

锰及其毒性的研究进展

张丽娜 陈一资

(四川农业大学食品科学系 雅安市 625014)

摘要: 锰 (manganese, Mn) 是正常机体所必须的微量元素, 分布于人体内的器官与组织中, 对于维持人的生命活动发挥着重要的作用。但是机体吸收的锰不足或者过量都会对机体产生毒害作用。本文主要就锰的过量及缺乏在动物试验中的研究进展作一综述, 旨在更好的保护人体健康。

关键词: 锰; 锰缺乏; 锰中毒

Abstracts: Manganese is an essential microelement in our body, it is distributed in every organ and tissue, it has important function, however, not only manganese deficiency but also manganese toxicity does harm to our body. This paper mainly reports research progress of manganese and toxicity to animal in lab, and its aim is beneficial to protecting our health.

Keywords: Manganese; infancy manganese; intoxicity manganese

1 前言

锰 (manganese, Mn) 一种银灰色的黑色金属, 相对分子质量为 54.91, 化学性质活泼, 是机体必需的微量元素, 在体内发挥着重要作用^[3]。1774 年瑞典化学家 Scheele 首次发现锰元素。1931 年, Kemm, 与 Omnt 和 Mccollum 首先发现锰为大鼠、小鼠维持正常生长和生殖性能所必需。自此, 锰作为动物营养中所必需的一种微量元素正式提出^[1]。近年来, 由于无铅汽油 (用含锰的防炮剂甲基环戊二烯基锰, MMT) 代替四己基铅作为汽

油防爆剂, 造成环境中锰含量逐渐增加, 对机体的影响也日益引起人们的关注^[2]。并且根据不同学者观察和研究得知, 这些锰颗粒是可吸入颗粒, 吸收入体内的锰分布在富含线粒体的组织, 主要为肝; 脑含量较低^[21, 23]。吸收过量的锰后可在中枢神经系统内蓄积, 但其排出则较其它器官慢^[21]。低价锰化合物的毒性比高价锰的毒性大 2~3 倍, 二氯化锰毒性最大^[24]。慢性锰中毒主要由二价锰化合物所致^[22]。现就国内外锰主要毒性的研究进展作一综述, 旨在更好的保护我们的身体健康。

2 锰的生理功能及其作用

2.1 锰的生理功能

锰是动植物营养所必须的, 也是人体代谢过程中不可缺少的一种微量元素, 具有重要的生理功能^[3]。

2.1.1 锰与酶

锰是精氨酸酶、脯氨酸酶、RNA 聚合酶、含锰超氧化物歧化酶 (Mn-SOD)、丙酮酸羧化酶等的组成成分^[4]。锰还与多糖聚合酶和半乳糖转移酶的活性有关, 假若缺锰则这两种酶的活性均降低。多糖聚合酶能催化二磷酸尿苷-N-乙酰-半乳糖胺与二磷酸尿核苷-葡萄糖醛酸结合成多糖, 而粘多糖是软骨与骨组织的重要成分, 所以缺锰会使软骨组织受到损害, 导致骨骼畸形^[5]。同时, 锰也是体内许多酶如磷酸化酶、醛缩酶、转移酶类、水解酶类的激活因子。由此可见, 锰是通过动物体内酶的作用而参与蛋白质, 核酸的合成。维持碳水化合物、脂肪代谢, 促进生长发育、骨骼形成和造血过程都需要锰, 并能促进性激素的合成^[4]。

2.1.2 锰与疾病

锰是对心、脑血管有益的微量元素,具有驱脂作用,能加速细胞内脂肪的氧化,改善动脉粥样硬化病人的脂质代谢,并可减少肝脏内脂肪的堆积,有利于保护心、脑血管^[6]。有人现察到动脉硬化患者心脏及主动脉内锰含量明显低于健康人,而认为心血管疾病与锰的吸收不足有关,即缺锰可引起动脉粥样硬化^[7]。

2.1.3 锰与造血功能

锰与造血功能密切相关,在胚胎早期肝脏里就聚集了多量的锰,胚胎期的肝脏是重要的造血器官。动物实验表明:10~15天的动物胚胎中锰的含量很丰富,骨骼和肝脏含有较多的锰,很可能与它们参与造血功能有关。给贫血动物以小剂量的锰盐或者含锰蛋白,可使血红蛋白,中幼红细胞,成熟红细胞及血液总量增多,锰参与造血功能的机制可能是改善机体对铜的利用,促进对铁的吸收、利用及红细胞的成熟、释放^[8]。

2.1.4 保持正常的脑功能

锰吸收后与B-球蛋白-锰传递蛋白结合成转锰素(trans-mangamin)而分布全身,主要储存在有丰富线粒体的肝、胰、肾、心、脑等器官。锰在中枢神经系统较其他器官内贮留时间长,在豆状核和小脑贮留量则比其它脑组织为多^[9]。锰参与合成及激活的多种酶与脑代谢密切相关,锰还和其它离子一同参与中枢神经系统内神经介质的传递,故锰是维持脑功能必不可少的微量元素^[10]。

2.1.5 其他

微量元素锰是正常抗体和胸腺素产生的必要条件,从而对生物免疫功能的维持发挥重要的促进作用。锰还是超氧化物歧化酶(SOD))的主要成分之一,SOD的主要功能是催化超氧化阴离子自由基的歧化反应,消除自由基,对机体起保护作用,从而增强生物的活力,减缓衰老的发生、使人长寿^[11]。

3 锰的毒性

3.1 锰的缺乏

动物缺锰可导致采食量下降、生长减慢、饲料利用率降低、骨异常、供给失调和繁殖功能异常等。Wilgus等(1937)^[12]报道,Mn能有效防止雏鸡发生滑腱症,从而首次发现Mn对家禽的重要作用。

与哺乳类动物比较,家禽Mn的吸收率低,在体内周转快,故饲料中的需要量较高。杨学文等^[13](2002年)通过买进鹅种蛋孵化到养至15日龄的雏鹅的过程喂以微量元素锰明显缺乏的日粮,发现群鹅精神差,不爱活动,采食量减少,踝关节处明显肿大,跖关节弯曲,骨骼粗短,站立及行走困难,跛行蹒跚,喜蹲,重病雏鹅出现“X”、“O”型腿。其中68只鹅以飞节着地行走,肌腱滑脱,瘫痪,以至采食饮水困难。鸡缺锰多发于雏鸡和育成鸡,特别多见于体重大的品种。常见症状为骨短粗症和脱腱症。罗绪刚^[14](1991)报道,用缺锰的玉米一豆饼为基础的日粮(含Mn18mg/kg)饲喂肉用仔鸡,腿病发生率高达56.7%。朱玉琴^[15](1998)的研究也得到了相似的结论,在饲料中添加适量的锰能使腿病的发生率大大降低,当添加到120mg/kg时,腿病的发生率降至10%以下。锰的缺乏,还能降低增重,降低饲料转化效率,但并不显著。但是任海英等^[16](2005)报道,用玉米一豆饼型日粮喂一日龄的雏鸭发现,饲料锰的缺乏并不影响雏鸭体增重,反而锰过量则采食量下降,影响雏鸭的体重,这与郭荣富^[17]、王尚荣^[18](2006)报道的采用玉米一豆饼型饲料对北京雏鸭进行试验的结果一致。

3.2 锰中毒

目前严重的职业性锰中毒已少有发生,但污染所致的锰接触仍存在。它的毒性主要表现在:

3.2.1 神经毒性

慢性锰中毒可致不可逆的锥体外系损伤,对锰神经毒性的早期检测是预防慢性锰中毒的重要措施。Mergler等^[19]通过配对研究,对从事锰合金生产的工人(锰尘浓度几何均值0.89mg/m³,可吸入性锰0.04mg/m³)进行了神经行为学测试,结果表明,配对者在精神症状、情绪状态、心理运动能力、感觉灵敏度、嗅觉阈方面差异显著,而语言流畅度、简单本运算力、阅读能力基本一致。Iucchini等^[20]的研究也发现接触锰的工人血锰、尿锰水平与心理行为能力存在明显的相关性,认为神经行为测试可作为早期检测锰对神经系统不良作用的一项敏感指标。

锰对周围神经也能造成损害。高晓玲^[25](2000)对17例慢性轻度锰中毒患者NCV检测,有13例周围神经传导速度NCV异常(76.47%),其中11例SCV减慢(64.71%),另检测了23例锰中毒观察对

象,有10例周围神经传导速度NCV异常(43.48%)其中8例迟神经SCV减慢(34.78%)。

3.2.2 对免疫系统的毒性

大量研究结果表明: Mn^{2+} 在一定的剂量下可以刺激免疫器官的细胞增殖,从而增强细胞的免疫功能^[26]。然而,长期过量吸入锰,对机体将产生毒性作用,其对免疫系统的损害也可能有生物蓄积作用,需要作用一定时间,达到阈值后才表现出来^[27]。郭建霞^[27](1991)报道,通过饲养不同剂量锰的小鼠随着锰剂量的增加,小鼠的天然杀伤细胞(NKC)明显减少,同时对照组的NKC活性在实验的第4周也处于抑制状态,第6周各剂量组的NKC处于检测时间的最低水平。国外一些学者研究发现,给小鼠不同剂量(10、20、40、80、120ug/g)的 $MnCl_2$, 24h后,脾NKC活性提高几倍,并与给锰剂量呈正相关^[28-31]。陈小敏等^[32](2005)对84名锰焊作业人员及84名对照人员研究表明:高暴露组IgG含量显著增高,高吸收组IgG、IgA、IgM含量显著增高。而塔娜等^[27](2006)在肉仔鸡的日粮中添加不同剂量、不同锰源的研究却发现无论是无机锰还是有机锰对肉仔鸡的免疫机能无显著影响。在国内,对于鸭、狗、兔等动物锰中毒是否影响其免疫机能未见报道。

3.2.3 对生殖系统的毒性

随着生殖毒理、生殖生化等领域研究的进展,锰的生殖毒性日益受到重视。目前的研究认为,锰对男性的生殖系统存在潜在的不良影响^[33]。许多动物实验研究结果表明,锰对生殖系统有明显的影响,人群调查也发现锰接触工人生殖功能降低。宣登峰^[34](2002)通过静脉注射昆明小鼠发现精子总数、活动度、睾丸系数随染毒剂量升高而降低;精子畸形率、睾丸锰含量随染毒剂量增加而升高。伍冬梅等^[35](2006)研究发于染锰不同时间出现精子畸形率升高,且随染锰剂量的增加和时间的延长而逐渐加重,李向东^[36](2006)的研究也得出了相似的结论。另外,张玉敏^[37](2004)得出各染锰组雄性小鼠的交配率和雌性小鼠的受孕率也明显低于对照组的小鼠。武英等^[38](2004)报道,仅睾丸匀浆中各染毒组一氧化氮合酶NOS活性明显高于对照组,但各染毒组间活性升高差异不显著,与Zini的研究结果相近^[39]。

3.2.4 对动物体内脂质过氧化的影响

随着膜脂类化学的发展,脂质过氧化作用造成机体损伤正日益受到国内外学者的重视。脂质过氧化的作用不仅是许多毒物致病的起点,也是致癌、致畸、致突变的重要环节^[40-42]。褚金花等^[43](2004)以不同价态的锰毒染大鼠就发现染锰组的大脑组织中丙二醛MDA质量摩尔浓度、SOD活性与对照组相比有显著性差异($P<0.05$);肝组织的SOD活性与对照组相比有显著性差异($P<0.05$);而心肌组织的MDA质量摩尔浓度、SOD活性与对照组就无明显差异。刘林飞等^[44](2005)观察了84名锰焊作业人员发现锰暴露组MDA含量高于对照组,血清SOD、GSH-Px活性低于对照组($P<0.01$),MDA、SOD活性与作业场所空气锰浓度呈现一定的剂量反应关系。与陈琛^[45](1994)等的研究结果一致。这些与张文清^[46](1993)的研究结果不一致,他的结果表明:加锰各组丙二醛含量较对照组明显减少,且其抑制效应随锰浓度递增而加强。

3.2.5 对动物脑部的影响

由于锰可通过血脑屏障,脑过量的锰又易于蓄积。且排泄慢,所以高锰状态时所受影响的器官主要是脑。有报道锰经血脑屏障对仔鼠海马发育产生了早期损害影响。并引起仔代神经行为的改变,且随剂量增加而增加^[47]。贺新红^[48]等利用生后小鼠接触锰的研究指出仔鼠中脑脑段的单胺类神经递质多巴胺(DA)、去甲基肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)含量水平明显下降,中脑被盖相关核区酪氨酸羟化酶TH阳性神经元免疫反应强度显著减弱、TH阳性产物平均相对光密度明显降低。李鹏高等^[49](2002)报道,染锰大鼠的中脑黑质-纹状体系统线粒体复合体I均低于对照组;随着剂量的升高,线粒体复合体I活性不断下降。已有实验证明,锰可引起多巴胺自氧化,并可选择性地引起黑质纹状体多巴胺能神经元变性。线粒体复合物I功能缺陷。促进了多巴胺能神经元死亡^[50,51]。黄昭维^[52](1991)还就152名锰作业人员的脑电图观察发现,脑电图界限性异常的约占7%,轻度异常的约占10%,中度异常的约占1%。杜丽虹等^[53](2001)给职业性接触锰的电气焊工人做了脑电图,结果显示全部受检者中28例为正常(56%),边缘性(界限性)异常10例(20%),以及轻度异常12例(24%)。

4 结语

综上所述,锰在动物体中含量虽微乎其微,但与动物的生命活动却息息相关。若机体摄入不足的锰,会影响其生长发育,严重的还会给动物带来疾病;若机体摄入过量的锰的话,不仅对动物的神经系统、免疫系统、生殖系统有巨大影响,导致各种不良反映,而且对体内内脂质过氧化和脑组织都造成损害作用。

目前,随着生产工艺的改进和预防措施的加强,严重的职业性锰中毒已很少发生,但长期低剂量的锰暴露依然存在,其对接触者的潜在影响仍不可低估。鉴于慢性锰中毒是进行性的、不可逆的病变,并且锰对接触者的危害正由临床型向亚临床型转变,因而更具有隐匿性,易被人们所忽视。因此,研究其发病机制及出现的各种现象还需要我们进行进一步更深入的研究。

参考文献

- [1] 王悦.金属锰对大鼠黑质纹状体神经元素毒性的研究,首都医科大学,1999,6.
- [2] 宾萍,姜岳明,胡万达.锰神经毒作用机理及其生物标志物研究[J].铁道劳动安全卫生与环保.2004,31(2):102.
- [3] 陆彩玲,郭松超.锰及其神经毒性的研究进展[J].中国药物与临床,2005,5(4):256.
- [4] 张金环,甄二英,张艳铭,张立彬.锰的营养学研究进展[J].饲料博览,2005,2(2):8~9.
- [5] 井明艳,孙建义,许桎荣.锰的生物学功能及其有机态锰的应用研究[J].饲料博览,2004,2(1).
- [6] 苗健,高琦,许思来.微量元素与相关疾病[M].郑州:河南医科大学出版社,1998:12.
- [7] 周盛年,刘黎青,于呖先等.老年脑血管病学[M].北京:中国科学技术出版社,1995:28.
- [8] 张忠臣,张忠鑫.锰与人体健康[J].微量元素与健康研究,2003,20(2):59~60.
- [9] 傅永杯.微量元素与临床[M].北京:中国医药科技出版社,1997:74.
- [10] 吕尚军,何炜,王哲鹏.微量元素锰与脑功能[J].武警医学院学报,1999,(1).
- [11] 张青云.微量元素与老年性疾病[J].微量元素与健康研究,2001,18(1):65.
- [12] Wilgus,H S.Jr.etal.The role of manganese and certain other trace elements in the prevention of perosis.J.Nutr.1937,14:155~167.
- [13] 杨学文,王晶,张立艳,董淑芬,时宝印.雏鹅锰缺乏症的防治[J].黑龙江动物科学,2002.
- [14] 罗培刚,苏淇,黄俊纯,刘金旭.肉仔鸡使用饲料中锰适宜水平的研究[J].畜牧兽医学报,1991,22(4):313~317.
- [15] 朱玉琴,索爱萍.0~4周龄肉仔鸡不同锰源锰需要量的研究[J].畜牧兽医学报,1998,29(2):121~127.
- [16] 任海英,王安.饲料锰水平对蛋雏鸭生长及血液生化指标的影响[J].东北农业大学学报,2005,36(1):57.
- [17] 郭荣富,戴志明.饲料锰水平对雏鸭生长及组织矿物质德影响[J].云南农业大学学报,1993,8(4):347~350.
- [18] 王尚荣.日粮锰水平对肉仔鸭生长性能、生理指标的影响[J].中国家禽,2006,28(18):18.
- [19] Mergler D,HuEL G,Bowler H.etal.Nerious system dvsfunction among workers with long-term exposure to manganese [J] environ RE,1994,64(2):151~160.
- [20] Lueehni R,Sells L,Foil D.etal neurobehavioral effect of manganese in worker from a ferioalloy plant after temporary cessation of exposure[J].scand J work environ Heath.1995,21(2):143~149.
- [21] Stoktnger HE.Manganese in Clayton GD,Clayton FE Edited.Patty's industrial hygiene and toxicology.3rd Edition.Vol 2a.Toxicology.New York:John Wiley & Sons,1981:1749~1767.
- [22] 王世俊.金属中毒[M].北京:人民卫生出版社,1987:176~198.
- [23] WHO.Environmental Health Criteria 17: Manganese.Geneva:WHO.1981:31~86.
- [24] 刘世杰.中国医学百科全书.劳动卫生与职业病学.上海科学技术出版社,1988:77~78.
- [25] 高晓玲,陈红英,陈健,等.锰对人体神经传导

速度影响的研究.劳动医学,2000,17(4):198.

[26] Scrisuchart B, et al. Alteration of humoral and cellular immunity in manganese chloride treated mice. J Toxtcol Environ Health 1987, 22(1): 91~99.

[27] 郭建霞. 氯化锰对小鼠免疫毒性作用的研究[J]. 职业医学, 1991, 18 (3): 137.

[28] J Ronald K. et al. Augmentation of murine natural killer cell activity by manganese chloride. Toxicol Appl Pharmacol 1983, (70): 7~17.

[29] Smialowicz RJ, et al. Enhancement of natural killer cell activity and interferon production by manganese in young mice. Immunopharmacol Immunotoxicol 1989, 10(1): 93~107.

[30] Smialowicz RJ, et al. Effects of manganese, calcium and zinc on nickel—induced suppression of murine natural killer cell activity. J Toxicol Environ Health, 1987, 20: 67~80.

[31] Smialowicz RJ, et al. Effects of nickel and manganese on natural killer cell activity. Gov Rep Annonuce Index (V. S) 1984, 84 (26): 74.

[32] 陈小敏, 刘林飞, 骆公成, 邓鹤玉. 职业性锰暴露工人血清免疫蛋白水平观察[J]. 中国民康医学杂志, 2005, 17 (7): 337~338.

[33] 塔娜, 闫素梅, 丁晓岚, 乔良, 康越, 周学军. 不同锰源与锰水平对肉仔鸡生长性能和免疫机能的影响[J]. 饲料博览, 2005, 17 (6): 4~7.

[34] 胡存丽, 邵文. 我国锰毒性研究现状[J]. 卫生毒理学志, 2000, 14(3): 185~186.

[35] 伍东梅, 李兴升, 才秀莲, 李季蓉. 氯化锰对小鼠精子形态的改变[J]. 遵义医学院学报, 2006, 29 (1).

[36] 李向东, 周涌江. 铅、锰染毒后大鼠精子形态的改变[J]. 职业健康, 2006, 22 (19): 1571~1572.

[37] 张玉梅, 柏松等. 氯化锰处理小鼠精子质量的变化[J]. 中国职业医学, 2004, 31 (2): 23~25.

[38] 武英, 崔金山, 张玉梅, 王薛君, 马明月. 氯化锰对雄性大鼠亚急性生殖毒性机制的研究[J]. 中国工业医学杂志, 2004, 17 (3): 183~185.

[39] Zini A, scbulsinger D. Localiation of inducible nitric oxide synthaes in the normal postischemic rat testis [J]. Fertil Seril, 1996, 66: 205~209.

[40] Shang Y Z, Ye J W, Tang X C. Improving effects of huperzine A on abnormal lipid peroxidation and superoxide dismutase in aged rats

Zhangguo Yao Li Xue Bao, 1999, 20(9): 824~828.

[41] Prasad K N, Cole W C Kumar B, et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Parkinson's disease. J Am Coll Nutr, 1999, 18(5): 413~423.

[42] Senturker S, T schirret G R, Morrow J, et al. Induction of reactive oxygen species. Arch Biophys, 2002, 398 (2): 262~272.

[43] 褚金花, 耿荣等. 不同价态的锰对老年大鼠体内脂质过氧化的影响[J]. 首都医科大学学报, 2004, 25 (1): 01~3.

[44] 刘林飞, 陈晓敏, 骆公成. 职业性锰暴露对焊工脂质过氧化的影响研究[J]. 预防医学论坛, 2005, 11 (4): 385~386.

[45] 陈琛, 周道明. 电焊条锰接触者血清脂质过氧化、唾液酶和谷胱甘肽转s酶的测定分析[J]. 河南预防医学杂志, 1994, 5 (3): 144~145.

[46] 张文清, 海春旭, 龚书名. 锰对大鼠肝微粒体脂质过氧化的影响[J]. 核技术, 1993, 16 (2): 115~118.

[47] 杨柏宁, 张德宁, 樟进发等. 孕期锰染毒对仔鼠神经行为的影响[J]. 广西医科大学学报, 1998, 1 (2): 527.

[48] 贺新红, 张德兴等. 生后锰接触对小鼠中脑被盖发育毒性影响[J]. 解剖学研究, 2005, 27 (1): 7~9.

[49] 李鹏高, 蒋辉, 李国军等. 氯化锰对大鼠脑线粒体复合体影响的研究[J]. 卫生毒理学杂志, 2002, 16 (2): 106~108.

[50] Mcmillan DE. A brief history of the neurobehavioral toxicity of manganese: some unanswered questions. Neurotoxicology, 1999, 20: 499~507.

[51] Chen JY, Tsao GC, Zhao QQ, et al. Differential cytotoxicity of Mn and Mn (III) Special reference to mitochondrial (Fe-S) containing enzymes. Toxicol Appl Pharmacol, 2001, 175: 160~168.

[52] 黄昭维, 朱洪波. 152名锰作业工人脑电图观察[J]. 职业医学, 1990, 17 (117): 87~88.

[53] 杜丽虹, 武辉. 职业性接触锰电焊工工人的脑电图改变50例分析[J]. 山西职业医学院学报, 2001, 11 (2).