。

补硅动物与缺硅动物相比，唯一差异为后者胫骨、股骨水分较前者少34~35%，是由于补硅动物软骨内能结合水的粘多糖（以氨基己糖量来表示）含量较多（见表3—5）。

表3—5 摄入硅对小鸡关节软骨组成的影响（Carlisle, 1976）[69]

组织（mg 湿重）	总氨基己糖（mg 湿重）	氨基己糖比例（% 湿重）
缺硅 63.32 ± 8.04	0.187 ± 0.23	0.296 ± 0.009
补硅 86.41 ± 4.82	0.310 ± 0.0310	0.359 ± 0.011

每组有12头小鸡，数据为均值 ± 标准差。

$P < 0.001$ 。

Carlisle[69]发现，喂缺硅饲料小公鸡的颅骨变窄而短，额骨窄，发育不良，骨小梁数量减少呈幼稚状态，钙化不良，胶原量明显减少，而其它成分无明显改变。表明硅主要作用于结缔组织基质的胶原，由于缺硅可影响胶原形成而导致颅骨异常。硅对动物长骨的胶原和粘多糖合成也有明显作用。缺硅动物胫骨远端和近端骺板变窄，仅为对照动物的1/7，位于骺板下的新海绵层稀松，阻碍软骨内成骨作用。1978年，Carlisle等[70]用14天鸡胚额骨作器官培养，进一步证实硅与骨形成的关系。他们发现，低硅培养的鸡胚额骨生长不良，补硅后骨干重增加23%，主要为胶原。测定表明，补硅骨比低硅骨胶原含量高100%。补硅还可增加骨钙含量，表明缺硅可导致钙化不良。

## 三、对心血管的作用

硅与冠心病的关系已引起人们的重视。流行病学调查表明，英国饮水硅含量为17mg/L地区的人群中，冠心病死亡率比饮水含硅量为7.6mg/L地区的

人群低。芬兰的饮水含硅量普遍较低，而冠心病患病率和死亡率均高。芬兰东部饮水硅含量为 4.8mg/L，其冠心病死亡率比饮水含硅量为 7.7mg/L 的西部地区为高。Loeper, J. 等[71]指出，人体主动脉粥样硬化程度与硅含量呈负相关。正常主动脉、主动脉中度损伤和严重损伤（伴大块脂质浸润和钙化斑块）的硅含量分别为  $180 \pm 21 \mu\text{g}$ 、 $105 \pm 12 \mu\text{g}$  和  $63 \pm 8 \mu\text{g}$ ，这三组硅含量间有显著差异。给家兔胆固醇 0.5g/d 共两个月，24/31 头动物患动脉粥样硬化，而同时静脉注入硅酸钠或口服赖氨酸硅酸盐动物仅 9/38 例出现病变。镜下见单纯给胆固醇的动物主动脉壁上有粥样斑块，内膜增厚，内膜和间质有脂质沉着，弹力纤维变薄、破碎；而补硅后仅见内皮上有脂质颗粒沉积，不侵及间质，弹力纤维较厚，结构完整而规则（见图 3—5、图 3—6、图 3—7、图 3—8）。

作者认为，硅能增强血管弹力纤维，特别是内膜弹力层，可构成一道屏障以阻碍脂质内侵。因此，硅的抗粥样硬化作用可能与保持弹力纤维和间质的完整性，以减少粥样斑块的形成有关。

图 3—5 给高胆固醇饲料家兔，主动脉壁有粥样斑块形成，脂质浸润到内膜和中膜  $\times 125$  (Leeper 等，1979)

图 3—6 家兔饲高胆固醇并补硅，主动脉壁仅见内膜有少量脂质沉着，未到中层，也未见粥样斑块形成  $\times 125$  (Leeper 等，1979)

图 3—7 家兔给高胆固醇饲料，主动脉壁地衣红染的弹力纤维薄而呈粉碎状 (Leeper 等，1979)

图 3—8 家兔给高胆固醇饲料并补硅的主动脉壁，示地衣红染色的弹力纤维规则较厚 (Leeper 等，1979)

#### 四、硅与矽肺

硅对人体健康最大的危害是引起矽肺，是由于长期、大剂量吸入游离的  $\text{SiO}_2$  所致。矽肺的发病机理较复杂，一般认为， $\text{SiO}_2$  粉尘（主要为结晶形）进入呼吸道被肺巨噬细胞吞噬，释放出活性因子（MFF），它刺激成纤维细胞合成更多的胶原。硅尘还可刺激巨噬细胞释出溶酶体酶，破坏  $\text{SiO}_2$  表面被覆的蛋白质，使其暴露损伤细胞膜；还可启动脂质过氧化，产生自由基，损伤甚至杀死巨噬细胞，死亡的细胞可刺激邻近成纤维细胞合成胶原。硅尘重新被释出后又被其它的巨噬细胞吞噬，而产生更多的胶原纤维，随着时间延续，病程进展，引起矽肺。各类金属矿山的采矿工、隧道工、耐火材料工业中的碎石工、玻璃制品和石英磨粉工、清砂工等都较易接触  $\text{SiO}_2$  粉尘。1990 年对我国 29 个省、市尘肺的调查表明，1949~1986 年间全国尘肺累积病例 393787 人，其中矽肺最多，占尘肺总数的 48.40%，其次为煤矽肺。尘肺患病率则以有色金属工业最高（14.39%），次为核工业及煤炭工业。1986 年的现患尘肺人数以煤炭工业最多，为 122578 人，占全国总例数的 39%，其次为冶金工业及有色金属工业。矽肺发病工龄平均为 12.4~15.1 年[72]。尘肺发病

与粉尘浓度及接尘时间有关，粉尘浓度过高，即使接尘时间不长也会发病，且病情进展迅速。发病年龄在5年以下者称为急进型矽肺。由于防尘工作的大力开展，矽肺发病率已有降低，但尚未被完全控制，矽肺仍是我国目前最主要的职业病之一。

建立矽肺动物模型，对于研究矽肺病因、发病机理及预防、治疗十分重要。现已能通过不同途径（吸入、气管、静脉、腹腔注入 $\text{SiO}_2$ ）引起动物包括大鼠、小鼠、豚鼠、犬和猴矽肺。King, E.J.等[73]给大鼠吸入含30000个石英颗粒/mL（40%颗粒 $<0.5\mu\text{m}$ ）粉尘，每天18h，每周5天，共420天。在220天时引起矽结节，但仅见网状纤维组织增生；300天时可见致密、圆形充满胶原纤维的矽结节。其他学者给豚鼠、家兔、猴吸入石英粉尘，历时一周到两年都能成功诱发矽肺。

King, E.J.[74]给大鼠气管内一次注入50mg石英粉尘，60天时肺组织出现网状纤维化结节，120天时出现充满胶原纤维的矽结节。给小鼠、豚鼠、家兔、犬气管注入石英也可出现类似病变。与吸入实验相比，气管内注入石英所致的矽结节体积较大，且互相融合累及大片肺叶。Heppleston, A.G.[75]报告SPF大鼠吸入 $40\text{mg}/\text{m}^3$ 石英粉尘12个月后，引起肺脂蛋白沉积，大片肺泡组织被嗜伊红颗粒所充盈，组织化学染色呈PAS阳性反应的双折光颗粒，而并不出现矽结节，这与人的急进型矽肺时出现的肺泡蛋白沉积病变一致。不同类型 $\text{SiO}_2$ 引起的病变并非完全一致，不溶解的无定形颗粒所致的病变比结晶形轻。Silverman, L.等[76]给家兔腹腔内注入200mg熔凝（无定形）硅石和非熔凝（结晶形）硅石都可产生矽结节，但后者引起的结节较大。Gärtner给家兔吸入 $40\text{mg}/\text{mL}$ 无定形 $\text{SiO}_2$ 长达1100天，仅引起组织弥散性反应，不发生矽肺。有人通过不同途径（腹腔、气管、吸入）给大鼠经不同方法处理过的 $\text{SiO}_2$ ，发现硅酸和硅胶无毒且不产生矽肺；无定形胶状 $\text{SiO}_2$ 有毒但不引起矽肺；而结晶形石英致矽肺作用最强。毛延等[77, 78]用离子选择电极和 $\text{Tb}^{3+}$ -荧光光谱法证实，经 $\alpha$ -石英作用后，肺组织中线粒体膜上结合 $\text{Ca}^{2+}$ 减少，亦即胞浆中游离 $\text{Ca}^{2+}$ 降低。线粒体释放 $\text{Ca}^{2+}$ ，导致肺组织中游离 $\text{Ca}^{2+}$ 升高，会引起细胞损伤，可能是巨噬细胞死亡的诱发因素之一。他们还发现， $\alpha$ -石英的致矽肺作用比无定形 $\text{SiO}_2$ 强可能是由于下述原因：

（1） $\alpha$ -石英表面硅羟基上 $\text{H}^+$ 的离解度较高，使石英离解出大量的 $\text{H}^+$ ，取代巨噬细胞膜上结合的 $\text{Ca}^{2+}$ ，导致细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 外流，线粒体释放 $\text{Ca}^{2+}$ ；

（2） $\alpha$ -石英表面 $\rightarrow\text{Si}-\text{O}$ 基团整齐排列，对膜蛋白等的正电荷性基团的结合力强，使膜上吸附的 $\alpha$ -石英量多，而导致巨噬细胞损伤。杨震等[79]比较了几种 $\text{SiO}_2$ 的理化性质与致矽肺的关系，证实鳞石的表面电位最高，酸强度最大，表面的 $\text{Si}-\text{O}$ 最多，也最易与肺泡巨噬细胞表面的卵磷脂或其它表面活性物质作用，对巨噬细胞毒性最大，致矽肺作用也最强；而 $\alpha$ -石英作用次之，无定形 $\text{SiO}_2$ 作用最弱。史平等[80]用硅藻土 $50\text{mg}/\text{mL}$ 混悬液1mL，一次注入大鼠肺内，比较生、熟硅藻土的致纤维化作用。发现生硅藻土诱发的肺内纤维化程度较轻，染尘12个月后才出现纤维细胞性矽结节，淋巴结病变也不明显；而熟硅藻土的致病作用却强得多，染尘6个月就可见纤维性结节，与石英引起的病变类似。作者认为，由于硅藻土经高温煅烧后完全改变其理化性质，由无定形 $\text{SiO}_2$ 转变为结晶形 $\text{SiO}_2$ ——鳞石英、方

石英等。郭晓芳等[81]也证实,两次注入大鼠气管 25mg 无定形  $\text{SiO}_2$  可引起肺间质性纤维化。 $\text{SiO}_2$  粉尘引起的矽肺病变严重程度还取决于颗粒大小,即使注入的  $\text{SiO}_2$  剂量相同,因颗粒小的相对数目较多,表面积大,致病性也强。King, E.J. 等[82]给大鼠气管注入石英后,发现大部分肺纤维化的结节都由颗粒直径  $1\sim 2\ \mu\text{m}$  的  $\text{SiO}_2$  引起。Zaidi 等给小鼠静脉注入  $\text{SiO}_2$  亦证实此结果。因此,一般认为颗粒直径  $1\sim 2\ \mu\text{m}$  的  $\text{SiO}_2$  致矽肺作用最强。Englebrecht, F.M. 等[83]发现,表面含有可溶解的无定形表层的石英颗粒毒性较低,如用氢氟酸将表层洗去,可增强石英的生物学活性。

吸入含  $\text{SiO}_2$  的混合粉尘也能引起矽肺,其病变程度取决于  $\text{SiO}_2$  颗粒大小及其它成分。有些成分能减轻  $\text{SiO}_2$  所致的矽肺病变,如给家兔同时吸入 1% 金属铝,能防止  $\text{SiO}_2$  所致的肺纤维化。King 等人发现,1% 铝粉能延缓大鼠气管内注入石英引起的肺纤维化达 4 个月之久;但加 0.1% 铝粉或 2% 金属铝则无保护作用。有人认为,氢氧化铝无论是胶状或粉状,都对石英引起的大鼠、豚鼠、家兔的纤维化有很强的保护作用。1985 年,曹承敬等[84]证实了柠檬酸铝对  $\text{SiO}_2$  所致豚鼠肺泡巨噬细胞膜损伤的防护作用是通过恢复膜流动性和  $\text{K}^+$  通透性以维持膜的稳定性,还可部分或完全阻断  $\text{SiO}_2$  对巨噬细胞电泳行为和膜结合水的影响,使膜保持正常的荷电特性和水结构。

患矽肺的动物易罹染肺结核。在众多类粉尘中, $\text{SiO}_2$  最易刺激结核杆菌生长。当动物同时患这两类疾病时,其肺部纤维化病变更严重。石英粉尘还降低机体对原虫、细菌和病毒的抵抗力,也许是由于  $\text{SiO}_2$  损伤巨噬细胞所致。

多年来,我国学者还对实验性矽肺病理形态(包括超微结构)和生理、生化变化进行了一系列研究,对于阐述矽肺的发病机理提供了不少重要信息。梁淑容等[85]在电镜下观察实验性矽肺形成时,并用电子衍射技术鉴定石英晶体,再经 EDXA(电子散射 X 射线分析法)分析其化学组成来探讨石英和纤维化关系。王之贤等[86]用电镜观察实验性矽肺的超微结构病理变化时,发现石英尘进入肺泡后,Ⅱ型肺泡上皮细胞明显增生,排出大量表面活性物质——嗜钺板层小体,肺泡巨噬细胞吞噬此小体和石英尘。以前者为主的部位肺泡结构无明显改变,仅见“肺泡蛋白沉着”;而以后者为主部位肺泡逐渐纤维化,发展成为矽结节。此后,肺泡蛋白沉着逐渐消失,而矽结节纤维化日益明显。宋文质等[87]发现,低剂量  $\text{SiO}_2$  粉尘促进大鼠肺组织脂质过氧化,高剂量时出现明显抑制作用。王保平等[88]观察到,吸入石英大鼠支气管肺泡冲洗液中总脂、磷脂含量与肺组织总脂、磷脂、胆固醇的增高一致。尹宏等[89]证实, $\text{SiO}_2$  引起体外培养豚鼠肺泡巨噬细胞脂质过氧化物增高,而抗氧化酶 GSH、SOD 及 GSHPx 明显减少,并发现细胞内抗氧化物减少与  $\text{SiO}_2$  引起细胞膜损伤有密切联系。作者认为, $\text{SiO}_2$  诱发的巨噬细胞脂质过氧化可能是细胞膜损伤的继发结果,并非是细胞损伤的直接原因。李玉瑞等[90]发现,患矽肺大鼠肺切片上铜蓝蛋白沿着矽结节中胶原纤维分布,表明铜蓝蛋白与胶原纤维等细胞间质有着密切关系,可能参与胶原纤维等纤维蛋白的共价交联和多聚化。蔡国平等[91]观察到,实验性矽肺大鼠血清和肺组织铜含量明显比正常大鼠高,这和矽肺患者所得结果一致。作者认为,铜是单胺氧化酶系的重要成分,它催化胶原蛋白和弹性蛋白的共价交联和多聚化

的氧化过程，血铜增高不仅是染尘后早期炎症反应的结果，而且是矽肺纤维化的重要特点。1989年，胡汛等[92]观察到矽肺大鼠肺组织的纤维化过程中，Ⅰ型与Ⅲ型胶原含量不断增高，Ⅰ/Ⅲ型胶原比值明显增高，提出用Ⅰ/Ⅲ型胶原的比值来表示不同粉尘所引起的纤维化程度。刘秉慈等[93]证实，SiO<sub>2</sub>粉尘能诱导人胚肺成纤维细胞Ⅰ、Ⅲ型胶原 mRNA 转录，而Ⅰ型胶原改变比Ⅲ型胶原的早，从转录水平上验证了以往对 SiO<sub>2</sub> 致纤维化的胶原类型改变的蛋白质分析结论，并发现纤维粘连蛋白与铜蓝蛋白对 SiO<sub>2</sub> 促进胶原转录有协同作用。阎秀珍等[94]用扫描电镜观察到染石英尘大鼠肺泡Ⅰ型上皮细胞增生，并发现支气管肺泡冲洗液中二棕榈酰卵磷脂含量增高，提出它对评价矽肺早期诊断的意义。

## 五、硅与肿瘤

通过不同途径（吸入、气管、胸腔、注入）都可证实结晶形 SiO<sub>2</sub> 对动物有致癌作用（见表 9—6）；而无定形 SiO<sub>2</sub> 的致癌性还不能肯定。

不同种类啮齿类动物对硅致癌敏感性有明显差异。Saffiotti 等分别给大鼠、小鼠和豚鼠气管内一次滴注硅石英，发现豚鼠肺内有众多吞噬硅颗粒的巨噬细胞聚积，未见纤维化；小鼠有硅结节伴纤维化，这两类动物都未见上皮细胞增生和肿瘤形成；大鼠出现硅结节、纤维化、灶性肺泡Ⅰ型细胞增生、腺瘤样增生，最终发展成腺癌。考虑到转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 与纤维化、上皮增生及肿瘤有关，Williams, A.O. 等[96]用免疫组化法对上述大鼠肺病变进行检测，证实硅结节周围的成纤维细胞和巨噬细胞内及硅结节、增生肺泡Ⅰ型细胞、腺癌细胞间质内含 TGF- $\beta_1$ 。作者认为，TGF- $\beta_1$  可刺激胶原形成，胶原沉着又为上皮再生提供了良好条件，并可引起Ⅰ型上皮细胞恶性转化而形成肿瘤。

SiO<sub>2</sub> 与已知致癌物合并使用时，还有协同致癌作用。Pylev 给大鼠一次注入 50mg 石英和 5mg 苯并芘，14/31 例动物发生肺肿瘤，而单独给苯并芘动物则未见肿瘤。Bignon, J. 等[97]报告胸腔内注入石英后，可明显增加 <sup>222</sup>Ra 辐射引起的大鼠支气管肺癌和胸膜肿瘤。

虽然已有较多证据表明结晶形 SiO<sub>2</sub> 对实验动物有致癌性，但硅对人致癌作用的证据仍然有限，不能肯定。Armstrong, B.K. 等[98]检查了西澳大利亚一金矿，发现矿下工人肺癌发病率比矿上工人高 40%。O'Neill, C. 等[99]发现我国食管癌高发区林县小米糠中 SiO<sub>2</sub> 含量高达 20%，伊朗食管癌高发区面粉中 SiO<sub>2</sub> 含量也较高。他们又证实，在林县食管癌组织附近食管粘膜内有大量 SiO<sub>2</sub>（约 100  $\mu$ g/g），比伦敦尸检食管粘膜内 SiO<sub>2</sub> 含量高 10 倍。他们认为，林县小米糠不但含 SiO<sub>2</sub> 高，而且外形较尖锐，很容易进入食管粘膜而刺激上皮细胞增生，这可能是食管癌发病条件之一。印度 Miraj 与美国 Louisiana 两地曾发现种植甘蔗的农业工人患间皮瘤[100, 101]。工人们为便于收获，往往先就地焚燃甘蔗叶，因甘蔗叶含硅量特别高，直径 1  $\mu$ m 的硅纤维随燃烧扬起的灰分可被工人吸入。

表 3—6 石英诱癌实验



(根据 IARC1987 年出版 V.42, “Silica and some silicates” 归纳)

动物	石英类型	输入途径	诱癌结果	作者
大鼠	Min - U - Sil 颗粒 $2.0 \pm 0.2 \mu\text{m}$ , $12 \pm 5\text{mg}/\text{m}^3$	吸入 6h/d, 共 83 周	18/60 例动物患肺肿瘤, 对照未见肿瘤	Holland 等, 1983, 1986
大鼠	Min - U - Sil $1.7 \mu\text{m}$ 7mg/0.2ml 盐水悬液	气管内注入 1 次/周, 共 10 周	6/36 例动物患肺肿瘤, 对照未见肿瘤	Holland 等, 1983
大鼠	Min - U - Sil 0.1% $5 \mu\text{m}$ 含 20mg 石英水悬液	一次气管内注入	30/67 例动物患肺腺癌, 1/44 例对照动物患肺腺 癌	Groth 等, 1986
大鼠	石英经碱洗 $<5 \mu\text{m}$ 含 20mg 石英盐水悬 液	一次胸腔注入	39/95 例动物患网状内 皮系统肉瘤, 8/96 例 对照动物患肿瘤	Wagner 等, 1972
大鼠	Min - U - Sil 20mg 石英盐水悬液	一次胸腔注入	9/64 例动物患急性恶性 淋巴瘤, 1/12 例对照 动物患淋巴瘤	Wagner 等, 1976

## 六、硅与肾脏疾病

在某些情况下, 硅作为尿中成分之一在泌尿道沉淀而形成结石。已有报道, 在澳大利亚、加拿大和美国等地放牧的牲畜中有硅尿路结石[102]。尿石大部分为无定形蛋白石, 主要来源于吸收的单硅酸。有关人类患硅尿路结石的报告极少。Lagegen 曾报告 5 例患者有此类结石, 他们大多曾服用过三硅酸镁。硅尿路结石形成的机制仍不清楚, 有人认为糖蛋白起主要作用, 但也有人认为尿中无机物包括外来颗粒如  $\text{SiO}_2$  或其它颗粒的过饱和的沉淀构成结石核心。有关  $\text{SiO}_2$  与人类肾病关系已有报道。最近已有 3 例吸入游离  $\text{SiO}_2$  后患肾病, 临床症状为蛋白尿、肾功能不全, 肾组织中硅含量均超过  $200 \mu\text{g}/\text{g}$  以上, 比正常人高十几倍[102]。但由于例数太少, 尚不足以确定硅化合物的肾毒性。

## 七、硅与骨疾患

硅是动物骨形成的必需微量元素, 但如摄入量过大, 对骨发育不利, 马俊杰<sup>68</sup> 报告富硅酸钠饲料可致恒何猴发生与人类大骨节病相似的病变。王家伦[103]将 1% 硅酸钠水溶液 0.1mL 注入鸡胚卵黄囊内, 发现鸡胚体短小, 畸形, 羽毛粗、硬、暗淡, 软骨肥大层细胞膜裂解、消失, 内质网扩张, 线粒体变性, 核固缩裂解。

## 第九节 硅化合物利用和研究现状

硅化合物为工业和建筑业重要材料，可用于制造合金、电器材料、耐酸材料、无线电材料和自动化仪表等。由于硅化合物还具有某些特殊理化特性，毒性小，与药物分子活性基团结合取代可增加其药效和减少毒性，不少硅化合物作为药物正进行实验，有些已进入临床应用，并被载入国家药典。随着有机硅化合物的生化、药理和毒理学方面的研究不断扩展和深入，含硅化疗剂——硅药的出现将会为人类医药事业展现美好的前景。硅化合物在医药界应用于下列方面[104 ~ 106]。

### 一、抗癌药物

现已合成一批有机硅抗癌药物，其中有些正进行实验，而有些已应用于临床。

#### (一) 具有特殊结构的有机硅抗癌药物

利用硅原子的独特性质，例如具有可用的 3d 空轨道、较小的电负荷和较大的原子半径，制备一些特殊结构的有机硅抗癌物。

1. 水杨酸硅酯类药物有抗肝癌、骨瘤、前列腺癌等作用。

2. 环状硅醚类其中顺 2, 6-二苯基六甲基环四硅醚有较强的性激素活性，对低分化前列腺癌有良好疗效。尤其对骨转移症状有缓解作用，且不会引起激素治疗中常见的纤维蛋白溶解性降低和纤维蛋白凝集等副作用。此药已在西欧国家临床应用。

3. 杂氮硅三环类此类硅化合物能明显抑制实验动物移植性肿瘤生长。

#### (二) 硅烷化的抗癌药物

不少药物（包括抗癌药物）分子中某些活性基团往往是药物变质或代谢失活的关键，使这些基团硅烷化既可增加其稳定性，还可改变药物分子的极化和油-水分配系数，提高其药效。抗癌药物硅烷化后可增加原药物亲脂性，降低毒性，并能在体内慢慢释放药物，从而延长其作用时间，提高疗效。有以下两类：

1. 硅烷化 5-氟脲嘧啶 5-氟脲嘧啶是目前较常用的抗癌药物之一，但有恶心、呕吐、白血球和血小板下降等副作用，其硅烷化合物如喃氟啶（FT-20）能保持其抗癌性又能减轻上述副作用。有人用 5-氟脲嘧啶与聚硅氧硅反应可得到含 5-氟脲嘧啶的缩聚物，期望它在体内能水解，达到 5-氟脲嘧啶在肿瘤组织内富集、释放，以提高药效。

2. 硅烷化阿糖胞苷 阿糖胞苷是抗代谢的抗癌药物，主要用于治疗急性白血病。硅烷化后可望能提高疗效，降低毒性。

#### (三) 其它类有机硅抗癌药物

如含胺硫醚的一类有机硅化合物，对于实验动物移植性肿瘤如小鼠艾氏腹水癌、Lewis 肺癌、B<sub>16</sub> 黑色素瘤有较强的抑制作用，且毒性低，很有希望从中筛选出一批有效的抗癌药物。

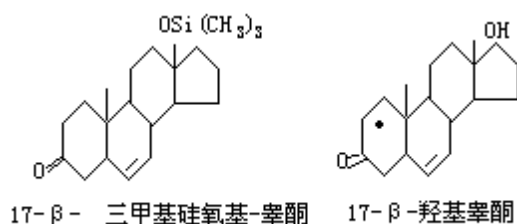
### 二、抗菌药物

临床试验发现，青霉素 G 的三甲基衍生物可减缓药物排泄。含有三甲基

硅取代基的β-内酰胺类半合成青霉素的抗菌活性与羧苄青霉素相当。氯霉素硅醚、红霉素硅醚的疗效均优于原药。β-取代氨基丙基硅烷对白色念珠菌、毛发癣菌、表皮癣菌、金黄色葡萄球菌和芽胞杆菌等都有强杀灭作用。

### 三、激素类药物

已证明，用17-β-三甲基硅氧基-睾酮对去势雄性大鼠所显示的雄性激素活性和蛋白同化作用都比母体化合物本身强。



17-β-三甲基硅氧基-睾酮 17-β-羟基睾酮  
图3-9 17-β羟基睾酮及其硅烷化合物

类似的硅烷化甾体化合物，其糖原异生作用和抗感染力都较强。孕甾类化合物炔雌醇中的碳原子硅烷化后形成的三甲基硅基取代衍生物的雌性激素、促孕激素和低血胆固醇活性均比母体化合物强。

### 四、消沫剂

硅酮是最重要的硅化合物之一，是以硅和氧交替连接结构为主链的聚合物。在硅原子带有两个甲基的称为二甲基硅油  $\text{CH}_3[\text{Si}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{O}]_n \cdot \text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ，它有消沫活性，在医药上已广泛应用于治疗胃肠胀气、消化不良等；其气雾剂可治疗各种原因引起的急性肺水肿，总有效率达93%。用硅酮制成的乳剂可防治褥疮，硅酮浸泡可治疗烧伤。对不适于外科治疗的类风湿性关节炎或骨关节炎患者，可局部注射二甲基硅油-200，能缓解症状。

### 五、医用的生物工程材料

目前已有约40种生物工程材料可以用来取代或修补人体的器官和组织。在生产这些材料时，力求减少对机体组织的刺激，达到所谓“生物惰性”（Bioinert）标准，但目前还没有真正的生物惰性材料。在活体组织中，或多或少会引起宿主组织一定的反应。如植入物有毒，会导致周围组织坏死；如没有毒性，又能被溶解，而将被组织所替代；如既无毒性又无生物活性，在植入物周围会出现不同厚度的纤维被膜；如无毒且具有生物活性，则在植入物与周围组织间形成一种界面键合（Interfacialbond）[107]。医用的含硅生物工程材料大体上可分为两大类，即硅酸盐生物活性材料与硅酮聚合物。

#### （一）硅酸盐生物活性材料

有生物活性玻璃（Bioactiveglass）和玻璃-陶瓷两种，以代替和修复硬的组织，主要用于牙科、颜面外科、耳鼻喉科、创伤外科和整形外科。生物活性玻璃有时可用作涂层，包在不锈钢、钛或铝的器件外，以减少对周围软组织的刺激。有时生物活性玻璃中可添加金属纤维或高分子化合物，以增加

其机械强度和韧性。生物活性玻璃的组分为：45~55%SiO<sub>2</sub>；12~24%Na<sub>2</sub>O；12~24%CaO 和 3~6%P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>。普通的硅酸盐玻璃植入组织以后，在玻璃外由瘢痕组织形成较厚的囊壁，与玻璃之间没有任何联系；而生物活性玻璃植入后，通过离子交换在玻璃表面形成一个生物活性层，可供胶原与骨组织长入，使周围组织牢固地附着在活性玻璃上[107]。

## (二) 硅酮聚合物

硅酮聚合物的粘度随着分子量的增加而升高。高分子量的硅酮就是硅橡胶和硅树脂。这类聚合物具有化学惰性、无毒、质地柔软和能耐热消毒处理等特点，已被国内、外医药界广泛应用。我国医务人员已将它应用于外科、眼科、耳鼻喉科、妇科、整形、矫形术以及计划生育中，并取得了较好的效果（见表3—7）。

表 3—7 硅橡胶类在我国临床医学中的应用  
(1983~1991年)

硅化合物	应用范围	作者
硅橡胶薄膜	创伤骨科	顾浩时 1983年[108]
硅橡胶	宫内节育器	赵焕章 1983年[109]
硅橡胶海绵支撑膜	喉和支气管手术	周世恒 1983年[110]
硅胶	修复颌面缺损畸形	肖光裕等 1983年[111]
有机硅凝胶	眼睑、眼眶内陷	周韵芬 1984年[112]
硅橡胶	眼球内容除去术充填	崔志云 1984年[113]
甲地孕酮硅橡胶	阴道避孕环	张继华等 1984年[114]
硅橡胶管条	重建挠骨头环状韧带	李肇健 1986年[115]
硅胶人工指关节	创伤性关节强直	朱盛修 1987年[116]
硅橡胶支架	鞍鼻整形术	范加裕 1987年[117]
硅橡胶模具	制造假牙	何斌祥 1987年[118]
硅橡胶中空银丝内芯	阴茎假体	赵伟鹏等 1988年[119]
硅橡胶	义眼座	王友军 1988年[120]
硅凝胶双攀后房	人工晶体	孙林 1988年[121]
硅导管	修复周围神经缺损	陈芝新 1989年[122]
硅油	视网膜脱离	吕林 1991年[123]

## 第十节 硅的测定方法

### 一、粉尘中硅的测定

测定粉尘中硅的方法很多，1984 年世界卫生组织已作了综述[46<sup>c</sup>]，包括光学显微镜、分析用电子显微镜、差示热分析、湿化学检测技术 (Wetchemical techniques)、红外分光光度法、X 射线衍射法等。后两种方法在检测职业性接触 SiO<sub>2</sub> 粉尘时，具有精确、灵敏等优点。

用红外分光光度法检测从工矿中采集的尘埃样品时，常被尘埃中存在的一些杂质所干扰。通常，695、780、799cm<sup>-1</sup> 为 SiO<sub>2</sub> 吸收峰，780~800cm<sup>-1</sup> 用于测定结晶形和无定形 SiO<sub>2</sub>，其最低检测值约 0.1mg/m<sup>3</sup>。X 射线衍射法可用于测定各类结晶形 SiO<sub>2</sub>，在分析混合粉末 SiO<sub>2</sub> 时，取决于颗粒大小和基质特性，因此，测定时样品要加内标准或外标准，以补偿样品多样性引起的差异。用连续扫描可检出矿粉中所含 1~5% 石英；如用分段扫描则可提高检测灵敏度，可检出 1% 石英含量。用 X 射线衍射法检测 SiO<sub>2</sub> 最强的反射波长为：

石英	0.334nm	0.426nm	0.182nm
方石英	0.405nm	0.249nm	0.284nm
鳞石英	0.411nm	0.433nm	0.382nm

尘埃样品中的最低检出值为 10 μg 石英/m<sup>3</sup>、20 μg 方石英/m<sup>3</sup>，其灵敏度比红外分光光度法高得多。

程玉海等[124, 125]曾用 X 射线衍射法测定沉积尘中游离 SiO<sub>2</sub> 含量，发现采集沉积尘样进行测定后，取其均值能较好地代表厂、矿的游离 SiO<sub>2</sub> 含量。刘湘文等[126]用微型 X 射线衍射仪可检测采集在直径 9mm 的滤膜上 0.015mg 量石英。

### 二、生物样品中硅的测定

由于硅广泛存在于自然界，在尘埃中含有较大量硅，玻璃容器中也含硅，而生物样品中含硅量相对较低，因此在测定时很易被污染。自 50 年代起，人们通过用塑料容器取代玻璃容器、处理试剂、小心操作等措施以避免污染后，才能精确地测定机体包括人体组织硅含量。目前，国内、外常用原子吸收分光光度法[50~52, 27]、火花质谱法[128]、电弧发射光谱法[129]、中子活化法[47]测定生物样品，如组织、体液、头发、牙齿中硅含量。还用透射电镜结合 EDXA (电子散射 X 射线分析)[85]和 X 射线衍射法[125]在原位测定硅含量，积累了不少资料，为研究硅的生化、代谢、病理、毒理以及与疾病的关系提供了有力的依据。

#### (一) 火焰原子吸收分光光度法测定组织中硅含量[127]

将脱水组织样品用干灰化法 (置铂坩锅内 600℃，恒温 4h) 消化后，再于封闭溶样器中经盐酸、氢氟酸等处理、定容，在笑气-乙炔富燃焰下，用波长 2516Å 测硅含量。

#### (二) 无火焰原子吸收分光光度法测定血、尿硅含量

用塑料注射器取血，置于聚丙二醇酯试管内，离心后用聚丙二醇酯吸管将血清转移到塑料试管内，于 -20℃ 下保存。新鲜尿液亦置塑料试管内，在 -

20 下保存。

测定时，用去离子水先后将血清、尿分别稀释 50、100~800 倍。稀释样品都用移液器，其塑料吸头预先用去离子水冲洗，所有塑料容器都先用去离子水冲洗干净，于室温下干燥后备用。分别将 20  $\mu$ L 硅标准（50、100、200、300ng/mL）和上述稀释样品溶液注入石墨炉，经程序升温 1600、原子化温度 2800 后，在波长 2516Å、狭缝 4、灯电流 12mA 下测得 OD 值，以得出样品的硅含量。本方法优点为灵敏度很高，可检测 10ng/mL 血、尿硅含量。

### （三）火花质谱法测组织或指甲中硅含量

组织或指甲清洗后，取 10~50mg 干燥样品于小石英烧瓶内，加 1mL 浓  $\text{HNO}_3$ ，加热后呈棕黄色；再加 0.5mL 浓过氯酸，以氧化去除有机物，加 2mL 含 5ng/g 钇的标准液后转移到含 20mg 石墨的石英坩锅中，充分搅匀后在红外线灯下烤干，于高压下用不锈钢印模制成 1mm  $\times$  10mm 电极。置于火花质谱仪，在 30kV 电压下，样品被激发成离子，在负电场作用下分离出正离子后，经加速和磁场作用以不同质量而依次沉降，可在照相板上记录下来；或通过电子检测器放大记录作图，以计算硅含量。其优点是所需样品较少，一次能同时检测几十种元素，且灵敏度较高，可测出  $\times 10^{-12}$  级硅含量。

### （四）透射电镜结合 EDXA 检测组织中硅含量[85]

处死动物取出组织，预固定于 2% 戊二醛中制作电镜标本，时间要短，在 3min 内完成，尽可能保持细胞在生活状态下固定。标本再经 1% 锇酸固定、脱水、包埋于环氧树脂 618 中，切半薄（1  $\mu$ m 厚）和超薄（600~700Å）切片，分别经美蓝、天青 和铅铀复染，在电镜下观察组织超微结构（加速电压 60kV、束流 20  $\mu$ A），电子衍射和元素分析是在配备 EDXA 装置下进行的（加速电压 30kV、束流 20mA、标本倾斜 25°~30°），可观察到硅在组织中准确定位，并可分析组织中化学元素（元素周期表中 11 号以上的元素包括硅）含量。如配有电子计算机时，可做定量分析。其优点：

- （1）原位进行元素分析，不毁坏样品，不改变化合物结构和理化性质；
- （2）样品用量少；
- （3）快速、准确、简便，在 100s 内可检出。

### （五）X 射线衍射法测定尘肺组织及石蜡切片组织内石英含量[124]

（1）以肺组织为内标准与石英尘按不同比例充分混匀，用 X 射线衍射法测定、绘制出石英标准曲线；再将矽肺组织经福尔马林固定后剪碎，丙酮脱酯、干燥，用玛瑙乳钵研磨成细粉，通过 300 目筛制备成组织细粉，按 X 射线衍射内标进行测定。

（2）取肺组织按石蜡切片常规法操作，5  $\mu$ m 切片、H.E. 染色后，观察病理变化，余下组织块作连续切片（300  $\mu$ m 厚），X 射线衍射测定 Si，可与病理形态所见作定位观察，将会给进一步了解尘肺病因及其机理提供重要研究手段。

## 第四章 钒 Vanadium

钟广涛 孔聘颜  
ZhongGuangtaoKongPingyan

钒进入生命科学的时间可追溯到 1876 年，当时 Gamyee 和 Larmuth 研究了钒对蛙心脏的生理作用。1912 年，Jackson 观察到钒的药理作用和毛地黄极相似[1]。

1975 年，Charney 等从马骨骼肌中提取的商品 ATP 中发现了 Na、K-ATP 酶抑制物；1977 年，Josephson 和 Cantley 成功地分离了该抑制物并鉴定该抑制物就是钒酸盐，随后又成功地证明了钒酸盐是钠泵的强抑制剂[2]。Josephson 等人的这一发现极大地激发了人们研究钒的生物作用的兴趣。因为 Na、K-ATP 酶是广泛存在于真核生物体的重要酶，它维系着生物膜电势差及质膜 (plasmamembrane) 钠离子浓度梯度。

已经发现，钒是鸡和鼠生长、发育和遗传的必需微量元素。低等动物可出现缺钒症，但人类尚未发现有缺钒临床表现[3]。

也许是由于生物进化的缘故使人对钒的生理需求低于其它动物，来自食物、水或大气中的微量钒即可满足人的生理需求。

钒元素在性质上与磷和镁这两种重要的生命元素相似，在生理过程中表现出丰富的性质；同时，随着高技术产业的发展，钒越来越多参与生物圈活动。因此，近代钒的生命科学集中于动物体中其生理、生化行为的研究，尤其是注意研究钒与健康的关系。

## 第一节 钒的元素化学

1830年，瑞典科学家 N.G.Sefstrom 发现了化学元素钒。鉴于钒的衍生物色泽绚丽，他以维娜丽斯 (Vanadis) 的名字将该元素命名为钒 (Vanadium) [3]。

### 一、钒元素性质

钒是周期表第四周期、第 B 族的元素，第五族的稀有元素是从钒开始的。自然界中钒只有两个同位素： $^{51}\text{V}$  (丰度 0.24%)、 $^{51}\text{V}$  (丰度为 99.76%)。其中， $^{51}\text{V}$  是稳定同位素，而  $^{50}\text{V}$  却是钒放射性同位素中半衰期最长 ( $T_{1/2}=6 \times 10^{15}\text{a}$ ) 的核素；此外，钒的人工放射核素有： $^{46}\text{V}$  ( $T_{1/2}=0.426\text{s}$ )， $^{47}\text{V}$  ( $T_{1/2}=31.2\text{min}$ )、 $^{48}\text{V}$  ( $T_{1/2}=15.97\text{d}$ )、 $^{49}\text{V}$  ( $T_{1/2}=330\text{d}$ )、 $^{52}\text{V}$  ( $T_{1/2}=3.760\text{min}$ )、 $^{53}\text{V}$  ( $T_{1/2}=1.55\text{min}$ )、 $^{54}\text{V}$  ( $T_{1/2}=43\text{s}$ )。 $^{48}\text{V}$  适用于一般生物示踪研究，而实验周期长的生物研究宜用  $^{49}\text{V}$ ， $^{52}\text{V}$  却是痕量钒中子活化分析测量的核素。化学元素钒的基本性质见表 4—1 [4]。

表 4—1 钒元素基本性质

元素符号	V
原子序数	23
原子量	50.9415
电子层结构	$3d^34s^3$
主要氧化数	+2, +3, +4, +5
共价半径 (pm)	122
$M^{5+}$ 离子半径 (pm)	59
第一电离势 (MeV)	6.74
电负性	1.63
密度 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) (20 )	6.1
熔点 ( )	1919
沸点 ( )	3400
标准电极电势 $E^0$ (V)	
$\text{VO}_2^+ + 4\text{H}^+ + 5\text{e} = \text{V} + 2\text{H}_2\text{O}$	-0.253
$\text{V}^{3+} + \text{e} = \text{V}^{2+}$	-0.256
$\text{VO}_2^+ + 2\text{H}^+ + \text{e} = \text{V}^{3+} + \text{H}_2\text{O}$	0.361
$\text{VO}_2^+ + 2\text{H}^+ + \text{e} = \text{VO}^{2+} + \text{H}_2\text{O}$	1.00

### 二、钒的溶液化学

钒是一种过渡金属，有 +2, +3, +4, +5 等价态，其中有生物学意义的是 +3, +4, +5。由于钒具有多种化合物且能水解和多聚，因此钒的水溶液化学



性质比较复杂[5]。

各种价态的钒离子在水中的总浓度与 pH 值有关。当钒的浓度在  $10^{-3}$  mol/L 左右时，将溶液 pH 值调至中性，则各种价态的钒离子均水解并产生沉淀。在强碱性条件下，有些沉淀可以溶解而以阴离子形式存在。亚钒离子  $V^{2+}$  能缓慢将水还原为  $H_2$ ，因此  $V^{2+}$  没有生物学意义。钒离子  $V^{3+}$  在 pH=2.2 时水解生成  $V(OH)^{2+}$ ；pH < 2 时  $V^{3+}$  在无氧存在时是稳定的；pH > 2.2 时， $V^{3+}$  发生二聚并产生沉淀。由于溶于中性和碱性溶液中的三价钒极易被氧化而不稳定，因此三价钒曾被认为是没有生物学意义的。后来，用扩展 X 射线吸收精密结构分析及磁化率分析技术对完整细胞进行研究，发现某些被囊类动物血细胞内有高浓度 (7mmol/L) 的三价钒，该氧化态的钒在生物体内可能通过络合作用而稳定下来，但其配位体尚不清楚[6, 7]。

+4 价的钒由于电荷较高，在溶液中没有  $V^{4+}$  存在，通常以  $VO^{2+}$  存在，其性质与过渡元素和碱土金属二价阳离子的性质相似。 $V( )$  有一个未配对电子，因此具有顺磁性的氧钒离子 ( $VO^{2+}$ ) 可在较宽的 pH 范围内用电子自旋共振 (ESR 顺磁共振) 研究其特性。当溶液中的  $VO^{2+}$  被冻结或氧钒离子  $VO^{2+}$  与一个大分子键合时，其 ESR 信号变化很大。在溶液 pH < 2 时，蓝色的  $VO^{2+}$  与  $VO(OH)^+$  平衡共存。pH > 2 时， $VO^{2+}$  转化为无 ESR 信号的二聚体—— $[VO(OH)]_2^{2+}$ ；pH > 4.5 时，产生  $VO(OH)_2$  沉淀。当 pH > 11 时，沉淀溶解，生成棕色有 ESR 活性的离子  $VO(OH)_3^-$ 。氧钒离子的酸性溶液在空气中是稳定的，但在中性及碱性条件下会与空气发生氧化反应，与  $V^{3+}$  相似。在被囊类动物血细胞中也有钒氧离子存在。四价钒具有的顺磁性是一种很有用的性质，可用于研究钒元素在生物体内的价态、浓度及运输情况。由于 ESR 信号对化学环境也十分敏感，因此  $VO^{2+}$  对于蛋白质中金属成键位置的研究也是一种非常有用的探针[8~10]。

五价钒水溶液的化学性质比低价态的更为复杂。pH < 2 时，五价钒主要以浅黄色的氧钒离子  $VO_2^+$  存在。当 pH 值增大时，如果  $VO_2^+$  的浓度大于毫摩尔，则会有  $V_2O_5$  沉淀生成。当 pH > 3 时，由于生成多聚钒酸盐  $[V_{10}O_{26}(OH)_2]^{4-}$ ，溶液呈橙色，把溶液稀释 (< 0.1mmol/L) 或增大 pH 至中性，则  $V_{10}O_{26}(OH)_2^{4-}$  分解，生成正钒酸根离子。在 pH=6~8 时，由  $V(OH)_3$ 、 $H_2VO_4^-$ 、 $V_3O_9^{3-}$  及  $V_4O_{12}^{4-}$  混合而成的偏钒酸根是无色的，因而可在波长 310nm 处测量残留于溶液中  $V_{10}O_{26}(OH)_2^{4-}$ 。当 pH > 9、浓度大于毫摩尔时，焦钒酸根  $V_2O_7^{4-}$  是主要存在形式；但浓度较小时，则  $HVO_4^{2-}$  和  $H_2VO_4^{2-}$  是主要的。五价钒与 pH 关系见图 4—1[6]。

### 三、钒酸与磷酸

磷酸根的一价阴离子和正钒酸根的一价阴离子在大小和几何构型上都很相似。固体 X 射线衍射和溶液拉曼光谱分析表明，这些离子均为四面体构型[5]。当磷酸根和正钒酸根浓度较小、pH > 4 时，二者都以质子化单体形式存在。这些单位的电离常数很接近，这表明在生理 pH 范围内它们的分布有许多相似之处，二者的区别在于：在生理条件下 (离子强度 0.17mol/LNaCl, 38

, pH=7.4) 浓度不是很大时, 钒的主要形式是  $\text{H}_2\text{VO}_4^-$ , 在此条件下 P ( ) 主要以  $\text{HPO}_4^{2-}$  形式存在。P ( ) 和 V ( ) 在生理 pH 条件下都是质子化的。正钒酸根与磷酸根所带电荷相同, 质子化程度相同, 几何构型相同且大小相近, 因而正钒酸根是磷酸根极好的类似物。在许多生化过程中, 钒酸根都能与磷酸根进行竞争。溶液中磷酸、钒酸状态比较见图 4—2[6]。

图 4—2 中可见不同 pH 下磷酸、钒酸各状态分布相似, 而磷与钒的多聚阴离子的性质则不相同。对大多数多聚钒阴离子来说, 其空间结构为八面体, 而磷酸盐及其酯 (如 ATP) 却不形成相似的结构, 多聚磷酸盐却以线状或环状形式成键, 其链长也不受限制。多聚钒则没有这种成键方式, 且只含有 2、3、4 或 10 个单体。多聚磷酸盐热力学性质不稳定, 而动力学性质稳定。多聚钒酸盐在热力学上是稳定的。在适当 pH 及浓度条件下, 溶液中的钒酸盐会自发形成多聚钒酸盐。

由于钒的电子结构可形成多种价态, 故生理条件下的钒以多种氧化态形式存在, 各种氧化态可以发生氧化还原反应[11~12]。通常细胞外面的钒是钒酸根 ( ), 而细胞内的钒是 V ( ), 在某些物种的细胞内确已发现钒酸根被还原为四价钒。

## 第二节 自然界中的钒

钒在自然界的分布很广，在地壳中的平均浓度为  $135 \mu\text{g/g}$  [13]，大大超过铜、锌、钴等元素的平均浓度。但大部分钒的分布分散而不集中，因此钒广泛分布在大自然中并参与生物圈活动，土壤、大气及地球水层是生物体同环境进行钒交换的主要场所。

### 一、土壤和矿石中的钒

土壤中的钒常以难溶盐的形式存在，其中钒是三价的 [3]。钒是土壤中某些固氮菌的必需元素，它具有加强农作物固定氮的作用，可以提高农作物的总含氮量，促进农作物生长。钒对豌豆的增产最为明显。

在无生命的环境中，钒元素主要以  $\text{V}(\text{III})$  和  $\text{V}(\text{IV})$  氧化态存在于矿石中，现已发现有五十多种矿石含有钒。 $\text{V}^{3+}$  的离子半径 ( $74\text{pm}$ ) 和  $\text{Fe}^{3+}$  的离子半径 ( $64\text{pm}$ ) 相近，因此  $\text{V}(\text{III})$  几乎不生成自己的矿物而分散在铁矿或钒铁矿中，钒钛铁矿中的钒就是以这种形态存在的。 $\text{V}(\text{IV})$  能形成独立的矿物——钒酸盐，常与磷、铀共生。钒最重要的矿物有绿硫钒矿  $\text{VS}_2$  或  $\text{V}_2\text{S}_5$ 、铅钒矿或褐钒矿  $[\text{Pb}_5(\text{VO}_4)_3\text{Cl}]$ 、钒云母  $\text{KV}_2(\text{AlSi}_3\text{O}_{10})(\text{OH})_2$ 、钒酸钾铀矿  $\text{K}_2(\text{UO}_2)_2(\text{VO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  等。我国四川的攀枝花地区就蕴藏着极丰富的钒钛磁铁矿。此外，在某些沉积物如石油、页岩、沥青和煤中也含有钒。钒在这些沉积物中的含量非常高，如煤中钒的浓度为  $6000 \mu\text{g/g}$ ，且主要以  $\text{V}(\text{III})$ -卟啉形式存在 [1]，而卟啉是来自生物体的，这说明生物体提供了能与钒结合的配位体。

### 二、水中的钒

淡水和海水中都含有钒。淡水中的钒一般是 5 价的，含量  $0.3 \sim 720\text{ng/g}$ ，但在美国西部某地区钒的含量高达  $220\text{ng/g}$  [3]。

海水中的微量元素可由陆地上的岩石经风化后通过河流而流入海洋，也可由火山喷出物经由大气而进入海洋。海洋中钒的来源主要有富含钒的海洋沉积物、可富集钒的浮游生物以及溶于海水中的钒。

由于海水中钒盐的沉积，使得海洋沉积物和海洋淤泥中的钒浓度很高，约在  $10 \sim 100 \mu\text{g/g}$  范围，而且高浓度的钒总是伴随着高含量的有机物出现，这一现象证明在这些有机物中存在着能与钒结合的配位体。正是由于这种络合作用使得海洋表层、石油和煤中钒的浓度特别高。

生活在海水中的海洋动物海鞘、海鼠、海参等从海水中摄取钒的能力较强 [14]，在它们的灰分中钒含量达到 15%。如在海鞘动物血液中钒的浓度就高达  $14500 \mu\text{g/g}$ ，以致其血细胞呈绿色。其中，钒主要以钒蛋白-血钒的形式存在 [15]，这可能是由于海洋中的浮游生物富集了钒，然后这些浮游生物被海鞘摄入，使浮游生物中的钒在海鞘肠道内被吸收和消化而导致的。

### 三、大气中的钒

在自然界、海洋中的钒是通过海洋表面的泡沫产生气溶胶而进入大气的。陆地的钒则通过风力将风化的岩石和土壤带入天空；也有部分钒是由火山爆发而进入大气层的。总的看来，通过自然过程进入大气的钒在整个大气钒中所占的比重并不很大，仅为总钒量的 3%；而海洋对大气中钒的贡献则相当少，对大气及土壤中钒与铁、锰、铝、钪及镧的比例的分析可发现[16]，大气中钒的大部分是人为引入的。大气钒含量在人类活动密集的地区较高，在远离人群而未受污染的地区则要低些。Antarctica 的大气（可能是地球上最“干净”的大气）中钒的浓度为  $0.0007 \mu\text{g}/\text{g}/\text{cm}^3$ ，比起较“干净”的夏威夷和太平洋东部的大气来，钒含量要低 100 倍。美国的夏威夷、旧金山、芝加哥、洛杉矶等城市大气中钒的平均含量为  $11\text{ng}/\text{cm}^3$ ，而另一些城市（如波士顿、纽约），其城市上空大气钒的含量为  $150 \sim 1400\text{ng}/\text{cm}^3$ 。

钒主要通过石油、煤的燃烧进入大气，其中用于取暖和发电的残油（6号油）含钒量是煤的 300 倍。石油中钒主要以有机金属卟啉化合物存在，在这些化石燃料的纯化过程中也没有除去钒，反而浓缩导致残油中钒的浓度很大，例如，Venezuela 石油含钒  $112 \mu\text{g}/\text{g}$ ，而在波士顿地区残油中钒的平均含量高达  $870 \mu\text{g}/\text{g}$ [16]。大量的钒是由于残油燃烧而进入大气的。大气污染严重的地区，一般大气中钒的含量较高，工业社会将大量钒送入大气圈，从而改变了大气的原始分布，使人类与钒的接触机会和数量都大大增加。而人类能在多大程度上容忍这一变化呢？这正是有待人们解决的问题。

### 第三节 生物体内的钒

70年代末期,人们发现钒是存在于所有真核生物中的钠泵的调节物,并且在某些低等动物体内发现有高浓度的钒。这些发现大大激发了人们对钒的兴趣,使近十年来有关钒的生物化学研究十分活跃。在自然条件下,尚未发现有缺钒症状的生物。生物界中各种生物体内的钒含量还不完全清楚,这主要是由于自然的可变性使不同地区、不同种属的动、植物含钒量不相同。另一方面,由于没有标样可供选择、仪器的灵敏度不够、干扰元素的影响以及样品易被污染等原因,使所报道的生物体内钒含量也不一致。测量生物体内钒含量最灵敏的方法是中子活化分析(NAA)和无火焰原子吸收光谱法(AAS),它们的检出限小于1ng[13]。

#### 一、植物

植物含钒一般为1~2 $\mu\text{g/g}$ (干重),其含量与土壤中钒的含量有关,不同种类、不同地区的植物中钒含量不同。分析上的困难和地理变化使同种植物检出钒量有差异。豆科植物比其它植物含钒量要高。部分植物含钒量列入表4—2[17]。

表4—2 部分植物含钒量

植物名	钒浓度( $\mu\text{g/g}$ )	植物名	钒浓度( $\text{ng/g}$ )
莴苣	21 ~ 52	野生蘑菇	50 ~ 2000
小红萝卜			
菠菜		蕈	51000
苜蓿	140	可可粉	610
苜蓿种	431	茶叶	150
谷		黑胡椒	204 ~ 987
青豆	< 1 ~ 93		
欧芹	790	烟叶	1000 ~ 8000

#### 二、动物

##### (一) 水生动物

部分水生动物含钒量见表4—3[17]。

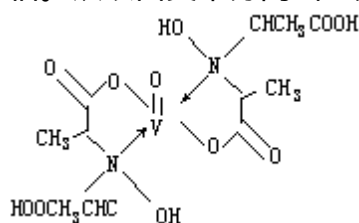
一些海参类和软体动物富含钒[18],水生贝壳类和被囊类动物含钒量随产地而异,几种鱼含钒量都比多数水生贝壳类动物低;大概范围在20ng/g到112ng/g。鱼类从水中吸收 $^{48}\text{V}$ 后,发现钒主要在鱼磷、鳍、肠和骨中积累,而大脑、眼睛和肌肉含钒量较低。

在生物界,只有少数几种动、植物具有富集钒的本领。如果认为生物干组织的钒浓度为50 $\mu\text{g/g}$ 方能称动、植物具有富集钒的本领的话,那么迄今还只发现蕈及海鞘具有富集钒的本

表 4—3 部分水生动物含钒量

动物名称	部位	钒浓度 ( ng / g )	动物名称	部份	钒浓度 ( ng / g )	
鳕鱼	整体	3 ~ 28	龙虾	整体	5 ~ 43	
鲭鱼			扇贝		22	
沙丁鱼			蟹			455 ~ 1840
金枪鱼						
鲭鱼	骨	128 ~ 2000	蚝			
金枪鱼			牡蛎			
淡水鲑鱼	整体	0.4	白河虾			

蕈具有异乎寻常富集钒的本领，其干重含钒 61 ~ 181  $\mu\text{g/g}$ [1]，是普通植物和菌类含钒量的 100 倍。从该菌类中分离出一天然产物，其结构式如下：



近年的研究进一步发现，钒在生物体内可能与蛋白质、一些酶类等生物大分子形成络合物，如相继报道的钒酸盐-运铁蛋白络合物[19]以及钒与核糖核酸酶[20]、固氮酶[21]等形成的络合物乃至构成其活性部位[22]。

海鞘能把海水中稀薄的钒 (2ng/g) 富集起来，浓缩达 100000 ~ 1000000 倍，堪称动物世界中富集金属的能手。海鞘富集钒的能力与海鞘种类有关，有的海鞘能同时富集钒、铁，有的则只能富集铁。海鞘主要靠它们的“肺”（实际上是露在海水中的鳃状物）来吸收钒，积累的钒不是游离态的，而是与蛋白质结合成血钒的形式存在。血钒位于钒细胞液胞中。海鞘富集钒的机理如图 4—3 所示[23]：海水中钒以钒酸根的形态存在，但空泡膜只允许阳离子通过，而将阴离子阻挡在外， $\text{V}(\text{V})$  得还原为  $\text{V}(\text{IV})$ ，甚至是  $\text{V}(\text{III})$  而进入泡内。前人在一种海鞘中鉴定出  $\text{V}(\text{IV})/\text{V}(\text{III})$  电对，证明确实存在  $\text{V}(\text{IV})$ 。

## (二) 家鸡中钒含量

钒是鸡生长、发育的必需微量元素，与其它高等动物相比，鸡体内各组织钒的浓度相对较高。鸡部分组织器官中钒的含量见表 4—4[13, 24]。

表 4—4 鸡各器官含钒量

器官	钒浓度 ( ng / g )	器官	钒浓度 ( ng / g )
鸡干骨	370 ~ 760	轻肌肉	2 ~ 22
肝	38	墨肌	12
肾	15	蛋白	< 1 ~ 2
心脏	5 ~ 9	蛋黄	2 ~ 21

### (三) 哺乳动物

哺乳动物牛、羊、猪、鼠、马等动物各组织中钒的含量见表 4—5[13, 25, 26]。

### (四) 人体中钒的含量

人体组织中钒浓度的报道不一致,但一般来说比其它动物相应组织的含钒量低,一般正常成年人人体内总含钒量为 17~43 μg,90%贮存在脂肪组织中,骨、肝、肾中也有少量贮存。人血清中的含钒量为 0.1~1ng/mL。人体脂肪及血清脂类是钒的主要贮存之处[23]。人体各器官中钒的分布见表 4—6[28]。

表 4—5 部分哺乳动物器官(组织)含钒量

组织	物种	钒浓度(ug / g)	组织	物种	钒浓度(ng / g)
骨	猪、羊	20 ~ 40	骨髓	猪	< 1
肝	牛、猪、鼠	2 ~ 10	肾	鼠、猪、狗、兔	9 ~ 34
心脏	猪、鼠、兔	1 ~ 9	骨骼肌	牛、猪、兔、马	< 1 ~ 14
脑	鼠、牛	< 1 ~ 3	肺	兔、牛	5 ~ 25
脂肪	猪	< 1 ~ 2	血浆	鼠	2 ~ 5
动物胶		9 ~ 43	全鼠		66

表 4—6 人体器官(组织)含钒量

器官	钒浓度(ng / g)	检验方法	器官	钒浓度(ng / g)	检验方法
骨、牙	< 1 ~ 8	NAA	甲状腺	3 ~ 4	NAA
肝	5 ~ 19 3 ~ 13	NAA	胰腺	14	NAA
肾	3 ~ 7 67 ~ 194	NAA AAS	脑	< 1	
心	1	NAA	脂肪	< 1	
骨骼肌	< 1 ~ 7	NAA	肺	13 ~ 140	
脾	3 ~ 4	NAA	发	12 ~ 87	
			胆汁	< 1 ~ 2	

从以上数据可以看出,肺部钒的含量要比其它器官为高,这可能与石油、化工、纺织、染料等工业用钒增多造成环境污染有关。随着钒在工业上的广泛应用,人体含钒量逐渐增高。原始人为 0.1 μg/g,现代人为 0.3 μg/g[29],而用钒的化合物治疗贫血、结核、神经衰弱、风湿热等多种疾病也可能是人类含钒量增多原因之一。

仔细考察前面所列数据可以发现:在由低等动物向高等动物进化的过程中,钒在一些主要器官中的含量呈递减趋势。人的心脏、肝、肾中钒的浓度低于狗、猪、鼠和鸡中相应器官中的浓度。至于生物进化与微量元素间的关

系尚未有报道。是不是由于生物进化的缘故使钒在人体内的生物学功能消退，从而引起人体钒的浓度低于其它动物的钒含量呢？这一点值得进一步研究。

### 三、钒的吸收和代谢

人和动物的胃肠道对钒的吸收程度，与钒化合物的溶解度和化学性质有关[30]。一般来说，水溶性的阳离子钒容易吸收，吸收量可达摄入量的10%；而阴离子钒则不易吸收，人口服100mg钒（可溶性钒盐），从胃肠吸收的仅有0.1~1%。实验发现，人和动物对钒的吸收都比较快。从兔子的气管注入V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>粉尘后，迅速由肺部吸收到血液，尿中很快发现有钒排出。吸入亚微粒的钒，主要沉积在肺部，停止接触一个月后仍有大量钒贮存在肺部。用近饱和的偏钒酸钠溶液（20%）涂在兔的皮肤上，引起尿钒增高，这说明皮肤可以吸收钒。

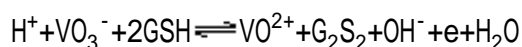
用<sup>48</sup>V经腹腔注射、气管注入、皮下注射和灌胃四种途径将钒引入大鼠体内，发现钒在5~10min内进入血液，30min后在肝、肾、脾、肺、肠、肌肉、骨骼、睾丸、甲状腺、脑及心肌等组织均发现有钒；在6h以内达到最高峰，第二天后仅在血中有少量钒，第四天后已不能检出。

正常成年人每月平均摄入2.1mg的钒，静脉注射可溶性钒化合物，钒的吸收既快又完全。静脉注射的<sup>48</sup>V主要经肾脏排出，96h后可排泄出注射量的46%，8.6%由粪便排出。人类口服的钒81%从粪便排出体外，17%经尿道排出体外。

通过饮食摄取的钒主要经肠道排出，约为2mg/d，尿内为0.015mg/d。当血浆中钒含量过高时，胆汁可以促进钒在肠道释放；在注射五价的<sup>48</sup>V6h以内，钒主要由肾脏排出，肾脏排泄量是胆汁排泄量的5~10倍[31]。

激素对钒的代谢有影响[3]，切除了脑垂体或甲状腺、甲状旁腺的老鼠，钒的代谢受到干扰。与对照组相比，切除了脑垂体的鼠，其胰、肾和睾丸组织中血清钒浓度升高；而肝、心、骨中<sup>48</sup>V的含量则降低。切除了甲状旁腺的鼠，其胰和肾组织含钒量增加，而肾上腺的切除对钒的代谢没有什么影响。

在血液中，只有不到5%的放射性钒是与血中红血球结合的。95%以上的钒存在于血浆中，部分钒与铁传递蛋白结合，肝、脾中的铁蛋白也结合钒[32]。人们认为，细胞外的钒主要是+5价的，在pH=4~8的体液中主要以VO<sub>3</sub><sup>-</sup>形式存在，VO<sub>3</sub><sup>-</sup>可以通过阴离子运输系统进入细胞内。新鲜细胞对钒酸盐的吸收包括两个过程：一个是通过阴离子交换系统在红血球膜两边快速达到平衡；另一个过程是钒在细胞内被缓慢还原，然后与血红蛋白络合，还原反应是速率控制步骤。在所研究的物质中，谷胱甘肽是最强的还原剂[33]。谷胱甘肽把细胞质钒酸盐还原为VO<sup>2+</sup>，VO<sup>2+</sup>再与血红蛋白形成络合物，这个反应由细胞质谷胱甘肽驱动，而且不需要酶进行催化。据推测，这个还原反应可能是[13]：



EPR光谱研究表明，VO<sup>2+</sup>确实是与蛋白质结合的，红细胞内几乎所有的钒都是四价的。也有人认为，该还原反应是由新鲜血清中的内生还原剂把V（）定量还原为V（）的，然后VO<sup>2+</sup>与蛋白质和铁传递蛋白形成VO<sup>2+</sup>蛋



白质、 $\text{VO}^{2+}$ -铁传递蛋白络合物。内生还原剂有：抗坏血酸、儿茶酚胺、半胱氨酸等[34]。内源性还原剂和溶解氧及钒在血清中的氧化态不止一种，钒氧化态变化的难易可能是其生理作用的关键。血清中的白蛋白和铁传递蛋白可能与  $\text{V}(\text{IV})$  的运输有关，而  $\text{V}(\text{V})$  则可能是由铁传递蛋白来传递的，其它的血清蛋白或小的螯合剂在钒的成键和运输过程中也起着一定的作用[35]。

## 第四节 钒的生物化学功能

从钒溶液丰富的化学性质可以推知，钒主要有下面三个方面的生物化学性质。首先，钒以钒酸根的形式与磷酸根竞争磷酸盐传递蛋白、磷酸水解酶和磷酸转移酶的活性位点；其次，以氧钒离子的形式同其它过渡金属离子竞争在金属蛋白质上的结合位点，争夺小的配位体如 ATP；第三，钒还参加细胞内的氧化还原反应，特别是与能把钒酸根通过非酶反应还原的小分子如谷胱甘肽反应。钒作为一个氧化还原体系的接触剂能阻滞电子传递系统，并对许多酶产生抑制作用，最常见的是对 Na、K-ATP 酶的抑制作用。

### 一、Na、K-ATP 酶

1965 年，人们已发现钒对 Na、K-ATP 酶有抑制作用。1975 年，Cherney 从马骨骼肌中提出了一种商品 ATP，其中包含 Na、K-ATP 酶的抑制剂，后来研究证明这种抑制剂就是钒酸盐，它对 Na、K-ATP 酶有强烈的抑制作用，是钠泵的一种内源性调节物。

Na、K-ATP 酶是一种膜结合酶蛋白，该酶的基本功能是催化 ATP 末端磷酸水解并利用该反应的自由能来对抗电化学梯度，进行  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  的主动运输 [36]。Na、K-ATP 酶以  $E_1$ 、 $E_2$  两种状态存在。状态  $E_1$  与  $\text{Na}^+$ 、ATP 和  $\text{Mg}^{2+}$  成键， $\text{Na}^+$  促进 ATP 的水解并形成  $E_2\text{-Pi}$  中间体 ( $\text{Pi}$ =磷酸根)；中间体又与  $\text{K}^+$  键合，这促进了磷酸根和  $\text{Mg}^{2+}$  的离解和释放，这一步是速率控制步骤 (RDS)，然后回到  $E_1$  状态 (图 4—4) [6]。

钒酸根与 Na、K-ATP 酶在磷酸化位点成键，一旦成键，钒酸根就得将酶稳定在  $E_2$  态，钒酸根脱离酶的速度是很慢的，特别是在低温时更是如此 ( $0.045\text{h}^{-1}$ , 4 ) [37]。钒酸根能通过降低  $E_2 \rightarrow E_1$  构象变化速度来干扰 Na、K-ATP 酶的活性。 $\text{VO}_3^-$  与  $E_2$  态结合的模型中，对  $E_2$  态有利的  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 、乌本 (箭毒) 苷和二甲亚砷都能提高  $\text{VO}_3^-$  的成键能力，而有利于  $E_1$  态的如 ATP、 $\text{Na}^+$  和寡霉素则降低  $\text{VO}_3^-$  的成键作用。对  $\text{VO}_3^-$  抑制有干扰的试剂有：牛血清蛋白、可从酶上取代  $\text{VO}_3^-$  的阴离子、柠檬酸、EDTA，能将  $\text{VO}_3^-$  转变为活性较低的  $\text{VO}^{2+}$  的还原剂有：谷胱甘肽，抗坏血酸，NADH，亚甲兰，丙咪嗪胺 [38 ~ 44]。

钒酸盐和乌本 (箭毒) 苷都能抑制 Na、K-ATP 酶的活性 [45]，不同的是钒酸根是在细胞质位点产生抑制作用的。由于磷酸根与钒酸根化学性质上的相似，可以认为  $\text{VO}_3^-$  是通过与磷酸根位点结合而对 Na、K-ATP 酶产生强烈的抑制作用，因此钒酸根必须透过细胞膜进入这些位点。在红细胞和牛蛙角膜内已发现钒酸根是通过阴离子转运系统进入细胞内的，但心肌细胞中的钒酸根则明显地经由非耗能系统而进入细胞内的。在血浆中，正常的氧压使钒处于高氧化态而以钒酸根形式存在， $\text{VO}_3^-$  是 Na、K-ATP 酶的强抑制剂，因此钒元素的生物化学效应取决于细胞内的氧化还原环境，进而有人提出与细胞膜相连的 NADH-钒酸盐氧化还原酶能通过调节细胞内钒酸根浓度来调节 Na、K-ATP 酶的活性 [46]。

在人体血红细胞中[47]，只有当  $\text{VO}_3^-$  与细胞膜表面的 Na、K-ATP 酶键合时， $\text{VO}_3^-$  才是 Na、K-ATP 酶的强抑制剂。细胞外的  $\text{K}^+$  ( $\text{Rb}^+$ 、 $\text{Cs}^+$ 、 $\text{Li}^+$  等) 可通过变构机理来调节  $\text{VO}_3^-$  对 Na、K-ATP 酶活性的抑制，低浓度激活  $\text{Na}^+$  流出，高浓度则抑制  $\text{Na}^+$  流出[48]。

$^{48}\text{VO}_3^-$  通过类似于  $\text{PO}_4^{3-}$  的阴离子转运系统进入血红细胞[49]。在细胞内， $\text{VO}^{2+}$  被谷胱甘肽、NADH、抗坏血酸和邻苯二酚经非酶过程还原成对 Na、K-ATP 酶活性抑制作用较小的  $\text{VO}^{2+}$ 。

在细胞内 pH 条件下， $\text{VO}^{2+}$  倾向于被氧化而以  $\text{VO}_3^-$  形式存在。但  $\text{VO}^{2+}$  通过与 ATP、磷酸根和羧基配体络合而稳定存在。正是通过细胞内氧化还原反应及各种络合平衡提供了适量的  $\text{VO}_3^-$ ，得以调节 Na、K-ATP 酶的活性。

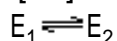
$\text{VO}_3^-$  对某些动物大脑弥落松体 Na、K-ATP 酶的抑制作用要比这些动物的心脏、肾脏 Na、K-ATP 酶的抑制作用弱，产生这一差异的原因可能是存在两种 Na、K-ATP 酶，当然可能还有其它原因。

$\text{VO}_3^-$  的性质并不仅限于对 Na、K-ATP 酶的抑制，在两栖动物的上皮组织中， $\text{VO}_3^-$  还能阻碍由 CAMP 诱导的与  $\text{Na}^+$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  运输有关的促进作用，并且对海龟膀胱中  $\text{H}^+$  泵的运转有影响[13]。

## 二、Ca-ATP 酶

$\text{VO}_3^-$  并非 Na、K-ATP 酶的专有抑制剂，除了能强烈抑制 Na、K-ATP 酶的活性外，对肌浆网 Ca-ATP 酶和人体红细胞 Ca-ATP 酶也有抑制作用[13]。

肌浆网 Ca-ATP 酶以  $E_1$ 、 $E_2$  两种脱除磷酸状态存在，无  $\text{Ca}^{2+}$  时， $E_1$  和  $E_2$  构象之间存在着下面的热力学平衡[50]：



$\text{Ca}^{2+}$  可使  $E_1$  构象稳定， $\text{VO}_3^-$  则使  $E_2$  构象稳定。当  $\text{Ca}^{2+}$  与 Ca-ATP 酶成键时会引起构象从  $E_2$  向  $E_1$  转变，这一步骤通常被认为是在 Ca-ATP 酶循环中最慢的一步。由于  $\text{Ca}^{2+}$  在高亲和力位点成键，从而使  $E_1$  态稳定下来， $\text{VO}_3^-$  对 Ca-ATP 酶的活性有抑制作用。 $\text{Ca}^{2+}$  则抵消这种作用。

Ca-ATP 酶这个构象变化的速率与温度、pH、 $\text{Ca}^{2+}$  浓度等因素有关。

温度对上述构象平衡有显著影响[50]。

由于  $E_2 \rightarrow E_1$  的变化是一个放热反应，放出的热量约为 20kcal/mol，所以无  $\text{Ca}^{2+}$  时，低温下的 Ca-ATP 酶主要以  $E_1$  构象存在，高温时则大多以  $E_2$  态存在。从构象平衡的  $\Delta H$  值可知， $E_2 \rightarrow E_1$  构象变化的熵变大约为 -70cal/mol·K。熵变化如此之大，说明在 Ca-ATP 酶蛋白质内部发生了重大的结构变化。实验发现，引起 Ca-ATP 酶蛋白质结构变化的温度约为 20℃，这个变化会影响该酶随后的反应步骤。

介质的  $\text{H}^+$  对  $E_1$ 、 $E_2$  构象平衡也有影响。介质为酸性时，Ca-ATP 酶大都是  $E_2$  构象；在碱性条件下则多以  $E_1$  态存在。即高温酸性条件下  $E_2$  构象的 Ca-ATP 酶是主要的，而低温碱性条件下则  $E_1$  构象较稳定，如图 4—5 所示[50]。

$\text{Ca}^{2+}$ 与 $\text{H}^+$ 之间是相互联系的。 $\text{E}_1$ 构象对 $\text{Ca}^{2+}$ 的亲合力大，对 $\text{H}^+$ 的亲合力小；反之， $\text{E}_2$ 构象对 $\text{H}^+$ 亲合力比对 $\text{Ca}^{2+}$ 要大， $\text{Ca}^{2+}$ 在亲合力大、小两个成键位点的表观亲合力随介质 $\text{H}^+$ 浓度降低而升高，这说明 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{H}^+$ 在竞争活性位点，如图4—6所示[50]。

$\text{Ca}^{2+}$ 对 $\text{E}_2$ 的成键亲合力较小，在 $\text{E}_1$ 成键位点则有较大的亲合力。对于 $\text{Ca}^{2+}$ 的加入或除去而引起的构象变化， $\text{VO}_3^-$ 能降低其变化速率。

在 $\text{VO}_3^-$ 存在时，降低 $\text{H}^+$ 浓度会使变化速率增大。当Ca-ATP酶正常工作时，高浓度的 $\text{Ca}^{2+}$ 可降低 $\text{VO}_3^-$ 的抑制作用。在 $\text{VO}_3^-$ 存在时，只需要1个当量的 $\text{Ca}^{2+}$ 成键就足以引起构象变化；同样，在Na、K-ATP酶中，只要1个当量的 $\text{K}^+$ 就可起类似的构象变化。

人体红细胞上的Ca-ATP酶对低浓度钒酸盐的抑制作用也十分敏感[54]。Ca-ATP酶的所有致活剂： $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 和钙调蛋白也都能促进钒酸盐的抑制作用。

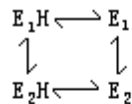


图4-5 Ca-ATP酶构象转变示意图

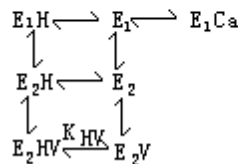


图4-6  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{V}$ 对Ca-ATP酶构象转变的影响示意图

$\text{Mg}^{2+}$ 会影响Ca-ATP酶的活性[46]。在 $\text{Mg}^{2+}$ 存在时，Ca-ATP酶才有活性。 $\text{Mg}^{2+}$ 可使Ca-ATP酶对 $\text{VO}_3^-$ 的表观亲合力增大，所以 $\text{Mg}^{2+}$ 浓度增大， $\text{VO}_3^-$ 的抑制作用也增大。实验发现[14]， $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 对抑制作用影响最显著；而这两种阳离子是以同样的机理在相同的位点上进行活化的，这种位点对 $\text{K}^+$ 的亲合力要比对 $\text{Na}^+$ 的大。从这两种阳离子对 $\text{VO}_3^-$ 抑制作用的增强来看， $\text{K}^+$ 的效力要比 $\text{Na}^+$ 的大得多[51]。

$\text{Na}^+$ 对Ca-ATP酶的活化要受到 $\text{VO}_3^-$ 的干扰， $\text{K}^+$ 与 $\text{VO}_3^-$ 可以相互促进对方的成键，在 $\text{K}^+$ 浓度固定增大 $\text{VO}_3^-$ 浓度时，抑制作用趋于完全；但固定 $\text{VO}_3^-$ 的浓度、增加 $\text{K}^+$ 的浓度则抑制作用不会进化得很完全。当 $\text{K}^+$ 达到饱和浓度时，抑制作用就要受到 $\text{VO}_3^-$ 浓度的限制。在实验过程中，发现[51]140mmol/L的 $\text{Li}^+$ 不会使Ca-ATP酶活化，对 $\text{VO}_3^-$ 的抑制作用也没有促进能力。

钙调蛋白(Calmodulin)能增大Ca-ATP酶的活性，其致活能力比 $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 的还要大[51]， $\text{Mg}^{2+}$ 则干扰钙调蛋白对Ca-ATP酶的活化。没有 $\text{VO}_3^-$ 存在，有 $\text{K}^+$ 或 $\text{Na}^+$ 时钙调蛋白的活化作用非常明显；在钙调蛋白存在时， $\text{VO}_3^-$ 的抑制作用更强，这是因为钙调蛋白也能增大 $\text{VO}_3^-$ 对抑制位点的亲合力。

实验发现[52]，各种来源的Na、K-ATP酶和Ca-ATP酶(肌浆网、红细胞)在 $\text{VO}_3^-$ 抑制作用的动力学方面有着惊人的相似之处。 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 也可以通过提高 $\text{VO}_3^-$ 的成键能力来促进对Na、K-ATP酶的抑制作用，这样，从 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 以

及相互作用的意义上说， $\text{VO}_3^-$ 对两种酶抑制作用的机理就是非常相似的了。对 Na、K-ATP 酶的研究已证明  $\text{VO}_3^-$  优先与  $\text{E}_2$  构象作用。它对构象变化的速率有类似的影响；pH 对构象平衡也有相似的作用。这些相似性说明这两种酶在结构和作用机理上都有相似之处。

### 三、腺苷环化酶

腺苷酸环化酶对于环化 AMP 的形成有催化作用，磷酸二酯酶则使环化 AMP 的活性降低[53]。浓度大于  $10^{-5}\text{mol/L}$  的钒酸盐与  $\text{F}^-$ 、儿茶酚胺、抗利尿激素、前列腺素  $\text{E}_1$ 、甲状旁腺激素以及胰高血糖素一起，对不同来源的腺苷酸环化酶都有活化作用；但  $\text{V}^{3+}$ 、 $\text{V}^{4+}$  的化合物则不具有这种作用。钒酸盐的作用与激素无关，与茶叶碱对磷酸二酯酶的抑制作用也无关[13]；其作用与氟化物也不尽相同，估计有关的机理可能是通过鸟嘌呤核苷酸调节蛋白质形成了钒酸盐与酶的络合物。可以预料，钒酸盐在生物体内具有环化 AMP 调节的类似激素的作用。

表 4—7 钒对酶的抑制作用

酶	E-V络合物组成	抑制 $K_{1/2}$ 值 ( $\mu\text{mol/L}$ )
磷酸水解酶		
碱性磷酸酶	$E\text{-HisV (V)}$	2
	$E\text{-HisV (IV)}$	0.4
酸性磷酸酶	$E\text{-HisV (V)}$	0.2
核糖核酸酶	$E \begin{cases} \text{His12} \\ \text{Lys44} \end{cases} \cdot V (V)$	10
	$E \begin{cases} \text{His12} \\ \text{His119} \end{cases} \cdot V (IV)$	60
葡萄球菌核酸酶	$E \cdot dT \cdot V (IV) \cdot Ca$	0.08
$Na^+$ 、 $K^+$ -三磷酸腺苷酶	$K \cdot E_3\text{-Asp} \cdot V (V) \cdot Mg$	0.004
$Ca^{2+}$ -三磷酸腺苷酶	$(K) \cdot E_2\text{-Asp} \cdot V (V) \cdot Mg$	1.5
$Ca^{2+}$ -三磷酸腺苷酶 (肌质网)	$(K) \cdot E_2\text{-Asp} \cdot V (V) \cdot Mg$	5
$H^+$ -三磷酸腺苷酶 (真菌)	$(K) \cdot E_2\text{-Asp} \cdot V (V) \cdot Mg$	0.5
$H^+$ 、 $K^+$ -三磷酸腺苷酶 (胃粘膜, 结肠上皮)	$K \cdot E_2\text{-Asp} \cdot V (V) \cdot Mg$	0.04
$H^+$ -三磷酸腺苷酶 (草分支杆菌)	?	5
肌浆球蛋白三磷酸腺苷酶	$E_2 \cdot ADP \cdot V (V) \cdot Mg$	$\sim 0$
DyneinI 三磷酸腺苷酶	?	0.5
G蛋白三磷酸鸟苷酸 (腺苷酸激酶) 的调节亚单位)	$E \cdot GDP \cdot V (V) \cdot Mg?$	$> 10^3?$
磷酸转移酶		
腺苷酸激酶	$E \cdot V_4O_9 \cdot Mg$	$< 1?$
磷酸果糖激酶	$F_6P \cdot E \cdot V (V) \cdot Mg?$	3
磷酸甘油酸变位酶	$BPG \cdot E \cdot V (V) \cdot Mg?$	5

浓度大于  $5\text{mmol/L}$  的钒酸盐才可能对腺苷酸环化酶产生抑制作用[54]。钒酸盐对人、猪和猫的心脏以及大鼠脂肪细胞的腺苷酸环化酶都有激活作用, 在火鸡的血细胞中也观察到有类似的现象[3]。浓度为  $10^{-5} \sim 10^{-3}\text{mol/L}$  的钒酸盐可刺激大鼠和豚鱼心房及心室腺苷环化酶的活性,  $10^{-3}\text{mol/L}$  的钒酸盐可使豚鱼心室的腺苷环化酶活性增大 4~5 倍[55]。这个刺激作用与饱和浓度的组氨酸、NaF 的刺激作用相似; 但钒酸盐不会与 NaF 在腺苷环化酶上竞争同一调节位点, 而且钒酸盐对腺苷环化酶的作用不是直接通过 ATP 酶抑制作用进行调节的。钒酸盐对腺苷环化酶的刺激作用很有意义。由于钒酸盐很容易被细胞吸收, 这样与  $F^-$  不同, 钒酸盐就可用作完整细胞内调节环化 AMP 水平的有用工具。

除了上面讨论的三种主要酶之外, 还有很多酶对钒酸盐也很敏感, 如

dynein-ATP 酶，肌球蛋白 ATP 酶， $H^+$ 、 $K^+$ -ATP 酶， $Cu^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ -ATP 酶等，现列于表 4—7[6]。

从表 4 - 7 数据可见，很多酶都很相似，不管是在结构上还是在离子转运机制上都与 Na、K-ATP 酶紧密相关。很可能它们都有一个共同的进化来源，在催化循环中都能产生 E-Pi 中间体，都受到钒酸盐的抑制。但是，也有对钒酸盐不敏感的酶，例如线粒体 ATP 酶、腹水质膜  $Ca^{2+}$ -ATP 酶和  $H^+$ -易位 ATP 酶。比较来看，由于在  $H^+$ 易位 ATP 酶中没有检测到有 E-Pi 中间体存在，所以对钒酸盐就不敏感，这说明钒酸盐的抑制作用是非常特别的。

#### 四、钒的类胰岛素作用

近年来，在钒的生物医学研究中发现它存在类胰岛素作用。如给动物喂养富含糖类的饲料时，数周后即可见动物血浆中的甘油三酯、葡萄糖乃至胆固醇的水平升高，同时血胰岛素水平也相应增加，而给钒酸盐则可使这些增高了的血糖、脂类等的含量明显下降[56, 57]、仅仅几年时间，人们对钒酸盐的这一调节机体代谢的作用，通过体外实验[58, 59]、动物模型[60 ~ 63]进行了大量研究，并对可能发挥的生物医学价值进行了广泛的探讨，证明钒酸盐对不论是 1 型或 2 型糖尿病的动物模型均显示了它的降糖效果[61, 62, 64]。

## 第五节 钒的生理作用

必需微量元素钒在生物体内含量虽然不高，却在生物体内起着十分重要而又非常复杂的生物学作用。钒可刺激造血功能、抑制胆固醇的合成，对心血管疾病的发生以及动物肾功能有着重要的影响。

### 一、造血作用

钒对哺乳动物和人类的造血过程有积极作用[29]。动物实验证明，给动物施用葡萄糖酸钒后，可使实验动物的血红蛋白、网织细胞和红细胞的数量增多。钒可增强铁对红细胞的再生作用，每天给予家兔 0.3~0.5mg/kg 的钒，40 天后发现网织红细胞明显增多。停用钒以后，网织红细胞迅速恢复正常，红细胞也慢慢增加，最后达到红细胞增多症；但钒对血红蛋白的影响较小，用偏钒酸钠喂养的大鼠其血红蛋白的反应不明显，因此，可用钒治疗贫血大鼠。出血性贫血、败血症患者的贫血用钒治疗后，红细胞数目增多，但恶性肿瘤、再生障碍性贫血用钒治疗则没有什么效果[30]。目前还不太清楚钒对造血的刺激作用究竟是一种特异作用还是与其它金属如钴、铜、锰等相似，属于催化作用[31]。不过，Shustov 认为钒与钛、铬、锗的造血作用一样，都是属于阻碍体内氧化还原系统、引起缺氧，从而刺激骨髓的造血功能[65]。

### 二、胆固醇代谢

钒有抑制胆固醇合成的作用[31]。不少研究表明，动物缺钒可引起体内胆固醇含量增加、生长迟缓等。给老鼠喂一定量的钒，可降低其肝脏内、外合成胆固醇的作用，并可清除大鼠主动脉中的胆固醇。家兔饲料中添加 100  $\mu\text{g/g}$  的五氧化二钒后，肝内胆固醇和磷脂含量有所下降，但血浆中胆固醇含量变化不大。若在饲料中加入 50  $\mu\text{g/g}$  钒，即使饲料中含有 1% 的胆固醇，血浆胆固醇含量也不升高，肝脏内磷脂明显降低，加适量钒饲料对大鼠和家兔肝脏内胆固醇合成有明显的抑制作用，并可降低肝脏内磷脂和胆固醇含量。实验还发现，用含胆固醇饲料喂养的家兔，给予微量钒后可降低主动脉内增高的胆固醇[26]。

### 三、心血管系统作用

动物实验证明钒有类似强心甙的作用，较高浓度的钒酸盐对心肌的收缩力有影响。钒酸钠 (50~1000  $\mu\text{mol/L}$ ) 能使离体心脏的心室收缩力增强，从而使心房收缩力有所降低。

在某些生理效应上，钒酸盐与具有阳性收缩效应的毛地黄相似；但钒酸盐对心脏产生的收缩作用比毛地黄要强[49]。

产生心肌收缩作用的钒酸盐是通过  $\text{NADH-VO}_3^-$  氧化还原酶来调节的[66]。 $\text{NADH-VO}_3^-$  氧化还原酶将  $\text{VO}_3^-$  还原为  $\text{VO}^{2+}$ ， $\text{VO}^{2+}$  对 Na、K-ATP 酶的抑制作用比  $\text{VO}_3^-$  的弱， $\text{NADH-VO}_3^-$  氧化还原酶通过调节  $\text{VO}_3^-$  的浓度而改变了那些对  $\text{VO}_3^-$



敏感的酶（如 Na、K-ATP 酶）。

高浓度的钒酸盐（ $> 10^{-4} \text{mol/L}$ ）既可象乌本（箭毒）苷一样抑制离体心脏对  $\text{K}^+$  的吸收，又可象胰岛素刺激游离心肌对  $\text{K}^+$  的吸收，两种类型的效应均与阳性受体效应有关[67]。钒酸盐对葡萄糖的氧化和运输作用也与胰岛素相似[68]，钒可能因此而调节细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度。实验发现，钒酸盐可通过增强钙池（ $\text{Ca}^{2+}$ -Pool）对  $\text{Mn}^{2+}$  的表现灵敏度而增加离体鼠前房肌的收缩力（该钙池与心跳的控制有关），另一方面，钒酸盐可通过抑制  $\text{Ca}^{2+}$  的慢通道而降低豚鼠前房肌的收缩力[69]。

Jackson 在 1912 年首先证明钒酸盐能增加各种血管床阻力[31]。动物静脉内灌注钒酸盐，发现肺、肾、冠状动脉阻力明显增加，动脉血压明显升高，这证明血管平滑肌对钒酸盐比心肌敏感，钒酸盐对离体血管有强烈的收缩作用。钒酸盐对血管收缩作用的机制包括以下观点[31]：

- （1）钒酸盐作用于细胞内位点；
- （2）钒的血管效应不是由于 Na、K-ATP 酶活性的改变；
- （3）钒酸盐的血管效应不依赖细胞外钙的水平；
- （4）钒酸盐的血管收缩效应可能是由于抑制 Ca-ATP 酶，导致钙流出减少。

钒酸盐对细胞的许多生理、生化过程都有影响、钒能影响许多亚细胞系统，较高浓度时能抑制肌原纤维的 Na、K-ATP 酶和 Ca-ATP 酶的活性，腺苷酸环化酶有刺激作用，对线粒体 ATP 酶以及肌钙蛋白 I 磷酸化作用都有影响；低浓度的钒有加强单胺氧化酶活力的作用，可降低血压。因此，钒酸盐对心脏的作用是复杂的，不能用单一机制来解释这种作用。

#### 四、对肾脏的影响

生物摄入的钒酸盐主要经尿道排出，并在肾小管细胞内积累，因此钒酸盐对动物肾功能有一定的影响。

动物实验发现，接受了钒酸盐的白鼠会发生明显的多尿和尿钠现象，特别是当血清中  $\text{K}^+$  浓度增大时，这种现象更加显著。清醒的大鼠对灌注的钒酸盐耐受性特别强，一般在灌注时都会出现心血管不稳定现象。几分钟后恢复正常，结果产生明显的多尿现象，多尿发生的原因主要是由于肾脏不能浓缩尿液[71]。Roman 观察到，钒酸盐有降低肾小管对水和电解质的重吸收作用，对肾小球滤过率和动脉压力无影响。清醒的大鼠在接受钒酸盐后，多尿和尿钠随钒酸盐剂量的增加而增加。Kumar 和 Corder 报道了钒酸盐对灌注离体肾脏和在体肾脏的影响。研究表明：肾小球滤过率、尿流量、肾血管阻力以及对钠重吸收的抑制，均随钒酸盐浓度的增大而增大。

钒酸盐引起多尿现象最近的研究表明，钒酸盐实际上抑制了全段近曲小管的重吸收作用[31]。正钒酸钠也增加了大鼠对钙、磷、硫、镁、氯的排出。Westenfeider 的实验发现[71]，钒酸盐对大鼠肾脏的腺苷酸环化酶没有刺激作用，说明钒酸盐不是通过改变腺苷环化酶的活性而改变肾小管功能的。Churchill 的实验进一步证明，钒酸盐是通过抑制 Na、K-ATP 酶而影响肾小管效应的。钙的重吸收减少则是由于钒酸盐对 Ca-ATP 酶的抑制，并与钠钙的交换机理有关。

给猫和狗灌注钒酸盐主要引起这些动物的血管收缩，而不象大鼠会出现

明显的多尿现象[3]。实验发现，给这些动物灌注钒酸盐会导致肾血管阻力增加，并且与钒酸盐剂量有关；随后产生肾小球滤过率、肾血流、尿排出和电解质排出降低，这说明，在猫和狗体内钒酸盐的肾血管效应比肾小管效应强[31]。由于钒酸盐在肾脏内吸收、积累的程度大，且主要经尿道排泄，钒可能有肾功能调节作用。

## 五、其它生理作用

钒酸盐除了上面讨论的生理作用外，对动物的耳、眼、大脑等器官的生理过程也有影响。

给家兔和猴子局部施用钒酸盐，会使其内部眼压下降[13]。这可能是由于钒酸盐抑制了睫状体内 Na、K-ATP 酶的活性，由此阻碍了眼内体液的形成所致。这仅仅旁证了钒对人类眼睛高血压有影响。实验还发现，浓度大于  $10^{-4}$  mol/L 的钒亦可抑制离体蛙角膜内活性  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  的转运。此外，蟾蜍视网膜杆状体上有一种 ATP 酶对钒酸盐也很敏感[72]。钒酸盐还能减少大鼠 Corpus striatum 匀浆中蝇蕈碱的成键位置[73]。

此外，动物实验还发现，喂饲高纯度钒的动物的龋齿减少。钒离子在牙釉质和牙质内可增加羟基磷灰石的硬度，同时还可增强有机物质和无机物质的粘合性。

从上面讨论可以预料，钒的生理作用是很复杂的。尽管许多研究有了进展，但因涉及到各种机理，对钒的作用还不完全清楚。由于转运性质、氧化还原电位以及酶活性的不同，不同的机体组织反应也不相同，显然，在体外用纯化酶进行的研究不能直接推广到体内的情形。

不过，对体外钒的作用进行分析对于解释有关酶作用机制却是非常有用的。

## 第六节 钒与人体健康

钒是动物必需的一种微量元素，在生物进化的过程中，钒曾在某些生物物种中担负重要的功能。动物实验表明，动物缺钒可引起体内胆固醇含量增加、生长迟缓等。缺钒的家禽羽毛生长不全，体重下降，骨骼发育异常。大鼠缺钒则产仔数减少，且幼鼠的死亡率明显增高。

钒也是人体必需的微量元素。在正常的生物学浓度下，它能促进脂质代谢、抑制胆固醇合成，对心血管功能有利。钒存在于各种食物中，一般情况下，人类从食物摄入的钒即可维持正常生长，因此尚未发现人类有缺钒症状。但是，当体内钒含量异常时，也会引起代谢紊乱，抑制一些酶的活性，阻碍脂质代谢，导致某些疾病。

### 一、心血管疾病

心血管疾病主要是动脉粥样硬化引起的。由于动脉内膜脂质（胆固醇、胆固醇酯及磷脂等）的沉积，并伴有平滑肌细胞及纤维成分的增生，逐渐发展为局部性斑块。斑块内部组织坏死崩解，与沉积的脂质结合形成“粥样”物质，导致动脉血管增厚、变硬。动脉粥样硬化使动脉的功能受到损害，进而引起心血管疾病。心血管疾病在发达国家及部分发展中国家的发病率和死亡率均居首位，对人类危害极大。高脂、高热、高糖及高盐食物是引起心血管疾病的主要膳食原因，膳食中的胆固醇直接影响着血清中胆固醇含量，血清中胆固醇含量越高，越易引起心血管疾病。研究发现，心血管疾病也与人体微量元素的含量有关，钙、锶、钴、锰、锌、铁、铜、钒、镓、铝等微量元素在心血管功能方面发挥着不同的作用。微量元素钒在人体内含量虽然不高，却具有重要的生物学功能，它可刺激造血功能、抑制体内胆固醇的合成。由于钒在脂质代谢中的独特效应，使钒对心血管疾病的发生有着重要的影响。

曾报道，对 211 例心血管疾病患者发钒分析的结果表明：心血管疾病发钒含量高于正常人，并且患者发钒含量随疾病严重程度增加而升高，即发钒含量随高血脂、高血压、早搏、冠心病及脑血管硬化的顺序而升高。由此认为，心血管疾病可能与患者体内微量元素钒含量过高有关，体内钒的增加可能是引起心血管疾病的重要原因之一。因为钒对 Na、K-ATP 酶有强烈的抑制作用，当酶作用时，不断地将  $\text{Na}^+$  从细胞内带到细胞外，又将  $\text{K}^+$  从细胞外带到细胞内，进行  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  的主动运输，以维持正常的细胞代谢功能，体内钒含量增大时，降低了酶的活性，使细胞内  $\text{Na}^+$  浓度增大，细胞外  $\text{K}^+$  增加；而  $\text{K}^+$  含量太大时，会引起心脏功能紊乱，心律失常。体内钒含量增加到一定浓度后，可引起心肌收缩、心脏功能紊乱等，从而产生心血管疾病。钒在体内的代谢作用是一个复杂的过程，钒一定浓度时能阻止动脉粥样硬化的发生；当浓度过高时，它又刺激形成动脉粥样硬化。

早在 1957 年，人们就观察到突发性高血压患者尿中钒元素含量较高。Staffen 等人用含有钒酸盐的食物喂养肾脏切除的大鼠，5~6 周后发现大鼠收缩血压明显升高，这种大鼠血浆中钒含量由原来的 0.04ng/mL 上升到 0.27ng/mL；但如果含钒食物中含有 10% 的 NaCl，则收缩血压不会升高。这说明，细胞外高浓度钠可降低元素对钠泵的抑制能力，不过也有人观察到，

每天摄入 1.9~3.2mg 的钒与每天摄入 22.2mg 钒的大鼠(每千克体重)相比,在吸收了高剂量钒的一组中,其肾脏的 Na、K-ATP 酶的活性有 35% 明显受抑制,但没有观察到有血压升高的现象。长期给钒的大鼠未发现有血压升高,这可能是由于未将肾脏切除,使大部分钒从尿道排出的缘故。接受钒的大鼠,其血管对去甲肾上腺素的反应极为强烈,因此,长期接受钒的大鼠即使不产生血压明显上升,也可能引起血管平滑肌功能的变化,并由此而导致高血压。

## 二、躁狂抑郁症

英国的 Naylor, G.J. 认为,钒是躁狂抑郁症的原因,他发现躁狂抑郁症患者的血浆中钒的含量是正常人的两倍,红血球中钒的含量异常。研究发现,患者红细胞的 Na、K-ATP 酶的活性与血浆钒浓度成反比,当细胞内钒酸盐浓度增大时,则钠泵活性降低。躁狂抑郁症患者的遗传缺陷正是其细胞不能产生新的钠泵(Na、K-ATP 酶)位点,破坏了 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>进、出细胞的平衡,细胞内 Na<sup>+</sup>含量增高,因而代谢紊乱。患者对于能够变化 Na、K-ATP 酶活性的因子十分敏感[3]。

给躁狂抑郁症病人服用维生素 C(抗坏血酸)或非肠道的 EDTA 给药,都可使病症有所减轻,病人康复后,其钒含量下降到正常人水平。这可能是因为大剂量的维生素 C 改变了钒的氧化还原状态,使更多的钒酸根转变成氧钒离子,而氧钒离子对钠泵的抑制较小,EDTA 则可减少对钒的吸收。抗抑郁剂如丙咪嗪等也能将 VO<sub>3</sub><sup>-</sup>还原为 VO<sup>2+</sup>。临床发现,给双目失明的患者食用低钒饮食及服用治疗钒中毒的维生素 C 后,患者的视觉功能有显著改善。

锂是公认的治疗躁狂抑郁症的药物,因为锂能减少钒酸根对 Na、K-ATP 酶的抑制作用,有镇静作用。但是,McDonald 在他的实验中并没有发现锂能保护 Na、K-ATP 酶不受钒酸盐的抑制[3]。

## 三、龋齿

有关钒与龋齿的关系还不是很清楚。不过,有几份流行病报告报道[3]:龋齿低发区的饮用水中钒浓度较大。动物实验长期给予大鼠喂适量的高纯度钒能减少龋齿。VrbricV. 发现[75],无论小孩还是成人,其龋齿中钒的浓度均比正常值(1~8ng/g)高,且初发性的(4.3 μg/g)比永久性的(3.9 μg/g)高。

然而有人认为,补充钒对龋齿并无治疗作用,反而有损牙的健康。

## 四、胆石症

胆石症是中、老年人的常见病和多发病。对胆石症患者发钒含量的测定发现,患者发钒含量明显高于正常人,这可能与体内代谢失调有关,可能与心血管疾病有共同的根源。

## 第七节 钒的毒理学性质

金属钒由于其特有的性质，在钢铁、化工等方面的应用越来越广泛。钒工业发展的同时，也给人类带来了危害。钒矿开采、钒矿石冶炼以及含钒丰富的燃料油和煤的燃烧等都大大增加了环境中钒的含量，造成环境污染。大量接触五氧化二钒粉末会影响人类的健康，甚至会出现中毒症状。

### 一、钒毒性与价态

钒中毒的程度取决于钒的化学形式、价态、中毒途径以及接触剂量等因素[34]。金属钒的毒性很低，但钒的化合物对人和动物有中度到高度的毒性。钒化合物的毒性随钒化合物的价态增加和溶解度的增大而增加，五价钒化合物的毒性比三价钒化合物的毒性要大几倍， $V_2O_5$  和它的盐类是最毒的。食物中钒含量增大可加重钒的毒性。动物实验表明，钒中毒程度随侵入途径不同而不同，注射钒化合物时毒性最大，口服毒性最低，呼吸道进入居中。此外，钒盐注射液的 pH 对毒性也有影响，pH 增加，毒性增大。

### 二、钒致毒机制

钒及其化合物的中毒机理尚未充分阐明。但一般来说，钒的毒理效应首先表现为钒在器官中的积累。钒有降低血清胆固醇的作用，这可能是由于钒抑制了羟基戊二酸转化为甲基丁烯酸的原因。一定浓度的钒还可以增加肝内磷脂脂酸的氧化，降低磷脂和其它脂类的合成，因而可减轻动脉粥样硬化和高血压[30]。钒可干扰 ATP 酶的合成以及降低辅酶 A、辅酶 Q 的活性，通过阻碍泛酰半胱氨酸脱羧作用而减少了辅酶 A 的合成。钒可促进硫的代谢使动物肝内的巯基减少并提高硫蛋白的转化，因此可见在钒的作用下，动物毛发和人的指甲中胱氨酸含量下降。钒还可减少皮质激素的分泌，抑制胆碱脂酶，阻碍乙酰胆碱代谢，导致胆碱缺乏，从而引起肝、心肌的脂肪变性，生长发育停滞，贫血和肾萎缩等。

钒对单胺氧化酶有双重作用。钒既可增强又会降低单胺氧化酶的活力，单胺氧化酶活力下降会产生若干神经症状，出现支气管和血管痉挛、胃肠道蠕动亢进[29]。钒作用于心肌细胞膜，减少  $K^+$  进入细胞内，导致血钾增高[76]。钒化合物还具有降低免疫力的作用。

### 三、钒急性慢性中毒

动物中家兔和豚鼠对钒的毒性最敏感。动物急性中毒的有关研究结果见表 4—8[30]。

表 4—8 钒的急性中毒剂量

动物	中毒途径	钒化合物	急性中毒剂量	致死量	症状
兔	静脉注射	$V_2O_5$	20 ~ 40mg / kg	100 ~ 200 ( mg / kg )	
大鼠	皮下注射	$NH_4VO_3$		20 ~ 40 ( mg / kg )	呼吸困难
		$Na_3VO_3$		50 ~ 60 ( mg / kg )	抽搐
犬	皮下注射	三氯氧钒	30mg / kg		呕吐、腹泻、便血、脱水而休克
	静脉注射	偏钒酸盐		亚致死量	内脏、血管强烈收缩，血压急剧上升
大鼠	呼吸	$V_2O_5$ 气溶胶	10mg / m <sup>3</sup>	70mg / m <sup>3</sup>	
兔	呼吸	$V_2O_5$	205mg / m <sup>3</sup>		呼吸困难、拒食、便血、呼吸衰竭而死亡
猪	呼吸		500mg / m <sup>3</sup>		40min后死亡

对急性中毒死亡的动物进行解剖，发现有肺水肿、支气管肺炎、肺毛细血管出血和栓塞、胃和肠道粘膜出血及肿胀等症状。在肺、肝、肾内可检测到大量钒。

动物慢性中毒研究发现，长期吸入  $V_2O_5$  的大鼠体重减轻，精神萎靡不振，鼻腔有血性粘液分泌物，呼吸困难而腹泻；而吸入钒铁的大鼠则无任何变化。饮用含五价钒 100  $\mu\text{g/g}$  水的大鼠半年后出现中毒现象及上述病症，而饮用含五价钒 8  $\mu\text{g/g}$  水的大鼠，两年后未出现任何明显的变化[30]。

钒对动物的性腺有一定的毒性[3]。长期给予钒化合物的动物，对其生殖能力有慢性影响。钒在睾丸中积累会使精子细胞的形态异常、上皮细胞易脱落、精子数量减少，而且死亡率高、降低精子的活动能力并引起其它形态学紊乱。雄鼠在接受半致死量的钒 20 天后，与雌鼠交配不会发生受精作用。大鼠妊娠时给钒能影响胎盘发育，钒可在胎盘内积累，也可在乳腺中积蓄。哺乳期大鼠乳腺分泌的乳汁将钒带入新生大鼠组织中。

工业上，钒主要通过呼吸道进入人体[77]。钒矿开采时接触钒尘；冶炼时主要接触钒化合物的烟雾和蒸气；存在于所有燃料油中的钒，燃烧后生成  $V_2O_5$ ，遇水后生成的钒酸溶液，对皮肤和眼睛有强烈的刺激作用。由于钒在体内不易积累，所以钒中毒多表现为急性中毒。钒的化合物对机体有多种毒性作用，可引起造血器官、呼吸系统、消化系统和神经系统以及物质代谢的变化。接触大量钒化合物烟雾和粉尘后，鼻和眼很快出现刺激症状，其次出现呼吸道刺激症状，继而产生消化系统和神经系统症状。急性中毒时，鼻粘膜发痒、流清鼻涕、眼睛灼痛、流泪、气短、胸闷、咳嗽、恶心、呕吐、腹痛以及特有体征绿舌；急性中毒时还会出现明显的神经障碍、头晕、疲乏，有时手指颤抖，下肢活动不灵活、活动时心悸，这可能是钒损害了心脏神经的功能。钒中毒时，对肝、肾功能的影响不是很大。

接触钒尘或  $V_2O_5$  时，以皮肤受损比较常见。长期接触钒会出现严重的全身荨麻疹或皮肤瘙痒症。若同时有硫化物存在，皮肤损害更严重。

实践证明，大量维生素 C 可降低钒的毒性，这可能是由于维生素 C 使毒性强的五价钒还原为低价钒的缘故。用 EDTA 二钠钙治疗钒中毒，可加速钒的排出。迄今为止，在人体和动物实验中接触钒及钒化合物尚未发现有致癌、致畸作用[31]。

## 第八节 生物体内钒的测定

钒在大多数生物体内的含量非常低，但对正常生命活动和疾病的发生、发展却起着重要的作用。为了研究微量元素钒与生命的关系，探索钒在生物体中的作用，需要发展检测生物样品中痕量钒的灵敏和准确的分析方法，以及确定钒的价态和状态的研究手段。本节就这两方面作一些探讨。

在自然界，除少数生物外，大多数生物组织中钒的含量极微，以致生物组织中钒元素的浓度与一些现代分析仪器的检出限处于同一数量级，这样就给钒含量的分析带来一定的困难。在现有分析手段中，以中子活化分析(NAA)和电热原子吸收(ETA-AAS)较适宜于分析生物样中痕量钒[78]。等离子体原子发射光谱法(ICP-AES)和近年发展起来的等离子体质谱法(ICP-MS)也是生物钒和其它痕量分析的好方法[79]。但ICP-MS仪器没有普及，应用不广泛。同位素稀释质谱法(ID-MS)分析生物样品中痕量钒灵敏度和准确度高，适宜于标样分析。利用钒的催化动力学性质，分析生物中痕量钒具有仪器简单、检测限低等优点。在以钒的高灵敏显色反应为基础的分析方法中，分光光度法也是一种简单而易被采纳的方法，而且应用很广泛。

### 一、样品的制备

在自然界，钒分布于各种植物组织、动物组织、体液、毛发、菌类以及微生物中。在测定这些生物样品中钒之前，均需对生物样品进行预处理，使钒转变成可供分析的状态，预处理包括：洗涤、称重、消化、定容等程序[80]。按生物样品材料性质不同，预处理方法又各有差异。分析生物样品常选择合适方法清洗外部污染，然后制成一定湿度的鲜样或干样[81, 82]，称样、消化。湿法消化和干法消化都适用于含钒生物样品的分析[83]。动物组织的消化宜采用 $\text{HNO}_3\text{-HClO}_4$  (5:1) 湿消化；处理血样品有用 $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{O}_2$  (1:2) 在玻璃封管中120℃消化至澄清；生物样品用 $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{O}_2$ 放入聚四氟乙烯高压罐中微波炉加热，是近年发展的快速湿消化方法[84]。干法消化有用红外灯烘干坩埚中的血清，再转入马弗炉中灰化。其它消化方法见文献[80]。

由于动物样品中钒以+4、+5两种价态共存，且以前者为主，因此若要分析两种价态钒的浓度，在制样时就要避免价态变化。

### 二、生物样品中钒的测定

#### (一) 中子活化分析

1967年报道过中子活化分析(NAA)生物样品中的钒含量[85]；蔬菜、水果大部分 $< 0.027 \sim 2.1 \mu\text{g/g}$  (湿重)；美国两地牛仔肝脏含钒量平均值分别为 $2.4 \text{ng/g}$ 和 $10 \text{ng/g}$  (湿重)；牛奶为 $0.07 \sim 0.11 \text{ng/g}$ ；饮用水为 $0.04 \sim 0.85 \text{ng/g}$ ；血清钒含量接近仪器分析检测限。1982年，报道血清钒含量在 $0.031 \pm 0.010 \sim 6.6 \pm 3.0 \mu\text{g/L}$ 范围[86]，原子吸收和催化法获得血清含钒量数值比NAA高三个数量级[87]，显然与方法可靠性有关。

钒有两种同位素，在中子的照射下生成放射性同位素 $^{52}\text{V}$ ，它的半衰期为3.75min， $^{52}\text{V}$ 在衰变时辐射特征的 $\gamma$ 射线，用高分辨的Ge(Li)探测器测定



1434keV 特征峰进行钒定量。中子活化分析正常血液和血清中钒的含量在 0.02 ~ 11  $\mu\text{g/L}$  范围内,  $^{24}\text{Na}$  和  $^{38}\text{Cl}$  对钒检测干扰可进行预处理[88]Lavi J. 和 Alfassi Z.B. [89]在测定人血清中钒用预共沉再活化, 测得钒的浓度范围为 1.30 ~ 6.05ng/mL, 检测限达到 0.7ng/mL 血清样。在测定骨样中钒的含量过程中, Henayk Bern 等[90]采用了中子和超热中子活化测定骨中 11 种元素。用 IAEA 标样  $A_3-74$  煅烧动物骨样, 由  $^{52}\text{V}$  活性测得 V 浓度为  $0.0011 \pm 0.0002\text{mg/g}$  骨样, 检测限为 0.0002mgV/g。Taskaev, E. [91]利用 300mg 样品以气动输送体系在混合中子流中 ( $1.7 \times 10^{12}$  热中子/ $\text{cm}^2 \cdot \text{s}$ 、 $9 \times 10^{11}$  超热中子/ $\text{cm}^2 \cdot \text{s}$ ) 的快速活化后, 湿法破坏样品, 经放射化学流程连续分离后分析生物材料中几种微量元素 (其中包括钒)。NBS 样含钒量测得为: SRM-1577 牛肝  $0.051 \pm 0.004 \mu\text{g/g}$ ; SRM-1571 果树叶  $0.411 \pm 0.016 \mu\text{g/g}$ 。与文献值偏差在实验误差内。

所以, 中子活化分析测定人骨、人体组织、生物样品及植物中痕量钒时, 如果基体干扰严重, 在活化分析前必须进行预处理。在一般情况下, 中子活化分析只能分析元素的含量, 而不能测定化学结构和元素价态。

## (二) 原子吸收光谱

电热原子吸收光谱法 (ETA-AAS) 适用于生物钒的例行分析。原子吸收法在医学和生物实验手段方面是对 NAA 的有价值的补充。缺点是工作范围窄, 不能同时进行多元素检测。

在环境、生化和毒理学研究中, 原子吸收光谱广泛用于测定多种生物样品以及人体组织、体液中的微量钒。70 年代报道过 AAS 分析生物样品中钒的测定数据[94]: 美国水果、蔬菜含钒 1 ~ 5ngV/g (湿重); 未加工谷物 1 ~ 14ngV/g (干重); 肉类、家禽 1 ~ 22ngV/g (鲜重); 黄油、人造黄油 1 ~ 14ngV/g; 牛奶 ~ 3ngV/g; 精制食品 11 ~ 93ngV/g; 不同地区饮用水 0.04 ~ 1.8ngV/g; 9 种常食食物钒含量水平亦相近, 为 19 ~ 50ng/g[95]。日本不同产地水生贝类和被囊类动物含钒量 25 ~ 235ng/g (湿重), 而鱼类却普遍低于贝类含钒量 20 ~ 112ngV/g (检出限 20ngV/g)。血清钒含量却低到  $3.35 \pm 0.63\text{ng/mL}$ 。

ETA-AAS 法测定生物样品中钒, 主要是提高灵敏度以满足如尿、血等体液中低浓度钒的测定, 其次是排除钙、铁、 $\text{PO}_4^{3-}$ 、大量硝酸盐的干扰。用  $^{48}\text{V}$  放射性指示剂静脉注入鼠中经新陈代谢, 取标记尿研究钒的 ETA-AAS 机理, 结果说明: 高氧化态钒向低氧化态的转化, 低氧化态经过 VO 分解为钒与氧。 $^{48}\text{V}$  示踪说明有 20% 钒可能以碳化物的形式转入石墨管中不再蒸发。用 X 射线法证实在 1550 形成 VC, 这种碳化物不稳定, 大约在 2470 开始分解为金属钒[97], 据此确定 ETA-AAS 测钒的条件。尿样消化, 交换柱富集分离, 并采用标准加入法消除样品中  $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$  干扰, ETA-AAS 测钒同时用 NAA 对照测定, 分析结果基本一致: 尿样含钒 0.76 ~ 21.70ng/mL 尿。

采用萃取分离, ETA-AAS 测尿液中痕量钒, 萃取液有机相直接进样, 或消化后进样, 其检测限不低于 0.5ng/g, 线性范围 0.87 ~ 8.55ng/g[99]; 血液、尿液 ETA-AAS 测钒; 血测定下限 80ng/L, 尿和血中钒回收率分别为 90.3% 和 90.8%, 变动系数分别为 3.3 到 7.7%。

血清、组织干灰化也可消除有机质干扰: 血清在坩埚中 120 加热 1h, 450 、2h, 650 、16h, 灰分用 0.5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  溶解, 热解石墨管 AAS 测钒。测定极限 30pg, 血清测定范围 2.22 ~ 3.94  $\mu\text{g/L}$ 。方法可用于牛肝、人腰、

牛奶和尿等含钒量的测定。

有时为了增强原子吸收效应，必要时可加入一些表面活性剂。例如，在用  $N_2O$ -乙炔焰测 V ( ) 时，SDS 和 CTAB 增强原子吸收效应达 150%。

### (三) 电感耦合等离子体原子发射光谱 (ICP-AES)

ICP-AES 是电感耦合等离子体与原子发射光谱联用的一种测试方法，多用于人和动物体液 (血尿) 及组织中多元素分析 [103]。ICP-AES 测定生物样品中多种痕量元素的同时也测定了钒，曾报道测定动物和植物组织、大麦、大豆、毛发、粮食、茶叶、植物叶、鱼肉、螺肉、蜜蜂花粉以及脑瘤等样品中多种痕量元素，其中亦包含钒。这时，试样均经湿消化或 (低温) 灰化后转成溶液进样，并使用了多种 NBS 标准参考物质，如：NBS-57 果树叶、NBS-57 牛肝、NBS-57 小麦粉、B<sub>2</sub>-301 桃叶等，钒的检出限均在 2~3ng/mL。而利用微量进样技术直接测定血液中多种微量元素，其中也包括钒。采用钒的 312.02nm 光谱线测定血清中钒，检测限达 1.9ng/g。

ICP-AES 分析生物样品中痕量元素时，样品预处理可采用干消化、550 灰化 (或低温灰化) 和  $HNO_3-HClO_4$ 、 $HNO_3-H_2O_2$  湿消化，而钒并不引起显著损失：对于  $HNO_3-HClO_4$  湿消化的钒回收率，发样为 96%，玉米 88%，小麦 102%；对于 480 灰化的钒回收率，桃叶为 102%。

为了提高生物试样中痕量元素的 ICP-AES 分析灵敏度，骨样消化液采用 DDTc 螯合树脂预富集镉、铜、钴、钼、镍、铅、钛、钒，富集到原试样的 30 倍后作 ICP-AES 测定。钒的检测限为 10ng/mL 进样液。

消除 ICP-AES 基体效应有许多方法。如找到空白值低的试剂，利用增加标样中电解质浓度的方法是一种可行的方法，因为这样既克服了基体影响，又不影响分析灵敏度 [112]。

### (四) 催化动力学方法

利用钒催化某些化学反应性质而测定微量钒已有不少报道。方法灵敏度一般达到  $10^{-9}$ ~ SDS 为十二烷基硫酸钠；CTAB 为十六烷基三甲基溴化铵。 $10^{-2}$ g/mL，检出限在 10~0.5ng/g，是一个简单而灵敏的分析方法，配合选择性高的分离方法用于生物样品中痕量钒的分析。

催化动力学方法曾测得未加工谷物中钒含量 < 6.5~20ng/g，黄油含钒量 14~139ng/g。

用作痕量钒分析较多的反应是  $V^{5+}$  催化  $BrO_3^-$  氧化五倍子酸，结合离子交换分离富集测定天然水、雨水中钒；人发消化， $NH_4F$  掩蔽，测定痕量钒；肝脏消化，萃取分离钒，利用钒催化过硫酸铵氧化五倍子酸反应测定痕量钒。

、'-联吡啶作活化剂，V ( ) 催化  $KBrO_3$  氧化邻苯二酚紫退色的新指示反应，建立了测定痕量 V ( ) 的新方法，灵敏度  $9 \times 10^{-12}$ gV/mL，线性范围 0~0.12  $\mu$ gV/25mL，SRD0.84~3.08%，并测定了头发、花生仁、面粉中痕量钒 [118]。此外，将 V ( ) 催化过氧化氢氧化  $Na_2S_2O_3$  反应与 Luminol- $H_2O_2$ - $K_3Fe(CN)_6$  体系的化学发光反应相耦合，用流动注射化学发光法也可测定痕量钒，化学发光强度与钒浓度在 0.5~30ng/g 范围内呈线性关系，检测下限为  $4.3 \times 10^{-10}$ gV/mL，检测 2ng/g 钒，相对标准差为 3.2%，结合离子交换分离用于天然水中痕量钒的测定。

### (五) 分子吸收光谱

借助钒与高灵敏度显色剂生成有色络合物；与痕量分离富集技术结合可形成一种简易而灵敏的生物样品钒的检测方法：血、尿或白菜叶用  $\text{HNO}_3$  或  $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$  消化，在  $3.5 \sim 7.5\text{mol/LHCl}$  介质中用  $0.1\% \text{N-2-氯苯基肉桂羟肟酸的 } \text{CHCl}_3$  溶液萃取钒，用 4—(2-吡啶偶氮)间苯二酚 (PAR) 显色，在  $550\text{nm}$  下测吸光度 ( $\epsilon=6500$ ) 检测钒。  $0.8 \sim 7.0 \mu\text{g/g}$  钒与溶液吸光度呈线性关系。

#### (六) 同位素稀释法

发展灵敏而准确的痕量钒分析方法，最大困难是缺乏含钒量天然水平的标样，而同位素稀释法的优越性在于：

- (1) 不用标准样品；
- (2) 具有较高的准确度和灵敏度。

但它不足之处在于：

- (1) 需要浓缩同位素、成本高；
- (2) 样品制备复杂，花费时间，易受沾污。

表 4—9 一些生物样品含钒量分析结果

样品	测量次数	化学试剂空白 ( ng )	测量数	钒浓度 ( ng )	RSD ( % )
牡蛎组织	3	1.33	6	2316	0.28
柠檬叶	3	3.16	6	245	2.0
牛肝	3	0.41	5	98.7	1.6
人血清	5	0.15	7	2.63	11.6

所以，这种方法常用于标定标准样品。天然钒同位素组成稳定： $^{51}\text{V}99.75\%$ ， $^{50}\text{V}0.25\%$ ，这样就可建立一个利用富集  $^{50}\text{V}$  达到  $64\%$  原子百分比的钒指示剂的同位素稀释质谱分析法[121]，这种方法适宜于生物标样中痕量钒的标定。单灯丝热电离带脉冲计数探测器的皮克 ( $10^{-12}\text{g}$ ) 灵敏度质谱，配合一个把空白值变化而带来的不准确性降到相当低水平的、清洁而有效的溶解和分离流程，从而促成了高灵敏度同位素稀释质谱分析法。此法测定一些生物样品中天然钒含量，结果说明可用于标样的标定 (见表 4—9)。

### 三、生物组织中钒的电子顺磁共振研究

顺磁共振通常称 EPR，亦称电子自旋共振，简称 ESR，它研究的是顺磁性物质在磁场作用下自旋能级的跃迁，顺磁共振现象是 1944 年由柴伏依斯基发现的。几十年来，顺磁共振在理论和实践技术上有了很大的发展，由于其独特的优越性，在物理、化学、生物、医学等许多领域内得到越来越广泛的应用。

电子自旋共振用于生物组织中钒的检测，能提供有关元素及其化合物的化学结构、元素价态、成键情况及反应动力学过程等方面的信息，这是其它方法无法取代的，对于阐明生物体系中钒的毒性及生理意义是非常有用的。

钒离子通常以  $\text{V}^{3+}$ 、 $\text{V}^{4+}$ 、 $\text{V}^{5+}$  价态存在，其中五价钒是反磁性的。三价钒虽然是顺磁性的，但由于内部电场效应，一般观察不到其 ESR 信号。

价钒在室温就可检测到 ESR 信号，但 价钒不稳定，特别是在生物组织中很容易被氧化为  $VO^{2+}$  离子。所以，在有机络合物中钒几乎只存在于 价氧钒离子的形式，而且只有在非立方场中才能观察到  $VO^{2+}$  的 ESR 信号，这在方形三角锥  $VO^{2+}$  类型络合物中已有发现。 $VO^{2+}$  离子中的 V ( ) 为  $3d^1$  体系，有一个未成对电子，其  $l=7/2$ ，在磁场中分裂为 8 重峰，有 8 条各向同性的特征  $VO^{2+}$  谱线。根据第四重峰的高度，可对  $VO^{2+}$  进行定量，检出限是  $0.1 \mu g/g$ ，但  $Fe^{2+}$  干扰钒的测定。溶于试样中的氧也有干扰。若在分析样品中加入苯甲酰基羟胺 BPHA，则可提高方法的准确度。

从 ESR 谱计算得到的  $g_0$  值和精细耦合常数  $A_0$ ，可用来确定产生特征光谱的方形三角锥  $VO^{2+}$  的性质。由于与  $VO^{2+}$  结合的配位原子的性质对  $g_0$  有很大影响（电子离域作用），且  $A_0$  是钒离子周围配位体场强度的相对值，所以我们可以用  $g_0$ 、 $A_0$  值来推断与钒离子结合的配位原子的类型[125]。实验发现[6]，钒的配体环境中有很多的氧给予体，在至今所研究的化合物中，与  $VO^{2+}$  螯合的配位基是咪唑基和羧基。由于所有的顺磁金属离子络合物中，只有  $VO^{2+}$  在晶态或液态产生 EPR 尖峰，所以，对于金属成键位置的研究， $VO^{2+}$  是一种非常有力的探针；而且，由于许多  $VO^{2+}$  络合物的 EPR 参数都是已知的，所以能对未知配位体进行确定的说明。此外， $VO^{2+}$  可取代  $Zn^{2+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$ ，当羧肽酶 A 中的  $Zn^{2+}$  被  $VO^{2+}$  取代时，其活性不变，动物实验发现，给老鼠腹部注射偏钒酸钠  $0.625mgV/kg/d$ ，3 天后，老鼠的肝脏亚细胞、线粒体和微粒体上层清液部分的 ESR 光谱表现出典型的方形三角锥  $VO^{2+}$  络合物的光谱，有 8 条特征谱线， $VO^{2+}$  以蛋白质结合的形式存在于老鼠的肝脏中。氧钒离子的顺磁性对于研究与蛋白质成键的位点极为有用，人们已在体外成功地合成了  $VO^{2+}$  与胰岛素、羧肽酶、牛血清白蛋白、铁转移蛋白的络合物，并对它们的 ESR 性质进行了广泛的研究。

## 第五章 铬 Chromium

高秋华

Gao Qiu hua

铬是动物和人体内必需的微量元素。体内铬与蛋白质、核酸以及各种低分子量的配体结合，参与机体的糖、脂肪等代谢，促进人体的生长发育。

正常人体内只含有 6~7mg 的铬，且分布很广[1]。微量的铬对人体很重要，也很灵敏，据报道，每千克体重只要给予 1 $\mu$ g 的铬，就足以显示其生物功能[2]。

然而，尽管铬的需要量如此少，但是，缺铬的问题仍然存在，这主要是由于饮食倾向于更多的精加工食品，而在精加工过程中丧失了大量的铬，从而减少了铬的摄入量；另一方面，这些精制食品还促进体内贮存铬的大量排泄。因此，伴随人体摄取低铬饮食可能使得存在的问题更加严重。

人们发现，人类缺铬是一个慢性过程，并且可能与老年性糖尿病有关；同时，铬也参与动脉粥样硬化过程。缺铬是引起动脉粥样硬化的致病因子之一。人的正常饮食铬摄入量常常低于建议的摄入量。蛋白质热量营养不良的儿童及老年人通常都缺铬。糖尿病患者以及中、老年人都已经表明需要补铬。目前，对生物体内铬存在的状态还不清楚，许多问题有待研究。因此，生物微量元素铬的研究有着广阔的前景。

## 第一节 铬的元素化学

铬的元素符号为 Cr，原子量为 51.996。英文名称 Chromium，是从希腊字“Chroma”衍生而来，意思是“颜色”，因为铬元素的各种离子和化合物具有鲜艳的颜色，是色彩艳丽的金属。铬的原子序数为 24，处于周期表中的第六副族。

### 一、铬的一般性质

铬是第一过渡系的、白色的、硬的脆性金属，在地壳中的丰度（重量%）为  $1.0 \times 10^{-2}\%$ 。

密度为  $7.20\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ，熔点为 2176K，沸点为 2945K，电离能为 6.76eV。铬有四种稳定的同位素： $^{53}\text{Cr}$ ，4.355%； $^{54}\text{Cr}$ ，83.779%； $^{51}\text{Cr}$ ，9.501%和  $^{53}\text{Cr}$ ，2.365% [3]。此外，铬能产生 5 种放射性同位素，但只有  $^{51}\text{Cr}$  的半衰期为 27.8 天，并广泛应用于生命科学中作为示踪原子；其它几种放射性同位素的半衰期都小于 1 天。

### 二、铬的氧化还原性

铬原子的基态电子构型为  $[\text{Ar}]3\text{d}^54\text{s}^1$ ，原子中的 6 个价电子都可以参加成键，从 -2 到 +6 的氧化态都有，但是，最常见的氧化态是 0、+2、+3 和 +6。Cr（ ）离子是强还原剂。在空气中，二价铬相当不稳定，能迅速地氧化成三价铬，因此，Cr（ ）在生物体内极少可能存在。不过，也有人认为生物体内含有大量还原能力较强的有机化合物，在这种环境中有可能使得微量 Cr（ ）在体内存在，并有可能在体内生成 Cr（ ）的中间产物，它对具有生物活性的 Cr（ ）配合物有催化作用。

六价铬离子具有较高的正电荷和较小的半径（52pm），因此，不论在晶体中还是在溶液中都不存在简单的 Cr（ ）离子，而总是以酸根阴离子的形式存在。其中，六价铬主要是与氧结合成铬酸盐（ $\text{CrO}_4^{2-}$ ）或重铬酸盐（ $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ），是一个很强的氧化剂。在酸性溶液中，这些离子很容易还原到 Cr（ ）。

三价铬是最稳定的氧化态，也是生物体内最常见的一种。但是，Cr（ ）在碱性溶液中却有较强的还原性，较易被氧化。

### 三、铬的配位化合物

三价铬形成配位化合物的能力很强，并且所形成的配位化合物中，最主要的是六配位的化合物，其单核配位化合物的空间构型为八面体，Cr（ ）离子提供 6 个空轨道，形成 6 个  $\text{d}^2\text{sp}^3$  杂化轨道。Cr（ ）配位的化合物是常见的，它可形成配阴离子或配阳离子或中性配合分子。在水溶液中，这些配合物具有相对动力学惰性的特征。例如，在配体取代反应中，反应的半衰期仅在几小时范围内。因此，铬不可能处于酶的活性部位作为金属酶的催化中心，因为在酶的活性部位交换的速度必须迅速，所以，象这样的相对动力

学惰性的铬配合物只可能作为结构成分来发挥作用。例如，在酶或者在蛋白质或核酸的三级结构中，键合的配体以适当的排列取向起催化作用。

在水溶液中，Cr(III)和H<sub>2</sub>O配位形成正八面体的六配位水合离子，即[Cr(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>。这种六配位的水合离子也存在于盐（如[Cr(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]Cl<sub>3</sub>）以及矾（如MCr(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·12H<sub>2</sub>O）中，其中的M为锂以外的所有一价阳离子。

在生物组织中，中性pH值时，铬的水合配合物会发生水解，降低酸度，其结果会通过羟桥合作用形成桥，产生多核的铬配位化合物，最后沉积下来，变成生物学上的惰性物种。如果加入强碱，同时加热到120℃，羟桥合作用增强[4]。强配位体（例如草酸根离子）能预防甚至逆转羟桥合作用；但是，较弱的配位体只能预防反应发生。在生物体内，铬能起作用是由于它能与较弱的有机配体或无机配体结合，形成易溶解的配合物。铬化合物与其它配体如硫氰酸根或氨基之间，也可能形成桥。例如，现有研究中已发现下列天然存在的配体：焦磷酸、蛋氨酸、丝氨酸、甘氨酸、亮氨酸、赖氨酸和脯氨酸，在生理条件下，它们抑制Cr(III)的羟桥合作用。

## 第二节 自然界中的铬

铬是地壳元素之一，占地壳总量的 0.02%，广泛地存在于土壤、大气、水和动植物体内。铬在自然界的行行为受氧化还原作用的制约较大。自然界中的铬主要有两种价态，其中正三价最稳定。图 5—1 是 Garrels 和 christ (1965) 所计算的铬化合物在 E-pH 图中的稳定场。

曾指出：在自然界的强酸性环境中不存在六价铬化合物，因为存在这种化合物必须具有很高的氧化还原电位 ( $> 1.2V$ )，而这样高的电位在自然界的弱酸性与碱性条件下可以存在六价铬化合物。这样的条件可以保证三价铬向六价铬转化。如在  $pH=8$ 、 $E=0.4V$  的某些干旱荒漠土壤中，曾发现有可溶性的铬钾石 ( $K_2CrO_4$ ) 及其它矿物存在。

在  $pH=6.5 \sim 8.5$  的环境中，三价铬转化为六价铬的反应为： $2Cr(OH)_2^+ + 1.5O_2 + H_2O \rightarrow 2CrO_4^{2-} + 6H^+$ 。例如，正常 pH 的天然水中，三价铬和六价铬可以相互转化。

在自然界中，氧化环境和还原环境的交界线具有重要的地球化学意义。由于这里的氧化还原电位发生剧变，使铬在环境中的行为也发生剧变，在这些地方常可形成铬的富集地带。如有六价铬的电镀废水排入富含有机污染物的水中时， $Cr_2O_7^{2-}$  便被迅速地还原为  $Cr(III)$  而被吸附生成沉淀，因而不能迁移。

在氧化环境即富含游离氧的环境中，有时也含有其它氧化剂。这类环境在碱性条件下， $E$  略高于零，通常大于  $+0.15V$ ，最高达  $0.6 \sim 0.7V$ 。在酸性条件下， $E > +0.4 \sim 0.5V$ ，这类环境具有强氧化能力，在这种环境中铬处于高氧化态，形成可溶性的铬酸盐，具有高的迁移能力。

### 一、土壤中的铬

在正常的土壤 pH 和 E 范围内，铬常以四种形态存在——两种三价铬离子，即  $Cr(III)$  和  $CrO_2^-$ ；两种六价阴离子，即  $Cr_2O_7^{2-}$  和  $CrO_4^{2-}$  [5]。上述四种离子态铬在土壤中的迁移转化情况，与土壤 pH、E、有机质含量、无机胶体组成、土壤质地及其它化合物的存在有关。我国南方红壤的粘粒矿物组成以高岭石为主，并含有大量带正电荷的铁、铝氧化物凝胶，所以对六价铬的吸附能力较强；而北方地区的垆土以伊利石为主，这些土壤对六价铬的吸附能力相对较弱。土壤有机质可使六价铬还原成三价铬，pH 和 E 是影响铬离子的迁移和转化的条件。不同的有机物质，在不同的 pH 条件下，对六价铬的还原能力随着 pH 值的提高而降低。增施有机肥；调节土壤酸碱度，可减轻六价铬的危害。

$Cr(III)$  在地下水中极不稳定，易以沉淀和吸附两种形式积累到土壤中，其量的多少取决于水-土体系中的 pH 值 [6]。自然土壤环境中，氧化锰是  $Cr(III)$  氧化的主要电子受体，土壤对  $Cr(III)$  氧化能力与易还原性氧化锰含量显著相关，并提出了  $Cr(III)$  在  $MnO_2$  表面氧化的机理 [7]。

土壤的组成非常复杂。土壤中不仅有固相，而且还有液相（土壤溶液）和气相（土壤空气），同时还含有生命体。99% 以上的土壤质体主要由无机



物质组成。因此，土壤圈中元素含量的水平受成土母岩-风化作用再沉积产物的疏松覆盖层元素浓度制约，结果造成元素浓度的巨大变幅，达到3~4个数量级，通常为5~100 μg/g，平均含量为200 μg/g[4]，也有370 μg/g的高浓度报道。

## 二、水圈中的铬

由于海洋水占水圈总水量的93%左右[8]，因此可以认为，海洋水的铬含量决定了整个水圈的铬含量。

### (一) 海水中铬的存在状态

对于海水中的铬，许多学者进行了不少研究，Chuecas等[9]得出海水中铬主要以三价形态存在；Fukai等[9]发现利古里亚海海水中六价铬占主要形态。铬在海水中通常是以Cr(Ⅲ)和Cr(Ⅵ)的状态同时存在，在环境变化的不同条件下，两者可相互转化。它们在海水中存在可表现了溶解型，具有各种不同的存在形式，常见的有：

(1) 无机状态的离子。Elderfield(1970)报道[10]，在25℃、1atm、35‰盐度、pH=8的环境中，Cr(Ⅲ)的主要状态为Cr(OH)<sub>2</sub><sup>+</sup>85%、CrO<sub>2</sub><sup>-</sup>14%、Cr(Ⅵ)的主要状态为CrO<sub>4</sub><sup>2-</sup>94%、HCrO<sub>4</sub><sup>-</sup>2%、KCrO<sub>4</sub><sup>-</sup>2%、Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>2%；

(2) 与无机和有机的配位基团形成配合物，如H<sub>2</sub>O、NH<sub>3</sub>、Cl<sup>-</sup>等无机基团形成配合物。Cr(Ⅲ)最常见的配位离子是[Cr(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>，它存在于水溶液中，也存在于很多盐的晶体中；同时，也可能与胺、有机酸、腐植质等有机的基团形成配合物，Yamazaki[11]最先采用电泳和超滤的方法，详细地研究了Cr(Ⅲ)和腐植质的相互作用。结果表明，在天然水的pH范围内存在腐植质和有机酸时，Cr(Ⅲ)会组成不带电或带负电的具有各种分子量的有机配合物，而Cr(Ⅵ)则不会，但是，没有明确划分有机态铬的存在。Nakayama[11](1981)提出了一套海水中铬的化学形态分析流程，首次从分析上划分出有机态铬这一化学形态来。但是，Nakayama的流程较费时，杨孙楷和林建东[12]的流程(图5—2)与之比较，具有步骤简单、试剂用量少、流程短等特点，而这些特点正是研究金属的化学形态分析上要求尽量避免沾污或损失所必需的。

(3) 颗粒型铬。与矿质颗粒结合在一起的离子，较粗的颗粒主要集中在靠近河口部分和陆地边缘，而胶体、亚胶体微粒经常以微细悬浮物形式存在于海水中。

### (二) 海水中铬的含量

Gilbert等[9]测定了海水中的溶解态铬和颗粒铬；黄华瑞等[9]测定了渤海湾海水中总溶解铬、Cr(Ⅲ)、Cr(Ⅵ)、颗粒铬和气溶胶中的铬，分析了渤海湾海水中Cr(Ⅲ)、总溶解铬、总铬和颗粒铬的分布趋势以及Cr(Ⅲ)的分布情况。研究表明，河流排污控制着渤海湾铬的分布，大气降尘也是影响海水中铬含量的因素。

1. 海水中总铬含量 Elderfield[9]报道，英国沿岸铬含量为0.31~0.65 μg/L；Fukai等[9]报道，地中海海水中铬含量为0.20~0.4 μg/L，利古里亚海铬含量为0.23~0.43 μg/L；Fukai[9]还报道，摩纳哥沿岸表层海水的铬含量为0.36~0.43 μg/L。黄华瑞等[9]测得渤海湾海水中总铬含量范

围在痕量至  $9 \mu\text{g/L}$  之间，含量分布趋势是河口区高，随着离岸距离的增加而降低，反映出铬的分布规律与河口排污状况密切相关。

2. 海水中溶解铬的含量 Rily[9]报道，海水中溶解铬的含量为  $0.2 \sim 2.0 \mu\text{g/L}$ ；Gilbert 等[9]测定波士顿港海水中溶解铬含量为  $0.27 \sim 3.96 \mu\text{g/L}$ ；周家义等[9]测得胶州湾溶解铬含量比较高，在  $0.9 \sim 298 \mu\text{g/L}$  范围。渤海湾海水中溶解铬含量范围从痕量至  $1.6 \mu\text{g/L}$  之间，平均约为  $0.4 \mu\text{g/L}$ ，随离河口距离的增加而降低。

3. 颗粒铬的含量 Piper[9]测定挪威的弗雷姆费伦湾的颗粒铬含量为  $0.26\text{ng/g}$ ，占总铬的  $56.5\%$ ，Cranston 等[9]报道，哥伦比亚河口颗粒铬为  $2.3\text{nmol}$ ，占总铬的  $48.9\%$ 。Gilbert 等[9]报道，波士顿港的颗粒铬为  $0.59 \sim 5.4\text{ng/g}$ ，占总铬的  $57.3 \sim 72.0\%$ 。周家义等[9]在胶州湾测得颗粒铬占总铬的  $0 \sim 56\%$ 。黄华瑞等[9]测得渤海湾河口区颗粒铬大约占铬的  $80\%$  以上，高于其它海湾，因此提出颗粒铬是渤海湾铬存在的主要形态，也是铬转移的主要因素。

### 三、大气圈中的铬[8]

大陆上空与海洋上空铬的含量和分布是不同的，陆地上空近地层中的浓度明显高于海洋上空，现代科学认为，在不受工、矿企业影响的空旷地区近地大气层中，铬在元素的浓度序列中位置如下： $\text{Zn} > \text{Cu} > \text{Mn} > \text{Cr} > \text{Pb} > \text{V} > \text{Ni} > \text{As}$ ；每一平方公里地面上部  $1\text{km}$  高的空气柱中，铬的含量应等于  $1$  到数十克，这个数值虽然不大，但整个陆地的总面积有  $1.5$  亿平方公里，这样，在大陆上部空气中就会有较大数量的铬。海洋表面上空的铬浓度要比陆地上空低约  $10$  倍，但是，世界海洋的总面积比陆地大两倍，所以海洋上空同样含有不少数量的铬。

大气圈中同时包含有固态和液态物质的分散颗粒，它们在大气圈中所起的作用并不亚于世界海洋中固态物质的分散悬浮物。对于铬在大气中的存在和转移，气悬胶体具有特殊意义。大气中铬的主要载体是气溶胶，即悬浮在空气中的固体颗粒，也是水蒸气的凝结核。大陆产生的颗粒相对粗大些，其平均粒径约为  $2 \sim 3 \mu\text{m}$  左右；海洋上空的颗粒较细，其粒径平均值约为  $0.25 \mu\text{m}$ 。为评价微量元素在气溶胶中的富集量，可使用气溶胶富集系数  $K_a = A/K$ ，式中， $A$  为固相气溶胶中元素的含量， $K$  为大陆地壳花岗岩层中元素克拉克。计算时，采用  $400^\circ\text{C}$  条件下灼烧成固相的气溶胶物质。大陆气溶胶中铬富集系数  $K_a$  为  $10 \sim 50$ ，富集强度属中等。

由于海洋和大陆气溶胶的成因不同，它们的分散元素含量也不一样，来自 T.H. 等、R.Chester 和 J.Stanter 的数据资料表明 [8]，大陆上空固相气溶胶中铬的浓度比海洋上空高几倍。印度洋和大西洋上空的气溶胶中铬浓度分别为  $98$  和  $78 \mu\text{g/g}$ ，而东西伯利亚和中亚的大陆气溶胶中铬浓度分别为  $310$  和  $240 \mu\text{g/g}$ 。日本、美国和苏联的地球化学家详细研究了气溶胶的组成，发现  $1 \sim 3 \mu\text{m}$  大小的颗粒是铬的主要携带者，它们常常可以携带气溶胶由  $90\%$  以上的铬随风飘浮，经过沉降，落到大地或海洋表面；较大颗粒的粉尘沉降在  $10\text{km}$  范围内。

### 第三节 生物和人体内的铬

生物的存在与环境有着紧密的地球化学联系。由于人的活动，铬元素不断地从它们的母岩中迁移出来，并不断地在整个环境中循环，不断地改变它在整个环境中循环的水平和化学形式；并通过物质循环进入生命有机体，广泛地分布在生命物质中。其含量和分布随着生物体的组织部位与营养介质、环境条件、生物的发育阶段等不同而不同。

#### 一、植物体中的铬

在海洋和陆地植物之间存在明显的差异。种属和产地不同的，铬浓度也有显著差异；即使是在同一生物的不同部位，铬浓度也会相差数十倍。例如，永川产的花白芍根中铬浓度为  $3.75 \mu\text{g/g}$ ，而茎、叶中却只有  $0.11 \mu\text{g/g}$ 。铬在植物体中的一般含量是  $0.05 \sim 0.5 \text{mg/kg}$ （或  $0.2 \sim 1 \text{mg/kg}$ ）[12]。植物中铬的含量不仅反映其生长环境的状况，而且反映它富集铬的能力。典型的富集可形成地方性植物种类。前面已说过，超基性岩的风化产物含有非常丰富的铬，在这些岩石中发育着特殊的蜿蜒植物区系，其组成中有某些松属、杜鹃花属、草本植物，它们的铬含量都很高，超过  $1 \text{mg/kg}$ 。铬在植物细胞中的选择性积聚有赖于铬的配合物的形成。它的积聚一般并不是通过细胞，而是通过它的某些组分实现的，Vazquez.D 等利用电子显微技术观察到六价铬被保留在菜豆根细胞壁上和液泡中[13]。D.K.Chewry 等也认为铬存在于大麦根细胞的液泡中[14]。铬在水稻根细胞原生质中显示出活性，并能与从原生质中分离出的多种蛋白质结合。

$\text{Cr}(\text{VI})$  是土壤中最稳定的铬形式，它可能只被植物最大限度的吸收；而  $\text{Cr}(\text{III})$  吸收更迅速、更广泛。Myttenaere 等提出六价铬进入细胞之前[15]，或在根表面[16]，或在根细胞中与有机物质反应后生成三价铬，植株体内以三价铬三草酸化合物的形式存在[17]。R.A.Skeffington 等认为，大麦幼苗对六价铬的吸收是主动的，对三价铬的吸收是被动的[18]。GiovanniMicera 和 AlessandroDessi[19]使用 ESR 波谱仪研究了植物的  $\text{Cr}(\text{VI})$  和  $\text{Cr}(\text{III})$  的吸收。研究表明， $\text{Cr}(\text{VI})$  吸收产生的配合物，其中氧供体的配体（如羧基配体）在根里参与  $\text{Cr}(\text{VI})$  的键合，部分固定在根里。 $\text{Cr}(\text{VI})$  的吸收首先产生游离的铬五价物质。金属离子被键合到低分子量的配体上，然后同样形成  $\text{Cr}(\text{V})$  物质。研究清楚地证实，植物吸收的  $\text{Cr}(\text{VI})$  仍然倾向于在根里经历还原，植物的根具有还原的特性，糖、苯酚和简单的有机酸在植物根里起还原作用。根细胞具有较强的贮存能力和还原能力，它能将较高浓度铬离子保留在细胞壁上和液泡中，并对铬的向上运输作选择性调节。在正常土壤中的植物，铬中毒的现象是罕见的。但过多的铬污染会使植物生长不正常，出现中毒或低产现象。

#### 二、动物和人体内的铬

人体内的含铬量甚微，各报告间也有差异。一般认为成人内含三价铬的总量仅为  $5 \sim 10 \text{mg}$ ，它广泛地分布在体内的各个组织器官和体液中，并且是唯一随年龄增加而体内含量下降的金属。主要是在糖代谢和脂代谢中起重

要作用。

铬主要经肠道吸收。无机铬的吸收率较低，大约为 0.4~3% [3]。Mertz 分析了三氯化铬在人体内的吸收率为 0.5~0.69% [20]。天然的有机铬配合物较易吸收，吸收率为 10~25%；葡萄糖耐量因子形式的铬的吸收效力为无机铬的 100 倍。因此，推测铬很可能是以小分子量的有机铬配合物，通过肠粘膜进入体内。

体内的铬主要经尿排泄，少量的丢失在毛发、汗水和胆汁中 [3]。人尿铬浓度的报告值随样品分析方法的改进及仪器设备的先进化而降低。美国和西方国家的研究表明，正常人尿铬浓度小于 1ng/g [21]。

人体对铬的日需量为 50~110ng/d，主要来源于食物，饮水和空气也提供一小部分。

### (一) 血液中的铬

铬在血液中的含量变化与许多病理变化相联系，可为诊断疾病和观察疗效提供依据。

由于分析技术的改进，铬的沾污问题也被引起注意，因此，最近几年血中铬浓度的报告值有所下降。通过原子吸收光谱和中子活化分析获得了较可靠的数据。血液的正常铬值是在 0.2 μg/g 全血范围内 [22]，空腹血清铬浓度为 0.14ng/mL [23]。最近，美国国家标准局测得血清铬浓度为 0.19 μg/L [24] 或接近“真值”，血浆铬浓度为 50ng/g。而组织中的铬浓度是血铬浓度的 10~100 倍，这表明，血铬与组织铬的贮存量不平衡，认为血液铬一般不能作为人体内铬营养状态的指标 [25]。但是有人认为，进糖后的血铬反应可以作为评价的标准之一，因为进糖后体内铬库释放铬，使血铬出现暂时升高，并认为铬库可能在肝脏。Levine 等 [26] 给年青人进糖后，血铬明显升高，说明当体内有足够铬的贮备时，进糖后铬可以迅速被机体动员。在糖尿病发作时，也有相同的结果。

在 Cr ( ) 离子的正常代谢和补充铬的治疗中，Cr ( ) 总是经血液循环系统的转运到作用部位。Gary 等 (1950) 研究表明，给豚鼠注射  $^{51}\text{CrCl}_3$ ，其中 94~99% 的  $^{51}\text{Cr}$  离子同血浆中的蛋白质形成稳定的配合物。Jandle 等指出，与血清蛋白结合的铬大部分是与白蛋白结合，但 Hop-king 认为 Cr ( ) 离子主要与运铁蛋白结合。最近，刑锋和李荣昌 [27] 利用凝胶色谱、摩尔比法及紫外光谱确定了 Cr ( ) 与人血清白蛋白 (HSA) 的结合作用。HSA 在 pH=6.0 时能与 Cr ( ) 结合，由于 Cr ( ) 的动力学惰性，Cr ( ) 与 HSA 结合的速度缓慢，在体外 pH=7.4 的缓冲体系中，Cr ( ) 水解沉淀。但在人体内，血铬可以  $\text{OH}^-$  为配体形成配合物而不致于沉淀。血液是一个多配体体系，血液中的许多小分子化合物亦可与之配位，其中包括焦磷酸盐、甲硫氨酸、丝氨酸。并且，Cr ( ) 的浓度又极低 ( $10^{-9}\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )，因此，Cr ( ) 的水解会受到抑制。HSA 在人血浆中是含量最丰富的蛋白质，作为血液中 Cr ( ) 的竞争配体而与之结合。

利用 CT 谱估计了 HSA 与 Cr ( ) 的配位状况。HSA 上存在两类 Cr ( ) 结合部位，HSA 的强结合部位的配位原子是 N 和 O，由于 Cr ( ) 的特征配位数是 6，因此，HSA 与 Cr ( ) 形成八面体结构 [27]。

### (二) 组织中的铬

已报道的组织铬浓度有相当大的地域性差异。但是，一般在世界范围内，

成年型糖尿病和动脉粥样硬化发病率高的地区，人的组织中铬浓度倾向于较低。此外，组织铬的分布和含量还与铬的化学形式、年龄等多方面的因素有关。Visek 等[28]发现，大鼠静脉注射放射性  $^{51}\text{Cr}$  后，以铬酸钠形式补充的  $^{51}\text{Cr}$  几乎 100% 的定位在网状内皮系统。但是，以  $\text{CrCl}_3$  形式补充的  $^{51}\text{Cr}$  只有 55% 的在肝内。当  $^{51}\text{CrCl}_3$  用醋酸盐或柠檬酸盐缓冲时，到达肝的小于 5%，而大部分在尿里排泄。EdeI 等[29]发现，在大鼠体内，铬酸钠形式的  $\text{Cr}^{6+}$  优先束缚到肾脏，而  $\text{CrCl}_3$  形式的  $\text{Cr}(\text{III})$  主要束缚到肝和脾。除了口服外，其它供铬的方法都不影响组织中铬的分布。Kiaintz 和 Talmage[30]发现，大鼠静脉注射  $^{51}\text{CrCl}_3$  后 24h，注射量的 40% 由肾脏排出，最高的保留放射性在骨髓内，表明  $^{51}\text{Cr}$  是以类似于小胶粒的形式沉积在网状内皮系统。然而，兔子体内  $^{51}\text{Cr}$  的最高浓度在脾脏。Berggrec 和 Flatt[31]研究表明，实验小鼠在外分泌腺和胰腺中累积无机铬。Biserka, K. 等[32]评估了铬在组织中累积的物种差别，研究结果表明，小鼠和大鼠存在铬代谢的差异，并且不同途径摄入体内的铬有不同的分布。在小鼠的某些组织里，特别是肝、睾丸和附睾的脂肪组织中， $^{51}\text{Cr}$  的摄入随年龄降低。Hopkins[33]也观察到以  $\text{CrCl}_3$  的形式注射生理量的  $^{51}\text{Cr}$  后，组织中的滞留量随年龄的不同而有差异。成年大鼠骨内滞留的  $^{51}\text{Cr}$  比幼年大鼠少，但是在脾脏、肾脏和睾丸内，成年大鼠  $^{51}\text{Cr}$  的滞留量比幼年大鼠多。年龄的因素同样影响人体组织铬含量和铬分布。新生婴儿肺、主动脉、心脏和脾组织中的铬浓度显著的较低；而肝和肾组织中的铬浓度，0~1 岁的婴儿和 1~10 岁的儿童都保持较高[34]。马小玲等[35]对广州婴、幼儿脏器组织中铬含量的研究发现，铬的分布是：心 > 肺 > 肝 > 肾 > 脾，并且组织铬有随年龄的增大而降低的特征。其他国家的人组织样品中铬浓度的变化比美国人明显的小[27]，只有肺组织中铬的浓度在 20 岁以后普遍升高，大概是因为空气中铬污染物的吸入所致。目前，正常肺组织的文献报告值为 0.0~0.3  $\mu\text{gCr/g}$  湿重肺组织和平均值为 10  $\mu\text{gCr/g}$  干重肺组织[22]。A.O. Levander[22]报告，年龄超过 80 岁的病人其肺组织中铬明显减少，可以用营养铬缺乏来解释。但是，G. Wirnsberger 等[21]研究表明，营养不良的病人肺组织中的铬含量较高，而淋巴结中则低于营养较好的病人。营养不良的病人肺中铬的累积可能是因为强烈键合铬的血浆白蛋白的减少引起的。组织中铬的分布与性别、剂量水平或过去饮食中是否缺乏无关。

胰岛素依赖型糖尿病也影响组织中的铬含量。Morgan[36]发现，糖尿病人肝组织的铬含量低于健康人；又 Schroeder 等[27]报告，糖尿病人胰组织中的铬含量低于健康人。

Lim 等[37]对 6 个成人静脉注射三价铬( $^{51}\text{Cr}$ )后，发现铬主要分布在肝、脾、软组织和骨。特别有趣的是，肝脏里几乎总细胞铬的一半是浓集在核中，据报道[38]，从牛肝中萃取出来的 RNA 中铬含量很高，为了维持核酸的分子结构，铬也许在发挥某些作用。

Mathur 和 Doisy[39]报告，糖尿病大鼠和正常大鼠之间  $^{51}\text{Cr}$  的组织分布相同。但是，糖尿病大鼠肝组织匀浆后，在核和上清液部分含有较多的  $^{51}\text{Cr}$ ，而在线粒体和微粒体部分较少。喂高脂肪饮食的正常大鼠，当肝脂生成的速率正常或者高时，铬好象从肝细胞的核转移到了微粒体。Raz 等[40]报告，胰岛素分泌过多和高血糖的 Sand 大鼠与正常的比较，肝铬水平升高。

Yamamoto. A 等[41]为了研究低分子量结合铬的物质(LMCR)的分布和键

合铬的能力，用  $K_2Cr_2O_7$  腹腔注射（280nmolCr/kg 体重）到雄性的、体重为  $23 \pm 2g$  的小鼠体内后，借助 SephadexG-25 凝胶过滤法分析了器官中 LMCr 和高分子量结合铬的物质（HMCr）的分布。结果发现，LMCr 的 Cr 量在肝内最高，为  $83 \mu g$ ；其次在肾脏，为  $10 \mu g$ ；其它器官为  $1 \sim 3 \mu g$ 。所有的器官都只有较少量的 HMCr 的 Cr。在体外，用  $K_2Cr_2O_7$  在 37 培养后，LMCr 的 Cr 量是体内这些器官中键含量的 3~28 倍，表明铬有强的键合能力。用  $K_2Cr_2O_7$  定时给小鼠注射，每天 150nmolCr/kg 体重，反复 4 天，在肝内诱导 LMCr 的形成，其肝脏和肾脏中表明 LMCr 的 Cr 存贮无差异，器官中的 LMCr 和 HMCr 之间 Cr 的比率在注射后 5min 到 24h 的研究中也无差异。比较 Cr( )对 LMCr 和血清蛋白质的亲和力。其顺序是：LMCr < 白蛋白 < 运铁蛋白。从 LMCr 到运铁蛋白和静脉血管，以及从白蛋白到运铁蛋白的铬转移有显著的量。这些发现表明，LMCr 在体内分布广泛，在器官中特别是在肝脏，它以稳定的形式迅速地键合浸入的铬，并有清蛋白或者运铁蛋白参加。这个研究支持了 LMCr 在 Cr 的解毒中起了很大作用的假设。

有关组织器官中的铬，最近有人报道[42]，70kg 的人体内总铬量约为 400~1300  $\mu g$ ，分布在各器官中的铬含量如表 5—1。

表 5—1 体内组织器官的铬含量

组织或器官	重量 ( kg )	平均浓度 ( $\mu g/kg$ )	总铬量 ( $\mu g$ )
骨骼	10	5 ~ 15	50 ~ 150
主要器官 (肺除外)	4	5 ~ 15	20 ~ 60
血液	5.5	< 1	< 5.5
肌肉	28	5 ~ 10	140 ~ 280
表皮	2.5	50 ~ 200	125 ~ 500
肺	1.0	10 ~ 200	10 ~ 200
头发	0.02	250 ~ 1000	5 ~ 20
其它(脂肪、真皮、皮下组织)	19	2 ~ 5	38 ~ 95
合计	70		400 ~ 1300

### (三) 人发中的铬

人发角蛋白的大量巯基和氨基在毛囊里与铬结合，进入角蛋白分子，从而反映体内铬的水平，人发铬分析已建议作为估计铬营养的方法之一。

人发铬浓度随年龄的增加而减少，类似于体组织。胎儿会累积铬，特别是将要出生时的最后几个月，因为早产儿比足月婴儿的发铬低。足月新生儿发铬浓度是母亲的 2.5 倍。Ham-bidge[43]报告了 25 个足月婴儿的发铬浓度为 900  $\mu g/kg$  20 个 2~3 岁小孩的发铬浓度相当于 440  $\mu g/kg$ 。Gurson[44]也观察到两岁以后发铬浓度降低的现象。

怀孕和怀孕多胎之间的时间影响发铬浓度，未产的妇女比经产妇女的发铬高，但是，经产胎数的增加、相隔 4 年或更长时间才生一胎的妇女，发铬浓度没有进一步地明显降低[45]。

糖尿病和动脉粥样硬化也影响发铬浓度。Hambidge 等[43]报告，胰岛素依赖型糖尿病孩子比正常孩子发铬低。成年女性糖尿病患者与正常女性相比，有类似发铬低的倾向。但是，成年男性糖尿病与男性健康人有相同的发

铬含量。许多动脉粥样硬化的心脏病人与同年龄健康人相比，发铬浓度的最低值为健康人的 1/4。健康人发铬浓度为 819  $\mu\text{g}/\text{kg}$ [46]。

人发铬和血液铬含量的关系尚不明确。有关铬方面的问题还很多，因此，人发分析在各方面的应用还有待进一步研究、探讨。

#### (四) 人体内铬代谢的动力学研究

Lim 等[37]比较了正常人和血素沉着症患者在静脉注射  $^{51}\text{Cr}$  后的动力学。发现 6 人(正常和血素沉着症的各 3 人)体内的铬主要浓集在肝、脾、软组织和骨里。血浆经超速离心后，一相含蛋白质键合的铬，如运铁蛋白键合的铬；另一相含游离的  $^{51}\text{Cr}$  和束缚到低分子( $< 90000$ )上的  $^{51}\text{Cr}$ 。因此，血素沉着症患者注射的放射性  $^{51}\text{Cr}$ ，其 80%是在血浆中，20%在上清液中；而正常人的仅 4%在上清液中，从而证实了运铁蛋白在铬运输中的作用。Lim 等对铬的运输提出了一个生理模式(见图 5—3)，它包括一个 BB(铬束缚在蛋白质上)和 BF(游离铬)两个分室的中央血浆室和周围室，包括肝和脾。BB 和 BF 之间有交换，偏爱 BB，肝和脾是主要的贮存库，然而两者之间贮存的代谢过程不同。脂肪和肌肉组织的作用主要是摄入。摄入的时间表明，只有一个短的或者中等的半衰期累积，从闪烁的图象中确定了骨室。假设“其它器官”室与未测定的部分相符。

建立的功能模式见图 5—4。95%的铬是束缚在血浆蛋白上，5%的铬是游离的，游离铬迅速地转变为有 4.6min 半衰期的束缚铬；束缚铬转化到游离铬更慢，有 1.4h 的半衰期。

肾脏排除游离铬有 3.5h 的半衰期。束缚的铬有 3 个未知性质的池处于平衡：一个是小的室(0.13  $\mu\text{g}$ )有非常迅速的交换速率，转移入池有 12.1min 的半衰期和运出池有 5.2min 半衰期；另一个中等大小(0.8  $\mu\text{g}$ )的室，有 0.84d 的流入半衰期和 2.2d 的流出半衰期；最后的一个池最慢也最大(24.4  $\mu\text{g}$ )，流入和流出半衰期分别为 4.2d 和 315d。

正常人和血素沉着症患者体内铬的动力学和铬的组织分布是比较类似的。然而，铬的转运参数两组之间有差异，这些提示某些参数决定于生理条件。铬的代谢有待进一步研究阐明。

### 三、生理需要量

1980 年美国国家研究会(National Research Council, 1980)推荐，成人安全和适当的铬摄入量为 50~200  $\mu\text{g}/\text{d}$ [47]，根据成人体内铬的排出和膳食铬的平均利用率计算，每天供给量能达到 20~50  $\mu\text{g}$  即能满足生理需要。

## 第四节 铬的生物化学功能

许多研究表明，铬的生物化学功能主要是作为胰岛素的加强剂作用。在与胰岛素相关的作用方面，例如葡萄糖摄入量、葡萄糖氧化到二氧化碳和葡萄糖转化到脂肪等，铬加强胰岛的作用。对胰岛素而言，并不是作为它的取代物。在依赖胰岛素的糖、蛋白质和脂代谢中，已观察到铬的生物效应，认为体内铬是与蛋白质、核酸及各种低分子的配体结合，参与机体的糖、脂代谢等，促进人体的生长发育。但是，目前对铬的生物化学功能有待进一步的研究来提高认识。

### 一、葡萄糖耐量因子

Schwarz 和 Mertz[48]首先观察到铬在糖代谢中的作用。葡萄糖耐量受损的大鼠，用啤酒酵母可使其恢复，并假设啤酒酵母中含有葡萄糖耐量因子（Glucosetolerancefactor, GTF）。随后，从啤酒酵母中分离出并证明它是啤酒酵母中天然存在的三价铬配合物。GTF 样的物质在食物中已经发现，如牧草和猪肾中。最近，在牛初乳中也获得了纯化的 GTF 样活性的、低分子量的、键合铬的物质[49]。在体内，GTF 可由无机铬转化而合成。但是，有关 GTF 的生物合成或者它的成分的掺入和吸收的模式很少知道。

Yamamoto 等[49]报告，根据凝胶渗透层析的洗脱分布以及高压液相色谱分析的结果表明，从牛初乳中获得的低分子量键合铬的物质（M-LMCr）是一种均质的状态。分析数据和有关信息提示，M-LMCr 是分子量约为 1500 的阴离子有机化合物，其组成含有天冬氨酸、谷氨酸、甘氨酸和半胱氨酸，存在的比例为 5 : 4 : 2 : 1，没有可检出的糖类，结构表明，260nm 处有最大的光吸收，除了它的阴离子特征外，其它特征都与 Mertz 等和 Saner 报告的、从啤酒酵母中获得的 GTF 相同。最近，Yamamoto 等[49]在小鼠体内已经证实，配体-铬的比率似乎是随可利用的铬而变化。从注射铬后的兔肝中分离获得的低分子量含铬物质（L-MCr），其铬含量可能高于 M-LMCr，因为注射铬后，可能含有最高的可以接受的铬量。所以，M-LMCr 和 LMCr 是同类型的物质。

Wado 等[50]的论文中表明，当测定对小鼠的杀伤率时，LMCr 显示了较低的急剧性毒性，而兔子的尿排泄和肾清除显示了较高的速率，同时伴随着较低的肾小管吸收速率和较低的肾脏和肝脏的滞留速率。由此表明，存在于血浆和粪便中的 LMCr 也和尿里的相同。从这些结果可得出结论：在侵入的铬排泄和解毒方面，LMCr 起到了显著的作用。Yamamoto 等[49]已证明，从牛初乳中精制获得的 MLCr 在生物活性和特征上，除某一点与从肝内精制获得的 LMCr 有差别外，其它都相同，也与 GTF 相同。从这些研究中可得出一个结论：按照哺乳动物的生理要求，在铬的解毒和营养方面，LMCr 起到了必需的作用。但是，该物质的确切结构和在体内的详细营养作用尚待确定。

GTF 制剂是水溶性的，可用乙醇等溶剂提取。精制获得的 GTF 倾向于阳离子的特征，具有高的含铬量，其生物活性和铬含量具有平行关系，是在 260nm 处具有最大紫外吸收的低分子量铬配合物。烟酸也是 GTF 的主要成分之一[51]。原子吸收分析证实了铬在 GTF 中的存在。氨基酸和质谱分析表明，从啤酒酵母中分离的、具有 GTF 活性的、有相对低分子量的、键合铬的配合物主要由烟酸、谷氨酸、甘氨酸和含硫氨基酸组成，其它的成分少。在此基



基础上,由这些成分合成的铬配合物显示的生物活性业已证明[51,52]。Tuman等[53]发现。从啤酒酵母中分离的生物活性铬制剂和合成的生物活性铬配合物,两者都能降低糖尿病小鼠的血浆葡萄糖和甘油三酯。

有实验证明[54],铬的作用部位是细胞膜上的胰岛素敏感部位。极谱研究结果提示,GTF与胰岛素、膜受体形成三元配合物;但这一配合物的真实性尚需证明。

## 二、高铬酵母

高铬酵母是一种含铬量高的营养补充剂,是对 型糖尿病、高脂血症和减肥有一定疗效的天然保健药物,其中所含的三价铬以类似天然食物中有机铬的活性形式存在。红外光谱吸收峰位置和吸收峰形状与文献[51]报道的结果基本一致,表明其化学成分和结构相同。

应用冷冻切片技术经电子显微镜 X 射线微区分析证实,高铬酵母内含有结合状态的铬元素(89.5%),这种活性铬易被人体吸收利用(10~25%)。

急性毒性实验表明,小鼠口服(灌胃)高铬酵母粉,铬含量为300 μg/g干重,未测出LD<sub>50</sub>。以每只小鼠的最大耐受量表示,雄性小鼠口服最大耐受量为8.79g/kg;雌性小鼠为8.34g/kg。

慢性毒性实验结果表明,小鼠连续灌胃60天后,处死并解剖动物,肉眼观察心、肝、脾、肾、胃、小肠、脑均未见异常现象。肝组织切片镜检结果证实,在服药期间未见药物所致器官和组织损伤。

通过微核试验、小鼠精子畸形试验及Ames实验,结果表明,高铬酵母无论对细菌系统、体细胞系统还是生殖细胞系统,均未出现致突变作用,说明该物质基本无毒。

动物药效实验表明,在给药剂量范围内具有:

(1)降糖作用。大剂量(0.30g/kg)连续给药4天,小鼠血糖与对照组相比较有明显降低的作用;

(2)提高机体的抗疲劳作用;

(3)提高心肌抗缺氧的效能;

(4)减脂作用。

刘智峰等观察到,小鼠连续口服给药12天,然后测量体脂的重量和体积,结果表明,给高铬酵母组与对照组比较,脂肪重量减少32.5%;脂肪体积减少30%,说明高铬酵母有加速脂肪的分解代谢、减少体脂的作用。

为了更好发挥高铬酵母的作用,进一步的研究有着重要的理论意义和实际应用价值。

## 三、铬在糖代谢中的生物化学功能

三价铬参与糖代谢,是维持动物正常的葡萄糖耐量、生长及寿命不可缺少的元素。无论在自然条件还是实验条件下,缺铬都可使组织对胰岛素的敏感性降低,这暗示铬作为激素的共同要素而起作用。

### (一) 铬与胰岛素

胰岛素是由胰岛β-细胞分泌的多肽激素,它的最显著的功能是具有降低血糖的作用。铬的许多生理功能的研究都是作为胰岛素的加强剂作用,包括

糖、脂和蛋白质代谢，都可能通过铬来影响[55]。

铬的这种生物学作用可能影响体内所有的依赖胰岛素系统。

Mertz 证实(1961)，在胰岛素的存在下，用缺铬大鼠的附睾脂肪组织进行培养时，GTF 铬可以增加缺铬的附睾脂肪组织对葡萄糖的摄取，使葡萄糖转化到二氧化碳的氧化增强。在葡萄糖的吸收和葡萄糖掺入脂肪组织的过程中，铬加强胰岛素的作用。乙酸盐掺入到脂肪组织的过程不是依赖胰岛素的过程，因此，铬不起作用[25]，在胰岛素的存在下，铬也能加强分离的眼球晶状体对葡萄糖的吸收和促进葡萄糖合成糖原。

健康人服用葡萄糖或注射胰岛素后，血浆铬可暂时性的升高，这是由于胰岛素刺激的结果。Mertz[54]描述过缺铬的恶性循环，临界缺铬的主要标志通常是胰岛素含量增高及对促分泌素的反应增强。由于胰岛素增加又使铬过多地流通到血液并随之经尿排出，这时胰岛素功能受损。如果不补充铬，缺乏到一定程度时，胰腺分泌胰岛素的代偿能力枯竭，胰岛素依赖功能将严重受损。

铬和胰岛素之间直接相互作用的机理不清楚，铬对糖代谢的有益影响也不能完全解释[56]。Cr( )可能改善组织-胰岛素的相互作用，如果铬促进胰岛素与细胞膜的结合，也许是铬改善了胰岛素的敏感性。如果用  $2\mu\text{g/g}$  的铬补给小鼠，胰岛素的需要就减少，并有可能减少分泌，I/G(胰岛素/葡萄糖)比率反映了控制葡萄糖浓度所需要的胰岛素量，I/G 比率较低时，通常表明了更高效率的胰岛素作用。比较补铬组与缺铬组的肥胖小鼠，补铬组的胰岛素水平倾向于较低( $P < 0.051$ )，I/G 的比率显著地低( $P < 0.01$ )。这些结果提示，补铬可能有利地影响糖耐量，并改善胰岛素的敏感性。

## (二) 铬与糖原代谢

研究铬与糖原代谢的报告不多。Roginski 和 Mertz 报告[57]，喂低铬饲料(大约  $100\mu\text{gCr/kg}$  饲料)的大鼠与喂同样饲料、但饮水中加  $2\text{mgCr}$  ( $\text{CrCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )/kg 水的大鼠比较，18h 空腹肝糖原水平显著的低；静脉注射胰岛素以后，喂低铬饲料的大鼠与补铬大鼠比较，也证实了肝脏和心脏内糖原的形成降低。Rosebrough 和 Steele[57]报告，以  $\text{CrCl}_3$  形式给土耳其火鸡雏添加  $20\text{mgCr/kg}$  饲料，3 周后，与喂相同饲料、未补铬的同种火鸡雏比较，基础肝糖原浓度显著地增高。喂补铬饲料的火鸡雏有较高的糖原合成酶活性，这与较高的肝糖原水平偶合。补铬对磷酸化酶活性无显著影响。在基础期，48h 空腹期和 24h 再喂食时期，补铬显著地增加葡萄糖碳掺入到糖原中去。

Wayne.W. 等报告[58]，喂低铬饲料的大鼠(-Cr)与补铬大鼠(+Cr)比较，-Cr 大鼠肝磷酸化酶显著地增加，合成酶活性无变化，肝糖原浓度比较低，这是因为合成酶和磷酸化酶调节肝内糖原的形成和降解。较低的肝糖原浓度表明，-Cr 大鼠的糖原代谢朝有利方向改变。这种较早的对低铬状态的响应，可能与目前使用作为( )型糖尿病模式的 db/db 小鼠开始发生糖尿病时的情况相同。6 周龄糖尿病的 db/db 小鼠与对照鼠比较，磷酸化酶活性显著地升高，而糖原倾向于降低，合成酶活性也显著地增加。由此表明，消耗低铬饲料的初期可能引起轻微的糖尿病样状态。是否 -Cr 动物的酶活性确实降低，或者由于酶蛋白优先降低是值得考虑的问题。消耗 -Cr 饲料导致总的肝蛋白浓度降低，因此，当酶活性用每克蛋白质表示时，没有观察到铬对合成酶和磷酸化酶活性的影响差异。结果提示，肝糖原合成的速率可能降低

或者由于长期消耗低铬饲料的动物受到损害，改变的肝糖原酶活性可能对损害糖代谢有贡献。运动可能保护伴随长期边缘饮食铬摄入损害的糖代谢。总之，肝糖原合成酶和磷酸化酶活性与饮食铬有关，酶活性的改变与依赖铬的效应有关。

#### 四、铬在脂代谢中的生物化学功能

$\text{Cr}^{3+}$ 与机体脂质代谢关系密切，缺铬可引起动物和人体内的脂代谢失调。

##### (一) 铬对动物血清(浆)和组织脂质水平的作用

动物实验表明，喂低铬饮食的大鼠有血清胆固醇以及动脉脂的升高，还出现动脉斑。喂高胆固醇饮食的兔子每天腹腔注射  $20\ \mu\text{g}$  铬酸钾，动脉胆固醇的含量显著地降低[59]。喂低铬食物而长期补铬的大鼠，血浆胆固醇浓度降低[60]；喂高胆固醇、半精制的非低铬食物的大鼠，补铬后血清胆固醇水平降低[60]。不同剂量的  $\text{Cr}^{3+}$  ( $0.1\ \mu\text{g} \sim 10\text{mg}/100\text{g}$  体重) 均能改善高脂血症大鼠胆固醇 (Ch) 代谢，呈剂量依赖关系。小剂量  $\text{Cr}^{3+}$  对甘油三酯 (TG) 和游离脂肪酸 (FFA) 代谢，中剂量  $\text{Cr}^{3+}$  对血清甘油三酯、磷脂 (PL) 和主动脉壁 (Ch) 代谢均呈有益效应。大剂量  $\text{Cr}^{3+}$  能降低血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、升高血清 TG[61]。

不同剂量  $\text{Cr}^{3+}$  能使肝 TG 增加，Ch 降低[61]。在降低肥胖小鼠的肝脂浓度方面，Cr ( ) 有显著效应。缺铬肥胖小鼠的总肝脂显著地高于喂足铬饮食的同种小鼠，脂积累的异常状态在缺铬组中明显地导致笨重和脂肪肝。已知肥胖小鼠的脂肪酸和胆固醇在肝内合成增加。肥胖小鼠的甘油三酯和胆固醇可能是积累在肝中的主要脂成分。假设缺铬影响脂肪酸和胆固醇的合成或者清除，在脂代谢中，进一步的工作需要去研究肝脂的成分和铬作用的机理。

##### (二) 铬对人体内脂质水平的影响

十多年前，Schroeder 报告指出，临界缺铬在美国是普遍的，推测是精制食物高消耗的结果。怀孕和衰老对体内铬贮存耗尽有贡献也有报道。锻炼表明铬的尿排泄增加几倍。

啤酒酵母是铬的丰富天然资源，当以饮食补给人时，显著地改进糖耐量、血清胆固醇和甘油三酯水平。Offenbacher 和 Pisunyer[62]观察到富铬啤酒酵母改善老年受试者胰岛素敏感性和总脂，而贫铬 torula 酵母则不能。Doisy 等报告[63]，补啤酒酵母铬导致胆固醇和甘油三酯的水平降低，胆固醇和甘油三酯水平最高的受试者降低幅度最大。有研究证明，给  $150 \sim 250\ \mu\text{g}$  无机铬/天的受试者近一半有胆固醇水平降低。Riales 和 Albrink[62]给 12 人口服补铬后，HDL(高密度脂蛋白)胆固醇水平显著增加，体重显著降低，Potter, J.F. [64]给糖不耐老人口服  $\text{CrCl}_3$  补铬，12 周后，HDL、LDL(低密度脂蛋白)及总胆固醇水平稍有降低，但无统计学意义，经临床应用，高铬酵母对高脂血症或减肥有一定的疗效。

##### (三) $\text{Cr}^{3+}$ 对脂质代谢中关键酶的影响[64]

不同浓度 Cr ( ) ( $10\ \mu\text{g}/\text{L} \sim 10\text{mg}/\text{L}$ ) 在体外均能增强高脂血症大鼠血浆卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 和肝内皮细胞脂酶 (HEL) 活性，其作用随 Cr ( ) 浓度增大而增强。低、中等浓度  $\text{Cr}^{3+}$  能加强心脏、脂肪组织和

骨骼肌等脂蛋白脂酶(LPL)的作用,尤以中等浓度更为明显,但高浓度却抑制这些组织中的LPL活性。

在脂质代谢中,LCAT由肝微粒体合成后分泌入血,主要作用是将卵磷脂C-2位上脂酰基转移到游离胆固醇(FC)分子上生成胆固醇(Ch)和溶血卵磷脂,其作用底物是高密度脂蛋白(HDL<sub>3</sub>),生成的Ch在血液蛋白之间平衡,并由多种脂蛋白(主要由极低密度脂蛋白VLDL)运到肝脏代谢,这就是由LCAT主宰的胆固醇逆向转运。LPL主要负责富含甘油三酯脂蛋白(TRL)中TG的水解,HEL有分解TG和PL的作用,主要参与TRL残基、中间密度脂蛋白和HDL<sub>2</sub>的降解,在TRL降解上,HEL、LPL和LCAT互相协同,并伴有HDL的生成。

因此,Cr( )降低血清总胆固醇(TC)、VLDL-C和TG的效应与其加强LCAT、HEL和LPL活性有关,Cr( )对血中TG的影响可能主要取决于Cr( )对LPL活性的作用,小、中等剂量Cr( )增加血清HDL-C与低、中等浓度Cr( )加强LPL和LCAT作用有关,高浓度Cr( )抑制LPL活性是大剂量Cr( )降低血清HDL-C机理之一。已知胰岛素能增强LPL活性[65]而不影响HEL活性[66],但能抑制LCAT活性[67],Cr( )的胰岛素增强效应仅为其作用机制之一,Cr( )也可能通过其它作用,如脂质代谢酶有直接作用而参与机体脂质代谢。

## 第五节 铬的毒理学性质

所有铬化合物浓度过高时都有毒性，但各种铬化合物毒性的强弱不同。金属铬很不活泼，二价铬化合物一般认为是无毒的。三价铬进入人体过多时，可对人体健康带来危害，但三价铬的毒性较小，而六价铬毒性较大。

### 一、铬的毒性

铬酸盐毒性大，由于溶解度大且易被迅速吸收，对生物组织有刺激性和毒性。Cr(Ⅵ)也有毒害作用。

#### (一) 对水生生物的毒性[68]

海洋水生生物对铬有强的富集能力，其浓缩系数为：海藻 60~120000；无脊椎动物 2~900；鱼类 2000。Feller 指出，铬浓度 5mg/L 时，鱼类出现中毒。Katz 认为，铬浓度 20mg/L 可使鱼类死亡。报道 Cr(Ⅵ) 0.05mg/L 可使水蚤致死，无论是三价或六价铬，对水生生物都能产生毒害作用。

#### (二) 对植物的毒性[69]

土壤中过量的铬将抑制水稻、玉米、棉花、油菜、萝卜等作物的生长，这些作物由于铬的毒害而发生不同程度的减产，其具体表现为：降低作物的发芽率；引起作物叶片失绿；阻碍作物根的延伸，减少作物根的数量。六价铬比三价铬毒性更强。Scharer 指出，铬酸钠浓度达 0.1mg/L 时，对小麦、玉米等有毒害作用。由于作物吸收的铬大部分累积在根里，根细胞体积小，数量少，因此作物根部受害最严重。

大量实验证明，铬对作物的养分吸收和代谢具有重要的影响。铬的污染使菜豆中过氧化氢酶、过氧化物酶、吡哆乙酸氧化酶、抗坏血酸氧化酶、脱氢酶、向日葵中多酚氧化酶、玉米和小麦中的过氧化氢酶和蛋白酶的活性发生明显的变化。Barcelo, T. 等认为，铬抑制作物吸收铁、锌而引起失绿；铬抑制矮菜豆、黄豆等对锌的摄取，增加水稻对锰以及水稻、黄豆等对镁的摄取。植物体内的铬、镍水平高度相关。SaSadhar · Jana 等发现，铬减少水生蕨类植物以及被子植物中的叶绿素含量、希尔反应活性、蛋白质含量、干物质重量，增加细胞组织的通透性。通过对这些衰老变量的综合考察，他们作出了铬污染促进植物衰老的结论。

铬的毒害作用很可能涉及氧自由基机制。在通常情况下，需氧生物在还原  $O_2$  到  $H_2O$  的过程中会产生带有单个电子的氧自由基 ( $O_2^{\cdot -}$ )，它本身具有毒性并能诱生其它毒物，如过氧化氢和羟基自由基 ( $OH^{\cdot}$ ) 等，积累的自由基将对植物细胞造成伤害。最易受攻击的是膜系统，膜内脂质双分子层中的不饱和脂肪酸链容易因过氧化作用而分解，造成整体膜的破坏，致使膜透性增大，离子漏失，色素解体甚至植株死亡。

#### (三) 对动物的毒性[70]

动物饲料中毒量的铬酸盐，出现生长障碍，家兔两小时内的致死量是 1.9g。给予大剂量铬酸以后，尿中往往有蛋白和脱落细胞，肾充血，脂肪变性、坏死。豚鼠用较小剂量，如 0.2~0.5% 铬酸钾溶液 0.25mL，只出现轻微损害。长期重复较小剂量，不引起病变，铬酸盐对肾小管的亲和力比肾小球强。最早阶段有血管损害，以后迅速影响肾小管，不久后即以肾小管为主要

临床表现。

#### (四) 对人的毒性

铬对人的毒害主要是偶然吸入限量量的铬酸或铬酸盐后，引起肾脏、肝脏、神经系统和血液的广泛病变，导致死亡[71]，有报告[72]口服重铬酸钾（口服致死量约为 6~8g）和铬酸钠灼伤经创面吸收引起严重急性中毒的事例。长期接触 Cr(Ⅵ) 化合物，致皮肤过敏和溃疡、鼻中隔穿孔和支气管哮喘；而 Cr(Ⅲ) 在皮肤表层与蛋白质结合，形成稳定的配合物，因此不引起皮炎和铬溃疡。目前尚无二价、三价铬化合物引起毒性效应的确切证据[73]。Cr(Ⅵ) 具有强氧化性，易穿入生物膜，其毒理作用在于干扰人体内的正常氧化还原和水解过程。

## 二、铬的致癌性

美国、英国、德国和日本均有报道，铬厂工人易患肺癌、鼻癌、咽癌、鼻窦癌等[74]。动物实验结果表明，在给药部位发现有致癌性的物质有铬酸钙、铬酸铅等 10 种化合物，但现阶段不能肯定对在远距离给药部位的致癌性。致癌性可疑的铬化合物也是以难溶性的六价铬化合物为

Learard 认为铬的致癌性似乎取决于铬的氧化态及其化合物的溶解性，以水溶性较低的铬衍生物活性较高，它能长期沉积在肺部，不断地向细胞渗透。这一点也说明铬致肿瘤的易发部位在肺部。Cr(Ⅵ) 为致癌物，但进入体内可转变为 Cr(Ⅲ)。因此，长期贮留肺部内的是 Cr(Ⅵ)，美国学者认为，Cr(Ⅲ) 是人体和动物必需微量元素。Cr(Ⅵ) 为强致癌物，是强氧化剂，并且具有穿透生物膜的性质。Cr(Ⅵ) 易与有机物反应还原为 Cr(Ⅲ)。因此认为，铬酸盐全部生物学作用在于还原成三价形式和与有机分子形成配合物。经研究证实，聚集在细胞核内的 Cr(Ⅵ) 与染色体结合，且对 DNA 复制起某种影响。DNA 的变化取决于 Cr(Ⅵ) 的氧化性及其 Cr(Ⅲ) 所形成的配合物。铬离子可与人体某些蛋白质结合。但是，Cr(Ⅵ) 和 Cr(Ⅲ) 在致癌作用中的影响程度、相互关系、反应和剂量（浓度）关系等问题有待进一步研究[76]。

## 三、铬的致突变性[77]

研究已证实 Cr(Ⅵ) 有致突变性。铬酸钙诱发  $g^{12}$  细胞株 gpt 位点突变，并呈明显的剂量-反应关系。以  $0.15 \mu\text{gCaCrO}_4/\text{cm}^2$  剂量接触 24h，可观察到清楚的细胞毒效应，存活率约为 28%和 gpt 突变频率约高达本底的 40 倍以上。一般认为，铬化合物需于体液才能进入细胞和致癌。CaCrO<sub>4</sub> 虽难溶于水，却是一种较强的致癌剂和诱变剂。林慰慈和 T.G.Rossman 认为，CaCrO<sub>4</sub> 的遗传毒性可能与其氧化性能有关。一般认为，Cr(Ⅵ) 在细胞内能被还原成短时存在的、具有高反应活性的 Cr(Ⅲ) 化合物，Cr(Ⅲ) 可引起 DNA 损伤。CaCrO<sub>4</sub> 致  $g^{12}$  细胞的较强致突变作用或许与 gpt 位点对其还原所产生的高反应活性铬化合物特别敏感有关。但是，不溶和难溶的铬化合物如何进入细胞及其致突变作用有待进一步研究。

## 第六节 铬与疾病、健康

自首次发现 Cr( ) 是 GTF 的重要组成成分以来,人们对 Cr( ) 在糖、脂代谢等方面的作用进行了研究,发现铬与糖尿病和动脉粥样硬化密切相关。缺铬现象严重的地区,糖尿病的发病率高,糖尿病患者容易罹患其它致死的疾病。据估计,有一半的冠心病死亡者和 3/4 的猝死者是由于糖尿病长期未能很好得到控制的条件下而死的。动脉粥样硬化和糖尿病之间的共同环节是缺铬。

### 一、铬与糖尿病

铬的功能是通过增加胰岛素活性、减少胰岛素的量去控制血糖和有关的过程,保持正常水平的胰岛素,预防糖尿病的继发证发生[78]。例如,动脉斑块形成是一个胰岛素敏感的过程,而初始的成年型糖尿病在起病时常有循环胰岛素水平的增加,这种增加常常促进斑块形成增快,导致动脉粥样硬化。因此,铬在糖尿病中的主要作用应该是预防成年型糖尿病的发生而不是治愈或治疗糖尿病[79]。已有非常足够的证据表明,饮食铬不足引起糖耐量异常,补铬能得到改善。铬缺乏引起糖耐量异常的人越来越多,并发现绝大部分最终发生糖尿病的人都从糖耐量异常开始,预防糖耐量异常起着预防糖尿病的作用[2]。

#### (一) 铬和糖不耐

缺铬的标志症状是糖耐量异常。通常,空腹血糖、循环胰岛素、结合胰岛素、循环葡萄糖以及  $\beta$ -细胞敏感性,随着铬状况的增加而改善[81]。血糖症状、糖值、结合胰岛素、胰岛素受体数在低血糖病人中也随着铬的补充而改进[82]。

对铬的响应与糖不耐的程度有关。有低血糖、高血糖和成年型糖尿病都对补铬敏感[81]。糖耐量正常的人没有可察觉的缺铬症状,对补铬不敏感,估计这些人有足够的饮食铬。

糖耐量异常的 6 个营养不良的约旦儿童以及 6 个非洲尼日利亚幼儿,只服了 250  $\mu\text{gCr}$  ( $\text{CrCl}_3$ ) 在 18h 内糖耐量得到改善[83]。14 个消瘦的土耳其孩子糖消除率随着补铬而改进[84]。孩子对铬的响应通常在补铬的 18h 内。

成年人对铬的响应常在几周内。Doisy 等报告,对 20~25 岁的健康人在饮食中补充 10g/d 啤酒酵母持续 1 个月,发现随着补铬而伴随有内源胰岛素量的减少。20 个 21~69 岁的人随着每天补 200  $\mu\text{g}$  无机铬,持续 3 个月,有 18 人糖耐量改善[85],空腹糖也改善。8 个 32~61 岁的男人补 200  $\mu\text{g/d}$  无机铬,6 周后糖耐量改善[86],12 周后糖值增加。

糖耐量随年龄降低,铬量也随年龄降低[8]。老化过程本身可能与长期铬缺乏或耗尽有关,曾证明[87],动物年老时发生蛋白的非酶糖基化造成很多组织功能下降,铬可减少糖尿病人糖基化,但是否可阻止正常老化过程有待研究证实。最近的研究表明,约 1/2 的成人患者补无机铬或高铬酵母后糖耐量改进[88~92],而且研究证实了铬是作为一种营养物而不是治疗剂的假设。

#### (二) 铬可以防止 2 型糖尿病的发生[93]

2 型糖尿病 (NIDDM) 产生大量胰岛素 (INS),但血糖得不到良好的控

制。一些学者报告，含铬丰富的饮食可增强 INS 的效应，预防其发生。

最近的研究建议应将食物中的铬补充到高限。一般饮食含铬很低，大约有 25% 的美国人需每日补充 20 ~ 200  $\mu\text{g}$  的铬，食物中的糖（葡萄糖和果糖）升高可降低体内的铬，而一些复杂的碳水化合物（糊精等）升高可保护铬。Anderson 研究表明，给大鼠补充铬可改善糖耐量，增加血糖向细胞内运输的能力。

Georgetown 大学的学者用增加食物中  $\text{CrCl}_3$  含量的方法研究铬对正常人和 NIDDM 患者的影响。17 例男女受试者中，8 例处于糖尿病前期，糖耐量减低，14 周的研究中全部受试者进低铬饮食，平均每天矿物质摄入量  $< 20 \mu\text{g}$ ，4 周后分成两组，一组每天补充 200  $\mu\text{g}$  铬，另一组用安慰剂；5 周后两组比较，补铬组糖耐量减低的（口服葡萄糖液 1h 后，血糖升高 50% 以上）发生减少。11 例病人的糖耐量显示铬的消耗量对血糖水平无直接影响。Anderson 认为，这种选择性地使糖耐量好转提示铬可能逆转糖耐量损害。研究中设想利用铬使一些 NIDDM 患者恢复或减少该病的症状。结果证明，铬可增加人体细胞 INS 受体的数量。铬的作用可增加 INS 的活性，对 NIDDM 有益。少数食物如花椰菜、某些水果及果酒含铬量高，摄入这些食物，限制单糖引起的矿物质排泄是增加机体供铬的最佳方法。

### （三）铬在糖尿病治疗中的作用

早在 1966 年，Mertz 就报告了铬治疗糖尿病[94]，以后的临床实验也充分地证实了铬在改善糖尿病的糖耐量方面的作用。

对老年糖尿病人补无机铬（如  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ）150  $\mu\text{g}/\text{d}$ [20, 95] 或者啤酒酵母 9g/d[88]，糖耐量有显著改善。口服葡萄糖后，胰岛素的供给量减少，胆固醇和总脂也显著地降低；Offenbacher 认为[88]，老年人可能有低水平的铬。因此，老年人特别容易患糖尿病和耗尽体库铬。如补充有效的铬源（如啤酒酵母），能够改善他们的糖耐量和血脂。

在某些糖尿病中，补铬看来是改善了糖的利用和降低了外源胰岛素需要。这些效应决定于糖尿病的类型、补铬的形式、补铬的量以及补铬的持续时间。长期补无机铬，糖耐量改善；但是，短时间的补铬（1 ~ 7 天）不能改善糖耐量。Doisy 报告[20]，补给啤酒酵母降低了依赖胰岛素型糖尿病人的外源胰岛素需要量。有倾向于高的或低血糖的人，铬可校正血糖水平，但是，几乎有最佳利用葡萄糖能力的人补铬无影响。

静脉注射无机铬 150  $\mu\text{gCr}$ （ $\text{CrCl}_3$ ）d 给接受 TPN（Totalparenteralnutrition）的病人后，3 ~ 4 天后能够明显地减轻缺铬的糖尿病样症状。因此看来，补铬对改善糖尿病异常是有效的。但是，药理学家不能用铬去处理所有糖代谢的异常情况。

## 二、铬与动脉粥样硬化

研究发现，某些低铬食物能引起动脉粥样硬化症，高铬食物不引起这种症状。如果在食物中加入含铬化合物，可预防和控制动脉粥样硬化症状的发生。因此认为，Cr（ ）在动脉粥样硬化中起着首要作用[96, 97]。

动脉粥样硬化症多发地区人群的机体和主动脉含铬量显著的低，血清含铬量也明显反映这种关系。经血管造影确诊的冠状动脉粥样硬化患者与非冠



状动脉粥样硬化患者血清铬水平相差非常显著( $P < 0.01$ ),以公认的胆固醇、甘油三酯、体重指数、动脉舒张压、收缩压 5 个发病危险因子作对照,测得数据作共变量分析处理,证实冠状动脉粥样硬化病变与血清铬水平下降非常显著性相关( $P < 0.01$ ),与甘油三酯显著性相关( $0.01 < P < 0.05$ )与胆固醇、体重指数等 4 个危险因子无相关意义。回归分析,血清铬水平每下降  $1 \mu\text{g/L}$ ,冠状动脉粥样硬化病变可能性增加 6.4%,而甘油三酯每上升  $1\text{g/L}$  只增加 1.6%。因此认为,铬缺乏是动脉粥样硬化病变的病原性因素。

在小鼠体内,铬缺乏导致血清胆固醇水平升高。Schroeder 证实,缺铬时血清胆固醇及血糖均升高,20%的大鼠主动脉壁上产生了动脉粥样硬化的斑块,而补铬的大鼠不仅延长了生命,而且在它们的血管壁上无动脉粥样硬化斑。给家兔喂致动脉粥样硬化的饲料,同时注射一定量铬,可明显地降低动脉总胆固醇的含量及缩小动脉内壁斑块。增加铬的摄入与逆转动脉斑块之间的联系,在动物体内已经证明。人们发现,给动物或人体补充铬有许多有益的作用,并且其作用效应与缺铬现象是相互一致的。

Schroeder[98]对 5 例冠心病患者补铬,历时 5 个月,胆固醇下降 14.2%。Nash 等人对 26 人的研究发现,食用富铬( )啤酒酵母者,两个月后总胆固醇降低 10%,HDL 明显增高(14%),总胆固醇与 HDL 的比值降低约 17%;而缺铬饮食无效果。如果补给无机铬盐,同样可使 HDL 含量明显升高。Riales 研究了 GTF 对 HDL 和 LDE 水平的影响,结果发现补铬组的 HDL 平均增加 17.6%,统计学上有显著的增加。同时,伴随 LDL 的平均减少为 17.8%,其 HDL/LDL 的比率从 0.43 的均值提高到 0.596 的均值,44%的患者得到改善。供给惰性安慰剂的对照组无此结果。

无机铬制剂奏效缓慢,低剂量数月内才出现疗效,高剂量(2~10mg/d)数周内奏效。疗效与剂量无直线关系。有机铬疗效远较无机铬好,剂量-效应呈直线关系。有机铬吸收迅速且完全,是铬的活性形式。因为部分人的体内不能把无机铬转化成有机铬的形式,所以最好是补充有生物活性的 GTF 铬以改变缺铬状况,从而减少缺乏所致的危险性。

纠正糖、脂质代谢的机理尚未弄清,有人认为是胰岛素的协同因子与胰岛素、胰岛素受体中的巯基配位形成三元铬合体,促进胰岛素与受体间的反应;也有人认为铬是琥珀酸——细胞色素脱氢酶、葡萄糖磷酸变位酶等酶系统的必需痕量元素,参与机体糖、脂质代谢,促进糖碳链及醋酸根渗入脂肪,并加速脂肪氧化,有助于动脉壁中脂质的运输和清除。铬还有增加膜稳定性、保护动脉内膜不受外因损伤的作用。

## 第七节 铬的特殊化合物及研究现状

Cr(Ⅲ)的特殊化合物是多种多样的,本节只介绍 Cr(Ⅲ)-核苷酸配位化合物和 Cr(Ⅲ)-胰岛素衍生物。

### 一、Cr(Ⅲ)-核苷酸配位化合物[99]

核苷酸在细胞的能量方面起着重要的作用,因为它们涉及到许多生物过程。细胞中的核苷酸最普遍的是以 Mg(Ⅱ)的整合物存在,并且以这个形式参加大多数的酶反应,对于 5-二磷酸腺苷酸(ADP),Mg(Ⅱ)(或者任何其它的金属离子)在理论上能够键合到 ADP 的一个或两个磷酸基团上(或产生单齿的和二齿的配位几何体。金属离子键合到 ADP 的两个磷酸基团上,导致  $\beta$ -磷酸盐的手性。酶利用这个配位异构物时,有可能利用非对映体的立体选择性。酶的立体选择性的阐明,在进一步研究酶-核苷酸相互反应的确切机理中是有用的工具。

体内的金属-核苷酸配合物,大多数情况下能迅速地达到动力学平衡。因此在体外实验中,使用 Mg(Ⅱ)、Ca(Ⅱ)等与核苷酸只产生 NMR 的平均时间信号。所以,通过特殊酶的利用不可能容易地推论出确切的配位异构物。由 Huang 和 Tsai 用  $^{17}\text{O}$ NMR 确定了 MgADP 和 MgATP 的宏观结构,但是,在做酶相互反应的包涵物之前,仍然需要更多定量的信息。要克服这些问题,已证明核苷酸与 Cr(Ⅲ)的交换惰性配合物对立体选择和机理研究是有用的。

#### (一) Cr(Ⅲ)(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>(ADP)

$\Delta$ -二齿化合物 CrADP 的两个非对映体通过逆相高压液相色谱技术进行分离。 $\Delta$ -二齿化合物 CrADP 反应混合物在 AltexODS 上的色谱洗提形状如图 5—5 所示; $\Lambda$ -二齿化合物 CrADP 两个对映体的 CD 谱如图 5—6 所示。

通过 Dunaway-Mariano 和 Cleland 对存在的 CD 谱进行比较,有两个明显的洗提异构物。在分离的非对映体对肌酸激酶抑制能力的基础上,通过已知特征的构型 MgATPase 异构物 B 和 CdATPase 异构物 A 作根据,将有负的椭圆状的非对映体称为  $\Delta$  异构物, $\Lambda$  螺旋方向的异构物是肌酸激酶的优越底物;而另一个洗提异构物为  $\Lambda$  异构物,如图 5—6 所示。

Cleland 规定,将  $\Delta$  和  $\Lambda$  分别表示为左手螺旋方向和右手螺旋方向(见图 5—7)。

两个分离的非对映体的旋光值( $[\alpha]_{548\text{nm}}^{25}$ ), $\Delta$  和  $\Lambda$  异构物的  $a$  值分别为  $-59.5\text{deg} \cdot \text{mL}/\text{dm} \cdot \text{g}$  和  $-13.5\text{deg} \cdot \text{mL}/\text{dm} \cdot \text{g}$ 。 $\Delta$ -二齿 CrADP 分子中除了 Cr-磷酸键以外,其它不对称中心对总旋光值有贡献。

研究认为, $\Delta$ -二齿 CrADP 的非对映体的相互转化属于特殊的碱催化。氢氧离子是非常有效的催化剂,没有它的存在,反应将不能继续进行。10mmol/LCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>、pH=2.5、4 的条件下贮存,测不出相互转化的发生;放置 3 个月仍测不出。

在 pH=6.0 和 26.5 下, $\Delta$  异构物转化到活化配合物的热力学数据: $S^{\ddagger} = 14.7\text{cal} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ ;  $H^{\ddagger} = 27.5\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ;  $G^{\ddagger} = 23.1\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。正

的  $S^*$  来自简单状态的活化自由能数据。简单说明是由于活化配合物的转动和振动自由度增加，大的正值意味着反应跟随一个分解途径。正的焓变只因为溶剂效应，离解途径与以前研究的几个六水合  $Cr(III)$  配位有机离子的机理一致。图 5—8 中是根据实验数据提出的转化机理，称为 SNICB 机理（取代的、亲核的、单分子的共轭碱）。在  $CrADP$  二齿  $CrADP$  非对映体相互转化的情况下，发生异构化，这仅是 SNICB 反应的特例。图 5—8 中的机理开始有一个酸碱平衡，并假定随着 pH 变化很快平衡。已知  $Cr(III)$  的水配合物是微酸性的，由于平衡反应： $[Cr(H_2O)_6]^{3+} \rightleftharpoons [Cr(H_2O)_5(OH)]^{2+} + H^+$ ，第一个水解常数为  $10^{-4}$ ， $OH^-$  基团对取代的配体有一个活化的效应，所以在异构体中，磷酸根的  $Cr-O$  键能够断开，形成五配位的中间物。这是通过正的熵变和已知模型化合物机理所证明。这个键的断裂 ( $k_3$  和  $k_4$ ) 大概是限速步骤。转动接着八面体配合物与其它有效的磷酸根的氧重新形成  $Cr-O$  键，即得到了对应的异构物。最后步骤是转化到酸碱平衡。所有步骤都是可逆的。

由 Bossard 等对单齿  $CrADP$  转化到二齿  $CrADP$  提出的机理与以上图解相同，即配合物的脱质子化接着离解为五配位中间产物，最后从中间物转化到产物。反应的 pH 关系也导致限速步骤是五配位中间物形成的假设。

从图 5—8 的转化分析，如果使用稳态和平衡假设，能引出简化的速率定律，假定反应开始有 100% 异构物，而五齿配位中间物是处于稳态浓度（假若中间产物反应性很好，因而其浓度低至为一个常数是有效的），则转化的起始速率为

$$\text{速率} = \frac{k_3 k_5 [OH^-]_{\text{isomer}}}{k_4 + k_5} \quad (5-1)$$

如果  $k_1$  和  $k_2$  足够大，以致于能很容易出现平衡，那么，速率方程式可进一步简化

$$\text{速率} = \frac{k_3 k_5 k_{eq} [isomer] [B]}{(k_4 + k_5) [BH^+]} \quad (5-2)$$

$$\text{和} \quad \text{速率} = \frac{k_3 k_5 k_{eq} [isomer] [OH^-]}{(k_4 + k_5) k_6} \quad (5-3)$$

在这种情况下，B 取代  $OH^-$ ，表示能催化反应的任何碱； $BH^+$  是它的共轭酸，而取代水分子，(5—2) 和 (5—3) 的形式线性决定  $OH^-$  的浓度。

按照配位的水和磷酸盐氧之间的氢键，确切的结构应是稳定的环形。可能的结构表明在图 5—9 中，如果图 5—9 的结构是正确的，那末配位水分子必须在那些反式位置脱质子化，这是因为顺式的水涉及到氢键。

上述研究工作提出的机理证明了  $CrADP$  二齿  $CrADP$  的非对映体的相互转化，这将是作为解决其它的金属-核苷酸相互反应的可能基础。在变化的实验条件下，提出非对映体相互转化的速率常数可对进一步的研究用作参考。

对上述金属-核苷酸相互反应的模式还需要清楚地证实。通过惰性化合物的 X 射线晶体结构测定，发展了金属-核苷酸键的结构模式关于异构体相互转化的机理和深入理解金属-核苷酸相互反应的复杂性工作，这将是进一步研究

的基础。

## (二) 鸟苷二磷酸 (GDP) 和鸟苷三磷酸 (GTP) 的 Cr ( ) 配位化合物 [100]

交换惰性的配位化合物  $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GDP}$ 、 $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GTP}$ 、 $\text{Cr}(\text{NH}_3)_4\text{GDP}$ 、 $\text{Cr}(\text{NH}_3)_4\text{GTP}$  已合成和表征。 $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GDP}$ 、 $\text{Cr}(\text{NH}_3)_4\text{GDP}$  的和配位异构体以及  $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GTP}$  异构体通过逆相高压液相色谱 (HPLC) 进行分离, 通过它们的圆二色光谱 (CD 谱) 表明其特征 (图 5—10)。

线粒体磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶催化草酰乙酸的脱羧和伴随 GTP 或 ITP (次黄苷三磷酸) 末端磷酸的转移, 产生磷酸-烯醇式丙酮酸、GDP (IDP) 和  $\text{CO}_2$  的反应:

$\text{GTP}(\text{ITP}) + \text{草酰乙酸} \rightleftharpoons \text{GDP}(\text{IDP}) + \text{磷酸-烯醇式丙酮酸} + \text{CO}_2$  这个反应是迅速的可逆反应, 是牵涉糖原异生途径的步骤 (在有些条件下, 可能是限速反应)。

配位化合物  $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GDP}$  和  $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GTP}$  是鸟磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的线性竞争性抑制剂, 并测定了这些配化物的  $K_i$  值。 $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GDP}$  的和异构体表明了对酶无专一性 ( $K_i$  最大的差别为两倍)。没有观察到  $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GTP}$  的异构形式与酶相互反应的立体选择。所有实验的配合物中, 除了  $\text{Cr}(\text{NH}_3)_4\text{GDP}$  外, 都有较大的  $K_i$  值, 对磷酸-烯醇式丙酮酸羧激酶而言, 都是好的底物模拟物。

$\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GDP}$  通过 HPLC 分离, 能分解成为 和 螺旋方向的异构体, 保留时间分别为 8.5min 和 9.5min, 如图 5—10 (A) 所示。 $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GDP}$  异构物在浓度为 1.0mol/L 时, 测得的 CD 谱如图 5—10(B) 所示, 第一个 HPLC 峰产生最大的正椭圆峰是 异构体; 第二个 HPLC 峰产生最大的负椭圆峰是 异构体。

$\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GTP}$  异构体的分离, 也是通过 HPLC 进行。这些异构物在可见光区产生的 CD 谱好象是两对镜像, 如图 5—11 (A)、(B) 所示, 图 (A) 中的 1 和 2 间的峰没有表征。每个异构体的 和 螺旋方向的规定标准是按照 580nm 下的椭圆信号 (正的或负的)。

$\text{Cr}(\text{NH}_3)_4\text{GDP}$  配合物与其它交换惰性的配合物在可见光区的最大吸收和消光系数如表 5—2 所示。

表 5—2 Cr ( ) 的鸟苷酸配位化合物在可见光区的最大吸收 (pH=3.5~4.5) [75]

配位化合物	1	1	2	2
	Max ( nm )	$\text{cm}^{-1} (\text{mol/L})^{-1}$	Max ( nm )	$\text{cm}^{-1} (\text{mol/L})^{-1}$
$\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GTP}$	424	26.4	600	22.5
$\text{Cr}(\text{NH}_3)_4\text{GTP}$	386	27.0	522	33.0
$\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{GDP}$	324	18.0	598	16.1
$\text{Cr}(\text{NH}_3)_4\text{GDP}$	386	31.0	526	36.3

Cr( ) GDP 和 GTP 配位化合物的稳定性研究表明, Mn( ) 的存在在加快 Cr(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>GDP 和 Cr(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>GDP 的分解。但是, 稳定性主要由 pH 条件决定, Cr(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>GTP 在室温下相当稳定。Cr(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>GDP 在 pH < 6.5 的条件下较稳定。Cr(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>GDP 在 pH > 6.0 时, 只能短时间存在, 其分解速度很快。总之, 在中性 pH 下, 三磷酸核苷酸 Cr( ) 配合物的水解速率低于类似的二磷酸核苷酸 Cr( ) 配合物的水解速率。四氨的 Cr( ) 配合物比四水的 Cr( ) 的配合物更稳定。

## 二、Cr( ) 的胰岛素衍生物[101, 102]

动物实验表明, 胰岛素与 Cr(Salen)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>+</sup> 的衍生物能够逆转糖尿病大鼠的血糖、血清 trans-diaquoethylenebis-salicylideneiminechromium( )、胆固醇和磷脂到正常水平, 结果强调了生物能力对胰岛素衍生物中的 Cr( ) 配合物结构的依赖关系。Cr( ) 是用来组合胰岛素和膜中含硫键的受体单位, 见图 5—12 所示。

电子光谱证明胰岛素与下列可溶的 Cr( ) 配合物作用:

- (1) Cr( nta)(OX)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>2-</sup>;
- (2) Cr(edta)(H<sub>2</sub>O);
- (3) [Cr(edtra)(H<sub>2</sub>O)];
- (4) Cr(Salen)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>+</sup> 和
- (5) Cr(Me<sub>4</sub>)(tetraene)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>3+</sup>。

Cr( ) 在胰岛素衍生物中, 对胰岛素的比率分别如下: 0.020、0.025、0.017、0.025 和 0.032。胰岛素的电荷变化从 +5 到 -3, 决定于样品的 pH 值。电子光谱数据充分证明了 Cr( ) 和胰岛素之间配位的相互反应。

紫外-可见光谱数据表明, 在 Cr( )-胰岛素衍生物中, d-d 跃迁带峰位置的移动与母体 Cr( ) 化合物比较差别很小, 甚至可以忽略。Cr( ) 中心与胰岛素配位后, 在自旋允许的 d-d 跃迁能量中, 没有任何看得清的位移。这可以推测, 配合到胰岛素后, 蛋白质中氧供体原子可能与 Cr( ) 键合。但是, 所有的 Cr( )-胰岛素衍生物与母体的 Cr( ) 配合物比较, Cr( ) 离子的摩尔消光系数有显著的差异。

从图 5—13“胰岛素的氨基酸顺序”中看到, 胰岛素的 A 链中有 4molGlu 和 2molAsp。B 链中有 3molGlu 和 1molAsp。在 A 链和 B 链中分别有 2molTyr, 胰岛素的 B 链有 2molHis 和 1molPro、1molLys, 基本的氨基酸可能参与配位, 如 Cr(Salen)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 已知此化合物与吡啶配位, 在 trans-Cr(Salen)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>+</sup> 情况下, 由于电荷转移带使得 d-d 跃迁是模糊的, 要排除氮原子配位是困难的。X 射线结构表明, 分别在 B 链和 A 链的 C-末端位置的 30 位和 17 位的羧基基团以及 B 链上的 13 位和 21 位, 当胰岛素以二聚物存在时, 上述氨基酸残基与 Cr( ) 的相互反应大概是自由的。

Cr( ) 的母体化合物 (1) ~ (5) 和对应的胰岛素衍生物的有关红外光谱数据列于表 5—3。1410 ± 30cm<sup>-1</sup> 和 1330 ± 10cm<sup>-1</sup> 的带是表示胰岛素的 Cr

( ) 衍生物的谱, 胰岛素中骨架振动以及  $\nu_{\text{os}}(\text{C}=\text{O})$  的位置变化不仅对胰岛素和  $\text{Cr}(\text{O})_2$  化合物之间的配位提供了证据, 而且也对聚集状态的变化特别是  $\text{Cr}(\text{Salen})(\text{H}_2\text{O})_2^+$  的胰岛素衍生物变化提供了证据。胰岛素的六聚物结构是有意义的。许多侧链酪氨酸残基被掩盖, 在二聚物~六聚物的相互转化中, pH 起着重要的作用。然而, 胰岛素与  $\text{Cr}(\text{O})_2$  配合物的衍生物使用的条件有利于二聚物的形成。在胰岛素的氨基酸顺序中,  $\text{B}_{30}$ 、 $\text{A}_{17}$ 、 $\text{B}_{13}$  和  $\text{B}_{21}$  的羧基基团自由地处在二聚物中, 不论  $\text{Cr}(\text{O})_2$  与胰岛素的键合模式如何, 胰岛素通过这些部位与  $\text{Cr}(\text{O})_2$  配位似乎有很大的可能性。体内研究糖尿病的控制中,  $\text{Cr}(\text{O})_2$  的功效能通过  $\text{Cr}(\text{O})_2$  胰岛素衍生物来估算。

$\text{Cr}(\text{Salen})(\text{H}_2\text{O})_2^+$  的胰岛素衍生物有助于糖尿病大鼠升高的血糖、胆固醇和磷脂水平转为正常。反之, 2 单位/天自由胰岛素对升高的血糖只能部分降低。 $\text{Cr}(\text{O})_2$  胰岛素衍生物 2 单位/天胰岛素的剂量, 其疗效降低的顺序是:  $\text{Cr}(\text{Salen}) > \text{Cr}(\text{nta})(\text{OX}) > \text{Cr}(\text{edta})$ 。配合物  $\text{Cr}(\text{Salen})(\text{H}_2\text{O})_2^+$  只有两个可取代的水配体, 能够增加胰岛素的活性。实验中, 也观察到胰岛素与  $\text{Cr}(\text{nta})(\text{OX})(\text{H}_2\text{O})_2^{2-}$  的衍生物活性升高。

表 5—3 $\text{Cr}(\text{O})_2$  配合物 (1) ~ (5) 和它们的胰岛素衍生物的红外光谱数据 [78]

主要的带 ( $\text{cm}^{-1}$ )							
(1)	3058	1642	—	1416	1338	—	—
(2)	3438	1641	—	—	1359	—	934
(3)	3438	1657	—	—	1395	1094	927
(4)	3167	1612	1515	—	1290	—	905
(5)	3442	1599	1511	1446	—	1146	—
胰岛素-(1)	3456	1623	1549	1450	—	1032	—
胰岛素-(2)	3173	1643	1502	1409	1333	1111	929
胰岛素-(3)	3178	1612	1514	1414	1334	1135	915
胰岛素-(4)	3068	1628	1550	1430	1334	—	941
						1135	946
胰岛素-(5)	3182	1612	1518	1415	1335		
						1117	894

在特殊的  $\text{Cr}(\text{O})_2$  配合物 (1) ~ (5) 中,  $\text{Cr}(\text{O})_2$  的作用主要是引起胰岛素的构象和聚集状态的变化, 这些变化同样也影响蛋白的活性。K.Govindaraju 等研究了胰凝乳蛋白酶加速一系列含螯合物或大环配体的  $\text{Cr}(\text{O})_2$ -胰岛素配合物的水解。研究表明,  $\text{Cr}(\text{O})_2$  稳定胰岛素, 对抗胰凝乳蛋白酶加速蛋白质水解的反应。估计含  $\text{Cr}(\text{O})_2$  的肽其分子量一般是 2700 ~ 3700 道尔顿, 并且含  $\text{Cr}(\text{O})_2$  的肽比胰岛素富含谷氨酸, 而缺乏亮氨酸。研究还发现,  $\text{Cr}(\text{O})_2$  配合物的类型、性质和电荷显著地影响胰凝乳蛋白酶水解  $\text{Cr}(\text{O})_2$  胰岛素衍生物。胰岛素衍生物中的金属离子可能与胰岛素分子内的相互反应有牵连。因此, 在葡萄糖代谢中, 在分析金属离子的特殊作用前, 有必要进一步研究  $\text{Cr}(\text{O})_2$  离子能够引起胰岛素结构变化的形式, 因为含  $\text{Cr}(\text{O})_2$

( )的肽来自胰岛素的水解产物，富含羧化物。这可能与探讨Cr( )在三羧酸循环中的关系是相应的研究。进一步的研究工作是要鉴定Cr( )离子在糖尿病控制中的特殊作用。Cr( )在胰岛素上键合的特殊位置的鉴定正在进行中。

## 第八节 铬的测定方法

近几十年来，微量元素铬的研究在营养学和毒理学方面都取得了较大进展，这在一定程度上要归功于微量元素铬的分析测试方法的不断改进和不断先进化。

国内、外生物样品中铬的测定方法有分光光度法、原子吸收光谱法、极谱法、无机色谱法、直接电流法以及化学发光法和中子活化法等。本节着重介绍火焰原子吸收光谱法测定人发中的铬[103]。由于原子吸收光谱法具有灵敏度高、准确度好、分析速度快、设备及操作简单等优点，因此已广泛用于生物化学、人体组织、食品及农产品、环境试样分析。

### (一) 仪器和测量条件

1. 仪器 SP1900 型(英)原子吸收分光光度计；铬空心阴极灯(上海电真空器件厂)。

2. 测量条件 波长： $3579 \times 10^{-10}\text{m}$ ；通带： $4 \times 10^{-10}\text{m}$ ；测量高度：6.5mm；乙炔流量：1.7L/min；灯电流：6mA；负高压：340 刻度；空气流量：5L/min。

### (二) 主要试剂 有如下几种：

(1)  $\text{HNO}_3$ ，超纯；

(2) 30% $\text{H}_2\text{O}_2$ ，GR；

(3)  $\text{HCl}$ ，GR；

(4) 氯化镧，GR；

(5) 溴化十六烷基吡啶，AR；

(6) 铬标准贮存液，1mg/mL；

(7) 干扰抑制液，称取 2.5g 溴化十六烷基吡啶，加入 20mL 无水乙醇温热溶解，再加入 10g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ，用二次蒸馏水溶解并定容至 100mL，此为含有 2.5% 溴化十六烷基吡啶和 10% $\text{NH}_4\text{Cl}$  的干扰抑制溶液。

(8) 标准系列溶液 0.2、0.4、0.8、1.0、2.0  $\mu\text{g/mL}$ ，其中，每个浓度标液中均含 0.5% $\text{HCl}$  和  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、0.25% 溴化十六烷基吡啶、1% $\text{NH}_4\text{Cl}$ 。

### (三) 试样分析

1. 发样洗涤 用不锈钢剪刀将发样剪为长约 0.5~1cm，经 3% 洗涤液于 50 左右浸泡 30min(不时搅动)，倒去洗涤液重复泡洗一次，弃去洗液，用自来水将发样冲洗至无泡沫，再用蒸馏水淋洗多次至干净。水倒尽，发样置烘箱中约 95 保温 3h 左右，稍经冷却，即时称重。

2. 发样的消化和样液制备 取 3g 发样于 100mL 高型烧杯中，加入 50mL  $\text{HNO}_3$ ，盖上表面皿让发样在室温下反应数小时后，移至电热板上低温缓慢消化样液至数毫升，补加约 10mL  $\text{HNO}_3$ ，并分次滴加  $\text{H}_2\text{O}_2$  共约 10mL，继续缓慢加热至近干。设法将  $\text{HNO}_3$  除尽，再滴加  $\text{HCl}$  和  $\text{H}_2\text{O}_2$  各两滴，用适量蒸馏水微热溶解残渣，移在小比色管中定容至 7mL。

吸取上述样液 1mL，加入干扰抑制液 0.15mL，再加入 0.35mL 蒸馏水(若样液出现混浊，应补加适量干扰抑制液使样液基本透明)，再用蒸馏水调整样液含 0.25% 溴化十六烷基吡啶和 1% 氯化铵，供测定用。

3. 工作曲线绘制和样液测量 按前述测量条件同时测定标准和样品溶液的吸光度，绘制工作曲线并求出样液中铬的浓度，根据稀释倍数和称样克数可计算出每克发样中铬的含量，由于所用试剂较多，高纯试剂也可能造成污



染，因此必须制作试剂空白，以便扣除。

#### (四) 说明

1. 介质测定的影响 低于 5% $\text{HNO}_3$ 、 $\text{HCl}$  和  $\text{H}_2\text{O}_2$ ，富燃性火焰的灵敏度比贫燃性火焰高，因为富燃性气氛还原性强，有利于铬的氧化物还原为自由原子；在一定火焰状态下，上述浓度的  $\text{HNO}_3$  和  $\text{H}_2\text{O}_2$  对铬测定基本无影响。在贫燃性火焰下，上述浓度的  $\text{HCl}$  无论对  $\text{Cr}(\text{VI})$  和  $\text{Cr}(\text{III})$  均无明显影响；但在富燃状态下，对  $\text{Cr}(\text{VI})$  无影响而对  $\text{Cr}(\text{III})$  有增感作用。在标准和样品液中都加入一定量的  $\text{HCl}$  和  $\text{H}_2\text{O}_2$ ，使铬呈  $\text{Cr}(\text{VI})$ ，且使用稳定的燃烧状态，控制介质对铬测定的影响。

2. 共存元素对铬的干扰及抑制 用不富燃的火焰测铬，基体干扰并不明显；但灵敏度低，一般需使用标尺扩展，只适合稳定性高的仪器，若用富燃性火焰，铬的吸光度急速增加，但共存元素钙、镁、钠、钾、铁、铝有一定干扰，使用干扰抑制液可克服共存元素的干扰，并且铬的吸光度提高约 30%。但是要注意：过高的溴化十六烷基吡啶浓度将使样液粘稠性增大，提取量减少，影响测定；若太低，胶囊增溶现象未能出现，样液出现沉淀。

刘智峰同志为本章提供了部分资料及修改意见，谨致谢意。

第六章 锰 Manganese  
田卫群 颜世铭 王万春  
TianWei qunYanShimingWangWanchun

1931年, Kemmerer 和 Orent 等首先提出, 食物中含有一定量的锰对动物(小鼠、大鼠)的生长发育是必需的; 以后又证实缺锰大鼠的子代在哺乳期死亡率高。因此, 锰早已被列为对人体及动、植物所必需的微量元素之一。

## 第一节 锰的元素化学

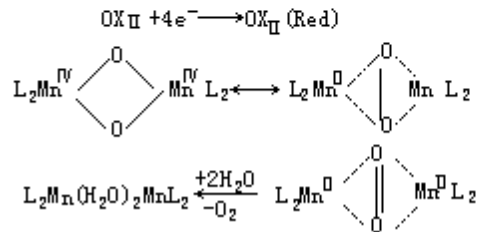
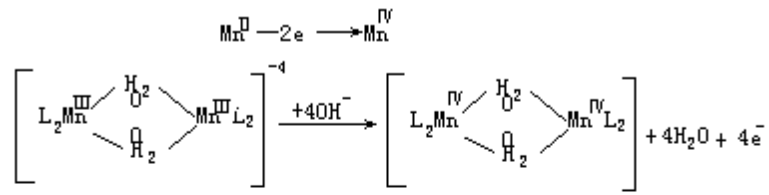
锰有多种氧化态（从+7 到-3），通常作为化合物存在的有+2、+3 和+7 价，而+1、+3、+5 和+6 氧化态则少见。在体内只有+2 价和+3 价。在体外，+3 价虽不稳定，易发生歧化反应生成  $Mn(II)$  和  $MnO_2$ ，但在锰转移蛋白中存在这一形式，此金属在线粒体中积累并起必要的作用，以致可以认为对呼吸酶是一个辅基。在水溶液中，锰多以+2 氧化态存在。 $Mn(II)$  的离子半径比其它过渡金属离子如  $Fe(II)$ 、 $Co(II)$ 、 $Ni(II)$ 、 $Cu(II)$  和  $Zn(II)$  要大一些，而且常为高自旋  $d^5$  电子构型，因而配合物的形成能力弱，易离解而变为水合离子  $-Mn(H_2O)_6^{2+}$ 。按 Lewis 酸碱理论分类， $Mn(II)$  属于硬酸，通常易形成 6 配位八面体结构；也有 4 配位、7 配位的  $Mn(II)$  配合物，但很快被水解成 6 配位结构。

$Mn(II)$  化学性质类似  $Mg(II)$ ，如它键合于弱给予配位体如羧酸盐和磷酸盐。实际上，包括磷酸盐反应中  $Mn(II)$  可代替  $Mg(II)$ ，例如  $Mn-ATP$  络合物在一些反应中是重要的。在金属酶或金属酶配合物中，锰的典型氧化态为+2，但  $Mn(II)$  不同于  $Zn(II)$ 、 $Cu(II)$ 、 $Cd(II)$  等那样对—SH 有较大的亲和力，而是象  $Fe(II)$  那样对咪唑基有较大的亲和力。一般来说，配位体对  $Mn(II)$  的亲和力比对  $Zn(II)$ 、 $Cu(II)$  要低得多，因而预计  $Mn(II)$  将不会与  $Zn(II)$  或  $Cu(II)$  竞争蛋白质中的结合部位。

锰的另一种氧化态—— $Mn(III)$ ，在生物体内也是重要的。例如，含锰超氧化物歧化酶（ $Mn-SOD$ ）中锰的氧化态就为+3。 $Mn(III)$  是锰与运铁蛋白结合的形式，能与  $Fe(II)$  产生相互作用。早在 1962 年，Borg 和 Cotzias 就报道了脑组织中  $Mn(III)$  与吩噻嗪（Phenothiazine）的衍生物之间的相互作用，可能在于锰氧化态的变化（ $Mn(II)$ — $Mn(III)$ ）。因为  $Mn(III)$  的离子半径比  $Mn(II)$  小，在生物体系中应更趋向于与  $Mn(II)$  结合。此外，在体内碱性介质中，摄入的  $Mn(II)$  可能被氧化成  $Mn(III)$ 。

在生命的所有形式实际需要的微量元素中，锰元素尤其显得特别重要。动、植物因缺锰引起的疾病很多，如动物缺锰时有机基质发育不良，结果骨骼就长不好。植物缺锰时会引起缺绿症等许多病，因为光合作用机理中，已知锰为一重要组分。

植物光合作用的器官好象是串联在一起的成千上万个电池，是由许多能进行光合作用的单元组成的。每个单元都能接受光量子，把  $CO_2$  和水合成糖。每一个这样的单元至少含有两个锰离子，锰在这里可能是  $Mn(II)$  和  $Mn(III)$  间变来变去，就在这种反复循环过程中发挥作用。从  $Mn(II)$  和  $Mn(III)$  的氧化-还原电位可以看出，这种相互转化是可以实现的。在光系统-（PSII），水氧化部分机理中作为一氧化还原催化剂的锰，其机理可能为：



最近用脉冲电子顺磁共振 (EPR) 光谱研究锰在光系统- 中的作用, 进一步证实了上述机理。

大多数氧化态的锰具有顺磁性。由于存在未成对电子, 故可用核磁共振 (NMR) 和电子自旋共振 (ESR) 技术研究锰离子的磁性。游离  $\text{Mn}(\text{II})$  在 ESR 谱图上出现六重超精细谱, 而被键合了的  $\text{Mn}(\text{II})$  却没有。锰的这种性质可用于探索可离解的含锰底物与酶之间的相互作用, 也可用于研究酶-金属离子-底物 (E-M-S) 这样的体系。在这样的生物体系中, 配合物中金属离子不具有顺磁性。例如, 用游离  $\text{Mn}(\text{II})$  作为探针研究含  $\text{Zn}(\text{II})$  酶——亮氨酸氨肽酶和羧肽酶。

## 第二节 自然界中的锰

锰在地壳中的丰度为 0.085%。锰的主要矿石是软锰矿 ( $\text{MnO}_2$ )，其它矿石还有黑锰矿 ( $\text{Mn}_3\text{O}_4$ )、水锰矿 ( $\text{Mn}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) 以及褐锰矿 ( $3\text{Mn}_2\text{O}_3 \cdot \text{MnSiO}_3$ )。据调查，沉睡在大洋底下的锰结核矿石达 3000 亿吨，可供全人类使用 1 万年以上，而且大洋中锰结核还在不断生长。

海水中锰浓度约为  $2 \mu\text{g/L}$ ，而淡水中锰则从低于  $1 \mu\text{g/L}$  到数百微克每升。饮用水一般都低于  $100 \mu\text{g/L}$ ；在美国的 100 个城市中，平均浓度为  $5 \mu\text{g/L}$ 。

由于锰的正电性较大，特别是锰的硫化物的稳定性较差和溶解度较大，并且是一种亲硅性元素，因而不象铁是一种普遍存在的元素，在陨石和火成岩中主要呈硅酸盐矿物存在。锰的成矿矿物主要是氧化物，亦有含碳酸盐和硅酸盐矿物的。

在天然存在的化合物中，锰有三种氧化态 (+2、+3、+4)，三价离子在溶液中是不稳定的，而四价离子只有在比自然情况下的 pH 低得多时才能出现。在还原性环境中，稳定的锰化合物都是  $\text{Mn}(\text{II})$  的；而在强氧化环境中，最稳定的化合物是二氧化锰 ( $\text{MnO}_2$ )。

沉积岩中，锰与其它重金属元素不同的地方在于它在石灰岩和白云石中要比页岩中丰富。这种习性与碳酸锰 ( $\text{MnCO}_3$ ) 的不溶性和  $\text{Mn}(\text{II})$  比  $\text{Fe}(\text{II})$  更耐氧化相一致，也说明  $\text{Mn}(\text{II})$  比大部分重金属离子更难被土壤和细粒的沉淀物吸附。

土壤中锰的平均浓度为  $600 \sim 900\text{mg/kg}$ ，随地质本底、采矿活动等不同情况在  $1 \sim 7000\text{mg/kg}$  范围内变动。铁、镁质岩发育的土壤一般含锰较高。该金属元素在土壤中有相当的移动性，以致各地原来存在的差异很大程度上消失了。

有机态锰指和有机质结合的锰，其中亦包括上述水溶态有机络合锰。植物残体中所含的锰决定于植物的种类和部位及植物的生长环境，含量在几个  $\mu\text{g/g}$  至几千个  $\mu\text{g/g}$  之间。土壤腐殖质中亦含有锰，胡敏酸和富啡酸中含锰量分别在  $450 \mu\text{g/g}$  和  $1770 \mu\text{g/g}$  以下。在矿质土壤中，土壤有机质含量和锰含量呈正相关。有机态锰不仅部分可直接被植物吸收，而且是植物锰素养分的重要仓库，有机物分解后锰就释放出来供植物利用。

### 第三节 生物体内的锰

#### 一、在植物中的存在

植物对锰的需要量大约比铁少一倍，体内适当浓度为  $50 \mu\text{g/g}$  (占干物重)。在叶绿体中，锰和叶绿素以一定比例存在，大约每 400 个叶绿素分子配合有 6~8 个锰原子。通常植物中，锰的含量变动在  $10 \sim 300 \mu\text{g/g}$  范围内，有时变动更大，可以低到几个  $\mu\text{g/g}$ ，高到上万个  $\mu\text{g/g}$ ，随植物种类和环境条件而定。如燕麦、甜菜、烟草、马铃薯等正常含量在  $50 \sim 260 \mu\text{g/g}$  之间，而水稻、大麦等正常含量仅  $30 \sim 60 \mu\text{g/g}$ 。植物不同生育时期和不同部位锰含量也有很大差异。例如，小麦在生育期中锰的含量随年龄的增长而降低，在植株不同部位锰的含量分布是：叶片 > 茎秆 > 穗部。一般认为，植物锰含量低于  $20 \mu\text{g/g}$  为缺乏界限，以  $1000 \mu\text{g/g}$  体内浓度 (占干物质) 作为锰对植物的毒害界限，但不同植物种类和不同环境条件下差异很大。在田间大量施用硝酸铵使土壤 pH 从 5.2 降低到 4.5 的情况下，烟草叶中锰浓度  $387 \sim 585 \mu\text{g/g}$  就出现了锰毒害症状；在另一情况下，烟草叶中锰达到  $1152 \mu\text{g/g}$  才受毒害， $360 \mu\text{g/g}$  生长正常；而水培烟草组织锰浓度达到  $3000 \mu\text{g/g}$  时才出现典型的毒害症状。曾有人发现，白羽扇豆种子中锰含量达  $3400 \mu\text{g/g}$ ；某一田间生长的马铃薯叶中竟高达  $11300 \mu\text{g/g}$ 。茶叶中锰含量很高，表 6—1 列出了我国一些地区茶叶中锰含量。从表中可看出，茶叶中锰含量高达数百、甚至上千  $\mu\text{g/g}$ 。由于茶叶含有丰富的锰，因而被称为聚锰植物。

近几年来，我国有关植物特别是植物药 (包括中草药、中成药、汤剂等) 中微量元素含量与药效、药理方面的研究报道日益增多。中药在历史发展过程中，主要是根据临床经验将药物分类。把调治肾阳虚见效的药物归属补阳药一类。通过对单味补阳药和复方补阳药的分析，发现其锰含量都比较高。有人测定了 48 种补益药，发现锰含量最高的补阳药巴戟天 ( $322 \mu\text{g/g}$ )。补阳药中，锰平均含量 ( $42.8 \mu\text{g/g}$ ) 显著高于其它类补益药，如补血药中锰平均含量为  $24.8 \mu\text{g/g}$ 。杜仲是常用的助阳药，它能增强肾上腺皮质功能，对 Waker256 癌瘤有抑制作用，已用于治肝肾不足的癌症患者。值得注意的是杜仲含锰相当丰富，高达  $1760 \mu\text{g/g}$ 。

表 6—1 我国一些地区茶叶中锰含量 (梁业成等, 1987)

茶叶品名	Mn ( $\mu\text{g/g}$ )	茶叶品名	Mn ( $\mu\text{g/g}$ )
英德红茶	660	天湖凤片	1225
英德绿茶	780	南京雨花	470
西湖龙井	1600	乐昌白毫	350
庐山云雾	1000	遵义毛峰	430

关于植物药中锰和其它微量元素含量的报道很多，有些结果差异较大。植物药有根、茎、叶、花、果之分，不同部分微量元素含量存在差异，各自的药理作用也不尽相同；同一药材在不同生长期及不同产地的同种药材之间的微量元素含量也有差异。因此，植物药中微量元素的研究，特别是微量元素在植物药中的存在形式 (如金属配合物) 与药效、药理的关系有待深入探讨。

## 二、在人体及动物体内的含量与分布

锰广泛分布在生物圈中，但在人体及动物体内含量甚少。成人人体内锰总量为 10~20mg，分布于一切组织中，以骨骼、肾、肝、胰内含量较多。人体内 30%的锰集中于肌肉内，20%分布于肝中，可见肝中锰的浓度是很高的。大脑中的锰以大脑皮层、脑干以及神经核中含量最高。在这些器官组织中的线粒体内，锰的生理作用与能量代谢有关，即维持与呼吸有关的酶的活性。据测定，肌肉中含锰量很高，尤其是骨骼肌，是人体内含锰量最高的部位，由于人体的力量来自肌肉，肌肉的力量又必须以能量为基础，锰又参与体内氧化磷酸化过程，在锰化合物的作用下，氧化过程增强，耗氧量增加，所以肌肉中含锰量较高。

锰参与造血作用。动物实验表明，10~15天的动物胚胎中锰的含量很丰富，骨骼和肝脏中含有较多的锰，很可能与它们的造血作用有一定关系。给贫血动物以小剂量锰盐或含锰蛋白，可使血红蛋白、中幼红细胞、成熟红细胞及血液总量增多。新生儿正常脐带血锰含量为  $0.0105 \pm 0.0076 \mu\text{g/mL}$ ；母血为  $0.0089 \pm 0.0012 \mu\text{g/mL}$ 。110例胎盘锰含量为  $0.40 \pm 0.03$ 。全血中锰含量与性别无关，均为  $62 \mu\text{g/L}$ 。

新生儿肝和肾中锰含量分别为 0.52 和 0.48mg/kg；胚胎肝和肾中分别为 0.94 和 0.45mg/kg；胚胎肺为 0.2mg/kg。婴儿吃奶后，其体内锰含量开始减少，至断奶开始吃混合食物后，体内锰含量又逐渐增多。因为奶内锰含量低，而谷物内锰含量较高。

关于人体内锰及其它微量元素含量的报道很多，但由于样品来源和分析方法不同，以及个体间存在的差异等原因，所测定的结果也有一定差别。

## 三、锰的代谢

### （一）吸收

动物主要从食物、水、空气中摄入锰。锰在消化道吸收缓慢而不完全，吸收部位主要在十二指肠，而空肠、回肠吸收很少。吸收程度取决于胃液酸度和锰化合物的溶解度，经口喂以不溶性锰矿粉，未见锰吸收。由于食物中的锰在胃液中溶解度低，食入锰有 97%以上由粪便排出。肺部的锰尘可能通过吞噬作用而吸收。有机锰可经皮肤吸收，而无机锰化合物基本上不能经皮肤吸收。

如前所述，茶叶被称为聚锰植物。对于某些人来说，通过饮茶从中摄取的锰可高达每天锰摄入量的 10%以上。Davis 用逐步回归分析发现，膳食锰含量所影响的 21%来自茶叶，29%来自茶叶和绿色素等，32%来自茶、绿色素和面包谷类。母乳中锰含量较低，初乳为  $6 \mu\text{g/L}$ ，中期降低到  $4 \mu\text{g/L}$ ，后期乳又上升到  $6 \sim 8 \mu\text{g/L}$ 。牛奶中锰含量稍高一些，为  $20 \sim 25 \mu\text{g/L}$ 。

用同位素标记技术测定幼大鼠的吸收发现，食物中含有  $1.5\text{mgMn/kg}$  时，锰的真实吸收率为 20.2~22.1%。该值等于表观( apparent )吸收率( 10.2~14.1% )与体内( 胆汁、胰液等 )自身排泄率( 8.0~10.0% )之和；如果改变食物中锰含量( 1.5~100mg/kg )，对表观吸收(  $10 \mu\text{gMn/d}$  )没有显著影响，而真实吸收随食物中锰浓度增加而显著增加。

Schroeder (1973) 指出, 成年人每天从食物中摄取 3.7mg 锰, 从水中获得 0.064mg, 从空气中吸入 0.002mg, 全天共摄入 3.8mg; 吸收率为 3~4%, 与成年大鼠的吸收率相同, 约占人体含锰总量的 0.5%。

影响锰吸收的因素很多。缺铁时(缺铁性贫血)锰在胃肠道吸收明显增加。患有缺铁性贫血的病人对锰的吸收率达 7%, 相当于正常人的两倍。在奶中增加铁含量会降低幼大鼠对锰的吸收, 并观察到肝锰浓度下降, 提示在婴、幼儿食物中补充铁可能降低对锰的吸收。酒精可使锰在肠道运输的时间超过 4h, 长期饮酒会增加肝锰含量, 并影响动物体内 SOD 活性。Davies 等(1975)报道, 食物中高含量的钙、磷、植酸(phytate)可影响大鼠对锰的吸收。Gruden(1986)认为, 奶中铁含量低于 200mg/L 时, 并不抑制幼大鼠吸收锰, 但铁含量高于 400mg/L 则产生抑制作用。此外, 动物年龄对锰的吸收和保留亦有影响。Garcia-Aranda 等报道了大鼠肠道对锰的吸收; Halpin 等报道了动物组织对不同食物中锰的吸收。

人体及动物对锰的生理需要量见第六节。

## (二) 运输及贮存

从小肠吸收的锰, 经过小肠上皮细胞附着缘进入血浆, 在血浆中锰以  $Mn^{2+}$  与  $\alpha_2$ -球蛋白结合为特殊的  $\alpha_2$ -球蛋白转移蛋白(转锰素 transmanganin)担负锰的运输任务, 一个锰原子可结合一个以上的球蛋白分子; 小部分锰可以进入红细胞形成锰卟啉, 被迅速转运到含线粒体丰富的细胞中去。类似于铁, 一部分  $Mn^{2+}$  可被铁氧酶(ferroxidase)氧化成  $Mn^{3+}$ , 然后与血浆中的运铁蛋白结合, 被肝外组织所吸收。血液中的锰迅速转移到富有线粒体细胞中, 以不溶性磷酸锰形式蓄积于肝、肾、小肠、内分泌腺、胰、脑、骨、肌肉和毛发中, 细胞内的锰约 2/3 贮留于线粒体内。

锰在血浆中停留时间很短。给人体静脉注射  $^{54}Mn$ , 10min 后, 血液中只有注射量的 1%; 给动物和人体补充锰后, 全血锰增多, 而血浆锰的变化不大; 给人体注射与  $^{54}Mn$  结合的自身血浆, 大部分  $^{54}Mn$  被红细胞摄取, 约 60~70% 与血红蛋白结合。表明血液(特别是血浆)有能力清除多余的锰, 保持恒定的水平, 而红细胞与血红蛋白所结合的锰则清除较慢。

在细胞内, 线粒体吸收和排泄锰是通过  $Ca^{2+}$  载体进行的。注射糖皮质激素或促肾上腺皮质激素(ACTH)能增加从肝内进入肝外组织的锰含量。然而, 这种研究的生理意义还不清楚, 因为切除肾上腺后, 并不改变组织内锰水平。用  $^{54}Mn$  研究的结果表明, 在肾内锰主要贮存在肾皮质肾小管上皮细胞内, 髓质及肾小球内较少, 肾小管腔几乎没有, 说明肾脏不是锰的主要排泄器官。用放射自显影技术证明,  $^{54}Mn$  主要贮存在小肠绒毛上皮内, 绒毛上皮细胞游离面的粘液及上皮细胞的远中侧部分, 基底部较少, 这说明锰能通过肠壁排泄。

给火鸡食物中补充锰盐(无机锰和有机锰), 吸收率最大的部位是肝和肾, 相当少的锰积累在心、胃、胸肌。食物中锰含量增加, 吸收增加, 但体内锰的保留并不按食物中锰含量的增加的比例增加。有机锰比无机锰能更好地被肝、肾所吸收。也有报道, 大鼠口服或注射有机锰化合物 MMT 后, 肝、肾、肺内含锰量最高, 其分布类似于无机锰。另有实验结果表明, 大鼠摄取氯化锰后与对照组相比, 胰、肝、肾、甲状腺以及垂体等部位的锰总量增加了, 但  $Mn^{2+}$  含量仍然保持较低水平。进一步研究发现, 锰总量在肝、肾细胞的核和线粒体内以及胰的微粒体内等部位较高。对照组动物的肝、肾的



微粒体内 Mn ( ) 与总锰的比值高，而实验组则在胰的核部位高，这说明锰的不同存在形式在亚细胞器内的分配是不同的。

锰可穿透血-脑屏障，随着时间的推移，锰在脑组织的相对贮留量超过肝、胰、肾。据报道，在脑室内直接注入锰，皮质，线粒体、海马、小脑、中脑延髓、视丘下部锰含量均有增加，增加程度因部位不同而不同。经腹腔染毒 1 周后，纹状体和中脑的锰含量即增加 10.4 ~ 12.1 倍，而以后数周末再明显增加。锰中毒病人毛发中也有锰的蓄积，胸毛比头发的蓄积量要高三倍。

锰可以通过胎盘向胎儿移行，移行量与妊娠期有关，随着妊娠的进展，胎儿的锰吸收量增加。儿童的器官防御机制不完善，尤其是血脑屏障发育不完全，儿童的神经系统更易受到锰的损害。Gianutsos 等报道了摄取锰的方式不同对脑锰积累所产生的影响。

### (三) 排泄及丢失

锰从人体内排出很慢，约 50% 随胆汁排入消化道，锰在肝脏内形成含氮的锰化合物或在胆汁内与胆红质和胆酸形成络合物排出。锰可以有有机或无机化合物的形式由尿排出，但其排出量一般约为体内总排出量的 10%。

食物中的锰多以不溶性复合盐的形式存在，吸收率很低，大部分锰经肠道排泄。正常人粪便内锰含量为 40 ~ 50mg/kg，尿锰值变化较大(表 6—2)，但占锰排泄总量的比率很小。大鼠经静脉注射锰后 5 天，99% 的锰由粪便排出，而经尿排出量仅占 1%。锰排泄与吸收途径有关，口服比静脉注射的排泄要快得多。成人经口吸收的锰在体内的生物半衰期约为 10 天，而经注射所吸收的锰则为 40 天[28]。两种吸收方式的生物半衰期的差别说明，锰在肝外组织比在肝内的周转时间要长。用  $^{54}\text{Mn}$  和  $^{56}\text{Mn}$  研究表明，进入肝内的锰，1h 后明显减少，4h 后从胆汁内排出 42%，证明肝内的锰主要经胆汁排入粪便内。通过胰液排泄的锰能被小肠重新吸收，这对维持体内锰的代谢平衡具有生理调节作用。

Mahoney 和 Small (1968) 指出，静脉注射  $^{54}\text{Mn}$  后有两种排泄途径：注射剂量的大部分 (~70%) 经“慢”途径排出，生物半衰期约为 39 天；小部分经“快”途径排出，生物半衰期为 4 天。连续摄取低锰食物 6 个月，经“慢”途径排出的  $^{54}\text{Mn}$  量增加到 84%，生物半衰期也上升到 90 天；而“快”途径的生物半衰期不变。也有报道用低锰食物饲养的动物仍然显示恒定的锰排出。给动物和人体内注射  $^{54}\text{Mn}$  的结果表明，其生物半衰期与机体锰贮存情况有关；与摄取锰量的多少也有一定的关系。铁与锰之间的相互作用也影响锰的吸收和排泄。

锰自脑排出比其它器官排出缓慢。锰在大鼠全身的半衰期为 14 天，大脑超过 34 天；猴的全身半衰期 95 天，大脑超过 278 天。

锰还可通过汗液、指甲、污垢及胎盘排出，妇女月经失血也伴有锰的损失。对于哺乳期妇女来说，通过乳汁可供婴儿一定量的锰。动物在哺乳期锰的排泄量较少是由于其胆汁分泌液太少所致。

## 第四节 锰的生物化学

虽然锰在体内的含量很少，但起着非常重要的作用。目前，已知锰是某些酶的组成成分，例如精氨酸酶、丙酮酸羧化酶、超氧化物歧化酶等；在体外有上百种酶可由锰激活，其中有水解酶、脱酰酶、脱羧酶、激酶、转移酶和肽酶等类。Mn ( ) 还参与软骨和骨骼形成所需的糖蛋白的合成。

有一类称为外源凝集素的含锰蛋白质，可能具有抑制肿瘤生长的作用。伴刀豆球蛋白 A、锰蛋白 (manganin) 和鸡锰蛋白 (avimanganin) 等，都是含 Mn ( ) 的外源凝集素的实例。

十多种锰酶和锰蛋白的性质已扼要归纳于表 6—3 中。

表 6—3 锰蛋白和锰酶

名称	来源	分子量	n ( Mn )	附注
超氧化物歧化酶	雏鸡肝线粒体	80000	4	Mn ( ) , 四聚体
超氧化物歧化酶	大肠杆菌 ( E. coli )	40000	2	Mn ( )
超氧化物歧化酶	酵母线粒体	98000	4	Mn ( ) , 四聚体
精氨酸酶	鼠肝脏	120000	4	Mn ( )
丙酮酸羧化酶	鸡肝脏	500000	4	Mn ( ) + 生物素
锰蛋白	花生 ( 籽 )	56000	1	
鸡锰蛋白	鸡肝	89000	1	
伴刀豆球蛋白 A	刀豆	26000	1	Mn ( ) + Ca
叶绿体蛋白质	玉蜀黍	25000		
绿蛋白质	褐指藻属	850000	0.6 ~ 2	+3Cu , 叶绿素 0.35 % Mn
江珧珠蛋白	江珧属血液			

有的分子量报道不一致。  
每个分子中锰原子个数。

### 一、锰酶

#### (一) 精氨酸酶 ( EN3.5.3.1 )

精氨酸酶是从大鼠肝脏内得到的，它与豚的生成有关。每个酶分子含有 4 个 Mn ( ) ，其中 2 个可被完全除去，并伴随 50% 活性的损失。在该体系中增加 Mn ( ) 浓度，酶活性可恢复 国际酶学委员会 1972 年正式通过的酶号码，下同。到 100%。精氨酸酶活性与从食物中摄取的锰量有关，大鼠摄取低锰 ( 0.7mg/kg ) 食物后，肝脏内酶活性只有对照组 ( 食物中锰含量为 50mg/kg ) 大鼠的 30% ；食物中锰含量为 6mg/kg 时，则其酶活性为对照组的 40%。缺锰动物体内精氨酸酶活性降低的生理意义尚不清楚。

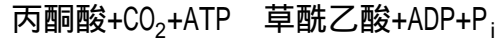
通过注射链脲佐菌素 ( Streptozocin ) 而患糖尿病的大鼠肝脏内，精氨酸酶活性比正常大鼠高 2 ~ 3 倍，肝锰含量也较高。显然，细胞内锰浓度可调节该酶的活性。

精氨酸酶的生物学功能是将 L-Arg 水解为 L-Orn 和尿素反应的催化剂。

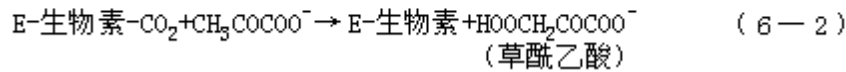
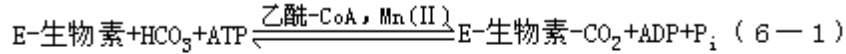
汪存信等报道了该酶催化水解反应的热动力学的研究结果。

### (二) 丙酮酸羧化酶 (EN6.4.1.1)

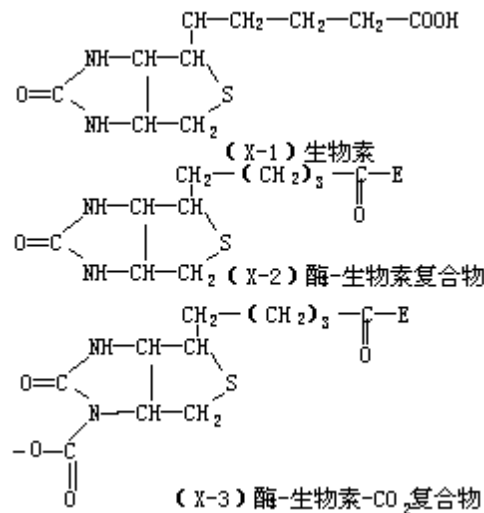
丙酮酸羧化酶 (PC) 是从雏鸡肝脏线粒体内得到的第一个锰酶。它由 4 个亚单位组成, 每个酶分子含有 4 个 Mn ( ), 是含有 4 分子生物素的金属生物素酶之一, 能在生物体内进行羧基化反应。PC 在乙酰辅酶 A (乙酰-CoA) 与 Mn ( ) 或 Mg ( ) 存在下对下述反应有催化作用:



实际上该反应分为两个步骤:



生物素和生物素-CO<sub>2</sub> 具有以下结构:



酶中的 Mn ( ) 参与式 (6—2) 的反应, 此时与 Mn ( ) 配位的水分子被底物丙酮酸的羧基以及羧基生物素酶 (E-生物素-CO<sub>2</sub>) 的羧基氧所置换。这是通过对配位水分子的弛豫速度的研究而推断出来的, 其反应机理如图 6—1 所示。

Mn ( ) 的作用就是从配体吸引电子, 也就是说从配体的丙酮酸羧基氧将电子向 Mn ( ) 一方拉拽以促进羧基的极化, 从而增大甲基质子的酸性, 由于质子的离脱而容易生成负碳离子 (—CH<sub>2</sub><sup>-</sup>)。承担质子离脱任务的, 以生物素的羧基最为有力。这种羧基的碱性极弱, 也许酶中其它碱 (图 6—1 (b)) 对这种羧基进行支援, 但还缺乏直接的证据。所生成的负碳离子对于 E-生物素-CO<sub>2</sub> 的羧基作亲核进攻, 由于该羧基也与 Mn ( ) 配位, 因而极化较大, 增加了 C 的亲电子性。

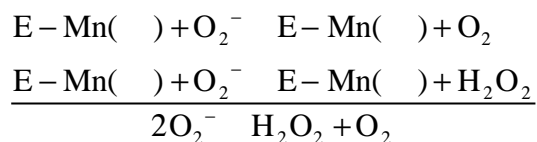
锰对 PC 活性的影响将在下一节中讨论。

### (三) 超氧化物歧化酶 (EN1.15.1.1)

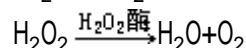
真核细胞内存在着两种超氧化物歧化酶 (SOD), 一种是 Mn-SOD, 主要存在于线粒体内, 另一种是 Cu、Zn-SOD, 主要存在于胞浆中。两种 SOD 都具

有催化超氧化物自由基（超氧阴离子）转变为过氧化氢和氧气的功能，但它们的理化性质和生物学意义均不相同。

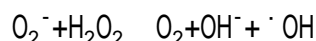
从雏鸡肝线粒体内分离得到的 Mn-SOD 的分子量为 80000，有 4 个亚单位，每个亚单位中有一个锰原子。与精氨酸酶和 PC 不同，Mn-SOD 中的锰的氧化态为 Mn( )。在生物体内，SOD 催化超氧阴离子 ( $O_2^-$ ) 还原为过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 的机理为



$H_2O_2$  在  $H_2O_2$  酶的作用下分解为  $H_2O$  和  $O_2$ ：



通常认为，SOD 的生理功能与保护细胞免受自由基损伤有关。如果该酶活性降到足够低时，则  $O_2^-$  能与  $H_2O_2$  反应（Haber-Weiss 反应）生成羟自由基 ( $\cdot OH$ )：



$\cdot OH$  能引发脂质过氧化，从而对生物膜产生有害影响。

Yoshioka 等（1977）观察到在幼大鼠发育阶段，肝脏内 SOD 活性增加则脂质过氧化速度下降，说明 Mn-SOD 活性与脂质过氧化之间存在着负相关性。

食物中锰含量直接影响 Mn-SOD 活性。deRosa 等（1980）报道，摄取低锰食物的小鼠肝、脑、心、肺内的酶活性显著低于对照组。雏鸡摄取低锰食物仅 7 天，肝内酶活性就降低了；补充锰后，酶活性迅速恢复到正常水平。摄取低锰食物的大鼠子代，其肝脏内 Mn-SOD 活性低于对照组，而且肝脏细胞线粒体内脂质过氧化速率上升。

离体实验结果表明，在细菌的作用下，Mn( ) 与某些有机酸可生成配合物，这些配合物的催化速度比 Mn-SOD 要低一些，但也可作为超氧自由基的清除剂。如果细菌在低锰介质中生长，细胞内锰浓度会下降，清除超氧自由基的能力也随之下降。这种细胞对止血药-5-羟基维生素  $K_3$  (plumbagin) 所产生的致死作用非常敏感，因为在该药的代谢过程中可产生超氧自由基。Fernandes 报道，锰降低正铁血红蛋白并能明显抑制铜所致的人红细胞脂质过氧化 (LPO) 和血浆的 LPO。认为，锰与 LPO 的关系主要是由于 Mn-SOD 的生物作用之故，而非锰离子。

在许多条件下，如长期接触过氧化钡 ( $BaO_2$ )、臭氧 ( $O_3$ ) 以及长期饮酒等，均可导致 Mn-SOD 活性下降。

关于锰酶，特别是 Mn-SOD 的报道很多，其中一部分列于本章参考文献中，可供查阅。

## 二、锰激活酶

### （一）金属离子激活酶

在体内，大多数酶、半数以上的连接酶（合成酶）和一些脱氢酶的活化作用均需要镁。在体外，大多数 Mg( ) 活化酶的镁离子可被 Mn( ) 置换。有些迹象表明，在某些酶中，Mn( ) 可置换 Zn( )。Mg( )、Mn( )

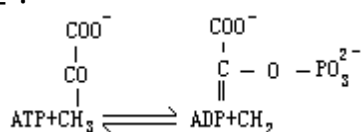
和 Zn ( ) ——特别是 Mg ( ) 和 Mn ( ) 间的互换性是由于它们的某些相似性引起的。表 6—4 列举了它们的一些重要相似性。

表 6—4Mg ( ) 与 Mn ( ) 和 Zn ( ) 的比较

	离子半径 ( um )	电子结构	有利的立体结构
Mg ( )	0.065	( p <sup>6</sup> ) d <sup>0</sup> : 球形	八面体, 四面体
Mn ( )	0.080	d <sup>5</sup> : 球形	八面体, 四面体
Zn ( )	0.069	d <sup>10</sup> : 球形	八面体, 四面体

对于锰激活的酶反应来说, 涉及到锰离子与含磷酸的底物, 尤其是与 ATP 的结合或锰离子直接与酶产生相互作用。

丙酮酸激酶 ( EN2.7.1.40 ) : 需要 Mg ( ) ( 或 Mn ( ) ) 和 K ( ) 维持活性, 它催化以下反应:



经证明, E-Mn : E-Mn-ADP : E-Mn-ATP 的比值等于 4 ( 或 5 ) : 3 : 2。该结果以及其它的结果均与以下机制相符: 此外, 用 <sup>13</sup>C 和 <sup>31</sup>P 作进一步的研究, 结果也支持这种机制。

由于 Mn ( ) 与 Mg ( ) 有许多类似的性质, 因而这两种离子对某些酶都能产生激活作用, 甚至可相互替代, 如激酶、脱羧酶、水解酶以及转移酶等。然而, Mn ( ) 和 Mg ( ) 所产生的激活作用也有区别。例如, Mn ( ) 可与 ATP 的 3 个磷酸基团结合, 而 Mg ( ) 只能与其中 2 个磷酸基团结合。此外, Mn ( ) 和 Mg ( ) 都能与大肠杆菌中分离得到的  $\beta$ -半乳糖苷酶结合, 但两种离子对作用于该酶的底物的要求不同, Mn ( ) 与该酶结合时, 底物是异构乳糖 ( allo-lactose ) ; 而 Mg ( ) 则为乳糖。该酶有 4 个亚单位, 每个亚单位可结合一个 Mn ( ) 或 Mg ( ) 。有趣的是, Mn ( ) 的结合是协同进行的 ( cooperative ) , 而 Mg ( ) 则不是。

McEuen ( 1981 ) 将可被 Mn ( ) 又可被 Mg ( ) 激活的酶分为三类: 其一是被 Mn ( ) 激活的酶活性大于被 Mg ( ) 激活的酶活性; 其二是两种离子激活的酶活性相近; 其三是 Mn ( ) 激活的酶活性小于被 Mg ( ) 激活的酶活性。但是, 目前利用这种分类法受到了限制, 因为对细胞内这两种离子各自的浓度以及它们在细胞内分别与各种激活酶的结合常数、离解常数等详细信息知之甚少。例如, 在离体实验中, 谷酰胺合成酶为了自身结构的稳定与活性, 需要 Mn ( ) 和 Mg ( ) , 但 Mn ( ) 与该酶的亲和力是 Mg ( ) 的 400 倍, 且并不知道在体内应由哪种离子来激活该酶, 这些都还有待于更进一步的研究。

磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 ( PEPCK ) 也可被 Mn ( ) 或 Mg ( ) 激活。对于这种酶, 与 Mn ( ) 产生竞争的离子是 Fe ( ) , 而不是 Mg ( ) 。被 Fe ( ) 激活需要一种称作亚铁活化剂 ( ferroactivator ) 的蛋白质, 该蛋白质是从铁氧酶 ( ferroxidase ) 中得到的, 分子量约为 10 万; 被 Mn ( ) 激活则需要硫酸。

有一类糖基转移酶可被 Mn ( ) 所激活, 其它二价阳离子不能产生锰激



CK (肌酸激酶)除了结合 E-ATP-Mn (H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub> 外,作为磷酸的接受体,

还要结合一个底物肌酸,成  $E \begin{matrix} S-M \\ \diagdown \\ S' \end{matrix}$  形后进行反应。CK的推定反应机理

如图 6—3 所示:反应分为两个阶段。一个阶段是磷酸的转移(a) (b),再一个是金属离子周围的配体进行交换及随之而发生的结构变化(b) (c)。在这个反应中,金属离子有两个作用:其一,由于金属离子与 ATP 结合,因而具有中和 ATP 负电荷的效果,此外,由于形成 ATP 配合物,因此在立体结构方面提高了与酶内部疏水性部位的亲和性;其二,由于得到的 ATP 配合物处于疏水环境中,使配位键更牢固,其结果增大了金属离子对电子的吸引效果。因此,感应处于配位状态的 P—O 间的极化,由于提高了 P 的亲电子性,引起了来自另一个底物——肌酸的亲核攻击。

关于肌酸激酶-底物-金属离子的结构,建议阅读文献。

锰还可使动物脑中谷草转氨酶、谷丙转氨酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶的活性下

### 三、外源凝集素

外源凝集素(Lectins)是一类能结合糖和凝集细胞的天然蛋白质或糖蛋白,具有类似抗体的活性。它们能与糖类键合,从而使各种细胞的表面凝集或粘结,特别是它们能与细胞膜表面上的糖类发生相互作用[65]。由于它们能特异地凝集红细胞和其它种类的细胞,专一地识别和结合一定的单糖、寡糖和糖蛋白,故已成为研究细胞膜结构的分子探针[66]。外源凝集素广泛用于分离含糖高分子、鉴定血型、分离 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞、鉴别变异细胞特别是肿瘤细胞,以及凝集生殖细胞等各项研究[66~68]。有迹象显示,通过与肿瘤细胞膜的相互作用,它们可以抑制各种肿瘤的生长。有些外源凝集素还具有促淋巴细胞转化和有丝分裂的作用,是细胞遗传学研究中的重要试剂[66]。

近年来,已分离和鉴定了很多外源凝集素,其中多数是从植物的种子中分离得到的,特别是豆类的种子。

外源凝集素含有金属离子,在某些情况下需要 Mn( ) 存在才能产生活性。然而在许多情况下, Mg( ) 或其它过渡金属离子可取代 Mn( ) 而不改变活性,例如在伴刀豆球蛋白 A (Concanavalin A 或 ConA) 中的情况就是这样[69]。大多数的外源凝集素含有 Mn( ) 并与 Ca( ) 结合。对于某些外源凝集素来说,除去它们就会降低结合糖的性能;而对于另一些外源凝集素则与它们无关。

在外源凝集素中,以 ConA 研究得最为详细[31]。ConA 是从刀豆中分离得到的,经确定,亚基有 238 个氨基酸残基,分子量为 26000。在晶态,四个亚基形成假四面体簇(pseudotetrahedral cluster)。X 射线结晶学的研究提供了关于金属 Mn( ) 和 Ca( ) 的配位位置周围结构的信息(图 6—4)。10 位和 19 位天冬氨酸,利用它们的两个羧基氧配位 Mn( ) 和 Ca( )。因此,它们把两个金属离子固定在相互很靠近的地方(相隔 0.5nm)。Mn( ) 的其它配位基是 8 位谷氨酸的羧酸根,24 位组氨酸(咪唑 N-3),和两个 H<sub>2</sub>O 分子。Ca( ) 的其它配位基是 12 位酪氨酸的肽羰基,14 位天

冬酰胺的羧酸根和一个与 209 位天冬氨酸形成氢键的  $H_2O$  分子。Mn ( ) 和 Ca ( ) 起着稳定蛋白质构象的作用，如果没有它们，则配位位置上的 4 个羧基就会强烈地相互排斥，使构象不稳定。众所周知，在脱辅基蛋白与 Ca ( ) 键合以前，它必须首先与 Mn ( ) 键合。

ConA 能凝集各种动物的红细胞和淀粉粒，同时能沉淀糖原、葡聚糖和各种糖蛋白。通过结合到细胞表面上的特定位置，它可引起淋巴细胞变形。此外，它也会凝集白血细胞以及由化学致癌物、X 射线或病毒变性了的组织培养细胞。在同样的条件下，ConA 不会凝集正常的细胞。由于 ConA 和其它的外源凝集素具有上述特性，因而，它们正受到深入细致的研究。

关于外源凝集素中 Mn ( ) 与 Mg ( )、Ca ( ) 等金属离子之间的相互关系，已有专门报



## 第五节 锰与其它元素的相互作用

锰的生物学作用往往受到体内其它微量元素的影响，即锰与这些微量元素在生物体内存在着相互作用。这方面的研究只有一些零星报道，现分述如下。

### 一、锰与硒

Burch 等 (1975) 报道，猪食用低锰食物 ( $0.59 \mu\text{g/g}$ ) 6 周后，组织内锰和硒含量都降低了，但并不影响组织内锌、铜含量。统计结果表明，除肾脏内硒含量降低不显著外，其余组织内硒含量显著降低。一种解释为低锰有可能降低组织对硒的吸收或增加硒的排泄，而不是硒在组织内的重新分布，因为所有组织内硒水平都降低了。

给 Wistar 雄性大鼠腹腔注射  $400\text{mgMnCl}_2/\text{kg}$ ，每日一次，连续 5 周。观察到大鼠血清、心肌锰含量显著高于对照组，尤以心肌锰含量增加为甚；而血清、心肌硒含量显著低于对照组，尤以血清硒降低为甚。还观察到全血和心肌内谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性显著降低。提示锰含量与硒含量、心肌内 GSH-Px 活性呈显著负相关。在给予  $\text{MnCl}_2$  后第 7 天，经胃管给予  $^{75}\text{Se}$ ，大鼠服  $^{75}\text{Se}$  后 7 天总排硒量显著高于对照组，故认为主要是由于锰促进慢相尿硒排泄所致[74]。

在低硒环境下，锰对大鼠血浆内维生素 E 水平影响较大，而常硒 ( $0.25 \mu\text{g/g}$ ) 环境下，锰则无明显影响[75]。说明锰可通过影响硒代谢从而影响血浆维生素 E 水平及其抗氧化作用。

许多研究结果证实，低硒是克山病的主要病因之一，而低锰或高锰都可降低体内硒水平，这对于研究克山病有着积极意义。锰与克山病的关系将在下一节中讨论。

与上面的报道相反，Rahim 等[76]给大鼠食物中补充锰 ( $0.2 \sim 200\text{mg/kg}$ )，对肝、肾、脾、睾丸、心、肺和血硒保留无明显影响，对全血和肝内 GSH-Px 活性也无显著影响。

### 二、锰与锌

Scheuhammer 和 Cherian (1982) 报道，大鼠摄取锌后，再摄入不同剂量的  $^{54}\text{Mn}$ ，胆汁吸收率随锰剂量的增加而增加，而肝锰慢慢下降，其它组织内锰含量则保持相对稳定。大鼠先摄入  $10\text{mgZn/kg}$  对肝内硫蛋白的合成、胆汁排泄锰以及锰在肝细胞内的键合并无明显影响。锰中毒病人血锌明显下降，而锌的减少可引起性功能减退，这与锰中毒患者出现性功能减退或损害

### 三、锰与铅

接触铅可能影响血锰正常值。对从事这类工作的人群进行研究的结果表明，空气中铅浓度低于  $300\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$  时，工人血锰含量为  $7.3 \mu\text{g/L}$ ；当铅浓度

为  $300 \sim 400 \text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$  时,血锰为  $9.6 \mu\text{g/L}$ ;而当铅浓度增加到  $700 \sim 800 \text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$  时,血锰也上升到  $12.5 \mu\text{g/L}$ 。

Chandra 等 (1983) 报道,与单独摄入铅的情况相比,大鼠同时摄入铅和锰后,脑铅积累量增加了几倍,而且身体、脑重、DNA、RNA、蛋白含量及锰在肝中的积累都有显著变化。

饮用水中投放铅可使大鼠组织内  $^{54}\text{Mn}$  含量增加,而且大多数组织内  $^{54}\text{Mn}$  含量的变化与铅浓度有关[78]。与铅、锰分别与蛋白质的相互作用相比,在肝、脑、血清中,铅和锰与蛋白质的相互作用可导致其与蛋白质结合量的增加。在聚酰胺凝胶电泳谱上出现两条色带,一条为锰结合蛋白,一条为铅结合蛋白。对于在蛋白质中的共同结合部位,锰和铅并不存在竞争作用。

#### 四、锰与铁

给动物大量锰时,多数动物出现贫血,表现为血清和各脏器的含铁量下降,血红蛋白形成延迟,组织中锰浓度增加,锰大量吸收抑制了铁的吸收。据报道,19~50岁98名志愿者饮食中含有锰7.5或15mg时,在饮食中加3mg铁,铁吸收分别减少21%和34%。给予18mg铁的吸收值与同时给15mg锰及3mg铁,铁吸收值分别为18%和15.3%,其吸收比值为0.90,结果表明锰对铁存在直接的竞争抑制[79]。

#### 五、锰与镍

锰和镍对自然杀伤细胞(NKC)活性的拮抗作用也受到关注。给小鼠肌肉注射镍与锰混合物,NKC活性明显高于单纯肌肉注射镍,并随混合物中锰含量的增加( $10 \sim 80 \mu\text{g/kg}$ )而增高( $12.5 \sim 27\%$ ),对照组为12%;当以镍、锰同时分别注射到小鼠的不同部位,NKC活性下降3~4倍,注射镍半小时后再注射锰,NKC活性进一步下降,约8~9倍;如先注射  $\text{MnCl}_2$  1小时后再注射镍,NKC活性与正常对照或与注镍对照组相比均明显升高。给大鼠肌肉注射镍与锰的混合物,锰可拮抗镍所致NKC活性降低[80~81]。

锰和镍对NKC活性的拮抗机制,一般认为可能有以下几方面:

(1) Mn( )通过与Ni( )竞争靶细胞(如NKC)上的受体,抑制Ni( )的吸收;

(2) 锰能改变镍所致的亚细胞破坏。如在不同部位分别同时注射两种金属,锰不能立即改变镍对亚细胞结构的破坏,只有当锰到达镍的注射部位时(间隔1h以上),才能改变镍与靶细胞的相互关系;

(3) 干扰素的参与。

当在同一部位注射其混合物时,锰比镍更易与靶细胞表面受体结合,诱导IFN的产生和NKC活性提高。另一方面,当同时在不同部位分别注射锰和镍时,由于锰不能有效地竞争镍,因而对IFN的产生和NKC的活性仍呈现抑制作用。然而,当接触锰1h后再接触镍,所产生的IFN已到达镍不能抑制NKC活性的部位。

#### 六、多元素间的相互作用

高锰可显著降低琥珀酸脱氢酶 (SDH) 和细胞色素氧化酶 (CCO) 的活性 [82]。如果同时补充锌和锰, 则可显著降低大鼠脑、肝对锰的吸收, SDH 和 CCO 活性也不受锰的影响; 同时补充铁和锰, 铁并不能抑制锰对 SDH 和 CCO 活性的影响; 而同时补充钙和锰, 则与单独投放锰的情况一样。锌和铁对锰吸收的影响可能是由于降低了胃肠道对锰的吸收的缘故, 从而防止了锰对线粒体呼吸的有害影响。在体内, 锌或铁与锰可能竞争结合部位; 而钙虽然可与蛋白质的—SH 结合从而减少镉、铅的吸收, 但由于锰与—SH 的亲和力低, 因而钙不影响锰的吸收。

锰与铜二者似乎成正相关, 人发生锰中毒和锰过量吸收时可见到血铜升高 [77]。

锰过量时干扰、拮抗铜、锌、铁对神经系统的影响。实验结果表明, 牛奶中含 100mgFe/L 和不同剂量镉 (0.002 ~ 2.0mg/d) 可显著影响锰的运输和保留, 分别降低 85 ~ 90% 和 45%; 而当镉为 2.0mg/d 与不同剂量铁 (13 ~ 150mg/L 牛奶) 时, 则锰运输降低 75 ~ 80%, 保留减少 23 ~ 40% [83]。说明镉和铁对锰的影响是协同进行的, 这些金属离子在体内的结合部位不同。

与分别摄入铅和铜相比, 缺铁大鼠同时摄取锰和铅后, 脑内脂质过氧化作用增加, 锰、铅、铜含量上升; 铜含量和脂质过氧化作用的增加可能是为了提高对铅和锰所产生的联合毒性影响的敏感性 [84]。

此外, Sarhan 等报道了锰对镉在大鼠胃肠道吸收的影响 [85]; Rana 等 (1985) 报道了锰和钴在大鼠肝脏内的相互作用; Hillered 等还报道了 Mn ( ) 可防止 Ca ( ) 对脑内线粒体 ATP 合成所产生的抑制作用 [86]。

## 第六节 缺锰与疾病

锰被确定为一种对高等动物所必需的微量元素已有将近 63 年的历史。许多研究结果证实，缺锰可引起多种疾病。

### 一、对骨骼结构和生长的影响

粘多糖是软骨及骨组织的重要成分。在粘多糖的合成中，需要锰来激活葡糖基 (glycosyl) 转移酶。因此，缺锰可影响动物骨骼的正常生长和发育。

缺锰母鸡的胚胎软骨营养不良，症状为腿和翅膀变短，下颌骨降低，球形头。缺锰食物喂养大的雌鼠所生子代，出生时就表现为骨骼生长不成比例，即：与体长相比，桡骨、尺骨、胫骨和腓骨大大缩短；颅骨发育也不成比例。此外，对大鼠的影响为脊骨弯曲，胫骨的损伤导致膝盖连接处异常，以及内耳骨化发育异常。刚断奶的幼大鼠饲料中不含锰，12 个月后，血清钙和磷明显高于对照组，股骨钙浓度明显低于对照组；而血清和股骨锰水平低于对照组。血清钙的增加与骨钙呈负相关[87]。

骨质疏松患者与健康者比较，血浆锰低 29% (0.71 比 0.99mg/L)；饮食锰也低于健康者 (3.1 比 4.2mg/d)；服用氯化锰后，骨质疏松患者比健康者血浆锰高[88]。

另有报告，严重骨折患者骨折后 3 个月，其发锰含量显著低于骨折前 ( $P < 0.05$ )，说明骨折修复过程中合成胶原及粘多糖需要锰参加[89]。

### 二、对糖代谢的影响

Rubentein (1962) 首先提出锰与糖代谢异常有关。后来有人发现豚鼠缺锰后，葡糖耐受曲线异常，葡糖利用率下降，胰岛组织肥大；补充锰持续两个月后，症状全部消失。有趣的是，缺锰豚鼠所生幼鼠的胰腺损伤与患有糖尿病母亲所生婴儿的损伤症状相似。因此，缺锰可通过影响胰岛素代谢从而对糖代谢产生影响，实验结果也证实缺锰导致胰岛素合成与分泌量的降低[90]。

缺锰对胰岛素合成量的影响可能是通过破坏胰腺的  $\beta$ -细胞进行的。糖尿病诱发剂，例如阿脲 (四氧嘧啶)，需通过产生超氧自由基来起作用。因此 Granqvist 等 (1981) 认为，由于缺锰，胰岛细胞内 Mn-SOD 活性下降，从而使胰腺尤其易受到自由基的损伤。

锰对大鼠肝脏内由乳酸生成葡糖有直接影响。补充丙氨酸，乳酸利用率下降，葡糖量减少；而给该体系补充锰后，葡糖量增加。给大鼠腹腔注射 40mgMn/kg 体重后，血中葡糖量也迅速上升[91]。

缺锰影响糖代谢有两种可能的机理：其一，如上所述，通过影响胰岛素代谢从而对糖代谢产生影响；其二，锰直接影响葡糖生成。下面对后一种机理进行讨论。

在葡萄糖生成过程中，丙酮酸羧化为草酰乙酸 (见本章“丙酮酸羧化酶”部分)，紧接着是草酰乙酸的磷酸化并脱羧为磷酸烯醇丙酮酸。在上述反应中，所涉及到的酶是丙酮酸羧化酶 (PC) 和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK)。前一种是锰酶，后一种是锰激活酶，因而锰可直接影响葡糖生成。

Balg 等对锰与糖代谢的关系进行了许多研究[90~94]。结果表明,由于食物中缺锰,导致大鼠子代在出生后头几天内死亡率最高。原因在于大鼠子代出生后,肝内糖原迅速消耗完毕,需合成葡萄糖来维持正常葡萄糖水平。如果PC或PEPCK或二者活性下降,则导致葡萄糖生成量减少,故其死亡率升高。因此,这两种酶对于动物子代在出生后的一段时间内存活与否至关重要。

另外,实验结果也证实,高锰食物也可影响动物体内糖代谢[91,93]。因此,Schramm(1981)认为,细胞内Mn( )在动物体内的代谢过程中是作为一种调节信号也有一定的道理。关于锰对糖代谢影响的机理,尚需进行更深入的研究。

### 三、对类脂化合物代谢的影响

早在1946年,Amdur等就观察到锰和胆碱可防止大鼠肝脏内过量脂肪的贮存,而且两种物质有协同作用。Barak等(1971)也发现,在缺乏胆碱的大鼠体内肝锰水平下降。

缺锰小鼠也可能增加腹腔脂肪和肝脂肪的贮存。脂肪代谢异常还可引起缺锰小鼠组织超微结构异常。Hurley等(1976)报道,缺锰动物的肝、肾以及胰脏细胞出现粗内质网肿胀和破坏;高尔基体肿大;线粒体异常,常凝结成块,与线粒体外膜平行的脊被垂直的脊所代替。缺锰后,细胞膜的损伤可能是由于膜的脂质过氧化速率增加所致[36],因为观察到缺锰后,动物体内SOD活性低于对照组。

幼大鼠摄取高锰、高脂肪食物后,观察到一些酶的活性增加了,包括己糖激酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、烯醇酶、乳酸脱氢酶以及甘油-3-磷酸脱氢酶等,因此,高锰、高脂肪食物可增加葡萄糖氧化及脂肪生成能力。

高锰改变上述酶活性的机理尚不清楚。一种可能是锰影响胰岛素代谢;另一种可能是锰影响第二信使——环核苷酸的代谢。Goldberg和Haddox(1977)的实验结果表明,Mn( )是鸟苷酸环化酶的最佳激活剂;Robinson等(1971)报道,Mn( )是磷酸二酯酶的激活剂,这对于后一种推测是有力的支持。

在类脂物代谢过程中,锰可能作为合成类固醇的辅因子。Curran和Azarnoff(1961)报道,锰可提高大鼠肝脏内胆固醇生成量。在胆固醇合成中,需要从牻牛儿基(geranyl)和异戊烯焦磷酸生成法呢基(farnesyl)焦磷酸。Benedict等(1965)指出,催化这个反应所需的酶叫法呢基焦磷酸合成酶,而这种酶是被锰激活的,镁几乎没有影响。

缺锰食物对接受过雌性激素的小鸡、蛋鸡体内胆固醇和类脂化合物代谢也有影响[95]。

### 四、对脑功能的影响

锰是涉及精神科最广泛的微量元素,它除了可引起神经衰弱综合症、影响智能发展,与癫痫有关外,还与思维、情感、行为有一定关系[96],因此锰对于维持正常的脑功能是必不可少的。

癫痫患者全血锰含量显著低于正常人,而且全血锰含量与癫痫发作频率有关。一年内只发病几次的患者,其全血锰浓度类似于正常人;而每月发病

1~3次的患者血锰浓度低于正常人，并且血锰浓度与患者是否接受药物治疗无关。一般认为，血锰、发锰浓度过低与癫痫有关[96]。Paul报道52例不同类型癫痫病人血清和头发中锰含量改变，发现其含量低于正常人。精神分裂症病人头发中锰明显低于正常人[97]。

缺锰可导致智力呆滞。但也有报道认为，智力低下与高锰有关。张丽等[98]测定了96名智力低下儿童头发中锰、锌、铜含量，认为智力低下与高锰、低锌有关。Collipp等也多次报道学习能力差的儿童发锰含量高[99]。

目前虽然对锰在脑中的生理功能尚不清楚，但一般认为锰对于生命活动所必需的胺类化合物（如多巴胺）的正常代谢显然是必不可少的。此外，为了维持膜的正常结构及稳定性也需要锰。

Donaldson（1987）对锰在脑中的生理病理学意义作了综述[100]。关于锰中毒对脑功能的损伤作用，将在下一节中讨论。

## 五、与繁殖、遗传及致畸的关系

严重缺锰的雌性大鼠性周期紊乱或缺乏性欲，丧失交配能力。严重缺锰的雄性大鼠丧失生育能力并伴有细精管退化，精子减少。动物实验结果证实，缺锰影响牛、山羊、兔和豚鼠的繁殖；补充锰后可明显改善。Doisy（1972）认为，缺锰对动物繁殖功能的损伤是由于锰影响了类固醇合成的结果。有人报道，黄体酮内含锰较多，但还未得到更多的证据。

缺锰可引起不可逆的先天型运动失调，表现为平衡失控和头部勾缩。小鼠体内发现的一种白化（pallid）突变基因所产生的损伤，其特征之一为运动失调。研究发现，这是由于耳石发育异常所引起的。缺锰对小鼠、大鼠、豚鼠以及鸡的耳石都可产生不同程度的损害。在小鼠孕期，食物中补充高锰（1500~2000mg/kg）可防止突变基因对耳石产生的影响及先天型运动失调。致突变小鼠骨锰、脑锰（而不是肝锰、肾锰）浓度低于正常组，并且体内胺代谢异常。注射L-多巴后，多巴胺合成量减少，脑内从L-色氨酸合成5-羟色胺能力降低。

在牛奶中鉴别出了另一种突变基因——Screwneck，类似于白化突变基因，它也可产生耳石发育异常、运动失调等不良影响。补充锰后可减轻这些症状；补充锌也可防止内耳损伤。[101]。

不同鼠种的大鼠摄取低锰食物（3mg/kg后），对胎仔耳石发育的影响不同。除了与遗传因素有关外，可能的原因还有母鼠吸收锰的差别，母体血锰、胎盘锰运输的差别以及胎仔对葡糖基转移酶需求的差别等，这些推测还有待证实。

Webster和Valois（1987）报道，接触锰后，对啮齿动物的繁殖也产生有害影响[102]。

## 六、与免疫系统的关系

免疫系统作为中毒的靶器官，对毒物的反应异常敏感。免疫器官是免疫细胞发生、分化、成熟以及免疫分子合成和分泌的场所。如果免疫器官出现病理改变，可能会影响免疫功能。

一些研究结果提示， $MnCl_2$ 在一定的剂量下可刺激免疫器官的细胞增殖，

从而增加细胞免疫功能[103]。Steven 等[104]报道,将 1~100  $\mu\text{mol/L}$  的锰加入含有细菌脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 的小鼠巨噬细胞 (Macrophage, M) 悬液中孵育 48h,发现锰具有拮抗 LPS 所引起的 M 生存率降低的作用。不含锰的 M 生存率为 52%,加入 1、10、100  $\mu\text{mol/L}$  锰的 M 生存率分别为 71%、88%、79%,作者认为其拮抗机制可能是锰诱导了金属硫蛋白 (Metallothionein) 的合成所致。

在体外试验中,0.01~0.1mg%的  $\text{Mn}^{2+}$ 使小鼠 M 的吞噬功能增强;活体试验亦获得一致的结果。

什么原因使 M 吞噬功能增强 Smialowicz 等[105]认为与锰增加干扰素 (IFN) 产生的能力有关。实验研究发现 M 吞噬功能的增强常伴随 IFN 水平的升高。一般认为,活化的 M 才具有吞噬、杀菌、抑瘤和溶瘤作用,而 IFN 是体内激活 M 必不可少的成分,其活化机制为 IFN-r 与 M 表面受体结合后引起细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平缓慢增加,使依赖于磷脂的蛋白激酶 C 的活性增强,从而对蛋白磷酸化和蛋白的合成进行调节。

实验表明,低浓度  $\text{Mn}^{2+}$  (1~10  $\mu\text{mol/L}$ ) 可提高仓鼠淋巴细胞对 ConA、PHA (植物血凝集素) 和 LPS 的反应;高浓度  $\text{Mn}^{2+}$  (100  $\mu\text{mol/L}$ ) 则抑制对 ConA 和 PHA 的反应,但不影响对 LPS 的反应[106]。该作者认为,低浓度  $\text{Mn}^{2+}$  是淋巴细胞增殖过程中必需的元素,而高浓度  $\text{Mn}^{2+}$  则与  $\text{Ca}^{2+}$  竞争,从而抑制细胞增殖。

Ghanmi 等[107]报道,用鲤鱼前肾淋巴细胞作为效应细胞,在开始培养的 16h 内加入  $10^{-5}\text{mol/L Mn}^{2+}$ ,观察到淋巴细胞对 ConA、PHA 反应受抑制,对 LPS 的反应无作用,其机理尚不清楚。此研究结果提示,锰似乎选择地影响 T 细胞增殖反应,对 B 细胞增殖反应影响不大。

## 七、与癌症的关系

关于锰与癌症的关系,国内、外有一些报道,有些作者指出,锰是癌基因抑制剂,能抑制肿瘤的生长和转移。Yamane 等[108]报道,锰及其化合物可抑制偶氮胺类染料引起的肿瘤生长,这种抑制作用可能与某些解毒酶的金属离子的刺激有关。

流行病学调查结果表明:癌症患者锰含量低于或显著低于正常人。我国云南锡矿是肺癌高发区。研究表明,该地区肺癌患者发锰含量显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。在动物诱癌实验中,观察到随着肺癌的发生与发展,肝、肺中锰含量降低,而肿瘤部位锰含量升高,因而锰含量低可能是肺癌发病的结果[109]。顾公望对锰与恶性肿瘤的关系作了综述[110]。

锰化合物可抑制  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  对大鼠的诱癌作用。有人给大鼠分别肌肉注射  $\text{Ni}_3\text{S}_2$ 、Mn 尘、 $\text{Ni}_3\text{S}_2$ +Mn 尘,两年后注射部位肉瘤的发生率分别为 77%、0%、7%,提示锰有降低镍化合物、诱发肿瘤的作用[111]。此外,锰还有抗 3-甲基-4-偶氮苯的致肝癌作用以及诱发大鼠气管上皮癌变的抑制作用[112]。

锰可能通过以下几个途径抑制  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  所致的肿瘤发生:

- (1)  $\text{Mn}^{2+}$  抑制了  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  在水中和血清中的溶解度;
- (2)  $\text{Mn}^{2+}$  刺激 M,从而间接使  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  从细胞中动员出来;

(3)  $Mn^{2+}$ 拮抗  $Ni_3S_2$ 对肌细胞 RNA 聚合酶的抑制作用。

Oberley 提出 Mn-SOD 与肿瘤发生相关的假说：肿瘤是由于正常干细胞分化中止而引起，正常干细胞不能分化，缺乏分化能力是由于肿瘤细胞缺乏诱导 Mn-SOD 的能力而保留  $O_2^-$ 控制细胞分化的关键作用。这种作用有两种可能机制：第一，活性氧的水平如  $O_2^-$ 本身可能控制着细胞分化，抗氧化酶的量及所在部位能够控制细胞的氧化还原能力；第二，抗氧化酶基因与分化基因非常接近，两者必须同时读出才有适当的分化。与相对应的对照组细胞比较，肿瘤细胞的抗氧化酶活性异常，发现肿瘤细胞 Mn-SOD 活性相当低。在大约 80 种不同类型人和啮类动物的肿瘤细胞中，无论是自发的还是由化学物质、病毒或移植的体内、外诱导致发瘤，Mn-SOD 活性均显示出明显降低[37]。

从上述讨论中可以看出，锰与癌症的关系尚需进行更多的研究，尤其要多进行锰对动物诱癌的预防、治疗及其机理的深入探讨。

## 八、与其它疾病的关系

Doisy (1972) 报道，为了研究食物中缺乏维生素 K 对人体的影响，合成食物中偶然除掉了锰，在 16 周中，日摄入锰量仅 0.35mg，表现症状有体重减轻、黑发变红、头发及指甲生长缓慢、皮炎，低胆固醇血症以及没有能力提高因缺维生素 K 而减少的凝血蛋白含量。但上述症状难以断定都是因缺锰所引起的。

缺锰与“胼苯吡嗪病”有关。这种病是由于某些人服了镇静药——胼苯吡嗪后发生的，是一种类似于系统红斑狼疮或风湿性关节炎的综合病。补充锰后症状有所减轻。此外，补充锰也能减轻鸡、狗、大鼠因摄入胼苯吡嗪后所出现的症状。

Lonnerdal (1980) 报道，哺乳类动物的衰老可能与 Mn-SOD 减少从而引起抗氧化作用降低有关，因而长寿可能与高锰存在着某些联系。中国广西巴马县长寿公社的长寿老人，发锰含量高达  $22.47 \pm 13.13 \mu g/g$ ；而上海地区 22 名百岁老人平均发锰含量仅为  $2.61 \mu g/g$ [113]。类似相反的报道还有一些，不逐一列举。

锰对动物的甲状腺功能也有一定影响。大鼠持续 5 周摄入锰 ( $1mgMnSO_4 \cdot H_2O/100g/d$ )，血清内甲状腺素 ( $T_4$ )、三碘甲腺原氨酸 ( $T_3$ ) 和垂体促甲状腺激素 (TSH) 水平显著下降，但对甲状腺内  $T_4$  和  $T_3$  水平没有明显影响 [114]。一种可能的解释是由于垂体内锰含量积累过多所引起的。

锰还被认为与动脉硬化有关、与造血关系密切、对体内氮平衡可产生影响等[10]。

## 九、生理需要量

正常成年人对锰的需要量，我国暂订标准为 5~10mg/d；国际上推荐的标准为 2.5~7mg/d[10]。美国国家科学院食品与营养委员会 1980 年推荐从膳食中摄入锰的安全量为：0~0.5 岁，0.1~0.5mg/d；0.5~1 岁，0.7~1.0mg/d；1~3 岁，1.0~1.5mg/d；4~6 岁，1.5~2.0mg/d；7~10 岁，2.0~



3.0mg/d；11 岁以上，2.5~5.0mg/d。

动物对食物中锰含量的要求估计为：大鼠，45；小鼠，45；猪，40；牛，20；兔，10；鸟，50mg/kg。

Friedman 等（1987）通过对 7 名男性（19~22 岁）的研究，认为最低需要量为 0.74mg/d；如果考虑其它因素，则应增加到 2.11mg/d。Gajewska 等（1985）调查了婴儿（1 岁）、儿童（3 岁）和成人全天摄入的锰总量，结果为：婴儿，0.45mg（0.22~0.99mg）；儿童，2.43mg（0.81~4.84mg）；成人，5.60mg（2.00~10.14mg）。

据报道，按食品成分评价锰摄取或分析典型食品成分，估计成年人平均锰摄取为 2.6~3.0mg/d。从人的代谢实验数据表明，当成年人日摄取锰为 < 3.0mg/d 时，不能持续达到锰的平衡水平[115~116]。

## 第七节 毒性及毒理

锰中毒比缺锰更具有临床和公共卫生意义，尤其是在矿山、冶炼厂以及与锰及其化合物的生产、使用有关的工厂和附近地区，应引起重视。

### 一、急性毒性

锰及其化合物的毒性不一，锰蒸气的毒性大于锰尘，而锰尘又以自然来源的新鲜粉尘毒性较大，锰合金粉尘的毒性按以下次序递减：锰 > 二氧化锰 > 矽锰[22]。化合物中锰的价态越低，毒性越大[117]。Mn<sup>2+</sup>比 Mn<sup>3+</sup>毒性大 2.5~3 倍；Mn<sup>4+</sup>比 Mn<sup>6+</sup>毒性大 3~3.5 倍，即 MnO > Mn<sub>2</sub>O<sub>3</sub> > MnO<sub>2</sub> > MnO<sub>3</sub> > Mn<sub>2</sub>O<sub>7</sub>。锰与卤素结合后毒性增加，MnCl<sub>2</sub> 的小鼠 LD<sub>50</sub> 为 180~250mg/kg，而 MnO<sub>2</sub> 为 500mg/kg。锰蒸气在空气中氧化成为灰黑色的一氧化锰及棕红色的二氧化锰烟雾，大量吸入可致急性中毒；误服高锰酸钾也可发生急性中毒[118]。

给大鼠气管内注入 10mg 二氧化锰，很快便引起支气管上皮细胞变化和单核细胞反应，14 天后可出现肉芽肿反应。小鼠连续四天吸入二氧化锰，其中 50~60% 的尘粒大小为 0.7 μm，锰浓度为 70mg/m<sup>3</sup>，每天 1~3h，肺的显微镜检查表示炎性浸润，并有轻微水肿和充血；吸入时间越长，其症状越显著。

大鼠一次口服三羰基甲基茂基锰 (MMT) 150mg/kg，6 天内全部死亡，并伴有急性肺血管变化、肝和肾损伤。Penney 等报道[119]，给大鼠注射三羰基茂基锰 (CMT) 48h 内，从尿中回收 13~16%，主要以有机锰的形式存在但并非 CMT，如果实验前先摄入少量 CMT，可减轻实验中摄入 CMT 所产生的毒性。

大量吸入新生的氧化锰烟雾后，人可出现头昏、头痛、恶心、胸闷、咽干、气短、寒战、高热。数小时以至 1~2 天后热退，全身大汗，四肢无力，即锰的“金属烟雾热”[12]。

锰及其化合物对动物的急性毒性的报道很多[120]。据报道，人的锰急性危险量为 250~500g/d，长期摄入安全量为 7.5~30mg/d[115]。表 6—5 列出了锰化合物对哺乳类动物的急性毒性剂量，可供查考。

表 6—5 锰化合物对动物的急性毒性

化合物	动物	途径	剂量		作用 <sup>b</sup>
			mgCompd / kgBWmg	Mn / kgBW	
二氧化锰 MnO <sub>2</sub>	小鼠	皮下注射	500	316	LD <sub>100</sub>
	兔	静脉注射	45	28	LD <sub>100</sub>
氟化锰 MnF <sub>2</sub>	豚鼠	经口	200	118	MLD
	豚鼠	皮下注射	700	414	MLD
氯化锰 MnCl <sub>2</sub>	小鼠	皮下注射	210	59	LD <sub>100</sub>
	豚鼠	皮下注射	180	501	LD <sub>100</sub>
	兔	皮下注射	180	50	LD <sub>100</sub>
	兔	静脉注射	65	18	MLD
	狗	静脉注射	201	56	LD <sub>50</sub>
硫酸锰 MnSO <sub>4</sub>	小鼠	腹腔注射	120	44	LD <sub>50</sub>
高锰酸钾 KMnO <sub>4</sub>	大鼠	经口	1090	380	LD <sub>50</sub>
	小鼠	皮下注射	500	174	MLD
	兔	静脉注射	70	24	LD <sub>100</sub>
高氯酸锰 Mn ( ClO <sub>4</sub> ) 2 · 6H <sub>2</sub> O			410	62	LD <sub>50</sub>
乙酸锰 Mn ( C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) 2 · 4H <sub>2</sub> O	大鼠	静脉注射	16	6.19	LD <sub>50</sub>
	小鼠	经口	3730	837	LD <sub>50</sub>
三羧基茂基锰 Mn ( C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ) ( CO ) 3	大鼠	吸入	120 <sup>c</sup>	32.3 <sup>c</sup>	MLC
	大鼠	经口	20	5.38	MLD
三羧基甲基茂基 锰 C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> · Mn ( CO ) <sub>3</sub>	小鼠	经口	150	40.4	LD <sub>50</sub>
	大鼠	吸入	350 <sup>c</sup>	87.8 <sup>c</sup>	LC <sub>50</sub>
	大鼠	经口	89	22.3	LD <sub>50</sub>
	小鼠	吸入	17 <sup>c</sup>	4.26 <sup>c</sup>	MLC
	小鼠	经口	352	88.3	LD <sub>50</sub>
	豚鼠	吸入	411 <sup>c</sup>	103 <sup>c</sup>	MLC
	豚鼠	经口	905	227	LD <sub>50</sub>
	兔	吸入	411 <sup>c</sup>	103	MLC
	兔	经口	95	23.8	LD <sub>50</sub>
	兔	静脉注射	6.6	1.65	LD <sub>50</sub>
	猫	吸入	223 <sup>c</sup>	55.9	MLC
	狗	吸入	489 <sup>c</sup>	122.6 <sup>c</sup>	MLC

a : 每 kg 体重 mg 化合物。

b : LD<sub>100</sub>——绝对致死量 ; LD<sub>50</sub>——半数致死量 ; MLD——最小致死量 ;  
MLC——最小致死浓度 ; LC<sub>50</sub>——半数致死浓度。

c : mg/m<sup>3</sup>。

## 二、慢性毒性

在工业性接触锰及其化合物后，慢性锰中毒的报道较多。

慢性锰中毒早期以神经衰弱症候群和植物神经功能障碍为主。有头晕、头痛、失眠、疲乏无力、嗜睡等症状，还有明显的记忆力降低、性功能减退、易兴奋、好哭笑等情绪改变。病情进一步发展时，两手摆动不协调，易跌倒、说话不利落（缓慢、口吃等），举止笨拙、面部缺乏表情。晚期病人可表现为典型的锥体外系受损的症状：肌张力增高，呈“铅管样”；肌力减退；表情呆板；眼球运动不灵活；书写困难，字越写越小；走路时表现为前冲步态、转弯、后退时易跌倒。

在接触氧化锰的工人中，可见肺炎的发病率和死亡率增高。锰肺炎以呼吸困难、急性肺泡性炎症为特征，用抗菌素无效。在恢复的病人中未看到慢性的肺部变化，如肺纤维化。

对生活在靠近锰排放工厂的人群进行研究，发现锰接触可累及呼吸系统。对挪威靠近锰铁工厂生活的人群的流行病学调查，发现肺炎的死亡率比对照人群增高 8 倍，发病率增高 4 倍。生活在靠近锰铁工厂的日本小学生，他们的学校离工厂仅 100m 远，其鼻和咽喉的症状比离工厂 500m 的学校的儿童明显增加。

给家兔每天静脉注射氯化锰（1.0~1.5mg/kg）共 32 天，在大多数器官都可见严重的血管变化，特别是肝脏最为明显。注射一周后还出现刺激性的中枢神经系统症状。

我国克山病是一种原因不明的心肌病，许多研究者认为缺硒是克山病发病中的重要因素而不是唯一因素。现已证明，克山病病区外环境中硒低而锰高。有一些报道认为，高锰在克山病发病中可能会起到一定的作用。

王绍军等[121]发现，加入氯化锰后，健康人血氧饱和度显著低于对照组（ $P < 0.01$ ），认为克山病患者血锰升高可能是导致血氧下降、从而引起组织缺氧的因素。对豚鼠的研究已证实， $Mn^{2+}$  易造成心律失常[122]。 $Mn^{2+}$  还被认为可抑制心肌活动[123]。陈晓微等[124]观察到大白鼠摄入含 0.1%、0.3%和 0.5% $MnCl_2$  的饲料后，可对心肌细胞造成损伤。电子显微镜观察到，过量锰可破坏心肌的正常结构，首先表现为线粒体的损伤，即有线粒体的肿大、增生、脊溶解，随着给锰时间的延长，线粒体变化加重以致出现髓磷样结构，类似钙盐沉积颗粒及线粒体破裂。核及肌原纤维变化随给锰时间延长出现从无到有的变化，说明锰的作用是循序渐进的。生物化学研究证明，过量锰还可干扰心肌细胞的能量代谢，使琥珀酸脱氢酶（SDH）和细胞色素氧化酶（CCO）活性受抑制，但酶活性降低出现得较缓慢，也说明锰作用是弱的。锰对心肌的作用虽然较弱，但确有损害作用，因而锰在克山病及其缺氧、缺血性心肌病的发病中可能会起到一定的促进作用，但尚需进行更深入的研究。另有报道，冠心病患者血清锰含量与对照组无差异[125]。

高锰可影响体内胰岛素和糖代谢。此外，肾上腺、生殖器官等也常常受到损害。用锰给大鼠染毒 2~3 天后，精子活动率下降 2~6 倍，精子变形。染毒早期即可发现睾丸间质水肿和充血，曲细精管明显受损；染毒 150 天时，可见曲细精管变性，生精上皮细胞解离、脱落，许多精子细胞发生明显变性，核明显固缩，在曲细精管内精母细胞大量减少，这种损害是不可逆的。而在

形态学改变之前即已发生组织生化变化，如琥珀酸脱氢酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、2,4-黄递酶等活性下降，酸性磷酸酶、2,3,3'-羟固醇脱氢酶等活性增加。用 0.05g/kg 高锰酸钾长期给予未成年雄性大鼠，结果使该大鼠性成熟期发生不育。接触锰的男工，其妻子的自然流产率、死胎率增加，流产率随她们的丈夫接触锰的时间增加而升高，也发现接触锰女工的自然流产率、早产率等均增加[126]。

然而更多的研究是着重于锰对脑组织代谢及功能的影响。

### 三、对脑组织的毒性影响及毒理

锰中毒所影响的器官主要是脑，这可能是由于锰在脑中的生物半衰期较长而从脑运输到其它组织较慢的缘故。

锰中毒主要病变在豆状核的苍白球、尾状核和丘脑，出现退行性改变和胶样变性，大脑、小脑亦有类似变化；并伴有脑血管充血、内皮细胞肿胀、血栓形成等足以引起脑供血不足的变化[11, 77]

锰中毒时产生锥体外系症状的重要原因之一是多巴胺等神经递质减少。酪氨酸在酪氨酸羟化酶作用下生成左旋多巴，并在左旋多巴脱羧酶催化下生成多巴胺；又在单胺氧化酶(MAO)和儿茶酚甲基转移酶作用下生成高香草酸(HVA)；继而在多巴胺-β-羟化酶作用下生成去甲肾上腺素。短期锰染毒可激活酪氨酸羟化酶，因此多巴胺、去甲肾上腺素含量增加；而长期用锰染毒时，则酪氨酸羟化酶的活性受抑制，致使多巴胺、去甲肾上腺素减少。MAO的活性也受锰的影响，而多巴胺代谢物HVA减少，锰影响多巴胺-β-羟化酶的活性，使去甲肾上腺素生成减少，进而使其代谢产物3-甲氧-4-羟苯乙二醇减少。此外，5-羟色胺和它的代谢产物5-羟吲哚醋酸也减少。多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺是重要的神经递质，是抑制性突触递质，具有对抗乙酰胆碱的作用[77]。

锰对线粒体有特殊的亲和力，在富有线粒体的神经细胞和神经突触中，可抑制线粒体三磷酸腺酶和溶酶体中的酸性磷酸酶活力，从而影响神经突触的传导能力[97]。

给大鼠腹腔注射 2.2mgMnCl<sub>2</sub>/kg, 120 天后，发现大脑、小脑及脑实质其它部位锰含量分别上升 37、55 和 135%。同时，脑内各个部分的 DNA 和 RNA 水平下降，而 RNA 酶活性增加。另有报道，给大鼠腹腔注射硫酸锰(6mgMn/kg)，脑锰浓度增加约 2.5 倍，并且在脑内可见琥珀酸脱氢酶、乳酸脱氢酶、酸性和碱性磷酸酶活性下降。锰还可引起脑和睾丸内部非蛋白巯基水平下降和谷胱甘肽还原酶活性降低。

锰可影响胆碱酯酶的合成，使乙酰胆碱蓄积，因而锰属于拟胆碱样物质。Jam 认为，锰染毒 2~28 个月大鼠中脑的胆碱酯酶活性减少 22%，纹状体内胆碱酯酶活性减少 44.48%，脑内胆碱乙酰转移酶活性也减低。乙酰胆碱蓄积与慢性锰中毒出现麻震颤麻痹有关[127]。

锰还可增加大鼠脑内苯并[a]芘羟化酶和 7-乙氧基香豆素去乙基酶活性，增加量最多的为海马、桥脑和尾状核，但线粒体内 L-氨基-L-酮戊酸合成酶活性显著下降；摄入锰后第 7 天，尚可观察到微粒体内血红素氧酶活性受到抑制[128]。

Donaldson 等(1980)认为，锰增加了多巴胺的自动氧化作用，多巴胺

(DA)、去甲肾上腺素等儿茶酚胺在无酶催化的情况下可以发生自动氧化，并产生自由基( $O_2^- \cdot OH$ 、 $H_2O_2$ 、半醌和醌自由基)中间产物，它们与锰的神经损害有密切联系。在体内锰可作为 Mn-SOD 的辅因而参与超氧化物的清除，抑制脂质过氧化。而过量的 Mn( )与超氧化物作用产生大量的稳定 Mn( )。Mn( )氧化 DA、去甲肾上腺素作用很强，故锰的神经毒性与 Mn( )复合物的形成有关，它能更迅速地将 DA 氧化，从而形成自由基，因此锰中毒也可能通过催化 DA 自动氧化产生毒性中间产物而实现。Barbeau 认为，锰可作为一个“触发因子”(triggerfactors)作用于 DA 能神经突触，而促进 DA 转化，使 DA 合成加速，通过锰-多巴胺相互作用，可使黑质的神经元内形成大量的自由基，破坏神经细胞。细胞的死亡使合成 DA 的细胞数目减少；通过反馈机制，又使存活的神元功能增强，合成 DA 的速度加快，结果仍有利于自由基的形成[129]。John 认为，正常情况下，超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、多巴胺本身保护神经元不受多巴胺氧化产物的影响[13]。在高锰状态，多巴胺神经元内锰量增加，保护能力降低，GSH、GSH-Px 酶、GSSG-还原酶、过氧化氢酶活性降低，r-谷氨酰半胱氨酸转肽酶的活性增强，导致多巴胺神经元内出现自由基。

Shukla 和 Chandra (1981) 观察到，离体实验中，随着脑锰浓度的增加，脑脂质过氧化作用下降，非酶脂质过氧化作用被认为对维持脑内氧化还原电位以及在膜的变化中起着重要作用，因而锰对其所产生的抑制作用可能会导致组织损伤。脑锰主要贮存于色素沉着结构中，如黑素细胞。如果过量锰积累于黑素细胞内，特别是当存在象吩噻嗪这样的化合物时，会增加黑素细胞内半醌基浓度，从而可能影响多巴胺的代谢；而多巴胺代谢异常是慢性锰中毒的一种特征。

前已述及，有报道高锰可能与癫痫有关，还可影响智力等。

世界卫生组织(WHO)收集了锰的空气浓度与神经症状表现的资料，估计了神经损伤的危险，认为若空气中锰浓度低于  $2mg/m^3$  则无损伤的表现。

锰中毒患者可用多巴前体——L-多巴治疗，因其可通过血脑屏障，明显改善症状。这种药需长期服用，因为停药后病情可复发。

关于锰对脑组织，特别是对中枢神经的影响报道较多，其中一部分已列于本章参考文献内[130~134]。

#### 四、致癌、致畸和致突变效应

石棉是一种致癌物，其中含有强致癌化合物——苯并[a]芘。Beach 等(1982)认为，锰通过抑制苯并[a]芘的分解而具有促癌作用。Watanabe 报道，多锰矿地区人群中前列腺癌发病率增高。锰与直肠癌成正相关，锰与钴对食管癌有协同作用。乳腺癌、胃癌等患者头发中锰、铁高于对照组。然而，确定锰具有致癌或促癌作用尚需更多的证据。

前已述及，缺锰可引起畸形，但还没有证据说明过量锰将引起人体或动物出现畸变。实验已证实，雌性大鼠从断奶起直至整个妊娠期，饲料中补充剂量为  $4 \sim 1004mg/kg$  干重的锰，无论哪一种剂量均未观察到畸变。但许多实验表明，高浓度锰是强致突变剂。

苏德明等[135]观察到接触锰的工人，其外周血淋巴细胞姐妹染色体单位

互换 (SCE) 频率及微核率非常显著高于对照组 ( $P < 0.001$ )。

高浓度锰可影响核和线粒体基因。Mn ( ) 的致突性可能是由于其具有影响许多聚合酶和核酸酶能力, 虽然适量锰对于某些聚合酶和核酸酶的正常活性是必要的, 但浓度过高则会改变另一些酶的特征。由于锰对 DNA 聚合酶的影响, 因而高锰诱发致突作用的部分原因是降低了 DNA 合成、复制的精确性 [136 ~ 137]。Falchuck 等 (1978) 的实验结果表明, 过量锰可影响 RNA 的碱基组成, 尤其是在缺锌的条件下影响更大。

缺锰是否会致突尚不清楚。Wilburg 和 Neuman (1957) 根据离解常数认为, DNA 与锰的结合比与其它金属离子结合得更牢固。因此, 锰不足则可引起 DNA 构象发生变化, 从而降低其转录的精确性, 但这种推测尚未得到证实。

## 第八节 分析测试方法

关于生物样品中锰含量的分析测定方法很多。比较通用而且灵敏度又高的仪器分析方法是原子吸收光谱法(AAS)，尤以石墨炉原子吸收光谱法(GF-AAS)灵敏度更高，可达 ng/g 级[138 ~ 140]。此外，催化分光光度法以及极谱法等测定锰的灵敏度也可达 ng/g[141, 142]。

在生物样品中，尤其是人发、血、尿样中锰含量的报道很多。有报道，血锰含量可代表体内锰水平[143, 144]，血尿、尿锰可作为接触指标[145]。

关于锰酶的活性测定、分离及结构分析方法也有许多报道[146 ~ 149]，尤其以 Mn - SOD 的报道为多。

赵厚安和方允中[34]对测定 Mn - SOD 活性的 5 种方法进行了比较，认为化学发光法和光化学扩增法不适用于该酶活性的测定。亚硝酸盐形成法灵敏度比其它几种方法均高，且专一性强、重复性好、结果稳定、操作简便，不需要特殊仪器，是一种较好的测定 Mn - SOD 活性的方法。



第七章 铁 Iron  
王夔 薄云红  
WangKuiBoYunhong

## 第一节 铁的元素化学

### 一、概述

铁的原子序数为 26，位于第一过渡系的中央，与其后的钴和镍构成铁系元素。三者有一定的相似性。由于镧系收缩，在周期表中位于铁以下的钨和钼与铁很少相似性。铁原子的电子排布为 $[\text{Ar}]3d_64s_2$ 。和其它过渡元素一样， $(n-1)d$  电子可以参与成键，所以有不同氧化态。在地球表面，主要的稳定氧化数为+2 和+3。后面将要讲到，在生物体内铁还可以以+4 和+5 氧化数存在，但必须与氧结合成铁氧基 $(-\text{Fe}(\quad)\text{O})$ 或 $(-\text{Fe}(\quad)\text{O})$ 。除此之外，-2、0、+1 和 +6 等氧化数都可能出现。其中，+1、-2 和 0 氧化态常在羰基配合物中出现，而高氧化态除铁氧基外，也可以含氧酸根形式出现。不过，在水溶液中能稳定存在的只有  $\text{Fe}(\quad)$  和  $\text{Fe}(\quad)$ 。

由于铁在地表中含量高，而且  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  易被焦炭在并不很高的温度下还原成金属铁，所以从战国时代起我国就掌握了还原法炼铁的技术。它的特殊性质吸引了我们的祖先，因此在人类历史中，可以追溯在青铜器之后就进入了铁器时代，世界各古代文化系统基本如此。

表 7—1 铁离子的基本性质

性质	$\text{Fe}^{3+}$	$\text{Fe}^{2+}$
电子电荷	+ 3	+ 2
离子半径 (Å)	0.67	0.83
电子构型	d5	d6
自旋态	高或低	高或低
易配位的配体	硬碱 (氧配位)	中间碱及软酸 (氮、硫配位)
水合热 (kJ / mol)	- 1720	468
水合离子的 pK1	2.2	9.5
pK2	3.3	
水解聚合趋势	很高	低
在 pH = 7.0 水溶液中水合离子的最高可达浓度 (mol/dm <sup>3</sup> )	$10^{-18}$	$10^{-1}$

铁的基本性质表现了活泼金属的性质。它溶于酸而置换酸中的氢，在温度高时甚至置换水中的氢。浓氧化性酸可以使铁钝化。铁的活泼性还表现在容易表面氧化上。特别是接触水蒸气和电解质时，很容易生“锈”。

金属铁或氧化铁溶于酸生成铁盐。非氧化性酸 (如盐酸或稀硫酸) 溶解金属铁时，形成亚铁盐，在空气中，亚铁盐或多或少地变成铁盐。所以，在亚铁盐溶液中，总是  $\text{Fe}(\quad)$  与  $\text{Fe}(\quad)$  共存的。

铁化合物中难溶于水者很多 (氧化物、氢氧化物、硫化物、磷酸盐等等)，与它们接触的水溶液中总要有  $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{3+}$  存在。它们的溶度积和溶液的 pH 和其它组分决定  $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{3+}$  以及其它  $\text{Fe}(\quad)$  和  $\text{Fe}(\quad)$  配合物的浓度。例如，从酸雨到胃液等都可以溶解有较多的铁。

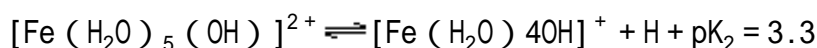
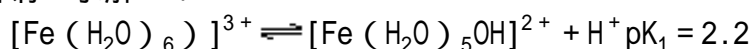
在水溶液中，铁化合物的性质都是  $\text{Fe}^{2+}$  或  $\text{Fe}^{3+}$  的性质。 $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{3+}$  的基本性质见表 7—1。

## 二、铁的溶液化学

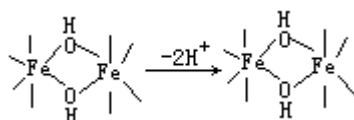
铁化合物具有丰富多采的生物功能，所有这些功能都是以它们特有的水溶液化学为基础的。在第一过渡系中，唯独铁可以在生理条件下同时有两种稳定氧化态、有合适而且可调的氧化还原电位，以及它们的自旋态、立体构型和对配体的适应性。

### (一) 铁离子的水解、聚合、沉淀 [1]

$\text{Fe}^{3+}$  只能在强酸性水溶液中以水合单核铁离子 ( $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ ) 形式存在。由于  $\text{Fe}^{3+}$  的电荷/半径比大，对配位结合的水分子的极化使后者解离而发生所谓“水解”：



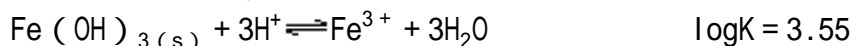
pH 越高，水解就越完全。在  $\text{pH} > 2$  的水溶液中，就有显著量  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_5\text{OH}]^{2+}$  存在。除单核水解产物外，它们还可以聚合成不同聚合度的多核配合物，如  $\text{Fe}_2(\text{OH})_2^{4+}$ 。这些聚合物中，两铁核之间由  $\text{OH}^-$  桥接，称为羟桥配合物。在放置时，羟桥配合物中的  $\text{OH}^-$  可失去质子变成热力学上更稳定的氧桥配合物：



它们可以如此聚合下去，直到形成固态水合氧化铁。

从有关热力学常数 (表 7—2) 可见，聚合物比单核配合物稳定，所以在放置时，含  $\text{Fe}^{3+}$  的水溶液中的  $\text{Fe}^{3+}$  总是趋于聚合。聚合度与溶液的 pH 有关，pH 越高，聚合度越高。在  $\text{pH}=2$  以上，即有二核配合物存在。随 pH 增加，先是聚合度增高，而后形成含高聚物凝胶 (如  $\text{Fe}_{12}(\text{OH})_{34}^{2+}$ )，最后析出氢氧化铁沉淀。在可溶性高聚物与沉淀之间没有截然的界限。可溶性高聚物的表观分子量可达  $10^5$  数量级，每个分子中有上千个铁原子，相互由  $\text{OH}^-$  或  $\text{O}^{2-}$  桥接。它和氢氧化铁凝胶没有根本区别。

如表 7—2 数据所指出的，表征“氢氧化铁”溶解平衡的溶度积与“氢氧化铁”的形式有关。通常所讨论的氢氧化铁指无定形氢氧化铁，它的  $\text{p}K_{\text{sp}}$  38，基本上不溶于水，但它既可溶于酸：



也可溶于碱：

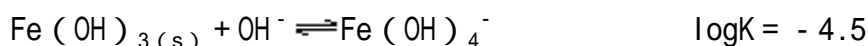


表 7—2 与  $\text{Fe}^{3+}$  水解、聚合、沉淀有关的热力学参数

(25 ,  $I = 0$ )

反应式	水解常数 logK
$Fe^{3+} + H_2O \rightleftharpoons FeOH^{2+} + H^+$	2.2
$FeOH^{2+} + H_2O \rightleftharpoons Fe(OH)_2^+ + H^+$	3.5
$Fe(OH)_2^+ + H_2O \rightleftharpoons Fe(OH)_3 + H^+$	6
$Fe(OH)_3 + H_2O \rightleftharpoons Fe(OH)_4^- + H^+$	10
$2Fe^{3+} + 2H_2O \rightleftharpoons Fe_2(OH)_2^{4+} + 2H^+$	2.9
$2FeOH^{2+} \rightleftharpoons Fe_2(OH)_2^{4+}$	3.2
$3Fe^{3+} + 4H_2O \rightleftharpoons Fe_3(OH)_4^{5+} + 4H^+$	6.3
溶度积 (PKsp)	
$\frac{1}{2}Fe_2O_3(s) + \frac{3}{2}H_2O = Fe^{3+} + 3OH^-$	
$Fe_2O_3 = Fe_2O_3$	41.7
$- Fe_2O_3$	38.8
$FeO(OH)(s) + H_2O \rightleftharpoons Fe^{3+} + 3OH^-$	
$FeO(OH)_5 = FeO(OH)$	41.7
$FeO(OH)$	~ 36
$FeO(OH)$	38.7
无定形 $Fe(OH)_3$	37.1 ~ 39.0

因此，从强酸性溶液开始逐渐升高 pH 时，表观上可见颜色先变成茶色，丁德尔现象增强，溶胶形成；然后出现沉淀。继续调高 pH 到 13~14 以上，又可见到沉淀开始溶解。

由于上述过程，溶液中的 Fe( ) 浓度与 pH 和溶液中共存的配体有关。在 pH=7.4，Fe<sup>3+</sup> 最高也不过 10<sup>-18</sup> mol/dm<sup>3</sup>。按这个计算，把一个成人体内贮存的 4g 铁简单地溶在细胞内、外液中，需要几十万升，显然这是不可想象的；其所以能把这么多铁维持溶解状态，则靠体液中存在的其它物质，包括能与 Fe<sup>3+</sup> 配位的大、小分子配体和某些亲水性多聚电解质。前者把 Fe<sup>3+</sup> 变成可溶性配合物，后者能结合在“氢氧化铁”微粒表面从而使后者增溶。所以，实质上尽管“溶”在液相里的铁总量多了，但游离的 Fe<sup>3+</sup> 并未能增加，而且比在水溶液中的游离 Fe<sup>3+</sup> 还少。

多年的实践表明，有配位能力的阴离子都能抑制水解沉淀反应进行。对一系列配体的比较研究说明，若以开始聚合和开始沉淀的 pH 高低为抑制能力高低的判据，则 DTPA 或 EDTA 等氨羧络合剂在配体/铁摩尔比高时，有较强的络合铁、抑制聚合沉淀的作用；而邻苯二酚二磺酸和柠檬酸等在摩尔比 1/2 时，仍有明显的抑制作用[2]。现在，通过分光光度法和磁化学方法研究了解，在“柠檬酸铁”溶液中，Fe<sup>3+</sup> 仍然处于聚合态。电子显微镜观察也说明，在“柠檬酸铁”溶液中，铁以聚合成的微球形式存在，而柠檬酸的配位使这些微球聚沉极为缓慢[3]。

多元醇（如山梨醇）类多年来与柠檬酸合用使 Fe( ) 留在溶液里，并认为多元醇有抑制 Fe<sup>3+</sup> 水解聚合的作用。实际上，若在一般 pH 下把多元醇与 Fe( ) 溶液混合，所得溶液中 Fe( ) 的聚合度以及存在状态与未加多元醇时相差不多，只有在极强碱性（pH=14）的多元醇或多糖溶液中混合 Fe<sup>3+</sup> 和多元醇，才能得到相应的配合物[4]。在一般 pH 下，在含柠檬酸及 Fe( )

的溶液中加入多元醇时，后者与柠檬酸表现协同作用。在不加多元醇的柠檬酸-Fe( ) 溶液中加碱把 pH 调高时，在中等酸度的酸性范围内出现沉淀，只有在 pH 继续增加时才又溶解。多元醇可以使这一沉淀区消失，保证在把 pH 调高时不会沉淀[5]。

在强碱性介质中，多糖和 Fe( ) 离子配位结合，再把介质调回到 pH=7 左右都可以不生成沉淀，聚合度也低[4]。

羟肟酸类[6]、酰肼类(异烟酰肼[7]) 都有抑制 Fe<sup>3+</sup>水解聚合的作用。

上面的讨论都是热力学的，而水解、聚合是一个慢过程，所以单从热力学考虑所得结果未必符合实际。从动力学来说，当我们在含 Fe<sup>3+</sup>溶液中加入碱引发水解聚合时，可以用光度法和光散法测定反应动力学，跟踪反应过程。先可见到原在大于 800nm 的吸收峰蓝移到小于 400nm，并在 470nm 出现肩峰(表示水解聚合)，此时光散射增加，然后析出沉淀。在沉淀析出前的光散射变化反映聚合度增加及形态学改变。可以画出 Fe<sup>3+</sup>水解、聚合、沉淀的全过程及每步的速度，如图 7—1 所示[1]。

由图可见，基本步骤有三：先是配位水解离的快反应，然后是较慢的聚合，最后是更慢的析出固体的过程。

图 7—1 中只给出“硬化”的聚合物与 H<sup>+</sup>作用恢复单核配合物的数据。实际上，所有物种都可因结合 H<sup>+</sup>而复原。不同水解物种的加质子降解反应的反应速度相差很多。Fe<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub><sup>4+</sup>、环状 Fe<sub>6</sub>(OH)<sub>12</sub><sup>6+</sup>及 FeO(OH) 微晶(含 10<sup>3</sup> 个 Fe) 在 2mol/dm<sup>3</sup>HCl 中的降解 1/2 的时间为 10<sup>-4</sup>、0.05 及 4 × 10<sup>3</sup>s(25 )。

上述各步反应中，决定溶液中铁的存在状态的不只是 pH，还包括调 pH 的方法，因为调 pH 的方法决定几个关键性的反应速度。例如，在重量分析的均相沉淀法中，利用尿素水解缓慢供给 OH<sup>-</sup>，可以得到聚合度高的水合氧化铁沉淀；而如在 Fe<sup>3+</sup>溶液中加入 NaOH 迅速调高 pH，则得到无定形氢氧化铁凝胶。这里，聚合速度和成核速度起决定作用。

配体和其它影响 Fe<sup>3+</sup>水解聚合的化合物不只从热力学上抑制，也从动力学上影响反应，Erni 等发现，多元醇、多糖和多羟基羧酸对水解聚合的影响与溶液制备的经过有关。例如，在多糖的强碱性(pH=3) 溶液中迅速混合 Fe<sup>3+</sup>溶液时，可以形成单核配合物。把这个溶液调到 pH=7 虽会聚合，但聚合度很低，不易析出沉淀。如果象过去所设想的，在一定 pH 慢慢混合 Fe<sup>3+</sup>和配体或在 Fe<sup>3+</sup>及配体混合液中慢慢加碱，得到的却是不稳定的聚合物和较多的“氢氧化物”颗粒。

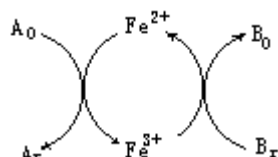
Cl<sup>-</sup>是一种常见的生物配体，虽然可以与 Fe<sup>3+</sup>形成 FeCl<sub>n</sub><sup>(n-3)-</sup>配合物，但不足以抑制水解和聚合。从化学上讲，在 1 pH 2 范围内有 Cl<sup>-</sup>存在下(相当于胃酸)，慢慢的微小的 pH 上升虽使“氢氧化铁”析出，但成核速度很慢，可以形成微晶，这些微晶逐渐长大。若迅速把 pH 由 1 调到 2.5 使成核速度加快，则形成小的多核物种，然后变成凝胶，随着是一个极为缓慢的结构重组过程，可延续若干年。

Fe<sup>2+</sup>的电荷/半径比小，不象 Fe<sup>3+</sup>那样容易水解(配位的 pK ~ 9.5)。虽然在 Fe<sup>2+</sup>水溶液中可以测出 FeOH<sup>+</sup>、Fe(OH)<sub>2</sub><sup>+</sup>等物种，但主要存在形式是单

核的 $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ 。即使在  $\text{pH}=7.4$  的水溶液中， $\text{Fe}^{2+}$  的最高平衡浓度可达  $10^{-2}\text{mol}/\text{dm}^3$  ( $\text{Fe}^{3+}$  只有  $10^{-18}\text{mol}/\text{dm}^3$ )。pH 再升高时，可以析出氢氧化亚铁沉淀 ( $\text{p}K_{\text{sp}}=13.05$ )。因为  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  比  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  溶解度大的多，所以在自然界中很少遇到单纯  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  沉淀问题。但是，在有氧环境中，氧化与水解相互促进，同时发生。

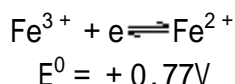
## (二) 氧化还原 [8]

铁的生物功能之一是充当电子传递体。利用  $\text{Fe}(\text{II})$  和  $\text{Fe}(\text{III})$  之间的往复转变，从某一反应物中获得电子，再传给另一反应物：



在金属离子中，有许多可以得失电子，为什么自然界选择了铁？这和它的基本性质有关。

第一，由于  $\text{Fe}(\text{II})$  与  $\text{Fe}(\text{III})$  间相互转化的  $G^0$  小，所以下列半反应的  $E^0$  不高不低：



这个电位刚好落在水溶液中的两个界限电位 ( $E_{\text{H}_2^+/\text{H}_2}^0$  和  $E_{\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}}^0$ ) 之间。

这说明， $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{3+}$  都可以在水溶液中稳定存在。与之相比， $\text{Cr}(\text{II})/\text{Cr}(\text{III})$  电位太低， $\text{Co}(\text{II})/\text{Co}(\text{III})$  电位太高。虽然  $\text{Mn}(\text{II})/\text{Mn}(\text{III})$  和  $\text{Cu}(\text{I})/\text{Cu}(\text{II})$  的电位可与铁比，但  $\text{Mn}(\text{II})$  和  $\text{Cu}(\text{I})$  容易歧化。因此， $\text{Fe}(\text{II})$  与  $\text{Fe}(\text{III})$  间的氧化还原成为最适合生物要求的。当然，铜、锰等也可以成为生物电子传递体的中心金属离子。

铁的氧化还原的第二个特点是可实现单电子氧化还原。生物体内的基本氧化还原反应是用氧把摄入的食物中的有机物氧化，最终形成  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$ ，并释放能量。在这一反应中，一个氧分子虽然最终获得 4 个电子，但由于自旋限制，这一反应是动力学惰性的，需要把氧活化。此外，如果氧直接把还原性底物一次氧化并放出能量，就不能充分利用自由能，不能分份存贮自由能，需要把这个反应分成几个阶梯一步一步走（见第五节），自然界利用了  $\text{Fe}(\text{II})$  既可与  $\text{O}_2$  配位又能被氧氧化的性质、铁配合物中  $\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$  电位的可调性以及  $\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$  单电子传递的性质完成这一工作。此外，铁的单电子传递还使它参与活性氧自由基的形成与转化，这是生命过程中一组既具有其必要性又有其损伤性的反应（见后）。

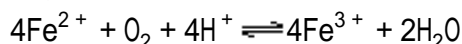
氧化还原与水解的相互制约和配合也是铁离子的特性。在接触空气的水溶液中， $\text{Fe}(\text{II})$  和  $\text{Fe}(\text{III})$  的存在状态由氧化还原电位和 pH 共同决定。

在酸性很强 ( $\text{pH} < 2$ ) 的溶液中， $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{3+}$  直接建立平衡，但  $\text{Fe}^{2+}$  不易氧化 ( $\text{pH}=1.5$ , 1 个大气压下,  $[\text{Fe}^{3+}]/[\text{Fe}^{2+}]=10^6$ )。随着 pH 增加， $\text{Fe}^{2+}$  氧化趋势增加，而  $\text{Fe}(\text{II})$  则以单核或多核配合物形式存在。到  $\text{pH}=4$ ， $\text{Fe}^{2+}$  的氧化趋势因其氧化产物为氢氧化铁而急剧增强。在 pH 增加到 10 左右， $\text{Fe}^{2+}$  已不能存在，是  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  与  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  建立平衡。

从以上讨论可以看出， $\text{Fe}^{2+}$  的氧化与  $\text{Fe}^{3+}$  的水解的相互制约关系；而从

动力学上说, Fe<sup>3+</sup>的水解催化 Fe<sup>2+</sup>和 O<sub>2</sub> 的反应。

Fe<sup>2+</sup>在水溶液中接触空气时发生的自氧化作用是非常重要的反应：



这个反应的机理还不十分清楚。动力学研究结果表明, 在简单的水溶液中, Fe<sup>2+</sup>的自氧化速度定律可写做：

$$\frac{d[\text{Fe}^{2+}]}{dt} = K_p [\text{Fe}^{2+}] [\text{OH}]^2 \cdot p_{\text{O}_2}$$

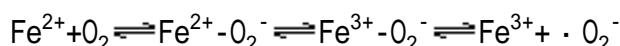
$$K_p = 8 (\pm 2.5) \times 1013 / \text{min} \cdot \text{atm} \cdot \text{mol} (20 \quad )$$

可能的反应机理是 O<sub>2</sub> 先与 Fe<sup>2+</sup>配位形成 Fe( ) O<sub>2</sub> 配合物, 然后通过 O—O 桥接形成中间配合物 Fe( )—O—O—Fe( ), 后者转化为 Fe( )—O<sub>2</sub><sup>2-</sup>—Fe( ), 最终形成游离 Fe<sup>3+</sup>。

自氧化速度与 OH<sup>-</sup> 浓度平方成正比, 碱性越强, 氧化越快。大约每改变 1 个 pH 单位, 反应速度增加 100 倍。在 pH > 6.0 时, 天然水中的 Fe<sup>2+</sup>迅速变成 Fe( ) 而沉淀。在富有 SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、Cl<sup>-</sup> 的海洋水中, 上述反应变慢, t<sub>1/2</sub> 以分计。

在 Fe<sup>2+</sup>与 O<sub>2</sub> 的相互作用中还有一组重要反应, 即它所参与的活性氧自由基的形成与转化[9]。

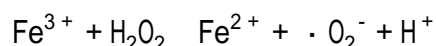
实际上, Fe<sup>2+</sup>溶液自氧化过程中就有超氧离子 (·O<sub>2</sub><sup>-</sup>) 形成：



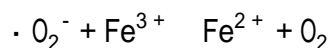
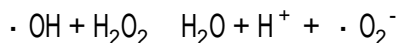
不过, 这样形成的 ·O<sub>2</sub><sup>-</sup> 很少, 而且 ·O<sub>2</sub><sup>-</sup> 很不稳定, 所以无论从化学还是从生物学方面都没有什么意义。

更重要的亚铁盐参与的自由基形成反应是 Fenton 反应。1894 年, Fenton 提出 FeSO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 混合物 (Fenton 试剂), 能使许多有机化合物羟基化 (如由苯变成苯酚)。在这一反应中, 有羟自由基 (·OH) 形成：

Fe<sup>2+</sup> + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → Fe<sup>3+</sup> + ·OH + OH<sup>-</sup> ·OH 是直接羟基化试剂。反应生成的 Fe<sup>3+</sup> 可以被 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 还原成 Fe<sup>2+</sup>, 而再与新的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 反应：



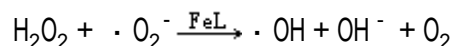
同时发生的反应还可能有：



如果有可被羟基化的底物存在, ·OH 与底物作用, 否则其结果只是铁催化下的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 分解。

Fenton 反应的反应速度相当快, 二级反应速度常数为 76/mol · s。按这个常数计算, 在细胞那样小的体积内, 每秒内可产生 46 ~ 458 个 ·OH。

把 Fe<sup>2+</sup> 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和 Fe<sup>3+</sup> 与 ·O<sub>2</sub><sup>-</sup> 的反应相加所得的反应为：



这一反应在生物体内可能是重要的 ·OH 自由基源, 称为铁催化的 Haber - Weiss 反应, FeL 为 Fe( ) 或 Fe( ) 的盐或简单化合物。这样生成的 ·OH

自由基对生物系统可造成强烈的氧化性损伤。

最后要说明的一个问题是：在生物体系中有时会形成含铁氧基 (FeO—) 的中间化合物。在这种铁氧基中，铁的氧化数为+4 或+5。在试管里，用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 或 Cl<sub>2</sub> 在强碱性溶液中氧化 Fe( ) 及 Fe( ) 时，可形成 Fe( )。这是因为 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 是二电子氧化剂，所以由 Fe( ) 和 Fe( ) 形成 Fe( ) 形成和 Fe( ) 都是可能的。此外，Fe<sup>2+</sup> 被臭氧氧化成 Fe( ) 的反应也生成 Fe( ) = 0 化合物：



在生物体内往往通过 Fe( ) 配合物催化过氧化物的还原而形成 Fe( )O。

如



### (三) 铁的配位化学

Fe<sup>3+</sup> 电荷/半径比高，球形对称，是硬酸离子，所以与硬碱配体形成稳定配合物（主要是以氧为配位原子的基团）。Fe<sup>2+</sup> 是中间酸离子，所以优先与氮原子配位，有时也与硫原子配位。在生物系统中，许多种多齿配体可以形成螯合物而稳定化。这种情况下的配位原子可以是 N、S 和 O 同时配位。表 7—3 列举生物体系内常见的铁螯合基团和其代表性配体。

表 7—3 生物体系中的铁配体

Fe <sup>3+</sup> + 配体	
邻苯二酚结构	如肠螯铁素 ( enterobactin )，儿茶酚胺类
羟基-羧基结构	如柠檬酸
多醇羟基结构	如糖及多元醇
缩合磷酸结构	如 ATP
卟啉结构	如细胞色素类
异羟肟酸结构	如去铁敏
Fe <sup>2+</sup> 配体	
二芳香杂环氮	如邻二氮菲、联吡啶
卟啉结构	如血红蛋白中的卟啉区

在体液中还有一些能与 Fe( ) 或 Fe( ) 结合的小分子配体，如 Cl<sup>-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup> 等。

除去作为 Lewis 酸，Fe<sup>2+</sup> 和 Fe<sup>3+</sup> 都能从成键的电子给体获得电子外，在配体有可供占有的轨道时，它们都能通过形成反馈键使配合物稳定化。

Fe<sup>2+</sup> 及 Fe<sup>3+</sup> 配合物主要都是六配位、八面体（或拟八面体）结构。在八面体配位场中，这两种氧化态 (d<sup>5</sup> 和 d<sup>6</sup>) 都有高自旋和低自旋两种状态，要看配体场强弱。例如，[Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>3-</sup> 及 [Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>3-</sup> 都是低自旋的，而 [Fe(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup> 和 [Fe(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> 都是高自旋的。有些含铁蛋白质（如铁硫蛋白）



中的铁是四配位、四面体结构。在四面体配位场中, Fe( ) ( $d^5$ ) 只能是高自旋的, 有 5 个单电子, 而 Fe( ) ( $d^6$ ) 有 4 个。

概括地说, 铁的氧化数、配位构型、配位原子的本质(软硬度、场强)等因素共同决定 Fe( ) 与 Fe( ) 配合物的相对稳定性。例如,  $F^-$  可以与  $Fe^{3+}$  优先配位, 而且带负电荷, 可以使  $E_{Fe^{3+}/Fe^{2+}}^0$  由 +0.77V 降到 +0.4V, 使  $Fe^{3+}$  稳定化。若配体为电中性、强场配体(如邻二氮菲), 则  $E^0$  更正(1.14V), 使  $Fe^{2+}$  稳定化在低自旋八面体结构。这时晶体场稳定化能高。

我们可以用上述思考方式分析一下  $Fe^{2+}$  为什么能与  $O_2$  配位而不被氧化。一个氧分子与 Fe( ) 形成六配位、八面体配合物  $FeL_5O_2$  时, Fe( ) 的  $e_g$  和  $t_{2g}$  轨道分别与  $O_2$  的一个 和一个反键 轨道形成 和 键。与此同时, 由 Fe( ) 向  $O_2$  的电子反馈使配合物稳定化[10]。Fe( ) 与  $O_2$  配位后, 由于电荷转移使 Fe( )— $O_2$  向  $Fe^{3+}$ — $O_2^-$  形式转化, 键合的离子性增加, 在水介质中容易解离成  $Fe^{3+}$  和  $\cdot O_2^-$ 。因此, 在 Fe( ) 化合物与  $O_2$  配位时, 氧合与氧化是一对矛盾。生物体内有许多卟啉铁配合物, 有些以氧合为主, 有的以氧化为主, 各自的生物功能不同。

铁的配合物形成反应在生物体内所发挥的作用包括  $Fe^{3+}$  离子的清除、铁在体内的分布和转运等。所有这些过程都与两个基本反应有关: 一是铁与配体作用形成配合物; 二是铁配合物与另一配体间发生配体取代。实际上, 第一个反应也是配体取代, 被取代的配体是溶剂分子——水。1

配体取代反应可表示为



它是所有配位反应的基础, 其中, X 和 Y 两种配体可以有一种是水。配体取代反应的机理可概括为三种形式: 解离机理 ( $S_{N1}$ , 或称 D 机理)、加合机理 ( $S_{N2}$  或称 A 机理) 和交换机理(或称 I 机理)。

在 X 与 Y 中有一种是蛋白质或其它生物大分子的情况在生物体系中广泛存在, 其本质是大、小分子配体间竞争金属离子。如 Fe( ) 的小分子配合物 ( $FeL$ ) 与去铁转铁蛋白 (Tf) 相互作用, 前者把  $Fe^{3+}$  传递给转铁蛋白:



$$n=1 \text{ 或 } 2$$

由于大分子的特点, 这类反应多为 A 或 I 机理。

在 D 机理中, 被取代配体先解离, 留出空位, 使取代配体 Y 得以进入空位。在这种情况下, 第一步反应为限速步骤, 第二步反应较快。决定反应动力学的主要是 X 和金属离子。X 的电荷越少, 体积越大, 反应速度越快。在 A 机理中, Y 先进入而形成中间三元配合物, 然后解离。这时, 决定速度的是三元配合物的解离。在 I 机理中, X 离开内界与 Y 进入内界同时发生。实际上, I 机理是 A 机理与 D 机理的中间机理。当 X 的离去比 Y 的进入稍快些, 即接近 D 机理的 I 机理 ( $I_D$ ); 反之, 为接近 A 机理的 I 机理。

相当多的八面体铁配合物遵循 D 机理参与配体交换。在水合离子与配体交换时,  $Fe^{2+}$  比  $Fe^{3+}$  速度快。在  $Fe^{2+}$  参与的配体交换时, 高自旋配合物比低自旋配合物快。这是因为高自旋八面体 Fe( ) 配合物的电子构型为  $t_{2g}^4 e_g^2$ , 所以解离出一个配体形成五配位配合物时, CFSE 增加, 而低自旋配合物

的电子构型为  $t_{2g}^6$ ，它在失去一个配体时要失去一部分 CFSE。例如，低自旋的  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$  是动力学取代惰性的，所以用  $\text{Fe}^{2+}$  化合物解氰化物中毒是有效的。

## 第二节 生物体内的铁

铁在地壳中丰度居第4位，但在生物物质中的含量相当低。这与铁的生物利用度低有关，而后者又与 $\text{Fe}(\quad)$ 易形成难溶物有关。为获得必需的铁，有许多生物（细菌[11~14]、霉菌[15, 16]、植物）合成并分泌铁螯合剂把难溶化合物中的铁活动化，变成易被生物摄入的配合物( $\text{FeL}$ )。它们是铁在生物体内存在的形式之一。进入生物体内的铁在不同隔室遇到不同生物配体，主要与其中特定的少数几种结合。在血液或其它体液中， $\text{FeL}$ 把铁传递给运载铁的蛋白质（如哺乳动物的转铁蛋白），并再传递给贮存铁的蛋白质（如铁蛋白）。铁运载蛋白和铁贮存蛋白是体内两类铁的存在形式。此外，还有许多含铁的、有生物功能的蛋白，包括许多以铁为活性金属的酶和非酶蛋白。在少数生物体内或体表存在有排列和成长有序的含铁矿物质（如磁性氧化铁），它们既是生物体对摄入的铁加工的结果，也是表现特殊生物功能的材料。

### 一、植物中的铁[17]

植物体内的铁化合物分为两大类：一类是功能化合物，如在植物光合作用中发生的电子传递链就是依赖铁硫蛋白来传递电子的，某些植物体内的磁性氧化铁，以及多种含铁酶等。在其它节中将选择其中对人体健康有关的几方面介绍。植物体内的铁除去功能化合物外，还有贮存铁的化合物，主要是植物铁蛋白(Phytoferritin)和磷酸铁。

另外一类存在形式为植物铁运载体(phytosiderophore)配合物，它们在功能上与细菌来源的铁运载体相似[17]。

植物从土壤中获取铁时，需要在根部合成并向土壤释放铁运载体，把铁溶出，以配合物形式带入植物体内。但是，这些铁运载体的结构与细菌来源的铁运载体有较大的差别。

按照杉浦等[17]的建议，种子植物的铁吸收转运如图7—2所示。其中麦根酸(Mugineic acid)为植物铁运载体。

### 二、人体铁代谢[18]

和其它必需金属的代谢一样，铁的吸收、周转和利用是严格受控的。不过，对铁的内稳态调节来说有一点是突出的，即铁的周转百分率很高，所以每天只要吸收1mg即能维持数千倍于它的需要量。

#### (一) 胃内铁存在形式及对吸收的影响

虽然现在认为铁在肠内吸收，但还不能完全否定胃的吸收铁的功能。目前，公认胃液环境对铁的吸收起重要作用。首先是胃液的酸性环境( $\text{pH}=1\sim 2$ )阻止铁离子和它的配合物水解、聚合与沉淀。胃液中的高 $\text{Cl}^-$ 浓度也有助于形成可溶的氯合配合物。这一酸性环境还能溶解一些进入消化道的难溶铁化合物；其次是在 $\text{H}^+$ 刺激下促进胃蛋白酶合成，使蛋白质水解，使结合在蛋白质中的铁以可被利用的形式释放（如血红蛋白释放血红素）。

#### (二) 铁在肠内的吸收

进入肠内的铁除有一部分变成难溶物排世外，可以吸收的铁有两类：血

红素铁和非血红素铁。对于前者，肠壁绒毛边沿有其受体，所以可直接进入肠粘膜。在粘膜内，血红素在血红素氧化酶作用下把铁以  $Fe(II)$  形式释放，同时生成胆红素和一氧化碳；而一氧化碳能抑制血红素氧化酶，从而起反馈调节作用。正常、缺铁和铁过多时，铁吸收的限速步骤不同：正常和铁过多时，将由血红素等释放的铁运送到血液中去步骤是限速步骤；缺铁时，铁的氧化释放是限速步骤。因此，在缺铁时，无机铁的吸收率增高的幅度大于血红蛋白。对于进入肠道的非血红素铁来说，它们先转化为转铁蛋白，通过粘膜细胞的转铁蛋白受体吸收。每个受体结合 2 个转铁蛋白，结合后即进入细胞变成酸性前溶酶体囊泡。由于介质 pH 降低，铁离子自蛋白上释放而结合为铁蛋白贮存在胞浆中。仍结合在受体上的去铁转铁蛋白被转移到细胞表面，接触中性细胞外介质时游离，再获取细胞外的铁。游离铁离子似乎也能经粘膜吸收，但在正常情况下，在总的铁吸收中它可能不如转铁蛋白所起的作用重要。但在缺铁的情况下，则游离铁离子的吸收变为重要。

进入粘膜的铁一部分以铁蛋白的形式贮存在粘膜中，一部分转给血浆转铁蛋白。二者比例与机体铁状态有关。在正常情况下，粘膜吸收百分率和进入血液的百分率分别为 12% 及 3.6%，在缺铁性贫血时为 33.5% 和 29.8%。

在吸收、利用与排泄整个工作系统中，铁的肠吸收是控制铁的内稳态的最重要环节。对肠吸收量的调控是在以下三步中实现的：

- (1) 肠道内阶段。食物中的铁与配体结合转化为可吸收形式；
- (2) 粘膜阶段。铁化合物穿过粘膜上皮细胞；
- (3) 粘膜内。转化为转铁蛋白，送到组织。有一部分进入粘膜细胞，但不需要的铁形成铁蛋白，在细胞终期排入肠道。

肠道内 pH 影响很大，它是决定  $Fe(II)$  水解聚合程度的主要因子。此外，食物及其不同代谢产物中能与  $Fe^{3+}$  或  $Fe^{2+}$  配位的配体很多，它们影响水解聚合，有时也影响生成的配合物的电荷、溶解性、稳定性等，这些性质与铁的吸收密切相关。例如，多核铁化合物不易吸收[20]。但若用某些多糖做配体，可以形成虽仍为聚合态但可吸收的多核铁配合物[21]。这种配合物是一种以  $Fe(OH)_2$  为微核，表面有多糖结合的表面配合物。多元醇以及多羟基羧酸（如柠檬酸）也有类似作用，也有助于铁的吸收。已知抗坏血酸等还原性物质可把  $Fe(III)$  还原成  $Fe(II)$  而促进吸收；但口服  $Fe(II)$  盐到达十二指肠时，因 pH 升高到 6~8，即部分被氧化成  $Fe(III)$ 。达到粘膜边界的物种有  $Fe(II)$ ，也有  $Fe(II)$  配合物。若口服  $Fe(II)$  盐，则在胃里水解而到十二指肠时是多核物种。食物中还有一些阻止铁吸收的铁沉淀剂如  $PO_4^{3-}$ 、植酸和鞣质等。有些含鞣质高的蔬菜里的铁生物利用度低[32]。

### (三) 铁的贮存与利用

虽然各种细胞功能不同，但所有细胞都必需铁，而且铁代谢的基本形式相似。所有细胞都通过细胞外的转铁蛋白获取铁，并将所得铁的大部分供给线粒体用以合成细胞色素、血红蛋白、肌红蛋白等血红素蛋白。此外，还用于合成非血红素蛋白，包括一些含铁酶。在所有哺乳动物细胞中还把铁合成铁蛋白。本节主要叙述在肝细胞中合成铁蛋白和铁周转以及在红细胞中血红蛋白的合成、两个重要贮存与利用过程，也涉及其它细胞。

肝细胞内的铁代谢可分两方面叙述。

1. 铁摄入 大体可以把肝细胞摄入铁分四部分。在第一部分中，转铁蛋白受体结合转铁蛋白铁( )配合物内化后，因囊泡内 pH 低而释放铁。这一部分利用细胞外转铁蛋白结合的铁。第二部分是利用结合在血红素结合素(hemopexin, HX)上的血红素铁。细胞表面受体结合 HX 后内化，释放出游离血红素，血红素在微粒体中被血红素氧化酶氧化而释放铁。在第三部分中，血红蛋白与结合珠蛋白结合成复合物形式被肝细胞表面受体结合，转入细胞内后释放血红素，也被血红素氧化酶氧化而释放铁，但有一部分血红蛋白-结合珠蛋白复合物则通过胆汁排出。除以上三种方式外，铁蛋白也可被肝细胞摄入。所有释放的游离铁都成为非铁蛋白的“暂时性铁库”备用。

不同细胞摄入铁的途径不同，而不同细胞利用某种形式的铁的能力也不同，不能一概而论。

2. 细胞铁代谢的调节机制 细胞铁代谢的调控是一个复杂的多因素的过程，我们只以转铁蛋白为唯一摄入方式来讨论这一问题。图 7—3 为 Klausner 根据 K<sub>562</sub> 人红细胞白血病(erythroleukemia)细胞研究结果的示意图[23]。

在这一调节机制中，最重要的是转铁蛋白受体与转铁蛋白的相互结合与释放。通过这种方式摄入铁是主动运送。一般哺乳动物细胞的浆膜上都有转铁蛋白受体(TfR)。(TfR)是一个跨膜的二聚糖蛋白，每一亚基结合一个 Tf-Fe( )<sub>2</sub>，形成的复合物在中性介质中很稳定。它也可与没结合铁的 Tf 结合，但很不稳定。所以，它能结合了 Tf - Fe( )<sub>2</sub>，把 Fe( )释放后变成结合 Tf 的不稳定复合物，接着把 Tf 放出，再去结合游离铁。

通过调节细胞表面 TfR 数目可以调节铁的摄入。一般来说，TfR 基因表达受细胞内铁浓度控制。细胞需铁多，则细胞表面 TfR 密度大，如正在合成 H<sub>6</sub> 的细胞。在细胞暴露于促进增殖的介质中时，TfR 基因表达增高[24]。

### 第三节 铁的运送及贮存蛋白

#### 一、铁运载体 (Siderophores)

微生物采用非蛋白分子从环境获取铁。它在生长过程中,合成并分泌低分子量的铁运载体(Siderophores),这些铁运载体可以以高选择性与 $\text{Fe}(\quad)$ 形成高稳定性配合物。已知有许多各种各样的铁运载体。大体可分为两种类型[25]:羟肟酸类和儿茶胺类。它与 $\text{Fe}(\quad)$ 的结合强度有较大差别,如脱铁羟肟酸的 $K_F=10^{31}/\text{M}$ ;肠菌铁素(enterobactin)为 $K_F=10^{52}/\text{M}$ 。

体外实验证明,去铁羟肟酸对人的淋巴细胞B和T的DNA合成有抑制作用,当有 $\text{Fe}(\quad)$ 时,便失去抑制作用。儿茶胺类铁运载体对 $L_{1210}$ 活性抑制实验也证实;六配位儿茶胺铁螯合剂副菌铁素(Parabactin)对 $L_{1210}$ 有抑制作用,当加入 $\text{FeCl}_3$ 时可使抑制作用逆转。

大肠杆菌等肠内细菌分泌的肠菌铁素有一个环状三L-丝氨酸肽酯作为骨架[26],而三个氨基上有一个2,3-二羟基苯甲酰基结合,构成一个1:1带有三个负电荷的配合物 $[\text{Fe}(\text{ent})]^{3-}$ ,其中6个酚羟基氧与 $\text{Fe}(3)$ 配位。有7个基因产物(entA至entG)参与肠铁素的生物合成,而另有5个基因产物(fepA、fepB、fesB、tonB和exbB)参与肠铁素 $\text{Fe}(\quad)$ 配合物的运转及应用;而这些基因产物的产生是由外源性铁的利用所调节的,也由细胞生长速度所调节。

在革兰氏阴性细菌中,营养物通过两层膜进入胞内而被利用。 $[\text{Fe}(\text{ent})]^{3-}$ 先为fepA受体蛋白所识别(包括它的-cis立体结构),然后配合物不经解离主动运过外膜,再通过内膜其它基因产物如tonB和exbB可能参与各种高亲和性运送配合物过程,而fepB基因产物则为胞浆膜通过酶,没有它就不能把 $[\text{Fe}(\text{ent})]^{3-}$ 中的 $\text{Fe}^{3+}$ 利用起来。fesB基因产物在膜浆内是一种酯酶,它把 $[\text{Fe}(\text{ent})]^{3-}$ 及ent都水解掉,所以ent不能再利用。如果缺少fesB,培养基中只有 $[\text{Fe}(\text{ent})]^{3-}$ ,则细菌长不好。由于 $[\text{Fe}(\text{ent})]^{3-}$ 配合物水解, $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 的还原电位增高,因此可把铁释放。

#### 二、转铁蛋白类

转铁蛋白(Transferrins)是一大类遗传相关、基本结构和生物功能相似的铁结合蛋白。典型转铁蛋白如在脊椎动物血浆、脊髓液、精液以及鸟类和哺乳动物的神经元中存在的血清转铁蛋白(Serotransferrin),一般简称转铁蛋白(以下用Tf表示),在禽蛋和爬虫蛋蛋白中存在的卵转铁蛋白(Ovotransferrin,用OTf表示),以及哺乳动物乳汁、胰腺液、泪液和白细胞胞浆内存在的乳转铁蛋白(Lactoferrin用LTf表示)。此外,还有一些蛋白质与转铁蛋白相关,但不能说它们也是转铁蛋白,如人黑色素瘤细胞膜上的黑转铁蛋白(Melanotransferrin)、甲壳类动物中的铁结合蛋白以及最初由猪子宫分离出的子宫转铁蛋白(Uteroferrin,UTf)等。

下面我们主要讨论Tf及LTf。

##### (一) 转铁蛋白的功能

1. 铁的转运 如前所述,在人体内铁的摄入与利用必须解决一个困难,

即：生理条件下 Fe( ) 离子容易水解、聚合和沉淀。转铁蛋白的主要功能就是结合游离铁，使它们成为可溶解并且可为细胞所摄入的状态（见后）。

2. 细胞增殖 所有细胞的生长都需要铁。由于摄入铁越多，增殖越快，所以细胞获得和利用铁是受控的，而控制方式则是通过细胞表面能接受 Tf-Fe( ) 配合物的受体（Tf 受体）的数目来实现的。正常细胞表面 Tf 受体数目受控，而一个迅速增殖的肿瘤细胞的表面 Tf 受体密度大。所以，抗人 Tf 受体的单克隆抗体可以阻止癌细胞生长。天然杀伤（NK）细胞通过进攻 Tf 受体而杀伤细胞，癌细胞 Tf 受体密度大，所以对 NK 细胞敏感。

3. 清除游离铁 自由铁离子和简单铁配合物因能推动  $\cdot\text{OH}$  自由基形成而具有细胞毒性（见第一节）。转铁蛋白因能生成非常稳定的 Fe( ) 配合物，所以起着清除游离铁离子、抑制自由基产生的细胞毒性的作用。

4. 其它 LTf 还具有其它功能，在粒细胞中的 Fe( )-LTf 抑制由巨噬细胞和单核细胞的刺激菌落活性（Colony stimulating activity）。LTf 还与淋巴样细胞运动有关。

## （二）转铁蛋白的结构[28]

所有转铁蛋白都是糖蛋白，由一个单肽链构成，分子量在 75000 ~ 80000 之间。一个分子能可逆地结合两个  $\text{Fe}^{3+}$ ，同时结合两个  $\text{CO}_3^{2-}$  或  $\text{HCO}_3^-$ 。阴离子的结合与  $\text{Fe}^{3+}$  的结合是协同的。一个肽链含 680 ~ 700 个残基。氨基酸序列研究表明：一个分子可分为 N 末端区段和 C 末端区段两段，这两段为同系的。例如，人 Tf 的 679 个残基分为 1 ~ 336（N 端区段）和 337 ~ 679（C 端区段）两段，这两段中有 151 个残基占相同位置。LTf、OTf 和 Tf 的氨基酸序列也有较高的同系性。

每一个人 Tf 分子中有两个寡糖链，分子量均为 2207，各连接在 Asn611 及 Asn413 上。LTf 也结合 2 个糖链，OTf（鸡）只有一个。这些糖链由 N-乙酰氨基葡萄糖、岩藻糖和唾液酸组成，都是通过其中的乙酰氨基葡萄糖与 Asn 联接。

1. 人 LTf 晶体结构[27]  $\text{Fe}_2\text{LTf}$  的 X 射线晶体分析结果可表示如图 7—4 所示。

由图可见，分子折叠成结构同系的两个瓣，其间由一个短肽段连接。1 ~ 332 为 N 端瓣，344 ~ 703 为 C 端瓣，而 333 ~ 343 为一连接螺旋。每一瓣有一个铁结合部位，两个铁原子相距约 42Å。肽链折叠成瓣而且稳定存在，主要原因之一是 Cys 形成的二硫键。在所有转铁蛋白中，二硫键数目和位置相同，所以都有相同的折叠方式。但两个区段的二硫键数目不等，如 OTf 有 15 个其中有 6 个位置相同外，C 端另有 3 个。人 Tf 的 N 端区段有 8 个，C 端区段有 11 个。所以虽然结构同系，但从分子的整体构象来说，并非两瓣完全相同。

每一个瓣的肽链又缠绕成两个小区段，每一区段约含 160 个残基，铁结合部位即位于两区段间的沟中（见图 7—4）。这两个区段具有相似的超螺旋结构。而且铁结合部位在每一瓣内位置相同，铁原子深藏于分子中，离分子表面 ~ 10Å。这也是 Tf-Fe( ) 配合物极为稳定的原因。这个沟可以在结合和释放  $\text{Fe}^{3+}$  时发生构象变化，而且沟的体积足以装进一些小分子或离子。铁结合部位中有 4 个 Tyr、1 个 Asp 和 1 个 His 残基，占 4 个配位位置，另外有一协同阴离子  $\text{CO}_3^{2-}$  以二齿配体形式配位满足 Fe 的六配位。Fe 在其中一般为高自旋 Fe( )，总的来说带较多负电荷，有利于  $\text{Fe}^{3+}$  的结合（结合常数 ~

$10^{20}\text{M}^{-1}$ ), 而且比  $\text{Fe}^{2+}$  ( $10^3\text{M}^{-1}$ ) 强。两个铁结合部位中的配位原子相同, 包含 3 个配位氧原子(N 瓣为 Tyr93、Tyr191 及 Asp61)和 1 个中性 His(252) 氮原子(见图 7—4)。另有一个 Arg, 它通过  $\text{CO}_3^{2-}$  与  $\text{Fe}^{3+}$  结合。在八面体的剩下的两个 Cys 配体位置上可能结合了  $\text{CO}_3^{2-}$  (或水分子)。

2. 其它转铁蛋白的结构 由于不同转铁蛋白的氨基酸系列同系性很强, 所以它们之间在三维结构上也很相似, 结构特征也相同。个别残基的插入或缺损在外部时不影响折叠的基本形式。

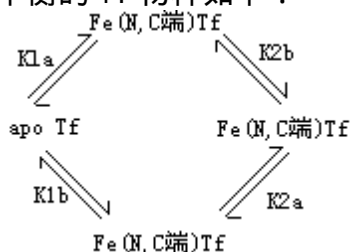
不同之处在于:

(1) 人 Tf 多三个二硫键, 黑转铁蛋白 C 端区段多一个二硫键。

(2) 糖键结合位点不同, 但不影响构象。

(3) 黑转铁蛋白虽然三维结构与 Tf、LTf 及 OTf 很相似, 但其 C 端相当于铁结合部位的配体 Asp407 变为 Ser, 必要的 Arg477 变为 Ser, 另外 Thr473 和 Thr478 分别变为 Ala 及 Pro, 因此可能不结合铁。

3. 两个铁结合部位虽然结构和配位方式基本相同, 但 C 端部位结合铁的能力大于 N 端。相互建立平衡的 Tf 物种如下:

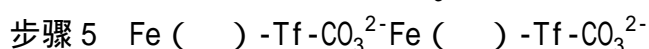
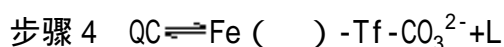
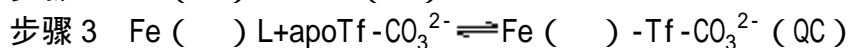
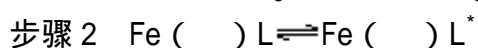
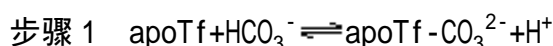


其中,  $K_{1a}$ 、 $K_{1b}$ 、 $K_{2a}$  及  $K_{2b}$  依次为  $4 \times 10^{20}$ 、 $6.8 \times 10^{19}$ 、 $1.6 \times 10^{20}$  及  $2.8 \times 10^{19}$ 。两部位的差别可能由于构象不同所致。此外, C 端多一个二硫键(图 7—4 中 9)。这些都可能影响结合铁的沟的闭合和开启。

4. 协同阴离子结合部位[28] 构成一个结合部位, 除一个铁结合部位外, 还有对应的一个阴离子结合部位。Tf 具有这样一个独特的性质: 为了结合一个  $\text{Fe}^{3+}$  离子, 必须同时有一个阴离子。这个阴离子一面与金属离子结合, 另一面与蛋白质中某一个(或几个)带正电的基团(如 Arg、Ly 或 His)结合, 而形成金属桥接三元配合物。在天然 Tf 中, 协同阴离子为  $\text{CO}_3^{2-}$ , 但实际上其它双功能团阴离子(如  $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ )也可以起类似作用。协同阴离子不只是起稳定  $\text{Fe}^{3+}$  结合在蛋白质上的作用, 而且起着调节 Tf 结合  $\text{Fe}^{3+}$  亲和力的作用。因此, 可以认为这个阴离子对铁离子的结合与释放有关键作用。

(三) 转铁蛋白的结合和释放铁的机理[29]

1. 结合铁机理 Tf 与小分子铁配合物  $\text{Fe}(\quad)\text{L}$  相互作用形成  $\text{Fe}(\quad)\text{-Tf-CO}_3^{2-}$  配合物的机理可概括为:

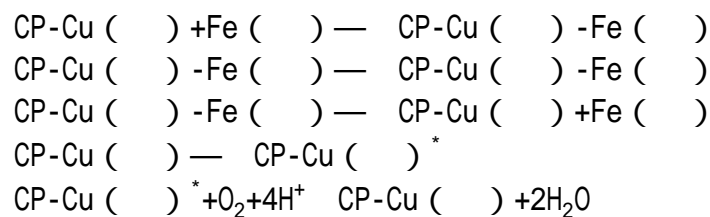


即去铁的 Tf 蛋白先与  $\text{CO}_3^{2-}$  或  $\text{HCO}_3^-$  结合为结合铁准备条件。此外, 小分



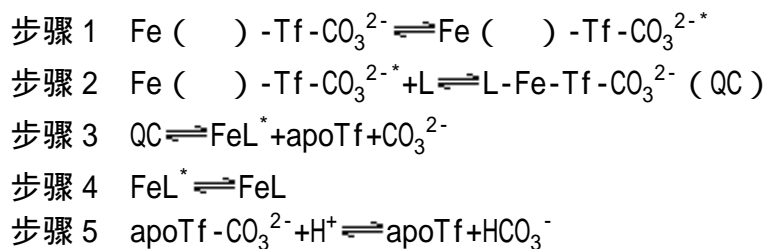
子 Fe ( ) 配合物可能在活化后与 apoTf-CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 形成四元中间配合物 (QC)。后者释放 L 后回到基态 Fe ( ) -Tf-CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>。

但是, 因有还原剂存在, 进入细胞的铁主要是 Fe ( ) L, 所以, 由 Fe ( ) L 变成 Fe ( ) -Tf-CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 需要先把 Fe ( ) 氧化成 Fe ( )。在体内有氧情况下, Fe ( ) 本可自氧化, 但非酶氧化速度很慢, 不能满足合成血红素蛋白的要求。实际起作用的是血浆铜蓝蛋白 (Caeru-Ioplasmin, CP), 它是一种含铜的氧化酶。通过 Cu ( ) 与 Cu ( ) 间的互变催化 Fe ( ) L 的氧化: 按正常血清中的 O<sub>2</sub> 及 Fe ( ) 浓度估计, CP 催化下 Fe ( ) 氧化速度比无酶时快 10~100 倍。此时机理为:



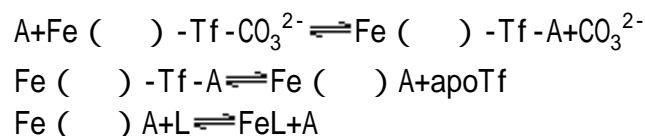
2. 释放铁的机理从 Fe ( ) - Tf - CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 中释放铁有两种途径: 或用螯合剂; 或用还原剂。

(1) 用螯合剂活动铁的反应机理可认为与结合铁机理恰好相反, 即 Fe ( ) - Tf - CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 先活化, 再与 L 配位形成 QC, QC 解离放出 FeL\* 而恢复 apoTf:

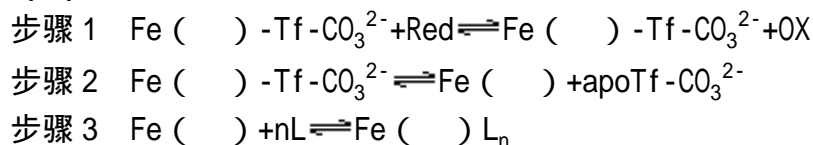


步骤 1 中活化方式与结合铁机理中的一样, 可以解释为构象的变化。Fe ( ) - Tf - CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 构象是封闭的, 是动力学惰性的, 不易为 L 进攻。因此, 在第一步中变成开放形构象, 即活化的 Fe ( ) - Tf - CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, 使 L 得以进攻。

用螯合剂 (L) 从 Fe ( ) - Tf - CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 中夺取铁时, 同时加入柠檬酸根或 NTA 等阴离子时可以加快铁取代速度。这一作用可能因附加阴离子 (A) 取代了原有的 CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, 形成的不稳定配合物 Fe ( ) - Tf - A 解离的缘故:



(2) 用还原剂活动铁的机理可表示为下列步骤:



其中, L 为能与 Fe ( ) 配位的小分子配体。

(四) 子宫转铁蛋白和紫色酸性磷酸酯酶 [ 30 ]

子宫转铁蛋白 (Uteroferrin, Uf) 实际上是紫色酸性磷酸酯酶的一种, 最初由小牛脾脏分离出一种酸性磷酸酯酶, 它能使包括磷酸蛋白在内的磷酸酯去磷酸。后来确定它是一种含铁蛋白, 接着又从动、植物中分离出数种含铁酸性磷酸酯酶。与此同时, 从猪子宫冲洗液中又发现一种紫色的含铁蛋白, 既有酸性磷酸酯酶活性, 又能把铁从母体送入胎儿循环, 所以称之为子宫转铁蛋白。它在各种动物子宫中存在, 这些不同来源的 Uf 有结构和功能上的共性, 但也有一些差异 (分子量、氨基酸组成、含铁量、等电点等)。它们和紫色酸性磷酸酯酶都是糖蛋白, 分子量都在 35000 至 40000 道尔顿之间, 每个分子都含有 2 个自旋耦合的铁原子。所以, 这两类物质很可能是同类物质, 但尚不肯定。

现在认为 Uf 有两种形式: 一种无酶活性的氧化态  $Fe(III)-Fe(III)$ , 两个铁都是高自旋的, 呈反铁磁性耦合。由于两个酪氨酸残基与一个  $Fe(III)$  配位, 表现荷移跃迁, 所以呈紫色; 另一种状态是经单电子还原生成的, 有酶活性的  $Fe(II)-Fe(II)$  形式。与 Tyr 配位的仍是  $Fe(III)$ 。用还原剂或氧化剂可实现两种状态间的转变。

Uf 的实际意义还不十分清楚。

### 三、铁蛋白及血铁黄素 [ 31, 32 ]

铁蛋白 (Ferritins, 以下简称 FR) 是在动、植物界广泛存在的一类铁贮存在蛋白。在哺乳动物器官中, 肝和脾含铁蛋白最多, 大部分在胞浆中或包藏在溶酶体或其它细胞器内。血清中有极少量的 FR。血清 FR 增高与某些病理过程有关。血铁黄素是位于一种能富集铁的溶酶体——铁质体 (Siderosome) 中的铁贮存蛋白。FR 与血铁黄素是两类在来源、结构和功能上密切相关的化合物。

#### (一) 生物功能

1. 铁的贮存形式 如前所述, 为维持成人血浆中每天有 ~ 30mg 的铁周转用于合成血红素蛋白质等化合物并维持内稳态, 必需每天吸收 1mg 铁。但是, 每天饮食所提供的铁量变化不定, 在不同情况下丢失的铁量也有差异 (如因月经丢失), 所以在体内必须有一套内稳态调节机构。在这套机构中, 除去依靠吸收控制作为第一道防线外, 主要靠铁蛋白贮存过多的铁。FR 这一贮存方式有三个特点: 一是既可贮存又可提取, 所以在血循环中缺少可周转的铁时, 它可以补充; 二是无害, 因为铁蛋白中的铁不能参与自由基形成与转化, 也不能自发地释放游离铁而参与这种作用; 三是高效, 每一个 FR 分子最多能结合 4500 个铁原子, 而携带如此多铁原子的 FR 是“溶”于水的。

以 FR 贮存方式贮存铁是受控的。当铁的摄入量超过需要量时, 便刺激去铁铁蛋白 (apo-ferritin, 简称为 AFR, 指 FR 的蛋白质部分) 的合成, 然后捕获过多的铁形成 FR。FR 是胞浆中主要贮铁形式而不是唯一的形式, 还有一些更活动 (labile) 的形式, 它们结合和释放铁比较快, 也可供铁给细胞以合成各种含铁蛋白质。它们与 FR 之间有某种互相配合的关系。例如, 在铁超负荷时, FR 合成增加, 活动铁贮存也增加。此外, 细胞内的铁贮存与细胞外 (如血清) 的铁也是相互联系的。在细胞内 FR 和活动铁贮存增多时, 血清铁也增多。

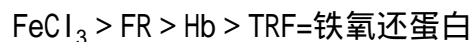
铁的另一细胞内贮存形式为血铁黄素 (hemosiderin, HS), 它包含在

铁质体中 [ 33 ] , HS 一般比 FR 含量少,但在铁过度负荷时,它在肝、脾等组织中含量明显增高。HS 与 FR 在总体结构上相似,但由于蛋白壳保护作用较小,所以 HS 是不溶的,在光镜下可见 HS 的黄色颗粒。它的铁核结构与 FR 相近,但含铁量高。外部为蛋白质部分包裹。目前认为是 FR 降解产物。虽然 HS 难溶,它包含的铁仍可被利用。不过,在铁负荷过多时,HS 的铁可能推动活性氧机制造成溶酶体膜损伤、酶漏以致损伤细胞 [ 34 ]。铁负荷过多时,HS 的铁可能推动活性氧机制造

2.细胞内的铁载体 近年来,有人提出 FR 也起细胞内铁载体的作用,把铁送到未成熟的红细胞的线粒体内,以合成血红素 [ 35 ]。最近发现,在同一细胞中同时有两种类型异铁蛋白 S - ( Isoferritin ) 存在。一种称为脾型,因为它是肝和脾中主要异铁蛋白,它偏碱性,结合铁慢;另一种称为心型,它是单核细胞和成红细胞中的主要异铁蛋白,偏酸性,结合铁快 [ 36 ]。因此,可能心型异铁蛋白是能运载供给铁的形式。

3.细胞内的金属离子清除剂与缓冲剂 去铁 FR 与 Be ( )、Cr ( )、Cu ( )、Zn ( )、Cd ( ) 等金属离子可逆地结合形成稳定配合物,因此可以起金属离子的清除作用。对于有毒金属如铍,FR 能起解毒作用。例如,ATP 酶、碱性磷酸酯酶及磷酸葡萄糖变位酶因与 Be ( ) 作用失活,加入 FR 可使其复活。对于必需金属(如铁)可以起金属离子缓冲作用,使金属离子维持一定浓度。当输入铁增多时,FR 增多,同时铁排泄增加,二者配合维持低游离铁浓度。肠碱性磷酸酯酶需要  $Zn^{2+}$ ,在去锌失活的酶中加入结合有锌的 FR 时,活性可以恢复。

4.控制活性氧形成 结合在 FR 中的铁离子是被“隔离”的,它们不参与铁催化 Haber-weiss 反应、诱发活性氧转化及由此造成的生物大分子和细胞损伤。但是,在有还原剂(如抗坏血酸)存在下,FR 可以释放铁,表现细胞毒性。它的细胞毒性大于血红蛋白:



## (二) 结构 [ 32 ]

不同来源的 FR 在结构上大同小异。这里我们主要根据马脾 FR 结构研究结果讨论。FR 的特殊结构使它们具备以下作为胞浆内有效的贮存铁的形式:

- 可以“溶于”胞浆(或血浆)中;
- 在细胞内、外液中稳定——铁不易释放、蛋白质不易降解;
- 含铁量(铁:蛋白质比例)较高;
- 既可有效地贮存又可有效地释放铁;
- 对细胞不造成损伤和毒性。

所有来源的 FR 总体结构都是相同的:都有一个由水合氧化铁构成的铁核包在一个蛋白壳中构成。蛋白壳由若干个亚基拼接而成,数目因物种而异。亚基间留有作为通道的孔隙。由于铁核是纯无机铁结构,所以含铁量高;亲水的蛋白质使整个分子溶于水,而通道可以为铁离子及铁配合物出入创造条件。

1.铁核的结构 铁核的含铁量与大小可以变动。从含铁原子数为 0 ( apoFR ) 到最多 4500 个 Fe ( )。一般铁核直径在 40 ~ 88Å 之间,略小于蛋白壳内的空穴直径(70 ~ 88Å)。这种变动是在铁负荷大小不同时,造成的充填程度不同。在一般情况下,人的肝和脾的 FR 含铁每摩尔 2000 ~ 3000 个铁原子,心脑 FR 则只有 1000 ~ 2000 个。铁核的组成以水合氧化铁

(ferrihydrite,  $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ) 为主,但也夹杂有其它阴、阳离子。天然 FR 通常含  $\text{PO}_4^{3-}$ , 由 1P4Fe 到 1P20Fe 不等。X 射线衍射及电子衍射分析以及高分辨率电镜观察说明,铁核有时以单晶形式堆积,有时则只有区域结晶性,其余部分有序性较低。关于铁核的结构,曾提出过不同的模型。最早认为铁原子位于密堆积氧原子间,呈八面体结构(图 7—5)。但有人认为,既有八面体必有四面体。氧原子成六边形密堆积层状结构;铁原子位于两层之间,也形成一层,夹在由氧原子组成的上、下两平面之间,呈扁八面体与 6 个氧配位。

铁核中的  $\text{PO}_4^{3-}$  可能结合在表面,也有可能结合在核内无序部分或缺缺部分。由于在从 apoFR 与  $\text{FeSO}_4$  重组 FR 时, $\text{PO}_4^{3-}$  的存在限制铁核的成长,所以可能  $\text{PO}_4^{3-}$  结合在 Fe—O—Fe 链的末端,起终止 FeOOH 聚合的作用。

细菌 FR 的空穴几乎被铁核填满,而且含磷量高(1P1Fe 至 1P2Fe),近于水合磷酸铁,呈无定形。

2. 蛋白壳的总体结构 FR 铁核外面包着一个稳定的蛋白壳。在 80 °C 下 10min 或与  $10\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  脲或  $10\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  十二烷基硫酸钠在室温下放置,都不解体。蛋白壳是由若干个亚基构成,形成一个中空的蛋白壳。亚基与亚基间的相对位置和相对取向是有序的。马脾 FR 具有代表性,由 24 个相同亚基构成 432 点对称的、直径 12.4~13.0nm 椭圆形、厚度 ~2.5nm、空穴直径 ~7.8nm 的蛋白壳。在这 24 个亚基中,每两个为一对,每对亚基相互平行,尾首相对,构成菱形十二面体的一个面。这个十二面体有 6 个四重轴和 8 个三重轴(图 7—6)。其它动物的 FR 多具有相似的蛋白壳。

这 24 个亚基拼成蛋白壳时,在亚基与亚基间留下 14 条通道。其中 6 个通道沿分子四重轴方向贯穿蛋白壳,沟通内、外,长 1.25nm,宽 0.3~0.4nm。它们内壁镶嵌一些 Leu 残基,所以通道有些疏水性。另外 8 条通道沿分子三重轴方向贯穿蛋白壳,进口较宽,向内收缩成一细长通道,直达空穴。通道内壁排列有 Asp 及 Glu 等含羧基侧链残基,所以呈亲水性。估计两种通道的功能不同。可能非极性 4 重轴通道允许水及中性小分子通过,而阻止带电荷物种进入;3 重轴通道可能是适于金属离子通过的。细菌铁蛋白(Bacterioferritin)的结构与 FR 相似,也是由 24 个亚基组成蛋白壳,每一个亚基为 4 个  $\alpha$  螺旋构成的“束”,但其中有些铁不在铁核中,如血红素铁( ) 以及既非血红素也非铁核的 Fe( ) 存在。每一 BTF 有 24 个血红素,铁的两个轴向配体为两个蛋氨酸。

3. 亚基结构 从几种不同动物 FR 的研究看,哺乳动物 FR 有两类亚基。分子量分别为 21000[称 H(重)亚基]和 19500[称 L(轻)亚基]。

它们的一级和二级结构有些差别,电荷分布也有所不同。H 与 L 同时存在,比例不同。如马脾和人肝 FR 的 H/L=1/9,马心和 HeLa 细胞 FR 的 H/L=8.5/1。不同来源的 FR 的残基组成和序列并不完全相同,但很不相似,所以,在用来源很不接近的 FR 制备的抗血清可以产生免疫交叉反应。

已有数种铁蛋白的一级结构发表。不同生物物种、不同器官,甚至不同细胞都有各自特点。例如,血清中的 FR 上有糖与肽链连接,不同组织的 FR 中酸性基团的酰氨化程度不同,氨基酸系列也有些不同;但总的说来是相似的。

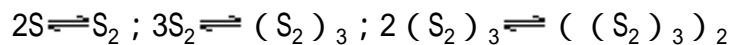
已测定马脾去铁 FR 的一个 L 亚基的氨基酸顺序, 并已了解其与二级结构的关系, 有 80% 在二级结构中从 N 端起形成 4 个长螺旋 (A、B、C、D), 最后为一短螺旋构成 C 端。在 N 和 C 端及 AB 和 DE 转弯处有短非螺旋区, 在 BC 间为一长链 L。4 个长螺旋以反平行方式排列成束 (图 7—6)。这种排列可使螺旋一侧主要亲水, 一侧主要疏水。在螺旋束中, 各螺旋疏水侧向内, 亲水侧向外。每个螺旋的氨基酸组成和顺序也各有特点。螺旋 A 含较多的疏水性残基, 而螺旋 B 则有较多带电荷的残基。其中, Glu53 与 57 和 Glu56、60 和 63 分别组成一组位于螺旋同侧, 可能参与金属结合。螺旋 C 含疏水残基多, 而 D 则含较多的带电荷残基。

4. 铁核-蛋白壳的相互作用 FR 的蛋白壳非常稳定, 一方面是因为亚基间有强相互作用, 一方面也因铁核与蛋白壳间有较强相互作用。蛋白壳中有铁结合部位, 不只在空穴内, 也在沟内、螺旋上及 3 重轴通道中。结合的铁有 Fe(II) 和 Fe(III), 成簇状。估计 Fe(II) 氧化成 Fe(III), 大部分铁以氧桥或羟桥方式聚合, 少数铁与蛋白质结合, 而形成成熟的铁核。在铁含量少时, 主要与蛋白壳结合。

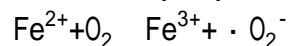
### (三) 铁的结合与释放

铁蛋白的形成过程分为蛋白壳的合成和铁核的形成两步。实验结果表明, 铁核是在中央空穴中, 在去铁铁蛋白催化下形成的。

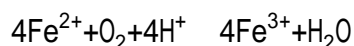
按照蛋白壳内壁成核模型, FR 如下形成: 先是合成亚基, 并经二聚再六聚, 然后两个六聚物形成半个去铁 FR



最后 2 个  $((S_2)_3)_2$  组成壳层。游离  $Fe^{2+}$  可能先经三重轴通道进入蛋白壳, 但暂时结合在通道表面。电中性配合物则通过四重轴通道进入。Fe(II) 配位后, 氧还电位降低, 即被氧化成 Fe(III)。在铁/蛋白比值低时, 反应为



在比值高时, 反应为



作为氧化剂的  $O_2$  是通过疏水通道进入中心空穴的。产生的  $Fe^{3+}$  立即与通道和空穴内壁羧基结合, 就地 (insitu) 水解聚合成簇, 这些簇起异相成核作用。从这种簇状结构开始, 使铁核结晶定向排列而成长 [44]。因为铁离子必须结合在蛋白上才能成核, 而一旦晶核形成, 再进入空穴的铁离子优先与晶核结合, 所以晶体成长。由于蛋白上铁结合部位很多, 在铁离子浓度高时, 可以在许多位点结合铁, 形成较多微晶。反之, 只能在个别位点形成少数微晶。总之, 铁核的形成受蛋白壳的控制。

但是, Harrison 认为, 在 Fe(II) 浓度低而氧供给充足时, Fe(II) 即结合在三重轴通道中并在那里氧化。生成的 Fe(III) 移至成核部位成核。在 Fe(II) 浓度高时, Fe(II) 在空穴中氧化。在已成晶核后, 则  $Fe^{2+}$  离子聚集在晶面上被氧化。这是两个极端情况。事实上, 可能有一部分  $Fe^{2+}$  在通道内氧化, 另有一部分在空穴内壁氧化。

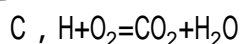
铁蛋白所结合的铁可以通过不同方式释放: 一是蛋白质降解使蛋白壳解离形成铁核沉淀, 胞浆中的铁蛋白则可转化成血铁黄素; 另一方式是铁螯合剂加适当还原剂, 在这种情况下, 螯合剂进入 FR, 获取铁后即离开 FR, 所以蛋白壳无变化。还原剂的协同作用很重要, 单独用还原剂, 铁释放很少。可

能还原生成的 Fe ( ) 仍结合在蛋白质上；也可能生成 Fe ( ) -Fe ( ) 混合价多核配合物，不易离开蛋白质。

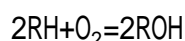
## 第四节 生物体内的含铁氧载体

### 一、氧的利用系统和含铁氧载体

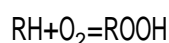
氧 ( $O_2$ ) 的生物功能包括通过氧化有机营养物向细胞提供能量、释放活性氧破坏或杀伤被内吞入细胞的细菌和外来物质、对外源性物质在肝脏进行氧化性解毒、参与某些氧化性代谢和生物合成等。尽管功能不同，其基本反应都相当于有机物的完全氧化



或单加氧反应 (羟基化)



或双加氧反应

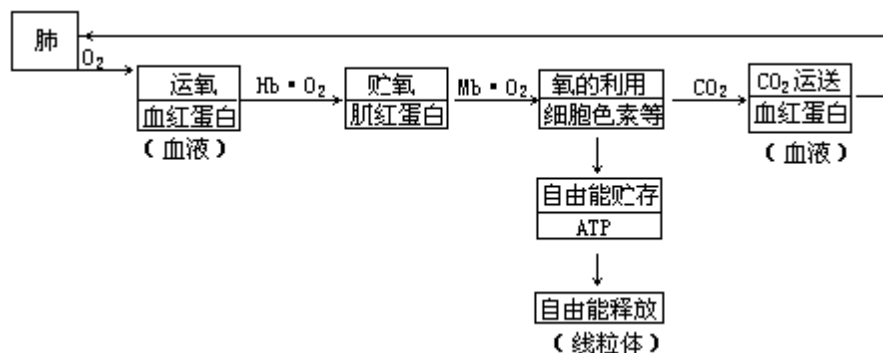


在某些反应中,  $O_2$  还可作为单电子氧化剂使有机物氧化,  $O_2$  由此形成的超氧自由基, 经细胞内、外清除活性氧的酶系统最终变成水。

虽然反应不同, 但最终结果仍然是 C, H 被氧化成  $CO_2$  和水。这一反应实质上是光合作用的逆向反应。从反应起点和终点看, 它与无生物的燃烧相同, 但生物的能量和物质代谢与热机不同, 具有以下特点:

- (1) 生物体以自由能形式释放和贮存能量;
- (2) 生物体内进行的物质及能量转化反应都是在恒定常温 ( $\sim 37^\circ C$ ) 下进行的;
- (3) 生物体内进行的上述反应是分散在细胞中进行的, 因此需要把  $O_2$  及“燃料”运送到需能或物质转化的部位;
- (4) 生物体内的物质与能量转化是多种多样的, 不同反应在不同部位发生。氧和代谢物运送到相应部位, 遇到定位在那里的反应促进剂 (主要是酶) 和那里的合适反应条件而发生反应;
- (5) 在各个细胞内都能产生、贮存和利用自由能, 以保证定时、定点、定量地提供能量或对物质加工;
- (6) 在人体内发生的有机物氧化反应的最终产物二氧化碳必须经肺排出。

可以把能量代谢中氧的利用系统表示如下:

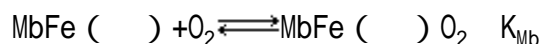
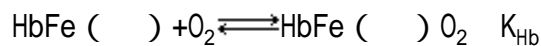


每一环节的完成都有一种或几种生物物质作为其物质基础。这包括作为运氧载体并运送二氧化碳经肺呼出的血红蛋白 (Hemoglobin, Hb), 它存在于红细胞内; 也包括在组织中负责从血红蛋白获得氧并贮存起来的肌红蛋白

(Myoglobin, Mb) 以及定位于线粒体内膜的, 由细胞色素 (Cytochrome) 类等构成的电子传递系统, 使有机代谢物最终氧化成  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$ 。有趣的是, 由于分子演化的结果, Hb、Mb 及细胞色素都是血红素蛋白, 即都以铁的卟啉配合物为辅基的蛋白质。这是人和哺乳动物的氧的利用系统所共有的特性。在许多低等动物中也有载氧体存在, 有的不是含铁蛋白; 有的虽然是含铁蛋白, 但并不是 Hb 和 Mb 那样的血红素蛋白。

## 二、肌红蛋白和血红蛋白

Hb 及 Mb 的运氧和贮氧功能都依靠血红素中的  $\text{Fe}(\quad)$  与  $\text{O}_2$  的配位结合:



所以都属于载氧体 (OxygenCarrier)。对于它们的要求是: Hb 要能在肺泡中尽量结合较多的、本来难溶于水 (1 大气压, 293K 时溶解度  $6.6\text{mL O}_2/\text{L}$ ) 的  $\text{O}_2$ , 在需氧组织中把  $\text{O}_2$  转给 Mb, 并在这里使  $\text{CO}_2$  溶解在血液中。即要求下列氧转移反应能在氧分压较低的组织中进行:



这就要求在氧分压高些的肺泡处 ( $\text{PO}_2 \sim 138.3\text{mbar}$ ), Hb 能较快较多地结合  $\text{O}_2$ , 而在氧分压低些的组织中, 它又能把  $\text{O}_2$  传给在该分子压下结合氧的能力比它强的 Mb。

这一性质以及水溶性和在水溶液中的稳定性都是由它们的分子结构决定的。

### (一) 结构

一个肌红蛋白分子由一个亚基血红素结合一蛋白链构成, 而血红蛋白为一四聚体, 由 4 个血红素和 4 个蛋白链构成。

1. 血红素的基本结构 血红素是一类铁卟啉配合物 (图 7—7), 其中以原卟啉区为赤道配体与  $\text{Fe}(\quad)$  配位形成的血红素称为血红素 b。它也是细胞色素 b、细胞色素 P450、过氧化氢酶和过氧化物酶的辅基。原卟啉区有 4 个甲基在 1、3、5 和 8 位; 有 2 个乙烯基在 2 和 4 位, 另有 2 个丙酸基在 6 和 7 位。

卟啉环为一略成平面的  $\pi$  键系统。由 4 个吡咯氮原子围成一个“空洞”。由卟啉环中心到每个吡咯氮原子距离  $204\text{pm}$ 。与 4 个氮同时配位的金属离子可能在卟啉环平面上, 也可能高于平面, 这与离子半径有关; 而离子半径又与金属离子的电子构型 (自旋度) 有关。未结合氧分子的血红素 b 中的铁是高自旋  $\text{Fe}(\quad)$ , 位于平面上方  $7.5\text{pm}$ 。与氧配位后变成低自旋  $\text{Fe}(\quad)$ , 则与 4 个氮共平面。血红素铁 ( $\quad$ ) 为八面体六配位构型。除卟啉环的 4 个氮占据赤道位置外, 一个轴向位置为肽链中的一个组氨酸 ( $\text{F}_8$ ) 的咪唑氮所占据 (第五配体); 另一轴向位置是空的。这个空位将用于与  $\text{O}_2$  配位。沿这一方向有另一组氨酸残基 ( $\text{E}_7$ ), 它的咪唑氮与  $\text{Fe}(\quad)$  相对, 但未配位 (图 7—8)。F8 及 E7His 分别称为近位及远位组氨酸。

这样的卟啉环能与  $\text{Fe}(\quad)$  形成极稳定的配合物, 而且大芳香环能用于传递电子。



2. Mb 的结构 如前所述, Mb 只有一个蛋白链, 结合一个血红素 b。

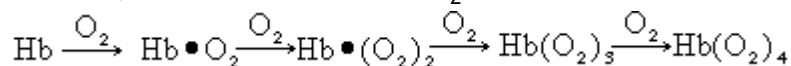
不同动物 Mb 肽链的氨基酸组成不尽相同, 顺序也有些差异, 但又相差不多。这是由于分子演化造成的。作为哺乳动物的细胞内贮氧体, 它的功能不能变, 基本性质不能变, 因此许多关键性氨基酸残基在肽链的一定位置上出现。所以, 比较不同 Mb 可以找到守恒 (Conservative) 的氨基酸残基。有时, 可以从中发现活性中心的结构和它与生物功能的关系。人 Mb 由 153 个氨基酸残基组成, 分子量为 17000。

肽链折叠缠绕形成图 7—9 所示的二级和三级结构, 它包含由 A 到 H (由 C 端到 N 端) 8 个  $\alpha$  螺旋。在两个螺旋之间都有一小段非螺旋的连接肽段。由二次折叠形成的球形蛋白的三级结构显示出血红素 b 位于 CD、E 及 F 段之间。总的来说, 分子表面有许多亲水侧链, 使 Mb 溶于水性介质, 而在血红素周围则集中了许多疏水侧链, 构成了一个在水环境中的疏水微环境。这一部分埋在蛋白质分子的凹陷处, 并且在内、外环境间有一裂隙相通, 设想是  $O_2$  的通道。虽然不同动物的 Mb 的氨基酸组成的顺序不同, 但其三维结构相同。

血红素 b 主要依靠 Fe ( ) 与 F<sub>8</sub>His 的咪唑氮配位而“挂”在蛋白链上。但是, 它之所以能“固定”在蛋白质分子的固定位置上, 而且取向一定, 主要因为还有大约 21 个残基逼近血红素, 距离在 4Å 之内。这些残基中有 60 多处与血红素比较靠近, 可以发生极性的和极性的相互作用, 足以保持血红素在 Mb 中的位置。

3. Hb 的结构与结合氧 血红蛋白由 4 个亚基组成 (图 7—10), 分子量约为 65000。每个亚基为一个肽链结合一个血红素。一个 Hb 亚基相当于一个 Mb 分子。正常的人 Hb 的 4 个亚基中有 2 个  $\alpha$  和两个  $\beta$  亚基, 它们的一级结构稍有差异,  $\alpha$  链由 141 个氨基酸残基组成 ( $\alpha_1$  及  $\alpha_2$ );  $\beta$  链由 146 个氨基酸残基组成 ( $\beta_1$  和  $\beta_2$ ), 与  $\alpha$  相比有 63 个氨基酸相同。无论  $\alpha$  还是  $\beta$  链的一级结构都与 Mb 肽链以及和二级、三级结构基本相同。

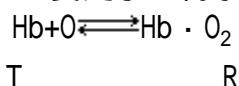
Hb 的亚基与 Mb 之间如此相似, 而且所有辅基结构都完全相同, 为什么二者功能如此不同? 这与 Hb 作为一个四聚体有其特殊的四级结构有关。一个 Hb 有 4 个血红素, 因此最多能结合 4 个  $O_2$  分子:



但它不等于 4 个 Mb 分子。Hb 与 Mb 相比, 在结合氧的容量方面是相同的, 每个血红素单元只结合一个  $O_2$ 。但是, 在结合氧的能力 (氧亲和力) 随环境中氧的分压变化的方式上, 二者有很大的区别。Mb 的氧饱和度与氧分压的关系为一饱和曲线, 而 Hb 则为 S 形曲线, 这就可以在肺泡内氧分压较高处结合相当多的氧 (保证其载氧能力), 而到需氧组织的毛细血管处, 由于氧分压降低可释放相当多的氧, 实现氧由 Hb 向 Mb 转移 (图 7—11)。这是因为在一大群 Mb 分子中, 每个分子结合  $O_2$  的能力相等, 结合氧的总结果符合统计规律, 所以氧饱和曲线呈饱和曲线形 (直交抛物线)。在一个 Hb 中, 4 个亚基依次结合氧的能力不等。结合第一个氧的能力小。随着第一个  $O_2$  的进入, 第

二个氧容易结合；第二个 O<sub>2</sub> 结合后又使第三个更易结合。这种作用称为合作效应 (Cooperative effect)。这是因为加入 O<sub>2</sub> 后发生的构象变化有利于下一个氧的配位结合 (见后)。Hb 之所以能如此，是因为这 4 个亚基之间的特殊组装使得结合第一个 O<sub>2</sub> 以前的去氧 Hb (deoxyHb) 和已结合一个氧的 Hb · O<sub>2</sub> 中的 Hb 的三级和四级结构发生一些变化，而 Hb · O<sub>2</sub> 中的 Hb 又与 Hb (O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 中的 Hb 不同，Hb (O<sub>2</sub>)<sub>3</sub> 又与 Hb (O<sub>2</sub>)<sub>3</sub> 中的 Hb 不同等等。所以，在这里我们要重点讨论亚基间相互作用。

这 4 个亚基相当于 4 个球堆积起来的一个四面体 (图 7—12)，在亚基之间有 6 个接触区 (1<sub>1</sub> 2<sub>1</sub>、1<sub>1</sub> 1<sub>2</sub>、2<sub>1</sub> 2<sub>2</sub>、1<sub>2</sub> 2<sub>2</sub>、2<sub>1</sub> 1<sub>2</sub>、1<sub>1</sub> 2<sub>2</sub>)，但其中 1<sub>1</sub> 1<sub>1</sub> 与 2<sub>2</sub> 2<sub>2</sub> 各通过 17 至 19 个氢键连接具有很强的结合，所以无论结合氧状态怎样改变，1<sub>1</sub> 1<sub>1</sub> 和 2<sub>2</sub> 2<sub>2</sub> 作为整体不会拆开，其余接触较弱。在未结合氧时，绝大部分 Hb 分子亚基相互作用强，称为 T 构象；结合氧后，亚基间的相互作用重组而变弱，1<sub>1</sub> 1<sub>1</sub> 与 2<sub>2</sub> 2<sub>2</sub> 两二聚体间发生一定角度的转动 (图 7—12)。这时的 Hb 主要处于 R 构象。



所以，在 Hb 结合氧的过程中，它由以 T 构象为主变成以 R 构象为主，即由一种紧密连接状态变成一种比较松弛的状态。后面将要讲到，这种构象变化决定 Hb 的氧饱和曲线呈 S 形。

T 状态之所以能存在，主要由于亚基间的许多盐键 (Salt bridge)。对照表 7—4 及图 7—13 可以了解 T 状态盐键的分布。其中，在两个亚基之间有一个二磷酸甘油 (DPG) 为桥的盐桥。每个亚基各以其 H21His、EF<sub>6</sub>Lys 和 NA1Val 的 3 个正电荷侧链与 DPG 的负电荷相互作用 (图 7—14)。这个 DPG 结合在一个“槽”中；这个“槽”只有在 T 状态下才足够容下 DPG。DPG 通过这一方式使 T 状态稳定化。

R 构象也是一种稳定构象，它也为一些氢键及盐键所稳定化。由 T 到 R 的转化使亚基间的各种相互作用受到影响，一些原有的被打断，一些新的又被重建。但总的来说相互作用减少，所以 R 是一种松弛的构象，它有利于 O<sub>2</sub> 分子的进入。

表 7—4 T 构象中的盐键

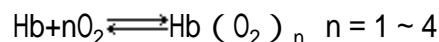
1 与 2 间的盐键	
1	2
NAI Val ( 1 ) -NH <sub>2</sub>	HC3 Arg ( 141 ) -COOH
HC3 Arg ( 141 ) -COOH	NAI Val ( 1 ) -NH <sub>2</sub>
HC3 Arg ( 141 ) 胍基	H9 Asp ( 126 ) -COOH
H9 Asp ( 126 ) -COOH	HC3 Arg ( 141 ) 胍基
2 与 1 间的盐键	
2	1
C5 Lys ( 40 ) -NH <sub>2</sub>	HC3 His ( 146 ) -COOH
1 与 2 间的盐键	
1	2
C <sub>5</sub> Lys ( 40 ) -NH <sub>2</sub>	HC3 His ( 146 ) -COOH
1 与 2 间 DPG <sup>4-</sup> 与 2 的 His、Lys、Val 的正电荷取代基	
1 与 2 内部 HC3His ( 146 ) COOH	

在溶液中，存在下列平衡：

两种构象相互转化，建立平衡。平衡位置由 T/R 比表示。T 与 R 都可结合氧，但 R 结合氧的能力是 T 的几百倍。因此，在氧饱和度高的 Hb 溶液中 T/R 很小。一方面构象平衡的移动影响氧结合力；另一方面结合释放氧也改变构象平衡。例如，在未结合氧的 T 构象分子结合氧时，便由 T 向 R 转化，使结合氧的能力增加，有利于再结合更多的氧分子。由单分子的 Mb 到四聚的 Hb 这一变化便赋予 Hb 结合和释放氧的特殊表现。这将在下一节中讨论。

### (二) Hb 及 Mb 结合和释放氧的性质

Mb 及 Hb 都能可逆地结合氧：



总结合常数可表示为

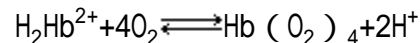
$$K = \frac{[\text{Hb}(\text{O}_2)_n]}{[\text{Hb}][\text{O}_2]^n}$$

实际上，Hb 结合氧是分步进行的，用分级结合常数  $K_1$ 、 $K_2$ 、 $K_3$  及  $K_4$  表征其平衡常数。任何影响平衡的因素都影响氧结合力。这些因素包括浓度因子（如  $p\text{O}_2$ ），也包括能影响 Hb 构象平衡的因子（见前）。

1. 氧分压的影响 用氧饱和度表示在一定氧分压（ $p\text{O}_2$ ）下，Mb 或 Hb 分子中处于氧合状态的百分数。它反映了在该  $p\text{O}_2$  下，它们结合氧的能力。如图 7—11 所示，Mb 的氧饱和度与  $p\text{O}_2$  的曲线呈直交双曲线型，表示它能在  $p\text{O}_2$  较低情况下达到较高饱和度。Hb 的曲线呈 S 型，表示它能在  $p\text{O}_2$  较高情况下达到高饱和度；但在  $p\text{O}_2$  稍低情况下就要下滑而大量释放氧。在动脉氧分压（ $\sim 100\text{Torr}$ ）下，Hb 及 Mb 都几乎饱和，表示二者对氧的亲合力相等。但是，随  $p\text{O}_2$  的下降，氧饱和度下降趋势不同。在回心的静脉血（ $\sim 40\text{Torr}$ ）中的 Hb 要释放一半的结合氧；达到毛细管时， $p\text{O}_2$  只有  $20\text{Torr}$ ，Hb 只有 30% 饱和度，而 Mb 仍可达到 80% 以上，所以大量氧由 Hb 向 Mb 转移。估计每 100mL

血可向运动着的周边组织输送 15mL 的  $O_2$ 。不过，无论  $po_2$  多高、多低，Mb 结合氧的能力总大于 Hb，所以  $O_2$  总是由 Hb 向 Mb 转移。

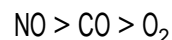
2. pH 影响和碱度 Bohr 效应 血液的 pH 影响 Hb 结合氧的能力。氢离子活度越低，Hb 结合氧的能力越高。例如，实验测得在 pH=9.1 下， $K_1$  至  $K_4$  依次为 0.240、0.464、0.732 和 1.9992，而在 pH=7.1 时为 0.0493、0.0427、0.221 和 0.321。这一现象称为碱性 Bohr 效应。Bohr 早在 1904 年即报告，在 pH > 6 时，pH 降低引起氧释放或 pH 增加促进氧结合。实际上，也可以反过来表现为  $po_2$  增加时，Hb 结合氧引起  $H^+$  释放。这两个方向的影响可以用下列反应式表达：



即每个 Hb 分子结合 4 个  $O_2$  分子的同时释放 2 个质子。为什么结合  $O_2$  时释放质子？可能是在 T 构象结合氧时，盐键切断， $\beta$  链上 His (146) 的氮原子上原来结合的质子被释放，反过来，释放氧时，恢复盐键，重建 T 构象，需要 His (146) 结合质子。在需氧的周边组织 (peripheral tissue) 中有较多的质子，有利于 T 构象形成，因此迫使  $Hb \cdot O_2$  由 R 构象变成 T 构象而释放氧。

3. 二氧化碳的影响与 Bohr 效应 二氧化碳对 Hb 结合氧的影响也是 Bohr 效应。因为  $po_2$  越大，pH 越低，结合氧的能力越小。但是  $po_2$  变化与结合氧的关系不能如此简单地描述，因为 Hb 还在呼吸作用中帮助把  $CO_2$  从组织运送到肺部呼出。在呼出的  $CO_2$  中，85% 是溶于血中运送的，只有 15% 是结合在 Hb 上运送的。二氧化碳在水里的物理溶解度很低，实际上是靠 Hb 的帮助增加了溶解度的。因为  $CO_2$  溶解形成  $H^+$  及  $HCO_3^-$ ，溶液中积累的  $H^+$  降低  $CO_2$  溶解度。氧合 Hb 分子失去 4 个氧分子的同时结合 2 个  $H^+$ ，所以使  $CO_2$  溶解度增加。在组织中，Hb 既供给氧又能把代谢产物  $CO_2$  收集到血流中；到达肺部时，上述过程反转方向进行；结合 4 个  $O_2$ ，放出 2 个  $H^+$ ，把  $HCO_3^-$  变成  $CO_2$  而呼出，因此，Hb 既是氧载体，也是运送  $CO_2$  的物质，可以把全过程表示如下图所示：

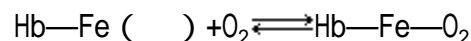
4. 小分子配体的影响 许多小分子，如 CO 和 NO 等也能与 Hb 中的 Fe( ) 配位，而且结合能力大于  $O_2$ ：



因此，它们能有力地抑制 Hb 的载氧作用，从而表现毒性。

### (三) Hb 载氧机理

简单地讲，Hb 的载氧机理可以用去氧 Hb ( $Hb-Fe( )$ )，即来接合  $O_2$  的 Hb) 与氧合 Hb ( $Hb-Fe( )-O_2$ ) 之间的转化来解释：



但是，有 3 个问题需要回答，第一，为什么在这里的 Fe( ) 可以与  $O_2$  配位结合 (氧合) 而不被  $O_2$  所氧化？第二，为什么在 Hb 上结合了一个氧分子可以使第二个氧分子更容易结合 ( $K_1 < K_2 < K_3 < K_4$ )？第三， $O_2$  分子是怎样出入 Hb 分子的？

1. 氧合作用的结构基础使 Hb 能够氧合，但 Fe( ) 不被  $O_2$  所氧化，其

主要要求是 Fe( ) 能与 O<sub>2</sub> 配位形成稳定性 (K 值) 合适的氧合配合物。

Hb 中的 Fe( ) 与一般亚铁离子不同, 它与 O<sub>2</sub> 的配位能力是受卟啉和近位 His 配体调节的。

卟啉环占据赤道位置, 近位 His 占据轴向位置, 留下第六配体位置便于氧合。由于卟啉环是高度共轭、高度非定域化的平面结构, 并且 4 个氮所形成的半径 204pm 空穴, 使它与 Fe( ) 可以形成比较稳定的配合物。Fe—N 之间除形成 σ 键外, 由于分子 π 键系统与 Fe( ) 的 t<sub>2g</sub> 电子相互作用使配合物更加稳定。此外, 卟啉环上的乙烯基等取代基也起了调节氧结合力的作用, 拉电子的—CH=CH<sub>2</sub> 等基因使 Fe—N 的 σ 键相互作用增强, 而使 Fe 与轴向配体的 π 键减弱。作为第五配体的 His, 在保证 Fe( )—O<sub>2</sub> 配位中起很大作用。它的杂环氮原子与 O<sub>2</sub> 分子都与 Fe( ) 的 d<sub>xz</sub> 成 σ 键, 配体的 π 电子又都与 Fe( ) 的 d<sub>xz</sub> 及 d<sub>yz</sub> 电子相互作用。第五配体的给电子能力越强, 分子结合氧的能力越强。远位 His 虽不参与配位, 但可能通过与 O<sub>2</sub> 成氢键使氧加合物稳定化, 不过关于这一点尚有争议。

2. 合作效应 合作效应是一广泛作用是概念, 指在大分子上结合几个小分子时, 各小分子间对结合能力的相互影响。如果相互增强, 为正合作效应; 否则为负合作效应。Hb 的 S 形氧饱和曲线以及由此求出的依次递增的 K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub> 和 K<sub>4</sub> 表明, O<sub>2</sub> 与 Hb 结合时表现正合作效应。前面已经指出, 这种现象与氧合时 Hb 的构象变化有关。按照前述两状态模型, 第一个氧分子是结合在 T 构象上, 而最后一个则是结合在 R 构象上, 而 K<sub>T</sub><K<sub>R</sub>, 所以在氧合过程中, T 构象变成 R 构象, 使结合能力增强。但是, 这种三级和四级结构的改变是怎样发生的? 为此 Perutz 曾提出过一个触发机理 (Trigger Mechanism), 这一机理的描述可以参见图 7—15 所示。

氧合前, 处于 T 构象的 Hb 中所有血红素中的高自旋 Fe( ) 都在卟啉环平面的上方, 靠近 F 段约 0.0206nm 处。当氧分子与 Fe( ) 结合后, 由于氧分子的影响, Fe( ) 由高自旋变成低自旋而落在卟啉平面上。这一动作牵动 HisF8 并牵动整个 F 段, F 段的移动又引起亚基间相互作用改变, 使亚基间相对移动。这些改变使 T 构象变成 R 构象。

在 T 构型中, α 链 C 端两个残基形成了几个附加键合。这包括 Tyr(HC2) 与 Val(FG5) 间的氢键和 His(HC3) 质子化并与 ASP(FG1) 间的盐键, 以及与 β 链 Lys(C5) 间的盐键。氧合以后, F 链的移动使这 3 个键切断, Tyr 摆出 F 与 H 组成的“袋”, Cys(F9) 进入这个部位, 上述作用又传到 α<sub>1</sub>, 使 Arg(HC3) 与 β<sub>2</sub> 的 Val(NA1) 及 Asp(H9) 间的盐键切断。在这里, α<sub>1</sub> 与 β<sub>2</sub> 转动而且间隙度小, 不能容纳 Arg 的胍基, 也促使这一盐键的切断。重要的是两个 α 链间结合 DPG 的槽变小, DPG 被挤出。T 结构变成 R 结构, 氧亲和力增加 (图 7—16)。

此外, 在 R 与 T (即氧合与去氧) 两种状态之间的相互转化过程中, 还发生各亚基间接触的变动。在四聚体中, α<sub>1</sub> 和 α<sub>2</sub> 与 β<sub>2</sub> 和 β<sub>1</sub> 之间都有接触, 而且相互对应。这包括 α 链的 FG 与 β 链的 C 或 β 链的 C 与 α 链的 FG 间的接触。在从去氧到氧合状态时, α FG 与 β C 间发生 0.1nm 位移, 但在 β C 与 α FG 之间则有 0.6nm 的较大运动。可以认为, α FG~β C 间的接触区结合强, 不因氧合而变, 则 β C~α FG 接触区则是一个“开关”。在 T 和 R 两种构象

中，接触的功能团不同。

按照 Perutz 的这种“触发机理”，在去氧 Hb 结合  $O_2$  时，由第一个  $O_2$  分子的结合引起高自旋 Fe( ) 变成低自旋 Fe( )，下落到卟啉平面，引起蛋白链的分子内运动，使亚基间相对位移，氢键和盐键重组，三、四级结构变化。从氧结合力小的 T 状态转化成氧亲和力大的 R 状态，促进后来的  $O_2$  的结合。

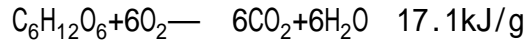
Perutz 的模型现在受到许多新的事实的冲击，至少这一模型有些地方需要修正。合作效应是由于构象变化，但未必因为 Fe( ) 原子的起、落。

3. 氧合时的动态 上面讨论的机理是根据晶体结构分析结果推出的。但是，在解释氧分子是怎样从溶液中进入 Hb 到达 Fe( ) 的空轴位置的，它怎样使蛋白链运动的，以及构象是怎样变化的？1982 年，Frauenfelder 曾用光闪法切断 Fe— $O_2$  键启动氧分子的解离结合过程。他所提出的事件顺序是在  $10 \sim 10^2 ps$  内 Fe 的自旋度由 0 变 2，随即血红素平面“拱起”，在数纳秒至数十纳秒间，Fe 离开卟啉氮平面，然后是周围蛋白链调整，再后  $O_2$  离去或再结合。十年后的今天，由于采用时间分辨技术，更为准确地测定了  $O_2$  和其它小分子配体 (NO) 的解离-再结合速率，并且依据实验结果得知配体扩散运动是限速步骤，也决定重结合程度。

## 第五节 细胞色素

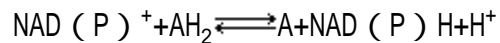
### 一、呼吸链及细胞色素

人体依靠  $O_2$  氧化有机营养物获得能量：



这种氧化是与呼吸过程结合进行的。从反应部位来说，释能过程是在线粒体内膜上的一套电子传递系统参与下完成的。经过初步代谢加工的有机营养成分在这里把电子传递给电子传递系统，然后逐步传给  $O_2$ ，使其变成水（图 7—17）。

可以把线粒体内膜上发生的这一系列反应分为两个阶段。在第一阶段中，代谢物  $AH_2$  把电子和氢给  $NAD(P)^+$ ：



然后，FAD 把  $NAD(P)H$  转化回  $NAD(P)^+$ ，FAD 变成 FADH。在这一阶段释放的自由能把一个 ADP 变成 ATP，以贮存能量。生成的 FADH 进入第二阶段，经由一连串电对组成的电子传递系统，最后把电子给氧分子使其变成水，也将释放的自由能用于把 2 个 ADP 转化为 2 个 ATP，在电子传递系统中，主要负责传递电子的是细胞色素类。由前一个阶段来的电子按由  $b \rightarrow c_1 \rightarrow c \rightarrow a_3$  顺序，最后把电子给氧。由于氧还电势  $E_0$  的增加顺序为  $b < c_1 < c < a_3$ ，所以传递电子具有上述顺序。

在这个系列中，最后一个成员细胞色素  $a_3$  与前面的几种细胞色素不同。一个分子负责一次传递 4 个电子，以实现把氧变成  $H_2O$ ，它的结构具有特殊性。

所有细胞色素都是以血红素为活性中心的含铁蛋白。卟啉环上侧链不同时，形成不同血红素。含血红素 a 或 c 的细胞色素分别为细胞色素 a 或 c。血红素 a 或 c 中的铁可以在  $Fe(II)$  与  $Fe(III)$  间相互转变，从而达到得失电子、传递电子的作用。血红素的不同、与血红素连接的蛋白链的不同以及血红素和蛋白链连接方式不同，使不同细胞色素的电子亲和力不同，因此它们在电子传递系统中的地位不同。

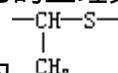
这些细胞色素在线粒体内膜上有各自固定的位置，因此电子的传递只能按一定次序单向进行，而且能量释放与 ATP 合成也在一定位点进行。

### 二、细胞色素 c 及细胞色素 c 氧化酶

#### （一）细胞色素 c

目前，细胞色素 c 是了解最多的细胞色素，而且它已用于临床治疗。

对细胞色素 c 结构的认识首先是它的血红素部分。这一部分与血红蛋白



不同处主要是原卟啉中的乙烯基变为  $CH_3$ ，而且通过硫与蛋白链连接。血红素除去这样与蛋白质共价结合外，还通过配价键与蛋白链中的组氨酸氧和蛋氨酸硫结合。此外，在血红素与蛋白链间还有弱相互作用。其中，包括

卟啉环上两个丙酮基与 Tyr 和 Try 形成氢键削减了原有的亲水性，而伸入蛋白链疏水层，发生疏水相互作用。这是与 Hb 不同之处。

对于许多生物来源的细胞色素 c 的氨基酸序列进行过比较研究。从酵母到人，氨基酸残基数略有不同，人的细胞色素 c 含 104 个。氨基酸序列也大同小异。其中有些是在所有生物来源的细胞色素 c 中都相同的，这些守恒部分之所以维持亿万年而不变，被认为在这里任何一点改变都是致命的。有些残基是可以改变的，但必须保留其某种基本性质（如亲水性等）。

X 射线晶体结构分析结果（图 7—18）显示在细胞色素 c 分子中，血红素部分被蛋白链紧紧包住，只有一侧向外环境开放形成裂隙。这里是电子出入直接与血红素结合成从血红素释放的通道。血红素位于一个“袋”中，疏水残基向内形成一个隔离外界的疏水内环境；而带电基团则几乎全在分子表面。守恒的氨基酸几乎都是疏水的，是形成疏水环境所必要的。也有些守恒氨基酸是亲水的，如亲水而带正电荷的 Lys。Lys 都分布在外表面，而且集中在两侧，分别与几个疏水残基形成左右两个圈，它们是既疏水但又带正电荷的通道。可能在呼吸链中的细胞色素 c 从上一个细胞色素的还原态得到电子传递给下一个细胞色素的氧化态时，就是左侧通道结合上一个还原态，右侧通道结合下一个氧化态。上一个还原态结合后，把电子通过裂隙传给铁，再由右通道给下一个氧化态。除去这种电子传递的通道模型外，还有其它说法，有待深入讨论。

## （二）细胞色素 c 氧化酶

细胞色素 c 氧化酶是上述真核细胞呼吸链的终端氧化酶。它在亚铁细胞色素 c 和氧分子之间传递电子，使  $O_2$  一次获得 4 个电子变成水：

在反应过程中， $H^+$  从线粒体的基质一侧向胞液一侧流动，所以它还起着质子泵的作用。此外，在完成上述过程中，通过底物氧化把自由能以 ATP 高能键形式贮存，为机体保存能量。

不同来源的 Cyt.cox 的分子大小不同、结构不同，但活性部分的结构特征相同。每个酶分子含 2 个血红素（a 及  $a_3$ ）和 2 个铜蛋白（ $Cu_A$  及  $Cu_B$ ），分别构成  $a-Cu_A$  和  $a_3-Cu_B$  两个双核活性中心。 $a-Cu_A$  深埋在蛋白质深处，负责把由细胞色素 c 来的电子传递给  $a_3-Cu_B$  构成的氧结合部位。 $a_3-Cu_B$  中的  $a_3Fe$  与  $Cu_B$  距离只有 0.5 ~ 0.6nm，所以  $O_2$  可以在 Cu 与 Fe 间桥接配位，并且被还原。

Cyt.cox 是由若干亚基组成。不同来源的酶含亚基数由 2 到 12 不等。Fuller 等报告的牛心线粒体 Cyt.cox 由 7 个亚基组成，分子量为 140000<sup>55</sup>。不过，对 Cyt.cox 亚基数仍有很多分歧意见。作为一个含 4 个金属活性中心的酶来说，最多需要 4 个亚基（ 、 、 、 ），其余那些亚基起什么作用？算不算 Cyt.cox 的亚基？仍有待于澄清。

细胞色素 c 氧化酶和呼吸链中的各电子传递蛋白有序地排列在线粒体内膜磷脂双层结构中，而且它本身所含的各个亚基也有序地定位在膜上，这种有序的组装保证电子、质子、底物的定向出入线粒体膜，保证物质和能量各自的定量转化。酶分子呈 Y 字形。其中，第 、 、 、 及 跨膜存在（图 7—19）。

亚基 和 包含 Cyt. $a_3$ ， 和 包含 Cyt.a 和  $a_3$  都是含血红素的肽链，



但 Cyt.a 中的铁为六配位低自旋态，两轴向配体都是 His；Cyt.a<sub>3</sub> 中的铁为高自旋态，1 个轴向配体为 His，另一轴向位置空缺或为弱结合配体。Cyt.a<sub>3</sub> 和 a 中的铁在 Fe(Ⅱ) 与 Fe(Ⅲ) 间转变。在 Cyt.a 及 Cyt.a<sub>3</sub> 中分别有一个铜离子。在 Cyt.a 旁的 Cu<sub>A</sub> 与 Cyt.a 是分立的，但 Cyt.a<sub>3</sub> 与 Cu<sub>B</sub> 是一双核配合物。

在电子传递过程中，由还原态 Cyt.c 把 2 个电子给 Cu<sub>A</sub> 及 Cyt.a，再传给 Cyt.a<sub>3</sub>-Cu<sub>B</sub>，Cyt.a<sub>3</sub>-Cu<sub>B</sub> 携带一个 O<sub>2</sub> 分子经过四步还原反应生成两分子水，与此同时中和膜内 4 个 H<sup>+</sup>，并于酶的位置上将 4H<sup>+</sup> 泵出膜外。因此，细胞色素氧化酶起到质子泵的作用（见图 7—19）。有人认为与 ATP 水解相耦联。

Cu<sub>B</sub>(Ⅱ)Fe<sup>2+</sup>a<sub>3</sub> 与 O<sub>2</sub> 相互作用，获取相当于 O<sub>2</sub>（氧还电位+0.80V）与 Cyt.c（氧还电位+0.25V）之间的能量作为质子阶梯，经过一系列构象变化使其大致垂直排列于膜上。与刚性 Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> 相反，血红素铁具有柔性的内侧蛋白。

当 Cyt.c 中铁的状态由 Fe<sup>2+</sup>— Fe<sup>3+</sup> 时，引起一系列氢键重排和蛋白构象改变。这样便改变了质子运动状态，使之与特定的反应步骤无法衔接。

### 三、细胞色素 P450

#### （一）细胞色素 P450 的生物功能

细胞色素 P450（Cytochrome P450，以下简称 P450）是细胞色素家族中的一个分支，但它们与线粒体内膜电子传递系统中的细胞色素功能不同。它们作为酶具有以下功能：

（1）表现单加氧酶活性使烷基碳羟化和芳香环环氧化、烷氧基的去烷基等。

（2）表现氧化酶活性使芳香环羟基化、苯二酚氧化成醌等。

（3）表现还原酶活性使偶氮化物还原性裂解为两分子胺、使硝基还原为氨基、使醌还原成半醌、使卤代烃脱卤素等。

这些反应在苯些生物合成或生物降解中起重要作用，也是多种外源性有机物代谢的步骤之一。经过上述某种作用，可以把有毒物质变成毒性小的反应产物而解毒，但也可因此变成有毒物质。多源性有机化合物种类甚多，它们在体内的代谢途径不尽相同，不过 P450 系统是最常见的加工过程。一般来说，外来物质如果有强亲水性，它们一般都不经 P450 加工由血液经尿排出，否则就会转移到肝脏，在那里为 P450 系统处理。这种处理大体分为两步，第一步是通过氧化还原反应在底物分子上引入活性功能团，P450 在这一步中是关键酶系统。在第二步中，再通过不同的酶促反应把上一步反应产物转化成可以经胆或肾排泄的形式（如葡萄糖醛酸化、硫酸化、谷胱甘肽（GSH）偶联等）。例如，苯并[*a*]芘在肝脏的转化：由苯并芘到二羟基环氧化物是在 P450 作用下形成的，所生成的活性化合物可损伤 DNA 并致癌。在 P450 作用下的 A 和 B<sub>3</sub> 途径以及其它途径，都是把初级反应产物转化为水溶性物质的解毒过程。

P450 包括许多同功酶，都具有血红蛋白的基本结构，但优先氧化的底物

不同。例如，P450CAM 特异性地使樟脑羟化。


可被 P450 加工的有机物种类很多。虽然反应各异，但均可归入以下几类。

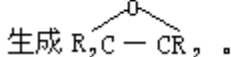
1. 单加氧酶活性 它包括：

(1) 去氢-加氧的直接羟化。如上述樟脑的羟化

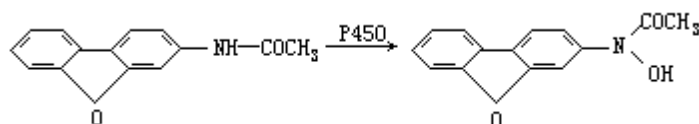
从 5-exo 或 5-endo 位去氢形成一个碳自由基，然后在 exo 位加入来自 P450 的一个活性氧。

(2) 环氧化。如上所述，苯并芘等多环芳烃类及氯乙烯等不饱和脂肪烃衍生物的 C—C 双键上加一个氧原子。反应产物是一

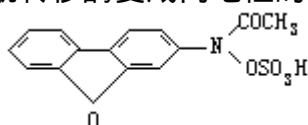
些活泼的向电性化合物，如由苯生成 ；由 R<sub>2</sub>C=CR<sub>2</sub>

生成 。

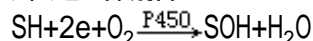
(3) N 羟基化。芳香胺和酰胺通过氮原子羟基化被活化。例如致癌物 2-乙酰氨基芘：



后者再经硫酸转移酶或乙酰转移酶变成向电性的硫酸酯：



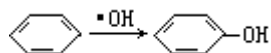
上述各类反应均可用以下通式概括：



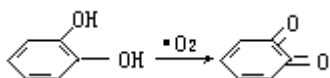
在其中 P450 催化功能表现在使 O<sub>2</sub> 把一个氧原子传给底物 SH，另一个氧变成水。两个电子的来源因生物系统不同而异，其中最多的来自 NADPH。

上述单加氧反应的生成物虽有些能造成毒性，但在正常代谢中也依赖 P450 推动氧化性转化。例如，在肾上腺皮质中的一类脂类代谢反应中，依赖 P450 把胆固醇 D 环侧链 C-20 及 C-22 羟化。生物合成皮质甾类时，也是在 P450 推动下实现 C-11 和环上碳的羟基化的。前列腺素和白三烯的合成也依赖 P450。

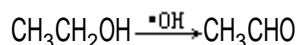
2. 氧化酶活性 这一类反应是通过活性氧自由基实现氧化的，例如芳环的羟化



邻二酚氧化



乙醇氧化成乙醛：



在 P450 反应循环中有一旁路生成 ·O<sub>2</sub><sup>-</sup> 或 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，而 ·O<sub>2</sub><sup>-</sup> 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 在铁（或铜）催化下又能形成 ·OH。

3. 还原酶活性 在这类反应中，P450 使卤代烃和一些含氮化合物变成自

由基，如

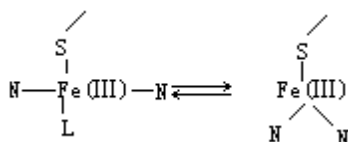


许多醌类化合物可以在 P450 作用下进行单电子还原成半醌，后者再与  $\text{O}_2$  进行单电子传递，产生  $\cdot \text{O}_2^-$ 。

底物在肝内被 P450 催化加工需要一个由 P450 和 P450 还原酶组成的酶系统。前者推动底物氧化还原，后者提供电子把已氧化的 P450 再还原。这两种酶在内质网膜上装配成反应系统。二者按一定比例、一定位置关系，通过疏水作用结合在膜脂双层中。离开膜就失去活性，但可以重组而恢复活性。

### (二) 细胞色素 P450 的分子结构

P450 为血红素蛋白，从结构上看为血红素 b 蛋白。每一分子只有一个蛋白链，结合一个血红素 b。不同 P450 的分子量稍有不同 (48000 ~ 55000)，氨基酸序列也有些不同。在休息态，血红素铁为低自旋  $\text{Fe}(\text{II})$ 、六配位，一个轴向配体为 Cys357 (硫)，另一轴向配体为  $\text{H}_2\text{O}$  或  $\text{OH}^-$ 。这个配位水就是活性中心袋中溶剂分子网络中的一个分子。这一位置可以被  $\text{O}_2$  分子占据，在 P450 与底物结合时，可以使低自旋六配位状态与高自旋五配位状态间的平衡向后者方面移动，为第六配位建立条件 (上式中两个 N 代表卟啉环的 4 个 N 所在平面)。



轴向 Cys 巯基硫与铁结合可推动向铁传递电子，并维持低还原电位。二者对配位  $\text{O}_2$  的单电子还原是必需的。在这两方面，P450 有别于 Hb 和 Mb。后者氧合配合物最稳定，而 P450 (以及过氧化物酶) 中电位降低，所以能实现  $\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$  和  $\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$  间转化和电子传递。此外，SH 配位使  $\text{Fe}-\text{O}_2$  中的氧更为活泼。

P450 能够把被氧化的底物结合在非常靠近铁的位置 (如樟脑为  $4\text{\AA}$ )，而且把底物包在适当的微环境中，因此可以就近使底物脱氢氧化。这与 P450 蛋白链的氨基酸组成和顺序有关。

### (三) 细胞色素 P450 推动的反应机理

P450 的单加氧酶活性和氧化酶活性机理目前可概括为图 7—20 所示。

表现单加氧酶的机理可能包括以下步骤：

(1) 底物 (SH) 结合 (步骤 1)。并把 P450 变成高自旋五配位配合物。  
(2) 第一个电子转移 (步骤 2)。底物结合后使 P450 的还原电位变得较正，容易得到电子，把  $\text{Fe}(\text{II})$  还原成  $\text{Fe}(\text{I})$ 。这个电子多由 NADPH—P450 还原酶供给。

(3)  $\text{O}_2$  的结合 (步骤 3)。P450—底物配合物与  $\text{O}_2$  结合， $\text{O}_2$  与  $\text{Fe}(\text{I})$  配位，但迅速发生电荷转移变成  $\text{Fe}^{3+}-\text{O}_2^-$  配合物 (在室温下半反应期只有几秒)。

(4) 第二个电子转移 (步骤 4)。 $\text{Fe}^{3+}-\text{O}_2^-$  得一个电子 (从  $\text{Fe}(\text{I})$  细胞色素  $\text{b}_5$  或 P450 还原酶来) 变成  $\text{Fe}^{2+}-\text{O}_2^-$ 。

(5) 双氧键裂解 (步骤 5)。与  $\text{Fe}^{2+}$  结合的双氧离子的  $\text{O}-\text{O}$  键裂解，

生成铁氧 (ferryl) 化合物  $\text{FeO}\dots\text{SH}$ 。在其中可能有下列共振结构：这一配合物是活性中间物。

(6) 底物加氧 (步骤 6)。在这一步中,  $[\text{P450—FeO}]^{3+}$  把一个氧原子传递给结合在 P450 分子上的底物, P450 恢复原来的休息状态。

由此可见, 在上述过程中, P450 既表现电子传递又表现单氧传递。

表现氧化酶的步骤是在生成  $\text{Fe}(\dots)\dots\text{SH}$  (化合物 ) 后, 歧化形成  $\cdot\text{O}_2^-$  (步骤 7); 与此同时, 化合物 V 则产生  $\text{H}_2\text{O}_2$  (步骤 8), 形成  $\cdot\text{OH}$ 。这些活性氧进一步氧化底物。如邻二酚类被肝微粒体氧化的过程可能由  $\cdot\text{O}_2^-$  推动, 而芳环的羟化可能由  $\cdot\text{OH}$  推动。

表现还原酶活性的步骤以卤代烃为例 (图 7—21) :

第一步为与底物六氯乙烷结合。在第二步中得一个电子去掉一个  $\text{Cl}^-$ , 先是  $\text{Fe}(\dots)$  变成  $\text{Fe}(\dots)$ , 但又使结合的底物单电子还原形成自由基。一部分自由基可以在此处释放, 另一部分再得一电子 (第三步) 生成化合物 V, 后者释放第二个  $\text{Cl}^-$ , 并实现从底物中去掉两个氯原子的还原过程。

醌的还原或由 P450 还原酶直接地, 或经 P450 间接地提供电子。

## 第六节 含铁酶

在生物界中普遍存在含铁的酶，其中包括一系列还原酶（如核苷酸还原酶、硝酸盐还原酶、亚硝酸盐还原酶等）、氢化酶、固氮酶、过氧化物酶（包括细胞色素过氧化物酶、髓过氧化物酶等）、氧化酶（包括细胞色素 c、氧化酶等）、水化酶（如顺乌头酸水化酶）、过氧化氢酶等。

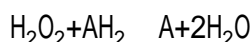
这些酶中多数是血红素酶。细胞色素类实际上也是一组血红素酶，其它如过氧化氢酶、过氧化物酶等。也有许多重要的含铁酶不是血红素酶，如固氮酶、铁硫蛋白、某些氧化酶和羟化酶等。不论哪种类型，含铁酶都涉及电子转移过程。以下只就其中重要者简要介绍。

### 一、血红素酶

#### （一）过氧化氢酶

过氧化氢酶（Catalase，简称 CAT）是在生物演化过程中建立起来的生物防御系统的关键酶之一。在几乎所有能呼吸的生物体内普遍存在；在动物体内则集中在肝和红细胞中。在各组织中的 CAT 大部分位于过氧化质体中，在线粒体、叶绿体及内质网中虽有但活性很低。

如前所述，在需氧代谢中不可避免地会产生  $O_2$  的还原中间物—过氧化氢。在清除过氧化氢、保护细胞的酶系统中，CAT 负责催化  $H_2O_2$  的分解：生成的  $O_2$  是基态氧（ $^3O_2$ ）。厌氧细菌因没有 CAT，所以不能在有氧环境中生存。除这一作用外，CAT 还催化  $H_2O_2$  对一些有机物的氧化：



如在肝脏中，这一反应参与把乙醇氧化的这一反应是 CAT 的过氧化物酶活性的表现，所以 CAT 是一种多功能酶。

#### （二）CAT 的结构

CAT 是血红素酶。不同来源的 CAT 结构虽有不同，但大多数都是由 4 个相同的亚基组成，每一亚基有一个以高自旋 Fe（ $d^5$ ）—原卟啉为中心的活性部分。但是，平均每 4 个中有 1 个亚基里的铁卟啉基团变成了一个高自旋 Fe（ $d^5$ ）—胆绿素配合物。它可能是因  $H_2O_2$  破坏卟啉—甲烷桥引起开环形成的。

对牛肝 CAT 的研究结果表明，它的 4 个亚基组成一个哑铃形四聚体分子，长轴约 105Å，中腰宽 50Å。血红素部分埋在分子表面下 20Å 处。距分子中心 23Å。卟啉平面对中轴略呈倾斜。

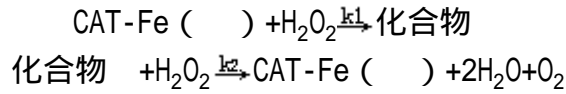
牛肝 CAT 的每一亚基含 506 个残基，另外在 C 端还有 10~15 个残基。每一肽链构成 13 个  $\alpha$  螺旋和 9 个  $\beta$  折叠，9 个  $\beta$  折叠又集中编成一个“桶”状结构。CAT 四聚物外表面上分布着大部分带电残基，而在每个活性部位周围各为一疏水环境。一个四聚物有 4 个疏水通道，直通血红素部分。构成通道的残基由 4 个亚基共同提供，所以只要拿去一个亚基，血红素便暴露于外环境中而失去活性。通道外口有极性残基。

血红素铁的一个轴向配体为 Tyr357，构成近端配体。第六配位位置未被占据，但有一 His 在这里遥对血红素铁。这个 His 在底物结合中起关键作用。在血红素周围还有一些残基与卟啉环上甲基、乙烯基或丙酸基相互作用使血

红素与蛋白链稳定结合，从而构成活性中心。

### (三) CAT 作用机理

CAT 催化  $H_2O_2$  分解的反应机理可以概括为下列反应：



大鼠肝 CAT 的  $k_1$  和  $k_2$  (二级速度常数) 分别为  $1.7 \times 10^7$  及  $2.6 \times 10^7 / M \cdot s$ 。  
化合物 相当于后面在过氧化物酶反应中的化合物，它可能是通过  $H_2O_2$  与  $Fe(III)$  配位后，铁被氧化成  $Fe(IV)=O$  基形成的。第二个  $H_2O_2$  与化合物 相遇，这个  $H_2O_2$  把  $Fe(IV)=O$  还原成  $Fe(III)$ 。在反应中， $H_2O_2$  实质上发生歧化。

CAT 在不同组织中活性水平高低不同。如  $H_2O_2$  在肝中分解比在脑或心等脏器组织中都快，就是因为肝组织 CAT 水平高。在 CAT 水平低的组织中，细胞内除 CAT 外还有一定水平的谷胱甘肽过氧化物酶，它催化谷胱甘肽由还原型 H 向氧化型 GSSG 转化，这一过程也消耗  $H_2O_2$ 。

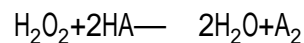
由于 CAT 催化下的  $H_2O_2$  分解实际上是  $H_2O_2$  的歧化，只有先、后两个  $H_2O_2$  分子与 CAT 相遇 (而且碰撞在活性中心上)，才能发生反应。所以  $H_2O_2$  浓度越高，分解速度越快。

在 CAT 表现过氧化物酶活性时，化合物 与被氧化的底物作用，使后者氧化。这类反应的机理在下节中讨论。

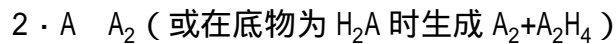
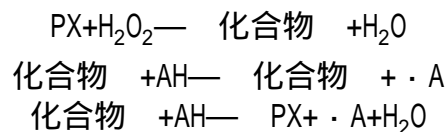
## 二、过氧化物酶

### (一) 过氧化物酶的功能

过氧化物酶 (Peroxidases, PX) 催化过氧化氢和有机过氧化物 ( $ROOH$ ) 对各种有机物和无机物的氧化作用。其中，含铁 PX 是一类结构相似、功能相同的酶，它们都通过一个二质子二电子还原过程催化  $H_2O_2$  对底物 AH 的氧化：



反应过程可简单地描述为



如前所述，化合物 是  $H_2O_2$  与 PX 作用，铁结合一个氧形成  $Fe(IV)=O$  基的反应产物，这相当于失去 2 个电子。化合物 与 AH 作用，生成化合物 时，得一氢原子和一个电子，使  $AH_2$  变为自由基  $\cdot A$ 。第二个底物与化合物 作用，使后者回复 PX 原型，但又形成一个  $\cdot A$ 。最后、两个  $\cdot A$  或结合为  $A_2$  或歧化形成  $A_2 + A_2H_4$ 。关于 PX 及化合物、 的结构及反应性将在下面介绍。

这一大类酶在生物界中广泛存在，具有多种不同的生物功能。主要是在需氧生物体内清除氧代谢中产生的  $H_2O_2$ ，以及由此产生的有机过氧化物  $ROOH$ 。它与过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶一起构成细胞防御酶系统。活性氧 (包含过氧化氢) 的形成是某些生物过程的必然结果，而且有时是必需

的。例如，吞噬作用就依赖产生活性氧消灭入侵的病原因子，过氧化物酶在其中起重要作用。所以，在有吞噬作用的细胞中含有特定的过氧化物酶，如白细胞中的乳过氧化物酶和髓过氧化物酶。此外，在甲状腺素等的合成中，有甲状腺过氧化物酶参与。

## (二) PX 的结构

PX 为一大类有共同活性的酶，但并不都具有相同或相似的结构和作用机理。大多数 PX 含 Fe( )—原卟啉 辅基，属氧化血红素蛋白质；但也有些含铁 PX 含其它卟啉作为配体，甚至有些 PX (如谷胱甘肽过氧化物酶) 根本不是铁酶。本节只讨论含铁 PX 的结构特征。在 PX 中，以辣根 PX (以下简称 HPX) 的结构和作用机理研究得较为透彻。HPX 在含铁 PX 中也有代表性，它代表一大类非特异性 PX。

HPX 为结合了氧化血红素的糖蛋白。除铁外，每分子中还含有 2 个  $\text{Ca}^{2+}$ 。肽链由 308 个氨基酸残基组成。另有 8 个糖链 (占分子质量的 18%) 分别与 13、57、158、186、198、214、250 和 268 的 Asp 残基连接，它们分布在分子表面。肽链 N 端为一个吡咯烷酮羧基所封闭，C 端为 Ser308。不同来源的同类型 PX 的氨基酸组成相似。

这类 PX 的活性中心除 Fe( )—原卟啉 基本结构外，轴向配体有一个是 His42 的咪唑氮原子；另一个位置可以是空的，也可能有水分子配位。这个空位与和它相对的 His 的咪唑基共同起调控铁的反应性的作用。现有事实提示，HisN1H 或失去质子、或通过氢键与底物结合。这一解质子作用可能在使 PX 稳定在高氧化态中起作用。

血红素在 PX 中有 5 种相关的氧化态：Fe( )—PX、Fe( )—PX (酶的原型)、化合物 和 以及化合物 。化合物 和 分别是原酶失去 2 个和 1 个电子形成的，它们的形式氧化态都是 Fe( )。目前认为，在化合物 中的铁呈铁氧 Fe( )=O 结构。在铁氧离子中，铁呈低自旋  $d^4$  构型， $S=1$ ；而轴向零场分裂  $D$  为  $30 \sim 60 \text{cm}^{-1}$ 。整个化合物 则以 阳离子自由基形式存在。从这一设想出发，当 PX 与  $\text{H}_2\text{O}_2$  作用形成中间物化合物 时，反应为

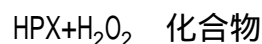


其中，铁的形式氧化数为 4，卟啉环形成有单电子的阳离子 (用  $\text{R}^+ \cdot$  表示)。上述反应过程可以表示为

概括地说，先是  $\text{H}_2\text{O}_2$  对 Fe( )—PX 的向核性进攻使  $\text{H}_2\text{O}_2$  失去一个质子变成  $\text{HO}_2^-$ ，而 Asp43 的羧酸根被质子化。同时， $\text{HO}_2^-$  与 Fe( ) 配位，而 Arg 胍基通过氢键使这种配位稳定化。然后，羧基转动使其羟基逼近  $\text{H}_2\text{O}_2$  的氧原子，后者从羧基获得氢变成水而离去，羧基和胍基复原，PX 则变成含 FeO 基的中间化合物——化合物 。

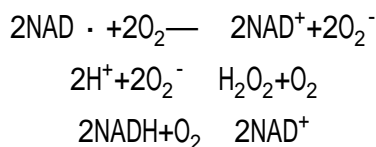
化合物 是由化合物 再与一个底物  $\text{H}_2\text{O}_2$  作用形成的，它的有效氧化数在化合物 与 PX 原型之间。它的形成过程可设想为  $(\text{R}^+ \cdot) \text{FeO}$  与底物 HA 作用时，获得一个带一个电子的氢原子的反应，所以此时底物变成自由基  $\cdot\text{A}$ 。

在有过量 NADH 与 HPX 及  $\text{H}_2\text{O}_2$  共存、而  $\text{HPX} : \text{H}_2\text{O}_2 = 2 : 1$  时，反应按下列机理进行：



$$\text{化合物} + \text{NADH} \longrightarrow \text{化合物} + \text{NAD} \cdot + \text{H}^+$$

$$\text{化合物} + \text{NADH} \longrightarrow \text{HPX} + \text{NAD} \cdot + \text{H}^+$$
 而两个  $\text{NAD} \cdot$  自由基进一步与  $\text{O}_2$  作用生成化合物：

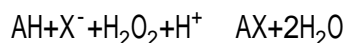


在非特异性 PX 中，以下几种还值得提及：

乳过氧化物酶 (Lactoperoxidase) 在乳汁及唾液中存在。通过把乳汁和唾液中的  $\text{SCN}^-$  氧化成  $\text{OSCN}^-$  以抑制某种细菌生长 (大肠杆菌、链球菌、沙门氏菌)，有助于阻止婴儿肠道感染。

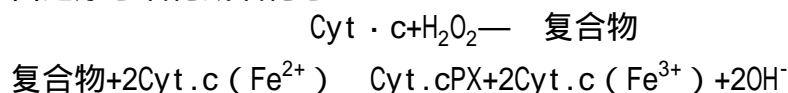
髓过氧化物酶 (Myeloperoxidase) 在有吞噬作用的细胞中存在。主要作用是把  $\text{Cl}^-$  氧化成  $\text{OCl}^-$ ，后者再与  $\text{H}_2\text{O}_2$  作用生成单线态氧以杀伤细菌或免疫复合物等。

氯过氧化物酶 (Chloroperoxidase) 及溴过氧化物酶 (Bromoperoxidase) 除具有一般过氧化物酶活性外，还可催化底物 AH 与  $\text{X}^-$  作用生成卤代物的反应：



目前所知的非特异性 PX 多在植物、细菌中存在。

在线粒体内、外膜间存在的细胞色素 c 过氧化物酶 (Cytochrome c peroxidase) 也是血红素 PX。它的作用是促使  $\text{H}_2\text{O}_2$  把细胞色素 c 由还原态氧化成氧化态：



### 三、非血红素酶

#### (一) 固氮酶复合物

固氮酶复合物 (Nitrogenase Complex) 为一大类主要在原核生物中存在的酶系统。它们的主要生物功能为催化分子氮的六电子还原生成氨的反应，从而使大气中的氮转入生物圈；也有还原一些其它小分子的功能，如由乙炔至乙烯、乙腈至甲烷/甲胺、叠氮离子至氮/氨、氧化亚氮至  $\text{N}_2$  等。

固氮酶复合物由组分 I 和组分 II 两种蛋白质组成。组分 I 也称固氮酶，为一钼铁 (MoFe) 蛋白；组分 II 也称固氮酶还原酶，为一铁蛋白。两部分的活性中心分别为 MoFeS 簇和 FeS 簇结构。二者功能不同，相互协同发挥生物活性 (图 7—22)。

铁蛋白为一个二聚物，分子量 58000 ~ 72000，含 290 个残基。氨基酸顺序在不同固氮酶中非常接近 (图 7—23)。每一个二聚物含一个  $4\text{Fe}_4\text{S}$  簇。这个金属簇可能同时与两个亚基结合。铁原子通过 Cys 硫与肽链连接，MgATP 及 MgADP 都能与它结合。

钼铁蛋白都含  $2 \times 2$  四聚结构 (图 7—24)，分子量 200000 ~ 240000。氨基酸顺序不详。在一个钼铁蛋白分子中含 2 个钼、24 ~ 36 个铁以及略少于



铁的酸可活动 (acidlabile) 硫, 其分子中包含有组成为  $M_0Fe_{6-8}S_{4-9}$  的一部分, 称为钼铁辅因子 (简称为 FeMoCoF, 或 M 簇)。除 FeMoCoF 外, 剩下的铁中有 90 ~ 103% 成  $4Fe4S$  簇。

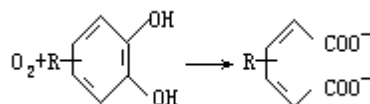
P 簇铁有两种氧化态: 原态铁可能氧化数为 +2 ( $S=0$ ), 氧化态由原态失去 1 个电子形成 ( $S=5/2$ )。M 簇有 3 种状态: 氧化态 ( $S=0$ )、原态 ( $S=3/2$ ) 及还原态 ( $S$  为整数)。还原态是在底物还原下形成的。

铁蛋白与钼铁蛋白的配合机理可由下图表示的以  $SO_2^-$  为模型底物的研究结果:

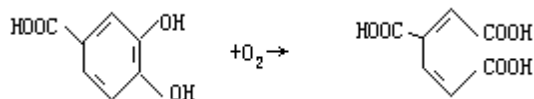
MgATP 的结合使 Fe 蛋白还原态把电子传递给 MoFe 蛋白, 而 MgADP 的结合无此作用。所以, 细胞内 MgATP 与 MgADP 比可以调节固氮酶活性。

### (二) 邻苯二酚加二氧酶

邻苯二酚加二氧酶 (Catecholdioxygenase, 简称 CD) 为一类来源于细菌的含铁酶。它们催化邻苯二酚类化合物氧化性裂解:



细菌的这类作用可使环境中的芳香化合物降解。底物可以是含邻二酚结构的各种化合物, 而对不同底物有不同的 CD。例如, 3, 4-二羟基苯甲酸 3, 4 加二氧酶 (PCD) 催化下列反应:



不同 CD 的活性中心结构基本相同, 但其高级结构相差较大, 以适应不同的底物。

CD 的活性中心既不是血红素, 也不是铁硫簇。铁为高自旋  $Fe(II)$ 。在 PCD 中, 与铁配位的原子可能有两个肽链上的 Tyr 氧。有一个结合底物的空位。另外的配体可能是 His 或  $H_2O$  (或  $OH^-$ ), 构成五或六配位。

在反应中, 底物 (S) 先与活性  $Fe(II)$  配位形成  $Fe(II)$  配合物。然后, 加氧、活化、形成酸酐, 最后水解成终产物二元羧酸: 其中,  $Fe^{3+}$  只与邻苯二酚中的一个氧配位, 这是其独特之处。

### (三) 核苷酸还原酶

核苷酸还原酶 (Ribonucleotidereductase, 简称 RR) 是一个催化核苷酸还原成 2-脱氧核苷酸的酶系统。由于脱氧核苷酸聚合成 DNA 是由核苷酸到 DNA 的唯一途径, 所以 RR 是 DNA 合成的关键酶, 广泛存在于动物、病毒和噬菌体中。DNA 合成过快在某些情况下与 RR 活性持续居高不下有关 (如癌细胞、疱疹病毒感染的细胞等)。在正常情况下, 通过负反馈调节维持 RR 活性的稳态。

RR 酶系统催化二磷酸核苷脱氧的反应机理可表示如下:

在这一过程中，终极还原剂是 NADPH。它通过硫氧还蛋白还原酶把一个电子传给硫氧还蛋白氧化态 ( $S_2$ )。然后，硫氧还蛋白还原态  $(SH)_2$  再把电子转给 RR，RR 最后把电子给核苷酸。

大肠杆菌 RR 可代表这一类含铁 RR。它由两个亚基 ( $B_1$  及  $B_2$ ，B 代表细菌来源) 组成，分子量分别为 160000 及 78000。两亚基各一个在  $Mg^{2+}$  存在下结合成活性酶系统，它们合起来构成活性中心。 $B_1$  有两个结构相近的肽链，它们所含的巯基是活性中心的一部分。这些巯基与二硫键间的相互转化是酶在硫氧还蛋白与核苷酸间传递电子的关键。此外， $B_1$  有两个底物结合部位和两类调节剂 (ATP 或 dATP) 结合部位。调节剂结合所引起的变构起调节活性和保证特异性的作用。 $B_2$  由两个相同肽链构成，一个 Fe—O—Fe 桥把两个肽链连接，这两个铁形成反铁磁性耦合的高自旋原子对。在氧化态，因强耦合作用，所以呈反磁性。其它与铁结合的配体为 His。这一个铁原子与一个 Tyr 稳定自由基配合构成另一半活性中心。在酶正在工作时，Tyr 自由基把核糖  $C_3$  上未共享电子夺过来使糖氧化，而 Tyr 变成非自由基形式。铁原子对中另一个 Fe ( ) 再夺取 Tyr 一个电子使其再变回自由基，而铁成 Fe ( )。

哺乳动物 RR 与大肠杆菌 RR 相似，也由两个亚基 ( $M_1$  和  $M_2$ ，M 代表哺乳动物) 组成，分子量为 170000 和 110000。 $M_2$  中也含铁和 Tyr。

RR 对人体也有负的作用。活性过高引起的 DNA 合成剧增是肿瘤形成的原因之一，但生物体内有一套调控 RR 活性的机制。合成出的脱氧核苷酸如有多余，它即作为调节剂与 RR 结合使活性降低；若这一反馈调节失控便会产生病理变化。此外，RR 抑制剂可抑制 DNA 合成，因此可发挥抗肿瘤和抗病毒的作用。在 RR 抑制剂中有一些是铁螯合剂，如去铁敏等。不过，铁螯合剂也可通过抑制自由基转化而起作用。

#### (四) 脂加氧酶

脂加氧酶 (Lipoxygenase, 简称 LO) 在花生四烯酸降解级联 (Arachidonic acid Cascade) 中起关键作用。在生物膜磷脂发生的氧化性降解中，先生成花生四烯酸及其它不饱和脂肪酸。花生四烯酸有两条降解代谢途径：一是通过脂加氧酶的途径，生成白三烯类等；二是通过环加氧酶的途径，生成前列腺素类和凝血噁烷类等。LO 是调控生物膜的机制中的主要成员之一，在各种生物体内广泛存在。现有研究表明，除个别外，所有 LO 都以铁为活性中心，每一酶分子含一个铁。它直接结合在蛋白质上，既非血红素铁，也非簇状结构铁。有证据表明，有 80% 为高自旋 Fe ( )，其余为高自旋 Fe ( )。

LO 的作用机理可设想为以下步骤：先是酶中的铁与  $O_2$  配位，使  $O_2$  活化。形成的活性配合物 E-Fe ( ) -O-O<sup>-</sup> 作用于花生四烯酸，使后者变成氢过氧化物，后者转化为 LTA·：

## 第七节 铁的毒性

### 一、急性铁中毒

由于铁的简单化合物容易水解、聚合、沉淀，吸收甚少，所以口服毒性很低。不过，超过一定剂量的各种可溶性、能吸收的铁化合物可以导致中毒。表征各种铁化合物的急性口服毒性的  $LD_{50}$  值在不同文献中相差较多。相比之下， $FeCl_3$  毒性较高 ( $LD_{50} \sim 500mg/kg$ )， $FeSO_4$  次之 ( $LD_{50} \sim 900mg/kg$ )，有机酸铁盐毒性较低。不过，总的来说，铁盐急性毒性很低。急性铁中毒的临床过程可分为 4 个阶段，在吞服后 1h 内出现腹痛、呕吐，有时可见呕血、黑便和代谢性酸中毒。如不迅速处理，可在 4~6h 内昏迷、死亡。如度过第一阶段，上述症状可转好，如此经第二阶段而恢复正常。有些病例在 12~48h 后进入第三阶段，高热、黄疸、抽搐、昏迷而死亡。此时如能幸存，可在约 6 周时进入第四阶段，出现幽门狭窄或胃纤维化并有梗阻症状。上述各阶段为铁化合物在不同部位发生的不同作用引起。第一阶段主要是铁离子作用于胃肠道粘膜，引起胃肠道损伤。此时也会由铁推动产生自由基，损伤细胞、影响细胞代谢，引起酸中毒。在第三阶段，铁开始严重损伤肝细胞，引起脂质过氧化，细胞肿胀、组织坏死。在心、肾造成的细胞损伤和肿胀又引起循环衰竭、肾功能衰竭等。

吸入铁氧化物可引起呼吸道中毒反应。大鼠吸入含  $>500mgFe/m^3$  的、悬浮有氧化铁的空气超过 30min 时，可见咳嗽、呼吸困难及鼻腔刺激。在矿工和冶金工人中可见因吸入氧化铁粉尘而引起的毒性反应。无论动物实验和对患者的观测均说明，吸入的氧化铁颗粒聚集在肺部，可能由巨噬细胞内吞，因此病理现象称为铁沉着、铁尘肺或肺部铁色素沉着等等。铁沉着引起一系列肺功能变化，如咳嗽、气短。X 射线检查可见弥漫性纤维化。这些都可以用自由基造成的细胞损伤来解释。

### 二、铁的慢性中毒

前述长期吸入含铁尘空气造成的毒性反应中，有很多现象是慢性中毒的表现。

更重要的慢性呼吸道中毒与肿瘤发生有关。虽然有不少报告指出，接触铁氧化物的工人的肺癌发病率高，但仍不能肯定铁氧化物是致癌的直接因子。

长期摄入铁含量高的饮食可引起铁色素沉着，严重时导致肝坏死 (Bantu 病)。但这与铁化合物是否容易吸收有关。在埃塞俄比亚平均日摄入铁比 Bantu 居民大数倍，但未见有铁沉着。

虽然铁盐毒性低，但长期口服铁剂引起的慢性毒副作用仍需注意。通常在口服铁制剂的病人中会有百分之几出现便秘或腹泻，以及恶心和上腹部疼痛等胃肠道刺激症状。这些症状与剂量及其中可吸收铁量有关。饭后立即服用可减轻症状，因为食物中某些成分能抑制铁的吸收，也有时能起保护细胞的作用。由于铁化合物的这种作用与它促进  $\cdot OH$  形成有密切关系，所以口服血红蛋白的损伤较小，因为被蛋白质隔离的铁不能参与自由基转化。此外，最后发现多糖类与  $Fe( )$  结合可大大减弱铁造成的细胞损伤。

由于简单铁化合物能与磷酸根形成难溶的磷酸铁，所以影响磷代谢。

注射铁制剂（如山梨醇铁或右旋糖苷铁注射液），毒副作用大于口服。除注射部位疼痛外，还见腹股沟淋巴结触痛、腹痛，并见高烧、寒战、头痛、恶心、呕吐、颜面潮红、高血压、眩晕等全身性反应。近来，还怀疑注射某些铁制剂的致癌作用。由于这些原因，所以目前很少使用铁注射剂来纠正贫血。此外，在许多溶血性贫血患者长期进行输血治疗时，也会引起铁在肝、脾、胰和心肌中沉着。

铁沉着造成的后继病理变化除组织坏死、纤维化等普遍存在外，还因器官而异。如在胰脏的过度沉着可引起糖尿病，在肝脏则引起肝大、肝功能不良等等。

### 三、铁与细胞相互作用

$\text{Fe}^{3+}$ 与细胞相互作用，结果有或多或少的铁结合在细胞膜上。用 $^{51}\text{FeCl}_3$ 测得在 $100\text{mol/L}$   $\text{FeCl}_3$ 与相当于 $1.5\text{mg}$ 膜蛋白的 $1\text{mL}$ 膜悬浮液相互作用时，有95%的 $\text{Fe}^{3+}$ 结合在膜上。在结合位点发生有向 $\text{Fe}^{3+}$ 的电荷转移、产生自由基，引起膜磷脂的过氧化和随后一系列细胞损伤事件。同时，可见血红蛋白氧化成高铁血红蛋白，细胞内还原型谷胱甘肽水平下降。

以凝胶电泳法（双层胶不连续电泳）测定 $\text{Fe}^{2+}$ 在氧及氮气气氛中与人红细胞膜37℃温育时，5h内膜蛋白带1及带2降解完全。当加入抗坏血酸时则在1h内全部降解。在氧气气氛中37℃，温育0.5h后，可见带1及带2随 $[\text{Fe}^{2+}]$ 增加迅速降解，当 $[\text{Fe}^{2+}] = 6\text{mmol/L}$ 时大部降解完全。在同上条件下， $[\text{Fe}^{2+}] = 1.0\text{mmol/L}$ 时，测定不同浓度抗坏血酸对带1及带2的作用，可见当抗坏血酸 $2\text{mmol/L}$ 时，带1及带2大部降解完全。

当 $[\text{Fe}^{2+}] = 1.0\text{mmol/L}$ 、 $[\text{H}_2\text{O}_2] = 5.0\text{mmol/L}$ 、37℃温育0.5h后带1及带2降解过半。

$\text{Fe}^{2+}/\text{V}_c$ 或 $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 体系产生 $\cdot\text{OH}$ 引发蛋白质水解，这一过程可能是活性氧先造成蛋白损伤，使之易发生水解。

结合在蛋白质中的铁被称之为隔室化（Compartmentalized）的铁，一般情况下不会造成细胞损伤。但是，也有一些情况并非如此。例如，血红蛋白与黄嘌呤氧化酶/黄嘌呤、血红蛋白与 $\text{H}_2\text{O}_2$ 一起均产生 $\cdot\text{OH}$ 。此外，含铁蛋白质（如铁蛋白）在某些因子（如活性氧自由基等）作用下，可以释放铁。血红蛋白是生理条件下的Fenton试剂，游离的血红素是危险物质。

含铁介质对红细胞氧化结果，导致血红素氧化及膜损伤。当血浆铁过剩时，膜结合血红素增加并使红细胞ATP水平下降。

也有报导说， $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 配合物在抗坏血酸存在时造成人红细胞氧化性损伤，不仅使红细胞形态改变、膜蛋白构象改变，还使高铁血红素明显增加。

加入抗坏血酸使 $\text{Fe}^{2+}$ 与 $\text{Fe}^{3+}$ 周转，增加了 $\text{Fe}^{3+}$ 的氧化损伤，造成蛋白氧化性交联，这包括膜蛋白间交联和胞浆蛋白质（在红细胞中主要是血红蛋白）和IgG与膜蛋白（主要是收缩蛋白和肌动蛋白）的交联。与此同时，脂质过氧化产物MDA通过与氨基缩合也造成交联。

### 四、铁的致癌作用——基因毒性

动物实验及细胞实验都表明铁化合物可能有致癌作用。虽然曾经报告铁离子[Fe(II)和Fe(III)]未能在实验动物上致癌，但对原核和真核细胞都有致突变作用，也对染色体有影响。

在几种能诱导细胞转变的二价金属 Be(II)、Cd(II)、Co(II)、Fe(II)、Pb(II)及 Ni(II)中，只有铁在体外实验中不影响 DNA 合成的可信度。

Flessel 等把致癌金属按 21 分评价其致癌性，铁被评以 11 分，是中等致癌物。如前所述，铁的绝大多数是被隔室化的，所以不能引起细胞转变。Wilson 提出在细胞分裂前或分裂过程中铁的解除封闭是产生肿瘤的诱因。

铁的致癌作用与氧自由基有关。氧自由基可改变核的结构整体性，并与核内组分作用影响基因表达。这种影响可能是通过自由基本身与 DNA 作用，也可能是通过脂质过氧化产物（如氢过氧化脂质、丙二醛等）与 DNA 作用。在细胞外或细胞微粒体系统中产生的诸如·OH 或类似的自由基寿命很短，由核外产生的自由基扩散到核内不受细胞内抗氧化系统的拦截而进攻 DNA 不大可能。最近报告，Fe(II)配合物与大鼠肝细胞核相互作用可通过依赖 NADH 或 NADPH 的反应产生自由基。在这一过程中，核把 Fe(II)还原，推动·OH 等形成。在核内产生的氧自由基可以不受核外抗氧化剂影响，更容易使基因受到损伤。

## 第八节 与铁有关的疾病

### 一、缺铁引起的疾病

缺铁将引起下述系列症状。

#### (一) 贫血

贫血的特征是血液中血红蛋白量减少，因此全身组织及器官缺氧。不过，缺铁只是引起贫血的原因之一。缺铁性贫血的诊断特征是红细胞计数减少，周边血的 Hb 浓度降低。这种贫血虽然可有不同诱因，但总的来说是由于在一段时间内铁丢失一直超过铁摄入，引起体内铁贮存明显降低，可利用的铁不够正常合成血红蛋白之用所致。

如前所述，正常成人含铁 ~ 4g。其中，60% 在血循环中，其余贮存在肝及骨髓的内质网细胞中。每天有 20 ~ 25mL 红细胞因老化而破坏，由此释放 20 ~ 25mg 铁，其中 19 ~ 24mg 循环使用再用于合成血红蛋白，只有 1mg 经粪便和尿排出。在一般情况下，每日补充排出的 1mg 铁不成问题；只有在失血或铁吸收代谢失调等情况下才会出现缺铁性贫血。例如，在急性出血损失总血体积的 25 ~ 35% 时即表现症状。此外，孕期妇女和儿童需要的铁量大于正常情况，也有可能出现缺铁性贫血。

此外还有一些贫血与铁有关。例如，溶血性贫血是由于红细胞破坏过多造成的，而红细胞的破坏可因铁催化产生自由基引起。此外，由于铁供给不足使红细胞增殖能力下降，也可引起贫血。缺铁还可引起低色小红细胞性贫血，它与红细胞的成熟不够有关。还有一种因铁代谢紊乱造成的贫血，它的特征是骨髓中出现铁沉着成红细胞 (sideroblast) 代替在正常情况下的正成红细胞 (normoblast)。

#### (二) 缺铁造成的含铁酶功能下降

重要的如细胞色素类、过氧化氢酶、黄嘌呤氧化酶、脂过氧化酶等。这些酶在物质和能量代谢中起重要作用。

#### (三) 缺铁造成的脑神经系统变化

长期缺铁可以引起一系列脑神经系统表现异常。从智力来讲，表现为对刺激的应答减弱、疲倦、青少年学习能力降低、工作耐力降低、传导紊乱。在大鼠中观察运动功能时，可见某些行为活动消失，而且有异食癖。在缺铁性贫血的婴、幼儿中，可见注意力、学习能力、记忆力异常。这些作用可归诸于：

(1) 脑组织中 5-羟吲哚化合物增加，补铁后症状好转，同时 5-羟吲哚水平恢复正常；

(2) 血中苯丙氨酸浓度增加，引起精神损伤；

(3) 中枢神经多巴胺能受体 (dopaminergic receptor) 降低，多巴胺缺少；

(4) 影响线粒体电子传递系统，从而影响能量代谢。

有些神经系统的应答如工作能力减退是供氧不足的结果。

#### (四) 机体防御能力降低

由于许多自由基代谢环节 (如 ·OH 的形成) 需要铁的参与，所以缺铁时白细胞杀菌能力降低，感染性疾病患病率有所增加。

#### (五) 缺铁时体重增长迟缓、骨骼异常

这或许与胶原蛋白合成需要铁参与使脯氨酸、赖氨酸羟化有关。

缺铁的最普遍的原因是食物中的铁含量低或食物中的铁的生物利用度过低。例如，鞣质或植酸含量过高，抑制铁的吸收。调整缺铁的最直接、最简单、最合理的办法是在食物中添加铁化合物。不过，多年来使用强化食品的实践表明，它们很不容易奏效，也不容易掌握。

口服铁制剂是目前纠正缺铁的最方便的办法。这些铁制剂从最简单的硫酸亚铁到各种有机铁盐（配合物）乃至血红蛋白，种类繁多。但是结果并不理想，原因有三：第一，铁化合物剂量增加到一定程度时，对胃肠道有刺激和损伤作用，我们研究结果表明：这种有害作用的机理可能由于由铁离子或简单铁化合物产生的·OH自由基的作用；第二，食物中影响铁摄入的成分甚多，所以应在两餐之间单独服用才能加强吸收，不过这样又会增加它的损伤胃肠道的作用；第三，铁盐或其简单配合物在生理 pH 下易水解聚合而影响吸收，虽然企图用适当配体保持其低聚、易吸收形式，但直到现在，所有市场上销售的铁制剂都有或多或少的低利用度问题。

## 二、铁的过度积累

铁过度积累（Iron overload）指铁在某些器官中贮存增加所引起的一些病理过程。最常见、最重要的是器官（如肝）实质铁沉积增加，通常称为血色素沉着（Hemochromatosis，表示为 HC）。HC 有两种类型：原发性 HC 和继发性 HC。铁也可沉着在网状内皮组织，但较为少见。

HC 是由肠吸收过多和 Tf 饱和度增加造成。在原发性 HC 中吸收过多主要因基因缺欠（第六染色体），使调节铁摄入的机制不能正常运转。通常铁的肠道吸收是受控的。当肠道铁增多时，铁摄入增加。这一应答为两种方式的总合：一种是可饱和的，一种是线性不饱和的。新生儿后者较高，所以可吸收更多的铁（新生儿肝铁  $205.98 \pm 31.02 \mu\text{g/g}$ ，成人  $86.53 \pm 7.25 \mu\text{g/g}$ ）。在正常情况下，出生后即转变为成人的可饱和性方式，使摄入铁得到限制。HC 患者不能转向这种可饱和方式，所以造成铁过多摄入和铁过度积累。

继发性的 HC 主要由以下几种病理过程产生：

- （1）由某些贫血引起，包括溶血性贫血、造血能力下降引起的贫血等；
- （2）因肝硬化等肝病引起；
- （3）因饮食习惯异常，如食物中含铁量过高、嗜酒等。

此外，反复输血和服用铁剂过多也可引起的铁过度积累。

无论原发还是继发的 HC，铁主要沉着在肝脏，但由于铁参与自由基代谢，所以 HC 状态下造成的损伤是广泛的，有时后果是严重的。血浆中的“游离”铁在正常情况下测不出来；而在 HC 患者血浆中出现“游离铁”以及过高的铁蛋白，通过促进自由基损伤使脂质过氧化、蛋白质等大分子氧化。实验性慢性肝铁过度积累引起肝细胞损伤和纤维化，最终导致肝坏死。主要因脂质过氧化影响线粒体和微粒体功能（如微粒体膜细胞色素 P450 浓度降低、线粒体传递电子链受影响），并且膜损伤引起细胞死亡。除肝作为主要靶器官外，也影响心脏（心纤维化、血铁黄素沉着）、胰脏（纤维化、血铁黄素沉着、胰岛素分泌功能下降，导致糖尿病）以及骨关节、内分泌等等。

目前，治疗铁过度积累的主要方法是使用铁螯合剂。选择铁螯合剂的标准是：必须能够高度选择地与  $\text{Fe}^{3+}$  形成稳定的、易经胆汁或尿排出的配合物。

它们本身及其铁螯合物应无急性毒性，而且可耐受性好；它们必须在患者体内维持负平衡或阻止铁聚集，但要注意能引起铁的再分布。目前最常用的是去铁敏 B (desferrioxamineB)，它是一个三羟肟酸螯合剂，与  $Fe^{3+}$  形成六配位大环配合物，溶于水，易经尿排出。配合物形成常数为  $10^{30.6}$ ，但对其它金属的结合能力低，无毒副作用，可长期使用以建立负平衡；缺点是在血浆中的半衰期很短。

### 三、异常血红蛋白症

#### (一) Hb 的结构异常

虽然 Hb 具有相当高的结构稳定性，但在一定条件下也可能发生变异。

1. 正常变异正常成人的 Hb (HbA) 为  $\alpha_2\beta_2$  四聚体。在人 Hb 中还有少量 Hb 的变异体。胎儿除 HbA 外，还有 HbF ( $\alpha_2\beta_2$ )，成人则除 HbA 外还有 HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\beta_2$ )，胚胎则除 HbA 外主要有 HbGower1 ( $\alpha_2\beta_2$ )、HnGower2 ( $\alpha_2\beta_2$ ) 和 HbPortland ( $\alpha_2\beta_2$ )。这些在不同发育阶段合成的不同 Hb 都属正常的发育变异。从胚胎到成人，这种结构变化不改变载氧性质，只影响结合氧能力，而结合氧能力的变化适应特定发育阶段，如 HbF 比 HbA 结合氧能力强。在正常红细胞中，HbA 与 HbF 共存时，HbA 结合的氧会部分转移给 HbF，而 HbF 只能在比 HbA 低的氧压下释放  $O_2$ 。胎儿的代谢最适氧分压低于成年人，所以在 Hb 中有一部分是 HbF 所必需的。

2. 不正常变异 它们可以是后天获得的，也可能是遗传的。这包括：

(1) 化学修饰。后天获得的变异多因积累过多的代谢物或外源性物质作用于 Hb 的蛋白链改变其部分结构造成，如在糖尿病情况下 Hb 末端氨基与葡萄糖形成具 Schiff 碱样的结构 (HbA<sub>3</sub>)。蛋白链的 SH 基可被氧化成 S—S 键 (如 HbA<sub>10</sub>)；Hb 也可因内源性酶推动某些化学变化，使结构改变。虽然这些异常 Hb 也影响功能，但不遗传给后代。

(2) 遗传缺欠。主要指 Hb 蛋白链一级结构异常，包括单点残基改变、缺失、延长和杂化。还有个别情况是一级结构未变，只因某先天因素使 Hb 高级结构改变。例如，缺少丙酮酸激酶导致 2,3-DPG 增加，使 HbA 处于对氧亲和力低的“开”构型。

#### (二) 先天性血红蛋白异常

与铁的状态有密切关系的是高铁血红蛋白病、不稳定血红蛋白病和地中海贫血等。

1. 高铁血红蛋白病 高铁血红蛋白 (MetHb) 病源于 Hb 呈  $Fe(II)$  态，因此不能与  $O_2$  配位，载氧能力下降。本病有先天的，也有因亚硝酸盐、硝酸盐、苯胺衍生物中毒而后天获得的。先天性异常 Hb 能造成 MetHb 病者称为 HbM，多为 E7 和 F8 两个关键残基突变。F8His 以其杂环氮与  $Fe(II)$  配位，E7His 虽不直接与  $Fe(II)$  配位，但在轴向位置，成为潜在配体。多数 HbM 的 F8 或 E7 的 His 为 Tyr 取代。Tyr 以酚羟基氧与铁配位时，以氧作为电子给体给电子能力大于杂环氮，所以使蛋白链电负性增加， $Fe(II)/Fe(III)$  氧还电位降低，使  $Fe(II)$  稳定。在 Hb-Milwaukee 中 E11(67) Val 为 Glu 取代，也使  $Fe(II)$  稳定，因为这个 Glu 的羧基氧可以与铁配位，有利于  $Fe(II)$  状态。Glu 与  $Fe(II)$  配位后，对面 F8His 同时配位，使这



—结构稳定化。一般代替的新残基（上述 Glu）必须与另一可成为轴向配体的残基相对。在所有 HbM 中，都有两个配体占相对的两个轴向位置，所以铁成 Fe（ $\text{Fe}^{2+}$ ）。

总的来说，造成 HbM 变异的氨基酸应具有的条件是：在 E 或 F 段螺旋结构的合适位置上的一个关键残基被有电负性更强的、与 Fe（ $\text{Fe}^{2+}$ ）结合能力大于 Fe（ $\text{Fe}^{3+}$ ）的侧链的残基取代，取代的残基侧链靠近铁并使 E 和 F 两段配位原子同时与铁配位。

HbM 比 HbA 氧亲和力低。这不仅由于 HbM 中的 Fe（ $\text{Fe}^{2+}$ ）不能与  $\text{O}_2$  配位，还因为这一改变使  $\text{R} \rightleftharpoons \text{T}$  平衡向右移动，即有利于形成脱氧态。例如，有的 HbM 只在  $\alpha$  链上发生变异，而  $\beta$  链上的 TyrE7 配位后使 R 向 T 转变，并把分子“锁”在 T 构象，使未变异的两个  $\beta$  链也丧失了氧亲和力，同时还失去 Bohr 效应及合作效应。但是，有些 HbM 虽有 Tyr 取代  $\beta$  链上的 His。使铁处于 Fe（ $\text{Fe}^{3+}$ ）状态，但  $\text{R} \rightleftharpoons \text{T}$  转化仍能维持，所以  $\alpha$  链上的两个 Fe（ $\text{Fe}^{2+}$ ）仍有差不多正常的结合氧能力。有以下规律： $\alpha$  链取代使 R-T 平衡大大偏向于 T，不能启动由 T 变回 R，氧亲和力低，先 Bohr 效应； $\beta$  链取代时，仍可在  $\alpha$  链氧合时启动 T  $\rightarrow$  R 转变，有 Bohr 效应，氧亲和力只有微小下降。

2. 不稳定血红蛋白病 Hb 的稳定性指它在红细胞存活期内，不但保持“溶解”状态，还要不断工作运载分子氧。不稳定 Hb 是一系列不正常 Hb，由于个别氨基酸的置换、插入或缺损，它们容易在红细胞内自发的氧化，变成高铁血红蛋白，同时形成超氧离子自由基  $\text{O}_2^-$ 。高铁血红蛋白又经高铁血色原形成沉淀，在红细胞内出现亨氏小体（Heinzbody）。在亨氏小体和  $\text{O}_2^-$  作用下，使细胞膜受损而发生溶血（见下页上图）。

形成不稳定 Hb 有以下几种可能：

（1）影响二级结构。螺旋在决定 Hb 的构象上起关键作用，而氨基酸顺序中的特定结构周期性又是决定螺旋的基础。破坏这种螺旋结构的周期性还可把疏水残基指向外部水环境，使溶解度降低。例如，有许多不稳定 Hb 是由于某一残基被脯氨酸置换，如 HbTorino 的 43（E1）苯丙氨酸被脯氨酸置换。

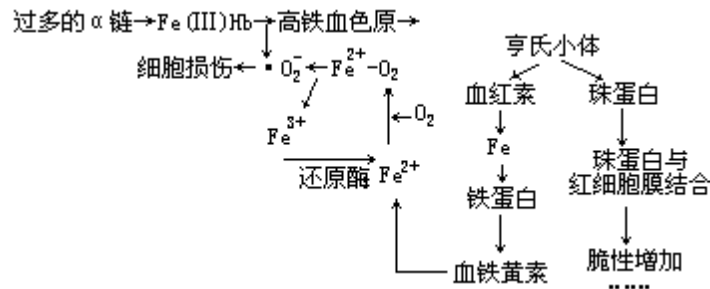
（2）改变血红素与周围肽链的相互作用。如前所述，血红素周围有许多疏水性残基形成一个疏水微环境，它对保证血红素只氧合而不氧化以及维持 Hb 的三级结构方面起重要作用。如果在与血红素有相互作用的氨基酸残基中被置换，就影响 Hb 的稳定性。例如，Hb Köln 是 95（FG5）缬氨酸被蛋氨酸置换造成。蛋氨酸的侧链  $\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  比缬氨酸的  $\text{CH}_3-\text{CH}-$  一长，它的插入改变这里的结构有序性。

（3）影响亚基间相互作用。如前所述，Hb 的四聚体中四个亚基间的相互作用在决定氧合与去氧时的 T 与 R 状态互变上有重要作用。在这一互变中， $\alpha_1\alpha_1$  或  $\alpha_2\alpha_1$  作为整体不会拆开，打开的是  $\alpha_1\alpha_2$ 、 $\alpha_2\alpha_1$ ... 等。如果  $\alpha_1$  或  $\alpha_2$  二聚体因某一残基改变成为不稳定，则整个 Hb 就不稳定。在  $\alpha_1$  和  $\alpha_1$  间的相互作用多为氢键结合，如（B<sub>12</sub>）精氨酸与（GH5）苯丙氨酸形成氢键，若精氨酸被丝氨酸置换，因不能形成氢键而成为不稳定的 HbTacoma。

(4) 亚基内部的非极性氨基酸被极性氨基酸置换。

(5) 某些氨基酸残基的缺损。

3. 地中海贫血 地中海贫血是一类以红细胞内 Hb 含量降低、无关的珠蛋白链合成正常而相对过剩并在红细胞内聚集和沉淀等现象为特征的疾病。虽然它似乎与铁无关，但实际上它所造成的细胞损伤与铁密切关联。地中海贫血的特征是  $\alpha$  链过剩，它被氧化时产生  $\cdot O_2^-$  并释放铁。不只引起 Hb 含量降低而且在铁的作用下又进一步使  $\cdot O_2^-$  增加，增加到  $\cdot O_2^-$  导致细胞损伤。高铁血色原变成亨氏小体并使铁蛋白变性降解。可以把这一事件顺序列下：



#### 四、与自由基损伤有关的贫血

红细胞一直暴露于高氧环境中，它的膜脂含多不饱和脂肪酸较多，而且红细胞自身没有能力合成并补充被损伤的组分，所以特别容易遭受氧化性损伤。红细胞内含有的氧合 Hb 中的双氧处于  $\cdot O_2^- - Fe( )$  状态。在正常情况下处于疏水环境中，释放  $O_2$  后，电子回归铁原子恢复  $Fe( )$ 。如果有水或有小阴离子进入，则可取代出  $\cdot O_2^-$  而使铁呈  $Fe( )$ ，即成为高铁血红蛋白 (MetHb)。在正常情况下，MetHb 生成极少，为 MetHb 还原酶还原回 Hb，不会造成影响。但在某些因子 (其中包括铁离子) 存在下，或当 Hb 分子不稳定时，可能增加 MetHb 的产生，使  $\cdot O_2^-$  释放增多，Hb 不但诱导活性氧的产生，也可通过它的自氧化保护红细胞，而 Hb 因此变性并以亨氏小体形式沉淀结合在膜上，使红细胞脆性增加。这种损伤的细胞在脾窦状隙处被捕获消灭。

上述病理过程可以导致一系列贫血，而且包含有溶血过程。如地中海贫血的病理化学变化有膜分子的过氧化，使膜中多不饱和脂肪酸含量降低，SH 基转化为  $-S-S-$ ，并且维生素 E 减少。在红细胞内，可见由于患者 Hb 的  $\alpha$  链过多使 Hb 不稳定变成 MetHb 而被破坏，并且产生活性氧。血红素降解生成的铁促进铁蛋白合成，过多的铁蛋白变性，使血铁黄素增多。结果 Hb 合成受影响，Hb 含量减少，造成贫血。

缺铁性贫血的病理过程也有自由基的参与。因为这时红细胞的维生素 E、过氧化氢酶等含量低，原卟啉及游离铁浓度高、Hb 减少，所以红细胞易被活性氧破坏，寿命缩短。此外，脂质过氧化产物 MDA 可与磷脂缩合并出现蛋白质聚集物；再则膜变形性降低。这些也都影响红细胞寿命。

#### 五、铁、自由基、动脉粥样硬化

现在大量研究表明，高铁水平是引发心脏病的主要因素，降低体内铁的

水平可以保护心脏。Salonen 认为，同时具有高铁水平的 LDL 和铁才是最危险的，当年龄高时，血清中的铁和铜的水平增高，动脉壁不饱和脂肪酸含量高而且不饱和程度高，铁加速脂质 (LDL) 过氧化，过氧化物在血清中的含量随年龄增加而增长，被氧化的 LDL 被心脏细胞捕获并导致动脉粥样硬化。铁与氧相互作用所形成的具有高破坏性的化合物损伤心脏肌肉纤维和细胞壁，或形成栓塞，造成心脏梗塞。

有人认为，服药或向别人输血以降低体内铁水平可以保护心脏。

## 六、铁与癌

目前，对于铁和癌发生的关系虽不能肯定，但有不少实验结果提示这种关系的存在。

首先，实验结果表明肿瘤病人组织和体液中的总铁量有差异。中子活化分析结果表明，肿瘤病人全血铁含量 ( $3.94 \times 10^2 \mu\text{g/g}$ ) 低于正常 ( $4.34 \times 10^2 \mu\text{g/g}$ )，这与转铁蛋白降低有关。白血病患者全血及血清铁含量均有变化。在慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、急性白血病、急性淋巴性白血病情况下，全血铁降低；红细胞增多症可见增加。在血清铁方面，慢性淋巴性白血病降低，慢性髓性白血病增加，急性白血病不变。铁在癌组织中的含量与正常组织相比，有时有差异。例如，曾有报告，乳腺癌干组织含铁 ( $91 \mu\text{g/g}$ ) 高于正常 ( $13.9 \mu\text{g/g}$ )，支气管癌干组织含铁 ( $480 \mu\text{g/g}$ ) 则低于正常 ( $2127 \mu\text{g/g}$ )，而在结肠腺癌干组织中含铁 ( $95 \mu\text{g/g}$ ) 与正常 ( $109 \mu\text{g/g}$ ) 无明显差异。可见，对不同癌瘤来说，铁含量的变化有不同表现，还不能做出统一解释。

由于普遍认为铁是通过推动自由基转化、增殖而与肿瘤发生关系的，所以一直有人寻找肿瘤患者血及组织的 ESR 信号。在血浆中可测 3 个 ESR 信号：高铁 Hb ( $g=6.0$ )，Fe ( ) Tf ( $g=4.2$ )，CP ( $g=2.049$ )。在恶性肿瘤病人血浆的 ESR 谱中，常见 4.2 信号减小，2.049 增强。因此，以前有人建议用血浆 Cu/Fe 比增加作为肿瘤发展的标记。不过，现有文献说明各种癌组织的各种顺磁离子信号各有特殊性。而且，有许多非恶性的生理或病理过程(如炎症和衰老)也会有类似的变化。所以，用静态的 ESR 信号比较进行肿瘤发生分析必须谨慎。

下面列举移植 Yoshida 肿瘤 (大鼠) 后，研究几种不同 ESR 信号随实体瘤发展信号强度的变化。由表 7-5 可见，其升高、降低表现形式与发展阶段有关。移植头 4 天，可见  $g=6$ ， $g=2$  和三重峰先升后降，显示血红素蛋白降解。与此同时， $g=4.3$  上升，可能是炎症反应；而  $g=1.94$  峰下降，它反应细胞活性下降。进入肿瘤活动期，可见  $g=2.03$  和  $g=6$  都维持低值， $g=4.3$  下降，三重峰有较弱的先升后降，而此时最特征的是  $g=1.94$  上升，表示细胞活跃。如进入退化期，则  $g=6$ 、 $g=2.03$  及三重峰先升后降， $g=4.3$  维持较高， $g=1.94$  维持低值，表示癌的不断生长与退化，但可能不同动物、不同肿瘤和不同样品的变化有区别。例如，白血病 (小鼠) 发展中，血液顺磁谱中  $g=4.3$  上升而后下降，脾脏的  $g=2$ 、 $g=4.3$  及  $g=6$  信号都有变化，但不同动物变化不同，而  $g=1.94$  及 P450 信号均见减弱。

表 7—5 带 Yoshida 肿瘤大鼠血浆 ESR 信号

g 值	信号源	移植初期	活动期	退化期
6 (宽峰)	血红蛋白形成的不溶性高自旋铁化合物;过氧化氢酶产物, 细胞色素 c, 细胞色素 c 氧化酶等	升 降	低	升 降
2	Fe <sup>3+</sup> -Tf 降解产物	升	降	高
2.03 ~ 2 (三重峰)	NO-Fe ( )-S 蛋白质 来自 Hb, 细胞色素	升 降	低	升 降
1 1 1		升 降	升 降	升 降
1.94	非血红素铁硫蛋白混合物 (?)	降	(弱)	(强)
			升	降

在各项指标中, 比较多见的是许多种实体瘤和白血病患者血清铁蛋白升高。这可能是肿瘤坏死或肝实质向血循环中释放的铁蛋白, 在某些情况下与恶性细胞合成铁蛋白增加有关。

另一现象值得注意的是血浆 Tf 浓度降低。这与迅速增殖中的癌细胞需大量 Fe( )-Tf 配合物有关。人 Tf 受体及其 mRNA 的表达受缺铁状态所诱导。用铁螯合剂和铁摄入抑制剂以及 Tf 受体阻断剂可抑制肿瘤生长。

铁与肿瘤发生、发展究竟有什么关系, 还难作出明确回答, 但其中几点显然有关:

(1) 铁的需要增加, TfR 表达增加。如前所述, 增殖的细胞需要大量的铁, 因此 TfR 表达增加, 细胞表面 TfR 密度增加, 血浆中 Fe( )Tf 浓度下降。

(2) 铁代谢异常。恶性肿瘤患者血浆铁浓度下降, 同时有轻度贫血出现, TIBC 低; 有时 TIBC 饱和度低, 骨髓铁贮存低而 RE 铁贮存高。这还可能与红细胞寿命短、骨髓活性降低、RE 不能有效地释放存贮的铁有关。

(3) 铁诱导的自由基造成细胞损伤。慢性炎症常与肿瘤发生有关。在前一节中已经讨论过游离铁的细胞毒性与自由基代谢的关系。在正常情况下, 铁代谢是在一个能极有效地再利用体内铁的封闭循环中进行以维持稳态, 并维持几乎所有铁在与蛋白质结合的隔离态。在炎症发生时, 蛋白质分子受到损伤, 部分的铁被解除隔离, 它进一步促进自由基转化与增殖。这样, 把炎症时的膜损伤为主的状态推到 DNA 损伤, 引起细胞突变。

从机理上讲, 癌的始发与促进可能与染色体欠缺和癌基因激活有关; 而某些内源性自由基的连续产生、不断向靶分子进攻, 就能不断地引发和促进癌的发生与发展。例如, 摄入铁过多引起铁在肝脏蓄积时, 如不经治疗则可能产生肝癌。铁过多积累会影响 DNA 的结构与功能。例如, 发现对铁过多大鼠淋巴细胞给以导致有丝分裂的刺激时, 增殖能力以及对 DNA 损伤修复的能力降低。铁过度积累还可损伤对抗原特异性的免疫应答机制, 使功能性辅助前体细胞 (functional helper precursor cell) 数目减少, 妨碍细胞毒性 T 细胞的产生, 增强抑制性 T 细胞活性, 减低辅助 T 细胞 (helper T-Cell) 的增殖能力。缺铁则影响 T-和 B-细胞功能。

因此, 有人认为, 去铁可以抑制肿瘤生长。

但是从另一方面讲, 由于铁可以参与氧自由基代谢, 所以它表现的细胞毒性可用来杀伤癌细胞 (如阿霉素、博来霉素等)。

(4) 铁与肿瘤细菌生长。动物细胞由 G1 期进入 S 期 (DNA 合成期) 特别需要铁。因此, 用能结合铁的物质可把动物细胞封锁在 G1 期, 因而能抑制

DNA 合成。在肿瘤发生时，肝、脾细胞铁蛋白增加，同时血铁降低。而且，此时进入血浆中的铁迅速廓清，而廓清速度随肿瘤扩散而增加。加以此时去铁铁蛋白合成加速用以清除实体（parenchymal）和网状内皮细胞中的铁，阻止它们再循环进入血浆；而作为铁清除剂的 Lf 聚集在肿瘤部位。

## 七、铁与感染

细菌生长需要铁，因此铁能促进细菌生长，是促进感染发展的重要条件。细菌要通过铁运载体从转铁蛋白夺取铁，或是直接结合转铁蛋白铁配合物以获取铁。在正常情况下，铁结合在血红蛋白、肌红蛋白中，这些蛋白质能起寄主保护作用。此外，在未感染时，转铁蛋白并未被铁所饱和，也限制了细菌获取铁。

在组织受到创伤时，细菌可以利用血红素的铁，因为损伤引起细胞内血红蛋白释放，随后血红蛋白降解，它的铁就可能被利用。

以红细胞溶解为例，此时释放出的血红蛋白解离成 2 个  $\alpha$  亚基，但立即为血循环中的肝珠蛋白（Hepatoglobulin, Hp）结合为  $\alpha_2$ -Hp 复合物，并以这一形式为肝、骨髓或脾的网状内皮细胞所清除。如果 Hb 对 Hp 过量，剩余的 Hb 便被氧化而解离为高铁血红素及珠蛋白。虽然高铁血红素能造成细胞损伤，但它们主要与血循环中的白蛋白和血红素结合素等结合。由此形成的复合物可以为肝实质细胞清除；与白蛋白结合生成的复合物则不能被清除而是循环于血循环中，偶而与 Hp 结合清除；也有一部分血循环中的 Hb 通过肾小球滤膜为肾小管吸收。当肾小管吸收能力降低时，Hb  $\alpha$  亚基可出现在尿中，导致铁血黄素尿。

多数细菌能利用高铁血红素（包括羟高铁血红素）。介质中只要有极少量高铁血红素，细菌就迅速繁殖。在这种情况下，Hp 有抑制细菌生长、保护寄主的作用。有少数细菌能利用与 Hp 结合的高铁血红素中的铁。白蛋白对某些细菌抑制，但有些细菌也可获取白蛋白结合的血红素铁。

虽然 Hp、hemopexin 及白蛋白有清除血红素的能力，但当血红素及 Hb 浓度超过它们的结合容量时，就会有游离血红素及 Hb 出现，为细菌所利用而促进感染。镰刀细胞贫血患者之所以容易感染，就是因为发生严重溶血后血浆中出现大量 Hb 及结合在蛋白上的高铁血红素，而没有可用的 Hp，所以容易感染。其它严重溶血性疾病（如巴尔通氏体病）也易感染。

创伤引起的组织损伤常伴有局部溶血；严重烧伤可有全身溶血。另绞结性肠梗阻后，有 Hb 及细菌从坏死部分向腹腔释放。以上情况都促进感染。

细菌也可利用铁饱和度高的 Tf 或 LTf 的  $Fe(III)$  配合物。当结合在 Tf 中的铁只有 30% 饱和时，游离  $Fe^{3+}$  离子浓度仅有  $10^{-18}mol/L$ ，低于细菌生长的需要。饱和度越高，游离  $Fe^{3+}$  浓度增加，造成细菌繁殖。

与上述铁利用度提高可促进感染这一过程的同时，机体有一套机制去控制铁对入侵细菌的供给。白细胞介素 1（IL-1）是控制机制中的主要成员。在机体感染时，吞噬细胞就合成并释放 IL-1。IL-1 可引起发热及血浆低铁。血铁降低使微生物失活。IL-1 的这种作用可能是由于此时肝中铁贮存增加，而这种增加可能由于嗜中细胞释放 LTf，形成  $Fe(III)$ -LTf，后者被吞噬细胞获取而造成血铁降低；也可能由于肝中铁蛋白合成增加。

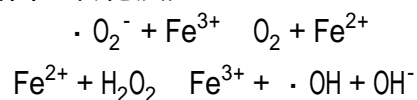
由于微生物生长对铁的需要，所以用铁螯合剂治疗细菌感染有效。对有

些药物开始并不了解它们的药理作用与去铁有关，后来才有所认识。用螯合剂去铁还可以控制原虫感染。这种强化去铁可影响 DNA 复制或作用于依靠铁的核苷酸还原酶，从而抑制 DNA 合成。

## 八、铁与炎症

炎症是因外来物质（包括病原微生物）或能量引起的一组细胞应答。可以概括地说，是由于释放出一些称为炎症介导物的化学物质而引起的一系列过程。介导物包括前列腺素（PG）、白三烯（LT）、组织胺（HM）、舒缓激肽（BK）、血小板活化因子（PAF）、白细胞介素（IL）等。其中，PG、LT 及 PAF 等都是生物膜磷脂在氧自由基参与下降解而产生的，而氧自由基的代谢与转化和铁有关，所以炎症的发展也与铁有关。

外来因子激活吞噬细胞时，结合在膜上的 NAD(P)H 氧化酶被活化，使 NAD(P)H 还原氧分子生成  $\cdot O_2^-$ 。后者歧化或进一步还原产生  $H_2O_2$ 。  $H_2O_2$  可能通过过氧化氢酶分解，也可能在髓过氧化物酶催化下与卤素离子  $X^-$  作用形成 HOX。HOX 既可与  $\cdot O_2^-$  作用生成  $\cdot OH$ ，也可与  $H_2O_2$  作用生成单线态氧。另外还有一个铁参与的自由基转化反应：



这一反应的实质是催化  $H_2O_2$  与  $\cdot O_2^-$  间的反应形成  $\cdot OH$ 。在活性氧物种中，对生物分子损害最大的是  $\cdot OH$ 。因此，游离铁离子或其小分子配合物促进  $\cdot OH$  形成，促进炎症。一般认为体内的铁几乎全部都与蛋白质结合而被隔离，但是，在许多情况下可以释放出游离铁离子。例如，由  $\cdot O_2^-$  作用于铁蛋白使铁被还原而被释放，由  $H_2O_2$  作用于 Hb 使蛋白质氧化性降解也可导致铁的游离，因此，出血以及细胞破坏都可促进炎症发展。针对铁在炎症中所起的作用，有人提出用掩蔽铁离子以抑制炎症的办法。

例如，风湿性关节炎的病理过程包括两个基本步骤：先是在关节中被激活的吞噬细胞产生活性氧并引起脂质过氧化和透明质酸降解；然后释放炎症介导物引起一系列炎症反应。铁在这一过程中起推动作用，所以去铁螯合剂可以抑制。相反，给风湿性关节炎病人注射铁制剂时可使炎症加剧。

铁在炎症中所起的关键作用还可由血色素沉着的患者经常同时发生关节炎这件事中看到。

## 第九节 生物材料中铁的测定

以下按生物样品分别介绍测铁的方法，并举个别测定结果。其余大量文献资料从略。

### 一、人发中铁的测定

1. 原子吸收分光光度法（以下简称 AAS 法） 人发中微量元素的测定之所以普遍应用，是因为取样容易。但应注意大多数进入头发的金属都不再进入代谢，头发中含量高和低未必反映摄入的多和少；另外，在实验中清洗、消化等步骤是十分重要的。测定时，可用洗涤剂清洗发样，再用水及蒸馏水多次淋洗。烘干、称重后，消解（干式灰化、闭管消解或湿法消解）。溶解定容后测定。可用空气-乙炔焰测定 248.3nm 吸光度，也可用石墨炉法。Friel 等比较在马弗炉中 450℃ 灰化和在浓硝酸中放置过夜，及在  $\text{HClO}_4\text{-HNO}_3$  (1:4) 120~140℃ 回流 4h 三种消解方法。结果表明，干法灰化造成铁的丢失，使结果偏低。

在测定中常加某些抑制剂，如 SDS、CPB 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  等消除其它元素干扰。

2. 电感耦合高频等离子体（ICP）发射光谱法 ICP 法特点之一是同时可测一个样品中的多种元素。例如，朱小帆等测定人发中包括铁的 16 种元素。预处理包括用氯仿、丙酮和去离子水依次洗涤、90℃ 烘干、称重、 $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$  消解、赶走  $\text{HClO}_4$ ，冷后加浓  $\text{HCl}$  煮沸、定容、测定。标准样含铁  $10\mu\text{g/g}$ ，测量溶液酸度为 10%（V/V 按  $\text{HCl}$  计），功率 1.5kW，载气流速 1.0L/min，观察高度为线圈上 16mm，波长 259.94nm，分析下限 0.012pm，比原子吸收法灵敏度高。

Toyoda 等用 ICP-AES 法以 Y 为内标同时测定人发中 18 种元素。先以  $\text{HNO}_3$  浸泡人发 18h，再用  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$  消解（80℃）5h（适于 Fe 含量  $>1\mu\text{g/g}$  样品）或用  $\text{HClO}_4$  在 180~190℃ 蒸干消解（Fe  $<1\mu\text{g/g}$ ）。

李增禧等用 ICP 法测定 37 例肝癌患者头发中的铁含量平均为  $42.36 \pm 30.00\mu\text{g/g}$ ，比 41 位健康人的发铁平均含铁量（ $108.53 \pm 56.46\mu\text{g/g}$ ）低。广州市 1~7 岁儿童 270 人头发中铁含量平均为  $29.661\mu\text{g/g}$ ，标准偏差为 15.137。

3. 质子诱导 X 射线发射光谱（PIXE）法 本法系将人发灰化后溶于  $\text{HNO}_3$ ，以 Y 为内标，以 2.5MeV 加速器产生 2.1MeV 质子束，用以诱导样品发射 X 射线，以 Si（Li）检测系统测定。同时可以测多种元素，检出限可达  $1\sim 10\mu\text{g/g}$ 。PIXE 的特点除检出限度很低外，还在于可以把 2MeV 左右的质子聚焦到微米级微区，从而可以进行微区分析，经扫描得到人发（及其它生物样品）中各微量元素分布。Cookson 等用此法得到铁等 8 种元素在人发中的径向分布。

4. 其它方法 用火花源质谱法测定可测  $0.113\sim 1205\mu\text{g/g}$  范围的铁；用阳极溶出伏安法可测到  $\mu\text{g/g}$  至  $\text{ng/g}$  级；也有采用差示脉冲溶出伏安法以及分光光度法测人发中的铁。陈守懿等用溶液的干渣以发射光谱测定人发中的铁。黄家琛等用 3.4m 平面光栅光谱仪以直流电弧为激发光源测定了健康人及鼻咽癌病人头发中的铁含量。

## 二、血清中铁的测定

1. ICP-AES 法 李增禧等测定人血清中铁及其它微量元素含量,系将血清经  $\text{HNO}_3/\text{HClO}_2$  消解后用 ICP-AES 法测定。由广州 50 例正常人测得血清平均含铁  $1.175 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。对 22 例肝癌病人测得平均为  $1.02 \pm 0.32 \mu\text{g}/\text{g}$ , 明显低于同法测得的 29 位正常人的平均值  $1.43 \pm 0.37 \mu\text{g}/\text{g}$ 。符玉良等用 ICP 法测定未孕(247 例)及已孕(343 例)妇女血清铁含量,分别为  $1.6268 \pm 0.5044$  及  $1.254 \pm 0.607 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。89 例足月妊娠母血与脐血分别为  $1.2716 \pm 1.0441$  及  $1.8827 \pm 0.7319 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2. AAS 法 王俊雅等用火焰 AAS 测定了慢性胃炎、十二指肠溃疡患者 61 例的血清铁。Uchida 等提出的快速测定血浆铁的方法是用 TritonX-100 稀释血浆后测定 248.3nm 吸光度,每小时可分析 90 个样品。

3. 发射光谱法 血清先用  $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{O}_2$  (1:2) 消解,封管 120 加热 2h 后,浓缩。定量取样与标准系列一起摄谱。分析线对 3020/Pd3114,测试范围 3~100  $\mu\text{g}/\text{g}$ ,检测下限 0.9  $\mu\text{g}/\text{g}$ ,相对偏差  $\pm 17.5\%$ 。

4. 中子活化法按 Kricada 法,将血浆冷冻干燥后与标准铁一起辐照 40h,能量为  $5 \times 10^{18} \text{cm}^2 \cdot \text{s}$ ,衰变 5 周后用  $\text{HNO}_3$  洗样品瓶,经消解后,用谱仪测定。

5. 光度法 Huebers 用 4-(5-溴代-2-吡啶偶氮)间苯二酚为试剂在硼酸缓冲液 (pH=9.6~9.8) 中测定血浆去蛋白后的上清液中的铁。在 510nm 测吸光度时,在 25~500  $\mu\text{g}/\text{L}$  范围内符合比尔定律。Mekino 等先将血浆与巯基乙酸钠-十二烷基硫酸钠混合后,用 [3-3-羟基-4(5-硝基-2 吡啶偶氮)-N-丙苯氨基]丙烷磺酸钠显色测铁。

## 三、红细胞中铁的测定

原子吸收分光光度法测红细胞中的铁,先经  $\text{HNO}_3\text{-HClO}_4$  (6:1) 混合消解过夜,微沸 1~2h,用 1.0% HCl 稀释,蒸干,溶于 10mL 水(含 10%  $\text{La}^{3+}$ ),用 1.0% HCl 稀释后测定。铁回收率达 100.6%。

## 四、人血中铁的测定

用中子活化法测定人全血中的铁。将冻干的样品在封闭石英管中辐照 30h (通量  $2 \times 10^{13}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$ )。2 周后用连接有高脉冲分析器的 Ge(Li) 探测器检测。

## 五、生物组织中铁的测定

1. 原子发射光谱法 (AES) Kashkan 等推荐将样品在 600 、氧气流中灰化 15min 后,与碳粉混合,测定;也有人建议在坩埚中炭化后,在马弗炉内以 450 灰化 30h。他们用 1:2  $\text{K}_2\text{SO}_4$  + 石墨作缓冲剂。

Collin 等用 ICP-AES 法测定人的心和肝组织中的铁。将干燥后的样品先



用  $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$  (1:1) 在 37℃ 消解 4~6h 后, 用水稀释后测定 (Ar 等离子体,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$  为对照, 分析线为 259.9nm)。铁回收率 93.4~107.9%。Shirashi 等用 ICP-AES 法同时测定人体软组织中的多种微量元素。郝兴仁用 ICP 法测定肝癌组织中的 14 种微量元素, 其中铁的分析线为 259.94nm, 回收率为 97.3%。中子活化法和原子吸收法也可应用。

2. 原子吸收法 (AAS) van Wyck 等将干燥后的样品用浓  $\text{HNO}_3\text{-}30\%\text{H}_2\text{O}_2$  消解, 用水稀释后, 以空气-乙炔焰于 248.3nm 测吸光度。Blust 等则推荐用硝酸消解, 铁的 AAS 测定结果无损失。Hill 等采取先在 375℃ 加热 24~48h, 再用  $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{O}_2$  消解后, 用火焰 AAS 法测定。

3. 质子诱导 X 射线发射光谱法 Yeh 等以 Y 为内标, 以 2MeV 质子流诱导 X 射线, 以 Ge 探测器检测, 以测定子宫肌瘤中的铁。Havranek 等则把干燥后的样品压片, 以  $\text{Pu}^{238}$  及  $\text{Ca}^{109}$  为源, 以 Si (Li) 探测器及多道分析器测定 X 射线。Hall 等兼用 PIXE 及 PIGE 法测定生物体液中的铁含量。在样品中加入 Y 作内标, 冻干后放入坩埚, 以 4.1MeV 辐射质子束, 分别用 Si (Li) 及 Ge 探测器分别测定诱生的 X 及  $\gamma$  射线, 检出限  $< 0.07 \mu\text{g/g}$ 。

4. 中子活化分析 Samudralwar 等所采用的方法包括以下步骤: 先用热中子辐射 1 周, 衰变 1 周, 用王水- $\text{H}_2\text{O}_2$  消解, 加入铁载体, 调 pH 后加 pH=4 醋酸缓冲液, 用铜铁灵 (Cup-ferron) - 氯仿萃取, 用 NaI (TL) 井式探测器测定。

符玉良等用中子活化法分析子宫颈组织中, 微量元素变化。冻干的样品粉末经热中子辐射 (通量  $6 \times 10^{13}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$ ) 16h, 冷却 5 周后, 以 Ge 探测器测定。

## 六、皮肤及指甲中铁的测定

Lovestam 等用质子微区探针测定皮肤中的元素 Fe、Zn、Cu 等。采用 2.55MeV 平行质子束, 用带 Si (Li) 探测器的 X 射线检测装置分析测定, 其结果与电子探针所测结果一致。

Djaldetti 用 X 射线微区探针分析法测定指甲中的铁。

## 七、骨及牙齿等组织中铁含量的测定

1. 质子诱导 X 射线发射光谱法 Raisanen 等用以测定较薄的样品, 质子能量 1.7~5.6MeV。

2. X 射线荧光法 X 射线辐射后, 以 Si (Li) 检测。

3. 核微探针 (Nuclear microprobe) 用于测定牙齿中的铁及一些其它元素。

## 八、尿及尿石中铁的测定

1. 中子活化法 Lin 等测定尿结石中的包括铁在内的微量元素。结石干燥研细后, 用  $2.0 \times 10^{13}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$  中子束辐照, 用 Ge (Li) 探测器检测。

2. 原子吸收法 王俊雅等用 AAS 法测尿液中的铁。

3. ICP 原子发射光谱 李宝焯等用 ICP-AES 法测定尿石中包括铁在内的微量元素，其中铁约占尿石和 0.0057%。Nixon 等用本法测定尿及血浆中的含铁量。

## 九、血浆结合铁容量测定

Ramsay 提出的测定血浆的结合铁容量的方法系在血浆中加入  $\text{FeCl}_2$  溶液，放置 5min 使反应完全后，加轻质碳酸镁陈化后，离心取上清液，加  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  及  $\alpha$ -联吡啶显色。用氯仿萃取后，离心分离，取上清液测吸光度（520nm）。

Harrison 等则以 Ferrozine 为试剂，根据测定所形成的铁配合物在 560nm 的吸光度测定血浆的结合铁容量。Templeton 则利用 Ferene 试剂与  $\text{Fe}(\text{II})$  形成的配合物在 590nm 的吸光度测定转铁蛋白的结合铁容量。

## 十、植物中铁含量的测定

1. AES 发射光谱法 庄家旺等报告，用平面光栅摄谱仪测定植物中包括铁在内的 30 多种元素含量，与 ICP 所得结果一致。分析线对为 302.06/ $\lambda$ .Pd324.27nm 和 301.62/Pd324.27nm；测定范围分别为 0.01 ~ 1 及 1 ~ 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。中药材中，铁及其它微量元素也可用发射光谱测定。

2. AAS 法 为测定茶叶中的微量元素，黄绍铨等先将茶叶粉在 250  $^{\circ}\text{C}$  灰后 20min，再在 500  $^{\circ}\text{C}$  灰化 3h。用稀  $\text{HNO}_3$  + 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  微沸 0.5h 后，定容，取样测定 AAS。灰化也可采用干灰化法，即先把茶样的粉末恒重，于 250  $^{\circ}\text{C}$  灰后 20min，再在 500  $^{\circ}\text{C}$  灰化 4h，称灰重计算灰化率（W/G），与缓速剂混合置于罩帽电极中进行测定。

余煜棉等采用此法测定植物性中药中多种元素，其方法是先将药材烘干、粉碎，于 95  $^{\circ}\text{C}$  烘 2 ~ 3h，冷却后消化过夜，经浓缩后滴加  $\text{H}_2\text{O}_2$ ，将酸赶尽，以蒸馏水定容后测定（波长 248.3nm，高度 6mm，乙炔流量 1L/min），回收率 97 ~ 105%。

3. NAA 法 N.Suzuki 等采用此法测定海藻中的铁含量。将海藻于 150  $^{\circ}\text{C}$  消化 3 ~ 4h，蒸干后将渣溶于醋酸（其中含 0.02mol/L 酒石酸）（pH=4 ~ 5），以苯与 0.1mol/L 二硫代氨基甲酸萃取分离出铁配合物后，调水相 pH=5 ~ 7.5，以此法测定铁含量检出限度 1  $\mu\text{g}$ ，回收率 100%。

陈贤萱曾协助收集资料。

第八章 钴 Cobalt  
徐辉碧 杨祥良  
XuHuibiYangXiangliang

## 第一节 钴的元素化学

### 一、钴的物理性质

钴的元素符号为 Co，原子序数 27，属于元素周期表中 族的铁系元素。单质钴是一种坚硬的、具有银白色光泽的金属，有明显的磁性。钴元素及其单质的主要物理性质见表 8—1。

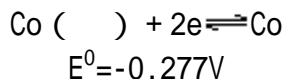
表 8-1 钴的物理性质

元素	基本性质	原子量	价电子层结构	主要氧化态	共价半径 ( pm )	M <sup>2+</sup> 离子半径 ( pm )	第一电离势 ( KJ / mol )
Co		58.93	[ Ar ] 3d <sup>7</sup> 4s <sup>2</sup>	+ , +	116	74	758
元素	基本性质	电负性	密度 ( g/cm <sup>3</sup> )	熔点 ( )	沸点 ( )	居里温度 ( )	晶体结构
Co		1.88	8.920	1495	2780	1121	立方型

### 二、钴的化学性质

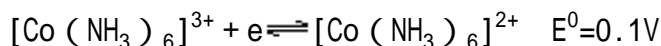
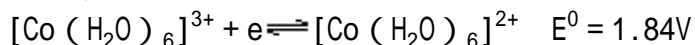
#### (一) 钴的配位化合物

钴属于中等活泼的金属，常温下对水和空气都是稳定的，对氧、硫、氯等非金属单质不起反应。但在加热时，它们都将发生反应。在稀酸中，钴缓慢溶解：



钴存在 6 种氧化态：-、0、+1、+2、+3、+4。其中，只有 Co ( ) 和 Co ( ) 在溶液中能够存在。维生素 B<sub>12</sub> 中的 Co 为 Co ( )，它对生命活动极为重要。在一定条件下，各种价态的钴可以相互转换。

水配位的 Co ( ) 在溶液中比 Co ( ) 稳定得多。当 Co ( ) 形成氨配合物后，则能在溶液中稳定存在。例如



当存在各种配体，特别是含氮原子配体时，Co ( ) 很容易被氧化成 Co ( ) 配合物。三价钴是抗磁的，具有很强的氧化性。在酸性溶液中，它迅速将水氧化：



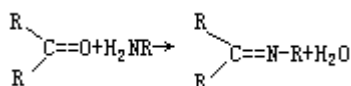
因此，Co ( ) 的简单盐不多，相反，其配合物则是广泛存在的。Co ( ) 对含氮配体具有很强的亲和性，因此大多数配合物含有氨、胺、硝基和异氰根等。此外，卤素离子和水分子也是较为常见的配体。Co ( ) 的六配位化合物常为八面体型，与 Co ( ) 化合物所不同的是，它们具有很大的化学稳定性。

Co(II)是唯一常见的  $d^7$  离子，它既能形成简单的盐，又能形成配合物，由钴形成的配合物立体结构种类很多，最常见的结构是八面体和四面体，其中的 Co(II) 处于高自旋态。钴也存在相当数量的平面正方形、三角双锥型和六配位的配合物，其中的 Co(II) 通常处于低自旋态。与其它任何过渡金属离子相比，Co(II) 更易形成四面体配合物，这可以根据配位场稳定化能进行解释。

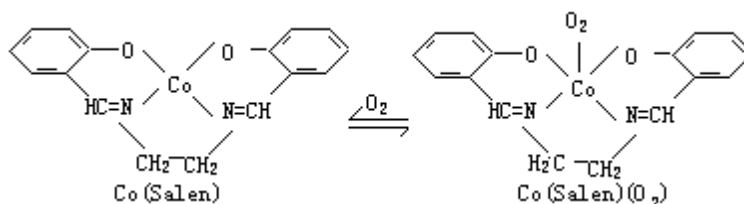
在生物体内，钴和蛋白质反应几乎全部生成高自旋钴的衍生物，只有当配位原子处于平面结构如咕啉和卟啉，或者有一个以上的氰根  $CN^-$  与 Co(II) 离子作用时，才出现低自旋钴衍生物结构。研究高自旋 Co(II) 配合物的电子特征，有助于阐明生物体系的某些机制。

## (二) 钴配合物的载氧性

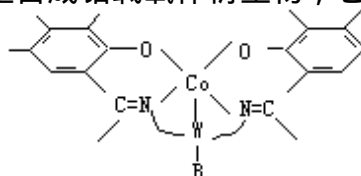
钴配合物是最初合成的人工合成载氧模型体系，也是公认的血红蛋白和其它天然氧载体的、可行的模型化合物之一，第一个人工合成的钴载氧体 Co(Salen) 是 Co(II)-Schiff 碱的螯合物。所谓 Schiff 碱是指伯胺和醛或酮的缩合物：



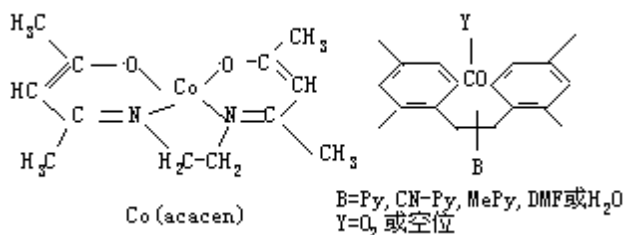
Co(Salen) 能可逆地结合氧：



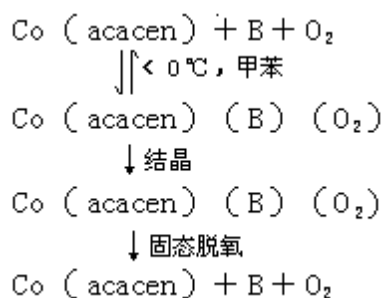
Co(Salen) 轴向的第五个配位位置还可以被其它配体如 Py、MePy、 $PPh_3$ 、THF 或  $NCS^-$  等占据，形成一系列 Co(Salen)(B) 类型的螯合物。此外，Co(Salen) 苯环上的氢原子可被  $CH_3$ 、 $CH_3O$ 、 $X(Cl, Br)$  等基团取代， $(CH_2)_2$  也可以被  $(CH_2)_3NH(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_3O(CH_2)_3$  等基团取代，形成一系列电性和溶解性不同的人工合成钴载氧体衍生物，它们的通式可表示为



其它 Co(II)-Schiff 碱螯合物载氧体系还有很多，Co(acacen) 或 Co(acacen)(B) 及其衍生物就是一例：



Co(acacen) 的氧合和脱氧过程可表示如下：



Co(acacen)(B)(O<sub>2</sub>)的存在已为红外和电子顺磁共振等波谱实验所证实。例如,这类化合物在固态时,在 1.140cm<sup>-1</sup>处有一强的红外吸收峰,脱氧后该峰即消失,结合氧时又复出现,它对应于 O—O 键伸缩振动的吸收峰,磁性研究表明,母体化合物 A 含一低自旋的 Co( )离子,它的磁矩为 2.16 玻尔磁子;结晶了的 Py—A—O<sub>2</sub> 磁矩为 1.49 ~ 1.89 玻尔磁子之间,表明存在一个未成对电子。顺磁共振的实验结果还指出,该未成对电子在相当大的程度上和配位的双氧联系在一起,表明在 1:1 的 Co—O<sub>2</sub><sup>-</sup>配合物中存在着 Co( )—O<sub>2</sub><sup>-</sup>,而且具有超氧化物的端梢式结构,这种结构已为 X 射线的结构测定所证实。

钴的人工载氧体系除 Co( )-Schiff 碱螯合物外,还有钴的卟啉化合物,如 Co(TPP)(OCH<sub>3</sub>) 以及其它的大环化合物。

### (三) 作为离子探针的高自旋 Co( )

锌酶中的锌多可被 Co( )取代而保留一定活性(见表 8—2)。表 8 - 2Co( )取代锌酶中的 Zn( )

酶	相对活性	参考文献
碳酸酐酶	Zn( ) 100Co( ) 50	[7]
羧肽酶	Zn( ) 100Co( ) 160Ni( ) 100	[8]
碱性磷酸酶	Zn( ) 100Co( ) 12	[9, 10]
醇脱氢酶	Zn( ) 100Co( ) 有效	[11]
乳酸脱氢酶	Zn( ) 100Co( ) 有效	[12]

并非任何二价过渡金属离子都能取代锌并保持酶的活性。这种可互换性显然和两种离子的结构特性相近似有关,这包括电子构型、离子半径、配位几何构型等。在第一过渡系中,Co( )、Ni( )、Cu( )和 Cd( )的电子构型依次由 d<sup>7</sup> 到 d<sup>10</sup>,离子半径分别为 0.082、0.068、0.072 和 0.083nm。虽然 Cd( )与 Zn( )都是 d<sup>10</sup>构型,但 Cd( )比 Zn( )离子半径大(Zn( )为 0.069nm),因此 Cd<sup>2+</sup>配合物最常见的结构是八面体。而 Zn( )离子中没有配体稳定效应,所以它的立体化学仅取决于半径大小、静电力和共价键力等因素,最有利的结构为四面体。仅就离子半径而言,Ni( )和 Cu( )与 Co( )相比更接近于 Zn( ),但前两者与 Zn( )几何构型又不相同。根据配位场稳定化能,高自旋 Co( )比任何其它过渡金属离子更容易形成四面体配合物,而且在 Td 对称场中 d<sup>7</sup>的电子排布为 (e)<sup>4</sup>(t<sub>2</sub>)<sup>3</sup>,即 <sup>4</sup>A<sub>2</sub>,类似于球形离子,(d<sup>10</sup>离子球形对称)。所以,在这些离子中,Co( )是 Zn( )的最佳替代者。

我们知道,锌酶中的 Zn<sup>2+</sup>是无光学活性的,而用具有光学活性 Co( )

代替锌酶中的 Zn( )，以此作为跟踪、检测酶活性中心的构象变化和微环境改变的探针，这对研究酶结构和作用机理方面具有重要意义。由于 Co( ) 配合物的电子吸收光谱与结构对称性的依赖关系研究得比较透彻，因此，根据 Co( ) 配合物的吸收光谱可对酶中的金属结合部位的几何构型提供有价值的信息。此外，钴酶的核磁共振谱和电子顺磁共振谱也为我们这方面的研究提供了详细的结构信息。

## 第二节 自然界和生物体中的钴

人们对于钴对动物营养作用的认识可以说是从 1934 年开始的。就在那一年，研究人员终于弄清世界各地引起牛、羊患一种奇症的病因竟然是动物饲料中缺乏钴。这是人们第一次认识到钴在生物学和生物化学上具有重要作用。

由于钴在反刍动物营养中的重要作用，全世界范围内的研究人员对各地土壤、植物、饮料、牧草、水和肥料中的钴含量的测定做了大量工作。特别是在维生素 B<sub>12</sub> 发现后，研究范围进一步扩展到钴在动物、人体、微生物中的生物化学行为。本节将讨论钴在自然界和生物体的存在和分布，以及它对植物的营养作用。

首先，简要介绍所有生物体中钴的最初来源——存在于岩石和陨星上的钴。

有些作者对地球火成岩中钴的含量作了计算，结果为 0.001%、0.002% 和 0.004% 等。钴在地球外壳层所有元素的丰度序列中排在 33 位。在岩石中，钴的含量通常在 0.2 ~ 250mg/kg 范围内。不同岩石中，钴的浓度数据可以查阅有关的地球化学参考手册。

钴通常与镍和砷共生，最主要的含钴矿石是砷钴矿 CoAs 和硫砷钴矿 CoAsS。有时，工业上也从含镍、钴、铅的砷矿冶炼残渣中提取钴。

陨星中既有金属钴也存在氧化钴。以硅酸盐形式存在于某些陨石中的钴含量与许多岩石中钴的含量大致相当；已发表的数据有 40mg/kg，200mg/kg 和 700mg/kg 等。以金属形式存在于陨石和陨铁中的钴，含量当然要高得多，大约为 0.37 ~ 1.63%。

钴的基本来源是岩石和陨星，分布于土壤、植物、动物、人体、微生物、水等中的微量钴还可以从工业含钴产品中获得。随着社会生产水平不断提高，这种途径越来越受到重视。例如，不锈钢餐具、罐头食品、各种含钴器具、陶瓷、含钴化肥以及制造高温合金、高速钢、磁铁、催化剂等工业排放的污水和尘雾，都是不能忽视的钴的来源。

### 一、土壤中的钴

钴在大多数土壤中浓度范围在 0.1 ~ 50mg/kg 之间，这么低含量的钴起初并没有引起广大土壤研究人员的注意。直到 1934 年左右，人们发现各种反刍动物的某种症状与缺乏钴有关，从此开始了有关的研究。研究表明，全世界许多地区的土壤含钴量太低，难以维持以这些地区生产的饲料为食的牛、羊的健康。现在，在饲料、草料、饮水、盐渍地、化肥或石灰石中加少量钴，已成为许多地区防止动物缺钴的常用手段。

近年来，对世界各地不同土壤中总钴和有效钴的含量已有许多报道。考虑到各地不同土壤是从不同原始物质演化而来，并经受了不同的物理、化学和生物作用，土壤钴的含量变化很大。总钴的范围可以从严重缺钴地区的 0.3mg/kg 土壤到富矿区的 1000mg/kg；大多数土壤含钴量为 2 ~ 20mg/kg，有效钴为 0.01 ~ 6.8mg/kg，但通常在 0.1 ~ 2mg/kg 之间。

总钴是指将样品用酸处理或熔化方法完全分解后所能检测到的数量；有效钴则是用稀酸或盐溶液从土壤样品中萃取出来的那部分。尽管有人报道植



物中钴的含量与土壤总钴的相关性大于与有效钴的相关性，但是，大多数人仍认为有效钴更容易改变植物中该元素的缺乏状况。如把有效钴表示为总钴的百分数形式，则它的范围很广（1~93%），但通常在3~20%之间。

为了防止牛、羊患钴缺乏症，对土壤中所需要的总钴或有效钴的最低含量报道不一。有些研究者认为，要维持动物的良好营养，应高于0.3mg有效钴/kg土壤；有人把最低值定得较高，如1.35、1.84和<2mg/kg等。还有人发现，要防止反刍动物缺钴，土壤中钴的最低值应为2.5mg总钴/kg土壤。葡萄园中的土壤正常含钴量为1.6mg总钴/kg土壤，低于0.3mg/kg时，植物就会缺钴。

土质较好的土壤含钴较多，熟土比同类型但未开垦的土壤含钴要多。有意思的是，常常遭受洪水泛滥地区的土壤含钴较高，与早期测定尼罗河淤泥钴含量达100~130mg/kg相吻合。

钴的放射性同位素已用于研究植被对土壤中钴迁移的影响，钴的垂直迁移受植被的影响很小。由于沥滤和植物吸收所引起的钴损失很小，几乎所有被吸收的钴剩留在与土壤颗粒接触的根部。同样，植被对钴的水平迁移也无影响，因为植物总停留在它们所根植的土壤中。

关于土壤中钴的含量与甲状腺肿发生的相关性也有报道。土壤中有效钴的含量较低与发生甲状腺肿呈正相关；高钴地区即使碘的含量很低，似乎也比较不易患甲状腺肿。

有人报道，在含有有机质的土壤中加入钴可以加速有机质的分解，导致固氮作用的增强并改善磷的利用率。有人甚至认为，测量土壤所含有的钴就可测定这种土壤中可交换的碱基数目，以及总体阳离子交换的能力。

在意识到世界上许多地区都缺乏钴后，有人就在化肥或土壤中施加添加剂，如石灰石中混加钴盐。一般说来，大多数肥料钴的含量是相当低的，当然，也有一些农家肥和石灰石由于可以大量施用（例如每公顷可以施用几吨甚至更多），因而对土壤所加的钴也很为可观。在新西兰，有人报道在石灰石中加入4mg/kg钴可大大提高草原钴含量。在美国，有人作过这样的计算：每5年谷物所带的钴大约为0.635克/公顷，如果在此期间每公顷土地大约施0.5吨石灰石，就可以补偿给土壤钴3.6~22.7克/公顷。

## 二、水中的钴

海水、各种天然水和污水中都存在钴。海水中钴的浓度变化很大，约在0.01~4.6μg/L，这是由于各种因素如江河排放、河床的岩石组成污染情况、浮游植物和海洋生物以及其它因素都会导致世界不同地方海水样品的特殊性。海水钴的含量还随深度的增加而增加，这可能是由于越到底层浮游植物越少；从中央到海岸附近区域海水中，钴的浓度也不断增加。在深海里，许多钴可能由于与锰的氧化物发生共沉淀而转移。

天然水中钴的浓度变化范围更大，大多数落在0.1~10μg/L之间，但也有一些山水和矿泉水中钴的含量要高得多，当然也有钴含量很低的矿泉水。酸性泉水钴浓度较高，而矿泉水中钴的含量随硫酸盐的含量增加而增加。有人发现煤矿中水含有大量钴，它是从天然存在于煤床中的矿物质中转移出来的。

有人发现，地下水钴的含量比地表水要高，甲状腺肿地区水中钴的浓度

较低；而那些水中含有正常量钴的地区，即使碘的含量低于下限，甲状腺肿也并不流行。但是，也有人认为水中钴的含量与甲状腺肿发生之间没有任何关系。

钴在水库中的行为也被研究过，全年水库中钴的含量变化很小。研究指出，平均有 0.086% 钴与浮游植物结合，大约 12.9% 钴基本上以维生素 B<sub>12</sub> 形式存在于水生物中。人为提高水库中钴的浓度，则钴主要贮存于淤泥中。

有意思的是，深海海底有许多铁锰结核，这些结核中含有多种金属元素，其中钴含量约为 0.01 ~ 2.3%，并与锰以氧化物形式存在。据估计，海洋结核中钴的贮存量每年以  $31.5 \times 10^6 \text{kg}$  的速度增加，这相当于现在全世界钴消耗量的两倍，现在已有许多研究转向这个有趣的问题。

### 三、植物中的钴

19 世纪中叶，有人偶然在植物中检测到钴；1930 年，Bertrand 和 Mokragatz 第一次对植物中钴的形为作了系统研究。几年后，人们意识到全世界许多地区的家畜都存在缺乏钴的问题，于是对土壤和植物中钴含量的调查迅速开展起来。从散见于各类文献中的各种数据可以看出，与动物和人有密切关系的各种植物中，钴的含量差别非常显著。这种差别不但在不同植物中出现，而且生长在不同环境的同种植物也广泛存在。植物中钴的含量不但依赖于土壤中钴的含量，而且还与一切能影响营养矿物质吸收和利用率的因素有关，如土壤的种类、湿度、通气性、温度、pH 值、植物的种类、土壤中微生物群落、胶质含量、土壤液中其它离子的浓度、植物生长的不同阶段、土壤排水能力、有机质、钴的形态以及其它变量。

#### （一）缺乏钴的饲料和牧草

从前面几节中我们已经看到，世界上许多地方的土壤以及在此土壤上生长的植物中钴的含量太低，难以维持牛、羊的健康。许多研究人员都认为，要防止动物患钴缺乏症对牧草的要求最低值为 0.07mg/kg 干重。当饲料中钴的含量低于 0.02 ~ 0.05mg/kg 时，该饲料即为缺钴，通常多数饲料含量为 0.1 ~ 0.25mg/kg。低钴牧草为 0.02 ~ 0.06mg/kg；而正常值为 0.2 ~ 0.35mg/kg；但是，各个地区对最低含量要求不一。在南非，羊所吃的牧草虽只含  $0.06 \pm 0.04 \text{mg/kg}$  钴，羊仍能健康生长，巴西研究人员给出的范围更广，饲料钴含量为 0.046mg/kg 时导致疾病，而正常值为 0.334mg/kg。前苏联所定的标准更高，羊为 0.3mg/kg 干重；母羊为 0.30 ~ 0.37mg/kg；牛为 0.7 ~ 0.8mg/kg 饲料；奶牛为 1.7mg/kg；4 ~ 6 个月的小牛为 2mg/kg 干重。

#### （二）植物对钴的吸收

关于植物对钴的吸收，人们已作了大量研究，这些研究包括天然土壤中钴的含量，或者在土壤上加钴与植物中该元素浓度之间的关系、钴含量随植物种类的变化和植物生长的变化、植物各部分钴的浓度差异，以及石灰、土壤酸度、有机质和化肥对植物吸收钴的影响。

一般讲，如果植物生长的土壤或其它介质中钴的含量较低，那么植物中该元素的浓度也较低。施用钴盐或其它含钴物质可以增加植物中钴的含量。

植物种类不同，对钴的吸收也有所不同，豆科植物中钴的含量比草本植物或谷类植物要高；但有人发现，有些野生牧草钴的含量可达 0.50 ~ 3.01mg/kg 干重，而豆科植物通常为 0.28 ~ 1.31mg/kg 干重。草本植物中钴

的含量比水生植物低。谷类作物要消耗土壤中有效钴的 2%，冬青、梯牧草和土豆从土壤中吸收的钴量基本相等。

放射性同位素  $^{60}\text{Co}$  已广泛用于研究植物各部分中钴的分布。对大多数植物而言，钴主要在根部积累。有人报道，苜蓿中钴的积累在根部，而谷物和棉花则在种子中。许多蔬菜和水果种子中，钴的含量比其它食用部分高 2~3 倍。树皮钴的含量比木组织高 5~7 倍；白桦叶子中钴的含量比树干高 2~3 倍；树嫩枝顶端的钴与中间部分相比含量要低一些。

### （三）钴对作物产量的影响

尽管我们还不能确定钴是否是植物营养的必需元素，但是至少有大量证据表明，在土壤或其它生长介质中加入少量钴，通常会导致多数作物的增产。近年来，不同国家的大量研究都表明加少量钴对作物产量有积极作用。

在设计测定钴对谷物产量作用的实验里，加钴的途径通常有以下四条：

- （1）在土壤、沙土或水培养液中加入钴的水溶性化合物。
- （2）在播种前，将种子或块茎在水溶性钴化合物的稀溶液中浸泡一定时间。
- （3）在植物生长早期，对叶子喷洒水溶性钴的化合物。
- （4）在播种前，先将种子与水溶性钴化合物的固体细末搅拌。

用上述四种方法加钴肥，已证实都能显著提高各种谷物、豆科植物、蔬菜以及棉花、甜菜等经济作物的产量。用钴溶液浸泡种子可以改善橡树和落花生的生长，还能提高胡萝卜和黑麦对工业污染例如含硫废气的抵抗能力。

各种不同的加钴方法对不同植物的增产效果是不一样的，甜菜用钴溶液浸泡效果最佳。

### 第三节 钴的营养作用

钴是人体必需的微量元素之一，它主要以维生素 B<sub>12</sub> 及 B<sub>12</sub> 辅酶形式发挥其生物学作用及其生理功能。人体正常代谢所需要的钴主要从每天的饮食中获得。

#### 一、钴对人体的营养作用

##### (一) 人类食物中的钴

钴是从土壤和水中进入植物和动物体内的，并最终供给人体。

人类食物中含钴量较高(大约为 0.2mg/kg)的植物有甜菜、荞麦、卷心菜、无花果、洋葱、梨、萝卜、菠菜以及西红柿等。含钴量低于 0.05mg/kg 的食物有苹果、香蕉、杏、胡萝卜、木薯、樱桃、咖啡、小麦、茄子、燕麦、胡椒、土豆、稻谷、红薯以及玉米等。钴含量介于两者之间的有大麦、辣椒、豌豆、黑麦、草莓、胡桃、水田芥和西瓜等。值得注意的是，木薯、玉米、土豆、稻谷和小麦这些往往为多数人作为主食的作物含钴量通常较低。

可供人类食用的各种动物各组织的钴含量也有许多报道，其中牛、鸡、鳕鱼、羊和猪肝中钴的含量远较家畜、鸟和鱼类的其它部分为高。对同种食物中钴的含量各家报道不一，这当然与世界各地的土壤、气候条件等环境因素相差很大有关。几年前曾有人报道，鱼组织中钴的含量似乎比镍为高，可能与海水中的两者含量的高、低有关。但是这一观点并未得到进一步的证实，而这样的研究在鱼类学中很有意义。

新鲜、冷冻和罐装水果以及蔬菜中钴的含量差别很大，在 0.01 ~ 0.15mg/kg 之间；新鲜和罐头食物的平均水平为 0.2mg/kg。有人报道，胡桃中钴的含量较大；不过，最大的还是蘑菇，0.61mg/kg。

60 年代，国外用钴盐作为啤酒的泡沫稳定添加剂时，钴的剂量可高达 1mgCo/L，而啤酒的自然含量仅为 2 ~ 50 μgCo/L，钴和酒精的联合作用可明显地引起致死性的心肌病变，即“啤酒心肌病”。

##### (二) 人体对钴的吸收

人体每天平均从外界吸收的钴为 0.02 ~ 0.03mg。有人估计成人每天吸收 0.03mg 钴，并且认为，当我们每天从食物中得到 0.03mg 钴时，就能维持人体钴的平衡。2 ~ 6 岁儿童每天的食物含有 0.064 ~ 0.072mg 钴。文献列出了荷兰不同年龄组每天食物中钴的平均含量。2/3 的日本成人每天摄入的钴 0.028mg，而农村儿童只是这个数目的一半甚至更少。对青春期前的少女，有人认为每天的需要量为 0.015mg。

##### (三) 人体血液和组织的钴

钴广泛分布于人体的各个部位，并不在某一特定的组织或器官中积累，但肝、肾和骨骼中钴的含量通常较高。正常人的钴含量一般为 1.1 ~ 1.5mg，14% 分布于骨骼，43% 分布于肌肉组织中，其余 43% 分布于其它软组织中。

红血球中钴的含量为 0.059 ~ 0.13mg/kg，血清为 0.0055 ~ 0.40mg/kg，全血平均为 0.238mg/kg 左右。

健康学龄儿童血液中钴与镍的比值通常为 1 : 3.7，50 ~ 100 岁老年人血液中钴的含量低于 20 ~ 50 岁的中、青年；在人体生长的各个阶段，男人血液中钴的含量总是高于女子的钴水平。正常人血液中钴的含量 8 月最高，1 月

最低，这与5~7月间人体从蔬菜和奶制品中摄入的钴最多而1~2月最少相对应。

6~7岁健康儿童正常食量下，平均含钴0.00075mg/kg体重，平均每天摄入0.040~0.042mg钴，0.002~0.003mg从尿中排出，0.035~0.038mg随粪排出。成人组织中钴的含量从血清中平均值的0.0003mg/kg到肝脏中0.07mg/kg湿重；新生儿肝脏中钴的浓度比成人低得多。

不同年龄妇女经血中钴的含量介于0.2375~0.5565mg/kg之间；未孕妇女静脉血中钴的含量为0.08~0.16mg/kg，有人发现，未孕妇女血液中钴含量最高，而生产时钴的含量最低；在哺乳期间，血钴约为0.0749mg/kg。

正常人牙质中钴含量为0.00034mg/kg，女子头发中钴的含量明显高于男子，其含量并不随年龄增加而减少。人体眼睛各部分灰样中钴的含量在0.167~0.362%之间。

人体皮肤中钴含量在0.092~0.114mg/kg之间，并随年龄增加而降低，而与性别无关。人奶中钴的含量为0.006~0.023mg/L。

表8—3列出了人体其它组织的钴含量。

表8—3 人体组织的钴含量 (μg/g 湿重)

组织 元素	心	肝	脾	肺	肾	鼻咽	子宫	头皮	乳腺	胸肌
Co	0.07	0.01	0.10	0.05	0.08	0.10	0.07	0.08	0.12	0.06

值得注意的是，体内所有的钴只有一小部分以维生素B<sub>12</sub>形式存在于体内，非B<sub>12</sub>中的钴以何种形式贮存于体内至今还不清楚。有人认为，它们与不同的肽链和蛋白质结合在一起。例如，人体心肌中的钴是与心肌蛋白结合在一起的，用乙酸在pH=4时可将它们萃取出来。

#### (四) 人体中钴的生理功能

人体中钴的吸收发生在蛋白质消化区域以上的胃、肠吸收的位置上，注射抗生素或者食物中铜的含量增加时，钴的保留时间就会增加，在胰岛组织中，β细胞（可能还有α<sub>2</sub>细胞）能浓缩钴，而α<sub>1</sub>细胞对钴没有亲和性，这可能与钴具有使胰岛素结晶的能力很强有关。

通过研究钴盐在组织培养液中对人体细胞的作用，发现核糖核酸、脱氧核糖核酸和硫酸软骨素能与钴盐发生复杂的反应。营养性贫血已确证与钴和铜的缺乏有关；钴能极大地影响红细胞的数目，而铜则对血红蛋白的浓度产生影响。每天给10个人口服150mgCoCl<sub>2</sub>，过8~10天，发现钴似乎有刺激生血的功能。

氯化钴能增加人体唾液中淀粉酶的活性，而它的硝酸盐或硫酸盐都没有明显的作用。大剂量的CoCl<sub>2</sub>、Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和CoSO<sub>4</sub>能增加胰淀粉酶和脂肪酶的活性。在人体红细胞的悬浮液中加入CoCl<sub>2</sub>，血红蛋白对一氧化碳的亲合力有所下降。

许多年前，发现地方性甲状腺肿与该地区生产的粮食中钴的含量较低有关。施用钴后，即使没有碘，似乎对甲状腺肿的发生也有良好的预防效果。钴能拮抗碘缺乏所产生的影响而不改变腺体的重量；并且当碘缺乏时，钴还

能激活甲状腺的活性。当然，钴和碘联合使用效果最佳。

关于钴对某些毒物的解毒功能，在实验性苯胺和铅中毒中，钴的解毒性能最大，钴具有一种与氢氰酸形成不同配合物如  $K_3[Co(CN)_6]$  的明显倾向，因而能解除氰化物的毒性，钴的 EDTA 配合物对解除氰化物中毒的效果比亚硝酸-硫代硫酸钴复合物更好。

钴可以治疗多种贫血症，维生素  $B_{12}$  对高色素巨细胞性贫血疗效显著。钴在胚胎时期已参与造血过程。施用放射性钴也证明，进入体内的  $^{57}Co$  主要聚集在骨髓里，与此同时，肠粘膜细胞内的铁蛋白和血清铁的含量减少，血红蛋白和红细胞的数目增加，说明骨髓造血机能增强，铁被利用了。

此外，钴还参与蛋白质的合成，叶酸的贮存、硫醇酶的活化以及骨髓磷脂的形成。维生素  $B_{12}$  还可以改善锌的生物活性，使锌易于吸收。

## 二、钴对动物的营养作用

长期以来，人们总以为缺钴只对牛、羊生长产生影响，因为马在缺乏钴的草原上放牧活动范围大，因此并不对马的生长发育产生明显的影响。但是，过去几十年里大量文献表明，许多动物和鸟类的饲料里添加少量钴时，可以极大地改善动物的生长状况。本书主要介绍钴对牛、羊的营养作用。

### （一）钴添加剂对反刍动物生长的影响

1. 牛 许多研究者都建议，对那些土壤和草料中钴含量较低的地区，用不同剂量的钴盐作为饲料添加剂可以预防动物钴缺乏症。在小牛和奶牛的饲料里添加  $CoCl_2$  或其它钴盐都能改善它们的生长发育情况， $CoCl_2$  添加剂的剂量为 0.1mg/kg、0.18mg/kg 饲料等。450~500kg 的奶牛的牛奶日产量 10~12kg，每天需要 4.3~4.9mg 钴。当然，具体数据各家说法不一，有人认为每天每头需添加 5mg  $CoCl_2$ ，有的则认为需要 20mg  $CoCl_2$ ，也有人认为 9~13mg 较为适宜。甚至有人认为饲料中钴水平达 253mg/kg 对菜牛增重最佳；当然，152 和 754mg/kg 水平也能使牛健康生长。这些数据似乎相当高，但并非不可能，这说明生长的小牛每 45kg 体重能消费 50mg 钴而仍能安然无事。其它研究人员认为，当奶牛的饲料中钴含量低于 1.2~1.7mg/kg 饲料或者 0.1mg/kg 干饲料时，就应该在它们的饲料里施用钴添加剂。根据 Mitchell 的意见，在放牧的草原上每公顷施加 1~2kg 钴就能有效地控制钴的缺乏，这种方法有效期一般可达 3~5 年。

2. 羊 在缺乏钴的草原上每公顷施用 2.4kg  $CoSO_4$ ，就能使草料中钴的含量从原来的 0.09mg/kg 增加到 0.38mg/kg，并能预防羊羔钴缺乏症，在绵羊的饲料中添加 0.5~1mg/kg 干饲料的  $CoCl_2$ ，就会增加动物的生长速度。如果饲料中钴的含量低于 0.08mg/kg、0.22~0.25mg/kg、0.30mg/kg 或 0.60mg/kg 等，就要添加钴，加钴不但能改善绵羊的生长发育状况，还能刺激羊羔的生长，增加羊毛的产量。

为了预防钴的缺乏，添加剂的剂量已经作了许多不同报道，有的每天每只羊 0.15mg 钴、1mg 钴、1mg  $CoCl_2$ 、1~2mg  $CoCl_2$ 、2mg  $CoCl_2$ 、2.5mg  $CoCl_2$ 、3~6mg  $CoSO_4$ 、6mg  $CoSO_4$ 、10mg  $CoCl_2$ ，甚至还有 5~20mg  $CoCl_2$ 。

如果羊羔每天食物中只有 0.04mg 钴，也会患钴缺乏症，此时应设法增加羊奶中钴的含量。

## （二）钴对反刍动物消化能力的影响

牛、羊饲料中添加钴可以改善动物对营养物质的消化能力。例如，有人对每千克小牛体添加重 0.2mg 的  $\text{CoCl}_2$ ，奶牛每天添加 40mg $\text{CoCl}_2$ ，绵羊每天每头添加 5mg $\text{CoCl}_2$ ，都能提高这些动物对食物的消化吸收能力。有证据表明，添加  $\text{CoCl}_2$  可以刺激瘤胃的代谢，加强微生物对纤维素的消化能力。但也有研究人员发现，钴对瘤胃里的发酵过程和牛的消化能力并未有任何益处，而且  $5\mu\text{g/g}$  钴也抑制了脂肪酸从纤维素、淀粉和葡萄糖中的产生。

## （三）反刍动物中钴和维生素 $\text{B}_{12}$

十几年前人们发现，反刍动物钴的缺乏与它们肝脏中维生素  $\text{B}_{12}$  的浓度低于  $0.1\mu\text{g/g}$  相对应，而且只要在饲料中加钴就能极大地提高肝中维生素  $\text{B}_{12}$  的含量。并且发现，羊羔避免患钴缺乏症肝脏中维生素  $\text{B}_{12}$  的最低值为  $0.2\mu\text{g/g}$ 。

为了把患病动物中维生素  $\text{B}_{12}$  水平提高到正常值，应该每天添加钴，下面是已报道的添加剂量：绵羊 2~4mg $\text{CoCl}_2$ 、3~6mg $\text{CoSO}_4$  等，耕牛 2.6~11.7mgCo；奶牛 20mg $\text{CoCl}_2$  等。每天摄入 0.047、0.41 和 0.83mgCo 就能分别产生 37、1006 和 1553  $\mu\text{g}$  的  $\text{B}_{12}$ 。

钴能增强谷物青饲料、血液和血浆中  $\text{B}_{12}$  的积累。当钴水平超过  $5\mu\text{g/g}$  时就会抑制瘤胃细菌合成维生素  $\text{B}_{12}$ ，另有人认为，绵羊的奶、肝中  $\text{B}_{12}$  的浓度不仅依赖于饲料中钴的含量，还与碘的含量和普通营养物质有关。在绵羊瘤胃组分中已检测到 9 种不同的钴胺酰胺、钴啉醇酰胺，后者的维生素  $\text{B}_{12}$  活性在加钴后 2h 内即有所增加。

有人认为，钴在生命组织中唯一已被证明了的作用是它参与构造维生素  $\text{B}_{12}$  的特定结构；另有人认为，喂以低钴饲料的绵羊的血浆中抗坏血酸的浓度较低，说明动物处于缺乏维生素 C 状态，用维生素  $\text{B}_{12}$  治疗可慢慢提高维生素 C 在血浆中的浓度。

## （四）反刍动物中钴的生理功能

许多人研究了钴对牛、羊生理学中许多方面的影响，加钴能增加血液中血红蛋白和红细胞的浓度。反刍动物钴添加剂既能增加血液和血清中蛋白质的含量，又能促进氮代谢。有人报道，缺钴羊羔血液中含氮化合物水平高于正常羊羔，但当钴治疗结束时又恢复到正常状态，另有人发现，营养不良与缺钴症绵羊肌肉中氮水平基本上一致。据报道，缺钴地区给牛补充  $\text{CoCl}_2$  并不能使血清蛋白产生任何稳定的变化。

人们也研究了钴对反刍动物中碳水化合物代谢的影响，有人报道了钴能增加血糖含量；但另一实验结果与其相反，认为肝中糖原增加而血糖水平下降。对于绵羊，加钴能增加小肠对葡萄糖的吸收。每天给牛喂 20~60mg $\text{CoCl}_2$ ，它们血液中胡萝卜素含量就会增加，但给羊喂 4mg $\text{CoCl}_2$  却得不到相同的结果。

少量钴盐可以增加牛、羊的繁殖能力。钴强化饲料可以减少奶牛尿中酮体的含量，缺钴绵羊尿液中排出的甲基丙二酸的量远远大于钴治疗后的羊。母羊在不同时期每天喂 0.5mg 左右  $\text{CoCl}_2$  可以刺激它们哺乳。

加钴可以增加反刍动物中酶的活性。例如，羊中的脂肪酶、淀粉酶、胰

蛋白酶和核酸酶以及牛中的精氨酸酶等活性都因加钴而增强。

加钴并不影响羊肝中的硒浓度；缺钴羊比健康羊在肾脏里更能积累硒。每天给奶牛喂  $20\text{mgCoCl}_2$  则能增加牛奶中脂肪、酪蛋白、乳糖、灰质和干质的含量。通过羊对钴的消化吸收跟踪研究，发现在胃中存在明显的钴净分泌，而在大、小肠中这种元素则是净吸收的。此外，加钴饲料喂养的牛比普通牛对肺结核的抵抗能力更强。



## 第四节 维生素 B<sub>12</sub>

### 一、历史的回顾

1926年, Minot 与 Murphy 发现用生肝可治疗恶性贫血症, 这在当时是一种不治之症。为此, 他们获得了 1934 年诺贝尔生理学 and 医学奖, 但当时他们还不了解生肝中起作用的维生素 B<sub>12</sub>。1948 年, 第一次从肝提取物中分离出 B<sub>12</sub> 的结晶, 它是深红色的晶体, 具有抗磁性。于是, 化学家们对 B<sub>12</sub> 结晶的组成、结构进行了许多研究。直到 1956 年, Hodgkin 用 X 射线结晶分析确定了它的结构, 这是当时所研究的最复杂的大分子。为此, 1964 年 Hodgkin 获得了诺贝尔化学奖。晶体结构测定后, 人们就开始了 B<sub>12</sub> 的全合成的研究。1972 年, Woodward 和 Eschenmoser 完成了 B<sub>12</sub> 的全合成, 这个结果对合成化学产生了深刻的影响。在此基础上, 提出了 Woodward-Hoffman 分子轨道对称守恒原则。Woodward 因为在合成化学工作中的巨大成就, 也获得了诺贝尔化学奖。化学家们对 B<sub>12</sub> 的研究工作一方面使维生素 B<sub>12</sub> 为人类所认识, 为医学、生物学的研究提供了理论基础; 另一方面通过对 B<sub>12</sub> 的研究也总结出了新的化学理论和研究方法, 促进了化学的发展, 回顾这段历史, 至今仍对我们有很大的启示。

### 二、维生素 B<sub>12</sub> 的化学反应

B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) —— 氰钴胺素, 简单地表示为 CN - Cbl。它是一种复杂的配合物, 分子结构如图 8—1 所示。由于它具有许多易反应的官能团, 因此它的衍生物就比较多。

B<sub>12</sub> 分子以与低自旋 Co(Ⅱ) 配位的咕啉环为核心组成。其中, 咕啉环的结构与卟啉相似, 也由四个吡咯环构成, 但 A、D 两个吡咯环借  $\beta$ -碳原子直接键合, 比卟啉少一个次甲基。钴原子配位的四个吡咯氮原子几乎在同一平面上; 另外两个轴向配位位置则由各种各样的配体所占据。母体维生素 B<sub>12</sub> 在第 5 位配位点上 (位于咕啉环平面下方), 被苯并咪唑基上的氮占据; 而第六个配位点上 (在环平面上方) 则为一个氰基, 故维生素 B<sub>12</sub> 常称为氰钴胺素。钴胺素上的 CN<sup>-</sup> 如被 OH、H<sub>2</sub>O、NO<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub> 替代, 则分别称为羟钴胺素、水合钴胺素、亚硝基钴胺素和甲基钴胺素。

B<sub>12</sub> 的分子结构主要可分为四个部分, 即:

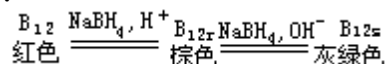
- (1) 咕啉环。它是维生素 B<sub>12</sub> 分子的核心部分, 钴处于环的中心。
- (2) 环平面上方的轴向配体 (又称  $\beta$ -配体)。B<sub>12</sub> 分子配体以 Co—C 键与咕啉环中心的钴原子相联系。
- (3) 核苷。它是 B<sub>12</sub> 分子生物活性所必需的部分。
- (4) 氨丙醇残基, 它把核苷与咕啉环的侧链联系起来。

下面要讨论的化学反应是与微量元素钴有直接关系的部分, 有些反应在 B<sub>12</sub> 提取、测定、贮存、消毒、食物烹调、生产饲料等过程中可能发生, 其结果可能导致 B<sub>12</sub> 失活, 因此对 B<sub>12</sub> 的化学性质的研究很重要。

### (一) B<sub>12</sub> 咕啉环中钴的还原反应

从生物微量元素的角度来看，对咕啉环中钴的还原反应的研究显然是十分重要的。

在咕啉化合物中，钴原子整合于咕啉环中。钴可以进行多种化学还原反应，如光化学还原、电化学还原反应等。B<sub>12</sub> 中的 Co(Ⅲ) 可还原成 Co(Ⅱ) 和 Co(Ⅰ)。当 B<sub>12</sub> 中钴为 Co(Ⅱ) 时，称为 B<sub>12</sub>；而为 Co(Ⅰ) 时，称为 B<sub>12r</sub>，从动力学上看，B<sub>12r</sub> 和 B<sub>12s</sub> 是不稳定的，在空气中易氧化为 Co(Ⅱ)。三者之间存在以下平衡：



在缺氧条件下，B<sub>12r</sub> 是稳定的，但 B<sub>12r</sub> 则缓慢地分解成 B<sub>12s</sub> 并释放出氢气。B<sub>12r</sub> 是极其活泼的化合物，至今尚未获得它的晶体。根据 B<sub>12s</sub> 的这种性质，人们将它用于合成 Ado - Cbl、Me - Cbl 和 R - Cbl (R 为烷基) 等 B<sub>12</sub> 的衍生物。在酶系统中也能产生 B<sub>12s</sub>，它是合成咕啉类辅酶的一种中间产物

Cbl(Ⅱ) 还原成 Cbl(Ⅰ) 的最方便方法是在弱碱性 pH 条件下用 NaBH<sub>4</sub> 还原，这种还原也为从 CN—Cbl 中除去 CN<sup>-</sup> 提供了一种方便的方法，B<sub>12</sub> 的还原形式在空气中逐渐氧化产生 OH—Cbl。用抗坏血酸或巯基化合物处理 Cbl，当温度升高时会引起咕啉环的不可逆变化，导致 Cbl 的失活。氧化二氮(N<sub>2</sub>O) 是一种 B<sub>12s</sub> 的特殊氧化剂：



现在已经发现 N<sub>2</sub>O 导致依赖 B<sub>12</sub> 的酶不可逆地失活，这说明 B<sub>12s</sub> 象一种结合在催化反应中间产物的酶。这个发现具有重要的生理意义，因为 N<sub>2</sub>O 作为一种麻醉剂能引起 B<sub>12</sub> 功能的反常。根据临床的观察得知，在高胱氨酸-蛋氨酸的反应中，N<sub>2</sub>O 会干扰 B<sub>12</sub> 的功能。

### (二) 与 配体有关的反应—Co—C 键的断裂与形成

配体位于咕啉环的上方，B<sub>12</sub> 的辅酶形式是以甲基—和腺苷—(腺嘌呤核苷基—)的一部分作为 配体。这些配体以 Co—C 键与 Co 配位，这在配位化学中是一种罕见的现象，在生物学上也有重要的意义。这里首先讨论 Co—C 键形成的实质。

1. Co—C 键的本质 Co—C 键是 σ 键，一般说来，这类键是不稳定的，但在 B<sub>12</sub> 中却是稳定的；而在辅酶 B<sub>12</sub> 中又容易断裂。如何解释这些问题？钴又是怎样与碳成键的？

研究表明，能形成稳定的钴配合物的钴都是低自旋 d<sup>6</sup> 钴离子，钴的价电子层结构为 3d<sup>7</sup>4s<sup>2</sup>。一方面，由 d<sup>7</sup> 向 d<sup>6</sup>p<sup>1</sup> 跃迁的跃迁能越低，Co—C 形成的 σ 键越稳定；另一方面，这种跃迁有利于 d 电子与 s、p 轨道杂化使其与配体的原子轨道有较好的重叠，使 Co—C 形成的 σ 键更稳定。实际上，在低自旋八面体配合物中，d<sup>4</sup> 和 d<sup>7</sup> 的离子跃迁能最低，因为这时电子结合能最小。B<sub>12</sub> 中 Co 的 d 电子构型为 d<sup>6</sup>，而在辅酶 B<sub>12</sub> 中则是 d<sup>7</sup>，这初步说明，为什么前者的 Co—C 键稳定而后者的不稳定。

2. Co—C 键的断裂 Co—C 键的断裂是一切需要 B<sub>12</sub> 辅酶的酶催化反应的

决定性步骤，一般说来，Co—C 键的断裂可能有以下三种方式：

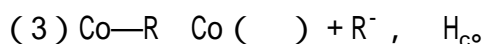
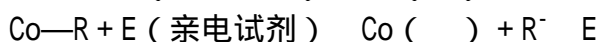
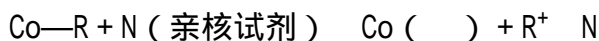
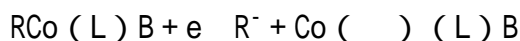


图 8—2 是 Co - R 键的势能曲线示意图。

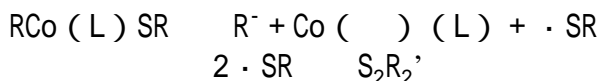
可见， $H_a$  和  $H_c$  均比  $H_b$  要大，这可能是由于 (1) 和 (2) 两种 Co—C 键的断裂方式形成了带电荷的物种，而热分解则导致  $\text{Co}(\quad)$  和  $\text{R}^{\cdot}$ 。所以，最有可能的分解方式按 (2) 进行，顺磁共振研究结果也支持自由基历程。例如，在惰性溶剂中，65 时可观察到  $[\text{RCo}(\text{dmg})_2\text{B}]$  的热分解；而在真空，200 以上时则形成所预料的  $\text{R}^{\cdot}$ 。如果形成的  $\text{R}^{\cdot}$  相当稳定，而且在有氧的条件下，则反应 (2) 可在室温下自发地进行。由此推断，在  $\text{R}^{\cdot}$  与  $\text{O}_2$  反应或与另一个  $\text{R}^{\cdot}$  形成  $\text{R}-\text{R}$  的过程中，由于损耗了反应体系的  $\text{R}^{\cdot}$ ，使反应能持续进行下去。如果反应体系中存在能使  $\text{R}^+$  和  $\text{R}^-$  稳定的因素，下列反应将发生：



另一类反应是  $\text{RCo}(\text{L})\text{B}$  的还原性裂解：

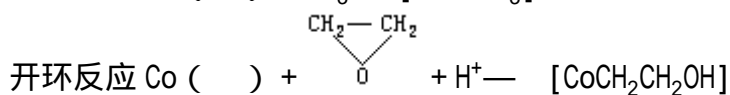
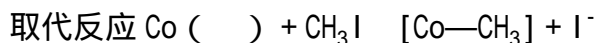


在这类反应中，电子可通过电化学方法提供，也可由化学还原剂提供。 $\text{BH}_4^-$  是一种很强的还原剂，它可以把  $\text{Co}(\quad)$  进一步还原成  $\text{Co}(\quad)$ 。与硫醇反应在某些酶催化机制中是很重要的，反应可按如下步骤进行：



3. Co—C 键的形成可以用几种方法合成具有 Co—C 键的类咕啉化合物。最常用的方法是： $\text{Co}(\quad)$  的类咕啉化合物与亲电试剂的反应； $\text{Co}(\quad)$  的配合物与自由基的反应； $\text{Co}(\quad)$  的配合物与亲核试剂的反应。以  $\text{Co}(\quad)$  的反应研究最多。

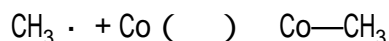
(1)  $\text{Co}(\quad)$  的类咕啉化合物与亲电试剂反应又可分为如下几类：



Schrauzer 及其同事们研究了  $\text{B}_{12\text{S}}$  和某些  $\text{Co}(\quad)$  的配合物与碘代烷作用的动力学过程，认为  $\text{B}_{12\text{S}}$  (和它的  $\text{Co}(\quad)$  的配合物) 的烷基化的反应机理为  $\text{S}_{\text{N}2}$ ，类似于有机化学的亲核取代。用还原剂硼氢化物、 $\text{Cr}(\quad)$  或锌和乙酸或  $\text{NH}_4\text{Cl}$  完全可以使红色的  $\text{Co}(\quad)$  类咕啉化合物 ( $\text{B}_{12}$ 、 $\text{B}_{12\text{S}}$  等) 还原成  $\text{Co}(\quad)$  的配合物。这种溶液在过量还原剂存在下能与所需要的烷化试剂反应，在大多数情况下烷基化进行很迅速，这可以从颜色迅速由绿变红(或

黄) 看出。

(2) 自由基和 Co( ) 的反应。在氮气保护下, 甲基可产生光解反应, 形成甲基游离基; 当存在 B<sub>12r</sub> 时会产生甲基钴胺素, 反应如下:



Friedrich 指出, 某些甲基类咕啉化合物的上、下异构体, 在一氧化碳的保护下加热溶液或进行光解可发生异构化。这种反应可能是由于 Co( ) 和甲基自由基的反应所致。

(3) 亲核试剂和 Co( ) 的反应。Wagner 和 Bernhaner 提出, 当二氰基(钴啉酸庚烷甲基酯)用过量的 R<sup>-</sup>[Li<sup>+</sup>MgI<sup>+</sup>]处理时, 如其中 R 为甲基, 则两个甲基就与钴结合, 酯的侧链转变成叔醇基。用烷基钾可进行钴的直接烷基化。

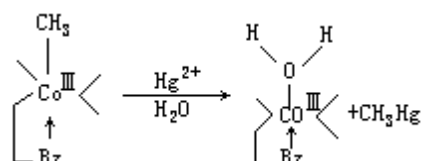
### (三) 甲基钴胺素(CH<sub>3</sub>Cbl)导致的金属离子甲基化

前面讨论了 Co—C 键的断裂与形成, 作为一个重要的实例, 在这里讨论甲基钴胺素的键的断裂与形成。

用非酶的方法可使甲基钴胺素中配位于钴的甲基转移给其它的重金属离子。甲基钴胺素的这个性质是在 1968 年由 Wood 及其同事们发现的, 它有着重要的科学和环境意义。现已研究确定, 甲基化的金属的毒性远比它们相应的无机化合物要大, 其毒性可能是由于金属有机化合物的非极性所致, 因为这种性质使它们可以迅速地进入并通过细胞膜。某些细菌很容易产生甲基钴胺素, 当甲基钴胺素在被污染的河流底部与沉积的重金属例如汞接触后, 可以产生很毒的甲基汞, 它通过食物链, 主要是通过鱼进入人体。甲基汞的致毒作用由于它的稳定性和长时间的滞留而大大加重, 在一些国家已观察到甲基汞对人脑的严重损伤。

和许多烷基钴胺素不同, 在黑暗条件下保存时, 甲基钴胺素在溶液中是比较稳定的。甲基的转移需要进行活化。Wood 等人是用金属离子或两种金属离子的体系进行活化的。根据结构和动力学研究, 已提出了 6 种不同的可能机理(图 8—3)。甲基从甲基钴胺素转移需要 Co—C 键的断裂。Co—C 键的断裂, 依不同的条件而产生 CH<sub>3</sub><sup>-</sup>、CH<sub>3</sub>· 和 CH<sub>3</sub><sup>+</sup>。

1. 亲电攻击 负碳离子(CH<sub>3</sub><sup>-</sup>)很容易与带正电荷的金属离子反应, 例如汞离子的甲基化

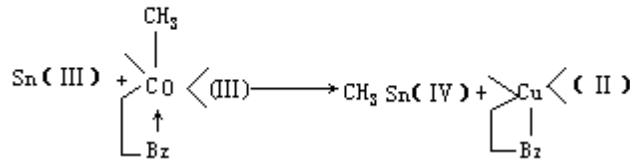
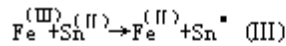


其它金属离子如 Pb<sup>4+</sup>、Ti<sup>3+</sup>、Pd<sup>2+</sup>也是以类似的机理进行的。这些反应在有氧的条件下, 其速度常数为毫秒数量级。甲基转移到汞是定量进行的, 因此这个反应可用于甲基类咕啉化合物的分析。

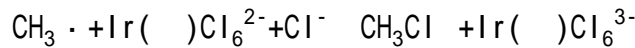
2. 自由基攻击 甲基钴胺素中 Co—C 键的均裂生成甲基自由基(CH<sub>3</sub>·)和 B<sub>12r</sub>。在无氧条件下, 甲基自由基易与 B<sub>12r</sub> 重新结合。看来, B<sub>12r</sub> 是一种有效的自由基清除剂和还原剂, 有些

寿命很短的金属自由基如 Sn·( ) 和 Au·( ) 可与 CH<sub>3</sub>· 结合。根据上述

机理，当存在  $\text{Fe}^{3+}$  时， $\text{Sn}^{2+}$  可进行甲基化：



3. 氧化分裂 甲基钴胺素的去甲基反应受氧化剂  $\text{Ir}(\text{Ox})\text{Cl}_6^{2-}$  的影响。反应中间产物可能是甲基钴(II)胺素，它分解后产生甲基自由基和水合钴胺素。甲基自由基与  $\text{Ir}(\text{Ox})\text{Cl}_6^{2-}$  反应产生  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ，反应如下：



### 三、维生素 $\text{B}_{12}$ 的光谱

对  $\text{B}_{12}$  类化合物波谱学的研究在阐明其结构上起着重要的作用，它还能给出分子在溶液中的状态及键合性质等有关信息。

#### (一) 吸收光谱

维生素  $\text{B}_{12}$ 、 $\text{B}_{12}$  的衍生物及不带金属的咕啉环的吸收光谱如图 8—4 所示，从图中可以清楚地看到， $\text{B}_{12}$  及其衍生物的光谱带主要是咕啉环的  $\pi \rightarrow \pi^*$  跃迁产生的，理论计算也证实了这一点。但  $\text{B}_{12a}(\text{Co}-\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{B}_{12r}(\text{Co})$ 、 $\text{B}_{12s}(\text{Co})$  之间的光谱差别(图 8—5)说明，这些谱带并非单纯由  $\pi \rightarrow \pi^*$  跃迁产生，还可能有钴原子的 d—d 跃迁及电荷转移的贡献。

在  $\text{B}_{12}$  的分子结构中有咕啉环，它是具有 6 个双键的共轭体系，其谱带落在可见光区内；实验表明，共轭分子在基态时最高已占轨道的能级和最低未占轨道的能级间能量随共轭体系的增大而减少。 $\text{B}_{12}$  吸收峰波长为 360.5nm，吸收强度也较大。电子光谱的数据反映了钴的类咕啉化合物的轴向配位体、钴的氧化态、咕啉环的取代基的变化情况。此外，由于它们摩尔吸光系数大，实验中很少量物质就可得到许多信息。可见，紫外光谱在研究  $\text{B}_{12}$  有关的化学反应和化学平衡、阐明有关分子的结构等方面都有重要的作用。

$\text{Co}(\text{Ox})$  的类咕啉化合物的主要吸收带是由咕啉环的  $\pi \rightarrow \pi^*$  跃迁产生的。波长在 300nm 以上，这些吸收谱带的数目、位置、强度变化很大，从现有的研究结果看，它们对轴配位体的性质数目等的变化很灵敏；而对共轭链的取代基的性质变化则不很敏感，特别是侧链的变化、温度、溶剂的改变对它们的影响更小，在研究  $\text{Co}(\text{Ox})$  的类咕啉化合物时，最常引用的是  $\pi \rightarrow \pi^*$  谱带，即低于 400nm 的第一个谱带； $\text{d-d}$  谱带用得较少。这里用的  $\pi \rightarrow \pi^*$ 、 $\text{d-d}$  谱带的命名是借用卟啉化合物的有关命名原则。

$\text{B}_{12}$  的光谱中， $\pi \rightarrow \pi^*$  谱带位于 360.5nm，称为“典型光谱”。

轴配位体对六配位  $\text{Co}(\text{Ox})$  类咕啉化合物的光谱的影响可归纳为以下几点：

- (1) 轴配位体的性质对吸收光谱的能量和强度有显著的影响；
- (2) 与轴配位体关系最密切的性质是它的  $\text{C}-\text{N}$  键的给予体的强度；

(3) 当两个轴配位体的给予体强度之和增加时，谱带向长波长方向移动；

(4) 当两个轴配位体的给予体强度之和增加时，如不考虑它们的相对取向，谱带的强度下降。

### (二) 红外光谱

在  $B_{12}$  研究中，电子光谱在表现咕啉环、轴向配体、钴的价态与立体构型上是有利的工具。至于红外光谱则因过于复杂，所以它的意义是有限的，只可表征出位于  $2135\text{cm}^{-1}$  的 CN 伸缩带。不过，与 CN 成反位的另一轴向配体可影响这一 CN 伸缩的位置。

### (三) 核磁共振谱

虽然  $B_{12}$  的核磁共振谱也是非常复杂的，但它有特殊的用途。例如，钴胺素类的波谱与温度有关，这种影响来源于构象的变化。核磁共振是研究分子动态的有力工具，根据弛豫时间可以看出一个分子不同部分的动态。例如，由弛豫时间得知，以 Co—C 键为轴可以发生快速的旋转等等。此外，金属离子及其简单配合物与  $B_{12}$  的反应有几种可能：金属的取代；金属的甲基化和金属间竞争  $B_{12}$  的潜在配位位置；利用核磁信号的归属可以确定反应类型与作用部位。例如，研究甲基钴胺素与 Hg( ) 离子的反应时，在  $^{12}\text{HNMR}$  谱中，在加入醋酸汞后，Co—CH<sub>3</sub> 共振消失而出现 CH<sub>3</sub>Hg<sup>+</sup> 共振，证明了甲基的转移。

## 第五节 维生素 B<sub>12</sub> 的辅酶

### 一、B<sub>12</sub> 辅酶的结构和性质

1958年, H.A. Barker [83] 在研究谷氨酸的发酵分解时发现了 B<sub>12</sub> 辅酶, 已分离的 B<sub>12</sub> 辅酶主要有三种, 即: 5'-脱氧腺苷基(腺嘌呤-钴胺酰胺), 简称为 AC; 5'-脱氧腺苷基-苯基(苯并咪唑-钴胺酰胺), 简称为 BC; 5'-脱氧腺苷基-5, 6-二甲基(苯并咪唑-钴胺素), 简称为 DBC。

所有与 B<sub>12</sub> 有关的辅酶统称为 B<sub>12</sub> 辅酶, 上述三种 B<sub>12</sub> 辅酶中以 DBC 的活性最高, 它又名辅酶 B<sub>12c</sub>。辅酶 B<sub>12c</sub> 和 B<sub>12</sub> 在结构上的主要区别在于 B<sub>12</sub> 分子中有氰基; 而辅酶 B<sub>12c</sub> 分子中则以 5'-脱氧腺苷基取代了 B<sub>12</sub> 中氰基的位置(图 8—6)。

辅酶 B<sub>12c</sub> 是一个天然存在的有机金属化合物, 它的组成和结构与维生素 B<sub>12</sub> 相似, 但生理功能不同。B<sub>12</sub> 是一种抗恶性贫血的药物, 而辅酶 B<sub>12c</sub> 在生物体内多种代谢中起重要作用。

B<sub>12c</sub> 辅酶的某些物理性质和化学性质与 B<sub>12</sub> 相似, 例如都是深红的颜色, 在水和有机溶剂中的溶解度也相似。但是也有许多不同之处, 如吸收光谱、电离常数、对各种化学试剂的稳定性等。正是由于这些性质的差别, 人们可用于鉴定和分离它们,

B<sub>12c</sub> 和 B<sub>12</sub> 辅酶的离子特性是完全不同的。从 pH=3.5 到 pH=9, B<sub>12c</sub> 的 pK<sub>a</sub> 2; B<sub>12</sub> 辅酶在中性介质中, pK<sub>a</sub>=3.5。B<sub>12c</sub> 和 B<sub>12</sub> 辅酶之间电离常数的差别可能是作为离子交换和电泳法分离它们的基础。

B<sub>12c</sub> 辅酶的明显特点之一是它们对光的不稳定性, 这是 B<sub>12c</sub> 辅酶发现较晚的原因之一。如果把 B<sub>12c</sub> 辅酶溶液暴露在阳光下, 通过酶分析或者观察溶液在 350nm 处吸收的增加, 可以发现辅酶在几分钟内就分解了。因此, 在实验室里为了避免光分解而失活, 常用铝筒把盛有 B<sub>12c</sub> 辅酶的容器包起来, 值得注意的是, 固态 B<sub>12c</sub> 辅酶的光稳定性比其稀溶液要大 900 倍, 这一点可以根据 350nm 处吸光度的变化而得到。

用碱金属氰化物处理时, B<sub>12c</sub> 辅酶很容易分解, 这从在 367 或 579nm 处吸收的增加可以看出, 因为二氰钴胺素在这两个波长处有强烈的吸收, B<sub>12c</sub> 辅酶分解的速度随氰离子浓度和 pH 的增大而增加。通过辅酶 B<sub>12c</sub> 在室温时与碱金属氰化物的作用, 可以看出它和 B<sub>12</sub> 之间的结构关系。随着反应的进行, 辅酶 B<sub>12c</sub> 的吸收光谱中的吸收峰逐渐移到 300nm 以上, 在 367nm 时有最高吸收峰; 540nm 和 579nm 有次高吸收峰, 而这些正是二氰钴胺素的特征峰。从反应混合物中可分离出氰钴胺素的晶体, 它在光谱、电泳、色谱及生物性质方面与 B<sub>12</sub> 都很相似, 这说明 B<sub>12c</sub> 辅酶是 B<sub>12</sub> 的衍生物。

B<sub>12</sub> 中钴的氧化数为 3, 而在 B<sub>12c</sub> 辅酶中常表现为 2, 许多实验结果支持了这种观点, 如 B<sub>12c</sub> 辅酶的光谱和 B<sub>12cr</sub> 之间是很相似的, 在 350~360nm 处两者都有很强的吸收峰。当然, 它们之间也是有区别的, 如 B<sub>12cr</sub> 的最大吸收峰在

312nm 处而  $B_{12}$  辅酶则不是这样；另一方面， $B_{12}$  辅酶有低于 375nm 的吸收峰，而  $B_{12r}$  测没有。

考察中性溶液中  $B_{12}$  辅酶的纯净电荷，对确定  $B_{12}$  辅酶中钴的氧化数也是有意义的。由于辅酶缺乏  $B_{12}$  时带有负电荷的氰基，又没有其它的阴离子，因此推测钴的氧化数为 2。

## 二、辅酶 $B_{12}$ 模型化合物

辅酶  $B_{12}$  模型体系的研究对于阐明辅酶  $B_{12}$  的化学及其诱导的重排反应机理有重要的意义。许多有机钴的化合物已广泛地作为辅酶  $B_{12}$  的模型。最早的例子是 Halpern 和 Maher[84] 在 1964 年时提出的烷基五氰基合钴( )，该配合物由五氰基合钴( ) 与有机卤化物反应生成。与此同时，Schrauzer 和 Kohnle 则通过双丁二酮肟钴配合物的烷基化得到另一类重要的模型化合物——烷基双丁二酮肟合钴( )： $R-Co(DH)_2B$  (DH 代表丁二酮肟，B 是  $H_2O$ 、胺或膦等中性配体)。

此后又陆续提出了许多包含其它配体模型的化合物，其中值得注意的有：席夫碱 (Schiffbase) 类型的配体如双乙酰丙酮缩乙二胺 (BAE)、双水杨醛缩乙二胺 (SALEN) 的烷基钴配合物，还有烷基钴卟啉 [ $R-Co(OEP)B$ ]、烷基钴四氮大环配合物等，近来，将钴胺素与烷基卤化物作用，合成了一系列烷基钴胺素 [ $R-CoB_{12}amine$ ]，这些模型化合物与辅酶  $B_{12}$  颇为相似，所以十分引人注目。一些代表性的模型化合物如图 8—7 所示。

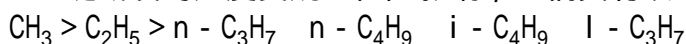
上述烷基钴配合物同辅酶  $B_{12}$  相比有许多相似之处，例如：

(1) 两者都包含  $Co-C$  之间的 共价键，且有机钴配合物中  $Co-C$  键长 (193 ~ 220pm) 与辅酶  $B_{12}$  (220pm) 相近；

(2) 具有平面 共轭体系的骨架结构，如咕啉是 13 个 电子的共轭体系，丁二酮肟、双乙酰丙酮乙二胺和双水杨醛乙二胺分别有  $2 \times 4$ 、 $2 \times 5$  和  $2 \times 9$  个共轭 电子；

(3) 在烷基钴配合物中，会出现  $Co-Co-Co$  的氧化还原系列，而在  $B_{12}$  衍生物中，亦相应地出现  $B_{12}-B_{12r}$  ( $Co$  为 +2 价) —  $B_{12s}$  ( $Co$  为 +1 价) 系列。

陈慧兰等 [85] 对辅酶  $B_{12}$  模型化合物——双水杨醛缩乙二胺烷基钴( ) 配合物的  $Co-C$  键的性质进行了研究。他们合成表征了一系列辅酶  $B_{12}$  模型化合物  $RCo(Salen)L$ ，其中  $R=CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $n$  和  $i-C_3H_7$ 、 $n$  和  $i-C_4H_9$ 。研究了上述配合物固体和溶液的  $Co-C$  键稳定性，结果表明：固体配合物  $Co-C$  键断裂的温度受烷基位阻影响，它们具有以下顺序：



此外，还确定了影响配合物  $Co-C$  键在溶液中稳定性的因素。

## 三、辅酶 $B_{12}$ 参与的酶反应及其机理探讨



现已知道的酶反应中，至少有 10 种是需辅酶 B<sub>12</sub> 参与的（见表 3—4）。

这些酶反应的共同特点是在酶的催化作用下（有辅酶 B<sub>12</sub> 存在），底物

中有两个相邻碳原子上的取代基 H 和 X（X=—OH、—NH<sub>2</sub>、—C(=O)—SCoA、

$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ || \\ -\text{C}-\text{COOH} \end{array}$  或  $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$  等），发生 1、2 位变换：

通过酶学研究，已对这些分子内重排反应的机理提供了可靠的证据。这类反应可分为以下四步：

第一步，酶诱导的辅酶 B<sub>12</sub> 中 Co—C 键均裂，产生 B<sub>12r</sub>（其中 Co 为+2 价）和 5'-脱氧腺苷自由基（AdCH<sub>2</sub>·）。

第二步，自由基 AdCH<sub>2</sub>· 从键合到酶上的底物分子中得到一个氢原子，产生底物的自由基以及 AdCH<sub>3</sub>，这种底物的 C—H 键到碳原子自由基的氢原子转移是较容易发生的，因为其活化能仅为 29.3~41.8kJ/mol。

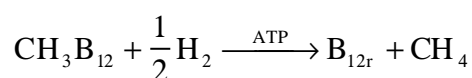
第三步，底物自由基重排（直接或通过另外的中间步骤），成为相应的产物自由基。

第四步，产物自由基从 AdCH<sub>3</sub> 抽取一个氢原子得到产物分子和 AdCH<sub>2</sub>·，该自由基重新与 B<sub>12r</sub> 结合产生辅酶 B<sub>12</sub>，从而完成重排反应的催化循环。

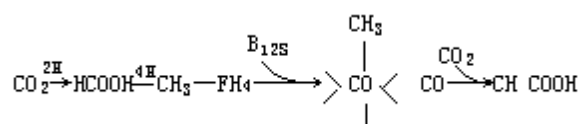
上述机理中，AdCH<sub>3</sub> 以及自由基中间体（B<sub>12r</sub> 和碳为中心的自由基）的生成已为同位素交换电子光谱和 ESR 等实验所证实。此外，二醇脱水酶和乙醇胺解酶的实验数据为催化循环中第一步辅酶 B<sub>12</sub> 中 Co—C 键的均裂提供了证据[86~88]。

#### 四、依靠甲基钴胺素的酶反应

这类酶要先与甲基钴胺素结合，然后再发挥作用。它们的主要功能是催化甲基的转移，例如，沼气的形成与一些厌气性细菌代谢有关，这些细菌含有高浓度的 B<sub>12</sub> 衍生物，可以简单地描述这一过程如下：



有一种微生物（ClostridiumThermoaceticum）可以利用 B<sub>12</sub> 把二氧化碳变成乙酸



其中，FH<sub>4</sub> 为四氢叶酸（Tetrahydrofolate），它的 N<sup>5</sup> 可以甲基化，形成 N<sup>5</sup>-甲基四氢叶酸（CH<sub>3</sub>FH<sub>4</sub>）。实际上反应是 CH<sub>3</sub>—FH<sub>4</sub> 把甲基转移给还原态 B<sub>12</sub>（B<sub>12s</sub>），然后 CH<sub>3</sub>B<sub>12</sub> 再把甲基转移给 CO<sub>2</sub>。

虽然 B<sub>12</sub> 辅酶所催化的反应不同，但其作用都可以归结为 Co—C 键的形成与断裂这一基本过程。

## 第六节 钴的代谢和毒性

### 一、钴的生物化学作用

对于钴的生物化学作用，由于世界范围内对维生素 B<sub>12</sub> 作了大量的研究，积累了丰富的资料，因此人们往往把注意力集中在维生素 B<sub>12</sub> 和 B<sub>12</sub> 辅酶的生物化学性质及它们的构-效关系，对离子钴的直接生物化学作用所知较少。但是，这方面的知识又是我们了解钴的毒性作用的基础，所以，在这里对离子钴和生物分子的相互作用作些简单介绍。

#### (一) 与生物物质结合

1. 氨基酸 钴很容易与氨基酸反应。通常认为这种结合是通过氮原子或 SH 进行的。前者的例子如钴与组氨酸的咪唑环反应，产生一种非常稳定的配合物。在二氢硫辛酸中，钴能和 SH 基不可逆地结合形成配合物。钴也能与半胱氨酸和胱氨酸形成配合物。

2. 蛋白质 钴与蛋白质的反应依赖于 pH 值的变化。根据所研究的蛋白质不同，在 pH=7~9 之间某点，这种亲和能力最大。如与胰岛素在 pH=8 时亲和力最大，而对还原角蛋白，则 pH=9，在血清中，二价钴与清蛋白组分牢固地结合在一起，两者的亲和力在 pH=6.7~8.6 之间有一个明显的增加。清蛋白被认为是血清中钴的转移蛋白。

钴也能与血浆蛋白如  $\alpha$ -球蛋白、 $\beta$ -球蛋白和血纤维蛋白原结合。在血纤维蛋白中，钴能引起其构象的改变，导致正常血凝的紊乱。

3. 钴在生物体液里的溶解度 金属钴和钴盐可以在体液和组织液里溶解。颗粒状的金属钴容易溶解，当有氧存在时，其溶解度急剧增加。有人认为，在仔细粉碎的金属颗粒表面溶于水介质时，覆盖着一层氧化物、氢氧化物和碱式碳酸盐以及硫酸盐。因此，钴的初始溶解度应该依赖于表面组成的溶解性。

在体外，溶解了的钴离子与蛋白质和一些弥散的小分子（可能是氨基酸和肽）结合。钴能与肌肉和其它组织匀浆中的小分子牢固地结合，90%钴离子可以在这个组分中发现。在血清中，钴也能与蛋白质结合。体液中小分子与钴结合的倾向可能影响着钴对细胞膜的渗透性。

#### (二) 对酶活性的影响

这里只讨论钴离子对酶活性和酶促反应的影响。

实验表明，在体外 Co( ) 能够取代某些金属激活酶中其它的二价阳离子，如 Zn<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>和 Mn<sup>2+</sup>等。钴取代后的金属激活酶的活性有一定的变化。

在碳酸酐酶和碱性磷酸酯酶中通常是含锌（Zn( )）的，Co( ) 能替代其中的锌离子，但是，取代后 Co( ) 酶活性和溶解度均有所下降。羧肽酶 A 在体内含有 Zn( )，但在体外其它二价阳离子取代锌后也有催化功能。不过，Co( ) 的取代效果最佳，其活性与含锌羧肽酶 A 相当。

钴同样也是某些 Mn( ) 酶的最佳取代剂。许多 Mn( ) 激活酶（如磷酸葡萄糖酶），当被 Co( ) 取代时仍有活性，但其活性通常比 Mn( ) 酶为低。

钴能激活酰基转移酶的模型化合物，这说明该酶中有一种金属，它牢固地与蛋白质相结合，对酶的活性是必需的，加入钴可能是除去了所有与该金属键合的氨基酸。钴离子能增加受酰基转移模型酶催化的乙酰-L-亮氨酸的水

解速度，但它却降低了氯乙酰-L-苯丙氨酸的水解速度。

钴对酶活性的影响与其浓度和酸根的种类有很大关系。如对 *LupineAsotobactor* 和 *Rhizobia* 培养液中的脱氢酶活性，当加入钴的浓度在 0.001 ~ 0.01mg/L 之间时有增加倾向；例如，0.01mg/L 浓度的钴可使脱氢酶的活性增加 40%，但当浓度达到 0.1 ~ 50mg/L 时，对酶的活性有抑制作用。

在兔子的小肠中注入少量钴可使 -碱性磷酸脂酶的活性增加 90%。但当钴的浓度达到 0.25 ~ 40mg/kg 时，就可以部分或全部抑制葡聚糖酶的生物合成。注入 0.05 ~ 1mg/kg 的钴并不影响兔子的血清脂肪酶的活性，但浓度为 2 ~ 5mg/kg 的钴可使酶活性增加 10%。

当钴的浓度低于 10mg/kg 时，可以激活磷酸酯酶。另一研究表明，0.3 ~ 0.5mg/L 的钴能微弱增加面包酵母中的酸性磷酸脂酶的活性，但碱性磷酸脂酶的活性增加达 35 ~ 55%。

豆腐中的氢化酶极大地受钴的激活，表明钴与酶结合在一起，并参加氧化还原反应的电子转移。

$\text{CoCl}_2$ 、 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{CoSO}_4$  能增加人体中胰脂肪酶的活性。氰化钾能抑制氧化酶，加氯化钴可以使酶的活性得到部分恢复，这可能是由于钴离子与自由氰根反应的缘故。少量钴可以激活豆科植物叶子和根瘤中硝酸还原酶的活性；但是，较高浓度的钴则使酶活性降低，导致萎黄病。在酵母细胞的培养液中加入钴可以增加细胞壁中酵母聚糖的生物合成。

Volpin, M.E. and Novodarova, G.N.。根据均相催化和酶催化之间可能存在的联系，提出钴催化剂可能具有生物活性，某些钴的催化剂在亚细胞水平参与（同化作用）哺乳动物的线粒体和微生物的载色体中的电子传递，钴催化剂在氧化还原链中以醌式的组分（辅酶 Q）进行生化反应，从中获得电子。在此过程中与酶存在竞争。此外，还研究了钴螯合物作为催化剂产生活性氧自由基，它们的靶分子是 DNA 和 RNA，故钴化合物有可能成为抗肿瘤、抗炎药物。因此，研究新的具有较高生物活性的钴化合物是很有意义的。

Anders Hammershai 等提出了一类新的含钴药物的模型。作者从抗癌药物顺铂能特异地与 DNA 结合这一点推论，有些金属配合物如能与 DNA 结合，也可能具有抗癌活性。他们合成了  $[\text{Co}(\text{H}_3\text{CsarNHCH}_2\text{PyRu}(\text{NH}_3)_5)](\text{PF}_6)_5$  (CoRu) 这个化合物，并用吸收光谱研究了它与 DNA 和脂多糖的作用。从 242 和 420nm 的吸收表明它们之间发生反应，CoRu/DNA-P 的摩尔比为 1.16，据此推测，这种 CoRu 的配合物可能成为药物。

## 二、无机钴的代谢

### （一）吸收与排泄的平衡

原子吸收和原子发射光谱分析结果表明，一般人每天从食物中摄入无机钴的量为 140 ~ 580  $\mu\text{g}$ 。Schroeder 认为，一般人从食物中获得的钴为 290  $\mu\text{g}/\text{d}$ ，饮水摄入 10  $\mu\text{g}/\text{d}$ ，呼吸空气吸入 0.1  $\mu\text{g}/\text{d}$ ，通常只要每天摄入钴 300  $\mu\text{g}$  就能维持代谢的正常平衡。较早报道为 5 ~ 25  $\mu\text{g}$ ，这种差别可能与测定方法和地区不同有关。

摄入消化道的钴主要在小肠上端被吸收，尿液是排泄的主要途径，也有少量钴由肠道、汗腺、头发等途径排出。尿、粪、汗及毛发的钴的排泄量每天分别为 200、94、4 及 0.04  $\mu\text{g}$ 。钴一般不在人体内积累。给大鼠注射放射

性 Co, 24h 由尿内收回 30%, 6 天内收回 63%, 而粪便内收回的钴仅为 12%。

平衡研究表明, 钴的吸收率在 20 ~ 95% 之间, 吸收是否受组织中钴浓度的影响还不清楚。

### (二) 钴-铁吸收作用

考虑到钴和铁之间电子结构的相似, 它们在小肠中被吸收时可能存在着某种关联性。动物实验和人体观察表明, 铁的吸收率增加时, 常伴随着钴吸收的增加, 缺铁人体中钴的吸收率比正常人高一倍(分别为 40% 和 80%)。

将钴和铁同时给药时, 它们的摄入存在着一种相互制约的作用, 钴对铁的抑制作用往往大于铁对钴的抑制作用, 这一发现很有意义, 在治疗某种贫血症时, 医生常常采用铁-钴联合治疗手段。

其它金属离子也能影响钴的吸收, 锰和钴同时给药也存在这种制约作用。当钴和蛋白质一道摄入时, 钴的吸收也发生下降。

### (三) 钴在胃-肠区域吸收的机制

针对钴是如何从肠腔内进入血液的, 有人提出了二步运行机制:

- (1) 初始摄入(可能是扩散);
- (2) 主动运输跨越粘膜细胞。

在第二步即主动运输中, 假定钴和铁竞争某些运输蛋白的结合位点, 因此钴对铁的抑制作用大于铁对钴的吸收的影响。因此, 有理由认为钴对这些蛋白的亲合力比铁要大。但由何种蛋白完成这一过程至今尚不清楚, 同时也不知道这些结合位置是否与初始吸收有关。此外, 也可能存在这样的一种运输机制, 即钴的吸收与铁无关。

### (四) 血液中钴的运输

估计血浆中钴的含量在 0.008 ~ 0.058mg/kg (湿组织) 范围内。其中, 只有 5 ~ 10% 钴结合在 B<sub>12</sub> 配合物中, 它的运输由特定的维生素 B<sub>12</sub> 运输蛋白完成。离子钴在血浆中的运输过程还不了解。在体外, 血清中加入放射性钴时, 发现大多数钴与清蛋白组分结合在一起。

## 三、维生素 B<sub>12</sub> 的代谢

### (一) 维生素 B<sub>12</sub> 的合成

维生素 B<sub>12</sub> 只能在微生物如某些细菌和藻类中合成。对人和单胃动物而言, 合成 B<sub>12</sub> 是在肠的下部, 刚好低于吸收部分, 因此无法利用, 必须从外界补充 B<sub>12</sub>, B<sub>12</sub> 的主要来源有:

- (1) 以其它动物作为食物(人、食肉动物);
- (2) 自己的排泄物(兔子、家禽);
- (3) 泥土、受污染的水等。

人类主要通过肉、鱼和蛋等食物来获得 B<sub>12</sub>。反刍动物在它们的前胃有合成 B<sub>12</sub> 的能力, 然后这些配合物很容易在含腺胃里吸收。当土壤里钴缺乏时, 需要在饲料或饮用水中添加简单钴盐, 或和肥料混施, 甚至直接喷洒在土壤上, 以保证钴的充足来源。

### (二) 人体维生素 B<sub>12</sub> 的代谢

1. 吸收和排泄 维生素 B<sub>12</sub> 的生理吸收位置主要在回肠处。通常, 食物

中少量的  $B_{12}$  在一种特殊运输蛋白——内因子 (IF) 帮助下被吸收, 内因子 (IF) 是胃壁细胞分泌的一种粘蛋白, 维生素  $B_{12}$  入胃后先与内因子结合以防止维生素  $B_{12}$  被胃内的微生物破坏, 并协助和促进维生素  $B_{12}$  的吸收。吸收机制如下:

首先食物中的  $B_{12}$  从它的结合形式 (通过胃蛋白酶和盐酸的作用) 解离出来, 形成  $B_{12}$ -IF 复合物。该复合物转移到吸收点, 与肠粘液结合, 然后,  $B_{12}$  可能从 IF-蛋白中解离出来, 与其它运输蛋白结合。

当所给的  $B_{12}$  量很大并超过正常范围时 (例如为了治疗和实验研究), 扩散机理也起作用。但是, 扩散的效率是很低的, 大约只有 1% 通过扩散被吸收。

在尿液和粪便中都会出现  $B_{12}$ , 前者与没有被代谢过程改变有关, 后者则是体内微生物合成的结果。

2. 运输和贮存 各种体液和细胞里都含有特定的  $B_{12}$  结合体, 因此未被结合的自由  $B_{12}$  很难在细胞内或机体中长期存在。

血液中  $B_{12}$ 、 $TC$ 、 $TC$ 、 $TC$  (简称  $TC$ 、 $TC$ 、 $TC$ ) 结合, 运至肝脏、骨髓及全身。 $TC$  和  $TC$  在与  $B_{12}$  结合后, 周转和清除速度均很慢, 多数处于饱和状态, 二者结合的维生素  $B_{12}$  不到  $B_{12}$  总量的 10%, 因此, 它们在维生素  $B_{12}$  的运输中意义不大。 $TC$  的周转率很快, 几乎所有  $TC$  均处于不饱和状态, 因而担负着维生素  $B_{12}$  的主要运输任务。

维生素  $B_{12}$  的主要贮存器官是肝脏, 大约占人体  $B_{12}$  总量的 30~60%, 并几乎全以脱氧腺嘌呤核苷钴胺素的形式存在。此外,  $B_{12}$  含量较高的器官还有肾、脾和肺等。

#### 四、钴的毒性

与其它微量元素一样, 当土壤、植物、动物饲料以及人类食物中添加极少量钴时, 通常有营养作用。但是, 如果加入量太多, 则有可能抑制机体的生长, 甚至导致严重的中毒事故。由于生物个体因素的差异, 钴在机体中营养浓度与毒性浓度存在着巨大差别。

##### (一) 微生物和植物

0.04~2mg/kg 钴就能抑制藻类的生长, 5~20mg/kg 以上的钴能抑制不同种类放线菌的生长, 某些细菌的生长则可被 1~2mg/kg 的钴所减缓。

在意大利, 当酸性、碱性或中性土壤中 Co 的浓度超过 10~40mg/kg 时, 钴就会对燕麦发生生长产生有害的影响。当土壤中钴的浓度达到 0.3~1.4mg/L 时, 就会导致燕麦的减产。

在澳大利亚, 土壤液中钴的浓度为 0.03~0.14mg/kg 即低于对燕麦产生毒性作用的 10% 水平。当钴的含量达到 25mg/kg 土壤时, 麦子的苗尖就会受到损伤。对于稻谷类作物, 毒性水平的钴就会减少稻穗或叶片。

大豆种子若在播种前于 0.1% 的硫酸钴溶液中浸泡, 结果由于钴过量导致 20% 的植物得了一种缺绿病。在萎黄的叶子里, 叶绿素和蛋白质的含量都比正常叶子为少。在对大豆的另一项研究中, 有人报道  $MgSO_4$  能部分拮抗钴的毒

性，而柠檬酸铁铵对过量的钴没有任何作用。

用大于 36.8mg/kg 的硫酸钴溶液处理黄豆的种子或叶子，就会导致叶子患缺绿症，阻碍苗的生长；轻微的缺绿症可以加某种铁盐治疗。在卷心菜的水培养液里加入 0~5mg/L 钴，结果发现产量降到原来的一半时，表层叶子中钴的含量高达 30mg/kg 干重。

## （二）动物

由天然饲料中钴过量而引起家畜中毒的事故发生的可能性是很小的。许多年前就有人发现，小牛每 45kg 体重能消耗 50mg 钴，但仍能代谢正常；羊每天摄入 160mg 钴，连续 8 个星期仍无有害的结果，但剂量再大时则会产生中毒事故。后来，在新西兰有人做了一个实验，5 只母羊都死于 3 盎司  $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  的剂量。但是应该注意到，这个剂量意味着每只羊分配 3.5g，其值大大超过正常供应量，除非是由于人为的差错，自然界中基本上是不可能发生的。在澳大利亚有人报道说，牛犊中毒的症状并非很独特，事实上与缺钴症状相似。在被工业污水严重污染的土壤上，卷心菜的钴含量达 0.69mg/kg，胡萝卜达 0.88mg/kg，但是用它们喂养的家兔并未出现异常症状。

有人研究了动物吸入含钴灰尘后的反应。仓鼠吸入 2~160  $\mu\text{g/L}$  氧化钴后，只有 1% 停留在肺内，而且 6 天后全部消失。动物长期吸入 0.1mg/m<sup>3</sup> 的钴尘，肺功能并未受到影响。当仔猪吸入 0.1~1.0mg/m<sup>3</sup> 含钴金属粉尘时，就可检测到肺的病变。

动物的毒理试验还表明，钴过量会对动物的蛋白质、氨基酸、辅酶和脂蛋白的合成产生有害的影响。例如，施用氯化钴后，动物生长发育停滞、体重减轻、血糖增加、肾上腺皮质增生，导致卟啉尿症并损伤胰腺上皮细胞。

## （三）人

1966 年，美国通过一项控制发酵麦芽饮料中使用钴的法令。在此以前，制造商为了增加饮料泡沫的稳定性并防止其喷出，饮料中使用的各种钴盐如草酸钴、氯化钴和硫酸钴的浓度高达 1.2mg/L。

关于制造和使用硬质合金时产生的粉尘毒性。这些合金如钨合金通常掺有钴粉末，在制造和使用过程中会产生大量颗粒状粉尘，含有大量金属钴及其氧化物，其颗粒大小只有 0.4~3.6  $\mu\text{m}$ ，完全可以透过肺泡膜进入血液中。在湿法冶炼钨合金过程中，空气中钴的浓度可达到 0.01~0.02mg/m<sup>3</sup>。

钴可导致血球蛋白的增加。在从事钨合金工业的人中，已发现一种肺组织纤维化的致命症状，这与空气中钴的含量太高有关。在制造硬质合金产生的粉尘中，钴在钴-钨合金中毒性增加可能与在钨接触时钴的溶解性更强有关。

在较为富裕的国家里，人们的食物范围很广，而且通常来自几个地区，因此人得钴缺乏症的机会远比反刍动物为少。但是，在生产水平较低的地区，那里几乎所有食物都来自本地区的谷物和动物，因而存在得钴缺乏症的可能性。非洲、亚洲和南美洲部分地区，某些营养上的疾病最终归因于钴摄入量太少是可以理解的。

人体进行钴治疗时，可能出现某些不适应症状，如皮肤潮红、胸骨后疼痛、皮肤炎症、耳鸣、恶心呕吐、神经性耳聋等等。每天施用钴盐 3~4mg/kg，即可引起甲状腺肿大症。饮用加钴过多的啤酒，常可导致机体的慢性钴中毒，主要表现为心力衰竭、酸中毒、心源性休克、心电图异常以及与心肌机能有关

关的血清酶活性显著增加。当病人停止治疗并配以适当药物后，上述症状均可消失而恢复正常。

ShiXianglin 等利用 ESR 自旋捕获技术研究了 Co ( ) 催化产生自由基的问题。他们用的体系是 :过氧化物 (Cumene-OOH, tert-butyl-OOH 和  $H_2O_2$ ), Co ( ) 及半胱氨酸, 自旋捕获剂是 5,5-二甲基-1-吡咯 N-氧化物 (DMPO), pH=7.2。实验结果表明, 所产生的自由基有碳中心自由基 ( $RC\cdot$ ), 烷氧自由基 ( $RO\cdot$ ) 及羟自由基 ( $\cdot OH$ )。值得注意的是, Co ( ) 仅与过氧化物反应不会产生自由基, 在反应体系中必须有巯基化合物存在, 如谷胱甘肽、半胱氨酸、青霉素胺或 N-乙酰半胱氨酸, 这说明巯基化合物 ( $-SH$ ) 在 Co ( ) 催化产生自由基中的作用。

通过以上研究, 推测钴的毒性与其催化产生自由基有关。

## 第七节 钴的测定

植物、动物和人体的各种组织器官中钴的含量通常是很低的，而且分析所能得到的生物样品量往往又很少。这就要求在实际工作中应根据被测组分的性质、含量和分析结果准确度的要求以及实验室的具体情况，尽可能选择灵敏度高、分辨力强以及操作简单等特点的分析方法。测定生物样品中低浓度钴的方法很多，这里仅对原子吸收分光光度法、紫外-可见分光光度法和极谱法等分析方法作一介绍。考虑到生物样品的特殊性，我们首先讨论一下生物样品预处理问题。

### 一、生物样品的预处理

生物样品中钴的含量通常很低，这就要求在样本的制备和保存过程中要尽量避免样品的沾污和损失。为了得到适于操作的形态，生物样品一般要进行预处理。含钴样本的预处理常用干灰法和湿法两种。

1. 干灰法 将已粉碎或匀浆的样品低温干燥并炭化，再放入马弗炉内灰化。炉温控制在 450 ~ 500 。为了避免溅射引起样品损失，加热速度不宜过快。灰化完全的样品用酸处理或溶解方法全部被转移到溶液中，供分离富集和测定备用。

2. 湿法 利用强酸或强碱与生物样品一道煮沸，将有机物分解。混合酸常常是硝酸-硫酸、王水-硫酸等。用硝酸和硫酸的混合液分解有机质速度很慢，可以在反应一段时间后加一定量的高氯酸。如果还存在残渣，必须再用碳酸钠加以熔解。

当样品被完全分解后，在测量前通常需要将钴与几种或多种其它干扰元素相分离，分离的方法根据样品的种类和所采用的分析技术而定。例如，为了将钴与第一和第二组阳离子分离，一种经典的方法是在 5 ~ 10% 体积比的氯化氢或者硫酸溶液中用硫化氢将后二者沉淀出来；另一种重要分离方法是氧化锌沉淀法，这种方法可以使大多数第三组阳离子被沉淀下来；滤液中只存在钴、镍和锰，再用 1-亚硝基-2-萘酚将钴沉淀下来。在草酸溶液中加入亚硝酸钾也可以将钴与许多干扰元素相分离。常见的萃取溶液体系有 pH=7 ~ 8 的 DOTC-Na-MIBK、pH=2.8 的 APDC/MIBK、NH<sub>4</sub>SCN-NH<sub>4</sub>F-MIBK 等。在钴分析中，常用乙醚作萃取剂以除法 1-1 盐酸中常见的元素铁。此外，还可以用离子交换树脂象 Amberlite IRA120 已用于钴与铁、镍以及其它常见干扰金属元素的分离。

### 二、原子吸收分光光度法

近几十年来，随着原子吸收技术的不断改进和完善，原子吸收分光光度法已成为微量元素分析中最受欢迎的手段，有关的内容可详见这方面的专著。

根据测试需要，用标准物质配制一定浓度的钴标准溶液并给予妥善保存。将预处理后的液体样品吸入火焰或注入无火焰原子化器中；也可以把固体、液体试样置于微舟（如钽舟）内直接放入原子化器中；气体试样还可以直接吸入火焰中。



测量的关键是操作条件的选择，包括空心阴极灯及其工作电流、原子化条件、光电倍增管的工作电压、波长、乙炔和空气的流量等。条件的选择要考虑钴的含量水平、试样中干扰情况等多种因素。

吴正科用石墨炉原子吸收法直接测定饲料和粮食中的痕量钴，无需预分离富集，也不需要加入其它基体改进剂，检测限为  $1.5 \times 10^{-12} \text{g}$ ，测定的相对标准偏差为 3.8%，回收率 87 ~ 107%，所用的仪器为带有热解涂层石墨管的 WFX-1B 型原子吸收分光光度计。

工作条件：钴灯电流 5.8mA，波长 240.72nm；氘电灯流 50mA；光谱通带 0.4nm，负高压 340V，能量 70%；氩气流内气路 0.3L/min，外气路 0.9L/min；进样 40  $\mu\text{L}$ ；干燥 100、30s；灰化 850、25s；原子化 2750、4s；信号峰值呈现后通氩气以净化石墨管，冷却 30s。

干扰试验表明，含量高一倍的钙、高几十或几百倍的镁、锰、铝不干扰钴的测定，铁有一定的干扰作用。其它常见阳离子如铜、铬、镍、锌等在植物的含量范围内不干扰钴的测定。

### 三、紫外-可见分光光度法

紫外-可见分光光度法已广泛用于生物样品中微量元素的测定，它的仪器和实验技术已比较完善，该法具有灵敏度高、准确度高以及操作简便、快捷等特点，是测定生物样品中微量钴的最常用方法之一。它的原理和实验技术可详见有关的著述。

分光光度法的关键是金属离子的“显色”问题，因此必须选择灵敏度高、选择性好的显色剂，并要研究显色反应介质的最佳条件。钴的常见显色剂和测定条件如表 8-5 所示。

表 8-5 钴的紫外-可见分光光度法测定

显色剂	灵敏度		检测限或范围	测定条件
	max ( nm )			
亚硝基-R 盐	425	$2.3 \times 10^4$	0.1 ~ 2 $\mu\text{g}$	pH=5.5 ~ 7.0
2-亚硝基-1-萘酚	365	$3.7 \times 10^4$	0.05 ~ 0.6 $\mu\text{g}$	pH=3.4 (柠檬盐+ $\text{H}_2\text{O}_2$ +AcOH) 介质； $\text{CHCl}_3$ 取
N-甲基新羊碱 a-偶氮二氨基吡啶	582	$3.78 \times 10^4$	1 ~ 30 $\mu\text{g}$	pH=8.1；大量 Fe、Ni、Cu 等存在时，测定 Co
5-Cl-PADAB	570	$1.13 \times 10^5$		在乙酸盐缓冲液中进行 ( pH=5 ~ 7 )
BMPH	535	$2.74 \times 10^4$	$6.1 \times 10^{-5} \sim 6.1 \times 10^{-6} \text{mol/L}$	pH=0 ~ 7.5
SBA	460	$1.27 \times 10^4$	0.20 ~ 4.58 $\mu\text{g}$	pH=8.4 ~ 9.1
3, 5-di-Br-PA	591	$1.42 \times 10^4$		pH=5 ~ 7
DAT				

这里，我们介绍一种在分析生物样品中微量钴所采用的 5-C-PADAB-Co 分光光度法，从表 8—5 可以看出，这是一种很灵敏的显色剂，其最低检出限达  $0.02 \mu\text{g}/25\text{mL}$ （即  $0.8\text{ng}$ ）。所用仪器为 721（或 72）型分光光度计。测定条件如下：

入射光波长  $570\text{nm}$ ， $5\text{cm}$  比色皿；缓冲溶液为  $\text{pH}=5 \sim 6$  的  $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{HPO}_4$  溶液；在显色反应  $15\text{min}$  后，用  $12\text{mol/L H}_2\text{SO}_4$  酸化以提高 5-Cl-PADAB 与 Co 结合的选择性。

干扰实验表明，常见的  $\text{Fe}$ （ ）、 $\text{Cr}$ （ ）、 $\text{Ni}$ （ ）、 $\text{Mn}$ （ ）、 $\text{Cd}$ （ ）等离子都不干扰钴的测定，只有  $\text{Pd}$ （ ）有干扰作用，但它不是常见的。

#### 四、极谱分析

极谱分析由于灵敏度高和抗干扰能力强等特点，在生物样品的微量元素分析中日益受到重视。对于钴含量很低的样品，特别是当样本中含有大量镍和其它金属元素时，这种方法更见其优越性。有关极谱分析的实验技术可见有关专著。生物样品中微量钴的测定常用极谱催化波法，它比经典极谱法具有灵敏度高（一般可提高  $2 \sim 4$  个数量级）、选择性好等优点。

极谱催化波法测定生物组织中痕量钴的关键是底液的选择，它直接影响方法的灵敏度和选择性。这里介绍王博英所用的方法：在丁二酮肟- $\text{NH}_4\text{Cl}$ - $\text{NaNO}_2$  体系中引入  $0.001\%$  聚乙烯醇，以进一步提高灵敏度和波的稳定性，检出限达到  $(0.03 \sim 0.05) \times 10^{-12}$ 。使用的仪器为 JP-1A 示波极谱仪，“原点电位”为  $-0.90\text{V}$ （对饱和甘汞电极），作“常规”测定；钴催化波峰电位  $-1.13\text{V}$ （对饱和甘汞电极）。

为了消除共存离子的干扰，可以在底液中加少量 EDTA 溶液，该方法在未加 EDTA 测定时，高于正常人肺中 10 倍的铜、锰、锌、铝、铬、镉、钼能抑制催化波峰电流  $16\%$  左右；当加入 2 滴  $5\%$  EDTA 后，高于 50 倍的铜、锰、锌、铝、铬、镉、钼和 20 倍的铁、铅、镍对钴的催化波均不产生干扰。

第九章 镍 Nickel  
孔聘颜 钟广涛 兰定国  
KongPingyan ZhongGuangtao LanDingguo

1826年，发现兔和狗口服了镍即引起中毒，镍的研究便进入了生命科学这个新的领域。到1853~1912年间，就有了许多关于研究不同镍化合物的药理和毒理的报道。1936年，Bertrand和Nokanmura提出镍可能是一种必需的元素，但直到1970~1975年间才公认镍是一些高等动物（包括人）的必需微量元素。

1965年，Bartha和Drdal在研究化学自养的氢氧化细菌时，发现它的生长需要镍。这一发现及以后的研究表明，对于许多微生物来说，镍离子是必需的微量养料。在这些生物中至少包括有四种镍酶，参与尿素分解、氢代谢、产甲烷和产醋酸等系统的作用。1980年前后，已知利用镍的微生物的数目迅速增长。从70年代至今，人们对镍在环境中的状况、动物和植物对镍的需求及镍的毒理作用等方面进行了广泛的研究。

目前，研究镍在生命过程中的作用主要活跃在两个方面：一是从分子水平上研究生理生化过程，深入剖析镍的生物化学功能；另一方面是用宏观的分析统计方法研究缺镍饮食引起的动物缺镍症，研究环境中镍对健康的威胁以及镍中毒和致癌因素。

人体对镍的需求量少，而环境中镍的来源充足，故还未发现在正常饮食情况下因镍缺乏而导致人体健康受影响。镍及其化合物有毒，工业中镍的使用极为广泛，故人类面临过量摄入镍的威胁。国内、外有关流行病学调查及动物实验结果均认为镍及其化合物有致癌作用，镍作业工人的肺癌、鼻癌和喉癌等发病率较高。经过深入研究镍的生理生化作用，预期将会控制和利用镍这个生命元素为人类服务。

## 第一节 镍的元素化学

化学元素镍是瑞典矿物学家 Gronstedt 于 1751 年发现的。

镍原子序数为 28，位于周期表中第四周期的钴和铜之间。镍原子的外层电子构型为  $3d^8 4s^2$ 。与铁、钴比较，只是次外层 3d 电子数不同，所以它们的性质十分相似。

### 一、镍的物理性质

金属镍是韧性的银白色金属，具有良好的导电性和导热性。单质金属镍强度和硬度属于中等，能拉伸、弯曲和锻打。它可与铁、铜、铝、铬、锌和钼等形成多种合金，含镍的钢有较强的耐腐蚀性。它也用于生产耐热钢和铸铁，锻镍的钢用于制造某些食品加工的容器和其它设备。镍是铁磁性物质，但不如铁强，也是重要的磁性材料。镍的一些物理化学性质见表 9—1。

表 9—1 镍的物理化学性质

原子量	58.71	共价半径 ( $\times 10^{-10}\text{m}$ )	1.15
原子序数	28	金属原子半径 ( $\times 10^{-10}\text{m}$ )	1.32 (h) ~ 1.24 (C)
原子核外电子	$3d^8 4s^2$	离子半径 ( $\times 10^{-10}\text{m}$ )	0.70 ( $\text{Ni}^{2+}$ ), 0.62 ( $\text{Ni}^{3+}$ )
密度 (20 )	$4.90\text{g}/\text{cm}^3$	电负性	1.8
熔点	1455	氧化态	+2, +3, +4
沸点	2840	天然镍同位素组成	$^{56}\text{Ni}$ (68.3%), $^{60}\text{Ni}$ (26.1%), $^{61}\text{Ni}$ (1.1%), $^{62}\text{Ni}$ (3.6%), $^{64}\text{Ni}$ (0.9%)
硬度	3.8		

(h) 为六方晶体；(C) 为立方晶体。

天然存在的镍只有稳定同位素。已知镍的人工放射性同位素有  $^{56}\text{Ni}$ 、 $^{57}\text{Ni}$ 、 $^{59}\text{Ni}$ 、 $^{63}\text{Ni}$ 、 $^{65}\text{Ni}$ 、 $^{66}\text{Ni}$ 、 $^{67}\text{Ni}$  等 7 个，其中  $^{59}\text{Ni}$  半衰期最长 ( $T_{1/2}=8 \times 10^4$  年)，最短的是  $^{67}\text{Ni}$  ( $T_{1/2}=50\text{s}$ )。 $^{63}\text{Ni}$  的半衰期为 92 年，常用于镍的生物及医学示踪研究。

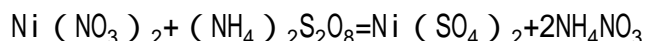
### 二、镍的化学性质

镍在常温下能完全抵抗空气或水的化学侵蚀，因此，往往在金属表面电镀镍作为保护层。金属块状镍在空气中不燃烧，细镍丝则可在空气中燃烧。镍属于中等活性的金属，能抗碱性腐蚀。镍易溶于稀硝酸中生成绿色的正二价镍离子，并置换出氢，但与其它较强的酸只缓慢反应，遇浓硝酸呈钝态，这一点与铁相似。加热时，镍与氧、硫、氯、溴等发生激烈反应，生成相应的化合物。

#### (一) 氧化态

镍通常为NiO，但遇到强氧化剂时，也会以+3价和+4价存在。0、+1和+2是镍较稳定的价态，+1和+3价态的镍是顺磁性的。

Ni( )化合物中，以膦和肼的衍生物为配体的络合物有多种，而Ni( )的化合物则很少。虽未制得化学计量的NiO<sub>2</sub>，但它可能是组成确定的化合物。镍酸铬盐和氟络合物(K<sub>2</sub>NiF<sub>6</sub>)中镍的氧化数都为4。在碱性溶液中，强氧化剂可将镍氧化成四价化合物如镍酸钡(BaNiO<sub>3</sub>)；但以过硫酸铵为氧化剂时，则形成正四价的镍盐：



这个反应用于镍的丁二酮肟光度分析中。

## (二) 沉淀反应

碱金属的氢氧化物与Ni<sup>2+</sup>反应，生成胶凝状的Ni(OH)<sub>2</sub>，在pH=7时沉淀，不溶于过量的碱，但易溶于酸和氨水。与锰、铁、钴的氢氧化物不同，Ni(OH)<sub>2</sub>即使在沸点温度亦不为空气中的氧或过氧化氢氧化，但氯、溴或次氯酸盐则能把它氧化成黑色紧密的Ni(OH)<sub>3</sub>沉淀。

硫化铵与中性或碱性的Ni<sup>2+</sup>溶液生成黑色无定形的NiS，它可在pH=4的条件下沉淀，不溶于碱性氢氧化物、醋酸和硫化物。在稀硝酸中可以缓慢反应，但易溶于稀盐酸和稀硝酸的混合液，亦能溶于热的浓硝酸及王水中并析出硫，这与硫化钴相似。同时，NiS和所有的金属硫化物一样，很易被空气中的氧气氧化为硫酸盐。

碱金属的碳酸盐与Ni<sup>2+</sup>溶液反应生成绿色碳酸镍( )沉淀，它易溶于酸，且加热后易水解。

## (三) 络合反应

氨水与没有铵盐存在的中性镍盐反应生成绿色胶状的Ni(OH)Cl，它可溶于过量的氨水而形成黄色Ni(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub><sup>2+</sup>络离子。无水氯化镍和硫酸镍迅速吸收氨而形成无水镍氨络化物[Ni(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]Cl<sub>2</sub>和[Ni(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]SO<sub>4</sub>。

碱金属的氰化物与镍盐溶液反应，生成绿色Ni(CN)<sub>2</sub>沉淀，易溶于过量试剂中而形成橙色[Ni(CN)<sub>4</sub>]<sup>2-</sup>，它易被酸分解为氰氢酸和氰化镍。

镍的大多数络合物配位数是4、5和6，所有Ni( )络合物主要结构类型是八面体、三角双锥、四方锥、四面体和四方形等；而Ni( )络合物的特征是在这些结构类型之间存在着复杂的平衡。正是这些众多形态的镍络合物在生物体内起着复杂的作用。

镍的六配体八面体络合物，常见的有六水合Ni( )离子及一些配位体(如胺)与Ni( )形成的络合物。五配体的Ni( )络合物较常见。人们观察到Ni( )五配体络合物最普遍的立体化学构型是三角双锥，只有少量的是四方锥形，如Ni( )与人血清蛋白形成的五配体络合物是四方锥形结构。镍的四配体络合物最多，常有两种构型：四面体和平面四方形，如狗血清蛋白与Ni( )结合形成的就是四面体络合物。Ni( )的络合物最稳定，数量最多，因而在生物体内常见Ni( )的络合物起作用。Ni( ) (d<sup>7</sup>)和Ni( ) (d<sup>6</sup>)的络合物不常见(不稳定)。镍的非络合物形态的Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>可以认为是Ni( )与Ni( )的硫化物混生，它对于生命体却是有毒的。Ni(0)络合物中，突出的例子是羰基镍Ni(CO)<sub>4</sub>，它是一种高毒性物质，

其毒性比 CO 强。羰基镍为无色液体，是在 50 °C 时由镍与一氧化碳形成的，它具有挥发性，在水中溶解度小，在血液中溶解比在水中的大 1.5 倍，静置时能自动分解为镍和一氧化碳。在 200 °C 时， $\text{Ni}(\text{CO})_4$  分解得纯度为 99.90 ~ 99.99% 的镍单质。非常有趣的是，Ni(0) 能与一氧化碳形成一系列的多核络合物，如  $[\text{Ni}_2(\text{CO})_6]^{2-}$  及  $[\text{Ni}(\text{CO})_9]^{2-}$ 。可称为 Ni(-1) 及 Ni(-1/2) 络合物，当然，这只能当作表观氧化数。Ni(0) 和体内的磷酸酯可形成类似的络合物。

## 第二节 自然界中的镍

镍是地球上含量较高的元素，居第六位，且分布较广。生物中的镍与自然环境——岩石、土壤、水和大气有关。

### 一、岩石与土壤中的镍

地球上的镍来源于一次宇宙大爆炸。当温度降到  $10^6$  后，在凝聚成的恒星中开始进行一系列由较轻元素到较重元素的合成，一直到平均结合能最大的铁组元素，由此形成的镍从恒星抛射到宇宙空间，形成了我们所观测到的丰度分布。

镍在太阳系的丰度为 2.82%，在火星、金星和水星中的丰度依次为 1.52%、1.77%和 3.66%。地球平均含镍量为 2.43%，镍在地壳中的含量为 0.0008%。地球上的镍主要集中在地核，其含量为 8.5%。

镍是亲铁元素，地表壳层中的镍多与铁共生。自然界中的镍主要以与硫、砷和锑结合的方式存在，最重要的矿物是镍黄铁矿、硅镁铁（镍）矿（镁镍硅酸盐），含镍量在 5%以上。

在一些陨石中，镍元素与铁熔合。铁陨石一般含镍 7~11%，最高达 62%。在石油和大部分煤中也含有微量镍，煤灰最高含镍量可达 1.6%，而泥质沉积物一般含镍量为 0.0024%。

岩石经过长期的风化作用，最后变成土壤。岩石中的镍部分地被转移到土壤中，大多数的镍被淋溶而消失，所以土壤中镍的含量比地壳含量低，约为  $40 \mu\text{g/g}$ （干土样）。生物吸收土壤中的镍，其中部分镍又随生物排泄物或遗体回到土壤中。

### 二、水中的镍

岩石风化进入土壤中的镍部分被雨水淋溶进入江河、海洋中；动、植物吸收的镍又经排泄物或动、植物死亡回到土壤或水中。海水中含镍量为  $3\text{ng/g}$ ，而镍在江、河水中的浓度约为  $0.3 \mu\text{g/g}$ ，进入海洋中的镍部分地沉降在海底，排入水中的镍还包括工业生产和社会生活排放的镍，主要是  $\text{NiSO}_4$  和  $\text{NiCl}_2$  等可溶性镍盐，另外也有少量的  $\text{NiO}$  等不溶性镍化合物，因而对水、土壤都有不同程度的污染。

进入海洋的镍一般以  $\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_2$  或  $\text{Ni}(\text{OH})_2$  等形式存在。海洋中的镍通过简单的物理、化学吸附等过程向生物体内迁移。海洋中有一些浮游生物吸收镍后，进一步转移向另一些高级的生物体中。在海洋中，有许多生物都能富集镍，它们体内镍的浓度要比海水高出 1~5 个数量级，如海藻的浓缩系数为 500 左右。动物食用的浮游生物如磷虾属、虾等的浓缩系数为 100 左右。一些海洋动物如贝类等，对镍的富集系数为  $3 \times 10^3 \sim 7 \times 10^4$  之间。所有这些生物的遗体及分解生成的固态物沉降到海底，沉降过程中也溶出部分镍。

### 三、大气中的镍

大气中的镍来自岩石风化、烟尘的污染及海水的蒸发等。吸烟也是造成空气污染的一个重要原因，而且对人体的损害更为直接，因为香烟的有害气体中便含有镍。目前，排入空气的镍中以  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  和  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  的毒性最大，其次为镍粉尘和镍氧化物。近年来，已有许多研究报告认为，空气中镍及其化合物的污染与呼吸道癌症的高发有关。

从岩石、土壤、水、烟尘等进入大气中的镍，部分又被动、植物及微生物吸收，部分随降雨和沉降作用又回到地表土壤和水中（图 9—1）。

目前只知道一些微生物中含有许多种含镍酶，参与催化（尿素的）水解、氢化等多种生化反应。

随着人类对自然界改造能力的提高，镍矿的开采越来越广，人们利用镍的范围越来越大。全世界每年镍的迁移大致情况是：岩石风化量为 320000t，河流输送量为 19000t，开采量为 560000t，燃料燃烧排放量 56000t。目前，镍的使用量和排放量都呈上升趋势，已在世界范围内出现了“镍污染”问题，并引起了人们对镍在自然界合理循环问题的关注。



### 第三节 生物体内的镍

#### 一、植物中的镍

镍在植物中的含量不高，不同种类、不同地区的植物中镍的含量不同，植物镍的含量一般为  $15 \sim 55 \mu\text{g/g}$ ，接近镍在土壤中的平均含量 ( $40 \mu\text{g/g}$ )。陆地植物对镍的浓缩系数有很大的差异，多数植物的浓缩系数都小于 1，如镍在地壳中的丰度是  $80 \mu\text{g/g}$ ，浓缩系数仅为 0.006，有些植物异常富含镍，例如生长在新西兰的灌木树叶（干样）中镍的最高含量为 10%。镍能在海洋生物中不同程度地富集，如海藻的浓缩系数约为 500；海带中含镍量较高，为  $131 \mu\text{g/g}$ （干重）。镍在植物中的分布如图 9—2 所示，横轴表示植物叶灰分中镍含量 ( $\mu\text{g/g}$ ) 的对数，纵轴表示不同含量部分的频数（度数）。

植物中镍的含量水平与地理环境有关，植物若处在富镍的环境中，则会积累一定程度的镍，在富镍的超基性岩上部的土壤中，经常生长嗜镍的植物，如蛇纹岩上部土壤中生长的灌木、苔藓、地衣类、紫草类等，可以忍受高含量的镍。Manfred、Anke 等分析了匈牙利和德国的一些作物中镍的含量，发现同一种作物在两地的含镍量不同，有的相差好几倍。

镍冶炼厂邻近的植物中，镍含量要比同地区但未接触镍的植物大 4 倍左右，表 9—2 中列出了一些对照数据，因此，人们可有选择地分析一些对镍“敏感”的植物中镍含量，作为指示植物，监测环境中镍污染的情况。

在植物中，有机酸是镍的重要的生物配体，它有助于镍在植物中的摄取、吸收和易位。 $\text{Ni}(\text{O})$  是以一种稳定的阴离子有机络合物的形式在植物中易位的。起初人们认为这些络阴离子是由氨基酸配位形成的，然而 Kersten 等对富集  $\text{Ni}(\text{O})$  的植物的研究表明，这些络合物是镍与柠檬酸或苹果酸阴离子配位形式的阴离子配合体。

表 9—2 一些植物中的镍含量 (mg/g 干重)

物种	组 (镍污染)		组 (未污染)		$X_1/X$	P
	$X_1$ (S.D)	N	X (S.D)	N		
莴苣	11 (9.8)	5	3.5 (2.9)	11	3.1	0.05
欧芹	11 (7.5)	5	2.7 (1.4)	12	4.1	0.01
合叶子草	9.0 (6.7)	9	1.9 (1.3)	25	4.7	0.001
玉米	2.8 (2.3)	4	1.1 (0.5)	22	2.6	0.01
洋白菜	4.7 (2.8)	6	1.2 (0.8)	15	3.9	0.001
甜菜类	5.0 (2.4)	6	1.5 (0.6)	21	3.3	0.001

#### 二、动物中的镍

关于镍在动物中的存在，研究得较多的是老鼠、兔、山羊等；而对这些动物的组织器官研究得较多的是血液、肝、肾、心、肺、脑等。表 9—3 中列出了山羊和大鼠部分组织器官中镍的含量。

Manfred 等对人类胚胎及一些组织器官中的镍进行了研究，发现人类器官中镍的含量比正常山羊相应的值高，见表 9—3 和表 9—4。

表 9—3 正常大鼠和山羊器官中镍的含量

器官	镍的含量		器官	镍的含量	
	大鼠( $\mu\text{g} / \text{kg}$ 湿重)	山羊( $\text{mg} / \text{kg}$ 干重)		大鼠( $\mu\text{g} / \text{kg}$ 湿重)	山羊( $\text{mg} / \text{g}$ 干重)
大脑	0.83	0.95	腕骨	~	0.33
肾	0.58	1.2	肋骨	~	0.17
肝	0.69	1.1	肺	0.34	~
心脏	0.51	0.59	脾	0.63	~

表 9—4 镍在人胚胎及正常组织中的含量  
(镍含量的平均值(S.D)  $\text{mg}/\text{kg}$  干重)

发育阶段	3 ~ 4 月	5 月	6 ~ 7 月	0 ~ 1 岁	1 ~ 90 岁
人胚胎	3.6 ( 0.9 )	1.6 ( 0.7 )	1.6 ( 0.3 )	—	—
肋骨	—	—	—	5.0 ( 3.0 )	3.0 ( 1.4 ) 女性 1.5 ( 0.8 ) 男性
肝脏	—	—	—	1.0 ( 0.7 )	1.0 ( 0.7 )
肾脏	—	—	—	1.6 ( 1.5 )	0.7 ( 0.4 )

现代人和原始人的含镍量均为  $0.1 \mu\text{g}/\text{g}$ ，说明镍在人体内的贮存并不明显。但由于世界镍排放量的增加，人体通过各种途径吸收的镍也在增加。镍在人体内分布均匀，肾及肺中镍的含量稍高。不同年龄的人体镍含量差异不大，但镍在某些器官中的含量与性别有一定的关系：男性肝内含镍量高于女性；女性毛发、肋骨镍含量高于男性。正常成年人各组织器官中镍含量列于表 9—5。

肺、脑、心脏、肾等是贮存镍的主要器官，皮肤中也贮存了一部分镍。只有部分镍在骨及其它造血组织中被利用。为了研究镍在各器官中的贮存情况，用平均重量为 240g 的大鼠进行实验，腹腔注射  $^{63}\text{NiCl}_2$  剂量为  $82 \mu\text{g}^{63}\text{Ni}/\text{kg}$ ，结果见表 9—6。

表 9—5 正常成年组织器官中表  
镍的含量(  $\mu\text{g}/\text{kg}$  湿重)

组织名称	镍含量	组织名称	镍含量
心	0.03	全血	—
肝	0.09	子宫	0.15
脾	0.09	头皮	0.15
肺	0.15	乳腺	0.21
骨	0.20	腮肌	0.42
鼻咽	0.16	胸肌	1.04

表 9—6 腹腔注射  $^{63}\text{NiCl}_2$  后  
镍在大鼠中的分布

组织名称	百分含量/g 湿重组织重		
	注射后时间		
	6h	18h	24h
心	0.135	0.082	0.07
肾	3.55	1.04	1.54
肝	0.06	—	0.04
肺	0.20	0.132	0.09
脾	0.32	0.084	0.07
肌肉	0.045	0.034	0.02

	百分含量/mL		
血清	0.76	0.457	0.29
尿	5.57	4.28	—

从表 9—6 可明显看出在肾及尿中镍的浓度最高。在注射 6h 后，各组织器官中镍的浓度较高，随着时间的推移，镍的浓度降低，这说明镍在体内的积累并不严重。在肾中镍的浓度较高，可能与肾中形成  $\text{Ni}(\quad)$ -蛋白质结合体有关。

### 三、镍在血液中的运输

经消化道和呼吸道吸收的镍进入血液后，主要是与血清蛋白、氨基酸和巨球蛋白结合的形式存在，然后通过血液输送到各个代谢器官中。

Sarkar 等用交联葡聚糖 G-150 分级分馏测定了  $\text{Ni}(\quad)$  在人血液中的运输方式。人血清蛋白 (HSA) 结合了总镍量的 95.7%、4.2% 的  $\text{Ni}^{2+}$ ，与氨基酸、组氨酸络合；另外 0.1% 的  $\text{Ni}^{2+}$  则与高分子量的  $\gamma_2$  巨球蛋白结合。因此，人血清蛋白是人体内主要的运镍蛋白， $\text{Ni}(\quad)$  与 HSA 的结合方式已通过平衡渗析法测定，结果表明：HSA 存在着专一的  $\text{Ni}(\quad)$  结合位点，相对人血清蛋白的浓度来说， $\text{Ni}(\quad)$  在人血清中的浓度低得多，因此可以预期，只有 HSA 上特殊专一的  $\text{Ni}(\quad)$  结合位点被  $\text{Ni}(\quad)$  占据。 $\text{Ni}(\quad)$  与 HSA 形成了一个五配位的化合物。

$\text{Cu}(\quad)$  与  $\text{Ni}(\quad)$  同人血清蛋白结合的位点相同，且都具有专一性，

其结合物的几何构型亦相同。Ni(II)-HSA 络合常数的对数值 ( $\lg K_{Ni}$ ) 是 9.5, 而 Cu(II)-HSA 的络合常数的对数值是 16.1, 在 Ni(II)-HSA 和 Cu(II)-HSA 之间存在着竞争性的平衡, 只有恰当的 Ni(II)/Cu(II) 浓度比才有利于健康。

Ni(II) 与 HSA 的亲合力比 Ni(II) 同 L-组氨酸的亲合力低, 低浓度的组氨酸近似于生理状态, 即可夺取 HSA 中的 Ni(II), 有利于低分子量的镍络合物平衡的存在, 可能可以解释肾中镍的高吸收以及在注射  $^{63}\text{NiCl}_2$  后, Ni(II) 从尿中的快速排出等现象。

在牛、狗、家兔和大鼠中, 血清蛋白也是 Ni(II) 的主要运输蛋白, 它们与 Ni(II) 的作用机理同人血清与 Ni(II) 的作用机理相似。对于狗血清蛋白 (DSA), 由于在其第三个结合位置上缺少组氨酸残基, 因而 DSA 不象 HSA 那样具有运输 Ni(II) 的专一性。

## 第四节 镍的生化功能及生理作用

1855年, Forchhammer 首次在植物中找到镍。接着, 1925年 Berg、Bertrand 和 Macheboeuf 也发现在动物体内含有镍。镍有两种价态: Ni( )、Ni( ) 显示其生物化学功能。有研究表明, 在生物体内起主要作用的是二价态镍。关于 Ni( ) 的作用研究得不多, 起步也较晚, 现在只知道三价态镍存在于一些微生物中, 并参与酶的作用。

### 一、镍在生物体内的存在形式

自然界中的镍有多种价态。在生物体内存在 Ni( )、Ni( ) ; 另外, 由于职业接触或受环境镍污染, 动物和人体内也会存在非生理需要的 0 价态镍。但在生物体内, Ni( ) 是主要的存在形式。关于三价形态镍的存在, 只有极少的报道。

二价态的镍可以形成许多配位数为 4、5 和 6 的络合物, 然而复杂的平衡中, 络合物的结构常常是处于各种结构之间, Ni( ) 能与许多与生物有关的物质络合配位或键合, 因此, 毫无疑义, 在生物材料中镍是普遍存在的元素。

Ni( ) 在体外与许多从细胞材料中分离得到的分子键合配位, 这与体内的十分相似。1977年, Sunderman 指出, 能与 Ni<sup>2+</sup>键合的配体, 在细胞外镍的传递、细胞内镍的键合以及胆汁和尿中镍的排泄等方面都起着重要的作用。在人体血清中, 发现氨基酸主要是与 Ni( ) 键合的氨基酸。在体液 pH 值条件下, 镍在咪唑氮存在时能与组氨酸配位络合。在兔血清中, 半胱氨酸、组氨酸和天冬氨酸可以与 Ni<sup>2+</sup>键合或配位。

镍还存在于细胞膜及细胞核中。已有证据表明, RNA 和 DNA 中含有 Ni( ) , 其主要作用可能是使核酸处于稳定状态。

对于某些生物来说, Ni( ) 不仅仅是键合体, 而且是它们的必不可少的成分。镍存在于一些微生物及酶中, 参与一些酶的组成或是作为酶的辅助因子。

对于生物体内 Ni( ) 的存在, 目前研究得较少。人们常通过研究体外 Ni( ) 的存在性质去预期生物体内 Ni( ) 的存在情况。目前, 除了在一些微生物中发现有 Ni( ) 外, 还缺乏 Ni( ) 在其它生物体内存在的直接证据。

最近, Nieboer 提出: 人血清蛋白能稳定 Ni( ) 。已通过 Ni( ) 络合物的过氧化氢氧化制得一个相对稳定的 Ni( ) -HSA 络合物, 正进一步研究它的氧化还原性质。系列研究表明, 如果给予适当的条件, 能制备 Ni( ) 同生物配位体的络合物, 并且在没有氧的条件下保持稳

### 二、镍的功能

人们很早就猜测镍是动物(包括人)所必需的微量元素, 但由于早期研究对饮食中金属量的控制技术不完善, 结果不可靠, 因而未得到肯定的结论。随着饲料精制技术的进步、饲养器皿的改善及分析技术的发展, 到 1974 年已基本证明了镍的必需性。

### (一) 对心血管的作用

Evans 等用 dogfish shark 腹部动脉平滑肌分离的游离内皮研究了镍离子对血管张力的影响,发现镍离子浓度在  $6\text{mol/L}$  (相当于  $59\text{ng/g}$ ) 以上时,产生明显的血管收缩作用,他认为镍离子对血管平滑肌的作用是特异性的但不是遗传的。

Stokand 等研究了镍对肠系膜动脉平滑肌 K 通道,一种钙不敏感 K 通道 (Ks) 和两种钙激活 K 通道 (BK (Ca)) 的作用,发现镍离子浓度大于或等于  $100\text{nmol/L}$  时能减少 BK (Ca) 的开放,且镍是从细胞内抑制该通道;镍离子每增加 10 倍,  $V_{0.5}$  电压增高  $35\text{mV}$ 。当加入  $100\ \mu\text{mol/L}$  钙时,可以逆转镍对 BK (Ca) 的抑制。提示镍对 K 通道的作用是与钙激活位点发生竞争所致,Brayden 等提出钙激活的 K 通道是血管收缩过程的负反馈调节器,钙的去极化电位收缩血管平滑肌细胞收缩,但进一步增加将激活 BK (Ca) 通道,贮存膜电位,降低张力。镍干扰 BK (Ca) 通道是通过正血管收缩,增加血管张力。另一种可能的机制是:镍及镉通过钙通道进入细胞从而代替钙引起血管收缩。Blazka 和 Shaikh 对肝细胞通过钙通道浓集镉的研究支持此观点,但 Robanyi 等发现在并不缺钙时,  $1\ \mu\text{mol/L}$  镍诱导冠状动脉收缩;如镍能代替钙,则镍在完全缺钙时能起血管抑制因子作用。目前,对此仍有争议。

Ony 等用离体小猫心脏灌流,发现镍使心室收缩力下降,但不影响心室电活动。镍使小猫心房肌钙浓度-收缩反应曲线平行右移,但不引起曲线倾斜度变化。硅巴因可阻止镍引起的钙剂量-反应曲线移动。在镍存在时,要产生最大收缩力需要较高浓度钙,提示镍可能激活收缩装置位点,使兴奋-收缩耦联脱耦联。Kaufman 也曾观察到离体豚鼠乳头肌的收缩被镍抑制,这种抑制可被过量的钙完全克服。从上述资料可以发现,镍对心血管收缩作用是双相的,当镍浓度低时,产生血管收缩;而高浓度则抑制血管收缩,这种浓度不同造成的影响可以用镍对 Ca/电压感受器高亲和力而却是低效能激活剂来解释。有报道,镍浓度大于  $100\ \mu\text{mol/L}$  时,  $1\ \mu\text{m}$  钙条件下激活了骨骼肌的 BK (Ca) 通道,低于此钙浓度时,镍将竞争 BK (Ca) 通道;而高于此浓度时,镍使 Ca/电压感受器饱和,使 BK (Ca) 开放频率在生理电位出现最大。

### (二) 对内分泌系统的影响

镍对内分泌系统的影响国内、外均有不少报道,有实验证明,经不同途径(腹腔注射  $8\text{mg/kg}$  镍;气管内注射  $1\text{mg/kg}$  镍)给大鼠以一定剂量氯化镍,均可引起血清葡萄糖的快速而暂时的升高,同时血清胰岛素和尿葡萄糖下降。Horak 和 Sunderman 的实验进一步肯定了二价镍可使血糖升高,并测得血浆胰高血糖素高值。也有报道,给小鼠皮下注射  $0.01\text{mol/L}$  氯化镍、硫酸镍,  $1\text{mL/kg}\cdot\text{d}$ , 40 天后测其血清胰岛素及血糖含量,发现血糖显著下降,与对照组比,  $P < 0.01$ ;血清胰岛素却没有明显影响。出现这样矛盾的结果原因可能有:给药途径不同、给药剂量不同和动物种属、品系不同。当加大剂量时,血糖下降不明显,且有增高的趋势,说明镍对血糖的影响与剂量有关。小剂量镍使血糖下降,随镍剂量增加血糖升高。

对急性镍接触的大鼠进行胰高血糖素和胰岛素变化的测定,发现血浆葡萄糖升高,与胰高血糖素血和低胰岛素血同时发生,血浆胰岛素/胰高血糖素比率迅速下降,而肝糖原、肌糖原几乎保持不变。调节葡萄糖生成/分解的肝 2,6-二磷酸果糖于注射镍后的短时间内迅速下降,说明血浆葡萄糖升高主要是糖生成增加而不是糖分解减少所致。用大剂量胰高血糖素处理的动物不能

模拟由镍诱导的高血糖，原因可能是胰岛素对血浆葡萄糖的作用抵消了它的影响，接触镍的糖尿病大鼠仍出现胰高血糖素反应，但其血浆葡萄糖量不会增加到用镍处理的正常鼠对照组同样的程度。

对镍作用的机制进行了大量研究。从上述资料看，血糖升高是镍抑制胰岛素释放而引起。在接触镍的动物中，镍在垂体中浓度相当高并可以影响垂体激素（生长激素 GH）和促肾上腺皮质激素（ACTH）的分泌。所以，镍也可能是通过垂体激素而间接影响胰岛素分泌。Ho-rak 等研究了二价镍和胰高血糖素对正常鼠、肾上腺切除鼠及垂体切除鼠血浆葡萄糖浓度的影响。他们给鼠腹腔注射氯化镍或硫酸镍（镍离子浓度  $12 \sim 85 \mu\text{mol/kg}$ ），半小时后出现高血糖；肾上腺素受体阻滞剂—酚妥拉明、心得安不能影响二价镍所致的高血糖反应；切除肾上腺和垂体虽不能完全阻止，但表现较大强度的抑制。Alvarez 等对此作了更进一步的研究。发现镍诱导的高血糖被  $\alpha$ -拮抗剂——酚妥拉明、 $\beta_2$ -拮抗剂-育宾亨所抑制，但不能被  $\beta$ -拮抗剂-心得安阻抑，说明镍诱导高血糖通过  $\beta_2$  肾上腺素受体介导。因此，镍的作用机制应考虑肾上腺素分泌的儿茶酚胺，包括中枢神经系统刺激释放的内源性儿茶酚胺，它们反过来会改变胰腺激素分泌。有人认为镍是胰岛素分子中的辅酶，给动物补充小量的镍能增强胰岛素降低血糖的活性。缺镍的大鼠肝变小，呈暗褐色，糖原含量降低。

程婉珍等研究了氯化镍、硫酸镍对大鼠血浆肾素、血管紧张素、醛固酮及  $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH 含量的影响。 $0.01$  和  $0.02\text{mol/L}$  氯化镍使大鼠醛固酮含量增加，但血浆中血管紧张素无明显增高； $0.005\text{mol/L}$  氯化镍及  $0.001\text{mol/L}$  硫酸镍可使血浆肾素水平升高。组织学观察显示肾上腺皮质球状带增厚，细胞增生。可能镍对球状带有直接作用，表明镍通过影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统使醛固酮升高的途径存在。镍使血浆醛固酮含量上升，但不随剂量升高而增加，镍通过该系统导致高血压。一定剂量的镍可使血清中  $T_3$ 、 $T_4$  含量下降，而 TSH 无明显改变。镍可能先直接作用于甲状腺，使甲状腺分泌减少；从组织学变化看，甲状腺滤泡明显增加，但电镜变化说明甲状腺细胞受损。因此，尽管甲状腺细胞增生，但其受损可能导致功能下降，使分泌减少。

Labela 等证明  $5\text{mol/L}$  镍离子使离体牛垂体释放催乳素受明显抑制，增大剂量可增加 ACTH、TSH、GH、FSH、LH 释放，但皮下注射氯化镍和硫酸镍未发现血清皮质醇有变化。大白鼠缺镍时，特别是在授乳期生长速度减慢、死亡率升高，可能与镍影响催乳激素的调节有关，也许在授乳过程中有重要的作用。

### （三）对免疫系统的影响

镍是一种潜在的致敏因子，镍可引起皮肤过敏早有报道。临床上有用电烙术治疗而引起过敏性接触性皮炎的报道。镍作为过敏原，与调节主要组织相容性复合物的 T-细胞有关，能激活金属特异性的 T-细胞，临床上用镍致敏建立了过敏性接触超敏的豚鼠模型，以助于口腔耐受（oral tolerance）机制的研究。有报道，接触镍 24h 后，内皮白细胞粘连分子对 IL-1 和 TNF-2 的再刺激出现低反应。

镍合金对 T 淋巴细胞的数量产生不利影响，使 T 淋巴细胞的百分率异常、机能障碍。对流行病学调查证实，接触羰基镍的工人进行淋巴细胞转化实验，发现长期接触羰基镍的工人无论其急性中毒次数多少，PHA 所致的淋巴细胞

转化率较低工龄者有降低趋势。镍可能抑制巨噬细胞的吞噬功能和杀菌作用；氯化镍可抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖，并能抑制 NK 细胞的活性。有报道，豚鼠肺泡巨噬细胞以不同浓度的镍冶炼烟尘（主要含硫化镍）染毒后，细胞死亡率随浓度加大而增高，且细胞吞噬率与烟尘的半数致死浓度间相关。从以上资料看，镍可抑制免疫系统功能，引起细胞免疫功能下降，导致宿主免疫监视机制的破坏。

#### （四）镍与造血功能

镍具有刺激生血机能的作用，能促进红细胞的再生。长期职业接触镍及其化合物的工人，周围血像检查发现，红细胞计数偏高。

前面已经论及，镍能与 Fe（ ）协同作用。镍明显提高了铁的吸收，或者说在铁的吸收过程中必须有镍，其中的机理尚未完全清楚。缺镍的鼠对铁的吸收较差，引起严重贫血。用含 50 μg/g 铁的饲料养的大鼠，在缺镍后 30 天，仍然会出现严重的贫血。与镍正常的大鼠相比，红血球减少 36%，白细胞容量计值减少 37%，血红蛋白含量减少 44%。在大鼠腹腔注射 NiCl<sub>2</sub> 后，红细胞及白细胞均见增多。供给 5mg/d 剂量的镍盐，可使血红蛋白的生成及红细胞的再生明显加快。实验表明，含镍 20 ~ 50ng/g 的饮食可减轻许多轻度缺铁的表现。给动物注射 NiCl<sub>2</sub> 后，可使其红细胞和白细胞增生旺盛，红细胞积压及体重增加。已有人提出，或许是镍作为生物配位体的辅助因子来促进小肠对 Fe<sup>3+</sup> 离子的吸收；也可能是镍活化使 Fe<sup>3+</sup> 转化为 Fe<sup>2+</sup> 的酶，从而促进铁的吸收和利用，共同产生造血效应。镍提高了饮食中不足量的和不易利用的 Fe<sup>3+</sup> 的吸收。当 Fe<sup>2+</sup> 离子在饮食中既不足量也不严重缺乏时，镍明显地很少影响或几乎不影响 Fe<sup>2+</sup> 离子的吸收。

还发现镍对凝血过程中易变因子的稳定性也有一定的作用。

### 三、镍与 DNA 和 RNA 的结合

镍可能在 RNA、DNA 和蛋白质的结构或功能方面起作用。已经发现，镍大量存在于 DNA 和 RNA 中，其作用可能是通过与 DNA 中的磷酸酯结合，使 DNA 结构处于稳定状态，影响 DNA 的合成、RNA 的复制及蛋白质的合成。实验证明，适量的镍对 DNA 和 RNA 发挥正常生理功能是必需而且是有益的。

Ni（ ）与 DNA 的结合位置有两个：磷酸酯和碱基。但是，镍倾向于与磷酸酯结合，而在核酸的展开部分，碱性受体易于与镍结合。镍与 DNA 上磷酸酯的结合可认为是专一的，镍与 DNA 上磷酸酯的作用对 DNA 的双螺旋结构具有稳定作用，而镍与碱基的结合使有序的 DNA 氢系统不稳定，导致核酸的变性作用（denaturation）。已经知道，过量的镍同其它金属离子一起进入细胞核损伤 DNA 分子。镍可与 DNA、蛋白质相互作用，引起 DNA-蛋白质交联和 DNA 单链断裂，导致 DNA 损伤和细胞毒作用，改变存活细胞的基因表达。

### 四、镍酶及其在微生物、植物中的作用

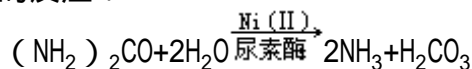
在生物体内有明确生理生化作用的含镍物质是镍酶。镍是多种酶的激活源；参与多种酶蛋白的组成。镍在生物体内能激活许多酶，包括精氨酸酶、脱氧核糖核酸酶等。镍缺乏时，肝脏中苹果酸及葡萄糖 6-磷酸脱氢酶的活性



显著减低。

### (一) 脲酶

脲酶亦称尿素酶。这一类酶最先发现的是刀豆脲酶，但是直到 1975 年，也就是第一次取得脲酶结晶时，才确定它含有两个具有催化作用的 Ni( )。刀豆脲酶 (E. (3、5、15)) 含有化学计量的镍，每 96000 个道尔顿单位中含有  $2.00 \pm 0.12 \text{ mol}$  的 Ni( )。在刀豆脲酶中，镍是活性点，而且被紧紧地键合配位。Dixon 等的研究表明， $\text{Ni}^{2+}$  与脲酶是八面体配位的，而且与模型络合物  $\text{Ni}^{2+}$ -磷酸葡萄糖异位络合物和  $\text{Ni}^{2+}$ -羧肽酶络合物的配位形式一致。镍最明确的生物功能是在脲酶中的作用。脲酶存在于许多植物、藻类、真菌及细菌中。脲酶种类繁多，都含有镍，但含镍的数量互相有差异，脲酶催化尿素降解为氨和碳酸的反应：



在土壤里，若要从尿素肥料中释放出氨供植物生长，就必须有脲酶。但是，尿素降解作用太快，可导致氨的损失和由于 pH 值的升高引起对农作物的损害，因此，镍在土壤中的浓度是否适宜就显得更重要了。

一些植物需要有镍才能在最适宜的条件下生长、发芽和利用氮，这些植物包括：绿藻、松属类和一些富集镍的香芥菜属植物。象小麦、葡萄藤、棉花、辣椒、蕃茄、中国大麻、大豆和土豆这些植物需额外补充镍才能改善生长。豌豆、豆科植物、小麦、蓖麻、白羽扇豆、大豆和梯牧草以及水稻等植物种子存在低浓度镍时，发芽率可大大提高。依赖尿素氮和含镍脲酶的植物，也会因为缺镍而导致其生长受到抑制。某些植物如悬浮床培植的浮萍植物、水稻、烟草、大豆等仅仅以尿素作为唯一的氮源，其生长因缺镍受到抑制。可以说，在生长和新陈代谢过程中需要脲酶的任何植物都会因缺镍而受到严重影响。

### (二) 含镍的氧化酶

很多含有 Fe—S 束的氢化酶中也含有镍，在这些酶中，镍的含量有所不同。热自营甲烷细菌氢酶分子含有一个镍，氢酶含有 2 个单位的镍，还有的氢酶含有 4 个单位的镍。镍可能是氢酶中起氧化作用的组分。

产甲烷细菌含有多种氢化酶，从热自营产甲烷菌中纯化得到两个酶，一个含有 8-hydroxy-5-deazaflavin (8-羟基-5-脱氧素) 辅酶  $\text{F}_{420}$  作为辅基，另一个酶有至少 4 个亚基：(57K)、(45K)、(42K) 和 (33K)。

### (三) 依赖镍的甲基辅酶 M 还原酶

这种酶是一种  $\alpha_2(68\text{K}) - \alpha_2(47\text{K}) - \alpha_2(38\text{K})$  聚合分子量为 300000 的配合物，呈黄色，它是一个镍的四氢吡咯大环酶  $\text{F}_{430}$  与亚基紧密结合的分子。与酶结合的辅酶  $\text{F}_{430}$  在 418nm 处有最大吸收，但经过缓慢变性后，最大吸收峰移至 430nm 处 ( $\epsilon = 23300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )，故名为“因子  $\text{F}_{430}$ ”。在用 6mol/L 盐酸配制的培养液中， $^{63}\text{Ni}$  不能与因子  $\text{F}_{430}$  中的镍发生交换，这说明其中的镍是紧紧地与  $\text{F}_{430}$  结合着的。目前的研究认为， $\text{F}_{430}$  是一种含镍的吡咯结构，也是最先发现的四吡咯辅酶，其降解产物在可见光区有吸收光谱，其吸收情况与维生素  $\text{B}_{12}$  的降解产物的吸收情况类似。

### (四) 含镍的一氧化碳脱氢酶

从热醋酸梭菌中提纯得到的一氧化碳脱氢酶研究得较为清楚，它包括有

6 个镍离子，三个锌离子、32~40 个铁和硫化物硫原子。一氧化碳脱氢酶是从甲烷菌和醋酸菌中两个碳碎片合成乙酰辅酶 A 的关键催化剂，这种酶也是醋酸营养细胞中醋酸酯碎片降解作用过程的中心，这一过程到  $\text{CH}_4$  和  $\text{CO}_2$  终止。

#### (五) 镍血纤维蛋白溶酶

镍血纤维蛋白溶酶是在人体和兔血清中发现的。含镍的巨球蛋白分子量大约为  $7.0 \times 10^5$ ，镍的含量大约为 0.90 个原子/分子。它具有酯水解活性，其中的镍在机体内或体外都不易与  $^{63}\text{Ni}$  交换。Sunderman 认为，镍血纤维蛋白溶酶是一种由血清  $\gamma_1$ -巨球蛋白和 9.55  $\gamma_1$ -糖蛋白的结合物，遗憾的是对于镍血纤维蛋白溶酶的生理作用还不太清楚。

#### (六) 镍在微生物中的作用

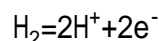
对于镍的生物功能，研究得较多的是它在微生物中的作用。镍参与一些微生物的代谢，已经在微生物中发现并提纯了一些含镍的微生物酶。

细菌脲酶中镍的作用可能是激活这些脲酶。由于加入 EDTA 或异羟肟酸，这些酶的活性被抑制，但在培养基质中加入  $\text{Ni}(\quad)$  后，这些脲酶又恢复了活性。在反刍类动物中，尿素酶参与氮的再循环，它催化尿素降解，以提供氨给瘤胃微生物。

已经发现几种甲烷细菌 (Methanogenicbacteria)，产醋酸菌 (Acetogenicbacteria) 及其它厌氧微生物都含有含镍的一氧化碳脱氢酶 (Carbonmonoxidodehydrogenase)，在产醋酸菌中，一氧化碳脱氢酶起着核心代谢的作用。

产甲烷菌一氧化碳脱氢酶在细胞中能双向进行反应，既满足生物合成的需要，又能满足能量的要求。镍在这整个过程中的作用可能有两个：激活一氧化碳脱氢酶或者作为它的一个辅因和传递因子。

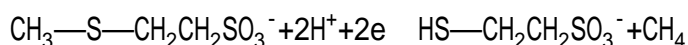
在化学领域，镍具有独特的催化氧化还原作用而活化氢的性质。含镍的氢化酶是一类在生物体内氧化催化氢或还原质子的氧化-还原酶。氢化酶催化的基本氧化-还原反应如下：



这些氢化酶通常是根据他们在活性催化作用中是消耗氢还是生成氢的反应来进行分类。镍在氢化酶中的作用有两个方面：一方面是镍激活氢化酶，参与氧化还原反应，涉及到氢的利用和能量代谢。含镍氢化酶的镍中心可能是结合分子氢的部位，镍的氧化还原在氢的活化过程中起重要的作用。已经发现，氢化酶中镍可以有多种氧化态： $\text{Ni}^+$ 、 $\text{Ni}^{2+}$ 、 $\text{Ni}^{3+}$ ， $\text{Ni}(I)$  是活化态，氢气存在时形成  $\text{Ni}-\text{H}_2$ 。

镍的作用的另一面是镍参与氢酶蛋白的合成，镍是氢化酶的一个金属组分，在氢酶的形成中是不可代替的。对诺卡氏菌氢化酶的研究发现，镍能使失活的氢酶复活，但是镍在体外酶分子水平上的复活作用在其它氢酶中尚未发现。

在微生物中较广泛的另一种依赖镍的酶是甲基辅酶 M 还原酶 (MethylcoenzymeMreductase)。目前，普遍认为  $\text{F}_{430}$  是甲基辅酶 M 还原酶的辅酶，在产甲烷菌中，这种酶是必需的且含量丰富。它催化产甲烷菌中甲烷形成过程的最后还原步骤：



甲基辅酶 M

辅酶 M

F<sub>430</sub>很可能参与了还原反应。

虽然人们已经发现很多生物都依赖于镍，但是，至今对镍在生物体内的作用了解还很肤浅。在较高级动物中，表征镍是必需元素的那些现象并没有清楚地说明它的代谢功能。虽然在植物和微生物中发现镍酶，预示着在动物体内也有可能发现镍的相同功能，镍能激活一些酶，但是它作为任何动物酶的专一的辅助因子的作用还没有得到证实。因此，研究生物体内镍的作用是一个很有意义的课题。

## 第五节 生物体内镍与其它元素的相互作用

Hi II 和 Matrone 提出了这样一种观点：具有相同价电子壳层结构的离子在生物系统中具有竞争性的相互作用。按照这种理论，镍可能与铜或铁在生物体内发生作用。因为镍具有与这些元素相似的化学性质，因而可形成相似的络合物，在生物体内存在着互相竞争的络合平衡。

在动物、植物、微生物内，镍至少与 13 种必需元素发生作用，它们是：钙、铬、钴、铜、碘、铁、镁、锰、钼、磷、钾、钠和锌。在这些相互作用中，有重要生物学意义的是镍与铁、铜和锌之间的作用。

### 一、镍与铜

已经知道，镍与铜在生物系统内相互作用，既有协同的一面，又有相互拮抗的一面，但后者是最主要的。

一价铜和二价铜的络合物配位数都为 4，如镍以配位数为 4 的络合物存在于生物体内，则镍和铜可能具有相同的化学参数，并且镍、铜之间的作用可能是竞争性的。需要指出的是，镍和铜在生物体内也都可形成配位数为 5 的相类似的络合物。

Spears、Nielsen 等人最近的研究结果都认为，镍在一种或多种代谢器官中起着拮抗铜的作用这种拮抗作用与从饮食中摄入的镍、铜和铁的量相关。这种拮抗作用在不严重缺铜时，添加镍则变得更显著；如果补充的镍更多，则缺铜的症状更严重。

Spears 等早期报道，对饲以缺铜饮食的大鼠进行为期 28 天的实验，发现在饮食中补充  $20 \mu\text{g/g}$  的  $\text{Ni}^{2+}$  可以缓解生长抑制和部分地防止贫血，这一发现表明镍和铜之间有协同作用。

Nielsen 等人用大鼠进行了为期 56 天和 77 天的实验，发现在缺铜大鼠饮食中补充  $50 \mu\text{g/g}$  的镍，大鼠的缺铜症状更严重，导致生长减慢，血细胞比容 (hematocrit)、血红蛋白 (hemoglobin)、血浆碱性磷酸酶 (plasmaalkaline phosphatase) 降低和血浆胆固醇 (plasma cholesterol) 升高。

心脏是镍与铜相互作用的主要器官，镍或镍与铜的联合作用主要影响到心脏中铜的含量。补充镍一般增加了心脏中的铜，但这并不是说心脏中所需求的那种活性铜的含量增加了。Nielsen 等发现，补充  $50 \mu\text{g/g}$  的镍导致缺铜大鼠的心脏开裂。因为心脏开裂是由于弹性硬蛋白和胶原蛋白的缺陷而引起严重缺铜的一个信号，因此可推测，在这一过程中镍干扰了铜的正常功能。体现心脏是镍与铜相互作用的一个主要部位的另一个证据是：用中毒量的镍 ( $500 \mu\text{g/g}$ ) 饲养小鸡，如补充  $100 \mu\text{g/g}$  的铜，则镍在心脏中的含量降低 50%，但是对滞留在其它组织中的镍几乎没有影响。

### 二、镍与铁

镍和铁在生物体内的相互作用既是协同性的又是拮抗性的。镍和 Fe ( ) 的作用是协同性的。在动物试验中，当补充的铁是+3 价态的硫酸铁时， $\text{Fe}^{3+}$  与镍之间的作用会影响到红细胞的生成作用。当食物中硫酸铁的含量较

低时，缺镍的大鼠体内的血红蛋白和血球比率都比补充了镍的大鼠低。当食物中铁是以  $\text{FeSO}_4$  和  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  的混合物形式补充时，则没有镍-铁相互作用的迹象。当镍和铁之间的作用影响到其它生命元素（如肝脏中铜）的含量时，其作用的情形相似，也就是说，当食物中的铁是三价的  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  形式而且其含量低时，缺镍的病症则会相当严重；当食物中镍不足时，也会出现较严重的缺铁症状。

镍和+2价态的铁（ $\text{Fe}^{2+}$ ）之间的相互作用是拮抗性的，其表现为：严重缺铁对补充了镍的大鼠比对缺镍的大鼠更有害；在补充了镍的大鼠中，生长更缓慢，死亡率较高。这说明镍削弱了饮食中小量  $\text{Fe}^{2+}$  的利用。

食物中镍的形态也明显影响缺铁的病症。当食物仅仅补充  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  时，缺镍的大鼠体内血浆和肝脏中总类脂化合物量升高，并且肝脏中铁的含量下降。另一方面，当以  $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{3+}$  的混合物补充到食物中时，镍的缺乏会降低血浆中的总类脂化合物量，而对肝脏中类脂化合物总量没有影响，另外还提高了肝脏中铁的含量。

镍和铁之间的竞争作用可能是因为它们形成相类似的络合物。镍离子（ $\text{Ni}^{2+}$ ）利用外轨道成键时，配位数为6，并且形成八面体络合物。不论是内轨型还是外轨型的  $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{3+}$ ，具有的配位数都可以是6，并且形成八面体络合物。因此，当它们形成外轨型的络合物时，同一配位轨道可用于同镍或铁结合。

### 三、镍与锌

镍与锌在生物体内相互作用机理还不明确。 $\text{Zn}^{2+}$  倾向于具有配位数为4并且形成四面体络合物。如果在生物体中镍形成四面体络合物，则镍和锌之间也会发生竞争性的作用。但是，到目前为止，大部分的实验现象都表明镍与锌之间的反应是非竞争性的。缺镍和镍中毒并不直接影响到锌的功能区，而只是明显地改变体内锌的分布。例如，缺镍会降低小猪和羊的肝脏、毛发、肋骨和脑中锌的含量。因为缺镍的症状和缺锌症状相似，因而有人提出缺镍可能干扰锌的代谢。如果每克食物中添加  $30\ \mu\text{g}$  的镍，则不会改变生长迟缓等缺锌症状。镍的添加可降低血锌含量而提高肝脏中锌的含量。

此外，最近的研究还发现在铁、镍、铜三者之间存在着复杂的作用。依靠进食，镍能通过生理、药理和毒理的作用影响铁的代谢。铁的营养作用也影响到大鼠中镍和铜的相互作用。Nielsen 等人报道，如果大鼠不是严重贫血，则缺铁会加剧镍与铜的拮抗作用。当铁及铜的营养合宜时，口服镍或毒性较低的镍盐，通常大鼠能忍受比  $200\ \mu\text{g}/\text{g}$  剂量更大的饮食性镍达数周之久而不显中毒症状。如果饮食中铜营养失宜，则饮食镍远低于  $200\ \mu\text{g}/\text{g}$  剂量就可能有害于大鼠的生长。在上面的事例中，有可能是铜抵消了部分镍的毒性。其中，铁也会影响了镍或镍与铜之间的作用。

从上面也可看出，镍明显与铜、 $\text{Fe}$ （ ）发生竞争性的作用，但明显地不与锌竞争；如果从络合物化学的角度来考虑，可以认为镍在生物体内可能形成平面四边形或八面体的络合物，而通常不形成四面体构型的络合物。

## 第六节 镍与健康 and 疾病

镍是人体必需的微量元素。健康的成年人每日从饮食中摄入 0.3 ~ 0.5mg 的镍，主要是来自蔬菜和谷类。镍的生理需要量目前各国的报道有很大的出入。有人认为，每日摄入 0.4mg 的镍可满足体内代谢的平衡，也有人报道每日的生理需要量为 2 ~ 5mg；而世界卫生组织报道的成年人每日生理需要量是 0.02mg。摄入人体内的镍只有不到 5% 留存在体内或被人体组织吸收利用，其它一般随粪便和尿排出体外。镍的排出主要是通过肠道，尿和汗液中也排出一定量的镍。我国健康成人的尿镍量平均为 4  $\mu\text{g/L}$ 。人除了从饮食中摄入一定量的镍外，也通过皮肤和呼吸道吸收极少量的镍；同样，也有少量的镍从皮脂和头发中排出。健康的成年人含镍总量约为 10mg。镍在人体内的生物学半衰期为 667 天。

由于人体新陈代谢所需的镍量极微，而周围环境中镍的来源丰富，到目前为止，没有发现正常饮食会导致饮食性缺镍。相反，镍摄入量过多，导致癌变或其它病变却成为主要的研究课题，并推动了癌变的防治工作。

### 一、镍与癌

早在 1933 年就已发现镍对人类的致癌作用。1982 年国际癌症研究机构确认，镍开采和镍精炼作业对人有致癌危害。

#### (一) 镍的致癌作用

1. 镍及其化合物的细胞转化活性 在多种体外致癌试验中，细胞转化试验被认为是体内化学致癌过程最直接的体外模拟；发生形态学转化的细胞在敏感宿主体内具有成瘤性。

业已证实， $\text{Ni}_3\text{S}_2$ 、结晶型 NiS、NiO、 $\text{NiSO}_4$ 、 $\text{NiCl}_2$ 、醋酸镍以及金属镍和镍尘皆可诱发培养的细胞发生形态学转化。颗粒状镍化合物的细胞转化活性与其毒性和吞噬活性有关；而水溶性镍化合物的细胞转化活性则与其生物利用度有关。颗粒状镍化合物被吞噬的比例越大，其转化活性越强。在体外培养系统中镍化合物与多种物质联合作用可引起细胞转化作用增强，如硫酸镍和苯并(a)芘同时或先后处理细胞均可见到二者在引起形态学转化方面具有协同作用。 $\text{NiSO}_4$  与阳性致癌物 N-羟基-2-乙酰氨基苄或 4-硝基氧杂萘联合作用时使细胞转化频率升高。相反，某些金属如锰、镁可抑制镍的致癌作用。锰尘在抑制  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  吞噬活性的同时，抑制其所诱发的形态学转化，过量的镁离子可使  $\text{NiCl}_2$  所诱发的 SHE 细胞转化率降低。

2. 镍及其化合物致癌实验 动物实验已肯定，镍及其化合物不仅是促癌剂而且是致癌剂，硫化镍在终末浓度为 1.0mg/mL 时，引起培养的大鼠胚胎细胞有丝分裂和有丝分裂指数异常。用  $\text{K}_2\text{Ni}(\text{CN})_4$  (0.2 ~ 3mol/L) 引起染色体裂隙。硫酸镍使体外培养的叙利亚金黄地鼠胚胎细胞转化率升高，对使 DNA 修复有明显阻抑作用。

用  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  测试，不同剂量或浓度、各种给药途径都诱发肿瘤。给大鼠肌肉、肾内和气管内注射或给田鼠肌肉、睾丸内注射  $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ，诱发的肿瘤呈现剂量-反应关系， $\text{Ni}_3\text{S}_2$  是镍化合物中致癌性最强的一种。 $\text{Ni}_3\text{S}_2$  的致癌作用可被碳酸镁、氧化锌、醋酸锌和铁等物质拮抗，降低其致癌作用。动物实验中 Ni

(CO)<sub>4</sub>是一种强致癌物质，吸入或静脉注射易诱发肿瘤；但迄今流行病学资料尚未证实羰基镍对人有致癌作用。氧化镍和镍-铜氧化物的毒性及其致癌作用取决于生产场所中NiO和镍-铜氧化物的比表面积和Ni<sup>3+</sup>的含量。Teraki和Uchiumi给F344大鼠皮下注入醋酸镍150mg/kg，在注射部位诱发出肉瘤。Pott等给Wistar大鼠腹腔注射镍粉，肿瘤发病率颇高；若同时注射NiCl<sub>2</sub>、醋酸镍、NiSO<sub>4</sub>、NiCO<sub>3</sub>或镍合金则发病率很高。

## (二) 镍与癌关系的流行病学调查

1. 一般情况 本世纪30年代，人们已注意到镍精炼工人易患鼻癌和肺癌。1933年，有人报道在南威尔士一个大型镍精炼厂作业人员中有10例鼻癌；到1950年，那里的镍厂已有52例鼻癌和93例肺癌。当时，这些已被认为是职业病。R.Doll等人对845名在精炼厂至少工作5年、且在1944年前参加工作的工人作调研，发现1925年前参加工作的工人死于肺癌的人数比全国死亡率预期数字高5~6倍，而死于鼻癌的工人数比预期数字大100~900倍。在1938~1956年，全部镍工人死亡数的35.5%都是由于患了肺癌或鼻癌。1958年，Morgen总结威尔士镍精炼厂所有工人情况，共发生肺癌131例，鼻癌62例。欧美和日本的镍矿工人中，肺癌发病率比一般居民高2.6~16倍，鼻腔癌高37~196倍。根据美国国家科学院有关研究小组1975年的报告。在镍作业中发生肺癌已有384例，鼻腔癌有116例。加拿大安大略两个精炼镍厂1948~1968年间发现肺癌92例，鼻腔癌24例。在德国，1932~1953年间精炼镍工人中有肺癌45例，1972年肺癌有3例。日本1977年报道，因接触镍而诱发肺癌447例，鼻癌和鼻窦癌143例。从1921年到1977年间，世界各地记载的接触镍致肺癌和鼻腔癌的病例达1100例以上。

据统计，镍精炼工人呼吸道癌的潜伏期：肺癌的潜伏期为5~40年，平均为27年；鼻癌潜伏期为10~40年，平均为23年。

镍精炼工人除了呼吸道癌症患病率增高外，其它癌症的发生也有受镍的影响显示增高的趋势。在挪威和加拿大曾报道，肾癌可能增加。在挪威，镍作业人员中还发现喉癌和前列腺癌危险性增加。在苏联曾报道，胃癌和软组织肉瘤的发生可能增加。这些都说明，镍及其化合物有强致癌作用。

除了镍精炼作业外，其它职业接触镍的工人如镍焊接工人、镀镍工人、镍研磨和镍接触媒工人等，其呼吸道癌危险性是否增加的问题目前尚未有一致的肯定或否定的意见。

目前，我国镍精炼作业工人中尚未发现高发呼吸道癌。甘肃金川有色金属公司是以产镍为主的企业，其生产环境受镍及其化合物污染较严重。该公司对6年（1978~1983）在册职工死因调查，发现恶性肿瘤死亡占死因的首位，肺癌死亡又居恶性肿瘤死亡之中的第一位。从单位分布及工种分布方面分析肺癌却与镍的污染程度无关，其原因是镍冶炼厂投产年限短，还没有达到职业癌的高发年限。

2. 镍与肺癌 关于精炼镍作业工人肺癌高发的原因，目前较一致的看法是工作环境中的污染物，如亚硫化镍、氧化镍尘粒、羰基镍蒸气及镍粉尘等吸入人体所致，动物试验结果也支持以上观点。大鼠吸入Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>诱发出肺癌。肌肉注射可诱发出肉瘤，并呈现剂量反应关系。羰基镍为镍精炼过程的中间产物，让大鼠吸入或者静脉注射，发现均可诱发肺癌。

肺癌病理组织检查发现，主要是鳞状细胞癌，其次为未分化癌。但是，

镍致肺癌的确切机理尚未报道。

3. 镍与鼻咽癌 鼻咽癌在我国南方人群中发病率较高。广东省是世界上突出的鼻咽癌高发中心，而广东的鼻咽癌死亡率分布又以广东中部珠江上游的四会县最高，为 17.60/10 万人口；珠江中、下游的中山县次之，为 11.24/10 万人口；东部半山区的五华县最低，为 1.67/10 万人口，形成了一个高、中、低发的三角地带，它的分布有非常明显的地区性。

广东省地质矿产局研究了地质地理环境中微量元素与鼻咽癌死亡率分布的关系，发现在高发区四会县境内的相对高发区井水、河水中的镍含量比相对低发区高，镍含量与鼻咽癌死亡率呈正相关；而且，高发区四会县的井水、河水、土壤和岩石中镍含量都一致比低发区五华县高得多，而且都与鼻咽癌的死亡率呈正相关。

中山医科大学肿瘤研究所等单位对广东鼻咽癌高、中、低发地区进行了多年的调查研究，测定了大米、饮水、人发、血清等样品中的多种微量元素含量，发现只有镍含量与鼻咽癌的死亡率呈正相关。根据这一结果，中山医科大学做了硫酸镍的细胞遗传学实验和实验肿瘤学实验，发现硫酸镍具有协同诱变作用，镍在诱发大鼠鼻咽癌中起促癌作用。此外，他们还发现大鼠鼻咽癌组织对镍有亲和作用。

4. 镍与白血病 白血病是我国常见的恶性肿瘤之一。据广东省 1970 ~ 1972 年死亡率回顾调查，全省年平均死亡率为 2.34/10 万人口。白血病的病因目前尚未阐明。据我国对微量元素与白血病关系的研究报告，镍与白血病有一定的关系。急性白血病病人血清中镍含量 ( $0.25 \pm 0.14 \mu\text{g/mL}$ ) 高于健康人 ( $0.12 \pm 0.10 \mu\text{g/mL}$ )，其差异有非常的显著性意义 ( $P < 0.001$ )。慢性白血病病人血清中镍含量 ( $0.23 \pm 0.20 \mu\text{g/mL}$ ) 高于健康人 ( $0.12 \pm 0.10 \mu\text{g/mL}$ )，其差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。急性白血病病人起病初期即有血清镍明显升高，而且随着病情的恶化仍持续增高，呈现正相关；在病情缓解时，则明显下降，呈现负相关。血清镍含量与慢性白血病病情变化则始终呈现正相关。急性白血病病人血清镍增高比慢性白血病病人增高得更为显著，且血清镍含量过高的病人生存的时间较短，这提示镍可能是促使急性白血病发病的一种因素。血清镍的测定可以作为协助诊断白血病的指标，并且可以根据病人血清中镍含量的变化，估计病情的严重程度，预测病情的变化趋势，具有临床实用价值。

5. 镍与其它癌症 中国医学科学院卫生研究所曾发现，食管癌高发区的食物中镍含量比低发区稍高，江苏启东肝癌高发区的土壤中，镍含量最高，并与肝癌发病率有正相关。

由于受环境中镍及其它化合物的污染，除了呼吸系统癌症的发生率增高外，其它癌变如胃癌、肾癌等有增加的趋势。

### (三) 镍致癌机理

镍及其某些化合物的致癌机制仍未肯定。因为镍与细胞成分结合后作用减弱或出现反作用。有人提出镍的作用机制是镍直接加合到 DNA 分子，加合的 DNA 分子若不能正确修复，将使 DNA 断裂和/或突变。体外研究表明，镍能减弱 DNA、RNA 多聚酶活性，减少 DNA 复制。体内外研究结果表明，镍与 DNA、蛋白质相互作用，可引起 DNA-蛋白质交联和 DNA 单链断裂，导致 DNA 损伤和细胞毒作用，改变存活细胞的基因表达。Sen 等提出，镍特别易诱发中国地鼠卵巢细胞 X 染色体长臂解裂和断裂形成碎片。DNA-蛋白质交联的后果也会



引起不可逆回复突变和中间丝的损伤，干扰细胞正常生长的调节过程。

Stinson 等采用雌性 SD 大鼠、皮下注射不同剂量的氯化镍后，在 30min 至 24h 内处死鼠并作肝中镍含量、脂质过氧化、DNA 断裂的检测，发现低剂量不会诱导脂质过氧化和 DNA 链断裂，而高剂量时镍可蓄积于肝细胞核中；DNA 受来自  $H_2O_2$  的羟基作用，其过程遵循 Fen-ton 反应；羟自由基引起脂质过氧化，并可诱导 DNA 链断裂，从而致癌。

Sunderman 和 Barber 提出，镍与 DNA 相互作用是镍致癌作用的一种机理。该学说提出， $Zn^{2+}$  与 DNA（与蛋白质结合的）连接部位称为指环区（finger-loopdomains）（此区在某些原癌基因中得到证实），该区可能是金属毒性的分子靶，因为  $Ni^{2+}$  与  $Zn^{2+}$  有一种类似的离子辐射， $Ni^{2+}$  可能取代  $Zn^{2+}$ ，结果干扰基因表达的调节。在指环区  $Zn^{2+}$  被  $Ni^{2+}$  取代，可能影响 DNA 结构的组成和稳定性，干扰基因表达和诱发特定部位的自由基反应，导致 DNA 分解、DNA-蛋白质交联形成和有丝分裂的混乱。

## 二、镍与其它疾病

镍对于人体健康的有益作用目前知道得还很少，仅仅知道镍具有刺激生血的机能、对心血管系统有保护作用以及能使胰岛素增加和血糖降低等作用。然而，镍也与多种疾病有关。

早在 19 世纪后半叶，镍被用作治疗贫血和中枢神经兴奋的药物，那时就已发现有恶心、呕吐和眩晕等副反应。

发生心肌梗塞、中风、烧伤、慢性肝炎和尿毒症后，血清中镍的浓度增加。这种情况表明，当正常组织受到损伤（外伤或病变）就释放出镍。有人详细研究了心肌梗死前、后病人血液中微量元素的变化，发现患者死前血液中镍和锰的含量急剧上升，大约比正常人高出一倍；化验心肌梗死者的心脏，镍的含量只相当于正常心脏的 10%。这说明，心肌坏死就释放出镍。季祥武为此对急性心肌梗塞（AMI）患者进行血清镍浓度动态观察，发现 AMI 发病后血清镍立即升高，与正常对照组和冠心病组比较均有极显著意义（ $P < 0.001$ ）；第二天后开始逐渐下降，但观察至 30 天仍高于正常组和冠心病（ $P < 0.05$ ）。作者推测，当发生 AMI 时有一种含镍酶释放到血中所致，认为血镍明显升高并持续较长时间，测其改变将有助于 AMI 的诊断和病程随访。镍具有使动脉粥样块发生沉积的作用，也参与凝血机制。急性白血病人血清镍含量高于正常人，且在发病初期和无效（恶化）期均显著高于正常人，而在缓解（好转）期则与正常人相近。

国外报道，镍能促进草酸钙结晶（尿结石的一种主要成分）的生长，推测镍可能与尿结石有关。

长期接触镍粉尘及其盐类可引起皮炎、呼吸道刺激性炎症甚至肺纤维化，呼吸系统癌症如鼻咽癌、肺癌、支气管鳞癌、腺癌等，支气管哮喘患者血清镍显著低于正常人（ $P < 0.01$ ）。国内报道，哮喘患者头发中镍亦显著低于正常组。

镍及其化合物对人类最常见的损害是镍接触性皮炎，发病率较高。几项调查表明，对镍过敏的发病率为 4~13%。目前人们认为，镍接触性皮炎主要是皮肤吸收镍引起的。镍皮炎的基本损害是在暴露部位皮肤出现红斑、丘疹、丘疱疹，并伴有剧痒，脱离接触后一般在 1~2 月内自愈。在停止接触和皮炎

愈后，仍然长期保持皮肤的敏感性。在初次皮炎发作后，2~17 年后再进行皮肤试验，仍有 90% 的人对镍过敏。

镍及其化合物有致畸作用。文献报道，在妊娠期人对镍的吸收增加，镍有在胎儿中积蓄的趋势。因此，在妊娠期应避免接触镍。

镍对生殖系统也有复杂的生物学作用及毒性作用。镍能降低血清催乳素水平；注射氯化镍可使胎体减少并使每个母体生存的婴儿平均数减少；不同剂量氯化镍能降低人离体子宫肌条的收缩强度、张力和子宫活动能力，并随剂量加大抑制作用增强。但不同剂量、不同时间氯化镍对睾丸的各种酶未见显著影响。

### 三、动物缺镍

1975 年以来，以实验动物能生存和对生长最理想的饮食和环境两个因素进行实验，考察和研究了镍的新陈代谢作用和营养价值。到目前为止，已经对 6 种动物的缺镍病症有报道，这些动物是小鸡、母牛、山羊、小猪、大鼠和绵羊。

Nielsen 总结了小鸡缺镍病症，包括：血细胞比容降低；肝脏在甘油磷酸盐存在下的氧化能力降低；胫皮黄色类脂色素减少；而且肝的超精细结构也发生病理改变。这种改变表现在固缩核和粗内质网淋巴间隙腔的肿胀方面。

1980 年，Nielsen 等人考察了用镍含量低的饲料喂养的幼鼠及成年大鼠的生长情况。大鼠缺镍症状表现在：缺镍时产期的死亡率增加；幼鼠外皮发育不良；毛发生长参差不齐和肝变得苍白无色；而且超精细结构发生改变。一系列的研究中发现，大鼠体内铁的状态对缺镍病症的程度和严重性有重要影响，即使食用足够多的、不易吸收的  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ，缺镍的幼小动物的生长和红细胞的生成作用仍受到抑制。Nielsen 进一步研究还发现，当适当地调节饲料的铁含量和形态时，仍然会引起先天不缺镍的大鼠出现缺镍症。用适当量  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  的缺镍饲料喂养的断乳幼鼠 9~11 周，发现红细胞生成作用减弱和肝中铁含量降低，血液类脂和肝铜含量提高。

1980 年 Kirchgessner 和 Schnegg 在一系列评述中阐述了一系列缺镍雌性动物产下的幼子会因缺镍而引起病症，出生 30 天后，缺镍的幼小动物生长受到明显的抑制，并大大降低了血细胞比容值、血红蛋白和红血球的数量。在 50 天后，这些症状仍然很明显。必须指出，幼小动物在出生 120 天后，缺镍而引起的生长抑制和红细胞生成作用受阻都不明显了。

Anke 等人在 1980 年曾报道了山羊和小猪的缺镍症状。这些症状包括：生长受到抑制；发情期推迟；产期死亡率提高；表皮发育不良，呈鳞状硬壳形皮肤；骨骼含钙量降低；肝、毛、发、筋骨和大脑锌含量降低。缺镍山羊肝里血细胞比容、血红蛋白和铁含量降低，血清中甘油三酯、 $\alpha$ -脂蛋白、谷氨酸草乙酸酯转氨酶以及谷氨酸脱氢酶活性减弱，血清里  $\beta$ -脂蛋白含量增加。

Spears 和 Hatfield 两人在 1980 年阐述了绵羊和牛的缺镍症状。小羊羔缺镍症状表现在：生长受到抑制，总血清蛋白、红血球数量和反刍脲酶活性降低，总类脂量和胆固醇降低，肝中铜降低，肝、脾、肺及大脑中含铁量增加。用低蛋白饲料饲养的牛缺镍引起的症状包括：反刍脲酶、血清脲和氮的含量降低，生长受到抑制。

铁的形态、动物的年龄和实验期的长短对镍缺乏所表现症状的严重程度起主要作用。把上面所有的因素都统一起来考虑，就有了关于缺镍症的一致看法，即：缺镍的主要结果是导致了铁新陈代谢的失调。

## 第七节 镍的毒理学性质

### 一、镍的代谢

镍进入高等动物体内有四条途径：口腔吸收、呼吸道、表皮和胃肠外给药。口腔吸收是首要的，应特别强调；镍的胃肠外给药目前只用于研究镍的分布、代谢和毒性。在镍的中毒研究中，表皮吸收和呼吸道吸收都具有相当重要性。

大部分摄入的镍经胃肠处理后仍不能吸收，而是随粪便排出。有研究表明，通常情况下镍的吸收最高不会超过摄入的 10%。但是妊娠期吸收的百分率会更高。尽管粪便中镍的排出量是尿液排出的 10~100 倍，但是从小肠吸收并被传输到血液及细胞中的那一部分镍经生物代谢后，主要是通过尿液以小分子络合物（包含组氨酸和天冬氨酸络合物）的形式排出体外，在镍的排泄过程中，汗液的排泄也是重要的。因为健康成年人汗液中镍的浓度是血液中的几倍，这就意味着汗腺是镍排泄的重要组织。然而，汗液中镍的排出量与口服镍剂量的急剧增加并没有关系，因此，测量血清和尿中镍的变化可以判断镍的口腔吸收量的变化，而汗液则不能应用于此。

血液中镍的传递是通过血清蛋白和可滤过的血清胺基配体来完成的，除胚胎组织外，其它组织都不能有效地积累镍。研究表明，镍很容易通过胎盘。当胃肠外给药后，胚胎组织中保留的镍量比母体中的大；同样，羊水中保留了大量的口服镍。进入胎儿的镍量不会很快地下降，而有些组织（如肾）虽可能暂时积存镍，但外给镍量减少时，肾中含镍水平很快降低。

在体内存在某种镍平衡机制。某些微量元素的存在对镍的毒性影响不容忽视，当富含元素锌、铬、锰时，通过口腔摄入的镍的致命毒性就小些。铜和其它几种离子缺乏时，低含量的镍就有一定的毒性。这些也正是镍与其它离子相互作用的一些表征。

### 二、镍中毒的动物毒理试验

金属镍及其可溶性盐类的毒性与其吸收途径有关，一般经口毒性较低，较长时间以每天 6~12mg/kg 剂量给猫、狗喂饲醋酸镍或者氯化镍共 100 天，也未见明显损害；金属镍粉按每日 1000~3000mg/kg 的剂量喂养狗和猫，200 天后仍可耐受。估计可能是肠道对可溶性镍盐及镍粉的排泄能力较强之故，而直接进入血液的镍的毒性是较高的。

镍粉及镍化合物可经呼吸道吸收，但吸收较慢。大鼠呼吸含镍粉 15mg/m<sup>3</sup> 的空气一年以上，发现有半数以上死亡。对大鼠肺部作组织学研究，几乎都发现有影响肺泡结构的异常多中心腺瘤样变化和在末端支气管上皮有增生的现象，并发现有肺泡癌和肺腺瘤病。在某些大鼠中，有与腺瘤样变化有关联的亚慢性炎症发生，于下鼻窦发现炎症变化和粘膜溃疡。

动物试验发现，吸入镍粉和多种不溶性镍化物可引起肺部、腹部和纵膈的良性和恶性肿瘤。吸入镍粉后，肺部可产生镍尘沉着和纤维化，间质常见巨噬细胞吞噬镍尘。其它实质性脏器也可发生损害，例如心功能不全，出现房室间传导阻滞；肝、肾局部淋巴结中有镍沉积；还可见皮肤毛细管通透性增加，中性粒细胞减少，嗜酸细胞增多，血糖升高，尿中固醇代谢产物排出

量降低等。

静脉注射氯化镍，狗的致死剂量为 7mg/kg，猫的致死剂量是 10mg/kg。对 40 只小鼠的大腿肌肉注射 10mg 炼镍厂的镍粉（含 20%硫酸镍、57%亚硫化镍和 6.3%的氧化镍），90 天后死亡 4 只，而活着的 36 只小鼠共发现有 23 个肉瘤。最近有报道认为，单独注射二硫化三镍或氧化镍亦能诱发相同的肿瘤，其中，二硫化三镍的致癌能力更大。对大鼠肌肉注射镍粉或二茂铁后，生长出纤维肉瘤。老鼠注射氯化镍会引起畸胎，胎儿组织中  $\text{NiCl}_2$  的动力学过程与母体组织中不同，研究者认为，由于镍的含量增加会使胎儿致畸，但是其母体则可能看不出有什么不利的影响。

### 三、羰基镍中毒

在镍化合物的毒理学研究中，最值得注意的是羰基镍。它为一无色液体，沸点 43.3℃，易挥发，不易溶于水，在血清中的溶解度比在水中大 1.5 倍，60 时分解，150~180 时即分解为一氧化碳和细微的镍，空气中的羰基镍主要来自于采矿、镍冶炼和精炼等工业，是重要的环境污染物。

羰基镍属于高毒性物质，微量即能引起动物死亡，而且是强的致癌物质。

羰基镍  $\text{LD}_{50}$  吸入剂量（30min）对小鼠、大鼠、猫和兔分别是 0.067、0.024、1.9、0.8mg/L。大鼠静脉注射的  $\text{LD}_{50}$  为  $22 \pm 1.1\text{mg/kg}$ ，皮下注射的  $\text{LD}_{50}$  为  $2.1 \pm 4.2\text{mg/kg}$ ，腹腔注射为  $13 \pm 1.4\text{mg/kg}$ ，推测人的 30min 致死浓度为  $3000\text{mg/m}^3$ 。

$\text{Ni}(\text{CO})_4$  能以蒸气的形态迅速由呼吸系统吸收，皮肤也可以吸收少量。羰基镍进入人体后，部分经呼吸排出，由经肠胃代谢后排出体外；另有部分进入血液，输入各个器官组织中，并逐渐分解为镍和一氧化碳，也有人认为分解为镍离子和一氧化碳。大部分一氧化碳由呼气中排出，少部分一氧化碳与血红蛋白结合；镍则进入组织细胞内，与细胞内核酸、蛋白质结合，随尿排出体外。羰基镍在体内的代谢迅速（也意味着毒性发作较快），吸入羰基镍后 24h，体内仅存留吸入量的 17%左右，6 天内全部排完。

羰基镍中毒时能刺激呼吸道，并有全身中毒反应，导致肺、肝、脑等损害，部分  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  穿过肺泡，使肺泡遭受损害。肺部病变表现为肺水肿和灶性出血；肝脏病表现为肝小叶中央淤血、坏死；大脑皮质血管扩张、出血，尤其是白质部分最严重。此外，还可见肾上腺髓质出血、肾小管上皮细胞结构破坏、胰腺细胞和胰岛细胞变性。

对大鼠的试验表明，急剧或缓慢吸入羰基镍于肺部和肝脏中，微粒体和上清液层部分显著增加镍。缓慢接触后，在肺部细胞核和线粒体部分亦观察到增加了镍。从接触羰基镍后大鼠肺部分得到的核糖核酸，显示异常的物化性质。

对大鼠每次注射羰基镍 9mg/kg 剂量，分 6 次注射。观察到大鼠生长出 6 类恶性肿瘤：纤维肉瘤、肝癌、肾癌、乳腺癌、血管内皮瘤和肺淋巴瘤。

动物羰基镍中毒时的生化改变为可见血清  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  减低， $\text{K}^+$  增高，尿中邻苯二酚胺开始增加、后来减少，出现急性肾上腺功能不全，血胆固醇增高，血清白蛋白及  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  球蛋白都增高。动物慢性吸入羰基镍，生长速度减慢。

#### 四、镍及其化合物的致毒机理

有关镍的毒理作用的确切机制尚未完全清楚。

现已发现,镍及其化合物对酶具有广泛的抑制作用,直接抑制组织中 ATP 酶,使血管内皮细胞的 ATP 酶下降,血管和血脑屏障的通透性增加,引起肺、脑等器官的渗出、水肿和出血。消化酶降低;抑制琥珀酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶、细胞色素氧化酶等,干扰组织代谢,使肝、肾、睾丸、肾上腺等组织变性,肺防御机能降低、生长抑制。

镍及其化合物对心血管功能的影响可能是因电解质分布失调,使血中钠、氯增高,钾、钙下降。由于血液中钙分布的变化,引起心肌传导功能变化,甚至动物肢体肌肉麻痹。镍对内分泌有影响,表现为干扰脑垂体功能、ACTH 分泌增加、催乳激素分泌减少、肾上腺皮质功能低下、甲状腺结合碘的功能降低。

另有实验发现, Ni ( ) 盐对抗体的合成有抑制作用,用  $\text{NiCl}_2$  饲养过的动物明显观察到对干扰素的合成和干扰素活性的抑制。镍还抑制动物淋巴胚细胞样的转变,这种作用的精确机理尚未知道,但是实验结果表明了镍和核酸的结合,因而可能干扰核酸和蛋白的合成。

羰基镍是脂溶性的,它可透入细胞内分解并释放出 CO 和镍。目前认为,羰基镍致毒有三种可能:一是羰基镍中一氧化碳的毒性作用;二是游离镍的毒性作用;三是羰基整个分子的作用。第一种观点的证据显得缺乏;第二种观点的证据主要来自关于镍粉尘对呼吸道毒性作用的研究;第三种观点的理由较充分。动物摄入致死剂量的羰基镍时,血中碳氧血红蛋白的含量仅 5%,并无危害性。在动物碳氧血红蛋白达到 32%时,再遇到羰基镍,碳氧血红蛋白水平反而降低,而且在羰基镍中毒死亡的病例中往往测不到碳氧血红蛋白。临床表现上的强烈肺部刺激症状,不能用单纯的一氧化碳或镍中毒解释。吸入羰基镍产生肺水肿的机理,可能是  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  损伤肺毛细血管内皮细胞的结果。由于抑制细胞中含巯基的酶,使毛细血管通透性增加,造成间质水肿,最后渗出液进入肺泡产生肺水肿。

近来研究发现,进入血液的羰基镍分解为  $\text{Ni}(\text{O})$  或  $\text{Ni}(\ )$  (由  $\text{Ni}^0 - \text{Ni}^{2+}$ ) 和一氧化碳,镍与血清蛋白结合后被输送到各组织,然后进入细胞核,部分与 DNA、RNA 及核内蛋白质结合,引起 DNA 损伤。因此,总的说来羰基镍的毒性作用可能是这三种机理的综合,只是在不同的组织器官和不同的生理环境中毒性作用各有侧重。此外,也还可能与环境同羰基镍共存的其它物质如砷化物的影响有关。

在镍的毒性作用机理中,研究得较多的是镍的致癌或是促癌作用的机理。目前认为,镍致癌的机理是:镍能引起 DNA 损伤,使 DNA 或 RNA 复制失真,引起突变、致癌。镍化物还能抑制苯并芘羟化酶的活性,从而使从大气中吸入的苯并芘不被羟化。苯并芘是很强的致癌物,在体内特别是肺内积滞,引起癌肿。但是,镍的致癌机理尚未确切明了。

生化研究表明,水溶性镍化物如氯化镍很容易与 DNA 反应并降低 DNA 合成的精确性。

目前,关于镍与 DNA 及 RNA 中作用而致癌机制的报道较多,但未完全取

得一致的意见。一般认为，镍离子进入体内有相当一部分进入细胞核内。与 DNA 及 RNA 聚合酶结合。与 DNA 结合的镍分为两个作用不同的部分：一部分与磷酸酯结合，它对 DNA 的结构起稳定作用；另一部分是与碱性受体的结合，这很可能导致某些变性作用（denaturation），如核酸的突变复位作用是由 Ni（ $\text{Ni}^{2+}$ ）与嘌呤或嘧啶碱类结合引起的。然而，Ni（ $\text{Ni}^{2+}$ ）-DNA 作用的细节仍不清楚，镍致癌的详细机理正在研究中。

## 五、镍中毒的防治

随着工业的发展，人类向环境中排放的镍及其化合物越来越多，造成了一定的环境污染，尤其是采矿、冶炼过程粉尘中的亚硫化镍（ $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ）及精炼镍过程的中间产物羰基镍污染环境。人们除了职业接触镍及其化合物有可能中毒外，一些燃料和香烟的燃烧也会产生含镍化合物（主要是羰基镍），在预防镍中毒时都必须加以考虑。一些发达国家较早制定工作场所空气中镍及镍化合物的容许标准和有关镍的排放标准条例。我国规定车间空气中羰基镍的最高容许浓度为  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，地面水中镍最高容许浓度为  $0.5\text{mg}/\text{L}$ ；前苏联规定生活用水中镍的含量最高为  $0.1\text{mg}/\text{L}$ 。

不论是慢性镍中毒或者是急性羰基镍中毒，除了对症治疗及防止感染、肺水肿和心力衰竭外，主要用络合剂改变体内镍的存在状态和加速体内镍的排泄，进行驱镍治疗。常用的络合剂有：二乙基二硫代氨基甲酸钠（DDC），2,3-二巯基丙醇及 EDTA 的二钠钙盐。二乙基二硫代氨基甲酸钠的副作用小，疗效迅速可靠，一般口服剂量为  $50\text{mg}/\text{kg}$  体重/天，病情较重时须用注射法。此种络合剂对急性羰基镍中毒有显著的疗效。EDTA 的络合能力强，但有一定的副作用。

## 第八节 生物样品中镍的测定

镍是人体必需元素，也是动、植物界中起着多方面作用的微量元素。生物样品中痕量镍的测定是研究镍的生理、生化功能所必需的手段。

### 一、生物样品的预处理

要采集有代表性的样品，适当处理成不受外界污染而又易于测定的形式，才能取得样品中镍的准确含量。

#### (一) 样品的采集

采样前要考虑影响生物样品中微量元素含量的因素——生理因素的影响、如年龄、性别、环境、饮食、习惯、精神压力和运动等。不同季节会影响饮食和分泌，因此采取血样、尿样要特别小心。种族和遗传疾病也会影响人体微量元素浓度。器官如肝、脾、肾、心脏等易受细胞膨胀、吸收和自溶等影响，所以从尸体取样要注意这一变化因素。

1. 毛发 毛发中微量元素可代表组织内残留或代谢量，可作污染指示。毛发容易采集、运输和贮存，所以常用作样品。

头发样品一般在后枕部用不锈钢剪取距头皮约 3cm 处的毛发。发样剪成小于 0.5cm 长，选择既能洗净发样又不损坏毛发表面的洗涤剂（864 发样清洗剂）洗净发样，在 60℃ 下烘干，放入干燥器内保存备用。

2. 血液 血液中微量元素分析与过去几小时或几天前的饮食有关，能提供每日镍浓度波动的信息，但反映较慢。

毛细管血用针、刀刺耳或指取自流血；静脉血则在肘正中、桡骨皮、尺侧皮、副桡侧皮、手背皮和足背皮等静脉抽血；动脉血在股、上腕和桡动脉抽血。样品在 4℃ 保存。

3. 尿液 尿分析结果反映最近镍的摄入量和体内的排泄量。分清晨、白天、夜间，1h 和 24h 一次尿，用硝酸化冻存于聚乙烯瓶中。

4. 脏器 用硅刀或不锈钢刀和塑料镊子采集，并放入聚乙烯瓶（袋）中，在 -20℃ 保存。

5. 食品 水洗、去皮，用匀化器、混合器等均匀后再取样。

#### (二) 样品的处理

1. 毛发 干式灰化是用硝酸浸样，在 400 ~ 450℃ 灰化，用 0.2 ~ 1.0mol/L HNO<sub>3</sub> (HCl) 溶 中山大学化学系研制，专利号：88108983.4。解待测。低温灰化是在 67℃ 灰化 18 ~ 20h。湿溶消化法是用超高纯 HNO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HClO<sub>4</sub>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 或 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 等分解试样；或在加压条件下用酸分解试样，方法兼有分解完全、快速、空白低、元素损失少的优点。

2. 血液 全血分析则需加入抗凝剂和糖解阻止剂。加入抗凝剂除去细胞成分后即成为血浆，血液离心得上清液即为血清，可分别测定血浆和血清的微量元素含量。

3. 尿液 常用 HNO<sub>3</sub> 和 HClO<sub>4</sub> 湿法硝化制样分析。

4. 脏器用湿式灰化分解，样品加入 HNO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 于凯氏烧瓶中过夜消化，再加热、加酸，加热直到淡褐色，冷却，再加酸、加热到冒白烟而溶液无色即可。



5. 食品消化法参照毛发消化制样。

6. 方法的比较生物样品中镍的测定方法通常包括氧化或有机组分的排除，常用的7种样品的处理方法列于表9—7。

表9—7 生物样品中镍分析用的样品处理方法

方法	试剂	仪器	备注
湿式消化	HNO <sub>3</sub> 、H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 、HClO <sub>4</sub> 或 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	克氏燃烧器或电热加热器	注意防止泡沫或跳动
干燥灰化	HCl	石英或铂坩埚、马弗炉	石英对镍的常变吸收
低温灰化	O <sub>2</sub> 等离子体	石英池、低温灰化器	每次用样少，速度慢， 变换不灵便
加压消化	HNO <sub>3</sub>	聚四氟乙烯容器置于燃烧弹 中	镍的沾污问题，爆炸的 危险
微波消化	HNO <sub>3</sub> 、HClO <sub>4</sub>	微波烘烤箱（配有样品池）	少量样口

Ader 和 Stoppler 使用 <sup>63</sup>Ni 比较了酸消化与干燥灰化分析尿样中镍的损失。他们发现，在石英管中酸消化能定量回收 <sup>63</sup>Ni；相反，在马弗炉石英坩埚中干燥灰化时可见到 <sup>63</sup>Ni 的损失，因为形成了不溶性的镍硅酸盐。

## 二、预富集和分离方法

已用于从水溶液中预富集镍的方法有萃取法、离子交换法和沉淀法等。

在人体体液、组织及排泄物中，镍的含量比一般分析方法的灵敏度低。因此，临床镍的分析中一般包含预富集这一步骤，这也有助于把镍从干扰测定的物质中分离出来。用于体液中镍分析的预富集和分离方法列于表9—8。

从尿中分离富集镍已有两个实验组采用树脂吸附技术（方法）：Janik 和 Jankowski 用碱中和酸消化的尿样，在 pH=9.5 通过 MK-2 离子交换柱，被吸附的镍用稀盐酸定量洗出；Barnes 和 Genna 不经中和即将尿样过滤，然后直接通过小型聚羧氨酸螯合树脂柱，络合的镍可通过酸性淋洗树脂而定量回收。

表9—8 生物样品镍分析的预富集和分离方法

方法	螯合剂	pH	萃取剂
树脂吸附	离子交换树脂 (MK - 2)	9.5	稀盐酸
	聚羧氨酸盐树脂	1 ~ 2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 或 HNO <sub>3</sub>
络合萃取	二乙基氨羧酸盐	8.5	异戊醇
	丁二酮肟	8.5	MIBK、CCl <sub>4</sub>
	吡咯烷氨	2.5	MZBK
	羧酸盐	7.0	
	-糠偶酰二肟	9.0	MIBK

### 三、分析方法

#### (一) 原子吸收光谱法

1960年, Allan 首先报道了用火焰原子吸收光谱法分析水溶液中镍, 不久就有人报道了用此技术分析人体体液、组织和排泄物中镍的含量。Nomoto 和 Sunderman 用 50mL 尿经  $\text{HNO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  及  $\text{HClO}_4$  消化, 血浆经三氯乙酸脱蛋白, 然后以镍氨羧酸盐的形式萃取到 MIBK (3mL) 中。在 MIBK 中, 镍络合物的浓度用火焰原子吸收光谱测定, 用这种方法, 尿中镍的检出限是  $0.1 \mu\text{g/L}$ , 血清中镍的检出限是  $0.5 \mu\text{g/L}$ 。由于这种方法需要样品量大, 且样品消花时间, 作常规日常分析不便, 因此, 当商品化的石墨炉原子化器出现后, 大多数的实验室就采用电热原子吸收光谱法以满足更高的灵敏度要求。在 Mikac-Devic 等人采用的电热原子吸收光谱法中, 1mL 血清或尿用  $\text{HNO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  或  $\text{HClO}_4$  消化, 镍以  $\beta$ -糠偶酰二肟络合物的形式萃取进入 0.7mL MIBK 中, 取  $50 \mu\text{L}$  均匀试样吸入石墨管中, 升温程序为 120 干燥, 950 灰化, 2600 原子化。这种方法分析镍的检出限对于尿和血清均为  $0.4 \mu\text{g/L}$ , 变动系数分别为  $\pm 7\%$  和  $\pm 10\%$ , 镍的回收率为  $98\%$  ( $\text{SD} \pm 3.4\%$ ) 左右, 是目前较为灵敏而简捷的分析方法。

#### (二) 电感耦合等离子体法 (ICP-AES)

ICP-AES 法能进行多元素同时测定, 分析速度快、线性范围宽、干扰少, 已有不少测定健康人和疾病患者血、发中镍等多种微量元素的报道, 例如, 分析心血管病、血液病和鼻咽癌患者血清中镍等多种微量元素; 测定肝癌、心血管病、尿石症、儿童内脏和健康人发中铜、锌、铁、锰、铬、铅、镉、钴、镍等 20 种微量元素; 还有测定鼻咽癌和尿石症高发区的水、土、米、菜、鱼、猪、糖和人发、血中镍和多种微量元素。

分析生物样品时, 可用  $\text{HNO}_3$ - $\text{HClO}_4$  湿消化后定容 5mL 进行测定。镍检出限在  $0.1 \mu\text{g/g}$ , 回收率为  $98 \sim 106\%$ , 变动系数为  $2 \sim 8\%$ 。

#### (三) 中子活化分析法

在生物样品中, 用中子活化分析镍受到灵敏度的限制, Lux 和 Zesler 采用反应堆辐照和井型 Ge (Li) 探测器用  $\beta$  探测的活化分析法, 测定人结缔组织样品中的镍。样品湿重量一般为  $0.1 \sim 0.2\text{g}$ , 检测限为  $0.5 \mu\text{g/g}$  (湿重)。Suansan 和 Tnisedale 用中子活化技术分析经液氮骤冷后低压升华干燥的人眼晶状体中的镍和其它金属元素。他们认为, 镍的积累可能是老年白内障的病因因为青年病人的晶状体中不常检测到镍的存在, 而老年病人的晶状体中则易于检测到镍。Swindle 和 Schweikeri 报道了一种使用 88 英寸回旋加速器的带电粒子活化分析镍的方法, 辐照后化学分离  $^{57}\text{Ni}$ , 镍的检测限在无机参考材料中约为  $1 \mu\text{g/g}$ 。测定  $^{58}\text{Co}$  以研究来自针和手术刀的沾污对人肝中镍浓度的影响。

#### (四) 分子吸收光谱法

$\beta$ -糠偶酰二肟被美国国家标准局指定为生物材料中镍的分光光度测定参考试剂, 氯仿萃取镍。 $\beta$ -糠偶酰的选择性好, 而  $\text{Fe}^{3+}$  和  $\text{Al}^{3+}$  的干扰可通过柠檬酸盐和酒石酸盐掩蔽, 钴和铜的干扰可用氨反洗萃取液而消除。美国国家标准局分析生物材料 (如果树叶、牛肝) 中镍的方法为: 用硝酸和高氯酸的湿法消化, 加入柠檬酸氨和  $\beta$ -糠偶酰二肟溶液, 用氯仿萃取镍糠偶酰二

肟，并用稀氨水反洗，萃液在 435nm 处分光光度测定，这种方法对许多实际样品的分析显得灵敏度不够，因为它要求样品中含有 0.5~4 μg 的镍。

#### (五) 微分脉冲极谱法

已有很多关于极谱法分析镍的报道，但是这些技术用于生物材料中镍的分析还缺乏足够的灵敏度。最近，Flora 和 Nieker 发现，丁二酮肟加入到酒石酸氨或柠檬酸氨的缓冲溶液中，能提高滴汞电极导数极谱分析的灵敏度达 15 倍。Vinogradove 和 Prokhorova、Astafeva 等也有同样的发现，用此改变了灵敏度的微分脉冲极谱法可以在缓冲溶液中测定低至 2~3ng/L 的镍。Nieker 等应用此法测定了经干燥灰化的人体尿和血清中的镍。

#### (六) 气相色谱法

镍的络合物，特别是与 β-二酮类络合物的气相色谱，在过去的十多年中是热门课题。β-二酮类具有能很好地适用气相色谱的热稳定性和挥发性，它们在极性有机溶剂中的溶解度大，便于预先溶剂萃取。如果用氟或硫醇取代基，则可提高这些化合物对电子俘获检测器的灵敏度。它因为能很好地把镍与铜和锌分离而引人注目。

目前已采用气相色谱分析生物材料中的镍，如分析小鼠肝、肺和肾中的镍和铜。国外有人将样品在马弗炉中灰化后用酸溶解（0.3g 湿组织/mL 的酸），取该溶液 100 μL，用气态氨碱化，再加入 1mL H<sub>2</sub>（enTFA<sub>2</sub>）的乙醇溶液，加入 1mL 水后，用苯萃取 Ni（enTFA<sub>2</sub>）和 Cu（enTFA<sub>2</sub>）。使用 <sup>63</sup>Ni 电子俘获检测器的检测限是 20pg/μL 进样。用 Se 氙化物电子俘获检测器的检测限是 4pg/μL 进样，这相当于 15 μg/kg 湿组织，实践表明，气相色谱可以用作测定生物材料中镍的一种方法。

#### (七) 质子激发 X 射线发射光谱法（PIXE）

质子激发 X 射线发射光谱法比 X 射线荧光光谱法灵敏，早在 10 年前就已用于各种组织中微量（trace）金属的定量分析。在某一能量级上，X 射线强度与样品中产生响应的待测元素浓度成比例。PIXE 定量分析是通过加入内标元素如铟或是掺入已知量的待测元素直接分析干燥的人血清中的镍，分析的灵敏度仅仅能检测到镍的存在。Campbell 评价了这些资料，并且得出结论：用 PIXE 方法分析人血清中的镍，需要灰化和预富集步骤。Chen 等人用 PIXE 方法成功地对取自死于 Legionnaires 病的病人和正常死亡者的组织样品的镍进行了分析。湿重为 0.1~0.5g 的样品经硝酸和硫酸消化后，取 10 μL 等分试样蒸发至干，用 2MeV 质子束的 PIXE 技术分析。用镍原子的特征响应能级 7.472keV 能量的 X 射线强度，通过标准加入法估算镍的浓度。这些有限的的数据表明，PIXE 方法分析组织中镍的浓度是可行的。

#### (八) 原子荧光光谱法

原子荧光光谱法是一种比较新的方法。人们普遍认为，原子荧光光谱法测定生物样品中的镍，其灵敏度甚至比原子吸收光谱法要高，它的检出限低至 ng/g 级。但是，由于一般采用原子吸收光谱法就可以满足生物样品中镍的分析要求，所以人们即使是灵敏度更高的荧光光谱已无多大兴趣。

综上所述，电热原子吸收光谱法是测定生物材料中镍的普遍的、最灵敏的或便利和可靠的技术。但是，在分析灵敏度方面面临着三种技术的竞争，即：微分脉冲极谱法、质子激发 X 射线发射光谱法和气相色谱法。随着这三种方法的进一步改进，它们将适合于临床的应用。同位素稀释气相色谱-质谱

有可能最终会成为生物材料中镍分析的决定性的方法。在发展这样一种决定性方法之前，电热原子吸收光谱法将仍是合适的临床分析镍浓度的、有价值的方法。

此外，近期内发展起来的 ICP-荧光、激光-荧光等新型技术，在分析生物和地质样品中镍的应用已有报道。

## 第十章 锂 Lithium

魏慧娟 罗贤懋  
WeiHuijuanLuoXianmao

1817年，瑞典的 chemist Arfvedson 首先在透长石矿物中发现了新的碱金属——锂，以后又在锂辉石和锂云母中发现了它。1819年，Davy 用电解法分离出少量的纯锂。1850年以来，Bunsen 和 Matissen 改进了电解氯化锂的工艺流程才获得了大量的锂。

锂呈银白色，元素符号 Li；原子序数为 3，原子量为 6.94；熔点 179℃，沸点 1317℃；比重 0.534，是最轻的金属元素。锂的化学性质极为活泼，在室温下与氧不发生反应；在 100℃ 或更高的温度下与氧生成氧化锂和过氧化锂，表面很快失去光泽。在高温下，与碳反应生成碳化锂。在接近锂的熔点时，与氢生成氢化锂，是白色结晶物质。锂与卤素在高温下容易化合，生成卤化物，同时发射光。锂与其它碱金属不同，能与气态氮反应而形成氮化锂。锂遇到水释放氢而生成氢氧化锂。锂的比热为 0.79 cal/g·℃，是金属中最大的。锂很柔软，韧性大，易拉成丝，具有可塑性，可延压成片。

工业用锂主要来自含锂的各种矿石，矿泉和盐湖也是锂的重要来源。据西方国家对世界矿业的估计，2000年时锂的需要量是 33000t，为 1974年消耗 4430t 的 7.45 倍，说明锂在国民经济中的价值与意义。同时，锂化合物很早就应用于医学实践，在生命科学中发挥重要作用。

## 第一节 自然界中的锂

锂是中等丰度的元素。地壳中锂含量约为  $50 \mu\text{g/g}$ 。锂通常不以元素状态存在，而以化合物的形式出现在矿物中。已知含锂的矿物质有上百种。而被广泛应用的有几十种。

### 一、岩石中的锂

锂分布在地壳中，富集于酸性火成岩和沉积的铝硅酸盐。不同岩石锂的含量差别很大；同一种岩石，不同地区其含量也有所不同。锂含量最高的是沉积岩的页岩，为  $50 \sim 75 \mu\text{g/g}$ ，而岩浆岩的超镁铁岩的含量最低，仅  $0.5 \mu\text{g/g}$ 。不同类型岩石中锂的含量详见文献。

### 二、土壤中的锂

岩石风化时，在氧化和酸性介质中，锂比较容易从原始矿物中释放出来，并与粘土矿物结合，或被有机物质固定。因此，土壤形成的条件比母岩中锂的含量对土壤含锂水平的影响要大；即土壤锂含量主要取决于土壤形成的条件，其次才是母岩中锂的含量，说明不同气候带的土壤含锂波动范围很大。不同类型土壤含锂量平均在  $1.2 \mu\text{g/g}$  和  $98 \mu\text{g/g}$  之间，以新西兰的冲积土为最高，而丹麦和新西兰有机土和其它有机土壤为最低。松砂质土壤中锂的含量也较少，特别从湿润气候的冰川沉积物衍生的土壤更是如此。在干燥气候地带，锂随土壤迁移运行，可以和易溶的亚硝酸盐、硫酸盐和硼酸一起沉淀在地表层。这些作用说明了象盐土、栗钙土和草原土等这类土壤锂含量相当高的原因。有关各国土壤锂分布情况，文献中有详尽的叙述。土壤形成的最初过程中，锂是非常容易迁移的，与粘土矿物胶结后趋于稳定。土壤中水溶性的锂可达到土壤含量的 5%。因此，在岩石和土壤中锂含量较高地区的地下水中很可能出现锂。

### 三、水中的锂

在河水和地表水中，锂的含量为  $0.5 \sim 5 \text{ng/g}$ ，平均为  $3 \text{ng/g}$ ；而温泉水含锂可高达  $55 \sim 73 \mu\text{g/g}$ 。Hamilton 报告，未过滤酸化的天然水每升含锂量为  $11 \mu\text{g}$ ，比过滤的天然水的  $4 \mu\text{g}$  高出 2.75 倍。软、硬水的水壶垢中，锂含量分别为  $0.5$  和  $0.4 \mu\text{g/g}$  干重，并发现饮用软水居民的血锂含量要比饮用硬水的高。我国青海柴达木流域锂的平均含量为  $67 \mu\text{g/g}$ 。有的地域高达  $266 \mu\text{g/g}$ ，可能岩石中的锂经淋溶而富集在该流域之故。

### 四、空气中的锂

空气中的锂含量极少，经 Peirson 等测定，空气中锂含量仅为  $1.8 \pm 0.5 \text{ng/kg}$ 。

## 第二节 生物体内的锂

锂通过土壤、水及空气进入植物；通过饮水和食物链进入动物和人体。锂在机体内分布较广泛。由于检测技术的进步，一般在生物体所有器官、组织和体液内，均能测出微量的锂。

### 一、植物中锂的分布

土壤中的可溶性锂很容易被植物所利用。植物含锂量被认为是了解土壤含锂状况的标志。各种植物对锂的耐受性有很大的不同。蔷薇科锂的含量为 2.9，茄科为 1.9，豆科为 1.3 以及十字花科为 0.54  $\mu\text{g/g}$  干重。一般情况下，锂主要富集于在植物的根部，但有些植物以叶子蓄积锂最多。部分食用植物的锂的含量见表 10—1，其中以芹菜含量最高。

Robinson 等报告，牧草中锂的含量为 0.07 ~ 0.28  $\mu\text{g/g}$ ，三叶草为 0.023  $\mu\text{g/g}$ ，苹果和甜菜为 0.023  $\mu\text{g/g}$ ，而大白菜和洋葱为 0.23  $\mu\text{g/g}$  干重，用发射光谱分析 8 种土壤上生长的 128 种植物，发现锂的平均值在 0.15 ~ 0.30  $\mu\text{g/g}$  之间，而在碱性和盐湖土壤植物的根部其含量比其它土壤的高 2 ~ 10 倍。

表 10—1 部分食用植物中锂的含量

品种	锂平均含量 ( $\mu\text{g/g}$ )		品种	锂平均含量 ( $\mu\text{g/g}$ )	
	干重	灰分		干重	灰分
芹菜	6.6	—	莴苣叶	0.3	2.0
甜菜叶	6.2	—	洋葱	0.06	1.6
玉米穗和茎	0.8	—	马铃薯	—	< 4
玉米	0.05	—	西红柿	—	< 4
元白菜	0.5	4.9	苹果	—	< 4
胡萝卜	0.2	2.3	桔子	0.2	5.3

### 二、动物组织和体液中锂的分布

在动物组织中锂的分布见表 10—2。从海豹体内锂分布的数据中可以看到，以肝脏含量最高。血锂含量为 0.003  $\mu\text{g/g}$  湿重。牛奶每毫升含 9ng。

表 10—2 海豹组织和平锂的含量

器官	例数	锂 ( $\mu\text{g/g}$ , 湿重)	器官	例数	锂 ( $\mu\text{g/g}$ , 湿重)
脾	12	0.0007 $\pm$ 0.0003	肾	12	0.002 $\pm$ 0.002
肌肉	12	0.002 $\pm$ 0.002	肝	12	0.02 $\pm$ 0.005
心	12	0.002 $\pm$ 0.001	血液	12	0.03 $\pm$ 0.001

### 三、人体组织与体液中锂的分布

在人体组织中，包括肾、淋巴结、肺、肝、肌肉、脑、睾丸、卵巢及血液等均含有微量锂（见表 10—3），其中以肺的含量最高。正常人血浆锂含量为  $17 \mu\text{g/L}$ ，红细胞锂为  $12 \mu\text{g/L}$ 。日本健康人血清中锂的平均浓度为  $14.1 \mu\text{g/g}$ 。我国报告，在 43 例成人血清锂的平均含量为  $29.2 \pm 2.4 \mu\text{g/L}$ 。在 30 例胎盘血中，其血清锂为  $33.94 \mu\text{g/g}$ ，波动范围在  $19.8 \sim 48.5 \mu\text{g/g}$ 。

表 10—3 人体组织和血锂的分布

器官	例数	锂 ( $\mu\text{g} / \text{g}$ , 湿重)	器官	例数	锂 ( $\mu\text{g} / \text{g}$ , 湿重)
卵巢	8	$0.002 \pm 0.004$	肾	8	$0.01 \pm 0.003$
睾丸	5	$0.003 \pm 0.001$	淋巴结	6	$0.02 \pm 0.07$
脑	10	$0.004 \pm 0.001$	肺	11	$0.06 \pm 0.01$
肌肉	6	$0.005 \pm 0.002$	血液	2500	$0.002 \pm 0.004$
肝	11	$0.007 \pm 0.003$			

#### 四、毛发中的锂

Creason 等分析 0~15 和 16 岁以上两个年龄组的发样共 483 例（表 10—4）。结果表明，16 岁以上年龄组发锂的几何平均值要比 0~5 岁组的高。提示随着年龄的增长，发锂稍有升高的趋势。

表 10—4 发锂的分布

年龄	例数	锂 ( $\mu\text{g} / \text{g}$ )			
		几何平均值	最低值	最高值	$\pm 1\text{SD}$
0~15	277	0.044	0.009	0.300	$0.022 \sim 0.088$
> 16	206	0.055	0.009	0.228	$0.025 \sim 0.083$



### 第三节 锂的代谢

至今，锂还没有被列入人体的必需微量元素，其生理作用尚不清楚，但医学上应用锂的化合物已有很久的历史。现将锂的代谢简述如下。

#### 一、锂的吸收

锂盐经胃肠道、皮下、肌肉及腹腔等途径均易被吸收。在一般情况下，锂不被皮肤吸收，但在氢化锂、氧化锂及氯化锂等引起皮肤严重烧伤时，锂经破损的皮肤可进入血液。锂不与血浆蛋白结合，通过血液进入组织。锂在血清与肝、脾及肾的细胞间能迅速达到平衡。锂进入肌肉、骨和脑组织的速度较慢。人每天从食物中约摄取 2mg 的锂。一次口服碳酸锂后，血浆和红细胞锂的动态变化见图 10—1。锂很快被吸收，在 1~2h 内血浆和红细胞锂达到峰值，大约 10~20h 血浆锂清除一半。给锂后 5~6 天，排除和摄入之间又达到原有的平衡状态。红细胞锂的浓度始终比血浆低。没有发现能特别蓄积锂的靶器官。

家兔口服锂盐后，1~2h 达到峰值，10h 内吸收与排除都比较快，10h 后清除缓慢，所得结果与人服用锂盐的一致。家兔在接受锂盐后，脑组织锂的含量约为全血的 25%，而全血中锂的浓度为胆囊的 1/4、肾的 1/3 及心脏的 1/2。观察 6 名受试者口服锂盐，定时收集唾液和血液，发现唾液中锂浓度为全血的 4.21 倍，绘出的时间-锂浓度曲线和计算得到锂动力学参数十分相近。认为测定唾液锂的浓度，可作为临床用锂盐的监测手段。但亦有报道服锂盐后与血清锂浓度两者之间并不存在线性相关。

#### 二、锂的排泄

锂的主要排泄途径为尿路，占总排泄量的 95% 以上，而从粪便、汗液及乳汁等排泄甚少。在持续性腹泻或长期大量出汗时，锂排泄量增加。用锂盐后 6~8h，从尿中可排泄服用量的 30~50%，其后逐渐减少。锂经肾小球过滤后，在肾近曲管被重吸收，而在远曲管不吸收。水和电解质对肾排泄锂有很大影响，脱水和电解质负平衡降低锂的排泄率，补充液体和钠盐，可使锂排泄明显增高。锂进入细胞内可取代钾，锂从细胞内释放出来才能经肾脏排泄，测定肾脏对锂、钠和内源性肌酐的廓清试验，证明锂和钠在肾小管内竞争回收。摄入大量钠时，锂回吸收减少；而钠摄入减少时，锂的回吸收增加。

## 第四节 锂的生理和生化作用

锂不是生命的必需元素。到目前为止，锂在生物体内尚不具有明确的生命机能。自从 Cade 1949 年发现碳酸锂能有效地治疗躁狂抑郁型精神病，以及锂对心脏病可能有保护作用的流行病学调查发表，对锂的研究有较大的推动。但是，有关锂的生理生化作用的资料还是非常有限。

锂的理化属性与钠、钾、钙和镁近似。因此，有人认为锂可能对这些元素的生理功能产生影响，或替代这些阳离子，在体内完成它们所负担的生理生化功能。锂和这些元素在细胞内、外液中分布的差异是神经和肌肉细胞的膜电位产生的物理化学基础。

### 一、锂在人红细胞中的转运

过去认为，细胞膜上缺乏积极转运锂的系统，它主要依靠被动的扩散作用，均匀地在细胞内、外液中分布；但红细胞中锂含量比血浆中的要低。根据一系列作者的研究认为，在人红细胞与血浆之间，锂有 4 种不同的通道：第一，根皮素可以抑制 Li-Na 交换；第二，箭毒甙可以抑制 Na-K 泵；第三，阴离子 ( $\text{LiCO}_3^-$ ) 交换；第四，对药物作用不敏感的被动扩散通道 (图 10—2)。

锂进入或逸出红细胞，主要取决于  $\text{Na}^+$  的浓度。红细胞钠浓度高于血浆时， $\text{Li}^+$  进入红细胞内，其转运方向恰好与  $\text{Na}^+$  相反；血浆  $\text{Na}^+$  浓度超过红细胞时， $\text{Li}^+$  自红细胞向血浆方向移动。这一种表型往往与家族遗传因素有关。锂通过人红细胞膜的机理和影响因素已基本清楚，但锂在其它组织中的转运情况还有待进一步阐明。

### 二、锂对酶活性的影响

锂能影响和改变许多与生物胺合成和代谢有关的酶活性。锂对腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) - 环腺苷酸 (cAMP) 系统的作用最引人注目。因为一些神经介质和激素需要通过 cAMP 才能作用于细胞。AC 是结合在细胞膜上的酶，它催化三磷酸腺苷 (ATP) 转化为 cAMP。后者调控一些激素和神经介质对细胞的影响，并在突触传递中起重要作用。AC 与肾上腺素能受体 (adrenergic receptor) 关系密切，甚至是受体系统的一个组分。锂对 AC-cAMP 系统的作用可能与其疗效机制有关。锂主要抑制 AC 活性以及由激素刺激的 cAMP 合成。

人血小板中的 AC 对前列腺素  $\text{E}_1$  ( $\text{PGE}_1$ ) 的作用比较敏感；而去甲肾上腺素 (NE) 对 AC 的活性影响不大，但能显著抑制由  $\text{PGE}_1$  诱导的 cAMP 合成。16 名接受锂治疗的病人的血小板中，由  $\text{PGE}_1$  诱导的  $^3\text{H}$ -cAMP 的合成比正常对照的要低 50%。结果说明，锂的治疗使 AC 对  $\text{PGE}_1$  的反应性有所下降。

皮下注射 0.5mg 肾上腺素，可使正常对照血浆中的 cAMP 含量显著增加。但对接受锂治疗的患者，这种反应并不明显，认为锂抑制肾上腺素诱导的 cAMP 含量升高，主要是锂对  $\alpha$ -肾上腺素能受体的作用所致。

### 三、锂与其它元素和药物的相互作用

锂与其它元素相互作用的报道极少。Li<sup>+</sup>能显著抑制由 PGE<sub>1</sub> 诱导的血小板的 AC 的活性, 而且有明显的剂量-效应关系。在培养基中不加 Mg<sup>2+</sup> 6mmol/L 的锂抑制 PGE<sub>1</sub> 诱导的 <sup>3</sup>H-cAMP 合成达 22% ; 添加 6mmol/L Mg<sup>2+</sup> 以后, 抑制率下降到 8% , 说明 Mg<sup>2+</sup> 与 Li<sup>+</sup> 间的拮抗作用。此外, 两者还能竞争性地与 ATP 及红细胞上的磷酸盐相结合, 这种竞争可能是锂在组织中作用的分子机制的基础。在体外培养时, 锂离子可以防止由于低钾而引起的小脑神经元的死亡, 但同样剂量的锂却能导致不成熟的小脑神经元凋亡, 说明锂的作用还取决于神经元的发育程度。

大部分非甾类 ( nonsteroidal ) 的抗炎药物均能使肾脏对锂的清除率下降, 血清锂的含量增加 12 ~ 66% , 足以使敏感的个体和老年人出现锂中毒症状, 这类药物中, 仅阿斯匹林与 Sunlin-dac 不影响血清锂的浓度。血管紧张素转化酶的抑制剂 ( angiotensin-convertinzenzymein-hibitor ) 也能使血清锂含量上升。

### 四、锂对内分泌系统的作用

( 1 ) 锂干扰垂体加压素激活的 cAMP 的作用, 并使肾组织对内、外源性的加压素的敏感性降低。

( 2 ) 锂使甲状腺对 TSH 的敏感性下降, 抑制 TSH 诱导的甲状腺素的释放及胶体微粒的形成。锂干扰 TSH 的第二信使 cAMP。锂使甲状腺组织对 TSH 产生耐受性, 使接受锂治疗的病人血浆中 TSH 水平比对照增高 10 ~ 30%。

( 3 ) 锂使血清中的游离钙浓度适度增加, 或甲状旁腺激素与血清钙浓度同时上升。

( 4 ) 锂对人和动物均有抗糖尿病作用。锂促进各种组织摄取糖和贮存糖元。

### 五、DNA 聚合酶

由于锂抑制 DNA 聚合酶, 有可能导致遗传异常。动物服用大剂量锂后, 可导致后代出现畸形。瑞典的队列研究表明, 服锂的精神病妇女, 其子女患先天性心脏病者由对照的 1% 增加到 7%。

### 六、抗病毒的作用

英国学者报道锂具有抗病毒性能: 锂可以抑制单纯疱疹病毒 与 型及其它 DNA 病毒的复制, 但对人免疫缺损病毒 ( RNA 病毒 ) 无作用。琥珀酸锂油膏可促进外阴疱疹损伤愈合。

### 七、5-羟色胺

锂治疗可导致动物脑皮质切片中的 5-羟色胺释放增加, 不需要蛋白激酶

C 的激活。锂治疗影响蛋白激酶 C 在皮质中的活性及分布。

## 第五节 锂的毒性作用

锂及其化合物均属低毒，仅氯化锂具有强烈的腐蚀性和刺激性。

### 一、动物锂中毒

小鼠急性中毒实验表明，锂化合物的毒性强度为氢氧化锂 > 碳酸锂 > 氯化锂 > 醋酸锂。但临床上均用碳酸锂而不用氯化锂，认为后者对人毒性较大。锂化合物的毒性取决于锂离子的含量。碳酸锂使胚胎及幼鼠发育迟缓，体重减轻及怀孕的大鼠、兔和猴的生殖机能受影响，如流产和胎仔畸形增加。锂对小鼠有明显的致畸作用，主要是眼睛畸形、外耳缺陷和腭裂；但也有少数研究未能观察到致畸作用。

### 二、锂对人的致畸作用

有些妇女在服用锂剂期间怀孕或在孕期服用锂剂，体内锂浓度一直保持高水平，这一情况早已被人们所关注。Schou 报道，妊娠头三个月服用锂剂的孕妇所生的 118 例新生儿中有 9 例畸形，发生率高于正常人群中。正常人群中有 3.5% 的新生儿有明显缺陷，提示孕期服用锂剂值得警惕。Weinstein 报道，妊娠头 3 个月服用锂剂的母亲所生的 212 名婴儿中，有 22 名患先天性畸形，发生率为 10.4%，其中心血管异常发生率很高，认为先天性畸形发生率增高是锂引起的。

### 三、锂中毒的临床表现

局部接触锂可刺激皮肤、眼及上呼吸道粘膜，导致皮肤溃疡及烧伤，鼻粘膜溃疡和气管炎。

职业性或非职业性接触锂和锂的化合物导致的急性中毒尚未见报道。锂中毒多见于药物反应。锂的治疗剂量与中毒剂量的范围非常相近。剂量为 0.9 ~ 1.4mmol/L 时，能减轻急性精神病症状，而 1.5mmol/L 和更大剂量则中毒，导致严重残废和死亡。除服药过量外，肾脏疾病、水盐代谢紊乱、低盐膳食、严重出汗、使用利尿剂和高烧等使体内滞留高浓度锂时，均能导致中毒。

轻度急性中毒常易被忽视，其临床表现首先出现精神和神经肌肉症候群：患者起初淡漠，无精打采，注意力不集中，头晕、头痛、嗜睡；步态不稳，运动失调，手震颤、脸部肌肉抽搐；语言不清，全身疲乏无力，食欲不振，并出现口渴、多尿、恶心、呕吐及腹泻、心悸徐缓等症状。

重度急性中毒的表现为：中枢神经系统、肾和心脏以及电解质平衡发生紊乱，出现严重腹泻、恶心、呕吐，心电图 T 波倒置，ST 段下降。脑电图示节律减少。和节律增多，出现棘波。肾脏受损，水盐代谢失调，导致多尿、脱水。晚期肾衰竭。急性锂中毒的血锂浓度高于 2mol/L，血锂浓度超过 4 ~ 5mol/L 可导致死亡。

### 四、锂盐治疗的副作用

随着用药的时间延长和血锂浓度的增加，出现锂盐的副作用。

### （一）锂对甲状腺的影响

锂盐对内分泌系统影响最大的是甲状腺。

1. 甲状腺肿锂主要抑制甲状腺素分泌。长期服用锂盐的患者甲状腺肿发病较高；也有回顾性调查未发现甲状腺肿和甲状腺功能异常的报道。大多数作者提出，锂治疗引起的甲状腺肿是可逆的。或中止用锂，或用甲状腺素治疗，均可使甲状腺肿消退。

2. 甲状腺机能减退锂能引起甲状腺机能减退，中止锂的应用，症状可迅速消失。

3. 甲状旁腺功能亢进服用锂盐时，有的患者甲状旁腺激素分泌增加，使血钙浓度上升；停用锂盐后，上述两指标很快恢复到正常。

### （二）肾功能障碍

长期服用锂盐治疗的病人易出现肾小管和肾小球受损。前者受损伤的比率较后者为高。

## 第六节 锂与健康、疾病的关系

锂与健康及疾病的关系密切。近 20 年来，对锂盐治疗疾病的价值认识渐趋统一。目前，国内、外作者基本上一致认为，锂盐对一些疾病的治疗有一定的效果，值得临床与基础进一步探讨。

### 一、锂对机体免疫功能的影响

锂盐有利于改善某些患者的淋巴细胞功能，刺激造血细胞的增殖，增强机体的免疫力，其作用机制有待深入研究。

#### （一）锂盐对骨髓造血细胞的刺激作用

（1）锂盐可增强造血前体细胞产生粒细胞及血小板。

（2）用 ATZ (Zidovudine) 治疗爱滋病时，可导致造血系统的毒副作用，锂盐可使骨髓中的干细胞得以恢复，但对红细胞系无作用。

#### （二）锂盐对免疫细胞功能的增强作用

（1）锂盐可增强人及小鼠淋巴因子激活杀伤 (LAK) 细胞的活性，其机理和减低胞内 cAMP 水平有关，和胞内  $Ca^{2+}$  及蛋白激酶 C 无关。

（2）锂盐增强人自然杀伤 (NK) 细胞活性，但对大鼠的 NK 细胞及多形核白细胞的吞噬作用却有抑制作用。

（3）锂盐增加外周血粒细胞和白细胞总数。

#### （三）锂盐对细胞因子产生的影响

（1）锂能增强外周血单个核细胞 (PBMC) 白细胞介素-2 (IL-2) 产生，其机理不同于 TPA 的作用，是降低胞内 cAMP 水平所致。

（2）锂促进人及小鼠 PBMC 的肿瘤坏死因子 (TNF) 产生，同时 TNF 的 mRNA 水平亦相应增加。因此，增强 TNF 的活性是作用在转录水平。对单核细胞分泌 TNF，锂同样有增强作用。

（3）锂盐可刺激小鼠 T 细胞杂交瘤分泌 IL-2，IL-3，IL-6 及 GM-CSF，对 PBMC，锂可增强 IL-1 的产生。

（4）锂盐可增强正常人及肿瘤病人 PBMC 的干扰素 ( $IFN_{\gamma}$ ) 水平，并具有调节作用。锂对分泌 IFN，水平较高的肿瘤患者，其中有 20% 的人有上调作用；对 IFN 水平较低者却有 70% 的人有上调作用。

#### （四）锂盐对 T 细胞增殖的影响

锂抑制人及小鼠的 T 细胞对 IL-2 的反应性，影响 IL-2 和 IL-2 受体的结合。由分子杂交的结果表明，锂能抑制 IL-2R 基因的 mRNA 表达；但也有不同的报道，锂能促进 CTLL 增殖，对 IL-2 受体无影响。

### 二、锂与疾病的关系

近十几年来，我国广大的医务工作者在研究锂与精神病、消化道疾病、肿瘤及其它疾病等方面进行了大量的工作。本节着重讨论锂在疾病中的应用。

#### （一）精神病

锂盐应用于精神病治疗有很久的历史。锂对急性躁狂症精神病的治疗有效果，且对躁狂和抑郁症复发有预防作用。结合现代化仪器及先进的检测手

段，已能显著提高疗效，减少副作用。锂盐可能作用于下视丘部位，也可能影响醣和蛋白代谢，抑制无氧氧化。在躁狂、焦虑和兴奋状态时，常出现氧化过程的增强，故给予锂盐后常可获良好疗效。Zemlam 等报道，锂盐对 61 名精神分裂症患者的治疗，在头一周内已有明显改善，提示锂是一种作用相当迅速的抗精神病药物。60% 的躁狂症患者在锂治疗一个月内，病情达到痊愈水平。Appleton 也报道，碳酸锂治疗急性躁狂症的有效率达 70%，对锂盐敏感的患者几乎能完全防止复发。单纯用锂盐治疗无效的病人，宜与其它抗精神病药物联合应用，以提高疗效。

#### （二）消化道疾病

小剂量碳酸锂治疗急性菌痢副作用小，远期疗效满意。

#### （三）妇科疾病

用碳酸锂治疗子宫肌瘤合并月经过多、功能性子宫出血、子宫内膜异位和宫内置避孕环发生月经过多等患者，有效率可达 75%。

#### （四）肿瘤

（1）锂盐有抑制小鼠黑色素瘤作用，如和 LAK/IL-2 合并应用，其效果尤为显著，可缩小瘤块，延长存活时间。

（2）观察 21 例淋巴瘤患者，化疗和锂盐合并治疗，结果锂能明显减轻恶性淋巴瘤患者粒细胞的抑制，使其数量有所增加，并缩短粒细胞持续下降的时间 2.4 天。但头部进行放射治疗时不应服用锂制剂。

#### （五）其它疾病

（1）用锂盐治疗甲状腺功能亢进。服锂不影响  $^{131}\text{I}$  进入甲状腺，而且能抑制甲状腺素释放，使血中甲状腺素水平明显下降，使症状明显改善。

（2）口服碳酸锂治疗职业性白细胞减少症，近期有效率可达 90%，由治疗精神病药物引起的白细胞减少症，经口服碳酸锂后亦取得良好效果，白细胞数增加十分显著，且未见有副作用。

（3）由一种有缺陷的白血病病毒引起的小鼠爱滋病与人类爱滋病症状有很多相似之处。锂制剂可以显著减轻小鼠淋巴结及脾脏的肿大和病变，锂制剂可能对人类爱滋病的作用应予以重视。



## 第七节 锂化合物利用和研究现状

锂合金和锂化合物在工业上用途很广，用于医学领域的有碳酸锂、柠檬酸锂、碘化锂、氯化锂、溴化锂及次氯酸锂等化合物。

19世纪中叶，Garrold曾发现尿酸结晶溶于锂盐溶液，因此企图用锂盐治疗痛风病，以便将关节周围沉积的尿酸结晶溶解，但未获得成功。20世纪初，曾有人将溴化锂用作镇静剂和镇痉剂，但未取得应有的效果，1940年，美国的心脏病专家推荐用氯化锂代替食盐，由于心脏病患者出现锂中毒症状，被迫中止使用。1949年，Cade根据锂可抑制尿素引起的动物痉挛，将锂盐用于躁狂病患者治疗而取得成功，并在欧美各国的临床实践中得到进一步的证实。1970年，美国食品药品监督管理局（FDA）首次批准锂盐可用于急性精神病的治疗。1974年，FDA同意锂化合物预防精神病的复发。

碳酸锂是医学上应用最广的一种锂化合物，它是一种白色单斜系晶体，从溶液中析出时不含结晶水；加热到熔点后，分解为氧化锂和二氧化碳。由于锂离子具有非常强的极化力，其热稳定性比其它碱金属碳酸盐要差。碳酸锂在水中的溶解度小，因此不易潮解。碳酸锂在空气中是稳定的。如把二氧化碳通入碳酸锂水悬浮液中，碳酸锂即转变成酸式碳酸锂而溶解。加热酸式碳酸锂的溶液放出二氧化碳，碳酸锂又重新沉淀出来，用这种方法可以去除碳酸锂中的杂质。

用碳酸锂治疗躁狂症精神病的效果与药物在血中的浓度有关。用碳酸锂治疗时，血锂浓度和中毒时血药浓度很接近，故临床应监护用药。锂盐在体内吸收快，排泄也快。为了在体内维持一定的血浓度，须口服3~4次。为了维持一定的浓度，国外已制成缓释片，口服一次可维持24h血锂浓度，国内也已开始试制。1989年，我国学者用2号树脂包膜的碳酸锂肠溶片与普通碳酸锂片，对14例躁狂症患者进行了自身对照研究，结果表明两者均能为消化道所吸收。肠溶片血浓度和临床疗效与对照比较虽无明显差异，但肠溶片对肠道副作用却明显低于普通片，作者建议在临床上推广应用。国内另一种碳酸锂缓释片是以脂肪性物质为阻滞剂，以肠溶薄膜包被颗粒制成的。体内的测定表明，这种缓释片的血药浓度为0.5~0.65mol/L，能维持24h，并可降低毒性与副作用，适于临床应用，有一定发展前景。

## 第八节 锂的测定方法

检测生物样品中的锂含量时，一般可采用灰化或湿消化作前处理。通用的检测方法简介如下。

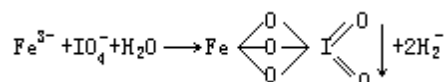
### 一、定性分析

利用高碘酸铁钾法作定性分析。高碘酸铁络合物的碱性溶液是锂的选择性试剂之一，在碱金属中只有锂能与此试剂生成沉淀，甚至在稀溶液或冷溶液中也产生难溶的黄白色沉淀。

### 二、定量分析

#### (一) 高碘酸铁钾法

经过消化处理的氯化锂，用乙醇-乙醚混合液提取，使其与其它金属分离得到纯的 LiCl，用高碘酸铁钾沉淀， $\text{Fe}^{3+}$ 和  $\text{IO}_4^-$ 在中性溶液中生成新的高碘酸铁盐的黄色沉淀：



在氢氧化钾存在下沉淀溶解，生成异过碘酸铁盐与钾离子结合为钾盐，再与锂发生反应则生成黄色复盐沉淀：



用 KOH 洗涤溶解于盐酸后进行比色。

#### (二) 原子吸收分光光度法

用原子吸收分光光度计 (AAS) 石墨炉直接测定血清锂，测定条件见表 10—5。

锂标准贮备液 1mg/mL；锂标准工作液 5ng/mL。取 0.1mL 10% 硫酸铵溶液和 0.25mL (3200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 的钠离子溶液加入 0、5、10、20 及 30ng 锂标准液，用去离子水补体积到 1.0mL，取 10  $\mu\text{L}$  注入石墨管。本方法最低检测限为 0.04ng/g，30 ~ 3000ng/g 范围呈线性关系。标准偏差为 0.47 ~ 0.16ng/g；相对标准偏差为 3.04 ~ 1.26%。回收率为 92 ~ 99%。

表 10—5 AAS 测锂的条件

波长	670.8nm	干燥	95
灯电流	5mA	灰化	130 ~ 900
PMT 电压	530V	原子化	2200
狭缝	0.5nm		

#### (三) 电感耦合高频等离子体原子发射光谱法 (简称 ICP-AES)

ICP-AES 法可以同时测定多种元素，其灵敏度与原子吸收光谱仪的火焰法相近。具体的测定方法请参考文献。

#### (四) 火焰发射光谱法

用火焰发射分光光度计测定血清锂。波长 670.8nm，狭缝 0.4nm。锂标准

贮备液 1mg/mL；锂标准工作液 2ng/mL。本法最低检测限为 0.4ng/g。批内变异系数为 2.0~2.7%，批间变异系数为 3.6%。回收率为 99.4%。

第十一章 硼 Boron  
谢燕 王一鸣  
XieYanWangYiming'

## 第一节 硼的元素化学

硼是人们研究较早的元素。近 20 年来，开展了硼化合物的化学及应用的研究，并获得了迅速的发展。硼化学的研究领域日益拓宽，硼及其化合物在生命科学中的作用及意义也日益为人们所重视。

### 一、硼的物理性质和化学特性

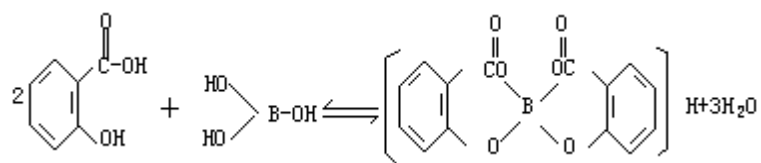
硼是一种非金属。元素符号 B ;原子序数 5 ;原子量 10.82 ;固体密度 2.33 (结晶) , 2.45 (无定形) ;熔点约 2300 ;沸点 2550 。

硼在常温下不溶于水，但在高温的水蒸气中生成硼酸，也易被硝酸氧化而生成硼酸。硼与碱共熔生成硼酸盐。硼不溶于乙醇。

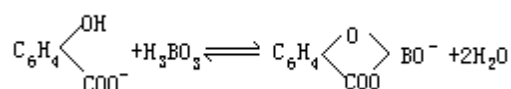
硼原子的电子层结构是  $1s^2 2s^2 2p^1$  ,即在价电子层中能提供成键的电子是  $2s^1 2p_x^1 2p_y^1$  。由于硼原子的小半径 (约为  $0.85 \sim 0.90 \text{ \AA}$ ) 和高的电离能 (第一电离势  $8.296 \text{ eV}$ ) ,决定了硼原子成键的共价性,因而硼原子不能象金属原子那样在形成单质时采用金属键。硼原子的共价性及其价电子数少于价层轨道数的特点,也决定了硼原子在形成单核化合物 (如  $\text{BX}_3$  , X 代表 F、Cl、Br、I、OH 等) 中,中心硼原子通常是 6 电子结构,即  $2s^2$ 、 $2p_x^2$ 、 $2p_y^2$ 、 $2p_z^0$ 。我们称这类化合物为“缺电子化合物”。缺电子化合物有很强的接受电子的能力,表现在化学性质上是容易形成聚合型分子,也容易同电子对给予体形成稳定的配位化合物。在生命科学中,硼的成络特性对研究其在植物体内的生化功能及营养生理等具有重要意义。

### 二、硼的有机成络反应

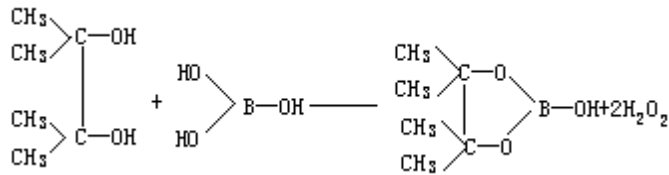
硼酸与酸性化合物如邻苯二酚、水杨酸、柠檬酸等有机含氧酸作用,可形成有 4 个配位数的硼原子络合的有机硼酸,如由水杨酸与硼酸形成的二水杨硼酸:



在中性或碱性条件下,则水杨酸与硼酸反应形成的一水杨硼酸盐:

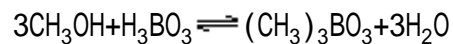


硼酸与多元醇如甘油、甘露醇及糖类等反应生成醇硼酸或糖硼酸,这时硼酸只有两个氢原子参加反应,醇类或糖类的分子是以配位键和硼连接,生成带一个羟基的络合物,在水溶液中是相当稳定的。如邻二叔醇与硼酸生成邻二醇硼酸:



在土壤中，各种有机质的半分解产物以及腐植质中含有大量的羟基或羟基的有机化合物，如各种醇类、酚类、糖类有机酸等，均能和硼作用产生有机酸。经过有机物分解腐烂后，含硼的有机物可释放出能被植物利用的硼。

除了含硼的有机物外，土壤的有机胶体也可以其表面所带的阳电荷吸附硼酸根阴离子，使硼保存在有机物上。关于有机体吸附硼的机制，一般认为是由于硼能与含羟基的有机化合物生成酯类或络合物，如硼酸与一元醇反应可生成酯类：



土壤有机物在分解的过程中有很多一元醇生成，如甲醇、乙醇、丙醇等。因此，上式类似的反应是可能产生的。硼酸与一元醇所生成的酯类在水中很容易水解，是属于有效硼范围。

我们已经认识到硼有能生成广大范围的配位化合物、含氧化合物、多面体硼烷衍生物等特性，这对阐明硼的生理、生化作用是有意义的。硼化学的研究将有着更为丰富而广泛的内容。

## 第二节 自然界中的硼

### 一、自然界中的硼

自然界中硼的分布（平均含量 mg/kg）如下：地壳 50；土壤 10；岩石圈 3；土壤溶液 0.2；河水 0.03~2；植物 1；海水 4.5；动物 10。

几乎所有的岩石都含硼，其浓度因岩石性质不同而异。一般沉积岩的硼丰度高于火成岩；火成岩高于火山灰。其中以海相沉积岩的含量最高，500mg/kg。各种岩石硼浓度见表 11—1。

表 11—1 岩石硼丰度（ $\mu\text{g/g}$ ）

元素	火成岩		沉积岩		
	花岗岩	玄武岩	石灰岩	砂岩	页岩
B	15	5	20	35	100

土壤含硼量极不均匀，这主要与土壤母质及发育过程有关。一般由沉积岩尤其是海相沉积岩发育的土壤含硼量高于由火成岩发育的土壤；干旱地区土壤含硼量比湿润地区土壤高；滨海地区土壤比内地土壤含硼量高。土壤硼的变化范围一般为 2~100mg/kg，世界土壤硼平均含量 10mg/kg，我国土壤平均含硼量为 64mg/kg。

硼以多种形态存在于地壳。它的高温矿物主要是硼硅酸盐[如硅硼钙石  $\text{CaBSiO}_4(\text{OH})$ 、斧石  $\text{Ca}_3\text{AlBSi}_4\text{O}_{15}(\text{OH})_3$ ]和无水硼酸盐[如硼镁铁矿  $\text{Mg}_2\text{FeBO}_5$ 、方硼石  $\text{Mg}_3\text{B}_8\text{O}_{15} \cdot \text{MgCl}_2$ ]等；它的低温矿物是水化硼酸盐，如硼砂  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  等。普通的硼酸盐是可溶的。

土壤中含硼矿物约有 56 种，包括不同溶解度的硼酸盐、硼硅酸盐、硼铝酸盐，而以电气石为最重要，其次为硬硼钙石和硼砂等。主要含硼矿物如下：

四硼酸钠：硼砂  $\text{Na}_2\text{B}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$

斜方硼石  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

五硼酸盐：钠硼钙石  $\text{Na}_2\text{CaB}_5\text{O}_9 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

六硼酸盐：硬硼钙石  $\text{Ca}_2\text{B}_6\text{O}_{11} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

白硼钙石  $\text{Ca}_2\text{B}_6\text{O}_{11} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

含硼硅酸盐：砂硼钙石  $\text{H}_5\text{Ca}_2\text{SiB}_5\text{O}_{14}$

瓷硼钙石  $8\text{CaO}_5 \cdot \text{B}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{SiO}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

电气石的成分可以有  $\text{M}_{20}\text{B}_2\text{Si}_4\text{O}_{22}$  表示，M 代表金属如铁、铝、钙、镁、锰、钾、钠等，含硼量为 3~4%。电气石是高度抗风化的矿物，不溶于酸，所含有的硼对植物是无效的。钙镁硼酸盐和钠硼酸盐或含硼铁铝化合物比电气石较易溶解，对植物有效性较高，许多矿物中也含有微量硼，例如黑云母、白云母、钠云母、伊利石、海绿石等，含硼 100~200mg/kg，蒙脱石、高岭石含硼 21~35mg/kg，长石含硼多于 100mg/kg。

水中硼浓度差异较大。一般降水含硼 0.1mg/kg，少数干旱地区如青海盐湖地区雨水含硼量为 3~4mg/kg。江、河水含硼量约 0.5mg/kg，海水平均含

硼浓度为 4.6mg/kg，其中 75%以硼酸形式存在，13%以硼酸盐形式存在，11%以与钠、镁、钙形成络合物的形式存在。

## 二、硼在自然界中的循环

自然界中的硼不断进行着从无机界 有机界 无机界的循环，其主要的路线是土壤和生物。

硼在自然界中的循环可用图 11—1 表示；而土壤中硼的循环可进一步详解如图 11 - 2 所示。

土壤中的硼主要有 3 个来源：岩石矿、沉积物、有机质分解。不同来源的硼均可以 4 种形态存在于土壤中：难溶性硼，即指土壤中的含硼矿物；缓效性硼，指吸附固定于土壤胶体表面的硼；水溶性硼，即以离子状态存在于土壤溶液中的硼；有机态硼，存在于有机物和有机络合物中的硼，其主要来源是植物残体。4 种形态的硼中，只有水溶性硼可被植物直接吸收利用。

水溶态硼包括土壤溶液中的硼和各种可溶的硼酸盐。含硼矿物风化以后，硼以硼酸根阴离子  $\text{BO}_3^{3-}$  或未游离的硼酸分子  $\text{H}_3\text{BO}_3$  进入土壤溶液。土壤溶液中的硼，在中性反应下， $\text{H}_3\text{BO}_3$  为主要形态；在  $\text{pH}=9.2$  以上时， $\text{H}_3\text{BO}_3^-$  为主要形态。以  $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$  形态施入土壤的硼肥也水解成  $\text{H}_3\text{BO}_3$ 。

土壤水溶性硼移向植物根系被植物吸收，成为植物体内的硼，动物通过食用动、植物和饮水摄取硼。在生物体内的硼，无论是无机态还是有机态，均在生命新陈代谢中或生命终止时返回无机界，完成一次循环，同时又进入下一次循环，由此循环往复、无穷无尽。



### 第三节 植物体内的硼

在植物体内，硼是以酸形式存在，其羟基能够与顺式二元醇络合成稳定的硼酸酯，植物体内许多酶及其衍生物都具有相邻的顺式二元醇构型，因而可以与硼酸形成稳定的络合物，硼通过与具有顺式二元醇构型的多羟基化合物络合而影响或调节植物的生命代谢过程。

#### 一、硼向植物根系的运动

在描述土壤中养分运动的原理时，Beckwith 指出，土壤中养分的运动至少包括两个独立过程。他指出：“在单位时间内，可溶性养分随同土壤溶液一起质流运动的距离比养分通过土壤溶液而扩散运动的距离大得多。”Barker 规定：质流是指已溶解的养分被水流携带，通过土壤到植物根系去的运动。由蒸腾作用引起的植物根系水分不足导致了土壤中上述水分运动的发生。如果质流提供给根系的养分不能达到作物的吸收量时，则根系表面的浓度下降而产生养分浓度梯度。由养分浓度梯度所导致的养分向植物根系表面的运动称为扩散运动。养分离子的扩散运动是指离子相对于水的运动，而不包括水本身的运动。

植物可影响养分向根系的扩散运动及质流运动。植物的蒸腾速率直接影响水分的运动速率，进而影响水向根系的对流；同时，植物的养分吸收率可影响根系表面附近的浓度梯度，进而影响养分离子的扩散作用。

土壤中养分进入根系的吸收率既取决于该根系周围的离子环境，又取决于离子环境与吸收率之间的相互关系。在这两个参数已明确的地方，它们可与蒸腾量相结合以计算养分向根系运动中质流和扩散作用的相对重要性。

1963年，Barker、Walker 等又提出“根的截取作用”补充了通过质流和扩散向根系的养分供应，根系在生长的途径中可以“碰上”或截取养分。把截取作用作为一个独立的过程，其恰当性尚有问题，然而可以肯定，根系在土壤中的分布程度对通过质流和扩散向植物根系移动的养分总量有很大的影响。

土壤中的水溶性硼以质流、扩散和根截取三种不同的过程迁移到根系表面，其中以质流迁移作用较大，可达到一半供应量；但这也不是绝对的。这三种过程受植物吸收水溶液和溶质的能力以及土壤供应容量、强度等因素的影响。植物蒸腾强度大，土壤溶液中离子浓度高，则以质流供应为主；反之，植物蒸腾强度小，土壤溶液离子浓度低，则以扩散供应为主。

#### 二、植物对硼的吸收和转运

硼是以不离解的硼酸态 ( $H_3BO_3$ ) 为植物吸收的，其过程还不很清楚。硼是以硼酸分子被动扩散到细胞内还是主动吸收或载体运输，至今依然存在一定的争论。Tanaka 报道，向日葵所积聚的硼是被动吸收的，并在自由空间中与多糖形成一种硼酸盐复合体。这种猜想主要基于吸收硼和释放的  $H^+$  之间发生一定关系。以后，其他工作者也报告过硼的吸收是一种非代谢过程。在研究大麦离体根系对硼的吸收中，Bower 和 Nissen 曾经鉴定了细胞内自由空间硼组分的特性，确定大部分硼是存在于水分空间或以硼酸盐多糖复合物可逆

地被束缚于细胞壁中。按照这些工作者的观点，植物体内存在一种受代谢作用控制的硼吸收组分，但这只是在可逆地积在自由空间中的硼已被移去之后才能在实验中检测出来。这说明，硼的主动吸收相当少。因此，笔者也认为植物吸收硼是以非代谢的被动吸收过程为主的。

硼在植物体内如何转运尚不清楚。一般认为，硼进入木质部和转移到茎、叶的过程中质流起了重要作用，而硼在韧皮部是不能移动的。

### 三、植物体内硼的含量

植物体内的含硼量因其种类和生长期不同而异，一般在 2~100mg/kg 范围内。双子叶植物含硼量和需硼量均比单子叶植物高，而蝶形花科、十字花科植物含硼量特别高，这与双子叶植物有较大数量的形成层和分生组织有关。

生长在同一土壤的农作物的硼含量分析显示，豆科植物和根用作物的硼含量远高于谷类作物，见表 11—2。

表 11—2 一些植物的含硼量（干物质）（mg/kg）

农作物	硼含量	农作物	硼含量
大麦	2.3	烟草	25.0
小麦	3.3	大豆	37.2
玉米	5.0	萝卜	49.2
豌豆	21.7	甜菜	75.6
胡萝卜	25.0	番茄	15.0
马铃薯	13.9	木薯	25.0

同一植株体内，硼比较集中地分布在茎尖、根尖、叶片和花器官中。同一叶片的硼分布也不均匀，硼常积累在叶尖、叶缘。Dertti 报道他观察的植物同一叶片中，坏死区含硼 1500mg/kg 以上，失绿区约为 1000mg/kg，而绿色区则低于 100mg/kg。

在不同的植物生长期，植物体内的含硼量也不同。郑伟在施硼对苕麻不同生长期硼含量的影响实验中发现：在各个生长期中，麻株各器官内的含硼量均随施硼而增加，且随生长期的不同而变化。叶片含硼量在加硼处理中随生长期的推进而增高，到旺长期达高峰，然后稍降低；而茎杆、根系含内硼量则以幼苗期最高，以后随生长期推进而下降。在缺硼条件下，各生长期叶片含硼量变化不大，而茎、根中硼含量略有上升趋势，其结果见表 11—3。

表 11—3 硼对苕麻各生育期硼含量的影响

处理	硼浓度 ( $\mu\text{g} / \text{g}$ )		
	叶片	茎杆	根系
幼苗期			
-B	7.83	5.67	4.24
+ B	42.87	12.17	6.34
旺长期			
-B	7.93	6.30	4.84
+ B	52.14	8.82	5.78
黑杆期			
-B	9.51	7.08	4.50
+B	51.71	8.44	5.06

## 第四节 硼与其它元素的相互作用

离子间的相互作用是普遍存在的。由于这些元素间的相互作用，改变了单一元素的营养水平。因此，为了改善和控制生命体内微量元素的浓度，必须了解和考虑这些元素间的相互作用。

### 一、硼与钾、磷、氮

#### (一) 硼与钾、氮的相互作用

早期的研究表明，在钾、硼之间存在着拮抗关系，即：在低硼时，随钾用量的增加，作物缺硼症状加重；在高硼条件下，随钾量的增加，作物硼中毒症状显著减轻。植物化学分析还表明：在增加基质中的钾量时，不但使组织中硼含量降低，也使作物硼的总吸收量减少。

华中农业大学在棉花硼、钾营养及其相互作用的研究中发现：硼、钾营养间存在显著的相互效应，但这种效应主要表现在钾对硼素营养状况的影响。硼作为作物必需的微量元素，从缺乏到过量的范围过窄，钾用量变化所引起的植物含硼量的变化足以使硼素营养状况发生改变；而硼用量的变化所引起的影晌不易改变钾素营养状况，这是因为钾从缺乏到过量的范围极宽。

在不同硼水平下，钾用量对单株叶片硼吸收量的影响是不一致的。缺硼时，施钾素不但使叶片含硼量下降，也使单株叶片硼总吸收量下降。这说明，在缺硼时钾可能抑制硼的吸收。在施硼的条件下，适量的钾施用可促进硼的吸收，但叶片含硼量反而下降。这可能是由于适量钾的施用抑制了钙的吸收，而钙对硼的吸收具有抑制作用。另一方面，钾可促进作物的蒸腾作用，而硼的吸收主要是随蒸腾流的被动吸收，蒸腾作用的增加也就影响了硼的吸收量。同时，适量钾的施用促进了棉株的营养生长，使生长量及干物质的积累显著增加，从而“稀释”了单位干物质中的硼的含量，导致了叶片含硼量下降。

氮与硼的相互作用也是拮抗的。研究者发现，生长介质中大量的氮可引起作物硼吸收的减少。给缺硼的棉花单独施用氮而不施硼(250千克/公顷)，棉花产量降低；如果同时施加硼素则产量大大提高。在有效态氮含量低的土壤中，施氮素将有助于缓解硼的毒害作用。氮与硼相互作用的机制在某些方面类似于钾与硼相互作用的机制。

#### (二) 硼与磷

磷、硼之间的相互关系究竟是拮抗作用，还是协同作用，研究者之间的结论尚不一致。就目前的研究来看，缺硼抑制作物对磷吸收的结果比较一致。中国农业科学院油料所的研究表明：在磷、硼兼缺的土壤上，在不同磷肥和硼配合条件下，甘蓝型油菜的磷、硼营养有明显的协同作用，主要表现在对油菜的产量效应，植株各器官的磷、硼浓度及对磷、硼的吸收量。磷不足时，硼的吸收减少；硼不足时，减少对磷的吸收；增加磷的供给，有利于对硼的吸收；增加硼的供给，也可提高对磷的吸收。

硼酸与磷酸具有相似的化学性质。因而有人认为，硼与磷有部分互相代替作用。在棉花实验中，严重硼中毒对磷吸收量的影响不同于钾、钙、镁等金属元素。在后两个生育期间，磷吸收量仍然低于正常硼处理，这是否与硼可能部分代替了磷的作用有关还有待于进一步研究。

## 二、硼与钙、镁

早在 1944 年，Reeve 和 Shiver 就发现钙能加剧蕃茄的缺硼症状。60 年代又发现，棉花在热水溶性硼含量达 25 ~ 50mg/kg 的含高钙的土壤中生长时，植株并未显示出硼中毒症状；而且还发现土壤贮硼高时，施用石灰可降低植株对硼的吸收。其机理可能是高钙以及由此产生的高 pH 值降低了土壤水溶性硼的浓度，从而使植物硼吸收下降。高 pH 和高浓度钙的联合影响可使植物含硼量降低 50%。植物只有在钙和硼的吸收达到一定的平衡时，才能正常生长。人们采用叶组织中 Ca/B 值作为硼状态的指标，不同植物最佳 Ca/B 值不同，例如烟草是 1200、大豆是 500、甜菜是 100。大麦穗组织中的 Ca/B > 1370 和芜菁甘蓝叶中的 Ca/B > 3300 均被认为是缺硼的指标。

施硼对作物钙的吸收量也有影响。华中农业大学的研究发现：施硼对苜蓿叶皮、青皮、花蕾、细根中钙的吸收量显著高于缺硼处理，尤其是在细根和花蕾中，钙吸收量分别比缺硼处理提高 78.83% 和 53.52%。

在动物体内，镁与硼似有协同作用。1983 年，Hunt .C.D 等研究了硼对鸡生长及矿物质代谢的影响，指出硼在镁的代谢中有重要作用，硼缺乏可加剧镁缺乏所导致的生长抑制症状。硼、镁复合剂可治疗羊关节炎。但均没有进一步探讨其作用机制。

## 三、硼与氟

早在 60 年代，Boray 就发现植物在摄取硼量增加后，可极大地增加对氟的耐受性。近年来，人们肯定硼是人和动物氟中毒的重要解毒剂。硼在体内可与氟形成稳定的络合物  $\text{BF}_4^-$ ，并以和氟相同的途径参加体内代谢，但毒性比氟小，且易随尿排出，故认为硼对氟化物具有解毒作用。硼的解毒作用主要表现在以下几个方面： $\text{BF}_4^-$  促进氟排泄，减轻和延缓骨氟积累；纠正过量氟导致的钙、磷平衡失调；硼对氟中毒所致的肝脏、凝血方面的损害有改善作用。

李健学等曾报告了硼对氟性肾功能损伤的酶学研究，发现在亚急性和慢性氟中毒的家兔，给予四硼酸钠 30 ~ 120ng/kg 可减轻氟中毒。其原因是氟中毒所致的尿 -谷氨酰转肽酶（-GT）、肾碱性磷酸酶（AKP）、肾琥珀酸脱氢酶（SDH）、肾酸性磷酸酶（ACP）活性下降，而饲喂硼盐可减轻这四种酶活性的下降，提示肾小管上皮刷状缘、线粒体和溶酶体的功能受损延迟。进一步的研究表明，硼对氟性肾组织超微结构损伤亦有较明显的拮抗作用，这均表明硼对氟性肾损害具有一定的保护作用。

## 四、硼与其它元素

硼还影响植物对铁、铜、锰、钼、锌的吸收。低硼营养液中增加硼后，使菜豆对铁、锰吸收减少，而锌吸收增加。还有研究表明，营养介质中的硼浓度与向日葵叶片中的锰含量呈负相关，缺硼还降低甜菜对钼的吸收。

硼与其它元素的关系尚有待进一步研究，但总的趋势是硼有助于保持植

物体内各阳离子间的适宜比例，硼供给充足时，植物能更经济地利用原有水平的各种矿质元素。

## 第五节 植物体内硼的生物化学功能

作为植物必需营养素之一的硼有着与其它必需营养元素显著不同的特点，它既不象氮、磷等元素直接参与植物体或酶的组成，也不象锰、锌、镁、钾等元素能引起酶和基质螯合而直接影响酶的活性，更不象铁、锰、硫、钼等元素由于自身化合价的变化而参与植物体内的氧化还原反应。虽然半个世纪以来，从不同角度对硼的营养机理进行了探讨，但由于未能找到硼作用于植物的原初反应，因而目前有关硼的植物营养机理仍停留在根据各种间接证据而提出的种种假说阶段。

硼在植物代谢中的作用有多种，概括起来有以下几方面的作用：

- (1) 促进植物中有机物质的转运；
- (2) 酶促反应；
- (3) 参与植物生长素的代谢；
- (4) 影响核酸及蛋白质代谢；
- (5) 影响酚酸的生物合成及细胞壁代谢等。

近年来，有的学者认为硼在酶促反应或核酸生物合成中的作用可能是硼的主要生化作用，并力图围绕这一作用来解释硼的多种生化效应。

### 一、促进植物体内有机物质的转运

硼对光合作用的产物——碳水化合物在植物体内的分配和运输起重要作用。

#### (一) 硼增加植株糖转运量

研究资料表明，以硼充足的植株与缺硼植株相比，当供给植株  $\text{CO}_2$  并就地形成光合产物时，前者内源性  $^{14}\text{C}$  标记的光合产物转运的百分率比后者高。在含硼 50mg/kg 的蔗糖溶液和无硼蔗糖溶液中均移入缺硼蕃茄，则可观察到前者叶柄转移的糖要多。

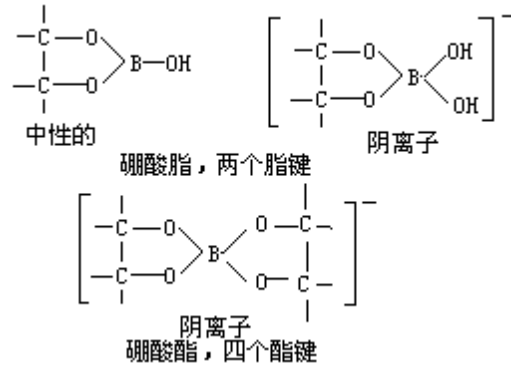
#### (二) 硼可加速糖运输的浓度

有人将硼充足和硼缺乏的蚕豆植株上切割下来的叶柄施用  $^{14}\text{C}$ -葡萄糖，对照其转运到其它部分的速度，发现前者明显比后者快。向日葵植株给予  $^{14}\text{CO}_2$  30 ~ 60min 后，观察到缺硼向日葵植株中  $^{14}\text{C}$  的分布低于硼充足的植株。虽然运输的图像相同，但一定时间间隔后，硼充足的植株比缺硼的植株茎内的放射性物质到达的位置要多。

总之，缺硼使碳水化合物运输受阻，导致碳水化合物的代谢库如根尖、茎尖生长点及繁殖器官等缺乏碳水化合物，而在碳水化合物的代谢源如叶片则有大量的碳水化合物累积。

硼的上述作用早已为大家公认，但其作用机理尚不清楚，目前有以下几种学说。

1. 硼糖络合物运输学说 这个假说是比较公认的。Gauch 和 Dugger 根据硼酸能与多羟基化合物形成络合物的特性，推论硼酸能与碳水化合物形成以下络合物：



并且认为，硼糖络合物比单独的高度极性糖分子较易通过细胞膜。然而，至今为止还没有从植物体内分离出任何含硼的糖或含硼的络合物，只是在体外实验直接和间接地发现了硼的络合物。其中，最有说服力的是 Lee 和 Aronoff 的工作，他们成功地在体外证明硼可以与 6-磷酸葡萄糖酸形成络合物。此外，Wildes 和 Neals 通过紫外吸收光谱的变化鉴定出几种能促进根生长的有机硼化合物的生物学活性，与它们和试钛灵 (Catechol-3, 5-disulphonic acid) 形成络合物的能力有相关性。他们的工作支持了形成络合物假说。然而，这一学说近年来受到越来越多的挑战。首先，硼在植物体内移动性很微弱，因此，硼一旦进入叶片就很难再进入韧皮部，其次，植物韧皮部汁液中的硼浓度极低，即使硼能与糖络合，也只有极少量的硼糖络合物进入韧皮部运输，硼所起的作用不可能很大。另外，从质膜的透性来看，带负电荷的硼酸酯阴离子不太可能比中性糖分子更易透过质膜面进入韧皮部。

2. 硼有利于糖转运与生长素等有关的学说 植物生长素 2,4-D 吲哚乙酸 (IAA) 和萘乙酸 (NAA) 从叶片转移到植株其它部位，是与光合作用的产物转运有联系的。Mitchell 等观察到，当生长调节剂中加入硼酸施于蚕豆的植株初生叶上后，由于生长调节剂的单侧施用而导致茎的弯曲生长。施用激素-硼酸盐-湿润剂混合物并加入糖，则可引起胚轴曲率的增加；施用激素-硼酸盐-糖混合物 1.5h，胚轴就会发生可以度量出来的曲率差异。Dyar 和 Webb 发现，缺硼的豆科植株转移到生长末端部分的  $^{14}\text{C}$  标记的光合产物少于硼充足者，但如将 IAA 施于缺硼植株的顶芽部位，则可以抵消由于缺硼造成的  $^{14}\text{C}$  标记的光合产物输向顶芽减少。因此认为，硼可以促进生长素的转运；而生长素的转运需要糖，硼促进生长素的转运进而也促进了糖的转运。

缺硼使碳水化合物运输受阻的另一原因是：缺硼导致植物筛管中形成胼胝质使筛孔阻塞或输导组织破坏。缺硼使碳水化合物运输受阻也可能与硼对质膜的稳定性和透性的影响有关，完整而稳定的质膜对于碳水化合物透过质膜是必须的。

## 二、植物体内的酶反应

### (一) 对糖代谢有关酶的作用

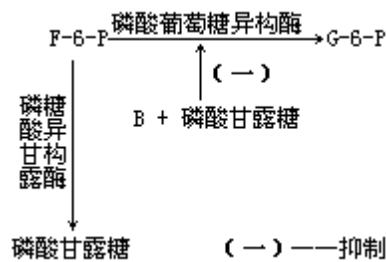
(1) 硼抑制淀粉磷酸化酶的活性。人们在离体实验中发现，硼抑制使 1-磷酸葡萄糖转化成淀粉的磷酸化酶的作用。这一点有重要的生物学意义，即硼在植物体内可起到保护作用，在合成糖的部位抑制糖的过度聚合。植物体内的叶片含硼量最高，而且叶片亦是合成糖的活跃部位。所以，人们推论



硼可使叶细胞在任何时间内保持较高的糖水平，防止淀粉积累。在缺硼时，植物体内的磷酸化酶未受抑制，易形成淀粉积累。同时也有部分学者认为，硼抑制淀粉合成造成叶细胞较高的糖状态，因而对糖转运产生影响。

(2) 硼刺激二磷酸葡萄糖尿核甙 (UDPG) 焦磷酸化酶，抑制 UDPG 葡萄糖转化酶的催化反应。缺硼时 UDPG 合成下降，而 UDPG 参与单糖相互转化及蔗糖和脂肪的生物合成。

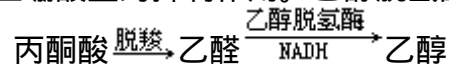
(3) 硼酸盐与磷酸甘露糖复合，抑制了磷酸葡萄糖异构酶。只有加硼酸盐时，才能测出磷酸甘露糖异构酶的活性的实验验证了这一作用。



(4) 体外实验发现，硼与 6-磷酸葡萄糖形成络合物，抑制 6-磷酸葡萄糖脱氢酶，从而抑制磷酸戊糖支路。

#### (二) 对氧化酶、脱氢酶的作用

(1) 硼酸盐对乙醇脱氢酶有竞争性抑制作用，反应物中的核糖、山梨糖醇、甘露糖醇则能防止硼酸盐的抑制作用。乙醇脱氢酶催化的反应为：



有关硼酸盐抑制乙醇脱氢酶的机制有两种：一种观点是硼酸盐-NAD 络合物与游离 NAD 对酶表面的竞争作用，可用  $K_m$  (NAD) 与  $K_i$  (硼酸盐)，对比值验证；另一种观点是硼酸盐和酶中的锌离子络合或者与吡啶氮组分组合，抑制乙醇脱氢酶。可以提高核糖与 NAD 的比率来阻止硼酸盐的抑制作用。

(2) 硼竞争性抑制过氧化物酶如生长素氧化酶和黄素氧化酶。

(3) 硼酸盐抑制多酚氧化酶如酪氨酸氧化酶及儿茶酚胺氧化酶。

#### (三) 对核酸代谢酶的影响

硼抑制核糖核酸酶的活性，促进 RNA 合成。缺硼时，分生组织内 RNA、DNA 含量下降，核甙酸分解加强。其毒性与 8-氮鸟嘌呤的毒性作用相似。

#### (四) 对蛋白质代谢酶的影响

硼抑制蛋白酶和肽酶活性。缺硼使此两种酶活性增强，导致蛋白质及多肽的分解加速。

#### (五) 其它

硼与维持纤维素酶、果胶酶活性有关。

然而从现有的资料看，硼对酶的影响多为间接的。至今尚未发现硼是哪一种酶的成分或直接参与酶促反应的某一生物化学过程。

### 三、对植物生长调节剂的影响

一般认为，硼能控制植物体内 IAA 水平，保持其促进生长的生理浓度和合理分布，有助于植物的生长与组织分化。硼对生长调节剂的影响是通过间接地影响酶系统和 IAA 运输实现的。据研究，缺硼时，植物体生长发育点 IAA 累积，而叶片、叶柄及繁殖器官中 IAA 含量低于正常硼处理植株。造成这一

现象的原因有四点：其一，硼酸盐通过与 IAA 氧化酶的抑制剂络合，钝化 IAA 氧化酶系统的抑制剂，保护 IAA 氧化酶活性，促进 IAA 氧化和分解。缺硼时，上述抑制剂活化，IAA 氧化酶系统被抑制，IAA 积累；其二，酚类化合物是 IAA 氧化酶的重要抑制剂。缺硼使酚类化合物积累；其三，生长点是 IAA 产生的主要场所，其它部分的生长素大部分靠从生长点等部位运输进去，在缺硼时，质膜的透性和完整性受损，输导组织被堵塞和破坏，因而 IAA 运输受阻，造成生长点 IAA 累积，而其它部位缺乏生长素；其四，缺硼损伤了某些基本生长过程，使 IAA 利用减少，从而 IAA 在细胞内累积。

#### 四、对核酸蛋白质的生物合成的影响

硼促进核酸、蛋白质合成的多个环节，主要是核甙合成、核酸合成以及蛋白质合成水平。同时，硼也影响核酸的分解。

##### （一）硼促进核酸合成

硼充足组织内  $^{14}\text{C}$ -腺嘌呤转化成核酸的数量多于缺硼组织。测量  $^3\text{H}$ -尿核甙转化到 RNA 的数量， $^3\text{H}$ -胸腺嘧啶转化到 DNA 的数量均显示缺硼植株比正常植株少。进一步研究表明，缺硼对 DNA 影响出现较迟，因此，推论 DNA 下降不是缺硼所致的原初反应。

##### （二）硼促进蛋白质合成

缺硼植物体内数种氨基酸含量与对照植株无明显差异，而  $^{14}\text{C}$ -酪氨酸转化到蛋白质的数量低于对照组几倍。测量用  $^{35}\text{S}$ -蛋氨酸转化到蛋白质的数量，也发现缺硼植株比正常对照组少。缺硼还干扰组织中聚核糖体的活性，进而抑制蛋白质的合成。

##### （三）硼抑制核酸分解

比较缺硼组织与对照组织内硼对核酸含量的作用，发现缺硼能强烈地抑制向日葵体内  $^{32}\text{P}$  进入核酸中，使核酸含量下降，进而还发现 RNA 酶活性增强，加速核酸分解，使缺硼植株内核酸含量进一步下降。

##### （四）硼促进核甙酸合成

合成含氮碱如尿嘧啶需要硼。在缺硼时，加入尿嘧啶和乳清酸能缓解缺硼症状。尿嘧啶是 RNA 的一个重要组成部分，缺硼导致尿嘧啶缺乏，进而 RNA 的合成和生物学功能均受影响。

#### 五、硼对酚型酸类的生物合成及木质化作用的影响

缺硼使磷酸戊糖途径加强，从而导致酚类化合物合成增加，使缺硼植物体内酚类化合物积累。这些物质的积累一方面抑制了生长素氧化酶的活性，另一方面还影响膜的结构及其透性。酚类化合物在筛管中易还原成醌，使韧皮蛋白管和丝状体网受到破坏。由此可见，酚类化合物的累积与缺硼植物生长点生长素的累积、同化产物的运输受阻、养分离子的吸收减少等变化均有关系。

硼参与木质素合成。研究表明，结合到缺硼的离体棉花胚珠纤维素中的  $^{14}\text{C}$ -乳清酸比有硼条件下低 50%，说明硼影响了纤维素的合成。硼主要从以下两方面促进木质素合成：

（1）硼通过影响酶促反应维持 UDPG 浓度，而后者是合成木质素的中间

产物。

(2) 硼与形成木质素的前体如咖啡酸和羟基阿魏酸等络合，形成硼酸盐络合物，防止它们转化为醌类，从而促进木质素合成。

缺硼使植株内木质素水平下降，木质化作用减弱，进而植株输导组织被破坏，影响物质转运，也导致植株组织坏死。

## 六、硼对碳水化合物代谢和呼吸作用的影响

硼影响碳水化合物的代谢。硼通过对前述各种酶促反应的影响等作用影响碳水化合物如蔗糖和淀粉的合成；抑制磷酸戊糖途径，保持 UDPG 水平，进而影响单糖的相互转运及脂肪的生物合成。硼还影响结构性多糖的组成，缺硼棉花胚株中 UDG-<sup>14</sup>C 大量结合到 -1, 3 葡萄糖中，而含硼适量的胚株中 UDP-<sup>14</sup>C 则分布于 -1, 3 葡萄糖和 -1, 4 葡萄糖中。而胨胨质的主要成分是 -1, 3 葡萄糖。硼对糖代谢的作用可汇集成示意图 11—3。

## 七、硼与生物膜的结构和功能

硼对生物膜的结构与功能有特殊的影响。硼可能与质膜上多羟基结合，维持膜的正常功能和稳定性。其主要功能有：

1. 硼参与形成和维持跨膜电势 将向日葵根尖放入有硼的溶液中，几分钟就使原生质膜电动势发生显著变化，这种膜的超极化电位可能是硼激发质子泵或改变了一种或几种可渗离子的导电性的结果。

硼还能增加合欢子叶片保卫细胞膜对钾的透性，促进钾离子进入细胞内，而钾离子是维持跨膜电势的重要离子之一。

2. 硼维持质膜上 ATP 酶的活性 缺硼玉米根中 ATP 酶活性降低，但若提取酶前 1h 加硼，则 ATP 酶活性很快恢复。

3. 硼参与保持细胞粘连 这一功能与钙相似。用 EDTA 处理植物组织，粘连的钙被 EDTA 络合，引起细胞之间彼此分离；但若在 EDTA 处理前，先用硼酸缓冲剂处理，则可避免细胞之间彼此分离。这可能是硼与膜结构上的某些基因络合阻碍了 EDTA 和钙反应，也可能是硼代替了钙的作用。

总之，硼对植物膜结构和功能的影响是由于硼直接与膜成分起反应以及硼调节膜上酶的活性所致。

## 八、硼对组织解剖结构的影响

硼对于稳定细胞壁的结构十分重要，细胞壁内存在大量的硼被牢固地结合在细胞壁上，从而增加细胞壁的稳定性。结合在细胞壁上的硼量大致上可以反映作物对硼的需要量，双子叶植物对硼的需要量远远超过单子叶植物，这与其细胞壁组成中含有较多的能与硼络合的顺式二元醇构型化合物有关。缺硼时植物细胞壁微结构变粗，层次减少，初生壁不平滑，上面有与细胞膜物质混合的泡状聚集物呈不规则的沉积。缺硼使细胞壁不规则加厚，高尔基体形态发生变化，叶绿体和线粒体中基质退化和减少。植物长期缺硼还使形成层维管束组织紊乱，木质部和韧皮部间质细胞增生，输导组织受到严重破

坏且筛管和导管中有大量胼胝质和碳水化合物积累，筛孔堵塞，严重缺硼的棉花叶柄组织细胞增生，呈横向排列且其中有深色物质累积，形成叶柄环带。

## 九、硼对植物生殖器官的影响

分析植物不同器官的含硼量时发现，花中的含硼量最高，在花中又以柱头和子房组织为最高。从这一事实可推断，高等植物中的硼可能对受精作用有特别的影响。

早在 1934 年，Schmucker，就指出硼对花粉管的形成是必不可少的。以后，不少研究证明硼对花粉萌发和花粉管生长有刺激作用。Vasil 指出，一定硼浓度能促进花粉萌发的花粉管生长，促进花粉萌发的硼浓度也是促进花粉管生长的最适浓度。花粉硼含量受外界给硼的影响，而且呈正相关。因此，研究者们认为硼有利于花粉的萌发、花粉管的生长和受精。缺硼造成植物不开花或开花不结实。

关于硼对生殖器官的作用机理尚不清楚。Vasil 推论硼的作用可能是三个方面：第一，硼与糖形成络合物，促进物质吸收、转运和糖的代谢；第二，增加氧的吸收；第三，在花粉管生长中对细胞壁果胶物质的合成有影响。

## 十、展望

Shkolnik 试图收集硼对植物生命过程中的种种影响并统一为一个理论解释各种现象。他提出：当生长着的植物不供硼时，其代谢变化包括膜的破损，这种变化使得 RNA 酶从不活跃的束缚状态中释放出来，随后使核酸和蛋白质的合成过程发生变化。并推测，这些变化与观察到的细胞磷脂的还原、膜的变质、RNA 酶活性的增加以及碳水化合物分解代谢的可能变化，即大部分经由磷酸戊糖途径进行氧化等有关，这种结果增加了酚类化合物的水平及抑制了 IAA 氧化酶。因此，在缺硼组织内 IAA 水平较高。这一假说尚需生化及细胞生物学的新技术及方法检验的支持。

## 第六节 植物的缺硼和硼中毒

### 一、硼缺乏症

缺硼植物中常有酚类化合物累积，缺硼时大量的呼吸基质流向磷酸戊糖途径，6-磷酸葡萄糖脱氢酶活性增强，使细胞中醌的浓度增加，因而伤害了质膜的透性，降低了质膜上酶的活性。

缺硼既使植物的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱，又使植物的细胞组织器官的结构破坏，导致植物病态生长。但不同植物缺硼的表现各有差异，现举典型的例子如下：

#### (一) 大田作物

1. 油菜 根系发育不全，根颈肿大，心叶卷曲，叶肉增厚；下部叶片的叶缘呈现紫红色斑块，渐变为黄褐色而枯死。生长点死亡，茎和叶柄开裂，茎髓部变褐坏死。木质部发育不良，脆弱易碎。株形矮化和分枝丛生。花蕾易脱落，雌蕊柱头突出；主花序萎缩，侧花序丛生，开花期延迟，不易结实。金河成等用扫描电镜观察开花前一日已发育成熟的油菜花，发现缺硼处理的油菜花粉粒发育不充实，有的畸形；花柱萎缩变形，乳头细胞松散，倾斜皱缩；胚珠数减少，发育不完善。一些学者认为，缺硼不仅降低油菜产量，也影响菜籽的蛋白质、芥酸、脂肪酸和硫甙的含量。

2. 甜菜 幼叶卷曲和变形，叶色变深，凋萎或停止发育；叶的背面常出现一些瘤状突起体。后期叶片病痕中间呈深红色，叶片锯齿的内缘开裂。

3. 棉花 老叶加厚、变脆、叶缘突出、叶色暗绿；新叶变小、叶片皱缩卷曲、叶柄短缩变粗，有时表面有暗色环带，使整个叶柄呈暗绿相间的节节状。显微镜下见严重缺硼的棉叶无论是子叶还是真叶，其叶脉（主脉和侧脉）的维管束异常加大；木质部、韧皮部形成层排列紊乱，层次不清；邻近叶缘的栅栏组织排列疏松，叶绿体少且分布不均匀。扫描电镜见缺硼叶柄细胞内存在大量颗粒状沉淀物且分布不均，可能是多糖类物质。极端严重的缺硼时，子叶期生长点即受到抑制，子叶肥厚，真叶出生迟，大量侧枝发生，形成多头大簇。

缺硼棉花的一个显著特征是不能形成或形成不正常的生殖器官。田间实验发现硼的缺乏使棉花容易脱蕾，开花甚少，甚至“蕾而不花”偶有开花时，也出现花冠短、花口包裹、不易张开、花粉粒生命力差、受精作用受阻等现象。谢青等研究了棉花的硼营养，认为缺硼使棉花蕾易脱落的可能机理是：缺硼信号刺激了细胞膜上的激素受体，激素由其受体的感应而影响 RNA、蛋白质的合成，糖的利用也受影响。此外，还有乙烯的产生、生长素在棉蕾中的含量减少，从而导致有机物向蕾的输送减少，水解酶大量合成并分泌到其作用底物中去，于是离层形成、蕾柄脱落。缺硼“蕾而不花”的原因有二：其一是硼直接对繁殖器发育的特殊作用。缺硼不仅影响副萼、萼片、花瓣等附属器官的正常，而且影响大、小配子的发育，影响雄配子的形成，使雄配子减数分裂不正常，导致雄性不育。雌配子体周围结构紊乱，发育迟缓且畸形。花丝中导管堵塞，阻断养料运输，更是促进了雄、雌配子的异常发育；其二是缺硼还影响了花药壁、花粉壁以及花粉细胞原生质体内的无机元素含量，导致这些元素含量的异常，从而严重影响了花药以及花粉发育，导致大、小配子不育。

## （二）蔬菜作物

一般蔬菜作物对硼比较敏感。

1. 芜菁甘蓝缺硼表现为黑心、水心和褐心。根切面松软、多水；缺硼严重时，根系细长、粗糙、呈纤维状，有苦味，并有一个象软木塞似的坚韧外皮。严重缺硼的植株叶子呈黄色紫色。

2. 西红柿缺硼的早期症状是茎的生长点变黑、植株如丛生状、茎杆变矮、顶稍向内卷曲变黄，生长点受到损伤；在初花期出现花损伤和果实不饱满。同时，次生根和腋芽的发育也受影响。果实上凹凸不平，出现木栓化的斑块，成熟参差不齐，在茎杆和果实相接处周围也可能出现木栓化。

## （三）果树

1. 苹果 早春刚开始生长时，嫩芽顶端即死亡，因而侧枝丛生、节间短小，叶片皱缩变厚、易脆，叶缘由齿状变为圆滑；果实出现裂缝，部分腐败或木栓化；成熟果实有明显苦味的褐色病斑，未成熟果实普遍脱落；树皮有病斑；严重缺硼时，树可能枯死。

2. 柑桔 幼叶产生小的水渍状斑点；老叶变厚、畸形卷曲，沿着叶脉黄化破裂，木栓化；叶片从顶叶开始向下脱落；果皮皱缩变硬，形成“石头果”；果肉干枯、糖分低、大量脱落。

## 二、硼中毒症

植物硼中毒不如植物缺硼普遍，它主要发生在以下三种条件下：土壤本身含硼量高或硼在土壤中的自然累积；过量施用含硼高的无机肥；通过含硼量高的灌溉水导致土壤中硼富集。

不同植物对高硼的耐受性不同。据研究，对硼素毒害最敏感的植物有柑桔、苹果、葡萄、梨、桃和无花果；半耐性的植物有大麦、豌豆、玉米、蕃茄、向日葵、烟草和马铃薯等；耐性最强的作用有萝卜、甜菜、豆类和棉花。植物这种对硼敏感和耐受程度的差异并不是因为特殊的植物组织，而是由于植物硼的积累速度不同。对耐硼植物来说硼积累很慢；而敏感的作物硼积累较快。

硼中毒的一般症状是：叶尖端或边缘退绿，接着出现黄褐色的坏死斑块；双子叶植物首先出现在叶缘，单子叶植物出现在叶尖，最后扩展到侧脉间，叶子呈枯萎状并过早地脱落。但不同的作物硼中毒症状有其特点，现举例如下：

1. 萝卜硼过量使下部叶子叶缘变黄和灼伤。冬后萝卜上部新生叶也变黄。

2. 小白菜植株矮小，叶色发黄，叶缘枯黄紧缩，出现瓢形叶。

3. 棉花子叶小，边缘枯黄收缩，形成瓢形，叶子过早脱落；上部叶脉间退绿，下部老叶边缘首先出现褐色斑块，严重时斑块连片并向叶中心延伸，叶片枯黄脱落甚至整株死亡。显微镜下见严重中毒的叶片、叶缘部分的栅栏组织和海绵组织均受到影响，叶绿粒少，组织有收缩现象，细胞出现解体。

## 三、植物硼缺乏、适量和毒害的临界水平

不同植物对硼的需求量也是不同的，因此各有其缺乏、适量和毒害的临

界水平；而同一植物在不同发育期和不同部位，其临界水平也不同。一般而言，作物硼适量的水平为 20 ~ 100mg/kg；低于 15mg/kg 可能缺硼；大于 200mg/kg 即可能出现作物硼中毒症状。主要作物硼缺乏、足量和毒害水平见表 11—4。

表 11—4 主要作物硼缺乏、足量和毒害水平

作物	取样部位	硼素水平 (硼 mg / L 干重)		
		缺乏	足量	毒害
甘蓝	叶 (收获期)	20 ~ 38	28 ~ 140	> 250
花椰菜	叶	23	36	—
甜菜	叶 (成熟期)	12 ~ 24	23 ~ 200	—
蕃茄	叶 (幼叶)	< 10	30 ~ 75	> 200
玉米	果穗形成前整个地上部分	< 9	15 ~ 90	> 200
小麦	茎秆	7.1 ~ 8.6	21	> 46
水稻	茎 (成熟期)	< 3.4 —	> 100	
棉花	叶片 (砂培)	< 20	20 ~ 100	> 100
油菜	叶片	5 ~ 10	20.2	—
苹果	叶	15 ~ 10	25 ~ 34	—
桃树	叶	11 ~ 19	19 ~ 169	

#### 四、缺硼症和硼中毒症的矫正措施

土壤有效态硼含量与作物硼素营养水平及状况见表 11—5。

表 11—5 土壤有效态硼含量与作物硼素营养水平

有效态硼含量	作物硼素水平及状况	
B ( μ g / g )	水平	状况
< 0.25	很低	对多数作物都不足，需硼多的作物出现缺硼症状
0.25 ~ 0.50	低	对需硼少的作物足够，对需硼多的作物施硼有良好效果
0.50 ~ 1.00	适量	对大多数作物足够，对个别需硼高的作物仍不足
1.00 ~ 2.00	丰富	各类作物都足够，耐硼性差的作物可能出现毒害，特别是质地较砂的土壤或酸性土
2.00 ~ 2.50	过量	严防硼的毒害
> 2.50	中毒	严重毒害作物

灌溉水中硼大于 1mg/kg 也可造成硼中毒。

##### (一) 缺硼症状的矫正措施

在我国缺硼土壤上施加硼肥都可矫正缺硼现象。

硼肥的施用量决定于作物种类和土壤条件。一般基施每亩用硼量 0.12 ~ 0.25kg。喷施浓度以硼砂 0.2% 溶液或硼酸 0.1%，共喷 2 ~ 3 次，每亩用量折合硼砂 0.2 ~ 0.3kg 为宜。

##### (二) 硼中毒的解除

(1) 用水或其它的盐溶液充分淋洗土壤，但作用缓慢。

(2) 用三异丙醇胺(TTPA)与硼酸形成螯合物来降低有效硼,但不经济。

(3) 如果是土壤有效硼过多或施硼肥不当所致的中毒,可适当施用石灰减轻毒害。



## 第七节 人、动物和硼

虽然人们早就验检出人和动物体内存在微量的硼，且近年来的研究表明人和动物需要硼，但至今仍不能肯定它是人和动物必需的微量元素。硼在人体内的生理作用研究尚少，而且无肯定结论。另一方面，由于硼广泛地应用于工业、农业、医疗卫生等部门，有关硼中毒的研究相对较多。

本节重点讨论人的无机硼及硼氢化合物的中毒症。

### 一、人体硼的正常含量

人体总硼量平均为 0.7mg/kg。发硼正常值为  $7\mu\text{g/g}$ ；血硼正常值为  $9.8\mu\text{g}/100\text{mL}$ ，范围在  $3.9\sim 36.5\mu\text{g}/100\text{mL}$ ；尿硼正常值为  $919\mu\text{g/L}$ ，范围在  $40\sim 6600\mu\text{g/L}$ 。

人体每天从食物中摄取硼量平均为 2~20mg，其主要来源是蔬菜、水果等植物性食物和饮水。一般认为，每日摄取量 2~4mg 较妥当。据目前的调查，每日供给 17585J 的食物中，平均含硼量约 3mg，而且不同地区样品的含硼量亦无明显差异。所以，一般膳食中的含硼量是适量的，不致引起硼缺乏或硼中毒。

### 二、硼中毒

#### (一) 无机硼及其毒性

1. 无机硼的代谢 无机硼主要是硼酸和可溶性硼酸盐。它们经破损皮肤、粘膜、肉芽组织、浆膜吸收，而且无机硼的吸收较快。进入体内的硼 82~100%原样从尿液中排出。经汗液、乳汁也可排出少量硼，而粪便中实际上不能排出硼。硼的排出比较缓慢，12~24h 约排出一次摄入量的 50%，96h 排出 90%，全部排尽需 5~9 天，甚至更长。硼进入人体后广泛分布在全身组织中，主要贮存在脑、肝、肾、脂肪组织及骨组织中。硼有蓄积作用，骨灰中含硼量约为 16~138mg/kg，一般组织如肌肉、软组织中含硼量约为 0.5mg/kg 干重。

2. 无机硼的毒性 无机硼中毒常是由硼酸和硼砂引起。硼、硼酸、硼砂的毒性基本相似，均是低毒类蓄积性毒物。动物口服硼酸的  $\text{LD}_{50}$  为 2.66~3.45g/kg；硼砂为 2~5.33g/kg。以硼酸为例，一个成年人的口服致死量为 15~20g，儿童为 5~6g，新生儿为 1~3g；慢性硼中毒的最小剂量是 100mg/d。

硼中毒者的病理检查可见：胃、肾、肝、脑和皮肤出现非特异性病变，主要有肝脏充血、脂肪变性、肝细胞混浊肿胀；肾呈弥漫性水肿，肾小球和肾小管均有损害；脑和肺则出现水肿。Fisher、Stowens、Valdes-Depena 各描述数例硼中毒者胰腺细胞有空泡变性，内含直径为  $10\mu\text{m}$  的包含体，认为这是硼中毒的特异性病变。职业中毒及动物实验的研究还发现睾丸对硼较敏感，尤其是性成熟期的睾丸。

3. 无机硼的中毒机理 硼的中毒机理尚未阐明。硼可能对神经系统有直接毒性，并参加和影响人体的代谢和呼吸过程。

实验发现，硼酸能与儿茶酚胺以及肾上腺素络合，进而阻止其氧化过程，使之丧失活性，这可能是硼酸中毒死亡的原因。硼酸和偏硼酸钠可使大鼠脑

组织的氧消耗受到明显抑制，但在葡萄糖和丙酮酸存在的情况下则无此影响。此外，硼酸还有抑制胃液分泌，抑制碱性磷酸酶、肠激酶、黄嘌呤氧化酶、糜蛋白酶、淀粉酶等酶活性的作用。有文献报道：硼能与半胱氨酸、蛋氨酸反应，影响细胞膜通透性。硼在体内还能与核黄素结合，抑制核黄素的活性，并促使其从尿中排出。

4. 临床表现 在工业生产中接触硼酸等化合物时，除引起皮肤刺激和结膜炎外，一般无中毒发生。

急性硼酸中毒多在误服硼酸和破损皮肤大面积接触后数小时发生。误服药物中毒者比破损皮肤吸收中毒者发病晚，常在接触后 48h 内突然发病。急性硼酸中毒的主要临床症状如下：

(1) 胃肠道。胃肠道症状出现率为 73%，有恶心、呕吐、上腹痛、腹泻等症状，严重时呕出物带血或排出浓血便。

(2) 神经系统。中枢神经系统症状出现率达 67%，有头痛、烦躁不安、面色苍白等症状，有时呈紫绀，严重者进入休克及昏迷。尤其是婴、幼儿，其中枢神经系统症状常更明显。开始时面部及四肢肌肉抽搐或痉挛、震颤、肌张力亢进，随后发生惊厥、癫痫，甚至角弓反张；亦可出现颅内高压及脑膜刺激症状。

(3) 皮肤。皮肤症状出现率约为 76%。皮疹呈红皮病样皮疹，外观呈煮熟的虾皮样，这种皮疹往往自腋下、腹股沟及面部开始逐渐发展到全身，并伴有口腔粘膜及眼睑、结膜明显充血的症状。发疹后 2~3 天，全身皮肤脱屑，重者可出现剥脱性皮炎。

(4) 循环系统。血压下降甚至休克，循环衰竭。

(5) 病人中毒早期可发热；也可有高烧、黄疸、闭尿等症状，提示肝、肾功能严重受损。

慢性无机硼中毒比较少见，常因长期食用经硼酸或硼砂防腐的食品，或长期少量误服含硼药所引起，可有食欲不振、恶心、呕吐等消化道刺激症状及皮肤干燥、刺激症状。

职业性慢性中毒报道很少。前苏联的一些调查表明，长期从事硼酸作业者可有神经衰弱、关节痛、性欲减退及秃头症等。

5. 治疗 急性硼酸中毒时应予以综合治疗，即急救措施及对症治疗。首先要切断硼酸继续吸收的途径，例如硼酸从创面皮肤吸收过量者应彻底清洗局部，口服中毒者则应尽快用温水或 5% 碳酸氢钠溶液洗胃；然后应大量输液，注意维持水和电解质平衡。对严重病例可考虑腹膜透析或人工肾治疗。利尿剂对促进硼排泄可能无效；换血疗法治疗新生儿硼酸中毒的疗效也值得怀疑。

6. 预防措施 可有如下几点：

(1) 在大面积皮肤破损面处慎用硼酸；禁用硼酸为食品防腐剂；输液时严守“三查七对”，严防误用药物。

(2) 工作场所要加强局部通风，包装工段应尽量自动化、密闭化。

(3) 注意个人防护，进入工作室应穿戴工作服、裤、手套和护脚套等。

(4) 定期体格检查，有肝、肾及严重呼吸系统疾病者不宜从事硼作业。

## (二) 硼烷及其毒性

1. 硼烷的毒性 硼氢化合物统称为硼烷。硼烷比其它硼化合物毒性高，而且在工业生产中易致中毒。工业中常用的硼烷有二硼烷( $B_2H_6$ )、五硼烷( $B_5H_9$ )

及十硼烷 ( $B_{10}H_{14}$ )，这三种硼烷均属高毒性，其中五硼烷的毒性最大。

硼烷可经三条途径吸收：呼吸道、皮肤及消化道。气态硼烷以呼吸道吸收为主。硼烷在体内的分布代谢尚不清楚，但其最终产物是硼酸，主要经尿排出；十硼烷例外，推测主要自粪便排出。

硼烷的毒性特点与各自在人体内的水解速度及其水解产物的性质相关。二硼烷水解甚快，因此吸收后迅速地直接损害肺，出现呼吸系统中毒症状，其毒性不亚于光气。五硼烷和十硼烷水解较慢，因此两者中毒症状出现晚，且主要表现为中枢神经系统的毒性作用。

由于硼烷具有高毒性，五硼烷的毒性高于氢氰酸，因此各国对工作区硼烷均有一个安全限度。表 11—6 是美国政府工业卫生学家联合会 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 简称 ACGIH) 公布的阈值 (1980)。

表 11—6 ACGIH 三种硼烷的允许浓度 (1980 年)

物质名	允许浓度			
	时间加权平均值		短时间接触限值	
	$\mu g / g$	$mg / m^3$	$\mu g / g$	$mg / m^3$
二硼烷	0.1	0.1	0.1	0.1
五硼烷	0.005	0.01	0.015	0.03
十硼烷	0.05	0.3	0.15	0.9

2. 中毒机理 十硼烷的中毒机理与其高度的脂溶性及水解中间产物的作用有关。实验发现，十硼烷的水解中间产物能与磷酸吡哆醛作用，使其活性受抑制，从而导致几种脱羧酶的活性下降，最终影响正肾上腺素等物质合成，使一些器官组织中的去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺、组织胺等物质含量降低。十硼烷的高度脂溶性使其具有能随血浆类脂质运往全身各组织中，而且易透过血脑屏障的能力，抑制中枢神经细胞内各种吡哆醛的酶活性，引起神经系统中毒症状。人们观察十硼烷中毒猴的埋藏电极脑电图，认为其主要作用部位是视丘下邻近区域，尤其是内囊。

至于五硼烷和二硼烷的中毒机理，尚待进一步的研究。

3. 临床表现 主要有以下几点：

(1) 二硼烷的粘膜刺激症状较强。急性中毒时，在接触后不久就出现有胸部紧束感、咳嗽、呼吸困难、前胸痛、恶心、呕吐等症状；重症病例可死于肺水肿。此外，在较低浓度下长期接触时，除呼吸系统有轻度刺激症状外，尚有头痛、晕眩、肌力减弱、一过性震颤等。一般急性二硼烷轻度中毒需要 5 天甚至 2 周以上才能恢复健康。

(2) 五硼烷对中枢神经系统的毒性作用极强，吸入为主要的吸收途径。急性中毒时有嗜睡、头痛、注意力不集中、疲乏、长时间沉睡仍感不足等症状；较重者可有意识模糊、恶心、皮肤出现感觉过敏区、共济失调；重症患者共济失调更加明显，可有颌下垂、肌挛缩、皮肤出现不按神经分布的移行性敏感区，胸部有压迫感，流涎、吞咽困难、多汗、恶心、呕吐及寒颤，发热可达  $39^{\circ}C$  以上。最重的病例可呈半昏迷状态，甚至昏迷死亡；也可有癫痫样大抽搐和角弓反张，大、小便失禁等现象。实验室检查可见暂时性非特异

性的脑电图改变，出现非局灶性的慢波或混合波及轻度节律紊乱；个别重度中毒者于抽搐时可见由额部向枕部扩散的棘波，抽搐间歇期呈较慢的高幅波形，偶有棘波出现，一般经三周到一个月可恢复正常波形。中度以上中毒病例，心电图可见短暂的心肌损害，一般可在数日内恢复正常。

低浓度长期接触者可出现记忆力和判断力障碍、行为异常等。

(3) 十硼烷对中枢神经系统的作用与五硼烷相似。

4. 治疗 急性中毒以对症治疗为主，配合支持疗法。呼吸困难者可给予吸氧及支气管解痉剂；肌肉颤动和抽搐可给予苯巴比妥钠注射；频发全身抽搐时，可酌情使用肌肉松弛剂，慎用冬眠灵类药物。给予大剂量复合维生素 B 和维生素 B<sub>6</sub> 可能有益处。动物实验表明，美蓝对硼烷中毒有一定效果，但临床使用尚无经验。

5. 预防 生产设备应严加密闭，进行管道化生产，加强安全检查，如嗅到有硼烷气味应立即查找原因，杜绝操作者继续接触。加强个人防护，工作时需戴防毒面具，穿防护服等。如皮肤受污染，应立即用 3% 的氨水冲洗或用 1~3% 的三乙醇胺水溶液冲洗污染处，同时用泡沫塑料刷或者长把镊子夹住棉花用力擦洗，至少洗 5min，再用肥皂水和大量清水将氨水冲洗干净，然后就医、作定期体检。

### 三、硼缺乏

早在 1950 年，Corl, C. Pfeifer 就指出要防止饮食中的硼缺乏；以后 Mommsen 依据不同器官硼的浓度不同，推测硼在每一器官中均有特异功能。近年来人们研究发现，在某些特殊情况下，硼是人和动物的重要营养成分；在镁缺乏、铝中毒、维生素 D 缺乏时，硼能影响人和鼠的能量代谢和矿物代谢；缺硼还能抑制大脑的觉醒功能。前苏联科学家也认为硼可能参与维生素、酶如 ATP 磷酸肌酸转移酶、血清蛋白酶的作用，影响肾上腺、甲状腺及胰腺的功能，从而改善钙贮存、降低骨质疏松的发病率等。但至今为止尚不能肯定硼在人和动物体内的生理生化功能，也没有发现肯定的硼缺乏症，只是发现某些骨关节炎、生长延缓可能与缺硼有关。

一般膳食不会引起缺硼。如果确知缺硼，可用富硼的饮食补充或用硼酸钠制剂治疗。

### 四、硼对其它动物的毒性

硼对鱼类的毒性很小，甚至硼浓度达 200mg/L 的水也不会引起鱼类的毒害作用。

硼及其化合物对常见动物的毒性可见表 11—7。

表 11—7 硼及其化合物对动物的毒性

化合物	动物	途径	化合物剂量 ( mg / kg 体重 )	含硼量 ( mg / kg 体重 )	LD <sub>50</sub> * 或 MLD
硼	小鼠	口服	—	2000	LD <sub>50</sub>
氟化硼	豚鼠	吸入	109	17.4	LD <sub>50</sub>
硼酸	大鼠	经口	2660	424	LD <sub>50</sub>
	大鼠	静注	1330	212	LD <sub>50</sub>
	小鼠	经口	3450	550	LD <sub>50</sub>
	小鼠	皮下注射	1740	277	LD <sub>50</sub>
	小鼠	静注	1780	284	LD <sub>50</sub>
	豚鼠	皮下注射	1200	191	LD <sub>60</sub>
	家兔	经口	4000	638	MLD
	狗	经口	1780	284	MLD
	狗	皮下注射	1000	159	LD <sub>50</sub>
硼氢化钠	大鼠	经口	160	45.7	MLD
硼氢化钾	大鼠	经口	160	32.1	MLD
氟硼酸钾	大鼠	腹腔注射	240	20.6	LD <sub>50</sub>
氟硼酸镍	小鼠	吸入	0.53	0.05	MLD
	大鼠	经口	500	46.5	MLD
氟硼酸钴	大鼠	经口	500	46.5	MLD
五硼烷	大鼠	腹腔注射	11.1	9.5	LD <sub>50</sub>
十硼烷	大鼠	经口	64	56.6	LD <sub>50</sub>
	家兔	腹腔注射	28	24.8	LD <sub>50</sub>
	狗	腹腔注射	10	8.8	MLD
	大鼠	腹腔注射	23	20.3	LD <sub>50</sub>

单位多为 mg/m<sup>3</sup>，接触 4h。\*LD<sub>50</sub>：半致死量；MLD：最小致死量

## 第八节 硼的测定方法

有关硼的测定方法，近年来已有许多报道。概括近代微量硼的分析方法，大致有光度法（比色法、分光光度法）、发射光谱法，荧光法、火焰光度法、极谱法、滴定法（普通滴定、电量滴定）、旋光法、中子吸收法、同位素稀释-质谱法以及质子活化法等，应用较广的有光度法、滴定法和发射光谱法。目前，我国尚未建立硼的统一标准测试方法。本节将介绍两种最常用的植物及动物组织中硼的比色测定方法。

### 一、植物样本的采集和处理

植物分析方法包括下列几个步骤：采集标本；样本制备；实验室分析和评价分析结果，使用者必须掌握特别的技能方能正确应用它。

有关植物样本的采集技术，Jones 等介绍了关于大田和蔬菜作物、水果和坚果及观赏植物的采样方法，较详细地论述了植物的采样技术。一般来说，植物样本必须在一定的时间和部位进行采集。为保证分析结果的可靠性，采样时应尽量避免土壤及尘埃等对样品的污染。采集的试样用不含被测元素的材料（如聚氯乙烯薄膜、布袋或坚固的纸袋）包装。假如在到达实验室前有较长的运输过程，要防止样本霉烂。

采集的样本应用清水洗去附着的灰尘、土壤、农药和肥料等，必要时用不锈钢镊子摄取脱脂棉轻轻擦拭，继而后用 0.1mol/LHCl（内含 0.4%的去污剂）浸洗半分钟，然后用蒸馏水冲洗干净，盛在浅盘中，在 60~70 的烘箱中烘干。用不锈钢切碎机粉碎烘干样品，然后通过 1mm 孔径的筛子（尼龙筛），混合均匀，装入洗净干燥的玻璃瓶中备用。

植物中的硼一般不用湿法消化处理，而常用干灰化法来破坏植物样品中的有机质，然后制备成溶液以供分析测定用。干灰化可防止酸性化合物挥发，但灰化温度过高也可导致硼挥发而损失。所以，处理样品时应先在较低的温度下炭化，然后放入冷的高温炉缓慢升温至 500，并维持此温度直至样品灰化完全。

### 二、植物样本中硼的测定

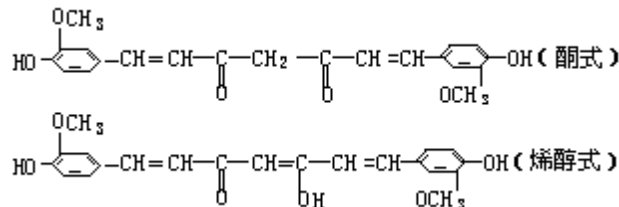
比色法是测定植物中硼的最常用的方法。用于比色测定植物中硼的显色剂很多，常用的显色剂及测试灵敏度见表 11—8。

表 11-8 常用显色剂、方法、灵敏度

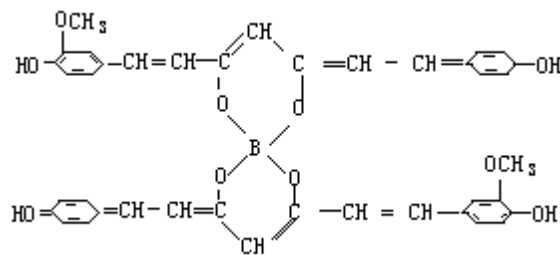
常用显色剂或测定方法	灵敏度（单位： $\mu\text{gB} / \text{mL} / \text{cm}$ ）
姜黄素法（红色姜黄素）	0.0002（555nm）
姜黄素法（玫瑰花青苷）	0.000056（555nm）
胭脂红酸	0.002 ~ 0.003（590 ~ 610nm）
四羟基蒽醌	0.006（600nm）
1, 1'-二蒽醌亚胺	0.0008（620 ~ 640nm）
次甲基蓝 / 二氯乙烷	0.00017（660nm）

在常用的显色剂中，姜黄素应用最为广泛。姜黄素与硼的显色过程是在水溶液中进行的；而四羟基蒽醌、胭脂红、1,1'-二蒽醌亚胺等试剂需要在浓硫酸中显色，试剂溶液的配制、贮存和比色操作都十分不便，对玻璃器皿也有较高的要求。姜黄素法则避免了上述的缺点，灵敏度也较高，是值得推荐和比较通用的比色方法。

姜黄素[Curcumin, 即 1,7bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5dione]是由植物中提取的黄色色素，以酮式和烯醇式存在：



在酸性水溶液中与硼结合成玫瑰红色络合物，反应条件不同时，可以形成两种有色络合物，即玫瑰花青苷 (Rosocyanin) 和红色姜黄素 (Rubricurcumin)。玫瑰花青苷是两个姜黄素分子和一个硼原子络合而成，灵敏度较高 (摩尔吸光系数  $=1.8 \times 10^5$ )，最大吸收峰在 555nm，结构式如下：



在比色测定硼时应严格控制显色条件，以保证玫瑰花青苷的形成。红色姜黄素则为一个姜在比色测定硼时应严格控制显色条件，以保证玫瑰花青苷的形成。红色姜黄素则为一个姜黄素分子、一个草酸分子与硼的络合物，灵敏度较低 ( $=4 \times 10^4$ )，最大吸收峰在 540nm。

姜黄素和硼络合形成玫瑰花青苷需要在无水条件下进行，有水分残存会使络合物颜色强度降低。玫瑰花青苷在 0.0014 ~ 0.06  $\mu\text{gB/mL}$  的浓度范围内符合 Beer 定律 红色姜黄素则在 0.005 ~ 0.2  $\mu\text{gB/mL}$  范围内符合 Beer 定律。

### 三、动物标本的收集和处理

#### (一) 动物标本的收集和处理

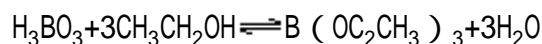
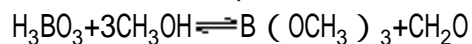
动物解剖的组织置于塑料容器内，用干冰丙酮混合液速冻，然后置冰箱内贮存。分析硼时，取出冰冻样品，待化冻后放入玻璃皿中去脂肪和其它粘附于组织的物质。修剪洗涤组织后，制成匀浆待测。

取硼含量不超过 0.03mg 的样品，加 0.1g 碳酸锂，置铂金坩埚中混匀，在高温炉中 100 蒸干，继续加热至 550 ，保持 1.5h，直到无碳粒为止。冷却，加 2mL 1:1 盐酸溶解残渣，用蒸馏法分离硼后测定。

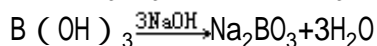
#### (二) 动物标本中硼的蒸馏分离法

蒸馏法是以  $\text{H}_2\text{SO}_4$  或其它物质为脱水剂，加入甲醇或乙醇蒸馏，使硼酸

以硼酸甲酯或硼酸乙酯的形式被蒸出，其反应式如下：



硼酸甲酯的沸点为 55 ~ 56 ，硼酸乙酯的沸点为 118 ~ 119 。蒸出的硼酸甲酯用碱溶液吸收，使其水解转为硼酸盐，其反应如下：



微量硼的蒸馏分离装置目前多用石英制成，可以减少来自装置仪器的空白值。用无硼玻璃即软质玻璃制的亦可，但此时只能在 100 以下的水浴中蒸馏分离硼，而不能在 100 以上加热分离标本，否则将有大量硼溶出。近年来，用自制简单的聚乙烯蒸馏装置进行微量硼的蒸馏分离试验得到良好的结果，并未发现来自仪器上空白的的问题以及装置对痕量硼的吸附问题。

蒸馏装置的式样很多，有代表性的装置如图 11—4。

#### 四、动物标本中硼的测定

羟基蒽醌比色法是测定动物标本中硼的常用方法。蒸馏分离出的硼与甘露醇结合生成络合物，与醌茜素 (Quinalizarin) 作用后进行比色测定。

南昌大学化学系陈国树教授、湖北省农科院谢振翅教授对本章修改工作给予了大力支持和帮助，特此致谢。



