

硒与脑发育及神经功能关系的研究

田东萍 顾黎 综述
 汕头大学医学院病理教研室 苏敏
 李广元 审校
 西安交通大学医学院

摘要 据研究报告, 硒可能是亚克汀病发病的另一重要原因。本文试图通过以下几个方面: 硒与脑发育关系的提出及意义, 硒蛋白研究中发现并确立的硒与脑的关系, 硒与缺碘性弱智的关系, 硒缺乏对动物神经行为的影响, 硒缺乏可促进 K^+ 诱导小鼠纹状体中多巴胺释放, 硒对培养神经细胞生长影响的体外研究等, 对硒与脑发育及神经功能的关系作一评述。

关键词 硒 脑发育 神经功能

克汀病以其对人类智力的严重危害性而引起国际社会的广泛重视, 其基本原因是缺碘, 但经过十多年的补碘后仍有许多亚克汀病弱智儿童出现, 其机制不明。人们推测克汀病并非完全是由缺碘单一因素所致, 大量现场调查并对病区水土、粮食及人群微量元素分析表明: 缺碘病区同时又是缺硒区。硒可能为亚克汀病发病的另一重要原因。硒作为一个可能的碘外因素, 已有一些研究报告, 本文就近年来有关硒与脑发育神经功能影响的关系研究作一综述。

硒与脑发育关系的提出及意义 众所周知, 硒(Se)是人类早期胚胎发育所必需的微量元素, 硒与人类和动物许多疾病的发生有着密切的关系。硒的生物学功能主要是以硒蛋白的形式表现。将硒与脑发育联系在一起的是近几年来通过分子克隆技术证实参与甲状腺激素代谢的脱碘酶为硒依赖性, 从而建立了硒与甲状腺激素及克汀病(脑发育)研究的新领域。

早在 60 年代, Dumont 就提出克汀病人的甲状腺功能低下和甲状腺萎缩可能与

缺 Se 有关, 并提出氧中毒学说, 为此他和他的同事 Goyens 等先后多次研究了扎伊尔 Idjwi 岛北部地克病流行区患者血硒、谷胱甘肽过氧化物酶、甲状腺激素等检测, 似乎支持这一学说^[1]。中国的缺硒区, 多为低碘区, 天津医学院对青海贵德及大同两地克汀病人观察发现两地均缺 Se, 而且病人血 Se 及 GPX 活性均降低, 在神经型及粘肿型这两型之间有显著差别。中国新疆粘肿型地克病高发区并不缺 Se, 而中国东北部地区硒缺乏常见, 但克汀病多为神经型, 粘肿型少见^[2]。Ngo 和 Dumot 等^[3]1997 年又对扎伊尔农村人口中妊娠妇女硒状态与碘缺乏的关联进行了研究, 发现硒和碘同时缺乏地仍有较多的克汀病发生。由此看来, 缺 Se 对神经型地克病影响可能较大, 这就揭示, Se 在脑发育中可能起相当作用。众所周知, 甲状腺激素 T_3 对脑发育起重要作用, 而 T_3 是由 T_4 转变过来的, 进行这一转化的是主要位于大脑组织内的脱碘酶 II 型(D-II)。D-II 在脑内使 T_4 转化为 T_3 , 因此, 脑组织受损的程度与脑组织局部 T_3 降低程度成正比,

已知在碘严重缺乏胎儿脑中 T_3 降低, D-II 活性升高; 在硒缺乏 D-II 却受到严重抑制, 这就使得有利于保护脑分化发育的代偿机制受到进一步损害, 其结果是硒缺乏可能间接导致脑损害的进一步加重。支持这一点的是地克病流病调查中国东北部硒和碘缺乏常同时严重存在, 而该地区的克汀病几乎是神经型。

从硒蛋白的研究中进一步发现并确立了硒与脑的关系 人体内硒的生物学功能主要以硒蛋白的形式表现。硒蛋白的研究只有 20 多年的历史, 其中近 10 年来取得了重大成果。到目前为止, 已经克隆并测定 cDNA 顺序的哺乳动物硒蛋白有 9 种, 分别为细胞内谷胱甘肽过氧化物酶(cGPx)、细胞外谷胱甘肽过氧化物酶(eGPx)、磷脂氢谷胱甘肽过氧化物酶(PHGPx)、胃肠谷胱甘肽过氧化物酶(GIGPx)、I 型碘化甲状腺原氨酸 5 脱碘酶(D-I)、D-II、D-III、硒蛋白 P 和硒蛋白 W。这些硒蛋白中的硒参入到蛋白质分子是通过硒半胱氨酸-tRNA 识别 mRNA 中特异的 UGA 密码子将硒半胱氨酸插入到硒蛋白中。杨晓光等^[4]详细研究了大鼠脑中的硒蛋白发现: 8 种不同水平的硒饲料喂养 Wistar 大鼠 20 周后取脑检测发现, cGPx、phGPx、D-II 发挥正常活性所需的最低饲料硒水平分别为 0.05mg/kg, 0.03mg/kg 和 0.01mg/kg, 而硒蛋白 P 和硒蛋白 W 正常表达所需的最低饲料硒水平分别为 0.01mg/kg 和 0.05mg/kg。硒耗竭后补硒时硒蛋白 P 和 D-II 最先利用硒, cGPx、phGPx 次之, 硒蛋白 W 最后利用硒。这提示在脑中硒蛋白 P 和 D-II 较其余 3 种硒蛋白更重要。

硒与谷胱甘肽过氧化物酶 细胞内谷胱甘肽过氧化物酶(cGPx)是一种含硒酶, 硒是该酶重要的活性组分。因此, cGPx 是在哺乳动物发现的最早的硒蛋白。胞浆内含

硒的 cGPx 可能作为主要的保护性酶类存在于脑内, 它通过降解氢过氧化物和脂肪酸氢过氧化物使大脑免遭氧化损害。Trepannier 等^[5]在实验中发现小鼠大部分脑区的神经元和胶质细胞内均显示或强或弱的 cGPx 活性。中国有研究证实^[6], Se 作为 GPx 的重要成分对氟性脑细胞损伤有明显的保护作用, 而 Se 的摄入水平对 GPx 活力的影响很大^[7]。

硒与甲状腺原氨酸 5 脱碘酶 最早把 Se 与 D-I 联系在一起的是 Arthur 实验室, 他们于 1987 年报道了缺硒大鼠 D-I 活性降低。1990 年 Berry 克隆到 D-I 的 cDNA, 进一步证实了 D-I 是含硒酶。1995 年和 1996 年 Galton 等克隆了 II 型和 III 型脱碘酶的 cDNA, 发现它们的读码框架含有 TGA 密码子, 从而证实它们也是含硒半胱氨酸的含硒酶。

各种硒蛋白的分布都有种属和组织特异性, 三型脱碘酶也不例外。D-I 主要存在于肝脏、肾脏和甲状腺中, 后来发现在垂体和肌肉中有 D-I 的 mRNA, 位于细胞内质网和线粒体膜上。它是在外周组织如肝、肾中把甲状腺产生的 T_4 脱碘转化为有生物活性的 T_3 , 从而在很多生物过程中发挥重要作用; D-II 主要存在于大脑、垂体和褐色脂肪组织, 最近在人胚的心脏、骨骼肌和胎盘中检见它的表达。是在垂体、大脑和棕色脂肪组织局部使 T_4 脱碘, 调节局部组织细胞中的 T_3 水平; D-III 主要存在于中枢神经系统、眼和胎盘中。它只能使 T_4 苯环上 5 位的碘脱去, 使 T_4 转化成 rT_3 。对脑组织脱碘酶的细胞分型研究表明: 神经元为 D-II, 胶质细胞为 D-I, 由以上我们可以推测 D-II、D-III 在中枢神经系统局部可能发挥重要作用。如果缺 Se, D-II 活性降低, T_4 转化成 T_3 减少, 脑组织局部 T_3 不足, 是必然影响脑的发育。总而言之, 三种脱碘酶的主要

作用是维持机体甲状腺激素代谢的动态平衡:一是将低活性的形式(T_4)转化为高活性的形式(T_3);二是使甲状腺激素降解为活性低或无活性的形式。

硒蛋白表达的调控^[8] 在硒的生物化学领域中一个惊人的新进展是发现硒蛋白 mRNA 中的终止密码子 UGA 指导硒半胱氨酸(SeCys)共价插入。应用这一特殊密码子特异插入 SeCys,提示 SeCys 在核糖体蛋白质合成方面可以看成是第 21 种氨基酸,UGA 被定为 SeCys 的遗传密码。这个发现明确了硒直接参与硒蛋白的翻译过程而不是翻译后参入。

基因表达包括 DNA 转录成 mRNA 和 mRNA 翻译成蛋白质。真核生物基因表达的调控是在多级水平进行的。研究表明硒的营养状况影响硒蛋白基因的表达。但是,硒不影响基因转录即硒蛋白 mRNA 的生成量,它影响的是 mRNA 的稳定性,PHG-PxmRNA 除外,它受硒的影响较小。硒缺乏时,硒蛋白 mRNA 稳定性降低,硒过多时, mRNA 水平不升高。翻译水平的调节为硒影响 SeCys-tRNA^{sec} 的合成和 tRNA^{sec} 反密码子的甲基化。膳食硒充足的大鼠比缺硒者总 SeCys-tRNA^{sec} 量高, tRNA^{sec} 反密码子摆动位置甲基化增加,使 tRNA^{sec} 处于更开放更稳定的构型。硒缺乏时,所有的硒蛋白合成都降低,但各种硒蛋白对硒的敏感性和降低的程度不同,其中 cGPx 最敏感,降低幅度最大,这主要取决于各种硒蛋白 mRNA 的稳定性不同,关于硒调节 mRNA 稳定性的机制还不清楚。

硒蛋白合成还受其它因素的影响,如物种属和组织差异的影响。cGPx 基因表达还受铁的影响,缺铁导致 cGPxmRNA 和蛋白质的量及酶活性都降低,cGPx 受硒的调节在甲状腺与肝和肾中不同,在甲状腺中,碘对它的影响比硒大。D-I 除受硒影响外,

还受甲状腺机能状态的影响,甲状腺功能亢进时 D-I mRNA 及酶活性都升高,甲状腺功能减退时都降低。

硒与缺碘性弱智的关系

缺硒与 DD 早在 1987 年 Goyens 等^[1]报道 DD 主要是由缺碘引起的甲状腺素代谢异常造成,但也可能与缺硒有关。1989 年中国柴秉华等报告一些甲状腺素代谢或神经细胞发育有关的元素 Cu、Zn、Mn、Se 等也可能相对缺乏。1994 年,曾国珩等^[9]的调查显示碘盐防治后新发地方性克汀病出现的原因可能仍为碘(I)供给量不足,而病区外环境 Se、Zn 量不足可能是促进该地区克汀病发生的辅助病因。刘玉娥^[10]在 1996 年对碘缺乏病区和非病区学龄儿童的尿碘水平、甲肿率及发硒含量进行的流行病学调查表明,硒元素可能对 DD 的发生起一定的作用。继之杨风英^[11]对云南数个碘缺乏村做了流行病学观察发现该地缺碘伴同缺硒,在此基础上他们进行了 I-Se 双补和单纯补 Se 的对照实验,结果后者的效果优于前者,提示缺硒是甲肿的流行因素之一。

截止目前,大量研究结果表明硒与 DD 的关系主要集中于含硒酶活性的改变。缺硒可伴有脑内非金属酶类改变从而影响脑神经发育。其中最主要的是甲状腺素代谢密切相关的三型脱碘酶及使甲状腺和其他组织免受自由基损伤的 GPx。甲状腺激素在体内的合成需要经过碘的氧化和甲状腺球蛋白酪氨酸残基的碘化,这二步过程均需要甲状腺过氧化物酶(TPO)和 H₂O₂ 生成系统的参与。TPO 中特别重要的是含硒的 GSH-px,当机体缺硒时该酶活性下降,加之缺碘时高水平的 TSH 刺激产生 H₂O₂ 增多,导致胎儿和新生儿的甲状腺组织本身比较脆弱,则可能使甲状腺组织细胞萎缩、变性,甚至坏死。Mitchell 等^[13]在最近的研究中发现

缺硒会导致缺碘大鼠甲状腺激素代谢的进一步障碍,并因此成为人类粘肿型和神经型克汀病的一个发病因素。中国闫玉芹等^[12]通过复制动物模型发现缺碘是造成甲状腺肿大及细胞膜损伤的主要原因,缺硒可能加重了缺碘所致的甲状腺损伤,但不是损伤的主要原因。因此硒与甲状腺和甲状腺激素代谢的关系,一是通过含硒的GSH_px影响甲状腺组织中过氧化物的平衡,二是通过含硒的D影响血浆和组织中甲状腺激素的水平。

最近Mitchell等^[13]还发现缺硒对仔鼠脑发育的影响比缺碘更大,可致仔鼠在出生后数天BDNF mRNA表达下降,硒碘联合缺乏还导致大鼠脑内髓鞘碱性蛋白mRNA表达下降。

缺硒时组织的代偿 轻度缺碘条件下同时缺硒,大脑和甲状腺Se含量和GPx活力反而升高,但增幅明显低于补硒后增幅,提示了大脑可以优先得到硒。大脑和甲状腺具有较强的维持抗氧化状态的能力。肝、肾、红细胞可能分别是Se缺乏早期和后期重要器官Se的主要来源^[14]。硒、碘这两种元素均可控制硒蛋白mRNAs的水平,尤其是在甲状腺及脑中。硒营养状况对硒蛋白的调节是有组织特异性的,与甲状腺一样,在硒缺乏时,脑可保存硒,而且此时对碘缺乏特别敏感,与神经细胞核受体结合的T₃不是来自血循环,而是来自局部的D-II的作用,使T₄转变为T₃,这一点在保证正常神经发育中很重要^[15]。

如Bacckett等^[16]研究了在Se、I缺乏时,Se蛋白与脑发育关系中发现缺Se的大鼠子代在生后19d时,血清甲状腺激素下降,甲状腺和脑中硒蛋白表达下降。不管Se状态如何,在I缺乏时,D-I活性升高,这种补偿机制,在生后4d的仔鼠中则无,脑源性神经生长因子mRNA与对照组比下降

50%,这是由于Se、I缺乏之故。1997年Sophie等^[17]体外培养星形胶质细胞,应用缺Se培养7d时下降,同年Campos^[18]检测了缺Se大鼠中枢神经系统中甲状腺激素浓度及D-II活性,结果发现,硒缺乏显著降低脑组织中T₃、T₄浓度,特别是海马、下丘脑、纹状体达70%~80%降低。而在小脑、脑干、皮层未见到有意义改变。

硒缺乏对动物神经行为的影响 日本学者Watanabe评价了Se缺乏对断奶子鼠行为的影响,结果发现缺Se的鼠子代中,从产后3d开始,肝和脑中的Se含量下降,分别为5%、60%;在断奶时脑Se含量大于肝,而对照组中肝Se大于脑;因此,Se的组织特异性代谢在生新时期已经开始,当放置一个温度阶梯并让子鼠沿着梯度作运动时,Se缺乏子代表现出喜欢温暖环境,同时表现出行动障碍,提示Se缺乏子代与正常对照组相比,在行为发育上不同。同时,Watanabe还研究了持续Se缺乏对子鼠行为的影响,他用开放广场和水迷宫进行评价。结果发现,在开放广场中,Se缺乏雌性小鼠显示出很少的快速活动-更多的排泄和很少进入中心广场,而雄性则无此表现;在水迷宫中,Se缺乏雌性显示出有意义行为障碍,所得资料显示不可能是由于甲状腺素改变,而可能与硒缺乏引起的神经化学改变有关。

硒缺乏可促进K⁺诱导的小鼠纹状体中多巴胺释放 多巴胺(Dopamine DA)在纹状体含量最高,占脑的70%,为中枢性神经递质,它的中枢作用主要为调节椎体外系的运动功能,同时更重要的是调节精神活动,中脑、大脑皮质、额叶、扣带回、DA系统主要参与认识功能,而对事物的认识能力包括思想、感觉、理解的推理,DA还控制垂体激素的分泌。

日本学者Watanabe^[19]为了确定是否硒缺乏在脑中导致多巴胺能转换,他用体

微电极,测定了 11~ 13 周 Se 缺乏饮食后小鼠脑 GPX 活性降到 60%,高钾的注入可增加多巴胺水平,这种增加比对照组大得多,但这种不同在 4~ 5 周 Se 缺乏饮食后的脑中未测到。结果提示,Se 缺乏可改变鼠纹状体多巴胺神经元功能,可能是由于 GPX 活性下降,过氧化损伤刺激增强之故。

Caotano^[20]研究了缺 Se 大鼠额叶前部的多巴胺转换,结果发现,Se 缺乏不降低脑抗氧化保护作用,主要通过降低谷胱甘肽过氧化物酶活性,结果多巴胺和 5-羟色胺转化增加,去甲肾上腺素 5-羟吲哚酸转换下降,结果提示 Se 缺乏,单胺类转换紊乱使脑内抗氧化保护作用下降而致脑损伤^[21]。HR 对大鼠插入微电极,直接注硒盐入丘脑、基底核等部位,发现纹状体、基底核部位突触多巴胺浓度显著升高,Se 诱导的 DA 浓度的增加从目前研究可得出结论,Se 的中枢作用可能与它对多巴胺功能的强化作用相关。

Se 可能是以游离离子形式进入中枢神经系统(CNS)。Pullen^[22]研究了 Se 在麻醉大鼠血液和中枢神经系统之间移动,利用血管插管注射⁷⁵Se,定时取血样,实验结束后取大脑分区切片,并分析血中⁷⁵Se 放射活性,结果表明,Se 进入 CNS 流入率,恒定不变,除了下丘脑,未发现区域不同,提示⁷⁵Se 很可能是以游离离子形式进入 CNS。

硒对培养神经细胞生长影响的体外研究 这方面报道不多。1997 年 Gu 等在胶质细胞培养中发现,硒对少突胶质细胞的成熟是必须的,其在 30nM 作用后,通过 Northern blot analysis 发现磷脂蛋白、碱性蛋白和髓鞘相关糖蛋白的基因表达有上调作用,如果此时培养液中 Se 缺乏,少突胶质细胞大大减少。这提示硒对少突胶质细胞的分化和成熟是必需。刘德润等^[23]黄囊内给药的方法,高 Golgi 浸染脑,分别观察了碘对

神经细胞增殖密度、大脑皮质和板层厚度神经元的树突分枝等项指标的影响,结果表明,硒确能促进锥体细胞主干树突和基树突分枝的生长,同时对星形细胞树突分支也有明显促进作用。研究表明,补硒使棘突数量增加。张占元^[24]在脑神经细胞原代培养发现,硒对脑神经细胞的增殖和 DNA 的合成具有不同程度的增强作用,而且硒可抵消氟对神经细胞的抑制效应。

我们课题组近 2 年来的研究发现:硒对大鼠大脑皮层、海马神经细胞体外生长发育有重要影响。硒可促进神经细胞早期突起生长,使神经细胞存活数增加。在无血清的条件下也能促进神经细胞存活。提高存活率。原癌基因 c-fos mRNA、C-jun mRNA 的原位分子杂交显示:在含硒介质中生长的神经细胞 c-fos mRNA、C-jun mRNA 杂交信号强于缺硒对照组。激光共聚焦显微镜荧光分析发现:硒可促进神经细胞 RNA 的含量的增加,使 RNA/DNA 的比值升高。由此推测:硒可能促进转录生长因子基因 c-fos 及 C-jun 的表达,从而使相应的促生长靶基因激活而使神经细胞存活、突起分化良好。

总之,硒与脑的关系研究越来越引起学者们的重视。新的硒蛋白功能的发现,硒在神经细胞生长发育中的作用研究将为阐明亚克汀病的碘外因素和脑损伤机制带来希望。

主要参考文献

- 1 Coyens P *et al* Acta Endocrinol, 1987; 144(4): 497
- 2 Ma T *et al* Am J Clin Nutr, 1993; 57(2): 264s~ 266s
- 3 Ngo DB *et al* Trop Med Int Health, 1997; 2(6): 572 ~ 581
- 4 杨小光等. 卫生研究, 1999; 28(3): 146~ 150
- 5 Trepanier G *et al* Neuroscience, 1996; 75(1): 231~ 243
- 6 庞永旬等. 中国地方病学杂志, 1994; 13(6): 329~ 333
- 7 张安民等. 中国地方病学杂志, 1993; 12(5): 263~ 266

(下转第 165 页)



铁的妇女与安慰组相比,在产后3个月她们的血红蛋白浓度、血清铁、血清铁蛋白、平均细胞体积都较高,而红细胞原卟啉较低。补铁组的妇女产后6个月时,红细胞原卟啉仍较低。

两次怀孕间隔较短时,母亲产后铁状况的这些益处显得尤为重要,因为这给母亲进入下一轮孕期提供了一个较好的铁状态。另外,由于分娩失血过多,许多妇女产后易患贫血症。尽管哺乳期补铁可获得相似的效果,但孕期是补铁效率较高的时期,而且更有机会提供、鼓励及监测铁剂的补充。

关于贫血影响母亲的生活质量,包括她们的疲劳程度,克服孕期和照看婴儿的困难等,还甚少涉及,这些影响有待于进一步研究。

母亲补铁对胎儿和婴儿的益处 人们普遍认为胎儿和随后婴儿的铁状况不依赖于母亲孕期铁状况,除非婴儿的母亲是严重的贫血症患者。有关这一问题文献回顾表明确实很少有例外,临近或分娩时母亲的血红蛋白浓度与脐血血红蛋白浓度之间没有明显关系。这已在许多不同国家报道过,如尼日尔、印度、中国、日本及爱尔兰,同时法国和丹麦也有相同的报道,即使二分之一的妇女采取了补铁措施。因此,尽管没有补铁的英国妇女在孕后期血红蛋白浓度低与产后

3~5d的婴儿血红蛋白浓度之间没有关系,但没患贫血症的母亲所生婴儿的血容量、红细胞容量以及循环血红蛋白量均比出生于贫血母亲的婴儿的高。

大多数非干预或干预性的研究少有例外,都表明脐血清铁蛋白与母亲血红蛋白或铁蛋白有关。Rusia等的研究中,出生于贫血症母亲的婴儿,血清转铁蛋白受体浓度较高。De Benaze等发现法国妇女的铁状况与他们的婴儿的血清铁蛋白浓度之间有关,且在产后2个月仍很明显。同样,在土耳其,母亲分娩时的血红蛋白与其2个月大的婴儿的血清铁蛋白相关。Colomer等分析了孕妇血红蛋白浓度与1周岁婴儿患贫血的危险之间的关系。当喂养习惯、发病率及社会经济状况排除后,贫血母亲的婴儿本身易患贫血(比数比为5.7)。特别在一些发展中国家,由于6个月后的婴儿普遍缺铁,显然,对评定孕妇铁状况与其所生婴儿的铁状况之间的关系,需要更多的研究,最好是对照干预性研究。如果婴儿早期开始喂食加铁食品,则任何关联都很难确定。缺铁引起的早产,也能促成胎儿铁贮存较低。不过,母亲的铁状况对其胎儿出生以后的铁贮存的影响需要弄明白,因为都知道缺铁性贫血对婴儿智力和运动发育不利。

(上接第152页)

- 8 张占元等. 中国地方病防治杂志, 1990; 5(6): 327
- 9 曾国珩等. 中国地方病学杂志, 1994; 13(4): 202~205
- 10 刘玉娥等. 中国地方病学杂志, 1996; 15(4): 236~237
- 11 杨凤英等. 中国地方病学杂志, 1997; 16(4): 214~218
- 12 阎玉芹等. 中国地方病学杂志, 1992; 11(6): 328~330
- 13 Mitchell JH *et al* J Mol Endocrinol, 1998; 20(2):

203~210

- 14 伊木清等. 中国地方病学杂志, 1995; 14(4): 193
- 15 Arthur JR *et al* Science, 1997; 10: 129~135
- 16 Becket GJ *et al* Am J Clin Nutr, 1993; 57: 5240~5245
- 17 Sophie P. J Biol Chem, 1997; 272(29): 18104~18140
- 18 Campos B *et al* Eur J Endocr, 1997; 136(3): 316
- 19 Watanabe C *et al* Neuroscience Letters, 1997; 236(1): 49~52

(下转第169页)

蛋白丙二醛(50%)和超氧化物歧化酶明显升高(40%),而红细胞5-β-羟核苷酸酶浓度较低。在26个缺铁的以色列病人与10个健康人的对照试验中,红细胞还原态谷胱甘肽显著上升而丙二醛浓度正常,缺铁细胞比正常细胞对高浓度的过氧化物更敏感。

在大鼠检测缺铁对脂质过氧化和抗氧化酶活性的作用,发现缺铁组使肝脏产生丙二醛明显下降,降低超氧化物歧化酶活性,而提高过氧化氢酶活性。当用一种致癌物(二甲基胍—可产生活性氧族)处理后,·加。同样地用上述致癌物处理时,超氧化物歧化酶活性在缺铁组比非缺铁对照组下降明显。研究推测非缺铁组大鼠能较好地清除氧自由基,而缺铁组增加了氧化作用损伤的易感性。

缺铁可增加母亲感染的危险 一些研究证明,缺铁对免疫功能有不利影响。例如,它能改变T细胞和B细胞的增殖,降低巨噬细胞和中性粒细胞杀伤活性,降低杀菌和自然杀伤细胞活性。

感染是早产的主要病理因素之一。羊水或羊膜存在细菌或炎症细胞介素与早产及羊膜早破密切相关,细菌被认为来自阴道。早期细菌性阴道炎(16周以前)发生早产的相对危险是5~7.5。假如26周后有细菌性阴道炎,发生早产的危险是1.4~1.9。CRH

有调节炎症反应的潜在能力,反过来也如此。如细胞介素白介素-1刺激细胞产生CRH,CRH又调节免疫效应细胞产生细胞介素。因为母亲应激与早产有关,CRH的调节异常和炎症细胞介素的产生可能是早产的病理生理基础。

Falkacherg等检测了母亲感染对胎儿下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用,对象是361位正常妊娠(包括一些早产)和110位有感染的妇女,分析了孕24~44周之间分娩时的脐血,有感染的妇女分娩提前1.5周,脐血中脱氢表雄酮硫酸盐浓度和皮质醇浓度明显增高。作者认为有感染的母亲被激活的免疫产物可穿过胎盘,激活胎儿下丘脑-垂体-肾上腺轴系统。

一直报道皮质醇在体内外均抑制自然杀伤细胞的活性。在分娩方法对脐血皮质醇作用的研究中,发现皮质醇浓度低(因为剖宫产和全麻)的脐血中自然杀伤细胞活性是皮质醇高的两组的2倍。

主要参考文献

- 1 Allen LH. *J Nutr*, 2001; 131: 584s~ 587s
- 2 Chrousos GP. *Ann NY Acad Sci*, 1998; 851: 311~ 335
- 3 Gulmezoglu AM *et al J Perinat Med*, 1996; 24: 687~ 691
- 4 Falkenberg ER *et al Endocr Res*, 1999; 25: 239~ 249
- 5 Pullen RGL. *Life Sci*, 1996; 58(23): 125
- 6 刘德润等. *中国地方病学杂志*, 1994; 13(3): 136~ 138
- 7 张占元等. *中国地方病防治杂志*, 1990; 5(6): 325~ 327
- 8 Castano A *et al Neurochemistry Intern*, 1997; 30(6): 549
- 9 Raselch HR *et al Life Sci*, 1996; 61(11): 1029~ 1035

(上接第165页)