

· 药物评价 ·

微量元素及其缺乏症

和田攻 (东京大学医学部卫生学教授)

董亲颐译 张成良校 张紫洞审

微量元素如同以前的维生素,从发现其缺乏症,再探求其药理效果,今后也有可能成为一种新药。现在最成问题的其伴随高卡(路里)输液而发生的缺乏症,报道有锌、铅、硒等几乎所有元素的缺乏症,治疗和预防制剂的试验也在进展。在药理效果方面,有铬对糖和脂质代谢的更正、硒的抗癌和抗成人病的效果、以及锌对成长和免疫力的更正等,但另一方面因过量而中毒,也必须充分注意。

1. 微量元素

近年来微量元素同维生素都受到各方面的注意。这是由于原子吸收光谱等测定技术的发展,使生物试样中微量元素的测定成为可能,从而知道人也存在微量元素缺乏症,并进而同维生素一样开始了微量元素作为药用的研究。

构成人体的元素可分类如表1。大部分

主要元素与人体构造有关系,百分之几作为电解质作用而成为主要的功能。微量元素重量百分率不超过0.02%,但大部分属于周期表上的过渡元素,进行电子得失而与生物体机能紧密相连,因此微量元素的生物体内意义,是作为种种酶的活性中心而起作用。以前所谓微量元素,是指确实存在于人体内而不能正确测定的元素的总称,存在量以“微量”(Trace)来表示,一般含量在 $1/10^6$ (1ppm)以下,不过现在通常指人体有用的必需微量元素,不包括从环境污染中获得的非必需的元素。表2汇集了证明对人是必需的微量元素的功能酶及其机能以及包括动物在内的缺乏症。但随着研究的发展,以前所谓的污染元素,已认为有必需性,因其存在量或必需量极低,遂称谓“超微量元素”。它们对人的必需性列于表3。

表1 构成人体的元素及其功能

分 类	重要元素	含量%	功 能
多量元素			
主要元素	O, C, H, N	96.6%	人体的构成
次要元素	Ca, P, K, Na, Cl, Mg	3~4%	人体的构成及电解质功能,
微量元素	Fe, Zn, Cu, Cr, Co, Ce, Mn, Mo等	0.02%	酶功能等人体机能

表2 必需微量元素及其作用

必需元素	作用部位	功 能	缺乏症
锌	碳酸脱水酶、肽酶、醇脱氢酶、碱性磷酸酯酶、多聚酶	细胞分裂、核酸代谢、各种酶辅助因子	生殖力降低、短身、味、嗅觉降低等(人)

铜	单胺氧化酶、酪氨酸酶、血浆铜蛋白、超氧化物歧化酶(SOD)等	血红蛋白合成、结缔组织代谢等	贫血、毛发异常、骨、动脉异常、脑障碍(许多动物、人)
铬	耐糖因子(GTF)	糖代谢—胰岛素膜媒介? 脂肪代谢	耐糖能降低、成长、生殖、寿命降低(大鼠、小鼠)、动脉硬化症
碘	甲状腺激素	细胞氧化过程	甲状腺肿、甲状腺机能降低症
钴	维生素B ₁₂ 、造血	甲基化等	恶性贫血、甲基丙二酸尿
硒	谷胱甘肽过氧化酶、细胞色素(肌)、汞毒性拮抗	细胞内过氧化物分解、谷胱甘肽氧化	肝坏死(大鼠)、白肌病(羔羊)渗出性体质(雏鸡)、克山病(人)
锰	丙酮酸羧化酶、活化许多酶、精氨酸酶	氧化性磷酸化、脂肪酸代谢、蛋白、粘多糖、胆固醇合成	成长迟缓、骨异常、生殖机能异常、中枢神经系统异常(许多动物)
钼	黄素酶(黄嘌呤氧化酶、醛氧化酶)	黄嘌呤和次黄嘌呤代谢	成长迟缓、尿酸清除障碍(雏鸡)

表3 超微量元素(根据许多报告整理)

超微量元素	缺乏症	推断功能
As	成长迟缓生殖不良、心肌障碍、围产期死亡	由蛋氨酸产生牛磺酸、甲基代谢
B	成长迟缓、骨异常	与Ca-Mg副甲状腺激素系统有关
Br	失眠、成长迟缓	不明
Cd	成长迟缓	不明
F	造血、生殖、成长障碍、龋齿	齿和骨的形成
Pb	成长迟缓、铁代谢异常	促进铁吸收
Li	成长、造血障碍、肝中元素变动	内分泌机能的调节
Ni	成长、造血障碍、肝中元素变动	甲基代谢的共因子、铁吸收和代谢
Si	结缔组织、骨代谢异常	钙化、结缔组织架桥
Sn	成长迟缓	氧化还原反应
V	成长迟缓、脂质代谢异常、生殖不全	磷酸基转移酶的调节

2. 必需量、中毒量和药理量

必需的化学物质一天有必需的摄取量,如摄入量过多,当然也会出现毒性;类似的维生素也是如此。即使是微量元素,但应用了平衡研究和人的缺乏症实验,许多微量元

素的一天必需量也可确定。如表4所见,一天口服必需的量,很奇怪地和通常人从食物摄取的量大致相同。著名的事实是,生物的祖先在海水中诞生时,把当时海水中丰富存在的元素作为主要元素利用,适当存在的元

素作为电解质利用, 微量的有适当电位和电子交换能的元素作为微量元素利用, 但在进化到人类的过程中, 从环境中摄取的食物, 由于体内保持恒定性的机构, 使体内(元素)量大致可保持一定。换言之, 除非这种恒定性保持机构发生缺陷或只要摄取量不是极端

减少, 就不会出现缺乏症。

另一方面, 过剩摄取自然也会发生中毒, 但像必需性大的那样元素, 其保持恒定性的机构较强, 所以中毒量与污染元素相比通常较大。一般即使长期摄取一天的10倍必需量也是安全的(表4)。

表4 人微量元素一天必需量和摄取量及毒性量

元素	一天必需量 (mg/日), 口服	一天摄取量 (mg/日), 口服	口服毒性量(一天必需量的倍数)		
			长期摄取		急性危险量
			安全量	无作用量~最小中毒量	
铁	10~20	20~40	6	6~15	330
锌	10~15	11~15	3~10	10	400
铜	2~3	1.6~4.7	5~10	16	125~1000
锰	2.5~5	2~9	3~6		10,000
碘	0.1~0.15	0.3~3	10	10~15,000	>250000
铬	0.05~0.2	0.18~3	80(Cr ⁶⁺)		
硒	0.05~0.15	0.1~0.2	5	10	80~600

研究得最详细的是硒, 一旦摄取量低于通常量的1/10以下, 即会出现缺乏症。反之, 摄取量超过通常摄取量的10倍以上则可出现中毒症。

近年来对微量元素的药理作用也作了研究, 报道了必需量与中毒量间可望有药理效果的研究, 这与维生素情况完全相同。这些药理效果涉及各种缺乏症, 归纳如表5所示的问题, 这是今后研究的范围, 有必要多考虑中毒量。

3. 过量服用引起硒和锶的中毒

元素多量摄取, 每每用于自杀目的。自古以来, 各种中毒报告一直就很多。但在作为药用而中毒的报告中, 最近的主题为硒和锶的中毒。

自硒被证明有下述的抗癌作用以来, 美国等已有“硒药片”市售。有一位居住在纽约的57岁妇女病例, 一天服用一片含150μg(实际含有其182倍的27.3mg)硒的片剂,

第11天开始脱毛, 2个月发展成秃头; 同时指甲出现白线、化脓和脱落之处, 还发现有呕吐和硒中毒特有的大蒜样臭味; 硒药片服用到77天(总量2,387mg)中止, 此时血清中硒量达528ng/ml(正常为8~22)。

关于锶如今虽尚未认识到它的必需性, 但传说生药(朝鲜人参、诃子、枸杞子等)中含量较大等, 而且一部分有机锶化物有无免疫调节和抗癌作用正在议论, 故在日本已有60种以上的锶健康食品出售。但自1982年以来已陆续见到推断由锶健康食品引起的中毒报告, 确认的约23例(表6)。虽遗漏的不少, 但中毒者不论年龄和性别都表现为外因性中毒特征。一天平均摄取锶260mg历时16个月都出现肾功能衰竭、贫血、肌力降低的主要症状。给动物大致相同的量也可见到同样的异常, 这无疑是锶中毒。所以与其他药物相同, 如将微量元素用作药物时, 对其

表5 微量元素有可能的补充和药理效果

微量元素	有可能的补充预防和药理效果
铁	纠正潜在性的铁缺乏状态; 感染抵抗性
锌	创伤治愈, 感染抵抗性和免疫力增强, 纠正发育不全和性腺发育不全, 纠正味觉障碍
铬	纠正糖代谢, 预防动脉硬化
硒	抗癌作用, 预防缺血性心疾患, 维生素E作用
氟	预防龋齿
碘	纠正潜在性的缺乏性甲状腺肿

注: 安全性、有效性和必需性皆需要充分调查研究

表6 锑中毒症23例的临床状况

项目	频 率 及 其 他
性别	男性10例, 女性10例, 不明3例
年龄	4岁~60岁
症状	
	肾功能衰竭、肾障碍 100%
	贫血 100%
	肌力降低、肌萎缩 43%
	末梢神经障碍 35%
	全身倦怠、瘦弱 31%
	呕气、呕吐、食欲不振 31%
转 归	死亡 6例/23例
锑摄取	
1日量	35~2,000mg(平均260mg)
摄取期间	5个月~6年(平均16个月)

4. 微量元素缺乏症

以前大家熟知的是妇女的缺铁性贫血, 一般人口的30%处于潜在性缺铁状态, 但除去因碘不足而引起的甲状腺肿外, 所知的其他微量元素缺乏症都还是比较新的。

现在一般情况下特别成问题的缺乏症, 有如下几种。

(1) 婴儿的缺乏症及其对策

母乳中微量元素含量初乳期很高, 但二周后显著降低, 不足以支持乳儿成长。一方面婴儿在母体内期间, 特别在妊娠末期从母体中得到过剩的供给, 储存于肝脏等内, 以

补充出生后的不足。但另一方面由于早产儿等贮存不足而出现缺乏症的危险性也就显著增高。先进国家采取在奶粉中添加铁和其他微量元素以作对策日本也在一部分实施。

(2) 伴随高卡输液的缺乏症及其对策

1970年以来高卡输液是广泛采用的非口服营养疗法之一。对不能口服食物以及消化管手术等患者, 通过静脉给予一天必需的卡(路里), 虽可改善预后状况, 但其缺点之一是出现微量元素缺乏症。

高卡输液引起缺乏症的原因有①输液制剂直接注入静脉, 由于精制纯度高, 大部分微量元素被除去, ②输液材料中含有能螯合微量元素的氨基酸(糖胺复合物和组氨酸等)被排泄在尿中, ③由于营养改善, 本来不足者更需要增高等。

锌缺乏症发生频率最高, 在长期输液情况下必然发生, 出现于输液开始后半个月到2个月。症状以皮肤异样和肠炎为主, 其他可观察到成长和性腺发育迟缓、味和嗅觉减退以及抑郁等。最近有免疫功能不全及对胎儿影响等报道。

铜缺乏症对人虽未见有很显著的症状, 但与锌同样在长期高卡输液情况下, 可观察到血清铜和血浆铜蓝蛋白降低。缺乏症的病例出现贫血、白血球减少和骨异样。

因高卡输液引起的铬缺乏症, 现已知典型的病例2例, 与动物试验的缺乏症相同都出现糖尿病, 其治疗必须给予大量胰岛素, 但给予铬能使之改善。早知有一种能纠正糖异常作用的铬化物, 叫耐糖因子(glucose tolerance factor; GTF)用含量较多的GTF的啤酒酵母干燥制品对人进行临床研究, 能使糖尿病改正和对胆固醇代谢有良好影响的报告很多。

其他伴随高卡输液引起的微量元素缺乏症, 有铁、钼、锰和硒。

对高卡输液引起的微量元素缺乏症的治疗和预防, 需要在输液中添加微量元素, 在

国外已有许多制品出售,日本现尚无这种出售品。成人高卡输液中微量元素的必需添加量,如表7所示。表中所列的添加值为维持量或预防量。

表7 成人高卡输液中微量元素的必需添加量 (mg/日)

元 素	Dudrick (1971)	shils (1972)	Hull (1974)	Wretlinr (1972)	Jacobson (1977)	Jeejeelhoy (1976)	冈 田 (1977)
Fe	1.4	1.0		3.9	0.5	1.8	2.0
Zn	2.8	2 ~ 4	0.2	1.4	3.0	3.0	3.9
Cu	1.54	1.0	0.11	0.3	0.1	1.6	0.3
Mn	2.8	1 ~ 2	0.2	2.3		2.0	1.1
I		0.07~0.14	0.075	0.13		0.12	0.13
F		1 ~ 2		0.9			
Cr		0.15			0.05	0.02	
Se					0.03	0.12	
Mo					0.02		
Co					.09 μ g		

(3) 硒缺乏症

由高卡输液引起的硒缺乏症的报告很多,最初报告的是中国的克山病。以前认为这种疾患是一种慢性一氧化碳中毒,但由于发生地食物中硒含量和患者血液中硒量皆低,而且给居民服用硒加以预防后,硒缺乏症的发生即大大减少,因此称它为硒缺乏症。症状为因心肌异常而形成的心力衰竭和心律不齐,心脏肥大等。

再有,癌死亡率同硒摄取量和血清硒量成负相关的报告较多,值得注意。对于大肠癌、乳癌、前列腺癌、直肠癌、白血病等几乎所有的癌,硒低的人易发生。

对动物致癌实验和自然生癌动物的观察,同时给予硒生癌率皆降低,这种期望的硒的药理效果,是今后的研究主题。但对上述硒的中毒危险性也应充分考虑。

〔《药学》,25(6):568~573,1989(日文)〕

血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂 治疗充血性心力衰竭的血液动力学作用

M. S. Nieminen (芬兰赫尔辛基大学心血管实验室)

刘晋华译 张 钧校

目前对充血性心力衰竭 (CHF) 尚缺乏现存的最佳治疗方法,尽管洋地黄类和利尿剂的标准疗法是有效的,但其副作用的发生率较高,且许多患者对这些药物有耐药作用。已有报道,ACE抑制剂治疗CHF是有较好的疗效,而且这类抑制剂正在迅速与洋地黄类和利尿剂一起成为选择用药。

虽然硫甲丙脯酸是首先商品化的现有可使用的抑制剂,在治疗CHF方面是有效的药物,但发现它有许多不良反应,如药疹、味觉障碍和蛋白尿,这些副作用主要是由于药物结构中的巯基所致。因此,为避免这些可能副作用开发了没有巯基的ACE抑制剂,这一类中新型的ACE抑制剂就是喹那普利