

- istry in Mineral Exploration*, New York, San Francisco, London, 1972.
- [6] EPA, *Ecological Research Series*, EPA 660/3-74-012, (1974).
- [7] Etherington, J. R., *Environmental Plant Ecology*, London, New York, 1975.
- [8] Peterson, P. T., *Science Progress Oxf.* 59 (263), 505—527 (1971).
- [9] Purves, D., *Trace Element Contamination of the Environment*, Amsterdam, Oxford, New York, 1977.
- [10] Sanchelli, V., *Trace Elements in Agriculture*, Van Nostrand C Company, 1969.
- [11] Shackletic, H. T., *Cadmium in Plants*, US Government Printing Office, Washington, 1972.
- [12] Smith, W. H., *J. Air Pollut. Control Ass.*, 26 (8), 753—766 (1975).

## 甲基汞生化毒理研究新进展\*

李志超

(白求恩医科大学)

本世纪 50 年代,日本出现了水俣病。各国对甲基汞问题给予了极大的关注。近些年来,随着生物化学及与之密切联系的神经化学、神经药理学等学科的迅速发展和新技术的广泛应用,各国对甲基汞神经毒作用的机理研究也取得了一定的进展。

本文从生物化学角度,把近几年来国外所报道的有关甲基汞对神经系统酶、神经介质及神经系统蛋白质合成上的影响加以整理,作一介绍。

### 一、甲基汞对神经系统酶活性的影响

众所周知,甲基汞中毒主要表现为感觉障碍、视野缩小、听力降低、共济失调和精神障碍等神经系统症状。而神经系统的正常代谢和功能又必需在一系列酶的参与下才能得以完成。据此,许多学者认为甲基汞的神经毒作用机理,可能与神经系统酶活性变化有关。

最近, Tsusuki<sup>[1]</sup> 研究了投给大鼠氯化甲基汞的急性试验(8 毫克/公斤体重,连续 5 天),脑中含巯基酶活性的变化,发现其脑中非蛋白质结合巯基含量高于对照组;而总巯基和蛋白质结合巯基含量均未见明显变化。

琥珀酸脱氢酶和单胺氧化酶活性分别被抑制了 24.3% 和 38.2%。葡萄糖 6-磷酸脱氢酶和谷胱甘肽还原酶活性未受到抑制。作者认为,大鼠脑中琥珀酸脱氢酶和单胺氧化酶活性的抑制,可能是甲基汞作用于酶的配合基,或者是与酶所催化的底物形成复合物所致。甲基汞未直接作用于酶的活性中心,亦未破坏酶蛋白质分子中的巯基键,因此认为甲基汞与酶任何部位结合,均可导致酶活性的改变。

Dwivedi<sup>[2]</sup> 报道,投给大鼠氯化甲基汞后,脑中乙酰胆碱转移酶的活性遭到明显的抑制。作者又对给予氯化甲基汞的大鼠进行病理组织学检查,发现小脑中神经元有变性和坏死,根据这一结果,作者指出甲基汞中毒可能与胆碱能系统的损害有关。

Chang<sup>[3]</sup> 用酶组织化学的研究方法,证实了投给大鼠甲基汞后(1 毫克/公斤体重,4 周),脑中琥珀酸脱氢酶、ATP 酶和硷性磷酸酶的活性明显降低;但是酸性磷酸酶的活性却升高了。Chang 认为琥珀酸脱氢酶、ATP 酶和硷性磷酸酶活性的降低是甲基汞损伤线

\* 毛乾荣同志对本文作了审校,特此致谢。

粒体膜、细胞膜和血脑屏障的指征。酸性磷酸酶活性的升高,则表明神经元中溶酶体增多,这一看法已被 Yip<sup>[4,5]</sup> 通过电子显微镜下的病理组织学检查所证实。

Paterson<sup>[6]</sup>研究了甲基汞对大鼠脑能量代谢过程中糖酵解酶活性的影响。当投给大鼠 50 毫克/公斤体重甲基汞 1 小时后,观察到脑中 1-磷酸葡萄糖、磷酸二羟丙酮、磷酸甘油醛和 3-磷酸甘油酸的含量增多;但是当投给大鼠 0.05 毫克/公斤体重的甲基汞时,1-磷酸葡萄糖含量却减少了。同时发现,在给予较高剂量的氯化甲基汞时(5 毫克/公斤体重),ATP/ADP 和 ATP/AMP 的比值下降;在投给较低剂量氯化甲基汞时(0.05 毫克/公斤体重),ATP/ADP 和 ATP/AMP 的比值升高。磷酸甘油醛、3-磷酸甘油酸和 2-磷酸甘油酸增多,表明糖酵解过程中某些酶类如磷酸甘油变位酶、烯醇化酶、丙酮酸激酶和丙酮酸脱氢酶等活性受到抑制。

Salvaterra<sup>[7]</sup>也报道投给大鼠 1.0—10.0 毫克/公斤体重甲基汞 1—3 小时后,脑中 6-磷酸葡萄糖、6-磷酸果糖、1,6-二磷酸果糖、磷酸二羟丙酮、磷酸肌酸和三磷酸腺苷增多;而磷酸葡萄糖、 $\alpha$ -磷酸甘油、二磷酸腺苷和一磷酸腺苷含量则减少。作者认为甲基汞可能干扰糖酵解和腺核苷酸代谢过程,导致糖酵解的抑制。

Okuda<sup>[8]</sup>曾报道,投给大鼠氯化甲基汞的试验,脑中酪氨酸羟化酶、多巴胺羟化酶、胆碱乙酰转移酶和乙酰胆碱酯酶的活性遭到抑制。在此基础上,Tsusuki<sup>[9]</sup>进一步研究了投给大鼠氯化甲基汞的慢性试验(4 毫克/公斤体重、连续 50 天),脑中神经介质酶活性的改变,发现小脑中酪氨酸羟化酶、单胺氧化酶、儿茶酚胺氧位甲基转移酶、胆碱乙酰转移酶和乙酰胆碱酯酶的活性分别被抑制了 45.5%、31.5%、25.1%、32.3% 和 29.29%。但是酪氨酸羟化酶、多巴胺羟化酶和谷氨酸脱羧酶活性未见明显变化。Tsusuki 指出,此

试验可影响大鼠神经介质酶的活性。但关于 5-羟色胺和乙酰胆碱代谢上的变化与甲基汞神经毒性间的联系仍不清楚,并且认为有必要进一步研究小脑中神经介质的代谢。

## 二、甲基汞对神经系统中神经介质的影响

甲基汞可以抑制神经系统中神经介质酶的活性。因此,它就必然会损害神经系统中神经介质的摄取、合成、贮存、释放和灭活等功能,从而引起神经介质代谢的紊乱。

Kobayash<sup>[10]</sup>报道,投给小鼠 5 毫克/公斤体重甲基汞后,其大脑皮质、纹状体中乙酰胆碱含量减少,<sup>[14c]</sup>乙酰胆碱的更新率也降低了。同时他还分别单独给予小鼠胆碱能抑制剂 CS(3'-chloro-4-stilbazole) 200 毫克/公斤体重或 HC-3(Hemicholinium-3) 100 毫克/公斤体重,观察结果发现 CS 和 HC-3 均减少大脑皮质中乙酰胆碱的含量,以及降低大脑皮质、小脑和纹状体中乙酰胆碱的更新率。作者认为氯化甲基汞可能抑制乙酰胆碱的合成,也可能是损害了乙酸胆碱的摄取系统。

Hrdina<sup>[11]</sup>观察到,在投给大鼠氯化甲基汞的试验里大鼠脑中乙酰胆碱含量减少,作者分析乙酰胆碱减少的原因,可能是由于甲基汞损害了线粒体,使得线粒体不能供给足量合成乙酰胆碱所需要的物质——乙酰辅酶 A,从而抑制了乙酰胆碱的合成,造成脑中乙酰胆碱含量的减少。

Taylor<sup>[12]</sup>报道,仔鼠在出生后第 5、6、7 天,每天给予 5 毫克/公斤体重甲基汞(总量 15 毫克/公斤体重)后,于第 8 天观察到脑中 5-羟色胺含量减少 50%,色氨酸含量减少 17%,色氨酸羟化酶活性降低 25—30%。同时去甲肾上腺素和多巴胺含量也见减少。Hoskins<sup>[13]</sup>报道,甲基汞能使猴大脑皮质、小脑和脑干中 r-氨基丁酸含量增加,但是甘氨酸、谷氨酸和门冬氨酸含量却减少了。反复给予氯化甲基汞能使小脑和脑干中 r-氨基丁酸含量增加 2—100 倍。

Komulainen<sup>[14]</sup> 等人用大鼠脑纹状体、丘脑下部和枕叶皮质制备突触体, 研究氯化甲基汞对突触体摄取和释放单胺的影响。发现在 0.5—1.0 微摩尔浓度的甲基汞作用下, 突触体对去甲肾上腺素的摄取比对多巴胺和 5-羟色胺的摄取抑制得更明显; 能使突触体摄取多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺抑制 50% 的氯化甲基汞浓度分别为 2.5 微摩尔、3.2 微摩尔和 3.4 微摩尔, 而 5 微摩尔浓度的氯化甲基汞, 则使突触体摄取多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺抑制 80%。在释放试验中, 3 微摩尔浓度的氯化甲基汞, 使预负荷单胺的突触体增加了对单胺的自发释放, 并且这种自发释放的增加与甲基汞浓度呈平行关系。甲基汞促进突触体释放各种单胺的程度不同, 其顺序为多巴胺大于 5-羟色胺大于去甲肾上腺素。作者指出, 尽管甲基汞影响神经终末突触体对单胺类神经介质摄取和释放的机制不清, 但也可帮助我们了解甲基汞对神经系统的直接损害作用。

### 三、甲基汞对神经系统蛋白质合成的影响

Yoshino<sup>[15]</sup> 研究了甲基汞对大鼠脑中蛋白质合成的影响, 发现给予甲基汞后, 在神经症状尚未出现之前(潜伏期), 脑的氧消耗、乳酸生成和巯基酶活性未改变之前, 亮氨酸 [<sup>14</sup>C] 掺入脑组织中的量已经明显减少(为对照组的 57%), 至中毒期掺入量继续减少(为对照组的 42%)。因此认为甲基汞选择性地抑制蛋白质合成, 可能是产生甲基汞中毒的一个重要环节。

Omata<sup>[16]</sup> 报道, 在甲基汞中毒的初期, 亮氨酸 [<sup>14</sup>C] 掺入大鼠脑中的量已明显减少, 而掺入肝中的量只在中毒期才见明显减少。用混合氨基酸 [<sup>14</sup>C] 进行试验, 发现中毒期氨基酸 [<sup>14</sup>C] 掺入脑、肝、肾和血清中的量均明显减少, 其中氨基酸掺入脑匀浆中的量减少为对照组的 61.3%, 掺入脑匀浆除线粒体后上清液部分中的量, 减少为对照组的 48.3%,

掺入血清蛋白质中的量减少为对照组的 50.6%。将除线粒体后的上清液再进一步离心后, 分为微粒体和胞液部分, 其掺入微粒体部分中的量为对照组的 77.7%; 掺入胞液部分中的量为对照组的 69.3%。但是用除线粒体后上清液的酸溶部分(除蛋白质部分)进行试验, 发现氨基酸 [<sup>14</sup>C] 掺入脑和肾的酸溶部分未见改变, 而掺入肝的酸溶部分的量则高于对照组。这些都表明甲基汞中毒时, 脑中的蛋白质合成发生障碍。Omata<sup>[17]</sup> 最近又进一步研究甲基汞对大鼠蛋白质合成的抑制作用。给大鼠皮下注射 10 毫克/公斤体重甲基汞, 连续 7 天, 在处死大鼠前 2 小时, 给予腹腔注射较低放射性的 [U-<sup>14</sup>C] 缬氨酸, 发现投给甲基汞的大鼠, 于染毒后第 10 天, 大脑皮质、小脑、中脑和纹状体的蛋白质合成分别被抑制了 68.4%、81.1%、76.4% 和 81.0%。

Verity<sup>[18]</sup> 研究了甲基汞对大鼠大脑和小脑突触体蛋白质合成的影响, 证实了甲基汞中毒大鼠在潜伏期即能抑制亮氨酸 [<sup>14</sup>C] 掺入小脑, 尤其到第 10 天抑制作用更明显, 而亮氨酸 [<sup>14</sup>C] 掺入大脑只在中毒期才受到较明显的抑制, 这表明小脑对甲基汞的毒性作用比大脑更为敏感。同时还发现含有-SH 基的还原型谷胱甘肽, 对甲基汞抑制突触体蛋白质合成具有防止作用。作者认为, 还原型谷胱甘肽是维持线粒体功能所必需的物质。甲基汞与-SH 基结合, 消耗了线粒体的谷胱甘肽, 就能抑制线粒体的蛋白质合成作用和干扰线粒体对突触体蛋白质合成的调节作用。

最近, Chang<sup>[19]</sup> 用大鼠脑匀浆制备突触体, 研究甲基汞对突触体蛋白质合成抑制作用的关键生化环节。发现氯化甲基汞对低浓度突触体 (<1 毫克/毫升) 的蛋白质合成抑制最明显。在 0—100 微摩尔浓度的氯化甲基汞作用下, 随着氯化甲基汞浓度的增加, 突触体内 K<sup>+</sup> 含量相应地减少, 而 Na<sup>+</sup> 含量增加了; 又发现随着氯化甲基汞浓度的增加, 突触体内 ATP 含量逐渐减少。突触体内 ATP 含

量的减少又与其蛋白质合成的抑制作用呈平行关系。50 微摩尔浓度的氯化甲基汞使突触体 ATP 含量减少 80%；其蛋白质合成抑制 90%。作者认为甲基汞对突触体蛋白质合成的抑制作用，可能是甲基汞借助于其亲脂性，与突触体膜相互作用，导致膜渗透性的损伤，使得突触体内 K<sup>+</sup> 含量减少和 Na<sup>+</sup> 含量增加。甲基汞作用于线粒体内膜，使其氧化磷酸化解偶联，造成 ATP 含量减少。作者指出，突触体内 ATP 含量的减少，可能是甲基汞抑制其蛋白质合成的一个更为重要的原因。

综上所述，可看出许多学者试图通过研究甲基汞对神经系统酶活性的影响、对细胞膜功能的损伤、对蛋白质合成的抑制作用和神经介质代谢的影响，阐明甲基汞对神经系统毒作用的机理，但尚不尽完善。

目前，有的学者根据所报道的文献，提出如下假说，甲基汞对神经系统毒性作用的原发作用部位可能是细胞膜，甲基汞借助于其亲脂特性，与细胞膜上的-SH 基结合，损害了细胞膜的通透性，影响线粒体的功能，抑制了蛋白质的合成，使 RNA 含量减少，DNA 不能进行正常复制，造成神经系统酶和神经介质合成不足，神经细胞正常代谢遭到破坏，继之产生了神经细胞的固缩、变性和坏死等病理组织学改变，并出现相应的神经系统症状。对如上假说尚有待进一步研究，加以验证。

参 考 文 献

[ 1 ] Tsusuki, Y., 产业医学, 23, 5, 541(1981).

[ 2 ] Dwivedi, C. et al., *Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 30 (2), 381 (1980).  
 [ 3 ] Chang, L. W., *Environ. Res.*, 14 (3), 329 (1977).  
 [ 4 ] Yip, R. K. et al., *Environ. Res.*, 26 (1), 152 (1981).  
 [ 5 ] Yip, R. K. et al., *Environ. Res.*, 28 (1), 84 (1982).  
 [ 6 ] Paterson, R. A. et al., *Life Sci.*, 10 (2), 121 (1971).  
 [ 7 ] Salvaterra, P. et al., *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 33 (3), 177 (1973).  
 [ 8 ] Okuda, J. et al., *Japan, J. Legal Med.*, 32, (1), 51 (1978).  
 [ 9 ] Tsusuki, Y., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 60, (2), 379 (1981).  
 [10] Kobayashi, H. et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 54 (1), 1 (1980).  
 [11] Hrdina, P. D., *Res Commun. Pathol. Pharmacol.*, 15, 483 (1976).  
 [12] Taylor, L. L. et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 38 (3) 489 (1976).  
 [13] Hoskins, B. B. et al., *Environ. Res.*, 15 (1), 5 (1978).  
 [14] Komulainen, H. et al., *Acta. Pharmacol. et Toxicol.*, 48 (3), 214 (1981).  
 [15] Yoshino, Y. et al., *Neuro. Chem.*, 24 (4), 757 (1975).  
 [16] Omata, S. et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 44 (2), 367 (1978).  
 [17] Omata, S. et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 56 (2), 207 (1980).  
 [18] Verity, M. A., *Neuro. Chem.*, 29 (4), 673 (1977).  
 [19] Chang, M. et al., *Environ. Res.*, 24 (2), 286 (1981).

污染源治理讨论会预告

中国环境科学学会环境化学专业委员会及中国科学院环境化学研究所将于 1983 年秋季主持召开“污染源治理讨论会”。讨论内容包括行业污染源综合治理评价、污染源治理技术开发、生产实践中采用的污染源治理技术、污染源的分析技术及有关的

基础研究等。希望参加此次讨论会的同志，请将近年研究工作报告、论文及摘要(1000 字左右)于 4 月 15 日前寄至北京 934 信箱薛含斌同志处。

(本刊讯)