

问题讨论

我国地方性心肌病的分子生物学模型

——克山病的环境生物地球化学病因说

蒋 九 余

(中国科学院地球化学研究所)

我国地方性心肌病(克山病),是一种严重危害人民健康而原因未明的特殊心脏病。群众反映是由于“水土不好”。本文根据环境地质调查和克山病病人心肌超微结构的研究,运用宏观和微观相结合的方法,试图从分子生物学角度探讨克山病发生的原因。

一、环境的特征

1968年以来,我们和医学工作者一起,在发掘并推广卤碱防治克山病的同时,对病区外环境作了大面积的对比调查,发现克山病主要环境地质特征是出现在白垩纪、侏罗

纪的陆相沉积地区,而海相沉积特别是碳酸盐出露地区,这种病很少。从区域环境看,病区又多分布在地质剥蚀区,在地质堆积区则较少发病。根据调查地区的土壤元素总量、酸碱度、氧化还原条件,腐殖质含量,粘粒的吸附作用等分析表明,病区的土壤对元素迁移活动是不利的。粮食是把岩石、土壤、水和人体联系起来的主要环节,病区和非病区的各类粮食中,微量元素钼和硒有相似的分布特征,即低钼和高钼的岩石、土壤和粮食,则硒的含量亦相应的低和高(表1,表2)。

表 1 克山病区、非克山病区主要粮食中的钼含量(干重 ppm)

病情 \ 含量	品种			注
	玉米渣	玉米粒	稻 米	
病 区	0.10	0.34	0.34	中国科学院地化所克山病组 (1975年)
非 病 区	0.32	0.53	0.69	

表 2 克山病区、非克山病区主要粮食中硒的含量 (ppm)

病情 \ 含量	品种					注
	玉 米	小 麦	稻 米	地 瓜 干	主 食	
病 区	0.0132	0.0177	0.0102	0.0126	0.0119	全国地 学调查组 (1976年)
非 病 区	0.0274	0.0338	0.0301	0.0176	0.0246	

在克山病人内环境中,全血钼含量明显低于健康人,而全血硒含量亦低于健康人,但

全血亚硝酸盐的含量却比健康人高4倍(表3)。

表 3 克山病病区、非病区人群全血钼、硒、 NO_2^- 含量

病 区 患 者			非 病 区 健 康 人			注
样品数	元素或物质	平均含量(ppm)	样品数	元素或物质	平均含量(ppm)	
9	血钼	0.028	9	血钼	0.076	科学院地化所
162	血硒	0.017	76	血硒	0.136	医科院小分队
49	血 NO_2^-	4480	12	血 NO_2^-	1040	北京军区卫生部

综上所述,病区元素物质的特征以及它们在人体内的水平,为病因探讨提供了依据。

二、问题的提出

关于钼、硒、 NO_2^- 和 VB_2 与克山病关系的研究积累了不少资料,但都存在某些矛盾,目前难以深入。例如:

1. 口服亚硒酸钠预防克山病,取得了较好的效果,缺硒似乎是克山病的病因,但某些低硒地区为什么没有发现这种病呢?

2. 在云南省病区运用钼酸铵施肥防治克山病的效果也是可喜的,然而又有高钼地区发现有克山病的例子,这又是为什么?

3. NO_2^- 中毒能使全身缺氧,从而引起缺氧性心肌坏死,好像 NO_2^- 与病因有密切关系,但如果由此造成心肌缺氧,则其他器官如脑、肝等也应有明显的缺氧改变。然而在克山病的病例中,这些脏器的改变并不明显,这又怎么解释?

4. 病区膳食调查和营养缺乏病的临床检验表明,病区 VB_2 摄入量不足,他们比较了正常人和克山病人的维生素缺乏情况,发现病人 VB_2 缺乏较正常人多。但又指出 VB_2 的缺乏是一般情况,而克山病又无散在地出现于各地,难以确定 VB_2 缺乏与克山的发生有特异性关系。

5. 多数人认为,克山病是属于缺血、缺氧性的心肌坏死,这一点争论不大,但大气圈中的氧一般是不缺的,那么克山病心肌缺氧到底是因为什么?假若钼、硒、 NO_2^- 和 VB_2 与克山病有关的话,那它首先和氧的关系如何?

上述问题的提出,也就是建立克山病分子生物学模型的出发点。(以下简称“模型”)

三、模型的建立

为揭示上述问题进一步提供思路,我们介绍下列两项工作:

1. 1978 年对钼酸铵预防试验点和对照点上的粮食作了蛋白质、硫胺素和核黄素等分析,测定结果表明,预防试验点和对照点的蛋白质、硫胺素差异不明显,而核黄素却有显著差异,即施钼肥后的稻米中,除钼的含量显著增加外,核黄素平均含量由施钼肥前的 0.24 增加到 0.70 ppm。已知植物和许多微生物都能合成 VB_2 ,人和高等动物则不能合成,必须由食物供给。分子生物学已经查明, VB_2 是各种黄酶的辅基成份,黄酶虽有几十种,但其辅基只有两种,即磷酸核黄素 (FMN) 和核黄素二核苷酸 (FAD)。上述钼肥预防点上的稻米 VB_2 含量的改变,提示 VB_2 和钼在预防过程中可能有一定的协同作用,为模型建立提供了线索。

2. 1970 年我们和西安医学院合作,对克山病心肌超微结构进行了观察研究,这一工作为模型建立提供了可能。

电镜观察发现,心肌病变由较轻到较重部位,其线粒体肿胀,体积增大,基质脱失,呈透明状。嵴的数目减少,排列紊乱,呈断裂状(图 1, 2, 5)。心肌病变较重部位,线粒体微细结构完全丧失,仅残留膜,呈空壳,核发生周边化(图 3)。心肌病变严重部位,线粒体

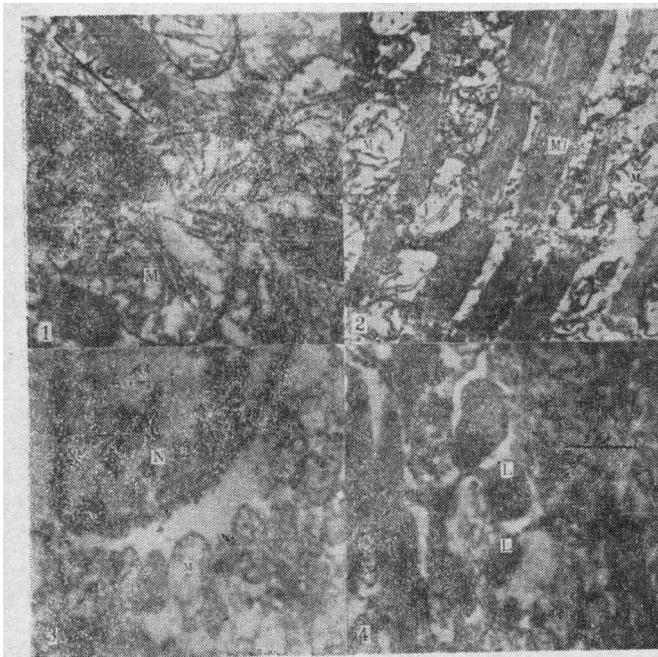


图 1 线粒体肿胀 (M), 嵴发生破裂, 呈不规整排列、肌原纤维完整. 24,000×.
 图 2 线粒体 (M) 嵴破碎, 肌原纤维 (Mf) z 线增粗. 18,000×
 图 3 线粒体 (M) 中空, 嵴消失, 核 (N) 周边化. 18,000×
 图 4 在线粒体区可见五个溶酶体 (L) 出现, 与线粒体呈吞噬状. 18,000×



图 5 间盘 (Id) 明显, 肌原纤维尚好. 线粒体 (M) 肿胀, 嵴破碎. 24,000×
 图 6 中间一个大线粒体 (M) 嵴已消失, 但双膜完整. 30,000×

数目明显减少甚至消失, 肌原纤维之间出现孔隙或粘连合并成无构造的物质, 同时在线粒体区出现溶酶体并与病变线粒体呈吞噬状 (图 4). 上述现象也为兄弟单位更多的病例观察所证实^[1]. 根据笔者对心肌细胞连续切片的比较研究发现, 线粒体套膜的破坏似乎在嵴和基质损坏之后, 如图 6 所示, 中间一个大线粒体嵴已消失, 而双膜仍保持完整. 因此可以认为: (1) 心肌线粒体的变化是地方性心肌病的早期病变. (2) 心肌细胞坏死是内源性的. (3) 线粒体嵴消失, 则细胞色素体系就不能合成, 电子传递亦告中断, 氧化代谢发生异常, 缺氧性心肌坏死就可能发生.

克山病心肌线粒体组化酶定位的研究 (医科院小分队 1977) 为模型提供了一个依据. 为此, 我们认为可以构成一个如图 7 所示的我国地方性心肌病分子生物学模型.

四、模型的机制

克山病发生的结局, 果真如上述建立的模型而受多种因素制约的话, 那它的发生机理如何呢? 如图 7 所示, 假设一个以素食食物链为主的克山病人心肌线粒体模型, 在这个“能量工厂”里, 进行着正常的三羧酸循环. 若在某一特定的生物地球化学条件下, 食物链中核黄素缺乏, 则影响琥珀酸脱氢酶及其辅基 FAD 的活性, 辅酶 Q 合成时需要硒^[2], 当硒缺乏时, 辅酶 Q 活性也将受影响. 又如钼和黄素蛋白结合成黄酶的辅基, 并在电子传递链中是一个递氢体^[3,4], 细胞色素体系在心肌中特别丰富, 但不能直接与氧结合, 它是重要的电子传递体, 是黄酶与分子氧之间的桥梁, 细胞色素-C 还原酶作用时需要铁和钼^[5], 核黄素也是细胞色素-C 还原酶的组

球化学环境条件下,由于需要大量核黄素的人群个体,食物链缺钼、低硒,NO₂ 过量,依靠冠状循环获取营养物的心脏,其心肌细胞线粒体内三羧酸循环、电子传递、氧化磷酸化过程中,某些酶活性受影响,电子传递链索中各组份“氧化还原态”发生变化,氧代谢异常,线粒体功能失调,嗜和基质损坏,进而缺氧性心肌坏死发生——潜型地方性心脏病出现。

六、讨 论

1. 微量元素也是人体必需的膳食成份^[6],体内不能自生,要靠外界供给。元素物质与线粒体某些酶——金属蛋白质之间电子传递可能是关键。硫、镁、铜、锌、铁、锰等各种相应的蛋白质与线粒体功能也有密切关系,它们都可能分别上升为克山病急发的主要矛盾并随着内外环境的变化而转化。Selye 等在研究心肌坏死实验中的事实^[7],支持这一

点,为此建议在病区应采取综合防治措施,有效地调整环境元素物质与体内金属蛋白质的平衡。

2. 模型把元素与生物大分子结构功能联系起来加以剖析,Michell 的“化学渗透说”和 Hinkle 等人的“ATP 合成理论”是令人感兴趣的^[8],但需进一步实践验证。

参 考 文 献

[1] 哈医大中心实验室,中国科学,第4期,(1974).
 [2] Diplock, A. T. et. al., *Rev. Toxicol.* 4:271,(1976).
 [3] 狄克松·M等,酶,上海科技出版社,(1964).
 [4] Green, R. C., Obrian, P. J., *Biochem. Biophys.* 197 (31), (1970).
 [5] 米赫林·M., 生物氧化,科学出版社,(1959).
 [6] Chesters, J. K., *Proc. Nutr. Soc.* 35, (15), (1976).
 [7] Selye, H., *The chemical prevention of cardiac Necrosis*, Ronala, N. Y., (1975)
 [8] Hinkle, P. C. et. al., *Scientific American*, 238, 3, (1978).

(上接第 45 页)

$$A_{\Sigma} = \sum_{i=1}^n A_i = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m F_j \left(\frac{C_{ij}}{S_i} \right)$$

大气总的幅员指数应为:

$$K_{\Sigma} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m F_j \left(\frac{C_{ij}}{S_i} \right)}{\sum_{j=1}^m F_j}$$

式中 $\sum_{j=1}^m F_j$ 为该区域总面积。

对于噪音、地表水和地下水,可根据具体情况划分区间进行计算,也可按比较大的区间进行计算,但是必须将实际污染面积和区间的面积区别开来。

因此,总的城市综合幅员指数为:

$$K_{\Sigma} = K_{\Sigma} + K_{\text{噪声}} + K_{\text{地表水}} + K_{\text{地下水}}$$

二、从以上设计可以看出,利用污染幅员和幅员指数来评价环境质量,可以给人以直观定量概念。例如某一企业占地面积为

50km², 依据上式计算出该厂区域环境污染幅员为 45km², 说明该厂的环境污染情况还没有达到警戒的程度,应该定为好的或者是清洁的。它的综合幅员指数为:

$$K_{\Sigma} = \frac{45}{50} = 0.9$$

如果污染幅员为 60km², 已经超过了厂区的实际应容允的幅员,将定为污染较重,其综合幅员指数为:

$$K_{\Sigma} = \frac{60}{50} = 1.2$$

由此可见,当 $K_{\Sigma} = 1$ 时,表示各种污染因子造成的综合污染幅员和厂区实际可容允幅员相等,亦即在厂区内,平均每单位面积上综合作用的叠加值,正好处于国家规定的卫生标准线上。因此,我们规定幅员指数 $K = 1$ 作为评价环境质量的综合标准。

$K < 1$ 好; $K = 1$ 警戒; $K > 1$ 劣
 具体的范围有待研究确定。