PRESENT KNOWLEDGE IN NUTRITION

现代营养学

（第七版）

EKHARD E. ZIEGLER
L. J. FILER, JR.
主译　闻芝梅　陈君石

人民卫生出版社

Present Knowledge in Nutrition

现代营养学

（第七版）

EKHARD E. ZIEGLER
L. J. FILER, JR.

主译　闻芝梅　陈君石

译者（以姓氏笔画为序）

马冠生　王文广　王京钟　牛胜田　毕道济
吕　冰　朱莲珍　任典旭　刘胜杰　刘菱芬
刘　颖　李　滢　吴伯龄　吴晖云　张在香
张　坚　陈君石　范文洵　金大勋　赵显峰
胡善明　胡　健　荫士安　闻芝梅　夏弈明
顾履珍　崔彦红　黄　磊　谢　斌　薛安娜

[illegible]大学图书馆
1998.11.30
藏书

人民卫生出版社

R151
WZM

A1C01147430

图书在版编目(CIP)数据

现代营养学/闻芝梅，陈君石主译，—7版．—北京：人民卫生出版社，1998
ISBN 7-117-02907-2

Ⅰ．现… Ⅱ．①闻…②陈… Ⅲ．营养学 Ⅳ．R151

中国版本图书馆CIP数据核字(98)第02862号

© 1996国际生命科学学会(International Life Science Institute,ILSI)

保留全部版权 未事先得到版权所有者的书面允诺，本书不得以任何形式或任何方式(电子、机械、照片、录音或其它方式)翻印，录入后再索取或转换。国际生命科学学会未向美国政府信息部门要求版权。

国际生命科学学会(ILSI)授权版权许可中心(CCC)服务处对图书馆和注册的用户为了内部或个人用途复印，每份收费$0.50。复印费可直接寄CCC，222 Rosewood Drive，Danvers，MA 01923.(508)750-8400.

本书中所引用的商标名和商业上的来源是为了鉴别，而并不暗示受到ILSI认可。此外，本书内的观点只是个别作者和/或其组织的看法，并不一定反映ILSI的观点。

ILSI出版社
国际生命科学学会(International Life Science Institute)/ILSI北美(North America)
1126 Sixteenth Street，N.W.
Washington，D.C.20036-4810

© 1996 International Life Sciences Institute

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced，stored in a retrieval system，or transmitted，in any form or by any means，electronic，mechanical，photocopying，recording，or otherwise，without the prior written permission of the copyright holder. The International Life Sciences Institute(ILSI)does not claim copyright on U.S. government information.

Authorization to photocopy items for internal or personal use is granted by ILSI for libraries and other users registered with the Copyright Clearance Center(CCC)Transactional Reporting Services，provided that $0.50 per page per copy is paid directly to CCC，222 Rosewood Drive，Danvers，MA 01923.(508)750-8400.

The use of trade names and commercial sources in this document is for purposes of identification only，and does not imply endorsement by ILSI. In addition，the views expressed herein are those of the individual authors and/or their organizations，and do not necessarily reflect those of ILSI.

ILSI Press
International Life Sciences Institute/ILSI North America
1126 Sixteenth Street，N.W.
Washington，D.C.20036-4810

现代营养学

（第七版）

闻芝梅 陈君石 主译

人民卫生出版社出版发行
（100078北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼）
中国科学院印刷厂 印刷
新华书店经销

880×1230 16开本 39印张 1137千字
1998年4月第1版 1998年4月第1版第1次印刷
印数：00 001—4 000
ISBN 7-117-02907-2/R·2908 定价：78.00元
（凡属质量问题请与本社发行部联系退换）
图字：01—97—0695号

译者序

《现代营养学》(present knowlege in Nutrition)自第一版于1953年问世以来，共出版了七版，一直是现代营养科学的一本标准教科书和综合性参考书。除从事营养学的科研和教学人员外，本书还是营养师、临床医生、学生和其他需要了解最新和最综合的营养科学信息人士的必读材料。除英文版为原版之外，本书还有西班牙文、日文、印尼文、朝鲜文和中文版，是世界上发行最广泛的营养学参考书之一。1983年人民卫生出版社曾出版本书原版第四版(1996)的中译本。现在的这本书是原版第七版的中译本。

1996年出版的英文第七版的编排格式与第六版的基本相同，但内容远较第六版丰富，篇幅也有明显增加。在由83位国际著名的专家撰写的64章中，有13章是新增加的题目，如胃肠道疾病、营养流行病学、食品毒理学、抗氧化剂等新涌现出来的内容。本书所介绍的资料，除了有图、表作为重要支持外，每章都附有详细的参考文献。这对于科研和教学人员是十分难得和有用的。

本书得到国际生命科学出版社同意翻译成中文。译者都是中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所从事营养学研究的专家、学者。在翻译过程中，尽管力求准确和忠于原文，并经过互相校对和总校，以及文字加工，仍难免有不确切之处，甚至错误，希望读者批评指正。

闻芝梅　陈君石

1997年7月

前言

国际生命科学学会(The International Life Sciences Institute,ILSI)创建于1978年，是一所非盈利性的和全球性的基金组织。其宗旨是为了增进对与营养学、食品安全、毒理学、危险性评价和环境等学科有关的科学议题的了解。ILSI通过把学术界、政府部门、企业界和群众工作方面的科学家聚集在一起，共同探索解决公众关心的有关健康问题的途径。

从一开始，ILSI就主要对营养问题有兴趣，因为营养与公众的健康和安全息息相关。ILSI的人类营养研究项目有微量元素营养不良、复杂碳水化物、儿童营养与体力活动以及其他领域的内容。ILSI的过敏与免疫研究所支持对食物过敏的了解、预防和治疗的研究。ILSI通过在全球各地的分支机构及其在中国的办事处组织了有关营养与食品安全的各种活动，包括膳食脂肪和碳水化物、功能性食品、膳食纤维、抗氧化剂、宏量营养素替代品、营养流行病学、老龄化、肥胖；以及改进对痢疾、大肠杆菌O157：H7等食源性致病菌的检测和控制。

ILSI曾参加1992年的国际营养大会，并正在实施那个划时代会议的行动计划中的一些建议，包括消除微量元素缺乏和提出一个使各国能用于制定适合于本国人民的膳食指南的工作程序。ILSI正在与世界卫生组织和联合国粮农组织合作，制定了以食物为基础的改进微量元素营养状况的措施。

ILSI出版了在营养科学和政策方面的一流综述刊物，即在Tufts大学编辑的每月一期的营养述评(Nutrition Review)，为全球的营养学和饮食学专业人员和学生追踪报道营养学的主要进展。

鉴于ILSI在营养领域的广泛参与，我很高兴第七版《现代营养学》能够出版，因为它收集了当今最全面和最新的营养科学方面的成果。最初于1953年出版的《现代营养学》，现已成为全世界范围内教学、实验研究、医疗和临床医生的标准参考书。由于前几版已翻译成西班牙文、日文、印尼文、朝鲜文和中文，《现代营养学》成为使用得最广泛的营养学权威参考书之一。

我相信最近这一版所包含的信息有助于读者了解十分复杂的和迅速发展的营养科学。

Alex Malaspina
国际生命科学学会理事长

序言

第七版《现代营养学》反映营养科学在科学基础和应用方面已发展到许多其它的相关学科领域。如同医学已由以治疗为重点发展为以预防为主一样，营养学的原则已由确定某些营养素和了解它们在预防营养缺乏状况中所起的作用，进展为预防慢性疾病而不是预防急性疾病。

营养学的原则促进了食品安全、食品工艺学、生物工程、疾病预防和公共卫生政策方面的进展，而后者与评价人群健康、营养教育项目和对公众的协助计划有关。

这种进展决定了并将继续决定《现代营养学》第七版和以后版本的范围和内容。这一版取消了在第六版中的四章，但增加了十三章以包括新的信息，并且介绍了营养科学的前沿内容。

本书大多数章节由北美作者撰写，这反映了本书的主要读者及其在教育项目中的应用地点。无疑，每章都是符合现代潮流的和内容全面的，这些内容会在给读者提供信息的同时也对读者提出了一些挑战。本书提供的信息经过精心组织和撰写，并且试图尽量扩大其用途，既可作为教科书，也可作为学生、科研人员和临床医生在基础营养科学、临床营养学、饮食学和有关领域的参考书。

如果没有各章作者无私奉献其时间和经验，要完成本版《现代营养学》一书是不可能的。本书编者深深感谢每位撰稿者。本书的编辑小组所提供的指导意见，对于确定各章的题目和候选作者是非常有帮助的。

最后，我们感谢 Lisa Schomberg 的支持和努力，她在爱荷华大学做了编辑本书的后勤工作；Roberta Gutman 是 ILSI 出版社对本书的责任编辑，她负责本书的编辑和出版工作；Judith Dickson 承担和协调了大量编排工作，使本书的正文和参考文献非常全面。

作为本书的主编，在此书的完成过程中我们经历了各种各样的喜悦和挫折。我们两人对最后的结果都感到安慰和放心。我们对所有作者的出色工作表示衷心的感谢。

Ekhard E. Ziegler

L. J. Filer, Jr.

目录

译者序
前言
序言
第 1 章　能量需要 …… (1)
第 2 章　人体体成分 …… (7)
第 3 章　饥饿、食欲与进食 …… (13)
第 4 章　肥胖 …… (19)
第 5 章　碳水化物 …… (33)
第 6 章　膳食脂肪 …… (44)
第 7 章　必需的膳食脂肪 …… (57)
第 8 章　蛋白质与氨基酸 …… (66)
第 9 章　膳食纤维 …… (85)
第 10 章　水 …… (93)
第 11 章　维生素 A …… (105)
第 12 章　维生素 D …… (116)
第 13 章　维生素 E …… (126)
第 14 章　维生素 K …… (132)
第 15 章　维生素 C …… (140)
第 16 章　硫胺素 …… (154)
第 17 章　核黄素 …… (161)
第 18 章　维生素 B_6 …… (168)
第 19 章　烟酸 …… (178)
第 20 章　维生素 B_{12} …… (185)
第 21 章　叶酸 …… (200)
第 22 章　生物素 …… (214)
第 23 章　泛酸 …… (230)
第 24 章　钙和磷 …… (238)
第 25 章　镁 …… (248)
第 26 章　盐、水与细胞外容积的调节 …… (257)
第 27 章　钾及其调节作用 …… (263)
第 28 章　铁 …… (267)

第 29 章 锌 …… (282)
第 30 章 铜 …… (295)
第 31 章 硒 …… (308)
第 32 章 氟 …… (317)
第 33 章 锰 …… (321)
第 34 章 铬 …… (330)
第 35 章 其它微量元素 …… (339)
第 36 章 碘缺乏与碘缺乏病 …… (361)
第 37 章 妊娠与哺乳 …… (366)
第 38 章 婴儿期的营养需要量 …… (377)
第 39 章 青少年 …… (385)
第 40 章 老化与营养 …… (395)
第 41 章 运动 …… (401)
第 42 章 动脉粥样硬化 …… (410)
第 43 章 营养与高血压 …… (417)
第 44 章 糖尿病 …… (424)
第 45 章 骨质疏松症和骨软化病的营养学进展 …… (435)
第 46 章 肾脏疾病 …… (443)
第 47 章 肝病中的营养问题 …… (450)
第 48 章 癌与膳食 …… (460)
第 49 章 胃肠道疾病 …… (466)
第 50 章 膳食摄入量的估计 …… (475)
第 51 章 营养流行病学 …… (485)
第 52 章 美国的营养监测 …… (493)
第 53 章 肠内与肠外营养 …… (505)
第 54 章 营养素与药物间的相互作用 …… (514)
第 55 章 酒精在医学和营养学方面的作用 …… (520)
第 56 章 营养与免疫：缺锌小鼠淋巴细胞生成作用的破坏 …… (529)
第 57 章 食品中的有毒物质 …… (535)
第 58 章 营养素与基因的相互作用 …… (545)
第 59 章 宏量营养素代用品 …… (552)
第 60 章 抗氧化剂 …… (567)
第 61 章 对食物的不良反应 …… (575)
第 62 章 营养素状态与中枢神经系统功能 …… (583)
第 63 章 先天性代谢缺陷 …… (593)
第 64 章 营养素标准、膳食指南与膳食指导 …… (600)

第 1 章

能量需要

Raffaele Napoli　　*Edward S. Horton*

营养不良仍然是当今发展中国家患病和死亡的主要原因。据估计，全世界有超过 4 亿的人存在营养不良，而这一数字随着人口的增加预期还将上升[1]。在美国，也有不少人群存在营养不足，例如孕妇、幼儿、老人以及生活在贫困线以下的人群。一些国际的或国家的卫生政策都试图解决不同人群间食物分配不平衡这一重要问题。

像美国这样的工业化国家，主要的营养问题是饮食过度，由于过量的膳食能量和脂肪摄入，使得一些代谢性疾病的发生率异常地升高。现代化和技术进步给以往没有这些所谓富裕病(肥胖、非胰岛素依赖型糖尿病、高血压和高脂血症)的社会带来了引起社会毁灭的种子。由于放纵自己而付出的代价，无论是就人类或是就经济的损失而言，都是巨大的。

能量需要

将食物中所含的能量转化为机体的贮存能量，其转化效率在个体之间的差别很大，这也许可以解释在一个较长的时期内，不同个体间对增重或不增重倾向的差异很大。美洲印地安人在荒芜和食物资源有限的困难生活条件下，因具有一种称之为“茁壮成长(thrifty)”的基因而使其能繁衍生存，而在当今的美国条件下(食物充裕，肥胖几近流行)，这种基因可能不适应。胖人和瘦人之间在 Na^+K^+-ATP 酶泵活性、对各种激素和环境刺激的生热反应，以及对底物循环活性方面的差异，可能有助于我们了解此种代谢效能的生化本质[2]。数项动物实验揭示了 β_3-肾上腺受体在调节能量消耗和脂肪积累过程有作用[3]。肥胖人群中 β_3-肾上腺受体基因突变频率增加，提示这一受体活性的异常可能与人类对肥胖的易感性有关[4-6]。最近发现了造成 ob/ob 小鼠肥胖的遗传学异常，对研究人类肥胖的遗传缺陷指出了有意义的新方向[7]。然而，正如 Sim[8]所强调的那样，关于肥胖的任何讨论都必须承认肥胖的个体差异很大，这有助于解释为什么不同研究报道的结果不同。

能量平衡

食物就像燃料，用来维持生命中需要能量的过程。需要能量以维持整体动物的物理化学环境——即所谓的内环境(internal milieu)，以及用以支持有机体的电机械活动。在 18 世纪后期，Lavoisier 的发现是一个里程碑，他发现生命过程所必需的呼吸作用仅仅是一种化学燃烧形式，这种燃烧可以被精确地测量。到 19 世纪末，Rubner[9]已经可以通过测量呼出的二氧化碳和尿中排出的氮来估计人体的能量消耗，这种称之为间接能量测量法的方法是通过测量氧的消耗和二氧化碳的生成来估算人体的代谢率，如果也同时测定尿中排出的氮，可以用 Lusk[10]的表来计算底物(substrate)氧化的净代谢率。

为测量静息代谢率(resting metabolic rate，RMR)，应让受试者仰卧静止，要求换气系统准确(允许误差 2%～5%)，同时要使受试者在数小时的测量过程中尽可能少地感觉不方便[11]。测量时要求二氧化碳的产生和呼吸交换达到稳定状态，同时要求测量对象的酸-碱平衡处于正常。若要测量更长时间内的能量消耗，就要使用专门的间接能量测量室，Ravussin 等[12]曾对这一技术作了描述。这种测量室的空间应足够大，测量对象可以在里面自由活动和从事正常的日常活动(包括睡觉、用餐和轻度锻炼)，并可以精确测定 24 小时的能量消耗。这种测量室的另一个优点是它能用雷达-探测设备测定体力活动的量。

用^{2}H和^{18}O双标记水的技术能够准确地测量自由活动的个体在数星期内的能量消耗[13]。这为许多需要测定较长时间从事日常工作和生活者的能量消耗提供了可能性，但由于其费用昂贵以及需要同位素比率质谱仪设备而限制了它的广泛使用。

直接能量测定法也许是测定能量消耗的最准确方法(误差仅为1%～2%)，然而由于其费用高、测量室内空间有限、以及反应时间较慢，因而不能广泛应用。另外，自Atwater和Benedict之后[14]，许多研究者已经证明直接和间接能量测量法之间的相关性密切。当今的研究已经很少采用前面一种方法。Webb[15]等曾经描述过一种新型直接测量能量的太空服，这种装备引起人们对它的兴趣，但还处于实验阶段。

能量摄入 在能量平衡的方程式中，能量摄入是一项有高度变化的组成部分，它对肥胖的起因和维持具有非常重要的作用。在肥胖的起因上，除总能量摄入外，Danforth[16]特别强调食物摄入的构成的重要性。

能量消耗 能量消耗包括以下几个部分：静息代谢率(RMR)、运动的生热效应(the thermic effect of exercise，TEE)、食物的生热效应(the thermic effect of food，TEF)(以前称之为食物特殊动力学作用)，以及兼性生热作用(facultative thermogenesis)(也称之为适应性生热作用)。

静息代谢率(RMR) RMR在每日能量总消耗中所占的比重最大(60%～75%)。RMR是测定维持人体正常功能和体内稳态，再加上交感神经系统活动所消耗的能量。测量RMR时，要求测量对象仰卧或静坐于安静舒适的环境中，距离上次就餐或剧烈活动至少数小时。最早由Boothby和Sandiford[17]作出的基础代谢率的定义中，要求在清晨刚醒未作任何的体力活动之前和空腹12～18小时之后测量。基础代谢率(BMR)可能稍低于RMR，但两者差别很小。目前用RMR更为普遍。影响RMR的因素包括：营养状况、甲状腺机能和交感神经系统活动。由于身材大小、性别或年龄的不同而对RMR造成的差别，如以无脂体质(Fat-free Mass，FFM)来表示，则数据得到校正[12]。在大多数研究中，当RMR以每公斤FFM表示时，则未见瘦者和胖者的RMR有区别。这提示为了找出对肥胖的解释和纠正肥胖而对不同类型的受试者进行比较研究时，准确地测量体成分是何等重要。随着年龄的增长，RMR逐渐降低，可以主要由伴随的去脂组织质量的减少来解释，但这不是唯一的解释[18]。因为妇女身材较小和去脂组织质量较少，所以女性的RMR一般小于男性，尽管RMR显示出有月经周期性变化[19]。

不同个体间RMR差别的83%来源于FFM、年龄和性别[12]。重要的是，不同个体间每公斤FFM中RMR的差异有11%来源于家族性。对一些单卵双生子的研究和在丹麦进行的领养子女的回顾调查结果，也发现一些遗传因素对RMR有类似的影响[20,21]。结果显示，无论是成人或儿童，RMR较低的个体在随访期内显得体重更容易增加[22,23]。作者推测，一旦上述个体去脂组织质量的增加与体力活动的能价(energy cost)达到平衡时，其体重增长就会进入一个平台期。这一理论为遗传上敏感的个体，在一个长时期内维持能量正平衡体重就有增加的机制提供了一种解释。

RMR还与甲状腺激素水平和交感神经系统(SNS)活动有关。本世纪早期临床上测量能量消耗主要用于诊断甲状腺机能亢进和低下。最近通过注射放射性去甲肾上腺素的研究表明，RMR与去甲肾上腺素的转化率有关。这种方法比测量血浆中儿茶酚胺能更好反映SNS活动。长期(2周)服用β-肾上腺素能兴奋剂硫酸叔丁喘宁(terbutaline，一种支气管扩张药)能使人的RMR增加8%[24]。而用α-和β-阻断剂，从药理学方面急性阻断SNS，却对RMR的影响很小[25]。动物实验表明给予有β_3-肾上腺素能刺激作用的特异β_3-兴奋剂，能够引起RMR的上升[3]。确定同人类肥胖有关的β_3-肾上腺受体基因突变，提示肥胖患者RMR的异常可能与β_3-肾上腺素能刺激作用的无效有关[4～6]。

运动的生热效应(TEE) TEE是能量消耗的第二大组成部分。它代表高于基础代谢水平的体力活动所产生的能量消耗。对一个中等活动强度的人来说，TEE大约占总能量需要的15%～30%。在所有引起能量消耗的组成部分中，TEE的变异最大，因而也最容易使之发生改变。高强度运动时，能量消耗增加可能达到RMR的10～15倍。除了做功之外，能够影响TEE的因素很少。一些研究比较了胖人和瘦人的TEE，当把肥胖者移动自身增加的体重的能价考虑在内以后，绝大多数胖人和瘦人的运动效率并未发现有何不同[26]。运动至少可使其后的18小时

内代谢率增加，而输注胰岛素-葡萄糖溶液后对生热反应的影响则可超过14小时[27-28]。

自发性体力活动的程度是另一种使容易变胖者产生能量正平衡和体重增加的因素。早期的一些研究提示，在参加文体活动时，肥胖女孩的活动量小于其瘦的同学[29]。Ravussin等[12]利用间接能量测量室，证明不同个体间自发性体力活动量的差别很大，在他们的受试者中，能量消耗的变化从418～3347 kJ/d(100～800 kcal/d)不等。

食物的生热效应(TEF) TEF是指进餐后数小时内发生的超过RMR的能量消耗。以前称之为"特殊动力作用"的这个术语，最初是用于膳食蛋白质，但现在已经认识到，摄入每种宏量营养素(蛋白质、脂肪和碳水化物)都会引起生热效应。TEF是食物消化、转运、代谢和储存过程中能量消耗的结果。一般来说，TEF约占每天能量消耗的10%，但随摄入底物的代谢过程而有不同。将膳食脂肪储存于脂肪组织所需的能量仅占该餐所提供能量的3%。如果葡萄糖直接被氧化，其所含的能量可全部被利用，而若是先将它转化为糖原储存，那么其中7%的能量就会丢失[30]。有证据表明，饥饿24小时的大鼠，只有1/3的肝糖原直接通过葡萄糖路径得到补充，其余部分则来源于磷酸丙糖中间产物或由其它机制补充[31]。通过磷酸丙糖中间产物的间接路径合成肝糖原所需的能价大于由葡萄糖直接合成肝糖原的能价。

从理论上，过多的膳食碳水化物能引起体内脂质生成增加，从而使脂肪组织的脂质贮存增加。然而这一过程的能量消耗率较低，大约占摄入能量的26%[30]。此外，碳水化物摄入过多在24小时内引起的脂肪生成非常有限[32]。由于脂质氧化在持续进行，因而至少在摄入过多碳水化物之后的一个较短时间里，脂肪代谢仍呈负平衡状态。基于这一考虑，Danforth[16]认为，在决定是否能保持脂肪代谢正平衡方面，膳食的构成至少同其所含的能量同样重要。在三种宏量营养素中，膳食蛋白质所产生的TEF最大[33]，这是因为蛋白质的降解和合成所消耗的能量较多，大约占所能提供能量的24%。

在TEF中，SNS发挥着重要作用，尤其是在摄入碳水化物后。摄入葡萄糖或者静脉注射葡萄糖-胰岛素溶液后，能量消耗超过RMR的5%～7%，而其中所增加的70%可通过给予β-肾上腺素能阻断药(例如，心得安)而被抑制[25,31]。去甲肾上腺素转化的增加同餐后生热反应增加相关。给大鼠以β-兴奋剂后TEF也增加，这提示β_3-肾上腺受体除了具有调节RMR的作用之外，在调节这部分能量消耗方面也可能发挥作用[3]。

尽管有胰岛素阻抗性者的TEF下降，但是只要胰岛素或葡萄糖水平的增加足以使得葡萄糖代谢的速率达到正常，则TEF变为正常[35]。由于细胞摄取果糖时不需要胰岛素，因而有胰岛素阻抗性者食入果糖后TEF仍正常，再次提示在摄入碳水化物后决定TEF的主要因素是底物的代谢，而不是胰岛素的分泌或胰岛素作用本身。在以往的研究中，显示胖人的TEF是否比瘦人低，可能取决于胖人胰岛素阻抗性的程度[35]。胰岛素可直接刺激Na^+，K^+-ATP泵的活动，并可直接刺激下丘脑中胰岛素敏感区而引起生热作用[36]。

不同个体间的TEF差异很大，即使同一个体在营养素摄入相同的条件下，在相同的实验室进行重复测量，其结果亦相差很大。因而在比较不同人群，例如胖和瘦的受试者时，应慎重解释其结果。

兼性生热作用(Facultative thermogenesis) 兼性生热作用是能量消耗的另一个重要组分，在动物身上很容易证明这一现象，而在人体中则很难于阐明。这种生热作用低于每日总能量消耗的10%～15%，但可能对长期的体重变化具有重要影响。兼性生热作用是由环境温度、进餐、情绪应激和其他因素变化而引起的能量消耗变化。对兼性生热作用的描述，最好用暴露于冷环境中啮齿类动物的非颤栗生热作用来说明，由于在冷的环境中SNS对棕色脂肪组织(BAT)的刺激而使产热增加。BAT的线粒体具有独特的质子传导(proton conductance)机制，可以使它们的ADP的磷酸化作用而发生可逆的解偶联氧化作用[37]。在SNS的刺激下，细胞内游离脂肪酸浓度上升，同时质子的传导解偶联。去甲肾上腺素在增加BAT的生热作用时需要甲状腺激素和胰岛素[38]。胰高血糖素通过直接或间接地影响儿茶酚胺浓度而影响生热作用。但BAT在成人的兼性生热作用中的作用尚有疑议，其程度也许比较小[39]，尽管在组织学上已证明长期暴露于户外寒冷条件下的成人体内有BAT[40]。利用免疫细胞化学技术进行的研究显示，成人线粒体中有一种叫做解偶联的蛋白质，其分子量为32 000[41]。令人感兴趣的是，嗜铬细胞瘤中儿茶酚胺水平的升高能够促进腹腔内脂肪组织的生热

作用，而这儿正是婴儿期腹腔内BAT的所在部位[42]。

在人类营养摄入量变化时，还可观察到另一种形式的兼性生热作用。长期能量摄入减少可导致RMR的持续下降，而且RMR的下降大于FFM下降的幅度。这是由于能量摄入减少伴随胰岛素分泌减少，和5′-单脱碘酶活性降低，后者的作用是将主要的甲状腺分泌物四碘甲腺原氨酸(T_4)转化为具有代谢活性的三碘甲腺原氨酸(T_3)[43]。膳食碳水化物是调节血浆T_3浓度的主要营养素。近来，Danforth[44]的研究表明，能量平衡要比能量摄入或消耗的绝对速率对改变T_3浓度更为重要。禁食期间，RMR的下降并不完全是由于T_3的减少，因为恢复T_3水平并不能增加饥饿大鼠的RMR[45]。重新进食后，只有当T_3水平上升和食物的摄入增加后，RMR才会上升。正像在去甲肾上腺素转化研究中发现食物摄取不足会降低SNS的活动[46]。在快速减肥计划后给以稳定膳食，在一个较长时期内，RMR仍保持低水平，这一发现提示在临床上使用极低热量的膳食时要特别小心[47]。此外，肥胖者在努力保持其减低的体重时，还会引起能量消耗的代偿性变化，以对抗偏离通常的体重[48]。这种代偿性变化可以解释对肥胖治疗的长期效果为什么总不能令人满意[48]。

对人进行过度饮食实验，为我们提供了一些有价值的资料。1902年，Neumann[49]首次使用了“奢华消费(luxus consumption)”这样一个术语。同一年，Rubner[9]在以狗为对象进行的研究中发现，瘦的动物即使给予过量饮食，它们也会通过散发热量而丢失摄入的过多能量。尽管在长期的研究中重复出令人信服的证据是很难的，但一些得出阴性结果的研究却被批评为实验时间太短或饮食过度的程度不够。正像Garrow[50]指出的那样，在人类，要想证明“奢华消费”或者膳食诱导的生热作用，需要额外摄入的能量达到一个约为84 MJ(约20 000 kcal)的阈值。在对早期进行的过度饮食研究的一篇综述中，Webb[51]认为如根据摄入过多能量而估计其可增加的体重，则实际上的增重只有一半。Vermont给监禁的犯人过度饮食，发现为维持其增加的体重，原来瘦的人比原来胖的人需要摄入多一倍的能量，当然不同个体间差异很大[52]。另外，同保持减低的体重一样，保持住增加的体重也会引起机体能量消耗的代偿性变化，以对抗其偏离通常的体重[48]。

在“奢华消费”的发生机理中，甲状腺激素浓度和SNS的活动增加起重要作用。正如上面所提及的，碳水化物是能增加T_3产生的主要的营养素。近来，人们越来越把注意力集中在底物的循环方面，例如，Cori循环(由葡萄糖至乳酸到葡萄糖)和葡萄糖(由葡萄糖至6-磷酸葡萄糖)，以及果糖(由1磷酸果糖至1,6-二磷酸果糖)循环，以此来解释不同营养状况时能量产生的差异。Newsholme[53]指出，这些以前称之为无效循环的过程并非无效，或许在精细调节底物反向流动中发挥着重要的作用。最近的研究显示，实验性甲状腺机能过盛时葡萄糖和果糖循环增强，烧伤病人的脂质循环(脂质分解到再酯化)也增强[54,55]，后者表明可能部分地受SNS的影响，特别被服用的心得安所抑制。正如上面所述，Na^+，K^+-ATP酶泵受激素调节影响；甲状腺激素、胰岛素、磷脂酰肌醇、可能还有去甲肾上腺素都对泵的活动有影响[56]。

在论述TEF时，曾简要地提到了兼性生热作用的缺陷程度对引起和维持肥胖所起的作用，肥胖者在摄食或注射胰岛素-葡萄糖期间TEF的受损主要是继发于对胰岛素的阻抗性和葡萄糖清除的减少，这种情况可通过膳食和运动疗法得到改善，因为这种治疗可以改善对胰岛素的敏感度[57]。禁食和餐后底物-循环活动强度的差异是否能解释胖人具有增重的倾向，还需作进一步研究。

展望

近来发现，肥胖动物模型的脂肪沉积受一种以前未知的蛋白质，称之为细素(leptin来源于希腊语leptos，意为细线)的调节[7]。肥胖的ob/ob小鼠由于有一种基因缺陷而不能合成这种蛋白质，但是在给予leptin后就能很快地使体重恢复正常[58~60]，这种正常化是因为它同时作用于能量平衡的两个方面，即使摄食量减少和使能量消耗增加[58,59]。有意义的是，正常小鼠摄食后leptin产生增加，这提示对食欲的精细调节可能就是由于这种蛋白质[60]。另外，血清胰岛素(而不是葡萄糖)增加能够刺激leptin的生成[61]。leptin调节食物摄入的机制是通过抑制下丘脑合成或释放一种能调节食欲的物质—神经肽-Y[62]。尽管已经在人身上发现了一种leptin的类似物，但是在将动物实验结果外推到人时仍然要十分小心，这是因为：第一，人类肥胖是一种多种原因引

起的疾病，而 ob/ob 小鼠的肥胖是因为一种单基因缺陷。其次，已表明 db/db 小鼠对 leptin 的作用可产生抗性，据推测这很可能是由于这些动物的 leptin 受体存在缺陷；同样，人类也可能产生对 leptin 的抗性。第三，人类的肥胖看来与脂肪细胞中 leptin 的表达和血浆 leptin 水平的升高有关，而不是由其水平降低所引起，提示对这一分子具有更为复杂的调节作用[63~65]。然而，leptin 的发现还是为我们了解肥胖的分子机理提供了一把新的钥匙。试验 leptin 对肥胖患者的疗效将是非常重要的。

小结

尽管不同个体间在能量需要方面的差异很大，但其中相当一部分可由无脂体质、年龄、性别和体力活动强度不同得到解释，遗传因素也具有重要的作用。确定哪些因素有助于解释引起和保持肥胖，尚需要进一步研究，随着技术条件的改善以及在肥胖者中进行设计良好和有对照的长期研究，将会对此问题了解得更多。由于当今西方社会中与肥胖有关的代谢性疾病几达流行的规模，这些研究进展对改善人群的健康非常重要。

参考文献

1. Hegsted DM (1984) Energy requirements. In Olson RE, Broquist HP, Chichester CO, et al (eds), Present knowledge in nutrition, 5th ed. The Nutrition Foundation, Washington, DC, pp 1–6
2. DeLuise M, Blackburn GL, Flier JS (1980) Reduced activity of the red-cell sodium-potassium pump in human obesity. N Engl J Med 303:1017–1022
3. Himms-Hagen J, Cui J, Danforth E Jr, et al (1994) Effect of CL-316-243, a thermogenic β_3-agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats. Am J Physiol 266:R1371–R1382
4. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al (1995) Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3-adrenergic-receptor gene. N Engl J Med 333:343–347
5. Widen E, Lehto M, Kannen T, et al (1995) Association of polymorphism in the β_3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. N Engl J Med 333:348–351
6. Clement K, Vaisse C, Manning BJK, et al (1995) Genetic variation of the β_3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. N Engl J Med 333:352–354
7. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372:425–432
8. Sims EAH (1982) Characterization of the syndromes of obesity. In Brodoff BN, Bleicher SJ (eds), Diabetes mellitus and obesity. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp 219–226
9. Rubner M (1902) Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Deutiche, Leipzig
10. Lusk G (1924) Animal calorimetry: analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. J Biol Chem 59:41–42
11. Jequier E (1981) Long-term measurement of energy expenditure in man: direct or indirect calorimetry? In Bray GA (ed), Recent advances in obesity research III. Newman, London, pp 130–135
12. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, et al (1986) Determinants of 24-hour energy expenditure in man: methods and results using a respiratory chamber. J Clin Invest 78:1568–1578
13. Schoeller DA, Webb P (1986) Five-day comparison of the doubly labeled water method with respiratory gas exchange. Am J Clin Nutr 40:153–158
14. Atwater WO, Benedict FG (1905) A respiration calorimeter with appliances for the direct determination of oxygen. Publication 42. Carnegie Institution of Washington, Washington, DC
15. Webb P, Annis JF, Troutman SJ (1980) Energy balance in man measured by direct and indirect calorimetry. Am J Clin Nutr 33:1287–1298
16. Danforth E (1985) Diet and obesity. Am J Clin Nutr 41:1132–1145
17. Boothby WM, Sandiford I (1929) Normal values for standard metabolism. Am J Physiol 90:290–291
18. Poehlman ET, Bere EM, Joseph JR, et al (1992) The influence of aerobic capacity, body composition, and thyroid hormones on the age-related decline in resting metabolic rate. Metabolism 41:915–921
19. Solomon SJ, Kurzer MS, Calloway DH (1982) Menstrual cycle and basal metabolic rate in women. Am J Clin Nutr 36:611–616
20. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al (1988) Sensitivity to overfeeding: the Quebec experiment with identical twins. Prog Food Nutr Sci 12:45–72
21. Stunkard AJ, Scrensen TIA, Hanis C, et al (1986) An adoption study of human obesity. N Engl J Med 314:193–198
22. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, et al (1988) Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. N Engl J Med 318:467–472
23. Roberts SB, Savage J, Coward WA, et al (1988) Energy expenditure and intake in infants born to lean and overweight mothers. N Engl J Med 317:461–466
24. Scheidegger K, O'Connell M, Robbins DC, et al (1984) Effects of chronic beta-receptor stimulation on sympathetic nervous system activity, energy expenditure, and thyroid hormones. J Clin Endocrinol Metab 58:895–903
25. DeFronzo RA, Thorin D, Feiber J, et al (1984) Effect of beta and alpha adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. J Clin Invest 73:633–639
26. Bray GA, Whipp BJ, Koyal SN (1974) The acute effects of food intake on energy expenditure during cycle ergometry. Am J Clin Nutr 27:254–259
27. Bielinski R, Schutz Y, Jequier E (1985) Energy metabolism during the postexercise recovery in man. Am J Clin Nutr 42:69–82
28. Devlin JT, Horton ES (1986) Potentiation of the thermic effect of insulin by exercise: differences between lean, obese, and non-insulin-dependent men. Am J Clin Nutr 43:884–890

29. Bullen BA, Reed RB, Mayer J (1964) Physical activity of obese and nonobese adolescent girls appraised by motion picture sampling. Am J Clin Nutr 14:211–223
30. Flatt JP (1987) Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise? Am J Clin Nutr 45:296–306
31. Katz J, McGarry JD (1984) The glucose paradox: is glucose a substrate for liver metabolism. J Clin Invest 74:1901–1909
32. Acheson K, Schultz T, Bessard E, et al (1984) Nutritional influences on lipogenesis and thermogenesis after a carbohydrate meal. Am J Physiol 246:E62–E70
33. Nair KS, Halliday D, Garrow JS (1983) Thermic response to isoenergetic protein, carbohydrate or fat meals in lean and obese subjects. Clin Sci 65:307–312
34. Acheson K, Jequier E, Wahren J (1983) Influence of beta adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. J Clin Invest 72:981–986
35. Ravussin E, Acheson KJ, Vernet O, et al (1985) Evidence that insulin resistance is responsible for the decreased thermic effect of glucose in human obesity. J Clin Invest 76:1268–1273
36. Rosic NK, Standaert ML, Pollet RJ (1985) The mechanism of insulin stimulation of (Na^+,K^+)-ATPase transport activity in muscle. J Biol Chem 260:6206–6212
37. Nicholls DG, Locke R (1984) Thermogenic mechanisms in brown fat. Physiol Rev 64:1–64
38. Himms-Hagen J (1984) Thermogenesis in brown adipose tissue as an energy buffer. N Engl J Med 311:1549–1558
39. Astrup AJ, Bulow J, Madsen J, et al (1985) Contribution of BAT and skeletal muscle to thermogenesis induced by ephedrine in man. Am J Physiol 248:E507–E515
40. Heaton JM (1972) The distribution of brown adipose tissue in the human. J Anat 112:35–39
41. Lean MEJ, James WPT (1983) Uncoupling proteins in human brown adipose tissue mitochrondria: isolation and detection by specific antiserum. FEBS Lett 163:235–240
42. Lean MEJ, James WPT, Jennings G, et al (1986) Brown adipose tissue in patients with phaechromo. Int J Obes 10:219–227
43. Burger A, O'Connell M, Scheidegger K, et al (1987) Monodeiodination of triiodothyronine and reverse triiodothyronine during low and high calorie diets. J Clin Endocrinol Metab 65:829–835
44. Danforth E (1989) Hormonal adaption to energy balance and imbalance and the regulation of energy expenditure. In Lardy HA, Stratman F (eds), Hormones, thermogenesis, and obesity. Elsevier, New York, pp 19–31
45. Burger AG, Berger M, Wimpfheimer K, et al (1980) Interrelationships between energy metabolism during starvation in the rat. Acta Endocrinol 93:322–331
46. Bazelmans J, Nestel PJ, O'Dea K, et al (1985) Blunted norepinephrine responses to changing energy states in obese subjects. Metabolism 34:154–160
47. Greissler CA, Miller DS, Shah M (1987) The daily metabolic rate of the postobese and the lean. Am J Clin Nutr 45:914–920
48. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J (1995) Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med 332:621–628
49. Neumann RO (1902) Experimentalle Beiträge zur Lehre von dem taglichen Nährungsbedarf der Menschen unter besonder Berucksichtigung der notwendigen Eisewissmenge. Arch Hyg 45:1–2
50. JS Garrow (1978) The regulation of energy expenditure in man. In Bray GA (ed), Recent advances in obesity research II. Newman, London, pp 200–236
51. Webb P (1980) The measurement of energy exchange in man: an analysis. Am J Clin Nutr 33:1299–1310
52. Sims EAH (1976) Experimental obesity, dietary induced thermogenesis and their clinical implications. Clin Endocrinol Metab 5:377–395
53. Newsholme EA (1980) A possible metabolic basis for the control of body weight. N Engl J Med 302:400–405
54. Shulman GI, Landenson PW, Wolfe MH, et al (1985) Substrate cycling between gluconeogenesis and glycolysis in euthyroid, hypothyroid, and hyperthyroid man. J Clin Invest 76:757–764
55. Wolfe RR, Hemdon DN, Jahoor F, et al (1987) Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. N Engl J Med 317:403–408
56. Simmons DA, Kern EFO, Winegrad AI, et al (1986) Basal phosphatidylinositol turnover controls aortic Na^+/K^+ ATP activity. J Clin Invest 77:503–513
57. Ravussin E, Bogardus C, Schwartz RS, et al (1983) Thermic effect of infused glucose and insulin in man: decreased response with increased insulin resistance in obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 72:893–902
58. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 260:540–541
59. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science 269:543–546
60. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al (1995) Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 269:546–547
61. Saladin R, DeVos P, Guerre-Millo M, et al (1995) Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. Nature 377:527–529
62. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, et al (1995) The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. 377:530–532
63. Maffei M, Halass J, Ravussin E, et al (1995) Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. Nature Med 1:115–116
64. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M (1995) Overexpression of the obese (*ob*) gene in adipose tissue of human obese subjects. Nature Med 1:950–953
65. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Deitel M (1995) Increased *obese* mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. Nature Med 1:953–956

第 2 章

人体体成分

Gilbert B. Forbes

在 19 世纪末和 20 世纪初，生化学家认识到中性脂肪并不结合水和电解质，因此建议组织成分用无脂的成分为基础来计算。假设人体去脂体质(fat free mass，FFM)或称之为瘦体质(lean body mass，LBM)的组成是恒定的，那么通过分析其中一种组分(例如，水，钾或钠)的量就可以估计 FFM 的多少。然后用体重减去 FFM 的重量就是体脂。体密度测量、计算机控制的 X 线断层摄影(CAT)、双能 X 线吸收测仪(DEXA)、核磁共振成像(MRI)可测量 FFM 和体脂。后三种技术和中子活化技术可以测量骨骼的大小。皮褶厚度测量(包括双层皮肤和皮下组织)为估计体脂含量提供了一种简单的方法。将皮褶厚度测量与身体不同部位的周径相结合可提供体脂分布的信息。

由于这些技术的广泛应用，使我们对人类生命各个阶段的体成分状况已经有了相当的了解。目前正着手从事开发新技术。很久以前我们就知道代谢平衡方法(以元素为基础；用摄入量减去排泄量)可以用来估测人体内一些元素的变化情况。

去脂体质(FFM)的定义是体重减去可以用乙醚提取的脂肪，因而排除了细胞壁和神经单元中少量的结构脂类，但包括脂肪组织的基质及非脂成分。体细胞质量(body cell mass)是由肌肉、内脏、血液和脑的细胞成分组成的，而且被认为与身体的钾含量有一定的比率关系。

目前有许多描述人体体成分测量技术的专著[1~4]。使用这些技术的人需要十分熟悉这些技术，而且应认识到这些技术的局限性。

方法

有些方法适合在实验室中使用，而另外一些方法则适合用于大量的个体调查(表 1)。后者包括皮褶厚度、身体周径、体重和身高。

因为儿童和成人体重的 70%～90%由 FFM 构成，所以体重和 FFM 的相关性是明显的。虽然不同个体之间脂肪含量的变异程度很大，但依然可以在脂肪与体重之间找到一定的相关性(当然应限定年龄和性别)。

体质指数(BMI)即：体重除以身高的平方，单位为：kg/m^2。如果限定年龄和性别，则 BMI 对估计体脂的百分含量是很有用的。这是因为在某一年龄和性别组的个体中，体重的差别是由于所含的体脂重量不同。但健美运动员、孕妇、神经性厌食症患者和肥胖者除外。尽管年轻女性较男性的脂肪多和肌肉少，但BMI的平均值基本相同(BMI＝20～25)。

上臂的骨骼-肌肉部分和脂肪部分的横截面积可由上臂围和皮褶厚度计算得出，已经发表了这方面的正常值[5]。目前发表的还有腰围/臀围比的正常值[6]。超常的比值被认为是危害健康的危险因素。由标准X线照片得到的第二掌骨骨皮质的横截面积可用来粗略地估计骨骼的大小。

体密度 体密度(body density)通常是由称量人体在空气中和水下的重量，用肺残气量和肠道中气体的假定值进行调整而得出。可利用阿基米德定律计算整个身体的密度(D)。以成人瘦体质和脂肪密度分别为：1.100 和 0.900g/cm^3。瘦体质和脂肪占体重的相应比例可由全身体密度值计算得出。计算公式如下：

$$脂肪部分=(5.95/D)-5.40$$

儿童和老年人 FFM 的密度与年轻人和中年人的不同。

表 1 人体体成分测量技术的优缺点

	优点	缺点
密度法	同时测量 FFM 和体脂含量，无损伤性	要求受试者配合，不适合年龄小的儿童和老年人，来自肠内气体的误差
稀释法	测量体液量，方法多样，如测量 K、Na、Cl(Br)、H_2O、细胞外液	接触放射线，需要取血样，K、Na 不能完全达到平衡状态；用氚和氙可能高估细胞外液量；测得值取决于所用的方法；^{18}O 分析需要使用复杂的设备
^{40}K 计数	无损伤，无需受试者作过多的配合	仪器昂贵，需要进行适当的标定，对 K 缺乏者的解释有一定问题
代谢平衡	无损伤，适合于多种元素，可以检测人体内元素含量的细微变化(<1%)	只测量体成分的改变，需要受试者密切配合，代谢病房费用高，未测定皮肤丢失量会造成一定误差
尿肌酐排泄	无损伤，估计肌肉组织	需要受试者密切配合，受膳食影响，取尿样的时间非常关键，不同日的变异为 5%～10%
体格测量	费用低，直接测量体脂以及肌肉和脂肪分布	对肥胖者和皮下脂肪坚实者的精确性差，皮下脂肪的局部变异大，皮下脂肪与全身脂肪的比值关系尚不能确定
CAT 扫描	描绘脏器大小，脂肪分布骨骼多少	仪器昂贵，接触射线
TOBEC	无损伤，测量 FFM	仪器昂贵
生物电阻抗	仪器便宜，无损伤，测量身体总水	预测方程式有多种
中子活化	不需要受试者太多配合，可测量体内 Ca，P，N，Na，Cl 含量	仪器非常昂贵，校正非常困难，接触射线很少
核磁共振成像	描绘脏器大小，肌肉，脂肪和其分布，测量身体总水	仪器非常昂贵
双能 X 线吸收	测量骨骼中矿物质含量，测量总体和局部体脂及瘦体质	费用高，接触射线很少

稀释法 可用 Evans 蓝染料(T-1824)或用^{131}碘标记的白蛋白来估计血浆量，可用^{51}Cr、^{55}Fe、^{59}Fe 标记红细胞来估计总红细胞量。可用于估计细胞外液的物质包括：菊糖，SCN^-、Br^-、$^{82}Br^-$、$^{35}S_2O_3^-$ 或$^{35}SO_4^{2-}$ 这些物质的估计值可能有些不相同。可用^2H、^3H 或^{18}O 稀释法或者用酒精稀释法、或 N-乙酰-4-氨基比林测量身体总水。细胞内液用差数来计算。因为 FFM 中 73%由水组成，所以 FFM 也可以由身体总水计算得出。体脂则为体重减去 FFM。

^{40}K 计数 身体中含有天然同位素^{40}K，其含量足以用低背景的闪烁计数仪检测和定量。^{40}K 的半衰期为 1.3^{109}年，人体内含量为 4kBq。已知^{40}K 的丰度为 0.012%，由此可以计算全身 K 含量。目前使用的多种不同类型的检测器在使用之前都必须经过标定。假设 FFM 的 K 含量相当稳定，检测体内 K 含量之后即可计算 FFM 的量；体重与 FFM 之差即为体脂。

解剖尸体的分析结果表明 FFM 的 K 含量为 68mmol/kg。有一些研究者认为成年男性 K 含量为 68mmol/kg，而成年女性 K 含量为 64.2mmol/kg。另外，还有用 64.5 和 58mmol/kg 分别代表成年男性和女性 K 含量的。婴儿与成人 FFM 的差别在于婴儿的 FFM 含水较多，而 K 含量和密度较低。

尿的肌酐排泄 Schutte 等人[7]通过对狗的试验，支持将尿肌酐作为肌肉质量指标的假设。在人体研究中，尽管受试者的身高和体重的范围相差很大，但是 FFM 与尿肌酐的相关性仍然很好。根据动物和人体试验数据，去脂骨骼肌平均占总去脂体重的

49%。但是所有已发表的尿肌酐排泄与FFM关系的回归曲线在Y轴上都有一个正截距，由此可见尿肌酐排泄量高的人比排泄量低的人的肌酐与FFM的比率(以及肌酐与肌肉质量的比率)略低。测量尿肌酐时，尿样收取时间必需准确，而且尿肌酐的排泄率受膳食因素影响。当给受试者以素食时，肌肉质量(muscle mass，MM)与排泄的尿肌酐(Cr)的关系为：

$$MM(kg)=11.8Cr(g/d)+10.1$$

代谢平衡 尽管代谢平衡法无法估计身体本身的成分，但它可以测量身体中许多元素的细微变化。例如：身体中氮含量改变16克(相当于0.5公斤的FFM)是很容易测出的。虽然这种改变是在体成分测量方法的误差范围之内，其缺点是需要受试者作出小心细致的配合，试验前需要使受试者适应某种膳食一段时间，要估计受试者皮肤的丢失(这是很难测量的)，以及受试者的摄入和排泄变量的非随机性。这些原因造成对正平衡估计过高或对负平衡估计过低，但决无相反情况。

其他方法 这些方法包括全身电传导(total-body electrical conductivity，TOBEC)、生物电阻抗(bioelectrical impedance，BIA)、双能X线吸收(DEXA)、计算机控制的X线断层摄影(CAT)和核磁共振成像(MRI)。后三种方法具有某些优越性，可测量骨骼重量和体脂在体内和皮下的分布，但其费用相当高。

TOBEC是在一个大的筒状螺线管内产生一种振荡频率为5MHz的电流。受试者进入螺线管后对螺线管内部电流的扰乱程度与受试者体内的水分含量成比例，由此可测出其瘦体质。

BIA是令很弱的高频交流电(800μA，50kHz)通过受试者的身体。所观察到的电阻抗值与身体总水含量成反比，而与身高的平方成正比。如在方程式中加入体重、年龄和性别，提高了计算的精确性。其结果与其他方法的结果相关性很高。现代的生物电阻抗仪不限于用一种电流频率测量。用低频电流测量的生物电阻抗值与细胞外液相关，而用高频电流测得的生物电阻抗值则可用来推算身体总水含量[8]。现在已经发表了许多利用生物电阻抗值推算体成分的方程式，绝大多数的方程式都具有人群特异性[9]。这种方法简单易用，但是有些人认为在推测体成分变化方面还存在缺点。有人甚至怀疑这种方法是否比仔细的体格测量更优越。

DEXA采用不同能量的X线对人体进行扫描。X线被人体组织衰减的程度，由计算机分析做出对总骨矿物质、全身去脂软组织和体脂的估计。此设备还可以分别测量脊柱骨中矿物质和股骨矿物质的含量。这种射线剂量虽然很低，但却可以分别测量骨组织、瘦的软组织和脂肪组织，这些是它特有的优越性。然而，这种方法的准确性依然是有待进行研究的问题[10,11]。

CAT可以描绘出脏器的大小、局部脂肪储存和骨骼的大小。若要了解整个身体内部情况，需要作多个断层，所以射线的接触剂量较大[12]。

中子活化技术即将全身暴露于已知流量的中子流中，然后测量所产生的放射性。这可以用于估计全身的钙、磷、氮、钠、氯和碳。这种设备技术复杂，花费昂贵，而且难以标定。目前，全世界仅有为数不多的此类设备。令人惊奇的是，对人体的辐射剂量是很低的。

MRI技术的原理已经超出了本文的范围。MRI可描绘器官的大小和结构、体脂分布、身体总水和肌肉量，而没有放射线暴露。当然其费用是相当昂贵的。

所有这些方法都有不同的技术误差，估计为2%～6%。没有一种方法是简单的。每种方法都需要进行练习，并注意细节，才能达到有实用价值的结果。每种方法都建立在一定假设的基础上，而不同人群的假设可能不同。例如，FFM中的水分含量婴儿比成人高。

现在正在努力改善体成分的测量方法，试图快速和连续地测定身体总水、骨矿物质和体密度(某些情况下还同时测量钾或氮)，从而达到对人体进行多区室分析[13,14]。这些复杂的步骤只适合在研究实验室中进行。

FFM和体脂的变化

年龄和性别 表2列出不同年龄组FFM和体脂的平均值。青春期的开始常伴随着FFM的急剧升高，男孩的FFM增加更为明显，而女孩的体脂增加较明显。成年女性体脂的百分含量较男性高，而其FFM只有男性的2/3。年轻男、女FFM均值的比(男/女 1.4)较身高(男/女 1.08)和体重(男/女 1.25)的高。最近通过双光子吸收测量法提供的资料

表明骨中矿物质也存在类似的现象，这种肯定的性别差异出现在青春期中期，在成年早期男、女比值达到1.3左右[15]。

尿肌酐排泄(肌肉质量的指标)的性别比为1.5。进入成年后期后，两性的FFM均值均有轻度下降，但表现不同。然而，当我们把受试者按年龄、性别和身高进行分析时，则发现FFM的波动较体脂小，这就说明体重波动的主要原因是由于体脂的变动造成的。

表2 不同年龄者的平均体重、FFM和脂肪百分含量

	新生儿	10岁		15岁		成人	
		男	女	男	女	男	女
体重(kg)	3.4	31	32	60	54	72	58
FFM(kg)	2.9	27	26	51	40	61	42
脂肪(%)	14	13	19	13	26	15	28

身材 所有年龄段的FFM都与身高呈直线相关。成年男性FFM与身高的回归曲线的斜率为0.69kg FFM/cm，成年女性则为0.48kg/cm。骨骼大小与身高也有此关系，总体钙与身高也相关，其回归线的斜率为20g Ca/cm。基于这些结果，一名身高为186cm的男性体内估计有1370g钙，154cm的女性估计含有730g钙。

种族 东方人一般较白种人的身材矮小，而且体重较轻。所以东方人的瘦体质估计也较低。另一方面，美国黑人比白种人的FFM稍高一些，而且全身的钙含量也多一些[16]。

遗传 众所周知身高和体重是受遗传影响的。研究表明FFM、总体脂和皮褶厚度也是如此[17,18]。

怀孕 怀孕期间的总体重大约平均增加12～13kg，其中胎儿、胎盘和羊水占4.2kg。剩余的8kg是母亲本身各种组织增加的量。血浆量以及细胞内液和外液量都增加。因为体水与体钾含量的比值增加，所以细胞外液增加的比例要比细胞内液多，这是许多孕妇都可见到轻度水肿的原因。增加的体重中也包含一定量的脂肪，估计为2～4kg。

与身体成分有关的因素

因为成年女性的FFM只有男性的2/3，所以蛋白质和能量的需要量也就相应较少。美国国家研究委员会建议的膳食供给量中也反映了这一性别差异。基础代谢率与FFM的相关性比体重更密切，对于成年女性的能量需要研究表明，能量需要与FFM成正比，其回归曲线的截距接近于零[19]，表明了相关的显著性[19]。当服用那些不在脂肪中分布的药物时，按FFM调整给药剂量要比按体重计算似乎更合理。

在能量耗竭过程中，体脂储存非常重要。众所周知肥胖者比瘦体型的人能耐受饥饿的时间要长。在给受试者低能量膳食时，肥胖者丢失的FFM只占丢失总重量的很少一部分，而且比瘦者丢失的要少[20]。在能量不足的情况下，肥胖者首先燃烧脂肪产生能量，从而保存瘦体质。

Henry[21]描述了蛋白质与能量代谢之间的相关性。尿氮的丢失(即FFM减少)与基础代谢率之比在禁食状况下稳定不变，且肥胖者的比值比瘦者的比值明显的低[21]。

通过仔细的研究表明骨质量与FFM成正比[22]。因此FFM低于正常的个体有发生骨折的危险。

营养的影响

现代体成分研究方法使研究体成分的长期变化成为可能，因为不必要使用技术上有问题的代谢平衡方法。人们关注长时间内体重减轻还是增加。在现代营养学领域中最重要的问题是能量平衡。

能量不足 一般来说，体重下降与能量的不足成正比，禁食者体重减轻的速度比用低于维持量的膳食者要快。通过对进食不足者的仔细研究表明，体重减轻时FFM和脂肪都减少。当总体重下降时，哪种组分为主取决于两个因素：即最初的体脂量和能量不足的程度。例如，瘦者禁食时每减少一公斤体重所失去的氮的量是肥胖者的两倍，当瘦者食用含5.9～7.9MJ(1400～1900kcal)能量的膳食时，每减轻一公斤体重，其FFM的减少量相应地比肥胖者多。

第二个因素也是同等重要的。无论起始体脂量有多么不同，FFM的变化量与体重变化量之比与能量不足的多少都直接相关；这一比值在禁食时最高，当能量摄入增加时逐渐减小。也就是，食物消耗量越多，瘦体质保存的就越多。许多年以前，Calloway和Spector[23]认为低能量膳食可以完全维持身体的氮和FFM。但用严格控制的对照试验未能证明此结

论。随着时间的延长，体中氮和 FFM 的丢失确实逐渐减少，但体重的减轻也是如此。

肥胖病人实施肠内旁路或胃 U 型结扎手术后，随着体重的下降，FFM 也减轻，在不同的研究中，FFM 的减少占体重减轻的 15%～40%。

能量过剩　当治疗营养不良时，病人的体重、FFM 和体脂都同时增加。正常人饮食过多的结果也与此相同。综合不同的研究结果发现正常人在整个过度饮食过程中，其体重的增加量与摄入过多的能量成正比。增加单位体重所需能量为 33.5kJ/g (8kcal/g)。除此之外，FFM 占体重增加量的 1/3。不用说，这种膳食必须含有足够的蛋白质和其他必需营养素。

在研究饮食引起的体重增加或减轻时，总体看来，FFM 和体脂是明显相伴随的。一个改变时另一个也随之发生变化，尽管其变化比例不总是相同的[24]。

肥胖者的体成分　除了个别情况外，人类肥胖只能发生于能量代谢的正平衡。那么从这个意义上说，肥胖是一种营养性疾病。肥胖儿童的身高比相同年龄的正常儿童要高。通过对肥胖的研究表明，儿童、青少年和成人其超重部分的 10%～30%为 FFM。这种结果只能解释为肥胖是由营养过剩造成的。例外的情况包括，肾上腺皮质激素活性增加；饮食中能量很高而蛋白质很低的个体，这种情况下身体消耗 FFM 而体脂增加。患 Prader-Willi 综合征病人的 FFM 减少，此种病人肥胖并伴有性腺机能减退、智力低下和易患糖尿病(由于第 15 对染色体部分缺损)。

在人为地破坏动物下丘脑和在 Zucker 大鼠的动物试验中情况则完全不同，动物变得肥胖、发育迟缓，而且 FFM 也比对照组减少。所以用这种动物作为人类肥胖的动物模型是不恰当的。

营养不良者的体成分　神经性厌食症病人的体脂和 FFM 都减少。一般而言，营养不良时细胞外液量比细胞内液量保留的多些，所以细胞外液量与细胞内液量之比增加。在严重的营养不良情况下，特别是合并有创伤或感染时，使体细胞的 K、P 和 Mg 含量降低，而 Na 含量升高。

其他影响因素　体育活动对于保持人体的 FFM 有一定的作用。卧床休息和没有地心引力时 FFM 减少。剧烈和不断的体育锻炼在不减轻体重的情况下可使 FFM 增加(虽然增加并不多)，并减少脂肪。如果体重减轻太多则 FFM 也会减少[23]。许多运动员体内 FFM 较多，而体脂含量少，这可能是遗传因素和体力锻炼共同作用的结果。使用同化类固醇激素能起很大的作用。大量的类固醇激素可引起 FFM 大量增加，所增加的程度远远超过单独体育锻炼作用的现有记录。

表 3 列出成年男性(即参考人)体内的各种元素，其数据是由国际辐射防护委员会汇编的[25]。同时加入了我在体成分研究试验中得出的部分普通女性所含的一些元素。

表 3　男性和女性参考人全身各种组分的含量*

物质	男		女	
	mol	g	mol	g
水	2500mol	(45000g)	1700mol	(31000g)
氢(无水)	1000mol	(2000g)	-	-
氧(无水)	90mol	(2900g)	-	-
碳	1333mol	(16000g)	-	-
氮	64mol	(1800g)	46mol	(1300g)
钙	27mol	(1100g)	21mol	(830g)
磷	16mol	(500g)	13mol	(400g)
钾	3600mmol	(140g)	2560mmol	(100g)
钠	4170mmol	(100g)	3200mmol	(77g)
氯	2680mmol	(95g)	2000mmol	(70g)
硫	4400mmol	(140g)	-	-
镁	780mmol	(19g)	-	-
矽	640mmol	(18g)	-	-
铁	75mmol	(4.2g)	-	-
氟	140mmol	(2.6g)	-	-
锌	35mmol	(2.3g)	-	-
铜	1.1mmol	(0.07g)	-	-
锰	180μmol	(0.01g)		-
碘	79μmol	(0.01g)	-	-

* 还有 17 种小于 330 mg 的元素见参考文献 25。在多数情况下，身体的元素含量与膳食呈正相关。

参考文献

1. Davies PSW, Cole TJ, eds (1995) Body composition techniques in health and disease. Cambridge University Press, Cambridge, UK
2. Shephard RJ (1991) Body composition in biological anthropology. Cambridge University Press, New York
3. Forbes GB (1987) Human body composition: growth, aging, nutrition and activity. Springer Verlag, New York
4. Moore FD, Olesen KH, McMurray JD, et al (1963) The body cell mass and its supporting environment: body composi-

tion in health and disease. WB Saunders, Philadelphia
5. Frisancho AR (1981) New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr 34:2450–2545
6. Forbes GB (1990) The abdomen: hip ratio. Normative data and observations on selected patients. Int J Obes 14:149–157
7. Schutte JE, Longhurst JC, Gaffney FA, et al (1981) Total plasma creatinine: an accurate measure of total striated muscle. J Appl Physiol 51:762–766
8. Deurenberg P (1995) Multi-frequency impedance as a measure of body water compartments. In Davies PSW, Cole TJ (eds), Body composition techniques in health and disease. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp 45–56
9. Kushner RF (1992) Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. J Am Coll. Nutr 11:199–209
10. Jebb SA, Goldberg GR, Jennings G, et al (1995) Dual-energy x-ray absorptiometry measurements of body composition: effects of depth and tissue thickness including comparisons with direct analysis. Clin Sci 88:319–324
11. Ellis KJ, Shypailo RJ, Pratt JA, et al (1994) Accuracy of dual-energy x-ray absorptiometry for body composition measurements in children. Am J Clin Nutr 60:660–665
12. Krist H, Chowdhury B, Sjöström L, et al (1988) Adipose tissue volume determination in males by computed tomography and ^{40}K. Int J Obes 12:249–266
13. Jebb SA, Elia M (1995) Multi-compartment models for the assessment of body composition in health and disease. In Davies PSW, Cole TJ (eds), Body composition techniques in health and disease. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp 240–254
14. Heymsfield SB, Waki M (1991) Body composition in humans: advances in the development of multi-compartment models. Nutr Rev 49:97–108
15. Ogle GD, Allen JR, Humphries LRJ, et al (1995) Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry in subjects aged 4-26 y. Am J Clin Nutr 61:746–753
16. Cohn SH, Abesamis C, Zanzi I, et al (1977) Body elemental composition: comparison between black and white adults. Am J Physiol 232:E419–E422
17. Bouchard C, Savard R, Després J-P, et al (1985) Body composition in adopted and biological siblings. Hum Biol 57:61–75
18. Forbes GB, Sauer EP, Weitkamp LR (1995) Lean body mass in twins. Metabolism 44:1442–1446
19. Forbes GB (1989) Maintenance energy needs for women as a function of body size and composition. Am J Clin Nutr 50:404–405
20. Forbes GB (1987) Lean body mass—body fat interrelationships in humans. Nutr Rev 45:225–231
21. Henry CJK (1995) Influence of body composition on protein and energy requirements: some new insights. In Davies PSW, Cole TJ (eds), Body composition techniques in health and disease. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp 85–99
22. Aloia JF, Vaswani A, Ma R, et al (1995) To what extent is bone mass determined by fat-free or fat mass? Am J Clin Nutr 61:1110–1114
23. Calloway DH, Spector H (1954) Nitrogen balance as related to caloric and protein intake in active young men. Am J Clin Nutr 2:405–412
24. Forbes GB (1993) The companionship of lean and fat. In Ellis KJ, Eastman JD (eds), Human body composition. Plenum Press, New York, pp 1–14
25. International Commission on Radiation Protection (1975) Report of the Task Force Group on Reference Man, no. 23. Pergamon Press, Oxford

第 3 章

饥饿、食欲与进食

G. Harvey Anderson

决定人类选择食物和进食的因素有多种，并且都依生理和心理状态而定[1]。大脑是这些过程的组织者和信号的集成者，使能量贮存和消耗与食物的摄取之间维持平衡[2]。

可是，有一个基本的问题仍然需要回答，那就是饥饿、食欲和饱足感的复杂过程如何导致能量平衡(或能量不平衡与肥胖)和摄入适当营养素的。

本文的目的是对调节食物摄取的因素作一概述。

从进食的开始到终止

虽然饥饿和进餐开始的特异起源尚未确定，在严格的生理环境下，饥饿引起寻求食物的行为[1,2]。简言之，当身体需要食物时，只要这种需求尚未满足，特殊的饥饿感的强度就会增加。如果这个人最近曾吃过东西，这种感觉会比较弱；而如果这个人已有一段时间未曾进食，则饥饿感比较强，并且感到不舒服。可是，许多因素都可能改变这种感觉；包括食欲的脑相，即是对食物的想象、视觉、味觉或嗅觉的反应。

食欲是一种对食物的欲望，可以因饥饿而加重，一般伴以愉快地选择和摄取食物。食欲这个术语经常用来讨论指导选择和消费一些特定食物和营养素的信号[1]，因而食欲可以用不同行为来表示。它可能导致专门摄入能量以满足体内能量不足，或挑选食物以适合机体对某些营养素的需要，或满足对某些口味(如滋味或甜味)的欲望。

随着进食开始，发生了一系列心理和生理反应，导致饱足感和终止进食。如果饥饿感是由于能量不足所引起，则可以通过摄取能提供能量的含有宏量营养素(如，脂肪、碳水化物或蛋白质)的食物，而使这种感觉减弱和得到满足。摄取营养素以及许多微量营养素也能满足与营养素有关的特殊食欲。这些营养素特异的食欲(nutrient-specific appetite)不像对能量迫切需求的食欲那样易于证明。但它们是决定实验动物(可能还有人类)挑选食物的因素[3]。

对食物的摄取量依赖于消费者的感觉和认知反应，也依赖于食物的能量和营养素含量[1]。在人类，文化和社会习俗均能显著改变来自内部代谢和生理情况的信号。心理因素(如有其他人在进食)、社会因素(如有喜事、文化和宗教信仰)，以及欢乐因素均促使产生相对饱足感或终止饥饿过程[1,4]。如果饥饿感弱，也可能因欢乐的感觉和认知而增加进食。相反，即使饥饿信号很强也可能不去摄取足够的食物以达到饱足。例如，不熟悉的、讨厌的或宗教信仰禁止的食物可能对饥饿信号不产生反应[1]。

随着感觉和认知因素引起饱足信号以后，由进食所引起的进食后和吸收后的饱足信号开始出现[2]。食物的体积、成分、吸收的速度，以及代谢反应都对最后发生饱足感的时间框架有影响。饱足感时间的长短以及与下一餐进食的间隔时间依赖于一种在中枢神经系统中综合的复杂神经元反应系统。

食物成分与能量摄取

动物进食的主要原因显然是满足对能量的需要。可是，摄入能量的调节和体内的能量平衡取决于食物的能量含量和能量的来源。膳食的能量来源是三种宏量营养素，即脂肪、碳水化物和蛋白质，其中每种都对食物摄取的调节机制有其独特的作用。由实验动物对食物选择的研究表明，对这些营养素的摄取有其独特的调节系统。最近的研究是针对宏量营养素特异的 (macronmtrient-specific)食欲在决定

能量平衡中的重要性。

脂肪与进食 进食脂肪可产生信号，而这种信号对进餐时的饱足过程起作用，同样也可满足脂肪特异的食欲。

在实验动物中曾观察到脂肪食欲(fat appetite)，其生理起源已在对食物选择的研究中得到支持，并证明有调节脂肪摄入的特殊脑神经肽（如galanin)[5,6]存在。同样，根据胖人喜欢吃甜的和油脂性的食物，有人提出人类有一种“喜爱脂肪的牙(fat tooth)”，虽然这种偏好的原因可能主要是爱好[7]。

在这三种宏量营养素中，脂肪的能量密度最大(37.66 kJ/g，或 9 kcal/g)，并且在体内贮存脂肪所需的能量最少，脂肪的代谢和贮存可能作为机体能量平衡的指征[8,9]。进食脂肪导致释放缩胆囊素(cholecystokinin)，使胃的排空减慢，并直接给中枢进食调节机制提供饱足信号[10]。

虽然摄取脂肪后产生饱足感，现在认为最容易导致肥胖的膳食能量来源可能是脂肪，其原因有四：(1)鉴于脂肪代谢和贮存能产生更多能量，有理由推测摄取脂肪比碳水化物更容易导致过多的体脂[11]。(2)实验研究已证实以上的假设，进食过多的人，其75%～83%的多余碳水化物能量和 90%～95%的多余脂肪能量贮存起来[12]。(3)脂肪比碳水化物对人类和实验动物产生饱足感的作用要弱。这种在进餐时对脂肪的相对不敏感性，提示它是造成人体发生和保持肥胖的一种因素[13]。(4)流行病学研究表明脂肪消费量多与肥胖发生率之间呈正相关[14]。

脂肪对调节进食机制的重要性在大鼠的研究中得到另一些证明，即发现膳食脂肪成分是影响动物选择哪些宏量营养素的一个因素。与摄取含豆油或玉米油的膳食相比，大鼠在摄取含牛油的膳食后对蛋白质的摄入量增加，而对碳水化物的摄入量减少[15,16,17]。

碳水化物与进食 进食碳水化物后可产生饱足感。但根据碳水化物特异食欲(carbohydrate-specific appetite)的观点，摄取碳水化物可能对某些肥胖起决定性作用。

曾提出实验动物和人都有碳水化物特异食欲[3]。在人类，有人提出这种食欲是称为“碳水化物狂热者(carbohyadrate cravers)”发生肥胖的原因，这是由于大脑中的神经递质 5-羟色胺的水平低[18]，而 5-羟色胺对食物摄取有抑制作用。据推测，因摄取碳水化物后的代谢反应使大脑摄取 5-羟色胺的前体色氨酸增加，而这种多进食是企图使大脑中的 5-羟色胺水平正常化[3]。最近证实神经肽 Y(neuropeptide Y) 有调节大鼠摄食碳水化物的作用，进一步支持碳水化物特异性食欲的存在和其控制机制[5]。

摄食碳水化物无疑会影响进食的调节系统并导致饱足感。用淀粉或糖灌胃对实验动物造成预负荷后使短期内能量摄取减少，并呈剂量-反应关系[19,20]。所喂碳水化物的类型也影响大鼠摄食的时间过程和摄食代偿作用的精确性。例如，用蔗糖和谷类淀粉经胃造成预负荷后，在最初的 1.5 小时内蔗糖对进食的抑制作用较强，但在 3.5 小时后，这两种处理的总进食量相等[21]。与其它碳水化物的预负荷作用相比，果糖使下一餐进食量减少得更多[20]。人类用不同碳水化物(包括葡萄糖、果糖、蔗糖、麦芽糖和多醣)预负荷或进餐可以抑制以后的进食，但在进餐时的进食量和食欲减少方面，果糖比葡萄糖的效果更明显[22,23]。同样，进食其它吸收得较慢以及使血糖轻度但持续升高的碳水化物比迅速被吸收的碳水化物有较大的饱足感[24]。

糖在食欲控制中的作用曾引起相当大的兴趣。有一种假说认为，糖的甜味在某些方面掩盖了对碳水化物的正常饱足反应[25]。可是实验研究表明，糖与能被迅速吸收的淀粉在抑制进食的程度相似[22,26]。流行病学数据也表明糖的摄入量与肥胖的发生率呈负相关，从而提出在人群中是脂肪而不是碳水化物与肥胖的关系最大[27]。

与脂肪一样，食物选择实验证明存在着控制碳水化物摄入量的特殊调节机制。在大鼠挑选食物的试验中，用碳水化物预负荷使大鼠偏爱低碳水化物、高蛋白质的膳食[28,29]。

蛋白质与进食 蛋白质也是一种膳食能量来源，即使已证明有蛋白质特异食欲的存在，但它不可能导致能量摄取过多。因蛋白质不仅提供能量，还提供必需氨基酸，因而有理由推测，对蛋白质的食欲可能是对氨基酸的需要所驱使引起的[30]。让大鼠、小鼠、狗和鸡挑选饲料，确实证明对蛋白质的摄取有定量的调节作用。当膳食总能量的 14%～16%来源于蛋白质，而食物的供应充足和多样化时，可证明人类有蛋白质特异食欲[30,31]。

在实验动物和人，蛋白质引起的对进食的抑制作用大于单用蛋白质的能量来解释的作用，表明蛋

白质或其氨基酸构成对调节饱足感有直接影响[31]。用灌胃或进食方式使大鼠摄入蛋白质预负荷，会抑制其进食量达数小时，并且比用相等能量的脂肪或碳水化物预负荷对进食量的抑制程度更大；如果让大鼠选食物，则下一餐会挑选低蛋白饲料[21,28,32]。进食蛋白质也使人类下一餐的进食量减少，这种作用也不能单用蛋白质所含的能量来说明[33,41]。

进食的控制机制

食物摄入胃肠道后所发生的情况，包括膳食诱导的生热作用(diet-induced thermogenesis，DIT)及释放许多吸收前和吸收后的信号，均被中枢神经系统所探知，并在饱足过程中起作用[2]。

大脑和神经通道在饥饿和饱足感中的作用 大脑调节进食。历史上对大脑功能的认识始于对大脑损伤的研究，证明了腹侧正中下丘脑(Ventromedial hypothalanmus，VMH)和侧下丘脑(lateral hypothalamus，LH)的作用[2]。VMH 被确认是饱足中枢，这个区域受损导致大鼠贪食和体重增加[35]。LH 被确认为饥饿中枢，因为对这个区域的损害导致大鼠不能进食和体重下降[36]。现在已知在大脑的几个解剖部位，通过复杂的神经网络、许多神经递质和神经肽，参与调节食物摄取[2,37]。氨基酸(包括 γ-氨基丁酸，可能还有谷氨酸)以及单氨神经递质(包括 5-羟色胺、儿茶酚胺和组胺)均是摄食控制机制的组成部分。在过去 20 年间，神经肽对摄食行为的重要性已经得到确认。这些肽类包括神经肽 Y，galanin，鸦片样肽类(opioids) 和生长激素释放因子，主要通过它们对中下丘脑(medial hypothalamus)的作用而影响进食[37,38]。

现在还不知道大脑如何把大量内、外信号融合成一整体来根据需要而平衡能量和宏量营养素摄入的。似乎在这个系统中有许多重复，幸好在一个对机体生存必要的系统，这种重复性可以解释为什么确定任何一个专门的控制系统、信号或神经递质的主要作用是那么难，或难于证明哪些营养因素或代谢异常能造成实验动物或人类的能量不平衡。

下面将简要综述大脑所接受的并用于启动和终止进食的主要生理学信号。

生热作用、饥饿和食欲 已知机体的总食物摄取量取决于身体的能量需要。因而生热作用在启动和终止进食中所起的作用是有重要意义的。

进餐开始后大约 4～6 小时，膳食诱导的生热作用(DIT)通过对进食食物必需的(obligatory)和机能上的(facultative)反应而产热，并且燃烧所进食能量的 6%～15%[39]。DIT 所产生能量的 75%是由于对摄入食物的消化、吸收、转运和代谢等必不可少的工作。另外 25%或更多一点属于机能部分，是由于交感神经系统通过胰岛素介导的刺激作用和其它机制得到激活[40]。

Strominger 和 Brobeck 在 1953 年对进食控制最初所作的热稳定假设是："能量的需要和进食之间并没有在任何情况下都正确的简单相关。我们提出这个假设的目的是要说明调节进食的重要因素并不是食物所含的能量，而是食物在同化作用中所释放出的额外热量"[41]。于是有人提出了在进食时通过 DIT 释放的热使身体的核心温度增加而导致进食终止。相反，当生热作用消逝后，体温下降，促使开始进食[42,43]。

最近，Rampone 和 Reynolds 认为这种假设并没有经过适当的验证，这可能是由于最近对 DIT 的研究的重点在于将它作为一种代谢效能指标来研究它在能量消耗中的作用，而不是研究它在进食控制中的作用。他们提出 DIT 只要增加少许就能为下丘脑嘴(rostral hypothalamus)中的温度敏感神经元所感受，而这些神经元则通过腹中侧核与大脑的进食调节机制相联接[42,43]。

热稳定假设与葡萄糖稳定假设相结合曾被用来解释新生儿的进食行为。Himms-hagen 提出在棕色脂肪组织(幼儿和动物的一种产热器官)、体温、血葡萄糖浓度、下丘脑对热敏感的神经元与进食的启动和终止之间有联系[44]。进食的开始是由于身体的核心温度降低，使棕色脂肪组织的产热增加，造成对底物(葡萄糖)的需要，因而使血糖浓度降低。同时假设进食的终止是由于棕色脂肪组织产热，而使体温升高。

虽然看来进食后释放能量对饱足感和饱足期限起作用的说法似乎是合理的，但 DIT 在调节人类进食中所起的作用尚未确定。尚难于确定是否这种以热的形式释放的能量会提供足以终止进餐的信号。在正常进餐开始后的最初半小时左右，DIT 仅占这一餐能量的 1%～2%，大约为 25～75 kJ(6～18 kcal)。作者的初步研究发现青年成人午餐的进食量

与其进餐前 20 分钟的 DIT 呈负相关，提示 DIT 不仅对终止进餐有影响，并且也影响进餐的间隔和下一餐的量[45]。

吸收前的信号 吸收前的信号来源于胃肠道中食物的存在。这些信号很可能产生于物理、化学、渗透性或激素的反应，通过迷走神经传递到大脑[10]。

胃排空的速度对调节能量的摄取有影响，胃排空快则胃口大[46]。这种反应的机制一部分靠监测胃容积(用张力感受器)的变化，另一部分靠释放到十二指肠的热量。食物释放到小肠可导致几种肽激素的释放，从而产生饱足感[10,37]。研究得最多的激素是缩胆囊素，它通过使幽门括约肌收缩而减慢胃的排空。此外，这种激素通过与大脑进食中枢的神经输入相互作用而直接影响饱足感[10]。消化作用使宏量营养素释放，通过小肠壁的化学受体，经过迷走神经把这些信号提供给大脑。于是在胃肠道系统的各种机械的、分泌作用的和接受单元对进食行为发挥调节作用[10]。

吸收后的信号 吸收后的信号在被消化的食物成分吸收后发生。营养素由门静脉进入肝脏，或营养素浓度在血浆或脑中的波动可启动这种信号[2]。肝脏是营养素吸收后进入的第一个器官，它综合周边的葡萄糖和脂肪酸代谢信息，并通过迷走神经把这些信息传输到大脑而对进食控制起重要作用[47,48]。可是这种特殊的代谢信号仍未被证实[48]。

血浆把营养素转运到大脑和组织，因而，确定血浆激素和代谢物浓度在调节进食行为中所起的作用已做了许多工作[47,48]。葡萄糖、胰岛素和氨基酸也受到相当关注[48]。

Mayer 提出血糖对进食行为起调节作用，因它是中枢神经系统细胞的主要能量来源[49]。他提出的进食过程的葡萄糖稳定论认为，血糖反映大脑和其它组织的可利用能量，并且葡萄糖的水平受到密切监测。但支持葡萄糖稳定理论的证据姗姗来迟，Mayer 在 1980 年写道，“血糖并不像原来所想象的那样作为控制进食的中心”[50]。可是，这种假设最近又受到相当重视。大鼠开始进食后血糖有少许(约 12%)暂时性下降，持续约 18 分钟[51]。在某些人中也证明血糖下降与饥饿程度的增加及进餐要求有关[52]。

有人假定进餐后的胰岛素反应是一种对中枢神经系统调节的信号；或间接通过胰岛素对代谢产生影响，或直接影响大脑。还不清楚哪种作用对进食起主要调节作用。

从周围到中枢神经系统，胰岛素都是一种同化激素，促进靶组织对葡萄糖和氨基酸的摄取和代谢[53]。可能正是由于这个原因，高胰岛素血症者常伴有饥饿、进食增多和肥胖[54]。

虽然大脑胰岛素的来源还不确定，但已知胰岛素在中枢神经系统的作用导致抑制进食[55,56]。在弓状核中，胰岛素抑制神经肽 Y(NPY)(一种强的进食刺激剂)的合成[53]。因为中心性灌注胰岛素使弓状核中 NPY mRNA 和在室旁核的 NPY 水平下降，有人提出热量缺乏可减少循环中和大脑中的胰岛素，使 NPY 的产生增加，从而刺激进食[53]。

血浆氨基酸可能影响进食的概念，始于观察到血浆氨基酸浓度与人类主观食欲之间呈负相关[57]。这个观察引出了氨基酸稳定假设，即认为食欲的控制是通过监测血浆氨基酸浓度的波动[2,30]。有些现象支持这种氨基酸稳定假设，由不平衡膳食所致的食欲不振发生之前先有血浆和大脑中氨基酸浓度异常，并涉及前梨形皮质中的神经机制[58,59]。大鼠在摄入高蛋白质膳食后抑制进食，并且血浆和全大脑中的氨基酸浓度增加[60,61]。可是，因血浆和全大脑的氨基酸浓度不朝任何方向改变，因而不能解释平衡的蛋白质或氨基酸混合物对食物摄取影响的机制[62]。有一种机制性的假设是根据氨基酸色氨酸、酪氨酸和组氨酸分别是神经递质 5-羟色胺、儿茶酚胺和组胺的前体[30,31]；可是这种假设仍然是有争议的，并且氨基酸神经递质与进食或食物选择之间的关系仍未确定[3,42]。

虽然最近在遗传学和神经科学方面的进展有很好的前景，最好对任何单一控制进食系统的报道持保留态度。例如，最近已克隆出小鼠肥胖基因和人的类似物，并且注射这种基因的蛋白质产物可以使超重小鼠通过神经机制丢失体重[64~66]。虽然这种发现有很大的潜在价值，人们必须记住实验动物体内的调节系统不一定与人类的相同。有一项观察发现有极度肥胖者脂肪细胞的肥胖基因蛋白质与正常体重者一样多[67]。这一结果支持了此观点。可能人类的缺陷是在中枢神经系统受体的敏感性方面，但这也还需要证实。如同其他学者提出的，很可能肥胖是一种由环境因素介导的多基因病变，但还需要阐明基因是如何调节进食的[68]。显然，在这个领域内预期会开

展相当多的研究。

简言之，进食的调节是一种有待阐明的复杂过程。某些人群中肥胖发生率的增加，以及其对健康的负面作用，促使人们对这个过程应进行了解，并找出切实可行的防治方法。

参考文献

1. Castonguay TW, Stern JS (1990) Hunger and appetite. In Brown M (ed), Present knowledge in nutrition, 6th ed. International Life Sciences Institute, Washington, DC, pp 13–22
2. Anderson GH (1994) Regulation of food intake. In Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Modern nutrition in health and disease, 8th ed. Lea & Febiger, Malvern, pp 524–536
3. Anderson GH, Black RM, Li ETS (1992) Physiologic determinants of food selection: association with protein and carbohydrate. In Anderson GH, Kennedy SH (eds), The biology of feast and famine: relevance to eating disorders. Academic Press, Toronto, pp 73–91
4. Rozin P, Vollmecke TA (1986) Food likes and dislikes. Annu Rev Nutr 6:433–456
5. Leibowitz SF (1994) Specificity of hypothalamic peptides in the control of behavioral and physiological processes. Ann N Y Acad Sci 739:12–35
6. Akabayashi A, Koenig JI, Watanabe Y, et al (1994) Galanin-containing neurons in the paraventricular nucleus: a neurochemical marker for fat ingestion and body weight gain. Proc Natl Acad Sci USA 91:10375–10379
7. Drewnowski A (1994) Human preferences for sugar and fat. In Fernstrom JD, Miller GD (eds), Appetite and body weight regulation. CRC Press, Boca Raton, pp 137–147
8. Flatt J-P (1995) Use and storage of fat and carbohydrate. Am J Clin Nutr 61(suppl):952S–959S
9. Friedman MI (1990) Body fat and the metabolic control of food intake. Int J Obes 14(suppl)3:53–67
10. Read N, French S, Cunningham K (1994) The role of the gut in regulating food intake in man. Nutr Rev 52:1–10
11. Flatt J-P (1993) Dietary fat, carbohydrate balance and weight maintenance. Ann N Y Acad Sci 683:122–140
12. Horton TJ, Drougas H, Brachey A, et al (1995) Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. Am Soc Clin Nutr 62:19–29
13. Rolls BJ, Kim-Harris S, Fischman MW, et al (1994) Satiety after preloads with different amounts of fat and carbohydrate: implications for obesity. Am J Clin Nutr 60:476–487
14. Lissner L, Heitmann BL (1995) Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. Eur J Clin Nutr 49:79–90
15. McGee CD (1992) Effect of dietary fat composition on macronutrient selection [PhD dissertation]. University of Toronto, Toronto
16. McGee CD, Greenwood CE (1990) Protein and carbohydrate selection respond to changes in dietary saturated fatty acids but not to changes in essential fatty acids. Life Sci 47:67–76
17. Mullen BJ, Martin RJ (1992) The effect of dietary fat on diet selection may involve central serotonin. Am J Physiol 263:R559–R563
18. Wurtman JRW, Mark S, Tsay R, et al (1985) D-fenfluramine selectively suppresses snack intake among carbohydrate cravers but not among noncarbohydrate cravers. Int J Eat Disord 6:687–699
19. Booth DA (1972) Conditioned satiety in the rat. J Comp Physiol Psych 81:457–471
20. Luo S, Trigazis L, Pang MB, et al (1994) The effect of carbohydrate on short-term food intake in rats. Int J Obes 18(suppl 2):519
21. Geliebter AA (1979) Effects of equicaloric loads of protein, fat, and carbohydrate on food intake in the rat and man. Physiol Behav 22:267–273
22. Blundell JE, Green S, Burley V (1994) Carbohydrates and human appetite. Am J Clin Nutr 59(suppl):728S–734S
23. Rodin J, Reed D, Jamner L (1988) Metabolic effects of fructose and glucose: implications for food intake. Am J Clin Nutr 47:683–689
24. Raben A, Christensen NJ, Madsen J, et al (1994) Decreased postprandial thermogenesis and fat oxidation but increased fullness after a high-fiber meal compared with a low-fiber meal. Am J Clin Nutr 59:1386–1394
25. Anderson GH (1995) Sugars, sweetness, and food intake. Am J Clin Nutr 62(suppl):195S–202S
26. Black R, Anderson GH (1994) Sweeteners, food intake and selection. In Fernstrom JD, Miller G (eds), Appetite and body weight regulation: sugar, fat and macronutrient substitutes. CRC Press, Boca Raton, pp 125–136
27. Hill JO, Prentice AM (1995) Sugar and body weight regulation. Am J Clin Nutr 62(suppl):264S–274S
28. Van Zeggeren A, Li ETS (1990) Food intake and choice in lean and obese Zucker rats after intragastric carbohydrate preloads. J Nutr 120:309–316
29. Wurtman JJ, Moses PL, Wurtman RJ (1983) Prior carbohydrate consumption affects the amount of carbohydrate that rats choose to eat. J Nutr 113:70–78
30. Anderson GH (1979) Control of protein and energy intake: role of plasma amino acids and neurotransmitters. Can J Physiol Phamacol 57:1043–1057
31. Anderson GH, Li ETS, Glanville NT (1984) Brain mechanisms and the quantitative and qualitative aspects of food intake. Brain Res Bull 12:167–173
32. Li ETS, Anderson GH (1982) Meal composition influences subsequent food selection in the young rat. Physiol Behav 29:779–783
33. Booth DA, Chase A, Campbell AT (1970) Relative effectiveness of protein in the late stages of appetite suppression in man. Physiol Behav 5:1299–1302
34. Barkeling BS, Rossner S, Bjorvell H (1990) Effects of a high-protein meal (meat) and a high-carbohydrate meal (vegetarian) on satiety measured by automated computerized monitoring of subsequent food intake, motivation to eat and food preferences. Int J Obes 14:743–751
35. Hetherington AW, Rausen SW (1940) Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat Rec 78:149–172
36. Anand BK, Brobeck JR (1951) Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale J Biol Med 24:123–133
37. Bray G (1992) Peptides affect the intake of specific nutrients and the sympathetic nervous system. Am J Clin Nutr 55:265S–271S
38. Leibowitz SF (1992) Neurochemical-neuroendocrine systems in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. Trends Neurosci 15:491–197
39. Horton ES (1983) An overview of the assessment and regulation of energy balance in humans. Am J Clin Nutr 38:972–977
40. Landsberg L (1994) Pathophysiology of obesity-related hypertension: role of insulin and the sympathetic nervous system. J Cardiovasc Pharmacol 23(suppl)1:S1–S8
41. Strominger JL, Brobeck JR (1953) A mechanism of regulation of food intake. Yale J Biol Med 25:383–390
42. Rampone AJ, Reynolds PJ (1991) Food intake regulation by diet-induced thermogenesis. Med Hypotheses 34:7–12

43. Leibowitz SF, Hammer NJ, Chang K (1981) Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. Physiol Behav 27:1031–1040
44. Himms-Hagen J (1995) Does thermoregulatory feeding occur in newborn infants? A novel view of the role of brown adipose tissue thermogenesis in control of food intake. Obes Res 3:361–369
45. Biernacka M, (1995) Sugars, diet induced thermogenesis, and subsequent food intake in normal weight males. (MSc dissertation) University of Toronto, Toronto
46. McHugh PR, Moran TH (1985) The stomach: a conception of its dynamic role in satiety. Prog Psychobiol Physiol Psychol 11:197–232
47. Novin D, Robinson K, Culbreth LA, et al (1985) Is there a role for the liver in the control of food intake. Am J Clin Nutr 42:1050–1062
48. Friedman MI, Rawson NE (1994) Fuel metabolism and appetite control. In Fernstrom JD, Miller GD (eds), Appetite and body weight regulation: sugar, fat and macronutrient substitutes. CRC Press, Boca Raton, pp 63–76
49. Mayer J (1955) Regulation of energy intake and the body weight, the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. Ann NY Acad Sci 63:15–43
50. Mayer J (1980) Physiology of hunger and satiety. In Goodhart RS, Schils ME (eds), Modern nutrition and disease, 6th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 560–577
51. Campfield LA, Smith FJ (1990) Transient declines in blood glucose signal meal initiation. Int J Obes 14(suppl)3:15–33
52. Campfield LA, Smith FJ, Rosenbaum M, et al (1992) Human hunger: is there a role for blood glucose dynamics? Appetite 18:244
53. Schwartz MW, Figlewicz DP, Woods SC, et al (1993) Insulin, neuropeptide Y, and food intake. Ann NY Acad Sci 692:60–71
54. Heller RF, Heller RF (1994) Hyperinsulinemic obesity and carbohydrate addiction: the missing link is the carbohydrate frequency factor. Med Hypotheses 42:307–312
55. Gerozissis M, Orosco M, Rouch C, et al (1993) Basal and hyperinsulinemia-induced immunoreactive hypothalamic insulin changes in lean and genetically obese Zucker rats revealed by microdialysis. Brain Res 611:258–263
56. McGowan MK, Andrews KM, Grossman SB (1992) Chronic intrahypothalamic infusions of insulin or insulin antibodies alter body weight and food intake in rats. Physiol Behav 51:753–756
57. Mellinkoff SM, Frankland M, Boyle D, et al (1956) Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. J Appl Physiol 8:535–538
58. Gietzen DW (1986) Time course of food intake and plasma and brain amino acid concentrations in rats fed amino acid-imbalanced or -deficient diets. In Morley JE, Kave R, Brand JG (eds), Interaction of the chemical senses with nutrition. Academic Press, New York, pp 415–456
59. Geitzen DW (1993) Neural mechanisms in the responses to amino acid deficiency. J Nutr 1223:610–625
60. Glanville NT, Anderson GH (1985) The effect of insulin deficiency, dietary protein intake, and plasma amino acid concentrations on brain amino acid levels in rats. Can J Physiol Pharmacol 63:487–494
61. Anderson HL, Benevanga NJ, Harper AE (1969) Associations among food and protein intake, serine dehydratase, and plasma amino acids. Am J Physiol 214:1008–1013
62. Anderson GH, Li ETS, Anthony SP, et al (1994) Dissociation between plasma and brain amino acid profiles and short-term food intake in the rat. Am J Physiol 266:R1675–R1686
63. Fernstrom JD (1987) Food-induced changes in brain serotonin synthesis: is there a relationship to appetite for specific macronutrients? Appetite 8:163–182
64. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human analogue. Nature 372:425–432
65. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science 269:543–546
66. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al (1995) Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 269546–549
67. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, et al (1995) Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. Nature Med 1:953–956
68. Burns TL, Moll PP, Lauer RM (1993) Genetic models of human obesity-family studies. Crit Rev Food Sci Nutr 33:339–343

第 4 章

肥　胖

George A. Bray

本章将着重讨论超重的生理和营养方面。并将指出，对与肥胖有关的健康危害而言，体脂所在的部位可能比脂肪总量本身更为重要。本文将综述食物摄入增加、体力活动减少和生热机制的改变在发生脂肪过多存积中所起的作用，最后，我们将用一种危险-效益方法讨论肥胖。关于肥胖的各种详细资料，特别是关于肥胖的治疗，读者可参考最近的一些专著[1~6]。

体脂及其分布的定义和测量方法

由于超重和脂肪的分布可能是预测与肥胖有关危险因素的有用指标，因此需要对这些名词制定明确的定义。超重是指体重超过了相应身高所确定的标准值。另一方面，肥胖是指体脂(全身的或局部的)的百分比异常高。为了确定一个人是否肥胖，或只是由于肌肉增加而超重，需要用一些技术或标准来定量测定体重、体脂和体脂的分布。表 1 列出了几种测定方法，包括使用这些方法的费用，易于使用和准确性(参阅第二章人体体成分)。

人体测量法

人体测量包括身高、体重、胸围、腰围、臀围、肢体的围度和皮褶厚度[3](见表 1)。

表 1　估计体脂及其分布的方法

方　法	费用	易于使用	准确性	局部脂肪测定
身高和体重	$	易	高	否
皮褶厚度	$	易	低	是
周径	$	易	中	是
超声	$ $	中等	中	是
密度				
浸入法	$	中等	高	否
体积描记法	$ $ $	难	高	否
重水				
氚标记	$ $	中等	高	否
氧化氘或重氧	$ $ $	中等	高	否
钾同位素(^{40}K)	$ $ $ $	难	高	否
整体电传导	$ $ $	中等	高	否
生物电阻抗	$ $	易	高	否
脂溶性气体	$ $	难	高	否
吸收计法(双能 X-射线吸收计法，双光子吸收计法)	$ $ $	易	高	否
计算机控制的体层摄影术	$ $ $ $	难	高	是
核磁共振成像术	$ $ $ $	难	高	是
中子活化	$ $ $ $	难	高	否

$，费用低；$ $费用中等；$ $ $，费用高；$ $ $ $，费用很高

身高与体重的关系能以几种方式表示。其中二者的比率称为体质指数(BMI)，或 Quetelet 指数(kg/m^2)，是最有用的指标。BMI 与用体密度法测定所得出的体脂的相关性为 0.75～0.8[7]。图 1 是测定 BMI 的计算图。与身高相应的理想 BMI 范围，在妇女可能随年龄的增长而稍有增加，但在男子并不如此[8]。根据这些观察，美国农业部和卫生部曾公布了一个对男、女较理想的体重表。BMI 也可以用于评价与超重有关的健康危害，并用于指导治疗。

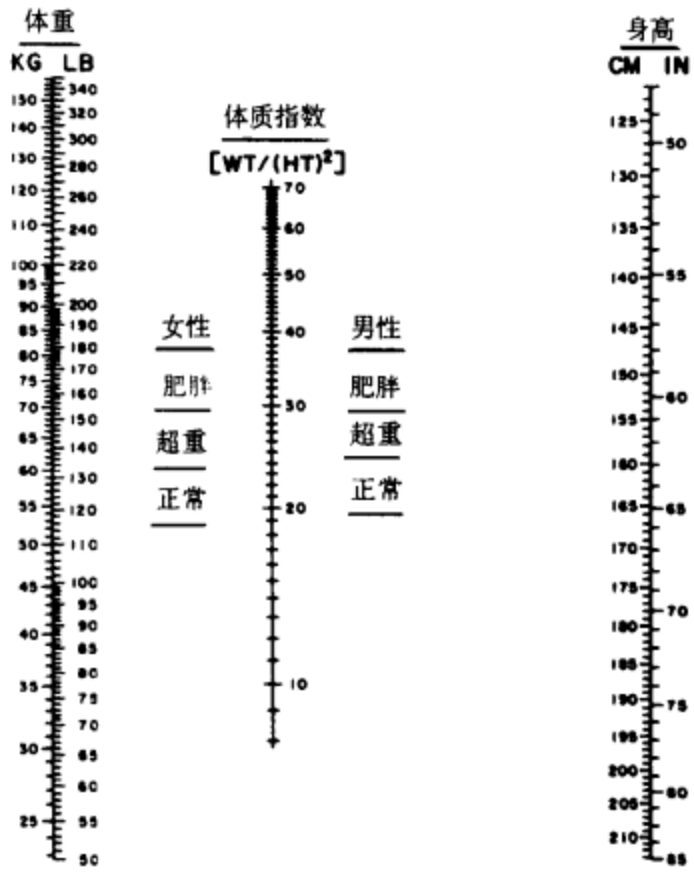


图 1 测量体质指数(BMI)的计算图。用直尺或其它直的边缘连接这张计算图左侧直线上以公斤或英磅指示的体重(不着衣)，和右侧直线上以厘米或英寸指示的身高(不穿鞋)。中间的标尺上以米制为单位的读数即为 BMI。(George A. Bray，1978 版权，经允许使用)

体脂的量或肥胖程度能以皮褶厚度来评价[3]。使用皮褶厚度时的一个问题是用于估计体脂的公式随年龄、性别和种族的不同而有差异。即使几个部位皮褶厚度测量值的总和不变，但体脂随年龄而增加[3]。这个发现提示，随着年龄增加，在皮下以外的其它部位的体脂增多。

腰围或腹围与臀围的比值可以指示脂肪的区域性分布，并已证明，在流行病学研究中以这些作为健康危险的指标是有价值的。腰围对个体的指导更实用[9]；如某人的腰围在正常男性或女性腰围分布的上 1/5，也就是说，处于最高的 20%中，则这个人患心脏病和糖尿病的危险性增加。

用同位素法、化学法和其它方法测量体成分

化学物质和同位素标记物都可以用于估计体水、体脂或体钾含量[3,10]。体密度的测量为测定体脂和无脂组织的量提供了一种有价值的定量方法(见表 1)。身体密度(body density)的测定是根据阿基米德原理，以浸在水中和出水后体重之差来计算的[3,7]。如果有合适的设备，这种技术并不难掌握，但它仍然是一种主要在实验研究中使用的方法。

整体电传导(total body electrical conductivity，TOBEC)也能用于定量测定瘦体质(lean body mass，LBM)和脂肪，因为这些组分对电磁波的传导能力有差别[11]。可是，进行这种试验的仪器很昂贵。一种比较便宜的测量体脂的仪器是生物电阻抗分析仪(bioelectrical impedance analysis，BIA)[12]。将两个电极板分别置于手和足来测定电阻抗值。由于阻抗值与体内含水的部分有关，可以利用公式来估计体脂的百分比，但有人担心这种方法的有效性。双能 X 射线仪(dual-energy x-ray)或双光子吸收仪(dual photon absorptiometer)可能是估计整体脂肪的最好方法。

与计算机相连的断层扫描法(computerized tomographic scans)和核磁共振扫描法(nuclear magnetic resonance scans)(见表 1)，可以定量估计局部的脂肪量，并得出腹腔内与腹腔外脂肪的比值[13]。用于皮肤表面的超声波会被皮下脂肪、肌肉和其它界面所反射，也可用来测量局部脂肪厚度[14]。最后是整体中子活化法(neutron activation)，通过体内不同化学成分发射光谱的差别来鉴定这些成分[10,15]。这种方法很昂贵，只有少数几个研究中心有这种设备。

总而言之，测定体脂的方法有好几种。从实用的观点，有三种方法最有用。测量体重和身高，最好以 BMI 来表示，可以估计超重的程度。在可能的条件下，双能 X 射线吸收法是提供整体脂肪量的最佳方法。测定腰围对估计脂肪的区域性分布最为实用，也可用肩胛下皮褶厚度。

图 2 描述正常体重(70 kg)和肥胖(100 kg)男性及正常体重(55 kg)和肥胖(85 kg)女性的脂肪与非脂肪成分的比例。肥胖者多余的 30 kg 体重，大约比正常体重高 50%，但体内能量贮存(脂肪)的增加达

到正常值的 200%。

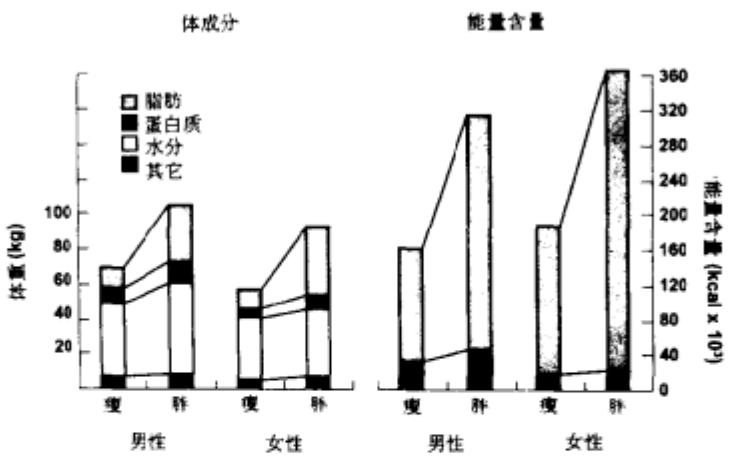


图 2　肥胖者的体成分。以脂肪、蛋白质、水分和其它成分的百分数表示。在每组的左侧是正常的 70 kg 男性和 55 kg 的女性，而右侧是超重 30 kg 的肥胖者。在右侧的柱状图表示脂肪和蛋白质占身体能量贮存的百分数。(Georgl A. Bray，1987 版权，经允许使用。)

肥胖的发生率

在出生时人体脂肪约占 12%；除鲸鱼外，人比其它哺乳动物的脂肪都高。在新生儿期，体脂迅速增加，在 6 月龄时达高峰，大约占 25%；然后在青春期前下降到 15%～18%[6]。在青春期，女性的脂肪百分比显著增加，而男性则显著下降。达 18 岁时，男性脂肪占 15%～18%，女性占 20%～25%。在青春期以后，男、女性的脂肪量均增加，在成年期升高到体重的 30%～40%。在 20～50 岁间，男性的脂肪量约增加一倍，女性约增加 50%，而全身体重只增加 10%～15%，表明瘦体质有所减少[3]。

据美国国家卫生统计中心估计，美国人的肥胖发生率为 35%[16]。黑人和拉丁美洲裔妇女的超重百分率比白人妇女高，但这种种族间差异在男性中比较不明显。男、女性的超重率均随增龄而增加，在过去 10 年间上升得很快(图 3)[16]。

体脂的百分率受体力活动水平影响[17]。在体力锻炼时，通常体脂减少而瘦体质增加。可是在锻炼结束后，这个过程逆转。有可能在发生这种体脂与瘦体质之间的转变的同时体重不变；但如果在成年期维持有规律的活动，则能预防体脂增加。在减重后，最易看出运动的价值[18]。图 4 说明一项体重下降与运动之间关系的研究：在膳食基础上再增加运动对体

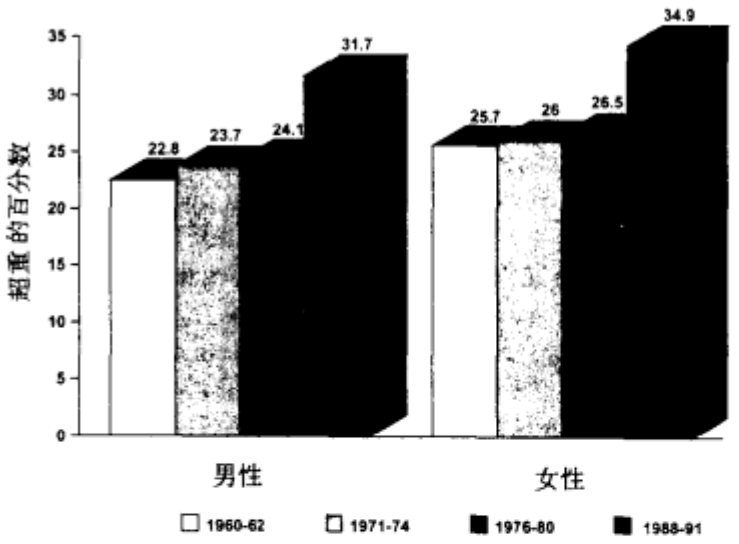


图 3　肥胖的发生率情况。根据美国卫生统计中心(National Center for Health Statistics)的数据表明在过去 30 年间肥胖的发生率增加，尤以过去 10 年中升高更多。(根据 Kuczmarski[14]等的数据重新绘制)。

重下降没有多大影响。可是，在 18 个月的随访中发现，继续坚持运动的男性几乎都能维持所减的体重，而停止运动者体重增加。

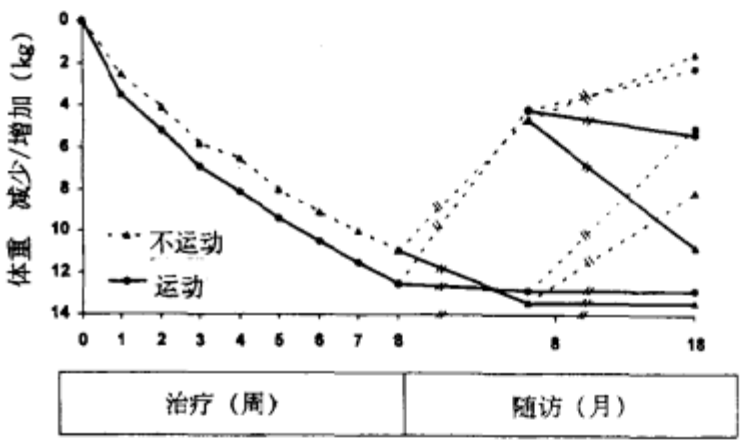


图 4　体重下降与运动的关系。限食或限食加运动组的受试者在最初 8 个月中的体重下降方面没有差别。在此以后，坚持运动者比不坚持运动者的体重维持得更好。停止运动者的体重重新增加或有恢复到以前体重的倾向。在随访中，进行非指导性运动的受试者体重下降。

社会经济状况对肥胖的发生也起重要作用。较低社会阶层妇女的肥胖率是上层社会妇女的 12 倍。在男性中，社会阶层和种族与超重的关系较不明显。

美国人是世界上最胖的人群之一。对北美人的肥胖率较高有三种解释。首先，拥有汽车者的比例高，并用大量时间看电视，因此比其它国家的人消耗的能量少。第二，在膳食的质和量上有差别。第三，在北美以外地区的人吸烟率高可能解释其肥胖率较低。

肥胖的发病机制

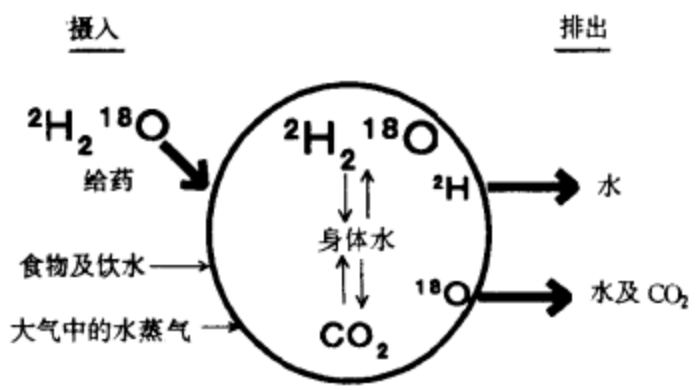
营养素不平衡与进食 肥胖是一种营养素不平衡的表现，因为多余的食物被转化为脂肪后贮存，而不是用于能量消耗和代谢。是否胖人摄入能量比瘦人多呢？对这个问题的回答是肯定的。可是，根据横断面和纵向调查所测定的食物摄取量，其答案是否定的。这种明显的差别已可以用双标记水法测定能量消耗来加以解决。结果表明，肥胖者和瘦人都隐瞒了他们的食物摄取量[19]。图 5 的左侧表示给受试者的双标记水($^2H_2{}^{18}O$)。图 5 的右侧表明氘(^2H)仅能以水的形式排出，但^{18}O 则能以 $C^{18}O_2$ 和 $H_2{}^{18}O$ 形式排出。于是^{18}O 比^2H 丢失得更快，而其消失速度的差别与 $(O)_2$ 的产生成比例(见图 5 下面的线图)。第一次测定氘和^{18}O 是在数小时内，第二次测定是在 7～14 天后(见图 5 说明)。如果已知呼吸商，就能可靠地估计能量消耗。用这种技术测定一组肥胖的和瘦的受试者，其结果见图 6[20]。在所研究的三组人群中，肥胖者的总能量消耗高于瘦的受试者。当与所报告的食物摄取量相比较时，发现肥胖和非肥胖者对能量摄入量的报告值分别偏低 20%～25%和10%～30%。

能量的需要随年龄增长而下降。于是，当一个人到老年时，为了维持体重，食物的摄取量应当相应地减少。图 7 表示三项调查中的膳食能量摄入[3]。在 20 多岁时能量摄入最高，以后男、女性的摄入量均逐渐下降。因此，在老年期体重和体脂的增加不能归诸于营养素摄入量增加，而必定是与能量消耗明显减少有关。

对食物摄取量的直接观察表明，肥胖者比瘦者所挑选的或吃的一餐食物量较大。Stunkard 和 Kaplan[21]在对挑选食物的研究中发现，在同一自然居住条件下，平日一餐食物量的多少比较一致。一餐食物中能量的多少受进餐地点的影响很大。在不同地点所选食物的量各不相同，因此，人们选择吃多少主要受其进食地点的影响。例如，在食堂进餐就吃得多。

总而言之，这些数据清楚表明肥胖者的能量消耗较瘦者高，从而其食物摄入量也较多。对肥胖者的直接观察支持肥胖者选择和进食较多食物的结论，并且肥胖者比正常体重者吃得较快。成年期体重的增加可能是由于能量消耗降低而不是食物摄入量增加，而食物摄入量实际上随年龄的增长而减少[22]。

能量消耗 图 8 列出了各种能量消耗。基础(休息)代谢率是指在休息状态下身体的总能量需要，受年龄、性别、体重、药物、气候和遗传影响[23]。它大约占 70%的总能量消耗。用体重进行校正后，婴儿的能量消耗率最高，儿童期逐渐下降，成年后期每十年大约减少 2%。与身高和体重相同的男性相比，女性的代谢率较低，主要是由于女性的体脂较多[24,25]。休息代谢率(resting metabolic rate)与无脂体质(fat-free body mass)的相关性最强，但也与体表面积和总体重有密切关系，因热量的丢失与皮肤的表面积有关。用代谢室[26,27]和双标记水法测定，发现体重较重或瘦体质(lean body mass)较多者的代谢率较高。



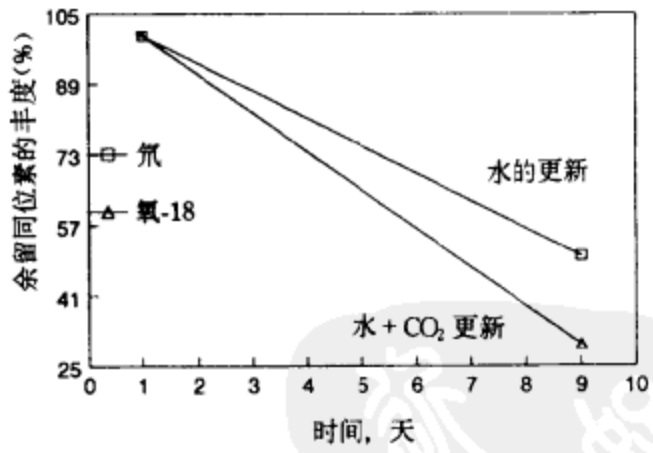


图 5 双标记水模型。给受试者^{18}O 和^2H 标记的水，在与体水平衡后，取血、唾液和尿样测定^{18}O 与^2H 的比率。在 7～14 天后采取第二份样品，用于第二次测定其比率。从总的比率变化可以计算出每日的能量消耗。

代谢率有家族性倾向。如果家庭中有一个人的能量消耗低于中位数，则其他成员也容易低于中位数[28]。凡是瘦体质较少并休息代谢率较低者，可以推

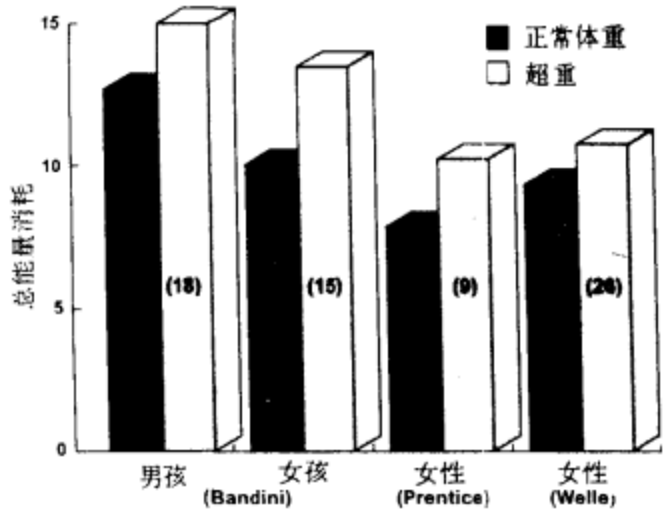


图6 能量消耗与进食量。每天的总能量消耗用双标记水法测定，而进食量用标准方法测定。肥胖组所报告的进食量差不多少了50%。美国农业部(USDA)；脂肪研究临床研究所(LRC)；美国第一次全国健康与营养调查(HANES-1)。(根据Welle等的数据重新绘制)

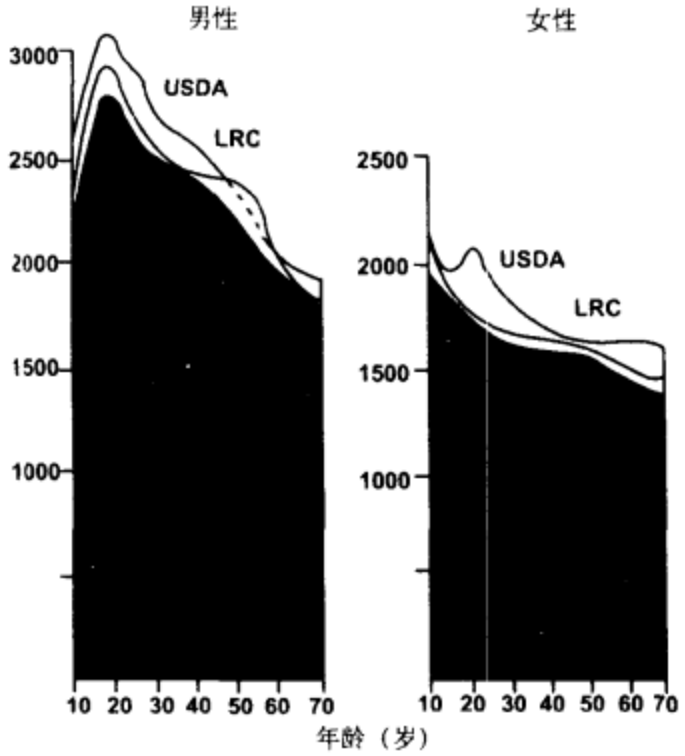


图7 进食量与年龄的关系。按年龄将三项研究中的男、女进食量数据作图。

测其体力活动量较低，体脂较高，并有变胖的可能性。

体力活动与肥胖的关系可以通过在实验室研究或在自然环境中进行观察。脚踏车和转轮测力计是在实验室中检查肥胖者肌肉运动效能的主要工具。肥胖者和瘦人将能量释放用于肌肉收缩的效能大约为30%[30]。也就是说，使测力计上飞轮旋转所作的功占所消耗能量的30%。于是不能证明中等或重度肥胖者将代谢能量用于肌肉收缩的功能异常[31]。

研究能量消耗的第二种方法是观察。经常观察到肥胖者比正常体重者活动较少。可是，自发的活动量低并不一定表示能量消耗少，因为超重者作任何活动所消耗的能量较多。

据报道，正常体重者逐渐增加体力活动时，其食物摄入量也增加[33]。可是，肥胖者改变体力活动水平时，对食物摄入量的影响较小[32]。于是瘦人的体力活动水平可以调节食物的摄入量和体脂。如果这个调节系统发生紊乱，则可能对肥胖的发展起关键作用。

进餐时代谢率增加，然后恢复到正常。这个过程通常需要几个小时，这时能量消耗的增加大约是进食的食物总能量的10%～15%。对这种进餐后的生热反应可以用交感神经系统活动增强来解释，这种作用表现为对棕色脂肪组织或肌肉的活性[34]。如果这个解释正确，则肥胖者的交感神经活性比瘦者低，使代谢效率增加，从而使能量贮存而不是被燃烧。在许多试验中看到肥胖的人和实验动物的交感神经系统对棕色脂肪组织的活性降低，这也可以解释为什么肥胖者体力活动增加而食物摄取量并不显著减少[31]。

若把对食物的生热反应改变使体内贮存过多热量作为发生肥胖的机制，这一概念引起了人们的兴趣和争论[35~37]。有些研究表明胖人和瘦人进餐后所产生的能量有差别，但另一些研究又看不到这种差别。这种结果的不同可能与进餐量的大小、记录摄入量的方法、食物的可口性和受试者是否有糖耐量异常有关[36]。Golay研究了55名有不同程度肥胖和糖耐量受损的受试者，包括隐性糖尿病患者。结果发现肥胖的非糖尿病受试者和有糖耐量受损者在进餐后能量消耗的增加显著低于正常志愿者。另一方面，肥胖的糖尿病受试者比正常体重的或肥胖的非糖尿病者的反应要弱。生热反应的程度与血循环中胰岛素水平之间呈负相关。葡萄糖的生热作用可以部分地被心得安(一种β-受体阻滞剂)所阻滞。这部分由膳食引起的生热作用称为机能上的(facultative)生热作用。这些数据提示肥胖者对进食的生热反应受损；而胰腺释放胰岛素系统的超前分泌反应(anticipatory secretory response)，即脑象反应，可能是与这种改变有关的一种机制。肥胖者体重下降后对进餐的生热反应也下降，为这种假说提供了进一步的证据。

脂肪组织 90%以上的体内能量以甘油三酯的

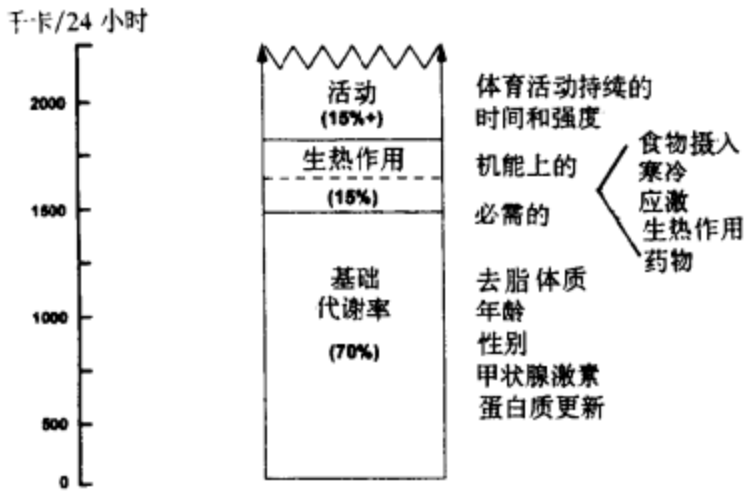


图 8 能量消耗的组成。可划分为基础能量需要，食物生热作用和活动量。这是根据需要量为 2500 kcal/d 者进行估计。上端是开放的，表明活动量不同，而且正常人是可以增加的。可是，这种成分约占每天总能量消耗的 30%。

形式在脂肪组织 内贮存[3,38]。蛋白质所提供的能量很重要，但量较少。糖元在体内的贮存量较少，但在运动时或短期禁食时是提供葡萄糖的关键性来源。

脂肪组织有许多功能，但最明显的功能是以甘油三酯形式贮存脂肪酸，并释放这些脂肪酸作为代谢的燃料。脂肪细胞也可作为体内能量贮存的信息来源。甘油三酯贮存于脂肪细胞；在身体的不同部位，脂肪细胞数和细胞大小不同。妇女臀部的脂肪细胞一般比男子多。在儿童期开始肥胖者的脂肪细胞数增加[39]。在出生后的最初几个月中，脂肪的贮存主要是使原有的脂肪细胞增大。到 1 岁末时，脂肪细胞的大小几乎增大一倍，但无论是已变胖或未变胖的儿童的细胞总数并无变化[39]。瘦的儿童在 1 岁后脂肪细胞变小，而胖的儿童则在整个儿童期保留其在 1 岁时所发育的大的脂肪细胞。在以后的生长发育期，脂肪细胞数增多，一直到青年期才停止。肥胖儿比瘦儿脂肪细胞数的增加快，在 10～12 岁时接近成人水平[39]。现有的证据表明，青春期以后体脂贮存量的急性变化主要是原有的脂肪细胞增大，而细胞总数几乎无改变。体重突然减轻可能主要由于脂肪细胞变小。可是近来的证据提示，在成年期脂肪细胞数也可能有改变[40]。长期体脂增加可能导致脂肪细胞数增加；相反，长期体脂减少也能可使脂肪细胞数减少[40]。这一新发现尚待证实。

脂肪细胞的大小、数目和分布在对肥胖的分类和对不同治疗方法的预后估计是有用的[41]。超过理想体重75%的肥胖者几乎都有脂肪细胞数增加，而中等度超重者可能有细胞数增多，但更可能只有细胞增大(肥大性肥胖)。在成功的肥胖的膳食治疗中，细胞增多性肥胖者比细胞肥大性肥胖者体重减轻所需时间较短，并且体重的再增加较快。

脂肪组织也产生和释放一些物质[41]。第一种是脂素(adipsin)，这是一种丝氨酸蛋白水解酶(serine protease)，在血栓形成的旁路中起补体 D 的作用。脂肪细胞也产生和分泌细胞因子(cytokines)；组织坏死因子-α 是其中的一种，有人提出它是一种胰岛素反应的调节因子[42]。脂肪组织也产生血管紧张肽原(angiolensinogen)。最近发现至少在一种遗传性肥胖中，脂肪组织是产生一种与肥胖有关蛋白质的主要部位。

与超重有关的健康危险因素

超重与健康危险因素 有几项前瞻性和回顾性研究评价了超重对健康的影响。从人寿保险业、美国癌症学会和在挪威进行的 750 000 以上受试者的研究中都得出类似结果，并与许多较小的(但不是所有的)前瞻性研究结果相符合[43~47]。BMI 值与过高的死亡率之间的总的关系列于图 9，这是用美国癌症学会的资料[44]，将不同的 BMI 值与相应的死亡率作图。这些数据表现为一种 J 形曲线，男性和女性的最低死亡率相当于 BMI 为 22～25kg/m^2。在这个 BMI 范围之上或之下的死亡率都增加。BMI 为 30kg/m^2 的人死亡率明显增加，而在 BMI 接近 40kg/m^2 时，曲线的上升趋势更陡。当 BMI 下降到低于 20kg/m^2 时，死亡率也增加。

脂肪分布与健康危害 对与超重有关的健康危害的了解主要来自对体脂分布的测量数据。脂肪的分布有两种类型：(1)腹部的、雄性的、上身性的或男性型；以及(2)雌性的、下身性的或女性型。在 19 世纪 40 年代后期，Vague[48]提出以腹部脂肪为主的肥胖者患糖尿病和心血管病的危险可能增加。30 多年以来，有五项前瞻性研究检验了脂肪分布与患病率和死亡率的关系，结果证实了这个预测[49~53]。无论是以腰围与臀围的比值，或以多处皮褶厚度来合并表示脂肪的分布，所有的研究都发现上身型肥胖者的死亡危险增加，或其糖尿病、高血压、心脏病发作和脑卒中的危险增加。脂肪分布是比超重本身对患病率和死亡率更重要的危险因素，其相对危险比

值 ≥2。

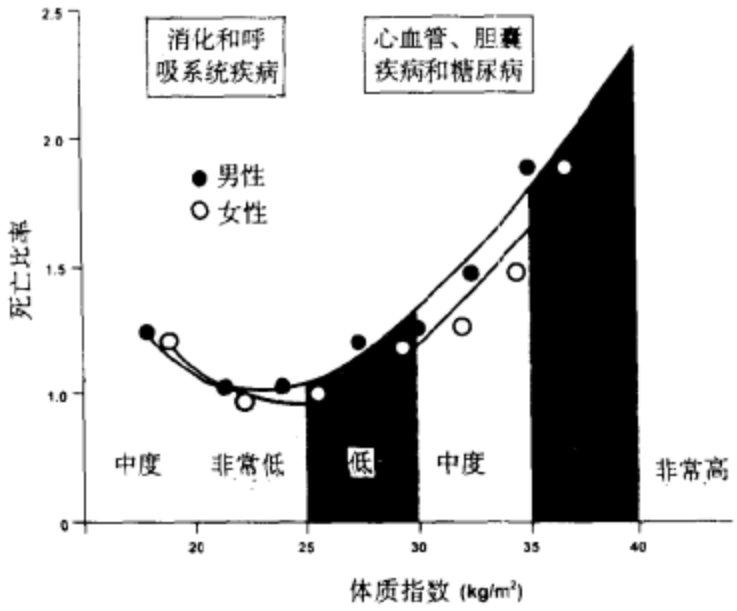


图 9 死亡比率与 BMI。用美国癌症学会研究的数据作图表明男、女的 BMI 与各种死亡率之间的关系。在 BMI＜20kg/m²和＞25kg/m² 时，死亡率相对增加。该图列出了这种死亡率增加的主要原因，并将 BMI 按不同危险水平分组。(摘自参考文献 44，George A Bray，1987 版权，经允许使用)

除上述前瞻性研究结果外，横断面的研究也表明，在男性和女性中，对葡萄糖不耐受、对胰岛素有抵抗性、血压升高和血脂升高的发生率，都与腹部脂肪或上身脂肪的增加成正相关[9,54]。腹部脂肪增多也可以预示妇女发生乳腺癌的危险[55]。有人提出腹部的或雄性的脂肪分布模式可能表示有代谢活性的腹腔内脂肪细胞的大小或/和数目增加。这些脂肪细胞把游离脂肪酸直接释放到门静脉循环，从而可能干扰肝中胰岛素的清除，以致影响各种代谢过程。最近有两篇有意义的文章，一篇来自日本、另一篇来自 Framingham 研究，用危险度估计来确定相对患病率，发现最适当的 BMI 值是 27，与以前用死亡率来估计者非常接近[56,57]。

肥胖与器官功能：心血管系统 高血压与肥胖的关系已广为人知。测血压时，用一条能环绕 75% 上臂的宽带是非常重要的，因窄小的带子可能人为地升高血压。可是，用间接听诊法测量血压，即使由于技术上的限制，已得到的数据几乎一致表明体重与血压间以及脂肪分布与血压间有重要关系[58]。上身性肥胖与血压进一步升高有关[59]。

血压的升高可能由于周围动脉的阻力增加。在体重减少的过程中或以后，血压常常下降。即使血压正常，肥胖也能增加心脏的工作负担[60]，体重下降也减轻心脏的负荷。据报道肥胖可引起心肌病，并伴有充血性心力衰竭。

糖尿病 肥胖显然可加重糖尿病的发展，而降低体重看来可以减少这种病的危险性。腹部脂肪增多和体重增加可加重糖尿病的危险性(图 10)[61]。随着体重的下降，葡萄糖耐量改善，胰岛素分泌减少，胰岛素抵抗性减轻[62]。

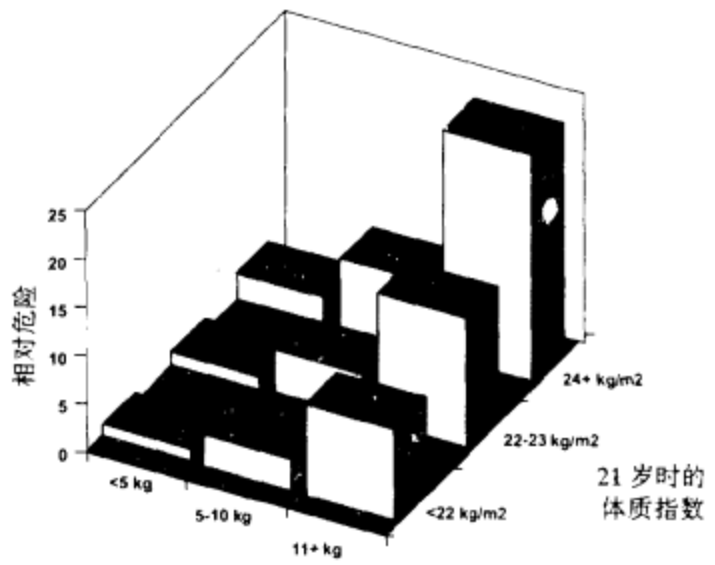


图 10 体重改变对糖尿病危险性的影响。在对卫生专业人员的研究中发现 BMI 较高和体重增长都使发生糖尿病的危险性增加。(用 Chan 等[61]的数据重新绘制)

胆囊病 几项研究证明了肥胖与胆囊病有联系[3,63]。20～30 岁肥胖妇女与正常体重妇女相比，发生胆囊病的危险增加达 6 倍。到 60 岁时，肥胖妇女中差不多有 1/3 可能发生胆囊病[3]。胆囊病与脂肪分布的关系也很明显。这种患胆石症的倾向可能是由于肥胖者的胆固醇合成增加。大约每增加 1 公斤贮存脂肪，胆固醇合成每天就可增加 20 mg，从而导致胆汁排出的胆固醇增加，产生一种含胆固醇更高的胆汁，使患胆石症的危险性增加[3]。

肺功能 大多数肥胖者的肺功能测定值正常[64,65]。只有极度肥胖者有明显的贮备容积减少和动脉的氧饱和度降低。肥胖病人最重要的肺部问题是梗阻性睡眠呼吸暂停和肥胖性低通气量综合征：这些情况虽不常见，但主要可见于过度肥胖者。文献中愈来愈多的证据表明这些病人的睡眠呼吸暂停与咽部脂肪有关。其治疗方法包括连续给呼吸道正压和减轻体重。

内分泌和代谢的改变 肥胖者生长激素浓度基

本正常或减少；24 小时频繁多次采样的生长激素浓度累积值与 BMI 呈负相关[66]。胰岛素引起的低血糖通常刺激生长激素增加，但在肥胖病人这种反应比较迟钝[6,67]。

营养因素对于血中三碘甲腺原氨酸浓度的影响似乎比体重更为重要[68]。在禁食和严格限制能量摄入时，血清总甲状腺素(T_4)水平仍然正常，但血清总三碘甲腺原氨酸(T_3)浓度下降，而反向 T_3 增加。与禁食时相反，肥胖和瘦者在营养过多时伴有血清 T_3 增加和反向 T_3 下降[68]。

单纯肥胖者仍保留昼间皮质醇(cortisol)的变化节律[3,66]，但下午的值可能高于正常。妇女的皮质醇与超重程度有小而显著的负相关，但与男子的无相关。半夜服用 1mg 地塞米松(dexamethasone)，次晨测血浆可的松或 24 小时尿游离皮质醇，是区别肥胖与库兴(Cushing)综合征的最好筛选方法。只有少数人不能用这种试验鉴别，而需要用更复杂的方法来排除 Cushing 综合征的可能性。

肥胖男性的血浆睾丸酮浓度降低[3]。这种总睾丸酮的减少伴随性激素结合球蛋白减少，导致中等肥胖者游离睾丸酮的浓度正常[69]。可是极度肥胖男子的游离睾丸酮浓度也可能下降。

肥胖女孩的月经初潮年龄比正常体重女孩早[3]。对这种现象的一种解释是已知在达到某一临界体重水平时即开始月经；在儿童期的后期生长速度加快，进入这种临界体重范围就开始了青春期。由于肥胖女孩生长较快，与正常体重女孩相比，肥胖女孩在较小的年龄时即达到这种临界体重，因此通常在较小年龄时即开始月经。肥胖病病人通常表现为月经周期的规律性降低和月经异常的频率增加。在一项研究中发现，43%有月经失调的妇女是超重的[70]。肥胖妇女闭经也较早。

减肥是否能改善健康状况？ 保险公司和 Framingham 研究提供的数据表明减重可能有利于健康[43,71]。减肥成功和维持较低体重的男性和女性，其死亡率可减低到根据人寿保险统计的相应年龄、性别的正常死亡率范围以内。从美国麻省的 Framingham 得到的数据表明，男子的相对体重减少 10%，则血清葡萄糖下降0.14 mmol/L，血清胆固醇下降 0.292 mmol/L，收缩压下降 6.6 mm Hg，以及血清尿酸下降 19.6 mmol/L[71]。根据这些数据，估计男性体重每下降 10%，可使冠状动脉疾病的发生率下降 20%。

肥胖的临床类型

肥胖的遗传因素 40 多年前已在动物中确定了肥胖的遗传性[34]。通过克隆黄小鼠和肥胖(ob/ob)小鼠的有关基因，和在膳食和基因相互作用产生的膳食性肥胖中确定几种其它染色体的定位，推动了这一研究领域的进展[2,72,73]。

在人类的肥胖中，遗传因素表现在两个方面。第一，有一种罕见的畸形肥胖，其中遗传因素最重要。第二，有一种遗传基质，与环境因素相互作用而发生肥胖。畸形肥胖的种类列于表 2[74]。这种肥胖者中大多数仅有中度肥胖，但也有的肥胖很明显，特别是有 Prader-Willi 综合征者。这种肥胖有隐性和显性遗传型。有半数或稍多的 Prader-Willi 综合征病例，在染色体 15 的短臂有易位或缺失[75]。

研究表明肥胖有家族性，但这些研究没有把环境因素与遗传因素截然分开[2]。用领养的或双胞胎儿童进行的研究可将二者加以区分。在丹麦领养记录中的 800 名被领养者，表明他们与养父母的 BMI 之间没有相关。而生物学双亲的 BMI 与其子女的体重增长有直接关系。这些数据提示遗传因素在发生肥胖的危险中起重要作用，并与对大多数(但不是全部)过继儿童的研究结果相同。

遗传与环境因素在肥胖发展中的相互作用方面，最肯定的证据来自对双胞胎的体重研究[2,76,77,78]。单卵双胞胎的遗传物质相同，而双卵双胞胎的遗传差异性如同兄弟姐妹一样，或二者都有。但单卵双胞胎在环境方面的接近性，可以用来研究这些双胞胎与其他兄弟姊妹，以及与更远的亲属的关系，以评价遗传因素对肥胖的影响。Stunkard[77]用 BMI 作为肥胖的指标，比较了美国科学院的双胞胎记录中的 1974 对男性单卵双胞胎和 2097 对男性双卵双胞胎。结果发现单卵双胞胎比双卵双胞胎的体重相关性高，肥胖的遗传性计算表明，BMI 差异中的 2/3 应归因于遗传因素。

表2 肥胖综合征-性腺机能减退与智力障碍的比较

特征	综合征				
	Prader-Willi	Bardet-Biedl	Ahlstrom	Cohen	Carpenter
遗传	散在发生，2/3有染色体15缺陷	常染色体隐性	常染色体隐性	可能是常染色体隐性	常染色体隐性
身材	矮小	正常，偶有矮小	正常，偶有矮小	矮小或高大	正常
肥胖	普遍性的，中等至严重，1～3岁开始	普遍性的，较早开始，1～2岁	躯干，较早开始、2～5岁	躯干，儿童中期，5岁	躯干，臀部
颅面	双前额直径窄 杏形眼 斜视 V形嘴 高-弓形腭	不明显	不明显	高鼻梁 弓形腭 张口 人中短	尖头 平鼻梁 高弓形腭
肢体	手足小 张力低	多指(趾)	无异常	张力低 手足窄	多指(趾) 连指(趾) 膝外翻
生殖状态	Ⅰ°性腺机能减退	Ⅰ°性腺机能减退	仅男性有性腺机能减退	生殖功能正常或促性腺激素分泌不足的性腺机能减退	Ⅰ°性腺机能减退
其它特征	牙釉质发育不良，饮食亢进，脾气暴躁，鼻音			耳发育异常 青春期延迟	
智力障碍	轻至中度		智商正常	中度	轻度

Buard及其同事[78]测定了有不同遗传关系的各组个体的皮褶厚度和总体脂，其中包括单卵双胞胎和双卵双胞胎。在领养子女中相关性很低，可是有生物学关系的子女的相关性较高，并且如预期的那样，单卵双胞胎的相关性最高。对各种变量的相关性，有生物学关系的子女比双卵双胞胎较弱，虽然这两组的遗传变异性相同。此结果提示环境对双卵双胞胎的影响，而这种影响不存在于他们的生物学兄弟姊妹之间。用一种称为路径分析(path analysis)的技术，根据这些体脂和BMI的遗传或非遗传成分的数据，分成可传递的(transmissible)和不可传递的遗传因子(图11)。大约60%的体脂分布是不可传递的，而约30%是可传递的。

总而言之，在人类肥胖的遗传传递中，涉及单基因的和多基因的遗传。最佳的估计认为，在决定总的身体脂肪中，遗传因素不如环境因素重要。但遗传因素对决定体脂的分布更为重要。

肥胖的分类 肥胖至少可按三种方法分类：按脂肪组织的解剖特点和区域性分布、按病因、和按肥胖的功能特征分类。

肥胖的解剖分类是根据脂肪细胞数和脂肪的分布。在许多始于儿童期的肥胖者，脂肪细胞数可能增加2～4倍(正常范围＝20～60×10^9脂肪细胞)。脂肪细胞数增加者属于多细胞性肥胖。这与另一种脂肪细胞数正常，但细胞大小增大的肥胖有区别。一般肥胖均为脂肪细胞增大，但仅有少数几种类型的肥胖者的脂肪细胞数增多。

肥胖也可根据体脂的分布来分类，而在体脂的分布中遗传因素起决定性作用[79]。上身性肥胖的男性和女性患心血管疾病、糖尿病和高血压的危险性都增加。另一方面，下身性肥胖者的这些危险性较低。

肥胖有许多原因。内分泌疾病可致肥胖，但这种病人较少见[3]。此外，内分泌疾病通常只使体脂少量增加；由胰岛细胞瘤或注入过量胰岛素所产生的胰岛素过高症可导致进食和脂肪贮留增加，但这种影响通常只有中等度。库兴综合征患者由皮质醇分泌增加所致的肥胖比较明显。甲状腺机能过低也可发生肥胖。最后，体脂分布的异常也见于性腺机能减退者。

人类的下丘脑性肥胖是一种罕见的综合征[80]，

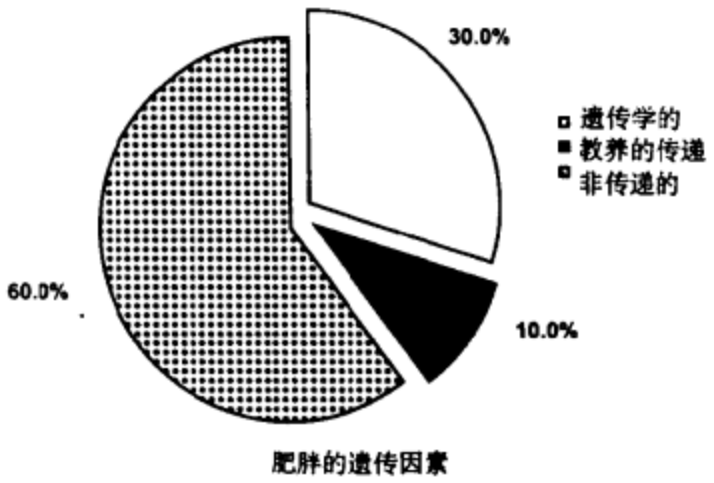


图 11 肥胖的遗传因素。无脂体质的量(fat-free mass)和皮下脂肪与脂肪总量比例的遗传学和非遗传学传递作用

但造成下丘脑的腹侧正中区损伤的动物常可以有把握地产生肥胖。这个区域主要负责综合能量贮存信息和调节自主神经系统功能。据报道，人类的下丘脑性肥胖可在以下情况产生。产生下丘脑损害的主要因素是外伤、恶性肿瘤和炎症性疾病。伴随这种综合征的症状和体征，包括与颅内压、内分泌改变和多种神经性和生理性失调有关的表现。治疗这种综合征需要治疗其原发疾病，并给以适当的内分泌支持。

缺乏体力活动对肥胖的发生起重要作用[18]。通过严格限制大鼠体力活动可以产生全身性肥胖。在现代富裕社会中，节约能量的设施也可以减少机体的能量消耗，从而容易变胖[3]。

膳食是肥胖的另一种原因，这在实验动物中特别明显，但对人的肥胖可能也起一定作用[81]。当给啮齿动物吃高脂肪膳食，饮含蔗糖的溶液，或吃快餐式的膳食，大多数动物品系不能适当调节能量平衡，而摄入比维持体重所需更多的能量。为了维持营养素平衡(即保持脂肪和碳水化物在体内恒定贮存)，膳食中脂肪与碳水化物的比例，Flatt[81]称之为食物商(FQ)，必需与呼吸商(RQ)相等：

FQ＝RQ　脂肪平衡＝0

FQ ＞ RQ　脂肪负平衡

FQ ＜ RQ　脂肪正平衡

如果 FQ 高于 RQ，即是体内燃烧的脂肪比摄入的多，则体脂会减少。相反，如果 FQ 小于 RQ，脂肪为正平衡，则使体脂增加。这就推导出我们应吃什么样的碳水化物。膳食中的碳水化物、脂肪和蛋白质的关系以图 12 表示。每日摄入碳水化物的量与体内贮存的量几乎相等。另一方面，脂肪和蛋白质的摄入量仅为体内贮存量的一小部分。因而膳食对碳水化物贮存量调节的影响比对脂肪或蛋白质贮存量的影响更大。最近的流行病学数据表明，当膳食脂肪含量高时，超重的可能性较大。

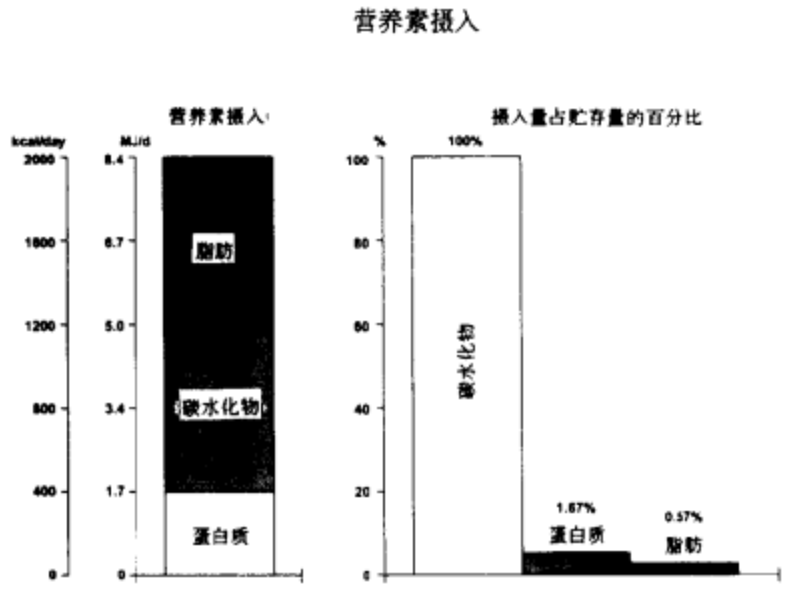


图 12 营养素摄入量与体内的贮存量。每天摄入碳水化物的量接近于体内碳水化物的贮存量。脂肪和蛋白质的摄入量只占这些营养素体内贮存量的一小部分。

治疗的目标和现实性 治疗有体重问题的人与治疗其它慢性疾病患者有许多类似之处(表 3)。例如，高血压病可以用现有的药物进行有效的治疗。可是，由于治疗的副作用，和有些需要治疗的病人没有明显高血压症状，包括有些人不愿寻找医药帮助，一旦开了处方也不能坚持治疗，而造成治疗失败，以及由于某些药物的副作用而终止治疗。肥胖的治疗也有类似问题。

表 3 肥胖病的现实情况

肥胖是一种慢性病，其患病率正在增加。
它有许多原因，但治愈者很少。
体重增加使健康危险等增加。
内脏的上身性肥胖比下身性肥胖危害更大。
肥胖是一种受歧视的情况。
在安非他命(Amphetamine)治疗无效的情况下，药物治疗处于困境。
只要坚持治疗就能有效。
因药物和其它治疗不起作用，停用后重新变胖很常见。

此外，对超重个体的治疗往往是治标性的而不是治愈性的。根据现有的知识，通常不能治愈肥胖；因为用于肥胖的大多数治疗方法在治疗终止后其效果不能坚持。一个简单的例子是阑尾切除；病人因外

科手术切除有病的阑尾而被治愈。超重病人的治疗得到相似的结果是罕见的。对主要症状为肥胖的库兴综合征的治疗有效是一个例子。可是对大多数肥胖病例而言，我们正在寻找姑息和减轻症状的方法，而不是治愈的方法。

肥胖治疗的第三种现实情况是已经丢失的体重又再恢复增加。用各种治疗计划已减重的病人中，大部分人不能维持这种业已减少了的体重。有些人提出证明能减肥成功的方法，包括第一周的减重，经常和有规律地参加减肥计划，以及本人对控制体重有信心。可是，在开始治疗时就能预见成功者，还需要有更多的知识。

肥胖治疗的第四种现实情况是其费用。每年花费 300 亿以上美元来控制体重增长或减肥，其中50%以上的花费用于减肥食品(200 亿美元)。其余费用则分配在其它几个方面。在下面的讨论中，我们将要评价各种控制体重方法的价格和效果。

与肥胖有关的危险因素的评价 因为所有的治疗都有些危险性，所以确定进行肥胖治疗是否适当，以及应当用哪种治疗方法，首先要对与肥胖病有关的危险因素进行评价。有两个独立的变量能用于评价这种危险。第一是与体重偏离正常的程度有关的危险性。低体重者患呼吸道疾病、结核、消化性疾病和某些癌症的危险性增加(见图 9)。另一方面，超重者易患心血管病、胆囊病、高血压病和糖尿病。BMI 在20～25kg/m² 范围内者，其危险性不随体重增加而增加。当 BMI＜20kg/m² 或＞25kg/m² 时，危险性呈曲线型增加。根据超重的程度，BMI 为 25～30kg/m² 者为低危险性，BMI 为 30～35kg/m² 有中度危险性，BMI 为 35～40kg/m² 有高危险性，而 BMI 为 740kg/m² 者有极高度危险性。

体脂的分布对指示危险性是有用的，腹围愈大危险性愈高。在图 13 的计算图中提供了一种用总体脂(从 BMI 估计)和体脂分布的方法来决定由肥胖引起的相对危险性[82]。在任一 BMI 水平，随腹部脂肪增多，对健康的危害也增加。在图 13 中，可增加由超重所引起危险性的其它因素是：存在某些疾病(如糖尿病、高血压或高血脂症)，年龄＜40 岁而体重不断增长，男性。

对治疗的危险与效益的评价 对肥胖的治疗可按其相对危险性进行分类(图 14)。还能进一步按这些治疗方法是否影响营养素摄入或是否有能量丢失来区分。在定量的意义上，减少能量摄入的治疗方法

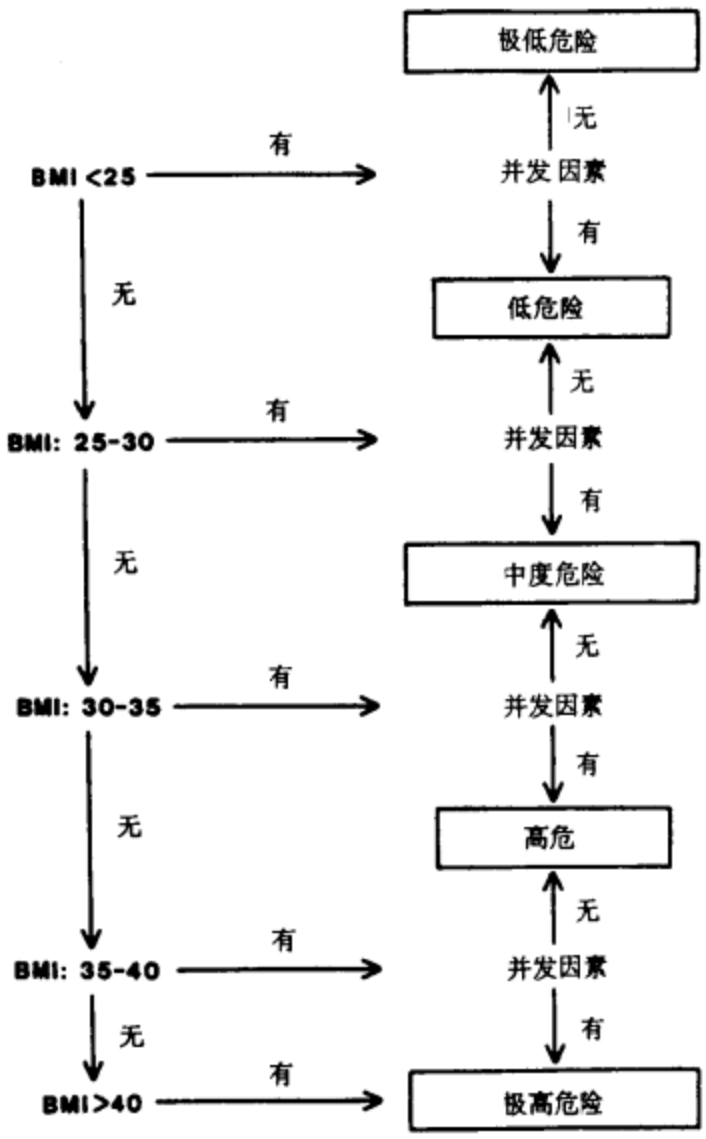


图 13 危险的分类计算图 病人首先根据 BMI 分类，然后按有无并发因素决定对健康危害的程度。并发因素包括腹-臀围比值(男，0.95，女，0.85)升高、糖尿病、高血压、高血脂症)、男性和年龄＜40 岁。

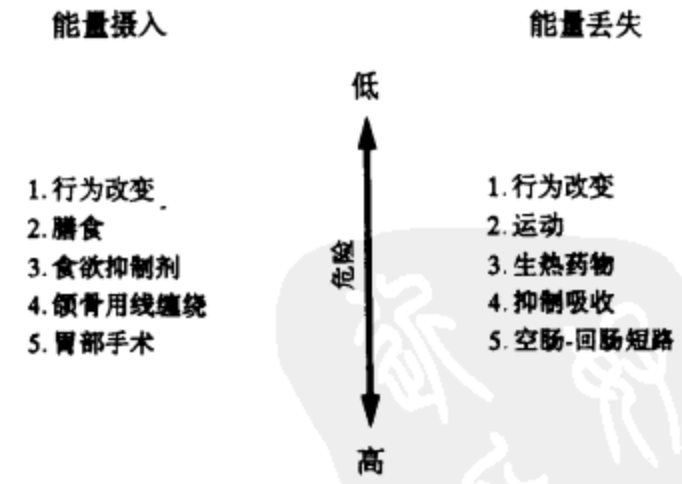


图 14 肥胖治疗与相对危险性。左侧的治疗方法影响能量摄入，而右侧的治疗方法可增加能量消耗或丢失。按估计的危险性顺序排列，低危险性放在顶部而高危险性放在底部。

比增加能量消耗更可能迅速减肥。由于营养素的能量都来自食物，我们能将能量摄入减到零(饥饿)。而能量消耗则与维持体温、修复组织及维持心脏及其它器官功能所需的最低限度的能量有关。于是，正常体重的成人单纯卧床和不从事任何体力活动可减少能量消耗到≈0.8 kcal/min (1150 kcal/d)。高强度体力活动能将能量消耗在 24 小时内增加 2～4 倍。因此，在减肥之初，减少食物摄取量是最有效的行动；而通过体力活动增加能量消耗在争取长期维持低体重方面特别有意义。

致谢：国家卫生研究院研究基金 DK 32 089 和 31 988 资助

参考文献

1. Blackburn GL, Kanders BS, eds (1994) Obesity. Pathophysiology, psychology and treatment. Chapman and Hall, New York
2. Bouchard C, ed (1993) The genetics of obesity. CRC Press, Boca Raton, FL
3. Bray GA (1989) Overweight and fat distribution—Basic consideration and clinical approaches. Dis Mon 7:451–537
4. Perri MG, Nezu AM, Viegener BJ (1992) Improving long-term management of obesity. Theory, research, and clinical guidelines. John Wiley & Sons, New York
5. Stunkard AJ, Wadden TA, eds (1992) Obesity. Theory and therapy, 2nd ed. Raven Press, New York
6. Bray GA (1976) The obese patient: major problems in internal medicine, 9th ed. WB Saunders, Philadelphia
7. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimuro N, Taylor HL (1972) Indices of relative weight and obesity. J Chronic Dis 25:329–343
8. National Research Council. Committee on Diet and Health (1989) Calories: total macronutrient intake, energy expenditure, and net energy stores. In Diet and health; implications for reducing chronic disease risk. National Academy Press, Washington, DC, pp 139–158
9. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al (1994) Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Cardiol 73:460–468
10. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB (1992) The 5-level model—a new approach to organizing body-composition research. Am J Clin Nutr 56:19–28
11. Lukaski HC (1987) Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. Am J Clin Nutr 46:537–556
12. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB (1988) Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. Am J Clin Nutr 47:7–14
13. Sjostrom L, Kvist H, Cederblad A, Tyler V (1986) Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40 K and tritium. Am J Physiol 250:E736–E745
14. Kuczmarski RJ, Fanelli MT, Koch GG (1987) Ultrasonic assessment of body composition in obese adults: overcoming the limitations of the skinfold caliper. Am J Clin Nutr 45:717–724
15. Cohn SH, Vartsky D, Yasumura S, et al (1980) Compartmental body composition based on total-body nitrogen, potassium, and calcium. Am J Physiol 239:E524–E530
16. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL (1994) Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA 272:205–211
17. Ballor DL, Keesey RE (1991) A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat-free mass in males and females. Int J Obes 15:717–726
18. Pavlou KN, Steffee WP, Lerman RH, Burrows BA (1985) Effects of dieting and exercise on lean body mass, oxygen uptake and strength. Med Sci Sports Exerc 17:466–471
19. Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, et al (1992) Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. N Engl J Med 327:1893–1898
20. Welle S, Forbes GB, Statt M, Barnard RR, Amatruda JM (1992) Energy expenditure under free-living conditions in normalweight and overweight women. Am J Clin Nutr 55:14–21
21. Stunkard AJ, Kaplan D (1977) Eating in public places: a review of reports of the direct observation of eating behavior. Int J Obes 1:89–101
22. Kromhout D (1983) Changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged men during 10 years of follow-up (the Zutphen Study). Am J Clin Nutr 37:287–294
23. Ravussin E, Swinburn BA (1992) Pathophysiology of obesity. Lancet 340:404–408
24. Owen OE, Kavle E, Owen RS, et al (1986) A reappraisal of caloric requirements of healthy women. Am J Clin Nutr 44:1–19
25. Owen OE, Holup JL, D'Alessio DA, et al (1987) A reappraisal of the caloric requirements of men. Am J Clin Nutr 46:875–885
26. Jequier E, Schutz Y (1983) Long-term measurements of energy expenditure in humans using a respiration chamber. Am J Clin Nutr 38:989–998
27. de Boer JO, van Es AJ, van Raaij JM, Hautvast JG (1987) Energy requirements and energy expenditure of lean and overweight women, measured by indirect calorimetry. Am J Clin Nutr 46:13–21
28. Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, et al (1986) Familial dependence of the resting metabolic rate. N Engl J Med 315:96–100
29. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, et al (1988) Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. N Engl J Med 318:467–472
30. Bray GA (1983) The energetics of obesity. Med Sci Sports Exerc 15:32–40
31. Woo R, Garrow JS, Pi-Sunyer FX (1985) Effect on exercise on spontaneous calorie intake in obesity. Am J Clin Nutr 36:470–477
32. Woo R, Daniels-Kush R, Horton ES (1985) Regulation of energy balance. Annu Rev Nutr 5:411–433
33. Glick Z, Teague RJ, Bray GA (1981) Brown adipose tissue: thermic response increased by a single low protein meal. Science 213:1125–1127
34. Bray GA (1991) Obesity, a disorder of nutrient partitioning: The MONA LISA hypothesis. J Nutr 121:1146–1162
35. Segal KR, Albu J, Chun A, et al (1992) Independent effects

of obesity and insulin resistance on postprandial thermogenesis in men. J Clin Invest 89:824–833
36. LeBlanc J, Brondel L (1985) Role of palatability on meal induced thermogenesis in human subjects. Am J Physiol 248:E333–E336
37. Golay A, Jallut D, Schutz Y, Felber JP, Jequier E (1991) Evolution of glucose induced thermogenesis in obese subjects with and without diabetes: a six-year follow-up study. Int J Obes 15:601–607
38. Ailhaud G, Grimaldi P, Negrel R (1992) A molecular view of adipose tissue. [review]. Int J Obes 16 (suppl 2):S17–S21
39. Knittle JL, Timmers K, Ginsberg-Fellner F, Brown RE, Katz DP (1979) The growth of adipose tissue in children and adolescents: cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. J Clin Invest 63:239–246
40. Sjostrom L, William-Olsson T (1981) Prospective studies on adipose tissue development in man. Int J Obes 5:597–604
41. Flier JS (1995) The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway. Cell 80:15–18
42. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role of obesity-linked insulin resistance. Science 259:87–91
43. Society of Actuaries. Build Study of 1979 (1980): Society of Actuaries/Association of Life Insurance Medical Directors of America, Chicago
44. Lew EA, Garfinkel L (1979) Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. J Chronic Dis 32:563–576
45. Waaler HT (1984) Height, weight and mortality: the Norwegian experience. Acta Med Scand 679:1–56
46. Sjostrom LV (1992) Morbidity of severely obese subjects. Am J Clin Nutr 55(suppl 2):508S–515S
47. Sjostrom LV (1992) Mortality of severely obese subjects. Am J Clin Nutr 55(suppl 2):516S–523S
48. Vague J (1956) Degree of masculine differentiation of obesities: factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 4:20–34
49. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al (1984) Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. BMJ 289:1257–1261
50. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, et al (1984) Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. BMJ 288:1401–1404
51. Stokes J III, Garrison RJ, Kannel WB (1985) The independent contributions of various indices of obesity to the 22-year incidence of coronary heart disease: the Framingham Heart Study. In Vague J, Bjorntorp P, Guy-Grand B, Rebuffe-Scrive M, Vague P (eds), Metabolic complications of human obesities. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 49–57
52. Ducimetiere P, Richard J, Cambien F (1986) The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and the risk of coronary heart disease: the Paris Prospective Study. Int J Obes 10:229–240
53. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K (1987) Central obesity and coronary heart disease in men. Lancet 1:821–824
54. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, et al (1993) Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. JAMA 269:483–487
55. Schapira DV, Clark RA, Wolff P, et al (1994) Visceral obesity and breast cancer risk. Cancer 74:632–639
56. Tokunaga K, Matsuzaw Y, Kotani K, et al (1991) Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity. Int J Obes 15:1–5
57. Garrison RJ, Kannel WB (1993) A new approach to estimating healthy body weights. Int J Obes 17:417–423
58. Blair D, Habicht JP, Sims EA, Sylvester D, Abraham S (1984) Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. Am J Epidemiol 119:526–540
59. Hartz AJ, Rupley CC, Rimm AA (1984) The association of girth measurements with disease in 32,856 women. Am J Epidemiol 119:71–80
60. Drenick EJ, Fisler JS (1992) Myocardial mass in morbidly obese patients and changes with weight reduction. Obes Surg 2:19–27
61. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC (1994) Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care 17:961–969
62. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG, et al (1994) Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to Type II diabetes. Diabetes Care 17:372–375
63. Maclure KM, Hayes KC, Coldiz GA, et al (1989) Weight diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. N Engl J Med 321:563–569
64. Jenkins SC, Moxham J (1991) The effects of mild obesity on lung function. Respir Med 85:309–311
65. Ray CS, Sue DY, Bray GA, Hansen JE, Wasserman K (1983) Effects of obesity on respiratory function. Am Rev Respir Dis 128:501–506
66. Chalew S, Nagel H, Shore S (1995) The hypothalamic pituitary adrenal axis in obesity. A review. Obes Res 3:371–382
67. Zelissen PMJ, Koppeschaar HPF, Thijssen JH, Erkelens DW (1992) Growth hormone secretion in obese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: effect of weight reduction and of fluoxetine treatment. Diabetes Nutr Metab 5:131–135
68. Danforth E Jr, Horton ES, O'Connell M (1969) Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. J Clin Invest 64:1336–1347
69. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al (1990) Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. J Clin Endocrinol Metab 71:929–931
70. Frisch RE (1991) Body weight, body fat, and ovulation. Trends Endocrinol Metab 2:191–197
71. Ashley FW, Kannel WB (1974) Relation of weight change to changes in atherogenic traits: the Framingham Study. J Chronic Dis 27:103–114
72. Lu D, Willard D, Patel IR, et al (1994) Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. Nature 371:799–802
73. Zhang YY, Proenca R, Maffei M, et al (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. Nature 372:425–432
74. Bray GA (1992) Obesity. In King RA, Rotter JI, Motulsky AG (eds), The Genetic Basis of Common Diseases. Oxford University Press, New York, pp 507–528
75. Nicholls RD, Glenn CC, Jong MTC, et al (1995) Molecular pathogenesis of Prader-Willi syndrome. In Bray GA, Ryan DH (eds), Molecular and Genetic Aspects of Obesity: Volume V of the Pennington Nutrition Series. Louisiana State University Press, Baton Rouge
76. Stunkard AJ, Thorkild IA, Sorensen TIA, et al (1986) An

adoption study of human obesity. N Engl J Med 314:193–198
77. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z (1986) A twin study of human obesity. JAMA 256:51–54
78. Bouchard Cm Oerysse L, Leblanc C, et al (1988) Inheritance of the amount and distribution of human body fat. Int J Obes 12:205–215
79. Bouchard C, Despres J, Mauriege P (1993) Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution [review]. Endocr Rev 14:72–93
80. Bray GA (1984) Syndromes of hypothalamic obesity in man. Pediatr Ann 13:525–536
81. Flatt JP (1987) Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise. Am J Clin Nutr 45:296–306
82. Bray GA (1988) Obesity. Part II - Treatment. West J Med 149:555–571

第 5 章

碳水化物

Béla Szepesi

自本书第 6 版出版以来，我们对碳水化物营养学的基本认识发生了某些改变[1]。有关蔗糖和果糖对人类健康作用的争论已告结束，问题也已解决。业已证实，食物果糖与铜的相互作用及其对心脏功能的影响不适用于人类。一种强的抗糖尿病剂己酮糖(D-山梨糖,D-塔格糖)的出现，及 D-塔格糖在代谢时提供无效能量的事实，为碳水化物的营养学揭开了新篇章。

碳水化物的摄入与代谢

类型及数量 碳水化物构成地球上的绝大多数生物，因此碳水化物也构成我们的大部分食物，碳水化物的摄入量占总能量摄入量的 50%～70%也就不足为奇了。根据文化背景及对食物的喜爱，各地区食物的碳水化物构成也有所不同，但一般均包括淀粉、简单的糖、复杂的聚合物(膳食纤维)及少量其它成分。此外还有在膳食中添加的许多其它碳水化物：如水解的玉米淀粉、用玉米淀粉制备的果糖糖浆、改性淀粉、树胶、粘浆、糖醇及其它工业产品。添加这些碳水化物的目的是改变食物的质地、口感、货架期、颜色、粘度及味道。由于碳水化物是人类最丰富的膳食能量来源，食品企业已开始认真地将碳水化物作为降低膳食能量含量的媒介。低能量淀粉、糖醇及己酮糖(D-塔格糖,具有十分有趣的特性)均在食品工业的认真考虑之列[2]。增加食物淀粉中直链淀粉与支链淀粉比值的研究也在进行。与支链淀粉(branched starch) 相比，直链淀粉(straight-chain starch)使血糖升高的幅度较小[3]。十字花科蔬菜中的复合碳水化物及改性果胶被认为可降低癌症危险性，将来有可能加入食品中。碳水化物营养学将又一次成为引起人们浓厚兴趣的科学领域。

需要量 一般认为人类在短期内食物中可以不需要碳水化物。也就是说，进食不含碳水化物的膳食不会出现缺乏症状，但可出现代谢及肠功能紊乱。因此，长期缺乏膳食纤维及其有益作用可导致对健康的严重危害，如老年人的憩室炎及患肿瘤的危险性增加。本章不拟对已有结论的膳食纤维的大量文献进行论述。

消化、吸收、转运及调节 生物体最重要的特性是具有适应各种外部或内部环境的能力。人类能依靠含不同水平及类型的脂肪、碳水化物和总能量的膳食生存、增加或减轻体重，甚至完全绝食也能存活一段时间。这一切都是由于人体具有内在的调节功能而使之成为可能。机体具有各种水平的调节功能，包括各种不同的但可相互作用的功能。

保持血糖稳定，并在需要时葡萄糖产生增加是人体处置碳水化物的重要生物学规则。保持血糖稳定的任务部分是靠调节碳水化物的摄入量及其吸收进入血流的速率。尽管能量摄入与消耗每日每时都在波动，但普通人通过调节食欲可保持能量平衡。一般能承受重体力劳动的人有一种喜爱足够能量密度膳食的感觉。有偏爱高能量膳食感觉的人，尽管大多数人仍然瘦，但体内不会明显缺少什么。有些比较瘦的人说："我可以吃任何我想吃的东西而仍然很瘦"。实际上这些人是无意识地并有效地在调节其能量摄入。那些无此种敏锐能量感觉控制机制来调节食欲者，就会发展成不同程度的肥胖。

碳水化物的摄入、消化、吸收和转运受到高度调节，而且是一个相互影响的过程。即将要摄入的食物对视觉和嗅觉的暗示可刺激唾液和唾液淀粉酶及胰岛素的分泌。胰岛素使肠为增加营养素的转运做好准备，并募集非活性葡萄糖转运蛋白(对胰岛素敏感的)，并将它们转移到能发挥作用的细胞表面。胃中

的食物可刺激激素释放来减少(或抑制)进食，并激活小肠以加速吸收过程。食物到达小肠后激活受体，从而刺激小肠释放激素。这些激素可引起胰岛素的进一步释放。小肠中的碳水化物增加胰岛素生成反应。

相互调控作用是组织的一种“波动起伏的(rolling)”的活性作用，以确保食物的分解过程有一定的间隔，而不是使全部食物同时进入肠内。对消化终产物的吸收也有一定的间隔；内脏器官做好准备接收营养素的输入，并事先改变代谢机制以保持内环境的稳定(体内稳态)。

就碳水化物而言，当一个人因进食时间相隔较短或间隔很长时，消化和转运系统需要缩小葡萄糖输入的波动。要求胃肠缓慢和均匀地排空以保持营养输入的稳定，这种生物学规则要与胃肠负重(食物)的生物学代价相权衡。因而，飞鸟的肠一定要排空极快，而且必须少食多餐，不能有多个(重的)胃。所有这些机制(无论是短期或长期的)均能适应膳食的改变，有时甚至可能变化较大。因此，人类能够从少量而间隔短的进餐或从少次大量(甚至巨大)的进餐或从液体食物中摄取、消化和吸收碳水化物。

最后，人体不仅能代谢葡萄糖(淀粉消化的终产物)，还能代谢果糖、半乳糖及某些甘露糖，这些糖都是食物的天然成分。

大肠的特殊功能 目前已知绝大多数复杂碳水化物(不包括淀粉)均在大肠中被不同程度地消化。甚至某些摄入的淀粉(被称为极限糊精，limit dextrin)逃脱了小肠中的消化作用，也可与未被吸收的糖醇一起到达大肠[2]。大肠中的菌群可将这些化合物代谢成短链脂肪酸：丁酸、异丁酸、丙酸及乙酸。纤维素一般是不被消化的。丁酸和异丁酸被认为是肠道细胞的重要营养素来源，并可降低这些细胞发生癌变的危险性。据认为膳食纤维的抗癌作用部分是由于其在大肠中消化后的活动。大肠微生物作用的另一个可能结果是产生大量细菌团块，保留水分，而使大便柔软。这有助于预防硬粪块陷入肠皱襞中发生憩室炎。细菌的代谢使碳水化物在大肠中发酵所产生的可利用能量减少[2]。由于现代人更讲究营养，因此应对使用膳食纤维进行自我保健者提出警告。如纤维摄入过多或纤维的类型不合适，则可发生矿物质过度丢失和腹泻。营养学家需将其研究成果转化为普通人容易理解和遵循的切实可行的建议。

消化酶及碳水化物转运蛋白 碳水化物以三种基本形式摄入体内：(1)生的或加工的蔬菜、水果或谷类(蒸、煮、磨碎等)；(2)加入食品中的纯碳水化物；以及(3)溶于各种饮料中的碳水化物。消化碳水化物的第一步是用牙齿咀嚼食物。咀嚼过程中淀粉颗粒被咬破，由于颗粒变小而使表面积增加。食物在口腔中与唾液 α-淀粉酶混合，然后淀粉立即开始分解。在胃中，由于 pH 的改变，淀粉的水解速度减慢或停止。当到达十二指肠后，胰 α-淀粉酶使淀粉水解继续进行。这两种淀粉酶的累积作用是将直链淀粉分解为麦芽糖和麦芽三糖；将支链淀粉分解为麦芽糖、麦芽三糖、某些葡萄糖和极限糊精(3～5 个〔1，4-α〕葡萄糖单位及一个〔1，6-α〕葡萄糖单位)[4]。而淀粉残留物的消化则由小肠刷状缘的酶来完成。那些在小肠中未被消化的多糖类至少部分被大肠中的细菌消化。

有关小肠酶的知识进展很快，已完全改变了我们已有的关于这些酶是怎样工作的概念。麦芽三糖、麦芽糖、极限糊精(α-淀粉酶作用于支链淀粉后的剩余分子)及大部分双糖(蔗糖和乳糖)在小肠被分解为单糖。小肠覆盖着微绒毛，其总吸收表面是小肠平面表面的许多倍。一般男子伸展的小肠表面积可达 200m²[4]。微绒毛一直延伸进肠腔的所谓静止水层(unstirred water layer，UWL)相。完成淀粉水解作用的酶就固定在刷状缘的细胞膜上。如果极限糊精、三糖或双糖到达静止水层，就会迅速被这些酶水解。除了海藻糖酶(分子量为 75 000)外，小肠的其它糖酶具有许多共同特征：即其分子量为 200 000～3 000 000，有一个跨膜疏水部分，可连接于刷状缘，有两个催化位点分别位于不同区域，以及有极强的糖基化作用。它们也受到细胞内及细胞外(胰)水解酶的广泛翻译后加工(posttranslational processing)[4]。

蔗糖酶-异麦芽糖酶(sucrase-isomaltase)复合物以其 N 末端固定于刷状缘，可被胰水解酶分解为两个肽[5～7]。固着的肽复合物(异麦芽糖酶〔麦芽糖酶〕)是通过非共价键力与其末端的肽复合物(蔗糖酶〔麦芽糖酶〕)连接在一起的[4～7]。已知这种复合物中的麦芽糖酶为不耐热麦芽糖酶。异麦芽糖酶是分解 1，6-α 葡萄糖苷键的酶[4]。葡萄糖淀粉酶(glucoamylase)复合物包括耐热麦芽糖酶及葡萄糖淀粉酶，后者有两个活性位点。这两个区以共价键结合在

一起，葡萄糖淀粉酶的N末端固定于刷状缘[1,8]。β-葡萄糖苷酶(β-glucosidase)复合物包括乳糖酶及另外一个肽区，即糖基酰基鞘氨醇酶(glycosylceramidase)或根皮苷水解酶(phlorizin hydrolase)。这种酶复合物含有一个肽，并以其C末端固定于刷状缘[1]。健康大鼠和人的刷状缘的酶活性足以消化到达静止水层的所有作用物[4]。

消化作用的调节 消化作用部分是由胃的排空和小肠的活动调节的。二者共同作用的目的是减少营养素输入的波动，并将渗透压性冲击降至最小程度[9]。由于肠刷状缘酶的半寿期较肠细胞的寿命短，这些酶的活性受到调节，并具有适应性[1]。给大鼠喂饲蔗糖或乳糖可使其蔗糖酶或乳糖酶浓度升高[10,11]。饥饿及摄入淀粉可降低蔗糖酶的活性[12,13]。早期研究表明，合成率的改变可引起蔗糖酶活性的改变[14]。但另一报告则表明，至少在短期试验中，蔗糖和果糖可能通过改变糖基化作用以一种亮抑蛋白酶肽敏感的降解(leupeptin-sensitive degradation)过程抑制蔗糖酶-异麦芽糖酶复合物的表达[15]。

糖尿病可使小肠功能发生巨大变化[4]。小肠酶浓度升高及肠转运增强[16~20]。静止水层对吸收的屏障作用减弱，肠腔与肠细胞间的钠浓度梯度增加[21,22]。肠功能对糖尿病的适应加速了对碳水化物的消化作用及增加碳水化物向血液的转运。

碳水化物的吸收和转运 碳水化物为多元醇并为极性物质，如无某种特殊的转运系统，则不能通过非极性膜。已知碳水化物有四种转运形式：细菌通透酶介导 bacterial permease mediated，多萜醇系统(dolichol system)，依赖Na^+主动转运及易化载体[23]。

多萜醇用于将寡糖及单糖转运至内质网和高尔基膜系统以供糖基化作用之需。多萜醇有一个很长的易于插入膜中的非极性部分。

甚至在碳水化物转运蛋白被分离出来之前，Crane[24,26]即已推断出它的存在，并描述了它的大部分性质。业已证明小肠葡萄糖转运系统为主动的(需要能量)、依赖Na^+的，以及对葡萄糖和半乳糖具有立体特异性[25,26]。据推测，刷状缘酶不仅提供可转运的单糖，而且还促进其转运[27]。据认为这种对转运的促进作用是由于其部位邻近，而且对双糖特别有效[26,27]。

动物细胞含有两种基本的葡萄糖载体：一种为依赖Na^+的，另一种则不依赖Na^+[1,23]。依赖Na^+的载体可于肠壁和肾脏中找到[23]。肠细胞壁载体和肾脏载体中的一种，按化学计算法其每个载体有一个钠离子，而第二种肾脏载体则以每个载体有两个钠离子进行转运工作[23]。其余的葡萄糖载体也可分为两类：肌肉和脂肪组织载体均为胰岛素依赖型，其它的则不依赖于胰岛素[4,23]。

依赖Na^+的葡萄糖载体的基本特点已有描述[19,28]。钠从细胞中被泵出，使肠腔与细胞之间形成一个Na^+浓度梯度。Na^+泵需要ATP的水解，所形成的Na^+浓度梯度驱动协同转运蛋白(cotransporter)，因而使1分子钠和1分子葡萄糖通过一种"闸孔(gated pore)"机制而共同转运[23,27]。据认为不依赖Na^+的载体则像酶一样工作，只是没有键的裂解或形成。驱动这些载体的力来自葡萄糖浓度梯度以及当载体上的高度有机化的水被葡萄糖取代时的熵变(entropy change)。电场的最终变化(由于电子的移动)又改变了局部磁场，结果移动结合葡萄糖的载体。这样，葡萄糖就被转运穿过细胞膜，而载体则留下。这种解释的大部分为假设，但载体运动的动力学与酶的动力学类似[29]。果糖载体也是由浓度梯度来驱动的，像不依赖Na^+的葡萄糖载体一样，不需要ATP。这种转运方式称作易化转运[28,29]。

已从许多组织中分离出葡萄糖转运载体，最著名的是红细胞载体，它具有12个跨膜疏水螺旋环及一个内环和一个外环[30]。许多其它的转运载体已被克隆出来[31~34]。

吸收不良和不耐受性 碳水化物吸收不良是指不能以适当的方式在适当的部位吸收碳水化物。原因是缺乏酶或载体(转运体)(原发性缺乏)或由于疾病导致的酶或载体缺乏(继发性)[1]。在某些情况下，吸收不良是由于摄入的碳水化物的量超过了吸收能力，如摄入含果糖极高的膳食。呼出气中氢的增加是吸收不良的一种指征，可通过给予大量受试碳水化物来发现[1,2]。呼出气中的这种氢是大肠中代谢的副产物。

双糖酶缺乏是一种先天性的小肠蔗糖酶和/或异麦芽糖酶缺乏。成年期发作的低乳糖血症可能是最常见的双糖酶缺乏症，在非欧洲人种中最常见[10]。这种人断乳后乳糖酶减少，因此儿童能吃牛奶，而成人摄入牛奶或甚至食用部分发酵的乳制品后可发生腹痛。在美国，食品企业销售经乳糖酶处理的牛奶，从而解决了此问题。

分子大小的影响 静脉注射葡萄糖比口服葡萄糖引起的胰岛素反应要小，这是由于小肠释放的肽可刺激胰岛素的释放[35]。本世纪头10年期间即已发现一些可能与双糖摄入有关的特殊现象。摄入蔗糖或麦芽糖后，血糖、呼出的CO_2及产热的升高比摄入相同量的单糖要快。上述现象在摄入双糖后30～60分钟即可见到。Crane[24~26]的研究表明，双糖穿过肠的转运比单糖快，提示经双糖酶作用产生的单糖更易于转运。如果双糖酶将碳水化物从微绒毛的搅动区（stirred region）转移至静止区（unstirred region），则可能发生上述情况，从而加速吸收作用。在一项饥饿-重新进食的试验中（饥饿2天后重新进食2天），在重新进食的第2天，肝脏某些酶活性大大超过正常水平[37]。这种反应主要由蔗糖和乳糖所引起，而不能归因于单糖的吸收速率不同[38]。也就是说，早期观察到的对CO_2和产热的影响可用单糖由小肠中吸收的初速度较快来解释，因为上述现象是在进餐后很短的时间内观察到的[36]。但饥饿-重新进食的反应需要两天，在两天后重新摄入双糖的原有动力学有利条件会丧失。Szepesi及Michaelis[36]进一步推论在饥饿-重新进食反应中所看到的“双糖效应”是由于肠中存在的双糖所引起的。

对于适应了以乳糖、葡萄糖或淀粉为唯一碳水化物来源饲料的动物，还证明了碳水化物的分子大小对其肝细胞的糖异生速率有影响[39]。还有一些研究表明，摄入的碳水化物分子的大小对碳水化物与受体结合有关的代谢有影响[38]。例如，已知葡萄糖、乳糖及寡糖（低聚糖）有各种不同的味觉受体[40]。人乳中的低聚糖起“可溶性受体”的作用来保护婴儿避免某些肠道和尿路感染[41]。当低聚糖与细菌结合时，致病菌则不能附着于肠道或尿道壁，这样就防止了感染。

血糖指数的概念 血糖指数是指碳水化物使血糖升高的相对能力[42]。与血糖指数低的碳水化物相比，具有高血糖指数的碳水化物可使血糖升至较高水平，且较迅速。最初这似乎是个明确的概念，后来则发现在血糖调控的复杂过程中，有一些不能控制的变量对测定血糖指数造成了困难[43]。但仍然能根据使血糖升高的能力而将碳水化物分成两种以上的类型。血糖的升高受进食量、膳食脂肪摄入量和健康状况的影响，并不会使血糖指数的概念失去意义，但也不像最初所认为的那样简单和准确。

试图用血糖指数来解释人类对直链淀粉与支链淀粉反应的不同，结果表明我们对代谢的了解还存在很大空白[3]。直链淀粉对血糖和胰岛素所引起的反应较慢和相对较弱，而支链淀粉则可使血糖、胰岛素及胰高血糖素明显升高[3]。支链淀粉的分支结构对淀粉酶有更多的作用位点，从而葡萄糖的生成较快，同时胰高血糖素对支链淀粉所产生的反应比预想的大得多，但其机理仍未阐明。有些科学家希望生产出较现有含直链淀粉的比例更高的玉米和其它谷物变种。这样就有可能产生一种可减缓葡萄糖的输入和降低血糖的更有益于健康的膳食。

细胞内碳水化物的利用

葡萄糖的代谢 葡萄糖是单胃哺乳动物的大多数细胞所利用的主要能源。但也有例外，如某些肠道细胞主要利用短链脂肪酸，而有些精子细胞则主要利用果糖。由于一些极端情况（高血糖和低血糖）可使机体出现问题，因此对血糖的调节很重要。中枢神经系统的主要能源为葡萄糖，因此低血糖会使人丧失很多功能，而高血糖则可引起一系列与糖尿病有关的其它问题。

肌肉中的葡萄糖可通过无氧代谢（糖酵解）变成丙酮酸。根据肌肉的活动程度及得到O_2的多少，肌肉能将丙酮酸代谢为CO_2，或将其输入血流而进入肝脏。肌肉中糖酵解所产生的NADH必须再氧化，这是通过将丙酮酸（糖酵解的终产物）转化为乳酸来完成的。在肌肉剧烈收缩时，由于没有足够的氧将全部丙酮酸转化为CO_2，糖酵解产生的过量还原力则以乳酸的形式进入血流；这即为氧债，是跑步时肌肉疼痛的原因。最终，肝脏将大部分丙酮酸转化为葡萄糖。血液从肌肉（葡萄糖→丙酮酸）到肝脏（丙酮酸→葡萄糖）再到血液的流动称为Cori循环。肝脏协调糖酵解、糖异生和脂肪生成作用，是维持正常血糖水平的关键器官。如要详细了解上述过程是如何被调控的，请参看Voet D和Voet J撰写的有关章节[44]。

除丙酮酸转化为草酰乙酸发生在肝脏线粒体中外，糖酵解和糖异生（葡萄糖的合成）均发生于同一区室（胞液）[44]。除了在三个调节点外糖酵解和糖异生均使用相同的酶：己糖激酶（葡萄糖激酶）/葡萄糖-6-磷酸酶；磷酸果糖激酶（PFK1）/果糖-1，6-二磷酸酶和丙酮酸激酶/丙酮酸羧化酶＋磷酸烯醇

式羧激酶。对代谢途径的控制就是控制具有调节作用的酶类。糖酵解时，启动己糖激酶、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶，而息止其拮抗酶；糖异生作用时则情况相反。如在同一区室中同时存在催化相反反应的两种酶(己糖激酶和葡萄糖-6-磷酸酶)，则可出现两种重要结果：导致 ATP 的净水解并释放能量(无效循环)作为体热来源；使糖酵解量可增加至 90 倍[44]。也就是说，如果将调节的酶按功能分隔到不同区室中，通过变构激活剂(allosteric activator)的作用可使糖酵解速率增加 10 倍。但由于这两套酶处于同一区室，通过激活糖酵解酶和抑制糖异生酶可使糖酵解速率增加 90 倍。上述改变可通过局部控制(变构效应剂)和外部控制(胰岛素、胰高血糖素、肾上腺素)来实现。这些控制机制可使肌肉从事强度不同的负荷，相同的控制机制使肝脏迅速代谢或生成葡萄糖。

因此，在进食大量以碳水化物为主的膳食时，肝脏的糖酵解作用被激活，而糖异生作用被抑制；空腹时，糖异生作用被激活，而糖酵解作用被抑制。显而易见，上述调控机制对于使血糖维持在正常水平是十分重要的。患糖尿病和肥胖时，这些调控功能被破坏，两个途径同时开启。结果可导致某种程度的高血糖，其程度则取决于组织对胰岛素的反应能力。在肥胖及患Ⅱ型糖尿病时，对胰岛素的反应性降低，因此需消耗大量胰岛素才能维持正常的血糖水平。当胰腺经多年过度刺激而耗竭时，就会出现糖尿病。

糖酵解、三羧酸(TCA)循环、电子传递及氧化磷酸化作用像一只十分精确的钟表一样受到控制[44]。机体同时具有几种内在的局部调控系统和外部调控系统。电子传递受到将氢燃烧(在体温下)成水所需的燃料(H 和电子)和氧的可利用量的控制。氢原子(来自于 NADH 和 $FADH_2$)燃烧成水所产生的能量又通过将 H 离子从线粒体内部泵入线粒体双层膜间隙中而被回收。线粒体膜间隙与线粒体内部之间的巨大势能差别驱动了由 ADP 和无机磷(Pi)重新合成 ATP 的过程。腺嘌呤核苷酸在协调这四种途径中充当重要的局部控制信使。高水平的 ATP 可减缓丙酮酸进入 TCA 循环，并减慢 TCA 循环本身及糖酵解(PFK1)过程；而高水平的 ADP 和 AMP 则加速糖酵解、TCA 循环和最终 ATP 的生成。这样，通过消耗腺嘌呤核苷酸家族成员而加速/减慢糖酵解，细胞可精确地控制能量的生成。而 TCA 循环则由其副产物(NADH、枸橼酸及琥珀酸)调节(除由 ADP 和 ATP 调控外)。这种局部调控系统正是关键调节酶(也称作变构酶)的特殊结构。除局部调控外，还存在由激素执行的外部调控系统来调节这些途径，这些激素激活/减缓这些酶是通过首先激活受体、激酶或脱磷酸酶，然后是磷酸化的/脱磷酸化的调节酶[11]。有些激素可使 Ca^{2+} 浓度升高，这对调控 TCA 循环非常重要。

总之，碳水化物(葡萄糖)就是以这样的方式代谢以维持血糖浓度相对稳定。过多的碳水化物以糖原的形式储存，最终变成脂肪。代谢调控的目的是使血糖的波动减至最小程度。如同后面将要述及的，血糖过高可引起像糖尿病时那样的严重器官损伤。实际上，超重和肥胖是机体避免发生糖尿病样变化的一种机制。让我们以摄食含大量碳水化物的一餐为例。虽然胃和肠能以某种方式控制葡萄糖输入血流的速度，但葡萄糖的输入仍会迅速升至最高水平。对碳水化物代谢的“波动”调节使肌肉产生更多的糖原，这可转移一些过多的血糖，但还不够，外部调控同样也可增加肝糖原贮量，但进入血流的葡萄糖并不减少。这就启动了糖酵解、TCA 循环、电子传递和氧化磷酸化过程。ATP 增加，大量的枸橼酸从线粒体被转运至胞液。升高的 ATP 和枸橼酸可抑制 PFK1，使果糖-6-磷酸水平迅速升高(由于其不能被磷酸化为 1,6-二磷酸果糖)。而这又可激活一种能将一些 6-磷酸果糖转化为 2,6-二磷酸果糖的双重功能蛋白质，从而消除 ATP 及枸橼酸对 PFK1 的变构作用[1]。这些变化打开了“闸门”(“前馈”控制)，胞液中 ATP 和枸橼酸水平的迅速升高，引起枸橼酸迅速分解(分解为 OAA 和乙酰 CoA)、CoA 羧化酶活化和脂肪酸合成增加。其总的后果是体重过重。这可看作是避免患糖尿病的代价。

细胞内糖基化作用(glycosylation)及其生物学作用 由胞液输出的许多蛋白质在翻译后修饰期间获得碳水化物序列[44]。这类蛋白质有一个前导序列插入内质网，并将该蛋白质拖进一个膜结构，成熟后进入高尔基体[44]。在高尔基体成熟期间，碳水化物可以加在一个氨基酸(如丝氨酸)的羟基上，或加在天冬酰氨的氨基上[44]。糖基化作用是一复杂过程，但可简述如下：蛋白质进入内质网后，碳水化物序列便被加到一个 O 位点或一个 N 位点上。这种碳水化物序列就像个音叉，其柄端连接于蛋白质上。碳水化物序

列通过其长萜醇的附着而进入膜[44]。内质网中的碳水化物序列的附着取决于蛋白质的结构、特异性糖基转移酶的存在及适合于糖基化作用的特异性碳水化物结构[45]。当膜结构成熟时，音叉结构的一边或两边同时缩短或加长，或一边缩短一边加长。上述过程具有高度特异性，对于其特异性的基础只是刚开始有所了解[45]。最后的碳水化物序列可能像肾小球基底膜上的双糖那么短，或可能形成某些蛋白质(如角蛋白)的主要部分[44~46]。近来有研究认为，不仅血浆和细胞浆蛋白质可被糖基化，其它如某些核蛋白、染色质、细胞骨架也可被糖基化[47]。

糖基化作用一旦完成，碳水化物部分就将各种能力传给蛋白质[44]。碳水化物附着物的第一个作用是充当设置蛋白质目的地的“邮政编码”[44]。碳水化物部分可作为识别位点，使蛋白质固定在膜上[44]。碳水化物作为受体和抗原的识别位点，还可在细胞粘连方面发挥决定性作用[44]。末端的唾液酸可保护某些血清蛋白不被降解，并且可能用来阻留肾小球中的白蛋白[48,49]。上述大部分研究工作是由分子生物学家完成的，因而有关膳食碳水化物对糖基化作用的影响知之甚少。果糖对肠内双糖糖基化作用的可能影响前面已提到[10]。

非酶促糖基化作用(糖化作用) 非酶促糖基化作用是将葡萄糖、果糖及其磷酸化合物加于蛋白质(或甚至DNA)上[50]。反应发生于醛氧或酮氧以及暴露的氨基(如赖氨酸或羟赖氨酸的ε-氨基)之间[50]。所生成的希夫(Schiff)碱再发生一系列化学反应(重排)，引起蛋白质的交联。

胰岛素依赖型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病患者的血糖水平可升至正常的3～5倍。因此，与糖尿病患者血液接触的蛋白质极易受到糖化作用影响。小血管的蛋白质，如基底膜中的蛋白质，有较长的置换期(>100 d)，因此特别容易受影响[50]。肾小球基底膜实际是由具有多股螺旋的肽、杂多糖和双糖(葡萄糖-半乳糖)和散在的交联组成的一个网[50]。眼晶状体膜和动脉具有类似的结构，同样很容易受影响[51,52]。

即使未患糖尿病，糖化过程也贯穿生命始终，而高血糖则可加速糖化[53]。像一种特异的修复机制一样，生物结构的持续重建(remodeling)一般足以维持基底膜正常和功能完好地进入中年[54]。但随着衰老的发展，葡萄糖耐受性退化。一些科学家认为，假设人的寿命能达到100岁，如缺乏预防措施，则糖尿病将会成为一种几乎是每个人都可能患的疾病。

有证据表明醛磷酸酯、酮磷酸酯及果糖的糖化速率比葡萄糖的糖化作用高10倍[55]。幸好磷酸酯类不能透过细胞膜，这就是为什么这些化合物局限于主要由短寿命蛋白质构成的细胞内环境。果糖在肝脏中的代谢也相当快，这样，其通过糖化作用而使基底膜受损的能力就被减至最小程度。另一种己酮糖，D-塔格糖的糖化速率为葡萄糖的一半，正在试验是否会成为一种延缓衰老的D-塔格糖甜味剂。

糖化反应可被氨基胍减弱[56]。精氨酸是人体中的胍化合物，检验其作为抗糖化剂的有效性是合乎逻辑的[57]。据发现L-精氨酸可减少在体外试验中葡萄糖与人血清白蛋白(HSA)反应的量，及HSA发生交联的量(未发表资料)[57]。由于肾脏被认为是血液循环中的L-精氨酸的主要来源，又证明肥胖大鼠血中精氨酸含量少，因此有理由认为肥胖者肾脏中精氨酸水平也较低[58,59]。如果肾脏中的精氨酸具有防止发生糖化的作用，那么糖尿病患者肾脏精氨酸水平较低可能是其肾脏特别易于发生糖化作用的原因，同时也提出了肥胖作为糖尿病危险因素的部分可能机理。根据此假设，可认为糖尿病的损害是由血中精氨酸水平过低及血糖过高引起的。

葡萄糖以外的单糖的代谢 果糖、半乳糖和甘露糖也是膳食的一部分，在体内按正常过程代谢[44]。甘露糖被转化为6-磷酸甘露糖(M6P)，进而转化为6-磷酸果糖(F6P)；而半乳糖则在C-1位置被磷酸化、尿苷酸化(uridinylated)，然后由一种表异构酶(epimerase)将二磷酸尿苷-半乳糖转化为二磷酸尿苷-葡萄糖。果糖也是在C-1位置被磷酸化，然后被分解为丙糖(trioses)。这就绕过了磷酸果糖激酶(PFK)的调控，使果糖能大量进入TCA循环，引起肝脏脂质合成增加[44,60]。幸运的是，人不会吸收多得足以引起脂肪肝的果糖。而且来自食物的果糖的代谢也较快，并不在血液中蓄积。即使食物果糖含量较高，血果糖水平也仅为葡萄糖水平的10%[61]。但由于食物果糖的糖化指数是葡萄糖的10倍，随年龄的增加其在正常的糖化中所占比例可明显增加。果糖可引起血脂、尿酸、血胰岛素及血糖水平的临界性升高，并且在对膳食处理已达最大效果的情况下，果糖可损害已受损的葡萄糖耐受性[61]。

D-塔格糖的代谢还始终是一个谜，也提供了以

一种健康的方式改变营养实践的机会。D-塔格糖为一种己酮糖，外观和味道都像蔗糖。除此以外，也像果糖一样在烹调时较蔗糖更易变成棕色。其糖基化能力仅为葡萄糖的一半。更为重要的是 D-塔格糖具有减少糖尿病症状和降低食物功效的能力。

马里兰州贝尔茨维尔(Beltsville)市的 Biospherics 公司获得了 D-塔格糖作为低能量甜味剂和降血糖剂的专利。根据他们获得的资料，大多数以 D-塔格糖形式摄入的碳原子最终以 CO_2 形式呼出，表明这种糖可被吸收和代谢。Szepesi 用 D-塔格糖进行了两项探索性研究。在第一项研究中，给对照组 SHR/N-cp 肥胖大鼠喂饲的饲料含脂肪(16%)、果糖(34%)、葡萄糖(10%)、酪蛋白(10%)及 α 细胞、混合盐及维生素；试验组的饲料中的 10%果糖则由 D-塔格糖取代。两只大鼠(□和●)在吃普通饲料而患严重糖尿病后开始分别进食上述两种饲料。而其余大鼠于断乳后立即分别饲以两种纯合成饲料。图 1 表示从摄水量看 D-塔格糖的抗糖尿病作用。每个符号代表一只大鼠。

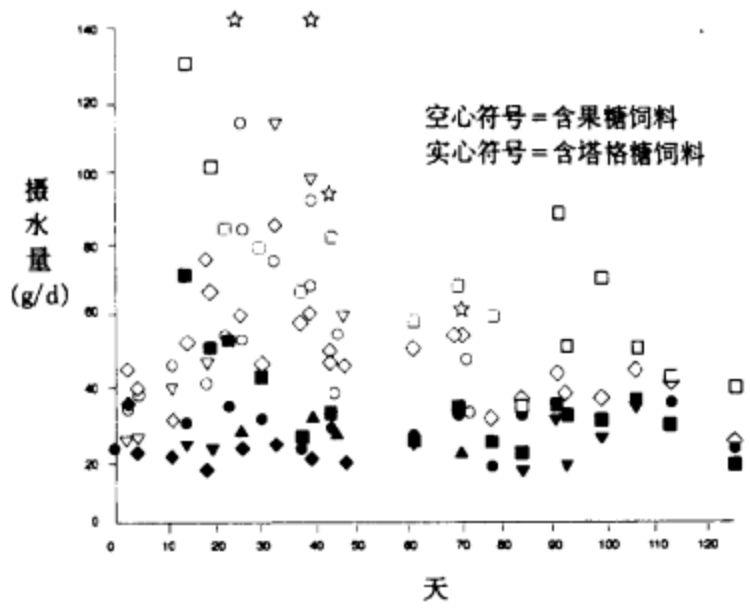


图 1　喂含塔格糖(TAG)饲料或含果糖(FRU)饲料大鼠的摄水量

显然，断乳后就饲以 D-塔格糖的大鼠(实心符号)没有出现烦渴，而如果直到糖尿病严重时才开始进食 D-塔格糖的大鼠(■)大约 2 周后 D-塔格糖可有效地消除烦渴。没有定期获取尿葡萄糖水平的数据，但一般喂饲塔格糖大鼠的尿葡萄糖水平明显降低。每隔 2 个月计算一次食物利用率。对照组(果糖)与试验组(塔格糖)的比较分别为：10.3 对 14.7(头 2 个月)；7.5 对 7.6(第 2 个 2 个月)；7.9 对 5.0(最后 2 个月)。数值表示体重增加量(g)占进食量(g)的百分比。糖尿病严重时(头 2 个月)，塔格糖可能通过降低能量消耗(尿糖的排泄可能接近每天 2g，由烦渴引起的消耗)而使食物的功效增加。一旦病情缓解(最后 2 个月)，塔格糖的食物效率则降低。

第二项试验是给 5 只瘦的和 5 只肥胖的 SHR/N-cp 大鼠每隔 2 周依次喂饲上述饲料。尿糖及食物利用率结果见表 1。

表 1　SHR/N-cp 大鼠的第二次实验结果

动　　物	喂　饲　的　饲　料			
	对照	塔格糖	对照	塔格糖
瘦大鼠				
食物利用率	4.6	3.9	4.3	1.4
尿葡萄糖(mg/4h)	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
肥胖大鼠				
食物利用率	4.2	6.8	4.1	3.0
尿葡萄糖(mg/4h)	117	43	95	6[a]

[a]结果只来自于 4 只大鼠，第 5 只大鼠结果有错误(340)

塔格糖降低了瘦 SHR/N-cp 大鼠的食物利用率，且似乎具有适应性，因而第二次喂饲时 D-塔格糖的作用更强。对于肥胖大鼠，在第一次喂塔格糖时增加了食物利用率，而第二次喂时则降低了食物利用率。而且在第二次喂时肥胖大鼠尿糖水平显著降低。

显然，D-塔格糖是一种很强的抗糖尿病糖。Geoffrey Livesey(英国 AFRC 食品研究所诺里奇实验室)未发表的研究及 Biospherics 公司进行的研究表明，D-塔格糖的能量利用率约为 0%～50%。Livesey 及 Brown 在一份将要发表的文章中指出，D-塔格糖的能量值为 0(个人通讯)。

健康问题与碳水化物营养

单糖与健康　有关糖的争论始于 Yudkin 等发表的文章。1986 年，Yudkin 声称糖尿病和动脉粥样硬化仅仅是由于摄入糖引起的[62]。有关文章太多，本文不能一一提及。欧洲、美国及日本的科学家们指出，Yudkin 的假设是错误的，其方法学也是错误的，其结果不能重复。

Cohen 的糖尿病大鼠模型　Cohen 进行的流行病学研究发现，移居到以色列的也门犹太人，在适应

了新的社会环境后，其糖尿病发病率增加。Cohen 采纳了 Yodkin 的某些观点，认为也门犹太人糖尿病发生率上升的原因是由于糖的摄入量增加。Cohen 等于是开始用动物模型来证明糖(蔗糖)对糖尿病的影响[63]。他们报告，给大鼠饲以含＞60%蔗糖的饲料(以重量计)，并挑选出糖耐受性受损的雌、雄大鼠繁育，再给这些挑出的大鼠喂饲含大量蔗糖的饲料。用这种方法繁殖三代后，这种大鼠在饲蔗糖后即可发生典型糖尿病症状，而如饲以淀粉，则不发生糖尿病[63]。这些研究提出如下假设：人类糖尿病是由遗传和摄入糖引起的。由于该假设得到 Cohen 研究的有力证明，因此被许多科学家所接受。但当发现这些结果无法重复时，疑问很快就出现了。在第二届有关动物糖尿病所得教训的国际研讨会上，Cohen 承认实际上给其大鼠饲以任何简单的碳水化物，包括蔗糖、果糖、葡萄糖、甘油及山梨醇，均可引发糖尿病。

在对"碳水化物敏感的"人群中用蔗糖的研究 当 Yudkin 及 Cohen 的观点(摄入蔗糖可引起严重健康损害)不再被人们接受之后，马里兰州贝尔茨维尔市美国农业部实验室的 Reiser 又提出了其它一些观点[64~66]。由于膳食蔗糖对普通人的生理学影响很小，Reiser 挑选那些比普通人对糖更敏感的人作为其研究对象。这种人摄入碳水化物后胰岛素、胆固醇及甘油三酯的反应均较正常人为高，称之为"对碳水化物敏感"者。Reiser 假设，就"对碳水化物敏感"者的血甘油三酯和胆固醇来看，由于对糖的反应性较强，而比普通人更易患心脏病和糖尿病。在其它实验室的研究注意到，食用蔗糖者与食用淀粉者在个体差别的变异很大，并观察到对膳食蔗糖的反应性取决于膳食的脂肪类型及含量。美国食品药物管理局(FDA)1986 年有一份报告的结论认为，蔗糖不是糖尿病或心脏病的一种独立的危险因素[67]。FDA 的这份报告三年后为美国国家研究委员会(NRC)的另一篇报告所赞同[68]。

果糖与铜的相互作用 有报告认为，血中微量元素水平较低可损害葡萄糖耐量[69]。Cohen 等[70]和 Fields 等[71]都曾报道铜缺乏可损害葡萄糖耐量。在解释此发现时，必须牢记铜参与许多重要的生物学过程，而某些过程都可能对其它因素也很敏感[72]。如铜缺乏时 Cu/Zn 超氧化物歧化酶水平降低，并对 Cu/Zn 比值十分敏感。铜缺乏时与膳食铁及某些抗氧化剂(如抗坏血酸)有相互作用而损伤红细胞[73,74]。对铜缺乏个体的研究发现有以下各种相互作用：铁与蔗糖作用可加重铜缺乏症状[74]；锌与蔗糖作用也可加重铜缺乏症状[74]；锌还可减少铜吸收[75]；除非同时也缺铁，蔗糖可减少铜的吸收[76]；缺铜性贫血可通过增加铁含量(25～120 mg/kg)而得到缓解，但如果铁摄入进一步增多也可加重此种贫血[77]；以及严重的铜缺乏也受摄入的膳食蛋白质类型的影响[78]。

从这些复杂的相互作用可看出，单个因素(如膳食果糖)对铜缺乏的影响可因同时存在不同的其它因素(如膳食中的锌、铁、蛋白质或膳食中的其它成分，或进食时间的长短)而增强。所以，不同的研究室对同种营养素作用的研究结果很可能不同[79]。

O'Dell 的结论是，果糖对铜缺乏的作用是由于使大鼠肠中铜的生物利用率降低所致[79]。但果糖对猪的铜生物利用率并无明显影响。对铜缺乏 SHHS/Mcc-cp 大鼠心脏超微结构的研究表明，雌、雄大鼠均表现出心脏肥大，而以雄性更严重[80]。铜缺乏大鼠可出现心脏的病理改变，但不发生贫血及肥大[81]。给断乳后铜缺乏大鼠补充充足的铜，结果大鼠表现出心脏肥大，而从未发生过贫血[81]。

果糖与铜相互作用与人类的关系 有两篇关于成人果糖与铜相互作用的报道[82,83]。O'Dell[79]在综述这些报道中注意到，食用含果糖膳食者较食用含淀粉膳食者能吸收更多的铜。此结果与在大鼠中得到的结果相反。

小结

对于膳食碳水化物的营养价值及其在体内的代谢转归已经有许多了解。其主要的代谢途径及调控大部分也已知。膳食碳水化物的消化、吸收和代谢已经引起人们的极大关注。它对肠内矿物质吸收的影响仍将是一个令人感兴趣的问题。某些碳水化物可减缓微量元素的吸收，但有的碳水化物(如乳糖)则可因不同情况或加快或减慢微量元素的吸收[84]。毫无疑问，今后五年中，我们对于某些新型纤维及其作用的知识将会增长，会出现新的低能量糖代用品，如 D-塔格糖。有关蔗糖和果糖营养毒性的争论已经过去。绝大多数营养学家从正反两方面来看待此问题，而一些极端的观点已被否定。

参考文献

1. Szepesi B (1990) Carbohydrates. In Brown ML (ed), Present knowledge in nutrition. International Life Sciences Institute, Washington, DC, pp 47–55
2. Life Sciences Research Office (1994) The evaluation of the energy of certain sugar alcohols used as food ingredients. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD
3. Behall KM, Scholfield DI, Yuhaniak I, Canary J (1989) Diets containing high amylose vs amylopectin starch: effects of metabolic variables in human subjects. Am J Clin Nutr 49:337–344
4. Semanza GS, Auricchio S (1989) Small intestinal disaccharidases. In Scriver CR, Beauset AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic basis of inherited disease, 6th ed. McGraw-Hill, New York, pp 2975–2997
5. Conklin KA, Vamashiro KM, Gray GM (1975) Human intestinal sucrase-isomaltase: identification of free sucrase and isomaltase and cleavage of the hybrid into active distinct subunits. J Biol Chem 250:5735–5741
6. Riby JE, Kretchmer N (1985) Participation of pancreatic enzymes in the degradation of intestinal sucrase-isomaltase. J Pediatr Gastroenterol Nutr 4:971–979
7. Hauri HP, Quaroni A, Isselbacher KJ (1979) Biogenesis of intestinal plasma membrane: post-translational route and cleavage of sucrose-isomaltase. Proc Natl Acad Sci USA 76:5183–5186
8. Naim HY, Sterchi EE, Lentze MJ (1988) Structure, biosynthesis, and glycosylation of human small intestinal maltase-glucoamylase. J Biol Chem 263:19709–19717
9. Burks TF, Galligan JJ, Porreca F, Barber WD (1985) Regulation of gastric emptying. Fed Proc 44:2897–2901
10. Goda T, Bustamente S, Koldovsky O (1985) Dietary regulation of intestinal lactase and sucrase in adult rats: quantitative comparison of effect of lactose and sucrose. J Pediatr Gastroenterol Nutr 4:998–1008
11. Morrill JS, Kwong LK, Sunshine P, et al (1989) Dietary CHO and stimulation of carbohydrates along villus column of fasted rat jejunum. Am J Physiol 256:G158–G165
12. Yamada K, Goda T, Bustamente S, Koldovsky O (1983) Different effect of starvation on activity of sucrase and lactase in rat jejunoileum. Am J Physiol 245:G449–G455
13. Goda T, Yamada K, Bustamente S, Koldovsky O (1983) Dietary-induced rapid decrease in microvillar carbohydrase activity in rat jejunoileum. Am J Physiol 245:G418–G423
14. Riby JE, Kretchmer N (1984) Effect of dietary sucrose on synthesis and degradation of intestinal sucrase. Am J Physiol 246:G757–G763
15. Danielson EM (1989) Post-translational suppression of expression of intestinal brush border enzymes by fructose. J Biol Chem 264:13726–13729
16. Nakabou Y, Ishikawa Y, Misake A, Hagihira H (1980) Effect of food intake on intestinal absorption and mucosal hydrolases in alloxan diabetic rats. Metabolism 29:181–185
17. Schedl HP, Al-Jurf AS, Wilson HD (1983) Elevated intestinal disaccharidase activity in the streptozotocin-diabetic rat is independent of enteral feeding. Diabetes 32:265–270
18. Gourley GR, Korsmo HA, Olsen WA (1983) Intestinal mucosa in diabetic rats: studies of microvillus membrane composition and microviscosity. Metabolism 30:1053–1058
19. Wen D, Henning SJ, Hazelwood RL (1988) Effect of diabetes on development of small intestinal enzymes of infant rats. Proc Soc Exp Biol Med 187:51–57
20. Morton AP, Hanson PJ (1984) Monosaccharide transport by the intestine of lean and genetically obese (ob/ob) mice. Q J Exp Physiol 69:117–126
21. Thomson ABR (1983) Experimental diabetes and intestinal barriers to absorption. Am J Physiol 244:G151–G159
22. Debnam ES, Karasov WH, Thompson CS (1988) Nutrient uptake by rat enterocytes during diabetes mellitus: evidence for an increased sodium electrochemical gradient. J Physiol 397:503–512
23. Baly DL, Horuk R (1988) The biology and chemistry of the glucose transporter. Biochim Biophys Acta 947:571–590
24. Crane RK (1960) Intestinal absorption of sugars. Physiol Rev 40:789–825
25. Crane RK (1962) Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars. Fed Proc 21:891–895
26. Crane RK (1968) Absorption of sugars. In Code CF, Heidel W (eds), Handbook of physiology, section 6, vol 3. Waverly Press, Baltimore, pp 1323–1351
27. Gray GM (1975) Carbohydrate digestion and absorption: role of the small intestine. Physiol Med 292:1225–1230
28. Gray GM (1981) Carbohydrate absorption and malabsorption. In Johnson LR (ed), Physiology of the gastrointestinal tract. Raven Press, New York, pp 1063–1072
29. Brot-Laroche E, Alvarado F (1983) Mechanism of sugar transport across the intestinal brush border membrane. In Gilles-Baillien M, Gilles R (eds), Intestinal transport. Springer-Verlag, Berlin, pp 147–169
30. Walmsley AR (1988) The dynamics of the glucose transporter. Trends Biochem Sci 13:226–231
31. Fedorak RN, Chang EB, Madara JL, Field M (1987) Intestinal adaptation to diabetes: altered Na-dependent nutrient absorption in streptozotocin-treated chronically diabetic rats. J Clin Invest 79:1571–1578
32. Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM (1987) Expression cloning and cDNA sequencing of the NA+/glucose cotransporter. Nature 330:379–381
33. Thorens B, Sarker HK, Kaback HR, Lodish HF (1988) Cloning and functional expression in bacteria of a novel glucose transporter present in liver, intestine, kidney and B-pancreatic islet cells. Cell 55:281–290
34. Fukumoto H, Kayano T, Buse J, et al (1989) Cloning and characterization of the major insulin-responsive glucose transporter expressed in human skeletal muscle and other insulin-responsive tissue. J Biol Chem 264:7776–7779
35. McIntyre N, Holdworth CD, Turner DS (1965) Intestinal factors in the control of insulin secretion. J Clin Edocrinol 25:1317–1324
36. Szepesi B, Michaelis OE IV (1986) "Disaccharide effect": comparison of metabolic effects of the intake of disaccharides and of their monosaccharide equivalents. In Macdonald I, Vrana A (eds), Metabolic effects of dietary carbohydrates. S Karger, Basel, Switzerland, pp 192–219
37. Michaelis OE IV, Nace CS, Szepesi B (1975) Demonstration of a specific metabolic effect of dietary disaccharides in the rat. J Nutr 105:1186–1191
38. Michaelis OE IV, Szepesi B (1977) Specificity of the disaccharide effect in the rat. Nutr Metab 21:329–340
39. Park JHY, Berdanier CD, Deaver OE Jr, Szepesi B (1986) Effects of dietary carbohydrate on hepatic gluconeogenesis in BHE rats. J Nutr 116:1193–1203
40. Sciafani A, Mann S (1987) Carbohydrate taste preferences in rats: glucose, sucrose, maltose, fructose and polyose compared. Physiol Behav 40:563–568
41. Kunz C, Rudloff S (1993) Biological functions of oligo-

saccharides in human milk. Acta Paediatr 82:903–912
42. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, et al (1981) Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr 34:362–366
43. Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM (1988) Comparison of plasma glucose and insulin responses to mixed meals of high-, intermediate-, and low-glycemic potential. Diabetes Care 11:323–329
44. Voet D, Voet JG (1990) Biochemistry. John Wiley and Sons, New York, NY
45. Paulson JC, Colley KJ (1989) Glycosyltransferases. J Biol Chem 264:17615–17618
46. Spiro RG (1967) The structure of the disaccharide unit of the renal glomerular basement membrane. J Biol Chem 242:4813–4823
47. Hart GW, Holt GW, Haltiwanger RS (1988) Nuclear and cytoplasmic glycosylation: novel saccharide linkages in unexpected places. Trends Biochem 13:380–384
48. Sharon N, Lis H (1981) Glycoproteins: research booming on long-ignored, ubiquitous compounds. Chem Eng News 59:21–24
49. Brown DM, Andres GA, Hostetter TH, et al (1982) Kidney complications. Diabetes 31(suppl 1):71–81
50. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A (1984) Nonenzymic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. Ann Intern Med 101:527–537
51. Fukushi S, Spiro RG (1969) The lens capsule: sugar and amino acid composition. J Biol Chem 244:2041–2048
52. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A (1988) Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. Diabetes Metab Rev 4:437–451
53. Vlassara H, Valinsky J, Brownlee M, et al (1987) Advanced glycosylation endproducts on erythrocyte cell surface induce receptor-mediated phagocytosis by macrophages: a model for turnover of aging cells. J Exp Med 166:539–549
54. Vlassara H, Brownlee M, Monogue K, et al (1988) Cachetin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. Science 240:1546–1548
55. McPhearson JD, Shilton BH, Walton DJ (1988) Role of fructose in glycosylation and cross-linking of proteins. Biochemistry 27:1901–1907
56. Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, et al (1986) Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. Science 232:1629–1632
57. Servetnick DA, Wiesenfeld PL, Szepesi B (1990) Evidence that L-arginine inhibits glycation of human serum albumin (HSA) in vitro [abstract]. FASEB J 4(3):A2576
58. Featherston WR, Rogers QR, Freedland RA (1973) Relative importance of kidney and liver in synthesis of arginine by the rat. Am J Physiol 224:127–129
59. Yamini S, Staples R, Szepesi B (1989) Effect of obesity and dietary carbohydrate on liver and kidney urea cycle enzyme activities and plasma amino acids in the rat [abstract]. FASEB J 3(3, pt 1):A352
60. Szepesi B, Freedland RA (1968) Time-course of enzyme adaptation. I. Effects of substituting dietary glucose and fructose at constant concentrations of dietary protein. Can J Biochem 46:1459–1470
61. Reiser S, Hallfrish J (1987) Metabolic effects of dietary fructose. CRC Press, Boca Raton, FL
62. Yudkin J (1968) Dietary intake of carbohydrate in relation to diabetes and atherosclerosis. In Dickens F, Randle PJ, Whelan WJ (eds), Carbohydrate metabolism and its disorders, vol 2. Academic Press, London, pp 169–183
63. Cohen AM, Teitelbaum A, Briller S, et al (1974) Experimental models of diabetes. In Sipple HL, McNutt KW (eds), Sugars in nutrition. Academic Press, New York, pp 483–511
64. Reiser S (1982) Health implications of food carbohydrates: heart disease and diabetes. In Lineback D, Englett (eds), Food carbohydrates. AVI Publishing, Westport, CT, pp 170–205
65. Reiser S (1982) Metabolic risk factors associated with heart disease and diabetes in carbohydrate-sensitive humans when consuming sucrose as compared to starch. In: Metabolic effects of utilizable dietary carbohydrates. Marcel Dekker, New York
66. Reiser S (1983) Physiological differences between starches and sugars. In Bland (ed), The medical applications of clinical nutrition. Keats Publishing, New Canaan, CT, pp 133–177
67. Sugars Task Force (1986) Evaluation of health aspects of sugars contained in carbohydrate sweeteners. Health and Human Services, Food and Drug Administration. US Government Printing Office, Washington, DC
68. Committee on Diet and Health (1989) Implications for reducing chronic disease risk. Food and Nutrition Board, National Research Council. National Academy Press, Washington, DC
69. Armstrong VW, Buschmann U, Ebert R, et al (1980) Biochemical investigations of CAPD: plasma levels of trace elements and amino acids and impaired glucose tolerance during the course of treatment. Int J Artif Organs 3(4):237–241
70. Cohen AM, Teitelbaum A, Miller E, et al (1982) Effect of copper on carbohydrate metabolism in rats. Isr J Med Sci 18(8):840–844
71. Fields M, Ferretti M, Smith RJ, Reiser S (1984) Impairment of glucose tolerance in copper-deficient rats: dependency on the type of carbohydrate. J Nutr 114(2):393–397
72. Johnson MA, Fischer JG (1992) Is copper an antioxidant nutrient? Crit Rev Food Sci Nutr 32(1):1–31
73. Johnson MA, Murphy CL (1988) Adverse effects of high dietary iron and ascorbic acid on copper status in copper-deficient and copper-adequate rats. Am J Clin Nutr 47:96–101
74. Johnson MA, Hove SS (1986) Development of anemia in copper-deficient rats fed high levels of dietary iron and sucrose. J Nutr 116:1225–1238
75. Johnson MA, Flagg EW (1986) Effects of sucrose and cornstarch on the development of copper deficiency in rats fed high levels of zinc. Nutr Res 6:1307–1319
76. Johnson MA, Gratzek JM (1986) Influence of sucrose and starch on the development of anemia in copper- and iron-deficient rats. J Nutr 116(12):2443–2452
77. Johnson MA (1990) Influence of ascorbic acid, zinc, iron, sucrose and fructose on copper status. In Kies C (ed), Copper bioavailability and metabolism. Plenum, New York, pp 29–43
78. Fields M, Lewis CG, Lure MD (1993) Copper deficiency in rats: the effect of type of dietary protein. J Am Coll Nutr 12(3):303–306
79. O'Dell BL (1993) Fructose and mineral metabolism. Am J Clin Nutr 58(suppl):7715–7785
80. Medeiros DM, Liao Z, Hamlin RL (1991) Copper deficiency in genetically hypertensive cardiomyopathic rat: electrocardiogram, functional and ultrastructural aspects. J Nutr 121:1026–1034
81. Davidson J, Medeiros DM, Hamlin RL (1992) Cardiac ultrastructural and electrophysiological abnormalities in postweaning copper-restricted and copper-repleted rats in the absence of hypertrophy. J Nutr 122:1566–1575
82. Reiser S, Smith JC Jr, Mertz W, et al (1985) Indices of copper status in humans consuming a typical American

diet containing either fructose or starch. Am J Clin Nutr 42:424–251
83. Holbrook JT, Smith JC, Reiser S (1989) Dietary fructose or starch: effects on copper, zinc, iron, manganese, calcium and magnesium balances in humans. Am J Clin Nutr 49:1290–1294
84. Wirth FH Jr, Numerof B, Pleban P, Neylan MJ (1990) Effect of lactose on mineral absorption in preterm infants. J Pediatr 117(2, pt 1):283–287

第 6 章

膳食脂肪

Scott M. Grundy

膳食脂肪主要含各种三酰甘油酯(甘油三酯)，占总能量摄入量中相当大的部分，但不同膳食中脂肪所占的比例又各不相同。在许多欧洲国家，脂肪占膳食总能量的 40%～45%；在美国脂肪摄入量稍低，占总能量的 30%～40%；居住在其他地区的人群，特别是在亚洲和非洲，脂肪仅提供膳食中 15%～25%的能量。许多人认为过多的膳食脂肪可促进几种慢性病的发生，如冠心病、脑卒中、糖尿病、癌症和肥胖。因而建议将膳食脂肪量保持在相对较低的水平，即＜30%的总能量[1]。这个建议的优点在于简单，但人们会问这种建议是否现实、是否有必要或是否有科学依据。膳食脂肪问题十分复杂，脂肪是一种主要营养素，是机体燃料的主要来源。脂肪是由各种甘油三酯分子组成的复杂混合物，其化学和物理特性各不相同。因此在作通用的膳食建议时，必需考虑与甘油三酯的品种不同及其脂肪酸成分不同的有关资料。

表 1　膳食脂肪酸

饱和脂肪酸
硬脂酸(18：0)(stearic acid)
棕榈酸(16：0)(palmitic acid)
豆蔻酸(14：0)(myristic acid)
月桂酸(12：0)(lauric acid)
中碳链脂肪酸(8:0 和 10:0)
单不饱和脂肪酸
油酸(顺-18:1)(oleic acid)
反油酸(反-18:1)(elaidic acid)
多不饱和脂肪酸
n-6 脂肪酸
亚油酸(18:2)(linoleic acid)
n-3 脂肪酸
亚麻酸(18:3)(linolenic acid)
二十碳五烯酸(20:5)(eicosapentaenoic acid ,EPA)
二十二碳六烯酸(22:6)(docosahexaenoic acid，DHA)

第一个数字指示碳原子的数目；第二个数表明每个分子的双键数。

甘油三酯由三个脂肪酸分子与一个甘油分子酯化而成。膳食中甘油三酯来源于天然的动物和植物脂肪，或为了在食物中的特殊用途而加工改变了的脂肪。膳食脂肪酸的碳链长度和碳原子间双键的数目均有相当的不同。通过不同脂肪酸的各式各样的结合，在自然界形成无数种甘油三酯，通过膳食被人们摄入。

表 1 列出了不同类的膳食脂肪酸。脂肪酸可分为三类：饱和、单不饱和和多不饱和脂肪酸。饱和脂肪酸是直链的，碳链长度为 8～18 个碳原子，碳原子之间没有双键，链的长度是以两个碳原子递增。美国膳食中最常见的饱和脂肪酸是棕榈酸(16：0)和硬脂酸(18：0)，括号中的第一个数字是指脂肪酸的碳原子数，第二个数字是指双键数。最多见的单不饱和脂肪酸是油酸(顺-18：1n-9)。“顺(cis)”是指双键是顺式构型，“n-9”是指双键的位置是在从末端数起的第 9 位碳原子上。另一种单不饱和脂肪酸称为反-18：1n-9(elaidic acid)，其双键的反式(trans)构型是多不饱和脂肪酸经催化而发生氢化作用时形成的。双键是在碳链的其它部位的，也是在氢化作用时产生的。多不饱和脂肪酸有两个或更多个双键。有两类多不饱和脂肪酸：n-6 和 n-3。膳食中主要的多不饱和脂肪酸为亚油酸(linoleic acid；18：2n-6)，主要存在于植物油中。亚麻酸(linolenic acid；18：3n-3)是 n-3 脂肪酸的母体，它能被延长成为更长链的多不饱和脂肪酸：如二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid，EPA；20：5n-3)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid，DHA；22：6n-3)。亚油酸在体内能被延长为花生四烯酸(arachidonic acid；20：4n-6)，后者是高生物活性产物前列腺素(prostaglandins)、血栓素(thromboxanes)和前列环素(prostacyclins)的前体。

美国人膳食中饱和脂肪酸提供的总能量占11%～12%[2]，来自动物和植物脂肪。有几种脂肪富含饱和脂肪酸，其脂肪酸模式见表 2。这些脂肪的总体成分变异很大，大多在于其主要饱和脂肪酸成分不同。例如，棕榈油的棕榈酸含量很高，可可脂富含硬脂酸；而两种热带油，棕榈核仁油和椰子油，含月桂酸(12∶0)最高。黄油中有几种饱和脂肪酸较高，而牛脂中的棕榈酸和硬脂酸含量相等。

油酸是膳食中主要的单不饱和脂肪酸，有几种脂肪和油中富含油酸。动物和植物都可合成油酸。表 2 表明许多含饱和脂肪酸较高的脂肪也含较多油酸。其它一些油则以油酸作为其主要的脂肪酸(表 3)。其中低芥酸菜籽油(canola oil)是美国和北欧膳食中用得最多的高油酸油；橄榄油是另一种高油酸油，是欧洲南部的主要油脂来源。

其他植物油主要含多不饱和脂肪酸(表 4)。大多数植物油以亚油酸为其主要脂肪酸，但亚麻籽油的亚麻酸含量很高。现在美国人膳食中的多不饱和脂肪酸平均约占总能量的 6%，其中大部分是亚油酸[2]。这个百分比高于在 20 世纪的前半期，那时植物油尚未广泛在市场销售。鱼油是另一类含多不饱和脂肪酸较多的油，鱼油的特点是富含非常长链的 n-3 脂肪酸(表 5)，但鱼油在美国膳食中所占的比例很小。

表 2　几种高含饱和脂肪酸油脂肪的脂肪酸成分

	4-10∶0	12∶0	14∶0	16∶0	16∶1	18∶0	18∶1	18∶2	18∶3	其它
	%总脂肪酸									
黄油	9.2	3.1	11.7	6.2	1.9	12.5	28.2	2.9	0.5	3.8
棕榈核仁油	8.2	49.6	16.0	8.0		2.4	13.7	2.0		0.1
椰子油	14.9	48.5	17.6	8.4		2.5	6.5	1.5		0.1
棕榈油		0.3	1.1	45.1	0.1	4.7	38.8	9.4		0.5
牛脂	0.1	0.1	3.3	25.5	3.4	21.6	38.7	2.2	0.6	4.6
猪脂	0.1	0.1	1.5	24.8	3.1	12.3	45.1	9.9	1.1	3.0
鸡脂		0.2	1.3	23.2	6.5	6.4	41.6	18.9	1.3	0.6
羊脂	0.2	0.3	5.2	23.6	2.5	24.5	33.3	4.0	1.3	5.1
可可脂			0.1	25.8	0.3	34.5	35.3	2.9		1.1

表 3　高油酸油的脂肪酸成分

油	14∶0	16∶0	18∶0	18∶1	18∶2	18∶3	其它
	%总脂肪酸						
橄榄油		13.7	2.5	71.1	10.0	0.6	2.1
花生油	0.1	11.6	3.1	46.5	31.4	1.5	5.8
低芥酸菜籽油		3.9	1.9	64.1	18.7	9.2	2.2
米糠油	0.5	16.4	2.1	43.8	34.0	1.1	2.1
高油酸葵花籽油	0.1	5.5	2.2	79.7	12.0	0.2	0.3

表 4　高亚油酸较高的油的脂肪酸成分

油	14∶0	16∶0	18∶0	18∶1	18∶2	18∶3	其它
	%总脂肪酸						
玉米油		12.2	2.2	27.5	57.0	0.9	0.2
棉籽油	0.9	24.7	2.3	17.6	53.3	0.3	0.9
燕麦油	0.2	17.1	1.4	33.4	44.8	0.2	2.9
高油酸红花油	0.1	6.5	2.4	13.1	77.7		0.2
芝麻油		9.9	5.2	41.2	43.2	0.2	0.3
大豆油	0.1	11.0	4.0	23.4	53.2	7.8	0.5
葵花籽油	0.2	6.8	4.7	18.6	68.2	0.5	1.0

表 5 鲱鱼(menhaden)鱼油的脂肪酸成分

脂肪酸	%	脂肪酸	%	脂肪酸	%
14∶0	8.35	18∶0	2.67	20∶3	0.40
15∶0	0.86	18∶1	9.50	20∶4	2.30
16∶0	15.17	18∶2	1.81	20∶5	16.03
16∶1	11.62	18∶3	1.82	21∶5	0.79
16∶2	2.37	18∶4	3.47	22∶0	0.10
16∶3	1.96	19∶0	0.11	22∶1	0.31
16∶4	1.73	20∶0	0.15	22∶4	0.33
17∶0	0.76	20∶1	1.32	22∶5	3.92
		20∶2	0.31	22∶6	10.83

反式不饱和脂肪酸是多不饱和油通过氢化作用所产生的，反式不饱和脂肪酸在黄油中也含有少量，是植物油在牛胃中通过氢化作用产生[3,4]。反式脂肪酸的摄入有不同来源[3,4]。美国人摄入的反式脂肪酸中大约有 1/3 来自做糕饼的油、人造黄油、涂抹和调味食品所用的油；另 1/3 来自食物制品(点心、饼干、脆饼、面包、蛋糕、炸土豆片和炸土豆条)中的油脂；另外的 1/3 来自烹调油脂以及肉和乳制品[5]。不同个体对反式脂肪酸的实际摄入量相当不一样，平均约占 3%的总能量[5,6]。

膳食脂肪的消化

膳食中的甘油三酯进入胃肠道后，与胃及肠的脂肪酶接触，以肠脂肪酶为主，把脂肪水解成游离脂肪酸和单酰甘油酯。在反应中，Sn-1 和 Sn-3 位的脂肪酸被移去，而 Sn-2 位的脂肪酸仍与甘油相连。通过胆汁中极性脂质(胆汁酸和磷脂)的作用，形成溶解脂肪酸和单酰甘油酯的膨大混合微粒，而使肠道中脂肪酸的可溶性增加。然后这些脂质产物通过单分子扩散作用进入小肠粘膜细胞。

在正常人，膳食脂肪几乎完全被吸收，可是有小量饱和脂肪酸在通过胃肠道时不能被吸收。含三个饱和脂肪酸的甘油三酯分子不是胰脂肪酶的好基质，不易被机体消化和吸收。有人提出硬脂酸不能被很好地吸收，但作者的人体研究表明约 90%的硬脂酸被吸收[7,8]。在没有胆汁(如胆道梗阻)时，虽然脂肪不是完全不能被吸收，但其吸收减少。在胰脂酶缺乏时(如患胰腺疾病)，甘油三酯的水解减少，脂肪的吸收被严重削减。在后一种情况，甘油三酯完整地从粪便排出。在某些类型的小肠粘膜疾病(如口炎性腹泻)，其甘油三酯虽被水解，但其脂肪酸和单酰甘油酯不能被吸收；在此情况下，过量的脂肪酸，而不是完整的甘油三酯由粪便排出。

外源性脂肪的吸收和转运

在小肠粘膜细胞中，单酰甘油酯与脂肪酸重新结合成甘油三酯。甘油三酯掺入称之为乳糜微粒的脂蛋白中，再分泌到淋巴液。脂蛋白是富含脂质的颗粒，表层含蛋白质(载脂蛋白)和极性脂质(磷脂和未酯化的胆固醇)，其非极化脂质核心含甘油三酯和胆固醇酯[9]。乳糜微粒是大的脂蛋白颗粒，其核心中主要含甘油三酯。乳糜微粒表面包被的载脂蛋白(apolipoproteins)主要为 apo B-48，是一种大的疏水性蛋白质[10]。最近的研究发现有一种微粒体甘油三酯转运蛋白(MTP)，这种特殊蛋白质与甘油三酯的转运和插入到乳糜微粒的核心有关[11,12]。先天性缺乏 MTP 者不能形成正常的乳糜微粒，而且脂肪的吸收严重减少[13]。在正常情况下，乳糜微粒分泌到小肠淋巴液，通过胸导管进入全身血液循环系统。

乳糜微粒表面外层不仅含 apo B-48，还含有其它载脂蛋白：apo C 类(C-Ⅰ和 C-Ⅲ)，apo E 类和 apo A 类(A-Ⅰ和 A-Ⅳ)[9]。脂蛋白脂肪酶(LPL)是一种位于毛细血管内皮表面的酶[14]，LPL 在脂肪组织和骨骼肌内合成，转移到供应这些器官的毛细血管。当乳糜微粒进入周围血液循环时与 LPL 接触。这种酶使乳糜微粒的甘油三酯水解并释放游离脂肪酸。在脂肪组织床所释放的大多数脂肪酸由脂肪细胞所摄取，然后在脂肪组织中合成甘油三酯并贮存起来。在骨骼肌的毛细血管所释放的脂肪酸被摄取作为能量之用。有些游离脂肪酸与白蛋白结合后再

进入全身血液循环系统。LPL 可被 apo C Ⅱ 激活。apo C Ⅱ 的作用是通过一种罕见的 apo C Ⅱ 缺乏性遗传疾病所证明的。这种病人缺乏激活 LPL 所需的辅因子，使堆集在血浆中的乳糜微粒过多[15,16]。在另一种少见的遗传性 LPL 缺乏病中，其乳糜微粒也在血浆中堆积[17]。最近的一些研究发现一系列 LPL 基因的遗传缺陷与病人的功能降低或缺失有关[18]。

在 LPL 功能正常时，大多数乳糜微粒的甘油三酯被水解。可是，脂蛋白颗粒仍然保持完整，并且以一种较小的称为乳糜微粒残余物的颗粒释放回血液循环系统中。这些颗粒的核心中保留所有的胆固醇酯和一部分甘油三酯，它们直接被肝脏摄取。根据现代的概念，残余物中的 apo B-48 与肝细胞表面的蛋白聚糖(proteoglycan)相结合，并通过一种与 apo E 有关的过程使这些颗粒内在化(internalized)[19]。尚未证明有专门的乳糜微粒残余物受体，也没有发现有这种先天性缺乏的病人。可是，发现有两种肝的受体与残余物的摄取有关：低密度脂蛋白(LDL)受体[20]和 LDL 受体样蛋白(LRP)[21]。与 LDL 受体结合的 apo E 异常时会导致乳糜微粒残余物在血液循环中堆积[19]。有两种常见的 apo E (apo E_3 和 apo E_4)可与 LDL 受体紧密结合，而另一种不常见的形式(apo E_2)与 LDL 受体结合得不好[19]。遗传上含双份 apo E_2 的人没有其它形式的 apo E 类；这些人的乳糜微粒由血液循环中消除得很慢[19]。提示乳糜微粒残余物的消除需要 apo E，很可能是 apo E 与肝受体结合。

甘油三酯在脂肪组织中的代谢

凡是从膳食中摄入的过多脂肪均贮存在脂肪组织中。脂肪组织中的大部分脂肪来自膳食脂肪，脂肪组织合成脂肪酸的能力有限[22]，仅有小量的脂肪酸是由葡萄糖在肝脏合成的。进入脂肪组织细胞的脂肪酸均来源于富含甘油三酯的脂蛋白(乳糜微粒和极低密度脂蛋白)，它们被位于脂肪组织床毛细血管的 LPL 水解[23]，这些脂肪酸被激活而形成辅酶 A (CoA)的衍生物。从而转移到甘油-3-磷酸盐以形成甘油三酯。甘油-3-磷酸盐是葡萄糖的醣酵解分解代谢产物。因脂肪组织缺少使甘油磷酸化所需的激酶，因而所有的甘油-3-磷酸盐必须由糖酵解产生。

脂肪组织是代谢燃料的重要贮存库。甘油三酯在脂肪组织中以脂肪球的形式贮存。脂肪组织的脂肪酸成分是长期膳食脂肪组成的良好指标[5,6]。在摄入的膳食脂肪与不同器官的脂肪酸代谢之间，脂肪组织起重要的缓冲作用。脂肪组织的重要性可以由一种少见的称为全身脂肪萎缩的疾病中得到证明[24]。有这种病的病人没有脂肪组织，脂肪在肝内积累，并有严重的高甘油三酯血症，以及在较年轻时就发生糖尿病。

脂肪组织通过一种对激素敏感的特殊脂肪酶[25]而释出脂肪酸，这种酶由肾上腺素、去甲肾上腺素、高血糖素和肾上腺皮质激素激活[26]。这些激素刺激腺苷酸环化酶，使细胞的环腺苷酸水平增加。后者刺激蛋白激酶，使这种脂肪酶磷酸化并使之激活。与上述的激素相反，胰岛素抑制这种对激素敏感的脂肪酶的活性，并使脂肪组织的甘油三酯水解减少[27,28]。脂肪水解时所释放的脂肪酸和甘油均释放到血液循环系统中。甘油不能被脂肪组织再用于合成甘油三酯。

由脂肪组织释出的脂肪酸与白蛋白结合以便在循环中转运[29]。由于在血液循环中的脂肪酸都是未经酯化的(或游离的)形式，因此称之为游离脂肪酸。由脂肪组织释放的游离脂肪酸决定了血浆的游离脂肪酸水平，并不像血浆葡萄糖水平那样受到精细的调节。虽然脂肪组织的脂肪酶受激素调节，但所释出游离脂肪酸的基础水平与脂肪组织的总量有关[30]。因此，肥胖者比非肥胖者释放的脂肪酸较多，其空腹脂肪酸水平也较高[31,32]。这种代谢的后果将在后面讨论。有趣的和重要的是体内各种贮存脂肪的组织释放游离脂肪酸的能力是不同的。位于躯干的脂肪组织似乎受到胰岛素的抑制较少，因而在某些胰岛素水平下，释放到循环中的游离脂肪酸较多[33]。于是，有明显的躯干型肥胖者，其肥胖所致的代谢后果较严重。

肝脏对脂肪酸的利用

肝脏是利用血液循环中游离脂肪酸的器官之一；脂肪酸的浓度愈高，则肝脏摄取的量就愈多。游离脂肪酸在肝脏有两种“命运”，可被转变成甘油酯(甘油三酯和磷脂)。肝脂肪酸能被完全氧化成二氧化碳和水或被部分地氧化成酮体(乙酰醋酸和β-羟

丁酸)。脂肪酸的氧化过程应当首先考虑。

肝脏脂肪酸在线粒体中被氧化[35]。在准备进入线粒体之前，脂肪酸被 Co A 激活。脂酰 Co A 的形成分为两步，以酰基腺苷酸为中间产物。脂肪酸穿过线粒体膜需要另一种机制[36,37]。第一步，脂酰 Co A 的 CoA 基被肉碱置换，肉碱是一种由赖氨酸衍生的两性离子(zwitterionic)化合物。这种置换由肉碱酰基转移酶 I (carnitine acyl transferase Ⅰ)催化[38]。脂酰肉碱在一种转位酶(translocase)的协助下穿过线粒体膜，在膜的内面，在线粒体肉碱酰基转移酶 Ⅱ (carnitine acyl transferase Ⅱ)的影响下，肉碱被 Co A 所置换。脂肪酸在线粒体内通过 β-氧化作用的过程而氧化。二碳片段被不断去除，每一步产生一分子的乙酰 Co A。这种乙酰 Co A 能够进入 Krebs 循环，并经氧化生成二氧化碳和水。另一方面，两分子的乙酰Co A能相互结合并形成乙酰醋酸和 β-羟丁酸。后两种四碳酸主要在肝中形成[35]。这些酸能由肝脏释放出来，然后进入其它组织作为燃料来源。例如，它们被心肌和肾脏利用。大脑虽然优先以葡萄糖作为能量来源，但在长期禁食时，大脑可转为利用四碳酸作为燃料。

虽然许多种主要依赖碳水化物生存的动物肝脏可以合成相当量的脂肪酸。而在人体中，肝通常仅合成少量脂肪酸。脂肪酸主要是在肝的细胞浆中合成，而其氧化作用则主要发生在线粒体内。脂肪酸合成所需的酶称为脂肪酸合酶(fatty acid synthase)，以一种复合物的形式存在[39]。脂肪酸合成的中间产物不是由 Co A 激活，而是由酰基运载蛋白(ACP)激活[40]。延长脂肪酸碳链所需的二碳片段由丙二酰-ACP(Malonyl-ACP)提供，在这种转化过程中释放出二氧化碳。脂肪酸碳链延长的最后一步是棕榈酸。

在肝细胞中未被氧化的脂肪酸掺入甘油三酯[41]。甘油三酯合成的第一步是被激活的脂肪酸分子(脂酰Co A)加到甘油-3-磷酸盐上。饱和脂肪酸通常加到 Sn-1 位，而不饱和脂肪酸容易加到 Sn-2 位。下一步是移去磷酸基。最后一个脂酰 Co A 加到所产生的甘油三酯后即形成甘油三酯分子。甘油三酯通常掺入脂蛋白以便分泌到血液循环系统中去[9]。可是，如果甘油三酯的合成超过了脂蛋白形成的能力，过多的甘油三酯则以脂肪小滴形式贮存，从而导致脂肪肝。

肌肉对脂肪酸的利用

葡萄糖和脂肪酸的利用主要在骨骼肌。在肌肉急性活动时，优先选择葡萄糖作为基质，而脂肪酸则是休息的肌肉的主要燃料。肌肉以糖原形式贮存葡萄糖的能力很强，也能把脂肪酸以甘油三酯的形式贮存[42]。脂肪酸在肌肉中的氧化机制与在肝脏中的相同。葡萄糖和脂肪酸在肌肉中的利用存在着某种程度的竞争作用[43,44]。如果游离脂肪酸的水平高，则肌肉摄取和氧化游离脂肪酸的量就增加；这就导致葡萄糖的利用减少。这种结果称为胰岛素抵抗性(亦即在某种血浆胰岛素水平下肌肉对葡萄糖的摄取减少)。许多研究者相信对胰岛素的抵抗性是发生成年型糖尿病的重要原因[45]。肥胖导致血浆游离脂肪酸水平升高，而肥胖与成年型糖尿病之间的联系，可以部分地用肌肉的胰岛素抵抗性增加来解释。

内源性甘油三酯的转运

肝脏也象胃肠道一样可制造和分泌一种富含甘油三酯的脂蛋白，即极低密度脂蛋白(VLDL)。VLDL 的主要载脂蛋白 apo B-100 在核蛋白体合成，并转移到高尔基小体与甘油三酯结合[9]。MTP 再负责将甘油三酯转移到脂蛋白颗粒[11,12]。现有的证据表明一部分新合成的 apo B-100 在掺入 VLDL 之前就发生降解[46]。可是在人类准确的降解量还不清楚。VLDL 颗粒比乳糜微粒小，说明 VLDL 含甘油三酯较少。即使这样，各个 VLDL 颗粒中所含甘油三酯的量不同；而当肝脏中的甘油三酯增多时，VLDL 颗粒含有更多的甘油三酯。不同个体间由肝脏分泌的 VLDL 颗粒的数量有差别，但其差别的程度还不确定。可是，在肥胖者及伴有高脂血症的有脂蛋白异常的家族，新分泌的颗粒数增加，但测量人体所分泌的颗粒数目看来是很困难的[47~49]。

VLDL 在循环系统中的代谢与乳糜微粒相似。VLDL 颗粒含有一些由肝脏分泌的 apo E 类，还它们从高密度脂蛋白(HDL)得到更多 apoE。VLDL 也从 HDL 得到 apo C 类。VLDL 与 LPL 的相互作用导致甘油三酯脂解，在血浆中留下 VLDL 残余物[14]。VLDL 残余物有两种“命运”：被肝摄取，或转变成 LDL。正常情况下，大约半数的 VLDL 代谢

池各走一条途径。肝脏对 VLDL 残余物的摄取也与对乳糜微粒残余物的摄取类似，但 LDL 受体可能起较大作用[19]。VLDL 的残余物转变为 LDL 可能与另一种脂肪酶(肝的甘油三酯脂肪酶)的相互作用有关。这种脂肪酶可水解甘油三酯和磷脂，也可能使一些 VLDL 残余物表层的磷脂降解，和在 VLDL 转变为 LDL 时移去大部分剩余的核心甘油三酯。

VLDL 残余物在转变为 LDL 时丢掉了所有的 apo C 类和 apo E 类；LDL 仅含 apo B-100。其核心几乎完全由胆固醇酯组成。因而，LDL 似乎在甘油三酯的转运中起不了作用；而实际上是一种内源性甘油三酯转运的残余产物。虽然 LDL 能释出胆固醇到周围组织，但大多数血液循环中的 LDL 颗粒被肝移除[50]。肝对 LDL 的摄取主要通过 LDL 受体，它位于肝细胞的表面[20]。这些受体与 LDL 的 apo B-100 结合，受体-LDL 复合物被摄入细胞。这种复合物在细胞内解离；受体回到细胞表面可以再用，而 LDL 进入溶酶体后被降解。家族性高胆固醇血症者缺乏 LDL 受体；因此由血浆去除 LDL 的作用受阻，而循环系统中的 LDL 水平显著增加[50]。另一种情况是家族性载脂蛋白 B 缺乏，其 apo B-100 有缺陷，并且结合得不好[51,52]，这种情况也导致循环系统中 LDL 贮留。LDL 受体有能力与 apo E 结合，因此它们也能除去一部分 VLDL 残余物。

HDL 类构成另一类脂蛋白。这些是小的脂蛋白颗粒，主要含 apo A 类(apo A-Ⅰ和 apo A-Ⅱ)[53]。其核心中主要为胆固醇酯，但它们在甘油三酯代谢中起重要作用。当富含甘油三酯的脂蛋白分解代谢时，这些脂蛋白的表层组分(未酯化的胆固醇，apo C 类和 apo E 类)都转移到 HDL。HDL 中的 apo A-Ⅱ和大部分的 apo A-Ⅰ来源于肝脏，可是 HDL 中有一部分 apo A-Ⅰ来源于乳糜微粒。apo C 类和 apo E 类保留在 HDL 中，它们能被转回到新分泌的富含甘油三酯的脂蛋白中以帮助其分解代谢[54]。HDL 类有两种类型：一种既有 apo A-Ⅰ也有 apo A-Ⅱ，而另一种只有 apo A-Ⅰ[55]。这两种形式的 HDL 可能有不同的功能，虽然其差别尚未完全确定。

HDL 不仅对富含甘油三酯脂蛋白的分解代谢很重要，也促进胆固醇的反相方向转运(将周围组织合成的胆固醇转运到肝脏中排泄)[56]。体内产生的胆固醇大约半数是在周围组织合成的。这种过多的胆固醇似乎可被 HDL 颗粒从周围细胞的表面剔除。这些胆固醇以未酯化的形式从细胞去除，然后在 HDL 通过与卵磷脂胆固醇酰基转移酶相互作用而被酯化[57]，并同时掺入到 HDL 颗粒的核心。然后 HDL 胆固醇酯通过另一种蛋白质(胆固醇酯转移蛋白)而转移到富含甘油三酯的脂蛋白[58]。这种转移是通过胆固醇酯与甘油三酯交换而完成的。然后所产生的 HDL 甘油三酯于是被肝的甘油三酯脂酶所水解。

膳食脂肪对血清脂质和脂蛋白的影响

由于血清脂蛋白在动脉粥样硬化和冠心病(CHD)的发展中起作用，膳食脂肪对血清脂质和脂蛋白的影响很重要。下面将综述膳食脂肪对三种血清脂质(甘油三酯，LDL 和 HDL)的影响，并同时对三类主要的脂肪酸(即饱和、单不饱和和多不饱和脂肪酸)。及这三类脂肪酸的亚群进行论述，并将进一步比较膳食脂肪与碳水化物(膳食中的另一类主要营养素)的作用。首先简单评述血清脂质(和脂蛋白)与 CHD 的关系；本文可能有助于了解不同种类脂肪酸对健康的影响。

血清脂质、脂蛋白与动脉粥样硬化性冠心病

主要致粥样硬化的脂蛋白是 LDL[59]。有些证据表明血清 LDL 升高伴随发生 CHD 的危险性增加[59]。在大的人群样本中，LDL-胆固醇水平与总胆固醇浓度密切相关，流行病学研究证明总胆固醇水平与 CHD 的危险性呈正相关，主要反映了 LDL-胆固醇水平对 CHD 危险的影响[60~63]。此外，已知在遗传型高 LDL(家族性高胆固醇血症[64]和家族性 apo B-100 有缺陷[51,52])者中 CHD 的危险性显著增加。有高胆固醇血症的动物模型伴随发生动脉粥样变的速度较快，也支持这一发现[65~67]。最后，在临床试验中，通过治疗使 LDL-胆固醇水平降低后，CHD 危险性也显著减少[68~70]。所有这些证据结合在一起可以确定，血循环中 LDL 水平高有致粥样硬化的可能性。流行病学研究的数据可以定量地估计胆固醇水平与 CHD 危险性之间的关系。根据现有数据，LDL-胆固醇每增加 0.026 mmol/L(1 mg/dl)，CHD 的危险性增加 1%～2%[71]。此外，使 LDL-胆固醇水平降低的治疗方法，也可以使危险性以同等程度减少[68~70]。

关于高 LDL 水平促进动脉粥样硬化的机制，虽然还缺乏许多细节，但已比较清楚。血循环中的 LDL 滤过动脉内膜而进入内膜下间隙，在此处开始了动

脉粥样硬化的变化过程。目前的概念认为 LDL 在这个间隙中被捕获和改变，变化了的 LDL 是一种有毒因子，并开始致粥样硬化。LDL 被氧自由基氧化可能是一种重要的改变[72]。有些改变了的 LDL 被内膜下间隙的巨噬细胞所摄取。这些吞食了胆固醇的巨噬细胞转化成泡沫细胞。此外，氧化的 LDL 起一种损伤因子的作用，也作为一种化学吸引因子促进斑块形成的细胞反应。如果粥样硬化的形成只有一种致病因子，那就是 LDL。当 LDL 胆固醇显著升高时(如家族性高胆固醇血症)，即使没有其它危险因子，也能发生严重粥样硬化[64]。相反，其它危险因子(如吸烟、高血压和糖尿病)在 LDL 的升高没有达到其“阈值”时，几乎不产生动脉粥样硬化[73]。

在禁食状态，甘油三酯主要由 VLDL 转运，甘油三酯的水平反映了 VLDL 的浓度。与胆固醇水平一样，甘油三酯水平与 CHD 的危险性也呈正相关[71]。可是甘油三酯的水平与 CHD 的发生之间的关系比 LDL 胆固醇与 CHD 之间的关系更为复杂。这种关系显然涉及其它一些因子，这些因子使得是否应将高甘油三酯作为粥样硬化的独立危险因素来考虑成为一个问题[75]。甘油三酯在粥样硬化损害中的表现与胆固醇不一样。但是，较小的而含较多胆固醇的 VLDL 似乎致粥样硬化的可能性更大[76,77]。而较大的载有甘油三酯的 VLDL 的致粥样化作用较小。即使这样，所有含 apo B-100 脂蛋白(即 VLDL，VLDL 残余物和 LDL)可能都有些致粥样化作用。

甘油三酯水平高可能以其它方式促进粥样硬化[75]，例如，它们能在其它脂蛋白部分诱导致粥样硬化改变。甘油三酯水平高导致形成小的致密的 LDL 颗粒[78]；据资料报道，这些颗粒过多可增加 CHD 的危险性[79]。此外，高甘油三酯经常伴有较低的 HDL 水平[75]；如同下面将讨论的，HDL 水平低也是 CHD 的危险因素。最后，甘油三酯水平高可能引起一种致栓塞形成状态，增加冠状动脉栓塞的可能性[75]。虽然这些改变是增进危险的较直接的即时影响因素，可是它们都起源于甘油三酯升高。于是，认为甘油三酯高作为 CHD 的一种重要危险因子的观点，在过去几年越来越得到承认，并且比以前对甘油三酯的作用有了更多了解。

血清 HDL 水平低是 CHD 的一种重要危险因素[80,81]。与甘油三酯一样，HDL 与粥样硬化之间的关系像是多因素的，血清 HDL 浓度高可以从几个方面来防止粥样硬化的发展。一种观点认为 HDL 可促进胆固醇的反向运转(即从组织移走胆固醇)[56]。如果是这样，则 HDL 水平高可以减少胆固醇在动脉壁内的堆积；相反，HDL 水平低可使较多的胆固醇堆积。HDL 可能还有其它作用；它可能阻止在动脉壁内 LDL 的氧化或防止 LDL 的自身聚集[82,83]；这些作用也能使粥样硬化的形成减慢。于是，HDL 似乎是一种抗粥样硬化生成的脂蛋白，虽然现在这种作用机制还带有一定的推测性。尽管对 HDL 作用的详情缺乏了解，但不能否认 HDL 水平低与 CHD 的发生有很强的相关性这一事实。

饱和脂肪酸被认为是膳食中使血清胆固醇升高的主要脂肪酸，因而也是一类最具致粥样化作用的脂肪酸。Ahrens 等[84]，Keys 等[85]和 Hegsted[86]等早年的报道指出，饱和脂肪酸是一类升高血清总胆固醇浓度的脂肪酸，已得到其他研究者的广泛证明。然而，在 20 世纪 60 年代的一些报告中提出，并为以后其它研究所证实的报告皆认为，并不是所有的饱和脂肪酸对血清胆固醇水平的作用都是相同的。在建立推算膳食-血清胆固醇的公式中，Keys 等[85]和 Hegested 等[86]人，人为地设定油酸(顺-18∶1n-9)的作用为中性(即油酸既不升高也不降低总胆固醇水平)；然后将其它脂肪酸的作用与油酸比较，并以此评定等级。这样一来，发现血清总胆固醇对油酸和对碳水化物的反应几乎相等，这一结果表明将油酸假设为中性的是合理的。以各种饱和脂肪酸作为一类与油酸相比，则饱和脂肪酸可使总胆固醇升高，因而饱和脂肪酸被认为是升高胆固醇的[85,86]。以后的一些研究都证明，与油酸相比，饱和脂肪酸使 LDL-胆固醇升高的作用与它使总胆固醇升高的作用相平行[87]，把油酸对 LDL-胆固醇的影响也称为“中性”是合适的。本文将追随称油酸为中性脂肪酸的习惯说法，并将膳食中各种饱和脂肪酸与油酸比较其对胆固醇水平的影响。

棕榈酸是美国膳食中的主要饱和脂肪酸。它构成饱和脂肪酸的约 60%，主要存在于肉类油脂、黄油和热带油中。Keys 等[85]和 Hegsted 等[86]的早年研究认定棕榈酸有升高胆固醇的特性，后来的研究者们证实棕榈酸增加 LDL-胆固醇浓度与增加总胆固醇水平的作用相平行[88~90]。与油酸相比，棕榈酸不升高血清甘油三酯，但却可能使某些人的 HDL-胆固醇轻度升高。即使这样，棕榈酸和油酸对总胆固醇作

用的差别在于其对 LDL-胆固醇水平的影响。

其它两种升高胆固醇的饱和脂肪酸是豆蔻酸(14∶0)和月桂酸。这两种脂肪酸在两种热带油(椰子油和棕榈核仁油)中比较多。黄油中豆蔻酸也较多。对豆蔻酸和月桂酸影响胆固醇水平的研究不如对棕榈酸的那么多。Keys 等[85]提出这两种脂肪酸对升高胆固醇浓度作用的程度与棕榈酸相似。可是，Hegsted 等[86]认为豆蔻酸比棕榈酸有更强的致高胆固醇血症的作用，而月桂酸的作用较小。在本文作者的实验室发现月桂酸与油酸相比，有升高胆固醇的作用，但仅为棕榈酸作用的 2/3[91]。另一项研究证明豆蔻酸的升胆固醇作用至少与棕榈酸一样[92]。于是，月桂酸和豆蔻酸必需被纳入有升高胆固醇作用的脂肪酸的名单中。

硬脂酸约占膳食中饱和脂肪酸的 25%。在牛脂中特别高，奶油中为中等量。许多延续多年的研究支持硬脂酸的作用与 12∶0～16∶0 饱和脂肪酸的作用相反，不升高血清胆固醇水平。较早的研究注意到可可脂和牛脂(富含硬脂酸)使血清胆固醇的升高的程度比以其饱和脂肪酸总量来推测的要低[85,86]。最近本文作者实验室用一种在化学方面与棕榈油类似的脂肪，不过其棕榈酸由硬脂酸取代[93]，以这种脂肪与棕榈油及一种高油酸油在人体进食实验中进行比较。与高油酸油相比，这种高硬脂酸脂肪不升高总胆固醇(或LDL胆固醇)水平，而棕榈油有预期的升高胆固醇的特性。以后的研究者们提供了更多的证据，支持硬脂酸不是一种使胆固醇升高的脂肪酸[94,95]。

中碳链(8∶0 和 10∶0)饱和脂肪酸是否有升高胆固醇水平的作用仍未确定。黄油比较富含中碳链脂肪酸，因为黄油有相当的致高胆固醇作用，所以这些中碳链脂肪酸可能起一份作用[84]。然而有许多研究不能证明中碳链脂肪有升高总胆固醇或 LDL 胆固醇的作用。但最近的一项初步研究指出中碳链脂肪酸确实可升高胆固醇水平[96]。

一个长期以来一直有兴趣的问题是 12∶0～16∶0饱和脂肪酸是如何升高总胆固醇水平的，或更确切地是如何升高 LDL-胆固醇水平的。在广义上，有三种可能性：(1)这些脂肪酸能促使含 apo B-100 脂蛋白分泌到循环中；(2)它们能阻止这些脂蛋白由血浆中移出；以及(3)它们能使过多的胆固醇进入各个 LDL 颗粒中。不同的研究各提出其中的一种机制。确实，在某些个别情况，LDL 颗粒可能富含胆固醇[97]，虽然曾经有人提出这种机制有一定作用，但最近的研究指出，即使确有作用，也是次要的[98,99]。有少数实验动物研究提出饱和脂肪酸有可能刺激肝分泌脂蛋白，但更强有力的证据表明，饱和脂肪酸干扰从血循环中清除 LDL[100]。更可能这种作用是由于抑制了 LDL 受体的活性。

至于 12∶0～16∶0 饱和脂肪酸如何抑制 LDL 受体的反应性，仍有待阐明。有些研究者从理论上认为摄入饱和脂肪多会改变肝细胞表面磷脂的物理－化学结构，从而妨碍 LDL 受体的正常循环而使其活性减少。然而，用实验证明这种推想是很难的。另一种也许更有可能性的理论是 12∶0～16∶0 饱和脂肪酸干扰了 LDL 受体的合成。LDL 受体的合成受细胞中未酯化胆固醇含量所控制。这种胆固醇通过甾醇调节要素结合蛋白(sterol regulatory-element binding proteins)而抑制 LDL 受体的转录[101]。因而，任何能增加肝中未酯化胆固醇蓄积的因子都应会抑制 LDL-受体活性。肝细胞中胆固醇酯形成的速率可以影响未酯化胆固醇的含量。饲以不饱和脂肪可增加肝中胆固醇酯含量，而饲以饱和脂肪则使之减少[100]。使血清胆固醇升高的饱和脂肪能妨碍胆固醇酯化，从而使未酯化胆固醇的代谢池胀大；如果真的这样，LDL 受体的合成必然减少。这个机制是具有创新性和有吸引力的，而似乎与实验数据相当吻合。可是，即使这个机制被证明是有关系的，它不一定是12∶0～16∶0 饱和脂肪酸升高 LDL-胆固醇水平的唯一途径。

同样有意义的是为何硬酯酸不升高 LDL-胆固醇浓度。曾提出过几种可能的机制，但同样很难证明。实验动物研究提示其机制是硬脂酸的吸收减少。如果硬脂酸不进入体内，当然不能使血清胆固醇升高。虽然这个机制似乎是有道理的，但本文作者的研究指出硬脂酸在人体内吸收得很好[7,8]。如果真是这样，则需找另一理由来说明硬脂酸不使血清胆固醇升高的原因。另一可能是硬脂酸在体内迅速转变为油酸。实验动物和人的研究数据提示，事实上有相当大部分新吸收的硬脂酸在进入体内后立即转化为油酸[7]，这种转换仅需要硬脂酸在 n-9 位脱饱和。相反，棕榈酸转化为油酸是一个两步的过程：延长和脱饱和作用。已有的数据表明延长作用是一个慢的过程，而脱饱作用较快。作者的观点认为硬脂酸之所以

R151
WZM

不增加LDL胆固醇浓度，最可能的原因是其转变为油酸，但其它机制可能也起作用。

虽然12∶0～16∶0饱和脂肪酸使多数人的LDL-胆固醇水平升高，但其反应的程度不同。有些人似乎对饱和脂肪酸异常敏感，并且反应很明显，而其它一些人则有较大的耐受性，只引起LDL水平的轻度升高[88]。关于这种变异性的基础也是一个相当有意义的问题，即这种变异是否是由于遗传、环境、激素或年龄所决定的，这个问题需要进一步研究。有些研究发现在同一个体进行反复试验时，其反应性也有不同[102~104]，这个现象表明环境因素很重要，虽然这些因素尚未被证实。影响反应的一个可能因素是LDL胆固醇的基线水平；原来LDL水平较低的人，当膳食中加入饱和脂肪时，其血清LDL含量经常只有轻度升高[105]。有少数研究表明女性比男性对饱和脂肪酸的反应要差，虽然这点尚未有明确的证据。在有些实验动物中，膳食中增加胆固醇可增进其血清胆固醇对膳食饱和脂肪的反应，人类也可能有类似情况，但反应程度较轻[106]。最后，对12∶0～16∶0饱和脂肪酸反应的某些差异可能是由遗传因素决定的，虽然这种差异的遗传基础尚待阐明。

N-6多不饱和脂肪酸 n-6多不饱和脂肪酸的主要脂肪酸是亚油酸。这种脂肪酸完全来自植物，主要是植物油。多年来，亚油酸一直被认为是一种降胆固醇的脂肪酸。Kinsell等[107~109]与Ahrens等[84,110]最早的研究提出它的这种特性。这些学者观察到，与富含饱和脂肪酸的动物油脂相比，富含亚油酸的植物油可以降低血清胆固醇浓度。其它研究者进一步扩展了这些研究，在比较不同脂肪来源的基础上，得出的结论认为，不仅与饱和脂肪酸相比，并且与油酸相比，亚油酸可以降低胆固醇水平[85,86]。这些观察再次强调亚油酸与中性的油酸相比有降血清胆固醇的作用。在此后的多年，这个观点被广泛地接受。这就导致血清胆固醇水平只有两种决定因素，即是饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸(亚油酸)的说法。多不饱和脂肪酸与饱和脂肪酸的比值(P/S)是评价某一膳食对血清胆固醇水平影响的标准方法。通常假设饱和脂肪升高胆固醇浓度的作用是多不饱和脂肪降低胆固醇浓度作用的两倍，二者均以中性的油酸的作用为标准。

近年来，关于亚油酸对血浆脂质和脂蛋白的作用进行了重新评价，并作了许多研究。这些新的研究检验了亚油酸对各种脂蛋白的作用，而不只是对总胆固醇水平的作用。这些结果引起对亚油酸作用的一些重要的新观点，远远超出了早期关于饱和脂肪酸和亚油酸相对影响的简单膳食公式。最近研究的一个重要结果就是发现饱和脂肪酸和亚油酸与油酸相比，所产生的差别比原先想象的要小[99]。有些最近的研究注意到，亚油酸确实有比油酸有较少的降胆固醇作用，但差别很小，而其他人则发现几乎没有或没有差别[111]。如果有点差别，也比较小。此外，这种差别不限于LDL胆固醇，也涉及其它各种脂蛋白。

例如，与油酸相比，膳食亚油酸也降低HDL-胆固醇水平[98,99]。但只有当膳食中以相当大量的亚油酸来代替油酸时，这种差别才变得明显起来[111]。最后，有些人摄入大量亚油酸可导致甘油三酯降低。这种效果并不恒定，但对有高甘油三酯血症者，这种效果较明显。

膳食亚油酸与12∶0～16∶0饱和脂肪酸相比，无疑有降低LDL-胆固醇浓度的作用。如果人为地将饱和脂肪酸作为基线，则可认为亚油酸有很强的降胆固醇作用。在这种情况下，其可能的作用机制则正好与12∶0～16∶0饱和脂肪酸升高胆固醇作用的机制相反，也就是亚油酸可以降低LDL颗粒的胆固醇含量，减少含apo B脂蛋白的分泌，以及LDL受体活性增加。较早的一些研究[113]声称亚油酸降低LDL颗粒的胆固醇含量，但不减少血循环中LDL颗粒的总数，但在以后的实验中未再观察到这种作用[98,99]。与饱和脂肪酸相比，亚油酸确实能减少血循环中的LDL颗粒数[98,99]。有可能亚油酸在一定程度上限制了含apo B脂蛋白的分泌，因为它使有些人的甘油三酯水平下降。最有力的证据是亚油酸增加血循环中LDL的清除量，很可能是通过增进LDL受体的活性[101]。这种作用的可能机制曾在上述饱和脂肪酸的作用一节中讨论过，饱和脂肪酸的作用与亚油酸的作用正好相反。

另一个问题是与膳食油酸相比，膳食亚油酸是否有降低LDL胆固醇的作用。现有的证据表明，与油酸相比，至少对一些个体可轻度降低LDL的水平[111]。一些实验动物的研究表明亚油酸并不比油酸有更强的增加LDL受体活性的作用，虽然不同种属的动物对这两种不饱和脂肪酸的作用有差异[100]。如果亚油酸减少含apo B脂蛋白的分泌，而油酸无此

作用，则可以解释在某些研究中发现的在反应方面的微小差别。因而需要进一步研究不同脂肪酸对含 apo B 脂蛋白分泌的相对影响。最后，亚油酸降低 HDL 胆固醇的机制尚未确定；然而，有一项研究提出亚油酸减少 apo A-I 的合成[114]。

N-3 多不饱和脂肪酸　n-3 多不饱和脂肪酸的母体是亚麻酸。在膳食中常见的亚麻酸来源是豆油和菜籽油，但其最丰富的来源是膳食中很少见的亚麻籽油。n-3 多不饱和脂肪酸的另一来源是鱼油。鱼油含非常长链的脂肪酸 EPA 和 DHA，是由亚麻酸延长而产生的。鱼油主要来自深海鱼类。n-3 多不饱和脂肪酸约占鱼油总脂肪酸的 25%。

n-3 脂肪酸对血浆脂蛋白的主要作用是降低甘油三酯水平[115]。它们阻碍甘油三酯掺入到肝的 VLDL 颗粒中。这导致分泌到血循环中的甘油三酯减少。显然，分泌到血浆中的脂蛋白总数并未减少，而仅是每个颗粒中甘油三酯的量有所减少。有高甘油三酯血症的病人，摄入鱼油可降低血清甘油三酯水平，但其血浆 apo B 水平并不降低[116]。这些发现提示分泌到血浆中的脂蛋白颗粒总数并未减少。血中甘油三酯水平正常的人，在用鱼油替换其膳食中的饱和脂肪酸时，LDL-胆固醇水平下降，其效果与亚油酸一样。似乎 n-3 脂肪酸对 LDL 代谢或 HDL 代谢并没有独特的作用。

反式单不饱和脂肪酸　多年来人们认为反式单不饱和脂肪酸对胆固醇水平的作用是中性的，与油酸相似，可是在最近几年，它们的作用被重新评价。最近的研究表明进食反式脂肪酸可使 LDL 胆固醇浓度增加[117~120]。但其 LDL 的上升程度比由棕榈酸所引起的较低，但这些脂肪酸似乎也能使 HDL-胆固醇水平有所下降。这些新发现提出了反式脂肪酸的安全性这一重要问题。他们指出至少反式脂肪酸应归属于升高胆固醇的脂肪酸之列。

顺式单不饱和脂肪酸(油酸)　如前所述，油酸对血浆脂蛋白的作用可以认为是中性的。也已注意到碳水化物对总胆固醇和 LDL-胆固醇水平的作用与油酸的作用相似[121]。可是，其相似性仅此而已。与膳食油酸相反，碳水化物升高甘油三酯水平，且降低 HDL-胆固醇水平[121~123]。这些差别的机制尚未完全搞清。摄入碳水化物多显然通过使 VLDL 颗粒富含甘油三酯而能增加肝排出甘油三酯的量。油酸则没有这种作用。此外，低脂和高碳水化物膳食可以降低 LPL 的活性，从而阻碍 VLDL 甘油三酯的脂解。低脂和高碳水化物膳食使 HDL 胆固醇下降的原因还不知道。这种作用可能部分地是由于使甘油三酯增加，但可能还有其它机制。例如，有人报告高碳水化物膳食可减少 apo A-I 的产生，后者是 HDL 的主要载脂蛋白[124]。

小结

膳食脂肪是人类的主要燃料来源，在美国和北欧，脂肪提供 30%～40%的总能量。在许多其它国家，脂肪的摄入范围占总能量的 15%～25%。由于在美国和北欧心血管疾病发病率较高，摄入膳食脂肪多被认为是一种重要的致病因素。许多研究者相信高脂肪膳食促进肥胖及其并发病的发生，并升高血清胆固醇水平。可是，摄入脂肪的百分比在肥胖原因中所起的作用仍未确定。另一方面，在膳食脂肪的混合物中，某些脂肪酸肯定能使血清胆固醇水平升高。

使胆固醇升高的脂肪酸包括三种饱和脂肪酸(月桂酸，豆蔻酸和棕榈酸)和反式脂肪酸。建议减少摄入使胆固醇升高的脂肪酸看来应慎重。随着血清胆固醇水平的下降，心血管病的危险也会减少。相反，不论是单不饱和的或是多不饱和的脂肪酸，都不使胆固醇水平升高。可是现在美国当局对膳食中是否应鼓励增加碳水化物而减少不饱和脂肪酸仍有争论。因摄入较多的不饱和脂肪酸可能促进肥胖，而摄入较多碳水化物则可能降低 HDL 胆固醇水平和升高甘油三酯。因而需要作更多研究以确定如何理想地配合美国膳食中的不饱和脂肪酸和碳水化物。

参考文献

1. National Cholesterol Education Program (1991) Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction. Circulation 83:2154–2232
2. Nestle M, Woteki CE (1995) Trends in American dietary patterns: research issues and policy implications. In Bronner F (ed), Modern nutrition: topics and controversies. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 1–44
3. Craig-Schmidt MD (1992) Fatty acid isomers in foods. In Chow CK (ed), Fatty acids in foods and their health implications. Marcel Decker, New York, pp 365–398
4. Sommerfield M (1983) *Trans* unsaturated fatty acids in natural products and processed foods. Prog Lipid Res 22:221–233
5. Hunter JE, Applewhite TH (1991) Reassessment of *trans* fatty acid availability in the US diet. Am J Clin Nutr 54:363–369

6. Hunter JE, Applewhite TH (1986) Isomeric fatty acids in the US diet: levels and health perspectives. Am J Clin Nutr 44:707–717
7. Bonanome A, Grundy SM (1988) Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. N Engl J Med 318:1244–1248
8. Bonanome A, Grundy SM (1989) Intestinal absorption of stearic acid after consumption of high fat meals in humans. J Nutr 119:1556–1560
9. Havel RJ, Kane JP (1995) Structure and metabolism of plasma lipoproteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic basis of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1841–1851
10. Kane JP, Hardman DA, Paulus HE (1980) Heterogeneity of apolipoprotein B: isolation of a new species from human chylomicrons. Proc Natl Acad Sci USA 77:2465–2469
11. Gordon DA, Jamil H, Sharp D, et al (1994) Secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins from HeLa cells is dependent on expression of the microsomal triglyceride transfer protein and is regulated by lipid availability. Proc Natl Acad Sci USA 91:7628–7632
12. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al (1992) Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. Science 258:999–1001
13. Isselbacher KJ, Scheig R, Plotkin GR, Caufield JB (1964) Congenital beta lipoprotein deficiency: a hereditary disorder involving a defect in the absorption and transport of lipids. Medicine 43:347–361
14. Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G (1987) Lipoprotein lipase from milk—the model enzyme in lipoprotein lipase research. In Borensztajn J (ed), Lipoprotein lipase. Evener Publishers, Chicago, p 15
15. Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, et al (1978) Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein CII. N Engl J Med 298:1265–1273
16. Rosseneu M, Labeur C (1995) Physiological significance of apolipoprotein mutants. FASEB J 9:768–776
17. Brunzell JD (1989) Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic basis of inherited disease, 6th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1165–1180
18. Santamarina-Fojo S, Dugi KA (1994) Structure, function and role of lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol 5:117–125
19. Mahley RW, Rall SC Jr (1995) Type III hyperlipoprotein (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic basis of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1953–1980
20. Goldstein JL, Brown MS (1992) Lipoprotein receptors and control of plasma LDL cholesterol levels. Eur Heart J 13(suppl B):34–36
21. Kowal RC, Herz J, Goldstein JL, et al (1989) Low density lipoprotein receptor-retated protein mediates uptake of cholesterol esters derived from apoprotein E-enriched lipoproteins. Proc Natl Acad Sci USA 86:5810–5814
22. Shargo E, Spennetta T, Gordon E (1969) Fatty acid synthesis in human adipose tissue. J Biol Chem 244:2761–2766
23. Nestel PJ, Havel RJ, Bezman A (1962) Sites of initial removal of chylomicron triglyceride fatty acids from the blood. J Clin Invest 41:1915–1921
24. Garg A, Fleckstein JL, Peshock RM, Grundy SM (1992) Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalized lipodystrophy. J Clin Endocrinal Metab 75:358–361
25. Steinberg P (1976) Interconvertible enzymes in adipose tissue regulated by cyclic AMP-dependent proteinkinases. Adv Cyclic Nucleotide Res 1:157–198
26. Khoo JC, Steinberg D (1983) Hormone-sensitive lipase of adipose tissue. The enzymes, vol 16, pp 183–204
27. Fain JN, Kovacev VP, Scow RO (1966) Antilipolytic effect of insulin in isolated fat cells of the rat. Endocrinology 78:773–778
28. Strålfors P, Björsell P, Belfrage P (1984) Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase in intact adipocytes: identification of phosphorylated sites and effects on the phosphorylation by lipolytic hormones and insulin. Proc Natl Acad Sci USA 81:3317–3321
29. Spector AA (1975) Fatty acid binding to plasma albumin. J Lipid Res 16:165–179
30. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM (1994) In vivo regulation of lipolysis in humans. J Lipid Res 35:177–193
31. Gordon RS Jr (1960) Nonesterified fatty acid in blood of obese and lean subjects. Am J Clin Nutr 8:740–747
32. Björntorp P, Bergman H, Varnauskas E (1969) Plasma free fatty acid turnover in obesity. Acta Med Scand 185:351–356
33. Jensen MD, Haymound MW, Rizza RA, et al (1989) Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. J Clin Invest 83:1168–1173
34. Abate N, Garg A, Peshock RM, et al (1995) Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. J Clin Invest 96:88–98
35. Sugen MC, Holmes MJ (1994) Interactive regulation of pyruvate dehydrogenase complex and the carnitine palmitoyltransferase system. FASEB J 8:54–61
36. McGarry JD, Foster DW (1980) Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. Annu Rev Biochem 49:395–420
37. Murthy MSR, Pande SV (1987) Malmyl-GA binding sites and overt carnitine palmitoyl transferase activity reside on the opposite sides of the outer mitochondrial membrane. Proc Natl Acad Sci USA 84:378–382
38. McGarry JD, Sen A, Esser V, et al (1991) New insights into the mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. Biochimie 73:77–84
39. Wakil SJ, Stoops JK, Joshi VC (1983) Fatty acid synthesis and its regulation. Annu Rev Biochem 52:537–579
40. Vagelos PR (1973) Acyl group transfer (acyl carrier protein). In Boyer PD (ed), The enzymes, 3rd ed, vol 8, pp 155–199
41. Tijburg LB, Geelem MJ, van Golde LM (1989) Regulation of the biosynthesis of triacylglycerol, phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in the liver. Biochim Biophys Acta 1004:1–19
42. Gorski J (1992) Muscle triglyceride metabolism during exercise. Can J Physiol Pharmacol 70:123–131
43. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA (1963) The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1:785–789
44. Randle PJ, Priestman DA, Mistry S, Halsall A (1994) Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitis. Diabetalogia 37:5135–5161
45. DeFronzo RA (1988) The triumvirate: B-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes 37:667–687
46. Olofsson S-O, Bostrom K, Carlsson P, et al (1987) Structure and biosynthesis of apolipoprotein B. Am Heart J 113:446–452
47. Kesaniemi YA, Beltz WF, Grundy SM (1985) Comparisons of metabolism of apolipoprotein B in normal subjects, obese

patients, and patients with coronary heart disease. J Clin Invest 76:586–595
48. Egusa G, Beltz WF, Grundy SM, Howard BV (1985) Influence of obesity on the metabolism of apolipoprotein B in man. J Clin Invest 76:596–603
49. Chait A, Albers JJ, Brunzell JD (1980) Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridaemia. Eur J Clin Invest 10:17–22
50. Brown MS, Goldstein JL (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232:34–47
51. Vega GL, Grundy SM (1986) In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. J Clin Invest 78:1410–1414
52. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, et al (1990) Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. J Lipid Res 31:1337–1349
53. Puchois P, Kandoussi A, Fievet P, et al (1987) Apolipoprotein AI containing lipoproteins in coronary artery disease. Atherosclerosis 68:35–40
54. Eisenberg S (1984) High density lipoprotein metabolism. J Lipid Res 25:1017–1058
55. Montali A, Vega GL, Grundy SM (1994) Concentrations of apolipoprotein AI-containing particles in patients with hypoalphalipoproteinemia. Arterioscler Thromb 14:511–517
56. Von Eckardstein A, Hyong Y, Assman G (1994) Physiological role and chemical relevance of high-density lipoprotein subclasses. Curr Opin Lipidol 5:404–416
57. Glomset JA (1968) The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. J Lipid Res 9:155–167
58. Tall AR (1993) Plasma cholesterol ester transfer protein. J Lipid Res 34:1255–1274
59. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (1994) The second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 89:1239–1445
60. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, et al (1981) Lipoproteins, cardiovascular disease and death: the Framingham study. Arch Intern Med 141:1128–1131
61. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD (1986) Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? findings in 356,222 primary screens of the Multiple Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 256:2823–2828
62. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, et al (1980) Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard University Press, Cambridge, MA
63. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, et al (1974) Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. J Chronic Dis 27:345–364
64. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS (1995) Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic basis of inherited disease, 7th ed. McGraw Hill, New York, pp 1981–2030
65. McGill HC Jr, McMahan CA, Kruski AW, et al (1981) Relationship of lipoprotein cholesterol concentrations to experimental atherosclerosis in baboons. Arteriosclerosis 1:3–12
66. Armstrong ML, Warner ED, Connor WE (1970) Regression of coronary atheromatosis in rhesus monkeys. Circ Res 27:59–67
67. Clarkson TB, Bond MG, Bullock BC, et al (1981) A study of atherosclerosis regression in Macaca mulatta. IV. Changes in coronary arteries from animals with atherosclerosis induced for 19 months and then regressed for 24 or 48 months at plasma cholesterol concentrations of 300 or 200 mg/dl. Exp Mol Pathol 34:345–368
68. Lipid Research Clinics Program (1984) The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. JAMA 251:351–364
69. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344:1383–1389
70. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 333:1301–1307
71. Davis C, Rifkind B, Brenner H, Gordon D (1990) A single cholesterol measurement underestimates the risk of CHD: an empirical example from the Lipid Research Clinics mortality follow-up study. JAMA 264:3044–3046
72. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al (1989) Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoproteins that increase its atherogenicity. N Engl J Med 320:915–923
73. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al (1990) Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. Eur Heart J 11:462–471
74. Austin MA (1991) Plasma triglyceride and coronary heart disease. Arterioscler Thromb 11:2–14
75. Grundy SM, Vega GL (1992) Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: implications for treatment. Arch Intern Med 152:28–34
76. Tatami R, Mabuchi H, Ueda K, et al (1981) Intermediate-density lipoprotein and cholesterol-rich very low density lipoprotein in angiographically determined coronary artery disease. Circulation 64:1174–1184
77. Krauss RM, Williams PT, Brensike J, et al (1987) Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolemic men. Lancet 2:62–66
78. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al (1988) Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 260:1917–1921
79. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM (1990) Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 82:495–506
80. Miller GJ, Miller NE (1975) Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet 1:16–19
81. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ (1989) High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American series. Circulation 79:8–15
82. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG (1990) High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low density lipoprotein. Biochim Biophys Acta 1044:275–283
83. Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, Steinberg D (1990) Prevention of low density lipoprotein aggregation by high density lipoprotein or apolipoprotein A-I. J Lipid Res 31:645–658
84. Ahrens EH, Hirsch J, Insull W, et al (1957) The influence of dietary fats on serum-lipid levels in man. Lancet 1:943–953
85. Keys A, Anderson JT, Grande F (1965) Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. Metabolism 14:776–787
86. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ (1965) Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. Am J Clin Nutr 17:281–295
87. Grundy SM, Denke MA (1990) Dietary influences on serum

lipids and lipoproteins. J Lipid Res 31:1149–1172
88. Grundy SM, Vega GL (1988) Plasma cholesterol responsiveness to saturated fatty acids. Am J Clin Nutr 47:822–824
89. Mensink RP, Katan MB (1989) Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. N Engl J Med 321:436–441
90. Grundy SM, Florentin L, Nix D, Whelan MF (1988) Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for reducing raised levels of plasma cholesterol in man. Am J Clin Nutr 47:965–969
91. Denke MA, Grundy SM (1992) Comparison of effects of lauric acid and palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. Am J Clin Nutr 56:895–898
92. Zock PL, de Vries JHM, Katan MB (1994) Impact of myristic acid versus palmitic acid on serum lipid and lipoprotein levels in healthy women and men. Arterioscler Thromb 14:567–575
93. Bonanome A, Grundy SM (1988) Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. N Engl J Med 318:1244–1248
94. Denke MA, Grundy SM (1991) Effects of fats high in stearic acid on lipid and lipoprotein concentrations in men. Am J Clin Nutr 54:1036–1040
95. Kris-Etherton PM, Derr J, Mitchell DC (1993) The role of fatty acid saturation on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoprotein. I. Effects of whole food diets high in cocoa butter, olive oil, soybean oil, dairy butter, and milk chocolate on the plasma lipids of young men. Metabolism 42:121–129
96. Cater NB, Heller HJ, Denke MA (1995) Effects of medium-chain triglycerides on lipids and lipoproteins. Circulation 92(suppl 1):I–351
97. Abate N, Vega GL, Grundy SM (1993) Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. Atherosclerosis 104:159–171
98. Vega GL, Groszek E, Wolf R, Grundy SM (1982) Influence of polyunsaturated fats on plasma lipoprotein composition apolipoprotein. J Lipid Res 23:811–822
99. Mattson FH, Grundy SM (1985) Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. J Lipid Res 26:194–202
100. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK (1993) Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. J Lipid Res 34:1637–1659
101. Briggs MR, Yokoyama C, Wang X, et al (1993) Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoterm. I. Identification of the protein and delineation of its target nucleotide sequence. J Biol Chem 268:14490–14496
102. Beynen AC, Katan MB, van Zutphen LFM (1987) Hypo- and hyperresponders: individual differences in the response of serum cholesterol concentrations to changes in diet. Adv Lipid Res 22:115–171
103. Katan MB, van Gastel AC, de Rover CM, et al (1988) Differences in individual responsiveness of serum cholesterol to fat-modified diets in man. Eur J Clin Invest 18:644–647
104. Katan MB, Burns MAM, Glatz JFC, et al (1988) Congruence of individual responsiveness to dietary cholesterol and to saturated fat in man. J Lipid Res 29:883–892
105. Hayes KC, Khosla P (1992) Dietary fatty acid thresholds and cholesterolemia. FASEB J 6:2600–2607
106. Fielding CJ, Havel RJ, Todd KM, et al (1995) Effects of dietary cholesterol and fat saturation on plasma lipoproteins in an ethnically diverse population of healthy young men. J Clin Invest 95:611–618
107. Kinsell LW, Partridge J, Boling L, et al (1952) Dietary modification of serum cholesterol and phopholipid levels. J Clin Endocrinol 12:909–913
108. Kinsell LW, Michaels GD, Partridge JW, et al (1953) Effect upon serum cholesterol and phospholipids of diets containing large amounts of vegetable fat. J Clin Nutr 1:231–244
109. Kinsell LW, GD Michael (1955) Letter to the editor. Am J Clin Nutr 3:247–253
110. Ahrens EH Jr, Blankenhorn DH, Tsaltas TT (1954) Effect on human serum lipids of substituting plant for animal fat in diet. Proc Soc Exp Biol Med 86:872–878
111. Mensink RP, Katan MB (1992) Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. Arteriosclerosis 12:911–919
112. Grundy SM (1975) Effects of polyunsaturated fats on lipid metabolism in patients with hypertriglyceridemia. J Clin Invest 55:269–282
113. Spritz N, Mishkel MA (1969) Effects of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins: a hypothesis for the lipid-lowering effect of unsaturated fatty acids. J Clin Invest 48:78–86
114. Shepherd J, Packard CJ, Patsch JR (1978) Effects of dietary polyunsaturated and saturated fat on the properties of high density lipoproteins and the metabolism of apolipoprotein A-I. J Clin Invest 1582–1592
115. Connor WE (1986) Hypolipidemic effects of dietary omega-3 fatty acids in normal and hyperlipidemic humans: effectiveness and mechanisms. In Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE (eds), Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods. Academic Press, Orlando, FL, pp 173–210
116. Failor RA, Childs MT, Bierman EL (1988) The effects of w3 and w6 fatty acid-enriched diets on plasma lipoproteins and apoproteins in familial combined hyperlipidemia. Metabolism 37:1021–1028
117. Mensink RP, Katan MB (1990) Effect of dietary *trans* fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. N Engl J Med 323:439–445
118. Zock PL, Katan MB (1992) Hydrogenation alternatives: effects of *trans* fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. J Lipid Res 33:399–410
119. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, et al (1993) Effects of canola, corn and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet. Arterioscler Thromb 13:1533–1542
120. Judd JT, Clevidence BA, Meusing RA, et al (1994) Dietary trans fatty acid: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. Am J Clin Nutr 59:861–868
121. Grundy SM (1986) Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. N Engl J Med 314:745–748
122. Mensink RP, Katan MB (1987) Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. Lancet 1:122–125
123. Mensink RP, de Groot MJM, van den Broeke LT, et al (1989) Effects of monounsaturated fatty acids v complex carbohydrates on serum lipoproteins and apoproteins in healthy men and women. Metabolism 38:172–178
124. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL (1990) A low fat diet decreases high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels by decreasing HDL apolipoprotein transport rates. J Clin Invest 85:144–151

第 7 章

必需的膳食脂肪

Sheila M. Innis

大约在 170 年前，脂肪与蛋白质和碳水化物同被认为是膳食的必需组分。但直到 1920 年，一般还是认为如果每日有足够量的水果与蔬菜以提供维生素和矿物盐则膳食脂肪并不起重要作用[1]。在同一个 10 年中，发明了用蔗糖代替淀粉的半合成膳，Evans 与 Burr[2~4]证明以无脂肪膳饲养动物可导致动物生长不良和生殖障碍。他们提出可能存在一种新的维生素，"维生素 F"。Burr 与 Burr[5~6]在他们的经典论文中提出了必需脂肪酸的概念，特别是亚油酸，认为是一种在体内不能合成的脂肪酸。其缺乏症状包括鳞皮病、饮水量增高而排尿量不增等，皆可因添加亚油酸而得以恢复。1993 年 Hansen 报道用油来治疗婴儿湿疹；在 1958 和 1963 年，他和同事们通过用脱脂乳喂养婴儿，证明人体需要膳食脂肪[7~9]。必需脂肪酸在临床营养上的重要性得到广泛接受，是因不能接受肠内营养的患者需要由静脉注入正常能量或高能量的葡萄糖与氨基酸溶液。由于营养素的输入，使胰岛素水平升高，从而抑制了脂肪组织的脂肪酶活性与抑制脂肪酸的释放。这种病人尽管有大量的组织脂肪储存，仍产生了必需脂肪酸缺乏的临床症状。

70 年代早期发表了动物饲料中缺乏 n-3 脂肪酸与其视网膜电图异常有关[10,11]。由于人体只需要少量的 n-3 脂肪酸，而且甚至在长期缺乏情况下，脑与视网膜都能有效地保存 n-3 脂肪酸，所以 n-3 脂肪酸在人体营养中的必需性较难确定[12~16]。膳食中 n-3 脂肪酸的适宜量，以及对这些脂肪酸在中枢神经系统中的生化作用，都是需要加强研究的领域。但不管怎样，人们已不再怀疑，为了维持组织的良好功能，膳食中的 n-3 脂肪酸是必需的[17]。

早在 1913 年就已知道组织内存在某些可扩张血管的物质，1930 年又报道了精液具有使子宫松弛和收缩的作用[18,19]。此后不久，Von Euler 证明了此活性物质为脂溶性的，并命名为前列腺素（prostaglandin），但前列腺素 E_1（PGE_1）的结构直到 60 年代早期方被确定，70 年代中期又发现了血栓素 A_2（TXA_2）和前列环素$_2$（PGI_2）。1980 年提出了"类二十烷酸"（Eicosanoids）这一名词，包括由 n-6 和n-3脂肪酸衍生的含 20 个碳原子的一类物质。虽然其中有些类二十烷酸在正常生理过程和在某些疾病状态中的重要性已被阐明，但仍有许多代谢产物的作用尚待确定[18~22]。目前对膳食 n-6 和 n-3 脂肪酸作用的认识包括与某些 n-6 和 n-3 脂肪酸在膜磷脂中的位置有关的特殊作用，以及 n-6 脂肪酸在维持合成类二十烷酸前体库中的特殊作用。

脂肪酸的命名

脂肪酸常用缩写符号表示，即第一个数字表示酰基链的碳原子数，紧跟着是一个冒号，以后的一个数字表示不饱和双键数，然后是一个n-（或ω），其后

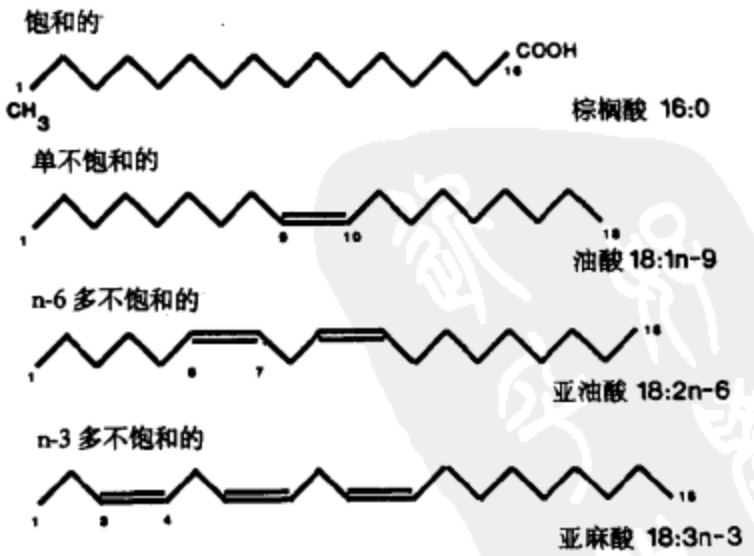


图 1　饱和脂肪酸，n-9 单不饱和以及 n-6 和 n-3 多不饱和脂肪酸

的数字表示从酰基链的甲基端数起第一个双键的碳原子位置(图 1)。表 1 列出了几种较常见脂肪酸的普通名称和其缩写符号。注意在分类命名中的碳是从羧基端数起的。

表 1 几种膳食脂肪酸的普通名称及分类名称

分类名称	普通名称	符号
八烷酸(Octanoic)	辛酸(Caprylic)	8∶0
十烷酸(Decanoic)	癸酸(Capric)	10∶0
十二烷酸(Dodecanoic)	月桂酸(Lauric)	12∶0
十四烷酸(Tetradecanoic)	豆蔻酸(Myristic)	14∶0
十六烷酸(Hexadecanoic)	棕榈酸(Palmitic)	16∶0
十八烷酸(Octadecanoic)	硬脂酸(Stearic)	18∶0
9-十八(碳)烯酸(9-Octadecaenoic)	油酸(Oleic)	18∶1n-9
9,12-十八碳二烯酸(9,12-Octadecadienoic)	亚油酸(Linoleic)	18∶2n-6
6,9,12-十八碳三烯酸(6,9,12-Octadecatrienoic)	γ-亚麻酸(γ-Linolenic)	18∶3n-6
9,12,15-十八碳三烯酸(9,12,15-Octadecatrienoic)	α-亚麻酸(α-Linolenic)	18∶3n-3
5,8,11,14-廿碳四烯酸(5,8,11,14-Eicosatetraenoic)	花生四烯酸(Arachidonic)	20∶4n-6
5,8,11,14,17-廿碳五烯酸 (5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic)	EPA	20∶5n-3
4,7,10,13,16,19-廿二碳六烯酸(4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic)	DHA	22∶6n-3

脂肪酸代谢

哺乳类动物细胞可以由乙酰 CoA 从头合成饱和的以及 n-9 和 n-7 不饱和脂肪酸,但却在脂肪酸碳链的 n-6 和 n-3 位置上分别缺少插入一个双键所需的 Δ12 和 Δ15 去饱和酶(desaturase)[17,23]。膳食中必需脂肪酸是亚油酸(18∶2n-6)和亚麻酸(18∶3n-3)。较长链的多不饱和 n-6 和 n-3 脂肪酸,包括花生四烯酸(20∶4n-6),二十碳五烯酸(20∶5n-3)和二十二碳六烯酸(22∶6n-3),是由 18∶2n-6 和 18∶3n-3 通过交替的去饱和作用和延长作用而合成的(图 2)。去饱和作用的酶的命名,是按从脂肪酸碳链羧基端数起插入双键的位置(图 1)。由 18∶2n-6 合成 20∶4n-6,以及由 18∶3n-3 合成 20∶5n-3 是通过 Δ6-去饱和作用、延长作用和 Δ5-去饱和作用完成的。这些去饱和酶皆为膜结合酶,存在于多种组织,如肝、肠粘膜、脑与视网膜的内质网中[17,23~27]。它们需要一个电子传递链,这种传递链由还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)或是还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)经细胞色素 b_5 催化而形成。多种激素与膳食因素可改变 Δ6-去饱和酶的活性,例如,胰岛素和必需脂肪酸缺乏可使其活性增高,而葡萄糖,肾上腺素和胰高血糖素则使其活性降低[28]。在体外实验中,去饱和作用的优先顺序为18∶3n-3>18∶2n-6>18∶1n-9。20∶5n-3 和 22∶6n-3 通常多来源于鱼和鱼油;大量摄入时,可升高血浆和组织磷脂中的 20∶5n-3 与 22∶6n-3,并降低 20∶4n-6 水平。20∶4n-6 的降低是由于 Δ6 与 Δ5 去饱和酶受到抑制,由 18∶2n-6 合成 20∶4n-6 减少,以及在 20∶4n-6 与 20∶5n-3 之间发生为通过乙酰化作用而参入磷脂的竞争。

涉及 22∶6n-6 合成的最后步骤仅于近期才被阐明[23,29]。现在已知是通过延长作用 20∶5n-3→22∶5n-3→24∶5n-3,然后经 Δ6-去饱和作用生成 24∶6n-3,再进行部分 β-氧化作用生成22∶6n-3。22∶5n-6 的合成途径与此类似,即22∶4n-6→24∶4n-6→24∶5n-6,再生成22∶5n-6[30]。对链长度特异的 Δ6-去饱和酶(即为18∶2n-6 和18∶3n-3 与24∶4n-6 和24∶5n-3)的需要尚无定论。但 24∶5n-3 的去饱和作用受到 18∶3n-3 的抑制,而且呈剂量依赖关系[23]。

20∶4n-6、20∶5n-3 和 22∶6n-3 的氧化作用与较短链的多不饱和脂肪酸(如18∶2n-6 和18∶3n-3)的氧化作用不同,前者涉及过氧化小体(peroxisome)的代谢。将22∶6n-3 缩短碳链生成20∶5n-3 时,需 2-反式-4-顺式-双烯还原酶(dienyloreductase)使双键获得饱和,还需 Δ3-顺-Δ2-反-烯醇-CoA 异构酶以重新安排其双键结构,这两个作用都发生在过氧化小体中[23]。由 24∶6n-3 转变为 22∶6n-3,可能还有由 24∶5n-6 转变为 22∶5n-6,只涉及一次 β-氧化作用循环而双键不减少,此作用发生在内质网以外的某

些部位[30]。与在膜脂质内发生的酰化作用相反，是什么物质控制着在通过氧化作用的连续分解代谢和能量产生尚属未知[23]。先天性代谢障碍所引起的过氧化小体代谢的缺乏或异常，常包括长链脂肪酸合成与氧化的问题[31]。一个范例就是 Zellweger 综合征患者(一种缺乏过氧化小体的先天性代谢障碍)，其成纤维细胞不能将 22∶6n-3 转变成 20∶5n-3(逆转变)[32]。

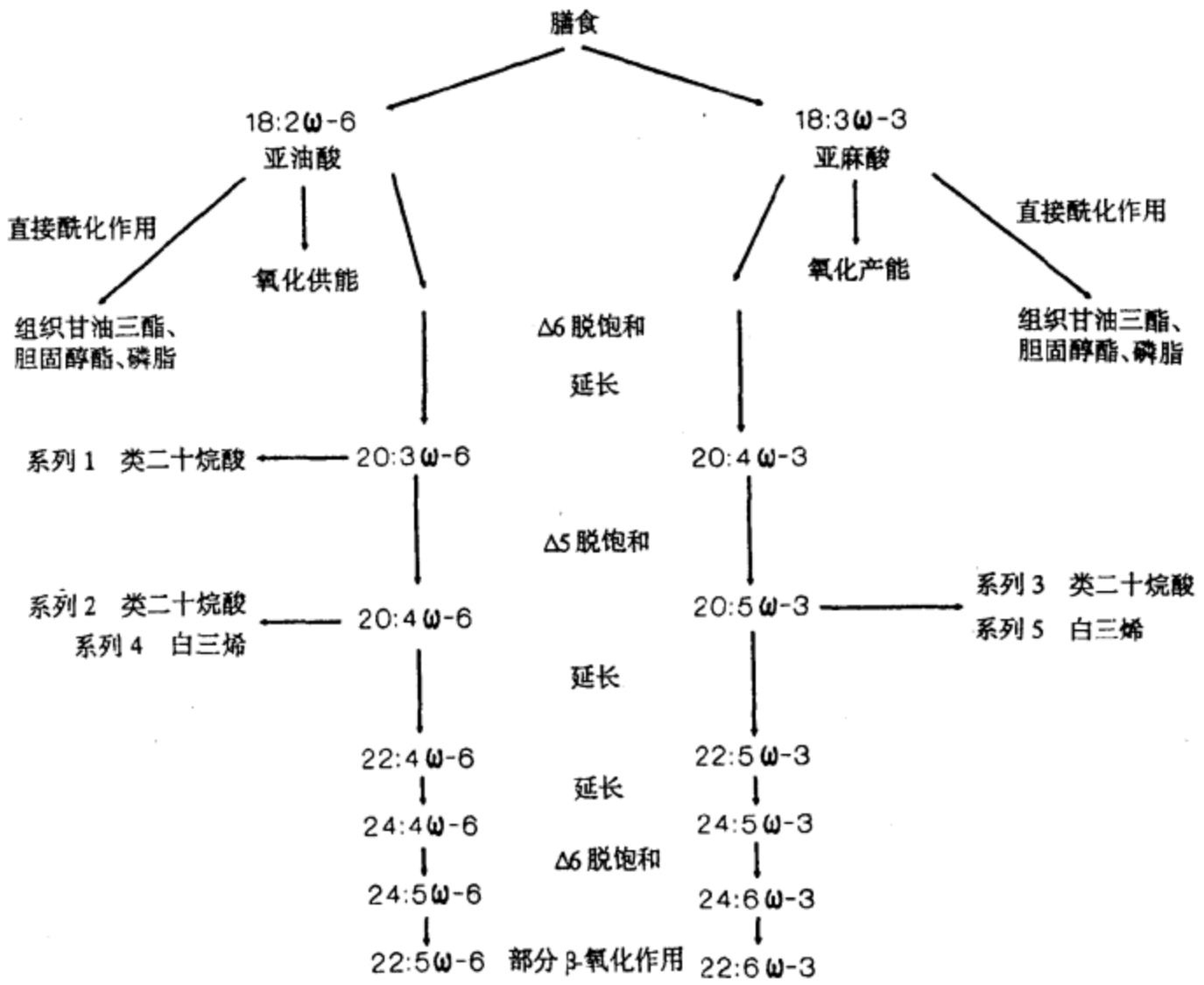


图 2　n-6 与 n-3 脂肪酸代谢的可能途径。

必需脂肪酸的膳食来源

18∶2n-6 和 18∶3n-3 的主要膳食来源为富含多不饱和脂肪酸的植物油，不同种类油中的 18∶2n-6 和 18∶3n-3 的相对比例和含量差别很大。表 2 列出了几种常见油的组成。例如葵花籽油、红花油、玉米油和大豆油中的 18∶2n-6 含量特别高。大豆油、亚麻籽油和低芥酸菜籽油(Canola oil)则含有大量 18∶3n-3。与之相反，玉米油、葵花籽油和红花油的 18∶3n-3 含量都很低(<1%脂肪酸)。如将这些油作为膳食的唯一多不饱和油脂来源时，将会引起 n-3 脂肪酸的缺乏。某些油，如橄榄油和低芥酸菜籽油中，单不饱和脂肪酸油酸(18∶1n-9)的含量很高。某些不常用的油，包括月见草，琉璃苣和黑加仑籽油，含有较高水平的 γ-亚麻酸(18∶3n-6)，它是 18∶2n-6 经 Δ6-去饱和作用后的产物。植物油和油脂中不含 20 碳或 22 碳的 n-6 与 n-3 脂肪酸。动物性食物，尤其是蛋黄、肉、肝及其他内脏肉中，则含有 20∶4n-6 和 22∶6n-3。在高脂鱼及海洋哺乳动物中较长链的 n-3 脂肪酸(20∶5n-3 与 22∶6n-3)的含量最高。

膳食 n-6 与 n-3 脂肪酸的需要量

对 18∶2n-6 和 18∶3n-3 的需要量，是以能预防动物与人体产生缺乏症状，或使缺乏症状恢复，以及能使动物组织内 20∶4n-6 与 22∶6n-3 达到最高水平时所需要的摄入量来估计的。18∶2n-6 的摄入量

约占膳食能量的2.4%时，可使啮齿类动物组织中的20∶4n-6水平达到最高，并可预防婴儿与成年人出现n-6脂肪酸的缺乏症状[8,9,17,33]。膳食亚油酸的推荐摄入量常为膳食能量的3%～5%[34]。膳食中18∶3n-3的摄入量为其能量的0.5%～1%时，可使组织中22∶6n-3达最高水平，和避免产生任何明显的缺乏症状[35～39]。对某些年龄组人群，特别是新生婴儿，20∶4n-6和22∶6n-3的潜在需要性为目前主要的研究领域[40]。可能除猫科动物外，尚未发现哺乳类动物需要膳食提供20∶4n-6和22∶6n-3[17]。有些研究发现用不含22∶6n-3的配方乳制品喂养的婴儿较母乳喂养儿的视敏度低[41]，而在北美进行的研究却未见到这种差别[37]，其原因尚不清楚。可能的解释包括：配方乳制品中18∶3n-3含量的不同，或是某些存在于母乳喂养与配方乳喂养婴儿间内在环境或遗传学上的差别。极早早产婴儿(出生体重低于1500 g)有特殊的营养素需要，其量常超过健康足月儿的所需。极早早产婴儿的必需脂肪酸需要量，包括可能需要膳食中20∶4n-6和22∶6n-3，是临床研究中的重点[40,42]。有一篇研究报道认为，给予22∶6n-3的早产儿，其视敏度优于以18∶3n-3为其唯一n-3脂肪酸来源的早产儿[43]，但到6月龄后，这种对视力功能的潜在益处即不再明显，所以，膳食22∶6 n-3的长期作用仍不清楚。

表2 几种植物油的代表性脂肪酸组成(%脂肪酸)

油	14∶0	16∶0	18∶0	18∶1	18∶2n-6	18∶3n-3	20∶0	21∶1
大豆		10	4	25	54	7		
红花		7	2	14	76	0.5		
葵籽		7	5	19	68	1		
玉米		11	4	24	54	1		
橄榄		13	3	71	10	1	1	1
低芥酸菜籽		4	2	62	22	10		
棕榈	1	45	4	40	10	1		
棉籽	1	22	3	19	54	1		
花生		11	2	48	32		1	2
亚麻籽		5	4	21	16	54		

由于摄入量不足或吸收不良而导致的18∶2n-6和18∶3n-3缺乏，可造成16∶0和18∶1的去饱和作用增加，分别生成16∶1n-7与20∶3n-9。在正常情况下，Δ6-去饱和酶对18∶3n-3和18∶2n-6的优先选择可防止16∶1n-7与20∶3n-9的蓄积[28]。一般以20∶3n-6/22∶4n-6的比值(即三烯/四烯比值)>0.2作为n-6和n-3脂肪酸缺乏。若18∶2n-6的量足够而18∶3n-3缺乏，则可使22∶5n-6增加[17]。所以，计算组织磷脂中的22∶5n-6/22∶6n-3比值可作为n-3脂肪酸缺乏的灵敏指标[35]。典型的北美膳食中亚油酸(18∶2n-6)提供7%的能量，远超过预防缺乏所需量[44]。然而，在18∶2n-6摄入量高并伴有18∶3n-3摄入量低(由于多不饱和油脂的氢化作用)以及20∶5n-3和22∶6n-3的摄入量比较低时，可竞争性抑制n-3脂肪酸。这种情况是否有任何不良的生理学作用，例如，增高某些疾病的危险性，则属未知[44]。

必需脂肪酸的代谢作用

使脂肪酸参入甘油酯的酶将饱和脂肪酸置于sn-1位，而将C16与C18不饱和脂肪酸置于sn-2位[44]。涉及磷脂代谢的重建(remodeling)酶将20与22碳的n-6和n-3脂肪酸置于sn-2位[45]。由于这些酶的选择性，使磷脂含有约41%～46%的饱和脂肪酸，32%～35%的16和18碳不饱和脂肪酸，及20%～25%的20和22碳n-6与n-3脂肪酸，并使甘油三酯含有约30%的饱和脂肪酸，60%的16与18碳不饱和脂肪酸，以及2%～5%的20与22碳n-6及n-3脂肪酸。

磷脂(如，磷脂酰乙醇胺、磷脂酰、丝氨酸、磷脂酰胆碱和磷脂酰肌醇)是所有细胞和亚细胞膜结构基质的重要组成部分。膜磷脂的脂肪酸组成部分地取决于膳食中n-6与n-3脂肪酸的组成。其结果是膳食脂肪组成可影响几种与膜有关的功能，如与激素结合以及有关的酶和转运体的活性。然而，n-6和n-3脂肪酸并不是膜磷脂不可取代的组分。就此点而论，很难认为这些脂肪酸是必需的。

作为类二十烷酸前体的必需脂肪酸

20∶3n-6、20∶4n-6和20∶5n-3脂肪酸经环氧化酶和脂氧合酶的酶代谢作用可生成一系列氧化产物，总称之为类二十烷酸(eicosanoids)[19～21]。这些类二十烷酸为很多生化过程的重要和有力的调节剂，在协调细胞间生理学的相互作用中起重要作用。20∶4n-6的氧化产物也可由细胞色素P450通过ω-羟化作用和环氧化作用生成[46]。非酶的过氧化作用

可生成各种结构类似前列腺素的产物，称为异前列腺烷类(isoprostanes)[47]。在这些化合物中，有许多种的生理作用尚属未知。虽然最近才发现类二十烷酸是 n-6 和 n-3 脂肪酸的代谢产物，但看来许多必需脂肪酸的缺乏体征似因类二十烷酸化合物代谢的改变而引起。如某些生长和生殖的问题可能与类二十烷酸在下丘脑与脑垂体激素释放中的作用和促进甲状腺对促甲状腺素的反应有关[44]。n-6 和 n-3 脂肪酸皆有助于生长、发育及妊娠，但对皮肤和肾的完整性及分娩却只依赖于 n-6 脂肪酸[44]。n-6 脂肪酸在分娩中的作用似与 n-6 脂肪酸衍生的类二十烷酸有关。可是，n-6 脂肪酸对正常皮肤完整的必要性却与亚油酸在邻-亚油酰-神经酰胺中的特殊作用有关，邻-亚油酰-神经酰胺构成脂质双层(片层)的一部分，填充在表皮(角质层)上部的细胞间隙中[47~49]。当必需脂肪酸缺乏时，18∶1n-9(油酸)替代了 18∶2n-6，伴随发生的是表皮的水屏障功能发生改变和表皮过度增生，对此变化尚无明确的生化解释，但已知 18∶2n-6 较 20∶4n-6 对上述改变的恢复更为有效，而n-3脂肪酸，18∶3n-3、20∶5n-3 和 22∶6n-3 皆无效。各种 n-6 脂肪酸的其他特殊作用仍在不断发现，例如，1-邻-烷基-2-花生四烯酰磷脂酰胆碱是血小板活化因子的前体，它是一种很强的化学吸引物和化学介质。最近脂质研究中另一个激起人们注意的领域是 n-6 和 n-3 脂肪酸对基因表达的影响。有些研究已证明 n-6 与 n-3 脂肪酸可影响涉及调节细胞生长的基因和各种酶基因的表达[50,51]。应用这些知识来进一步了解膳食脂质在人体健康与疾病中的作用，很可能今后会引起人们极大的兴趣。

目前认为 n-6 与 n-3 脂肪酸在营养方面的重要性在于其作为形成类二十烷酸的前体，以及 18∶2n-6、20∶4n-6 和 22∶6n-3 在各种正常生理过程中的特殊作用。18∶3n-3 除作为 20∶5n-3 和 22∶6n-3 的前体外，尚未证明有其它重要代谢作用。

在正常情况下，由 20∶4n-6 衍生的类二十烷酸似最为重要。这是因为在多种膜磷脂内 20∶4n-6 的含量高于 20∶3n-6 或 20∶5n-3，以及环氧化酶对 20∶3n-6 和 20∶5n-3 的特异性弱于对20∶4n-6。由 20∶3n-6、20∶4n-6 和20∶5n-3 衍生的前列腺素分别被称为系列 1，系列 2 和系列 3(例如，PGE_1、PGI_2 和 PGI_3 分别由 20∶3n-6、20∶4n-6 或 20∶5n-3 生成)，同时，系列 4 白三烯和系列 5 白三烯则分别由 20∶4n-6 或 20∶5n-3 生成(图 2)。在许多情况下，由 20∶5n-3衍生的较由 20∶4n-6 衍生的类二十烷酸的作用相反或作用较弱。例如，后者较前者对血小板聚集的促进作用更强，这可能是摄入 20∶5n-3 较高者的急性栓塞死亡率较低的原因[44]。在多种病理生理状态时都可发生类二十烷酸合成的改变[18~20,22,44]。例如，环氧化酶产物，血栓素与前列环素调节血栓形成；由脂氧合酶途径生成的白三烯均为强趋化因子，在炎症和平滑肌收缩中起主要作用。类二十烷酸的产生对动脉粥样硬化和其他血管疾病也可能是重要的。

类二十烷酸的合成起始于产生游离的 20∶4n-6 和各种辅因子的可利用性。一般认为，其主要的底物库是在 sn-2 位上有 20∶4n-6 的磷脂，而组织中非酯化的 20∶4n-6 的水平一般很低[21]。这样，膳食脂肪成分可通过影响底物库中是否存在 n-6 与 n-3 类脂肪酸影响类二十烷酸的合成。膳食中 20∶5n-3 的摄入量高可提高组织中的 20∶5n-3 和降低其 20∶4n-6 的浓度。因此，调节膳食脂肪或补充 20∶5n-3 可改变与类二十烷酸有关的多种生理过程。类二十烷酸的形成是对某些特定刺激的反应，它起始于这些刺激产生跨膜信号之后，而导致磷脂酶活化，并自其通常在磷脂分子中的位置释放 20∶4n-6[26,44]。类二十烷酸一旦生成，可能通过易化扩散作用离开细胞，然后经过与特异的 G-蛋白连接的受体相互作用，以自分泌(autocrine)或旁分泌(paracrine)方式作用于母体细胞或相邻细胞。这些受体然后发出抑制或促进第二信使的信号[21]。在不同组织内，已发现有血栓素 A_2(TXA_2)、PGE_1、$PGF_{2\alpha}$和白三烯 B_4(LTB_4)和 LTD_4 的独特的受体。有关这些受体的分子生物学仍在探索中[20~22]。类二十烷酸合成的第一步是一种未酯化的 20∶4n-6 的酶氧化作用，即由环氧化酶(前列腺素 G/H 合酶)或脂氧合酶催化而引起的反应(图 3)。有几种类二十烷酸，如 TXA_2，前列环素和白三烯的生物学作用已经阐明，但其他几种，如脂质素(lipoxin)和羟二十碳四烯酸(HETES)的作用则仍在探究中。前列腺素序列的初始酶是环氧酶，它可将 20∶4n-6 氧合生成中间体内过氧化物，PGG_2 与 PGH_2[18,20~22]。该酶是阿斯匹林和非甾体抗炎药物抑制作用的主要部位。内过氧化物在生理状态下不稳定，在不同的细胞和组织内很快转变为较稳定的 PGE_2，PGD_2 和 $PGF_{2\alpha}$。例如，PGH_2 在脑、血小板、

肺泡巨噬细胞、肥大细胞、子宫、皮肤、肾髓质和骨骼肌中，经前列腺素 D 合酶的作用合成 PGD_2。前列腺素 D_2 是花生四烯酸在在脑中的主要代谢产物，它在脑内涉及有关睡眠，热调节和疼痛反应等功能[18,20]。前列腺素 F 合酶是一种醛酮还原酶，可将 PGH_2 转变为 $PGF_{2\alpha}$，和将 PGD_2 转变为 9a，11b-PGF_2。PGE_2 可在多种组织内合成，包括血管、肾髓质、胃肠道、生殖系统、前列腺、输卵管和子宫。前列腺素 $F_{2\alpha}$在肺、脑和精液中合成，在肺内具有升高肺血管阻力和收缩支气管通气道的作用。血栓素 A 合酶可催化 PGH_2 转变为 TXA_2，后者为血小板中的主要产物[19,22]。血栓素 A_2 的寿命甚短，其半衰期为 30 秒，是一种强的促血小板聚集物和强的促血管和呼吸平滑肌的收缩剂。血栓素 A_2 与动脉粥样硬化、心肌梗死和脑卒中的病理生理学机制有关[19,20,22]。前列腺素 I_2 是在主动脉内生成的，是一种强的血管扩张剂和抗血小板聚集剂，其半衰期为 5～10 分钟。前列腺素 D_2 也在血小板、肺泡巨噬细胞、肥大细胞、子宫、皮肤、肾髓质和骨骼肌中合成。

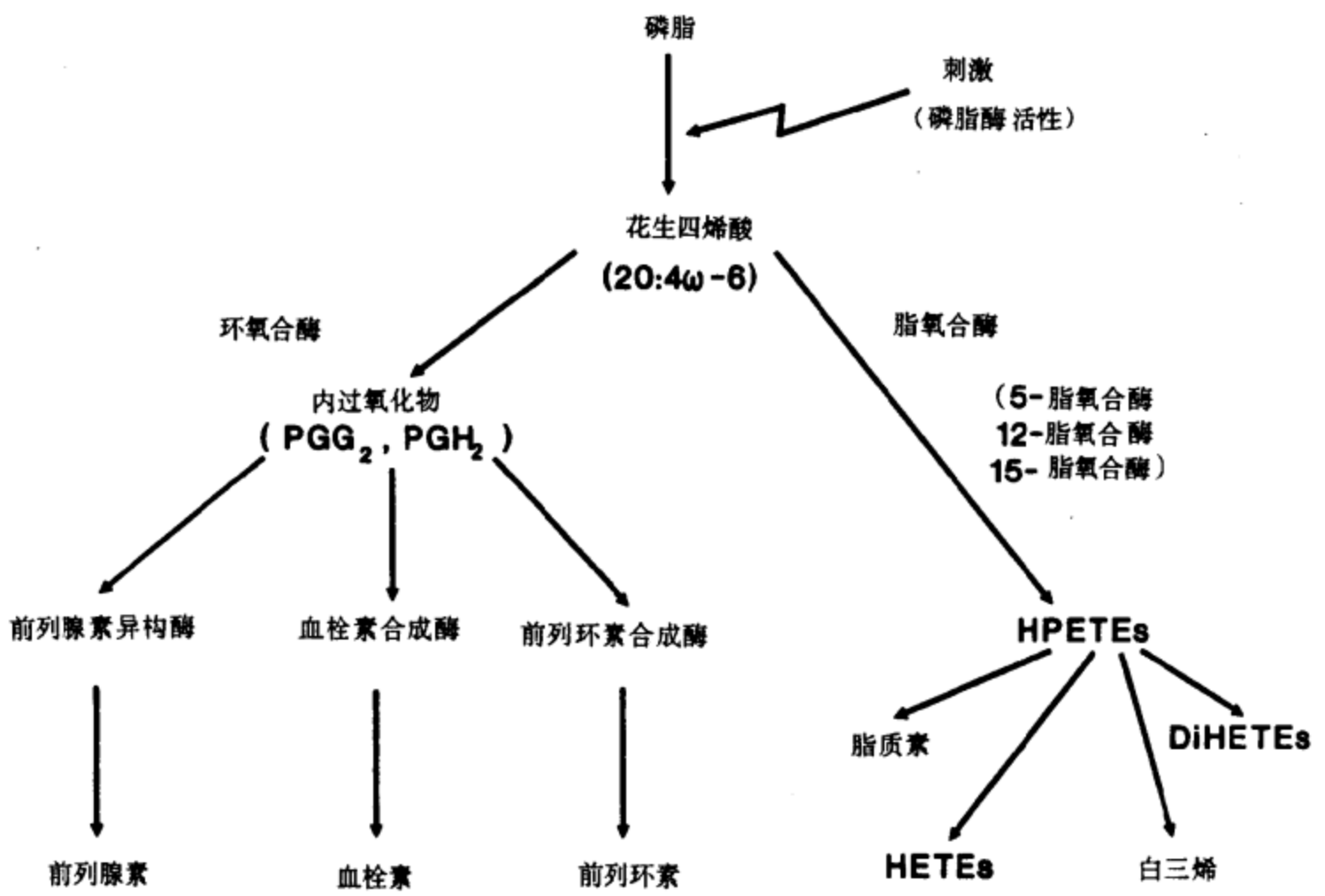


图 3 从花生四烯酸合成类二十碳烷酸的主要途径。

PG，前列腺素；HPETE，氢过氧二十碳三烯酸；HETE，羟基脂肪酸；diHETE，二羟二十碳五烯酸

在哺乳类动物的组织内，有三种主要的脂氧合酶(lipoxygenases)，即 5-、12-和 15-脂氧合酶，可催化双氧分子分别掺入 20∶4n-6 的 5，12 和 15 位上[20]。脂氧合酶含有一个非血红素铁原子，并广泛分布于组织内。由这三种主要脂氧合酶作用于 20∶4n-6 而生成的主要产物为氢过氧二十碳三烯酸类(HPETES)，并包括由 5-脂氧合酶生成的 5-HPETE，由 12-脂氧合酶生成的 12-HPETE 和由 15-脂氧合酶生成的 15-HPETE。这些氢过氧化物可经代谢而生成羟基脂肪酸(HETES)、白三烯(LT)或脂质素(LX)。这些脂氧合产物似为炎性过程和免疫调节作用的介质。白三烯 A_4-水解酶可催化白三烯 A_4 转变为白细胞趋化性的代谢产物白三烯 B_4。

大脑与视网膜

22∶6n-3 在脑与视网膜中的作用常被认为是在于结构方面，即提供一个高度流体性的膜环境。膳食 18∶3n-3 缺乏所引起的 22∶6n-3 减少，常伴随有 22∶5n-6 的代偿性增高[10,17,35,36,38,39,52]。22∶5n-6 和

22：6n-3 的物理特性虽相似，但在视觉或其他神经功能中 22：5n-6 不能替代 22：6n-3 的功能[36~39]。这提示 22：6n-3 除提供流体性膜环境外，还具有某一种或多种特殊作用。

脑与视网膜中的主要多不饱和脂肪酸为 20：4n-6和 22：6n-3。给予生长动物 18：3n-3 含量很低的饲料(低于能量的 0.1%)，动物的视网膜和视觉功能受损，并且视网膜的视觉结构部分及脑其他部位的 22：6n-3 水平降低[17,35,36,38,39,52]。22：6n-3 在视觉过程中的确切功能尚未被完全阐明；不过，22：6n-3 似为视紫红质的正常功能所必需[53]。大鼠饲料缺乏 18：3n-3，可引起大鼠杆状细胞外段盘破坏、光激发盘散射减弱以及光线诱导的光感受器细胞死亡[54]。捕捉光子能力的下降似系由于视紫红质的再生速度减慢，表明视觉循环有缺陷。

有关膳食缺乏 18：3n-3，甚至在极端和长期缺乏时，可改变学习行为或能力的证据引起了众多争议[55]。有些研究报道，连续两代或更多代大鼠饲以缺乏 18：3n-3 的饲料时，其与视觉有关的学习表现较差。所涉及的问题包括感觉功能、能动性、活动性和学习与认知的其他方面的改变，或视觉系统的障碍。n-3 脂肪酸在中枢神经系统中作用的证据，主要来自于以严重缺乏 18：3 n-3 的饲料饲养猴子的实验研究。用红花油作为饲料脂肪的唯一来源(18：3n-3 占膳食能量的 0.09%)，与含 18：3n-3 占能量的 2.3%(来自大豆油)的饲料进行比较，结果缺乏 18：3n-3 饲料使猴子大脑皮质中的 22：6 n-3 降低 85%[38,39]。最近的研究证明，猴子饲以类似的 18：3n-3 缺乏饲料还可增加饮水行为[56]以及增加重复(主动的)动作与全身活动[57]。另有一些近期研究表明，在长期缺乏 18：3n-3 时，与调节注意力和认知过程有关的大脑皮质额叶中的多巴胺能和 5-羟色胺能神经传递的某些方面可能发生了改变[58]。也有报道，22：6n-3 的掺入可使膜的通透性增高[59]。很可能对动物饲以缺乏 18：3n-3 的饲料所引起行为改变是多因素的，涉及到多种过程的改变。

花生四烯酸(20：4n-6)在正常大脑功能中亦具有重要作用。大脑积极地代谢 20：4n-6；20：4n-6 和由环氧酶与脂氧合酶生成的几种 20：4n-6 代谢产物在中枢神经系统代谢中的作用已日益明确[60]。20：4n-6 及其代谢产物对神经细胞的影响包括调整神经元的跨膜信号、调节神经递质的释放，以及葡萄糖的摄取[61~64]。在正常或病理生理情况下，膳食脂质的供给是否能影响与脑代谢有关的 20：4n-6 底物库尚不清楚。

有关 n-6 和 n-3 脂肪酸及其氧合产物的功能作用的知识正在快速发展。有关脂肪酸在中枢神经系统中的重要作用和脂肪酸代谢调节的不同途径还有许多需要研究。同样，脂肪酸对基因表达的影响和对类二十烷酸生物学作用的多方面影响，也还需要进行探索。随着知识的日益积累，就可提出一些建议来防止脂肪酸缺乏和减少某些慢性病的发病率及严重性。根据 n-6 和 n-3 脂肪酸对类二十烷酸体库的调节作用和治疗多种脂肪酸代谢的先天缺陷，有可能提出 n-6 与 n-3 脂肪酸的新用途。

参考文献

1. Sinclair HM (1990) History of essential fatty acids. In Omega-6 essential fatty acids. Pathophysiology and roles in clinical medicine. AR Liss, New York, pp 1–20
2. Evans HM, Burr GO (1927) A new dietary deficiency with highly purified diets. Proc Soc Exp Biol Med 24:740–743
3. Evans HM, Burr GO (1927) New dietary deficiency with highly purified diets. II. Supplementary requirement of diet of pure casein, sucrose, and salt. Proc Soc Exp Biol Med 25:41–48
4. Evans HM, Burr GO (1928) A new dietary deficiency with highly purified diets. III. The beneficial effect of fat in the diet. Proc Soc Exp Biol Med 25:390–397
5. Burr GO, Burr MM (1929) A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. J Biol Chem 82:345–367
6. Burr GO, Burr MM (1930) On the nature and the role of fatty acids essential in nutrition. J Biol Chem 86:587–621
7. Hansen AE (1933) Serum lipid changes and therapeutic effect of various oils in infantile eczema. Pro Soc Exp Biol Med 31:160–161
8. Hansen AE, Wiese HF, Boelsche AN, et al (1963) Role of linoleic acid in infant nutrition. Clinical and chemical study of 428 infants fed on milk mixtures varying in kind and amount of fat. Pediatrics 31(suppl 1):171–192
9. Adam DJD, Hansen AE, Wiese HF (1958) Essential fatty acids in infant nutrition. J Nutr 66:555–564
10. Futterman S, Downer John L, Hendrickson A (1971) Effect of essential fatty acid deficiency on the fatty acid composition, morphology, and electroretinographic response of the retina. Invest Opthalmol 10:151–156
11. Wheeler TG, Benolken RM, Anderson RE (1975) Visual membranes: Specificity of fatty acid precursors for the electrical response to illumination. Science 188:1312–1314
12. Bazan NG, Rodriguez de Turco EB, Gordon WC (1993) Pathways for the conservation of docosahexaenoic acid in photoreceptors and synapses: biochemical and autoradiographic analysis. Can J Physiol Pharmacol 79:690–698
13. Bourre JM, Dumont OS, Piciotti MJ, et al (1992) Dietary α-linolenic acid deficiency in adult rats for 7 months does not alter brain docosahexaenoic acid content, in contrast to liver, heart and testes. Biochim Biophys Acta 1124:119–122
14. Tinoco J, Miljanich P, Medwadowski B (1977) Depletion of

docosahexaenoic acid in retinal lipids of rats fed a linolenic acid-deficient, linoleic acid containing diet. Biochim Biophys Acta 486:575–578
15. Tinoco J, Babcock R, Hincenbergs, et al (1978) Linolenic acid deficiency: changes in fatty acid patterns in female and male rats raised on a linolenic acid-deficient diet for two generations. Lipids 13:6–17
16. Wiegand RD, Koutz CA, Sinson AM, Anderson RE (1991) Conservation of docosahexaenoic acid in rod outer segments of rat retina during ω-3 and ω-6 fatty acid deficiency. J Neurochem 57:1690–1699
17. Innis SM (1991) Essential fatty acids in growth and development. Prog Lipid Res 30:39–103
18. Sinzinger H, Virgolini I, Gazso A, O'Grady JO (1991) Eicosanoids in atherosclerosis. Exp Pathol 43:2–19
19. Makheja AN (1992) Atherosclerosis: the eicosanoid connection. Mol Cell Biochem 111:137–142
20. Funk CD (1993) Molecular biology in the eicosanoid field. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 45:67–98
21. Smith WL (1992) Prostanoid biosynthesis and mechanism of action. Am J Physiol 263:F181–F191
22. Reilly M, Fitzgerald GA (1993) Cellular activation by thromboxane A2 and other eicosanoids. Eur Heart J 14:88–93
23. Sprecher H (1992) Interconversions between 20- and 22-carbon ω-3 and ω-6 fatty acids *via* 4-desaturase independent pathways. In Sinclair A, Gibson R (eds), Essential fatty acids and eicosanoids. American Oil Chemists' Society, Campaign, IL, pp 18–22
24. Moore SA, Yoderk L, Spector AA (1990) Role of the blood-brain barrier in the formation of long-chain ω-3 and ω-6 fatty acids from essential fatty acid precursors. J Neurochem 55:391–402
25. Moore SA, Yoder E, Murphy S, et al (1991) Astrocytes, not neurons, produce docosahexaenoic acid (22:6ω-3) and arachidonic acid (20:4ω-6). J Neurochem 56:518–524
26. Wang N, Anderson RE (1993) Synthesis of docosahexaenoic acid by retina and retinal pigment epithelium. Biochemistry 32:13703–13709
27. Wetzel MG, Li J, Alvarez RA, et al (1991) Metabolism of linolenic acid and docosahexaenoic acid in rat retinas and rod outer segments. Exp Eye Res 53:437–446
28. Brenner RR (1981) Nutritional and hormonal factors influencing fatty acid desaturation of essential fatty acids. Prog Lipid Res 20:41–47
29. Voss A, Reinhart M, Sankarappa S, Sprecher H (1991) The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. J Biol Chem 266:19995–20000
30. Mohammed BS, Sankarappa S, Geiger M, Sprecher H (1995) Reevaluation of the pathway for the metabolism of 7,10,13,16-docosatetraenoic acid to 4,7,10,13,16-docosapentaenoic acid in rat liver. Arch Biochem Biophys 317:179–18
31. Martinez M, Mougan I, Roig M, Ballabriga A (1994) Blood polyunsaturated fatty acids in patients with peroxisomal disorders. A multicenter study. Lipids 29:273–280
32. Gronn M, Christensen E, Hagve T-A, Christophersen BO (1990) The Zellweger syndrome: deficient conversion of docosahexaenoic acid (22:(*n*-3)) to eicosapentaenoic acid (20:5(*n*-3)) and normal Δ^4-desaturase activity in cultured skin fibroblasts. Biochim Biophys Acta 1044:249–254
33. Bourre J-M, Piciotti M, Dumont O, et al (1990) Dietary linoleic acid and polyunsaturated fatty acids in rat brain and other organs. Minimal requirements of linoleic acid. Lipids 25:465–472
34. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (1993) Fat in human nutrition. Report of an expert consultation.Publications Division, FAO, Rome
35. Arbuckle LD, MacKinnon MJ, Innis SM (1994) Formula 18:2ω(ω-6) and 18:3(ω-3) content and ratio influence long-chain polyunsaturated fatty acids in the developing piglet liver and central nervous system. J Nutr 124:289–298
36. Bourre JM, Francois M, Youyou A, et al (1989) The effects of dietary α-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. J Nutr 119:1880–1892
37. Innis SM, Nelson CM, Rioux FM, King DJ (1994) Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte ω-6 and ω-3 fatty acids in healthy term gestation infants. Am J Clin Nutr 60:347–352
38. Neuringer M, Connor WE, Van Petten C, Barstad L (1984) Dietary omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant rhesus monkeys. J Clin Invest 73:272–276
39. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, et al (1986) Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. Proc Natl Acad Sci USA 83:4021–4025
40. Innis SM, Lupton BA, Nelson CM (1994) Biochemical and functional approaches to study of fatty acid requirements of very premature infants. Nutrition 10:72–76
41. Makrides M, Simmer K, Goggin M, Gibson RA (1993) Erythrocyte docosahexaenoic acid correlates with the visual response of healthy, term infants. Pediatr Res 34:425–427
42. Innis SM (1992) In Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (eds), Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 65–86
43. Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG, Tolley EA (1993) Visual-acuity development in healthy preterm infants: effect of marine-oil supplementation. Am J Clin Nutr 58:35–42
44. Lands WEM (1991) Biosynthesis of prostaglandins. Annu Rev Nutr 11:41–60
45. MacDonald JIS, Sprecher H (1991) Phospholipid fatty acid remodelling in mammalian cells. Biochim Biophys Acta 1084:105–121
46. Capdevilla JH, Falck JR, Estabrook RW (1992) Cytochrome P450 and the arachidonate cascade. FASEB J 6:731–736
47. Hansen HS (1994) New biological and clinical roles for the *n*-6 and *n*-3 fatty acids. Nutr Rev 52:162–167
48. Ziboh VA, Miller CC (1990) Essential fatty acids and polyunsaturated fatty acids: significance in cutaneous biology. Annu Rev Nutr 10:433–50
49. Ziboh VA (1994) Essential fatty acids/eicosanoid biosynthesis in the skin: biological significance. Proc Soc Exp Biol Med 205:1–11
50. Clark SD, Jump DB (1993) Regulation of gene transcription by polyunsaturated fatty acids. Prog Lipid Res 32:139–149
51. Glauert HP (1993) Dietary fat, gene expression, and carcinogenesis. In Berdanier CD, Hargrove JL (eds), Nutrition and gene expression. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 247–268
52. Hrboticky N, Mackinnon MJ, Puterman ML, Innis SM (1989) Effect of linoleic acid-rich infant formula on brain synaptosomal lipid accretion and enzyme thermotropic behaviour in the piglet. J Lipid Res 30:1173–1184
53. Weidmann TS, Pates RD, Beach JM, et al (1988) Lipid-protein interactions mediate the photochemical function of rhodopsin. Biochemistry 27:64–69
54. Bush RA, Malnoe, A, Reme CE, Williams TP (1994) Dietary deficiency of ω-3 fatty acids alters rhodopsin content and

function in rat retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 35:91–100
55. Wainwright PE (1992) Do essential fatty acids play a role in brain and behavioral development. Neurosci Biobehav Rev 16:193–205
56. Reisbick S, Neuringer M, Hasnain R, Connor WE (1992) Polydipsia in rhesus monkeys deficient in omega-3 fatty acids. Physiol Behav 47:315–323
57. Reisbick S, Neuringer M, Hasnain R, Connor WE (1994) Home cage behaviour of rhesus monkeys with long-term deficiency of omega-3 fatty acids. Physiol Behav 55:231–239
58. Delion S, Chalon S, Herault J, et al (1994) Chronic dietary α-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotoninergic neurotransmission in rats. J Nutr 124:2466–2476
59. Stillwell W, Ehringer W, Jenski LJ (1993) Docosahexaenoic acid increases permeability of lipid vesicles and tumor cells. Lipids 28:103–108
60. Adesuyi SA, Cockrell DA, Gamache DA, Ellis EF (1985) Lipoxygenase metabolism of arachidonic acid in brain. J Neurochem 45:770–776
61. Piomelli D, Greengard P (1990) Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid in neuronal transmembrane signalling. Trends Pharmacol Sci 11:367–373
62. Schweitzer P, Madamba S, Champagnat J, Siggins GR (1993) Somatostatin inhibition of hippocampal CA 1 pyramidal neurons: meditation by arachidonic acid and its metabolites. J Neurosci 13:2033–2049
63. Fraser DD, Hoehn K, Weiss S, MacVicar BA (1993) Arachidonic acid inhibits sodium currents and synaptic transmission in cultured striatal neurons. Neuron 11:633–644
64. Yu N, Martin J-L, Stella N, Magistretti PJ (1993) Arachidonic acid stimulates glucose uptake in cerebral cortical astrocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1993, 90:4042–4046

PDG

第 8 章

蛋白质与氨基酸

Peter J. Reed　　*Phillip R. Beckett*

蛋白质形成细胞结构的主要成分，是生物化学催化剂，并且是基因表达的重要调控者。对蛋白质和氨基酸营养的任何讨论，事实上必定涉及哺乳动物的生物化学和生理学的每一部分。本章将尽可能集中在本书第 6 版[1]以后的进展，并将尝试在蛋白质科学的营养学、代谢和机制的各个方面进行平衡，以提供我们认为在制定灵活的膳食建议中所必需的信息，并且把重点集中在与人类营养有关的主题。

对名词学的一般讨论

关于人类氨基酸需要量问题的争论仍未解决[1-6]。这些困难得不到解决，部分是由于不同作者以不同的方式使用“需要量”这个术语。有必要根据我们的了解，对这个术语下一个定义。

代谢需要量　代谢需要量直接反映所摄入营养素的代谢途径(如蛋白质的贮存)的速率，并且在很大程度上与个体的基因型和个体的发育和生理状态有关。

膳食需要量　为了满足代谢需要必须由膳食供应营养素的量；包括与消化、吸收和细胞生物利用有关的因素。

推荐的膳食供给量(RDA)　是对营养建议的一种实用表达方式。RDA 的设计是为了用于人群，而不是用于个体，它考虑了需要营养素的个体之间的变异和他们对膳食的需要量。RDA 是用于预防营养缺乏病的，并且经常以“安全水平”来表示。规定的 RDA 摄入量是使人群中的营养缺乏病患病率下降到某种希望达到的比例，而同时又不致于造成摄入量过多。

代谢需要量＜膳食需要量＜RDA。成人每日氮的基础排泄量与最小的代谢需要量类似，约为 50 mg N/kg。这是 1965 年联合国粮农组织(FAO)推荐量的基础[7]。维持氮平衡所必需的平均氮摄入量约为 75 mg N/kg，与膳食需要量相当。这也是美国国家研究委员会(NRC)1974 年和 FAO 1985 年建议的基础[8,9]。当今成人优质蛋白质摄入的 RDA 或“安全水平”是 96～125 mg N/kg(600～ 800 mg 蛋白质/kg)。

优质蛋白质　在 RDA 中用“优质蛋白质”这一术语，表明膳食中各种蛋白质的营养质量有所不同。这反映各种蛋白质的氨基酸组成是不同的。而事实上，在许多方面蛋白质的需要量是每种氨基酸需要量的总和。在理论上，“优质蛋白质”这个术语应反映膳食蛋白质的氨基酸组成是十分接近个体对不同氨基酸的需要。这使得研究家畜营养的专家产生了一种“理想蛋白质”的概念。“理想蛋白质”的定义是这种蛋白质的氨基酸成分能被动物最大程度地利用[10,11]。

在人类营养中，“优质蛋白质”这一术语经常被看作是动物性蛋白质的同义词，通常指奶类或全蛋类。可是，对某种膳食蛋白质的质量进行评价时，首先应考虑吃这种蛋白质的个体对氨基酸的需要。除幼婴外，在人生命的其它阶段，在“优质蛋白质”和“动物性蛋白质”之间划等号则不一定正确。例如，有人指出学龄前儿童对各种氨基酸的相对需要量与蛋和奶中的氨基酸含量不一定相同[12,13]。这个人群的需要量可很容易用植物来源的混合食物来满足。确实可以制备出使学龄儿童得到比蛋、奶混合膳食生物价更高的植物来源的(如谷类和豆类)混合蛋白质[14,15]。这些文章的作者们主张用统一的方法来定义蛋白质的质量，如化学分(chemical score)，希望能用此种方法对普通主食的氨基酸模式是否适宜提供

客观的评价[12~15]。遗憾的是，对最适宜记分方法的定义仍继续有争议[16,17]。

氨基酸的营养和代谢分类

非必需氨基酸与必需氨基酸在营养学上是有严格区分的，必需氨基酸必须作为膳食的一部分，而非必需氨基酸则不一定必须存在于食物中。可是，一旦将话题转到代谢水平，则“必需”和“非必需”这两个营养学术语的区别就变得模糊不清[1,18]。按定义，必需氨基酸是不能被机体合成的。严格的说，赖氨酸(可能还有苏氨酸)是代谢上仅有的必需氨基酸，因为它不能在体内发生有重要营养学意义的转氨基反应。这点很重要，因赖氨酸和苏氨酸一般是谷类蛋白质的第一和第二限制氨基酸。而赖氨酸还是人乳的第一限制氨基酸[6]。

相反，谷氨酸(也可能还有丝氨酸)是仅有的真正非必需氨基酸，因为它们是仅有的能被哺乳动物利用适当的酮酸通过还原加氨作用而在体内合成的氨基酸。其它的非必需氨基酸可由转氨基反应产生，并需要谷氨酸或丝氨酸作为氮或碳的供体。一项最近的研究[19]提示，内源性合成对谷氨酸和丝氨酸更新的供献比内源性的合成对其它“非必需氨基酸”的供献大。

此外，有一组第三类的氨基酸，称为“条件性必需”氨基酸[20~23]。这组氨基酸有两个特点。第一，它们在合成中用其它氨基酸作为碳的前体，并且只限于某些特定的器官[24,25]。这是与非必需氨基酸在代谢上的重要差别。有些条件性必需氨基酸(如酪氨酸)的前体是一种必需氨基酸(苯丙氨酸)；而其它条件性必需氨基酸(如精氨酸、脯氨酸和甘氨酸)的前体则是一种非必需氨基酸；还有一些其它的条件性必需氨基酸(如半胱氨酸)需要必需氨基酸(蛋氨酸作为硫的供体)和非必需氨基酸(丝氨酸)两者作为前体。在代谢水平上，机体合成条件性必需氨基酸的能力受适宜氨基酸前体的可利用性所限制。第二，它们合成的最大速度可能是有限的，并可能受发育和病理生理因素所限制。出生体重非常低的婴儿显然不能合成半胱氨酸和脯氨酸，并可能缺乏合成足够量甘氨酸的能力[26,27]。后者是一种很重要的氨基酸，因人乳蛋白质的甘氨酸含量很低[28]。

对氨基酸需要的功能和代谢基础

对生长的最低需要　简单说来，蛋白质贮存所需的最适氨基酸模式就是其贮存蛋白质的氨基酸成分，而且与贮存的速度有关。如果这样，身体的蛋白质成分则应是确定贮存蛋白质时所需个别必需氨基酸的量的基础[10,29~31]。用氮平衡试验测定不同必需氨基酸的相对“需要量”，表明在不同种属动物间有共性，并与其身体蛋白质成分类似[28,29]。

因没有理由假定人类婴儿与一般哺乳动物的模式有大的不同，目前婴儿的氨基酸 RDA[5,6,9]都用人乳的氨基酸模式作为标准。Beaton 和 Chery[30]进一步用母乳喂养婴儿的“典型”蛋白质(以及氨基酸)摄入量作为婴儿蛋白质需要量的上限。这是一条用来预测母乳喂养婴儿蛋白质营养不良患病率的非常有用的分界线。但应当注意到，根据乳类氨基酸成分来确定氨基酸摄入量的“安全水平”时，不能直接反映婴儿对氨基酸的需要[6]。事实上，人乳混合蛋白质的生物学效价只有 0.75[31]。对蛋白质贮存所需的氨基酸成分与混合的乳蛋白质的氨基酸成分之间不相似并不是人类婴儿所特有的。虽然不同哺乳动物出生后的蛋白质贮存率的变动范围很大，但不同种属哺乳动物乳中氨基酸的相对含量很相似[28]。

维持身体氮平衡的最低需要量　需要由膳食持续提供氨基酸的另一主要“过程”是用来维持现有的身体蛋白质的质量(mass)。基础的氮丢失量与体重[当标化成体重(kg)0.75 时]呈函数关系，随年龄变化的很少[32]。维持作用所需的氨基酸在总的氨基酸需要量中所占的比率与生长速率(每克贮存蛋白质/每克体蛋白)成反比。人类出生后蛋白质的贮存很慢，甚至在 1 月龄时，婴儿用于维持的氨基酸需要量只约占总需要量的 50%[6,32]。虽然对维持所需蛋白质的量已有一致的看法，但对这种蛋白质需要的适宜氨基酸模式还争论很大[2,3,33,34]。

Ross[35]在男人和 Leverton[36]在女人所做的最早氮平衡试验提出在体内氮平衡时，适于蛋白质利用的必需氨基酸模式与适于蛋白质贮存的混合物的必需氨基酸模式有很大差别。对其它哺乳动物进行氮平衡试验得到类似结果[10]。由氮平衡试验来确定的维持状态下的氨基酸模式，其特点是必需氨基酸占总氨基酸的百分比较低(约为总氨基酸的 20%，而

在生长状态下为40%)，特别是对赖氨酸和支链氨基酸需要较少，而对含硫氨基酸和苏氨酸需要较多。

这些特点作为标准被广泛接受已有20多年[9]，但在19世纪80年代早期，Young和他的同事们[33,34]着手开展用稳定性同位素的研究方法测定某些必需氨基酸的碳的分解代谢，并用这些数据作为确定成年男子氨基酸的膳食需要量的基础。这个想法的根据是在营养上必需氨基酸的碳链不能在人体中合成。在这些研究者的早期工作中，他们对氨基酸需要量的估计是根据测定一种限制性必需氨基酸的摄入量，当其摄入量达到某一水平时，这种氨基酸的氧化作用比其基础值明显升高(即所谓的转折点法)，此时这种氨基酸的摄入量即为其需要量。这些研究的结果表明，亮氨酸和赖氨酸的需要量至少是Rose的研究所确定值的两倍[37,38]。

然后，Young等测定在体蛋白质合成作用最大时某必需氨基酸的摄入量(根据血浆中标记氨基酸的动力学测定)[33]。这种方法在概念上有重要进展，因为它是根据氨基酸足够(亦即体蛋白更新)时的功能指标来确定的。此外，用这个方法所得的结果提示亮氨酸的需要量甚至比用氧化作用转折点法所得的计算值更高。

根据以下几点，Young[33,34]批评了Rose研究结果的两个方面，其根据为：(1) 用氮平衡法测定氨基酸需要量有系统性错误，因为经常导致假的阳性平衡[4]；(2) Rose所用的进食实验设计不可避免地会导致低估氨基酸的需要量，因为(a)受试者都是在摄入极低量氨基酸一段时间后才接受研究，(b)他们的非蛋白质能量摄入量相对比蛋白质能量摄入量高。Young认为Rose的研究对象对低氨基酸摄入量已产生了适应，而与能量和碳水化物代谢有关的氨基酸的分解代谢受到很大抑制。按Young的观点，Rose的测定值至多是绝对最小值，因此对于制定安全摄入量的膳食建议是无用的，而且最坏的是在很大程度上低估了基本的氨基酸需要。

最近Young及他的研究组探索了两种其它的方法。第一，他们的推算是根据在进食无氮膳食情况下蛋白质产物的丢失和身体的蛋白质成分来假设氨基酸的维持需要量[39]。这种方法不可避免地产生一种类似生长期的氨基酸模式(正好与联合国粮农组织1985年制定的学龄前儿童模式[9]相同)，并且比由氮平衡确定的维持模式更为接近。在第二组试验中，作者通过在进食和禁食状态下测定某种氨基酸的氧化速率来确定其24小时的碳平衡[40,41]。用这后一方法，证实了这个研究组早期的结论。

联合国粮农组织1985年的推荐量与Young的结果之间有相当大的差别。新的结果对食物政策，特别是在评价消费不同主食人群中的氨基酸摄入量是否足够时有重要影响[42]。现在仍不清楚为何这两个值的相差如此之大，对这点的讨论主要集中在技术问题上。因这些数据是在年轻和活跃的男子中所得出的，而认为可能不能普遍应用[33,34,39~41]。也有人指出这些研究的受试者摄入大量其它必需氨基酸，因而氨基酸的分解代谢可能普遍增加[3,43~45]。最近发表了一篇有关这方面特别有用的讨论，还有些其它文章正待出版[4,6]。

维持氨基酸需要的非蛋白质因素 对膳食中蛋白质的持续需求反映必需氨基酸在不断分解代谢。这个事实支持用碳平衡法来测定必需氨基酸的需要量。虽然有些机制可以几乎完全抑制某些必需氨基酸的分解代谢[46]，但对接近氮平衡者或接受无蛋白质膳食者，这些机制显然还不够活跃。我们认为这反映了要摄取某些氨基酸以支持与组织蛋白质新陈代谢无关的生理功能，而这种需求在蛋白质摄入受限制时很重要。这点对维持宿主防御和神经肌肉功能方面特别重要，由此可以证明普遍的氨基酸，特别是非必需氨基酸或条件性氨基酸具有重要的功能。

有两种因素影响个体对细菌或病毒感染的抵抗能力：维持一种能预防致病微生物入侵的屏障和维护免疫保护作用的所有要素。在两处(肺和小肠)最易受损的表面连续分泌粘液糖蛋白起重要屏障功能。大约90%的这种糖蛋白含有复杂的碳水化物侧链。这些侧链附着在一个核心蛋白质上，有广泛的半胱氨酸-硫交联，通过O-糖苷联结苏氨酸。苏氨酸占核心蛋白质质量的22%[47]。不管当前的蛋白质摄入情况如何，这些蛋白质持续分泌，从而不断耗空苏氨酸的供应。最近对空肠切开流出物中氨基酸丢失量的测定，提示成人维持苏氨酸需要量中的61%可以归因于由小肠丢失的苏氨酸[48]。当苏氨酸的摄入量非常低时，受试者处于显著的苏氨酸负碳平衡，这是苏氨酸持续不定量地丢失进入胃肠道的结果[49]。

蛋白质耗竭者的免疫功能受损[50]，这种损害部分可归因于缺少合成免疫系统的细胞蛋白质和支持肝细胞急性期蛋白反应所能利用的氨基酸[51]。营养

不良的实验动物和婴儿的急性期反应明显低于正常[52,53]。氨基酸还与防御机制的其它方面有关。谷胱甘肽是一种关键的自由基清除剂，是由谷氨酸(谷氨酰胺)、甘氨酸和半胱氨酸合成。限制蛋白质的动物的肝和小肠粘膜中谷胱甘肽被耗空[54,55]，只要在大鼠膳食中提供半胱氨酸就可使其低水平得以恢复[54]。特别引人注意的是患恶性营养不良(Kwashiorkor)的婴儿，其红细胞的谷胱甘肽浓度显著下降，低出生体重婴儿血循环中谷胱甘肽水平也低[56,57]。这些情况可能是由于半胱氨酸的摄入量不足或不能合成半胱氨酸[26]。

谷氨酰胺是一种在骨骼肌中浓度很高的氨基酸，在维持迅速增生的细胞(如淋巴细胞和分泌粘液的肠细胞)的功能中起特殊作用[58~60]。谷氨酰胺也可以调节肌肉蛋白质的更新[61,62]，值得注意的是在感染和创伤的情况下，肌肉中谷氨酰胺浓度下降[63]。最近也有人提出在创伤情况下给内脏床组织提供谷氨酰胺对维持谷胱甘肽合成起特殊作用[64,65]。

其它氨基酸代谢产物在免疫和神经系统中也可能起重要生理作用。牛磺酸是一种由半胱氨酸衍生的β-氨基磺酸，它是一种过氧化作用产物的有效清除剂，特别是含氧氯基(oxychloride group)者[66]，并作为一种神经调节剂[67]。牛磺酸在骨骼肌及中枢神经系统中浓度较高。

肌酸对骨骼肌内能量的输出非常重要，它由甘氨酸、精氨酸和足够的甲基来源所组成[68]。肌酸在骨骼肌和脑中的浓度高。感染和创伤时除了使肌肉蛋白质、谷氨酰胺和牛磺酸丢失外，还特别导致肌酸的丢失[69]，这些情况伴随肌肉收缩功能失常[70]。在奶的游离氨基酸部分中，谷氨酰胺、肌酸、和牛磺酸的浓度较高[71,72]，提示这三种化合物在出生后的发育中有重要作用。

一氧化氮是精氨酸的一种代谢产物，对多种生理过程起重要的调控作用，而证明一氧化氮的作用是一项特别重要的进展。这些作用包括调节血管的张力(从而调整血压和血流)、高级认知功能的发育、以及对小肠运动和胰腺分泌的神经调节[73~76]。一氧化氮也参与调节肝蛋白质和尿素代谢[77~79]。精氨酸在免疫系统中有重要作用，但其确切作用机制还不知道。从精氨酸产生的一氧化氮参与巨噬细胞的杀菌功能并有调节巨噬细胞与淋巴细胞的附着和激活作用之间的相互作用[80~83]。

这些都是重要的新发现，它们在营养上的重要性仍然是一个有待深入研究的课题。遗憾的是，除了一些最近的研究外，一氧化氮的合成对机体需要精氨酸的量和精氨酸营养状况对一氧化氮介导的应答的影响都还没有进行广泛地研究[84,85]。

从前述的内容，我们希望强调以下几个重点：

- 某些氨基酸的代谢终产物在维持各种不同生理功能方面是重要的中介物质。
- 这些功能与蛋白质代谢只有间接关系。
- 合成这些化合物的前体物质往往是非必需氨基酸(如谷氨酸、谷氨酰胺)或条件性必需氨基酸(如甘氨酸、精氨酸和半胱氨酸)。

在接近氮平衡的个体中这些氨基酸特别重要，这一事实可能反映这些关键的“非蛋白质”在代谢途径中所起的作用。虽然研究延续了许多年，对非必需和条件性必需氨基酸在体内的合成和代谢的了解仍然是很零散的[86,88]。这个领域的进展对了解一般氨基酸的需要量很重要。

影响最低需要和膳食需要量之间联系的因素

可消化性与氨基酸吸收的形式　如上述所述，氨基酸的最低代谢需要与膳食氨基酸需要量是不同的。这两类“需要量”之间的最早的联系是蛋白质的消化和吸收。蛋白质的消化在许多标准的教科书中都已论及，在此不再阐述。氨基酸从肠腔转运到肝的门静脉循环也已由 Webb 进行了广泛的讨论[91]。氨基酸通过被动转运和易化扩散以及通过依赖于 Na^+ 的主动转运而从肠腔被转移。这些系统的相对贡献在很大程度上依赖于氨基酸的浓度，在底物浓度＞1.0 mM 时，不依赖于钠的系统起主要作用。在粘膜刷状缘，依赖于 Na^+ 转运系统的确切数目还不清楚，但是根据交叉抑制(cross-inhibition)研究，它们与一般已经明确的非上皮细胞的转运体(transporters)相似[92]。这些转运体的底物特性之间有交叉，在穿过刷状缘转运的各种氨基酸之间有竞争和协同作用。

早已知晓在肠腔中有相当量的二肽和三肽未经水解即由肠腔转移出去的事实[93,94]。肽是通过另外的系统转运的，从肠腔移出较快。肽的转运是生电的(electrogenic)，并由基底侧面尖部的 pH 梯度所驱动，这个梯度是由尖部膜的 Na^+/H^+ 交换和在基底

侧面膜的 Na^+/K^+ 交换所维持[91,95]。看来不太可能每种肽都有各自的转运体，因为由蛋白质水解作用所产生的二肽和三肽的数量非常多。即使二肽和三肽由不同的膜蛋白转运，但文献中一般认为载体蛋白的数量是有限的。早期的研究详细讨论了肽的转运可能没有像在氨基酸转运中所见的竞争现象，但现已证明在许多系统中不同肽的转运有竞争作用[96,97]。

哺乳动物细胞利用细胞外寡肽的能力，特别是关于在全胃肠外营养中使用肽类的可能性受到相当关注[98]。几乎没有人怀疑单独从静脉内给肽能维持动物的氮平衡[69]，大多数组织能利用循环系统中的肽，如同小肠[91]和肾的刷状缘膜[97]一样，可以通过在质膜水解肽，或通过细胞摄取肽并进行水解[99,100]。然而，尽管肽类无疑由小肠内容物中被移走，但这些肽类进入门静脉的量是否能在营养学上有作用还不清楚。同样，虽然细胞能利用细胞外肽，寡肽是否在器官间氨基酸转运中起重要作用的问题仍然没有答案[101]。对这个问题的有限文献资料显示，从膳食来源的寡肽占肝门静脉中流出量的多少，在不同种属动物间的差别很大。即使这样，对这些文献的解释必须小心，因为没有足够的证据表明“含肽”的提取物中不含低分子量的蛋白质。

应该强调可能产生相当比例的肽，这是因为它们含有脯氨酸或羟脯氨酸(因此不被刷状缘的外肽酶所水解)，或者因它们限制了含 D-氨基酸的肽类。至少，从膳食中完整吸收的寡肽在反刍动物门静脉氨基酸的流出量中占有重要地位，而在非反刍动物中，则只占 30%或更少[102~104]。值得一提的是，至少有一项研究表明门静脉中总的寡肽浓度比动脉血浆中的浓度低[104]。提示有可能在血浆中测出的小肽(<2000 Da)来源于内源性的蛋白质水解[91,104]。一个重要的尚未回答的问题是循环系统中的寡肽是否在哺乳动物的氨基酸营养中起作用。

内源性氮在肠代谢池中的作用 传统上评价膳食蛋白质和氨基酸利用率的方法是“表观消化率”，就是由摄入的氮减去排出的粪氮。可是这种方法模糊了两个要点。第一，粪氮主要由细菌蛋白质组成，其氨基酸组成对了解不同氨基酸的消化率帮助不大。第二，粪氮至少有三个来源：未消化的膳食蛋白质、由小肠粘膜脱落的蛋白质和由血液扩散到肠腔中的尿素氮。

在人体研究中可以利用 ^{15}N-标记的可食用的蛋白质以观察这种同位素由小肠内容物中的消失，从而可以测定蛋白质的“真”消化率[105,106]。一些用猪的研究中长期由静脉注入 ^{15}N-氨基酸以测定内源性氮的流出[107~109]。一项给婴儿长期喂 ^{15}N-甘氨酸的类似研究，也是为了同样目的[110]。这些研究结果大体上产生下列结论：

- 如果膳食蛋白质经过加工未受明显破坏，其真消化率为 90%，而其真消化率与表观消化率的差别主要反映内源性氮占肠腔氮代谢池的比例的差别。
- 从回肠外流的蛋白质中，80%为内源性分泌的氮，但这仅代表分泌到小肠总蛋白质的约 30%。
- 粪氮的 50%～90%来自内源性氮。

在血液中循环的尿素氮能进入肠道，被寄生在肠道的菌群水解后，固定于细菌的蛋白质。在反刍动物，尿素氮循环和在反刍胃中的代谢是调节氮的流动和代谢的重要部分。现在认识到尿素氮循环(可能在大肠，但也可能在回肠远端)也是非反刍动物氮代谢的一个重要部分。自 19 世纪 50 年代以来已经反复证明粪便蛋白质中也有尿素氮[111,112]，但最近的工作提示，这种宿主与细菌尿素氮再循环不仅受到调节，而且也可能发生尿素氮固定于必需氨基酸，亦即由这个过程能产生真正的营养上的好处[113]。这是一种有创造性的但是有争议的想法，到目前为止，婴儿口服 ^{15}N-尿素后的贮留研究结果有矛盾[114,115]。

Jackson[116]认为在身体与肠道之间尿素循环的程度是测定膳食供应的氨基酸是否能满足代谢所需氨基酸的敏感方法。他和他的同事们已证明在限制蛋白质摄入或需要量增加(如怀孕)时，尿素氮循环增加[113,116,117]。

最近动物试验的证据表明在给 ^{15}N-尿酸后，全身的必需氨基酸都有 ^{15}N-标记[118]。这个工作证明赖氨酸被标记是非常重要的，因赖氨酸不能被哺乳动物所转氨，并且它是许多谷类蛋白质的第一限制性必需氨基酸。如能证实由肠微生物合成的必需氨基酸能被宿主所利用，则将对由氮平衡和由碳平衡方法来估计膳食氨基酸的需要量有重要影响。通过以有利的方式保留氮，则这个过程会系统性低估其真正的氨基酸摄入量，从而使得用氮平衡法估计的氨基酸需要量偏低，而用碳平衡法对个别必需氨基酸

需要量的估计应该不受影响，因为这些数字反映个别氨基酸的丢失[33,34]。

乳类蛋白质成分的吸收 天然的(即新分泌的和未加工的)奶是一种复杂的蛋白质混合物。虽然乳类蛋白质中含量较多的蛋白质只有有限的几种，但是乳类含有很多生长因子，激素及免疫球蛋白，还有一些与特殊金属离子有特异结合力的蛋白质[119~124]。

蛋白质能暂时通过新生哺乳动物的小肠[125]。在长期监护的动物(如大鼠和小鼠)这种通透性可能延续到出生后的第三周。在有些种属中，这种现象与吸收初乳中的 IgG 和分泌型 IgA 以获得被动免疫有关[126,127]。最近的研究确定新生婴儿(特别是低出生体重婴儿)可从母乳中吸收乳铁蛋白。有人认为吸收像乳铁蛋白这类蛋白质，对母乳喂养婴儿的功能发育是有好处的[128]。

还有一些关于乳中生长因子的潜在作用的类似看法。在不少动物种属中，所摄入的初乳可刺激胃肠道，使其质量迅速增加，虽然这种增长大部分由于对初乳免疫球蛋白的吞饮作用。新生乳猪摄入初乳对空肠和肌肉蛋白质合成有特殊刺激作用，而摄入相等氮和相等能量的婴儿配方食品，则没有这种作用[129]。遗憾的是，除了鼠类上皮生长因子(可能有高度特异性)而外，对这种(些)刺激因子的属性还不清楚[119,130]。许多作者对胰岛素样生长因子的潜在作用进行了推测[121,122,131~133]。这方面的婴儿营养学对开发婴儿配方食品可能有重要影响。

膳食氨基酸在小肠和肝的利用 虽然关于膳食肽类在全身的分布继续有争论，但已知大量游离氨基酸释放入门静脉后可被其它组织所利用。可是有相当量的氨基酸代谢在内脏床组织进行，特别是在小肠粘膜和肝脏。有关首次通过(first pass)即被内脏床组织所代谢的肠腔氨基酸所占比例方面的定量资料不断增多[134~138]。

在考虑这种首次通过代谢在营养上和功能上的意义时，必须将蛋白质合成代谢与氨基酸代谢分开[138,139]。在小肠粘膜中蛋白质的合成速率非常高[140]。然而，有相当比例合成的蛋白质要排出到肠腔；从代谢的观点来看，这种分泌是人体氨基酸需要量的一部分。完全胃肠外营养对粘膜的破坏作用是众所周知的，正常粘膜细胞的功能和更新需要向肠腔供应氨基酸。于是在某种意义上，膳食必需氨基酸在首次通过时用于蛋白质合成可能对机体是有益的[141]。

据推测，大多数由肝脏移走的门静脉氨基酸被分解，仅有一小部分用作肝中的蛋白质合成。可是，在人体和猪进行的同位素研究提示，在肝蛋白质合成前体的代谢池中约 70%是由细胞外氨基酸提供的，而其中约 50%来自门静脉的氨基酸[142~145]。最近比较重视摄入蛋白质后刺激血浆白蛋白的合成量，从而重新提出了关于不稳定蛋白质贮存的老想法[146,147]。这些实验结果可能导致重新评价肝的首次通过的氨基酸代谢在生理学和营养学上的意义。

氨基酸的分解代谢

虽然蛋白质更新对血循环中氨基酸的动力学具有巨大的定量影响，蛋白质更新本身并不会导致氨基酸由体内丢失。除由皮肤和肠道丢失蛋白质外，体内氨基酸(N)的净丢失与必需氨基酸碳骨架的分解代谢不能恢复有重要关系[48]。由于动力学的原因，许多氨基酸的分解代谢与其在体内游离氨基酸的浓度有关[37,38,49,148]。为了保持氨基酸的浓度在足以维持细胞蛋白质合成的水平，会造成氨基酸某种程度的不可避免的分解。在动物摄入某种氨基酸的量非常有限时研究其氨基酸分解代谢，其结果表明这种不可避免的氨基酸分解代谢可能占维持性氨基酸需要量的 10%[46]。接着是在蛋白质合成中膳食氨基酸的利用速率和维持蛋白质合成所需的最低氨基酸浓度，这两者将对氨基酸分解代谢的总速率有间接影响。

曾有人认为蛋白质合成是全面调节氨基酸分解代谢的主要因素[149]。如果这样，那么使氨基酸的浓度降低到维持蛋白质合成所需的最低量时，对氨基酸用于蛋白质贮存的效能有显著影响。

调节氨基酸分解代谢的一般营养因素 必需氨基酸的分解代谢主要受下列四种因素影响：

1. 膳食中蛋白质的氨基酸模式与氨基酸需要相符的程度。这直接反映某种蛋白质在生产过程(如生长、哺乳)中的利用效率，并且是造成膳食蛋白质生物价不同的主要因素。对这种营养上变异的适应，要求机体单独调节个别必需氨基酸的分解代谢。
2. 个体总氮摄入量与总氮需要量的程度接近。这个因素一般影响氨基酸的代谢，并反映对

尿素合成的适应性。

3. 必需和非必需氨基酸之间的平衡。如前所述，膳食必需氨基酸占蛋白质贮存所需氨基酸总量的45%，以及占维持所需氨基酸总量的30%；其它则由非必需氨基酸组成[150]。虽然非必需氨基酸在膳食中可不必供给，机体对这些营养素仍有代谢上的需要，如果膳食不提供这些非必需氨基酸，则必须由内源合成来提供。如果食物中必需氨基酸与非必需氨基酸之间不平衡，则需要分解必需氨基酸以提供氮来合成非必需氨基酸。
4. 能量的摄入要与能量的需要匹配。因为机体最终必须维持ATP的合成，氨基酸的分解也是身体能量供应的一个部分。最明显的例子是禁食时的氮平衡(约为－150mg N/kg/d)和膳食中蛋白质为零时的氮平衡(约为－50mg N/kg/d)之间的差别。此外，非蛋白质能量摄入量的变化对总的氨基酸分解代谢有迅速而显著的影响[151]。同样，这种营养上的变异会影响全面的氨基酸分解代谢，并反映于尿素合成的改变。

氨基酸代谢的组织特异性 氨基酸分解代谢的主要部位是小肠、肝、肌肉和肾。氨基酸代谢有某些特点，具有器官特异性，而且可以认为在每个部位的氨基酸降解有不同的功能。

在所有的氨基酸中，全身的谷氨酰胺和肠道(膳食)中的谷氨酸主要在小肠中代谢；在每次通过粘膜组织床时，约有25%的总血浆谷氨酰胺被代谢[153]。最近的人体研究资料提示内脏床组织可移走通过膳食供应的谷氨酸的80%～95%[137]。在猪的研究中表明，经肠供给的谷氨酸在门静脉中基本上不出现[154,155]。平行的同位素研究结果表明经肠的谷氨酰胺基本上完全被小肠粘膜分解代谢[156]。就碳的流动而言，通过肠粘膜的谷氨酸代谢大大超过动脉中的谷氨酰胺代谢。

有门静脉分布的内脏中，谷氨酸和谷氨酰胺的确切代谢途径尚未在整体试验中得到定量的证据。Windmueller和Spaeth[157]的现代-经典研究表明，大部分谷氨酰胺(谷氨酸)的碳被氧化成CO_2。可是，这种氧化作用并不完全，绝大部分谷氨酰胺的碳和氧可能以丙氨酸或乳酸的形式出现[158]。越来越多的证据表明，身体的谷氨酰胺(可能还有膳食的谷氨酸)在小肠细胞中通过支持谷胱甘肽、脯氨酸和精氨酸的合成而起一种重要的生物合成前体的作用[5,65,89,90,137,157,159]。

肝脏对调节来自门静脉血的氨基酸并将其分配到身体其它部位的量和比例起主要作用。肝脏是能分解所有氨基酸的唯一器官，尽管肝分解支链氨基酸比分解其它必需氨基酸慢[160]。从门静脉流入肝的氨基酸中，仅约25%从肝流出。在被肝移走的门静脉氨基酸中，一部分直接被分解代谢具有营养学意义[161]。其中丙氨酸格外突出，它是小肠谷氨酸和谷氨酰胺分解代谢的重要终产物[161,162]。此外，肝脏对摄取氨基酸的选择性似与蛋白质和某些氨基酸的摄入水平有关。例如，给大鼠喂以含中等量蛋白质的膳食，门静脉中约有25%的丙氨酸被肝移去；而给大鼠喂以高蛋白膳食时，肝移去约为50%[162]。其它的氨基酸(如甘氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸和苏氨酸)对蛋白质摄入量的反应模式也相似。

骨骼肌代谢大量的支链氨基酸，其生成的氮以谷氨酰胺和丙氨酸形式输出。然后其碳骨架进入柠檬酸循环，或完全氧化成CO_2，或被用于谷氨酰胺或丙氨酸的合成。支链氨基酸在骨骼肌中的分解代谢受到特殊复杂的调节。

肝和肾一起通过把谷氨酰胺转变成谷氨酸(然后变成葡萄糖)或把甘氨酸转变成丝氨酸来维持酸碱平衡[164]。这两种机制均产生铵离子和重碳酸盐。铵离子由尿中排出，而重碳酸盐则保留于体内，并使细胞外pH增加。肾也是D-氨基酸脱氨基作用的主要部位。

调节氨基酸分解代谢的机制 对每种氨基酸来说，提供的氨基酸超过代谢需要时，其分解代谢途径中的一种酶(限速酶或产生流通的酶)的活性低于其它的酶，而这种酶的K_m通常与该氨基酸的血浆浓度相近。个别氨基酸的分解代谢速率主要受其组织浓度影响，从而反映了膳食供应和代谢需要之间的平衡。于是当营养上限制性氨基酸的分解代谢速率低时，通常其血循环中的浓度也相当低[37,38,49]。

可是，个别氨基酸的分解代谢与其周围的浓度之间并不是一种简单的函数关系。有另外两种机制(底物激活和共价酶改变)也参予在短期间调节分解代谢途径。例如苯丙氨酸羟化酶是一种催化苯丙氨酸分解代谢的限速酶，不仅苯丙氨酸与一个调节位点结合而使这种酶激活，而且由可逆的磷酸化作用

和脱磷酸化作用所调控[165,166]。此外，通过苯丙氨酸和通过磷酸化作用激活羟化酶的作用具有协同性；这样由于酶的磷酸化作用可增进苯丙氨酸的结合，而苯丙氨酸的存在则有利于羟化酶的磷酸化作用。

支链氨基酸的分解代谢途径是另一个恰当的例子来说明是通过限速酶(或产生流通的酶)共价改变来调节的[167]。这个途径是通过线粒体脱氢酶、支链酮酸脱氢酶(BCKADH)的活性来调节的[160,167]。这个酶在结构和功能上与丙酮酸脱氢酶相似。这两种多酶复合体都通过可逆的磷酸化作用来调节，而且磷酸化作用使这两种酶都失活。催化这些反应的激酶和磷酸化酶对每种脱氢酶复合物都是特异的[168]。支链酮酸(特别是作为亮氨酸转氨作用产物的 α-酮异己酸)可以抑制 BCKADH 激酶，因而使 BCKADH 活化[169]。这个机制很重要，因为它使高蛋白质膳食持续激活这个复合物，而不增加 BCKADH 的表达和合成。

蛋白质摄入和蛋白质需要之间的关系　在摄入蛋白质后，氨基酸的分解代谢迅速改变[45,170]。即使在进食状态下，总体膳食蛋白质水平改变后 1 小时内，氨基酸的分解代谢即发生改变[147]。对蛋白质摄入产生立即反应的一个重要因素是氨基酸的浓度。不论是不同个体之间或是不同膳食之间，血循环中的氨基酸浓度和它们分解代谢速率之间的定量关系都不一致。持续摄入高或低蛋白质可导致氨基酸分解代谢速率的全面增加或降低，这种变化部分地与血循环中氨基酸的浓度无关[3,45]。

短期和长期改变蛋白质摄入量都使胰岛素、高血糖素和糖皮质激素发生变化，所有这些变化都能改变氨基酸分解代谢酶的功能。例如，高血糖素能激活和诱导许多氨基酸分解代谢酶[171,172]。糖皮质激素水平与肝脏分解代谢之间的正比关系已为人们所熟知多年[173]，但是现在有证据表明分解代谢酶的合成由氨基酸直接调节，而不依赖于激素的作用[174,175]。

摄入蛋白质后尿素合成的改变必定伴随个别氨基酸分解代谢的变化。在某种程度上血浆尿素代谢池的半衰期较长(6～8 小时)，使对蛋白质摄入后的短期尿素合成反应显得不明显。尿素循环中的开始酶是氨基甲酰磷酸合酶(carbamoyl-phosphate synthase)，其 K_m 大大超过肝脏中的氨浓度，因而能立即通过由氨激活的谷氨酸酶而对改变氨的产生发生反应。此外，氨基甲酰磷酸合酶被乙酰谷氨酸激活，后者是肝脏中的谷氨酸－谷氨酰胺的代谢产物，对蛋白质摄入量很敏感[176]。

习惯性的蛋白质摄入量对尿素合成的长期调节是通过整个尿素循环的酶水平协同增加而达到的。这主要是对高血糖素和糖皮质激素同时改变所产生的反应[177]。酶量的改变受不同机制调节，表明哺乳动物体内有多种控制水平。例如，精氨酸酶和氨基甲酰合酶的 mRNA 水平升高是由于基因转录和 mRNA 的稳定性增加，精氨基琥珀酸裂解酶(arginosuccinate lyase)和合酶的 mRNA 增加是由于 mRNA 的稳定性增加，而鸟氨酸氨基甲酰转移酶(orhithine transcarbamylase)的增加是由于这种酶的稳定作用。

氨基酸和葡萄糖代谢之间的关系　氨基酸的分解代谢通过醣酵解途径和柠檬酸循环的中间产物提供重要的能量来源。尿素循环和柠檬酸循环在代谢水平上是连接的，因为草酰乙酸和延胡索酸可有效地相互转换。两条途径的作用物相通和对中间代谢物浓度的严格控制，都证明氨基酸的分解代谢与其它代谢过程并不是彼此孤立的，而是整个机体中体内稳定机制的一个不可分割的部分[178]。膳食的碳水化物与氨基酸代谢之间有一种特别的关系，因为除亮氨酸外，多种氨基酸特别是导致琥珀酸和延胡索酸合成的氨基酸都是合成葡萄糖的前体[151]。丙氨酸和谷氨酰胺在肝脏中代谢成为葡萄糖，可能占肝内葡萄糖合成的 30%，但由于在周围组织中丙氨酸和谷氨酰胺合成的碳来源多数来自葡萄糖代谢，这些氨基酸在肝脏中的糖异生作用是一个与 Cori 循环类似的再循环现象[179]。

越来越多的证据表明，由肝氨基酸分解代谢所产生的碳骨架可能特别通向产生葡萄糖。例如，当用高血胰岛素正常血糖血管钳(hyperinsulinemic-euglycemic clamps)时，如同时输入完全的氨基酸混合物，则达到正常血糖水平所需输入葡萄糖的速度较低[180]。虽然这种作用部分地是由于抑制了周围葡萄糖的利用，但是 Tappy 等[180]计算出由静脉输入的氨基酸的分解代谢所产生的碳几乎 100%都是通过糖异生途径的。虽然高胰岛素血症会抑制肝葡萄糖的输出，但仍发生上述现象。Jungas 等[181]比较氨基酸的分解代谢速率和肝脏的代谢速率得出相似的结论。他们指出，如果所有从肝氨基酸代谢所产生的碳都在肝内完全分解代谢为 CO_2，那么必然会超过肝通过 ATP 合成来处置还原物的能力。他们的结论认

为肝脏中氨基酸分解代谢的大部分产物必定用于合成葡萄糖。这种氨基酸碳的处置途径不会影响结局(或产生 ATP 或把氨基酸碳贮存于体内的甘油三酯)，但对将氨基酸用作能源的效能有较大的意义，而且支持氨基酸分解代谢的生热作用可能大于用简单的氧化化学法所得的计算值的说法。

氮代谢与酸碱平衡 肝有两种处置氮(铵离子)的方法，即生成尿素或通过谷氨酸形成谷氨酰胺。在肝内，这两个系统是分开的，尿素形成发生在门静脉周围的肝细胞，而谷氨酰胺的合成是在静脉周围的区室(compartment)[182]。这种区分使肝能将大部分氨掺入尿素，但仍保留合成谷氨酰胺的潜力，以便在尿素合成的速度不足以除去肝内的氨时发挥作用。肝对氨处置的调节作用为酶的动力学特性对调节结果的影响提供了一个特别有意义的例子。

氨基甲酰合酶在功能上与谷氨酰胺酶有联系，因而在作用时由谷氨酰胺(周围合成的)和酰胺-N 掺入氨基甲酰磷酸盐有直接的代谢通道。此外，氨基甲酰合酶对氨的 K_m 值比典型的肝中氨浓度要高出一个数量级，而谷氨酰胺合酶的 K_m 值较低[182]。氨基甲酰磷酸盐的合成一般直接与主要的氨浓度成比例，而谷氨酰胺的合成于较低的氨浓度时仍可维持。另一方面，谷氨酰胺酶由氨激活，并且受氢离子的强烈抑制[183]。于是，在肝脏酸度增加的同时降低了氨基甲酰磷酸盐的合成(因此 NH_3^+ 和 HCO_3^- 的固定减少)和增加了谷氨酰胺的合成。然后，谷氨酰胺在肾中被释放和代谢，导致尿氨的释出[164]。慢性肾衰竭和肝硬化都导致代谢性酸中毒，表明尿素循环的调节和器官间谷氨酰胺代谢调节对酶-碱平衡的重要性。

蛋白质的更新

按定量的观点，迄今对氨基酸更新和代谢影响最大的是“蛋白质更新循环(protein turnover cycle)”，在此过程中蛋白质不断降解和再合成[184,185]。这个循环中的合成和降解两部分的相互协调对维持细胞生机、调节生长和细胞蛋白质的质量(mass)，以及控制酶的水平是很重要的。至少 20% 的人体基础能量消耗是用于维持整个身体的蛋白质合成的[186,187]。因此，蛋白质的合成和降解对机体的生理功能是很重要的。在活体内测定蛋白质的合成和降解必需依赖于用同位素标记的氨基酸。究竟以哪一种方法最好仍然是一个活跃而未决的争论问题，因而在讨论营养、激素、或其它生理学因素对蛋白质更新的影响时必需考虑到测量误差的可能影响[188~194]。这个问题的核心是关于提供蛋白质合成的氨基酸代谢池中同位素丰度的定义。细胞内的氨基酸代谢池分成若干区室(即亚代谢池)，而且 tRNA-结合的氨基酸的同位素丰度与在细胞内和细胞外氨基酸代谢池的同位素丰度不同[143,194]。此外，在不同营养和生理状态时与同位素标记物的关系可能不同[141,195]。

因为测定氨基酰基 tRNA 的标记很困难，特别是基本不可能在人体中测定；所以要采用各种不同的间接方法来解决这个难题。在动物研究中经常用的方法是在给示踪同位素的同时一次给大剂量的氨基酸[196,197]。关于这个方法的可靠性意见还不一致，特别是不清楚是否给以一次大量氨基酸(如亮氨酸、苯丙氨酸或缬氨酸)会迅速改变蛋白质的合成[192,193]。

在临床研究中曾用标记细胞内氨基酸的其它间接指标。有人用标记的 α-酮异己酸(亮氨酸的转氨作用产物)来推测细胞内亮氨酸代谢池的同位素丰度[190,198,199]。这个方法似乎对研究肌肉蛋白质的代谢非常有用，但对其它组织的则可能不适用。标记载脂蛋白 β-100 的平衡也被用于测定肝脏氨基酸的同位素丰度[142,143,200,201]。

蛋白质降解的定量甚至更成问题。用同位素方法测定蛋白质的水解作用也遇到测定蛋白质合成作用中细胞内氨基酸代谢池各异的问题。最近有人报道测定整体 3-甲基组胺动力学可用以测定整体肌纤蛋白的降解[202]。曾有人用这种翻译后修饰的氨基酸释放来测定体外肌纤蛋白的降解[203~207]。

有一种特别有用的方法被广泛地用于临床研究。这种方法把某些组织(如上臂和腿)中的示踪氨基酸的同位素丰度与氨基酸的浓度测定结合起来[208,209]。这是一个重要的进展，因为至少在原理上它可以同时测定蛋白质的合成和降解。最近有人报道将示踪子平衡法(tracer balance approach)与测定 3-甲基组胺释放结合起来以显示胰岛素对非肌纤蛋白降解的选择性作用[210]。

第二个进展是由于改进了质谱法的敏感性而可能用稳定性同位素结合免疫学或蛋白质纯化的化学

方法来研究某些蛋白质更新的调节[197,200,201,211~214]。现在也有用稳定性同位素研究组织中某些蛋白质的合成的报告[215]。

在某些部位用^{13}C或^{2}H标记的示踪子常常用于研究氨基酸合成和相互转换。现已有文章报告蛋氨酸与半胱氨酸、苯丙氨酸与酪氨酸、精氨酸与其前体和产物、以及谷氨酸与脯氨酸合成的代谢关系[84,85,137,159,215~218]。

调节综合的蛋白质合成和降解的因素　细胞内蛋白质的质量和蛋白质的增加或丢失的速度完全取于蛋白质合成和降解速度的平衡(亦即相对速度)。这两个过程在机制上是截然不同的。虽然两者都受蛋白质和能量营养状况的影响，以及受相同激素(如胰岛素、生长因子、生长激素和糖皮激素)的影响，这两个过程的反应方向和强度都不易于预测[219~228]。此外，营养状况(特别是氨基酸摄入)和蛋白质更新对内分泌改变的反应之间的相互作用十分复杂[229~232]。

由于这些复杂性，即使对于同一变量(如增加蛋白质贮存)，也难于找到一个共同的反应。例如，促使增生性生长的作用，同时涉及蛋白质的合成增加和蛋白质的降解减少；而促使肥大性生长(如肌肉对增加负荷的反应)则涉及蛋白质的合成和降解同时增加[233~236]。同样，由于增加能量摄入、增加限制氨基酸摄入或注入胰岛素而使整体蛋白质贮留增加，主要与改变整体蛋白质的降解有关[221,237,238]。在另一方面，另一些证据提示与总的蛋白质摄入或给生长激素以后有关的变化均主要涉及蛋白质合成[225,226,230,237,239]。此外，整个机体蛋白质更新的程度，即使对一种普通的营养改变的反应，取决于该个体以前的营养状况[219]。

蛋白质更新的速度在各种组织间也有系统性的不同，而且蛋白质的合成和降解在控制细胞蛋白质的质量方面的相对重要性可能是有组织特异性的[240~243]。如认识不到组织特异性的作用，在解释整体蛋白质更新的研究时会导致混乱，因为没有发现整体的改变仅仅反映在不同部位的相等但方向相反的改变。这可能就是人体在哺乳时发生的蛋白质更新的改变。哺乳时内脏区室中蛋白质更新增加，但被周围蛋白质更新速度降低所平衡[244,245]。给人体以生长激素则情况相反，从整体来看没有影响，但增加了肌肉蛋白质的合成[226]。

发育因素影响蛋白质更新的调节，因为它与蛋白质的贮存有关。蛋白质的合成似乎对未成熟组织生长的营养调节特别重要，但当人体接近成年时，蛋白质合成对蛋白质摄入的反应逐渐变小[243,246~248]。在成人体内，蛋白质降解作用看来是在短期内调节蛋白质平衡的主要因素。显然，关于这种主要代谢过程的营养、生理和激素调节还有许多情况需要进一步认识。

调节蛋白质合成的可能机制　蛋白质合成的调节(即 mRNA 的翻译)很复杂。因为合成氨基酰基 tRNA 的酶的 K_m 非常低，除氨基酸极端缺乏外，它们的氨基酸底物总是饱和的。于是，虽然严重的氨基酸缺乏会由于底物不足而抑制蛋白质的合成，但是在正常条件下不像是氨基酸浓度是通过动力学机制来调节蛋白质合成的。这个发现与氨基酸分解代谢的调节作用明显相反。mRNA 的翻译受酶的活性(即核糖体的浓度和翻译活性)调节的。这两方面都受发育、营养和激素的调控。

在过去的十年中，我们对生化步骤和翻译调节的了解有很大进步，并在 19 世纪 80 年代发表过一些全面的综述[249,250]。近来又有进一步的进展，特别是关于选择 mRNA 用于翻译的调节过程中多种辅因子的性质和作用。在这些机制方面有两篇最近的综述可作为有用的信息来源[251,252]。

蛋白质的合成受长期和短期的调节。蛋白质合成的长期调节(如与出生后的发育有关的以及与蛋白质合成的组织差异有关的)主要与核糖体的浓度(即蛋白质合成的能力)呈函数关系。细胞的核糖体浓度受营养素状况、功能需要增加和激素(如胰岛素、甲状腺素、生长激素和糖皮质激素)的影响[253~258]。核糖体是一种极复杂的细胞器，除 rRNA 外，至少包含 85 种蛋白质[251]。核糖体生物合成的控制与 RNA 和蛋白质两部分合成的协调有关。虽然对 rRNA 合成和加工已有相当的了解，但是关于调节核糖体蛋白质合成的因素还了解甚少[259~260]。可是，有证据表明胰岛素(一种几乎能促进所有细胞蛋白质同化代谢的激素)对核糖体蛋白质的合成和降解有特殊作用[261]。

关于翻译作用的短期调节，大多数证据表明由胰岛素、糖皮质激素和氨基酸的主要调节作用发生于启动阶段，虽然其它因素，如细胞的 ATP 供应，可能在其它步骤起作用[252,262,263]。启动作用的激活和

随后的整体翻译可很快发生，这种反应的快速对膳食氨基酸的贮存效率有非常重要的影响，这与不能恢复的分解代谢相反[229,243,245,264]。至于哪种因素负责启动的短期调节，特别是它与营养作用的关系，还不确定。似乎是不同因素在不同器官起作用，或者不同因素与不同调节作用有关[262,265,265]。

蛋白质降解及其调节 细胞蛋白质的降解也是一种进行性的过程。蛋白质降解的功能之一是除去“错误的”蛋白质，并在营养不足时提供游离氨基酸[267,268]。在考虑蛋白质降解及其调节时，应考虑两个因素。首先，甚至在细胞内，不同蛋白质的半寿期有很大不同(其差别甚至达三个数量级)，而且即使蛋白质水解作用发生明显改变时，这种差别仍然维持不变，已发现了能增强或减弱蛋白质对水解攻击(通过一种特殊的蛋白质水解系统)敏感性的氨基酸序列[269~272]；但这种序列只影响有限的几种蛋白质的降解，而且蛋白质降解的特异性分子基础基本上仍属未知。第二，蛋白质在细胞内并不游离于溶液中，而是存在于某些细胞器或其它结构(如肌丝或多酶复合体)中。如果要维持这些结构的功能完整性，则对这个结构每种成分的降解都要进行协调。已证明对骨骼肌的肌丝和非肌丝蛋白质降解分别有独立的调节作用。

目前对蛋白质降解机制的了解已有长足的进展，不仅知道至少有三种主要的蛋白质水解系统，并且知道这些系统是有蛋白质底物特异性的，并在细胞内起不同的作用[273~275]。

溶酶体自动吞噬系统主要涉及组织蛋白酶(cathepsin)，且对通过摄粒作用进入细胞的蛋白质的降解很重要。这个系统与形成能吞食和降解完整细胞器的独特空泡结构有关[276]。虽然大多数证据表明这种降解途径无选择性，但有些证据表明某些肽序列与使靶蛋白质进入溶酶体区室有关[271]。这个系统也可能参与肝 RNA 的更新[277]。在细胞的蛋白质水解作用被最大程度地激活(如极度缺乏营养素和同化激素或生长因子)后，在生理学水平时，溶酶体系统就显得非常重要[268,278]。大吞噬细胞自动吞噬作用在氨基酸和胰岛素调节肝蛋白水解中所起的作用已有广泛的研究，而且已证明亮氨酸和丙氨酸作为关键的氨基酸，彼此相互作用并与胰岛素一起在调节这个途径[278,279]。最近的研究为证明细胞表面氨基酸受体参与肝蛋白水解打下了基础[280]。

需钙蛋白酶-需钙蛋白酶抑制蛋白(calpain-calpastatin)系统是蛋白质降解的主要钙激活途径，是由木瓜蛋白酶样半胱氨酸蛋白酶和一种小分子量的钙调蛋白样与钙结合的调节单位所组成的复合体[281]。根据它们被激活时的钙浓度(μmol 和 mmol)至少已证明有两种主要的需钙蛋白酶同型物。这个系统也能被蛋白质需钙蛋白酶抑制蛋白所抑制。自相矛盾的是需钙蛋白酶抑制蛋白的活性似乎比需钙蛋白酶的活性高，并在某些情况下证明这两种成分对基因表达有协同的激活作用[282,283]。需钙蛋白酶催化蛋白质水解作用的特点是这种作用不完全。一般认为这种蛋白酶在细胞膜和肌丝结构的蛋白水解中起重要作用。需钙蛋白酶可能在肌肉的肌丝蛋白质更新中起关键作用，其作用可能是通过在 Z 盘的蛋白水解作用催化最初的结构破坏而发挥作用[284]。也有证据表明肌肉蛋白水解作用的营养调节也与需钙蛋白酶和活性有关。这些活性的调节是通过改变基因表达和在核糖体水平增进对 mRNA 的翻译选择来发挥作用的[285]。

自从在 20 世纪 80 年代发现泛素-蛋白体(ubiquitin-proteasome)系统后，一直得到相当的关注，对其蛋白水解机制和它们的调节作用可能比对其它蛋白水解途径的机制了解得更多些[273]。这个途径有四个主要特点：(1)它广泛分布在各种组织中；(2)它有较广泛的蛋白质特异性；(3)它能催化蛋白质底物完全水解；(4)它是依赖于 ATP 的。

泛素-蛋白体途径由两部分组成，一个是由泛素蛋白质组成的识别系统，负责找到作为目标的蛋白质底物而引起降解作用，另一个是大分子量、多功能的蛋白酶，现一般称之为蛋白体[286]。这个系统是通过在底物蛋白质的赖氨酸残基上的 ε-氨基与泛素的羧基端甘氨酸之间形成一种等肽键而找到进行降解的蛋白质目标。这个键的形成是依赖于 ATP 的，由称为 E3 的一组四种蛋白质集合起来催化的；这些蛋白质可能把它们的底物特异性转给这个途径。虽然每种 E3 同型物能识别靶蛋白 N-末端的不同氨基酸序列，没有这种序列的多肽也能被泛素识别。

一旦蛋白质被中靶而形成一种多泛素复合物，就被有蛋白分解作用的多酶复合物(即蛋白体)所降解。关于这个复合物的确切结构还有争论，但是已证实有两种互相有关的沉降系数分别为 20 和 26S 的颗粒。虽然一般认为这两种颗粒是密切相关的，但是

它们之间的确切关系仍然有待研究。在一种依赖于ATP的反应过程中，20S这种多催化性的蛋白酶被认为是掺入到“蛋白体”26S中。它需要其它三种蛋白因子(CF-1、-2和-3)。形成这种复合物是从总体上调节这个系统的重要部分[274]。

这种复杂蛋白水解途径的确切作用，特别是关于它是否与大量的生理性蛋白质更新有关，仍不清楚。曾有人证明它涉及在抗原生成中最初的蛋白质水解步骤，以及与癌基因产物和异常蛋白质的迅速更新有关[287,288]。虽然在禁食或糖皮质激素治疗和患糖尿病时，骨骼肌中泛素途径被激活，但是溶酶体和钙激活蛋白的水解作用在同样情况下也被激活。由泛素特别参与的唯一情况是去神经性萎缩[274,289~291]。

对蛋白质水解的了解比对蛋白质合成的了解更少。由明显的分解代谢状况引起的长期蛋白质水解变化可能与蛋白质水解系统中各种成分的全面增加有关。现已阐明在不同情况下关键蛋白质成分的mRNA表达水平[292,293]。但关于蛋白质降解作用的迅速反应机制还很不清楚。

总结

我们对蛋白质和氨基酸的代谢、功能和营养的了解不断增加。把分子学和动力学技术结合起来的研究已开始揭示哺乳动物生理学中这些不可分割部分的复杂多细胞结构。氨基酸的全新作用正在涌现，如精氨酸作为一氧化氮合成的前体。正如Harper[294]所指出，我们可能将要进入一个深入研究氨基酸代谢的时期。这种进展不仅将解决营养上的某些争论，还将为蛋白质和氨基酸摄入的灵活建议提供依据。

参考文献

1. Steele RD, Harper AE (1990) Proteins and amino acids. In Brown, ML (ed), Present knowledge in nutrition, 6th ed. ILSI Press, Washington, DC, pp 67–79
2. Young VR (1994) Adult amino acid requirements: the case for a major revision in current recommendations. J Nutr 126:1517S–1523S
3. Millward DJ (1994) Can we define indispensable amino acid requirements and assess protein quality in adults? J Nutr 126:1509S–1516S
4. Fuller MF, Garlick PJ (1994) Human amino acid requirements: can the controversy be resolved? Annu Rev Nutr 14:217–241
5. Food and Agricultural Organization and World Health Organization (1991) Assessment of protein quality. Food and Agricultural Organization, Rome, Italy
6. International Dietary Energy Consultancy Group (1995) Reappraisal of energy and protein requirements of human beings. Eur J Clin Nutr, in press
7. Food and Agriculture Organization and World Health Organization (1965) Protein requirements. World Health Organization Technical Report Series 301. Geneva, Switzerland
8. Committee on Dietary Allowances, Food and Nutrition Board, National Research Council (1974) Recommended dietary allowances. National Academy of Sciences, Washington, DC
9. Food and Agriculture Organization, World Health Organization and United Nations University (1985) Energy and protein requirements. World Health Organization Technical Report Series 724, Geneva, Switzerland
10. Fuller MF, McWilliam R, Wang TC, Giles LR (1989) The optimum dietary amino acid pattern for growing pigs. Br J Nutr 64:255–267
11. Chung TK, Baker DA (1992) Ideal amino acid pattern for 10 kg pigs. J Anim Sci 70:3102–3111
12. Pineda O, Torun B, Viteri FE, Arroyave G (1981) Protein quality in relation to estimates of essential amino acid requirements. In Bodwell CE, Adkins JS, Hopkins DT (eds), Protein quality in humans. AVI Publishing, Westport, CT, pp 374–393
13. Torun B (1989) Current concepts on requirements of essential amino acids. In Kim WY, Lee YC, Lee, KY, et al (eds), Proceedings of the 14th international congress of nutrition. Ehwa Women's University Press, Seoul, Korea, pp 87–91
14. Gattas V, Barrera GA, Riumallo JS, Uauy R (1990) Protein-energy requirements of prepubertal school-age boys determined by using the nitrogen-balance response to a mixed protein diet. Am J Clin Nutr 52:1037–1042
15. Gattas V, Barrera GA, Riumallo JS, Uauy R (1992) Protein-energy requirements of boys 12–14 years old determined by using the nitrogen-balance response to a mixed protein diet. Am J Clin Nutr 56:499–503
16. Young VR (1995) Protein quality of enteral nutritionals. J Nutr 127:1363–1364
17. Sarwar G, Peace RW (1995) Protein quality of enteral nutritionals: a response to Young. J Nutr 127:1365–1366
18. Womack M, Rose WC (1947) The role of proline, hydroxyproline and glutamic acid in growth. J Biol Chem 171:37–50
19. Berthold HK, Hachey DL, Reeds PJ, et al (1991) Uniformly labelled algal protein used to determine amino acid essentiality in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 88:8091–8095
20. Chipponi JX, Bleier JC, Sanb MT, Rudman D (1982) Deficiencies of essential and conditionally essential nutrients. Am J Clin Nutr 35:1112–1116
21. Visek WJ (1984) An update of concepts of essential amino acids. Annu Rev Nutr 4:137–155
22. Jackson AA (1983) Amino acids: essential or non-essential? Lancet 1:1034–1039
23. Laidlaw SA, Kopple JD (1987) Newer concepts of the indispensable amino acid. Am J Clin Nutr 46:593–605
24. Featherstone WR, Rogers QR, Freedland RA (1973) Relative importance of kidney and liver in the synthesis of arginine by the rat. Am J Physiol 224:G127–G129
25. Wakabayashi Y, Yamada E, Yoshida T, Takahashi H (1994) Arginine becomes an essential amino acid after massive resection of the rat small intestine. J Biol Chem 269:32667–32671
26. Jaksic T, Jahoor F, Reeds PJ, Heird WC (1993) The determination of amino acid synthesis in human neonates with a glucose stable isotope. Surg Forum 44:642–686
27. Jackson AA, Shaw JCL, Barber A, Golden MHN (1981) Ni-

trogen metabolism in pre-term infants fed human donor breast milk: the possible essentiality of glycine. Pediatr Res 15:1454–1461
28. Davis TA, Nguyen HV, Garcia-Bravo R, et al (1994) The amino acid composition of human milk is not unique. J Nutr 124:1128–1134
29. Reeds PJ, Hutchens TW (1994) Protein requirements: from nitrogen balance to functional impact. J Nutr 126:1754S–1764S
30. Beaton GA, Chery A (1988) Protein requirements of infants: a reexamination of concepts and approaches. Am J Clin Nutr 48:1403–1412
31. Stack T, Reeds PJ, Preston T, et al (1989) ^{15}N-tracer studies of protein metabolism in low birth weight infants. Pediatr Res 25:167–172
32. Reeds PJ (1988) Nitrogen metabolism and protein requirements. In Blaxter KL, Macdonald I (eds), Comparative nutrition. John Libbey, London, pp 55–72
33. Young VR (1987) Kinetics of human amino acid metabolism: nutritional implications and some lessons. Am J Clin Nutr 46:709–725
34. Young VR, Bier DM, Pellett PL (1989) A theoretical basis for increasing current estimates of the amino acid requirements in adult man, with experimental support. Am J Clin Nutr 50:80–92
35. Rose WC (1957) The amino acid requirements of adult man. Nutrition Abstr Rev 27. Commonwealth Agricultural Bureau, Wallingford, UK, pp 631–647
36. Leverton RM (1959) Amino acid requirements of young adults. In Albanese AA (ed), Protein and amino acid nutrition. Academic Press, New York, pp 477–506
37. Meguid MM, Matthews DE, Bier DM, et al (1986) Leucine kinetics at graded leucine intakes in young men. Am J Clin Nutr 43:770–780
38. Meredith CN, Wen Z-M, Bier DM, et al (1986) Lysine kinetics at graded lysine intakes in young men. Am J Clin Nutr 43:787–794
39. Young VR, Khoury AE (1995) Can amino acid requirements for nutritional maintenance in adult humans be approximated from the amino acid composition of body mixed proteins? Proc Natl Acad Sci USA 92:300–304
40. Khoury AE, Fukagawa NK, S'anchez M, et al (1994) The 24-hour pattern and rate of leucine oxidation, with particular reference to tracer estimates of leucine requirements in healthy adults. Am J Clin Nutr 59:1012–1020
41. Khoury AE, Fukagawa NK, S'anchez M, et al (1994) Validation of the tracer-balance concept with reference to leucine: 24-h intravenous tracer studies with L-[1-^{13}C]-leucine and [^{15}N-^{15}N]-urea. Am J Clin Nutr 59:1000–1011
42. Young VR, Pellett PL (1994) Plant proteins in relation to human protein and amino acid nutrition. Am J Clin Nutr 59:1203S–1212S
43. Millward DJ, Rivers JPW (1988) The nutritional role of indispensable amino acids and the metabolic basis for their requirements. Eur J Clin Nutr 42:367–393
44. Millward DJ, Jackson AA, Price G, Rivers JPW (1989) Human amino acid requirements: current dilemmas and uncertainties. Nutr Rev Lett 2:109–132
45. Pacy PJ, Price GM, Halliday D, et al (1994) Nitrogen homeostasis in man: diurnal responses of protein synthesis and degradation and amino acid oxidation to diets with increasing protein intakes. Clin Sci 86:103–118
46. Beckett PR, Fuller MF, Cadenhead A, et al (1987) Whole body flux and degradation of amino acids measured with [^{3}H]- and [^{14}C]-labels in pigs given diets deficient in histidine, phenylalanine or leucine. In Bergner A (ed), Proceedings of the 5th International Symposium on Protein Metabolism and Nutrition, September 1987. European Association for Animal Production, Rostock, Germany, pp 7–12
47. Roberton AM, Rabe B, Harding CA, et al (1991) Use of the ileal conduit as a model for studying human small intestinal mucus glycoprotein secretion. Am J Physiol 261:G728–G734
48. Fuller MF, Milne A, Harris CI, et al (1993) Amino acid losses in ileostomy fluid on a protein-free diet. Am J Clin Nutr 59:70–73
49. Zhao X-H, Wen Z-M, Meredith CN, et al (1986) Threonine kinetics at graded threonine intakes in young men. Am J Clin Nutr 43:795–803
50. Chandra RK (1991) Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. Am J Clin Nutr 53:1089–1101
51. Colley CM, Fleck A, Goode AW, et al (1983) Early time course of the acute phase protein response in man. J Clin Pathol 36:203–207
52. Jennings G, Bourgeois C, Elia M (1992) The magnitude of the acute phase protein response is attenuated by protein deficiency in rats. J Nutr 122:1325–1331
53. Doherty JF, Golden MHN, Rayned JG, et al (1993) Acute phase protein response is impaired in severely malnourished children. Clin Sci 84:169–175
54. Grimble RF, Jackson AA, Persaud C, et al (1992) Cysteine and glycine supplementation modulate the metabolic response to tumor necrosis factor A in rats fed a low protein diet. J Nutr 122:2066–2073
55. Jahoor F, Wykes LJ, Heird WC, et al (1995) Protein-deficient pigs cannot maintain reduced glutathione homeostasis when subjected to the stress of inflammation. J Nutr 125:1462–1472
56. Jackson AA (1986) Blood glutathione in severe malnutrition in childhood. Trans R Soc Trop Med Hyg 80:911–913
57. Hansen TN, Smith CV, Martin NE, et al (1990) Oxidant stress responses in ventilated newborn infants [abstract]. Pediatr Res 27:208A
58. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MSM (1985) Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance. Q J Exp Physiol 70:473–489
59. Souba WW, Herskowitz K, Salloum RM, et al (1990) Gut glutamine metabolism. J Parenter Enter Nutr 14:456–463
60. Scheppach W, Loges C, Bartram P, et al (1994) Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. Gastroenterology 107:429–434
61. McLennan PA, Brown RA, Rennie MJ (1987) A positive relationship between protein synthetic rate and intracellular glutamine concentration in perfused rat skeletal muscle. FEBS Lett 215:187–191
62. McLennan PA, Smith K, Weryk B, et al (1988) Inhibition of protein breakdown by glutamine in perfused skeletal muscle. FEBS Lett 237:133–136
63. Rennie MJ, Babij P, Taylor PM, et al (1986) Characteristics of a glutamine carrier in skeletal muscle have important consequences for nitrogen loss in injury, infection and chronic disease. Lancet 2:1008–1012
64. Welbourne TC, King AB, Horton K (1993) Enteral glutamine supports hepatic glutathione efflux during inflammation. J Nutr Biochem 4:236–242
65. Harward TR, Coe D, Souba WW, et al (1994) Glutamine preserves gut glutathione during intestinal ischemia/reperfusion. J Surg Res 56:351–355
66. Weiss SJ, Klein R, Slivka A, Wei M (1982) Chlorination of taurine by human neutrophils. Evidence for hypochlorous

acid generation. J Clin Invest 70:598–607
67. Schmieden V, Kuhse J, Betz H (1992) Agonist pharmacology of neonatal and adult glycine receptor a subunits; identification of amino acid residues involved in taurine activation. Eur Mol Biol Org J 11:2025–2032
68. Reeds PJ. (1981) Creatine and creatinine metabolism. In Waterlow JC, Stephen JML, (eds), Nitrogen metabolism in man. Applied Science Publishers, London, pp 263–269
69. Vazquez JA, Paleos GA, Steinhard HJ, et al (1986) Protein nutrition and amino acid metabolism after 4 weeks of total parenteral nutrition with a mixture of 14 dipeptides: serendipitous observations on effects of sepsis in baboons. Am J Clin Nutr 44:24–32
70. Brough W, Horne G, Blount A, et al (1986) Effects of nutrient intake, surgery, sepsis and long term administration of steroids on muscle function. Br Med J 293:983–988
71. Rassin DK, Sturman JA, Gaull GE (1978) Taurine and other free amino acids in milk of man and other mammals. Early Hum Devel 2:1–13
72. Wu G, Knabe DA (1994) Free and protein-bound amino acids in sow's colostrum and milk. J Nutr 124:415–424
73. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S (1989) Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. Proc Natl Acad Sci USA 86:3375–3378
74. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH (1990) Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. Nature 347:768–770
75. O'Dell TJ, Hawkins RD, Kandel ER, Arancio O (1991) Tests for the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. Proc Natl Acad Sci USA 88:11285–11289
76. Ekblad E, Alm P, Sundler F (1994) Distribution, origin and projections of nitric oxide synthase-containing neurons in gut and pancreas. Neuroscience 63:233–248
77. Curran RD, Ferrari FK, Kisbert PH, et al (1991) Nitric oxide and nitric oxide-generating compounds inhibit hepatocyte protein synthesis. FASEB J 5:2085–2092
78. Frederick JA, Hasselgren PO, Davis S, et al (1993) Nitric oxide may upregulate in vivo hepatic protein synthesis during endotoxemia. Arch Surg 130:152–156
79. Stadler J, Barton D, Beil-Moeller M, et al (1995) Hepatocyte nitric oxide biosynthesis inhibits glucose output and competes with urea synthesis for L-arginine. Am J Physiol 268:G183–G188
80. Kirk SJ, Regan MC, Wasserkrug HL, et al (1992) Arginine enhances T-cell responses in athymic nude mice. J Parenter Enter Nutr 16:429–432
81. Liew FY, Millott S, Parkinson C, et al (1990) Macrophage killing of Leishmania parasite in vivo is mediated by nitric oxide from L-arginine. J Immunol 144:4794–4797
82. Denham S, Rowland IJ (1992) Inhibition of the reactive proliferation of lymphocytes by activated macrophages: the role of nitric oxide. Clin Exp Immunol 87:157–162
83. Kubes P, Suzuki M, Granger DN (1991) Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. Proc Natl Acad Sci USA 88:4651–4655
84. Castillo L, deRojas TC, Chapman TE, et al (1993) Splanchnic metabolism of dietary arginine in relation to nitric oxide synthesis in normal adult man. Proc Natl Acad Sci USA 90:193–197
85. Castillo L, S'anchez M, Vogt J, et al (1995) Plasma arginine, citrulline and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis. Am J Physiol 268:E360–E367
86. Robert J-J, Bier DM, Zhao XH, et al (1982) Glucose and insulin effects on de novo amino acid synthesis in young men: studies with stable isotope labelled alanine, leucine and lysine. Metabolism 31:1210–1218
87. Hoffer LJ, Yang RD, Matthews DE, et al (1985) Effects of meal consumption on whole body leucine and alanine kinetics in young adult men. Br J Nutr 53:31–38
88. Darmaun D, Matthews DE, Bier DM (1986) Glutamine and glutamate kinetics in humans. Am J Physiol 251:E117–E126
89. Berthold HK, Reeds PJ, Klein PD (1995) Isotopic evidence for the differential regulation of arginine and proline synthesis in man. Metabolism 44:466–473
90. Wu G, Knabe DA, Yan W, Flynn NE (1995) Glutamine and glucose metabolism in the enterocytes of the neonatal pig. Am J Physiol 268:R334–R342
91. Webb KE Jr (1990) Intestinal absorption of protein hydrolysis products: a review. J Anim Sci 68:3011–3022
92. Kilberg MS, Stevens BR, Novak DA (1993) Recent advances in mammalian amino acid transport. Annu Rev Nutr 13:137–165
93. Matthews DM, Adibi SA (1976) Peptide absorption. Gastroenterology 7:151–161
94. Silk DBA (1974) Progress report: peptide absorption in man. Gut 14:494–501
95. Daniel H, Morse EL, Adibi SA (1992) Determinants of substrate affinity of the oligopeptide H^+ symporter in the renal brush border membrane. J Biol Chem 267:9565–9573
96. Thwaites DT, Hirst BH, Simmons NL (1994) Substrate specificity of the di/tri transporter in human intestinal epithelia (Caco-2): identification of substrates that undergo H+-coupled absorption. Br J Pharmacol 113:1050–1056
97. Minami H, Daniel H, Adibi SA (1992) Oligopeptides: mechanism of renal clearance depends on molecular structure. Am J Physiol 263:F109–F115
98. Grimble GK (1994) The significance of peptides in clinical nutrition. Annu Rev Nutr 14:419–447
99. Adibi SA, Krzysik BA (1977) Cytoplasmic dipeptidase activities of kidney, ileum, jejunum, liver, muscle and blood. Am J Physiol 233:E450–E456
100. Raghunath M, Morese EL, Adibi SA (1990) Mechanism of clearance of dipeptides by perfused hindquarters: sarcolemmal hydrolysis of peptides. Am J Physiol 259:E463–E469
101. Backwell FRC (1994) Peptide utilization by tissues: current status and applications of stable isotopic procedures. Proc Nutr Soc 53:457–464
102. Koeln L, Schlagheck TG, Webb KE (1993) Amino acid flux across the gastrointestinal tract and liver of calves. J Dairy Sci 76:2275–2285
103. Gardner MLG, Lindblad BS, Burton D, Matthews DM (1983) Transmucosal passage of intact peptides in the guinea-pig small intestine in vivo: a reappraisal. Clin Sci 64:433–439
104. Seal CJ, Parker DS (1991) Isolation and characterization of circulating low molecular weight peptides in steer, sheep and rat portal and peripheral blood. Comp Biochem Physiol [B] 99:679–685
105. Mahe S, Roos N, Benamouzig R, et al (1994) True exogenous and endogenous nitrogen fractions in the human small jejunum after ingestion of small amounts of ^{15}N-labeled casein. J Nutr 124:548–555
106. Roos N, Mahe S, Benamouzig RM, et al (1995) ^{15}N-labeled immunoglobulins from bovine colostrum are partially resistant to digestion in human intestine. J Nutr 125:1238–1244
107. de Lange CFM, Souffrant WB, Sauer WC (1990) Real ileal and amino acid digestibilities in feedstuffs for growing pigs as determined with the ^{15}N-isotope dilution technique. J Anim Sci 68:409–418
108. Huisman J, Heinz T, van der Poel AF, et al (1992) True protein digestibility and amounts of endogenous protein mea-

sured with the ^{15}N-dilution technique in piglets fed on peas and common beans. Br J Nutr 68:101–110
109. Souffrant WB, Rerat A, Laplace JP, et al (1993) Exogenous and endogenous contributions to nitrogen fluxes in the digestive tract of pigs fed a casein diet. III: recycling of endogenous nitrogen. Reprod Nutr Dev 33:373–382
110. Shulman RJ, Gannon NG, Reeds PJ (1995) Cereal feeding and the nitrogen economy of the infant. Am J Clin Nutr 62:969–972
111. Liu CH, Hays VW, Svec HJ, et al (1955) The fate of urea in growing pigs. J Nutr 57:241–247
112. Wrong OM, Vinci AJ, Waterlow JC (1985) The contribution of endogenous urea to fecal ammonia in man determined with ^{15}N-labelling of plasma urea. Clin Sci 68:193–199
113. Jackson AA, Doherty J, de Benoist MH, et al (1990) The effect of the level of dietary protein, carbohydrate and fat on urea kinetics in young during rapid catch-up weight gain. Br J Nutr 64:371–385
114. Fomon SJ, Matthews DE, Bier DM, et al (1987) Bioavailability of dietary urea nitrogen in the infant. J Pediatr 111:221–224
115. Heine W, Tiess M, Wutzke KD (1986) ^{15}N-tracer investigations of the physiological availability of urea nitrogen in mother's milk. Acta Pediatr Scand 75:439–443
116. Danielson M, Jackson AA (1992) Limits of adaptation to a diet low in protein in normal man: urea kinetics. Clin Sci 83:103–108
117. Forrester T, Badaloo AV, Persaud C, Jackson AA (1994) Urea production and salvage during pregnancy in normal Jamaican women. Am J Clin Nutr 60:341–346
118. Torrallardona D, Harris CI, Milne E, Fuller MF (1993) Contribution of intestinal microflora to lysine requirements in nonruminants [abstract]. Proc Nutr Soc 52:153A
119. Berseth CL (1987) Enhancement of intestinal growth in neonatal rats by epidermal growth factor in milk. Am J Physiol 253:G662–G665
120. Klagsbrun M (1978) Human milk stimulates DNA synthesis and cellular proliferation in cultured fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 75:5057–5061
121. Grosvener CE, Picciano MF, Baumrucker CR (1993) Hormones and growth factors in milk. Endocr Rev 14:710–728
122. Donovan SM, Ode J (1994) Growth factors in milk as mediators of infant development. Annu Rev Nutr 14:147–167
123. Lonnedal B (1985) Biochemistry and physiological function of human milk proteins. Am J Clin Nutr 42:1299–1317
124. Hutchens TW, Yip T-T, Morgan WT (1992) Identification of histidine-rich glycoprotein in human colostrum and milk. Pediatr Res 31:239–246
125. Gardner MLG (1988) Gastrointestinal absorption of intact proteins. Annu Rev Nutr 8:329–350
126. Kumoves LG, Heath JP (1992) Uptake of maternal immunoglobulins in the enterocytes of suckling piglets: improved detection with a streptavidin-biotin bridge gold technique. J Histochem Cytochem 40:1637–1646
127. Goldblum RM, Schanler RJ, Garza C, Goldman AS (1989) Human milk feeding enhances the excretion of immunological factors in low birth weight infants. Pediatr Res 25:184–188
128. Hutchens TW, Henry JF, Yip T-T, et al (1991) Origin of intact lactoferrin and its DNA binding fragments found in the urine of human milk-fed infants: evaluation by stable isotopic enrichments. Pediat Res 29:243–250
129. Burrin DG, Davis TA, Ebner S, et al (1995) Stimulation of skeletal muscle protein synthesis in colostrum-fed newborn pigs by nutrient-independent factors. Pediatr Res 37:593–599
130. Kanda Y, Yamamoto N, Abe Y (1994) Growth factor from human milk: purification and characterization. Life Sci 55:1509–1520
131. Xu RJ, Mellor DJ, Birtles MJ, et al (1994) Effects of oral IGF-I or IGF-II on digestive organ growth in newborn piglets. Biol Neonate 66:280–287
132. Schams D (1994) Growth factors in milk. Endocrine Regul 28:3–8
133. Koldovsky O, Kong W, Phillips AF, Rao RK (1993) Studies on milk-borne insulin-like growth factor-1 and -2 (IGF-1 and IGF-2) and epidermal growth factor (EGF) in suckling rats. Endocrine Regul 27:149–153
134. Hoerr RA, Matthews DE, Bier DM, Young VR (1991) Leucine kinetics of $^{2}H_3$- and ^{13}C-leucine infused simultaneously by gut and vein. Am J Physiol 260:E111–E117
135. Biolo GM, Tessari P, Inchiostro S, et al (1992) Leucine and phenylalanine kinetics during a mixed meal ingestion: a multiple tracer approach. Am J Physiol 262:E445–E463
136. Hoerr RA, Matthews DE, Bier DM, Young VR (1993) Effects of protein restriction and acute refeeding on leucine and lysine kinetics in young men. Am J Physiol 264:E567–E575
137. Matthews DE, Mariano MA, Campbell RG (1993) Splanchnic bed utilization of glutamine and glutamate in humans. Am J Physiol 264:E848–E854
138. Beaufrere B, Fournier V, Salle B, Putet G (1992) Leucine kinetics in fed low-birth-weight infants: importance of splanchnic tissues. Am J Physiol 263:E214–E220
139. Collin-Vidal C, Cayol M, Obled C, et al (1994) Leucine kinetics are different during feeding with whole protein or oligopeptides. Am J Physiol 267:E907–E914
140. McNurlan MA, Tomkins AM, Garlick PJ (1979) The effect of starvation on the rate of protein synthesis in rat liver and small intestine. Biochem J 178:373–379
141. Dudley MA, Nichols BL, Rosenberger J, et al (1992) Feeding status affects in vivo prosucrase-isomaltase processing in rat jejunum. J Nutr 122:528–534
142. Reeds PJ, Hachey DL, Patterson BW, et al (1992) VLDL apolipoprotein B-102, a potential indicator of the isotopic labeling of the hepatic protein synthetic precursor pool in humans: studies with multiple stable isotopically labeled amino acids. J Nutr 122:457–467
143. Lichtenstein AH, Cohn JS, Hachey DL, et al (1990) Comparison of deuterated leucine, valine and lysine in the measurement of human apolipoprotein A-I and B-102 kinetics. J Lipid Res 31:1693–1701
144. Baumann PQ, Stirewalt WS, O'Rourke BD, et al (1994) Precursor pools of protein synthesis: a stable isotope study in a swine model. Am J Physiol 267:E203–E209
145. Berthold HK, Jahoor F, Klein PD, Reeds PJ (1995) Estimates of the effect of feeding on whole-body protein degradation in women vary with the amino acid used as tracer. J Nutr 125:2516–2527
146. De Feo P, Horber HF, Haymond MW (1993) Meal stimulation of albumin synthesis: a significant contributor to whole body protein synthesis in humans. Am J Physiol 263:E794–E799
147. Hunter KA, Ballmer PE, Anderson SE, et al (1995) Acute stimulation of albumin synthesis rate with oral meal feeding in healthy subjects measured with [ring-$^{2}H_5$]phenylalanine. Clin Sci 88:235–242
148. Motil KJ, Opekun AR, Montandon CM, et al (1994) Leucine oxidation changes rapidly after dietary protein intake is altered in adult women but lysine flux is unchanged as is lysine incorporation into VLDL-apolipoprotein B-102. J Nutr 124:41–51
149. Benevenga NJ, Gahl MJ, Blemings KP (1993) Role of protein synthesis in amino acid catabolism. J Nutr 123:332S–336S

150. Hiramatsu T, Cortiella J, Marchini JS, et al (1994) Source and amount of dietary nonspecific nitrogen in relation to whole-body leucine, phenylalanine, and tyrosine kinetics in young men. Am J Clin Nutr 59:1347–1355
151. Munro HN (1951) Carbohydrate and fat as factors in protein utilization and metabolism. Physiol Rev 31:449–488
152. Reeds PJ, Fuller MF, Cadenhead A, Hay SM (1987) Urea synthesis and leucine turnover in growing pigs: changes over a two day period after supplementation of the diet with carbohydrate or fat. Br J Nutr 58:301–311
153. Windmueller HG (1982) Glutamine utilization by the small intestine. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol 53:201–237
154. Rerat A, Simoes-Nunes C, Mendy F, et al (1992) Splanchnic fluxes of amino acids after duodenal infusion of carbohydrate solutions containing free amino acids or oligopeptides in the non-anesthetized pig. Br J Nutr 68:111–138
155. Ebner S, Schoknecht P, Reeds PJ, Burrin DG (1994) Growth and metabolism of gastrointestinal and skeletal muscle tissues in protein-malnourished neonatal pigs. Am J Physiol 266:R1736–R1743
156. Reeds PJ, Burrin DG, Jahoor F, et al (1995) Portal drained viscera dominate the splanchnic metabolism of enteral glutamate [abstract]. FASEB J 9:A3257
157. Windmueller HG, Spaeth AE (1980) Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats: quantitative importance of glutamine, glutamate, and aspartate. J Biol Chem 255:107–112
158. Watford M (1994) Glutamine metabolism in rat small intestine: synthesis of three carbon products in isolated enterocytes. Biochim Biophys Acta 1200:73–78
159. Jones ME (1985) conversion of glutamate to ornithine and proline. J Nutr 115:509–515
160. Harper AE, Miller RH, Block KP (1984) Branched-chain amino acid metabolism. Annu Rev Nutr 4:409–454
161. Elwynn DH (1970) The role of the liver in regulation of amino acid and protein metabolism. In Munro HN (ed), Mammalian protein metabolism, Vol 4. Academic Press, New York, pp 523–557
162. Remesy C, Demigne C, Aufrere J (1978) Inter-organ relationships between glucose, lactate and amino acids in rats fed on high-carbohydrate or high-protein diets. Biochem J 170:321–329
163. Darmaun D, Dechelote P (1991) Role of leucine as a precursor of glutamine alpha-amino nitrogen in vivo in humans. Am J Physiol 260:E326–329
164. Curthoys NP, Watford M (1995) Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. Annu Rev Nutr 15:134–159
165. Kaufman S (1986) Regulation of the activity of hepatic phenylalanine hydroxylase. Adv Enzyme Regul 25:37–64
166. Pogson CI, Dickson AJ, Knowles RG, et al (1986) Control of phenylalanine and tyrosine metabolism by phosphorylation mechanisms. Adv Enzyme Regul 25:309–327
167. Harris RA, Popov KM, Zhao Y, Shimomura Y (1994) Regulation of branched-chain amino acid catabolism J Nutr 124:1499S–1502S
168. Popov KM, Shimomura Y, Harris RA (1991) Purification and comparative study of the kinase specific for branched-chain α-ketoacid dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase. Protein Expression Purif 2:278–286
169. Lau KS, Fatania HR, Randle PJ (1982) Regulation of the branch-chain 2-oxoacid dehydrogenase kinase reaction. FEBS Lett 144:57–62
170. Quevado MR, Price GM, Halliday DH, et al (1994) Nitrogen homeostasis in man: diurnal changes in nitrogen excretion, leucine oxidation and whole body leucine kinetics during a reduction from a high to a moderate protein intake. Clin Sci 86:185–193
171. Fisher MJ, Pogson CI (1984) The determination of flux through phenylalanine hydroxylase and homogentisate oxidase in isolated hepatocytes. Biosci Rep 3:28–40
172. Nagao M, Nakamura T, Ichihara A (1986) Developmental control of gene expression of tryptophan 2,3-dioxygenase in neonatal rat liver. Biochim Biophys Acta 867:179–186
173. Berlin CM, Schimke RT (1965) Influence of turnover rates on the responses of enzymes to cortisone. Mol Pharmacol 1:149–156
174. Ogawa H, Fujioka M, Su Y, Kanamoto R, Pitot HC (1991) Nutritional regulation and tissue-specific expression of the serine dehydratase gene in rat. J Biol Chem 266:20412–20417
175. Chinsky JM, Bohlen LM, Costeas PA (1994) Noncoordinated responses of branched-chain α-ketoacid dehydrogenase subunit genes to dietary protein. FASEB J 8:114–120
176. Stewart PM, Walser M (1980) Short term regulation of ureagenesis. J Biol Chem 255:5270–5280
177. Ulbright C, Snodgrass PJ (1993) Coordinate induction of the urea cycle enzymes by glucagon and dexamethasone is accomplished by three different mechanisms. Arch Biochem Biophys 301:237–243
178. Watford M (1991) The urea cycle: a two-compartment system. Essays Biochem 26:49-58
179. Kaloyianni M, Freedland RA (1990) Contribution of several amino acids and lactate to gluconeogenesis in hepatocytes isolated from rats fed various diets. J Nutr 120:116–122
180. Tappy L, Acheson K, Normand S, et al (1992) Effects of infused amino acids on glucose production and utilization in healthy human subjects. Am J Physiol 262:E826–E833
181. Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT (1992) Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. Physiol Rev 72:419–448
182. Haussinger D, Lamers WH, Moorman AF (1992) Hepatocyte heterogeneity in the metabolism of amino acids and ammonia. Enzyme 46:72–93
183. Haussinger D. (1990) Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. Biochem J 267:281–290
184. Waterlow JC, Garlick PJ, Millward DJ (1978) Protein turnover in mammalian tissues and in the whole body. North Holland, Amsterdam
185. Waterlow JC (1984) Protein turnover with special reference to man. Q J Exp Physiol 69:409–438
186. Reeds PJ, Nicholson BA, Fuller MF(1985) Metabolic basis for energy expenditure with particular reference to protein. In Garrow J, Halliday D (eds), Energy and substrate metabolism in man. John Libbey, London, pp 47–56
187. Welle S, Nair KS (1990) Relationship between metabolic rate to body composition and protein turnover. Am J Physiol 258:E990–E998
188. Bier DM (1989) Intrinsically difficult problems: the kinetics of body proteins and amino acids. Diabetes Metab Rev 5:111–132
189. Slevin K, Jackson AA, Waterlow JC (1991) A model for the measurement of whole body protein turnover incorporating a protein pool with lifetime kinetics. Proc R Soc Lond [Biol] 243:87–92
190. Cobelli C, Saccomani MP, Tessari P, et al (1991) Compartmental model of leucine kinetics in humans. Am J Physiol 261:E539–E550

191. Reeds PJ (1992). Isotopic measurement of protein synthesis and proteolysis in vivo. In Nissen S (ed), Current methods in protein nutrition and metabolism. Academic Press, New York, pp 249–273
192. Garlick PJ, McNurlan MA, Essen P, Wernerman J (1994) Measurement of tissue protein synthesis rates in vivo: a critical analysis of contrasting methods. Am J Physiol 266:E287–297
193. Rennie MJ, Smith K, Watt PW (1994) Measurement of human tissue protein synthesis: an optimal approach. Am J Physiol 266:E298–E307
194. Samarel AM (1991) In vivo measurements of protein turnover during muscle growth and atrophy. FASEB J 5:2020–2028
195. Vidrich A, Airhart J, Bruno MK, Khairallah EA (1976) Compartmentation of free amino acids in protein biosynthesis. Biochem J 162:257–266
196. Garlick PJ, McNurlan MA, Preedy VR (1980) A rapid and convenient technique for measuring the rate of protein synthesis in tissue by injection of [^{3}H]-phenylalanine. Biochem J 192:719–726
197. Ballmer PE, McNurlan MA, Milne E, et al (1990) Measurement of albumin synthesis in humans: a new approach employing stable isotopes. Am J Physiol 259:E797–E803
198. Schwenk WF, Beaufrere B, Haymond MW (1985) Use of reciprocal pool specific activities to model leucine metabolism in humans. Am J Physiol 249:E646–E650
199. Pacy PJ, Thompson GN, Halliday DH (1991) Measurement of whole-body protein turnover in insulin dependant (type I) diabetic patients during insulin withdrawal and infusion: comparison of [^{13}C]leucine and [$^2H_5$]phenylalanine methodologies. Clin Sci 8:345–352
200. Cryer DR, Matsushima T, Marsh JB, et al (1986) Direct measurement of apolipoprotein B synthesis in human very low density lipoprotein using stable isotopes and mass spectrometry. J Lipid Res 27:508–516
201. Parhofer KG, Barrett PHR, Bier DM, Schonfield G (1990) Determination of kinetic parameters of apolipoprotein B metabolism using amino acids labeled with stable isotopes J Lipid Res 32:1311–1323
202. Rathmacher JA, Link G, Nissen S (1993) Measurement of 3-methylhistidine production in lambs by using compartmental analysis Br J Nutr 69:743–755
203. Goodman MN, Gomez MDP (1987) Decreased myofibrillar proteolysis after refeeding requires dietary protein or amino acids. Am J Physiol 253:E52–E58
204. Hasselgren P-O, James J H, Benson DW, et al (1989) Total and myofibrillar protein breakdown in different types of rat skeletal muscle: effects of sepsis and regulation by insulin. Metabolism 38:634–640
205. Benson DW, Foley-Nelson T, Chance WT, et al (1991) Decreased myofibrillar protein breakdown following treatment with clenbuterol. J Surg Res 50:1–5
206. Tiao G, Fagan JM, Samuels N, et al (1994) Sepsis stimulates nonlysosomal, energy-dependent proteolysis and increases ubiquitin mRNA levels in rat skeletal muscle. J Clin Invest 94:2255–2264
207. Reeds PJ, Davis TA (1992) Hormonal regulation of muscle protein synthesis and degradation. In Buttery PJ, Boorman KN, Lindsay DB (eds), Lean and fat deposition. Butterworth-Heineman Scientific, Oxford, pp 1–26
208. Gelfand RA, Barrett EJ (1987) Effect of physiologic hyperinsulinemia on skeletal muscle protein synthesis and breakdown in man. J Clin Invest 80:1–6
209. Thompson GN, Pacy PJ, Merritt H, et al (1989) Rapid measurement of whole body and forearm protein turnover using a [$^2H_5$]-phenylalanine model. Am J Physiol 256:E631–E639
210. Moller-Loswick A-C, Zachrisson H, Hyltander A, et al (1994) Insulin selectively attenuates breakdown of nonmyofibrillar proteins in peripheral tissues of normal men. Am J Physiol 266:E645–E652
211. De Feo P, Volpi E, Lucidi P, et al (1993) Physiological increments in plasma insulin concentrations have selective and different effects on synthesis of hepatic proteins in normal humans. Diabetes 42:995–1002
212. Cohn JS, Wagner DA, Cohn DS, et al (1990) Measurements of very low density and low density lipoprotein apolipoprotein B-100 and high density lipoprotein production in human subjects using deuterated leucine: effect of feeding and fasting. J Clin Invest 85:804–811
213. Jahoor F, Burrin DG, Reeds PJ, Frazer M (1994) Measurement of plasma protein synthesis rate in the infant pig: an investigation of alternative tracer approaches. Am J Physiol 267:R221–R227
214. Bhattiprolu S, Jahoor F, Burrin DG, et al (1994) Fractional synthetic rates of retinol binding protein (RBP), transthyreitin (TTR) and of a new peptide associated with RBP measured with stable isotopes in neonatal pigs. J Biol Chem 269:26196–26200
215. Dudley MA, Jahoor F, Burrin DG, Reeds PJ (1994) Sucrase isomaltase and lactase phlorizin hydrolase synthesis in infant pigs measured in vivo with $^2H_3$-leucine. Am J Physiol 267:G1127–G1136
216. Hiramatsu T, Fukagawa NK, Marchini JS, et al (1994) Methionine and cysteine kinetics at different intakes of cystine in healthy adult men. Am J Clin Nutr 60:525–533
217. Marchini JS, Cortiella J, Hiramatsu T, et al (1994) Phenylalanine and tyrosine kinetics for different patterns and indispensable amino acid intakes in adult humans. Am J Clin Nutr 60:79–86
218. Jaksic T, Wagner DA, Burke JF, Young VR (1991) Proline metabolism in adult male burned patients and healthy control subjects. Am J Clin Nutr 54:408–413
219. Garlick PJ, McNurlan MA, Ballmer PE (1991) Influence of dietary protein intake on whole-body protein turnover in humans. Diabetes Care 14:1189–1198
220. Welle S, Matthews DE, Campbell RG, Nair KS (1989) Stimulation of protein turnover by carbohydrate overfeeding in men. Am J Physiol 257:E413–E417
221. Fukagawa NK, Minaker KL, Rowe JW, et al (1985) Insulin-mediated reduction of whole body protein breakdown. J Clin Invest 76:2306–2311
222. Louard RJ, Fryburg DA, Gelfand RA, Barrett EJ (1992) Insulin sensitivity of protein and glucose metabolism in human forearm muscle. J Clin Invest 90:2348–2354
223. Tessari P, Inchiostro S, Biolo G, et al (1991) Effects of acute systemic hyperinsulinemia on forearm muscle proteolysis in healthy man. J Clin Invest 88:27–33
224. Laager R, Ninnis R, Keller U (1993) Comparison of the effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and insulin on glucose and leucine kinetics in humans. J Clin Invest 92:1903–1909
225. Fryburg DA, Louard RJ, Gerow KE, et al (1992) Growth hormone stimulates skeletal muscle protein synthesis and antagonizes insulin's antiproteolytic action in humans. Diabetes 41:424–429
226. Fryburg DA, Barrett EJ (1993) Growth hormone acutely stimulates skeletal muscle but not whole-body protein synthesis in humans. Metabolism 42:1223–1227

227. Beaufrere B, Horber FF, Schwenk WF, et al (1989) Glucocorticosteroids increase leucine oxidation and impair leucine balance in humans. Am J Physiol 257:E712–E721
228. Van Goudoever JB, Wattimena JDL, Carnielli VP, et al (1994) Effect of dexamethasone on protein metabolism in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 124:112–118
229. Garlick PJ, Grant I (1988) Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. Effect of branched-chain amino acids. Biochem J 254:579–584
230. Watt PW, Corbett ME, Rennie MJ (1992) Stimulation of protein synthesis in pig skeletal muscle by infusion of amino acids during constant insulin availability. Am J Physiol 263:E453–E460
231. Bennet WM, Connacherm AA, Scrimgeour CM, et al (1990) Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake by human leg tissues during hyperaminoacidemia. Am J Physiol 259:E185–E194
232. Flakoll PJ, Kulaylat K, Frexes-Steed M, et al (1989) Amino acids augment insulin's suppression of whole body proteolysis. Am J Physiol 257:E839–E847
233. Ballard FJ (1982) Regulation of protein accumulation in cultured cells. Biochem J 208:275–287
234. Florini JR (1987) Hormonal control of muscle growth. Muscle Nerve 10:577–598
235. Laurent GJ, Sparrow MP, Millward DJ (1978) Turnover of muscle protein in the fowl. Changes in the rates of protein synthesis and breakdown during hypertrophy of the anterior and posterior latissimus dorsi muscles. Biochem J 176:407–417
236. McMillan DN, Reeds PJ, Lobley GE, Palmer RM (1987) Changes in protein turnover in hypertrophying plantaris muscles of rats. Effect of Fenbufen, an inhibitor of prostaglandin synthesis. Prostaglandins 34:841–852
237. Reeds PJ, Fuller MF, Cadenhead A, et al (1981) Effects of changes in the intakes of protein and non-protein energy on whole-body protein turnover in growing pigs. Br J Nutr 45:539–546
238. Fuller MF, Reeds PJ, Cadenhead AC, et al (1987) Effects of the amount and quality of dietary protein on nitrogen metabolism and protein turnover in growing pigs. Br J Nutr 58:287–300
239. Liu SM, Lobley GE, Macleod NA, et al (1995) Effects of long term excess or deficiency on whole body protein turnover in sheep nourished by the intragastric infusion of nutrients. Br J Nutr 73:829–839
240. Goldspink DF, Kelly FJ (1984) Protein turnover and growth in the whole-body, liver and kidney of the rat from foetus to senility. Biochem J 217:507–516
241. Lewis SEM, Kelly FJ, Goldspink DF (1984) Pre- and postnatal growth and protein turnover in smooth muscle, heart and slow- and fast-twitch muscles of the rat. Biochem J 217:517–526
242. Scornik OA, Botbol V (1976) Role of changes in protein degradation in the growth of regenerating livers. J Biol Chem 251:2891–2896
243. Garlick PJ, Fern M, Preedy VR (1983) The effect of insulin infusion and food intake on muscle protein synthesis in postabsorptive rat. Biochem J 210:669–676
244. Motil KJ, Montandon CM, Hachey DL, et al (1989) Whole body protein metabolism in lactating and nonlactating women. J Appl Physiol 66:370–376
245. Thomas MR, Irving CS, Reeds PJ, et al (1991) Lysine and protein metabolism in the young lactating woman. Eur J Clin Nutr 45:227–242
246. Davis TA, Fiorotto ML, Nguyen HN, Reeds PJ (1993) Enhanced response of muscle protein biosynthesis and plasma insulin to food in suckling rats. Am J Physiol 265:R334–R340
247. Baillie AG, Garlick PJ (1992) Attenuated responses of muscle protein synthesis to fasting and insulin in adult female rats. Am J Physiol 262:E1–E5
248. Mosoni L, Houlier M-L, Patureau-Mirand P, et al (1993) Effect of amino acids alone or with insulin on muscle and liver protein synthesis in adult and old rats. Am J Physiol 264:E614–E620
249. Moldave K (1985) Eukaryotic protein synthesis. Annu Rev Biochem 54:1109–1149
250. Pain VM (1986) Initiation of protein synthesis in mammalian cells. Biochem J 235:625–637
251. Arnstein HRV, Cox RA (1992) Protein biosynthesis. IRL Press, New York
252. Kimball SR, Vary TC, Jefferson LS (1994) Regulation of protein synthesis by insulin. Annu Rev Physiol 56:321–348
253. Seve B, Ballevre O, Ganier P, et al (1993) Recombinant growth hormone and dietary protein enhance protein synthesis in growing pigs. J Nutr 123:529–540
254. Goldspink DF, Cox VM, Smith SK, et al (1995) Muscle growth in response to mechanical stimuli. Am J Physiol 268:E288–E297
255. Pain VM, Albertse EC, Garlick PJ (1983) Protein metabolism in skeletal muscle, diaphragm and heart of diabetic rats. Am J Physiol 245:E604–E610
256. Brown JG,Millward DJ (1983) Dose response of protein turnover in rat skeletal muscle to triiodothyronine treatment. Biochim Biophys Acta 757:182–186
257. Pell JM, Bates PC (1992) Differential actions of growth homrone and insulin-like growth factor-I on tissue protein metabolism in dwarf mice. Endocrinology 130:1942–1950
258. Odedra BR, Bates PC, Millward, DT (1983) Time course of the effect of catabolic doses of corticosterone on protein turnover in rat skeletal muscle and liver. Biochem J 214:616–627
259. Eichler DC, Craig N (1994) Processing of eukaryotic ribosomal RNA. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 49:197–239
260. Larson DE, Zahradka P, Sells BH (1994) Control points in eukaryotic ribosome biogenesis. Biochem Cell Biol 69:5–22
261. Ashford AJ, Pain VM (1986) Insulin stimulation of growth in diabetic rats. Synthesis and degradation of ribosomal and total tissue protein in skeletal muscle and heart. J Biol Chem 261:4066–4071
262. Welsh GI, Proud CG (1992) Regulation of protein synthesis in Swiss 3T3 fibroblasts. Rapid activation of guanine-nucleotide-exchange factor by insulin and growth factors. Biochem J 284:19–23
263. McLennan PA, Rennie MJ (1989) Effects of ischaemia, blood loss and reperfusion on rat muscle protein synthesis, metabolite concentrations and polyribosome profiles in vivo. Biochem J 260:195–200
264. Reeds PJ, Davis TA, Fiorotto ML (1991) Nutrient partitioning: an overview. In Bray GA, Ryan DH (eds), The science of food regulation. LSU Press, Baton Rouge, pp 103–120
265. Kimball SR, Jefferson LS (1994) Mechanisms of translational control in liver and skeletal muscle. Biochimie 76:729–736
266. Ernst V, Levin DH, London IM (1979) *In situ* phosphorylation of the a-subunit of eukaryotic initiation factor 2 in reticulocyte lysates inhibited by heme deficiency, double-stranded RNA, oxidized glutathione or the heme regulated protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA 76:2118–2122
267. Schimke RT, Bradley MO (1975) Properties of protein turnover in animal cells and a possible role for turnover in "quality" control of proteins. In Reich E (ed), Proteases and biological control. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold

Spring Harbor, NY, pp 515–530
268. Scornik OA (1984) Role of protein degradation in the regulation of cellular protein content and amino acid pools. Proc Fed Am Soc Exp Biol 43:1283–1288
269. Bachmair A, Finley D, Varsharsky A (1986) In vivo half life of a protein is a function of its amino-terminal residue. Science 234:179–183
270. Rogers S, Wells R, Rechsteiner M (1986) Amino acid sequences common to rapidly degraded proteins: the PEST hypothesis. Science 234:364–369
271. Wing SS, Chiang H-L, Goldberg AL, Dice JF (1991) Proteins containing peptide sequences related to lys-phe-glu-arg-gln are selectively degraded in liver and heart but not skeletal muscle of fasted rats. Biochem J 275:165–169
272. Varshavsky A (1992) The N-end rule. Cell 69:725–735
273. Ciechanover A, Schwartz AL (1994) The ubiquitin-mediated proteolytic pathway: mechanisms of recognition of the proteolytic substrate and involvement in the degradation of native cellular proteins. FASEB J 8:182–191
274. Attaix D, Taillandier D, Temparis S, et al (1994) Regulation of ATP-ubitquitin-dependent proteolysis in muscle wasting. Reprod Nutr Dev 34:583–597
275. Glauman H, Ballard FJ (1987) Lysosomes: their role in protein breakdown. Academic Press, New York
276. Lardeux BR, Mortimore GE (1987) Amino acid and hormonal control of macromolecular turnover in perfused rat liver: evidence for selective autophagy. J Biol Chem 262:14514–14519
277. Heydrick SJ, Lardeux BR, Mortimore GE (1991) Uptake and degradation of cytoplasmic RNA by hepatic lysosomes: quantitative relationship to RNA turnover. J Biol Chem 266:8790–8796
278. Mortimore GE, Poso AR, Kadowaki M, Wert JJ (1987) Multiphasic control of hepatic protein degradation by regulatory amino acids. J Biol Chem 262:16322–16327
279. Venerando R, Miotto G, Kadowaki M, et al (1994) Multiphasic control of proteolysis by leucine and alanine in the isolated rat hepatocyte. Am J Physiol 266:C455–C461
280. Miotto G, Venerado R, Khurana KK, et al (1992) Control of hepatic proteolysis by leucine and isovaleryl-L-carnitine through a common locus. Evidence for a possible mechanism of recognition at the plasma membrane. J Biol Chem 267:22066–22072
281. Melloni E, Pontremoli S (1991) The calpain-calpastatin system: structural and functional properties. J Nutr Biochem 2:467–476
282. Goll DE, Thompson VF, Taylor RG, Zalewska T (1992) Is calpain activity regulated by membranes and autolysis or by calcium and calpastatin? Bioessays 14:549–556
283. Bardsley RG, Allcock SM, Dawson JM, et al (1992) Effect of beta-agonists on expression of calpain and calpastatin activity in skeletal muscle. Biochimie 74:267–273
284. Goll DE, Dayton WR, Singh I, Robson RM (1991) Studies of the alpha actinin/actin interaction in the Z-disc by using calpain. J Biol Chem 266:8501–8510
285. Ilian MA, Forsberg NE (1992) Gene expression of calpains and their specific endogenous inhibitor, calpastatin, in skeletal muscle of fed and fasted rabbits. Biochem J 287:163–171
286. Rivett AJ (1993) Proteasomes: multicatalytic proteinase complexes. Biochem J 291:1–10
287. Goldberg AL, Rock KL (1992) Proteolysis, proteasomes and antigen presentation. Nature 357:375–379
288. Ciechanover A, DiGiuseppe JA, Barcovich B, et al (1991) Degradation of nuclear oncogenes by the ubiquitin system in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 88:139–143
289. Medina R, Wing SS, Haas A, Goldberg Al (1991) Activation of the ubiquitin-ATP-dependent proteolytic system in skeletal muscle during fasting and denervation atrophy. Biomed Biochim Acta 50:347–356
290. Wing SS, Goldberg AL (1993) Glucocorticoids activate the ATP-ubiquitin-dependent proteolytic system in skeletal muscle during fasting Am J Physiol 267:E39–E48
291. Kettelhut IC, Wing SS, Goldberg AL (1988) Endocrine regulation of protein breakdown in skeletal muscle. Diabetes Metab Rev 4:751–772
292. Tawa NE Jr, Kettelhut IC, Goldberg AL (1992) Dietary protein deficiency reduces lysosomal and nonlysosomal ATP dependent proteolysis in muscle. Am J Physiol 263:E326–E334
293. Temparis S, Asensi M, Taillandier D, et al (1994) Increased ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscles from tumor-bearing rats. Cancer Res 54:5568–5573
294. Harper AE (1994) Some concluding remarks on emerging aspects of amino acid metabolism. J Nutr 124:1529S–1532S

第 9 章

膳食纤维

Daniel D. Gallaher　　Barbara O. Schneeman

膳食纤维的早期定义是指在哺乳动物的消化系统内未被酶消化的植物细胞残余物[1]。这种“生理学”的定义是企图将纤维与在消化道内的消化过程相联系。按此定义，膳食纤维可理解为包括植物细胞壁的物质，如：纤维素、半纤维素、果胶和木质素，此外还包括细胞内的多糖(如树胶和胶浆)。另一种“化学”的定义是将膳食纤维描述为植物的非淀粉多糖加上木质素[2]。实际上这两种定义都是指那些不同的植物成分的混合物。

近年来又提出了将另外一些不可消化的物质归入膳食纤维，例如，植物细胞壁的蜡、角质和不能被消化的细胞壁蛋白质。还有其它一些非细胞壁的化合物，包括：抗性淀粉(resistant starch)(即哺乳动物的酶不能消化的淀粉)、梅拉得(Millard)反应的产物，以及动物来源的抗消化物质(如，氨基多糖)。这类物质在人类的食物中含量虽少，然而却可能具有生理学活性；很难从传统的膳食纤维所具有的生理活性中将这类物质的作用区分出来。在研究膳食纤维的生理学作用中一个基本的矛盾就是难于辨别膳食纤维及富含纤维食物中其它物质的作用。解决此难题的一种常用方法是用纯纤维来研究各种纤维的单独作用。然而这种纯品可能已不具有纤维原有的物理性状，因而也就改变了它的生理学作用。例如，植物细胞壁的发酵与同样的纯纤维的发酵性能不同[3]；因而有必要继续采用这两种方法，即用单独的纤维和用富含纤维的食物做实验。

膳食纤维的主要成分是非淀粉多糖类，它包括纤维素、混合键的β-葡聚糖、半纤维素、果胶及树胶[4]。各个成分的特点在于所含糖的残基及各个糖基之间的键合方式。纤维素和混合键的β-葡聚糖是由β1→4 键合的葡萄糖多聚体，在混合键的β-葡聚糖中还间杂有以β 1→3 键连接的键合形式。纤维素存在于所有的植物细胞壁中。燕麦和大麦中尤其富含混合键的β-葡聚糖。半纤维素是由各种带不同支链的多糖所组成。根据主链上的单糖(如木聚糖、半乳聚糖和甘露聚糖)以及侧链上的单糖(如阿拉伯糖和半乳糖)的种类而分类。果胶主链上的糖是半乳糖醛酸，其典型的侧链上是半乳糖和阿拉伯糖，但在糖醛酸基上甲氧基化作用(methoxylation)的程度不同。树胶(gum)的化学结构因来源不同而有差别。然而在大多数食物中，树胶是含量很少的多糖。但某些树胶(例如，瓜尔豆胶和角豆胶都属于半乳糖甘露聚糖类)常用于许多研究中。图 1 中列出淀粉和几种膳食纤维的结构。在膳食纤维的大多数定义中所包括的非碳水化物成分是指木质素，它具有很复杂的三维结构并含有苯基丙烷基团(phenylpropane unit)。一般而言，木质素不是人类食物中的重要组成部分，因为它经常与质地坚硬的或是木质样的组织联系在一起；除非是人们所吃的食物中含有完整籽粒。按来源，膳食纤维分为可溶的和不可溶的两类。可溶性膳食纤维的多糖可分散于水中，而不是真正的化学上的可溶性。不可溶的多糖在水中难于分散。原来认为这种纤维分类法能简单预测其生理学功能，然而事实却并非如此。由于不同纤维在化学和物理特点方面的多样性，因而难于找到一种简单的预测指标。

将膳食纤维视为膳食中的重要成分，是由于在流行病学研究中发现膳食中的纤维摄入量高与某些慢性病(如心血管病及大肠癌)的发病率低有关。然而，在流行病学研究中，纤维摄入量高与慢性疾病降低的相关性结果并不一致，且在判定这种相关性时比较复杂，其部分原因是难于测定人群的纤维摄入量。在纤维摄入量与慢性疾病关系的研究中，大多数流行病学研究的目标是结肠癌。Trock 等[5]的一篇重

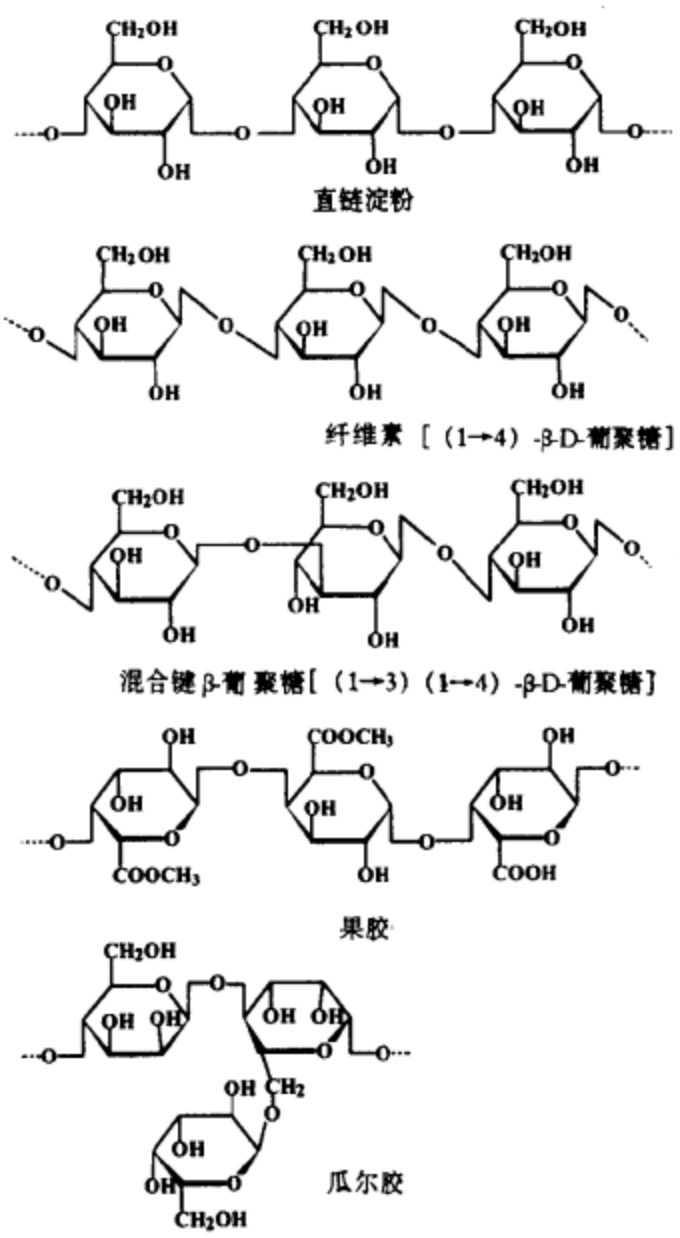


图1 直链淀粉(淀粉)和膳食纤维的几种类型。

要综述文章中对多篇报告中的流行病学证据进行二次分析时指出，从总体上说，支持富含纤维的膳食能降低患结肠癌危险性的假说。然而，此类数据不能区分纤维与蔬菜中的非纤维成分所起的作用。如前所述，要把纤维的作用与食物基质中其它化合物的作用进行区分则仍是尚未解决的问题。已知美国人的膳食总纤维摄入量中约有45%来自蔬菜[6]。Block[7]等指出蔬菜与水果的消费量与患结肠癌的危险性减少有关，而支持谷类和豆类可降低危险性的证据较少。可是，因为蔬菜和水果的纤维种类与豆和谷类的纤维不同，仍然还不了解两者在降低危险性上的差别是由于纤维的类型不同，还是蔬菜和水果中的非纤维成分在起作用。另一混杂因素是在决定人群的结肠癌危险性中总的能量摄入可能起重要作用，因为纤维摄入量高可能使能量的摄入降低[8]。显然，膳食因子与疾病的危险性之间的关系是多因素的，现有的知识尚难以将纤维独立地作为影响危险性的单一因素，而必须以总的膳食模式概念来评价膳食纤维的作用。

分析方法

膳食纤维的测定方法可分为两大类：重量法和成分(或化学)分析法。重量法较简单而快速，但仅限于测定总的纤维或可溶性纤维和不可溶性纤维。成分分析法则可定量地测定其中每一种中性糖和总的酸性糖(即糖醛酸)。总纤维含量是各个糖的总和。如果需要，可单独测定木质素，并加至各个糖的总和中。成分分析法受专业知识与仪器设备制约，因而不大适用于常规的膳食纤维分析。兹将一些分析方法列于表1。

表1 膳食纤维的测定方法

方　法	检测的组分	评　论	参考文献
粗纤维	木质素、不同量的纤维素和半纤维素	与其它测定纤维的方法没有可比性	9
中性洗涤剂纤维	纤维素，不可溶的半纤维素和木质素	可溶性纤维素均丢失	10
酸性洗涤剂纤维	纤维素和木质素	可溶性纤维素均丢失	10
总膳食纤维	非淀粉多糖、木质素、回生淀粉以及Millard反应产物	AOAC认可的方法，可进行改良而分别测定可溶的和不可溶性纤维	11
Englyst方法	非淀粉多糖	可进行改良而分别测定纤维素和非纤维素多糖	12

重量法 最早应用并成为第一个官方认可的膳食纤维测定方法为“粗纤维”测定。此方法是将样品用有机溶剂提取后又经稀酸和稀碱消化，从其所剩余的残渣总重量中减去灰分的重量。虽然自1955年起此方法成了官方的分析化学家协会(AOAC)的方法，但此方法不能准确测定膳食纤维。在测定中，可溶的纤维全部丢失，还有些不可溶性纤维也丢失，因而低估了食物中纤维的真实含量。由于损失的量不等，故粗纤维值与其它方法测定的总膳食纤维的结果之间无可比性[13]。

用中性洗涤剂方法[14]测定不可溶性纤维的结果重复性高。将食物样品在pH中性的洗涤剂中煮沸，然后收集过滤后的残渣。然而，由于在中性洗涤剂处理的过程中可溶的纤维被丢失，致使低估了许多食物(如，水果和蔬菜)中纤维的含量。

由于意识到可溶性纤维的潜在重要性，以及需要一种简单而又可靠的测定膳食纤维的方法，为此建立了现行的官方AOAC方法，一般称为“总膳食纤维”测定法[11]。取双份样品，用酶水解蛋白质和淀粉，再用乙醇沉淀。此沉淀物被收集于滤纸上，将其干燥后称重。将其中一份残渣灰化以校正灰分量；另一份残渣用以测定总氮量以校正残留的蛋白质。将上述沉淀物之重量减去灰分和残留蛋白质之重量后即为总膳食纤维。此方法发表以后又建立了几种用于测定总膳食纤维的改良方法，使操作步骤简化并误差减少。

测定总膳食纤维的重量法经改良后可分别测定可溶的和不可溶的纤维[15]。即在用乙醇沉淀以前先过滤经酶消化的样品，此纤维残渣即含有不可溶性纤维部分；然后于滤液中加乙醇后用滤纸收集其沉淀物，经干燥后称重，此即为可溶性纤维部份。Marlett[16]指出，由于食物样品的处理与制备方法不同，所测出的可溶性纤维的量也有差异。

成分分析法 重量法与成分分析法之间的主要区别在于测定消化后纤维残渣的方法不同以及收集纤维残渣的方法不同。成分分析包括用强酸(通常用硫酸)水解残渣然后定量测定单个糖[12]。可用高效液相色谱法或比色法，或更经常在衍生作用后用气相色谱法测定中性糖。酸性糖可用比色法定量测定。单个糖的总和即是总膳食纤维。将此方法稍加修改即可测定纤维素、可溶性纤维和不可溶性纤维、以及非纤维素多糖(基本上是半纤维素)。

食物中的某些淀粉，尤其是热加工食品，在小肠内不被消化，因而称之为抗性淀粉(resistant starch)[17]。抗性淀粉是直链淀粉在回生过程中形成的。因此含直链淀粉多的食物(如马铃薯)就会形成大量的抗性淀粉[18]。由于抗性淀粉有抗淀粉酶的作用，因而不能用酶-重量法除去，如在总膳食纤维测定中用此方法，则膳食纤维中也包含抗性淀粉。关于抗性淀粉是否应属于膳食纤维，或应看作另一类物质，观点并不一致[19,20]。

一些新的成分分析法，如Englyst和Hudson的方法[21]，与AOAC的总的膳食纤维法的相关性很好，但结果略偏低。其差别很可能是由于残留的(抗性)淀粉，或许还有木质素的少许影响。总膳食纤维的测定方法中包括抗性淀粉和木质素，而Englyst和Hudson的测定法中则不包含此两种成分。

膳食纤维的物理特性

从对膳食纤维的化学成分的了解，按其各个糖的含量，几乎没有提示其任何生理学作用。进一步了解不同类型的膳食纤维在小肠内的作用，主要是从它们的物理特性来推断的。因此，测定膳食纤维的容水量、粘度、对酵解的敏感性、对消化酶的抑制、与胆酸的结合能力、以及与阳离子的交换能力等物理作用，似乎比用成分分析法所提供的详细化学成分更有利于了解膳食纤维的生理学作用。

容水量 纤维的容水量是指它的基质内能保留的水分量。对纤维制品容水量的兴趣是因为容水量大的纤维可以增加粪便重量[22]。容水量的测定方法是用水使纤维饱和后，用离心法、过滤法[23]或渗透吸引法[24]除去多余的水后再测定。可溶性纤维(如，果胶和树胶)的容水量比不可溶的纤维素和麦麸的容水量大得多。蔬菜纤维的容水量介于以上两者之间。可是，在试管内测出的容水能力并不能预测这种纤维使粪便量增加的能力[25]，因为纤维在结肠中发酵和结肠中的细菌团块对粪便的量有影响。纤维的潜在容水量法是把这些因素都考虑在内的一种测定方法[26]。潜在容水量法基本上是在体外发酵后，纤维残余物和细菌团块用渗透吸引法所测定的容水能力。如按各种纤维的容水量不同和发酵能力不同进行排序，则潜在容水量与使粪便量增加能力的排序相同。虽然潜在容水量的测定要比容水量的测定困难得多，但这是一种具有生理学意义的测定方法。

粘度 某些膳食纤维能形成高粘度的溶液。这些膳食纤维包括果胶、各种树胶、混合键的β-葡聚糖和海藻多糖(如，琼脂和鹿角菜中的多糖)。这类纤维粘度的大小与该类物质的化学结构十分有关。例如，果胶的粘度取决于它的分子量和甲酯含量；两者中减少任何一种就会降低其粘度。可溶性纤维具有伪塑现象(切变现象)；如切变率增加则表观粘度减小。由于在小肠内发生的切变率是未知的，故不能准确测出摄入的粘性纤维在小肠内的粘度。然而，瓜尔豆

胶在体内能明显地增加小肠内容物的粘度[27]。可能影响肠内容物粘度的另一个因素是胃排空率。排空较慢则可能导致小肠内容物中的纤维浓度降低，因而也就降低了粘度，且下降幅度可能较大，因为粘度与粘稠物质的浓度呈乘方曲线关系，即浓度有很小变化，即可导致粘度的很大改变。

对发酵的敏感度 膳食纤维虽能抗哺乳动物的酶的消化作用，但它却易被大肠内的微生物所酵解。发酵的程度和速度受纤维的类别、纤维的物理形状或食物的内容(如，含于食物中或单独摄入的纤维，及其颗粒的大小)的影响，且与宿主肠道中的菌相有关。一般来说，分离的纤维较在食物基质中的纤维易被酵解。颗粒度较大的纤维则不能被完全酵解，而同一来源颗粒度较小者则易被酵解。不可溶性纤维的纤维素最不易被酵解，而可溶性纤维(如，果胶和瓜尔豆胶)则可被完全酵解。然而，可溶性并非是表示其发酵程度的唯一因素。例如，有几种可溶性纤维[如，车前草、黄原胶以及改性纤维素(如甲基纤维素)]既是不完全可酵解的，也不是完全不可被酵解的。不论何种类别的纤维，发酵作用后均可生成短链脂肪酸，主要是乙酸、丙酸和丁酸以及氢气，个别的还产生甲烷。

结合胆酸的作用 膳食纤维能在体外[28,29]和体内[30]结合胆酸。一般而言，纤维素结合的胆酸较少，麦麸和苜蓿结合的稍多些，果胶和瓜尔豆胶结合量中等，而木质素的结合能力最大。应该注意的是在这些研究中所用的木质素制剂往往来自木头，与食物中的木质素很不相同。结合胆酸的能力随 pH 而改变，酸性条件下结合最多，随 pH 增加而结合力降低[31,32]。木质素能结合胆酸的性质首次被提出时，认为是纤维的木质素对胆酸有疏水性吸引作用[32]，当除去木质素后，此结合能力就下降了。还有人提出由于存在皂角苷才具结合胆酸的能力[33]，但未能被再次证实[34]。另一方面，Selvendran 等[4]报道红花菜豆荚的细胞壁物质能结合胆酸，当除去其中的果胶成分或使其氢化后则结合能力下降。他们的实验表明结合的胆酸是亲水性的，而果胶是起作用的主要成分。这种互相矛盾的结果尚无法解释，但这两种结合形式彼此并不相互排斥。结果的不一致可能是由于测定胆酸结合力的条件和所用的纤维制剂不同所致。

阳离子交换能力 体外试验证明许多纤维物质均有阳离子交换能力，因此有可能在胃肠内与矿物质相结合。例如，McBurney 等[35]测定了几种中性洗涤剂纤维的阳离子交换能力，发现铜离子通过离子交换机制而被保留。羧基、羟基、和氨基均与阳离子交换能力有关。现已证明在有糖醛酸(uronic acid)时，果胶在体外有结合二价元素的能力，如 Fe、Ca、Cu 和 Zn[36,37]。高度酯化(高甲氧基)果胶的交换阳离子的能力低于酯化程度较低(低甲氧基)的果胶。

膳食纤维的生理学作用

与某些分离的纤维组分或与富含纤维的膳食有关的生理学反应包括降低血浆胆固醇水平、改善血糖生成反应、改善大肠功能及降低营养素利用率等。很清楚，膳食纤维在调节这些生理学反应时，主要是通过其物理性状影响胃肠道功能及影响营养素的吸收速率和吸收部位。因此我们在讨论对这些生理学反应的理解时，需要考虑膳食纤维的物理特性和它对胃肠道功能的影响。

降低血浆胆固醇的作用 已进行了大量人体和动物实验，研究不同膳食纤维对降低血浆胆固醇的效果。由这些研究可得到一般性的结论。大多数可溶于水的膳食纤维可降低人血浆胆固醇水平和降低动物血浆和肝的胆固醇水平。这类纤维包括果胶、欧车前(psyllium)以及各种树胶(如瓜尔豆胶、洋槐豆胶和变性纤维，如羧甲基纤维素)。富含水溶性纤维的食物，如，燕麦麸、大麦(含有混合键β-葡聚糖)、荚豆类和蔬菜等的膳食纤维摄入后，一般都可降低血浆总胆固醇，有报道可使总胆固醇降低 25%，但大多数报道为 5%～10%。几乎一律都是降低低密度脂蛋白胆固醇，而高密度脂蛋白降低得很少或不降低。相反，分离的纤维或不溶于水的膳食纤维则很少能改变血浆胆固醇水平。这类纤维包括纤维素、木质素、玉米麸和小麦麸。

能降低胆固醇的膳食纤维是如何发挥作用的尚待定论。其假说之一是由于纤维引起胆酸排泄增加而需要增加胆酸的合成，从而增加了从胆固醇到胆酸的转换率[38]。如果胆固醇合成的速度不足以补偿其转变为胆酸的损失，则胆固醇的浓度就会下降。然而，并不是所有能降低胆固醇的纤维都增加胆酸的排泄。按此假说推论，降低胆固醇的纤维因与胆酸发生特异性结合而改变胆酸的模式，从而导致对胆固

醇的吸收或合成减少[40]。有几项研究注意到喂饲降胆固醇的纤维可使胆酸库的模式改变[41,42]。有必要进一步用更多种类的纤维来证明这种相关的重要性。许多水溶性纤维在小肠内形成一种粘稠的基质[15]，它可干扰胆固醇或胆酸在小肠内的吸收。有一项研究发现瓜尔豆胶可延缓胆固醇在小肠内的吸收[44]；但另一项研究却未能证实其对吸收有影响[45]。同样，有一项实验表明果胶可降低胆固醇的吸收[46]，但在另一个实验中却未被证实[47]。用一种不能发酵但具高粘稠度的变性纤维素，即羟基丙酰甲基纤维素进行实验，结果表明降低胆固醇吸收的程度与小肠内容物粘度的对数呈线性关系[48]。另一假说是纤维能改变胆固醇的合成。用一种能降低胆固醇的纤维(果胶)喂大鼠，用^{14}C-乙酸盐掺入胆固醇的量[49]或用肝中3-OH-3-甲基戊二酰辅酶A活性[50]的增加来测定胆固醇的合成，结果两者均增加[51]。这些升高无疑是由于食果胶大鼠的胆固醇的吸收减少；或者是胆酸排出增加。一些用离体肝细胞的实验研究证明，由可溶性纤维发酵而产生的丙酸盐可抑制脂肪酸的合成和^{14}C-乙酸盐掺入胆固醇，但并不抑制胆固醇的合成[52]。一项人体实验的初步报告中指出食用富含复杂碳水化物，包括淀粉和膳食纤维的高碳水化物膳食，可抑制受试者体内的脂肪合成[53]。这些结果表明需要进一步研究可发酵的纤维对肝脂肪合成和排泄的作用。因为由肝脏合成的富含甘油三酯的脂蛋白是低密度脂蛋白的前体。总之，现有证据提示膳食纤维降低胆固醇的作用机制不止一种。纤维的各种物理性质与其结合(或捕获)胆酸的能力及粘度最为有关。

改善血糖生成反应 许多研究证明吃某些水溶性纤维可降低餐后血糖生成和血胰岛素升高的反应[54]。这种现象发生于正常受试者或糖尿病患者在同时摄入纤维和葡萄糖负荷、或将纤维作为膳食的一部分后。膳食纤维对胃排空率的影响与其在用葡萄糖负荷试验时减轻其血糖生成反应和减缓营养素吸收的能力有关。对食用瓜尔豆的人[55]和动物[56]检查糖化血红蛋白也证明可长期改善对血葡萄糖的控制。另外，瓜尔豆胶可减轻动物因糖尿病所致的肾肿大[27,56]。糖尿病的肾肿大与血糖浓度呈高度相关[57]。

补充各种纤维可使餐后血葡萄糖曲线变平的作用与这些纤维的粘度高度相关[58,59]。这种作用可解释为延缓了胃排空速率、延缓了淀粉在小肠内的消化、或减慢了葡萄糖在小肠内的吸收。这些机制显然均不互相排斥。有报道指出具有粘性的多糖可延缓胃的排空，而不可溶性纤维(如纤维素)则无此作用[60,61]。将含瓜尔豆胶的膳食经口服或直接投入肠道的结果相比较，Leclère[62]等认为减缓胃排空速率是使餐后葡萄糖曲线变平的主要因素。他们的研究还指出瓜尔豆胶可降低淀粉的消化速率，但不影响葡萄糖的吸收。用一种小肠恒定灌流技术表明瓜尔豆胶可延缓人体摄取葡萄糖的速率[63]。上述的各种机理都有一定证据，并且其主导作用与多种因素有关，如，纤维的来源与类别、它们的水合率及其最后的粘度等。

改善大肠功能 膳食中的纤维影响大肠功能的作用包括，缩短通过时间、增加粪便量及排便次数、稀释大肠内容物、以及为正常存在于大肠内的菌群提供可发酵的底物。所有这些因素均受膳食中纤维类别以及其它膳食和非膳食因素的影响。14个补充麦麸的实验均表明可使食物在大肠中的通过时间缩短，在膳食中添加水果和蔬菜也能缩短通过时间。有两个研究表明纤维素可缩短通过时间，而在另两个实验中却未见此效果。有三个用果胶的实验都没有发现可影响通过时间[64]。通过时间与粪便重量有关，但不呈简单的线性规律。Spiller[65]报道在健康人群中的调查结果表明，粪便重量轻与通过时间延长有关；随着粪便重量增加，则通过时间相应较短。然而，一旦通过时间达20～30小时，则粪便重量的进一步增加其通过时间也没有明显缩短。

粪便重量的增加与纤维的来源之间有剂量关系[66]。膳食中非淀粉多糖和抗性淀粉是增加粪便量的主要膳食成分。Cummings[67]的文献综述中评估了摄入的膳食纤维量与粪便量的关系。含不可溶性纤维的食物(如麦麸)使粪便重量增加最多。水果和蔬菜以及树胶可使粪便量中度增加，而豆类和果胶只稍增加粪便量。粪便重量增加特别与粪便中微生物细胞的量、未消化的粪便残渣、或粪便中的非细胞物质的增加有关。所以，膳食纤维引起粪便量的增多均与上述因素之一或全部有关。例如，麦麸在使粪中未消化的残渣增加方面最有效，而水果和蔬菜中的纤维以及可溶性多糖最易被酵解，因此更可能使粪便中的细菌量增加。对麦麸纤维的粒度大小也做过研究，粒度减小则粪便量也减少[68,69]。

纤维对粪便重量和通过时间的影响虽有不同，

但对维持大肠的生理学功能具有重要意义。一致认为膳食纤维在大肠功能中起重要作用[64,70]。纤维在大肠中的其他代谢作用则知之较少，故难于确定这些作用的生理学意义。例如，膳食纤维中的多糖发酵时，细菌产生短链脂肪酸，主要为乙酸酯、丙酸酯和丁酸酯。丁酸酯可被大肠细胞用作能源。体外实验表明丁酸酯可使转化的细胞发生分化[71]。然而，在体内所有的短链脂肪酸均可引起大肠肥大[72]。已发现喂以容易发酵的纯纤维可以刺激大肠细胞生长[73]，而有些实验表明在用致癌剂的动物中，它可以促进肿瘤的形成，但未被其他实验所证实。反之，另一些研究者推测所产生的某些短链脂肪酸可预防结肠癌的发生[74]。在大肠中产生短链脂肪酸显然是摄入可酵解纤维的一种重要结果；然而，对短链脂肪酸的代谢作用目前尚不清楚。

降低营养素的利用率 膳食中可消化的成分在小肠内被水解，并且其营养素通过肠粘膜细胞被吸收。体外实验结果表明各种纤维均能抑制消化碳水化物、脂质和蛋白质的胰酶的活性[75]。此种抑制作用的机理目前尚不清楚，但已知某些非纯化的纤维中有某些酶的抑制剂[76]。对这种抑制作用的生理学重要性尚难以评价，因为对进餐反应所分泌的消化酶活性是过量的。一些实验表明某些纤维可以减少水解小肠内容物如甘油三酯、淀粉和蛋白质的酶。Gallaher 和 Schneeman[77]报道一种含高纤维素的膳食(占重量的 20%)在小肠中延缓了标记的三油酸甘油酯的消失，但不延迟标记的胆固醇的排出。此结果表明膳食中纤维素含量高干扰了三油酸甘油酯的分解，但不影响总脂质的吸收。Lairon 等[78,79]报道在小麦麸和麦胚中有一种胰脂酶的抑制剂。在消化过程中，有一种延缓血浆甘油三酯升高的作用，与含有脂酶抑制因子的纤维有关[80]。这种抑制因子的特性提示它在小肠中也可能有作用，并能延缓甘油三酯的消化。据报道，豆类含有的淀粉酶抑制因子，能降低淀粉在小肠中的水解[76]。也有报道小麦麸、木聚糖、纤维素、瓜尔豆胶和车前草对人体胰液或十二指肠液中的淀粉酶有抑制作用[75]。许多谷类和豆类含有能降低蛋白质消化率的胰蛋白酶抑制因子。这些抑制因子通常可用加热处理而失活；然而，某些抑制因子的活性在一般加工条件下不能被破坏，并在肠内仍有活性。对有胰腺功能不全的病人用胰腺替代疗法后，其淀粉酶、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶及脂肪酶活性在食入含果胶和麦麸的食物后表现为活性降低；表明这些纤维能明显降低小肠消化酶的作用[81]。食物中的植物细胞壁成分，除了直接抑制消化酶的作用外，还可成为消化作用的物理屏障[82~84]。完整的细胞壁会减缓消化酶进入植物性食物内。将纤维磨成很细的颗粒，可破坏细胞壁的结构而使可消化的营养素更容易被水解。

已有人研究了膳食纤维对各种维生素吸收的影响。虽然在不同的研究中所用纤维的种类不同，且测定吸收的方法也不同，以致难于对不同的研究结果进行横向比较，但总的看来，纤维对维生素的吸收几乎没有影响，即使有影响也很小[85]。纤维对元素吸收的影响则尚不清楚。天然纤维(如谷类和水果中的纤维)有抑制某些元素吸收的作用，如影响钙、铁、锌和铜等元素的吸收[86]。但这种作用中至少部分是由于食物中的植酸所致，而已知植酸可干扰元素的吸收[87]。用分离的各个纤维，如纤维素、果胶和树胶等做实验，大多数研究都未发现对矿物质的吸收或平衡有不利作用[86]。

肠内容物的物理特性可随膳食中纤维的物理特性的不同而改变。小肠内容物的体积会因有不可消化的纤维存在而增大，从而使通过小肠的消化残留物的量增加[88]。小肠内容物的体积可因纤维的容水性而增加。Sandberg 等[89,90]报道将麦麸或果胶加至低纤维膳食中，可使回肠造口流出液的容积增加约20%～30%。此外，动物实验表明，在实验饲料中加入纤维可影响肠内容物的湿重及干重[88]。膳食纤维中含粘性多糖可使肠内容物的粘度增加，特别是使营养素被吸收部位的肠内容物水相的粘度增加[91~93]。肠内容物中水相的粘度越大，则肠上皮表面的不动水层的厚度增加，这是阻碍肠道中脂质吸收的理论屏障[94]。肠内容物的体积、容量或粘度的增加均可能降低酶、底物和营养素扩散到吸收表面的速度，所有这些都可使餐后营养素在血浆中的出现减慢。

各种纤维与胆酸和磷脂的结合力都可能影响小肠中胶粒的形成，从而影响了脂质在小肠中的吸收速率和吸收部位。Vahouny 及其同事[95,96]曾证明将纤维补充到大鼠饲料中，能影响脂肪酸和胆固醇在淋巴中的出现。可溶性纤维能降低脂肪酸的吸收和干扰胆固醇的吸收，无疑也能影响血浆的脂质水平。人体实验表明，燕麦麸、果胶或瓜尔胶(而不是麦麸

或纤维素)可使血浆胆固醇水平降低5%～18%[64]。

实验证据提示某些纤维，特别是含粘性多糖的纤维，通过不同的机理可减慢消化和吸收过程，尽管总的营养素吸收不一定减少。由于纤维影响了吸收速率，高纤维膳食中的大部份营养素无疑会在小肠的下段被吸收。这种吸收方式有可能影响不同种纤维的生理学反应。例如，营养素的吸收速率会影响激素分泌模式对膳食的反应[97]，同时也会影响将营养素输送至组织的速率。实验还证明回肠中的营养素能影响饱足感、食物摄入、胃的排空，以及乳糜微粒的成分和粒度大小[98,99]。肠中的膳食纤维通过调节营养素的吸收速率和吸收部位，而在维持胃肠系统的功能中有重要作用。Sigleo等[100]已证明长期补充膳食纤维会改变小肠的组织形态。营养素在小肠中的吸收部位和小肠容积对小肠细胞更新都可能对此种反应有影响[101]。

现有的知识表明，膳食纤维的物理化学特性(如粘稠性及胆汁结合力)对胃和小肠的影响是了解各种纤维降低血浆胆固醇、减弱血糖生成反应和降低营养素吸收等作用的机理的重要因素。除了这些在肠道上部的作用外，不同的膳食纤维在大肠内的代谢对了解膳食纤维的全面生理学反应也是重要的。

纤维的适宜摄入量

有好几个研究组提出了人群的膳食纤维推荐摄入量。营养学家在提出这种建议时面临的挑战是根据对膳食中各种纤维的生理学作用的现有知识来评价纤维的适宜摄入量。有两种方法可以用来评价纤维的适宜摄入量。其一是根据有发生不同慢性疾病危险的人群的不同纤维摄入量来确定膳食纤维的适宜摄入量；其二是采用一个生理学指标来评定其适宜量。此两种方法在根据现有的知识建议膳食纤维摄入量方面都有其局限性。

Binham[102]指出在比较不同人群的纤维摄入量方面，必然存在两种系统性偏差，即估计食物摄入量的方法不同以及估计食物中纤维含量的方法不同。除膳食纤维摄入量外，还有其它膳食因子可能影响疾病的危险性。例如，日本和英国非淀粉多糖的摄入量相似，但是日本人患结肠癌和憩室病的危险比英国人少[102,103]。肉类和脂肪摄入量不同、膳食纤维的来源不同、以及膳食中非营养素因子的不同等都可造成人群间疾病危险性的差别。由人群的数据可提出膳食纤维摄入量的安全范围，但不适于确定营养上适宜的纤维摄入量。

本章综述了膳食纤维在胃肠道中的作用，包括降低血浆胆固醇、减缓血糖生成反应，降低营养素的生物利用率及对大肠生理学功能的影响。以第一和第二种作用作为评定在营养上的纤维适宜摄入量的指标是不合适的，因为正常人空腹血浆胆固醇水平或血浆葡萄糖和胰岛素水平可能不会因摄入纤维而改变。结果是纤维摄入量的变化范围虽较大而其反应却相似。这些指标在监测膳食干预高血脂症和高血糖症的效果时可能更有用。评价与营养素生物利用率有关的矿物质的营养状况，对建立纤维或是富含纤维的膳食的最大摄入量可能有用，因为过量的纤维摄入能损害矿物质的营养状况，在评价时用这三种生理学作用都具有局限性，因为这些都是针对疾病状况的指标，而不是针对正常生理功能的指标。

膳食纤维对正常大肠功能有一种重要的生理学作用，即为发酵作用提供容积和底物。有几种建议用粪便的重量和其通过时间作为大肠功能的指标，并认为这些指标对评定膳食纤维的适宜摄入量很有用[64,65,70]。这样就可用正常的生理学功能作为评定膳食纤维适宜摄入量的指标。Cummings等[66]证明每天摄入非淀粉多糖不超过32 g时，其摄入量与粪便重量间呈剂量反应关系。每日粪便重量低于150g时伴有疾病的危险性增加。英国卫生部根据这些事实，建议健康膳食中非淀粉多糖的摄入量为每日18g[104]。此数值类似于“生命科学研究办公室专家组”所推荐的10g/1 000kcal；此数值也是用粪便重量作为预测适宜纤维摄入量的生理学指标。对于消费者，最好以含纤维的食物量作为推荐量，因为纤维的有益作用来源于提供纤维的多种食物成分，而不仅仅是纤维本身。选择食物要根据“食物指导金字塔”和“膳食指南”所推荐的水果、蔬菜、谷类和豆类的摄入量。这些建议鼓励人们选择高纤维的食物(如选择水果而不是果汁、选择全谷类而不是经过碾磨的谷物)[105]，鼓励在膳食中用含纤维较多的食物。

参考文献

1. Trowell HC (1973) Dietary fibre, ischemic heart disease and diabetes mellitus. Proc Nutr Soc 32:151–157
2. Spiller GA (1993) Definition of dietary fiber. In Spiller GA (ed), Dietary fiber in human nutrition, 2nd ed. CRC Press,

Boca Raton, FL, pp 15–18
3. Bourquin LD, Titgemeyer EC, Garleb KA, Fahey GC Jr (1992) Short-chain fatty acid production and fiber degradation by human colonic bacteria: effects of substrate and cell wall fractionation procedures. J Nutr 122:1508–1520
4. Selvendran RR, Stevens BJH, Du Pont MS (1987) Dietary fiber: chemistry, analysis and properties. Adv Food Res 31:117–209
5. Trock B, Lanza E, Greenwald P (1990) Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analysis of the epidemiological evidence. J Natl Cancer Inst 82:650–661
6. Block G, Lanza E (1987) Dietary fiber sources in the United States by demographic group. J Natl Cancer Inst 79:83–91
7. Block G, Patterson B, Subar A (1992) Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 18:1–19
8. Burley VJ, Blundell JE (1995) Dietary fiber and the pattern of energy intake. In Kritchevsky D, Bonfield C (eds), Dietary fiber in health and disease. Eagan Press, St. Paul, MN, pp 243–256
9. Horwitz W, ed (1980) Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists, 13th ed. AOAC, Washington, DC, p 132
10. Robertson JB, Van Soest PJ (1981) The detergent system of analysis and its application to human foods. In James WPT, Theander O (eds), The analysis of dietary fiber in foods. Marcel Dekker, New York, pp 123–158
11. Prosky L, Asp N-G, Furda I, et al (1984) Determination of total dietary fiber in foods, food products, and total diets: interlaboratory study. J Assoc Off Anal Chem 68:677–679
12. Englyst HN, Quigley ME, Hudson GJ (1994) Determination of dietary fibre as non-starch polysaccharides with gas-liquid chromatographic, high-performance liquid chromatography or spectrophotometric measurement of constituent sugars. Analyst 119:1497–1509
13. Spiller GA (1993) Comparison of analyses of dietary fiber and crude fiber. In Spiller GA (ed), Dietary fiber in human nutrition, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL, p 615
14. Goering HK, van Soest PJ (1970) Forage fiber analysis. Handbook no. 379, US Department of Agriculture. US Government Printing Office, Washington, DC, p 1
15. Prosky L, Asp N-G, Schweizer TF, et al (1988) Determination of insoluble, soluble, and total dietary fiber in foods and food products: interlaboratory study. J Assoc Off Anal Chem 71:1017–1023
16. Marlett JA (1990) Analysis of dietary fiber in human foods. In Kritchevsky D, Bonfield C, Anderson JW (eds), Dietary fiber: chemistry, physiology, and health effects. Plenum Press, New York, pp 31–48
17. Englyst HN, Cummings JH (1987) Digestion of polysaccharides of potato in the small intestine of man. Am J Clin Nutr 45:423–431
18. Berry CS (1986) Resistant starch: formation and measurement of starch that survives exhaustive digestion with amylolytic enzymes during the determination of dietary fibre. J Cereal Sci 4:301–314
19. Englyst HN, Trowell H, Southgate DAT, et al (1987) Dietary fiber and resistant starch. Am J Clin Nutr 46:873–874
20. Asp N-G, Furda I, Schweizer TF, Prosky L (1988) Dietary fiber definition and analysis. Am J Clin Nutr 48:688–690
21. Englyst HN, Hudson GJ (1993) Dietary fiber and starch: classification and measurement. In Spiller GA (ed), Dietary fiber in human nutrition, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 53–71
22. McConnell AA, Eastwood MA, Mitchell WD (1974) Physical characteristics of vegetable foodstuffs that could influence bowel function. J Sci Food Agric 25:1457–1464
23. Robertson JA, Eastwood MA, Yeoman MM (1980) An investigation into the physical properties of fibre prepared from several carrot varieties at different stages of development. J Sci Food Agric 31:633–638
24. Robertson JA, Eastwood MA (1981) A method to measure the water-holding properties of dietary fibre using suction pressure. Br J Nutr 46:247–255
25. Stephen AM, Cummings JH (1979) Water-holding by dietary fibre in vitro and its relationship to faecal output in man. Gut 20:722–729
26. McBurney MI, Horvath PJ, Jeraci JL, van Soest PJ (1985) Effect of in vitro fermentation using human faecal inoculum on the water-holding capacity of dietary fibre. Br J Nutr 53:17–24
27. Gallaher DD, Schaubert D (1990) The effect of dietary fiber type on glycated hemoglobin and renal hypertrophy in the diabetic rat. Nutr Res 10:1311–1323
28. Kritchevsky D, Story JA (1974) Binding of bile salts in vitro by nonnutritive fiber. J Nutr 104:458–462
29. Vahouny GV, Tombes R, Cassidy MM, et al (1980) Dietary fibers, V: Binding of bile salts, phospholipids and cholesterol from mixed micelles by bile acid sequestrants and dietary fibers. Lipids 15:1012–1018
30. Gallaher DD, Schneeman BO (1986) Intestinal interaction of bile acids, phospholipids, dietary fibers and cholestyramine. Am J Physiol 250:G420–G-426
31. Eastwood MA, Hamilton D (1968) Studies on the adsorption of bile salts to non-absorbed components of diet. Biochim Biophys Acta 152:165–173
32. Eastwood MA, Mowbray L (1976) The binding of the components of mixed micelle to dietary fiber. Am J Clin Nutr 29:1461–1467
33. Oakenfull DG, Fenwick DE (1978) Adsorption of bile salts from aqueous solution by plant fibre and cholestyramine. Br J Nutr 40:299–309
34. Calvert GD, Yeates RA (1982) Adsorption of bile salts by soya-bean flour, wheat bran, lucerne (Medicago sativa), sawdust and lignin: the effect of saponins and other plant constituents. Br J Nutr 47:45–52
35. McBurney MI, Allen MS, van Soest PJ (1986) Praseodimium and copper-exchange capacities of neutral detergent fibers relative to composition and fermentation kinetics. J Sci Food Agric 50:666–672
36. Nair BM, Asp N-G, Nyman M, Persson H (1987) Binding of mineral elements by some dietary fibre components—in vitro(I). Food Chem 23:295–303
37. Schlemmer U (1989) Studies of the binding of copper, zinc and calcium to pectin, alginate, carrageenan and guar gum in HCO_3–CO_2 buffer. Food Chem 32:223–234
38. Story JA, Kritchevsky, D (1976) Dietary fiber and lipid metabolism. In Spiller GA, Amen RJ (eds), Fiber in human nutrition. Plenum Press, New York, pp 171–184
39. Anderson JW, Deakins DA, Floore TL, et al (1990) Dietary fiber and coronary heart disease. Crit Rev Food Sci Nutr 29:95–147
40. Story JA, Thomas JN (1982) Modification of bile acid spectrum by dietary fiber. In Vahouny GV, Kritchevsky D (eds), Dietary fiber in health and disease. Plenum Press, New York, pp 193–201
41. Everson GT, Daggy BP, McKinley C, et al (1992) Effects of psyllium hydrophilic mucilloid on LDL-cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men. J Lipid Res

33:1183–1192
42. Marlett JA, Hosig KB, Vollendorf NW, et al (1994) Mechanism of serum cholesterol reduction by oat bran. Hepatology 20:1450–1457
43. Eastwood MA, Morris ER (1992) Physical properties of dietary fiber that influence physiological function: a model for polymers along the gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr 55:436–442
44. Ebihara K, Schneeman BO (1989) Interaction of bile acids, phospholipids, cholesterol and triglyceride with dietary fibers in the small intestine of rats. J Nutr 119:1100–1106
45. Miettinen TA, Tarpila S (1989) Serum lipids and cholesterol metabolism during guar gum, plantago ovata and high fibre treatments. Clin Chim Acta 183:253–262
46. Kelley JJ, Tsai AC (1978) Effect of pectin, gum arabic and agar on cholesterol absorption, synthesis, and turnover in rats. J Nutr 108:630–639
47. Fernandez ML, Lin EC, Trejo A, et al (1994) Prickly pear (Opuntia sp.) pectin alters hepatic cholesterol metabolism without affecting cholesterol absorption in guinea pigs fed a hypercholesterolemic diet. J Nutr 124:817–824
48. Carr TP, Gallaher DD, Yang C-H, et al (1996) Intestinal contents viscosity and cholesterol absorption efficiency in hamsters fed hydroxypropyl methylcellulose. J Nutr (in press).
49. Mokady S (1974) Effects of dietary pectin and algin on the biosynthesis of hepatic lipids in growing rats. Nutr Metab 16:203–207
50. Nishina PM, Schneeman BO, Freedland RA (1991) Effects of dietary fibers on nonfasting plasma lipoprotein and apolipoprotein levels in rats. J Nutr 121:431–437
51. Tinker L, Davis PA, Schneeman BO (1994) Prune fiber or pectin compared to cellulose lowers plasma and liver lipids in rats with diet-induced hyperlipidemia. J Nutr 124:31–40
52. Nishina PM, Freedland RA (1990) Effects of propionate on lipid biosynthesis in isolated rat hepatocytes. J Nutr 120:668–673
53. Hudgins L, Hellerstein M, Seldman C, et al (1993) Increased de novo lipogenesis on a eucaloric low fat high carbohydrate diet does not alter energy expenditure [abstract]. Obesity Res 1 (suppl 2):92S
54. Wolever TMS, Jenkins DJA (1993) Effect of fiber and foods on carbohydrate metabolism. In Spiller GA (ed), Dietary fiber in human nutrition, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 111–152
55. Peterson DB, Ellis PR, Baylis JM, et al (1987) Low dose guar in a novel food product: improved metabolic control in non-insulin-dependent diabetes. Diab Med 4:111–115
56. Gallaher DD, Olson JM, Larntz K (1992) Guar gum halts further renal enlargement in rats with established diabetes. J Nutr 122:2391–2397
57. Seyer-Hansen K (1977) Renal hypertrophy in experimental diabetes: relation to severity of diabetes. Diabetologia 13:141–143
58. Jenkins DJA, Wolever TMS, Leeds AR, et al (1978) Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. Br Med J i:1392–1394
59. Edwards CA, Blackburn NA, Craigen L, et al (1987) Viscosity of food gums determined in vitro related to their hypoglycemic actions. Am J Clin Nutr 46:72–77
60. Schwartz SE, Levine RA, Singh A, et al (1982) Sustained pectin ingestion delays gastric emptying. Gastroenterology 83:812–817
61. Torsdottir I, Alpsten M, Andersson H, et al (1989) Dietary guar gum effects on postprandial blood glucose, insulin and hydroxyproline in humans. J Nutr 119:1925–1931
62. Leclère CJ, Champ M, Boillot J, et al (1994) Role of viscous guar gums in lowering the glycemic response after a solid meal. Am J Clin Nutr 59:914–921
63. Blackburn NA, Redfern JS, Jarjis H, et al (1984) The mechanism of action of guar gum in improving glucose tolerance in man. Clin Sci Molec Med 66:329–336
64. LSRO (Life Sciences Research Office) (1987) In Pilch SM (ed), Physiological effects and health consequences of dietary fiber. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD
65. Spiller GA (1993) Suggestions for a basis on which to determine a desirable intake of dietary fiber. In Spiller GA (ed), Dietary fiber in human nutrition, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 351–354
66. Cummings JH, Bingham SA, Heaton KW, Eastwood MA (1992) Fecal weight, colon cancer risk and dietary intake of non-starch polysaccharides (dietary fiber). Gastroenterology 103:1783–1789
67. Cummings JH (1993) The effect of dietary fiber on fecal weight and composition. In Spiller GA (ed), Dietary fiber in human nutrition, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 263–349
68. Brodribb AJM, Groves C (1978) Effect of bran particle size on stool weight. Gut 19:60–63
69. Heller SN, Hackler LR, Rivers JM, et al (1980) Dietary fiber: the effect of particle size of wheat bran on colonic function in young adult men. Am J Clin Nutr 33:1734–1744
70. UK Department of Health (1991) Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Her Majesty's Stationery Office, London, pp 61–71
71. Augeron C, Laboisse CL (1984) Emergence of permanently differentiated cell clones in a human colonic cancer cell line in culture after treatment with sodium butyrate. Cancer Res 44:3961–3969
72. Sakata T (1987) Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. Br J Nutr 58:95–103
73. Jacobs LR, Lupton JR (1984) Effect of dietary fibers on rat large bowel mucosal growth and cell proliferation. Am J Physiol 246:G378–385
74. McIntyre A, Gibson PR, Young GP (1993) Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model. Gut 34:386–391
75. Schneeman BO, Gallaher DD (1993) Effects of dietary fiber on digestive enzymes. In Spiller GA (ed), Dietary fiber in human nutrition, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 377–385
76. Gallaher DD, Schneeman BO (1986) Nutritional and metabolic response to plant inhibitors of digestive enzymes. In Friedman M (ed), Advances in experimental medicine and biology, vol 199: Nutritional and toxicological significance of enzyme inhibitors in foods. Plenum Press, New York, pp 167–184
77. Gallaher DD, Schneeman BO (1985) Effect of dietary cellulose on site of lipid absorption. Am J Physiol 249:G184–G191
78. Lairon D, Lafont H, Vigne JL, et al (1985) Effects of dietary fibers and cholestyramine on the activity of pancreatic lipase in vitro. Am J Clin Nutr 42:629–638
79. Lairon D, Borel E, Termine R, et al (1985) Evidence for a proteinic inhibitor of pancreatic lipase in cereals, wheat bran and wheat germ. Nutr Rep Int 32:1107–1113
80. Cara L, Dubois C, Borel P, et al (1992) Effects of oat bran, wheat fiber, and wheat germ on postprandial lipemia in

healthy adults. Am J Clin Nutr 55:81–88
81. Isaksson G, Lundquist B, Akesson B, Ihse I (1984) Effects of pectin and wheat bran on intraluminal pancreatic enzyme activities and on fat absorption as examined with the triolein breath test in patients with pancreatic insufficiency. Scand J Gastroenterol 19:467–472
82. Collier G, O'Dea K (1982) Effect of physical form of carbohydrate on the postprandial glucose, insulin and gastric inhibitory polypeptide responses in type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 36:10–14
83. Snow P, O'Dea K (1981) Factors affecting the rate of hydrolysis of starch in food. Am J Clin Nutr 34:2721–2727
84. Wong S, O'Dea K (1983) Importance of physical form rather than viscosity in determining the rate of starch hydrolysis in legumes. Am J Clin Nutr 37:66–70
85. Kasper H (1993) Effects of dietary fiber on vitamin metabolism. In Spiller GA (ed), Dietary fiber in human nutrition, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 253–260
86. Torre M, Rodriguez AR, Saura-Calixto F (1991) Effects of dietary fiber and phytic acid on mineral availability. Crit Rev Food Sci Nutr 1(1):1–22
87. Sandström B, Almgren A, Kivistoe B, Cederblad A (1987) Zinc absorption in humans from meals based on rye, barley, oat meal, triticale, and whole wheat. J Nutr 117:1898–1902
88. Schneeman BO (1982) Pancreatic and digestive function. In Vahouny GV, Kritchevsky D (eds), Dietary fiber in health and disease. Plenum Press, New York, pp 73–83
89. Sandberg AS, Ahderinee R, Andersson H, et al (1983) The effect of citrus pectin on the absorption of nutrients in the small intestine. Hum Nutr Clin Nutr 37C:171–183
90. Sandberg AS, Andersson H, Hallgren B, et al (1981) Experimental model for in vivo determination of dietary fibre and its effect on the absorption of nutrients in the small intestine. Br J Nutr 45:283–294
91. Blackburn NA, Johnson IT (1981) The effect of guar gum on the viscosity of the gastrointestinal contents and on glucose uptake from the perfused jejunum in the rat. Br J Nutr 46:239–246
92. Elsenhans B, Sufke U, Blume R, Caspary WF (1980) The influence of carbohydrate gelling agents on rat intestinal transport of monosaccharides and neutral amino acids in vitro. Clin Sci 59:373–380
93. Johnson IT, Gee JM (1981) Effect of gel-forming gums on the intestinal unstirred layer and sugar transport in vitro. Gut 22:398–403
94. Schneeman BO (1994) Carbohydrates: significance for energy balance and gastrointestinal function. J Nutr 124:1747S–1753S
95. Vahouny GV, Satchitanandam S, Chen I, et al (1988) Dietary fiber and intestinal adaptation: effect on lipid absorption and lymphatic transport in the rat. Am J Clin Nutr 47:201–206
96. Vahouny GV (1982) Dietary fibers and intestinal absorption of lipids. In Vahouny GV, Kritchevsky D (eds), Dietary fiber in health and disease. Plenum Press, New York, pp 203–227
97. Jenkins DJA (1978) Action of dietary fiber in lowering fasting serum cholesterol and reducing postprandial glycemia: gastrointestinal mechanisms. In Carlson LA (ed), International conference on atherosclerosis. Raven Press, New York, pp 173–182
98. Wu AL, Clark SB, Holt PR (1980) Composition of lymph chylomicrons from proximal or distal rat small intestine. Am J Clin Nutr 33:582–589
99. Spiller RC, Trotman IF, Adrian TE, et al (1988) Further characterization of the "ileal brake" reflex in man: effect of ileal infusion of partial digests of fat, protein and starch on jejunal motility and release of neurotensin, enteroglucagon and peptide YY. Gut 29:1042–1051
100. Sigleo S, Jackson MJ, Vahouny GV (1984) Effects of dietary fiber constituents on intestinal morphology and nutrient transport. Am J Physiol 246:G34–G39
101. Johnson LR (1988) Regulation of gastrointestinal mucosal growth. Physiol Rev 68:456–502
102. Bingham S (1987) Definitions and intakes of dietary fiber. Am J Clin Nutr 45:1226–1231
103. Klurfeld DM (1987) The role of dietary fiber in gastrointestinal disease. J Am Diet Assoc 87:1172–1177
104. Cummings JH, Englyst HN (1995) Gastrointestinal effects of food carbohydrates. Am J Clin Nutr 61(suppl):938S–945S
105. Gambera P, Davis PA, Schneeman BO. Use of the Food Guide Pyramid to improve dietary intake and reduce cardiovascular risk in active duty air force members. J Am Diet Assoc. In press

第 10 章

水

Eldon Wayne Askew

水是生命必不可少的。没有任何一种物质像水一样广泛参与人体的许多不同的功能。水缺乏表现迅速，即使只有1%的水不足也会出现症状。持续脱水会使心血管、呼吸和体温调节等系统受损，而完全失水则在数日内导致死亡。在维持内环境稳定以保持细胞的最佳功能方面，水起着关键作用。尽管细胞和细胞功能是多样性的，但包绕细胞的内环境(体液及有关阳离子和阴离子)仍保持相对稳定。水在人体内最大的用途是为血液成分的运输提供介质，溶解营养成分并使之从血液进入细胞，为细胞内反应提供介质，以及将代谢产物转移至血液进行再分配或经尿液排出体外。

然而，水不只是一种营养素，它还是体温调节系统的主要组成部分。人体中负责营养素消化和转化以及肌肉收缩的代谢器官是高耗能的，释放出的大量热必须散发以保持机体恒温。例如，食物消化产生的热相当于混合膳能量的 10%～15%。而肌肉收缩则使身体的热负荷更大。肌肉收缩时化学能转化为机械能的效率只有 25%～30%，而其余的 70%～75%则以热的形式释出。水在产热处吸收这些热，并将热散发到机体的体液代谢区室(compartment)，使热对酶或结构蛋白的局部损害危险降至最低程度。化学反应所产生的热一经转至体液，就会传至皮肤表面，通过对流、辐射、传导或蒸发而散失。

汗液蒸发是一种协调的机制，其间水对散热同时起着两种作用。当热引起血管舒张时，血液中的水将热转运至皮肤表面从而随汗水蒸发，将热传到周围环境中。1 升水在 20℃时的蒸发热为 2.452 MJ (586 kcal)，而人体的出汗量可高达 10 L/d。如果相对湿度允许从皮肤到空气有一个蒸气压梯度，从理论上来讲每天可通过这种机制散发大量热量。这种热散发过程与体温调节系统相互协调。尽管人体能散发大量的热，但是一个吸收后静坐的成人通常热负荷(heat burden)只有 6.276～7.531 MJ/d(1500～1800 kcal/d)；而在体育运动时这种热负荷会急剧增加。

水是一个十分广泛的论题，并且是大量综述的主题。近期有水的生理学作用、激素在调节体液容量和酸碱平衡方面的作用、脱水与补液的临床问题、体液稳态、以及调节体液分布、排泄和重吸收的渗透因子和肾因子等文章刊出[1~9]。最近对液体生理学的兴趣多集中于葡萄糖-电解质饮料和体能方面，并形成了专著。读者可参阅Coyle和Montain[10]、Gisolfi 和 Duchman[11]、Puhl 和 Buskirk[12]、Johnson[13]和 Hawley 等[14]撰写的近期综述。

有关体液稳态的各种问题的大量出版物说明，有关水及其基本性质和多种作用的文献相当多。本综述将集中论述水在各种极端环境(热、低温和高海拔)中维持体液平衡和进行体温调节，以及这些极端环境是如何影响液体需要量的。

体液稳态

按重量计，水约占男子体重的 60%、女子体重的 50%～55%(因女子的脂肪较多)。各种器官中的水含量从血液的 83%到脂肪组织的10%不等 (表 1)。

表 1　各种组织器官的水分(以重量计)[a]

组织器官	水分(%)	组织器官	水分(%)
血　液	83.0	脑	74.8
肾　脏	82.7	肠	74.5
心　脏	79.2	皮　肤	72.0
肺　脏	79.0	肝　脏	68.3
脾　脏	75.8	骨　骼	22.0
肌　肉	75.6	脂肪组织	10.0

[a] 得到 Pivarnik 和 Palmer[15]的许可复制的。

水分布于人体全身，但主要存在于两种代谢区室，一种是在细胞内，一种是在细胞间（表2）。人体最大的蓄水库（约62%）在细胞内。红细胞内的水被看作是细胞内体液区室的一部分。细胞外的水约占机体总水量的30%，包括组织间（间质）和血浆（约占机体总水量的7%）。大约有3/4的细胞外水分在间质（全身组织间的一种复杂的凝胶样基质）。有些作者考虑将一种跨细胞的由特殊结构（如关节、眼球和脊髓）构成的区室看作第三种区室。该区室的体液量很小，约为机体总水量的10%。

表2 体水在不同区室中的分布*

区 室	男 子	女 子
体重(kg)	70	55
机体总水量 (L)	42	28
细胞内的	26	17
细胞外的	13	9
(间质)	(10)	(6.5)
(血浆)	(3)	(2.5)
跨细胞的	3	2

* 得到 Pivarnik 和 Palmer[15]的许可复制的。

体液的电解质成分

血管与间质紧密接触，而且血浆和间质液的电解质浓度相同。间质液与细胞内液之间保持着依赖能量的电解质浓度梯度：Na^+（细胞外液的主要阳离子）梯度与 K^+（细胞内液的主要阳离子）梯度对于神经冲动传导和肌肉收缩等功能特别重要。静止时约1/3的能量消耗于ATP驱动的泵，以保持这些电解质的浓度梯度。

细胞内液与细胞外液的电解质成分可能有所不同，但含有这些电解质的水的分布却保持相对稳定。细胞膜两侧液体的渗透性维持着液体和电解质的平衡。液体的渗透性一般约为290毫渗克分子/L(mos mol/L)。Na^+和Cl^-对血浆渗透性起主要作用，而K^+和Mg^{2+}则是保持细胞内渗透性的决定因素。与血浆和组织相比，汗液是低渗的。血浆、汗液和肌细胞的电解质浓度列于表3。

表3 血浆、汗液和肌细胞的电解质浓度*

体液	渗透性 (mos mol/L)	电解质(mEq/L)			
		Na^+	Cl^-	K^+	Mg^{2+}
汗液	80～150	40～60	30～50	3～4	1～5
血浆	290	140	101	4	1～2
肌细胞	290	9	6	162	31

* 得到 Pivarnik 和 Palmer[15]的许可复制的。

水的获得和丢失途径

图1描述了日常水排泄的典型量和途径。水的丢失在很大程度上受体力活动水平和由此而造成的汗液损失的影响。周围环境也会影响由汗液、尿液和呼吸等途径的水丢失。

人的日常水摄入的主要来源是饮用液体。食物的液体量也对日常水平衡起很大作用，尽管这种情况可能并不普遍为人所知。通过进餐时摄取液体和食物是保持液体平衡的正常途径。大约在50年前Rothstein等[16]首次指出进餐对恢复液体平衡的重要意义。尽管一、两次不进餐仍能保持液体平衡，但需要有意识地间隔一定时间摄入液体，因为繁忙的活动必然造成不同程度的饮水减少，而休息时会增加饮水。活动一般会加大体液平衡的差距，而休闲时则这种差距会减小。

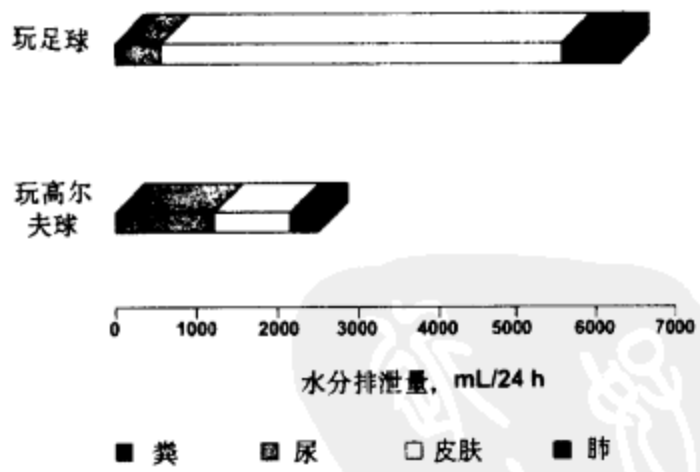


图1 在温和环境中轻度活动与在湿热环境中运动其体液损失途径和估计量的对比。得到Katch和McArdle[1]的许可修改使用。

能量底物的代谢会内源性地产生水[17]。由底物氧化产生的代谢水可按其发生的反应用理论化学计

算法得出[18]。表4算得典型的碳水化物、脂肪和蛋白质这三种底物的代谢水产量。在同样条件下，4 mol葡萄糖(约12.049 MJ〔约2800 kcal〕)氧化产生24 mol水，而1 mol棕榈酸(约9.623 MJ〔约2300 kcal〕)氧化则产生16 mol水。在文献中有关碳水化物、脂肪和蛋白质氧化所产的水量不太一致。对脂肪而言，不同来源的脂肪(脂肪酸，或三酰甘油酯)氧化所产水的量有所不同，或者与脂肪酸的链长度和不饱和程度有关。与脂肪相比，蛋白质的代谢水产量波动较大。例如，McArdle等[19]指出为100 g水/100 g蛋白质，而Janssen[8]和Schmidt-Nielsen[18]则报告为39 g水/100 g蛋白质。以白蛋白作为蛋白质氧化的例子，表4中的反应式表示为37 g水/100 g白蛋白；然而，排泄由蛋白质氧化过程中所产生的尿素需要水，因此蛋白质氧化过程中无净得水[4,19,20]。Lusk[17]提出下列公式用来计算底物氧化的代谢水产量：

代谢水产量(g)＝0.4×氧化的蛋白质(g)＋0.60×氧化的碳水化物(g)＋1.07×氧化的脂肪(g)

该公式大体上与表4中计算的数值相吻合。

如果以糖原作为被氧化的碳水化物的来源，则在糖原动员过程中还会释放出水合水(约2.7 g水/g糖原)。此外碳水化物氧化所产生的代谢水量取决于组织的氧合作用。1 mol葡萄糖经无氧代谢成乳酸时只产生2 mol水，而1 mol葡萄糖的完全有氧氧化则产生6 mol水。这也就是说，在最大耗氧量(VO_2max)高时进行无氧活动所产生的代谢水，要比以次最大耗氧量的中等有氧活动时的少。

尽管体育运动过程中所产代谢水的准确量取决于许多因素，但代谢水的量总与运动量或被氧化的底物量成正比(图2)。Pivarnik等[21]发现体育运动期间代谢水产量的增加可相当于休息时的13倍。但是，与机体总水量相比，代谢水所占的比例还是比较小的。据Pivarnik等[21]报道，以74% VO_2 max强度进行体育运动时，所产生的代谢水绝对量约为144 g/h。设所产生的代谢水均匀地分布于所有的体液区室，Pivarnik等[21]估计在144 g代谢水中只有6%～7%加入到血液中，这个量不足以维持激烈体育运动时的血浆容量。这么小的水量对弥补由出汗(在大运动量时为20.9 g/min)造成的水损失起不了多大作用，但是足以补偿由呼吸损失的水(图2)。

表4 碳水化物、脂肪和蛋白质氧化的代谢水产量

底物和产物/mol	g水/g底物	g水/g底物(g水/kcal)
葡萄糖[a](MW＝180) $C_6H_{12}O_6+6O_2\rightarrow 6CO_2+6H_2O$	≈0.60	≈35.9 (0.15)
棕榈酸 (MW＝256) $C_{16}H_{32}O_2+23O_2\rightarrow 16CO_2+16H_2O$	≈1.12	≈31.1 (0.13)
白蛋白[b,c](MW＝16.954) $C_{720}H_{1134}N_{218}O_{248}S_5+723.5O_2\rightarrow 611CO_2+5SO_3+109CO(NH_2)_2+349H_2O$	≈0.37	≈21.5 (0.09)

[a] 设葡萄糖来自非糖原来源。如果氧化的葡萄糖来自糖原，那么每克糖原转化为葡萄糖还要释放2.7g水合水。

[b] 白蛋白氧化的反应式是基于晶体白蛋白的分子结构，并假设全部氮都转化为尿素。蛋白质氧化产生的水的实际产量取决于蛋白质的分子结构及其代谢产物。

[c] McArdle et al.[19]估计由尿排除1g尿素需要15ml水。Oh[4]估计氧化1 g组织蛋白导致由尿中排出3g水。Calloway和Spector[20]提出每排除1g所生成的尿素氮需要约50 ml水。这些经验法则提示，蛋白质的氧化需要3～8 ml水来排泄每氧化1g蛋白质所产生的尿素，这说明蛋白质氧化造成水的净损失。

体育运动不仅能明显改变总的液体排出量，而且还能改变各种途径的水排出量的相对比例。通过皮肤损失的水来自皮肤(看不见的)损失和汗液(看得见的)损失。与可能的汗液丢失相比，看不见的水损失很小(≈350ml/d)。以汗液形式从皮肤丢失的水量与所产生的热量成正比(≈30ml/418.4 kJ〔100 kcal〕能量消耗)[4]。呼吸水损失量通常约为13ml/418.4 kJ(100kcal)能量消耗。在没有发热或换气过度的情况下，经肺的水损失量大约相当于代谢所产生的水量。体育运动可将呼吸水损失量增加至2～5ml/min[21]。呼吸水损失量也会因气候不同而有所不同，在湿热天气时减少，在气候寒冷或在高海拔地带，由于吸入的冷空气含水少并且换气率快而增加[19]

虽然粪便含有约70%的水，但是在无腹泻的情况下，由粪便排泄的水比较少，这是因为在空肠和结肠中，消化物中的水能被有效地重吸收。腹泻或呕吐可使正常的水损失量在每天100 ml的基础上增加10～50倍。

人体水损失变动最大、从量上看最重要的途径是汗腺和肾脏。出汗率达到每小时1～2 L在中高能

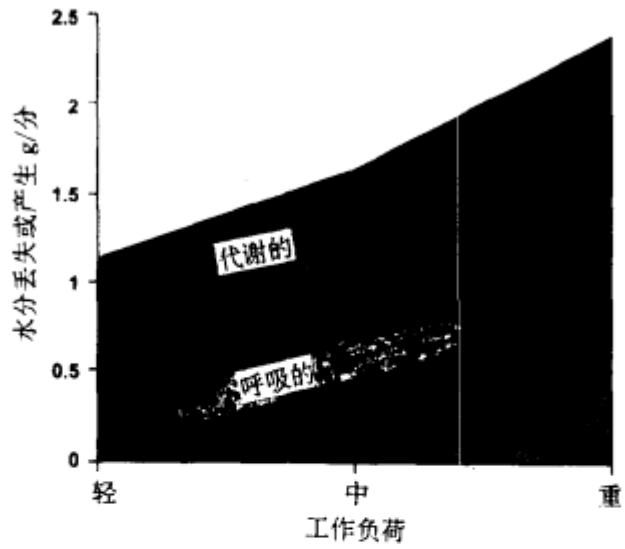


图2 6名经过耐力训练的已热习服的男性受试者在三种运动量：轻度、中度和重度(37%、56%、74% VO_2max)蹬车1小时时的平均呼吸水损失量和代谢水产量。出汗造成的水损失量：轻度运动时为11.5g/min，中度运动时约20 g/min。数据引自 Pivarnik 等[21]。

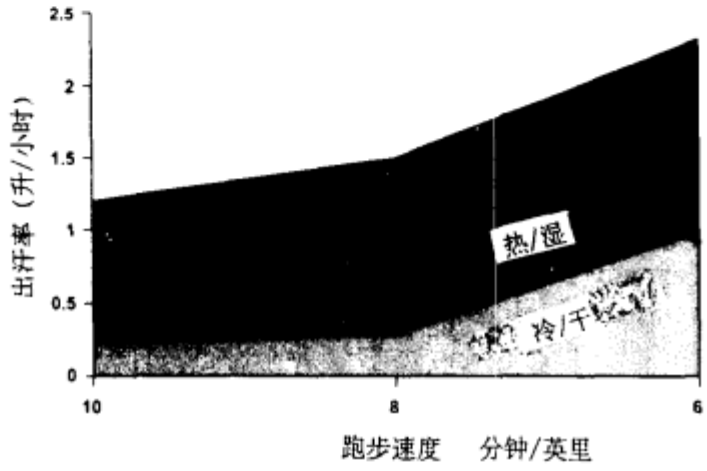


图3 热、湿度和运动量对出汗率的影响。仿照 Sawka 和 Pandolf[22]的图绘制。

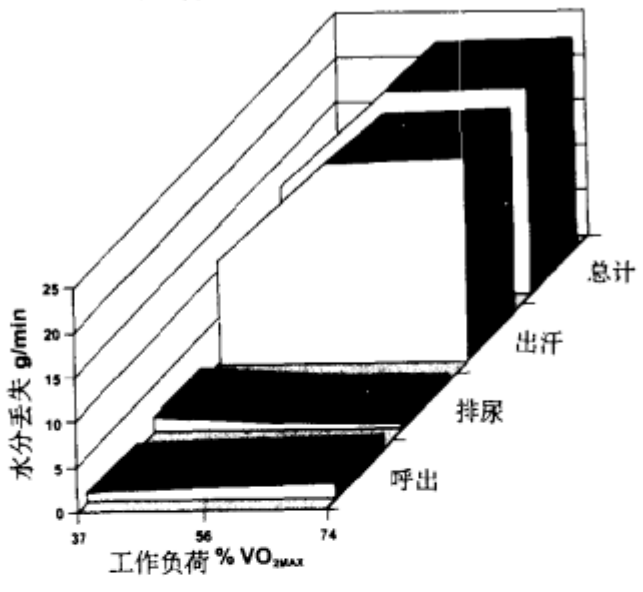


图4 6名经过耐力训练已热习服的男性受试者以3种运动量蹬车1小时的平均水损失量。周围环境温度23.8℃，相对湿度74.5%。引自 Pivarnik 等[21]。

量消耗的体育运动中较为常见[22,23](图3)。经汗液损失的水量取决于若干因素，包括运动量、温度、相对湿度、水化状态与既往热适应程度[22,23]。总的汗液损失量一般为500～700 ml/d，但也可高达8～12 L/d[1]。在体育运动或摄水量不足时，肾脏具有通过增加肾小管对水的重吸收来调节经尿液损失水的能力。虽然由肾脏保留水是一个重要的稳态机制，但是由此而能保留下的总水量与体育运动时的汗液损失量相比是比较小的(图4)。

体液的稳态调节

肾脏(液体保留)和下丘脑(液体摄取)共同负责保持体液容量的稳态。但大脑中的“渴中枢”往往“玩忽职守”，直到体液损失>2%时才开始工作[21]。肾脏对血浆容量的改变做出的反应比下丘脑迅速。细胞外液渗透性和血管内的膨胀激发那些刺激下丘脑释放抗利尿激素(ADH)的受体，而抗利尿激素又刺激肾小管对肾小球滤液中的水进行重吸收。血管紧张肽原酶-血管紧张素-醛固酮系统被同时激活，引起肾上腺皮质释放醛固酮。醛固酮使肾小管对 Na^+ 离子的吸收增加，这又间接地通过细胞外液渗透性升高而刺激ADH释放。最终大脑的“渴中枢”通过对血液容量下降和细胞外液渗透性升高的反应而增加“渴”的驱动，从而增加液体摄取。

水不足

在讨论水缺乏或水不足对生理功能的影响之前，应对热生理学工作者所使用的某些名词进行说明[22]。水正常(euhydration)指身体内水量正常。脱水(dehydration)和水不足(hypohydration)常被交替使用，但是严格地说，水不足(机体水缺乏状态)指的是脱水(机体失水过程)造成的一种状态[23]。热习服(acclimation)指的是在环境舱室内随着反复热暴露而产生的热适应；而热适应(acclimatization)则指的是在自然环境中暴露于热而产生的热适应。然而，实际上一旦机体出现热习服或热适应，而从生理学上对二者的机体状态是不能区分的。

脱水过程中，体液既由细胞内液又由细胞外液区室丢失。若水不足只是暂时引起体重下降而无生理性后果，只不过是忍受到下次有机会时再饮水，则

无关紧要。但是，导致水不足的水缺乏很快引起许多体温调节不良和功能减退的后果（图 5）。

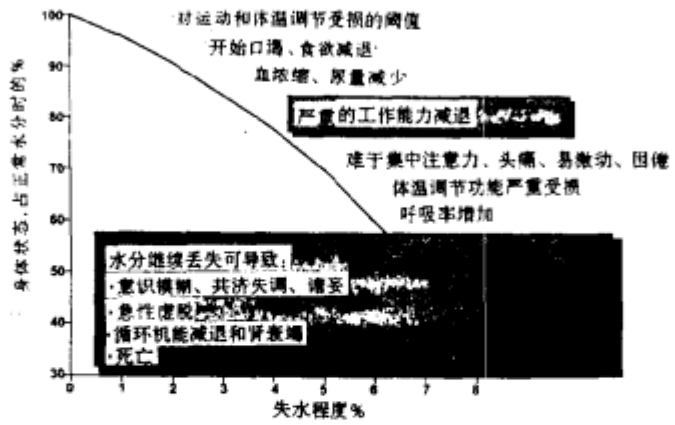


图 5　失水对症状和体力活动能力的影响。本图解只是半定量的，因为这些影响的开始、严重程度和大小取决于工作负荷情况、机体健康状况、热习服程度、周围环境温度和相对湿度。引自 Fry[6]和 Greenleaf[24]。

Sawka[22,23]和 Pandolf[22]综述了水不足对运动能力(exercise performance)的影响。脱水导致耐缺氧能力、肌肉耐力、体力活动能力和最大有氧能力下降。总的体液只损失 1%～2%时，对于在温度适中环境中的静坐者几乎没有立即出现的后果，但可降低正在进行体育运动而产生热负荷者的活动能力。不管有无热负荷，脱水 4%可引起活动能力严重降低(20%～30%)[23]。如在身体处于水不足状态下从事体育运动，则皮肤血液流动和出汗延迟，而且减少，这种状态会持续直到体温升高，这对体温调节不利[14]。

用来引起水不足的方法可影响水在体液区室间的分布[8]。热引起的水不足会因出汗过多而造成高渗性血浆。血浆渗透性增高则会将体液从细胞内区室动员到细胞外区室以保持血液容量。多尿所致水不足造成的细胞外液(以及血浆水)的损失量要比出汗所致水不足造成的损失量大[22]。体育运动和热所致脱水会造成水在体液区室间的重新分布方面的差异[23]，但这些差异不同于多尿所致水不足所造成的差异。

血液容量减少

除了特别指明之外，下述讨论主要涉及出汗引起的血液容量减少。在体液损失处于低水平时，水缺乏主要发生于细胞外区室。随着水损失增加，细胞内区室水缺乏的比例逐渐增加。脱水期间，肌肉和皮肤的细胞内区室和细胞外区室的水重新分布以保持血液容量。脑和肝等重要器官的水分通过稳态机制得到保护[22]是以消耗肌肉和皮肤的水作为代价的。

一个人对热的习服程度可改变水不足引起血液容量减少的程度[22]。这种现象可能与热习服时血浆蛋白增加和钠损失减少有关，尽管出汗量增加。热习服的净结果是使这些热习服、水不足个体的血浆维持高渗梯度，能更好地保持血浆容量[21]。

血浆容量较大对体育运动和热习服的适应有益，这样可减少心搏率，提高冷却能力，和对汗液损失起到更有效的缓冲作用。血浆容量可随着体育运动而急剧扩大或由于热习服而缓慢扩大[25]。钠在血浆容量扩大机制中起着重要作用，或许是影响最初改变的速度和量，而这种影响大于对最终值的影响。Armstrong 等[26,27]用两种水平的膳食 NaCl (4 g/d 和 8 g/d)通过一个 10 日热习服期，以确定是否在低膳食钠摄入(4 g/d)时出现热习服。只要受试者有充足的液体摄入以保持在热环境中活动期间的体重，到 9 天后，膳食钠摄入为 4 g/d 者的血浆容量的增加与 8 g/d 者的类似，但前者扩大的速率较后者慢(图 6)。在一项对骑自行车者在温度适中环境中运动的短期(3 日)研究中，Luetkemeier[28]发现血浆容量的增加与膳食钠摄入量成正比(图 7)。如果 Luetkemeier 的研究延长为 10 日，尽管钠摄入量不同，或许两组受试者的血浆容量可能也会有相同的扩大，并且钠摄入量与血浆容量之间的显著相关也许不那么明显。

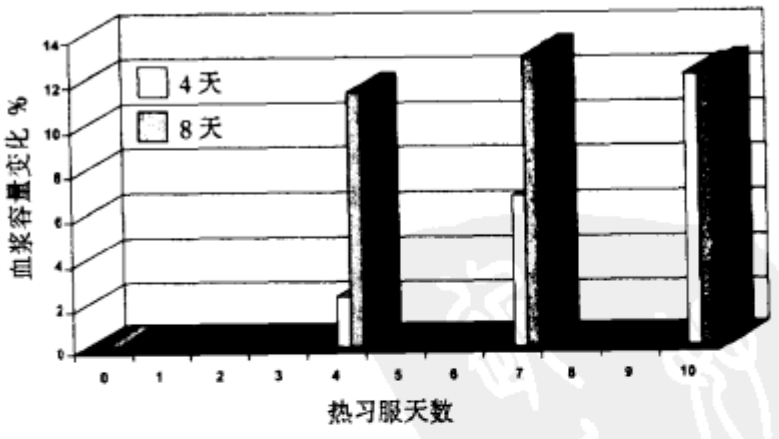


图 6　男士兵热习服 10 日(环境温度 41℃，相对湿度 21%)并每日踏车 240min、其钠摄入量对血浆容量平均变化的影响。引自 Armstrong 等[26]。

钠是细胞外液的最重要阳离子，钠帮助机体保持水分，并且与体液的稳态密切相关[29]。要维持 Na^+-K^+泵所建立的梯度需要消耗大量能量，通过正

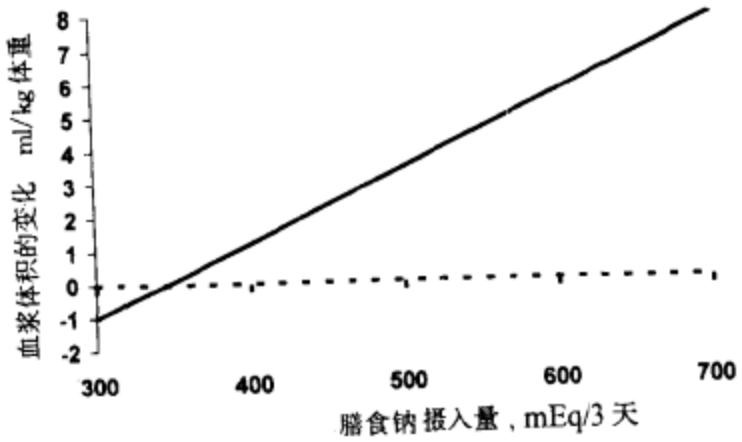


图7 10名男性在以60%VO_2max进行3日骑自行车训练(每日2小时)时血浆容量的变化。由3日食物记录来估计钠摄入量(1 mEq Na^+=23 mg Na^+)。预测方程式y=0.22x−7.62，相关系数r=0.81。引自Luetkemeier[28]。

常膳食摄入的钠足以弥补因出汗损失的钠，并且足以使人在热环境中活动时产生热习服[25,27]。Barr等[30]未发现在温度适中的环境中运动6小时期间，喝盐水比喝普通水对体温调节或心血管有更大益处。Gisolfi和Duchman[11]提出，除调节口味外没有其它理由给运动不足3小时者通过提供饮料补钠。

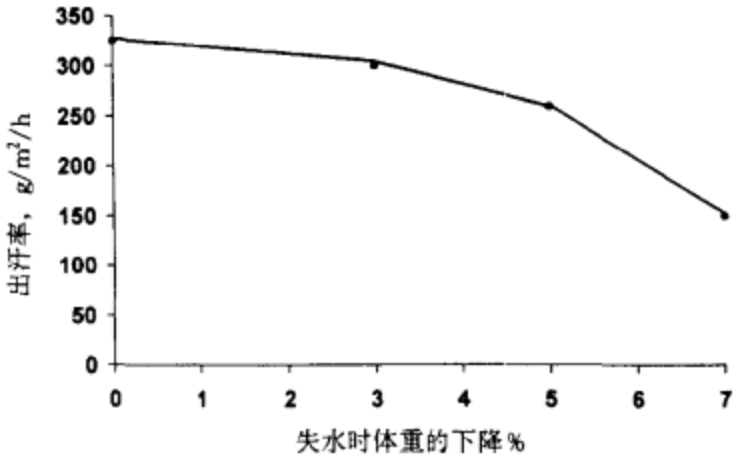


图8 在热环境中运动时，随失水加重而出汗速率下降。随失水加重，机体深部温度从37.4℃上升至38.1℃。在不同的水平上，出汗速率随实际的深部温度不同而变化。引自Sawka等[31]。

补充液体与体育运动

为防止水不足和保持良好体力状态，应在机体处于水正常状态时开始运动，并且在运动过程中饮用液体。水不足则血浆容量减少而张力增高，这会使出汗和皮肤血流的温度阈值升高[22]。随着越来越严重的水不足，出汗速率出现系统性下降(图8)[31]。人们早已知道水不足与在热环境中活动时机体深部温度(body core temperature)升高之间有关系(图9)[32]。Barr等[30]证明，在持续间歇式骑自行车4小时期间，只要能通过饮水保持体重，就能将心率和直肠温度保持在正常范围之内(图10)。

水正常对于想要保持高水平运动能力的运动员尤为重要。Armstrong等[33]发现在运动前缺水使体重下降达2%者，其长跑速度明显下降(图11)。水不足引起的运动能力下降，在热环境中要比温度适中环境中的下降幅度大。Sawka等[34]发现，单独热应激就能使水正常者最大有氧能力下降约70%，主要使深部和肌肉中的血液转移到皮肤表面。水不足者循环于外周血管中的和灌注于正在收缩的骨骼肌中的血液容量较小，这又进一步损害热应激情况下的工作能力。环境热应激与水不足时，各自独立地限制心脏向肌肉的血液输出，因而在最高强度运动时的供氧量减少[22]。因此，脱水抵消了许多从热习服和有氧运动中所获得的对体温调节的优越性[22]。

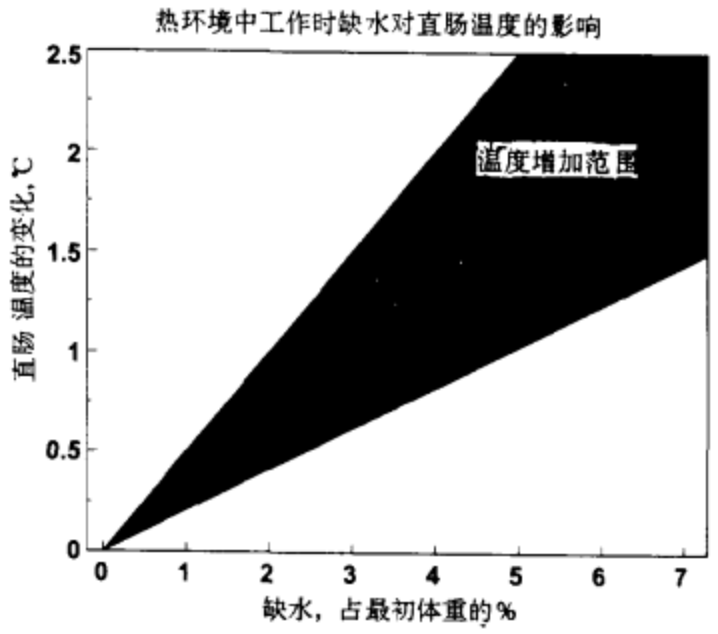


图9 在周围环境温度为32℃～38℃，以时速4.8～6.4 km、日行程16～22 km徒步穿越荒漠。不同缺水水平男子的直肠温度升高情况。引自Rothstein和Towbin[32]。

自愿脱水

Pitts等[35]报道，在热环境中工作时，人总是在不同程度上没有喝像失去的那么多的水，补充的水大概只是所缺水的约2/3。Rothstein[16]指出，甚至有充足的水可以补液时，也会发生这种缺乏，因此这种现象被称之为“自愿脱水”。自愿脱水常发生在人体面临严重的应激时[24]，也可发生于低温及高温时[36]。认识和预期到这种人体的奇怪倾向很重要，以

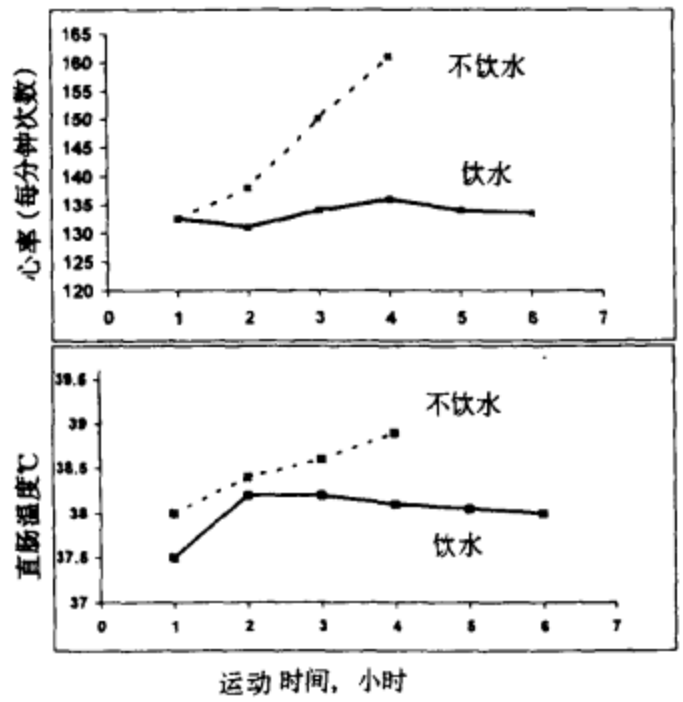


图 10　以 50%VO_2max 强度运动期间（周围环境温度 30℃、相对湿度 50%）补充水对心率和直肠温度的影响。受试者为 8 名自行车运动员，根据同等运动水平不饮水时的体重损失情况，每 15 分钟饮水一次。运动为间歇式：运动 13 分钟，休息 2 分钟。引自 Barr 等[30]。

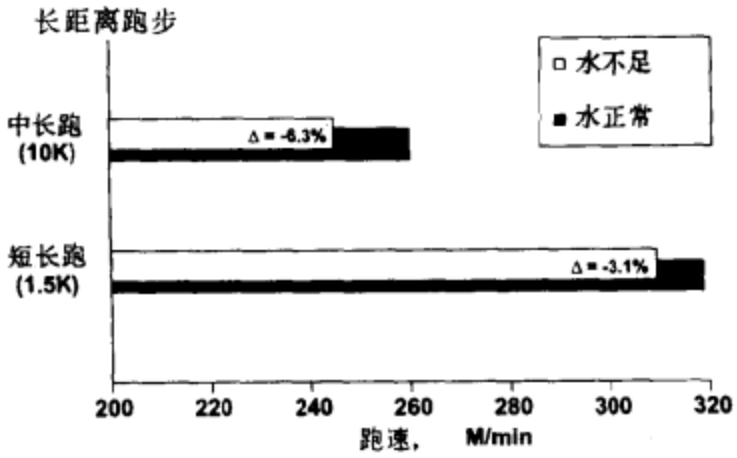


图 11　水正常者或水不足者短距离和中距离赛跑时的平均速度。服用速尿造成缺水状态：体重下降约 2%，血浆容量减少约 1%。引自 Armstrong 等[33]。

便鼓励在运动前后和运动过程中以及热和冷应激时“自愿饮水”，以防止水不足。还应该指出，与活跃的青壮年相比，年龄较老的成年人对渴的反应比较“迟钝”，因此他们可能更需要知道在感到渴以前就需要饮水[37]。

环境对体液稳态的影响

周围环境是保持体液平衡的重要障碍[38]。热、低温和高海拔（high altitude）都能产生很强的生理学影响，或者增加体液损失，或者减少液体摄入。干热环境增加汗液损失和液体需要量，而湿热环境则通过增加体液损失和减少蒸发的冷却而增进对热的应力。现在还不十分清楚低温环境和高海拔如何也会增加体液损失。在低温环境和高海拔（除了冷还有缺氧）活动所需的液体量主要因多尿和呼吸水损失而增加[38]。出汗是在热环境中活动期间的主要体液损失途径，但在低温环境中出汗可能是、也可能不是体液损失的主要途径，这要取决于活动期间的着装和换气情况。Freund 和 Sawka[36]估计，在低温环境中进行中等程度至大运动量的运动并着装相当于 4 CLO（1 CLO 相当于着装一身工作服所产生的保温效果）的受试者，出汗速率可达 2 L/h。低温环境中可能因冷而导致多尿、呼吸水损失、出汗、缺乏液体和液体摄入减少而破坏机体的水正常状态。

尽管对于冷致多尿机制的看法有些分歧，但可能是由于外周血管收缩而使体液由皮肤向深部转移。与出汗致脱水不同，冷致多尿是自限性的[36]。当体液丢失进展时，多尿会停止，而呼吸水的丢失则不然。

呼吸水的丢失与能量消耗和吸入气中水的蒸汽压力有关。冷空气的水蒸汽分压低。肺中湿的温暖饱和气体与环境空气之间的水蒸汽压力差决定呼出气中的呼吸水损失量。冷的吸入气与暖的呼出气之间水蒸汽分压的关系见图 12。环境温度与呼吸水损失的关系见图 13。在－20℃要比在＋25℃进行同样活动所损失的水约多 50%[36]。在热、低温或高海拔环境中的呼吸水总损失量可波动于 200～1500 ml/24h，并取决于吸入气的温度、湿度以及换气率。能量消耗比周围温度对呼吸水损失的影响更大，因为呼吸频率与能量消耗成正比[36]。

水不足不仅影响运动能力，而且在低温环境中因皮肤血流量减少而容易发生冻伤[39]。此外，皮肤血流量减少可影响寒冷所致的血管舒张（CTV）反应，在正常条件下这种反应可使四肢周期性变暖。Roberts 和 Berbrich[40]发现，暴露于低温环境的水不足者的四肢比水正常者的冷，提示脱水有碍 CTV。

Hoyt 和 Honig[41]综述了有关高海拔性多尿的文献，并指出这种多尿不仅仅是另一种类型的冷致多尿。对低气压的压力感受器反应和对吸入气低氧分压的化学感受器反应，可能参与迅速上升至高海拔处而发生的利尿作用。Bartsch 等[42]研究了高海拔性多尿，并发现这种多尿不能通过液体摄入而恢复。

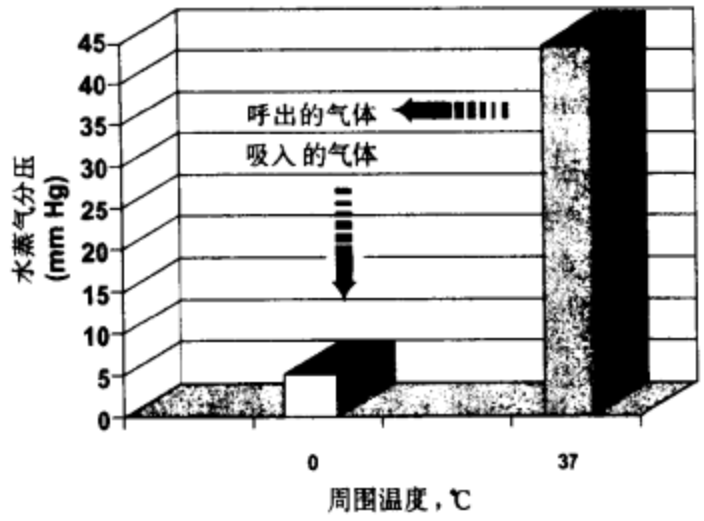


图 12 使吸入的冷气湿润时所需的水。冷气比热气中保持的水汽少。吸入的冷气被加热到体温与水汽饱和后呼出。引自 Freund 和 Sawka[36]。

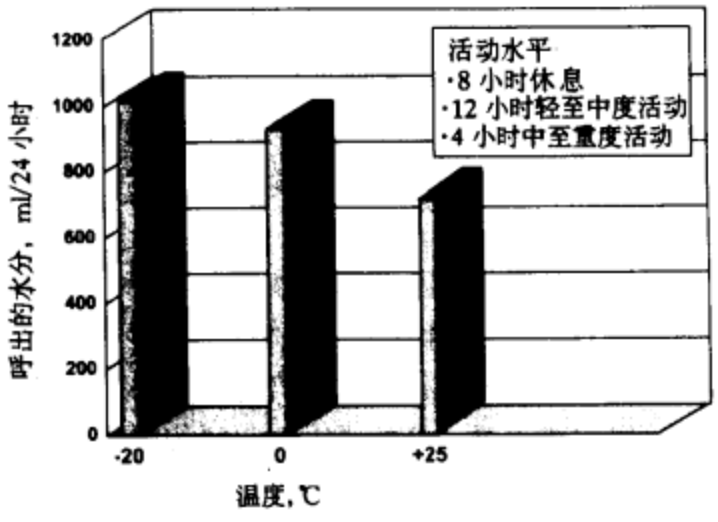


图 13 在环境温度为－20℃、0℃和＋25℃时对呼吸水损失的估算，设 24h 的活动水平为 8h 休息、12h 轻中度和 4h 中度至重度活动。引自 Freund 和 Sawka[36]

实际上，在高海拔性多尿的受试者身体仍然健康，而有高原病者则发生液体潴留。Hoyt 和 Honig[41]提出，多尿可能是对缺氧的一种生理学反应，并造成总体液损失和血浆容量减小，这是一种引起血液血红蛋白浓度升高和对外周组织供氧量增加的有益适应性反应[43]。无论其原因是什么，急性高海拔性多尿可造成水不足。

在高海拔环境工作时与在低温环境中活动一样，出汗会促进体液损失。高海拔环境往往天空无云，暴露于直接的和反射的阳光之中，甚至在低温环境中工作时也能导致大量热负荷。尽管在高海拔处的工作效率可能受空气缺氧的限制，对高海拔暴露的迅速适应反应是换气率增加，以便帮助在低氧的情况下给组织供氧[44]。呼吸率加快意味着有更多的干冷空气进入肺脏，从而导致更多经肺部的难以觉察的水损失[45,46]。图 14 比较了海平面与海拔 4 300m 处的呼吸水损失及其与能量消耗的关系，提示在海平面代谢水的产量略低于呼吸水的损失量。而在海拔 4 300m 处则会出现暂时性多尿和呼吸水损失增加以及不相称的口渴反应，如得不到充足的液体或忽视饮水，则会导致迅速脱水[38]。

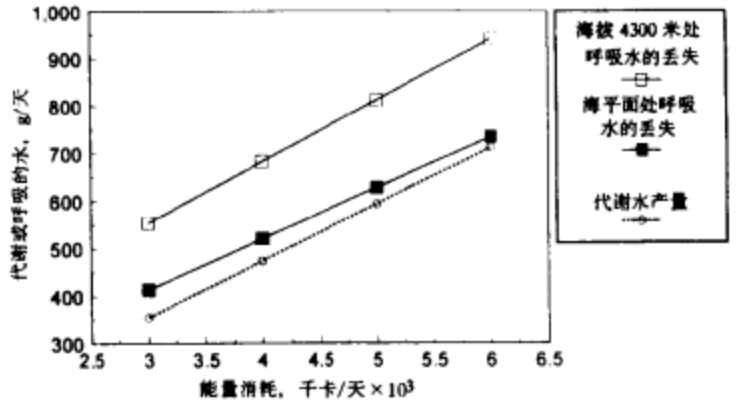


图 14 在海平面和海拔 4 300m 处呼吸水的损失量、代谢水产量与能量消耗的关系。根据 Hoyt 和 Honig[47]建立的回归方程式预测。海平面处呼吸水损失：y＝0.107x＋92.2；海拔 4300 m 处呼吸水损失：y＝0.129x＋166.6；代谢水产量：y＝0.0119x-2.25

补水的另一种方式：葡萄糖-电解质液

一般来说，葡萄糖-电解质饮料有益于长期耐力性运动，主要是由于其含有碳水化物[12]。虽然在脱水性运动后饮用含钠量约 200mmol/L 的碳水化物-电解质饮料比只饮水的补液效果可能更好[47]，但是所加的钠对运动能力并无什么益处[30]。这类饮料的口味比白水好，这可能是对补液的最大好处[17]。虽然大多数研究者都认为从事不足 1 小时的体育运动只饮水即可[14]，但是 Below 等[48]却证明，在经过一段时间高强度运动之后，同时摄入液体和碳水化物比单独摄入等量的液体或碳水化物在保持血浆容量方面的效果更好。受试者是训练耐力的自行车运动员，进行耗能的高速训练 50 分钟。尚不知道是否同样时间或更长时期的较低强度的运动对血浆容量具有类似影响，或者是否在严重的热致脱水时同时摄入碳水化物和液体会比只摄入液体更为有效。

水过多

人们长期以来希望能在体内储存足够的水，以防止在高强度运动或热暴露期间，或在水不易得到

的条件下脱水。但是，水过多会导致过多的水以尿的形式迅速排泄掉，而水正常是迄今为止人们能够希望达到的最佳状态。对摄入甘油溶液作为使身体水过多的机制研究[19,51]表明，其结果对于防止或延缓水不足有某些实际应用价值。甘油增加血液和大多数其它体液区室的渗透性，这样能暂时地保留大量(1.25～1.75 kg)液体，而尿量则相应减少[49]。有朝一日甘油可能作为致水过多剂而用于超耐力情况(如在汗液损失很大的热环境，或者水可能短缺的低温或高海拔环境)。而甘油在短期耐力运动中的价值值得怀疑，因为甘油分布到全身的区室需要时间[17]。尽管至今还未经实验证实，但是在低温环境中工作前摄入甘油防止水不足，可能有助于避免低温造成的损伤。现在说甘油溶液能如何有效地保持在低温、热或高海拔环境中的体液平衡为时尚早，但是有些初步报告是令人鼓舞的[36,47,52]。

小结

水是一种宏量营养素，在维持生命方面比食物更关键。人不吃食物可存活数周甚至数月，但是若没有水，数日即会死亡。水在机体组织器官之间起着运输营养和废物的作用。肺脏的湿润表面可使吸入的气体与肺泡毛细血管之间进行氧与二氧化碳扩散。水溶解尿和粪便中的废物，并作为将废物排出体外的运载工具。水润滑组织和关节并给它们以结构上的支持。而水的最重要功能是调节体温。通过代谢和肌肉收缩，机体产生大量热负荷，而水通过吸收大量热而只发生很小的温度变化来消除机体的这种负担。

当水从肺和皮肤表面蒸发时，体热被不断散放到环境中。人体每蒸发 1 升汗液或呼出 1 升的水分就散发热约 2 427kJ(580kcal)。充足的水摄入对持久的体育锻炼至关重要，因为运动时会产生大量的热，并且必须供给工作肌肉大量的氧。水不足则使机体深部温度升高，加重心血管系统的工作负担，有损于体温调节和降低运动能力。像在热环境中一样，水不足也损害机体在冷环境中的体温调节。在极热、极冷或高海拔环境中工作时，热应变力、汗液和呼吸水损失增加，因此摄入液体尤为重要。环境因素和自愿或不自愿脱水可共同导致严重的水不足。

水远远不只是一种营养素：水是生理之河，在这条河上，维持生命所必需的营养素使各种代谢途径航行。没有水，其它营养素则像干枯河床底上干透的泥沙。

致谢：作者衷心感谢 Sharon L. Askew 在撰写本文时给予的支持帮助。

参考文献

1. Katch FI, McArdle WD, eds (1993) Introduction to nutrition, exercise and health, 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 129–135
2. Berdanier, CD, ed (1995) Advanced nutrition: macronutrients. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 19–40
3. Franci CR (1994) Aspects of neural and hormonal control of water and sodium balance. Braz J Med Biol Res 27: 885–903
4. Oh MS (1994) Water, electrolyte, and acid-base balance. In Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Modern nutrition in health and disease, 8th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 112–143
5. Wilmore JH, Costill DL, eds (1994) Physiology of sport and exercise. Human Kinetics, Champaign, IL, pp 362–368
6. Frye S (1995) Fluids, hydration, and performance concerns of all recreational athletes. In Jackson CGR (ed), Nutrition for the recreational athlete. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 137–152
7. Groff JL, Gropper SS, Hunt SM, eds (1995) Advanced nutrition and human metabolism, 2nd ed. West Publishing, St Paul, MN, pp 423–438
8. Janssen HF (1990) Water. In Brown ML (ed), Present knowledge in nutrition, 6th ed. ILSI Press, Washington, DC, pp 88–95
9. Vokes T (1987) Water homeostasis. Annu Rev Nutr 7:383–406
10. Coyle EF, Montain SJ (1992) Benefits of fluid replacement with carbohydrate during exercise. Med Sci Sports Exerc 24:S324–S330
11. Gisolfi CV, Duchman SM (1992) Guidelines for optimal replacement beverages for different athletic events. Med Sci Sports Exerc 24:679–687
12. Puhl SM, Buskirk ER (1994) Nutrient beverages for exercise and sport. In Wolinsly I, Hickson JF (eds), Nutrition in exercise and sport. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 263–294
13. Johnson HL (1995) The requirements for fluid replacement during heavy sweating and the benefits of carbohydrates and minerals. In Kies CV, Driskell JA (eds), Sports nutrition. Minerals and electrolytes. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 215–233
14. Hawley JA, Dennis SC, Noakes TD (1995) Carbohydrate, fluid, and electrolyte requirements during prolonged exercise. In Kies CV, Driskell JA (eds), Sports nutrition. Minerals and electrolytes. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 235–265
15. Pivarnik JM, Palmer RA (1994) Water and electrolyte balance during rest and exercise. In Wolinsly I, Hickson JF (eds), Nutrition in exercise and sport. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 245–262
16. Rothstein A, Adolph EF, Wills JH (1947) Voluntary dehydration. In Adolph EF et al (eds), Physiology of man in the desert. Interscience, New York, pp 254–270
17. Lusk G (1928) The elements of the science of nutrition, 4th ed. Academic Press, New York. Reprinted in 1976 by Johnson Reprint Corp, New York
18. Schmidt-Nielsen K (1979) Animal physiology: adaptation and

the environment, 2nd ed. Cambridge University Press, New York, pp 314–336
19. McArdle WD, Katch FI, Katch VL, eds (1991) Exercise physiology. Energy, nutrition and human performance, 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 60–64, 151, 551
20. Calloway DH, Spector H (1954) Nitrogen balance as related to caloric and protein intake in active young men. Am J Clin Nutr 2:405–412
21. Pivarnik JM, Leeds EM, Wilkerson JE (1984) Effects of endurance exercise on metabolic water production and plasma volume. J Appl Physiol 56:613–618
22. Sawka MN, Pandolf KB (1990) Effects of body water loss on physiological function and exercise performance. In Gisolfi CV, Lamb DR (eds), Perspectives in exercise science and sports medicine. Volume 3, Fluid homeostasis during exercise. Benchmark Press, Carmel, IN, pp 1–38
23. Sawka MN (1992) Physiological consequences of hypohydration: exercise performance and thermoregulation. Med Sci Sports Exerc 24:657–670
24. Greenleaf JE (1992) Problem: thirst, drinking behavior, and involuntary dehydration. Med Sci Sports Exerc 24:645–656
25. Wenger CB (1987) Human heat acclimation. In Pandolf KB, Sawka MN, Gonzalez RR (eds), Human performance physiology and environmental medicine at terrestrial extremes. Cooper Publishing, Carmel, IN, pp 153–197
26. Armstrong LE, Hubbard RW, Askew EW, Francesconi RP (1993) Responses of soldiers to 4-gram and 8-gram NaCl diets during 10 days of heat acclimation. In Marriott BM (ed), Nutritional needs in hot environments. National Academy Press, Washington, DC, pp 247–228
27. Armstrong LE, Hubbard RW, Askew EW, et al (1993) Responses to moderate and low sodium diets during exercise-heat acclimation. Int J Sports Nutr 3:207–221
28. Luetkemeier MJ (1995) Dietary sodium intake and changes in plasma volume during short-term exercise training. Int J Sports Med 16:435–438
29. Hubbard RW, Szlyk PC, Armstrong LE (1990) Influence of thirst and fluid palatability on fluid ingestion during exercise. In Gisolfi CV, Lamb DR (eds), Perspectives in exercise science and sports medicine. Volume 3, Fluid homeostasis during exercise. Benchmark Press, Carmel, IN, pp 39–95
30. Barr SI, Costill DL, Fink WJ (1991) Fluid replacement during prolonged exercise: effects of water, saline, or no fluid. Med Sci Sports Exerc 23:811–817
31. Sawka MN, Young AJ, Francesconi RP, et al (1985) Thermoregulatory and blood responses during exercise at graded hypohydration levels. J Appl Physiol 59:1394–1401
32. Rothstein A, Towbin EJ (1947) Blood circulation and temperature of men dehydrating in the heat. In Adolph EF et al (eds), Physiology of man in the desert. Interscience, New York, pp 172–196
33. Armstrong LE, Costill DL, Fink WJ (1985) Influence of diuretic-induced dehydration on competitive running performance. Med Sci Sports Exerc 9:159–163
34. Sawka MN, Young AJ, Cadarette BS, et al (1985) Influence of heat stress and acclimation on maximal aerobic power. Eur J Appl Physiol 53:294–298
35. Pitts GC, Johnson RE, Consolazio FC (1944) Work in the heat as affected by intake of water, salt and glucose. Am J Physiol 142:253–259
36. Freund BJ, Sawka MN (1996) Influence of cold stress on human fluid balance. In Marriott B (ed), Nutrient requirements for work in cold and high altitude environments. National Academy Press, Washington, DC, in press
37. Chernoff R (1994) Nutritional requirements and physiological changes in aging: thirst and fluid requirements. Nutr Rev 52:S3–S5
38. Askew EW (1994) Nutrition and performance at environmental extremes. In Wolinsly I, Hickson JF (eds), Nutrition in exercise and sport. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 455–474
39. Gamble WB (1994) Perspectives in frostbite and cold weather injuries. Adv Plast Surg 10:21–71
40. Roberts DE, Berberich JJ (1988) The role of hydration on peripheral response to cold. Mil Med 12:605–608
41. Hoyt RW, Honig A (1996) Environmental influences on body fluid balance during exercise: altitude. In Buskirk ER, Puhl SM (eds), Body fluid balance in exercise and sport. CRC Press, Boca Raton, FL, in press
42. Bartsch P (1991) Effects of slow ascent to 4559 m on fluid homeostasis. Aviat Space Environ Med 62:105–110
43. Hoyt RW, Honig A (1996) Body fluid and energy metabolism at high altitude. In Blatteis CM, Fregley MJ (eds), Handbook of physiology: adaptation to the environment. Oxford University Press, New York, 1277-1289
44. Schoene RB (1988) Ventilatory adaptation to extreme hypoxia. In Sutton JR, Houston CS, Coates G (eds), Hypoxia, the tolerable limits. Benchmark Press, Carmel, IN, pp 153–159
45. Ferrus L, Commenges D, Gire G, Varene P (1984) Respiratory water loss as a function of ventilatory or environmental factors. Respir Physiol 56:11–20
46. Millege J (1992) Respiratory waterloss at altitude. Newsletter Int Soc Mount Med 2:5
47. Murray RH (1995) Fluid needs in hot and cold environments. Int J Sports Nutr 5:S62–S73
48. Below PR, Mora-Rodriguez R, Gonzalez-Alonso J, Coyle EF (1995) Fluid and carbohydrate ingestion independently improve performance during 1 h of intense exercise. Med Sci Sports Exerc 27:200–210
49. Lyons TP, Riedesel ML, Meuli LE, Chick TW (1990) Effects of glycerol-induced hyperhydration prior to exercise in the heat on sweating and core temperatures. Med Sci Sports Exerc 22:447–483
50. Murray R, Eddy DE, Paul GL, et al (1991) Physiological responses to glycerol ingestion during exercise. J Appl Physiol 71:144–149
51. Freund BJ, McKay JM, Roberts DE, et al (1994) Glycerol hyperhydration reduces the diuresis induced by water alone during cold air exposure. Med Sci Sports Exer 26:S5
52. Askew EW (1993) Hydration for top physical performance. Olympic Coach 3:12–13

第 11 章

维生素 A

James Allen Olson

在古埃及时代就已熟知，用煮过的肝脏压汁并涂抹眼部、或在膳食中添加肝能治疗夜盲症和某些眼疾。这种医学知识被湮没了许多世纪。美国内战时，被在南军服务的医生 R. J. Hicks 称之为“怪病”的这种夜盲症，在 19 世纪曾流行于全球的军队中[1]。治疗眼疾的肝中的活性物质是维生素 A，在 1914 年被证实为大鼠生长所必需的脂溶性因子；1930 年其结构式得到阐明。同年也知道了由 β-胡萝卜素形成维生素 A 的生物转化过程。维生素 A 的这些早期研究在 Moore 的著作中已经详细综述[2]。

化学与命名

维生素 A 族的原形化合物是全反式视黄醇(图 1A)[3]，它的醛和酸的形式是视黄醛(图 1B)和视黄酸(图 1C)。与视觉有关的维生素 A 活性形式是 11-顺式视黄醛(图 1D)，而用于治疗的形式(Accutane，isotretinoin)是 13-顺式视黄酸(图 1E)。棕榈酸视黄酯(图 1F)是主要的储存形式，而视黄酰 β-葡糖苷酸(retinoyl β－glucuronide)(图1G)则是具有生物活性的水溶性代谢物。一种合成的芳香衍生物(etretin)具有治疗效用，见图 1H。最后，β-胡萝卜素是一种主要的具有维生素 A 原作用的类胡萝卜素，列于图 1。

就营养意义而言，维生素 A 家族应包括所有具有视黄醇生物学活性的天然化合物。因为具有维生素 A 原作用的类胡萝卜素都有营养活性，故而皆被包括在维生素 A 族中。在自然界中大约有 600 种类胡萝卜素，其中只有 50 种能转化为维生素 A。但包括有维生素 A 原活性的多数类胡萝卜素，在某些条件下也能作为单线态氧猝灭剂和抗氧化剂。这些特性是视黄醇所没有的。(最近已出版关于讨论类胡萝卜素在健康与疾病方面的论文集[1,5]) 所以，在考虑类胡萝卜素的生物学作用时，区别维生素 A 原活性和其它可能的作用是很重要的。

分析方法

由于维生素 A 的双键共轭系统吸收蓝色光极好，在乙醇中其最大吸收波长和分子消光系数(ε)分别为：全反式视黄醇为 325nm 和 52 480，全反式视黄醛 381nm 和 43 400，以及全反式视黄酸 350nm 和 45 200[6]。其顺式异构体在稍短的波长吸收较弱。类胡萝卜素可有三个吸收峰，例如，全反式 β-胡萝卜素在乙醇中的最大吸收峰在 435nm(ε=140 700)，其肩峰在 427nm 和一个次吸收峰在 477nm[7]。这些光谱特性主要用于组织和药物制剂中的维生素 A 和类胡萝卜素的定量测定。虽然已有许多色谱系统可用于分离维生素A和类胡萝卜素，但最常用的方法则是高效液相色谱法(HPLC)。正向、反相、恒浓度(isocretic)和梯度 HPLC 系统等则用于特殊需要[6,7]。

虽然血清、其他体液和组织中的维生素 A 和类胡萝卜分析方法多采用提取技术[6]，其实，血清的测定无须用有机溶剂提取[8]。随着在人体的研究中使用氘和^{13}C 标记的维生素 A 和类胡萝卜素逐渐增多，传统的方法和同位素比率质谱技术也已建立[9,10]。

对于评价人体维生素 A 状况，有许多生物化学、生理学、组织学和临床的方法可以使用[11]。

吸收、转运和储存

食物中预先形成的维生素 A 大都是以视黄基酯(retinyl ester)的形式存在。经胃内的蛋白分解消化作用，视黄基酯和维生素 A 原类胡萝卜素(provita-

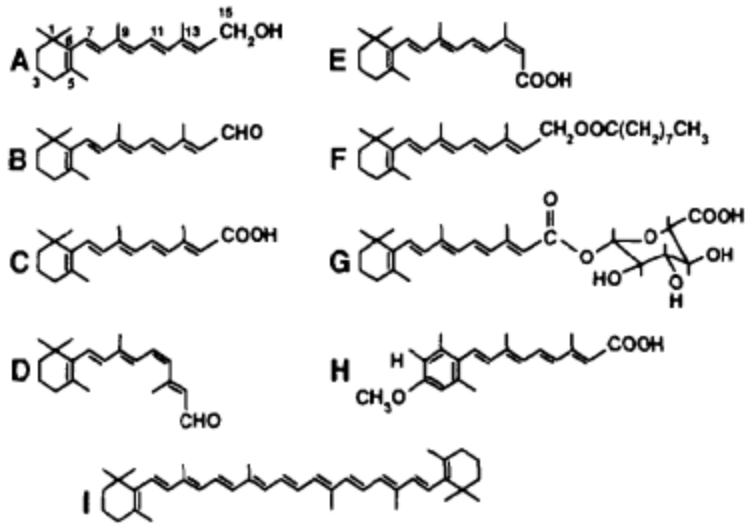


图 1 主要的类视黄醇及 β-胡萝卜素的化学结构式。A. 全反式视黄醇；B. 全反式视黄醛；C. 全反式视黄酸；D. 11-顺式视黄醛；E. 13-顺式视黄酸；F. 全反式棕榈酸视黄酯；G. 全反式视黄酰β-葡糖苷酸；H. 全反式视黄酸的三甲基甲氧酚类似物(etretin,acitretin)；I. 全反式 β-胡萝卜素。

min A carotenoids)从食物中释出，并与其他脂质聚合。在小肠中经胆汁和胰脂酶的共同作用，视黄醇和胡萝卜醇(叶黄素)的酯被水解。视黄醇和胡萝卜醇与类胡萝卜素烃(hydrocarbon carotenoids)一同以胶粒的形式穿过小肠绒毛吸收上皮细胞的质膜[12]。

健康人摄入足量的脂肪(>10g/d)，其维生素 A 的吸收率>80%。膳食类胡萝卜素(1～3 mg)的吸收率大约为维生素 A 的一半。然而，随着膳食中类胡萝卜素量的增加，其吸收率下降[13]。类胡萝卜素在小肠内的吸收较之维生素 A 更为明显地依赖于胆盐的存在[14]。

动物，包括人，将全反式β-胡萝卜素和其他维生素 A 原类胡萝卜素转变成维生素 A 的主要途径是氧化裂解胡萝卜素中间位置的 15，15′双键[15]。β-胡萝卜素也可以在偏侧分裂成 β-脱辅基胡萝卜醛，其中的一种可进而降解成视黄醛[16]。中心分裂酶也可以缓慢地将 9-顺式 β-胡萝卜素转变为 9-顺式和全反式视黄醛的混合物[17,18]。

在小肠上皮细胞中，由类胡萝卜素分裂成的视黄醛与细胞视黄醇结合蛋白(CRBP Ⅱ)结合[19]。结合的视黄醛还原成结合的视黄醇，而后，主要经转酰基作用从卵磷脂的 α 位[19](但亦可从酰基辅酶 A)酯化[20]。所产生的视黄基酯与少量的未经酯化的视黄醇、类胡萝卜素烃和叶黄素一同参入乳糜微粒进入淋巴。乳糜微粒的甘油三酯很快被血浆脂蛋白酯酶水解，遗留下乳糜微粒残余物与类胡萝卜素和维生素 A 连结在一起。这些残余物主要由肝实质细胞摄取，少量为其他组织摄取[21]。

在禁食状态，维生素 A 和类胡萝卜素均在血浆中循环。血循环中维生素 A 的主要形式是全视黄醇结合蛋白(holo-RBP)，它是全反式视黄醇和 RBP(分子量 21 000)1：1 的复合体。从实质细胞合成并释出的 holo-RBP 在血浆中的浓度是稳定的，但其调节机制不明。只有当肝中储存的维生素 A 接近耗竭时，血浆中的视黄醇才明显下降。血浆中的其他内源性维生素 A 化合物的浓度很低，它们包括视黄基酯、视黄酸、视黄基 β-葡糖苷酸(retinyl β-glucuronide)、和视黄酰 β-葡糖苷酸[20]。这些化合物在血浆中的调节和细胞摄取的方式知之甚少。

血浆中的主要类胡萝卜素包括玉米黄质、叶黄素、番茄红素、隐黄质、α-胡萝卜素和 β-胡萝卜素，以及许多其他痕量化合物[14]。类胡萝卜素烃主要与低密度脂蛋白(LDL)结合，而叶黄素则平均地分布在 LDL 和高密度脂蛋白(HDL)中。β-胡萝卜素通常占血浆总类胡萝卜素的 15%～30%。血浆中类胡萝卜素的总浓度及其各个组分的相对浓度取决于摄入的膳食，这与血浆中 holo-RBP 的浓度是不同的。

维生素 A 能很好地储存于体内，营养良好者肝中可储存维生素 A 总量的 90%以上。有两种主要细胞参与储存：实质细胞和星状细胞。实质细胞是肝中主要的细胞，含有少量视黄醇和大量视黄基酯。这类细胞摄取和加工乳糜微粒残余物，也合成和释出 RBP[21]。星状细胞(也称脂肪储存细胞)、脂细胞和 Ito 细胞都是特殊的、较小的非吞噬性肝细胞，沿 Disse 间隙(space of Disse)排列。星状细胞约占肝细胞总数的 5%～15%。在营养良好的人和动物，80%以上肝的总维生素 A 储存在这些细胞内的特殊小球体中。摄入的维生素 A 从实质细胞以视黄醇的形式转移到星状细胞，经再酯化储存于此。当需要时，视黄基酯被水解为视黄醇，再与 RBP 结合后释放到血浆中。在此过程中，星状细胞和实质细胞之间相互作用的性质至今不明[21]。星状细胞也参与肝以外其他组织中视黄基酯的储存。在维生素 A 耗竭的情况下，与肝中的维生素 A 相对而言，肾中和多数上皮组织中的维生素 A 有所增加。

代谢

虽然肝中储存大量的维生素 A，且消耗的速度很慢(每日仅 0.5%)，但维生素 A 在体内却处于极

高的动态[22,23]。在人血浆中 holo-RBP 结合到甲状腺素运载蛋白(transthyretin)的半减值(half-life value)约为 11 小时[24]，摄入的维生素 A 与全身的储存可在两周内达到平衡。视黄醇在肝与外周组织之间的再循环很快[25]。在外周组织合成的 holo-RBP 可能是再循环的主要转运者[26]，虽然与脂蛋白结合的视黄基酯也起这种作用。

作为胆汁的内源组分而释出的类视黄醇 β-葡糖苷酸可以在小肠中重吸收，并经再循环回到肝脏[21]。在正常情况下血液流经肾脏时 holo-RBP 渗漏到尿中的量是极少的[24]。但当严重感染伴有发烧时，则成为维生素 A 丢失的主要途径[27]；所以，身体有一些减少维生素 A 损失的保障机制。由于维生素 A 在哺乳类动物的生理学方面的重要功能，在进化过程中，这些机制得到很好的发展以有助于生存。

在哺乳动物中，维生素 A 经受许多酶的转化作用[21]。如前所述，食物中的视黄基酯在肠道中被胰酯酶水解成视黄醇，而维生素 A 原类胡萝卜素在肠粘膜中和其他组织中被氧化裂解为视黄醛。在许多组织中，视黄醛被还原为视黄醇的反应是可逆的，但转变成视黄酸则是不可逆的。视黄醇有几种结合途径；即：经过转酰基作用从磷脂和从酰基辅酶 A 形成视黄基酯；与尿苷二磷酸葡糖醛酸(UDP-glucuronic acid)作用形成视黄基 β-葡糖苷酸。在肠粘膜内，CRBP Ⅱ作为辅配位体(co-ligand)在这些酶反应中起重要作用，CRBP 在其他组织中似乎也起着类似的作用[19]。视黄醛则与蛋白质中赖氨酸的 ε-氨基形成 Schiff 碱。这是眼中 11-顺式视黄醛与视蛋白之间最专一的和在功能方面最重要的相互作用[28]。

视黄酸可与 UDP-葡糖醛酸作用生成视黄酰 β 葡糖苷酸[21]，也可能经传统的 ATP 和辅酶 A 活化反应生成视黄酰辅酶 A[29]。视黄酰 β-葡糖苷酸和视黄酰辅酶 A 两者都可能将视黄酰部分传递给羟基、氨基和巯基形成酯。当然，结合形式的维生素 A 也能水解而重新变成原形化合物。

在上述转化中，维生素 A 的生物活性即使不能全部保留，也可部分保留。相反，维生素 A 通常可被羟化、环氧化、脱水和碳-碳键氧化分裂等作用而失去活性。有些肿瘤细胞可将维生素A经酶促脱水形成失活的产物逆向脱水视黄醇(retroanhydroretinol)。虽然多数共轭双键系统的逆向型是失去活性的，但 α-14 羟基逆向视黄醇却能极强地刺激 B 淋巴母细胞的生长[30]。淡水鱼中天然的 3，4-二脱氢视黄醇也有明显的生长和细胞分化的生物学活性。主要的代谢转化途径总结于图 2。

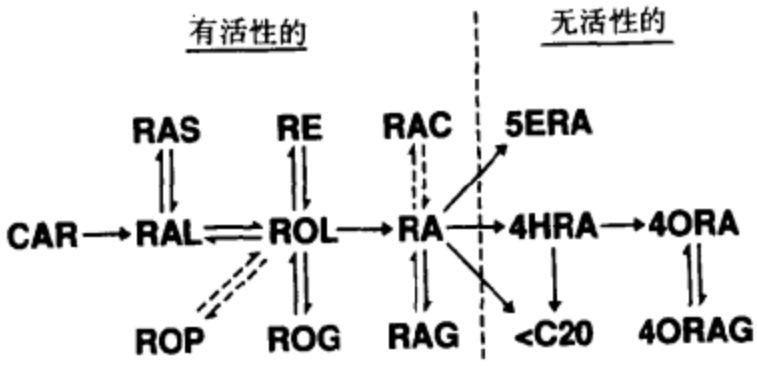


图 2　维生素 A 的主要代谢转化途径。CAR：维生素 A 原类胡萝卜素；RAL：视黄醇；RAS：视黄醛的 Schiff 碱；ROL：视黄醇；RE：视黄基酯；ROP：视黄基磷酸酯；ROG：视黄基 β-葡糖苷酸；RA：视黄酸；RAC：视黄酰辅酶 A；RAG：视黄酰 β-葡糖苷酸；4HRA，4-羟视黄酸；5ERA：5，6-环氧视黄酸；4ORA：4-氧视黄酸；4ORAG：4-氧视黄酰 β-葡糖苷酸；<C20，少于二十个碳原子的氧化代谢物。单向箭头表示不可逆反应。双向箭头表示相互转换的化合物。虚线箭头表示在活体反应中尚未完全建立或仅初步建立的反应。

除上述之外，类胡萝卜素和维生素 A 两者都可发生生物学的和化学的异构化作用。一个在功能上具有重要意义的生物学异构化反应是在眼内的全反式视黄醇转变成 11-顺式视黄醇[31]。催化此反应的酶是一种异构水解酶。此反应将色素上皮细胞中的全反式棕榈酸视黄酯直接转变成 11-顺式视黄醇和棕榈酸。另一个重要的异构化反应是形成 9-顺式视黄酸。在细胞中，全反式视黄酸能通过化学反应或生物学反应被异构化为 9-顺式异构体[31]。如前所述，作为食物中普通成分的 9-顺式 β-胡萝卜素能分裂生成全反式和 9-顺式视黄醛，而后被氧化成相应的视黄酸[17,18]。全反式和 13-顺式维生素 A 也很容易互相转变[17]。在自然界，13-顺式异构体的活性通常要比全反式和 9-顺式的低。

视黄醇、视黄醛和视黄酸在血浆、细胞间隙和细胞内主要是与特殊的视黄醇结合蛋白相结合[19,26,32]。在血浆中视黄醇与 RBP 结合，在细胞内则与细胞视黄醇结合蛋白 CRBP 和 CRBP Ⅰ(在小肠中)相结合。视黄醇结合在蛋白质中心内的 β-折叠桶(β-barrel)，不易与外部液体接触[19,32]。视黄醛在眼中被细胞视黄醛结合蛋白(CRALBP)结合。视黄酸在许多组织中被细胞视黄酸结合蛋白(CRABP)结合，在某些新生儿的组织中则被 CRABP Ⅰ型结

合。在眼的光受体间隙(interphoto－receptor space)中，视黄醇是与光受体(间质的)结合蛋白(IRBP)结合。这些视黄醇结合蛋白的三维结构和配位体结合部位，有一些已经研究清楚[32]，并且几乎已经全部克隆出和测序。对某些组织和某些动物种属的一些其它视黄醇结合蛋白的特性也有部分了解。视黄醇结合蛋白参与体内维生素 A 的运转、维生素 A 的生物转化、防止维生素 A 的氧化作用和非特异性酶反应。它还预防维生素 A 的双嗜性表面活性特性对细胞的膜和其他脂质结构的损害。

功能

维生素 A 最明确的功能在于视觉方面。维生素 A 运送到眼的途径涉及以下步骤：(1) 血浆 holo－RBP 与视网膜色素上皮细胞上的特殊细胞表面受体相互作用，(2) 视网膜色素上皮细胞摄取视黄醇，并经酶的异构化作用将其转化为 11-顺式视黄醇，(3) 由 IRBP 转运到视网膜杆状细胞的外段，(4) 11-顺式视黄醇经酶氧化成 11-顺式视黄醛，(5) 后者通过非酶作用与膜结合蛋白视蛋白中特殊的赖氨酸基结合[28]。此终产物视紫红质中的 11-顺式视黄醛在曝光时异构化为反式中间产物，从而触发一系列的蛋白质构形改变。有一个中间形式是异视紫红质 Ⅰ (metarhodopsin Ⅰ)，它与称为转导素(transducin)的复合 G 蛋白相互作用，致使后者的 α 单位以 GTP 取代结合的 GDP[28]。转导素 GTP-α 单位复合体激活磷酸二酯酶，从而将 cGMP 水解成 GMP。cGMP 参与维持杆状细胞外段的钠通道开通。若 cGMP 减少，则钠离子的进入也减少，因而杆状细胞膜处于超极化状态。膜电位的这一变化通过复杂的突触体系传送到大脑，大脑将在一定的时间内将接收到的脉冲进行综合。在杆状细胞外段发生的情况概述于图 3。在视网膜中色敏感的锥状细胞中似乎也有类似的代谢顺序。

短暂而重要的激活过程必须回复到基态。在这种视觉串联反应中，异视紫红质 Ⅰ 经过其他构形状态而转变为视蛋白和全反式视黄醛，这两者都不能激活转导素。视蛋白的磷酸化作用也阻止它激活转导素。转导素具有 GTP 酶的活性，可使有活性的 GTP 复合物变成失活的 GDP-结合形式。此后的激活过程也回复到它们的基态。全反式视黄醛被还原，转运到色素上皮细胞，以视黄基酯的形式储存。

维生素 A 的第二个主要功能是在细胞分化中所起的作用。近来发现了两组视黄酸受体(RAR 和 RXR)，使维生素 A 在此过程中的分子作用大部分得到阐明[33]。每一组又有三个不同的亚组：α、β 和 γ。每个受体有六个管区：一个氨基末端激活区(A/B)，一个高度保守的 DNA 结合区(C)，一个铰链区(D)，一个配位体结合区(E)，和一个羧基末端尾，它参与异(源)二聚作用(heterodimerization)。RAR 受体可以和全反式或 9-顺式视黄酸结合，而 RXR 组只能与 9-顺式视黄酸结合。RXR 受体可以与它们自己、也可以与 RAR、维生素 D 受体或三碘甲腺原氨酸受体形成异(源)二聚体。这些相互作用常可激活基因表达。RAR 也可被抑制。例如，在一个无效复合体系(non－productive complex)中，它能与 Jun 起作用。在正常情况下，Jun 与 Fos 在 AP-1 部位结合形成异二聚体，并刺激细胞增生[33]。没有 Jun-Fos 异二聚体存在时，AP-1 部位不被激活。因此，在视黄酸异构体与它们的核受体结合后，既能刺激也能抑制基因表达。

一些合成的视黄酸类似物与个别视黄酸受体的结合具有特异性。根据它们的用途，以及根据用转基因小鼠“剔出(knock－out)”实验，可以阐明个别核受体和其它类视黄醇结合蛋白的功能[33]。视黄酸在细胞分化中的作用列于图 4。

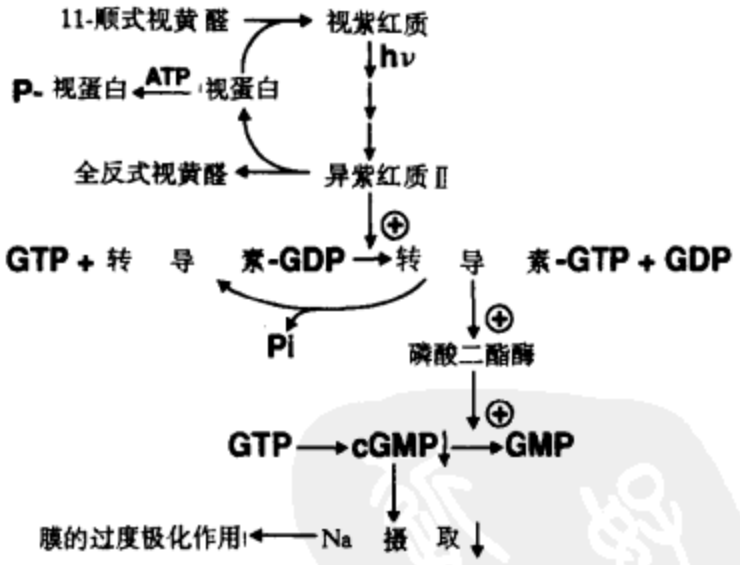


图 3 在杆状体外段转导光能为增强的膜电位的视觉途径

＋表示激发的反应或酶

视黄酸影响细胞分化的另一途径是形成视黄酰基化的蛋白质(retinoylated protein)。已经在一些分化了的细胞核中证明视黄酰基化蛋白质的大小与核

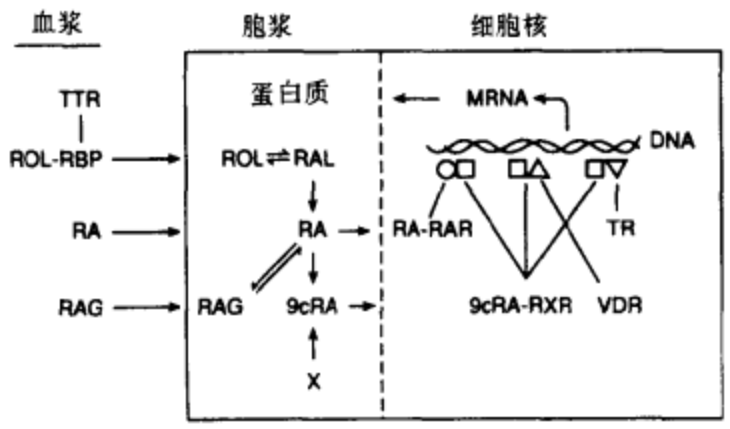


图 4　类视黄醇在靶细胞分化中的作用

所有的类视黄醇皆被认为是全反式异构体，除非另有标明。ROL：视黄醇；RAL：视黄醛；RA：视黄酸；9CRA：9-顺式视黄酸；RAG：视黄酰 β-葡糖苷酸；RBP：血浆视黄醇结合蛋白；TTR：甲状腺素运载蛋白；RAR：视黄酸受体；RXR：特定与 9CRA 结合的视黄酸受体；VDR：维生素 D 受体；TR：甲状腺素受体；DNA：脱氧核糖核酸；MRNA：信使核糖核酸；X：其它前体，包括 9-顺式 β-胡萝卜素，9CRA 的前体；○□、□△和□▽，各种核受体的杂二聚体。见文献 39。

受体相同[34]。由于某些蛋白质与特定的脂肪细胞或类聚异戊二烯化合物(polyisoprenoids)的酰化作用可明显影响它们的功能，因而视黄酸在此过程中的可能作用颇引人注意。虽然视黄酰 β-葡糖苷酸可以是很好的视黄酰基供体，但参与的酶步骤尚未被确定。

视黄醇和视黄酸对于胚胎发育也是必需的[35]。视黄酸与猪的基因表达有关，这些基因表达决定了机体各部分的发育顺序。然而，对这种激动人心的关系的研究尚处于初期阶段。

除了视觉、细胞分化和胚胎发育之外，维生素 A 也参与许多其它生理过程，包括精子生成、免疫反应、味觉、听觉、食欲、和生长。在很大程度上，这些方面直接或间接依赖于细胞分化。

缺乏

在许多工业较不发达的地区，维生素 A 缺乏是一个主要的公共卫生问题。据估计，每年可有 50 万学龄前儿童因为维生素 A 缺乏而致盲[36]。多数盲童不能存活。维生素 A 缺乏最常见的临床体征是夜盲和干眼病。少儿维生素 A 缺乏的最重要临床诊断体征为毕脱斑(Bitot's spots)，那是脱落细胞的白色泡沫状聚积物，常出现于结膜颞侧的 1/4 处。毕脱斑是结膜上皮组织的鳞状转化表现，上皮中的角化细胞取

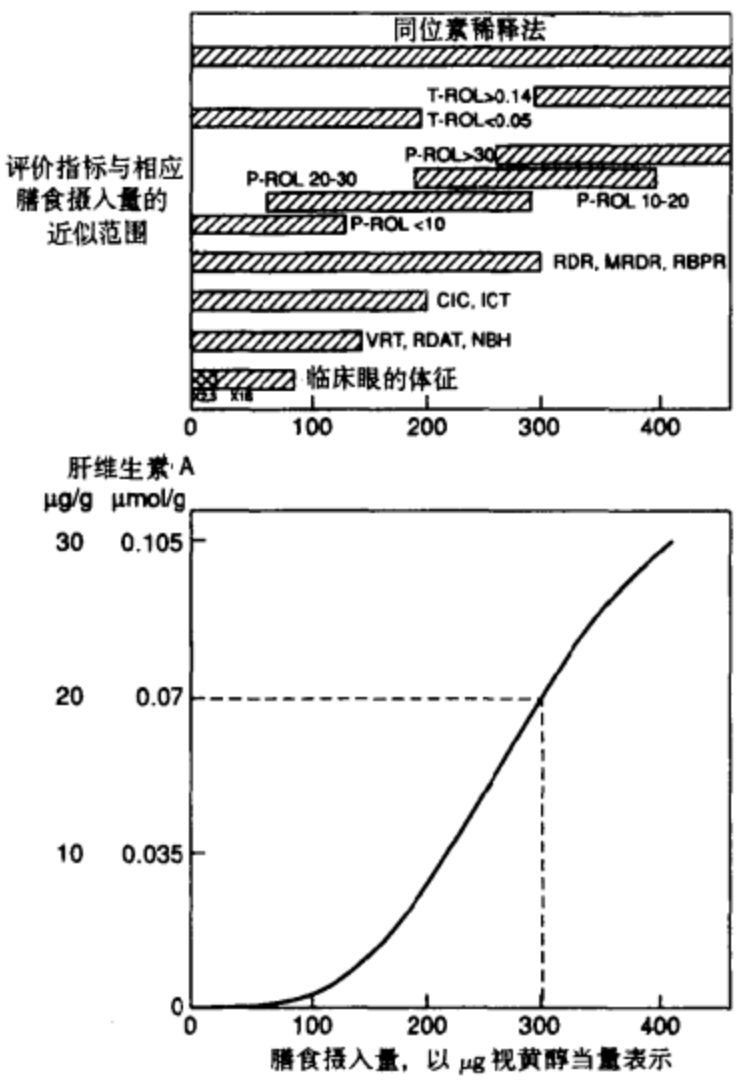


图 5　一名学龄前儿童每日膳食维生素 A 和维生素 A 原类胡萝卜素的平均摄入量与肝中维生素 A 浓度的大致关系。当体内总储存量高时(体重 15kg 的儿童＞30mg)，非肝储存的维生素 A 约相当于肝储存的 10%；当体内储存量低时(体重 15kg 的儿童＜6mg)，则非肝储存的维生素 A 按比率增大(20%～25%)。满意的肝维生素 A 浓度应是 0.07mmol(20μg)/g 湿重。上图为维生素 A 状况的各种指标对相应膳食摄入量反应的大致范围。可见平均每日维生素 A 摄入量很低而出现临床症状时，其肝储存量几乎查不出。血浆视黄醇浓度＜0.35μmol/L(＜10μg/L)则常伴有其他维生素 A 不足体征；而当血浆视黄醇浓度在 0.35～0.70μmol/L(10～20μg/L)时，也可能有毕脱斑和其他缺乏体征，出现于常患感染性疾病的儿童，尽管其维生素 A 是充足的。服用氘标记的维生素 A 后分析血浆内源性维生素 A 的同位素稀释法，可以查出体内的总储存量。X2：角膜干燥；X3：角膜溃疡和角膜软化；X1B：毕脱斑伴有结膜干燥；VRT：视觉恢复时间；RDAT：快速暗适应试验时间；NBH：夜盲史；CIC：结膜印迹细胞学检查；ICT：印迹细胞及转移试验；RDR：相对剂量反应试验；MRDR：改良的相对剂量反应试验；RBPR：视黄醇结合蛋白反应试验；P-ROL：血浆(或血清)视黄醇浓度；T-ROL：泪液视黄醇浓度。

按 μg 视黄醇/dL 表示的数值：

1μmol 视黄醇＝286μg 视黄醇

1μg 视黄醇＝1μg 视黄醇当量＝0.0035μmol 视黄醇

见文献 11，经 ILSI 出版社许可。

代了杯状细胞(goblet cells)和正常上皮细胞。低浓度的血清视黄醇(<0.35 mmol/L)与维生素A缺乏的临床体征密切相关[11]。

除了临床缺乏之外，尚有一亿儿童属于维生素A不足，但无急性缺乏的临床体征[36]。这些儿童与维生素A充足的儿童相比，一般表现为死亡率和严重感染率较高[37]。世界上许多地区严重的维生素A缺乏现在已减少，但维生素A不足状况及其后果则成为全球公共卫生规划的重点。维生素A不足状况常与蛋白质-能量营养不良、脂肪摄入量低、脂质吸收不良综合征和发热疾病等相伴。在成年人中，授乳妇女的风险最大。

维生素A的不足状况也称为边缘或临床前缺乏状况，可用一些比较新的方法测定：相对剂量反应试验(relative-dose-response test)、改良的相对剂量反应试验(modified relative-dose-response test)、在补充前和补充后的血清视黄醇浓度的频率分析、结膜印迹细胞学(conjunctival impression cytology)检查和视觉恢复时间(vision restoration time)等。在生化指标方面，改良的相对剂量反应试验经许多国家的不同实验室操作，证明是一种高度可信的方法。测量维生素A在体内总储存量的同位素稀释法，现正在改进中[38]。测定维生素A体内总储量的各种指标列于图5[39]。

需要量和推荐摄入量

健康人平均每日应摄入的维生素A的量因年龄、体重、代谢状况和特殊情况(如妊娠和授乳)等而异。工作目的要明确，比如只是预防缺乏，或提供适宜的体内储存量。如果推荐的摄入量是试图满足某特定人群居民的需要，则要考虑居民的不均一性。通常，随着得到的资料增多，人群的推荐膳食摄入量趋于减少。

维生素A营养状况可被分为五类：缺乏、边缘、充足、过多和中毒。关于缺乏和边缘状态前已述及。充足状态是指无临床体征，直接或间接根据维生素A的生理功能完好，和有足够的总体储存量以应付各种各样的应激状态和短期的低膳食摄入。要满足此维生素的全部功能和供给在低维生素A摄入三个月期间的储存量，对于76kg的男性和62kg的女性，维生素A的平均总体内含量分别为0.18和0.14mmol。这些数值是从男、女双方的肝中维生素A浓度充足时为0.07mmol/g推算出来的。

表1列出三组维生素A的推荐膳食摄入量：FAO/WHO在1988年推荐的膳食摄入量(RDI)[40]、美国国家科学院的国家研究委员会食物与营养委员会1989年推荐的膳食供给量(RDA)[41]和英国1991年的膳食参考值(DRV)[42]。表中所列的年龄分类大都一致，但也不完全一致。这里用的是三种体系：美国RDA的单一数值，FAO/WHO RDI的两层系统，和英国的三层系统。FAO/WHO体系的高值(安全摄入量)、英国体系的最高值(参考营养素摄入量)和美国RDA的单一值在概念上大致类似，全都是假定使社会上的绝大多数个体在体内维生素A的总储存量是充足的，但也包括那些“需要量特别高”的少数人[12]。

表1 推荐的膳食维生素A摄入量(视黄醇当量)*

人群	RDI(FAO/WHO)[40]		RDA(美国)[41]	DRV(英国)[42]		
	基本的	安全的		较低的参考营养素摄入量	估计的平均需要量	参考的营养素摄入量
婴儿						
0～0.5岁	180	350	375	150	250	350
0.5～1岁	180	350	375	150	250	350
儿童						
1～2岁	200	400	400	200	300	400
2～6岁	200	400	500	200	300	400
6～10岁	250	400	700	250	350	500
男子						
10～12岁	300	500	1000	250	400	600
12～70+岁	300	600	1000	300	500	700

续表

人群	RDI(FAO/WHO)[40]		RDA(美国)[41]	DRV(英国)[42]		
	基本的	安全的		较低的参考营养素摄入量	估计的平均需要量	参考的营养素摄入量
妇女						
10～70+岁	270	500	800	250	400	600
孕妇	+100	+100	+0			+100
乳母						
0～6 月	+180	+350	+500			+350
>6 月	+180	+350	+400			+350

* 一个视黄醇当量的定义为 1μg 视黄醇，相当于 6μg β-胡萝卜素或 12μg 混合的维生素 A 原类胡萝卜素。RDI：推荐的膳食摄入量；RDA：推荐的膳食供给量；DRV：膳食参考值。

FAO/WHO 的低值与 DRV 的最低数值相似，但其定义不同。FAO/WHO 对基本需要量的定义是“(平均每日)所需的能预防临床上出现功能损害的量”[40]。而 DRV 中较低的参考营养素摄入量的定义则是“(平均每日)摄入的营养素量只是能够满足群体中少数低需要量者的需要”[42]。

英国体系中的估计平均需要量是能够使所有调查的人群中有 50%的人的需要得到满足的平均每日营养素的量。在这个体系中，较低的参考营养素摄入量低于估计平均需要量的两个标准差，而参考营养素摄入量则高于估计的平均需要量的两个标准差。在英国体系中，较低参考营养素摄入量所规定的数值(对多数人是不够的)与按 FAO/WHO 分类的基本需要量(对多数人只是最低的适宜摄入量)所得的数值相似，这使人不解。其部分可能是由于采用了不同的体重参考标准。成年男、女的参考标准体重：在 FAO/WHO 体系中分别是 65kg 和 55 kg，而英国体系中是 74kg 和 60 kg，美国是 76kg 和 62 kg。尽管有这些差别，美国的 RDA 仍高于许多其他国家。

推荐的营养素摄入量是为健康人而制定的。疾病(特别是发烧和脂质吸收不良)能明显地增加需要量。维生素 A 代谢的遗传缺陷也显然影响其需要量，但是尚未证实有纯合子缺陷，可能是因为他们不能存活。然而曾报道有维生素 A 不耐受的病例，这些人摄入不很多的维生素 A 就出现中毒体征[43]。这些病例虽很少见，但似乎有遗传方面的原因。

维生素 A 的来源

在美国，预先形成的维生素 A 的常见膳食来源包括肝、各种奶制品(如牛奶、干酪、黄油和冰淇淋)和鱼(如鲱鱼、沙丁鱼、金枪鱼)。预先形成的维生素 A 的最丰富来源是鲨鱼肝油；海鱼(如鳕鱼和大比目鱼)肝油；以及海洋哺乳动物(如北极熊)肝油。虽然现在美国已很少食用。

维生素 A 原类胡萝卜素的常见膳食来源包括胡萝卜、黄色南瓜、深绿色叶菜、玉米、蕃茄、木瓜、和柑橘。水果和蔬菜的颜色并不一定是其中维生素 A 原浓度的指标；例如，蕃茄就特别富含蕃茄红素，而它并无营养活性，绿色叶菜则由于叶绿素的绿色掩盖了类胡萝卜素的黄色。

在美国，成年人维生素 A 摄入量的平均值和中位数分别约为 1 000mg 和 624mg 视黄醇当量(RE)[23]。在美国摄入的食物中约有 75%的 RE 是预先形成的维生素 A，25%是维生素 A 原类胡萝卜素。食物中类胡萝卜素的生物利用率差别很大，这与类胡萝卜素的特殊化学结构、所在食物的基质、食物的制做方法、储存方法、摄入量和膳食中脂肪存在的情况有关。但是，作为粗略的一般指导，多数国家和国际委员会已接收以下的传统数值，即在食物中 6μg 全反式 β-胡萝卜素，或 12μg 其他全反式维生素 A 原类胡萝卜素的营养作用相当于 1μg 视黄醇的作用。

现已不用国际单位(IU)表示维生素 A 的量，因为在对维生素 A 认识的历史发展过程中采用“单位”的结果使人迷惑。现在，1 IU 维生素 A(不是 β-胡萝卜素)等于 0.3μg 视黄醇。所以，成年男、女的 RDA 值分别是 3 333IU 和 2 667IU 预先形成的维生素 A。

除膳食来源之外，维生素 A 的市售补充剂已广

泛为美国人民所使用[44]。在大多数情况下，补充剂的摄入量是 5 000IU，即 RDA 中预先形成的维生素 A 量的 1.5 倍，但在保健食品商店中有含≥10 000IU 的维生素 A 补充剂。因而，几乎可以肯定有些人的摄入量很大，这是不需要的，而且，可能造成维生素 A 补充的中毒。

但另一方面，在社会经济状况较差的美国家庭中，用改良的相对剂量反应试验发现有相当数量的儿童和孕妇处于维生素 A 不足状态[45,46]。所以，虽然多数美国人摄入足够的维生素 A，但美国居民总的维生素 A 营养状况并未得到保证。

毒性

摄入大剂量维生素 A 可能引起毒性反应[47~49]。共有三类毒性反应：急性、慢性和致畸。急性毒性产生于一次或多次连续摄入大剂量的维生素 A，常常是大于成人推荐摄入量(RDI 或 RDA)的 100 倍，和儿童大于 RDI 的 20 倍。急性毒性的早期表现包括恶心、呕吐、头痛、眩晕、视觉模糊、肌肉失调和婴儿的囟门突起。这些表现常是短暂的，数日内即消失。当剂量极大时，在下一周接着进入第二期，其特征是嗜眠、不适、食欲消失、不爱活动、搔痒、鳞片样脱皮和反复呕吐[50]。如以致死剂量喂猴，其终末期的表现包括昏迷、惊厥、呼吸不正常，在 1～16 日内因呼吸衰竭或惊厥而死亡[50]。幼猴的 LD_{50}值(致使半数处理动物死亡的一次肌注剂量)是 168mg 视黄醇(560 000IU)/kg。只有一名体重 2.25kg 的 1 月龄男婴的病例，在 11 天内接受 1 000 000IU 维生素 A，即总剂量为 440 000IU/kg 后死亡[51]。但是，在急性期后给予较小剂量但仍属中毒剂量时，通常在几周内即可完全恢复。

慢性中毒比急性中毒常见，是由于在几周到几年之内反复服用过量维生素 A 所致，常为 RDI 或 RDA 的 10 倍以下。常见中毒表现包括头痛、脱发、唇裂、皮肤干燥和搔痒。肝大、骨和关节痛，还有许多其他主诉[47~49]。多数维生素 A 过多症病例发生在每日摄入 12 000～600 000IU(2 000～60 000IU/kg/d)的儿童和每日摄入 50 000～1 000 000IU(700～15 000IU/kg/d)的成人[47]。如前所述，慢性中毒的表现曾在极少数的儿童和成人中发现，他们可能每日摄入的量较低(即 6 000～53 000 IU，或 200～800IU/kg/d)[47]。这些维生素 A 不耐受的病例可能有遗传基础，虽然尚未确证其代谢缺陷。在停止服用后，多数病人可以完全恢复。但有一些病例发生肝、骨、视觉以及慢性肌肉和骨骼疼痛的永久损伤。

对胚胎吸收、流产、出生缺陷和子代永久性学习能力丧失是维生素 A 最严重的致畸作用。使动物产生永久性学习能力丧失的剂量比使大体表现出现异常所用的剂量要低[52]。一般而言，药物 Accutane(13-顺式视黄酸)和 etretinate(全反式视黄酸乙酯的芳香类似物)与人的畸胎牵连最多[49,53]。与全反式视黄酸相较，全反式视黄醇和 13-顺式视黄酸在一些怀孕动物模型中显示的毒性较低[52]。因为不同种属动物对类视黄醇致畸剂量的敏感性不一样，在不同种动物中，以某些剂量的毒性作用外推时要特别小心[54]。重要的是，高剂量的全反式视黄酰 β-葡糖苷酸和某些视黄酰胺对啮齿类动物即使有致畸性也是极低的[54,55]。

由于担心过量摄入维生素 A 可能引起出生缺陷，国际维生素 A 咨询小组(IVACG)推荐孕妇平均每日摄入 650RE[56]。IVACG 同意给孕妇每日补充 10 000IU 以预防因缺乏维生素 A 而导致胚胎异常，但仅限于那些普遍有维生素 A 缺乏的地区。畸胎学学会推荐育龄妇女对预先形成的维生素 A 的每日总摄入量(包括食物和补充剂)应限制在 8 000IU 以下。如服补充剂，则应是维生素 A 原类胡萝卜素[57]。一个负责营养补充剂工业的商业协会建议应将孕妇的补充剂限制在每日摄入 10 000IU 或以下[58]。于是，不同出发点的几个组织均建议在孕期内，预先形成的维生素 A 的每日最大摄入量是 10 000IU 以下。

摄取平衡膳食的健康人无须用补充剂。据此，美国营养学会、美国临床营养学会和美国营养师协会发表了一项正式的联合声明：营养良好的健康人不必补充维生素和矿物质，除非是在某些特殊情况下，例如，孕妇补充叶酸和铁及新生儿补充维生素 K[59]。

大量摄食食物中的类胡萝卜素也不致引起中毒，胡萝卜素过多症是一种类似黄胆的皮肤呈黄色的良性状况，伴有高浓度的血浆类胡萝卜素；发生于摄入大量胡萝卜素丰富的食物，诸如蕃茄汁、胡萝卜汁，或每日补充＞30mgβ-胡萝卜素[60]。唯一已知摄入类胡萝卜素的毒性表现是角黄素(canthaxanthin)视网膜病，可发生在长期每天给病人服用大剂量(50～100mg)β-胡萝卜素的 4，4′-二酮衍生物时[61]。

但是，在停止服用后，视网膜中的结晶角黄素包涵体可逐渐消失[61]。

无论是有或是没有维生素 A 活性的类胡萝卜素（如叶黄素和蕃茄红素），都有一个与转变成维生素 A 无关的作用，即它可能减少氧化应激和预防某些慢性疾病[4,5,62]。至于摄入的类胡萝卜素能在何种程度上影响人的慢性疾病的发生，尚不清楚。

小结

不论是以预先形成的维生素 A 形式，或是以维生素 A 原类胡萝卜素的形式摄入维生素 A，对于视觉、细胞分化和胚胎发育都是必需的，但需要量甚少。维生素 A 的消化与吸收与脂质的吸收密切相关。在正常情况下，维生素 A 以酯的形式存于肝中，并以多种特殊的类视黄醇结合蛋白形式存在血浆中、细胞间隙和细胞内。在一些组织中形成具有生物活性的、水溶性的类视黄醇 β-葡糖苷酸，在细胞核中的视黄酸受体则起转录调节蛋白的作用。

已制定了两层或三层的推荐膳食摄入量系统。其优点是对不同营养状况者的必需摄入量都有了明确的规定，其缺点则是这些更复杂的推荐量表格易使外行人感到迷惑。

虽然含有维生素 A 和维生素 A 原类胡萝卜素的食物到处都有，且常是价廉易得，但是许多社会阶层的学龄前儿童不吃，主要是由于文化背景和不喜欢。虽然世界上急性维生素 A 缺乏在临床上已不太常见，但是维生素 A 不足（边缘状态）致使死亡率和一些严重疾病增加的情况仍在困扰着包括美国儿童在内的亿万儿童。一些新的诊断维生素 A 缺乏边缘状态的方法已经建立，其中，改进的相对剂量反应试验的使用逐渐增多。

过量摄入维生素 A 能致若干形式的中毒，最严重的是出生缺陷但大多数的类胡萝卜素不致中毒。虽然已知能够导致流产或出生缺陷的维生素 A 的剂量相当高，但与类视黄醇药物不一样，尚不能确定维生素 A 的中毒剂量。除非十分需要补充维生素 A，育龄妇女必须谨慎使用。的确，孕妇应当优先选择含类胡萝卜素丰富的食物。

致谢。本工作得到以下研究基金的资助：NIH［OK39733］、USDA［NRICGP 94-37200-0490］和 ISU/CDFIN/CSRS 94-34115-0269 和 W. S. Martin Fund。本文在“Iowa 农业与家政试验站［Ames，IA］”发表（J-16397 号），［项目号 3035］。

参考文献

1. Hicks RJ (1867) Night blindness in the Confederate army. Richmond Med J 3:34–38
2. Moore T (1957) Vitamin A. Elsevier, Amsterdam
3. American Institute of Nutrition (1990) Nomenclature policy: generic descriptors and trivial names for vitamins and related compounds. J Nutr 120:12–19
4. Canfield LM, Krinsky NI, Olson JA, eds (1994) Carotenoids in human health. Ann NY Acad Sci 691:1–300
5. Britton G, ed (1994) Tenth international symposium on carotenoids. Pure Appl Chem 66:931–1076
6. Furr HC, Barua AB, Olson JA (1994) Analytic methods. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine. 2nd ed. Raven Press, New York, pp 179–209
7. Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H, eds (1994) Carotenoids, vol. 1A and 1B. Birkhauser Verlag, Basel, pp 390, 420
8. Barua AB, Kostic D, Olson JA (1993) Simplified procedures for the extraction and simultaneous HPLC analysis of retinol, tocopherols and carotenoids in human serum. J Chromatogr 617:257–264.
9. Novotny JA, Dueker SR, Zech L, Clifford A (1995) Compartmental analysis of the dynamics of β-carotene metabolism in an adult volunteer. J Lipid Res 36:1825–1838
10. Parker RS, Swanson JE, Marmor B, et al (1993) Study of β-carotene metabolism in humans using ^{13}C-β-carotene and high-precision isotope ratio mass spectrometry. Ann NY Acad Sci 671:86–95
11. Underwood BA, Olson JA (eds) (1993) A brief guide to current methods of assessing vitamin A status. International Vitamin A Consultative Group, International Life Science Institute, Washington, DC, pp 1–37
12. Ong DE (1994) Absorption of vitamin A. In Blomhoff R (ed), Vitamin A in health and disease. Marcel Dekker, New York, pp 37–72
13. Brubacher G, Weiser H (1985) The vitamin A activity of beta-carotene. Int J Vitam Nutr Res 55:5–15
14. Olson JA (1994) Absorption, transport and metabolism of carotenoids in humans. Pure Appl Chem 66:1011–1016
15. Devery J, Milborrow BV (1994) β-Carotene-15,15'-dioxygenase (EC 1.13.11.21): isolation, reaction mechanism and an improved assay procedure. Br J Nutr 72:397–414
16. Krinsky NI, Wang X-D, Tang G, Russell RM (1993) Mechanism of carotenoid cleavage to retinoids. Ann NY Acad Sci 691:167–176
17. Nagao A, Olson JA (1994) Enzymatic formation of 9-*cis*, 13-*cis*, and all-*trans* retinals from isomers of β-carotene. FASEB J 8:968–973
18. Wang X-D, Krinsky NI, Benotti PN, Russell RM (1994) Biosynthesis of 9-*cis* retinoic acid from 9-*cis* β-carotene in human intestinal mucosa in vitro. Arch Biochem Biophys 313:150–155
19. Ong D, Newcomer ME, Chytil F (1994) Cellular retinoid-binding proteins. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine. 2nd ed. Raven Press, New York, pp 283–317
20. Olson JA (1994) Vitamin A, retinoids and carotenoids. In Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Modern nutrition in health and disease, 8th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 287–307

21. Blaner WS, Olson JA (1994) Retinol and retinoic acid metabolism. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine, 2nd ed. Raven Press, New York, pp 229–255
22. Sauberlich HE, Hodges RE, Wallace DL (1974) Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labelled retinol. Vitam Horm 32:251–275
23. Olson JA (1987) Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin A in humans. Am J Clin Nutr 45:704–716
24. Goodman DS (1984) Plasma retinol-binding protein. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids, vol 2. Academic Press, Orlando, pp 41–88
25. Green MH, Green JB, Berg T, et al (1993) Vitamin A metabolism in rat liver: a kinetic model. Am J Physiol 264:G509–G521
26. Soprano DR, Blaner WS (1994) Plasma retinol-binding protein. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine, 2nd ed. Raven Press, New York, pp 257–281
27. Stephenson CB, Alvarez JO, Kohatsu J, et al (1994) Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. Am J Clin Nutr 60:388–392
28. Saari JC (1994) Retinoids in photosensitive systems. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine, 2nd ed. Raven Press, New York, pp 351–385
29. Miller DA, De Luca HF (1985) Activation of retinoic acid by coenzyme A for the formation of ethyl retinoate. Proc Natl Acad Sci (USA) 82:6419–6422
30. Ross AC, Hämmerling UG (1994) Retinoids and the immune system. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine, 2nd ed. Raven Press, New York, pp 521–543
31. Rando RR (1994) Isomerization reactions of retinoids in the visual system. Pure Appl Chem 66:989–994
32. Banaszak L, Winter N, Xu Z, et al (1993) Lipid binding proteins: a family of fatty acid and retinoid transport proteins. Adv Protein Chem 45:89–149
33. Mangelsdorf DJ, Umesono K, Evans RM (1994) The retinoid receptors. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine, 2nd ed. Raven Press, New York, pp 319–349
34. Takahashi N, Breitman TR (1994) Induction of differentiation and covalent binding to proteins by the synthetic retinoids Ch55 and Am 80. Arch Biochem Biophys 314:82–89
35. Hofmann C, Eichele G (1994) Retinoids in development. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine, 2nd ed. Raven Press, New York, pp 387–441
36. Underwood BA (1994) Vitamin A in human nutrition: public health considerations. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine, 2nd ed. Raven Press, New York, pp 211–227
37. Beaton GH, Martorell R, L'Abbé KA, et al (1992) Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries. Report to the Canadian Agency for International Development, University of Toronto, Toronto, Canada
38. Dueker SR, Jones AD, Clifford AJ (1994) Stable isotope methods for the study of β-carotene d_8 metabolism in humans utilizing tandem mass spectrometry and high performance liquid chromatography. Anal Chem 66:4177–4185
39. Olson JA (1995) Biochemistry of vitamin A and carotenoids. In Sommer A, West KP Jr (eds), Vitamin A deficiency: health, survival and vision. Oxford University Press, Oxford UK, in press
40. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (1989) Requirements of Vitamin A, iron, folate, and vitamin B_{12}. Report of a joint FAO/WHO Expert Committee. FAO Food and Nutrition Series 23, FAO, Rome, pp 1–107
41. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington DC, pp 1–284
42. Department of Health (1991) Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report No. 41 on health and social subjects. HMSO, London, pp 1–210
43. Olson JA (1989) Upper limits of vitamin A in infant formulas, with some comments on vitamin K. Am J Clin Nutr 119:1820–1824
44. Stewart ML, McDonald JL, Levy AS, et al (1985) Vitamin/mineral supplement use: a telephone survey of adults in the United States. J Am Diet Assoc 85:1585–1590
45. Duitsman PK, Cook LR, Tanumihardjo SA, Olson JA (1995) Vitamin A inadequacy in socioeconomically disadvantaged pregnant Iowan women as assessed by the modified relative dose response (MRDR) test. Nutr Res 15:1263–1276
46. Spannaus-Martin DJ, Tanumihardjo S, Cook L, Olson JA (1994) The vitamin A statuses of young children of several ethnic groups in a socioeconomically disadvantaged urban population. FASEB J 8:A940
47. Bauernfeind JC (1980) The safe use of vitamin A. International Vitamin A Consultative Group, Nutrition Foundation, Washington DC
48. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MV, et al (1990) Evaluation of vitamin A toxicity. Am J Clin Nutr 52:183–202
49. Armstrong RB, Ashenfelter KO, Eckhoff C, et al (1994) General and reproductive toxicology of retinoids. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds), The retinoids: biology, chemistry, and medicine, 2nd ed. Raven Press, New York, pp 545–572
50. Macapinlac MP, Olson JA (1981) A lethal hypervitaminosis A syndrome in young monkeys following a single intramuscular dose of a water-miscible preparation containing vitamins A, D_2 and E. Int J Vitam Nutr Res 51:331–341
51. Bush ME, Dahms BB (1984) Fatal hypervitaminosis in a neonate. Arch Pathol Lab Med 108:838–842
52. Adams J (1993) Structure-activity and dose-response relationships in the neural and behavioral teratogenesis of retinoids. Neurotoxicol Teratol 15:193–202
53. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al (1985) Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med 313:837–841
54. Howard WB, Willhite CC (1986) Toxicity of retinoids in humans and animals. J Toxicol Toxin Rev 5:55–94
55. Gunning DB, Barua AB, Olson JA (1993) Comparative teratogenicity and metabolism of all-*trans* retinoic acid, all-*trans* retinoyl β-glucose, and all-*trans* β-glucuronide in pregnant Sprague-Dawley rats. Teratology 47:29–36
56. Underwood BA (1986) The safe use of vitamin A by women during the reproductive years. International Vitamin A Consultative Group, ILSI-Nutrition Foundation, Washington DC
57. Teratology Society (1987) Recommendations for vitamin A use during pregnancy [position paper]. Teratology 35:269–275
58. Council for Responsible Nutrition (1986) Safety of vitamins and minerals: a summary of findings of key reviews. Council for Responsible Nutrition, Washington, DC
59. American Institute of Nutrition, American Society of Clinical Nutrition, American Dietetic Association (1987) Joint

cal Nutrition, American Dietetic Association (1987) Joint statement on vitamin and mineral supplements. J Nutr 117:1649
60. Micozzi MS, Brown ED, Taylor PR, Wolfe E (1988) Carotenodermia in men with elevated carotenoid intake from foods and β-carotene supplements. Am J Clin Nutr 48:1061–1064
61. Weber U, Goerz G, Baseler H, Michaelis L (1992) Canthaxanthin retinopathy: follow-up of over 6 years. Klin Monatsbl Augenheilkd 201:174–177
62. Bendich A, Olson JA (1989) Biological actions of carotenoids. FASEB J 3:1927–1932

第 12 章

维生素 D

Anthony W. Norman

维生素 D 是维持高等动物生命所必需的营养素。它是钙代谢最重要的生物调节因子之一。同两种肽类激素(甲状旁腺激素和降钙素)一样，维生素 D 一直被认为每时每刻都在参与体内钙和矿物质平衡的调节。现在已知这些重要的生物学效应是由于维生素 D 的一系列代谢产物的作用所致。其中称之为 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ 的代谢物，被认为起一种类固醇激素的作用；因此，维生素 D 的大量生物学效应，实际上是通过它的化学信使 $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 而发挥作用的。

自 20 世纪 80 年代以来，人们开始逐渐认识到 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ 不仅仅与组织矿物质代谢有关，而且在组织中发挥多方面的重要作用；例如，血液生成系统影响，细胞分化和增殖(包括与癌细胞相互作用)，以及参与胰岛素的分泌过程。本章的目的是简略地回顾目前对这种重要营养物质维生素 D 的了解，和它的代谢物激素 $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 介导的生物学效应及其机制。对此感兴趣的读者可参考最近其它综述提出的多种不同观点和前景[1~4]。

人类很早以前就知道现在被我们称为维生素 D 的物质[5]。十七世纪时 Daniel Whistler 医生(1645)和 Francis Glisson(1650)教授[4]首先科学地描述了维生素 D 缺乏症，即佝偻病。随着营养学作为一门实验科学的发展和认识到维生素的存在，在了解佝偻病的致病因素方面有了重大突破。鉴于维生素 D 的生物学活性形式是一种类固醇激素，由于一个历史的偶然事件，使维生素 D 确定为一种维生素具有讽刺意味。1919～1920 年，Edward Mellanby 爵士[6]把狗养在室内(没有阳光和紫外线)，设计出一种膳食，使他明确地确定佝偻病是由于膳食中缺乏某种微量成分所致。他在 1921 年写道“脂肪在佝偻病中的作用是由于它们含有一种维生素或一种可能与脂溶性维生素相同的食物因子”。他并且提出鱼肝油是一种极好的抗佝偻病因子。在此之后不久，McCollum 和他的同事们[7]观察到，把氧气吹入一种“脂溶性维生素”制剂时，能区分开维生素 A(失活)和维生素 D(活性保留)。1923 年，Goldblatt 和 Soames[8]明确证实，当皮肤中的一种维生素 D 前体(7-脱氢胆固醇)被阳光或紫外线照射时，就产生一种相当于脂溶性维生素的物质，Hess 和 Weinstock[9]证实了“光等于维生素 D”的说法。他们将切除的一小块皮肤用紫外线照射后喂给有佝偻病的大鼠，这种被照射的皮肤对佝偻病有绝对的预防作用，而未被照射的皮肤则无任何预防作用。很明显，这些动物机体内有产生适量“脂溶性维生素”的内源性机制，表明它不是一种必需的微量膳食成分。然而，由于营养科学的迅速发展，发现了水溶性和脂溶性类维生素，于是很快将这种抗佝偻病因子确定作为一种维生素。

本世纪 30 年代，德国 Gottingen 大学的Windaus 教授在实验室中确定了维生素 D 的化学结构。1932 年搞清了经紫外线照射麦角类固醇产生的维生素 D_2 的化学特性[10]。直到 1936 年，证明维生素 D_3 是由 7-脱氢胆固醇经紫外线照射产生时，才搞清其化学特性[11]。几乎同时，证明了鱼肝油中不可捉摸的抗佝偻病成分与新搞清特性的维生素 D_3 相同[12]。这些结果清楚地证明这种抗佝偻病物质维生素 D 在化学结构上是一种类固醇，更确切地说是一种裂环类固醇(将在下节中提到)。

维生素 D 的化学特性

图 1 列出了维生素 D_2(麦角钙化醇)和维生素 D_3(胆钙化醇)及其维生素原的结构。(关于维生素 D 构型的讨论见图 1 的图例)。维生素 D 是一族 A、B、C、

和 D 环结构相同但侧链不同的分子的总称。A、B、C、D 环的结构来源于类固醇的环戊氢烯菲环结构[18]。在专业上，类固醇维生素 D 应属于开环类固醇，即其中一个环是断开的，在维生素 D 中，B 环的 9，10 位碳-碳键是断开的，正式命名中指明含有“9，10-断链”。

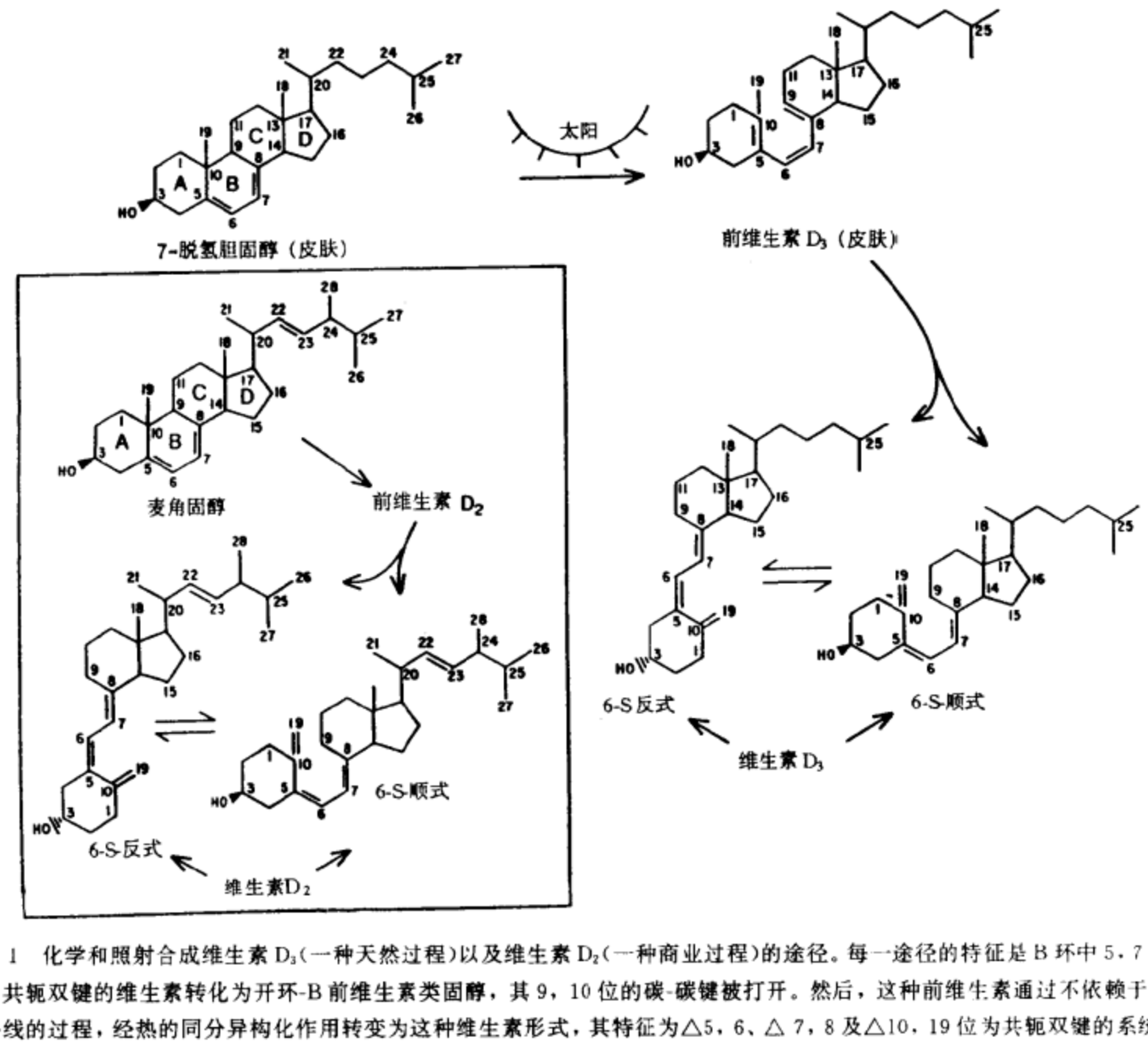


图 1　化学和照射合成维生素 D_3（一种天然过程）以及维生素 D_2（一种商业过程）的途径。每一途径的特征是 B 环中 5，7 位为共轭双键的维生素转化为开环-B 前维生素类固醇，其 9，10 位的碳-碳键被打开。然后，这种前维生素通过不依赖于紫外线的过程，经热的同分异构化作用转变为这种维生素形式，其特征为△5，6、△ 7，8 及△10，19 位为共轭双键的系统。在溶液中以及在生物系统中，由于 B 环中 6，7 位碳-碳单键的旋转，维生素 D 可有多种构型。维生素 D_3 和维生素 D_2 表现为 6-S-顺式（类固醇形式）构型及 6-S-反式（延伸形式）构型。这两种构型间互相快速平衡。由于侧链[13]和 A 环[14]构型的灵活性，还可以产生多种其它构型。目前正在进行多项研究以了解在维生素 D 内分泌系统中的结构与功能关系，及它们与开发新药的关系[15~17]。感兴趣的读者可参阅所引用的参考文献以得到更详细的信息。

维生素 D（同义词为钙化醇）的命名是根据理论化学和应用化学国际联盟的修正原则命名的[19]。由于维生素 D 来源于一种类固醇，结构中保留了其母体化合物胆固醇的编号（见图 1）。不对称中心根据 RS 标志命名[18]；双键的构型以 E 表示反式，Z 表示顺式。因此，维生素 D_3 的正式命名是 9，10-断链（5Z，7E）-5，7，10(19)，22-胆甾三烯（cholestatriene）-3β-醇，而维生素 D_2 的命名是 9，10-断链-（5Z，7E）-5，7，10(10)，22-麦角甾四烯（ergostatetraene）-3β-醇。

在阳光或紫外光照下，存在于大多数高级动物的表皮或皮肤组织中的前体，类固醇 7-脱氢胆固醇，可经过光化学反应转化成维生素 D_3。维生素 D 前体主要结构上的先决条件是类固醇的 B 环中 5-7 位为双键系统（见图 1）。在这个特定位置分子的共轭双键能吸收紫外光区某些波长的光量子；大多数地域的自然阳光可提供这种波长的紫外线。光照启动了一系列复杂的转化过程（部分总结于图 1），最终形成维生素 D_3。只要动物或人经常接受日照，维生素 D_3 就

能内源生成，而不需要由膳食提供；认识到这点是很重要的。

维生素 D_2 是一种完全合成的形式，由植物固醇麦角固醇通过辐照产生。历史上，在 1940～1960 年间，维生素 D_2 用于补充食物，以提供维生素 D 活性。

生理学和生化学特性

维生素 D 内分泌系统 直到 20 世纪 60 年代有了高比活性的放射性维生素 D，人们才有可能详细研究脂溶性维生素 D 的生物化学作用方式[20]。通过几个实验室的努力，研究出一种可用于描述维生素 D_3 的生物学作用机制的新模式[21]。其概念是根据维生素 D 的结构和作用方式与经典的类固醇激素（如醛固酮、睾酮、雌激素、皮质醇及蜕皮固酮）类似[22,23]。

如图 2 所述，目前已确认存在维生素 D 内分泌系统[15,24～26]。这一系统主要包括：(a)在皮肤中，7-脱氢胆固醇经光转换成维生素 D_3 或由膳食摄入维生素 D_3；(b)维生素 D_3 在肝脏中被代谢成 25(OH)D_3，这是在血液循环中维生素 D 的主要形式；(c)肾脏起内分泌腺的功能，将 25(OH)D_3 转变为二种主要的二羟基代谢物，即 1α,25(OH)$_2D_3$ 和 24R，25(OH)$_2D_3$；(d)通过系统转运将这两种代谢物送到到远端靶器官；(e)两种二羟基代谢物，特别是 1α,25(OH)$_2D_3$，与靶器官的核受体或膜受体结合，接着发生相应的生物学效应。维生素 D 内分泌系统运行中的另一个关键成分是血浆中的维生素 D 结合蛋白，它携带维生素 D 及所有维生素 D 代谢产物到达各种靶器官[15,27]。

维生素 D 内分泌系统

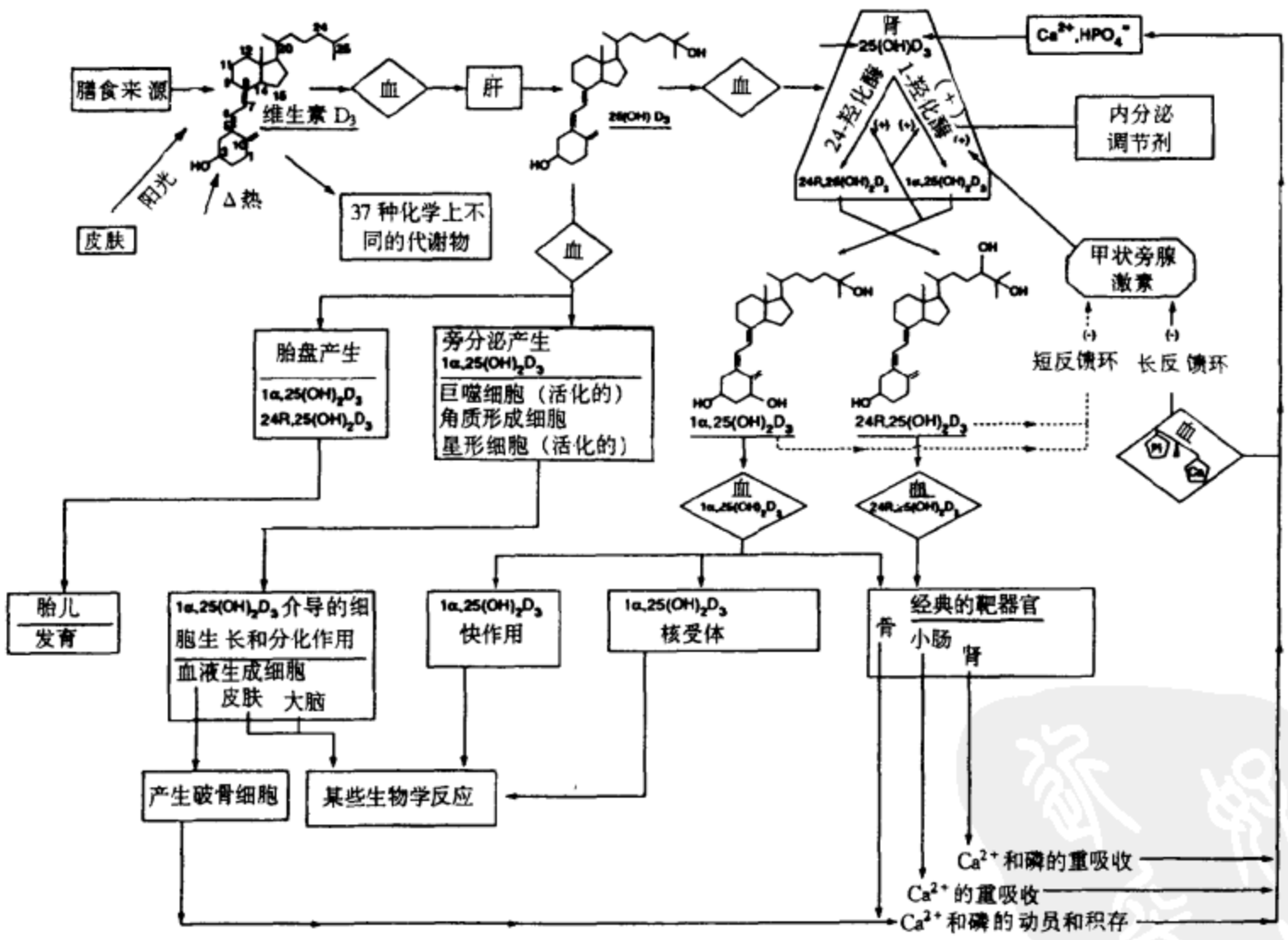


图 2 维生素 D 内分泌系统总结。在这个系统中，无生物学活性的维生素 D_3 首先在肝脏激活；然后在肾脏转变为激素 1α,25(OH)$_2D_3$和 24R，25(OH)$_2D_3$。表 1 列举了具有 1α，25(OH)$_2D_3$ 核受体(nVDR)的组织和参与 1α，25(OH)$_2D_3$ 快反应和膜起动信号转导途径的组织(见图 3)。Pi 表示无机磷。

在过去的 25 年间，研究重点主要集中在了解 1α，25(OH)$_2$D$_3$ 是如何产生生物学反应的，而对 24R,25(OH)$_2$D$_3$ 生物学作用的研究则比较少。然而，有证据表明 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 与 24R,25(OH)$_2$D$_3$ 两者同时存在，才能产生母体维生素 D$_3$ 的全部生物学反应[28~30]，但本章其余部分的重点是讨论维生素 D 和 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 的营养功能与生物学作用。

维生素 D 的代谢

维生素 D$_3$ 实际上是一种激素原，其本身并没有任何内在的生物学活性。只有首先在肝脏代谢成 25(OH)D$_3$，然后在肾脏转化为 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 及 24R,25(OH)$_2$D$_3$ 才生成具有生物活性的分子。总起来已分离出 37 种维生素 D 代谢产物，并且已搞清楚其化学特性[31,32]。

肾脏中的关键酶，如 25(OH)D$_3$ 1-脱氢酶和 25(OH)$_2$D$_3$-24-1 脱氢酶，还有肝脏中的维生素 D$_3$-25-脱氢酶[33]，都是细胞色素 P-450 混和功能氧化酶。这两种肾酶都位于肾近曲小管的线粒体中。混合功能氧化酶以分子氧(而不是以水)作为氧源。线粒体混合功能氧化酶是线粒体膜的主要组分，由三种蛋白质组成：肾的氧还蛋白还原酶、肾的铁氧还蛋白及细胞色素 P-450[34]。

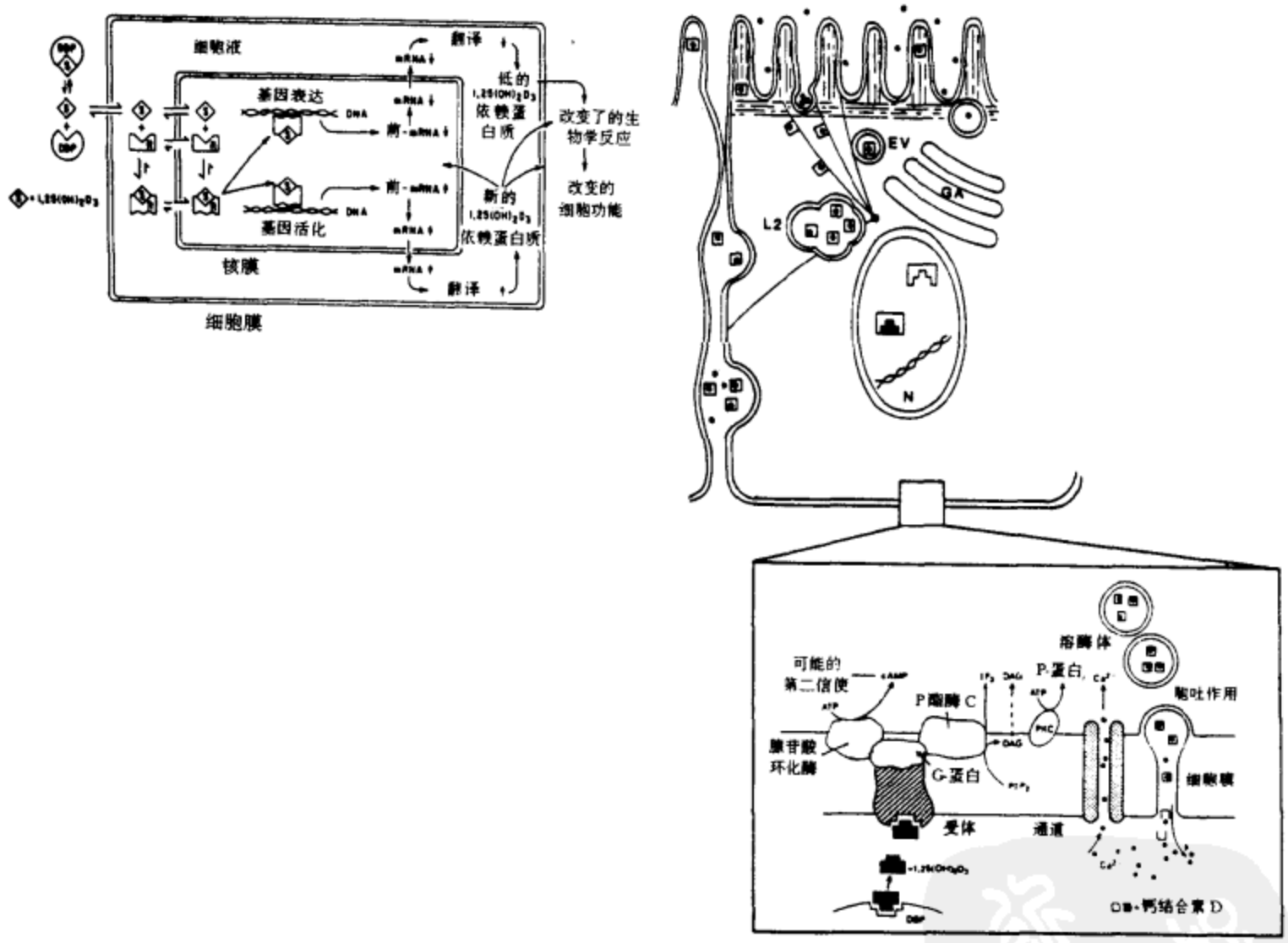


图 3　A(上)：类固醇激素 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 在基因转录调节方面的作用机制模型[37]。DBP，血清维生素 D 结合蛋白；S，1α,25(OH)$_2$D$_3$类固醇；R，1α,25(OH)$_2$D$_3$ 的受体；P，磷酸化作用；F，转录因子；DNA，脱氧核糖核酸；mRNA，信使核糖核酸；POL Ⅱ，RNA 聚合酶Ⅱ。B(右)：在肠的 Ca^{2+} 吸收过程中，1α,25(OH)$_2$D$_3$ 参与膜活动信号转导途径的模式图解。囊泡 Ca^{2+} 转运的通常模型包括，刷状缘膜含 Ca^{2+} 的细胞内囊泡的形成[38]，细胞内囊泡与溶酶体的融合，溶酶体沿微管的移动，及通过溶酶体与肠细胞的基底侧膜融合，使 Ca^{2+} 通过细胞外突作用排出[38]。1α,25(OH)$_2$D$_3$ 与膜受体结合导致几种第二信使含量增加，包括 IP$_3$，cAMP 或细胞内 Ca^{2+}，及蛋白激酶C 的激活，其中之一或多种可能导致 Ca^{2+} 通道的短暂开放。然后 Ca^{2+} 浓度增加可能导致溶酶体囊泡的胞吐作用。EV，细胞内囊泡；L2，次级溶酶体；N，细胞核；GA，高尔基器。

机体主要通过严格控制肾脏 1α-羟化酶的活性　来调控维生素 D 内分泌系统。以这种方式，可以根据

机体钙及其它内分泌的需要来调节 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 激素的合成。主要的调节因子是 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 本身、甲状旁腺激素及血清钙[31,35]和磷[36]的浓度。也许动物的维生素 D 营养状态是 1-羟化酶活性最重要的决定因素[35]。当血液循环中 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 浓度降低时，肾脏合成 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 的量增加；当血液中 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 浓度增高时，肾脏合成 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 量很快减少。

1α,25(OH)$_2$D$_3$ 的作用机制

目前认为开链类固醇 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 通过两种途径启动生物学反应：即调节基因转录以及一种能快速导致生物反应的独立信息转导途径。图 3 是这些作用的图解模式。表 1 的左半部分总结了约 30 个已经证明具有调节基因转录作用的维生素 D 核受体的靶器官[39~41]。表 1 的右半部分总结了已报道具有 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 介导的快速生物学作用的组织。在大多数情况下，这些反应速度很快，以致于很难用基因转录的调节作用来解释。这些快速反应包括：转钙加速(transcaltalchia)或由 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 刺激肠道加快吸收钙[42~45]、电压闸的 Ca^{2+} 通道开放[16]、成骨细胞 ROS17/2.8的快速摄取$^{45}Ca^{2+}$[45~48]、肠[49]和肝脏[50]的磷脂代谢，以及肌细胞中的各种反应[51]。

已知 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 对基因转录的调节受这种配体与核受体蛋白(nVDR)相互作用的介导[37,41,52]。如前所述，机体中有 30 种以上不同类型细胞中都含有 nVDR(见表 1)。此外，已知 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 和 nVDR 可调节 40 多种不同蛋白质的转录[41]。已有一些出色的文章论述了当前人们对 nVDR 如何调节基因转录的了解[40,52,53]。

1α,25(OH)$_2$D$_3$ 介导的快速反应据推测是通过 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 与位于细胞外膜上一种蛋白质受体的相互作用所介导的[54,55]，这种受体称为 mVDR。据认为，mVDR 参与电压闸的钙离子通道的开放或蛋白激酶 C 的活化或两者都有[56,57]。对 nVDR 和 mVDR 的配体结合的亲和性已有许多研究[15,58,59]。一个主要的问题是 6，7 位碳-碳单键的旋转位可能是 6-S-顺式或 6-S-反式位置(见图 1 的图例)。据悉，每一受体对构象灵活的 1α,25(OH)$_2$D$_3$(作为一种激动剂)的形状都有其特殊亲和性[60]。

表 1 含 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 核受体(nVDR)的组织定位及具有“快速反应”或膜启动的生物学反应的组织

1α,25(OH)$_2$D$_3$ 核受体的组织分布			对 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 快速反应的分布	
			组织	反应
脂肪	肠	垂体	肠	对钙的快速吸收
肾上腺	肾	胎盘	成骨细胞	钙离子通道开放
骨骼	肝(胎儿)	前列腺	破骨细胞	钙离子通道开放
骨髓	肺	视网膜	肝	脂质代谢
脑	心肌	皮肤	肌肉	多种反应
乳房	肌肉，胚胎	胃		
癌细胞(许多种)	平滑肌	睾丸		
软骨	成骨细胞	胸腺		
结肠	卵巢	甲状腺		
蛋壳腺	胰腺β细胞	子宫		
附睾	甲状旁腺	卵黄囊(鸟)		
毛囊	腮腺			

营养方面

推荐的膳食供给量(RDA) 世界卫生组织(WHO)负责规定维生素 D$_3$ 的“国际单位”，并于 1950 年颁布了最新定义为“国际标准维生素 D$_3$ 结晶制品 0.025μg 的活性为一个国际单位(IU)的维生素 D”[4]。于是，1.0IU 的维生素 D$_3$ 为 0.025μg，相当于 65.0pmol。随着发现维生素 D$_3$ 代谢成为其它活性的开链类固醇，尤其是 1α,25(OH)$_2$D$_3$，建议 1.0IU 的 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 按照相当于母体维生素 D$_3$ 的克分子计算。因此，在实际应用中，1.0IU 的 1α,25(OH)$_2$D$_3$相当于 65pmol[61]。

健康成人对维生素 D 的需要量尚未确定。因为

维生素 D_3 可由皮肤经日照产生，只要人类能接受足量的日照，就不需提供维生素 D。然而，在缺乏日照时，维生素 D 就成为一种重要的营养素。已知有相当比例的美国人受日照不足，尤其在冬季[62,63]，很可能在这些时期应当定期通过膳食提供维生素 D_3。除了地理上的和季节因素外，空气污染也可能阻碍日光中的紫外线。人们日常穿衣服、住在高楼林立阻碍日光达到地面的市区、生活在室内、使用人工合成的太阳屏阻碍紫外线、居住在日照不足的地区等，这些都影响皮肤生物合成足够量的维生素 D_3[64]。在某些极端条件下，维生素 D 则成为一种真正的维生素，必须经常由膳食供给。

由于机体可内源性产生维生素 D_3，并且这种维生素在脊椎动物组织中的存储时间很长，所以很难精确地测定这种开链类固醇的每日最低需要量。同时，已知维生素 D 的需要量取决于膳食中的钙、磷浓度、个体生长发育的生理阶段、年龄、性别、日照程度、以及皮肤的色素沉着量[65]。

由美国国家研究委员会生命科学委员会的食物与营养分委员会于 1989 年推荐的维生素 D 的当前供给量(RDA)，超过 24 岁的成人为 200IU/d(5μg/d)[66]。还制定了其它生理状况下维生素 D 的 RDA[66]。各年龄孕妇、乳母为 400IU/(10μg/d)，反映其钙的需要量较高。从出生到 6 个月婴儿的 RDA 为 300IU(7.5μg/d)。最后，大于 6 个月儿童到 24 岁成人的 RDA 是 400 IU(10μg/d)。

在美国，人们很容易通过膳食和偶尔的日照获得足够的维生素 D。然而，在世界上的某些地区，由于食物通常不强化维生素 D，而且一年中有些时期日照不足，人们很难获得足够量的维生素 D。结果这些国家佝偻病的发病率高于美国。

食物来源　动物性食品是非强化食品中天然维生素 D 的主要来源。咸水鱼，如鲱鱼、鲑鱼、沙丁鱼及鱼肝油等都是维生素 D_3 的良好来源。从鸡蛋、小牛肉、牛肉、黄油和植物油中也可获得少量维生素 D_3，而植物性食物的水果和坚果类含维生素 D 极少。在美国，人工强化维生素 D 的食品，如牛奶(鲜奶和蒸发奶)、人造黄油和黄油、谷类和巧克力混合品，有助于满足 RDA[67]。

过量和毒性

维生素 D　通常膳食来源的维生素 D 一般不会过量，因此关于维生素 D 中毒的报道罕见。然而，摄入过量维生素补充剂的人有发生维生素 D 中毒的可能性。最近，有一个因喝强化过量维生素 D_3 的牛奶而发生维生素 D 中毒的报告[68]。维生素 D 中毒症状包括：高血钙症、高尿钙症、厌食、恶心、呕吐、口渴、多尿、肌肉乏力、关节疼痛、弥散性骨质脱矿化以及一般定向力障碍等。如果不检查，最终会导致死亡。

摄入过量维生素 D_3 而导致中毒的生物学基础被认为是肝脏无限制地将维生素 D_3 转变为 25(OH)D_3，这是一个基本上不受调控的代谢步骤[69]。据认为，维生素 D 中毒是血浆 25(OH)D 水平升高而不是血浆 1α，25$(OH)_2D_3$ 水平升高的结果[70]。已经证明维生素 D 中毒病人血浆的 25(OH)D 水平是正常人的 15 倍，而他们的 1α，25$(OH)_2D_3$ 水平并无明显改变[70]。现已证明高浓度的 25(OH)D_3 在 nVDR 水平有类似 1α，25$(OH)_2D_3$ 的作用[71]，这可能导致大量刺激肠道中钙的吸收和骨钙的重吸收，最终导致软组织钙化和肾结石[72]。

表 2　维生素 D 代谢物的药物形式

化合物名称	商品名	药厂	每日有效剂量*(μg)	批准用途
二羟速固醇	Hytakerol	Winthrop	200～1000	RO
25(OH)-5，6-反-D_3	Deklamin	Hoechst	50～600	RO
25(OH)-5，6-反-D_3		罗素-优克莱夫(Roussell-UCLAF，法国)	50～600	RO
25(OH)D_3	Calderol	Organon(美国)	50～500	RO
25(OH)D_3	Dedrogyl	罗素-优克莱夫(Roussell-UCLAF，法国)	50～500	RO
1α-OH-D_3	One-alpha	Leo(丹麦)	1～2	RO
1α-OH-D_3	Alpha-D_3	Teva(以色列)	0.25～1.0	RO
1α-OH-D_3	Onealfa	Teijin Ltd.(日本)	0.25～1.0	RO、O

续表

化合物名称	商品名	药厂	每日有效剂量*(μg)	批准用途
1α-OH-D_3	Onealfa	Ilsung Corp.(韩国)	0.25～1.0	RO、O
1α-OH-D_3	Onealfa	Chugai(日本)	0.25～1.0	RO、O
1α,25$(OH)_2D_3$	Rocal-trol[b]	罗氏(Hoffmann-La Roche)实验室	0.5～1.0	RO、HP、O[b]
1α,25$(OH)_2D_3$	Calcijex	亚培(Abbott)实验室	0.5(iv)	HC
1α,24S$(OH)_2$-22-烯-26,27-脱羟维生素 D_3	Dovonex	Leo(丹麦)	40～80(外用)	P
1α,24$(OH)_2D_3$	Bonalfa	Teijin Ltd.(日本)	40～80(外用)	P

激素型的维生素 D_3 药物。维生素 D 类似物的主要批准用途如下：RO＝肾性骨营养不良；O＝绝经后骨质疏松；HP＝有低钙血症的病人，常见于甲状旁腺机能过低、假性甲状旁腺机能过低、或手术后甲状旁腺机能过低者；HC＝低钙血症(常见于肾性骨营养不良的透析病人)；P－牛皮癣。

a 除注明外均为口服。

b 美国 FDA 未批准应用 Rocaltrol 治疗骨质疏松，可是在阿根廷、澳大利亚、奥地利、捷克、哥伦比亚、印度、爱尔兰、意大利、日本、马来西亚、墨西哥、新西兰、秘鲁、菲律宾、韩国、南非、瑞士、土耳其及英国等国家已批准使用。

1α，25$(OH)_2D_3$ 的药物形式 当人体摄入药物形式的 1α，25$(OH)_2D_3$ 时，由于能有效地绕过维生素 D 内分泌系统的严格生理调控点，即肾脏 25$(OH)D_3$-1-羟化酶的作用，而发生维生素D 中毒(如出现高血钙症和软组织钙化)的可能性要高得多，表 2 列举了1α，25$(OH)_2D_3$的药物形式，这些药物目前用于治疗某些严重疾病(如甲状旁腺功能低下、抗维生素 D 性佝偻病、肾性骨营养不良、骨质疏松和牛皮癣)。

人类的维生素 D 相关疾病

图 4 以图解形式列举了维生素D 通过其内分泌系统的代谢过程，列举了在不同代谢或调节步骤下相应部位的主要疾病。在概念上，人类的与维生素 D 相关的临床疾病被认为是由于以下因素所致：(a)维生素 D 利用率的改变；(b)维生素 D_3 转变为25$(OH)D_3$的改变；(c) 25$(OH)D_3$ 转变为 1α，25$(OH)_2D_3$ 或 24R，25$(OH)_2D_3$或两者同时改变；(d)终端器官对 1α，25$(OH)_2D_3$，也许还有24R，25$(OH)_2D_3$反应的改变；(e)其它一些与维生素 D 关系不明的情况。因此，临床医师、营养学家和生化学家在诊断方面面临着如何确定对维生素 D 或其一种代谢物的高敏感性、拮抗作用或抵抗性(包括遗传性畸变)的指标问题；以及对导致维生素 D 活性形式1α，25$(OH)_2D_3$的合成和运送障碍(或两者均存在)等代谢紊乱的识别。有关这方面的详细讨论不在本文范围内，感兴趣的读者可查阅其它文献[16,25,73]。

小结

当前的证据支持脂溶性维生素 D 在营养学上具有重要作用。在调节体内钙平衡方面的经典生物学作用是由一种复杂的维生素 D 内分泌系统支持的，该系统将维生素 D 协同代谢成1α，25$(OH)_2D_3$和24R，25$(OH)_2D_3$。已很明确，维生素 D 内分泌系统还包括更多的靶组织，不单只是肠、骨骼和肾脏；主要还有胰脏、脑垂体、乳房组织、胎盘、造血细胞、皮肤及各种来源的癌细胞。通过对维生素 D 核受体的详细研究及对这种类固醇激素膜受体研究的出现和增多，在了解1α，25$(OH)_2D_3$的作用方式方面已取得了重大进展。在此同时，人们正努力搞清楚从属于1α，25$(OH)_2D_3$膜受体和核受体的信号传导系统，详细研究这种类固醇激素诱导的基因产物的组织分布及亚细胞定位。临床上已采用1α，25$(OH)_2D_3$及其相关类似物于治疗肾性骨质营养不良、骨质疏松性骨疾病、牛皮癣及甲状旁腺功能低下；当前正在研究用1α，25$(OH)_2D_3$治疗的其它临床疾病，包括白血病、乳腺癌、前列腺癌、直肠癌，以及用作免疫抑制剂。

致谢

作者的实验室工作得到美国国家卫生研究院资助，项目号为 DK-09012-30(国家糖尿病、消化与肾病研究所)和 CA-43,277-08(美国国家癌症研究所)。

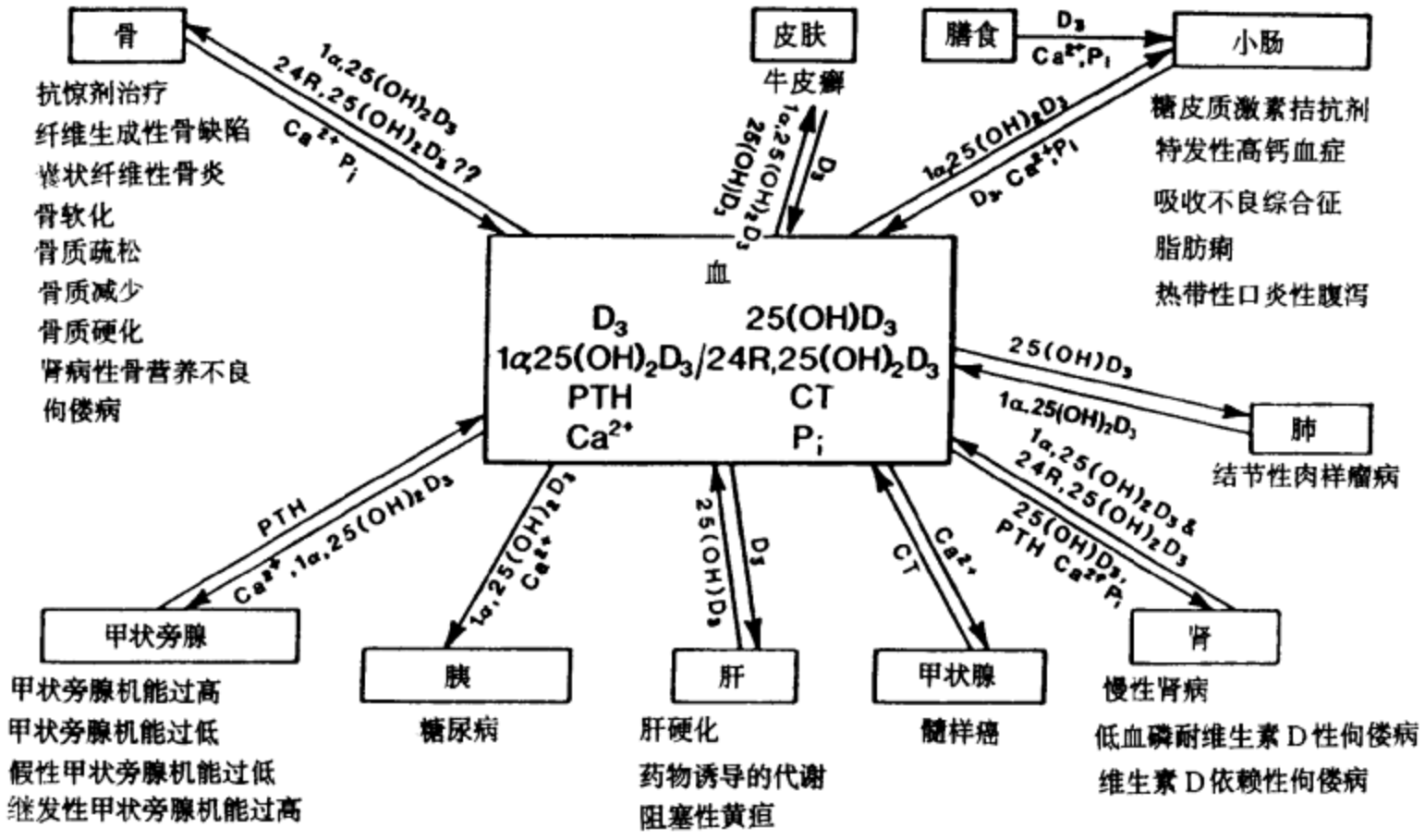


图 4　与维生素 D 相关的人类疾病

PTH：甲状旁腺激素　　VDRR：维生素 D 拮抗性佝偻病

CT：降钙素　　Pi：无机磷

参考文献

1. Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, eds (1994) Vitamin D, a pluripotent steroid hormone: structural studies, molecular endocrinology and clinical applications. Walter de Gruyter, Berlin
2. Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, eds (1991) Vitamin D: gene regulation, structure function analysis and clinical application. Walter de Gruyter, Berlin
3. Fraser DR (1980) Regulation of the metabolism of vitamin D. Physiol Rev 60:551–613
4. Norman AW (1979) Vitamin D: the calcium homeostatic steroid hormone. Academic Press, New York
5. Soleki RS (1971) Shanidar: the humanity of Neanderthal man. Knopf, New York, pp 1–220
6. Mellanby E (1921) Experimental rickets. Medical Research Council of Great Britain, Special Report Series 61:4–78.
7. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG (1922) Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. J Biol Chem 53:293–312
8. Goldblatt H, Soames KN (1923) A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. Biochem J 17:294–297
9. Hess AF, Weinstock M (1925) The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol. II. Further evidence of change in biological activity. Methods Enzymol 64:181–191
10. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlich G (1932) Über das Krystallisierte Vitamin D_2. Justus Liebigs Ann Chem 492:226–231
11. Windaus A, Schenck F, Werder vF (1936) Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt aus 7-Dehydrocholesterin. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 241:100–103
12. Brockmann H (1936) Die Isolierung des Antirachitischen Vitamins aus Thunfischleberöl. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 245:96–102
13. Midland MM, Plumet J, Okamura WH (1993) Effect of C20 stereochemistry on the conformational profile of the side chains of vitamin D analogs. Bioorg Med Chem Lett 3:1799–1804
14. Wing RM, Okamura WH, Pirio MR, et al (1974) Vitamin D_3: conformations of vitamin D_3, 1α,25-dihydroxyvitamin D_3, and dihydrotachysterol$_3$. Science 186:939–941
15. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW (1995) Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. Endocr Rev 16:200–257
16. Pols HAP, Birkenhäger JC, van Leeuwen JPTM (1994) Vitamin D analogues: from molecule to clinical application. Clin Endocrinol (Oxf) 40:285–292
17. Okamura WH, Palenzuela JA, Plumet J, Midland MM (1992) Vitamin D: structure-function analyses and the design of analogs. J Cell Biochem 49:10–18
18. Norman AW, Litwack G (1987) Hormones. Academic Press, Orlando, FL, pp 355–396

19. Anonymous (1960) Definitive rules for the nomenclature of amino acids, steroids, vitamins and carotenoids. J Am Chem Soc 82:5575–5586
20. Norman AW, DeLuca HF (1963) The preparation of ^{3}H-vitamins D_2 and D_3 and their localization in the rat. Biochemistry 2:1160–1168
21. Norman AW (1968) The mode of action of vitamin D. Biol Rev Camb Philos Soc 43:97–137
22. O'Malley BW (1990) The steroid receptor superfamily: more excitement predicted for the future. Mol Endocrinol 4:363–369
23. Gronemeyer H (1992) Control of transcription activation by steroid hormone receptors. FASEB J 6:2524–2529
24. Norman AW, Roth J, Orci L (1982) The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors and biological response (calcium binding proteins). Endocr Rev 3:331–366
25. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW (1989) The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. N Engl J Med 320:980–991
26. Norman AW, Hurwitz S (1993) The role of the vitamin D endocrine system in avian bone biology. J Nutr 123 (suppl):310–316
27. VanBaelen H, Allewaert K, Bouillon R (1988) New aspects of the plasma carrier protein for 25-hydroxycholecalciferol in vertebrates. Ann N Y Acad Sci 538:60–68
28. Henry HL, Norman AW (1978) Vitamin D: two dihydroxylated metabolites are required for normal chicken egg hatchability. Science 201:835–837
29. Norman AW, Henry HL, Malluche HH (1980) 24R,25-Dihydroxyvitamin D_3 and 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 are both indispensable for calcium and phosphorus homeostasis. Life Sci 27:229–237
30. Norman AW, Leathers VL, Bishop JE (1983) Studies on the mode of action of calciferol (XLVIII) Normal egg hatchability requires the simultaneous administration to the hen of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 and 24R,25-dihydroxyvitamin D_3. J Nutr 113:2505–2515
31. Henry HL, Norman AW (1984) Vitamin D: metabolism and biological action. Annu Rev Nutr 4:493–520
32. Norman AW, Henry HL (1993) Vitamin D: metabolism and mechanism of action. In Favus MJ (ed), Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Raven Press, New York, pp 63–70
33. Kawauchi H, Sasaki J, Adachi T, et al (1994) Cloning and nucleotide sequence of a bacterial cytochrome P-450$_{VD25}$ gene encoding vitamin D_3-25-hydroxylase. Biochim Biophys Acta 1219:179–183
34. Henry HL, Dutta C, Cunningham N, et al (1992) The cellular and molecular regulation of 1,25$(OH)_2D_3$ production. J Steroid Biochem Mol Biol 41:401–407
35. Henry HL, Midgett RJ, Norman AW (1974) Studies on calciferol metabolism X: regulation of 25-hydroxyvitamin D_3-1-hydroxylase, in vivo. J Biol Chem 249:7584–7592
36. Baxter LA, DeLuca HF (1976) Stimulation of 25-hydroxyvitamin D_3-1alpha-hydroxylase by phosphate depletion. J Biol Chem 251:3158–3161
37. Minghetti PP, Norman AW (1988) 1,25$(OH)_2$-vitamin D_3 receptors: gene regulation and genetic circuitry. FASEB J 2:3043–3053
38. Nemere I, Norman AW (1991) Transport of calcium. In Field M, Frizzel RA (eds), Handbook of physiology. American Physiological Society. Bethesda, MD, pp 337–360.
39. Freedman LP, Arce V, Perez-Fernandez R (1994) DNA sequences that act as high affinity targets for the vitamin D_3 receptor in the absence of the retinoid X receptor. Mol Endocrinol 8:265–273
40. Liu M, Freedman LP (1994) Transcriptional synergism between the vitamin D_3 receptor and other nonreceptor transcription factors. Mol Endocrinol 8:1593–1604
41. Hannah SS, Norman AW (1994) 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 regulated expression of the eukaryotic genome. Nutr Rev 52:376–382
42. Nemere I, Yoshimoto Y, Norman AW (1984) Studies on the mode of action of calciferol. LIV. Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: enhancement with 14 minutes of exposure to 1,25-dihydroxyvitamin D_3. Endocrinology 115:1476–1483
43. ue Boland AR, Norman AW (1990) Evidence for involvement of protein kinase C and cyclic adenosine 3', 5' monophosphate-dependent protein kinase in the 1,25-dihydroxyvitamin D_3-mediated rapid stimulation of intestinal calcium transport (transcaltachia). Endocrinology 127:39–45
44. Norman AW, Nemere I, Muralidharan RK, Okamura WH (1992) 1β,25$(OH)_2$-vitamin D_3 is an antagonist of 1α,25$(OH)_2$-vitamin D_3 stimulated transcaltachia (the rapid hormonal stimulation of intestinal calcium transport). Biochem Biophys Res Commun 189:1450–1456
45. Norman AW, Okamura WH, Farach-Carson MC, et al (1993) Structure-function studies of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 and the vitamin D endocrine system: 1,25-dihydroxy-pentadeuterio-previtamin D_3 (as a 6-s-*cis* analog) stimulates nongenomic but not genomic biological responses. J Biol Chem 268:13811–13819
46. Caffrey JM, Farach-Carson MC (1989) Vitamin D_3 metabolites modulate dihydropyridine-sensitive calcium currents in clonal rat osteosarcoma cells. J Biol Chem 264:20265–20274
47. Baran DT, Sorensen AM, Shalhoub V, et al (1991) 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 rapidly increases cytosolic calcium in clonal rat osteosarcoma cells lacking the vitamin D receptor. J Bone Miner Res 6:1269–1275
48. Farach-Carson MC, Sergeev IN, Norman AW (1991) Nongenomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in rat osteosarcoma cells: structure-function studies using ligand analogs. Endocrinology 129:1876–1884
49. Lieberherr M, Grosse B, Duchambon P, Drüeke T (1989) A functional cell surface type receptor is required for the early action of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 on the phosphoinositide metabolism in rat enterocytes. J Biol Chem 264:20403–20406
50. Baran DT, Sorensen AM, Honeyman RW, et al (1990) 1α,25-Dihydroxyvitamin D_3-induced increments in hepatocyte cytosolic calcium and lysophosphatidylinositol: inhibition by pertussis toxin and 1β,25-dihydroxyvitamin D_3. J Bone Miner Res 5:517–524
51. Drittant L, de Boland AR, Boland RL (1987) Changes in muscle lipid-metabolism induced in vitro by 1,25-dihydroxyvitamin-D_3. Biochim Biophys Acta 918:83–92
52. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW (1992) Vitamin D-mediated gene expression. Crit Rev Eukaryot Gene Exp 2:65–109
53. Pike JW (1991) Vitamin D_3 receptors: structure and function in transcription. Annu Rev Nutr 11:189–216
54. Nemere I, Dormanen MC, Hammond MW, et al (1994) Identification of a specific binding protein for 1α,25-

dihydroxyvitamin D_3 in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. J Biol Chem 269:23750–23756
55. Baran DT, Ray R, Sorensen AM, et al (1994) Binding characteristics of a membrane receptor that recognizes 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 and its epimer, 1β,25-dihydroxyvitamin D_3. J Cell Biochem 56:510–517
56. Khare S, Tien X-Y, Wilson D, et al (1994) The role of protein kinase-Cα in the activation of particulate guanylate cyclase by 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 in CaCo-2 cells. Endocrinology 135:277–283
57. Bissonnette M, Tien X-Y, Niedziela SM, et al (1994) 1,25$(OH)_2$ vitamin D_3 activates PKC-α in Caco-2 cells: a mechanism to limit seco-steroid-induced rise in $[Ca^{2+}]_i$. Am J Physiol 267:G465–475
58. Norman AW, Bouillon R, Farach-Carson MC, et al (1993) Demonstration that 1β,25-dihydroxyvitamin D_3 is an antagonist of the nongenomic but not genomic biological responses and biological profile of the three A-ring diastereomers of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3. J Biol Chem 268:20022–20030
59. Dormanen MC, Bishop JE, Hammond MW, et al (1994) Nonnuclear effects of the steroid hormone 1α,25$(OH)_2$-vitamin D_3: analogs are able to functionally differentiate between nuclear and membrane receptors. Biochem Biophys Res Commun 201:394–401
60. Okamura WH, Midland MM, Hammond MW, et al (1994) Conformation and related topological features of vitamin D: structure-function relationships. In Norman AW, Bouillon R, Thomasset M (eds), Vitamin D, a pluripotent steroid hormone: structural studies, molecular endocrinology and clinical applications. Walter de Gruyter, Berlin, pp 12–20.
61. Norman AW (1972) Problems relating to the definition of an international unit for vitamin D and its metabolites. J Nutr 102:1243–1246
62. Webb AR, Holick MF (1988) The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D_3. Annu Rev Nutr 8:375–399
63. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF (1990) An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. Am J Clin Nutr 51:1075–1081
64. Holick MF (1995) Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am J Clin Nutr 61(suppl):638S–645S
65. Yendt ER (1970) Vitamin D, part II. XIII. Pharmacological activities of vitamin D. Int Encyclop Pharm 1 section 51:139–195
66. Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs, Food and Nutrition Board (1989) Recommended dietary allowances. National Academy Press, Washington, DC
67. Collins ED, Norman AW (1990) Vitamin D. In Machlin LJ (ed), Handbook of vitamins. Marcel Dekker, New York, pp 59–98
68. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, et al (1992) Hypervitaminosis D associated with drinking milk. N Engl J Med 326:1173–1177
69. Bhattacharyya MH, DeLuca HF (1973) The regulation of rat liver calciferol-25-hydroxylase. J Biol Chem 248:2969–2973
70. Hughes MR, Baylink DJ, Jones PG, Haussler MR (1976) Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D_2/D_3 and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D_2/D_3. J Clin Invest 58:61–70
71. Brumbaugh PF, Haussler MR (1973) 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D_3 receptor: competitive binding of vitamin D analogs. Life Sci 13:1737–1746
72. Hartenbower DL, Stanley TM, Coburn JW, Norman AW (1977) Serum and renal histologic changes in the rat following administration of toxic amounts of 1,25-dihydroxyvitamin D_3. In Norman AW, Schaeferk, Coburn JW, et al (eds), Vitamin D: biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism. Walter de Gruyter, Berlin, pp 587–589
73. Bikle DD (1992) Clinical counterpoint: vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. Endocr Rev 13:765–784

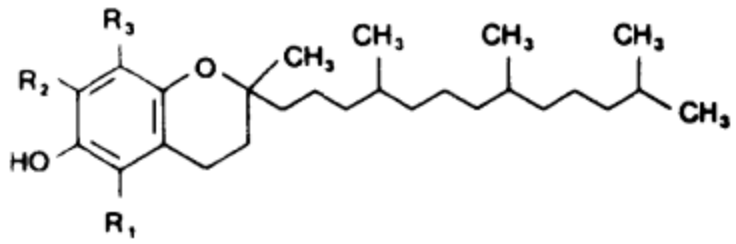
第 13 章

维生素 E

Ronald J. Sokol

维生素 E 这一名词应用于一组 8 个有联系的化合物，即生育酚类和三烯生育酚类，由可被取代的羟化环(色满环)系统连接一个植基侧链构成。Evans[1]提出生育酚(tocopherol)这一名词，其意义是从怀孕(phorein)到出生(tocos)，因为此维生素对怀孕母鼠的生殖和孕育幼仔是必需的。

基于色满环(Chromanol ring)上甲基的数目和位置，维生素 E 的四种主要形式被标以 α、β、δ 和 γ(图 1)。三烯生育酚的植基侧链上有三个双键，其他部分皆与生育酚的相似。三烯生育酚在自然界的分布不及生育酚广泛，虽然它存在于棕榈油中。三烯生育酚的生物活性可能与生育酚的类似，只是一般被认为在营养方面较不重要。



化合物	R_1	R_2	R_3
α-生育酚	CH_3	CH_3	CH_3
β-生育酚	CH_3	H	CH_3
γ-生育酚	H	CH_3	CH_3
δ-生育酚	H	H	CH_3

图 1　四种生育酚的化学结构

色满环上的酚基与乙酸、琥珀酸或尼克酸的酯化作用可保护生育酚分子不被氧化。但由于酚基是维生素 E 抗氧化活性的活性部位，所以生育酚酯必须先行水解才能有生物活性。

生育酚类在色满环的 2 位和植基侧链的 4′和 8′位上含有 3 个不对称的手性中心(chiral centers)。所以，每种生育酚可能有 8 种立体异构体，其中只有一种在自然界是丰富的，即 RRR 异构体，亦即众所周知的 d-α-生育酚。在第 2 位上的 R 旋转较 S 旋转可给分子提供更大的生物活性。当合成维生素 E 时，得到 8 种立体异构体的相等混合物，此产物被称为全消旋 α-生育酚(以前称为 dl-α-生育酚)[2]。RRR 异构体常被称作是 α-生育酚的天然形式，因为它是在自然界的主要存在形式。

目前分析血浆或组织中生育酚的方法多数为高效液相色谱法(HPLC)[3,4]。此法能够对血浆和其他组织提取液进行快速测定，α-、γ-和 δ-生育酚可容易地被分开，还可能同时测定视黄醇和 β-胡萝卜素。此方法能用于测定食物、油和其他物质中的维生素E 含量。也有报道用气相色谱法测定生育酚，但非常规方法。

吸收、转运、储存与更新

吸收　膳食中维生素 E 主要由 α-和 γ-生育酚组成，在正常情况下其中约 20%～25%可被吸收。由于维生素 E 的疏水性，它的吸收类似膳食脂肪[5～7]。它必须经由肝脏分泌的胆汁溶解才能穿过肠腔内的液态环境而达到肠吸收细胞的表面。维生素 E 的酯在吸收前需先经胰脂酶和肠粘膜酯酶的水解。维生素 E 的吸收是通过一种非可饱和的、非载体介导的被动扩散过程进入肠粘膜细胞的。维生素 E 也可以以完整的微团穿入粘膜细胞内而被吸收。

游离的 α-和 γ-生育酚一旦进入肠细胞内，即与膳食脂质消化的其他产物，以及由肠细胞产生的载脂蛋白掺入乳糜微粒，然后通过肠系膜淋巴和胸导管而被转运到体循环(图 2)。因而，任何损害膳食脂肪消化和吸收的病理过程都可能导致维生素 E 吸收不良和缺乏。

由于消化膳食脂肪需有胰液分泌，所以任何使胰酶产量减少的情况(如囊性纤维化)皆可引起维生素 E 吸收不良[8]。吸收作用需要胆酸，因而胆汁郁积性肝脏疾病同样也可导致维生素 E 的吸收不良[9]。任何使肠细胞表面面积减少(如腹腔疾病，celiac disease)或肠的总长度减少(如肠的外科切除)的疾病也能引发维生素 E 吸收不良[10]。肠细胞内乳糜微粒的合成或组合方面的缺陷，以及淋巴管阻塞或结构异常也可造成维生素 E 吸收不良[11]。

转运　维生素 E 最初是在乳糜微粒中转运，当乳糜微粒在血循环中为脂蛋白脂酶水解后，维生素 E 可能被释放进入组织或转移到高密度脂蛋白(HDL)[6,7]。但大部分被吸收的维生素 E(包括 α-与 γ-生育酚)存在于乳糜微粒残余颗粒中回到肝脏，为肝细胞所摄取。

在肝细胞内，维生素 E 从这些脂蛋白中释放，与肝生育酚转移蛋白(一种 30-kDa 的胞液蛋白质)相结合[12,13]。推测这种蛋白质可辨别进入肝细胞的各种形式维生素 E[12]，优先分泌进入肝细胞的有含 α-生育酚 RRR 立体异构体的极低密度脂蛋白(VLDL)[14]。γ-生育酚和其它 α-生育酚的立体异构体在 VLDL 中的量不大。乳糜微粒残余物中的生育酚在进入肝细胞后首先在肝细胞溶酶体中出现，然后在胞液中与生育酚转移蛋白质结合，由该处转移至内质网或高尔基体聚集，以备进入 VLDL[7]。

α-生育酚一旦进入血液循环中的 VLDL，当 VLDL 在血液中脂解时，α-生育酚可被转移至 HDL。当 VLDL 在血液中转变为 LDL 时 α-生育酚可随着 VLDL 核心运行，或可留在 VLDL 残余颗粒中回到肝脏。进入肝脏的少量 α-和 γ-生育酚也可能作为一种外分泌产物出现在胆汁中[14]。在空腹状态时，男性的大部分 α-生育酚由 LDL 携带，女性的则由 HDL 所携带[15]。当乳糜微粒和 VLDL 为脂蛋白脂酶和肝甘油三酯脂酶脂解时，可通过 LDL 与靶组织的受体结合，及通过 LDL 与各种细胞的非特异结合，将 α-生育酚由脂蛋白转移到组织[6]。

由于生育酚在脂质中的溶解度高和在脂蛋白中转运，所以血浆生育酚浓度与血浆总脂浓度之间有很强的相关性[16]，而与血浆总胆固醇的相关性较差。因此有人提出血清维生素 E 水平应以血浆总脂水平进行标准化才能用以评价生育酚的营养状况[16,17]。这在病人具有高或低的血浆脂质值时尤为重要[12]。

正常成年人，若其血浆脂质值正常，则血浆 α-生育酚的范围约为 11.5～46μmol/L(5～20μg/L)。儿童与婴儿较成年人的略低，尤其是早产儿，其血清脂质水平低，血清 α 生育酚水平约为成年人的一半[18]。以血清总脂计算成年人的正常值低限为 18.6μmol/g (0.8mg/g)[16]。12 岁以下的儿童，14.0μg/g (0.6mg/g)表示其维生素 E 水平适宜[19]。此值对评价患慢性胆汁郁结的肝病儿童和成年人的维生素 E 营养状况尤为重要，因为这种患者的血清脂质水平可升高 2～3 倍。这些病人虽缺乏维生素 E，但血清维生素 E 可在正常范围，只是其维生素 E 与总脂的比值降低，从而指示其缺乏[17]。

储存　肝具有迅速更新维生素 E 储存的功能，由于生育酚转移蛋白质的作用，在肝内从不积存大量维生素 E。很清楚，脂肪组织是维生素 E 的一个长期储存场所，但在脂肪组织中维生素 E 积存慢，释出亦慢。肌肉是生育酚在体内储存的重要场所。维生素 E 几乎只存在于脂肪细胞的脂肪滴、所有细胞膜和血循环中的脂蛋白中。

更新　最近的研究证明血浆中维生素 E 的 RRR-α-生育酚形式的表观半减期约为 48 小时。血浆维生素 E 代谢池中每天约有 40%～50%在更新[20]。动物研究指出脑、脊髓、心脏、睾丸和肌肉中的维生素 E 更新较慢(20～80 天)，而血浆、肝脏、肺与肾中的更新率为 5～20 天[21]。

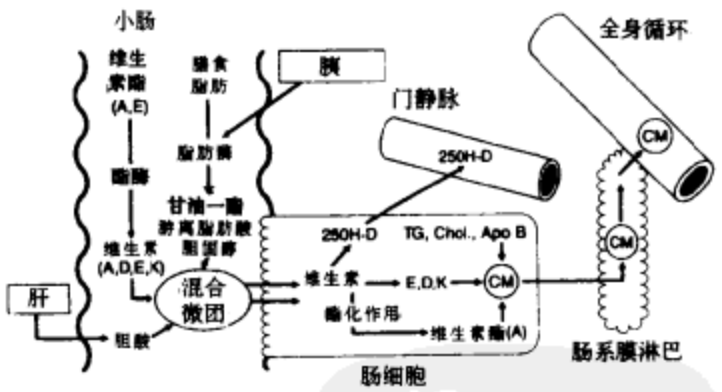


图 2　维生素 E(E)在肠道内的吸收，以及与其他脂溶性维生素〔维生素 A(A)，维生素 D(D)及维生素 K(K)〕，甘油三酯(TG)；乳糜微粒(CM)；载脂蛋白 B(Apo B)吸收的比较

生理学功能

维生素 E 的生理学功能是作为对自由基的清除剂而防止自由基或氧化剂对细胞膜中多不饱和脂肪

酸、膜的富含巯基的蛋白质成分以及细胞骨架和核酸的损伤[22,23]。许多细胞酶系统、线粒体电子传递和暴露于各种环境因素都可正常地生成有反应性的氧类和其它自由基。所以，自由基的去毒作用涉及一个复杂的酶和非酶的抗氧化系统。在这一防御系统中维生素E是主要成员之一，因为它是脂溶性的，所以能够直接保护细胞膜。其它抗氧化剂有维生素C、β-胡萝卜素和硒。生育酚分子与自由基起反应后，即转变为生育酚羟基自由基(tocopheroxyl radical)，此化合物可被维生素C、谷胱甘肽、以及辅酶Q重新还原为生育酚。

维生素E的潜在生理学效应与其抗氧化活性有关。动物模型中，维生素E可预防重金属、产生自由基的肝毒素和可引起氧化剂致伤的各种药物的损害[24]。维生素E也可防止环境污染物(如臭氧)的侵害[25,26]。有关维生素E补充剂保护人群不受环境污染影响的问题虽已进行了研究，但尚未见到使人信服的证据。

维生素E对正常免疫功能，特别对T淋巴细胞的功能很重要，这一点已在动物模型[27]和在美国老年人群[28,29]中得到证实。流行病学的数据提示维生素E摄入量低和血浆水平低的人，患某些癌症的危险性增高，特别是肺癌和乳腺癌。但迄今尚未见到西方居民补充维生素E可减低癌症危险性的研究报告。在下一个十年间这方面正在进展的许多研究将可完成。

最近对有关LDL的氧化在动脉粥样硬化病因中所起作用的研究进展揭示了维生素E的另一个可能的生理学功能。流行病学研究证明在不同的男性人群中，其血浆生育酚水平与缺血性心脏病的发病率呈负相关[31]。此外，给男子和妇女补充维生素E可引起在流行病学上冠状动脉疾病的危险性减低[32,33]。这些观察的论据可能基于发现LDL氧化为动脉粥样硬化的起动因子[34]。由于补充维生素E可制止因自由基袭击的扩大，从而可明显地预防LDL的氧化[35,36]。至于维生素E是否可预防机体发生动脉粥样硬化，现正处于深入研究的阶段，这方面的临床实验即将完成。

最后，维生素E对人体的一个很重要的生理学功能是保护神经系统、骨骼肌和眼视网膜免受氧化损伤[5]。人体神经肌肉系统的正常发育及视网膜的适当功能需要摄入和吸收适量维生素E。神经系统产生神经递质伴随产生大量自由基。于是维生素E在防止线粒体和神经系统的轴突膜受自由基损害方面似为必需的。

缺乏

细胞水平 在细胞水平上，维生素E缺乏常伴随细胞膜脂质过氧化作用增高，这将导致线粒体的能量产生下降、DNA的氧化和突变、以及质膜正常转运功能的改变。尤其是，当细胞暴露在氧化剂的应激状态下，若同时缺乏维生素E，将会更快的发生损伤和坏死。因缺乏维生素E而产生的脂质过氧化副产物可从细胞中释放出来，并且吸引血液白细胞、活化巨噬细胞和增高其它细胞的胶原蛋白合成。

动物模型 维生素E缺乏可影响哺乳类和鸟类模型的多种组织[37]；雄性和雌性啮齿类动物的繁殖力受损，多种动物发生一种肌肉坏死病，也发生中枢神经系统和周围神经变性，有几种哺乳动物可发生心肌病，常可见到红细胞溶血。若伴随硒缺乏可增强上述的某些改变。缺乏维生素E的罗猴所呈现的神经肌肉变性，与人体缺乏维生素E所观察到的现象很相似[38]。

人体维生素E缺乏 人类由于维生素E摄入量不足而产生缺乏症状历来罕见，这可能是由于维生素E在自然界中普遍存在。不过，当有些人对膳食脂肪在肠道内的吸收发生改变时，则比较容易有维生素E的吸收不良，继而产生缺乏[39]。

与血浆维生素E低水平有关的最常见疾病是囊性纤维化[8,40]、无β-脂蛋白血症[11]、慢性胆汁郁积性肝病[39,41]、腹腔疾病、短肠综合征[42]、以及其他形式的慢性腹泻。在胆汁流出受到障碍或肠内脂蛋白合成有缺陷时，可发生最严重的维生素E吸收不良。成年人患维生素E吸收不良时，由于体内有储存，需要数年才能使血浆维生素E水平降至缺乏范围。成年人已成熟的神经系统对维生素E缺乏比较有耐受力，所以要5～10年才会出现神经方面的异常[5]。儿童则相反，从婴儿期即患维生素E吸收不良者，例如胆道闭锁或其他胆汁郁积性肝病的患儿，可在生命早期就发生重度维生素E缺乏，若不用维生素E治疗，则可迅速发生神经方面的症状[41]。所以说，发育中的神经系统对维生素E缺乏更为敏感。

维生素E缺乏主要影响脊索的后柱、第三和第

四脑神经核、周围神经的大髓鞘轴突管、脑干的细长核和楔形叶、以及最后是肌肉和视网膜。所以，维生素 E 缺乏的典型神经体征包括，深层腱反射丧失、震动和位感受损、平衡与协调改变、眼移动障碍(眼肌麻痹)、肌肉软弱和视野障碍[5,41]。

在生命的最初数年中，若能纠正维生素 E 缺乏，则全部症状可以复原或预防[13,44]。若直到神经损害进一步发展才发现有维生素 E 缺乏和给予补充治疗，则收效甚微。有一些证据指出，维生素 E 缺乏对幼儿的认知能力和运动能力发育具有不利影响。

曾有人提出早产儿摄取富含多不饱和脂肪酸(脂质过氧化作用的底物)的膳食，并补充铁(一种促氧化剂)，可发生溶血性贫血(红细胞破裂)[45]。为防止发生此问题，现已改变了婴儿食品的配方。曾见到患囊性纤维化和维生素 E 缺乏的病人有轻度的溶血但无贫血。

早产儿出生时组织中生育酚水平低，且多有肠道维生素 E 吸收障碍。由于早产儿常暴露于各种氧化剂应激状态下，有人提出对这一人群所独有的问题可能会因补充维生素 E 而受益。用大剂量维生素 E 进行治疗不能显著地改变呼吸窘迫综合征、高胆红素血症和过早发生的视网膜病。有些研究建议，有颅内出血的早产儿(出生体重低于 1500 g 婴儿较常见的严重并发症)在出生后短期内给予肌肉注射维生素 E 将是有益的[46,47]。不过，尚未采用此法作为标准疗法，部分原因是由于维生素 E 对早产儿可能有毒性作用[48]。

有些患遗传性血液学障碍而发生溶血性贫血的病人，其血浆维生素 E 水平比较低，其原因是由于这种病人的血红蛋白和红细胞的结构异常，或由于红细胞内缺乏抗氧化剂的防御作用[49,50]。这些疾病包括地中海贫血症、镰状细胞性贫血、以及葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏。在这些情况下，由于红细胞破裂或缺少其他抗氧化途径而可能引起对维生素 E 的利用过度。补充维生素 E 可减慢某些病人的溶血速率[50]。

最近学者们关注正常偏低的维生素 E 营养状态对动脉粥样硬化、癌、白内障生成、以及涉及老龄化的其它退行性过程危险性的影响。流行病学研究指出，维生素 E 和其它抗氧化剂的摄入量较少和血浆维生素 E 较低，可能对患某些癌和动脉粥样硬化的危险性增高[30~33]。相反，研究也指出补充抗氧化剂可能降低上述疾病和其它退行性过程的危险性[51]。正在进行中的大规模有对照的研究将可揭示维生素 E 和其它抗氧化剂对这些疾病的效用。在无更多的结论性研究报道以前，不推荐用抗氧化剂和维生素 E 来预防这些疾病。

需要量

维生素 E 的推荐摄入形式，在某种程度上，取决于其各种形式的生物活性。在所有的形式中，α-生育酚的生物活性最大，β-生育酚的生物活性为 25%～50%，γ-生育酚为 10%～35%，和 α-三烯生育酚约为 30%[52]。

一个国际单位维生素 E 的定义是 1 mg 全消旋 α-生育酚乙酸酯的活性，而一个 α-生育酚当量是 1 mg RRR-α-生育酚的活性。在估计其它形式维生素 E 的 α-生育酚当量时，以毫克计，β-生育酚需乘以 0.5，γ-生育酚乘以 0.1，α-三烯生育酚乘以 0.3，以及全消旋 α-生育酚乘以 0.74。

在 1989 年修订的由美国国家研究委员会推荐的现行每日膳食营养素供给量(RDA)中，成年男子为 10mg α-生育酚当量，成年妇女 8mg，孕妇 10mg，乳母 12mg，婴儿 3mg，以后随年龄增加，到 7～10 岁时为 7mg[53]。推荐维生素 E 摄入量时需要考虑的另一个因素是膳食的多不饱和脂肪酸含量。由于多不饱和脂肪酸易发生脂质过氧化作用，所以当多不饱和脂肪酸的量增高时，维生素 E 的需要量也增高。曾有人建议对于成年人，每克多不饱和脂肪酸约需要 0.4mg α-生育酚当量是适宜的，婴儿配方食品中应有类似的 α-生育酚与多不饱和脂肪酸的平衡。

食物与其他来源

美国膳食的维生素 E 最丰富来源是植物油(大豆、玉米、棉籽和红花油)、用这些油制成的产品、(人造黄油、酥油和沙拉酱)麦胚，硬果类以及其他种谷类。肉类、鱼类、动物脂肪以及多种水果和蔬菜中含维生素 E 甚少；绿叶蔬菜中含有一定量。有些油制品中含 γ-生育酚多于 α-生育酚。在加工、储存和制备食物时维生素 E 可遭受相当损失。

过量的毒性

与其它脂溶性维生素比较，口服维生素 E 的毒

性比较低。关于出现有害症状的多数报道属主观感觉，未曾在被认可的受控制的研究中确认[54,55]。摄入大量维生素 E 可能干扰维生素 A 和维生素 K 的吸收。更重要的是，每日维生素 E 摄入量>1200 mg 生育酚当量时，可干扰维生素 K 的代谢，从而增强了一些药物(如香豆素)的抗凝作用[56]。

维生素 E 大剂量静注曾引起早产儿患脓毒血症(细菌性和真菌性两种)的危险性增高，很可能是因为抑制了正常嗜中性白细胞杀害细菌和真菌的能力[48]。具有高渗透性的维生素 E 口服制剂被认为与增高早产儿患坏死性小肠结肠炎的危险性有关，这可能应归因于配方的渗透性所致[57]。1983 年发生一种维生素 E 静脉注射液导致许多早产儿死亡的事故，主要是溶剂(聚山梨酸酯)的作用，而不是维生素 E 的作用[58]。此制品已在市场上禁售。

成年人可完全耐受每日 200～800 mg 生育酚当量而不出现有害作用。可能偶有胃肠道短期不适，但在有对照的实验中，服安慰剂的病人也出现这种情况[54]。大剂量维生素 E(>800～1200mg/d)可使血小板粘附力有某种程度的下降，所以可能引起术后出血[56]。因而在术前和术后两周都应劝阻勿补充大剂量维生素 E。尽管血小板功能下降，但在大规模的成年人试验中，未见到患出血性中风或其他出血疾病的危险性增高。

小结

维生素 E 是人体中的主要脂溶性并定位于膜的抗氧化剂。关于人体的维生素 E 缺乏状况已有详细描述。现正从事利用维生素 E 和其它抗氧化剂来延缓老年化过程及预防各种退行性疾病可能性的研究。虽然目前尚无理由推荐常规补充超过标准剂量的维生素 E，但一般情况下可以很好地耐受大剂量。

致谢：美国国家卫生研究院(NIH)研究基金 RR00069、RR00123、R01DK38446 和 IP30AM34914 以及 Abbey Bennett 肝脏研究基金所提供部分资助。

参考文献

1. Evans HM (1963) The pioneer history of vitamin E. Vitam Horm 20:379–387
2. Kasparek S (1980) Chemistry of tocopherols and tocotrienols. In Machlin LJ (ed), Vitamin E, a comprehensive treatise. Marcel Dekker, Inc., New York, pp 7–66
3. Bieri JG, Tolliver TJ, Catignani GL (1979) Simultaneous determination of alpha-tocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. Am J Clin Nutr 32:2143-2149
4. Lang JK, Gohil K, Packer L (1986) Simultaneous determination of tocopherols, ubiquinols, and ubiquinones in blood, plasma, tissue homogenates, and subcellular fractions. Anal Biochem 157:106–116
5. Sokol RJ (1993) Vitamin E deficiency and neurological disorders. In Packer L, Fuchs J (eds), Vitamin E in health and disease. Marcel Dekker, New York, pp 815–850
6. Traber MG, Cohn W, Muller DPR (1993) Absorption, transport and delivery to tissues. In Packer L, Fuchs J (eds), Vitamin E in health and disease. Marcel Dekker, New York, pp 35–51
7. Kayden HJ, Traber MG (1993) Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. J Lipid Res 34:343–358
8. Sokol RJ, Reardon MC, Accurso FJ, et al (1989) Fat-soluble vitamin status during the first year of life in infants with cystic fibrosis identified by screening of newborns. Am J Clin Nutr 50:1064–1071
9. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone S, et al (1983) Mechanism causing vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. Gastroenterology 85:1172–1182
10. Muller DPR, Harries JT, Lloyd JK (1974) The relative importance of the factors involved in the absorption of vitamin E in children. Gut 15:966
11. Rader DJ, Brewer HB Jr (1993) Abetalipoproteinemia—new insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. JAMA 270:865–869
12. Sato Y, Hagiwara K, Arai H, Inoue K (1991) Purification and characterization of the α-tocopherol transfer protein from rat liver. FEBS Lett 288:41–45
13. Arita M, Sato Y, Miyata A, et al (1995) Human α-tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. Biochem J 306:437–443
14. Traber MG, Kayden HJ (1989) Preferential incorporation of α-tocopherol vs. γ-tocopherol in human lipoproteins. Am J Clin Nutr 49:517–526
15. Behrens WA, Thompson JN, Madere R (1982) Distribution of alpha-tocopherol in human plasma lipoproteins. Am J Clin Nutr 35:691–696
16. Horwitt MK, Harvey CC, Dahm CH Jr, Searcy MT (1972) Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. Ann NY Acad Sci 203:223–236
17. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone ST, et al (1984) Vitamin E deficiency with normal serum vitamin E concentrations in children with chronic cholestasis. N Engl J Med 310:1209–1212
18. Mino K, Kitagawa M, Nakagawa S (1985) Red blood cell tocopherol concentrations in a normal population of Japanese children and premature infants in relation to assessment of vitamin E status. Am J Clin Nutr 41:631–638
19. Farrell PM (1980) Deficiency states, pharmacological effects, and nutrient requirements. In Machlin LJ (ed), Vitamin E, a comprehensive treatise. Marcel Dekker, New York, pp 520–620
20. Traber MG, Ramakrishnan R, Kayden HJ (1994) Human plasma vitamin E kinetics demonstrate rapid recycling of plasma RRR α-tocopherol. Proc Natl Acad Sci USA 91:10005–10008
21. Burton GW, Ingold KU (1993) Biokinetics of vitamin E us-

ing deuterated tocopherols. In Packer L, Fuchs J (eds), Vitamin E in health and disease. Marcel Dekker, New York, pp 329–344
22. Packer L, Kagan VE (1993) Vitamin E: the antioxidant harvesting center of membranes and lipoproteins. In Packer L, Fuchs J (eds), Vitamin E in health and disease. Marcel Dekker, New York, pp 179–192
23. Tappel AL (1962) Vitamin E as a biological antioxidant. Vitam Horm 20:493–510
24. Pascoe GA, Reed DJ (1987) Vitamin E protection against chemical-induced cell injury. II. Evidence for a threshold effect of cellular alpha-tocopherol in prevention of adriamycin toxicity. Arch Biochem Biophys 256:159–166
25. Konings AWT (1986) Mechanism of ozone toxicity in cultured cells. 1. Reduced clonogenic ability of polyunsaturated fatty acid-supplemented fibroblasts. Effect of vitamin E. J Toxicol Environ Health 18:491–497
26. Pryor WA (1991) Can vitamin E protect humans against the pathological effects of ozone in smog? Am J Clin Nutr 53:702–722
27. Gogu SR, Blumberg JB (1992) Vitamin E enhances murine natural killer cell cytotoxicity against YAC-1 tumor cells. J Nutr Immunol 1:31–38
28. Meydani SN, Barklund PM, Liu S, et al (1990) Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. Am J Clin Nutr 1990; 52:557–563
29. Penn ND, Purkins L, Kelleher J, et al (1991) The effect of dietary supplementation with vitamins A, C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized controlled trial. Age Ageing 20:169–174
30. Knekt P (1993) Epidemiology of vitamin E: evidence for anticancer effects in humans. In Packer L, Fuchs J (eds), Vitamin E in health and disease. Marcel Dekker, New York, pp 513–527
31. Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK (1991) Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. Am J Clin Nutr 53: 326S–334S.
32. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med 328:1450–1456
33. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 328:1444–1449
34. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al (1989) Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 320:915–924
35. Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, Waey G (1991) Role of vitamin E in preventing the oxidation of low density lipoprotein. Am J Clin Nutr 53:314S–321S
36. Jialal I, Grundy SM (1992) Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of low density lipoprotein. J Lipid Res 33:899–906
37. Nelson JS (1980) Pathology of vitamin E deficiency. In Machlin LJ (ed), Vitamin E, a comprehensive treatise. Marcel Dekker, New York, pp 397–428
38. Nelson JS (1983) Neuropathological studies of chronic vitamin E deficiency in mammals including humans. Ciba Found Symp 101:92–105
39. Sokol RJ (1994) Fat soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver diseases. Gastroenterol Clin North Am 23:673–705
40. Elias E, Muller DPR, Scott J (1981) Association of spino-cerebellar disorders with cystic fibrosis or chronic childhood cholestasis and very low serum vitamin E. Lancet 2:1319–1321
41. Sokol RJ, Guggenheim MA, Heubi JE, et al (1985) Frequency and clinical progression of the vitamin E deficiency neurologic disorder in children with prolonged neonatal cholestasis. Am J Dis Child 139:1211–1215
42. Satya-Murti S, Howard L, Krohel G, Wolf B (1986) The spectrum of neurological disorder from vitamin E deficiency. Neurology 36:917–921
43. Sokol RJ, Guggenheim MA, Iannaccone ST, et al (1985) Improved neurologic function following long-term correction of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. N Engl J Med 313:1580–1586
44. Sokol RJ, Butler-Simon N, Conner C, et al (1993) Multicenter trial of d-alpha tocopherol polyethylene glycol-1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. Gastroenterology 104:1727–1735
45. Oski FA, Barness LA (1967) Vitamin E deficiency: a previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the premature infant. J Pediatr 70:211–220
46. Speer ME, Blifeld C, Rudolph AJ, et al (1984) Intraventricular hemorrhage and vitamin E in the very low-birth-weight infant: evidence for efficacy of early intramuscular vitamin E administration. Pediatrics 74:1107–1112
47. Sinha S, Davies J, Toner N, et al (1987) Vitamin E supplementation reduces frequency of periventricular haemorrhage in very preterm babies. Lancet 1:466–471
48. Johnson L, Bowen FW, Abbasi S, et al (1985) Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1500 grams or less. Pediatrics 75:619–638
49. Natta C, Machlin LJ (1979) Plasma levels of tocopherol in sickle cell anemia subjects. Am J Clin Nutr 32:1359–1362
50. Rachmilewitz EA, Shifter A, Kakane I (1979) Vitamin E deficiency in beta-thalassemia major: changes in hematological and biochemical parameters after a therapeutic trial with alpha-tocopherol. Am J Clin Nutr 32:1850–1858
51. Blot WJ, Li J-Y, Taylor PR, et al (1993) Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 85:1483–1492
52. Dillard CJ, Gavino VC, Tappel AL (1983) Relative antioxidant effectiveness of α-tocopherol and γ-tocopherol in iron-loaded rats. J Nutr 131:2266–2273
53. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC, pp 99–107
54. Bendich A, Machlin L (1988) Safety of oral intake of vitamin E. Am J Clin Nutr 48:612–619
55. Farrell PM, Bieri JG (1975) Megavitamin E supplementation in man. Am J Clin Nutr 28:1381-1386
56. Corrigan JJ Jr (1979) Coagulation problems relating to vitamin E. Am J Pediatr Hematol Oncol 1:169–173
57. Finer NN, Peters KL, Hayek Z, Merkel CL (1984) Vitamin E and necrotizing enterocolitis. Pediatrics 73:387–393
58. Alade SL, Brown RE, Paquet A Jr (1986) Polysorbate 80 and E-ferol toxicity. Pediatrics 77:593–597

第 14 章

维生素 K

John W. Suttie

在本世纪 30 年代初，Dam 注意到以无脂饲料喂养的鸡发生一种出血综合征，从而发现了维生素 K。在饲料中加入苜蓿粉或给以一种绿色植物的脂质提取物可以治愈这种病。到 1939 年，丹麦的 Dam、美国伯克利(Berkeley)的 Almquist、和圣路易大学的 Doisy 等人的一系列研究确定了在苜蓿中的此种维生素(现称为维生素 K_1 或叶绿醌)的化学形式是 2-甲基-3-植基-1，4-萘醌。此维生素在细菌中的形式，最初称之为维生素 K_2，后来证明是一系列的多异戊烯甲基萘醌(multiprenyl menaquinones)，含有一个不饱和侧链。这种因膳食缺少维生素 K 而引起的出血情况，原先以为只是由于血浆凝血酶原(因子 Ⅱ)浓度下降，但后来证明在维生素 K 缺乏状态下，凝血因子Ⅶ、Ⅸ和 X 的合成也下降。关于维生素 K 早期研究的历史已有很多综述[1,2]。

在过去三十年间关于产生维生素 K 依赖蛋白质的生化过程的了解已有明显进展。在本世纪 40 年代证实了 4-羟香豆素(4-hydroxy-coumarins)是维生素 K 的拮抗物，并且用于调节这些蛋白质产生的实验中。但是直到 60 年代中叶，由于缺少对蛋白质生物合成机制的了解，阻碍了对维生素 K 依赖蛋白质生物合成的细胞和分子机制的深入研究。70 年代早期，已知此种维生素是一种微粒体酶的底物，参与将无活性的维生素 K 依赖蛋白质前体转变成活性形式。到 90 年代初，此酶才被分离出来并掌握了其特点。

化学特性

具有维生素 K 活性的天然化合物是 2-甲基-1，4-萘醌类，在它的 3-位有一个疏水性取代基(图 1)。从绿色植物提取的形式为叶绿醌(phylloquinone)(维生素 K_1)有一个植基(phytyl group)，而由细菌合成的此种维生素甲基萘醌类(menaquinones)，在此位置则为一个不饱和的多异戊烯基。虽然细菌可合成许多种甲基萘醌类，但最常见的是在侧链上有6～10 个类异戊二烯基的甲基萘醌(从 MK-6 到 MK-10)[3,4]。合成的化合物甲萘醌(menadione)(2-甲基-1，4-萘醌)是动物饲料中最常用的维生素 K 的来源，在哺乳动物肝中可被烷化为 MK-4[5]。

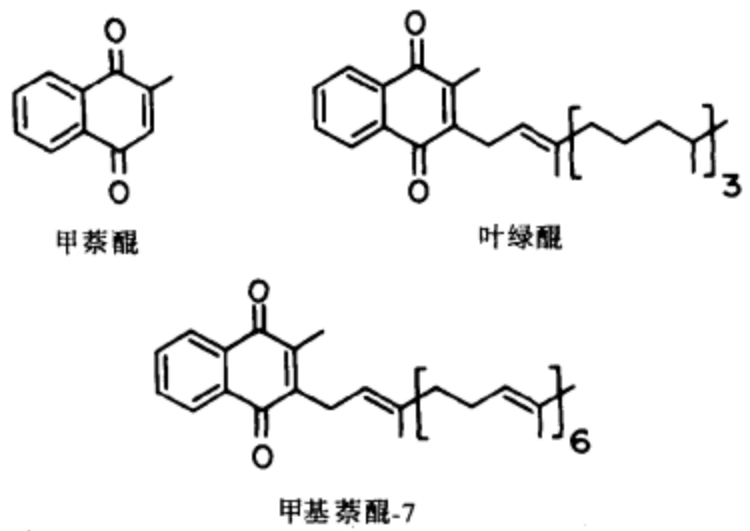


图 1　维生素 K 的生物活性形式的化学结构

维生素 K 可用非极性溶剂从植物和动物组织中提取，在复杂的和粗的脂肪提取物中，维生素 K 的量小，难以定量。高效液相色谱(HPLC)分离法的进展和分离柱洗脱的新检测方法的发展，使这种定量测定已成为可能[6]，血浆中和组织中叶绿醌和甲基萘醌的测定结果已可重现。

吸收、运转、储存和更新

叶绿醌在肠道中经淋巴系统吸收，当脂质吸收受到损害时，维生素 K 的吸收也受影响[7]。此种维生素经十二指肠和空肠吸收后，在乳糜微粒中被转运到靶组织。在高血脂状态下，循环中的叶绿醌浓度增

加[8,9]，已证明载脂蛋白 E(apo E)基因型可影响血循环中叶绿醌的浓度[10]。据报道血浆中叶绿醌的浓度很低，正常范围是 0.3～2.6nmol/L(0.14～1.17ng/L)[9]。早年的研究未能检出血浆中有循环的甲基萘醌，但近来的报告指出有较高浓度的长链甲基萘醌存在，主要为 MK-7 和 MK-8[11~13]。现在也有一些人肝中维生素 K 含量的测定数据，所报告的范围是 2～20ng 叶绿醌/g 肝[13~15]。也发现肝中有多种细菌产生的甲基萘醌，其总浓度大约比叶绿醌高十倍。两种形式的此种维生素皆在肝中很快得到浓缩，但与其它脂溶性维生素相反，叶绿醌在肝中的更新很快。在人肝中的甲基萘醌浓度比较高，可能反映长链的甲基萘醌类的更新比叶绿醌慢，这已在动物模型中证实[16]。

叶绿醌主要是经过胆汁由粪排出，但也有相当的量在尿中排出。极少量的膳食叶绿醌是未经代谢而排出的；主要代谢物反映了在 3-位的侧链逐步氧化，随之与葡糖醛酸结合[8]。此种维生素的用途是作为肝微粒体 γ-谷氨酰羧化酶(γ-glutamyl-carboxylase)的底物，结果产生此种维生素的 2，3-环氧化物，而这种代谢物也如其原形维生素一样被氧化降解[17]。已有的有限资料表明甲基萘醌类的分解代谢途径与叶绿醌的相似。

肠道厌氧菌，如大肠杆菌和脆弱杆菌(Bacilluo fragilis)产生甲基萘醌类，早期用无菌动物的研究指出这种动物对维生素 K 的需要量增加[18]。人的肠道中也有大量产生甲基萘醌的细菌，但由此来源的维生素 K 的营养意义尚不清楚[19]。从肠下端吸收这些甲基萘醌类的量和机制还不清楚，虽然已证明人肝中确实含有相当多的甲基萘醌类。从大鼠模型得到的有限数据[20]说明在肝中 MK-9 的浓度与叶绿醌相同时，对前者的利用也不如叶绿醌有效。所以，现有的资料表明甲基萘醌类只能提供满足人的维生素 K 需要量的很少一部分。

生物化学功能

维生素 K 依赖蛋白质和 γ-羧基谷氨酸　从它们被发现时起到本世纪 70 年代早期，都认为经典的维生素 K 依赖的凝血因子是唯一需要此种维生素来合成的蛋白质，并且用凝血酶原(prothrombin)生物合成的研究来确定此种维生素的作用。本世纪 60 年代中期所开展的间接研究，有力地表明维生素 K 参与了将一种无活性的细胞凝血酶原前体转变为有生物活性的凝血酶原。由于观察到以抗凝血剂治疗的病人血浆中有一种在免疫化学上相似，但生物学活性不一样的无生物活性的凝血酶原分子增加，从而进一步支持了这种假说。对牛有这种异常凝血酶原的特点显示它缺少正常凝血酶原所具有专一的钙结合位点，因而不能证明其在磷脂表面有一种依赖于钙的结合。

异常的血浆凝血酶原丧失钙结合能力表明维生素 K 是改善此种血浆蛋白质的肝前体物以有利于这种结合功能。凝血酶原通过酶消化作用所产生的酸性肽随后被证明含有 γ-羧基谷氨酸(Gla)，是以前未知的一种酸性氨基酸(图 2)。牛凝血酶原的最前端 42 个残基中的所有 10 个谷氨酸残基相继被证明在一种翻译后的维生素 K 依赖反应中经 γ-羧基化而形成有效的钙结合基团[21]。

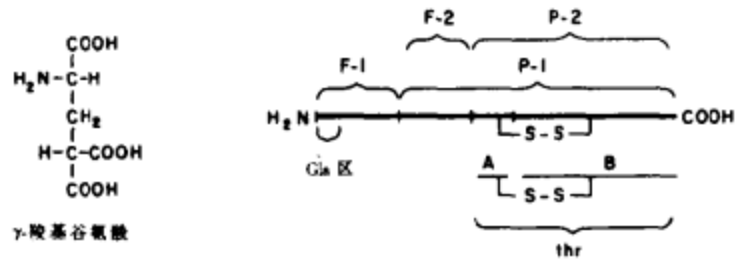


图 2　γ-羧基谷氨酸(Gla)的结构和一个凝血酶原分子的示意图。凝血酶原被凝血酶和因子 Xa 的特殊蛋白分解作用而分裂成特殊的大肽：碎片-1(F-1)，碎片-2(F-2)，前凝血酶-1(P-1)，前凝血酶-2(P-2)，凝血酶(thr)，牛凝血酶原中的 Gla 残基均位于残基 7、8、15、17、20、21、26、27、30 和 33，它们在其它维生素 K-依赖的血浆蛋白质中占有同源的位置。

血浆凝血因子Ⅶ、Ⅸ和 X 的合成也依赖维生素 K，并含有 Gla 残基。这些蛋白质的氨基末端区都是同源的[22]，所有这些凝血因子中的 Gla 残基也都在相同的位置。还有两个同源的含 Gla 的血浆蛋白质，蛋白 C 和蛋白 S，在正常止血时的作用是作为抗凝血剂，而不是促凝血剂(procoagulant)的作用。曾有人报道另一种含 Gla 的牛血浆蛋白(蛋白 Z)，但尚不知其功能。这些蛋白质在止血中起关键作用，它们中每一种蛋白质的 cDNA 和基因组的结构，最近已有综述[23]。

已从骨中分离出来一种含有 3 个 Gla 残基的蛋白质，称为骨钙蛋白(osteocalcin)或骨 Gla 蛋白。此蛋白质和维生素 K 依赖的血浆蛋白质在结构上几乎不

同源，其功能尚不知，但很可能参与控制组织矿化或骨骼更新的某些方面[24,25]。在某些代谢性骨病患者的血浆中，这种蛋白质水平不同的事实表明其可能有临床意义，此蛋白质的合成在某种程度上可能受维生素 D 调节[26,27]。从骨中分离出的第二种蛋白质，其结构与骨钙蛋白(基质 Gla 蛋白质)有关，也在其它组织中出现，但其生理学作用也不清楚。维生素 K 依赖的羧化作用存在于许多组织中，有相当多的蛋白质被这种翻译后作用修饰。除已知其对血浆凝血因子的作用之外，这些蛋白质的其他生理学作用尚未确定。

维生素 K 依赖的代谢反应 图 3 中的反应概括了大鼠肝微粒体中维生素 K 的已知主要代谢转化作用[28]。至少在体外培养下，发现有 3 种形式的维生素 K(醌、氢醌和 2,3-环氧化物)能进入此肝维生素 K 循环。醌和氢醌的形式能被许多 NAD(P)H 连接的还原酶作用而相互转换，包括一种可能是与微粒体结合的已有许多研究的肝 DT-(黄递酶(DT-diaphorase)的活性形式，此外还通过一种二硫醇依赖的还原酶而相互转换。这种还原形式的维生素(KH_2)作为微粒体 γ-谷氨酰羧化酶-环氧化酶的底物，将此维生素转变为它的 2，3-环氧化物，并将谷氨酰基羧化为 γ-羧基谷氨酰残基。在此反应中形成的环氧化物可被微粒体环氧化物还原酶还原和再循环。

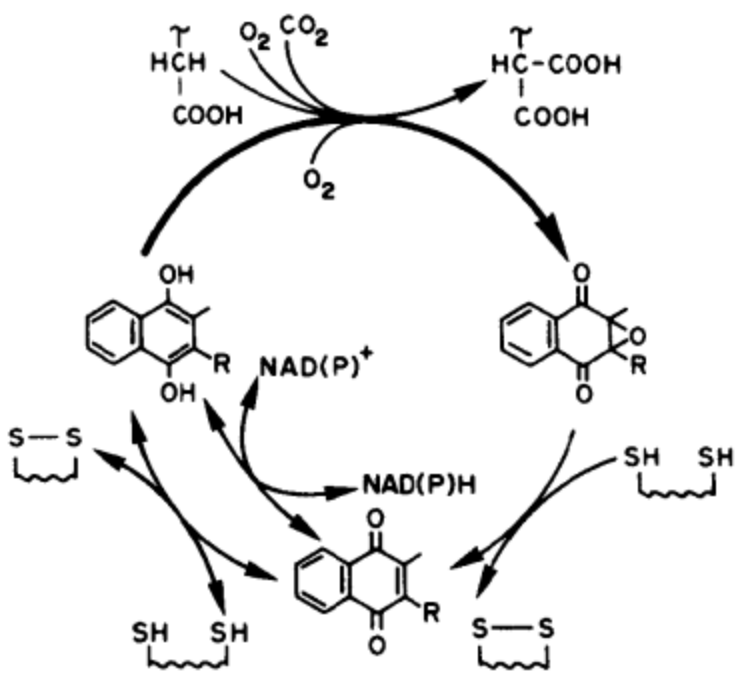


图 3 由粗制的肝微粒体所催化的维生素 K-依赖反应。证据表明羧化活性和环氧化活性是由相同的酶催化。环氧化物和维生素 K 醌的二硫醇依赖的还原作用对香豆素抗凝血剂(如 warfarin)的作用极为敏感。

由于发现了凝血酶原中的 Gla 残基，从而证明在粗制的大鼠肝微粒体制备物中含有一种酶的活性，这种酶能促进一种依赖于维生素 K 的掺入作用，使 $H^{14}CO_3$ 掺入维生素 K 依赖蛋白质的微粒体前体中的特殊 Glu 残基以形成 Gla 残基[29~31]。不久即证明此酶的活性在一些洗涤剂溶解系统中也具有活性，同时发现由 Phe-Leu-Glu-Glu-Val 组成的五肽是此酶的底物[32]。在此后的酶活性研究中多用此肽或类似的肽底物，而不用内源性底物。肝的粗制微粒体部分具有极高的羧化酶活性，在光面微粒体中虽然水平较低，但也有显著的量。线粒体、核和细胞浆只有极小的活性[33]。从蛋白酶敏感性研究所得的结果与假说是一致的，即羧化作用发生在粗面内质网的腔侧。

早期的研究也表明此羧化反应不需要 ATP[34]，现有资料与下述观点一致，即驱动此羧化反应的能量来自还原型维生素 K 的再氧化作用。这种独特的羧化酶需要 O_2；并已排除在此系统中有生物素(biotin)的参与。这些结果和对 CO_2 和 HCO_3^- 需要量的直接研究表明此反应中的活性成分是 CO_2 而不是 HCO_3^-。维生素 K 的拮抗物，2-氯-3-植基-1，4-萘醌是羧化酶的有效抑制剂，且有人证明这种类似物的还原型与这种维生素的还原型的位点竞争。多聚氯酚类是强抑制剂，在其 2-位上代以三氟甲基、羟甲基或甲氧甲基则也可成为抑制性化合物[35]。

回顾过去在这种维生素位点的底物特异性的研究，可认为在洗涤剂溶解系统中，这种底物的唯一重要结构特点是 2-甲基-1，4-萘醌的 3 位上代以一个疏水性基团。在苯环上取代甲基没有作用或是降低结合力。对这种酶的许多低分子量肽底物的合成和测定皆未能显示出可作为其羧化作用信号的任何独特顺序。一般而言，有 Glu-Glu 顺序的肽比那些单 Glu 残基的肽是较好的底物。已证明 Gln，D-Glu 或全-Glu 残基是非羧化残基，而 Asp 残基则是弱羧化残基。为何在这些底物中只有最前面的两个相邻的 Glu 残基才能为这种酶所羧化还不明白。已证实在 Gla 区域内，有一个一致的顺序对于有效的羧化作用可能是重要的，但其意义仍不知[36]。当前对于羧化酶的各种底物特异性的了解已有详细的综述[34,35,37,38]。

在发现维生素 K2，3-环氧化物是羧化酶的产物之前，已知它是这种维生素的主要肝代谢产物[39]；它也是另一种微粒体酶，2，3-环氧化物还原酶的底物。

此酶用一个巯基化合物作为还原剂，并且是抗凝剂 4-羟香豆素的生理作用部位[40,41]。在一种 4-羟香豆素敏感的体外实验反应中，二硫苏糖醇(dithiothreitol)也能将维生素 K 还原为维生素 KH_2；这一步骤在此类抗凝剂的作用中有其生理学重要性[42]。尚不知此还原作用是否由还原环氧化物的同一酶所催化，但有证据表明醌是维生素 K2，3-环氧化物还原作用的最初产物，这个产物以后又进一步被还原。催化维生素 K 环氧化物还原为维生素 KH_2 的酶的生理还原剂至今尚未确定。

羧化作用的机制　羧化反应作用机制的早期研究表明维生素 K 是一个辅因子用以抽取谷氨酰残基 γ-位上的氢，使 CO_2 连接于这一部位[37]。用 Phe-Leu-Glu-Glu-Leu 作为底物，每个 Glu 残基的 γ-碳皆用氚标记，结果表明催化这些底物释出氚的反应是维生素 KH_2 依赖的、O_2 依赖的而 CO_2 不依赖的，从而得知此维生素的作用是除去 Glu 底物的 γ-氢[37]。这种维生素的 2，3-环氧化物是形成 Gla 时的共同产物；在 CO_2 的浓度饱和时，环氧化物的形成和 Gla 的形成之间在化学计量法上表现相等。在 CO_2 浓度较低时，产生大量过剩的维生素 K 环氧化物。所以在常规孵育条件下，这两个反应的偶联在很大程度上依赖于孵育条件。

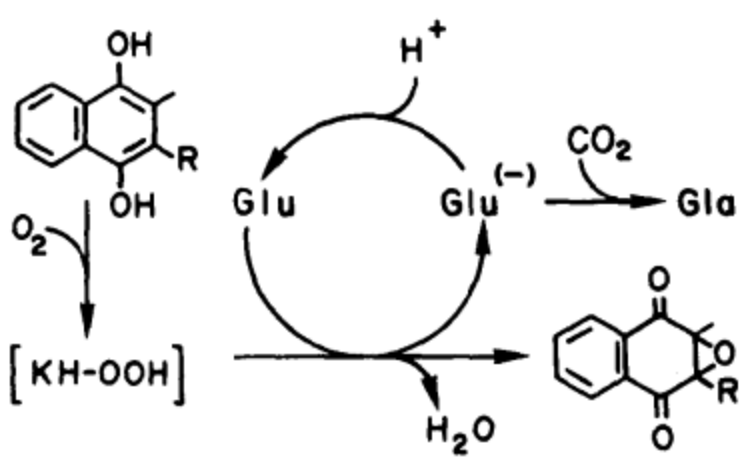


图 4　维生素 K 依赖的羧化酶-环氧化酶的一般机制。现有资料有力地支持在 Glu 残基的 γ-碳位由维生素 K-依赖的作用而形成负碳离子，而后的羧化作用没有维生素 K 参与。此中间产物 KH-OOH 并不表示为这种维生素的过氧化氢，而是某种氧合的中间产物，如酚盐(alkoxide)，此物被假定为抽取 γ 碳上的氢所必需的强碱。

环氧化物的形成是如何与 γ-氢的抽取反应偶联的尚未确定，但有一个可能是经过一个氧合的中间物，如过氧化氢，它在环氧化物形成途径中是一个合乎逻辑的中间物。氢的抽取是有立体专一性的，在 γ-位上的 pro S 氢被除去[43]。此酶可催化一种依赖维生素 KH_2 的和依赖氧的氚交换，在 Boc-Glu-Glu-Leu-OMe 底物中，将 ^3H_2O 的 ^3H 交换到 Glu 残基的 γ-位上。当培养基中的 HCO_3^- 浓度增高时，^3H 与 γ-碳上氢的交换减少。在无 CO_2 的状态下，激活的 Glu 残基的命运是质子化，而不是与在孵育中与其它组分形成加合物而成为改变了的 Glu 残基。最近用 γ-^3H 标记的 Glu 底物的研究，表明在环氧化物的形成、Gla 的形成和 γ-C-H 链的分裂之间有密切联系[44]。已发现羧化反应的效率(形成的 Gla 与分裂的 γ-C-H 链之比)与 Glu 的底物浓度无关，有数据表明在高 CO_2 浓度时此比例趋向一致。现有的数据与图 4 所示模型是一致的，此图指出维生素 K 的作用是抽取 γ-甲基氢而留下负碳离子(carbanion)。

对此酶作用机制了解的主要缺陷是假定抽取 γ-甲基氢需要一个强碱(假定是由这种维生素形成的)，还缺少存在这个中间物的证据。曾提出邻近甲基的羰基碳最初受到 O_2 的攻击，形成一个杂氧环丁烷(dioxetane)环，从而产生一个酚盐(alkoxide)中间物[45,46]。这个中间物被假定是抽取 γ-甲基氢的强碱。此途径引出一个可能性，即分子氧的第二个原子可以掺入到环氧化物的羰基内，而这种活性可在此反应中用 $^{18}O_2$ 追踪。此种具有部分作用的双加氧酶(dioxygenase)活性已为另一组研究者所证实[47]。虽然这个体系与现有数据相符，但其机制仍是一个假说。

羧化酶底物的前肽区的作用　维生素 K-依赖的羧化酶的正常功能提出了一个有意义的问题，即对酶底物的识别。这个微粒体酶能识别全部肝分泌的蛋白质代谢池中的一小部分，并将这些蛋白质最前的 45 个残基中的 9～12 位 Glu 羧化。对维生素 K-依赖蛋白质进行克隆显示其主要的基因产物在成熟蛋白质的氨基端和信号肽之间含有一种非常同源的前肽(propeptide)[23]。早先的体外和体内研究的一些证据表明，这个区域应是此酶的到达或识别部位[22]。通过 Glu 位点底物的表观 K_m 降低可以发现羧化酶底物的这个区也是羧化酶活性的调节剂[48]。前肽区的结构特点对刺激此酶的活性是重要的，就像这个结构在参与确定羧化作用中以这些蛋白质为目标一样[49]。毫无疑问，前肽区对于引导在这些底物中的多个 Glu 位点进行有效的羧化作用是重要的。是否此酶从 Gla 区的一端开始并顺序地羧化所有的 Glu 位点，抑或在此区内随机地羧化，尚不清楚。以足够量

的维生素 K(抗凝血剂治疗)进行干扰的结果是产生一种由各种部分羧化的凝血酶原组成的复杂混合物[50]，而且某些凝血酶原的遗传变异体也部分地被羧化[51]。有数据表明氨基末端的残基优先被羧化，而其他位点也出现羧化作用增加[52]。一次最近的研究得出与另一个用 γ-羧化不全(under-γ-carboxylated)的血浆凝血酶原的研究相反的结果，当以脱(des)-γ-羧基 BGP(dBGP)作为体外底物时，此酶优先羧化最羧基端的潜在 Gla 位点[53]。此一模式在以含有共价结合的前肽(dproBGP)为底物时也不改变，尽管单-到二-到三-Gla 产物的比例是转向更完全的羧化作用。

维生素 K-依赖的羧化酶的纯化 因为没有纯品酶，限制了对此酶特性的详细了解。多年来，已有可以在两天内常规地制备出比 500～1000 倍于微粒体活性的制品[54]。酶的纯度达到均一性的第一个报告是一个 77-kDa 蛋白质，以后承认其代表内质网热激(heat-shock)蛋白质 Bip 或 GRP78 的纯化[55,56]。有两种微粒体蛋白质 94kDa[57,58]和 98kDa[59]被提纯，并被认为是羧化酶。用杆状病毒(baculovirus)表达系统对一个缺少任何内源羧化酶活性的昆虫细胞系中 94-kDa 蛋白质的随后表达证明此蛋白质原来即存在于羧化酶的粗制品中[60]。此种 98-kDa 蛋白质在总的羧化酶机制中是否有作用也不清楚。

动物中的维生素 K 缺乏

经典的维生素 K 缺乏表现是凝血酶原时间的第一阶段延长，这是因为不能生成正常量的必需凝血因子。大鼠、狗和猪的需要量主要依据这个反应，定为 50～150μg 叶绿醌/kg 饲料[1]。最近的数据建议，可能需要 500μg/kg 以上以预防大鼠出现更为敏感的缺乏表现[61]。维生素 K 缺乏最早在鸡中发现，因为鸡是最容易发生缺乏症的种属。这种维生素 K 需要量高是基于其维生素 K-环氧化物还原酶的活性低，结果是维生素 K 环氧化物再循环为有生物活性的维生素 K 的效率降低[62]。

人体的维生素 K 缺乏

健康人中，原发性维生素 K 缺乏不常见。新生儿出血性疾病是一种早已知道的综合征，至少对维生素 K 有部分的反应[63]。因为维生素 K 的胎盘转运量少，初生时储存量低，而且在生命的早期，肠道的无菌状况阻碍了利用甲基萘醌类。婴儿未成熟的肝脏还不能合成正常量的凝血因子，因而婴儿普遍有低凝血酶原血症，这使情况变得更为复杂[64]。母乳中维生素 K 含量低和新生儿吸乳量少也是新生儿维生素 K 缺乏的另一些原因[65～67]。商品化的婴儿配方食品现在已常规地补加维生素 K，美国儿科科学院曾推荐在出生时肌肉注射叶绿醌作为常规的预防措施[68]。

已知最常见的成人对维生素 K 有反应的出血多发生在摄入含维生素 K 低的膳食并且服用抗生素的病人中[69,70]。这些病例很多，并已有人撰文评述[7]。鉴于这种情况，建议对限制进食的或用完全胃肠外营养并且用抗生素的病人，应密切观察其维生素 K 缺乏表现。过去将这种情况归诸于肠道中甲基萘醌合成受干扰，但是还缺少支持这一作用的证据。许多低凝血酶原症的发生曾与第二和第三代头孢菌素有关；虽然有人认为这些药物直接影响维生素 K 依赖的羧化酶[71]，但更可能的是它们对低维生素 K 营养状况的病人引起较弱的类似香豆素的反应[72]。

曾报告长期采用完全胃肠外营养的病人发生维生素 K 缺乏，因此建议在此种情况下需补充维生素 K[73]。胆道梗阻病例亦宜补充，因缺少胆盐可损害脂质吸收，对维生素 K 吸收不利。维生素 K 依赖性凝血因子降低也常发生于吸收不良综合征和其他胃肠道疾病(如囊性纤维化、口炎性腹泻、腹腔疾病、溃疡性结肠炎、区段性回肠炎、蛔虫感染和短肠综合征)，服用此维生素后常有良好反应[7]。

维生素 K 的需要量低而膳食中的含量比较多，这使其准确的需要量难以判定。在早年的一项研究中，给禁食的静脉输液的衰弱病人以抗生素，使其肠内维生素 K 合成减少；0.1μg 叶绿醌/kg/d 不足以维持正常凝血酶原水平，而 1.5μg/kg/d 则可以防止凝血因子合成的减少[74]。另外两个受试人数有限的研究成功地使维生素 K 摄入量减少到发生凝血因子活性下降，结果也表明人体对维生素 K 的需要量为 0.5～1.0μg/kg/d[75,76]。确定维生素 K 的膳食需要量的一个主要问题是常用的凝血酶原时间测定法不太敏感[77]。最近的一项研究限制年轻成人摄入富含叶绿醌的食物以改变其维生素 K 摄入，结果产生两种轻度缺乏表现：血中 γ-羧化不全的凝血酶原上升，

而 Gla 排出下降[78]。膳食中增加这种维生素可以将此反应复原，所得数据与前述的需要量范围是一致的。一个在代谢病房进行的更仔细控制的研究中，也发现每日摄入 10μg 叶绿醌的受试者这两种灵敏的缺乏指标出现相同的改变[79]，在第二个研究中还见到血中 γ-羧化不全的凝血酶原增加。

方法学的新进展使常规测定血中叶绿醌浓度有了可能，但是影响血浓度和它们与膳食摄入关系的因素尚未能阐明。个别研究曾报告限制膳食中这种维生素可以改变血浆叶绿醌水平[78~80]，在虚弱病人中曾发现血浆叶绿醌浓度低[72,81]。但是，因为血浆叶绿醌与近期的膳食有密切关系，这些测定结果对于评价维生素 K 营养状况的可用性不大。用不很灵敏的一期凝血酶原时间来评价维生素 K 是否充足表明只有维生素 K 依赖性凝血因子的合成下降较多时才能产生明显缺乏。较灵敏的凝血测定法和用免疫化学法检测血中脱-γ-羧化凝血酶原可以检测轻度的维生素 K 缺乏[77,82]。维生素 K 营养状况对维持骨骼健康可能很重要[83]，血中骨钙蛋白 γ-羧化不全的程度是评价维生素 K 是否足够的极灵敏指标[84,85]。这个方法在将来评价维生素 K 营养状况的研究中会越来越重要。

维生素 K 需要量

美国国家研究委员会《推荐的膳食供给量》第 10 版中首次包括了维生素 K 的推荐量[86]。成人的推荐摄入量是 1μg 叶绿醌/kg 体重。婴儿最初 6 个月的推荐摄入量是叶绿醌 5μg/d，6～12 个月是 10μg/d。由于没有儿童维生素 K 需要量的特殊资料，儿童的推荐摄入量也可用 1μg/kg 体重。

维生素 K 的食物和其他来源

现在已可用提取脂肪和 HPLC 分离的方法测定食物中维生素 K 的含量[87]。标准营养教科书和综述文章中所载的数据多数是在还没有适当的标准以前用鸡的生物学测定法所得的结果，在引用时应特别注意[1,88]。现在已有许多对食物和食用油进行分析的方法[89,90]。通常，绿色蔬菜是膳食中叶绿醌的主要来源，这些食物如菠菜、花茎甘蓝、包子甘蓝、甘蓝和萝卜缨都是这种维生素的极好来源，每百克鲜重含有数百微克叶绿醌，而经常食用的绿色菜，如豌豆、绿色豆角、圆白菜和生菜只有 10～100μg/100g 鲜重。某些烹调油，主要是豆油和菜籽油，其次为橄榄油，在每日维生素 K 的总食入量中也是主要的。在人的膳食中，维生素 K 的一般摄入量估计为 300～500μg/d[88]，但至少有一项研究认为这个估计值过高，年轻成人的摄入量只有约 100μg/d[78]。肝可提供相当多的膳食甲基萘醌，但除少数特殊的发酵食品和干酪制品外，膳食中维生素 K 的主要来源是植物的叶绿醌。

毒性

还不知大量服用天然形式的此种维生素（叶绿醌）会产生毒性反应[91]。婴儿服用甲基萘醌可伴有溶血性贫血和肝中毒，现在用叶绿醌来预防新生儿出血性疾病。膳食甲基萘醌的毒性其实相当低，曾给动物 1 000 倍于每日需要量，也未见不良作用。

参考文献

1. Suttie, JW (1984) Vitamin K. In Machlin LJ (ed), Handbook of vitamins: nutritional, biochemical, and clinical aspects. Marcel Dekker, New York, pp 147–198
2. Olson RE, Suttie JW (1978) Vitamin K and γ-carboxyglutamate biosynthesis. Vitam Horm 35:59–108
3. Ramotar K, Conly JM, Chubb H, Louie TJ (1984) Production of menaquinones by intestinal anaerobes. J Infect Dis 150:213–218
4. Fernandez F, Collins MD (1987) Vitamin K composition of anaerobic gut bacteria. FEMS Microbiol Lett 41:175–180
5. Taggart WV, Matschiner JT (1969) Metabolism of menadione-6,7-^{3}H in the rat. Biochemistry 8:1141–1146
6. Shearer MJ (1983) High-performance liquid chromatography of K vitamins and their antagonists. In Giddings JC, Grushka E, Cazes J, Brown PR (eds), Advances in chromatography, vol. 21. Márcel Dekker, New York, pp 243–301
7. Savage D, Lindenbaum J (1983) Clinical and experimental human vitamin K deficiency. In Lindenbaum J (ed), Nutrition in hematology. Churchill Livingstone, New York, pp 271–320
8. Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P (1974) Studies on the absorption and metabolism of phylloquinone (vitamin K_1) in man. Vitam Horm 32:513–542
9. Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ (1989) Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. Am J Clin Nutr 50:100–108
10. Saupe J, Shearer MJ, Kohlmeier M (1993) Phylloquinone transport and its influence on γ-carboxyglutamate residues of osteocalcin in patients on maintenance hemodialysis. Am J Clin Nutr 58:204–208
11. Hodges SJ, Pilkington MJ, Shearer MJ, et al (1990) Age-related changes in the circulating levels of congeners of vitamin K_2, menaquinone-7 and menaquinone-8. Clin Sci 78:63–66

12. Hodges SJ, Pilkington MJ, Stamp TCB, et al (1991) Depressed levels of circulating menaquinones in patients with osteoporotic fractures of the spine and femoral neck. Bone 12:387–389
13. Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, et al (1990) Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. Am J Clin Nutr 51:846–852
14. Shearer MJ, McCarthy PT, Crampton OE, Mattock MB (1988) The assessment of human vitamin K status from tissue measurements. In Suttie JW (ed), Current advances in vitamin K research. Elsevier Science, New York, pp 437–452
15. Uchida K, Komeno T (1988) Relationships between dietary and intestinal vitamin K, clotting factor levels, plasma vitamin K and urinary Gla. In Suttie JW (ed), Current advances in vitamin K research. Elsevier Science, New York, pp 477–492
16. Will BH, Suttie JW (1992) Comparative metabolism of phylloquinone and menaquinone-9 in rat liver. J Nutr 122:953–958
17. Shearer MJ, McBurney A, Breckenridge AM, Barkhan P (1977) Effect of warfarin on the metabolism of phylloquinone (vitamin K_1): dose-response relationships in man. Clin Sci Mol Med 52:621–630
18. Gustafson BE (1959) Vitamin K deficiency in germfree rats. Ann NY Acad Sci 78:166–174
19. Suttie JW (1995) The importance of menaquinones in human nutrition. Annu Rev Nutr 15:399–417
20. Reedstrom CK, Suttie JW (1995) Comparative distribution, metabolism, and utilization of phylloquinone and menaquinone-9 in rat liver. Proc Soc Exp Biol Med 209:403–409
21. Stenflo J, Suttie JW (1977) Vitamin K-dependent formation of γ-carboxyglutamic acid. Annu Rev Biochem 46:157–172
22. Furie B, Furie BC (1992) Molecular and cellular biology of blood coagulation. N Engl J Med 326:800–806
23. Ichinose A, Davie EW (1994) The blood coagulation factors: their cDNAs, genes, and expression. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds), Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice, 3rd ed. Lippincott, Philadelphia, pp 19–54
24. Price PA (1988) Role of vitamin K-dependent proteins in bone metabolism. Annu Rev Nutr 8:565–583
25. Vermeer C, Knapen MHJ, Jie K-SG, Grobbee DE (1992) Physiological importance of extra-hepatic vitamin K-dependent carboxylation reactions. Ann NY Acad Sci 669:21–33
26. Brown JP, Delmas PD, Edouard C, et al (1984) Serum bone Gla protein: a specific marker of bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet i:1091–1093
27. Price PA, Baukol SK (1980) 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells. J Biol Chem 255:11660–11663
28. Suttie JW (1987) Recent advances in hepatic vitamin K metabolism and function. Hepatology 7:367–376
29. Nelsestuen GL, Zytkovicz TH, Howard JB (1974) The mode of action of vitamin K identification of γ-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. J Biol Chem 249:6347–6350
30. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P (1974) Vitamin K-dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proc Natl Acad Sci USA 71:2730–2733
31. Esmon CT, Sadowski JA, Suttie JW (1975) A new carboxylation reaction. The vitamin K-dependent incorporation of $H^{14}CO_3^-$ into prothrombin. J Biol Chem 250:4744–4748
32. Suttie JW, Hageman JM, Lehrman SR, Rich DH (1976) Vitamin K-dependent carboxylase: development of a peptide substrate. J Biol Chem 251:5827–5830
33. Carlisle TL, JW Suttie (1980) Vitamin K-dependent carboxylase: subcellular location of the carboxylase and enzymes involved in vitamin K metabolism in rat liver. Biochemistry 19:1161–1167
34. Suttie JW (1985) Vitamin K-dependent carboxylase. Annu Rev Biochem 54:459–477
35. Suttie JW (1993) Synthesis of vitamin K-dependent proteins. FASEB J 7:445–452
36. Price PA, Fraser JD, Metz-Virca G (1987) Molecular cloning of matrix Gla protein: implications for substrate recognition by the vitamin K-dependent γ-carboxylase. Proc Natl Acad Sci USA 84:8335–8339
37. Suttie JW (1988) Vitamin K-dependent carboxylation of glutamyl residues in proteins. BioFactors 1:55–60
38. Vermeer C (1990) γ-Carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. Biochem J 266:625–636
39. Matschiner JT, Bell RG, Amelotti JM, Knauer TE (1970) Isolation and characterization of a new metabolite of phylloquinone in the rat. Biochim Biophys Acta 201:309–315
40. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW (1978) Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry 17:1371–1377
41. Hildebrandt EF, Suttie JW (1982) Mechanism of coumarin action: sensitivity of vitamin K metabolizing enzymes of normal and warfarin-resistant rat liver. Biochemistry 21:2406–2411
42. Fasco, MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW (1982) Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. J Biol Chem 257:11210–11212
43. Dubois J, Gaudry M, Bory S, et al (1983) Vitamin K-dependent carboxylation: study of the hydrogen abstraction stereochemistry with γ-fluoroglutamic acid-containing peptides. J Biol Chem 258:7897–7899
44. Wood GM, Suttie JW (1988) Vitamin K-dependent carboxylase: stoichiometry of vitamin K epoxide formation, γ-carboxyglutamyl formation, and γ-glutamyl-^{3}H cleavage. J Biol Chem 263:3234–3239
45. Dowd P, Ham SW, Geib SJ (1991) Mechanism of action of vitamin K. J Am Chem Soc 113:7734–7743
46. Dowd P, Ham S-W, Hershline R (1992) Role of oxygen in the vitamin K-dependent carboxylation reaction: incorporation of a second atom of ^{18}O from molecular oxygen-$^{18}O_2$ into vitamin K oxide during carboxylase activity. J Am Chem Soc 114:7613–7617
47. Kuliopulos A, Hubbard BR, Lam Z, et al (1992) Dioxygen transfer during vitamin K-dependent carboxylase catalysis. Biochemistry 31:7722–7728
48. Knobloch JE, Suttie JW (1987) Vitamin K-dependent carboxylase: control of enzyme activity by the "propeptide" region of factor X. J Biol Chem 262:15334–15337
49. Cheung A, Suttie JW, Bernatowicz M (1990) Vitamin K-dependent carboxylase: structural requirements for peptide activation. Biochim Biophys Acta 1039:90–93
50. Malhotra OP (1981) Dicoumarol-induced prothrombins. Ann NY Acad Sci 370:426–437
51. Borowski M, Furie BC, Furie B (1986) Distribution of γ-carboxyglutamic acid residues in partially carboxylated human prothrombins. J Biol Chem 261:1624–1628
52. Liska DJ, Suttie JW (1988) Location of γ-carboxyglutamyl residues in partially carboxylated prothrombin preparations. Biochemistry 27:8636–8641
53. Benton ME, Price PA, Suttie JW (1995) Multi-site specificity of the vitamin K-dependent carboxylase: in vitro carboxylation of des-γ-carboxylated bone Gla protein and des-γ-car-

boxylated pro bone Gla protein. Biochemistry 34:9541–9551
54. Harbeck MC, Cheung AY, Suttie JW (1989) Vitamin K-dependent carboxylase: partial purification of the enzyme by antibody affinity techniques. Thromb Res 56:317–323
55. Hubbard BR, Ulrich MMW, Jacobs M, et al (1989) Vitamin K-dependent carboxylase: affinity purification from bovine liver by using a synthetic propeptide containing the γ-carboxylation recognition site. Proc Natl Acad Sci USA 86:6893–6897
56. Kuliopulos A, Cieurzo CE, Furie B, et al (1992) N-bromoacetyl-peptide substrate affinity labeling of vitamin K-dependent carboxylase. Biochemistry 31:9436–9444
57. Wu S-M, Morris DP, Stafford DW (1991) Identification and purification to near homogeneity of the vitamin K-dependent carboxylase. Proc Natl Acad Sci USA 88:2236–2240
58. Wu S-M, Cheung W-F, Frazier D, Stafford D (1991) Cloning and expression of the cDNA for human γ-glutamyl carboxylase. Science 254:1634–1636
59. Berkner KL, Harbeck M, Lingenfelter S, et al (1992) Purification and identification of bovine liver γ-carboxylase. Proc Natl Acad Sci USA 89:6242–6246
60. Roth DA, Rehemtulla A, Kaufman RJ, et al (1993) Expression of bovine vitamin K-dependent carboxylase activity in baculovirus infected cells. Proc Natl Acad Sci USA 90:8372–8376
61. Kindberg CG, Suttie JW (1989) Effect of various intakes of phylloquinone on signs of vitamin K deficiency and serum and liver phylloquinone concentrations in the rat. J Nutr 119:175–180
62. Will BH, Usui Y, Suttie JW (1992) Comparative metabolism and requirement of vitamin K in chicks and rats. J Nutr 122:2354–2360
63. Lane PA, Hathaway WE (1985) Vitamin K in infancy. J Pediatr 106:351–359
64. Andrew M, Paes B, Milner R, et al (1987) Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 70:165–172
65. Canfield LM, Hopkinson JM (1989) State of the art vitamin K in human milk. J Pediatr Gastroenterol Nutr 8:430–441
66. Kries RV, Becker A, Gobel U (1987) Vitamin K in the newborn: influence of nutritional factors on acarboxy-prothrombin detectability and factor II and VII clotting activity. Eur J Pediatr 146:123–127
67. Motohara K, Matsukura M, Matsuda I, et al (1984) Severe vitamin K-deficiency in breast-fed infants. J Pediatr 105:943–945
68. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition (1971) Vitamin K supplementation for infants receiving milk substitute infant formulas and for those with fat malabsorption. Pediatrics 48:483–487
69. Ansell JE, Kumar R, Deykin D (1977) The spectrum of vitamin K deficiency. JAMA 238:40–42
70. Alperin JB (1987) Coagulopathy caused by vitamin K deficiency in critically ill, hospitalized patients. JAMA 258:1916–1919
71. Lipsky JJ (1988) Antibiotic-associated hypoprothrombinaemia. J Antimicrob Chemother 21:281–300
72. Shearer MJ, Bechtold H, Andrassy K, et al (1988) Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism, and vitamin K status. J Clin Pharmacol 28:88–95
73. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE (1968) Long-term total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. Surgery 64:134–142
74. Frick PG, Riedler G, Brogli H (1967) Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. J Appl Physiol 23:387–389
75. Doisy EA (1971) The biochemistry, assay and nutritional value of vitamin K and related compounds. Association of Vitamin Chemists, Chicago, pp 79–92
76. O'Reilly RA (1971) Vitamin K in hereditary resistance to oral anticoagulant drugs. Am J Physiol 221:1327–1330
77. Suttie JW (1992) Vitamin K and human nutrition. J Am Diet Assoc 92:585–590
78. Suttie JW, Mummah-Schendel LL, Shah DV, et al (1988) Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. Am J Clin Nutr 47:475–480
79. Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME (1993) Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. J Clin Invest 91:1761–1768
80. Allison PM, Mummah-Schendel LL, Kindberg CG, et al (1987) Effects of a vitamin K-deficient diet and antibotics in normal human volunteers. J Lab Clin Med 110:180–188
81. Cohen H, Scott SD, Mackie IJ, et al (1988) The development of hypoprothrombinaemia following antibiotic therapy in malnourished patients with low serum vitamin K_1 levels. Br J Haematol 68:63–66
82. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, et al (1981) Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. N Engl J Med 305:242–248
83. Binkley NC, Suttie JW (1995) Vitamin K nutrition and osteoporosis. J Nutr 125:1812–1821
84. Knapen MHJ, Hamulyak K, Vermeer C (1989) The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion. Ann Intern Med 111:1001–1005
85. Jie KG, Hamulyak K, Gisjsbers BLMG, et al (1992) Serum osteocalcin as a marker for vitamin K-status in pregnant women and their newborn babies. Thromb Haemostas 68:388–391
86. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
87. Booth SL, Davidson KW, Sadowski JA (1994) Evaluation of an HPLC method for the determination of phylloquinone (vitamin K_1) in various food matrices. J Agric Food Chem 42:295–300
88. Olson RE (1988) Vitamin K. In Shils ME, Young VR (eds), Modern nutrition in health and disease, 7th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 328–339
89. Booth SL, Sadowski JA, Weihrauch JL, Ferland G (1993) Vitamin K_1 (phylloquinone) content of foods: a provisional table. J Food Comp Anal 6:109–120
90. Ferland G, Sadowski JA (1992) Vitamin K_1 (phylloquinone) content of edible oils: effects of heating and light exposure. J Agric Food Chem 40:1869–1873
91. National Research Council (1987) Vitamin tolerance of animals. National Academy Press, Washington, DC

第 15 章

维生素 C

Mark Levine, Steven Rumsey, Yaohui Wang, Jae Park, Oran Kwon, Wei Xu, Nobuyuki Amano

营养素摄取量的最佳推荐值应该是能预防这种营养素缺乏病的理想摄入量。但要确定任何一种营养素的理想摄入量是非常困难的。也许没有一种营养素像维生素 C 那样引起过如此众多的争论。与理想摄入量不同的是，当发生维生素 C 缺乏病(坏血病)时补充维生素 C 有效。坏血病的临床表现明确，因此，确定预防缺乏病所需的量是很容易确定的。

古埃及人、希腊人和罗马人都描述过一种疾病，很可能就是坏血病[1,2]。得了坏血病的 Jacque Cartier 探险队队员吃了北美土著人推荐的一种树汁后，坏血病就被治愈[3]。在欧洲，Richard Hawkins 及 Urban Hiaerne 爵士曾描述过坏血病及其治疗，很可能其他人也发现过治疗方法，但由于他们没有记载，后来就被遗忘了[4,5]。James Lind 在其 1753 年出版的著作《坏血病专论》[6]中，系统地研究了英国船员的缺乏病及其预防。遗憾的是，甚至那时对维生素 C 的争论也不少；英国海军花了 40 余年时间并遭受了无数死亡后，才给船员提供柠檬汁(lemon juice)，那就是英国水手绰号是“limey”的原因。

从 1928～1932 年，Albert Szent-Gyorgyi 和 C. C. King 的实验室分别分离出维生素 C，并证明它具有抗坏血病的作用，虽然仅前者由于此项工作而获得诺贝尔奖[7,8]。此后不久的实验表明预防缺乏病所需维生素 C 的量低于其它生理学功能所需的量[9,10]。其它一些实验还显示维生素 C 参与对应激和感染的反应。

从上述这些实验到在病人身上试验是一个短的飞跃。在 1942 年观察了服 200mg 维生素 C 或安慰剂者的感冒发病率[13]。当初研究者所得结论是维生素 C 无效，但是在 30 年以后回顾这些资料时，对有关的结论提出了质疑。当 Linus Pauling 和其他人推荐以克计的维生素 C 剂量可以预防和治疗感冒后，引起了巨大的争论[14,15]。争论是不可避免的，因为在志愿受试者中每日用低至 10mg 的剂量就可预防坏血病，而当时推荐的膳食供给量(RDA)为 45mg，是基于防止坏血病发生所设的安全限量[16~20]。因为现行的 RDA 是 60mg，所以当一些人提出以克计的维生素 C 对预防动脉粥样硬化、癌症、白内障和衰老，以及治疗癌症、精神分裂症、艾滋病和特发性血小板减少性紫癜等有益时，爆发了一场进一步的争论就不会感到惊奇[21~28]。这些争论至今仍然非常激烈，而且只要一提到就导致强烈的感情冲动。

这些争论代表了 50 多年以前所提出的一个基本问题，即最适宜的维生素摄入量可能与预防缺乏病所需的量不同[9,10,29]。我们将在下列各节中探讨这个概念及有关问题，其目的是为维生素 C 的摄入量提出推荐值。

化学、分解代谢和生物合成

维生素 C 也称为抗坏血酸(ascorbic acid 或 ascorbate)或单阴离子抗坏血酸(ascorbate monoanion)。抗坏血酸是一种含 6 个碳的 α-酮基内酯的弱酸，其 pK 值为 4.2(图 1)。抗坏血酸盐会进行可逆性氧化，并形成称之为半脱氢抗坏血酸或抗坏血酸自由基(ascorbate$^{\bullet-}$)，抗坏血酸自由基是一个相对稳定的自由基，虽然其衰变速率常数约为 $10^5 M^{-1}$秒$^{-1}$[31]。抗坏血酸自由基可被氧化为脱氢抗坏血酸，它很可能以多种形式存在于体内(因此叫做酸是一种错误命名)[32]。脱氢抗坏血酸能被还原为中间型的自由基，并最终成为维生素 C，它在水溶液中是不稳定的。维生素 C 的环状结构容易因水解而断裂为二酮古洛糖酸。脱氢抗坏血酸的水解作用是不可逆的。虽然二酮古洛糖酸的代谢特性尚未很好阐

明，但是其代谢产物包括草酸盐、苏氨酸盐、木糖、　木糖酸以及来苏糖酸(lyxonic acid)。

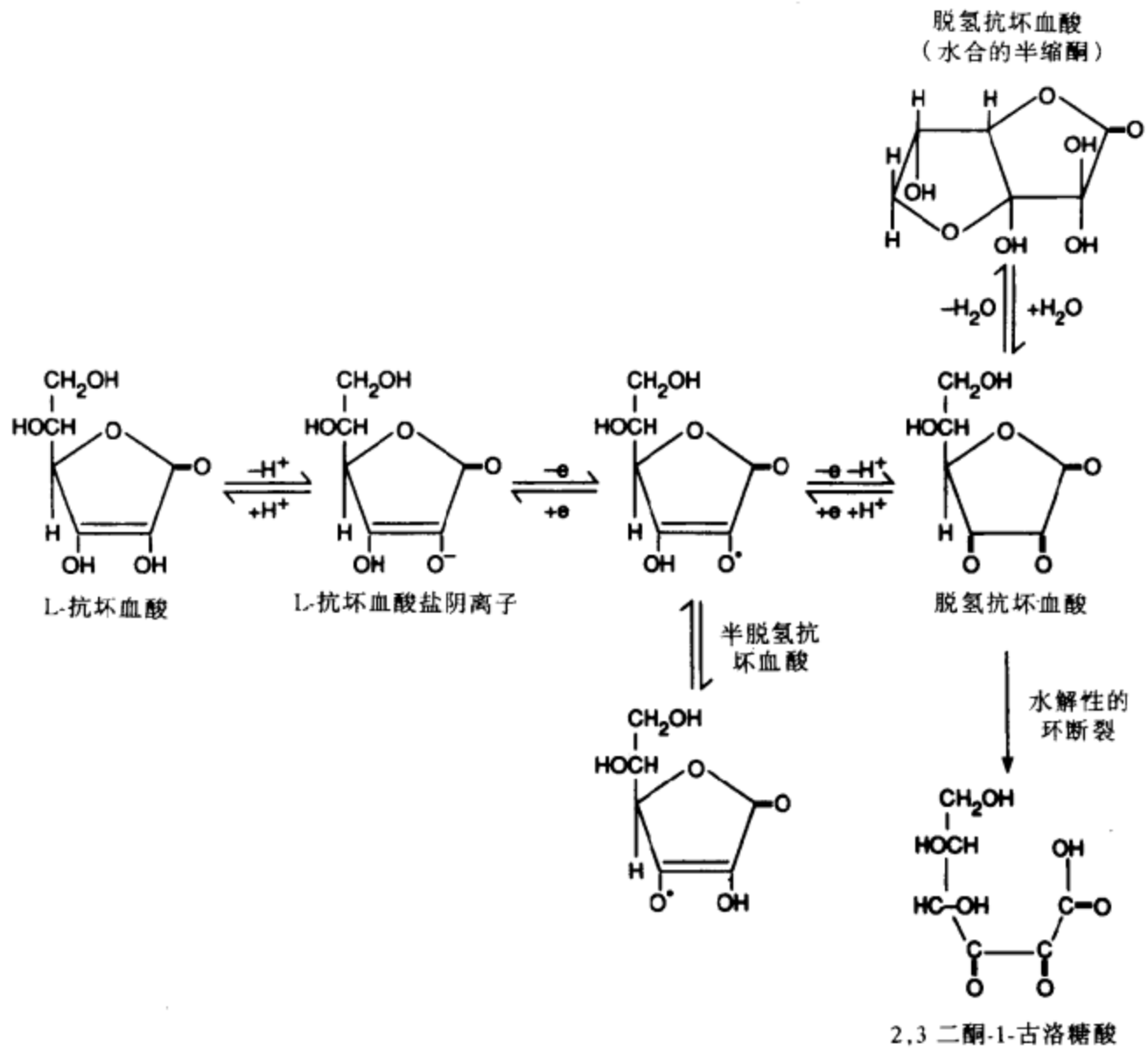


图 1　抗坏血酸及其氧化产物。仅列出两种形式的脱氢抗坏血酸。经允许引自参考文献[30]。

因为抗坏血酸容易失去电子，所以是一种很好的还原剂。脱氢抗坏血酸-抗坏血酸(DHA/AA)的标准氧化还原电位值约为 0.06～0.1 伏特[33,34]。然而这些数值本身低估了抗坏血酸作为还原剂的作用。几乎可以肯定抗坏血酸通过其自由基的形式起着一种电子供体的作用。半脱氢抗坏血酸/抗坏血酸(SDA/AA)的氧化还原电位约为 0.28，而脱氢抗坏血酸/半脱氢抗坏血酸（DHA/SDA）的则为 −0.17[34]。根据这些电位数据，有多种理由可以认为抗坏血酸是一个杰出的电子供体。与许多其它化合物相比较，SDA/AA 和 DHA/SDA 氧化还原电位可使许多氧化性化合物还原。抗坏血酸自由基的中间体是相对无害的，因为它既不具有强氧化性也不具有强还原性。抗坏血酸自由基很少与氧起反应，即使有超氧化物产生也很少。由于它所具有的动力学性质及氧化还原电位，在生理学条件下对抗坏血酸自由基所需的量是很少的。此外，使抗坏血酸成为一个极好电子供体的另外一个特性就是抗坏血酸的氧化产物脱氢抗坏血酸可被再还原和再利用，这将在下面详细讨论。

抗坏血酸常被称之为一种杰出的抗氧化剂。在化学性质方面，这反映了 SDA/AA 和 DHA/SDA 的氧化还原特性。在生理学方面，这意味着抗坏血酸可以为一些酶或作为氧化剂的化合物提供电子。不论上述两种中哪一种情况，抗坏血酸的生物化学作用均由其作为电子供体的特性所介导。

多数哺乳动物可以从葡萄糖合成抗坏血酸。人类和其它灵长类动物缺乏在抗坏血酸生物合成途径终端的酶(古洛糖酸内酯氧化酶)。尽管有这种基因存在，但是其编码顺序有如此多的突变，以致没有基因产物[35]。据推测这种突变在数百万年以前就已发生。由于人体不能合成抗坏血酸，因此必须摄入抗坏

血酸才能生存。据估计我们旧石器时代的祖先的抗坏血酸摄入量约为 350～400mg/d[36]。

测定方法

测定抗坏血酸及脱氢抗坏血酸的方法大概有十多种。检测系统通常是根据下列原理之一：将抗坏血酸氧化成脱氢抗坏血酸；将脱氢抗坏血酸还原成抗坏血酸；脱氢抗坏血酸水解为二酮古洛糖酸；利用抗坏血酸的或脱氢抗坏血酸的紫外光吸收作用；有时所测定的化合物是抗坏血酸、脱氢抗坏血酸或二酮古洛糖酸的一种化学衍生物。对抗坏血酸和脱氢抗坏血酸的测定必须考虑四个因素：测定方法的灵敏度、特异性、稳定性以及其它物质的干扰作用[30]。对这些因素的疏忽会对维生素 C 及其功能的了解带来许多混乱。在测定中最麻烦的问题也许是由于无意中使抗坏血酸氧化或使脱氢抗坏血酸水解所造成的结果。在采样、处理和制备样品的过程中，这两种物质都容易降解。

对抗坏血酸的测定最好用具有电化学检测器的高效液相色谱法(HPLC)。通过 HPLC 将抗坏血酸与其它物质分离，再用氧电极通过电量计或电流计检测所产生的电流。HPLC 分析方法有许多种，因为根据选用的检测器不同而所用的柱和流动相不同。最好的方法常常考虑到其灵敏度、特异性、抗坏血酸的稳定性以及其它物质的干扰[30,31,38]。这些测定方法的优点远远超过其缺点，其缺点是需要有经验的操作人员和专门的仪器，这些仪器有时可能难以操作和维护，而且启动费用较高。

抗坏血酸的其它 HPLC 测定法是靠 HPLC 分离，而用其它的检测器测定抗坏血酸的衍生物。在这些方法中最常用的是连接紫外光检测器，因为这种检测器可测定抗坏血酸的紫外光吸收(254 和 266 nm 之间)[30,33]。这些测定法的优点是在操作和维护方面都比电化学检测器简单得多。其缺点是在样品制备、贮存和测定时，对抗坏血酸稳定性的特点尚未完全搞清。如果稳定性的问题能够得到解决，那么，这种测定法对于临床化学应用是很理想的。

另一种常用的测定法是基于应用植物酶(抗坏血酸氧化酶)对抗坏血酸的氧化作用[30]。在测定中是用一种试剂与氧化过的和未经氧化的样品进行相互作用，其反应物对紫外光的吸光度取决于抗坏血酸的浓度。同样，在各操作步骤中有关样品稳定性的资料还不完全。因为样品中其它还原性物质并没有与抗坏血酸分离，所以在测定低浓度的抗坏血酸时因存在干扰而受限制。

早期测定抗坏血酸的方法是使用联吡啶(dipyridyl)或亚铁锌(ferrozine)；2,6-二氯酚靛酚(2,6-dichlorophenol indophenol)；二硝基苯肼；或邻-苯二胺[30]。这些方法均为非特异性的和不灵敏的，在抗坏血酸浓度低时会错误地给出高的读数，而且还会受到其它生物物质的干扰，或者对抗坏血酸可能产生意想不到的氧化作用。这些方法不宜用于生物样品，因为它们会带来许多问题，而且已有较好的方法可用[30]。

脱氢抗坏血酸的测定法不如抗坏血酸的测定法先进[30]。应用有电化学检测器的 HPLC 方法来测定脱氢抗坏血酸是间接的，是基于对抗坏血酸的测定。所有的样品首先分析抗坏血酸，然后在样品被还原后测定抗坏血酸加脱氢抗坏血酸，再用减法得出脱氢抗坏血酸。当脱氢抗坏血酸低于总量的 5%时，所测值是有问题的。据我们所知，迄今尚不能直接用电化学法测定脱氢抗坏血酸。尽管存在这些问题，目前测定脱氢抗坏血酸的最好方法仍然是用有电化学检测器的 HPLC 法。

其它测定脱氢抗坏血酸的方法均有较多的缺点。由于用紫外光检测器的 HPLC 法很不灵敏，以致使其应用受到限制。而非 HPLC 方法更不好。这类方法不灵敏、无特异性而且容易受干扰，所以只有在没有其它方法可供选择时才采用。

如果可以直接测定脱氢抗坏血酸，则对其分析会有重大的进展。可用 HPLC 将脱氢抗坏血酸与其它物质分离，再进行直接测定。

生物化学的和分子学的功能

抗坏血酸是这种维生素的生物化学活性形式。半脱氢抗坏血酸可能具有生化活性，但它的活性更可能是基于其还原为抗坏血酸所致[34,39]。同样，脱氢抗坏血酸的作用也是间接的，其活性也是基于还原为抗坏血酸[40,41]。脱氢抗坏血酸本身没有确切的生化功能。最近有人提出脱氢抗坏血酸的直接作用，尚有待于更多确切证据，尤其是体内实验的证据[42]。

抗坏血酸是八种已分离出来的酶的辅因子或辅

底物(表 1)。在胶原的生物合成中，有三种酶需要抗坏血酸以进行脯氨酸或赖氨酸的羟化作用，取决于脯氨酸或赖氨酸是否已被羟化，以及氨基酸在何处发生羟化作用[43~45]。在肉碱的生物合成途径中有两种酶需要抗坏血酸，肉碱又被线粒体用于穿过膜的电子传递以合成 ATP[46,47]。有两种合成激素的酶，多巴胺 β-单加氧酶(dopamin β-mono-oxygenase)和肽基-甘氨酸-α-单加氧酶(peptidy-glycine-α-monooxygenase)，都有一个含铜的活性位点，并且需要抗坏血酸。前一种是由多巴胺合成去甲肾上腺素所必需的酶[48,49]。后一种酶在肽激素的羧基端介导酰胺化作用，因此可使一些激素稳定，例如促甲状腺释放激素、促肾上腺皮质激素、血管加压素、催产素以及缩胆囊肽[50~52]。酪氨酸的酶代谢也需要抗坏血酸[53]。对抗坏血酸与纯酶作用的特性的了解要比在体内酶的特性了解得更清楚些[29,54]，但是抗坏血酸与体内酶的作用却可为制订维生素 C 的推荐量提供更有价值的信息[29,54]。

表 1　抗坏血酸与酶功能

脯氨酸羟化酶(EC 1.14.11.2)	胶原合成
原胶原-脯氨酸 2 氧代戊二酸-3-二氧酶(EC 1.14.11.7)	胶原合成
赖氨酸羟化酶(EC 1.14.11.4)	胶原合成
γ-三甲铵丁内酯 2 氧代戊二酸 4-二氧　酶(EC 1.14.11.1)	肉碱合成
三甲基赖氨酸 2-氧代戊二酸二氧酶(EC 1.14.11.8)	肉碱合成
多巴胺 β-单氧酶(EC 1.14.17.3)	儿茶酚胺合成
肽酰甘氨酸 α-酰氨化单氧酶(EC 1.13.11.27)	肽的酰胺化作用
4-羟基苯丙酮酸二氧酶(EC 1.13.11.27)	酪氨酸代谢

抗坏血酸是细胞内、外化学反应的一个电子供体(或还原剂)。如上所述，抗坏血酸常被称为是这类反应中的一种抗氧化维生素。抗坏血酸可还原超氧化物、羟基、次氯酸以及其它活性氧化剂。因为这类氧化剂可能影响 DNA 转录或可能损伤 DNA、蛋白质、或膜结构，所以抗坏血酸在细胞氧化防御中可能起重要作用[55,56]。细胞内的抗坏血酸被作为铁与铁蛋白间相互作用的一种电子供体[57]。在细胞外，抗坏血酸可能有防止低密度脂蛋白(LDL)氧化的作用[58,59]。细胞外的抗坏血酸也可能在脂质颗粒或膜中把电子传递到生育酚[60]。有许多反应在体外已有有力的证据，而在体内尚未获得证明，而且有时体内的资料与体外所发现的相矛盾。

抗坏血酸通过将铁保持在还原形式而增强肠对铁的吸收[61~64]。在临床上，已应用此结果以提高缺铁病人对铁的吸收。

最近有资料提出抗坏血酸可能会调节蛋白质的翻译，尽管其机理尚未确定[65]。抗坏血酸除猝灭氧化剂的作用外，还可能调节基因转录，但是这种可能性仍属于推理。

抗坏血酸也在组织中蓄积，如内分泌组织(肾上腺皮质、卵巢、睾丸以及胰脏)和宿主防御细胞(B 淋巴细胞、T 淋巴细胞以及血小板)，但其在组织中的功能尚未确定[29,54,66]。

抗坏血酸与脱氢抗坏血酸的转运

抗坏血酸可以逆浓度梯度而转运至许多细胞内并蓄积。没有坏血病的人，其血浆中抗坏血酸的浓度变化范围接近 10 倍，为 10～90μmol/L[67,68]。因为抗坏血酸是水溶性的，不与蛋白质结合，所以可假定细胞外液的抗坏血酸浓度也相似[68,69]。抗坏血酸以毫克分子浓度存在于嗜中性细胞和其它宿主防御细胞、许多内分泌组织、肝、成纤维细胞、晶体、视网膜、脑及神经元组织、骨形成细胞，以及腮腺中[66,70~78]。

虽然有关脱氢抗坏血酸的资料存在较多的争论，但是在血浆中可能找不到脱氢抗坏血酸[68,79]。在生理条件下，细胞内不能检出脱氢抗坏血酸[40,41]。在有些检测中可能错误地提出脱氢抗坏血酸存在的证据，这可能是由于疏忽使抗坏血酸氧化，而在细胞外可能局部暂时形成脱氢抗坏血酸。这是由于细胞外环境中的氧化剂引起抗坏血酸的氧化[40,80]。

抗坏血酸的积累至少有两种截然不同的机理[40]。按照第一种机理，抗坏血酸以其原形靠主动转运积累[66,72~78]。其转运依赖于浓度、钠和能量，并呈现为可饱和的动力学作用。迄今尚未分离出其转运蛋白，但是已知其存在于 cDNA 库中，并于非洲爪蛙(Xenopuslaevis)卵母细胞中注射 mRNA 后能表达[81]。人体细胞中抗坏血酸的转运 K_m 为 5～10μm，Vmax 约为 70～80μm[66,70,75,82~84]。

抗坏血酸积累作用的第二种机理是基于脱氢抗

坏血酸的转运和在细胞内的还原作用[40,41]。脱氢抗坏血酸通过一个或一个以上葡萄糖转运蛋白而转运，并在细胞内立即还原为抗坏血酸[40,41,85,86]。在许多组织中脱氢抗坏血酸的还原作用很可能是由谷氧还蛋白(glutaredoxin)(硫醇转移酶)所介导的，虽然在一些组织中可能是由谷胱甘肽或其它一些蛋白质在化学上介导的脱氢抗坏血酸的还原速率较慢[87,88]。脱氢抗坏血酸转运的动力学是复杂的，难以准确测定，因为只有当脱氢抗坏血酸完全还原为抗坏血酸时才能进行计算[40]。

因为脱氢抗坏血酸一经转运就被还原，所以通常在细胞内找不到脱氢抗坏血酸[40,41,85]。脱氢抗坏血酸的转运速率至少要比抗坏血酸快10倍[40]，但是其转运受其来源所限制。只有当抗坏血酸刚形成脱氢抗坏血酸时才发生脱氢抗坏血酸的转运。与此相反，除患严重坏血病外，血浆和细胞中总有抗坏血酸的存在。基于底物的可利用性，抗坏血酸的转运可以认为是结构性的底物转运，而脱氢抗坏血酸的转运则是诱导性的底物转运。因为每一过程需要不同的转运蛋白，所以转运蛋白可能也是可以诱导的。

在人的肠内抗坏血酸似乎是靠小肠的一种转运蛋白通过主动转运而吸收的，尽管这种蛋白质尚未被分离出来[89~93]。脱氢抗坏血酸的肠吸收尚未弄清[94]。现有资料提示脱氢抗坏血酸也可被转运，但是其转运机制与抗坏血酸的不同，然后还原为抗坏血酸。虽然在肠粘膜中可能是谷氧还蛋白使脱氢抗坏血酸起还原作用的，但尚有其它可能性，并且其机理仍未知。

在肠腔内是否找到被还原的底物(抗坏血酸)或被氧化的底物(脱氢抗坏血酸)，或两者都有，现尚不清楚。在食品中和补充剂中存在的形式主要是抗坏血酸[95]。脱氢抗坏血酸也能通过氧化作用形成并被吸收，但是由于它容易水解，预计其在肠中的半减期要比抗坏血酸短得多。所以在逻辑上可以假设在肠腔内的主要底物是抗坏血酸。

摄取的可得性

在许多水果和蔬菜中都有抗坏血酸[96]，含量丰富的水果来源包括甜瓜、葡萄柚、蜜瓜、猕猴桃、芒果、橙子、木瓜、草莓、柑子、桔子以及西瓜。富含维生素C的果汁包括葡萄柚汁和橙汁。有些水果汁是强化了维生素C的，包括苹果汁、酸果汁以及葡萄汁。富含维生维C的蔬菜包括芦笋、花椰菜、球芽甘蓝、圆白菜、菜花、甘蓝、芥菜、辣椒(红的或绿的)、车前草、马铃薯、荷兰豆、甘薯和西红柿以及西红柿汁。食品中维生素C的含量受季节、食品运输、购买前在市场中存放的时间、以及贮存和烹调的影响。

抗坏血酸可以从维生素片和许多含抗坏血酸的复合维生素补充剂中获得，也可以从剂量范围相差很大的抗坏血酸片以及含有某些其它维生素的补充剂中获得，如通常出售的抗氧化补充剂片剂。

维生素C可以从许多来源中容易获得，维生素C的摄取量取决于所选的食物。美国农业部(USDA)与国家癌症研究所(NCI)的指南相似，推荐每日至少要吃5份水果和蔬菜[97]。如果遵照这些建议，则维生素C的每日摄取量至少为210mg，很可能接近300mg。

第三次国家健康与营养调查(NHANES Ⅲ第一部分，1988～1991)的最近资料提出，除儿童以外，从食物所得的维生素C摄入量的中位数，美国男性为84mg/d，女性为73mg/d[98]。然而，大约有1/4的女性和1/3的男性每日仅吃不足2.5份水果和蔬菜。现在可得到从膳食中平均摄入量的最近数据，但其调查范围有限。例如，对9岁和10岁组女孩的一项调查研究表明，大约有1/4的女孩的维生素C摄入量低于RDA(45mg)[99]。对拉丁美洲裔儿童的一项调查表明15%以下儿童的水果和蔬菜消费量达到推荐的摄取量[100]。对第二次全国健康与营养调查的数据作了更深入的分析，这些较老的数据表明20%～30%的美国成年人每日摄入的维生素C少于60mg[101~103]。遗憾的是，最近有关摄入量的资料没有包括从补充剂中摄取的维生素C[104]。据估计，至少有50%的美国人并不摄取补充剂[101,104,105]，也尚不清楚使用补充剂是否能大大改变维生素C的总摄入量。最近NHANES Ⅲ的资料表明从食物中摄入的维生素C有所增加。不过，有不少美国人所摄取的维生素C量刚达到或低于目前的RDA。

药代动力学

血浆中的稳态浓度 直到最近以前，稳态的血

浆抗坏血酸浓度与剂量的关系仍然是未知的。以往对住院病人进行的维生素 C 代谢研究并未涉及此问题。在衣阿华(Iowa)州男性受试者中所完成的这些研究是目前成年人 RDA 的基础[17~21]。除一例受试者每天接受 130.5mg 抗坏血酸以外，其他受试者每天的摄入量均低于或等于 66.5mg。没有足够的不同剂量水平来确定剂量-浓度关系。样品是用不精确的二硝基苯肼法测定的。这些研究者也认识到这种比色测定法会产生结果的假性偏高，尤其是在最低剂量的抗坏血酸时[106]。在其他一些住院病人的研究中，因为只有一个剂量大于 60mg/d，或者只用了三种剂量水平，而且所用的测量方法不精确，因而其结果有缺陷[107,108]。

也曾在门诊病人中研究剂量和所达到的浓度之间的关系[109~112]。在门诊病人中研究的缺点是不能控制膳食中的抗坏血酸含量和总摄入量，而且抗坏血酸的摄入量是根据膳食回顾调查得到的。因为许多人不知道他们所吃食物中维生素的实际含量或者难以回忆起所吃过的食物，所以使调查的信息发生错误及低估，尤其是不能区分在比较窄的剂量范围内的差别[113]。与住院病人的研究相似，对门诊病人的研究所用的剂量范围也较窄，或者所用的检测方法易造成人为的误差。

我们最近发表了新的有关维生素 C 的药代动力学资料，其中有些资料说明了抗坏血酸剂量与稳态血浆浓度间关系的特点[67]。这些资料是基于对美国国家卫生研究院(NIH)7 名住院 4～6 个月的男性病人进行的研究。他们从食物摄入的维生素 C 低于 5mg/d。用带有库伦计电化学检测器的 HPLC 法测量抗坏血酸水平。当受试者的血浆抗坏血酸浓度达到低于 10μmol 时，这 7 名受试者连续服用从 30～2500mg/d 不同剂量的抗坏血酸。在换用下一剂量前受试者的血浆值都已达稳态。这些资料表明在抗坏血酸剂量与稳态血浆浓度之间存在一种 S 形的关系。目前 RDA 剂量所产生的浓度是在曲线陡峭部分的下 1/3，200mg 剂量则超出曲线的陡峭部分，并且血浆饱和度大于 80%，在 1 000mg 剂量时则血浆完全饱和。

细胞和组织中的稳态浓度　直到最近以前，有关组织中稳态浓度与抗坏血酸剂量关系的资料很少。由于是基于少数几个剂量，这些有限的资料被认为价值不大[107,108,114]。一项有关精液中抗坏血酸的研究只有一个 60mg/d 以上的剂量。

对 NIH 志愿者的研究资料包括给以 30～2500mg/d 不同剂量后中性白细胞、单核细胞以及淋巴细胞中的维生素 C 含量[67]。在 100mg 剂量时各类细胞均达到饱和。细胞饱和与血浆饱和之间的差别很可能是由于主动转运使抗坏血酸在细胞内蓄积，以及由于对抗坏血酸的排泄有一个肾阈值所致(见下文)。

生物利用率　直到最近以前，抗坏血酸的真生物利用率仍属未知。真生物利用率是通过比较口服与静脉注射同样剂量某种物质后血浆水平之差来测定的[115,116]。必须使所选择的受试者处于稳态。在给以口服剂量以前应获得血浆的基线值。在给以一次剂量后血浆值升高，而后又回到基线值。当以这些数据作图时，在曲线之下基线之上的面积代表口服剂量所产生的血浆增加值(AUC_{po})。当血浆值回到基线值后，静脉注射同样剂量，因为静脉注射越过了胃肠道系统，通常其血浆值上升快得多，而后又回到基线值。当数据以图表示时，在曲线下和基线之上的面积代表由静脉注射剂量所产生的血浆增加值(AUCiv)。药理学上的真生物利用率的定义为 AUCpo/AUCiv。生物利用率常常以百分率表示，100%生物利用率表示完全吸收。研究真生物利用率比较困难，因为受试者必须对该受试剂量处于稳态，受试物质必须经静脉注射给予，并且每一测试剂量必须分析多个样品。理想的试验是研究几个不同剂量，并逐一计算出它们的真生物利用率。

由于存在这些困难，大多数研究者都是间接地估算抗坏血酸的生物利用率。在一些研究中，将口服的吸收率与尿的排泄率相比较[112,117~119]；在其它一些研究中，则比较一种形式(如食物)与另一种形式(如一种补充剂)维生素 C 的吸收率[120,121]。虽然这些资料可提供有关维生素 C 吸收作用的可比结果，但都不能得到真生物利用率。

一项有关真生物利用率的较早研究，由于使用一种非特异的分析方法测定全血而不是血浆的抗坏血酸，并且不了解胶囊制品的吸收特性，而使结果的价值严重受损[122]。最近 NIH 在志愿者的研究中首次提供了有关真生物利用率的报告。处于稳态时，抗坏血酸的生物利用率，在 200mg 时为 100%，500mg 时为 73%，在 1250mg 时为 49%。虽然，小于 200mg 剂量的生物利用率似乎是完全的，可是不能作出精

确的计算[67]。应用 AUC 比率计算生物利用率时，可假设测试物的分布体积和清除率是恒定的[115,116]。在抗坏血酸盐剂量小于 200mg 时，这些假设是不正确的，很可能是因为其分布是多个代谢区室的。测定抗坏血酸剂量小于 200mg 时的生物利用率，依赖于考虑到清除率和分布体积的非线性计算模型，这种模型现正在研制开发中。

真的维生素 C 生物利用率的数据基于只给予维生素 C，即在空腹状态下或至少在进餐前 90 分给予维生素 C。尚无与食物或食物中的成分一同给予维生素 C 时所得出真生物利用率的数据。

抗坏血酸的尿排泄 抗坏血酸经肾重吸收和排泄[123]。抗坏血酸可能以未经变化的形式穿过肾小球，然后在肾小管由一种抗坏血酸转运蛋白以一种依赖于浓度的方式主动吸收，这种转运蛋白尚未被分离出来。一旦转运蛋白达到饱和或达到 Vmax 时，其余的抗坏血酸就可能会被排出体外。抗坏血酸是否也会主动分泌至肾小管远端重吸收处则仍未清楚。尚不知在肾小管中抗坏血酸的浓度。因为在人血浆中没有脱氢抗坏血酸，所以不知肾脏对脱氢抗坏血酸的过滤和重吸收的机理。

因为抗坏血酸不与蛋白质结合，所以在病人进行透析时抗坏血酸可自由透过[69]。这些病人需要补充抗坏血酸，通常为≤500mg/d，如果不补充抗坏血酸，则会发生坏血病。在还没有发生肾衰竭但需要透析的肾病病人，尚不知其对抗坏血酸的过滤、重吸收或两者是否均受损，也不知由于肾功能不全所诱发的代谢异常是否使抗坏血酸的消耗也有改变。

有关在某一剂量时抗坏血酸稳态的尿排泄资料至今仍很少。早期的临床研究表明维生素 C 的重吸收是通过可饱和的肾小管重吸收机理进行的，但这些研究未考虑达到稳态[123]。在衣阿华州对住院病人的研究中，据说当摄入量为 60mg/d 时出现尿排泄，但没有提供数据[17~20,24]。已如上述，所用的维生素 C 测定方法缺乏特异性。在另一项住院病人的研究中，仅给予一个 60mg 以上的剂量，而其维生素 C 的排泄量范围很大[107]。在一项门诊病人的研究中，以排出放射性标记的维生素 C 作为终点；但在服放射性标记物之前没有控制维生素 C 的摄入量[109]。对排出的放射标记物进行的分析以确定这些放射标记物是原形物或代谢物的试验可能也有错误。对其它门诊病人的研究所使用的剂量为≥500mg，且剂量有限。

在NIH的志愿者研究中，测量了每种维生素C剂量在处于稳态时的尿排泄量。在7名志愿受试者中有6名在其维生素C剂量小于100mg时尿中没有维生素C排出；在100mg时大约有1/4的剂量被排出；而在200mg时大约有1/2的剂量被排出。在较高剂量500mg和1250mg时，其生物利用率不完全，而且几乎所有被吸收的剂量都被排出。因此，在稳态时，抗坏血酸剂量≥500mg即不能在体内贮存[67]。

缺乏

在衣阿华州的研究中对维生素 C 缺乏进行了广泛的描述。据报道最早期的体征是小瘀斑和瘀点[18~20]。因为这个阶段的坏血病可能被忽视，所以对瘀斑的鉴别诊断总应该包括坏血病[122]。当瘀斑变得更明显时，就会出现囊性角化过度，尤其是在臀部和下肢。最特异的体征之一是毛囊过度角化并带有出血性晕轮。继之则为牙龈肿胀和出血，以及眼球结膜出血。类似于结缔组织疾病的体征包括关节痛、关节渗出液以及 Sjogren 综合征(干性角膜结膜炎：眼和口腔干燥)[125]。据报道还会出现轻度贫血，但有关其发病机理，以及这种贫血是属于小红细胞性的血色素正常的，或是大红细胞性的还没有完整的资料[18,20]。突出的症状是精神异常，包括多疑症、抑郁症和癔症。疲劳和嗜眠是后期的症状。在衣阿华州的一项研究中，严重坏血病病人的体征还包括股骨神经疾病、脱发和水肿。这些病人的维生素 C 缺乏持续 3 个月。一个简单记忆坏血病症状和体征的方法就是 4H，即出血(hemorrage)、角化过度(hyperkeratosis)、多疑症(hypochondriasis)以及血液学异常(hematologic abnormalities)。

在 NIH 的志愿者研究中，其血浆抗坏血酸浓度曾降至很低水平，但是没有人出现坏血病。与衣阿华州的研究相反，这些志愿者有轻度疲劳和嗜眠，而没有任何其它坏血病症状或体征[67]。尽管经过详细检查，没有发现与疲劳相关的临床实验室异常，心理测试也未见异常。我们认为轻度疲劳是维生素 C 缺乏的最早症状。因为早期维生素 C 缺乏没有其它相关的症状或体征，也因为疲劳是美国病人最常有的主诉，所以我们建议医生对主诉疲劳的病人进行鉴别诊断时，应把轻度维生素 C 缺乏包括在内。一个简

易、快速和廉价的筛选方法是询问病人是否吃各种水果、蔬菜或维生素补充剂。

毒性

维生素 C 很少引起明显的毒性，但确实有人发生不良作用，而且与剂量有关(表 2)[54]。当一次口服数克剂量时，可能出现腹泻、腹胀，或者两者都有，虽然不需要摄入这么大的剂量。当摄入维生素 C 的剂量≤250mg 时，潜血检查可能会出现假阴性[126]。生产者建议在测试大便潜血前几天应停服维生素 C，尤其是维生素 C 补充剂。

表 2　维生素 C 的有害作用

数克剂量可引起腹泻、腹胀
粪便潜血出现假阴性结果
铁吸收过度：地中海贫血，成铁细胞性贫血，以及血色素沉着症
有些病人出现高草酸尿症
？高尿酸尿症
透析病人出现高草酸盐血症
葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的病人出现溶血

抗坏血酸可使铁处于还原形式，所以抗坏血酸能促进铁的吸收。有铁负荷过度者可能患有血色素沉着症、重型地中海贫血、成铁细胞性贫血或其它需要多次输入红血细胞的疾病的病人[127,128]。抗坏血酸可能会促使这些病人发生铁负荷过度，或其它方面有损害[127~129]。尚不清楚抗坏血酸是否会对正常人诱发铁吸收过度。正常志愿受试者每天摄入 2 g 维生素 C 长达 2 年之久，其铁蛋白浓度仍是稳定的[130]。每餐摄取 25～50mg 抗坏血酸对铁吸收的影响最大[131]，表明较高剂量的抗坏血酸似不会引起铁的负荷过度。患血色素沉着症病人的致病基因是纯合子。不知是否维生素 C 会促进基因为杂合子者的铁吸收。食物中抗坏血酸的含量与促进最大铁吸收的维生素 C 量相似。由于铁的超负荷极为罕见，因此，若抗坏血酸具有引起有杂合子者铁超负荷的危险性，则铁超负荷的发病率和患病率会比目前实际发现的要高。虽然没有肯定的答案，但是有关资料则提示维生素 C 不会引起正常人的铁吸收过度，并且有色素沉着症的杂合子者，大概也不会由于抗坏血酸而引起铁负荷过度。

有关抗坏血酸对尿酸盐和草酸盐排泄影响的资料是有矛盾的。据报道有些受试者接受大剂量抗坏血酸静脉注射后出现高尿酸尿症[132]，虽然这些发现与其它研究有矛盾[133]。服 3 g 维生素 C 可发生暂时的高尿酸尿症[134]。这种相互矛盾的结果可能是由于没有达到维生素 C 的稳态，血浆浓度有差异，或服用维生素持续的时间不同。在 NIH 志愿受试者的研究中，当维生素 C 的剂量为 1 g 时，与较低剂量相比较，其尿酸排出量有所增加[67]。在 1 g 剂量时，只有少数受试者的尿可供测量，并且高尿酸尿症可能是瞬时的。如果投服的剂量持续较长时间，其高尿酸尿症是否会继续存在尚不清楚。尽管这些资料不一致，可是在所有的实验中，当抗坏血酸的剂量低于 1g 时，都没有出现高尿酸尿症。

抗坏血酸的分解代谢产物之一是草酸盐，它的排泄量与抗坏血酸摄入量的相关性已经争论多年。有些资料的不一致是由于难以准确测量草酸盐。使用 10 多年前用于分析草酸盐的方法，抗坏血酸往往使草酸盐反应产生假性升高[135]。尽管现已应用更好的测定方法，所得数据仍有矛盾[136~138]。对这些数据最好解释为抗坏血酸可使有些病人的草酸盐排泄增加。特别是有草酸盐结石的病人，在抗坏血酸的摄入量≥500mg 时可能增加草酸盐的排泄，因而这些病人服用大剂量抗坏血酸可能有害[138]。

只有当透析病人反复静脉注射剂量为 1 g 的维生素 C 时，才可能引起高草酸血症[139]。我们不知道哪一种临床指征要用这种疗法，所以由抗坏血酸诱发的高草酸血症仅是一种实验的好奇心，而不是一个真正的临床问题。

虽然实际并不能证明用大剂量抗坏血酸是合理的，可是有些医务人员的确给予病人许多克的抗坏血酸。患葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的病人静脉注射抗坏血酸后会发生溶血[140,141]。有一例患葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的病人，一次口服≥6g 抗坏血酸后发生溶血[142]。我们不知道哪种临床指征需要一次口服如此大量的维生素 C。如果有指征需要静脉注射抗坏血酸，则应首先排除病人是否患葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症。

曾有人错误地将一些有害作用归因于服用抗坏血酸，尤其是在剂量大于 1 g 时。这些误解包括低血糖、坏血病复发、不育症、致突变以及破坏维生素 B_{12}。认为以克计的维生素 C 剂量会产生这些作用是

错误的。

流行病学

流行病学资料描述了服用维生素C与保持健康和与疾病的关系。这些资料不是结论性的，而且这些结果之间有时存在矛盾。含大量来自水果和蔬菜的高维生素C膳食与癌症危险性较低呈相关，尤其是对口腔、食管、胃、结肠和肺的癌症[143]。与此相反，在干预实验中用维生素C补充剂对结肠直肠腺癌和胃癌的发生没有影响[144,145]。摄入抗坏血酸对冠心病和白内障发生的影响也存在矛盾[25,146~157]。

对这些差异有一些实验解释。摄入水果和蔬菜与降低癌症危险性有关，可能这不是维生素C的单独作用，而是由于在这些食物中抗坏血酸与多种生物活性化合物之间的复合相互作用的结果[143]。另一个问题是关于维生素C的血浆浓度与维生素C每日剂量≤100mg之间呈强相关[67]。至少在一项研究中作为对照的病人，已经接近维生素C饱和。更多的维生素剂量不会引起维生素C的浓度上升更多，而且看不到维生素C的影响。为了试验维生素C的益处，对照组病人的血浆和组织中维生素C浓度必须比补充维生素C的病人低。可惜，在流行病学研究中有关维生素C营养状况的大多数资料是来自食物调查，而不是来自血浆测量。因为食物调查常常不准确，不可能通过食物调查而发现摄入量之间的细小差异[113]。遗憾的是，正是在维生素C摄入量小于100mg时，摄入量的细小差别对血浆水平有很大影响[57]。

曾研究抗坏血酸对中风、总死亡率以及发展为艾滋病的时间等的影响。据报道血浆维生素C浓度低与中风的危险性增加有关[149]。只有当合并β-胡萝卜素浓度低时维生素C才发生这种作用。有一项众所周知的维生素C使总死亡率降低的研究存在一些严重缺点。在补充维生素C超过700mg/d时死亡率降低，但是未测定血浆维生素C浓度[25]。当维生素C摄入量≥500mg与摄入量为400mg/d的正常人进行比较时，其血浆和组织中的浓度没有差别[67]，因此，维生素C补充剂延长寿命的作用可能是由于另外的某种原因。例如，对其它一些重要的变量(如血压)就没有进行测量[25]。一项在人群的类似研究发现维生素C摄入对死亡率没有影响[150]。在研究人类免疫缺陷病病毒阳性的病人中，维生素C对艾滋病发展的影响有些自相矛盾[158]。

在流行病学研究中有关抗坏血酸作用的一些矛盾可能还有其它的解释。其中有些不一致，也许是观察性流行病学研究中所固有的矛盾。观察性研究不能排除另一个因素引起了观察到的结果。如果随机化试验的样本量足够大和时间足够长，并考虑到在抗坏血酸低剂量时有很陡的剂量-浓度关系，则随机化试验可能会提供较明确的答案。可是，如果所观察到的抗坏血酸的效果是由于水果和蔬菜中其它化合物的作用所致，则干预性流行病学研究也许就很难进行。

维生素C的推荐膳食供给量(RDA)

目前的RDA的判定标准 维生素C的现行RDA成年人为60mg/d，是基于在停止摄入维生素C至少4星期后，这个剂量可预防发生坏血病体征和症状；这是基于对维生素C代谢中分解代谢率的估计，以及基于出现尿排泄维生素C时的剂量来确定的[21]。选定的RDA是为了提供足够的维生素C以预防或治疗坏血病，同时还可提供足够的储留量。这一RDA剂量的确定，有一部分是基于尿中维生素C排出突然升高就表明身体储留接近饱和这一概念。

RDA的制定之所以基于这些判定标准是因为当时可利用的资料有限，而且主要是在以衣阿华州住院病人中进行的耗竭-再补充研究为基础的[17~21]。这些实验最初只有4名受试者[17,18]。可是，他们的对照膳食可能有多种维生素和矿物质缺乏。对这种膳食进行修改后，在5名受试者中重复进行研究[19,20]。现行的RDA在很大程度上是根据后一次研究的资料制定的。

尽管衣阿华州的研究用心良好，但其研究还是有重要缺点。维生素C的测定法过高地估计了维生素C的真实浓度，尤其在浓度值较低时；作者注意到几个病人患有明显的坏血病，尽管血液的测定情况并非如此[106]。因为需要的样品量比较大，频繁取样和针对真生物利用率的取样是不可能的。尽管尿排泄对于估算RDA具有重要性，但却没有提出尿排泄量的数据。维生素C的剂量范围很窄。还有少数几项住院病人的研究，但这些研究也有相似的问题[107,108]。

在研究现行的 RDA 中，也应用了一些门诊病人的研究资料[109~112,159]。正如前面讨论的，这些研究中的一个关键问题是对抗坏血酸的摄入量未加控制。很遗憾，这些研究也与上面所讨论的住院病人的研究一样具有许多相同的缺点。

新的 RDA 判定标准　美国食物和营养委员会认识到将来的 RDA 应建立在更广泛的基础上[160]。制定理想 RDA 的根据应包括膳食中营养素的利用率、血浆和组织中与剂量有关的维生素稳态浓度、血浆和组织中维生素的分布与剂量的关系、真生物利用率与剂量的函数关系、尿排泄、毒性、生化和分子水平功能与维生素浓度的关系，以及流行病学观察[54,150]。

美国食物与营养委员会也提出了几种推荐膳食摄入量名词的新解释[160]。需要量的定义为可维持正常功能和健康的最小摄入量。在实用中，营养素的需要量是能维持体重并预防缺乏所需的量。另一方面，RDA 是可满足所有健康人的已知营养素需要的量，这个量引起营养不足的危险性是极低的。安全摄入量上限是指对大多数健康人安全的摄入量上限，超出此量就有中毒的可能性。

维生素 C 的推荐摄入量：根据新的 RDA 判定标准的推荐量

自从前一个维生素 C 的 RDA 公布以来，又有了一些新的资料。这些新的有较为广泛依据的 RDA 基准首次可用于维生素 C 的推荐量。我们提出如下几点供参考：

- RDA：成年人维生素 C 的新 RDA 为 200mg/d。
- 安全剂量的上限：维生素 C 摄入的新的安全推荐量上限为低于 1 000mg/d。
- 缺乏：用 60mg/d 可以预防成年人出现缺乏病的体征和症状，如果停止摄入维生素 C，此量可提供几星期的边缘安全性。

以上数据受到下述新资料的支持：

可利用率　抗坏血酸存在于膳食中，只要我们选择含抗坏血酸的这些食物。如果遵照美国农业部和国家癌症研究所关于食用水果和蔬菜的建议，则可使膳食中维生素 C 的摄入量达到或超过 210mg/d。

稳态浓度和分布与剂量的关系　在不同剂量下，稳态的血浆浓度显示为一个陡峭的 S 型动力学曲线[67]。在超过曲线急剧变化开始后的第一个剂量为 200mg/d。在这个剂量时，血浆的饱和度约为 80%。在摄入 1 000mg/d 时血浆达到饱和；摄入在 100mg/d 时达细胞饱和[67]。血浆和细胞的数据是根据在餐前至少 1.5h 时单独口服纯维生素 C 时所获得的。因为在一些细胞中葡萄糖可抑制维生素 C 的转运，而且食物中维生素 C 与葡萄糖共存，所以有可能食物中的维生素 C 不能如同单独服维生素 C 一样地被吸收[75,82,151]。因此，使血浆接近饱和以及使细胞达到饱和时所用的剂量可能是估计的最小值。摄入≤100mg 的剂量是处于吸收曲线的急剧变化部分，此部分剂量的很小变化就可使血浆浓度产生很大改变。

生物利用率　在 200mg 剂量时抗坏血酸的生物利用率是 100%。剂量再高则生物利用率降低[67]。

尿排泄　当抗坏血酸的剂量低于 100mg 时，尿中没有抗坏血酸排出。相反，在剂量为≥500mg 并处于稳态时，所有被吸收的剂量均自尿中排出[67]。

毒性　剂量少于 500mg 对健康人群不会产生明显的有害作用[54,67]。原有草酸盐肾结石病史的人，剂量≥500mg 可能会使尿草酸盐排出增加[136,138]。剂量为 1 000mg 时对健康人可能会产生高尿酸尿症和高草酸尿症。

生化和分子水平功能与维生素浓度的关系　有关剂量与功能的关系目前只有间接的资料。在现行的 RDA60mg/d 时，血浆的浓度接近于维生素 C 转运的 K_m[60,70,75,82,84]。相反，在 200mg/d 时，血浆的浓度接近维生素 C 转运的 Vmax[60,70,75,82,84]。此剂量可能预防胃肠道中形成有害的亚硝胺，且所达到的血浆浓度可能抑制 LDL 氧化[59,162]。可是，对体内分子水平功能与维生素浓度的相互关系还有许多工作要做。

流行病学观察　最有力的流行病学观察表明每天食用 5 份或更多水果和蔬菜与胃肠道和呼吸道的癌症危险性较低有关[143]。这会使维生素 C 的摄入量大于 210mg/d。单独补充维生素 C 则尚未被证明有同样的保护作用[143~145]。

缺乏病的预防　疲劳很可能是维生素 C 缺乏的最早期症状，而没有任何相应的体征。60mg/d 可能减轻大多数人中的这种维生素 C 缺乏早期症状[67]；而且 60mg/d 维生素 C 可预防在停止摄入维生素 C

后的几个星期内不发生坏血病[17~21]。

参考文献

1. Bourne GH (1944) Records in the older literature of tissue changes in scurvy. Proc R Soc Med 37:512–516
2. Hippocrates (1945) The genuine works of Hippocrates ca 600 B.C. In Major RH (ed), Classic descriptions of disease with biographical sketches of the authors. Charles C. Thomas, Springfield, IL
3. Cartier J (1953) "La Grosse Maladie." Reproduction photographique de son 'Brief Recit et Succincte Narration, 1545, suive d'une traduction en langue anglaise du chapitre traitant des aventures de Cartier aux prises avec le scorbut et d'une nouvelle analyse du Mystere de l'Anneda. Ronald Printing Co., Ltd, Montreal
4. Encyclopaedia Britanica (1771) pp 106–110
5. Aberg F (1950) J Chem Educ 27:334
6. Lind J (1753) A treatise on the scurvy. A. Millar, London
7. Svirbely JL, Szent-Gyorgyi A (1932) The chemical nature of vitamin C. Biochem J 26:865–870
8. King CC, Waugh WA (1932) The chemical nature of vitamin C. Science 75:357–358
9. Perla D, Marmorston J (1937) The role of vitamin C in resistance. Arch Pathol 23:543–575
10. Perla D, Marmorston J (1941) Natural resistance and clinical medicine. Little Brown & Co, Boston, pp 1038–1091
11. Kryzhanovskaya LI, London ES, Rivosh FI (1938) The effect of intravenous administration of ascorbic acid upon adrenalin secretion and upon the role of the suprarenal glands in glutathione and vitamin C metabolism. J Physiol 24:212
12. Torrance CC (1940) Diphtherial intoxication and vitamin C content of the suprarenals of guinea pigs. J Biol Chem 132:575–584
13. Cowan RW, Diehl HS, Baker AB (1942) Vitamins for the prevention of colds. JAMA 120:1268–1271
14. Pauling L (1974) Are recommended daily allowances for vitamin C adequate? Proc Natl Acad Sci USA 71:4442–4446
15. Pauling L (1976) Vitamin C, the common cold and the flu. WH Freeman and Co, San Francisco
16. Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences (1974) Recommended dietary allowances. National Academy Press, Washington, DC
17. Baker EM, Hodges RE, Hood J, et al (1969) Metabolism of ascorbic-1-^{14}C acid in experimental human scurvy. Am J Clin Nutr 22:549–558
18. Hodges RE, Baker EM, Hood J, et al (1969) Experimental scurvy in man. Am J Clin Nutr 22:535–548
19. Baker EM, Hodges RE, Hood J, et al (1971) Metabolism of ^{14}C- and ^{3}H-labeled L-ascorbic acid in human scurvy. Am J Clin Nutr 24:444–454
20. Hodges RE, Hood J, Canham JE, et al (1971) Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. Am J Clin Nutr 24:432–443
21. Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
22. Jialal I, Grundy SM (1992) Influence of antioxidant vitamins on LDL oxidation. Ann NY Acad Sci 669:237–247
23. Cameron E, Pauling L (1993) Cancer and vitamin C. Camino Books, Philadelphia
24. Taylor A, Jacques PF, Nadler D, et al (1991) Relationship in humans between ascorbic acid consumption and levels of total and reduced ascorbic acid in lens, aqueous humor, and plasma. Curr Eye Res 10:751–759
25. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA (1992) Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. Epidemiology 3:194–202
26. Suboticanec K, Folnegovic-Smalc V, Korbar M, et al (1990) Vitamin C status in chronic schizophrenia. Biol Psychiatry 28:959–966
27. Harakeh S, Jariwalla RJ (1991) Comparative study of the anti-HIV activities of ascorbate and thiol-containing reducing agents in chronically HIV-infected cells. Am J Clin Nutr 54:1231S–1235S
28. Brox AG, Howson-Jan K, Fauser AA (1988) Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. Br J Haematol 70:341–344
29. Levine M (1986) New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. N Engl J Med 314:892–902
30. Washko PW, Welch RW, Dhariwal KR, et al (1992) Ascorbic acid and dehydroascorbic acid analyses in biological samples. Anal Biochem 204:1–14
31. Bielski BH, Richter HW, Chan PC (1975) Some properties of the ascorbate free radical. Ann NY Acad Sci 258:231–237
32. Tolbert BM, Ward JB (1982) Dehydroascorbic acid. In Seib PA, Tolbert BM (eds), Ascorbic acid: chemistry, metabolism, and uses. American Chemical Society, Washington, DC, pp 101–123
33. Lewin S (1976) Vitamin C: its molecular biology and medical potential. Academic Press, London, pp 5–62
34. Buettner GR (1993) The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. Arch Biochem Biophys 300:535–543
35. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, et al (1994) Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. J Biol Chem 269:13685–13688
36. Eaton SB, Konner M (1985) Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. N Engl J Med 312:283–289
37. Dhariwal KR, Washko PW, Levine M (1990) Determination of dehydroascorbic acid using high-performance liquid chromatography with coulometric electrochemical detection. Anal Biochem 189:18–23
38. Washko PW, Hartzell WO, Levine M (1989) Ascorbic acid analysis using high-performance liquid chromatography with coulometric electrochemical detection. Anal Biochem 181:276–282
39. Dhariwal KR, Black CD, Levine M (1991) Semidehydroascorbic acid as an intermediate in norepinephrine biosynthesis in chromaffin granules. J Biol Chem 266:12908–12914
40. Welch RW, Wang Y, Crossman A Jr, et al (1995) Accumulation of vitamin C (ascorbate) and its oxidized metabolite dehydroascorbic acid occurs by separate mechanisms. J Biol Chem 270:12584–12592
41. Washko PW, Wang Y, Levine M (1993) Ascorbic acid recycling in human neutrophils. J Biol Chem 268:15531–15535
42. Retsky KL, Freeman MW, Frei B (1993) Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification: anti- rather than prooxidant activity of vitamin C in the presence of transition metal ions. J Biol Chem 268:1304–1309
43. Peterkokshy B, Udenfriend S (1965) Enzymatic hydroxylation of proline microsomal polypeptide leading to formation of collagen. Proc Natl Acad Sci USA 53:335–342
44. Puistola U, Turpeenniemi-Hujanen TM, Myllyla R, Kivirikko

KI (1980) Studies on the lysyl hydroxylase reaction. I. Initial velocity kinetics and related aspects. Biochim Biophys Acta 611:40–50
45. Kivirikko KO, Myllyla R, Pihlajaniemi T (1989) Protein hydroxylation: prolyl 4-hydroxylase, an enzyme with four cosubstrates and a multifunctional subunit. FASEB J 3:1609–1617
46. Lindblad B, Lindstedt G, Lindstedt S, Rundgren M (1977) Purification and some properties of human 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (I). J Biol Chem 252:5073–5084
47. Dunn WA, Rettura G, Seifter E, Englard S (1984) Carnitine biosynthesis from gamma-butyrobetaine and from exogenous protein-bound 6-N-trimethyl-L-lysine by the perfused guinea pig liver: effect of ascorbate deficiency on the in situ activity of gamma-butyrobetaine hydroxylase. J Biol Chem 259: 10764–10770
48. Friedman S, Kaufman S (1965) 3,4-Dihydroxyphenylethylamine beta-hydroxylase: physical properties, copper content, and role of copper in the catalytic acttivity. J Biol Chem 240:4763–4773
49. Levine M (1986) Ascorbic acid specifically enhances dopamine beta-monooxygenase activity in resting and stimulated chromaffin cells. J Biol Chem 261:7347–7356
50. Wand GS, Ney RL, Baylin S, et al (1985) Characterization of a peptide alpha-amidation activity in human plasma and tissues. Metabolism 34:1044–1052
51. Eipper BA, Mains RE (1991) The role of ascorbate in the biosynthesis of neuroendocrine peptides. Am J Clin Nutr 54:1153S–1156S
52. Eipper BA, Perkins SN, Husten EJ, et al (1991) Peptidyl-alpha-hydroxyglycine alpha-amidating lyase purification, characterization and expression. J Biol Chem 266:7827–7833
53. La Du BN, Zannoni VG (1961) The role of ascorbic acid in tyrosine metabolism. Ann NY Acad Sci 92:175–191
54. Levine M, Dhariwal KR, Welch RW, et al (1995) Determination of optimal vitamin C requirements in humans. Am J Clin Nutr 62(suppl):1347S–1356S
55. Frei B, England L, Ames BN (1989) Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. Proc Natl Acad Sci USA 86:6377–6381
56. Halliwell B (1994) Free radicals and antioxidants: a personal view. Nutr Rev 52:253–265
57. Hoffman KE, Yanelli K, Bridges KR (1991) Ascorbic acid and iron metabolism: alterations in lysosomal function. Am J Clin Nutr 54:1188S–1192S
58. Jialal I, Grundy SM (1993) Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate, and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. Circulation 88:2780–2786
59. Jialal I, Vega GL, Grundy SM (1990) Physiologic levels of ascorbate inhibit the oxidative modification of low density lipoprotein. Atherosclerosis 82:185–191
60. Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi G, Gotoh N (1995) Interaction among vitamin C, vitamin E and β-carotene. Am J Clin Nutr 62:1322S–1326S
61. Hunt JR, Gallagher SK, Johnson LK (1994) Effect of ascorbic acid on apparent iron absorption by women with low iron stores. Am J Clin Nutr 59:1381–1385
62. Hunt JR, Mullen LM, Lykken GI, et al (1990) Ascorbic acid: effect on ongoing iron absorption and status in iron-depleted young women. Am J Clin Nutr 51:649–655
63. Hallberg L, Brune M, Rossander L (1989) Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. Am J Clin Nutr 49:140–144
64. Hallberg L, Brune M, Rossander L (1989) The role of vitamin C in iron absorption. Int J Vitam Nutr Res Suppl 30:103–108
65. Toth I, Rogers JT, McPhee JA, et al (1995) Ascorbic acid enhances iron-induced ferritin translation in human leukemia and hepatoma cells. J Biol Chem 270:2846–2852
66. Bergsten P, Yu R, Kehrl J, Levine M (1995) Ascorbic acid transport and distribution in human B lymphocytes. Arch Biochem Biophys 317:208–214
67. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al (1996) Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. Proc Natl Acad Sci USA (in press)
68. Dhariwal KR, Hartzell WO, Levine M (1991) Ascorbic acid and dehydroascorbic acid measurements in human plasma and serum. Am J Clin Nutr 54:712–716
69. Sullivan JF, Eisenstein AB (1970) Ascorbic acid depletion in patients undergoing chronic hemodialysis. Am J Clin Nutr 23:1339–1346
70. Goldenberg H, Schweinzer E (1994) Transport of vitamin C in animal and human cells. J Bioenerg Biomembr 26:359–367
71. Levine M, Dhariwal KR, Washko PW, et al (1993) Cellular functions of ascorbic acid: a means to determine vitamin C requirements. Asia Pac J Clin Nutr 2:5–13
72. Bergsten P, Moura AS, Atwater I, Levine M (1994) Ascorbic acid and insulin secretion in pancreatic islets. J Biol Chem 269:1041–1045
73. Franceschi RT, Wilson JX, Dixon SJ (1995) Requirement for Na(+)-dependent ascorbic acid transport in osteoblast function. Am J Physiol 268:C1430–C1439
74. Cornu MC, Moore GA, Nakagawa Y, Moldeus P (1993) Ascorbic acid uptake by isolated rat hepatocytes: stimulatory effect of diquat, a redox cycling compound. Biochem Pharmacol 46:1333–1338
75. Welch RW, Bergsten P, Butler JD, Levine M (1993) Ascorbic acid accumulation and transport in human fibroblasts. Biochem J 294:505–510
76. Bode AM, Vanderpool SS, Carlson EC, et al (1991) Ascorbic acid uptake and metabolism by corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:2266–2271
77. Garland DL (1991) Ascorbic acid and the eye. Am J Clin Nutr 54:1198S–1202S
78. Washko P, Rotrosen D, Levine M (1991) Ascorbic acid in human neutrophils. Am J Clin Nutr 54:1221S–1227S
79. Vanderslice JT, Higgs DJ, Beecher GR, et al (1992) On the presence of dehydroascorbic acid in human plasma. Int J Vitam Nutr Res 62:101–102
80. Van den Berg GJ, Lemmens AG, Beynen AC (1993) Copper status in rats fed diets supplemented with either vitamin E, vitamin A, or beta-carotene. Biol Trace Elem Res 37:253–259
81. Dyer DL, Kanai Y, Hediger MA, et al (1994) Expression of a rabbit renal ascorbic acid transporter in *Xenopus laevis* oocytes. Am J Physiol 267:C301–C306
82. Washko P, Levine M (1992) Inhibition of ascorbic acid transport in human neutrophils by glucose. J Biol Chem 267:23568–23574
83. Zhou A, Nielsen JH, Farver O, Thorn NA (1991) Transport of ascorbic acid and dehydroascorbic acid by pancreatic islet cells from neonatal rats. Biochem J 274:739–744
84. Washko P, Rotrosen D, Levine M (1989) Ascorbic acid transport and accumulation in human neutrophils. J Biol Chem 264:18996–19002
85. Levine M, Dhariwal KR, Wang Y, et al (1994) Ascorbic acid in neutrophils. In Frei B (ed), Natural antioxidants in human health and disease. Academic Press, San Diego, pp 469–488

86. Vera JC, Rivas CI, Fischbarg J, Golde DW (1993) Mammalian facilitative hexose transporters mediate the transport of dehydroascorbic acid. Nature 364:79–82
87. Park JB, Levine M (1996) Purification, cloning, and expression of dehydroascorbic acid reduction activity from human neutrophils: identification as glutaredoxin. Biochem J (in press)
88. Winkler BS, Orselli SM, Rex TS (1994) The redox couple between glutathione and ascorbic acid: a chemical and physiological perspective. Free Radic Biol Med 17:333–349
89. Rose RC, McCormick DB, Li TK, et al (1986) Transport and metabolism of vitamins. Fed Proc 45:30–39
90. Patterson LT, Nahrwold DL, Rose RC (1982) Ascorbic acid uptake in guinea pig intestinal mucosa. Life Sci 31:2783–2791
91. Siliprandi L, Vanni P, Kessler M, Semenza G (1979) Na^+-dependent, electroneutral L-ascorbate transport across brush border membrane vesicles from guinea pig small intestine. Biochim Biophys Acta 552:129–142
92. Stevenson NR, Brush MK (1969) Existence and characteristics of Na positive-dependent active transport of ascorbic acid in guinea pig. Am J Clin Nutr 22:318–326
93. Stevenson NR (1974) Active transport of L-ascorbic acid in the human ileum. Gastroenterology 67:952–956
94. Rose RC, Choi JL, Koch MJ (1988) Intestinal transport and metabolism of oxidized ascorbic acid (dehydroascorbic acid). Am J Physiol 254:G824–G828
95. Vanderslice JT, Higgs DJ (1991) Vitamin C content of foods: sample variability. Am J Clin Nutr 54:1323S–1327S
96. Haytowitz D (1995) Information from USDA's nutrient data book. J Nutr 125:1952–1955
97. Lachance P, Langseth L (1994) The RDA concept: time for a change? Nutr Rev 52:266–270
98. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, Interagency Board for Nutrition Monitoring and Related Research (1995) Third report on nutrition monitoring in the United States. US Government Printing Office, Washington, DC, pp ES14–ES29, VA102, VA196
99. Simon JA, Schreiber GB, Crawford PB, et al (1993) Dietary vitamin C and serum lipids in black and white girls. Epidemiology 4:537–542
100. Basch CE, Syber P, Shea S (1994) 5-a-day: dietary behavior and the fruit and vegetable intake of Latino children. Am J Public Health 84:814–818
101. Koplan JP, Annest JL, Layde PM, Rubin GL (1986) Nutrient intake and supplementation in the United States (NHANES II). Am J Public Health 76:287–290
102. Murphy SP, Rose D, Hudes M, Viteri FE (1992) Demographic and economic factors associated with dietary quality for adults in the 1987–88 Nationwide Food Consumption Survey. J Am Diet Assoc 92:1352–1357
103. Patterson BH, Block G, Rosenberger WF, et al (1990) Fruit and vegetables in the American diet: data from the NHANES II survey. Am J Public Health 80:1443–1449
104. Block G, Sinha R, Gridley G (1994) Collection of dietary-supplement data and implications for analysis. Am J Clin Nutr 59:232S–239S
105. Dickinson VA, Block G, Russek-Cohen E (1994) Supplement use, other dietary and demographic variables, and serum vitamin C in NHANES II. J Am Coll Nutr 13:22–32
106. Hodges RE (1971) What's new about scurvy? Am J Clin Nutr 24:383–384
107. Jacob RA, Pianalto FS, Agee RE (1992) Cellular ascorbate depletion in healthy men. J Nutr 122:1111–1118
108. Jacob RA, Skala JH, Omaye ST (1987) Biochemical indices of human vitamin C status. Am J Clin Nutr 46:818–826
109. Kallner A, Hartmann D, Hornig D (1979) Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. Am J Clin Nutr 32:530–539
110. VanderJagt DJ, Garry PJ, Bhagavan HN (1987) Ascorbic acid intake and plasma levels in healthy elderly people. Am J Clin Nutr 46:290–294
111. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC, Gilbert BA (1982) Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin C. Am J Clin Nutr 36:332–339
112. Kallner A, Hartmann D, Hornig D (1977) On the absorption of ascorbic acid in man. Int J Vitam Nutr Res 47:383–388
113. Hegsted DM (1992) Defining a nutritious diet: need for new dietary standards. J Am Coll Nutr 11:241–245
114. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, et al (1991) Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. Proc Natl Acad Sci USA 88:11003–11006
115. Gibaldi M, Perrier D (1982) Pharmacokinetics. Marcel Dekker, New York, pp 294–297
116. Rowland M, Tozer TN (1989) Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. Lea and Febiger, Philadelphia, pp 459–461
117. Yung S, Mayersohn M, Robinson JB (1982) Ascorbic acid absorption in humans: a comparison among several dosage forms. J Pharm Sci 71:282–285
118. Mayersohn M (1972) Ascorbic acid absorption in man—pharmacokinetic implications. Eur J Pharmacol 19:140–142
119. Melethil SL, Mason WE, Chiang C (1986) Dose dependent absorption and excretion of vitamin C in humans. Int J Pharm 31:83–89
120. Mangels AR, Block G, Frey CM, et al (1993) The bioavailability to humans of ascorbic acid from oranges, orange juice and cooked broccoli is similar to that of synthetic ascorbic acid. J Nutr 123:1054–1061
121. Hartzler ER (1945) The availability of ascorbic acid in papayas and guavas. J Nutr 30:355–365
122. Anonymous (1995) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 39-1955. A 72 year old man with exertional dyspnea, fatigue, and extensive ecchymoses and purpuric lesions. N Engl J Med 333:1695–1702
123. Friedman GJ, Sherry S, Ralli E (1940) The mechanism of excretion of vitamin C by the human kidney at low and normal plasma levels of ascorbic acid. J Clin Invest 19:685–689
124. Baker EM, Saari JC, Tolbert BM (1966) Ascorbic acid metabolism in man. Am J Clin Nutr 19:371–378
125. Hood J, Burns CA, Hodges RE (1970) Sjogren's syndrome in scurvy. N Engl J Med 282:1120–1124
126. Jaffe RM, Kasten B, Young DS, MacLowry JD (1975) False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). Ann Intern Med 83:824–826
127. Cohen A, Cohen IJ, Schwartz E (1981) Scurvy and altered iron stores in thalassemia major. N Engl J Med 304:158–160
128. Nienhuis AW (1981) Vitamin C and iron [editorial]. N Engl J Med 304:170–171
129. Young IS, Trouton TG, Torney JJ, et al (1994) Antioxidant status and lipid peroxidation in hereditary haemochromatosis. Free Radic Biol Med 16:393–397
130. Cook JD, Monsen ER (1977) Vitamin C, the common cold, and iron absorption. Am J Clin Nutr 30:235–241
131. Hallberg L, Brune M, Rossander-Hulthen L (1987) Is there a physiological role of vitamin C in iron absorption? Ann

NY Acad Sci 498:324–332
132. Stein HB, Hasan A, Fox IH (1976) Ascorbic acid-induced uricosuria: a consequence of megavitamin therapy. Ann Intern Med 84:385–388
133. Mitch WE, Johnson MW, Kirshenbaum JM, Lopez RE (1981) Effect of large oral doses of ascorbic acid on uric acid excretion by normal subjects. Clin Pharmacol Ther 29:318–321
134. Sutton JL, Basu TK, Dickerson JW (1983) Effect of large doses of ascorbic acid in man on some nitrogenous components of urine. Hum Nutr Appl Nutr 37:136–140
135. Li MG, Madappally MM (1989) Rapid enzymatic determination of urinary oxalate. Clin Chem 35:2330–2333
136. Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, Williams HE (1994) Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels. J Urol 151:834–837
137. Tinchieri A, Mandressi A, Luongo P, et al (1991) The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. Br J Urol 67:230–236
138. Urivetzky M, Kessaris D, Smith AD (1992) Ascorbic acid overdosing: a risk factor for calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol 147:1215–1218
139. Balcke P, Schmidt P, Zazgornik J, et al (1984) Ascorbic acid aggravates secondary hyperoxalemia in patients on chronic hemodialysis. Ann Intern Med 101:344–345
140. Campbell GD Jr, Steinberg MH, Bower JD (1975) Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency [letter]. Ann Intern Med 82:810
141. Mehta JB, Singhal SB, Mehta BC (1990) Ascorbic-acid-induced haemolysis in G-6-PD deficiency [letter]. Lancet 336:944
142. Rees DC, Kelsey H, Richards JD (1993) Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Br Med J 306:841–842
143. Byers T, Guerrero N (1995) Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention. Am J Clin Nutr 62:1385S–1392S
144. Blot WJ, Li J, Taylor PR, et al (1993) Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 85:1483–1492
145. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al (1994) A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma: Polyp Prevention Study Group. N Engl J Med 331:141–147
146. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med 328:1450–1456
147. Seddon JM, Christen WG, Manson JE, et al (1994) The use of vitamin supplements and the risk of cataract among US male physicians. Am J Public Health 84:788–792
148. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CC, et al (1991) Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. Lancet 337:1–5
149. Gey KF, Stahelin HB, Eichholzer M (1993) Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke: Basel Prospective Study. Clin Invest 71:3–6
150. Enstrom JE, Kanim LE, Breslow L (1986) The relationship between vitamin C intake, general health practices, and mortality in Alameda County, California. Am J Public Health 76:1124–1130
151. Jacques PF, Chylack LT Jr, McGandy RB, Hartz SC (1988) Antioxidant status in persons with and without senile cataract. Arch Ophthalmol 106:337–340
152. Robertson JM, Donner AP, Trevithick JR (1991) A possible role for vitamins C and E in cataract prevention. Am J Clin Nutr 53:346S–351S
153. Leske MC, Chylack LT, Wu S (1991) The lens opacities case/control study: risk factors for cataract. Arch Opthalmol 109:244–251
154. Italian-American Cataract Study Group (1991) Risk factors for age-related cortical, nuclear, and posterior sub-capsular cataracts. Am J Epidemiol 133:541–553
155. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, et al (1988) Factors associated with age-related macular degeneration: an analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 128:700–710
156. Vitale S, West S, Hallfrisch J, et al (1993) Plasma antioxidants and risk of cortical and nuclear cataract. Epidemiology 4:195–203
157. Hankinson SE, Stampfer MJ, Seddon JM, et al (1992) Nutrient intake and cataract extraction in women: a prospective study. Br Med J 305:335–339
158. Tang AM, Graham NMH, Kirby AJ, et al (1993) Dietary micronutrient intake and risk of progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected homosexual men. Am J Epidemiol 138:937–951
159. Garry PJ, VanderJagt DJ, Hunt WC (1987) Ascorbic acid intakes and plasma levels in healthy elderly. Ann N Y Acad Sci 498:90–99
160. Food and Nutrition Board (1994) How should the recommended dietary allowances be revised? National Academy Press, Washington, DC
161. Bigley R, Wirth M, Layman D, et al (1983) Interaction between glucose and dehydroascorbate transport in human neutrophils and fibroblasts. Diabetes 32:545–548
162. Helser MA, Hotchkiss JH, Roe DA (1992) Influence of fruit and vegetable juices on the endogenous formation of N-nitrosoproline and N-nitrosothiazolidine-4-carboxylic acid in humans on controlled diets. Carcinogenesis 13:2277–2280

第 16 章

硫 胺 素

Gianguido Rindi

脚气病(beriberi)是由于硫胺素(thiamin)缺乏而引起的一种典型疾病，1630 年在爪哇由一名叫 Bontius 的荷兰医生首先进行了描述。可是根据古代中国文献，远在公元前 2600 年脚气病就已存在。按照 Bontius 的报道，脚气病这个词的意思是指绵羊，因为“患这种疾病的人，在走路时像绵羊一样膝部摇动和腿抬高”。在 1882 年，日本的 Takaki 将军观察到许多船员发生脚气病，并注意到食物的质量对此病具有重要的影响。对船员每日的白米口粮中添加肉、蔬菜及面包后，发病者的数量大为减少。

1897 年派驻在爪哇的一名荷兰医生 Eijkman，观察到如果仅仅给小鸡饲以精白米则会出现一种类似于脚气病的多发性神经炎，如果将糙米或米糠加在小鸡饲料中，则能完全预防这种疾病[1,2]。在 1911 年，创造了“维生素”这个名词的 Funk[3]和 Suzuki[4]等从稻米碾磨物中分离出一种具有生物活性的结晶化合物。在 1936 年 Williams[5]公布了硫胺素的正确结构，最后由 Williams 和 Cline[6]合成了硫胺素。可能是 Peters[7]在 1930 年首次认识到硫胺素是丙酮酸代谢中一种必须因子。

化学

硫胺素也称为维生素 B_1 或抗神经炎素(anurin)，它是最早发现的维生素之一。硫胺素分子包含一个嘧啶和一个噻唑环，通过亚甲基桥联接而成(图 1)。硫胺素的商品形式是它的氯化-氢氯化物(通常也叫氢氯化物(hydrochloride)或一硝酸盐(mononitrate)。两种形式在干燥条件和酸性溶液中都是稳定的，但是在碱性溶液中迅速破坏，特别是在加热的情况下。硫胺素对亚硫酸盐特别敏感，而亚硫酸盐经常被应用于食品生产和加工，它会将硫胺素分子裂解为嘧啶及噻唑部分，因而破坏硫胺素的生物活性。

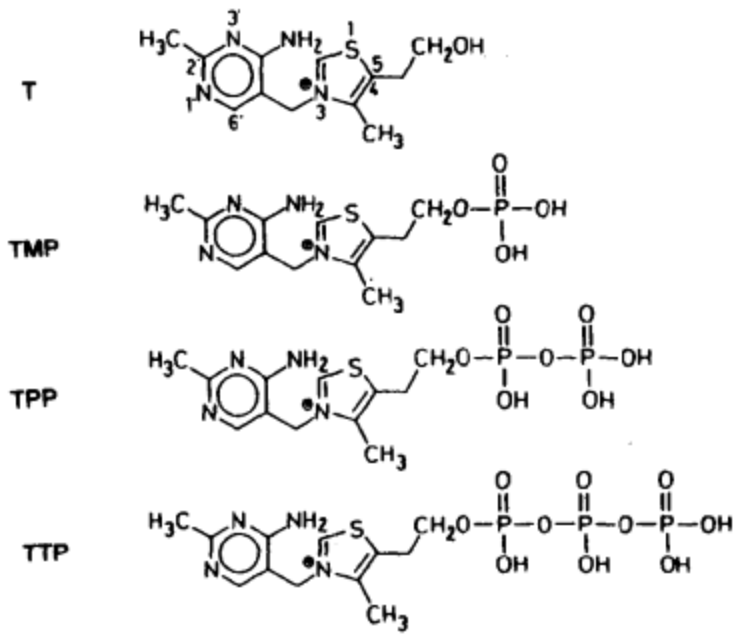


图 1 硫胺素及其磷酸酯类 T：硫胺素(游离)；TMP：硫胺素一磷酸；TPP：硫胺素焦磷酸；TTP：硫胺素三磷酸

硫胺素的磷酸化形式(图 1)包括硫胺素一磷酸(TMP)硫胺素焦磷酸(TPP)，以及硫胺素三磷酸(TTP)。在动物组织中游离的硫胺素和其磷酸化形式均以不同数量存在，以 TPP 最为丰富(约占总硫胺素的 80%)。TTP 占总硫胺素的 5%～10%；其余为硫胺素和 TMP[8]。在动物体内，通过各种酶系统的作用，这四种形式的硫胺素都可以相互转化，如图 2 所示。

吸收和转运

进餐以后，硫胺素在肠腔内以游离形式存在，它的磷酸酯被各种肠道磷酸酶完全水解。在人和大鼠肠腔内的硫胺素浓度据估计低于 2μmol/L[10,11]，在这样极低浓度下发生主动转运。提示包括人在内的

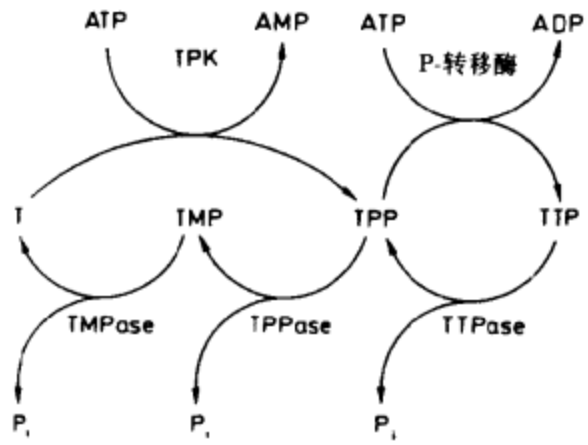


图 2　硫胺素化合物通过酶作用的互变

T：游离硫胺素；TMP：硫胺素一磷酸；TPP：硫胺素焦磷酸；TTP：硫胺素三磷酸；Pi：无机磷酸盐；TPK：焦磷酸激酶；P 转移酶：硫胺素焦磷酸激酶；TMPase：硫胺素一磷酸酶；TPPase：硫胺素焦磷酸酶；TTPase：硫胺素三磷酸酶

所有动物种属体内硫胺素的肠道吸收模式，存在一种可饱和的穿过粘膜的转运[12]。人一次口服硫胺素的剂量在 2.5～5mg 以上时，大部分不被吸收，并且体内的肠吸收遵循饱和作用的动力学原则[13,15]。根据人体组织的体外研究，硫胺素的吸收过程涉及两种机理[16,18]。浓度在 1μmol/L 以下时，硫胺素主要通过主动的、载体介导系统吸收，这涉及维生素的磷酸化并且与年龄有关[19,20]；在较高浓度时，被动扩散占优势。吸收主要发生在空肠内。

血液内的硫胺素通过红细胞转运，在红细胞内含有游离硫胺素和其磷酸化形式，而在血浆中仅含有游离硫胺素和 TMP[21]。如同在血浆中一样，脑脊髓液中只有游离硫胺素和 TMP[22]。成年人体内硫胺素总量估计约为 30mg，而它的生物半减期约为 9.5～18.5 日[23,24]。不同动物种属在组织和器官中的硫胺素含量水平各不相同，人体中一般低于其它哺乳动物。大鼠不同器官中硫胺素总量（主要为 TPP）的排列次序如下：肝＞心＞肾＞骨骼肌＞脑＞小肠[25,26]。

功能

辅酶功能　TPP是硫胺素的主要辅酶形式，其酶的合成需要ATP、Mg^{2+}以及硫胺素焦磷酸激酶（thiamin pyrophosphokinase）。TPP 与几种起催化反应的酶有关，例如α-酮酸的非氧化性脱羧作用：

$$RCOCOOH \rightarrow RCHO + CO_2 \quad (1)$$

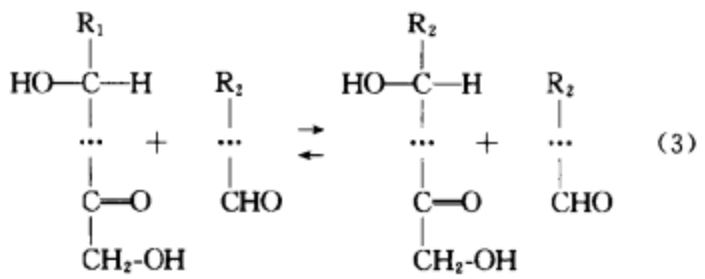
丙酮酸的非氧化性脱羧作用是靠丙酮酸脱羧酶进行催化的，丙酮酸脱羧酶广泛分布于各种植物及酵母中，它催化酒精发酵的第一步。

TPP 也与 α-酮酸的氧化性脱羧作用有关：

$$RCOCOOH + HSCoA + NAD^+ \rightarrow RC\text{-}S\text{-}CoA + CO_2 + NADH + H^+ \quad (2)$$

从支链氨基酸（亮氨酸、异亮氨酸、以及缬氨酸）衍生而来的丙酮酸、α-酮戊二酸，以及 α-酮酸的氧化性脱羧作用需要不同的三种多酶复合物：即丙酮酸脱氢酶、α-酮戊二酸脱氢酶和支链脱氢酶。所有这些都是线粒体内的酶，并分别产生乙酰辅酶 A（CoA）、琥珀酰辅酶 A 和各种支链氨基酸的相应衍生物。这些对碳水化物和脂类代谢都起重要作用。

TPP 也与转酮醇作用（transketolation）有关，这是磷酸戊糖途径中的一种重要的反应，通过胞浆酶转酮醇酶（transkelolase）进行催化反应，把 2 或 3 碳部分转移而发生 3、4、5、6、7-碳糖类的可逆的互变：



(3)

转酮醇作用不是碳水化物代谢中主要糖酵解循环的一个直接途径，但它是核酸合成中的戊糖以及脂肪酸合成中的 NADPH 的一个重要来源。因在硫胺素缺乏时，转酮醇酶的活性会很早下降，所以测定红细胞中转酮醇酶活性可用来作为评价硫胺素营养状况的一种可靠方法。

非辅酶功能　Cooper 和 Pincus[27]提出硫胺素在神经组织中具有一种特殊的非辅酶作用，而且由 Bettendorff[28]进行了深入的研究。很可能 TTP 是参与这种作用的化合物。实际上，TTP 在神经元细胞内以及其它可激动的组织（像骨骼肌和某些鱼类的电器官）浓集；当神经受刺激时 TTP 水解较快，它调节大鼠大脑的氯化物通道，而且它的含量与大鼠脑膜中氯化物的通透性有关。此外，TTP 可在体外激活成神经细胞瘤细胞的特大氯通道（maxi-Cl-chanels），可能是通过控制有功能的通道的数量（或许通过磷酸化作用）而起作用[29]。这个结果首次证实了 TTP 对离子通道的作用。

硫胺素拮抗物

已知硫胺素拮抗物有两种类型：即合成的结构类似物和天然的抗硫胺素化合物[30]。已合成了几种硫胺素的结构类似物，它们通常起硫胺素竞争性抑制物的作用[31]。吡啶硫胺(pyrithiamin)是一种硫胺素的等配物(isoster)，以 CH=CH 基，取代硫胺素分子中的硫原子；以及羟基硫胺(oxychiamin)，是由一个羟基置换一个氨基。它们已被广泛应用于各种体内和体外实验。吡啶硫胺会诱发哺乳动物和鸟类厌食、体重减轻，以及硫胺素缺乏的典型神经病学体征(惊厥、共济失调及角弓反张)，因此可利用吡啶硫胺来复制哺乳动物的韦尼克样(Wernicke-like)脑病的模型。吡啶硫胺积蓄在大鼠脑中，是硫胺素磷酸化作用的一种强抑制剂，而且会导致硫胺素迅速由尿排出，同时耗空组织中的硫胺素[32,33]。羟基硫胺也会诱发厌食和体重减轻，但不会引起神经病学体征；它不能穿过大脑屏障，但能被磷酸化而成为羟基硫胺焦磷酸盐，导致与硫胺素焦磷酸相竞争[34]。安颇利安(Amprolium)(一种 2-n-丙基嘧啶)以及氯乙基硫胺(硫胺素的另一种结构类似物)都被用来治疗小鸡的球虫病，而且在哺乳动物中显示出轻微的抗硫胺素活性。这两种化合物都能抑制硫胺素在肠内的吸收，但只有氯乙基硫胺是肠内硫胺素磷酸化作用的强抑制剂[35~37]。

在植物和动物组织中发现有改变硫胺素结构的抗硫胺素的天然化合物。已知有两种酶会引起硫胺素降解。硫胺素酶 I 存在于鲤鱼及其它一些鱼肠、蕨菜类植物(*Pteridium aguilinum*)、以及硫胺分解杆菌(*Bacillus thiaminolyticus*)，可通过与氮基或巯基化合物交换反应而催化硫胺素裂解。与亚硫酸盐的反应一样，这个反应涉及亚甲基的置换。硫胺素酶 II，主要存在于肠道细菌中(*B. thiaminolyticus*、*B. aneurinelyticus*、以及 *Chlostridium thiaminolyticus*)中，可催化硫胺素单纯水解为嘧啶和噻唑环。

蕨类植物和其它一些蔬菜(尤其是蓝色浆果、红色菊苣、黑加仑、红甜菜根、球芽甘蓝和红色圆白菜)含有一定量的多羟基酚类(如咖啡酸、绿原酸和单宁)，会通过一种氧化还原过程使硫胺素失去活性。有一种在牧场上广泛分布的蕨类植物，含抗硫胺素的天然因子，尤其是硫胺素酶 I，用其叶和根茎饲养牛、马、羊以及猪能诱发严重的硫胺素缺乏症，从而导致神经学体征甚至会致死。在牛和羊中，这种病通常为脑皮层坏死或多发性脑软化，在饲养银狐(Chastek 麻痹)，美洲水貂，甚至在饲养家猫时，摄入以鱼为基础含抗硫胺素因子的饲料，是造成硫胺素缺乏和引起神经学体征的常见因素。茶叶和茶的浸出液，因其多羟基苯酚含量高，会损害人体内的硫胺素贮存。

分析

建立了几种以实验动物、微生物、物理化学原理以及酶学反应测定硫胺素的方法。最常用的方法是荧光硫色素测定法。在碱性溶液中，用铁氰化钾或其它氧化剂将硫胺素氧化为具有深蓝色的荧光硫色素。比较用磷酸酶处理前后所测定的结果，就能计算出磷酸化硫胺素的量。应用离子交换树脂可去除干扰物质。最近，固相色谱法、电泳法、以及高效液相色谱法已经被用来分离并定量血液、其它动物组织以及食物中浓度极低的硫胺素和其磷酸酯含量[8,25,26,38~40]。

代谢物

正常成年人尿中硫胺素排泄量为≥66μg/g 肌酐，低于 27μg/g 肌酐就表明硫胺素缺乏[41]。硫胺素贮存量和尿排泄量之间的关系已被用来判定硫胺素营养状况及其需要量[42]。游离硫胺素、TMP、以及少量的 TPP 会由尿排出。在尿中还可发现硫胺素的不同分解产物，包括嘧啶及噻唑分子，以及大约20～30 种分解产物[43,44]。

硫胺素营养状况

有三种主要生物化学和功能检验法可用来评价硫胺素的营养状况。这些检验方法包括测定红细胞转酮醇酶(ETK)活性，硫胺素负荷前后尿硫胺素排泄量以及血硫胺素含量[45]。通过测定溶解的红细胞中戊糖消失率或己糖出现率来测量 ETK 活性。采用在体外不加(基础)或加入 TPP(刺激)后测定 ETK 的活性，通常以基础活性(ETKA)或以刺激与基础活性之差占基础活性的百分率(ETK-AC 活性系数

或 TPP 效应)来表示。硫胺素缺乏与 ETKA 的降低与 ETK-AC 的增加有联系；ETK-AC 值愈高，则硫胺素的缺乏愈严重[45]。

硫胺素的尿排泄量是新近膳食中硫胺素摄入量的指标。当维生素的摄入量在低的生理量时，尿中的排泄量仅有少量变化；采用 24 小时尿样可改善对排泄量的判断。因为硫胺素的需要量与其尿排泄量之间具有一定的关系，因此能用硫胺素负荷试验来测定硫胺素的营养状况。试验包括服用 5mg 硫胺素以后测定 4 小时尿中排出的硫胺素量。排出量如低于 20μg，则表明硫胺素缺乏[45]。

以测定全血及红细胞中硫胺素含量作为硫胺素营养状况的一项指标一直没有被广泛采用，因为测定血液中低含量的游离硫胺素及其磷酸盐有困难。然而，新近采用灵敏的高效液相色谱法，因为此方法简单而可靠易于标准化，有可能使血中硫胺素含量的测定成为首选的指标[38,39,46,47]。

硫胺素缺乏

在不发达国家，硫胺素摄入不足是人类硫胺素缺乏的主要原因，然而，在工业化国家，酒精中毒是硫胺素缺乏最常见的原因。

脚气病是人及多种动物硫胺素摄入不足的最终后果。这种病主要影响心血管和神经系统。心血管系统的表现包括心脏肥大和扩张(尤其是右心室)、心动过速(大鼠表现为心搏缓慢)、呼吸窘迫、以及腿部水肿。神经病学体征包括腱反射亢进；多发性神经炎(有时伴有麻痹)，其典型的症状是影响下肢，而且在后期也会累及上肢；其肌肉软弱无力和疼痛；并有抽搐。“灼足综合征”也是硫胺素缺乏的一种表现，而且发生于多发性神经病的早期[48]。在硫胺素缺乏严重时，神经和心血管系统症状可能会同时出现，还可能致命。在发达国家，硫胺素的亚临床缺乏可能相当普遍，但其症状不太明显；可能包括疲倦、头痛以及劳动能力降低。

在人的中枢神经系统方面，硫胺素缺乏可能引起韦尼克(Wernicke)脑病和科尔萨科夫(Korsakoff)精神病。这两种情况是酒精中毒者的典型体征。并可能表现为韦尼克-科尔萨科夫综合征。韦尼克脑病出现的特点是精神错乱、共济失调、眼肌麻痹、精神病、虚谈症(假记忆)以及昏迷[49]。在慢性酒精中毒者这种病是一种颇为常见但往往未加诊断的疾病，但这种病也可能出现于硫胺素缺乏引起的其他情况[50]。科尔萨科夫精神病是一种遗忘性疾病，被认为是属于韦尼克病的精神病部分。尸检结果表明主要为中脑和下部脑区的异常。投服硫胺素可使临床症状明显改善。

给大鼠以吡啶硫胺也能产生硫胺素严重缺乏所引起的脑病。在这些动物中，据报道其神经递质的功能发生了选择性变化[51]。在大鼠中，胆碱能神经的传递作用首先受损，而 5-羟色胺代谢也受影响，尤其是硫胺素更新率最高的小脑也受影响[9]。另外，最近的研究证实在脑的某些区域内有三个 TPP 依赖性酶选择性减少[52,54]。

在严重硫胺素缺乏者的脑中所观察到的神经元丢失可能由多种原因所引起，包括能量代谢障碍、局灶性酸中毒、转酮醇酶活性丧失，以及由于细胞外谷氨酸的区域性增加引起的兴奋性中毒性损害[55]。在发达国家，临床和亚临床的硫胺素缺乏经常与慢性酒精中毒有关。在酒精中毒中观察到的末梢和中枢神经系统异常多数被认为是硫胺素缺乏的后果。韦尼克脑病显然是由于硫胺素缺乏诱发的，尽管该病不仅限于酒精中毒[49]。酒精中毒患者由于硫胺素摄入量低、硫胺素吸收和利用受损、而且还可能有硫胺素的排泄增加，因而引起硫胺素的缺乏。另外，酒精中毒患者常常还患肝病，肝病会使情况更加恶化，这可能是使患者认知机能障碍和星形细胞改变的另一原因。这些多因素的损伤造成了所谓的酒精性脑损伤，它对硫胺素治疗的敏感性较差[56,57]。硫胺素缺乏也可能是胎儿酒精综合征的原因，有过酗酒的母亲所生的孩子患这种综合征的描述[58]，其特点是宫内生长迟缓、精神运动异常，而且有先天性畸形。

先天性缺陷

与先天性硫胺素代谢缺陷有关的各种遗传性疾病已有报道。这些疾病包括枫树糖浆尿病(支链病)、乳酸酸中毒、赖氏病(Leigh disease)以及对硫胺素有反应的巨红细胞性贫血。枫糖浆尿病的病因是由于缺乏支链 α-酮酸脱氢酶复合物；患者的相应 α-酮酸不能通过氧化脱羧作用而降解，并发现在血清和尿中 α-酮酸浓度高，同时还有有关的支链氨基酸。这些病人的尿有枫糖浆气味。这种病影响新生儿，是常染

色体隐性遗传的，对口服大剂量硫胺素是部分敏感的[40]。

先天性乳酸酸中毒是主要在儿童中观察到的一组几种先天性缺陷，以乳酸和丙酮酸酸中毒、神经性异常以及发育迟缓为特征[59]。最重要的原因大概是缺乏丙酮酸脱氢酶复合体。患乳酸性酸血症的病人服大剂量硫胺素后病情可得到改善[60]。

赖氏病(或称为亚急性坏死性脑脊髓病)是婴儿期和儿童发育早期的一种致命性疾病，伴有虚弱、厌食、说话和眼运动困难，以及生长停止。在尸检时发现脑干和脊髓坏死，此病具有家族性，而且可能是常染色体隐性遗传。神经病理学检查结果和临床症状均与韦尼克脑病所观察到的相似。据报道口服大剂量硫胺素(或者最好用其亲脂形式者)可以治疗成功[40]。

对硫胺素有反应的巨红细胞性贫血是在婴儿期和儿童期的一种罕见疾病，其特点为巨红细胞性贫血，并伴有感觉神经性耳聋和糖尿病，也可能出现心脏异常以及眼底萎缩[61]。病人用硫胺素治疗有效，但其听力只能部分恢复。此病与继发于硫胺素在细胞内的转运和吸收障碍(由于缺乏膜的特异载体)所引起的硫胺素缺乏状态有关。以及与损害在细胞内硫胺素的焦磷酸化作用有关。

需要量和供给量

体内贮存的硫胺素相当少，需要经常摄取，但一次性摄入大剂量的吸收不好。硫胺素的需要量与能量摄入有关。推荐的膳食供给量为 0.5mg/4 200 kJ (1 000 kcal)适合于保持良好的健康状态[62]。假定一个成年人摄入 8 400 kJ/d(=2 000 kcal/d)，由于烹调可使硫胺素损失约 20%，因此成年男性和女性的推荐膳食供给量分别为 1.4 和 1mg[40]。在怀孕期和哺乳期硫胺素的供给量应为 1.6～1.8mg/d。

来源

谷类产品是人类硫胺素的最重要膳食来源，可提供约 40%的需要量。因为精白面粉和精白米在生产中要损失大量的硫胺素，所以在一些发达国家对大米和白面粉用维生素进行强化。对硫胺素摄入量有重大影响的食物还有：肉制品(27.1%)，尤其是瘦猪肉、蔬菜(11.7%)、乳和乳制品(8.1%)、豆类(5.4%)、水果(4.4%)以及蛋类(2.0%)[63]。

毒性

除了可能使胃感到不舒服外，口服极高剂量的硫胺素对人也无毒性作用。胃肠外大剂量(100～500mg)用药通常也可很好耐受；仅在通过不同途径进行注射，所用剂量超过推荐每日摄入量的 100～200 倍时，才能偶尔发生毒性反应，而且很可能属于过敏性反应。

小结

硫胺素分子是由一个嘧啶结构通过一个亚甲基联结在一个噻唑环上所组成的。在动物组织中硫胺素主要以其磷酸化的形式存在。TPP 形式的量最大。TPP 与糖类及脂类代谢中所涉及的四种酶(三种脱氢酶和一种转酮醇酶)的辅酶有关。TTP 可能也涉及神经组织中阴离子通道的调节。硫胺素通过一种特异的机理从小肠吸收，其吸收效率可能会受到酒精及食物中合成的或天然的拮抗物影响而降低。尿中含有少量的硫胺素、其磷酸盐以及几种分解代谢产物(包括其裂解产物嘧啶和噻唑)。评价硫胺素营养状况的方法有测定红细胞转酮醇酶、用高效液相色谱法测定血液或血清中的硫胺素及其磷酸盐的浓度、以及测定尿中硫胺素排泄量。

严重的硫胺素缺乏会引起脚气病，这种病会造成广泛的神经与心血管损伤。在发达国家，脚气病是一种罕见的疾病，但是慢性酒精中毒可能会诱发临床(韦尼克-科尔萨科夫综合征)或亚临床硫胺素缺乏表现。先天性硫胺素代谢紊乱会引起严重的及可能致命的疾病。

作者感谢 E. Perucca 教授(Pavia 大学临床管理系)修正语言和 Dr. U Laforenza 协助准备文稿。

参考文献

1. Eijkman C (1897) Eine beriberi-ähnliche Krankheit der Huhner. Virchows Arch Pathol Anat Physiol 148:523–532
2. Eijkman C (1906) Uber Ernahrungspolyneuritis. Arch Hyg 58:150–170
3. Funk C (1911) On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. J Physiol (Lond) 43:395–400

4. Suzuki V, Shimamura T, Okade S (1912) Uber Oryzanin, ein Bestandteil der Reiskleie und seine physiologische Bedeutung. Biochem Z 43:89–153
5. Williams RR (1936) Structure of vitamin B1. J Am Chem Soc 58:1063–1064
6. Williams RR, Cline JK (1936) Synthesis of vitamin B1. J Am Chem Soc 58:1504–1505
7. Peters RA (1967) The biochemical lesion in thiamine deficiency. In Wolstenholme GEW (ed), Thiamine deficiency: biochemical lesions and their clinical significance. Churchill, London, pp 1–8
8. Rindi G, de Giuseppe L (1961) A new chromatographic method for the determination of thiamin and its mono-, di- and tri-phosphates in animal tissues. Biochem J 78:602–606
9. Rindi G, Comincioli V, Reggiani C, Patrini C (1984) Nervous tissue thiamine metabolism in vivo. II. Thiamine and its phosphoesters dynamics in different brain regions and sciatic nerve of the rat. Brain Res 293:329–342
10. Hoyumpa AM Jr, Middleton HM III, Wlilson FA, Schenker S (1975) Thiamine transport across the rat intestine. I. Normal characteristics. Gastroenterology 68:1218–1227
11. Sklan D, Trostler N (1977) Site and extent of thiamine absorption in the rat. J Nutr 107:353–356
12. Rindi G, Ventura U (1972) Thiamine intestinal transport. Physiol Rev 52:821–827
13. Friedemann TE, KumeciaK TC, Keegan PK, Sheft BB (1948) The absorption, destruction and excretion of orally administered thiamine by human subjects. Gastroenterology 11:100–114
14. Morrison AB, Campbell JA (1960) Vitamin absorption studies. I. Factors influencing the excretion of oral test doses of thiamine and riboflavin by human subjects. J Nutr 72:435–440
15. Thomson AD, Leevy CM (1972) Observation on the mechanism of thiamine hydrochloride absorption in man. Clin Sci 43:153–163
16. Hoyumpa AM Jr, Strickland R, Sheehan JJ, et al (1982) Dual system of intestinal thiamine transport in humans. J Lab Clin Med 99:701–708
17. Rindi G (1984) Thiamin absorption by small intestine. Acta Vitaminol Enzymol 6:47–55
18. Rindi G (1992) Some aspects of thiamin transport in mammals. In Kobayashi T (ed), Proceedings of the International Congress on Vitamin Biofactors in Life Science, Kobe 1991. Center for Academic Publications of Japan, Tokyo, pp 379–382
19. Rindi G, Ferrari G (1977) Thiamine transport by human intestine in vitro. Experientia 33:211–213
20. Gastaldi G, Laforenza U, Ferrari G, et al (1992) Age related thiamin transport by small intestinal microvillous vesicles of rat. Biochim Biophys Acta 1105:271–277
21. Rindi G, de Giuseppe L, Sciorelli G (1968) Thiamine monophosphate, a normal constituent of rat plasma. J Nutr 94:447–454
22. Rindi G, Patrini C, Poloni M (1981) Monophosphate, the only phosphate ester of thiamin in the cerebro-spinal fluid. Experientia 33:211–213
23. Takeda J (1947) Distribution of thiamine in human organs. Niigata Igakukai Zasshi 61:478, 529 [cited in Shimazono N (1965) Metabolism of thiamine in animal body. In Shimazono N, Katsura E (eds), Review of Japanese literature on beriberi and thiamine. Igaku Shoin Ltd., Tokyo, pp 150–178]
24. Ariaey-Nejad MR, Balaghi M, Baker EM, Sauberlich E (1970) Thiamin metabolism in man. Am J Clin Nutr 23:764–778
25. Ishii K, Sarai K, Sanemori H, Kawasaki T (1979) Concentration of thiamine and its phosphate esters in rat tissues determined by high performance liquid chromatography. J Nutr Sci Vitaminol 25:517–523
26. Patrini C, Rindi G (1980) An improved method for the electrophoretic separation and fluorometric determination of thiamine and its phosphates in animal tissues. Int J Vitam Nutr Res 50:10–18
27. Cooper JR, Pincus H (1979) The role of thiamine in the nervous tissue. Neurochem Res 4:223–239
28. Bettendorff L (1994) Thiamine in excitable tissue: reflections on a non-cofactor role. Metab Brain Dis 9:183–209
29. Bettendorff L, Kolb HA, Schoffeniels E (1993) Thiamine triphosphate activated an anion channel of large unit conductance in neuroblastoma cells. J Membr Biol 136:281–288
30. Somogyi JC (1966) Biochemical aspects of the antimetabolites of thiamine. Bibl Nutr Diet 8:74–96
31. Rogers EF (1962) Thiamine antagonists. Ann NY Acad Sci 98:412–429
32. Rindi G, Perri V (1961) Uptake of Pyrithiamine by tissues of rats. Biochem J 80:214–216
33. Steyn-Parvé EP (1967) The mode of action of some thiamine analogues with antivitamin activity. In Wolstenholme GEW (ed), Thiamine deficiency: biochemical lesions and their clinical significance. Churchill, London, pp 26–42
34. Rindi G, de Giuseppe L, Ventura U (1963) Distribution and phosphorylation of oxythiamine in rat tissues. J Nutr 81:147–154
35. Polin D, Wynosky ER, Porter CC (1963) Amprolium. XI. Studies on the absorption of Amprolium and thiamine in laying hens. Poultry Sci 42:1057–1061
36. Komai T, Shindo H (1972) Metabolic fate and mechanism of action of chloroethylthiamine. III. Active transport of thiamine from chick intestine and competitive inhibition by chloroethylthiamine. J Vitaminol 18:55–62
37. Basilico V, Ferrari G, Rindi G, D'Andrea G (1979) Thiamine intestinal transport and phosphorylation: a study in vitro of potential inhibitors of small intestinal thiamine-pyrophosphokinase using a crude enzymatic preparation. Arch Int Physiol Biochim 87:981–995
38. Kimura M, Itokawa Y (1985) Determination of thiamine and its phosphate esters in human and rat blood by high-performance liquid chromatography with post-column derivatization. J Chromatogr 332:181–188
39. Bettendorff L, Grandfils C, De Rycker C, Schoffeniels E (1986) Determination of thiamine and its phosphate esters in human blood serum at femtomole levels. J Chromatogr Biomed Appl 382:297–302
40. Bötticher B, Bötticher D (1986) Simple rapid determination of thiamin by a HPLC method in foods, body fluids, urine and faeces. Int J Vitam Nutr Res 56:155–159
41. Friedrich W (1988) Thiamin, vitamin B1, aneurin. In: Vitamins. W de Gruyter, Berlin pp 341–401
42. Bayliss RM, Brookes R, Mc Culloch J, et al (1984) Urinary thiamine excretion after oral physiological doses of the vitamin. Int J Vitam Nutr Res 54:161–164
43. Ziporin ZZ, Nunes WT, Powell RC, et al (1965) Excretion of thiamine and its metabolites in the urine of young adult males receiving restricted intakes of the vitamin. J Nutr 85:287–296
44. Neal RA (1970) Isolation and identification of thiamin catabolites in mammalian urine: isolation and identification of some products of bacterial catabolism of thiamine. In McCormick DB, Wright AD (eds), Methods in enzymology. Academic Press, New York, pp 133–140

45. Finglass PM (1994) Thiamin. Int J Vitam Nutr Res 63:270–274
46. Tallaksen CME, Bohmer T, Bell H (1991) Concomitant determination of thiamin and its phosphate esters in human blood and serum by high-performance liquid chromatography. J Chromat Biomed Appl 564:127–136
47. Herve C, Beyne P, Delacoux E (1994) Determination of thiamine and its phosphate esters in human erythrocytes by high-performance liquid chromatography with isocratic elution. J Chromatogr B 653:217–220
48. Claus D, Eggers R, Warecka K, Neundorfer R (1985) Thiamine deficiency and nervous system function disturbances. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 234:390–394
49. Gubler CJ (1984) Thiamin. In Machlin LJ (ed), Handbook of vitamins. Dekker, New York, pp 245–297
50. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG (1985) Wernike's encephalopathy. N Engl J Med 312:1035–1039
51. Butterworth RF (1982) Neurotransmitter function in thiamine deficiency encephalopathy. Neurochem Int 4:449–464
52. Butterworth RF, Giguère JF, Besnard AM (1985) Activities of thiamine-dependent enzymes in two experimental models of thiamine-deficiency encephalopathy. 1. The pyruvate dehydrogenase complex. Neurochem Res 10:1417–1428
53. Butterworth RF, Giguère JF, Besnard AM (1986) Activities of thiamine-dependent enzymes in two experimental models of thiamine-deficiency encephalopathy. 2. α-ketoglutarate dehydrogenase. Neurochem Res 11:567–577
54. Giguère JF, Butterworth RF (1987) Activities of thiamine-dependent enzymes in two experimental models of thiamine-deficiency encephalopathy. 3. Transketolase. Neurochem Res 12:305–310
55. Butterworth RF (1989) Effects of thiamine deficiency in brain metabolism: implications for the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol 24:271–279
56. Butterworth RF (1995) Pathophysiology of alcohol brain damage: synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcoholic liver disease. Metab Brain Dis 10:1–8
57. Wood B, Currie J (1995) Presentation of acute Wernicke's encephalopathy and treatment with thiamine. Metab Brain Dis 10:57–71
58. Butterworth RF (1993) Maternal thiamine deficiency: a factor in intrauterine growth retardation. Ann NY Acad Sci 678:325–329
59. Robinson BH (1993) Lactacidemia. Biochim Biophys Acta 1182:231–244
60. Nato E, Ito M, Yokota I, et al (1994) Molecular analysis of abnormal pyruvate dehydrogenase in two patients with thiamine-responsive congenital lactic acidemia [abstract]. Muscle Nerve 1(suppl):s128
61. Rindi G, Patrini C, Laforenza U, et al (1994) Further studies on erythrocyte thiamin transport and phosphorylation in seven patients with thiamin-responsive megaloblastic anaemia. J Inherited Metab Dis 17:667–677
62. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
63. Sauberlich HE, Kretsch MJ, Johnson HL, Nelson RA (1982) In Beitz DC, Hansen RG (eds), Animal products in human nutrition. Academic Press, New York, p 339

第 17 章

核 黄 素

Richard S. Rivlin

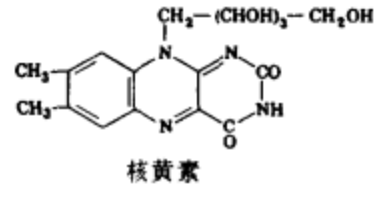
核黄素(riboflavin)的生理功能大部分在于它是5′-磷酸核黄素(黄素单核苷酸,FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)的前体，二者均为中间代谢中许多酶的辅酶。核黄素也是几种其它黄素酶(包括与组织蛋白质以共价键结合的形式)的前体。因核黄素本身没有多少内在的活性，所以由营养、激素、药物和疾病等因素对其转换为这些活性辅酶衍生物的调节有重要意义。

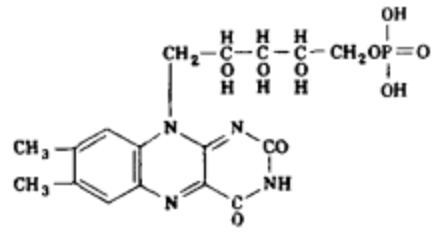
对许多组织黄素及有关蛋白质的结构和功能,以及对其最终代谢产物的认识,已取得一些进展,在本书的前一版中已进行综述[1]。早期的关于核黄素代谢的全面综述(主要着重在医学方面)已得到修订[2~5]。核黄素的化学和营养学方面也已有综述[6~8]。

化学

核黄素及其辅酶衍生物和所有其它组织黄素均为异咯嗪类(isoalloxazines)。核黄素及其两个主要辅酶衍生物的结构见图 1。FMN 的形成首先是由黄素激酶催化使核黄素加上一个磷酸根。第二个生物合成步骤包括由 FAD 合成酶又称为焦磷酸化酶催化使 FMN 与一分子的 ATP 结合形成 FAD。FAD 能进一步转化，形成与组织蛋白质以共价键结合的形式。许多重要哺乳动物的酶含有在 8-α 位经修饰了的 FAD，与蛋白质以共价键结合：即在线粒体内膜中的琥珀酸脱氢酶和肌氨酸脱氢酶、在线粒体外膜中的单胺氧化酶、和动物肝微粒体中的能制造抗坏血酸的 L-古罗糖内酯氧化酶。用有放射活性的核黄素测得的结果提示与组织蛋白质的共价结合发生在由核黄素合成 FAD 之后[9,10]。

核黄素在化学上定名为 7，8-二甲基-10-(1′-D-核糖酰)异咯嗪，是一种平面结构。核黄素呈黄色并有高强度荧光。天然核黄素的结构有很大不同。核黄素及其辅酶对酸、碱敏感，特别是在有光的情况下。在碱性条件下，核黄素会被光降解为无生物活性的光黄素(lumiflavin)(7,8,10-三甲基异咯嗪)。在酸性条件下，核黄素光降解为光色素(lumichrome)(7,8-二甲基异咯嗪)。核黄素衍生物的结构与功能的关系已在本书的前版中作了充分的讨论[1]。核黄素在水溶液中的溶解度很有限。这点在实用中非常重要，因为作为静脉注射用的治疗溶液中不能含大量核黄素。





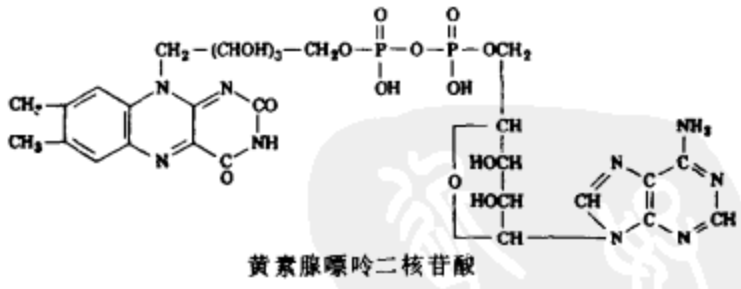


图 1　核黄素和由核黄素衍生的两个辅酶,5′-磷酸核黄素(黄素单核苷酸,FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)的结构式。FMN 是由核黄素在 5′位加上一个由 ATP 来的磷酸根而形成，FAD 由 FMN 与一分子 ATP 结合而形成。

吸收、运输、储存、和更新

由膳食来源的核黄素大部分以辅酶衍生物的形式存在，这些分子在吸收前必需水解。吸收过程发生在胃肠道上部，通过一种涉及磷酸化-脱磷酸化的专门转运机制，而不是被动扩散[11]。该过程是依赖钠的，并涉及一种能被饱和的 ATP 酶主动转运系统。据估计，在正常情况下，任何一次小肠吸收核黄素的上限约为 25mg。膳食中共价结合的黄素大部分是(但不完全都是)难以作为营养来源的。

含洋车前子胶比较多的膳食似乎会降低核黄素的吸收率，而检不出麦麸有这种作用[12]。抗酸剂氢氧化铝和氢氧化镁可延长核黄素由口服到尿排出达到高峰期的时间。然而这些药物并不改变尿的总排出量，似乎它们主要是影响肠的吸收，而不是尿的排出[13]。饮酒既干扰食物的消化，影响食物中黄素类消化成为核黄素，也阻碍该维生素的直接吸收[14]。这些观察提出营养不良的酒精中毒病人在开始康复治疗时用含有核黄素的维生素补剂较用含黄素衍生物的食物更为有效。

有证据表明食物的存在使肠道吸收核黄素的量增加[11]。这种效果可能是由于食物使胃排空和通过肠道的速率降低，从而使膳食中核黄素与肠粘膜细胞吸收表面的接触时间明显延长。一般来说，延缓胃的排空速率趋向于增加核黄素的肠吸收[15]。胆盐也增加黄素和 FMN 二者的吸收。有几种金属和药物与核黄素和 FMN 形成螯合物或络合物，从而影响其生物利用率。这方面的物质，在金属中包括铜、锌和铁，在药物中包括咖啡因、茶碱和糖精，还有维生素(尼克酰胺和抗坏血酸)，以及色氨酸和尿素[16]。在大多数情况下，还不确切知道这种结合的临床意义。

在人血中，黄素类的转运涉及与白蛋白的松散结合和与许多球蛋白的紧密结合。在血清中，核黄素及其磷酸化的衍生物主要是与几种免疫球蛋白(如，IgA、IgG 和 IgM)相结合[17~20]。

妊娠可诱导产生结合黄素的蛋白质。多年来已知禽类有一种由遗传控制的核黄素载体蛋白，它决定鸡蛋中核黄素的量[21]。常染色体隐性遗传的缺乏这种蛋白质的母鸡可引起严重核黄素尿症，因为缺少在血清中储留和结合这种维生素的机制。这些卵缺乏核黄素，在孵化的第 10～14 天之间发生胚胎死亡[22,23]。注射鸡核黄素载体蛋白的抗血清可终止妊娠[24]。

怀孕的牛、猴和人的血清中也能找到结合核黄素的蛋白质，这一证据为哺乳动物血清中核黄素和蛋白质相结合提供了新的概念[25~28]。一篇对核黄素结合蛋白质的全面综述概括了各种动物的结合蛋白质的性质；并提供证据说明，如同禽类一样，这些蛋白质对哺乳动物的成功繁殖也是至关重要的[29]。这些对妊娠具有特异作用的结合蛋白质可能有助于将核黄素转运给胎儿。血清核黄素结合蛋白质似乎也能影响核黄素在胎盘中的转运和母体与胎儿间的分布。在人类胎盘的母体面和胎儿面，核黄素的摄取速率是有差别的[30,31]。核黄素结合蛋白质也影响由核黄素转化为 FAD 途径中的第一个生物合成酶黄素激酶(flavokinase)的活性[32]。

尿中黄素类的排泄主要以核黄素的形式，而尿中未发现 FMN 和 FAD。McCormick 及其同事曾积极从事于鉴定人尿中多种黄素及其衍生物。尿中的黄素类除 60%～70%来自核黄素本身外，其它的衍生物包括 7-羟基甲基核黄素(10%～15%)、8-α-碘基核黄素(5%～10%)、8-羟基甲基核黄素(4%～7%)、核黄素酰肽酯(5%)和 10-羟基乙基核黄素(1%～3%)。也曾发现有痕量的光黄素和其它衍生

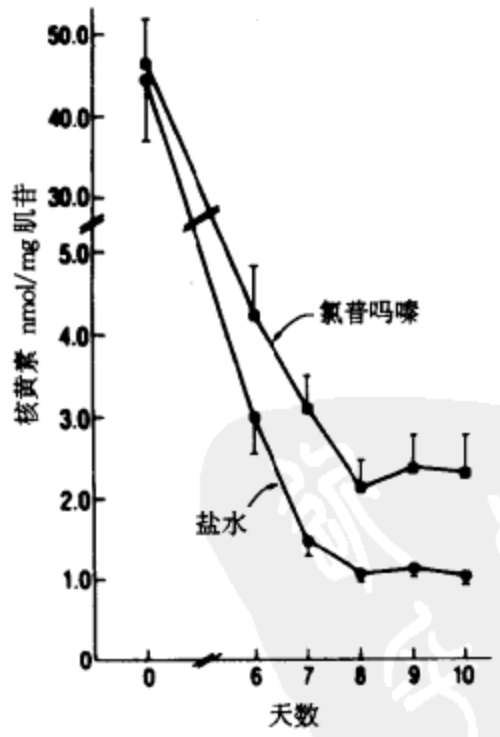


图 2 用氯普马嗪处理的大鼠和以生理盐水处理的对饲对照大鼠在发生核黄素缺乏时尿的核黄素排出量。资料引自参考文献 35。

物。在本书的前一版中，McCormick[1]已对这些发现作了全面的叙述。

摄入硼酸可大大增加核黄素的尿排出量[34]。硼酸与核黄素和其它有多羟基的分子(如葡萄糖和抗坏血酸)形成一种络合物。如给啮齿动物以核黄素，则可大大缓解硼酸的毒性[34]。这种处理对意外接触硼酸的人也应有效，然而由于核黄素的溶解度低和吸收能力有限，可能难于提供足够的量。

氯普马嗪可大大增加大鼠的尿核黄素排出量。其排出量为经年龄和性别配对的对饲对照大鼠的两倍[35]。此外，膳食缺乏核黄素时，氯普马嗪可加速核黄素的尿排出量，如图 2 所示。在用此药后 6 小时内核黄素在尿中的浓度一直增加。

生理学(生物化学)功能

正如已指出的，核黄素的主要功能是作为辅酶 FMN 和 FAD 以及共价键结合的黄素的前体。这些辅酶在代谢中分布广泛。核黄素可催化许多氧化-还原反应。因 FAD 是呼吸链的一部份，故核黄素是能量产生的中心环节。核黄素的其它主要功能包括：药物代谢(与细胞色素 P-450 酶系有关)以及脂质代谢。黄素辅酶类的氧化还原功能包括一个电子的转移。此外，也能完成由底物至黄素的两个电子的转移。

黄素蛋白可催化脱氢反应，还有羟化作用、氧化脱羧作用、双加氧作用和将氧还原成过氧化氢等作用。因而，有许多不同的反应都能被黄素蛋白所催化[1]。

一般不太知道由于核黄素是 FMN 和 FAD 的前体而具有的强抗氧化剂活性[36]。谷胱甘肽还原酶是需要 FAD 的酶中的一种。谷胱甘肽的氧化还原循环提供了一种能预防脂质过氧化作用的重要功能。谷胱甘肽氧化还原循环与核黄素的关系见图 3。谷胱甘肽过氧化物酶可破坏脂质过氧化物；这种作用需要还原型谷胱甘肽，后者又需要由谷胱甘肽还原酶所生产。核黄素缺乏伴有脂质过氧化作用增强，而核黄素能抑制该过程[37]。核黄素似乎可减轻由实验性缺血和再灌注所致的兔心肌损伤，以及可减少毒素对大鼠肺的损害和大鼠脑缺血的损害。这一方面在最近的一篇综述中概括得较完全，在该综述中还讨论了核黄素缺乏的抗癌效果[5]。

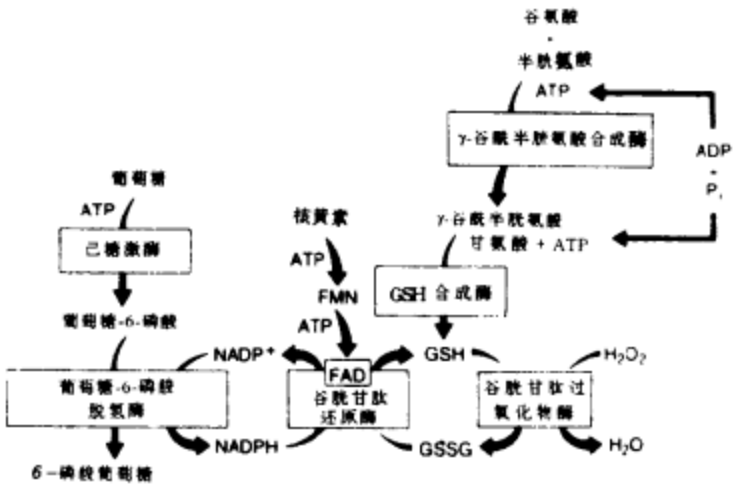


图 3　谷胱甘肽氧化还原循环与核黄素及葡萄糖代谢的关系。由核黄素形成的 FAD 被谷胱甘肽还原酶及其辅酶利用，并有利于稳定其结构。NADPH 在一磷酸己糖旁路中由葡萄糖-6-磷酸脱氢酶产生，谷胱甘肽还原酶在 NADPH 消耗时将氧化型谷胱甘肽(GSSG)转化为还原型谷胱甘肽(GSH)，依次，GSH 再将过氧化氢转化为水。

缺乏

细胞水平　由核黄素衍生的辅酶广泛分布于中间代谢中，所以核黄素缺乏的生化后果是很广泛的。此外，有必要记住有四种其它维生素(叶酸、吡哆醛、维生素 K 和尼克酸)的代谢中都涉及核黄素辅酶[38]。因而，重度核黄素缺乏时，除直接需要黄素的辅酶外，对其它许多酶系统也有影响。

核黄素缺乏时，组织 FMN 和 FAD 的浓度均降低，同时将核黄素转化为 FMN 的生物合成酶黄素激酶的活性也降低[39]。FMN 浓度降低的比例较 FAD 浓度下降的比例更大。核黄素缺乏极大地影响了肝黄素蛋白酶的模式。某些酶较其它酶对它们相应的黄素辅酶的减少更为敏感。一般说来，需要 FMN 的酶活性的降低与其组织中 FMN 浓度降低相平行，而需要 FAD 的酶活性却随组织 FAD 浓度的降低而有不同变化[40]。

核黄素缺乏时，肝结构显著地破坏。核黄素缺乏小鼠的线粒体明显加大，嵴的数量和大小也增加[41]。核黄素缺乏早期，肝的 RNA 和 DNA 浓度正常，但后期则下降[42]。

核黄素缺乏对中间代谢，特别是对蛋白质和脂肪代谢还有许多其它影响。维生素 B_6 转化为其辅酶衍生物可能受损[43]。在大多数葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的病例中，依赖 FMN 的 5′-磷酸吡哆醛氧化酶活性下降[44,45]。

核黄素缺乏期间脂质过氧化作用增加，补充核黄素即可防止。如前所述，谷胱甘肽与核黄素的抗氧化活性有关。对核黄素缺乏产生适应性的反应之一是还原型谷胱甘肽由其氨基酸前体的从头开始合成增加，见图 4。

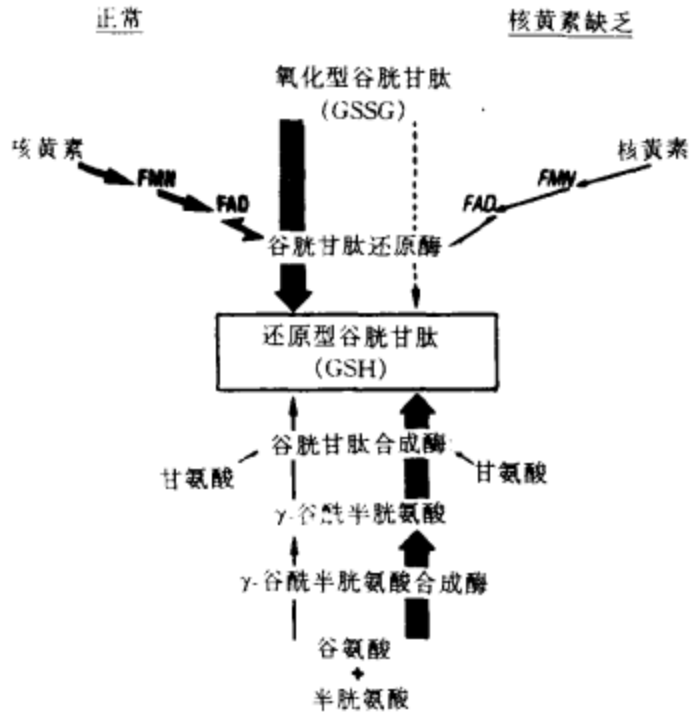


图 4 在正常和核黄素缺乏情况下，还原型谷胱甘肽的再生。图示红细胞中还原型谷胱甘肽形成的两条主要途径，即：通过谷胱甘肽还原酶还原氧化型谷胱甘肽(GSSG)的途径，和通过谷氨酰半胱氨酸合成酶和谷胱甘肽合成酶的从头全程生物合成途径。粗箭头强调占优势的途径，细箭头代表在最大水平以下进行的途径，虚线箭头指示酶活性下降。

动物 在多种动物中已进行了核黄素缺乏的研究，缺乏产生一些重要的影响，其中最主要的是生长障碍。另外的一些影响包括脱毛、皮肤损害、神经系统的退行性病变、和生殖能力受损。核黄素缺乏母鼠可引起子代先天性畸形。还可引起结膜炎、角膜血管增生、最后成为不透明及白内障[46]。

皮肤的变化包括鳞片和红棕色的痂。可能发生脱发、唇红肿、以及舌的丝状乳头退化。缺乏的后期血红蛋白形成减少导致贫血。可发生肝脂肪变性。由于发生重要的代谢变化，因此缺乏核黄素的大鼠需要多 15%～20%的能量来维持与对照大鼠相等的体重。这样，在所研究的所有动物种属中，核黄素缺乏有顺序地产生一系列明显的结构和功能上的变化。早期变化很易逆转。

人类 人类核黄素缺乏的临床症状不像其它一些维生素缺乏的特征那样特异。孤立的核黄素缺乏很少发生。早期症状可能包括：虚弱、疲倦、口痛和触疼、眼发烧和痒，可能还有性格方面的变化。更进一步的缺乏可能出现唇裂、口角炎、皮炎、角膜血管增生、贫血和脑功能失调。因此，人类膳食核黄素缺乏的综合征与动物的有许多相似之处。有一个值得注意的例外是：在啮齿动物，由于母体缺乏核黄素所致的先天性畸形，在人类尚未确证[38]。

最近认识到核黄素缺乏不仅可能由于膳食摄入贫乏，也可能由于疾病、药物和内分泌失常而干扰了维生素的利用。甲状腺和肾上腺机能不全、治疗精神病的药物(如，氯普马嗪，丙咪嗪和阿密替林)，癌症化疗药物阿霉素和抗疟药阿的平等均能抑制核黄素转化为其有活性的辅酶衍生物[35,36,38,39]。酒精通过干扰核黄素的消化和肠吸收而引起核黄素缺乏[14]。核黄素、丙咪嗪、氯普马嗪和阿密替林的结构相似性见图 5。

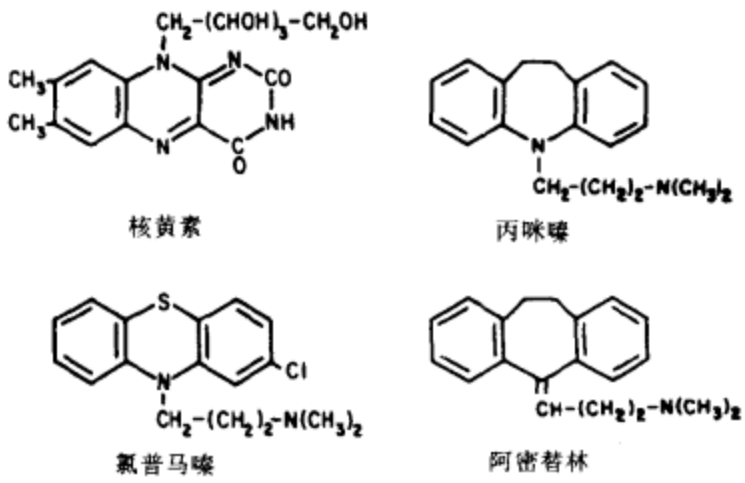


图 5 核黄素、氯普马嗪、丙咪嗪和阿密替林的结构式，示出其相似性

对核黄素缺乏的诊断，在实际应用时，首先考虑其尿排出量减少。虽然这是一个可靠的试验，但需要将尿样正确地收集在棕色瓶中和收集完全。如果受试者最近服用了核黄素，则结果会造成误导。一种有用的功能试验是测定红细胞中谷胱甘肽还原酶(一种需 FAD 的酶)的活性系数。于体外加 FAD 入红细胞的溶解液中，核黄素缺乏者较补充核黄素者的红细胞的酶活性增加得更多，反映缺乏者比正常人的脱辅基酶蛋白与其辅基的饱和程度较低。活性系数(在体外加 FAD 与不加 FAD 者的活性比值)大于 1.2～1.3 时，一般表示有某些程度的核黄素缺乏[38]。

供给量和需要量

由美国食物和营养委员会最近推荐的核黄素膳食供给量(RDA)与早年的推荐量没有实质性的差别[47]。19～50 岁成年男子的摄入量应为 1.7mg/d，≥51 岁为 1.4mg/d；19～50 岁的成年女子为 1.3mg/d；51 岁以上为 1.2mg/d。如以前所推荐的，怀孕时应增加 0.3mg/d，使摄入总量达到 1.6mg/d；哺乳时增加 0.5mg/d，总摄入量应达到 1.8mg/d。在哺乳的第二个 6 个月时，应为 1.7mg/d。

最近对危地马拉的老年病人进行的一项研究，测量了核黄素尿排出量和红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数，得出结论是 60 岁以上健康人的需要量可能与≤51 岁的无差别[48]。在一项对美国养老所的老年人的研究中，补充核黄素使摄入量由 1.7mg/d 增加至 3.4mg/d，可使核黄素尿排出量加倍，表明这个摄入水平明显高于老年人群的需要量[49]。

根据一次试验性负荷之后核黄素尿排出量的研究，认为中国人的核黄素需要量可能低于上述数值[50,51]。需要对全球不同人群作更多研究，以更全面了解不同国家人群核黄素需要量的影响因素。

有些营养的和生理性的因素可以影响核黄素的需要量。当负氮平衡时，核黄素排出量增加[52]。青年男性在强度体育活动和青年女性在中度锻炼期间均显示核黄素尿排出量减少[53,54]。这些结果可以解释为在锻炼时核黄素需要量增加；特别在对女性的研究中还发现红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数有轻度增加。需要进一步研究以肯定和扩展这些发现，以确定是否运动本身影响了核黄素代谢，而不是运动的结果(例如代谢率增加)，以及要确定何种体力活动可能有临床上的意义。Tucker 等[53]也观察到睡眠可降低核黄素的需要量，而热应激和长期卧床可增加核黄素排出量。

食物和其它来源

在美国，核黄素的最重要食物来源是肉和肉制品，包括禽类、鱼、蛋和奶及奶制品，如干乳酪。在发展中国家，植物性食物提供大部分膳食中核黄素。绿色蔬菜(如花椰菜、芦笋和菠菜)是非常好的核黄素来源。天然谷类食品的核黄素含量比较低，但强化和添加核黄素的谷物食品使这些来源的核黄素摄入量大大增加。

核黄素的食物来源与其它 B 族维生素的来源相似；因此，如果某人膳食中的核黄素不足，很可能其它维生素也不足。

食物制备和加工过程中有些因素可影响核黄素的实际摄入量。食物暴露于光(特别是牛奶加热或放在透明的瓶中储存时)，有相当多的核黄素丢失[55]。幸好大多数牛奶不再装在透明的瓶中出售。关于不透明的塑料容器是否较纸盒有更大的保护作用尚有争议。在用太阳晒干水果和蔬菜时，核黄素可能大量丢失，但丢失的程度尚不精确了解。在绿色蔬菜中加碳酸氢钠(如发酵粉)使其看上去更新鲜，会加速核黄素的光解。

过量和毒性

一般认为膳食中核黄素摄入量即使超过 RDA 的许多倍也无显著的毒性[7,8,47,56]。因为如上所述，核黄素的任何一次最大吸收量限于约 25mg，所以食用大剂量该维生素也不会增加其吸收量。而且经典的动物试验证明组织的储存有一个上限，在一般情况下是不会超过这个上限的[40]。因此，有几种保护机制防止该维生素蓄积过量。因为核黄素的溶解度很低，即使静脉注入也不会导致大量进入体内。FMN 较核黄素易于溶解，但临床一般不用。

然而，核黄素对光的敏感性引起了一些理论上的潜在危险。在试管中光处理导致 DNA 降解和脂质过氧化增加，可能与致癌作用有牵连。将大鼠红细胞和 FMN 一起接受辐照，可增加钾的丢失[57]。核黄素可与色氨酸形成加合物，并加速该氨基酸的光氧化作用[58]。对核黄素及其黄素衍生物的光敏感性可能造成的影响还需要进一步研究。

小结

对核黄素、其辅酶衍生物和许多组织黄素的结构和功能方面的知识累积得很快。核黄素缺乏的后果很广泛，并超出了需要黄素的蛋白质的范围。维生素缺乏不仅由于膳食不足，还受调节维生素利用的药物、激素、疾病和营养因素的影响。对核黄素缺乏的发病机制和影响核黄素需要量的因素的认识已取

得新进展。核黄素作为FAD的前体，为谷胱甘肽还原酶所必需，并具有重要的抗氧化活性，对此尚未有充分认识。为阐明核黄素在健康与疾病中的新作用，面临许多激动人心的挑战。

参考文献

1. McCormick DB (1990) Riboflavin. In Brown ML (ed), Present knowledge in nutrition, 6th ed. International Life Sciences Institute, Washington, DC, pp 146–154
2. Rivlin RS (ed) (1975) Riboflavin. Plenum Press, New York
3. Rivlin RS (1970) Medical progress: riboflavin metabolism. N Engl J Med 283:463–472
4. Rivlin RS (1991) Medical aspects of vitamin B_2. In Muller F (ed), Chemistry and biochemistry of flavins, vol 1. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 201–214
5. Rivlin RS, Dutta P (1995) Vitamin B_2 (riboflavin): relevance to malaria and antioxidant activity. Nutr Today 30:62–67
6. McCormick DB (1986) Riboflavin. In Tietz NW (ed), Textbook of clinical chemistry. WB Saunders, Philadelphia, pp 927–964
7. McCormick DB (1994). Riboflavin. In Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Modern nutrition in health and disease, 8th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, pp 366–375
8. Cooperman JM, Lopez R (1984) Riboflavin. In Machlin LJ (ed), Handbook of vitamins: nutritional, biochemical and clinical aspects. Marcel Dekker, New York, pp 299–327
9. Yagi K, Nakagawa Y, Suzuki O, Ohishi N (1976) Incorporation of riboflavin into covalently-bound flavins in rat liver. J Biochem 79:841–843
10. Pinto J, Rivlin RS (1979) Regulation of formation of covalently bound flavins in liver and cerebrum by thyroid hormones. Arch Biochem Biophys 194:313–320
11. Jusko WJ, Levy G (1967) Absorption, metabolism and excretion of riboflavin-5′ phosphate in man. J Pharm Sci 56:58–62
12. Roe DA, Kalkwarf H, Stevens J (1988) Effect of fiber supplements on the apparent absorption of pharmacological doses of riboflavin. J Am Diet Assoc 88:211–213
13. Feldman S, Hedrick W (1983) Antacid effects on the gastrointestinal absorption of riboflavin. J Pharm Sci 72:121–123
14. Pinto JT, Huang YP, Rivlin RS (1987) Mechanisms underlying the differential effects of ethanol upon the bioavailability of riboflavin and flavin adenine dinucleotide. J Clin Invest 79:1343–1348
15. Roe DA (1988) Fiber and riboflavin absorption [letter]. J Am Diet Assoc 88:783
16. Jusko WJ, Levy G (1975). Absorption, protein binding and elimination of riboflavin. In Rivlin RS (ed), Riboflavin. Plenum Press, New York, pp 99–152
17. Merrill AH Jr, Froehlich JA, McCormick DB (1981) Isolation and identification of alternative riboflavin-binding proteins from human plasma. Biochem Med 25:198–206
18. Innis WSA, McCormick DB, Merrill AH Jr (1985) Variations in riboflavin binding by human plasma: identification of immunoglobulins as the major proteins responsible. Biochem Med 34:151–165
19. Innis WS, Nixon DW, Murray DR, McCormick DB, Merrill AH Jr (1986) Immunoglobulins associated with elevated riboflavin binding by plasma from cancer patients. Proc Soc Exp Biol Med 181:237–241
20. Merrill AH Jr, Innis-Whitehouse WSA, McCormick DB (1987) Characterization of human riboflavin-binding immunoglobulins. In Edmondson DE, McCormick DB (eds), Flavins and flavoproteins. de Gruyter, Berlin, pp 445–448
21. Clagett CO (1971) Genetic control of the riboflavin carrier protein. Fed Proc 30:127–129
22. Winter WP, Buss EG, Clagett CO, Boucher RV (1967) The nature of the biochemical lesion in avian renal riboflavinuria. II. The inherited change of a riboflavin-binding protein from blood and eggs. Comp Biochem Physiol 22:897–906
23. Clagett CO, Buss EG, Saylor EM, Girsh SJ (1970) The nature of the biochemical lesion in avian renal riboflavinuria. 6. Hormone induction of the riboflavin-binding protein in roosters and young chicks. Poult Sci 49:1468–1472
24. Natraj U, Kumar AR, Kadam P (1987) Termination of pregnancy in mice with antiserum to chicken riboflavin-carrier protein. Biol Reprod 36:677–685
25. Merrill AH Jr, Froehlich JA, McCormick DB (1979) Purification of riboflavin-binding proteins from bovine plasma and discovery of a pregnancy-specific riboflavin-binding protein. J Biol Chem 254:9362–9364
26. Visweswariah SS, Adiga PR (1987) Purification of a circulatory riboflavin carrier protein from pregnant bonnet monkey (*M. radiata*): comparison with chicken egg vitamin carrier. Biochim Biophys Acta 915:141–148
27. Murthy CVR, Adiga PR (1982) Isolation and characterization of a riboflavin-carrier protein from human pregnancy serum. Biochem Int 5:289–296
28. Visweswariah SS, Adiga PR (1987) Isolation of riboflavin carrier proteins from pregnant human and umbilical cord serum: similarities with chicken egg riboflavin carrier protein. Biosci Rep 7:563–571
29. White HB III, Merrill AH Jr (1988) Riboflavin-binding proteins. Annu Rev Nutr 8:279–299
30. Dancis J, Lehanka J, Levitz M (1985) Transfer of riboflavin by the perfused human placenta. Pediatr Res 19:1143–1146
31. Dancis J, Lehanka J, Levitz M (1988) Placental transport of riboflavin: differential rates of uptake at the maternal and fetal surfaces of the perfused human placenta. Am J Obstet Gynecol 158:204–210
32. Slomczynska M, Zak Z (1987) The effect of riboflavin binding protein (RBP) on flavokinase catalytic activity. Comp Biochem Physiol 37B:681–685
33. Pinto J, Huang YP, McConnell RJ, Rivlin RS (1978) Increased urinary riboflavin excretion resulting from boric acid ingestion. J Lab Clin Med 92:126–134
34. Roe DA, McCormick DB, Lin RT (1972) Effects of riboflavin on boric acid toxicity. J Pharm Sci 61:1081–1085
35. Pelliccione N, Pinto J, Huang YP, Rivlin RS (1983) Accelerated development of riboflavin deficiency by treatment with chlorpromazine. Biochem Pharmacol 32:2949–2953
36. Dutta P (1993) Disturbances in glutathione metabolism and resistance to malaria: current understanding and new concepts. J Soc Pharm Chem 2:11–48
37. Dutta P, Serafi J, Halpin D, et al (1995) Acute ethanol exposure alters hepatic glutathione metabolism in riboflavin deficiency. Alcohol 12:43–47
38. Rivlin RS (1991) Disorders of vitamin metabolism: deficiencies, metabolic abnormalities and excesses. In Wyngaarden JH, Smith LH Jr, Bennett JC, Plum F (eds), Cecil textbook of medicine, 19th ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 1170–1183
39. Rivlin RS, Menendez C, Langdon RG (1968) Biochemical similarities between hypothyroidism and riboflavin deficiency. Endocrinology 83:461–469
40. Burch HB, Lowry OH, Padilla AM, Combs AM (1956) Effects of riboflavin deficiency and realimentation on flavin enzymes of tissues. J Biol Chem 223:29–45

41. Tandler B, Erlandson RA, Wynder EL (1968) Riboflavin and mouse hepatic cell structure and function. I. Ultrastructural alterations in simple deficiency. Am J Pathol 52:69–95
42. Chatterjee AK, Roy AK, Ghosh BB (1969) Effect of riboflavin deficiency on nucleic acid metabolism of liver in the rat. Br J Nutr 23:657–663
43. McCormick DB (1989) Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine. Physiol Rev 69:1170–1198
44. Powers HJ, Bates CJ (1985) A simple fluorimetric assay for pyridoxamine phosphate oxidase in erythrocyte haemolysates: effects of riboflavin supplementation and of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. Hum Nutr Clin Nutr 39:107–115
45. BB Anderson, JE Clements, GM Perry, et al (1987) Glutathione reductase activity in G6PD deficiency. Eur J Haematol 38:12–20
46. Goldsmith GA (1975) Riboflavin deficiency. In Rivlin R (ed), Riboflavin. Plenum Press, New York, pp 221–242
47. Food and Nutrition Board, National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC, pp 132–137
48. Boisvert WA, Mendoza I, Castaneda C, et al (1993) Riboflavin requirement of healthy elderly humans and its relationship to macronutrient composition of the diet. J Nutr 123:915–925
49. Alexander M, Emanuel G, Golin T, et al (1984) Relation of riboflavin nutriture in healthy elderly to intake of calcium and vitamin supplements: evidence against riboflavin supplementation. Am J Clin Nutr 39:540–546
50. Brun TA, Chen J, Campbell TC, et al (1990) Urinary riboflavin excretion after a load test in rural China as a measure of possible riboflavin deficiency. Eur J Clin Nutr 44:195–206
51. Campbell TC, Brun T, Junshi C, et al (1990) Questioning riboflavin recommendations on the basis of a survey in China. Am J Clin Nutr 51:436–445
52. Windmueller HG, Anderson AA, Mickelsen O (1964) Elevated riboflavin levels in urine of fasting human subjects. Am J Clin Nutr 15:73–76
53. Tucker RG, Mickelsen O, Keys A (1960) The influence of sleep, work, diuresis, heat, acute starvation, thiamine intake and bed rest on human riboflavin excretion. J Nutr 72:251–261
54. Belko AZ, Obarzanek E, Kalkwarf HJ, et al (1983) Effects of exercise on riboflavin requirements of young women. Am J Clin Nutr 37:509–517
55. Wanner RL (1960) Effects of commercial processing of milk and milk products on their nutrient content. In Harris RS, Loesecke HV (eds), The nutritional evaluation of food processing. John Wiley, New York, pp 173–196
56. Rivlin RS (1979) Effect of nutrient toxicities (excess) in animals and man: riboflavin. In M Rechcigl (ed), Handbook of nutrition and foods. CRC Press, Cleveland, pp 25–27
57. Ghazy FS, Kimura T, Muranishi S, Sezaki H (1977) The photodynamic action of riboflavin on erythrocytes. Life Sci 21:1703–1708
58. Salim-Hanna M, Edwards AM, Silva E (1987) Obtention of a photo-induced adduct between a vitamin and an essential amino acid: binding of riboflavin to tryptophan. Int J Vitam Nutr Res 57:155–159

第 18 章

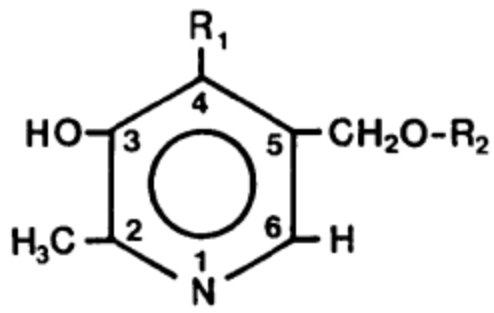
维生素 B_6

James E. Leklem

维生素 B_6 是一组含氮的化合物，主要以三种天然形式存在：吡哆醇(pyridoxine，PN)、吡哆醛(pyridoxal，PL)及吡哆胺(pyridoxamine，PM)。Snell[1]对 Gyorgy 于 1934 年发现的维生素 B_6，及有关研究和命名进行了综述。其它一些综述和论文表明维生素 B_6 的性质复杂，并对了解该维生素在代谢和健康中的作用方面已取得了重大进展[2~9]。

化学

结构 三种 B_6 同效维生素都是 2-甲基-3-羟基-5-羟甲基吡啶。在第 4 位被取代的基分别为羟甲基(hydroxymethyl，PN)、甲酰基(formyl，PL)或氨甲基(aminomethyl，PM)。其中每种形式的第 5 位都能被磷酸化(图 1)。其有活性的辅酶形式是 5′-磷酸吡哆醛(pyridoxal 5′-phosphate，PLP)和 5′-磷酸吡哆胺(pyridoxamine 5′-phosphate，PMP)。许多植物性食物含有不同数量的葡糖苷，其中的葡萄糖连接于 5′位[5′-O-(β-D-葡糖吡喃糖酰)吡哆醇，5′-O-(β-D-flucopyranosyl) pyridoxine][10,11]。这种葡糖苷形式在植物中的功能尚不清楚，但可能是此维生素的一种贮存形式。



PN ; $R_1 = CH_2OH$　　PNP ; $R_2 = PO_3^{=}$

PM ; $R_1 = CH_2NH_2$　　PMP ; $R_2 = PO_3^{=}$

PL ; $R_1 = CHO$　　PLP ; $R_2 = PO_3^{=}$

图 1　各种 B_6 同效维生素的结构[9]

化学特性 B_6 维生素的各种盐酸盐和碱的形式均易溶于水。盐酸吡哆醇是最常见的市售维生素 B_6 形式。各种维生素 B_6 的稳定性对消费者和食品生产者都很重要。在溶液中，各种形式对光均较敏感，但其降解程度不同，尤其是与 pH 有关。在酸性介质中，吡哆醇(PN)、吡多醛(PL)和吡哆胺(PM)对热都比较稳定，但在碱性介质中则对热不稳定。在溶液中的离子形式各不相同。PL 以醛和 5′-羟基的半缩醛的形式存在。代谢的最终产物 4-吡哆酸(4-PA)主要以一种内酯的形式存在。PLP 和 PL 溶液可与游离氨基反应形成希夫碱(Schiff base)。5′-磷酸吡哆醛特别活泼，而且易与氨基起反应。在大多数涉及 PLP 的反应中发生这种希夫碱反应。PLP 的结构特征使它极适合于形成希夫氏碱[12]。维生素 B_6 的化学已有广泛的综述[5,6]。已有关于 B_6 族维生素的荧光和紫外线特点的资料[13]。

分析方法

已有一些有关在生物体液中和食物中各种维生素 B_6 形式的鉴定和测定方法的综述发表[14,15]。微生物学的、酶学的以及高效液相色谱(HPLC)的分析方法可用于定量测定各种 B_6 族维生素[14,16]。如同营养学的其它领域一样，HPLC 法有其优点，因为能在一次检测中同时测定维生素 B_6 的几种形式。但是，有好几种 HPLC 法，并不是全部都经过彼此验证。PLP 是最常测量的维生素 B_6 形式之一[19,20]。

食物中的存在

对维生素 B_6 在人体营养中所起作用的认识，需要了解各种形式的维生素 B_6 在食物中的含量。植物性食物中的主要形式是吡哆醇和吡哆胺(及其磷酸化形式)。在动物性食物中的主要形式是吡哆醛(及其磷酸化形式)。首先在米糠中发现其糖基化形式，并在几种食物中进行了定量[10,11]。表 1 列举出各种代表性食物中维生素 B_6 和糖基化维生素 B_6 的含量。

表 1　某些食物中维生素 B_6 和吡哆醇糖苷的含量

(mg/100g)

食物	维生素 B_6	糖基化维生素 B_6
蔬菜		
胡萝卜，罐头	0.064	0.055
胡萝卜，生	0.170	0.087
菜花，冰冻	0.084	0.069
花茎甘蓝，冰冻	0.119	0.078
菠菜，冰冻	0.208	0.104
圆白菜，生	0.140	0.065
苜蓿苗	0.250	0.105
马铃薯，熟	0.394	0.165
马铃薯，干	0.884	0.286
芋头，罐头	0.067	0.007
豆类/荚豆类		
黄豆，熟	0.627	0.357
青豆，熟	0.381	0.159
菜豆，冰冻	0.106	0.039
豌豆，冰冻	0.122	0.018
花生酱	0.302	0.054
鹰嘴豆	0.653	0.111
小扁豆	0.289	0.134
动物产品		
牛肉，熟肉末	0.263	未检出
金枪鱼，罐头	0.316	未检出
鸡胸肉，生	0.700	未检出
牛奶，脱脂	0.005	未检出
坚果类/种子类		
核桃	0.535	0.038
榛子	0.587	0.026
腰果，生	0.351	0.046
向日葵子	0.997	0.355
杏仁	0.086	0
水果类		
橙子汁，冰冻，浓缩	0.165	0.078
西红柿汁，罐头	0.097	0.045
越桔属浆果，冰冻	0.046	0.019
香蕉	0.313	0.010
菠萝，罐头	0.079	0.017
桃子，罐头	0.009	0.002
杏，干	0.206	0.036
鳄梨	0.443	0.015
葡萄干，无籽	0.230	0.154
谷类		
麦麸	0.903	0.326
麦片，加工	0.313	0.087
糙米	0.237	0.055
米糠	3.515	0.153
白米	0.076	0.015
大米，膨化	0.098	0.007
大米，强化	3.635	0.382

资料来源：Kabir 等[11]及 Leklem 和 Hardin 的未发表资料。

吸收、生物利用率及转运

维生素 B_6 的吸收、转运和代谢列于图 2。

肠的摄取　对维生素 B_6 同效维生素在人体内吸收情况的研究比在动物中的少[9,27,28]，通过对大鼠的研究我们认为吡哆醇及维生素 B_6 的其它两种主要形式都是通过一种不可饱和的被动过程吸收的[27]。此过程包括通过胃肠道中非特异性磷酸酶同时水解各种 5′-磷酸盐[28]。吸收作用主要发生在空肠内。吸收后，每种形式都经磷酸化后保留，这种过程称为代谢捕捉。

维生素 B_6 的主要形式均容易并有效地吸收，但是其葡糖苷形式则不是这样[9,29,30]。有些研究发现吃控制膳食的人对多数食物中维生素 B_6 的利用率在 75%以上[31~34]。膳食中吡哆醇葡糖苷(PNG)的含量与维生素 B_6 的生物利用率之间似乎存在一种负相关[35]。有些膳食中的 PNG 可完整地被吸收，并由尿中排出[25~36]。Gregory 及其同事[37]发现人体服用的 PNG 中约 58%是可利用的。其它可限制其利用率的因素包括，食物加工(形成 ε-吡哆赖氨酸)、纤维的含量(消化不全)以及存在维生素 B_6 的其它形式(羟基吡哆醇和吡哆醇葡糖苷)[9,29,30]。

转运　维生素 B_6 在血浆和红细胞中转运。血浆

中的 PLP 比 PL 与白蛋白的结合更紧，而且在血浆中两者加在一起占维生素 B_6 总量的 90%以上[9,38,39]。PN 和 PL 容易被红细胞摄取并能转化为 PLP，然后与血红蛋白结合，但 PLP 与血红蛋白的结合不如 PL 那么紧[40]。红细胞在维生素 B_6 的转运中所起的确切作用还有待确定。

代谢 大多数吸收的维生素B_6被肝脏摄取[40,41]。PLP 是先被质膜的碱性磷酸酶水解，而后游离的 PL 才被吸收。在肝内这三种非磷酸化形式通过吡哆醇激酶(以锌和三磷酸腺苷为辅因子)转化为各自的磷酸化形式[42]。然后各个 5′-磷酸盐通过黄素单核苷酸(FMN)氧化酶转化为 PLP[43]。在血浆中所产生的 PLP 与脱辅基酶蛋白结合或释放出来与白蛋白结合。PLP 和其它的 5′-磷酸盐都能被碱性磷酸酶水解为游离形式[42,44]。PL 在一种大概有黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)参与的氧化反应中不可逆地转化为 4-吡哆酸(4-PA)，而其最终产物 4-PA 由尿中排出[42]。

在肝内和可能在其它组织内维生素 B_6 的代谢受到高度调节。对人肝内各种酶的研究表明在生理性 pH 条件下激酶和磷酸酶的活性相似。FAD 氧化酶的活性足以将过剩的 PL 转化为 4-PA[42,45]。维生素 B_6 代谢调节的另一个重要部位是由 PMP 和 PNP 转化为 PLP 的产物抑制作用。由于这些调节作用，不会在肝内蓄积过多的 PLP，因此就可限制高度活泼的 PLP 与其它各种酶发生潜在的不良反应。

因大多数组织中 PNP 和 PMP 氧化酶的水平很低，所以认为肝脏是将膳食来源的维生素 B_6 转化为 PLP 的主要器官[9,41]。肝也是 PL 分解代谢为 4-PA 的主要器官[42]。人体每日摄入量的 40%～60%均以 4-PA 排出[9,46]。摄入的维生素 B_6 中，约 10%以该维生素的其它形式排出，其中之一为吡哆醇糖苷[9,35]。在肝内产生的 PLP 只有被碱性磷酸酶水解其磷酸基后才可被摄取到其它组织中[47]。虽然碱性磷酸酶对组织 PLP 的生物利用似乎很重要，但患低磷酸酶血症的病人在循环中的 PLP 水平很高，而组织中的 PLP 仍维持在适宜水平[48]。

有许多维生素 B_6 的体代谢池[49,50]。估计总的体代谢池为 1 000μmol，80%～90%存在于肌肉中，其中大部分维生素 B_6 以 PLP 与糖原磷酸化酶结合的形式存在[49,51]。相形之下，循环中维生素 B_6 的总量在 1μmol 以下。血浆中的 PLP 被认为是一种两区室模型，这个代谢池的更新很慢，估计要 25～33 天[9]。

有几篇综述提供了详细的有关维生素 B_6 代谢的资料，尤其是关于人体代谢[9,52~54]。

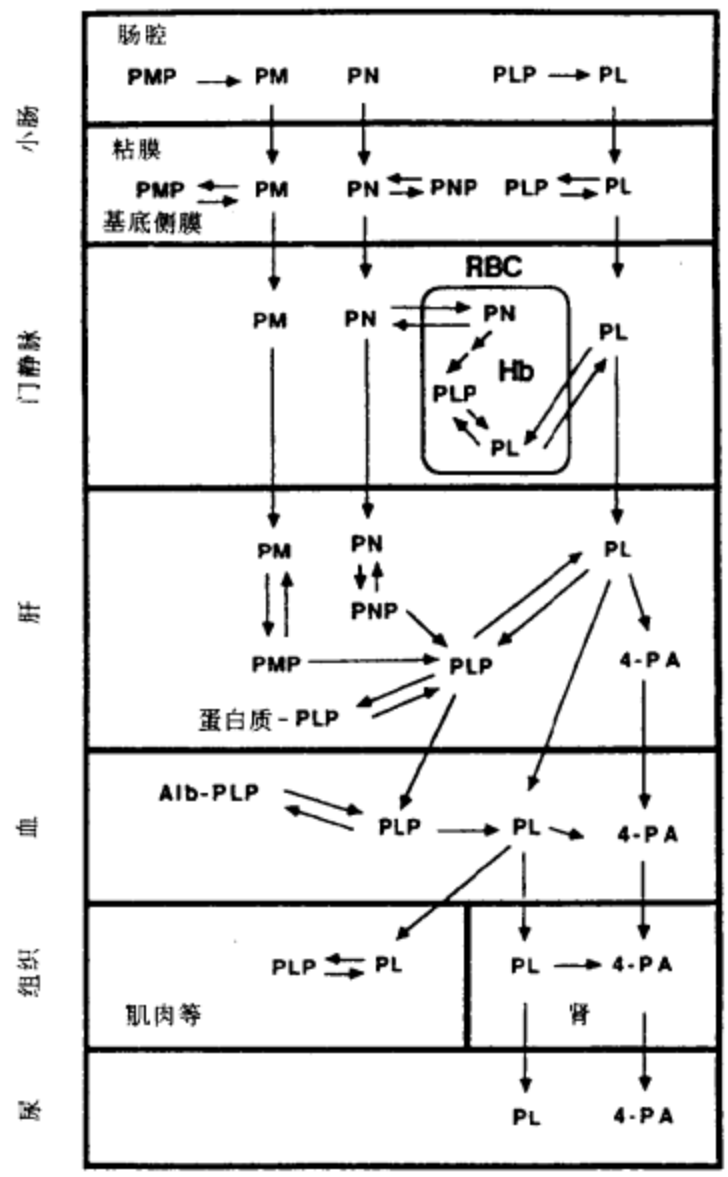


图 2 维生素 B_6 的转运和代谢。简述不同器官对维生素 B_6 的摄取、转运、代谢和排泄过程。在这些相互转化中所涉及的酶类为，吡哆醛激酶：使吡哆醇(PN)、吡哆胺(PM)和吡哆醛(PL)起磷酸化作用；PNP(PMP)氧化酶(还有未示出的使 PLP 和 PMP 相互转化的氨基转移酶)；从 5′-磷酸吡哆醇(PNP)和 5′-磷酸吡哆胺(PMP)合成 5′-磷酸吡哆醛(PLP)；碱性磷酸酶：去除 5′磷酸盐；以及 PL 氧化酶，可能还有 PL 脱氢酶：形成吡哆酸(4-PA)。在红细胞(RBC)中 PL 和 PLP 可与白蛋白(Alb)和血红蛋白(Hb)结合。

功能

维生素 B_6 参与大约 100 种酶反应，主要是 PLP 与氨基酸及几种含氮化合物起反应。关于这些酶的复杂生物化学特性已有详细的综述[5,6]。

表 2 总结了与 PLP 有关的六种主要酶反应。在

这些反应中，酶的活性部位赖氨酸的 ε-氨基与 PLP 紧密结合形成希夫碱。转氨酶反应对必需氨基酸和非必需氨基酸的生物合成和分解代谢十分重要。

表 2　由 5′磷酸吡哆醛催化的各种酶反应

反应类型	实例
转氨酶	丙氨酸转氨酶，天冬氨酸转氨酶
脱羧作用	色氨酸脱羧酶，酪氨酸脱羧酶
有碳-碳键形成的脱羧作用	δ 氨基-乙酰丙酸合成酶，丝氨酸棕榈酰基转移酶
侧链裂解	丝氨酸羟甲基转移酶，胱硫醚酶
脱水酶	L 丝氨酸脱水酶
消旋作用	D 和 L 氨基酸相互转换(只有在细菌)

也可从系统/细胞的观点来看 PLP 所起的作用。图 3 对这些系统/细胞过程作了描述。

葡萄糖异生作用　PLP 通过其在转氨酶反应中所起的作用和在糖原磷酸化酶中的作用而参与葡萄糖的产生[51,53,55]。可是人体在维生素 B_6 摄入量低(0.2mg/d)时，对空腹血糖水平没有影响，但会损害葡萄糖耐量[56]。用缺乏维生素 B_6 的饲料喂养大鼠，其肝和肌肉中糖原磷酸化酶的活性降低[51,57,58]。然而，肌肉中的 PLP 未被动用。当能量缺乏时，肌肉中的糖原磷酸化酶降低，可能会动用贮存的 PLP[57]。只有当需要通过糖异生以增加葡萄糖时，才会动用肌肉贮存库中的维生素 B_6。人体在运动时(一种生理性应激)血浆 PLP 水平升高[59~61]。

烟酸的形成　在色氨酸转化为烟酸时有一步需要 PLP 的酶促反应(犬尿氨酸酶)。因而可以预料肝内 PLP 水平降低会影响烟酸形成。而人体维生素 B_6 摄入量低(<0.2mg/d)时，对这种转化只有轻度影响[53,62]。

脂质代谢　PLP 在脂质代谢中的作用仍然令人十分感兴趣。早期的大鼠研究表明维生素 B_6 缺乏会导致体脂减少、肝脂水平降低和脂质的溶酶体降解作用受损[63~65]。神经鞘脂的生物合成(通过丝氨酸棕榈酰基转移酶)是一种依赖于 PLP 的反应。在磷脂合成中这种作用及其他依赖于 PLP 酶的作用可能解释维生素 B_6 缺乏动物中所见到的磷脂中亚油酸和花生四烯酸(二十碳四烯酸)水平的变化[66,67]。磷脂水平的这些变化可能与 S-腺苷蛋氨酸水平增加而抑制了磷酸乙醇胺的甲基化作用有关[68]。维生素 B_6 营养对脂质代谢的其它作用可能是通过肉碱合成而发生的[69]。维生素 B_6 对人体胆固醇水平的影响尚没有一致的意见[9,70]。人类维生素 B_6 缺乏并不伴有血清胆固醇的显著改变[71]。

神经系统　有几篇深入的述评中提到维生素 B_6 与神经系统的功能及生物化学的关系[72~74]。许多涉及 PLP 的酶反应使神经递质水平升高，包括 5-羟色胺、牛磺酸、多巴胺、去甲肾上腺素、组胺以及 γ-氨基丁酸。

在婴儿中出现的一种未意料到的情况，为维生素 B_6 与大脑功能的关系提供了证据。在婴儿喂以一种由于加热的而使维生素 B_6 破坏的配方食品时，出现脑电图异常和抽搐[75]。在吃低维生素 B_6 膳食的成人中也发现脑电图异常[76~78]。

饲以低维生素 B_6 的母鼠，其子代大脑中的脂肪酸水平发生改变[79]。用低维生素 B_6 饲料饲养的动物，可观察到其神经细胞中 γ-氨基丁酸水平下降[80]。维生素 B_6 缺乏动物及其幼仔的神经系统结构也有其它一些不良变化[81,82]。将这些观察综合起来，证明在胎儿发育时期及出生以后都需要有足够的维生素 B_6。

核酸与免疫系统　维生素 B_6 对动物和人的免疫系统都有影响[83~87]。缺乏维生素 B_6 动物的细胞介导免疫反应受损[86]。有些情况下，维生素 B_6 严重缺乏以脾脏组织中 PLP 含量水平低(为对照的 40%)为特征，比淋巴细胞增殖发生变化为早[88]。其它动物实验研究发现维生素 B_6 营养会影响肿瘤形成，但摄入 0.2mg/kg PN 的动物比喂以 1.2mg/kg PN 的动物的肿瘤体积较小[89]。反之，Ha 等观察到 PN 摄入量低者(0.0 或 0.1mg/kg)要比高剂量者(0.5 或 1.0mg/kg)的肿瘤生长为快[90]。

对年轻人和老年人的一些研究证明，维生素 B_6 营养状况对免疫反应具有不同的影响[86]。Talbot 等人[91]和 Meydani 等人[87]的研究发现给老年人补充 PN 或供应充足的 PN，对淋巴细胞增殖会产生有利的作用。在研究无症状的 I 型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)感染的维生素 B_6 状况和免疫功能时，发现其 EAST 活性系数与免疫功能指标之间有显著相关[92]。其它的研究表明 PLP 与可溶性的 CD4 蛋白质结合(CD4 也可与 HIV-1 结合)[93]，从而提出 PLP 可能是一种有效的抗病毒剂，但尚未进行过治疗性试验。

许多研究指出，假如 PLP 对免疫功能有影响，

其作用可能影响 1-碳代谢。丝氨酸转羟甲基酶是一种参与 1-碳代谢的 PLP 依赖酶，从而影响核酸的合成[94]。PLP 也抑制胸苷酸合成酶[95]。通过这种抑制过程，维生素 B_6 的缺乏会损害 DNA 的合成，这个过程对维持免疫功能是重要的。

激素调节 最近发现的 PLP 作用之一是调节类固醇激素。Compton 和 Cidlowski[96]的研究表明 PLP 与类固醇受体结合。而且，PLP 结合在类固醇受体的第二位点，并改变类固醇受体与 DNA 的结合，从而使类固醇的作用下降。Allgood 等[97]综述了 PLP 对此激素调节的生物化学特性。Oka 等[98]发现 PLP 调节细胞液天门冬氨酸转氨酶基因的表达是通过使糖皮质激素受体与糖皮质激素有反应的要素结合而使之失活所致。迄今为止的研究提出有几种类固醇激素的作用是受 PLP 调节的，因此维生素 B_6 可能对内分泌介导的疾病有影响。

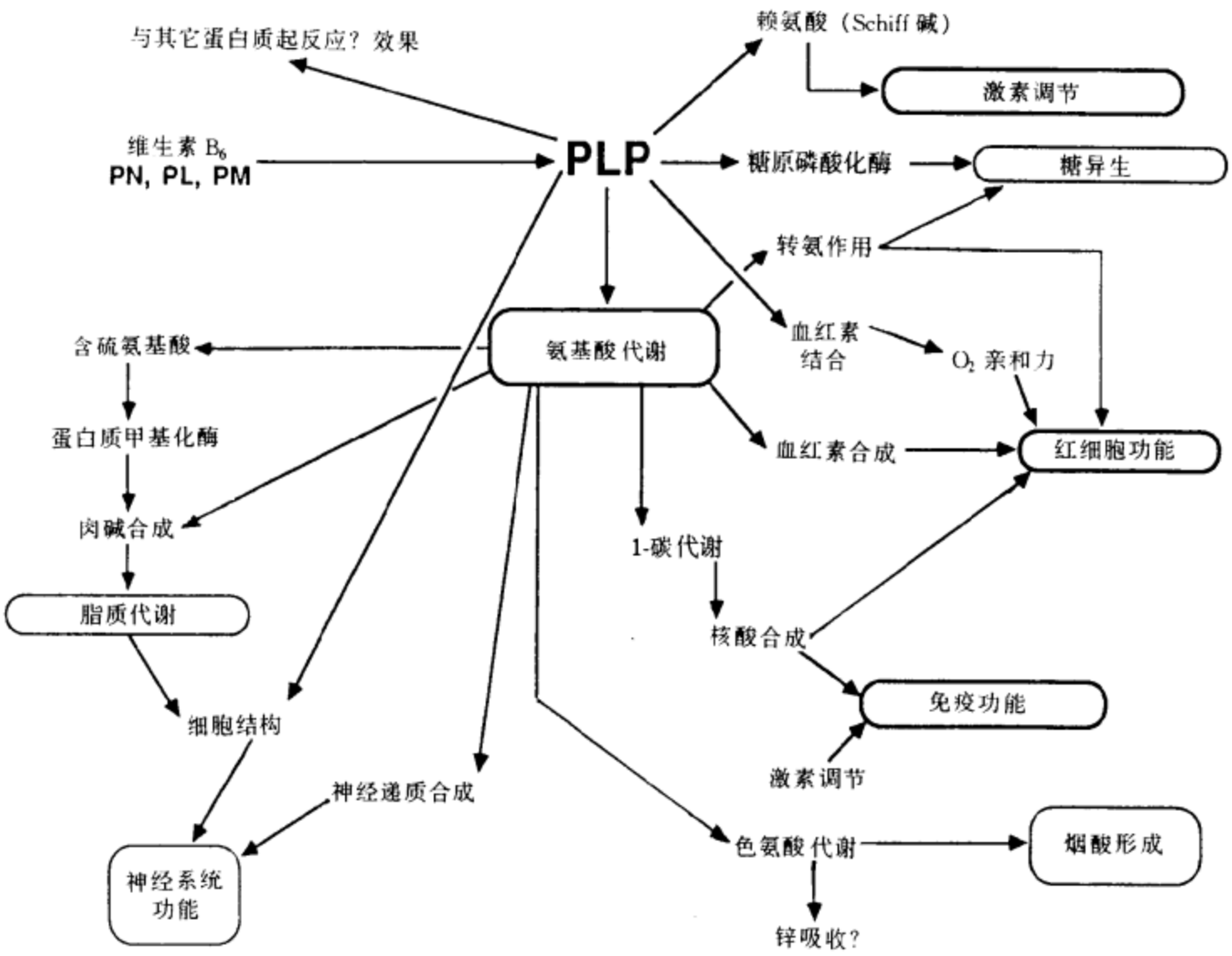


图 3 5′-磷酸吡哆醛(PLP)作为辅酶或者与蛋白质结合以修饰蛋白质作用的细胞过程。血红素结合涉及 PLP 与血红蛋白的结合。

维生素 B_6 营养状况

要了解人(或任何动物种属)的维生素 B_6 营养状况，需要用适当的生化试验来评定。有几种直接和间接指标可用于评定维生素 B_6 的营养状况[99,100]。此外，在评价 B_6 营养状况时，对维生素 B_6 与蛋白质摄入量的估计是很重要的，因为增加蛋白质摄入量会使血浆 PLP 浓度下降和尿中 4-PA 排泄减少[101]。

直接测试 可以直接测定维生素 B_6 的代谢产物，最常用的是测定血浆 PLP。动物和人体的研究结果都支持用血浆 PLP 作为指标[99,102,103]。但是，以血浆 PLP 作为维生素营养状况的评定指标，在解释时应考虑可能影响 PLP 浓度的各种因素[99]。例如，蛋白质的摄入增加、碱性磷酸酶活性升高、吸烟、以及年龄增长都可使血浆 PLP 水平下降。其它的直接测定指标包括尿 4-PA(短期指标)和血浆 PL 浓度。

间接测试 目前采用的间接测定方法是测定反

映需要 PLP 的各种酶代谢途径，这些测定是组织 PLP 水平的间接指标。最常用的间接测定指标是在色氨酸或蛋氨酸途径中尿的代谢产物，及红细胞转氨酶活性和刺激作用[99,104,106]。也曾用 EEG 模式进行评定，但不像其它间接测定法那么常用[78]。最近提出以血浆高半胱氨酸 homocystein 作为维生素 B_6 营养状况的指标。有报道，血浆高半胱氨酸浓度高与冠心病的危险性增加有关[107]。但是，最近的研究提出叶酸比维生素 B_6 与血浆高半胱氨酸水平的关系更为密切。

维生素 B_6 缺乏　虽然明显缺乏维生素 B_6 比较罕见，但是临界性的轻度缺乏却比较多见。当人体缺乏维生素 B_6 时，往往伴有缺乏其它营养素，尤其是缺乏其它水溶性维生素。因为核黄素参与维生素 B_6 代谢，所以，如核黄素也缺乏，则如此多种缺乏的结果更为不利[108]。严重和慢性维生素 B_6 缺乏的体征包括：口炎、唇干裂、舌炎、易受刺激、抑郁、以及神志混乱。

某些药物与 PLP 和 PL 形成复合物可能会诱发维生素 B_6 缺乏。干扰维生素 B_6 代谢的一些药物有异烟肼、环丝氨酸、以及青霉胺等[110]。病人服这类药物时常需要同时服用维生素 B_6。

有些依赖于 PLP 的酶的遗传性缺陷虽然与膳食营养缺乏无关，但与维生素 B_6 缺乏的表现极为相似[7,8,111]。例如，高半胱氨酸尿症和胱硫醚尿症（缺乏胱硫醚 B-合酶和胱硫醚酶）、黄尿酸尿症（缺乏犬尿氨酸酶），以及产生脑回萎缩的鸟氨酸转氨酶缺陷。

临床状况　有几篇综述讨论了维生素 B_6 与几种疾病状况之间的关系，在这些疾病中观察到有色氨酸代谢改变或者有血浆 PLP 降低[4,7,8,52]。如果因维生素 B_6 状况以外的其它因素改变了色氨酸的代谢时，在作出维生素 B_6 状况本身有不利影响的结论时必须小心。据报道，有血浆 PLP 浓度下降的一些疾病状况包括：肾病、酒精中毒、冠心病、乳腺癌、何杰金病以及糖尿病[112~117]。在这些研究中，多数情况下，PLP 是测定维生素 B_6 状况的唯一指标。因此，维生素 B_6 营养状况真正改变的程度有待探究。

曾用补充维生素 B_6 治疗几种疾病或试图预防某些疾病[7,8,118]。用吡哆醇治疗（效果有限）的疾病包括：Down 综合征、孤独癖、妊娠糖尿病、经前综合征、以及糖尿病性神经疾病[9]。所给吡哆醇的量、给予时间的长短以及没有用双盲安慰剂的对照组，使研究者对维生素 B_6 的治疗效果进行评价感到困难。

毒性　在用维生素 B_6 治疗月经前综合征或有关疾病时，有少数病例会发生神经毒性和光敏感性反应[119,120]。通常只有在长期使用 500mg/d 以上维生素 B_6 时才可看到这些症状。补充量在 250mg/d 以下对大多数人是安全的。

需要量

最近对维生素 B_6 的推荐膳食供给量（RDA）[121]规定，15 岁及以上男性为 2.0mg/d，19 岁及以上的女性为 1.6mg/d；3 个月以下的婴儿为 0.3mg/d；较大的婴儿增加至 0.6mg/d；1 岁儿童为 1.0mg/d；7～10 岁儿童为 1.4mg/d；男青少年为 1.7mg/d，女青少年为 1.4～1.5mg/d；孕期的 RDA 比成年女子的（1.6mg/d）增加 0.6mg/d；乳母的 RDA 增加 0.5mg/d。有一篇综述讨论了影响怀孕、哺乳和婴儿期维生素 B_6 需要量和维生素 B_6 营养的其它方面的因素[122]。

有几种因素可能影响维生素 B_6 的 RDA。其中有关蛋白质摄入量的影响研究得最多。在现行的成人维生素 B_6 的 RDA 中，这种影响的比率为 0.016mg 维生素 B_6/g 蛋白质[9,76,101]。维生素 B_6 与蛋白质之间的关系是否覆盖一个很大范围的蛋白质摄入量还不了解。血浆 PLP 浓度和尿 4-PA 排泄量与蛋白质摄入量在男、女性都呈负相关[101,123]。关于维生素 B_6 的生物利用率（和 PNG 摄入量）对需要量的影响尚无专门研究。

性别和年龄对维生素 B_6 需要量的影响没有受到太多关注[9]。女性血浆 PLP 的浓度低于男性，并且维生素 B_6 营养状况似乎随年龄而下降[103,104]。曾建议老年人的维生素 B_6 需要量较高[125]。

对成年男、女维生素 B_6 的 RDA 的制定，大部分基于所选定人群组的代谢研究、维生素 B_6 摄入量以及蛋白质摄入量[9,126]。考虑到核黄素与维生素 B_6 之间存在一定的相互关系，可以推想核黄素状况会对维生素 B_6 的需要量有影响，但这方面还没有足够的研究[109]。其它因素（如，运动）可能也是重要的[6]。有一篇关于几种动物种属的维生素 B_6 需要量对生长影响的综述[127]。

小结

维生素 B_6 以三种形式在食物中存在：吡哆醛、吡哆胺(主要为 5′-磷酸盐类)、以及吡哆醇(为 5′-葡糖苷)。维生素 B_6 的生物利用率受食物加工过程和食物中吡哆醇葡糖苷含量的影响。经过肠吸收(一种不可饱和的过程)后，这三种形式被肝脏摄取，然后在含核黄素的辅酶参与的代谢过程中转化为 5′-磷酸吡哆醛。而 5′-磷酸吡哆醛是 100 多种酶的辅因子。过量的维生素 B_6 被代谢为 4-吡哆酸，并与其它非磷酸化的形式一起由尿中排出。需要 5′-磷酸吡哆醛的酶类可影响几个代谢过程，包括葡糖异生、烟酸形成、神经系统功能、脂类代谢、核酸代谢、以及激素调节。补充维生素 B_6(以盐酸吡哆醇形式)已被用于治疗或预防许多临床情况，但是除了一些特殊的遗传性疾病外，其作用是有限的。长期使用维生素 B_6 500mg/d 以上可能产生毒性。维生素 B_6 需要量受怀孕、哺乳、或许还有年龄、蛋白质摄入量、生物利用率、以及运动影响。

参考文献

1. Snell EE (1986) Pyridoxal phosphate: history and nomenclature. In Dolphin D, Poulson R, Avramovic O (eds), Pyridoxal phosphate: chemical, biochemical and medical aspects, Part A, vol 1A. John Wiley & Sons, New York, pp 1–12
2. Henderson LM (1984) Vitamin B6. In Olson RE, Broquist HP, Chichester CD, et al (eds), Present knowledge in nutrition, 5th ed. The Nutrition Foundation, Washington, DC, pp 303–317
3. Leklem JE, Reynolds RD, eds (1980) Methods in vitamin B-6 nutrition, analysis and assessment. Plenum Press, New York
4. Reynolds RD, Leklem JE, eds (1985) Vitamin B-6: its role in health and disease. Current Topics in Nutrition and Disease, vol 13. Liss, New York
5. Dolphin D, Poulson R, Avramovic O, eds (1986) Pyridoxal phosphate: chemical, biochemical and medical aspects, parts A and B, vol 1A and 1B. John Wiley & Sons, New York
6. Korpela TK, Christen P, eds (1987) Biochemistry of vitamin B6. Proceedings of the 7th International Congress on Chemical and Biological Aspects of Vitamin B6 Catalysis. Birkhauser Congress Reports, Life Sciences, vol 2. Birkhauser Verlag, Basel
7. Reynolds RD, Leklem JE, eds (1987) Clinical and physiological applications of vitamin B6. Current Topics in Nutrition and Disease, vol 19. Liss, New York
8. McCormick DB (1988) Vitamin B6. In Shils ME, Young VN (eds), Modern nutrition in health and disease. Lea and Febiger, Philadelphia, pp 376–382
9. Leklem JE (1991) Vitamin B-6. In Machlin LJ (ed), Handbook of vitamins, 2nd ed. Dekker, New York, pp. 341–392
10. Yasumoto K, Tsukji H, Iwami K, Metsuda H (1977) Isolation from rice bran of a bound form of vitamin B-6 and its identification as 5′-O-(β-D-glucopyranosyl) pyridoxine. Agric Biol Chem 41:1061–1067
11. Kabir H, Leklem JE, Miller LT (1983) Measurement of glycosylated vitamin B-6 in foods. J Food Sci 48:1422–1425
12. Leussing DL (1986) Model reactions. In Dolphin D, Poulson R, Avramovic O (eds), Coenzymes and cofactors, vol 1, Vitamins B-6 pyridoxal phosphate. John Wiley & Sons, New York, pp 69–115
13. Bridges JW, Davies DS, Williams RT (1966) Fluorescence studies on some hydroxypyridines including compounds of the vitamin B-6 group. Biochem J 98:451–468
14. Gregory JF, III (1988) Methods for determination of vitamin B-6 in foods and other biological materials: a critical review. J Food Comp 1:105–123
15. Polansky MM, Reynolds RD, Vandersclice JT (1985) Vitamin B6. In Augustine J, Klein BP, Becker DA, Venigopal PB (eds), Methods of vitamin assay, 4th ed. John Wiley & Sons, New York, pp 417–443
16. Polansky M (1981) Microbiological assay of vitamin B-6 in foods. In Leklem JE, Reynolds RD (eds), Methods in vitamin B-6 nutrition. Plenum Press, New York, pp 21–44
17. Chabner B, Livington DA (1970) A simple enzymic assay for pyridoxal phosphate. Anal Biochem 34:413–423
18. Mahuren JD, Coburn SP (1990) B-6 vitamers: cation exchange HPLC. J Nutr Biochem 1:659–663
19. Leklem JE, Reynolds RD (1988) Challenges and direction in the search for clinical applications of vitamin B-6. In Leklem JE, Reynolds RD (eds), Clinical and physiological applications of vitamin B-6. Liss, New York, pp 437–454
20. Leklem JE, Reynolds RD (1981) Recommendations for status assessment of vitamin B-6. In Leklem JE, Reynolds RD (eds), Methods in vitamin B-6 nutrition. Plenum Press, New York, pp 389–392
21. Richardson LR, Wilkes S, Ritchey SJ (1961) Comparative vitamin B-6 activity of frozen, irradiated, and heat- processed foods. J Nutr 73:363–368
22. Ang CYW (1981) Comparison of sample storage methods of vitamin B-6 assay in broiler meats. J Food Sci 47:336–337
23. Woodring MJ, Storvick CA (1960) Vitamin B-6 in milk: review of literature. J Assoc Off Agric Chem 43:63–80
24. Gregory JF, Kirk JR (1978) Assessment of roasting effects on vitamin B-6 stability and bioavailability in dehyrated food systems. J Food Sci 43:1585–1589
25. Gregory JF, Kirk JR (1977) Interaction of pyridoxal and pyridoxal phosphate with peptides in a model food system during thermal processing. J Food Sci 42:1554–1561
26. Gregory JF (1980) Effects of ε-pyridoxyllysine bound to dietary protein on the vitamin B-6 status of rats. J Nutr 110:995–1005
27. Henderson LM (1985) Intestinal absorption of B-6 vitamers. In Reynolds RD, Leklem JE (eds), Vitamin B-6: its role in health and disease. Liss, New York, pp 22–33
28. Mehansho H, Hamm MW, Henderson LM (1979) Transport and metabolism of pyridoxal and pyridoxal phosphate in the small intestine of the rat. J Nutr 109:1542–1551
29. Gregory JF, Ink SL (1985) The bioavailability of vitamin B-6. In Reynolds RD, Leklem JE (eds), Vitamin B-6: its role in health and disease. Liss, New York, pp 3–23
30. Leklem JE (1986) Bioavailability of vitamins: application to human nutrition. In Dobernz AR, Milner JA, Schweigert BS (eds), Food and agricultural research opportunities to improve human nutrition. University of Delaware, Newark, pp A56–A73
31. Leklem JE, Miller LT, Perera AD, Peffers DE (1980) Bio-

availability of vitamin B-6 from wheat bread in humans. J Nutr 110:1819–1928
32. Lindberg AS, Leklem JE, Miller LT (1983) The effect of wheat bran on the bioavailability of vitamin B-6 in young men. J Nutr 113:2578–2586
33. Kies C, Kan S, Fox HM (1984) Vitamin B-6 availability from wheat, rice, corn brans for humans. Nutr Rep Int 30: 483–491
34. Kabir H, Leklem JE, Miller LT (1983) Comparative vitamin B-6 bioavailability from tuna, whole wheat bread, and peanut butter in humans. J Nutr 113:2412–2420
35. Kabir H, Leklem JE, Miller LT (1983) Relationship of the glycosylated vitamin B-6 content of foods of vitamin B-6 bioavailability in humans. Nutr Rep Int 28:709–716
36. Bilis ND, Leklem JE, Miller LT (1987) Vitamin B-6 bioavailability in plant foods is inversely correlated with % glycosylated vitamin B-6 (abstract). Fed Proc 46:1487
37. Gregory JF, Trumbo PR, Bailey LB, et al (1991) Bioavailability of pyridoxine-5-β-D-glucoside determined in humans by stable isotopic methods. J Nutr 121:177–186
38. Coburn SP, Mahuren JD (1983) A versatile cation-exchange procedure for measuring the seven major forms of vitamin B-6 in biological samples. Anal Biochem 129:310–317
39. Hollins B, Henderson JM (1986) Analysis of B-6 vitamers in plasma by reversed-phase column liquid chromatography. J Chromatogr 380:67–75
40. Ink SL, Henderson LM (1984) Vitamin B-6 metabolism. Annu Rev Nutr 4:445–470
41. Lumeng L, Ki T-K, Lui A (1985) The interorgan transport and metabolism of vitamin B-6. In Reynolds RD, Leklem JE (eds), Vitamin B-6: its role in health and disease. Liss, New York, pp 35–54
42. Merrill AH, Henderson JM, Wang E, et al(1984) Metabolism of vitamin B-6 by human liver. J Nutr 114:1664–1674
43. Wada H, Snell EE (1961) The enzymatic oxidation of pyridoxine and pyridoxamine phosphates. J Biol Chem 236: 2089–2095
44. Lumeng L, Li T-K (1980) Mammalian vitamin B-6 metabolism: regulatory role of protein-binding and the hydrolysis of pyridoxal 5′-phosphate in storage and transport. InTryfiates GP (ed), Vitamin B-6 metabolism and role in growth. Food and Nutrition Press, Westport, CT, pp 27–51
45. Pogell BM (1958) Enzymatic oxidation of pyridoxamine phosphate to pyridoxal phosphate in rabbit liver. J Biol Chem 232:761–766
46. Wozenski JR, Leklem JE, Miller LT (1980) The metabolism of small doses of vitamin B-6 in men. J Nutr 110:275–285
47. Coburn SP, Whyte MP (1988) Role of phosphatases in the regulation of vitamin B-6 metabolism in hypophosphatasia and other disorders. In Leklem JE, Reynolds RD (eds), Clinical and physiological applications of vitamin B-6. Liss, New York, pp 65–93
48. Whyte MP, Mahuren JD, Fedde KN, et al (1988) Perinatal hypophosphatasia: tissue levels of vitamin B-6 are unremarkable despite markedly increased circulating concentrations of pyridoxal 5′-phosphate (evidence for an ectoenzyme role for tissue nonspecific alkaline phosphatase). J Clin Invest 81:1234–1239
49. Coburn SP, Lewis DL, Fink WJ, et al (1988) Estimation of human vitamin B-6 pools through muscle biopsies. Am J Clin Nutr 48:291–294
50. Coburn SP (1990) Location and turnover of vitamin B-6 pools and vitamin B-6 requirements of humans. Ann NY Acad Sci 585:76–85
51. Krebs EG, Fischer EH (1964) Phosphorylase and related enzymes of glycogen metabolism. In Harris RS, Wol IG, Lovaine JA (eds), Vitamin and hormones, vol 22. Academic Press, New York, pp 399–410
52. Merrill AH Jr, Henderson JM (1987) Diseases associated with defects in vitamin B-6 metabolism or utilization. Annu Rev Nutr 7:137–156
53. Leklem JE (1988) Vitamin B-6 metabolism and function in humans. In Leklem JE, Reynolds RE (eds), Clinical and physiological applications of vitamin B-6. Liss, New York, pp 1–26
54. Shultz TD, Leklem JE (1981) Urinary 4-pyridoxic acid, urinary vitamin B-6 and plasma pyridoxal phosphate as measures of vitamin B-6 status and dietary intake of adults. In Leklem JE, Reynolds RD (eds), Methods in vitamin B-6 nutrition. Plenum Press, New York, pp 297–320
55. Sauberlich HE (1968) Section IX Biochemical systems and biochemical detection of deficiency. In Sebrell WH, Harris RS (eds), The vitamins: chemistry, physiology, pathology, assay, 2nd ed, vol 2. Academic Press, New York, pp 44–80
56. Rose DP, Leklem JE, Brown RR, Linkswiler HM (1975) Effect of oral contraceptives and vitamin B-6 deficiency on carbohydrate metabolism. Am J Clin Nutr 28:872–878
57. Black AL, Guirard BM, Snell EE (1978) The behavior of muscle phosphorylase as a reservoir for vitamin B-6 in the rat. J Nutr 108:670–677
58. Angel JF, Mellor RM (1974) Glycogenesis and gluconeogenesis in meal-fed pyridoxine-deprived rats. Nutr Rep Int 9: 97–107
59. Leklem LE (1985) Physical activity and vitamin B-6 metabolism in men and women: interrelationship with fuel needs. In Reynolds RD, Leklem JE (eds), Vitamin B-6: its role in health and disease. Liss, New York, pp 221–241
60. Leklem JE, Shultz TD (1983) Increased plasma pyridoxal 5′-phosphate and vitamin B-6 in male adolescents after a 4500-meter run. Am J Clin Nutr 38:541–548
61. Manore M, Leklem JE, Walter MC (1987) Vitamin B-6 metabolism as affected by exercise in trained and untrained women fed diets differing in carbohydrate and vitamin B-6 content. Am J Clin Nutr 46:995–1004
62. Leklem JE, Brown RR, Rose DP, et al (1975) Metabolism of tryptophan and niacin in oral contraceptive users receiving controlled intakes of vitamin B-6. Am J Clin Nutr 28:146–156
63. McHenry EW, Gauvin G (1938) The B vitamins and fat metabolism. I. Effects of thiamine, riboflavin and rice polish concentrate upon body fat. J Biol Chem 125:653–660
64. Audet A, Lupien PJ (1974) Triglyceride metabolism in pyridoxine-deficient rats. J Nutr 104:91–100
65. Abe M, Kishino Y (1982) Pathogenesis of fatty liver in rats fed a high protein diet without pyridoxine. J Nutr 112:205–210
66. Witten PW, Holman RT (1952) Polyethenoid fatty acid metabolism. VI. Effect of pyridoxine on essential fatty acid conversions. Arch Biochem Biophys 41:266–273
67. Cunnane SC, Manku MS, Horrobin DF (1984) Accumulation of linoleic and γ-linolenic acids in tissue lipids of pyridoxine-deficient rats. J Nutr 114:1754–1761
68. Loo G, Smith JT (1986) Effect of pyridoxine deficiency on phospholipid methylation in rat liver microsomes. Lipids 21: 409–412
69. Cho YO, Leklem JE (1990) In vivo evidence of vitamin B-6 requirement in carnitine synthesis. J Nutr 120:258–265
70. Chi MS (1984) Vitamin B-6 in cholesterol metabolism. Nutr Res 4:359–362

71. Baysal A, Johnson BA, Linkswiler H (1966) Vitamin B-6 depletion in man: blood vitamin B-6, plasma pyridoxal-phosphate, serum cholesterol, serum transaminases and urinary vitamin B-6 and 4-pyridoxic acid. J Nutr 89:19–23
72. Dakshinamurti K (1982) Neurobiology of pyridoxine. In DraperHH (ed), Advances in nutritional research, vol 4. Plenum Press, New York, pp 143–179
73. Bender DA (1984) B vitamins in the nervous system. Neurochem Int 6:297–321
74. Coursin DB (1969) Vitamin B-6 and brain function in animals and man. Ann NY Acad Sci 166:7–15
75. Coursin DB (1954) Convulsive seizures in infants with pyridoxine-deficient diet. JAMA 154:406–408
76. Canham JE, Baker EM, Harding RS, et al (1969) Dietary protein: its relationship to vitamin B-6 requirements and function. Ann NY Acad Sci 166:16–29
77. Grabow JD, Linswiler H (1969) Electroencephalographic and nerve-conduction studies in experimental vitamin B-6 deficiency in adults. Am J Clin Nutr 22:1429–1434
78. Kretsch MJ, Sauberlich HE, Newburn E (1991) Electroencephalographic changes and periodontal status during short-term vitamin B-6 depletion of young, nonpregnant women. Am J Clin Nutr 53:1266–1274
79. Kirksey A, Morre DM, Wasyncquk AZ (1990) Neuronal development in vitamin B-6 deficiency. Ann NY Acad Sci 585: 202–218
80. Wasynczuk A, Kirksey A, Morre DM (1983) Effects of vitamin B-6 deficiency on specific regions of developing rat brain: the extrapyramidal motor system. J Nutr 113:746–754
81. Morre DM, Kirksey A, Das GD (1978) Effects of vitamin B-6 deficiency on the developing central nervous sytem of the rat: gross measurements and cytoarchitectural alterations. J Nutr 108:1250–1259
82. Chang S-J, Kirksey A, Moore DM (1981) Effects of vitamin B-6 deficiency on morphological changes in dendritic trees of purkinje cells in developing cerebellum of rats. J Nutr 111:848–857
83. Chandra RK, Puri S (1985) Vitamin B-6 modulation of immune responses and infection. In Reynolds RD, Leklem JE (eds), Vitamin B-6: its role in health and disease. Liss, New York, pp 163–175
84. Robson LC, Schwarz LC (1975) Vitamin B-6 deficiency and lymphoid system. I. Effect of cellular immunity and in vitro incorporation of ^{3}H-uridine by small lymphocytes. Cell Immunol 16:135–144
85. Cheslock K, McCully MT (1960) Response of human beings to a low-vitamin B-6 diet. J Nutr 70:507–513
86. Rall LC, Meydani SN (1993) Vitamin B-6 and immune competence. Nutr Rev 51:217–225
87. Meydani SN, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, et al (1991) Vitamin B-6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults. Am J Clin Nutr 53:1275–1280
88. Sergeev AV, Bykovskaja SN, Luchanskaja M, Rauschenbach MO (1978) Pyridoxine deficiency and cytotoxicity of T lymphocytes in vitro. Cell Immunol 38:187–192
89. Gridley DS, Stickney DR, Nutter RL, et al (1987) Suppression of tumor growth and enhancement of immune status with high levels of dietary vitamin B-6 in BALB/c mice. J Natl Cancer Inst 78:951–959
90. Ha C, Miller LT, Kerkvliet NI (1984) The effect of vitamin B-6 deficiency on host susceptibility to Maloney sarcoma virus-induced tumor growth in mice. J Nutr 114:938–945
91. Talbott MC, Miller LT, Kerkvliet NI (1987) Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. Am J Clin Nutr 46:659–664
92. Baum MK, Mantero-Atienza E, Shor-Posner G, et al (1991) Association of vitamin B-6 status with parameters of immune function in early HIV-1 infection. J Acquir Immun Defic Syndr 4:1122–1132
93. Salhany JM, Schopfer LM (1993) Pyridoxal 5'-phosphate binds specifically to soluble CD4 protein, the HIV-1 receptor. J Biol Chem 268:7643–7645
94. Schirch LVG, Mason M (1963) Serine transhydroxymethylase. J Biol Chem 238:1032–1037
95. Chen SC, Daron HH, Aull JL (1989) Inhibition of thymidylate synthase by pyridoxal phosphate. Int J Biochem 21:1217–1221
96. Compton MM, Cidlowski JA (1986) Vitamin B-6 and glucocorticoid action. Endocr Rev 7:140–148
97. Allgood V, Cidlowski JA (1991) Novel role for vitamin B-6 in steroid hormone action: a link between nutrition and the endocrine system. J Nutr Biochem 2:523–534
98. Oka T, Komori N, Kkuwahata M, et al (1995) Pyridoxal 5'-phosphate modulates expression of cytosolic aspartate aminotransferase gene by inactivation of glucocorticord receptor. J Nutr Sci Vitaminol 41:363–375
99. Leklem J (1990) Vitamin B-6: a status report. J Nutr 120: 1503–1507
100. Reynolds RD (1995) Biochemical methods for status assessment. In Raiten DJ (ed), Vitamin B-6 metabolism in pregnancy, lactation and infancy. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 41–59
101. Miller LT, Leklem JE, Shultz TD (1985) The effect of dietary protein on the metabolism of vitamin B-6 in humans. J Nutr 115:1663–1672
102. Lumeng L, Ryan MP, Li T-K (1978) Validation of the diagnostic value of plasma pyridoxal 5'-phosphate measurements in vitamin B-6 nutrition of the rat. J Nutr 108:545–553
103. Lee CM, Leklem JE (1985) Differences in vitamin B-6 status indicator responses between young and middle-aged women fed constant diets with two levels of vitamin B-6. Am J Clin Nutr 42:226–234
104. Brown RR (1985) The tryptophan load test as an index of vitamin B-6 nutrition. In Leklem JE, Reynolds RD (eds), Methods in vitamin B-6 nutrition. Plenum Press, New York, pp 321–340
105. Linkswiler HM (1981) Methionine metabolite excretion as affected by a vitamin B-6 deficiency. In Leklem JE, Reynolds JE (eds), Methods in vitamin B-6 nutrition. Plenum Press, New York, pp 373–381
106. Sauberlich JE, Canham JE, Baker EM, et al (1972) Biochemical assessment of the nutritional status of vitamin B-6 in the human. Am J Clin Nutr 25:629–642
107. Dlaery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, et al (1995) Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamin B-12, B-6, pyridoxal phosphate, and folate. Am J Cardiol 75:1107–1111
108. Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PJ (1993) Vitamin B-12, vitamin B-6 and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. Am J Clin Nutr 57:47–53
109. McCormick DB (1989) Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine. Physiol Rev 69:1170–1198
110. Bhagavan HN (1985) Interaction between vitamin B-6 and drugs. In Reynolds RD, Leklem JE (eds), Vitamin B-6: its role in health and disease. Liss, New York, pp 401–415
111. Bassler KH (1988) Megavitamin therapy with pyridoxine. Int J Vitam Nutr Res 58:105–118
112. Stone WJ, Warnock LG, Wagner C (1975) Vitamin B-6 deficiency in uremia. Am J Clin Nutr 28:950–957
113. Lumeng L, Li T-K (1974) Vitamin B-6 metabolism and chronic

alcohol abuse: pyridoxal phosophate levels in plasma and the effects of acetaldehyde on pyridoxal phosphate synthesis and degration in human erythrocytes. J Clin Invest 53:693–704
114. Serfontein WJ, Ubbink JB, DeVilliers LS, et al (1985) Plasma pyridoxal-5'-phosphate level as risk index for coronary artery disease. Atherosclerosis 55:357–361
115. Potera C, Rose DP, Brown RR (1977) Vitamin B-6 deficiency in cancer patients. Am J Clin Nutr 30:1677–1679
116. Devita VT, Chabner BA, Livingston DM, Oliverio VT (1971) Anergy and tryptophan metabolism in Hodgkin's disease. Am J Clin Nutr 24:835:840
117. Hollenbeck CB, Leklem JE, Riddle MC, Connor WE (1983) The composition and nutritional adequacy of subject-selected high carbohydrate, low fat diets in insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 38:41–51
118. Dakshinamurti K (1990) Vitamin B-6. Ann NY Acad Sci, vol 585
119. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al (1983) Sensory neuropathy from pyridoxine abuse: a new megavitamin syndrome. New Engl J Med 309:445–448
120. Bernstein AL, Lobitz CS (1988) A clinical and electro-physiologic study of the treatment of painful diabetic neuropathies with pyridoxine. In Leklem JE, Reynolds RE (eds), Clinical and physiological applications and vitamin B-6. Liss, New York, pp 415–423
121. National Research Council (1989) Recommended Dietary Allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
122. Raiten DJ, ed (1995) Vitamin B-6 metabolism in pregnancy, lactation, and infancy. CRC Press, Boca Raton, FL
123. Leklem J, Hansen C, Miller L (1991) Effect of three levels of protein on vitamin B-6 status of adult women [abstract]. FASEB J 5:A557
124. Rose CS, Gyorgy P, Butler M, et al (1976) Age differences in vitamin B-6 status of 617 men. Am J Clin Nutr 29:847–853
125. Ribaya-Mercado JD, Russell RM, Sahyoun N, et al (1991) Vitamin B-6 requirements of elderly men and women. J Nutr 121:1062–1074
126. Driskell JA (1994) Vitamin B-6 requirements of humans. Nutr Res 14:293–324
127. Coburn SP (1994) A critical review of minimal vitamin B-6 requirements for growth in various species with a proposed method of calculation. Vitam Horm 48:259–300
128. Merrill A, Burnham F (1990) Vitamin B-6. In Brown M (ed), Present knowledge in nutrition, 6th ed. International Life Sciences Foundation, Washington, DC, pp 155–162

第 19 章

烟　酸

Robert A. Jacob and Marian E. Swendseid

烟酸(niacin)是尼克酸(nicotinic acid)(吡啶-3-羧酸)及具有烟酰胺(nicotinamide)[尼克酸酰胺(nicotinic acid amide)]生物活性的衍生物的通称。在1867年，分离出尼克酸的纯化学物质，但直到1937年才证实它是狗的抗黑舌(症)因子及人的抗糙皮病维生素[1]。1937年以前，认为糙皮病(pellagra)是由于玉米中缺乏色氨酸所致，但是，由色氨酸形成烟酸衍生物的生物合成途径，一直到烟酰胺和尼克酸分别被证实是抗糙皮病因子以后才得到确定。

化学和分析方法

尼克酸和烟酰胺的结构如图1所示。这两种化合物都是稳定的白色结晶固体。烟酰胺比尼克酸易溶于水、乙醇和乙醚。通过与溴化氰和有机碱起化学反应、通过用液相色谱法、或用需要烟酸才能生长的各种细菌的微生物法，能测定其酸或酰胺的形式[2,3]。用酶-循环比色法或高效液色谱法(HPLC)可以测定烟酸的活性辅酶形式及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)和NAD磷酸(NADP)的形式[4,5]。近来有人报告用分光光度法测定红细胞中氧化和还原的吡啶核苷酸，同时也注意到一些传统的定量测定红细胞中核苷酸的方法也许不准确，因为受到一些因素(如蛋白质结合)影响[6]。

应用较新的HPLC技术以及传统的化学方法能测定血浆和尿中的烟酰胺、尼克酸及其它代谢物[2,7-12]。烟酸的尿代谢物[包括甲基化的衍生物N-甲基烟酰胺(NMN)和N′-甲基-2-吡啶酮-5-羧酰胺(2-吡啶酮)]都能用荧光法或HPLC方法测定。在碱性溶液中酮与NMN反应形成一种荧光物质[12]，而用化学法测定2-吡啶酮要比测定NMN更麻烦。含烟酸食物的生物学活性可以用狗的黑舌病试验，或者用小鸡和鼠的生长试验进行测定。

代谢和生物化学

吸收和转运　尼克酸和烟酰胺可由胃和肠道迅速吸收[13]。在低浓度时的吸收是依赖于Na^+的易化扩散，在高浓度时则主要为被动扩散。口服3～4 g烟酸几乎能被完全吸收。在血流中的主要形式是烟酰胺，来源于肠道粘膜和肝中对NAD的酶水解[14]。膳食中烟酸的主要形式是NAD和NADP，通过肠粘膜中的酶水解而产生烟酰胺。肠粘膜富含转化烟酸的酶类(如NAD糖原水解酶)。在肝和肠内的NAD通过糖原水解酶而释放出烟酰胺，并转运至能按其自身需要合成NAD的组织。显然，组织通过简单扩散作用摄取此维生素的两种不同形式。然而，有证据表明有一种易化转运作用使烟酸进入红细胞[15]。

排泄　过多的烟酸在肝中甲基化成为NMN，并和NMN的2-及4-吡啶酮氧化产物一道由尿中排出(图2)。两种主要的排泄产物是NMN和2-吡啶酮；也有少量的烟酸或烟酸氧化物及其羟基型产物自尿中排出[16]。摄入烟酸后所排泄的烟酸产物的模式，多取决于摄入烟酸的数量和形式，以及个体的烟酸营养状况。

生物合成途径及其调节　在研究的所有生物中，烟酸都是从喹啉盐生物合成的。在哺乳动物中，膳食中的色氨酸通过犬尿氨酸途径所产生的吡啶-2，3-二羧酸可转化为尼克酸核糖核苷酸(图2)[17]。这种转化受喹啉磷酸核糖基转移酶的调节。在人体内，由色氨酸生物合成烟酸是满足对烟酸需要的一种重要途径。膳食中色氨酸转化为烟酸的效率受到各种营养和激素因子的影响。缺乏维生素B_6、核黄素或铁使其转化变慢，因为这些微量营养素是其生物

合成途径中所涉及的一些酶的必需辅因子。如蛋白质、色氨酸、能量或烟酸的摄入受限制，则色氨酸的转化效率增加，因为其生物合成途径中酶类(包括色氨酸加氧酶、喹啉磷酸核糖基转移酶以及甲基吡啶羧化酶)的活性发生改变[17]。即使排除了膳食因素的影响，由色氨酸转变为烟酸的效率仍存在很大的个体差异[18]。为了估计由营养摄入或者来自色氨酸的烟酸当量(NE)，美国国家研究委员会的食品与营养委员会推荐以 60mg 色氨酸转化为 1mg 烟酸作为平均转化率[19]。这个转化值主要是根据在人体研究中测定色氨酸转变为烟酸代谢产物得出的[20]；第三孕期妇女的转化效率增加三倍是一个例外[21]。这种增加大概是由于雌激素刺激色氨酸加氧酶(可能是这个途径中的限速酶)所致[22]。

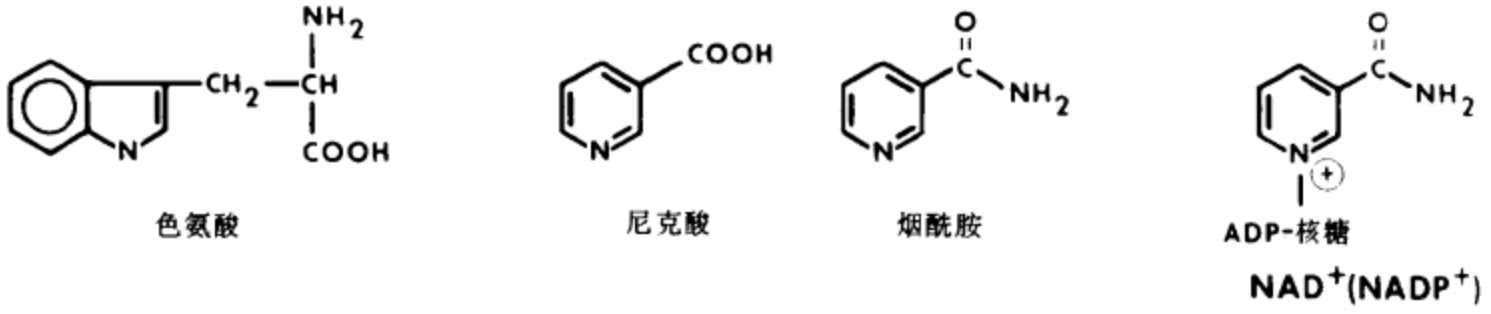


图 1　与烟酸有关的结构

据报道氨基酸的不平衡，尤其是膳食中亮氨酸过多时，由于改变了犬尿氨酸酶的活性，对色氨酸转变为烟酸可能起拮抗作用[23]。另外一些研究表明，在膳食中加入 5%亮氨酸会增加肝脏的 NADP 糖原水解酶活性，从而使 NAD 的浓度降低。在分离的大鼠肝细胞中，2-氧化异构己酸酯(亮氨酸的 2-氧化类似物)可降低从色氨酸和尼克酸两者生物合成 NAD[24]。至于过多的膳食亮氨酸是否会损害烟酸的营养状况仍然不清楚，因为在鼠和人体中的有一些研究表明，亮氨酸过多对烟酸代谢或其营养状况没有影响[18,25~27]。

烟酸辅酶 NAD 和 NADP 是在体内各组织中由尼克酸、烟酰胺合成的(图 2)。在线粒体中有由烟酰胺合成吡啶核苷酸的证据[28]。组织中 NAD 的浓度看来是受细胞外烟酰胺浓度调节，而后者受肝的控制，以及受激素影响。在肝中，过多的血浆烟酰胺会转变为贮存的 NAD(即不与酶类结合的 NAD)，和烟酸的代谢产物排出体外。色氨酸和尼克酸也可促进 NAD 的贮存。有些研究提出，肝主要是从色氨酸而不是从已形成的烟酸中合成 NADP[29]，至少是在大鼠。通过 NAD 降解所形成的烟酰胺，可通过烟酰胺核糖核苷再转化为 NAD。人体组织细胞含有很少量的烟酰胺脱酰胺酶，但是烟酰胺也可在肠道内通过肠菌群而脱酰胺[30]。肝中的 NAD 水解可释放出烟酰胺，转运至不能由色氨酸合成 NADP 辅酶的各组织中。

生物化学功能　烟酸是辅酶 NAD 和 NADP 形式必需的，烟酰胺在许多生物性氧化还原反应中起电子受体或氢供体的作用。因此，NAD 在细胞内呼吸作用中作为电子载体，NAD 也作为涉及燃料的分子(例如，甘油醛-3-磷酸、乳酸、乙醇、3-羟丁酸、丙酮酸)氧化作用的酶和 α-酮戊二酸脱氢酶的一种辅脱氢酶。在还原性生物合成作用(如脂肪酸和类固醇的合成)中，NADP 的功能是作为一种供氢体，并像 NAD 一样起一种辅脱氢酶的作用(如在戊糖磷酸盐途径中葡萄糖-6-磷酸盐氧化为核糖-5-磷酸盐)。

重要的非氧化还原反应也需要烟酸辅因子 NAD。它是三类酶的底物，这些酶将 NAD 的 β-N-糖基键裂解为游离烟酰胺和催化 ADP-核糖转化[31]。有两类酶可催化 ADP-核糖转运到蛋白质；单-ADP-核糖基转移酶和聚-ADP-核糖聚合酶(PARP)。第三类酶可促进环 ADP-核糖的形成，从而动员许多类型细胞内贮存的钙[32]。

首先在原核生物细胞中研究了单-ADP 核糖基转移酶，证明它们能产生毒素(如，能抑制蛋白质合成的白喉毒素，以及可调节腺苷酸环化酶活性的霍乱毒素)。单-ADP-核糖基转移酶及其产物在真核生物细胞中也已经被鉴定并纯化。这些酶可能在信号转导中通过调节 G-蛋白质的活性起作用。

真核生物细胞核中的 PARP 可催化许多从 NAD

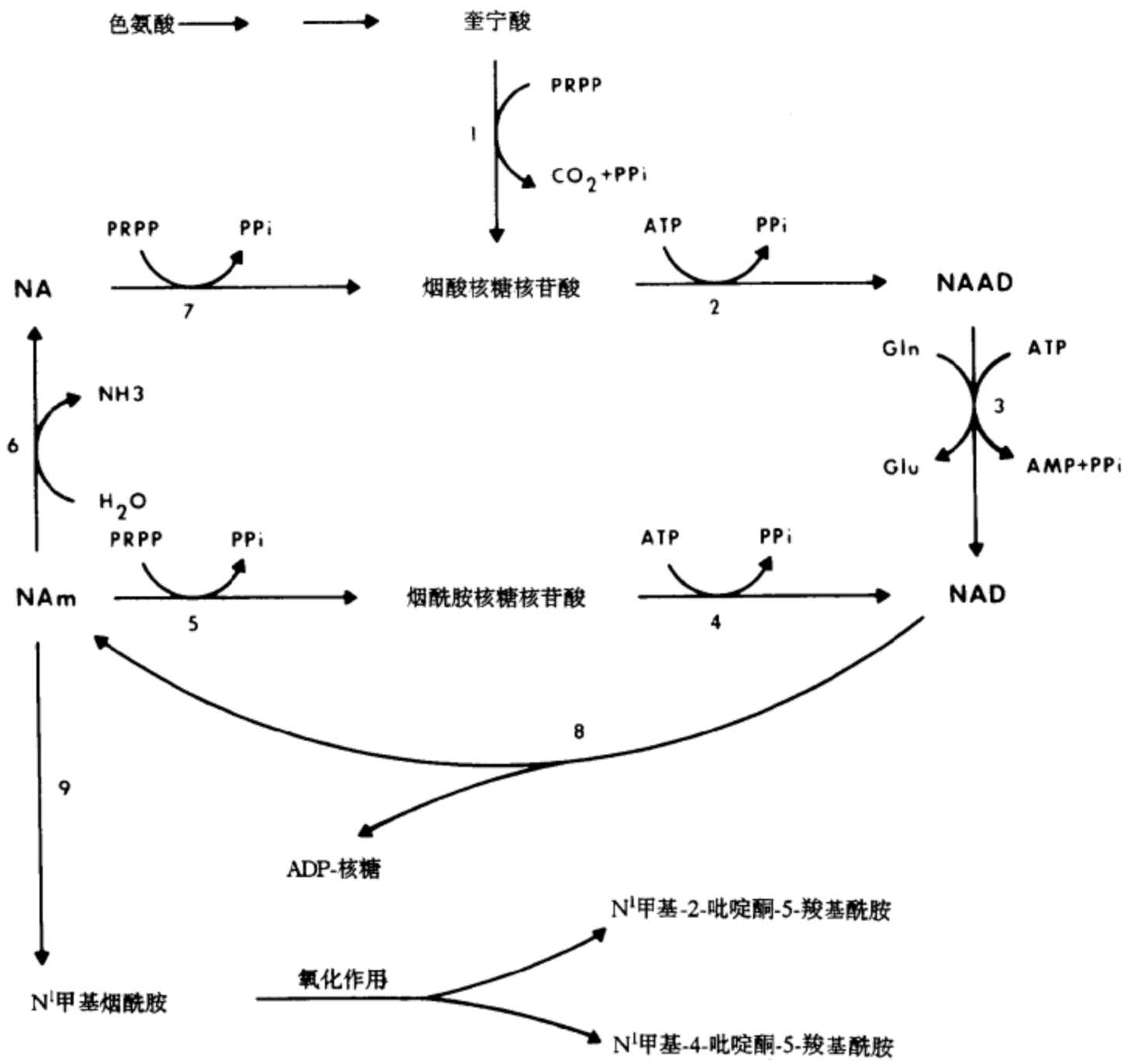


图 2 烟酸代谢途径。NA：尼克酸；NAM：尼克酰胺；NAAD：尼克酸腺嘌呤二核苷酸；PRPP：磷酸核糖焦磷酸。酶类：1，喹啉盐磷酸核糖基转移酶；2 和 4，腺嘌呤转移酶；3，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸合成酶；5，尼克酰胺磷酸核糖基转移酶；6，烟酰胺脱酰胺酶；7，尼克酸盐磷酸核糖基转移酶；8，聚(ADP-核糖)合成酶或 NAD-葡萄糖水解酶；9，N^1-甲基转移酶。

而来的 ADP-核糖单位转移到受体蛋白质及其酶本身。这些核的 PARP 似乎是在 DNA 复制和修复以及细胞分化中起作用，但是其分子机理尚不清楚。PARP 的活性由于 DNA 损伤而大为加强[33]，并与不同动物种属的寿命密切相关。对后者的观察提出聚-ADP-核糖基化作用的能力可能有助于基因组的稳定性，因而寿命较长。由于 PARP 的 K_m 与细胞内 NAD 的浓度范围相同，在组织细胞对 DNA 损伤的反应中烟酸的营养状况也许是很重要的。缺乏烟酸的大鼠，其组织中的 NAD 水平低与接触氧化应激之后 DNA 链断裂的积累增加呈正相关[34]。NAD 缺乏的细胞对致癌性烷化剂的毒性作用具有更大的敏感性。氧化剂或使 DNA 链断裂的应激物会引起大鼠淋巴细胞及巨噬细胞的细胞 NAD 代谢池快速耗竭，这是因为聚-ADP-核糖的合成过多。ATP 的产生也会受损伤。有许多报告提到肿瘤细胞中PARP活性升高，并伴随着NAD的水平降低。如果一种组织从聚合酶释放的烟酰胺重新合成NAD的能力有限，那末增加PARP活性就可能导致某些组织的烟酸缺乏。

尼克酸是葡萄糖耐量因子的一部分，后者是从酵母中分离出的一种有机铬复合物，具有加强胰岛

素反应的作用[35]。在葡萄糖耐量因子中烟酸部分的作用尚不清楚。

烟酸营养状况的生化评价　尿中烟酸的两种主要甲基化代谢产物(NMN 和 2-吡啶酮)可用于评价烟酸营养状况。国防营养的部门间委员会公布了判断成年人和孕妇尿 NMN 排泄量的指标，并提出成年人 24 小时排泄量＜5.8 mmol/d 代表烟酸缺乏，5.8～17.5 mmol/d 代表烟酸含量低[36]。用肌酸酐校正法(用随机空腹尿样而不是收集 24 小时尿样)在解释上有困难，因为肌酸酐排泄量随年龄而有不同[36]。2-吡啶酮与 NMN 的比值被建议作为烟酸缺乏的标志，可不受年龄和肌酸酐排泄量的影响[36]。可是，Shibata 和 Matsuo[37]发现大鼠和人的尿吡啶酮与 NMN 的比值主要取决于蛋白质摄入水平，因而这个比值可用于评估蛋白质的足够与否，而不是用于测量烟酸营养状况。在一项成年男子烟酸缺乏的实验研究发现，对临界水平的烟酸摄入量(10NE/d)时这个比值不灵敏，对评价摄入量为 6NE/d 时也不完全可靠[26]。相反，最近在莫桑比克妇女中爆发的糙皮病的研究中表明，6-吡啶酮与 NMN 的比值与临床症状(主要是皮炎)密切相关[38]。

血浆中烟酸和烟酸代谢物的浓度通常很低，一般不认为是烟酸营养状况的有用指标。然而，一项实验研究的结果表明，血浆中的 2-吡啶酮(而不是 NMN)可能是烟酸缺乏的一个可靠指标，因为短期低烟酸摄入以后，2-吡啶酮水平就降至检测限以下[26]。口服负荷量烟酸(20mg 烟酰胺/70kg 体重)后，2-吡啶酮代谢物的变化要比 NMN 代谢物的变化更能反映烟酸营养状况。血浆和尿中均有这些变化[26]。

虽然 Vivian 等[39]曾报道服用缺乏烟酸试验膳食的受试者，其血液吡啶核苷酸水平几乎下降 40%，但是，以后有关糙皮病或试验性烟酸缺乏对血液吡啶核苷酸浓度影响的研究中得出的结果并不一致。在烟酸缺乏的实验研究中[26]，成年男性受试者吃低烟酸膳食(6 或 10NE/d)，其红细胞 NAD 水平降低约 70%，而 NADP 水平仍维持不变[27]。这些结果提示，红细胞 NAD 浓度也许可作为烟酸耗竭的一种灵敏指标，而红细胞 NAD 与 NADP 的比值＜1.0 则可用来发现烟酸缺乏的危险[27]。这与早期在限制烟酸的培养基中生长的成纤维细胞的 NAD 与 NADP 比值降低的发现一致[40]。

烟酸的需要量

以烟酸当量(NE)表示的烟酸推荐膳食供给量(RDA)，成年人的范围为在 13～19NE/d 或 1.6NE/1MJ(6.6NE/1000 kcal；1NE＝1mg 烟酸)[19]。这个量是根据各种膳食中烟酸的生物利用率和色氨酸的含量不同而提出来的。鉴于认识到由色氨酸转化为烟酸的量有差异，美国食品与营养委员会建议以平均 60mg 色氨酸转化为 1mg 烟酸计算。这些供给量是根据 20 世纪 50 年代对成年男子和妇女进行的研究制定的，最近的研究确认了这些供给量。有关婴儿至青少年期的烟酸需要量则没有资料。在婴儿期，营养良好的母乳看来足以满足烟酸的需要量，根据人乳的烟酸含量，6 个月婴儿的供给量为 1.9NE/MJ(8NE/1 000kcal)。在怀孕期和哺乳期烟酸的需要量也还没有直接的依据。根据怀孕妇女的能量需要量增加 1.26MJ/d (300kcal/d)，所以提出其烟酸的 RDA 也增加 2NE/d。估计在哺乳期间每日从乳汁分泌的已形成的烟酸为 1.0～1.3mg。加上支持哺乳时所增加的能量消耗，建议哺乳妇女的烟酸供给量增加 5NE/d。

食物来源

烟酸广泛分布在植物性和动物性食物中。其良好的来源为酵母、肉类(包括肝)、谷类、菜豆类以及种子。乳类、各种绿叶蔬菜和鱼以及咖啡和茶中也有相当量。在未烹调的食物中，烟酸主要以吡啶核苷酸 NAD 和 NADP 存在，但是在制备食物的过程中，有些核苷酸可能水解为游离的形式。植物中的烟酸可能与大分子结合，从而不能为哺乳动物利用。在小麦中有几种结合型烟酸，含有各种各样的肽、己糖以及戊糖(有时称为烟酸原或 niacytin)。用石灰水预处理玉米可使其结合型烟酸的生物利用率增加，这是在中美洲和墨西哥制备玉米饼所使用的一种方法。焙制绿色咖啡豆可以从 N-甲基烟酸内盐(-1-甲基尼克酸)中除去甲基，使尼克酸量增加。有些新的玉米品种比传统品种含有较多的色氨酸和烟酸。烟酸是维生素中唯一能以一种氨基酸(色氨酸)作为前体在哺乳动物肝脏组织中转化为烟酸的衍生物，而对烟酸营养状况有重要贡献。因为大多数的蛋白质含有约

1%的色氨酸，因此，在理论上任何一种无烟酸但含有100g以上蛋白质的膳食，就有可能维持良好的烟酸营养状况。

缺乏状况

糙皮病(pellagra)是一种典型的膳食性缺乏病，18世纪中叶在西班牙就已观察到这种病，意大利北部的医生们不久后对此病作了更为充分的描述，并首次使用糙皮病(粗糙的皮肤)这个术语。此病发生于较贫穷的社会阶层，往往以谷类(如，玉米或高粱)为主食。Goldberger在1920年所进行的流行病学研究中指出，糙皮病是由于玉米中缺乏一种膳食因子而引起的缺乏病[1]。在1937年由于用尼克酸治疗糙皮病有效而证明它就是此种膳食因子[1]。在人体实验研究中发现，食用玉米膳食以后50～60天开始出现糙皮病的临床体征。烟酸缺乏最常见的体征是皮肤、口、舌、胃和肠道粘膜以及神经系统的变化。与皮肤有关的症状最为突出；接触阳光的部位出现对称性的与晒斑相似的色素斑皮疹；慢性病例可能表现为皮肤色泽较深。消化道的变化表现为呕吐、便秘，或腹泻，以及舌变为鲜红色。神经病症状包括抑郁、无情感、头痛、疲劳及丧失记忆力。在20世纪早期，美国及欧洲部分地区常见糙皮病；但目前在工业化国家中，除了有些酗酒者尚有发生外，这种病实际上业已消失。在印度、中国和非洲部分地区，直到现在仍有糙皮病，最近报道在马拉维的莫桑比克难民中也有发生[41]。对曾发生糙皮病患者的膳食分析表明，许多人摄入的烟酸当量已超过RDA，但是核黄素的摄取量往往较低。这些结果提示1900年美国糙皮病流行的病因尚未充分阐明[42]。由色氨酸转化为烟酸途径中所需的其它微量营养素(例如，核黄素、吡哆醇和铁)的缺乏也可能与糙皮病的出现有关。

也有人描述过膳食中不缺乏烟酸的糙皮病样综合征[43]。这种糙皮病都由于色氨酸转化为烟酸的减少。有时糙皮病与类癌症状同时出现，因为色氨酸容易水解为5-OH-色氨酸和5-羟色胺。长期用雷米封治疗时，由于这种药与色氨酸转化为烟酸途径中所需的一个辅因子(磷酸吡哆醛)相竞争而导致烟酸缺乏。Hartnup病患者(一种常染色体隐性遗传异常)发生糙皮病是因为在肠和肾中色氨酸及其它单羧基氨基酸吸收过程有缺陷。用烟酰胺治疗(40～250mg/d)可使皮肤和神经性异常得到明显改善[44]。

曾在狗、猪、猴、鸡、鳟鱼及大鼠中产生烟酸缺乏病[45]。猪尤其敏感，并出现鳞屑状皮炎。缺乏烟酸的动物普遍出现生长不良和食欲缺乏，以及口和舌粘膜发炎(狗发生黑舌病)。皮肤损伤不都普遍发生(例如在年轻的猴子)。用合成的烟酸拮抗剂(包括乙酰吡啶、6-氨基烟酰胺及2-氨基，1，3，4噻唑)也会使动物缺乏烟酸。给怀孕动物服用这些化合物有致畸作用，但其中一些又有抗肿瘤作用[46]。

药理学作用和毒性

1955年首次报道给受试者大剂量尼克酸能降低血清胆固醇浓度[47]。以后的研究表明甘油三酯的浓度也降低，但服用烟酰胺时则未观察到这些作用。在'冠心病药物计划'中发现，服用尼克酸可减少心肌梗塞复发和降低长期的总死亡率[48]。以尼克酸作为一种药物，在剂量为1.5～3g/d时，可降低总胆固醇和LDL-胆固醇以及增加HDL-胆固醇浓度。其副作用包括皮肤发红、高尿酸血症、肝和眼异常，以及偶然出现高血糖。如果减量或停止服药，则这些作用会消失。对尼克酸的降脂作用业已进行广泛研究，但其作用机理尚不清楚。看来与维生素的辅酶功能没有相关，因为烟酰胺不具有相似的作用。

目前正在试用剂量约为25mg/kg/d的烟酰胺来预防和控制糖尿病[49]。已证明烟酰胺可起一种对肿瘤特异的放射致敏剂作用，可能由于它的血管松弛作用和增加肿瘤的氧合作用[50]。已有报道在四个健康成年人中的烟酰胺药物动力学研究[51]。血浆浓度和清除率均有剂量依赖性，口服1～6g时的半减期为1.5～9小时，口服6g后的高峰浓度范围为0.7～11mmol/ml；达到高峰浓度值的时间不取决于剂量，其范围很宽，为0.7～3小时。

用大鼠的实验表明，注射烟酰胺(1g/kg)后产生磷酸盐尿，是由于肾皮质中的NAD浓度增加[52]。NAD是对磷酸盐在通过近侧肾小管膜时依赖于Na^+转运磷酸盐的一种抑制剂或者调节剂。给成年大鼠注射大剂量烟酰胺会诱导药物代谢酶(包括肝微粒体混合功能氧化酶系统)的活性[52]。长期用大剂量烟酰胺会导致大鼠肝脏的脂质升高和胆碱浓度降低[53]。大鼠对烟酰胺的口服LD_{50}为3.5g/kg，对尼克酸为4.5～5.2g/kg。在饲料中烟酰胺的浓度为1%～

2%时，会抑制生长[54]。

参考文献

1. Spies TD, Cooper C, Blankenhorn MA (1938) The use of nicotinic acid in the treatment of pellagra. JAMA 110:622–627
2. Henderson LM (1983) Niacin. Annu Rev Nutr 3:289–307
3. Baker H, Frank O (eds) (1968) Clinical vitaminology, methods, and interpretation. Interscience Publishers, New York
4. Nisselbaum JS, Green S (1969) A simple ultramicromethod for determination of pyridine nucleotides in tissues. Anal Biochem 27:212–217
5. Stocchi V, Cucchiarini L, Canestrari F, et al (1987) A very fast ion-pair reversed-phase HPLC method for the separation of the most significant nucleotides and their degradation products in human red blood cells. Anal Biochem 167:181–190
6. Wagner TC, Scott MD (1994) Single extraction method for the spectrophotometric quantification of oxidized and reduced pyridine nucleotides in erythrocytes. Anal Biochem 222:417–426
7. McKee RW, Kang-Lee YA, Panaqua M, Swendseid ME (1982) Determination of nicotinamide and metabolic products in urine by high performance liquid chromatography. J Chromatogr 230:309–318
8. Shibata K, Kawada T, Iwai K (1987) High performance liquid chromatographic determination of nicotinamide in rat tissue samples and blood after extraction with diethyl ether. J Chromatogr 422:257–262
9. Shibata K, Kawada T, Iwai K (1988) Simultaneous microdetermination of nicotinamide and its major metabolites, N'-methyl-2-pyridone-5-carboxamide and N'-methyl-4-pyridone-3-carboxamide, by high performance liquid chromatography. J Chromatogr 424:23–28
10. Stratford MRL, Dennis MF (1992) High-performance liquid chromatographic determination of nicotinamide and its metabolites in human and murine plasma and urine. J Chromatogr 582:145–151
11. Miyauchi Y, Sano N, Nakamura T (1993) Simultaneous determination of nicotinic acid and its 2 metabolites in human plasma using solid-phase extraction in combination with high performance liquid chromatography. Int J Vitam Nutr Res 63:145–149
12. Pelletier O, Brassard R (1977) Automated and manual determination of N'-methylnicotinamide in urine. Am J Clin Nutr 30:2108–2116
13. Bechgaard H, Jespersen S (1977) GI absorption of niacin in humans. J Pharm Sci 66:871–872
14. Henderson LM, Gross CJ (1979) Metabolism of niacin and niacinamide in perfused rat intestine. J Nutr 109:654–662
15. Lan SJ, Henderson LM (1968) Uptake of nicotinic acid and nicotinamide by rat erythrocytes. J Biol Chem 243: 3388–3394
16. Mrocheck JE, Jolley RL, Young DS, Turner WJ (1976) Metabolic response of humans to ingestion of nicotinic acid and nicotinamide. Clin Chem 22:1821–1827
17. Van Eys J (1991) Niacin. In Machlin LH (ed), Handbook of vitamins, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, pp 311–340
18. Patterson JI, Brown RR, Linkswiler H, Harper AE (1980) Excretion of tryptophan-niacin metabolites by young men: effects of tryptophan, leucine, and vitamin B_6 intakes. Am J Clin Nutr 33:2157–2167
19. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
20. Horwitt MK, Harper AE, Henderson LM (1981) Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents. Am J Clin Nutr 34:423–427
21. Wertz AW, Lojkin ME, Bouchard BS, Derby MB (1958) Tryptophan-niacin relationships in pregnancy. J Nutr 64:339–353
22. Rose DP, Braidman IP (1971) Excretion of tryptophan metabolites as affected by pregnancy, contraceptive steroids, and steroid hormones. Am J Clin Nutr 24:673–683
23. Anonymous (1986) Pellagragenic effect of excess leucine. Nutr Rev 44:26–27
24. Bender DA (1989) Effects of a dietary excess of leucine and of the addition of leucine and 2-oxo-isocaproate on the metabolism of tryptophan and niacin in isolated rat liver cell. Br J Nutr 61:629–640
25. Cook NE, Carpenter KJ (1987) Leucine excess and niacin status in rats. J Nutr 117:519–526
26. Jacob RA, Swendseid ME, McKee RW, et al (1989) Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: urinary and blood levels of niacin metabolites. J Nutr 119:591–598
27. Fu CS, Swendseid ME, Jacob RA, McKee RW (1989) Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: levels of erythrocyte niacin coenzymes and plasma tryptophan. J Nutr 119:1949–1955
28. Lange RA, Jacobson MK (1977) Synthesis of pyridine nucleotides by the mitochondrial fractions of yeast. Biochem Biophys Res Commun 76:424–428
29. Bender DA, Olufunwa R (1988) Utilization of tryptophan, nicotinamide and nicotinic acid as precursors for nicotinamide nucleotide synthesis in isolated rat liver cells. Br J Nutr 59:279–287
30. Bernofsky C (1980) Physiologic aspects of pyridine nucleotide regulation in mammals. Mol Cell Biochem 33:135–143
31. Lautier D, Lagueux J, Thibodeau J, et al (1993) Molecular and biochemical features of poly(ADP-ribose) metabolism. Mol Cell Biochem 122:171–193
32. Kim H, Jacobson EL, Jacobson MK (1994) NAD glycohydrolases: a possible function in calcium homeostasis. Mol Cell Biochem 138:237–243
33. Stierum RH, Vanherwijnen MHM, Hageman GJ, Kleinjans JCS (1994) Increased poly (ADP-ribose) polymerase activity during repair of (+/–) -anti-benzo[a]pyrene diolepoxide-induced DNA damage in human peripheral blood lymphocytes in vitro. Carcinogenesis 15:745–751
34. Zhang JZ, Henning SM, Swendseid ME (1993) Poly(ADP-ribose) polymerase activity and DNA strand breaks are affected in tissues of niacin-deficient rats. J Nutr 123:1349–1355
35. Mertz W (1975) Effects and metabolism of glucose tolerance factor. Nutr Rev 33:129–135
36. Sauberlich HE, Dowdy RP, Skala JH (1974) Laboratory tests for the assessment of nutritional status. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 284–288
37. Shibata K, Matsuo H (1989) Effect of supplementing low protein diets with the limiting amino acids on the excretion of N'-methylnicotinamide and its pyridones in the rat. J Nutr 119:896–901
38. Dillon JC, Malfait P, Demaux G, Foldihope C (1992) Urinary metabolites of nicotinamide during pellagra. Ann Nutr Metab 36:181–185
39. Vivian VM, Chaloupka MM, Reynolds MS (1958) Some aspects of tryptophan metabolism in human subjects. 1. Nitrogen balances, blood pyridine nucleotides, and urinary excretion of N-methylnicotinamide and N-methyl-2-

pyridone-5-carboxamide on a low niacin diet. J Nutr 56: 587–598
40. Jacobson EL, Lange RA, Jacobson MK (1979) Pyridine nucleotide synthesis in 3T3 cells. J Cell Physiol 99:417–426
41. Malfait P, Moren A, Dillon JC, et al (1993) An outbreak of pellagra related to changes in dietary niacin among Mozambican refugees in Malawi. Int J Epidemiol 22:504–511
42. Carpenter KJ, Lewin WJ (1985) A reexamination of the composition of diets associated with pellagra. J Nutr 115:543–552
43. McCormick DB (1988) Niacin. In Shils ME, Young VR (eds), Modern nutrition in health and disease, 7th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, pp 370–375
44. Halversen K, Halversen S (1963) Hartnup disease. Pediatrics 31:29–38
45. Sauberlich HE (1987) Nutritional aspects of pyridine nucleotides. In Dolphun D, Poulson R, Aramovic O (eds), Pyridine nucleotide coenzymes, vol 2B. John Wiley & Sons, New York, pp 608–609
46. Weiner M, Van Eys J (1983) Nicotinic acid antagonists. In Weiner M (ed), Nicotinic acid: nutrient-cofactor-drug. Marcel Dekker, New York, pp 109–131
47. Altschul Z, Hoffer A, Stephen JD (1955) Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. Arch Biochem Biophys 54:558–559
48. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. (1986) Fifteen-year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol 8:1245–1255
49. Mandruppoulsen T, Reimers JI, Andersen HU (1993) Nicotinamide treatment in the prevention of insulin-dependent diabetes-mellitus. Diabetes Metab Rev 9:295–309
50. Kelleher DK, Vaupel PW (1994) Possible mechanisms involved in tumor radiosensitization following nicotinamide administration. Radiother Oncol 32:47–53
51. Stratford MRL, Rojas A, Hall DW, et al (1992) Pharmacokinetics of nicotinamide and its effect on blood pressure, pulse and body temperature in normal human volunteers. Radiother Oncol 25:37–42
52. Nomura K, Shui M, Sano K, et al (1983) Effect of nicotinamide administration to rats on the liver microsomal drug metabolizing enzymes. Int J Vitam Nutr Res 53:35–43
53. Kang-Lee YA, McKee RW, Wright SM, et al (1982) Metabolic effects of nicotinamide administration to rats. J Nutr 113:215–221
54. Friedrich W (1988) Vitamins. W de Gruyter, New York

第 20 章

维生素 B_{12}

Victor Herbert

Combe[1]于 18 世纪 20 年代首先描述一种由于“某些消化和同化器官失常”所引起的致死性贫血，继之由 Addison 在 19 世纪 50[2]年代更详细地描述。因为这种贫血常常是致死性的，所以在近 100 年中都将它称之为恶性贫血。Minot 和 Murphy[3]在 1926 年证明这种疾病能通过吃大量肝脏而被治愈，这一发现获得诺贝尔奖。Castle 和 Townsend[4]指出其致病机制是“在胃的消化过程中某些基本步骤不能进行”。Castle 的工作最早提出各种维生素 B_{12}缺乏(或任何维生素缺乏)是由六种基本方式中的一种所引起的概念：即三种不足(摄入、吸收或利用)，或三种增多(需要量、排泄或破坏)[5]。有讽刺意义的是 Castle 并没有能与 Minot 和 Murphy 分享诺贝尔奖，而后者却与 Wipple 分享了这个荣誉。Whipple 与 Robscheit-Robbins[6]证明牛肝使慢性失血狗的血红蛋白增加。在 1936 年，即在为用肝治疗恶性贫血而颁发诺贝尔奖的两年后，才了解到这些狗对肝脏的反应是因其中的铁含量而不是其维生素含量[7]。

对肝中活性物质的研究，因 1948 年美国 Merck 公司的一组科学家们分离出维生素 B_{12}而达高潮，他们的工作领先于英国的 Glaxo 组三周[8,9]。由于 Hodgkin 用 X-线晶体学阐明了维生素 B_{12}的化学结构而获得另一个诺贝尔奖(化学，1964)。

在过去的6年间，对维生素B_{12}的状况及其分阶段，以及遗传在决定个体对缺乏的遗传性素质中所起作用的了解有所增加，并且更多认识到在一个细胞系中有某些维生素缺乏而在另一个细胞系中不缺乏(如在维生素B_{12}缺乏早期的神经性损害所产生的认知功能障碍发生在血液学损害产生贫血之前)[10~15]。

维生素 B_{12}在以其辅酶的活性形式时是不稳定的[16]。于 1948 年成功地分离出维生素 B_{12}的美国和英国工作组都很幸运，因为在分离过程中他们均将浓缩物通过一根活性炭柱。在活性炭中的氰化物置换了连接于钴的不稳定的有代谢活性的加合物，产生了稳定的(但无维生素活性的)氰钴胺分子。由于其稳定性，氰钴胺一直是这种维生素的主要药物形式。

命名

图 1 简要说明维生素 B_{12}的命名[16~20]。四个还原的吡咯环连在一起变成为一个被称为咕啉(corrin)的大环，是维生素 B_{12}分子的核心。所有含这种环的化合物都被称为类咕啉(corrinoids)。咕啉与血红蛋白的血色素相似，但少一个 α-亚甲基桥，并且其中心为一个钴(Co)而不是铁。如图所示，钴胺素含有图中的整个结构，并且通俗的名称为“钴胺素”(或维生素 B_{12})，是用来描述不含氰基的维生素 B_{12}分子。钴胺素是以连接钴的阴离子的 R 基来命名其词头。这个通俗的名称比更麻烦的系统性名称用得更广泛。例如，维生素 B_{12}的系统名称是 α-5，6-二甲基苯丙咪唑-氰钴酰胺。氰钴胺(cyano-cobalamin)是维生素 B_{12}的通俗名称。“维生素 B_{12}”这一名词有两个含意。对化学家来说，它的意思仅是氰钴胺。在营养学和药理学文献中，它是人体中有活性的各种钴酰胺(cobamides)的统称。迄今，所有在人类代谢中有作用的钴酰胺都是钴胺素。现在已知对人有辅酶活性的这两种钴胺素是甲基钴胺素和 5′-脱氧腺苷钴胺素(也称为辅酶 B_{12})。

血清中大约 1/3 的“维生素 B_{12}”事实上并非钴胺素，而是其它的类咕啉，它们在代谢上对人是无活性的，但对细菌有维生素活性。于是，许多微生物学分析法发现维生素 B_{12}缺乏者的维生素 B_{12}水平正

常，因为这个分析法所测定的实际上是非钴胺素的类咕啉。为了避免这个问题，大多数实验室用竞争抑制放射分析法，这个方法只测定钴胺素，而不测定其它的类咕啉[10,21~26]。

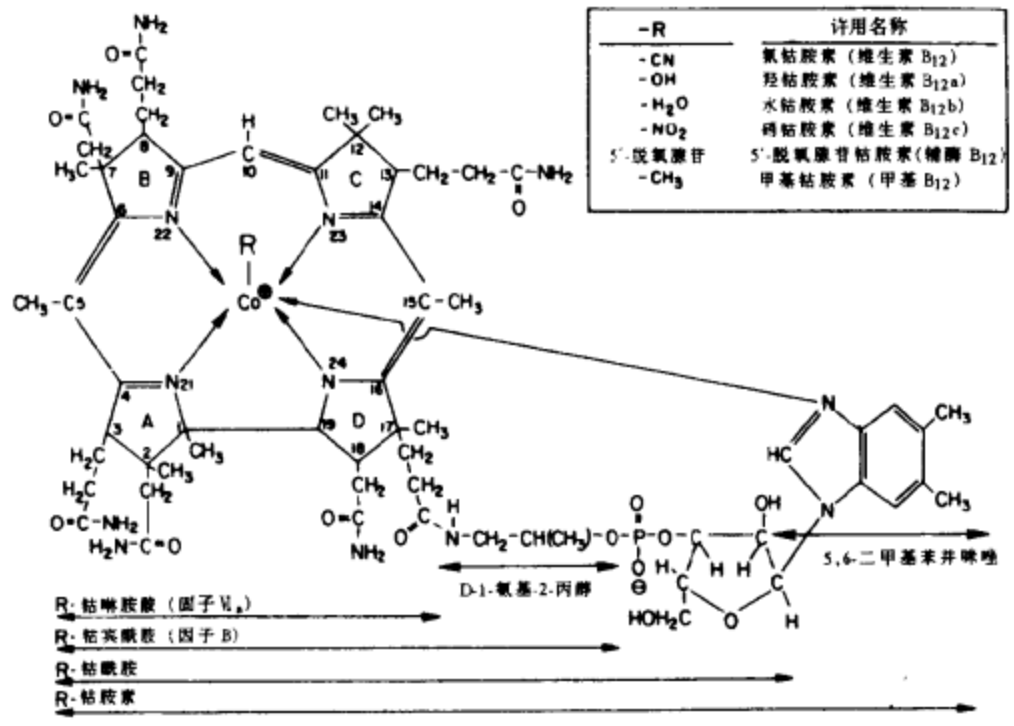


图 1 维生素 B_{12}的结构式。咕啉核的编号系统是为了与卟吩(porplin)核相应，其中省略了 20 这个数。咕啉核与页面平行。R 基在上；其它分子在下。

食物中的来源

自然界所发现的所有维生素 B_{12}都是由细菌制造的。除非受微生物污染，植物中是不存在这种维生素的[10,17]。某些豆类的根部结节中含有少量由那里的微生物所制造的维生素 B_{12}；发酵食物中只含有少量维生素 B_{12}[10,17]。水果、蔬菜、谷类和谷制品中，除了被用作肥料的粪便污染者外，均不含维生素 B_{12}。粪便含有大量由微生物在结肠合成的维生素 B_{12}。这种维生素不在结肠吸收。有些海藻含有由微生物合成的维生素 B_{12}，能帮助素食者不发生维生素 B_{12}缺乏[10,17]，但是螺旋藻属没有这种作用，因为它的“B_{12}”对人类是没有活性的(除了由粪便污染的真正维生素 B_{12})[17,27]。

严格素食者要经过许多年才会慢慢发生维生素 B_{12}缺乏，因为有有效的肠肝循环，每天不断重复吸收由胆汁排泄的维生素 B_{12}(图 2)[11,12,14]。一些第三世界素食儿童和成人的维生素 B_{12}缺乏发生延迟，也可能部分地与其清洁度有关；排便后洗手不彻底和经常吸吮手指，可以预防其发生维生素 B_{12}缺乏。正常人每天由粪便排泄约 3.7nmol 维生素 B_{12}，虽然相当大部分的粪便“B_{12}”可能是 B_{12}类似物，而不是对人有活性的维生素 B_{12}[27,28]。

维生素 B_{12}通常来自肉类和肉制品(包括贝壳、鱼、禽和蛋类)，少部分来自乳和乳制品。动物产品中的维生素 B_{12}来源主要是通过摄入动物性产品和含维生素 B_{12}的微生物，加上在动物小肠中普遍有生产维生素 B_{12}的微生物的活性相辅佐[11,12]。

维生素 B_{12}的丰富来源(>10μg/100g 湿重)包括内脏(如羊或牛的肝、肾、心)和双壳类软件动物(如蛤、牡蛎)，它们从海水中吸入大量合成维生素 B_{12}的微生物。脱脂干奶、某些海产食物(蟹、石鱼、鲑鱼和沙丁鱼)和蛋黄中含量也较多(3～10μg/100g 湿重)。在肌肉、某些海产食物(龙虾、贝、比目鱼、鳕鱼、旗鱼和金枪鱼)和发酵的奶酪(如卡孟培尔干酪和林堡式干酪等)含有较少量(1～3μg/100g 湿重)。东南亚的发酵奶油和鱼露也是很好的来源。液体奶制品、塞达干酪(cheddar cheese)、和村舍干酪(cottage cheese)含维生素 B_{12}<1μg/100g 湿重。

经巴氏消毒 2～3 秒的牛乳丢失 7%的可利用维生素 B_{12}；煮沸 2～5 分钟破坏 30%；在瓶中经 119～120℃灭菌 13 分钟使之丢失 77%；而在超高温(143℃)快速灭菌(3～4 秒)可破坏约 10%[29]。以加工过度的牛奶作为维生素 B_{12}的唯一来源可能是不够的[30]。

大剂量维生素 C 对维生素 B_{12}的影响

大剂量维生素 C(500mg)可能对食物中维生素 B_{12}的利用有不利影响，而且摄取更大剂量维生素 C (≥1 g)的人可能会发生维生素 B_{12}缺乏症[31~35]。摄取大剂量维生素 C 的人应经常查血以证明是否有维生素 B_{12}缺乏，或者可能需要停止摄取大剂量维生素 C，因在摄取大剂量维生素 C 时，即使外加维生素 B_{12}，有时也不能有效的预防维生素 B_{12}缺乏[32]。Herbert[21,35]等发现多种维生素制剂中 10%～30%的维生素 B_{12}转化成对人无价值的类似物，有些是通过制剂中的维生素 C、铁和其它抗氧化营养素的氧化还原作用而产生的抗 B_{12}作用。维生素 C 使铁产生大量自由基[36]。Kondo 等[37]发现在多种维生素制剂中有两种类似物能阻断哺乳动物细胞的维生素 B_{12}代谢，并提出加入动物饲料中的铜、硫胺素和维生素 C 使饲料中大部分的钴胺素转化成其类似物，其中有些有抗 B_{12}作用，因而使维生素 B_{12}缺乏加重。在有铁存在时，药理学剂量的维生素 C 是已知的最强的氧化剂之一，由于铁被催化而产生大量自由基，它不仅能损坏维生素 B_{12}，而且可以破坏内因子(IF)[36~38]。

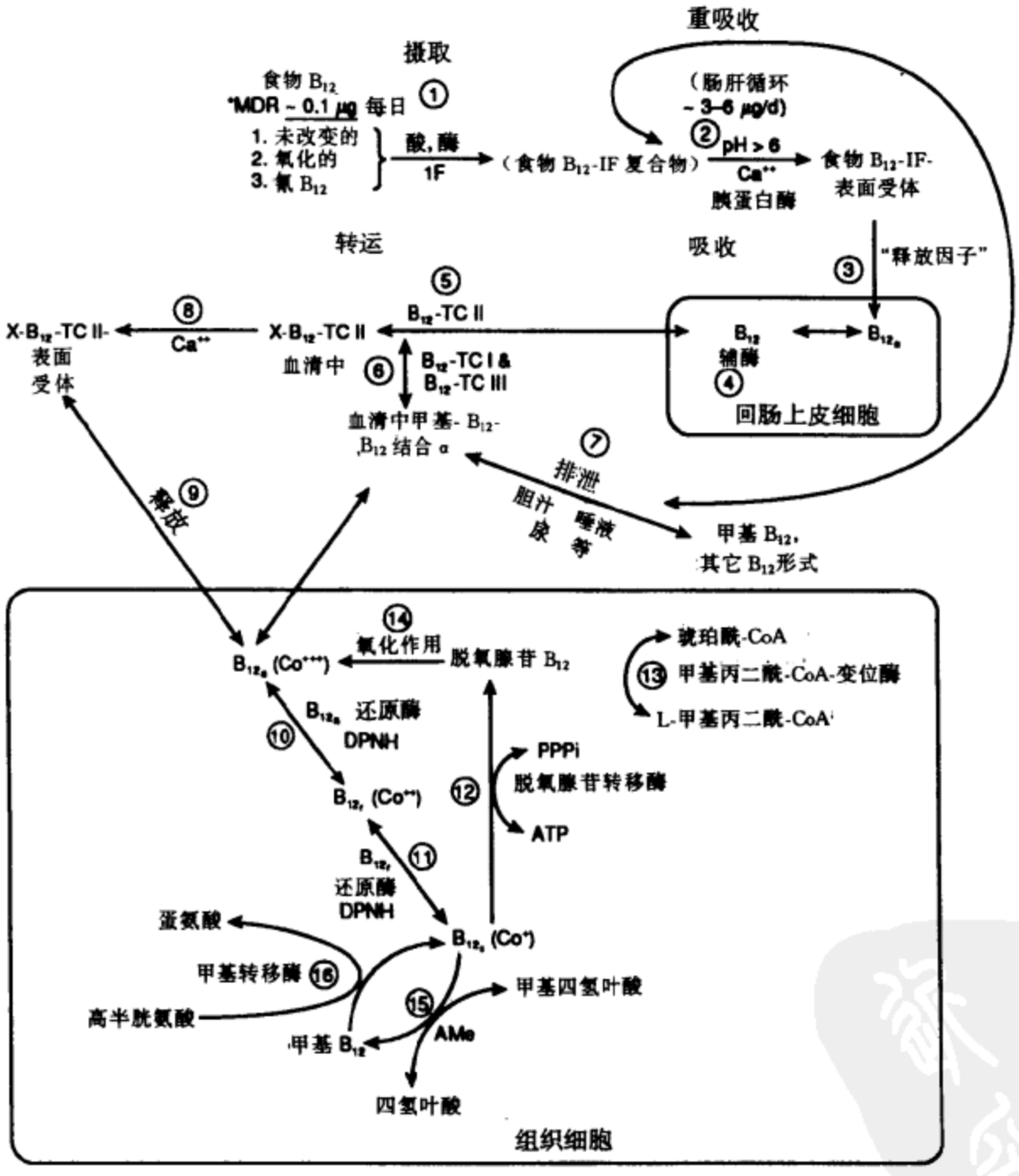


图 2　人体维生素 B_{12}代谢流程图。MDR 为维持成人正常功能的每日最少外源性需要量。

营养需要量

维持正常功能的每日可吸收的维生素 B_{12}的最低需要量仅为 0.1μg[39]，因此推荐的膳食供给量(RDA)为 2 μg 是富富有余的，亦即有足够多的量可作为贮存之用[40,41]。维生素 B_{12}的需要量是根据三种不同类型的试验而估计的[10,39,42~44]。有一类试验指出，在无并发症的维生素 B_{12}缺乏者，每天注射能产生和维持血液学反应的维生素 B_{12}最低量约为 0.1 μg，而注射 0.5～1μg 时能产生最大的血液学反应。另一类试验把缺乏者和健康者血清与肝的维生素 B_{12}浓度进行相关分析；中等缺乏者平均肝维生素 B_{12}浓度为 0.12nmol/g 肝湿重，其相应的血清维生素 B_{12}浓度为 59～96pmol/L，以及平均身体总维生素 B_{12}约为 185nmol。只有轻度缺乏而未发生细胞形态损害者的平均肝维生素 B_{12}浓度约为 0.21nmol/g 湿重，相应的血清水平为 96～148 pmol/L，以及平均身体总维生素 B_{12}约为 390 nmol。第三类的研究是以体贮存量与放射性维生素 B_{12}的更新率相连系，这类研究指出，不论体内维生素 B_{12}的贮存正常或降低，放射活性的更新率每天为 0.1%～2%。

在这些发现的基础上，联合国粮农组织和世界卫生组织(FAO/WHO)的联合专家组[42]推荐正常成人每天摄入 1μg 维生素 B_{12}，大大高于正常的生理需要量。美国国家研究委员会的食物营养委员会[40]采用了 Herbert[39]推荐的膳食摄入量(RDI)，建议成人的 RDA 为 2μg，甚至更高于正常的需要量。在普通的非素食膳食中，维生素 B_{12}含量(3～9μg/d)十分丰富，以致在一生中体内的贮存量进行性上升，直到开始发生遗传性素质的胃萎缩为止[12,14,45]。

在怀孕的后半期，胎儿每天由母体贮存中移走约 0.2μg 维生素 B_{12}。为了补偿这种损失，FAO/WHO 专家组[42](Herbert 是成员之一)推荐在孕期维生素 B_{12}的每日摄入量增加到 1.4μg。RDA 委员会[40]再次按照 Herbert 的意见，建议在孕期格外增加到高于需要量，为 2.2μg/d。

乳母每天由母乳中丢失的维生素 B_{12}约为 0.3 μg[42]。为了补偿这种丢失，FAO/WHO 专家组[42]推荐在哺乳期每天摄入 1.3μg，而按 Herbert[39]的意见，推荐用 2.6μg 作为 RDA[40]。

由于婴儿的营养性维生素 B_{12}缺乏可以用 0.1μg/d 维生素 B_{12}来纠正，FAO/WHO 专家组[42]推荐人工喂养的婴儿每天摄入 0.1μg。Herbert[39]建议从出生～2.9 月龄婴儿为 0.3μg，3～5.9 月龄婴儿为 0.4 μg，6～11.9 月龄婴儿为 0.5μg。RDA[40]基本采用 Herbert[39]的意见，建议 0～5.9 月龄用 0.3μg 和 6～12 月龄用 0.5μg。血清维生素 B_{12}的浓度高于正常值低限(148pmol/L)的母亲，尽管其母乳中的维生素 B_{12}处于缺乏的边缘，但含量通常是足够的。

有些人认为老年人维生素 B_{12}的 RDA 应该为 3μg，以补充由于萎缩性胃炎所引起的吸收不良。有这种病理情况但还没有完全胃萎缩的老年病人，即使不能从含 2μg 的食物中获得足够的量，也可能从含 3μg 维生素 B_{12}的食物中摄取足够量的维生素 B_{12}[39,40,43,46]。这一论点显然并不具有实际意义，因为普通美国人每日食物中维生素 B_{12}的摄入量为 3～7μg[17]。萎缩的胃不能从食物中摄取维生素 B_{12}。这种论点暴露其不懂 RDA 是为健康人而不是为胃(或其它)有病理改变的人制定的。RDA 的定义是："推荐的膳食供给量是在科学知识的基础上制定的必需营养素的摄入水平，经食物营养委员会鉴定，这些水平足够满足所有健康人的已知营养素的需要"[40]。

Fenton 和 Rosenblatt 观察到极少数有遗传性缺陷的婴儿缺乏从氰钴胺除去氰的酶，因而不能使它具有维生素活性[2]。供给这种婴儿氰钴胺是有害的，因它附着在钴胺脱辅基酶蛋白上而产生一种代谢上致死性的全酶。人类循环中一般没有氰钴胺，除非是吸烟者(由烟草烟雾得到的氰化物)、吃含氰化物的食物(如苦木薯或苦杏仁)、或注射氰钴胺(包括通过鼻粘膜吸收)者。

遗传因素影响维生素 B_{12}的消化、吸收和利用能力[10,14]。基因决定胃在什么年龄停止产胃酸，也决定在老年期的什么时候内因子(IF)的生产会停止。于是，基因决定维生素 B_{12}缺乏症何时发生。由于由各种遗传因素决定酶的缺陷，和由于同型半胱氨酸(homocy stein)与维生素 B_{12}、叶酸和维生素 B_6状况的关系，遗传在同型半胱氨酸水平的升高中也起一定作用[10,48]。

血液学和内分泌学的连系部分地与遗传的自身免疫性素质(最常见于多发性内分泌腺病综合征)有关，这种病人的循环中有对激素和 IF 的抗体[2,49]。正如循环中存在抗肾上腺和抗甲状腺的抗体可以预测患肾上腺和甲状腺病一样，循环中 IF 的抗体可预测恶性贫血的发生[2,49]。

维生素 B_{12}营养状况的评价

由于进行性胃萎缩的发展取决于遗传因素和年龄，大多数人在 50～90 岁之间由食物中吸收维生素 B_{12}的能力下降。因此，在 50 岁以后，每 5 年应该测定血清中的全反钴胺Ⅱ（holotrans cobalamin Ⅱ，holoTC Ⅱ）[12,15,50~61]。血清 holoTC Ⅱ是把维生素 B_{12}释放到所有合成 DNA 的细胞的循环蛋白质(图 2)。如果这种蛋白质的浓度很低，应该终生每天服 25μg 至 1mg 维生素 B_{12}片(使之通过扩散吸收 1%)，或每月注射维生素 B_{12}250μg 至 1mg[12]。

维生素 B_{12}负平衡表示每天的吸收量低于丢失量(图 3)。负平衡使机体迅速产生耗竭，如果不治疗就会发展成缺乏。血清 holoTC Ⅱ低是维生素 B_{12}负平衡的最早指标，可以替代 Schilling 试验，并可用于测量进入 DNA 合成细胞中的维生素 B_{12}不足[60]。B_{12}的吸收减少使 B_{12}装载到 holoTC Ⅱ的量减少，因而进入生血细胞、大脑胶质细胞的和其它细胞的 B_{12}的量减少，而这些组织的细胞只依赖于其表面的 holoTC Ⅱ受体来获取所需的 B_{12}[12,61,62]。健康的胶质细胞对预防大脑免受损非常重要[61]。因血和胶质细胞 B_{12}的贮存量很小，因而在肝细胞仍然正常时已变为缺乏[10,12]。

在血清总维生素 B_{12}变低或发生缺乏之前，血清 holoTC Ⅱ即已降低(图 3)，因而如果发现低 holoTC Ⅱ后，每月注射一次维生素 B_{12}能预防早期的负平衡进展到临床危害，就可节约成亿的保健经费[10,55]。Schilling 试验是通过让病人进食含放射活性的维生素 B_{12}来测定维生素 B_{12}的吸收作用(不是贮存)，以确定病人是否有维生素 B_{12}吸收不良[34,54,64~67]。它不是测定贮存量，而是测定在做这个试验时维生素 B_{12}的吸收率。如果把 Schilling 试验误认为是测定维生素 B_{12}缺乏的一种试验，就会得出错误的结论。

当用结晶的维生素 B_{12}时，Schilling 试验可测定维生素 B_{12}在胃、胰和回肠的吸收机能是否正常。如果 Schilling 试验表明吸收作用低于正常，加入所缺的因子(如 IF 或胰提取物)后可重复试验，以探讨吸收不良的原因[34,54]。如果胃酸或酶的分泌有缺陷，仅仅是与食物结合的维生素 B_{12}吸收不良，则可以用一种与动物蛋白质(如蛋、肉或血清)结合的维生素 B_{12}(而不是结晶的维生素 B_{12})作 Schilling 试验[34,54,67]。

血清总维生素 B_{12}水平是一种缺乏较晚期的指标，因为在正常情况下约 80%的总血清维生素 B_{12}与血清全结合咕啉(晚期指标)相结合，仅 20%与血清 holoTC Ⅱ(早期指标)相结合[12,61]。当细胞的贮存慢慢减少时，全结合咕啉(在循环中血清维生素 B_{12}的贮存蛋白质为结合咕啉)慢慢减少。全结合咕啉与体内(特别是肝脏)的维生素 B_{12}贮存平衡，它在维生素 B_{12}负平衡进展时慢慢下降；全结合咕啉的半减期为 240 小时(V. Herbert，未发表资料，1995)[12,60,61]。结合咕啉的唯一受体位于维生素 B_{12}贮存细胞(肝细胞和网状内皮细胞)，而每个 DNA 合成细胞(包括肝和网状内皮细胞)都有 TC Ⅱ的细胞表面受体，TC Ⅱ是普遍存在的维生素 B_{12}释放蛋白质[10,12,60]。HoloTC Ⅱ是在回肠细胞内由细胞内合成的 TC Ⅱ吸取维生素 B_{12}而生成，它分泌到血清后的半减期仅为 6 分钟，因而在维生素 B_{12}吸收停止后 1 周内下降到正常水平以下，然而总的血清 B_{12}(主要是全结合咕啉)在以后的 2～4 月内仍然停留在“正常”水平[12,51,58,59,61,66]。

通过测定 holo TC Ⅱ，Marcus 等[68]发现老年人中常见维生素 B_{12}缺乏。以后，Pennypacker 等[69]仅调查真正的缺乏者(血清甲基丙二酸和同型半胱氨酸升高)，发现在退役军人管理局的 152 名 65～99 岁的病人中仅 14.5%的人有这种缺乏。根据 Marcus[68]早年的工作，如果 Pennypacker 等[69]用更现代化的方法为这 152 份血清分析 holoTC Ⅱ，则 Pennypacker 等的病人中至少还有另外 14.5%的人可能处在维生素 B_{12}负平衡的第二阶段(亦即耗竭)(图 3)。

我们为 Bronx 退役军人局医疗中心的 150 名门诊病人(65～85 岁)用 holoTC Ⅱ来筛选，发现维生素 B_{12}负平衡(Ⅰ～Ⅳ阶段)者占 35%。如以血清维生素 B_{12}浓度＜221 pmol/L(＜300 pg/ml)来确定维生素 B_{12}负平衡，则在纽约州北部 100 名门诊老年病人中，37 名为负平衡[70]。

Guzik 等[71]发现若以 holoTC Ⅱ＜40 pg/ml 来判定维生素 B_{12}负平衡，则在营养良好的(15%)和营养不好的(36%)养老院住院者中维生素 B_{12}的负平衡都很常见。可是，如果仅检查血清维生素 B_{12}，则往往由于全结合咕啉的升高(可能继发于肝病)使总维生素 B_{12}升高而掩盖了其负平衡。

检查血循环中 IF 抗体是一种筛选由于胃损害所产生的维生素 B_{12}吸收不良的辅助试验[49]。我们最近发现在伴有维生素 B_{12}吸收不良的艾滋病病人中

(其诊断指标是血清总钴胺素水平正常，而血清holoTC Ⅱ低)有这种抗体[72]。在老人和有慢性铁缺乏病人(慢性铁缺乏可损伤胃粘膜)中测定 IF 可作为测定 holoTC Ⅱ的辅助办法[12,49]。可是，慢性维生素 B_{12}缺乏可损害免疫功能[73]，因而当维生素 B_{12}缺乏进展到比较严重时，循环中的抗体可能消失[49]。

由于铁缺乏可损害食道和胃粘膜，并促进食管癌的发生[72]，因而维生素 B_{12}缺乏也可能产生同样的损害[74,75]。在素食的中国人中，素食不能防止与维生素 B_{12}缺乏、叶酸缺乏、维生素 E 缺乏或维生素 A 和 β-胡萝卜素缺乏有关的食道癌[74-76]。

在意大利的 Padua 和在伦敦(1993 年 5 月 20～27 日)举行的一次关于阿狄森恶性贫血症的研讨会上，Schilling 提出一篇有关钴胺素吸收试验的优秀综述[2]。对钴胺素缺乏的原因和维生素 B_{12}营养状况的分期也进行了综述[2]。Goh 等[55]和 Amin 等[77]确认了我们的分期图轮廓(图 3)，即当维生素 B_{12}负平衡进展时，holo TC Ⅱ的降低先于同型半胱氨酸或甲基丙二酸的升高。在这同一研讨会中，Green、Metz、Allen 和 Lindenbaum 也报告了他们在维生素 B_{12}缺乏的神经损害方面最近所作的工作[2]。

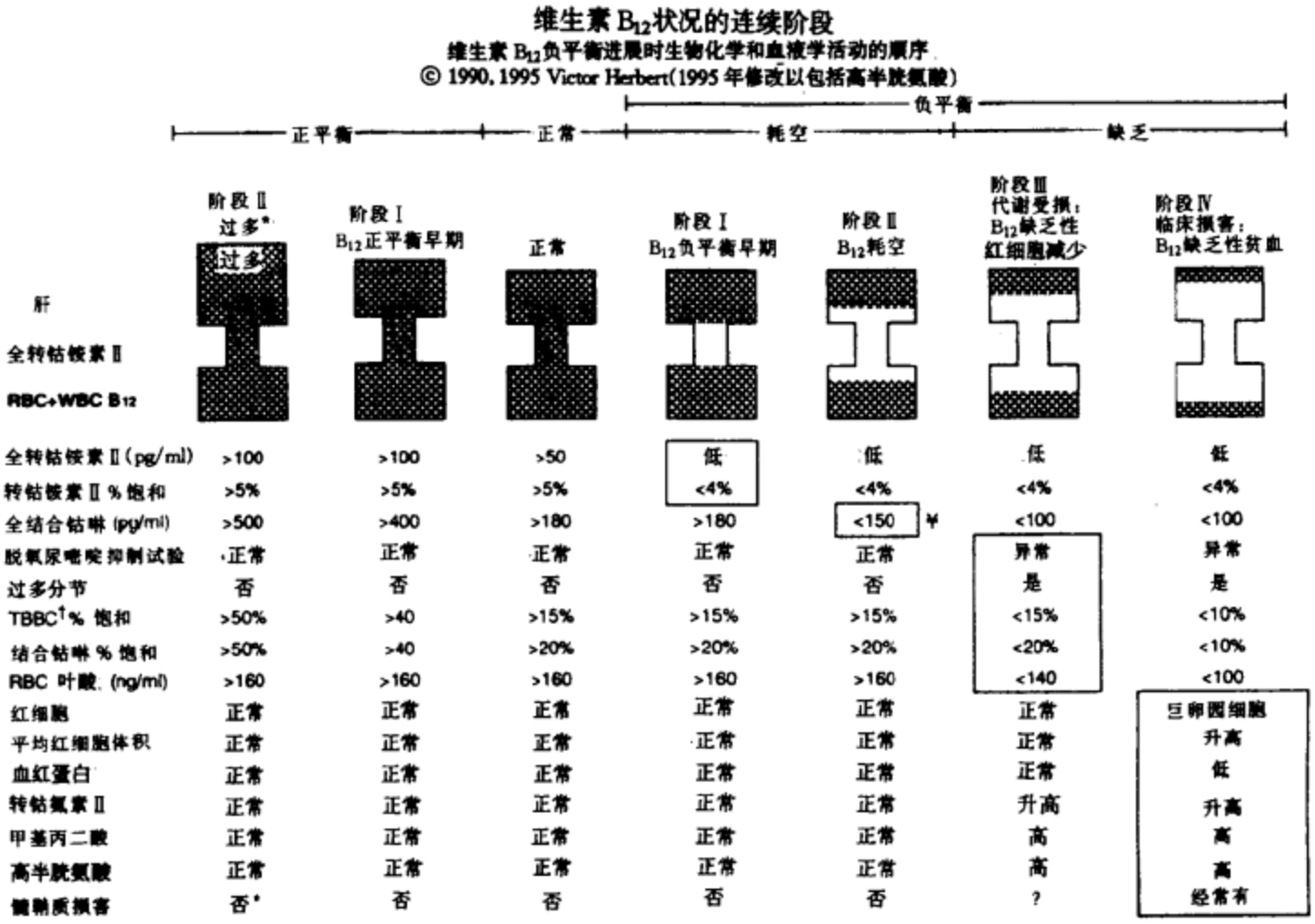


图 3 用合适的实验室测试方法对维生素 B_{12}营养状况阶段的划分。维生素 B_{12}营养由正常至耗空至缺乏，耗空是指贮存量低但生化功能正常，缺乏是指没有足够的营养素来维持正常的生化功能(根据 1995 年以前的资料)。

* 氰钴胺素过多(注射或鼻内滴入)产生 B_{12}传递蛋白(TC Ⅱ)上 B_{12}类似物暂时上升。这种上升的意义未明(Herbert 等，1987)。在一种罕见的先天性 B_{12}代谢缺陷中，氰钴胺素起一种抗 B_{12}作用。

～ 在血清和尿中

＋ TBBC＝总 B_{12}结合能力

¥ 低全结合咕啉(holohaptocorrin)与肝细胞 B_{12}耗空相关。可能在肝细胞 B_{12}耗空之前，生血细胞和胶质细胞耗空；这些细胞可能已在阶段Ⅲ或Ⅳ的 B_{12}负平衡，而肝细胞仍在阶段Ⅱ

Linnell 和 Bhatt[78]讨论一组多发性硬化症病人的钴胺素代谢异常[2]。我们的实验室与在纽约医院-康乃尔医学中心的神经病学专家一起，一直在研究这样的两个家族，每个家族中有两名多发性硬化病患者[2]。在这些病例中，迄今的证据表明，有一种可产生这两种病的共同遗传因素，即维生素 B_{12}缺乏导致一种自身免疫性的多发性硬化症的发生，以及维生素 B_{12}治疗抑制了进一步表达[2]。

根据 Bottazzo 发现芬兰或撒丁岛裔的人有易患恶性贫血的素质[2]。Sullivan 和 Herbert[44]指出居住在美国波斯顿的小意大利区的人，其恶性贫血的患病率与波斯顿的爱尔兰裔的人一样高。如果要找这种病人就能找到。据说中国的恶性贫血很少，但我们的同事 Ran 发现这种病例并不少见[79]。Metz、Hift 和 Johnson 以及 Carmel 指出，育龄期的黑人妇女比按年龄配对的白人妇女有恶性贫血遗传素质者多[2]。

如上所述，可能通过六种途径患维生素 B_{12} 缺乏。酗酒者钴胺素缺乏是由四种原因联合作用的结果：摄入和吸收不够，加上利用和排泄增加[80]。产生维生素 B_{12} 缺乏的六种途径的疾病有另文报道[10,81]。

除了用维生素 B_{12} 拮抗剂或用氧化亚氮麻醉快速产生维生素 B_{12} 缺乏外，维生素 B_{12}（或任何营养素）从正常到缺乏的负平衡的顺序（图 3）都要经过两个耗空阶段，然后是两个缺乏阶段[5,10,56,81,82]：第 I 阶段为血清维生素 B_{12} 降低（血清耗空）；第 II 阶段为细胞维生素 B_{12} 贮存低（细胞耗空）；第 III 阶段为生物化学缺乏（生化功能受损）；以及第 IV 阶段为临床表现缺乏（临床功能异常）。第 I 阶段的负平衡不一定进展为第 II 阶段，可能稳定在第 I 阶段，然后回复到正常；例如，维生素 B_{12} 吸收的减少是暂时性的，而不是永久性的（图 3）。此外，在另一个细胞系发生维生素 B_{12} 缺乏之前，其缺乏可能只存在这个细胞系，因为维生素 B_{12} 的贮存量较少，利用较快，或再供应较慢[15]，这种缺乏可能是较早和轻度的。

维生素 B_{12} 可能调节与钴胺素吸收、转运和释放 IF、结合咕啉、钴胺素传递蛋白及其细胞表面受体蛋白有关蛋白质的合成[83]，如同美国国家卫生研究院的 Klausner 所指出的铁可调节与其合成有关蛋白质的合成[84]。在 Padua 和伦敦召开的国际研讨会论文集的《托玛斯阿狄森病的进展》一文中，Jacobsen 讨论了这些细胞表面受体的上调和下调（图 3）[2]。

网织细胞的大部分维生素 B_{12} 是通过网织细胞表面钴胺素-TC I 受体获得的，而成熟的红细胞中没有这种受体[83,85]。总的红细胞维生素 B_{12} 主要存在于最年轻的红细胞中。如同测定血清中的 holoTC II 一样，测定红细胞中的维生素 B_{12} 可能比总血清维生素 B_{12} 对判定维生素 B_{12} 的早期缺乏（图 3）更有用[58,86]。当认为吸收异常是由于胃的 IF 分泌减少时，可以直接测定 IF 以证明之[87]。

一般而言，血清维生素 B_{12} 浓度在 1.11 pmol/L 以下可诊断为维生素 B_{12} 负平衡的第 II ～ III 阶段（图 3）[5]。酒精中毒病人的维生素 B_{12} 缺乏，常常因全结合咕啉的浓度正常至升高（但 holoTC II 不正常）而被掩盖，这是由于从受损的肝中释放异常的结合咕啉过多所致[80]。妊娠期经常缺乏叶酸[88]，其血清维生素 B_{12} 浓度逐渐下降[17,89]，当病人用叶酸治疗时，维生素 B_{12} 浓度升高到正常。

在维生素 B_{12} 负平衡的第 III 阶段，甲基丙二酸和同型半胱氨酸在血清中累积，并且尿中排出量增多（图 3 和 4），因为它们的正常代谢需要维生素 B_{12}（图 2 和图 4）。多数维生素 B_{12} 缺乏的病人（即处于负平衡第 III 阶段的病人）有甲基丙二酸血症，但也有的病人即使在口服负荷剂量的缬氨酸或异亮氨酸后，也没有这些现象[62,90～93]。许多老年人患有同型半胱氨酸血症[10,12,62,69,78,90～94]。

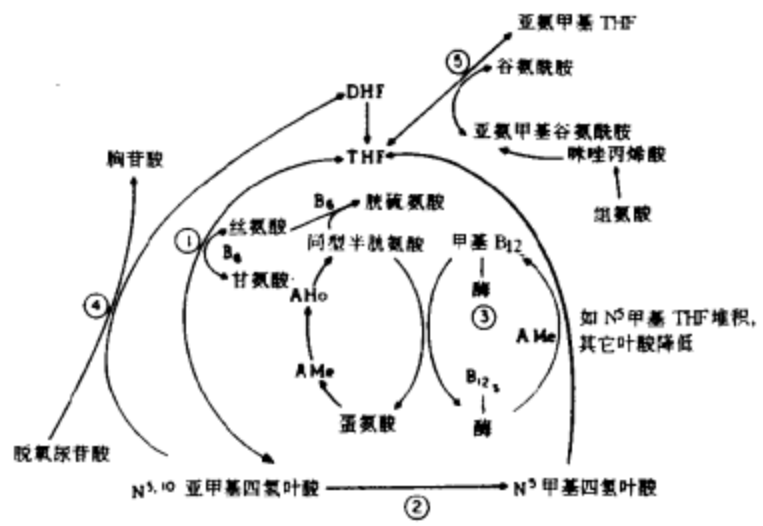


图 4　男子中维生素 B_{12} 和叶酸（及维生素 B_6）之间的相互关系。数字代表各种酶：1. 丝氨酸羟甲基转移酶；2. 亚甲基四氢叶酸（THF）还原酶；3. 同型半胱氨酸甲基转移酶；4. 胸腺嘧啶脱氧核苷合成酶；5. 亚氨甲基转移酶。AMe，S-腺苷蛋氨酸；DHF，二氢叶酸；B_{12}，还原的维生素 B_{12}。

诊断性的脱氧尿嘧啶抑制试验（DxdUST）是一种有用的评价维生素 B_{12}（和叶酸）营养状况的方法[95～102]。这种方法是将受试者的骨髓细胞、周围血淋巴细胞或全血样品在试验管中先与非放射活性的脱氧尿嘧啶进行预培养，然后与有放射活性的 DNA 前体一起培养[96～100,103]。将无维生素 B_{12}（或叶酸）试管中掺入细胞 DNA 中放射活性的量与有维生素 B_{12} 者的掺入量相比，不仅可以测定有无维生素 B_{12}（或叶酸）缺乏，还可测定补充维生素 B_{12}（或叶酸）是否可以纠正这种缺乏。淋巴细胞（和全血）试验可以检查以往的维生素 B_{12}（或叶酸）缺乏，甚至在开始治疗

以后也可以测定，因为处于休息状态的淋巴细胞不受B族维生素干扰，因而可以反映这些淋巴细胞生成时(平均在1～2月以前)病人的营养状况[100]。如果有维生素B_{12}缺乏的病人患病毒性疾病，刺激许多新生的淋巴细胞合成DNA，这些淋巴细胞将摄取注射的维生素B_{12}治疗剂，其后的诊断试验的结果则为正常。即使血清和红细胞维生素的浓度正常，DxdUST也可识别淋巴细胞是否有维生素缺乏[101]；例如，当钴胺素的代谢因氧化亚氮麻醉而受损时[104,105]。

在《脱玛斯阿狄森病的进展》一书中，Carmel和Wickramasinghe论述DxdUST对他们的研究多么有价值；Carmel确认了我们对维生素B_{12}缺乏划分的阶段(图3)，在维生素B_{12}缺乏的早期，甲基丙二酸或同型半胱氨酸升高以前，DxdUST的结果即有异常[2,92,106]。在讨论到维生素B_{12}负平衡时，Carmel用“轻微的”作为“早期”和“轻度”的同义词[107～109]。Carmel[107]也未能诊断出半数有早期负平衡的病例，因为他没有用现代化的方法测定血清holoTC Ⅱ[51,61,108]。

Metz综述了我们实验室建立DxdUST所作的努力，并且确认了甲基叶酸捕捉假说，指出在诊断试验中用甲基叶酸不能起叶酸的功能，即在维生素B_{12}缺乏时，它成为一种“代谢上死亡”的状态[2,96]。DxdUST试验有时被误认为Killman实验。Killman曾指出，在体外试验中，脱氧尿嘧啶对正常和骨髓巨成红细胞中胸腺嘧啶掺入DNA的抑制作用有所不同；可是，Killman从未确定这种异常是否可在体内改正。我们通过在另一些试管的骨髓中加入维生素B_{12}或叶酸(或两者)，将这种生物化学的发现改变为诊断试验，看这些试管中哪种能得到纠正，就可在病人中得到纠正[96]。

肝细胞中的维生素B_{12}主要不以结合咕啉的形式存在，而是维生素B_{12}脱辅基酶蛋白的量过多(超过需要)[2]。正常的肝细胞制作维生素B_{12}脱辅基酶蛋白的量是所需量的10倍[10]。肝贮存的耗竭可以通过对血清全结合咕啉(B_{12}结合咕啉)的减少来测量。肝的枯否细胞和网状内皮细胞全结合咕啉的表面受体(在肾、心或脾细胞中相比较缺少)于1959年首先有报道[110]。血清全结合咕啉与肝维生素B_{12}贮存相平衡[12,80,83,111]。在肝脏疾病和髓细胞增生性疾患时，血清维生素B_{12}水平不仅可能正常，而有可能升高，这是因异常的B_{12}结合物(前者由肝、后者由颗粒细胞和单核细胞)释放到血清中之故[5,80,111]。这些异常的结合物不能将B_{12}释放到血、大脑胶质和其它在TC Ⅱ上只有B_{12}受体的DNA合成细胞[12,62]。

第三阶段早期的负平衡表现为DNA合成速度减慢，在生物化学上可用DxdUST得到证明，并在形态学上由周围血细胞涂片可看到颗粒性白细胞核叶平均数增多[5,95-102]。这些发现比血清和尿中高半胱氨酸和甲基丙二酸的升高出现得较早(图3)[10,12,50,51,53,55,62,92]。

用治疗试验可以证明在一种细胞系中出现的某些营养素缺乏，在其它细胞系中不一定缺乏。注射1mg B_{12}后的1～2周内，生血系统的颗粒细胞分节程度显著减小，而且食欲不振、不舒服、识别功能不全和神经心理系统的偏执狂都有改善。这些表现可发生在血清总B_{12}浓度正常而血清holoTC Ⅱ低，周围血DxdUST异常、但在试管中可以用B_{12}纠正的病人[10,42,50,53]。

维生素B_{12}的肠肝循环在钴胺素的经济利用和体内稳态方面是很重要的[12,112,113]。非素食者通常每天摄入维生素B_{12}大约为3～7μg，由肝通过胆汁每天排出5～10μg维生素B_{12}至小肠。如果没有胃、胰或小肠功能不全干扰其重吸收作用，则每天可由胆汁回收约3～5μg维生素B_{12}。因此，有效的肠肝循环可避免成年素食者(摄入很少维生素B_{12})发生维生素B_{12}缺乏病达20～30年[112]。即使体内贮存减少，而且，当体内贮存使每天胆汁中维生素B_{12}的排出下降低到1μg时，B_{12}自胆汁中的回收率几乎可达到100%，结果整个1μg都被重吸收[12]。

另一方面，吃大量抗菌素的母亲几乎没有维生素B_{12}的肠肝循环，他们的婴儿从母亲处几乎得不到维生素B_{12}贮存，因而没有维生素B_{12}进入胆汁，很快发生维生素B_{12}缺乏[10,12,17](见Ueland[2])。与吸收机制正常的素食者不一样，一个由于胃、胰腺或肠的分泌缺陷而导致肠吸收不良的人，由于这些吸收的缺陷不仅防碍食物中维生素B_{12}的重吸收，而且也防碍由胆汁排出到小肠的维生素B_{12}的吸收，因而在1～3年内可发生维生素B_{12}缺乏[10,12,54,56,113,114]。

Sourial报道血清维生素B_{12}较低的素食者没有生化或临床异常，因为他们的holo TC Ⅱ是正常的[2]。我们实验室发现这些人有边缘性holoTC Ⅱ低(范围在40～60pg/ml之间)，而不是水平低于40pg/

ml[2,12]。这些人都是在十多岁或在年轻成年期时变为素食者的，他们的肝维生素 B_{12}贮存已较多，维生素 B_{12}的肠肝循环可以使他们在许多年内免于发生维生素 B_{12}缺乏。

虽然血循环中的 IF 抗体可用于诊断初发的、潜在的和完全显露的自身免疫性恶性贫血，但不总是意味存在恶性贫血[49]。为了预测将来是否会发生任何由于膳食或吸收不良引起的维生素 B_{12}缺乏(自身免疫性的或非自身免疫性的)，测定血清 holoTC Ⅱ几乎是不会错的[51,58,59~62,72,81]。

我们以前的研究表明，当把放射性维生素 B_{12}加入缺乏维生素 B_{12}的网织细胞时，这些细胞摄取的维生素 B_{12}比正常网织细胞要少，提示 TC Ⅱ受体被高的脱 TC Ⅱ蛋白(apo TC Ⅱ)水平所下调[83,85]。当没有足够的维生素 B_{12}以制造 holo TC Ⅱ时，发生 apo TC Ⅱ水平升高。

由维生素 B_{12}缺乏所产生的临床疾病，通常最突出的表现为如 Lindenbaum 和 Allen 所论及的血液或神经性的损害[2]。可能仅有轻度的血液学损害，主要表现为颗粒细胞过度分节(我们最先提出的)，通常伴有 DxdUST 异常[5,107 109]。我们怀疑这种神经性损害可能与大脑中同型半胱氨酸或钴胺素类似物的增多有关，虽然在脑脊液或血循环中 HCY 没有明显升高[2,12,115,116]。

在美国的北部，维生素 B_{12}缺乏引起的主要为髓磷脂合成损害和轻微的血液生成损害，反映其叶酸营养状况较好[92,116]。经济水平较高的人能在寒冷月份(9 月～4 月)买新鲜的、未经烹调的高叶酸的水果和果汁。

代谢

人体维生素 B_{12}代谢的流程图见图 2，维生素 B_{12}与叶酸的相互关系列于图 4[5,10,117,118]。如图 2 所示，一种含维生素 B_{12}的酶从甲基叶酸中除去甲基，从而产生四氢叶酸(THF)，由此再生成胸苷酸合成所需的 5,10-次甲基四氢叶酸。由于人类血清和肝中主要为甲基叶酸，而且只有通过依赖于维生素 B_{12}的步骤才能使甲基叶酸回到体内的叶酸代谢池；因此，维生素 B_{12}缺乏时，甲基叶酸不能变成叶酸而在代谢上无用[118]。这种叶酸捕捉假说可解释维生素 B_{12}缺乏与叶酸缺乏时血液学损害的相同事实。在这两种情况下，DNA 合成的缺陷是由于在最后共同途径中产生相同的缺陷，也就是说，没有足够的 5,10-次甲基四氢叶酸参加适当的 DNA 合成[117~121]。

叶酸捕捉假说的两种重要事实是，细胞摄取叶酸需要维生素 B_{12}，以及维生素 B_{12}在叶酸多谷酰胺合成中的作用不是由单谷酰胺(THF)成为多谷酰胺，而是由甲基 THF 成为 THF，THF 是叶酸多谷酰胺最好的前体[117~120]。由甲基 THF 到 THF 的阻断使甲基 THF 由维生素 B_{12}缺乏的红细胞中漏出。叶酸捕捉还可能通过调节甲酸供应来控制叶酸代谢[10,102,121,122]。Metz 等[96]首先报道甲酰叶酸可以有效地纠正一种在维生素 B_{12}缺乏时脱氧尿嘧啶抑制试验的异常诊断结果。有些研究者声称他们不能证明有甲基叶酸捕捉，但在同一研究中，由于“暴露于氧化亚氮后的最初 24 小时，将甲基转移到同型半胱氨酸停止”，而使肝的甲基 THF 多谷酰胺持续升高，以及“在暴露于氧化亚氮期间血浆甲基叶酸升高”，可以表明存在这种捕捉[17]。

如图 2 所示，从食物中正常地吸收维生素 B_{12}需要有一个正常的胃：胃酸和各种酶通过蛋白质水解作用将维生素 B_{12}从其肽链释放；然后维生素 B_{12}与吞入的唾液蛋白质相连接，并且胃的壁细胞分泌 IF(这是一种对维生素 B_{12}在回肠吸收必需的糖蛋白)[123]。正常的吸收作用也需要正常的胰：胰蛋白酶和碳酸氢盐(使 pH 升高至 8 以上)以消化唾液蛋白质，释放维生素 B_{12}，使之与 IF 结合。正常的吸收作用也需要正常的回肠，在有游离的离子钙存在时，其细胞表面受体摄取带有 IF 的维生素 B_{12}络合物[64,113]。胰腺病患者因对游离钙的利用减少而不能吸收维生素 B_{12}。通过给钙、碳酸氢盐或胰提取物以增加游离钙的利用，可改善维生素 B_{12}的吸收作用[64,113]。在我们的研究中，对游离钙在维生素 B_{12}吸收中的重要性有深刻的印象，表明口服抗糖尿病药物二甲双胍(metformin)，由于可束缚游离钙而产生维生素 B_{12}吸收不良。这种情况可以用牛奶或碳酸钙片纠正[2,12,65]。

要知道这三种器官中哪一器官与某种维生素 B_{12}吸收低于正常的特殊病例有关，可通过喂给小量放射活性(Schilling 试验)或非放射活性(测定 holoTC Ⅱ的替代 Schilling 试验)的维生素 B_{12}和适当的添加物(胃酸、酶、胰蛋白酶、IF 或碳酸氢盐)来确定[2,12,34,54,65]。胆汁对维生素 B_{12}的正常吸收也起作

用[80,112]。维生素 B_{12}的肠肝循环也很重要[10,12,28,112,113]。

甲基钴胺素作为维生素的一种形式，参与在同型半胱氨酸上加一个甲基单位使之转变为蛋氨酸的反应[2,118]。辅酶 B_{12}(脱氧腺苷 B_{12})参与甲基丙二酸-琥珀酸异构作用[2,12,17,117]。参与其它代谢功能的维生素 B_{12}形式目前还不清楚[2,12]。

神经系统的维生素 B_{12}缺乏

维生素B_{12}缺乏导致神经病变[2,12,78,124~128]。缺乏时产生的斑点、渗出和进行性脱髓鞘，往往以一种潜隐性的神经病变在周围神经开始，然后向中央发展到脊索的后柱和侧柱(产生亚急性的联合变性，也称为联合的系统性疾病和后外侧硬化或脊索变性)以及大脑(巨成红细胞性疯狂)[2,10,50,91,92,127]。Frenkel[128]描述维生素 B_{12}缺乏病人髓鞘的脂肪酸缺陷。这种缺陷在脱髓鞘中所起的作用还不清楚。Scott等[129]报道氧化亚氮诱导猴的亚急性联合变性，可以用膳食补充蛋氨酸来预防。他们的资料有力地提示维生素 B_{12}缺乏的神经学损害可能是由于不能合成蛋氨酸和 S-腺苷蛋氨酸而引起的甲基缺乏，或由于同型半胱氨酸积累对大脑产生毒性。正如他们所提出的，抑制蛋氨酸激活成为 S-腺苷蛋氨酸的环亮氨酸，可使啮齿类动物产生与亚急性联合变性同样的神经学损害[129]。

维生素 B_{12}(或叶酸)缺乏(但不是耗竭)可引起血清同型半胱氨酸水平升高。Brattstrom 和 Ueland 指出在维生素 B_{12}或叶酸(或其它原因)缺乏时，积累的 HCY 是有神经毒的和血管毒的，可促使心脏病发作、栓塞性脑卒中和周围血管阻塞[2]。这种现象可能比以前所知的更为普遍[130~134]。血清 HCY 升高、可以用 RDA 量的叶酸、维生素 B_{12}或维生素 B_6使其下降，如果这种 HCY 升高水平与这三种维生素中的一种缺乏有关[2,10,12]。如果 HCY 的升高并不是由于这种缺乏，常常也可通过药理学剂量(高于 RDA)的叶酸而使之恢复到正常[2,10,12]。

维生素 B_{12}治疗和大剂量治疗

唯一已确定的维生素 B_{12}治疗用途是治疗这种维生素的缺乏[10,81]。如这种缺乏是由于摄取不足时(可能发生于严格素食者)，以这种维生素的强化食品(例如，在谷类和豆类中)的方式口服补充 1μg/d 是适当的处理方法[12]。

如维生素 B_{12}缺乏是由于吸收不足，注射 1μg/d 此种维生素是适当的治疗方法[39,44]。一次注射≥100μg 可以使无并发其它无关的全身性疾病或其它因素的维生素 B_{12}缺乏的病人完全缓解。每月注射低达 100μg 的维生素 B_{12}可终生维持这种缓解[10]。

需用大剂量维生素 B_{12}治疗的唯一正当理由是有先天性维生素 B_{12}代谢缺陷的非常少见的病例，如对维生素 B_{12}有反应的甲基丙二酸血症[135]。事实上，在胎儿出生前给母亲大量注射维生素 B_{12}以治疗甲基丙二酸血症是有可能的，虽然对于这种出生前治疗是否有用还有争论[136~137]。注射大量氢钴胺素以及时吸除氰化物是对急性氰化物中毒的有效方法[138]。

除上述指征外，对各式各样的神经性疾病用维生素 B_{12}并无实际价值，除非是对氰化物诱导的烟草弱视[139]和预防葡萄酒-亚硫酸盐诱导的哮喘可用氢钴胺素。这种维生素的红颜色，加上几乎没有已知的毒性，使它成为一种理想的安慰剂而为许多医生采用[10]。遗憾的是，庸医高价出卖这种药作为口服或舌下片剂、鼻内胶体剂，或大量注射，标榜它有广泛的有益于健康的作用(实际没有)[13,140]。

每天口服含 25μg～1mg 维生素 B_{12}的合理用途是预防有胃萎缩老人的维生素 B_{12}缺乏[10,12]。若在 1 小时内未吃任何食物时，缺乏胃 IF 者可通过质量作用(mass action)吸收 1%的维生素 B_{12}[10,12]，因为胃排空的半减期为 30 分钟。(食物蛋白质与游离维生素 B_{12}结合，如果没有胃酸或酶从食物蛋白中释放维生素 B_{12}，这种维生素会随食物废料一起由粪便排出)。

总结

维生素 B_{12}由细菌合成。它存在于各种动物性食物中，但在植物性食物中很少。各种合成 DNA 的细胞(包括血液生成和神经系统)都需要它以利于叶酸的循环代谢，而叶酸代谢对胸腺嘧啶，以致 DNA 的合成是必需的。维生素 B_{12}从甲基叶酸转移一个甲基，使过多的对血管有毒的同型半胱氨酸转变为蛋氨酸(一种主要的一碳供体)。普通成人对维生素 B_{12}

的需要量大约为 1μg/天。成人的 RDA 为 2μg/天[39~41]。

血液循环中的维生素 B_{12}转运蛋白质是 TC Ⅱ，它在维生素 B_{12}代谢中很重要[10,12,115]。血清 holo TC Ⅱ水平低下不仅可用来代替 Schilling 试验，并且血清同型半胱氨酸和甲基丙二酸升高的数月前即可诊断出由任何原因引起的维生素 B_{12}的吸收不足[10,12,24]。胃的 IF 对正常吸收生理量的维生素 B_{12}所必需。与食物分开进食的药理剂量的维生素 B_{12}，通过质量作用扩散可吸收其中的 1%。补充维生素 C 所产生的钴胺素类似物可使维生素 B_{12}缺乏发生得更迅速[10,12,21~23,31~33]。

一旦停止进食维生素 B_{12}，要经过四个钴胺素负平衡阶段：血清耗空(holoTC Ⅱ降低，即 TC 上的维生素 B_{12}减少)、细胞耗空(结合咕啉下降，并且红细胞维生素 B_{12}降低)、生物化学性缺乏(DNA 合成慢，血清同型半胱氨酸和甲基丙二酸升高)，以及最后的临床缺乏(贫血)。血清维生素 B_{12}位于两种蛋白质上：循环中的维生素 B_{12}转运蛋白质 TC Ⅱ(通常含 20%的血清维生素 B_{12})和循环中的维生素 B_{12}贮存蛋白质结合咕啉(通常含 80%的血清维生素 B_{12})。由于在维生素 B_{12}吸收停止数日内 TC Ⅱ即被耗空，因而对早期维生素 B_{12}负平衡的筛选试验是测定 TC Ⅱ(holoTC Ⅱ)上的维生素 B_{12}。holoTC Ⅱ下降到低于正常范围的下限先于总血清维生素 B_{12}(主要为结合咕啉上的维生素 B_{12})的下降。

在维生素 B_{12}不能转运到大脑的胶质细胞时，其小量的维生素 B_{12}贮存很快被耗空；这些细胞于是变得缺乏维生素 B_{12}，充满了同型半胱氨酸[10,48,63,92,141]。普通水平的同型半胱氨酸是一种正常的含硫氨基酸，但当它的含量升高时，则成为神经毒素和血管毒素[2,10,12,48,55,62,93,94,124~126,131,133]。

大约半数艾滋病病人的 holoTC Ⅱ水平下降[60]。Herbert 等[60]报道艾滋病病人的某些认知的和血液生成的功能不全可以用维生素 B_{12}使之逆转[142]。

在研究中没有测定 holoTC Ⅱ的工作人员，仅能在老年人中发现由维生素 B_{12}的负平衡进展到缺乏状态者[67,69,107,126]；可是，如果他们只要将 holoTC Ⅱ的测定加到诊断计划中，就可发现一半有缺乏前耗空的老人[12,50,51,108,124,143]，以便预防和治疗其缺乏病。Allen 等[144]通过反复测定 holoTC Ⅱ发现在墨西哥农村的间歇性维生素 B_{12}吸收不良，是由于寄生虫感染而引起维生素 B_{12}缺乏流行的主要因素。Carmel[67,103]报告的许多“老年人的非吸收不良所致的奇怪的 B_{12}缺乏”，几乎都是在恶性贫血逐渐进展到不可逆的吸收不良之前发生的间歇性 B_{12}吸收不良所引起的[2,108,145]。他不能诊断这种病是因为他没有做我们和其他人教他的 holoTC Ⅱ测定[12,108,143~145]。

参考文献

1. Combe JS (1824) History of a case of anaemia. Trans Med Chirurg Soc Edinburgh 1:194–204
2. Bhatt HR, James HVT, Besser GM, et al, eds (1994) Advances in Thomas Addison's diseases, 2 vols. Journal of Endocrinology Ltd, Bristol, United Kingdom
3. Minot GR, Murphy WP (1926) Treatment of pernicious anemia by special diet. JAMA 87:470–476
4. Castle WB, Townsend WC (1929) Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. II. The effect of the administration to patients with pernicious anemia of beef muscle after incubation with normal human gastric juice. Am J Med Sci 178:764–777
5. Herbert V (1987) The 1986 Herman Award Lecture: nutrition science as a continually unfolding story: the folate and vitamin B-12 paradigm. Am J Clin Nutr 46:387–402
6. Whipple GH, Robscheit-Robbins FS (1925) Blood regeneration in severe anemia: favorable influence of liver, heart and skeletal muscle in diet. Am J Physiol 72:408–418
7. Whipple GH, Robscheit-Robbins FS (1936) Iron and its utilization in experimental anemia. Am J Med Sci 191: 1124–1143
8. Rickes EL, Brink NG, Koniuszy FR, et al (1948) Crystalline vitamin B-12. Science 107:396–397
9. Smith EL, Parker LFJ (1948) Purification of anti-pernicious anaemia factor. Biochem J 43:vii–ix
10. Herbert V, Das KC (1994) Folic acid and vitamin B-12. In Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Modern nutrition in health and disease, 8th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 402–425
11. Rauma A-L, Torronen R, Hennine O, et al (1995) Vitamin B-12 status of long-term adherents of a strict uncooked vegan diet ("living food diet") is compromised. J Nutr 125:2511–2515
12. Herbert V (1994) Staging vitamin B-12 status in vegetarians. Am J Clin Nutr 59(suppl):1213S–1222S
13. Herbert V, Subak-Sharpe GJ, eds (1995) Total nutrition: the only guide you'll ever need: from the Mount Sinai School of Medicine. St. Martin's Press, New York
14. Simopoulos A, Herbert V, Jacobson B, eds (1993) Genetic nutrition: designing a diet based on your family medical history. Macmillan, New York (republished as a 1995 softcover book titled *The Healing Diet*)
15. Herbert V, Cohen L, Kasdan TS, et al (1990) Rediscovering selective nutrient deficiency in one cell line but not another: low serum holotranscobalamin II (holo-TCII) may identify negative vitamin B-12 balance only in cells (ex: hematopoietic) with surface receptors solely for TCII, and not in cells (ex: liver) with receptors also for haptocorrin: in AIDS, there may be stage IV negative B-12 balance in hematopoietic and neuropsychiatric cells with liver cells only in stage I-II [abstract]. Clin Res 38:23A
16. Zagalak B, Friedrich W, eds (1979) Vitamin B-12. Proceed-

ings of the Third European Symposium on Vitamin B-12 and Intrinsic Factor. Walter de Gruyter, New York
17. Herbert V (1988) Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay. Am J Clin Nutr 48:852–858
18. Babior BM, ed (1975) Cobalamin biochemistry and pathophysiology. John Wiley & Sons, New York
19. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1974) The nomenclature of corrinoids (1973 recommendations). Biochemistry 13:1550–1560
20. Pratt JM (1972) Inorganic chemistry of vitamin B-12. Academic Press, New York
21. Herbert V, Drivas G, Foscaldi R, et al (1982) Multivitamin/mineral food supplements containing vitamin B-12 may also contain analogues of vitamin B-12. N Engl J Med 307:255–256
22. Kolhouse JF, Kondo H, Allen NC, et al (1978) Cobalamin analogues are present in human plasma and can mask cobalamin deficiency because current radioisotope dilution assays are not specific for true cobalamin. N Engl J Med 299:785–792
23. Gottlieb CW, Retief FP, Herbert V (1967) Blockade of vitamin B-12-binding sites in gastric juice, serum and saliva by analogues and derivatives of vitamin B-12 and by antibody to intrinsic factor. Biochim Biophys Acta 141:560–572
24. England JM, Linnell JC (1980) Problems of the serum vitamin B-12 assay. Lancet 2:1072–1074
25. Mollin DL, Hoffbrand AV, Ward PG, et al (1980) Interlaboratory comparison of serum vitamin B-12 assay. J Clin Pathol 33:243–248
26. International Commission for Standardization in Haematology (1986) Proposed serum standard for human serum vitamin B-12 assay. Br J Haematol 64:809–811
27. Herbert V, Drivas G (1982) Spirulina and vitamin B-12. JAMA 248:3096–3097
28. Kanazawa S, Herbert V, Herzlich B, et al (1983) Removal of cobalamin analogue in bile by enterohepatic circulation. Lancet 1:707–708
29. Herbert V (1981) Vitamin B-12. Am J Clin Nutr 34:971-972
30. Herbert V, Manusselis C, Drivas G, et al (1983) Low vitamin B-12 content of heavily processed milks may explain vitamin B-12 deficiency in young adults in Mexico [abstract]. Clin Res 31:241A
31. Herbert V, Jacob E, Wong K-TJ, et al (1978) Low serum vitamin B-12 levels in patients receiving ascorbic acid in megadoses: studies concerning the effect of ascorbate on radioisotope vitamin B-12 assay. Am J Clin Nutr 31:253–258
32. Hines JD (1975) Ascorbic acid and vitamin B-12 deficiency [letter]. JAMA 234:24
33. Herbert V (1995) Vitamin C supplements and disease: counterpoint [editorial]. J Am Coll Nutr 14:112–113
34. Herbert V (1983) Folic acid and vitamin B-12. In Rothfeld B (ed), Nuclear medicine in vitro. JB Lippincott, Philadelphia, pp 337–354
35. Herbert V, Landau L, Bash R, et al (1979) Ability of megadoses of vitamin C to destroy vitamin B-12 and cobinamide and to reduce absorption of vitamin B-12 (with a note on B-12 radioassays). In Zagalak B, Friedrich W (eds), Vitamin B-12. Proceedings of the Third European Symposium on Vitamin B-12 and Intrinsic Factor. Walter de Gruyter, New York, pp 1069–1077
36. Herbert V, Shaw S, Jayatilleke E, Kasdan TS (1994) Most free-radical injury is iron-related: it is promoted by iron, hemin, holoferritin and vitamin C, and inhibited by desferoxamine and apoferritin. Stem Cells 12:289–303
37. Kondo H, Binder MJ, Kolhouse JF, et al (1982) Presence and formation of cobalamin analogues in multivitamin-mineral pills. J Clin Invest 70:889–898
38. Shaw S, Herbert V, Colman N, et al (1990) Effect of ethanol-generated free radicals on gastric intrinsic factor and glutathione. Alcohol 7:153–157
39. Herbert V (1987) Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin B-12. Am J Clin Nutr 45:671–678
40. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
41. Herbert V (1990) The RDA is mainly the work of the 1980–85 (10th) RDA Committee, but with 9th RDA numbers for vitamins A and C [abstract]. FASEB J 4:A374
42. Joint FAO/WHO Expert Group (1988) Requirements of vitamin A, iron, folate, and vitamin B-12. FAO Food and Nutrition Series No. 23. Food and Agriculture Organization, Rome
43. Herbert V (1994) Vitamin B-12 and elderly people. Am J Clin Nutr 59:1093–1094
44. Sullivan LW, Herbert V (1965) Studies on the minimum daily requirements for vitamin B-12: hematopoietic responses to 0.1 microgram of cyanocobalamin or coenzyme B-12 and comparison of their relative potency. N Engl J Med 272:340–346
45. McLaren DS (1981) The luxus vitamins—A and B-12. Am J Clin Nutr 34:1611–1616.
46. Russell RM (1994) Reply to V Herbert [letter]. Am J Clin Nutr 59:1094
47. Herbert V, Kasdan TS, Huebscher T (1987) Nasal vitamin B-12 gel may not be a reliable alternative to injectable vitamin B-12; both bind preferentially to TCII and produce analogue increment just on TCII [abstract]. Blood 70(suppl):45A
48. Herbert V (1992) Folate and neural tube defects. Nutr Today 27(6):30–33
49. Herbert V (1967) Immunologic factors in pernicious anemia. Postgrad Med 42:298–303
50. Shaw S, Jayatilleke E, Bauman W, Herbert V (1994) The mechanism of B-12 malabsorption and depletion due to Metformin and its reversal with dietary calcium [abstract]. J Am Diabetes Assoc 43(Suppl 1):167A
51. Herbert V (1995) Low serum B-12 on TCII, or low serum and red cell folate, predict later high serum homocysteine and even later megaloblastic anemia. Proceedings of the XIIIth Meeting of the International Society of Haematology (European and African Division). Turk J Haematol, Vol 14 (Suppl 1), Abstract 204
52. Rothenberg SP, Quadros EV (1995) Transcobalamin II and the membrane receptor for the transcobalamin II-cobalamin complex. Ballieres Clin Haematol 8:499–514
53. Herbert V, Fong W, Stopler T, et al (1989) Low serum holotranscobalamin II (B-12-TCII) diagnoses both negative B-12 balance (B-12 malabsorption) and reduced B-12 delivery to marrow in AIDS prior to high serum homocysteine (HCY) [abstract]. Blood 74(suppl 1):6A
54. Herbert V (1975) Detection of malabsorption of vitamin B-12 due to gastric or intestinal dysfunction. Semin Nucl Med 2:220–234
55. Goh YT, Jacobsen DW, Green R (1991) Diagnosis of functional cobalamin deficiency: utility of transcobalamin II-bound vitamin B-12 determination in conjunction with total serum homocysteine and methylmalonic acid [abstract]. Blood 78(suppl I):100A
56. Herbert V, Rudick A (1993) Billions will be saved by assessing iron status in all Americans, folate status in all fertile females, and vitamin B-12 status in all after age 55 [ab-

stract]. FASEB J 7:A412
57. Matthews JH (1995) Cobalamin and folate deficiency in the elderly. Ballieres Clin Haematol 8:679–697
58. Das KC, Manusselis C, Herbert V (1991) Determination of vitamin B-12 (cobalamin) in serum and erythrocytes by radioassay, and holotranscobalamin II (holo-TCII) and holohaptocorrin (holo-TC I and III) in serum by adsorbing holo-TCII on microfine silica. J Nutr Biochem 2:455–464
59. Wickramasinghe SN, Fida S (1993) Correlations between holo-transcobalamin II, holo-haptocorrin, and total B-12 in serum samples from healthy subjects and patients. J Clin Pathol 46:537–539
60. Herbert V, Fong W, Gulle V, Kasdan TS (1990) Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B-12 (cobalamin) absorption in patients with AIDS. Am J Hematol 34:132–139
61. Herzlich B, Herbert V (1988) Depletion of serum holotranscobalamin II: an early sign of negative vitamin B-12 balance. Lab Invest 58:332–337
62. Green R (1995) Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. Ballieres Clin Haematol 8:533–566
63. Streit WJ, Kincaid-Colton CA (1995) The brain's immune system. Sci Am 273(5):54–61
64. Carmel R, Rosenberg AH, Lau KS, et al (1969) Vitamin B-12 uptake by human small bowel homogenate and its enhancement by intrinsic factor. Gastroenterology 56:548–555
65. Shaw S, Jayatilleke E, Bauman W, et al (1993) Mechanism of B-12 malabsorption and depletion due to metformin discovered by using serial serum holo-transcobalamin II (holoTCII) (B-12 on TCII) as a surrogate for serial Schilling tests [abstract]. Blood 82(suppl 1):432A
66. Allen RH (1982) Cobalamin (vitamin B-12) absorption and malabsorption. Viewpoints Digestive Dis 14:17–20
67. Carmel R (1995) Malabsorption of food cobalamin. Ballieres Clin Haemat 8:639–655
68. Marcus DL, Shaddick D, Crampz J, et al (1987) Transcobalamin II levels in a hematologically normal elderly population. J Am Geriatr Soc 35:635–638
69. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al (1992) High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. J Am Geriatr Soc 40:1197–1204
70. Yao Y (1992) Low serum vitamin B-12 in seniors. J Fam Pract 35:524–529
71. Guzik HJ, Tommasulo BC, Mandel FD, et al (1993) Prevalence of negative vitamin B-12 balance in well and malnourished frail elderly [abstract]. J Am Geriatr Soc 41:SA27
72. Herbert V, Shaw S, Jayatilleke E, et al (1990) Evidence in serum for food vitamin B-12 (cobalamin) malabsorption in AIDS: high gastrin, low cobalamin on transcobalamin II, and circulating antibody to intrinsic factor despite normal serum total cobalamin levels [abstract]. Clin Res 38:361A
73. Ran JY, Li XF, Rau HL, et al (1990) Reduced immunologic function in folate and/or B-12 deficiency megaloblastic anemia (MA) and in vegetarians in China [abstract]. Blood 76(suppl 1):217A
74. Herbert V (1993) Nutrient deficiency and esophageal cancer in China. CNI Nutr Week 23(40):6
75. Ran JY, Dou P, Wang LY, et al (1993) Correlation of low serum folate and total B-12 with high incidence of esophageal carcinoma (EC) in Shanxi, China [abstract]. Blood 82(suppl 1):532A
76. Herbert V (1992) Diet and cancer prevention. National Council Against Health Fraud Newsletter 15(3):3
77. Amin J, Vu T, Bateman R, et al (1992) Measurement of red cell B-12 and holoTCII levels: the key to the evaluation of true B-12 deficiency? [abstract]. Blood 80:381A
78. Linnell JC, Bhatt HR (1995) Inherited errors of cobalamin metabolism and their management. Ballieres Clin Haematol 8:567–601
79. Herbert V (1982) Megaloblastic anemia in China. Ann Intern Med 97:139-140
80. Kanazawa S, Herbert V (1985) Total corrinoid, cobalamin (vitamin B-12), and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin depletion in liver in patients with alcoholism. Lab Invest 53:108-110
81. Herbert V, Das KC (1992) Anemias due to nuclear maturation defects (megaloblastic anemias). In Hurst JW (ed), Medicine for the practicing physician, 3rd ed. Butterworth-Heinemann, Boston, pp 851–857
82. Herbert V (1989) Staging nutrient status from too little to too much by appropriate laboratory tests. In Livingston GE (ed), Nutritional status assessment of the individual. Food and Nutrition Press, Trumbull, CT, pp 147–167
83. Shevchuk O, Huebscher T, Herbert V (1988) Evidence that vitamin B-12 regulates synthesis of proteins involved in corrinoid metabolism [abstract]. FASEB J 2:A1086
84. Herbert V (1992) Everyone should be tested for iron disorders. J Am Diet Assoc 92:1502–1509
85. Retief FP, Gottlieb CW, Herbert V (1967) Delivery of Co^{57}B-12 to erythrocytes from alpha and beta globulin of normal, B-12-deficient, and chronic myeloid leukemia serum. Blood 29:837–851
86. Tisman G, Vu T, Amin J, et al (1993) Measurement of red blood cell vitamin B-12: a study of the correlation between intracellular B-12 content and concentrations of plasma holotranscobalamin II. Am J Hematol 43:226–229
87. Sullivan LW, Herbert V, Castle WB (1963) In vitro assay for human intrinsic factor. J Clin Invest 42:1443–1458
88. Herbert V (1977) Anemias. In Winick M (ed), Nutritional disorders of American women. John Wiley & Sons, New York, pp 79–90
89. Tisman G, Herbert V, Richards N, et al (1994) Use of simple and reproducible assay for measurement of serum vitamin B-12 bound to its active transport protein transcobalamin II, holotranscobalamin II (HoloTCII) in 104 pregnant patients; evidence that 29% have marked and 38% have moderate reductions of holotranscobalamin II levels due to fetal shunting [abstract]. Mount Sinai School of Medicine, New York, 1994, p H12
90. Kahn SB, Williams WJ, Barness LW, et al (1965) Methylmalonic acid excretion, a sensitive indicator for vitamin B-12 deficiency in man. J Lab Clin Med 66:75–83
91. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DB, et al (1988) Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 318:1720–1728
92. Herbert V, Norman EJ, Alston TA, et al (1988) Cobalamin deficiency and neuropsychiatric disorders. N Engl J Med 319:1733–1735
93. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, et al (1994) Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am J Clin Nutr 60:2–11
94. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 270:2693–2698
95. Das KC, Herbert V (1989) In vitro DNA synthesis by megaloblastic bone marrow: effect of folates and cobalamins on thymidine incorporation and de novo thymidine synthesis. Am J Hematol 31:11–20

96. Metz J, Kelly A, Swett VC, et al (1968) Deranged DNA synthesis by bone marrow from vitamin B-12-deficient humans. Br J Haematol 14:575–592
97. Herbert V, Tisman G, Go LT, et al (1973) The dU suppression test using ^{125}IUdR to define biochemical megaloblastosis. Br J Haematol 24:713–723
98. Das KC, Hoffbrand AV (1970) Lymphocyte transformation in megaloblastic anaemia: morphology and DNA synthesis. Br J Haematol 19:459–468
99. Das KC, Manusselis C, Herbert V (1980) Simplifying lymphocyte culture and the deoxyuridine suppression test by using whole blood (0.1 ml) instead of separated lymphocytes. Clin Chem 26:72–77
100. Das KC, Herbert V (1978) The lymphocyte as a marker of past nutritional status: persistence of abnormal lymphocyte deoxyuridine (dU) suppression test and chromosomes in patients with past deficiency of folate and vitamin B-12. Br J Haematol 38:219–233
101. Das KC, Herbert V, Colman N, et al (1978) Unmasking covert folate deficiency in iron-deficient subjects with neutrophil hypersegmentation: dU suppression tests on lymphocytes and bone marrow. Br J Haematol 39:357–375
102. Wickramasinghe SN (1995) Morphology, biology and biochemistry of cobalamin- and folate-deficient bone marrow cells. Ballieres Clin Haematol 8:441–459
103. Das KC, Asiz MA, Colman N, et al (1991) Eliminating false positive and false negative results in lymphocyte diagnostic dU suppression test (DxdUST) for folate deficiency by recognizing different "normal" individuals have different folate stores [abstract]. Blood 78(suppl 10):99A
104. Kondo H, Osborne JL, Kolhouse JF, et al (1981) Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism. J Clin Invest 67:1270–1283
105. van der Westhuyzen J, Fernandes-Costa F, Metz J, et al (1982) Cobalamin (vitamin B-12) analogues are absent in plasma of fruit bats exposed to nitrous oxide. Proc Soc Exp Biol Med 171:88–91
106. Herbert V (1984) Megaloblastic anemias. Lab Invest 52:3–19
107. Carmel R (1992) Reversal by cobalamin therapy of minimal defects in the deoxyuridine suppression test in patients without anemia: further evidence for a subtle metabolic cobalamin deficiency. J Lab Clin Med 119:240–244
108. Herbert V (1988) Don't ignore low serum cobalamin (vitamin B-12) levels. Arch Intern Med 148:1705–1707
109. Herbert V, Memoli D, McAleer E, et al (1986) What is normal? variation from the individual's norm for granulocyte "lobe average" and holo-transcobalamin II (Holo-TC II) diagnoses vitamin B-12 deficiency before variation from the laboratory norm [abstract]. Clin Res 34:718A
110. Herbert V (1959) Studies on the role of intrinsic factor in vitamin B-12 absorption, transport, and storage. Am J Clin Nutr 7:433–443
111. Jacob E, Baker EJ, Herbert V (1980) Vitamin B-12-binding proteins. Physiol Rev 60:918–959
112. Kanazawa S, Herbert V (1983) Mechanism of enterohepatic circulation of vitamin B-12: movement of vitamin B-12 from bile R-binder to intrinsic factor due to the action of pancreatic trypsin. Trans Assoc Am Physicians 96:336-344
113. Herzlich B, Herbert V (1984) The role of the pancreas in cobalamin (vitamin B-12) absorption. Am J Gastroenterol 79:489–493
114. Herbert V, Scrimshaw N, Solomons N (1995) Nutritional disorders and the alimentary tract. In Haubrich WS, Schaffer F, Berk JE (eds), Gastroenterology, 5th ed, vol 4. WB Saunders, Philadelphia, pp 3240–3254
115. Herbert V, Memoli D, March R, et al (1986) Vitamin B-12 analogue levels tend to rise as cobalamin deficiency develops with cessation of therapy in pernicious anemia [abstract]. Blood 68:46A
116. Herbert V (1990) Nutritional anemias in the elderly. In Prinsley DM, Sandstead HH (eds), Nutrition and aging. Alan R Liss, New York, pp 203–227
117. Herbert V (1971) Recent developments in cobalamin metabolism. In Armstein HRV, Wrighton RJ (eds), The cobalamins. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 2–16
118. Herbert V, Zalusky R (1962) Interrelations of vitamin B-12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. J Clin Invest 41:1263–1276
119. Noronha JM, Silverman M (1962) On folic acid, vitamin B-12, methionine and formimmunoglutamic acid metabolism. In vitamin B-12 and intrinsic factor, Second European Symposium. Enke, Stuttgart, Germany, pp 728–736
120. Shin YL, Buhring KU, Stokstad ELR (1975) The relationships between vitamin B-12 and folic acid and the effect of methionine on folate metabolism. Mol Cell Biochem 9:97–108
121. Chanarin I (1990) The megaloblastic anemias, 3rd ed. Blackwell, Oxford, United Kingdom
122. Scott JM, Dinn JJ, Wilson P, et al (1981) The methyl-folate trap and the supply of S-adenosylmethionine. Lancet 2:755
123. Herzlich B, Herbert V (1986) Rapid collection of human intrinsic factor uncontaminated with cobalophilin (R binder). Am J Gastroenterol 81:678-680
124. Green R, Kinsella LJ (1995) Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. Neurology 45:1435–1440
125. Weir DG, Scott JM (1995) The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. Ballieres Clin Haematol 8: 479–497
126. Savage DG, Lindenbaum J (1995) Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. Ballieres Clin Haematol 8:657–678
127. Jacob E, Herbert V (1980) Vitamin B-12 and the nervous system. In Kumar S (ed), Biochemistry of brain. Pergamon Press, New York, pp 127–142
128. Frenkel EP (1973) Abnormal fatty acid metabolism in peripheral nerves of patients with pernicious anemia. J Clin Invest 52:1237–1245
129. Scott JM, Dinn JJ, Wilson P, et al (1981) Pathogenesis of subacute combined degeneration: a result of methyl group deficiency. Lancet 2:337–340
130. Herbert V, Kasdan TS (1993) Can genetic nutrition be used to predict and prevent heart attacks? the Mount Sinai heart attack prediction and prevention profile [abstract]. Clin Res 41:397A
131. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al (1995) Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. JAMA 274: 1526–1533
132. Jacobsen DW, Green R, Herbert V, et al (1990) Decreased serum glutathione with normal cysteine and homocysteine levels in patients with AIDS [abstract]. Clin Res 38:556A
133. Green R, Jacobsen DW (1995) Clinical implications of hyperhomocysteinemia. In Bailey LB (ed), Folate in health and disease. Marcel Dekker, New York, pp 75–122
134. Stabler SP, Allen RW, Savage DW, et al (1990) Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. Blood 76:871–881
135. Fenton WA, Rosenberg LE (1989) Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. In Scriver R, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York, pp 2065–2082

136. Ampola MG, Mahoney MJ, Nakamura E, et al (1975) Prenatal therapy of a patient with vitamin B-12-responsive methylmalonic acidemia. N Engl J Med 293:313–317
137. Nyhan WL (1975) Prenatal treatment of methylmalonic acidemia. N Engl J Med 293:353–354
138. Cottrell JE, Casthely P, Brodie JD, et al (1978) Prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity with hydrocobalamin. N Engl J Med 298:809
139. Wilson J, Linnel JC, Matthews DM (1971) Plasma-cobalamins in neuro-ophthalmological diseases. Lancet 1:259–261
140. Barrett S, Herbert V (1994) The vitamins pushers: how the "health food" industry is selling Americans a bill of goods. Prometheus Press, Amherst, NY
141. Herbert V (1988) B-12 deficiency in AIDS [letter]. JAMA 260:2837
142. Herbert V (1993) Vitamin B-12 deficiency neuropsychiatric damage in acquired immunodeficiency syndrome [letter]. Arch Neurol 50:569
143. Allen LH, Casterline J (1994) Vitamin B-12 deficiency in elderly individuals: diagnosis and requirements. Am J Clin Nutr 60:12–14
144. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, et al (1995) Vitamin B-12 deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. Am J Clin Nutr 62:1013–1019
145. Herbert V (1969) Transient (reversible) malabsorption of vitamin B-12. Br J Haematol 17:213–219

第 21 章

叶　酸

Jacob Sellhub Irwin H. Rosenberg

叶酸(folic acid)常用来指有相关生物活性的一类同效维生素。其它名称有 folate，folates 和 folacin，一般可以互用。叶酸是 1943 年由 Lederle 实验室的一组研究人员(包括 E. L. Robert Stokstad)分离出的，随后在 1945 年，鉴定并合成了蝶酰谷氨酸(pteroylglutamic acid)[1]。在此发现的 15 年以前，伦敦皇家自由医院的 Lucy Wills 曾经描述过酵母中存在一种能够治愈印度的热带巨细胞性贫血的“新的促红细胞生成因子”。Watson 和 Castle 发现从肝脏提取到的对恶性贫血有治疗作用的物质与这种促红细胞生成因子是肝脏提取物中的不同部分。于是他们确认了这种新的促红细胞生成原理，将这种新发现的物质称为“Wills 因子”。在 20 世纪 30 年代，人们热望发现新的维生素，于是用其它研究方法证实的因子用候选维生素命名。这些命名包括“维生素 M”和“维生素 Bc”，与所研究的动物(如猴和鸡)有关。尚未认识到这些因子与其它因子(如，干酪乳酸杆菌生长因子)的关系[2]。1941 年 Mitchell 等[3]用“叶酸(folic acid)”这个名称来指菠菜叶中的一种生长因子，因此称之为 folic acid 和 folate。其它要确定生长原理的因子还有维生素 B_{10}和维生素 B_{11}；当叶酸被证实为蝶酰谷氨酸时，那些用数字的命名被废止，因而下一个也是最后一个要被鉴定的维生素就是维生素 B_{12}。

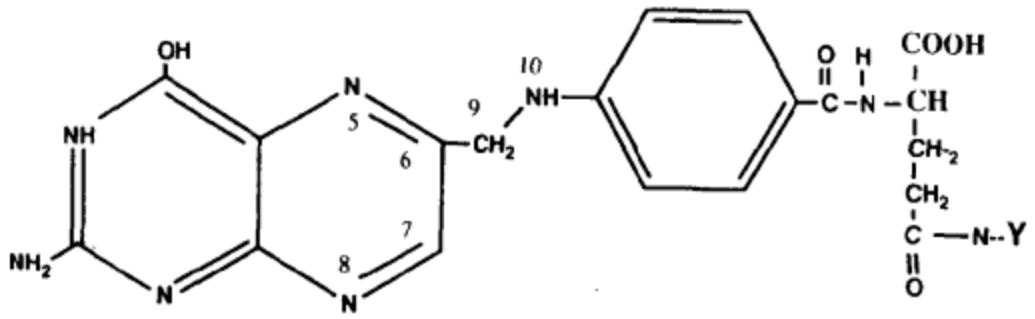
维生素 B_{12}与叶酸在代谢中的相互作用以及它们与巨幼细胞性贫血的共同联系是这两种维生素历史中的重要部分。只有回顾历史才有可能认识到“维生素 Bc”就是叶酸，“维生素 Bc 结合体”就是叶酰多谷氨酸(folypolyglutamate)；还有另外一种最终称为维生素 B_{12}的“外因子”或抗恶性贫血因子。如果说本世纪上半叶是鉴定包括叶酸在内的所有已知维生素并将合成维生素广泛用于治疗缺乏病和贫血的时代；那么可以说本世纪下半叶是通过对维生素吸收、代谢和特性的新研究及对这些维生素的特点分析，使人们认识到维生素在膳食中的重要性以及维生素参与癌症、心脏病、中风、出生缺陷等疾病的营养性预防的时期。

叶酸的代谢

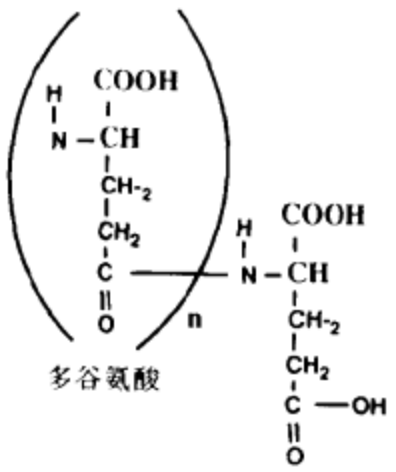
叶酸辅酶在一碳转移反应中的结构和作用　叶酸是含有蝶酰谷氨酸(pteroylglutamic，PteGlu)这一共同结构的一类化合物(图 1)。这类化合物之间的主要差别在于其吡嗪环(pyrazine ring)，吡嗪环上能有不同形式的取代物，而且其邻位-氨基苯甲酰谷氨酸(P-aminobenzoylglutamate，PABAGlu)部分以 γ 肽键联结更多的谷氨酸残基。其吡嗪环可在 7、8 位上被部分还原($H_2PteGlu_n$)或完全还原($H_4PteGlu_n$)。这一还原反应由二氢叶酸还原酶催化(图 2，反应 2)，这个酶是癌症化疗中的一个靶酶。完全还原的叶酸可能以四氢蝶酰谷氨酸($H_4PteGlu_n$)或以被不同氧化水平的一碳单位取代物的形式存在。在甲酸氧化水平上，取代基可占据第 5 位〔5-甲酰(formyl)-$H_4PteGlu_n$〕，第 10 位(10-甲酰-$H_4PteGlu_n$)或同时占两个位点〔5，10-次甲基(methenyl)-$H_4PteGlu_n$〕。10-甲酰和 5，10-次甲基衍生物在嘌呤的合成中分别作为嘌呤的C-2和C-8的合成底物(图 2，反应 16 和 17)。

在甲醛氧化水平上，取代基同时占据第 5 位和第 10 位〔5，10-亚甲基(methylene)-$H_4PteGlu_n$〕。与其它取代物不同的是，5，10-亚甲基-$H_4PteGlu_n$ 不稳定，很容易分解成甲醛和 $H_4PteGlu_n$。尽管稳定性不好，5，10-亚甲基-$H_4PteGlu_n$ 参与许多关键的反应。在胸苷酸(thymidylate)的从头合成途径中(图 2，反应 14)，亚甲基以及源于吡嗪环的两个电子被同时转

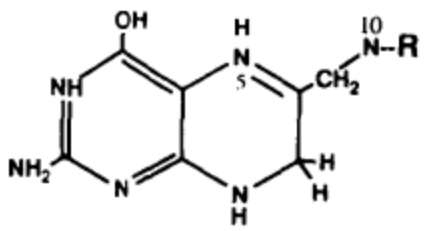
移，形成一个甲基以取代脱氧尿苷一磷酸(dUMP)第5位的氢。这一转移导致$H_2PteGlu_n$的生成。而还原成$H_4PteGlu_n$是开始一个新的胸苷酸或其它叶酸依赖性合成作用循环的必要步骤。这一必要性为在癌症化疗中选用二氢叶酸作为靶酶提供了依据。在抗叶酸类化合物〔如氨基喋呤(aminopterin)，氨甲喋呤(methotrexate)〕中，其第4位的羟基被氨基所取代，它们与二氢叶酸还原酶的亲和力比$H_2PteGlu_n$强三个数量级，从而成为该酶的强有力的抑制剂。



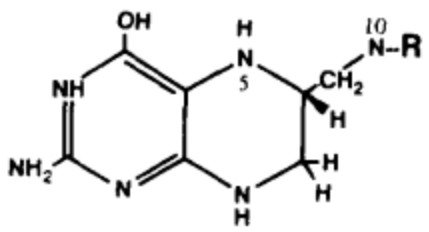
蝶酰谷氨酸
($PteGlu_n$)



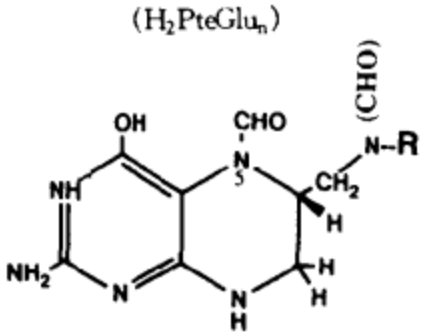
多谷氨酸



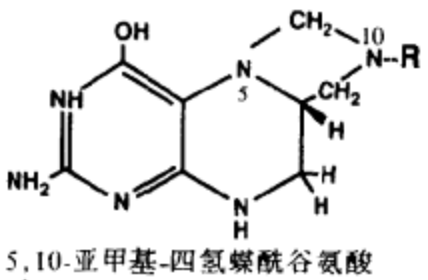
二氢蝶酰谷氨酸
($H_2PteGlu_n$)



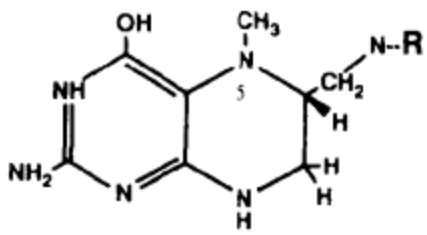
四氢蝶酰谷氨酸
($H_4PteGlu_n$)



5-甲酰-或（10-甲酰-）四氢蝶酰谷氨酸
(5-或 10-formyl-$H_4PteGlu_n$)



5,10-亚甲基-四氢蝶酰谷氨酸
(5,10-methylene-$H_4PteGlu_n$)



5-甲基-四氢蝶酰谷氨酸
(5-methyl-$H_4PteGlu_n$)

图 1　叶酸及其衍生物的化学结构式

另一个以 5，10-亚甲基-$H_4PteGlu_n$ 为底物的反应是从甘氨酸合成丝氨酸的可逆过程(图 2，反应 4)。该反应的重要性主要在于其逆向反应，在逆向反应中叶酸辅酶从丝氨酸上得到一个在许多合成作用中都需要的新的一碳单位。由于丝氨酸是由葡萄糖合成的，所以这种叶酸依赖性合成反应均属从新的合成作用，它们与补救途径正好相反，因为补救途径中不论是来自膳食或细胞内的蛋白质和核酸均被降解以释放出相应的化合物(嘌呤、嘧啶、蛋氨酸等)。

在甲醇氧化反应水平上，取代发生于第 5 位(5-甲基-$H_4PteGlu_n$)。此甲基四氢叶酸可作为从同型半胱氨酸(homocystine)甲基化形成蛋氨酸(methionine)这一过程中的甲基供体(表 2，反应 7)，该反应在动物体内由一种以甲基-B_{12}为辅基的甲基转移酶所催化，并需要一定催化量的 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine，SAM)。

循环系统中的叶酸大多是以 5-甲基-$H_4PteGlu$ 形式存在的单谷氨酰衍生物。在细胞中，由于获得额外的谷氨酸(多聚谷氨酰化作用，图 2，反应 3)，使这些叶酸只有在再转化成单谷氨酰衍生物后才能由细胞中外出[4~11]。$H_4PteGlu$ 是多谷氨酰化反应的最适底物，而 5-甲基-$H_4PteGlu$ 作为底物的活性较差[5~8]。故像 5-甲基-$H_4PteGlu$ 这种循环中的叶酸在

细胞中的同化作用必须经过去甲基化作用。这种去甲基化作用只有通过由 B_{12} 依赖性甲基转移酶催化的同型半胱氨酸的甲基化作用才可能进行。细胞内叶酸匮乏是维生素 B_{12} 缺乏所引起的后果之一。

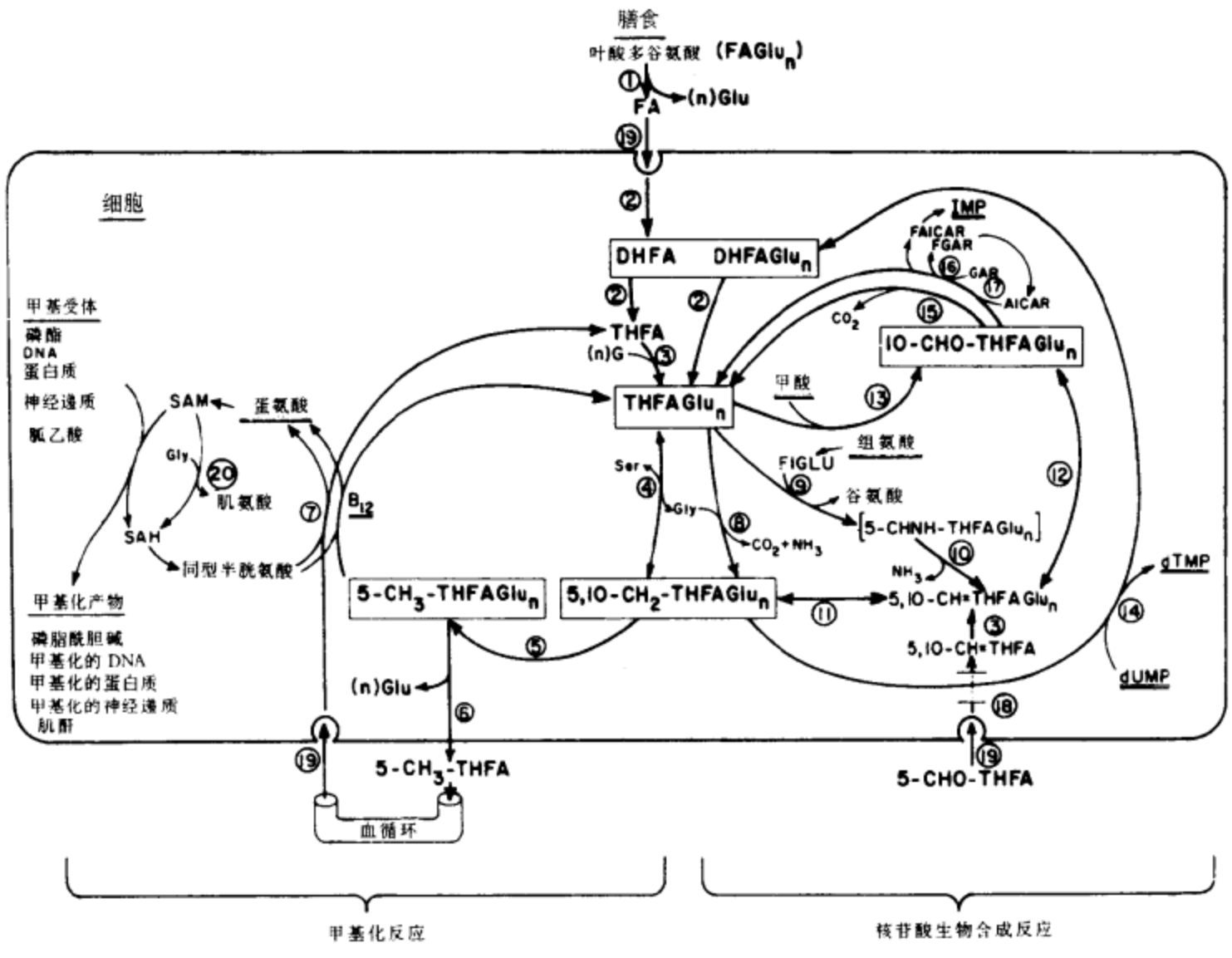


图 2 叶酸代谢中的酶及反应

1) γ-谷氨酰胺水解酶(刷状缘?)(EC3.4.22.12)；2) 二氢叶酸还原酶(EC1.5.1.3)；3) 叶酸多聚谷氨酸合酶(EC6.3.2.17)；4) 丝氨酸羟甲基转移酶(EC2.1.2.1)；5) 亚甲基四氢叶酸还原酶(EC1.7.99.5)；6) 谷氨酰水解酶(溶酶体?)(EC3.4.22.12)；7) 钴胺素依赖性蛋氨酸合酶(EC2.1.1.13)；8) 甘氨酸裂解酶系统(EC1.4.4.2;2.1.2.10)；9) 谷氨酸亚胺甲基转移酶(LEC2.1.2.5)；10) 亚胺甲基四氢叶酸环化脱胺酶；(EC4.3.1.4)；11) 亚甲基四氢叶酸脱氢酶(EC1.5.1.5)；12) 次甲基四氢叶酸环化水解酶(EC3.5.4.9)；13) 甲酰四氢叶酸合成酶(EC6.3.4.3)；14) 胸苷酸合酶(EC2.1.1.45)；15) 甲酰四氢叶酸脱氢酶(EC1.5.1.6)；16) 磷酸核糖酰甘氨酰胺甲酰转移酶(EC2.1.2.2)；17) 磷酸核糖酰氨基咪唑羧基酰胺甲酰转移酶(EC2.1.2.3)；18) 5-甲酰四氢叶酸环化连接酶(EC6.3.3.2)；19) 叶酸/MTX 转运机制；20) 甘氨酸甲基转移酶(EC2.1.1.20)。

多聚谷氨酰化作用同样也对增强酶与其相应底物间亲和力有关，如果一种特异性底物是某一特定反应的抑制剂，那么它的抑制能力将随着谷氨酸残基数目的增加而增强[5~12]。

这种多聚谷氨酰化作用的机制和大多数细胞内的叶酸含有 5～6 个谷氨酸残基的发现是一致的。然而，现在已经发现一些生理、病理状态(如叶酸缺乏、酒精中毒、氨甲喋呤治疗等)与谷氨酸链的延长有关。但这种谷氨酸链延长的机制尚不清楚。

叶酸参与嘌呤、胸苷酸、蛋氨酸的合成以及丝氨酸-甘氨酸的相互转化作用，主要依赖于 $H_4PteGlu$ 既能作为一碳单位的受体又能作为一碳单位的供体的这一特性，也依赖于细胞叶酸辅酶相互转化的能力。

四氢叶酸获取一碳单位主要是通过丝氨酸 3-碳的转移和 5,10-亚甲基-$H_4PteGlu_n$ 的合成(图 2，反应 4)。除了为胸苷酸合成提供甲基外，5，10-亚甲基-$H_4PteGlu_n$ 中的亚甲基还可以被氧化产生甲酸盐或还原成甲醇。

导致生成 5,10-次甲基-$H_4PteGlu_n$ 的氧化作用是一个可逆反应(图 2,反应 11)。这一反应由一个三功能酶(C_1-THF 合酶)催化，除了负责氧化反应的亚甲基四氢叶酸脱氢酶外，还包括次甲基四氢叶酸环化水解酶 (methenyl tetrahydroforlate cyclohydrolase)(图 2,反应 12)和甲酰四氢叶酸合酶(formyltetrahydroforlate synthase)(图 2,反应 13)。反应 11 和 12 为嘌呤的合成提供底物。

5，10-亚甲基-$H_4PteGlu_n$ 还原成 5-甲基-$H_4PteGlu_n$(图 2,反应 5)是一个在生理条件下的不可逆反应。这种不可逆性使 $H_4PteGlu_n$ 的再生依赖于由 B_{12}依赖性甲基转移酶催化的由同型半胱氨酸转化为蛋氨酸的甲基化作用。

调节机制　对叶酸参与大量各种反应的认识，促进了对叶酸代谢调节机制的研究。Krumdieck[13]认为，叶酸代谢是两个主要基团在细胞内竞争可利用叶酸的反应：其一导致蛋氨酸的从头合成，其二导致核酸(嘌呤和胸苷酸)的合成。基于这种假设，蛋氨酸的合成在这二者中更为重要。除了作为蛋白质的结构单元和多胺的来源外，蛋氨酸还是一百多种反应的通用甲基供体 SAM 的前体物质。其中的很多反应，如磷脂合成和磷酸肌酸的合成，对于细胞和生物体的生存都是至关重要的。据这种“拔河”理论推测，在叶酸供应不足时，叶酸辅酶将先放弃核酸的形成而趋向于合成蛋氨酸。上述假设认为在核酸合成和蛋氨酸合成之间存在一种协调关系。但这一关系还有待证明。

甲基叶酸捕捉假说认为在维生素 B_{12}缺乏时，B_{12}依赖性甲基转移酶的受损以及亚甲基四氢叶酸还原酶依赖性反应的不可逆性将使叶酸以 5-甲基-$H_4PteGlu_n$ 的形式被捕捉，从而导致叶酸依赖性合成产物(如胸苷酸和嘌呤)的生成受阻[14]。这一假说可以解释叶酸和维生素 B_{12}缺乏时常见的临床症状(即巨红细胞贫血)。由 Scott 和 Weir[15]提出的改良的“甲基叶酸捕获假说”可用于解释早期报道中有关大剂量叶酸能明显改善 B_{12}缺乏病人的血液学症状，但可能掩盖或者加快神经学方面的表现。根据这一假说，细胞对低浓度的蛋氨酸的正常反应是增加甲基四氢叶酸的合成。这是因为该合成反应的强抑制剂 SAM 也同样处于低水平。结果，叶酸辅酶从合成核酸转向更多地合成蛋氨酸。

细胞对维生素 B_{12}缺乏时的反应与在蛋氨酸不足时一样。但由于在维生素 B_{12}缺乏时，同型半胱氨酸的甲基化作用(B_{12}依赖性的)受阻，其它叶酸辅酶需要用于核酸合成，因而形成的 5-甲基-$H_4PteGlu_n$ 蓄积(被捕捉)，而且这些酶的缺乏将导致细胞增殖中止(巨红细胞性贫血)。此时可利用的有限蛋氨酸被直接用于包括大脑髓磷脂在内的甲基化反应。服用大剂量的叶酸可以为核酸合成和细胞增殖提供必需的辅酶。由于蛋氨酸的合成仍受限，故细胞增殖的增强将使有限的蛋氨酸供应从对甲基化反应转向合成新生细胞的蛋白质结构单元。在这种情况下脑髓磷脂就可能处于严重的非甲基化状态。

近年来，人们对血浆同型半胱氨酸的兴趣正在逐渐增加。这是由于流行病学资料表明，血浆同型半胱氨酸的中等程度上升(高同型半胱氨酸血症)与闭锁性血管疾病和中风的高发有一定关系[16~20]。同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸，其代谢处于再甲基化作用和转硫化作用这两个代谢途径的交叉点(图 3)。在再甲基化作用中，同型半胱氨酸从 5-甲基-$H_4PteGlu_n$ 或甘氨酸三甲内脂(甜菜碱)获得一个甲基而形成蛋氨酸。这种与 5-甲基-$H_4PteGlu_n$ 发生的反应可在各组织中进行，并且是维生素 B_{12}依赖性的，而与甘氨酸三甲内酯的反应主要限于肝脏中，并且是非维生素 B_{12}依赖性的。有相当多的蛋氨酸被 ATP 激活形成 SAM。SAM 可以作为包括胍基乙酸(guanidinoacetate)、核酸、神经递质、磷脂及激素等大量接受者的通用性甲基供体。作为这些甲基化反应副产物的 S-腺苷同型半胱氨酸(SAH)，随后经水解重新生成同型半胱氨酸，然后可用于启动一个新的甲基转移循环。

在转硫化途径中，同型半胱氨酸与丝氨酸缩合形成胱硫醚(cystathionine)，这是一个由含 5′-磷酸吡哆醛(PLP)的胱硫醚 β 合酶(CBS)所催化的不可逆反应。胱硫醚随即被第二个含 PLP 的酶-γ-胱硫醚酶所水解，形成半胱氨酸和 α-酮丁酸。多余的半胱氨酸被氧化成牛磺酸和无机硫化物，并在尿中排出。这样，除了半胱氨酸的合成外，这一转硫化途径还能有效地降解甲基转移中不需要的过剩的同型半胱氨酸。值得注意的是同型半胱氨酸不是一个正常的膳食组分，它在膳食中的前体是蛋氨酸。

这两条途径通过 SAM 进行协调。SAM 的这一功能是基于它既有亚甲基四氢叶酸还原酶异构抑制剂的能力，又是 CBS 的激活剂[19~24]。因此，当细胞

内SAM浓度高时，由于5-甲基-$H_4PteGlu_n$合成受阻和CBS酶的活化，同型半胱氨酸转向转硫化途径。相反，当SAM浓度低时，因为5-甲基-$H_4PteGlu_n$的合成未受抑制和CBS活力的下降，同型半胱氨酸转向再甲基化途径。

第二层的协调依赖于5-甲基-$H_4PteGlu_n$可以作为甘氨酸N-甲基转移酶抑制剂的这种特性[25,26]。该酶可以调节细胞内SAM的水平。细胞内SAM水平高时可抑制5-甲基-$H_4PteGlu_n$的合成，这使甘氨酸N-甲基转移酶的抑制解除，从而清除细胞内过剩的SAM。当细胞内SAM水平低时，5-甲基-$H_4PteGlu_n$浓度升高，则甘氨酸甲基化受到抑制。

叶酸的区室化(compartmentation)　叶酸调节的另一个重要方式是通过区室化来完成的，它基于：(1)细胞浆和线粒体中叶酸辅酶的不对称分布；(2)因结合蛋白质而引起特异叶酸辅酶的差异性分布。

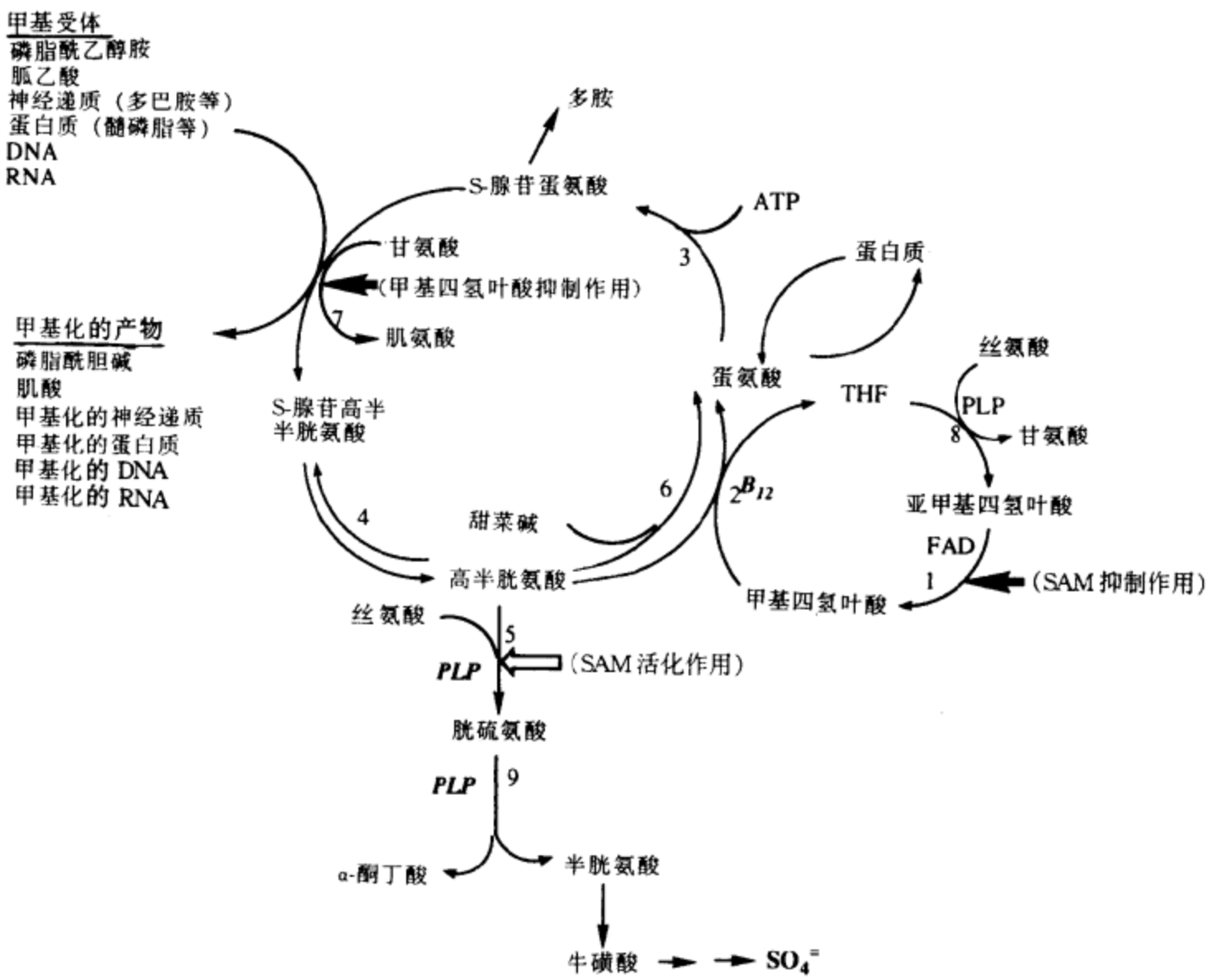


图3　动物体内的同型半胱氨酸代谢。SAM和5-甲基四氢叶酸所调节的酶反应以粗箭头标示。空白箭头表示活化，黑箭头表示抑制。所涉及的酶包括：1）5，10-亚甲基四氢叶酸还原酶；2）N-5-甲基四氢叶酸：同型半胱氨酸甲基转移酶；3）S-腺苷蛋氨酸还原酶；4）S-腺苷同型半胱氨酸水解酶；5）胱硫醚β-合酶；6）内铵盐：同型半胱氨酸甲基转移酶；7）甘氨酸N-甲基转移酶；8）丝氨酸羟甲基化酶；9）γ-胱硫醚酶。

在肝细胞中，主要的叶酸辅酶代谢池是多聚谷氨酰衍生物，它们分布于细胞浆和线粒体中(图3)[27]。细胞浆中45%的总叶酸是甲基-$H_4PteGlu_n$，30%是甲酰$H_4PteGlu_n$，25%是未取代的$H_4PteGlu_n$。在线粒体中，只有7%的总叶酸是甲基$H_4PteGlu_n$，其余的为甲酰$H_4PteGlu_n$(44%)和未取代的$H_4PteGlu_n$(48%)[29]。叶酸依赖性酶也同样分布于这两个区室中。三功能酶C1-THF合酶(图4，催化反应3，2，1)同时存在于这两个区室中。叶酰多聚谷氨酸合酶亦是如此[29]。另一方面，二氢叶酸还原酶似乎只存在于细胞浆中，而甘氨酸裂解酶(glycine cleavage enzyme)、肌氨酸脱氢酶(sarcosine dehydrogenase)和

二甲基甘氨酸脱氢酶(dimethylglycine dehydrogenase)则全部分布于线粒体中[29~31]。

叶酸辅酶和叶酸依赖性酶的分布与现今已知的各个区室中叶酸介导的代谢活动是相吻合的。在细胞浆中，叶酸辅酶参与嘌呤、胸苷酸和蛋氨酸的合成。丝氨酸-甘氨酸的相互转化在两个区室中均可进行，而甘氨酸裂解以及二甲基甘氨酸和肌氨酸氧化则在线粒体中进行[32~34]。在线粒体中，叶酸辅酶还参与细胞器蛋白质合成中启动转运 RNA 的甲酰化过程(图 4)[35]。

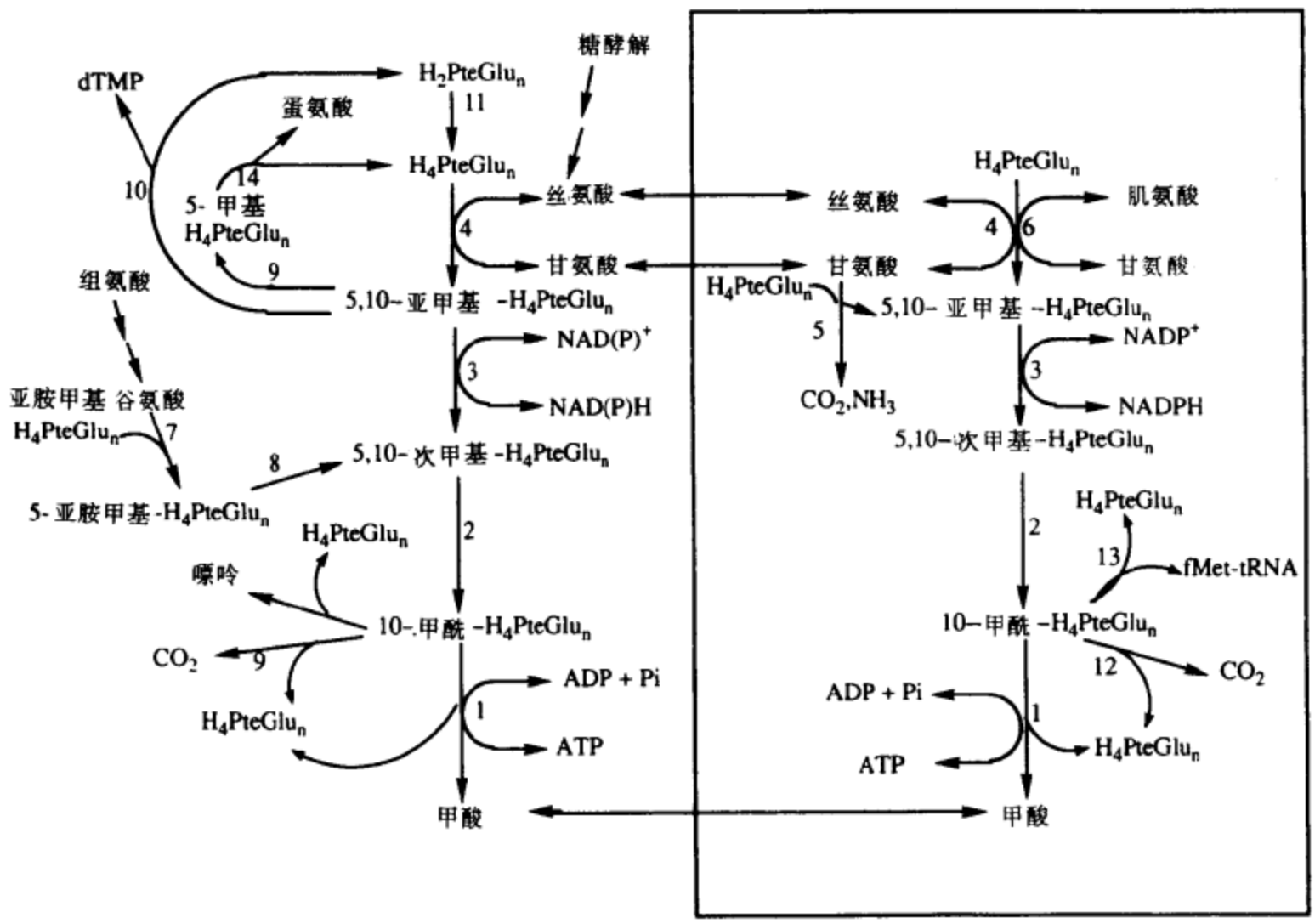


图 4　真核生物中叶酸介导的一碳单位代谢途径。反应 1,2,3:10-甲酰四氢叶酸合酶,5,10-次甲基四氢叶酸环化水解酶,以及 5,10-亚甲基四氢叶酸脱氢酶，分别由 C1-THF 合酶催化，其它反应的催化酶类如下：4) 丝氨酸羟甲基酶；5) 甘氨酸降解酶；6) 肌氨酸脱氢酶；7) 亚胺甲醛-L-谷氨酸四氢叶酸 5-亚胺甲基转移酶；8) 5-亚胺甲基四氢叶酸环化脱氨酶；9) 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶；10) 胸苷酸合酶；11) 二氢叶酸还原酶；12) 10-甲酰四氢叶酸脱氢酶；13) 甲二磷-tRNA-甲酰转移酶；14) N-5-甲基四氢叶酸：同型半胱氨酸甲基转移酶。

叶酸结合蛋白(FBP)既可以结合在膜上，亦可以在细胞内[36~38]。其中膜结合蛋白被认为是参与叶酸转运的。高亲和性的 FBP 分布于肾近曲小管细胞的刷状缘膜，它通过一种内吞途径介导叶酸的转运[39~41]。在胎盘脉络丛及外膜上也发现这种蛋白质的存在，并认为它的作用方式可能与在肾脏中的方式相似[42,43]。这些高亲和力的 FBP 表现出选择性地转运 5-甲基四氢叶酸，所以它们在一定程度上决定了叶酸的区室化。其它低亲和力的叶酸转运蛋白也有报道。最近分离得到的还原性叶酸转运蛋白负责还原性叶酸和氨甲蝶呤在细胞内的螯合，但对氧化的叶酸不起作用[37,38]。

细胞内的 FBP 存在于线粒体和细胞浆两个区室中[44]。细胞浆的三种 FBP 中有两种被证实为 10-甲酰四氢叶酸脱氢酶和甘氨酸 N-甲基转移酶[45,46]。线粒体中的 FBP 则分别为二甲酰甘氨酸脱氢酶和肌氨酸脱氢酶[47]。

由 SAM 催化使甘氨酸甲基化的甘氨酸 N-甲基

转移酶中含有结合的5-甲基$H_4PteGlu_5$，该物质同时又是这一反应的抑制剂[25,46,47]。据推测，甘氨酸N-甲基转移酶的这种抑制作用可以调节SAM的水平。线粒体中的两种FBP均催化其相应底物的氧化性脱甲基反应并产生游离甲醛。在其配体($H_4PteGlu_5$)存在时，甲醛被捕捉形成5，10-亚甲基-$H_4PteGlu_5$，并用于C1-依赖性代谢。

在肝脏中，细胞浆中60%的叶酸和线粒体中20%的叶酸都与细胞内FBP相结合[49]。这表明细胞中大量的叶酸与叶酸代谢酶相结合，而这种结合对于叶酸辅酶的螯合从而进行更多的有效合成(特别在叶酸供给有限的情况下)是非常重要的[50~52]。

在底物的输送方面，一组反应的中介产物不经过解离过程而直接螯合到下一酶的活性位点上[27]。这种现象是由一种多功能酶或一种多酶复合体引起的。这种输送方式的优点之一是其转化速率高，因为其反应不依赖于底物的浓度，而且反应的中间产物受到保护而不被用于其它竞争性反应。通过改变有关酶的性质和程度可以很容易对这种输送进行调节。C1-THF合酶是一个含两个独立功能区的三功能酶。其中一个功能区包含亚甲基四氢叶酸脱氢酶(图4，反应3)和NH_2端的次甲基四氢叶酸环化水解酶(图4，反应2)共有的重合活性位点。另一个功能区在羧基端具有10-甲酰-四氢叶酸合酶的活性(图4，反应1)。反应2，3之间的底物输送发生于第一功能区(不是在两个功能区之间)，故当以5，10-亚甲基-$H_4PteGlu_n$为底物时，在终产物10-甲酰$H_4PteGlu_n$出现前，观察不到滞后期。这一系列反应的中介产物(如次甲基-$H_4PteGlu_n$)之间没有竞争。

组织和食物中的叶酸分析

自然状态下的叶酸以多种多样形式存在，它们在氧化状态、吡嗪环上碳的替代物、以及与对氨基苯甲酰谷氨酸相连接的γ-肽键上的谷氨酸残基数目方面都互有差别。基于叶酸的分布可以提供了解组织中叶酸依赖性代谢及食品中叶酸生物利用率方面的信息，人们已经致力于建立能分析组织与食品中叶酸分布的方法。最初关于组织和食物中叶酸分布的多样性方面的信息来源于用微生物鉴别分析方法[53]。这一分析是基于不同种属细菌对不同形式的叶酸的利用能力不同。然而，由于细菌不能利用多聚谷氨酰叶酸；所以，在进行该分析前，提取液需先用蝶酰谷氨酸水解作用(如，共轭酶)进行预处理。因此，微生物鉴别试验提供的信息是有限的。

用胸苷酸合酶测定5，10-亚甲基四氢叶酸 Priest等人建立的电泳分析方法是基于5，10-亚甲基-$H_4PteGlu_n$衍生物掺入胸苷酸合酶(thymidylate synthase)和5-氟-2-脱氧[^{3}H]尿苷酸(5-fluoro-2-deoxy[^{3}H]uridylats)形成的一种三元复合物[54,55]。含不同吡嗪环结构的叶酸(叶酸，二氢及四氢叶酸，甲酰及甲基四氢叶酸)可根据其选择性结合的化学和酶反应转化为5，10-亚甲基-$H_4pteGlun$进行鉴定。

这一方法的一个重要发展是能够分析叶酸多聚谷氨酸。在pH值为8.2时，同一个三元复合物依其叶酸结合的谷氨酸残基的数目不同而带不同的负电荷；残基数目越多，复合物所带负电荷也越多，这样就可通过凝胶电泳进行分离。分离的叶酸在放射自显影后通过光密度分析法进行定量[54,55]。这一方法适用于分析小的组织样本中的叶酸(如细胞培养物)，这是能测定5，10-亚甲基四氢叶酸衍生物的唯一方法。由于必须把所有叶酸都转化成5，10-亚甲基四氢叶酸，使得该方法非常繁琐。最近该方法经过改进后已用于大鼠肝脏中叶酸的分析[56]。

谷氨酸链长度分布的分析 谷氨酸链长度分布的分析要求在叶酸分子的C9-N10键处进行切断，并检测所产生的以萘二胺偶氮衍生物形式存在的p-氨基苯甲酰谷氨酸。Krumdieck[57]等人根据还原性叶酸(带或不带一碳取代基)对氧化性裂解的敏感性不同建立了一种有鉴别力的裂解方法，它能将叶酸分成三个不同的代谢库：库1包括5，10-亚甲基THF，THF和DHF衍生物；库2只有5-甲基THF衍生物，而库3则由甲酰-THF和5-亚胺甲基-THF衍生物的多种同分异构体组成。

用亲和层析和反相液相层析(亲和/HPLC)分析组织中叶酸的分布 用亲和/HPLC方法进行叶酸分析的基础是以亲和层析对叶酸进行净化，然后以HPLC进行分离，并以紫外二极管序列检测器进行色谱分析[58,59]。在亲和层析中使用的是一根小柱子，它的填料是附着于Sepha rose-4B的经纯化的牛奶叶酸结合蛋白，而HPLC系统中使用反相C18柱，流动相为乙睛梯度，并以磷酸四丁铵作为离子配对试剂。图5为35种带1-7个谷氨酸链的叶酸混合物(带与不带一碳取代基)的层析图谱。这一层析图谱是由

谷氨酸残基数依次上升的七组代表性叶酸组成的。在含单、双谷氨酰叶酸组中，10-甲酰-(F)，四氢-(T)和二氢-(D)衍生物是分离开的，但在残基数目较多的组中，这三种叶酸在同一洗脱液中。在每一组中，蝶酰谷氨酸($PteGlu_n$)(P)及其相应的 5-甲基-Pt_eGlu_n(M)都处于同一洗脱峰中，但它们与以上三种叶酸中是分离开的。同一组洗脱的叶酸的位置为确定蝶啶环的结构提供了第一步的筛选。而从二级管序列检测器得出的色谱特性为最终的鉴定提供更加详细的数据。根据在 280、258 和 350nm 处测得的单峰面积(图 5)和每种叶酸在这些波长处相应的峰面积消光系数，即可对活性峰进行定量分析[59]。

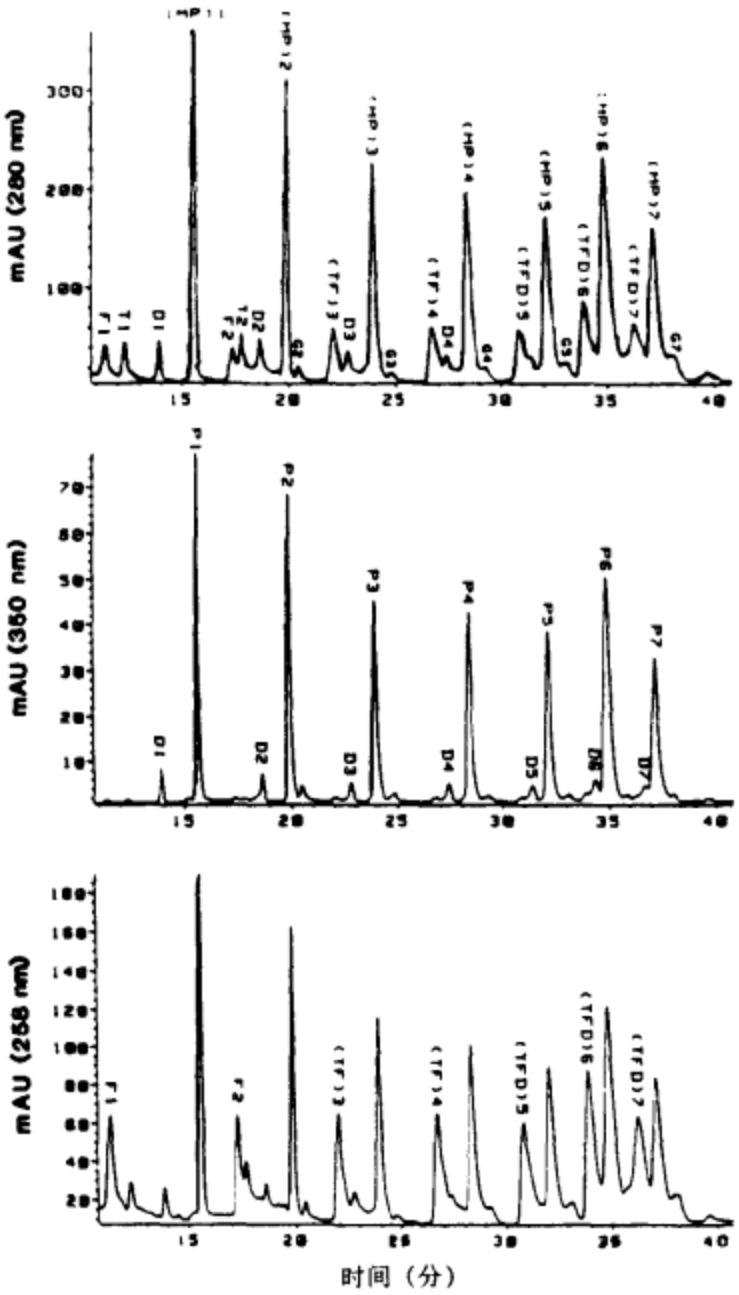


图 5　含 $PteGlu_{1-7}$及其还原形式的混合色谱图，总共有 35 种衍生物。最上的一组表示在 282nm 处的吸收值，中组和下组分别表示为 350nm 和 258nm 处的吸收值。F：10-甲酰-$H_4PteGlu_{1-7}$；T：$H_4PteGlu_{1-7}$；M：5-甲基-$H_4PteGlu_{1-7}$；P：$H_4PteGlu_{1-7}$。标志后的数字表示谷氨酸残基的数目。参考文献 59。

这一分析叶酸的新方法已用于叶酸分布不同的哺乳动物组织和食品的分析[60~64]。使用这种方法分析得到的组分与以往用其它方法分析的结果非常相近。此外，根据单个组分含量的总和估算出的叶酸总含量与经共轭酶处理后用干酪乳酸杆菌进行的微生物学分析所得结果呈高度相关性($\gamma=0.954$)[63]。这一方法技术简单而快速。一个人在一周内可完成 24～30 次分析。

叶酸营养状况的功能性评价

有许多原因可引起叶酸缺乏，包括酒精中毒、膳食摄入量过少、或吸收障碍。在细胞更新增强的情况下，例如怀孕、肿瘤和溶血性贫血时也会发生。有几种药物，包括硫水杨嗪(sulfasalazine)和二苯基乙内酰脲(diphenylhydantoin)妨碍叶酸的吸收或利用。

严重叶酸缺乏的特征是引起巨红细胞性贫血或巨幼红细胞性贫血，表现为周围血涂片和骨髓检查异常。叶酸缺乏的临床表现通常与维生素 B_{12}缺乏引起的血液学特征类似。对于可疑病例应同时检查叶酸和 B_{12}的营养状况。

实验室检查　实验室测定血清叶酸水平是评价叶酸营养水平最普遍的方法。在大多数临床情况下，这个方法是恰当的，因为体内储存量低反映为血清叶酸水平低。但是，由于血清叶酸水平对叶酸摄入量的变化和叶酸代谢的暂时变化比较敏感，低血清叶酸水平并不总能反映体内贮存的耗竭。

由于红细胞中叶酸含量至少是血清叶酸含量的 10 倍，评价叶酸营养状况的另一种方法是测定全血叶酸。这种方法不需要将血液分成两组。在微生物检验以前，以血清作为水解红细胞叶酰多谷氨酸的轭合酶的来源[65]。测定叶酸水平的标准方法是使用干酪乳酸杆菌的微生物检验法。血清叶酸水平可以直接测定，而红细胞叶酸水平需要经轭合酶处理后测定。这种方法简单，适用于常规检验；但是对含有抗菌素或氨甲蝶呤的血样不太适用，因为这些化合物可干扰细菌的生长。

近年来广泛应用从牛奶得到的高亲和性结合蛋白以竞争性结合试验来测定叶酸[66]。这种方法对抗菌素或氨甲蝶呤不敏感。但是这种方法的培养混合

物需要高的 pH 值，因为在生理性 pH 值时，对血清叶酸的主要成分 5-甲基四氢叶酸的亲和力比作为有放射活性的叶酸标准的亲和力低得多[67]。在分析血清样品之前，必须将血清煮沸以破坏内源性叶酸结合蛋白。

功能和合成产物的分析 叶酸缺乏可引起一些生化反应的改变。叶酸缺乏时，组氨酸转化为谷氨酸的代谢受到干扰，引起尿中亚氨甲基谷氨酸（formiminoglutamic acid，FLGLU）和尿苷酸（urocanic acid）（或咪唑丙烯酸）的排出增加，特别是用负荷剂量（2～15mg）的 L-组氨酸时，更容易出现[68]。

叶酸缺乏也可以影响腺嘌呤化合物的从头合成。结果使腺嘌呤的前体（如，氨基咪唑羰基酰胺，aminoimidazolecarboxamide）在尿中的排出量增加[68]。

脱氧尿苷（deoxyuridine）抑制试验是依据细胞系统用加入的脱氧尿苷酸（dUMP）来从头合成胸苷酸的能力，这是一条依赖叶酸的途径，因此可以减少（或竞争）放射性胸苷掺入细胞 DNA。叶酸缺乏时，脱氧尿苷对[^{3}H]胸苷掺入的抑制降低。这种方法以用骨髓抽取物或周围淋巴细胞作为样品[69,70]。

另一种叶酸的功能试验是利用病人的淋巴细胞，在过量的甘氨酸或同型半胱氨酸存在下，测定[^{14}C]甲酸掺入到丝氨酸或蛋氨酸的量[71]。这种方法依赖于四氢叶酸辅酶的存在；因此叶酸缺乏时，可以检测到放射性叶酸掺入量的减少。叶酸营养状况的实验室评价，总结于表 1。

把血浆同型半胱氨酸水平作为叶酸营养状况的一项功能性指标，主要是基于血浆同型半胱氨酸水平的中度升高与闭塞性血管疾病和中风的危险性增加有关系[16～19]。维生素营养状况和血浆同型半胱氨酸浓度呈非线性的负相关[72,73]。血浆叶酸浓度超过约 6ng/ml 时，同型半胱氨酸浓度仍未改变；而低于约 6ng/ml 时，则同型半胱氨酸浓度升高。同样观察到（非禁食）血浆同型半胱氨酸水平与维生素 B_{12} 和磷酸吡哆醛浓度之间也存在较弱的相关关系[72,74]。

血浆同型半胱氨酸也可以用于评价叶酸摄入的充足程度。从弗雷明汉（Framingham）研究项目的资料证实，叶酸摄入水平（用食物频率询问法估计）与血浆同型半胱氨酸水平之间存在强的负相关。这种模式与血浆叶酸的模式相似[72]。每天摄入约 400μg 的叶酸即足以保持较低的血浆同型半胱氨酸水平。

叶酸吸收和食物叶酸的生物利用率

我们现有的有关叶酸肠道吸收的大部分知识来自于用晶体叶酸化合物的研究[75～78]。现将这些研究总结如下：

1）叶酸在肠道中以单谷氨酸盐的形式吸收；因此叶酰多谷氨酸水解成单谷氨酰基衍生物是这一过程的一个必需步骤。

2）人和猪小肠的粘膜刷状缘膜含有蝶酰多谷氨酸水解酶（pteroylpolyglutamatehydrolase，PPH），其适宜 pH 值、含量和对抑制因子的敏感性与细胞内的酶不同[79]。由此推测，人和猪小肠的刷状缘的酶，至少对膳食中的叶酸多谷氨酸盐的水解起部分作用[79,80]。

3）单谷氨酰基叶酸的肠道转运是一个载体介导的过程，这个过程由还原和氧化的单谷氨酰基衍生物和抗叶酸的氨甲蝶呤所分担。这个转运过程对 pH 值的依赖性很强。最适 pH 值为 5.0～6.0，当 pH 值升高时，转运速度明显下降。第二个转运机制是简单扩散。这种转运机制在肠腔 pH 较高或叶酸浓度达到药理水平时占主导地位。

虽有这些信息，但我们对膳食中叶酸生物利用率的认识还是很不完整的。这主要是由于膳食中叶酸的复杂性和各种食物中叶酸含量低；影响叶酸生物利用率的膳食因素，如抑制因子 PPH 的存在，以及还不能区分新吸收的和内源性叶酸。使用氘标记的叶酸来研究叶酸在人肠道中吸收向正确方向迈出了一步[81]。用晶体形式的叶酸为研究叶酸在人肠道吸收的特点提供了有价值的新资料[82,83]。氘标记的叶酸被用于测定叶酸在体内代谢库和体内叶酸更新的长期研究[84]。应用这种方法研究各种参数，包括叶酸营养状况和需要量，其可能性令人非常兴奋。但是，如何具体使用这些氘标记的叶酸来研究食物叶酸的吸收还有待于确定。

叶酸与疾病

有关叶酸与巨细胞性贫血的关系，以及叶酸被误认为是抗恶性贫血因子始于 30 年代，而叶酸与临床的主要关系是防治巨细胞贫血和巨幼红细胞贫血中的造血作用。如果怀孕对营养有额外的刺激，则怀

孕期的叶酸缺乏和巨幼红细胞贫血仍然是世界范围内的一个重要问题。过度饮酒和酒精中毒对叶酸摄入、吸收、代谢和利用的影响使其与致病作用的关系具有重要意义。叶酸与巨细胞性贫血的关系在本书的以前几版中和大量文献中已有综述。考虑到本书的要求是介绍叶酸营养在临床方面的新知识，我们将着重介绍有关叶酸代谢的遗传性异常以及叶酸与神经管畸形、肿瘤和心脏病关系的一些新发现。

叶酸与一种常见突变的相互作用　与许多其它先天性疾病一样，由叶酸代谢异常引起的先天性疾病很少见，并且是遗传和代谢性疾病专业人员的研究领域[85]。1988 年，Kang[86]等人发现亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的一种变种。这种酶与正常的酶不同，其活性和热稳定性都较低。经过后来的研究，作者推测这种热不稳定的酶变种具有常染色体隐性遗传特征，在普通人群中约有 5%出现，冠心病病人中为 17%[87]。Rozen[88]领导的研究小组分离出了人类 MTHFR 的 cDNA，并证实这种热不稳定性是由于丙氨酸(ala)到缬氨酸(val)的错义突变(missense mutation)造成的。许多实验室利用 PCR 技术表明纯合子突变基因型在正常人群中出现的频率是 12%，高于 Kang[86]等人根据酶学研究的预测。

预测这种突变在疾病发生中的重要性还太早。MTHFR 的热不稳定性也许与中度高同型半胱氨酸血症有关[89]。较早的证据提示，有神经管畸形新生儿的母亲和心血管病病人中，丙氨酸向缬氨酸突变的纯合子发生率较高。

叶酸与癌　有关叶酸的早期临床研究发现，叶酸缺乏者组织中巨幼红细胞形态学的改变与癌前细胞出现有关。1954 年，Massey 和 Rubin[90]推测胃粘膜细胞的细胞学异常可能代表在叶酸缺乏或恶性贫血中以萎缩性胃上皮细胞为特征的那些细胞和胃癌细胞之间的过渡细胞形式。20 年以后，阿拉巴马(Alabama)大学研究人员开展的前瞻性有对照的临床干预研究发现补充叶酸可使子宫颈上皮细胞的退行性变性和支气管上皮细胞的组织转化发生逆转[91,92]。由于巨幼红细胞与发育异常细胞在细胞学上的类似性，在研究中很容易造成混淆。自阿拉巴马研究之后，关于叶酸营养与子宫颈上皮及结肠上皮的癌前细胞发育异常变化的关系又开展了更多的流行病学研究[93~105]。动物实验证实，在叶酸缺乏的动物中，由致癌物诱导的结肠癌发生较快和较重[104]。叶酸与 DNA 甲基化、DNA 修复和癌基因表达之间的相互关系为关于叶酸营养状况对癌症危险和预防的假设提供了依据。几项正在进行的研究正在探讨一种可能性，即增加叶酸摄入或补充叶酸可降低胃和结肠癌的发展，或降低癌前结肠息肉进展为结肠癌的危险。

一项在 25 000 多人中进行的研究发现叶酸摄入的增加与结肠/直肠的远端腺瘤性息肉的发生率呈负相关[105]，这为叶酸营养状况与结肠/直肠肿瘤关系提供了最令人信服的流行病学证据。因此，越来越多的临床研究提示叶酸营养状况可以调节致癌过程。最强有力的证据是关于结肠/直肠癌，在其叶酸营养状况只有比较轻微的改变，以及此种维生素营养状况在目前认为是正常范围内改变时，就有影响。

叶酸与神经管缺陷　在维生素与疾病关系的研究中最有力的一项随机的、有对照的临床试验表明，在受孕前即给予含叶酸的营养补充剂进行干预，能有效地和明显地降低婴儿神经管畸形(脊柱裂或无脑)的发生[106]。这是积 1/4 个世纪以来以观察性研究为主要手段取得的最伟大成就，叶酸能预防一些神经管畸形。另一项随机的、有对照的临床试验表明，如果以前生过一个患神经管畸形孩子的妇女，当她再次怀孕前给以大剂量(4mg)叶酸补充，就能够有效地预防下一个孩子发生神经管畸形[107]。这些研究使包括美国在内的一些国家推荐育龄妇女每天应摄入 400μg 叶酸。有些国家正考虑在改善膳食的同时将强化面粉作为一项措施来保证叶酸的充足摄入。增加叶酸摄入量可影响神经管畸形发生的机制还不确知。几乎可以肯定，神经管畸形是由于复杂的基因和营养因素相互作用的结果。一些基因改变[(如，蛋氨酸合酶基因的异常和亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因的多态性)]可能参与了致病过程。初步的研究表明，MTHFR 的热不稳定变种与神经管畸形危险性的增加有关(Blom 等，个人通讯)。目前正在研究继发于营养和基因异常的高同型半胱氨酸水平在神经管闭合关键时期对胎儿的可能毒性作用。

叶酸、同型半胱氨酸与心血管疾病、中风　近来，血浆同型半胱氨酸浓度与血栓闭塞性心脏病的关系成为许多临床研究的重点，这些研究把血浆同型半胱氨酸浓度中度升高与有症状的周围血管、脑血管和冠状血管心脏病联系起来[16~18]。从各项回顾

性研究汇集的结果表明，血管病患者的空腹血浆同型半胱氨酸浓度比正常研究对象平均高 31%。以口服蛋氨酸进行攻击后，心血管病人中出现异常同型半胱氨酸浓度者的发生率是正常人的 12 倍。美国中年男性医生的前瞻性研究表明，如果血浆同型半胱氨酸浓度为 17μmol/L(或高于正常上限的 12%)，则其急性心肌梗塞的危险性增加 3.4 倍[18]。费雷明汉心脏病研究是一项最长期的心血管病观察性队列研究。这项研究证实，叶酸、维生素 B_{12}和维生素 B_6 是血浆同型半胱氨酸水平的决定因素，其中以与叶酸的关系最大(本研究或其它研究)[108,109]。用超声波检查表明，在同一人群中，同型半胱氨酸血浆水平是颈动脉狭窄的良好预测指标。而这种颈动脉狭窄是中风和冠心病发生的预测指标。血浆同型半胱氨酸与血栓闭塞性心血管疾病危险性增加之间的联系机制还不十分明了。其可能的机制包括，含硫氨基酸对血管内皮的直接毒性作用，对血小板或凝血调控机制的凝血作用或抗血栓形成作用，以及产生血管反应性变化。

众多的研究已经证实，同型半胱氨酸水平对干预措施有反应，最有效的维生素干预措施是用叶酸，加或不加维生素 B_{12}和维生素 B_6。有关评价降低同型半胱氨酸水平对心脏病和中风发病率和死亡率作用方面的干预试验正在进行中。

感谢

我们很荣幸将本章献给 E. L. Robert Stokstad (1933～1995)，他为我们的营养学知识作出了重大贡献。

参考文献

1. Stokstad ELR (1992) Historical perspective on key advances in the biochemistry and physiology of folates. In Picciano MF, Stokstad LR, Gregory JF III (eds), Folic acid metabolism in health and disease. Wiley-Liss, New York, pp 1–21
2. Rosenberg IH, Goodwin HA (1973) The digestion and absorption of dietary folate. Gastroenterology 60:455–463
3. Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ (1941) The concentration of "folic acid." Am Chem Soc 63:2284
4. Horne DW, Patterson D, Cook R (1991) Effect of nitrous oxide inactivation of vitamin B12-dependent methionine synthetase on the subcellular distribution of folate coenzymes in rat liver. Arch Biochem Biophys 272:749–753
5. Osborne CB, Lowe KE, Shane B (1993). Regulation of folate and one-carbon metabolism in mammalian cells. I. Folate metabolism in Chinese hamster ovary cells expressing *Escherichia coli* or human folylpoly-gamma-glutamate synthetase activity. J Biol Chem 269:21657–21664
6. Lowe KE, Osborne CB, Lin BF, et al (1994) Regulation of folate and one-carbon metabolism in mammalian cells. II. Effect of folylpoly-gamma-glutamate synthetase substrate specificity and level on folate metabolism and folylpoly-gamma-glutamate specificity of metabolic cycles of one-carbon metabolism. J Biol Chem 269:21665–21685
7. Lin BF, Huang RF, Shane B (1993) Regulation of folate and one-carbon metabolism in mammalian cells. III. Role of mitochondrial folylpoly-gamma-glutamate synthetase. J Biol Chem 269:21684–21691
8. Kim JS, Lowe KM, Shane B (1993) Regulation of folate and one-carbon metabolism in mammalian cells. IV. Role of folylpoly-gamma-glutamate synthetase in methotrexate metabolism and cytotoxicity. J Biol Chem 269:21692–21697
9. Lin BF, Shane B (1994) Expression of *Escherichia coli* folylpolyglutamate synthetase in the Chinese hamster ovary cell mitochondrion. J Biol Chem 270:9725–9733
10. Taylor RT, Hanna ML (1979) Folate-dependent enzymes in cultured Chinese hamster cells: folylpolyglutamate synthetase and its absence in mutants auxotrophic for glycine + adenosine + thymidine. Arch Biochem Biophys 181: 331–344
11. Bertino JR, Coward JK, Cashmore A, et al (1978) Polyglutamate forms of folate: natural occurrence and role as substrates in mammalian cells. Biochem Soc Trans 4: 875–878
12. Matthews RG, Baugh CM (1982) Interactions of pig liver methylenetetrahydrofolate reductase with methylenetetrahydro-pteroylpolyglutamate substrates and with dihydropteroylpolyglutamate inhibitors. Biochemistry 19: 2040–2045
13. Krumdieck CL (1985) Role of folate deficiency in carcinogenesis. In Butterworth CE, Hutchinson ML (eds), Nutritional factors in the induction and maintenance of malignancy. Academic Press, New York, pp 225–245
14. Herbert V, Zalusky R (1962) Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. J Clin Invest 41:1263–1278
15. Scott JM, Weir DG (1981) The methyl folate trap: a physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anemia. Lancet 2(8442):337–340
16. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L (1992) Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In Francis RBJ (ed), Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function. Marcel Dekker, New York, pp 185–236
17. Ueland PM, Refsum H (1991) Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. J Lab Clin Med 114(5):475–501
18. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al (1992) A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 269:897–901
19. Selhub J, Miller JW (1993) The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. Am J Clin Nutr 55:131–138
20. Jencks DA, Matthews RG (1989) Allosteric inhibition of methylenetetrahydrofolate reductase by adenosylmethionine. J Biol Chem 1262(6):2487–2493
21. Kutzbach C, Stokstad ELR (1973) Mammalian methylenetetrahydrofolate reductase: partial purification, properties, and inhibition by S-adenosylmethionine. Biochim Biophys Acta 250:459–479

22. Kutzbach C, Stokstad ELR (1968) Feedback inhibition of methylene-tetrahydrofolate reductase in rat liver by S-adenosylmethionine. Biochim Biophys Acta 139:217–220
23. Finkelstein JD, Kyle WE, Martin JJ, Pick AM (1975) Activation of cystathionine synthase by adenosylmethionine and adenosylethionine. Biochem Biophys Res Commun 66(1):81–89
24. Koracevic D, Djordjevic V (1979) Effect of trypsin, S-adenosylmethionine and ethionine on L-serine sulfhydrase activity. Experientia 33:1010–1011
25. Cook J, Wagner C (1984) Glycine N-methyltransferase is a folate binding protein of rat liver cytosol. Proc Natl Acad Sci USA 81:3631–3634
26. Wagner C, Briggs WT, Cook RJ (1987) Inhibition of glycine N-methyltransferase activity by folate derivatives: implications for regulation of methyl group metabolism. Biochem Biophys Res Commun 127(3):746–752
27. Appling RD (1993) Compartmentation of folate-mediated one-carbon metabolism in eukaryotes. FASEB J 5:2645–2651
28. Horne DW, Patterson D, Cook R (1991) Effect of nitrous oxide inactivation of vitamin B12-dependent methionine synthetase on the subcellular distribution of folate coenzymes in rat liver. Arch Biochem Biophys 272:749–753
29. Wang FK, Kock J, Stokstad ELR (1968) Folate coenzyme pattern, folate linked enzymes and methionine biosynthesis in rat liver mitochondria. J Biochem 346:458–466
30. Motokawa Y, Kikuchi G (1973) Glycine metabolism in rat liver mitochondria. V. Intramitochondrial localization of the reversible glycine cleavage system and serine hydroxymethyltransferase. Arch Biochem Biophys 146:461–466
31. Frisell WR, Patwardhan MV, Mackenzie CG (1965) Quantitative studies on the soluble compartments of light and heavy mitochondria from rat liver. J Biol Chem 240:1849–1855
32. Schirch L (1984). Folates in serine and glycine metabolism. In Blakely RL, Benkovic SJ (eds), Folates and pterins, vol 1. Wiley, New York, pp 399–431
33. Kikuchi G (1975) The glycine cleavage system: composition, reaction mechanism, and physiologic significance. Mol Cell Biochem 1:170–189
34. Lewis KF, Randolph VM, Nemeth E, Frisell WR (1980) Oxidation of one-carbon compounds to formate and carbon dioxide in rat liver mitochondria. Arch Biochem Biophys 187:443–449
35. Staben C, Rabinowitz JC (1984) Formation of formylmethionyl-tRNA and initiation of protein synthesis. In Blakley RL, Benkovic SJ (eds), Folates and Pterins, vol 1. Wiley, New York, pp 457–495
36. Henderson GB (1992) Folate binding proteins. Annu Rev Nutr 10:319–335
37. Antony AC (1992) The biological chemistry of folate receptors. Blood 79:2827–2840
38. Ratnman M, Freisheim JH (1992) Proteins involved in the transport of folates and antifolates by normal and neoplastic cells. In Picciano MF, Sokstad ELR, Gregory JF III (eds), Folic acid metabolism in health and disease. Wiley-Liss, New York, pp 93–120
39. Selhub J, Emmanuel D, Stavropoulos T, Arnold R (1989) Renal folate absorption and the kidney folate binding protein (FBP). I. Urinary clearance studies. Am J Physiol 252:F750–F756
40. Selhub J, Nakamura S, Carone FA (1989) Renal folate absorption and the kidney folate binding protein. II. Microinfusion studies. Am J Physiol 252:F757–F780
41. Birn H, Selhub J, Christensen EI (1993) Internalization and intracellular transport of folate-binding protein in rat kidney proximal tubule. Am J Physiol 264(33):C302–C310
42. Spector R (1979) Identification of folate binding protein in choroid plexus. J Biol Chem 252:3364–3372
43. Green T, Ford HC (1984) Human placental microvilli contain high affinity binding sites for folate. J Biol Chem 218: 75–82
44. Zamierowski MM, Wagner C (1974) High molecular weight complexes of folic acid in mammalian tissues. Biochem Biophys Res Commun 60:81–89
45. Min H, Shane B, Stokstad ELR (1990) Identification of 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase-hydrolase as a major folate binding protein in liver cytosol. Biochim Biophys Acta 968:348–353
46. Cook RJ, Wagner C (1984) Glycine N-methyltransferase is a folate binding protein of rat liver cytosol. Proc Natl Acad Sci USA 81:3631–3634
47. Wittwer AJ, Wagner C (1981) Identification of the folate-binding proteins of rat liver mitochondria as dimethylglycine dehydrogenase and sarcosine dehydrogenase: purification and folate-binding characteristics. J Biol Chem 256:4102–4108
48. Wagner C, Briggs WT, Cook RJ (1987) Inhibition of glycine N-methyl transferase activity by folate derivatives: implications for regulation of methyl group metabolism. Biochem Biophys Res Commun 127:746–752
49. Zamierowski MM, Wagner C (1979) Effect of folacin deficiency on folacin-binding proteins in the rat. J Nutr 107:1937–1945
50. Matherly LH, Czaijowski A, Muench SP, Psiakis JT (1992) Role for cytosolic folate-binding proteins in the compartmentation of endogenous tetrahydrofolates and the 5-formyl tetrahydrofolate-mediated enhancement of 5-fluoro-2-deoxyuridine antitumor activity in vitro. Cancer Res 50: 3262–3270
51. Matherly LH, Muench SP (1992) Evidence for a localized conversion of endogenous tetrahydrofolate cofactors to dihydrofolate as an important element in antifolate action in murine leukemia cells. Biochem Pharmacol 39:2005–2014
52. Strong WB, Schirch V (1991) In vitro conversion of formate to serine: effect of tetrahydropteroylpolyglutamates and serine hydroxymethyltransferase on the rate of 10-formyltetrahydrofolate synthetase. Biochemistry 28:9430–9439
53. Bird OD, McGlohon M, Vaitkus JW (1965) Naturally occurring folates in the blood and liver of the rat. Anal Biochem 12:18–35
54. Priest DG, Happel KK, Doig MT (1980) Electrophoretic identification of poly-g-glutamate chain-lengths of 5,10-methylenetetrahydrofolate using thymidylate synthetase complexes. J Biochem Biophys Methods 3:201–206
55. Priest DG, Happel KK, Magnum M, et al (1981) Tissue folylpolylutamate chain-length characterization by electrophoresis as thymidylate synthetase-fluorodeoxyuridylate ternary complexes. Anal Biochem 115:163–170
56. Carl GF, Smith JL (1995) Simultaneous measurement of one-carbon and polyglutamate derivatives of folic acid in rat liver using enzymatic interconversions of folates followed by ternary complex formation with thymidylate synthetase and 5-fluorodeoxyuridylic acid: standardization of the method. J Nutr 125(5):1245–1257
57. Krumdieck CL, Tamura T, Eto S (1985) Synthesis and analysis of the pteroylpolyglutamates. Vitam Horm 40:45–94
58. Selhub J, Darcy-Vrillon B, Fell D (1990) Affinity chromatography of naturally occurring folate derivatives. Anal Biochem 169:247–251
59. Selhub J (1991) Determination of tissuo folate composition

by affinity chromatography followed by high pressure ion pair liquid chromatography. Anal Biochem 184:84–93
60. Selhub J, Seyoum E, Pomfret EA, Zeisel S (1993) Effects of choline deficiency and methotrexate treatment upon liver folate content and distribution. Cancer Res 51:16–21
61. Varela-Moreiras G, Selhub J (1992) Long-term folate deficiency alters folate content and distribution differentially in rat tissues. J Nutr 122:986–993
62. Varela-Moreiras G, Selhub J, Dacosta KA, Zeisel SH (1993) Effect of chronic choline deficiency in rats on liver folate content and distribution. J Nutr Biochem 3:519–522
63. Seyoum E, Selhub J (1993) Combined affinity and ion pair column chromatographies for the analysis of food folate. J Nutr Biochem 4:490–494
64. Hidiroglou N, Camilo ME, Beckehauer HC, et al (1994) Effect of chronic alcohol ingestion on hepatic folate distribution in the rat. Biochem Pharm 47(9):1561–1566
65. McGuire JJ, Coward JK (1984) Pteroylglutamates: biosynthesis, degradation, and function. In Blakley RL, Benkovic SJ (eds), Folates and pterins, vol 1. Wiley, New York, pp 136–180
66. Rothenberg SP, daCosta M (1978) Folate-binding proteins and radioassay for folate. Clin Haematol 5:570–589
67. Givas JK, Gutcho S (1975) pH dependence of the binding of folates to milk binder in radioassay of folates. Clin Chem 21:427–428
68. Sauberlich HE, Dowdy RP, Skala JH (1974) Laboratory tests for the assessment of nutritional status. CRC Press, Boca Raton, FL
69. Das KC, Herbert V (1980) The lymphocyte as a marker of past nutritional status: persistence of abnormal deoxyuridine (dU) suppression test and chromosomes in patients with past deficiency of folate and vitamin B12. Br J Haematol 38:219–233
70. Das KC, Herbert V, Coleman N (1980) Unmasking covert folate deficiency in iron-deficient subjects with neutrophil hypersegmentation: dU suppression tests on lymphocytes and bone marrow. Br J Haematol 39:357–375
71. Ellegaard J, Esmann V (1972) A sensitive test for folic-acid deficiency. Lancet 1:308
72. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 272:2703–2708
73. Kang S, Wong PWK, Norusis M (1989) Homocysteinemia due to folate deficiency. Metabolism 136:458–462
74. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al (1990) Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. J Clin Invest 81:466–474
75. Rosenberg IH, Zimmerman J, Selhub J (1987) Folate transport. Chimioterapia 4:354–358
76. Rosenberg IH, Selhub J (1986) Intestinal absorption of folates In Blakley RL (ed), Folates and pterins, vol 3. Wiley, New York, pp 148–178
77. Halsted CH (1992) Intestinal absorption of dietary folates. In Picciano MF, Sokstad ELR, Gregory JS III (eds), Folic acid metabolism in health and disease. Wiley-Liss Inc., New York, pp 23–45
78. Mason JB (1992) Intestinal transport of monoglutamyl folates in mammalian systems. In Picciano MF, Sokstad ELR, Gregory JF III (eds), Folic acid metabolism in health and disease. Wiley-Liss Inc., New York, pp 47–63
79. Reisenauer AM, Krumdieck CL, Halsted CH (1979) Folate conjugase: two separate activities in human jejunum. Science 198:196–197
80. Gregory JF, Ink SL, Cerda JJ (1989) Comparison of pteroylpolyglutamate hydrolase (folate conjugase) from porcine and human intestinal brush border membrane. Comp Biochem Physiol 90B:1135–1141
81. Gregory JF III, Toth JP (1992) Stable-isotopic methods for in vivo investigation of folate absorption and metabolism. In Picciano MF, Sokstad ELR, Gregory JF III (eds), Folic acid metabolism in health and disease. Wiley-Liss, New York, pp 151–170
82. Gregory JF III, Bhandari SD, Bailey LB, et al (1992) Relative bioavailability of deuterium-labeled monoglutamyl tetrahydrofolates and folic acid in human subjects. Am J Clin Nutr 55(6):1147–1153
83. Gregory JF III, Bhandari SD, Bailey LB, et al (1991) Relative bioavailability of deuterium-labeled monoglutamyl and hexaglutamyl folates in human subjects. Am J Clin Nutr 54:736–740
84. van der Porten AE, Gregory JF III, Toth JP, et al (1992) In vivo folate kinetics during chronic supplementation of human subjects with deuterium-labeled folic acid. J Nutr 122(6):1293–1299
85. Rosenblatt DS (1991) Inherited disorders of folate transport and metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic basis for inherited disease. McGraw-Hill, New York, pp 2049–2064
86. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, et al (1990) Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. Am J Hum Genet 43:414–421
87. Kang SS, Wong PWK, Susmano A, et al (1993) Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary heart disease. Am J Hum Genet 48:536–545
88. Goyette P, Sumner JS, Milos R, et al (1994) Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. Nature Genetics 7:195–200
89. Frosst P, Blom HJ, Mikos R, et al (1995) A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nature Genetics 10:111–113
90. Massey B, Rubin C (1954) The stomach in pernicious anemia: a cytologic study. Am J Med Sci 227:481–492
91. Butterworth C Jr, Hatch K, Gore H, et al (1984) Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. Am J Clin Nutr 35:75–84
92. Heimburger D, Alexander C, Birch R, et al (1990) Improvement in bronchial squamous metaplasia in smokers treated with folate and vitamin B12. JAMA 259:1525–1530
93. Butterworth C Jr, Hatch K, Soong SJ, et al (1992) Folate deficiency and cervical dysplasia. JAMA 268:528–533
94. Brock K, Berry G, Mock P, et al (1990) Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. J Natl Cancer Inst 82:582–587
95. Verreault R, Chu J, Mandelson M, Shy K (1991) A case-control study of diet and invasive cervical cancer. Int J Cancer 43:1050–1054
96. Ziegler R, Brinton L, Mammon R, et al (1992) Diet and risk of invasive cervical cancer among white women in the United States. Am J Epidemiol 132:432–445
97. Ziegler R, Jones C, Brinton CL, et al (1993) Diet and risk of in situ cervical cancer among white women in the United States. Cancer Causes Control 2:17–29
98. Potischman N, Brinton L, Laiming V, et al (1993) A case control study of serum folate levels and invasive cervical cancer. Cancer Res 51:4807–4811
99. Lashner B, Heidenreich P, Su G, et al (1991) The effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and

cancer in chronic ulcerative colitis. Gastroenterology 97:255–259
100. Lashner B (1993) Red blood cell folate is associated with the development of dysplasia and cancer in ulcerative colitis. J Cancer Res Clin Biol 119:549–554
101. Freudenheim J, Graham S, Marshall J, et al (1993) Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. Int J Epidemiol 20:369–374
102. Benito E, Stiggelbout A, Bosch F, et al (1993) Nutritional factors in colorectal cancer risk: a case-control study in Majorca. Int J Cancer 49:161–168
103. Meyer F, White E (1993) Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. Am J Epidemiol 138:225–236
104. Cravo M, Mason J, Dayal Y, et al (1992) Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasia in dimethylhydrazine-treated rats. Cancer Res 52:5002–5006
105. Giovannucci E, Stampfer M, Colditz G, et al (1993) Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. J Natl Cancer Inst 87:895–904
106. Czeizel AE (1995) Folic acid in the prevention of neural tube defects. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2:4–16
107. Medical Research Council Vitamin Study Research Group (1991) Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 338: 131–137
108. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 270:2693–2698
109. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al (1995) Association between plasma homocysteine and extracranial carotid artery stenosis. N Engl J Med 332:286–291

第 22 章

生 物 素

Donald M. Mock

本章在参考一些经典著作和从 1989 年以来详细文献目录的基础上，综述了对生物素(biotin)的现代知识。读者可参考本书第六版及其它新近关于生物素营养的综述[1~5]。

发现的历史

尽管早已证明酵母的生长需要“生物活素(bios)”成分，但 Boas 首先证明哺乳动物需要生物素[6]。Boas 观察到喂以卵白的大鼠中发生一种表现为严重皮炎、脱毛和神经肌肉机能异常的综合征，称之为“卵白损害”。肝脏中的一种因子可治愈这种损害，被称作“X 保护因子”。现在认识到人类和大鼠的这种“卵白损害”是由于生物素与抗生物素蛋白(avidin)(卵白中的一种糖蛋白)高度特异的和非常紧密的结合($K_d = 10^{-15}$ M)所致。天然的抗生物素蛋白(游离的或与生物素结合的)可抵抗肠的蛋白水解作用。于是，膳食中的抗生物素蛋白(如膳食中未煮熟的卵白)能与膳食中的生物素及由肠细菌合成的生物素结合，并阻止它们在体内吸收。

生物素的结构、化学和生物化学

结构 Kogl 和 du Vigneaud 在 20 世纪 40 年代早期分别独自阐明了生物素的结构(图 1)[2,4]。因为生物素的结构中有三个不对称的碳原子，所以存在 8 种立体异构物；其中只有一种 d-(+)-生物素能在自然界找到，并有酶的活性。这种化合物一般称为生物素或 D-生物素。生物胞素(biocytin)(ε-N-生物素酰-L-赖氨酸)在哺乳动物生长试验中的活性，在克分子基础上与生物素相等。

生物素是一种双环化合物；其中一个环含有一个脲基(ureido；-N-CO-N-)，另一个环为含硫的四氢噻吩(tetrahydrothiophene)环。这两个环相互间成为一个船的构形。四氢噻吩环有一个戊酸侧链。根据生物素的同系物与抗生物素蛋白结合和生物素与抗生物素蛋白复合物的 X-射线晶体图[1]，可以看出生物素的脲基环是生物素与抗生物素蛋白以及与链霉抗生物素蛋白链菌素(由抗生物素链霉菌分泌的一种类似抗生物素蛋白的蛋白质)最紧密结合的重要部位。其它的研究表明侧链的长度和侧链上-CH_2-组分的非极性性质在生物素与抗生物素蛋白疏水区的结合中也起一定作用[1]。

生物素的化学合成 生物素的结构由 Harrison 等[4]于 20 世纪 40 年代的从头化学合成所证实。最近的评议指出，所有的早期合成方法都有一些缺点(如立体特异的异构体的量很少，以及需要特异的中间产物来得到立体特性)[4,6]。由于 Goldberg 和 Sternbach 于 1949 年在罗氏药厂(Hoffmann-La Roche)实验室建立的立体特异合成方法而避免了这些缺点[4,6,7]。Goldberg/Sternbach 的合成方法或其改良方法成为以后合成商品生物素的方法[4]。最近发表了另一些立体特异性的合成方法[8,9]。

生物素的生物化学 在哺乳动物的四种羧化酶中生物素是一种必需的辅因子，每种羧化酶催化中间代谢的一个重要步骤[10]。哺乳动物的这四种羧化酶均催化碳酸氢盐掺入底物作为一个羧基。在非哺乳动物中发现有四种相类似的羧化酶，两种其它的羧化酶，两种脱羧酶和一种转羧酶。这些生物素依赖酶在所有动物体内均以类似的机制工作。

生物素附着于脱辅基羧化酶(图 1)是一种由全羧化酶合成酶催化的缩合作用。生物素戊酸侧链的羧基与脱辅基羧化酶(apocarboxylase)的特异赖酰残基的 ε-氨基连接形成酰胺键；这些脱辅基羧化酶区

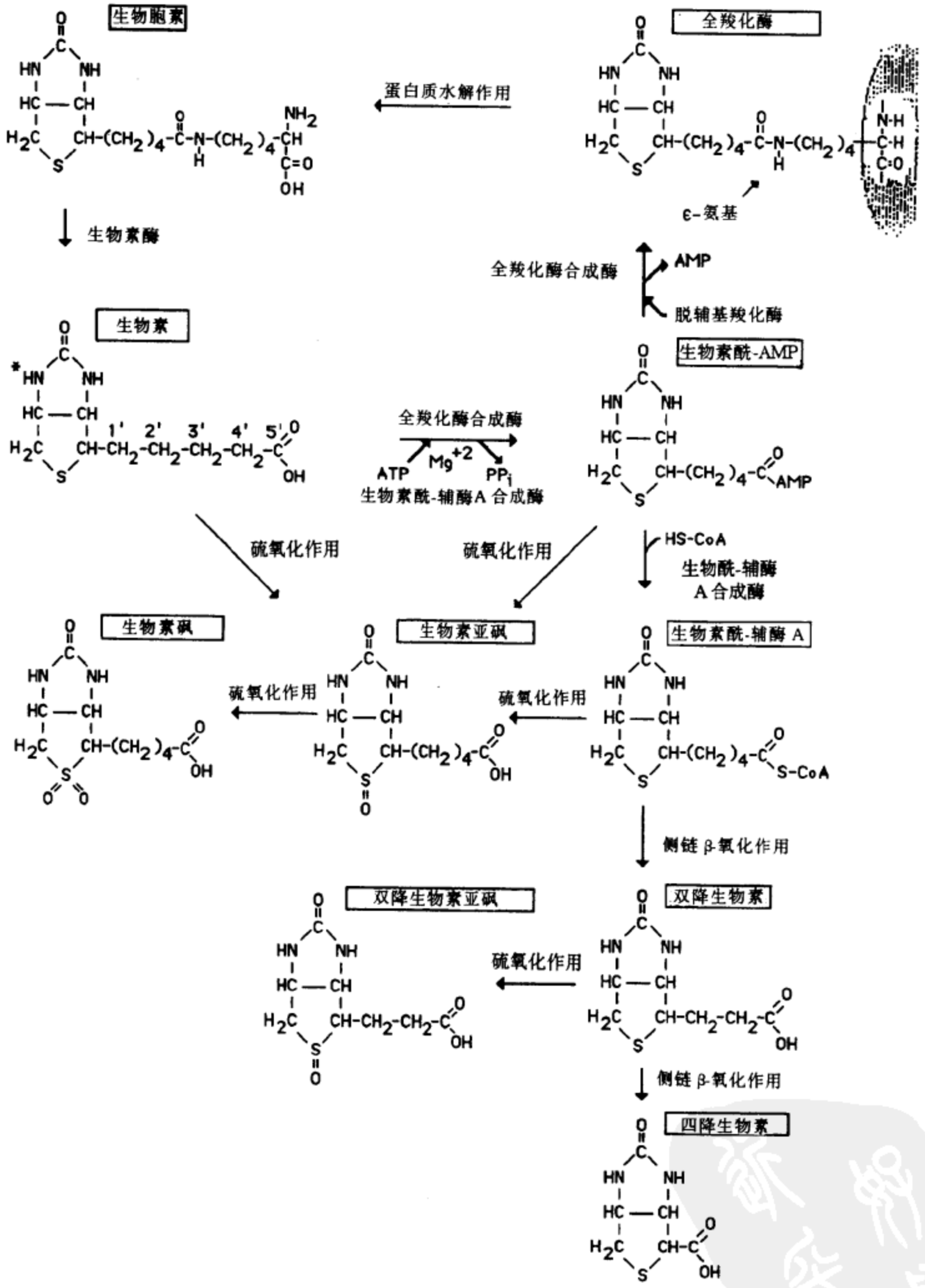


图 1　生物素的代谢。导致产生亚砜的特殊系统尚未确定。ATP＝腺苷三磷酸；AMP＝腺苷一磷酸；CoA＝辅酶 A；PPi＝焦磷酸盐类；＊＝羧基分子的附着点。

含有个别羧化酶的种属内和品种属间高度保守的氨基酸序列。

全羧化酶合成酶(holocarboxylase synthetase)(EC 6.3.4.10)存在于胞浆和线粒体中。对人的突变全羧化酶合成酶的研究表明，在线粒体和胞浆中的形式都是由单一基因编码的[11]。可是，Shriver 等[12]根据序列差和位点特异的致突变研究，在大鼠中发现两种不同的全羧化酶合成酶，可催化线粒体和胞浆羧化酶的生物素酰化作用。全羧化酶合成酶的反应是受由 ATP 水解成无机磷酸盐的热动力学驱动的。

生物素对哺乳动物细胞内羧化酶活性的调节作用仍有待阐明。可是，在大肠杆菌中生物素合成与全乙酰辅酶 A 羧化酶产生的相互作用已有广泛的研究和综述[13,14]。生物素-蛋白质连接酶(特别是大肠杆菌中的一种全乙酰辅酶 A 羧化酶合成酶)催化生物素与一种特殊赖氨酸残基[乙酰辅酶 A 羧化酶的生物素羧化酶载体蛋白(BCCP)的赖氨酸残基]形成共价键。已测出大肠杆菌乙酰 CoA 羧化酶的 BCCP 的生物素结合区的序列[15]。至于哺乳动物的四种羧化酶(图 1)，其脱辅基羧化酶的生物素酰化作用按两步进行。第一步，全羧化酶合成酶与生物素和 ATP 起反应形成一种合成酶与生物素酰-AMP 之间的复合物，同时释放焦磷酸。如果有合适量的乙酰辅酶 A 羧化酶的 BCCP 存在，则形成全羧化酶，并释放 AMP。如果没有足够的脱辅基羧化酶，则全羧化酶合成酶：生物素酰-AMP 的复合物通过与生物素操纵子(bio)启动子区结合以进一步抑制生物素的合成。这些启动子控制一簇编码催化生物素合成的酶的基因，这些酶包括生物素合成酶，即将脱硫生物素(dethiobiotin)转化为生物素的酶复合物。由于全羧化酶合成酶起抑制 bio 操纵子的作用，被称之为 BirA；这个名称源于最初对生物素细胞内贮留特性的观察，并发现了生物素抑制生物素合成的等位基因(bio R)。生物素酰-AMP 通过在 BirA：生物素酰-AMP 复合体中作为一种辅阻抑物而起作用。于是，apo-BCCP 和生物素的供应对生物素合成速率有影响，反映于生物素酰-AMP 的浓度。

另外一些研究着重于脱硫生物素(或是一种较早的前体，庚二酸)转化为生物素[16]。这是一种不平常的酶学反应，通过插入一个硫而使四氢噻吩环闭合。这些研究用过度生产生物素的大肠杆菌或球壳杆菌 bioB 转化体；Ifuku 等[7]通过测序发现几个在大肠杆菌中形成 bioB 转化体的突变点。这些研究证明生物素合成酶是一种需要 NADPH、S-腺酰蛋氨酸和 Fe^{+3}或 Fe^{+2}的两铁两硫酶[18~20]。可能也需黄素氧还蛋白作为电子供体[21]。噻吩环中硫的来源可能是半胱氨酸或一种衍生物。在无细胞系统的另一些研究中已确定需要辅因子和金属离子[22-25]。丙氨酸和乙酸作为碳的来源；通过三羧酸循环释放的二氧化碳也可作为碳的来源[26]。真核生物的生物素合成酶现已从啤酒酵母中克隆出来并测序[27]。

在羧化酶反应中，由溶于细胞水的碳酸氢盐来的羧基部分首先附着在生物素的与生物素侧链对面的脲基氮上；然后将羧基转移到底物。这种反应由 ATP 水解为 ADP 和无机磷的作用所驱动。四种哺乳动物的羧化酶以后的反应途径是从羧化酶反应产物中释放 CO_2。于是，这些反应序列重排底物，使之成为更有用的中间代谢物，但不违反哺乳动物代谢不使二氧化碳净固定的经典观察。

羧化酶反应的共同机制始于脲基环的互变异构化作用，以增进其两个氮的亲核性[10,28]。由于在 3′-N-生物素与羧化酶蛋白骨架相连的戊酸侧链的同侧）的空间位阻，1′N 独特地与一个羰基磷酸(以前由碳酸氢盐与 ATP 之间的反应形成)起反应。这种反应的产物是 1′-N-羧基生物素酰的酶。这种活性羧基于是被掺入底物，典型的是掺入在有初始碳负离子特点的碳的底物。

四种生物素依赖性羧化酶中有三种在线粒体中，第四种为乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)，在线粒体和胞液中都可见到。Allred 等[12,29~32]观察到 ACC (EC 6.4.1.2)以一种活性的胞液形式和两种基本上不活跃的线粒体形式存在，其分子量分别约为 264 000和 234 000。线粒体形式被假定为留在线粒体中的贮存形式，而在生物素的利用受到限制时转化为有活性的胞液 ACC。线粒体形式的活性下降并维持胞液溶液的活性与贮存作用相符[12]。可是，由 Allred 等[12]所观察到的喂以卵白 4 周后，三种线粒体酶的量维持正常，与大鼠和人摄入卵白 2 周后即开始有异常的有机酸尿不符[33,34]。

ACC 催化碳酸氢盐掺入乙酰辅酶 A 形成丙二酰辅酶 A(图 2)。这种三碳化合物作为脂肪酸合成酶复合物的底物，其净效果是脂肪酸底物由于增加了两个碳而得到延长，并以 CO_2 形式丢失第三个碳。

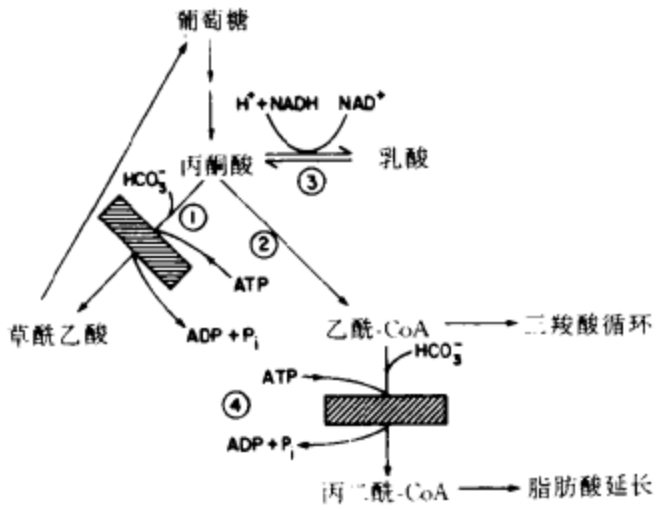


图 2　乳酸和丙酮酸代谢。PC 和 ACC 缺乏能影响与乳酸有关的中间代谢物的代谢命运。NAD^+ 和 NADH＝氧化的和还原的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸；ADP＝腺苷二磷酸；Pi＝无机磷酸盐。数字表示的酶催化反应：(1)丙酮酸羧化酶(PC)，(2)丙酮酸脱氢酶，(3)乳酸脱氢酶，(4)乙酰-CoA 羧化酶(ACC)。经 Lippincott-Raven 出版社许可引用[35]。

丙酮酸羧化酶(PC，EC 6.4.1.11)催化碳酸氢盐掺入丙酮酸以形成草酰乙酸(Kreb 三羧酸循环的中间代谢产物)(图 2)，这样，PC 催化了一种补缺反应。在糖异生组织(如肝和肾)中，草酰乙酸能转化为葡萄糖。曾提出 PC 缺乏是乳酸酸血症、中枢神经系统乳酸酸中毒以及在下面将讨论的生物素缺乏和生物素酶缺乏时所观察到的葡萄糖调节异常的原因。

甲基巴豆酰基-辅酶 A 羧化酶(MCC，EC 6.4.1.4)是催化支链氨基酸亮氨酸降解的一个基本步骤(图 3)。这种酶缺乏活性(不论是由于这种羧化酶的遗传缺陷、多种羧化酶缺乏或生物素缺乏)则导致其底物 3-甲基巴豆酰基-CoA 通过一条旁路代谢，形成 3-羟异戊酸，3-甲基巴豆酰基甘氨酸，或这二者[1,35]。这样，尿中这些异常代谢物的排出增加可反映 MCC 缺乏活性，并能反映遗传学正常人的组织生物素缺乏。

丙酰-CoA 羧化酶(PCC，EC 6.4.1.3)催化碳酸氢盐掺入丙酰-CoA，形成甲基丙二酰-CoA，它通过异构化作用成为琥珀酰-CoA，并进入三羧酸循环(图 4)。这种三碳的丙酸分子有几种来源：支链氨基酸异亮氨酸、缬氨酸、蛋氨酸和苏氨酸的分解代谢；胆固醇的侧链；奇数链长饱和脂肪酸的氧化；以及膳食碳水化物被肠菌群的代谢。与 MCC 缺乏的情况类似，PCC 的缺乏导致尿 3-羟丙酸和 2-甲基柠檬酸的排泄增加[1,36]。

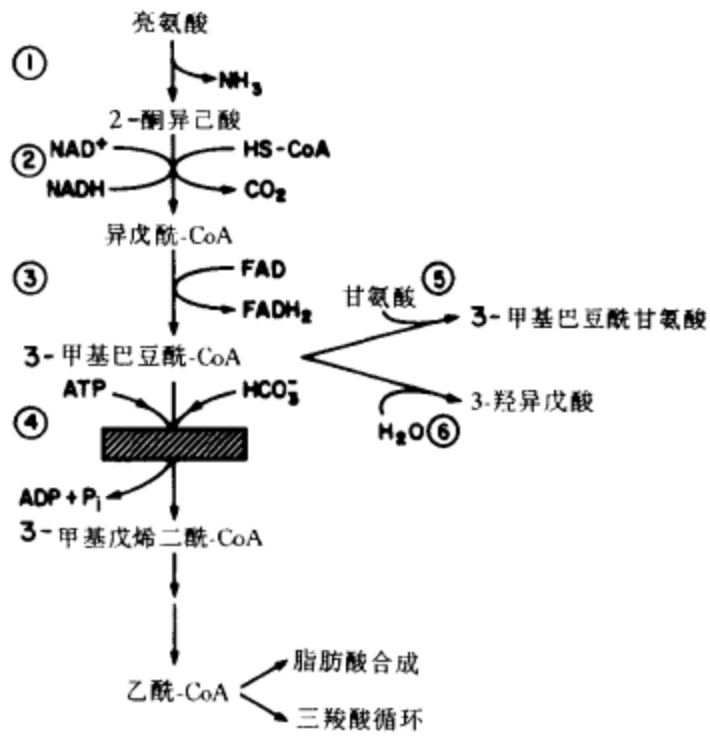


图 3　亮氨酸的降解。MCC 缺乏(□)使尿中 3-甲基巴豆酰甘氨酸和 3-羟异戊酸排泄增加。FAD 和 $FADH_2$＝氧化和还原的黄素腺嘌呤二核苷酸。数字表示的酶催化反应：(1)亮氨酸-异亮氨酸转氨酶，(2)支链 2-酮酸脱氢酶，(3)异戊酰-CoA 脱氢酶，(4)甲基巴豆酰基-CoA 羧化酶(MCC)，(5)甘氨酸 N-酰化酶，(6)烯酰基水合酶(巴豆酸酶)。经 Lippincott-Raven 出版社许可引用[35]。

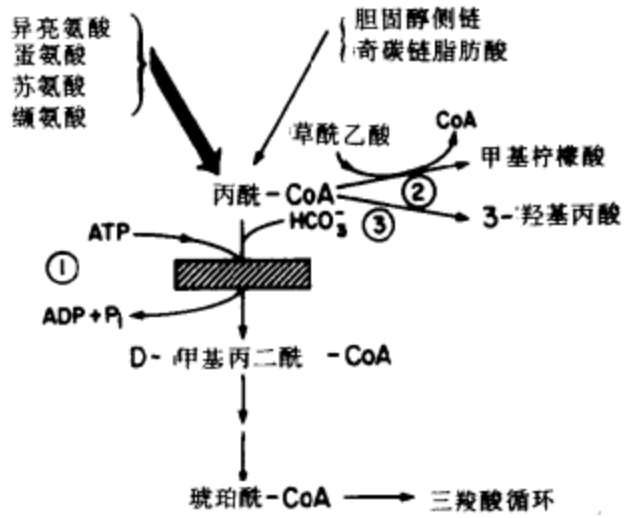


图 4　丙酸代谢。丙酸主要来自氨基酸降解，少部分来自胆固醇和奇数碳链脂肪及脂肪酸；缺乏 PCC 使尿中甲基柠檬酸和 3-羟基丙酸排泄增加。数字表示的酶催化反应：(1)丙酰-CoA 羧化酶(PCC)，(2)柠檬酸合成酶，(3)β-氧化作用或直接 ω-羟化作用。经 Lippincott-Raven 出版社许可引用[35]。

在细胞蛋白质进行正常更新时，全羧化酶被降解成为一种与赖氨酸连接的生物素(生物胞素)或成为一种与含少数氨基酸残基的寡肽连接的生物素(图 1)。由于生物素与赖氨酸间的酰胺键不能被细胞

的蛋白酶水解，需要一种特异的水解酶生物素酶(生物素酰胺水解酶，EC 3.5.1.2)来释放生物素以进行再循环。

全羧化酶合成酶和生物素酶的遗传性缺陷造成以前称之为新生儿和少年型这两种不同的多数性羧化酶缺陷。生物素酶缺乏对了解生物素缺乏特别重要，因为其临床表现主要由于继发性生物素缺乏。生物素酶的基因是一种编码543氨基酸蛋白质的1629碱基的单拷贝基因[37]。其mRNA存在于许多组织中，包括心、脑、胎盘、肝、肺、骨骼肌、肾和胰。其中以血清、肝、肾和肾上腺中的生物素酶活性最高。已发现血清生物素酶的浓度在肝功能受损的病人降低，表明肝是血清生物素酶的来源[38]。

膳食生物素或由羧化酶更新释放的生物素可能被分解代谢，而不是在进入生物素及其中间代谢产物代谢池掺入羧化酶后才分解代谢的。例如，生物素酰-AMP能通过生物素酰-CoA合成酶转化为生物素酰-CoA。这种合成酶也催化由生物素和ATP形成生物素酰-AMP，于是形成生物素酰-CoA的底物。生物素酰-CoA合成酶和全羧化酶合成酶之间的关系，像细胞内生物素酰-AMP代谢池的存在和位置一样，仍不清楚。生物素酰-CoA被氧化为双降生物素(bisnorbiotin)和四降生物素(tetranorbiotin)(在戊酸侧链分别少两个或四个碳原子的中间代谢产物；图1)。

与早年的许多生物素平衡研究假定生物素是“沉默的”相反，现在发现大约半数的生物素在排泄以前都经过代谢，于是在人的尿和血浆中以及大鼠尿中总的抗生物素蛋白结合物质有很大比例是归因于生物素的代谢物而不是生物素本身[1]。一项用纸层析分析和生物法检测人尿中生物素代谢物的先驱研究的发现，最近被用高效液相色谱/抗生物素蛋白结合分析法所证实[1,39~41]。生物素、双降生物素和生物素亚砜在人尿和血浆中以约3∶2∶1的比率存在。在人血浆和尿中存在相当量的生物素代谢产物对解释下述的生物素结合分析法和生物学测定有重要的意义。此外，最近的观察表明，某些人在妊娠期和用抗惊厥剂时诱导生物素的分解代谢，因而生物素的分解代谢产物与生物素的比例增加[42,43]。这些观察进一步强调在分析体液时把生物素与其代谢产物区分开来的重要性。

生物素的测定方法 测定药理学和生理学浓度的生物素的方法在本书第六版已有广泛的综述[1]。本文拟重点讨论最近研究中所用的方法，并且综述1989年以来的方法学进展。

已提出的测定生理学浓度生物素(100 pmol/L～100 nmol/L)的方法有多种，但只有有限的几种曾用于研究生物素的营养状况。所有已发表的生物素营养状况的研究均采用三种基本生物素分析法中的一种：生物分析法(大多数研究)，抗生物素蛋白结合分析法(几项最近的研究)，或荧光衍生物分析法(两份已发表的研究报告)。

生物分析法有足够的敏感性来测定血和尿中的生物素。浊度法的精确性有限，但最近改良的plantarum乳酸杆菌分析法用事先接种 *plantarum* 菌的琼脂平皿得到更好的精确性[44]。测量放射性的生物分析法有良好的敏感性和精确性。可是，用细菌生物分析法(可能还有真核细胞生物分析法)受到无关物质的干扰和对生物素类似物的生长反应变异性的干扰；如果生物素是与蛋白质结合的，这些生物分析法能产生相互矛盾的结果[1]。对于某些生物分析用的微生物，需要先用酸或酶水解样品，使生物素从蛋白中释放出来，为分析法的微生物所利用。对其它的微生物(如克勒克酵母菌属 *brevis*)所测到的生物素随酶水解而降低，与受到酸水解破坏生物素的程度相一致[45]。

抗生物素蛋白结合分析法一般测定生物素与[^{3}H]生物素、[^{125}I]生物素、或[^{14}C]生物素对抗生物素蛋白的竞争性结合(同位素稀释分析法)的能力；与[^{125}I]抗生物素蛋白的结合可防止与[^{125}I]或与酶偶联的抗生物素蛋白与吸附在塑料上的生物素酰化蛋白的结合(序列的、固相分析)；或防止生物素酰化酶与抗生物素蛋白结合，从而防止酶活性受抑制。其它的方法是测定柱后增强的荧光活性，即把柱的洗脱液与荧光标记的抗生物素蛋白相结合，或用一种荧光剂在用HPLC分离以前与生物素及代谢产物发生衍化作用[46,47]。最近报告了一些抗生物素蛋白结合分析法的新检测系统，如电化学检测、通过葡萄糖-6-磷酸脱氢酶连接的生物发光法，或一种双抗体技术，这些方法可提高检测的敏感性[48,50]。抗生物素蛋白结合分析法因其烦琐、需要专门设备或试剂、或在用于生物体液分析时的结果较差而受到指责。抗生物素蛋白结合分析法可以测出所有与抗生物素蛋白结合的物质，虽然生物素和类似物的相对可测性在类似物之间和分析法之间不同，取决于分析是如

何进行的(如竞争性的还是排序性的)。与 Wright 等[39]的先驱工作类似，在生物素类似物的色谱分离后再将色谱分离得到的部分进行抗生物素蛋白结合分析，既具敏感性又有化学特异性。最近几项研究中应用了这些分析方法对生物素营养提供了新的认识。

在生物素分析技术领域中一个尚未研究的问题是关于人血浆中生物素的真实浓度，因各种生物分析法与抗生物素蛋白结合分析法之间不相符。报告的均值范围从约 500 pmol/L 至＞10 000 pmol/L。

吸收和转运

与蛋白质结合的生物素的消化　与蛋白质结合的生物素在小肠中的水解，或与蛋白质结合的生物素的消化及其生物利用率的关系都还不清楚。食物中游离生物素和与蛋白质结合的生物素的含量有很大不同，但是在肉类和谷类中的大部分生物素是与蛋白质结合的。Wolf 等[51]推测生物素酶在由生物素与蛋白质的共价结合中释放出生物素起关键性作用。胰液中的生物素酶可能负责在肠内的蛋白水解作用中释放生物素。粘膜的生物素酶可能进一步从生物素酰寡肽(可能是肠内蛋白水解作用的产物)中释放生物素。粘膜的生物素酶的作用还不确定，因为在小肠刷状缘膜中此酶的活性并不丰富[51]。

由于观察到与肠生物素转运体的结合需要一个自由的羧基，因而，生物素转运体摄取大量生物素酰寡肽似乎是不可能的[52]，但这个结论仍有争议[53]。在另一方面，生物素酰寡肽可能直接被一种非特异的肽吸收途径所吸收。

有生物素酶缺乏的病人，用并不显著超过估计膳食摄入量(50～150μg/d)的剂量，即能预防生物素酶缺乏的症状，这可能是由于防止了生物素的缺乏[54]。生物素酶缺乏可能通过损害小肠内蛋白质结合的生物素的消化、损害生物素的细胞循环、损害肾的清除、或这些机制的联合作用，而造成生物素缺乏。

小肠吸收　用比活性低的放射性标记的生物素和完整组织(如，反转肠囊)的早期的研究，表明生物素在小肠和肾的转运是靠简单的扩散作用[1]。可是，考虑到食物和动物组织中的生物素含量很少，以及在大多数情况下生物素能被身体有效地保留，用简单扩散作用来解释是不够的[55]。在近十年中，用比活性高的放射性标记生物素、刷状缘膜囊和细胞培养系统进行的研究，大大扩展了对小肠和肾的生物素转运的认识[1,55~60]。在小肠刷状缘膜上有一种生物素转运体。根据大多数的研究，这种载体在结构上是高度特异的，需要在戊酸侧链上有一个自由的羧基和一个完整的脲基环；可是，并不是所有的结构-活性研究都需要一个自由的羧基[61]。用正常人的组织、人的肠细胞系、和兔和大鼠的小肠组织的研究表明，生物素的转运依赖于温度，并且是逆浓度梯度的。生物素的转运在电荷方面是中性的，因为生物素(COO-)与 Na^+ 以 1∶1 偶联。生物素的简单扩散转运在较高的(药理学的)浓度时较为突出。最近的生物素转运体的研究对早期研究得出的刷状缘膜上的生物素酶是主要的生物素结合蛋白质的结论提出了质疑[1]。

大鼠的生物素转运从吸乳期到成年随成熟而上调，同时生物素转运体的最大转运部位从空肠转移到十二指肠。虽然载体介导的生物素转运在大鼠小肠的近端最活跃，Browman 和 Rosenberg[62]认为生物素从结肠近端的吸收也很重要，这支持由肠菌群合成的生物素在营养上的重要性。临床研究也有一些证据表明生物素能由人的结肠吸收[63,64]。

在完整大鼠和 CaCo-2 细胞中，生物素缺乏使生物素的转运上调；其主要机制是 V_{max} 的增加(可能由载体数增加所介导)，而不是改变载体的亲和力。以兔的小肠刷状缘膜转运的研究表明，组氨酸残基和巯基对转运体的正常功能很重要。组氨酸残基可能位于或接近于生物素-结合位点[65]。

与大多数其它的研究者相反，Leon-Del-Rio 等[53]在大鼠中只观察到生物素的被动扩散，但生物胞素的转运是可饱和的。他们观察到仓鼠生物素的可饱和转运，但生物胞素则是被动扩散转运。这些研究者提出在仓鼠中蛋白质结合的生物素主要以其游离的形式被吸收，但在大鼠中生物胞素的吸收至少有一部分也是以这种形式进行的。

生物素由肠细胞的逸出(穿过基底侧膜)也是载体介导的，但不依赖于 Na^+，是生电的，以及不是逆浓度梯度蓄积生物素的[66]。Said 等[67]研究酗酒者血浆生物素浓度降低的机制。他们用大鼠的排空肠袋，观察到急性乙醇暴露可抑制生物素的转运。长期喂以乙醇可减少小肠生物素的转运和降低血浆生物素的浓度。这些作者推测乙醇对小肠的生物素转运的

影响可能造成与长期酗酒有关的生物素营养状况的损害。

生物素由小肠转运到周围组织 关于生物素由小肠的吸收部位转运到肝和周围组织的情况了解不多。有几篇给牛、猪和人急性或长期口服、肌肉注射或静脉注射生物素后的生物素血浆水平、药物动力学和生物利用率的报告[68~73]。

对生物素与血浆和血清蛋白质结合的研究可分为两个方面：生物素酶与生物素结合特性的研究，以及生物素与总血浆和血浆蛋白组分的共价结合和可逆结合的实验评价。Wolf 等[74]原来假设生物素酶可能作为在血浆中的生物素结合蛋白，或甚至作为将生物素转运入细胞的一种载体蛋白。Chuahan 和 Dakshinamuri[75]提供了支持这种假说的证据。他们用硫酸铵沉淀与蛋白结合的[^{3}H]生物素，以及通过[^{3}H]生物素平衡透析法来研究生物素与纯的生物素酶、白蛋白、α-和β-球蛋白和人血清组分的结合。结果表明生物素酶是人类血清中唯一与生物素特异结合的蛋白质。但其他人不同意[1]。Mock 和 Lankford 等[76]用[^{3}H]生物素、离心超滤和透析法研究兔、猪和人血浆中的可逆性结合，发现游离的加上可逆结合的生物素的总代谢池中，只有 10%以下与血浆大分子(大概为蛋白质)是可逆结合的。Mock 和 Lankford[76]在用生理学浓度的人血清白蛋白的实验中发现了类似的生物素结合系统。另一些研究测定了生物素与血浆蛋白质共价结合的比例[77]。用酸水解法和以[^{3}H]生物素酰-白蛋白作为生物素完全释放的一种指标。这些研究者们发现有另一些生物素由水解释放。总而言之，人血清中游离的、可逆结合的和共价结合的生物素分别约为 81%、7%和 12%[77]。

上述两种方法的结果显然是有矛盾的。这种差别可能来自实验方法、结合的定义不同，或二者皆有。这两种结合形式对于生物素从小肠转运到周围组织的重要性还不清楚。Mock 等所发现的结合可能代表生物素分子的疏水部分与血清蛋白质(如白蛋白)的疏水性结合位点之间的一种结构上非特异的相互作用。这种结合可能与非极性光学的和荧光染料与在白蛋白和抗生物素蛋白上的疏水位点的结合相类似[78~83]。

生物素被肝摄取 对肝和周围组织摄取生物素已有许多研究。对 3T3-L1 成纤维细胞、用胶原酶灌注法分离的大鼠肝细胞、人肝的基底侧膜囊以及 $HepG_2$ 人肝瘤细胞的研究表明，对游离生物素的摄取是通过扩散和通过一种依赖于 Na^+ 梯度、温度和能量的专门载体系统所介导的[60,84~88]。转运是电荷中性的(Na^+对生物素为 1∶1)和对自由羧基是特异的，但对噻吩环区的结构并不是非常特异的[88]。相反，分离和培养的肝细胞并不存在载体介导的转运系统[89]。

Weiner 和 Wolf[90]在另一些培养的大鼠肝细胞的研究中证明了生物素的捕捉，可能在以全羧化酸酶作为共价结合的生物素。这些研究证实了 McCormick 和 Zhang 的早期研究，并强调代谢捕捉水溶性维生素作为一种细胞内累积作用机制的重要性[60]。进入肝细胞后，生物素通过一种 pH 值依赖过程扩散到线粒体[91]。Said 等[91]曾假设生物素以中性质子化的形式进入线粒体，并且在碱性线粒体环境中解离成阴离子而被电荷捕捉。

生物素转运进入中枢神经系统 Spector 和 Mock[92]用一种在位大鼠大脑灌流技术和[^{3}H]生物素，证明生物素通过一种可饱和的系统穿过大脑屏障转运；其表观 K_m 约为 100μmol/L(比血浆中游离生物素的浓度高几个数量级)。用结构类似物抑制转运作用的方法，表明生物素的自由羧基对转运很重要。生物素经过脉络丛直接转运到脑脊液(CSF)中可能不是生物素进入中枢神经系统的一种重要机制。其它研究用静脉内或脑室内给成年兔注射[^{3}H]生物素，证明[^{3}H]生物素由 CSF 的清除比甘露醇更迅速，表明生物素在穿过血脑屏障后通过特殊的转运系统进入神经元[93]。在脑室内注射两小时后，仅观察到少量的生物素代谢和与脑蛋白质的共价结合。可是，18 小时后大约 1/3 的生物素掺入大脑蛋白质。这些发现表明生物素以一种可饱和的转运系统进入大脑，此系统不依赖于以后的生物素代谢，或生物素被捕捉而掺入大脑蛋白质。

Mock 等测定了人体 CSF 和血浆超滤液中的游离“生物素”(即，总的与抗生物素蛋白相结合的物质)水平，发现在 11 名受试者中的比率为 0.85±0.50[1]。这个结果与 Spector 和 Mock[92]在兔(具有使生物素能穿过血脑屏障的特殊转运系统)所测得生物素的 CSF∶血浆的比率相似。

生物素在肾中的代谢 从肾小球滤液中重吸收水溶性维生素的特殊系统有助于保留水溶性维生素[55]。Podevin 和 Barbarat[94]证明在兔的肾皮质刷状

缘和基底侧膜囊有一种生物素的转运系统。由刷状缘膜囊摄取的生物素是可饱和的和逆浓度梯度的，而且依赖于一种向内的 Na^+ 梯度。其 K_m 为 28μM，并且转运有结构特异性。相反，由基底侧膜囊摄取生物素对 Na^+ 梯度不敏感。Spencer 和 Roch[95]证明在大鼠肾中有一种 K_m 为 0.2μmo/L 的类似系统，此系统可被等克分子浓度的生物胞素所抑制。

用人肾组织制备物在体外进行生物素转运的研究报告还未见发表。Baumgartuer 等[96~98]测定在活体内生物素的肾清除，计算出生物素：肌酐的清除比率[95~97]。在未接受生物素补充的正常成人和儿童，其清除比率约为 0.4。有生物素酶缺乏的病人，肾过度排泄生物素和生物胞素，生物素：肌酐的清除比率通常≥1，同时，生物素的半减期约为正常值的一半。生物素酶缺乏者肾排泄生物素增加的机制尚未确定，但生物素酶在肾代谢生物素中可能有一定作用。例如，在血浆生物素酶异常时，与生物素的结合就不那么紧密，使肾小球的筛滤系数增加，在肾小管中改造转运体的作用减弱，或在肾的全羧化酶更新时改变对生物素的细胞补救。

生物素的胎盘转运　最近有报告表明生物素从母体到胎儿有特殊转运系统[99~101]。这些研究用微绒毛膜囊和培养的滋养层，发现存在一种生物素的可饱和转运系统，这个系统依赖于 Na^+ 并使胎盘中生物素主动地积累和缓慢释放入胎儿。可是，在分离灌流的单个绒毛叶模型中，生物素穿过胎盘的转运比胎盘的积累慢[99,100]。几乎没有发现在胎儿中生物素积累的证据，表明生物素在胎盘的总转运更符合于被动转运过程。膜囊的转运对短期接触乙醇敏感，但总的转运却不是这样[100]。用胎儿面（基底侧）膜囊的进一步研究发现存在一种可饱和的、依赖于 Na^+ 的、电荷中性的和载体介导的摄取过程，这个过程不像在母体面（尖端的）膜囊的生物素摄取系统那样有效[101]。

生物素转运到人乳　Mock 等[45]用一种抗生物素蛋白结合分析法发现 95%以上的生物素（即总抗生物素蛋白结合的物质）存在于人乳的去脂部分，而不是在脂肪部分。总生物素中 3%以下与大分子可逆地结合，而 5%以下与大分子共价结合。于是，人乳中的所有生物素几乎都以游离形式存在于脱脂部分的水性区室中。人乳中生物素的浓度在一次喂乳的前、中、和后期非常恒定，但某些妇女在 24 小时期间其生物素浓度可能有很大不同[102]。一项在 8 名妇女的研究中，其中 4 名在产后 18 天中乳的生物素浓度稳定上升[102]。以后生物素浓度不知为什么变化很大。用同一分析方法发现，人乳的水相中生物素浓度超过血清浓度一至两个数量级。似乎有一个转运系统将生物素由血浆逆浓度梯度地转运到乳中。用 HPLC/抗生物素蛋白结合分析法对生物素和代谢物模式的研究指出，在早期的和过渡期人乳总的生物素加代谢物中，双降生物素约占 50%，生物素亚砜约占 10%。生物素浓度随哺乳期延长而增加，但在分娩后 5 周时，双降生物素和生物素亚砜的浓度仍分别占 25%和 8%[103]。当前的研究尚未证明存在一种突出的捕捉机制或一种可溶性的与生物素结合的蛋白质。

生物素的其它作用

生物素对细胞生长、葡萄糖体内稳定、DNA 合成和脱唾液酸糖蛋白受体表达的作用已有报道和综述。尚未确定生物素作为四种羧化酶的辅因子的作用有直接关系[1,104~106]。是否上述的一种或更多作用以后会证明是羧化酶缺乏的间接结果还不清楚。

生物素缺乏

导致缺乏的条件　有两种情况明确证实正常人需要生物素：长期摄入生的卵白，以及短肠综合征和其它原因吸收不良的病人在肠外营养中未补充生物素，在生物素酶缺乏时可清楚地见到有生物素缺乏[1]。生物素酶缺乏导致生物素缺乏的机制可能涉及几种过程：由于胰分泌物中缺乏生物素酶而导致蛋白质结合生物素的释放不足，进而使生物素在胃肠道的吸收下降；在蛋白质正常更新时，与蛋白质共价结合的生物素在细胞水平对生物素的补救可能受损，以及肾的生物胞素和生物素的丢失异常增加。

由生物素酶缺乏引起的临床表现和生物化学异常与生物素缺乏的非常相似，包括口腔周围皮炎、结膜类、脱毛、共济失调和发育迟缓[1]。这些临床表现的相似性支持生物素酶缺乏导致继发性生物素缺乏的假说。可是，所报告的生物素缺乏和生物素酶缺乏的体征和症状并不完全相同。在生物素酶缺乏者中，报道有癫痫、不可逆的神经感觉性耳聋和视神经萎

缩，而这些未见于生物素缺乏者。然而在一例生物素缺乏者，发现有大脑萎缩和视神经的明显延长。此外，Heard 等[107]报道生物素缺乏使年轻大鼠的听觉脑干功能受损。

Velazquez 等[10,109]用淋巴细胞羧化酶活性和血浆生物素水平为指标，发现患有严重蛋白质-能量营养不良儿童有生物素缺乏。他们推测蛋白质-能量营养不良的部分临床症状可能与生物素缺乏有关。

不断积累的数据证明，成人长期服用抗惊厥药物能导致生物素缺乏，并且这种耗竭能达到足以干扰氨基酸代谢的严重程度。Krause 等在早期的报告中[110,111]提出，长期接受抗惊厥治疗的成人其血浆生物素浓度降低(用乳酸菌 *plantarum* 生物分析法)；以后又证明尿中 3-羟异戊酸排出增加[112]。此结果为 Mock 和 Dyken[42]所证实，他们还提供了组织中生物素水平耗空的证据。

抗惊厥治疗造成生物素耗空的机制还不清楚。所涉及的抗惊厥剂包括，苯巴比妥、苯妥英、酰胺咪嗪和去氧苯巴比妥，这些药物都有一个与生物素相似的氨甲酰(-NH-CO-)部分；在某些药物中还掺入一个完整的脲基组(-NH-CO-NH-)。Said 等[59,113]证明去氧苯巴比妥和酰胺咪嗪的治疗浓度可直接特异地抑制人的小肠刷状缘膜囊摄取生物素。他们提出肠吸收受损是导致生物素缺乏的一种机制。Mock 等[43]最近报告生物素的分解代谢产物(特别是双降生物素)在尿中的排出大量增加。这种增加足以使总体生物素代谢池容量显著减少，并且提出抗惊厥剂诱导的生物素分解代谢加速可能在促使这些病人的生物素营养状况下降中起一定作用。Chuahan 和 Dakshinamurti[75]已证明苯巴比妥、苯妥英和酰胺吡嗪从生物素酶中替换生物素，估计会影响生物素的血浆转运、肾代谢或细胞摄取。

也有报道提到在其它几种情况下(如 Leiner 病，一种婴儿的严重脂溢性皮炎)也可发生生物素缺乏。虽然有一些研究报告用生物素治疗可以消除皮疹，但在唯一的双盲治疗试验中未见到生物素的效果[1,114]。

Johnson 等[115]和 Heard 等[116]提出生物素缺乏可发生婴儿猝死综合征(SIDS)，其病理机制与鸡的类似(鸡的生物素缺乏可产生一种绰号为“脂肪肝-肾综合征”的致死性低血糖疾病，这是因为丙酮酸羧化酶活性缺乏损害了糖异生作用)。由于在尸检时发现 SIDS 婴儿肝的生物素水平显著低于死于其它原因的婴儿，因而证明了他们的假设。证实或否定这个假设还需要另一些研究，如，肝丙酮酸羧化酶活性、尿有机酸排泄和血糖水平的研究。

由于担心生物素缺乏的致畸作用而研究人类妊娠时的生物素营养状况。有些研究发现血浆的生物素浓度低，但在其它的研究中又不低[1]。Mock 等[42]最近的研究发现有半数第三孕期的正常孕妇尿中 3-羟异戊酸升高，而在所研究的妇女中约 50%有尿中生物素的排泄异常下降。

据报道，长期血透析的病人的血浆生物素浓度降低[117]。Yatzidis 等[118]报告在长期进行血透析的 9 名病人中，有 4 人发生脑病和 5 人发生周围神经病；他们全都对生物素治疗有反应。但是，没有报道血中的生物素和乳酸浓度和尿中特有有机酸排泄率的数据。其他一些研究者则报道，在接受长期血透析病人中，血浆和红细胞的生物素浓度显著增加而不是降低[119]。生物素在尿毒症性神经病变中的病因学作用和这些结果的一般应用性仍然需要确定。

生物素的血或肝浓度下降，或尿的生物素排泄减少，在酒精中毒、胃病或炎性肠病病人中有报道[4,120,121]。Colombo 等[122]曾用口服生物素(2.5mg/天)治疗有脆指甲的妇女。电子显微镜观察表明指甲厚度增加了 25%，并且形态学有改善。但并未检查受试者的生物素营养状况。

明显缺乏的临床表现 在成年人和年龄较大的儿童，不论由于食入卵白或在完全肠外营养中未加生物素，其明显的生物素缺乏临床表现与 Sydenstricker 等[123]在一项喂食卵白的先驱研究中所见到的相似。典型的表现是在喂卵白数周至数年后才逐渐开始出现缺乏[1]。在给予不含生物素的完全静脉营养 6 个月至 3 年后才出现症状[1,35]。大多数病人有头发稀少，并常伴有颜色变浅。大多数病人有鳞屑状皮疹(脂溢性皮炎)和红色皮疹(湿疹样)；有的皮疹环绕眼、鼻、和口分布。大多数成人最突出的神经症状是抑郁、嗜眠、幻觉和肢体感觉异常。

在开始完全肠外营养 3～6 个月内，生物素缺乏婴儿出现缺乏体征和症状；这种较早的表现可能反映了由于婴儿迅速生长而使生物素的需要增加的现象。皮疹典型地首先出现在眼、鼻和口周；最后也涉及耳和会阴处的管口。这种皮疹的外观与皮肤念珠菌病(即红色基底和结痂的渗出物)相似；典型病例

可由损伤处培养出念珠菌。生物素缺乏的皮疹与锌缺乏的皮疹很相似。在婴儿，肠外营养 6～9 个月后见到脱发，有两名婴儿在开始脱发后的 3～6 个月内，所有毛发(包括眉毛和睫毛在内)都掉光。这些皮肤表现，加上面部脂肪的异常分布，称为生物素缺乏脸。生物素缺乏婴儿最明显的神经学发现是张力减退、嗜睡和发育延迟。还注意到一种特别的退缩行为，可能与在成年病人中诊断为抑郁性中枢神经系统功能不全有所相同。

生物素缺乏的实验室检查所见　虽然临床上常常在各种人群中评价生物素的营养状况，但尚未在进行性的生物素缺乏病例研究中有反映生物素营养状况的指标。针对这个问题，Mock 等[34]用喂卵白诱导进行性生物素缺乏，并测定尿中生物素、双降生物素和 3-羟异戊酸的排泄。随着摄入含卵白的膳食的时间延长，尿中生物素的排泄显著减少；到 20 天时，11 名受试者中有 9 名达到明显的异常值。双降生物素的排泄量呈平行下降，证明游离的生物素代谢池不是不受分解代谢调节的。在喂卵白到 14 天时，所有 11 名受试者尿中 3-羟异戊酸排泄异常增加，证明生物素缺乏降低了生物素依赖酶甲基丁烯酸基-CoA 羧化酶的活性，并且亮氨酸中间代谢的改变比以前在实验性生物素缺乏过程中所认识到的改变发生的更早。发生代谢异常的时间过程与在喂卵白大鼠中所观察到的过程类似[33,124]。用 HPLC/抗生物素蛋白分析法测定血浆游离生物素的浓度，发现在少于半数的受试者中降低到异常值。这些研究为过去关于血中生物素浓度不是一种生物素营养状况受损的早期或敏感指标的印象提供了客观证据[125]。

足月婴儿的血浆生物素浓度(即，总的抗生物素蛋白结合物质)比较大的儿童高，其理由并不单纯与膳食的摄入量有关，在哺乳或喂含 11μg/L 生物素的配方食品 3 周后下降[126]。在婴儿配方食品中补充 300μg/L 生物素后血浆浓度比正常的约高 20 倍。这种较高水平的后果尚不清楚。

根据 Kramer 等，Suchy 等和 Mock 等[127~129]的研究，认为奇数碳链脂肪酸的蓄积是生物素缺乏的一种标志。这些研究组各自独立地证明了生物素缺乏大鼠在肝、心、或血清磷脂中奇数碳链脂肪酸(如，15∶0，17∶0 等)的百分比增加。在生物素缺乏鸡的肝中也有类似的蓄积[130]。Mock 等[131]还报告用肠外营养而发生生物素缺乏的病人血浆中也有这些奇数碳链脂肪酸蓄积。奇数碳链脂肪酸的蓄积被认为是由于丙酰-CoA 羟化酶的缺乏，因为遗传性丙酰-CoA 羧化酶缺乏可导致血浆、红细胞和肝中奇数碳链脂肪酸的蓄积。显然，丙酰-CoA 的蓄积导致了在脂肪酸延长反应中以丙酰-CoA 组分代替乙酰-CoA(以 3-碳组分代替 2-碳组分)，因此，形成奇数碳链脂肪酸。

生物化学发病机制　生物素缺乏产生特异的体征和症状的机制仍有待充分阐明。可是，几项最近的研究对生物素缺乏的生物化学发病机制提供了一些新的启示。这些研究中的太多数认为生物素缺乏的临床表现直接或间接地与四种生物素依赖性羧化酶缺乏活性有关。

Sander 等最早提出生物素酶缺乏(进而造成生物素缺乏)对中枢神经系统(CNS)的影响可能是通过丙酮酸羧化酶缺乏和伴随的 CNS 乳酸酸中毒所介导的[132]。因为，大鼠发生进行性生物素缺乏时，大脑中丙酮酸羧化酶活性下降比肝中的慢，所以，这些研究者没有重视这个机制。可是，以后的研究指出他们原先的假设是正确的。Diamantopoulos 等[54]发展了这个假说，提出大脑生物素酶的缺乏(Suchy 等[133]报告在正常大脑中已很低) 合并生物素缺乏导致了大脑丙酮酸羧化酶缺乏，从而使 CNS 中乳酸蓄积。这种 CNS 乳酸酸中毒被推测是生物素酶缺乏者张力低下、癫痫发作、共济失调和发育延迟的主要原因。另一些对 CNS 乳酸酸中毒假说的支持来自直接测定有生物素酶缺乏或单独丙酮酸羧化酶缺乏者 CSF 中乳酸水平，以及接受肠外营养过程中发生生物素缺乏的病人其乳酸酸血症和 CNS 异常的迅速缓解[1]。Suchy、Rizzo、和 Wolf 的工作所提供的证据不支持大脑脂肪酸成分紊乱在 CNS 功能不全中的病因学作用[128]。

有些研究证明生物素缺乏时脂肪酸代谢异常，并提出这些异常在皮疹和脱发的发病机制中有重要作用。最初，鉴于生物素缺乏与必需脂肪酸缺乏之间的皮肤表现相似，加上已知生物素在脂质合成中的作用，导致用多不饱和脂肪酸进行膳食干预。例如，Munnich 等[134]描述一名有多种羧化酶缺乏的 12 岁男孩。根据以后由 Wolf 等[135]对多种羧化酶缺乏发病机制的阐明，这名男孩的酶学缺陷几乎肯定是生物素酶缺乏。这名儿童有秃发和口腔周围结痂性皮炎。经口给予“由 11%C18∶1、71%C18∶2、8%

C18：3 和 0.3% C20：4 组成的多不饱和脂肪酸”，其剂量为“2～400mg/d”，加上每天 2 次局部给予同样的脂肪酸，“导致皮肤病的情况明显改善”，并长出头发。乳酸酸中毒和有机酸酸尿症仍是原样。这些研究者推测乙酰-CoA 羧化酶缺乏导致长链多不饱和脂肪酸(PUFA)的合成或代谢受损，而局部和口服 PUFA 则可达到治疗效果。

三项大鼠的研究支持生物素缺乏造成 PUFA 代谢异常的可能性，并且是皮肤表现的一种原因。Kramer 等[127]和 Mock 等[129]报告，血、肝、和心的磷脂 n-6 脂肪酸异常。Watkins 和 Kratzer[130]也发现生物素缺乏鸡的肝和心中磷脂 n-6 脂肪酸异常。据推测 PUFA 成分的异常可能导致由这些 PUFA 衍生的前列腺素和有关物质的成分或代谢异常[129,136,137]。Mock[138]直接提出了病因学作用的问题。给一组生物素缺乏(根据生物化学测定结果)大鼠补充像 Intralipid(一种含脂肪的肠外营养配方)一样的 n-6 PUFA，可预防发生生物素缺乏的皮肤表现，而未补充 n-6 脂肪酸的对照大鼠则发生典型的皮疹和脱毛。Mock 的结论认为 n-6 脂肪酸代谢异常在生物素缺乏的皮肤表现中起一种致病的作用，而 n-6 脂肪酸的作用不能归因于节省了生物素。

缺乏的其它影响 母体的生物素亚临床缺乏可在几种动物种属(包括，鸡、火鸡、小鼠、大鼠和仓鼠)中有致畸作用[1]。有不同程度的生物素轻度缺乏，但尚未产生皮肤或 CNS 特征性表现的母小鼠，其胎鼠可发生下颌过小、上颌裂和四肢短小畸形[139～141]。随着生物素缺乏的加重，这种畸形的发病率上升，最高可达约 90%。在啮齿动物中致畸的敏感性有差别，并认为生物素由母体转运到胎鼠的差别可能是这种差别的原因[142]。Bain 等[143]假设生物素缺乏通过其对由 n-6 脂肪酸衍生的前列腺素合成的作用而影响骨的生长。这种对骨生长的作用可能是生物素缺乏致畸作用的机制。

对培养的淋巴细胞以及对大鼠和小鼠活体免疫反应的研究表明，多种免疫细胞的正常功能都需要生物素。这些功能包括抗体的产生、免疫学反应性、预防脓毒血症、巨噬细胞功能、T 和 B 淋巴细胞分化、输入的免疫应答和 T-细胞的细胞毒反应[1]。Okabe 等[120]报告 Crohn 病病人的天然杀伤细胞活性下降，并对生物素补充有反应。Cowan 等[144]证明生物素酶缺乏病人的 T-细胞和 B-细胞免疫性有缺陷。

生物素缺乏的诊断 生物素缺乏的诊断指标包括证明尿中生物素排出减少、前面讨论过的几种尿中有特征性的有机酸排出增多、以及补充生物素可解除缺乏症状和体征。用生物分析法或用抗生物素蛋白结合分析法测定血浆和血清的生物素水平并不能一致地反映生物素缺乏[125]。

在证实有生物素缺乏的病例中给予生物素都有明显的临床反应。皮疹在数周内恢复，在 1～2 个月中一般都能长出健康的头发。张力低下、嗜睡和抑郁一般在 1～2 周内解除，随之可见到婴儿智力和运动发育加速。

生物素缺乏的治疗 对大多数病人的治疗都用药理学剂量(1～10mg)的生物素。有两名肠外营养的病人给予生物素 100mg/d 静脉注射足以消除生物素缺乏的体征和症状，并可预防其复发[1]。可是，其中一名接受 100mg/d 的病人的异常有机酸尿持续了至少 10 周，表明这个剂量在这期间尚不足以使组织的生物素水平达到正常。这种程度的组织生物素缺乏是否足以产生显著的(即使是轻微的)病变？现在还没有数据依据来回答这些问题。

需要量和供给量

还没有婴儿、儿童和成人准确的生物素需要量的数据，因而所提出的推荐量常常有矛盾[1,45]。还缺乏准确估计肠外营养生物素需要量的数据。在肠外营养中，对生物素的真实代谢需要还不确定，这是由于还缺乏关于连续输注生物素和餐后间歇性吸收进入小肠门静脉血的生物素之间作用不同的资料，而使生物素的代谢需要量变得更为复杂。虽有这些限制，已提出了从婴儿到成人各年龄组口服生物素、早产婴儿的口服和肠外摄入生物素、以及从婴儿到成人各年龄组的肠外摄入生物素的推荐量[145～147]。这些推荐量列于表 1。一项发表的肠外营养研究发现，补充 20μg/d 生物素的足月婴儿其血浆水平正常，而补充 13μg/d 的早产婴儿的血浆水平高于正常[148]，(注意 Moore 等[148]报告的血浆生物素的单位应为 pg/ml)。

关于现在还不能确定生物素需要量的一个重要因素是肠细菌合成的生物素(以下称为细菌生物素)在吸收的生物素中是否具有重要地位。如果是这样，则可以减少所需要的摄入量，并且需要量取决于影

响小肠菌群的密度和影响菌群种属分布的因素。例如，在由于摄入卵白和肠外营养所致的生物素缺乏这两种情况中，可以认为细菌生物素对吸收的干扰作用都很重要。在前者，细菌生物素可能与抗生物素蛋白结合；而在后者，小肠吸收表面的减少、迅速的通过、和抗菌素对肠细菌的抑制都可导致细菌生物素的吸收减少。遗憾的是，评估细菌生物素确切吸收程度的资料还极少。

表 1　生物素的推荐摄入量

年龄	安全和适宜的口服摄入量[a]	每日肠外摄入量[b]
	(μg)	(μg)
早产儿[c]	5	5～8μg · kg^{-1}
6 个月以下婴儿	10	20
1 岁以下婴儿	15	20
1～3 岁儿童	20	20
4～6 岁儿童	25	20
7～10 岁儿童	30	20
11 岁以上儿童和成人	30～100	60

[a] 美国国家研究委员会[145]

[b] Green[146]

[c] Green Smidt[147]

生物素的膳食来源

还没有哺乳动物能合成生物素的证据；于是，高等动物必须依赖外源性生物素。生物素的最终来源是细菌、原始真核生物(如，酵母、霉菌)以及海藻和某些植物种属的从头合成。

大多数食物中生物素的测定用生物测定法。虽然有干扰物、蛋白质结合和缺乏化学特异性的限制，但在发表的报告中有合理的一致性，可以据此作出某些有价值的概括[149～153]。生物素广泛分布于天然食物中，但即使在最丰富来源中，其绝对含量也比大多数其它水溶性维生素低。相对富含生物素的食物包括蛋黄、肝和某些蔬菜。根据 Hardinge 和 Crooks[149]的报告，瑞士人群的平均膳食生物素摄入量约为 70μg/d。这个数字与组合的加拿大膳食中的生物素的估计摄入量(62μg/d)一致，而这个膳食的实测值为 60μg/d[154]。对英国人计算的生物素膳食摄入量为 35μg/d[155,156]。

毒性

用口服 200mg 和静脉注射 20mg 来治疗对生物素有反应的先天性代谢缺陷和获得性生物素缺乏者，未报告有毒性。

参考文献

1. Mock DM (1989) Biotin. In Brown M (ed), Present knowledge in nutrition, 6th ed. International Life Sciences Institute, Washington, DC, pp 189–207
2. Bhatia D, Borenstein B, Gaby S, et al (1992) Vitamins, part XIII: Biotin. In Hui YU (ed), Encyclopedia of food science and technology, vol 4. John Wiley & Sons, New York, pp 2764–2770
3. Combs GF Jr (1992) The vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health, vol 1. Academic Press Limited, Ithaca, NY
4. Bonjour J-P (1991) Biotin. In Machlin LJ (ed), Handbook of vitamins, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, pp 393–427
5. Mock DM (1992) Biotin in human milk: when, where, and in what form? In Picciano MF, Lonnerdal B (eds), Mechanisms regulating lactation and infant nutrient utilization. John Wiley & Sons, New York, pp 213–219
6. Marquet A (1977) New aspects of the chemistry of biotin and some analogs. Pure Appl Chem 49:183–196
7. Sternbach LH (1963) Biotin. In Florkin M, Stotz EG (eds), Comprehensive biochemistry, vol 2. Elsevier, New York, pp 66–81
8. Miljkovic D, Velimirovic S, Csanadi J, Popsavin V (1989) Studies directed towards stereospecific synthesis of oxybiotin, biotin, and their analogs: preparation of some new 2,5, anhydro-xylitol derivatives. J Carbohydrate Chem 8:457–467
9. Deroose FD, DeClercq PJ (1995) Novel enantioselective syntheses of (+)-biotin. J Org Chem 60:321–330
10. McCormick D (1996) Bio-organic mechanisms important to coenzyme functions. In Handbook of vitamins, 3rd ed. Marcel Dekker, New York (in press)
11. Sweetman L, Nyhan WL (1986) Inheritable biotin-treatable disorders and associated phenomena. Annu Rev Nutr 6:317–343
12. Shriver BJ, Roman-Shriver C, Allred JB (1993) Depletion and repletion of biotinyl enzymes in liver of biotin-deficient rats: evidence of a biotin storage system. J Nutr 123:1140–1149
13. Brandsch R (1994) Regulation of gene expression by cofactors derived from B vitamins. J Nutr Sci Vitaminol 40:371–399
14. Cronan JE Jr (1989) The *E. coli* bio operon: transcriptional repression by an essential protein modification enzyme. Cell 58:427–429
15. Chapman-Smith A, Turner DL, Cronan JE, et al (1994) Expression, biotinylation and purification of a biotin-domain peptide from the biotin carboxy carrier protein of *Escherichia coli* acetyl-CoA carboxylase. Biochem J 302:881–887
16. Ohsawa I, Kisou T, Kodama K, et al (1992) Bioconversion of pimelic acid into biotin by *Bacillus sphaericus* bioB transformants. J Ferment Bioengineering 73:121–124
17. Ifuku O, Haze S, Kishimoto J, et al (1993) Sequencing analysis of mutation points in the biotin operon of biotin-overproducing *Escherichia coli* mutants. Biosci Biotech Biochem 57:760–765
18. Sanyal I, Cohen D, Flint G (1993) Biotin synthase: purifica-

tion, characterization as a (2FE-2S) cluster protein, and in vitro activity of the *Escherichia coli* bioB gene product. Biochemistry 33:3625–3631
19. Bower S, Perkins J, Yocum RR, et al (1995) Cloning and characterization of the *Bacillus subtilis* birA gene encoding a repressor of the biotin operon. J Bacteriol 177:2572–2575
20. Ohshiro T, Yamamoto M, Tse Sum Bui B, et al (1995) Stimulatory factors for enzymatic biotin synthesis from dethiobiotin in cell-free extracts of *Escherichia coli*. Biosci Biotech Biochem 59:943–944
21. Ifuku O, Koga N, Haze S, et al (1994) Flavodoxin is required for conversion of dethiobiotin to biotin in *Escherichia coli*. Eur J Biochem 224:173–178
22. Fujisawa A, Abe T, Ohsawa I, et al (1993) Bioconversion of dethiobiotin into biotin by resting cells and protoplasts of *Bacillus sphaericus* bioB transformant. Biosci Biotech Biochem 57:740–744
23. Ohshiro T, Yamamoto M, Izumi Y, et al (1994) Enzymatic conversion of dethiobiotin to biotin in cell-free extracts of a *Bacillus sphaericus* bioB transformant. Biosci Biotech Biochem 58:1738–1741
24. Florentin D, Tse Sum Bui B, Marquet A, et al (1994) On the mechanism of biotin synthase of *Bacillus sphaericus*. C R Acad Sci III 317:485–488
25. Fujisawa A, Abe T, Ohsawa I, et al (1993) Bioconversion of dethiobiotin to biotin by a cell-free system of a bioYB transformant of *Bacillus sphaericus*. FEMS Microbiol Lett 110:1–4
26. Ifuku O, Miyaoka H, Koga N, et al (1994) Origin of carbon atoms of biotin ^{13}C-NMR studies on biotin biosynthesis in *Escherichia coli*. Eur J Biochem 220:585–591
27. Zhang S, Sanyal I, Bulboaca GH, et al (1994) The gene for biotin synthase from *Saccharomyces cerevisiae*: cloning, sequencing, and complementation of *Escherichia coli* strains lacking biotin synthase. Arch Biochem Biophys 309:29–35
28. Knowles JR (1989) The mechanism of biotin-dependent enzymes. Annu Rev Biochem 58:195
29. Allred J, Roman-Lopez CR (1988) Enzymatically inactive forms of acetyl-CoA carboxylase in rat liver mitochondria. Biochem J 251:881–885
30. Allred J, Roman-Lopez C, Jurin R, McCune S (1989) Mitochondrial storage forms of acetyl-CoA carboxylase: mobilization/activation accounts for increased activity of the enzyme in liver of genetically obese Zucker rats. J Nutr 119: 478–483
31. Allred JB, Roman-Lopez CR, Pope TS, Goodson J (1985) Dietary dependent distribution of acetyl-CoA carboxylase between cytoplasm and mitochondria of rat liver. Biochem Biophys Res Commun 129:453–460
32. Roman-Lopez, Shriver B, Joseph C, Allred J (1989) Mitochondrial acetyl-CoA carboxylase: time course of mobilization/ activation in liver of refed rats. Biochem J 260:927–930
33. Mock NI, Mock DM (1992) Biotin deficiency in rats: disturbances of leucine metabolism is detectable early. J Nutr 122:1493–1499
34. Mock NI, Mock DM, Malik M, Bishop MW (1995) Urinary excretion of biotin and 3-hydroxyisovaleric acid (3-HIA) are early indicators of biotin deficiency [abstract]. FASEB J 9:A985
35. Mock DM (1986) Water-soluble vitamin supplementation and the importance of biotin. In Lebenthal E (ed), Textbook on total parenteral nutrition in children: indications, complications, and pathophysiological considerations. Raven Press, New York, pp 89–108
36. Liu Y, Shigematsu Y, Nakai A, et al (1993) The effects of biotin deficiency on organic acid metabolism: increase in propionyl coenzyme A-related organic acids in biotin-deficient rats. Metab Clin Exp 42:1392–1397
37. Cole H, Reynolds TR, Lockyer JM, et al (1994) Human serum biotinidase cDNA cloning, sequence, and characterization. J Biochem 269:6566–6570
38. Grier RE, Heard GS, Watkins P, Wolf B (1989) Low biotinidase activities in the sera of patients with impaired liver function: evidence that the liver is the source of serum biotinidase. Clin Chim Acta 186:397–400
39. Wright LD, Cresson EL, Driscoll CA (1956) Biotin derivatives in human urine. Proc Soc Exp Biol Med 91:248–252
40. Mock DM, Lankford G, Cazin J Jr (1993) Biotin and biotin analogs in human urine: biotin accounts for only half of the total. J Nutr 123:1844–1851
41. Mock D, Lankford GL, Mock NI (1995) Biotin accounts for only half of the total avidin-binding substances in human serum. J Nutr 125:941–946
42. Mock D, Mock N, Stratton S, Stadler D (1995) Urinary excretion of biotin decreases during pregnancy, providing evidence of decreased biotin status [abstract]. FASEB J 9:A155
43. Mock D, Dyken M (1995) Biotin deficiency results from long-term therapy with anticonvulsants. Gastroenterology 108:A740
44. Fukui T, Iinuma K, Oizumi J, Izumi Y (1994) Agar plate method using *Lactobacillus plantarum* for biotin determination in serum and urine. J Nutr Sci Vitaminol 40:491–498
45. Mock DM, Mock NI, Langbehn SE (1992) Biotin in human milk: methods, location, and chemical form. J Nutr 122:535–545
46. Przyjazny A, Hentz NG, Bachass LG (1993) Sensitive and selective liquid chromatographic postcolumn reaction detection system for biotin and biocytin using a homogeneous fluorophore-linked assay. J Chromatogr 654:79–86
47. Stein J, Hahn A, Lembcke B, Rehner G (1992) High-performance liquid chromatographic determination of biotin in biological materials after crown ether-catalyzed fluorescence derivatization with panacyl bromide. Anal Biochem 200:89–94
48. Sugawara K, Tanaka S, Nakamura H (1994) Electrochemical determination of avidin-biotin binding using an electroactive biotin derivative as a marker. Bioelectrochemistry Bioenergetics 33:205–207
49. Terouanne B, Bencheich M, Balaguer P, et al (1989) Bioluminescent assays using glucose-6-phosphate dehydrogenase: application to biotin and streptavidin detection. Anal Biochem 180:43–49
50. Thuy LP, Sweetman L, Nyhan WL (1991) A new immunochemical assay for biotin. Clin Chim Acta 202:191–198
51. Wolf B, Heard G, McVoy JRS, Raetz HM (1984) Biotinidase deficiency: the possible role of biotinidase in the processing of dietary protein-bound biotin. J Inherit Metab Dis 7:121–122
52. Said HM, Thuy LP, Sweetman L, Schatzman B (1993) Transport of the biotin dietary derivative biocytin (N-biotinyl-L-lysine) in rat small intestine. Gastroenterology 104:75–80
53. Leon-Del-Rio A, Vizcaino G, Robles-Diaz G, Gonzalez-Noriega A (1990) Association of pancreatic biotinidase activity and intestinal uptake of biotin and biocytin in hamster and rat. Ann Nutr Metab 34:266–272
54. Diamantopoulos N, Painter MJ, Wolf B, et al (1986) Biotinidase deficiency: accumulation of lactate in the brain and response to physiologic doses of biotin. Neurology

36:1107–1109
55. Bowman BB, McCormick DB, Rosenberg IH (1989) Epithelial transport of water-soluble vitamins. Annu Rev Nutr 9:187–199
56. Ma TY, Dyer DL, Said HM (1994) Human intestinal cell line CaCo-2: a useful model for studying cellular and molecular regulation of biotin uptake. Biochim Biophys Acta 1189:81–88
57. Said HM, Derweesh I (1991) Carrier-mediated mechanism for biotin transport in rabbit intestine—studies with brush-border membrane vesicles. Am J Physiol 261:R94–R97
58. Said HM, Horne DW, Mock DM(1989) Effect of aging on intestinal biotin transport in the rat. Exp Gerontol 25:67–73
59. Said HM, Mock DM, Collins JC (1989) Regulation of biotin intestinal transport in the rat: effect of biotin deficiency and supplementation. Am J Physiol. 25:G306–G311
60. McCormick D, Zhang Z (1993) Cellular assimilation of water-soluble vitamins in the mammal: riboflavin, B6, biotin, and C. Proc Soc Exp Biol Med 202:265–270
61. Ng K-Y, Borchardt RT (1993) Biotin transport in a human intestinal epithelial cell line (CaCo-2). Life Sci 53:1121–1127
62. Bowman BB, Rosenberg I (1987) Biotin absorption by distal rat intestine. J Nutr 117:2121–2126
63. Sorrell MF, Frank O, Thomson AD, et al (1971) Absorption of vitamins from the large intestine in vivo. Nutr Rep Int 3:143–148
64. Oppel TW (1948) Studies of biotin metabolism in man. IV. Studies of the mechanism of absorption of biotin and the effect of biotin administration on a few cases of seborrhea and other conditions. Am J Med Sci 215:76–83
65. Said HM, Mohammadkhani R (1992) Involvement of histidine residues and sulfhydryl groups in the function of the biotin transport carrier of rabbit intestinal brush-border membrane. Biochim Biophys Acta 1107:238–244
66. Said HM, Redha R, Nylander W (1988) Biotin transport in basolateral membrane vesicles of human intestine. Gastroenterology 94:1157–1163
67. Said HM, Sharifian A, Bagherzadeh A, Mock D (1990) Effect of chronic ethanol feeding and acute ethanol exposure in vitro on intestinal transport of biotin. Am J Clin Nutr 52:1083–1086
68. Frigg M, Straub C, Hartmann D (1993) The bioavailability of supplemental biotin in cattle. Int J Vitam Nutr Res 63:122–128
69. Bryant KL, Kornegay ET, Knight JW, Notter DR (1989) Uptake and clearance rates of biotin in pig plasma following biotin injections. Int J Vitam Nutr Res 60:52–57
70. Misir R, Blair R (1988) Biotin bioavailability from protein supplements and cereal grains for weanling pigs. Can J Anim Sci 68:523–532
71. Bitsch R, Sal I, Hotzel D (1988) Studies on bioavailability of oral biotin doses for humans. Int J Vitam Nutr Res 59:65–71
72. Clevidence B, Marshall M (1988) Biotin levels in plasma and urine of healthy adults consuming physiological levels of biotin. Nutr Res 8:1109–1118
73. Mock D, Mock N (1994) Serum concentrations of biotin and biotin analogs increase during acute and chronic biotin supplementation [abstract]. FASEB J 8:A921
74. Wolf B, Grier RE, McVoy JRS, Heard GS (1985) Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. J Inherit Metab Dis 8:53–58
75. Chuahan J, Dakshinamurti K (1988) Role of human serum biotinidase as biotin-binding protein. Biochem J 256:265–270
76. Mock DM, Lankford G (1990) Studies of the reversible binding of biotin to human plasma. J Nutr 120:375–381
77. Mock DM, Malik MI (1992) Distribution of biotin in human plasma: most of the biotin is not bound to protein. Am J Clin Nutr 56:427–432
78. Green NM (1975) Avidin. Adv Protein Chem 29:85–133
79. Green NM (1970) Spectrophotometric determination of avidin and biotin. In McCormick DB, Wright LD (eds), Methods in enzymology, vol 18, part A. Academic Press, New York, pp 418–424
80. Green NM (1965) A spectrophotometric assay for avidin and biotin based on binding of dyes by avidin. Biochem J 94:23c–24c
81. Mock DM, Horowitz P (1990) A fluorometric assay for avidin-biotin interaction. In Wilchek M, Bayer EA (eds), Methods in enzymology, vol 184. Academic Press, San Diego, pp 234–240
82. Mock DM, Lankford GL, Horowitz P (1988) A study of the interaction of avidin with 2-anilinonaphthalene-6-sulfonic acid as a probe of the biotin binding site. Biochim Biophys Acta 956:23–29
83. Mock DM, Lankford G, DuBois D, Horowitz P (1985) A fluorometric assay for the biotin-avidin interaction based on displacement of the fluorescent probe 2-anilinonaphthalene-6-sulfonic acid. Anal Biochem 151:178–181
84. Cohen ND, Thomas M (1982) Biotin transport into fully differentiated 3T3-L1 cells. Biochem Biophys Res Commun 108:1508–1516
85. Bowers-Komro DM, McCormick DB (1985) Biotin uptake by isolated rat liver hepatocytes. Ann NY Acad 447:350–358
86. Said HM, Hoefs J, Mohammadkhani R, Horne D (1992) Biotin transport in human liver basolateral membrane vesicles: a carrier-mediated, Na^+ gradient-dependent process. Gastroenterology 102:2120–2125
87. Said HJ, Korchid S, Horne DW (1990) Transport of biotin in basolateral membrane vesicles of rat liver. Am J Physiol 259:G865–G872
88. Said HM, Ma TY, Kamanna VS (1994) Uptake of biotin by human hepatoma cell line, Hep G(2): a carrier-mediated process similar to that of normal liver. J Cell Physiol 161: 483–489
89. Weiner D, Wolf B (1990) Biotin uptake in cultured hepatocytes from normal and biotin-deficient rats. Biochem Med Metab Biol 44:271–281
90. Weiner D, Wolf B (1991) Biotin uptake, utilization, and efflux in normal and biotin-deficient rat hepatocytes. Biochem Med Metab Biol 46:344–363
91. Said HM, McAlister-Henn L, Mohammadkhani R, Horne DW (1992) Uptake of biotin by isolated rat liver mitochondria. Am J Physiol 263:G81–G86
92. Spector R, Mock DM (1987) Biotin transport through the blood-brain barrier. J Neurochem 48:400–404
93. Spector R, Mock DM (1988) Biotin transport and metabolism in the central nervous system. Neurochem Res 13:213–219
94. Podevin R-A, Barbarat B (1986) Biotin uptake mechanisms in brush-border and basolateral membrane vesicles isolated from rabbit kidney cortex. Biochim Biophys Acta 856:471–481
95. Spencer PD, Roth KS (1988) On the uptake of biotin by the rat renal tubule. Biochem Med Metab Biol 40:95–100
96. Baumgartner ER, Sourmala T, Wick H (1985) Biotin-responsive multiple carboxylase deficiency (MCD): deficient biotinidase activity associated with renal loss of biotin. J Inherit Metab Dis 8:59–64
97. Baumgartner ER, Sourmala T, Wick H (1985) Biotinidase deficiency: factors responsible for the increased biotin requirement. J Inherit Metab Dis 8:59–64

98. Baumgartner ER, Sourmala T, Wick H (1985) Biotinidase deficiency associated with renal loss of biocytin and biotin. J Inherit Metab Dis 7:123–125
99. Karl P, Fisher SE (1992) Biotin transport in microvillous membrane vesicles, cultured trophoblasts and the isolated perfused cotyledon of the human placenta. Am J Physiol 262:C302–C308
100. Schenker S, Hu Z, Johnson RF, et al (1993) Human placental biotin transport: normal characteristics and effect of ethanol. Alcohol Clin Exp Res 17:566–575
101. Hu Z-Q, Henderson GI, Schenker S, Mock DM (1994) Biotin uptake by basolateral membrane of human placenta: normal characteristics and role of ethanol. Proc Soc Exp Biol Med 206:404–408
102. Mock DM, Mock NI, Dankle JA (1992) Secretory patterns of biotin in human milk. J Nutr 122:546–552
103. Stratton S, Mock N, Mock D (1996) Biotin and biotin metabolites in human milk: the metabolites are not negligible. J Invest Med 44:58A
104. Maebashi M, Makino Y, Furukawa Y, et al (1993) Therapeutic evaluation of the effect of biotin on hyperglycemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Biochem Nutr 14:211–218
105. Reddi A, DeAngelis B, Frank O, et al (1988) Biotin supplementation improves glucose and insulin tolerances in genetically diabetic KK mice. Life Sci 42:1323–1330
106. Collins JC, Paietta E, Green R, et al (1988) Biotin-dependent expression of the asialoglycoprotein receptor in HepG2. J Biol Chem 263:11280–11283
107. Heard GS, Lenhardt ML, Bowie RM, et al (1989) Increased central conduction time (CTT) but no hearing loss (HL) in young biotin deficient rats [abstract]. FASEB J 3:A1242
108. Velazquez A, Martin-del-Campo C, Baez A, et al (1988) Biotin deficiency in protein-energy malnutrition. Eur J Clin Nutr 43:169–173
109. Velazquez A, Teran M, Baez A, et al (1995) Biotin supplementation affects lymphocyte carboxylases and plasma biotin in severe protein-energy malnutrition. Am J Clin Nutr 61:385–391
110. Krause K-H, Berlit P, Bonjour J-P (1982) Impaired biotin status in anticonvulsant therapy. Ann Neurol 12:485–486
111. Krause K-H, Berlit P, Bonjour J-P (1982) Vitamin status in patients on chronic anticonvulsant therapy. Int J Vitam Nutr Res 52:375–385
112. Krause K-H, Kochen W, Berli PT, Bonjour J-P (1984) Excretion of organic acids associated with biotin deficiency in chronic anticonvulsant therapy. Int J Vitam Nutr Res 54:217–222
113. Said HM, Reyadh R, Nylander W (1989) Biotin transport and anticonvulsant drugs. Am J Clin Nutr 49:127–131
114. Erlichman M, Goldstein R, Levi E, et al (1981) Infantile flexural seborrhoeic dermatitis: neither biotin nor essential fatty acid deficiency. Arch Dis Child 567:560–562
115. Johnson AR, Hood RL, Emery JL (1980) Biotin and the sudden infant death syndrome. Nature 285:159–160
116. Heard GS, Hood RL, Johnson AR (1983) Hepatic biotin and the sudden infant death syndrome. Med J Aust 2:305–306
117. Livaniou E, Evangelatos GP, Ithakissios DS, et al (1987) Serum biotin levels in patients undergoing chronic hemodialysis. Nephron 46:331–332
118. Yatzidis H, Koutisicos D, Agroyannis B, et al (1984) Biotin in the management of uremic neurologic disorders. Nephron 36:183–186
119. DeBari V, Frank O, Baker H, Needle M (1984) Water soluble vitamins in granulocytes, erythrocytes, and plasma obtained from chronic hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 39:410–415
120. Bonjour J-P (1981) Biotin-dependent enzymes in inborn errors of metabolism in human. World Rev Nutr Diet 38:1–88
121. Okabe N, Urabe K, Fujita K, et al (1988) Biotin effects in Crohn's disease. Dig Dis Sci 33:1495–1496
122. Colombo VE, Gerber F, Bronhofer M, Floersheim GL (1990) Treatment of brittle fingernails and onychoschizia with biotin: scanning electron microscopy. J Am Acad Dermatol 23:1127–1132
123. Sydenstricker VP, Singal SA, Briggs AP, et al (1942) Observations on the "egg white injury" in man. JAMA 118:1199–1200
124. Mock DM, Jackson H, Lankford GL, et al (1989) Quantitation of urinary 3-hydroxyisovaleric acid using deuterated 3-hydroxyisovaleric acid as internal standard. Biomed Environ Mass Spectrom 18:652–656
125. Bonjour J-P (1985) Biotin in human nutrition. Ann NY Acad Sci 447: 97–104
126. Livaniou E, Mantagos S, Kakabakos S, et al (1991) Plasma biotin levels in neonates. Biol Neonat 59:209–212
127. Kramer TR, Briske-Anderson M, Johnson SB, Holman RT (1984) Effects of biotin deficiency on polyunsaturated fatty acid metabolism in rats. J Nutr 114:2047–2052
128. Suchy SF, Rizzo WB, Wolf B (1986) Effect of biotin deficiency and supplementation on lipid metabolism in rats: saturated fatty acids. Am J Clin Nutr 44:475–480
129. Mock DM, Mock NI, Johnson SB, Holman RT (1988) Effects of biotin deficiency on plasma and tissue fatty acid composition: evidence for abnormalities in rats. Pediatr Res 24:396–403
130. Watkins BA, Kratzer FH (1987) Tissue lipid fatty acid composition of biotin-adequate and biotin-deficient chicks. Poult Sci 66:306–313
131. Mock DM, Johnson SB, Holman RT (1988) Effects of biotin deficiency on serum fatty acid composition: evidence for abnormalities in humans. J Nutr 118:342–348
132. Sanders JE, Pachman S, Townsend JJ (1982) Brain pyruvate carboxylase activity and the pathophysiology of biotin-dependent diseases. Neurology 32:878–880
133. Suchy SF, McVoy JRS, Wolf B (1985) Neurologic symptoms of biotinidase deficiency: possible explanation. Neurology 35:1510–1511
134. Munnich A, Saudubray JM, Coude FK, et al (1980) Fatty-acid-responsive alopecia in multiple carboxylase deficiency. Lancet 1:1080–1081
135. Wolf B, Grier RE, Allen RJ, et al (1983) Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. Clin Chim Acta 131:273–281
136. Marshall MW (1987) The nutritional importance of biotin—an update. Nutr Today 22:26–30
137. Watkins BA, Kratzer FH (1987) Dietary biotin effects on polyunsaturated fatty acids in chick tissue lipids and prostaglandin E_2 levels in freeze-clamped hearts. Poult. Sci 66:1818–1828
138. Mock DM (1988) Evidence for a pathogenetic role of fatty acid (FA) abnormalities in the cutaneous manifestations of biotin deficiency (abstract). FASEB J 2:A1204
139. Watanabe T, Endo A (1990) Teratogenic effects of maternal biotin deficiency in mouse embryos examined at midgestation. Teratology 42:295–300
140. Watanabe T (1993) Dietary biotin deficiency affects reproductive function and prenatal development in hamsters. J Nutr 123:2101–2108
141. Watanabe T, Dakshinamurti K, Persaud TVN (1995) Biotin influences palatal development of mouse embryos in organ culture. J Nutr 125:2114–2121
142. Watanabe T, Endo A (1989) Species and strain differences in teratogenic effects of biotin deficiency in rodents. Am Inst

Nutr 119:255–261
143. Bain SD, Newbrey JW, Watkins BA (1988) Biotin deficiency may alter tibiotarsal bone growth and modeling in broiler chicks. Poult Sci 67:590–595
144. Cowan MJ, Wara DW, Packman S, et al (1979) Multiple biotin-dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity. Lancet July 21:115–118
145. National Research Council (1989) Recommended Dietary Allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC, pp 165–169
146. Greene HL, Hambridge KM, Schanler R, Tsang RC (1988) Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements for the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr 48:1324–1342
147. Greene H, Smidt L (1993) Nutritional needs of the preterm infant: water soluble vitamins: C, B1, B2, B6, niacin, pantothenic acid, and biotin. In Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (eds) Nutritional needs of the preterm infant. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp 121–133
148. Moore MC, Greene HL, Phillips B (1986) Evaluation of a pediatrics multiple vitamin preparation for total parenteral nutrition in infants and children: I. Blood levels of water-soluble vitamins. Pediatrics 77:530–538
149. Hardinge MG, Crooks H (1961) Lesser known vitamins in food. J Am Diet Assoc 38:240–245
150. Wilson J, Lorenz K (1979) Biotin and choline in foods—nutritional importance and methods of analysis: a review. Food Chem 4:115–129
151. Hoppner K, Lampi B (1983) The biotin content of breakfast cereals. Nutr Rep Int 284:793–798
152. Pennington JAT, ed (1989) Bowes and Church's food values of portions commonly used, 15th ed. J J P Lippincott Co., Philadelphia
153. Guilarte TR (1985) Analysis of biotin levels in selected foods using a radiometric-microbiological method. Nutr Rep Int 324:837–845
154. Hoppner K, Lampi B, Smith DC (1978) An appraisal of the daily intakes of vitamin B12, pantothenic acid and biotin from a composite Canadian diet. Can Inst Food Sci Technol J 11:71–74
155. Bull NL, Buss DH (1982) Biotin, panthothenic acid and vitamin E in the British household food supply. Hum Nutr Appl Nutr 36A:125–129
156. Lewis J, Buss DH (1988) Trace nutrients: minerals and vitamins in the British household food supply. Br J Nutr 60:413–424

第 23 章

泛　酸

Nora Plesofsky-Vig

1933 年发现泛酸(pantothenic acid)是酵母生长所必需的一个因子[1]；此后不久，泛酸被当作一种营养素用来治疗鸡的维生素缺乏导致的皮炎[2]。虽然，Williams 和 Major[3]在 1940 年已合成了泛酸，但直到 1947 年 Lipmann 和其它同事们[4]才证明辅酶 A(CoA)是泛酸的生物学功能形式。他们证明 CoA 对肝脏中磺胺的乙酰化作用，以及对脑中乙酰胆碱的合成都是不可缺少的辅因子。CoA 在三羧酸循环、脂肪酸的合成和分解，以及其它一些代谢和调节过程中的至关重要的作用也已阐明。

泛酸主要在微生物中形成，通过酰胺将泛解酸(pantoic acid)与 β-丙氨酸连接(见图 1)[5]。CoA 合成的主要生物学途径是通过磷酸化作用将游离酸形成 4′-磷酸泛酸，进而与半胱氨酸缩合和脱羧形成 4′-磷酸泛酰巯基乙胺，它的代谢产物泛酰巯基乙胺(pantetheine)是生产酸奶的保加利亚乳酸杆菌(*L. bulgaricus*)的必需生长因子。辅酶 A 是由 5′-单磷酸腺苷与 4′-磷酸泛酰巯基乙胺先结合成酐，然后在核糖的 3′-羟基处进行磷酸化作用形成的(图 1)。辅酶 A 上的活性巯基来源于半胱氨酸，它常被酯化为乙酯或其它酰基酯。但在某些情况下，辅酶 A 中的 4′-磷酸泛酰巯基乙胺并不与二磷酸腺苷结合，而是与某种蛋白质共价连接[6]，这些包括参与脂肪酸代谢很活跃的蛋白质，如作为细菌和线粒体的酰基载体的蛋白质，以及作为真核生物中的脂肪酸合成酶，丝氨酸以一种磷脂键与 4′-磷酸泛酰巯基乙胺连接。此外，由磷酸泛酰巯基乙胺修饰的还有厌氧菌的柠檬酸裂解酶和非核糖体合成的一些肽类抗生素(如短杆菌酪素和短杆菌肽 S)。

辅酶 A(CoA)和其它含泛酸盐的分子参加两类反应，即酰基的转移和缩合作用[7]。酰基转移的发生是通过亲核性加入羰基(即对 CoA 的硫酯化)，随后形成新的酯键并置换 CoA。在缩合反应中，酯化的酰基上的 α-碳通过与 CoA 的硫酯化作用而被酸化，随后附着在亲电子中心，从而形成碳-碳键或裂解。在呼吸代谢中，三羧酸循环的第一步是乙酰辅酶 A 和草酰乙酸缩合生成柠檬酸。脂肪酸合成涉及由辅酶 A 转移乙酸酯和丙二酸酯，以及这些基团缩合到增长的脂肪酸链中[8]。

吸收、转运、贮存和转换

从食物中来的 CoA 在小肠腔内水解为泛酸，随后通过钠依赖性转运机制吸收进入血流[9]。当泛酸在血浆中循环时，在钠离子的协同转运下进入大部分细胞；胎盘从母体循环中吸收泛酸也需要钠的协同转运[10]。泛酸激酶是催化泛酸转化为 CoA 第一步的酶，是细菌和大鼠心脏中控制 CoA 合成的主要场所[11]。组织中的 CoA 水平不依赖于泛酸酯的存在[12]。线粒体可能是 CoA 合成的最后部位，因为 CoA 本身不能通过线粒体膜，而 95%的 CoA 在线粒体中；可是在细胞浆中发现合成 CoA 所需的各种酶[11]。从 CoA 中释放泛酸酯需要通过多个水解步骤，最后一步是将泛酰巯基乙胺水解为泛酸酯和巯基乙胺[13]。游离的泛酸由尿液中排出。

生化功能

大分子的合成　泛酸在许多代谢过程中起着至关重要的作用[7]。它是脂肪酸和膜磷脂(包括鞘磷脂)合成，以及脂肪酸和氨基酸的氧化分解所必需的。一些氨基酸，如亮氨酸、精氨酸和蛋氨酸的合成都包括一个依赖泛酸盐的步骤。辅酶 A 中的泛酸，也是一些化合物(如胆固醇、类固醇激素、多萜醇、维生

素 A、维生素 D 和血红素 A)合成所必需的。还有，辅酶 A 也是合成维生素 B_{12} 中咕啉环，以及血红蛋白和细胞色素中卟啉环的前体物 δ-氨基乙酰丙酸所必需的[12]。它还为神经传导递质(乙酰胆碱)以及糖蛋白和糖脂(N-乙酰基葡萄糖、N-乙酰基半乳糖和 N-乙酰基神经氨酸)的组成成分提供必需的乙酰基。

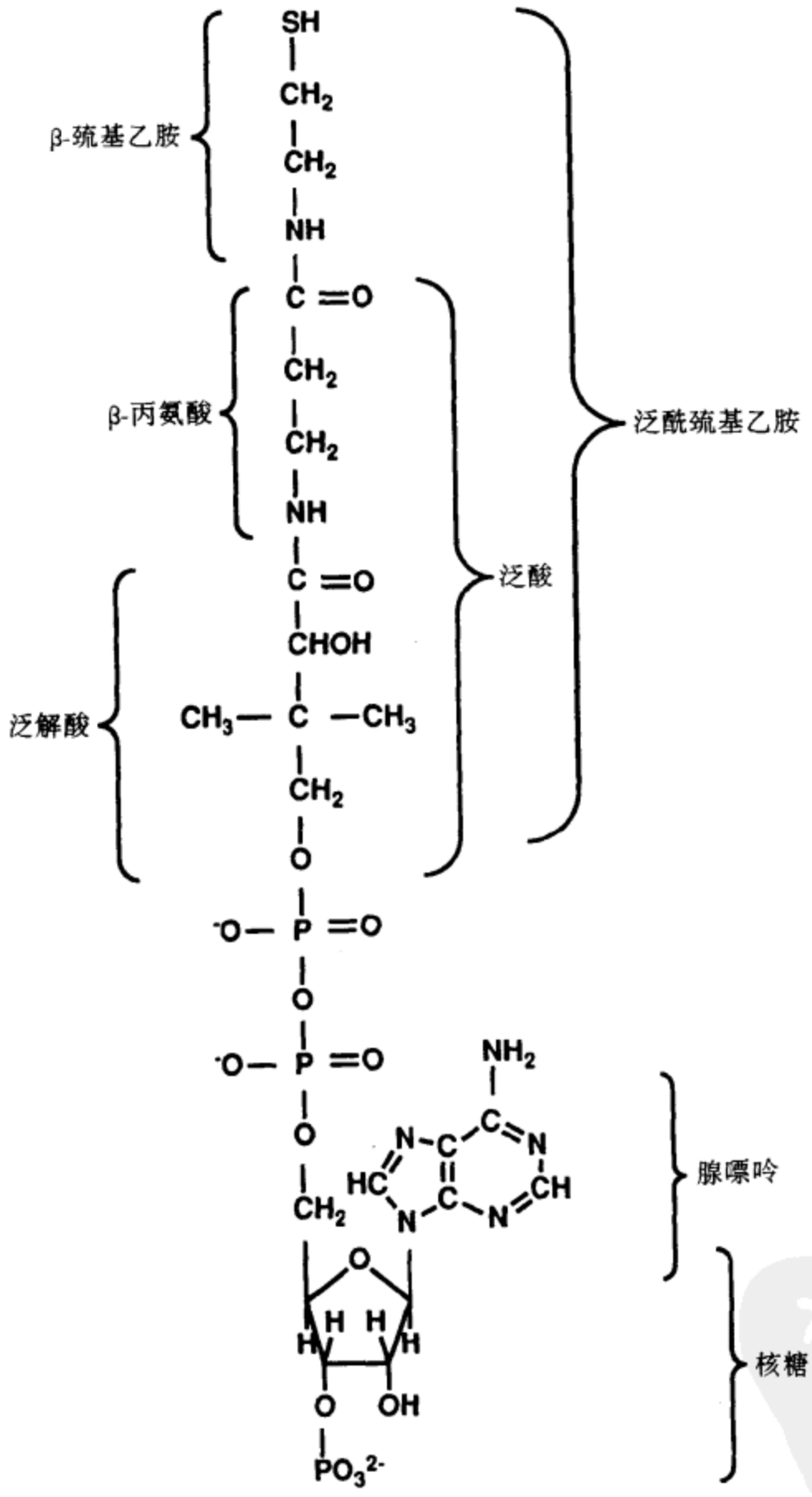


图 1　辅酶 A 和中间代谢物的结构

蛋白质的乙酰化作用 通过近年来对 CoA 作为蛋白质的乙酯和脂肪酰基供体的描述[6]，CoA 影响着包括信息传导在内的一系列细胞活动。在蛋白质 N 末端的氨基酸上加上乙酯是一种常见的修饰作用，发生于 50%～90%的真核细胞生物蛋白质[14]。早期的体外实验认为，这种修饰作用可以保护蛋白质不受蛋白水解作用影响，但近期的实验却得出了相互矛盾的结果[15]。无论如何，已证实 N-末端的乙酰化作用在酿酒酵母(*S. cerevisiae*)的细胞循环和性发育方面有重要作用，而在缺失 N-末端转乙酰酶活性的菌株中，上述细胞过程遭到破坏[16]。乙酰化作用还可影响某些蛋白质的结构，如可增加依钙蛋白 I (calpactin Ⅰ)(一种钙结合蛋白)N-末端 α-螺旋的含量[17]。这种修饰作用是依钙蛋白 I 与这种复合物调节亚单位的装配所必需的。

有些哺乳动物的肽类激素从其多蛋白前体上裂解下来时发生 N-末端乙酰化。这种乙酰化作用对激素的活性有显著影响。阿片黑皮质素原(pro-opiomelanocortin)是促肾上腺皮质激素(ACTH)和 β 促脂解素(β-lipotropin)的前体。ACTH 继而转化为 α-黑素细胞刺激素(MSH)，而 β-促脂解素则转化为阿片样 β-内啡肽[18]。MSH 和 β-内啡肽都在垂体中叶(而不是垂体前叶)N-末端乙酰化，只有 MSH 可在大脑中乙酰化[6]。乙酰化作用对这些激素的活性有不同影响，刺激 α-MSH 的活性，但抑制 β-内啡呔的活性，使后者不能与阿片受体结合[19]。由此看来，乙酰化作用似乎是一种有组织特异性的机制有区别地调节同一前体物质的两个不同产物的生物活性。

有两类重要的蛋白质(即组蛋白和 α-微管蛋白)可在其内部的赖氨酸残基的 ε-氨基上发生可逆的乙酰化作用。一个组蛋白 H3 和 H4 的四聚体和两个组蛋白 H2A 和 H2B 的二聚体共同形成一个蛋白质核心，而 DNA 则缠绕在这种核小体(nucleosome)外。这四种组蛋白在其氨基末端区的赖氨酸残基上乙酰化，每个组蛋白 H3 和 H4 各有四个乙酰化位点。组蛋白的乙酰化作用中和了赖氨酸的阳性电荷，被认为可减轻核小体间的相互作用和使染色质结构不稳定[20]。从而导致了染色质的部分解折叠，表现为染色质溶解性增加，DNA 对核酸酶敏感性增加，和核小体内负性超螺旋减少[21,22]。

高度乙酰化的组蛋白似乎容易与新合成的 DNA 或转录激活的 DNA 相连接，但此两个过程中的乙酰化位点有所不同[6]。而且，与新合成的和与复制中的 DNA 结合的组蛋白只是暂时被乙酰化，而转录活化的 DNA 中的组蛋白则是动态乙酰化的。应用与组蛋白的 ε-乙酰赖氨酸有反应的抗体表明，在鸡胚红细胞中，乙酰化的染色质片段在转录活化的 α-D-珠蛋白基因序列中显著增多[23]。经突变分析证实，组蛋白 H4 的乙酰化(尤其是 Lys16 上的乙酰化)对于酿酒酵母的一些基因的激活转录非常重要[24]。在 DNA 复制过程中，H4 可能是以与 H3 形成一种复合物的形式被双乙酰化的，然后沉积在染色质上，并与其它核心组蛋白装配[25]。沉积组蛋白的乙酰化作用可抑制核小体间组蛋白 H1 与新组装的染色质结合[26]。其它与染色质相连的蛋白质(如，高迁移率蛋白Ⅰ、Ⅱ)也会发生乙酰化作用。

α-微管蛋白的一个亚类(被证实为 Lys40)也在其内部的赖氨酸残基的 ε-氨基上发生乙酰化[27]。α 和 β-微管蛋白的二聚体构成微管的骨架。这些细胞骨架的关键结构成分影响细胞的形状、动力和细胞器的活动；在细胞核中，微管指导染色体的分离。α-微管蛋白的乙酰化作用主要发生于这些组装的微管中，α-微管蛋白较微管蛋白二聚体是分离的乙酰化酶的更好底物[28]。乙酰化作用似可稳定微管结构，乙酰化的微管可耐受一些能使未修饰的微管解聚的物质(如秋水仙素)。而且，应用可稳定微管结构的药物(如紫杉醇)处理后，增强了 α-微管蛋白乙酰化作用[29]。

通过一种可识别乙酰化的 α-微管蛋白的特异抗体的研究发现，乙酰化的微管呈现特征性的细胞内分布[6]。在迁移的人类 3T3 细胞中，乙酰化微管由前沿微管中被排除。它们多分布在大鼠小脑的轴突中，而不是树突中；但是却不分布在轴突尖端的生长锥[30]。在鸡的肌肉纤维中，它们在运动终板之下，参与囊泡和细胞器的转运；而未乙酰化的胞浆微管则有助于细胞形状的灵活变化。在减数分裂和有丝分裂过程中，胞核中乙酰化微管的分布发生改变[31]，细胞分裂中期分布在两极，而到后期则向纺锤体移动，待末期则被局限于中间体。在细胞分化的过程中(如小鼠胚细胞在植入前的发育过程)，随着乙酰化的微管向两极不对称发展[32]。

蛋白质与豆蔻酸的酰化作用 有些细胞蛋白可被豆蔻酸(一种 14-碳的饱和脂肪酸)进行共价修饰[6]。对于 N-末端 α-氨基组最常见的修饰位点进行

豆蔻酰化所要求的序列较类似的乙酰化作用更严格。它要求绝对要有一个 N-末端甘氨酸(原来在第二个位)，还要有一小段无电荷的亚末端残基和在第六位的丝氨酸。分离的豆蔻酰转移酶对豆蔻酸 CoA 的亲和力较其它可能的乙酰基 CoA 供体大[33]。豆蔻酸修饰胞浆中的蛋白质，以及与质膜、内质网或细胞核膜连接的蛋白质。N-末端豆蔻酰化作用的发生是共翻译和不可逆的。可能是与膜结合蛋白质所需的，但这对膜的连接远远不够，还需有其它蛋白质的修饰或辅因子的作用。已经观察到除豆蔻酸酯外，与第二个疏水成分的修饰作用是针对某些蛋白质的特定膜位点[34]。已证明在酿酒酵母中，N-末端的豆蔻酰化作用对细胞的活力是必需的，因为 N-豆蔻基转移酶基因的破坏可隐性致死[35]。

许多细胞蛋白质的 N-末端豆蔻酰化作用已得到阐明[6]，包括酶(如 NADH-细胞色素 b_5 还原酶和内皮氧化氮合成酶)[36]以及参与信息传导的蛋白质(如 cAMP-依赖性的蛋白激酶和钙调磷酸酶的 B 亚单位，后者是一种钙调素依赖的蛋白磷酸化酶)。已经证实一种 N-豆蔻酰化的蛋白质为富含丙氨酸的蛋白激酶(MARCKS)的作用底物，是一种肌动蛋白肌丝交联蛋白，它可能参与受刺激细胞的骨架重排。MARCKS 最初结合到质膜上需要豆蔻酰化作用，但细胞活化后导致 MARCKS 磷酸化，并从胞膜上解离下来，重新定位到胞浆中[37]。

$pp60^{Src}$蛋白(N-端豆蔻酰化的)是一种病毒性癌基因的酪氨酸激酶[6]。一种诱变的非豆蔻酰化的 $pp60^{Src}$仍能保留其酶活性，但不能与质膜结合，也不能使细胞转化。$pp60^{Src}$的突变导致一小组膜结合蛋白质的酪氨酸磷酸化作用降低[38]。一种低疏水性的豆蔻酸的类似物可抑制 $pp60^{Src}$与膜结合，提示其可作为一种抗肿瘤药物[39]。细胞的 Src 蛋白在其 N-末端甘氨酸发生突变，从而导致非豆蔻酰化，其在有丝分裂中的激酶活性被阻断。这可能是由于一种膜结合磷酸酶对细胞 Src 活性的调节[40]。虽然 $pp60^{Src}$本身不被棕榈酸所再修饰，但酪氨酸激酶家族中的许多成员在 N-末端豆蔻酰化的同时，都可在第六个 N-末端残基上被棕榈酰化[34]。形成成熟的哺乳动物的逆转录病毒、乳多空病毒和小 RNA 病毒都需要在病毒结构蛋白质的 N-末端发生豆蔻酰化[6]。

G 蛋白的 α-亚单位上可见 N-末端豆蔻酰化，G 蛋白是一种异源三聚体的 GTP 结合蛋白，可介导许多种激素和神经递质的跨膜信息转运[41]。豆蔻酰化修饰作用可见于膜上的 G_i 和 G_o 亚族，能影响 α 与 βγ 亚单位的相互作用，而且为 α_{i2}的信息传导所必需[42]。正如与 Src 相关的酪氨酸激酶一样，一些豆蔻酰化的 α-亚单位在接近 N-末端豆蔻酰化处还被棕榈酸所修饰[43]。

ADP 核糖基化因子(ARF)是一种 N-豆蔻酰化的 GTP 结合蛋白单体，可调节细胞内囊泡的转运，并能激活磷酸酶 D。虽然 ARF 主要位于胞浆中，但也可定位于高尔基体，与非网格蛋白包裹的转运囊泡共同纯化。ARF 与膜的结合需要豆蔻酰化作用和 GTP[44]，豆蔻酰化作用被认为可以一种两歧性 α-螺旋结构稳定 N-末端，该结构有助于 ARF 与膜的相互作用。GTP 水解作用和鸟嘌呤核苷酸的交换看来可调节在胞液中和膜结合形式之间豆蔻酰化作用的 ARF 循环，作为可调节的囊泡转运的一部分。

少数细胞蛋白质中的豆蔻酰化作用发生于内部赖氨酸残基的 ε-氨基，包括胰岛素受体、IL-1α 和 β 前体、肿瘤坏死因子 α 前体和免疫球蛋白重链 μ，后者都在通过高尔基复合体的转运过程中乙酰化[45~48]。在链胞霉菌属的(*Neurospora crassa*)菌中的细胞色素 c 氧化酶核心亚单位 I 的内部豆蔻酰化作用，提示线粒体中含有使这种线粒体编码蛋白豆蔻酰化的酶组分。

蛋白质与棕榈酸的酰化作用　棕榈酸是一种含量丰富的 16 碳饱和脂肪酸，在翻译后可加入病毒或细胞蛋白，通常是通过酯键与丝氨酸或半胱氨酸残基结合[6]。由于棕榈酸的疏水性较豆蔻酸强，经棕榈酸修饰的蛋白质可与膜尤其是质膜结合。向蛋白中加入或移去棕榈酸酯的作用是细胞调节蛋白定位及其活性的一种机制。具有棕榈酰转移酶活性的酶类对从 CoA 转移而来的脂肪酰基组或修饰位点的序列要求无明显的底物特异性。一些 N-豆蔻酰化的蛋白质也可被棕榈酸酯所修饰，包括 Src-相关的酪氨酸激酶(但不是 Src 本身)、G 蛋白 α-亚单位的亚群和内皮氮氧化物合酶[34,43,50]。由于豆蔻酰化使得蛋白质与膜的亲和性增加，从而使棕榈酸易于转移而双重酰化蛋白质[51]。有人提出 Src-相关激酶的双重酰化作用指导其与糖基磷酸肌醇所固定外膜蛋白质的结合，这种结合可能帮助免疫系统细胞的跨膜信息传导[52]。

许多 G 蛋白的 α 亚单位在第三位的半胱氨酸上

被棕榈酸酯化。这种在 $G_o1\alpha$ 上发生的半胱氨酸的突变可使该亚单位从其唯一的膜位点上重新分布到膜与胞质之间，尽管保留 N-末端的豆蔻酰化作用[53]。$G_{s\alpha}$是 G 蛋白的 α 亚单位，可介导激素刺激的 cAMP 合成，其亚单位在膜上的定位和它对腺苷酸环化酶的激活均需棕榈酸[54]。棕榈酸修饰似乎是体内调节 $G_{s\alpha}$活性的一种机制。其 α_s 在激素刺激下与 GTP 结合后迅速被除去棕榈酰基，去棕榈酰化 α 亚单位即从膜上释出并易位到胞液中[54]。

与棕榈酸的酯化作用是多数病毒和细胞 Ras 蛋白(一种单体的 GTP 结合蛋白)的一个特征。哺乳动物的 Ras 蛋白是信息传导途径的关键成分，是有丝分裂原激活的蛋白激酶级联的激活作用所需要的[55]。棕榈酰化作用发生于蛋白的近羧基末端，即接近 C-末端的异戊二烯基和甲基修饰。癌基因的 Ras 蛋白与膜的紧密结合和使细胞转化均需加入棕榈酸[6]。酿酒酵母的 Ras2 蛋白的棕榈酰化作用对其有效的膜定位是必要的[56]。

胞浆中许多跨膜蛋白受体可被棕榈酸酯化，包括转铁蛋白受体、胰岛素受体以及尼克酸乙酰胆碱受体，以及几种免疫细胞的膜糖蛋白。有几种 G 蛋白偶联的受体在其胞浆部分的尾部都有一个保留的半胱氨酸被棕榈酸所修饰。这些受体的结构特征是由三个胞内、三个胞外的袢连接的七个跨膜 α 螺旋。在感光受体视紫红质、多巴胺受体(D_1 和 D_2)、β_2肾上腺能受体、α_{2A}肾上腺能受体、促甲状腺激素释放激素受体和绒毛膜促性腺激素受体中发现有棕榈酰化作用。该棕榈酰化作用被认为可形成一种第四个膜内的袢。这些受体的棕榈酰化作用的生物学效应看来是不同的。对于多巴胺受体[57]和 β_2 肾上腺能受体[58]，在暴露于激动剂后棕榈酸迅即加入这种修饰作用，使受体对激动剂脱敏。α_{2A}肾上腺能受体的棕榈酰化作用则使该受体数目下降[59]，而促甲状腺激素释放激素和绒毛膜促性腺激素受体的棕榈酰化作用则受在长时间暴露于激动剂后而产生内在化作用减慢[60]。

几种联结质膜成分与胞内或胞外蛋白的蛋白质也被棕榈酸酰化所修饰，包括心脏和眼晶状体的间隙连接蛋白和细胞骨架接合蛋白(如锚蛋白和粘着斑蛋白)[6,61]。血影蛋白是红细胞骨架的一个主要成分，在其 β 亚单位上可自身棕榈酰化，这种经酰化的亚群可更紧密地与细胞膜结合[62]。跨膜糖蛋白 GP85 与锚蛋白的高亲和性结合也需要棕榈酰化作用[63]，提示棕榈酰化作用对蛋白与膜的相互作用非常重要。

对于定向细胞表面蛋白的囊泡转运的研究发现，在体外通过高尔基体的重建转运过程需要棕榈酰 CoA[64]。从供体高尔基体的囊泡出芽涉及与潴泡膜融合，以及这种囊泡与受体高尔基体潴泡的融合，都依赖于加入脂肪酰 CoA。加入不能水解的棕榈酰 CoA 的类似物或酰基 CoA 合成酶的抑制剂都可阻断囊泡的出芽。接受这些乙酰基的分子还未被识别。

几种分化的细胞具有被棕榈酰化的有特征性的蛋白质。在表皮角化细胞中，一种转谷氨酰胺酶可将肽与被膜交联，有助于细胞间的粘着，该酶的活性降低者可致严重的皮肤疾病[65]。转谷氨酰胺酶需要棕榈酸修饰才能固定于角化细胞膜[66]。肺表面活性剂的主要肽成分 SP-C 具有两个酯化的棕榈酸盐组[67]。也被脂肪酰化的胃粘膜糖蛋白具有一个高度酰化含 20mol 脂肪酸/mol 糖蛋白的抗蛋白酶片断[68]。在囊性纤维化的病人，其抗蛋白酶片断的酰化程度更高(为 66mol 脂肪酸/mol 糖蛋白)，可能是由于这些病人出现不溶性粘膜分泌物的原因。

在发育中的大脑，GAP-43 是延长轴突的生长锥体膜的主要成分；同时，SNAP-25 是一个参与轴突生长后期的突触蛋白质。这些蛋白质的可逆性酰化作用被认为对于生长锥体的动力和突起的长出非常重要[69]。未酰化的 GAP-43 可激活异三聚的 GTP 结合蛋白 G_o，而棕榈酸加入 GAP-43 则可阻断其活性。氧化氮(抑制体外培养的神经轴突发育以及使生长锥体萎陷)也抑制 GAP-43 和 SNAP-25 及其他神经蛋白质的酰化作用。氧化氮对神经轴突的影响可能有助于在体内对突起长出的调节和再建，至少部分是由于其对神经元蛋白酰化作用的抑制[69]。

蛋白质的异戊二烯化作用 法尼基(farnesyl)和牛儿基-牛儿基(geranyl-geranyl)均是类异戊二烯复合物，其合成都需要 CoA。这两个类异戊二烯复合物在其成熟的羧基末端与某些蛋白质共价结合。这种修饰伴随着棕榈酸或临近一系列碱性氨基酸的加入。尽管与 Ras 相关的蛋白质和多数细胞蛋白质都由 20 碳的牛儿基-牛儿基所修饰，Ras 本身却由 15 碳的法尼基所修饰[71]。癌基因 Ras 蛋白转化细胞必需异戊二烯化作用以增加其与膜的亲和力。细胞的

Ras 蛋白是促细胞分裂剂活化的蛋白激酶级联作用的关键成分，通过引导蛋白激酶 Raf 到质膜上而发挥作用[55]。然而，当法尼酰化作用信号加到 Raf 后，则自身定位于正确的膜位点，不再需要 Ras。如同几种异三聚 G 蛋白的 γ 亚单位(包括视网膜的转导素)一样，核纤层蛋白(lamin)A 和 B 均被异戊二烯化[71]。

哺乳动物的 Rab 蛋白是与 Ras 相关的单体的 GTP 结合蛋白，与特异的细胞器膜结合，可调节囊泡向细胞表面转运的某些特异环节[72]。Rab 蛋白在胞浆和膜结合形式之间的循环与囊泡在细胞器间(通过膜的出芽和融合作用)的运动有关。Rab 蛋白 C 末端的牛儿基-牛儿基修饰是其与胞膜结合及 Rab 蛋白与一种特殊的 GDP 解离抑制因子使 Rab 从膜上释放的相互作用所必需的[73]。在人类细胞，视网膜退化或无脉络膜症与一种与 GDP 解离抑制因子序列同源性的蛋白质缺陷有关[71]。

缺乏

已经在一些动物种属中进行过泛酸缺乏影响的研究[74]。缺乏泛酸的大鼠出现肾上腺皮质肥大，随后有出血和坏死；还表现为对一些病毒性感染的耐受性增加。狗缺乏泛酸出现低血糖、胃肠道症状、呼吸和心跳加快以及惊厥。在猴子中出现血红素合成降低，从而导致贫血。泛酸缺乏的小鼠运动时，表现为耐力以及肝糖原和肌糖原水平降低[12]。泛酸缺乏的鸡表现为皮炎，羽毛无光泽以及脊髓中的轴索和髓磷脂变性。给予小鼠泛酸可以使泛酸缺乏引起的皮炎和毛色恢复，但曾一度流行的泛酸可以维持头发颜色的想法是无根据的。

由于泛酸来源广泛，人类中极少出现缺乏。但在严重营养不良的情况下可以看到人的泛酸缺乏。第二次世界大战期间在菲律宾、日本和缅甸的囚犯患过一种疾病，脚趾出现麻木，脚部有疼痛的灼烧感。泛酸可以减轻这些营养性肢痛症[75]。当使用拮抗剂 ω-甲酰泛酸和缺乏泛酸的膳食引起人体泛酸缺乏时，最常见的症状有头痛、乏力、失眠、肠紊乱以及手足感觉异常。对 ACTH 的嗜酸性细胞减少的反应降低、抗体合成降低、及对胰岛素的敏感性增加也见诸于报道[76]。

需要量

虽然并没有正式的泛酸推荐膳食供给量(RDA)，但是对于成年人每日推荐摄入量为 18～32μmol (4～7mg)。对较年轻的人的推荐量要低一些，婴儿为 9μmol(2mg)/天，7～10 岁儿童为 18～23μmol(4～5mg)/天[77]。这些推荐量和美国人平均膳食中泛酸的实际含量相一致，一次报告的测定值为 5.8mg/天[12,78]。但另外一项在青少年中进行的研究发现尽管一些调查对象泛酸摄入量小于 4mg/天，但血中的浓度仍在正常范围(0.91～2.74μmol/L)，尿中的排出量和膳食摄入明显有关[79]。

食物和其它来源

泛酸在自然界中的分布很广，是所有生物都所必需的。富含泛酸的膳食来源(每克干重至少含 50μg 泛酸)有肝、肾、酵母、蛋黄和花椰菜。蜂皇浆(511μg/g)以及金枪鱼和鳕鱼的卵巢(2.32mg/g)的泛酸含量很高[74]。人奶中泛酸含量也较高，分娩后的 4 天内可增加 5 倍，从 2.2μmol/L 增至 11.2μmol/L(48～245μg/dL)；牛奶中的泛酸含量也差不多[74]。泛酸在中性 pH 值时是稳定的。据报道，烹调可以破坏肉中 15%～50%的泛酸，蔬菜的烹调加工可以使泛酸丢失 37%～78%[12]。泛酸的醇衍生物泛醇(panthenol)是复合维生素补充剂中的常见成分，因为它比泛酸更稳定，服用后在人体内又可转变为泛酸[80]。泛酸的钙盐和钠盐也被用作补充剂。

过量和毒性

大剂量口服泛酸钙对大鼠、狗、兔和人类均无毒性。导致小鼠呼吸衰竭的半致死量(LD_{50})为 42mmol/kg 体重(10g/kg)[74]。

小结

泛酸是一种无所不在的人体很少缺乏的维生素。泛酸在体内可转化为 CoA，并以这种形式发挥它的主要生物学功能。早已认识到泛酸对小分子的合成和乙酰化作用以及在呼吸代谢中的作用是必不可

少的。泛酸也是许多有乙酰基和脂肪酰基的蛋白质修饰作用所必需的，而这种修饰可以影响蛋白质的定位和活性。许多与信号传导作用有关的蛋白质(包括红细胞、免疫系统、神经系统和对激素有反应的细胞中的各种蛋白质)都是被酰化的。

参考文献

1. Williams RJ, Lyman CM, Goodyear GH, et al (1933) "Pantothenic acid," a growth determinant of universal biological occurrence. J Am Chem Soc 55:2912–2927
2. Wagner AF, Folders K (1964) Vitamins and coenzymes. Interscience/John Wiley & Sons, New York
3. Williams RJ, Major RT (1940) The structure of pantothenic acid. Science 91:246
4. Lipmann F, Kaplan NO, Novelli GD, et al (1947) Coenzyme for acetylation, a pantothenic acid derivative. J Biol Chem 167:869–870
5. Brown G (1959) The metabolism of pantothenic acid. J Biol Chem 234:370–378
6. Plesofsky-Vig N, Brambl R (1988) Pantothenic acid and coenzyme A in cellular modification of proteins. Annu Rev Nutr 8:461–482
7. Metzler DE (1977) Biochemistry. Academic Press, New York
8. Wakil SJ, Stoops JK, Joshi VC (1983) Fatty acid synthesis and its regulation. Annu Rev Biochem 52:537–579
9. Fenstermacher DK, Rose RC (1986) Absorption of pantothenic acid in rat and chick intestine. Am J Physiol 250:G155–G160
10. Grassl SM (1992) Human placental brush-border membrane Na^+-pantothenate cotransport. J Biol Chem 267:22902–22906
11. Robishaw JD, Berkich D, Neely JR (1982) Rate-limiting step and control of coenzyme A synthesis in cardiac muscle. J Biol Chem 257:10967–10972
12. Tahiliani AG, Beinlich CJ (1991) Pantothenic acid in health and disease. Vitam Horm 46:165–228
13. Wittwer CT, Burkhard D, Ririe K, et al (1983) Purification and properties of a pantetheine hydrolysing enzyme from pig kidney. J Biol Chem 258:9733–9738
14. Driessen HPC, de Jong WW, Tesser GI, Bloemendal H (1985) The mechanism of *N*-terminal acetylation of proteins. CRC Crit Rev Biochem 18:281–306
15. Gonen H, Smith CE, Siegel NR, et al (1994) Protein synthesis elongation factor EF-1α is essential for ubiquitin-dependent degradation of certain N^{α}-acetylated proteins and may be substituted for by the bacterial elongation factor EF-Tu. Proc Natl Acad Sci USA 91:7648–7652
16. Mullen JR, Kayne PS, Moerschell RP, et al (1989) Identification and characterization of genes and mutants for an *N*-terminal acetyltransferase from yeast. EMBO J 8:2067–2075
17. Johnsson N, Marriott G, Weber K (1988) p36, the major cytoplasmic substrate of src tyrosine protein kinase, binds to its p11 regulatory subunit via a short amino-terminal amphiphatic helix. EMBO J 7:2435–2442
18. Herbert E, Uhler M (1982) Biosynthesis of polyprotein precursors to regulatory peptides. Cell 30:1–2
19. O'Donohue TL, Handelmann GE, Miller RL, Jacobowitz DM (1982) *N*-acetylation regulates the behavioral activity of α-melanotropin in a multineurotransmitter neuron. Science 215:1125–1127
20. Csordas A (1990) On the biological role of histone acetylation. Biochem J 265:23–38
21. Ridsdale JA, Hendzel MJ, Delcuve GP, Davie JR (1990) Histone acetylation alters the capacity of the H1 histones to condense transcriptionally active/competent chromatin. J Biol Chem 265:5150–5156
22. Norton VG, Imai BS, Yau P, Bradbury EM (1989) Histone acetylation reduces nucleosome core particle linking number change. Cell 57:449–457
23. Hebbes TR, Thorne AW, Crane-Robinson C (1988) A direct link between core histone acetylation and transcriptionally active chromatin. EMBO J 7:1395–1402
24. Durrin LK, Mann RK, Kayne PS, Grunstein M (1991) Yeast histone H4 *N*-terminal sequence is required for promoter activation in vivo. Cell 65:1023–1031
25. Perry CA, Dadd CA, Allis CD, Annunziato AT (1993) Analysis of nucleosome assembly and histone exchange using antibodies specific for acetylated H4. Biochemistry 32:13605–13614
26. Perry CA, Annunziato AT (1991) Histone acetylation reduces H1-mediated nucleosome interactions during chromatin assembly. Exp Cell Res 196:337–345
27. Edde B, Rossier J, Le Caer JP, et al (1991) A combination of posttranslational modifications is responsible for the production of neuronal alpha-tubulin heterogeneity. J Cell Biochem 46:134–142
28. Maruta H, Greer K, Rosenbaum JL (1986) The acetylation of alpha-tubulin and its relationship to the assembly and disassembly of microtubules. J Cell Biol 103:571–579
29. Piperno G, LeDizet M, Chang X-J (1987) Microtubules containing acetylated α-tubulin in mammalian cells in culture. J Cell Biol 104:289–302
30. Robson SJ, Burgoyne RD (1989) Differential localisation of tyrosinated, detyrosinated, and acetylated alpha-tubulins in neurites and growth cones of dorsal root ganglion neurons. Cell Motil Cytoskeleton 12:273–282
31. Schatten G, Simerly C, Asai DJ, et al (1988) Acetylated α-tubulin in microtubules during mouse fertilization and early development. Dev Biol 130:74–86
32. Houliston E, Maro B (1989) Posttranslational modification of distinct microtubule subpopulations during cell polarization and differentiation in the mouse preimplantation embryo. J Cell Biol 108:543–551
33. Towler DA, Adams SP, Eubanks SR, et al (1987) Purification and characterization of yeast myristoylCoA:protein *N*-myristoyltransferase. Proc Natl Acad Sci USA 84:2708–2712
34. Resh MD (1994) Myristylation and palmitylation of Src family members: the fats of the matter. Cell 76:411–413
35. Duronio RJ, Towler DA, Heuckeroth RO, Gordon JI (1989) Disruption of the yeast *N*-myristoyl transferase gene causes recessive lethality. Science 243:796–800
36. Liu J, Sessa WC (1994) Identification of covalently bound amino-terminal myristic acid in endothelial nitric oxide synthase. J Biol Chem 269:11691–11694
37. Taniguchi H, Manenti S (1993) Interaction of myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate (MARCKS) with membrane phospholipids. J Biol Chem 268:9960–9963
38. Linder ME, Burr JG (1988) Nonmyristoylated $p60^{v\text{-}src}$ fails to phosphorylate proteins of 115–120kDa in chicken embryo fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 85:2608–2612
39. Heuckeroth RO, Gordon JI (1989) Altered membrane association of $p60^{v\text{-}src}$ and a murine 63-kDa *N*-myristoyl protein after incorporation of an oxygen-substituted analog of myristic acid. Proc Natl Acad Sci USA 86:5262–5266
40. Bagrodia S, Taylor SJ, Shalloway D (1993) Myristylation is required for Tyr-527 dephosphorylation and activation of $pp60^{c\text{-}src}$ in mitosis. Mol Cell Biol 13:1464–1470

41. Mumby SM, Linder ME (1994) Myristoylation of G-protein α subunits. Methods Enzymol 237:254–268
42. Gallego C, Gupta SK, Winitz S, et al (1992) Myristoylation of the $G\alpha_{i2}$ polypeptide, a G protein α subunit, is required for its signaling and transformation functions. Proc Natl Acad Sci USA 89:9695–9699
43. Mumby SM, Kleuss C, Gilman AG (1994) Receptor regulation of G-protein palmitoylation. Proc Natl Acad Sci USA 91:2800–2804
44. Haun RS, Tsai S-C, Adamik R, et al (1993) Effect of myristoylation on GTP-dependent binding of ADP-ribosylation factor to Golgi. J Biol Chem 268:7064–7068
45. Hedo JA, Collier E, Watkinson A (1987) Myristyl and palmityl acylation of the insulin receptor. J Biol Chem 262:954–957
46. Stevenson FT, Bursten SL, Fanton C, et al (1993) The 31-kDa precursor of interleukin 1α is myristoylated on specific lysines within the 16-kDa *N*-terminal propiece. Proc Natl Acad Sci USA 90:7245–7249
47. Stevenson FT, Bursten SL, Locksley RM, Lovett DH (1992) Myristyl acylation of the tumor necrosis factor α precursor on specific lysine residues. J Exp Med 176:1053–1062
48. Pillai S, Baltimore D (1987) Myristoylation and the post-translational acquisition of hydrophobicity by the membrane immunoglobulin heavy-chain polypeptide in B lymphocytes. Proc Natl Acad Sci USA 84:7654–7658
49. Vassilev AO, Plesofsky-Vig N, Brambl R (1995) Cytochrome *c* oxidase in *Neurospora crassa* contains myristic acid covalently linked to subunit 1. Proc Natl Acad Sci USA 92:8680–8684
50. Robinson, LJ, Busconi L, Michel T (1995) Agonist-modulated palmitoylation of endothelial nitric oxide synthase. J Biol Chem 270:995–998
51. Degtyarev MY, Spiegel AM, Jones TLZ (1994) Palmitoylation of a G protein α_i subunit requires membrane localization not myristoylation. J Biol Chem 269:30898–30903
52. Shenoy-Scaria AM, Gauen LKT, Kwong J, et al (1993) Palmitylation of an amino-terminal cysteine motif of protein tyrosine kinases $p56^{lck}$ and $p59^{fyn}$ mediates interaction with glycosyl-phosphatidylinositol-anchored proteins. Mol Cell Biol 13:6385–6392
53. Grassie MA, McCallum JF, Guzzi F, et al (1994) The palmitoylation status of the G-protein $G_o1\alpha$ regulates its avidity of interaction with the plasma membrane. Biochem J 302:913–920
54. Wedegaertner PB, Bourne HR (1994) Activation and depalmitoylation of $G_{s\alpha}$. Cell 77:1063–1070
55. Stokoe D, Macdonald SG, Cadwallader K, et al (1994) Activation of Raf as a result of recruitment to the plasma membrane. Science 264:1463–1467
56. Kuroda Y, Suzuki N, Kataoka T (1993) The effect of post-translational modifications on the interaction of Ras2 with adenylyl cyclase. Science 259:683–686
57. Ng GYK, Mouillac B, George SR, et al (1994) Desensitization, phosphorylation and palmitoylation of the human dopamine D_1 receptor. Eur J Pharmacol 267:7–19
58. Mouillac B, Caron M, Bonin H, et al (1992) Agonist-modulated palmitoylation of β_2-adrenergic receptor in Sf9 cells. J Biol Chem 267:21733–21737
59. Eason MG, Jacinto MT, Theiss CT, Liggett SB (1994) The palmitoylated cysteine of the cytoplasmic tail of α_{2A}-adrenergic receptors confers subtype-specific agonist-promoted downregulation. Proc Natl Acad Sci USA 91:11178–11182
60. Kawate N, Menon KMJ (1994) Palmitoylation of luteinizing hormone/human choriogonadotropin receptors in transfected cells. J Biol Chem 269:30651–30658
61. Manenti S, Dunia I, Benedetti EL (1990) Fatty acid acylation of lens fiber plasma membrane proteins. MP26 and α-crystallin are palmitoylated. FEBS Lett 262:356–358
62. Mariani M, Maretzki D, Lutz HU (1993) A tightly membrane-associated subpopulation of spectrin is ^{3}H-palmitoylated. J Biol Chem 268:12996–13001
63. Bourguignon LYW, Kalomiris EL, Lokeshwar VB (1991) Acylation of the lymphoma transmembrane glycoprotein, GP85, may be required for GP85-ankyrin interaction. J Biol Chem 266:11761–11765
64. Pfanner N, Orci L, Glick BS, et al (1989) Fatty acyl-coenzyme A is required for budding of transport vesicles from Golgi cisternae. Cell 59:95–102
65. Huber M, Rettler I, Bernasconi K, et al (1995) Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. Science 267:525–528
66. Chakravarty R, Rice RH (1989) Acylation of keratinocyte transglutaminase by palmitic and myristic acids in the membrane anchorage region. J Biol Chem 264:625–629
67. Curstedt T, Johansson J, Persson P, et al (1990) Hydrophobic surfactant-associated polypeptides: SP-C is a lipopeptide with two palmitoylated cysteine residues, whereas SP-B lacks covalently linked fatty acyl groups. Proc Natl Acad Sci USA 87:2985–2989
68. Slomiany A, Jozwiak Z, Takagi A, Slomiany BL (1984) The role of covalently bound fatty acids in the degradation of human gastric mucus glycoprotein. Arch Biochem Biophys 229:560–567
69. Hess DT, Patterson SI, Smith DS, Skene JHP (1993) Neuronal growth cone collapse and inhibition of protein fatty acylation by nitric oxide. Nature 366:562–565
70. Sudo Y, Valenzuela D, Beck-Sickinger AG, et al (1992) Palmitoylation alters protein activity: blockade of G_o stimulation by GAP-43. EMBO J 11:2095–2102
71. Marshall CJ (1993) Protein prenylation: a mediator of protein-protein interactions. Science 259:1865–1866
72. Farnsworth CC, Seabra MC, Ericsson LH (1994) Rab geranylgeranyl transferase catalyzes the geranylgeranylation of adjacent cysteines in the small GTPases Rab1A, Rab3A, and Rab5A. Proc Natl Acad Sci USA 91:11963–11967
73. Araki S, Kaibuchi K, Sasaki T, et al (1991) Role of the C-terminal region of *smg* p25A in its interaction with membranes and the GDP/GTP exchange protein. Mol Cell Biol 11:1438–1447
74. Robinson FA (1966) The vitamin co-factors of enzyme systems. Pergamon Press, Oxford
75. Glusman M (1947) The syndrome of "burning feet" (nutritional melalgia) as manifestion of nutritional deficiency. Am J Med 3:211–223
76. Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB (1958) Pantothenic acid deficiency in man. J Clin Invest 37:1642–1657
77. Food and Nutrition Board, National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
78. Tarr JB, Tamura T, Stokstad ELR (1981) Availability of vitamin B_6 and pantothenate in an average American diet in man. Am J Clin Nutr 34:1328–1337
79. Eissenstat BR, Wyse BW, Hansen RG (1986) Pantothenic acid status of adolescents. Am J Clin Nutr 44:931–937
80. Bird OD, Thompson RQ (1967) Pantothenic acid. In Gyorgy P, Pearson WN (eds), The vitamins, Vol 7, 2nd ed. Academic Press, New York, pp 209–241

第 24 章

钙 和 磷

Claude D. Arnaud　　Sarah D. Sanchez

钙

钙参与肌体骨骼和软组织的构成，还有多种调节功能，如：化学和电刺激的神经肌肉传递、细胞分泌和血液凝固等。身体中99%以上的钙存在于骨骼。

钙是人体内含量最多的二价阳离子，占体重的1.5%～2.0%。所有生命物质都具有强大保留钙和维持细胞外液(ECF)钙浓度恒定的机制[1~3]。钙的生理学功能对维持生命非常重要，即使当膳食钙严重缺乏或机体发生异常钙丢失时，可通过相同的机制使骨脱矿化以预防甚至是轻微的低钙血症。骨骼是机体重要的并容易被利用的钙源，以维持细胞外液钙浓度的正常，其中约50%为离子形式(Ca^{2+})并具有生理学活性的钙。

帮助维持脊椎动物体内钙平衡的内分泌系统是综合的和复杂的[4,5]。这种内分泌系统涉及两种多肽激素[即甲状旁腺激素(PTH)和降钙素(CT)]与一种甾醇激素[1,25$(OH)_2D_3$]的相互作用[6,8]。多肽激素的生物合成和分泌受与细胞外液钙离子浓度有关的负反馈机制调节。1，25$(OH)_2D_3$的生物合成是由循环中维生素D(VD)的主要代谢产物25(OH)D在肾脏中进行，并且受PTH和CT以及细胞外液钙和磷浓度调节。其它激素(如胰岛素、皮质醇、生长激素、甲状腺激素、肾上腺素、雌激素、睾丸酮)及几种生长因子(如胰岛素样生长因子IGF1和IGF2)，还有一些未确定的化合物和某些物理现象，在改变和调节器官对PTH、CT和1，25$(OH)_2D_3$的反应方面均有作用[9]。

机体维持钙平衡的主要因素之间的相互关系如图1所示[2]。图中有三个重叠的反馈环，每一个环都涉及向钙激素(calciotropic hormone)的一种靶器官和四种控制因素[血浆钙、PTH、CT及1，25$(OH)_2D_3$]。环的左半部描述血钙升高的生理学情况，右半部是血钙降低的情况。在生理学条件下，血浆钙的波动很小。血浆钙的下降可使PTH分泌增加，而CT分泌减少。血浆激素浓度的这些变化，使骨回吸增加和肾钙排泄减少，以及通过PTH刺激1,25$(OH)_2D_3$合成增加，从而使肠吸收钙增加(见图左侧)。结果，使血浆钙浓度增加到稍高于其生理学水平，从而抑制PTH分泌和刺激CT分泌。血浆激素浓度的这些变化，使骨重吸收减少、骨钙排泄增加、以及肠钙吸收减少(图的右侧)，使血浆钙浓度下降到稍低于生理学水平。这一系列体内变化均在微秒之内发生，并且不断重复进行，以维持血浆钙浓度在极小的生理学浓度范围内波动。此“蝴蝶翼”图不但证明了在生理学条件下调控矿物质体内稳态的各因素之间的关系，也表明在各种特殊病理条件下机体的适应性调节反应。

磷

磷是羟基磷灰石的主要构成成分，也是构成骨骼的主要无机成分。磷也是细胞中许多维持生命的化合物的重要成分，如磷脂、磷蛋白和核酸；激素的第二信使环腺苷单磷酸、环鸟苷单磷酸和多磷酸肌醇；以及调节血红蛋白释放氧的2,3-二磷酸甘油。磷以高能磷酸键的形式储存代谢能，是许多酶的变构调节物，并且主动参与许多生理性缓冲系统。血清磷浓度可作为肾脏合成1,25$(OH)_2D_3$速度的调节者之一。

膳食磷

Spencer等[10]发现，无论钙摄入多少(200～2000

mg/d)，当成年男性的磷摄入量从 800mg/d(膳食的推荐量[11])增加到 2000mg/d 时不会影响钙平衡。同样，Heaney 及 Recker[12]报道，不同的磷摄入量对围绝经期妇女的总钙平衡无影响。两个组都观察到尿钙排泄量与膳食磷摄入量呈负相关。因为机体的钙平衡无变化，说明粪钙排泄量必然直接随膳食磷含量而有不同。于是，正常成年人改变磷摄入量对钙代谢会有重要影响(减少肠钙吸收和降低肾钙排泄)，但这些影响可能相互抵消，因而钙平衡不受影响。

已有人研究过增加膳食磷可能会降低肠钙吸收的机制。Portale[13]等证明当膳食磷从低摄入量 <500mg/d 增加到 3000mg/d 时，1，25$(OH)_2D_3$ 的合成速度降低，使其血清浓度从高于正常值 80%的水平下降到低于正常范围。这些观察提示，机体对膳食磷的降低或增加的适应能力分别取决于肾脏增加或降低合成 1，25$(OH)_2D_3$ 的反应能力。

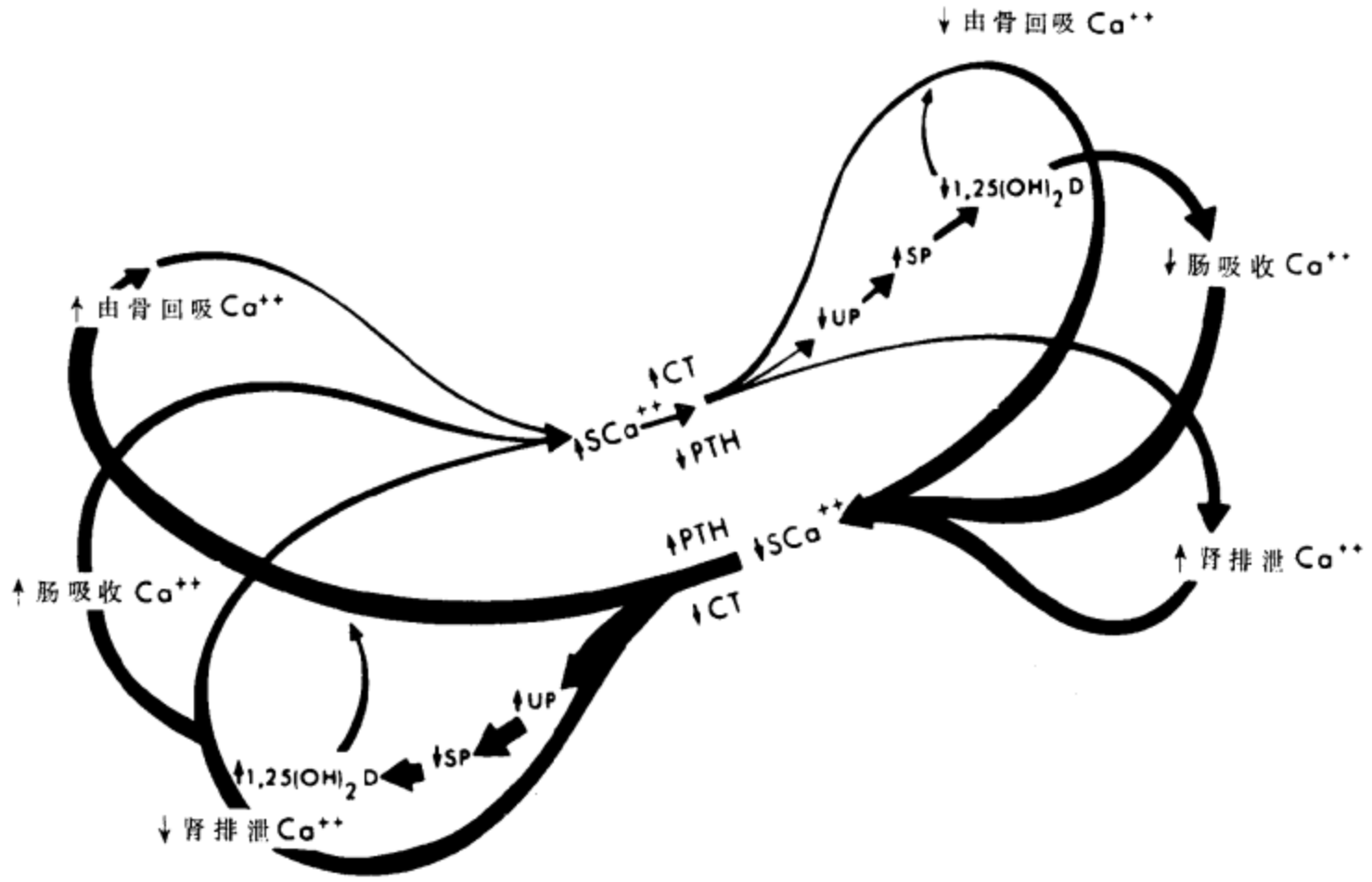


图 1　钙的体内稳态调节。三个重叠的调节环通过血液中 Ca^{2+}、PTH、CT 的浓度交锁相联。每一环都包含向钙性激素的一种靶器官(骨、肠或肾)。环的左侧是使血清钙离子(SCa^{2+})浓度升高的生理因素，右边为降低血清钙离子浓度的因素。UP，尿磷；SP，血清磷。摘自参考文献 2(经允许使用)。

由此提出了当肾脏合成 1，25$(OH)_2D_3$ 的能力受限，或需要维持正钙平衡时，增加膳食磷是否对机体钙代谢有不利影响的问题。在动物实验中的大量证据表明，饲料中的磷超过钙时，引起甲状旁腺机能亢进和骨丢失[14~19]。几乎所有这些报告都涉及幼年(生长期)或老年动物，而高磷膳食对人体钙代谢的影响都是以年轻人或中年人为对象研究的[20~23]。Portale 等[24]曾报告在轻度肾功能不全的儿童，正常磷的摄入量足以抑制血浆 1，25$(OH)_2D_3$ 的浓度。对膳食磷增加超过 RDA 可能有过度敏感性的人群(如处在骨骼生长发育期的年轻人，和钙吸收贮存机能减退的老年人，尽管以前注意到也许高磷摄入促使人类与年龄相关的骨丢失[20,25])。尚未有膳食磷对钙和骨代谢影响的研究报道。

血浆钙和磷

血浆钙主要以三种形式存在：离子化的、与蛋白质结合的、以及复合的[26]。其中离子型钙(Ca^{2+})是钙的唯一生理活性形式，占总钙的 46%～50%。蛋白质结合型的钙在体内大致与离子型的钙等量，但无生理活性。然而，与血浆蛋白(白蛋白 80%，球蛋白

20%)结合的钙，作为体内这种重要阳离子容易利用的贮备库是非常重要的。由于钙与这些蛋白的结合遵守质量作用定律方程，钙能从其结合点脱离，作为防止低钙血症的第一道防线。并且，高蛋白血症(如多发性骨髓瘤病人的高球蛋白血症)能增加总血浆钙，而低蛋白血症(如，肝硬化病人和肾炎病人的低白蛋白血症)的总血浆钙水平下降。在低蛋白血症或高蛋白血症时，精确测定血浆钙离子浓度的唯一方法是采用灵敏的离子电极法直接测定。体内与有机酸(如柠檬酸)或无机酸(如磷酸和硫酸)络合的钙量非常少(约占 8%)；如同离子型钙一样，是可超滤的(可扩散的)。络合的钙作为离子钙贮存库的意义不大，但是在慢性肾功能不全发生高磷血症时，钙与磷络合过多也许促使血浆钙离子浓度下降。

总血清钙的正常范围很窄(2.2～2.5mmol/L)，离子钙的情况也是如此。因此，若血浆蛋白浓度正常，而总血浆钙浓度＜2.2mmol/L，则反映有临床上显著的低钙血症；总血浆钙浓度＞2.5mmol/L 则可反映有高钙血症。低钙血症有多种症状，严重时可发生手足搐搦，甚至痉挛[27]。高钙血症可能使机体多器官功能发生改变，导致多种症状和复杂的客观表现[28]。

无论膳食钙的变化有多大，由于机体内分泌系统对这种矿物质的适应性调节(图 1)，血清钙浓度的变化很小，有报道血清钙浓度在白天有微小变化(下午下降)。此外，男性血清钙浓度随年龄增加而下降，而女性则不然；可能因男性的血清白蛋白浓度降低。妊娠时总血清钙(而不是离子钙)浓度下降，可能是由于血浆容量扩大引起的血清白蛋白浓度降低所致。

与血浆钙不同，血浆磷只有 15%与蛋白质结合；其余皆为超滤型，主要由游离 HPO_4^{2-} 和 $NaHPO_4^{1-}$ (85%)组成，剩下的 15%为游离的 $H_2PO_4^{1-}$。血浆磷酸盐通常是用测定的元素磷的量表示。血浆磷酸盐浓度的波动范围较钙大(0.8～1.6mmol/L)，并且，膳食磷增加或降低会迅速反映在与血清磷和尿磷排泄量相同方向的变化。即使在禁食期间，白天血清和尿磷排泄量也有明显波动(下午和傍晚升高一倍)。这些波动与血浆皮质醇激素在昼间的变化有关。幼儿的血清磷浓度几乎是成年人的 1 倍，而且妇女随年龄增加呈现轻微的上升，也许是与这些年龄组骨骼更新较快有关，但有关这方面的了解还很少。

严重的低磷血症(＜0.5mmol/L)可引起骨骼肌病和心肌病[26]，并且可能导致横纹肌溶解。红细胞中 2，3-二磷酸甘油酸和 ATP 水平也可能下降，2，3-二磷酸甘油酸又可使氧释放到组织减少，而 ATP 的降低可能引起溶血性贫血。长期轻度低磷血症通常可引起骨软化病或佝偻病。低磷血症可引起器官功能异常，使血清磷浓度恢复到正常，通常可纠正低磷血症所致的器官功能异常。

急性重度高磷血症(如由静脉注入磷)可引起低钙血症，重者足以引起手足搐搦，甚至死亡[26]。由口服磷盐引起的较轻度高磷血症，很少出现临床症状；然而，如果病人伴有低钙血症倾向的疾病(如轻度甲状旁腺机能减退或慢性肾功不全)，可能会突然发生严重的低钙血症。

血浆钙和磷的相互关系

血循环中 Ca^{2+} 与游离磷相互作用的生理学重要性目前还不太清楚，特别是关于骨骼中无定形磷酸钙 $Ca_3(PO_4)_2$ 和羟磷灰石 $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_6$ 的形成和分解。然而，有资料提示，正常人血浆钙与磷浓度的离子乘积[Ca×P]比形成这两种化合物所需的浓度要高。因此，与骨骼相比，血浆的钙和磷是超饱和，这也许是驱动骨矿化的重要因素。维生素 D(VD)对骨矿化的促进作用可能是间接的，在于 VD 通过增加肠道钙和磷的吸收和骨的回吸以维持 Ca×P 离子乘积在正常范围内(图 1)。

近几年，人们对钙与磷离子乘积的生理学意义又提出质疑。但是，重要的是要认识到浓度乘积＜0.7mmol/L 通常反映骨矿化不足，而＞2.2mmol/L 则提示软组织有钙化趋势。以这些数值进行判定也有例外，但在缺乏直接测量活组织标本中的骨骼形成变化或软组织中钙含量的变化时，钙与磷离子乘积的测定可能是这些病理变化的最佳间接指标。

钙和磷的节约

维持代谢平衡所需的膳食钙和磷的量(膳食摄入量与尿和粪的排出量相等)随生理需要、肠吸收和肾潴留的不同而有差别[26]。膳食缺乏钙和磷时，诱导体内向钙性激素合成和分泌的适应性变化，可防止这两种离子发生负平衡(图 1)。就钙而言，在正常情况下，摄入的钙只有 30%～50%被吸收(部分吸收)；

随着钙摄入量的减少，血清钙轻度下降，于是在图 1 描述的反馈环的左侧依次发生变化。正常受试者在严重长期膳食缺钙时，PTH 分泌增加，刺激血浆 1，25$(OH)_2D_3$ 合成增加，增加肠对钙吸收的比例；也减少肾钙排泄，但是这种反应不太重要，因为滤过的钙只有很少百分比排出。这些变化可减少这种紊乱对整体钙水平的影响。这种适应性反应的代价是慢性甲状旁腺机能亢进，可能使骨组织发生进行性的脱矿化作用。因此，与机体大多数适应性机制类似，短时期内对机体有益，而长期作用可能有相当严重的破坏性后果。

当膳食缺钙时，肠的调节起主要作用；而当膳食缺磷时，肾脏的调节起主要作用。这是因为在正常情况下膳食磷有 70%～80%被吸收，几乎所有(80%以上)吸收的磷经肾脏排泄。于是膳食缺磷时，胃肠道磷吸收率的增加对防止负平衡几乎没有影响。但是，如果降低肾磷排泄(例如，只有 50%)所产生的效应相当于膳食摄入量增加 3 倍。对膳食磷缺乏时的反应为，肾磷排泄立即减少 50%甚至更多，并且维持相当长的时间。这种反应中所涉及的机制还不完全清楚。磷缺乏时出现的低磷血症伴随 1，25$(OH)_2D_3$ 的合成增加、肠钙吸收增加、轻度高钙血症和 PTH 分泌减少(图 1，左，中间支环)、肾小管磷重吸收增加、以及尿磷低。已知，切除甲状旁腺的动物对膳食磷缺乏的反应为肾脏有效地贮留磷。这一发现对向钙性激素是否是磷缺乏时尿磷过少的唯一有关因素提出质疑。

骨骼

骨骼是一种独特的活性组织，在于它对可以折断普通脆质物质的力，不仅坚韧而且有抵抗性。同时，骨的重量很轻，可被协调的肌肉收缩力所带动[29]。这些特性是由于两种主要类型骨骼的有效排列。皮质骨是由致密的矿化胶原成层堆积组成，很坚韧，是管状骨的主要成分。松质骨(网状骨)外观呈海棉状，既坚强又有弹性，是构成中轴骨的主要成分。有缺陷的或疏松的皮质骨导致长骨骨折，而有缺陷的或疏松的松质骨则导致椎骨骨折。当正常的松质骨不能增强时，也会发生长骨骨折。

骨重的 2/3 由矿物质组成，其余为水和胶原。微量的有机成分(如蛋白多糖、脂类、非胶原蛋白以及含 γ-羧化谷氨酸的酸性蛋白)也许对骨组织非常重要，但它们的功能并不清楚。

骨骼中的矿物质以两种形式存在。主要的形式是由成熟度不同的结晶状羟基磷灰石构成；其余为无定形的磷酸钙(缺乏一种有条理的 X-线衍射谱，钙磷比值低于纯羟基磷灰石)，出现于活跃的骨形成部位，并且在幼骨中含量较多。

人的一生中，骨骼不断地吸收和形成，这些重要的过程依赖于三种类型各具不同功能的骨细胞。成骨细胞在经破骨细胞吸收的骨表面形成新骨。在骨表面的成骨细胞，被认为是由一群来源于骨结缔组织中的间质细胞所衍生的可分裂细胞。成骨细胞积极参与骨基质(主要是骨胶原)成分的合成，并可能促进矿物质在细胞外液与骨表面之间的移动。如果成骨细胞确实这样参与离子转运，其生理意义尚有争议；但很多人认为成骨细胞介导的钙和磷的转运涉及胶原的矿化，而矿化过程对骨形成又至关重要。在骨形成过程中，成骨细胞逐渐埋没在其产生的骨基质中。

成骨细胞一旦埋于骨基质后，其形态和功能都发生改变，成骨细胞变为骨细胞(osteocyte)。蛋白质合成显著减少，细胞长出许多突起，伸进骨组织的腔隙中，与同一骨单位内的其他骨细胞的突起以及骨表面成骨细胞的突起“交流”。虽然骨细胞的生理学意义尚有争议，但是人们确信骨细胞作为一种细胞合胞体，使矿物质在骨内变位和从骨表面移出。

破骨细胞是一种多核巨细胞，参与骨的回吸作用。破骨细胞可能来源于血液中的单核巨噬细胞，这些单核巨噬细胞在骨组织中通过融合而分化为成熟的破骨细胞。这些细胞含各种可溶解骨基质成分的酶，一旦分泌出来可溶解基质和释出钙和磷。钙和磷一旦被释放，即通过破骨细胞运送到细胞外液，最后进入血液。骨的破骨细胞的回吸作用，以及矿物质从骨表面转运到细胞外间隙对细胞外矿物质平衡的相对重要性，多年来人们的意见一直不一致。

在显微镜下可见到皮质骨或松质骨有两种类型骨结构：网状结构与板层结构。网状结构骨是胚胎骨的正常成分，而在成人骨中这种结构则通常表示病变。板层结构骨比较坚硬，并且形成缓慢。出生后板层结构骨逐渐取代网状结构骨。网状结构骨的特征是胶原纤维排列不平行，单位面积骨基质中骨细胞数量多，以及参入胶原纤维的矿物质较少。板层结构骨的胶原纤维平行排列，每单位面积骨基质中的骨

细胞数量很少，以及在胶原纤维内形成矿物质层。骨皮质的板层结构骨围绕血管呈同心层排列，构成皮质骨的哈弗系统(骨单位)。相反，松质骨的板层结构骨呈长束状和片状成层排列。

“成型(modeling)”这一名词表示宏观骨架形成的过程。于是，骨成型在成熟时停止(18～20 岁)。“再成型(remodeling)”这一名词是指成年前后为维持骨结构的完整而在骨表面发生的过程。代谢性骨病是由于骨再成型时发生异常所致，骨形成与骨回吸之间平衡发生改变，影响骨结构的完整性，最终损害其功能。

正常情况下，当骨的长度增长停止后，尽管骨的再成型继续进行，但骨质量的净增长或丢失几乎无变化。这一发现使人们相信骨的回吸与形成密切配合，并且是成骨细胞与破骨细胞包裹在一起相互协调活动的结果。这种包裹被称为基本的多细胞单位。这种细胞单位的暂时活性特征为：破骨细胞回吸一定的骨量(在松质骨表面，和在皮质骨确实形成陷窝)，继而成骨细胞修复缺陷。这样的修复是由胶原(骨样组织)的层积，以及以后的矿化作用所组成。

因此，改变净骨量的驱动力来源于掌管骨回吸与形成细胞过程的内在因素，而增加或减少骨质都需要这些细胞过程的功能性解偶联。相反，在骨发生任何质量变化时，骨中的主要矿物质离子(钙、磷和镁)起一种较为被动的作用。细胞外液中矿物质离子浓度必须为生理性浓度，骨的矿化(形成)作用才能正常进行。由于一些必不可少的过程(尿、粪、汗)，或正常骨和软组织的矿物质重新分布，丢失的矿物质可以由膳食中的矿物质加以补充以维持这种生理状态。因此，钙平衡通常反映骨形成与骨回吸两者的配合程度。当骨回吸超过骨形成时，则发生负钙平衡；反之，骨形成超过骨回吸时则呈正钙平衡。

钙的生物利用率

表 1 列出 1989 年的钙 RDA[11]。然而，很重要的是要认识到，只有经肠道吸收的钙才可进入细胞外液，并沉积于骨组织。长期以来人们认为，可根据在体外试验中膳食及钙补充剂中钙的溶解度来预测其生物利用率[30]。然而，Heaney 等[31]近来测定了妇女对用^{45}Ca 标记的生物合成的食品及不同钙补充剂的钙吸收。他们发现当钙源的范围在 0.1 ～1.0mmol/L(通常使用的钙源范围)时，钙在体外的溶解度与钙在体内的吸收率几乎没有关系。这是非常有意义的。因为这提示胃肠道的 pH 值可能对通常使用钙源的吸收率没有影响。早期的研究也提示，对五肽促胃酸激素有抵抗性的病人或药物诱发的无胃酸患者，只要以碳酸钙盐的形式与食物同时服用即可正常吸收。这也提示肠可能有吸收螯合的复合钙的机制。因为在机体肠液的 pH 值状态下，可能存在大量这样的复合物。最后，Heaney 等[31]发现菠菜比甘蓝中钙的吸收要低得多。因为菠菜中含大量草酸盐，而甘蓝则不是这样。然而，Heaney 等[32,33]在两篇其它文章中提出，菠菜中钙的吸收甚至比草酸钙还要差这一重要观点，提示有些与阴离子无关的未知因素，可能对钙的吸收起着以前未曾认识到的重要作用。

表 1 钙的推荐膳食供给量(RDA)

人群和年龄	RDA(mg/d)
婴儿	
0～0.5 岁	400
0.5～1.0 岁	600
儿童	
1～10 岁	800
青少年及成人	
11～ 24 岁	1200
25～≥50 岁	800

引自参考文献[11]

钙与其它营养素的相互作用

虽然在过去半个世纪中的研究发现，摄入大量膳食蛋白质(作为一种单独的营养素)可增加肾排泄钙[34,35]，但是流行病学研究表明，高膳食蛋白质对髋部骨折率或掌骨皮质骨的骨质没有不利影响[36,37]。

膳食纤维在胃肠道中与钙及其它矿物质螯合，导致人们担心高纤维膳食可能增加骨丢失和骨质疏松性骨折的危险性[38～40]。虽然某些研究[41～43]表明(并非所有的研究[44])，摄入大量膳食纤维(尤其是麦麸)会干扰钙的吸收，但几乎没有证据表明，当个体摄入平衡膳食时，单独膳食高纤维会引起钙缺乏。

遗传对骨质的影响

骨骼成熟时所达到的骨质水平(骨质峰值)是限

定骨质疏松危险性的主要因素。在与年龄相关的骨丢失发生前，骨质水平越高，则将来骨质的丢失达到发生骨折的危险性越小[45~47]。通常，20 岁时骨的长度停止增长。需维持正钙平衡来达到这一点是很明确的，并且很容易算出在 20 岁这段期间机体平均每天需要贮存的钙，女性约为 110mg/d，男性约为 140mg/d。在青春发育猛长期，所需钙的贮留量是上述平均值的 2～3 倍[48,49]。为了达到这种贮留水平，对 11～24 岁制定的钙 RDA 为每日 1 200mg[11]。如果自尿、粪和汗中必不可少的钙丢失量不超过平均值，而且摄入的钙有 50%被吸收，则这一钙的 RDA 是足够的。如果钙吸收的百分比较低，或钙摄入不足 1 200mg/d，而且钙吸收率没有补偿性增加，就不能提供足够的钙以达到骨生长的峰值。遗憾的是，Miller 等[50]的研究发现，儿童和青少年的钙吸收率只有 35%，而当初美国全国研究委员会在制定新的钙 RDA 值时尚无此资料。如果食物与营养委员会知道这些人群的钙吸收率比他们假设的值低 1/3，他们推荐的钙 RDA 值可能会更高。

最近，Johnston 等[51]针对儿童时期补钙是否能影响骨质这一关键性问题进行了研究。在一项以双胞胎为对象的双盲安慰剂对照试验中发现，每日补钙 700mg 组的骨矿物质密度显著高于未补钙组（平均钙摄入量约为 850mg/d）。在另一项以青春期少女为对象的类似研究中，Lloyd 等[52]证明每日补充 350mg 钙组的骨密度显著高于没有补钙的对照组（平均钙摄入量为 880mg/d）。由此可见，儿童和青春期钙摄入量高于以前人们认为合理的值可增加骨质。但由此产生的骨密度增加能否持久，以及最终能否成为骨质峰值的一部分，尚不清楚。

关于达到骨质峰值的年龄有不同的意见。直到最近，关于这方面的所有数据是在横断面研究中收集到的。这些研究提示，掌骨皮质面积[48]、指骨密度[53]、合并的皮质厚度[36]、以及脊椎骨的矿物质含量[54]持续增加，直到 30 岁中期或 40 岁初期才停止。唯一的纵向研究是 Recker 等[55]在 19～30 岁妇女中进行的四年追踪观察；这些资料证明，当受试者平均钙摄入约为 700mg/d 时，前臂及脊椎骨的骨密度和总体钙含量在此年龄范围内持续增加。钙摄入量和体力活动与骨密度的增长呈正相关，而蛋白质摄入量和年龄与骨密度增长呈负相关，到 29 岁左右骨密度不再增长。上述所有资料提示，在骨的长度停止增长后的 5～10 年，骨质才达到峰值。青春生长发育期时出现的骨皮质的孔隙增加，在此期间可能被填充，并且骨皮质变厚。

相反，Bonjour[56]等通过横断面研究证明，瑞士儿童到 18 岁时骨矿物含量增长减慢；提示骨长度停止增长后，骨骼中钙的沉积不再增加。很明显，需要对 18 岁以上瑞士受试者做进一步的研究（最好是前瞻性研究），才能下此结论。

钙的摄入量与骨质量

几项已经发表的报告表明，膳食钙与皮质骨骨质间无关系或仅有弱的正相关。Garn 等[57]发现，在来自七个国家的 5800 例钙摄入量显著不同的受试者中，其掌骨皮质骨骨质丢失速率相同。事实上，在某些种族中，钙摄入量低的人群的骨质水平还高于终身高钙摄入的人群。另一方面，Garn 等[57]在美国 10 个州的营养调查中发现，以钙摄入量最高百分位与最低百分位的人群相比，掌骨皮质面积有统计学意义的显著增加。Stanton（Stanton MF，未发表资料，1980）用 NHANES Ⅰ的资料[58,59]作了类似的分析，发现全部受试者（n=2500）钙摄入量与掌骨皮质骨宽度呈显著正相关。当排除白人妇女（n=960）后，则这种相关性消失。

Matkovic 等[36]在南斯拉夫钙摄入量差别很大的两个地区（500mg/天与 1100mg/天，主要为奶制品中的钙），分别调查居民掌骨骨质与髋部骨折的发生率。高钙摄入区居民比低钙区的居民摄入更多的能量、脂肪和蛋白质，而摄入碳水化物较少。然而，除了高钙区居民的下肢较长外，这两个地区的农业经济状况相似，而且居民的年龄、体重及其它人体测量指标也相同。与低钙区相比，高钙区居民的髋部骨折发生率低 50%，并且掌骨皮质骨容积显著增高。这种差别也许是由于高钙摄入能防止骨质丢失，但是由于在不同年龄中骨质的差值是恒定的，很可能是该人群的终生高钙摄入增加了皮质骨骨质的峰值。与高钙区的髋部骨折发生率降低相反，这两个地区的中前臂远端（桡骨远端 3 厘米处或尺骨）骨折的发生率相同。这项发现很有意义，因为髋部骨折的部位通常被认为主要由皮质骨组成，而腕部骨折的部位主要由松质骨组成。Anderson 和 Tylavsky[60]报道的一项研究得到相同的结果。他们采用单光子吸收仪

研究了北卡罗莱那州四个区居民的当前及以前长期钙摄入量与所测量的桡骨远端(皮质骨与松质骨混合)以及桡骨中段(主要为皮质骨)的矿物质含量的关系，发现钙摄入量与桡骨中部矿物质含量呈正相关，而与远端矿物质含量没有相关性。

几项临床研究调查了钙摄入量与骨质的关系。Smith 和 Frame[61]、Smith 和 Rizak[62]、以及 Garn[48]用放射照片法发现当前钙摄入量与当前骨质无关。同样，Laval-Jeanet[63]等及 Pacifici[54]等用定量的计算机控制的 X-线断层照相法(CT)发现钙摄入量与脊椎骨骨密度没有相关。最近，Riggs 等[65]通过对 106 名年龄 23～84 岁的健康妇女为期 4.1 年的研究，发现钙摄入量(260～2003mg/d。平均 922mg/d)与桡骨中部(用单光子吸收法测定)及腰椎(用双光子吸收法测定)骨矿物质密度改变的速率无关。

与 Laval-Jeanet[63]等及 Pacific[64]等用 CT 检查脊椎骨得到的阴性结果相反，Kanders 等[65]用双光子吸收法发现钙摄入量高的年轻女性腰椎 L_2-L_4 骨矿物质含量高于钙摄入量低者。并且，Dawson-Hughes 等[67]对 76 名健康绝经后妇女进行的一项纵向研究发现，钙摄入不足 405mg/d 妇女的脊椎骨骨密度丢失显著大于钙摄入量超过 777mg/d 者($P<0.026$)。

钙与高血压

在过去的十年内，从人体实验获得相当多的新证据，提示膳食钙在血压调节中有作用。然而，在观点和理论方面仍有争议，部分是因为调查结果的范围太广。例如，对美国第一次全国健康与营养调查(NHANES Ⅰ)资料的分析，McCarron[68]等发现在所有的分析变量中钙摄入量的减少是预测血压升高的最好指标。在加利福尼亚州、波多黎各和荷兰等地进行的研究也得出类似的结论[69~71]。

其它的研究者却得出不同的结论，Feinleib 等[72]重新分析了 McCarron 等人[68]研究的 NHANES Ⅰ资料，控制了受试者的年龄和体重，发现钙摄入与血压间没有显著相关。Harlan 等[74]发现妇女收缩压与钙摄入量呈负相关，而男性则呈正相关。Gruchaw 等[74]认为膳食钙不是一个有意义的预测血压的指标。Reed 等[75]对杂食的夏威夷日本男性进行的一项大规模前瞻性研究中发现，钙、钾、蛋白质和牛奶(24 小时膳食回顾法)的摄入量与收缩压和舒张压呈负相关，尽管还不可能确定是否这些膳食成分中的每一项对血压都有独立的影响。

流行病学研究结果的不一致，部分可能是由于其他一些有关的膳食因素(如钾和蛋白质)与血压的高度协同性关系，以及在评价散居人群钙摄入量的方法学的局限性[76,77]。

静脉快速滴注钙引起的血清钙浓度增高可使血压突然升高[78]。由原发性甲状旁腺机能亢进引起的慢性高钙血症常合并高血压，通过切除非正常的甲状旁腺组织治愈甲状旁腺机能亢进后，高血压常随之康复[79,80]。也有研究证明在正常范围内的血清钙浓度与高血压密切相关[81,82]。

已经证明高血压病人有轻度高尿钙症，其血清离子钙和超滤型钙低于血压正常者，即使他们之间的血清的总钙水平并无差异[83~85]。Postnov 和 Orlov[86]报道高血压病人的细胞结合钙的能力低于血压正常者，同时，Erne 等[87]发现高血压病人的血小板钙含量增加。Resnick 等[88]通过对高血压病人的研究，发现血清中调节钙的激素[PTH、CT 及 1,25$(OH)_2D_3$]浓度的改变与肾素-醛固酮系统的差别有关。尽管所有报道的改变提示原发性高血压病人也许有钙代谢障碍，但还不清楚这些变化是高血压的因还是果。总而言之，这些结果不支持血压调节失调因素单一的理论。

许多干预实验证明，补充钙可使某些血压正常者和高血压受试者的血压有短期的轻微下降[89~93]。然而，几项严格采用随机双盲、安慰剂对照设计的研究结果提示，口服钙补充剂长达 6 个月对血压影响很小或无影响[94~96]。并且，有证据表明，某些患高血压及血浆肾素水平较高的患者，补钙可能使血压升高[97]。最后，两项最近的研究评估了补钙或膳食钙摄入量对妊娠诱发的高血压及子痫前期症发生的影响[98,99]。Sanchez-Ramos 等[98]进行随机双盲临床试验，共 63 名未生育过的对血管紧张素敏感的怀孕妇女(实验组 29 人，对照组 34 人)参加了试验；实验组每人每日口服 2 g 元素钙。结果对照组病人发生高血压、子痫前期或两者的病例数显著高于钙处理组。作者认为，高危非经产妇女补钙可降低妊娠诱发的高血压的发病率。在 Marcoux 等[99]完成的另一项研究中发现膳食钙摄入量与子痫前期的发生无关。然而，孕期高血压发生的危险性比值比，如以最低钙

摄入为 1.00，则随钙摄入量增加，危险性比值比逐渐减少为 0.81 和 0.66，到钙摄入量最高时降为 0.60。

致谢：本工作得到 USPHS 研究基金（RO1 AG10925）的部分资助。项目名称为《甲状旁腺激素和雌激素对骨质疏松症骨成型的影响》。

参考文献

1. Exton JH (1986) Mechanisms involved in calcium-mobilizing responses. In Greengard P, Robison GA (eds), Advances in cyclic nucleotide and protein phosphorylation research. Raven Press, New York, pp 211–262
2. Arnaud CD (1978) Calcium homeostasis: regulatory elements and their integration. Fed Proc 37:2557–2560
3. Arnaud CD (1988) Mineral and bone homeostasis. In Wyngaarden JB, Smith LH, Plum F (eds), Cecil textbook of medicine, 18th ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 1469–1479
4. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM (1985) Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. In Wilson JD, Foster DW (eds), Williams textbook of endocrinology, 7th ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 1137–1217
5. Neer RM (1989) Calcium and inorganic phosphate homeostasis. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, et al (eds), Endocrinology, vol 2, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 927–953
6. Rosenblatt M, Kronenberg HM, Potts JT Jr (1989) Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism, and mode of action. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, et al (eds), Endocrinology, vol 2, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 848–891
7. MacIntyre I (1989) Calcitonin: physiology, biosynthesis, secretion, metabolism and mode of action. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, et al (eds), Endocrinology, vol 2, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 892–901
8. Holick MF (1989) Vitamin D: biosynthesis, metabolism, and mode of action. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, et al (eds), Endocrinology, vol 2, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 902–926
9. Centrala M, Canalis E (1985) Local regulators of skeletal growth: a perspective. Endocrinol Rev 6:544–551
10. Spencer H, Kramer L, Osis D, Norris C (1978) Effect of phosphorus on the absorption of calcium and on the calcium balance in man. J Nutr 108:447–457
11. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
12. Heaney RP, Recker RR (1982) Effects of nitrogen, phosphorus and caffeine on calcium balance in women. J Lab Clin Med 99:46–55
13. Portale AA, Halloran BP, Murphy MM, Morris RC (1986) Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans. J Clin Invest 77:7–12
14. Draper HH, Bell RR (1979) Nutrition and osteoporosis. In Draper HH (ed), Advances in nutritional research, vol 2. Plenum Press, New York, pp 79–106
15. Draper HH, Sie TL, Bergan JG (1972) Osteoporosis in aging rats induced by high phosphorus diets. J Nutr 102:1133–1142
16. Krishnarao GV, Draper HH (1972) Influence of dietary phosphate on bone resorption in senescent mice. J Nutr 102:1143–1145
17. Krook L (1968) Dietary calcium-phosphorus and lameness in the horse. Cornell Vet 58(suppl 1):59–73
18. Miller RM (1969) Nutritional secondary hyperparathyroidism. A review of etiology, symptomatology and treatment in companion animals. Vet Med Small Anim Clin 64:400–408
19. Saville PD, Krook L (1969) Gravimetric and isotopic studies in nutritional hyperparathyroidism in beagles. Clin Orthop 62:15–24
20. Bell RR, Draper HH, Tszeng DYM, et al (1977) Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. J Nutr 107:42–50
21. Leichsenring JM, Norris LM, Lamison SA, et al (1951) The effect of level of intake on calcium and phosphorus metabolism in college women. J Nutr 45:407–418
22. Malm OJ (1953) On phosphates and phosphoric acid as dietary factors in the calcium balance of man. Scand Clin Lab Invest 5:75–84
23. Zemel MB, Linkswiler HM (1981) Calcium metabolism in the young adult male as affected by levels and form of phosphorus intake and level of calcium intake. J Nutr 111:315–324
24. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr (1984) Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. J Clin Invest 73:1580–1589
25. Lutwak L (1975) Metabolic and diagnostic considerations of bone. Ann Lab Clin Sci 5:185–194
26. Bringhurst FR (1989) Calcium and phosphate distribution, turnover and metabolic actions. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, et al (eds), Endocrinology, vol 2, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 805–843
27. Parfitt AM (1989) Surgical, idiopathic, and other varieties of parathyroid hormone-deficient hypoparathyroidism. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, et al (eds), Endocrinology, vol 2, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 1049–1064
28. Habener JF, Potts JT Jr (1989) Primary hyperparathyroidism clinical features. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, et al (eds), Endocrinology, vol 2, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 954–966
29. Krane SM, Schiller AL (1989) Metabolic bone disease: introduction and classification. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, et al (eds), Endocrinology, vol 2, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 1151–1164
30. Pak CYC, Avioli LV (1988) Factors affecting absorbability of calcium from calcium salts and food. Calcif Tissue Int 43:55–66
31. Heaney RP, Recker RR, Weaver CM (1990) Absorbability of calcium sources: the limited role of solubility. Calcif Tissue Int 46:300–304
32. Heaney RP, Weaver CM (1989) Oxalate: effect on calcium absorption. Am J Clin Nutr 50:830–832
33. Heaney RP, Weaver CM, Recker RR (1988) Calcium absorbability from spinach. Am J Clin Nutr 47:707–709
34. Allen LH, Oddoye EA, Margen S (1979) Protein-induced hypercalciuria: a longer term study. Am J Clin Nutr 32:741–749
35. Anand JJB, Linkswiler HM (1974) Effect of protein intake on calcium balance of young men given 500 mg calcium daily. J Nutr 104:695–700
36. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, et al (1979) Bone status

and fracture rates in two regions of Yugoslavia. Am J Clin Nutr 32:540–549
37. Garn SM, Solomon MA, Friedl J (1981) Calcium intake and bone quality in the elderly. Ecol Food Nutr 10:131–133
38. Dobbs RJ, Baird IM (1977) The effect of whole meal and white bread on iron absorption in normal people. Br Med J 1:1641–1642
39. Ismail-Beigi F, Reinhold JG, Faraji B, Abadi P (1977) Effects of cellulose added to diets of low and high fiber content upon the metabolism of calcium, magnesium, zinc and phosphorus in man. J Nutr 107:510–518
40. McCance RA, Widdowson EM (1942) Mineral metabolism of healthy adults on white and brown bread dietaries. J Physiol 101:44–85
41. JH Cummings, Hill MJ, Jivraj T, et al (1979) The effect of meat protein and dietary fiber on colonic function and metabolism. I. Changes in bowel habit, bile acid excretion and calcium absorption. Am J Clin Nutr 32:2086–2093
42. Reinhold JG, Faradji B, Abadi P, Ismail-Beigi F (1976) Decreased absorption of calcium, magnesium, zinc and phosphorus by humans due to fiber and phosphorus consumption as wheat bread. J Nutr 106:493–503
43. Sandstead HH, Klevay LM, Jacob RA, et al (1979) Effect of dietary fiber and protein level on mineral element metabolism. In Inglett GE, Falkehaged SI (eds), Dietary fibers, chemistry and nutrition. Academic Press, New York, pp 147–156
44. Stasse-Wolthius M, Albers HF, van Jeveren JG, et al (1980) Influence of dietary fiber from vegetables and fruits, bran or citrus pectin on serum lipids, fecal lipids, and colonic function. Am J Clin Nutr 33:1745–1756
45. Heaney RP (1986) Calcium, bone health and osteoporosis. In Peck WA (ed), Bone and mineral research, annual 4: a yearly survey of developments in the field of bone and mineral metabolism. Elsevier, New York, pp 255–301
46. Heaney RP (1992) Nutritional factors in osteoporosis. Annu Rev Nutr 13:287–316
47. Matkovic V (1992) Calcium intake and peak bone mass. N Engl J Med 327:119–120
48. Garn SM (1970) The earlier gain and later loss of cortical bone. Charles C Thomas, Springfield, IL
49. Nordin BEC, Horsman A, Marshall DH, et al (1979) Calcium requirement and calcium therapy. Clin Orthop 140:216–239
50. Miller JZ, Smith DL, Flora L (1989) Calcium absorption in children estimated from single and double stable calcium isotope techniques. Clin Chim Acta 183:107–113
51. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al (1992) Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N Eng J Med 327:82–87
52. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al (1993) Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. JAMA 270:841–844
53. Albanese AA, Edelson AH, Lorenze EJ, et al (1975) Problems of bone health in the elderly. NY State J Med 75: 326–336
54. Krolner B, Pors Nielsen S (1982) Bone mineral content of the lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross-sectional and longitudinal studies. Clin Sci 62:329–336
55. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, et al (1992) Bone gain in young adult women. JAMA 268:2403–2408
56. Bonjour J-P, Theintz G, Buchs B (1991) Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. J Clin Endocrinol Metab 73:555–563
57. Garn SM, Rohmann CG, Wagner B, et al (1969) Population similarities in the onset and rate of adult endosteal bone loss. Clin Orthop 65:51–60
58. Abraham S, Carroll MD, Dresser CN, Johnson CL (977) Dietary intake findings, United States 1971–1974. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD [HEW publication no. (HRA) 77-1647]
59. National Center for Health Statistics (1978) Dietary intake source data, United States, 1971–1974. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD [HEW publication no. (PHS) 79-1221]
60. Anderson JJB, Tylvasky FA (1984) Diet and osteopenia in elderly Caucasian women. In Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, et al (eds), Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. Department of Clinical Chemistry, Glostrup Hospital, Copenhagen, Denmark, pp 299–304
61. Smith RW Jr, Frame B (1965) Concurrent axial and appendicular osteoporosis: its relation to calcium consumption. N Engl J Med 273:72–78
62. Smith RW Jr, Rizak J (1966) Epidemiologic studies of osteoporosis in women of Puerto Rico and Southwest Michigan with special reference to age, race, nationality and to other associated findings. Clin Orthop 45:31–48
63. Laval-Jeanet AM, Paul G, Bergot C, et al (1984) Correlation between vertebral bone density measurement and nutritional status. In Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, et al (eds), Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. Department of Clinical Chemistry, Glostrup Hospital, Copenhagen, Denmark, pp 305–309
64. Pacifici R, Droke D, Smith S, et al (1985) Quantitative computer tomographic (QCT) analysis of vertebral bone mineral (VBM) in a female population [abstract]. Clin Res 33:615A
65. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ III, et al (1987) Dietary calcium intake and rates of bone loss in women. J Clin Invest 80:979–982
66. Kanders B, Lindsay R, Dempster D, et al (1984) Determinants of bone mass in young healthy women. In Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, et al (eds), Proceedings of the Copenhagen international symposium on osteoporosis. Department of Clinical Chemistry, Glostrup Hospital, Copenhagen, Denmark, pp 337–340
67. Dawson-Hughes B, Jacques P, Shipp C (1987) Dietary calcium intake and bone loss from the spine in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutr 46:685–687
68. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL (1984) Blood pressure and nutrient intake in the United States. Science 224:1392–1398
69. Ackley S, Barrett-Connor D, Suarez L (1983) Dairy products, calcium, and blood pressure. Am J Clin Nutr 38:457–461
70. Garcia-Palmieri MR, Costas R Jr, Cruz-Vidal M, et al (1984) Milk consumption, calcium intake, and decreased hypertension in Puerto Rico. Puerto Rico heart health program study. Hypertension 6:322–328
71. Kok FJ, Vandenbroucke JP, Van der Heide-Wessel C, Van der Heide RM (1986) Dietary sodium, calcium, and potassium, and blood pressure. Am J Epidemiol 123:1043–1048
72. Feinleib M, Lenfant C, Miller SA (1984) Hypertension and calcium. Science 226:384–389
73. Harlan WR, Hull AL, Schmouder RL, et al (1984) Blood pressure and nutrition in adults. The National health and nutrition examination survey. Am J Epidemiol 120:17–28
74. Gruchaw HW, Sobocinski KA, Barboriak JJ (1985) Alcohol, nutrient intake, and hypertension in US adults. JAMA 253:1567–1570

75. Reed D, McGee D, Yano K, Hankin J (1985) Diet, blood pressure, and multicolinearity. Hypertension 7:405–410
76. Kaplan NM, Meese RB (1986) The calcium deficiency hypothesis of hypertension: a critique. Ann Intern Med 105:947–955
77. Lau K, Eby B (1985) The role of calcium in genetic hypertension. Hypertension 7:657–667
78. Weidmann P, Massry SG, Coburn JW, et al (1972) Blood pressure effects of acute hypercalcemia: studies in patients with chronic renal failure. Ann Intern Med 76:741–745
79. Rosenthal FD, Roy S (1972) Hypertension and hyperparathyroidism. Br Med J 4:396–397
80. Blum M, Kirsten M, Worth MH Jr (1977) Reversible hypertension, caused by the hypercalcemia of hyperparathyroidism, vitamin D toxicity, and calcium infusion. JAMA 237:262–263
81. Bianchetti MG, Beretta-Piccoli C, Weidamn P, et al (1983) Calcium and blood pressure regulation in normal hypertensive subjects. Hypertension 5:1157–1165
82. Kesteloot H (1984) Epidemiological studies on the relationship between sodium, potassium, calcium, and magnesium and arterial blood pressure. J Clin Cardiovasc Pharmacol 6:S192–S196
83. Morris CD, Henry HJ, McCarron DA (1984) Discordance of hypertensives' dietary Ca^{2+} intake and urinary Ca^{2+} excretion. Clin Res 32:57a
84. Strazzullo P, Siani A, Guglielmi S, et al (1986) Controlled trial of long-term oral calcium supplementation in essential hypertension. Hypertension 8:1084–1088
85. Folsom AR, Smith CL, Prineas RJ, Grimm RH Jr (1986) Serum calcium fractions in essential hypertensive and matched normotensive subjects. Hypertension 8:11–15
86. Postnov YV, Orlov SA (1985) Ion transport across plasma membrane in primary hypertension. Physiol Rev 65:904–945
87. P Erne, Bolli P, Burgisser E, Buhler FR (1984) Correlation of platelet calcium with blood pressure: effect of antihypertensive therapy. N Engl J Med 310:1084–1088
88. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH (1986) Calcium-regulating hormones in essential hypertension: relation to plasma renin activity and sodium metabolism. Ann Intern Med 105:649–654
89. Belizan JM, Villar J, Pineda O, et al (1983) Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults. JAMA 249:1161–1165
90. Grobbee DE, Hofman A (1986) Effect of calcium supplementation on diastolic blood pressure in young people with mild hypertension. Lancet 2:703–707
91. McCarron DA, Morris CD (1985) Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Ann Intern Med 103:825–831
92. Resnick LM, Gupta RK, Laragh JH (1984) Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: relation to blood pressure and serum divalent cations. Proc Natl Acad Sci USA 81:6511–6515
93. Singer DRJ, Markandu ND, Cappuccio FP, et al (1985) Does oral calcium lower blood pressure: a double-blind study. J Hypertens 3:661
94. Tanji JL, Lew EY, Wong GY (1991) Dietary calcium supplementation as a treatment for mild hypertension. J Am Board Fam Prac 4:145–150
95. Galloe AM, Graudal N, Moller J, et al (1993) Effect of oral calcium supplementation on blood pressure in patients with previously untreated hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Hum Hypertens 7:43–45
96. Yamamoto ME, Applegate WB, Klag MJ, et al (1995) Lack of blood pressure effect with calcium and magnesium supplementation in adults with high-normal blood pressure: results from Phase I of the trials of hypertension prevention (TOHP). Ann Epidemiol 5:96–107
97. Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH (1984) Outpatient therapy of essential hypertension with dietary calcium supplementation. J Am Coll Cardiol 3:616
98. Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, et al (1994) Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. Obstet Gynecol 84:349–353
99. Marcoux S, Brisson J, Fabia J (1991) Calcium intake from dairy products and supplements and the risks of preeclampsia and gestational hypertension. Am J Epidemiol 133:1266–1272

第 25 章

镁

Maurice E. Shils

镁是多种细胞基本生化反应中必需的物质。因此，毫不奇怪，机体镁缺乏可导致严重的生化改变和症状。本世纪 30 年代初 McCollum 及其同事首次在大鼠和狗中对镁缺乏做了系统观察。1934 年首次发表了关于在一些不同的疾病基础上少数病人发生镁缺乏的临床报道[1]。Flink 及其同事在本世纪 50 年代初曾报告因酗酒和接受无镁静脉输液而发生镁耗竭的病例。健康人一般不会发生镁缺乏；但已发现，越来越多的临床疾病与镁耗竭有关。实验研究和临床观察发现，镁离子与其它一些电解质、第二信使、激素受体、甲状旁腺激素的分泌和作用、维生素 D 和骨功能等之间存在引人注目的相互关联。

体内区室[1]

70 公斤重的成人体内含镁总量约为 834～1200mmol(约 20～28g)，其中近 60%～65 %存在于骨骼，约 27%存在于肌肉，另有 6%～7%存在于其它细胞，只有 1%左右在细胞外液中。肌肉、肝脏、心脏和其它软组织中的镁浓度大体相同，即 7～10mmol(14～20mEq)/kg 湿重。红细胞含镁量变动于 1.7～2.7mmol/L 之间，因红细胞的年龄和所用的分析方法而有所不同。随着红细胞的衰老其镁含量逐渐降低。单核血细胞含镁约 3.0 fmol/细胞。正常血清镁的浓度因分析方法不同而有所差异。用原子吸收分光光度法测定新生儿、较大儿童和成人的血清镁浓度，通常范围为 0.7～0.9mmol(1.4～1.8mEq)/L。其中约 55%以游离状态存在，约 13%与柠檬酸盐、磷酸盐和其它离子形成复合物，以及约 32%与蛋白质结合。脑脊液中镁浓度是血清中镁浓度的 1.4～1.8 倍。

绝大部分细胞内的镁以与有机化合物，尤其是与 ATP 结合的形式存在。因此，结合镁的数量有较小的变化便会导致细胞内游离镁($[Mg^{2+}]_i$) 数量的重大波动。除红细胞内含镁较少外，其它细胞内的镁总量因组织不同而变动于 6～10mmol/kg 湿重之间。各种细胞内$[Mg^{2+}]_i$的范围为 0.3～0.6 mmol。

生化和生理学功能[1]

在中间代谢中镁至少参与 300 个酶反应步骤。简短地列举一些依赖镁的代谢反应便足以充分显示这种离子的重要性。将葡萄糖转化为丙酮酸的糖酵解过程中，有 7 个关键酶需要单独的镁离子或者是与 ATP 或 AMP 结合的镁离子。由依赖 Mg^{2+} 的酶形成的焦磷酸硫胺素(TPP)，在转酮酶反应中的 α 酮酸的氧化脱羧作用和在丙酮酸脱氢酶复合体将丙酮酸转化为乙酰 CoA 的酶反应步骤中起作用。在柠檬酸循环中将琥珀酰 CoA 转化成琥珀酸的酶需要 GMP 和 Mg^{2+}。

在脂肪酸的 β-氧化过程中涉及酰基 CoA 合成酶的第一步需要 ATP 和 Mg^{2+}。在脂肪酸的合成中关键的步骤是由需要 ATP、Mg^{2+} 和碳酸氢盐的羧化酶将乙酰 CoA 羧化成丙二酰辅酶 A。依靠从 ATP 或 GTP 获得能量的蛋白质合成作用需要 Mg^{2+}。镁离子还参与核糖体颗粒的聚合以及在核糖体、信使 RNA 和氨基酸酰基转运 RNA 分子之间的相互作用。100 多个蛋白质激酶催化 MgATP 的 γ-磷酸盐转移到蛋白质的底物中去的反应。由腺苷酸环化酶催化生成的第二信使环腺苷酸(cAMP)需要 Mg^{2+}。

随着对$[Mg^{2+}]_i$浓度的了解日益深入，人们得出一个概念：$[Mg^{2+}]_i$浓度受调控所产生的变化与其作为生理学调节物质的功能和产生的影响是一致的。即通过神经递质和酶与受体偶联、蛋白质的

活化和对各种离子通道的调节等途径影响心脏的生理[2]。

分析方法

自动色度计法已经取代了临床化验室不久前还通常使用的原子吸收分光光度计测定法。但是，原子吸收分光光度计测定法仍是标准的分析方法[3]。

血清镁离子可用在后文营养状况评定一节中所提到的各种方法加以测定。$[Mg^{2+}]$ 也可用核磁共振法、荧光指示剂或离子选择微电极法来测定[1]。放射性的^{28}Mg 和稳定同位素^{25}Mg 或^{26}Mg 被用于吸收作用的研究[4,5]和在婴儿中的示踪研究[6]。

体内稳态机制

人体矿物质平衡的体内稳态取决于其摄入量、肠道和肾脏的吸收和排泄量，以及所有影响它们的因素。

膳食摄入 镁摄入量对保持镁的体内稳态很重要。镁广泛分布于植物性和动物性食物中，但含量有很大差异[1]。下文将讨论关于美国不同人群镁摄入量调查资料的可靠性、推荐的膳食供给量(RDAs)和美国膳食中镁含量的适宜性等问题。

胃肠道吸收：实验动物 在分段灌流或翻转肠囊的大鼠实验中，多数结果显示镁在回肠和结肠中比在空肠中吸收得更好。在离体的大鼠肠粘膜模型中，镁在十二指肠分泌，但在回肠和结肠内吸收，在这两个部位都有被动的和主动的细胞转运过程[8]。

胃肠道吸收：人体研究 健康人所摄入镁的吸收率受膳食中镁含量影响，同时也在不同程度上受膳食中存在的抑制或促进镁吸收成分的影响。在同一组健康者中，当镁的摄入量(^{28}Mg 或乙酸镁)从很小量增加到大量时，镁的吸收率逐渐降低，从摄入量为 0.3～0.5mmol(7～36mg)时的 65%～77%降低到摄入量为 40mmol(960～1000mg)时的 11%～14%[5,9]。以吸收率和摄入量所作的相关曲线显示有一段曲线与可饱和的过程(易化扩散或主动吸收)相符，另一段线性部分与被动扩散相符[9]，这与 Milla 等所提出的在儿童中所出现的情况一样[10]。通过在人体用肠道灌流技术的研究发现镁在空肠和回肠都能被吸收，在回肠可达到饱和；而在空肠中则不能[11]。因此，人类如同大鼠一样，镁离子在结肠内的吸收是重要的。

在健康男性成人的长期平衡研究中，每日摄入 7.9～14.3mmol(189～342mg)的镁和固定的 5mmol(200mg)钙，其粪便中镁含量为摄入量的35%～68%[12]。对散居自由选择饮食的成年人进行为期 1 年的定期检测中发现，男性平均镁吸收率为 21%，女性为 27%；他们每日平均摄入量分别为 13.4mmol(1323mg)和 9.75mmol(234mg)[13]。

一些研究者曾综述了膳食钙和磷酸盐对镁吸收的影响[1,7,9,14,15]。研究资料似乎越来越支持这样一个观点：镁与钙和磷酸盐不同，当服用的镁接近生理学剂量时，血镁正常者的镁吸收与钙三醇(calcitriol)没有连系[16~18]。

肾脏调节[1,19] 近 70%的血清镁是可超滤的。因此，肾脏在保持体内镁稳定中起关键作用。1/3 滤过的镁离子在近曲小管被重吸收。肾脏中 Henle 袢升支粗段似乎是肾对镁吸收的主要部位和控制排泄的主要部位：50%～60%滤过的镁在降支细段和远曲小管近段之间重吸收。肾小管管腔内和血浆中镁浓度的变化影响肾脏这一部位的重吸收。健康的肾脏可重吸收约 95%的经肾小球滤过的镁。如果有肾小管分泌，也必定是一个次要的因素。

当肾功能正常者摄入的镁突然严重受限制时(如从 4～8mmol/d 减少到 0.5mmol/d)，在 5～7 天内镁的排泄量便会变得非常小(如在 0.3mmol 以下)[20]。如果肾功能正常，且补镁的量不超过肾的最大滤过和排泄能力时，通常的膳食镁摄入量增加可使尿镁排泄量增加，而血清镁浓度并不会有明显改变。正常人肠道和肾脏的吸收和排泄机制使镁摄入量在相当大范围内变动时仍能保持镁的体内稳定。

即使严重肾病的有功能肾单位逐渐减少，每日若仍摄入通常的镁量，由于这时每个肾单位的排泄量大于正常的滤过量，血清镁仍能很好地保持稳定，直至肌酸酐廓清率或菊粉廓清率降至低于约 10ml/分钟时，这一代偿机制才会失去作用[21]。

健康人的膳食需要量

有很多因素可影响健康人对镁的需要量，这些因素包括生物学的需要、摄入镁的生物利用率、以及在估计摄入量和存留量中的准确性。代谢平衡研究

是确定需要量数据的重要来源。但由于方法学方面存在一些问题，其中包括样品收集时间和分析技术，因而对较早期的资料应持怀疑态度[1,22]。较近期的平衡研究所得结果的变异也很大[1,22]。

1989年对成年男、女规定的RDA均为4.5mg(0.19mmol)/kg，这是从被认可的那些平衡研究中所得出的能保持镁平衡的上限值[22]。1989年规定的RDA：19岁和19岁以上的成年男、女分别是350mg和280mg。孕妇为320mg。乳母在授乳期的前6个月和后6个月分别是355mg和340mg；11～14岁和15～18岁女孩分别是280mg和300mg；这两个年龄组男孩分别是270mg和400mg；婴儿是40～60mg；随着年龄的增加而逐渐增大，到7～10岁时是170mg[22]。

美国大多数1～5岁的婴幼儿均能摄入相当于或高于RDA的镁；例如，在第50百分位的儿童的镁摄入量相当于或高于RDA[23,24]。

在1989年时认为“镁的重要来源食物中，有镁含量分析数据者不足75%”[23]，根据234种代表美国食物供应的主要食品中镁的分析值(根据美国农业部数据库)比计算值高出115%～124%[24,25]。

本世纪50年代以来，美国食品供应中人均获得镁(根据食物消失的数据)基本上稳定在350mg/d左右(14.6mmol/d)，在80年代早期或许稍有增加[23]。这个值与实际的摄入量有很大差别。从对14～16岁、25～30岁和60～65岁的女性的总膳食研究中测得的日均摄入量为194～187mg(随年龄增长而摄入量逐渐降低)，在年龄对应的男性中测得的日均摄入量为297～250mg[24]。

在美国1971～1974年的第一次全国健康和营养调查中用原子吸收分光光度法测定了15 820人的血清镁浓度[26]。18～74岁的成人中有95%的血清镁浓度为0.75～0.96mmol/L(1.50～1.92mEq/L)。最低的第5百分位的数值相当于或高于临床化验室所常用的正常值的低限(0.70～0.73mmol/L)。

镁缺乏

在所有研究过的动物种属中实验性镁耗竭的标志是低镁血症。

实验动物 尽管大多数的研究都是用大鼠，但大鼠不能代表其它种属动物的某些缺镁体征，如充血、反复的(且通常是急性致命的)强直阵挛性抽搐伴有血清钙浓度由正常到升高、以及伴发甲状旁腺激素(PTH)浓度降低等[1]。饲以同样低镁饲料的小鼠却不出现充血，但在低镁血症的同时出现低钙血症，并死于一次突发的惊厥大发作[1]。饲以同样低镁饲料的镁缺乏的狗和猴也出现痉挛、震颤和偶发伴有低钙的非致命惊厥；增加钙的摄入量既不能升高血清钙也不能预防神经肌肉的变化。与人类不同，缺镁大鼠甲状旁腺机能亢进[27]。在有些种属动物中，摄入高钙低镁膳食可引起软组织的钙化[28]。

人类镁缺乏 人类镁缺乏症状通常出现于有某些易感因素和疾病的状况时(表1)。这些疾病状态经常引起镁的摄入减少、肠道或肾脏吸收降低，或两者同时存在，导致镁丢失增加。

实验性人体研究 一些研究组曾试图在志愿者中诱发有症状的镁缺乏[1]。在一项研究中经过一段控制膳食后发生了镁耗竭症状，此实验膳食中提供的镁约为0.4mmol(10mg)/d[20]。实验中血浆镁进行性降低到对照值的10%～30%。红细胞镁降低的速度较慢，降低的程度也较轻。尿、粪中的镁在7天内降到非常低的浓度。在所有的有症状的病人中都出现低镁血症、低钙血症和低钾血症。肠道钙吸收良好和尿钙排出下降使钙呈正平衡。大多数实验对象由于尿钾丢失增加而出现低钾血症和钾的负平衡。实验对象的钠呈正平衡，血清钠保持正常。7个人中有5人在经历了25～110天的缺镁期后发生神经肌肉功能异常。

随着重新补充镁，所有的症状和体征(包括性格改变和胃肠道症状)均恢复正常，血清镁也很快恢复正常；但是，血清钙和钾恢复正常的速度较慢。钠呈负平衡，而钾呈强的正平衡。

在上述实验中所见到的缺乏症状和体征在有低镁血症的临床病例中也曾单独或几个症状同时出现。发生的神经肌肉、胃肠道和性格改变包括：Trousseau征和Chvostek征阳性、肌肉自发性收缩、震颤、肌肉痉挛、性格改变、厌食、恶心和呕吐。据报道还有明显的肌肉强直性痉挛、肌阵挛性反跳、惊厥和昏迷。伴有或不伴有昏迷的惊厥在急性缺镁的婴儿中比在成人中更为常见。

与实验性镁缺乏中最相似的症状是一种人类罕见的先天性原发性低镁血症，与肠道吸收镁的特殊缺陷有关[10,39]。这时发生的低镁血症、低镁尿症、低

钙血症、低钾血症，以及常伴有惊厥的强直性痉挛，经补充镁都能得到纠正。维生素D对维持其正常血钙无效。

人类的实验性和临床镁缺乏状态的比较 与实验性的镁缺乏时的低镁血症不同，有很多报道称，在被认为有镁缺乏的病人中，其血清和血浆镁的浓度正常。这些病人的疾病表现各种各样，通常不伴有明显的肠道吸收不良。这样的病人可能有肌肉或细胞镁降低，或注射一次负荷剂量后的镁排泄降低[1]。但是，有胃肠道或肾脏镁吸收障碍的有症状病人，通常有低镁血症。由于这种报道中的差异，有人提出血清镁不是临床上全身性镁耗竭状态的良好指标，而其它一些指标(如单核细胞[43,44]或组织的镁浓度)能更好地指示临床镁营养状况。

表1 导致镁缺乏的临床疾病

吸收不良综合征
炎症性肠道疾病[29,30]
面筋肠病；口炎性腹泻[29,30]
肠瘘、肠分流术或肠切除[29,30]
胆汁不足[29,30]
有肠绒毛萎缩的免疫疾病[29,30]
放射性肠炎[29,30]
淋巴管扩张；其它脂肪吸收缺陷[29,30]
原发性低镁血症[10,31]
胃肠道感染[29,30]
肾功能不全伴丢失过多
肾小管疾病[19,32]
代谢紊乱[19]
激素作用[19]
肾毒性药物和利尿药[19]
内分泌疾病[33~37]
糖尿病[33~37]
醛固酮过多症[33~37]
甲状旁腺机能亢进伴高钙血症[33~37]
甲状旁腺切除术后("骨饥饿"综合征)[38]
甲状腺机能亢进[33~37]
儿科的遗传性和家族性疾病
原发的低镁血症[10,31,39]
肾消耗综合征[32]
Bartter综合征[1]
患糖尿病或甲状旁腺机能亢进的母亲所生的婴儿[1]
一过性新生儿低镁低钙血症[1]
镁摄入、供给和存留不足
酗酒[40]
蛋白质-能量营养不良(通常伴有感染)[41,42]

引自参考文献1。

镁缺乏时各种体液和细胞中的镁浓度在临床文献中的报道令人感到混乱和相互矛盾。这强调了在无对照的临床研究中，难以将其因果归于某一特殊营养素缺乏。缺乏一种或多种重要营养素，或有某种代谢异常往往可影响其它营养素的利用或存留。例如，镁缺乏本身便可使血清和细胞钾大量耗空，而钾耗空又可导致细胞镁含量降低[1]。蛋白质分解代谢和慢性酸中毒可导致细胞成分丢失以及骨和肌肉的镁含量降低[45]。

对认为有镁缺乏的临床病例应报道其临床的和生化数据，以便评价所观察到的组织和血清中镁浓度的变化(或无变化)是否反映了原发或继发原因的镁缺乏。

人类的镁缺乏与再补充改变的顺序 引起低钙血症的原因似乎是骨钙和镁在不稳定的骨-矿物质界面不能进行正常的异离子交换(heterionic exchange)[46]；继而发生破骨细胞受体对PTH的反应性减弱，并伴有主动的骨回吸作用减弱。尽管血循环中PTH浓度增高，但低钙血症仍进行性加重，且对甲状旁腺提取液不起反应。随着耗竭的进展，尽管甲状旁腺内的激素储备充足，但PTH的分泌减少到低水平[48,49]。在这一阶段可出现严重镁耗竭的生化改变和临床表现。当补充足量的镁时，血清镁迅速升高，使与钙的异离子交换得以开始，同时血循环中的钙只有很少或没有立即可测到的变化[22,48,49]。一次大量注射镁制剂可使血清PTH迅速升高[49]；破骨细胞上的PTH受体又恢复了反应性，血清钙升高，然后血浆PTH浓度降到正常水平。电解质紊乱得以缓解，临床症状和体征以不同速度消失。

维生素D浓度和对镁缺乏的耐受性 在佝偻病、吸收不良综合征或自发的或外科手术导致的甲状旁腺机能减退时，如出现镁缺乏，即使给予大剂量维生素D对血钙的影响也较弱。尽管大多数报道镁缺乏病例中钙三醇浓度降低，但补足镁后血清钙即升高[1,50]。

柠檬酸盐浓度 无论是急性或慢性镁缺乏的病人，尿中柠檬酸盐含量均显著降低，这是由于肾小管对柠檬酸盐的重吸收增多[51]。对有高草酸盐尿症的人，低柠檬酸盐尿症是发生草酸盐结石的一个危险因素。

各种疾病状态下的镁耗竭 多种原因可引起镁缺乏的事实强调指出，在急性或慢性病人中，镁耗竭

并不罕见(表1)。

镁缺乏的处理 给予镁的量、途径和期限取决于其缺乏的严重程度和原因。有缺乏症状者(感觉异常,潜在的或急性的手足搐搦)最好用静脉或肌肉注射镁进行治疗,并同时对其原因进行适当的治疗和纠正其它电解质紊乱和酸碱平衡失调。一些作者曾推荐过一些不同的补充剂量方案[1,52,53];必须使补充量明显超过测得的每日丢失量。继发于镁缺乏的低钙血症通常不必静脉注射钙剂治疗,除非刚出现或有明显的手足搐搦;在这种情况下通常只需要在镁治疗的开始同时慢慢滴注钙剂1～2天。用镁治疗时,血清镁恢复到正常范围相对较快,但补足从骨和其它组织中丢失的镁则需要较长时间。无症状的慢性镁缺乏病人,多次口服镁剂即可足以补足。

对增加口服量不能解决问题而需要长期镁治疗的病人,可通过以下三种途径给予镁剂:①肌肉注射镁盐,这种途径给镁可造成疼痛,且可能引起无菌性脓肿和肌肉纤维化;②于腹部皮下用细孔针头缓慢而间歇地灌注含稀释镁的等渗溶液,这是一种古老的但仍很有用的方法;以及③静脉注射,可以是外周的、经皮的或通过中央静脉导管。

治疗有症状的婴儿镁缺乏时,静脉或肌肉注射较少量的镁便可迅速而有效地控制神经肌肉体征和恢复血清镁浓度[1]。对慢性吸收不良(如原发性低镁血症)病例,应试用将0.5～0.75mmol/kg(1.0～1.5mEq/kg)的剂量分多次口服的方法;这一用药方案可使血清值升高到接近正常而不致引起腹泻。

镁与心血管疾病:镁缺乏的可能作用

有人认为镁摄入量和营养状况与冠心病(CAD)及其后遗症的发生呈负相关[54]。较早期的报道提到,水质硬(如高钙、高镁、高氟)的地区死于CAD的人数较少。然而,由于已有的资料相互矛盾,关于硬水与CAD间的关系尚无一致意见[1]。

急性心肌梗塞病人的血清和心脏镁浓度 较老的文献报告,急性心肌梗塞病人在住院时或住院后不久血清或血浆中的镁浓度低。很多新近资料否定了上述说法,其根据包括:①取血时间对检测镁变化有重大影响[55];②此类病人常常已有充血性心力衰竭、心律失常或两者兼有[56,57],并服用对镁浓度可能有影响的利尿药和洋地黄类药物[56,58];以及③梗塞后的脂肪分解和疼痛程度可影响血清镁水平[60]。血浆和红细胞镁与肌酸激酶同功酶MB(梗塞面积大小的指标)呈正相关,这提示心肌梗塞时镁从心肌细胞中释放出来并进入到细胞外区室与心肌酶活性成比例[61]。与无心绞痛史的男性相比,死于突发心脏病的有心绞痛史的男性的心肌镁有较大幅度的下降[62]。

总之,缺血性心脏病病人镁降低的原因和意义还不清楚,因为有很多复杂的因素难以控制。

心肌梗塞、心律失常、死亡率和镁的输注 很多近期的二次分析报告提示,对可疑急性心肌梗塞病人及早由静脉给镁可降低严重心律失常发作的频率和死亡率[63,64]。一项随机、双盲、用安慰剂作对照的超过2000病人的大型研究(LIMIT-2)报道也提示给镁有某些益处[65]。在这一研究中,给镁组的各种原因的总死亡率为7.8%,而安慰剂组为10.4%(P=0.04)。在冠心病监护室中随访的镁组病人中,左心室衰竭的发生率平均减少25%(P=0.009)。对以往几种假说进行检验后的结论认为镁对利尿治疗没有影响,镁起的是药理作用而不是纠正缺乏;镁对不稳定的CAD病人进展为急性心肌梗死没有影响,也未显示出镁有抗心律失常的作用。

《第四次国际心肌梗塞存活研究》是一项对58 050名疑有急性心肌梗塞患者的大规模随机试验;这项研究的设计是评价三种治疗方法的效果和危险性及其与安慰剂对照组或开放对照组进行对比[66]。一种处理是静脉注射硫酸镁24小时并与开放对照组对比;用药方法是先在15分钟内滴注8mmol(192mg)镁,然后在24小时期间缓慢滴注72mmol。结果是5周内总死亡率无明显下降(2216名接受镁注射者的死亡率为7.64%,而2103名对照组患者的死亡率为7.24%),在各亚组中也未见差别,如治疗的早或晚、是否同时接受溶解纤维蛋白的和抗血小板的治疗、或是否有死亡的高危性。有心力衰竭或心源性休克的病人用镁后死亡率显著增高。其结论是静脉给镁无效。

高血压 关于高血压病人和非高血压病人之间血清镁水平的差异的报道相互矛盾,因此,对这一点无法得出结论[1]。更有意义的是一系列干预研究的结果。有几项研究报道,接受噻嗪类利尿药的高血压病人同时也补充镁,其后血压下降[67,68]。其它的研究对开始血清镁水平正常而有不同程度高血压的病人

补充镁，与安慰剂组相比，没有明显降压作用[69,70]。

一项历时 8 个月的有对照的研究，以不服用利尿剂的轻度高血压病人为研究对象，对比了安慰剂、单独补钾和同时给钾和镁的治疗效果；结果发现单独给钾或合并用钾和镁可使血压明显下降，但是补钾并添加镁的效果并不优于单独补钾[71]。这些结果和其它资料提示生理学剂量的镁没有抗高血压作用。对于那些因长期用利尿剂而引起镁缺乏的高血压病人，补镁可能降低血压[70]。

镁营养状况的评估

需要找出一种或几种可靠的诊断镁缺乏及其严重性的指标以便供临床应用，和为提供健康人镁需要量的更精确资料。

血清和血浆内的总镁和离子镁　与蛋白质结合的镁易受白蛋白和酸碱状况改变(酸中毒使结合减少，碱中毒使结合增多)的影响；因此，在判定镁缺乏时，离子化的或可超滤的镁水平在某些情况下可能比血清总镁水平更加有意义[72,73]。用离心后再微分离并用原子吸收分光光度法测得的血清或血浆中可超滤的镁与用离子选择电极法分析的结果间有密切的相关性($r=0.94$)。

细胞内的游离 Mg^{2+}　细胞内游离镁的测定可能对了解 Mg^{2+} 的作用有价值。这类研究正在开始。例如，当用 P 核磁共振分光法对 24 名正常人给以限镁膳食前和限镁 3 周后的红细胞进行分析时，发现细胞内游离镁离子($[Mg^{2+}]_i$) 从限镁前的 $209\pm9.8\mu mol/L$ 降到限镁后的 $162\pm9.3\mu mol/L$，($p<0.001$)[74]。

血液单核细胞　在分析样品中分离的淋巴细胞与单核细胞比例的变化可影响镁的测定结果[75]。有人认为人单核细胞中的镁浓度比血清镁浓度能更好地反映镁的营养状况[43,76]。但是，在评估轻度至重度充血性心力衰竭病人的心肌镁营养状况时，血清、血单核细胞和骨骼肌等组织中的镁浓度没有多少预测价值[77]。

尿中镁浓度　在给镁耗竭病人静脉注射镁后，存留量的增加表明镁相当快地进入体内的一个或多个代谢池中。这种存留量可通过注射一定量镁盐后测定尿镁的半定量负荷试验来估计[78,79]。

高镁血症和镁的毒性

肾功能正常时诱发的高镁血症　在体外和体内试验中都曾观察到镁水平升高的药理学作用[1]。Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 互相依赖且常常互相竞争[80]。在血管平滑肌中，镁与 Ca^{2+} 竞争可使周围动脉和冠状动脉扩张[81]。血清镁浓度急剧地升高 1 倍可导致低血压，并与内皮细胞释放前列环素共同导致病人肾血流量增加[82]。前列环素升高能抑制血小板粘附和聚集[83]。Woods 和 Fletcher[84]认为急性心肌梗塞病人补充镁后产生的短期和长期疗效是由于在重新灌流的关键的第 1～2 分钟内(镁作为 $[Ca^{2+}]_i$ 的抑制剂) 的早期效应，从而保护了心肌功能。

在北美洲，预防孕妇在怀孕晚期或分娩时的严重高血压所引起的子痫性惊厥，其首选疗法便是注射大剂量镁盐[85]。镁也曾被用来防止早产；用药方式为先给予负荷量后继以维持量以维持高血清镁浓度〔如 2.0～3.0mmol(4～6mEq/L)或稍高于此值〕[86]。临床上所用的大剂量很少导致中毒，因为镁可迅速排泄且病人都得到密切监护。随着血清镁的升高，PTH 可能会降低，同时出现低钙血症[86～88]。

镁的毒性　与以上所提到的有计划的实验性或治疗性高镁血症不同，当严重肾功能不全病人长期服用含镁药物(通常是抗酸药或泻药)时，可能发生血清镁水平升高；这是因为各种镁盐中的 Mg^{2+} 有 20%以上可被吸收。在伴有少尿、酸中毒和外伤的急性肾衰病人中，组织释放的镁及摄入和注射镁的共同作用可导致镁中毒。

随着血清镁浓度的升高，镁过量的毒性作用增强，严重时可导致死亡[89]。在 1.5～4.5mmol/L(3～9mEq/L)时可发生恶心、呕吐和低血压；在这一浓度范围内也可发生心动过缓和尿潴留。在 2.5～5mmol/L(5～10mEq/L)时可出现心电图改变、反射迟钝和继发性中枢神经系统受抑制。在更高浓度时则可出现危及生命的呼吸抑制、昏迷和心搏停止[89]。

输注钙剂可拮抗镁的毒性。除非有充分的理由和密切的监护，否则对有明显肾脏疾病的病人应避免使用含镁的药物。当病情稳定病人的阴离子间隙(anion gap)低和严重酸中毒病人的阴离子间隙正常时，应怀疑有高镁血症。

参考文献

1. Shils ME (1994) Magnesium. In Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Modern nutrition in health and disease, 8th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, pp 164–184
2. White RE, Hartzell HC (1989) Magnesium ions in cardiac function: regulation of ion channels and second messengers. Biochem Pharmacol 38:859–867
3. Elin RJ (1991–1992) Determination of serum magnesium concentrations by clinical laboratories. Magnes Trace Elem 10:60–66
4. Schwartz R (1982) ^{28}Mg as a probe in research in the role of magnesium in nutrition and metabolism. Fed Proc 41: 2709–2713
5. Roth P, Werner E (1979) Intestinal absorption of magnesium in man. Int J Appl Radiat Isot 30:523–526
6. Schuttez SA, Ziegler EE, Nelson SE, et al (1990) Feasiblilty of using the stable isotope ^{25}Mg to study Mg metabolism in infants. Pediatr Res 27:36–40
7. Hardwich LL, Jones, MR, Brautbar N, et al (1991) Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. J Nutr 121:13–23
8. Karbach U (1989) Cellular mediated and diffusive magnesium transport across the colon descendens of the rat. Gastroenterology 96:1282–1299
9. Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, et al (1991) Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. J Clin Invest 88:396–402
10. Milla PJ, Agget PJ, Wolff OH, et al (1991) Studies in primary hypomagnesemia: evidence for defective carrier-mediated intestinal transport of magnesium. Gut 20:1028–1033
11. Brannan PG, Vergne-Marini P, Pak CYC, et al (1976) Magnesium absorption in the human small intestine: results in normal subjects, patients with chronic renal disease, and in patients with absorptive hypercalcemia. J Clin Invest 57:1412–1418
12. Spencer H, Lesniak M, Gatza LA, et al (1980) Magnesium absorption and metabolism in patients with chronic renal failure and in patients with normal renal function. Gastroenterology 79:26–34
13. Lakshmann FL, Rao RB, Kim WW (1984) Magnesium intakes, balances and blood levels of adults consuming self-selected diets. Am J Clin Nutr 40(suppl 6):1380–1389
14. Spencer H, Osis D (1988) Studies of magnesium metabolism in man: original data and review. Magnesium 7: 271–280
15. Lewis NM, Marcus MSK, Behling AR, et al (1989) Calcium supplements and milk: effects on acid-base balances and on retention of calcium, magnesium, and phosphorus. Am J Clin Nutr 49:527–533
16. Hodgkinson A, Marshall DH, Nordin BEE (1979) Vitamin D and magnesium absorption in man. Clin Sci 57:121–123
17. Wilz DR, Gray RW, Dominquez JH, et al (1979) Plasma 1,25 $(OH)_2$ vitamin D concentrations and net intestinal calcium, phosphate and magnesium absorption in humans. Am J Clin Nutr 32:2052–2060
18. Norman DA, Fordtran JS, Brinkley LJ, et al (1981) Jejunal and ileal adaptation to alterations in dietary calcium: changes in calcium and magnesium absorption and pathogenic role of parathyroid hormones and 1,25 dihydroxy vitamin D. J Clin Invest 67:1599–1603
19. Quamme GA, Dirks JH (1992) The physiology of renal magnesium handling. In Wyndhagen EE (ed), Handbook of physiology, section 8, Renal physiology, vol 2. Oxford University Press, New York, pp 1917–1935
20. Shils ME (1969) Experimental human magnesium deficiency. Medicine (Baltimore) 48:61–85
21. Steele TH, Wen S-F, Evenson MA, et al (1968) The contribution of the chronically diseased kidney to magnesium homeostasis in man. J Lab Clin Med 71:455–463
22. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
23. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture (1989) Nutrition monitoring in the US: an update report on nutrition monitoring [DHHS publication no. 89-1255]. U.S. Government Printing Office, Hyattsville, MD
24. Pennington JAT, Wilson DB (1990) Daily intakes of nine nutritional elements: analyzed vs calculated values. J Am Diet Assoc 90:375–381
25. Pennington JAT, Young B (1991) Total diet study nutritional elements, 1982–1989. J Am Diet Assoc 91:179–183
26. Lowenstein FW, Stanton MF (1986) Serum magnesium levels in the United States: 1971–74. J Am Coll Nutr 5:399–414
27. Anast CS, Forte LF (1983) Parathyroid function and magnesium depletion in the rat. Endocrinology 113:184–189
28. Shils ME (1995) Magnesium. In O'Dell BL, Sunde R (eds), Handbook of nutritionally essential mineral elements. Marcel Dekker, New York, in press
29. Motil KJ, Altschuler SI, Grand R (1985) Mineral balance during nutritional supplementation in adolescents with Crohn's disease and growth failure. J Pediatr 107:473–479
30. Booth CC, Barbouris N, Hanna S, et al (1963) Incidence of hypomagnesemia in intestinal malabsorption. Br Med J 2:141–144
31. Stromme JH, Steen-Johnson J, Harnaes K, et al (1981) Familial hypomagnesemia—a follow-up examination of three patients after 9 to 12 years of treatment. Pediatr Res 15:1134–1139
32. Evans RA, Carter JN, George CRP, et al (1981) The congenital magnesium losing kidney. Q J Med 197:39–52
33. Butler AM (1950) Diabetic coma. N Engl J Med 234:648–656
34. Mimouni F, Miodovnik M, Tsang RC, et al (1987) Polycythemia, hypomagnesemia and hypocalcemia in infants of diabetic mothers. Obstet Gynecol 70:85–88
35. Fort P, Lifshitz F (1986) Magnesium status in children with insulin dependent diabetes mellitus. J Am Coll Nutr 5:69–78
36. Sjögren A, Floren CH, Nilsson A (1988) Magnesium, potassium and zinc deficiency in IDDM related to levels of glycosylated hemoglobin. Diabetes 35:459–463
37. Sjögren AJ, Floren CH, Nilsson A (1988) Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. Acta Med Scand 224:461–465
38. Jones CT, Sellwood RA, Evanson JM (1973) Symptomatic hypomagnesemia after parathyroidectomy. Br Med J 3:391–392
39. Yamamoto T, Kabata H, Yagi H, et al (1985) Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia: report of a case and review of the world literature. Magnesium 4:153–164
40. Flink EB (1986) Magnesium deficiency in alcoholism. Alcoholism 10:590–594
41. Rosen EU, Campbell PO, Moosa GM (1970) Hypomagnesemia and magnesium therapy in protein-calorie malnutrition. J Pediatr 77:709–714
42. Nichols BL, Alvarado J, Hazelwood CF, et al (1978) Mag-

nesium supplementation in protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 31:176–188
43. Reinhart RA (1988) Magnesium metabolism: a review with special reference to relationship between intracellular content and serum levels. Arch Intern Med 148:2415–2420
44. Ryan MF, Ryan MR (1979) Lymphocyte electrolyte alterations during magnesium deficiency in the rat. Isr J Med Sci 148:108–109
45. Drenick EJ, Hunt IF, Swendseid ME (1969) Magnesium depletion during prolonged fasting of obese males. J Clin Endocrinol Metab 29:1341–1348
46. Johannesson AJ, Raisz LG (1983) Effects of low medium magnesium concentration on bone resporption in response to parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in organ culture. Endocrinology 113:2294–2298
47. Freitag JJ, Martin KJ,Conrades ME, et al (1979) Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency: studies in isolated perfused bone. J Clin Invest 64:1238–1244
48. Anast CS, Winnacker JL, Forte LR, et al (1976) Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deificiency. J Clin Endocrinol Metab 42:707–717
49. Rude RK, Oldham SB, Sharp CF Jr, et al (1978) Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. J Clin Endocrinol Metab 47:800–806
50. Fuss M, Cogan E, Gillet C, et al (1985) Magnesium administration reverses the hypocalcemia secondary to hypomagnesemia despite low circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. Clin Endocrinol Metab 22:807–815
51. Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT, et al (1980) Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. N Engl J Med 303:657–661
52. Flink EB (1969) Therapy of magnesium deficiency. NY Acad Sci 162:901–905
53. Olinger ML (1989) Disorders of calcium and magnesium metabolism. Emerg Med Clin North Am 7:795–822
54. Altura BM, Altura BT (1965) New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. I. Clinical aspects. Magnesium 4:226–244
55. Speich M (1987) Magnesium and creatinine kinase in myocardial failure: new data. Clin Chem 33:739–740
56. Rector WG, DeWood MA, Williams RV, et al (1981) Serum magnesium and copper levels in myocardial infarction. Am J Med Sci 281:25–29
57. Dyckner T (1960) Serum magnesium in acute myocardial infarction: relations to arrhythmias. Acta Med Scand 207:59–66
58. Manthey J, Stoeppler M, Morgenstern W, et al (1981) Magnesium and trace metals: risk factors for coronary heart disease? Association between blood levels and angiographic findings. Circulation 64:722–729
59. Flink EB, Brick JE, Shane SR (1981) Alterations of long-chain free fatty acids and magnesium concentrations in acute myocardial infarction. Arch Intern Med 141:441–443
60. Abraham AS, Shaoul R, Shimonovitz E, et al (1980) Serum magnesium levels in acute medical and surgical conditions. Biochem Med 24:21–26
61. Johnson CJ, Peterson DR, Surith EK (1979) Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease. Am J Clin Nutr 32:967–970
62. Speich M, Bousquet B, Nicholas G (1980) Concentrations of magnesium, calcium, potassium and sodium in human heart muscle after acute myocardial infarction. Clin Chem 26:1662–1665
63. Teo KK, Yusuf S, Collins R, et al (1991) Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomized trial. Br Med J 303:1499–1503
64. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, et al (1992) Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. N Engl J Med 327:248–254
65. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, et al (1992) Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 339:1553–1558
66. Collins R, Peto R, Flather M, et al, for ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group) (1995) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 345:669–685
67. Dyckner T, Wester PO (1983) Effect of magnesium on blood pressure. Br J Med 286:1847–1849
68. Reyes AJ, Leary WP, Acosta-Barrios TW, et al (1984) Magnesium supplementation in hypertension treated with hydrochlorothiazide. Curr Ther Res 36:332–340
69. Cappuccio FP, Markandur ND, Beynon GW, et al (1985) Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double-blind study. Br Med J 291:235–238
70. Zemel PC, Zemel MB, Urberg M, et al (1990) Metabolic and hemodynamic effects of magnesium supplementation in patients with essential hypertension. Am J Clin Nutr 52:665–669
71. Patki PS, Singh J, Gokhale SV, et al (1990) Effects of potassium and magnesium in essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled crossover study. Br Med J 301:521–523
72. Zaloga GP, Wilkens R, Tourville J, et al (1987) A simple method for determining physiologically active calcium and magnesium concentrations in critically ill patients. Crit Care Med 15:813–816
73. Altura BT, Altura BM (1991–1992) Measurement of ionized magnesium in whole blood, plasma and serum with a new ion-selective electrode in healthy and diseased human subjects. Magnes Trace Elem 10:90–98
74. Rude RK, Stephen A, Nadler J (1991–1992) Determination of red blood cell intracellular free magnesium depletion. Magnes Trace Elem 10:117–121
75. Yang XY, Hosseini JM, Ruddel ME, et al (1989) Comparison of magnesium in human lymphocytes and mononuclear blood cells. Magnesium 8:100–105
76. Ryzen E (1989) Magnesium homeostasis in critically ill patients. Magnesium 8:201–212
77. Ralston MA, Murnane MR, Kelley RE, et al (1989) Magnesium content of serum, circulating mononuclear cells, skeletal muscle, and myocardium in congestive heart failure. Ciruclation 80:573–580
78. Ryzen E, Elbaum N, Singer FR, et al (1985) Parenteral magnesium tolerance testing in the evaluation of magnesium deficiency. Magnesium 4:137–147
79. Rasmussen HS, McNair P, Goransson L, et al (1988) Magnesium deficiency in patients with ischemic heart disease with and without acute myocardial infarction uncovered by an intravenous loading test. Arch Intern Med 148:329–332
80. Levine BS, Coburn JW (1984) Magnesium, the mimic/antagonist of calcium [editorial]. N Engl J Med 310:1253–1254
81. Altura BM, Altura BT (1981) Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles: relationship to some vascular diseases. Fed Proc 40:2672–2679

82. Rude R, Manoogian C, Ehrlich P, et al (1989) Mechanisms of blood pressure regulation by magnesium in man. Magnesium 8:266–273
83. Watson KV, Moldow CF, Ogburn PL, et al (1986) Magnesium sulfate: rationale for its use in pre-eclampsia. Proc Natl Acad Sci USA 83:1075–1078
84. Woods KL, Fletcher S (1994) Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 343:816–819
85. Cunningham FG, Lindheimer MD (1992) Hypertension in pregnancy. N Engl J Med 326:927–932
86. Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al (1984) The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. N Engl J Med 310:1221–1225
87. Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynolds WA, et al (1979) Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. I. Maternal and fetal responses. Am J Obstet Gynecol 134:243–249
88. Eisenbud E, LoBue CL (1976) Hypocalcemia after therapeutic use of magnesium sulfate. Arch Intern Med 136:688–691
89. Mordes JP, Wacker EC (1979) Excess magnesium. Pharmacol Rev 29:274–300

第 26 章

盐、水与细胞外容积的调节

Friedrich C. Luft

Claude Bernard[1]最早注意到身体的内环境由各区室(compartment)构成，他提出细胞外液提供一种所有细胞都沐浴其中的内环境。内环境由细胞外液区室构造，其溶质和溶质的浓度受到严密调节，以便使细胞生长、发挥其功能和生存。细胞本身(细胞内区室)的容积、细胞液的溶质浓度、及其水分含量均受细胞外区室的组成及其各个组分浓度所支配。Bernard 认识到细胞外区室由一种含约 0.9%的氯化钠溶液所构成，并且细胞内液的主要阳离子是钾。

Homer Smith[2]注意到肾脏在调节细胞外和细胞内区室的组分和容积中有重要作用。他提出一个令人信服的论点，即细胞外区室含有类似前寒武纪(Precambrian)海的成分和浓度，而前寒武纪海被假定沐浴了最早的原始单细胞生物体。此外，他提出在远古时代早期细胞的原型分子和细胞器可能在与当今细胞内区室类似的溶液(相对高钾和磷面低钠和氯的溶液)中发育。Smith 认为维持细胞外区室决定了肾的结构和功能的进化过程。无论是生存在不同水环境(淡水或海水)中、还是在陆地上的生物体，它们的肾都有保卫和调节内外区室的任务。它们通过调节体内钠、氯和钾的含量和浓度来执行这种功能。此外，肾还把这两个区室中溶质的浓度调节在很窄的范围内。这种功能使身体的细胞能茁壮生长并进行各项功能，Clande Bernard 将这种过程和概念称为体内稳态(homeostasis)。

身体的区室

一个理想的和典型的 70kg 人的总身体水(TBW)约为体重的 0.6 或 40 L[3]。其中 2/3 在细胞内(细胞内液区室，ICF)，而另 1/3 在细胞外(细胞外液区室，ECF)。小部分的 TBW 存在于肠、眼的前房和蜘蛛膜下腔，称之为跨细胞(transcellur)区室。这个区室只占 TBW 中的 1L 以下。ECF 中最重要的溶质是电解质钠(135～145mmol/L)和氯(98～108 mmol/L)。ECF 中钾的浓度很低(3.5～4.5mmol/L)。在 ICF 中，钾是主要的阳离子，而钠和氯的量几乎可以忽略不计。细胞的水分含量随细胞的种类而异。肌肉细胞比脂肪细胞的水分含量高得多。因而，ICF 和 TBW 与瘦体质密切相关[3]。

体内水的分布

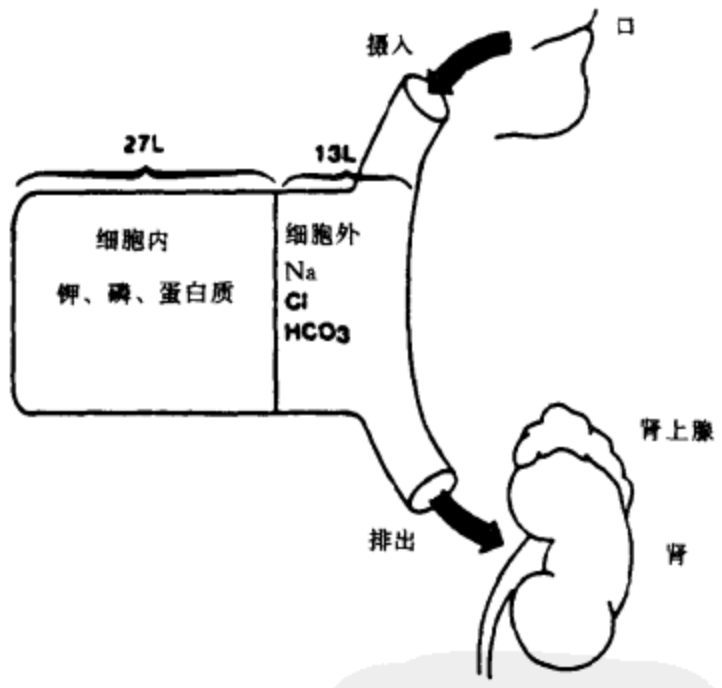


图 1　总身体水分(40L)为细胞内液(ICF，27L)和细胞外液(ECF，13L)。体液和电解质经口进入，经过肾排出。

钠、氯和钾是膳食的重要成分。它们在小肠上部几乎被完全吸收，并由尿排泄。如果出汗不太多和没有腹泻，98%以上摄入的钠和氯均自尿中排出[3]。85%以上摄入的钾也从尿中排出[3]。在图 1 中，TBW、ICF 和 ECF 都以方框表示。口腔是入口，而肾是出口。体内稳态的概念就是“有进必有出”。违反这个原则就会导致图 2 和图 3 中方框的扩大(入

超)或缩小(出超)。肾脏疾病可使身体排除钠、氯和水分的能力降低(图 2)。图 3 表明在阿狄森病(一种因肾上腺皮质功能衰竭,而不能产生盐皮质类固醇激素的疾病)时,钠、氯和水分丢失。虽然,盐皮质类固醇激素只影响 2%以下的钠和氯的重吸收,阿狄森病患者的 ECF 逐渐缩小,其后果是血压降低、休克和死亡。

钠、钾和氯的分析方法均已建立,包括用火焰光度法,对于钠和钾还可用离子选择电极法[4]。氯的分析可用硝酸银滴定法,或更常用自动分析仪[4]。

这些电解质的吸收、跨细胞膜转运、以及穿过肾上皮细胞的转运涉及依赖于能量的机制和物理力的主动和被动转运[4]。本文主要讨论对钠和氯对容积的调节功能,而不是把注意力集中在穿过细胞的转运和生化功能的细节。

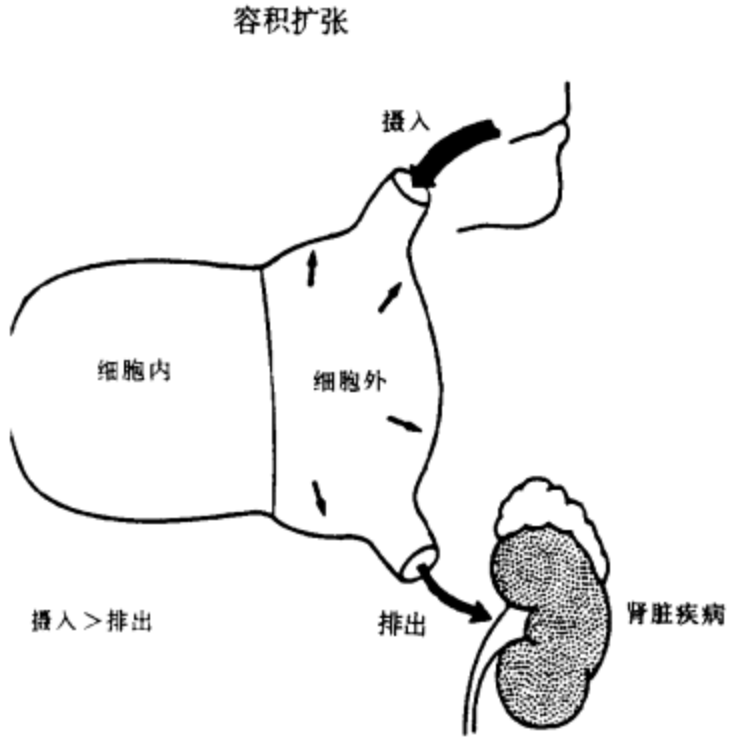


图 2 如果像在某些肾脏疾病时的情况那样,摄入的不能被排出,区室的容积必定增加。如果钠、氯和水分保留,就发生水肿和高血压,最终出现肺水肿。

钠、氯和容积调节系统

细胞外液的主要阳离子和阴离子分别是钠和氯。在正常情况下,它们不会在较大程度上被其它阳或阴离子取代。因而,对钠和氯总量和浓度的调节就是对 ECF 的调节。限制膳食中的氯而不限钠,可以预防 ECF 扩大。同样,给予钠和同时给予氯以外的其它阴离子,不能使 ECF 扩大。在调节 ECF 的过程中钠和氯的相互依赖性已有另文说明[5]。可是,因本文主要将讨论区室调节及其对容积和血压的影响,所以,将对钠和氯离子一起讨论。

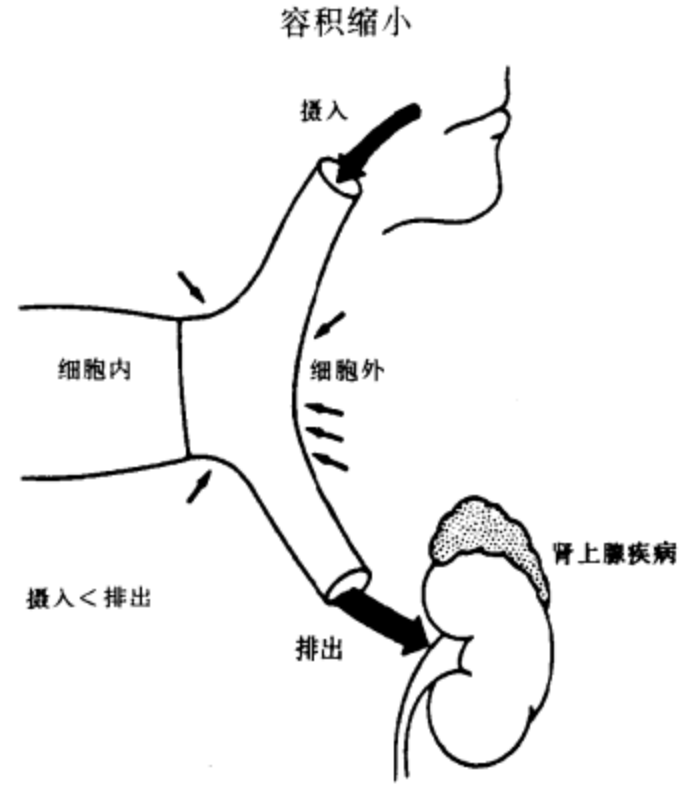


图 3 如果水分和电解质的排泄超过摄入,如出汗过多、腹泻、或肾不能保留钠和氯(如阿狄森病),可能发生容积缩小。血压会下降,并导致休克。

钠的原子量是 23,而氯是 35.5。于是,1 g 钠含 44 mmol 钠而 1g 氯含 28mmol 氯。另一方面,1 g 盐含 17mmol Na 和 17mmol Cl。因食品标签上可能以钠或盐的克或毫克标示,所以,食物中这些离子含量的信息经常被误导或令人混淆。

钠和氯主要通过盐而被摄入,不同国家盐的摄入量有很大不同。例如,中国北部每人平均盐的摄入量在 240mmol/d 以上,芬兰人为 200mmol/d,美国和西欧人为 150mmol/d,而在亚马孙丛林、新几内亚高地和 Kalahari 大荒漠则低于 30mmol/d[6]。钠和氯摄入量的范围相差很大;巴西的 Yanamamo 印第安人摄取钠和氯在 1mmol/d 以下。在实验条件下,短期内正常人可耐受 1500mmol/d 以上而不发生明显的疾病[7]。因此,肾可以对付很宽范围内钠和氯的摄入,以及摄入量的突然改变。

还不完全明了体内对钠和氯的整个控制系统。对不同氯和钠摄入水平的适应性在生理学上是很复杂的,血浆中的肾素活性、血浆紧张素Ⅱ浓度、醛固酮的产生、心钠素肽的浓度、交感神经系统张力、肠来源的物质,可能还有由下丘脑产生的心钠激素钠-

钾依赖性 ATP 酶(Na^+ K^+ ATPase)都将会随之有明确的改变。这些适应性以及可能还有些其它的适应性，可以帮助减少而不能完全排除钠摄入对 ECF 的影响和身体总钠改变。于是，氯化钠摄入愈多，ECF、血浆容积、血液容积和心的排出量也就愈多。可是，图 2 和图 3 的原则(进与出平衡)仍是适用的。

Strauss 等[8]观察到，当氯化钠的摄入量突然下降到非常低的水平时，尿钠和氯的排泄在 4 或 5 天期间呈指数下降，直到实际接近于零(与摄入量相当)。他们指出，即使摄入很少一点盐，就会立即排出钠和氯。可是，如果通过出汗或给利尿剂强制排出过量的钠和氯，则摄入的钠和氯就会被保存在体内，直至这种缺乏得到恢复。Hollenberg[9]对此观察作了仔细讨论，并且提出了“体内稳态设定点(homeostasis set point)”(一种界于过多与缺乏之间的状态，或在体内受到维护的钠和氯水平)这一术语。Simpson[10]把这点叫做钠和氯的体内基础水平。根据 Stranss 描述的原则，Simpson 提出下列身体钠和氯的模式：当钠和氯的摄入量非常低时，体内的钠和氯维持在基础水平，只够满足由皮肤和肠必不可少的丢失。在此状态下，尿的排泄量也很低，但必定是接近于摄入量。

如果身体的钠和氯由于任何原因下降到基础水平以下，则身体处于一种真正的氯化钠缺乏状态。摄入的任何食盐将保留在体内，直到氯化钠的缺乏被补足为止。

当体内的钠高于基础水平(世界上多数人是这样的)时，身体钠处于过多状态，多余的钠和氯(超过基础水平的量)被排出。Hollenberg[9]强调，身体的钠和氯不断减少以达到基线水平，而进一步摄入钠和氯时又不断增加。

巴西的 Yanamamo 印第安人能用几乎仅足以维持身体钠和氯在基线水平的量(<1mmol/d)来维持体内稳态[6]。可是，这种能力与体内稳态机制和正常肾功能的发育有关。健康的美国人能在摄入钠和氯≤10mmol/d 时维持体内稳态。这种低摄入量对已适应文明社会的人是否有益于健康，尚有争论。

容积控制的机制

就 ECF 成分和血压而言，控制 ECF 对维持内环境是必要的。生物学控制系统的多样性使得身体对区室容积的控制按等级分为几个系统。

行为中央机制　身体内存在控制溶质和水分摄入的行为机制。与本文特别有关的是对盐的食欲和口渴[12,13]。杂食动物以及特别是在草食动物，对食盐的食欲是驱使摄取钠和氯的强大动力。许多证据提示大脑的肾素-血管紧张肽系统在这方面很重要[14]。向大脑脑室中注射血管紧张素 Ⅱ 可刺激对盐的食欲，而向脑内注射 Captopril(一种抑制血管紧张素 Ⅱ 形成的药物)可降低对盐的食欲。

口渴中心不仅影响 TBW，也影响体内溶质的浓度。这种浓度维持在非常窄的范围之内。当血浆渗透性增加到大于 288mmol/L(钠增加大于 140mmol/L)时，刺激口渴中心，发生饮水或找水行为。血浆渗透性下降到低于这一水平则饮水行为停止。对在这种渗透性改变的情况下，精氨酸后叶加压素(抗利尿激素)被释放(大于 288mOsmol/L)或受抑制(小于 288mOsmol/L)。这种激素作用于肾的收集系统[15]。血液动力学的影响使渗透压感受器机制的调节点升高或降低；而在正常情况下，这一调节点位于 288mOsmol/L。Robertson 指出对这个渗透压感受器的重新调节需要分泌类阿片样物质的神经元参与[16]。

影响盐和水平衡的激素系统　其举例包括肾素-血管紧张肽-醛固酮轴、血管加压素、心钠素、肠血管活性肽、和假定存在的 Na^+K^+-ATPase，所有这些因素都控制或影响肾钠和氯的排泄，还有其它与体内稳态相关的肾外作用位点[17]。

血循环中的肾素-血管紧张肽-醛固酮轴在调节身体的基础钠和氯水平方面起关键性作用。一旦受抑制即使钠和氯由体内排出。肾素使血管紧张素原(由肝来源的一种肽)裂解以产生血管紧张肽 Ⅰ。血管紧张肽 Ⅰ 由血管紧张肽转化酶(又名为激酶 Ⅱ)裂解为血管紧张肽 Ⅱ(活性物质)。

血管紧张肽 Ⅱ(一种强的血管收缩物质)直接作用于肾以促进钠和氯的贮留，但也刺激肾上腺皮质释放醛固酮到血循环中。醛固酮主要作用于肾的收集管和远端肾小管的极远端。体内基础钠和氯的维持靠这些结构对钠和氯的重吸收。

肾上腺切除或阿狄森病患者不能耐受摄入极低的钠。他们体内基础氯化钠的含量可能降得太低而不能维持生命。另一个极端是由于肾上腺瘤使醛固

酮释放过多而产生醛固酮增多症。这些患者的动脉血压高，总的氯和钠含量比正常值约高16%[10]。这些人任何增加摄入的钠或氯都被迅速排出，称之为尿钠逾常。醛固酮(肾素-血管紧张素-醛固酮轴)在维持身体的基础钠和氯含量方面起主导作用。心钠素和其它尿钠因子(已证实的或推测的)可能存在的作用尚未确定。

控制盐和水的神经机制 交感神经系统是调节肾脏控制钠和氯排泄的主要机制[18]。交感神经系统使钠和氯贮留的机制至少有三种：改变肾的血流量；通过近肾小球器(一种神经支配的结构)引起肾素的释放；以及通过α或β受体或二者直接对肾小管起作用。Dibona曾综述交感神经系统对钠和氯的体内稳态的作用[18]；交感神经系统在钠耗空时被激活，而在钠过多时受到抑制[19]。交感神经系统张力紊乱可能通过影响体内的基础钠和氯的含量而导致高血压。

控制盐和水的肾内机制 处理钠和氯的肾内机制对控制体内的基础钠和氯含量也很重要。这些机制包括局部释放的组织激素(包括，肾组织的血管紧张素、前列腺素、激肽、上皮松弛因子、内皮缩血管肽，和一些尚未确定的因子)[17]、物理因素(包括沐浴肾小管的血浆蛋白胶体渗透压)、以及滤过物质多使其胶体渗透压比由肾小球滤出的血浆胶体渗透压高，因而增加钠和氯的重吸收(肾小球肾小管平衡)。

盐的摄取、盐的排泄和血压

我们曾强调肾是排泄盐和调节容积的唯一器官。Selkurt等[20]最早认识到在肾的盐排泄与血压之间有一种可预测的关系。他们用离体灌流的肾进行研究，观察到较高的肾灌流压力促进盐的排泄(压力性排尿钠)。人类也有盐摄入-盐排泄与血压之间的关系(肾功能曲线)[21]。当各种调节系统完整时，这种相关性非常陡峭；正常人钠(氯)的摄入量大于600mmol/d时才能使血压升高[7]。在原发性和继发性高血压的病人，这种关系发生改变[22]。大多数原发性高血压病人，这种相关性一般仍然极陡(称为对盐有耐受性)。有些继发性高血压病人(如，原发性醛固酮症)，这种相关性则变得比较平坦(对盐敏感)。有些原发性高血压、低肾素性高血压、Ⅱ型糖尿病和高血压的病人；老年人；和肥胖者也对盐比较敏感。而其它的继发性高血压病(如，肾血管性高血压)，这种相关性仍很陡。

钠和氯的需要量和供给量

不可能确定钠和氯的每日最低需要量。虽然Yanamamo印第安人可以摄入极低的氯化钠来调节他们的内环境，但并不意味着可让已适应文明社会的人都摄入这样少的量。如上所述，身体的基础钠和氯的调节需要正常的肾，以及完整的中枢的、激素的和肾的机制。调节系统也受年龄影响。Intersalt(国际性对盐的合作研究项目)研究项目表明，全世界各种人群的盐(氯化钠)摄入量(除4个未适应文明社会的中心外)范围在100～240mmol/d[6]。

有些权威人士建议膳食钠和氯的摄入量应减少到100mmol/d以下，以预防高血压病的发生，随年龄的血压升高，以及降低心血管病患病率和死亡率。这种措施对非高血压的正常人是否是一项合适的公共卫生对策目前正在争论，并尚未达成一致意见[11]。电解质紊乱的临床异常、体征和症状另有综述[23]。

盐与血压

根据流行病学观察以及动物、细胞培养和治疗试验，证明膳食盐的摄入与血压调节和高血压病有关。关于这方面的全面综述已超出本章范围；但将提出一些要点。

人群研究 关于盐摄入量与血压关系的最全面的流行病学研究是Intersalt研究项目。这项研究旨在检验三种假说：(1)膳食盐摄入与各种人群的血压都有关，(2)膳食盐摄入与人群内个体的高血压患病率有关，(3)膳食钾摄入与这二者都呈负相关。第二种假说关系到体质指数和酒精摄入对血压的影响。

Intersalt研究项目在全世界有52个研究中心参加，每个中心按统一的、严格的计划测量200人的血压和24小时尿样。在全部的20～59岁的10079名男子和女子中，各中心内个体的钠排出量与其收缩血压有显著的相关，而与缩张压、平均血压或高血压病患病率无显著相关性。在四个边远未开化的人群中，钠的排泄量为50mmol/d并且血压较低。在其它48个钠排泄量大于100mmol/d的中心，钠的排泄量与随年龄的血压升高的斜率有显著相关(图4)。

在西方社会中，血压随年龄增加，一个人在其生

命期间大约会升高 1.07～2.40kPa(40～50mmHg)。根据 Intersalt 项目的资料，大约 20%的这种升高可归因于膳食盐的摄入。如果确实可使随年龄的血压升高减少 20%，则这一策略可能有重要的公共卫生意义。可是，Intersalt 项目的数据是按所有人群都有相同的截距得出的。这种假说意味着所有的中心都是从一个相同的血压起点开始的，而实际上并非如此。此外，流行病学资料是用来提出假说的，而不能用来检验假说。为此，需要进行前瞻性的临床试验来验证。

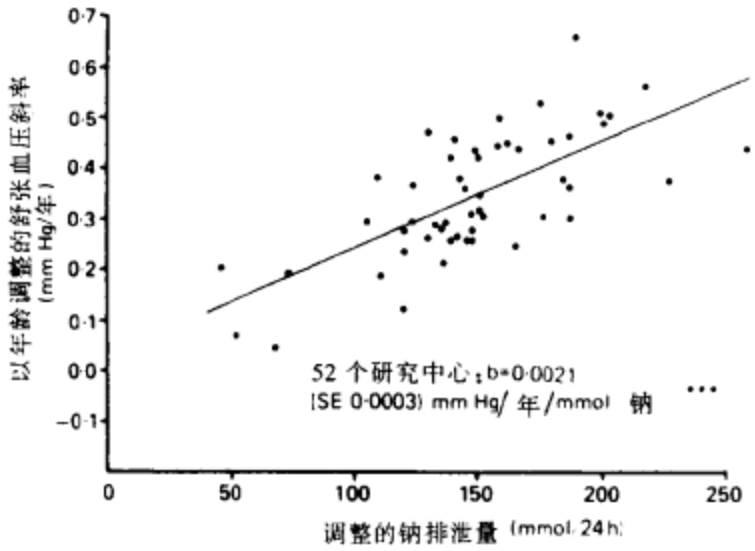


图 4　52 个研究中心以年龄调整的舒张血压与中等钠排泄量的散点图和拟合的回归线，并经体质指数和酒精摄入量调整。各研究中心的数据均按同一截距作图。

简而言之，对第一种假说的回答是明确“有可能”。各人群间收缩压与盐摄入有关，但其相关程度为增加摄入 100mmol 钠可使血压升高 0.267kPa (2mmHg)。第二种假说得不到明确的支持。第三种假说得到支持，可是，体质指数和酒精摄取对血压都有相当强的影响。

为了测试减少盐的摄取量会使随增龄而升高的血压降低的这种假设，需要进行前瞻性研究，但由于多种原因，这是不实际的，并且价格-效益比也是不值的。但有些专家认为现有的数据是令人信服的，并且应在没有前瞻性研究证据的条件下就实行减少盐摄入量的措施。

干预性研究　在一项高血压预防试验中发现，中等度减少膳食钠的摄入量使高于正常血压(舒张压 10.7～11.9kPa 或 80～89mmHg)者的血压下降[24]。在这项 18 个月的研究中，327 名受试者的 24 小时尿钠排泄量平均减少 55mmol/d，而 417 名随机选择的对照受试者继续进食日常膳食(虽然他们的平均 24 小时尿钠排泄量在 18 个月后比基线值低 11mmol/d)，干预组的较低钠摄入量伴随血压显著下降 0.2527/0.1197kPa(1.7/0.9mmHg)，并且临界高血压的发病率从对照组的 11%下降到 9%。虽然对个别病人而言，血压下降不到 0.267kPa(2mmHg)并不算多，但在一个人群中，平均下降这一点点也会对高血压症(可能还有心血管并发症)减少有重要影响。

在高血压病人中已进行了许多有对照的研究，以确定限钠是否可使原有的高血压病减少。Cutler 等[25]分析了这方面的数据，他排除了设计上有混淆因素的试验，比较了超出普通人群范围的摄入水平，但未发表血压和钠排泄数据。可是，他们包括 23 个涉及 1536 名受试者的试验。结果高血压病人的血压下降 0.6517/0.3458kPa(4.9/2.6mm Hg)；正常者的血压下降达上述量的一半。这种下降程度与由 Intersalt 研究的预测值差不多。

严格限制膳食钠和氯的危险性　如果膳食中的钠限制到非常低的水平时，一些不能适当保留钠和氯的个体可能发生各式各样的并发症；包括，盐耗空使心血管功能储备降低(特别在炎热气候时)；不能弥补丢失的钠(特别由胃肠道丢失)；对伴有盐消耗性肾炎或阿狄森病的病人有危险；发生有害的肾素-血管紧张素系统的激活；以及当盐摄入减少时其它营养素的摄入量也下降[23]。图 3 综合了这些可能有的并发症的病理生理学特点。一般而言，钠和氯的摄入量下降到 50mmol/d 以下，有可能发生这些并发症。

热心此道者不厌其烦地说明这种干预是如何容易实施[26]。可是，对这些研究的仔细调查表明，事实并非如此。此外，食品企业报告低盐产品经常不被公众接受而留于货架。这种行为是否由于公众缺乏知识，或没有制定食盐标签法规、或由于企业的不合作、或其它尚未确定的因素，尚不清楚。可能还没有足够的证据来确定文明社会膳食的设定调节点(一种盐的食欲)的机制。看来在这方面还需要做更多的研究。

参考文献

1. Bernard C (1865) An introduction to the study of experimental medicine (translated by HC Green, 1957). Dover Publications, Inc, New York
2. Smith HW (1959) From fish to philosopher: the story of our

internal environment. CIBA Pharmaceutical Products, Inc, Summit, NY
3. Pitts RF (1974) Physiology of the kidney and body fluids. Year Book Medical Publishers Inc, Chicago, IL
4. Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG (1987) Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. McGraw-Hill Book Company, New York
5. Blaustein MP (1985) Sodium, chloride, extracellular fluid volume, and hypertension. Hypertension 7:834–835
6. The Intersalt Cooperative Research Group (1988) Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Br Med J 297:319–328
7. Luft FC, Rankin LI, Bloch R, et al (1979) Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal white and black men. Circulation 60:697–706
8. Strauss MB, Lamdin E, Smith WP, Bleifer DJ (1958) Surfeit and deficit of sodium: a kinetic concept of sodium excretion. Arch Intern Med 102:527–536
9. Hollenberg NK (1980) Set point for sodium homeostasis: surfeit, deficit, and their implications. Kidney Int 17:423–429
10. Simpson FO (1988) Sodium intake, body sodium, and sodium excretion. Lancet 2:25–28
11. Swales JD (1988) Salt has only small importance in hypertension. Br Med J 297:307–308
12. Epstein AN (1986) Hormonal synergy as the cause of salt appetite. In De Caro G, Epstein AN, Massi M (eds), The physiology of thirst and sodium appetite, Series A: Life sciences, vol 105. Plenum, New York
13. Fitzsimmons JT (1986) Endogenous angiotensin and sodium appetite. In De Caro G, Epstein AN, Massi M (eds), The physiology of thirst and sodium appetite, Series A: Life sciences, vol 105. Plenum, New York
14. Robertson JLS (1984) The Franz Gross memorial lecture: the renin-aldosterone connection: past, present, and future. J Hypertens 2(suppl 3):1–14
15. Robertson JLS (1987) Salt, volume, and hypertension: causation or correlation? Kidney Int 32:590–602
16. Robertson GL (1987) Physiology of ADH secretion. Kidney Int 32(suppl 31) S20–S26
17. Ritz E, Mann J, Schmid M (1988) Salt and volume regulating systems. In Rettig R, Ganten D, Luft FC (eds), Salt and hypertension. Springer Verlag, Berlin, pp 12–17
18. DiBona GF (1982) The renal nerves in renal adaptation to dietary Na restriction. Am J Physiol 245:F322–F328
19. Luft FC, Rankin LI, Henry DP, et al (1979) Plasma and urinary norepinephrine values at extremes of sodium intake in normal man. Hypertension 1:261–266
20. Selkurt EE, Hall PW, Spencer MP (1949) Influence of graded arterial pressure decrement on renal clearance of creatinine, *p*-aminohippurate, and sodium. Am J Physiol 159:369–376
21. Guyton AC (1987) Renal function curve: a key to understanding the pathogenesis of hypertension. Hypertension 10:1–15
22. Kimura G (1987) Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. Hypertension 10:11–15
23. Weiner M, Epstein FH (1970) Signs and symptoms of electrolyte disorders. Yale J Biol Med 43:76–109
24. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group (1992) The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels: results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. JAMA 267:1213–1220
25. Cutler JA, Follmann D, Elliott P, Suh I (1991) An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. Hypertension 17(suppl I):I-27–I-33
26. Kaplan N (1994) Salt and blood pressure. In Izzo JL, Black HR (eds), Hypertension primer. American Heart Association, Dallas, TX, pp 167–169

第 27 章

钾及其调节作用

Friedrich C. Luft

钾是人体细胞内的主要阳离子。虽然细胞内钾的浓度约为 140mmol/L，但是在细胞外区室(extracellular compartment)钾的浓度范围相当窄，一般维持在 3.5～5.5mmol/L[1]。钾在体内总量接近 3000～4000mmol。钾的原子量为 39。1g 钾相当于 25mmol。因骨骼的钾浓度最高，所以钾的总量与瘦体质质量(lean body mass)密切相关。根据这些值可计算出身体钾的总量约 2%在细胞外而 98%在细胞内。

钾在能量代谢、细胞膜转运，以及维持跨细胞膜的电位差方面，有各种非常重要的功能[2]。后一种功能对所有神经肌肉和内分泌细胞特别重要，其功能取决于它们的去极化和再极化能力。信号沿神经通路下传引起肌肉群的收缩、外分泌腺产物或内分泌激素的释放，以及去极化波在平滑肌和心肌的传播都依赖于电的兴奋性。

细胞膜内外的电位差由细胞内和细胞外的钾浓度间的关系来确定。Nernst 首先描述了这种关系，可以简述如下：

$$E = -61.5 \log k_i/k_e$$

E 是以毫伏(mv)表示的电位差。k_i 是细胞内钾浓度，而 k_e 则是细胞外钾浓度。心肌细胞的休止膜电位和阈电位以图 1 表示。细胞外钾浓度的增加(高血钾症)使休止电位减少(负值较少)并使其移向阈电位值。这种细胞内的转移导致休止电位接近阈电位值。如果细胞外钾浓度进一步增加，使之达到阈电位，则细胞就会自发除极，而不能再复极(再复极作用被阻断，这种细胞则失去功能。可是，如果细胞外钾浓度降低(低血钾症)，休止膜电位就会变得更负性(负值更大)，而且使细胞达到阈电位值所需的刺激也更大。可以想象，没有一种刺激能足以使这种细胞除极(除极作用被阻断)。

在高血钾症或低血钾症时，细胞都会失去功能。因此，并不奇怪血钾过高或过低所表现的症状和体征都相似。这些表现包括无力、嗜眠、胃活动力低下、心律不齐和传导紊乱。高血钾症和低血钾症都可以致死。心律不齐和传导紊乱之所以能致死是由于心脏不能使血管充满血液。k_i 和 k_e 的关系很重要。很清楚，细胞内的钾浓度也会影响膜电位。这样，k_i 的慢慢增加可防止高血钾症的发生，而当细胞内的钾浓度也减少时，则可以更好地耐受低血钾症。这种状态发生于这些改变为慢性而不是急性时。

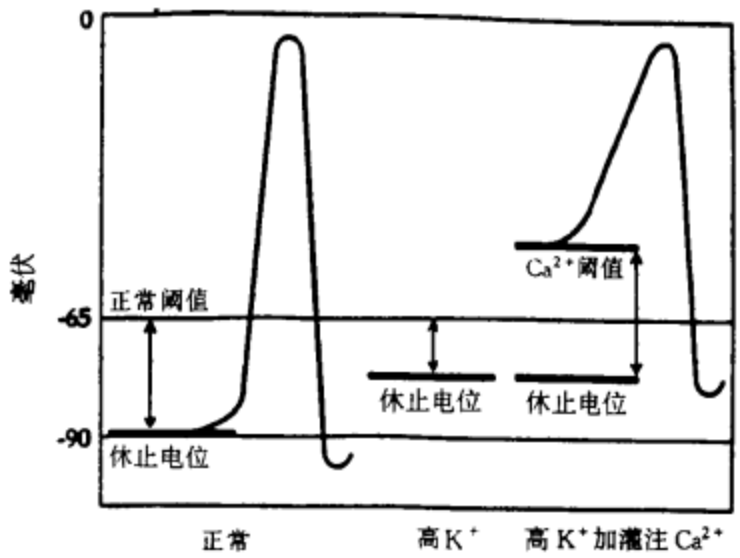


图 1　高血钾症病人的症状通常是由于神经和肌肉细胞膜的电兴奋性改变。在正常的动作电位曲线(左)中，休止的膜电位和兴奋的阈值(箭头)之差大约是 25mv。血浆 K^+ 升高(中)使休止电位减少(负值较少)，使休止膜电位与阈电位值(箭头)之间的差别减少，从而改变了膜除极化的性质。供给钙可以提高阈电位(右)，通过使休止和阈电位之间的电位差回复正常，从而缩小由高血钾症所致的对膜的不良作用。低血钾症则会增加休止膜电位(负值更大)，因而增加休止电位和阈电位之间的差距。于是，高血钾症和低血钾症都干扰细胞的正常除极能力。

细胞外钾浓度与两种变量有关：身体总钾含量及细胞外体液区室(extracellular fluid compartment，

ECF)与细胞内体液区室(ICF)之间钾的相对分布。身体总钾含量取决于钾的摄入量和排泄量之差。第二种变量与细胞内钾平衡有关，图 2 和图 3 分别表明高血钾症和低血钾症是如何产生的。

高血钾症

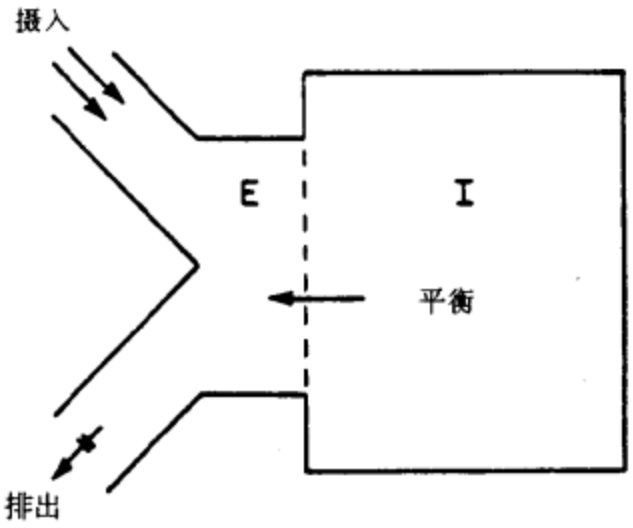


图 2 钾几乎全在细胞内(98%)。细胞内钾与细胞外钾之间的关系决定跨细胞膜电位差。如果钾的摄入量超过排泄量，或排泄受损，或钾从细胞内移向细胞外，则产生高血钾症。

低血钾症

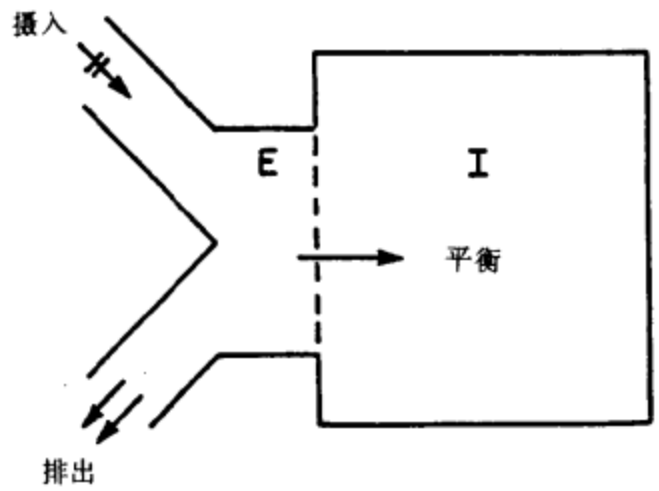


图 3 如果摄入的钾低于丢失的钾，或钾的丢失(如肾的丢失和腹泻)超过摄入，或钾由细胞外移入细胞内，则发生低血钾症。

吸收、转运、贮存和更新

钾通过膳食进入体内，在正常情况下几乎全部都由肾排泄。发生 ECF 钾浓度增加可能是由于钾摄入增加，肾排钾减少，或细胞膜内外钾平衡的变化，由细胞内转向细胞外。同样，ECF 钾浓度的降低可能不仅由于钾摄入减少，还有钾排泄增加，或钾由细胞外移向细胞内。很清楚，这些失调可能同时合并存在。

因为仅有 2%的身体总钾在细胞外，所以测定细胞外钾浓度只能粗略估计身体总钾。如果身体总钾是由细胞外值来估计的，其结果可能有严重错误。遗憾的是，身体总钾的测定很困难。Sterns 等[1]把几项研究的结果作图，发现尽管结果的变异相当大，但如有低血钾存在，可以粗略地估计有身体总钾缺乏。根据他们的估计，如血清钾浓度逐渐降低 0.27 mmol/L，则代表身体总钾约减少 100mmol。

钾的摄入量取决于膳食组分[1,2]。例如，美国膳食提供的钾约为 50～80mmol/d[2]，尿钾的排泄量与摄入量接近，尽管比钠和氯的准确性要差些。不过，如果同时没有从胃肠道丢失或肾衰竭，则可以用尿钾排泄量来估计每日钾的摄入量。钾在肾小球自由滤过，在肾小管近端重吸收，并且在肾小管远端排泄，这个过程由醛固酮所促进。其它章节将详述此过程[2]。

改变细胞内钾平衡状态的因素

细胞质量(cell mass)的改变 ICF 大小的变化可以改变细胞内钾平衡[1,3]。当慢性饥饿时，由于细胞蛋白质和钾从体内丢失，而使细胞质量减少。同样，生长发育和再进食使细胞质量增加时，钾在体内的保留与氮的贮留成比例。许多慢性饥饿的病人表现为血钾低，表明这些病人钾的丢失与氮的丢失不成比例，因而是真正的缺钾，可以导致细胞质量的减少。再进食蛋白质可发生同化代谢及细胞生长和恢复，其结果是钾的需要量可能增加；如果不能满足钾的需要，则可能加重低血钾症。如果有身体总钾耗竭的病人，在治疗其慢性维生素 B_{12}或叶酸缺乏时也可能发生同样情况。在发生横纹肌溶解或溶血时可能导致大量内源性钾增加，以致超过肾的排泄能力，而导致高血钾症，对生命可能产生威胁。

张力的改变 在静脉滴注高张溶液时，会导致细胞外液渗透性增加，体液从 ICF 转向 ECF。所造成的细胞脱水使钾从细胞内转至细胞外，从而使 ECF 的钾浓度增加[3]。这种影响在临床上可能有重要意义。高张的葡萄糖或碳酸氢钠溶液经常用于治疗高血钾症。如果这种溶液滴注很快，导致细胞脱

水，使钾移向细胞外间隙，就达不到所希望的临床效果。

酸-碱失衡　在大多数情况下，当细胞外 pH 值降低时，钾从细胞内逸出，而血浆钾浓度增加。当细胞外 pH 值升高时则出现相反情况。可是，代谢性和呼吸性酸中毒对 ECF 钾的作用不同[4]。慢性呼吸性酸中毒不影响体内钾平衡，而急性呼吸性酸中毒时，则根据发生紊乱时期的长短，可能对钾平衡有影响[4]。此外，代谢性酸中毒对细胞内钾平衡的影响与代谢性酸中毒的类型有关。例如，矿物酸(如盐酸)的作用比有机酸(如乳酸)强。代谢性碱中毒几乎经常都伴有细胞内钾的负平衡。高血钾症可以通过给碳酸氢钠以产生代谢性碱中毒来治疗。

酸碱失衡对细胞内钾平衡的影响是很复杂的，而且变异很大。下面一些通则在临床上有重要意义：

- 有代谢性碱中毒的病人通常有低血钾症；可是其主要原因是身体总钾缺乏，而不是钾在体内的再分布。
- 如果肾功能正常，代谢性酸中毒也可能导致总体缺钾。钾由细胞内转向细胞外时，往往伴有尿钾排泄增加。
- 呼吸性酸碱失衡一般不引起细胞内钾平衡的明显改变。
- 高血钾症的病人，给以葡萄糖和胰岛素可使钾迅速由细胞外转向细胞内而与血浆的 pH 值无关。

在代谢性酸中毒时，给以碱(碳酸氢钠)可使钾迅速由细胞外移向细胞内。否则，碳酸氢钠使钾转向细胞内的作用不如葡萄糖和胰岛素明显。β-肾上腺能兴奋剂也使钾由细胞外转向细胞内[5,6]。滴注葡萄糖酸钙可直接拮抗高血钾症所引起的心脏毒性，能改变阈电位(图 1)但不改变钾浓度本身。也可通过阳离子交换树脂或透析法将钾由体内移出。

激素　胰岛素直接刺激骨骼肌及肝细胞摄取钾[7]。醛固酮促进肾排泄钾[1,2]。儿茶酚胺直接影响细胞内钾平衡。β-兴奋剂通过增进肌肉摄取钾而促使低血钾症的发生。α-兴奋剂通过增进肝钾的释放而促使高血钾症的发生[5,6]。肾上腺素主要为β-兴奋剂的作用但也有些α-兴奋剂的作用。于是，它的作用可能是双向的；也就是说，在一般情况下引起低血钾，但在非常高剂量时，则引起高血钾[5,6]。去甲肾上腺素主要是α-兴奋剂，容易使肝释放钾而产生高血钾症[5,6]。

药物　心糖苷(cardiac glycosides)抑制 Na^+K^+-ATP 酶。这些药物抑制钾的净摄取。琥珀酰胆碱引起一种与剂量有关的肌细胞离子通透性长期增加，结果使钾长期释出[8]。β-阻滞剂干扰单纯β-兴奋剂或肾上腺素对钾在肌肉中的存积。

运动　运动使钾由骨骼肌释放。结果，全身性血浆钾浓度增加，其程度取决于运动的强度。

钾的需要量和供给量

肾负责钾的排泄和贮留。可是，肾维持这种阳离子体内稳定性的范围不如维持钠的作用那么大。全世界钾摄入量的范围为 50～200 mmol/d，如摄入量小于 50mmol/d 会显著损害食物的可口性。虽然通过肾和胃肠道钾的排泄(如果肾功能减退，后者特别重要)可增加适应性，但摄入钾大于 200mmol/d 可能产生高血钾症[1,2]。

权威人士曾认为高钾、低钠膳食(使尿中钠-钾比例降低)有利于降低血压，并认为从膳食摄入 1mmol/kg 体重的钾是最低的适宜剂量。平均摄入量为 75mmol/d。如果参加 Intersalt 研究的美国人是有代表性的[9]，那么许多(如果不是大多数)美国人所摄入的钾比他们应摄入的低。食用加工的食物(快餐)较多而新鲜蔬菜和水果较少，可能造成钾的摄入较少。某些社区的新鲜蔬菜和水果较昂贵，使钾的摄入较少。

钾与血压

有人提出各种不同机制来解释钾的降血压作用。这些机制包括，直接促尿钠排泄作用、抑制肾素-血管紧张素系统和交感神经系统、对血管舒缓素(kallikreins)和二十碳烷酸的作用、改善压力感受器的功能、拮抗促尿钠排泄激素的作用、和直接对周围血管阻力的影响。许多研究证明钾有一种短期的促尿钠排泄作用；但没有证明这种作用会导致长期减少 ECF 和循环的体液容积。

在美国、日本、英国、苏格兰、瑞典、比利时、肯尼亚、扎伊尔和中国进行的横断面流行病学调查都证明血压与膳食钾、尿钾、总体钾(估计)或血清钾呈负相关。在 Intersalt 研究的 52 个研究中心中，有

39 个中心看到 24 小时钾排泄量与收缩压呈负相关[9]，有 32 个中心观察到与舒张压呈负相关。参加 Intersalt 的 4 个较不发达社区的钾摄入量高，因而尿钾-钠比值为 0.01～1.78。

曾进行了许多干预性试验以检验摄入高钾能降低血压的看法。Kempner 的大米加水果膳食的特点是钾比较高和钠-钾比例较低；这种膳食的蛋白质和能量也极低。50 年以前，Kempner 的膳食是被选择用来治疗严重高血压病人的膳食之一[10]。此后又进行了许多其它研究。由 Cappuccio 和 MacGregor[11]进行的二次分析(meta-analysis)包括 19 项随机的和非随机的前瞻性试验，结果发现仰卧位的收缩压和舒张压分别下降 0.7847kPa 和 0.4522kPa (5.9 和 3.4mmHg)。Whelton 等[12]综合了有 2585 名参加者的 36 个试验报告，用合并分析法得出的结果与 Cappuccio 和 MacGregor 的没有太大差别[11]，收缩压和舒张压分别下降 0.6783kPa 和 0.4kPa (5.1 和 3.0mmHg)。

补钾除了有降血压作用外，它还有独立的血管保护作用。在一系列动物模型研究中，包括自发性高血压和 Dahl 对盐敏感的大鼠，Tobian[13]报告氯化钾和枸橼酸钾可使死于脑卒中的机率显著减少。对 Rancho-Bernarod 的队列研究的分析注意到，在 12 年内死亡率下降 40%，与水果、蔬菜的摄入量呈负相关。这些结果与钾的保护作用是一致的[14]。

补钾对高血压及正常血压者均有降压作用[11,12,14]。钾对治疗和预防高血压也可能起作用。但给高血压患者补钾似乎不如一些非药理作用的措施(如减体重、适量饮酒、增加运动量和减少食盐摄入)重要。补钾对降低某些人群(如老年人和美国黑人)的血压起特别重要作用。

钾的补充

水果和蔬菜是钾的最好来源[15]。但是，对缺钾者单靠水果和蔬菜可能不够。一个重要的方法是降低或尽量减少身体的钾丢失。在某些情况下这是不可能的。因此，确定钾丢失的性质很重要。

酸-碱失衡毫无例外地伴有低血钾症。例如，慢性腹泻或典型的肾小管性酸中毒引起的钾丢失，碳酸盐也随同丢失或未适当地补充，在此情况下，应该用碳酸钾或枸橼酸钾来补钾。然后，枸橼酸盐可以迅速地代谢成碳酸盐。

由噻唑类利尿剂所造成的钾丢失往往导致慢性代谢性酸中毒和低血氯。这些病人应该用氯化钾补充。减少膳食中食盐的摄入也可使服用噻唑类利尿剂病人的钾丢失减少。

参考文献

1. Sterns RH, Malcolm C, Feif PU, Singer I (1981) Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. Medicine 60:339–354
2. Black RM (1993) Acid-base and potassium balance. In Rubenstein E, Federman DD (eds), Scientific American medicine. Scientific American Inc, New York, p 23
3. Moreno M, Murphy C, Goldsmith C (1969) Increase in serum potassium resulting from the administration of hypertonic mannitol and other solutions. J Lab Clin Med 73:291–298
4. Schwartz WB, Brackett NC, Cohen JJ (1965) The response of extracellular hydrogen ion concentration to graded degrees of chronic hypercapnia: the physiologic limits of the defense of pH. J Clin Invest 36:373–382
5. Todd EP, Vick RL (1971) Kaleotropic effect of epinephrine: analysis with adrenergic agonists and antagonists. Am J Physiol 220:1963–1969
6. Castro-Tavares J (1976) A comparison between the influence of pindolol and propranolol on the response of plasma potassium to catecholamines. Arzneimittelforschung Drug Res 26:238–241
7. DeFronzo R, Felig P, Ferrannini E, Wahren J (1980) Effects of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. Am J Physiol 238:E421–E427
8. Gronert GA, Tehye RA (1975) Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. Anesthesiology 43:89–99
9. Intersalt Cooperative Research Group (1988) Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Br Med J 297:319–328
10. Kempner W (1944) Treatment of a kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet. NC Med J 5:125–133, 273–274
11. Cappuccio FP, MacGregor GA (1991) Does potassium supplementation lower blood pressure? A metaanalysis of published trials. J Hypertens 9:465–473
12. Whelton PK, Appel LA, Seidler AJ, et al (1992) Potassium supplementation in the treatment and prevention of hypertension [abstract]. J Hypertens 10(suppl 4):S108
13. Tobian L (1986) High potassium diets markedly protect against stroke deaths from kidney disease in hypertensive rats, a possible legacy from prehistoric times. Can J Physiol Pharmacol 64:840–848
14. Whelton PK (1993) Potassium and blood pressure. In Izzo JL Jr, Black HR (eds), Hypertension primer. American Heart Association Press, Dallas, TX, pp 170–172
15. Working Group on Primary Prevention of Hypertension (1993) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on Primary Prevention of Hypertension. Arch Intern Med 153:186–208

第 28 章

铁

Ray Yip Peter R. Dallman

铁是研究最多和了解最深的营养素之一。研究铁营养的有利条件是采取血和红细胞样品比较方便，而它们代表了机体铁的主要功能代谢池。在某种程度上说，铁代谢和引起铁缺乏的因素已比较清楚。铁缺乏是世界范围内最常见的营养缺陷，但现在已可以成功地以人群为基础进行预防[1~5]。最近几年，铁负荷过多已成为发达国家研究的一个热点。

体内的总铁量男子平均约 3.8g，女子约 2.3g。体内含铁的化合物可分为两类，即功能性铁(具备代谢的和酶的功能)和储存铁(用于铁的储存和转运)。大约体内总铁的 2/3 是功能性铁，主要以血红蛋白形式存在于循环的红细胞内。其它含铁酶和肌红蛋白组成功能性铁的 15%。男子体内的总铁约有 1/3 是储存铁，而女子的储存铁仅约占 1/8。一般认为营养性铁缺乏是由于储存铁耗竭后不能提供足够的功能性铁以满足机体需要。在细胞水平，尽管铁的摄入量及储存量很充足，铁缺乏的发生也可由于储存的铁释放得不够，例如慢性疾病引起的贫血。在铁负荷过多的情况下，铁的储存增多得不成比例，严重时可超过功能性铁成分的 10 倍。

历史背景　早在 18 世纪已经用科学方法研究铁的营养，表明铁是血液的主要成分[6,7]，Menghini 用磁铁吸附干燥血中的颗粒而注意到血液含有铁。广泛应用铁剂治疗始于 Blaud 在 1832 年的一篇用铁剂治疗年轻妇女“血中有色物质缺乏”有一定效果的报告。Castle 及其同事于 1932 年确证无机铁可用于血红蛋白合成，他们发现低色素性贫血患者由非肠道给予的铁量与其循环中血红蛋白获得的铁量有密切关系[8]。在过去几十年中，通过应用放射性同位素研究铁吸收，已认识到膳食中的无机铁必须是可溶性形式才能被良好地吸收。

Bunge 在 1892 年描述婴儿尤其容易缺铁。作者发现牛奶是一种意想不到的很差的铁的来源，并预言在新生儿铁储存耗竭后过多喂牛奶能引起铁缺乏。1928 年 Mackay 最早证明铁缺乏是伦敦东区婴儿贫血盛行的原因之一，她还表明提供铁强化的奶粉可缓解贫血[9]。然而，在 1960 年以前，婴儿膳食中添加铁在美国并不普遍，而且目前在某些发达国家也还不普遍。

化学

铁的化学特性　铁是周期表中的第 26 位元素，原子量为 55.85。铁是地球上最常见元素氧、硅、铝之后的第四个元素。在固体状态下，铁以金属或含铁化合物形式存在。在水溶液中，则以两种氧化状态存在，即亚铁(Fe^{2+})形式及高铁(Fe^{3+})形式。铁的一个特点是在这两种形式之间极易变换。这就使铁在氧化还原反应中通过提供或接受电子起催化剂作用。一些含铁化合物与氧及能量代谢有关，其关键的生物学作用依靠铁的反应特点或铁的高氧化还原电位。

在活体中，铁的潜在有害反应性及氧化潜势能通过铁与载体蛋白质结合或存在其它具有抗氧化特性的分子而受到精细的调节。在控制失调时，氧化还原反应能引起对细胞成分(如脂肪酸、蛋白质和核酸等)的明显损伤。铁催化的 Fenton 反应，即是众所周知的将超氧化物和氢过氧化物转变为极活跃的自由基的反应[10]。

自由基(例如羟自由基)引起的过氧化作用或细胞膜脂质和细胞内化合物的交联反应，导致细胞老化和死亡。虽然这是细胞正常老化过程的一部分[11]，但据认为氧化应激的增强会导致细胞的提前老化。

含铁的化合物[12,13]　大多数功能性铁是以血红素蛋白质(heme protein)的形式存在(亦即带有铁卟

啉辅基的蛋白质)。血红素的基本结构是中间带有一个铁原子的原卟啉-9(protoporphyrin-9)分子(图 1)。血红素的独特化学特点是其极易负载氧和卸载氧。最著名的含血红素的分子是血红蛋白，其分子量为 68 000，由四个血红素亚单位组成，每个亚单位由一个多肽链与球蛋白相连。肌红蛋白是肌肉中的血红素化合物，其结构与血红蛋白类似，但仅有一个血红素和一个球蛋白链。许多酶也含有铁，但这些铁仅占总的身体铁的 3%。

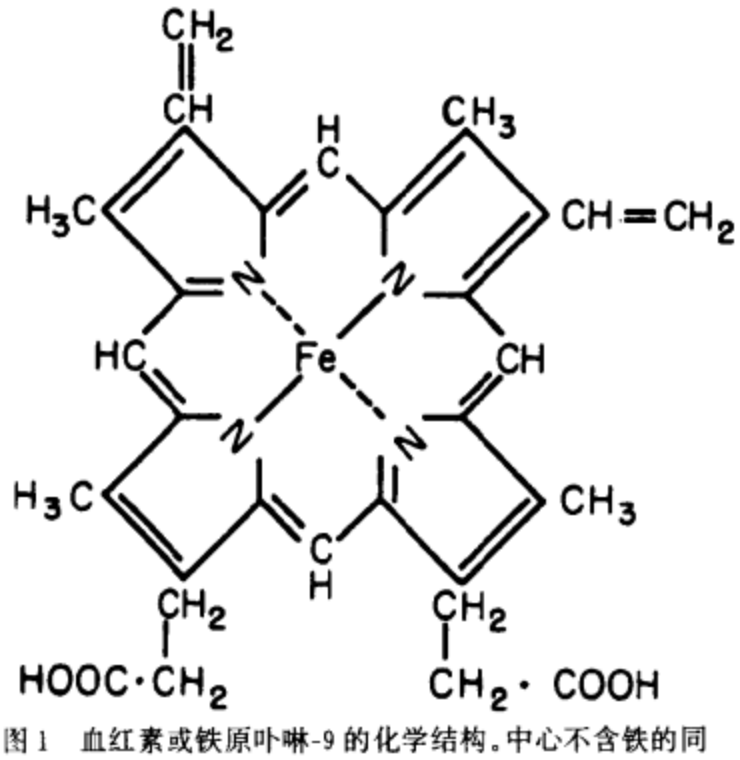


图 1 血红素或铁原卟啉-9 的化学结构。中心不含铁的同样结构是原卟啉-9。铁螯合酶或血色素合成酶有利于铁与原卟啉-9 结合形成血红素。

储存的铁有两种基本形式，即铁蛋白(ferritin)和血铁黄素(hemosiderin)。脱铁铁蛋白(apoferritin)是铁蛋白的蛋白质部分，含有 24 个多肽亚单位，形成木莓样球形花簇，在中央空心的周围环绕以磷酸铁。铁蛋白有两个亚组，即分子量为 21 000 的心脏异铁蛋白和分子量为 19 000 的肝脏异铁蛋白。以重量计铁蛋白平均约含 25%铁，铁蛋白分子的铁含量差别很大，可高达含 4 000 铁原子。大约另外半数肝脏的储存铁由血铁黄素组成，这是一组不均一的大的铁-盐-蛋白质聚合物。血铁黄素与铁蛋白的抗体起反应，因此可以认为它代表铁蛋白的不同降解阶段。

铁代谢[13,14]

有三个因素影响铁代谢和平衡，包括摄取、储存和损失。铁的摄取有两个决定因素，即膳食中铁的量和生物利用率，以及吸收铁的能力。膳食中铁的来源将在下面论及。铁平衡的最初调节机制是从胃肠道吸收铁，这在铁代谢中是不寻常的。铁从膳食中的吸收率差异很大，从<1 到>50%[15,16]。吸收的百分率取决于所吃的食物种类和食物与肠粘膜调节机制之间的相互作用，这种调节机制反映了身体对铁的生理需要。

铁的吸收[16] 铁吸收受膳食铁含量、膳食铁的生理利用率、储存铁的量、以及红细胞生成速率等因素影响。膳食中的血红素铁和非血红素铁的吸收机制不同[17]。非血红素铁基本上由铁盐所组成，主要存在于植物和乳制品中，占膳食铁的绝大部分，一般大于 85%。非血红素铁的吸收明显地受其在小肠上部的可溶性影响，从而取决于一餐饭总的对铁的可溶性的影响。一般来说，非血红素铁的吸收受所吃的同一餐膳食中促进和抑制其可溶性因子的影响。

血红素铁主要来自肉、禽和鱼的血红蛋白和肌红蛋白。虽然在膳食中血红素铁比非血红素铁所占的比例少，但其吸收率却比非血红素铁高 2～3 倍，且很少受其他膳食成分影响。男子约吸收膳食总铁的 6%。而育龄妇女约可吸收 13%[18]。妇女吸收铁较多与其体内铁储存较少有关，有助于补偿由于月经造成的失铁。

已知许多因素能促进或抑制非血红素铁的吸收。最熟悉的促进因子是维生素 C(抗坏血酸)。肉类中存在的一些因子也可促进非血红素铁的吸收[19]，而全谷类和豆类组成的膳食的铁吸收较差。甚至在食物中添加少量肉类或维生素 C 也可增加整餐中铁的吸收。由肉、鱼或鸡组成的膳食中的非血红素铁吸收要比含相等牛奶、奶酪或鸡蛋组成的膳食中的约高 4 倍多[20]。

膳食中抑制非血红素铁吸收的物质包括磷酸钙、糠麸、植酸(存在于未加工的全谷类产品中)和多酚(茶和某些蔬菜中)[18]。咖啡也可抑制铁吸收，但其中哪些成分起作用还不清楚[21]。

铁进入体内受小肠粘膜细胞调节，但调节铁吸收的机制仍不清楚[22]。身体吸收血红素铁和非血红素铁的途径似乎有所不同。体内的铁储存以及由血红蛋白水平所反映的血液学状态是肠吸收非血红素铁的重要决定因素。铁储存低或铁缺乏的个体及贫血者，其膳食中非血红素铁的吸收要高于铁储存充足的非贫血者[16]。严重缺铁性贫血患者，其非血红素

铁的吸收率可高达 50%；实际上，血红素铁和非血红素铁的吸收都有增进，但非血红素铁的吸收更为明显。与男子比较，妇女和儿童铁储存较低，结果从膳食中吸收铁的百分比也较大。最明显的是在妊娠期，在整个孕期铁的储存量逐渐减少，而铁吸收则相应地增加。相反，高铁储存的男子和绝经后妇女铁的吸收率降低。这就为铁负荷过多提供保护作用。

铁的转运　血红蛋白分解的铁或由肠吸收的铁转运到各组织依靠血浆的运输蛋白质运铁蛋白(transferrin)来完成。依靠细胞膜上具有对运铁蛋白特异性的受体，运铁蛋白将铁释放到组织中[24]。此受体与运铁蛋白-铁复合物在细胞表面上结合，携带其进入细胞内，然后释放铁。存在于转运代谢池中总的身体铁不到 1%。这些铁从肠粘膜或网织内皮细胞转运到需要量高的组织(如骨髓)以生成红细胞。运铁蛋白饱和度反映铁的供应状况；饱和度低说明供应不足或缺乏，而饱和度高则说明供应过多。

运铁蛋白受体对运铁蛋白的亲和力在不同组织似乎是恒定的。有些组织(如红细胞系统的前体、胎盘和肝脏)含有大量运铁蛋白受体，摄取铁的能力较高。运铁蛋白和运铁蛋白受体的基因皆位于染色体 3。受体数目受到高度的调节[25,26]。处在富铁环境中的细胞，其受体数目减少；相反，因铁缺乏或细胞更新率增加使细胞铁的供应不足时，铁的需要增加，使运铁蛋白受体数也增加。因为血清中运铁蛋白受体浓度与细胞表面的受体浓度成一定比例，所以，血清运铁蛋白受体是用于评价铁营养状况的另一生化指标[27]。

铁储存　最重要的铁储存化合物是铁蛋白和血铁黄素，主要存在于肝脏、网状内皮细胞和骨髓[28,29]。个体间储存铁的总量差异很大，而对身体功能无明显损伤。在缺铁性贫血发生以前，储存铁就几乎全部耗竭；而在组织损伤出现前，铁储存的增加可超过正常平均铁储存的 20 倍。铁主要储存于肝脏实质细胞或肝细胞，另有少量储存于网状内皮细胞或枯否(Kupffer)细胞中。在骨髓和脾脏中，铁主要储存于网状内皮细胞。储存的铁主要作为一个仓库以供给细胞所需要的铁，主要用于生成血红蛋白。与运铁蛋白结合的铁比与血铁黄素结合的铁容易被动员。如长期处于负铁平衡状况，在组织发生缺铁前储存的铁就已耗竭。在正铁平衡时，即使膳食铁的吸收较低(例如绝经后妇女和年龄较长的男子)储存铁也会逐渐增加。当储存的铁呈病理性增加时(如血色素沉着症)，唯一减少铁储存以避免组织受到损伤的有效措施是放血。

婴儿出生时体内的铁储存量大致与出生体重成比例。足月儿平均身体的铁储存可满足直到约 6 个月龄时的需要[30]。早产儿和低体重儿在出生时的身体铁储存较少，且在婴儿期生长速度比足月儿快，常在 2～3 月龄时铁储存即耗竭，因此早产儿和低体重儿较易发生铁缺乏。在约 6 月龄(最长至 24 月龄)时体铁耗竭后，由于生长发育速度较快，铁需要量增加，此时即使铁摄取量充足，身体的铁储存也很难积累。两岁以后生长发育速度放慢，身体铁储存开始积累，缺铁情况减少[31]。在整个成年阶段，男子身体铁储存逐渐增加，妇女在绝经前铁储存较低，绝经后增加。

铁的更新和损失　红细胞破坏和生成是大部分铁更新的原因。红细胞约含 2/3 的身体总铁，红细胞的正常生命周期为 120 天。为了置换 1/120 的红细胞，一个成年人每天铁的更新量约为 20mg，但大部分红细胞裂解出的铁重新被摄取再合成血红蛋白。与血红蛋白相反，组织铁化合物的生命周期差异很大，可遭受随机的降解，其速率与其亚细胞结构的更新率类似；如大鼠骨骼肌的细胞色素 c 的半减期为 6 天[32]。

铁的损失约 0.6mg/d，主要由胆汁、脱落的粘膜细胞和少量的血通过粪便排出[33]。由汗液和皮肤脱落细胞也损失少量铁(0.2～0.3mg/d)。由尿液丢失铁最少(＜0.1mg/d)。男子的总铁损失约为 1.0 mg/d(0.5～2.0mg/d)。绝经前妇女必须补偿由月经丢失的铁。每个月经周期约失血 30～40ml 或失铁 0.4～0.5mg/d。再加上其他途径的丢失，使失铁总量达约 1.3mg/d。有些妇女失血量较大，超过 80ml/周期即不能维持正铁平衡[34]。

某些婴儿和幼儿最常见的异常失血原因是对牛奶蛋白质过敏，其症状为胃肠道隐性出血增加[35]。在许多热带国家，较大的儿童和成人因感染钩虫而引起胃肠道失血，是导致铁缺乏的主要原因。在发达国家，成人消化道失血一般与长期用药(如阿斯匹林)有关，或者由于出血性溃疡或肿瘤所致[36]。

婴儿和青少年生长发育需要较多的铁。儿童时期每增加 1kg 体重约需要 40mg 铁以生成必需的铁化合物(血红蛋白、肌红蛋白和酶所含的铁)。若储存

铁为300mg，每公斤增重还需要额外得到5mg的铁，以达到总量为45mg/kg体重。

很难准确测量儿童的失铁量，但如果大部分经由肠粘膜和皮肤损失，可以体表面积为基础，按男子失铁量为1mg/d来推算。依此方法，婴儿损失铁约平均为0.2mg/d，6～11岁儿童平均为0.5mg/d。对于6月龄的婴儿，其丢失的铁和生长所需的铁加在一起约需要0.8mg/d，仅比成年男子略低。这种相对较高的需要量使较大的婴儿和幼儿易发生铁缺乏。

生理学

在具有生物学功能的主要铁化合物中，最主要的为含血红素铁的化合物：血红蛋白用于运输氧，肌红蛋白用于肌肉储氧，以及细胞色素用于氧化生产ATP形式的细胞能量。

血红蛋白[37] 血红蛋白在从肺输送氧到组织的过程中起关键性作用。其4个血红素和4个球蛋白链的结构提供一种有效机制，即能与氧结合而不被氧化。血红蛋白的一个非凡特征就是当红细胞在肺部循环的短暂运行期间几乎能完全加足氧，然后当红细胞流经组织毛细管时又最大限度地脱氧。用氧解离曲线测定表明有许多因素影响血红蛋白的氧亲和力：如氧分压、pH值、温度和有机磷含量。轻度贫血时，可发生相应的生物化学变化来改善氧卸载到组织的能力，以代偿血液携带氧能力的减少。然而，严重贫血时，血红蛋白含量显著降低，使氧的释放减少，而引起慢性组织缺氧。即使铁缺乏是贫血最常见的原因，许多其它病理条件也能影响血红蛋白或红细胞的生成，从而导致贫血并减低血液携氧能力。

肌红蛋白 肌红蛋白由一个血色素和一个球蛋白链组成。肌红蛋白仅存在于肌肉中，其含量约为每克组织5mg。肌红蛋白的基本功能是在肌肉中转运和储存氧，在肌肉收缩时释放氧以满足代谢的需要。肌红蛋白约构成身体铁量的10%。大鼠缺铁时，骨骼肌中的肌红蛋白减少。

细胞色素[39] 细胞色素是一系列含血红素的化合物，通过其在线粒体中的电子传递作用，对呼吸和能量代谢有非常重要的影响。细胞色素a、b、和c是细胞通过氧化磷酸化作用产生能量所必需的。在腺苷二磷酸(ADP)转变为腺苷三磷酸(ATP)过程中起携带电子的作用，而腺苷三磷酸则是主要的储存能量的化合物。有明显铁缺乏的动物发生细胞色素b和c水平降低，以及电子传递链的氧化速度下降。

细胞色素c是一种粉红色的蛋白质，极易分离，且最具细胞色素的特点；与肌红蛋白相似，细胞色素c也由一个球蛋白链及含一个铁原子的血红素基所组成，细胞色素在人体内的浓度为5～100μg/g组织。在氧利用率高的组织(如心肌)含量最高。

细胞色素P450位于肝细胞微粒体膜和肠粘膜细胞中[39]，这种细胞色素的主要功能是通过氧化降解作用使各种内源性化合物和化学物质或外源性毒素分解。

其它含铁酶类 含铁的非血红素酶(例如，NADH脱氢酶和琥珀酸脱氢酶的铁-硫复合物)也参与能量代谢[13]，这些酶是电子转运链首次反应所必需的。在线粒体中这些酶所含有的铁比细胞色素多。在缺铁大鼠中，这些脱氢酶严重耗竭。

另一组含铁的酶称为氢过氧化物酶，对氧代谢副产物分子起反应。氢过氧化物酶可防御过氧化氢(H_2O_2)堆集；尤其是过氧化氢的离子形式(HO_2^-)具有高的反应潜能。这种过氧化氢的高反应性潜能使其有可能损伤生物学活性分子[10]。过氧化氢酶和过氧化物酶都是含血红素的酶，以过氧化氢为底物，将其转化为水和氧。对大鼠和人红细胞的研究表明，随铁缺乏逐渐加重，脂质过氧化损伤也增多[40,41]。缺铁大鼠的抗脂质过氧化作用的卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LACT)的活性也下降[42]。

其他需要铁发挥功能的酶包括乌头酸酶(参与三羧酸循环)；磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(糖异生通路的限速酶)；核苷酸还原酶(DNA合成所需的酶)。

铁缺乏

铁缺乏是美国和世界范围的最常见的营养缺乏病，主要影响较大的婴儿、幼儿和育龄妇女[1,2]。在发展中国家，估计30%～40%的幼儿和育龄妇女缺铁[3]。幼儿最易发生缺铁，而在2岁前因生长发育快，需要的铁量相对增加，而平日膳食中含铁少，除非有营养补充[30]。根据美国第三次全国健康与营养调查(1991)，约有5%的1～2岁小儿生化检查证明有缺铁，其中半数为贫血。较大的儿童在快速生长发育的青春期以前，很少有铁缺乏发生。青春期少女因

生长发育快再加月经失血，处在缺铁的高危阶段。

铁缺乏的分期 一系列反映铁代谢状况的血液学和生化检查可用于描述铁的营养状况。血清铁蛋白被首选用于评价铁的储存。检查骨髓抽出物的可染性铁也可用于同样目的，但操作过程复杂而有痛苦。血清铁(Fe)浓度、总铁结合力(TIBC)、和运铁蛋白饱和度(Fe/TIBC)反映对组织的铁供应，当合成血色素的铁供给不足时，红细胞原卟啉(血红素的前体)升高[43]。同样，供给细胞的铁不足时，细胞表面和血浆中运铁蛋白受体含量升高[27]。在严重缺铁时，红细胞大小即平均红细胞容积(MCV)和血红蛋白浓度降低。另一个反映红细胞大小变异性的测定指标是红细胞宽度分布(RDW)。缺铁时红细胞的大小变异日益加大，红细胞宽度分布值可升高[44]。

必须鉴别贫血与缺铁性贫血。当血红蛋白的生成低到足以使血红蛋白浓度或血细胞压积低于同年龄及性别健康人中位数范围的90%或95%时即发生贫血[45]。按此推理，2.5或5.0%的健康人可被认为有贫血。除缺铁外还有许多原因(明显的感染，甚至轻度炎症性疾病)可引起贫血[46,47]。如贫血伴有缺铁的实验室证据(如血清铁蛋白降低)，或铁剂治疗后血红蛋白升高，即可以诊断为缺铁性贫血。表1列出不同年龄和性别的正常美国人的血红蛋白和血细胞压积值[48,49]。孕期的数值是根据四项在欧洲接受铁补充妇女的研究结果[49]。在美国，黑人的血红蛋白值显著低于白人(成人约低8g/L，5岁以下儿童约低4g/L)[50]，这种差别不能归诸于铁营养状况[51]。在比较检查结果时必须很好考虑不同种族的值的差异，以有助于检出不同种族和少数民族中的铁缺乏[50~52]。

铁状况可用与铁有关的单一实验室指标或结合多项指标来评价。例如，有铁储存过度时，运铁蛋白饱和度和血清铁蛋白水平升高，因而它们是评价铁负荷过度的有用指标。铁营养状况可分为五个阶段来表示，即从铁负荷过度到严重铁缺乏。图2以图解方式表示与此五个阶段相关的主要指标。

理论上，铁耗竭可从轻度到重度分为三个阶段[53]。第一阶段仅有铁储存减少，表现为血清铁蛋白测定结果降低。此阶段尚不会引起有害的生理学后果，但可表示由于长期边缘性铁平衡所致的易受损伤性增加，有可能导致更严重铁缺乏所带来的功能性后果。由于铁储存低而发生的铁吸收代偿性地增加，有助于防止发展到更严重的铁缺乏阶段。铁耗竭第二阶段的特征为因缺乏足够的铁而影响血红蛋白和其他必需铁化合物生成的生化改变，但尚无明显贫血。以运铁蛋白饱和度下降或红细胞原卟啉、血清运铁蛋白受体或RDW增加为其特征。此阶段因血红蛋白浓度尚未减低到贫血指征以下，所以常被称为无贫血的铁缺乏期。铁耗竭的第三阶段是明显的缺铁性贫血期，其严重性取决于血红蛋白水平的下降程度。在美国，大多数儿童和妇女缺铁性贫血是轻度的，其特点为血红蛋白水平在此人群正常下限的10g/L以内[2]。然而，铁缺乏可导致严重贫血，世界卫生组织规定血红蛋白<70g/L为严重贫血[3]，在某些发展中国家严重缺铁性贫血是常见的[54]。

表1 血红蛋白和血球压积的正常平均值和正常值的下限
(第5百分位)

年龄(岁)	血红蛋白(g/L)		血细胞压积	
男和女	123	110	0.359	0.330
0.5～1.9	125	112	0.363	0.340
2.0～4.9	128	114	0.372	0.345
8.0～11.9	132	116	0.384	0.350
男				
12.0～14.9	140	123	0.405	0.370
15.0～17.9	148	126	0.430	0.380
18+	153	135	0.445	0.400
女				
12.0～14.9	134	118	0.390	0.355
15.0～17.9	135	120	0.390	0.380
18+(非孕妇)	135	120	0.390	0.380
孕妇				
第一孕期	122	110	0.365	0.330
第二孕期	116	105	0.350	0.320
第三孕期	121	110	0.360	0.330

人群铁缺乏的评价 确定人群铁营养状况的一种措施是采取多种试验指标。例如，美国第二次全国健康与营养调查(NHANES Ⅱ)所用的铁蛋白模式，包括血清铁蛋白、运铁蛋白饱和度和红细胞原卟啉[55]。如果受试者有两项或两项以上指标异常即可考虑诊断为铁缺乏。另一种用三项指标组合的模式，包括测定红细胞平均容积(MCV)、运铁蛋白饱和度和红细胞原卟啉，即MCV模式[55]。多指标组合测试的优点是单一指标对铁缺乏的判定是非特异的，如结合其他指标则特异性明显增高。其主要缺点是费用较高和同时对几个指标保持良好的质量控制比较

困难。

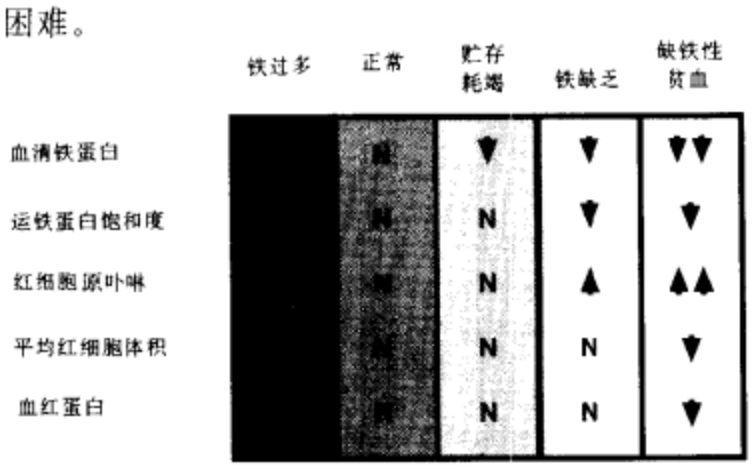


图 2 不同血液学和生物化学试验所反映的铁营养状态的阶段。铁负荷过度的特点为血清铁蛋白和运铁蛋白饱和度升高。铁缺乏能进一步分为三个阶段：铁耗竭、铁缺乏而无贫血以及缺铁性贫血。

对于发展中国家，另一个可供选择的以人群为基础的比较可行的方法是用贫血作为指标，但必须知道贫血对于判定铁缺乏并非是特异的，因为幼儿和有月经的妇女对缺铁敏感，这些人群常是进行贫血评价的目标，然而在同一人群成年男子中进行贫血和铁缺乏之间关系的研究可为幼儿和妇女的铁缺乏提供有用的线索[54,56]。在发达国家和许多发展中地区膳食缺铁是儿童和妇女发生贫血的主要原因，而当地男子则很少发生缺铁性贫血，因他们对铁的需要量较低。这说明缺铁是贫血的主要原因。如果发现男子中也有显著比例的贫血，则可能存在膳食缺铁以外的原因[54]。疟疾、钩虫感染和除铁以外的其它营养缺乏也可引起贫血，表明贫血并不仅在幼儿和妇女中易发生。

不同年龄组发生铁缺乏的原因 6 个月以后的婴儿与幼儿易缺铁是因为生长发育快而使铁储存耗竭，许多婴儿膳食铁含量低和过早地喂牛奶使胃肠道失血增多[35,37]。快速生长、铁储存耗竭再加上膳食中铁含量低使 9～18 个月龄组为铁缺乏高峰期。

由于在出生后 1 年内是以牛奶为基础的食物提供大部分的能量，各种乳制品的铁含量和其铁的生物利用率是预测铁营养状况的有效因素[58]。主要吃铁强化配方食品的婴儿发生缺铁的危险性较低，但若喂以非强化配方食品或全脂牛奶，则在 9 月龄时发生缺铁的危险度为 30%～40%，而且这种危险性在 12 月龄时会更高。母乳喂养而无其它适当铁来源的婴儿，在 9 至 12 月龄时也处于缺铁的高危险段[58]。早产儿和双胞胎儿在生后 3 个月即可能出现缺铁性贫血，因其出生时铁储存低，而其体重增长速度又大于足月婴儿[53]。

在发达国家，青春期前儿童中缺铁的危险性低，因为他们生长发育速度较慢，而且吃含铁充足的混合膳食。但是在许多发展中国家，由于膳食铁的生物利用率低和钩虫感染，使胃肠道失血，导致学龄儿童缺铁性贫血患病率高。

青春期铁需要量增加。男孩在其生长发育高峰年间平均体重约增加 10kg，其血红蛋白升高到成年男子的特征水平[48,59]。在生长发育高峰年间，为了给生长的身体提供铁和增加红细胞质量，这种双重负担约需增加总身体铁的 25%。青少年女孩的铁需要量也大。在生长发育高峰期间(10～12 岁)平均约增加体重 9kg，几乎和男孩相同，可是，月经的开始增加了铁的额外需要。

月经(月经期过量失血)和妊娠两个因素使得妇女易发生缺铁性贫血。约有 10%的妇女发生较大量失血(>80ml/月)，往往导致缺铁性贫血[5]。子宫内避孕装置可增加月经量，多达 30%～50%[60]，而口服避孕药却可减少约一半月经失血量，因而很少发生月经过多[61]。月经过多的妇女往往并不察觉其月经失血多于正常量[34]；为此，健康检查时常规进行贫血筛查是值得的。

孕期可能出现缺铁性贫血，因为此时母体血容量扩张，同时胎儿和胎盘快速增长，需要补充铁，因而使铁需要量增加(图 3)[5,62～66]。妊娠后半期需要的铁量不易由膳食来满足，因此缺铁的危险性很高，尤其是接近妊娠末期时[65]。未孕健康妇女身体铁的总量平均约为 2.3g，其中仅 0.3g 为储存铁。妊娠期总的铁需要量约为 1g，大大超过大部分妇女的储存铁量[62]。当孕期进展，铁储存的减少可使膳食铁吸收的有效性增加；可是，有些妇女的铁储存仍会耗空而发生贫血。低收入的美国妇女，在妊娠末期贫血患病率为 30%[68]。为了预防妊娠期贫血，常规地补充铁剂是必需的。

成年男子和绝经期妇女的铁储存逐渐增加[31]，他们很少表现出营养性铁缺乏。老年人的贫血常与慢性炎症情况(如关节炎)，而不是与铁缺乏有关[17]。老年人中少数人发生缺铁性贫血一般是由于长期服药(如阿斯匹林)引起胃肠道失血或由于肿瘤损伤引起，而不是由于铁摄入量不足所致。

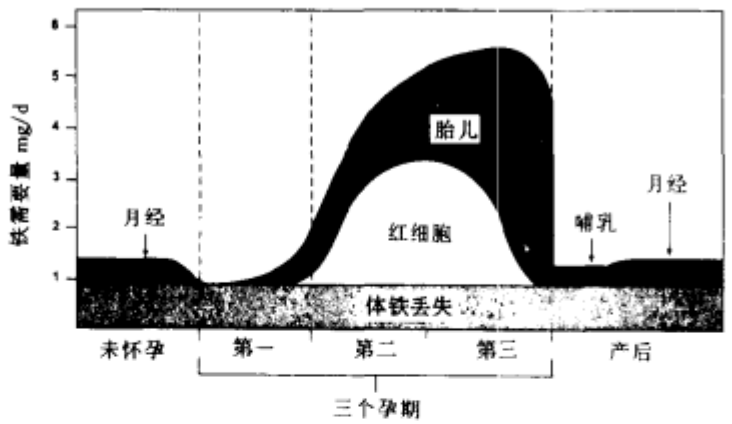


图 3　妇女在孕前和孕期铁的需要量。得到 Bothewell 等[66]的允许。

缺铁的后果

除非贫血十分严重，一般情况下，缺铁的临床症状是不明显的。然而，在必需的铁化合物耗竭后，功能性损伤程度增加[69]。有些表现是贫血本身引起的，有些与缺铁对组织的影响有关，或由于两者相结合所致。

贫血　贫血是最周知的铁缺乏表现。轻度贫血本身对不太活动的个体健康并无多大影响，因为代偿机制可维持对组织的供氧。这些机制包括：(1)组织更完全地从血红蛋白吸取氧；(2)一些重要器官血流的重新分配，主要是加强心肌和脑的血流，而减少其他组织的血液供应；(3)增加心脏的排出量[70]。当贫血严重(血红蛋白低于 70g/L)时，这些适应机制不能代偿血液携氧能力的下降而出现酸中毒。非常严重的贫血(血红蛋白低于 40g/L)往往由缺铁合并其它疾病引起，可增加儿童和母亲的死亡率[71,72]，特别在生理性应激增加时，例如急性发热性疾病或在围产期，这时的急性失血可能使已经处于氧释放和心血管功能的最大应激能力，超出其承受能力[73]。

工作表现　贫血能引起工作能力的明显下降。尤其当血红蛋白浓度降到 100g/L 以下时更为明显，此值比正常成人的低限低 20～40g/L。人体研究表明，甚至在轻度贫血时，进行短暂但激烈的体力活动的能力也降低[74]。印尼橡胶园的男工和斯里兰卡茶园的女工中，缺铁者的生产效率显著低于正常血红蛋白浓度者[75,76]。补充铁剂后缺铁者表现出作业能力改善，在开始时血红蛋白浓度最低者的改善程度最大。

人的工作能力受损肯定与贫血本身有关，但组织异常也可能有一定程度的影响。大鼠实验表明膳食缺铁可引起骨骼肌中氧化能量产生显著受损[77,78]。这种损伤可表现为长期劳动能力下降，葡萄糖氧化效率减低，以及利用葡萄糖异生通路增加，循此通路肌肉的乳酸在肝脏转变成葡萄糖。

行为和智力　大量的证据表明铁缺乏可引起心理活动和智力发育的损害以及行为改变[80]。研究表明 6 个月至 2 岁婴儿缺铁性贫血可显著降低其应答能力和能动性，同时表现为身体张力增加，恐惧感及易于疲劳[81]。对这些变化的长期意义还没有确定。特别有意义的是在比较大的婴儿(19～24 月龄)中，这些异常表现最为明显，估计是因其贫血的时间较长[82]。甚至只有轻度缺铁性贫血婴儿的记分也不及没有实验室缺铁表现或仅有铁储存耗竭婴儿的记分[81,83,84]。发生行为异常的可能性有很重要的意义，因为婴儿期生长发育速度和脑细胞分化很快，这时其脑组织特别易于受营养素供应不足的影响。尽管有可靠的证据表明补充铁剂可纠正这些发育缺陷[83～85]，但其它研究提示不易完全纠正这些异常[80]。

体温调节　缺铁性贫血的另一个特点是在寒冷环境中保持体温的能力受损。这种异常可能与促甲状腺激素和甲状腺素分泌减少有关[86]。能量产生受损似乎是贫血本身引起的。因输血可纠正这种异常。另外，饲以铁充足饲料的大鼠，如果放血造成贫血，其能量产生也受损。

免疫和抗感染能力　人及动物实验皆证实缺铁的一项特点是抗感染能力降低[87]。虽然许多研究证明在实验条件下对感染的抵抗力下降，以及甚至缺铁儿童的淋巴细胞和嗜中性白细胞功能也发生异常，但尚未证实由于缺铁本身可增加感染率。在贫困的人群中常见的缺铁性贫血和感染两者间的因果关系尚未肯定，尽管在理论上是可能的[87]。

铅中毒　动物和人体实验均表明缺铁会增加铅的吸收[88,89]。在美国，铁缺乏幼儿铅中毒的发生率比无铁缺乏儿童高 3～4 倍[90,91]。已知缺铁个体的铁吸收效率增加，遗憾的是，这种对铁吸收能力的增加不是特异的，其它的二价金属，包括有害重金属(如铅和镉)的吸收率也增加[92]。

有害的妊娠后果　许多流行病学研究表明，妊娠早期贫血与早产、低出生体重儿及胎儿死亡有关[93,94]。一项研究表明早产的危险性特别与缺铁性

贫血而不是与贫血本身有关[97]。妊娠晚期贫血与这些结果之间的关系较难解释，因在正常情况下第二妊娠期的血红蛋白水平低于第三期[95,96]。这些研究是在发达国家进行的，而在这些国家中，妊娠期妇女的严重缺铁性贫血很少见。因此，妇女在妊娠期严重贫血比较常见的发展中国家，两者之间可能存在比较明显的关系[54]。

铁缺乏的预防

铁缺乏可通过增加膳食铁含量和其生物利用率来预防。膳食中的肉、鱼、禽、和富含抗坏血酸的食物可促进铁吸收，而在用餐时，饮茶和牛奶可降低铁的吸收。铁强化谷类产品可增加膳食中铁含量，如果同时添加抗坏血酸也可促进铁吸收。父母们应意识到如何构成适当的膳食对婴儿特别重要，因为婴儿的膳食相对较单调。1 岁以内婴儿用母乳喂养，对不能用母乳喂养的婴儿，喂以铁强化的配方食品能改善铁的营养状况。当固体食物变成婴儿膳食的一部分时，铁强化的婴儿谷类食品是一种铁的来源。这些婴儿喂养方法在过去10～15年已被广泛采用，从而使美国较大婴儿和幼儿中的贫血率大大降低[98,99]。在幼儿中铁营养状况的改善也可部分地归因于采用生物利用率较高的铁化合物来强化谷类产品。

与过去相比，绝经前妇女的贫血也有明显下降。瑞典的证据最具有说服力，在 1965 年瑞典有 30%的育龄妇女患贫血，而在 1975 年已降到 7%[4]。使贫血减低的因素包括增加使用铁补充剂，增加食物的铁强化，增加应用避孕药而减少月经失血，以及增加抗坏血酸的摄取量。这些措施中的大部分也适用于美国妇女。

铁强化[100] 通常用硫酸亚铁强化婴儿配方食品和其它罐头和瓶装食品，以及货架期短的面包和烘烤面食。因为硫酸亚铁的可溶性很高，与食物中的内源性铁的吸收率相同。但许多在市场上销售和储存较长时间的食品都用透气材料包装，不适于用硫酸亚铁强化，因为大多数高度可溶的铁可促进脂质氧化和酸败。为此，北美通常用粉状无素铁强化这类食物，而在欧洲则广泛应用比较不易发生反应的和不溶性的正磷酸铁和焦磷酸铁。此类铁强化预防缺铁性贫血的效果尚未很好证实，但有些证据表明这些化合物也有助于预防缺铁性贫血。

铁补充 片剂或液体铁补充剂的吸收受剂量和接受者体内铁储存量、是否在两餐之间或在就餐时摄入、是否单独摄入或作为维生素-矿物质补剂的一部分影响[52]。因为吸收量与体内储存量成反比，所以一般缺铁者从铁补充剂中吸收的量最大。在两餐之间补铁其吸收量比就餐时补铁高 1 倍。补铁时饮水或果汁可促进铁吸收，而饮茶、咖啡或牛奶则不利于铁吸收。

给以较大剂量时，缓慢释放的铁补充剂可减少其副作用，但比标准的硫酸亚铁、葡萄糖酸铁和延胡索酸铁要贵得多。在就餐时给缓慢释放铁剂的吸收比硫酸亚铁要好些，但在空腹条件下其优越性较差。

育龄妇女常常将铁作为维生素-矿物质片的一部分而摄入，但这些制剂中的碳酸钙和氧化镁似乎可抑制铁吸收[102,103]。因此，从多种维生素-矿物质补充剂中吸收的铁低于单独补充相等量的铁剂。考虑到其吸收率低，建议选择含约 60mg 铁的多种维生素-矿物质补充剂而不是仅仅选择推荐用的 30mg 剂量。最好所选择的补充剂中的钙量不超过 250mg。最有效的单一补充铁的方法是简化摄入方式，即一日 1 次，而不是一日 3 次[105]。

缺铁的筛查和诊断

缺铁的表现不太易察觉，因而很少会促进病人去看病。通常是根据膳食史和常规健康体检时发现血红蛋白或血细胞压积偏低而怀疑有缺铁(表 1)。低 MCV 有力地支持铁缺乏存在。若膳食史和血液检查都符合缺铁，特别是轻度贫血(如血红蛋白低于正常下限的 10g/L 以内)则可用铁剂进行治疗试验来证实而不需进一步检查确诊。用针刺皮肤取血测定血红蛋白和细胞压积可造成明显的采样误差。若结果在临界水平或仅稍低于正常范围，取静脉血测定血红蛋白常常会得到正常的结果。由静脉血得到的贫血结果是决定作治疗试验或需要作其它实验室检查的依据。

最常用的检验指标是红细胞游离原卟啉、血清铁蛋白和运铁蛋白饱和度。指标的选择取决于当地的条件、方便和可行性。最近，医院门诊有一种简易红细胞原卟啉测定方法，即血液荧光计法，可用于筛查儿童的铅中毒，此简易方法也可用于筛查儿童铁

缺乏，因为大多数儿童的红细胞原卟啉上升是由于铁缺乏[106]，而仅有少数人确实有铅水平升高。筛选红细胞原卟啉上升的界限值为 0.35mg/L 全血或 3.0μg/g 血红蛋白。目前对儿童筛查铅的程序中并没有将红细胞原卟啉作为铅中毒的主要指标，但此法对于筛查铁缺乏仍是有用的。

铁缺乏的治疗

胃肠道副作用是治疗铁缺乏时最常见的问题。这种副作用的危险性与铁剂量成正比[107]，其症状一般由于所用铁化合物大于需要的剂量，即＞20mg/d 元素铁。硫酸亚铁是最便宜和最广泛应用的口服铁剂。每日总用量为 60mg 元素铁(300mg 硫酸亚铁)，如果在两餐间、早晨或睡前服用对成年人是足够的，对于约 1 岁的婴儿，每天早晨服用 30mg(2～3 mg/kg)的元素铁很少引起副作用，这个剂量对于较大的儿童和青少年也是适宜和足够的。剂量越小和贫血越严重则铁吸收的百分比也越大。治疗效果应在 1 个月后即很明显，血红蛋白的减低部分地被纠正，一般可升高达 10g/L。即使血红蛋白的升高已很显著，铁剂治疗还应再继续 2～3 个月。若铁剂治疗 1 个月后贫血仍未得到纠正，提示要进一步做实验室检查(如用铁蛋白)来证实铁缺乏的存在或找出贫血的其他原因。

铁需要量和推荐的每日供给量

成年人对吸收铁的平均需要量应根据仔细的实验室方法测定铁的损失来估计。婴儿和儿童生长所需要额外铁的量，是根据平均体重增长和估计用于血红蛋白、肌红蛋白和含铁酶增加所需要的铁来计算的。一旦估算出用于生长和补充损失需要多少吸收的铁，必须进一步估算膳食铁吸收的百分比。这主要取决于膳食的性质，以动物性蛋白质和抗坏血酸含量低的谷类和豆类食物为主的膳食，是许多发展中国家的典型膳食，其铁的吸收率约为 5%[108]。富含肉类和抗坏血酸的食物品种较多的膳食的吸收率，约为 15%，其中间值则为 10%[108]。而对于美国膳食，使用 12.5%这个数字似乎比较合理。这样，将用于生长和补充损失所需要的铁乘以 8 即可达到平均的膳食铁需要量。

膳食铁的每日推荐供给量(RDA)提供大于个体平均需要量的值。通常用1.25倍的系数(根据变异系数为15%)来计算，计算所得数量表示可充分满足人群中大多数个体的需要[109]。但此数字不适用于约10%月经失血大于80mL/月的妇女，她们即使有好的膳食，也可能发生铁缺乏，因此需要补充铁剂[34]。

当前铁的 RDA 是根据平均体内铁的储存量为 300mg，男子平均每日失铁 1mg，女子 1.5mg 为基础的[110]。设变异系数为 1.25，估计吸收铁的需要量男子为 1.3mg/d，女子为 1.8mg/d。估计美国膳食铁的吸收率为 10%～15%，则估计的男子 RDA 为 10mg/d，女子为 15mg/d[110]。孕妇面临胎儿和母体组织的生长而需要增加铁，其 RDA 为 30mg/d，此摄入量一般不能由膳食铁来源来满足需要，因此通常建议需要用铁补充剂。乳母分泌乳汁所需要的铁约为 0.15～0.3mg/d，相当于在哺乳期月经失血停止所节省的铁量[111]，因而其铁需要量是基线值为 15mg/d。婴儿和 6 月龄至 3 岁儿童铁的 RDA 为 10mg/d，以需要吸收铁 1mg/d 来计算。因早产儿和低出生体重儿，出生时体铁储存少，以及比正常足月儿生长快，需要量为 2mg/kg/d。

铁的膳食来源

膳食铁的来源极大地影响铁的吸收，其影响范围可从＜1%到＞20%。植物性食物中的非血红素铁是在此范围的下端，乳制品居中，而肉类处于其上端。未强化的配方食品和全乳中所含的少量铁约 10%可被吸收，母乳中的铁含量与牛乳相似，但母乳中 50%的铁可被吸收，因此，与未强化配方食品和牛乳相比，母乳是一种较好的铁来源[30]。尽管母乳中铁的吸收较好，但并不能完全弥补其铁含量低的缺点，因此，母乳喂养婴儿在 6 月龄以后需要添加另外来源的膳食铁以满足他们的铁需要量[58]。

肉类是铁的良好来源，因为其中大部分的铁是以血红素铁的形式存在的，其吸收率比非血红素铁高 2～3 倍。此外肉类中有一些因子能促进整个膳食中的铁吸收。美国的 NHANES I 调查估计成年女子膳食中有 31%的铁是肉类来源，另外 25%来自添加于食物的铁(主要是谷类和面粉类食品)[112]。与食物一同摄入抗坏血酸可促进非血红素铁的吸收，而在

美国抗坏血酸的摄入量比较高，其范围为 76～112mg/d，远超过目前的 RDA 60mg/d[110,113]。

铁过量和毒性

铁中毒的可能性来自其主要的生物学特性，即铁能以两种氧化状态存在，即 Fe^{2+}（亚铁形式）和 Fe^{3+}（高铁形式），铁可作为催化剂在氧化还原反应中提供或接受电子。有些氧化还原反应，在无抗氧化剂或铁结合蛋白进行适当调节时，能损伤细胞的成分，如脂肪酸、蛋白质和核酸。许多影响健康的功能紊乱，与短暂或长期接触的铁量超过其生理能力而不能抗御铁所产生的反应性有关。这些病理情况包括从急性铁中毒到慢性铁过度负荷引起的器官损害[114]。最近几年曾担心在健康人中“铁营养过剩”可能引起慢性疾病危险增加。

急性铁毒性或中毒 铁中毒是在服入大剂量治疗铁制剂以后发生的明显短暂紊乱[115]。铁中毒是铁过量的最剧烈形式。在数小时或数日内引起严重器官损伤或死亡。此问题主要发生于儿童误吃了多片家庭妇女用的铁剂[116]，铁的致死剂量相当大，约为 200～250mg/kg，而治疗剂量为 2～5mg/kg/d。当摄入和吸收的铁量超过与血浆中运铁蛋白结合的量或使运铁蛋白饱和度接近 100%时，铁的毒性才变得明显。铁中毒最明显的局部影响是胃肠道出血性坏死，表现为呕吐和血性腹泻；主要是由于铁与盐酸在胃中相互作用而产生的强酸。全身性的影响包括凝血不良，代谢性酸中毒和休克。代谢性酸中毒的发生是由于在亚铁变成高铁的过程中释放氢离子，和由于铁诱导的线粒体损伤而使乳酸和枸橼酸蓄积[117]。

早产儿的溶血性贫血 关于铁导致的亚急性组织损伤，在文献中最多见的是缺乏维生素 E 的早产儿在吃铁强化配方食品或口服铁补剂后所发生的非免疫性溶血性贫血[118,119]。因为早产儿血浆中缺乏抗氧化能力，增加铁摄取所引起的过氧化损伤作用可能成为一个突出的问题。相反，补充 α-生育酚或者不缺乏维生素 E 的婴儿，即使摄取额外的铁则也很少出现对红细胞生存的影响。因为已证实溶血是氧化损伤的后果，且可被 α-生育酚所预防，所以通常给所有的早产儿都补充维生素 E。另一引起早产儿溶血性贫血的原因是婴儿配方食品中的多不饱和脂肪含量高，其脂肪酸可使红细胞膜对氧化损伤更敏感。现在此种形式的溶血性贫血已成为历史，因为目前婴儿配方食品中含有较多的维生素 E 和多不饱和脂肪酸的量较低。

慢性铁中毒和铁负荷过度 铁在身体中的长期过量蓄积不仅使储存铁过多，而且当铁不能适当地容纳在储存部位时，就能损害各种器官。含铁血黄色素沉着症（hemosiderosis）的发生是由于含铁血黄素形式的铁储存增加；血色素沉着症（hemochromatosis）的发生是由于铁储存过多而引起器官损害，常见的是纤维化。铁负荷过度（iron overload）是一个非特异名词，是指身体的铁含量增加而可伴有或无器官损害。摄入过多铁的主要途径是口服和输血。口服途径所引起的铁负荷过度是由于吸收作用增加或摄取量过多。

遗传性血色素沉着症[120] 慢性铁负荷过度的最周知或者最普遍的表现是遗传性血色素沉着症，这是一种铁吸收调节的先天性缺陷。具有纯合子的先天性血色素沉着症病人所吸收的铁比正常人多。有证据表明杂合子的个体也可能增加铁吸收，但程度较轻，因此不发生铁负荷过度或组织损伤。发生纯合子的频率在欧洲居民中约为 3～4∶1000，而杂合子约是 1∶10[121]。发病年龄和临床表现的差别很大。有极少数病例于儿童后期才发病，而其他一些人则从不显示有组织损害。由于铁负荷过度所致器官损害的临床体征一般男性在 30～50 岁及女性在绝经期后变得明显起来。在身体总铁量蓄积到 20～40g 或比正常水平高 10 倍时出现临床表现。受影响最大的是肝、胰、心脏和关节，以及脑垂体腺。铁蓄积在实质细胞内可引起肝硬变、糖尿病、心衰、关节炎和性机能障碍。运铁蛋白饱和度是筛查和诊断遗传性血色素沉着症的最有用的试验；在检查时，即使无铁过多的临床表现，如运铁蛋白饱和度水平＞60%，其查出患者的灵敏度为 80%[122]。其主要的治疗方法是放血以减低体内铁负荷过度。如在临床体征出现前实行放血术，可能防止明显的器官损害；在临床体征已出现后，放血可预防器官损害的进展，但不能使已有的损害逆转。因此建议对无症状的病人进行预防性筛查[122]。

摄入过量口服铁所致的铁负荷过度 这是一种很少见的铁负荷过度形式，是因为口服铁的摄入过多而引起的，并无铁吸收缺陷。周知的例子是班图型

血色素沉着症。在南非的班图族部落，由于饮大量含铁很高(40～80mg/L)的玉米啤酒而引起这种综合征。大量铁来自用于酿造酸性啤酒的铁容器，而这种啤酒增加了铁的溶解[123]。最新的证据提示非洲人的遗传因素也可能促使摄取铁很高的人出现铁负荷过度[14]。

严重贫血时反复输血而造成的铁负荷过度 铁负荷过度的第二种主要途径是输血，典型地发生于那些患有严重和顽固性贫血而依靠反复输血的病人，如β-地中海贫血，这是一种血红蛋白生成的先天性缺陷。铁粒幼红细胞性贫血(sideroblasticanemia)是由于先天性或获得性血红蛋白合成失调而引起红细胞的无效生成[125]。其他依赖输血的情况包括骨髓衰竭引起的贫血和各种类型的严重慢性溶血性贫血。在患溶血性疾病时，严重的贫血也增加胃肠道的铁吸收，而显著地超过由于输血所造成的铁负荷。

输入一个单位的血(500毫升)含有约200～250mg的血红蛋白形式的铁，相当于150～200天以上的膳食铁吸收量。每年输血6～12个单位可导致有铁负荷过度的临床表现。因为对严重贫血患者不宜用放血疗法，常用铁络合疗法来动员体内过量的铁。

铁的营养状况和疾病危险因素之间的关系

最近几年有人推测食物中的铁水平太高，或铁储存过多可能对人群健康有不利影响。此种担心主要由于观察到运铁蛋白饱和度或血清铁蛋白水平高与癌症或冠心病之间的可能关系[126,127]。这种假说是通过尚未清楚的机制，铁储存达到正常范围的高限时，某些慢性疾病的危险因素增加。目前，这些关系的确实性尚未证实，要阐明这种关系还需要更多观察并获得一致的结果。

铁的营养状况与癌症危险性 实验研究表明高的铁水平促进致癌作用或使肿瘤生长速度加快[128]。在流行病学研究中，最著名的是Steres[126]对其追踪的一群美国人达10年的研究。作者报告运铁蛋白饱和度水平较高的男子的癌症死亡率较高。此种相关性在妇女中未见到，而当追踪延长至17年或由其他人重新分析这批资料时，未能证实这种关系[129,130]。一项较早的研究发现在台湾人中血清铁蛋白水平升高者肝癌发病率增加[131]。此结果可用慢性肝炎(众所周知的致肝癌原因)来解释，而肝炎本身可导致血清铁蛋白升高[132]。将铁过多与癌症联系起来的唯一强有力的证据是患有血色素沉着症的人患肝癌的危险性增加。是由于肝中异常高的铁水平对肝组织的慢性损伤造成此种关系。

铁状况与冠心病的危险性 Salonen等[127]的流行病学研究最能说明高水平铁储存与冠心病危险性有关。研究者发现芬兰男子在研究开始阶段血清铁蛋白水平很高(>200μg/L)者，在三年随访期间，其急性心肌梗死患病率增高2.2倍。作者的假设是游离铁产生的自由基使低密度脂蛋白的过氧化作用加强而促进动脉粥样硬化的发生。另一种解释是炎症与冠心病有关，因为血清铁蛋白具有急性反应物质的功能，而且在炎症过程中升高。

自这个芬兰的报告后，美国和芬兰的其他学者也研究冠心病与高铁状况之间的关系，结果发现其间并无相关[130,134,135]。最近对严重铁负荷过度的遗传性血色素沉着症患者的冠心病情况进行了回顾，发现其心脏病发病率并没有比一般居民的高[120]。此项芬兰的研究结果可以亚临床冠心病预先就存在来解释。

总结

最近几年铁营养的研究经历了许多变化。对缺铁影响的注意超出了人们所熟悉的贫血范围。例如，在儿童中，强有力的证据表明明显的贫血能引起发育和行为障碍，强调了铁平衡对儿童健康的重要性。幸慰的是最近在婴儿和儿童的铁营养方面的进展已用于实践，如美国已通过改善婴儿膳食使缺铁性贫血的发生明显降低。

至于育龄妇女作为另一个主要有铁缺乏危险的人群，现已更加注意到改善膳食并不总能克服铁的负平衡。主要问题仍然是缺铁性贫血是否影响妊娠的后果。如果是这样，则对育龄妇女预防缺铁性贫血必须给以高度重视。

过去十年来在铁营养领域内最重要的变化为加强了对铁营养过剩的关注。在很大程度上，此种关注是由于在流行病学研究中观察到血清铁蛋白或运铁蛋白饱和度与癌症或冠心病有关。这种相关性并不

强，可能与观察研究的性质有关，但是，心脏病和癌症占发达国家死亡人数的大多数，因而任何铁可增加危险性的暗示都不能忽视，体内铁储存水平高对健康的可能影响应进行很好地研究。目前已证明可积极有效地预防和控制明确的铁负荷过度所造成的疾病，特别是遗传性血色素沉着症。应用生化检查，如用运铁蛋白饱和度和血清铁蛋白来筛查遗传性血色素沉着症的计划也能发现缺铁的个体，对进一步评价和干预是有益的。最后，实施有效的筛查和治疗方案将可能降低与铁负荷过度有关的疾病。

参考文献

1. Pilch SM, Senti FR (1984) Assessment of the iron nutritional status of the U.S. population based on the data collected in the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–1980. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD, p 65
2. Dallman PR, Yip R, Johnson C (1984) Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976–1980. Am J Clin Nutr 39:437–445
3. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M, Rayston E (1985) The prevalence of anemia in the world. World Health Stat Q 38:302–316
4. Hallberg L, Bengtsson C, Garby L, et al (1979) An analysis of factors leading to a reduction in iron deficiency in Swedish women. Bull World Health Organ 57:947–954
5. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA (1979) Iron metabolism in man. Blackwell Scientific, Oxford
6. McCay CM (1973) Notes on the history of nutrition research. Bern, Huber, pp 138–144, 156–171
7. McCollum EV (1957) A history of nutrition. Houghton Mifflin, Boston, pp 334–358
8. Heath CW, Strauss MB, Castle WB (1932) Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia. J Clin Invest 11:91–110
9. Mackay HM (1928) Anaemia in infancy: prevalence and prevention. Arch Dis Child 3:117–146
10. Halliwell B, Gutteridge JMC (1990) Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Methods Enzymol 186:1–85
11. Stocks J, Offerman EL, Modell CB, Dormandy TL (1972) The susceptibility to autooxidation of human red cell lipids in health and disease. Br J Haematol 23:713–736
12. Halliday JW, Ramm GA, Powell LW (1994) The cellular iron processing and storage. In Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (eds), Iron metabolism in health and disease. WB Saunders, London, pp 97–121
13. Dallman PR (1986) Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. Annu Rev Nutr 6:13–40
14. Yip R, Mehra M (1995) Individual functional roles of metal ions in vivo: iron. In Berthon G (ed), Handbook on metal ligands interactions of biological fluid. Marcel Dekker, New York, pp 207–217
15. Hallberg L (1981) Bioavailability of iron in man. Annu Rev Nutr 1:123–147
16. Skikne B, Baynes RD (1994) Iron absorption. In Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (eds), Iron metabolism in health and disease. WB Saunders, London, pp 151–187
17. Björn-Rasmussen E , Hallberg L, Isaksson B, Arvidsson B (1974) Food iron absorption in man: application of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and non-heme iron absorption from the whole diet. J Clin Invest 52:247–255
18. Charlton RW, Bothwell TH (1983) Iron absorption. Annu Rev Med 34:55–68
19. Cook JD, Monsen ER (1976) Food iron absorption in human subjects. III. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. Am J Clin Nutr 29:859–867
20. Rossander L, Hallberg L, Björn-Rasmussen E (1979) Absorption of iron from breakfast meals. Am J Clin Nutr 32:2484–2489
21. Morck TA, Lynch SR, Cook JD (1983) Inhibition of food iron absorption by coffee. Am J Clin Nutr 37:416–420
22. Peters TJ, Raja KB, Simpson RJ, Snape S (1988) Mechanisms and regulation of iron absorption. Ann NY Acad Sci 526:141–147
23. Davidson LA, Lönnerdal B (1988) Specific binding of lactoferrin to brush-border membrane: ontogeny and effect of glycan chain. Am J Physiol 25J:G580–G585
24. Huebers HA, Finch CA (1987) The physiology of transferrin and transferrin receptors. Physiol Rev 67:520–581
25. Casey JL, Hentze MW, Koeller DM, et al. (1988) Iron-responsive elements: regulatory RNA sequences that control in RNA levels and translation. Science 240:924–928
26. Casey JL, DiJeso B, Rao K, et al (1988) The promoter region of the human transferrin receptor gene. Ann NY Acad Sci 526:54–64
27. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD (1990) Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood 75:1870–1876
28. Hershko C (1977) Storage iron regulation. Prog Hematol 10:105–148
29. Deiss A (1983) Iron metabolism in reticuloendothelial cells. Semin Hematol 20:81–90
30. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A (1980) Iron deficiency in infancy and childhood. Am J Clin Nutr 33:86–118
31. Yip R (1994) Age related changes in iron metabolism. In Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (eds), Iron metabolism in health and disease. WB Saunders, London, pp 427–448
32. Booth FW, Holloszy JO (1977) Cytochrome c turnover in rat skeletal muscles. J Biol Chem 252:416–419
33. Green R, Charlton RW, Seffel H, et al (1968) Body iron excretion in man: a collaborative study. Am J Med 45:336–353
34. Hallberg L, Högdahl A, Nilsson L, Rybo G (1966) Menstrual blood loss—a population study. Acta Obstet Gynecol Scand 45:320–351
35. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, et al (1990) Cow milk feeding in infancy: further observations on blood loss from the gastrointestinal tract. J Pediatr 116:11–18
36. Rockey DC, Cello JP (1993) Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. N Engl J Med 329:1691–1695
37. Finch CA, Lenfant C (1972) Oxygen transport in men. N Engl J Med 286:407–410
38. Hargreaves RM, Street M, Hoy T, et al (1981) Myoglobin depletion in childhood iron deficiency. Br J Haematol 47:399–401
39. Dallman PR (1974) Tissue effects of iron deficiency. In Jacobs A, Worwood M (eds), Iron in biochemistry and medicine. Academic Press, London
40. Yip R, Mohandas N, Jain SK, et al (1982) Red cell deform-

ability in iron deficiency. In Saltman P, Hegenauer J (eds), The biochemistry and physiology of iron. Elsevier, Amsterdam, pp 617–619
41. Jain SK, Yip R, Joesch RM, et al (1983) Evidence of peroxidative damage to the erythrocyte membrane in iron deficiency. Am J Clin Nutr 37:26–30
42. Jain SK, Yip R, Dallman PR, Shohet SB (1982) Reduced lecithin cholesterol acetyltransferase in iron deficient rats. J Nutr 112:1230–1232
43. Labbe RF, Rettmer RL (1988) Zinc protoporphyrin: a product of iron-deficient erythropoesis. Semin Hematol 26:40–46
44. Novak RW (1987) Red blood cell distribution width in pediatric microcytic anemias. Pediatrics 80:251–254
45. Yip R (1989) Iron status defined. In Filer LJ Jr (ed), Dietary iron: birth to two years. Raven Press, New York, pp 19–36
46. Reeves JD, Yip R, Kiley VA, Dallman PR (1984) Iron deficiency in infants: the influence of mild antecedent infection. J Pediatr 105:874–879
47. Yip R, Dallman PR (1988) The role of inflammation and iron deficiency as causes of anemia. Am J Clin Nutr 48:1295–1300
48. Yip R, Johnson C, Dallman PR (1984) Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. Am J Clin Nutr 39:427–436
49. Centers for Disease Control (1989) CDC criteria for anemia in children and childbearing age women. MMWR 38:400–404
50. Johnson-Spear M, Yip R (1994) Hemoglobin difference between black and white women with comparable iron status: justification for race-specific anemia criteria. Am J Clin Nutr 60:117–121
51. Perry GS, Byers T, Yip R, Margen S (1992) Iron nutrition does not account for the hemoglobin differences between blacks and whites. J Nutr 122:1417–1424
52. Earl R, Woeteki C, eds (1993) Iron deficiency anemia: recommended guidelines for prevention, detection and management among US children and women of childbearing age. National Academy Press, Washington, DC
53. Dallman PR, Yip R, Oski FA (1992) Iron deficiency and related nutritional anemias. In Nathan DG, Oski FA (eds), Hematology of infancy and childhood. WB Saunders, Philadelphia, pp 413–450
54. Yip R (1994) Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches. J Nutr 124:1479S–1490S
55. Expert Scientific Working Group (1985) Summary of a report on assessment of iron nutritional status of the United States population. Am J Clin Nutr 42:1318–1330
56. Yip R, Gove S, Farah BH, Mursal HM (1990) Rapid assessment of hematological status of refugees in Somalia: the potential value of hemoglobin distribution curves in assessing iron nutrition status. In Hercberg S, Galan P, Dupin H, Colloque (eds), Recent knowledge on iron and folate deficiencies in the world. Volume 197. INSERM, Paris, pp 193–196
57. Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Edwards BB (1981) Cow milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. J Pediatr 98:540–545
58. Pizarro F, Yip R, Dallman PR, et al (1991) Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. J Pediatr 118:687–692
59. Dallman PR (1992) Changing iron needs from birth through adolescence. In Fomon SJ, Zlotkin S (eds), Nutritional anemias. Raven Press, New York, pp 29–38
60. Israel R, Shaw ST, Martin MA (1974) Comparative quantitation of menstrual blood loss with the Lippes loop, Dalkon shield, and Copper T intrauterine devices. Contraception 10:63–71
61. Hefnawi F, Askalani H, Zaki K (1974) Menstrual blood loss with copper intrauterine devices. Contraception 9:133–139
62. Hallberg L (1988) Iron balance in pregnancy. In Beyer H (ed), Vitamins and minerals in pregnancy and lactation. Volume 16, Nestle Nutrition Workshop Series. Raven Press, New York, pp 115–126
63. Svanberg B, Arvidsson B, Norrby A, et al (1975) Absorption of supplemental iron during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 48:87–108
64. Puolakka J (1980) Serum ferritin as a measure of iron stores during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 95:1–63
65. Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, Lind T (1982) Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 89:1011–1017
66. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA (1979) Iron metabolism in man. Blackwell, Oxford
67. Cook JD, Finch CA (1979) Assessing iron status of a population. Am J Clin Nutr 32:2115–2119
68. Perry G, Yip R, Zykowski C (1995) Nutritional risk factors among low-income US women. Semin Perinatol 19:211–221
69. Dallman PR (1982) Manifestations of iron deficiency. Semin Hematol 19:19–30
70. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO (1972) Cardiovascular effects of anemia. Am Heart J 83:416–426
71. Van den Broeck J, Eeckels R, Vuylsteke J (1993) Influence of nutritional status on child mortality in rural Zaire. Lancet 341:1491–1495
72. World Health Organization (1992) The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. World Health Organization, Geneva
73. Lackritz EM, Campbell CC, Ruebush TK, et al (1992) Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. Lancet 340:524–528
74. Viteri FE, Torun B (1974) Anemia and physical work capacity. Clin Hematol 3:609–626
75. Basta SS, Soekiman MS, Karyadi D, Scrimshaw NS (1979) Iron deficiency anemia and the productivity of adult males in Indonesia. Am J Clin Nutr 32:916–925
76. Edgerton VR, Gardner GW, Ohira Y, et al (1979) Iron-deficiency anemia and its effect on worker productivity and activity patterns. Br Med J 2:1546–1549
77. Finch CA, Miller LR, Inamdar AR, et al (1976) Iron deficiency in the rat: physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. J Clin Invest 59:447–453
78. McLane JA, Fell RD, McKay RH, et al (1981) Physiological and biochemical effects of iron deficiency on rat skeletal muscle function. Am J Physiol 241:C47–C54
79. Davies KJA, Donovan CM, Refino CA, et al (1984) Distinguishing effects of anemia and muscle iron deficiency on exercise bioenergetics in the rat. Am J Physiol 246:E535–E543
80. Lozoff B (1988) Behavioral alterations in iron deficiency. Adv Pediatr 35:331–359
81. Lozoff B, Brittenham GM, Viteri FE, et al (1982) The effects of short-term oral iron therapy on developmental deficient anemic infants. J Pediatr 100:351–357
82. Lozoff B, Brittenham GM, Viteri FE, et al (1982) Developmental deficient infants: effects of age and severity of iron lack. J Pediatr 101:948–952
83. Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P (1983) Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron-deficient infants. Pediatrics 71:877–880
84. Walter T, Kovalskys J, Stekel A (1983) Effect of mild iron deficiency on infant mental development scores. J Pediatr

104:710–713
85. Idjradinata P, Pollitt E (1993) Reversal of developmental delays in iron-deficient anemic infants treated with iron. Lancet 341:1–4
86. Beard J, Green W, Miller L, Finch CA (1984) Effect of iron-deficiency anemia on hormone levels and thermoregulation during cold exposure. Am J Physiol 247:R114–R119
87. Dallman PR (1987) Iron deficiency and the immune response. Am J Clin Nutr 46:329–334
88. Watson WS, Morrison J, Bethel MIF, et al (1986) Food iron and lead absorption in humans. Am J Clin Nutr 44:248–256
89. Watson WS, Hume RM, Moore MR (1980) Oral absorption of lead and iron. Lancet 2:236–237
90. Yip R, Norris TN, Anderson AS (1981) Iron status of children with elevated blood lead concentrations. J Pediatr 98:922–925
91. Yip R (1990) Multiple interactions between childhood iron deficiency and lead poisoning: evidence that childhood lead poisoning is an adverse consequence of iron deficiency. In Hercberg S, Galan P, Dupin H, Colloque (eds), Recent knowledge on iron and folate deficiencies in the world. Volume 197. INSERM, Paris, pp 523–532
92. Mahaffey KR (1981) Nutritional factors in lead poisoning. Nutr Rev 31:353–362
93. Garn SM, Ridella SA, Petzold AS, Falkner F (1981) Maternal hematologic levels and pregnancy outcomes. Semin Perinatol 5:155–162
94. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, et al (1986) Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. Lancet 1:992–994
95. Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC (1987) Risk factors accounting for racial difference in the rate of premature birth. N Engl J Med 317:743–748
96. Klebanoff MA, Shiono PH, Berendes HW, Rhoads GG (1990) Facts and artifacts about anemia and preterm delivery. JAMA 262:511–515
97. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW (1992) Anemia vs iron deficiency, increased risk of preterm delivery in a prospective study. Am J Clin Nutr 55:985–988
98. Yip R, Blinkin NJ, Fleshood L, Trowbridge FL (1987) Declining prevalence of anemia among low-income children in the United States. JAMA 258:1619–1623
99. Yip R, Walsh KM, Goldfarb MG, Binkin NV (1987) Declining prevalence of anemia in childhood in a middle class setting: a pediatric success story? Pediatrics 80:330–334
100. Bothwell TH, Macphail P (1992) Prevention of iron deficiency by food fortification. In Fomon SJ, Zlotkin S (eds), Nutritional anemias. Volume 30. Nestle Nutrition Workshop Series. Raven Press, New York, pp 183–192
101. Walter T, Dallman PR, Pizarro F, et al (1993) Effectiveness of iron fortified infant cereal in prevention of iron deficiency anemia. Pediatrics 91:976–982
102. Babior BM, Peters WA, Briden PM, Cetrulo CL (1985) Pregnant women's absorption of iron from prenatal supplements. J Reprod Med 30:355–357
103. Seligman PA, Caskey JH, Frazier JL, et al (1983) Measurements of iron absorption from prenatal multivitamin-mineral supplements. Obstet.Gynecol 61:356–362
104. Bonnar J, Goldberg A, Smith JA (1969) Do pregnant women take their iron? Lancet 1:547–548
105. Porter AMW (1969) Drug defaulting in a general practice. Br Med J 1.218–222
106. Yip R, Schwartz S, Deinard A (1983) Screening for iron deficiency with erythrocyte protoporphyrin test. Pediatrics 72:214–219
107. Solvell L (1970) Oral iron therapy—side effects. In Hallberg L (ed), Iron deficiency: pathogenesis, clinical aspects, therapy. Academic Press, London, pp 573–583
108. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, et al. (1978) Estimation of available dietary iron. Am J Clin Nutr 31:134–141
109. FAO/WHO (1989) Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B-2. Report of a joint FAO/WHO Expert Group. World Health Organization, Geneva
110. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
111. Lönnerdal B, Keen CL, Hurley LS (1981) Iron, copper, zinc, and manganese in milk. Annu Rev Nutr 1:149–174
112. Murphy SP, Calloway DH (1986) Nutrients intake of women in NHANES II emphasizing trace minerals, fiber, and phytate. J Am Diet Assoc 86:1366–1372
113. Raper ND, Rothenal JC, Woteki CE (1984) Estimates of available iron in diets of individuals 1 year old and older in the Nationwide Food Consumption Survey. J Am Diet Assoc 84:783–787
114. Yip R (1995) Toxicity of essential and beneficial metal irons—iron. In Berthon G (ed), Handbook on metal ligands interactions of biological fluid. Marcel Dekker, New York
115. Banner W Jr, Tong TG (1986) Iron poisoning. Pediatr Clin North Am 33:393–409
116. Centers for Disease Control (1993) Toddler deaths resulting from ingestion of iron supplements—Los Angeles, 1992–1993. MMWR 42:111–113
117. Witzlben CL, Buck BE (1971) Iron overload hepatotoxicity: a postulated pathogenesis. Clin Toxicol 4:579–583
118. Melhorn DK, Gross S (1971) Vitamin E dependent anemia in preterm infants. I. Effect of large dose of medicinal iron. J Pediatr 79:569–580
119. Williams ME, Shott RJ, Oski FA (1975) Role of dietary iron and fat on vitamin E deficiency anemia. N Engl J Med 292:887–890
120. Powell LW, Jazwinska E, Halliday JW (1994) Primary iron overload. In Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (eds), Iron metabolism in health and disease. WB Saunders, London, pp 227–270
121. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, et al (1988) The prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. N Engl J Med 318:1355–1362
122. Haddow JE, Ledue TB (1994) Preventing manifestation of hereditary haemochromatosis through population based screening. J Med Screening 1:16–21
123. Bothwell TH, Seftel H, Jacobs P, et al (1964) Iron overload in Bantu subjects: study on availability of iron in Bantu beer. Am J Clin Nutr 14:47–51
124. Gordeuk V, Mukiibi J, Hasstedt SJ, et al (1992) Iron overload in Africa: interaction between a gene and dietary iron content. N Engl J Med 326:95–100
125. Bottomley S (1982) Sideroblastic anemia. Clin Haematol 11:389–409
126. Steves RG, Jones DY, Micozzi MS, Taylor PR (1988) Body iron stores and the risk of cancer. N Engl J Med 319:1047–1052
127. Salonen JY, Nyyssonen K, Korpela H, et al (1992) High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in Western Finnish men. Circulation 86:803–811
128. Beard J (1993) Iron-dependent pathologies. In Earl R, Woteki C (eds), Iron deficiency anemia: recommended guidelines for prevention, detection and management among US children and women of childbearing age. National Academy

Press, Washington, DC, pp 99–111
129. Yip R, Williamson DF, Byer T (1991) Is there an association between iron nutrition status and the risk of cancer? Am J Clin Nutr 53:30
130. Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makuc DM (1994) Body iron stores and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 330:1119–1124
131. Steves RG, Beasley RP, Blumburg BS (1986) Iron-binding proteins and risk of cancer in Taiwan. J Natl Cancer Inst 76:605–610
132. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA (1974) A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. N Engl J Med 290:1213–1216
133. Alexander RW (1994) Inflammation and coronary heart disease. N Engl J Med 331:468–469
134. Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, et al (1993) A prospective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians. Circulation 87:11
135. Giles WH, Anda RF, Williamson DF, et al (1994) Body iron stores and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 331:1159–1160

第 29 章

锌

Robert J. Cousins

有许多研究中心为锌的营养作用提供了新的信息。包括用分子学和同位素方法评价锌的营养状况；细胞锌转运系统的分子学特点；了解锌在认知和中枢神经系统活动中的作用；锌在免疫系统发育和维持宿主防御中的决定性作用(包括对羟自由基的保护作用)；锌与细胞凋亡；以及锌的分子生物学(包括对特殊基因的转录控制，以及与细胞增殖、分化和细胞内信号传递有关的锌指蛋白)。

化学

锌是一个小的离子(0.065nm)，有一个集中的2+电荷(Zn^{2+})。锌是一种强路易士酸(Lewis acid)(电子接受体)，而Cu^{2+}和Fe^{3+}分别是较强和较弱的路易士酸。锌不存在氧化还原化学作用，这可部分地解释为什么锌在可能造成损害的自由基生成部位有生物学功能。因为锌是路易士酸，与硫醇和胺电子供体的结合力很强。锌也具有快速的配体交换作用，这在金属酶的催化作用中有重要意义。由于它能提供一个高度局部化的电荷中心，因而成为一种非常好的攻击基因，特别是在那些受约束的和底物结合得很弱的部位[1,2]。

由于锌具有独特的化学特性而有重要的结构作用。在细胞中游离锌的浓度很低，可能≤1nmol/L。细胞中锌的结合力是按照二价阳离子的 Irving-Williams 顺序排列的(Cu>Zn>Ni>Co>Fe>Mn>Mg>Ca)。这说明细胞中的铜浓度必须很低，以便锌可发挥其较弱的结合能力。体内 95%以上的锌在细胞内。通过细胞内与锌结合亲合力较强的部位和通过可调节的流入-流出转运系统而使某些器官或区室的锌含量升高[2]。细胞内锌的化学主要涉及硫醇和咪唑配体。锌与硫醇配体的结合被认为是构成调节此微量营养素细胞内水平的重要机制。

通过应用锌的放射性核素(主要为^{65}Zn)、稳定性同位素、以及分析仪器(主要是原子吸收分光光度仪和电感耦合等离子体发射光谱仪)，大大有助于了解锌的生物学作用。锌的放射性同位素及其半衰期为：^{65}Zn245 天；^{65m}Zn14 小时及^{53}Zn39 分钟。放射性同位素的分析方法包括 γ-射线光度法、液体闪烁光度法以及放射自显影法。锌的稳定性同位素及其天然丰度是：^{64}Zn49%；^{66}Zn29%；^{67}Zn4%；^{68}Zn19%和^{71}Zn1%。现代的稳定性同位素分析方法包括，热电离质谱法，快速原子粒子轰击质谱法和电感耦合等离子体质谱法[4]。原子吸收分光光度法(AAS)是测定生物样品中锌含量应用最广的技术。AAS 最常用的波长为 213.8nm，其灵敏度为<1.5μmol/L(0.1mg/L)。电感偶合等离子体发射光谱仪(ICP)也像 AAS 一样可同时分析多种其它元素，其灵敏度与 AAS 是可比的，而底物对其影响较小，但 ICP 的精确度稍差。锌的挥发温度较高，所以常用干灰化法在 550℃消化组织和食物后用 AAS 或 ICP 分析[5]。也常用硝酸或其它酸进行湿灰化来制备样品供 AAS 和 ICP 分析[5]。细胞悬浮物可在氢氧化钠中用去污剂(如十二烷磺酸钠)水解后进行锌定量分析[6]。用于 AAS 和 ICP 分析锌的固体和液体锌的参考物质，可从国家标准和技术研究所获得[7]。用电子显微镜观察的生物样品的能量扩散 X-射线微量分析法，可提供锌的亚细胞定位的信息[8]。用荧光探针测定生理条件下变化时细胞内游离锌的浓度，有希望能说明由于膳食或生理性变化引起的细胞内锌的重要变化[9]。

吸收和代谢

人体内锌含量(1.5～2.5g)与铁接近[10,11]。这个

水平靠每天吸收约5mg锌来维持。锌由小肠吸收，主要在十二指肠和空肠，但也由回肠吸收[12,13]。人体的肠腔灌流研究表明，空肠对锌的吸收率最高[14]。大鼠的结肠也吸收锌[15]。但把在动物与在人体的研究结合一起来看，难以确定锌在哪一解剖部位吸收得最多。在有控制的条件下，锌的表观吸收率为33%[16]。消化的程度、通过时间及与某些因子(如植酸)的结合，均影响各肠区吸收锌的量。

锌代谢的体内稳态控制与膳食锌的吸收与内源性分泌之间的平衡有关；通过对膳食补锌的适应来调节这种平衡[17]。肠道是维持此平衡的关键器官。当从全身性影响及从胰腺分泌分离时，证明小肠可保留由以前膳食摄取造成的对吸收的适应性[18~20]。表明对膳食锌吸收的适应性是由小肠来控制的。当测定其真吸收率时(即在计算时排除内源性锌的因素)，低锌摄取可增加吸收率。这表明人的膳食锌受限制时也像实验动物一样可发生对锌摄取的上调[21,22]。一致认为，当人体锌耗竭时内源性锌分泌减少，其范围为20～70μmol/d[17,21~23]。内源性锌的来源不清楚，很可能是胰和肠细胞分泌的混合物。

阐明锌吸收机制的实验方法包括针对刷状缘摄取、细胞内扩散、基底外侧的转运、和质膜(有形的)相。已经反复证明锌的吸收涉及一种介导的(能饱和的)和一种非介导的(不能饱和的)成分。这些似乎与肠腔锌的浓度有关[13]。吸收作用的动力学一般是通过联合测定刷状缘的摄取和总的穿过上皮的锌转移而估计的，因此负责引起可饱和动力学的部位还不清楚，在大鼠，餐后肠腔锌浓度大约为80μmol/L，因而(通过许多方法测定)小肠摄取的K_m为30～100μmol/L(平均约75μmol/L)是真实的[19,24~29]。当饲料缺锌时，锌的吸收增加，从大鼠的动力学研究提示以上现象是通过增加转运速率(60～180nmol/L Zn·g组织$^{-1}$·30分钟$^{-1}$)，而不是改变K_m(亲和力)[24,25]。大鼠新生期载体介导的锌吸收增加[30]。在人体，当空肠灌流的锌浓度在0.1～1.8mmol/L时，锌吸收速度与肠腔锌浓度成比例；而当肠腔锌浓度>1.8mmol/L时，则可达到饱和[14]。大鼠的最高吸收率为582nmol/L·分钟$^{-1}$·40 cm^{-1}，餐后人体肠腔内锌浓度估计为100μmol/L[31]。这与对大鼠的计算值相似，提示在正常膳食条件下，锌是通过介导机制吸收的。

锌的吸收主要是通过载体介导过程，这个过程在肠腔中锌浓度低时最活跃[19,20,26]。但用实验方法研究锌穿过肠上皮细胞尖端的膜转运是困难的，在锌浓度高时刷状缘转运是非介导的(扩散)[25,28]，但刷状缘的转运过程似乎不需要能量。换言之，非介导的(不能饱和的)肠锌摄取可部分地反映细胞旁的转运而不是穿过细胞的运动。影响转运速度的因素包括形成复合物(如，组氨酸)的物质和假象(实际上没有转运的膜结合)[32]。锌摄取可通过锌受体(转运体)、螯合的锌、细胞内吞的泡囊形成或膜的锌通道，或者通过与阴离子协同转运等所介导[27]。实验证据不支持阴离子协同转运，但可能通过一种肽载体系统作为一种肽锌复合物(Gly-Gly-His)进行主动转运[29]。结果，由于这些机制未澄清，食物锌的可吸收形式尚不清楚。

对锌吸收的细胞内相(穿过细胞的运动)已有广泛的研究，从肠腔新获得的锌与许多不同的分子相结合。其中有两种已得到证实：即金属硫蛋白(MT)和富含半胱氨酸的肠蛋白(CRIP)[33,34]，虽然锌与CRIP的结合与吸收作用有关，但似乎还不作用于锌穿过细胞的运动。组织特异的表达，断乳前的快速生长发育和肠腺底部上皮细胞的聚集，提示这种双-锌脂蛋白在增殖-分化或宿主防御中起作用[35]。相反，在小肠中MT的基因表达与膳食锌摄取直接有关[36]。MT的合成随膳食锌而增加，从而使锌吸收减少[20,37]。肠中新获得的锌与随合合成的MT结合，若合成受到抑制，则吸收的调节作用即不发生[38]。锌由粘膜到浆膜的流动与细胞中MT呈负相关，而锌由浆膜转运到粘膜则为正相关[20]。可以将MT看作为肠上皮细胞中可扩展的锌代谢池，它作为一种暂时的细胞内Zn^{2+}运动的缓冲剂，可阻碍锌从这些细胞中移出[13]。MT也可由肠上皮细胞的顶部和浆膜表面分泌。长期饲大鼠以富锌膳食，肠MT可适应于一种低水平的富集[39]。作为锌的另一种穿过细胞的运动，曾提出一种与钙的转运相似的一种小囊样转运机制的假设。此模型是根据Caco 2细胞在培养中经阿的平(一种溶酶体破坏剂)处理时锌的运转下降[40]。

锌从肠上皮细胞中的排出似乎与肠腔锌浓度呈线性关系[28,41]。若肠上皮细胞含约20μg/g锌和其中1%是游离锌时，细胞内的浓度充其量不过是3μmol/L，而血浆中浓度是15μmol/L，提示需要一种泵使锌逆浓度梯度而上。ATP酶可能提供能量，驱使锌从

肠上皮细胞中流出[24,61]。基底侧膜囊(BLMV)，显然以可饱和的和不能饱和的动力学机制转运锌[41]。BLMV 转运的 K_m 和 V_{max}不因膳食锌的摄入量而改变。一种类似肾脏细胞的锌转运体可调节肠上皮细胞中锌的流动[42]。曾有报告锌由浆膜到粘膜方向的转运[20,24,43,44]，这有助于内源性锌分泌、粪便锌排出、和体内稳态控制。

在肠腔锌浓度较高时可见到非介导的(不能被饱和的)锌吸收作用[18,24]。虽然这种由肠腔到血管的锌转运模式能代表穿过细胞运动的线性阶段，似乎更主要是代表细胞旁的扩散。肠腔锌浓度高时可以此途径吸收(如摄入锌补充剂时)。一些锌螯合物也可能通过此途径被吸收。

当膳食成分被降解时，以较小的锌结合配体(主要为肽类、氨基酸、和核苷酸)或有小部分为游离锌进入肠上皮细胞[12,13]。在这些情况下，其可溶性可能是决定锌被肠上皮细胞摄取的一个重要因素[45,46]。许多因素可促进或拮抗锌的吸收[47,48]。抑制胃酸分泌可减低锌在人体内的吸收[49]。与锌的结合常数很高的组氨酸和半胱氨酸，在某些系统(而不是所有的系统)中可抑制锌的吸收[32,50]。在某些特殊的喂养条件下，EDTA 可改善某些动物种属对锌的利用[10~13]。Zn-EDTA 和 Zn-蛋氨酸复合物可减少大鼠的锌摄取和吸收[51]。虽然有广泛的讨论，但实质上柠檬酸和吡啶羧酸(picolinic acid)似乎并不总是刺激锌的吸收[47,48,52,53]。吡啶羧酸可能促进尿锌排泄，并导致负锌平衡[53]。采用几种实验方法和在实际喂养情况下，植酸盐可降低锌的吸收，可能通过降低在刷状缘摄取时所需要的可溶性锌[10,12,46,48]。20 世纪 60 年代在中东曾报告植酸盐是引起人体锌缺乏的因素[54]，也认为以大豆为基础的含植酸盐婴儿配方食品是锌吸收率低的原因[47]。对叶酸与锌的相互关系已有广泛的研究，但似乎没有量方面的意义[55,56]。

膳食中有些矿物质可影响锌的吸收。药理剂量的无机铁能降低锌的吸收[12,47]。其他研究提示血色素铁也有同样作用，但铁的吸收能力对锌的吸收没有影响[57]。锌可能与一种异型整联蛋白(integrin isoform)结合，这也是 Fe^{2+}的摄取机制的一种。铜对锌的吸收几乎没有直接影响[12,48]。有证据提示钙与锌以显然不同的机制转运[27]。这可以解释为何钙对大鼠的锌吸收似乎无甚影响，以及为何维生素 D 和 1，25-羟骨化醇都不影响锌的吸收[58,59]，但在组织培养中例外[40]。可是，补充钙可通过增加肠腔内锌的丢失而减少锌的吸收[60]，高水平的钙引起猪的角化不全(一种同时限制锌而发生的皮肤病)[10,12]。各种生理因素：如禁食、妊娠和疾病(包括感染、手术、胰腺功能障碍和酒精中毒)可影响锌的吸收[10,12,44,48]。

白蛋白可能是从门静脉新吸收锌的主要载体[16,81]。全身白蛋白水平的变化可影响锌吸收[61]。锌也可通过皮肤吸收，但所获得锌的量是否有意义却不清楚[62]，胎盘锌的转运可反映母体的锌营养状况和生理情况(包括酒精摄入情况)[63]。

血浆锌仅占体锌的 0.1%[10,12]。虽然在正常情况下血浆锌的浓度范围很窄，但它构成一个区室，对特殊生理刺激和膳食摄入量的改变有明显的波动[48,63]，动物和人在正常情况下血锌浓度维持在约 1μg/ml[48,63]。在体外，多达 12 种蛋白质与锌结合，但白蛋白和 α-巨球蛋白含有大部分的锌(分别为 70% 和 20%～40%)[64]。白蛋白的克分子数远多于锌。白蛋白与锌的结合常数为 10^6mol/L。这种与锌的结合亲和力比较低，通常称之为锌的疏松结合，被认为是血浆锌与细胞内锌交换的重要机制[48,63]。其他结合锌的血浆蛋白质有运铁蛋白、富含组氨酸的糖蛋白或者金属硫蛋白。细胞摄粒作用摄取运铁蛋白可能有助于某些细胞摄取锌[63]。少于 1%的血浆锌与低分子量复合物(主要与半胱氨酸和组氨酸)结合，这些复合物可能在细胞摄取锌的过程中起作用[48,63]。血浆中游离锌估计为 2×10^{-10}mol/L(血浆锌的 0.01%)[65]。80%以上的血锌在细胞内，主要在红细胞内；碳酸酐酶占有大部分的锌(>85%)，Cu/Zn 超氧化物歧化酶只占约 5%[63]。网织红细胞所含金属硫蛋白的量反映锌的摄取量[66~68]。人血中红细胞含约 1mg 锌/10^6 细胞，而单核和多核细胞含≤6mg 锌/10^6细胞[69]。

血浆锌水平对外界刺激的反应很大，包括锌摄入量的波动、禁食和各种急性应激(如感染)等[48,63,70~72]。重复地证实饭后发生血浆锌水平下降(15%)，可能与餐后发生的胰岛素和葡萄糖变化有关[73]。大部分血浆锌水平的下降被认为反映了肝脏锌摄取的增加，这可能是由激素控制的。禁食时血浆锌上升是因激素调节分解代谢的变化所致，从而使肌肉中的大量锌贮存(占体锌的 57%)中的一部分被动员出来[71]。这种对禁食的反应在锌耗竭大鼠中也可看到[70]。在实验性锌耗竭时，严重限制锌可使血浆

锌水平下降，而轻度限制锌则下降不明显[56,63,74]。感染造成的低锌血症可能是一种宿主防御机制，通过这种锌从血浆中清除的机制可减少锌的利用。体外实验证明超级抗原可结合锌而影响其生物活性，这一现象有可能与血浆锌水平的体内稳态控制有关[75]。

用人和动物的动力学模型实验对锌的代谢区室的作用提供了有价值的资料。通过利用^{65}Zn作为示踪元素发现锌在人体的更新有两个相(快的约为12.5天，慢的约为300天)[76,77]。肝脏是最活跃的组织，其次是胰腺、肾脏和脾脏；中枢神经系统和骨骼中所发生的是慢更新。大鼠也可形成类似的模式，已证明锌在骨髓中的代谢活性高[78]。这些动力学模型对受激素调节的代谢变化有反应[78,79]。尤其是糖皮质激素可降低血浆锌，而同时增加肝脏对锌的摄取[79]。动力学研究结果提示有一个可交换的锌代谢池，其大小依赖于锌的摄入量[80]。此代谢池的大小估计为2.4～2.8mmol/(157～183mg)锌，严重限制锌1周可降低26%～32%。在个别种类的细胞中锌的更新率可能很快；如大鼠肝细胞的更新估计为30小时[81]。几乎没有多少锌可供贮存，因此对摄取量不能适应时，很快出现缺乏[82]。

由示踪元素和离体细胞研究得到的大量数据提示，与锌结合的蛋白质MT是一种调节锌代谢的因子。这种概念中包括MT可通过金属反应要素(MRE)和MTF-1转录调节机制(以下将叙述)所诱导[36,83]。膳食对MT表达的调节可能构成一个自动调节系统，从而在MT合成增多时可增加锌在细胞内的结合。MT可能起一种Zn^{2+}缓冲剂的作用，表现为控制游离Zn^{2+}水平，或帮助协调细胞内代谢池，而此池受激素和膳食影响。使用在细胞内与Zn^{2+}形成复合物的荧光探针技术可显示不稳定的细胞内代谢池的性质[9]。一种荧光探针(Zinquin)表明，肝细胞内的游离锌浓度受糖皮质激素和白细胞介素-6所激发，并与MT有关[9]。MT促进剂含有多种调节激素和细胞因子所需的反应要素[84]。由动力学模型表明，血浆锌的下降与MT的合成以及MT的动力学区室中锌的结合相一致[78]。用同源重组技术将MT基因灭活(剔除；无效突变)可产生转基因小鼠[85]。这些动物发育正常，但对镉中毒敏感。这提示MT不是发育所必需的，但对应激的体内稳态控制反应、对膳食锌供应波动的反应，或两者都可能是重要的。调节锌流入或流出的锌转运体可使细胞进一步适应不同的锌摄入量而与MT无关。细胞内囊泡的锌浓度过高是可能的，而且可根据锌的化学性质作出预测[1,2]。

细胞因子(主要为白细胞介素1和6)影响锌的代谢。据认为一种应激(如急性感染)产生的内毒素，可引起多种效应的细胞因子(包括激活免疫细胞)的分泌。用示踪子的研究表明，白细胞介素1增加^{65}Zn进入肝脏、骨髓和胸腺，但很少进入骨骼、皮肤和小肠。此种锌更新率的差别被认为是宿主的防御反应[86]。白细胞介素6是一种急性期反应的主要调节因子，可直接增加肝脏对锌的摄取[87]。这些改变与MT表达及细胞防御的变化同时发生，给母体以白细胞介素1可使胎儿的MT表达产生与锌有关的改变，这可能对胎儿发育有影响[68]。

锌代谢的体内稳态控制，主要通过粪便排泄内源性锌来保持[88]。每天摄取锌7、15和30mg时，受试者由粪便排出的锌分别为6.8、14.4和30.1mg/d[17]。在几天内就可看到粪锌的减少与耗竭期呈相关关系[88]。严重锌缺乏(1.3mg/d)可使粪锌从10mg/d以上减少到1mg/d以下[16]。内源性锌损失是胰腺和肠分泌的综合结果。进食可刺激内源性锌的分泌，半数以上肠内的锌来源于此[89]。肾脏排出的锌很低，受锌摄入量的影响不明显[17]。尿锌反映肌肉分解代谢的变化[90]。高血糖素可调节远端肾小管锌的再吸收[91]。

生理学(生化学)功能

决定锌的生理学作用的锌的生化学功能已受到广泛研究。锌营养状况改变的体征是多样的，但没有一种特殊功能的缺陷是锌缺乏引起的[10,11]。锌在细胞中的分布很普遍，锌也是细胞内最丰富的微量元素，表明锌有非常基本的功能[1,2]。锌有三种不同的生物学功能——催化的、结构的和调节的功能。

所有6类含锌酶都有催化作用[92]。这些酶的举例为RNA核苷酸转移酶(RNA聚合酶Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ)、碱性磷酸酶和碳酸酐酶。虽然已发现有200种以上含锌的金属酶，当不同来源的(植物、微生物和动物)同一种酶仅计算一次时，则有50种以上的含锌酶。若一种酶除去锌后引起活性下降，但不影响酶蛋白的逆转，并且与锌重构可恢复其活性，则一般认为这种酶是锌金属酶。尚不清楚是如何提供锌给脱金属

酶蛋白的，但可能涉及翻译后修饰(提供金属)，也许由内质网或囊泡锌区室协同完成。

文献中有大量关于膳食锌供应影响锌金属酶的例子[10]。但是在复杂的机体中尚没有锌缺乏和毒性症状与个别酶之间直接联系的确凿证据。一般认为只有在关键性的生化途径或过程中需锌酶起限速作用时才会发生生理性缺陷。锌营养与酒精性肝病之间关系的重点在于锌金属酶乙醇脱水酶(E C 1.1.1.1.)，这是一个锌金属硫蛋白与疾病之间可能有关系的经典例子[10]。儿童补锌时所看到的生长反应是与蛋白质合成有关的最近的例子，可能是通过增强 RNA 聚合酶的活性而增加了蛋白质合成[93]。锌状况和 RNA 合成之间的关系在真核单细胞动物 Euglena(眼虫目)中得到最明确的证据[94]。

锌的结构功能是一个在生物学研究中扩展得很快的领域在金属酶中的锌存在结构作用。细胞溶质酶 Cu/Zn 超氧化物歧化酶(Cu/ZnSOD)即是一个例子；铜在催化部位起作用，而锌却在此部位有结构功能[10]。蛋白质的锌指基序(zinc finger motif)代表一种非常重要的结构作用。锌指有下列一般结构：-C-X_2-C-Xn-C-X_2-C-，此处 C 指半胱氨酸，X 指其它氨基酸。这种结构排列使锌与四个半胱氨酸结合成为一种四面体复合物。一些以组氨酸置换半胱氨酸的锌指也是非常丰富的。锌指蛋白质是 1985 年在蛙(非洲蟾蜍属)卵母细胞转录因子 TF ⅢA 中首次被证实的，估计人类基因组中高达 1%(300～700 个人类基因)有这些蛋白质密码[95]。锌指转录因子的典型实例是视黄酸和 1，25-二羟胆骨化醇受体[95]。最初认为锌指蛋白是细胞核中转录因子的 DNA 结合领域，以后表明锌指蛋白在细胞的分布和生化作用更广。某些锌指蛋白参与需要蛋白质-蛋白质相互作用的功能，这种相互作用大部分似乎影响细胞分化或增殖，但锌指基序也存在于信号转导因子中，并可能在细胞粘附中有一定作用[95,96]。有证据提示当信号传导时，锌在细胞内的位置发生再分布[97]。蛋白质激酶的锌指区对细胞内易位可能是必需的[95]。已知的细胞表面受体的数目不断增多，其中包括许多有锌指(结合锌)的领域[95]。人们对锌指基序感兴趣是因它是药物治疗性干预的潜在靶子[98]。锌可能通过结构作用影响不稳定的 mRNA 在细胞中的更新[99]。

锌营养对含锌指细胞成分的影响需要进一步确定，但有三点是清楚的：(1)考虑它们很丰富，锌指对整个锌的需要有一定影响；(2) 锌指为锌代谢的严格体内稳态控制提供了理由；(3)这可解释以前所提出的锌在膜受体的功能、细胞增殖和发育、以及其它非常基础但关键性的生化功能上起作用。膳食锌可能与某些锌指中的锌以及与在蛋白质中发现的有关基序直接相互作用。从锌指蛋白质中除去锌可能引起功能损失，这在脱辅基金属硫蛋白对转录因子 SPI 在体外的作用中已得到证实[100]。

锌的第三种普遍的生化功能是作为一个负责调节基因表达的反式作用因子的刺激物，此作用唯一研究得较清楚的范例是 MT 或 MT 样蛋白质的表达[101]。其基本成分是金属结合转录因子(MTF)及调节基因的促进物中的金属反应元素(MRE)。MTF 在细胞的细胞溶质或核中获得锌，然后与 MRE 作用以刺激转录作用。细胞核摄取膳食锌的量与锌的摄入水平成比例，提示核锌与膳食锌供应之间有密切关系[36]。MTF 的锌指可能直接反映锌与 MRE 的结合，或者一个不相关连的金属结合的抑制物可能与锌结合，然后释放 MTF 以便与 MRE 结合[83]。

在基因组内 MRE 调节机制的分布尚不清楚，锌转运体可能是 MRE-MTF 调节系统，并可能以此机制来控制细胞内锌水平[42]。在肝内和与急性期反应(C 反应蛋白和 α1-酸性糖蛋白)有关的两种基因表达可能通过 MRE 而受金属调节[102]。对于个别基因，其所含锌的量与 MTE 调节作用的关系可能是正性或者负性的。膳食锌可能是通过 MRE 的一种基因表达的共同调节剂。因而在膳食锌补充减少时，某些需要锌的过程受到限制，作为一种保留营养素能量或防御的机制。

这些生化学功能与已知的那些锌的生理学功能来调和是困难的，这些已知的功能包括脂质过氧化作用、细胞凋亡(细胞程序性死亡)、增殖和分化，以及免疫等方面的作用。结果是，文献中充满了那些推测的对锌有反应的生理学作用。对于这些作用的生化学基础甚至更不清楚，下面将对其中的两类进行讨论。

已证明锌对抵御各种有害因子(包括有机化合物)具有有益的作用，如对 X 射线和 γ 射线、以及感染因子(内毒素等)。这些作用并没有一种特别与锌有关的共同作用机制。例如，锌防止脂质过氧化作用可能是通过 Cu/Zn SOD 活性、MT、抑制细胞色素 P450 系统或者通过一种迄今尚未明确的生化功

能[10,11,103~105]。MT 在体外能清除羟自由基(OH·),因此属于可诱导的抗氧化剂[83,87,104,106,107]。OH·自由基是在与氧化应激有关的有反应性的氧中间物中反应最强者。当急性反应或与手术有关的局部缺血后的应激时产生大量 OH·自由基,通过宿主防御介导物(如白细胞介素 1 和 6)而使 MT 合成上调,这些与在体外发现的结果相一致[86,87,107]。但关于锌的有益作用及它们如何被介导的资料互相有矛盾[6,103,108]。锌经常被认为对细胞有保护作用,对所得到的材料进行平衡后,此结论看来是恰当的。

锌可能作为细胞凋亡的一种调节剂[109,110],其生化作用还未明确。在高锌水平(>500μmol/L)时,体外试验提示锌可抑制由糖皮质激素诱导的细胞凋亡[111]。锌可能通过核酸内切酶的纯化作用,多(ADP-核糖)合成酶抑制,或刺激蛋白激酶 C 活性而起作用。锌在细胞内可螯合的代谢池可能通过其锌指样结构直接与蛋白激酶 C 相互作用和影响易位,从而影响信号的转导[97]。流动细胞测量的资料表明锌在低浓度(200μmol/L 以下)时通过一种需要蛋白质合成的过程而诱导细胞凋亡[112]。把这些体外研究结果用于整体动物尚有待确定。同样,与锌有关作用的确切机制或者这种细胞凋亡过程的特异性与在营养不良发现的细胞凋亡过程的比较尚未确定。

缺乏

锌缺乏体征是一种或多种锌的生物学功能降低的结果,此种营养缺乏是一种Ⅱ型缺乏,其首先的反应是生长缓慢而组织锌浓度无明显减少[82]。食物摄取减少显然是对膳食锌供应减少的最敏感反应[113]。已证明动物(鸡和大鼠)饲以缺锌膳食后出现厌食和周期性食物摄取减少[113,114]。儿童缺锌的临床表现之一是食欲差[10,54,82]。这种与锌有关的厌食的机制是复杂的,可能的机制包括释放鸦片样物质、缩胆囊素或作用于大脑(可能是在下丘脑)或小肠的神经肽 Y[113,115,116]。奇怪的是由胃管强饲缺锌饲料可使大鼠死亡[117]。这种减少摄食的功能可能是为了适应的目的,因为限制生长可以保留组织锌水平以用于关键性的功能。细胞培养研究提示,除非在培养基中加入锌螯合剂,否则使细胞的必需锌显著耗空很困难[118,119]。由于细胞尽力保留锌,要通过测定组织锌水平来诊断锌缺乏是不可能的[82,120]。

膳食锌减少引起生长缓慢,同时内源性锌损失也减少[10,88,120]。组织保留锌的现象提示只有很少的细胞锌代谢池是可交换的[80,82,120]。用稳定性同位素锌作示踪子得到的资料支持一种不稳定的可交换的锌代谢池的概念[80]。当此锌代谢池耗竭时便出现缺乏体征。除去大鼠膳食中的锌,其血浆锌浓度很快下降[63],同时与 MT 结合的锌也下降[38]。细胞锌主要与更新率显著不同的一些成分紧密结合。但这个不稳定的代谢池起协助控制细胞内过程的作用,以保持锌的体内稳态。当锌的代谢改变以致体内稳态控制机制不能满足各体内锌代谢池的需要以维持生化功能时,便发生锌缺乏的临床表现[88,120]。通常,膳食锌的波动可以由肌肉的贮存锌来补充,而人体的锌 50%以上贮存在肌肉中。人类及大鼠禁食时血浆锌增加可反映这种再分布[63,71]。禁食时肝脏 MT 合成增加,可能代表一种激素调节保存锌的机制[70]。此外,还发现缺锌大鼠肝脏的脂肪酸和脂质蓄积[121]。

已证明动物和人类锌缺乏有明显的体征。动物的体征包括生长迟缓、免疫功能下降、皮肤损害、食欲下降、骨骼异常和生殖能力受损[10,11]。经典的研究证明人类膳食锌缺乏时的表现包括,生长迟缓(达到侏儒的程度)及性不成熟[54]。猪缺锌可见严重皮肤损害(称为角化不全)[10]。虽然如此,人类缺锌仍然是一个需要进一步明确的问题。

先天性锌吸收不良引起的锌缺乏,在人类证明为肠病性肢皮炎(acrodermatitis),在乳牛为 adema 病[122,123],这些情况引起皮肤损害和免疫功能损伤(表现为对感染敏感),补充锌可使两者逆转。肠病性肢皮炎与白色念球菌感染有关,而 adema 病使胸腺萎缩[10]。动物和人的这些遗传性疾病表明锌缺乏与动物和人的免疫功能之间有关连。最初认为这些先天性疾病的缺陷是缺乏吸收作用所需要的一种因素[12]。

锌缺乏者免疫功能受损的确切生化基础尚未明确[124]。锌摄入量减少引起猪和牛明显的胸腺萎缩;以及小鼠的 T-帮助细胞功能降低[125]。完全肠外营养(TPN)不包括适量锌时其自然杀伤细胞的活性降低[126]。最近的干预实验提示锌可改善营养不良儿童的这些免疫指标(如 T 淋巴细胞的应答性)[127]。体外补锌可增加老化细胞的抗体产生[128]。同样,锌增加周围血单核细胞合成干扰素 γ、白细胞介素 1 和 6、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 2 受体,以及刀豆球

蛋白 A 刺激的细胞增殖[129,130]。生理水平的锌可控制这些免疫调节因子的分泌和产生，这在需要单核细胞活化时是非常重要的[129]。其分子机制可能与锌的三种基本功能中的任何一种有关。锌可能是胸腺肽(thymulin)的结构和活性所需要的；胸腺肽是血浆中的一种含 9 个氨基酸的多肽，可刺激 T 细胞的发育[131]。于体外试验中，可能在胸腺肽释出之前，白细胞介素 1 通过胸腺细胞刺激与 MT 有关的锌摄取[132]。在成熟的胸腺细胞培养中，对锌的螯合导致 DNA 断裂和细胞死亡[110]。与之相反，在未成熟的胸腺细胞中，锌的螯合并未引起细胞凋亡。据推测，细胞内的锌通过细胞凋亡而改变细胞的选择过程。高锌浓度可能通过调节蛋白激酶 C 活性而抑制细胞凋亡[97,110]。流动细胞测量法的数据清楚表明营养性锌缺乏时，骨髓中的早期 B 细胞耗竭[133]，此种情况可能是通过缺锌而发出信号，使细胞凋亡增加。其它机制可以解释缺锌时免疫细胞生长的变化。

细胞增殖和分化的其它特征也与锌的营养和缺乏有关。骨骼锌的沉积可反映膳食锌的摄入量。当生长因子、细胞因子和激素的调节使成骨细胞和破骨细胞活性改变时，可导致骨骼重建时骨骼锌沉积的变化[10,11]。此外，骨骼锌似乎可提供一种可动员的锌来源或锌代谢池，从而可以反映膳食锌的摄入情况[134]。这一观点由下述的代谢研究证实，即当锌转入骨髓和肝脏时，白细胞介素 1 抑制^{65}Zn 掺入钙化的骨骼中[86]。骨髓的祖细胞和干细胞的增殖率高，以及骨髓细胞中活性的对细胞因子有反应的锌代谢，提示骨髓细胞是锌缺乏的靶细胞[86,133]。此外，在胎儿的发育早期缺锌可影响致畸性改变[135]。

儿童急性缺锌可出现癫痫病发作；并发现有肠病性肢皮炎遗传型的人有行为异常[136]，其病因不清楚，但大脑与神经元活动和记忆有关的特殊区域(如海马区)含锌非常丰富[137]。尤其是锌被突触囊主动摄取和贮存，从神经末端释放，并可能在突触传递中起作用。虽然如此，但仍不清楚缺锌对人类行为的后果[11]。

人类缺锌除明显的生长缓慢和免疫功能低下之外，其它锌缺乏的临床症状可能不太明显。有很多临床文献描述依赖于锌或在某些方面与锌有关的比较主观性的功能障碍[136]。在炎症性肠病时常有血浆锌浓度低，可能说明锌吸收减少或损失增加，以及对锌治疗可能有反应[15,138]。锌与叶酸之间的关系是许多研究的主题。肠道叶酸轭合酶(folate conjugase)是一种锌金属硫蛋白，虽然缺锌大鼠的叶酸代谢有改变，但在人类锌摄入量低时并无叶酸代谢的变化[55]。人类在摄入正常或低锌膳食时，叶酸似乎不影响锌的营养状况[56]。

我们当前对人类锌缺乏(大部分是边缘性缺乏)的了解，主要根据补锌后的反应。试图增加无锌缺乏症状老年人的免疫能力是一个例子[139]。但补锌的效果往往是阴性的，有理由认为只有那些有锌缺乏膳食或实验室证据的人补充锌才有益[140]，酗酒者(可能伴有胰腺或肝病)由于锌的吸收或贮留减少，可能引起边缘性锌缺乏[136]。其它细胞类型和组织对锌反应的疾病，也可能发生同样的情况。例如与年龄有关的视斑区退行性变化，在富含锌的视网膜色素上皮的视斑区，光的损伤可引起氧化损害和变性。在某些膳食条件下补充锌可使由光所致损伤逆转或得到预防[141]。曾报告与锌有关的味觉及嗅觉功能障碍和皮肤病变[10,11,135,142]。若对锌确有反应，也许可以用以前存在边缘性锌缺乏来解释[10]。最近的资料支持锌对发展中国家营养不良儿童的生长和认知有改善作用[93]。在生长停滞并且不能茁壮成长的儿童中，补充锌并不一定有效[143]。母乳中锌水平低可引起婴儿肠病性肢皮炎样情况[144]。这与小鼠的先天性情况(致死性乳汁)相似，是由于母乳中锌含量不足，而引起其哺育的幼仔发生致死性的缺锌[145]。

需要量和营养状况评价

最近的调查说明美国男子摄入的锌为其推荐膳食供给量(RDA)的 90%，而女子为 81%[146,147]。其它报告的估计摄入量范围为 RDA 的 47%～67%[12]。估计美国居民摄入的锌 70%来自动物性食物[148]。世界卫生组织(WHO)估计乳母每天需要吸收 5.5mg 锌。因此，每天从膳食中吸收的锌，在满足上述需要中占非常重要的部分[12]。

生理因素在某种程度上无疑会影响锌的需要量。RDA 是根据年龄、性别、妊娠和哺乳等不同情况来制定的[88,147]。婴儿锌的 RDA 为 5mg/d，10 岁以下儿童为 10mg/d，10 岁以上男性为 15mg/d，10 岁以上女性为 12mg/d，孕妇为 15mg/d，哺乳期的第一和第二个 6 个月分别为 19mg/d 和 16mg/d。估计吸收率为 20%。不同动物种属的锌需要量很相

近[10]。就已有的资料，年龄、生长、妊娠和哺乳是动物锌需要量的决定因素。“真的(生理性的)锌需要量”是指需要补充内源性损失及补充胎儿生长、哺乳和增加体质时对锌的需要量[88]。估计 RDA 有不同的方法：平衡法、测定总的内源性锌损失，以及用放射性和稳定性同位素测定锌的更新率研究。现已有对完全肠外营养时锌摄取量的指南[149,150]。在输注液中大多用硫酸锌，这种溶液一般含锌 10mg/L 以下，在用肠外营养时，成人的锌需要量为 2.5～4mg/d，儿童为 100～300μg/kg 体重。

评价人体的锌营养状况是困难的。原子吸收分光光度法的建立及其对水溶液的适用性，使测定血浆锌浓度成为标准和常规方法。通常血浆锌维持在 12～18μmol/L(0.8～1.2μg/ml)。如上所述，生理变化可影响此浓度。然而，在实验条件下限制膳食锌可使血浆锌水平下降 50%[63]。在有控制的和现场的条件下，对受试者进行深入的实验研究表明，血浆锌不是评价锌营养状况的良好指标[10,63,120]。据认为只有在可交换的锌代谢池耗竭时人体血浆锌才会降低[80]。白细胞锌、红细胞锌、发锌和唾液锌，都有人提出作为评价的指标，但都不是良好的评价指标[63]。曾提出以锌耐量试验作为检查低锌营养状况的指标[151]。此测定方法的依据是口服锌(25～50mg)数小时后血浆锌浓度升高。锌反应曲线低表明锌营养状况较好(吸收低)。虽然这个方法已广泛用于锌吸收和临床研究，但并不认为可以此方法作为优先选择的锌营养状况评价方法[12,63]。

另一评价方法是评价功能性效果(即金属硫蛋白活性或锌诱导过程)。特别在进行调查时，血浆碱性磷酸酶(EC 3.1.3.1)是评价锌营养状况最常用的酶。在监测完全肠外营养者的锌营养状况时，此酶可能有一定价值[152]。以血管紧张素-转化酶[EC 3.4.15.1]作为一个指标表明有些价值[153]。总体的金属酶不能作为膳食锌营养状况的指标[10,11]。依赖于锌的 MT 合成可反映大鼠及人体对锌的摄入量(前节已述其机制)。用放射免疫法测出缺锌大鼠的血浆和红细胞 MT 水平显著降低[66,154]。人体锌耗竭或补充时，红细胞 MT 的反应可反映骨髓网织红细胞发育对锌的依赖[67,68]。红细胞 MT 实际上是在网织细胞中，因为在周围血中，早期红细胞的 MT 减少[66～68]。在区别低锌和适锌摄取之间，红细胞 MT 可能是监测补锌计划的有用指标[67,155]。血浆 MT 可能作为评价人体锌营养状况的一个指标。可是，大鼠血浆 MT 对生理性刺激很敏感[56]，同时测定血浆锌和血浆 MT 可用于区别可交换锌代谢池的大小和组织锌再分布的一种判定方法[120]。用逆转录多聚酶链反应技术测定单核细胞 MT mRNA 可能作为评价锌营养状况的另一种方法。

食物和其它来源

食物本身锌含量的差别非常大，红肉和贝壳类是锌的最好来源。除谷类的胚芽(如麦胚)外，植物性食物含锌低。植物产品中的植酸是限制这些来源中锌生物利用的主要因素(如前面所讨论的)[12]。据此认为素食者锌的供应更可能不足。锌与植酸的复合物不易溶解，在胃肠道吸收很差。有些食物制备过程，如用酵母发酵制作面包，植酸酶的活性可明显减少面包和同类产品中的植酸含量[12]。未发酵面包中的植酸被认为是引起人类发生锌缺乏的一个因素，这一现象最早来自中东的报道[54]。

膳食总锌含量仅是对锌的摄入量提供一个粗略的估计，生物可利用的锌是指被吸收和可利用的部分[12]。食物中大部分锌与蛋白质和核酸结合，一般处于稳定的络合状态，需要消化作用使锌易被利用[12,13]。食物中许多其它成分提供与锌结合的配体；有一些可改善锌的吸收而其它的则不能[47]。因为锌的吸收机制尚不清楚，其作用方式也不清楚。当大量摄入一些锌的络合物时，可能由细胞旁途径吸收，而绕过经细胞的吸收机制。在大豆蛋白(高植酸盐含量)、小麦和玉米粉、咖啡、茶、各种豆类、奶酪和牛奶中发现有抑制锌吸收的因素。抑制成分包括植酸盐、草酸盐、纤维、EDTA 和多酚(丹宁)[12,47]。补钙可能增加粪便中锌的丢失而影响锌吸收[60]。促进锌吸收因子的作用尚未很好研究。

评价锌生物利用的方法包括，以内在或外加稳定性或放射性同位素标记的食物的代谢研究，用灌肠法、平衡试验法、锌耐量试验、生长测量和斜率分析法[12]。在某些情况下，表达的方式不同，如真吸收与表观吸收能产生不同结果。例如牛肉中锌的真吸收率为 55%，高纤维谷物为 15%；而在相同条件下计算的表观吸收率分别为 15%和-25%[157]。如考虑内源的锌丢失，似乎可提供对生物利用率更可靠的估计。

人乳中锌的生物利用率比牛乳或大豆蛋白质中的为高，推测这与人乳中一种低分子量成分有关。许多实验未能支持吡啶甲酸(picolinic acid)或柠檬酸有这种作用[52,53]。人乳中的蛋白质与大多数锌结合，被认为比牛乳中的主要蛋白质酪蛋白更容易消化[12]。这可解释人乳中锌的生物利用率较高的原因。

单独的锌补充剂或多种矿物质补充剂，或多种维生素与矿物质的补充剂的应用很广泛。补充锌的理由是因考虑到膳食中锌摄取可能不足(如素食者的膳食)，或者相信锌可促进健康。

过量和中毒

有关膳食的锌中毒已有很多综述[158,159]。急性锌中毒引起胃部不适、眩晕和恶心，这是研究锌补充时的一种并发因素，在>150mg 锌/d 时可出现催吐作用，完全肠外营养时大量补锌可发生死亡[160]，慢性中毒时可出现胃部问题[158]。在补充非常大量锌(300mg/d)时可发生其它的慢性影响，包括免疫功能下降(淋巴细胞对植物血凝素刺激的反应降低)和高密度脂蛋白(HDL)胆固醇降低。补充锌 100mg/d 时未见对淋巴细胞的抑制作用。相反，妇女补充 150mg 锌/d 可减少低密度脂蛋白和降低铜兰蛋白亚铁氧化酶活性，但未发现 HDL 有显著变化。对老年研究对象补充 100mg 锌/d 不能改善其免疫功能也未改变其血清总胆固醇或 HDL 胆固醇水平[139]。鸡由饲料中摄取大量锌时产蛋中止，并由于突然摄食减少而发生脱毛[161]。鸡饲以 100mg 锌/kg 时发生胰腺腺泡细胞外分泌功能障碍[162]，其机制尚不清楚。

镰状细胞性贫血患者给以 150mg 锌/d 时，由于锌诱导的铜缺乏而出现低铜血症[153]。从而用这种方法来降低 Wilson 病(铜积累性疾病)病人的铜吸收。锌可能引起肠道 MT 优先结合铜，通过肠细胞的脱落而导致铜丢失[164]。铁粒幼红细胞性贫血患者如摄入大量锌，用骨髓抽取术可见明显的细胞变化，这是由于高锌摄取引起的继发性铜缺乏。

有许多由于补充锌而出现中毒的问题。首先是在骨髓细胞中锌可诱导 MT 的产生[68]，此反应可能是对干细胞的一种保护作用。动物研究提示，高锌膳食所产生的骨髓 MT 可防止因应用大剂量化疗药物所引起的血毒性作用[166]。在细胞中，MT 的表达增加显然是抵御某些化疗药物的细胞保护作用[167]。

中枢神经系统中的锌很丰富，仅脑部即占总体锌的 1.5%[10]。脑部锌的更新很慢，有些区域(如海马)锌的含量很高。体内的稳态控制使这些部位在锌缺乏时能保留锌[137,168]。神经末端的突触囊可主动摄取锌。神经纤维(尤其是海马区)受刺激可引起锌的释放[137]。在此区域发现有 MT Ⅲ 异型和富含半胱氨酸的肠蛋白，很可能反映在这个区域有与锌有关的功能[169,170]。有人提出轴索(突触小结)末端的锌浓度高，是发生老年性痴呆的一个因素[171]。尤其是当锌加入分离的 Aβ 淀粉样蛋白质时引起蛋白质聚集，这一现象与早老性痴呆病人的淀粉样斑形成类似，Aβ 的作用作为此病的主要因素是有争论的，这些资料对老年人补充锌有重要关系。

总的说来，适量补充的锌是一个相对无毒的微量营养素，人们关注的是营养素不平衡和选择性补充所引起的相互作用，可能产生在一般膳食中不会遇到的毒性。

小结

锌营养是一个非常活跃的研究领域。用目前的技术使我们进一步了解其吸收机制、细胞转运和代谢，并建立评价锌营养状况的生物学标志。由于证明蛋白质中的锌指功能域，而对锌在基因调节中的作用有进一步的认识。锌指功能域的广泛分布提示它参与许多重要细胞功能，尤其是影响增殖和分化的蛋白质—蛋白质之间相互作用的功能。在用高度加工食品的膳食中，锌的适宜量仍然是与人类和动物有关的一个问题，在发展中国家，锌干预治疗的成功提示锌缺乏在医学上仍很重要。新的生物化学证据提示过量补锌会造成有害的后果。

参考文献

1. da Silva JJR, Williams RJP, eds (1991) The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of *life*. Clarendon Press, Oxford
2. Williams RJP (1984) Zinc: what is its role in biology? Endeavour 8:65–70
3. Budavara S, ed (1989) The Merck index, 11th ed. Merck & Co, Inc, Rahway, NJ, pp 1597–1601
4. Turnlund JR (1989) The use of stable isotopes in mineral nutrition research. J Nutr 199:7–14
5. Hendricks DG (1994) Mineral analysis by traditional meth-

ods. In Neilsen SS (ed), Introduction to the chemical analysis of foods. Jones and Bartlett Publishers, Boston, MA, pp 123–135
6. Coppen DE, Richardson DE, Cousins RJ (1988) Zinc suppression of free radicals induced in cultures of rat hepatocytes by iron, t-butyl hydroperoxide and 3-methylindole. Proc Soc Exp Biol Med 189:100–109
7. Trahey NM, ed (1992) Standard reference materials catalog 1992–93. National Institute of Standards and Technology, special publication 260. US Government Printing Office, Washington DC
8. Farkas I, Szerdahelyi P, Kása P (1988) An indirect method for quantitation of cellular zinc content of Timm-stained cerebellar samples by energy dispersive X-ray microanalysis. Histochemistry 89:493–497
9. Coyle P, Zalewski PD, Philcox JC, et al (1994) Measurement of zinc in hepatocytes by using a fluorescent probe, Zinquin: relationship to metallothionein and intracellular zinc. Biochem J 303:781–786
10. Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF (1986) Zinc. In Mertz W (ed), Trace elements in human and animal nutrition II. Academic Press, Orlando, FL, pp 1–37
11. Mills CF, ed (1989) Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 371–381
12. Solomons NW, Cousins RJ (1984) Zinc. In Solomons NW, Rosenberg IH (eds), Absorption and malabsorption of mineral nutrients. Alan R Liss, New York, pp 125–197
13. Cousins RJ (1989) Theoretical and practical aspects of zinc uptake and absorption. In Laszlo JA, Dintzis FR (eds), Mineral absorption in the monogastric GI tract: chemical, nutritional and physiological aspects. Plenum, New York, pp 3–12
14. Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C (1989) Zinc absorption in human small intestine. Am J Physiol 256:G87–G91
15. Naveh Y, Lee-Ambrose LM, Samuelson DA, Cousins RJ (1993) Malabsorption of zinc in rats with acetic acid-induced enteritis and colitis. J Nutr 123:1389–1395
16. Baer MT, King JC (1984) Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. Am J Clin Nutr 39:556–570
17. Jackson MJ, Jones FA, Edwards RHT, et al (1984) Zinc homeostasis in man: studies using a new stable isotope-dilution technique. Br J Nutr 51:199–208
18. Smith KT, Cousins RJ (1980) Quantitative aspects of zinc absorption by isolated, vascularly perfused rat intestine. J Nutr 110:316–323
19. Steel L, Cousins RJ (1985) Kinetics of zinc absorption by luminally and vascularly perfused rat intestine. Am J Physiol 248:G46–G53
20. Hoadley JE, Leinart AS, Cousins RJ (1988) Relationship of ^{65}Zn absorption kinetics to intestinal metallothionein in rats: effects of zinc depletion and fasting. J Nutr 118:497–502
21. Ziegler EE, Serfass RE, Nelson SE, et al (1989) Effect of low zinc intake on absorption and excretion of zinc by infants studied with ^{70}Zn as extrinsic tag. J Nutr 119:1647–1653
22. Lee D-Y, Prasad AS, Hydrick-Adair C, et al (1993) Homeostasis of zinc in marginal human zinc deficiency: role of absorption and endogenous excretion of zinc. J Lab Clin Med 122:549–556
23. Taylor CM, Bacon JR, Aggett PJ, Bremner I (1991) Homeostatic regulation of zinc absorption and endogenous losses in zinc-deprived men. Am J Clin Nutr 53:755–763
24. Hoadley JE, Leinart AS, Cousins RJ (1987) Kinetic analysis of zinc uptake and serosal transfer by vascularly perfused rat intestine. Am J Physiol 252:G825–G831
25. Menard MP, Cousins RJ (1983) Zinc transport by brush border membrane vesicles from rat intestine. J Nutr 113:1434–1442
26. Raffaniello RD, Wapnir RA (1989) Zinc uptake by isolated rat enterocytes: effect of low molecular weight ligands. Proc Soc Exp Biol Med 192:219–224
27. Tacnet F, Watkins DW, Ripoche P (1990) Studies of zinc transport into brush-border membrane vesicles isolated from pig small intestine. Biochim Biophys Acta 1024:323–330
28. Raffaniello RD, Lee S-Y, Teichberg S, Wapnir RA (1992) Distinct mechanisms of zinc uptake at the apical and basolateral membranes of Caco-2 cells. J Cell Physiol 152:356–361
29. Tacnet F, Lauthier F, Ripoche P (1993) Mechanisms of zinc transport into pig small intestine brush-border membrane vesicles. J Physiol 465:57–72
30. Ghishan FK, Sobo G (1983) Intestinal maturation: in vivo zinc transport. Pediatr Res 17:148–151
31. Steinhardt HJ, Adibi SA (1984) Interaction between transport of zinc and other solutes in human intestine. Am J Physiol 247:G176–G182
32. Wapnir RA, Khani DE, Bayne MA, Lifshitz F (1983) Absorption of zinc by the rat ileum: effects of histidine and other low-molecular-weight ligands. J Nutr 113:1346–1354
33. Richards MP, Cousins RJ (1977) Isolation of an intestinal metallothionein induced by parenteral zinc. Biochem Biophys Res Commun 75:286–294
34. Hempe JM, Cousins RJ (1991) Cysteine-rich intestinal protein binds zinc during transmucosal zinc transport. Proc Natl Acad Sci USA 88:9671–9674
35. Levenson CW, Shay NF, Lee-Ambrose LM, Cousins RJ (1993) Regulation of cysteine-rich intestinal protein by dexamethasone in the neonatal rat. Proc Natl Acad Sci USA 90:712–715
36. Cousins RJ, Lee-Ambrose LM (1992) Nuclear zinc uptake and interactions and metallothionein gene expression are influenced by dietary zinc in rats. J Nutr 122:56–64
37. Coppen DE, Davies NT (1987) Studies on the effects of dietary zinc dose on ^{65}Zn absorption in vivo and on the effects of Zn status on ^{65}Zn absorption and body loss in young rats. Br J Nutr 57:35–44
38. Richards MP, Cousins RJ (1975) Mammalian zinc homeostasis: requirement for RNA and metallothionein synthesis. Biochem Biophys Res Commun 64:1215–1223
39. Reeves PG (1995) Adaptation responses in rats to long-term feeding of high-zinc diets: emphasis on intestinal metallothionein. J Nutr Biochem 6:48–54
40. Fleet JC, Turnbull AJ, Bourcier M, Wood RJ (1993) Vitamin D-sensitive and quinacrine-sensitive zinc transport in human intestinal cell line Caco-2. Am J Physiol 264:G1037–G1045
41. Oestreicher P, Cousins RJ (1989) Zinc uptake by basolateral membrane vesicles from rat small intestine. J Nutr 119:639–646
42. Palmiter RD, Findley SD (1995) Cloning and functional characterization of a mammalian zinc transporter that confers resistance to zinc. EMBO J 14:639–649
43. Kowarski S, Blair-Stanek CS, Schachter D (1974) Active transport of zinc and identification of zinc-binding protein in rat jejunal mucosa. Am J Physiol 226:401–407
44. Urban E, Campbell ME (1984) In vivo zinc transport by rat small intestine after extensive small bowel resection. Am J Physiol 247:G88–G94
45. Turnbull AJ, Blakeborough P, Thompson RPH (1990) The effects of dietary ligands on zinc uptake at the porcine in-

testinal brush-border membrane. Br J Nutr 64:733–741
46. Han O, Failla ML, Hill AD, et al (1994) Inositol phosphates inhibit uptake and transport of iron and zinc by a human intestinal cell line. J Nutr 124:580–587
47. Sandström B, Lönnerdal B (1989) Promoters and antagonists of zinc absorption. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 57–78
48. Cousins RJ (1985) Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. Physiol Rev 65:238–309
49. Sturniolo GC, Montino MC, Rossetto L, et al (1991) Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man. J Am Coll Nutr 10:372–375
50. Schölmerich J, Freudemann A, Köttgen E, et al (1987) Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. I. Comparison with zinc sulfate in healthy men. Am J Clin Nutr 45:1480–1486
51. Hempe JM, Cousins RJ (1989) Effect of EDTA and zinc-methionine complex on zinc absorption by rat intestine. J Nutr 119:1179–1187
52. Roth HP, Kirchgessner M (1985) Utilization of zinc from picolinic or citric acid complexes in relation to dietary protein source in rats. J Nutr 115:1641–1645
53. Seal CJ, Heaton FW (1985) Effect of dietary picolinic acid on the metabolism of exogenous and endogenous zinc in the rat. J Nutr 115:986–993
54. Prasad AS (1979) Zinc in human nutrition. CRC Press, Boca Raton, FL, 84 pp
55. Tamura T (1995) Nutrient interaction of folate and zinc. In Bailey LB (ed), Folate in health and disease. Marcel Dekker, New York, pp 287–308
56. Kauwell GPA, Bailey LB, Gregory JF, et al (1995) Zinc status is not adversely affected by folic acid supplementation and zinc intake does not impair folate utilization in human subjects. J Nutr 125:66–72
57. Valberg LS, Flanagan PR, Chamberlain MJ (1984) Effects of iron, tin, and copper on zinc absorption. Am J Clin Nutr 40:536–541
58. Southon S, Wright AJA, Fairweather-Tait SJ (1989) The effect of combined dietary iron, calcium and folic acid supplementation on apparent ^{65}Zn absorption and Zn status in pregnant rats. Br J Nutr 62:415–423
59. Koo SI, Fullmer CS, Wasserman RH (1980) Effect of cholecalciferol and 1,25-dihydroxycholecalciferol on the intestinal absorption of zinc in the chick. J Nutr 110:1813–1818
60. Wood R, Zheng J (1995) Calcium supplementation reduces intestinal zinc absorption and balance in humans [abstract]. FASEB J 9:A283
61. Smith KT, Failla ML, Cousins RJ (1979) Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine. Biochem J 184:627–633
62. Keen CL, Hurley LS (1977) Zinc absorption through skin: correction of zinc deficiency in the rat. Am J Clin Nutr 30:528–530
63. Cousins RJ (1989) Systemic transport of zinc. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 79–93
64. Scott BJ, Bradwell AR (1983) Identification of the serum binding proteins for iron, zinc, cadmium, nickel, and calcium. Clin Chem 29:629–633
65. Magneson GR, Puvathingal JM, Roy WJ (1987) The concentrations of free Mg^{2+} and free Zn^{2+} in equine blood plasma. J Biol Chem 262:11140–11145
66. Robertson A, Morrison JM, Wood AM, Bremner I (1989) Effects of iron deficiency on metallothionein-I concentrations in blood and tissues of rats. J Nutr 119:439–445
67. Grider A, Bailey LB, Cousins RJ (1990) Erythrocyte metallothionein as an index of zinc status in humans. Proc Natl Acad Sci USA 87:1259–1262
68. Huber KL, Cousins RJ (1988) Maternal zinc deprivation and interleukin-1 influence metallothionein gene expression and zinc metabolism of rats. J Nutr 118:1570–1576
69. Milne DB, Ralston NVC, Wallwork JC (1985) Zinc content of cellular components of blood: methods for cell separation and analysis evaluated. Clin Chem 31:65–69
70. Richards MP, Cousins RJ (1976) Metallothionein and its relationship to the metabolism of dietary zinc in rats. J Nutr 106:1591–1599
71. Henry RW, Elmes ME (1975) Plasma zinc in acute starvation. Br Med J 4:625–626
72. Falchuk KH (1977) Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins. N Engl J Med 296:1129–1134
73. King JC, Hambidge KM, Westcott JL, et al (1994) Daily variation in plasma zinc concentrations in women fed meals at six-hour intervals. J Nutr 124:508–516
74. Gordon PR, Woodruff CW, Anderson HL, O'Dell BL (1982) Effect of acute zinc deprivation on plasma zinc and platelet aggregation in adult males. Am J Clin Nutr 35:113–119
75. Fraser JD, Urban RG, Strominger JL, Robinson H (1992) Zinc regulates the function of two superantigens. Proc Natl Acad Sci USA 89:5507–5511
76. Foster DM, Aamodt RL, Henkin RI, Berman M (1979) Zinc metabolism in humans: a kinetic model. Am J Physiol 237:R340–R349
77. Wastney ME, Aamodt RL, Rumble WF, Henkin RI (1986) Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. Am J Physiol 251:R398–R408
78. Dunn MA, Cousins RJ (1989) Kinetics of zinc metabolism in the rat: effect of dibutyryl cAMP. Am J Physiol 256:E420–E430
79. Henkin RI, Foster DM, Aamodt RL, Berman M (1984) Zinc metabolism in adrenal cortical insufficiency: effects of carbohydrate-active steroids. Metabolism 33:491–501
80. Miller LV, Hambidge KM, Naake VL, et al (1994) Size of the zinc pools that exchange rapidly with plasma zinc in humans: alternative techniques for measuring and relation to dietary zinc intake. J Nutr 124:268–276
81. Pattison SE, Cousins RJ (1986) Kinetics of zinc uptake and exchange by primary cultures of rat hepatocytes. Am J Physiol 250:E677–E685
82. Golden MNH (1989) The diagnosis of zinc deficiency. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 323–333
83. Palmiter RD (1994) Regulation of metallothionein genes by heavy metals appears to be mediated by a zinc-sensitive inhibitor that interacts with a constitutively active transcription factor, MTF-1. Proc Natl Acad Sci USA 91:1219–1223
84. Dunn MA, Blalock TL, Cousins RJ (1987) Metallothionein. Proc Soc Exp Biol Med 185:107–119
85. Masters BA, Kelly EJ, Quaife CJ, et al (1994) Targeted disruption of metallothionein I and II genes increases sensitivity to cadmium. Proc Natl Acad Sci USA 91:584–588
86. Cousins RJ, Leinart AS (1988) Tissue-specific regulation of zinc metabolism and metallothionein genes by interleukin 1. FASEB J 2:2884–2890
87. Schroeder JJ, Cousins RJ (1990) Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. Proc Natl Acad Sci USA 87:3137–3141

88. King JC, Turnlund JR (1989) Human zinc requirements. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 335–350
89. Matseshe JW, Phillips SF, Malagelada JR, McCall GT (1980) Recovery of dietary iron and zinc from the proximal intestine of healthy man: studies of different meals and supplements. Am J Clin Nutr 33:1946–1953
90. Fell GS, Fleck A, Cuthbertson DP, et al (1973) Urinary zinc levels as an indication of muscle catabolism. Lancet 2:280–282
91. Victery W, Levenson R, Vander AJ (1981) Effect of glucagon on zinc excretion in anesthetized dogs. Am J Physiol 240:F299–F305
92. Vallee BL, Galdes A (1984) The metallobiochemistry of zinc enzymes. In Meister A (ed), Advances in enzymology. John Wiley, New York, pp 283–429
93. Rivera J, Brown KH, Santizo MC, et al (1995) Effects of zinc supplementation on the growth of young Guatemalan children [abstract]. FASEB J 9:A164
94. Falchuk KH, Fawcett DW, Vallee BL (1975) Role of zinc in cell division of *Euglena gracilis*. J Cell Sci 17:57–78.
95. Klug A, Schwabe JWR (1995) Zinc fingers. FASEB J 9:597–604
96. Dawid IB, Toyama R, Taira M (1995) LIM domain proteins. C R Acad Sci Paris 318:295–306
97. Forbes IJ, Zalewski PD, Giannakis C, et al (1990) Interaction between protein kinase C and regulatory ligand is enhanced by a chelatable pool of cellular zinc. Biochim Biophys Acta 1053:113–117
98. Wu H, Yang W-P, Barbas CF (1995) Building zinc fingers by selection: toward a therapeutic application. Proc Natl Acad Sci USA 92:344–348
99. Taylor GA, Blackshear PJ (1995) Zinc inhibits turnover of labile mRNAs in intact cells. J Cell Physiol 162:378–387
100. Zeng J, Heuchel R, Schaffner W, Kägi JHR (1991) Thionein (apometallothionein) can modulate DNA binding and transcription activation by zinc finger containing factor Sp1. FEBS Lett 279:310–312
101. Cousins RJ (1994) Metal elements and gene expression. In Olson RE (ed), Annual review of nutrition. Annual Reviews Inc, Palo Alto, CA, pp 449–469
102. Yiangou M, Ge X, Carter KC, Papaconstantinou J (1991) Induction of several acute-phase protein genes by heavy metals: a new class of metal-responsive genes. Biochemistry 30:3798–3806
103. Willson RL (1989) Zinc and iron in free radical pathology and cellular control. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 147–172
104. Thornalley PJ, Vasak M (1985) Possible role for metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress. Biochim Biophys Acta 827:36–44
105. Barch DH, Fox CC, Rosche WA, et al (1992) Inhibition of rat methylbenzylnitrosamine metabolism by dietary zinc and zinc in vitro. Gastroenterology 103:800–806
106. Schwarz MA (1994) Cytoplasmic metallothionein overexpression protects NIH 3T3 cells from *tert*-butyl hydroperoxide toxicity. J Biol Chem 269:15238–15243
107. Powell SR, Hall D, Aiuto L, et al (1994) Zinc improves postischemic recovery of isolated rat hearts through inhibition of oxidative stress. Am J Physiol 266:H2497–H2507
108. Xu Z, Squires EJ, Bray TM (1994) Effects of dietary zinc deficiency on the hepatic microsomal cytochrome P450 2B in rats. Can J Physiol Pharmacol 72:211–216
109. Thompson CB (1995) Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 267:1456–1462
110. McCabe MJ, Jiang SA, Orrenius S (1993) Chelation of intracellular zinc triggers apoptosis in mature thymocytes. Lab Invest 69:101–110
111. Zalewski PD, Forbes IJ, Seamark RF, et al (1994) Flux of intracellular labile zinc during apoptosis (gene-directed cell death) revealed by a specific chemical probe, Zinquin. Chem Biol 1:153–161
112. Telford WG, Fraker PJ (1995) Preferential induction of apoptosis in mouse $CD4^+CD^{\#}\alpha\beta TCR^{lo}CD3\epsilon^{lo}$ thymocytes by zinc. J Cell Physiol 164:259–270
113. O'Dell BL, Reeves PG (1989) Zinc status and food intake. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 173–181
114. Chesters JK, Quarterman J (1970) Effects of zinc deficiency on food intake and feeding patterns of rats. Br J Nutr 24:1061–1069
115. Blanchard RK, Cousins RJ (1995) Differential display of dietary zinc regulated rat intestinal mRNAs [abstract]. FASEB J 9:A866
116. Shay NF, Beverly JL, Rains TM, et al (1995) Central administration of neuropeptide Y restores intake to normal levels in zinc deficient rats [abstract]. FASEB J 9:A867
117. Flanagan PR (1984) A model to produce pure zinc deficiency in rats and its use to demonstrate that dietary phytate increases the excretion of endogenous zinc. J Nutr 114:493–502
118. Chesters JK (1989) Biochemistry of zinc in cell division and tissue growth. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 109–118
119. Schroeder JJ, Cousins RJ (1991) Maintenance of zinc-dependent hepatic functions in rat hepatocytes cultured in medium without added zinc. J Nutr 121:844–853
120. King JC (1990) Assessment of zinc status. J Nutr 120:1474–1479
121. Eder K, Kirchgessner M (1994) Dietary fat influences the effect of zinc deficiency on liver lipids and fatty acids in rats force-fed equal quantities of diet. J Nutr 124:1917–1926
122. Moynahan EJ (1974) Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. Lancet ii:399–400
123. Flagstad T (1976) Lethal trait A 46 in cattle: intestinal zinc absorption. Nord Vet Med 28:160–169
124. Keen CL, Gershwin ME (1990) Zinc deficiency and immune function. In Olson RE (ed), Annual review of nutrition. Annual Reviews Inc, Palo Alto, CA, pp 415–431
125. Fraker PJ, DePasquale-Jardieu P, Zwickl CM, Luecke RW (1978) Regeneration of T-cell helper function in zinc deficient adult mice. Proc Natl Acad Sci USA 75:5660–5664
126. Allen JI, Perri RT, McClain CJ, Kay NE (1983) Alterations in human natural killer cell activity and monocyte cytotoxicity induced by zinc deficiency. J Lab Clin Med 102:577–589
127. Kramer TR, Udomkesmalee E, Dhanamitta S, et al (1993) Lymphocyte responsiveness of children supplemented with vitamin A and zinc. Am J Clin Nutr 58:566–570
128. Winchurch RA, Togo J, Adler WH (1987) Supplemental zinc (Zn^{2+}) restores antibody formation in cultures of aged spleen cells. II. Effects on mediator production. Eur J Immunol 17:127–132
129. Driessen C, Hirv K, Rink L, Kirchner H (1994) Induction of cytokines by zinc ions in human peripheral blood mononuclear cells and separated monocytes. Lymphokine Cytokine Res 13:15–20
130. Malavé I, Rodriguez J, Araujo Z, Rojas I (1990) Effect of zinc on the proliferative response of human lymphocytes: mechanism of its mitogenic action. Immunopharmacology 20:1–10
131. Dardenne M, Pleau JM, Nabarra B, et al (1982) Contribution of zinc and other metals to the biological activ-

ity of the serum thymic factor. Proc Natl Acad Sci USA 79:5370–5373
132. Coto JA, Hadden EM, Sauro M, et al (1992) Interleukin 1 regulates secretion of zinc-thymulin by human thymic epithelial cells and its action on T-lymphocyte proliferation and nuclear protein kinase C. Proc Natl Acad Sci USA 89:7752–7756
133. King LE, Osati-Ashtiani F, Fraker PJ (1995) Depletion of cells of the B lineage in the bone marrow of zinc-deficient mice. Immunology 85:69–73
134. Bobilya DJ, Johanning GL, Veum TL, O'Dell BL (1994) Chronological loss of bone zinc during dietary zinc deprivation in neonatal pigs. Am J Clin Nutr 59:649–653
135. Clegg MS, Keen CL, Hurley LS (1989) Biochemical pathologies of zinc deficiency. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 129–145
136. Aggett PJ (1989) Severe zinc deficiency. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 259–279
137. Xie X, Smart TG (1991) A physiological role for endogenous zinc in rat hippocampal synaptic neurotransmission. Nature 349:521–524
138. Hendricks KM, Walker WA (1988) Zinc deficiency in inflammatory bowel disease. Nutr Rev 12:401–408
139. Bogden JD, Oleske JM, Lavenhar MA, et al (1988) Zinc and immunocompetence in elderly people: effects of zinc supplementation for 3 months. Am J Clin Nutr 48:655–663
140. Life Sciences Research Office (1991) Zinc and immune function in the elderly. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD
141. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, et al (1988) Oral zinc in macular degeneration. Arch Ophthalmol 106:192–198
142. Henkin RI, Aamodt RL, Agarwal RP, Foster DM (1982) The role of zinc in taste and smell. In Prasad AS (ed), Clinical, biochemical, and nutritional aspects of trace elements. Alan R Liss, New York, pp 161–188
143. Walravens PA, Hambidge KM, Koepfer DM (1989) Zinc supplementation in infants with a nutritional pattern of failure to thrive: a double-blind, controlled study. Pediatrics 83:532–538
144. Lee MG, Hong KT, Kim JJ (1990) Transient symptomatic zinc deficiency in a full-term breast-fed infant. J Am Acad Dermatol 23:375–379
145. Lee D-Y, Shay NF, Cousins RJ (1992) Altered zinc metabolism occurs in murine lethal milk syndrome. J Nutr 122:2233–2238
146. Moser-Veillon PB (1990) Zinc: consumption patterns and dietary recommendations. J Am Diet Assoc 90:1089–1093
147. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
148. Welsh SO, Marston RM (1982) Zinc levels of the US food supply: 1909–1980. Food Technol 36:70–76
149. American Medical Association (1979) Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. JAMA 241:2051–2054
150. Solomons NW (1991) Zinc. In Baumgartner TG (ed), Clinical guide to parenteral micronutrition, 2nd ed. Lyphomed, Chicago, pp 215–233
151. Sullivan JF, Jetton MM, Burch RE (1979) A zinc tolerance test. J Lab Clin Med 93:485–492
152. Kasarskis EJ, Shuna A (1980) Serum alkaline phosphatase after treatment of zinc deficiency in humans. Am J Clin Nutr 33:2609–2612
153. Dahlheim H, White CL, Rothemund J, et al (1989) Effect of zinc depletion on angiotensin I-converting enzyme in arterial walls and plasma of the rat. Miner Electrolyte Metab 15:125–129
154. Sato M, Mehra RK, Bremner I (1984) Measurement of plasma metallothionein-1 in the assessment of the zinc status of zinc-deficient and stressed rats. J Nutr 114:1683–1689
155. Thomas EA, Bailey LB, Kauwell GA, et al (1992) Erythrocyte metallothionein response to dietary zinc in humans. J Nutr 122:2408–2414
156. Bremner I, Morrison JN, Wood AM, Arthur JR (1987) Effects of changes in dietary zinc, copper and selenium supply and of endotoxin administration on metallothionein I concentrations in blood cells and urine in the rat. J Nutr 117:1595–1602
157. Zheng J, Mason JB, Rosenberg IH, Wood RJ (1993) Measurement of zinc bioavailability from beef and a ready-to-eat high-fiber breakfast cereal in humans: application of whole-gut lavage technique. Am J Clin Nutr 58:902–907
158. Fosmire G (1990) Zinc toxicity. Am J Clin Nutr 51:225–227
159. Fox MRS (1989) Zinc excess. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 365–370
160. Brocks A, Reid H, Glazer G, et al (1977) Acute intravenous zinc poisoning. Br Med J 1:1390–1391
161. McCormick CC, Cunningham DL (1984) High dietary zinc and fasting as methods of forced resting: a performance comparison. Poultry Sci 63:1201–1206
162. Lü J, Combs GF (1988) Effect of excess dietary zinc on pancreatic exocrine function in the chick. J Nutr 118:681–689
163. Prasad AS, Brewer GJ, Shoomaker EB, Rabbani P (1978) Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. JAMA 240:2166–2168
164. Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T, et al (1992) Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. J Lab Clin Med 120:380–386
165. Fiske DN, McCoy HE, Kitchens CS (1994) Zinc-induced sideroblastic anemia: report of a case, review of the literature, and description of the hematologic syndrome. Am J Hematol 46:147–150
166. Doz F, Berens ME, Deschepper CF, et al (1992) Experimental basis for increasing the therapeutic index of *cis*-diaminedicarboxylatocyclobutaneplatinum(II) in brain tumor therapy by a high-zinc diet. Cancer Chemother Pharmacol 29:219–226
167. Kelley SL, Basu A, Teicher BA, et al (1988) Overexpression of metallothionein confers resistance to anticancer drugs. Science 241:1813–1815
168. Dreosti IE (1989) Neurobiology of zinc. In Mills CF (ed), Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 235–247
169. Masters BA, Quaife CJ, Erickson JC, et al (1994) Metallothionein III is expressed in neurons that sequester zinc in synaptic vesicles. J Neurosci 14:5844–5857
170. Khoo C, Hallquist NA, Cousins RJ (1995) Carbon-tetrachloride-induced inflammation increases cysteine-rich intestinal protein expression in the hippocampus and immune tissues [abstract]. FASEB J 9:A867
171. Bush AI, Pettingell WH, Multhaup G, et al (1994) Rapid induction of Alzheimer Aβ amyloid formation by zinc. Science 265:1464–1467

第 30 章

铜

Maria C. Linder

铜(原子序数第 29)是广泛分布于自然界的过渡金属。铜虽然不属于地球上蕴藏量最丰富的金属之列,但据估计,可耕地土壤和水分别含有 6.7 和 5×10^{12}kg;此外,植物和动物还分别有 2.9×10^{10}kg 和 2.4×10^{5}kg[1]。海洋表面水中含量约为 1ppb(μg/L),随深度增加而呈直线增多[2],每 1 000m 约为 100 倍。淡水中的浓度较低,而且变化较大(约 0.1～1.0ng/g)。铜在溶液和活的生物体中,差不多总是以+2和+1 价态出现,且以前者为主。在中性 pH 的水介质中(如同在大多数细胞和生物体中那样),铜离子形成氢氧化物,这些氢氧化物如果不与有机分子螯合,即从溶液中沉淀出来。

铜的氧化还原化学性质使它特别适合于释放和接受电子,尤其是将电子直接传递给分子氧。这样,生物系统中许多涉及氧的电子传递和氧化还原反应都由含铜酶催化。众所周知,这些酶中有的对生命是至关重要的。

认识到铜是动植物的必需元素,是根据 McHargue(对植物和软体动物)[3,4]和 Hart 等人[5](对动物)的开创性研究。经过 30 年代 Hoagland 等人[6]以及随后其他人的综述,铜的必要性便被确定下来[7]。

在活的生物体中铜的浓度,除少数例外,平均为 1～2μg/g (表 1)[7];比土壤中 3～100μg/g[8]的浓度低,但大大高于水中的浓度。根据最近的估计,成年人平均含铜总量约为 110mg。肾脏的铜浓度最高(表 1),其次是肝和脑,再其次是心脏和整个骨骼。血和肌肉中的浓度约为 1μg/g,而胃肠道大约是这个浓度的 2 倍。(手指甲和脚趾甲含铜量很高,头发的浓度也很可观)。新生婴儿的肝铜浓度比成年人高出许多(约 40μg/g),反映婴儿在出生前铜的储存。这些铜多被用于出生后 6 个月内新组织的生长。

由于肌肉和骨骼的重量和容积较大,其铜含量大约分别占总体铜的 25%和 42%;肝和脑其次(约 9%),而血占约 5% (其中 60%在血浆中)。动物组织中铜的浓度,除血浆中与人的类似外,其它组织中均比人体组织的浓度稍低。

吸收、运输、储存和更新

吸收 人和动物对铜的吸收主要在十二指肠,尽管小肠的其余部分(也许还有结肠)也能摄取铜。还不清楚胃是否也有吸收作用[7]。成年人胃肠道从正常食物中吸收铜的效率很高,表观吸收率从 55%至 75%,且不随年龄和性别有明显变化(也许年轻妇女吸收较多)[7,9,10]。据报道,大鼠在正常摄入量范围内的实际吸收率为 30%～50% (每 24 小时)。摄入过量时,吸收效率直线下降到 <10%。有证据表明,大鼠和人的吸收至少部分与需要有关,即对吸收有内源的调节机制。

吸收是一个两步的过程,包含越过粘膜细胞的刷状缘而摄入(多半是 Cu^{2+})粘膜细胞,以及穿过基侧膜进入血液和内部组织。有证据指出,在刷状缘的摄取是通过非介导的扩散,而在浆膜的转运主要是通过依赖于能量的可以饱和的载体[7]。摄入粘膜细胞本身并不保证能够进一步转运到体内,因为粘膜细胞的蛋白质,尤其是金属硫蛋白会阻留一定数量的铜。基侧膜转运体(transportor)的浓度会根据生理条件,也许还根据铜的营养状态而有所变化,尽管这个问题尚待查证。负责将铜泵入血液和间隙液的基侧膜转运体,很可能就是新近克隆出来的与 Menkes 病有关的 P 型三磷酸腺苷酶(ATPase)[11～14]。(Menkes 基因显然编码了一种有缺陷的转运体,这种转运体对铜是特异的,并且是需要能量的。遗传性的 Menkes 基因对于新生婴儿并不是立即致命的,部

分原因是婴儿出生时有铜的储存，还很可能以其它机制吸收一些铜）。其它金属离子（主要是 Zn^{2+} 和 Cd^{2+}）使用的基侧膜载体也可能参与铜的吸收[7,15]，这可以解释这些离子与铜之间在极端的摄入量的条件下为什么有拮抗作用。还有一种解释，就是锌和镉离子也诱导肠粘膜中金属硫蛋白的产生，给这些细胞中的 Cu^{2+} 提供了一个捕捉场所。然而，对于正常的哺乳动物来说，只有给予巨大超剂量的 Zn^{2+} 或 Cd^{2+} 时，铜的吸收才显著下降。对由 Wilson 病引起的铜负荷过量的患者，长期服用超量锌以减少铜的吸收；当肠细胞脱落时（成年人中寿命为 3～5 天），肠细胞金属硫蛋白中存留的铜就被丢失了。

表 1 活的生物体中铜的浓度[a]

生物体	总浓度 μg/g (ppm)	生物体	总浓度 μg/g (ppm)
人	1.7	动物	1.5～2.5
全血[b]	1.1	禽类	0.5～3
血浆	1.05	海鱼	2～3
肾	12	淡水鱼	0.4～3
肝	6.2	贝类	3～37
脑	5.2	昆虫	3～31
心	4.8	节肢动物	4～30
骨骼	4.1	植物	
骨骼肌	0.9	可食部分	0.5～3
头发	20	坚果、种子	3～37
指(趾)甲	8～20		

[a]根据 Linder 的资料加以修改[7]

[b]所有人体组织的数值均为成年人的数值

关于铜与铁之间吸收的拮抗作用有的报道肯定，也有否定的[15]。最新的报道指出，大鼠肝铜浓度与膳食铁的低摄入、正常摄入、极高摄入（7，40，和 389mg Fe/kg 膳食）之间都呈负相关[16]。摄入过量铁时，铜的表观吸收和胆汁排出都有所减少；血浆铜和血浆铜蓝蛋白浓度（用酶活性测定）下降 30%～40%，但肝铜只比正常值约低 10%。因此，如果铁对铜吸收有恒定影响的话，这种影响也是比较轻微的，而且只发生在极端的条件下。

其他影响铜吸收的膳食因素包括螯合剂（如氨基酸和柠檬酸盐）能够增强吸收；肠中结合剂（如胆汁和纤维）能够抑制吸收。在某些情况下，抗坏血酸会降低铜吸收，不过这个问题仍有争论。Cu^{+} 的吸收可能不如 Cu^{2+}。抗坏血酸能将 Cu^{2+} 还原为 Cu^{+}。这种还原作用似乎可以解释为什么抗坏血酸使铜吸收下降 37%（根据 Van Campen 和 Gross[17] 报告的结扎大鼠十二指肠 3 小时的结果）。但这些研究使用了非生理性的大剂量，且未被其他人在大鼠[7]和人体的真实生活条件下得到验证（即在膳食抗坏血酸含量为 5～605mg/d 时 ^{65}Cu 的保留）。

转运 铜被肠吸收后迅速进入血液循环，并很快地主要沉积于肝中。在对若干动物种属的研究中（包括大鼠[18,19]和人体[20,21]），都证明是这个模式。实际上，所有进入大鼠血液的铜在 2 小时后就从血液循环中消失了[19]，可以发现几乎全部都在肝、肾和肝来源的产物中[7]。这些产物包括胆汁（被认为是铜的主要排出途径）和血浆铜蓝蛋白（它是一种主要的 α_2-糖蛋白，占人体血浆和血清中铜的 60%～65%）[22,23]。铜从血液中开始实际消失后，新吸收的铜又在血循环中的血浆铜蓝蛋白中出现。血浆铜蓝蛋白中的铜不是可交换的血浆铜代谢池的一部分，而且不是直接转运到血浆的其他铜成分。然而这些铜却可以被身体大多数组织中的细胞所摄取，这是用 ^{67}Cu 在动物和细胞培养研究中所反复证明了的[7,19,24,25]，由人体稳定同位素研究的数据模型也得到证实[21]。肝血浆铜蓝蛋白的合成（合成时铜掺入蛋白质）受到急剧抑制时，也抑制由非肝组织对新吸收铜的摄取[26]。不过似乎铜总是有来源的，因为在得不到血浆铜蓝蛋白的情况下，还有其它的来源可以利用。据第一例人体缺乏血浆铜蓝蛋白基因表达的报道，铜的营养状况并未立即发生明显变化[27]。同时，非肝细胞可从转铜蛋白[19]，甚至从白蛋白[7,19,24]摄取铜。

这一切意味着铜的转运和分布有两个阶段。第一阶段是从肠转运到肝和肾，第二阶段则是从肝转运到身体的大多数其它部分。在分布的第二个阶段，铜通常由血浆铜蓝蛋白携带，血浆铜蓝蛋白看来是唯一携带新吸收铜的血浆成分，这些铜最初是沉着于肝脏（和肾脏）中的。

分布的第一阶段也涉及某些特殊蛋白质。已确定白蛋白（最丰富的血浆蛋白）是铜的一个结合部位。在多数动物种属中，白蛋白 N-末端都有高亲和力的铜结合位点[7,28,29]。但对于新吸收的铜，其正常运输和分布并不是必需有白蛋白参与的，这在 Nagase 缺少血清白蛋白的大鼠中得到证实[30]，这个现象与某些动物（特别是狗）的白蛋白没有结合铜的高

亲和力位点的结果也是一致的。在大鼠[19]、人[22,23]和某些其它哺乳动物中，有一种大得多的蛋白质(约270kDa)，大约占了如白蛋白同样数量的血浆铜(占总量的 10%～20%)。根据用 $^{67}Cu^{2+}$ 标记的体外试验，这种蛋白质和白蛋白是可交换的血浆铜代谢池的主要成分。这些成分可直接与加入的 Cu^{2+} 结合，并在它们之间进行金属离子互相交换。看来很可能这种蛋白质(转铜蛋白)对新吸收的铜是一种比白蛋白更特异的载体，它的目标是主要转运至肝的铜。转铜蛋白大概是通过直接的蛋白质-蛋白质相互作用迅速地与白蛋白交换铜[32]。当只有一种蛋白质时，铜从任何一种蛋白质的释放速度都很缓慢。

低分子量铜络合物(如铜-二组氨酸)在铜的转运中是否起一种重要作用尚不清楚。用非生理性的高浓度铜-二组氨酸的体外研究表明，铜通过一种可饱和的载体摄取，其表观 K_m 是 10^{-8}mol/L。低分子量络合物(包括二组氨酸)中的铜在体内大概为 0.5×10^{-10}mol/L[7,33]，并不全都是可交换血浆铜代谢池的一部分[7]。白蛋白能抑制细胞从二组氨酸络合物中摄取铜[34,35]。看来很可能白蛋白和转铜蛋白是血液中主要的(甚至是唯一的)载体，它们参与将新吸收的铜转运到肝和肾，实际上是转铜蛋白(而不是白蛋白)帮助肝细胞摄取铜。

储存　一般说来，不能认为铜是一种储存的金属。它通常很容易从肠道进入体内，又迅速从体内排出。虽然根据需要身体对其吸收有某种调节作用，即铜缺乏时吸收多，而铜足够时吸收少，但是铜的内环境稳定主要通过排泄作用来维持。这样，不经肠道投入(如给大鼠注射)过量铜时，这些过多的铜(即使是大剂量的)几天之内就会消失[36]。然而，多数或所有组织的细胞都能以铜硫蛋白(铜与小分子量的、高半胱氨酸蛋白质，即金属硫蛋白的络合物)的形式将过多的量暂时隔离起来。如已提到过的关于肠的吸收作用，金属硫蛋白也与 Zn^{2+} 等其它二价金属离子结合，但铜能从金属硫蛋白中置换大多数的金属离子。过多的铜进入肝、肾细胞中也可能诱导此种蛋白质的表达增加[37]。同金属硫蛋白结合也是一种解除铜离子毒性的机制，否则铜离子能催化氧自由基的形成[38]。

有少数种类的哺乳动物易于蓄积铜硫蛋白，并特别储存于肝中。在狗中，这是一个普遍的趋势，其肝中浓度大大高于其它种属(同人、鼠和猪相比，是80 与 5-6μg/g)之比[7,31,38,39]。大概所有哺乳动物都是这样，胎儿出生前在肝中预储存这一微量元素(仍然是以金属硫蛋白形式)，以给快速生长的乳儿提供铜(奶里含铜不多)[7,40]。

更新和排泄　人和动物体内的铜几乎不通过尿排出，大多数是回到消化道后排出体外。显然胆汁是一个主要的(或最主要的)排出渠道。结扎胆管使铜在肝中蓄积，当因遗传特性胆汁铜排出速度降低时，肝铜浓度上升，导致组织损伤。在人类遗传疾病 Wilson 病(肝豆状核变性)的情况下，铜不仅蓄积于肝中，而且也蓄积于其它组织(包括脑)中[41～43]。除非用大量专门的螯合剂来治疗以增加尿铜排出，否则此病会导致早死。这种缺乏的基因很可能是给铜的转运体(也是一种 P 型 ATP 酶)编码，将铜从肝细胞转运至胆汁。是否这种作用涉及穿过溶酶体膜的转运(将铜送至胆汁)[44]，或是穿过一部分质膜(形成胆小管的膜)转运，尚有待确定。

表 2　成人体液和胃肠道液的铜浓度(平均值)*

	浓度(μg/g)	分泌(μg/d)
体液		
血浆	1.05	
淋巴	1.2	
脑脊髓液	5	
滑液	0.2～0.5	
尿	0.02～0.05	30～75
胃肠液		
唾液	0.22	330～450
胃液	0.39	1000
胆汁	4.0	2500?
十二指肠液	0.17	400～2200

* 引自 Linder，有修改[7]。

胆汁很可能不是将铜排出体外的唯一重要途径，因为结扎胆管只降低全身铜更新的约 50%(至少大鼠是如此)[36]。此外，大量铜随唾液以及胃液、肠液和胰液进入胃肠道(表 2)。成人每天分泌入消化道的铜约 5mg，是平常膳食中平均摄取量的 3 倍以上(约 0.6～1.6mg)。这些铜大部分被重吸收，因为粪便的净排出(占铜丢失的 90%以上)与净摄入是平衡的。每天从尿中丢失的铜极少(<0.07mg)，从皮肤、头发和指(趾)甲损失的也极少。胆汁中的铜多数都不能被重吸收，与胃液和唾液中的铜明显不同，至少在大鼠是这样[7,45,46]。因此，胆汁成为进入消化道的

可以排出体外的铜的主要来源。这样，组织中铜的净排出大都必须首先返回至肝。

虽然我们对进入体内的铜的分布情况有所了解，但它是如何返回肝脏和进入胆汁的，仍有很多问题有待阐明。血浆铜蓝蛋白本身返回肝并进入胆汁[47~49]，其被吸收进入肝细胞可能是通过受体介导的与半乳糖受体有关的细胞摄粒作用。据认为去涎的各种血浆糖蛋白类是通过这一机理从血循环中去除的[50]。曾报道，当肝内皮细胞中“保卫”肝淋巴间隙(Disse 间隙)，以及当铜蓝蛋白经转胞吞作用进入肝淋巴间隙时，发生血浆铜蓝蛋白的去涎作用[51]。有一部分或者所有这种血浆铜蓝蛋白(带有一些铜)都进入胆汁，尽管胆汁中血浆铜蓝蛋白的分子状态还不能肯定。一份最近的文摘报道有一种 126-kDa 的物质[52]，这种物质与部分去糖基的血浆铜蓝蛋白相似。较早的报道认为存在血浆铜蓝蛋白碎片[47]，且大部分胆汁铜与两个低分子量的组分（约 5kDa)相结合[7]。有些新被吸收的铜以离子状态进入肝细胞，特别在给予大剂量时，也直接进入胆汁[53]。很可能大多数周围组织的铜也利用与从肠道新吸收铜的相同机理返回肝中。在以 Cu^{2+} 的形式释放入间质液后，便进入可交换的血浆铜代谢池(与白蛋白和转铜蛋白结合)，然后返回肝脏(和肾脏)。

Johnson 等[9]使用^{67}Cu 研究 59 岁以下的男性和女性的全身铜更新，得到其半减期分别为约 25 天和 19 天。年龄较大妇女的更新期没有变化，但年龄较大的男性则降为 13～16 天。同时也初步证实有一个更新率慢得多的铜的代谢区室。给大鼠注射^{67}Cu 后，发现至少有两个更新率不同的代谢区室[36]。其中一个代谢区室的半减期较短，为 67 小时；另一个则长得多，在 200 小时以上。这一快一慢的更新代谢区室究竟是怎么一回事，现在还不清楚。然而，在人和大鼠中所发现的这两组更新代谢区室很可能是不一样的，因为人的更新数据是在服用稳定同位素后几天开始收集的，而大鼠则是服用后立即开始的。因此大鼠的那个快速更新的代谢区室(它可能反映所摄入的离子铜由胆汁排出)，在人体研究中很可能没有发现。果真如此，则大鼠的慢速更新代谢区室($t_{1/2}$>200 小时)应相当于人的半减期为 19～20 天的更新代谢区室，这意味着可能还有一个更新得更慢的第三个体内代谢区室。

生化和生理功能

已知的各种含铜酶如表 3 所示，其中大多存在于脊椎动物；有些对生命和活细胞的存活是至关重要的，有些是脊椎动物或哺乳动物独有的，有些是除哺乳动物之外的其它种属所有的。

如前所述，细胞色素 c 氧化酶及其辅酶细胞色素 c 是自然界最保守的蛋白质，存在于所有的活细胞中，在细胞呼吸中发挥功能。呼吸作用反映分子氧的传递和利用，使碳水化物、脂肪和氨基酸等燃料氧化，产生细胞能量。大部分细胞能量以三磷酸腺苷(ATP)的形式暂时保存，ATP 来源于与线粒体(或细菌细胞膜)的电子传递链有关的氧化磷酸化作用，此链的终端组成部分就是细胞色素 c 及其氧化酶。因此，如同大多数其他含铜酶一样，细胞色素 c 氧化酶是与分子氧进行结合和被还原的部位。

表 3 哺乳动物和其它生物门类的含铜酶

酶/蛋白质	分布和功能
细胞色素 c 氧化酶[a]	普遍存在于线粒体中；是氧化磷酸化电子传递链上的最末成分：还原 O_2。
Cu/Zn 超氧化物歧化酶	普遍存在于胞浆中；防御氧自由基的伤害；将超氧化物歧化成为过氧化物和 O_2。
酪氨酸酶(儿茶酚酶/酚酶)[a]	分布广泛；生成哺乳动物的黑色素(在黑素体中)；在植物和真菌中有各种功能：酪氨酸的氧化聚合作用，将单酚和 O-二酚氧化为醌。
赖氨酰氧化酶[a,b]	哺乳动物(脊椎动物?)，结缔组织的细胞外；胶原蛋白和弹性蛋白的交联：赖氨酸残基的氧化交联。
多巴胺-4-单氧化物酶[a,b]	哺乳动物(脊椎动物?)，存在于中枢神经系统和肾上腺髓质细胞中；形成肾上腺素和去甲肾上腺素：多巴胺的羟化作用。
α-酰胺化酶[b]	哺乳动物(脊椎动物?)，存在于垂体神经部的颗粒中；修饰神经肽：氧化去除 C-末端的甘氨酸残基的碳，留下 α-氨基。

续表

酶/蛋白质	分布和功能
胺和二胺氧化酶[a,b]	分布广泛(哺乳动物、植物、真菌等)；在细胞内和细胞外；组胺、酪胺和多胺的氧化纯化(?)；氧化脱氨基作用。
血浆铜蓝蛋白[a,c]	脊椎动物，存在于血浆和其他细胞外液中；清除自由基杂质和促进铁从储存部位释出；将 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+}。
亚铁氧化酶Ⅱ[c]	脊椎动物(?)，存在于血浆中；功能尚不清楚，但类似血浆铜蓝蛋白，能将 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+}。
胞外超氧化物歧化酶(SOD)	脊椎动物，存在于血浆，也很可能存在于其他的胞外液中；是抗氧化防御系统的一部分(?)；将 $O_2^{\cdot-}$ 歧化为 H_2O_2 和 H_2O。
抗坏血酸氧化酶[a]	植物和真菌，主要在细胞内；功能不清楚，但在植物中可能起到使果实成熟和创伤保护作用；氧化抗坏血酸、儿茶酚、类黄酮、羟基肉桂酸；根据其反应性属于蓝铜氧合酶家族，包括漆酶和血浆铜蓝蛋白。
漆酶[a]	植物和真菌，多在胞外；酚化合物的氧化聚合作用以封闭伤口(树)；分解木质素(多酚)?(真菌)；氧化苯二醇；属于蓝铜氧合酶家族。
苯丙氨酸-4-单加氧酶[a]	普遍存在的(?)细胞内酶；以铁或铜为辅因子(哺乳动物的酶是依赖铁的)；酪氨酸的合成和苯丙氨酸的降解；苯丙氨酸的羟化作用。
金属硫蛋白[c]	普遍存在于细胞内，细胞外液中有微量；含高半胱氨酸的二价金属离子的储存蛋白质，当结合铜时具有某些 SOD 的活性。

[a] 需要单氧或双氧分子的反应。

[b] 6-羟多巴或吡咯喹啉醌是此酶的辅因子。

[c] 也起非酶催化作用(见表4)。

至少有三种含铜酶具有抗氧化保护作用。它们就是在细胞内和细胞外分布很广的超氧化物歧化酶(SOD)、细胞外的血浆铜蓝蛋白、和主要在细胞内的铜硫蛋白。细胞内胞浆的 SOD 常在每个活性位点含有一个锌原子和一个铜原子(Cu/Zn SOD)，但有些细菌和线粒体的 SOD 却含锰离子或铁离子。血浆的细胞外 SOD 只是在功能上才有关联，因为它含有铜。所有的 SOD 都能催化超氧阴离子转变为过氧化物。过氧化物又能通过过氧化氢酶或依赖于硒的谷胱甘肽过氧化物酶转变为 H_2O。如果 SOD 基因遭受破坏(例如在酵母中)[54]，对氧自由基的耐受性明显减弱。最近用纯化的铜硫蛋白的研究表明，原来以为这种蛋白质的功能只是储存铜和去除铜的毒性，其实它还有清除自由基的活性[55,56]。由于多数哺乳动物的金属硫蛋白通常都不是以铜而是以锌作为其金属离子组分，因此，除非铜蓄积过多，铜硫蛋白的这种活性似乎重要性不大。

血浆铜蓝蛋白(类似于不甚丰富的细胞外 SOD)是用来对付细胞外氧自由基的。由于有一个三核铜原子团，加上一两个其它铜原子，过量的电子能够进入细胞而进行扩散。因此，血浆蓝铜蛋白不是一种 SOD，而是几种氧自由基的清除剂[57,58]。血浆铜蓝蛋白很可能与多数细胞的质膜上的细胞表面受体相结合[7,11]，并可能保护那些特别容易受到羟基氧化和破坏的不饱和脂肪酸。

几种其它的铜酶涉及需要分子氧的反应，而这种反应导致氨基酸或其它取代基的交联或聚合。这些包括结缔组织的细胞外赖氨酰氧化酶，它对胶原蛋白和弹性蛋白的正常成熟是必需的。这样，此酶对结缔组织的形成和功能具有重要作用，包括伤口愈合和保持血管的完整性(增强弹性纤维)。能保护皮肤、防御过量的紫外线、以及决定眼睛和头发颜色的黑色素聚合物，是在含铜的酪氨酸酶的帮助下由酪氨酸形成的。(在植物和其它生物体中有类似的这种酶促反应，但底物不同，其功能并不十分清楚)[7]。在植物和真菌中有而在哺乳动物中没有的抗坏血酸氧化酶和漆酶，也可能催化需要分子氧的氧化作用，从而形成聚合物，如胶乳汁(漆酶)或覆盖伤口的薄膜

(抗坏血酸氧化酶)。

表 4 结合铜的蛋白质的非酶功能

蛋白质	分布和功能
白蛋白	脊椎动物，存在于血浆和细胞外液中；是可交换的血浆铜代谢池的一部分；循环中离子铜的载体和过量铜的结合剂；有一个高亲和力的 N-末端铜结合位点。
血浆铜蓝蛋白	脊椎动物，存在于血浆和细胞外液中；不是可交换的血浆铜代谢池的一部分；细胞的铜来源；氧自由基基的清除剂；亚铁氧化酶；根据其反应性，属于蓝色铜氧合酶家族，包括漆酶和抗坏血酸氧化酶。
转铜蛋白	脊椎动物?，存在于血浆中；是可交换的血浆铜代谢池的一部分；结合铜的亲和力比白蛋白更高；与白蛋白交换铜。
金属硫蛋白	普遍存在于胞内，细胞外体液也有微量；高半胱氨酸的二价金属离子储存蛋白质；对 Cu^{2+} 的亲和力高于多数其它金属离子。
因子 V 和 Ⅷ	哺乳动物，存在于细胞外的血浆中；是凝血必需的非酶蛋白质；类似血浆铜蓝蛋白。
软骨基质糖蛋白	哺乳动物，软骨细胞和某些其它细胞的胞内替代物；与血浆铜蓝蛋白有相当大的同源性；类似赖氨酰氧化酶，支持结缔组织的功能。
血蓝蛋白	软体动物和节肢动物，存在于循环体液中；替代血红蛋白运载氧（与铜原子对结合）；属于蓝色铜单加氧酶的酪氨酸酶家族。
质体蓝素	植物，存在于叶绿体中；在光合作用中电子传递系统的一部分；将电子从细胞色素 b_6-f 转运至光系统 I。

激素的形成和失活似乎是含铜酶的另一种催化功能。儿茶酚胺肾上腺素(在应激反应时由肾上腺髓质释放)和去甲肾上腺素(交感神经系统的主要神经递质)的生物合成取决于多巴胺-β-单氧合酶的多巴胺羟基化作用(而其旧名为多巴胺-β-羟化酶)。哺乳动物垂体前叶中一些神经肽激素的成熟需要部分地去除一个 C-末端甘氨酸残基，而留下甘氨酸的氨基氮作为酰胺基与倒数第二个氨基酸的羧化物相连。此反应由一个 α-酰胺化酶执行。几个有生物活性胺的失活，包括单胺组胺、酪胺、多巴胺、5-羟色胺，以及二胺亚精胺和腐胺，被认为是有细胞外和细胞内依赖于铜的胺氧化酶和二胺氧化酶催化的结果。铜也可能有助于发挥某些小肽激素(脑啡肽)的作用，使它们以最佳的构型同其受体结合[59,60]。

有可靠的证据表明，铜酶对铁在哺乳动物中的正常代谢和功能是很重要的。Cu/Zn SOD 是一种红细胞的重要酶(特别是在暴露于氧时)；除此之外，血浆铜蓝蛋白和另一个依赖于铜的酶(亚铁氧化酶 II)在支持与血细胞的生成有关的铁流入中都起作用。按照这一假说，铁从储存部位(如肝铁蛋白)中释放出来时是 Fe^{2+} 价态，而血浆铜蓝蛋白(也称为亚铁氧化酶 I)和亚铁氧化酶 II 则将其氧化为 Fe^{3+}，以便与血浆中的转运蛋白质相结合[61]。(铁传递蛋白只结合 Fe^{3+})。亚铁氧化酶的活性低会导致铁流回到骨髓减少，从而降低红细胞生成的速度。

依赖于铜的酶所催化的反应几乎都涉及分子氧(表 3)，例外的情况主要与氧自由基有关。这类酶中有(或可能有)几种以近来所发现的 6-羟基多巴或吡咯醌作为辅因子(表 3)。这些酶也能根据其铜原子的状况和数量而部分地分类。蓝色铜蛋白类有多个铜原子，至少以三种不同的配位状态(1 型、2 型和 3 型)存在，例如血浆铜蓝蛋白、漆酶、抗坏血酸氧化酶以及质体蓝素(plastocyanin)。这一类酶似乎有一种含三个铜原子的簇，此原子簇与电子传递有关，并且是在与氧结合的部位(质体蓝素除外)。还有一两个其它蓝色铜原子被认为是从蛋白质的周边供给电子的。尽管有铜的络合物形成和反应的同源性，但在这些蛋白质中几乎没有氨基酸排序的同源性。另一类是血蓝蛋白(hemocyanin)和酪氨酸酶(tyrosinase)，它们的活性中心有一对 3 型铜原子。

前面已经部分地介绍过，铜蛋白也有几种非酶的功能(表 4)，包括铜的分布(血浆铜蓝蛋白、白蛋白、转铜蛋白)、临时储存(金属硫蛋白)和电子传递(质体蓝素、血浆铜蓝蛋白?)。其它的功能包括软体动物和节肢动物中的氧输送(这两种动物用血蓝蛋白代替血红蛋白)、哺乳动物和人的血液凝结(通过

非酶活性因子 V 和 VII)，以及在软骨中新近发现的一种功能不详的糖蛋白(软骨基质糖蛋白)[62,63]。部分凝血因子，以及特别是软骨基质糖蛋白，与血浆铜蓝蛋白有相当多的序列同源性。(软骨基质糖蛋白也有 p-苯二胺氧化酶活性)。凝血因子含一个铜原子，大概是由以内皮细胞为衬里的血管分泌的，被凝血酶分裂而激活[7]。

铜缺乏

细胞水平 上一节已讨论了铜酶和铜结合蛋白质的功能，因而可以推测出铜缺乏对哺乳动物的影响。在细胞水平上，铜缺乏会降低呼吸和氧化磷酸化作用的能力，从而使能量供应不足。结果各种细胞活性(从主动转运到转录、翻译及其它生物合成过程)都会减慢。即使是中等程度的铜缺乏，一些器官(特别是肝脏和心脏)细胞中的细胞色素 c 氧化酶活性也会降低[7,64]。不过，显然正常细胞(也许肌肉除外)都有超运载能力，很少电子传递系统达到其最高速度；所以，仅仅是细胞色素 c 氧化酶的活性略有降低，很可能在短期内不至危及生命。

铜缺乏时，最有可能降低活性的酶是 Cu/Zn SOD，此酶活性降低通常会增加细胞膜的脆性，因为细胞周边的不饱和脂质特别容易受氧化作用损伤。实际上，铜缺乏会缩短红细胞的寿命[65,66]导致脂质氧化产物在红细胞中的蓄积增加[67]。虽然哺乳动物中有些需要铜的特殊组织更可能免于受损，但中枢神经系统和肾上腺髓质细胞的严重缺铜会抑制依赖于铜的儿茶酚胺的形成。在缺铜的小鼠和大鼠脑中曾发现去甲肾上腺素水平下降(和多巴胺上升)，以及儿茶酚胺代谢产物的尿排出减少[68~70]。

动物的铜缺乏 对动物的许多研究都指出，膳食缺铜时有三种铜蛋白会立即受影响。给大鼠以低铜膳，几天之内血浆铜蓝蛋白的浓度和活性就急剧下降，1～3 星期内就完全检测不到[7,64]；1～2 星期后肝和红细胞胞液的 SOD 降低 50%(但在其它组织中下降<20%)；同时，心脏的线粒体细胞色素 c 氧化酶显著减少(第一周>30%，第三周时>50%)，在其它组织中也有减少(第三周时减少 20%～25%；肝脏 ATP 的产生也受损)[71]。几星期后肌肉的细胞色素 c 氧化酶也下降>50%[64]。动物的中枢神经系统在生命的早期就成熟，成熟后的大脑抵抗膳食铜缺乏的能力大大增强。因此，大脑的功能(包括形成 ATP 的能力)与肝脏和心脏功能相比不容易受到损伤；只有在胎儿发育期间母亲就严重缺铜并持续到哺乳期，才会使大脑铜酶活性和功能发生重大变化[69,72]。

当在血浆铜蓝蛋白降到低水平时，从细胞损失的铜的再补充也明显减少。骨、肺及其它组织中的赖氨酸氧化酶(由结缔组织细胞分泌的)的活性特别容易受铜缺乏影响[73]，以静脉内注射血浆铜蓝蛋白补充铜的效果最好[74]。(各种细胞内的酶可能受影响不大，因为它们不会由于分泌而从细胞中丢失，且细胞内铜可以再循环)。哺乳动物严重铜缺乏的标志之一，是丧失弹性组织和结缔组织的完整性，从而导致血管壁的脆性增加，弹性蛋白异常，血管损伤(特别是动脉)，以及有更大的可能性产生动脉瘤。另外一个受铜影响涉及血管的现象是血管生成，即血管和毛细血管系统的发育。在有些系统中(体内和体外)，铜的络合物(尤其是铜与肝素的络合物)能够刺激血管生成[75]。也可能与依赖胺氧化酶的重塑有关[76]。羊毛的色素生成和结构决定于是否有足够的铜，铜的减少会降低酪氨酸酶的活性，从而改变了羊毛的颜色。(Menkes 病的铜缺乏也会改变人发的结构，使之变硬和纽结)。羊的酪氨酸酶活性降低和羊毛的变化也可能是牧草中钼和硫含量高的结果。所形成的铜的稳定硫钼酸盐虽然能被吸收和循环，但不能释放铜，因而不能起生物功能作用[77,78]。

长期缺铜的一个主要后果通常是发生低血色素小红细胞性贫血，需补铜才能恢复[15,66,79,80]。也会出现白细胞缺乏(白细胞减少)和粒细胞生成速度下降。贫血的可能原因包括用以生成红细胞 Cu/Zn SOD 的铜的减少；而红细胞中的铜大部分存在于此酶中[7]。这是否会造成红细胞的反馈抑制(与铁一样)尚不清楚。这些细胞中 SOD 的相对缺乏，加上同时发生血循环中血浆铜蓝蛋白大量减少，使红细胞的寿命缩短[66]，估计是由于细胞膜更容易发生氧化损伤所致。铜缺乏促使红细胞生成减少，会降低网织状细胞线粒体的血红素含量和生物合成[65]。(血红素的形成下降是铜缺乏的后果，也已在肝脏和大脑中得到证实)[81]。然而，铜缺乏的影响并不是由于参与卟啉和血红素生物合成的酶需要铜，也不是由于线粒体缺铁(可能会设想流入骨髓的铁减少了)。因此，仍不知道故障究竟出在哪里，但可以认为与 ATP 的

生成速度下降(因为呼吸能力降低)有关。

铁代谢的两个其它方面可能容易受到损害。第一，如上一节所述，血浆铜蓝蛋白能够氧化 Fe^{2+}；这可能是为了使铁(以 Fe^{3+}的形式)结合到血浆转铁蛋白，因为铁可通过还原和螯合作用以 Fe^{2+}的形式从细胞内铁蛋白中释放出来。(有一些证据表明，穿过基侧膜进入门静脉血的粘膜铁也大多是 Fe^{2+}[82])。在动物模型中有大量证据表明，铜缺乏导致铁在肝中蓄积[7]，并伴有转铁蛋白铁的饱和度减少，至少在开始阶段是如此[65,83]。有些证据表明[82,83]来源于膳食的粘膜铁释放入血液中的数量有所减少，但另一些结果则不支持这一点[15]。向猪和狗的血管内输入血浆铜蓝蛋白，肝铁几乎立即就释放到血循环中的转铁蛋白[15,84~87]。血浆铜蓝蛋白能影响大鼠的肠铁释放[82]，这种影响非常快，以至不会影响血浆铜蓝蛋白的合成或进入细胞。很可能是质膜的铁转运蛋白需要血浆铜蓝蛋白作为释放铁的一个辅因子(氧化剂)。在酵母的细胞膜外侧发现有一种血浆铜蓝蛋白的同系物(FET3)是释放铁所必需的[88,89]。最近发现一名含铁血黄素沉着患者的血浆铜蓝蛋白基因有缺陷，再一次强调了此蛋白质对哺乳动物的铁释放具有明显的重要性[27]。

无论怎样，许多悬而未决的问题和互相矛盾的发现都表明，我们对铜缺乏影响的机理还认识不够。虽然血浆铜蓝蛋白的浓度只要有正常的1%就足以保持铁从肝脏中正常释放[7]，但甚至在还有一些血浆铜蓝蛋白存在的情况下，仍然能发生贫血[66]。而 Prohaska[90,91]在小鼠实验中和 Fields 等[92,93]在大鼠实验中，发现血浆铜蓝蛋白的浓度极低，并不一定引起贫血。看来这两种现象之间并无关联。

最后一个铜缺乏时常见的也可能与铁有关的现象是心脏肥大，涉及心脏线粒体的肥大。线粒体肿大可能与电子传递的机能障碍(由于细胞色素c氧化酶的活性降低)有关[94]。大鼠以及猪和人的心脏能够显示心电图改变[95,96]和心室去甲肾上腺素减少[72,97]。实际上，缺铜性贫血本身就可能是发生这些症状的一个因素。对小鼠的研究表明，贫血出现在发生心脏肥大之前[72]；Fields 等[97]发现，给缺铜大鼠输入红细胞可使心脏肥大恢复。但这只是情况的一部分，因为抗氧化剂也能防止心脏肥大[98]，而且也可能因依赖于铜酶的抗氧化活性下降而导致膜损伤。

此外，铜缺乏时也观察到脂质和葡萄糖代谢的改变，尽管铜的确切作用(以及它是否具有直接作用)尚有待确定。观察到的症状有高胆固醇血症和高甘油三酯血症，以及葡萄糖不耐受和山梨醇生成增多。不同的研究者对观察到的血中胆固醇和甘油三酯增高不一致，说明尚有一些其它因素未控制，且可能更直接地参与[7]。至于碳水化物，虽然铜缺乏时可能因为过氧化作用增强而使胰腺易于受损，但这只涉及外分泌部分，而不会影响分泌和释放胰岛素的细胞[7,99]。有一个领域可能有助于解释某些铜缺乏的长期影响(例如，胰岛素抵抗性和类似糖尿病的效应)，即关于糖醇(sugar alcochol)的形成。糖醇的形成与长期糖尿病的病理改变有很大关系，也许是通过蛋白质加合物的形成而诱导的自体免疫反应[100]。Fields 等[101]和 Lewis 等[102]报道，饲缺铜大鼠以高果糖膳食，其组织山梨醇浓度上升。不过，能够生成或减少山梨醇的各种酶(醛糖还原酶和山梨醇脱氢酶)的活性似乎并不取决于膳食中铜的多少。

最后，生育力和免疫力都在某种程度上取决于铜量是否充足。O'Dell 等[103]首先发现缺铜大鼠生育的仔鼠明显减少，而且在出生时造血功能就受损，骨骼和血管系统发育也不正常。所有这些表现都可以用前面已经述及的需要依赖铜的酶和作用来解释，包括对血红素的生物合成、与血管发育有关的胶原蛋白和弹性纤维(以及血管)的成熟，以及骨骼形成的影响。此外，铜缺乏使精子的活力下降，可能是由于细胞色素c氧化酶减少，而导致 ATP 的减少[7,104]。至于免疫力，Prohaska 和 Lukasewycz[105]对小鼠的实验以及 Boyne 和 Arthur[106]对菜牛的实验首次报道，铜缺乏时对感染的敏感性增加。此后，许多研究证实并发展了上述观察，发现淋巴细胞对分裂素的反应性低[107]、抗体产生减少[108]、天然杀伤细胞的活性降低[108]、胸腺重量和胸腺激素水平下降以及脾T细胞减少[109,110,111,112]、吞噬细胞的抗菌活性减弱[7]。同样，这些作用是否是专门针对免疫细胞的，涉及尚未弄清楚的依赖于铜的种种因素，或是否它们主要是对能量的不足，加上因缺少细胞色素c氧化酶和 SOD 而导致氧化损伤增加所分别产生的反应。

人的铜缺乏 在人体中也观察到上述动物铜缺乏的大多数明显表现，如贫血、白细胞减少(特别是嗜中性白细胞减少)[66,113~115]、血浆铜蓝蛋白和红细胞 Cu/Zn SOD 下降[116]、高胆固醇血症[117,118]、红细

胞更新加快[66]、以及心电图不正常[96]。没有理由认为人的反应与其它哺乳动物有显著差异。

需要量

对膳食铜的摄入未设定需要量(无推荐的膳食供给量),尽管认为2.0～3.0mg/d对成人是安全和适宜的,但对婴儿和儿童的建议摄入量则要低一些(表5)[119]。就总的膳食浓度而言,对人的推荐摄入量是设在对动物(包括羊、猪等较大动物)推荐量范围的最低限。此种差别可能反映这些动物的生长速度较快和它们所习惯的饲料构成。不论如何,高于动物饲料中铜水平的两三倍未必会使人中毒。

成人自选的膳食中实际摄入的铜,经过多方估算,平均每天略多于1mg,但变化范围极大(0.6～1.6mg/d)[7];有一项研究报道的数值是男性1.2～1.3mg/d和女性0.9～1.2mg/d[9]。1980年曾有报道达到代谢平衡需要摄入1.2～1.3mg/d[120],但最近对年轻男、女膳食铜摄入(0.8～7.5mg/d)的研究[121]表明,即使是低摄入量,在整个研究的42天中看来也能保持铜平衡。人似乎对摄入水平有适应能力,因而摄入量低时的吸收率较高,反之亦然。因此,成人的实际需要量可能<1mg/d,这非常接近实际摄入量。(实际上,工业化国家居民中很少发现铜缺乏)。同时,如对人和动物估计的摄入量安全适宜,这种较高摄入的水平也是无害的(表5)[119]。

表5 对人和动物推荐的估计的每日膳食铜的安全和适宜摄入量*

种属	年龄(岁)	推荐摄入量	
		(μg/g饲料)	(mg/d)
人	0～0.5		0.5～0.7
	0.5～1		0.7～1.0
	1～3		1.0～1.5
	4～6		1.5～2.0
	7～21		2.0～3.0
	>21	2～3	2.0～3.0
兔		3	
小鼠		4.5	
大鼠		5	
猪、羊、猫		5	
狗		7.3	

*引自Solomons[119]

铜的食物和其它来源

进入人体消化道的铜,差不多全部来自固体食物,而不是液体食物或水。各种食物的铜含量变化约相差100倍,从低至某些蔬菜的0.3μg/g到高达坚果和贝类的37μg/g[7]。一般说来,牡蛎和其它贝类中含量最高(平均12～37μg/g);其次是坚果(3～37μg/g);谷物、其它种子和豆类(3～8μg/g);鱼(2～3μg/g);家禽(0.5～3μg/g);蔬菜(0.3～3μg/g);水果(0.4～1.5μg/g)和肌肉(0.9～1μg/g)。在种子和其它谷类中,糠麸和胚芽含铜最多,因此面粉的精制过程去除了大部分原来存在的铜。虽然使用铜的管道,通常只有微量铜渗入饮水[11]。

铜过量和毒性

对于多数哺乳动物和鸟类,包括啮齿动物、家禽、猪和人,铜是相对无毒的。过量铜摄入而引起的急性或慢性毒性作用是罕见的。然而,这种事例还是有的,如儿童误食用作作物杀虫剂的硫酸铜[122],以及由于长期摄入过量铜而发生的"印度儿童肝硬化症"[23]。后一事例经确定是由于有些印度妇女用黄铜锅加热牛奶配方食品,结果大量铜渗入液体中导致肝硬化,这是铜中毒最常见的表现之一。给动物长期饲以过量铜时(如猪饲料含2000μg/g),以及因铜排出有遗传缺陷而使铜蓄积于肝和其它组织中时(如患Wilson病的人[11]、Long Evans Cinnamon大鼠[125],和多种狗,特别是Bedlington小猎犬)[31],也能观察到同样的表现[123,124]。与大多数其它哺乳动物相比,羊更敏感[122]。在摄入量极高的情况下(如2000μg/g),消化道也会受到损伤,并伤及肾(肾小管)、脑等其它内脏器官。甚至能出现红细胞溶血,这是对急性中毒剂量的一种主要反应[126]。

铜的毒性作用大部分是由于Cu^+螯合物产生了氧自由基,如当抗坏血酸还原Cu^+时[38,127,128]。(甚至除草剂百草枯的毒性作用也是与产生这一种络合物有关)[38,129]。大部分膳食铜进入体内的第一个接受器官是肝,氧自由基在肝中造成的损伤形成疤痕组织,导致组织结构改变,从而减弱肝功能。如果其它组织产生疤痕和伤及细胞膜(如肾小管和红细胞),则会导致细胞溶解,结缔组织沉积。

小结

铜是一种必需营养素，为许多重要的酶、电子传递器和其它因子所必须。其中细胞色素 c 氧化酶几乎是一切活的细胞生成可利用的 ATP 能量所必需；在保护细胞和细胞膜不受氧化损伤、保持结缔组织和血管的完整性、生成皮肤和头发色素、产生神经介质和其它激素、以及可能还包括血红素的生物合成和从肝肠的关键部位释放铁的铁代谢方面，都起着重要作用。由于铜在代谢中具有如此广泛而根本的生化功能，一旦膳食中铜缺乏，所有的细胞都会处于危险之中。

与某些其它金属相比，特别是与铁相比，铜是比较容易被吸收和排出体外的。食物中铜含量的范围极广，但正常的膳食摄入量一般都在需要量的范围之内。明显的铜缺乏很少见。在 10～100 倍的摄入量范围内的过量摄入也能够耐受，几乎很难摄入到中毒量。尽管尚未制定推荐的膳食供给量，但一般认为每日 2～3mg 是安全和足够的。

参考文献

1. Nriagu JO (1980) Zinc in the environment. Health effects (Part 2). Wiley, New York, p 480
2. Owen CA Jr (1982) Biochemical aspects of copper: copper deficiency and toxicity. Physiological aspects of copper. Noyes, Park Ridge, NJ
3. McHargue JS (1927) The proportion and significance of copper, iron, manganese and zinc in some molluscs and crustasceans. Trans Kentucky Acad Sci 2:46–52
4. McHargue JS (1927) Significance of the occurrence of manganese, copper, zinc, nickel, and cobalt in Kentucky blue grass. Indust Eng Chem 19:274–276
5. Hart EB, Steenbock H, Waddell J, Elvehjem CA (1928) Iron in nutrition: copper as a supplement to iron for hemoglobin building in the rat. J Biol Chem 77:797–812
6. Hoagland DR (1932) Mineral nutrition in plants. Annu Rev Biochem 1:618–636
7. Linder M (1991) The biochemistry of copper. Plenum, New York
8. Stevenson EJ (1986) Cycles of soil. Wiley-Interscience, New York
9. Johnson PE, Milne DB, Lykken GI (1992) Effect of age and sex on copper absorption, biological half-life, and status in humans. Am J Clin Nutr 1992;56:917–925
10. Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL, Acord LL (1989) Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper using the stable isotope, ^{65}Cu. Am J Clin Nutr 49:870–878
11. Linder MC, Hazegh-Azam M (1995) Copper biochemistry and molecular biology. In Oliveras M, Uauy R (eds), WHO report on copper and health, in press
12. Mercer J, Livingston J, Hall B, et al (1993) Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. Nature Genet 3:20–25.
13. Vulpe C, Levinson B, Whitney S, et al (1993) Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. Nature Genet 3:7–13
14. Chelly J, Tumer Z, Tonnesen T, et al (1993) Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. Nature Genet 3:14–19
15. Linder MC (1993) Interactions between copper and iron in mammalian metabolism. In Elsenhans B, Forth W, Schumann K (eds), Metal-metal interactions. Bertelsmann Foundation, Gutersloh, Germany, pp 11–41
16. Yu S, West CE, Beynen AC (1994) Increasing intakes of iron reduce status, absorption and biliary excretion of copper in rats. Br J Nutr 71:887–895
17. Van Campen DR, Gross E (1968) Influence of ascorbic acid on the absorption of copper by rats. J Nutr 95:617–622
18. Owen CA Jr (1965) Metabolism of radiocopper (Cu^{64}) in the rat. Am J Physiol 209:900–904
19. Weiss KC, Linder MC, Los Alamos Radiological Medicine Group (1985) Copper transport in rats involving a new plasma protein. Am J Physiol 249:E77–E88
20. Walshe JM (1983) Hudson Memorial Lecture: Wilson's disease: genetics and biochemistry—their relevance to therapy. J Inher Metab Dis 6:51–58
21. Scott KC, Turnlund JR (1994) Compartment model of copper metabolism in adult men. J Nutr Biochem 5:342–350
22. Wirth PL, Linder MC (1985) Distribution of copper among components of human serum. J Natl Cancer Inst 75:277–284
23. Barrow L, Tanner MS (1988) Copper distribution among serum proteins in paediatric liver disorders and malignancies. Eur J Clin Invest 18:555–560
24. Harris, ED (1991) Copper transport: an overview. Proc Soc Exp Biol Med 37:130–140
25. Percival SS, Harris ED (1990) Copper transport from ceruloplasmin: characterization of the cellular uptake mechanism. Am J Physiol 258:C140–C146
26. Lee SH, Lancey R, Montaser A, et al (1993) Transfer of copper from mother to fetus during the latter part of gestation in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 203:428–439
27. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, et al (1995) A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. Nature Genet 9:267–272
28. Breslow E (1964) Comparison of cupric ion-binding sites in myoglobin derivatives and serum albumin. J Biol Chem 239:3252–3259
29. Lau SJ, Sarkar B (1971) Ternary co-ordination complex between human serum albumin, copper(II) and histidine. J Biol Chem 246:5938–5943
30. Vargas EJ, Shoho AR, Linder MC (1994) Copper transport in the Nagase analbuminemic rat. Am J Physiol 267:G259–G269
31. Montaser A, Tetreault C, Linder MC (1992) Comparison of copper binding proteins in dog serum with those in other species. Proc Soc Exp Biol Med 200:321–329
32. Tsai MT, Dinh CT, Linder MC (1992) Interactions of transcuprein and albumin in copper transport [abstract]. FASEB J 6:922
33. May PM, Linder PW, Williams DR (1977) Computer simulation of metal-ion equilibria in biofluids: models for the low-molecular-weight complex distribution of calcium(II), magnesium(II), manganese(II), iron(III), copper(II), zinc(II), and lead(II) ions in human blood plasma. J Chem Soc 588–594

34. Ettinger MJ, Darwish HM, Schmitt RC (1986) Mechanism of copper transport from plasma to hepatocytes. Fed Proc 45:2800–2804
35. McArdle HJ, Guthrie JR, Ackland ML, Danks DM (1987) Albumin has no role in the uptake of copper by human fibroblasts. J Inorg Biochem 31:123–131
36. Linder MC, Roboz M (1986) Turnover and excretion of copper in rats as measured with ^{67}Cu. Am J Physiol 251:E551–E555
37. Yagle MK, Palmiter RD (1985) Coordinate regulation of mouse metallothionein-I and metallothionein-II genes by heavy metal glucocorticoids. Mol Cell Biol 5:291–294
38. Kadiiska MB, Hanna PM, Mason RP (1993) In vivo ESR spin trapping evidence for hydroxyl radical-mediated toxicity of paraquat and copper in rats. Toxicol Appl Pharmacol 123:187–192
39. Goresky CA, Holmes TH, Sass-Kortsak A (1968) The initial uptake of copper by the liver in the dog. Can J Physiol Pharmacol 46:771–784
40. Linder MC, Munro HN (1973) Iron and copper metabolism in development. Enzyme 15:111–138
41. Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD (1993) Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. Biochem Biophys Res Commun 197:271–277
42. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al (1993) The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nature Genet 5:327–337
43. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al (1993) The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. Nature Genet 5:344–348
44. Gross JB, Myers BM, Kost LJ, Kuntz SM, LaRusso NF (1989) Biliary copper excretion by hepatocyte lysosomes in the rat. J Clin Invest 83:30–39
45. Gollan JL (1975) Studies on the nature of complexes formed by copper with human alimentary secretions and their influence on copper absorption in the rat. Clin Sci Mol Med 49:237–245
46. Farrer PA, Mistilis SP (1968) Copper metabolism in the rat: studies of the biliary excretion and intestinal absorption of ^{64}Cu-labeled copper. Birth Defects 4:14–22
47. Kressner MS, Stockert RJ, Morell AG, Sternlieb I (1984) Origins of biliary copper. Hepatology 4:867–870
48. Gregoriadis G, Morell AG, Sternlieb I, Scheinberg IH (1970) Catabolism of desialylated ceruloplasmin in the liver. J Biol Chem 245:5833–5837
49. van den Hamer CJA, Morell AG, Scheinberg IH (1970) Physical and chemical studies on ceruloplasmin. IX. The role of galactosyl residues in the clearance of ceruloplasmin from the circulation. J Biol Chem 245:4397–4402
50. Stockert RK, Haimes HB, Morell AG (1980) Endocytosis of asialoglycoprotein enzyme conjugates by hepatocytes. Lab Invest 43:556–563
51. Omoto E, Tavassoli M (1989) The role of endosomal traffic in the transendothelial transport of ceruloplasmin in the liver. Biochem Biophys Res Commun 162:554–561
52. Chowrimootoo GFE, Seymour CA (1994) The role of caeruloplasmin in copper excretion. Biochem Soc Trans 22:190S
53. Harada M, Sakisaka S, Yoshitake M, et al (1993) Biliary copper excretion in acutely and chronically copper-loaded rats. Hepatology 17:111–117
54. Bermingham-McDonogh O, Gralla EB, Valentine JS (1988) The copper, zinc superoxide dismutase gene of *Saccharomyces cerevisiae*: cloning, sequencing, and biological activity. Proc Natl Acad Sci USA 85:4789–4793
55. Felix K, Lengfelder E, Hartmann HJ, Weser U (1993) A pulse radiolytic study on the reaction of hydroxyl and superoxide radicals with yeast Cu(I)-thionein. Biochim Biophys Acta 1203:104–108
56. Sato M, Bremner I (1993) Oxygen free radicals and metallothionein. Free Radic Biol Med 14:325–337
57. Goldstein IM, Charo IF (1982) Ceruloplasmin: an acute phase reactant and anti-oxidant. Lymphokines 8:373–411
58. Gutteridge JMC (1985) Inhibition of the Fenton reaction by the protein caeruloplasmin and other copper complexes: assessment of ferroxidase and radical scavenging activities. Chem Biol Interact 56:113–120
59. Sadee W, Pfeiffer A, Herz A (1982) Opiate receptor: multiple effects of metal ions. J Neurochem 39:659–667
60. Pettit LD, Formicka-Koslowska G (1982) A suggested role for copper in the biological activity of neuropeptides. Neurol Sci Lett 50:53–56
61. Frieden E (1986) Perspectives on copper biochemistry. Clin Physiol Biochem 4:11–19
62. Fife RS, Kluve-Beckerman B, Houser DS, et al (1993) Evidence that a 550,000 dalton cartilage matrix glycoprotein is a chondrocyte membrane associated protein closely related to ceruloplasmin. J Biol Chem 268:4407–4411
63. Fife RS, Moody S, Houser D, Proctor C (1994) Studies of copper transport in cultured bovine chondrocytes. Biochim Biophys Acta 1201:19–22
64. Paynter DI, Moir RJ, Underwood EJ (1979) Changes in activity of the Cu-Zn superoxide dismutase enzyme in tissues of the rat with changes in dietary copper. J Nutr 109:1570–1576
65. Williams DM, Loukopoulos D, Lee GR, Cartwright GE (1976) Role of copper in mitochondrial iron metabolism. Blood 48:77–85
66. Hirase N, Abe Y, Sadamura S, et al (1992) Anemia and neutropenia in a case of copper deficiency: role of copper in normal hematopoiesis. Acta Haematol 87:195–197
67. Jain SK, Williams DM (1988) Copper deficiency anemia: altered red blood cell lipids and viscosity in rats. Am J Clin Nutr 48:637–640
68. Prohaska JR, Cox DA (1983) Decreased brain ascorbate levels in copper-deficient mice and in brindled mice. J Nutr 113:2623–2629
69. Prohaska JR, Bailey WR (1994) Regional specificity in alteration of rat brain copper and catecholamines following perinatal copper deficiency. J Neurochem 63:1551–1557
70. Morgan RF, O'Dell BL (1977) Effect of copper deficiency on the concentrations of catecholamines and related enzyme activities in the rat brain. J Neurochem 28:207–213
71. Weisenberg E, Harbreich A, Mager J (1980) Biochemical lesions in copper-deficient rats caused by secondary iron deficiency: derangement of protein synthesis and impairment of energy metabolism. Biochem J 188:633–641
72. Gross AM, Prohaska JR (1990) Copper-deficient mice have higher cardiac norepinephrine turnover. J Nutr 120:88–96
73. Rucker RB, Riggins RS, Laughlin R, et al (1975) Effects of nutritional copper deficiency on the biomechanical properties of bone and arterial elastin in the chick. J Nutr 105:1062–1067
74. Dameron CT, Harris ED (1987) Regulation of aortic CuZn-superoxide dismutase with copper: ceruloplasmin and albumin re-activate and transfer copper to the enzyme in culture. Biochem J 248:669–675
75. Alessandri G, Raju K, Gullino PM (1983) Mobilization of capillary endothelium in vitro induced by effectors of

angiogenesis in vivo. Cancer Res 43:1790–1797
76. Ziche M, Jones J, Gullino PM (1987) Role of prostaglandin E1 and copper in angiogenesis. J Natl Cancer Inst 69:475–482
77. Suttle NF (1980) The role of thiomolybdates in the nutritional interactions of copper, molybdenum, and sulphur: fact of fantasy? Ann NY Acad Sci 355:195–205
78. Mason J (1982) The putative role of thiomolybdates in the pathogenesis of Mo-induced hypocupraemia and molybdenosis: some recent developments. Ir Vet J 36:164–166
79. Lahey ME, Gubler CJ, Chase MS, et al (1952) Studies on copper metabolism. II. Hematologic manifestations of copper deficiency in swine. Blood 7:1053–1074
80. Fujita M, Itakura T, Takagi Y, Okada A (1989) Copper deficiency during total parenteral nutrition: clinical analysis of three cases. J Parent Enter Nutr 13:421–425
81. Prohaska JR (1988) Biochemical functions of copper in animals. In Prasad AS (ed), Essential and toxic trace elements in human health and disease. Alan R Liss, New York, pp 105–124
82. Wollenberg P, Mahlberg R, Rummel W (1990) The valency state of absorbed iron appearing in the portal blood and ceruloplasmin substitution. Biol Metals 3:1–7
83. Lee GR, Nacht S, Lukens JN, Cartwright GE (1968) Iron metabolism in copper-deficient swine. J Clin Invest 47:2058–2069
84. Ragan HA, Nacht S, Lee GR, et al (1969) Effect of ceruloplasmin on plasma iron in copper deficient swine. Am J Physiol 217:1320–1323
85. Osaki S, Johnson DA (1969) Mobilization of liver iron by ferroxidase (ceruloplasmin). J Biol Chem 244:5757–5766
86. Osaki S, Johnson DA, Frieden E (1966) The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. J Biol Chem 241:2746–2751
87. Roeser HP, Lee GR, Nacht S, Cartwright GE (1970) The role of ceruloplasmin in iron metabolism. J Clin Invest 49:2408–2417
88. Askwith CE, Eide D, Van Ho A, et al (1994) The FET3 gene of *S. cerevisiae* encodes a multicopper oxidase required for ferrous iron uptake. Cell 76:403–410
89. Dancis A, Yuan DS, Moehle C, et al (1994) Molecular characterization of a copper transport protein in *S. cerevisiae*: an unexpected role for copper in iron transport. Cell 76:393–402
90. Prohaska JR (1981) Comparison between dietary and genetic copper deficiency in mice: copper dependent anemia. Nutr Res 1:159–167
91. Prohaska JR (1984) Repletion of copper-deficient mice and brindled mice with copper or iron. J Nutr 114:422–430
92. Fields M, Holbrook J, Scholfield J, et al (1986) Effect of fructose or starch on copper-67 absorption and excretion by the rat. J Nutr 116:625–632
93. Fields M, Holbrook J, Scholfield J, et al (1986) Development of copper deficiency in rats fed fructose or starch: weekly measurements of copper indices in blood. Proc Soc Exp Biol Med 181:120–124
94. Bode AM, Miller LA, Faber J, Saari JT (1992) Mitochondrial respiration in heart, liver, and kidney of copper-deficient rats. J Nutr Biochem 3:668–672
95. Kopp Sj, Klevay LM, Feliksik JM (1983) Physiologic and metabolic characterization of a cardiomyopathy induced by chronic copper deficiency. Am J Physiol 245:H855–H859
96. Klevay LM (1985) Atrial thrombosis, abnormal electrocardigrams and sudden death in mice due to copper deficiency. Atherosclerosis 54:213–224
97. Fields M, Lewis CG, Lure MD (1991) Anemia plays a major role in cardiac hypertrophy of copper deficiency. Metab Clin Exp 40:1–3
98. Johnson WT, Saari JT (1989) Dietary supplementation with *t*-butylhydroquinone reduces cardiac hypertrophy and anemia associated with copper deficiency in rats. Nutr Res 9:1355–1662
99. Lewis CG, Fields M, Craft N, et al (1987) Changes in pancreatic enzyme specific activities of rats fed a high-fructose, low-copper diet. J Am Coll Nutr 7:27–34
100. Linder MC (1991) Nutritional biochemistry and metabolism. New York, Elsevier
101. Fields M, Lewis CG, Beal T (1989) Accumulation of sorbitol in copper deficiency: dependency on gender and type of dietary carbohydrate. Metab Clin Exp 38:371–375
102. Lewis CG, Fields M, Beal T (1990) Effect of changing the type of dietary carbohydrate or copper level of copper-deficient, fructose-fed rats on tissue sorbitol concentrations. J Nutr Biochem 1:160–166
103. O'Dell BL, Hardwick BC, Reynolds G (1961) Mineral deficiencies of milk and congenital malformations in the rat. J Nutr 73:151–156
104. Morisawa M, Mohri H (1972) Heavy metals and spermatozoan motility. I. Distribution of iron, zinc and copper in sea urchin spermatozoa. Exp Cell Res 70:311–315
105. Prohaska JR, Lukasewycz OA (1981) Copper deficiency supresses the immune response of mice. Science 213:559–561
106. Boyne R, Arthur JR (1981) Effects of selenium and copper deficiency on neutrophil function in cattle. J Comp Pathol 91:271–276
107. Kramer TR, Johnson WT, Briske-Anderson M (1988) Influence of iron and the sex of rats on hematological, biochemical, and immunological changes during copper deficiency. J Nutr 118:214–221
108. Lukasewycz OA, Prohaska JR (1990) The immune response in copper deficiency. Ann NY Acad Sci 587:147–159
109. Koller LM, Mulhern SA, Frankel NC, et al (1987) Immune dysfunction in rats fed a diet deficient in copper. Am J Clin Nutr 45:997–1006
110. Mulhern SA, Koller LM (1988) Severe or marginal copper deficiency results in a graded reduction in immune system status of mice. J Nutr 118:1041–1047
111. Vyas D, Chandra RK (1983) Thymic factor activity, lymphocyte stimulation response and antibody producing cells in copper deficiency. Nutr Res 3:343–349
112. Lukasewycz OA, Prohaska JR, Meyer SG, et al (1985) Alterations in lymphocyte subpopulations in copper-deficient mice. Infect Immun 48:644–647
113. Dunlap WM, James GW III, Hume DM (1974) Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. Ann Intern Med 80:470–476
114. Vilter RW, Ozian RC, Hess RC, et al (1974) Manifestations of copper deficiency in a patient with systemic sclerosis on intravenous hyperalimentation. N Engl J Med 291:188–191
115. Zidar BL, Shadduck RK, Ziegler Z, Winkelstein A (1977) Observations on the anemia and neutropenia of human copper deficiency. Am J Hematol 3:177–185
116. Klevay LM, Inman L, Johnson LK, et al (1984) Increased cholesterol in plasma in a young man during experimental copper depletion. Metabolism 33:1112–1118
117. Klevay LM, Canfield WK, Gallagher SK, et al (1986) Decreased glucose tolerance in two men during experimental copper depletion. Nutr Rep Int 33:371–382
118. Reiser S, Powell A, Yang CY, Canary JJ (1987) Effect of cop-

per intake on blood cholesterol and its lipoprotein distribution in men. Nutr Rep Intl 36:641–649
119. Solomons N (1988) Zinc and copper. In Shils ME, Young VR (eds), Modern nutrition in health and disease, 7th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 238–262
120. Klevay LM, Ceck SJ, Jacob RA, et al (1980) The human requirement for copper. 1. Healthy men fed conventional American diets. Am J Clin Nutr 33:45–50
121. Turnlund JR (1991) Copper absorption and gastrointestinal excretion in humans: the impact of adaptation to dietary copper intake on copper deficiency and toxicity. In Momcilovic B (ed), Trace elements in man and animal (TEMA-7). Institute for Medical Research and Occupational Health of Zagreb, Zagreb, pp 34/1–34/3
122. Davis GK, Mertz W (1987) Copper. In Mertz W (ed), Trace elements in human and animal nutrition, 5th ed, Vol 1. Academic Press, New York, pp 301–364
123. Evering W, Haywood S, Brenner I, et al (1991) The protective role of metallothionein in copper overload. In Momcilovic B (ed), Trace elements in man and animal (TEMA-7). Institute for Medical Research and Occupational Health of Zagreb, Zagreb, pp 2/8–2/9
124. Chang WF, Wu FM, Shyu JJ, et al (1991) Clinical and pathological studies of swine copper intoxication. Zhonghua Minguo Shouyi Xuehui Zazhi 18:97–108 (CA 118:249416)
125. Yukitoshi Y, Heiny ME, Shimizu N, et al (1994) Expression of the Wilson disease gene is deficient in the Long-Evans Cinnamon rat. Biochem J 301:1–4
126. Linder MC, Houle PA, Isaacs E, et al (1979) Copper regulation of ceruloplasmin in copper deficient rats. Enzyme 24:23–35
127. Lind SE, McDonagh JR, Smith CJ (1993) Oxidative inactivation of plasmin and other serine proteases by copper and ascorbate. Blood 82:1522–1531
128. Shah MA, Bergethon PR, Boak AM, et al (1992) Oxidation of peptidyl lysine by copper complexes of pyrroloquinoline quinone and other quinones: a model for oxidative pathochemistry. Biochim Biophys Acta 1159:311–318
129. Kadiiska MA, Hanna PM, Jordan SJ, Mason RP (1993) Electron spin resonance evidence for free radical generation in copper-treated vitamin E- and selenium-deficient rats: in vivo spin-trapping investigation. Molec Pharmacol 44:222–227

第 31 章

硒

Orville A. Levander　Raymond F. Burk

1957 年 Schwarz 和 Foltz 证明微量的膳食硒可预防大鼠因维生素 E(VE)缺乏而引起的肝坏死[1]。不久后，硒在农业中被广泛用于预防牲畜和家禽中各种对硒和对 VE 有反应的疾病，如牛和羊的白肌病、猪的食饵性肝坏死、鸡的渗出性素质和火鸡胗的肌肉病变[2]。饲料中添加硒使动物饲养者得到了极大的经济收益。

在食用有足够 VE 饲料的非圈养动物中，未观察到硒缺乏的表现。只在实验条件下的实验动物中看到不同时缺乏 VE 的单纯硒缺乏。大鼠喂以低硒而维生素 E 适量的饲料两代后表现出生长迟缓、毛发稀疏、白内障和生殖障碍[3]。喂以氨基酸为基础并严重缺硒的饲料的小鸡出现营养性胰腺萎缩(NPA)[4]。原先认为 NPA 是在各种属动物中唯一可证实的由单纯硒缺乏而造成的特定器官损伤，但是后来发现这种萎缩对膳食中大量的 VE 和其它抗氧化物也有反应[5]。用来自中国硒缺乏地区的各种食物配成的饲料喂小鸡可产生 NPA，但萎缩的程度较轻。因此认为，在实际也用的饲料中有一种因素可部分地预防硒缺乏小鸡的 NPA[6]。

虽然在动物中难于产生单纯的硒缺乏，但硒被认为是人体的一种必需元素。它是从人红细胞中分离到的谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase，GSHPx)的一个构成组分，并且在中国有两种在儿童期的疾病与硒缺乏有关[7,8]。

体内的区室化

动物组织中大部分硒存在于两个区室(Compartment)或形式中(图 1)。一个是硒蛋氨酸(selenomethione，SeMet)，它参入到各种蛋白质中置换蛋氨酸。另一个是硒蛋白(如谷胱甘肽过氧化物酶，碘甲腺原氨酸脱碘酶和硒蛋白-P 等)中的硒半胱氨酸(selenocysteine，SeCys)。由于组织中的硒还未完全确定其特性，因此可能还有其它存在形式。

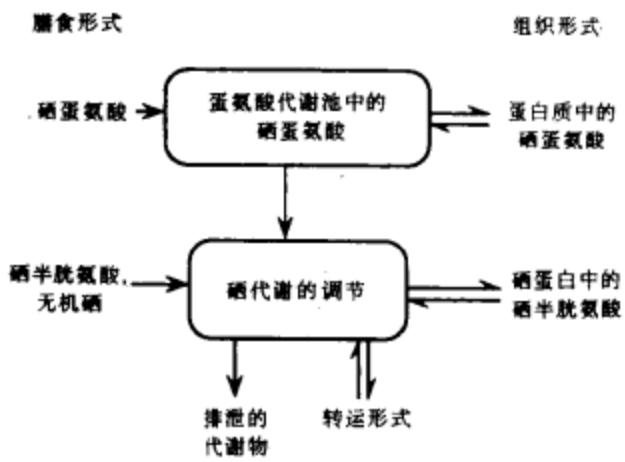


图 1　膳食形式的硒(左边)和组织形式的硒(右边)的关系。

在组织中也存在硒的排泄代谢物和转运形式，但其含量很少。

组织中的 SeMet 来自膳食，因为它不能在体内合成。这种形式的硒不受动物的硒状态所调节，因此可被认为是一个非调节的贮存区室。当膳食硒供应被中断时，SeMet 代谢池中的硒可提供给机体。这一点已在从高硒摄入地区搬到低硒摄入地区的人群中得到证明，他们的血硒水平经过一年后才慢慢降至低硒地区的水平[9]。

SeCys 被认为是硒的生物活性形式。大多数证据表明，SeCys 区室受到严格调节(见本章代谢部分)。这种调节是必要的，因为如果这种活性化合物在细胞中游离存在，它可能会干扰生化功能。SeCys 通过一种特殊机制参入蛋白质，在动物体内没有证据表明 SeCys 可取代半胱氨酸(Cys)。已证明硒参入 tRNA，表明除 SeCys 外可能还有其它硒的活性形式[10]。

分析方法和硒营养状况的评价

可用多种方法很准确地测定硒浓度。荧光法、中子活化分析法、原子吸收分光光度法和质谱法已被用于测量流体和组织中的硒。生物活性硒可用测量GSHPx活性和硒蛋白-P浓度来评价[11,12]。

在运用这些测量方法来评价硒营养状况时，需要对硒代谢有所了解。如以上所述和图1所示，摄入SeMet形式的硒会使组织硒浓度比摄入同样量其它形式硒时高得多，因为有些SeMet会取代蛋氨酸而存在于蛋白质中。通过分解代谢从SeMet释放的硒，将会以SeCys形式存在于硒蛋白中。因此，SeMet的硒可进入组织中的这两个主要硒区室。

摄入无机形式或SeCys形式的硒只影响SeCys区室。这个区室是可被调节的，它的测量对于发现硒缺乏是有用的，因为硒蛋白浓度在这种情况下会降低。一旦硒需要量得到满足，SeCys区室对于评价硒营养状况就没有用了，因为此时硒蛋白浓度不随过量硒而相应增加。用来评价SeCys区室的硒蛋白有血和肝脏的GSHPx和血浆硒蛋白-P[12]。

还有一些生化变化可用于判断实验动物硒缺乏的严重程度。在严重硒缺乏的大鼠中，血浆谷胱甘肽(GSH)浓度和肝谷胱甘肽S-转移酶(glutathione-S-transferase)活性增加[11]。硒蛋白mRNA的浓度也受硒缺乏的影响，也许可用于评价硒缺乏的严重程度[13,14]。

代谢

硒氨基酸是非圈养动物饲料中硒的主要形式。在实验饲料和用作膳食补充剂时经常提供无机形式的硒。

硒的吸收似乎不受调节，而且大部分研究表明硒的吸收率较高(>50%)。SeMet的吸收机制与蛋氨酸(Met)相同，但关于SeCys的吸收机制了解得很少。无机硒的吸收很好，且不受硒营养状况影响[15,16]。

已有证据表明，SeMet遵循Met的代谢途径。不知道SeMet是否有与Met不同的生理功能。

调节硒代谢是为了满足若干需要。一是将高活性化合物SeCys维持其在一个低的游离浓度，因为SeCys参入到蛋白质的整个过程中需要不受游离SeCys的影响。另一是达到硒的体内稳态，这是靠调节可形成排泄的甲基化代谢物来实现的。

图2是硒代谢的调节。进入代谢途径的各种形式的硒均转化为负二价无机硒化物(selenide，Se^{2-})。来自膳食或蛋白质降解的SeMet通过转硫作用转化成SeCys[17]。来自SeMet、膳食或硒蛋白降解的SeCys通过硒半胱氨酸β-裂解酶(selenocysteine β-lyase)转化成硒化物(Se^{2-})[18]。无机的亚硒酸盐(selenite，SeO_3^{2-})与GSH反应也生成此硒化物(Se^{2-})[19]。因而，此硒化物似乎是硒代谢调节中硒的第一个共有形式。它有若干条可能进一步代谢的途径。

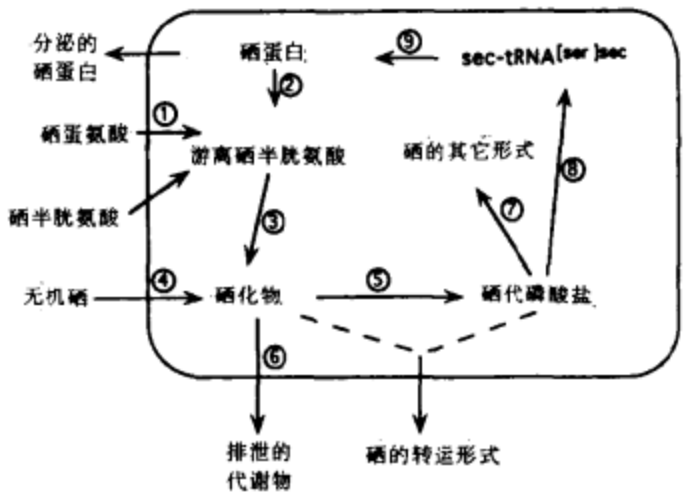


图2 硒代谢的调节。

根据已知的反应来表示硒的代谢图。外框线代表细胞，环中的数字表示：①转硫途径；②蛋白质的分解断裂；③硒半胱氨酸β裂解酶；④被GSH还原；⑤硒代磷酸盐合成酶；⑥甲基化作用；⑦硒取代tRNA中的硫；⑧硒取代丝氨酸中的氧而形成硒半胱氨酸；⑨使mRNA中的UGA译码将硒半胱氨酸插入蛋白质一级结构中。

硒转运形式的起点和特性不清楚。它可能如虚线所示是从硒化物(Se^{2-})或硒代磷酸盐($SePO_3^{3-}$)开始的。

其一是此硒化物代谢成硒代磷酸盐(selenophosphate，$SePO_3^{3-}$)，它是硒的一种合成代谢形式，似乎是被用来合成硒蛋白和硒-tRNA的。硒代磷酸盐合成酶完成此反应时要消耗ATP[20]。此硒化物也作为甲基化作用酶类的底物，而生成从尿和呼出气中排出的硒代谢物[21,22]。此硒化物转化为硒代磷酸盐的特点是起一种调节反应。促进此反应会增加此硒化物转化为硒代磷酸盐的量，而减少其进入排出途径的比例；正如硒缺乏时所观察到的有利于储留硒情况。抑制此反应会引起此硒化物浓度升高，而导致硒排出增加。当可利用的硒多于硒蛋白合成的需要时，

就能见到这种情况。最近已从人的 cDNA 文库中分离到硒代磷酸盐合成酶的 cDNA[20]。对这个酶的研究可了解其调节特性。

已证明在无机硒灌胃数分钟内，可由肠产生一种小分子转运形式的硒，并释放到门脉血中[23]。这种化合物是什么还未确定，但它可能来自硒化物或硒代磷酸盐，因为它很小又形成得快。没有证据表明这种转运形式的硒能由肠外组织产生。

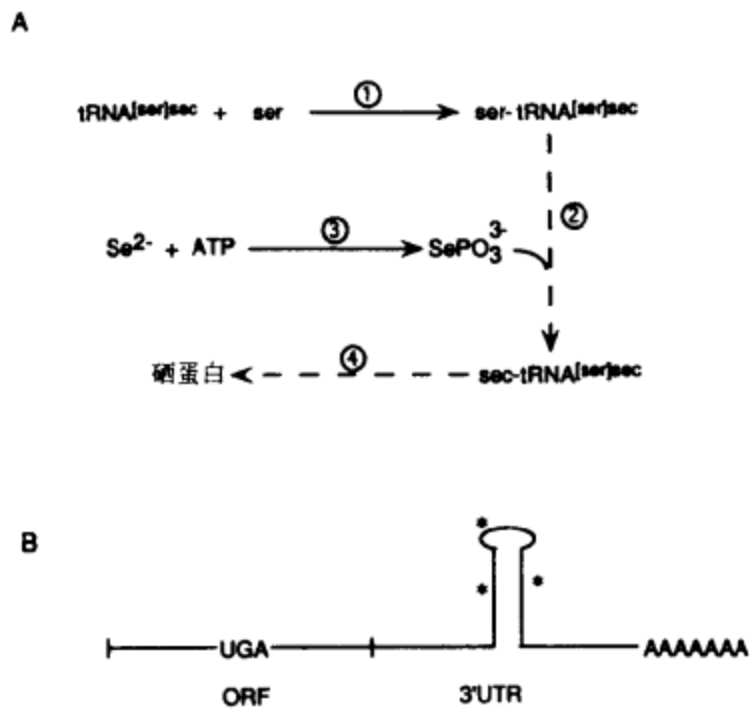


图 3A 硒蛋白的合成。

实线表示已知的反应特性，虚线表示反应特性尚不清楚。各环中的数字表示：①丝酰-tRNA 连接酶；②硒半胱氨酸合成酶功能(此功能在细菌中已确定，但在动物中还没有)；③硒代磷酸盐合成酶；④延长因子(在细菌中已确定，但在动物中还没有)和在硒蛋白 mRNA 中的硒半胱氨酸插入基序(SECIS motif)。

图 3B 硒蛋白 mRNA 的示意图。

可译框架(ORF)中含一个编码硒半胱氨酸的 UGA 密码子。3′非翻译区(3′UTR)含一个对硒半胱氨酸的 UGA 编码必需的茎环结构。茎环上的星号表示保守的核苷酸顺序。一个在环上，另二个在茎凸上。茎环和它保守的顺序组成了硒半胱氨酸插入基序[25]。此图引自参考文献 26。

在原核生物中已阐明硒蛋白的合成，在动物中的某些主要特性也已了解(图 3A)[24]。$tRNA^{[Ser]Sec}$是一个独特的具有 UGA 反密码子的 tRNA，可由丝酰 tRNA 连接酶催化而载上丝氨酸(Ser)[27]。再由一个用硒代磷酸盐($SePO_3^{3-}$)作底物的过程将 Ser-$tRNA^{[Ser]Sec}$转换成 sec-$tRNA^{[Ser]Sec}$。在原核生物中硒半胱氨酸合成酶(一种磷酸吡哆醛酶)将 Ser 转换成 SeCys。在真核生物中也发生同样的转换，但催化它的酶还未被确定。在硒蛋白 mRNA 可译框架中的 UGA 将 SeCys 编码插入蛋白质一级结构中。这一步需要在 mRNA 中的硒半胱氨酸插入基序(SECIS motif)和一个或多个蛋白延长因子(图 3B)。

硒蛋白的合成是在转录水平上通过组织特异性、细胞发育和环境因素调节[28-30]。通过转录后调节机制，硒的营养可利用性对硒蛋白 mRNA 有很大影响。大鼠肝细胞内谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPx-1)含有大鼠体内约 25%的硒[31]。硒缺乏时，肝 GSHPx-1 的 mRNA 浓度的下降比其它硒蛋白的 mRNA 快，因此提出 GSHPx-1 具有缓冲作用的假说[13,14,32]。也就是说，GSHPx-1 可被下调，从而使有限的可利用硒能用于维持量虽少但更为必需的硒蛋白。

生化功能

硒缺乏对代谢的影响包括：对某些氧化损伤的敏感性；甲状腺激素代谢的改变；增加对汞损伤的敏感性；生物转化作用酶类活性的改变；和血浆 GSH 浓度的增加[11,33~36]。通常认为硒是通过硒蛋白发挥作用的。

已发现了四种依赖于硒的谷胱甘肽过氧化物酶，并被基因数据库命名为 GSHPx-1，2，3，4[26]。它们用 GSH 作为氢供体以还原氢过氧化物。GSH-Px-1 是细胞内的 GSHPx，于 1973 年证明它是一种硒蛋白[37]；它是大鼠中数量最多的一种硒蛋白，似乎存在于所有细胞中；还原 H_2O_2 和游离的氢过氧化物。因 GSHPx-2 位于胃肠道内，也称为 GSHPx-GI；它是一种细胞内酶，其底物特异性与 GSHPx-1 相似。有人认为它可以代谢从膳食中吸收的氢过氧化物[38]。

GSHPx-3 是细胞外或血浆 GSHPx，主要由肾脏分泌，但也由肝和乳腺产生[39]。它可还原酯化的氢过氧化物成磷脂，以及还原游离的氢过氧化物[40]。细胞外 GSHPx 似乎以控制细胞外氢过氧化物来协助细胞内 GSHPx。GSHPx-4 也称为磷脂氢过氧化物谷胱甘肽过氧化物酶(phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase)，它是一种单体酶，而 GSHPx-1、2、3 是四聚体[41]。GSHPx-4 存在于许多组织中，而以睾丸中最丰富。它位于膜而不在胞浆[42]。此酶被认为在预防脂质过氧化作用中起主要作用，因为它是

能还原磷脂中脂肪酸氢过氧化物的唯一细胞内GSHPx。这些谷胱甘肽过氧化物酶是机体对氧化损伤防御系统的一部分。

碘甲腺原氨酸脱碘酶(iodothyronine deiodinase, ID)可脱去甲状腺激素分子上的碘。这个过程使 T_4 活化而使 T_3 失活。Ⅰ型碘甲腺原氨酸脱碘酶(ID-Ⅰ)是一种硒蛋白,它的生理作用是将甲状腺分泌的 T_4 转化成 T_3 而提供给外周组织[34,35]。它在肝脏、肾脏和甲状腺中存在。硒缺乏引起ID-Ⅰ活力下降,但这一活力的丢失在很大程度上可被血浆 T_4 的升高所补偿,这就阻止了甲状腺机能减退。Ⅱ型碘甲腺原氨酸脱碘酶(ID-Ⅱ)存在于脑、垂体、褐色脂肪和胎盘中[34]。它调节这些组织中细胞内的 T_3 和控制促甲状腺激素(TSH)的分泌,新近证明它是一种硒蛋白[43]。Ⅲ型碘甲腺原氨酸脱碘酶(ID-Ⅲ)使 T_3 失活,并降解其它甲状腺激素。它也是新近证明的一种硒蛋白,虽然几乎不了解它在硒缺乏时的作用[44]。

动物实验表明,硒和碘同时缺乏比单独碘缺乏引起的甲状腺机能减退更严重[35]。也有证据表明新生儿的克汀病可能是母体中两种元素同时缺乏的后果[35]。

硒蛋白-P是一种含量丰富的细胞外硒蛋白,在它的一级结构中含有多个SeCys残基[45]。许多组织都可以合成硒蛋白-P,它可能具有在细胞外空间的氧化防御作用[33]。硒蛋白-W是一种含SeCys的肌肉蛋白质[46]。硒缺乏导致硒蛋白-W浓度降低,它可能与硒和VE联合缺乏时出现的肌肉变性的发病机理有关[46]。

还会发现更多的硒蛋白。估计在动物体中存在50～100种硒蛋白[47]。细菌含有SeCys以外的硒生物活性形式,而在动物中可能存在它们的类似物[48]。硒的生化功能还有很多需进一步研究。

缺乏

硒缺乏与克山病(一种地方性心肌病)有联系,克山病主要影响中国某些地区的儿童和育龄期妇女[8]。在这种病人中,若干评价硒营养状况的指标降低,这些地区由于土地贫硒而使当地膳食中的硒非常低。大规模的干预试验肯定了补硒在控制克山病中的效果[49]。

然而,克山病的某些特征还不能单用硒缺乏来解释,比如发病的季节性和年度波动性更像是感染而不像营养性病因。确实,中国科学家发现,对于从克山病病人中分离出的一株柯萨奇病毒 B_4 缺硒小鼠对这种病毒引起的心肌损伤的抵抗力要比适硒小鼠低[50]。Beck等证实了这些结果,并证明致心肌病的柯萨奇病毒 B_3 病毒株(CVB3/20)使缺硒小鼠的心肌病变比补硒小鼠严重[51]。此外,给缺硒小鼠接种不致心肌病变的柯萨奇病毒 B_3 病毒株(CVB3/0),却导致中度心脏损伤,而给适硒小鼠接种同样的病毒,则不造成损伤[52]。当从接种过CVB3/0的缺硒小鼠中分离出病毒,经细胞培养后再接种给正常小鼠时,却出现了心脏损伤。这些结果提示,非致病的良性病毒已发生了基因型改变,从而解释了它毒力的增加。对从低硒宿主分离的病毒基因组测序后发现,其RNA上7个与毒力有关的位点上有6个发生了改变[53]。就作者们所知,这是第一次报告宿主营养状况对病原体基因装配有影响。如果此结果适用于其它RNA病毒(如脊髓灰质炎病毒、肝炎病毒、流感病毒、爱滋病病毒),对公众健康的影响将会相当重要。

虽然上面讨论的病毒改变仅在硒缺乏条件下见到,但应该指出,类似的病毒改变也在VE缺乏小鼠中观察到[54]。由于在克山病地区人群中经常见到临界VE营养状况,因此需要确定硒和/或VE缺乏在克山病病因中的相对作用。

大骨节病是青少年期发生的一种地方性骨关节病,它是在中国发现的另一种与低硒状态有关的疾病[8,56]。然而,对大骨节病而言硒缺乏的假说似乎没有像克山病那样被广泛接受,还提出了其它一些病因理论,如谷物中的霉菌毒素、元素不平衡、饮水中有机物污染等[57]。给低硒小鼠在饮水中加灰黄霉酸(fulvic acid)所造成的一种动物模型,被建议用来研究大骨节病的致病机理[58]。

过去,在全肠外营养(TPN)液中通常不加硒。结果出现了一些有硒缺乏生化改变的病例报告(血浆硒或血硒水平低,GSHPx活力降低)。虽然这些有硒状态受损的报告,但这些病人未见硒缺乏的临床症状[59]。在几个未补硒的静脉营养病人中观察到心肌病和骨骼肌软弱无力[60～62]。现在仍然没有对TNP病人补硒剂量或补充形式的官方指导准则[61]。

若干在啮齿类动物模型的实验指出,硒具有抗致肿瘤作用的保护作用,虽然一般使用的硒剂量较高(非营养剂量,$>0.25\mu g/g$ 干饲料)[44]。由于需要

摄入高膳食硒来证明其抗致癌作用，因此正在试图开发新的低毒抗癌硒化合物[65]。具有这种理想性质的一种可能的化学预防剂是一种亲脂的单阳离子化合物，氯化三苯基硒（tripheny lse lenonium chlor-ide）[66]。在迄今试验过的化合物中，氯化三苯基硒具有最高的化学预防指数（最大耐受剂量与抑制50%肿瘤生成的有效剂量之比）。通过给用二甲基苯并蒽涂皮肤的大鼠事先喂含 30 ppm 硒的氯化三苯基硒的膳食，可减低 70%的乳腺癌发生，而它的最大耐受剂量为＞200 ppm 硒。在啮齿动物模型中，硒阻止癌症发生的机理尚不清楚，但为了预防癌症而需要增加硒的摄入，提示除硒酶和硒蛋白（GSHPx，硒蛋白-P 和 ID 等）对膳食硒营养有反应外，还与其它一些因素有关系。

虽然，增加膳食硒摄入对预防实验动物癌症的效果是相当肯定的，但最近试图证明在典型的美国膳食摄入水平时，却没有发现硒对人类癌症有类似保护作用。两项大规模队列研究（62 641 名受试者）未能发现脚趾甲硒含量（假定它可对长周期硒摄入提供一个稳定而合理的估计量）与妇女癌症危险性有任何负相关[67,68]。然而，这两次研究受到批评，因为研究人群中的硒水平梯度不够大，而且用脚趾甲硒作为硒营养状况的生物学标志有一定的方法学困难[69,70]。在中国一个贫困农村进行的一次约有 3 万名受试者的干预试验表明，用硒、VE、β-胡萝卜素的联合补充使总癌死亡率下降 13%，但对营养状况较好的西方人群有否这种相应的效果还不清楚[71~73]。现在正在美国东南部进行一次补硒预防癌症的双盲试验。希望这个研究的结果将为硒化合物作为化学预防剂的前途提供更确切的资料[70]。

为避免贫硒状态对人类健康的任何可能的有害影响，芬兰农林部从 1984 年秋开始在全国使用补硒肥料[74]。由于土壤缺硒，芬兰膳食中的硒很低。肥料中的硒通过食物链起作用的同时，芬兰的膳食硒从 30～40μg/d 几乎增加到 100μg/d，一般人群中血浆硒水平也相应升高。虽然已充分证明在全国规模上硒营养状况全面改善，但是在这个干预项目实施的 8 年（1984～1992）中癌症发病率和死亡率未因补硒而发生明显改变[74]。

需要量和供给量

1980 年美国国家科学院食物营养委员会建议成人每日安全和适宜的膳食硒摄入量估计为 50～200μg[75]；这一范围是由动物实验推算来的，因为缺少在人体营养中关于硒的数据。大部分哺乳动物的硒需要量约为 0.1μg/g 干饲料。如果每人每天吃 500 g 干食物，那么每天需要硒 50μg，这是安全和适宜范围的低限。然而，一些工作者发现某些年幼动物需要＞0.1μg/g 膳食，因此从动物实验推算人体需要量的有效性尚有疑问[76]。

平衡试验常用来估计人类对各种矿物质的需要量，但为此目的而使用平衡实验的数据，其易犯的错误是众所周知的[77]。比较中国、新西兰和美国三个地区的平衡试验揭示，达到代谢平衡的硒摄入量的范围很宽（9～80μg/d）[78]。硒摄入量低的人可以由减少粪、尿中硒的排出而维持平衡。因此，平衡试验对于确定人体硒需要量似乎并不特别有用。

中国科学家们根据膳食调查结果，确定了预防克山病所必需的膳食硒摄入量。在成年男、女膳食硒摄入分别达到 19 和 14μg/d 的地区就没有克山病[79]。这个非常低的摄入量被称为硒的“最低日需要量”。

中国科学家们还根据使血浆 GSHPx 活性达最高值来估计他们称之为“生理的”硒需要量。给生活在克山病地区的男子（平均膳食摄入硒 10μg/d），补充数月不同剂量的 SeMet，结果每人每天总硒摄入≥40μg 时的酶活性相似，这个摄入量被认为是在此条件下的生理需要量[79]。

食物营养委员会用上述实验作为 1989 年硒的推荐膳食供给量（RDA）的基础[80]。考虑到体重的不同，对中国数据作了调整，加上一个合适的安全系数。成年男、女硒的 RDA 分别计算为 70 和 55μg/d[81]。较小年龄组的 RDA 按代谢性的身体大小（体重）向下推算。最近，英国食物政策医学组的膳食参考值委员会采用 75 和 60μg/d 分别作为男、女成人硒的参考营养素摄入量（RNI）[82]。RNI 系由估计的平均需要量加上两个标准差，并相信此 RNI 可满足人群中 97.5%个体的营养需要。

来源

食物中硒含量（μg/g 鲜重）变化很大：内脏和海产品 0.4～1.5；肌肉 0.1～0.4；谷物＜0.1～＞0.8；奶制品＜0.1～0.3；以及水果、蔬菜＜0.1[83]。

影响植物性食物硒含量的主要因素是在所栽种的土地中可供植物吸收的硒的量。例如，从中国发生人类硒中毒地区收集的玉米、大米和黄豆的平均硒含量分别为 8.1、4.0 和 11.9μg/g，而采自克山病地区的同类食物则分别为 0.005、0.007 和 0.010μg/g[84]。动物性产品的硒含量也各异，但两端值相差没有那么大，因为动物在硒缺乏时趋于储留硒，而过多时又排出硒。

美国食物和药品管理局(FDA)对全国食物调查数据的分析表明，1974～1982 年间成人平均硒摄入量为 108μg/d，年度波动范围为 83～129μg/d[85]。因此良好平衡的北美膳食似乎提供了充裕的硒以满足硒的 RDA。土壤硒贫乏的国家所提供的膳食硒较低，如，新西兰的膳食硒摄入量是 28～32μg/d[83]。

在天然高硒土壤地区发生膳食硒摄入高。在中国的一个发生人群硒中毒的地区，硒的摄入量高达 6690μg/d[84]。此食物链中硒的来源是富硒煤，经风化而使硒转移到土壤中。

动物模型表明，不同食物中硒的营养生物利用率有很大不同。根据已耗竭硒的大鼠肝 GSHPx 活力的增加来判断，蘑菇、金枪鱼、面粉、牛肾和巴西豆的硒利用率分别相当于亚硒酸钠的 5%、57%、83%、97%和 124%[86,87]。在芬兰低硒状态男子的生物利用率的一项实验表明，在这类研究中必须考虑若干影响因素，其中包括 GSHPx 活力在短期内增加、硒在组织中的长期存留，以及硒的储留形式转换为生物活性形式等[88]。

毒性

中国恩施地区曾报告摄入高硒食物而引起人类硒中毒，那里的慢性中毒者通过植物性食物的膳食平均摄入硒 4.99mg/d[84]。硒中毒的体征包括头发和指甲脱落、皮肤损伤、牙齿腐蚀和神经系统异常。同时存在的氟中毒可能是后两个体征出现的并发因素[8]。急性中毒者(头发在 3～4 天内就脱落)摄入的硒可能多达 38mg/d[89]。

美国曾报告过 13 人吃了一种补硒的“健康食品”而发生硒中毒，其硒含量高于标签所示的约 182 倍[90～92]。受害者摄入的总硒量估计为 27～2387mg。最常见的表现是恶心、呕吐、头发脱落、指甲变形、烦躁、疲乏和外周神经病变。

硒中毒的生化基础尚不完全了解，但已提出了若干可能的反应机制，如干扰硫代谢、催化巯基氧化作用、和抑制蛋白质合成[93]。

虽然没有能反映膳食硒摄入过多的敏感和特异性生化指标[83]，但根据诸如头发和指甲脱落等硒中毒的临床症状提出了硒的毒理学标准[83]。例如，美国环境保护署采用了在中国地方性硒中毒地区的跟踪研究资料来计算硒的参考剂量(RfD)[94～96]。RfD 的定义是“对人群(包括敏感亚群)在整个生命期间接触而似乎不会产生可察觉的有害作用的估计日接触值(可能会有一个数量级的差别)”[97]。RfD 的基础是没有可观察到的有害作用的剂量(NOAEL)，即 853μg/d。它是由没有临床硒中毒症状的人的全血硒浓度与膳食硒摄入的相关回归方程计算而来。美国的一项研究更确证了这个 NOAEL 估计值，因为南达柯塔或怀俄明州人摄入的硒高达 724μg/d，但并没有看到硒中毒症状[98]。在中国的调查中，个体体重平均为 55kg，所以以体重作基础时，NOAEL 为 853/55 或 15μg/kg/d。RfD 的计算包括一个用于 NOAEL 的不确定因子 3(考虑敏感个体)，结果得出 5μg/kg/d。这样，对于一个标准的 70 kg 西方男性，RfD 应该是 350μg/d。在英国膳食参考值的报告中，建议成年男性各种来源硒的最大安全摄入量为 450μg/d[82]。在具有更好的能反映硒摄入过量的指标建立之前，经常摄入超过 1980 年食物与营养委员会估计的安全和适宜膳食摄入量为 200μg 的上限似乎是不够慎重的(从营养观点来看也是不必要的)[75]。

参考文献

1. Schwarz K, Foltz CM (1957) Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. J Am Chem Soc 79:3292–3293
2. Board on Agriculture, Committee on Animal Nutrition, National Research Council (1983) Selenium in nutrition, revised ed. National Academy of Sciences, Washington, DC
3. McCoy KEM, Weswig PH (1969) Some selenium responses in the rat not related to vitamin E. J Nutr 98:383–389
4. Thompson JN, Scott ML (1969) Role of selenium in the nutrition of the chick. J Nutr 97:335–342
5. Whitacre ME, Combs GF Jr, Combs SB, Parker RS (1987) Influence of dietary vitamin E on nutritional pancreatic atrophy in selenium-deficient chicks. J Nutr 117:460–467
6. Combs GF Jr, Liu CH, Lu ZH, Su Q (1984) Uncomplicated selenium deficiency produced in chicks fed corn-soy-based diet. J Nutr 114:964–976
7. Awasthi YC, Beutler E, Srivastava SK (1975) Purification and properties of human erythrocyte glutathione peroxidase. J

Biol Chem 250:5144–5149
8. Yang G, Ge K, Chen J, Chen X (1988) Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement of humans. World Rev Nutr Diet 55:98–152
9. Robinson MF (1976) The moonstone: more about selenium. J Hum Nutr 30:79–91
10. Wittwer AJ, Ching W-M (1989) Selenium-containing $tRNA^{Glu}$ and $tRNA^{Lys}$ from *Escherichia coli*: purification, codon specificity and translational activity. Biofactors 2:27–34
11. Hill KE, Burk RF, Lane JM (1987) Effect of selenium depletion and repletion on plasma glutathione and glutathione-dependent enzymes in the rat. J Nutr 117:99–104
12. Yang JG, Hill KE, Burk RF (1989) Dietary selenium controls rat plasma selenoprotein P concentration. J Nutr 119:1010–1012
13. Sunde RA, Dyer JA, Moran TV, et al (1993) Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase: full-length pig blastocyst cDNA sequence and regulation by selenium status. Biochem Biophys Res Commun 193:905–911
14. Hill KE, Lyons PR, Burk RF (1992) Differential regulation of rat liver selenoprotein mRNAs in selenium deficiency. Biochem Biophys Res Commun 185:260–263
15. Whanger PD, Pedersen ND, Hatfield J, Weswig PH (1976) Absorption of selenite and selenomethionine from ligated digestive tract segments in rats. Proc Soc Exp Biol Med 153:295–297
16. Brown DG, Burk RF, Seely RJ, Kiker KW (1972) Effect of dietary selenium on the gastrointestinal absorption of $^{75}SeO_3^{2-}$. Int J Vitam Nutr Res 42:588–591
17. Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, et al (1981) Enzymatic synthesis of selenocysteine in rat liver. Biochemistry 20:4492–4500
18. Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, Soda K (1982) Selenocysteine lyase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine: mammalian distribution and purification and properties of pig liver enzyme. J Biol Chem 257: 4386–4391
19. Ganther HE (1979) Metabolism of hydrogen selenide and methylated selenides. In Draper HH (ed), Advances in Nutritional Research, vol 2. Plenum, New York, pp 107–128
20. Berry J, Harney JW, Low SC (1995) Cloning and expression of the human selenium donor protein, the homolog of prokaryotic SELD. FASEB J 9:A286
21. Mozier NM, McConnell KP, Hoffman JL (1988) S-adenosyl-L-methionine:thioether S-methyltransferase, a new enzyme in sulfur and selenium metabolism. J Biol Chem 263:4527–4531
22. Bopp BA, Sonders RC, Kesterson JW (1982) Metabolic fate of selected selenium compounds in laboratory animals and man. Drug Metab Rev 13:271–318
23. Kato T, Read R, Rozga J, Burk RF (1992) Evidence for intestinal release of absorbed selenium in a form with high hepatic extraction. Am J Physiol 262:G854–G858
24. Böck A (1994) Incorporation of selenium into bacterial selenoproteins. In Burk RF (ed), Selenium in biology and human health. Springer-Verlag, New York, pp 9–24
25. Berry MJ, Banu L, Chen Y, et al (1991) Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3′ untranslated region. Nature 353:273–276
26. Burk RF (1996) Selenium-dependent glutathione peroxidases. In Guengerich FP (ed), Comprehensive toxicology, vol 3, Biotransformation. Pergamon, Oxford, in press
27. Hatfield DL, Choi IS, Ohama T, et al (1994) Selenocysteine $tRNA^{[Ser]Sec}$ isoacceptors as central components in selenoprotein biosynthesis in eukaryotes. In Burk RF (ed), Selenium in biology and human health. Springer-Verlag, New York, pp 25–44
28. O'Prey J, Ramsay S, Chambers I, Harrison PR (1993) Transcriptional up-regulation of the mouse cytosolic glutathione peroxidase gene in erythroid cells is due to a tissue-specific 3′ enhancer containing functionally important CACC/GT motifs and binding sites for GATA and Ets transcription factors. Mol Cell Biol 13:6290–6303
29. Shen Q, Chada S, Whitney C, Newburger PE (1994) Regulation of the human cellular glutathione peroxidase gene during in vitro myeloid and monocytic differentiation. Blood 84:3202–3208
30. Cowan DB, Weisel RD, Williams WG, Mickle DAG (1993) Identification of oxygen responsive elements in the 5′-flanking region of the human glutathione peroxidase gene. J Biol Chem 268:26904–26910
31. Hawkes WC, Wilhelmsen EC, Tappel AL (1985) Abundance and tissue distribution of selenocysteine-containing proteins in the rat. J Inorg Biochem 23:77–92
32. Sunde RA (1994) Intracellular glutathione peroxidases—structure, regulation, and function. In Burk RF (ed), Selenium in biology and human health. Springer-Verlag, New York, pp 45–77
33. Burk RF, Hill KE, Awad JA, et al (1995) Pathogenesis of diquat-induced liver necrosis in selenium-deficient rats: assessment of the roles of lipid peroxidation and selenoprotein P. Hepatology 21:561–569
34. Berry MJ, Larsen PR (1992) The role of selenium in thyroid hormone action. Endocr Rev 13:207–219
35. Arthur JR, Beckett GJ (1994) Roles of selenium in type I iodothyronine 5′-deiodinase and in thyroid hormone and iodine metabolism. In Burk RF (ed), Selenium in biology and human health. Springer-Verlag, New York, pp 93–115
36. Reiter R, Wendel A (1983) Selenium and drug metabolism. I. multiple modulations of mouse liver enzymes. Biochem Pharmacol 32:3063–3067
37. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al (1973) Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. Science 179:588–590
38. Chu F-F, Doroshow JH, Esworthy RS (1993) Expression, characterization, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-GI. J Biol Chem 268:2571–2576
39. Maser RL, Magenheimer BS, Calvet JP (1994) Mouse plasma glutathione peroxidase: cDNA sequence analysis and renal proximal tubular expression and secretion. J Biol Chem 269:27066–27073
40. Yamamoto Y, Takahashi K (1993) Glutathione peroxidase isolated from plasma reduces phospholipid hydroperoxides. Arch Biochem Biophys 305:541–545
41. Brigelius-Flohe R, Aumann K-D, Blöcker H, et al (1994) Phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase: genomic DNA, cDNA, and deduced amino acid sequence. J Biol Chem 269:7342–7348
42. Roveri A, Maiorino M, Nisii C, Ursini F (1994) Purification and characterization of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase from rat testis mitochondrial membranes. Biochim Biophys Acta 1208:211–221
43. Davey JC, Becker KB, Schneider MJ, et al (1995) Cloning of a cDNA for the type II iodothyronine deiodinase. J Biol Chem 270:26786–26789
44. Croteau W, Whittemore SL, Schneider MJ, St Germain DL (1995) Cloning and expression of a cDNA for a mammalian type III iodothyronine deiodinase. J Biol Chem 270: 16569–16575

45. Burk RF, Hill KE (1994) Selenoprotein P: a selenium-rich extracellular glycoprotein. J Nutr 124:1891–1897
46. Vendeland SC, Beilstein MA, Chen CL, et al (1993) Purification and properties of selenoprotein W from rat muscle. J Biol Chem 268:17103–17107
47. Burk RF, Hill KE (1993) Regulation of selenoproteins. Annu Rev Nutr 13:65–81
48. Gladyshev VN, Khangulov SV, Axley MJ, Stadtman TC (1994) Coordination of selenium to molybdenum in formate dehydrogenase H from *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci 91:7708–7711
49. Yang G, Chen J, Wen Z, et al (1984) The role of selenium in Keshan disease. Adv Nutr Res 6:203–231
50. Bai J, Wu S, Ge K, et al (1980) The combined effect of selenium deficiency and viral infection on the myocardium of mice. Acta Acad Med Sin 2:29–31
51. Beck MA, Kolbeck PC, Shi Q, et al (1994) Increased virulence of a human enterovirus (coxsackievirus B3) in selenium-deficient mice. J Infect Dis 170:351–357
52. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, et al (1994) Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. J Med Virol 43:166–170
53. Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA (1995) Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. Nature Med 1:433–436
54. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, et al (1994) Vitamin E deficiency intensifies the myocardial injury of coxsackievirus B3 infection of mice. J Nutr 124:345–358
55. Xia Y, Piao J, Hill KE, Burk RF (1994) Keshan disease and selenium status of populations in China. In Burk RF (ed), Selenium in biology and human health. Springer-Verlag, New York, pp 182–196
56. Allander E (1994) Kashin-Beck disease: an analysis of research and public health activities based on a bibliography 1849–1992. Scand J Rheum 23:1–36
57. World Health Organization (1990) Kashin-Beck disease and non-communicable diseases. Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing, China
58. Yang C, Wolf E, Roser K, et al (1993) Selenium deficiency and fulvic acid supplementation induces fibrosis of cartilage and disturbs subchondral ossification in knee joints of mice: an animal model study of Kashin-Beck disease. Virchows Archiv A Pathol Anat 423:483–491
59. Levander OA, Burk RF (1986) Report of the 1986 A.S.P.E.N. Research Workshop on Selenium in Clinical Nutrition. J Parenter Enter Nutr 10:545–549
60. Fleming CR, McCull JT, O'Brien JF, et al (1984) Selenium status in patients receiving home parenteral nutrition. J Parenter Enter Nutr 8:258–262
61. van Rij AM, Thomson CD, Lyons JM, et al (1986) Selenium deficiency in total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 32:2076–2085
62. Brown MR, Cohen HJ, Lyons JM, et al (1986) Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long-term parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 43:549–554
63. AMA Department of Foods and Nutrition (1979) Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. JAMA 241:2051–2054
64. Combs GF Jr, Combs SB (1986) The role of selenium in nutrition. Academic Press, Orlando, FL
65. Ip C, Ganther HE (1994) Novel strategies in selenium cancer chemoprevention research. In Burk RF (ed), Selenium in biology and human health. Springer-Verlag, New York, pp 170–180
66. Ip C, Thompson H, Ganther H (1994) Activity of triphenylselenonium chloride in mammary cancer prevention. Carcinogenesis 15:2879–2882
67. Hunter DJ, Morris JS, Stampfer MJ, et al (1990) A prospective study of selenium status and breast cancer risk. JAMA 264:1128–1131
68. Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, et al (1995) Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. J Natl Cancer Inst 87:497–505
69. Schrauzer GN (1991) Selenium and breast cancer. JAMA 265:28
70. Clark LC, Alberts DS (1995) Selenium and cancer: risk or protection? J Natl Cancer Inst 87:473–475
71. Blot WJ, Li J-Y, Taylor PR, et al (1993) Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 85:1483–1492
72. Benner SE, Hong WK (1993) Clinical chemoprevention: developing a cancer prevention strategy. J Natl Cancer Inst 85:1446–1447
73. Smigel K (1993) News: dietary supplements reduce cancer deaths in China. J Natl Cancer Inst 85:1448–1450
74. Varo P, Alfthan G, Huttunen JK, Aro A (1994) Nationwide selenium supplementation in Finland—effects on diet, blood and tissue levels, and health. In Burk RF (ed), Selenium in biology and human health. Springer-Verlag, New York, pp 199–218
75. National Research Council (1980) Recommended dietary allowances, 9th ed. National Academy Press, Washington, DC
76. Meyer RW, Mahan DC, Moxon AL (1981) Value of dietary selenium and vitamin E for weanling swine as measured by performance and tissue selenium and glutathione peroxidase activities. J Anim Sci 52:302–311
77. Mertz W (1987) Use and misuse of balance studies. J Nutr 117:1811–1813
78. Levander OA (1986) Selenium. In Mertz W (ed), Trace elements in human and animal nutrition, 5th ed. Academic Press, Orlando, FL, pp 209–279
79. Yang G, Zhu L, Liu S, et al (1987) Human selenium requirements in China. In Combs GF Jr, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE (eds), Selenium in biology and medicine, part B. AVI Publishing Co, Westport, CT, pp 589–607
80. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
81. Levander OA (1991) Scientific rationale for the 1989 recommended dietary allowance for selenium. J Am Diet Assoc 91:1572–1576
82. Department of Health (1991) Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom (Report on Health and Social Subjects, No. 41). HMSO, London
83. International Programme of Chemical Safety (1987) Selenium, Environmental Health Criteria 58. World Health Organization, Geneva
84. Yang GQ, Wang S, Zhou R, Sun S (1983) Endemic selenium intoxication of humans in China. Am J Clin Nutr 37:872–881
85. Pennington JAT, Wilson DB, Newell RF, et al (1984) Selected minerals in foods surveys, 1974 to 1981/82. J Am Diet Assoc 84:771–780
86. Levander OA (1983) Considerations in the design of selenium bioavailability studies. Fed Proc 42:324–329
87. Chansler MW, Mutanen M, Morris VC, Levander OA (1986) Nutritional bioavailability to rats of selenium in Brazil nuts and mushrooms. Nutr Res 6:1419–1428

88. Levander OA, Alfthan G, Arvilommi H, et al (1983) Bioavailability of selenium to Finnish men as assessed by platelet glutathione peroxidase activity and other blood parameters. Am J Clin Nutr 37:887–897
89. Yang GQ (1985) Keshan disease: an endemic selenium-related deficiency disease. In Chandra RK (ed), Trace elements in nutrition of children. Raven Press, New York, pp 273–290
90. Jensen R, Clossons W, Rothenberg R (1984) Selenium intoxication—New York. MMWR 33:157–158
91. Anonymous (1984) Toxicity with superpotent selenium. FDA Bull 14:19
92. Helzlsouer K, Jacobs R, Morris S (1985) Acute selenium intoxication in the United States. Fed Proc 44:1670
93. Levander OA (1983) Selenium: biochemical actions, interactions, and some human health implications. In Prasad AS (ed), Clinical, biochemical, and nutritional aspects of trace elements. Alan R Liss, New York, pp 345–368
94. Yang G, Zhou R, Yin S, et al (1989) Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area of China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 3:77–87
95. Yang G, Yin S, Zhou R, et al (1989) Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. II. Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 3:123–130
96. Abernathy CO, Cantilli R, Du JT, Levander OA (1993) Essentiality versus toxicity: some considerations in the risk assessment of essential trace elements. In Saxena J (ed), Hazard assessment of chemicals, vol 8. Taylor and Francis, Washington, DC, pp 81–113
97. Poirier KA (1994) Summary of the derivation of the reference dose for selenium. In Mertz W, Abernathy CO, Olin SS (eds), Risk assessment of essential elements. ILSI Press, Washington, DC, pp 157–166
98. Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, et al (1991) Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. Am J Clin Nutr 53:1288–1294

第 32 章

氟

Kathy R. Phipps

氟是已证明的唯一能降低儿童和成人龋齿患病率和减轻龋齿病情的营养素。由于氟对维持牙齿健康的积极作用，美国国家研究委员会食物与营养专业委员会将其列为“对人有益的元素”[1]。氟还曾一度被认为是必需营养素[2]，但食物与营养专业委员会已撤消了此意见，原因是未能证实氟的必需性。尽管氟不再被认为是人类生长和发育的必需因素，但仍有许多人相信，有一个能最大限度地防龋的全身口服剂量。根据经验，这个合适剂量的最佳估计值为每天 0.05～0.07mg/kg 体重[3]。

摄人的氟的来源

氟在自然界广泛存在，在水和食品中含量很低。饮水中的氟含量对氟摄入量的影响最大。约有 52% 的美国人的饮用水含氟量为 0.7～1.2mg/L。另有 4%的人饮用含氟量≥0.7mg/L 天然含氟水。在计算总的氟摄入量时，还必须考虑除水以外的来源，如奶、婴儿配方食品、饮料、食物和其它含氟的产品。

母乳中的氟含量低于 0.01mg/L[5,6]。以乳和豆类为基础的即食婴儿配方食品的氟含量分别为 0.05～0.07mg/L 和 0.17～0.38mg/L。当用去离子水调制粉状的或浓缩液体配方食品时，其氟含量与那些即食婴儿配方食品接近；但如用加氟的水调制则氟含量较高。因此，一个完全母乳喂养的 6 周龄婴儿，每日平均氟摄入量低于或等于 0.01mg/kg 体重；如用即食婴儿配方食品喂养，摄入量可达0.01～0.07mg/kg 体重；而如用含氟量为 1.0mg/L 的水调制配方食品喂养，则氟摄入量可达 0.10～0.23mg/kg 体重[7]。

加工饮料中的含氟量与加工用水的含氟量相当。基于这点，加工饮料的氟含量变异很大，从 0.03 到 6.8mg/L。还有一种含氟的饮料是茶。生茶叶的氟含量可高达 400mg/kg，用去离子水沏的茶，氟含量的范围为 0.1～4.2mg/L[8,9]。

鸡、鱼和海产品也含有较多的氟，特别是在加工时包括骨和外壳时更是如此。鱼罐头的氟含量可达 40mg/kg，而干海产品则可达 290mg/kg[10]。对鸡制品的检查则表明其氟含量为 0.6～10.6mg/kg[11,12]。

除食物和饮料外，儿童还可能从各种治疗性氟制剂中得到氟，如牙膏和氟补充剂。在美国，牙膏的氟含量为 1 000～1 500mg/kg，2～3 岁的儿童刷牙时可能吃进其中的 28%～65%[13,14]。氟补充剂也是儿童每日氟摄入量的重要来源。表 1 列出了 1994 年由美国牙科协会牙科治疗委员会和美国儿童牙科研究院同意的氟的添加剂量时间表[15,16]。儿童在 6 月龄前，不建议用氟补充剂，这与小儿出乳牙的时间相一致。

表 1　补充氟剂量的时间表

年　龄	在饮水中氟的浓度不同时添加氟的量		
	<0.3mg/L	0.3～0.6mg/L	>0.7mg/L
	mg/d		
0～6 月	0	0	0
6 月～3 岁	0.25	0	0
3 岁～6 岁	0.50	0.25	0
6 岁～16 岁	1.00	0.50	0

由于同类食品含氟量的不同以及食品消费习惯的巨大差别，对儿童和成人氟摄入量的估计十分困难。一个居住在加氟地区的男性成人，每日由食物和饮料的氟摄入量约为 1～3mg；如居住在不加氟的地区，则这一数值低至≤1.0mg/d[17]。如把所有的氟来源都考虑在内，一个 6 月龄婴儿的每日氟摄入量为 0.01～0.29mg/kg 体重，12 月龄婴儿为 0.02～

0.25mg/kg 体重；而 2～3 岁小儿为 0.02～0.24mg/kg 体重。

氟的生理学与代谢

动物和人体试验都表明约 75%～90%摄入的氟在胃肠道迅速和容易吸收，剩下的 10%～25%则由粪便排出[18]。吸收一半量所需的时间约为 30 分钟；因此，血浆浓度通常在 30～60 分钟内达到峰值。已证明氟吸收的机制是通过扩散。

氟一旦被吸收，即进入血液，以分布到全身，并有部分排出体外。从血浆来的氟与钙化的组织形成复合物，分布于软组织的细胞内外间隙或排出体外。绝大多数保留在体内的离子氟进入钙化组织(骨骼和发育中的牙齿)，是通过氟取代了骨骼或牙釉质中羟磷灰石的羟离子或碳酸氢根离子，形成氟磷灰石；或者在晶体表面的水合外壳内进行离子交换[18]。每天吸收的氟约有 50%于 24 小时内沉积在钙化组织中，从而使机体中的氟约 99%存在于钙化的组织有关。

虽然氟对骨骼有高度亲和力，但氟与骨骼结合并非不可逆，而是形成一种可逆的螯合代谢池[20]。骨骼中的氟可通过间隙中的离子交换快速地动员或由不断进行的骨再建过程而缓慢地动员。青年人的再建过程比较活跃，这就是为什么氟在骨中的沉积与年龄呈反比关系[20]。

肾脏是无机氟排泄的主要途径。每天摄入的氟约有 50%通过肾脏清除。氟可自由滤过肾小球毛细管，而肾小管的重吸收率则高低不等。肾对氟的清除率与尿液 pH 值有直接关系；在某些情况下，也与尿流速有关[21,22]。因此，影响尿液 pH 的因素，如膳食、药物、代谢或呼吸性疾病、以及住地的海拔高度等，都能够影响吸收氟的存留量。

氟对健康的有益作用

龋齿 氟在预防牙齿蚀坏中有明显的有利作用，这点已十分明确。众多的研究都证实，氟与龋齿的预防之间存在因果关系[8]。氟降低龋齿发生率的机制仍有争议，但近年来对最重要的一些机制已达成共识[23]。对氟的抗龋齿作用曾提出过三种主要机制[24]。第一，在龋齿病变早期的脱矿物质作用与再矿化作用的反复循环过程中，持续注入口腔低浓度氟的局部作用是增进再矿化作用。第二，氟在龋斑中可抑制糖酵解，而细菌通过糖酵过程将糖代谢而产生酸。第三，有证据表明，在出牙前，氟通过掺入发育中的牙釉质羟磷灰石晶体，从而减少了牙釉质的可溶解性，起到某种抑制龋齿的作用。

骨质疏松 氟作为骨质疏松症治疗剂的试验开始于 20 世纪 60 年代早期[25]。最初的治疗性研究表明，虽然用氟治疗的患者骨形成增加，但新骨质的矿化不全。通过降低氟剂量并添加钙，可使新骨的钙化正常。自从 20 世纪 60 年代以来，许多旨在在评价治疗剂量的氟对骨细胞、骨骼组织、骨密度以及骨折率临床研究的综述也发表了不少[26～28]，但迄今为为止，美国食品与药物管理局仍未批准氟作为治疗骨质疏松症的药物。

大多数研究者都同意，氟(1)通过对成骨细胞的刺激作用促进了骨形成，(2)使骨的形成较早，在很大程度上是使骨小梁的形成早于骨皮质，(3)增加脊柱骨的密度[29]。但氟作为治疗药的效果却仍有争议。一项用氟化钠的对照试验得出的结论为：氟-钙联合疗法对绝经期后骨质疏松症无效[30]。在这项试验中，连续补充氟化钠和碳酸钙增加了腰椎的骨矿物质含量，但随访表明每年脊柱骨折发生率并不降低。令人关注的是，与安慰剂-钙组对比，氟-钙组桡骨骨干有显著的骨质丢失。此外，氟-钙组非脊椎骨骨折率比安慰剂-钙组高 3.2 倍。这些非脊椎骨骨折包括科利斯骨折及肱骨、肋骨、盆骨、股骨近端和胫骨骨折。其中有些是下肢不完全骨折和压缩性骨折，都是氟治疗的常见副作用。

另一项氟治疗骨质疏松症效果的临床试验发现，经过约 2～5 年的间断缓释性氟化钠加上持续的柠檬酸钙治疗，新发的脊柱骨折率的下降有显著的统计学意义[31]。这项研究还发现，治疗组和安慰剂组桡骨骨干骨密度没有明显改变，受试者也未出现轻微骨折或髋部骨折。

为了解释这两项试验的矛盾结果，有人认为 Rigges 的研究持续使用高剂量高生物活性的氟制剂可加速骨小梁的生长，但却使骨皮质损失[31]。这一假说使我们认识到，临床对氟治疗的反应取决于氟制剂的配方、剂量及给药方式。

氟疗法可增加骨小梁骨质而减少骨皮质的假说重新引起了水源氟对骨质和髋部骨折率作用的研

究。在过去10年中，有9项生态学研究比较了髋部骨折与水的氟化之间的关系。这些研究出现了矛盾的结果。其中两项研究得出有保护作用，四项无关系，以及三项为负相关[29]。在结果为负相关的研究中，氟化社区与非氟化社区相比，髋部骨折的相危险度女子为1.08～1.27，男子为1.17～1.41。这些相对危险度都很低，因此，在氟化社区髋部骨折增加的可能性非常小。

上述各项流行病学研究在设计上都有缺陷，对结果的解释造成困难。每个研究中对混杂变量缺乏对照是最主要的缺点。虽然一般都校正了性别与种族，但没有考虑到月经状况和雌激素的使用。由于这些研究是按流行病学研究设计的，没有确切的个体氟接触史，因此实际的氟暴露情况并不清楚。根据现有的文献，在饮用含氟量为0.7～1.2mg/L的水与骨折和骨质疏松之间没有相关性。

氟对健康的危险

氟对健康的作用(有益的和有害的)取决于所用的剂量，这些剂量可为生理性的、药理性的甚至是毒理性的。为了充分了解氟的作用，剂量-反应概念十分重要。剂量-反应关系的定义为：接触的剂量、强度或时间的任何变化，与特定的结果增加或减少的变化相关[32]。一般来说，氟暴露对健康的危险可分为两类：急性作用与慢性作用。

急性毒性 有关文献报道估计的氟急性毒性剂量范围很广。从有关文献的综述来看，Hodge和Smith[33]认为一个70kg的人，氟化钠的“肯定致死剂量”为每日口服5～10 g，相当于32～64mg氟/kg体重。氟的“可能中毒剂量”(PTD)为5mg氟/kg体重[34]。PTD的定义为：可能引起中毒症状和体征(包括致死)，以及应立即进行治疗性干预和住院治疗的最低剂量[35]。“安全耐受剂量”(STD)估计为3～5mg氟/kg[36]。

急性氟中毒的症状和体征包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛、流唾液和流泪过多、肺部不适、心功能不全及虚弱、惊厥、感觉异常、麻痹以及晕厥[37]。严重中毒时，应该用土根浆或用手指引吐。中毒者应立即送医院进一步治疗。如能确定摄入剂量低于STD，则症状应仅仅限于胃肠道(恶心和呕吐)。如以奶或冰淇淋的形式经口给钙，可减轻胃肠道症状。当摄入剂量小于5mg氟/kg时，不建议用引吐法。

慢性毒性 唯一已知的与长期摄入较低剂量氟(1～2mg/L饮水)所引起的副作用为氟斑牙。它是在牙发育过程中过量氟进入牙釉质而引起的矿化作用低下[39]。一般认为氟牙症有剂量-反应关系。其严重程度可从经过训练的人员也难以辨认的变化到牙釉质表现严重着色及凹点。过去许多慢性氟中毒资料认为氟牙症的患病率在适度氟化地区为8%～51%，而在非氟化地区为3%～26%[40~41]。这一范围包括各种严重程度的氟牙症，虽然美国所报道氟牙症中90%都属于轻度[42]。由于氟牙症与牙发育关键阶段的总氟摄入量有关，大多数牙科研究人员相信控制氟牙症患病率和严重程度的最好途径是控制从食物、饮料和牙科制品中摄入的总氟量，而不是降低饮水的氟浓度[43,44]。

长期摄入高剂量的氟可引起氟骨症。人们推论连续7～20年摄入10～25mg氟/d可发生致残性氟骨症[42,45]。无症状亚临床氟骨症的特点为由放射图像可见骨质轻度增加以及骨灰氟含量达3500～5500mg/kg。作为一个可比较的标准，饮用适度氟化的水(0.7～1.2mg/L)的一般骨灰氟含量<1500mg/kg。随着氟骨症的发展，其症状可有偶尔发生的关节僵硬和疼痛至持续的关节痛，在严重的长骨骨质疏松病例还可能出现肌肉萎缩和神经性疾病。在美国很少见到氟骨症，在过去30年仅有6例报道。最近的一例为54岁的女性骨质硬化症患者，调查发现其病因为持续7年饮用含氟量为8mg/L的井水引起的氟中毒[45]。

美国国家研究委员会的毒理学委员会中的摄入氟对健康影响的专业委员会[42]最近评估了摄入氟对肾脏和胃肠道的作用，以及氟的遗传毒性和致癌性。从现有数据来看，该专业委员会认为，摄入目前推荐浓度的氟不可能引起肾毒性，对胃肠道也不会有副作用；就大多数美国人血浆中的浓度来看也不会有遗传毒性；也不致伴有人类癌症的增加。

参考文献

1. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC, pp 235–240
2. National Research Council (1974) Recommended dietary allowances, 8th ed. National Academy Press, Washington, DC, pp 98–99
3. Burt BA (1992) The changing patterns of systemic fluoride

intake. J Dent Res 71:1228–1237
4. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (1993). Fluoridation census, 1992. CDC, Atlanta
5. Ekstrand J, Spak CJ, Falch J, et al (1984) Distribution of fluoride to human breast milk following intake of high doses of fluoride. Caries Res 18:93–95
6. Dirks OB, Jongeling-Eijndhoven JM, Flissebaalje TD, Gedalia I (1974) Total and free ionic fluoride in human and cow's milk as determined by gas-liquid chromatography and the fluoride electrode. Caries Res 8:181–186
7. Levy SM, Kiritsy MC, Warren JJ (1995) Sources of fluoride intake in children. J Public Health Dent 55:39–52
8. Duckworth SC, Duckworth R (1978) The ingestion of fluoride in tea. Br Dent J 145:368–370
9. Hargreaves JA, Stahl MJ (1986) Fluoride content of teas [abstract]. J Dent Res 65(Spec Iss):B176
10. Wei SHY, Hatab FN (1987) Fluoride content of dried sea foods [abstract]. J Dent Res 66(Spec Iss):957
11. Singer L, Ophaug R (1979) Total fluoride intake of infants. Pediatrics 63:460–466
12. Wiatrowski E, Kramer L, Osis D, Spencer H (1975) Dietary fluoride intake of infants. Pediatrics 55:517–522
13. Stookey GK (1990) Critical evaluation of the composition and use of topical fluorides. J Dent Res 69(Spec Iss):805–812
14. Levy SM (1994) Review of fluoride exposures and ingestion. Commun Dent Oral Epidemiol 22:173–180
15. Anonymous (1994) New fluoride guidelines proposed. J Am Dent Assoc 125:366
16. American Academy of Pediatrics (1995) Fluoride supplementation for childres: interim policy recommendations. Pediatrics 95:777
17. Burt BA, Eklund SA (1992) Dentistry, dental practice, and the community, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, p 140
18. Ad-hoc Subcommittee of Fluoride (1991) Review of fluoride benefits and risks. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington, DC
19. Whitford GM (1983) Fluorides: metabolism, mechanisms of action and safety. Dent Hyg 57:16–18, 20–22, 24–29
20. Whitford GM (1990) The physiological and toxicological characteristics of fluoride. J Dent Res 69(Spec Iss):539–549
21. Whitford GM, Pashley DH, Stringer GE (1976) Fluoride renal clearance: a pH-dependent event. Am J Physiol 230:527–532
22. Chen PS, Smith FA, Gardner DE (1956) Renal clearance of fluoride. Proc Soc Exp Biol Med 92:879–883
23. Murry JJ, Rugg-Gunn AJ, Jenkins GN, eds (1991) Fluorides in caries prevention. Wright, Boston, pp 295–323
24. Koulourides T (1990) Summary of session II: fluoride and the caries process. J Dent Res 69(Spec Iss):558
25. Rich C, Ensinck J (1961) Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings. Nature 191:184–185
26. Pak CY (1989) Fluoride and osteoporosis. Proc Soc Exp Biol Med 191:278–286
27. Gruber HE, Baylink DJ (1991) The effects of fluoride on bone. Clin Orthop 267:264–277
28. Kleerekoper M, Mendlovic DB (1993) Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 14:312–323
29. Phipps KP (1995) Fluoride and bone health. J Public Health Dent 55:53–56
30. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al (1990) Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. New Engl J Med 322:802–809
31. Pak CYC, Sakhaee K, Piziak V, et al (1994) Slow release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 120:625–632
32. Last J (1983) A dictionary of epidemiology. Oxford, New York
33. Hodge HC, Smith FA (1965) Biological properties of inorganic fluorides. In Simonds JH (ed), Fluorine chemistry, Vol IV. Academic Press, New York, pp 2–37
34. Whitford GM (1990) The physiological and toxicological characteristics of fluoride. J Dent Res 69(Spec Iss):539–549
35. Whitford GM (1987) Fluoride in dental products: safety considerations. J Dent Res 66:1056–1060
36. Payless JS, Tinanoff N (1985) Diagnosis and treatment of acute fluoride toxicity. J Am Dental Assoc 110:209–211
37. Duxbury AJ, Leach FN, Duxbury JT (1982) Acute fluoride toxicity. Br Dent J 153:64–66
38. Bayless JM, Tinanoff N (1985) Diagnosis and treatment of acute fluoride toxicity. J Am Dent Assoc 110:209–211
39. Fejerskov O, Manji F, Baelum V (1990) The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. J Dent Res 69(Spec Iss):692–700
40. Szpunar SM, Burt BA (1987) Trends in the prevalence of dental fluorosis in the United States: a review. J Public Health Dent 47:71–79
41. Pendrys DG, Stamm JW (1990) Relationship of total fluoride intake to beneficial effects and enamel fluorosis. J Public Health Dent 69(Spec Iss):529–538
42. National Research Council (1993) Health effects of ingested fluoride. National Academy Press, Washington, DC
43. Rozier RG (1991) Reaction paper: appropriate uses of fluoride, considerations for the '90s. J Public Health Dent 51:56–59
44. Szpunar SM, Burt BA (1992) Evaluation of appropriate use of dietary fluoride supplements in the US. Commun Dent Oral Epidemiol 20:148–154
45. Felsenfeld AJ, Roberts MA (1991) A report of fluorosis in the United States secondary to drinking well water. JAMA 265:486–488
46. Smith FA, Hodge HC (1979) Airborne fluorides and man. Crit Rev Environ Control 9:1–25

第 33 章

锰

Carl L Keen　　*Sheri Zidenberg-Cherr*

锰是一种早在罗马帝国时代就已知的金属。它的名称 manganese 来自一个意思是魔术(magic)的希腊词。鉴于它有多种代谢功能，以及在缺乏或中毒时可引起多种多样的异常，这一名称看来是很恰当的。1931 年发现缺锰会引起啮齿动物的生长不良和生殖功能障碍，从而确定它是一种必需的元素[1,2]。长期以来人们已经认识到锰缺乏是养猪业和养禽业的一个实际问题；近 10 年来，认为锰缺乏可能是一种促使某些人类疾病发生或发展的因素的看法越来越引起研究者的兴趣[3]。人们也已经认识到锰中毒对家畜和人的健康都有重大的危害。本章简略地综述最近文献中与锰的营养、代谢和代谢功能有关的某些内容。由于篇幅所限，文中引用的多半是综述性文章，读者可查找其原始文献及关于这些内容更全面的论述。

锰的化学

锰是一种过渡性元素，在元素周期表中位于 7a 族。它可以从－3 价到＋7 价，以 11 种氧化状态存在，最常见的是＋2、＋4 和＋7 价。＋2 价锰是它在生物系统中的主要形式，＋4 价锰见于 MnO_2，而＋7 价锰见于高锰酸盐[4]。游离的 Mn^{2+} 可产生一种很强的各向同性电子顺磁共振信号，可用来测定其微克分子水平的低浓度[5]。

＋3 价锰在生物系统中也十分重要，例如，Mn^{3+} 是在锰超氧化物歧化酶(MnSOD)中的氧化状态锰，它是锰与运铁蛋白结合的形式，很可能也是锰与 Fe^{3+} 相互作用的形式[6,7]。鉴于 Mn^{3+} 的离子半径较小，因而可以预料它在生物系统中的螯合力强于 Mn^{2+}。曾有人提出 Mn^{3+} 和 Mn^{2+} 间的循环变化对生物系统可能是有害的，因为这一过程能产生自由基。然而，也有人认为低浓度的锰有清除自由基的作用，而不是产生自由基[8~11]。

Mn^{2+} 的溶液化学性质比较简单。锰的水合离子在酸性或中性溶液中不易被氧化。它在 pH 高到 10 时才开始水解，因此，游离的 Mn^{2+} 在中性溶液中可以较高的浓度存在。二价锰是一种 d^5 离子，典型地形成没有晶体场稳定能的高自旋络合物。Mn^{2+} 的上述性质及它的离子半径大和电荷-离子半径比值较小，使锰形成的络合物比其它第一行二价离子元素(如 Ni^{2+} 和 Cu^{2+})形成的络合物要弱。

吸收、转运、储存和更新

迄今我们对锰在人及实验动物中的吸收和存留的调节机制了解得还很不够。传统的化学平衡法在用于对锰的研究时受到很大限制，这是由于一餐膳食中的锰存留量很小，因为锰吸收后迅速经胆汁重新排入粪便，而体内锰代谢池的更新又很慢。锰只有一种稳定性同位素，因此，建立在用同位素比率基础上的稳定同位素测定方法不能用来研究锰的吸收。^{54}Mn是一种半衰期为 312 天的 γ 射线同位素，近来越来越多地用于研究锰的吸收和排泄。用Mn作为外源性标记物来研究多种食物(包括肉类、生菜、小麦和乳制品)中锰的吸收已经证明是可行的[12,13]。在这些研究中，典型的作法是：给实验对象一餐有放射性锰标记物的食物，然后测定此后 4 周期间的全身存留量。在未被吸收的同位素锰均排出体外后，测量后期体内的存留量来计算初始的吸收率[12]。

在一些文献报道中，用 ^{54}Mn 标记的试验餐得出成人的锰吸收率为 1%到 15%，而用平衡法得出的数值则高于 25%[12~15]。鉴于化学平衡法中存在的固有问题，可以认为用 ^{54}Mn 标记餐得出的吸收率更为

准确。幼年大鼠对锰的吸收和存留高于成年大鼠，部分地是由于幼年大鼠排泄锰的途径还不够成熟[16]。此外，许多依赖锰的生理、生化过程在出生后的早期表达得最活跃，因而可以预料这一时期锰的存留会比较多。也有人报告婴儿比成人能够从膳食中保留更多的锰[17]。这些观察结果提示，新生儿可能特别易于发生锰中毒[18]。Hambidge 和 Krebs[19]曾提出，在婴儿的配方食品中推荐的最高锰水平应为 0.12μg/kJ(50μg/100kcal)。这一数值大大低于目前许多市售婴儿配方食品中的锰水平。

一般认为全部小肠都能吸收锰。与其它必需矿物质显著不同的是，一餐食物中的锰水平对其吸收率没有明显的影响。这提示锰的体内稳定态主要是靠排泄来维持的。关于膳食中个别组分对锰吸收的影响目前资料不多。一些研究者曾报告，膳食中的纤维、铁、钙和磷较高可使实验动物对膳食锰的需要量增加，但除了铁以外，这些因素对人体锰的吸收只有极小的影响[13,20~22]。已经证明植酸盐对实验动物和人的锰吸收均有抑制作用[14]。推测其原因是，植酸盐与锰在肠道内螯合成溶解度很低的锰复合体，导致供吸收的可溶性锰减少。锰与铁不同，抗坏血酸并不能显著增加锰的吸收[14]。曾有人报告，包括人在内的几种动物种属中，肝脏的锰浓度增高与摄入乙醇有关。虽然有人认为这种增高部分地是由于乙醇引起锰吸收增多，但更为可能的原因是乙醇使肝脏的 MnSOD 含量增多[23]。曾报告膳食铝含量高可引起组织锰浓度降低，这可能与铝造成锰吸收减少有关[24]。还曾有人报告成年女性对锰的吸收高于成年男性，而锰在男性体内存留的时间则长于女性[25]。虽然这些差异可能与铁营养状况有关，但也可能反映激素对锰吸收有影响。

关于锰被肠道细胞吸收，并通过肠道细胞转运的机制，目前还缺乏资料。鉴于锰和铁有类似的生理化学性质，可以推测它们有某些共同的吸收和转运机制。从膳食中吸收锰的数量可能与膳食中的铁含量及个体的铁营养状况呈负相关[18,26,27]。已发现长时间补充铁(60 mg/d，持续 124 天)可引起血清锰水平及淋巴细胞 MnSOD 的活性降低[27]。

虽然这些观察支持锰和铁有一个共同转运途径的看法，但是在肠道内还没有找到一个专司转运锰的金属特异性肠转运蛋白。Bell 等[28]在对刷状缘膜囊的研究报告中发现，当锰浓度在 1～90mol/L 范围内时，锰的粘膜转运是通过一种不会饱和的简单扩散作用完成的。然而，Garcia-Aranda 等[29]在用肠灌流法进行的研究中发现，锰在肠道内的吸收是一种快速的饱和过程，它涉及一种高亲和性、低吸收力的主动转运机制。对上述两种不同研究结果的一种解释是，用膜囊研究反映的是肠道对锰的初始摄取，而灌流法研究所反映的是锰通过粘膜的吸收及随后的浆膜转运。锰的高亲和性、低吸收力的肠转运系统是很有好处的，因为它可以保证肠道从含锰很少的膳食中有效地吸收锰，同时还可以在一定程度上使动物免于过多地吸收锰。然而，如上文指出的，最近的证据提示锰在体内的自身稳定性主要是通过排泄而不是通过吸收来维持的。

从胃肠道进入门脉血的锰，或者仍保其持游离状态(约 0.02μmol/L)，或者以 1∶1 的比例与 α-2-巨球蛋白迅速结合[7]。被吸收的锰大部分经门脉循环转运到肝脏，并迅速地被肝脏截留[30]。有人报告肝细胞对 Mn^{2+} 的摄取是通过一种单向的可饱和过程，具有被动转运的特性[31]。吸收的锰有一小部分进入体循环，在体循环中被氧化成 Mn^{3+}，并与运铁蛋白结合(K_a 约 $10^{10}M^{-1}$)[7]。推测这一氧化步骤可能是由血浆铜兰蛋白催化的。

锰进入肝脏后，至少进入 5 个代谢池。锰的第一个代谢池是被溶酶体摄取的锰；据认为锰由溶酶体再转运到胆小管内。对锰的调节部分地是通过经胆汁的排泄来维持的。静脉注射锰后，有 50%的锰可在 24 小时内从粪便排出。第二个代谢池与线粒体有关。线粒体摄取锰的能力很大。一般认为线粒体对摄取和释放锰和钙都有关。第三个代谢池存在于细胞核部分，细胞核内锰的作用目前还不清楚。第四个代谢池是掺入新合成的锰蛋白。第五个代谢池是细胞内的游离 Mn^{2+}，这一代谢池中 Mn^{2+} 的波动在细胞代谢的调控机制中以一种类似于游离 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的方式起重要的调节作用[6,31]。

锰被转运到肝外组织并被肝外组织摄取的机制目前还不清楚。虽然血浆中有 10%～20%的锰与白蛋白和 α_2-巨球蛋白结合，但运铁蛋白是血浆中与锰结合的主要蛋白质[7]。尽管还不了解锰是怎样被肝外组织摄取的，但是已知道经运铁蛋白介导，锰可以通过血脑屏障；并且已经证明组织培养中的神经母细胞瘤的细胞能够摄取锰-运铁蛋白复合体[32,33]。肝外组织对锰的摄取似乎不会因锰缺乏而增强，提示

缺少一种可诱导转运锰的蛋白质[30]。

关于激素调节锰代谢的资料目前还很少。肾上腺、胰腺和垂体-性腺轴心系统的一些激素含量的波动能够影响组织的锰浓度[34]。然而，还不清楚激素引起组织锰浓度的改变在何种程度上是由于细胞摄取锰的改变，还是由于锰金属酶或一些被锰激活酶表达的改变。

与其它一些必需矿物元素显著不同的是，在体内似乎没有任何可查觉的锰“储备”。当细胞内锰浓度高时，缺乏这种储存锰的蛋白质可能是促成锰中毒的一个因素。

生物化学功能

人体内锰的总量一般约为200～400μmol，大致均匀地分布在身体的各个部分[6]。在不同种属的动物间组织锰浓度的差别不大。骨、肝、胰和肾的锰浓度(20～50nmol/g)较高；脑、心、肺和肌肉中典型的锰浓度低于20nmol/g；全血和血清中的锰浓度分别为200及20nmol/L。线粒体多的组织含锰最高，因为在线粒体中锰的浓度高于胞浆或其它细胞器中的浓度。在正常情况下，色素性结构(如视网膜、深色皮肤和黑色素颗粒)中含有高浓度的锰。骨骼由于组织量大，含有体内锰总量的25%，但一般认为这些锰不容易被动员出来。与其它几种必需微量元素不同，在出生前胎儿体内的锰储备不增长，其各种组织中的锰浓度均显著低于成人。

锰在体内的功能，一部分作为金属酶的一种组成成分，还作为酶的一种激活剂。含锰的酶包括精氨酸酶、丙酮酸羧化酶和MnSOD。精氨酸酶是细胞液中负责尿素形成的酶。每克分子精氨酸酶含4克分子Mn^{2+}。精氨酸酶的活性受膳食影响，锰缺乏大鼠此酶的活性低，仅为对照组的50%。尽管锰缺乏对精氨酸酶的活性有如此显著的影响，但关于这种精氨酸酶活性降低的功能性意义尚无一致意见，虽然Brock等[35]最近曾报告，精氨酸酶活性因锰缺乏而降低可导致血浆中氨浓度升高和尿素浓度降低。Kuhn等[36]主张在鸟氨酸循环中精氨酸酶对pH敏感的功能与精氨酸酶结合的锰，也是十分重要的。在用链脲佐菌素诱发的糖尿病中，肝和肾中的锰浓度升高，同时伴有精氨酸酶活性的升高[34]。目前还不清楚这一发现是否意味着糖尿病病人的锰需要量增加；虽然应当指出，迄今的研究结果还不能证明锰缺乏的动物对与糖尿病有关的异常特别敏感[37]。

丙酮酸羧化酶催化从丙酮酸盐合成碳水化物的第一步反应，每克分子这种酶含4克分子锰。虽然在锰缺乏的动物中，此酶的活性略低于对照动物，但其葡萄糖异生作用并未受到显著的抑制。

MnSOD催化过多的$O_2^{\cdot-}$转化成H_2O_2和O_2。锰缺乏的大鼠组织中的MnSOD活性显著地低于对照组大鼠。锰缺乏大鼠肝线粒体的脂质过氧化水平高于对照组大鼠，这提示MnSOD的减少在功能上的重要性[39]。曾报告在诱发锰缺乏后发生的MnSOD活性下降的机制是一种转录阻断[40]。几种很不相同的应激物都可增强组织中的MnSOD活性，这些应激物包括乙醇、臭氧、白细胞介素-1和肿瘤坏死因子-α，这或许是应激物造成细胞内自由基(或氧化的靶物质)浓度增高的结果[39,41]。在锰缺乏的动物中，此种增强MnSOD活性的反应减弱，有可能增高动物对这些有害刺激的敏感性[39]。

在由锰激活的反应中，锰通过与作用底物(ATP)结合或直接与蛋白质结合而起作用，引起分子构象改变。与数目较少的含锰金属酶不同，由锰激活的酶数目很多，包括水解酶、激酶、脱羧酶和转移酶[6,42]。在这些酶的金属激活作用中，许多是非特异性的，其它金属离子，尤其是Mg^{2+}，也能够代替Mn^{2+}起同样的激活作用。一个例外是转葡萄糖苷酶，它是一种专一地由锰激活的酶。有几种锰缺乏引起的异常被认为是由于转葡萄糖苷酶的活性降低所致(见下文)。第二个可能是由锰特异激活的酶是磷酸烯醇式丙酮酸羧基激酶，曾报告锰缺乏的动物中此酶的活性降低。第三个由锰激活的特异性酶是谷氨酰胺合成酶。此酶在脑组织中的浓度很高，它催化以下反应：NH_3＋谷氨酸盐＋ATP→谷氨酰胺＋ADP＋Pi。奇怪的是，甚至在严重缺锰的条件下，脑的谷氨酰胺合成酶的活性也可能正常，提示这种酶要么是有很高的利用锰的优先性，要么是当缺锰时镁能代替锰激活这种酶[43]。然而应注意氧自由基可抑制此酶的活性，因而理论上锰缺乏引起的MnSOD活性下降可能抑制谷氨酰胺合成酶的活性[44]。

锰缺乏

已经证明在多种动物中(包括大鼠、小鼠、猪和

牛)存在缺锰的问题[3]。锰缺乏的体征包括生长障碍、骨骼异常、生殖功能障碍、运动失调以及脂肪和碳水化物代谢障碍。

锰缺乏对骨发育的影响已有广泛的研究，部分地是因为最早发现的小鸡骨短粗病是因锰摄入不足而发生的异常[3]。现已发现，在大多数动物种属中，锰缺乏可引起肢体短粗、脊柱弯曲和关节肿大[3,45]。骨发育缺陷的生物化学基础是转葡萄糖苷酶活性降低引起的蛋白多糖合成减少。这些由锰激活的酶是合成硫酸软骨素蛋白多糖分子支链所需[45]。Strause等[46]曾报告，成年大鼠锰缺乏时，其成骨活动和破骨活动均受到抑制。这一发现特别值得注意，因为有人报告患骨质疏松症妇女的血锰浓度偏低，而补充锰可改善绝经妇女的骨骼健康[47,48]。

如果锰缺乏发生在胎儿时期，则可导致严重的共济失调。这种不可逆的共济失调表现为肌肉运动不协调、缺乏平衡能力和头回缩；这种情况是耳石发育障碍的结果。耳石是内耳中负责维持身体正常反射的钙化结构。耳石由耳沙构成，而耳沙是一些包埋在富含蛋白多糖的无定形基质内的很小的晶体结构。锰缺乏动物耳石的基质中及耳软骨的细胞及基质中均缺乏蛋白多糖。因此，一般认为耳石发育障碍是需锰的转葡萄糖苷酶活性降低，导致蛋白多糖合成减少的结果[6]。迄今，由于锰缺乏而发生人的耳石缺陷尚未见报道。

除上文所述以外，研究还证明缺锰大鼠和豚鼠中有另一些碳水化物的代谢缺陷。如果豚鼠在围出生期缺锰会引起严重的胰腺异常，表现为胰腺的所有细胞成分不发育或显著的发育不全。缺锰的豚鼠对葡萄糖耐量试验的反应与糖尿病型的葡萄糖耐量曲线相一致。补充锰可以使在这些动物中所观察到的胰腺异常和葡萄糖耐量异常完全逆转[6]。

除了上述对胰腺组织完整性的影响以外，锰缺乏还可直接妨碍胰腺的胰岛素合成和分泌。在大鼠中，锰缺乏可导致胰岛素的合成减少、胰岛素在细胞内的降解作用增强及抑制胰岛素的分泌过程[38]。锰影响胰岛素代谢的机制目前还不明了，但一般认为是多因素的。例如，胰岛细胞的锰从细胞表面向细胞内池的流动可能是胰岛素释放的一个十分重要的信号[49,50]。缺锰大鼠的胰岛素 mRNA 浓度显著低于对照大鼠，这一发现与这些动物中胰岛素合成减少相一致[38]。最后，锰缺乏对胰岛素产生的影响也可能是由于胰腺β细胞的破坏。致糖尿病物质，如链脲佐菌素，可能是通过产生高浓度的超氧自由基起作用的。胰岛细胞中 MnSOD 的活性比其它组织低，因而缺锰引起的 MnSOD 活性下降可能使胰腺特别容易受到自由基的伤害[6]。

锰缺乏除了减少胰岛素的产生以外，还可通过减少脂肪组织中转运葡萄糖的某些物质而影响葡萄糖代谢[51]。这一效应的机制目前还不清楚。

锰缺乏除了影响胰腺的内分泌功能外，对胰腺的外分泌功能也有影响。例如大鼠锰缺乏的表现之一是胰淀粉酶水平升高。虽然这一影响的机制目前还不了解，但一些作者认为它涉及淀粉酶的合成或降解方面的变化，因为用促分泌素诱发的腺泡分泌在对照组大鼠中和在缺锰的大鼠中是类似的。

虽然锰缺乏对碳水化物代谢的影响主要是在实验动物中发现的，但有一项研究报道，一名有抗胰岛素性的糖尿病病人在口服氯化锰(5mg 锰)后血糖水平下降[55]。对此病人试验用锰的缘由是他声称在其糖尿病治疗中服用了一种紫花苜蓿提取物，这是南非的一种古老的民间药物。在分析这种提取物时发现它含锰的浓度很高。虽然这是一个令人很感兴趣的病例报告，但是其它一些作者则报告经口服补充锰对抗胰岛素性的和对胰岛素敏感的糖尿病病人均无效，并且未发现糖尿病病人具有血锰浓度降低的特点[56,57]。

锰缺乏可引起脂质代谢异常，有作者提出锰具有抗脂肪肝作用[6]。严重缺锰的动物有肝脂肪浓度高、低胆固醇血症和高密度脂蛋白浓度低等表现。缺锰的动物也有血浆高密度脂蛋白颗粒偏小、高密度脂蛋白载脂蛋白(apoE)浓度偏低和 apoC 浓度偏高等表现。

还有人提出脂质代谢异常是促使锰缺乏动物的组织发生超微结构异常的因素之一。文献中报道的超微结构异常包括：细胞膜完整性的改变、内质网肿胀和不规则，及线粒体变长并有隆起的嵴。锰缺乏对细胞膜完整性的影响既可能是由于锰缺乏影响了细胞膜的脂质组成，也可能是由于细胞膜的脂质过氧化程度增高，也可能是此两者共同作用的结果，因为缺锰动物的 MnSOD 活性低于对照动物[39]。如果真如此，遗传性肥胖(ob/ob)小鼠比同窝非肥胖小鼠的组织锰浓度和 MnSOD 活性较低，这情况便很有意义了[60]。目前还不清楚低锰状况是否能使 ob/ob 小

鼠的这一基因型表达不正常。

已知锰缺乏可引起实验动物的多种生物化学的和组织结构方面的缺陷。1972年Doisy[61]首先提出锰缺乏也可能是人类的一个潜在问题。Doisy报告一名男性实验对象在参加维生素K缺乏的实验中，其合成膳食中意外地未添加锰。此膳食含锰约为0.3mg/d，共食用了4个月。该男子发生的有关异常表现包括：体重下降，黑色的头发变红、皮炎、头发和指甲的生长变慢以及低胆固醇血症。这些不是正常情况下维生素K缺乏的表现。

Friedman等[62]曾研究了慢性锰缺乏对青年男性的影响。7名男性实验对象食用缺锰膳食(0.11mg/d)39天，作为锰平衡试验的一部分。在耗空期内，所有的实验对象均呈现锰负平衡，其中5名发生短暂的皮炎(晶状粟疹)，补充锰后皮炎消退。在耗空期内，血清钙、磷和碱性磷酸酶浓度均显著升高。这一情况符合Strause等[47]提出的锰缺乏影响骨重建的看法。

虽然Friedman等[62]的研究未能阐明在锰耗空期间出现各种代谢缺陷的病因学，但他们的研究很重要，因为它证明了人类锰摄入不足会很快出现生化和代谢紊乱。虽然还没有关于人类在摄食天然膳食的条件下发生锰缺乏的报道，但有些疾病状态与可能存在的锰代谢紊乱有关[18]。例如有人报道癫痫病人血锰浓度低；以及慢糖浆尿病和苯酮尿症的患儿组织锰浓度低。锰缺乏也被认为是发生关节疾病、髋关节异常、骨质疏松、先天性畸形等疾病的潜在致病因素[18]。虽然从以上所述可以明显看出，在某些人类疾病的病因学或流行病学中锰缺乏的潜在作用是一个活跃的研究领域，但是应该强调指出，目前还没有证据说明人类中存在着广泛的锰缺乏问题。

与锰相互作用的遗传性疾病

可以从几种具有锰代谢差错的基因突变中看出锰在胎儿发育期间的重要性。影响发育的锰与基因的相互作用可分为两种类型：第一种相互作用涉及一个单一突变的基因，其表型的表达可通过对出生前、出生后或围出生期的营养调节使之减轻或加以预防。第二种涉及种系差异，不同种系的动物对膳食中缺锰有不同的反应。

第一种基因与营养素相互作用的例子是小鼠的苍白突变基因。这一基因的表达特征是毛色苍白和缺少耳石引起的共济失调。在一项关于基因与营养素相互作用的早期研究中，Erway等[63]证明给怀孕的苍白小鼠补充大剂量的锰(实验组给予2000μgMn/g饲料，对照组给予45μgMn/g饲料)可防止后代发生耳石发育异常及先天性共济失调。补充锰未能改变突变基因本身及其对色素的影响。苍白小鼠对锰的需要量增大的基本生化异常目前还不清楚。

在水貂中曾找到一种与苍白基因相似的基因，称为螺旋颈基因。这一突变基因的表达特征也是毛色苍白、内耳的耳石不正常或无耳石及共济失调。已经证明，在膳食中补充锰可以减轻这些基因异常引起的改变[6]。与苍白基因的情况类似，引起螺旋颈基因的生物化学异常，目前也不清楚。

当用锰含量正常(45μgMn/g饲料)或锰含量低(3μgMn/g饲料)的饲料饲养不同品系的怀孕小鼠时，对胎鼠耳石发育的影响因母鼠的基因背景的不同而异，这代表第二种基因与营养素的相互作用。在多数小鼠品系中，以锰含量正常的饲料饲养的孕鼠所生出的幼鼠耳石发育正常；然而，在用锰含量低的饲料饲养的孕鼠中，有一些品系的孕鼠生出的幼鼠中耳石发育正常者高达30%，而另一些品系的孕鼠生出的幼鼠中只有5%耳石发育正常[6]。这种品系间差异的生化基础目前还不明白，但可能包括下列几方面的差异：母鼠对锰的吸收、母鼠血液中锰的转运、经胎盘的锰转运及胎鼠对转葡萄糖苷酶的需要量。第二个例子是Wistar大鼠和RICO大鼠对锰缺乏的反应不同，前者在缺锰时肝脏的脂肪酸合成减少，而后者则无此反应[64]。

在有锰代谢不正常表现的大鼠品系方面的最后一个例子是有先天性癫痫倾向的大鼠。这种大鼠的组织锰浓度较对照组大鼠的低[65]。鉴于已经发现锰缺乏大鼠比正常大鼠更易于发生惊厥，以及发现癫痫病人的全血锰浓度低于正常人[66]，因而在有先天性癫痫倾向的大鼠中的这一发现是很有意义的。虽然现在就认为锰缺乏是人类癫痫病或有先天性癫痫倾向的大鼠的原因之一还为时过早，但是这是一个值得进一步研究的领域。

一种被认为具有锰代谢异常特点的人类正染色体隐性遗传疾病是脯氨肽酶缺乏。脯氨肽酶是一种由锰激活的二肽酶，对末端为羧基的二肽氨基酸具有绝对的特异性。脯氨肽酶缺乏的临床表现包括皮

肤溃疡、反复感染、轻度精神发育迟缓和骨骼异常。曾报告此种病人的红细胞锰浓度升高；然而红细胞脯氨肽酶和精氨酸酶的活性均低于正常[67]。这些发现提示此种病人细胞内锰的转运途径可能有某种阻断。

需要量和供给量

1989 年第 10 版 RDA 规定锰的每日估计安全和充足的膳食摄入量，婴儿为 0.3～1.0mg/d，儿童为 1.0～3.0mg/d，成人为 2.0～5.0mg/d[68]。成人推荐量的下限是根据一些平衡研究的结果；这些平衡研究显示，只要摄入量≥2.5mg/d 便可达到平衡或者积累。FDA 的总膳食研究(1982～1986)显示，美国儿童、少年男性、成年男性和老年男性的锰摄入量均在安全和适宜摄入量范围之内[69]。婴儿的锰摄入量有超过安全和适宜摄入量的趋势，而少女及成年和老年妇女的锰摄入量则稍稍低于安全和适宜摄入量范围。从总的膳食研究所得结果是令人鼓舞的；然而，应当注意到，根据几项最近的平衡研究结果，有人认为对成人推荐摄入量的低限值(2mg/d)太低，主张将其增加到 3.5mg/d[70]。如果采纳这一主张，那么女性人口中有相当大一部分人的锰摄入量不足此数值的一半。但对孕妇和乳母尚无特定的推荐量。

食物及其它来源

锰广泛分布于生物圈中，约占地壳的 0.1%，是第 12 位最丰富的元素。锰是众多复合物质(包括软锰矿、水锰矿、菱锰矿、亚硫氰酸盐、褐锰矿和片水锰矿等)的组成成分。存在于天然沉积物中的锰的化学形式包括氧化物、硫化物、碳酸盐和硅酸盐。锰在水中的浓度一般在 1μg/L 和 100μg/L 之间，多数在 10μg/L 以下。在非工业区，锰在空气中的浓度范围一般为 0.05～0.10μg/m^3；在散发锰的工业区内，空气中锰含量显著升高，常在 1～5mg/m^3 之间[18,71]。人为的锰来源主要是来自钢、合金和铁制品的生产。锰也被作为一种氧化剂用于干电池中，它也是肥料、杀真菌剂和多种其它产品的成分。空气中的锰浓度也可因在汽油中使用含锰的抗爆剂而增高[18,71]。

在典型的食物制品中锰的浓度范围从 0.2μg/g(肉、奶制品、禽、鱼)到 20μg/g(坚果、谷类、干果)。蔬菜中一般含中等水平的锰(0.5～2μg/g)。茶和咖啡中的锰浓度较高(300～600μg/ml)，某些人每日来自茶和咖啡的锰可高达摄入量的 10%。典型的市售膳食锰补充剂以锰的氯化物或碳酸盐的形式提供 2.5～5mg 锰。

毒性

据文献报道，家畜锰中毒的主要生化损害是诱发铁缺乏，这可能是由于锰对铁的吸收有某种抑制作用[3]。家畜锰中毒的另一些表现包括生长抑制、食欲不振和脑功能的改变[3]。

人类锰中毒对健康有严重危害，它可引起中枢神经系统的严重异常[18]。严重锰中毒可发生一种特点为重度精神病症状的综合征，包括高激惹性、暴力行为、幻觉、性欲紊乱和共济失调。锰中毒可引起锥体外系永久性损害，其形态学改变与帕金森病类似。虽然文献报告的锰中毒病例大都是由于接触的空气中含锰量过高(大于 5mg/m^3)，但在接触含锰量低于 1mg/m^3 空气的工人中也曾观察到轻微的中毒症状，包括反应慢、动作不协调和记忆力障碍[3,72,73]。有人曾报告一例由于多年食用锰补充剂而发生锰中毒的病人[74]。也有一些锰中毒的病例是由于含锰量高的饮水[18,75,76]。

在某些地区，由于在汽油中添加甲基环戊二烯基三羰基锰作为抗爆剂，而使人们担心锰中毒的危险可能因此而增大。然而，目前还没有多少证据表明在这些地区的空气、水和食物中的锰浓度因此而有显著升高[18,71]。除广泛的神经损害以外，锰中毒时也可发生生殖系统和免疫系统的功能障碍、肾炎、睾丸损害、胰腺炎和肝脏损害，但这些疾病的发生率目前还不清楚[18]。已知锰在非哺乳动物系统中有致突变作用，但这种致突变性在哺乳动物中尚未发现[18]。孕母摄食高水平的膳食锰，在母体尚未出现明显锰中毒表现时无致畸作用[77]。有报道肌萎缩性侧索硬化病人的脑组织中锰浓度甚高，并提出这种增高可能是促使此病进展的因素[78]。

几篇最近的文献报道，在肝功能受损或胆道不通畅或两者兼有的病人中出现锰中毒[79-83]。这些病人的脑可呈现明显的顺磁共振图像(MRI)模式的异常，锰中毒减轻后这种不正常的 MRI 可改善。例如

某些病人在接受肝移植后脑功能也随之改善[79~81]。

锰对细胞产生毒性的机制还未完全阐明，虽然有证据说明它们涉及由锰启动的儿茶酚自身氧化和过度的组织氧化损伤[18,84]。鉴于给予大量的锰可损害胰岛素的产生，碳水化物的代谢异常也可能是构成某些锰毒性的生化基础。

锰营养状况的生物标志物

目前还未能找到评估锰营养状况的可靠生物学标志物。有人报告全血锰浓度可反映大鼠软组织的锰浓度，但还不知道在人类中是否也是如此[85]。研究表明，进食低锰膳食的研究对象的血浆锰浓度下降；接受锰补充者的血浆锰浓度略高于正常[27,62]。有报告淋巴细胞的 MnSOD 活性对膳食锰摄入量的变化反应灵敏，但如上文所述，还有多种应激物影响此酶的合成[27]。未发现尿锰排泄量可灵敏地反映膳食锰摄入量的变化[27]。MRI 似乎是一种比较有希望的诊断锰中毒的方法，因为锰中毒的 MRI 比较有特异性[79~83]。虽然应用 MRI 费用比较昂贵，但这种方法特别适于在排放锰的工厂内或其周围的敏感人群中检出锰中毒患者。此外，这一方法也可能适用于对肝功能衰竭病人病情的评估。

小结

机体对锰的吸收没有很好的调节功能。也没有什么证据表明存在着控制锰的肠道吸收和排出的内平衡机制。吸收的锰通过 α_2-巨球蛋白和运铁蛋白转运；是哪一个或哪一些配位体将锰转移到肝外组织，目前还没有一致意见。尽管环境中存在着大量锰，但组织中的锰浓度一般很低。

细胞内游离 Mn^{2+} 浓度的波动对某些代谢过程可能有重要的调节作用。家畜和家禽可发生自发性锰缺乏。人类自发性锰缺乏的发生率还不清楚，然而，已知某些疾病状态具有血锰浓度低的特点。在生化水平上，组织精氨酸酶、转葡萄糖苷酶和 MnSOD 三种酶的活性降低反映锰缺乏。锰缺乏的动物可表现为胰腺功能不正常，包括胰岛素的产生减少和淀粉酶的产生增多。锰缺乏动物的特点可有结缔组织缺陷及脂质和碳水化物代谢异常，符合这一生化改变。

锰是正常脑功能必不可少的元素，部分地是通过它在生物源性胺类的代谢中的作用。锰中毒是一个严重的健康问题，它引起锥体外系的永久致残性神经病变。锰中毒主要发生于工作环境的空气中锰浓度高的人群中；然而，因膳食摄入引起的零星锰中毒病例在文献中也有报道。

人的锰营养怎样才算适当，目前还不清楚，部分地是由于还没有能够反映锰营养状况的很好的生物学标志。鉴于在几种疾病状态下均发现锰代谢异常，显然应该更多地注意研究这一元素在人类健康和疾病中的作用。

参考文献

1. Kemmerer AR, Elvehjem CA, Hart EB (1931) Studies on the relation of manganese to the nutrition of the mouse. J Biol Chem 92:623–630
2. Orent ER, McCollum EV (1931) Effects of deprivation of manganese in the rat. J Biol Chem 92:651–678
3. Hurley LS, Keen CL (1987) Manganese. In Underwood E, Mertz E (eds), Trace elements in human health and animal nutrition. Academic Press, New York, pp 185–223
4. Reed GH (1986) Manganese: an overview of chemical properties. In Schramm VL, Wedler FC (eds), Manganese in metabolism and enzyme function. Academic Press, Orlando, FL, pp 313–326
5. Ash DE (1986) Methods of Mn (II) determination. In Schramm VL, Wedler FC (eds), Manganese in metabolism and enzyme function. Academic Press, Orlando, FL, pp 327–356
6. Keen CL, Lonnerdal B, Hurley LS (1984) Manganese. In Frieden E (ed), Biochemistry of the essential ultratrace elements. Plenum Publishing Co, New York, pp 89–132
7. Critchfield JW, Keen CL (1992) Manganese^{+2} exhibits dynamic binding to multiple ligands in human plasma. Metabolism 41:1087–1092
8. Segura-Aguilar J, Lind C (1989) On the mechanisms of the Mn^{3+}-induced neurotoxicity of dopamine: prevention of quinone-derived oxygen toxicity by DR diaphorase and superoxide dismutase. Chem Biol Interact 72:309–324
9. Oteiza PI, Fraga CF, Keen CL (1993) Aluminum has both oxidant and antioxidant effects in mouse brain membranes. Arch Biochem Biophys 300:517–521
10. Coassin M, Ursini F, Bindoli A (1992) Antioxidant effect of manganese. Arch Biochem Biophys 299:330–333
11. Singh RK, Kooreman KM, Babbs CF, et al (1992) Potential use of simple manganese salts as antioxidant drugs in horses. Am J Vet Res 53:1822–1829
12. Davidsson L, Cederblad A, Hagebo E, et al (1988) Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. J Nutr 118:1517–1521
13. Johnson PE, Lykken GI, Korynta ED (1991) Absorption and biological half-life in humans of intrinsic and extrinsic ^{54}Mn tracers from foods of plant origins. J Nutr 121:711–717
14. Davidsson L, Almgren A, Juillerat MA, Hurrell RF (1995) Manganese absorption in humans: the effect of phytic acid and ascorbic acid in soy formula. Am J Clin Nutr 62:984–987
15. Freeland-Graves JH, Behmardi F, Bales CW, et al. (1988) Metabolic balance of manganese in young men consuming diets containing five levels of dietary manganese. J Nutr

118:764–773
16. Keen CL, Bell JG, Lonnerdal B (1986) The effect of age on manganese uptake and retention from milk and infant formulas in rats. J Nutr 116:395–402
17. Wirth FH Jr, Numerof B, Pleban P, Neylan MJ (1990) Effect of lactose on mineral absorption in preterm infants. J Pediatr 117:283–287
18. Keen CL, Zidenberg-Cherr S, Lonnerdal B (1994) Nutritional and toxicological aspects of manganese intake: an overview. In Mertz W, Abernathy CO, Olin SS (eds), Risk assesment of essential elements. ILSI Press, Washington DC, pp 221–235
19. Hambidge KM, Krebs NF (1989) Upper limits of zinc, copper and manganese in infant formulas. J Nutr 19:1861–1864
20. Lonnerdal B, Keen CL, Bell JG, Sandstrom B (1987) Manganese uptake and retention: experimental animal and human studies. In Kies C (ed), Nutritional bioavailability of manganese. American Chemical Society, Washington, DC, pp 9–20
21. Davidsson L, Cederblad A, Lonnerdal B, Sandstrom B (1991) The effect of individual dietary components on manganese absorption in humans. Am J Clin Nutr 54:1065–1070
22. Johnson PE, Lykken GI (1991) Manganese and calcium absorption and balance in young women fed diets with varying amounts of manganese and calcium. J Trace Elem Exp Med 4:19–35
23. Halsted CH, Keen CL (1990) Alcoholism and micronutrient metabolism and deficiencies. Eur J Gastroenterol Hepatol 2:399–405
24. Golub M, Han B, Keen CL, Gershwin ME (1993) Developmental patterns of aluminum in mouse brain and effects of dietary aluminum excess on manganese deficiency. Toxicology 81:33–47
25. Finley JW, Johnson PE, Johnson LK (1994) Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese. Am J Clin Nutr 60:949–955
26. Rossander-Hulten L, Brune M, Sanstrom B, et al (1991) Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. Am J Clin Nutr 54:152–156
27. Davis CD, Greger JL (1992) Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. Am J Clin Nutr 55:747–752
28. Bell JB, Keen CL, Lonnerdal B (1989) Higher retention of manganese in suckling than in adult rats is not due to maturational differences in manganese uptake by rat small intestine. J Toxicol Environ Health 26:387–398
29. Garcia-Aranda JA, Wapnir JA, Lifshitz F (1983) In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. J Nutr 113:2601–2607
30. Keen CL, Zidenberg-Cherr S, Lonnerdal B (1987) Dietary manganese toxicity and deficiency: effects on cellular manganese metabolism. In Kies C (ed), Nutritional bioavailability of manganese. American Chemical Society, Washington DC, pp 21–34
31. Schramm VL, Brandt M (1986) The manganese (II) economy of rat hepatocytes. Fed Proc 45:2817–2820
32. Aschner M, Gannon M (1994) Manganese (Mn) transport across the rat blood-brain barrier: saturable and transferrin-dependent transport mechanisms. Brain Res Bull 33:345–349
33. Suarez N, Eriksson H (1993) Receptor-mediated endocytosis of a manganese complex of transferrin into neuroblastoma (SHSY5Y) cells in culture. J Neurochem 61:127–131
34. Failla ML (1986) Hormonal regulation of manganese metabolism. In Schramm VL, Wedler FC (eds), Manganese in metabolism and enzyme function. Academic Press, Orlando, FL, pp 93–105
35. Brock AA, Chapman SA, Ulman EA, Wu G (1994) Dietary manganese deficiency decreases rat hepatic arginase activity. J Nutr 124:340–344
36. Kuhn NJ, Ward S, Piponski M, Young TW (1995) Purification of human hepatic arginase and its manganese (II)-dependent and pH-dependent interconversion between active and inactive forms: a possible pH-sensing function of the enzyme on the ornithine cycle. Arch Biochem Biophys 320:24–34
37. Thompson KH, Lee M (1993) Effects of manganese and vitamin E deficiencies on antioxidant enzymes in streptozotocin-diabetic rats. J Nutr Biochem 4:476–481
38. Baly DL, Walter RM Jr, Keen CL (1994) Manganese metabolism and diabetes. In Klimis-Tavantzis DJ (ed), Manganese in health and disease. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 101–113
39. Zidenberg-Cherr S, Keen CL (1991) Essential trace elements in antioxidant processes. In Dreosti IE (ed), Trace elements, micronutrients, and free radicals. Humana Press, New Jersey, pp 107–127
40. Borrello S, De Leo ME, Galeotti T (1992) Transcriptional regulation of MnSOD by manganese in the liver of manganese-deficient mice and during rat development. Biochem Int 28:595–601
41. Akashi M, Hachiya M, Paquette RL, et al (1995) Irradiation increases manganese superoxide dismutase mRNA levels in human fibroblasts: possible mechanisms for its accumulation. J Biol Chem 270:15864–15869
42. Wedler FC (1994) Biochemical and nutritional role of manganese: an overview. In Klimis-Tavantzis DJ (ed), Manganese in health and disease. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 1–37
43. Critchfield JW, Carl GF, Keen CL (1993) The influence of manganese supplementation on seizure onset and severity, and brain monoamines in the genetically epilepsy prone rat. Epilepsy Res 14:3–10
44. Schor NF (1988) Inactivation of mammalian brain glutamine synthetase by oxygen radicals. Brain Res 456:17–21
45. Liu AC, Heinrichs BS, Leach RM Jr (1994) Influence of manganese deficiency on the characteristics of proteoglycans of avian epiphyseal growth plate cartilage. Poult Sci 73:663–669
46. Strause L, Saltman P, Glowacki J (1987) The effect of deficiencies of manganese and copper on osteoinduction and on resorption of bone particles in rats. Calcif Tissue Int 41:145–150
47. Strause L, Saltman P, Smith KT, et al (1994) Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. J Nutr 124:1060–1064
48. Freeland-Graves J, Llanes C (1994) Models to study manganese deficiency. In Klimis-Tavantzis DJ (ed), Manganese in health and disease. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 39–86
49. Rorsman P, Hellman B (1983) The interaction between manganese and calcium fluxes in pancreatic β-cells. Biochem J 210:307–314
50. Korc M, Schoni MH (1988) Quin 2 and manganese define multiple alterations in cellular calcium homeostasis in diabetic rat pancreas. Diabetes 73:13–20
51. Baly DL, Schneiderman JS, Garcia-Welsh AL (1990) Effect of manganese deficiency on insulin binding, glucose transport and metabolism in rat adipocytes. J Nutr 120:1075–1079
52. Werner L, Korc M, Brannon PM (1987) Effects of manganese deficiency and dietary composition on rat pancreatic enzyme content. J Nutr 117:2079–2085
53. Chang SC, Brannon PM, Korc M (1990) Effects of dietary manganese deficiency on rat pancreatic amylase mRNA

levels. J Nutr 120:1228–1234
54. Korc M (1993) Manganese as a modulator of signal transduction pathways. Prog Clin Biol Res 380:235–255
55. Rubenstein AH, Levin NW, Elliott GA (1962) Manganese-induced hypoglycemia. Lancet 2:1348–1351
56. Walter RM Jr, Aoki TT, Keen CL (1991) Acute oral manganese administration does not consistently affect glucose tolerance in non-diabetic and type II diabetic humans. J Trace Elem Exp Med 4:73–79
57. Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, et al (1991) Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. Diabetes Care 14:1050–1056
58. Kawano J, Ney DN, Keen CL, Schneeman BO (1987) Altered high density lipoprotein composition in manganese-deficient Sprague-Dawley and Wistar rats. J Nutr 117:902–906
59. Davis CD, Ney DM, Greger JL (1990) Manganese, iron and lipid interactions in rats. J Nutr 120:507–513
60. Begin-Heick N, Deeks JR (1987) Hypercorticism and manganese metabolism in brown adipose tissue of the obese mouse. J Nutr 117:1708–1714
61. Doisy E Jr (1972) Micronutrient controls of biosynthesis of clotting proteins and cholesterol. In Hemphill D (ed), Trace substances in environmental health, vol VI. University of Missouri, Columbia, pp 193–199
62. Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW, et al (1987) Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. J Nutr 117:133–143
63. Erway L, Hurley LS, Fraser A (1966) Neurological defect: manganese in phenocopy and prevention of a genetic abnormality of the inner ear. Science 152:1766–1768
64. Klimis-Tavantzis DJ, Taylor PN, Wolinsky I (1994) Manganese, lipid metabolism, and atherosclerosis. In Klimis-Tavantzis DJ (ed), Manganese in health and disease. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 87–100
65. Carl GF, Critchfield JW, Thompson JL, et al (1990) Genetically epilepsy prone rats are characterized by altered tissue trace element concentrations. Epilepsia 31:247–252
66. Carl GF, Keen CL, Gallagher BB, et al (1986). Association of low blood manganese concentrations with epilepsy. Neurology 36:1584–1587
67. Lombeck I, Wendel U, Versieck J, et al (1986) Increased manganese content and reduced arginase activity in erythrocytes of a patient with prolidase deficiency (iminodipeptiduria). Eur J Pediatr 144:571–573
68. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
69. Pennington JAT, Young BE (1991) Total diet study nutritional elements, 1982–1989. J Am Diet Assoc 91:179–183
70. Freeland-Graves J (1994) Derivation of manganese estimated safe and adequate daily dietary intakes. In Mertz W, Abernathy CO, Olin SS (eds), Risk assessment of essential elements. ILSI Press, Washington DC, pp 237–252
71. Cooper WC (1984) The health implications of increased manganese in the environment resulting from the combustion of fuel additives: a review of the literature. J Toxicol Environ Health 14:23–46
72. Roels H, Lauwerys R, Buchet J, et al (1987) Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. Am J Ind Med 11:307–327
73. Iregren A (1990) Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. Neurotoxicol Teratol 12:673–675
74. Banta G, Markesbery WR (1977) Elevated manganese levels associated with dementia and extrapyramidal signs. Neurology 27:213–216
75. Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinous M, Papapetropoulos T (1989) Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. Arch Environ Health 44:175–178
76. Velazuez SF, Du JT (1994) Derivation of the reference dose for manganese. In Mertz W, Abernathy CO, Olin SS (eds), Risk assessment of essential elements. ILSI Press, Washington, DC, pp 253–266
77. Sanchez DJ, Domingo JL, Llobet JM, Keen CL (1993) Maternal and developmental toxicity of manganese in the mouse. Toxicol Lett 69:45–52
78. Kihira T, Mukoyama M, Ando K, et al (1990) Determination of manganese concentrations in the spinal cords from amyotrophic lateral sclerosis patients by inductively coupled plasma emission spectroscopy. J Neurosci 98:251–258
79. Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C (1993) Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. Br J Ind Med 50:510–513
80. Dvenyi AG, Barron TF, Mamourian AC (1994) Dystonia, hyperintense basal ganglia, and high whole blood manganese levels in Alagille's syndrome. Gastroenterology 106:1068–1071
81. Mirowitz SA, Westrich TJ (1992) Basal ganglia signal intensity alterations: reversal after discontinuation of parenteral manganese administration. Radiology 185:535–536
82. Hauser RA, Zesiewica TA, Rosemurgy AS, et al (1994) Manganese intoxication and chronic liver failure. Ann Neurol 36:871–875
83. Reynolds AP, Kiely E, Meadows N (1994) Manganese in long term paediatric parenteral nutrition. Arch Dis Child 71:529–531
84. Lloyd RV (1995) Mechanism of the manganese-catalyzed autoxidation of dopamine. Chem Res Toxicol 8:111–116
85. Clegg MS, Lonnerdal B, Hurley LS, Keen CL (1986) Analysis of whole blood manganese by flameless atomic absorption spectrophotometry and its use as an indicator of manganese status in animals. Anal Chem 157:12–18

第 34 章

铬

Barbara J. Stoecker

Schwarz 和 Mertz[1]在 1957 年报道，从猪肾中提取出一种称作“葡萄糖耐量因子”的化合物，能够恢复大鼠受损的葡萄糖耐量。铬被认定为能够增强胰岛素作用的必需元素[2]。后来，给葡萄糖耐量受损的营养不良儿童口服 250μg 铬($CrCl_3 \cdot 6H_2O$)补充物，在被认为缺铬的儿童发现其葡萄糖清除率有所改善[3]。此后有人报道给三名接受完全肠外营养的患者补充铬，可以纠正其体内的铬匮乏[4~6]。一般说来(但并不总是如此)补充铬能缓解人体受损的葡萄糖耐量[7]。有一些研究者对铬的代谢进行了评述[8~15]。

铬在生物组织中的浓度极低，因此，在临床环境下取样时避免污染是至关重要的[16~17]。若干年来报道的血清和尿中的铬含量至少降低了三个数量级。这些较低的数值反映了分析手段有所改进，以及在样品收集和分析过程中更多地注意到铬的污染[16~17]。

化学

铬是一种过渡元素，能以若干不同价态存在，其中以 0、+2、+3、+6 价最为常见[18~19]。在生物体系中 Cr^{3+} 是最稳定的形式[8,19,20]。Cr^{6+} 是一种强氧化剂，主要来源于工业生产[21]。在胃的酸性环境中，所摄取的小量 Cr^{6+} 被还原为 Cr^{3+}[8,22]。各种铬盐的溶解度差别很大[22]。在肠道 pH 条件下，不同的有机络合物有助于防止形成无生物学活性的铬氧化物和保持其可溶性[8,19]。这些铬的络合物与配体的交换率较低，并且生物学活性不同[8,23]。

吸收、转运、储存和更新

吸收 肠对三价铬的吸收率较低。禁食大鼠的吸收率估计为<0.5%到 2%～3%[8,24,25]。给大鼠静脉注射或口服 $^{51}CrCl_3$ 后，只有少量通过胆汁排出[26,27]。

在一项代谢平衡研究中，两名平均每日摄入铬 36.8 μg 的成年男子，铬的平均表观净吸收率约为 1.8%[28]。由于测定真正的铬吸收率存在分析上的问题，有些研究者以尿铬排出量作为吸收的指标。给正常受试者服一个剂量的 $^{51}CrCl_3$，72 小时内尿中平均排出该剂量的 0.69%(范围 0.3%～1.3%)[29]。成年人每日补充 200μg 铬，尿中排出率约为 0.4%[30]。

以前的铬营养状况和膳食中铬的含量显然会影响铬吸收[31,32]。给铬耗竭的豚鼠一次口服 $^{51}CrCl_3$，三小时后其血和肝中的 ^{51}Cr 含量超过饲料中铬充足的豚鼠[31]，在膳食铬摄入量为 10μg 时，约有 2%被吸收(按尿中排出量估算)，而铬摄入为 40μg 时，从尿中回收的铬只有 0.4%～0.5%[32]。

不同的膳食成分也会改变铬的吸收。Dowling 等[33]对大鼠使用双肠灌流技术，发现试验膳中的氨基酸能增加铬转运到血管的灌流液中。同饲果糖、葡萄糖和蔗糖的小鼠相比，饲淀粉的肥胖和对照小鼠的组织中来自膳食和 $^{51}CrCl_3$ 的铬普遍有所增加[34]。缺锌大鼠的 ^{51}Cr 吸收增加，给锌后吸收减少[35]。

抗坏血酸能促进铬的吸收。在一项研究中，给三名妇女进食 1mg 氯化铬形式的铬，外加或不加 100mg 抗坏血酸。同时进食铬和抗坏血酸者的血浆铬浓度一直较高[36]，其血浆铬的表观曲线下的积分面积分别是食铬未加抗坏血酸组的 144%、277%和 448%[36]。大鼠的结果也是如此，饲以抗坏血酸和 $^{51}CrCl_3$24 小时后，尿中 ^{51}Cr 显著高于对照组[37]。

对矿物质的螯合作用可能增加或减少铬的利用，将草酸盐(0.1mmol/L)与 $^{51}CrCl_3$ 混合，给大鼠口服后血、全身和尿中的 ^{51}Cr 水平在 24h 时明显增加。

同样浓度的植酸盐可导致^{51}Cr水平轻度降低，但仍有显著性[38]。然而，以含植酸与铬的比例较高的大豆蛋白饲料给大鼠时，对葡萄糖耐量或空腹血浆胰岛素水平无影响[39]。目前，有人研究用不同的氨基酸或其衍生物与铬螯合以增加铬的吸收[23,40]。不过，需要澄清其生理学影响。

通常所用的药物显然可增加或损害铬的吸收；在胃肠道中的螯合作用和改变细胞的保护因子，可能促使产生这些影响。给大鼠口服阿斯匹林 40mg/kg 后，从$^{51}CrCl_3$吸收的^{51}Cr比对照鼠明显增高[25]。给大鼠用较低剂量的阿斯匹林(低于 40mg/kg)，其血、组织和尿中的^{51}Cr仍有显著升高[41]。给大鼠按每公斤体重经腹腔注入 5mg 消炎痛，血、组织和尿中的^{51}Cr显著增加，表明阻断胃肠道前列腺素的合成可增进铬的吸收[42]。当给大鼠口服一种前列腺素 E_2 的类似物时，血和组织中的^{51}Cr显著低于对照组[42]。几种抗酸药的一次剂量使血和组织中的^{51}Cr比对照组显著下降[25,37]。

转运　给大鼠灌胃并饲以生理学水平的$^{51}CrCl_3$，在投药 24h 后，血中 99%以上的^{51}Cr与非细胞成分有联系。当被^{51}Cr标记的人血清运铁蛋白被沉淀后，80%的同位素存在于沉淀物中。如在添加^{51}Cr之前在血清中加铁，可导致与运铁蛋白相结合的^{51}Cr减少，并呈剂量-反应关系[43]。白蛋白或脱铁运铁蛋白对大鼠的^{51}Cr正常转运到血管的灌流液中都是必需的[44]。溶于 Earle 培养基的人脱铁运铁蛋白，在有枸橼酸的情况下能与铬结合，铝或铬使脱铁运铁蛋白摄取的铁减少[45]。于培养基中添加铁会减弱铝或铬与脱铁运铁蛋白的结合[45]。在一项对大鼠的研究中，每日腹腔内注射氯化铬形式的铬 1mg/kg 共 45 天，结果大鼠的血清铁、血清总铁结合能力、血清铁蛋白以及血红蛋白和红细胞容积显著减少[46]。有人推测血色素沉着症患者的铁干扰铬的运输[47,48]。

储存　研究表明，大鼠在注射或口服$^{51}CrCl_3$后，其肝、肾、睾丸、骨骼和脾中有^{51}Cr蓄积[25,26,49,50]。^{51}Cr在人的肝、脾、软组织和骨中蓄积[47]。因事故而死亡的芬兰青年，其肝和脾的铬浓度平均分别为 8 和 15ng/g 干重，说明即使在众所周知蓄积铬的器官中，铬的浓度也是低的[51]。

更新　给大鼠以$^{51}CrCl_3$灌胃后 1 小时，血中^{51}Cr达到最高值，然后呈对数下降，24h 后下降到最高值的 20%[43]。但血循环中的铬看来并不与组织中储存的铬相平衡[8,10,43]。

Mertz 等[52]给大鼠静脉注射$^{51}CrCl_3$，计数测定全身^{51}Cr的存留，根据存留率，他们提出有三个代谢区室，估计其半减期分别为 0.5，5.9 和 83.4 天。Onkelinx[51]也提出有一个三代谢区室模型，但认为第三区室的特性不同。

在人体内，用一种全身扫描仪对全身计数和对血浆计数，在五个正常人中观察静脉注射$^{51}Cr^{3+}$后的分布。结果提出了一个模式，在快、中和慢三个区室的血浆代谢池的平衡时间，其 $t_{1/2}$分别为 0.56 天、12.7 天和 192 天[48]。血色素沉着症改变了铬代谢池的速率常数[48]。以后，Do Canto 及其同事[54]对 7 名成年型糖尿病患者及 3 名正常受试者静脉内注射$^{51}Cr(CrCl_3)$进行对比，结果糖尿病患者尿铬排泄的平均半减期为 0.97 天，而正常人为 1.51 天。他们提出了一个四代谢区室模型：一个中心区室、一个在血液代谢池中的区室、以及一个慢和一个快组织区室。两组之间的快组织区室的差别最大；正常受试者的快交换组织区室的半减期是 19 小时，而糖尿病人仅 5 小时($P<0.005$)。这些作者提出研究铬在葡萄糖代谢中的作用时，最好选用这个快组织区室。

膳食因素可能影响铬的更新。在一项研究中，37 名受试者吃高糖膳(总能量的 35%来自简单糖)6 周，其中 27 名受试者的尿铬排出量比他们在摄入的简单糖只占总能量的 15%时有所增加[55]。尿铬的丢失与碳水化物的胰岛素原(insulinogenic)的特性有关[56]。

生理功能

铬能增强胰岛素的作用。添加铬到缺铬大鼠的附睾脂肪组织中，在有外加的胰岛素时能刺激葡萄糖的摄取[8,57]。外源性胰岛素可显著地促使补铬动物比铬耗竭动物的心脏蛋白质摄取更多的氨基酸[58]。

在对铬的早期研究中，发现一种从啤酒酵母中提取的因子能改善缺铬大鼠的葡萄糖耐量[8]。这种因子含尼克酸、谷氨酸、甘氨酸和一种含硫氨基酸(被称为葡萄糖耐量因子)。由于这种活性化合物难以纯化，也难以合成，故对葡萄糖耐量因子的准确结构还在继续争论[7]。为了解决有关葡萄糖耐量因子的功能和结构问题，进一步研究是必需的。但是，啤

酒酵母中的铬和某些其它天然存在的铬及合成的铬络合物，较由串酵母菌属(torula yeast)中的铬或氯化铬在刺激葡萄糖利用上更有效[59,63]。

铬对生长的影响 在 Mertz[8]的报告所引用的几个研究中，补充铬可增加大鼠和小鼠的生长和存活。饲料中含<60μg/kg 的铬可使豚鼠生长受损[64]。一组营养不良补充铬的儿童与一组类似的但不补充铬的儿童相比，观察到前者的生长速率显著地增加[65]。两名接受缺铬的全胃肠外营养液的病人，表现为体重下降，在补充铬后体重恢复[4,5]。

铬对饲料效价和产肉率的潜在影响引起了畜牧业的注意。Page 等人[66]注意到在猪饲料中补充 200μg/kg 的铬(吡啶羧酸铬)后，猪的每日体重增长和肌肉所占体重的百分比增加。但如以 2×2 析因设计，在饲料中补充猪的垂体生长激素，或每公斤饲料补充 300μg 的铬(吡啶羧酸铬)，或两者同时补充，结果发现生长激素改善了生长效率而铬的作用不明显[67]。

铬对葡萄糖耐量的影响 关于人体补充铬后所产生的影响，近来已有评述。Mertz[7]注意到在 15 项有对照的研究中，有 12 项因补充铬而改善了受试者的胰岛素效能和血脂轮廓，只有 3 项研究表明对葡萄糖、胰岛素或脂质无影响。正如人们所预料的，葡萄糖耐量有某种程度受损的受试者，对补充铬的反应比其他受试者更大一些[7,68]。在一项研究中，按每公斤体重给予 1g 葡萄糖；90 分钟后，受试的 76 人中有 20 人血清葡萄糖浓度≥5.5mmol/L(100mg/dl)。补充氯化铬(每日 200μg 铬)显著地降低了该 20 名受试者在 90 分钟后的葡萄糖浓度[68]，而血清胰岛素浓度并无改变。在另一项研究中，受试者食用低铬膳(<20μg/d)14 周。4 周后随机分为补充 200μg 铬($CrCl_3$)组或安慰剂组，5 周后交换试验。补充铬对葡萄糖耐量正常的受试者未产生影响，但葡萄糖耐量原先受损的 8 名受试者，在给安慰剂期间葡萄糖耐量进一步恶化，而在补铬期有显著改善[69]。低于 20μg 铬/d 便足以防止对照组的葡萄糖耐量受损，但如此低的铬摄入量能使葡萄糖耐量的正常维持多久，尚不清楚。

铬对脂质代谢的影响 铬对实验动物和人体血清胆固醇影响的数据是不一致的。在肥胖大鼠的饲料中补充氯化铬形式的铬(2mg/kg 饲料)，结果总肝脂显著下降，血循环中胰岛素水平也趋于下降[70]。在一项兔的实验中，每日注射铬酸钾或氯化铬共 135 天，主动脉的胆固醇以及主动脉内膜表面上斑块覆盖面积的百分比明显降低[71]。有些研究报道，补铬后总血清胆固醇下降，高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 A 的浓度增加；而另外一些研究则表明补铬未产生任何影响。不同的原因之一是没有测定受试者的原始铬水平。Abraham 等人[72]在平均 11 个月的时间内给 76 名已确诊为动脉粥样硬化的患者每日补充 250μg 氯化物形式的铬或安慰剂。补充期结束时，血清甘油三酯水平降低，而高密度脂蛋白胆固醇升高。给接受 β-阻滞剂的男性患者补充高铬啤酒酵母的铬 600μg，结果其高密度脂蛋白胆固醇比接受安慰剂者有显著增加[73]。给血清总胆固醇>6.21mmol/L(240mg/dL)的受试者补充以氯化铬形式的铬 150μg 后，总血清胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 下降[74]。Lefavi 等人[75]提出补充一种铬和尼克酸的复合物使受试者原先正常的总血清胆固醇降低。在另一项研究中，联合补充铬和尼克酸显著地缩小了葡萄糖耐量试验的葡萄糖总积分面积。

铬与核酸的相互作用 给小鼠腹腔注射氯化铬 0.005～5mg/kg 体重，48 小时后发现肝中的铬浓集于胞核中[77]。Ohba 及其同事们[78]报道，在体外试验中 Cr^{3+} 与 DNA 结合，并增加起动位点的数目，因而增加 RNA 的合成。在另一项研究中，给大鼠腹腔注射氯化铬(铬 5mg/kg 体重)，24 小时后进行部分肝切除，结果发现核仁中有一种 70kD 的结合铬的蛋白质，使部分肝切除大鼠肝核仁的 RNA 合成增强，而在正常大鼠中则无此现象[79]。该研究小组认为，铬对细胞的作用可能与调节细胞的生长有关。

铬对免疫反应的影响 近来有几项研究提示，给处于应激状态的牲畜在饲料中补充铬有好处。经过市场运输造成应激后，给肉用的小牛补充铬 0.4mg/kg 饲料，可显著减少其血清皮质醇和增加免疫球蛋白[80]。两项另外的研究证实了铬对某些免疫反应的影响[81,82]。

糖尿病人补充铬 给糖尿病人补充铬，总的看来效果不显著，在一项研究中，给非胰岛素依赖型糖尿病人补充 200μg$CrCl_3$，对所测定的脂质参数、葡萄糖耐量或空腹血清胰岛素水平均无影响[83]。在另一项研究中，一组 43 名男性糖尿病患者(有酮病倾向的和耐酮病的)和 20 名正常受试者补充氯化铬、含葡萄糖耐量因子的酵母、无葡萄糖耐量因子的酵母

提取物、或安慰剂，结果任何一种处理对受试者的空腹血浆葡萄糖和脂质均无显著改变[84]。Abraham等[72]发现补充250μg铬平均11个月后血葡萄糖水平无改变。Sherman等[85]发现氯化铬不能改善糖尿病人的高血糖症。另一方面，Mossop[86]注意到13名糖尿病人在补充氯化铬形式的铬600μg之后，空腹血糖明显改善。

老年人的铬需要 Levin及其同事[87]在一项早期的研究中，给10名老年受试者每日补充150μg铬，其中4人葡萄糖耐量恢复正常。与年轻人一样，老年人每日膳食中的平均铬摄入量低于估计的安全量和适宜量[32,88,89]。尽管葡萄糖耐量受损出现率随年龄而增加，但尿中总铬排出量与年龄无关[89]。Offenbacher及其同事[89,90]发现，年龄本身并不是造成铬缺乏的一个危险因素。

代谢应激情况下的铬需要 研究表明，创伤病人和高强度锻炼的人尿铬排出量升高[91,92]。此外还有人认为妊娠期间铬的需要可能增加[93,94]。Nielsen[95]曾提出代谢性应激是确定超微量矿物质必需性的关键因素。

铬缺乏的影响

铬被确定为必需元素的主要依据是它有恢复大鼠葡萄糖耐量的作用[2]。但由于铬普遍存在于环境中，难以制成明确缺铬的实验动物模型。目前尚未发现依赖于铬的酶。血清或血浆铬浓度接近于目前仪器的检测限，因而不是铬的实际营养状况的良好指标[96]。有些研究寻求用补充铬的办法来使可能的铬缺乏症状逆转，但因无合适的手段来评定受试者原先的铬营养状况而难以进行。不过，对于铬的生理功能的了解正在与日俱增。代谢应激可能加重铬缺乏[8,91,95,97]。

细胞水平 在铬充足与铬贫乏的细胞培养基中，小鼠肌小管的表现有所不同。在贫铬的培养基中，肌小管受胰岛素刺激对放射性标记葡萄糖的摄取量比在铬充足培养基中几乎低50%。加入生理浓度的无机铬能恢复对葡萄糖的摄取量；减少培养基中的铬可使细胞对胰岛素的敏感性降低，而在培养基中加入铬后，敏感性便又得到恢复[98]。另一项研究表明，补铬大鼠胰腺灌流液中胰岛素的分泌高于铬耗竭的大鼠[99]。

动物试验 据报道大鼠、小鼠和豚鼠饲以缺铬饲料后体重下降[8,64,100]。铬耗竭的肥胖小鼠肝脂明显升高，而且血循环中的胰岛素降低[70]。补充氯化铬大鼠的空腹血葡萄糖水平显著低于饲以缺铬饲料的大鼠[8,101]。在另一项研究中发现缺铬小鼠的肌肉和心脏糖原显著下降[34]。铬匮乏也使大鼠的精子数减少[102]。

人体研究 使用不含铬或铬补充量不足的完全肠外营养液的患者，补充氯化铬使其胰岛素的需要量减少和葡萄糖不耐受逆转[4~6]。这些患者中有两人体重下降，但补充铬又得以恢复[4,5]。有一名患者出现末梢神经病，补充铬后恢复[4]。

需要量与推荐的膳食供给量

在1980年的第9版《推荐的膳食供给量》中刊载的膳食铬推荐量是估计的安全和适宜的每日膳食铬摄入量。在1989年的第10版中，这一估计的安全和适宜膳食铬摄入量仍为50～200μg/d[103]。因未能找出作为指示铬营养状况的酶，而且组织中的铬浓度极低，所以不可能对一大批铬摄入量不同的受试者进行监测。

许多人摄入的铬都低于估计的每日膳食安全和适宜量的低限[28,32,89,104,105]。可以用铬＜3.8μg/MJ（铬16μg/1000kcal）来配制铬适宜的膳食[32,106]。高脂肪膳食含有的铬显然少于等能量的低脂肪膳食[107]。在一项研究中，配制了由自己选择的七天膳食，并分析其铬含量。10名成年男子平均铬摄入为33μg/d（范围22～48μg/d），22名妇女为25μg/d（范围13～36μg/d）[32]。不同的研究者发现有22%～100%的受试者铬摄入＜50μg/d[32,104,105]。

在1980年最初制定估计的每日膳食铬的安全和适宜摄入量时，其食物、血清和尿中铬含量的大多数数据都未使用当前仪器所能进行的各种本底校正；因此许多早期的数据由于分析和污染问题而偏高[9,108,109]。根据现在所获得的数据，提示估计的膳食安全和适宜摄入量会低于目前所用的成年人50～200μg/d。

当考虑到不同年龄组的合适铬摄入量时，婴儿每日膳食安全和适宜量估计为10～40μg特别有问题。按照目前的测定结果，一个婴儿每天吸吮750mL人乳，所获得的铬每日不足1μg[110~113]。并没有发

现人奶可增进铬吸收的迹象，这就使得此年龄组的每日膳食安全和适宜摄入量的估计值显得过高。

食物和其他来源

在美国，肉、禽、鱼以及特别是奶制品的铬含量都偏低。水果、蔬菜和谷类制品的铬含量差别较大[106]。豆类、籽粒和深色巧克力可能比大多数其它食品含有较多的铬[114]。有些调味料(如黑胡椒)含高浓度的铬，但按每份食物的用量计，对通常膳食的影响不大[106,115]。若干年前曾有人报道在谷类碾磨过程中铬大量丢失[116]，但最近的分析表明，在谷粉和麸糠中铬的分布比较均匀[117]。不过在精制糖的过程中已注意到铬的丢失[118]。

加工过程也可能把铬加进食品。不锈钢通常含11%～30%的铬[119]。有一项研究发现，特别在内容物是酸性时，铬可从不锈钢容器中溶出[120]。另一项研究表明，有些品牌的啤酒含有较多的铬，其中一部分可能是外源性的[121]。加工的肉食品也会在制作中获得铬[106]。

除了发现在食物中铬的浓度不同外，在各种络合物中铬的生物利用率和生物活性也是不同的[57,122]。最为人们熟知的铬的络合物是 Mertz 等人首先发现的葡萄糖耐量因子[57]，其中含有尼克酸、甘氨酸、谷氨酸和半胱氨酸。在牛的初乳中还发现一种低分子量的铬络合物，但这种络合物是否也存在于成熟乳中，尚不清楚[123]。

过量和毒性

摄入足以产生生理学影响的三价铬被认为是安全的[8]；而且，有些研究已确定以氯化铬的形式补充200μg 铬是安全的[7]。因为三价铬的吸收较差，需要大剂量口服才能达到中毒水平。

一项研究表明，接触 Cr^{3+} 的制革厂工人体内铬负荷增高，但很快又被排出体外[124]。操作湿皮的工人，其血清铬水平和尿铬-肌酐比，都显著高于制革厂内其他工作区的工人。空气样品中的六价铬低于检测限。作者指出，制革所用的铬化合物几乎只含三价铬。

工业生产接触所造成的中毒，主要是由于空气中的 Cr^{6+} 化合物[21,125,126]。中毒症状包括过敏性皮炎，皮肤和鼻中隔损伤以及肺癌发生率上升[19,21,22,127,128]。Cr^{6+} 化合物的主要毒性可能是由于 Cr^{6+} 在细胞内还原为 Cr^{3+} 过程中的产物[20,22,129]。不锈钢的焊接产生六价铬。在一项对接触石棉和吸烟引起肺癌的二次文献综合分析中表明，焊工的综合相对危险度为 1.94[130]。

在美国的一些地区，土壤中含较高水平的三价和六价铬。然而，测试结果指出，在土壤中 Cr^{6+} 含量低于 450μg/g，Cr^{3+} 低于 165mg/g 的水平时，至少99.99%的暴露者不会发生接触性过敏性皮炎[127]。

小结

在生物组织中铬的水平低，而且样品还可能遭受污染，因而铬的分析方法仍然是一种挑战[16,131]。此外，在易于得到的组织中，铬的浓度显然并不反映体内有代谢活性的铬库[17]。铬的必要性已经证实，但还需进一步研究以阐明其生理功能。对铬的营养状况不能准确地评价，阻碍了研究的设计和解释。美国有很多人每日铬摄入量＜50μg[32,88,89]，长期膳食摄入铬＜50μg/d 和长期处于应激代谢状态的后果都需要阐明。确定铬缺乏个体的临床检测方法显然也是必需的。

应仔细评价完全肠外营养患者的适当补铬量。根据完全依靠肠外营养患者的铬缺乏体征，美国医学会的一个专家小组推荐给病情稳定的成年人每日服铬 10～15μg[132]。Frankel 不久前建议开始阶段每日至少补充铬 20μg[132]。给完全靠非肠道营养的儿童补充铬，其推荐量为每日每公斤体重 0.14～0.20μg[132]。如口服和静脉内给铬的利用率相似，每日静注铬 15μg 则相当于每日口服铬 3000μg 或1500μg(以铬的吸收率分别为 0.5%或 1%计)。Moukarzel 等人[134]报道，接受完全胃肠外营养儿童(补铬 0.15μg/kg 体重)的血清铬浓度比对照儿童高20 倍(2.1 比 0.1μg)。

另一个有待研究的领域是普遍地自我补铬，一篇文章称此现象为“现时的欺骗”[135]。有些研究指出，铬对肌肉和脂肪的分布有影响，但是，除非存在铬缺乏，补充铬并无营养作用。对正在进行加强举重训练的橄榄球运动员，以吡啶羧酸铬补充 200μg 铬九周，并未带来体成分或体力方面的变化[136]。另一

项研究指出，由于提高胰岛素功能而引起的任何潜在的同化代谢效果，都很可能是有限的[137]。此外，在正常大鼠的肾脏细胞吡啶羧酸明显地降低铁的摄取并抑制其生长[138]。需要对各种形式补铬剂的有效性和安全性进行评估[139]。

参考文献

1. Schwarz K, Mertz W (1957) A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3. Arch Biochem Biophys 72:515–518
2. Schwarz K, Mertz W (1959) Chromium(III) and the glucose tolerance factor. Arch Biochem Biophys 85:292–295
3. Hopkins LL Jr, Ransome-Kuti O, Majaj AS (1968) Improvement of impaired carbohydrate metabolism by chromium(III) in malnourished infants. Am J Clin Nutr 21:203–211
4. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, et al (1977) Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 30:531–538
5. Freund H, Atamian S, Fischer JE (1979) Chromium deficiency during total parenteral nutrition. JAMA 241:496–498
6. Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD (1986) Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. Dig Dis Sci 31:661–664
7. Mertz W (1993) Chromium in human nutrition: a review. J Nutr 123:626–633
8. Mertz W (1969) Chromium occurrence and function in biological systems. Physiol Rev 49:163–239
9. Anderson RA (1987) Chromium. In Mertz W (ed), Trace elements in human and animal nutrition, 5th ed. Academic Press, New York, pp 225–244
10. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX (1988) Chromium in human nutrition. Annu Rev Nutr 8:543–563
11. Ducros V (1992) Chromium metabolism: a literature review. Biol Trace Elem Res 32:65–77
12. Anderson RA (1994) Nutritional and toxicologic aspects of chromium intake: an overview. In Mertz W, Abernathy CO, Olin SS (eds), Risk assessment of essential elements. ILSI Press, Washington, DC, pp 187–196
13. Stoecker BJ (1994) Derivation of the estimated safe and adequate daily dietary intake for chromium. In Mertz W, Abernathy CO, Olin SS (eds), Risk assessment of the essential elements. ILSI Press, Washington, DC, pp 197–205
14. Mertz W (1992) Chromium: history and nutritional importance. Biol Trace Elem Res 32:3–8
15. Anderson RA (1993) Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency. Prog Clin Biol Res 380:221–234
16. Veillon C (1989) Analytical chemistry of chromium. Sci Total Environ 86:65–68
17. Iyengar GV (1989) Nutritional chemistry of chromium. Sci Total Environ 86:69–74
18. Emsley J (1992) The elements. Oxford University Press, Oxford, pp 52–53
19. Losi ME, Amrhein C, Frankenberger WT Jr (1994) Environmental biochemistry of chromium. Rev Environ Contam Toxicol 136:91–121
20. Cohen MD, Kargacin B, Klein CB, Costa M (1993) Mechanisms of chromium carcinogenicity and toxicity. Crit Rev Toxicol 23:255–281
21. Von Burg R, Liu D (1993) Chromium and hexavalent chromium. J Appl Toxicol 13:225–230
22. O'Flaherty EJ (1994) Comparison of reference dose with estimated safe and adequate daily dietary intake for chromium. In Mertz W, Abernathy CO (eds), Risk assessment of essential elements. ILSI Press, Washington, DC, pp 213–218
23. Evans GW, Pouchnik DJ (1993) Composition and biological activity of chromium-pyridine carboxylate complexes. J Inorg Biochem 49:177–187
24. Sayato Y, Nakamuro K, Matsui S, Ando M (1980) Metabolic fate of chromium compounds. I. Comparative behavior of chromium in rat administered with $Na_2{}^{51}CrO_4$ and $^{51}CrCl_3$. J Pharmacobiodyn 3:17–23
25. Davis ML, Seaborn CD, Stoecker BJ (1995) Effects of over-the-counter drugs on ^{51}chromium retention and urinary excretion in rats. Nutr Res 15:202–210
26. Hopkins LL Jr (1965) Distribution in the rat of physiological amounts of injected Cr-51(III) with time. Am J Physiol 209:731–735
27. Davis-Whitenack ML, Adeleye BO, Rolf LL, Stoecker BJ (1996) Biliary excretion of ^{51}chromium in bile-duct cannulated rats. Nutr Res, in press
28. Offenbacher E, Spencer H, Dowling HJ, Pi-Sunyer FX (1986) Metabolic chromium balances in men. Am J Clin Nutr 44:77–82
29. Doisy RJ, Streeten DHP, Souma ML, et al (1971) Metabolism of chromium-51 in human subjects. In Mertz W, Cornatzer WE (eds), Newer trace elements in nutrition. Marcel Dekker, New York, pp 155–168
30. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, et al (1983) Effects of chromium supplementation of urinary Cr excretion of human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters. J Nutr 113:276–281
31. Seaborn CD, Stoecker BJ (1992) Effects of ascorbic acid depletion and chromium status on retention and urinary excretion of ^{51}chromium. Nutr Res 12:1229–1234
32. Anderson RA, Kozlovsky AS (1985) Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. Am J Clin Nutr 41:1177–1183
33. Dowling HJ, Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX (1990) Effects of amino acids on the absorption of trivalent chromium and its retention by regions of the small intestine. Nutr Res 10:1261–1271
34. Seaborn CD, Stoecker BJ (1989) Effects of starch, sucrose, fructose, and glucose on chromium absorption and tissue concentrations in obese and lean mice. J Nutr 119:1444–1451
35. Hahn CJ, Evans GW (1975) Absorption of trace metals in the zinc-deficient rat. Am J Physiol 228:1020–1023
36. Offenbacher EG (1994) Promotion of chromium absorption by ascorbic acid. Trace Elem Electrolytes 11:178–181
37. Seaborn CD, Stoecker BJ (1990) Effects of antacid or ascorbic acid on tissue accumulation and urinary excretion of ^{51}chromium. Nutr Res 10:1401–1407
38. Chen NSC, Tsai A, Dyer IA (1973) Effect of chelating agents on chromium absorption in rats. J Nutr 103:1182–1186
39. Keim KS, Stoecker BJ, Henley S (1987) Chromium status of the rat as affected by phytate. Nutr Res 7:253–263
40. Polansky MM, Bryden NA, Anderson RA (1993) Effects of form of chromium on chromium absorption [abstract]. FASEB J 7:A77
41. Davis ML, Spicer MT, Stoecker BJ, Sangiah S (1992) Alteration of ^{51}Cr absorption and retention by drugs that affect prostaglandins [abstract]. FASEB J 6:A1951
42. Kamath SM, Stoecker BJ, Whitenack MD, et al (1995) Indomethacin and prostaglandin E_2 analogue effects on absorption, retention, and urinary excretion of ^{51}chromium

[abstract]. FASEB J 9:A577
43. Hopkins LL Jr, Schwarz K (1964) Chromium (III) binding to serum proteins, specifically siderophilin. Biochim Biophys Acta 90:484–491
44. Dowling HJ, Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX (1990) Effects of plasma transferrin and albumin on the absorption of trivalent chromium. Nutr Res 10:1251–1260
45. Moshtaghie AA, Ani M, Bazrafshan MR (1992) Comparative binding study of aluminum and chromium to human transferrin: effect of iron. Biol Trace Elem Res 32:39–46
46. Ani M, Moshtaghie AA (1992) The effect of chromium on parameters related to iron metabolism. Biol Trace Elem Res 32:57–64
47. Lim TH, Sargent T III, Kusubov N (1983) Kinetics of trace element chromium(III) in the human body. Am J Physiol 244:R445–R454
48. Sargent T III, Lim TH, Jenson RL (1979) Reduced chromium retention in patients with hemochromatosis, a possible basis of hemochromatotic diabetes. Metabolism 28:70–79
49. Jain R, Verch RL, Wallach S, Peabody RA (1981) Tissue chromium exchange in the rat. Am J Clin Nutr 34:2199–2204
50. Wallach S, Verch RL, Berdanier CD (1988) Radiochromium retention and distribution in young and old glucose-intolerant rats. J Trace Elem Exp Med 1:89–94
51. Vuori E, Kumpulainen J (1987) A new low level of chromium in human liver and spleen. Trace Elem Med 4:88–91
52. Mertz W, Roginski EE, Reba RC (1965) Biological activity and fate of trace quantities of intravenous chromium in the rat. Am J Physiol 209:489–494
53. Onkelinx C (1977) Compartment analysis of metabolism of chromium(III) in rats of various ages. Am J Physiol 232:E478–E484
54. Do Canto OM, Sargent T III, Liehn JC (1995) Chromium (III) metabolism in diabetic patients. In Sive Subrananian KN, Wastney ME (eds), Kinetic models of trace element and mineral metabolism. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 205–219
55. Kozlovsky AS, Moser PB, Reiser S, Anderson RA (1986) Effects of diets high in simple sugars on urinary chromium losses. Metabolism 35:515–518
56. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Reiser S (1990) Urinary chromium excretion and insulinogenic properties of carbohydrates. Am J Clin Nutr 51:864–868
57. Mertz W, Toepfer EW, Roginski EE, Polansky MM (1974) Present knowledge of the role of chromium. Fed Proc 33:2275–2280
58. Roginski E, Mertz W (1969) Effects of chromium(III) supplementation on glucose and amino acid metabolism in rats fed a low protein diet. J Nutr 97:525–530
59. Tuman RW, Bilbo JT, Doisy RJ (1978) Comparison and effects of natural and synthetic glucose tolerance factor in normal and genetically diabetic mice. Diabetes 27:49–56
60. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX (1980) Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. Diabetes 29:919–925
61. Toepfer EW, Mertz W, Polansky MM, et al (1977) Preparation of chromium-containing material of glucose tolerance factor activity from brewer's yeast extracts and by synthesis. J Agric Food Chem 25:162–166
62. Stoecker BJ, Li Y-C, Wester DB, Chan S-B (1987) Effects of torula and brewer's yeast diets in obese and lean mice. Biol Trace Elem Res 14:249–254
63. Evans GW, Bowman TD (1993) Chromium picolinate increases membrane fluidity and rate of insulin internalization. J Inorg Biochem 46:243–250
64. Seaborn CD, Cheng NZ, Adeleye B, et al (1994) Chromium and chronic ascorbic acid depletion effects on tissue ascorbate, manganese and ^{14}C retention from ^{14}C-ascorbate in guinea pigs. Biol Trace Elem Res 41:279–294
65. Gurson CT, Saner G (1973) Effects of chromium supplementation on growth in marasmic protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 26:988–991
66. Page TG, Southern LL, Ward TL, Thompson DL Jr (1993) Effect of chromium picolinate on growth and serum and carcass traits of growing-finishing pigs. J Anim Sci 71: 656–662
67. Evock-Clover CM, Polansky MM, Anderson RA, Steele NC (1993) Dietary chromium supplementation with or without somatotropin treatment alters serum hormones and metabolites in growing pigs without affecting growth performance. J Nutr 123:1504–1512
68. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, et al (1983) Chromium supplementation of human subjects: effects on glucose, insulin, and lipid variables. Metabolism 32:894–899
69. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Canary JJ (1991) Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets. Am J Clin Nutr 54:909–916
70. Li Y-C, Stoecker BJ (1986) Chromium and yogurt effects on hepatic lipid and plasma glucose and insulin of obese mice. Biol Trace Elem Res 9:233–242
71. Abraham AS, Brooks BA, Eylath U (1991) Chromium and cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits. Ann Nutr Metab 35:203–207
72. Abraham AS, Brooks BA, Eylath U (1992) The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. Metabolism 41:768–771
73. Roeback JR Jr, Hla KM, Chambless LE, Fletcher RH (1991) Effects of chromium supplementation on serum high-density lipoprotein cholesterol levels in men taking beta-blockers. Ann Int Med 115:917–924
74. Hermann J, Arquitt A, Stoecker BJ (1994) Effect of chromium supplementation on plasma lipids, apolipoproteins, and glucose in elderly subjects. Nutr Res 14:671–674
75. Lefavi RG, Wilson GD, Keith RE, et al (1993) Lipid-lowering effect of a dietary chromium(III)-nicotinic acid complex in male athletes. Nutr Res 13:239–249
76. Urberg M, Zemel MB (1987) Evidence for synergism between chromium and nicotinic acid in the control of glucose tolerance in elderly humans. Metabolism 36:896–899
77. Okada S, Suzuki M, Ohba H (1983) Enhancement of ribonucleic acid synthesis by chromium(III) in mouse liver. J Inorg Biochem 19:95–103
78. Ohba H, Suketa Y, Okada S (1986) Enhancement of in vitro ribonucleic acid synthesis on chromium(III)-bound chromatin. J Inorg Biochem 27:179–189
79. Okada S, Tsukada H, Tezuka M (1989) Effect of chromium (III) on nuclear RNA synthesis. Biol Trace Elem Res 21:35–39
80. Chang X, Mowat DN (1992) Supplemental chromium for stressed and growing feeder calves. J Anim Sci 70:559–565
81. Moonsie-Shageer S, Mowat DN (1993) Effect of level of supplemental chromium on performance, serum constituents, and immune status of stressed feeder calves. J Anim Sci 71:232–238
82. Burton JL, Mallard BA, Mowat DN (1993) Effects of supplemental chromium on immune responses of periparturient and early lactation dairy cows. J Anim Sci 71:1532–1539

83. Uusitupa MIJ, Kumpulainen JT, Voutilainen E, et al (1983) Effect of inorganic chromium supplementation on glucose tolerance, insulin response, and serum lipids in noninsulin-dependent diabetics. Am J Clin Nutr 38:404–410
84. Rabinowitz MB, Gonick HC, Levin SR, Davidson MB (1983) Effects of chromium and yeast supplements on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic men. Diabetes Care 6:319–327
85. Sherman L, Glennon JA, Brech WJ, et al (1968) Failure of trivalent chromium to improve hyperglycemia in diabetes mellitus. Metabolism 17:439–442
86. Mossop RT (1983) Effects of chromium III on fasting blood glucose, cholesterol and cholesterol HDL levels in diabetics. Central African J Med 29:80–82
87. Levine RA, Streeten DHP, Doisy RJ (1968) Effects of oral chromium supplementation on the glucose tolerance of elderly human subjects. Metabolism 17:114–125
88. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM (1993) Dietary intake of calcium, chromium, copper, iron, magnesium, manganese, and zinc: duplicate plate values corrected using derived nutrient intake. J Am Diet Assoc 93:462–464
89. Offenbacher EG (1992) Chromium in the elderly. Biol Trace Elem Res 32:123–131
90. Offenbacher E, Rinko C, Pi-Sunyer FX (1985) The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids, and plasma chromium in elderly subjects. Am J Clin Nutr 42:454–456
91. Borel JS, Majerus TC, Polansky MM, et al (1984) Chromium intake and urinary chromium excretion of trauma patients. Biol Trace Elem Res 6:317–326
92. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Deuster PA (1988) Exercise effects on chromium excretion of trained and untrained men consuming a constant diet. J Appl Physiol 64:249–252
93. Saner G (1981) The effect of parity on maternal hair chromium concentration and the changes during pregnancy. Am J Clin Nutr 34:853–855
94. Wallach S, Verch RL (1984) Placental transport of chromium. J Am Coll Nutr 3:69–74
95. Nielsen FH (1988) Nutritional significance of the ultratrace elements. Nutr Rev 46:337–341
96. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM (1985) Serum chromium of human subjects: effects of chromium supplementation and glucose. Am J Clin Nutr 41:571–577
97. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA (1984) Acute effects on chromium, copper, zinc, and selected clinical variables in urine and serum of male runners. Biol Trace Elem Res 6:327–336
98. Morris B, Gray T, MacNeil S (1995) Evidence for chromium acting as an essential trace element in insulin-dependent glucose uptake in cultured mouse myotubes. J Endocrinol 144:135–141
99. Striffler JS, Polansky MM, Anderson RA (1993) Dietary chromium enhances insulin secretion in perfused rat pancreas. J Trace Elem Exp Med 6:75–81
100. Schroeder HA (1966) Chromium deficiency in rats: a syndrome simulating diabetes mellitus with retarded growth. J Nutr 88:439–445
101. Schroeder HA (1969) Serum cholesterol and glucose levels in rats fed refined and less refined sugars and chromium. J Nutr 97:237–242
102. Anderson RA, Polansky MM (1981) Dietary chromium deficiency: effect on sperm count and fertility in rats. Biol Trace Elem Res 3:1–5
103. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances. National Academy Press, Washington, DC
104. Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, Clayton B (1984) The uptake and excretion of chromium by the elderly. Am J Clin Nutr 39:797–802
105. Gibson RS, Scythes CA (1984) Chromium, selenium, and other trace element intakes of a selected sample of Canadian premenopausal women. Biol Trace Elem Res 6: 105–116
106. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM (1992) Dietary chromium intake: freely chosen diets, institutional diets, and individual foods. Biol Trace Elem Res 32:117–121
107. Kumpulainen JT, Wolf WR, Veillon C, Mertz W (1979) Determination of chromium in selected United States diets. J Agric Food Chem 27:490–494
108. Guthrie BE, Wolf WR, Veillon C (1978) Background correction and related problems in the determination of chromium in urine by graphite furnace atomic absorption spectrometry. Anal Chem 50:1900–1902
109. Veillon C, Patterson KY, Bryden NA (1982) Chromium in urine as measured by atomic absorption spectrometry. Clin Chem 28:2309–2311
110. Casey CE, Hambidge KM (1984) Chromium in human milk from American mothers. Br J Nutr 52:73–77
111. Anderson RA, Bryden NA, Patterson KY, et al (1993) Breast milk chromium and its association with chromium intake, chromium excretion, and serum chromium. Am J Clin Nutr 57:519–523
112. Deelstra H, Van Schoor O, Robberecht H, et al (1988) Daily chromium intake by infants in Belgium. Acta Paediatr Scand 77:402–407
113. Kumpulainen JT(1992) Chromium content of foods and diets. Biol Trace Elem Res 32:9–18
114. Jorhem L, Sundstrom B (1993) Levels of lead, cadmium, zinc, copper, nickel, chromium, manganese, and cobalt in foods on the Swedish market, 1983–1990. J Food Comp Anal 6: 223–241
115. Khan A, Bryden NA, Polansky MM, Anderson RA (1990) Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. Biol Trace Elem Res 24:183–188
116. Schroeder HA (1971) Losses of vitamins and trace minerals resulting from processing and preservation of foods. Am J Clin Nutr 24:562–573
117. Osborne BG, Laal-Khoshab A (1989) Distribution of some essential trace elements in commercial flour-mill streams. J Sci Food Agric 39:95–100
118. Wolf W, Mertz W, Masironi R (1974) Determination of chromium in refined and unrefined sugars by oxygen plasma ashing flameless atomic absorption. J Agric Food Chem 22:1037–1042
119. Kuligowski J, Halperin KM (1992) Stainless steel cookware as a significant source of nickel, chromium, and iron. Arch Environ Contam Toxicol 23:211–215
120. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX (1983) Temperature and pH effects on the release of chromium from stainless steel into water and fruit juices. J Agric Food Chem 31:89–92
121. Anderson R, Bryden NA (1983) Concentration, insulin potentiation, and absorption of chromium in beer. J Agric Chem 31:308–311
122. Toepfer EW, Mertz W, Roginski EE, Polansky MM (1973) Chromium in foods in relation to biological activity. J Agric Food Chem 21:69–73
123. Yamamoto A, Wada O, Suzuki H (1988) Purification and properties of biologically active chromium complex from bovine colostrum. J Nutr 118:39–45
124. Randall JA, Gibson RS (1987) Serum and urine chromium

as indices of chromium status in tannery workers. Proc Soc Exp Biol Med 185:16–23
125. International Programme on Chemical Safety (1988) Chromium. Environmental Health Criteria 61. World Health Organization, Geneva
126. Katz SA, Salem H (1993) The toxicology of chromium with respect to its chemical speciation: a review. J Appl Toxicol 13:217–224
127. Nethercott J, Paustenbach D, Adams R, et al(1994) A study of chromium induced allergic contact dermatitis with 54 volunteers: implications for environmental risk assessment. Occup Environ Med 51:371–380
128. Lin S-C, Tai C-C, Chan C-C, Wang J-D (1994) Nasal septum lesions caused by chromium exposure among chromium electroplating workers. Am J Ind Med 26:221–228
129. Bridgewater LC, Manning FCR, Patierno SR (1994) Base-specific arrest of in vitro DNA replication by carcinogenic chromium: relationship to DNA interstrand crosslinking. Carcinogenesis 15:2421–2428
130. Sjogren B, Hansen KS, Kjuus H, Persson P-G (1994) Exposure to stainless steel welding fumes and lung cancer: a meta-analysis. Occup Environ Med 51:335–336
131. Versieck J (1984) Trace element analysis—a plea for accuracy. Trace Elem Med 1:2–12
132. Expert Panel for Nutrition Advisory Group, AMA Department of Foods and Nutrition (1979) Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. JAMA 241:2051–2054
133. Frankel DA (1993) Supplementation of trace elements in parenteral nutrition: rationale and recommendations. Nutr Res 13:583–596
134. Moukarzel AA, Song MK, Buchman AL, et al (1992) Excessive chromium intake in children receiving total parenteral nutrition. Lancet 339:385–388
135. Anonymous (1993) Chromium picolinate: scam of the hour. Obesity Health 7:54
136. Clancy SP, Clarkson PM, DeCheke ME, et al (1994) Effects of chromium picolinate supplementation on body composition, strength, and urinary chromium loss in football players. Int J Sport Nutr 4:142–153
137. Lefavi RG, Anderson RA, Keith RE, et al (1992) Efficacy of chromium supplementation in athletes: emphasis on anabolism. Int J Sport Nutr 2:111–122
138. Fernandez-Pol JA (1977) Iron: possible cause of the G1 arrest induced in NRK cells by picolinic acid. Biochem Biophys Res Commun 78:136–143
139. Stearns DM, Wise JP Sr, Patierno SR, Wetterhahn KE (1995) Chromium (III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. FASEB J 9: 1643–1649

第 35 章

其它微量元素

Forrest H. Nielsen

没有在本书各别章节中叙述的所有所谓超微量元素均归于此章。在实验动物饲料中超微量元素的膳食需要量通常在 1μg/g 以下，往往低于 50ng/g[1]。至少已提出以下 18 种元素是超微量元素：铝、砷、硼、溴、镉、铬、氟、锗、碘、铅、锂、钼、镍、铷、硒、硅、锡和钒。在这些元素中，支持其为营养上必需微量元素的实验证据在质量上的差异很大。支持碘、钼和硒这三种元素必要性的证据是大量的和一致的；它们的独特生化功能也已确定。碘和硒已分别在第 36 章和第 31 章中讨论；钼将在此章中讨论。其它 15 种元素的特殊生化功能还未确定。因而，它们的必要性系根据间接证据；即膳食中持续缺乏某一元素常常导致机体处于生物学功能次佳状态，而通过补充生理量的这种元素就可预防或纠正这种状况。关于砷、硼、铬、镍、硅和钒的必要性有大量间接证据；因此，除了铬已在第 34 章中讨论外，其它元素将在此章中详细讨论。其余元素的必要性证据，一般只限于一、两个研究小组在一或两种动物中为数不多的粗略观察结果。对这些元素不在在此章中详述，而只在本章末的表格中简略提及。对具有已知有益药理学特性(防龋齿)的元素氟，已在第 32 章中讨论。

砷

历史 尽管砷被认为是毒药的同义词已达数个世纪，但其坏名声并未妨碍砷成为一种重要的药物。到 1937 年为止，有药理作用的砷制剂已达 8 000 种之多。在不同时期，砷制剂被认为是治疗厌食和其它营养障碍、梅毒、神经痛、风湿病、哮喘、舞蹈病、疟疾、结核病、糖尿病、各种皮肤病和多种血液学疾病的特效药[2]。在这些疾病中砷制剂的应用不是声名狼藉，就是被其它更有效的药物所代替。

有关探讨产生营养性砷缺乏症的报道始见于本世纪 30 年代[3,4]。对砷必要性的首次实质性证据于 1975 年和 1976 年报道[5]。对大鼠、猪和山羊的砷缺乏体征进行了描述。随后，鸡和仓鼠的缺乏表现也有描述。直到近来才从生化、营养和生理学方面研究砷，而不仅是从毒理学和药理学的观点进行研究。

化学和分析方法 砷以五价和三价状态存在于生物体中。在生化上最重要的有机砷化合物是含有甲基的砷化物。在从微生物到哺乳动物的有机体中，都有无机氧砷阴离子的甲基化作用。甲基化后的终产物包括胂胆碱、胂甜菜碱、二甲基砷酸、甲基砷酸、氧化三甲基砷和四甲基砷离子[6]。

另一些受关注的砷化合物是在生物分子中砷酸盐取代磷酸盐时所形成的那些砷化合物。砷酰酯类比较不稳定，这就是为什么像葡萄糖-6-砷酸盐和腺苷二磷酸-砷酸盐这类化合物只存在间接的证据。然而，砷酸的酯可能是砷发挥其主要功能的形式。

关于砷的化学和生物化学已有全面的综述[7]。测定生物体中砷的最准确最敏感的方法之一是用石墨炉原子吸收分光光度法测定样品灰化后所含的砷[8,9]。

吸收、转运、贮存和更新 由胃肠道的吸收的无机砷与所摄入的砷化合物的水溶性有很好的相关性[10,11]。在人类和绝大多数实验动物中，无机砷酸盐和亚砷酸盐的水溶液中的砷有 90%以上可被吸收。但是，对于微溶于水的三氧化砷或砷酸铅，只有20%～30%的砷可被仓鼠、大鼠和兔吸收。

有机砷的存在形式也决定了砷的吸收程度。例如，经口一次给胂甜菜碱，90%以上的剂量可在仓鼠尿中发现；一次口服胂胆碱的剂量中 70%～80%可

在小鼠、大鼠和兔的尿中回收；以及在经口一次给予仓鼠的二甲基砷酸的剂量中，有45%可经尿回收[12~14]。而大鼠和人经口一次给以羟乙酰基砷酸钠后，在3天内经粪便排出90%以上，经尿排出的仅占口服量的4%～5%[15]。此外，大多数砷糖口服后不能从胃肠道吸收[6]。

尽管砷酸盐和磷酸盐的结构相似，但在十二指肠的转运途径不同[16]。砷酸盐的吸收可分成两个部分。首先，砷酸盐在粘膜组织内或表面螯合；当螯合点被充满后，砷酸盐即被移入机体内。砷酸盐的吸收显然是一种依靠浓度梯度的简单转运。在大鼠中，一些有机砷形式的吸收速度可相差100多倍，与肠道内的浓度成正比[17]。这个发现提示有机胂制剂的吸收主要是通过肠界面脂质区的简单扩散进行的。

无机砷一经吸收即被转运到肝脏，并在肝脏进行甲基化。因此，血液中既有无机砷(可能是与蛋白质结合的)，也有甲基化的砷。在56例自愿摄入高有机胂膳食的健康人中，血中总砷的平均值为7.3μg/L，其中73%为三甲基砷、14%为二甲基砷和9.6%为无机砷[18]。在砷酸盐甲基化之前，通过谷胱甘肽还原成亚砷酸盐[19,20]。这种甲基化作用发生在肝内，以S-腺苷蛋氨酸作为甲基供体[20,21]。在人体中，亚砷酸盐先被甲基化为单甲基砷酸，再甲基化为终产物二甲基砷酸[22]。砷化物的甲基化作用可受动物体内的谷胱甘肽、蛋氨酸和胆碱状态的影响[23,24]。

被吸收的有机砷的转归决于它的存在形式。例如，胂甜菜碱在体内不经过生物转化而从尿中排出[25]。经口摄入的胂胆碱有一些经尿排出，而另一些与胆碱相似，参入机体的磷脂；但是，大多数经生物转化成胂甜菜碱后从尿中排出[13]。

如果砷化物的摄入量很低，组织中就没有明显的蓄积[21]。通常皮肤、头发和指甲中的砷含量较高，可能是由于这些组织中可与砷结合的含巯基蛋白质含量较高[10]。

砷化物的代谢在某些动物种属中很特别。例如，大鼠与其它哺乳动物不同，砷化物在大鼠中浓集于红细胞[27]。狨猴不能使亚砷酸盐甲基化，而这是大多数动物从体内清除砷的主要反应[28,29]。对兔、仓鼠和鸡的研究表明其代谢情况最接近于人类。

被吸收的砷排出较快，主要通过尿排泄，只有很少量通过汗液、头发、皮肤和胆汁排出[10]。有一项研究报告人口服无机砷后尿中不同形式砷的比例，其中51%为二甲基砷酸、21%为单甲基砷酸以及27%为无机砷[30]。但是如果摄入有机胂，则其排出比例有很大不同。例如，对在102名从海产品中摄入大量有机砷的日本学生中，尿的分析结果显示9.4%为无机胂、3.0%为单甲基砷酸、28.9%为二甲基砷酸和58.2%为三甲基砷化合物[31]。从另一项56名健康自愿者的研究中也有类似发现[18]。

生理学(生物化学)功能 提示砷有必需性的证据并未明确它的生化功能。近来的发现提示砷影响从蛋氨酸(如S-腺苷蛋氨酸、S-腺苷同型半胱氨酸、半胱氨酸和牛磺酸)和精氨酸(如腐胺、亚精胺和精胺)形成的各种代谢产物，或影响不稳定甲基的代谢[32]。砷缺乏使进食边缘量蛋氨酸的大鼠肝脏中腐胺、亚精胺和精胺的浓度降低，使仓鼠血浆中牛磺酸浓度降低。

砷也许在某些酶促反应中起作用[5]。以砷酸盐形式替代磷酸盐作为酶激活剂。以亚砷酸盐的形式与巯基发生反应作为抑制剂，而可明显影响某些酶。

砷也可能调节基因表达。亚砷酸盐可诱导细胞内产生某些蛋白质，如称之为热休克或应激反应蛋白的蛋白质[33,34]。这些蛋白质的产生对亚砷酸盐的反应主要在转录水平控制，并可能参与核内组蛋白的甲基化变化[33]。近来的发现表明大鼠、鸡和仓鼠的砷缺乏可影响不稳定甲基的代谢[32,35]。此外，砷使未致敏的[36]和植物血凝素刺激的[37]人淋巴细胞DNA合成增加。

缺乏的体征 已在鸡、仓鼠、山羊、微型猪和大鼠中造成砷缺乏[5,32,38]。在山羊、微型猪和大鼠中，砷缺乏的一致体征是生长减慢和以生育力降低和围产期死亡率增高为特征的生育异常。山羊中其它明显的缺乏表现是血清甘油三酯浓度降低和在哺乳期死亡。哺乳的山羊也存在心肌损伤。心肌中最易受累的细胞器是线粒体，发生在线粒体膜[39]；在晚期膜几乎完全破裂。砷缺乏的其它表现也有报道，一一列举有困难。因为在鸡、大鼠和仓鼠中的研究显示，砷缺乏的特征和严重程度受膳食中其它因素影响，包括锌、精氨酸、胆碱、蛋氨酸和胍乙酸(一种甲基耗竭剂)浓度的变化。可影响含硫氨基酸或不稳定甲基代谢的营养应激剂，通常可改变和加强砷耗竭的体征。近来报道的有意义的砷耗竭表现包括明显地降低饲以AIN-76饲料雌性大鼠的谷胱甘肽-S-转移酶活性和

增加肾钙浓度[40]。

据报道，经血液透析治疗患者的血清砷浓度降低，与中枢神经系统损伤、血管疾病和癌有相关[41]。

需要量　只有动物的研究资料可用于估计人类砷的需要量。喂以含 20%蛋白质、9%脂肪、60%碳水化物、11%纤维、矿物质和维生素的实验膳食，鸡和大鼠在生长过程中的砷需要量小于 50ng/g，可能在 25ng/g 左右[42,43]。因此，砷需要量为 6.25～12.5μg/4.18MJ(6.25～12.5μg/1000kcal)。根据这些资料，一个消耗 8.37MJ(2 000kcal)能量的人的砷需要量约为 12～25μg/d[42,43]。摄入砷的最高安全上限很可能是 140～250μg/d[42,43]。

食物和其它来源　世界各地膳食砷含量的报道提示，每天砷的摄入量一般为 12～40μg[44～46]。但是，一个典型日本人(高海产品膳食)膳食的砷摄入量为 195μg/d(范围 16～1039μg/d)[18]。鱼、谷物和谷类产品提供了膳食中大部分的砷。

过多(毒性)　因为有砷的体内稳态调节机制，所以口服砷的毒性较低；实际上它比硒(一种营养价值非常明确的超微量元素)的毒性低。无机砷的中毒量一般报道为毫克级。例如，人的三氧化砷急性致死剂量估计为 70～180mg，或大约 0.76～1.95mg/kg 体重[47]。大鼠的砷毒性与营养剂量的比值接近 1250 倍。有些形式的有机胂几乎是无毒的；例如，剂量为 10g/kg 体重的胂甜菜碱(食物中砷的常见形式)使雄性小鼠的自发运动和呼吸受抑制，但这些体征在 1 小时内即消失[48]。胂胆碱比胂甜菜碱的毒性略大；5.8g/kg 体重导致部分大鼠死亡，而 4.8g/kg 体重则不致死[49]。

简而言之，人接触大剂量砷的亚急性和慢性砷中毒体征包括：各种类型的皮肤病(色素沉着、过度角化、脱皮、脱发)；生血细胞减少；以黄疸、门脉性肝硬化和腹水为特征的肝损伤；感觉减退；末梢神经炎；厌食和体重减轻[50～52]。

大量的流行病学研究结果提示长期过度接触砷与某些癌的发病有联系。尽管对砷的致癌作用仍有争议，但看来砷不是一种主要的致癌物，而是一个非活性的或极弱的致突变剂[53]。

小结　除非更多地了解砷的生化和生理学功能，不应轻易地把砷的营养缺乏与某些特殊疾病联系起来。当前，重要的是应认识到砷对人体可能是必需的。因此，认为任何形式或数量的砷都是不必要的、有毒的或致癌的看法是不实际的，甚至可能是有害的。

硼

历史　19 世纪 70 年代，人们发现药理剂量的硼砂和硼酸可用来保存食物。在随后的约 50 年中，硼酸盐类被认为是延长食物(如鱼、肉、奶油和黄油)可口性最好的防腐剂中的几种。然而，1904 年 Wiley[54]报道每天摄入硼酸 500mg 以上的志愿者，在 50 天后出现食欲减退、消化不良和健康不佳。这篇报道之后，人们开始认为硼对健康有害；到本世纪 50 年代中期以前，几乎在全世界范围内禁止以硼作为食品防腐剂。

1923 年 Warrington[55]提出硼是植物的必需元素。约 15 年后，人们开始试图证明硼是较高等动物的必需元素，但未成功[56～60]。于是，1980 年以前，营养学和生物化学的教学都把硼作为一种独特的元素，因为它是植物所必需的，却非高等动物所必需。1981 年有人报道硼能促进胆钙化醇缺乏小鸡的生长，并可部分地预防其腿的畸形[61]。此后，越来越多的证据显示硼是包括人在内的较高等动物所必需的营养素。

化学和分析方法　硼在生物体中主要与氧结合。因此，硼的生物化学主要是硼酸的生物化学。稀的硼酸水溶液在血液的 pH 值(7.4)时为 $B(OH)_3$ 和 $B(OH)_4^-$，因为硼酸的 pK_a 为 9.2，这两种形式的含量应分别为 98.4%和 1.6%[62]。

硼酸与有机化合物的羟基形成酯类复合物，尤其是有邻近的羟基且为顺式时[63]。与硼形成有生物学意义复合物的羟化物质有：5-磷酸腺苷、吡哆醇、核黄素、脱氢抗坏血酸和吡啶核苷酸。这些复合物的形成可能有生物学的重要性，因为在体外试验它对某些酶产生竞争性抑制[62]。这些酶包括需要含顺式羟基的吡啶或黄素核苷酸作为辅酶的氧化还原酶类。

由于与硼结合的羟基与咪唑或酰胺基的氢之间的氢键使稳定性增加，硼酸盐与含单个羟基的化合物可形成复合物。通过形成这种类型的复合物，硼酸盐和硼酸衍生物形成能抑制某些酶的活性的中间类似物[64]。例如，当丝氨酸的羟基与硼形成四面体复合物时，加上与邻近的组氨酸的咪唑环结合的氢以增

加其稳定性，使丝氨酸羟化酶受抑制[62]。

已经确定了两种天然有机硼化合物，它们含有与4个氧基结合的硼。这些化合物是除疟霉素(一种从灰色链霉菌SS-20株分离到的新的亲离子大环内酯类抗生素)和硼霉素(由抗菌素链霉菌合成的一种抗生素)[65,66]。硼霉素能包裹碱金属阳离子并增加细胞膜对钾离子的通透性。

直到近来才建立了合乎要求的能准确测定生物样品中低浓度硼的方法。建立这样的方法是困难的，因为很多硼化物在远远低于大部分干灰化或湿灰化温度时即挥发，且很多玻璃器皿和化学试剂都含有有相当数量的硼。已经建立使硼损失或污染最少的生物样品的消化方法(包括在半封闭的聚四氟乙烯试管中低温湿消化和在微波炉中用聚四氟乙烯弹消化[67,68])。硼的消化物一般用氩的电感偶合等离子(ICP)光谱法测定。

快速伽玛活化分析和中子活化-质谱光谱(NA-MS)技术能准确测定生物物质中通常或正常的硼含量[69]。这些技术的主要优点之一是不需要破坏含硼的有机基质。例如在用NA-MS法时，对冻干样品辐照使^{10}B产生^{4}He，然后用质谱光谱分析测定^{4}He。由于此法的设备和操作复杂以及价格昂贵，一般实验室不能采用。

吸收、转运、贮存和转化 硼酸钠、硼酸以及可能还有食物中的硼都吸收得很快，且大部分经尿排出。因为没有硼的放射性同位素可以利用，所以研究硼的代谢较困难。但是，很可能摄入的多数硼都转化成$B(OH)_3$，这是在胃肠道pH值时大多数硼化合物和大多数无机硼的水解终产物。推测硼主要以未解离的$B(OH)_3$的形式被吸收和排泄。硼在全身的转运机制不清楚。近来，建立了一种用电感偶合等离子(ICP)质谱法以$^{11}B/^{10}B$两种稳定同位素的比率来研究硼代谢[70]。用这种方法显示大鼠对内源性富集^{10}B的花椰菜中的硼与实验膳中外源性硼酸中^{10}B的吸收相同。给大鼠喂以20μg的^{10}B同位素，3天后从尿中检测到95%，粪中有4%。这与其它尿回收试验的结果是一致的，提示摄入的硼通常百分之九十以上被吸收[71,72]。

硼主要分布于动物和人体的软组织和体液中，其浓度大多为0.015～0.6μg/g新鲜组织[62,72~75]。骨骼、指甲、头发和牙齿中的含量通常比这个浓度高数倍。

有证据表明硼在体内是由自身稳态控制的，包括从尿中快速排泄所吸收的硼，组织中没有硼的蓄积而且健康人血中硼浓度范围比较窄。在从英国的医院和诊所收集到的50份血样中，其血清硼浓度为0.77～4.45μmol/L(8.4～48.1ng/ml)，中位数为2.06μmol/L(22.3ng/ml)[75]。绝经后妇女的膳食镁摄入为340mg/d时，膳食硼从0.36mg/d(可能不足)增加到3.3mg/d(丰富)时血浆硼浓度不升高；但是，当膳食镁为109mg/d时，血浆硼升高2.4倍(C.D.Hunt和F.H.Nielsen，未发表资料，1987)。胆钙化醇缺乏的鸡，当饲料中硼从0.465(缺乏)增加到2.465mg/kg(充足)时，血浆硼浓度只升高50%[76,77]。与其它矿物质元素一样，摄入过多的硼会破坏体内自稳机制而使组织中硼浓度升高。

生理学(生物化学)功能 虽然硼是植物的必需元素已经知道了70年，而且已知硼缺乏对植物有多种影响，但硼的生化功能至今仍不清楚[78,79]。关于硼在较高等动物中的生化功能，据硼缺乏时的各种反应和对硼的生物化学的了解，近来提出了两个假说。Hunt[7]提出硼是代谢调节剂，通过多种在有利部位有羟基的底物或反应物形成复合物而起作用。根据在体内有两种酶可被硼酸盐或它的衍生物竞争性抑制，和发现膳食硼能改变体内这些酶中一些酶的活性，Hunt假设硼的代谢调节主要是负性的，即硼通过竞争抑制某些关键酶反应来控制一系列代谢途径。Nielsen[80]假设硼在细胞膜的功能或稳定性中起作用，通过调节跨膜信号或调节阳离子或阴离子的跨膜运动而影响对激素的反应性。近来的一些发现支持这个假说，即硼影响细胞外钙的转运和由凝血酶激活的大鼠血小板在细胞内释放钙，而且硼影响植物细胞膜转运中的氧化还原作用[79,81]。

缺乏体征 列举硼的缺乏体征是困难的，因为大多数硼缺乏研究是用应激剂以加强对膳食硼变化的反应。已发现硼缺乏的反应随膳食中如钙、磷、镁、钾和胆钙化醇等营养素含量的变化而不同[82]。尽管变化的性质和严重性可随膳食成分而改变，但很多研究都发现硼缺乏可损伤钙和能量代谢。例如补充3ng/g硼能减轻胆钙化醇缺乏所诱导的鸡胫骨近端骨骺板生长异常和增加髓芽内的破骨细胞数量[76]。硼也能明显缓解或纠正胆钙化醇缺乏导致的血浆葡萄糖升高、能量底物应用的改变和生长减慢[77]。

膳食硼也可影响大脑的成分和功能。硼的耗竭

可全面影响成年大鼠脑电图显示的大脑电活动；主要影响其电活动的频率分布[83]。在这个研究中，硼缺乏大鼠大脑的铜浓度比补充硼的大鼠高。而且，对喂胆钙化醇缺乏饲料的大鼠，硼缺乏时整个大脑和大脑皮层中的钙浓度和小脑中的磷浓度比补硼时高[84]。

前述的这种发现反映膳食硼对常量元素代谢有影响。喂胆钙化醇缺乏饲料大鼠的钙、镁和磷的表观吸收率和平衡在补充硼(2.72μg 硼/g 膳食)时比在硼耗竭(0.158μg 硼/g 膳食)时高[84]。

人类硼缺乏的所见主要来自两项试验研究，受试者为 45 岁以上的男性、绝经后妇女和绝经后接受雌激素治疗的妇女，在摄入低硼膳食(0.25mg/8.37MJ 或 0.25mg/2 000kcal)63 天，然后摄入相同膳食并补充 3mg 硼/d 共 49 天[81,85~89]。膳食中的这些硼的含量与少数调查中膳食硼摄入范围(0.5～3.1mg/d)的低值和高值相近[90]。第一个实验中膳食镁的含量低(115mg/8.37MJ)，铜处于边缘充足水平(1.6mg/8.37MJ)[85,86]。第二个实验中，前 32 天的膳食提供 300mg 镁和 1.7mg 铜/8.37MJ；从第 33 天开始，在膳食中补充 2.4mg 铜/8.37MJ[87,88]。这样，这两个实验的主要区别是铜和镁的摄入量不同；在一个实验中处于边缘水平或不足，而在另一实验中是充足的。在这些实验中硼耗竭 63 天后补充硼的效应如下：血清 25-羟胆钙化醇升高和血清降钙素降低(低镁低铜膳)提示对常量元素和电解质代谢的影响[86,88]；血清葡萄糖降低(低镁低铜膳)和血清甘油三酯升高(膳食中镁和铜充足)提示对能量底物代谢的影响[85,88]；血尿素氮和血清肌酸酐降低以及尿羟脯氨酸排泄增加显示对氮代谢的影响[81,85,87,88]；红细胞超氧化物歧化酶和血清铜蓝蛋白升高提示对氧代谢的影响[81,85]；以及镁和铜充足的膳食通过升高血中血红蛋白和红细胞的平均血红蛋白量，但血细胞容量、血小板和红细胞的数量降低，提示对红细胞和血细胞生成的影响[87]。硼耗竭后再补充硼也增加由摄入雌激素所导致的血清 17-羟雌二醇和血浆铜的升高，脑电图的改变提示行为活动增加(如瞌睡减少)、脑力活动敏感性增加、改善精神运动技能、注意力、记忆力及认知过程[88,98]。

需要量　小鸡的正常生长发育约需 1ng 硼/g 膳食[91]。上述的人体试验研究中，试验对象摄入硼约 0.25mg/8.37MJ 的膳食 63 天后对补充硼有反应。因此，人的膳食硼需要量大于 0.3mg/d，而根据动物实验，可能接近于 1mg/d。

食物和其它来源　人的每天硼摄入量随膳食中各种食物组成比例的不同而变化很大[90,92,93]。植物性食物，尤其是非柑桔类水果、叶菜、果仁和豆类富含硼。果酒、苹果汁和啤酒含硼量也很高。肉、鱼和奶类食品中含硼量少。为数不多的调查显示每天硼摄入量平均介于 0.5 与 3.1mg 之间[69,90,93,94]。

过多(毒性)　口服硼的毒性很低。膳食硼含量只在超过 100μg/g 时动物一般才出现中毒体征。当饮水中硼含量超过 150mg/L 时，大鼠出现生长缓慢、切牙色素缺失、无精子和卵巢发育受损[95]。当饮水中硼含量为 300mg/L 时，大鼠的血浆甘油三酯、蛋白质和碱性磷酸酶降低、以及骨骼中脂肪和钙减少[96]。每天饲以硼 8mg/kg 体重的猪出现与甲状旁腺功能减退有关的骨质疏松[97]。硼的毒性是近来一次学术研讨会的焦点[98]。

人的急性中毒体征包括恶心、呕吐、腹泻、皮炎和嗜睡[99]。此外，硼摄入量高可发生核黄素尿[100]。通过膳食摄入引起的慢性硼中毒体征还不清楚。如前提到的，Wiley[54]发现摄入硼酸 500mg 以上，于 50 天时表现出食欲、消化和健康受到影响。两名使用硼砂和蜂蜜制剂浸泡橡皮奶嘴的婴儿几周后出现头发稀少、皮肤干红斑、贫血和抽搐发作[101]。当停止应用硼砂和蜂蜜制剂后抽搐停止，其它异常也得到缓解。

小结　关于硼的营养、生化和代谢的知识正在增加，但需要掌握更多的知识才能确定哪些临床疾病是由于硼营养不足所致，才能确定硼的推荐膳食供给量。然而，已经清楚硼是一种生物学上有活性的超微量元素，能影响包括人在内的高等动物的常量元素代谢。因此，迫切需要确定硼的特殊生化功能以便最后决定它的必需性和实际的营养学重要性。

钼

历史　于 1953 年确定黄嘌呤氧化酶为含钼的金属酶，首次证明钼的必需性[102,103]。随后发现只有在膳食中含有大量钼代谢的拮抗剂—钨时，才在大鼠和鸡中成功地产生钼缺乏[102]。这些研究显示维持动物正常生长的膳食需要量大于 1μg 钼/g 膳食，这个量明显低于当时确定的其它必需微量元素的需要量。因此，认为钼对动物和人的营养实际上并不重

要。所以，几乎没有人致力于研究单胃动物或人的钼代谢和营养。

化学和分析方法 钼是一种过渡元素，容易改变其氧化状态，因此在氧化-还原反应中可作为电子传递物。在含钼酶的氧化形式中，钼可能以+6价状态存在。尽管在电子转移过程中酶可能还原为+5价状态，但已发现有还原酶的其它氧化态。钼位于钼酶的活性部位，以一种含蝶呤核的小的非蛋白辅基形式而存在[103~106]。在肝脏中40%以上未与酶结合的钼以与线粒体外膜结合的这种辅基而存在[103]。这种形式的钼可转移到黄嘌呤氧化酶或亚硫酸盐氧化酶的酶蛋白上，从而将它们转化成为有活性的酶分子。除了钼辅基和"酶"中所含的钼外，钼的其它重要形式为钼酸盐[107]。有证据提示血和尿中的钼主要以钼酸盐离子(MoO_4^{2-})形式存在。

电感偶合等离子体(ICP)发射光谱法能准确测量生物体中的钼[108]。

吸收、转运、贮存和更新 食物中的钼(MoS_2除外)和水溶性复合物形式的钼容易被吸收。在一项研究中，食用含钼酸铵的液体配方膳的人对钼的吸收率为88%～93%[109]。在大鼠的胃和整个小肠中钼被迅速吸收，在小肠近段比在远段的吸收率高[107]。钼的吸收主要是通过主动或被动机制还不清楚。一项研究显示：在低浓度时，钼的吸收是主动的和由载体介导的[110]。另一项研究显示：体内钼的吸收率在10倍浓度范围内相同，提示钼只通过扩散机制吸收[111]。有可能钼通过扩散和主动转运两种方式转移，但在高浓度时钼的主动转运作用对钼的流通相对较小[107]。钼的吸收和存留明显地受钼与膳食中各种硫化物之间相互作用的影响[102]。

吸收入血的钼酸盐松散地附着于红细胞上，容易与A_2-巨球蛋白特异地结合[112]。食物和水中的钼吸收和转运入血后，其化学性不发生明显改变。存留钼最多的器官是肝和肾[102,107,112,113]。肝中的钼全部与大分子相结合，一部分称为钼酶，其余的为钼辅基[103]。

钼被吸收后，大部分更新很快，并以钼酸盐形式通过肾排泄；因此，钼主要的体内稳态机制是对排泄而不是对吸收作用的调节[109]。大量的钼排出到胆汁中[112]。

生理学(生物化学)功能 钼的功能是作为酶的辅基[102~106]。钼酶催化各种底物的羟化[114]。醛氧化酶催化各种嘧啶、嘌呤、喋啶及有关化合物的氧化和解毒。黄嘌呤氧化酶/脱氢酶催化次黄嘌呤转化为黄嘌呤，以及黄嘌呤转化为尿酸。亚硫酸盐氧化酶催化亚硫酸盐转化为硫酸盐。

钼酸盐也参与稳定未占据的糖皮质激素受体与类固醇结合的能力。在分离过程中，钼酸盐保护类固醇激素受体(尤其是糖皮质激素受体)以免其失活[115]。但是，有人假设钼酸盐影响糖皮质激素受体是因为它与一种称为"调节子"的内源化合物类似[116]。

缺乏体征 Mills和Bremner综述了钼缺乏的体征[117]。大鼠和小鸡的饲料中钨过多时可加重钼的缺乏，导致钼酶受抑制、尿酸代谢紊乱和对亚硫酸盐毒性的敏感性增高。在现场情况下，发现在孵化的小鸡中有一种对钼有反应的综合征。这种综合征的特点是：胚胎晚期死亡率高，下颌骨畸形、无眼、腿骨发育缺陷和羽毛缺少。随后在较老的鸡中发现骨骼损伤，包括股骨近端骨骺分离、股骨干的溶骨性变化以及强辐射导致的皮肤损伤。在以高浓度的铜(钼的拮抗剂)作为生长刺激剂饲养的商品鸡群中，这种综合征发生率特别高。这些显然不同的病变被认为是由于硫代谢缺陷所致。

饲以含钼<24ng/g饲料，而不合并高钨或高铜的山羊和猪也可产生钼缺乏症[118]。缺乏的体征为进食量减少、生长缓慢和繁殖受损，其特点为母体和子代都不能生育和死亡率高。

认识到钼作为亚硫酸盐氧化酶的成分而且亚硫酸盐氧化酶的缺乏使半胱氨酸的代谢明显紊乱，这使人们识别一种由于缺乏有功能的钼所导致的人类疾病。已确定了人的一种亚硫酸盐氧化酶遗传性缺陷；这种缺陷的特点为严重脑损害、智力迟钝和眼晶状体脱位，还导致尿的亚硫酸盐、S-硫半胱氨酸和硫代硫酸盐排出增加和硫酸盐的排出明显减少[103]。一名长期接受完全胃肠外营养的病人患了获得性钼缺乏综合征[119]，服用蛋氨酸使之加重，其特点是：高蛋氨酸血症、低尿素血症、高羟基嘌呤血症、低尿酸尿和尿硫酸盐排出很少。而且，病人精神活动紊乱直至昏迷。这些症状显示含硫氨基酸的代谢在亚硫酸盐氧化成硫酸盐的水平受损(亚硫酸盐氧化酶缺乏)以及尿酸的产生在黄嘌呤或次黄嘌呤转化成尿酸水平有缺陷(黄嘌呤氧化酶缺乏)。给病人补充钼酸铵能改善临床状况，纠正硫代谢的缺陷，并使尿酸产生

正常。

需要量　近来曾试图确定动物和人的最低膳食钼需要量。山羊的表观需要量为 50～100μg/kg 饲料[118]。饲以 AIN-76 饲料的大鼠的需要量估计为 200μg/kg 饲料[120]。已确定健康年轻男性的最低需要量略多于 22μg/d[109,118]。

当前估计的美国人安全和充足的每日膳食钼摄入量如下：0～0.5 岁婴儿为 15～30μg，0.5～1.0 岁幼儿为 20～40μg；1～3 岁儿童为 25～50μg，4～6 岁为 30～75μg，7～10 岁为 50～150μg，11 岁及 11 岁以上为 75～200μg；以及成人为 75～250μg[121]。支持这些估计值的资料很少。这些数值是用平衡实验资料(可能存在许多问题)和通过推理(即通常的膳食摄入量在此范围内，既不产生缺乏症，也不产生中毒)来确定的。

食物和其它来源　与其它元素一样，每天钼的摄入量取决于膳食的组成。最近的调查表明每天钼的摄入量为 50～350μg[122～125]。但是，大部分膳食约提供 50～100μg/d 的钼；因此，很多膳食不能满足建议的安全和适宜摄入量的最低水平。富含钼的食物包括奶类和奶制品、干豆类、内脏(肝和肾)，谷类和烘烤食品。含钼最少的食物包括豆类以外的蔬菜、水果、糖、油、脂肪和鱼类[123,126]。

过量(毒性)　口服很大量的钼才能打破钼的体内稳态平衡。因此，钼是一种相对无毒的元素；非反刍动物需要摄入含钼 100～5000mg/kg 的食物和水才产生临床中毒症状[102,107]。反刍动物对膳食钼过多较为敏感。钼中毒的机制不清楚。大部分钼中毒的体征与铜缺乏(如生长缓慢和贫血)类似或相同，或提示硫的代谢异常[102,107]。通过流行病学方法发现，职业性接触钼和膳食中钼高与血尿酸升高和痛风发生率升高有联系。

小结　毫无疑问钼是必需元素。钼的生化功能已确定，钼的缺乏症状和体征也已有描述。但是，除了长期应用完全胃肠道外营养导致的“获得性钼缺乏”的病人外，没有证据证明钼在临床上是重要的。仍需要探求是否在人类也有对钼有反应的综合征，因为在有些情况下钼的营养作用可能很重要。例如膳食中钼低时，对生物异源性化合物的解毒作用减弱而对人体健康有害。钼耗竭使钼羟化酶的活性降低，对动物没有任何明显的全面有害影响；在人类中也许会发生相同的现象。但当人或动物摄入大量生物异源性物质(xenobiotics)时，钼羟化酶活性低可能产生不良后果。钼羟化酶显然与药物和外源化合物代谢中的微粒体单加氧酶系统同样重要[114]。

镍

历史　尽管在 1936 年已提出镍是营养上必需的元素，但直到 1970 年才对其必需性提出有力的证据。然而，1970～1975 年间研究镍耗竭时所观察到的体征不一致，这可能是因为实验条件不恰当[1,127,128]。1975 年以来，应用适合于实验动物生长和生存的膳食和环境来研究镍的营养和代谢。因此，大多数镍的生化、营养和生理学的重大研究在 1975 年后才出现。

化学和分析方法　单价、二价和三价形式的镍在生物化学上都是重要的。与过渡元素第一系列的其它离子一样，Ni^{2+}能与很多有生物学重要性的物质络合、螯合或结合[127]。与二价镍结合的各种配体包括氨基酸(尤其是组氨酸和半胱氨酸)、蛋白质(尤其是白蛋白)和称为镍纤溶酶的巨球蛋白，这可能对镍的细胞外转运、细胞内结合、以及从尿和胆汁排泄有重要意义[129～131]。牢固结合形式的 Ni^{2+}是尿素酶(在植物和微生物的酶)活性所必需的[132,133]。在微生物的一种酶(甲基辅酶 M 还原酶)中，镍存在于所谓 F_{430}因子的生色团中[133～135]。在厌氧菌中参与形成甲烷的辅酶 M 是 2，2′-二硫代二乙烷磺酸。F_{430}因子是一种结构上类似于维生素 B_{12}的四吡咯，F_{430}因子的形成也需要 Ni^{2+}。

Ni^{3+}是大多数厌氧微生物中酶促氢化、脱硫和羧化反应所必需的[134,135]。在这些反应中，尤其是在甲基辅酶 M 还原酶中，镍的氧化还原作用可能涉及 +1 价的氧化作用状态。镍也作为某些酶的结构成分起作用。

生物物质经恰当的收集和制备后，其中的镍可用分析敏感度很高的电热原子吸收分光光谱法非常准确地测定[136]。

吸收、转运、贮存和更新　禁食一夜后饮含镍的水，通常接近于 20%～25%的镍被吸收，但可多达 50%[137,138]。某些食物和简单的物质，包括奶、咖啡、茶、桔子汁、抗坏血酸和乙二铵四乙酸(EDTA)，使这种高的吸收率降低[137]。典型的危地马拉膳食或北美洲早餐可使镍吸收率降到<1%[137]。因此，当摄入

这些典型膳食时，镍的吸收经常较差（<10%）[130,137]。铁缺乏、怀孕和哺乳可使镍的吸收增加[138~141]。猪从怀孕的第21天到分娩时镍的吸收率>19%[140]。

镍通过肠的转运机制还未最后确定。Becker等[142]报道镍通过粘膜上皮转运显然是一种能量驱动过程，而不是简单的扩散，且提示镍离子利用位于小肠近段的铁转运系统。另一方面，Foulkes和McMullen[143]提出在刷状缘膜上不存在镍的特异载体；因此，镍的吸收可能依赖于通过膜的电荷中和作用产生的粘膜捕捉效能。这提示镍通过被动渗漏或扩散，也许作为氨基酸或其它低分子量复合物的一部分穿过基底侧膜。这种通道可能是一种亲脂性的复合体，因为镍影响正铁离子的吸收，而正铁离子可能以亲脂复合物形式穿过生物膜[144]。口服亲脂性的镍-吡啶乙硫氨酸使小鼠组织中镍的浓度明显增加[145]。

细胞外镍的转运可能是通过各种配体，但血液中的主要配体是血清白蛋白[131]。血清中其余的镍与L-组氨酸和α_2-巨球蛋白相结合[131,146]。

口服生理剂量的镍后在组织中没有明显的蓄积。近来报道的一些人体组织中镍浓度的参考值（平均μg/kg干重）为：肺，173；甲状腺，141；肾上腺，132；肾，62；心，54；肝，50；大脑，44；脾，37；和胰腺，34[146]。甲状腺和肾上腺中镍浓度较高的生理学意义还不清楚。

尽管粪中的镍排出量（大部分是未被吸收的镍）是尿中镍排出量的10～100倍，但从小肠吸收并转运到血浆的小部分镍，通过肾脏以低分子量复合物的形式很快从尿中排出。人的肾细胞液中低分子量复合物包含两种结合镍的成分；它们是结合70%镍的阴离子低聚糖和结合其余30%镍的酸性多肽[148]。从肾细胞液和微粒体中也分离到10～30kDa的高分子量蛋白质[149]，但这些蛋白质在肾对镍代谢中的作用仍需澄清。

虽然吸收的镍主要经尿排出，但从汗液和胆汁中也排出相当量的镍[130,147,150]。汗液中镍的含量高，说明镍通过汗腺主动排泄[150]。通过胆汁排泄的镍估计为每天2～5μg[147]。

生理学（生物化学）功能 在较高等动物和人中，镍的生化功能未见描述。但最近明确了镍在细菌、真菌、植物和无脊椎动物中的作用。这些作用可为探索镍在较高等动物中的生物学功能提供参考；因此，在此叙述其中的某些作用。

自从1975年发现刀豆脲酶是一种含镍酶以来，已经积累的证据显示镍是脲酶（脲氨基水解酶，EC 3.5.1.5）的一个普遍存在的成分[132]。已经在细菌、支原体、真菌、酵母、藻类、高等植物和无脊椎动物的脲酶中发现镍。高度纯化的脲酶中每96.6kDa的亚单位含有2个镍离子（Ni^{2+}）。脲酶作用机制的一种较好模型为：一个镍离子使尿素的羧基极化，使得与另一个镍离子连接的活化羟基阴离子对这个镍离子进行亲核性的攻击[132]。

氢化酶是一组非常不均一的酶[151]。所有已知的氢化酶都有铁-硫簇。而且，一些氢化酶也含有镍或镍-硒半胱氨酸键；这些酶已被命名为（NiFe）氢化酶和（NiFeSe）氢化酶。有35种以上的细菌中确定有含镍的氢化酶，其中包括产甲烷菌、氢-氧化菌、硫酸盐还原菌、光养菌和需氧固氮菌。镍是氢化酶的一个常见成分，其生理功能为氧化而不是产生H_2。对氢化酶中镍的氧化态有不同的看法，但争论的各方都同意镍有氧化还原活性，且与底物相互作用。

除了其氧化还原作用外，镍还调节氢化酶的形成，已经证明在日本慢根瘤菌中氢化酶mRNA的合成需要镍[152]。对于氢化酶基因的表达，当O_2和H_2扩散到细胞内时影响了与含镍的DNA结合蛋白中镍的氧化还原状态，从而导致氢化酶信息的转录调节。

一氧化碳脱氢酶（一氧化碳：[受体]氧化还原酶，EC 1.2.99.2；CODH）是一种催化CO氧化成CO_2的含镍酶，已发现它存在于产乙酸的、产甲烷的、光养的和还原硫酸盐的厌氧菌中[153,154]。除了催化一氧化碳氧化成二氧化碳外，CODH在产乙酸菌中还催化二氧化碳还原为一氧化碳，以及催化乙酰-辅酶A的合成和降解，因此，也可以命名为乙酰-辅酶A合酶。

甲基-S-辅酶-M还原酶在产甲烷菌中是把二氧化碳转化成甲烷的最后的酶[133~135]。这个酶催化CH_3SCoM还原裂解成甲烷和辅酶M。此酶含有被认为是底物还原作用位点的F_{430}因子。F_{430}因子被称为四氢柯卟啉，因它与咕啉环和卟啉巨红细胞结构有杂交关系；镍-咕卟啉被认为是铁卟啉与钴咕啉系统间失去连接。

另一种镍的卟吩类似物（Tunichlorin）是从加勒

比地区一种被囊动物中分离到的[155]。Tunichlorin 是一种蓝绿色素，并确定为镍(Ⅱ)2-脱乙烯基-2 羟甲基焦脱镁叶绿甲酯酸 A。Tunichlorin 的功能不清，但怀疑它参与类似于甲基-S-辅酶-M 还原酶的还原过程。

因此，镍参加水解和氧化还原反应、调节基因表达，并可能稳定某些结构。在这些作用中，镍与硫、氮和氧形成配体，以 3+、2+、1+也可能以 0 和 4+的氧化态存在。因为镍在低等生物中如此活跃，所以很可能它在较高等生物(包括人)中也有重要的功能。支持这个推测的是实验动物缺乏膳食镍时的反应。结果提示维生素 B_{12}的营养状况影响大鼠镍缺乏的体征，而且镍发挥最佳功能时必需有维生素 B_{12}的存在[35,156,157]。镍在较高等动物中的作用，可能是参与一种利用维生素 B_{12}的途径。

缺乏体征　镍在鸡、奶牛、山羊、猪、大鼠和羊这六种动物中的缺乏体征很广泛，且已在几篇综述中描述[127,140,158,159]。然而，这些体征可能需要重新确定，因为近来的研究提示很多报道的镍缺乏体征可能是镍的药理学作用的表现[128,160]。即高镍膳食减轻镍缺乏以外的其它某些因素所致的异常，或改变了不一定是镍低于正常时所引起的变化。

尽管某些报告镍耗竭的体征被曲解为药理学作用的表现，但这并不影响镍是必需元素的结论。几个观察镍的生理学功能的研究提示镍缺乏的体征包括生长缓慢、生殖力减弱和血浆葡萄糖浓度降低。镍缺乏也影响其它营养素的分布和正常功能，这些营养素包括钙、铁、锌和钴胺素(维生素 B_{12})。镍缺乏体征的性质和严重程度也受膳食组成和营养应激剂的影响。例如维生素 B_{12}缺乏可使补镍大鼠生长减慢，但可促进由镍缺乏所致缓慢生长大鼠的生长。其结果是维生素 B_{12}缺乏的大鼠，在缺乏镍和补充镍时的生长没有差别[156]。这个发现和其它类似的发现提示在较高等动物中维生素 B_{12}是镍发挥适当生物学作用所必需的。

需要量　因为有有力的间接证据提示镍是几种动物所必需的，所以有理由推测镍也是人体所需要的。根据一些动物实验结果提出了人的可能镍需要量。大多数单胃动物的膳食镍需要量＜200μg/kg 食物。如果成人每天消耗 500g 混合食物(干重)，那么人的膳食镍需要量为＜100μg/d。建议人的镍需要量为 25～35μg/d[161]。

食物和其它来源　人的总的膳食镍摄入量随摄入食物的数量和动物性(低镍)与植物性(高镍)食物的比例不同而变化很大。富含镍的食物有巧克力、果仁、干豆、干碗豆和谷类[123,161～163]；含这些食物多的膳食能提供＞900μg/d 的镍。然而，普通的膳食提供的镍常常＜100μg/d。美国报道的摄入量为 69～162μg/d，丹麦的为 130μg/d(范围 60～260μg/d)[123,163]。

过量(毒性)　通过口服镍一般不会有危及生命的毒性。因为有良好的体内稳态调节，镍盐的毒性表现主要是胃肠道刺激，而不是其本身的毒性反应。一般对大鼠、小鼠、鸡、兔和猴产生镍中毒体征(如生长缓慢)需要≥250μg 镍/g 饲料[164,165]。如果动物的资料可外推到人，那么每天 250mg 的可溶性镍会使人产生中毒症状。

然而某些发现提示口服中等剂量的镍在某些状况下对健康可产生不利影响。中等量的膳食镍可加重大鼠严重的铁缺乏和铜缺乏体征[127,128,159,160]。镍对人也可能有类似的作用。某些证据提示口服少量镍比外部接触的镍更能维持由镍过敏所导致的湿疹。在空腹状态与水一起口服低至 0.6mg 镍的硫酸镍时，可在一些对镍敏感的人(因镍能高度利用)中产生阳性反性[166]。这个剂量只比从动物实验中推测的人的每日需要量高几倍。

小结　在较高等动物中镍的生化功能还未确定。但在低等生物中已确定了许多功能，实验动物对低镍饲料的反应，以及在体外镍对某些酶的强刺激作用，都明显提示镍在较高等动物(包括人)中也有重要功能。

硅

历史　1901 年已报道硅在肌腱、腱膜和眼组织中含量高[167]。早在 1911 年研究者们就提出硅可能有抗动脉粥样硬化的作用[168]。然而直至 1972 年仍普遍认为除了在一些低等生物体(硅藻、放射虫类和海绵)中硅起结构作用外，它不是必需元素。同年首次公布了大量证据证明硅是鸡和大鼠的必需元素[169]。大部分硅的生化、营养和生理学功能的研究是在 1974 年以后发表的。

化学和分析方法　硅的化学与它的姊妹元素碳类似[170]。硅能形成硅-硅键、硅-氢键、硅-氧键、硅

氮键和硅-碳键。因此，有机硅化合物是有机碳化合物的类似物。但在有机化合物中，硅代替碳或碳代替硅都会导致分子出现不同特性，因为硅比碳大且带负电荷少。

在动物中发现的硅既有游离形式的也有结合形式的。硅酸可能是硅的游离形式。硅的结合形式从未被明确证实。在生物体中硅可能以硅酸的醚(或酯)的衍生物(硅烷酯)的形式存在。R_1-O-Si-O-R_2 或 R_1-O-Si-O-Si-O-R_2 桥可能在某些粘多糖的结构组织中起作用[171]。

电感偶合氩等离子体发射(ICP)和石墨炉原子吸收分光光谱法可准确测量生物物质中的硅[172~174]。

吸收、转运、储存和更新 对硅的代谢了解得很少[90]。人、大鼠和豚鼠随着硅摄入的增加，尿中的排出量也增加。但是，尿中硅排出量的上限不是全部由肾的排泄能力来决定的，因为经腹膜内注射硅时尿中排出量可超过此限度[175]。因此，其上限是由胃肠道吸收硅的速度和程度决定的。

膳食中硅的形式决定了它能否很好地吸收。在一项人体试验中，一次大剂量的氧化铝-硅酸盐复合物只能吸收约 10%，而一次剂量的水杨酸甲基硅烷三醇(一种治疗循环系统缺血和骨质疏松的药)却可吸收 70%以上[176]。某些形式的硅，包括食物中的硅能很好地吸收，其证据是大鼠和人的尿硅排出量占每日硅摄入量的比例很高(接近 50%)[177]。大鼠的硅吸收受年龄、性别和各种内分泌腺活动的影响[90]。经肠道吸收硅的机制还不清楚。

结缔组织(包括主动脉、气管、肌腱、骨骼和皮肤)及其附属物含有较多的硅[178]，这可能是由于硅是构成支架组织的氨基葡聚糖及其蛋白质复合物的组成成分。

在血浆中硅不与蛋白质结合，几乎全部以未解离的单体硅酸形式存在[169,179]。被吸收的硅主要通过尿排出体外，在尿中可能以正硅酸镁的形式存在。

生理学(生物化学)功能 硅的分布及硅缺乏所致骨的生化改变提示硅通过影响软骨成分及最终的软骨钙化来影响骨的形成。在大鼠和小鼠中硅位于幼骨的生长活跃部位或骨样层中以及在成骨细胞内[169,180,181]。硅缺乏动物的骨中，氨基己糖(氨基葡聚糖)和胶原浓度降低，而骨中常量元素的组成却不受明显的影响。用提取和纯化方法显示几种类型的结缔组织中硅与氨基葡聚糖部分发生物化学结合[169,180,181]。骨骼中的脯氨酰羟化酶发挥最大活性时需要硅，而此酶对胶原形成很重要[169]。而且，硅与磷共同参与钙化的一系列活动中的有机阶段[180]。硅也可能参与磷蛋白-粘多糖大分子与胶原之间的联系，在钙化的起始阶段起作用，并调节晶体的生长发育。

已发现在某些硅藻中硅可影响基因表达，这提示它在较高等动物中也可能存在类似的作用[182]。

缺乏体征 鸡和大鼠硅缺乏的大部分体征表现为结缔组织和骨代谢异常[169,180,181]。以硅缺乏的半合成饲料喂鸡则出现颅骨结构异常，并伴有骨胶原含量低；长骨异常的特点为关节小、发育不良及软骨生长缺陷。硅缺乏鸡的胫骨表现出关节软骨、水、氨基己糖和胶原的含量降低。硅缺乏不能明显延迟生长良好鸡的生长。硅耗竭大鼠的肱骨中已糖含量增加、羟脯氨酸含量降低、血浆氨基酸和骨矿物质成分改变、以及股骨中碱性和酸性磷酸酶含量降低[183~186]。硅耗竭并不明显影响大鼠的生长[184,185]。硅耗竭的体征受膳食中钙低和铝高的影响[185,187]。喂大鼠以低钙低硅高铝饲料，可使大量铝在大脑中蓄积。

需要量 尽管硅的生化功能尚不清楚，但动物实验结果明确提示人类需要硅。然而，推测人对硅的需要量是困难的，因为没有适当的人体资料，且可利用的动物资料也很少。以约 4.5mg 硅/kg 饲料或以约 35mg 硅/kg 饲料(大部分以非常容易利用的硅酸钠的形式补硅)喂大鼠，都能很好地预防喂约 1.0mg 硅/kg 饲料的大鼠所出现的硅缺乏症[183]。动物饲料所含的能量为 4 000kcal/kg 左右。普通人每天摄入的食物含 8.37～10.46MJ(2 000～2 500kcal)的能量。因此，如果膳食硅是高度可利用的(根据动物资料)，那么人的硅需要量很少，也许为 2～5mg/d。但是大多数膳食中的硅不象偏硅酸钠那样易被吸收或利用，膳食中的硅可能大部为硅酸铝和二氧化硅，其中的硅不容易被吸收利用[188]。一些因素(如衰老和雌激素低)可明显降低吸收硅的能力[189]。因此硅的推荐摄入量大约为 5～10mg/d。

食物及其它来源 人的总的膳食硅摄入量随摄入食物的数量和比例，以及膳食中精制和加工食品数量的变化而差别很大[1,90,190,191]。正常情况下，精制

过程使食物中硅的含量降低。但是，近年来以硅酸盐添加剂作为抗粘结剂或消泡剂已越来越多地应用于制备食品和糖果[192]。虽然由于增加了总的膳食硅，但大部分是不能被生物利用的硅。饮水及用水制备的饮料中的硅含量有地区性差异；硬水中硅含量高，而软水中硅含量低。硅的最丰富来源为含高纤维的未精制谷物、谷类制品和根茎类蔬菜[90,190,191]。

平均每天硅摄入量的范围为 20～50mg/d。由 FDA 总膳食研究中计算的硅摄入量，女性为 19mg/d，男性为 40mg/d[191]。一项人的硅平衡试验表明经口摄入的硅每天约为 21～46mg[177]。一般的英国膳食估计每天提供 31mg 硅。

过量(毒性)　大部分硅化物在口服时没有明显的毒性。一种非处方的抗酸剂(三硅化镁)，已为人们使用了 40 多年，没有发现明显的有害作用。其它的硅酸盐是用作抗粘结剂或消泡剂的食品添加剂[192]。但喂以含大量偏硅酸钠饲料的大鼠的抗氧化酶(包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶)减少[193]。另外，摄食富含硅的植物的反刍类动物可形成含硅的肾结石。人类的肾结石中也含有硅酸盐[169]。

小结　充分的间接证据表明硅是包括人在内的较高等动物的必需营养素。从动物中的发现提示硅的营养状况影响一些诸如氨基葡聚糖、胶原和弹性蛋白大分子。尽管还需要更多地了解硅的生理或生化功能和硅的需要量，但推测硅耗竭可能与某些人类疾病有关，包括动脉粥样硬化、骨关节炎、骨质疏松、高血压和老年痴呆[90,194]。这个推测表明有必要进行更多的研究以阐明人类硅缺乏的后果。

钒

历史　1876 年，Priestley 和 Gamgee 报道了钒酸钠对青蛙、鸽子、豚鼠、兔、狗和猫的毒性[195]。但钒的药理学和毒理学作用的经典文献则在 1912 年才出现[196]。与此同时，在海鞘类蠕虫的血中发现了高浓度的钒[197,198]。对钒的兴趣始于 1977 年，当时 Cantley 等[199]报道抑制 ATP 酶的钒是市售 ATP 的一种污染物。随后在 20 世纪 80 年代早期发现钒有拟胰岛素作用[200]，使人们保持了对钒的兴趣。1984 年从岩衣藻(Ascophyllum nodosum)中分离到第一种含钒酶-溴过氧化物酶[201]。这些在体外药理学和在低等生物中的发现促使人们推测钒的营养重要性。

有关钒在较高等动物中有重要作用的假说已有很长历史，但没有结论。由 4 个不同的研究小组在 1971 年到 1974 年间的发现使许多人认为钒是一种必需营养素[202]。但是，这些发现中很多是动物进食不平衡膳食并补充大量钒(超过天然饲料中正常量的 10～100 倍)所致的药理学变化的结果[128,202～204]。对钒必需性的大部分证据是 1987 年后出现的。

化学和分析方法　钒的化学性质是复杂的，因为它至少以六种氧化态存在，且能形成多聚体。在较高等动物中，四价和五价态是钒的最重要形式[205,206]。最简单的四价态钒为氧钒基阳离子(VO^{2+})，其作用类似简单的二价水合离子，并与 Ca^{2+}、Mn^{2+}、Fe^{2+} 等强烈竞争配体结合位点。因此，VO^{2+} 容易与蛋白质(尤其是与铁有关的蛋白质，如运铁蛋白或血红蛋白)形成复合物，这能稳定氧钒基离子并防止其氧化。五价态的钒为钒酸盐($H_2VO_4^-$ 或简单的以 VO^{3-} 表示)。钒酸盐与其它生物物质形成复合物，包括那些使其成为磷酸盐过渡态的类似物，因此在许多生化过程中它与磷酸盐竞争或取代磷酸盐。钒酸盐易被抗坏血酸、谷胱甘肽或 NADH 还原。例如钒酸盐通过非特异的阴离子通道进入某些细胞(如脂肪细胞)内，被谷胱甘肽还原并形成复合物[207～209]。

另一种过氧化形式(peroxo form)的钒有很多生物学作用包括拟胰岛素作用和卤代过氧化物酶作用[209～211]。钒酸盐能与 NADPH 氧化酶产生的 $O_2^{\cdot-}$ 相互作用产生过氧化氧钒基离子[V(IV)-OO]。过氧化氧钒基离子反过来能从 NADPH 中除去氢以产生氧钒基氢过氧化物 [V(IV)-OOH]。过氧化(异种配体)钒酸盐加合物代表一种钒参与卤代过氧化物酶中的溴氧化作用活性部位的有用模型[211]。

Heydorn[212]小结了测定组织、血和尿中少量钒的分析方法。用原子发射光谱法、粒子诱导的 X 线发射，火焰原子吸收光谱法和催化法测定人血浆和血清中少量的钒都不恰当。能准确测量少量钒的方法有电热原子吸收光谱法(ETAAS)、用放射化学分离的中子活化分析法(RNAA)和辐照前分离的中子活化法(NAA)[213～216]。大多数实验室不具备用 RNAA 和 NAA 的条件；因此，选择 ETAAS 对干灰化、湿消化或在微波炉中用弹式消化的样品进行测

定[212~214,216]。如同所有微量元素一样，应注意样品的污染，但钒不像其它一些微量元素那样易被污染[212,214~216]。

吸收、转运、贮存和更新 大部分摄入的钒不被吸收，随粪便排出体外。因为尿中钒的浓度很低，一般低于 0.8μg/L，与估计的每天摄入量 12～30μg 和粪便中钒的排出量相比，吸收的钒通常小于摄入量的 5%[214,217,218]。Byrne 和 Kosta[217]估计通常由膳食摄入的钒只有≤1%被吸收。Curran 等[219]报道在人的胃肠道中，100mg 水溶性非常好的氧酒石钒酸二铵只约 0.1%～1.0%的钒被吸收。动物实验结果都支持钒吸收得很少这一观点[220~222]。但是，有两个大鼠实验表明钒的吸收率超过 10%[223,224]。这些研究提示在假设胃肠道中钒的吸收差时应谨慎。实验中的一些因素(如禁食和膳食组成)也许会影响肠道对钒的吸收。

羊的钒代谢整体动力学模型表明，大部分钒在胃肠道的上部吸收[225]。大部分摄入的钒在胃中可能转化成 VO^{2+}，并以这种形式进入十二指肠[226]。但是体外实验提示钒酸盐可通过磷酸盐或其它阴离子转运系统进入细胞。这可能是 VO^{3-} 的吸收率比 VO^{2+} 高 3～5 倍的原因。因此，不同的可吸收率、其它膳食成分对胃中钒的形式的影响、以及钒转化成 VO^{2+} 的速度可明显影响钒吸收的百分率[226]。有些物质(包括抗坏血酸、EDTA、铬、蛋白质、二价铁、氯和氢氧化铝)能改善钒的中毒症状，可用来支持上述观点[204]。

根据用静脉或腹腔注射钒的动物实验表明钒从血浆中快速转移，在肾、肝、睾丸、骨骼和脾中存留最多。例如给大鼠静脉注射^{48}钒，于 96 小时内尿中排出 30%～46%，粪便中有 9%～10%[227,228]。给大鼠腹腔注射^{48}钒，30 分钟后肾脏保留 7.2%，骨中有 2.1%；在 48 小时时，肾脏存留 1.6%，骨中存留 3.45%[222]。

许多证据提示氧钒基离子与含铁的非血红素蛋白的结合对钒的代谢很重要。例如给授乳大鼠注射^{48}V，其乳汁中的钒主要在蛋白质部分，与运铁蛋白样蛋白(也许是乳铁蛋白)有明显的联系[229]。吮母乳的幼鼠吸收了乳汁中大量的^{48}V，这提示乳铁蛋白-钒复合物对吮母乳幼鼠的钒代谢很重要。在一些较老大鼠的血浆和体液中，钒转化成氧钒基-运铁蛋白和氧钒基铁蛋白复合物[226,227,230,231]。有一项实验显示静脉内注射$^{48}VO^{2+}$一天后，29%的^{48}V 结合到大鼠肝细胞液中，以钒的低分子量复合物(分子量<5000)的形式存在[232]。但在第 9 天时，这种低分子量复合物消失，钒只是以氧钒基-铁蛋白(15%)和氧钒基-运铁蛋白(85%)的形式存在于大鼠肝细胞液中。至于氧钒基-运铁蛋白是否能通过运铁蛋白受体将钒转移到细胞内或铁蛋白仅仅是钒的贮存载体，有待确定。

在正常情况下，机体的钒负荷量很低(约 100μg)；大多数组织含钒<10ng/g 湿重[204]。但是，饲以高钒饲料动物的组织中钒含量明显升高。在大鼠中，当饲料钒从 0.1μg/g 增加到 25μg/g 时，肝脏中的钒从 10ng/g 增加到 55ng/g 湿重[223]。当羊饲料中的钒从 10μg/g 增加到 270μg/g 时，骨中的钒从 220ng/g 增加到 3 320ng/g 干重[233]。因此，骨骼是钒过多时的一个主要贮存场所。

根据胃肠外给予钒的实验研究，所吸收的钒主要由尿排泄[224,227,228]。在尿中发现有高分子量和低分子量的复合物[227,228]，其中之一可能是运铁蛋白。被吸收钒中的很大部分可能通过胆汁排出。Byrne 和 Kosta[217]发现每克人胆汁中含钒 0.65、0.55 和 1.85ng。在两项大鼠实验中，注射的^{48}V 剂量中有 8%～10%出现在粪便中[224,228]。胆汁中钒的形式还未确定。

生理学(生物化学)功能 在较高等动物和人中，钒的明确生化功能还未有人报告。钒在体外的作用和其药理学作用提示它有很多生物化学和生理学功能；这些已在几篇综述中讨论过，因为材料太多而不能在此详细讨论[206,207,234,235]。体外的细胞试验和动物的药理学研究表明：钒有类似胰岛素的特性；对细胞增殖和分化有多种刺激效应；影响细胞的磷酸化-去磷酸化作用；抑制精子、纤毛和染色体的活动力；影响葡萄糖和离子穿过质膜；干扰细胞内离子化钙的运动；并影响氧化还原过程。在体外的无细胞系统中，钒可抑制多种 ATP 酶、磷酸酶和磷酰转移酶的活性[234]。最近最引人注意的关于钒的药理学作用为其拟似胰岛素的性能[200]。近来已在一些藻类、地衣、真菌和细菌中确定了钒的功能。这些作用可能对钒在人体中真正的生化作用性质提供线索；因而在此加以简述。

卤代过氧化物酶通过氢过氧化物以催化卤素离子的氧化，由此促使形成碳-卤键。1984 年发现棕色

藻的溴过氧化物酶发挥活性需要钒[201]。从此，依赖钒的溴过氧化物酶在一些棕色海藻、红色海藻和陆地上的地衣中发现[201,236]。依赖钒的碘过氧化物酶也在一些棕色海草中发现，一种氯过氧化物酶也在真菌 Curvularia inaequalis 中被确定[201,236,237]。

钒在卤代过氧化物酶中的作用机制还未完全确定。但是，目前的发现不支持 V^{5+} 还原成 V^{4+} 或 V^{3+}，再通过过氧化氢把它们氧化成 V^{5+} 的机制。而在溴过氧化物酶中，H_2O_2 与五价钒(V^{5+})作用形成二氧物质，后者与溴作用生成氧化溴物质，它是形成碳-卤键的中间物[238]。

由固氮微生物把大气中的氮转化为氨是由固氮酶催化的。近来发表了依赖钒的固氮酶的综述[239]。固氮酶催化二氮的还原过程，包括连续依赖 MgATP 从铁-蛋白中转移电子到固氮酶结合位点上的钒-铁-辅因子中心。

钒在某些种类的蘑菇(如鹅膏蕈类)中浓度很高。在蘑菇中发现并命名为 amavadin 的含钒化合物的分离和结构已有综述[240]。Amavadin 的生理学功能不清楚，但有人提出它是保护性的氧化酶或过氧化物酶作用的辅因子[211]。Amavadin 的电化学功能可能是通过 V^{5+}/V^{4+} 氧化还原偶联在电子转移反应中起作用[241]。

缺乏体征　在 1971～1985 年间，几个研究小组描述了某些动物中钒缺乏的可能体征[202]。但是，大多数早期研究是在饲以不平衡饲料而导致健康和生长状况不佳的动物中进行的。应用的饲料中所含的蛋白质、含硫氨基酸、抗坏血酸、铁、铜和其它对钒代谢有影响的营养素(或者这些营养素受钒代谢影响)的量差别很大[202]。因此，喂高钒饲料可能诱发药理学反应。结果，难以确定早期实验中饲以值得怀疑的饲料所致的缺乏症是否是真正的缺乏症，或是在某些代谢中钒需要量增加而导致的间接变化，或者是钒的药理学作用的表现。人的钒缺乏体征还未见报道。

钒缺乏症的不确定性促使人们努力在进食已知各种营养素充足而平衡饲料的动物中产生钒缺乏症。Ank 等[242]发现与喂以 2μg 钒/g 饲料的对照组相比，饲以＜10ng 钒/g 饲料的山羊自发性流产的发生率高，已产仔的山羊在哺乳的最初 56 天泌乳减少。钒缺乏的子代山羊中有 40%在食母乳的 7～91 天内死亡，其中某些在死亡前有抽搐，而补钒山羊的子代在此期间只有 8%死亡。钒缺乏山羊的寿命只有对照组的 55%。此外，钒缺乏山羊的前腿骨骼畸形和前脚跗骨关节增厚。

Uthus 和 Nielsen[243]报道与进食钒 1μg/g 饲料的对照组相比，钒缺乏(2ng 钒/g 饲料)大鼠的甲状腺重量增加，甲状腺与体重之比增大，且生长缓慢。钒缺乏也抑制红细胞的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和盲肠的总碳酸酐酶[244]。Uthus 和 Nielsen[243]发现当膳食碘从 0.05 增加到 0.33 和 25μg/g 时，甲状腺过氧化物酶活性降低，且补钒大鼠的活性降低得比钒缺乏者更明显。此外，当膳食碘增加时，钒缺乏大鼠的血浆葡萄糖水平升高，而补钒大鼠的却降低。这些钒耗竭的研究可能发现了一些真正的钒缺乏体征。这样明显的缺乏症不可能是由膳食中缺乏任何其它营养素而补充少量钒即能预防的。

需要量　如果钒是人体所必需的，其需要量可能很小。用于动物耗竭试验的饲料中只含 2～25ng 钒/g 饲料；这些量常常不能明显地影响动物。在人中还未确定有钒缺乏症，可是一般膳食提供＜30μg 钒/d，且大多数只提供 15μg/d[122,123,217,218]。因此，每天摄入含 10μg 钒的膳食可能可满足推测的钒需要量。

食物和其它来源　富含钒的食物包括牡蛎、蘑菇、欧芹、莳萝子、黑胡椒和一些加工食物[90,213,217]。饮料、脂肪和油类、新鲜水果和蔬菜中含钒量很少(＜1～5ng/g)。

过量(毒性)　钒是一种相对有毒的元素。毒性的阈值接近 10～20mg/d 或 10～20μg/g 膳食；动物实验[195,196,245]和下列人体试验的结果都支持这一点。Schroeder 等[246]以氧酒石钒二铵的形式给 15 名病人每天 4.5 和 9mg 钒为期 6～16 个月而未见明显的有害影响。但病人的血清胆固醇轻微降低，因此钒的补充不是无活性的。Curran 等[219]给 5 名试验对象以含钒 13.5mg/d 的氧酒石钒二铵，每天分 3 次给予，长达 6 周，未发现不耐受或毒性症状。Somerville 和 Davies[247]给 12 名病人钒 13.5mg/d，为期 2 周，然后每天给 22.5mg 钒，为期 5 个月；结果 5 名病人出现胃肠不适，5 名病人出现绿舌。Dimond 等[248]给 6 名试验对象口服氧钒基酒石酸铵6～10 周，含钒 4.5～18mg/d，在这种大剂量时观察到绿舌、痉挛和腹泻。

Proescher 等[249]从对钒毒性的深入研究中小结

出钒有神经毒和出血性内皮毒性、有肾毒性、肝毒性以及也许有对白细胞的毒性。因此，毫不奇怪在动物中可出现一系列钒中毒体征，且在不同种属动物和不同剂量时毒性表现不同。一些比较一致的体征包括生长缓慢、腹泻、摄食减少和死亡。

小结　尽管有很多体外试验结果和药理学特性提示钒是必需的，但钒在营养上的重要作用仍有待确定。确定钒的一种特殊生化作用对于分清钒的药理学和营养学作用以及评估钒在营养上的重要性和决定其安全适宜摄入量是十分必要的。因为钒在药理学上的作用很活跃，所以可能发现其有益的药理学作用。

其它元素

正如本章前言中所述的，对铝、溴、镉、氟、锗、铅、锂、铷和锡的必需性的证据有限。使某些研究者提出这些元素是必需元素的发现小结于表 1。

表 1　需进一步研究以确定其营养学重要性的超微量元素

元素	报道的缺乏体征	导致明显缺乏的膳食摄入量	其它明显益处或生理学作用	人的膳食来源
铝(Al)	山羊：自发流产增多，生长缓慢，后肢运动不协调和无力，寿命缩短[250] 鸡：生长缓慢[251]	山羊：162μg/kg 鸡：无资料	活化腺苷酸环化酶[252]；增加钙调蛋白活性；刺激培养细胞的 DNA 合成[254]；通过活化一个假定的 G-蛋白偶联的阳离子敏感系统来刺激成骨细胞以形成骨[255]	用化学发酵剂(如发酵粉)烤制的食品、干酪、谷物、蔬菜、草药、茶、抗酸剂、缓冲止痛药[256]。
溴(Br)	山羊：生长缓慢，生育力降低，乳脂肪量减少，红细胞压积比下降，血红蛋白降低，寿命缩短，自发性流产增多[257,258]。	山羊：0.8mg/kg	缓解小鼠和鸡由甲状腺机能减退造成的生长迟缓[259,260]；部分代替鸡所需要的氯化物[261]；很多伴有溴缺乏的血液透析病人出现失眠[262]	谷物、坚果、鱼类[263]
镉(Cd)	大鼠：生长缓慢[264,265] 山羊：生长缓慢[266]	大鼠：<4μg/kg 山羊：20μg/kg	转化生长因子活性或刺激在软琼脂中生长细胞的生长[267]	贝壳类软体动物、谷物—尤其生长在高镉土壤的谷物、叶菜类[268]。
氟(F)	大鼠：生长缓慢，切齿色素沉着[269] 山羊：生长缓慢，寿命缩短[270]，肾和内分泌器官的组织学改变[271]。	大鼠：0.04～0.46mg/kg 山羊：<0.3mg/kg	高氟膳食增进小鼠和大鼠的生育力，血细胞生成增多，生长加快[272,273]；抗癌作用[274]；抗骨质疏松作用[274]，预防磷诱导的肾钙质沉着[275,276]	鱼、茶、加氟的水[274]
锗(Ge)	大鼠：骨和肝脏的矿物质组成改变，胫骨的 DNA 降低[184]	大鼠：0.7mg/kg	逆转大鼠由硅缺乏导致的变化；一些有机锗化合物有抗肿瘤活性[277,278]	麦麸、蔬菜、豆科种子[263]
铅(Pb)	大鼠：生长缓慢、贫血、铁代谢紊乱，肝葡萄糖、甘油三酯、LDL-胆固醇磷脂、谷草和谷丙转氨酶活性等降低，肝胆固醇和碱性磷酸酶活性增加，血浆铜蓝蛋白增加，血过氧化氢酶减少[279～282] 猪：生长缓慢；血清胆固醇、磷脂和胆酸减少[283]	大鼠：200μg/kg[279] 大鼠：18～45μg/kg[280～282] 猪：30～32μg/kg	缓解年轻大鼠的铁缺乏体征[284]	海产品、高铅环境中生长的植物性食物[285]

续表

元素	报道的缺乏体征	导致明显缺乏的膳食摄入量	其它明显益处或生理学作用	人的膳食来源
锂(Li)	山羊：生育力减弱、出生体重减轻、寿命缩短、肝单氨氧化酶活性降低，血清异柠檬酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶、醛缩酶及谷氨酸脱氢酶活性降低，血清肌酸激酶活性升高[286] 大鼠：生殖力降低，出生体重减轻，窝小，断乳时体重低[287,288]	山羊： <1.5μg/kg 大鼠： 0.6～15μg/kg	促进一些培养的细胞的生长[289]，拟胰岛素作用[290]；饮水中锂低的地区暴力犯罪多[291]；暴力罪犯、学习障碍者以及心脏病患者的发锂低[292]	蛋、肉、加工肉、鱼、奶、奶制品、土豆、蔬菜（含量有地区差异）[286]
铷(Rb)	山羊：摄食量减少，生长缓慢，寿命缩短，自发流产增多[293]	山羊： 180μg/kg	预防后肢麻痹、腹部肿胀和死亡的 R 因子可能是铷[294]	咖啡、红茶、水果、蔬菜(尤其是芦笋)、家禽、鱼[295]
锡(Sn)	大鼠：生长缓慢，脱发，对声音反应迟钝；喂养效率低，心脏锌和铜、胫骨铜和镁、肌肉铁和镁、脾铁、肾铁和肺镁均减少，肺钙增多[296,297]	大鼠： 17μg/kg	影响血红素氧化酶活性[298,299]，与胸腺免疫和体内稳态平衡功能有关[300]。	罐头食品[301]

参考文献

1. Nielsen FH (1984) Ultratrace elements in nutrition. Annu Rev Nutr 4:21–41
2. Gorby MS (1994) Arsenic in human medicine. In Nriagu JO (ed), Arsenic in the environment, Part II: Human health and ecosystem effects. Wiley, New York, pp 1–16
3. Coulson EJ, Remington RE, Lynch KM (1935) Metabolism in the rat of the naturally occurring arsenic in shrimp as compared with arsenic trioxide. J Nutr 10:255–270
4. Hove E, Elvehjem CA, Hart EB (1938) Arsenic in the nutrition of the rat. Am J Physiol 124:205–212
5. Nielsen FH, Uthus EO (1984) Arsenic. In Frieden E (ed), Biochemistry of the essential ultratrace elements. Plenum, New York, pp 319–340
6. Shiomi K (1994) Arsenic in marine organisms: chemical forms and toxicological aspects. In Nriagu JD (ed), Arsenic in the environment, Part II: Human health and ecosystems effects. Wiley, New York, pp 261–282
7. Dhubhghaill OMN, Sadler PJ (1991) The structure and reactivity of arsenic compounds: biological activity and drug design. Struct Bond 78:129–190
8. Uthus EO, Collings ME, Cornatzer WE, Nielsen FH (1981) Determination of total arsenic in biological samples by arsine generation and atomic absorption spectrometry. Anal Chem 53:2221–2224
9. Wang WJ, Hanamura S, Winefordner JD (1986) Determination of arsenic by hydride generation with a long absorption cell for atomic absorption spectrometry. Anal Chim Acta 184:213–218
10. Vahter M (1983) Metabolism of arsenic. In Fowler BA (ed), Biological and environmental effects of arsenic. Elsevier, Amsterdam, pp 171–198
11. Marafante E, Vahter M (1987) Solubility, retention, and metabolism of intratracheally and orally administered inorganic arsenic compounds in the hamster. Environ Res 42:72–82
12. Yamauchi H, Kaise T, Yamamura Y (1986) Metabolism and excretion of orally administered arsenobetaine in the hamster. Bull Environ Contam Toxicol 36:350–355
13. Marafante E, Vahter M, Dencker L (1984) Metabolism of arsenocholine in mice, rats and rabbits. Sci Total Environ 34:223–240
14. Yamauchi H, Yamamura Y (1984) Metabolism and excretion of orally administered dimethylarsinic acid in the hamster. Toxicol Appl Pharmacol 74:134–140
15. McChesney EW, Hoppe JO, McAuliff P, Banks WF Jr (1962) Toxicity and physiological disposition of sodium *p*-*N*-glycolylarsanilate. I. Observations in mouse, cat, rat and man. Toxicol Appl Pharmacol 4:14–23
16. Fullmer CS, Wasserman RH (1985) Intestinal absorption of arsenate in the chick. Environ Res 36:206–217
17. Hwang SW, Schanker LS (1973) Absorption of organic arsenical compounds from the rat small intestine. Xenobiotica 3:351–355
18. Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, et al (1992) Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. Appl Organomet Chem 6:383–388
19. Vahter M, Envall H (1983) *In vivo* reduction of arsenate in mice and rabbits. Environ Res 32:14–24
20. Thompson DJ (1993) A chemical hypothesis for arsenic methylation in mammals. Chem Biol Interact 88:89–114
21. Marafante E, Vahter M (1984) The effect of methyltransferase inhibition on the metabolism of (^{74}As) arsenite in mice and rabbits. Chem Biol Interact 50:49–57
22. Buchet JP, Lauwerys R (1985) Study of inorganic arsenic methylation by rat liver in vitro: relevance for the interpretation of observations in man. Arch Toxicol 57:125–129
23. Buchet JP, Lauwerys R (1987) Study of factors influencing the *in vivo* methylation of inorganic arsenic in rats. Toxicol Appl Pharmacol 91:65–74
24. Vahter M, Marafante E (1987) Effects of low dietary intake of methionine, choline or proteins on the biotransformation of arsenite in the rabbit. Toxicol Lett 37:41–46
25. Vahter M, Marafante E, Dencker L (1983) Metabolism of arsenobetaine in mice, rats and rabbits. Sci Total Environ

30:197–211
26. Yamauchi H, Yamamura Y (1983) Concentration and chemical species of arsenic in human tissue. Bull Environ Contam Toxicol 31:267–270
27. Lanz H Jr, Wallace PC, Hamilton JG (1950) The metabolism of arsenic in laboratory animals with As^{74} as a tracer. Univ Calif Publ Pharmacol 2:263–282
28. Vahter M, Marafante E, Lindgren A, Dencker L (1982) Tissue distribution and subcellular binding of arsenic in marmoset monkeys after injection of ^{74}As-arsenite. Arch Toxicol 51:65–77
29. Vahter M, Marafante E (1985) Reduction and binding of arsenate in marmoset monkeys. Arch Toxicol 57:119–124
30. Tam GKH, Charbonneau SM, Bryce F, et al (1979) Metabolism of inorganic arsenic (^{74}As) in humans following oral ingestion. Toxicol Appl Pharmacol 50:319–322
31. Yamato N (1988) Concentrations and chemical species of arsenic in human urine and hair. Bull Environ Contam Toxicol 40:633–640
32. Uthus EO (1992) Evidence for arsenic essentiality. Environ Geochem Health 14:55–58
33. Desrosiers R, Tanguay RM (1986) Further characterization of the posttranslational modifications of core histones in response to heat and arsenite stress in *Drosphilia*. Biochem Cell Biol 64:750–757
34. van Bergen en Henegouwen PMP, Linnemans WAM (1987) Heat shock gene expression and cytoskeletal alterations in mouse neuroblastoma cells. Exp Cell Res 171:367–375
35. Nielsen FH (1988) Possible future implications of ultratrace elements in human health and disease. In Prasad AS (ed), Essential and toxic trace elements in human health and disease. Current Topics in Nutrition and Disease, Vol 18. Liss, New York, pp 277–292
36. Meng Z, Meng N (1994) Effects of inorganic arsenicals on DNA synthesis in unsensitized human blood lymphocytes *in vitro*. Biol Trace Elem Res 42:201–208
37. Meng Z (1993) Effects of arsenic on DNA synthesis in human lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin. Biol Trace Elem Res 39:73–80
38. Anke M (1986) Arsenic. In Mertz W (ed), Trace elements in human and animal nutrition, Vol 2. Academic Press, Orlando, FL, pp 347–372
39. Schmidt A, Anke M, Groppel B, Kronemann H (1984) Effects of As-deficiency on skeletal muscle, myocardium and liver. A histochemical and ultrastructural study. Exp Pathol 25:195–197
40. Uthus EO (1994) Diethyl maleate, an in vivo chemical depletor of glutathione, affects the response of male and female rats to arsenic deprivation. Biol Trace Elem Res 46:247–259
41. Mayer DR, Kosmus W, Pogglitsch H, et al (1993) Essential trace elements in humans. Serum arsenic concentrations in hemodialysis patients in comparison to healthy controls. Biol Trace Elem Res 37:27–38
42. Uthus EO, Nielsen FH (1993) Determination of the possible requirement and reference dose levels for arsenic in humans. Scand J Work Environ Health 19(suppl 1):137–138
43. Uthus EO (1994) Estimation of safe and adequate daily intake for arsenic. In Mertz W, Abernathy CO, Olin SS (eds), Risk assessment of essential elements. ILSI Press, Washington, DC, pp 273–282
44. Evans WH, Sherlock JC (1987) Relationships between elemental intakes within the United Kingdom total diet study and other adult dietary studies. Food Addit Contam 4:1–8
45. Buchet JP, Lauwerys R, Vandevoorde A, Pycke JM (1983) Oral daily intake of cadmium, lead, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc, and arsenic in Belgium: a duplicate meal study. Food Chem Toxicol 21:19–24
46. Mykkänen H, Räsänen L, Ahola M, Kimppa S (1986) Dietary intakes of mercury, lead, cadmium, and arsenic by Finnish children. Hum Nutr Appl Nutr 40A:32–39
47. Vallee BL, Ulmer DD, Wacker WEC (1960) Arsenic toxicology and biochemistry. AMA Arch Ind Health 21:132–151
48. Kaise T, Watanabe S, Itoh K (1985) The acute toxicity of arsenobetaine. Chemosphere 14:1327–1332
49. Kaise T, Horiguchi Y, Fukui S, et al (1992) Acute toxicity and metabolism of arsenocholine in mice. Appl Organometal Chem 6:369–373
50. Squibb KS, Fowler BA (1983) The toxicity of arsenic and its compounds. In Fowler BA (ed), *Biological and environmental* effects of arsenic. Elsevier, Amsterdam, pp 233–269
51. Ishinishi N, Tsuchiya K, Vahter M, Fowler BA (1986) Arsenic. In Friberg L, Nordberg GF, Vouk V (eds), Handbook on the toxicology of metals, 2nd ed. Elsevier, Amsterdam, pp 43–83
52. Morton WE, Dunnette DA (1994) Health effects of environmental arsenic. In Nriagu JO (ed), Arsenic in the environment, Part II: Human health and ecosystem effects. Wiley, New York, pp 17–34
53. Goldman M, Dacre JC (1991) Inorganic arsenic compounds: are they carcinogenic, mutagenic, teratogenic? Environ Geochem Health 13:179–191
54. Wiley HW (1904) Influence of food preservatives and artificial colors on digestion and health. I. Boric acid and borax. US Department of Agriculture Bulletin No. 84, Pt. 1. Government Printing Office, Washington, DC
55. Warrington K (1923) The effect of boric acid and borax on the broad bean and certain other plants. Ann Bot 37:629–672
56. Hove E, Elvehjem CA, Hart EB (1939) Boron in animal nutrition. Am J Physiol 127:689–701
57. Orent-Keiles E (1941) The role of boron in the diet of the rat. Proc Soc Exp Biol Med 44:199–202
58. Teresi JD, Hove E, Elvehjem CA, Hart EB (1944) Further study of boron in the nutrition of rats. Am J Physiol 140:513–518
59. Skinner JT, McHargue JS (1945) Response of rats to boron supplements when fed rations low in potassium. Am J Physiol 143:385–390
60. Follis RH Jr (1947) The effect of adding boron to a potassium-deficient diet in the rat. Am J Physiol 150:520–522
61. Hunt CD, Nielsen FH (1981) Interaction between boron and cholecalciferol in the chick. In McC Howell J, Gawthorne JM, White CL (eds), Trace element metabolism in man and animals, TEMA-4. Australian Academy of Science, Canberra, Australia, pp 597–600
62. Woods WG (1994) An introduction to boron: history, sources, uses and chemistry. Environ Health Perspect 102(suppl 7):5–11
63. Zittle CA (1951) Reaction of borate with substances of biological interest. Adv Enzymol 12:493–527
64. Lindquist R, Terry C (1974) Inhibition of subtilisin by boronic acids, potential analogs of tetrahedral reaction intermediates. Arch Biochem Biophys 160:135–144
65. Chen TSS, Chang C-J, Floss HG (1980) Biosynthesis of the boron-containing antibiotic aplasmomycin. Nuclear magnetic resonance analysis of aplasmomycin and desboroaplasmomycin. J Antibiotics 33:1316–1322
66. Dunitz JD, Hawley DM, Miklos D, et al (1971) Structure of boromycin. Helv Chim Acta 54:1709–1713
67. Hunt CD, Shuler TR (1989) Open-vessel, wet-ash, low-temperature digestion of biological materials for inductively coupled argon plasma spectroscopy (ICAP) analysis of boron and other elements. J Micronutr Anal 6:161–174
68. Ferrando AA, Green NR, Barnes KW, Woodward B (1993)

Microwave digestion preparation and ICP determination of boron in human plasma. Biol Trace Elem Res 37:17–25
69. Iyengar GV, Clarke WB, Downing RG (1990) Determination of boron and lithium in diverse biological matrices using neutron activation-mass spectrometry (NA-MS). Fresenius J Anal Chem 338:562–566.
70. Vanderpool RA, Hoff D, Johnson PE (1994) Use of inductively coupled plasma-mass spectrometry in boron-10 stable isotope experiments with plants, rats and humans. Environ Health Perspect 102(suppl 7):13–20
71. Kent NL, McCance RA (1941) The absorption and excretion of "minor" elements by man. I. Silver, gold, lithium, boron, and vanadium. Biochem J 35:837–844
72. Jansen JA, Schou JS, Aggerbeck B (1984) Gastro-intestinal absorption and in vitro release of boric acid from water-emulsifying ointments. Food Chem Toxicol 22:49–53
73. Havercroft JM, Ward NI (1991) Boron and other elements in relation to rheumatoid arthritis. In Momčilović B (ed), Trace elements in man and animals 7. IMI, Zagreb, pp 8.2–8.3
74. Shuler TR, Pootrakul P, Yarnsukon P, Nielsen FH (1990) Effect of thalassemia/hemoglobin E disease on macro, trace, and ultratrace element concentrations in humans tissues. J Trace Elem Med 3:31–43
75. Abou-Shakra FR, Havercroft JM, Ward NI (1989) Lithium and boron in biological tissues and fluids. Trace Elem Med 6:142–146
76. Hunt CD (1989) Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol-deficient chick. Biol Trace Elem Res 22:201–220
77. Hunt CD (1994) The biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models. Environ Health Perspect 102(suppl 7):35–43
78. Loomis WD, Durst RW (1992) Chemistry and biology of boron. BioFactors 3:229–239
79. Blevins DG, Lukaszewski KM (1994) Proposed physiologic functions of boron in plants pertinent to animal and human metabolism. Environ Health Perspect 102(suppl 7):31–33
80. Nielsen FH (1991) Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel and arsenic: current knowledge and speculation. FASEB J 5:2661–2667
81. Nielsen FH (1994) Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. Environ Health Perspect 102(suppl 7):59–63
82. Nielsen FH (1991) The saga of boron in food: from a banished food preservative to a beneficial nutrient for humans. Curr Top Plant Biochem Physiol 10:274–286
83. Penland JG (1990) Dietary boron affects brain function in mature Long-Evans rats. Proc ND Acad Sci 44:78
84. Hegsted M, Keenan MJ, Siver F, Wozniak P (1991) Effect of boron on vitamin D deficient rats. Biol Trace Elem Res 26:243–255
85. Nielsen FH (1989) Dietary boron affects variables associated with copper metabolism in humans. In Anke M, Baumann W, Bräunlich H, et al (eds), 6th International Trace Element Symposium, 1989, Vol 4. Friedrich-Schiller-Universitat, Jena, pp 1106–1111
86. Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK (1990) Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium-low diet. J Trace Elem Exp Med 3:45–54
87. Nielsen FH, Mullen LM, Nielsen EJ (1991) Dietary boron affects blood cell counts and hemoglobin concentrations in humans. J Trace Elem Exp Med 4:211–223
88. Nielsen FH, Gallagher SK, Johnson LK, Nielsen EJ (1992) Boron enhances and mimics some effects of estrogen therapy in postmenopausal women. J Trace Elem Exp Med 5:237–246
89. Penland JG (1994) Dietary boron, brain function, and cognitive performance. Environ Health Perspect 102(suppl 7):65–72
90. Nielsen FH (1988) The ultratrace elements. In KT Smith (ed), Trace minerals in foods. Marcel Dekker, New York, pp 357–428
91. Hunt CD (1988) Boron homeostasis in the cholecalciferol-deficient chick. Proc ND Acad Sci 42:60.
92. Hunt CD, Shuler TR, Mullen LM (1991) Concentration of boron and other elements in human foods and personal-care products. J Am Diet Assoc 91:558–568
93. Anderson DL, Cunningham WC, Lindstrom TR (1994) Concentrations and intakes of H, B, S, K, Na, Cl, and NaCl in foods. J Food Comp Anal 7:59–82
94. Clarke WB, Gibson RS (1988) Lithium, boron, and nitrogen in 1-day diet composites and a mixed-diet standard. J Food Comp Anal 1:209–220
95. Green GH, Lott MD, Weeth HJ (1973) Effects of boron-water on rats. Proc West Sec Am Soc Anim Sci 24:254–258
96. Seal BS, Weeth HJ (1980) Effect of boron in drinking water on the male laboratory rat. Bull Environ Contam Toxicol 25:782–789
97. Franke J, Runge H, Bech R, et al (1985) Boron as an antidote to fluorosis? Part 1. Studies of the skeletal system. Fluoride 18:187–197
98. Health effects of boron. (1994) Environ Health Perspect 102(suppl 7)
99. Linden CH, Hall AH, Kulig KW, Rumack BH (1986) Acute ingestions of boric acid. Clin Toxicol 24:269–279
100. Pinto J, Huang YP, McConnell RJ, Rivlin RS (1978) Increased urinary riboflavin excretion resulting from boric acid ingestion. J Lab Clin Med 92:126–134
101. Gordon AS, Prichard JS, Freedman MH (1973) Seizure disorders and anemia associated with chronic borax intoxication. Can Med Assoc J 108:719–721
102. Mills CF, Davis GK(1987) Molybdenum. In Mertz W (ed), Trace elements in human and animal nutrition, Vol 1. Academic Press, San Diego, pp 429–463
103. Rajagopalan KV (1988) Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. Annu Rev Nutr 8:401–427
104. Rajagopalan KV (1984) Molybdenum. In Frieden E (ed), Biochemistry of the essential ultratrace elements. Plenum, New York, pp 149–174
105. Rajagopalan KV (1988) Molybdopterin—problems and perspectives. BioFactors 1:273–278
106. Wootton JC, Nicolson RE, Cock JM, et al (1991) Enzymes depending on the pterin molybdenum cofactor: sequence families, spectroscopic properties of molybdenum and possible cofactor-binding domains. Biochim Biophys Acta 1057:157–185
107. Winston PW (1981) Molybdenum. In Bronner F, Coburn JW (eds), Disorders of mineral metabolism, Vol. 1, Trace minerals. Academic Press, New York, pp 295–315
108. Ward AF, Marciello LF, Carrara L, Luciano VJ (1980) Simultaneous determination of major, minor, and trace elements in agricultural and biological samples by inductively coupled argon plasma spectrometry. Spect Lett 13:803–831
109. Turnlund JR, Keyes WR, Pfeiffer GL (1993) A stable isotope study of the dietary molybdenum requirement of young men. In Anke M, Meissner D, Mills CF (eds), Trace elements in man and animals, TEMA-8. Verlag Media Touristik, Gersdorf, pp 189–193
110. Cardin CJ, Mason J (1976) Molybdate and tungstate transfer by rat ileum. Competitive inhibition by sulphate. Biochim

Biophys Acta 455:937–946
111. Kosarek LJ, Winston PW (1977) Absorption of molybdenum-99 (Mo-99) as molybdate with various doses in the rat [abstract]. Fed Proc 36:1106
112. Lener J, Bibr B (1984) Effects of molybdenum on the organism (a review). J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 28:405–419
113. Grace ND, Martinson PL (1985) The distribution of Mo between the liver and other organs and tissues of sheep grazing a ryegrass white clover pasture. In Mills CF, Bremner I, Chesters JK (eds), Trace elements in man and animals, TEMA 5. Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal, pp 534–536
114. Beedham C (1985) Molybdenum hydroxylases as drug-metabolizing enzymes. Drug Metab Rev 16:119–156
115. Blanchardie P, Lustenberger P, Orsonneau JL, et al (1984) *Influence of molybdate, ionic strength and pH on ligand* binding to the glucocorticoid receptor. Steroids 44:159–174
116. Bodine PV, Litwack G (1988) Evidence that the modulator *of the glucocorticoid-receptor complex is the endogenous* molybdate factor. Proc Natl Acad Sci U S A 85:1462–1466
117. Mills CF, Bremner I (1980) Nutritional aspects of molybdenum in animals. In Coughlan MP (ed), Molybdenum and molybdenum-containing enzymes. Pergamon, Oxford, pp 517–542
118. Anke M, Risch MA (1989) Importance of molybdenum in animal and man. In Anke M, Baumann W, Bräunlich H, et al (eds), 6th International Trace Element Symposium, Molybdenum, Vanadium. Friedrich-Schiller-Universitat, Jena, pp 303–321b
119. Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, Rogers LS (1981) Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. Am J Clin Nutr 34:2551–2559
120. Wang X, Oberleas D, Yang MT, Yang SP (1992) Molybdenum requirement of female rats. J Nutr 122:1036–1041
121. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
122. Evans WH, Read JI, Caughlin D (1985) *Quantification of* results for estimating elemental dietary intakes of lithium, rubidium, strontium, molybdenum, vanadium, and silver. Analyst 110:873–877
123. Pennington JAT, Jones JW (1987) Molybdenum, nickel, cobalt, vanadium, and strontium in total diets. J Am Diet Assoc 87:1644–1650
124. Shiraishi K, Yamagami Y, Kameoka K, Kawamura H(1988) Mineral contents in model diet samples for different age groups. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 34:55–65
125. Glei M, Anke M, Müller M, Lösch E (1994) Molybdänaufnahme und Molybdänbilanz Erwachsener in Deutschland. In Anke M, Meissner D, Bergmann H, et al (eds), Defizite und Überschüsse an Mengen-und Spurenelementen in der Ernährung. 14. Arbeitstagung Mengen-und Spurenelemente 1994. Verlag Harald Schubert, Leipzig, pp 251–256
126. Anke M, Lösch E, Glei M, et al (1993) Der Molybdängehalt der Lebensmittel und Getränke Deutschlands. In Anke M, Bergmann H, Bitsch R, et al (eds), Mengen-und Spurenelemente. 13. Arbeitstagung 1993. Verlag MTV Hammerschmidt, Gersdorf, pp 537–553
127. Nielsen FH (1984) Nickel. In Frieden E (ed), Biochemistry *of the essential ultratrace elements. Plenum, New York, pp* 293–308
128. Nielsen FH (1985) The importance of diet composition in ultratrace element research. J Nutr 115:1239–1247
129. Sunderman FW Jr (1977) A review of the metabolism and toxicology of nickel. Ann Clin Lab Sci 1:377–398
130. Nieboer E, Tom RT, Sanford WE (1988) Nickel metabolism in man and animals. In Sigel H, Sigel A (eds), Metal ions in biological systems, Vol 23, Nickel and its role in biology. Marcel Dekker, New York, pp 91–121
131. Tabata M, Sarkar B (1992) Specific nickel (II)-transfer process between the native sequence peptide representing the nickel (II)-transport site of human albumin and L-histidine. J Inorg Biochem 45:93–104
132. Andrews RK, Blakely RL, Zerner B (1988) Urease—a Ni (II) metalloenzyme. In Lancaster JR Jr (ed), The bioinorganic chemistry of nickel. VCH, New York, pp 141–165
133. Walsh CT, Orme-Johnson WH (1987) Nickel enzymes. Biochemistry 26:4901–4906
134. Thauer RK (1985) Nickelenzyme im Stoffwechsel von methanogenen Bakterien. Biol Chem Hoppe Seyler 366:103–112
135. Hausinger RP (1987) Nickel utilization by microorganisms. Microbiol Rev 51:22–42
136. Sunderman FW Jr, Hopfer SM, Crisostomo MC (1988) Nickel *analysis by electrothermal atomic absorption spectrometry.* Methods Enzymol 158:382–391
137. Solomons NW, Viteri F, Shuler TR, Nielsen FH (1982) Bioavailability of nickel in man. Effects of foods and chemically-defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. J Nutr 112:39–50
138. Sunderman FW Jr, Hopfer SM, Swift T, et al (1988) Nickel absorption and elimination in human volunteers. In Hurley LS, Keen CL, Lönnerdal B, Rucker RB (eds), Trace elements in man and animals 6. Plenum, New York, pp 427–428
139. Nielsen FH (1983) Studies on the interaction between nickel and iron during intestinal absorption. In Anke M, Baumann W, Braünlich H, Brückner C (eds), 4 Spurenelement-Symposium. Friedrich-Schiller-Universitat, Jena, pp 11–18
140. Kirchgessner M, Roth-Maier DA, Schnegg A (1981) Progress of nickel metabolism and nutrition research. In McHowell J, Gawthorne JM, White CL (eds), Trace element metabolism in man and animals, TEMA 4. Australian Academy of Science, Canberra, Australia, pp 621–624
141. Kirchgessner M, Roth-Maier DA, Spörl R (1983) Spurenelementbilanzen (Cu, Zn, Ni, und Mn) laktierender Sauen. Z Tierphysiol Tierernhr Futtermittelkd 50:230–239
142. Becker G, Dörstelmann U, Frommberger U, Forth W (1980) On the absorption of cobalt (II)- and nickel (II)-ions by isolated intestinal segments in vitro of rats. In Anke M, Schneider H-J, Brückner C (eds), 3 Spurenelement-Symposium, Nickel. Friedrich-Schiller-Universitat, Jena, pp 79–85
143. Foulkes EC, McMullen DM (1986) On the mechanism of nickel absorption in the rat jejunum. Toxicology 38:35–42
144. Nielsen FH (1980) Effect of form of iron on the interaction between nickel and iron in rats: growth and blood parameters. J Nutr 110:965–973
145. Jasim S, Tjälve H (1986) Effect of sodium pyridinethione on the uptake and distribution of nickel, cadmium, and zinc in pregnant and non-pregnant mice. Toxicology 38:327–350
146. Nomoto S, Sunderman FW Jr (1988) Presence of nickel in alpha-2 macroglobulin isolated from human serum by high performance liquid chromatography. Ann Clin Lab Sci 18:78–84
147. Rezuke WN, Knight JA, Sunderman FW Jr (1987) Reference values for nickel concentrations in human tissue and bile. Am J Ind Med 11:419–426
148. Predki PF, Whitfield DM, Sarkar B (1992) Characterization and cellular distribution of acidic peptide and oligosaccharide metal-binding compounds from kidneys. Biochem J 281:835–841
149. Sunderman FW Jr, Mangold BLK, Wong SHY, et al (1983)

High-performance size-exclusion chromatography of ^{63}Ni-consitituents in renal cytosol and microsomes from $^{63}NiCl_2$-treated rats. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 39:477–492
150. Cohn JR, Emmett EA (1978) The excretion of trace metals in human sweat. Ann Clin Lab Sci 8:270–275
151. Przybyla AE, Robbins J, Menon N, Peck HD Jr (1992) Structure-function relationships among the nickel-containing hydrogenases. FEMS Microbiol Rev 88:109–136
152. Kim H, Yu C, Maier RJ (1991) Common *cis*-acting region responsible for transcriptional regulation of *Bradyrhizobium japonicum* hydrogenase by nickel, oxygen, and hyrogen. J Bacteriol 173:3993–3999
153. Diekert G (1988) Carbon monoxide dehydrogenase of acetogens. In Lancaster JR Jr (ed), The bioinorganic chemistry of nickel. VCH, New York, pp 299–309
154. Ragsdale SW, Wood HG, Morton TA, et al (1988) Nickel in CO dehydrogenase. In Lancaster JR Jr (ed), The bioinorganic chemistry of nickel. VCH, New York, pp 311–332
155. Bible KC, Buytendorp M, Zierath PD, Rinehart KL (1988) Tunichlorin: A nickel chlorin isolated from the Caribbean tunicate *Trididemnum solidum*. Proc Natl Acad Sci USA 85:4582–4586
156. Nielsen FH, Zimmerman TJ, Shuler TR, et al (1989) Evidence for a cooperative metabolic relationship between nickel and vitamin B_{12} in rats. J Trace Elem Exp Med 2:21–29
157. Nielsen FH, Uthus EO, Poellot RA, Shuler TR (1993) Dietary vitamin B_{12}, sulfur amino acids, and odd-chain fatty acids affect the response of rats to nickel deprivation. Biol Trace Elem Res 37:1–15
158. Anke M, Groppel B, Kronemann H, Grün M (1984) Nickel—an essential element. In Sunderman FW (ed), Nickel in the human environment. International Agency for Research of Cancer, Lyon, pp 339–365
159. Spears JW (1984) Nickel as a "newer trace element" in the nutrition of domestic animals. J Anim Sci 59:823–835
160. Nielsen FH, Shuler TR, McLeod TG, Zimmerman TJ (1984) Nickel influences iron metabolism through physiologic, pharmacologic and toxicologic mechanisms in the rat. J Nutr 114:1280–1288
161. Anke M, Angelow L, Müller M, Glei M (1993) Dietary trace element intake and excretion of man. In Anke M, Meissner D, Mills CF (eds), Trace elements in man and animals, TEMA 8. Verlag Media Touristik, Gersdorf, pp 180–188
162. Flyvholm M-A, Nielsen GD, Andersen A (1984) Nickel content of food and estimation of dietary intake. Z Lebensm Unters Forsch 179:427–431
163. Veien NK, Anderson MR (1986) Nickel in Danish food. Acta Derm Venereol (Stockh) 66:502–509
164. Kirchgessner M, Reichlmayr-Lais A, Maier R (1985) Ni retention and concentrations of Fe and Mn in tissues resulting from different Ni supply. In Mills CF, Bremner I, Chesters JK (eds), Trace elements in man and animals, TEMA 5. Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal, pp 147–151
165. Nielsen FH (1977) Nickel toxicity. In Goyer RA, Mehlman MA (eds), Advances in modern toxicology: Toxicology of trace elements, Vol 2. Wiley, New York, pp 129–146
166. Cronin E, Di Michiel AD, Brown SS (1980) Oral challenge in nickel-sensitive women with hand eczema. In Brown SS, Sunderman FW Jr (eds), Nickel toxicology. Academic Press, New York, pp 149–152
167. Schulz H (1901) Uber den Kieselsaüregehalt menschlicher und thierischer Gewebe. Pflugers Arch Ges Physiol 84:67–100
168. Gouget MA (1911) Athérome expérimental et silicate de soude. La Presse Medicale 97:1005–1006
169. Carlisle EM (1984) Silicon. In Frieden E (ed), Biochemistry of the essential ultratrace elements. Plenum, New York, pp 257–291
170. Wannagat U (1978) Sila-pharmaca. Nobel Symp 40:447–472
171. Schwarz K (1973) A bound form of silicon in glycosaminoglycans and polyuronides. Proc Natl Acad Sci U S A 70:1608–1612
172. Berlyne GM, Caruso C (1983) Measurement of silicon in biological fliuds in man using flameless furnace atomic absorption spectrophotometry. Clin Chim Acta 129:239–244
173. Zhuoer H (1994) Silicon measurement in bone and other tissues by electrothermal atomic absorption spectrometry. J Anal Atomic Spect 9:11–15
174. Lichte FE, Hopper S, Osborn TW (1980) Determination of silicon and aluminum in biological matrices by inductively coupled plasma emission spectrometry. Anal Chem 52:120–124
175. Sauer F, Laughland DH, Davidson WM (1959) Silica metabolism in guinea pigs. Can J Biochem Physiol 37:183–191
176. Allain P, Cailleux A, Mauras Y, Renier JC (1983) Etude de l'absorption digestive du silicium aprés administration unique chez l'homme sous forme de salicylate de méthyl silane triol. Therapie 38:171–174
177. Kelsay JL, Behall KM, Prather E (1979) Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects. II. Calcium, magnesium, iron and silicon balances. Am J Clin Nutr 32:1876–1880
178. Adler AJ, Etzion Z, Berlyne GM (1986) Update, distribution, and excretion of ^{31}silicon in normal rats. Am J Physiol 251:E670–E673
179. Berlyne GM, Adler AJ, Ferran N, et al (1986) Silicon metabolism. I. Some aspects of renal silicon handling in normal men. Nephron 43:5–9
180. Carlisle EM (1981) Silicon in bone formation. In Simpson TL, Volcani BE (eds), Silicon and siliceous structures in biological systems. Springer, New York, pp 69–94
181. Carlisle EM (1988) Silicon as a trace nutrient. Sci Tot Environ 73:95–106
182. Reeves CD, Volcani BE (1985) Role of silicon in diatom metabolism. Messenger RNA and polypeptide accumulation patterns in synchronized cultures of *Cylindrotheca fusiformis*. J Gen Microbiol 131:1735–1744
183. Seaborn CD, Nielsen FH (1993) Silicon: A nutritional beneficence for bones, brains and blood vessels? Nutr Today 28:13–18
184. Seaborn CD, Nielsen FH (1994) Effects of germanium and silicon on bone mineralization. Biol Trace Elem Res 42:151–164
185. Seaborn CD, Nielsen FH (1994) High dietary aluminum affects the response of rats to silicon deprivation. Biol Trace Elem Res 41:295–304
186. Seaborn CD, Nielsen FH (1994) Dietary silicon affects acid and alkaline phosphatase and ^{45}calcium uptake in bone of rats. J Trace Elem Exp Med 7:11–18
187. Carlisle EM, Curran MJ (1987) Effect of dietary silicon and aluminum on silicon and aluminum levels in the rat brain. Alzheimer Dis Assoc Disorders 1:83–89
188. Benke GM, Osborn TW (1979) Urinary silicon excretion by rats following oral administration of silicon compounds. Food Cosmet Toxicol 17:123–127
189. Charnot Y, Pérès G (1971) Contribution à l' étude de la régulation endocrinienne du métabolisme silicique. Ann Endocrinol 32:397–402
190. Bowen HJM, Peggs A (1984) Determination of the silicon content of food. J Sci Food Agric 35:1225–1229
191. Pennington JAT (1991) Silicon in foods and diets. Foods Addit

Contam 8:97–118
192. Villota R, Hawkes JG (1986) Food applications and the toxicological and nutritional implications of amorphous silicon dioxide. CRC Crit Rev Food Sci Nutr 23:289–321
193. Najda J, Goss M, Gminski J, et al (1994) The antioxidant enzymes activity in the conditions of systemic hypersilicemia. Biol Trace Elem Res 42:63–70
194. Eisinger J, Clairet D (1993) Effects of silicon, fluoride, etidronate and magnesium on bone mineral density: a retrospective study. Magnes Res 6:247–249
195. Priestley J, Gamgee A (1876) On the physiological action of vanadium. Philos Trans R Soc Lond [Biol] 166:495–556
196. Jackson DE (1912) The pharmacological action of vanadium. J Pharmacol 3:477–514
197. Henze M (1911) Untersuchungen über das Blut der Ascidien. I. Mitt. Die Vanadiumverbindung der Blutkörperchen. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 72:494–501
198. Henze M (1912) Untersuchungen über das Blut der Ascidien. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 79:215–228
199. Cantley LC Jr, Josephson L, Warner R, et al (1977) Vanadate is a potent (Na,K)-ATPase inhibitor found in ATP derived from muscle. J Biol Chem 252:7421–7423
200. Orvig C, Thompson KH, Battell M, McNeill JH (1995) Vanadium compounds as insulin mimics. In Sigel H, Sigel A (eds), Metal ions in biological systems, Vol 31, Vanadium and its role in life. Marcel Dekker, New York, pp 575–594
201. Vilter H (1995) Vanadium-dependent-haloperoxidases. In Sigel H, Sigel A (eds), Metal ions in biological systems, Vol 31, Vanadium and its role in life. Marcel Dekker, New York, pp 325–362
202. Nielsen FH, Uthus EO (1990) The essentiality and metabolism of vanadium. In Chasteen ND (ed), Vanadium in biological systems. Physiology and biochemistry. Kluwer Academic, Dordrecht, Netherlands, pp 51–62
203. Nechay BR, Nanninga LB, Nechay PSE, et al (1986) Role of vanadium in biology. Fed Proc 45:123–132
204. Nielsen FH (1995) Vanadium in mammalian physiology and nutrition. In Sigel H, Sigel A (eds), Metal ions in biological systems, Vol 31, Vanadium and its role in life. Marcel Dekker, New York, pp 543–573
205. Kustin K, Macara I (1982) The new biochemistry of vanadium. Comments Inorg Chem 2:1–22
206. Boyd DW, Kustin K (1984) Vanadium: a versatile biochemical effector with an elusive biological function. Adv Inorg Biochem 6:311–365
207. Nechay BR (1984) Mechanisms of action of vanadium. Annu Rev Pharmacol Toxicol 24:501–524
208. Degani H, Gochin M, Karlish SJD, Schechter Y (1981) Electron paramagnetic resonance studies and insulin-like effects of vanadium in rat adipocytes. Biochemistry 20:5795–5799
209. Liochev SI, Fridovich I (1990) Vanadate-stimulated oxidation of NAD(P)H in the presence of biological membranes and other sources of O_2^-. Arch Biochem Biophys 279:1–7
210. Fantus IG, Kadota S, Deragon G, et al (1989) Pervanadate [peroxide(s) of vanadate] mimics insulin action in rat adipocytes via activation of the insulin receptor tyrosine kinase. Biochemistry 28:8864–8871
211. Wever R, Kustin K (1990) Vanadium: a biologically relevant element. Adv Inorg Chem 35:81–115
212. Heydorn K (1990) Factors affecting the levels reported for vanadium in human serum. Biol Trace Elem Res 26/27:541–551
213. Myron DR, Givand SH, Nielsen FH (1977) Vanadium content of selected foods as determined by flameless absorption spectroscopy. Agric Food Chem 25:297–300
214. Ishida O, Kihira K, Tsukamoto Y, Marumo F (1989) Improved determination of vanadium in biological fluids by electrothermal atomic absorption spectrometry. Clin Chem 35:127–130
215. Byrne AR, Versieck J (1990) Vanadium determination at the ultratrace level in biological reference materials and serum by radiochemical neutron activation analysis. Biol Trace Elem Res 26/27:529–540
216. Byrne AR, Kučera J (1991) New data on levels of vanadium in man and his diet. In Momčilovič B (ed), Trace elements in man and animals 7. IMI, Zagreb, pp 25.18–25.20
217. Byrne AR, Kosta L (1978) Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. Sci Total Environ 10:17–30
218. Myron DR, Zimmerman TJ, Shuler TR, et al (1978) Intake of nickel and vanadium by humans. A survey of selected diets. Am J Clin Nutr 31:527–531
219. Curran GL, Azarnoff DL, Bolinger RE (1959) Effect of cholesterol synthesis inhibition in nomocholesteremic young men. J Clin Invest 38:1251–1261
220. Hansard SL II, Ammerman CB, Henry PR (1982) Vanadium metabolism in sheep. II. Effect of dietary vanadium on performance, vanadium excretion and bone deposition in sheep. J Anim Sci 55:350–356
221. Parker RDR, Sharma RP (1978) Accumulation and depletion of vanadium in selected tissues of rats treated with vanadyl sulfate and sodium orthovanadate. J Environ Pathol Toxicol 2:235–245
222. Roschin AV, Ordzhonikidze EK, Shalganova IV (1980) Vanadium—toxicity, metabolism, carrier state. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 24:377–383
223. Bogden JD, Higashino H, Lavenhar MA, et al (1982) Balance and tissue distribution of vanadium after short-term ingestion of vanadate. J Nutr 112:2279–2285
224. Wiegmann TB, Day HD, Patak RV (1982) Intestinal absorption and secretion of radioactive vanadium ($^{48}VO_3^-$) in rats and effect of $Al(OH)_3$. J Toxicol Environ Health 10:233–245
225. Patterson BW, Hansard SL II, Ammerman CB, et al (1986) Kinetic model of whole-body vanadium metabolism: studies in sheep. Am J Physiol 251:R325–R332
226. Chasteen ND, Lord EM, Thompson HJ (1986) Vanadium metabolism. Vanadyl (IV) electron paramagnetic resonance spectroscopy of selected tissues in the rat. In Xavier AV (ed), Frontiers in bioinorganic chemistry. VCH Verlagsgesellschaft, Weinhein, pp 133–141
227. Sabbioni E, Marafante E (1978) Metabolic patterns of vanadium in the rat. Bioinorg Chem 9:389–407
228. Hopkins LL Jr, Tilton BE (1966) Metabolism of trace amounts of vanadium 48 in rat organs and liver subcellular particles. Am J Physiol 211:169–172
229. Edel J, Sabbioni E (1989) Vanadium transport across placenta and milk of rats to the fetus and newborn. Biol Trace Elem Res 22:265–275
230. Sabbioni E, Marafante E (1981) Relations between iron and vanadium metabolism: *in vivo* incorporation of vanadium into iron proteins of the rat. J Toxicol Environ Health 8:419–429
231. Harris WR, Friedman SB, Silberman D (1984) Behavior of vanadate and vanadyl ion in canine blood. J Inorg Biochem 20:157–169
232. E Sabbioni, E Marafante (1981) Progress in research on newer trace elements: the metabolism of vanadium as investigated by nuclear and radiochemical techniques. In McC Howell J, Gawthorne JM, White CL (eds), Trace element metabolism in man and animals (TEMA-4). Australian Academy of Science, Canberra, pp 629–631
233. Hansard SL II, Ammerman CB, Fick KR, Miller SM (1978)

Performance and vanadium content of tissues in sheep as influenced by dietary vanadium. J Anim Sci 46:1091–1095
234. Willsky GR (1990) Vanadium in the biosphere. In Chasteen ND (ed), Vanadium in biological systems. Physiology and biochemistry. Kluwer, Dordrecht, Netherlands, pp 1–24
235. Stern A, Yin X, Tsang S-S, et al (1993) Vanadium as a modulator of cellular regulatory cascades and oncogene expression. Biochem Cell Biol 71:103–112
236. Wever R, Krenn BE (1990) Vanadium haloperoxidases. In Chasteen ND (ed), Vanadium in biological systems. Physiology and biochemistry. Kluwer, Dordrecht, Netherlands, pp 81–97
237. van Schijndel JWPM, Vollenbroek EGM, Wever R (1993) The chloroperoxidase from the fungus *Curvularia inaequalis*; a novel vanadium enzyme. Biochim Biophys Acta 1161:249–256
238. Soedjak HS, Butler A (1991) Mechanism of dioxygen formation catalyzed by vanadium bromoperoxidase from *Macrocystis pyrifera* and *Fucus distichus*: steady state kinetic analysis and comparison to the mechanism of V-BrPO from *Ascophyllum nodosum*. Biochim Biophys Acta 1079:1–7
239. Eady RR (1995) Vanadium nitrogenases of *Azotobacter*. In Sigel H, Sigel A (eds), Metal ions in biological systems, Vol 31, Vanadium and its role in life. Marcel Dekker, New York, pp 363–405
240. Bayer E (1995) Amavadin, the vanadium compound of *Amanitae*. In Sigel H, Sigel A (eds), Metal ions in biological systems, Vol 31, Vanadium and its role in life. Marcel Dekker, New York, pp 407–421
241. Frausto da Silva JJR(1989) Vanadium in biology—the case of the *Amanita* toadstools. Chem Spec Bioavail 1:139–150
242. Anke M, Groppel B, Gruhn K, et al (1989) The essentiality of vanadium for animals. In Anke M, Baumann W, Bräunlich H, et al (eds), 6th International Trace Element Symposium, 1989, Vol 1. Friedrich-Schiller-Universitat, Jena, pp 17–27
243. Uthus EO, Nielsen FH (1990) Effect of vanadium, iodine and their interaction on growth, blood variables, liver trace elments and thyroid status indices in rats. Magnesium Trace Elem 9:219–226
244. Poellot RA, Seaborn CD, Uthus EO (1992) The effect of vanadium deprivation in thyroxine replete-thyroidectomized rats. Proc ND Acad Sci 46:75
245. Nielsen FH (1987) Vanadium. In Mertz W (ed), Trace elements in human and animal nutrition, Vol 1. Academic Press, San Diego, pp 275–300
246. Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH (1963) Abnormal trace metals in man—vanadium. J Chronic Dis 16:1047–1071
247. Somerville J, Davies B (1962) Effect of vanadium on serum cholesterol. Am Heart J 64:54–56
248. Dimond EG, Caravaca J, Benchimol A (1963) Vanadium. Excretion, toxicity, lipid effect in man. Am J Clin Nutr 12:49–53
249. Proescher F, Seil HA, Stillians AW (1917) A contribution to the action of vanadium with particular reference to syphillis. Am J Syph 1:347–405
250. Angelow L, Anke M, Groppel B, et al (1993) Aluminum: an essential element for goats. In Anke M, Meissner D, Mills CF (eds), Trace elements in man and animals, TEMA 8. Verlag Media Touristik, Gersdorf, pp 699–704
251. Carlisle EM, Curran MJ (1993) Aluminum: an essential element for the chick. In Anke M, Meissner D, Mills CF (eds), Trace elements in man and animals, TEMA 8. Verlag Media Touristik, Gersdorf, pp 695–698
252. Sternweis PC, Gilman AG (1982) Aluminum: a requirement for activation of the regulatory component of adenylate cyclase by fluoride. Proc Natl Acad Sci USA 79:4888–4891
253. Johnson NE, Zierold C, Dunn MA (1991) Aluminum enhances calmodulin activity. In Momčilovič B (ed), Trace elements in man and animals 7. IMI, Zagreb, pp 17:15–17:16
254. Smith JB (1984) Aluminum ions stimulate DNA synthesis in quiescent cultures of Swiss 3T3 and 3T6 cells. J Cell Physiol 118:298–304
255. Quarles LD, Hartle JE II, Middleton JP, et al (1994) Aluminum-induced DNA synthesis in osteoblasts: mediation by a G-protein coupled cation sensing mechanism. J Cell Biochem 56:106–117
256. Greger JL (1993) Aluminum metabolism. Annu Rev Nutr 13:43–63
257. Anke M, Groppel B, Arnhold W, Langer M (1988) Essentiality of the trace element bromine. In Braetter P, Schramel P (eds), Trace element analytical chemistry in medicine and biology. Walter de Gruyter, Berlin, pp 618–626
258. Anke M, Groppel B, Angelow L, et al (1993) Bromine: an essential element for goats. In Anke M, Meissner D, Mills CF (eds), Trace elements in man and animals, TEMA 8. Verlag Media Touristik, Gersdorf, pp 737–738
259. Huff JW, Bosshardt DK, Miller OP, Barnes RH (1956) A nutritional requirement for bromine. Proc Soc Exp Biol Med 92:216–219
260. Bosshardt DK, Huff JW, Barnes RH (1956) Effect of bromine on chick growth. Proc Soc Exp Biol Med 92:219–221
261. Leach RM Jr, Nesheim MC (1963) Studies on chloride deficiency in chicks. J Nutr 81:193–199
262. Oe PL, Vis RD, Meijer JH, et al (1981) Bromine deficiency and insomnia in patients on dialysis. In McC Howell J, Gawthorne JM, White CL (eds), Trace element metabolism in man and animals, TEMA-4. Australian Academy of Science, Canberra, pp 526–529
263. Nielsen FH (1986) Other elements: Sb, Ba, B, Br, Cs, Ge, Rb, Ag, Sr, Sn, Ti, Zr, Be, Bi, Ga, Au, In, Nb, Sc, Te, Tl, W. In Mertz W (ed), Trace elements in human and animal nutrition, Vol 2. Academic Press, Orlando, FL, pp 415–463
264. Schwarz K, Spallholz JE (1979) The potential essentiality of cadmium. In Bolck F, Anke M, Schneider H-J (eds), Kadmium-Symposium. Friedrich-Schiller Universitat, Jena, pp 188–194
265. Reeves PG, Johnson PE, Rossow KL (1994) Absorption and organ accumulation of cadmium in male rats fed diets containing sunflower kernels [abstract]. FASEB J 8:A196
266. Anke M, Hennig A, Groppel B, et al (1978) The biochemical role of cadmium. In Kirchgessner M (ed), Trace element metabolism in man and animals-3. Tech Univ Munchen, Freising-Weihenstephen, pp 540–548
267. Barham SS, Tarara JE, Enger MD (1985) Cadmium as a transforming growth factor [abstract]. Fed Proc 44:520
268. Kostial K (1986) Cadmium. In Mertz W (ed), Trace elements in human and animal nutrition. Vol 2. Academic Press, Orlando, pp 319–345
269. Schwarz K, Milne DB (1972) Fluorine requirement for growth in the rat. Bioinorg Chem 1:331–338
270. Anke M, Groppel B, Krause U (1991) Fluorine deficiency in goats. In Momčilovič B (ed), Trace elements in man and animals 7. IMI, Zagreb, pp 26:28–26:29
271. Avtsyn AP, Anke M, Zhavoronkov AA, et al (1993) Pathological anatomy of the experimentally-induced fluorine deficiency in she-goats. In Anke M, Meissner D, Mills CF (eds), Trace elements in man and animals, TEMA 8. Verlag Media Touristik, Gersdorf, pp 745–746
272. Messer HH, Armstrong WD, Singer L (1974) Essentiality and function of fluoride. In Hoekstra WG, Suttie JW, Ganther HE, Mertz W (eds), Trace element metabolism in animals-

2. University Park Press, Baltimore, pp 425–437
273. Wegner ME, Singer L, Ophaug RH, Magil SG (1976). The interrelation of fluoride and iron in anemia. Proc Soc Exp Biol Med 153:414–418
274. Jenkins GN (1990) The metabolism and effects of fluoride. In Priest ND, Van De Vyver FL (eds), Trace metals and fluoride in bones and teeth. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 141–173
275. Grooten HNA, Ritskes-Hoitinga J, Mathot JNJJ, et al (1991) Dietary fluoride prevents phosphorus-induced nephrocalcinosis in female rats. Biol Trace Elem Res 29:147–155
276. Fransbergen AJ, Lemmens AG, Beynen AC (1991) Dietary fluoride, unlike bromide or iodide, counteracts phosphorus-induced nephrocalcinosis in female rats. Biol Trace Elem Res 31:71–78
277. Sato I, Yuan BD, Nishimura T, Tanaka N (1985) Inhibition of tumor growth and metastasis in association with modification of immune response by novel organic germanium compounds. J Biol Response Mod 4:159–168
278. Suzuki F, Brutkiewicz RR, Pollard RB (1986) Cooperation of lymphokine(s) and macrophages in expression of antitumor activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132). Anticancer Res 6:177–182
279. Schwarz K (1975) Potential essentiality of lead. Arh Hig Rada Toksikol 26(suppl):13–28
280. Kirchgessner M, Reichlmayr-Lais AM (1981) Lead deficiency and its effects on growth and metabolism. In McC Howell J, Gawthorne JM, White CL (eds), Trace element metabolism in man and animals, TEMA 4. Australian Academy of Science, Canberra, pp 390–393
281. Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M (1985) Newer research on lead essentiality. In Mills CF, Bremner I, Chesters JK (eds), Trace elements in man and animals, TEMA 5. Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal, pp 283–286
282. Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M (1991) Lead—an essential trace element. In Momčilovič B (ed), Trace elements in man and animals, 7. IMI, Zagreb, pp 35:1–35:2
283. Kirchgessner M, Plass DL, Reichlmayr-Lais AM (1991) Lead deficiency in swine. In Momčilovič B (ed), Trace elements in man and animals, 7. IMI, Zagreb, pp 11:20–11:21
284. Uthus EO, Nielsen FH (1988) Effects in rats of iron on lead deprivation. Biol Trace Elem Res 16:155–163
285. Müller M, Anke M, Thiel C, Hartmann E (1993) Exposure of adults to lead from food estimated by analysis and calculation—comparison of methods. In Anke M, Meissner D, Mills CF (eds), Trace elements in man and animals, TFMA 8. Verlag Media Touristik, Gersdorf, pp 241–242
286. Anke M, Arnhold W, Groppel B, Krause U (1990) The biological importance of lithium. In Schrauzer GN, Klippel K-F (eds), Lithium in biology and medicine. VCH Publishers, Weinheim, pp 148–167
287. Patt EL, Pickett EE, O'Dell BL (1978) Effect of dietary lithium levels on tissue lithium concentrations, growth rate, and reproduction in the rat. Bioinorg Chem 9:299–310
288. Pickett EE, O'Dell BL (1992) Evidence for dietary essentiality of lithium in the rat. Biol Trace Elem Res 34:299–319
289. Rybak SM, Stockdale FE (1981) Growth effects of lithium chloride in BALB/c 3T3 fibroblasts and Madin-Darby canine kidney epithelial cells. Exp Cell Res 136:263–270
290. Rossetti L, Giaccari A, Klein-Robbenhaar E, Vogel LR (1990) Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their *in vivo* mode of action. Diabetes 39:1243–1250
291. Schrauzer GN, Shrestha KP (1990) Lithium in drinking water and the incidence of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. Biol Trace Elem Res 25:105–113
292. Schrauzer GN, Shrestha KP, Flores-Arce MF (1992) Lithium in scalp hair of adults, students, and violent criminals. Effects of supplementation and evidence for interactions of lithium with vitamin B-12 and with other trace elements. Biol Trace Elem Res 34:161–176
293. Anke M, Angelow L, Schmidt A, Gürtler H (1993) Rubidium: an essential element for animal and man? In Anke M, Meissner D, Mills CF (eds), Trace elements in man and animals, TEMA 8. Verlag Media Touristik, Gersdorf, pp 719–723
294. Eisa O, Yudkin J (1989) Mineral elements in unrefined sugar, and rat reproduction. Int J Vitam Nutr Res 59:77–79
295. Angelow L, Anke M (1994) Rubidium in der Nahrungskette. In Anke M, Meissner D, Bergmann H, et al (eds), Defizite und Überschüsse an Mengen-und Spurenelementen in der Ernährung. 14. Arbeitstagung Mengen-und Spurenelemente 1994. Verlag Harald Schubert, Leipzig, pp 285–300
296. Schwarz K, Milne DB, Vinyard E (1970) Growth effects of tin compounds in rats maintained in a trace element-controlled environment. Biochem Biophys Res Commun 40:22–29
297. Yokoi K, Kimura M, Itokawa Y (1990) Effect of dietary tin deficiency on growth and mineral status in rats. Biol Trace Elem Res 24:223–231
298. Kappas A, Drummond GS, Simionatto CS, Anderson KE (1984) Control of heme oxygenase and plasma levels of bilirubin by a synthetic heme analogue, Tin-protoporphyrin. Hepatology 4:336–341
299. Kappas A, Drummond GS (1984) Control of heme and cytochrome P-450 metabolism by inorganic metals, organometals and synthetic metalloporphyrins. Environ Health Perspect 57:301–306
300. Cardarelli N (1990) Tin and the thymus gland: a review. Thymus 15:223–231
301. Greger JL (1988) Tin and aluminum. In Smith KT (ed), Trace minerals in foods. Marcel Dekker, New York, pp 291–323

第 36 章

碘缺乏与碘缺乏病

John B. Stanbury

碘在整个机体中的唯一作用是作为甲状腺激素的必需成分。甲状腺激素对身体发育是必需的。甲状腺的主要分泌产物是甲状腺素，它含有 4 个碘原子，在外周组织中转化成主要的活性形式——三碘甲腺原氨酸，除了在外环的 5′位上脱去了一个碘原子之外，其它与甲状腺素完全相同。

甲状腺从血液中摄取碘，并进行浓缩，再将碘以肽键接在酪氨酸残基上，形成单碘或二碘酪氨酸。然后通过醚桥连接两个苯甲基而最终形成甲状腺素。甲状腺素贮存在甲状腺滤液胶质中，按机体需要而动员并分泌。5′位上的碘可被存在于许多组织，特别是肝脏中的脱碘酶脱下。

甲状腺激素在体内循环中与载体蛋白以非共价键结合。三碘甲腺原氨酸通过特殊受体与基因组相互作用。这两种激素都通过一系列复杂的途径降解。而碘几乎完全以无机形式从尿中排泄。

吸收，转运、贮存及更新

无机形式的碘化物在胃及小肠上段迅速而几乎完全被吸收。有机碘在肠道的降解程度不等，释放的碘化物被吸收，而其它一些有机碘则可能被完整地吸收。约有 80%的甲状腺素未经变化而被吸收，其余部分则从粪便中丢失。用于胆囊显影的碘化物也易于吸收。普遍用于食盐强化碘以预防碘缺乏病的碘酸盐，在肠道易于还原成碘化物而被立即吸收。碘酸盐在血液中也很快被还原成碘化物。

吸收的碘化物进入一种与细胞外液体积相近的的分布空间，在血液中以游离的和可透析的形式出现。它不与血液中的蛋白质结合，而被甲状腺和肾脏迅速摄取。其在血浆中的浓度取决于供应的量和清除率。肾脏每分钟约清除 30ml 血浆中的碘，而甲状腺对血浆碘的清除率则取决于碘的摄入史。如果碘的供应一直充足，肠道吸收的碘只有 10%或更少些出现于甲状腺；如果长期缺碘，由血液进入甲状腺的碘可达 80%或更多。少量碘还可通过唾液腺分泌，而脉络丛、眼泪及汗液中也可出现微量的碘。甲状腺从血液中摄取碘，甲状腺激素的合成和贮存受脑垂体分泌的促甲状腺激素所控制；而促甲状腺激素的水平又受循环中甲状腺激素水平调控。因而甲状腺体系受一系列复杂的反馈机制调节，以协调碘的供应、甲状腺激素的合成与分泌、垂体分泌的促甲状腺激素以及下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素之间的相互作用。但这种调控过程并不在肠吸收水平和肾脏排泄水平进行[1~5]。

实际上，贮存碘化物的唯一组织是甲状腺。且绝大多数的碘以一碘酪氨酸、二碘酪氨酸以及少量甲状腺素的形式存在，只有极少部分为三碘甲腺原氨酸。在正常情况下，80%或以上的碘存在于碘化酪氨酸部分。甲状腺组织中还检测出少量的碘化组氨酸。不管哪种形式的碘，在外周组织中的含量都很少，但有激素活性形式的碘却非常重要。绝大多数组织对甲状腺素和三碘甲腺原氨酸发生反应。而大脑则依赖于甲状腺素，并在局部将其代谢成为三碘甲腺原氨酸[6]。

大部分碘以激素或激素前体的形式存在于甲状腺。如碘供给充足，甲状腺可贮碘约 10～20mg；而长期缺碘者碘的供给变化很大。一旦缺碘持续过久而不缓解，则甲状腺的碘含量可降至 200μg 或更少。不过，偶尔摄食碘可使缺碘的甲状腺贮存大量的碘。缺碘的甲状腺可连续几周大量贮存碘，然后才中止。这可能是在缺碘地区甲状腺肿大、而其肿大甲状腺的碘含量却正常(甚至偏高)这一矛盾现象的原因。

血液中碘的更新十分迅速，其更新率在很大程度上受甲状腺摄碘状况控制。正常情况下，血浆碘清除的半减期约为 10 小时，但在甲状腺毒症或缺碘状态下，甲状腺活动加强，半减期可缩短。

甲状腺激素的更新相对较慢。正常时，甲状腺素的半减期约为 7 天，而三碘甲腺原氨酸的半减期为 1.5～3 天。

生理功能

甲状腺激素有许多功能，如调节细胞的活动和生长。在人体胚胎生命的早期，甲状腺激素可穿透胎盘屏障，在胚胎自身甲状腺发挥作用之前起到一些目前还不确切知道的作用[9]。它可影响视神经细胞的生长、迁移和树突的发育[10~12]。它还可促进外周组织的生长和成熟。也许最明显可见的例子是骨骼的放射照片显示甲状腺激素缺乏的人胚胎和碘缺乏羊的动物模型中骨骼发育延迟[13]。除了碘通过甲状腺激素介导的作用外，尚无证据表明碘本身对生长、发育和生理功能有影响。

出生后的体格生长和骨骼成熟依赖于正常的的甲状腺激素供应。但碘供应不足时，这些都可出现延迟。甲状腺激素也主要参与机体细胞的能量代谢，最熟悉的指标就是基础代谢率。在缺碘影响激素合成时，可出现一系列特征性变化，包括皮肤改变、舌体肥大、皮下粘多糖沉积、声音嘶哑、动作迟缓、反射的松弛时间延长、血脂升高；如再进一步发展，还可出现心脏功能不全、体腔及心包积液，并对吗啡等一些药物的敏感性增加。

甲状腺激素以三碘甲腺原氨酸的形式直接作用于基因组以调节细胞功能，它在此处与甲状腺效应元件接触，经过在几个基因部位的一系列反应，开启或关闭与某些信使 RNA 合成有关基因的活性，从而控制与细胞功能有关的特殊蛋白质的合成和抑制[14,15]。

缺乏

人和动物缺碘对胚胎和出生后的发育带来严重后果[16]。即所谓“碘缺乏病(IDD)”。它是人类最严重、流行最广的疾病之一，对畜牧业的影响也很大。碘缺乏是全世界可以预防的智力迟钝的最普遍原因[17]。其流行的原因是因为世界大部分地区的土壤中缺碘，尤其是冰川冲刷地带和洪水泛滥平原。有关山区碘缺乏流行的文献很多。但碘缺乏病流行最为严重、土壤也最为缺碘的某些地区都是平地，其土壤中的碘因雨水和升华而长期丢失。如印度东北部的恒河平原和中国中西部的塔里木沙漠即为主要的碘缺乏病区。在塔里木地区，饲料加碘显著改善了羊的存活，产生了明显的经济效益(Delong，个人通讯)。

碘供应充足的正常人的甲状腺重 15～20g。当碘供应减少时，通过增加促甲状腺激素分泌和甲状腺增生，使甲状腺对血浆碘的清除发生代偿性增加。如碘缺乏状况继续发展，甲状腺继续增生，有经验的医务人员很容易检查出来。由远处即可用肉眼看出严重者肿大的甲状腺，某些患者的甲状腺甚至形态怪异。增生的甲状腺滤泡可以融合而成包囊状的甲状腺结节[18]，甲状腺结节反映长期缺碘，而且这些结节及结节旁组织，随着持续的刺激和生长变得不受垂体而自主控制；如果有足够的膳食碘供应或补充过多时，还可不按机体对激素的需要而分泌甲状腺激素。

甲状腺肿使人的形象难看或难以接受，还可挤压气管和食道，也可损伤喉返神经，而引起声音嘶哑。它还可出现恶性变，尽管这一问题还有争议。通常所采取的外科手术治疗也有一定风险，患者术后可能出现甲状腺功能低下，需要用药物替代疗法，这在世界上许多地区是难以办到的。

单纯碘缺乏就是一种足以引起甲状腺肿大的原因，但可能还有其它膳食因素可加重碘缺乏[19]。有关这一问题研究最多的是葡糖硫苷棉豆苷[20]，它是木薯的一种成分，而木薯则是发展中国家广泛食用的食物。膳食中还可能含有其它致甲状腺肿物质，其中有人们普遍食用的小米、甜薯、各种豆类以及与邻苯二酚及苯二酸有关的工业污染等[19]。在哥伦比亚的井水中也检测出致甲状腺肿物质。木薯如在水中浸泡不够或烹饪不熟，可在肠道水解释放出氰化物，进而被代谢成硫氰酸盐，而硫氰酸盐可抑制甲状腺摄取碘化物。过多摄入处理不当的木薯在地方性克汀病(特别是粘液水肿型克汀病)的发病机制中起辅助作用[21]。

必须要强调的是，虽然致甲状腺肿物质促进缺碘，但如果碘摄入量很正常，则不会产生甲状腺肿。

胎儿碘缺乏及克汀病　胎儿很容易受缺碘损伤。当孕妇因缺碘而甲状腺激素生成不足时更是如此。碘缺乏很可能在妊娠早期对胎儿即有影响，但在第二孕期最为明显[22]。在第二孕期早期补碘可预防大多数的损害。如不在这一阶段及时补碘，则可造成永久性新生儿生长损伤，尤其是对神经、肌肉和认知能力的发育。不论是动物或人，碘缺乏都造成生育力下降和胚胎期及围产期死亡率上升[23]。

"克汀病"是指因碘缺乏而造成对人体损伤最严重的一种形式。已知有两种不同的克汀病；最常见的以广泛的神经病学损伤为特征，包括痉挛性双瘫(但不累及远端肢体)。另一型克汀病在扎依尔中部多发，但也见于其它地区，表现为长期和严重甲状腺功能低下[24,25]。两种类型都有严重的智力障碍；后一种类型(即粘液水肿型)具有有严重甲状腺功能低下的实验室和临床特征，但这一类型的特征性改变是甲状腺只有中度增大。尽管两型之间有明显差别，但目前普遍认为它们都是孕期和少儿期严重缺碘的极端后果。有关这两型差别的机理，目前大多尚属于推测性。

克汀病的流行状况各地不同，它与碘缺乏的程度和时间长短有关。此病多发生于其母亲本身就缺碘并有甲状腺肿大的儿童。某些偏远地区的患病率非常高，曾报道有的社区患病率高达总人口的 12%。从这一人群存活率低及其婴儿和儿童死亡率高的事实来看，这个患病率是一个很惊人的数字。

由于先天性的或遗传的原因，也可不因缺碘而发生克汀病。在补碘地区，每 4000 个存活婴儿中约有一个为克汀病。如果早期采取适当治疗，这种克汀病在很大程度上可能完全治愈。

碘缺乏与地方性发育迟钝　除了明显的克汀病之外，长期缺碘也可使缺碘地区的儿童出现认知和神经肌肉障碍。从适合于当地环境的格式化测验结果和学生在校的行为来看，明显存在这一现象[17]，部分是归因于持续的发育障碍，部分归因于地方性甲状腺功能低下引起的长期行为障碍。后者可用补碘来纠正。由于这种原因引起的地方性发育迟钝，无疑是影响当地社会经济发展的一个因素。这不仅是因为人的劳动能量减少和工作效率下降，还因为畜、禽的繁殖力和存活率下降。碘对农产品如玉米、土豆、豆类等的生长没有影响。

碘的需要量

正常人的甲状腺能够耐受碘供应量在较大范围内的波动。其从血液中摄取碘及分泌甲状腺激素的能力，在很大程度上受垂体分泌的促甲状腺激素调节，使之处于一种平衡状态。即在碘多于需要时，甲状腺发出信号使垂体分泌减少以维持平衡；因此，有可能摄入过量的碘而激素分泌却不增加。

在慢性甲状腺炎、以前做过手术或正在用放射性碘治疗时，抑制腺体的碘化物的量远高于正常代谢所需的量，在这些甲状腺异常状态下，不能用这种调控模式。此外，长期缺碘形成甲状腺的自主单元时也不适用，碘过量可引起甲状腺毒症。

习惯上的适宜膳食碘水平是根据尿碘排出量来制订的，约为每 24 小时 150μg。由于现场调查中收集 24 小时尿样不现实，所以常采用每 100ml 尿样中的浓度，或以每克尿肌酐为基础来计算，以代替 24 小时尿样。但是以尿肌酐计算的结果不很可靠，近来已很少使用。

1989 年制订的推荐的每日碘供给量，在 10 岁以下儿童为 40～120μg，成人为 150μg。这一标准仅适用于非碘缺乏地区[29]。但如果存在碘缺乏，则这一推荐量显然过高(详见下文讨论)。

在碘缺乏国家，通常推荐使用食盐作为补碘的载体。瑞士曾有严重的地方性甲状腺肿流行，他们用这一补碘措施已有半个多世纪，对消除这种营养缺乏病确实有效[30]。在其它国家，包括美国，也是如此。

世界各地，特别是在地方性甲状腺肿地区，现场调查一致表明，当有代表性的尿样中碘含量平均值低于 5μg/L 时，该区即有发生碘缺乏病的危险；当低于 2μg/L 时，当地儿童就有患典型的先天性克汀病的危险。尚未很好确定没有地方性甲状腺肿时耐量的上限，但肯定高达每天 1mg。

为预防和治疗碘缺乏所需要的碘化钠或钾及碘酸钠或钾的量，若按碘含量计算则是相同的。

可通过口服或肌注碘油来满足机体对碘的需要。最常用的是巴黎 Guerter 实验室的产品。名为 Lipodol UF 的产品可用于肌注，名为 Oridol 的则用于口服。但在使用剂量方面，目前尚有争议，实际上，对剂量的决定部分取决于这个剂量的重复次数，而

其次数又取决于各地的具体条件。一般来说，不论通过哪种途径，推荐剂量都是 1ml；但通常每六个月必须重复一次口服剂量[31~33]。有一项调查表明，一年 0.2ml 已足够[34]。

口服制剂在肠道降解，并以无机碘化物形式出现在血浆中。对其后果，下文还要讨论。

碘在自然界虽分布广泛，但其量却很少。一般来说，动物和植物的碘含量与其生长的土壤有关。当然，动物的甲状腺例外，它含有大量的碘。某些海藻也含有有机碘。

碘还是许多药物的成分，如维生素片和胶囊，也常用于烤制面包的面团调节剂和清洗牛奶罐及牛乳头的碘附(iodophors)。

过量与毒性

除了对碘高度敏感的罕见病例，一般人能耐受很高的碘摄入量。许多病人(如支气管哮喘时)以每天数克的剂量治疗粘稠的支气管分泌。

如已严重缺碘，则情况就大不相同。例如在增加碘摄入量以预防碘缺乏病的项目中，这些人就有发生甲状腺毒症的危险，这种现象被称为“碘性甲状腺机能亢进(jodbasedow)”，在一个多世纪前人们对此已有所了解。这一病症几乎一致地发生于有结节性甲状腺肿的老年人群中。但值得注意的是这些结节往往难以或不能触及。毒性结节性甲状腺肿的症状较不明显，与 Graves 病(突眼性甲状腺肿)有许多不同。这些病人没有 Graves 病的眼病症状，发病过程中的症状也更轻微。其它如体重减轻、心动过速、肌肉无力和皮肤发热等临床体征可能未能被查出或被忽视。对心脏病患者来说，如再加上有毒性结节性甲状腺肿，可能是很危险的。

在美国、某些欧洲国家、津巴布韦和扎伊尔，人们注意到因甲状腺毒症而就诊的病人增加。在坦桑尼亚和奥地利，这种现象更为突出[35]。一般来说，这种流行现象在几年后会消失。但在缺碘地区，随着食盐中碘水平的增加，这种病的流行又会再度上升。这一观察结果支持下述论点：甲状腺一旦进行自主调控(不论在结节部位还是在结节旁部位)，调控都不会恢复正常[18]。

碘性甲状腺机能亢进的发生不能成为反对食盐碘化的理由。实际上，食盐强化碘的工作应继续，并加大推广力度。只有这样，可望从这些地区根除新出现的易感人群，特别是发育受损的儿童。已有资料表明，随着包装和运输有所改进，可以减少碘盐中的碘含量，这样可保证出厂的碘盐在进入厨房使用时没有明显的碘含量下降。作者认为，在没有碘缺乏病的地区，盐中含碘 20～50μg/g 就够了。而在有碘缺乏病的地区，不论其程度如何，补碘水平应从 10μg/g 开始，且在五年内不增加。同时，还要监测医院或社区中的碘缺乏病的发病情况，尤其要注意意想不到出现的心功能异常。

小结

碘在土壤和水中的含量很低。碘是甲状腺激素的必需成分，而正常的体格、认知和神经运动系统的发育均有赖于甲状腺激素。

- 碘在水和植物中的含量很低，以此为生的动物体内的含量也很低，各地的水平差异很大。土壤和水中缺碘主要发生在山区。但在许多水泛平原区和冰川流经区也缺碘。
- 因缺碘而引起的疾病是人类最常见的疾病之一。这类疾病包括甲状腺肿、认知及神经肌肉障碍、胚胎和新生儿死亡率增加、聋哑和生育力降低。其结果是造成经济和生产力下降。最严重的碘缺乏病为克汀病，患者有显著的智力障碍和神经性疾患。但所有这些疾病都可在第三孕期前采取预防性补碘而使新生儿免于受害。
- 长期缺碘可使甲状腺增大和结节形成。在这种情况下，甲状腺的某些单元由正常调控变为自主调控，而这种失控可以是永久性的。
- 在发达国家，碘通过许多途径进入食物链；如水、乳、面包以及一些药物。包括美国在内的许多国家，碘的摄入量远超过最低需要量。
- 最重要的公共卫生措施是在所有缺碘地区都应坚持预防性补碘。正常的甲状腺有完好的调控系统，能耐受大量的碘，但有自主调节的甲状腺，则在摄入过量的碘时可分泌超过机体所需的甲状腺激素，从而出现甲状腺毒症。一般来说，这一问题并不重要；但如长期得不到纠正，或出现心脏并发症时，则对健康的影响是严重的。

参考文献

1. Braverman LE, Utiger RD, eds (1991) The thyroid. Lippincott, Philadelphia
2. Hetzel BS (1989) The story of iodine deficiency: an international challenge to nutrition. Oxford Univeristy Press, Oxford
3. DeGroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, Stanbury JB (1984) The thyroid and its diseases, 5th ed. Wiley, New York
4. Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB, eds (1987) The prevention and control of iodine deficiency disorders. Elsevier, Amsterdam
5. Dunn JT, Pretell EA, Daza CH, Viteri FE, eds (1986) Toward the eradication of endemic goiter, cretinism and iodine deficiency. Pan American Health Organization, Washington, DC
6. Crantz FR, Larsen PR (1980) Rapid thyroxine to 3,5,3′ triiodothyronine conversion binding in rat cerebral cortex and cerebellum. J Clin Invest 65:935–938
7. Stanbury JB, Brownell GL, Riggs DS, et al (1954) Endemic goiter: the adaptation of man to iodine deficiency. Harvard University Press, Boston
8. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Surks MI (1975) Determination of common parameters of iodothyronine metabolism and distribution in man by noncompartmental analysis. J Clin Endocrinol Metab 41:319–324
9. Morreale de Escobar S, Obregon MJ, Escobar del Rey F (1988) Transfer of thyroid hormones from the mother to the fetus. In Delange F, Fisher DA, Glenoer D (eds), Research in congenital hypothyroidism. Plenum Press, New York, p 15
10. Balazs R, Richter D (1973) Effects of hormones on the biochemical maturation of the brain. In Himivich W (ed), Biochemistry of the developing brain. Dekker, New York, p 253
11. Ferreiro B, Bernal J, Potter BJ (1987) Ontogenesis of thyroid hormone receptor in foetal lambs. Acta Endocrinol (Copenh) 116:205–210
12. Porterfield SP, Hendrich CE (1993) The role of thyroid hormone in prenatal and neonatal neurological development—current perspectives. Endocr Rev 14:94–106
13. Potter BJ, McIntosh GH, Mano MT, et al (1986) The effect of maternal thyroidectomy prior to conception on fetal brain development in sheep. Acta Endocrinol (Copenh) 112:93–99
14. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ (1993) The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr Rev 14:348–398
15. Stein SA (1994) Molecular and neuroanatomical substrates of motor and cerebral cortex abnormalities in fetal thyroid hormone disorders. In Stanbury JB (ed), The damaged brain of iodine deficiency. Cognizant Communication Corp, New York, p 67
16. Delange F (1994) The disorders induced by iodine deficiency. Thyroid 4:107–128
17. Stanbury JB, ed (1994) The damaged brain of iodine deficiency. Cognizant Communication Corp, New York
18. Studor H, Gerber H (1991) Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In Braverman LE, Utiger RD (eds), The thyroid. Lippincott, Philadelphia, p. 1107
19. Gaitan E (1989) Environmental goitrogenesis. CRC Press, Boca Raton, FL
20. Delange F, Iteke FB, Ermans AM, eds (1982) Nutritional factors involved in the goitrogenic action of cassava. International Development Research Centre, Ottawa, Ontario
21. Ermans AM, Moulameko NM, Delange F, Alhuwalia R, eds (1980) Role of cassava in the aetiology of endemic goiter and cretinism. International Development Research Centre, Ottawa, Canada
22. DeLong GR (1987) Neurological involvement in iodine deficiency disorders. In Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB (eds), The prevention and control of iodine deficiency disorders. Elsevier, Amsterdam, p 49
23. McMichael AJ, Potter JD, Hetzel BS (1980) Iodine deficiency, thyroid function, and reproductive failure. In Stanbury JB, Hetzel BS (eds), Endemic goiter and endemic cretinism. Wiley, New York, p 445
24. Dumont JE, Ermans AM, Bastenie PA (1963) Thyroid function in a goiter endemic. IV. Hypothyroidism and endemic cretinism. J Clin Endocrinol Metab 23:325–335
25. Choufoer JC, van Rhijn M, Querido A (1965) Endemic goiter in western New Guinea. II. Clinical picture, incidence and pathogenesis of endemic cretinism. J Clin Endocrinol Metab 25:385–402
26. Vanderpas J, Bourdoux P, Lagasse R, et al (1984) Endemic infantile hypothyroidism in a severe endemic goiter area of Central Africa. Clin Endocrinol 20:327–340
27. Ibbertson HK, Gluckman PD, Croxson MS, Strang LJW (1974) Goiter and cretinism in the Himalayas: a reassessment. In Dunn JT, Medeiros-Neto GA (eds), Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health. Pan American Health Organization, Washington, DC, p 129
28. Klein AH, Meltzer S, Kenney FH (1972) Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age 3 months. J Pediatr 81:912–915
29. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
30. Burgi HM, Supersaxo Z, Selz B (1990) Iodine deficiency diseases in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: a historical review with some new goitre prevalence data. Acta Endocrinol (Copenh) 123: 577–590
31. Chaouki M, Benmiloud M (1994) Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of lipiodol during pregnancy. Eur J Endocrinol 130:547–551
32. Phillips DIW, Osmond C (1989) Iodine supplementation with oral or intramuscular iodized oil: a two-year follow-up of a comparative trial. Int J Epidemiol 18:907–910
33. Eltom FA, Karlsson AM, Kamal AM, et al (1985) The effectiveness of oral iodized oil in the treatment and prophylaxis of endemic goiter. J Clin Endocrinol Metab 61:1112–1117
34. Tonglet R, Bourdoux P, Minga T, Ermans A-M (1992) Efficacy of low oral doses of iodized oil in the control of iodine deficiency in Zaire. N Engl J Med 326:236–241
35. Connolly RJ, Vidor GI, Stewart JC (1970) Increase in thyrotoxicosis in endemic goitre area after iodation of bread. Lancet i:500–502

第 37 章

妊娠与哺乳

Mary Franees Picciano

促进母婴健康是美国的国家重点，并已制定了2000年的健康促进和疾病预防目标[1]。这些目标中许多是以能改善生育后果的营养学研究为基础的。从对公共卫生营养项目和对某些营养素干预实验研究的评价中积累的证据表明，母亲营养的改善确实可以理想地改善婴儿的健康，且有良好的价格-效益比[2,3]。

在妊娠和哺乳期，为了供给胎儿和婴儿生长发育，以及母体组织结构和代谢的相应改变，需要增加母亲的营养。尽管总的营养素需要量不一定是母亲组织中积累的物质和妊娠、哺乳产物以及维持非孕妇女所需量的总和，但这一方法仍常用于得出推荐的营养素摄入量。母亲的代谢是受激素介导的调节，使营养素优先供给那些与生殖高度有关的某些母体组织(如胎盘和乳腺)，并把营养素输送到发育中的胎儿或婴儿。作者在本章中将综述孕妇和乳母的生理调节及营养需要。

妊娠的生理性调整

妊娠的激素轮廓 图 1 显示孕妇血浆中某些主要生殖激素的水平。人的血浆绒毛膜促性腺激素(hCG)水平在受精卵植入后立即开始升高，植入后的 2 周内即可从尿中检测到这种激素；大约在孕 8 周时达到高峰，随后下降到一稳定的平台，直至婴儿出生。hCG 能维持 8～10 周黄体功能。人胎盘催乳激素(亦称人绒毛膜生长促乳素，hCS)的结构与生长激素相似，其分泌速率与胎盘的生长平行，可用于衡量胎盘功能。hCS 的分泌在高峰时可达 1～2g/d，远高于其它激素。胎盘催乳激素可刺激脂肪分解、拮抗胰岛素作用、并可能在维持底物流向胎儿方面具有重要作用。胎盘催乳素与垂体分泌的催乳素一起，可促进乳腺生长。分娩后，血循环中胎盘催乳素迅速消失。

在受孕后 8～10 周，胎盘成为类固醇激素的主要来源。在此之前，孕酮和雌激素在母亲的黄体内合成，这些激素在维持早期宫内环境和胎盘发育中起重要作用。胎盘接管孕酮的分泌，其产量在妊娠期间持续增加。孕酮(通常称为孕激素)刺激母亲呼吸、舒展平滑肌(特别是子宫和消化道平滑肌)、并对胎盘可能起一种免疫抑制剂的作用，在胎盘中孕酮的水平可达血浆中的 50 倍。孕酮可促进乳腺小叶的发育，并抑制乳腺在孕期分泌。

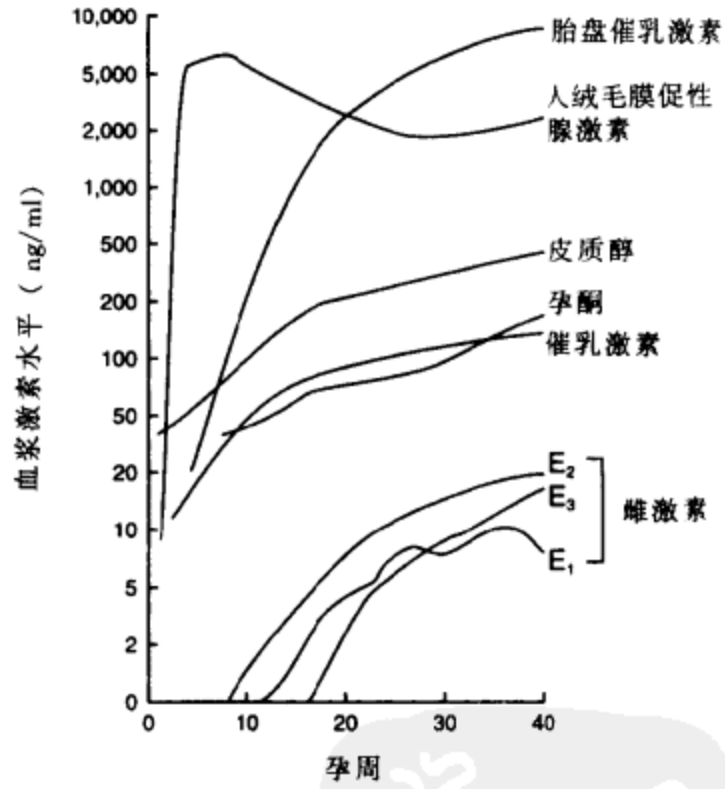


图 1 妊娠期间母亲血浆中某些生育激素的水平。E_1：雌酮；E_2：雌二醇；E_3：雌三醇。

胎盘分泌的雌激素是复合的。雌二醇(E_2)和雌酮(E_1)是由来自母亲和胎儿血中的前体亚硫酸脱氢异雄酮(DHEA-S)合成。雌三醇(E_3)是由胎儿体内的亚硫酸 16-α-羟基脱氢异雄酮(16-OH-DHEA-S)合

成。胎儿不能合成 DHEA-S 和 16-OH-DHEA-S 的前体孕烯醇酮，而必须从胎盘获得前体。胎盘分泌的雌激素亦随着妊娠的进展而增长许多倍。妊娠中孕激素水平升高的功能包括：刺激子宫生长、增加子宫血流量、并可能促进乳房发育。由于雌激素的前体来源于胎儿，因此母亲雌激素的水平可用于衡量胎儿的存活情况。

妊娠期间雌激素的增加还刺激母亲垂体细胞群（促生长细胞）成为促乳细胞或催乳素分泌细胞。催乳素分泌的增加可能有助于促进乳腺发育。此外，在妊娠末期，垂体促乳细胞数量的增加提供了为起动和维持哺乳必需的大量催乳素。

在妊娠期间，血浆中增加的另一种母亲来源的激素是皮质醇。血浆中皮质醇的升高与由雌激素刺激的与蛋白结合的及游离的皮质醇均增加有关。皮质醇拮抗胰岛素并刺激由氨基酸合成葡萄糖。

血液容积与血液成分　妊娠妇女的血容积、血浆容积、红细胞质量和血细胞比容的变化曲线如图 2 所示。妊娠最后三个月测量的结果表明，与非孕妇女相比，其血液容积增加约 35%～40%，主要由于血浆容积扩大约 45%～50%，同时红细胞质量增加约 15%～20%。由于红细胞质量增加的比例低于血浆的增加，血红蛋白浓度和血细胞比容与红细胞的容积呈平行下降；在妊娠的第二孕期，血红蛋白和血细胞比容值达到其最低点，在妊娠最后三个月再上升[5]。由于以上原因，在筛查孕妇贫血时，对孕期的每三个月应采用不同的血红蛋白和血细胞比容标准值[6]。

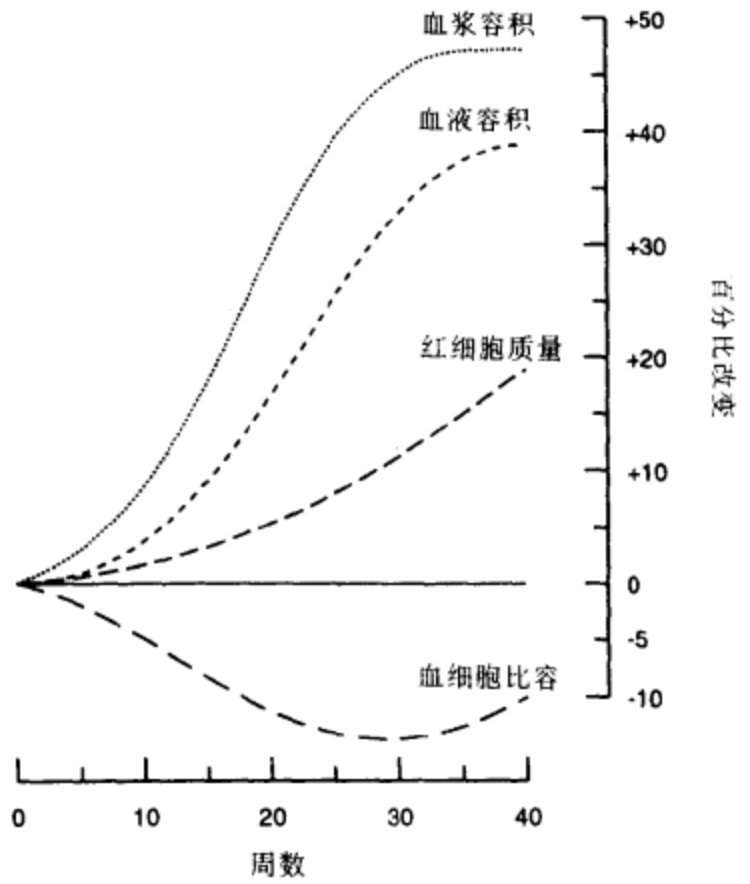


图 2　妊娠期间母亲血浆容量、血容量、红细胞质量（red cell mass）及血细胞比容（hematocrit）的相对变化。

在接近分娩时，血浆总蛋白含量由约 70g/L 降至 60g/L，这在很大程度上是由于白蛋白浓度由约 40g/L 降至 25g/L。球蛋白各部分的变化并不相同。血浆中 α_1、α_2 和 β 球蛋白的含量分别增加约 60%、50%和 35%，而 γ 球蛋白部分则下降约 13%[7]，这一系列血浆蛋白质轮廓的变化是由雌激素引起的，因为它可在服用雌二醇的非孕妇女中重现。血浆中大多数脂类组分的水平，包括甘油三酯、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白于妊娠期间均上升。

肾功能　妊娠期间，肾功能发生显著的改变，估计是为了有利于清除胎儿和母亲代谢所产生的含氮或其它废物。有效的肾血浆流量（ERPF）、肾小球滤过率（GFR）和滤过分数（filtration fraction）在妊期间均有改变。以对-氨基马尿酸清除率测得的有效肾血浆流量增加约 75%，这是妊娠期间最早出现的生理性调节之一。在妊娠早期，肾小球滤过率同样也增加（约 50%），但不如 ERPF 明显。在妊娠期间，由于肾小球滤过率的增加比例小于有效肾血浆流量的增加，在孕早期滤过分数（GFR/ERPF）下降，并在妊娠末三个月时回复到非孕期值。尿中排出葡萄糖、氨基酸和水溶性维生素明显增加与肾功能的改变有关。葡萄糖的排出可增加 10 倍以上，与血糖浓度无关。同样，血浆中个别氨基酸轮廓与排出模式无关，排出量的变异可有 2～7 倍，日总丢失平均约 2g。妊娠期间，尿中叶酸排出量增加一倍，尽管平均排出量为 10～15μg/d 并不多，但某些妇女排出量多达 50μg/d[8]。

体重增长及其成分　“不限制进食的健康初孕妇女”的平均体重增长为 12.5kg[7]。这种体重增长代表两个主要成分：（1）妊娠的产物：胎儿、羊水和胎盘；（2）母亲组织的增长：血液和细胞外液的增加、子宫和乳腺的增大及母亲的贮存（脂肪组织）增加。

妊娠期间母亲增长重量的各组分的平均值如图 3 所示。这一数据是由一项对 3868 名无主要产科并发症（如先兆子痫、死胎或低出生体重）英国初孕妇女的分析得到的。虽然没有可供比较的经产妇的纵

向数据，但 Hytten 和 Leith[7]提出其体重增加值可能

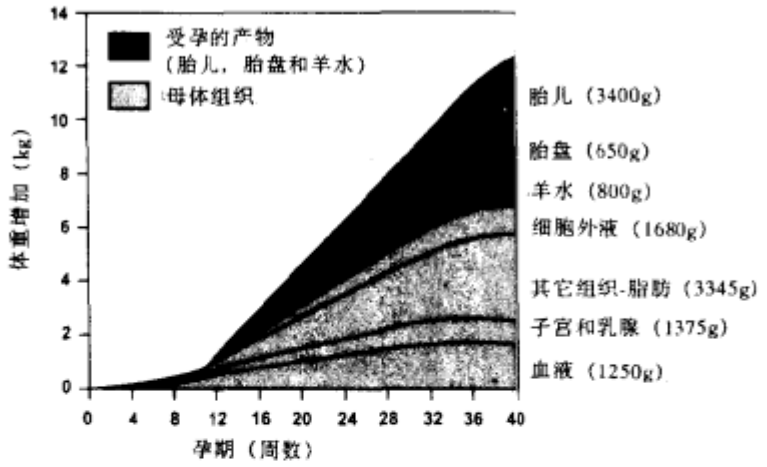


图 3 妊娠期间平均体重增长的模式及成分。

约低 0.9kg。如图 3 所示，妊娠期的每 1/4 期的体重增长率(kg/周)如下：0～10 周为 0.065，10～20 周为 0.335，20～30 周为 0.45，30～40 周为 0.335。在提出这一“正常”体重增长曲线及其组成部分时，Hytten 和 Lieth[7]谨慎地指出：妊娠时体重的变化很大，包括从体重下降到高出平均增长两倍的广泛变异都可认为是成功的妊娠。然而，在这两个极端，妊娠合并症的危险性均增加。

体重增长低与宫内发育迟缓和围产期死亡的危险性增加有相关。体重增长高与出生体重高和继发的头盆不称并发症危险性增加有相关。现在已有许多流行病学证据令人信服地说明，母亲在妊娠前按身高的体重(weight-for-height)是胎儿的生长高于或超过妊娠体重增长的一个决定因素。在孕期体重增长相同时，瘦母亲生出的婴儿往往小于胖母亲生出的婴儿。由于出生体重高的婴儿的危险性低，所以当前对瘦的妇女在孕期体重增长的推荐值高于正常体重的妇女，而对矮小而超重或肥胖妇女的推荐值则较低[5]。这些推荐值总结于表 1。这些都是因为认识到需要平衡增进胎儿生长的好处，与减少妇女在分娩时发生并发症的危险性，并产后保持母亲的体重而制定的。妊娠前每一种类型的按身高的体重，其理想的体重增长目标都是生出一个3～4kg的足月婴儿。

表 1 按孕前体质指数(BMI)推荐的孕妇总体重增长范围

按身高的体重	推荐的总体重增长，(kg)
低(BMI<19.8)	12.5～18
正常(BMI 19.8～26.0)	11.5～16
*高(BMI>26～29)	7～11.5

未成年及非洲裔美国妇女应力求增重达到推荐范围的高限。矮小妇女(<157cm)应力求增重达到推荐范围的低限。BMI 为以公斤计的体重/(以米计的身高)^2

*对肥胖妇女(BMI>29.0)的推荐目标为增重≥6kg。

孕期的营养需要

确定孕期的营养素需要量非常复杂，因为通常以组织和体液中的营养素水平来评价和解释营养素的需要量，而这些营养素水平常因激素引起的代谢改变、血浆容量增加、以及肾功能和尿排泄模式的改变而发生变化[5]。尽管在循环中营养素的总量可能大大增加，但由于血浆容量的扩大，血液和血浆中营养素的浓度通常下降。尽管个体间血液营养素的轮廓变异很大，但一般而言，以妊娠妇女与非孕妇女相比，水溶性营养素和代谢产物的浓度较低，而脂溶性营养素和代谢产物的浓度则相似或稍高。体内稳态的调控机制还不明了，同时对异常改变的判定标准尚未设定。

表 2 为妊娠和哺乳妇女与成年非孕妇女相比较的推荐膳食供给量[9]。未成年孕妇的推荐摄入量通常按受孕时未成熟的比例而增加。与大多数其它营养素估计的需要量增加相比，估计的能量需要量增加的百分比较小(14%)。因此，孕妇选择食物的营养素密度是很重要的。

能量 孕期的能量需要是以母亲和胎儿区室(compartment)中蛋白质(21.67MJ 或 5 180kcal)和脂肪(152.03MJ 或 36 337kcal)的能量当量以及由母亲和胎儿这些组织增加带来的能量消耗(109.8MJ 或 26 244kcal)增加为基础估计的[7]。由这些估计值累积的总净能量需要为 283.51MJ(67 761kcal)。因考虑到由食物能量转化为可代谢能量的消耗，于是，将这种净能量需要增加 10%，从而使得孕期总累积能量需要达到 311.86MJ(74 537kcal)。在提出现行的推荐膳食供给量时，将这一值化整为 335MJ(80 000kcal)，然后再除以 250 天孕期(第一个月以后)，得到妊娠中期和末期的推荐摄入量为 1 255kJ/d(300kcal/d)(是由 320kcal/天化整后得到的)[9]。这一数值可能过高地估计了妊娠期间的能量需要，因为孕妇由于活动量减少而节省能量消耗。Durnin 等[10,11]估计孕期总能量消耗为 288.7～292.88MJ(69 000～70 000kcal)，每日摄入量的增加不超过 418～628kJ(100～150kcal)，即可符合正常的体重增长。对孕期能量需要量估计值的差异可能由于高估或低估了母亲的脂肪贮存、孕期活动方式和能量的功效改变，或二者兼而有之[12～14]。

表 2　成年妇女、孕妇和乳母的推荐膳食供给量：较非孕成年妇女供给量的增加百分比

	成年妇女（25～49 岁）	孕妇（第三孕期）	乳母[a]	超过非孕成年妇女供给量的百分比	
				妊娠(%)	哺乳(%)
能量(kJ)	9 205	10 460	11 297	14	23
蛋白质 (g)	50	60	65	20	30
维生素 A(RE)	800	800	1300	0	33
维生素 D(μg)	5	10	10	100	100
维生素 E(TE,mg)	8	10	12	25	50
抗坏血酸 (mg)	60	70	95	16	58
维生素 B_1(mg)	1.1	1.5	1.6	35	45
维生素 B_2(mg)	1.3	1.6	1.8	23	38
尼克酸 (NE,mg)	15	17	20	14	33
维生素 B_6(mg)	1.6	2.1	2.1	31	31
叶酸 (μg)	(180)[b]	400	(280)[b]	—	—
维生素 B_{12}(μg)	2	2.2	2.6	10	30
钙(mg)	800	1200	1200	50	50
磷(mg)	800	1200	1200	50	50
铁 (mg)[c]	15	30[c]	15	100	0
锌 (mg)	12	15	19	25	58
碘 (μg)	150	175	200	16	33
硒 (μg)	55	65	75	20	36

[a] 哺乳的头 6 个月

[b] 现行美国公共卫生服务处对育龄妇女的推荐量为 400μg/d

[c] 妊娠所增加的铁需要量，通常不能通过普通的美国膳食或体内贮存得到满足，因而推荐每天补充 30mg 元素铁

蛋白质　在妊娠期间需要额外的约 925g 蛋白质以补充在胎儿、胎盘和母亲组织中的蛋白质。在连续的每个 1/4 孕期内，每日蛋白质的增长分别为 0.6、1.8、4.8 和 6.1g[7]。假设蛋白质的利用率为 70%，则一般孕妇在需要量达高峰时需增加 8.5g 蛋白质/d。如果妊娠期蛋白质需要增长的变异系数为 15%，则推荐摄入量增加 10g/d 应可基本上满足所有健康妇女在孕期的需要[9]。实际上，育龄期妇女选择的膳食平均提供约 70g/d 蛋白质，足以满足上述孕期的理论需要量[15]。

维生素和矿物质　由于通常缺乏评价孕期营养的特异指标，妨碍了对孕期维生素和矿物质营养状况的评价。血浆中多种维生素和矿物质的含量随妊娠的进展而呈缓慢的持续下降，这可能是由于血液的稀释；但其它一些维生素和矿物质则由于妊娠诱导载体分子的改变而不受影响或升高[16]。当母亲摄入增加使这些模式无变化时，可以认为这是对妊娠的正常生理学调整，而不代表需要量增加或摄入不足。尽管在母亲摄入量增加时确实产生明显的模式变化，但阐明这种变化十分困难，除非它与某些功能性后果有关[17]。出于这些原因，我们的许多知识来自观察性研究和干预性实验；这些观察结果表明，当母亲摄入量低或高时，对妊娠产生有害或有利的结局。现有的孕期维生素和矿物质代谢及需要量方面的资料很不完整，很难由此确定人群摄入量缺乏或过多的后果。然而动物实验的数据令人信服地证明，母体维生素和矿物质缺乏可导致胎儿生长发育迟缓及先天畸形。在人类中很少见到相似的关联。下面将讨论孕妇膳食中可能缺少或过多的一些维生素和矿物质（如维生素 A、D、和 B_6；叶酸、钙、碘、铁和锌），以及它们与妊娠结局的关系。

在母亲与胎儿之间有明显的维生素 A 胎盘转运；母亲的维生素 A 营养状况低下与贫困人群中的早产、宫内发育迟缓及低出生体重有关[18,19]。美国没有明显的维生素 A 缺乏；与此相反，孕期的主要问题是来源于维生素补充剂或药用的维生素 A 类似物异维甲酸（用于治疗严重的囊性痤疮）的摄入过量。在妊娠头几个月中，摄入异维甲酸可导致自发性流产和多种先天性缺陷[20]。异维甲酸所致先天性缺陷的主要特征包括中枢神经系统畸形、心血管畸形和

面部异常。大剂量维生素 A(约 20 000～50 000IU)可致类似缺陷，而相应剂量的类胡萝卜素则没有毒性。医生们已被告知出生前用大剂量维生素 A 及其类似物可能有不良效果[2]。异维甲酸产品的标签中现已写上警告标示，并且许多产前的补充剂均以β-胡萝卜素来提供一部分维生素 A 活性。

维生素 D 在血浆中的主要的循环形式为 25-OH 胆骨化醇，随母亲维生素 D 摄入量增加而升高，也随缺乏而降低。维生素 D 的生物活性形式 1，25-$(OH)_2$ 胆骨化醇以结合的和游离的两种形式在血液中循环，并且两者在妊娠期间均升高[22]。各种形式的维生素 D 均通过胎盘转运给胎儿。妊娠期间的维生素 D 缺乏可导致母亲和婴儿的多种钙代谢紊乱，包括新生儿低钙血症和手足搐搦、婴儿牙釉质发育不良以及母亲骨质软化症[23～25]。给这些妇女补充 10μg(400IU)/d 维生素 D 可降低新生儿低钙血症和手足搐搦及母亲骨软化病的发病率，而较高剂量(25μg/d)则可增加婴儿出生后的身高及体重[26]。在英国的亚裔孕妇及其他纬度靠北的欧洲国家的孕妇中，维生素 D 缺乏的比例较高，目前北欧地区冬季到达地表的紫外线量不足以使皮肤合成维生素 D。在这些环境下，食源性的维生素 D 尤为重要。在美国，维生素 D 强化奶是最重要的食物来源。由于其随处可得和普遍使用，所以在大多数北方各州中甚至也缺乏类似的发现。然而，对严格的素食者和自愿限制牛奶摄入的妇女，应考虑补充维生素 D[5]。在需要补充时，以已知 5-10μg/d 的安全剂量作为美国孕妇的推荐量。

与非孕妇女比较，孕妇血浆中维生素 B_6 及其活性代谢产物磷酸吡哆醛(PLP)水平显著降低。另外，在孕期其它维生素 B_6 营养状况的功能指标也降低[27]。胎盘转运维生素 B_6 的机制尚不明。胎儿的 PLP 循环水平一直显著高于母亲。这一一致的观察结果认为 PLP 从母亲到胎儿是主动转运的。近来有证据提示，维生素 B_6 主要以吡哆醇的形式被动扩散转运到胎儿，而在胎儿体内将这种维生素转化为 PLP[28]。孕期需要高维生素 B_6 水平(>10mg/d)的膳食，以预防血浆中 PLP 的减少及使维生素 B_6 营养状况的其它功能指标维持正常[27]。由于由食物提供维生素 B_6 的量不可能超过 10mg/d，且不能证明提高母亲 PLP 血浆浓度及其它维生素 B_6 营养状况的指标可改善妊娠结局，因此 PLP 的低水平被视为是正常的生理性调节，而不是维生素 B_6 摄入不足的证据。建议在孕期增加 0.6mg 维生素 B_6 以达到总摄入量为 2.2mg/d[9]，而一般孕妇的维生素 B_6 摄入量低于此推荐量[5]。尽管广泛使用大剂量维生素 B_6(75mg/d)治疗妊娠引起的恶心及呕吐，但这种治疗只对严重病例完全有效。对摄入不足的高危孕妇(如药物滥用、未成年孕妇、及双胎妊娠)，建议补充 2.0mg/d 维生素 B_6[5]。

叶酸摄入量不足或营养状态不良的孕妇伴有多种负性妊娠结局，包括出生体重低、胎盘早期剥离和神经管畸形[29]。在发展中国家中常见妊娠期巨细胞性贫血。在妊娠期间血浆及红细胞叶酸水平通常下降，推测为血容量扩大和尿排泄增加的结果。孕期的叶酸吸收并无改变。胎儿血叶酸维持于高浓度常常以损及母亲的维生素营养状况为代价。胎盘富含与叶酸结合的蛋白质，作为摄取叶酸的膜受体，但是胎盘的叶酸转运机制还不清楚。在第一、第二和第三孕期叶酸的膳食需要量分别为 280、660 和 470μg/d[29]。这些需要量是根据尿中叶酸分解代谢的产物排出量来估计叶酸代谢更新速率而得到的。在发展中国家及发达国家，补充叶酸都有出生体重增加和低出生体重减少[30,31]。早在 30 多年前，人们就开始怀疑神经管畸形与叶酸摄入量低有关。现在有 10 项以上的研究证明，叶酸摄入量是神经管畸形危险性的重要决定因素。美国每年有大约 2500 名出生婴儿患神经管畸形，并且估计有 1500 例胎儿由于这种出生缺陷而被流产[4]。

受孕前和孕期补充叶酸可预防大多数(而不是全部)神经管畸形的发生及复发[29]。据认为，有效的摄入量是 400μg/d。畸形的发生是在妊娠的头 28 天内，而此时多数妇女并未意识到自己已怀孕。美国育龄妇女的一般摄入量仅为约 200～250μg/d；并且，在计划妊娠时推荐增加叶酸摄入量的策略并不完全有效[5]。因为在美国 50%以上的妊娠是非计划的[32]，因此，美国疾病控制与预防中心(CDC)推荐所有可能怀孕的妇女都补充 400μg/d 叶酸以降低发生神经管畸形的危险性[4]。增加叶酸摄入量的措施包括教育人们增加经常摄取富含叶酸食物的意识，或每天使用含 400μg/d 叶酸的补充剂，这两个方法都比较难以实施，并需要长期坚持才能收到效果。食物及药品管理局(FDA)已建议在强化的谷类制品中加叶酸[33]。强化可持续、被动地增加妇女的叶酸摄入量，

而主要的担心则是非目标人群也摄入较高量(>1mg/d)。叶酸摄入量高可掩盖维生素 B_{12}缺乏的血液学指标，可能产生不可逆的神经学损害而延误治疗。叶酸预防神经管畸形的机制尚不清楚。受影响孕妇的血中叶酸含量与未受影响的孕妇间并无差异。这些及其它的观察提示，是一种遗传缺陷而不是叶酸缺乏在起作用，而摄入较多的叶酸则可改变这种缺陷的表达。

在妊娠期间钙代谢发生显著改变，这是由于目前尚未了解的激素的机制，包括钙吸收和贮留增加、血浆 25-OH 和 1,25$(OH)_2$胆骨化醇含量升高，以及血浆甲状旁腺激素的浓度未改变[12,34]。孕妇的血循环中的总钙量逐步减少到比非孕妇女低 5%，而在接近足月时再次升高[16,34]。钙通过一种能量依赖性过程逆浓度梯度转运到胎盘，这个过程可能涉及维生素 D 依赖的钙结合蛋白[35]。胎儿约积累 30g 钙；在怀孕的第一孕期的三个月中，其累积速率约 7mg/d，在第二孕期达到 110mg/d，而在近足月时达到 350mg/d。妊娠期间钙的推荐摄入量为 1 200mg/d，对于>25 岁的孕妇相当于增加 400mg/d，而对年轻的妇女则没有增加。孕妇的钙摄入量常低于推荐量。妊娠期的低钙摄入量并不造成母亲或胎儿的不良后果。低钙摄入量是否会对 25 岁以下年轻母亲的骨矿物质含量产生不良影响，以及是否会增加她们后来发生骨质疏松症的危险性还没有得到证实。对于所选择的膳食中的钙较少(约 600mg 钙/d)的 25 岁以下妇女，推荐的钙补充量为 600mg/d[5]。

长期以来认为即使母亲严重缺铁而产生贫血时，对铁来说胎儿起寄生虫作用的观点已受到挑战[6]。这一观点是根据铁缺乏母亲生出的婴儿并不贫血，且其铁贮存正常而提出的。现有的大量证据认为孕早期的铁缺乏与早产和低出生体重(婴儿患病和死亡的最常见原因)有相关[16]。缺铁性贫血还与孕期体重增长不足有关。NHANES Ⅲ的数据指出，在美国有 4%～10%的育龄妇女患缺铁性贫血。虽然没有全国性孕妇缺铁性贫血的患病率数据，但疾病控制与预防中心(CDC)对低收入妇女孕期营养调查中的数据显示，在孕早、中、晚期缺铁性贫血的患病率分别为 10%、14%和 33%。监测数据进一步指出，从 1979 年到 1990 年，低收入人群中母亲缺铁性贫血的患病率维持在稳定的高水平[36]。

怀孕期总的铁消耗量估计为 1 040mg，在分娩后血容量下降时其中 200mg 被保留在母亲体内，而 840mg 被永久丢失[9]。铁转运到胎儿(约 300mg)、用于胎盘的形成(50～75mg)、红细胞质量的扩大(约 450mg)及分娩时失血(约 200mg)。妊娠期间，血红蛋白浓度的下降与血清铁、运铁蛋白饱和度及血清铁蛋白的下降一致。尽管这些指标的下降在很大程度上反映了血液的稀释，但在孕晚期运铁蛋白水平实际上由非孕期的 300μg/100mL 增加到 500μg/100mL，这可能有利于铁转运到胎儿。人胎盘铁的转运是通过一种特异性运铁蛋白结合受体及可能的铁-运铁蛋白复合物的微胞饮作用完成的[12]。肠道的铁吸收作用增强(2～3 倍)是一个重要的生理性调节作用，以满足孕妇铁吸收的需要(估计为约 3mg/d)。为维持母亲贮存及预防铁缺乏的发生，妊娠期铁的推荐摄入量是增加 15mg/d，总计 30mg/d[9]。这一水平通常不能由食物中得到，建议孕妇从怀孕 12 周起开始补充 30mg 铁/d[5]。由于血红蛋白水平过高或过低均与不良的妊娠结局(早产或低出生体重)有关，对于妊娠期间常规使用铁补充剂并不是一致赞成的。血红蛋白水平高可能反映非生理性的血浆扩容低，而不是铁的营养状况所致。

母亲碘缺乏可致胎儿甲状腺功能低下，从而引起以严重智力发育迟缓为标志的克汀病[3]。甲状腺激素对大脑的正常发育和成熟非常重要。克汀病的其他特征表现(如聋哑、身材矮小和痉挛)取决于甲状腺功能低下发生的怀孕阶段。当甲状腺功能低下发生在孕晚期时，神经病学损害不如发生在孕早期那么严重。在妊娠的头 3 个月，通过纠正母亲的碘缺乏可预防克汀病。世界卫生组织(WHO)估计，全世界有两千万人患有由于母亲碘缺乏所致的大脑损害，这些都可通过补碘来预防[37]。推荐的妊娠期碘摄入量为 175μg/d[9]。美国育龄期妇女除了由碘盐摄入的碘外，平均摄入量约为 170μg/d[5]。

动物实验提供了大量关于母亲锌摄入量充足促进胎儿生长发育和预防先天畸形的信息[38]。关于母亲锌营养状况影响妊娠结局的人体研究结果不甚一致[39]。在世界上不同地区进行的 41 项研究中，婴儿出生体重与母亲营养状况(以实验室测定或以膳食调查结果评价)的关系，约有半数的研究呈正相关，而其余的研究没有看到相关关系[38]。同样，给母亲补充 4.6～45mg/d 锌的 9 项干预实验也没有得出一致结论。来自人体研究的数据相矛盾的原因尚不清楚，

但可能包括样本过小、各实验的条件变异过大、以及缺乏衡量锌营养状况的敏感特异实验室指标。在最近的一项研究中，Goldenberg 等[40]以低血浆锌浓度为条件，选择处于婴儿低出生体重高危的美国低收入妇女，提供 25mg 锌/d 使血浆锌水平升高，并显著增加婴儿的出生体重、头围、臂和股长度、以及肩胛下皮褶厚度。

血浆锌的 75%与白蛋白结合，其余 25%与 α_2-巨球蛋白结合。血浆锌在妊娠早期即开始下降并持续到足月，比非孕妇女低约 35%。每个孕妇下降的速率有差异，可能反映所研究妇女中的锌营养状况不同。胎儿与母亲血浆锌的比例为约 1.5。胎盘锌转运到胎儿，推测是通过一个主动转运过程，在孕期的末三个月，转运速率约为 0.6～0.8mg/d。据估计，妊娠期间贮留在母亲和胎儿组织中的总锌量为 100mg，其中约 53mg 贮存在胎儿中[41,42]。假设膳食锌的生物利用率较差，仅 20%被吸收，则建议增加 3mg 锌，使之总共达到 15mg/d 以满足孕期的需求增长[9]。一般美国孕妇的锌摄入量为 9～11mg/d，而素食者的摄入量通常低得多[38]。据报告，当孕妇摄取含 9mg 锌/d 的膳食时即可达到正平衡[43,44]，而 Goldenberg 等[40]所研究的一组妇女，通过补充锌达到 13mg/d，显示出改善生殖能力。现在，对那些通常摄取缺乏锌的膳食或有不良生殖结局的高危孕妇（如大量吸烟者、药物滥用者及多次妊娠者）建议补充 15mg 锌/d。由于治疗量的铁（>30mg/d）可能干扰锌的吸收，因此也建议在妊娠期间治疗缺铁性贫血的孕妇补充 15mg 锌/d[5]。

妊娠期间与营养有关的问题

糖尿病 对于患有糖尿病和妊娠糖尿病的孕妇，母亲血浆葡萄糖水平的调节对妊娠成功十分重要。当母亲血浆葡萄糖高时，胎儿体内血浆葡萄糖水平也同样升高，并刺激胎儿的胰岛素分泌和增加氧的需要，以代谢过多的葡萄糖。患糖尿病的孕妇，如在妊娠头 6～8 周时血葡萄糖升高，则其发生先天畸形胎儿的危险性上升 4～10 倍。妊娠晚期血葡萄糖升高可伴有巨大儿（婴儿>4000g）、婴儿低血糖血症、围产期死亡率增加和早产。胎儿的高胰岛素水平具有生长因子的作用，导致巨大儿。由于葡萄糖氧化增加所产生的相应氧不足，刺激红细胞生成素分泌，从而使红细胞的质量增加，导致红细胞增多症和高胆红素血症。近来，已经可以在整个妊娠期间有把握地用膳食和胰岛素治疗来积极地控制血浆葡萄糖水平，从而防止上述影响（包括先天畸形）。妊娠期间禁用口服降糖药。由于仅用有选择性的筛查是不够的，所有孕妇在 24 周到 28 周间均应筛查妊娠糖尿病[45]。

妊娠诱导的高血压症 从前称为“妊娠毒血症”的妊娠高血压症包括子痫前期（以往血压正常的妇女出现高血压症，并伴有蛋白尿、水肿、或两者兼有）及子痫（由子痫前期发展为癫痫大发作）。妊娠高血压症的发生原因尚不清楚，但已知涉及多种营养因素，包括母亲的肥胖、高钠摄入及维生素 B_6、锌、钙、镁、和蛋白质的摄入量不足。母亲肥胖确实可增加发生妊娠高血压症的危险性，但是盐的摄入量与这一疾病的发生无关。由于限盐、利尿和限制体重增长无效，而不再被推荐作为预防措施。关于其它营养素与妊娠高血压症的关系尚无结论。

酒精 在美国，每年约有 1200 个出生婴儿伴有胎儿酒精综合征，包括产前和产后的生长迟缓、中枢神经系统缺陷、面部异常及其它出生缺陷的发病率升高[46]。胎儿酒精综合征的发病率在摄取 1.5～8 份酒/周的孕妇中为 10%，而在>8 份/周的孕妇中为 30%～40%。一份标准酒的定义为 355ml 啤酒、148ml 葡萄酒、或 44ml40%的蒸馏酒，即每份酒约含 17g 纯酒精。美国医务总监建议孕妇完全戒酒。但一些专家组认为，妊娠期间偶尔少量饮酒而非滥饮是安全的，但最安全的选择还是完全不饮酒。

咖啡因 食物及药品管理局（FDA）建议孕妇限制其咖啡摄入量，或如有可能，则完全避免喝咖啡，因为在动物实验中咖啡因有致畸作用。在人类，咖啡及咖啡因不具有致畸作用，但大量咖啡因（>300mg/d）可导致出生体重低[47]。因此建议孕妇限制其咖啡因的摄入量在 300mg/d 以下。典型的咖啡因来源及浓度包括：煮制咖啡（237ml 中含 125mg）、速溶咖啡（90mg）、茶（70mg）、可可（12.5mg）、以及可乐型饮料（50mg）[48]。

哺乳期的内分泌调节

人类哺乳的开始及维持受复杂的神经内分泌机制控制[49]。分娩后，雌酮和孕酮即刻消退，而催乳素水平持续升高（图 4），导致乳汁开始分泌（生乳）。为

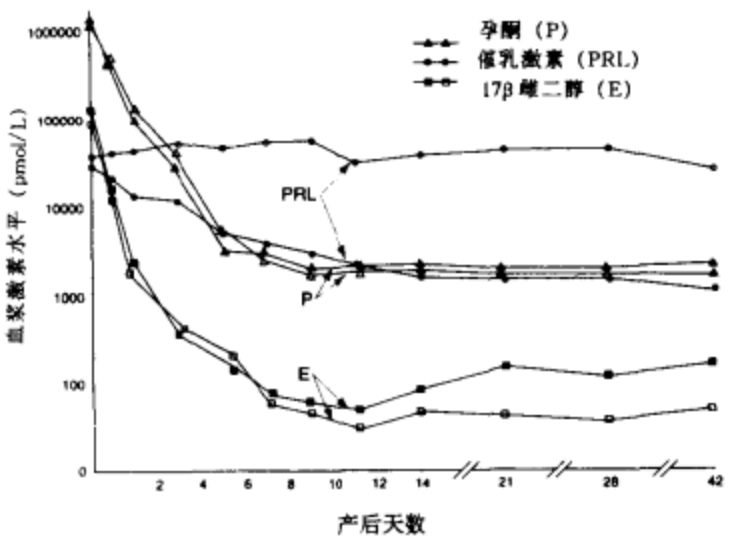


图 4　分娩后激素轮廓的变化

在哺乳妇女与非哺乳妇女中雌激素和孕激素水平均显著下降；在哺乳妇女中催乳素维持较高水平。

了乳汁分泌，乳房必须有适当的发育，这一过程是从青春期开始到妊娠期完成的。虽然婴儿的吸吮对启动生乳不是必要的，但如婴儿不吸乳，泌乳作用在 3～4 天后就不能维持。产后最初 3～5 天乳腺分泌“初乳”。这种粘稠的浅黄色液体富含钠、氯和免疫因子(如乳铁蛋白和分泌型免疫球蛋白 A)，但是乳糖和总蛋白含量低。当分泌活动增加和小泡(乳腺上皮)的细胞间连结紧密时，乳糖浓度升高，而钠和氯的浓度下降。分娩 10 天后，乳汁呈现成熟乳的特征。

一旦开始哺乳后，靠催乳素维持泌乳。针对吸吮反应，垂体前叶的催乳激素细胞释放催乳素到血循环中。通过吸吮作用引起的催乳素释放受到下丘脑分泌多巴胺的短暂减少来调节，在正常情况下，多巴胺抑制催乳素的分泌。只要婴儿每天吸吮一次以上，就可持续生乳。每天授乳的量由第 1 天的约 50ml，增加至第 5 天的 500ml，至 1 月时约为 650ml，以及在哺乳 3 个月时约为 750ml。大多数妇女的泌乳能力比一个婴儿所需要的乳量要大得多。泌乳是一个持续过程，但产生的乳量则主要由婴儿的需要来调节。吸吮也起动一种将乳汁从乳腺排出所必需的神经内分泌反应。吸吮动作产生的神经冲动传到下丘脑，触发垂体后叶释放催产素(oxytocin)。催产素循环至乳腺，使腺泡及导管周围的肌上皮细胞收缩，迫使乳汁进入导管及乳头附近的窦道，从而可被婴儿吸吮。这一反应被称为“射乳”或“放乳”，可仅仅由于看到婴儿或听到婴儿啼哭而起动。同样，可因情感悲痛而抑制放乳。持续哺乳及相应的高催乳素血症，通过抑制黄体生成素的释放和干扰促性腺激素释放激素的分泌，而抑制卵巢功能。在哺乳的头 6 个月，如果母亲完全用母乳喂养婴儿，并继续闭经，有 98%的机会可防止怀孕[50]。当停止吸吮或乳汁排出时，乳汁的产生可在 24～48 小时内停止。

哺乳期的营养需要

哺乳期的营养需要远大于妊娠期的需要。在分娩后的头 4～6 个月中，婴儿将其在 9 个月的孕期中增长的体重增加了一倍。在 4 个月中分泌乳汁代表的能量约等于整个孕期总的能量消耗。然而，妊娠期贮存的一些能量和营养素可供生产乳汁之用。

哺乳期能量和某些营养素的推荐摄入量总结于表 2。这些推荐摄入量的大多数是根据哺乳期生产乳汁的量、乳汁的能量和营养素含量、以及母亲的能量和营养素贮存量进行估计的。哺乳期推荐摄入量的定量数据依据比妊娠期推荐量的甚至更少。当完全母乳喂养的婴儿生长良好，并且能维持良好营养状况的生化指标时，即可以认为哺乳是成功的。在这种条件下，婴儿摄取乳汁的数量及母乳中的营养素成分，常被用于估计哺乳期母亲营养状况良好的近似值。极少有人特别研究哺乳妇女的营养状况。

表 3　母亲的膳食摄入对乳汁营养素成分的影响，以及母乳喂养婴儿中可确认的营养素临床缺乏

营养素或营养素类别	母亲摄入对乳成分的影响[a]	母乳喂养儿中确认的营养缺乏
宏量营养素		
蛋白质	+	未知[b]
脂肪	+[c]	未知
乳糖	0	未知
矿物质		
钙	0	未知
磷	0	未知
镁	0	未知
钠	0	未知
钾	0	未知
氯	0	未知
铁	0	未知
铜	0	有[d]
锌	+，0	未知
锰	+	未知
硒	+	未知
碘	+	有
氟	—	未知
维生素		

续表

营养素或营养素分类	母亲摄入对乳成分的影响[a]	母乳喂养儿中确认的营养缺乏
维生素 C	+	有
维生素 B_1	+	有
维生素 B_2	+	未知
尿克酸	+	未知
泛酸	+	有
维生素 B_6	+	有
生物素	+	有
叶酸盐	+	有
维生素 B_{12}	+	有
维生素 A	+	有
维生素 D	+	有
维生素 E	+	有
维生素 K	+	有[e]

[a] "+" 表示摄入量对乳成分有正作用。不同营养素间影响程度的变异很大。"0" 表示摄入量对乳成分没有明确影响；"−" 表示负作用。

[b] 得出 "无" 作用的结论的证据不足。

[c] 可能表现为对脂肪酸种类的影响，而不是对乳中甘油三酯或胆固醇总量的影响。

[d] 其缺乏与母亲摄入量无关。

[e] 母亲摄入量不是婴儿维生素 K 营养状况的主要决定因素。

母乳可以作为生命最初 4～6 个月中的唯一营养来源。在此以后，单纯母乳喂养是否仍能提供足够的营养素，是一个有争议的问题。对人乳的分析结果显示，不仅在不同妇女间，而且同一妇女在不同时间内，乳汁的营养素含量存在相当大的变异。除了长期变异外，某些营养素的含量在一天内可随时间而改变。同样，在每次授乳初期分泌的 "前乳" 与授乳后期的 "后乳" 也不同。然而，这些模式的广泛变异仍然可达到成功的哺乳。读者可参考《人乳成分手册》以得到关于人乳成分及影响因素的全部资料[51]。人乳不仅提供有高度生物利用率的营养素，还可提供几种重要的生物活性成分，包括酶、激素、生长因子、宿主抵抗因子、免疫调节物质和抗炎物质等，对这些生物活性成分的作用还刚刚开始探索。

母乳中营养素的浓度可能受母亲营养状况影响，有关的信息列于表 3。表 3 也列出了母乳喂养婴儿中已确认的与缺乏症有关的营养素。妊娠和哺乳期营养状况委员会的哺乳期营养分委员会[52]综述了关于母亲营养状况对乳成分影响方面的文献，其主要发现总结如下：

1. 尽管通常膳食中宏量营养素的摄入量低于推荐量[9]，但对乳中营养素总量的影响很小或没有影响。然而，人乳中各种脂肪酸的比例随母亲膳食摄入而改变。
2. 人乳中的主要矿物质(钙、磷、镁、钠和钾)的浓度不受膳食影响。母亲硒和碘的摄入量与其在乳中的浓度呈正相关，但是母亲膳食对人乳中其它微量元素浓度的影响，还没有具有说服力的证据。
3. 人乳中维生素含量依赖于母亲现时的维生素摄入量及其在体内的贮存，但是其相关性强度因维生素而异。母亲维生素摄入量长期不足，可能导致这些必需营养素在人乳中的含量降低。
4. 人乳中至少有某些营养素(特别是叶酸和钙)的含量可以靠消耗母亲的贮存来维持在一种令人满意的水平。
5. 母亲营养素摄入水平高于推荐的膳食摄取量时，其乳汁中该营养素的水平通常不会异常升高，但维生素 B_6、碘和硒例外。没有进行人乳中营养素高水平对婴儿可能有害的研究。
6. 有些研究提示，母亲营养不良与人乳中某些宿主抵抗因子浓度降低有关，而其它研究则没有发现这一相关性。

维持泌乳所需的额外能量与产乳量成比例。人乳的平均能量为 280～293kJ(67～70kcal)/100ml，而估计母亲生乳的能量效率为 80%(估计范围为 76%～94%)。于是，估计每产生 100ml 乳汁需要 356kJ(85kcal)/d[9]。在哺乳的头 6 个月，平均泌乳量约为 750ml/d，其后的 6 个月为 600ml/d。从理论上，在妊娠期积累的脂肪贮存可以提供 418～837kJ/d (100～200kcal/d)。在哺乳期推荐的摄入量是外加 2 092kJ(500kcal)。有充足能量贮备的妇女能比较容易地维持成功的泌乳，尽管其能量摄入量似乎较低。哺乳妇女通常体重下降约 0.5～1kg/月，但有些人可维持体重，而有些可能增重。建议哺乳妇女体重丢失不超过 2kg/月[52]。

与妊娠时的情况相同，在哺乳期母亲膳食的营养素密度也十分重要，因为能量需要的增加估计要低于其它营养素。当能量摄入低于推荐量 (11.30MJ/d 或 2 700kcal/d)时，母亲的钙、镁、锌、

维生素 B_6 和叶酸的摄入量也可能相应不足。除了在哺乳的婴儿中证实有某种营养素(如维生素 D 和维生素 B_{12})的缺乏外，尚未对这些和其它营养素摄入不足对成功哺乳和远期母婴健康的影响程度进行研究。建议给不喝牛奶及其它强化维生素 D 食品的妇女补充 10μg/d 维生素 D。同样，建议给完全素食的哺乳妇女补充 2.6μg/d 维生素 B_{12}[52]。

致谢

对科罗拉多大学医学院的 M. C. Neville 为准备本文提供的人类妊娠和哺乳生理学方面的资料表示感谢。

参考文献

1. National Center for Health Statistics (1993) Health United States, 1992. Public Health Service, Hyattsville, MD
2. Rush D (1988) The national WIC evaluation: evaluation of the special supplemental food program for women, infants and children. Am J Clin Nutr 48:389–519.
3. Hetzel BS, Dunn JT (1989) The iodine deficiency disorders: their nature and prevention. Annu Rev Nutr 9:21–38
4. Centers for Disease Control (1992) Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR 41:1–7
5. Institute of Medicine/Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy (1990) Nutrition during pregnancy. National Academy Press, Washington, DC
6. Institute of Medicine, Earl R, Woteki CE, eds (1993) Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention, detection, and management among U.S. children and women of childbearing age. National Academy Press, Washington, DC.
7. Hytten FE, Leitch I (1971) The physiology of human pregnancy, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, United Kingdom
8. Landon MJ, Hytten FE (1971) The excretion of folate in pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw 78:769–775
9. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
10. Durnin JVGA (1991) Energy requirements of pregnancy. Acta Paediatr Scand 373(Suppl):33–42
11. Durnin JVGA, McKillop FM, Grant S, et al (1987) Energy requirements of pregnancy in Scotland. Lancet 2:895–896
12. Rosso P (1990) Nutrition and metabolism in pregnancy: mother and fetus. Oxford University Press, New York
13. Forsum E, Sadurskis A, Wager J (1988) Resting metabolic rate and body composition of healthy Swedish women during pregnancy. Am J Clin Nutr 47:942–947
14. Van Raaij JMA, Schouk CM, Vermaat-Viedema SH, et al (1989) Body fat mass and basal metabolic rate in Dutch women before, during and after pregnancy: a reappraisal of energy cost of pregnancy. Am J Clin Nutr 49:765–772
15. McDowell MA, Briefel RR, Alaimo K, et al (1994) Energy and macronutrient intakes of persons ages 2 months and over in the United States: NHANES III, phase 1, 1988–91. Advance Data from Vitae and Health Statistics, no 255. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD
16. Institute of Medicine, Committee on Nutrition of the Mother and Preschool Child (1978) Laboratory indices of nutritional status in pregnancy. National Academy of Sciences, Washington, DC
17. King JC, Bronstein MN, Fitch WL, et al (1987) Nutrient utilization during pregnancy. World Rev Nutr Diet 52:71–142
18. Donoghue S, Richardson DW, Sklan D, et al (1985) Placental transport of retinal in ewes fed high intakes of vitamin A. J Nutr 115:1562–1571
19. Shah RS, Rajalakshmi R (1984) Vitamin A: status of the newborn in relation to gestational age, body weight, and maternal nutritional status. Am J Clin Nutr 40:794–800
20. Life Science Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology (1989) Nutritional monitoring in the United States—an update report on nutrition monitoring. US Government Printing Office, Washington, DC
21. Teratology Society Position Paper (1987) Recommendations for vitamin A use during pregnancy. Teratology 35:269–275
22. Paulson SK, DeLuca HF (1986) Vitamin D metabolism during pregnancy. Bone 7:331–336
23. Paunier L, Lacourt G, Pilloud P, et al (1978) 25-Hydroxyvitamin D and calcium levels in maternal, cord and infant serum in relation to maternal vitamin D intake. Helv Paediatr Acta 33:95–103
24. Purves RJ, Barrie WJ, Mackay GS, et al (1973) Enamel hypoplasia of the teeth associated with neonatal tetany: a manifestation of maternal vitamin D deficiency. Lancet 2:811–814
25. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM, et al (1980) Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. Br Med J 280:751–754
26. Brooke OG, Butters F, Wood C (1981) Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. Br Med J 283:1024
27. Smolen A (1995) Vitamin B-6 metabolism and the maternal-fetal relationship. In Raiten DJ (ed), Vitamin B-6 metabolism in pregnancy, lactation, and infancy. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 93–108
28. Schenker S, Johnson RF, Mahuren JD, et al (1992) Human placental vitamin B-6 (pyridoxal) transport: normal characteristics and effects of ethanol. Am J Physiol 262:966–974
29. Bailey L, ed (1995) Folate in health and disease. Marcel Dekker, New York
30. Iyengar L, Rajalakshmi K (1975) Effect of folic acid supplement on birth weight of infants. Am J Obstet Gynecol 122:332–336
31. Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, et al (1992) Serum folate and fetal growth retardation: a matter of compliance? Obstet Gynecol 79:719–722
32. Alaimo K, McDowell MA, Briefel RR, et al (1994) Daily intakes of vitamins, minerals, and fiber of persons ages 2 months and over in the United States: NHANES III, phase 1, 1988–91. Advance Data from Vital and Health Statistics, no 258. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD
33. Food and Drug Administration (1993) Proposed rule. Food standards: amendments of the standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Fed Register 58:53305–53312
34. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, et al (1995) Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. Am J Clin Nutr 61:514–523

35. Lester GE (1986) Cholecalciferol and placental calcium transport. Fed Proc 45:2524–2527
36. Kim I, Hungerford R, Yip SA, et al (1992) Pregnancy nutrition surveillance system—United States, 1979–1990. MMWR 41:26–42
37. Xue-Yi C, Xin-Min J, Zhi-Hong D, et al (1994) Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. N Engl J Med 331:1739–1744
38. Apgar J (1992) Zinc and reproduction: an update. J Nutr Biochem 3:266–278
39. Tamura T, Goldenberg RL (1995) Zinc nutriture and pregnancy outcome. Nutr Res 16:139–181
40. Goldenberg RL, Tamura T, Neggers N, et al (1995) The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. JAMA 274:463–468
41. Swanson CA, King JC (1987) Zinc and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 46:763–771
42. Widdowson EM, Spray CM (1951) Chemical development in utero. Arch Dis Child 26:205–214
43. Topper LJ, Oliva JT, Ritchey SF (1985) Zinc and copper retention during pregnancy: the adequacy of prenatal diets with and without dietary supplementation. Am J Clin Nutr 41:1184–1192
44. Campbell DM (1988) Trace element needs in human pregnancy. Proc Nutr Soc 47:45–55
45. American Diabetes Association (1991) Position statement: gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 14:5–6
46. Lewis DD, Woods SE (1994) Fetal alcohol syndrome. Am Fam Physician 50:1025–1032
47. Nehlig A, Debry G (1994) Consequences on the newborn of chronic maternal consumption of coffee during gestation and lactation: a review. J Am Coll Nutr 13:6–21
48. Fenster L, Eskenaz B, Windham G, et al (1991) Caffeine consumption during pregnancy and fetal growth. Am J Public Health 81:458–461
49. Picciano MF, Lönnerdal B, eds (1992) Mechanisms regulating lactation and infant nutrient utilization. Wiley-Liss, New York
50. Kennedy KI, Rivera R, McNeilly AS (1989) Consensus statement on the use of breastfeeding as a family planning method. Contraception 39:477–496
51. Jensen RG (1995) Handbook of milk composition. Academic Press, San Diego
52. Institute of Medicine, Subcommittee on Nutrition During Lactation (1991) Nutrition during lactation. National Academy Press, Washington, DC

第 38 章

婴儿期的营养需要量

Willam C. Heird

正常的婴儿在一周岁内体重增加为原来的三倍而身长增加为原来的两倍。同时，器官功能和身体成分也表现出显著的发育方面的变化。婴儿的快速生长发育，使其在原来已比较高的维持性营养需要量的基础上增加了特殊的营养需求。此外，幼小的婴儿缺乏牙齿以及成熟的消化和代谢机能，需要容易消化的食品来满足特殊的营养需要。也已有人提出了早期膳食对以后的发育和健康影响的问题。

尽管婴儿的营养需要量独特，业已制定了大多数营养素的推荐膳食供给量(RDA)，最近提出的0～6 月龄和 6～12 月龄婴儿的推荐量[1]见表 1。本章将对这些推荐量和各年龄组营养的其它方面，以及母乳与配方食品喂养的对比，和 6 月龄以后用配方食品与用牛奶喂养的对比进行简短的讨论。

需要量与推荐供给量

首先，区分需要量与推荐供给量是很重要的。前者是指为了达到某些生理学指标所需的某种营养素的量。婴儿的需要量通常相当于维持适当生长发育速度，或避免发生缺乏体征所需的量。某种营养素的需要量一般由实验确定的，常常是在一个较小的、均匀的人群中进行研究。另一方面，推荐的供给量是由一组科学家认为足以满足一个人群中所有健康人对某种必需营养素需要的摄入量。一般言之，如果某一人群的需要量呈正态分布，则推荐供给量是这个人群的平均需要量加两个标准差。因为大多数营养素的需要量并不呈正态分布，所以经常需要考虑人群的变异。

0～6 月龄婴儿

能量 能量的 RDA 与制定推荐给量的一般规则不一样。因为对所有个体都足够的能量摄入量可以使需要量较低者，或需要量处于平均水平的个体发生肥胖，所以能量的 RDA 反映各个人群的平均能量需要量。

以单位体重表示，正常新生儿每天所需要的能量是成人的 3～4 倍，即婴儿为 376.2～501.6kJ/kg (90～120kcal/kg)，而成人为 125.4～167.2kJ/kg (30～40kcal/kg)。婴儿需要较多的能量，主要反映婴儿的代谢率较高，以及对生长和发育的特殊需求。喂母乳或现代婴儿配方食品的婴儿，其小肠的吸收率不够高，对这种高能量需要仅有很小的影响。

没有证据表明碳水化物或脂肪是最好的能量来源。供给足够的碳水化物(5.0g/kg 以下)是为了预防酮中毒和低血糖，足够的脂肪(0.5～1.0g/kg 亚油酸，加更小量的亚麻酸)是为了避免发生必需脂肪酸缺乏。现在有人认为婴儿可能也需要 n-3 可能还有 n-6 长链多不饱和脂肪酸。对于正常足月婴儿，这一问题还很不清楚，将不在此讨论。婴儿对碳水化物和脂肪的需要量加在一起为 125.4kJ(低于 30kcal/kg)，或仅约占婴儿总能量需要的 1/3。

蛋白质 正常婴儿的蛋白质需要量，按每单位体重计也大于成人；婴儿比成人所需必需氨基酸的比例也较大。除成人的必需氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、赖氨酸和组氨酸)外，婴儿还需要半胱氨酸和酪氨酸。对半胱氨酸的需要被认为是继发于肝的胱硫醚酶活性发育延迟；这种将蛋氨酸转化为半胱氨酸的关键酶在 4 月龄时才达到成人水平[2,3]。对酪氨酸需要的原因还不清楚，将苯丙氨酸转化为酪氨酸的限速酶苯丙氨酸羟化酶，在怀孕早期胎儿肝中的活性即达到或接近成人水平[4]。

一般来说，人乳蛋白质和现时用于婴儿配方食

表 1 正常婴儿的营养素推荐膳食供给量[a]

营养素	推荐的每日摄入量	
	0～6 月龄，体重＝6kg	6～12 月龄，体重＝9kg
能量(kJ,[kcal])	2717 [650]	3553 [850]
脂肪(g)		
碳水化物(g)		
蛋白质(g)	13	14
电解质和矿物质		
钙(mg)	400	600
磷(mg)	300	500
镁(mg)	40	60
钠(mg)[b]	120	200
氯(mg)[b]	180	300
钾(mg)[b]	500	700
铁(mg)	6	10
锌(mg)	5	5
铜(mg)[c]	0.4～0.6	0.6～0.7
碘(μg)	40	50
硒(μg)	10	15
锰(μg)[c]	0.3～0.6	0.6～4.0
氟(mg)[c]	0.1～0.5	0.2～1.0
铬(μg)[c]	10～40	20～60
钼(μg)	15～30	20～40
维生素		
维生素 A(μg RE)	375	375
维生素 D(μg)	7.5	10
维生素 E(mg α-TE)	3	4
维生素 K(μg)	5	10
维生素 C(mg)	30	35
硫胺素(mg)	0.3	0.4
维生素 B_2(mg)	0.4	0.5
烟酸(mg NE)	5	6
维生素 B_6(mg)	0.3	0.6
叶酸(μg)	25	35
维生素 B_{12}(μg)	0.3	0.5
生物素(μg)[c]	10	15
泛酸(mg)[c]	2	3

a. 数据来自“推荐膳食供给量”，第 10 版[1]

b. 最小需要量(mg/d)，而非推荐量

c. 估计的安全和适宜的每日摄入量

品中的蛋白质都含有足够的各种必需氨基酸，也包括半胱氨酸和酪氨酸在内。对每种氨基酸的需要量即使按其最高值估计，其总数只不过是蛋白质需要量的 1/3 至一半。因此，蛋白质的总摄入量比个别蛋白质的氨基酸组成更重要。显然，对某种蛋白质的需要取决于其质量，即其与人乳蛋白质的氨基酸模式的接近程度。某种蛋白质的综合质量可以通过补充限制性必需氨酸而加以改进。例如，天然大豆蛋白质的蛋氨酸不足，可是用蛋氨酸强化后，它的质量可以接近或等于牛奶蛋白质[5]。

人乳蛋白质的氨基酸组成被认为是理想的；尽管人乳的蛋白质含量的变化很大，但其总量平均仅约为 10g/L。每天必须平均摄入 180～200ml/kg 才能满足蛋白质的 RDA(2.0～2.2g/kg)。这个事实使某些人对 RDA 的有效性提出质疑，而另一些人则怀疑人乳的蛋白质含量是否足够。可是很清楚，母乳喂养的婴儿几乎没有发生蛋白质缺乏的，因为人乳蛋白质的高质量和易消化性补偿了含量的不足。

牛奶蛋白质和大豆蛋白质的现代制品，作为大多数婴儿配方食品的蛋白质来源，都是非常高质量的蛋白质。如果加工适当，这些蛋白质几乎可以像人乳蛋白质一样被很好的地利用；因此，对这些蛋白质的真实需要量比对人乳蛋白质的需要量也高不了多少[6]。

电解质、矿物质和维生素　正常婴儿对电解质、矿物质和维生素的需要量不像对能量和蛋白质的需要量那么明确。可是对大多数这些营养素已制定了 RDA、最低需要量和估计的安全和适宜摄入量(表 1)，而且接受这些摄入量的婴儿几乎没有发生什么问题。最近几年，限制钠摄入可以降低成年后高血压发病率的概念已引起一些人的关注；可是尚缺少过硬数据以得出肯定结论[7]。

正常新生儿有足够的铁贮存，可以满足 4～6 个月的需要。不过铁缺乏是婴儿最常见的营养缺乏症。这可能是因为出生时体内贮存的铁以及铁吸收的个体差异相当大。有意义的是，尽管母乳的含铁量低于大多数配方食品，但是，母乳喂养婴儿的铁缺乏却较少见。为了预防铁缺乏，建议给用配方食品喂养的婴儿常规地补充铁剂[8]。事实上，在过去的十多年间，推广强化铁的配方食品已使铁缺乏的发生率显著降低。

只要摄入足够的蛋白质，维生素缺乏就比较少见；若不如此，则可能发生分别由色氨酸和蛋氨酸合成的烟酸和胆碱缺乏。反之，如果牛奶和牛奶配方食品中不补充维生素 D，以配方食品喂养的婴儿(尤其是日照量较少的婴儿)可能发生维生素 D 过低性疾病。母乳喂养的婴儿则不像配方食品喂养的婴儿那样易于发生维生素 D 缺乏[9]，但仍建议给他们补充维生素 D。

建议在围出生期常规给予维生素 K 以预防新生儿出血性疾病。此后，除非婴儿伴有脂肪吸收不良，维生素 K 的缺乏并不常见。

水　正常婴儿对水的每日绝对需要量大约为 75～100ml/kg。可是，由于婴儿从肾、肺和皮肤丢失水较多，以及代谢率较高；与较大的儿童和成人相比，婴儿更易发生脱水，特别是在呕吐和腹泻时。因此，建议每日供给水 150ml/kg。通常在出生后的头几周，典型的母乳喂养儿和典型的配方食品喂养儿至少应摄取上述数量的水。

6～12 月龄婴儿

婴儿在出生后的 6～12 月龄中，其营养需要并没有像前 6 个月的婴儿那样严格按实验数据而明确的。事实上在这一年龄组，大多数营养素的 RDA(表 1)主要依赖于在前 6 个月婴儿所得出的数据。这些推荐量考虑了幼小婴儿和较大婴儿之间在发育上的差异，以及 6 月龄后的活动量增加和生长速度下降。尽管缺乏关于这一年龄组营养素需要量的实验数据，但是在最近的一次关于 6～12 月龄婴儿营养素需要量的研讨会上，几乎没有与会者认为该年龄组的 RDA 需要作广泛修改[10]。

能量的 RDA 是一个例外，它比许多正常婴儿实际摄入的能量高[11]。尽管摄入能量较低的婴儿的体重增加和皮褶厚度增加的速率低于美国健康统计中心(NCHS)的标准，但其身长和头围的增加至少与 NCHS 标准相同。因此，主张较低能量 RDA(以 355.3 代替 397.1kJ/kg 或 85 替代 95kcal/kg)的人认为，摄入低能量的现代婴儿的生长是充分的，并且反映了父母对于合理体型和比例的现代概念。也有人认为比较低能量喂养婴儿的生长比 NCHS 的生长标准更好地反映了当代的喂养方式(更高的母乳喂养率和推迟喂固体食物)。现在并无证据来说明现代许多婴儿摄入低能量是有害的，尚需要更多的数据。

到 6 月龄时，婴儿消化和吸收各种膳食成分的能力，以及代谢、利用和排泄由消化所吸收的产物的能力几乎接近成人[12]。并且婴儿开始出牙、更加活跃，并开始探索周围环境。随着出牙，必须考虑膳食对龋齿发生的作用[13]。在考虑婴儿期膳食摄入不足或过量的长远影响时，考虑发育期食物摄入对心理作用的影响更为重要。

下面一些考虑(而不是关于提供适量营养素)是对 6 个月～1 岁婴儿所提倡的许多喂养方式的基础。

很显然，尽管这一期间所有营养素的需要都可以从适宜量的现代婴儿配方食品中得到，通常建议在婴儿达到 4～6 个月龄时添加断乳食品。应循序渐进，通常从婴儿能独自坐立开始首先给予谷类食品，随后添加蔬菜及水果，稍后添加肉类，最后是蛋类。当母乳或配方食品的摄入量开始减少时，通常推荐补充多种维生素。

到大约一岁时，大多数婴儿可逐步吃餐桌上的食物；并适应于每天 3～4 餐。当出了几颗牙，并证明可以耐受固体食物时，应该完全断奶。

在欧洲已盛行了一段时间的断奶食品或配方食品，最近已传入美国。这些配方食品比标准的婴儿配方食品含有更多的蛋白质(通常是牛奶蛋白质)，其脂肪含量可能稍低，而碳水化物含量较高。其脂肪和碳水化物的类型与标准婴儿配方食品的相似，一般为植物油和乳糖，加上固体玉米糖浆。

除了人工喂养与龋齿有关外[13]，关于 6～12 月龄婴儿膳食的非营养作用知之甚少。大多数最近的调查指出，根据现行方式喂养的婴儿，大多数的营养素都能达到 RDA 值。

母乳和人工配方食品

母乳易获得和较安全，再加上它能增进肠的发育、抗感染和联系母子感情，从而使大多数人得出母乳是正常婴儿最完美的食物的结论[15]。然而，有些关于母乳喂养的理论上和实践中的问题值得考虑。

在营养方面，主要担心的不是母乳含蛋白质太少(见上)，而是钙和磷的含量较低，可能达不到最适宜的骨骼发育。就这方面而言，出生后头几个月，母乳喂养婴儿的骨骼矿化程度不如人工配方食品喂养的婴儿。但由于较大的母乳喂养儿和人工配方食品喂养儿的骨密度并无大差别，母乳喂养儿的低钙和磷摄入量似乎没有明显的不利影响。

高胆红素血症在母乳喂养儿中比配方食品喂养儿中多见。通常这是一个短暂的现象，仅限于出生后的最初几天或几周。大多数专家认为不必放弃母乳喂养，除非高胆红素血症持续不下，或血浆胆红素浓度极高。即使在这些情况下，每间隔一次或只是 1～2 天用配方食品代替，就足以解决这个问题。

母乳中也可能有某些有害物或感染因子(化学品、药物、异性蛋白质、病毒)[16]。然而，继发于喂养方式的感染危险性，在配方食品喂养儿比母乳喂养儿要大得多，尤其是在不卫生条件下制备的人工配方食品。

近来，在大众出版物中提出[17]不能机械地认为母乳供给总是适宜的。重要的是在出生后的最初几天或几周，必需密切随防母乳喂养婴儿，以保证生长发育正常，如辅以适当的咨询，多数问题都可以改正或避免。

与人工喂养有关的历史问题已大部分解决。事实上，现代婴儿配方食品的安全性和易消化性已接近于母乳。并且与较不发达国家相比，有清洁水供应的富裕发达国家，母乳喂养的明显经济优点和微生物学安全性已不成问题。对卫生保健专业人员来说，合理和保守的方法是允许母亲选择她希望如何喂养婴儿的方式，并支持她的决定。如 Fomon[18]所说："在工业化国家，对任何不愿意母乳喂养的妇女，应当鼓励她们进行母乳喂养，护士、医生、营养学家和其它卫生工作者应当尽可能提供帮助。同时，也没有任何理由强迫妇女哺乳婴儿。在工业化国家，不应使未选用母乳喂养其婴儿的妇女感到内疚"。

富裕社会的母乳喂养婴儿，在出生初期发生一般和严重感染的比率低于配方食品喂养的婴儿。如果这一差异归因于母乳喂养，而非众多的其它因素(如社会经济状况)，那么现行的强调促进母乳喂养显然是正当的。

有许多配方食品可用于喂养正常婴儿。最常用的配方食品的成分如表 2 所示，大多数是现成即食的和浓缩液体形式的。现在愈来愈多用价格较便宜的粉状产品；这些产品在其它国家和地区常常是仅仅可以得到的。

最常用的配方食品都含有未经改变的或改变了的牛奶蛋白质。所有产品的蛋白质浓度约 15g/L。于是，每天摄入 150～180ml/kg 配方食品的婴儿，可获得 2.25～2.7g/kg 蛋白质。其蛋白质摄入量大约比母乳喂养儿多 50%，并且比现行的蛋白质 RDA 约高 25%。未经改变的牛奶蛋白的乳清蛋白与酪蛋白之比为 18∶82，而经改变的牛奶蛋白的乳清蛋白与酪蛋白之比则为 60∶40。含有后一种蛋白质的产品是由牛奶蛋白与牛奶乳清蛋白混合制成或牛奶乳清蛋白与酪蛋白混合制成的。对正常足月婴儿，经改变的和未经改变的牛奶蛋白似乎同等有效。含大豆蛋白的配方食品以及含部分水解牛奶蛋白的配方食品

可用于喂养不能耐受牛奶或大豆蛋白的婴儿(表3)。

尽管近来已推出无乳糖的牛奶配方食品，但牛奶配方食品中最常用的主要碳水化物是乳糖。最常用的大豆蛋白质配方食品中含有蔗糖或葡萄糖聚合物。大豆配方食品或无乳糖牛奶蛋白配方食品对暂时性或先天性乳糖酶缺乏的婴儿有用。

牛奶和大豆蛋白配方食品的脂肪含量，通常约提供非蛋白质能量的 50%。一般来讲，大多数配方食品中混合的植物油十分易于吸收；许多研究指出肠内的吸收率至少可达 90%。

大多数配方食品的电解质、矿物质和维生素含量相似。当每天喂以适宜量(150～180ml/kg)时，都能达到这些营养素的 RDA 值。可以买到补充铁的(约12mg/L)和不补充铁(约1mg/L)的配方食品。

母乳喂养和配方食品喂养的目标都是提供足够的营养素以支持适当的生长。其关键是，正常足月婴儿的体重在 4～5 月龄时应增加一倍，而到 12 月龄时应增加两倍。尤其是在出生后的最初几周，可考虑在婴儿要求吸吮时才喂奶。可是，大多数婴儿易于调整到每 3～4 小时一次，并且在 2 月龄后晚上几乎不需进食。

婴儿配方食品和牛奶

尽管现行的建议是限制牛奶的摄入量，和在一岁以前避免吃低脂肪或脱脂奶，但调查结果提示，6～12 月龄婴儿喂牛奶的比例比喂婴儿配方食品的高得多[19～21]。更重要的是，在喂牛奶的婴儿中几乎有一半喂的是低脂或脱脂牛奶；而特别有意义的是，这往往是按医生的劝告做的。

这一喂养方式的后果尚不确切知道。然而，喂牛奶的婴儿摄入的蛋白质量平均约为 RDA 的三倍，钠的摄入量比这个矿物质的安全摄入上限值高 50%；但是铁的摄入仅为 RDA 的 2/3，而亚油酸则为 RDA 的一半。喂脱脂牛奶婴儿的蛋白质和钠的摄入量比喂全脂牛奶的婴儿还高；铁的摄入量则同样的低，最重要的是亚油酸的摄入量很低。具有讽刺性的是，大多数用低脂或脱脂奶代替全脂奶或配方食品的通常理由，是前者能降低脂肪和能量摄入。然而，喂脱脂奶的婴儿总的能量摄入量未能比喂全脂或配方食品的婴儿低[25]。因为这些婴儿增加了其它食物摄入量，而补偿了低脂或脱脂奶的低能量密度。

喂全脂或脱脂奶婴儿的高蛋白质和高钠摄入是否有益，尚不能确定。显然，铁摄入量低是不好的，但是可用医用的铁补充剂来预防铁缺乏。亚油酸摄入量低的问题可能更严重。然而，在喂全脂或脱脂奶的婴儿中，必需脂肪酸缺乏症的体征和症状似不常见，但是并没有努力去寻找这些症状。另外，因为用同样低的亚油酸配方食品喂养的幼小和较大的婴儿会发生必需脂肪酸缺乏，所以如果在研究中并未发现必需脂肪酸缺乏发病率高是很奇怪的。另一方面，在 6 月龄以前喂含高亚油酸配方食品的婴儿，其体内有充分的储存，可以减少在 6～12 月龄时摄入量低的影响。因为必需脂肪酸缺乏对动物的发育有长期的不利影响，应重视生物化学上必需脂肪酸缺乏(临床上可能尚无可检出的症状)所导致的后果。

从实际和健康出发，需要考虑解决用牛奶喂养 6～12 月龄婴儿的问题。因为牛奶的价格比婴儿配方食品低得多，用均质牛奶替代配方食品，显然对大多数家庭有很重要的经济利益，尤其是低收入家庭。此外，如果联邦食物援助计划给大于 6 个月的婴儿提供匀质的牛奶而非配方食品，这个计划的现有资金可以使全国更多需要帮助的婴儿获益。当然，在未获得 6～12 月龄婴儿中有关牛奶安全性的数据之前，还不能考虑实施这一设想。

日益普遍地以脱脂或低脂奶替代全脂奶或配方食品的做法，提出了一系列更复杂的问题。例如，认为喂脱脂奶的婴儿会增加对其它食物的摄取，以维持相同的能量摄入量；这就提出了一个重要问题，即在婴儿期的食物摄入量是否会在某些方面对整个一生的摄食模式产生深刻影响。如果是这样，则与延长寿命或至少与心血管健康所作努力是自相矛盾的，并且这可能比在婴儿期对膳食不慎重更有害。

致谢

本文是美国得克萨斯州休斯顿市 Baylor 医学院儿科研究室的 USDA/ARC 儿童营养研究中心的工作结果，部分经费由农业部/农业研究服务处(USDA/ARC)资助，合同号 No. 38-6250-1-003。本文的内容不一定反映美国农业部的观点；也不暗示所提到的商品名、产品或机构由美国政府认可。

表 2 正常婴儿的标准配方食品成分

成分	Similac[a]	Enfamil[b]	SMA[c]	Gerber[d]	Good Start[e]
蛋白质(g)	2.14 (牛奶)	2.2 (牛奶,乳清)	2.2 (牛奶,乳清)	2.2 (牛奶)	2.4 (乳清)
脂肪(g)	5.4 (大豆油和椰子油)	5.6 (大豆,椰子油,棕榈油,红花油)	5.3 (可可油,高油酸红花油和大豆油)	5.4 (棕榈油,可可油,大豆油和高油酸红花油)	5.1 (棕榈油,高油酸红花油,大豆油和可可油)
碳水化物(g)	10.7 (乳糖)	10.3 (乳糖)	10.6 (乳糖)	10.7 (乳糖)	11.0 (乳糖,改良的木薯淀粉)
电解质和矿物质					
钙(mg)	73	69	63	75	64
磷(mg)	56	47	42	58	36
镁(mg)	6	7.8	7	6	6.7
铁(mg)	0.22(1.8)[f]	0.16(1.88)[f]	0.2(1.8)[f]	0.48(1.8)[f]	1.5
锌(mg)	0.75	0.78	0.8	0.75	0.75
锰(μg)	5	15.6	15	5	7
铜(μg)	90	94	70	90	80
碘(μg)	14	10.2	9	8	8
硒(μg)	2.2	1.77	1.8	—	—
钠(mg)	27	27	22	33	24
钾(mg)	120	108	83	108	98
氯(mg)	64	63	55.5	70	59
维生素					
维生素 A(IU)	300	300	300	300	300
维生素 D(IU)	60	63	60	60	60
维生素 E(IU)	3.0	3.1	1.4	3	2
维生素 K(μg)	8	8.6	8	8	8.2
硫胺素(μg)	100	78	100	100	60
维生素 B_2(μg)	150	156	150	150	135
维生素 B_6(μg)	60	63	62.5	60	75
维生素 B_{12}(μg)	0.25	0.23	0.2	0.25	0.22
烟酸(μg)	1050	1250	750	1050	750
叶酸(μg)	15	15.6	7.5	15	9
泛酸(μg)	450	470	315	450	450
维生素 C(mg)	9	8.1	8.5	9	8
生物素(μg)	4.4	2.3	2.2	4.4	2.2
胆碱(mg)	16.0	15.6	15.0	16	12
肌醇(mg)	4.7	4.7	4.7	4.7	18

a. 罗素(Ross)公司实验室，俄亥俄州，哥伦布市

b. 美赞臣(Mead-Johnson Nutritionals，Evansville)，印第安纳州

c. 惠氏药厂(Wyeth-Ayerst)实验室

d. 嘉宝(Gerber)产品公司，Fremont，密执安州

e. 菊花牌(Carnation)营养产品，Glendale，加尼弗尼亚州

f. 铁强化配方食品的含量在括号内

表 3　大豆和水解蛋白配方食品的成分

成分	Isomil[a]	Prosobee[b]	Nursoy[c]	Nutramigen[b]	Pregestimil[b]	Alimentum[d]
蛋白质(g)	2.66（大豆蛋白分离物和 L-蛋氨酸）	3（大豆蛋白分离物和 L-蛋氨酸）	3.1（大豆蛋白分离物和 L-蛋氨酸）	2.8（酪蛋白水解物，胱氨酸，酪氨酸和色氨酸）	2.8（酪蛋白水解物，胱氨酸，酪氨酸和色氨酸）	2.75（酪蛋白水解物，胱氨酸，酪氨酸和色氨酸）
脂肪(g)	5.46（大豆和可可油）	5.3（棕榈油大豆油，可可油和高油酸红花油）	5.3（可可油，高油酸红花油和大豆油）	3.9（玉米油和大豆油）	5.6（中碳链甘油三酯；玉米油和高油酸红花油）	5.54（中碳链甘油三酯；红花油和大豆油）
碳水化物(g)	10.1（玉米糖浆，蔗糖）	10（玉米糖浆固体）	10.2（蔗糖）	13.4（玉米糖浆固体和改性玉米淀粉）	10.3（玉米糖浆固体，改性玉米淀粉和葡萄糖）	10.2（蔗糖和改性木薯淀粉）
电解质和矿物质						
钙(mg)	105	94	90	94	94	105
磷(mg)	75	74	63	63	63	75
镁(mg)	7.5	10.9	10	10.9	10.9	7.5
铁(mg)	1.8	1.88	1.7	1.88	1.88	1.8
锌(mg)	0.75	0.78	0.8	0.78	0.94	0.75
锰(μg)	30	25	30	31	31	30
铜(μg)	75	94	70	94	94	75
碘(μg)	15	10.2	9	7	8	15
硒(μg)	2.1	2.3	1.0	2.3	2.3	2.8
钠(mg)	44	36	30	47	39	44
钾(mg)	108	122	105	109	109	118
氯(mg)	62	83	56.5	86	86	80
维生素						
维生素 A(IU)	300	310	300	310	380	300
维生素 D(IU)	60	63	60	63	75	45
维生素 E(IU)	3.0	3.1	1.4	3.1	3.8	3.0
维生素 K(IU)	15	15.6	15	15.6	18.8	15
硫胺素(μg)	60	78	100	78	78	60
核黄素(μg)	90	94	150	94	94	90
维生素 B_6(μg)	60	63	62.5	63	63	60
维生素 B_{12}(μg)	0.45	0.31	0.3	0.31	0.31	0.45
烟酸(μg)	1350	1250	750	1250	1250	1350
叶酸(μg)	15	15.6	7.5	15.6	15.6	15
泛酸(μg)	750	470	450	470	470	750
生物素(μg)	4.5	7.8	5.5	7.8	7.8	4.5
维生素 C(mg)	9	8.1	8.5	8.1	11.7	9.0
胆碱(mg)	8	7.8	13.0	13.3	13.3	8
肌醇(mg)	5	4.8	4.1	1.7	4.7	8

a. 罗素(Ross)公司实验室，俄亥俄州，哥伦布市

b. 美赞臣(Mead-Johnson Nutritionals，Evansville)，印第安纳州

c. 惠氏药厂(Wyeth-Ayerst)实验室

d. Isomil-SF(无蔗糖)除多聚葡萄糖取代玉米糖浆和蔗糖外，其它成分相同

参考文献

1. Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
2. Sturman JA, Gaull GA, Räihä NCR (1970) Absence of cystathionase in human liver: is cystine essential? Science 169: 74–76
3. Gaull GE, Sturman JA, Räihä NCR (1972) Development of mammalian sulfur metabolism: absence of cystathionase in human fetal tissues. Pediatr Res 6:538–547
4. Räihä NCR (1973) Phenylalanine hydroxylase in human liver during development. Pediatr Res 7:1–4
5. Fomon SJ, Thomas LN, Filer LJ, et al (1973) Requirements of protein and essential amino acids in early infancy: studies with a soy-isolate formula. Acta Paediatr Scand 62:33–45
6. Räihä NCR (1985) Nutritional proteins in milk and the protein requirements of normal infants. Pediatrics 75:136–141
7. Holliday MA (1991) Do dietary factors in the 6 to 12 month period of life affect blood pressure later in life? In Heird WC (ed), Nutritional needs of the six to twelve month old infant. Raven Press, New York, pp 283–295
8. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition (1976) Iron supplementation for infants. Pediatrics 58: 765–768
9. Lakdewala DR, Widdowson EM (1977) Vitamin D in human milk. Lancet 1:167–168
10. Heird WC, ed (1991) Nutritional needs of the six to twelve month old infant. Raven Press, New York
11. Whitehead RG, Paul AA (1991) Dietary energy needs from 6 to 12 months of age. In Heird WC (ed), Nutritional needs of the six to twelve month old infant. Raven Press, New York, pp 135–148
12. Montgomery RK (1991) Functional development of the gastrointestinal tract: the small intestine. In Heird WC (ed), Nutritional needs of the six to twelve month old infant. Raven Press, New York, pp 1–17
13. Mandel ID (1991) The nutritional impact on dental caries. In Heird WC (ed), Nutritional needs of the six to twelve month old infant. Raven Press, New York, pp 89–107
14. Purvis GA, Bartholmey SJ (1988) Infant feeding practices: commercially prepared baby foods. In Tsang R, Nichols B (eds), Nutrition during infancy. Hanley & Belfus, Philadelphia, pp 399–417
15. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics (1982) The promotion of breast feeding. Pediatrics 69: 654–661
16. Goldfarb J (1985) Breastfeeding: AIDS and other infectious diseases. Clin Perinatol 20:225–243
17. Wall Street Journal (1994) July 22, page 1
18. Fomon SJ (1993) Recommendation for feeding normal infants. In Fomon SJ (ed), Nutrition of normal infants. Mosby, St Louis, pp 455–458
19. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics (1992) The use of whole cow's milk in infancy [policy statement]. AAP News 8:18–22
20. Ryan AS, Martinez GA, Kreiger FW (1987) Feeding low-fat milk during infancy. Am J Phys Anthropol 73:539–548
21. Martinez GA, Ryan AS, Malec DJ (1985) Nutrient intakes of American infants and children fed cow's milk or infant formula. Am J Dis Child 139:1010–1018
22. Crawford MA, Stassam AG, Stevens PA (1981) Essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation with special reference to brain development. Prog Lipid Res 20:31–40

第 39 章

青 少 年

Johanna T. Dwyer

在生命的第二个十年期间的生长需要充足的营养素。为青少年制订的推荐膳食供给量(RDA)对某些个体可能不合适[1]。对超重和体重不足的标准进行了评价，对肥胖症的发生率、肥胖与能量摄入和消耗之间的关系、以及体育活动和健康等有关问题进行了综述。据报道，青少年对食物、食物能量和其它营养素的膳食摄入和推荐的膳食模式有很大差异。其它一些与营养有关的主要问题有铁缺乏和缺铁性贫血、钙摄入不足、高脂血症、高血压，以及酗酒。有人对怀孕少女、活动很少或喜欢剧烈运动的青少年、及其它疾病患者的膳食改进提出了一些建议。对运动员的特殊问题(如使用类固醇药物的营养后果)、与营养有关的闭经和生殖方面的疾病、与特殊需要、残疾、饮食行为异常以及与疾病有关的问题也进行了阐述。

青少年的营养素需要

青少年的营养需要与生物学的成熟程度密切相关，这个问题另有详述[2~5]。在富裕国家中，体格上成熟的年龄主要取决于遗传因素。尽管在同一性别中成熟的时间可以相差几年，但男性成熟的时间大约比女性晚两年。环境因素，如营养不良和疾病可以延缓青春期的开始。

同龄男孩和女孩在儿童期对营养素的需要差别很小，但在青春期生长突增后开始出现差异[3]。青春期过后，继续对营养素的需要有差别。10 岁以后营养素推荐量在性别需要上有差别的主要原因有：女孩成熟较早；同性别者青春期的开始年龄变异很大；以及由于性别和生物年龄的不同而导致某些营养素和生理需要量不同。由于与性别相关的体成分和功能的不同，使这些差异在青春后期变得更加明显。

在青春期为了满足生长的需要和肌肉组织增加，青少年所需的许多营养素对能量的比例都比成年人高。一旦生长停止和体格增大，骨骼的矿化和维持较大的身材使许多营养素的需要高于儿童时期。与生殖能力有关的生理上的变化，对某些营养素的需要也会改变，如月经期和孕妇对铁的需要。

生活方式的改变也会引起青少年对营养素需要的改变。青少年由于体格的增大，比幼年时需要更多的食物能量。但是，青少年并不一定从事更多的体力活动，他们单位体重的能量需要并不高于儿童时期。

RDA 是设计膳食摄入的一个标准[1]，除能量外，RDA 代表能满足所有健康人需要的推荐量，并且有一个高于需要量的安全余额。

从出生到 10 岁，大多数营养素的 RDA 在男、女之间很相近。10 岁以后，由于性别影响发身期的年龄、活动方式、以及体成分和功能，因此男女的 RDA 是分别制定的。目前的 RDA 按年龄划分：11～14 岁、15～18 岁、以及 19～24 岁。青少年的 RDA 常常由成年人和儿童的数据推算而得，而不是依据实际的实验数据得出的。

能量的推荐量是最小平均需要量，因为机体并不能存储过剩的能量而不增加脂肪组织，并且过量的脂肪对健康有不良作用。目前能量的 RDA 是反映各年龄组人群最小需要量的平均值，但这个数值非常不准确，并且只适合于 RDA 中假定的体重和能量消耗。青少年正处于成熟期和体力活动最活跃，如果不加以调整，这些推荐量不能满足他们的需要。

一般而言，青少年在大部分年代年龄和生物学年龄段，男性的能量需要高于女性。怀孕和哺乳期女性的能量需要高于同龄的非孕女性。

使用按身高的体重、按年龄的体重和按年龄的身高生长曲线来评价儿童的体重比较容易。但是，在

青少年，特别是青春前期的少年由于性成熟时间不同，很难提出一个适当的体重参考值。所以，以年代年龄为基础的标准不是一个很好的指导标准[6]。一个比较好的方法是使用体质指数(BMI)，即体重(kg)/身高(m^2)。这个标准在评价青少年的超重和体重不足时很有用。BMI 与青少年的皮下脂肪和总体脂之间有很好的相关关系。当个体的 BMI 按年龄和性别计算大于第 95 百分位或 BMI>30 时可认为是超重，而如小于第 5 百分位则可认为体重低下[7,8]。

能量需要与肥胖

尽管全国努力来预防和治疗肥胖症，但肥胖症的发生一直在增加而不是减少。如果将第三次全国健康和营养调查(NHANES Ⅲ，1988～1991)的最新资料与在 1976～1980 开展的 NHANES Ⅱ 相比较(两次调查使用的方法基本一样)，由表 1 中可以清楚地看到这种趋势[9]。美国的健康目标为：到 2000 年时 12～19 岁青少年超重发生率不超过 15%。但是目前的发生率已经超过这个目标，并且还在上升而不是下降。

表 1 第二和第三次全国健康和营养调查中青少年超重的发生率

性别和调查	样本量	%	95%的可信区间
男性			
NHANES Ⅱ	1351	15	12.9～16
NHANES Ⅲ	717	20	15.3～24.6
女性			
NHANES Ⅱ	1241	15	12.1～17.3
NHANES Ⅲ	739	22	18.4～26.3
总计			
NHANES Ⅱ	2562	15	13.1～16.4
NHANES Ⅲ	1456	21	17.5～24.6

注：肥胖的定义：男性 12～14 岁 BMI>=23.0，15～17 岁 BMI>=25.8，18～19 岁 BMI>=26.8；
女性 12～14 岁 BMI>=23.4，15～17 岁 BMI>=24.8，18～19 岁 BMI>=25.7

来源：美国青少年超重率，1988～1991，发病率和死亡率周报 43(1994)：819。

早期的肥胖可以持续到成年。例如，26%～41%学龄前肥胖儿童成为成年肥胖者，许多研究发现学龄前肥胖儿童成为成年肥胖者的危险性是同龄不肥胖者的 2～2.6 倍。学龄儿童中，有 42%～63%的肥胖者(取决于不同年龄组)成为成年肥胖者，其成为成年肥胖者的危险性是同龄瘦身材同学的 3.9～6.5 倍。因此，青春期肥胖是预示成年后肥胖的指标[9,10]。尤其是女性，青春期肥胖对以后发生肥胖的危险性很大。在一项研究中发现，30%的肥胖女性和 10%的肥胖男性在青春期时就有肥胖。青春期开始的肥胖与患病率和死亡率之间高度相关[11,12]。儿童和少年时期脂肪过多已经成为一个主要的健康问题，因为它与短期的或长期的健康问题(包括高血压、葡萄糖耐量异常和高脂血症)有一定的联系[13,14]。

能量摄入与肥胖 从记账法或回顾法得到的膳食能量和其它营养素的摄入量通常是低估的，根据方法的不同，通常会低估 15%～30%[15,16]。按体重的状况存在严重的报告偏差，即体重较重者所报告的摄入能量通常低于正常体重者的报告值[17]。

表 2 是 NHANES Ⅲ[18,19]报道的青少年膳食能量摄入量。这些摄入量低于推荐量，其中部分的可能原因是由于低估。与记帐法和回顾法相比，由标准化的双标记水法推算的能量摄入更准确。这个估计表明对婴幼儿到 5 岁儿童的推荐量过高[20,21]。而对青少年的某些年龄亚组的估计值可能又太低，因为一些不肥胖以及有些肥胖的青少年的能量消耗和摄入超过了目前的推荐量[22,23]。

能量消耗与肥胖 青春期肥胖并不是由于休息的能量消耗低或食物的生热作用低，而主要是由于体力活动太少。在肥胖和不肥胖儿童中休息的能量消耗并没有差别。由于肥胖儿童体型(如骨骼质量高而肌肉质量低)的特点和环境因素的影响，使肥胖儿童的单位去脂体质的能量消耗比非肥胖儿童低[24]。尽管在成年期肥胖与不肥胖者之间对食物的产热作用有差别，但在少年肥胖与不肥胖者之间却没有差别[25～28]。

表 2 1988～1991 年第三次全国健康和营养调查中儿童和青少年的平均能量摄入量，kJ(kcal)

年龄(岁)	男性	女性
6～11	8 519(2036)	7 335(1753)
12～15	10 786(2578)	7 690(1838)
16～19	12 958(3097)	8 192(1958)

体力活动影响青少年的骨骼、肌肉和脂肪的生

长和发育。有些研究者发现瘦孩和胖孩之间的体力活动量没有差别，但有人发现胖孩的活动量较小，而有的却发现胖孩的运动量较大[29~37]。这些能量消耗的不同往往是由于测定方法的不同、测量时受试者的体重是否衡定或正处于体重增长期、以及肥胖儿童中体力活动的不均一性。用双标记水测定法发现体力活动量与体脂量呈负相关。调整胖孩的身材大小后，肥胖程度与总能量对休息能量消耗之比(一种体力活动指数)之间的关系依然存在[24,38,39]。当体脂增加时，总能量对休息能量消耗之比也降低。但是由于休息的能量消耗和大部分活动的能量消耗都随体格增大而增加，因此在肥胖的孩子中总能量消耗可能正常或较高。在体重稳定的肥胖儿童中，体力活动的总能量消耗可能为正常到较高，而根据用双标记水技术测定的能量消耗表明，他们总的活动和剧烈活动的持续时间正常或较低[40]，最后，不同体力活动水平时的能量摄入也不同。

体力活动与健康中的问题

在青春期，生长呈直线上升和体质增加，并且生理上的变化(需氧和需氧能力增强，以及对热和冷的耐受力增加)增进体力和运动能力。在青春期，体力活动量并不一定增加，多数报道其活动量较小[41]。大多数青少年的体力活动较少，他们的健康状况可能不如几十年前的青少年，也肯定没有达到他们应该达到的健康水平[42]。有一些证据支持这种说法。以体重为基础的对青少年能量的 RDA 推荐参考值从 40 年代第一次 RDA 公布以来已经有所降低[43]。能量推荐值的降低相对很少是由于青春期开始时间呈提前的趋势，各年龄组的体格增大。对推荐量降低的最可能的解释是美国的儿童和少年静坐越来越多。静态活动(例如看电视)不仅能量消耗降低，并且能量摄入增加。有些研究报道看电视与肥胖程度之间呈正相关，但另外一些研究并没有发现这种关系，这可能是由于被研究的对象在体力活动的整体水平和食物摄入量都不同[32,44,45]。青少年可能由于看电视太多而导致肥胖，但并不是他们已肥胖才开始长时间看电视[45]。其它资料也提供了这方面的证据。在青春期后期参加每天体育课的比例减少。在高中参加体育课的人数明显减少，在 12 年级仅有约 30%的学生参加每天的体育课。而且在这些体育课中，仅有约 20%的时间花在中等或大运动量的活动。专家们一致认为，目前推崇的“静态生活方式”(如静态娱乐活动)，在儿童体育项目中强调“明星”制，以及政府资助的体育教育项目中的一些缺陷都需要扭转过来。在运动营养方面有一些很好的参考资料[46~48]。

许多年龄大一些的少女、肥胖的和有社会心理障碍的少女，可能在体力方面特别不活动[41]。患慢性疾病或有残疾的青少年(如智力发育迟缓、失明、行动障碍、以及极度肥胖者)可能不适合进行体力活动，并且需要特别的帮助[49]。

低体重　NHANES Ⅲ没有提供青少年中低体重的发生率。早些时间的调查发现贫困的 14～17 岁青少年比同一年龄和性别富裕的青春期少年身材较矮，但不一定较瘦[50]。

青少年中的营养不良不仅是由于食物摄入不足，还可能由于节食不当、竞技性的体育训练量过大、饮食失常以及某些慢性疾病(如胃肠道疾病)以致影响吸收和食欲[51~55]。这些问题引起的后果和纠正方法另有详述[56]。

青少年食物摄入量和推荐量之间的差别

食物摄入　美国农业部最近进行的连续性个体食物摄入量调查(CSF Ⅱ)发现，儿童和少年的膳食有些变化，如谷类食物的摄入增加和膳食脂肪的摄入量降低；与在 1977～1978 和 1989～1990 的两次调查是与《美国居民的膳食指南》一致有关[57]。但蔬菜的摄入量却下降，没有按照膳食指南。现在还不清楚蔬菜摄入量的下降是由于报告的量偏低，或是实际摄入量下降。《膳食指南》中建议每天至少吃两份水果，但调查中发现有相当多儿童和少年在 3 天的调查中没有吃任何水果。

能量摄入　表 2 表明在 NHANES Ⅲ调查中，各种族男性的能量摄入均高于女性。膳食能量的摄入在青春期后期达到高峰而随即下降。从种族上讲，12 岁以上的白种非西班牙裔男性和黑人儿童和青少年的能量摄入最高。大多数年龄组的能量摄入低于 RDA，但超重的比率却很高。这可能是由于对实际摄入量的低估，和被调查对象的体力活动实际上低于 RDA 中定义的水平。

1989～1990 年 CSF Ⅱ的 3 天调查中发现在6～19 岁儿童和青少年，各种膳食能量来源的百分比为：

脂肪35%、蛋白质15%和碳水化物51%，而1977～1978年进行的类似调查的结果分别为39%、16%和46%[58]。表3是NHANES III用24小时回顾法调查的儿童和青少年膳食能量的来源情况。这些结果与CSF Ⅱ的结果很接近。总的来说，这些调查的结果表明膳食脂肪的摄入量在下降，但仍然超过了推荐量。特别是脂肪和饱和脂肪的摄入超过了膳食指南。

表3 男、女性青少年的食物能量来源，1988～1991第三次全国健康和营养调查

能量来源(百分比)	6～11岁	6～11岁	12～15岁	12～15岁	16～19岁	16～19岁
	男	女	男	女	男	女
蛋白质	14	15	14	14	14	14
脂肪	34	34	33	34	35	34
饱和脂肪	13	13	12	12	13	12
多不饱和脂肪酸	6	6	6	7	6	7
单不饱和脂肪酸	13	13	13	13	13	13
碳水化物	54	53	54	54	50	52
酒精	0	0	0	0	3	1
胆固醇(mg)	234	215	293	202	372	210
纤维膳食(g)	13	12	15	11	17	13

其它营养素 表4是NHANES Ⅲ报道的其它营养素的摄入量[18,19]。在CSF Ⅱ和NHANES Ⅲ中，青少年的蛋白质、维生素A和C、硫胺素、核黄素、尼克酸、维生素B_6、叶酸和维生素B_{12}摄入量都达到或接近RDA。总的来说，他们的膳食摄入状况是好的，尽管一些年龄组的摄入可能低于推荐量，但基本没有营养素缺乏的临床症状。

在CSF Ⅱ调查中，6～11岁年龄组镁的摄入量超过RDA值，男性为137%，女性也达128%；但是，12～19岁年龄组镁的平均摄入量低于推荐量，男性仅达到RDA的91%，女性为71%。NHANES Ⅲ调查中镁的摄入量也低。CSF Ⅱ调查中，6～11岁年龄组锌的摄入量低于RDA，男性仅达到RDA的89%，女性为85%；12～19岁也低于RDA，男性为93%，女性为78%；在NHANES Ⅲ的调查中也低。但是这种摄入不足对营养状况的影响还不清楚。人们比较关心的其它几种营养素的摄入量将在下面讨论。

膳食因素与冠状动脉和心血管病的危险 已证明在青少年中有这些疾病的危险因素，其中包括：静态的生活方式、吸烟和饮食。全国胆固醇教育项目最近发表了一项有关维持儿童和青少年血清胆固醇正常水平的指南[59]。有关控制儿童和青少年血压的类似文件业已出版[60]。

铁摄入和缺铁性贫血。尽管NHANES Ⅲ(见表4)和其它最近的膳食调查(如CSF Ⅱ)表明，大多数青春期男性的铁摄入量是充足的，但青春期后期女性的摄入量却低于推荐量。例如，1989～1990农业部CSF Ⅱ的3天调查结果显示，6～11岁男性铁的摄入量达1989年RDA的119%，12～19岁男性为147%，而6～11岁女性为114%，12～19岁女性仅为77%[58]。

铁缺乏是当今儿童和青少年中最常见的膳食缺乏病，尽管现在铁缺乏比在使用大量铁强化谷物和青春期少女广泛服用避孕药以减少月经铁丢失之前较少见。处于特别缺铁危险的青少年是青春期后期的女性(由于铁需要增加和膳食摄入低)、怀孕少女(需要量明显增加)、以及女运动员，如田径赛选手由于隐性胃肠道出血而丢失铁。青春期早期的男性由于生长迅速而有时出现生理性贫血，但在生长速度降低时，这种贫血会消失。人们关注贫血问题主要是由于贫血会降低活动能力、损伤机体的温度调控、降低对感染的抵抗力、以及在严重时会影响注意力。

钙摄入与生长发育 达到骨质量的峰值是降低老年后发生骨质疏松症的关键。因而，在儿童和青少年时期需要使骨骼增长到达最佳水平[61]。可是许多儿童和青少年并没有达到骨质量的最高峰值[62]。其中一个原因是由于饮食的选择。NHANES Ⅲ的结果表明，青春期女性钙的摄入量低于推荐量，其它资料

表 4　某些营养素的摄入量，1988～1991 年第三次全国健康和营养调查

营养素	6～11 岁	6～11 岁	12～15 岁	12～15 岁	16～19 岁	16～19 岁
	男	女	男	女	男	女
铁(mg)	15	13	20	12	19	13
钙(mg)	1007	867	1136	796	1274	822
镁(mg)	243	218	291	206	340	230
磷(mg)	1274	1132	1517	1079	1825	1152
钠(mg)	3138	2852	4018	2927	4763	3097
钾(mg)	2110	1968	2361	2080	2761	1984
锌(mg)	10	10	15	10	16	10
维生素 A，视黄醇当量(RE)	931	823	1231	738	959	816
胡萝卜素(RE)	270	275	283	255	323	400
叶酸(μg)	278	235	382	220	333	234
维生素 B_{12}(μg)	4.37	4.26	6.77	4.09	6.80	3.93
抗坏血酸(mg)	4.5	3.1	8.4	6.2	8.9	8.4
维生素 E，α-生育酚当量(mg)	7	7	15	7	10	8

也支持这点。1989～1990 年 CSF I 三天的调查结果发现，6～11 岁男性的钙摄入量为 RDA 的 115%，12～19 岁男性为 98%；6～11 岁女性为 113%，而 12～19 岁女性降为 65%。这三天中有 90%的男性和 80%的女性食用牛奶或奶制品，而建议是每天吃 2～3 份牛奶，或奶制品[58]。尽管少年的牛奶平均摄入量和 10 年前的调查结果一致，但最近的调查发现脱脂奶和低脂奶的摄入量增加，而全脂奶的摄入量降低。幼儿中牛奶和奶制品的摄入量低于以前。这是将来值得注意的一个问题，因为软饮料和果汁并不提供钙质。美国人的钙摄入量和骨质量峰值有很强的相关关系，因此，建议多喝牛奶或多吃一些其它的好的、含可利用钙高的食物[63,64]。雌激素可以促进钙的吸收，而闭经后会妨碍钙的吸收。因此，饮食不当或与停止排卵和闭经有关的疾病会影响钙的营养状况。其它因素，如钙和维生素 D 摄入量低或摄入生物利用率低的这种矿物质也会给钙营养带来不良影响。因此要注意安排素食者的饮食，以保证能满足钙的需要。

饮酒　在有关青少年膳食调查的大多数报道中，酒精的摄入量大多很不准确，但这个问题很重要，因为与饮酒有关的意外伤害和他杀是青少年的主要死因。一半以上的汽车事故(占意外伤害死亡的 78%)与饮酒有关，另外与饮酒和吸毒有关的他杀也占相当大的比例[65]。尽管青少年作为一个总体饮酒的人很少，但有些少年因酗酒以致死亡。因此青少年最好不要饮酒，如果饮酒一定要适度。

建议

医务总监的营养与健康报告中建议，青春期女性增加摄入富含钙的食物(包括低脂奶制品)[66]。青春期少女和育龄妇女(特别是低收入家庭)应该增加良好铁来源食物的消费。青少年应当限制高糖食物、富含碳水化物淀粉类或甜食的摄入量和频率，因为这些食物可以粘着在口腔中，使用含氟水可减少龋齿的易感性。

国家科学院的膳食与健康报告[67]中推荐了一个既适于青少年也适于成年人的膳食模式。这个建议的模式为：脂肪的摄入不超过总能量的 30%，饱和脂肪不超过总能量的 10%，以及膳食胆固醇每天不超过 300mg。盐的摄入每天不超过 6g，蛋白质不超过 RDA 的一倍，适宜的氟水平，如果使用营养素添加剂，则不应超过 RDA。这个膳食模式是以植物性食物为基础的，强调每天食用 6 份或以上的面包、谷物、豆类或其它淀粉类食物，5 份或以上的水果和蔬菜。建议不饮酒。对成年人，则建议每天不要超过

30ml 纯酒精，这种高碳水化物和少量脂肪的膳食模式需要与其它营养素的需要相平衡，特别是一些容易有问题的营养素(如钙、铁、可能还有镁)在儿童、少年的膳食中可能摄入量低[68]。

青少年中其它的营养问题

少女怀孕 少女怀孕很常见，15～19 岁的少女中有 1/10 怀孕[9]，尽管许多怀孕被流产，但少女的生育率居高不下，并呈上升的而不是下降的趋势。在 1986～1991 年间，15～17 岁青少年的生育率增加 27%，18～19 岁年龄组增加 19%[70]。1991 年，15～17 岁年龄组的生育率为 38.7/1 000，18～19 岁为 94.4/1 000。10～14 岁年龄组的生育成活率上升得不快，在 1991 年为 1.4/1 000。

对少女怀孕直至足月的营养考虑十分重要。怀孕期间对营养素的需要明显增加，对青春期女性更是如此。应特别注意保证膳食能量、钙和铁的充足摄入，因为这些营养素的摄入在怀孕前可能就很低，而随孕期变化而需要增加。对于仍处在生长发育期的少女，如果怀孕再加上社会环境差，往往会损害营养。尤其那些贫困、社会地位低下或未婚怀孕的年轻女性，有发生不良后果的危险[71]。对进行剧烈体力活动的怀孕妇女，充足的营养也非常重要，对参加竞争性很强项目的女性应当限制运动量。

极少活动的青少年的营养问题 极少活动的青少年所面临的主要问题是很难从食物中获取需要的全部营养素。特别是当能量摄入低时，铁、铜、维生素 B_6、和锌几乎达不到 RDA。其次，静态生活方式可以导致肥胖和不健壮，从而对健康带来不利影响。

进行极强体力活动青少年的营养问题 高强度训练(特别是涉及到移动身体和举重)时的能量需要增加。由于胃口不佳、要求瘦的体型、或由于训练时的饮食安排不合理，可能不能满足营养素的需要。最终的结果可能是体重降低或消瘦到衰弱的程度。

高强度的活动造成对液体的需要增加，如果不能满足需要则会有脱水的危险。通常的估计原则是 1ml 水/4.184kJ(1ml/1kcal)。充足的液体对预防热应激非常重要，并且可以补充由汗液丢失的液体。有时运动员为了使比赛前称体重时的体重有所降低有意进行脱水，从而在按体重分级时取得优势。出汗过多、限制液体摄入、以及使用利尿剂达到短期降体重，可能对运动成绩有负性影响。

如果按照食物指导(如美国农业部的食物金字塔)，从事剧烈活动的青少年发生营养素摄入不足的可能性很小，因为要满足能量需要要吃许多食物[72]。比较容易发生的问题是矿物质缺乏，特别是铁和钙，但这通常仅限于参加比赛的受训运动员。

用特大剂量维生素和矿物质可能是过分的。服用超过 RDA 剂量的维生素、矿物质和单个氨基酸对比赛成绩并没有好处。

运动员中使用类固醇的营养后果 使用同化类固醇和增进机能的药物来增加运动员的比赛成绩和改善体型不仅对营养不利，而且对健康也有不良作用[73,74]。这些药物相当容易获得，使用也很普遍。学生们都知道同化类固醇和增进机能的药物具有不良作用，但他们往往十分想获胜，以至于忽视这些不良作用。使用类固醇引起的营养后果主要是对内分泌有影响，包括成熟加快、早熟，高密度脂蛋白胆固醇降低，低密度脂蛋白胆固醇增加、高血压、血凝异常，女性化(男性)以及男性化(女性)[75]。如果发生身材矮小和心脏损害，通常是不可逆的。有些女运动员使用雄性类固醇来控制月经周期，可能会引起闭经或血清睾丸素水平增加。

至少有 25%的人使用类固醇，特别是使用大剂量者会成瘾。强调预先指导对决定和解决类固醇问题的办法比单纯警告其副作用有效。获胜和外表是社会提倡的两个价值。如果要减少类固醇的使用，应当淡化这两个方面。随机的药物检查和惩罚也有助于学生重新考虑类固醇的使用。

女运动员中与营养有关的闭经和生殖失调 随着更多的女性参与竞争性体育项目，以及普遍认为理想的身材是瘦长型，使各种月经失调的发生率增加[76]。运动员的月经推迟并不单纯是因为事先挑选瘦长身材和家族性发身期较晚的女孩；过度的训练和剧烈运动也是其原因之一。女性青春期延迟的定义通常为在 13 岁(性成熟第一阶段平均年龄的 2 个标准差以上)时还没有青春期的改变。在月经初潮前的大强度竞争性训练，估计每一年可使月经初潮推迟 5 个月。月经初潮后，如果有 6 个或以上月经周期没来月经，或一年仅有 1 次或少于 1 次月经者可考虑为闭经。

青春期发育的推迟常见于在月经初潮前开始训练的、参加对抗性强项目的瘦体型运动员。有些项目

(如芭蕾舞和体操)保持苗条有好处，因体脂低使单位体重的力量增加。青少年还可能因节食或采取其它方式保持苗条而造成月经初潮推迟。应当避免长期月经初潮推迟或慢性继发性闭经造成的最终营养后果(包括脊柱侧凸和应激性骨折)，这些健康危害都应当避免。

膳食因素对引起继发性闭经有一定作用。主要的因素是由于吃的食物少、计划不当的素食、或非常低脂的膳食以及能量摄入不足而引起的能量缺乏。有人认为锌缺乏是原因之一，但尚无证据[78~81]。大运动量(每天超过 1 小时)造成继发性闭经并不是不可避免的。锻炼本身并没有什么危害，运动过度才会产生一些问题[82]。

闭经和月经过少常见于芭蕾舞演员、田径赛和体操运动员，而在游泳、自行车和球类运动员中则较少见。在一些女性中长跑竞赛(每周大于 20 英里)可导致闭经，但个体的耐受能力变异很大。另外一些女性在去露营或上大学、参加高强度训练、或进食异常和营养不足的膳食也是其原因。按身高的体重过低、瘦型体质、或体脂减少是可能发生闭经的征兆。

美国儿科科学院的运动医学委员会提出了一项详细的有关运动员中闭经和治疗的建议[83]。建议在月经开始后 3 年内发生闭经的运动员减少其运动强度，并改善其营养摄入(特别是如果有钙和蛋白质的营养不足)。不提倡使用激素疗法。年龄大一些的发育成熟的闭经运动员(月经开始后 3 年以上或大于 16 岁)，如果雌激素水平低，则使用雌激素可能有帮助，可同时使用小剂量的避孕药。

所有较瘦的即使已有月经的青少年，仍然需要进行指导以防止闭经和应激因素，同时强调钙和蛋白质的摄入。雌激素水平低的闭经运动员需要大量的钙(1 500mg/d)。尽管如此，她们仍有患骨质疏松症的危险。

如果需要了解少年女运动员的骨矿物质密度，可以用花费相对较少的双光束 X-射线吸收测量法(DEXA)测定。有时使用雌激素和孕酮或口服避孕药来治疗年轻妇女的骨密度低，可以使骨矿物质密度回复，因此骨质疏松症并不是不可避免的。但是如果长期缺乏，骨矿物质水平低下，则不能再恢复了。

其它生殖方面的紊乱包括月经过少、月经不正常、以及月经周期不正常伴有不排卵，这些都不能通过调整饮食来恢复。调整膳食对于月经失常没有效果。对于一些病人，抗前列腺素治疗是有用的，而另一些人可能有先天性缺陷。通过饮食调整不能预防和治愈月经前综合征(如果伴有液体潴留)[84]。口服避孕药可有助于缓解症状。一些年轻的女运动员为了参加体育比赛，试图用口服避孕药来改变她们的月经周期，连续服用避孕药 21 天再加 5～8 天，可以推迟月经周期。这种控制月经周期的方法比用饮食法或使用类固醇更好。

有特殊需要和残疾的青少年　患病和有其它残疾青少年的特殊营养需要有另文介绍[85]。但对他们体力活动的需要方面考虑得较少。与营养有关的一些特殊健康问题，当今已不再是一个将青少年拒之运动和体育项目之外的借口，患慢性疾病和有残疾的青少年有许多机会参与体育项目[86]。美国儿科科学院公布了一项各种体育活动的运动强度和可能参加项目的指南[87]。一些特殊的健康情况(如糖尿病)，在参加体力活动和锻炼时需要另外的营养适应性[88]。糖尿病不再是一个不能参加运动的理由，但在锻炼中或几小时后，由于碳水化物不足或运动中胰岛素水平低下引起的低血糖并发症，和在比赛前血糖高引起的酮酸血症是危险因素。因此，对青少年要监测血糖水平，使之保持在 5.55～13.88mmol/L (100～250mg/dl)，如果有需要，还要调整饮食习惯、胰岛素、以及注射部位[89]。同样，在患镰状细胞性贫血的青少年中，要特别注意防止脱水和热应激，以防止一些并发症，如血管阻塞现象和溶血。运动引起的创伤也可能因为强制性的不活动而改变其营养需要[90]。当今的指导原则是，有些运动是所有的(包括那些有健康问题的)青少年都可参与的。

素食主义　在青少年中素食很常见[91]。如果注意膳食模式并仔细计划膳食，注意摄入充足的能量、蛋白质、钙、铁和其它植物性食物中较少的营养素，使素膳达到平衡就不会有问题[92]。

饮食失调　青少年中常见的饮食紊乱有厌食、食欲过盛和神经性食欲过盛。膳食、社会和文化因素可能会增加其危险性，但实际上这些是心理上的问题，有另文详述[93]。

厌食症和食欲过盛的医学合并症，包括代谢、肾、胃肠、心血管、肺、内分泌、神经、血液、免疫、牙齿和皮肤的损害[94]。在女性中闭经很普遍，可能是由于营养不良的单独作用，也可能是由于营养不良加上神经递质失常。闭经可以引起低雌激素血症和

骨质减少[95]。

饮食失调的最根本治疗方法是心理治疗，营养措施仅是辅助的，而不是治疗性的。治疗起来很困难，常常不能很快见效。因为营养和心理上的问题都需要长期治疗，在治疗中需要心理卫生和营养方面的专业人员介入[96,97]。

参考文献

1. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
2. Carruth BR (1990) Adolescence. In Brown ML (ed), Present knowledge in nutrition. International Life Sciences Institute, Washington, DC, pp 325–332
3. Gong EJ, Heald FP (1988) Diet, nutrition and adolescence. In Shils ME, Young VR (eds), Modern nutrition in health and disease, 7th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, pp 969–981
4. Congress of the United States, Office of Technology Assessment (1991) Adolescent health, vol. 1, Summary and policy options [OTA H 468]. US Government Printing Office, Washington, DC
5. Gans JE, Blyth DA, Elser AB, Gaveras LL (1990) America's adolescents: how healthy are they? American Medical Association Profiles of Adolescent Health, vol. 1. American Medical Association, Chicago
6. Rolland-Cachera MF (1993) Body composition during adolescence: methods, limitations, and determinants. Horm Res 39(suppl 3):25–40
7. Must A, Dallal GE, Dietz WH (1991) Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht^2) and triceps skinfold thickness. Am J Clin Nutr 53:839–846
8. Himes JH, Dietz WH (1994) Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. Am J Clin Nutr 59:307–316
9. Anonymous (1994) Prevalence of overweight among adolescents, United States, 1988–91. MMWR 43:819–821
10. Braddon FEM, Rodgers B, Wadsworth MEJ, Davies JMC (1986) Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. Br Med J 293:299–303
11. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH (1992) Long term morbidity and mortality of overweight adolescents. N Engl J Med 327:1350–1355
12. Nieto FJ, Szklo M, Comstock GW (1992) Childhood weight and growth rate as predictors of adult mortality. Am J Epidemiol 136:201–213
13. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, et al (1993) Do obese children become obese adults? a review of the literature. Prev Med 22:167–177
14. Bandini LG (1992) Obesity in the adolescent. Adolesc Med State Art Rev 3(3):459–472
15. Howat PM, Mohan R, Champagne C, et al (1994). Validity and reliability of reported dietary intake data. J Am Diet Assoc 94:169–173
16. Kasdoun MC, Johnson RK, Goran MI (1994) Comparison of energy intake by semiquantitative food frequency questionnaire with total energy expenditure by the doubly labeled water method in young children. Am J Clin Nutr 60:1–5
17. Lindroos AK, Lissner L, Sjostrom L (1993) Validity and reproducibility of a self administered dietary questionnaire in obese and non-obese subjects. Eur J Clin Nutr 47:461–481
18. McDowell MA, Briefel RR, Alaimo K, et al (1994) Energy and macronutrient intakes of persons ages 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase 1, 1988–91. Advance data from vital and health statistics, no. 255. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, pp 1–24
19. Alaimo K, McDowell MA, Briefel RR, et al (1994) Dietary intake of vitamins, minerals, and fiber of persons ages 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase 1, 1988–91. Advance data from vital and health statistics, no. 258. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, pp 1–4
20. Prentice AM, Lucas A, Vasquez-Velasquez L, et al (1988) Are current dietary guidelines for young children a prescription for overfeeding? Lancet 2:1066–1068
21. Fontvielle AM, Harper IT, Spraul M, Ravusin E (1993) Daily energy expenditure by five year old children measured by doubly labeled water. J Pediatr 123:200–207
22. Bandini LG, Schoeller DA, Dietz WH (1990) Energy expenditure in obese and nonobese adolescents. Pediatr Res 27:198–203
23. Wong WW (1994) Energy expenditure of female adolescents. J Am Coll Nutr 13:332–337
24. Roberts SB, Vinken AG (1995) Energy and substrate regulation in obesity. In Walker WA (ed), Nutrition in pediatrics. Neville Press, Charlestown, SC
25. Molnar D, Varga P, Rubecz I, et al (1985) Food induced thermogenesis in obese children. Eur J Pediatr 144:27–31
26. Bandini LG, Schoeller DA, Edwards J, et al (1989) Energy expenditure during carbohydrate overfeeding in obese and nonobese adolescents. Am J Physiol 256:E357–E367
27. Maffeis C, Schutz Y, Pinelli L (1992) Postprandial thermogenesis in obese children before and after weight reduction. Eur J Clin Nutr 46:577–583
28. Segal KR, Lacayanga I, Dunaif A, et al (1989) Impact of body fat mass and percent fat on metabolic rate and thermogenesis in men. Am J Physiol 256:E573–E579
29. Stefanik PA, Heald FP, Mayer J (1959) Caloric intake in relation to energy output of obese and nonobese adolescent boys. Am J Clin Nutr 7:55–62
30. Wilkinson PW, Pearlson J, Parkin J, et al (1977) Obesity in childhood: a community study in Newcastle upon Tyne. Lancet 350–352
31. Klesges RC, Shelton ML, Klesges LM (1993) Effects of television on metabolic rate: potential implications for childhood obesity. Pediatrics 91:281–286
32. Wolf AM, Gortmaker SL, Cheung L, et al (1993) Activity, inactivity and obesity: racial, ethnic and age differences among schoolgirls. Am J Public Health 83:1625–1627
33. Waxman M, Stunkard AJ (1980) Caloric intake and expenditure of obese boys. J Pediatr 96:187–193
34. Berkowitz RI, Agras WS, Korner AF, et al (1985) Physical activity and adiposity: a longitudinal study from birth to childhood. J Pediatr 106:734–738
35. Unnegardh J, Bratteby LE, Hagma U, Samuelson G (1986) Physical activity in relation to energy intake and body fat in 8 and 13 year old children in Sweden. Acta Paediatr Scand 75:955–963
36. Eck LH, Klesges RC, Hanson CL, Slawson D (1992) Children at familial risk for obesity: an examination of dietary intake, physical activity and weight status. Int J Obes 16:71–78
37. Gazzaniga JM, Burns TL (1993) Relationship between diet composition and body fatness with adjustment for resting energy expenditure and physical activity in preadolescent children. Am J Clin Nutr 58:21–28
38. Goran MI, Carpenter WH, Poehlman ET (1993) Total en-

ergy expenditure in 4–6 yr old children. Am J Physiol 264:E706–E711
39. Schoeller DA, Fjeld C (1991) What have we learned from the doubly labeled water method? Annu Rev Nutr 11:355–375
40. Roberts SB, Heyman MB, Evans WJ, et al (1991) Dietary energy requirements of young adult men determined by using the doubly labeled water method. Am J Clin Nutr 54:499–505
41. Dwyer JT (1991) Nutrition and fitness problems: prevention and services. In Office of Technology Assessment, Congress of the United States. Adolescent health, vol. II: Background and the effectiveness of selected prevention and treatment services [OTA H 466]. U.S. Government Printing Office, Washington, DC, pp 193–228
42. Raunikar RA, Strong WB (1991) The status of adolescent physical fitness. Adolesc Med State Art Rev 2(1):65–76
43. Dwyer JT (1981) Nutritional requirements of adolescence. Nutr Rev 31(2):56–72
44. Dietz WH, Gortmaker SL (1985) Do we fatten our children at the television set? obesity and television viewing in children and adolescents. Pediatrics 75:807–812
45. Robinson TN, Hammer LD, Killen JD, et al (1993) Does television viewing increase obesity and reduce physical activity? cross sectional and longitudinal analyses among adolescent girls. Pediatrics 91:273–280
46. Dyment PG, ed (1991) Sports and the adolescent. Adolesc Med State Art Rev 2(1):1–251
47. Marriott BM, ed, and Committee on Military Nutrition Research, Food and Nutrition Board (1994) Fluid replacement and heat stress. National Academy Press, Washington, DC
48. Marriott BM, ed, and Committee on Military Nutrition Research, Food and Nutrition Board (1993) Nutritional needs in hot environments: applications for military personnel in field operations. National Academy Press, Washington, DC
49. Meredith CN, Frontera WR (1992) Adolescent fitness. Adolesc Med State Art Rev 3(3):391–404
50. Joint Nutrition Monitoring Evaluation Committee (1986) Nutrition monitoring in the United States: a progress report from the Joint Nutrition Monitoring Evaluation Committee [DHHS publication no. 86-1255]. US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture, Washington, DC
51. National Adolescent Student Survey (1988) Highlights of the survey. Health Educ, Aug/Sept, pp 4–8
52. Pugliese M, Recker B, Lifshitz F (1988) A survey to determine the prevalence of abnormal growth patterns in adolescents. J Adolesc Health Care 9:181–187
53. Meredith CN, Dwyer JT (1991) Nutrition and exercise: effects on adolescent health. Annu Rev Public Health 12:309–33
54. Herzog DM, Copeland PM (1985) Eating disorders. N Engl J Med 313(5):295–303
55. Booth IW (1991) The nutritional consequences of gastrointestinal disease in adolescence. Acta Pediatr Scand Suppl 373:91–102
56. Story M, Heald F, Dwyer JT (1990) Adolescent nutrition: trends and critical issues for the 1990's. In Sharbaugh CN, Egan MC (eds) Call to action: better health for mothers and children. National Center for Maternal and Child Health, Washington, DC, pp 281–317
57. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services (1989) Dietary guidelines for Americans, 4th ed. US Government Printing Office, Washington, DC
58. Reed DA, Mickle SJ, Tippett KS (1994) Diets of school age children 1989–90. Survey notes: nationwide food surveys. US Department of Agriculture, Hyattsville, MD, p 7
59. National Institutes of Health, National Cholesterol Education Program (1991) Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents [NIH Publication No. 91-2732]. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington, DC
60. Task Force on Blood Pressure Control in Children (1987) Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 79:1–25
61. Matkovic V (1992) Calcium and peak bone mass. J Intern Med 231:151
62. Chan GM (1991) Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. Am J Dis Child 145: 631
63. Sandler RB, Slemenda CW, LaPorte RE, et al (1985) Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr 42:270
64. Fehily AM, Coles RJ, Evans WD, Elwood PC (1992). Factors affecting bone density in young adults. Am J Clin Nutr 56:579
65. Office of Disease Prevention and Health Promotion, Public Health Service (1994) Prevention '93: federal programs and progress. US Department of Health and Human Services, US Government Printing Office, Washington, DC, p 17
66. Office of the Assistant Secretary for Health (1988) Surgeon General's report on nutrition and health. US Government Printing Office, Washington, DC
67. Committee on Diet and Health (1989) Diet and health: implications for reducing chronic degenerative disease risk. National Academy Press, Washington, DC
68. McBean LD (1995) Child and adolescent nutrition: nutrient adequacy and a low fat diet. In Miller GD, Jarvis JK, McBean LD (eds), Handbook of dairy foods and nutrition. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 223–254
69. Rees JM, Lederman SA (1992) Nutrition for the pregnant adolescent. Adolesc Med State Art Rev 3(3):439–458
70. National Center for Health Statistics (1994) Health United States 1993. Public Health Service, Hyattsville, MD, pp 11, 64
71. McAnarney ER (1987) Young maternal age and adverse neonatal outcome. Am J Dis Child 141:1053–1059
72. US Department of Agriculture (1992) The food guide pyramid [publication HG252]. Human Nutrition Information Service, Hyattsville, MD
73. Foldy JD, Schydlower M (1993) Anabolic steroid and ergogenic drug use by adolescents. In Schydlower M, Rogers PD (eds), Adolescent substance abuse and addictions. Adolesc Med State Art Rev 4(2):341–352
74. Soderstrom CA, Dearing-Stuck BA (1993) Substance misuse and trauma: clinical issues and injury prevention in adolescents. In Schydlower M, Rogers PD (eds), Adolescent substance abuse and addictions. Adolesc Med State Art Rev 4(2):423–438
75. Johnson MD (1991) Steroids. Adolesc Med State Art Rev 2(3):79–92
76. Gidwani GP (1991) The athlete and menstruation. Adolesc Med State Art Rev 2(1):27–46
77. Warren MP, Brooks Gunn J, Hamilton LH, et al (1986) Scoliosis and fractures in young ballet dancers. N Engl J Med 314:1348–1353
78. Deuster PA, Kylem SB, Moster PB, et al (1986) Nutritional intakes and status of highly trained amenorrheic and eumenorrheic women runners. Fertil Steril 46:636–643
79. Marcus R, Cann C, Mading P, et al (1985) Menstrual function and bone mass in elite women distance runners. Ann Intern Med 102:158–163
80. Pirke KM, Schewiger U, Laessle W (1986) Dieting influences the menstrual cycle: vegetarian versus nonvegetarian diet.

Fertil Steril 46:1083
81. Drinkwater BL, Nelson K, Chestnut CH III, et al (1984) Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. N Engl J Med 311:277–281
82. Wilson C, Emans SJ, Mansfield J, et al (1984) The relationship of calculated percent body fat, sports participation, age, and place of residence on menstrual patterns in healthy adolescent girls at an independent New England high school. J Adolesc Health Care 5:248–253
83. Committee of Sports Medicine (1989) Recommendations: American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2:394–396
84. Casey V, Dwyer JT (1987) Premenstrual syndrome: theories and evidence. Nutr Today, November-December, pp 4–12
85. Suskind RM, ed (1981) Textbook of pediatric nutrition. Raven Press, New York
86. Nelson MA (1991) Medical exclusion from sport. Adolesc Med State Art Rev 2(1):13–26
87. Committee on Sports Medicine (1988) Recommendations for participation in competitive sports: American Academy of Pediatrics. Pediatrics 81:737–739
88. Friedenberge GR, Orr DP (1993) Adolescents with insulin dependent diabetes. In Ludwig S, Jay MS (eds) Emergency care of adolescents. Adolesc Med State Art Rev 4(1):115–148
89. Horton ES (1989) Exercise and diabetes in youth. In Gisolfi CV, Lamb DR (eds), Perspectives in exercise science and sports medicine: youth exercise and sport. Benchmark Press, Carmel, IN, pp 539–574
90. Schwarz D (1993) Adolescent trauma: epidemiologic approach. In Ludwig S, Jay MS (eds), Emergency care of adolescents. Adolesc Med State Art Rev 4(1):11–22
91. Johnston PK, Haddad E, Sabate J (1992) Adolesc Med State Art Rev 3(3):417–438
92. Dwyer JT, Loew FM (1994) Nutritional risks of vegan diets to women and children: are they preventable? J Agric Environ Ethics 7(1):87–109
93. Nussbaum MP, Dwyer JT, eds (1992) Adolescent nutrition and eating disorders. Adolesc Med State Art Rev 3(3):377–559
94. Fisher M (1992) Medical complications of anorexia and bulimia nervosa. Adolesc Med State Art Rev 3(3):487–502
95. Golden NH, Shenker IR (1992) Amenorrhea in anorexia nervosa: etiology and implications. Adolesc Med State Art Rev 3(3):503–518
96. Kreipe RE, Uphof M (1992) Treatment and outcome of adolescents with anorexia nervosa. Adolesc Med State Art Rev 3(3):519–540
97. Schebendach J, Nussbaum MP (1992) Nutrition management in adolescents with eating disorders. Adolesc Med State Art Rev 3(3):541–558

第 40 章

老化与营养

Philip J. Garry and Bruno J. Vellas

现在美国人出生时的期望寿命是 75.4 岁，而在本世纪初只有 47 岁[1]。平均年龄及老年人口的比例也在增加。65 岁以上的人已占总人口的 12%，而在 1900 年仅占 4%。到 2030 年时，预期这一比例可升至 20.1%。据美国人口普查局推测[1]。到 21 世纪中期，65 岁以上人口约为 6000 万。老年人期望寿命增加的结果是 85 岁以上的人口增长更迅速。可增加 6 倍，达到 1800 万人。

对于“老年”迄今还没有一个满意的定义是一个问题。一个人什么时候算老年？显然生理学年龄与年代年龄不相同。另一方面，尽管作了许多努力，仍未找到一种满意的方法以简单而准确的指标来确定生理学年龄。若简单按年代划分，则必须记住 65 岁以上，75 岁以上，85 岁以上人群内有极大的差异。但是“较老的”通常指 65 岁以上的人。

老龄化是一个复杂的现象，它包括分子学、细胞学、生理学及心理学的变化[2]。出现健康问题和生理功能下降是逐渐发生的，部分是由于在一生中不健康的生活习惯所致。由老化过程的直接影响似乎不象以前报告的那么重要，一些很老的老人仍营养状况良好并能保持健康。然而年复一年，变得虚弱、视力减退、认知能力衰减，或步态蹒跚和平衡失调的老年人所占的比例愈来愈大，这些变化会影响老人的活动，而使他们购买及烹调食物的能力降低。进而由于随年龄增长而体力活动减少、牙齿及口腔的问题和情绪不佳，可导致食欲减退、热量摄入降低、必需营养素的摄入也相应减少。此时由于应激和丧失自理能力，老年人常常显示出健康和营养状况迅速恶化。

例如以推荐的膳食供给量(RDA)[3]来评价膳食摄入量可能有助于识别有营养不良危险的个体。但是必须指出，RDA 是对健康人设定的，不适用于经常有慢性疾病、残疾或急性疾病的老年人[4]。

即使看来是健康的老年人，也报告有下列营养素缺乏：维生素 B_6(摄入量低及需要量增加)、维生素 B_{12}和叶酸(摄入量低及吸收不良)、维生素 D(日照少，摄入量低，与年龄有关的合成减少)、钙(摄入量低)及锌(由于能量摄入低而使锌摄入量低[5])。在临床上，老年人的膳食需要应根据其健康状况来确定：(1)健康老年人的需要与成年人相似(维生素 D 及钙除外)；(2)患有急性病的老人，由于伴随急性或慢性病(如老年痴呆)所造成的应激，使分解代谢升高而需要量增加；(3)虚弱的老人食欲差而摄入的食物少，同时对特殊营养素的需要也增加[5]。

已知老龄化同时伴有多种生理学、心理学、经济及社会情况的改变，这些都可能使老年人的营养状况恶化。近年来，在许多著作中已阐述了与年龄有关的生理学、心理学及社会经济改变对老人营养状况的影响[6~9]。

1988 年，在美国医务总监的健康促进与老龄化研讨会上讨论了营养与老龄化问题[10]。研讨会所提出的关于营养与老化关系的报告中有一个基本前提，即“良好的营养状况对于高的生活质量是必需的”，而食品通过心理、社会及体力因素来影响生活质量。研讨会的报告明确了一些必须研究的关键性学术问题，本章将对每个领域举例简述。这些问题包括老龄化对营养状况的影响、老年人群营养状况的评价、以及营养缺乏对于老年人群的影响。

老化对营养状况的影响

横断面及纵向定群调查的均值表明，如同许多营养素的摄入量一样，很多器官功能及代谢参数随年龄增长而下降。但是如果对个体对象进行随访，则很多老年人的功能状态并不随年龄增长而下降。因

此需要从“普通的”衰老中把“成功的”老化区分出来。换言之，横断面及纵向研究中所描述的是“普通”的老化过程，其中参入了一些病理和生活方式（膳食、体力活动、吸烟和饮酒，以及心理社会因素）的影响。某些个体，特别是没有危险因素（如吸烟、高血压、糖尿病或高脂血症）的人，他们的器官功能可能很少或未随年龄增长而改变。因此有必要进一步仔细检查以确定什么因素决定了这种“成功的”老化过程，从而使这种生活方式及疾病预防的方法得以提倡和推广。如在纵向研究中仔细分析营养状况和生活方式方面的差别，能有助于找出造成器官功能衰退及代谢功能损害的某些因素。

在一项称为新墨西哥《老化过程的研究》[11]中选择了一组健康老年人（男性 65 人，女性 92 人），研究其膳食和血脂与年龄变化的关系。在持续 9 年（1980～1989）的研究中，测定受试者的膳食摄入和血脂水平。1980 年时，这些人的平均年龄为 70 岁（60～84 岁）。在横断面分析中，按每公斤体重摄入的能量计算男性的能量摄入与年龄无关，表明是体重而不是年龄决定能量摄入。按每公斤体重计算的蛋白质、脂肪、胆固醇及碳水化物摄入量随年龄增长而有轻度下降，但统计学差异不明显。女性的情况相似。

与横断面分析相反，纵向分析表明 9 年中膳食摄入有显著变化。女性的总脂肪和胆固醇摄入量随时间显著下降。不论是以绝对消费量表示或以每公斤体重摄入量表示，男性的脂肪、能量及蛋白质摄入量都下降。能量摄入的下降并未引起体重变化，表明是由于体力活动减少或体成分改变，或两者皆有。按每公斤体重计女性的能量和蛋白质摄入量未发现明显改变，与男性不同的是女性的体重显著下降。

无论男或女性，血清总胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白胆固醇水平显著下降。总脂肪和胆固醇的摄入量下降与血浆总胆固醇下降呈显著性相关。

在纵向研究中发现差别，而在横断面研究中没有发现区别，这一结果说明，在健康老年人群中，是时间的推移而不是年龄本身引起膳食的变化。在研究中发现膳食变化的趋势可能与在全国范围内进行的健康教育使脂肪摄入量减少有关，结果降低了与冠心病有关的发病和死亡率。该健康老年人群中其它危险因子的减少在医学上的意义尚不清楚。

老年人群营养状况的评价

在过去 20 年中建立了许多用于诊断和治疗高危老年病人的老年学评价方法，但是很少注意到老年病人能因早期发现营养不良而受益。一个好的老年学评价方法包括四个主要方面：即体力健康、功能能力、心理健康和社会环境因素，还包括一些亚领域[12]。Rubenstein[12]提出，用下列已经证实的有效方法使老年学评价更可靠和更容易。这些方法覆盖了对上述四个方面的评价，即：日常生活活动[13]、日常器械活动[14]、小型智力状态检查[15]、老年抑郁状态评价[16]、Tinetti[17]平衡和步态评价、以及营养学检查。

老年人群的营养状况评价需要从几方面进行，包括临床检查以发现与营养有关的健康或疾病的体征；膳食调查以便将营养素摄入量与公认的标准相比较；实验室检查以提供体内某些营养素含量的数据；或评价依赖于某些特殊营养素的某些生化功能。由于用单项检查方法往往不足以确定人群的营养不良水平，营养评价时最好将这些方法联合使用。在所得的结果中，如有较多指标的值在标准范围以外，则表明该人群处于营养不良状态的可能性较大。

大多数老年学评价项目中没有采用有效的和可靠的手段来评价营养状况。今天对从事老年医学的医生及卫生工作人员最有挑战性的问题就是识别哪些老年人能从膳食干预中得到好处。但应指出，并不是在医院、诊所或老人院中所见的每位老年人都需要用整套人体测量、膳食及实验室测试来评价他们的营养状况。

直至最近，还没有评价营养状况的仪器设备。在美国营养筛查项目中建立了一种“公众对营养认识的调查表”[18,19]。其目的是增加公众对老年人营养不良的认识，并帮助判断有营养不良危险的人[18,20]。调查表通过回忆法来传播基本的营养信息，并帮助受检者回忆主要的危险因素及不良营养状况的标志。这种调查并不用于诊断，而是作为指示高危状态的一种标志。用这种自我填表的方法得到低分的人最好携带这张表去找医生、营养师或其它卫生保健人员进行咨询。在筛查项目中这种调查单的填写是由专业人员经过两个层次完成的。第一层由社会服务

或卫生保健人员完成。第二层由医生或其它有资格的卫生专业人员完成。本调查的目的是筛出有营养不良危险或处于营养不良状态的个体[19]。第一层是收集体重和体重变化、膳食、功能状态方面的数据，然后把这些资料提供给适当的卫生保健专业人员。第二层是收集同样的数据，将人体测量及实验室数据相结合以评价与引起营养不良有关的问题。

为了对在诊所、老人院、医院中的老年病人，以及那些除了有些虚弱以外其它方面尚健康的老年人进行营养状况评价，最近设计出并确认了一种简单而迅速的营养评价方法，即小型营养评价(MNA)方法，作为老年学评价的一部分[21]。MNA 的目的是评价营养不良的危险，以便在需要时进行早期干预而不需要有一个特殊的营养工作组。在开展这项试验时要具备以下条件：一台可靠的磅秤、确定的临界值、具有与一个全科检查者相当的技能。数据收集中的偏差应尽量小、病人易于接受、以及价格不高。MNA 方法由一些简单的测定方法及问卷组成，能在 15 分钟内完成，其中包括以下项目：人体测量(体重、身高和体重下降情况)、综合评价(有关生活方式、用药及体力活动方面的 6 个问题)、膳食问卷(有关餐次、食物及饮料摄入和自主进食情况的 6 个问题)，以及主观评价(自己对健康及营养情况的评价)。

法国 Toulouse 大学的老年学评价组在一项研究中招募了 155 名受试者，用来评价 MNA 的辨别能力[21]。除用 MNA 外，还进行一套完整的营养学评价，包括人体测量、生化指标、膳食摄入和老年学功能性评价(小型智力状态检查、日常生活活动、及日常生活的器械活动)。在新墨西哥的《老化过程研究》[11]中完成了有 350 名老年人的补充研究。Toulouse 大学老年学评价组还作了进一步研究，另外选 120 名老年人用 MNA 方法研究老年受试者在三个月期间健康、虚弱及患病情况的变化。

将 MNA 与由医生进行的营养状况分类法比较，进行辨别分析以测试 MNA 的效果。营养状况分类法包括完整的人体测量、临床、生物学及膳食参数是营养评价的“金标准”，在 Toulouse 的研究中仅有 2.2%的受试者的分类不准确，其中 0.8%从营养状况良好改变为营养不良，1.4%从营养不良改变为营养良好。从主要成分分析表明，即使没有临床生化检测，MNA 也能用于营养状况的筛选。在第二次 Toulose 研究中，75%的老年人都归类于营养状态良好或营养不足，其归类结果与“金标准”一致，而另外 25%被评价为有营养不良的危险。

按 MNA 各部分(人体测量、膳食、综合及主观评价)记分的总和可将营养充足的老年人与有营养不良危险及有明显营养不良的老年人区分开来。MNA 判断标准如下：最高记分为 30 分，≥24 为不存在营养不良危险；17～23.5 有营养不良危险；≤17 为营养不良。

总之，尽早发现营养不良非常重要，因为一旦营养状况遭到破坏是很难纠正的。MNA 看来是一种实用的和非损伤性的方法，可以迅速发现虚弱老年人的营养状况。用 MNA 能很容易地由卫生保健人员在病人入医院或入老人院时完成营养评价，医生也可用这种方法来早期发现营养不良的危险。

营养缺乏对老年人群的影响

一些研究结果表明由于膳食摄入量低，老年人极可能有维生素缺乏，但是这些缺乏并不总是能由生物化学或临床研究结果证实。此外，由于缺乏老年人生化参数的正常数值，因此很难解释这些生化检测的结果。例如，新墨西哥州《老化进程研究项目》表明 1/4 以上老年人从膳食摄入的叶酸、维生素 B_6 及维生素 B_{12} 低于 RDA 的 75%[24]。但是，根据血浆中这些维生素的标准界限值，由血中上述维生素的测定结果不能证实这些老年人有发生临床缺乏的危险[25]。这就提出了一个测定老年人维生素(特别是叶酸和维生素 B_{12})缺乏所用方法的灵敏度和特异性的问题。一些研究结果说明血中氨基酸代谢物(即同型半胱氨酸和甲基丙二酸)的水平可能比血中叶酸、维生素 B_6 和维生素 B_{12} 水平本身是判断维生素缺乏的更好指标。

如同 Selhub 和 Miller[27]在最近一篇关于同型半胱氨酸血症发病机制的综述中指出，由于认识到中度的同型半胱氨酸血症与血管疾病有关，而重新引起人们对这一疾病的关注。血浆同型半胱氨酸含量升高曾被认为是血管疾病的一个危险因素已有多年，因为有同型半胱氨酸尿的患者由于缺乏胱硫醚 β-合酶而过早发生动脉粥样变及血管血栓形成[28]。胱硫醚 β-合酶缺乏是一种常染色体隐性遗传性疾病，大约有 50%的病人可用大剂量的吡哆醇而得到一些缓解。当维生素 B_6、叶酸和维生素 B_{12} 缺乏时，血

浆同型半胱氨酸浓度增加。甲基丙二酸浓度只在维生素 B_{12}缺乏时增加，而在叶酸缺乏时却不增加；因此测定这二种代谢产物能区别维生素B_{12}和叶酸缺乏。

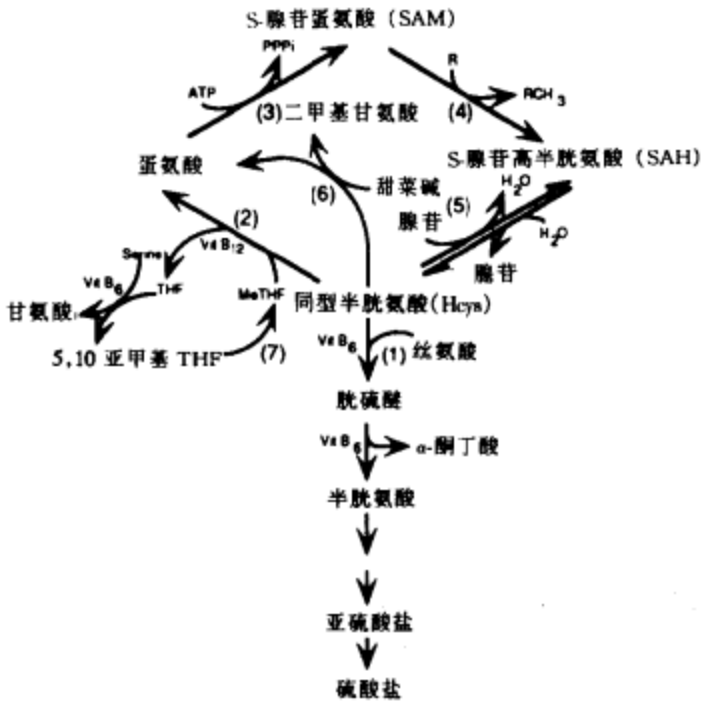


图 1　同型半胱氨酸的产生。THF：四氢叶酸。括号中的数字见正文

图 1 示同型半胱氨酸生成的重要途径。同型半胱氨酸是胱硫醚 β-合酶的底物，导致形成胱硫醚及半胱氨酸(反应 1)。胱硫醚 β-合酶是一种 5-吡哆醛(维生素 B_6)-依赖酶，将丝氨酸与同型半胱氨酸结合形成胱硫醚，最终形成亚硫酸盐及硫酸盐。这一途径一般称为转硫化作用途径。同型半胱氨酸也在蛋氨酸合酶(一种维生素 B_{12}依赖酶)作用下转变为蛋氨酸(反应 2)。蛋氨酸合酶反应中还需要 5-甲基四氢叶酸(5-Me THF)，在这一反应中转变为四氢叶酸(THF)。因为蛋氨酸合酶是唯一能将 5-Me THF 转为 THF 的反应，当维生素 B_{12}缺乏时，5-Me THF 被捕捉。结果是其它需要叶酸的代谢反应被中止，因为除非将 5-Me THF 的一个甲基转移到蛋氨酸，它不与其它形式的叶酸形成代谢平衡。

问题还在于从 5，10-亚甲基四氢叶酸合成 5-Me THF 的 5，10-亚甲基 THF 还原酶反应(反应 7)是不可逆的。在腺苷转移酶(反应 3)的作用下，蛋氨酸转变成 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)(反应 3)，SAM 在各种甲基转移酶作用下参与 100 个以上甲基转移反应。由于 S-腺苷同型半胱氨酸(SAH)是这些反应中的另一种产物(反应 4)。SAH 被 SAH 水解酶水解为同型半胱氨酸。这一反应是可逆的，平衡常数有利于形成 SAH。由于同型半胱氨酸在蛋氨酸合酶作用下转为蛋氨酸，又由于大约 50%所生成的同型半胱氨酸进入转硫化作用，同型半胱氨酸水平降低，因而在 SAH 水解酶反应中有利于形成同型半胱氨酸。同型半胱氨酸也能在甜菜碱与同型半胱氨酸甲基转移酶(反应 6)的作用下再甲基化形成蛋氨酸。一般认为由于这种酶在组织中分布有限，不能在异常情况下转变所形成的过量同型半胱氨酸。因为腺苷变位酶是维生素 B_{12}依赖酶，在维生素 B_{12}缺乏时不能将 L-甲基丙二酰-CoA 转换成琥珀酰-CoA 而进入三羧循环，因而 L-甲基丙二酰-CoA 堆积转向形成 D-甲基丙二酰-CoA，后者可水解生成甲基丙二酸。图 2 示甲基丙二酸的形成。



图 2　甲基丙二酸的生成

虽然不可能综述有关同型半胱氨酸水平轻度升高与血管疾病危险的所有文献，但可简要综述某些最近的研究结果，因这些结果主要是关于老年人的。

Selhub 等[29]报告在 Framinghan 心脏病队列研究中研究了关于血浆同型半胱氨酸浓度与用超声图检测的颈动脉狭窄间的关系。还同时测定了血浆叶酸、维生素 B_{12}和 5' 磷酸吡哆醛(维生素 B_6)水平。该横断面研究共包括年龄为 67～95 岁的 418 名男性及 623 名女性，受试者按狭窄程度分为二类：狭窄在 0%～24%及 25%～100%。图 3 示经年龄调整的血浆同型半胱氨酸浓度按四分位法区分，各区间内有狭窄(≥25%)者的发生率。

在血浆同型半胱氨酸浓度最低的四分位间区中，男性狭窄≥25%者的发生率为 27%，而在最高四分位间区中，狭窄发生率为 58%。在血浆同型半胱氨酸浓度最低及最高四分位间区中女性狭窄≥25%者的发生率分别为 31 和 39%。有 29%的受试者同型半胱氨酸水平大于 14μmol(作者指定的正常值上限)。血浆叶酸，维生素 B_{12}或 B_6 水平最低的受试者，其血浆同型半胱氨酸水平最高，调整年龄、性别及其它危险因素后，血浆叶酸及维生素 B_6 浓度与颈动脉狭窄呈负相关。

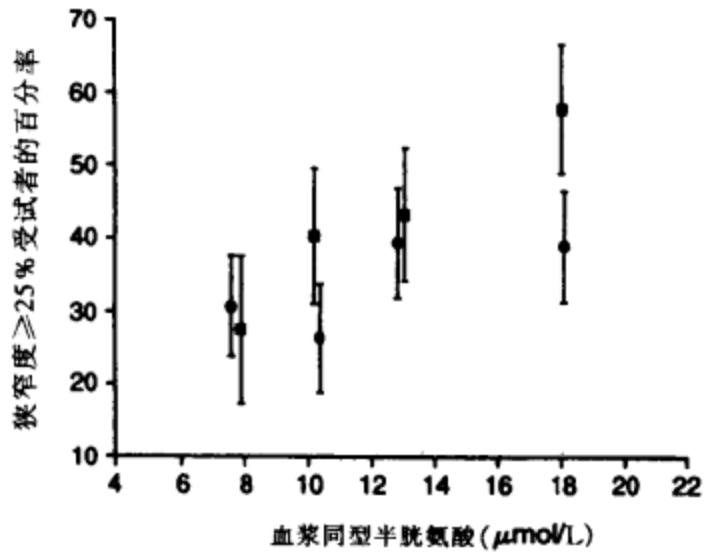


图 3　经年龄调整的颅外颈动脉狭窄≥25%的最大发生率，男性(■)和女性(●)，与血浆同型半胱氨酸浓度(按四分位划分)的关系。图中直线指示 95%可信间区。同型半胱氨酸血浆浓度按四分位法为≤9.1，9.2～11.3，11.4～14.3 及≥14.4μmol/L，以按性别的每四分位浓度与颈动脉狭窄的发生率作图。(线性回归分析，男性 $P<0.001$，女性 $P<0.03$)。此图引自参考文献 29。

1993 年，Selhub 等[30]检查了上述研究工作中所提到的同一 Framingham 人群的血浆同型半胱氨酸水平，同时也测定血浆叶酸、维生素 B_{12} 及 B_6 浓度及这些维生素的膳食摄入量。三种维生素血浆浓度最低的人，其同型半胱氨酸浓度最高，而且，血浆同型半胱氨酸浓度与膳食叶酸及维生素 B_6 摄入也呈负相关，而与维生素 B_{12} 不相关。每天摄入叶酸达 400μg 时，同型半胱氨酸浓度最低。

在新墨西哥《老化进程研究》中，选择 100 名年龄为 68～96 岁的老年志愿者分为二组，正在服或不服自己选择的三种维生素(叶酸、维生素 B_{12}，和 B_6)补充剂[31]，研究各种变量对血清同型半胱氨酸浓度的影响。与不补充组相比，补充组的血清代谢物(同型半胱氨酸和甲基丙二酸)均值较低，而血清维生素 B_{12}，以及血清和红细胞叶酸浓度较高。血清同型半胱氨酸的逐步线性回归模型结果能解释 61.7%的变异，模型中包括的变量依次为血清肌酐、叶酸、维生素 B_{12}、白蛋白、年龄及体质指数。在补充组的结果中，叶酸未进入模型，这结果支持存在着“阈值效应”。在血清叶酸浓度低的受试者(未补充组)中，其血清同型半胱氨酸浓度与血清叶酸浓度呈负相关，而在血清叶酸浓度高的受试者(补充组)中，两者不相关。这些老年志愿者一般叶酸营养状况良好。如果没有维生素 B_{12} 缺乏或肾功能不全，受试者叶酸营养状况的改善可能使血清同型半胱氨酸浓度降低到正常范围。

总之，由于冠状动脉疾病仍是老年人发病及死亡的主要原因，有必要研究是否定期补充维生素可以降低血清同型半胱氨酸浓度，以及是否会降低该人群冠状动脉疾病的发病率。

在本章我们回顾了近年发表的一些主要营养研究工作。这些研究是有关老化如何影响营养状况，或反过来营养状况如何影响老化。这个研究领域对改善老年人生活质量是必要的，而改善老年人生活质量的关键是要更多地了解老化过程，以及能够发现那些有营养问题的人，并帮助他们通过营养干预来改善自身的健康状况。

参考文献

1. US Bureau of the Census (1994) Statistical abstract of the United States: 1994, 114th ed. US Government Printing Office, Washington, DC
2. Munro HN (1988) Aging. In Kinney JM, Jeejeebhoy KN, Hill GL, Owen OE (eds), Nutrition and metabolism in patient care. WB Saunders, Philadelphia, pp 145–166.
3. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
4. Rudman D (1989) Nutrition and fitness in the elderly. Am J Clin Nutr 49:1090–1098
5. Guigoz Y (1994) Recommended dietary allowances (RDA) for the free living elderly. In Facts and research in gerontology (supplement on nutrition and aging). Springer Publishing Co, New York, pp 113–143
6. Department of Health and Human Services (1988) Nutrition and aging. In The Surgeon General's report on nutrition and health. Publication no. 88-50210, DHHS (PHS). Washington, DC, pp 595–627
7. Garry PJ, Hunt WC (1986) Biochemical assessment of vitamin status in the elderly: effects of dietary and supplemental intakes. In Hutchinson M, Munro HN (eds), Nutrition and aging. Academic Press, New York, pp 117–137
8. Koehler KM, Garry PJ (1993) Nutrition and aging. In Labbe RF (ed), Clinics in laboratory medicine: nutrition support. Laboratory management: thoughts on quality for pathology, vol 13. WB Saunders, Philadelphia, pp 433–453
9. Smiciklas-Wright H (1989) Aging. In Present knowledge in nutrition, 6th ed. International Life Sciences Institute, Washington, DC, pp 333–340
10. US Department of Health and Human Services (1988) Surgeon General's workshop on health promotion and aging. DHHS, Washington, DC
11. Garry PJ, Hunt WC, Koehler KM, VanderJagt DJ, Vellas BJ (1992) Longitudinal study of dietary intakes and plasma lipids in healthy elderly men and women. Am J Clin Nutr 55:682–688
12. Rubenstein LZ (1990) Assessment instruments. In Abrams WB, Berkow R (eds), The Merck manual of geriatrics. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Division of Merck & Co, Rahway, NJ, pp 1189–1200
13. Katz S, Downs TD, Cash HR, et al (1970) Progress in the development of the index of ADL. Gerontology 1:20–30

14. Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-monitoring and instrumental activities of daily living. Gerontologist 9:179–186
15. Folstein MF, Folstein S, McHuth PR (1975) Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198
16. Yesavage J, Brink T, RoseT, et al (1983) Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res 17:37–49
17. Tinetti ME (1986) Performance-oriented assessment of mobility problems in the elderly. J Am Geriatr Soc 36:613–616
18. Nutrition Screening Initiative (1991) Report of nutrition screening, 1: toward a common view. Nutrition Screening Initiative, Washington, DC
19. Posner BM, Jette AM, Smith KW, Miller DR (1993) Nutrition and health risks in the elderly: the nutrition screening initiative. Am J Public Health 83:972–978
20. Rush D (1993) Evaluating the nutrition screening initiative [editor's note]. Am J Public Health 83:944–945
21. Guigoz Y, Vellas BJ, Garry PJ (1994) Mini nutritional assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. In Facts and research in gerontology (supplement on nutrition and aging). Springer Publishing Co, New York, pp 15–59
22. Garry PJ, Hunt WC (1986) Biochemical assessment of vitamin status in the elderly: effects of dietary and supplemental intakes. Bristol-Myers Nutrition Symposia, 1986. In Nutrition and aging, vol. 5, ed. Hutchinson M and Munro HN. Academic, Orlando, FL
23. Kirsch A, Bidlack WR (1987) Nutrition and the elderly: vitamin status and efficacy of supplementation. Nutrition 3:305–314
24. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC, et al (1982) Nutritional status in a healthy elderly population: dietary and supplemental intakes. Am J Clin Nutr 36:319–331
25. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC (1984) Folate and vitamin B-12 status in a healthy elderly population. J Am Geriatr Soc 32:719–726
26. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH (1994) Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am J Clin Nutr 60:2–11
27. Selhub J, Miller JW (1992) The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. Am J Clin Nutr 55:131–138
28. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al (1985) The natural history of homocysteinura due to cystathionine B-synthase deficiency. Am J Hum Genet 37:1–31
29. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al (1995) Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. N Engl J Med 332:286–291
30. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, et al (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 270:2693–2698
31. Koehler KM, Romero LJ, Liang HC, et al (1995) Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine concentration in healthy elderly men and women [abstract]. Am J Clin Nutr 61:910

第 41 章

运　动

Elsworth R. Buskirk

这篇简短综述的中心内容是有关营养与运动的新进展，包括一些值得进一步研究并曾引起争论的看法。所涉及的主题范围是有选择性的，而非包罗万象。如欲全面了解，请读者参阅其他资料[1~3]。

概论

有关营养与运动领域方面的知识虽在扩展，但一个基本的而且仍旧属实的前提是：没有理由认为积极的体力活动者的膳食应明显有别于一般健康人的膳食。为此，应向所有健康人提出忠告，请他们在膳食中应考虑以复合碳水化合物为主，并减少饱和脂肪的摄入。对于参加耐力性比赛者，或是进行高强度训练的运动员，在他们的膳食中则需要有一些脂肪。如果只是为了供给这些运动员足够的能量以支持他们长期高强度、强消耗性运动，则甚至不得不在高能量密度的食物中摄取更多的脂肪。

日益增多的证据表明我们的多数居民过着静态的生活，而健康的生活方式，除适宜营养外，还部分依赖于经常的体力活动。美国医学会发表了一篇特别通讯，题为《体力活动与大众健康》，强调运动对某些慢性疾病，包括冠心病(CHD)、高血压病、非胰岛素依赖性糖尿病、骨质疏松、结肠癌、忧虑与抑郁症的预防作用[4]。这篇报告引述了许多有关习惯于少体力活动和体能差者与各种死因的死亡率增高有联系的研究结果。此外，该文还发布了一则消息，即美国每年可能有多至 250 000 人的死亡(约 12%的死亡)是由于缺乏运动所致。已证明经常性运动可改善 CHD 的危险因素，包括增加高密度脂蛋白胆固醇、降低血清甘油三酯水平、降低血压、加强血纤维蛋白溶解作用和减少血小板的粘附性(从而减少急性栓塞的危险)、增加葡萄糖耐量和对胰岛素的敏感性、以及减低心肌对儿茶酚胺的敏感性，从而降低了心律不齐的危险。此外，已证明与营养和运动有关的还有骨密度增高，以及体成分更合乎理想。该报告坚持认为大多数对健康有益的活动，可在有组织的体育活动计划之外从事中等强度的体力活动中即可获得，如每周数次轻快地散步≥30 分钟、推着割草机在草坪上刈草、打 9 个或更多穴的高尔夫球和拉手推车、或是背一袋高尔夫球棒、或以连续中速游泳≥20 分钟等。Pate 等[4]根据现有数据提出，心血管病的发病率和死亡率可因经常从事体力活动而下降，且呈剂量反应关系；间歇性中等强度的体育活动(也许每次短至 8～10 分钟，但在多数日子里每日活动的总时间为≥30 分钟)可以改善和增进健康。

能量转换

用双标记水($^2H_2\,^{18}O$)的方法评价身体总能量转换，虽不是新方法，但使我们增长了对不同种类体力活动能量需要的认识。有许多限制使这种技术的应用有局限性，例如同位素的可得性、同位素与分析设备的费用、以及技术的复杂性(如精确的样品制备和分析)。尽管如此，此技术仍被作为在不同情况下评价自由生活 24 小时能量转换的一个有用的方法。

双标记水法应用的问题之一是对田径运动员的能量摄入较低的报道是否真实，他们的代谢效率是否较静态者高。Edwards 等[5]发现，用双标记水法所测得的能量消耗与其每日由食物记录所计算的能量摄入，二者之间相差 32%。对 9 名女性长跑运动员进行为期 7 日的研究，其能量消耗与能量摄入间的相关系数(r)为-0.83，而体重与能量摄入的相关系数为-0.74。因此认为运动量较大的田径运动员显著

低估了其食物摄入量，这是消耗量与摄入量间出现矛盾的主要原因。长跑者每日平均能量需要约为13MJ/d(≈3 000kcal/d)，范围为 10.42～3.18MJ/d(2 490～3 150kcal/d)。因而不支持习惯于运动的运动员对能量利用增加这一概念。

Schulz 等[6]也曾研究一组类似的长跑者，也得到了基本相同的结论。结果表明对长跑者的训练并不能促进其代谢适应性，从而使其能量需要降低。能量消耗与摄入间的差别约为 10%，平均每日能量消耗为 11.82±1.31MJ/d(2 826±321kcal/d)。作者将长跑者置于呼吸室内进行研究，计算出运动员为训练(每日跑步)的能量消耗为 4.55±1.02MJ/d(1087±244kcal/d)。对食物生热效应和在安静情况下的自发性活动作了校正。以自由生活时的能量消耗除以基础代谢率，则得出这 9 名妇女的平均比率为 1.99±0.30(范围 1.53～2.48)。结果仍然显示出这些体重和体成分维持稳定的妇女，其食物摄入量的记录低估了其能量摄入。

使用双标记水法测定能量消耗的另一个问题是关于运动员最大可承受的能量消耗。根据对动物的研究，一个体重 70kg 的男子此值约为 50MJ/d(12 000kcal/d)，约为安静者能量转换估计值为10MJ(2 400kcal/d)者的 5～6 倍[7]。人们怀疑胃肠道是否能承受这样巨大的摄入量，以及营养素的同化与代谢作用是否能协调进行[8]。为努力获得一种从事于需要极大能量转换者的数据，就对骑自行车横跨美国的竞赛者在竞赛中及其最初 24 小时的能量摄取进行了评估。除正常食物外，还食用含葡萄糖和电解质的饮料以满足碳水化物和液体的需要。竞赛期内每日食物与液体的总量共为 18kg，即 35.27MJ/d(8 429kcal/d)和约 9 升(L)的液体。其能量转换估计约为安静生活者所需的 3.5 倍[9]。合格参赛者 24 小时可能消耗 43.28MJ/d(10 343kcal/d)。在这种耐久性运动的情况下，用双标记水法可补充用摄入法评估的不足。

关于在高海拔陆地进行高能量转换的研究，Stager 等[10]总结了他们对攀登阿拉斯加马金里山(Denali)探险时用双标记水法观察的结果。一般在登山探险时体重均下降，但用双标记水法有助于计算与食物摄入记录法比较后所欠缺的能量摄入[7]。对食物摄入量的测定做到了尽可能准确，6 名登山者自 2 190m 攀登至 6 190m 时的能量赤字平均为10.20 MJ/d(2 439kcal/d)。在攀登期间能量消耗为23.37±1.18MJ/d(5586±282kcal/d)，而能量摄入为 13.17±3.98MJ/d(3147±952kcal/d)，平均丢失体重 2.3kg，食物摄入量显示出较能量消耗量更大的变异。以后的研究证实了此点，即在剧烈的攀登中，能量摄入不足是引起能量失衡的原因，而登山者如维持足够的能量摄入，则可以明显的减少其体重丢失[11]。

休息代谢率

以各种形式的体力活动作为改善能量平衡的一种方法已引起了人们日益增长的兴趣；在举重训练计划中曾认真考虑过采用限制膳食和减重的方式以努力保留无脂体质(fat-free mass)。造成能量负平衡的办法显而易见就是减少进食，但除脂肪丢失外，无脂体质也丢失，结果使每日能量消耗的主要组成部分，即休息代谢率下降[12,13]。运动对食物的生热作用、对运动后氧的消耗和对休息代谢率影响的研究结果并不一致。由遗传特性造成的个体间差异，以及研究设计与方法学的不同，都是造成结果不一致的原因。

大多数包括限制膳食在内的对运动的研究常用需氧运动来改变能量消耗，但用阻力或举重训练以保持或增加无脂体质，则可更有希望增加休息代谢率。Ludo 等[14]研究了 21 例男子进行举重训练 12 周的影响，以睡眠时的代谢率而不是用休息代谢率作为因变量，因为两者是相关的。重要的是，他们发现无脂体质增加和脂肪重量下降，而睡眠期的代谢率却无改变。他们通过呼吸商的改变来评价脂肪的利用，发现在训练起始时脂肪氧化率低的受试者，在训练中脂肪氧化率增加；而在训练起始时脂肪氧化率高者，其脂肪氧化在训练中降低。因此，并不清楚是否因运动增加了休息代谢率而使体重丢失，并继续维持低体重。在 Ludo 等[14]其他学者的研究中，体成分的改变甚小，即无脂体质增加 1.1±1.3kg，脂肪重量丢失 2.3±1.5kg。考虑到个体间的生物学差异和方法学的误差，也许是因为这些改变太小不足以使休息代谢率发生显著差别。

底物利用

碳水化物 在运动前或运动期间摄入碳水化

物，因其易被氧化而对能量转换具有重要作用。一般情况下，当总能量的转换随着运动强度的增加而增高时，碳水化物的氧化速率也增加[15]。在一项关于代谢率与外源性^{13}C-标记的葡萄糖和果糖的氧化速率之间关系的研究中，Massicotte 等[16]研究了 18 例青年男子在一个功率计(60%VO_2max)上蹬车 120 分钟。在运动期的 100 分钟内，每隔 20 分钟分别给予等量的碳水化物溶液。结果，葡萄糖与果糖氧化速率($mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)的增加与代谢率($W \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)的增加呈直线关系。在运动期间果糖的氧化较葡萄糖的氧化为少，即果糖为约 9%，而葡萄糖为 14%。看来果糖的吸收速度和它在肝内转变为葡萄糖的速率并未限制其氧化作用。关于运动期间燃料的利用，外源性的葡萄糖较果糖在利用方面似乎更为有效。

在过去的 10～15 年中，对设计最适于支持体能的碳水化物饮料给予了相当的注意。有关的碳水化物，如葡萄糖、果糖、麦芽糖和葡萄糖聚合物的利用效率已有报道[17～19]。最近的一篇研究肯定了在运动前即刻给予碳水化物可升高血浆葡萄糖浓度、促进碳水化物的氧化作用和升高呼吸商[20]。在功率计上以 65%VO_2max 骑车 90 分钟，继而以 75%VO_2max 尽可能长时间地骑车，实际结果是碳水化物可延长其达到耗竭的时间。给予葡萄糖或是麦芽糊精(8～12 链葡萄糖聚合物)的效果基本相同。用瓜尔胶以减少吸收和减轻胰岛素对葡萄糖的早期反应未见明显影响。尽管不同碳水化物的渗透性有些差异，但由于其能量含量和体积相等而使结果相差不多。在 90 分钟内碳水化物的氧化量约为 70g，此值与很多早期工作的结果近似。在进食碳水化物后的运动早期，血液肾上腺素和去甲肾上腺素的浓度下降，但胰岛素升高。其结论是在长时间运动前补充碳水化物是有益的，而补充碳水化物的类别并不重要。需要着重指出的是未将果糖作为该研究的一部分。

Coleman[21]综述了所用碳水化物的类型(固体或液体)在运动中的相对重要性。他认为在运动期间，固体与液体的碳水化物在升高血葡萄糖浓度和增强比赛能力方面的效果是相同的，对运动后促进糖原的合成也同样有效。他还认为应对在运动前给予这两类食物的种类、总量和摄取时间进行更详尽的研究。Sherman 等[22]提出，为了避免发生胃肠道不适，如果进食的时间接近于运动的开始时间，则餐中的碳水化物含量应较低。他们建议在运动前 1 小时进食 1g/kg，而不同于在运动前 4 小时进食 4.5g/kg。应避免在运动前即刻摄食大量固体餐。

Coyle 与 Montain[23]详细地研究了在从事耐力运动中究竟能利用多少碳水化物。他们的结论是依据运动类型和个体的特异反应性，每小时进食 30～60g 碳水化物(如葡萄糖、果糖或淀粉)，可有效地支持耐力性运动的能力。

有关食物的血糖指数(glycemic index)对运动能力的重要性，虽尚未进行过大量的探讨，但这似为一项值得进行的研究。由于血糖指数低的食物水解和吸收作用较慢，所释放的葡萄糖较少，可减慢胰岛素分泌的迅速上升，若在运动前摄食这类食物，将对运动肌肉提供更为恒定的葡萄糖。另一方面，在糖原储存低，或是在耗竭性运动后需补足糖原时，血糖指数高的食物将是有利的。Thomas 等[24]初步探讨了血糖指数问题，他给予受试者小扁豆(低血糖指数，含碳水化物 1g/kg)和同量的马铃薯(高血糖指数)及葡萄糖，在功率为约 70%VO_2max 的条件下骑车，结果摄食小扁豆者较摄食马铃薯或葡萄糖者的骑车时间约长 20 分钟($P<0.05$)。

Thomas 等[25]扩大了他们的研究。给经过训练的自行车运动员以高和低血糖指数的食物，60 分钟后在功率为 65%～70% VO_2max 的条件下骑车。结果在运动 90 分钟后，血浆葡萄糖浓度与食物的血糖指数呈负相关，但耐力时间则未见差别。其结论是，血糖指数较低的而消化较慢的食物有利于肌肉获得较高的底物浓度，甚至在运动之后也是如此。应该重复这些研究，如把血糖指数的研究扩大到其它食物品种、摄食时间的选择与运动的关系，以及对底物利用的评价。

有一项使人感兴趣的研究，Gautier 等[26]给受试者服用 Acipimox(意大利 Farmitalia 公司生产)，这是一种尼克酸类似物，可抑制脂肪组织脂解。有些人为了降低血清脂质而服用脂肪组织脂解作用抑制物以达到降低动脉粥样硬化和冠心病危险的目的。受试者在脚踏车上以 45%VO_2max 步行 3 小时，同时给予 Acipimox 及葡萄糖，或单独给 Acipimox。结果前者较后者可节省部分内源性碳水化物储存，并增进了运动能力。而外源性葡萄糖成为能量的一个重要来源，平均占总能量需要的 19%。未给予葡萄糖的受试者有疲倦和腿部痉挛症状，而服用葡萄糖者则

无此症状。重要的是，通常在运动中发生血浆脂肪酸与甘油增高的情况，在给以 Acipimox 和葡萄糖后几乎完全抑制了这种增高，其脂质与碳水化物的氧化速率几乎是恒定的。

脂肪 在运动中能得到充足的代谢底物对提高运动能力起重要作用，而众所周知糖原耗竭会限制运动能力。然而脂质代谢在这方面的一个重要作用；是通过收缩骨骼肌可以利用由脂肪组织和肌肉内甘油三酯提供的脂肪酸。耐力训练可以增大运动的强度范围，这时以脂质作为其主要燃料。在紧张剧烈的运动时，肌肉内的甘油三酯耗空，表明其在为工作的肌肉提供脂肪酸中起关键性作用[27]。耐力训练也造成更多的肌肉内脂质贮存以及利用这些贮存[28]。如果对高脂膳的适应期足够长，则代谢和酶对高脂膳食产生适应，在运动期间的脂质氧化作用将有所增强[29]。这样，在耐力运动期间，氧化脂肪酸的能力对运动所起的作用无疑要比从前所想的更为重要[30]。有一些证据表明，高强度运动抑制脂肪组织的脂解作用，从而使脂肪酸的利用受损[31]。其结论是，如果肌肉的甘油三酯储存减少，如同糖原耗竭一样，也可导致运动能力的下降。

为了弄清骨骼肌中脂肪-碳水化物间的代谢相互关系，Dyck 等[32]给在功率 85%VO_2max 条件下骑车者滴注甘油三酯乳剂，并作肌肉活体组织检查。结果表明在用脂质造成脂肪酸浓度升高后，肌肉糖原的分解减少。不象在典型的葡萄糖-脂肪酸循环的情况，肌肉的枸橼酸和乙酰 CoA 不能解释糖原分解减少的原因。Dyck 等[32]提出这种调节作用发生于糖原磷酸化酶水平。对这一有意义的推测值得做更多的酶分析来进一步研究。由于脂质注入的速度很快，减少了葡萄糖及有关激素状况的影响，因而简化了实验方法。

为了验证在与总体脂脂质氧化相比耐力训练可以减低有关的血浆脂肪酸的转换和氧化作用这一假设，Martin 等[33]对 13 名受试者进行了研究，这些受试者参加 12 周耐力训练，在功率为 75%VO_2max 的条件下骑自行车。在 90～120 分钟的运动前、后进行观察，发现从脂肪组织释放脂肪酸的速度较慢，从而显示血浆脂肪酸的转换和氧化作用降低。尽管由总的体脂氧化作用所产生的能量约超出 50%，仍然出现上述的脂肪酸释放速度减慢。其结论是人体在以次最大运动量进行训练时，较在静态时由血浆脂肪酸得到的能量较少，但来自肌肉内甘油三酯的能量则较多。这种由训练造成的血浆脂肪酸氧化和转换降低，与由于训练使交感神经肾上腺反应较小，而引起脂肪组织的脂解作用变钝是一致的。

在休息状态下，情况有些不同；已证明经过耐力训练以后休息期的脂质动力学增高，这种增高可以使随后在运动开始时有可能迅速升高脂肪酸氧化作用。Romijin 等[34]研究了经过训练的骑车者，在休息时其甘油(总的体脂脂解指标)、棕榈酸(脂肪酸释放指标)、甘油三酯-脂肪酸底物循环(脂解时所释放的脂肪酸再酯化作用的指标)及脂肪氧化作用等出现的速度。他们采用了稳定性同位素方法和间接热量测定法；结果发现经过训练者较未经训练者的甘油与脂肪酸出现的速度高 2～3 倍。经过训练者的甘油三酯-脂肪酸循环的总速度高 4 倍；调节脂质动力学的激素(如胰岛素和儿茶酚胺)在两组间相同。结论是，甘油三酯-脂肪酸循环的升高有利于内源性甘油三酯重新分配，并可补充前次运动时被利用了的肌肉内贮存的甘油三酯。

为了确定是否在适应了高脂膳食后可以避免发生酮症，而只改变肌肉糖原储存与碳水化物及脂质的氧化作用，以提高在低和高强度的次最大量级运动时的能力，对耐力训练运动员进行了两周不同膳食的观察[35]。高脂膳的组成是 70%脂肪与 10%碳水化物，而低脂膳是 12%脂肪与 74%碳水化物。受试者分别对两种膳食适应 2 周。高脂膳组在中等强度运动(60%VO_2max)开始时，其肌肉糖原虽较低，但食用高脂膳后，达到耗竭程度的运动时间显著延长，即 79.7 分钟；而食低脂膳者则为 42.5 分钟，并伴有呼吸交换比率较低，碳水化物的氧化作用也下降。在高强度运动(90%VO_2max)期间，即使摄食高脂膳者的肌糖原较低，在试验中也未见到这两组在达到耗竭的运动时间有差别，及糖原利用的速率有不同。作者的结论是对高脂膳适应两周，在中等强度运动期间可不发生酮症，可节约内源性碳水化物和延缓疲劳。即使在高强度训练期中未见到这些效果，但高脂膳并未损害总的运动能力。因而，高脂膳效果的关键在于要有一段较长的适应期，和供给充足的葡萄糖以避免酮症致人衰弱。一种甚至在极需要高能量时也拒食高脂膳的倾向是不合理的。应对高脂膳的利用作更多的研究；但必须记住，从公共卫生的角度出发，应考虑包括对动脉粥样硬化在内的一些慢性疾

病的预防。

蛋白质与氨基酸　有关某些氨基酸有益于提高体型训练者与阻力性或举重训练者的能力，这一观点是基于有些氨基酸可促进激素释放，但这些证据尚有争议[36]。Carlson 等[37]指出氨基酸可以直接或间接地影响垂体激素的释放和下丘脑的功能。Lemon[38]报道了一系列实验，所用精氨酸与鸟氨酸的剂量高达 20g/d。当给予氨基酸的同时进行强阻力性训练时，仅有少数受试者(<10%)生长激素的释放略有增加。Carli 等[39]发现马拉松赛跑者以达到其乳酸阈值的速度跑 60 分钟后，其血清睾酮、睾酮与皮质醇的比值、性激素-结合球蛋白，以及血清胰岛素显著增高。这些赛跑运动员在跑步以前 90 分钟摄入 12g 乳蛋白质，29g 碳水化物和 10g 支链氨基酸。作者据此提出支链氨基酸与较大强度的运动相结合可以改变激素的释放，并可能降低运动造成的某些分解代谢作用。

一个存在已久的观念是用力的、阻力性的，或举重的运动员需要摄入较大量的蛋白质和氨基酸，但有些研究者对这一观念提出了异议。Tarnopolsky 等[40]研究体型训练者在参加用力和阻力训练时，摄食含有 20.08MJ/d(4 800kcal/d)和 10.27g·kg^{-1}·d^{-1}的能量和蛋白质。与摄取对照膳时相比，他们的正氮平衡显著升高，但却未见无脂体质增加。这些研究者认为，这些体型训练者在能量摄入已足够支持他们的活动时，不需要摄入比 RDA 更多的蛋白质[41]。Lemon 等[42]在一项类似的研究中，发现在 4 周的强举重训练期间，蛋白质的摄入由 1.35 增至 2.62g·kg^{-1}·d^{-1}时，肌肉的大小或力量并无增加。摄入高蛋白质(2.67g·kg^{-1}·d^{-1})时为正氮平衡，而摄入低蛋白质(0.99g·kg^{-1}·d^{-1})时为负氮平衡。他们认为，对于这些初进入举重训练的体型训练者，蛋白质摄入为 1.6～1.7g·kg^{-1}·d^{-1}时即可达到氮平衡。

对举重训练运动员补充蛋白质可能具有益处的争议尚未定论，但 Frontera 等[43]的研究却支持这一论点。他们对举重者在 12 周训练期间于普通膳中补充蛋白质 2.8g·kg^{-1}·d^{-1}，结果尿肌酐有所增高(肌肉重量增加的指标)，同时补充者的四头肌较对照者增大。此外，Tarnopolsky 等[44]发现初进行体型训练者若食入>300%RDA 的蛋白质，则其氮存留增多。因而，这种争议似乎仍在于为了加强比赛能力，使体成分最佳化，以及使用力-、耐力-、或举重-运动员维持氮平衡所需摄取蛋白质和氨基酸的最适量。根据目前的证据，建议用蛋白质约 1.5g·kg^{-1}·d^{-1}似较合理。

目前尚没有为增强比赛能力而建议补充个别氨基酸。然而，在这方面已有人提出一些有意义的想法和进行研究。Blomstrand 等[45]对 30～40km 长跑者补充支链氨基酸后比赛能力的影响很感兴趣。补充后可使跑 30km 者血浆缬氨酸浓度显著增高，但亮氨酸与异亮氨酸的浓度不增高，而对跑 42km 者则无此效果。给予支链氨基酸的跑步者比给 5%碳水化物溶液的对照跑步者血浆中这三种氨基酸的含量都显著增高。此外，游离色氨酸与支链氨基酸的比值降低，还有酪氨酸(一种净蛋白质降解的测量指标)也降低。不过，除跑得最慢者外，补充并不影响到达终点的时间。Davis 等[46]通过在耐力运动时期给予各种碳水化物饮料的研究得出的结论是，碳水化物降低了色氨酸与支链氨基酸的比值，从而有助于延缓疲劳，但是血浆的支链氨基酸浓度的下降，证明仍然发生蛋白质降解。

Krieder 等[36]在解释耐力活动时期补充支链氨基酸的观察结果时，提出亮氨酸剂量≥295mg/小时，异亮氨酸≥105mg/小时和缬氨酸≥150mg/小时可以使体蛋白质的降解大为减低，并使负氮平衡得到改善。他们进一步提出，在长期耐力运动项目中，在常用的碳水化物饮料内加入支链氨基酸和谷氨酰胺，不仅可提供底物燃料，而且可降低蛋白质的降解。Krieder 等[36]引证了一项研究，此项研究是给 5 例铁人三项运动员补充市售的营养系列品 17 天，并加入了支链氨基酸、谷氨酰胺和肉碱。结果血清胰岛素浓度和脂肪氧化作用升高，但蛋白质降解减少。可是尽管有这些代谢改变，运动成绩却未进步。

关于糖原储存，Zawadzki 等[47]发现补充碳水化物加蛋白质较单独补充碳水化物或蛋白质可使持久骑自行车者的血清胰岛素升高。由于糖原再合成加强，糖原的储存也升高，很可能是通过胰岛素介导的糖原恢复所致。

在一项有关游泳训练的研究中，Krieder 等[36]发现给予碳水化物和氨基酸及肉碱的游泳者比只给予碳水化物者的血清氨、皮质醇以及皮质醇与睾酮的比值皆较低。联合补充者的脂肪重量减低，而无脂体质重量增高。这些结果也支持在底物补充物中加入

氨基酸能降低蛋白质降解作用的理论。由于这些结果迄今还不一致，所以应当研究积极体力活动者，特别是耐力运动员的膳食模式内含有蛋白质和氨基酸补充物对生理和运动能力的影响。这方面迄今的进展是有启发性和鼓舞人心的。

另一个营养-运动的连系是对免疫系统的影响。已证明较低强度的运动可加强淋巴细胞在体外对促有丝分裂素刺激的反应和增加血液中淋巴细胞数和天然杀伤细胞数。因而，低强度运动可加强免疫功能。相反，长时间高强度运动可减低 $CD4^+$ 与 $CD8^+$ 的比值，降低 T 淋巴细胞对促有丝分裂素刺激的反应和抗体的合成，全部都是不利的影响[48]。Newsholme[49]在综述所观察到的免疫抑制作用以试图解释其生化机制时，提出血浆谷氨酰胺浓度作为骨骼肌与免疫系统细胞间的“代谢枢纽”。很可能，骨骼肌合成并储存谷氨酰胺。在耐力运动和超量训练时，血浆谷氨酰胺下降，因此，如运动损害了谷氨酰胺释放，不能满足免疫细胞对谷氨酰胺的需要时，免疫功能就会被削弱。为了提高血浆谷氨酰胺浓度，补充支链氨基酸似有效，因为补充支链氨基酸可显著改善超量训练运动员在马拉松赛跑后出现的血浆谷氨酰胺浓度的显著下降[50]。骨骼肌释放谷氨酰胺的速度虽为一可行的研究途径，但超量训练与耐力运动所导致血浆谷氨酰胺浓度降低的机制尚不清楚。

Yoshimura 等[51]宣称在阻力训练开始时，骨骼肌的蛋白质同化代谢来自血浆蛋白质、红细胞、肌球蛋白或其他体组织的分解。于是需要补充较大量的氨基酸以供肌球蛋白与其他组织成分的再生、红细胞的合成和恢复酶。尚未有人用较新的手段对这些研究者们的工作进行系统性评价，对他们提出的运动引起闭经的观点也未曾进行过充分的探究。

特殊问题

咖啡因 运动员常用咖啡因作为一种增进功能的辅助剂[52]。咖啡因除作用于腺(嘌呤核)苷受体和 Ca^{2+}-释放通道外，还可增强脂解作用及节约肌糖原和促进脂肪酸氧化。这些作用的结果，特别是在糖原耗竭将限制比赛能力时可增强耐力[53]。然而，此问题尚未定论。Essig 等[54]观察到在摄取 5mg 咖啡因/kg 后，静止时的肌肉内甘油三酯储存显著增高约 18%，并伴有血浆脂肪酸浓度的升高。在 69%VO_2max 的条件下运动 30 分钟，肌内甘油三酯的利用率增加 150%。呼吸交换比值减小，总脂肪利用率估计增高约 50%。很可能，对训练所产生的一个重要的适应性是在耐力比赛时可以较大限度的利用肌肉内甘油三酯。至于摄入咖啡因后肌内甘油三酯的增高是否只是反映底物的利用较多，仍是一个尚待回答的问题。Essig 等的工作[54]未有人重复，应该用动静脉脂肪酸的差别和稳定性同位素标记物来进行重复实验。

有其他的证据指出在耐力运动早期咖啡因可节约糖原，这作用与改变乙酰 CoA 与 CoA-SH 的比值和由于脂肪氧化作用增加而引起肌肉内枸橼酸的升高有关[55]。咖啡因在耐力运动期内产生的这些作用具有启示性，值得进一步研究。

乙醇 已证明在运动期间乙醇是支持能量代谢的不良底物。有一项研究在长期中等量运动期间，用 ^{13}C 标记乙醇测定其氧化作用，发现乙醇的氧化作用只代表总能量消耗的 5.2±1.0%。内源性底物的氧化作用未见显著改变。运动是在功率为约 70% VO_2max 的条件下骑车 90 分钟。乙醇的饮用剂量有两种，即 0.4 与 0.8g/kg 体重。这些乙醇用 770±72ml 水稀释。在运动期中，未见到在这两种剂量间乙醇氧化作用有差异。运动时外源性乙醇的氧化作用较休息时升高，即在运动的 90 分钟期间为约 9g/kg，而在休息的 90 分钟期间为 2.1g/kg[56]。休息时的结果与 Suter 等[57]的结果相似。Suter 等用直接测热计证明，若在一日三餐中给予乙醇 95.6±1.8g/kg，则乙醇引起的生热作用使 24 小时能量消耗增加约 5.5%。两项研究都支持由乙醇产生的能量利用率低这一观点。是否利用效率可因运动的类型、强度和持续时间不同而有改变，尚待进行探究。Juhlin-Dannfelt 等[58]的早年工作指出，在 30%VO_2max 的条件下运动 180 分钟，内脏摄取外源性乙醇为 18g，对由乙醇衍生的乙酸和乳酸的利用率占总氧化代谢的 8%～10%。

氨 7 例青年男子在运动期前、中和后，限制其碳水化物摄入(5%碳水化物，50%脂肪和 45%蛋白质)3 天，研究其低的体糖原储备对血浆氨浓度与汗氨排出的影响。与一种正常混合膳食(60%碳水化物，25%脂肪与 15%蛋白质)比较；两种膳食皆供给足够能量以维持体重。运动强度为 60%VO_2max，受试者骑车 1 小时，在摄食低碳水化物膳食后血浆氨

浓度、汗氨浓度和总氨的损失量较大[59]。这些结果与 Green-haff 等[60]和 Broberg 与 Sahlin[61]的相似，虽然后一研究中运动量更大(75%VO_2max)。这些研究认为氨的产生升高主要是由于肌肉内起始的碳水化物储备低。

Sahlin 等[62]提出三羧酸(TCA)中间产物的减少可能是肌肉氨产生增高的原因。若 TCA 中间产物低，通过 TCA 循环的流量将下降，从而减低氧化磷酸化作用的速率，并增强腺苷-5′-一磷酸脱氨作用而生成肌苷-5′-一磷酸与氨。血浆氨浓度高很可能是肌肉代谢改变和维持 TCA 中间产物以保证脂肪完全氧化所产生的结果[59]。

嘌呤核苷酸的降解与氨基酸的氧化作用可在肌肉内生成氨，同时减低运动期间碳水化物的利用率[61]。MacLean 等[63]发现嘌呤核苷酸在运动期间并不降解。他们另提出血浆内过量氨的来源是支链氨基酸的氧化作用，即通过氨基转移酶和谷氨酰脱氢酶催化产生的转脱氨作用脱下一个氨基所致。蛋白质的分解作用也可因运动期间激素释放和循环的改变而增高，如胰岛素减少以及糖皮质激素、胰高血糖素、儿茶酚胺与生长激素的增高，运动前糖原耗空将明显增强运动期间对蛋白质的利用[64]。

有意义的是，由于氨和水一样可通过膜转移，血浆氨浓度的增高足以促使氨在汗液内出现。在研究氮平衡或蛋白质更新中，特别是长时期运动和碳水化物摄入量低时，如不考虑汗的排出将会低估氨的排泄量。

抗氧化剂　运动可产生自由基，但尚未解决这些自由基的代谢命运以及其对比赛能力的影响。体内存在有多种抗氧化剂库，再加上通过代谢和再生系统对氧化应激的抗氧化剂适应作用，使解释复杂化[65,66]。了解自由基的作用虽有困难，却是一个可获得硕果的研究领域。运动需要氧支持，而且其间存在一种强的依赖关系，然而机体却需要抵御氧反应产物(主要是自由基)，这显然是自相矛盾的。Halliwell 与 Gutteridge 对自由基在生命系统中的作用进行了综述[67]，他们指出在老龄化过程中自由基与许多疾病的易感性和易受袭击性有关。

曾有人建议或开处方用高剂量抗氧化剂以对抗运动期中自由基所产生的明显负效应。分别或合并使用的常用抗氧化剂有维生素 C，β-胡萝卜和维生素 E。这些抗氧化剂在大剂量使用时一般认为是安全的[68,69]。可是，Herbert[70]告诫说，高剂量抗氧化剂很可能诱发氧化剂效应。Kanter[71]强调有证据支持使用抗氧化剂，但是现有的数据并不证明活动量大的人，包括运动员，使用过多的抗氧化剂是合理的。

除了上述的营养上可利用的抗氧化剂外，下面还要提及一些重要的抗氧化酶：超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶以及过氧化氢酶。这些酶全都是哺乳类动物细胞的补充物，其浓度无疑主要取决于遗传。这些酶中皆含有矿物元素，如铜与锌为细胞超氧化物歧化酶的一部分，血浆铜蓝蛋白含有铜，铁与过氧化氢酶有关，锰与线粒体超氧化物岐化酶有关，以及硒与谷胱甘肽过氧化物酶有关。显然，缺乏这些矿物元素，酶的生成将受损[71]。Jenkins[65]与 Kanter[71]两人对剧烈和经常运动的研究进行综述，发现这两种运动使组织中的抗氧化酶只有轻度改变，或完全无改变。这些研究表明抗氧化酶的活性增加范围在 15%～50%；而与在经常性的运动或训练后看到氧化酶的活力显著增加相抵触，表明抗氧化酶与氧化酶的比值下降和保护作用降低[72]。这一结论提示经常运动者补充抗氧化剂可能有益。然而必须重申的是，补充抗氧化剂对与运动有关的脂质过氧化作用和组织损害的影响还不肯定。

曾分别对 β-胡萝卜素、硒与辅酶 Q_{10}作为营养素或作为混合抗氧化剂的一部分进行研究。有关这些营养素对增强比赛能力有效性的结果不一致。β-胡萝卜素与单线态氧类的解毒作用有关，且可作为维生素 A 的前体。硒构成某些含硒酶的一部分，包括谷胱甘肽过氧化物酶。辅酶 Q_{10}参与在枸橼酸循环与呼吸链间的电子传递，还可能作为一种自由基的猝灭剂。辅酶 Q_{10}曾被认为与运动能力有重要关系[71]。Snider 等[73]发现含有 100mg 辅酶 Q_{10}、500mg 细胞色素 C、100mg 肌苷和 200IU 维生素 E 的补充物对经过训练的铁人三项运动员的耐力不起作用。

概言之，运动期间产生的自由基与脂质过氧化作用和细胞损伤之间，很可能存在着某种关系。如果是这样，补充抗氧化剂将可抑制运动引起的一些不良作用。需要更多的研究以了解：应该避免的运动种类、强度和持续时间；所用抗氧化剂的种类与剂量；以及测定脂质过氧化作用的程度、细胞损伤和自由基产生的适宜和灵敏的方法。现有的方法学不够满意，需要更为灵敏和特异的方法。

参考文献

1. Buskirk ER (1990) Exercise. In Brown ML (ed), Present knowledge in nutrition, 6th ed. International Life Sciences Institute, Washington, DC, pp 341–348
2. Simopoulos AP, Pavlou KN, eds (1993) Nutrition and fitness for athletes, vol 71, part 1, 2nd ed. International conference on nutrition and fitness. S Karger AG, Basel, Switzerland
3. Hickson JR Jr, Wolinsky I, eds (1989) Nutrition in exercise and sport. CRC Press, Boca Raton, FL
4. Pate RR, Prott M, Blair SN, et al (1995) Physical activity and public health. JAMA 273:402–407
5. Edwards JE, Lindeman AK, Mikesky AE, Stager JM (1993) Energy balance in highly trained female endurance runners. Med Sci Sports Exerc 25:1398–1404
6. Schulz LO, Alger S, Harper I, et al (1992) Energy expenditure of elite female runners measured by respiratory chamber and doubly labeled water. J Appl Physiol 72:23–28
7. Stager JM, Lindeman AK, Edwards JE (1992) Energy intake and energy expenditure during a high altitude expedition on Mt McKinley, Alaska [abstract]. Int J Sports Med 13:89
8. Diamond J (1991) Evolutionary design of intestinal nutrient absorption: enough but not too much. News Physiol Sci 6:92–96
9. Lindeman AK (1991) Nutrient intake of an ultraendurance cyclist. Int J Sport Nutr 1:79–85
10. Stager JM, Lindeman A, Edwards J (1995) The use of doubly labelled water in quantifying energy expenditure during prolonged activity. Sports Med 19:166–172
11. Tanner DA, Stager JM (1993) Weight and body composition changes during a mountaineering expedition in Mt McKinley [abstract]. Med Sci Sports Exerc 25:S52
12. Poehlman ET, Horton ES (1989) The impact of food intake and exercise on energy expenditure. Nutr Rev 47:129–137
13. Poehlman ET (1989) A review: exercise and its influence on resting energy metabolism in man. Med Sci Sports Exerc 21:515–525
14. Lúdo ML, Van Etten A, Westerterp KR, Verstappen FTJ (1995) Effect of weight-training on energy expenditure and substrate utilization during sleep. Med Sci Sports Exerc 27: 188–193
15. Peronnet F, Adopo E, Massicotte D (1992) Exogenous substrate oxidation during exercise: studies using isotopic labelling. Int J Sports Med 13:S123–S125
16. Massicotte D, Peronnet F, Adopo E, et al (1994) Effect of metabolic rate on the oxidation of ingested glucose and fructose during exercise. Int J Sports Med 15:177–180
17. Murray R (1987) The effects of consuming carbohydrate-electrolyte beverages on gastric emptying and fluid absorption during and following exercise. Sports Med 4:322–351
18. Buskirk ER, Puhl S (1989) Nutritional beverages: exercise and sport. In Hickson JR Jr, Wolinsky I (eds), Nutrition in exercise and sport, chapter 9. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 201–231
19. Moodley D, Noakes TD, Bosch AN, et al (1992) Oxidation of exogenous carbohydrate during prolonged exercise: the effects of the carbohydrate type and its concentration. Eur J Appl Physiol 64:328–334
20. MacLaren DPM, Reilly T, Campbell IT (1994) Hormonal and metabolic responses to glucose and malto-dextrin ingestion with or without the addition of guar gum. Int J Sports Med 15:466–471
21. Coleman E (1994) Update on carbohydrate: solid vs liquid. Int J Sport Nutr 4:80–88
22. Sherman WM, Peden MC, Wright DA (1991) Carbohydrate feedings 1 hr before exercise improves cycling performance. Am J Clin Nutr 54:866–870
23. Coyle EF, Montain SJ (1992) Benefits of fluid replacement with carbohydrate during exercise. Med Sci Sports Exerc 24(Suppl):S324–S330
24. Thomas DE, Brotherhood JR, Brand JC (1991) Carbohydrate feeding before exercise: effect of glycemic index. Int J Sports Med 12:180–186
25. Thomas D, Brotherhood JR, Miller JB (1994) Plasma glucose levels after prolonged strenuous exercise correlate inversely with glycemic response to food consumed before exercise. Int J Sports Nutr 4:361–373
26. Gautier JF, Pirnay F, Jandrain B, et al (1994) Availability of glucose ingested during muscle exercise performed under Acipimox-induced lypolysis blockade. Eur J Appl Physiol 68:406–412
27. Staron RS, Hikida RS, Murray TF, et al (1989) Lipid depletion and repletion in skeletal muscle following a marathon. J Neurol Sci 94:29–40
28. Hurley BF, Nemeth PM, Martin WH III, et al (1986) Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. J Appl Physiol 60:562–567
29. Simi B, Sempore B, Mayet M, Favier R (1991) Additive effects of training and high fat diet on energy metabolism during exercise. J Appl Physiol 71:197–203
30. Hagerman FC (1992) Energy metabolism and fuel utilization. Med Sci Sports Exerc 24(Suppl):S309–S314
31. Hodgetts V, Coppack SW, Frayn KN, Hockadag DR (1991) Factors controlling fat mobilization from human subcutaneous adipose tissue during exercise. J Appl Physiol 71:445–451
32. Dyck DJ, Putman CT, Heigenhauser CJF, et al (1993) Regulation of fat-carbohydrate interaction in skeletal muscle during intense aerobic cycling. Am J Physiol 265:E852–E859
33. Martin WH III, Dalsky DP, Hurley BF, et al (1993) Effect of endurance training on plasma free fatty acid turnover and oxidation during exercise. Am J Physiol 265:E708–E714
34. Romijn JA, Klein S, Coyle EF, et al (1993) Strenuous endurance training increases lipolysis and triaglyceride-fatty acid cycling at rest. J Appl Physiol 75:108–113
35. Lambert EV, Speechly DP, Dennis SC, Noakes TD (1994) Enhanced endurance in trained cyclists during moderate intensity exercise following 2 weeks adaptation to a high fat diet. Eur J Appl Physiol 69:287–293
36. Kreider RB, Miriel V, Bertum E (1993) Amino acid supplementation and exercise performance—analysis of the proposed ergogenic value. Sports Med 16:190–209
37. Carlson HE, Miglietta JT, Roginsky MS, Stegink LD (1989) Stimulation of pituitary hormone secretion by neurotransmitter amino acids in humans. Metabolism 28:1179–1182
38. Lemon PWR (1991) Protein and amino acid needs of the strength athlete. Int J Sport Nutr 1:127–145
39. Carli G, Bonifazi M, Lodi L, et al (1992) Changes in exercise-induced hormone response to branched chain amino acid administration. Eur J Appl Physiol 64:272–277
40. Tarnopolsky MA, MacDougall JD, Atkinson SA (1988) Influence of protein intake and training status on nitrogen balance and lean body mass. J Appl Physiol 64:187–193
41. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
42. Lemon PR, Tarnopolsky MA, MacDougall JD, Atkinson, SA (1992) Protein requirements and muscle mass/strength changes during intensive training in novice bodybuilders. J

Appl Physiol 73:767–775
43. Frontera WR, Meredith CN, Evans, WJ (1988) Dietary effects on muscle strength gain and hypertrophy during heavy resistance training in older men [abstract]. Can J Sport Sci 13:13P
44. Tarnopolsky MA, Lemon PWR, MacDougall JD, Atkinson JA (1990) Effect of body building exercise on protein requirements. Can J Sport Sci 15:225
45. Blomstrand E, Hassmen P, Ekblom B, Newsholme EA (1991) Administration of branch-chain amino acids during sustained exercise—effects on performance and on plasma concentration of some amino acids. Eur J Appl Physiol 63:83–88
46. Davis JM, Baily SP, Woods JA, et al (1992) Effects of carbohydrate feedings on plasma free tryptophan and branched-chain amino acids during prolonged cycling. Eur J Appl Physiol 65:513–519
47. Zawadzki KM, Yaspelkis BB, Ivy JL (1992) Carbohydrate-protein complex increases the rate of muscle glycogen storage after exercise. J Appl Physiol 72:1854–1859
48. Keast D, Cameron K, Morton AR (1988) Exercise and the immune response. Sports Med 5:248–267
49. Newsholme EA (1994) Biochemical mechanisms to explain immunosuppression in well-trained and overtrained athletes. Int J Sports Med 15:S142–S147
50. Newsholme EA, Parry-Billings M, McAndrew N, Budgett R (1991) A biochemical mechanism to explain some characteristics of overtraining. Med Sport Sci 32:79–93
51. Yoshimura H, Inoue T, Yamada T, Shiraki K (1980) Anemia during hard physical training (sports anemia) and its causal mechanism with special reference to protein nutrition. World Rev Nutr Diet 35:1–45
52. Delbeke FT, Debachere M (1984) Caffeine: use and abuse in sports. Int J Sports 5:179–182
53. Tarnopolsky MA (1994) Caffeine and endurance performance. Sports Med 18:109–125
54. Essig D, Costill DL, Van Handel PJ (1980) Effects of caffeine ingestion on utilization of muscle glycogen and lipid during ergometer cycling. Int J Sports Med 1:86–90
55. Spriet LL, MacLean DA, Dyck DJ, et al (1992) Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. Am J Physiol 25:E891–E898
56. Massicotte D, Provencher S, Adopo E, et al (1993) Oxidation of ethanol at rest and during prolonged exercise in men. J Appl Physiol 75:329–333
57. Suter PM, Jequier E, Schutz Y (1994) Effect of ethanol on energy expenditure. Am J Physiol 35:R1204–R1212
58. Juhlin-Dannfelt A, Ahlborg G, Hagenfeldt L, et al (1977) Influence of ethanol on splanchnic and skeletal muscle substrate turnover during prolonged exercise in man. Am J Physiol 233:E195–E202
59. Czarnowski D, Langfort J, Pilis W, Gorski J (1995) Effect of a low-carbohydrate diet on plasma and sweat ammonia concentrations during prolonged nonexhausting exercise. Eur J Appl Physiol 70:70–74
60. Greenhaff PL, Leiper JB, Ball D, Maughan RS (1991) The influence of dietary manipulation on plasma ammonia accumulation during incremental exercise in man. Eur J Appl Physiol 63:338–344
61. Broberg S, Sahlin K (1988) Hyperammonemia during prolonged exercise: an effect of glycogen depletion. J Appl Physiol 65:2475–2477
62. Sahlin K, Katz A, Broberg S (1990) Tricarboxylic acid cycle intermediates in human muscle during prolonged exercise. Am J Physiol 2590:C834–C841
63. MacLean DA, Spriet LL, Hultman E, Graham TE (1991) Plasma and muscle amino acid and ammonia responses during prolonged exercise in humans. J Appl Physiol 70:2095–2103
64. Lemon PWR, Mullin JP (1980) Effect of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. J Appl Physiol 48:624–629
65. Jenkins RR (1993) Exercise, oxidative stress, and antioxidants: a review. Int J Sport Nutr 3:356–375
66. Chow CK (1991) Vitamin E and oxidative stress. Free Radic Biol Med 11:215–232
67. Halliwell B, Gutteridge JMC (1989) Free radicals in biology and medicine. Clarendon Press, Oxford
68. Brooks G, Gillam I, Kanter M, Packer L (1992) Proceedings of the panel discussion: antioxidants and the elite athlete. Henkel Fine Chemicals, La Grange, IL, pp 1–21
69. Simon-Schnass I (1993) Vitamin requirements for increased physical activity: vitamin E. In Simopoulos AP, Pavlou KN (eds), Nutrition and fitness for athletes. World Rev Nutr Diet 71:144–153
70. Herbert V (1993) Viewpoint: does mega-C do more good than harm or more harm than good? Nutr Today, Jan/Feb, pp 28–32
71. Kanter MM (1994) Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. Int J Sport Nutr 4:205–220
72. Higuchi M, Cartier LJ, Chen M, Holloszy J (1985) Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: adaptive response to acute exercise. J Gerontol 40:281–286
73. Snider IP, Bazzarre TL, Murdock SD, Goldfarb A (1992) Effects of a coenzyme athletic performance system as an ergogenic aid on endurance performance to exhaustion. Int J Sports Med 2:272–286

第 42 章

动脉粥样硬化

Alice H. Lichtenstein

动脉硬化症是指以动脉壁变厚进而失去弹性为特征的一组疾病。通常营养学家关注的是动脉硬化症中的一种类型，即动脉粥样硬化。动脉粥样硬化是指在中等及大动脉血管内膜和中层形成的脂肪斑块。这种疾病可涉及冠状动脉、脑动脉、股动脉、髂动脉和主动脉。动脉粥样硬化的血管可引起冠心病、脑卒中、动脉瘤和外周血管疾病。脂肪斑块主要是由胆固醇和胆固醇酯构成。这些脂质与动脉壁上的泡沫细胞和巨噬细胞有联系。更进一步的损伤会变为钙化的和坏死的碎屑。这些损伤通常被纤维组织和平滑肌细胞所覆盖。产生的损伤伸向血管腔内，导致血管变窄，并阻碍血液流动。如果这种损伤变为溃疡，就会产生易形成血栓的表面。形成的血栓会进一步阻碍血流，甚至将血管完全堵塞。出血的斑块可形成栓塞。

冠状动脉中的动脉粥样硬化损伤会导致冠心病(CHD)。其特点为冠状动脉血流减慢和狭窄。CHD的早期表现是心绞痛(用力后的缺血性疼痛)。更令人关注的是血栓形成而造成冠状动脉堵塞之后，流向心肌的血流减少，造成心肌梗死或心脏病发作。局部缺血会导致心律不齐(心脏的非输出性收缩搏动)，而这对病人是可能致命的。如果在这种情况下未致死，心肌的缺血性坏死会继续发展，并能阻碍心脏的正常功能。恢复期将较长，而且在许多情况下不会完全恢复。如果受伤的心脏不能泵出足量的血液，即发生充血性心力衰竭。

脑血管的动脉粥样硬化损伤使流向脑的血液受阻。造成这种缺血性脑坏死或大脑梗塞的病变通常称为脑卒中。脑卒中的临床表现取决于其解剖学部位和梗塞的严重程度。非致死性大脑中风后的康复不完全，主要是由于受损的神经不能再生。

发生在腹主动脉、髂动脉或股动脉的动脉粥样硬化损伤会降低下肢的血流量。因身体用力而加重的间歇性跛行是最常见的表现。严重的动脉粥样硬化能导致下肢缺血性坏死或坏疽。

美国心血管疾病的发生率和造成的影响

在美国，从1919年起动脉血管硬化症就成为致死和致残的首要原因。1991年，美国男、女的死亡中43%是由心血管疾病引起的。虽然在1981～1989年间由心血管疾病引起的年龄校正死亡率下降了26%，但实际死亡人数仅降低了6%。据估计，每5个美国人中有1人在其生命过程中受到心血管疾病的影响。

在美国，心肌梗死是目前导致死亡的首要原因。在发生心肌梗死的人中，有1/3不能存活。虽然发生心肌梗死的年龄男性比女性小得多，但两性最终的发病率是一样的。人们往往错误地认为女性患乳腺癌的危险性比心肌梗死要大，但事实上，女性死于心血管疾病的人数是乳腺癌的五倍。

中风是美国的第三位死因。美国黑人比白人中风的发生率高出约60%，女性比男性略高一些，女性因中风而死亡的人数是乳腺癌造成死亡人数的两倍。得过中风的人中约有1/3不能存活。存活者中的许多人留下永久丧失生活能力的后遗症。

脂蛋白颗粒及其命名

低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)这样的术语过去只是出现在科学出版物中，但现在也常见于科普读物。共有六种主要的脂蛋白颗粒：乳糜微粒，极低密度脂蛋白(VLDL)，中密度脂蛋白(IDL)，LDL，HDL以及脂蛋白(a)[Lp(a)]。通常除

了 Lp(a)以其浓度表示外，如无特殊说明，则脂蛋白颗粒都是用其胆固醇含量表示的(例如低密度脂蛋白胆固醇)。脂蛋白颗粒中蛋白质组分的术语已被广为应用。脂蛋白亚型中的特殊蛋白质被称为载脂蛋白。大多数脂蛋白颗粒中都含有许多载脂蛋白组分，然而只将主要的载脂蛋白特别提出来讨论。

乳糜微粒　乳糜微粒是摄入脂肪后于肠道中形成和分泌的脂蛋白颗粒。它们的主要功能是提供膳食脂肪(甘油三酯)、胆固醇以及其它脂溶性化合物从吸收部位转运到身体的其它部位的一种机制，以便进一步被摄取和代谢或储存。在各种脂蛋白亚型中，乳糜微粒是最大的。这种颗粒的核心由甘油三酯和少量胆固醇酯组成。颗粒的表面有磷脂、载脂蛋白和游离胆固醇。乳糜微粒中的主要载脂蛋白是在肠道中产生的载脂蛋白 B-48。在正常情况下，血循环中的乳糜微粒经脂蛋白脂酶和肝脂酶的作用，使其中的甘油三酯显著下降。这些除去了甘油三酯的颗粒被称为乳糜微粒残体。这些残体颗粒在肝循环中被迅速清除。

VLDL 和 IDL　VLDL 是由肝产生的富含甘油三酯的颗粒，甘油三酯来自被肝摄取的乳糜微粒残体和由内源性合成。VLDL 颗粒的组成与乳糜微粒相似，只是甘油三酯的比例较低。这两种颗粒的主要差别是它们产生的部位和载脂蛋白的含量不同。VLDL 中的载脂蛋白主要是 apo B 100 和 apo E，其代谢命运与乳糜微粒的相同。在循环系统中，VLDL 的甘油三酯被脂酶水解而减少，这点与乳糜微粒的代谢有差别。

随着 VLDL 颗粒中的甘油三酯逐渐丢失和某些载脂蛋白组分的转移，这些颗粒从富含甘油三酯变为富含胆固醇。随着这一过程的进行，颗粒的密度因脂质的丢失而增加。这时这些颗粒被重新定名为 IDL。随着脂质和载脂蛋白的进一步丢失，最终形成 LDL。IDL 是一组不均质的脂蛋白颗粒，在正常情况下不会在血浆中蓄积。

LDL　在循环系统中，LDL 是主要的运载胆固醇的脂蛋白颗粒。已证明 LDL-C 水平与动脉粥样硬化发生的危险性增加有关[2]。Apo B 100 是 LDL 上主要的或许是唯一的载脂蛋白。从循环中清除 LDL 是通过受体依赖性和受体非依赖性机制。由受体介导的摄取 LDL 颗粒过程通过抑制胆固醇合成的限速酶(HMG 辅酶 A 还原酶)，提供抑制内源性胆固醇合成的机制。这一系统受到精细的平衡以满足细胞对胆固醇的需要，并避免细胞内胆固醇蓄积过多。遗憾的是由于各种尚不明的原因，常失去这一精细的平衡，临床上的表现就是各种形式的血管硬化病。在各种类型的脂蛋白颗粒中，LDL 与发生动脉粥样硬化症的危险性有最强的正相关关系。

HDL　HDL 是一种主要来自小肠、肝、和乳糜微粒残体表面的脂蛋白颗粒，它是脂蛋白颗粒中密度最高的亚类。各种 HDL 颗粒被认为参与了胆固醇的反向转运，也是外周组织中的胆固醇被转运到肝脏进行代谢和排泄出体外的唯一途径。HDL 的浓度与发生动脉粥样硬化症的危险之间呈负相关关系[2]。

Lp(a)　Lp(a)是一种特别的脂蛋白颗粒，通过一种二硫键桥，LDL 颗粒与一种被称之为 apo(a)的高分子量糖蛋白联结。曾报告高浓度的 Lp(a)与心血管疾病发生的危险性增加有关，这很可能是因为 apo(a)与血纤蛋白溶酶原具有同源性。与其它脂蛋白相比，Lp(a)的浓度主要受遗传因素影响，而较少受环境因素影响。

增加心血管疾病发生危险的有关因素

美国胆固醇教育项目专家委员会在对成人高血胆固醇的检测、评估、和治疗中已对高胆固醇血症的诊断和治疗提出了建议[2]。这些建议强调了在设计个人治疗计划中考虑危险因素的重要性。这些建议认为降低血脂治疗计划中的主要指标是发现 TC 和 LDL-C 水平的升高；TC≤5.2mmol/L(200mg/dL)是较为理想的，5.2～6.2mmol/L(200～240mg/dL)是临界限，而≥6.2mmol/L(240mg/dL)则属于过高。表 1 列出了目前已知的正面和负面的危险因素。

心血管疾病与血浆中胆固醇浓度之间的关系

对不同文化背景人群间的比较，可清楚地看到血胆固醇浓度与心血管病发生率之间有正相关[3]。在美国也有类似的观察结果[4,5]。移民中的血胆固醇浓度与心血管病发生率的相应变化进一步证实了以往的观察结果[6,7]。临床的一级预防试验表明，血胆固醇浓度下降的程度与致死性和非致死性心血管病发生率减少的幅度之间有着直接的关系[8～11]。目前

研究的兴趣主要集中在通过膳食、药物治疗或两者兼用来降低血胆固醇以使动脉粥样硬化损伤恢复。

除了血胆固醇浓度与心血管病发生率之间的关系外，还有大量关于血胆固醇浓度与膳食脂肪摄入量之间关系的流行病学资料[15~17]。从经典的七国研究和最近的 MONICA 研究的结果，都可以看到人群的平均血胆固醇水平与膳食中脂肪和饱和脂肪占总能量的百分比有关[3,18]。

膳食与血胆固醇的关系

阐述干预与心血管疾病发生率之间关系的研究工作非常有限，其部分原因是由于长期膳食干预的效果不佳，研究者在有生之年要面对研究心血管疾病的发病有诸多困难。因此，许多有关改变 CHD 发生危险的工作是针对干预血胆固醇浓度来进行的。

60 年代两篇分别发表的涉及一系列临床试验的报告显示，膳食中饱和脂肪酸和胆固醇的摄入量会增加血胆固醇的浓度，摄入多不饱和脂肪酸会降低血胆固醇的水平；而单不饱和脂肪酸则对血胆固醇水平没有影响[19,20]。一份对 27 项喂养实验进行的综合统计分析的最新报告指出，在能量摄入一致情况下，用不饱和脂肪酸替代饱和脂肪酸，而膳食脂肪摄入不减少，会产生最有利的脂蛋白构成[21]。另外，以脂肪代替碳水化物可使血清甘油三酯浓度下降。

表 1 除低密度脂蛋白胆固醇外的其它心血管疾病危险因素[*]

正相关的危险因素
●年龄：男性≥45 岁；女性≥55 岁或者过早停经，但未进行雌激素替代治疗
●家族性早年得冠心病（父亲或父系第一级亲属中有人在 55 岁前和母亲及母系第一级亲属中有人在 65 岁之前患心肌梗死或猝死的）
●目前吸烟
●高血压（血压在 140/90mmHg 以上，或正在服用降压药）
●HDL 偏低（≤0.9mmol/L[35mg/dl]）
●糖尿病
负相关的危险因素
●HDL 高（≥1.6mmol/L[60mg/dl]）

[*]摘自参考文献 2

膳食脂肪 许多报道一致指出改变膳食中脂肪酸的构成能改变血中胆固醇和脂蛋白浓度。尽管如此，仍很难预测对由个体组成的某些群体进行膳食干预能引起多大变化。其绝对值的改变很可能受下列因素的影响：受试者的年龄、性别、载脂蛋白、脂蛋白受体、或其它与脂蛋白代谢有关的蛋白质的遗传突变；吸收效率；膳食受干扰的程度；实验期的长短；进入正式实验前受试者的日常膳食习惯（用不同种类的脂肪酸相互替代或用碳水化物替代）以及受试者的起始血脂浓度。美国胆固醇教育项目对血总胆固醇水平≥5.2mmol/L 个体的最新建议是脂肪摄入量小于膳食总能量的 30%[2]。这个建议被美国医务总监进一步扩大推荐给所有在美国生活的两岁以上者。

饱和脂肪酸 饱和脂肪酸的碳链上没有双键。关于膳食对血脂影响最为一致的看法是食用含饱和脂肪酸高的食物（下称饱和脂肪）会导致血胆固醇浓度上升[22]。主要是由于 LDL-C 和 HDL-C 增加。这一现象的机制可能是由于 LDL 的清除速率减缓[23]。摄入饱和脂肪对血甘油三酯的影响并不一致。特别在某些脂肪酸被碳水化合物替代时所发生的改变，使这个问题更为复杂，因为碳水化物使血甘油三酯水平升高，而不依赖于膳食中的脂肪酸组成。

虽然一般来说食用饱和脂肪会使血胆固醇水平升高，但并不是所有的饱和脂肪酸都如此。通常短链脂肪酸（6-10 个碳原子）和硬脂酸（18 个碳原子）对血胆固醇浓度的影响很小[23]。豆蔻酸（12C）、月桂酸（14C）、和棕榈酸（16C）具有升血脂的作用。当用动物模型进行观察时，据报道不同种类脂肪酸对血胆固醇水平影响不尽相同。不同种属和不同遗传特征动物的营养需要不同，说明它们对膳食反应有差别，这可能是造成研究报道不一致的原因。在某些动物饲料中完全缺乏胆固醇也增加了对资料解释的难度。除了食用纯化学物质合成的饲料外，要想设计出一种仅含对胆固醇影响为中性的脂肪酸，而不含有升血胆固醇作用脂肪酸的膳食是相当困难的。美国胆固醇教育项目的最新建议饱和脂肪的摄入量少于能量的 10%；如果血胆固醇的反应不够明显，就进一步降低到小于能量的 7%[2]。

单不饱和脂肪酸 单不饱和脂肪酸是在碳链上含有一个双键的一组脂肪酸。直到最近，更多强调的仍是膳食中多不饱和脂肪酸与饱和脂肪酸的比例，

而不是某些特殊种类脂肪酸的摄入量。造成这种状况的部分原因是由于早期的工作提示食用单不饱和脂肪酸对血胆固醇水平不会造成多少影响[19,20]。研究者们在重新考虑了多不饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸对血脂及脂蛋白的影响之后，大多发现以上述两种脂肪酸中任一种替代饱和脂肪酸都具有降低血脂的作用。

用一种监测个体脂蛋白浓度的更为精细的方法表明，降低膳食饱和脂肪和增加多不饱和脂肪摄入而导致的血胆固醇浓度下降，主要表现为 LDL-C 和 HDL-C 都降低[24~27]。有些报道指出，食用含单不饱和脂肪酸较高的膳食和食用含多不饱和脂肪酸较高的膳食相比，可使 LDL-C 选择性地降低而 HDL-C 降低的程度相对较少的优点[28,29]。然而，一份对过去报告的最新的二次综合分析显示，食用多不饱和脂肪酸与食用单不饱和脂肪酸在降低 LDL-C 和 HDL-C 方面的作用是相同的[30]。目前建议单不饱和脂肪占总能量摄入的 5%～15%。非常有意义的是硬脂酸这种饱和脂肪酸并无升高血胆固醇作用，其可能的机制是硬脂酸被摄入后迅速地转化为油酸(18 个碳原子，一个双键)[23]。

除了膳食中单不饱和脂肪酸对血脂和脂蛋白浓度有影响外，人们的兴趣已集中在由食用不同种类脂肪酸者分离的 LDL 在体外对氧化作用的敏感性不同。据报道 LDL 脂蛋白颗粒在分泌后被氧化会使其致动脉粥样硬化作用增强[31,32]。与食用多不饱和脂肪酸相比，食用富含单不饱和脂肪酸的膳食可降低对氧化作用的敏感性[33,34]；这很可能是由于膳食脂肪中双键的总数减少。有必要进一步研究以更好地阐明某些膳食脂肪来源的抗氧化水平与实际脂蛋白之间的关系，以及这些因素是如何影响脂蛋白对氧化作用的敏感性的。同样重要的是要搞清体外测定的 LDL 对氧化作用的敏感性与在体内动脉壁上发生损伤之间的关系。

多不饱和脂肪酸　多不饱和脂肪酸是一类在碳链上含有两个或两个以上双键的脂肪酸。它们是一类非常不均质的脂肪酸，并广泛存在于各种食物中。对多不饱和脂肪酸上双键位置的描述取决于从碳链的哪一端开始，是从羧基端还是从甲基端开始计数碳原子的。过去在描述双键位置时通常是从碳链的羧基端开始数碳原子的。近些年在描述多不饱和脂肪酸的分类时更强调从甲基端开始数起的第一个双键的位置。第一个双键出现在第六个碳原子上的脂肪酸被命名为 n-6(ω-6)脂肪酸，而第一个双键在第三个碳原子上的脂肪酸则被命名为 n-3(ω-3)脂肪酸。据报道 n-3 和 n-6 脂肪酸具有不同的生物学功能。

亚油酸(18 碳，两个双键，18∶2n-6)是一种必需脂肪酸；因为它在体内不能合成足够量，所以需要从膳食中摄取。亚油酸的进一步代谢产物是花生四烯酸(20∶4)。当亚油酸供给不足时，花生四烯酸可以部分替代亚麻酸的需要。直到最近才解决了 α-亚麻酸(18∶3n-3)是否也是必需脂肪酸的问题。α-亚麻酸能被延长，并在去饱和作用后生成二十碳五烯酸(20∶5n-3)和二十二碳六烯酸(22∶6n-3)。最近有证据表明 n-3 系列脂肪酸不能完全替代亚油酸。

必需脂肪酸是一类具有生物活性的、被统称为类二十烷酸(ecosanoids)的前体物。它包括前列腺素、血栓素、和白三烯。来自 n-3 或 n-6 系列的脂肪酸前体决定其特定的产物。这些前体物常互相竞争酶系统。类二十烷酸与非常广泛的体内调节过程有关连。人体不能合成某些特定脂肪酸的原因在于缺乏 δ-12 脱氢酶。该酶在从碳链羧基端数起的第九位碳处插入一个双键。目前还没有制定各种脂肪酸的需要量。虽然在一些文章中提到的值更高，常被引用的安全摄入量占总能量的 1%～2%。表 2 列出了主要的脂肪酸。

美国膳食中主要的 n-6 多不饱和脂肪酸是亚油酸(18∶2)。目前美国胆固醇教育项目的建议是多不饱和脂肪占能量的比例等于或少于 10%。

在报道植物油有降血胆固醇的作用之后，鱼和海洋哺乳动物体内的油脂也发现具有同样作用。然而，直到有关格林兰岛爱斯基摩人的冠心病发病率很低[35]，与鱼的摄食量与冠心病死亡率呈负相关[36]的报道发表后，这个领域才引起广泛的注意。但还不清楚膳食中鱼的有益作用是因为替代了含高饱和脂肪的食物，还是因为它本身有保护作用。与饱和脂肪酸相比，除了 n-3 和 n-6 脂肪酸有降血胆固醇的作用外，n-3 脂肪酸还对 CHD 有一些其它的有益作用，包括降低甘油三酯水平、血小板凝聚率及血压[37~39]。值得注意的是最近有一篇报告指出摄入鱼量过高会导致免疫系统功能降低[40]。这一发现的实际意义还不清楚。对 n-3 脂肪酸的摄入到目前还没有特定的推荐量标准。现在的明智之举是建议适量地摄入含

n-3 脂肪酸较高的食物。

反式脂肪酸 对膳食脂肪的一个新的关注点是反式脂肪酸的摄入[41]。反式脂肪酸命名的根据是其酰基链上双键的构象。除了在反刍动物的胃中生成的脂肪酸外，自然界绝大多数不饱和脂肪酸都是顺式构型。将油由液态转化为固态的氢化过程(如将植物油变成人造黄油或使糕饼松脆的油)会产生反式双键。随着氢化油摄入量的增加，从 1900 年起美国人反式脂肪酸的摄入量明显增加。顺式和反式构型的不同在于脂肪酸链中双键周围碳原子的角度不同。顺式构型双键的结构在碳链上的键角或者缠结比反式构型大。反式脂肪酸与饱和脂肪酸的构型比较相似。因此增加脂肪中反式脂肪酸的含量会导致脂肪酸链更呈线性，排列更加紧密，从而降低了脂肪的流动性。早期关于反式脂肪酸对人血脂影响的研究没有得出结论[42~44]。然而最近的一些研究表明，与食用油酸(顺-18:1)和液体油相比较，食用富含反十八碳一烯酸(反-18:1)或氢化油脂对血浆脂蛋白有不利的影响[41,45~47]。最近的流行病学研究也报告反式脂肪酸与血胆固醇水平与心血管疾病发生率之间呈正相关，但另一些研究却报告脂肪组织中的反式脂肪酸含量(作为评价长期膳食摄入的一项指标)与心血管疾病发生率之间没有相关[48]。

膳食胆固醇 在早期动物实验中曾观察到增加膳食中胆固醇的量会增加血胆固醇水平[49,50]，并增加 CHD 发生的危险，后来的大多数资料也证实了这一点[51~53]。但是，膳食中脂肪酸组成的调节作用和个体对膳食胆固醇反应的特点还不甚清楚。此外，虽然膳食胆固醇是分开讨论的，但自然界含饱和脂肪酸多的食物通常也含有胆固醇(需要指出的例外有椰子油、棕榈油和棕榈仁油)。虽然有大量关于膳食胆固醇对血胆固醇影响的研究报告，但由于观察方法的不一致，这方面还存在相互矛盾的地方[49,50,54,55]。造成报道结果不同的部分因素，包括膳食胆固醇的形式(蛋黄还是胆固醇结晶)、膳食类型(天然食物还是配方食品)、胆固醇的添加量(在通常摄入范围内还是高于此值)、脂肪含量以及基础膳食的组成、还有补充的胆固醇是添加到自由生活的试验对象的膳食中，还是加入在代谢厨房配好的膳食中。个体的不同反应也使情况更为复杂，有时甚至在同一个体对同一种膳食胆固醇攻击也产生不同反应。尽管如此，一般的结果是，增加膳食胆固醇水平可使血胆固醇浓度升高。

目前对膳食胆固醇摄入的推荐量是每天等于或少于 300mg。如果是高血脂和调节功能差者，则摄入量应更严格限制，等于或少于 200mg/d。

表 2 常见的脂肪酸

符 号	通 用 名	简 式
饱和脂肪酸		
12:0	月桂酸	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$
14: 0	豆蔻酸	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$
16: 0	棕榈酸	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$
18: 0	硬脂酸	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$
单不饱和脂肪酸		
顺-16: 1n-7	棕榈油酸	$CH_3(CH_2)_5CH=(c)CH(CH_2)_7COOH$
顺-18: 1n-9	油酸	$CH_3(CH_2)_7CH=(c)CH(CH_2)_7COOH$
反-18: 1n-9	反油酸	$CH_3(CH_2)_7CH=(t)CH(CH_2)_7COOH$
多不饱和脂肪酸		
顺-18: 2n-6, 9	亚油酸	$CH_3(CH_2)_4CH=(c)CHCH_2CH=(c)CH(CH_2)_7COOH$
顺-18: 3n-3, 6, 9	亚麻酸	$CH_3CH_2CH=(c)CHCH_2CH=(c)CHCH_2CH=(c)CH(CH_2)_7COOH$
		$CH_3(CH_2)_4CH=(c)CHCH_2CH=(c)CHCH_2CH=(c)CH(CH_2)_4COOH$
顺-20: 4n-6, 9, 12, 15	花生四烯酸	$CH_3(CH_2)_4CH=(c)CHCH_2CH=(c)CHCH_2CH=(c)CHCH_2CH=(c)CH(CH_2)_3COOH$
顺-20: 5n-3, 6, 9, 12, 15	二十碳五烯酸	$CH_3(CH_2CH=(c)CH)_5(CH_2)_3COOH$
顺-22: 6n-3, 6, 9, 12, 15, 18	二十二碳六烯酸	$CH_3(CH_2CH=(c)CH)_6(CH_2)_2COOH$

小结

动脉硬化这一名词指的是以动脉壁增厚、失去弹性和血流受阻为特征的一组病变。该病的主要标志是由胆固醇和胆固醇酯组成的脂肪斑块积聚。动脉硬化可涉及各种各样的血管，如冠状血管、脑血管、股动脉、髂动脉、和主动脉。尽管资料显示经年龄标化的心血管疾病死亡率在 80 年代降低了 26%，但它仍是美国致死和致残的首位因素。发生动脉硬化最主要的危险因素是 LDL-C 水平的升高。其它与发生动脉硬化有关的危险因素，包括年龄、家族史、现在的吸烟状况、高血压、及糖尿病。HDL-C 水平与发生动脉粥样硬化的危险呈负相关。降低血胆固醇水平的一种方法是减少膳食中胆固醇、总脂肪和饱和脂肪的摄入量。动物实验、代谢实验和流行病学研究都证明这方法的有效性。目前对一般人群的膳食建议是减少总脂肪摄入，使其等于或少于能量的 30%，饱和脂肪少于能量的 10%，以及胆固醇每天少于 300mg。这样的膳食对高血脂者不能满足其降低血胆固醇的需要时，则建议降低饱和脂肪的量使其低于能量的 7%，胆固醇每天少于 200mg。

参考文献

1. American Heart Association (1994) Research facts—update. Facts about cardiovascular diseases. American Heart Association, Dallas
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (1993) Summary of the second expert panel of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 269:3015–3023
3. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al (1986) The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 124:903–915
4. Shekelle RB, Shryock AM, Paul O, et al (1981) Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. N Engl J Med 304:65–70
5. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al (1990) Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med 322:1700–1707
6. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, et al (1985) Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: the Ireland-Boston Diet-Heart Study. N Engl J Med 312:811–818
7. Nichaman MZ, Hamilton HB, Kagan A, et al (1975) Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: distribution of biochemical risk factors. Am J Epidemiol 102:491–501
8. Dayton S, Pearce ML, Goldman H, et al (1968) Controlled trial of a diet high in unsaturated fat for prevention of atherosclerotic complications. Lancet 2:1060–1062
9. Lipid Research Clinics (1984) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 251:351–364
10. Lipid Research Clinics (1984) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 251:365–374
11. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (1982) Multiple risk factor intervention trial: risk factor changes and mortality results. JAMA 248:1465–1477
12. Blankenhorn DH, Johnson RL, Mack WJ, et al (1990) The influence of diet on the appearance of new lesions in human coronary arteries. JAMA 263:1646–1652
13. Waters D, Lespérance J (1991) Regression of coronary atherosclerosis: an achievable goal? Review of results from recent clinical trials. Am J Med 91;1B(Suppl):10S–17S
14. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, et al (1992) Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). Lancet 339:563–569
15. Keys A (1957) Diet and the epidemiology of coronary heart disease. JAMA 164:1912–1919
16. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al (1986) The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 124:903–915
17. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, et al (1969) Serum cholesterol: its distribution and association with dietary and other variables in a survey of 10,000 men. Isr J Med Sci 5:1117–1127
18. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al (1994) Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation 90:583–612
19. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ (1965) Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. Am J Clin Nutr 17:281–295
20. Keys A, Anderson JT, Grande F (1965) Serum cholesterol response to changes in the diet. I. Iodine value of dietary fat versus 2S-P. Metabolism 14:747–758
21. Mensink RP, Katan MB (1992) Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. Arterioscler Thromb 12:911–919
22. Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, et al (1995) Lipoproteins, nutrition, aging, and atherosclerosis. Am J Clin Nutr 61:726S–740S
23. Grundy SM, Denke MA (1990) Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. J Lipid Res 31:1149–1172
24. Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A (1990) Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step I diet or a Step I diet with added monounsaturated fat. N Engl J Med 322:574–579
25. Berry EM, Eisenberg S, Haratz D, et al (1991) Effects of diet rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins—the Jerusalem Nutrition Study: high MUFAs vs high PUFAs.

Am J Clin Nutr 53:899–907
26. Wardlaw GM, Snook JT, Lin M-C, et al (1991) Serum lipid and apolipoprotein concentrations in healthy men on diets enriched in either canola oil or safflower oil. Am J Clin Nutr 54:104–110
27. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, et al (1993) Effects of canola, corn, and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet. Arterioscler Thromb 13:1533–1542
28. Mattson FH, Grundy SM. (1985) Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. J Lipid Res 26:194–202
29. Mata P, Garrido JA, Ordovas JM, et al (1992) Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. Am J Clin Nutr 56:77–83
30. Gardner CD, Kraemer HC (1995) Mono- versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids: a meta-analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15:1917–1927
31. Ylä-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, et al (1989) Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. J Clin Invest 84:1086–1095
32. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al (1989) Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 320:915–924
33. Reaven PD, Grasse BJ, Tribble DL (1994) Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with α-tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in humans. Arterioscler Thromb 14:557–566
34. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, et al (1990) Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 87:3894–3898
35. Bang HO, Dyerberg J (1985) Fish consumption and mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 313:822–823
36. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CL (1985) The inverse relationship between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 312:1205–1209
37. Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF, et al (1984) Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. J Clin Invest 74:82–89
38. van Schacky C, Weber PC (1985) Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexanenoic acids in humans. J Clin Invest 76:2446–2450
39. Knapp HR, FitzGerald GA. (1989) The antihypertensive effects of fish oil. N Engl J Med 320:1037–1043
40. Meydani SN, Lichtenstein AH, Cornwall S, et al (1993) Immunological effects of National Cholesterol Education Panel Step 2 diets with and without fish-derived n-3 fatty acid enrichment. J Clin Invest 192:105–113
41. Mensink RP, Katan MB (1990) Effect of dietary *trans* fatty acids on high density and low density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. New Engl J Med 323: 439–445
42. Erickson BA, Coots RH, Mattson FH, Kligman AM (1964) The effect of partial hydrogenation of dietary fats, of the ratio of polyunsaturated to saturated fatty acids, and of dietary cholesterol upon plasma lipids in man. J Clin Invest 43: 2017–2025
43. Mattson FH, Hollenbach EJ, Kligman AM (1975) Effect of hydrogenation fat on the plasma cholesterol and triglyceride levels of man. Am J Clin Nutr 28:726–731
44. Vergroesen AJ (1972) Dietary fat and cardiovascular disease: possible modes of action of linoleic acid. Proc Nutr Soc 31:323–329
45. Zock PL, Katan MB (1992) Hydrogenation alternatives: effects of *trans* fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. J Lipid Res 33:399–410
46. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, et al (1993) Hydrogenation impairs the hypolipidemic effect of corn oil in humans. Arterioscler Thromb 13:154–161
47. Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, et al (1994) Dietary *trans* fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. Am J Clin Nutr 59:861–868
48. Expert Panel on *Trans* Fatty Acids and Coronary Heart Disease (1995) *Trans* fatty acids and coronary heart disease risk. Am J Clin Nutr 62:655S–708S
49. Connor WE, Stone DB, Hodges RE (1964) The interrelated effects of dietary cholesterol and fat upon human serum lipid levels. J Clin Invest 43:1691–1696
50. Hopkins PN (1992) Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. Am J Clin Nutr 55:1060–1070
51. Armstrong BK, Mann JI, Adelstein AM, Eskin F (1975) Commodity consumption and ischemic heart disease mortality, with special reference to dietary practices. J Chronic Dis 28:455–469
52. Stamler J, Stamler R, Shekelle RB (1970) Regional differences in prevalence, incidence, and mortality from atherosclerotic coronary heart disease. In deHaas JH, Hemker HC, Snellen HA (eds), Ischaemic heart disease. Leiden University Press, Leiden, The Netherlands, pp 84–127
53. Kromhout D, de Lezenne Coulander C (1984) Diet, prevalence and 10-year mortality from coronary heart disease in 871 *middle-aged men: the Zutphen Study.* Am J Epidemiol 119:733–741
54. Katan MB, Beynen AC, DeVries JHM, Nobels A (1986) Existence of consistent hypo and hyperresponders to dietary cholesterol in man. Am J Epidemiol 123:221–234
55. McNamara DJ, Kolb R, Parker TS, et al (1987) Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man: response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. J Clin Invest 79:1729–1739

第 43 章

营养与高血压

Howard R. Knapp

已积累的大量证据表明营养因素与遗传因素相结合对人类高血压的发生起重要作用。可是，要想找出某种营养素是否为不同人群之间高血压发病率有差别的原因是非常困难的。本文不拟详细评估这一领域中相矛盾报告，而将回顾那些常被研究的对人血压有影响的膳食成分，并讨论在流行病学和实验研究文献中令人感到混乱的那些资料的局限性。希望能随着对这些问题的进一步认识，读者能评价现有的工作和不久将发表的对这一论题延伸的文章。

在最近的一些调查中，未发现药物治疗对轻度原发性高血压病人(大多数的高血压病人)的心脏有好处[1,2]。实际上，一些用于治疗轻度高血压的药物对健康的危害大于这组病人可能得到的好处，因为这些病人中的 1/3 在离开诊室时血压变为正常。因此，正在极力为这种数量很大的病人寻求对高血压的膳食和其它非药物疗法，以期增加效益和减少危险性和成本[3,4]。可是在讨论与膳食和血压有关的研究之前，先描述一下高血压研究的设计和方法学，将有助于说明在研究中如果不考虑已知的血压测量方法的特点，就会产生错误的结果。

志愿者的膳食试验

对门诊病人的血压进行有意义的研究需要对研究设计、受试者的挑选和观察者的偏性这些方面多加注意。在进行代谢室式的研究中也常出现类似的问题。此外，面临的另一个问题是这些发现是否适用于经常进行工作的病人的血压问题。最近由于对血压监测器的进展，发现病人在诊室、工作场所和在家时的血压差别相当大[5]。这种差别可以是任何一个方向的，取决于当时的情况。例如大约有 1/3 的病人按在诊所测量的血压被诊断为轻度高血压，但在他们离开诊室时发现血压已正常。另一方面，根据休息 5 分钟后仰卧位测量血压的读数被认为已经得到足够的抗高血压治疗的病人，如在紧张的日常活动中进行监测，则发现血压还没有受到很好控制。很明显，后一数值对由高血压所产生的器官损伤和发病更为重要。据认为由可移动监测器所得的血压值与左心室肥大的相关性，比在临床上测定的血压值的相关性更好[6]。

虽然移动监测器能提供有用的数据；但是，用任意零点的血压计，至少可以排除观察者在测量血压时的偏差。血压正常者或高血压患者的血压变化都很大，在评价血压变化时需要考虑许多众所周知的问题。大多数参加实验的受试者在他们已习惯于测量血压后血压降低。由于血压在一天中不断变化，根据一次测量的血压(对他们是较高的)而被选中的受试者，反复多次测量的平均值可以较好地反映其真实(较低的)血压。由于这种习惯性和均数值低于个别测量值的作用，要求对膳食与血压关系的研究有足够长的观察期(达到 6 周)，同时血压的测量次数也必需足够多，以显示受试者的真实血压。例如在一项随机的交叉研究中发现，数周的安慰剂可使尿中儿茶酚胺排出量减少，并使血压真正降低了 10mmHg[7]。这种血压降低的幅度比大多数膳食干预研究所报道的下降幅度要大。这些观察结果提示在进行这类研究时需要有适当的安慰剂对照组。

在营养干预血压的研究中几乎从来没有用的另一种研究设计是观察治疗后的恢复期的情况。如果在膳食干预前血压已达真正的基线水平，然后又见到一种与膳食有关的血压改变，则可以预期病人在恢复其平日膳食后血压又会回到其基线水平(除非预期其高血压可以永久治愈)。当采取这种干预措施

时，病人的血压有时不再上升到其假定的基线值，而所观察到的下降仅仅是治疗期的习惯性作用，也就是说，这种试验方法不当。在这个研究领域中不常提到的一些问题包括，在可能条件下不让受试者知道膳食干预试验的内容，以及在研究期间确切评价受试者的膳食，以弄清是否所设计的膳食改变引起了受试者意料之外的进食习惯变化(因胃肠道对试验餐不适应)。这种对个人习惯的评价也应包括饮酒、非固醇类抗炎药和可能改变血压或其它测定指标(如前列腺素和血浆脂质)的药物[8]。此外，必需意识到单独改变一种膳食成分是十分困难的，因为多吃一种食物的量就意味要减少其它食物的摄入量以避免体重改变，而体重改变是可以影响血压的[9,10]。

最后，在临床药理学研究中所用的常规设计似乎在营养干预实验中常常不受重视，甚至被忽视。这些问题包括，处理组和对照组受试者的随机化分配、与对照组的匹配、考虑环境或季节改变的影响、以及避免交互影响。也很少注意统计学意义的计算，而这种计算可以保证有足够的受试者，以便有较多的机会找出有生物学意义的血压变化。在研究门诊病人血压时所遇到的一些问题摘要列于表 1。

表 1 高血压研究中的一些问题

问题	解决办法
测量误差和偏差	可移动监测器
	任意零点的血压计
血压的明显波动	多次测量
多种膳食变化的影响	适当的对照，对膳食变化的细致评价
习惯性和退回平均值	有预备期和恢复期
季节和环境的影响	平行的，随机的对照

流行病学研究

在解释人群的膳食与血压关系的资料时存在许多问题。很少能找到两组人所吃的膳食中仅有一种膳食成分有差别。例如，大多数吃鱼多的人群膳食中的盐摄入量也较高，这可能掩盖了鱼的降压作用。同样，连续几代人消费某种不同寻常的食物，可能导致对这种食物中的某些成分有适应性，因此同一种食物在不同人群中可能产生不同影响。例如以海洋生物为生的爱斯基摩人从膳食中摄入的 n-3 脂肪酸很高，这些化合物对他们的影响很可能比以同样量的 n-3 脂肪酸作为补充剂的美国人的影响较少，或有不同的长期效果。

许多营养素与食物密切相关，应该记住人们吃的是食物，而不是单个的营养素。因此，很难孤立地考虑某些膳食成分对健康的影响。许多被认为对血压有直接影响的饮食习惯，也与已知的可影响这些习惯的个人特点(如饮酒、体格大小、体力活动和肥胖)有关。曾注意到总能量的摄入与所有的主要营养素的摄入量密切相关，并取决于体力活动水平。例如学龄儿童中血压低者，所有营养素的摄入量都较高，这主要是由于他们的活动量较大[4]，结果很难解释所发现的某些营养素与血压之间的负相关。在人群研究中的另一个问题是准确估计营养素摄入量，以及在比较不同人群中的血压时保证使用标准化的测量血压方法。由于在解释方面的许多困难，流行病学研究对发现相互连系和产生假说方面很有用处，但这些相关和假说必需有严格控制的膳食干预研究来证实。对某些可混淆膳食与血压关系的流行病学研究中的问题小结于表 2。

表 2 膳食与血压关系的流行病学研究中的一些问题

缺乏标准化的血压测量方法
对营养素摄入量的估计不准确
环境和社会因素的混杂作用
对营养素的反应可能有遗传学的差别
对公共卫生措施和感染水平不同的人群进行不同时期的比较

酒精与血管功能

虽然本书有整整一章是关于酒精对营养的影响；但仍必需指出，在血管疾病与血压关系的人群研究中饮酒往往是一种混杂因素。地中海地区人群的心血管病发病率低于北欧人群，而这常被归因于他们之间膳食中脂肪含量和脂肪种类的不同[11]。然而，在著名的七国研究项目中，对健康与心血管系统相关性最强的膳食成分是红葡萄酒的摄入量[12]。该人群中酒的消费量占总能量百分比的个体差别很大，而这一点在高血压和动脉粥样硬化的研究中似乎经

常被忽略。在美国，据估计约 10%的高血压是由于过量摄入酒精造成的，尤其是中年男子[3,13]。所以，在中年男子中酗酒是导致继发性高血压的首要因素。根据统计学分析，每天喝酒 60ml 以上者的高血压患病率较高，因而建议高血压病人减少饮酒量[13]。由于已证明甚至极少量酒精也有升高血压的作用，因而在进行有关血压的膳食干预研究中不可能不考虑酒精的影响[3]。

肥胖和减轻体重

肥胖对血压的影响，似乎与除酒精(是一种相加因素)以外的其它膳食因素不相关[3,4]。现已知道男性型肥胖(过多的体重主要分布于身体上部和腹部)比女性型肥胖(过多的体重主要分布于臀部和大腿)与高血压的相关性更强[14]。在美国，肥胖与高血压之间的相关性很强和一致，特别是在 45 岁以下的男性中[15,16]。在比较不同人群和一个国家内不同亚人群间的资料时，应当重视这种影响。长期以来一直认为随年龄增加而血压升高是人群膳食中含盐过高的标志[17]。然而，有一些证据表明，在大多数文明社会里，实际上这一现象是与随年龄增加而体重增加相联系的，在随年龄增加而体重不增加的人群中几乎看不到这种现象。另外，肥胖的高血压病人对调整膳食的反应可能与瘦人不一样，所以，在研究设计中考虑受试者的体重是非常重要的。这包括制定研究计划时要求包括体重指数(BMI)(身高/体重^2)指标，以及在随机化选择过程中要使不同实验组中情况相似的病人的例数有可比性。

减轻体重对血压的影响已得到广泛研究，但结果并不一致[8,18]。限制能量的膳食通常含钠量也低，但有许多设计完善的实验发现高血压症患者血压的显著降低可归功于体重的减轻[18,19]。因此，在进行膳食干预的设计时，记住这一点很重要，并且在实验中应实际测定受试者的体重。由于达到理想体重可使许多肥胖男性(和一些女性)高血压病人的血压几乎恢复正常，所以这是调整他们身体状态的第一步。

钠

一些观察发现，在膳食中含盐量很低的原始部落中几乎没有高血压症[17]。这个话题有许多争论，但一致的看法是高能量、高脂肪和高钠同时低钾的膳食与高血压的发生密切相关[3,4]。总体来看，生活在原始部落的人们，在一生中进行很强的体力活动、消瘦和素食、从不饮酒，所以膳食成分对高血压发生的实际影响并不清楚[4]。钠本身在高血压发生中的作用，在人群中很难进行研究，因为不同人钠的摄入量不可能有足够的差别，即人群中钠摄入与血压之间的剂量-反应关系在其钠摄入量范围内的曲线是平坦的。尽管如此，对非洲的移民和从原始部落招收士兵到现代军队的人群的研究支持长期摄入高钠在增加血压中的重要性。对现有流行病学资料的主要批评包括不能准确测量钠摄入量的困难和没有对血压测量技术标准化。

对高血压病患者限制钠摄入的临床研究已有综述，一些有说服力的证据表明，这种限制可使许多病人的血压降低，并且减少对降压药的需求[21]。虽血压对限钠的反应有很大不同，但适度限钠并无已知的坏处，而对盐敏感的病人，限盐是有益的。从实用的观点出发，降低美国人膳食中钠的摄入也将有助于减少膳食中的脂肪含量，从一些健康观点考虑，这是合乎需要的[11]。假如工业化国家膳食中的钠是发生高血压的主要因素，那么可以预计增加钠的摄入也会使血压正常者的血压增加；对有高血压家族史的人更是如此，这些人发生高血压的危险性较高。但实际情况并非如此。此外，还发现严格素食者或瘦的非饮酒者，钠摄入高但高血压患病率低，这提示钠本身在发生高血压的过程中只有较小的作用[4]。

钾

曾有人提出，原始社会高血压少的原因是他们的钾摄入量高，而非钠摄入量低[22]。如同钠的情况一样，关于钾的流行病学资料也有许多局限性。可是不少研究者确信，膳食中钠与钾的比值是血压升高趋势的重要预测指标。有些研究报告指出，血压与尿中这两种电解质的比值呈负相关，而与其中任何一种电解质的排出量不相关[3,4]。

膳食补钾试验只在少数病人中进行过短期观察。这方面的结果已有总结[3,4,23]。这种补充对血压正常受试者的血压没有影响；但最近有资料表明，正常人体内钾的耗竭会导致钠储留和血压增加，无论是在基线水平或灌注盐水后[24]。补充钾对高血压患

者的影响也似乎与使尿钠排泄增多有关，并依赖于个体钠的状态。如果病人的钾摄入低且没有进行限钠治疗，则补钾似乎只有轻度降压作用。

钙，镁和微量元素

在过去的几年中，关于膳食钙在预防和处置高血压方面的作用引起了广泛讨论。基于一项大规模的人群调查，认为摄入钙有很强的降血压作用；一些小规模的临床实验也得出了正面的结果[25]。在控制了年龄、收入、饮酒量以及肥胖这些混杂因素后，对流行病学资料进行二次综合分析，则发现钙的作用并不明晰[4,26]。而且最近进行的设计得非常好的几项干预实验，也得出了阴性结果。结果还表明，钙(主要来自奶制品)的摄入与钾和蛋白质的摄入密切相关[4]。人群调查中的数据可能有某些偏差，因为社会阶层和体力活动水平对奶制品的消费和血压水平两者都有很强的影响。不仅干预实验得出相矛盾的结果，那些被作者用来说明补钙有降血压作用的实验也显示出各式各样的反应，有些受试者的血压甚至升高。再加上高血压病人尿钙排出增加或钙代谢改变的报道，使有关钙的问题很不明朗[27,28]。最近美国国家卫生研究院关于对膳食钙和血压关系的统一意见的讨论会上，提出为降低血压而建议改变膳食钙含量的作法还不够成熟[29]。

尽管快速输注硫酸镁有降压作用，但几乎没有直接的证据表明镁在调节血压方面有作用。适当设计的临床实验结果表明膳食中补充镁对高血压病人的血压没有影响，但那些因用利尿剂使钾耗竭的病人除外[30,31]。一些对人群的观察发现尿镁排出量低或红细胞中镁含量低与血压高之间有相关，但这些发现未被另一些学者证实[32]。这类资料由于有样本量小及一些负结果的缺陷而不太愿意发表。可能未来的工作会搞清膳食镁、其它离子、血压和肾素之间的关系[33]。

膳食金属的联合作用

除了讨论膳食中单一金属在控制血压方面的作用外，需要指出，与许多类营养素一样，膳食的改变通常不会只改变某一种成分的摄入量。因此，在一些研究中所见到的血压降低是几种金属摄入量变化的联合作用是很重要的。最近一篇报道声称血压的降低与摄入低钠，高钾及高镁的膳食有关[34]。受试者是100名男性，年龄为55～75岁，有轻度到中度的高血压；进行了为期24周的治疗实验。这项实验还包括25周的治疗后观察期，在这期间降低的血压又恢复到治疗前的水平。这项设计良好的临床研究毫无疑问将进一步促进我们的工作，以阐明正在逐渐增加的老年人群的钠、钾、镁的最适摄入量。

微量元素主要是通过饮水摄入的。中毒剂量的镉会使动物的血压升高；镉、铅、汞及铊的慢性中毒也同样导致人的血压升高，但并无流行病学证据表明摄入这些元素与一般人群的高血压有关[35,36]。可是，微量元素摄入量对健康影响的流行病学工作仍在进行[37]。临床和动物实验迄今尚未提出硒、铜、锌、和其它必需微量元素直接参与了人的血压调控。

脂质

肥胖和高脂膳食与人群高血压相关性的研究，使膳食饱和脂肪、血浆胆固醇与动脉粥样硬化性血管疾病有相关的报告在临床上更可信[9,11,17]。因为膳食不饱和脂肪(替代饱和脂肪)已被确认为对动脉粥样化性血管疾病有利，似乎有理由假设膳食中多不饱和脂肪与饱和脂肪的比例将会影响血压的调控。最近发现两种生化类型的多不饱和脂肪酸在人体内的代谢作用不同，所以，以多不饱和脂肪与饱和脂肪的比例作为重要膳食评价指标的概念需要作些修正。

简言之，天然的脂肪酸是从非羧基(ω)端形成的，而各种哺乳动物都不能形成从ω端算起第九个碳原子以后有不饱和键的长链脂肪酸。我们体内通过这种去饱和作用生成的脂肪酸称为ω-9(或n-9)类脂肪酸，单不饱和的油酸就是一个例子。人类必需从膳食获得多不饱和脂肪酸。两类主要的多不饱和脂肪酸(即长期被认为是哺乳动物必需的n-6类脂肪酸和最近研究较多的n-3类脂肪酸)不能在体内相互转化。n-6类脂肪酸大量存在于美国人广泛食用的植物油中(如玉米油、向日葵油、红花油)，而n-3类脂肪酸主要存在于海洋生物的体脂中。也有一些18碳n-3脂肪酸的陆地资源(例如亚麻子油和低芥酸菜籽油)，但这些脂肪酸在人体内似乎不能很快地转变成在海鱼油中发现的长链脂肪酸(20和22碳)。有

关任一种多不饱和脂肪酸与人类血压相联系的流行病学资料，都由于在这些资料中存在着上述讨论中的许多变量因素而令人困惑[38,39]。

与膳食中多数脂质成分不同，每天食入的少量多不饱和脂肪酸在体内会转化为作用广泛而且生物活性很强的局部激素样化合物[39]。由于这些物质(如前列腺素、血栓素、前列环素和白三烯)的前体脂肪酸含有 20 个碳原子(即类二十烷酸)，这些物质常被称为类二十烷酸，且已知道它们参与人体血压调节的许多环节。结果在补充多不饱和脂肪酸的研究中发生的任何生理改变都被归因于体内产生的类二十烷酸的种类和量的改变。然而，只有很少的研究是直接针对这一假说的，这一领域的许多问题已有综述[39]。

有一些对血压正常和高血压受试者补充 n-6 和 n-3 脂肪酸的干预实验。有关膳食中 n-6 脂肪酸与血压关系的文章最近已有总结[38]。在一些研究中观察到随着膳食中 n-6 脂肪酸的增加而血压降低，但有几种膳食成分(如总脂肪、钠)也同时有改变，从而很难把降血压的作用仅归因于膳食中多不饱和与饱和脂肪的比例。实际上，严格控制总膳食脂肪、能量和其它成分的最新工作发现，大量增加 n-6 脂肪酸摄入量并无多大作用[40]。一项在血压正常者中通过减少膳食饱和脂肪以增加多不饱和与饱和脂肪比例的实验中，也未能显示出血压有任何改变[41]。

近些年在探索从海产鱼油中得到的 n-3 脂肪酸对血管的有益作用方面人们显示出极大热情。尽管如此，流行病学资料并未显示出在鱼消费量高的人群中血压较低。实际上，因爱斯基摩人与欧洲人一样也随着年龄增加而血压升高，而有些食用大量鱼的东方人群中高血压患病率是世界上最高的，当然这或许和他们的盐摄入量高有关[39]。许多干预实验结果显示鱼油有降低血压的作用，而仅有少数阴性研究结果发表。总的说来，研究设计不合理和没有注意高血压研究的一些基本原则，使这些文章中的大多数很难解释。尽管如此，最近两篇二次综合分析文章的结论认为，补充 n-3 脂肪酸对高血压病人确有降低血压的作用，但对血压正常的人则不一定有效[42,43]。然而，降低血压的机制似乎并不能简单的归于改变某种类二十烷酸物质的形成[44]。在短时间内取得降压效果所需的 n-3 脂肪酸的量基本上是不可能通过膳食途径获得的(每天需吃几磅含油高的鱼)。这方面的问题已有综述[39]。

目前，有关高浓度的 n-3 脂肪酸制剂(含量＞80%，而鱼油只含＜30%的 n-3 脂肪酸)的研究正在进行中，目的是确定其作用机制和降血压作用的剂量-反应关系。这类制剂可避免长期大量补充鱼油带来的能量负荷。由于作用的持续时间、必须的剂量和长期补充 n-3 脂肪酸可能产生的并发症还没有得到很好的研究，现在还不能推荐鱼油或 n-3 脂肪酸作为治疗高血压的一种方法[44]。尽管如此，在这个领域中有许多研究工作正在进行，所以在短时间内就可得到阐明这些化合物的治疗作用(如果有任何作用)所必需的资料。这一作用的一个重要方面是这种补充剂如何与美国膳食配合，以及是否其它膳食改变(例如降低总脂肪、限盐)可使更易获得的 n-3 脂肪酸剂量有降血压作用。

小结

在较发达的社会里，看来高血压至少部分地与膳食习惯有关。大多数高血压病人的血压仅轻度升高，只进行膳食调整就能明显改善[45]。表 3 总结了膳食改变对血压的好处。遗憾的是，许多病人不能改变他们的膳食习惯，所以对那些有轻度血压增高者(舒张压＞100mmHg)也要继续进行药物治疗。建议达到理想体重和减少对食盐和酒的过度消费以降低血压。从实用的角度看，这也意味着降低膳食脂肪和增加钾都是有益的膳食变化。增加膳食中 n-6 脂肪酸的摄入并没有降低血压的作用，而 n-3 脂肪酸确有降压的特性。后者的营养学作用及如何配合其它营养素的推荐摄入量尚待确定。

表 3　膳食因素在调节高血压中的作用

膳食因素	益　处
达到理想体重	常常建议
减少酒的摄入(＜60mL/d)	常常建议
减少钠摄入(＜2g/d)	通常都建议
增加钾摄入	值得提倡
增加钙摄入	尚未明确
增加镁摄入	尚未明确
增加 n-6 多不饱和脂肪酸	没有益处
增加 n-3 多不饱和脂肪酸	是否有益正在研究中

感谢：此工作部分地由国家卫生研究基金(HL-48877 和 HL-49264)资助

参考文献

1. Freis ED (1982) Should mild hypertension be treated? N Engl J Med 307:306–330
2. Medical Research Council Working Party (1985) MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 291:97–104
3. Stamler J, Stamler R, Neaton JD (1993) Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. Arch Intern Med 153:598–615
4. Beilin LJ (1987) Diet and hypertension: critical concepts and controversies. J Hypertens 5(suppl 5):S447–S457
5. Pickering TG, Harshfield GA, Devereux RB, Laragh JH (1985) What is the role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertensive patients? Hypertension 7:171–177
6. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al (1983) Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. Circulation 68:470–476
7. Hossman V, FitzGerald GA, Dollery CT (1981) Influence of hospitalization and placebo therapy on blood pressure and sympathetic function in essential hypertension. Hypertension 3:113–118
8. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO (1994) Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? a meta-analysis. Ann Intern Med 121:289–300
9. Hovell MF (1982) The experimental evidence for weight-loss treatment of essential hypertension: a critical review. Am J Public Health 72:359–368
10. Tuck ML, Sowers J, Dornfield L, Kledzik G, Maxwell M (1981) The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. N Engl J Med 304:930–933
11. Stallones RA (1983) Ischemic heart disease and lipids in blood and diet. Annu Rev Nutr 3:155–185
12. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F (1979) Factors associated with cardiac mortality in developed countries, with particular reference to the consumption of wine. Lancet 1:1017–1020
13. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB (1983) Alcohol intake and hypertension. Ann Intern Med 98:846–849
14. Weisner RL, Norris DJ, Birch R, et al (1985) The relative contribution of body fat and fat pattern to blood pressure level. Hypertension 7:578–585
15. Chiang BN, Perlamn LV, Epstein FH (1969) Overweight and hypertension: a review. Circulation 39:403–421
16. MacMahon S, Cutler J, Brittain E, Higgins M (1987) Obesity and hypertension: epidemiological and clinical issues. Eur Heart J 8(suppl B):57–70
17. Dahl LK (1958) Salt intake and salt need. N Engl J Med 258:1152–1157
18. Wing RR, Caggiula AW, Norwalk MP, et al (1984) Dietary approaches to the reduction of blood pressure: the independence of weight and sodium/potassium interventions. Prev Med 13:233–244
19. Reisin E, Abel R, Modan M, et al (1978) Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. N Engl J Med 298:1–6
20. Luft C (1989) Salt and hypertension: recent advances and perspectives. J Lab Clin Med 114:215–221
21. Prineas RJ, Blackburn H (1985) Clinical and epidemiologic relationships between electrolytes and hypertension. In Horan MJ, Blaustein M, Dunbar JB, et al (eds), NIH workshop on nutrition and hypertension: proceedings from a symposium. Biomedical Information Corp, New York, pp 63–85
22. Tobian L (1988) Potassium and hypertension. Nutr Rev 46:273–282
23. Suki WN (1988) Dietary potassium and blood pressure. Kidney Int 34(suppl 25):S175–S176
24. Krishna GG, Miller E, Kapoor S (1989) Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. N Engl J Med 320:1177–1182
25. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL (1984) Blood pressure and nutrient intake in the United States. Science 224:1392–1398
26. Zawada ET, Brautbar N (1985) Calcium supplement therapy of hypertension—has the time come? Nephron 41:129–131
27. Kestleloot H, Geboers J, Van Hoof R (1983) Epidemiological study of the relationship between calcium and blood pressure. Hypertension 5(suppl II):52–56
28. Resnick LM (1989) Calcium metabolism in the pathophysiology and treatment of clinical hypertension. Am J Hypertens 2:179S–185S
29. National Institutes of Health (1994) Optimal calcium intake. NIH consensus statement 1994. National Institutes of Health, Bethesda, MD
30. Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, et al (1985) Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double-blind study. Br Med J 291:235–238
31. Dyckner T, Wester PO (1983) Effect of magnesium on blood pressure. Br Med J 286:1847–1849
32. Whelton PK, Klag MJ (1989) Magnesium and blood pressure: review of the epidemiologic and clinical trial experience. Am J Cardiol 63:26G–30G
33. Resnick LM, Laragh JH, Sealley JE, Alderman MH (1983) Divalent cations in essential hypertension: relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. N Engl J Med 309:888–891
34. Geleijnse JM, Witteman JC, Bak AA, den Breeijen JH, Grobbee DE (1994) Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. Br Med J 309: 436–440
35. Saltman P (1983) Trace elements and blood pressure. Ann Intern Med 98:823–827
36. Sparrow D, Sharrett AR, Garvey AJ, Craun GF, Silbert JE (1984) Trace metals in drinking water: lack of influence on blood pressure. J Chron Dis 371:59–65
37. Mertz W (1985) Trace metals and hypertension. In Horan MJ, Blaustein M, Dunbar JB, et al (eds), NIH workshop on nutrition and hypertension: proceedings from a symposium. Biomedical Information Corp, New York, pp 271–276
38. Sacks FM (1989) Dietary fats and blood pressure: a critical review of the evidence. Nutr Rev 47:291–300
39. Knapp HR (1989) Omega-3 fatty acids, endogenous prostaglandins, and blood pressure regulation in humans. Nutr Rev 47:301–313
40. Margetts BM, Beilin LJ, Armstrong BK, et al (1985) Blood pressure and dietary polyunsaturated and saturated fats: a controlled trial. Clin Sci 69:165–177
41. Sacks FM, Wood PG, Kass EH (1984) Stability of blood pressure in vegetarians receiving dietary protein supplements.

Hypertension 6:199–201
42. Appel LJ, Miller ER, Seidler AJ, Whelton PK (1993) Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? a meta-analysis of controlled clinical trials. Arch Intern Med 153:1429–1438
43. Morris MC, Sacks F, Rosner B (1993) Does fish oil lower blood pressure? a meta-analysis of controlled trials. Circulation 88:523–533
44. Knapp HR, FitzGerald GA (1989) The antihypertensive effects of fish oil: a controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. N Engl J Med 320:1037–1043
45. Stamler J, Farinaro E, Mojonnier LM, et al (1980) Prevention and control of hypertension by nutritional-hygienic means: long-term experience of the Chicago coronary prevention evaluation program. JAMA 243:1819–1823

第 44 章

糖 尿 病

Edward S. Horton　　*Raffaele Napoli*

糖尿病并非单一病症，而是由多种病因和致病机制构成的一组疾病。其特征是血糖浓度升高；胰岛素缺乏或其作用下降；葡萄糖、脂质和蛋白质代谢异常；和伴有急性和慢性合并症。糖尿病的急性合并症包括严重的高血糖症，导致多尿、口渴、失水、体重减轻、视觉模糊、疲乏、有时还发生高渗性非酮性昏迷。当胰岛素严重不足时，可发生酮酸中毒。未经适当治疗的糖尿病病人易发生感染和创伤愈合不良。慢性的合并症包括发生微血管异常，导致视网膜病和肾病，外周神经性疾病与其它神经功能障碍，过早形成白内障，大血管病变的加速发展，导致冠状动脉疾病、脑血管疾病和外周血管疾病。

由于糖尿病会伴发急性和慢性合并症，因而是发病和死亡的主要原因之一。在世界各地许多人群中糖尿病的患病率日益增加；估计美国现约有 1 600 万以上的糖尿病病人，约占人口总数的 6%。但这些糖尿病病人中约有半数未被诊断出来，因该病最常见的非胰岛素依赖型(NIDDM)病人常无症状，且特异性不强。对这类病的早期诊断和治疗十分重要，因为已有充分的证据证明，糖尿病的慢性合并症可通过恰当的治疗而明显减少。此外，先天性易罹患糖尿病者，可通过适当地改变饮食、运动和生活方式习惯来预防或推迟糖尿病的发生。

糖尿病的分类

目前把糖尿病分成四种不同的临床类型，即：胰岛素依赖型糖尿病(IDDM 或称作 I 型)，非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM 或称作 II 型)，妊娠糖尿病(GDM)和由于其它疾病引起胰腺损伤或严重胰岛素抵抗性而导致的继发性糖尿病。糖尿病的诊断标准是随机抽查的血糖值＞11.1mmol/L(＞200mg/dL)，且病人有典型的体征和症状。或者至少有两次检查空腹血糖值≥7.8mmol(≥140mg/dL)，或一次空腹血糖值＜7.8mmol/L(＜140mg/dL)，但在至少 2 次口服葡萄糖糖耐量试验(OGTT)中血糖浓度均＞11.1mmol/L(＞200mg/dL)，这些情况就足以确诊为糖尿病。如果空腹血糖值＜7.8mmol/L(＜140mg/dL)2 小时的 OGTT 血糖值介于 7.8 和 11.0mmol/L(140～199mg/dL)之间，而在给糖后的血糖值＞11.1mmol/L(＜200mg/dL)，则可诊断为糖耐量受损(IGT)，IGT 不被认作是糖尿病的一种类型，虽然有 IGT 的人中，在 10 年期间约有 30%可发展为非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)。

胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)　患 IDDM 的病人血液胰岛素严重不足，绝对地依赖于外源性胰岛素以防止酮酸中毒。在发病初期，病人常见消瘦，经常有近期体重减轻。IDDM 在白种人中比在非白种人中更多见，估计只占全部已知糖尿病病人中的 5%～10%。最常于儿童期初发，但任一个年龄期都可能发病。

IDDM 病人的基本缺陷是由于自身的免疫过程损伤了胰岛的 β 细胞，从而造成胰岛素分泌量不足。先天易患糖尿病者在临床症状出现前通常有数月到数年的无症状期，胰岛的 β 细胞在这期间逐渐被 T 淋巴细胞介导的免疫过程损坏。胰岛 β 细胞破坏的发展(伴随胰岛素的进行性丧失)表现为一种可以预测在确诊为糖尿病之前和以后的一段时间，体内葡萄糖稳态的模式。在发展成临床糖尿病之前，血浆中能检出对胰岛细胞和胰岛素的抗体，并在葡萄糖负荷后胰岛素的分泌反应有缺陷。当胰岛素分泌储备能力减低到正常水平的 20%以下时，就会出现明显的葡萄糖不耐受现象。这时，胰岛素分泌的各相反应都减弱，外周组织摄取葡萄糖的功能受损，而肝内葡

葡糖的产生过多，从而造成空腹血糖过高和糖耐量异常。一旦进行胰岛素治疗纠正了代谢紊乱后，常能见到残留的胰岛素分泌，表明还保存部份β细胞功能。这段时间称作“蜜月期”，有些人可能暂时不需要给胰岛素。这段“蜜月期”延续的时间很少会超过几个月到1年，过了这段时间后，不可避免地需要有外源胰岛素来替补。当前的研究方向是早期查出先天易罹患糖尿病的个体，这种人具有自身免疫过程破坏β细胞的证据，但还没有发展成为有明显临床症状的糖尿病。目前正在研究和试验各种抑制该免疫过程的方法，用来预防糖尿病的发生，而对那些确已发生了糖尿病的病人，则用来延长他们的“蜜月期”。

非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM) Ⅰ型糖尿病是迄今最常见的糖尿病类型，占全世界糖尿病病人总数的90%。这是一种具有多种表现的疾病，其特征是遗传素质以及有胰岛素对抗性与β细胞功能减退两者之间的相互作用。在最早发现患糖尿病时，这些病人可能只有少数或没有糖尿病的典型症状。这类病人并不绝对地依赖于外源胰岛素，除非有感染、创伤或手术引起的严重应激，也不易发生酮酸中毒。在西方国家，肥胖症和体力活动少与患NIDDM之间有很强的相关。但瘦人也能发生NIDDM。通常在30岁以后才被诊断出来，且其发病率随年龄增长而增高。

与白种人的患病率相比，黑人、拉丁美洲裔、亚洲裔和美洲的印地安人中，NIDDM的患病率较高。根据美国第二次全国营养与健康情况调查(NHANESⅡ)(这项调查包括了黑人和非拉丁美洲裔的白种人)和以拉丁美洲裔为主的健康和营养情况调查(HHANES)(这项调查包括美洲的墨西哥人、波多黎各人和古巴人的结果)，美国人口中NIDDM的总患病率在20～74岁年龄组为6.6%，而65～74岁年龄组高达17.7%[1,4]。拉丁美洲裔比白种人的患病率高出2倍多，黑人则比白种人高出50%～60%[5]。亚洲裔美国人中NIDDM的患病率也增加[6,7]。美国人中以印地安人的NIDDM患病率最高，其中以亚利桑那州西南部的皮马(Pima)印地安人中的患病率最高，有35%的成年人患NIDDM[8]。

虽然目前还不充分了解NIDDM的发病机制，但已知至少有三个因素有重要意义，即(1)对糖尿病的遗传素质；(2)在对胰岛素敏感的一些组织，包括脂肪组织、骨骼肌和肝脏中胰岛素的作用减弱；以及(3)胰岛β细胞的功能缺陷[9]。发生胰岛素对抗性有关的种种情况，在很大程度上能增加患NIDDM的危险。其中主要有肥胖、年老和体力活动太少。胰岛素对抗性和高胰岛素血症也与高血压、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白(HDL)胆固醇减低、动脉粥样硬化和心血管疾病的危险性增加有关。

已证明，患NIDDM的肥胖者，如能做到中等程度减体重，增强体力活动和体格锻炼，则其空腹和餐后血中胰岛素浓度随之减低，同时对胰岛素的敏感性和血糖浓度也有改善[17～22]。减体重和加强体力活动还能改善若干其它心血管疾病的危险因素，包括降低血压和改善脂质谱[23～25]。相反，体力活动太少，则会产生胰岛素抵抗性和使糖耐量减低。最近几项NIDDM发生的前瞻性调查证明，经常体力活动对男、女NIDDM的发生有预防作用[27～29]。这些材料提示，用干预生活方式来减轻肥胖症的发展和增加体力活动，对那些发生NIDDM危险性高的人可能是有利的。

妊娠糖尿病(GDM) “妊娠糖尿病”这个名词是用来描述在孕期发生或在孕期第一次发现的不耐受葡萄糖情况。凡在受孕前已诊断为糖尿病的妇女不列入GDM中。约有2%的孕妇发生GDM，一般发生在第二和第三孕期，这时，血液中拮抗胰岛素的激素浓度升高，通常而且容易有胰岛素抵抗性现象。分娩后，GDM病人应根据血糖测试结果重行分类。在大多数情况下，分娩后糖耐量恢复正常，虽然在有GDM既往史的妇女中有一定比率的妇女在过了一段时间后会发生明显的NIDDM。

重要的是要给在孕期第24和第28周之间的所有孕妇做普查，查出有GDM的孕妇，经口服50g葡萄糖后1小时，如血糖浓度≥7.8mmol/L(≥140mg/dL)者则为阳性，应继续做100g葡萄糖耐量试验。孕期血糖的正常值上限在空腹和1-、2-与3-小时后的血样分别是5.8、10.6、9.2和8.1mmol/L(105、190、165和145mg/dL)，虽然有些GDM病例可能需要用胰岛素，但通常可经控制饮食和加强体力活动来有效地治疗。

GDM是发生NIDDM的一个很有效的预测指标，其患病率在6%到高达62%，视随访的时间长短而定[31]。世界各地的资料都已证明有GDM既往史

与 NIDDM 的危险性增加有联系，因此可以认为这是一种普遍现象。

还没有充分确定种族是否是 GDM 的一种危险因素，有材料指出，经调整母体的年龄和理想体重的百分比后，黑人和拉丁美洲裔中 GDM 的相对危险度分别增加 8.81 和 2.45[32]。另一项研究说明，华裔中患 GDM 的危险性较高[33]。GDM 患病率增高也与以后患糖尿病的危险性增大相平行，根据在特立尼达和洛杉矶以及在比马印地安人中所做的调查也同样证实有种族差异[34~36]。

在孕期内查明患 GDM 的那些孕妇，实际上很可能在怀孕前早已有 NIDDM 或 IGT，但没有诊断出来，因此防碍了确切地评价 GDM 作为以后发生 NIDDM 的长期危险因素的重要性。例如 Havis[37]发现，817 名非孕的美国育龄妇女(如果已怀孕)中有 3.8%的人的糖耐量试验结果是符合 GDM 的。此外，Kjos 等[38]给近期有 GDM 史的 200 多名产后 5～8 周的妇女做 2 小时糖耐量试验，发现 IGT 和糖尿病的发生率分别为 19%和 9%。这些调查支持许多有 GDM 的妇女在没有怀孕时即已不耐糖的观点。同时进一步证实，诊断为 GDM 者的糖耐量受损的发生率很高，以后发生 NIDDM 的危险性也很大。可以认为，用 GDM 来预测以后发生糖尿病的机制，是由于孕期激素改变使有糖尿病的倾向表面化。

虽然 GDM 对预测发生 NIDDM 很有价值，但很少有人正式研究如何减少其将来发生 NIDDM 的危险性。有些调查发现，正在向 NIDDM 发展的有 GDM 既往史的妇女，她们的体质指数(BMI)较大，但也有研究表明无这种相关性[39,40]。临床上常建议有 GDM 病史的妇女减轻体重，而这些调查结果提出需要澄清减轻体重是否确有利于长期减轻患糖尿病的危险性。有 GDM 既往史的产妇，产后有较重的胰岛素抵抗现象，这一事实也提出可能要使用药物干预来提高其对胰岛素的敏感性[41]。

其它类型的糖尿病 各种损坏胰岛或产生严重胰岛素抵抗性的情况都可能引起糖尿病，包括胰腺炎、部分或全部胰腺切除，血色素沉着病，接触对胰有毒的毒素，以及偶尔有的病人存在对胰岛素受体或胰岛素的抗体。根据疾病的严重程度，这些病人可能需要进行饮食、口服降糖药或胰岛素治疗。

糖耐量受损(IGT) 按美国糖尿病资料组(NDDG)或按世界卫生组织(WHO)的定义所确定的糖耐量受损(IGT)，在美国人群中的患病率也相当高[1,42]，在美国第二次全国营养和健康状况调查中按 NDDG 标准所查出 IGT 的患病率是 4.6%，而按 WHO 标准则是 11.2%[3]。如采用 WHO 标准，即空腹血糖＜7.8mmol/L(＜140mg/dL)和口服 75g 葡萄糖 2 小时后血糖浓度在 7.8 和 11.0mmol/L(140 和 199mg/dL)之间，则美国人中 IGT 的患病率大约比 NIDDM 的患病率高 1 倍。除了上述的 NIDDM 危险因素外，有 IGT 和有 GDM 既往史的人，以后发生 NIDDM 的危险明显增高[37]。

与 NIDDM 一样，IGT 的患病率随增龄和随肥胖程度而增加[43]。在少数民族和有糖尿病家族史的人群里也增加[6]。在美、英和欧洲的白种人人群中曾研究过由 IGT 发展为 NIDDM 的比例，结果发现每年有 1%～5%的 IGT 病人发生 NIDDM[44~47]。从美国第二次全国营养与健康状况调查材料表明，有 IGT 的人的特征(年龄、血糖、既往肥胖、糖尿病家族史和缺少体力活动)介于 NIDDM 患者与糖耐量正常的人之间，提示 IGT 可能是发生明显的 NIDDM 过程中的一个中间阶段[3]。此外，也发现有些人的 IGT 是暂时或间断性的，并非必然进展为 NIDDM[46,47]。有些因素如体重增加、血液胰岛素浓度过高或有胰岛素抵抗性(或两者俱存)、以及体力活动过少这些因素，在由 IGT 发展成 NIDDM 的过程中可能是重要的，同时也是可加以改变的因素[48]。由于目前还没有公认的治疗 IGT 的方案，因此常规筛查 IGT 也不普遍，在高危险人群中，还不知道用哪些干预措施能阻止或推迟其进展为 NIDDM。在美国，目前正在进行一项大型的多中心、随机化、有严格对照的前瞻性临床试验，来确定是否能预防或推迟由 IGT 发展为 NIDDM。流行病学资料提示，预防肥胖并加强体力活动可能有保护作用。

糖尿病的治疗

治疗糖尿病的总目标是要达到糖、脂质、蛋白质代谢正常或接近正常，避免发生急性合并症(如严重的低血糖、血糖过高或酮酸中毒)，并预防糖尿病的慢性合并症(包括由微血管疾病引起的眼和肾损伤，神经系疾病和由大血管疾病引发心脏、脑和外周血管功能不全)。糖尿病是美国目前新发生的盲人、需做透析或肾移植的肾病晚期病人、以及下肢非创伤

性截肢的最常见原因，而所有这些合并症都是可预防的。此外，患糖尿病的男、女中＞50％死于冠状动脉或心肌疾病。

现已有无法辩驳的证据证明，成功地控制血糖在减少糖尿病的微血管和神经系疾病合并症方面起主要作用。最近在美国和加拿大的 29 个糖尿病中心，完成了一项大型多中心对控制糖尿病和合并症的试验研究，以检验对 IDDM 病人加强治疗，是否可使血糖浓度尽可能地接近正常范围，可以减少糖尿病的慢性合并症的发生[49]。该研究共随访了 1441 名 IDDM 病人连续 9 年，密切监测他们的糖尿病性视网膜病、肾病、神经系疾病、高血脂症和血管疾病。这些病人随机分派在不同的加强治疗组里(用外源性滴输泵，或每天注射胰岛素 3 至 4 次)，用血糖监测结果来确定用量，由专设的医疗小组来执行。另一组是按常规疗法治疗，每天注入胰岛素 1 至 2 次，血糖监测不那么频繁。

加强治疗组比常规治疗组发生视网膜病的危险度，经调整后平均减少 76％。在研究开始时已有轻度视网膜病的 IDDM 病人，采用加强治疗法使该合并症的进展推迟 54％，并使增生性或非增生性视网膜病的进展减少 47％。加强治疗法也使微量白蛋白尿(尿中白蛋白排出量≥40mg/24h)的发生减少 39％，临床性白蛋白尿(尿中白蛋白排出量≥300mg/24h)的发生减少 54％，临床神经疾病减少 60％。加强治疗组里还见到高胆固醇血症和高甘油三酯血症的情况稍有改善，但统计上无显著性。加强治疗法的主要副作用是严重低血糖的反应增加 2～3 倍。其次，接受加强治疗的病人的体重增加比接受常规治疗者约多 5kg。整个研究过程中，加强治疗组病人的平均糖基化血红蛋白(HbA1c)和平均每日血糖谱明显低于常规治疗组的病人。加强治疗组病人的全血糖谱均值(±SD)为 8.6±1.7mmol/L(155±30mg/dL)，而常规治疗组病人的相应值是 12.8±3.1mmol/L(231±55mg/dL)。HbA1c 水平也比常规治疗组低 2％(均值为 7.1％对 9.1％)。这项研究的结果有力地证明，加强治疗法可改善 IDDM 病人的血糖控制，而且对糖尿病人的慢性合并症的发展有重要影响，即能显著地减少视网膜病、肾病和神经病的发生和进展。

虽然这项研究只限于 IDDM 病人，已有充分材料表明，血糖过高对 NIDDM 病人慢性合并症的发生和进展也有关。现有充分证据表明，改善 NIDDM 病人的血糖控制也会减少视网膜病、肾病、神经疾病，以及可能还有微血管疾病的发生和进展也减少。Wisconsin 视网膜病流行病学研究中，同时包括 IDDM 和 NIDDM 两类病人，其增生性糖尿病性视网膜病的十年发生率与 HbA1c 浓度呈负相关[50]。此外，在日本近期完成的一项前瞻性研究，观察了血糖控制与 NIDDM 病人发生慢性合并症之间的关系，结果表明平均血糖与 HbA1c 较低者，其合并症的发生率明显下降[51]。

对 IDDM 进行有效的治疗要求在良好的营养和食物摄取、体力活动及胰岛素使用三者之间有适当的平衡。为了达到这种平衡，必须采取一种治疗小分队的方式(team approach)来实施治疗方案。必须教育病人了解糖尿病，并教病人学会自行处理的各种技能，包括饮食、运动、血糖监测、胰岛素的剂量调整和使用。这需要医生、营养工作人员、护理教育人员、运动指导人员和行为指导工作人员与病人之间共同协作。

对 NIDDM 的治疗和管理方法与 IDDM 的相似，不过更加强调体重控制和改变生活方式。一般情况下，最好对 NIDDM 病人采用分阶段治疗，从非药物干预开始，改进膳食(对肥胖的病人)以减轻体重，以及加强体力活动。如这些措施不能达到满意的代谢控制，应加用口服降糖药。现在，许多国家都可得到磺脲类、双胍降糖药、α-葡萄糖苷酶抑制剂以及噻唑烷二酮(thiazolidinedione)化合物，可以单用或配伍使用来降低血糖浓度。最后，有不少 NIDDM 病人需要用胰岛素治疗。

糖尿病的营养治疗

美国糖尿病协会(ADA)定期委派一组专家负责评述当前糖尿病的进展情况，并更新对糖尿病及其合并症进行营养治疗和管理的建议。最新的评述和建议发表于 1994 年 5 月，提供一个非常好的详尽信息来源，包括了广泛原始文献索引[52,53]。本章将摘要介绍糖尿病病人营养治疗和管理的主要建议与原则。营养治疗的总目标是帮助糖尿病人达到并保持较好的代谢控制，减少急性和慢性合并症的危险，而且通过良好的营养来改进一般健康状况。ADA 所推荐的具体目标归纳于表 1[53]。

表 1 糖尿病的营养治疗目标

1. 使食物摄入与胰岛素或口服降糖药及体力活动之间达到平衡，使血糖水平达到或尽可能接近正常水平。
2. 达到最适的血脂水平。
3. 提供适当的能量，使成人维持或达到合理的体重；对儿童和青少年则使之达到正常的生长发育速率；对孕期和哺乳期妇女或患消耗性疾病后恢复期的病人要有最适的营养。
4. 预防和治疗糖尿病的急性合并症，如严重低血糖或血糖过高。
5. 预防和治疗糖尿病的慢性合并症，如肾病、自主神经疾病、高血压、高脂血症和心血管疾病。
6. 通过最适当的营养来改善全面健康状况

引自参考文献[53]

在治疗 IDDM 时，其目标应是提供一种含有适当能量和营养素组成的、符合生长发育规定标准需要的健康膳食。必须把食物摄入，特别需要使碳水化合物的摄入与胰岛素注射量和体力活动相协调，使血糖浓度保持在一个可以接受的范围内，以避免严重的低血糖或血糖过高。这就要求病人能自我检查血糖，并且学会适当调整饮食、运动量和胰岛素剂量。每天多次注射胰岛素或用胰岛素滴输泵作治疗，使病人有更大的机动性来调节饮食模式和日常生活中的运动量。这套方法现已向大多数 IDDM 病人建议采用。

对 NIDDM 病人进行医学营养治疗的重点应以达到适当的血糖、血脂、血压和体重水平为目标。多年来已知肥胖症能造成胰岛素抵抗性、高胰岛素血症、NIDDM、高脂血症、高血压和过早发生动脉粥样硬化，从而导致冠状动脉疾病、中风与外周血管疾病的发病率和死亡率增高。这一连串相关的疾病已定名为“抗胰岛素综合征”或“X 综合征”。治疗这些疾病是治疗和管理糖尿病的重点[54]。减轻体重可造成整体和腹腔内脂肪减少，从而明显地改善胰岛素抵抗性、血糖和脂质谱等病情。有些研究表明 NIDDM 病人减重 6～20 公斤，即使没有达到理想体重，也有明显的有利作用，包括血糖控制改善，脱辅基蛋白 B(apo B)以及血液中甘油三酯、LDL-胆固醇和总胆固醇的水平降低[55~57]。因此，应向大多数 NIDDM 病人建议进行中等程度的减轻体重。应通过减少能量摄入并增强体力活动来达到每天能量负平衡(-2092 到-4184 kJ/天)(-500 到-1000kcal/天)，直至达到目标体重为止。通常，减少膳食中的脂肪总量对达到这个目标是有用的。

对蛋白质、脂肪和碳水化物摄入量的建议

关于糖尿病人膳食组成的建议，在以往 75 年里有很大的变化。在 1921 年发现胰岛素之前，给 IDDM 病人用饥饿膳来维持生命几个月到几年，这种膳食的能量很低，含碳水化物的量也很少。有了胰岛素疗法后，不再要通过挨饿以维持生命，病人可恢复正常体重。但仍然限制碳水化物的摄入，要求占能量摄入的 20%，一直到 1950 年修改糖尿病人膳食指南时，才建议摄入的总能量中碳水化物占 40%，脂肪占 40%和蛋白质占 20%。1971 年进一步修改为碳水化物占 45%和脂肪占 35%，而蛋白质仍保持 20%。1986 年 ADA 指南又作了修改，把脂肪量减到占总能量摄入的 30%，其中饱和脂肪不超过总能量的 10%[58]。作出这一修改是因为已认识到糖尿病人中血脂紊乱和大血管疾病的患病率高，同时要把糖尿病指南与美国心脏病协会预防冠状动脉疾病的指南保持一致。

在以往十年里，对糖尿病膳食中脂肪与碳水化物之间最佳平衡的看法一直有矛盾。争论的焦点在于膳食组成对血糖控制和血清脂质，特别是对极低密度脂蛋白(VLDL)、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)胆固醇、高密度脂蛋白(HDL)胆固醇和各种脱辅基蛋白质(apoprotein)的作用。争论的结果是，ADA 目前提出的指南不给糖尿病人提出单一的膳食建议，要求按病人的具体情况进行分别评价，根据具体的疾病情况和治疗目标开展营养治疗。因此，已不再有单一的“糖尿病膳食”，而是用一系列指南以协助营养工作人员和病人来设计最有利的膳食，以取得最佳医学治疗效果，并预防糖尿病的慢性合并症[53]。

蛋白质

蛋白质的摄入要求能充分保证正常的生长发育和保持机体功能。目前推荐的成人蛋白质摄入量为每天每公斤体重 0.8g，占总能量摄入的 10%左右[59]。在美国，每天蛋白质的平均摄入量超过 10%，达到 14%～18%，其中 2/3 为动物来源，而 1/3 是植物来源的蛋白质[59,60]。虽然有些研究指出，低蛋白质膳食可预防或减慢糖尿病人肾病的发生和进展，

但也有人提出，对没有确诊为肾衰竭的病人，这种膳食并无保护作用[61]。蛋白质摄入量不足 0.8g/kg 体重会发生氮的负平衡，因此不予推荐。绝大多数情况下仍建议糖尿病病人按每天占总能量的 10%～20%摄入蛋白质。确诊有肾衰竭时，则应限制为 0.8g/kg 体重。需要额外的蛋白质保持氮平衡时，例如使用能量极低的膳食来治疗肥胖症、怀孕、儿童和青少年生长期、消耗性疾病或极度体力活动时，蛋白质的摄入量可能要达到或高于总能量的 20%。

脂肪和碳水化物

如膳食中蛋白质的量构成总能量的 10%～20%，则余下的 80%～90%能量将由脂肪和碳水化物分摊。为减少患冠状动脉疾病和动脉粥样硬化的危险，一般推荐脂肪摄入量不超过总能量的 30%，其中饱和脂肪供给的能量不超过总能量的 10%，膳食胆固醇摄入不超过 300mg/天。由于糖尿病人患冠状动脉疾病的危险比正常人增大 3～4 倍，于 1986～1994 年对糖尿病人的建议一直遵照这一指南，即碳水化物摄入占总能量的 50%～60%[58]。这样，有些病人会发生 VLDL 生成增多，高甘油三酯血症和 HDL-胆固醇水平降低[62,63]。

IDDM 病人血糖控制不良常伴发高脂血症，但适当地用胰岛素治疗通常可使血脂恢复正常[64]。与同年龄、性别的非糖尿病人相比，NIDDM 病人的血脂紊乱患病率增高 2～3 倍[65]，最多见的异常是高甘油三酯血症、VLDL-胆固醇增高和 HDL-胆固醇减少。血浆总胆固醇和 LDL-胆固醇浓度增加的幅度与非糖尿病人中所见的相同，不过，在 NIDDM 病人中，有多达 40%的人出现这类异常[65]。小而致密的低密度脂蛋白颗粒的水平增加与患冠状动脉疾病危险增加有关，这在 NIDDM 病人中更多见[66]。

对非糖尿病人患冠状动脉疾病的危险因素的研究明确地表明，LDL-胆固醇是一个主要的危险因素，而 HDL-胆固醇有保护作用[67,68]。高甘油三酯血症是否也是危险因素尚未明确。虽然只在糖尿病人中做过少数研究，但已确定高血甘油三酯血症和高胰岛素血症是糖尿病人心血管疾病患病和死亡的一个危险因素[69,70]。这些结果提示，正常人与糖尿病病人有不同血脂谱，其心血管疾病危险有差异。因此，营养建议须随个体而异，膳食中所含的脂肪和碳水化物混合物应能使这组人群的代谢异常减少到最低水平。

虽然最通常的建议是限制脂肪摄入量，使之占总能量的 30%，饱和脂肪则占 10%，但在 NIDDM 病人中所做的短期有对照的膳食研究表明，碳水化物占总能量的 60%和脂肪占 20%～25%的膳食，可能促使甘油三酯血浓度升高，HDL-胆固醇的浓度减低并增加餐后血液中血糖和胰岛素的浓度，而对 LDL-胆固醇无作用或血液中的浓度不减低[63,64]。糖尿病人的血浆甘油三酯、血糖和胰岛素浓度升高，患冠状动脉疾病的危险也随之增大。虽然这项流行病学研究指出，膳食中有较高的碳水化物和较低脂肪会使心血管疾病的发生率减低[71,72]。

由于有这种矛盾情况，有些学者曾研究用单不饱和脂肪来替代碳水化物以补偿膳食中被限制的饱和脂肪，由此来避免高碳水化物膳食的不利作用[63,73]。有一项研究把 NIDDM 病人随机分食三种膳食中的一种，即维持体重膳、高碳水化物高纤维膳或含占总能量 36%的脂肪和 45%的碳水化物的改良脂质膳。结果高碳水化物高纤维膳和用单不饱和脂肪替代饱和脂肪的改良脂质膳，对 LDL-胆固醇和用 HbA1c 浓度测定的血糖控制情况均有改善[74]。

应根据对个体的营养评价和治疗目标提出膳食中脂肪和碳水化物的能量分配比例。脂肪所占能量百分比取决于期望达到的血糖、血脂和体重的目标。对于血脂水平正常、体重满意的病人，可执行 30%的膳食总能量来自脂肪和 10%来自饱和脂肪的指南。如需要减轻体重，则减少膳食中脂肪摄入量是减少能量摄入的一种有效方法，如结合增强体力活动，则可促进体重的减轻。

如病人的 LDL-胆固醇增高是一个重要问题，则适合采用美国全国胆固醇教育计划步骤 2 的膳食指南：即饱和脂肪量应减少到占总能量的≤7%，脂肪总量减少到占总能量的≤30%，以及胆固醇为≤200mg/d[75]。如高甘油三酯血症和 VLDL-胆固醇增高成为重要问题，则首先应设法试一下减少总能量摄入和减轻体重。然后，可限制膳食中的碳水化物，同时使饱和脂肪和多不饱和脂肪提供能量各占总能量的 10%，由单不饱和脂肪提供的能量可达 20%。必须经常监测血糖控制和血脂情况以评定和调节治疗计划。

复杂与简单碳水化物的比较

餐后高血糖症是在治疗和管理糖尿病时人们关注的一个重要问题。曾做过不少观察来了解各种食物或食物组合对血糖反应的影响。多年来，一直以为复杂碳水化物可能会比葡萄糖、蔗糖或其它简单碳水化物使血糖升高的程度轻些，因为复杂碳水化物需要时间进行消化吸收作用。1976 年 Crapo 等[76]首次证明实际情况并非如此，他们发现用等量的葡萄糖和用面包、大米或土豆这些碳水化物所引起的血糖反应没有实质性差别。给正常人和糖尿病人含碳水化物的一次试验餐或饮料后的众多观察结果证实了以上事实。但如给碳水化物的同时混有脂肪、蛋白质或膳食纤维，则胃排空和葡萄糖的吸收速率显著不同。由此使 Jenkins 等[77,78]提出“血糖指数”的概念，作为对含碳水化物食物进行评定和血糖反应分类的一种方法。起始时，把葡萄糖作为一种参考餐，但以后改用已知组成成分的白面包。现在规定的血糖指数是指进食受试食物后血糖增加的面积除以进食等量碳水化物的一份白面包后所引起的相应血糖增加的面积，以百分比表示。这一方法虽对研究有用，但在临床上并没能广泛采用，主要是因为个体反应变异较大，单种食物的物理形式和制备不同会有很大影响，以及在多种多样膳食中碳水化物与蛋白质和脂肪混合作用也会有很大的影响。

有人用另一种方法观察蔗糖和其它简单碳水化物对糖尿病人血糖控制的影响，即用等能量的简单碳水化物替代膳食中的复杂碳水化物。现已有不少研究比较糖尿病人进食等能量的蔗糖和淀粉的血糖反应，这些碳水化物是由单独一餐供给或加入到膳食中，连续 4 周。有五项研究观察单独进食占 12%～25%能量的蔗糖，对血糖并无不利作用[79~83]。其它研究提供占能量多达 38%的蔗糖连续 4 周，对血糖也无不利作用[84~88]。根据这些研究结果，美国糖尿病协会专家组作出以下结论：由于考虑到蔗糖对血糖有不利作用而限制糖尿病病人膳中的蔗糖，这一措施不能认为是合理的；为此，由膳食指南里撤消了这项限制[53]。

目前还不太明确，摄取较多蔗糖是否对糖尿病人的脂血症有不利影响。有一项对 NIDDM 病人的观察发现，进食含占能量 16%的高蔗糖膳 15 天，与无蔗糖膳组相比，血胆固醇和甘油三酯水平升高[89]。与之相反，其它研究则发现进食占能量 19%的高蔗糖膳和占能量超过 30%的高淀粉膳 4 周，在两种膳食组之间血清胆固醇或甘油三酯水平无差别[87,88]。要解决这些问题，需做有更多受试者而且膳食干预持续更长时间的观察。

长期以来，人们认为果糖是糖尿病膳食中可用来替代蔗糖或葡萄糖的食物，因它对血糖的作用较弱，且机体吸收和代谢果糖不需要胰岛素。有若干项研究发现，当用果糖替代膳食中其它碳水化物时，餐后血糖反应减低[84,90,91]。但摄入大量果糖与蔗糖(含葡萄糖和果糖)相比，对血清脂质有不利的作用，特别是增加 LDL-胆固醇[91~94]。果糖对血清总胆固醇或甘油三酯无不利作用[84,90,91,95]。根据这些材料，目前的建议是：水果、蔬菜和蜂蜜这些天然食品所含的适量果糖不会有问题，但如把果糖用作甜味剂加到饮食中去，在总体上并不比其它营养性甜味剂有更多的好处。

甜味剂

除蔗糖和果糖外，糖尿病人常用其它营养性甜味剂作为他们正常膳食的一部分。这些甜味剂包括玉米甜味剂，浓缩果汁、蜂蜜、糖蜜、右旋糖、麦芽糖和各种糖醇。这些甜味剂全都产生能量，因此在计算能量摄入时必须把它们包括在内。但是就对糖尿病的血糖控制而言，其中没有一种比蔗糖更好。

目前世界各国都有几种高强度的甜味剂用于糖尿病膳食，它们产生的能量极微，这些甜味剂包括天冬酰苯丙氨酸甲酯(aspartame)、糖精、双氧恶噻嗪 K(acesulfame)、三氯蔗糖(sucrolose)、阿里甜(alitame)和甜蜜素(cyclamates)。用这些甜味剂的主要目的是给食物和饮料增加甜味，而不产生能量或增加血糖水平。在美国，这些化合物由食品与药品管理局管理，只有经严格测试证明可安全地广泛使用后才批准应用。糖尿病人可不受限制地使用这些高强度甜味剂，可用于计划减轻体重的低能量膳食，也可用于糖尿病人的方便食物和饮料中，而不增加其血糖水平。

纤维

关于可溶性的和不溶性的膳食纤维对糖尿病病

人脂质和碳水化物代谢的影响曾做过广泛的研究。Nuttall[96]和 ADA 的营养指南专家组已在这方面作过评述。每天进食＞20g 的大量膳食纤维，如燕麦麸，各种树胶以及车前子能有效地使血清总胆固醇、LDL-胆固醇和甘油三酯的水平下降[97~103]。但这些研究中有许多研究结果难以解释，因为没有适当地控制变量如体重、总能量和膳食的能量分布。尽管如此，也有一些做得很好的试验，表明长期食用可溶性纤维每天≥20g，当与高碳水化物膳伍用时，能使 NIDDM 病人的血 LDL-胆固醇浓度有边缘性下降，而维持 HDL-胆固醇水平，超过了减少膳食中饱和脂肪和胆固醇含量所能达到的效果[104~106]。然而单靠食物难以达到摄入这样多的纤维量，需要用纤维补充剂。

可溶性纤维可期望用来改善糖尿病病人的血糖控制，因为可使小肠中碳水化物的吸收率降低，影响各种胃肠道激素分泌，以及对代谢的其它作用。已知膳食中加入瓜耳胶和燕麦胶能减低葡萄糖的吸收率，和降低空腹和餐后血糖浓度[96]。但须摄食大量纤维后才显现这样的效果，因此可能还不足以据此来给病人规定膳中添加纤维。给糖尿病人建议的膳食纤维摄入量与非糖尿病人的一样。糖尿病人应当在他们的膳食中多含有一些富于天然纤维的食物，用多种食物来源，如蔬菜、豆类、谷粒和水果来达到每天摄入 25～30g 纤维。

乙醇

正常情况下，适量饮用含乙醇的饮料对糖尿病人的血糖控制或脂质代谢不引起任何问题。但空腹饮酒，可因肝内葡萄糖生成量减少而引发低血糖。用胰岛素或磺脲类药物治疗的糖尿病病人饮酒应当伴随进食以避免发生这样的问题。饮用大量乙醇或长期饮用乙醇也可促成血糖过高和糖尿病控制不良。糖尿病病人的有些临床情况应认为系饮酒的禁忌症，其中包括胰腺炎、高甘油三酯血症、神经疾病、心肌病和肾衰竭。

维生素和矿物质

糖尿病病人对维生素和矿物质的需要量与一般人群并无不同。但糖尿病病人容易继发其他一些需要特殊考虑的疾病，如高血压、肾衰竭和充血性心力衰竭；此外，用利尿剂和其它药物治疗也可能影响维生素和矿物质的需要。NIDDM 在年龄较大的人群中最多见，这些老龄人的一般营养状况可能较差。

小结

对患糖尿病的人进行营养治疗的目的是帮助他们达到并保持血糖浓度尽可能接近正常，并减少或治疗慢性合并症。由于糖尿病病人中动脉粥样硬化和心血管疾病发病显著增加，须特别注意减少与之有关的危险因素，包括肥胖、高胰岛素血症，高血压和高脂血症。营养治疗的基础为限制能量以达到适度减轻体重、减少钠摄入量以治疗高血压、以及适当调节膳食中的脂肪与碳水化物的相对数量和形式来治疗高脂血症。

目前，为防肾脏疾病而主张糖尿病人食低蛋白膳食的依据还不足。但如已发生了肾衰竭，应限制蛋白质的摄入，但不低于 RDA 推荐的 0.8g/kg 体重。

没有一种“糖尿病膳”可适用于每个糖尿病人。由受过训练的营养工作人员对病人作个别评估，并由保健小组确定具体治疗目标是治疗和管理糖尿病人的必要步骤。膳食建议应考虑到正常生长发育和全身健康状况的需要，同时还要考虑糖尿病伴发的代谢异常及其合并症的治疗。

参考文献

1. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH (1987) Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the US population aged 20–74. Diabetes 36:523–534
2. Fiegal KM, Ezzati TM, Harris MI, et al (1991) Prevalence of diabetes in Mexican Americans, Cubans and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982–1984. Diabetes Care 14:628–638
3. Harris MI (1989) Impaired glucose tolerance in the US population. Diabetes Care 12:464–474
4. Harris MI (1991) Epidemiological correlates of NIDDM in Hispanics, Whites, and Blacks in the US population. Diabetes Care 14:639–648
5. Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD, et al (1991) Increased incidence of type II diabetes mellitus in Mexican Americans. Diabetes Care 14:102–108
6. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, et al (1987) Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among second-generation Japanese-American men. Diabetes 36:721–729
7. Tsunehara CH, Leonetti DL, Fujimoto WY (1990) Diet of second-generation Japanese-American men with and without non-insulin dependent diabetes. Am J Clin Nutr

52:731–738
8. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH (1990) Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. Diabetes Metab Rev 6:1–27
9. DeFronzo RA (1989) The triumvirate β-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes 37:667–687
10. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al (1982) Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 54:254–260
11. Falko JM, Parr JH, Simpson RN, Wynn V (1987) Lipoprotein analyses in varying degrees of glucose tolerance: comparison between non-insulin-dependent diabetic, impaired glucose tolerant, and control populations. Am J Med 83: 641–647
12. Modan M, Halkin H, Almog S, et al (1985) Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 75:809–817
13. Modan M, Karasik A, Halkin H, et al (1986) Effect of past and concurrent body mass index on prevalence of glucose intolerance and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes and on insulin response. Diabetologia 29:82–89
14. Vaccaro O, Rivellese A, Riccardi G, et al (1984) Impaired glucose tolerance and risk factors for atherosclerosis. Arteriosclerosis 4:592–597
15. Wingard DL, Barret-Connor E (1987) Family history of diabetes and cardiovascular disease risk factors and mortality among euglycemic, borderline hyperglycemic, and diabetic adults. Am J Epidemiol 125:948–958
16. Zavaroni I, Dall'Aglio E, Bonora E, et al (1987) Evidence that multiple risk factors for coronary artery disease exist in persons with abnormal glucose tolerance. Am J Med 83: 609–912
17. Bjorntorp P, deJounge K, Sjostrom L, Sullivan L (1973) Physical training in human obesity. II. Effects of plasma insulin in glucose-intolerant subjects without marked hyperinsulinemia. Scand J Clin Lab Invest 32:41–45
18. Horton ES (1986) Exercise and physical training: effects on insulin sensitivity and glucose metabolism. Diabetes Metab Rev 2:1–17
19. Horton ES (1988) Role and management of exercise in diabetes mellitus. Diabetes Care 11:201–211
20. Hughes TA, Gwynne JT, Witzer BR, et al (1984) Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. Am J Med 77: 7–17
21. Pi-Sunyer FX (1993) Short term medical benefits and adverse effects of weight loss. Ann Intern Med 119:722–726
22. Wing RR, Marcus MD, Salata R, et al (1991) Effects of a very-low calorie diet on long term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. Arch Intern Med 151:1334–1340
23. Brownell KD, Bachorik PS, Ayeric RS (1982) Changes in plasma lipid and lipoprotein levels in men and women after a program of moderate exercise. Circulation 65:477–484
24. Krotkiewski M, Mandroukis K, Sjostrom L, et al (1979) Effects of long term physical training on body fat, metabolism and blood pressure in obesity. Metabolism 28:650–658
25. Haskell WL (1986) The influence of exercise training on plasma lipids and lipoproteins in health and disease. Acta Med Scand Suppl 711:25–37
26. Borstein R, Polychronakos C, Toess CJ, et al (1985) Acute reversal of the enhanced insulin action in trained athletes: association with insulin receptor changes. Diabetes 34:756–760
27. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS (1991) Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 325:147–152
28. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al (1991) Physical activity and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus in women. Lancet 338:774–778
29. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, et al (1992) A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. JAMA 268:63–67
30. Eriksson KF, Lindgarde F (1991) Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. Diabetologia 34:891–898
31. O'Sullivan JB (1993) Diabetes mellitus after GDM. Diabetes 40(suppl 2):131–135
32. Dooley SL, Metzger BE, Cho NH (1991) Gestational diabetes mellitus: influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a US population. Diabetes 40 (suppl 2):25–29
33. Green JR, Dawson IG, Schumacher LB, et al (1990) Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habits. Am J Obstet Gynecol 163:86–92
34. Ali Z, Alexis SD (1990) Occurrence of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus in Trinidad. Diabetes Care 13:527–529
35. Mestman JH, Anderson GV, Guadalupe V (1972) Follow-up study of 360 subjects with abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy. Obstet Gynecol 39:421–425
36. Pettit DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH (1980) Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. Diabetes Care 3:458–464
37. Harris MI (1988) Gestational diabetes may represent discovery of pre-existing glucose intolerance. Diabetes Care 11:402–411
38. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, et al (1990) Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months postpartum. Am J Obstet Gynecol 163:93–98
39. O'Sullivan JB (1982) Body weight and subsequent diabetes mellitus. JAMA 248:949–952
40. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L (1992) Predictive factors for the development of diabetes in women with a previous history of gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 167:607–616
41. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, et al (1986) Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 155:1255–1262
42. National Diabetes Data Group (1979) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28:1039–1057
43. Harris MI (1990) Epidemiology of diabetes mellitus among the elderly in the United States. Clin Geriatr Med 6:703–719
44. Birmingham Diabetes Survey Working Party (1976) Ten-year follow-up report of the Birmingham diabetes survey of 1961. Br Med J 2:35–37
45. Jarrett RJ, Keen H, Fuller H, McCartney M (1984) The Whitehall study: ten-year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. Diabetic Med 1:279–283
46. Keen H, Harrett RJ, McCartney P (1982) The ten-year follow-up of the Bedford survey (1962–72): glucose tolerance and diabetes. Diabetologia 22:73–78
47. Sartor G, Schersten B, Carlstrom S, et al (1980) Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: preven-

tion of diabetes by tolbutamide and diet regulation. Diabetes 29:41–49
48. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, et al (1988) The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. N Engl J Med 319:1500–1506
49. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications of insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977–986
50. Klein R, Blein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ (1994) The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy: ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 112:1217–1228
51. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al (1995) Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 28:103–117
52. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, et al (1994) Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. Diabetes Care 17:490–518
53. American Diabetes Association (1994) Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. Diabetes Care 17:519–522
54. Reaven GM (1988) Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 39:1595–1607
55. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, et al (1987) Long term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. Arch Intern Med 147:1749–1753
56. Liu G, Coulston AM, Lardinois CK, et al (1985) Moderate weight loss and sulfonylurea treatment on non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med 145:665–669
57. Reaven GM (1985) Beneficial effect of moderate weight loss in older patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus poorly controlled with insulin. J Am Geriatr Soc 33:93–95
58. American Diabetes Association (1987) Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. Diabetes Care 10:126–132
59. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC, pp 52–77
60. Committee on Diet and Health, National Research Council (1989) Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. National Academy Press, Washington, DC, pp 259–631
61. Henry RR (1994) Protein content of the diabetic diet. Diabetes Care 17:1502–1513
62. Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki ALM, et al (1987) Deleterious metabolic effects of high carbohydrate, sucrose containing diets in patients with NIDDM. Am J Med 82:213–220
63. Garg A, Bonanome A, Grundy SM, et al (1988) Comparison of a high-carbohydrate diet with high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 391:829–834
64. Kern P (1987) Lipid disorders in diabetes mellitus. Mt Sinai J Med 54:245–252
65. Stern MP, Patterson JK, Haffner SM, et al (1989) Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type II diabetes in a community survey. JAMA 262:360–364
66. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, et al (1992) LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Arteriosclerosis 12:1496–1502
67. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM (1971) Serum cholesterol, lipoprotein, and the risk of coronary heart disease. Ann Intern Med 74:1–12
68. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al (1977) HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: cooperative lipoprotein phenotyping study. Circulation 55:767–772
69. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al (1989) Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Diabetologia 32:300–304
70. Austin MA (1989) Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease: the epidemiologic evidence and beyond. Am J Epidemiol 129:249–259
71. Stout RW (1990) Insulin and atheroma: 20-yr perspective. Diabetes Care 13:631–654
72. Reaven GM (1992) The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. Metabolism 41:16–19
73. Parillo M, Rivellese AA, Ciardullo AV, et al (1992) A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. Metabolism 41:1371–1378
74. Milne RM, Mann JI, Chisholm AW, Williams SM (1994) Long-term comparison of three dietary prescriptions in the treatment of NIDDM. Diabetes Care 17:74–80
75. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (1993) Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 269:3015–3023
76. Crapo PA, Reaven G, Olefsky J (1976) Plasma glucose and insulin responses to orally administered simple and complex carbohydrates. Diabetes 25:741–747
77. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, et al (1981) Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr 34:362–366
78. Jenkins DJA, Wolever TMS, Jenkins AL (1988) Starchy foods and glycemic index. Diabetes Care 11:149–159
79. Bantle JP, Laine DC, Castle GW, et al (1983) Postprandial glucose and insulin responses to meals containing different carbohydrates in normal and diabetic subjects. N Engl J Med 309:7–12
80. Slama G, Haardt MJ, Jean-Joseph P, et al (1984) Sucrose taken during mixed meal has no additional hyperglycemic action over isocaloric amounts of starch in well-controlled diabetics. Lancet 2:122–125
81. Bornet F, Haardt MJ, Costagliola D, et al (1985) Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycemic effect over an isoglucidic amount of bread in type II diabetic patients. Diabetologia 28:213–217
82. Forlani G, Galuppi V, Santacroce G, et al (1989) Hypoglycemic effect of sucrose ingestion in IDDM patients controlled by artificial pancreas. Diabetes Care 12:296–298
83. Peters AL, Davidson MB, Eisenberg K (1990) Effect of isocaloric substitution of chocolate cake for potato in type I diabetic patients. Diabetes Care 13:888–892
84. Bantle JP, Laine CW, Thomas JW (1986) Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in type I and II diabetic subjects. JAMA 256:3241–3246
85. Wise JE, Keim KS, Huisinga JL, Willmann PA (1989) Effect of sucrose-containing snacks on blood glucose control. Diabetes Care 12:423–426
86. Loghmani E, Richard K, Washburne L, et al (1991) Glycemic response to sucrose-containing mixed meals in diets of children with insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr

119:531–537
87. Abraira C, Derler J (1988) Large variations of sucrose in constant carbohydrate diets in type II diabetes. Am J Med 84:193–200
88. Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC (1993) Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. Diabetes Care 16:1301–1305
89. Coulston AM, Hollenbeck CB, Donner CC, et al (1985) Metabolic effects of added dietary sucrose in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Metabolism 34:962–966
90. Crapo PA, Kolterman OG, Henry RR (1986) Metabolic consequence of two-week fructose feeding in diabetic subjects. Diabetes Care 9:111–119
91. Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC (1992) Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. Diabetes Care 15:1468–1476
92. Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES (1983) Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. Am J Clin Nutr 37:740–748
93. Reiser S, Powell AS, Scholfield DJ, et al (1989) Blood lipids, liproproteins, apoproteins, and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. Am J Clin Nutr 49:832–839
94. Swanson JE, Laine DC, Thomas W, Bantle JP (1992) Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. Am J Clin Nutr 55:851–856
95. Thorburn AW, Crapo PA, Beltz WF, et al (1989) Lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes: effects of long term treatment with fructose-supplemented mixed meals. Am J Clin Nutr 50:1015–1022
96. Nuttall FQ (1993) Dietary fiber in the management of diabetes. Diabetes 42:503–508
97. Lepre F, Crane S (1992) Effect of oat bran on mild hyperlipidemia. Med J Aust 157:305–308
98. Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr, Elmer PJ (1992) Oat products and lipid lowering: a meta-analysis. JAMA 267:3317–3325
99. Jenkins DJA, Hegele RA, Jankins AL, et al (1993) The apolipoprotein E gene and the serum low-density lipoprotein cholesterol response to dietary fiber. Metabolism 42:585–593
100. Kay RM (1977) Dietary fiber. Nutr Rev 35:6–11
101. Anderson JW, Riddel-Mason S, Gustafson NJ, et al (1992) Cholesterol-lowering effects of psyllium-enriched cereal as an adjunct to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 56:93–98
102. Vinik AL, Jenkins DJA (1986) Dietary fiber in management of diabetes. Diabetes Care 11:160–173
103. Anderson JW, Ward K (1978) Long-term effects of high-carbohydrate, high-fiber diets on glucose and lipid metabolism: a preliminary report on patients with diabetes. Diabetes Care 1:77–82
104. Aro A, Uusitupa M, Voutilainen E, et al (1981) Improved diabetic control and hypocholesterolemia effect induced by long term dietary supplementation with guar gum in type II (insulin-independent) diabetes. Diabetologia 21:29–33
105. Lalor BC, Chatnager D, Winocour PH, et al (1990) Placebo-controlled trial of the effects of guar gum and metformin on fasting blood glucose and serum lipids in obese, type II diabetic patients. Diabetic Med 7:242–252
106. Uusitupa M, Sutonen O, Savolainen K, et al (1989) Metabolic and nutritional effects of long term use of guar gum in the treatment of non-insulin-dependent diabetes of poor metabolic control. Am J Clin Nutr 49:345–351
107. American Diabetes Association (1993) Health implications of dietary fiber (position statement). J Am Diet Assoc 93:1446–1447

第 45 章

骨质疏松症和骨软化病的营养学进展

MaryFran Sowers

为进一步了解骨代谢性疾病和骨质疏松症的病因以及进行有效的预防，营养学研究继续有重要作用。对其研究的进展主要有以下三方面。第一，在青少年期摄入钙对骨矿化作用重要性的认识有所加深。第二，对妊娠、哺乳期钙需要量与骨的相互关系的认识日趋完善。第三，新补钙剂的涌现和现有钙剂的使用，又重新引起人们对通过膳食摄入钙及补充钙剂以延缓老年人骨矿物质丢失的兴趣。此外，有研究指出，老年人的骨代谢性疾病，不仅仅是骨质疏松症，可能还有骨软化病(即成人的维生素 D 缺乏)。这些研究提示，对那些晒太阳较少的人群(如老年人)，还应着眼于维生素 D 的营养状况，而不仅仅是钙的营养状况。

本章主要讨论营养，特别是钙摄入的作用，因为它能影响青春期骨密度的峰值、成年生育期骨质峰值的保持、以及老年人随年龄增长而出现的以骨质减少和骨折为主要表现的骨丢失。

钙摄入和青少年期的骨矿化

在过去 20 年，关于营养，特别是钙的营养对青少年前期及青春期骨矿化的作用方面研究得很少。然而最近的情况有所改变。因为认识到在青少年期适度增加骨矿化程度可持续到骨质达到其峰值的成年早期。有人进一步推论，如果峰值骨密度越高，则在闭经期及其以后一直延续到老年期的骨密度也较高，最终，由于保持较高的骨密度而使得骨折的危险性降低。

在过去 5 年里，有三种方法被用来评价膳食钙摄入量对青少年期骨密度的影响。这些方法包括：钙平衡实验，检查不同膳食与人群骨密度改变的关系以及补充钙剂的临床试验。例如：有两位学者曾对 1922～1947 年间所进行的 487 项对 18 岁以下儿童的钙平衡实验报告进行二次综合分析[1~2]，提出达到钙平衡的阈值比目前 RDA 所推荐的钙摄入水平要高。

有关青少年前期和青少年期骨密度的横断面调查一致指出骨密度与年龄、体重、身高及青春期发育状况有关[3~10]。此外，Mora 等[11]提出，在骨生长过程中，皮质骨骨密度的决定因素是机械和重力负荷，而用定量 X 线断层摄影测出的松质骨骨密度，其决定因素更可能是与青少年后期激素水平的改变有关。

虽然经常有人报道年龄、体重、身高、青春期状况对骨密度的影响，但在青少年期这些因素与膳食钙摄入与骨密度之间关系的的联系仍不清楚。在一些有关青少年期膳食与同期测定的骨密度关系的研究中，有的存在正相关[12~14]，而有的则没有关联[3,15]，特别是在排除了青春期状况的影响以后[5,16]。一些研究报道，青少年期的膳食钙摄入与其后在成年期所测出的骨密度存在一定关联[17~18]。

两项有关在青少年时的膳食钙摄入与骨密度关系的纵向研究。其中一项对 246 名芬兰青少年进行为期十年的观察[19]，其基线年龄为 9～18 岁，结果发现钙摄入的不同对脊柱及股骨颈的骨密度没有显著影响。但骨密度与吸烟及体育锻炼存在显著相关[19]。另外一项对荷兰青年人的定群研究包括 84 名男性和 98 名女性，观察延续 15 年直到这些实验对象达到 27 岁，同样没有发现膳食钙与骨密度存在显著相关[20]。而证明体力活动与较高的骨密度有关。

有三项旨在评价补充钙剂作用的临床实验(见表 1)。Matkovic 等[21]给 10 名青少年额外补充牛奶或碳酸钙，其骨密度的测量结果与对照相比无差异。这些研究者指出：由于样本量有限，难以观察到所存在的差异。Johnston 等[22]的实验对象为 6～14 岁的

单卵双生子。对其中之一补充钙，而另一人给以安慰剂。结果发现：在青春前期补钙时，补钙组的骨测量结果呈明显升高。然而到达青春期时才补钙无明显效果。Lloyd 等[23]的研究对象为 12 岁的女孩，对她们中的一些人补充柠檬酸苹果酸钙，发现这些人腰椎的骨密度有明显升高，而全身骨密度则升高较少。

表 1 青春前期及青春期女性的补钙临床实验

实验	检测方法和位置	观察频度	样本量	补充剂的量和类型	结果
Matkovic 等 1990[21]b	SPA，桡骨；DPA，脊柱	0，10，18，24 月	对照组 8 人 实验组： 10 人补牛奶 10 人补 $CaCO_3$	膳食钙约为 850mg/d 补充 4 杯牛奶 或 1000mg $CaCO_3$	无差异； 第二类错误？
Johnston 等 1992[22]	SPA，桡骨；DPA，脊柱，股骨颈	0，6 月，1，2，3 年	22 对青春前期孪生子 23 对青春期孪生子	膳食钙约为 950mg/d 补充 CCM 约 1 000mg/d	青春期前补钙使骨密度升高；青春期后补钙无显著改变
Lloyd 等 1993[23]	DEXA，脊柱；TBBMD	0，6，12，18 月	94 名女孩 年龄 11.9±0.5 岁	膳食钙约为 960mg/d 补充 CCM 约 350mg/d	腰椎骨密度显著升高； 全身骨密度略有升高

a. SPA：单光子吸收骨密度仪；DPA：双光子吸收骨密度仪；DEXA：双能 X 线骨密度仪；TBBMD：全身骨密度仪；$CaCO_3$：碳酸钙；CCM：柠檬酸苹果酸钙。

b. 实验非双盲法，也未设安慰剂组。

在儿童及青少年解释这些实验是困难的，因为许多因素都可能影响结果。例如补充不同钙剂的吸收率可能不同。Miller 等[24]的实验指出：与碳酸钙比较，柠檬酸苹果酸钙吸收率更高(26%对比 36%)。然而，这些临床实验的样本量不够大，不能根据对象以往的膳食钙摄入水平的高低来分层进行比较[21~23]。补钙前的低钙摄入史可能同时影响钙吸收率和骨的更新，这在短期临床实验中显得尤为突出。最后，其它更重要的因素如激素水平的变化、体重、吸烟以及体力活动类型，要觉查出膳食钙或补充钙所引起骨密度的轻微但有持续性的差异更为困难。

这些临床实验数据和对钙平衡实验的重新分析结果，促使考虑应上调青少年钙的推荐摄入量。最近，美国国立卫生研究院协商会议小组[25]建议每日摄入 1200～1500mg 钙有可能使成年期的峰值骨质更高。专家组也建议进一步开展纵向研究和补充不同的钙制剂及不同剂量钙的临床实验。

妊娠及哺乳

妊娠和哺乳被认为对达到和维持峰值骨质的高度有重要影响。在妊娠和哺乳期，有相当可观量的钙从母体转移至胎儿或婴儿。妊娠和哺乳期都伴随有母体内分泌环境的变化，尤其是雌激素和催乳素水平，而二者均与骨密度的变化有关。在妊娠期，由于胎盘产生大量的雌二醇，使血循环中的雌激素水平上升；在哺乳期，催乳素水平上升，而雌激素水平较低[26~28]。胎儿及用母乳喂养的婴儿对钙的需要量可能超过母体由肠道所能吸收的钙量，尤其对那些膳食钙摄入较少的妇女，可能增加母体患骨质疏松症、骨折、胎儿发育不良、哺乳期婴儿发育不良、体重增长慢的危险性。

妊娠 在足月妊娠过程中，母体约有 30g 钙输送给胎儿[29]。这种对钙的需求可通过增加母体从肠道吸收钙或减少尿钙排泄等方式来满足。如果孕期钙吸收率可以加倍，从 20%增加到 40%，同时妇女摄入中等量的钙，即可满足胎儿骨骼发育的需求，而不必动用母体骨骼中贮存的钙。如果母体的骨矿物质是胎儿所需钙的唯一来源，那么每次妊娠，母体将丢失 3%(30g/1000g)的骨矿物质。然而，由于妊娠最后三个月的雌激素水平较高，以及因妊娠体重增加所致的骨负荷增高，骨质还可能增加。

一些检测妊娠期间骨密度变化的研究，尤其是那些横断面研究，有关妊娠期骨丢失的结果不一致。本世纪 70 年代，有两项前瞻性研究报告，一项显示在妊娠期骨密度无变化，而另一项显示松质骨有改变，而密质骨则无变化[30~31]。此后没有其他前瞻性研究报告，直到 90 年代又有 3 篇研究报告发

表[32~34]。其中两项大样本量的调查结果表明，妊娠期骨密度无变化，而第 3 项报告则有可见的变化，但也仅仅是在一些既含松质骨又含密质骨的部位[32~34]。

这些研究在技术和营养学方面均有局限性。从技术上说，应当设对照组，因为骨密度测量可伴有误差。同时必须有足够的样本量，在骨密度测量上要检测出 3%的差异，通常就要求每组至少有 25～30 人。这些研究并未涉及诸如母体钙摄入不足或青春期怀孕的影响等问题。然而，从这三项流行病学研究所提供的证据表明：少女怀孕时，由于胎儿和母体的骨骼同时面临成熟和矿化过程，可能会导致母体骨密度降低及增加绝经期骨丢失的危险性[35~36]。

表 2　妊娠前、妊娠时及产后测量骨质的前瞻性研究

研究	检测技术	样本量	检测时间	结　果
Sowers 等 1991[32]	DPA	对照组 32 人 实验组 32 人	孕前及产后	股骨颈骨密度无改变
Drinkwater and Chesnut 1991[33]	SPA	对照组 25 人 实验组 6 人	孕前及产后	桡骨及股骨颈有骨丢失，胫骨骨质增加
Kent 等 1993[34]	DPA	无对照组 实验组 37 人	孕 14 周，36 周	无变化

妊娠的影响应在多次妊娠后更为明显，然而结果并不一致[37~42]。一些报告结果显示骨质增加，而另一些则显示产次与骨密度之间不存在相关。通常这些研究没有考虑是否骨密度与产次的联系是由于妊娠中体重增加及产后保留体重的不同。产次与骨折率关系的结果的不一致就是一个例子。一项纵向研究和一项病例-对照研究的结果提示产次多对髋部骨折有保护作用[43~44]，而三项最近的研究则无明显关系[45~47]。

据报道，由于妊娠中 1，25$(OH)_2$ 维生素 D 水平上升及伴随的钙吸收率增高，妊娠期间（包括少妇妊娠）母体处于正钙平衡状态[48~51]。看来，血 1，25$(OH)_2$ 维生素 D 水平较高及肠道钙吸收率较高的机理，主要是为了满足胎儿钙需要量。这些发现提示：在妇女怀孕过程中没有大量的骨丢失。产次多与骨密度高和骨折危险低之间的关联，部分地是与妊娠期体重增加有关。

哺乳　妇女在哺乳期对钙的需求较高，其需要量与母乳的量及喂养时间有关。因此，哺乳期母体从骨骼中动员的钙比在妊娠期的变化更大。完全哺乳 6 个月，估计大约消耗母体骨骼中的钙 4%～6%。如果没有补偿机制来提高钙的吸收，则这些钙只能从骨骼库中动员出来。

钙直接从血清转移至母乳中。分娩后三个月，每天约可产生 600mL 母乳（168mg Ca/d）。而产后 6 个

表 3　不同哺乳期骨密度的纵向研究

研究	检测技术	检测频率和时间	样本量	结　果
Chan 等 1982[58]	SPA	产后 2 周，16 周	对照组 11 人 实验组 23 人	骨密度下降 10%
Hayslip 等 1989[60]	SPA DPA	产后 2 天， 6 个月	对照组 7 人 实验组 12 人	脊柱骨质丢失 6.5%，桡骨无骨质丢失
Kent 等 1990[60]	SPA	产后 6 个月， 断乳后	对照组 40 人 实验组 40 人	骨质丢失 7%；恢复
Drinkwater and Chesnut 1991[53]	SPA，DPA	产后 6 周， 6 个月后	对照组 25 人 实验组 6 人	髋部丢失 3%，其他六个部位无骨质丢失
Sowers 等 1993[61]	DEXA	产后 2 周，2，4，6，12，18 个月	对照组 20 人 实验组 64 人参加全程 24 人参加部分时间	髋部及脊柱骨质丢失 5%；恢复

月可产生母乳 1L/d(280mg Ca/d)。比较西非和英国妇女母乳中的钙浓度，表明非常低的钙摄入可导致人奶中钙含量较低[52]。一些研究(不是全部的研究)证实在哺乳期钙吸收率的增加不明显[53~54]。

哺乳期催乳素水平较高，而雌激素水平较低[55~56]。在绝经期以及患分泌催乳素的腺瘤时，激素水平有类似改变并伴有骨质降低。

与妊娠期一样，有关母乳喂养对妇女骨矿物质含量及骨折危险性影响的横断面和回顾性研究结果也极不一致。本世纪 70 年代，Atkinson 和 West[57]。以及 Lamke 等[31]对少数哺乳妇女作前瞻性调查，并报告发现有骨丢失。此后约 20 年中虽然骨测量技术已有了突飞猛进的发展，但没有新的前瞻性报告。一些研究者采用了这些新技术，在 5 项纵向研究中证实，随着哺乳期的延长，骨丢失较明显(表 3)[33,58~61]。这些结果被另外两项研究结果所支持。在这两项研究中，哺乳妇女的骨标志物的转化活性较高[62~63]。

尽管已有确凿的证据证明哺乳期有大量的骨质丢失，但最近的两项研究结果表明骨矿物质有所恢复[60,61,63]。Sower 等[61~63]的研究结果显示，其骨质的恢复与月经的重建有关，即钙的摄入量不能预测骨矿物质的恢复。因此，在哺乳的早期和延长哺乳期的时骨质迅速丢失，其后随着断奶和月经的重建，骨矿物质开始恢复。在下一次怀孕时仍继续进行这种恢复[61]。

在横断面或短期的纵向研究中，哺乳期骨丢失和恢复的模式可能是不清楚的。在回顾性调查确定母乳喂养情况的流行病学研究中，可能因为在测量骨密度之前骨质就已经恢复，所以看不出哺乳与骨质丢失的关系。对绝经后妇女的研究应考虑绝经的影响。而且，在那些将哺乳史按“有或无”分组的研究中，可能会将钙的需要错划。哺乳期少于 4～6 个月者对钙的需求用目前的技术不大可能检出其骨质丢失的程度。

这些研究仍有一些重要问题尚未阐明。最主要的是有关膳食钙摄入不足或维生素 D 缺乏所致的影响。而这两个问题在世界上许多地区比较突出。此外，这些研究尚未涉及少妇哺乳(除一项研究外)，或围产期母乳喂养问题。

总之，如果一个营养良好的哺乳期长短合理的妇女，在哺乳期中或其后恢复了有规律的月经周期，那么，妊娠或哺乳所致的母体骨矿物质的丢失最终将会很少。有证据表明，即使在膳食钙摄入高的情况下，长期哺乳仍可导致快速骨丢失。营养良好的妇女，没有表现出钙摄入水平的不同与骨丢失和骨恢复的量有关。然而月经重建的时间与骨矿物质恢复的时间经常有相关。母体在膳食钙摄入低时(<600mg/天)是否会发生骨丢失，目前的证据仍不充分。

现在，有关哺乳期快速骨丢失，以及断奶后骨矿物质快速恢复的机制均有待进一步了解。从对这些机制的了解，可推知并最终进一步认识到与绝经及其他因素有关的骨丢失过程的机制。并有助于发现促进骨矿物质恢复的新途径。

老年人的维生素 D 和钙

维生素 D 对老年人骨质与营养关系的研究重点通常针对膳食钙的摄入；然而，老年人的血维生素 D 水平常低于年轻人。Aksnes 等[65]的研究表明，老年人血清 1，25$(OH)_2$ 维生素 D 和 24，25-二羟维生素 D 浓度低于 22～59 岁的年轻人和中年人。而且，在老年人中发现血清维生素 D 浓度存在梯度，即：户外活动较多者血清维生素 D 水平高于久居家中或住院疗养、外出活动较少者。Komar 等[66]。发现养老院中有 86%的老人血 25-羟维生素 D 浓度低于 50nmol/L，41%的老人浓度低于正常值的下限(25nmol/L)。此外，16%的老人血中甲状旁腺激素水平较高，这通常被认为是骨质动员增加的标志。

年轻妇女血中维生素 D 水平多半与接受日照有关，而在上年纪的妇女则多半与膳食摄入维生素 D(主要从强化牛奶中获得)有关[67]。因此，Meuleman[68]建议，对那些不能得到充分日照的老年人，每日应补充维生素 D400～600IU。尽管有这些观察结果，但人们对维生素 D 的关注，远不如对补钙的重视。

有几项临床实验评价了老年人补充维生素 D 对骨折发生率及骨密度的影响[69~71]。Heikinheimo 等[69]开展一项为期四年的维生素 D 补充实验，对参加实验的芬兰老年人，于每年秋季一次肌肉注射

150 000～300 000IU 的维生素 D。结果显示补充组骨折率有显著下降，从对照组的 6.1%下降至 2.9%。Dawson－Hughes 等[71]报道，实验组在每天补充维生素 D400IU 一年以后，用双能 X 线骨密度仪所测得的骨密度较对照组有明显改善。其他两项同时补充大剂量维生素 D 和钙的实验，将在下一节阐述。

人们已逐渐认识到老年人(包括那些表面上没有明显缺乏表现者)应保持充足维生素 D 营养的必要性。然而尚没有人密切监测适度强化维生素 D 食品的效果，以便更普遍补充维生素 D，以及提高维生素 D 的推荐膳食供给量(RDA)等。

膳食钙　尽管充足的钙被认为是一种抗骨重吸收作用的因子，但对在多大程度上补钙能延缓绝经后妇女的骨丢失仍存在分岐。这些分歧至少包括以下三个方面：(1)接受补钙妇女的年龄和所处的生理阶段(Heaney[72]强调在年龄比较大的老年妇女中评价膳食钙和补充钙剂所起作用的重要性，因而不包括由于停经所致不可避免的骨丢失)；(2)平时膳食钙的摄入量(其假设是对平日钙摄入量较低的妇女，补充钙剂的作用可能更为明显)；以及(3)用于补充的钙盐类型(表 4)。

表 4　老年人补钙的近期临床实验*

研　究	年龄或生命阶段	以往膳食钙摄入量	补充剂量和钙类型	结　果
Dawson-hughes 等 1990[73]	绝经早期 绝经晚期	＜650mg/天	500mg $CaCO_3$ 500mg CCM	绝经晚期且以往钙摄入较低的对象，补 CCM 有益
Chapuy 等 1992[70]	84 岁	约 500mg/天	1.2g 磷酸三钙和 800IU VD	补充组骨折率下降
Reid 等 1993[74]	绝经后 3 年	平均 750mg/天	乳酸钙，葡萄糖酸钙	补充有益
Chevalley 等 1990[75]	72 岁普查 BMD 的对象，78 岁查骨折率的对象	约＜600mg/天	复合矿物质制剂 800mg CaCO3，3 000 000IU VD	补充组股骨颈骨密度下降延缓，脊柱骨折率降低

*$CaCO_3$：碳酸钙；CCM：柠檬酸苹果酸钙；BMD：骨密度

Danson-Hughes 等[78]的临床实验证实了这几个因素的重要性。该研究对两组妇女补充钙，其中一组有 112 名妇女，通过食物频度法估计其以往膳食钙的摄入不足 400mg/d，而另外一组有 124 名妇女，以往钙的摄入低于 650mg/d。用统计学方法控制绝经(在 5 年以内)对骨密度的影响，研究结果显示：以往膳食钙摄入低于 400mg/d 的妇女补充柠檬酸苹果酸钙能显著地延缓脊柱、股骨颈和桡骨的骨密度下降。对以往膳食钙在 400～650mg/d 之间的妇女，补充 $CaCO_3$ 或 CCM 后均无明显效果。绝经早期妇女的样本量太小，还不能得出剂量-反应关系。

Reid 等[74]评价了给绝经至少 3 年以上且以往膳食钙摄入较高(平均为 750mg/d)的妇女补充钙剂的效果。所采用的钙剂为乳酸钙或葡萄糖酸钙，每日补钙含 1 000mg 元素钙。结果显示，补钙法能明显延缓中轴骨和四肢骨的骨丢失。

另外两个临床实验评价了联合补充钙和维生素 D 的效果。其中一个由 Chapuy 等[70]报告的调查规模最大，实验组有 1 634 名妇女，每天补充 $Ca_3(PO_4)_2$(含 1.2g 元素钙)和 800 IU 的维生素 D，对照组有 1636 名妇女，补充安慰剂。受试者均为住养老院的老人，随访 18 个月。结果补钙组骨折率下降一半。而且对其中一部分进行骨密度测定，发现补钙组骨密度上升了 2.6%，相比之下，对照组却下降了 4.6%。

另一项由 Chevalley 等[75]进行的旨在评价两种钙盐($CaCO_3$ 和复合矿物质制剂)补充效果的实验。受试者相对较少，且未设对照组。共有 82 名健康妇女和 63 名髋部新近骨折的对象进行骨密度测定。除补钙外，所有受试者在实验开始时给予一次性维生素 D 补充，剂量为 300 000IU。结果发现补钙能防止骨密度的下降(骨密度由双光子骨密度仪测定)，同时脊柱骨折率(采用 X 光片上测量六点椎体高度来确定)也降低。该实验的结果难以评价，因为所有的

受试者(包括实验和对照组)均接受了 VD 补充，且髋部骨折组都没有给安慰剂。此外，样本量太小，不足以对每一种钙盐作单独评价。

几乎所有的研究均以妇女为对象。然而，Orwoll 等[76]报道，钙摄入量相对高的男子(约 1 150mg/d)，在每天给予 1000mg 钙和维生素 D 补充后，不能阻止脊柱、桡骨的骨丢失。

鉴于上述研究，最近美国国立卫生研究院的一次会议[25]，推荐 65 岁以上男子和妇女每天摄入 1 500mg 钙是一种精明的措施。会上没有提出维生素 D 的推荐量，但承认那些足不出户的老人以及接受长期疗养护理的病人可能存在维生素 D 不足。

小结

钙和维生素 D 营养状况的重要性不仅限于预防骨质疏松及骨折。还由于提高这两种营养素摄入量的干预措施简便易行，花费不大，而且对大部分人群是安全可靠的。在过去的 5 年里，人们逐渐认识到骨密度低不完全是一种钙缺乏病。实际上，钙摄入只是许多影响骨密度的因素之一，其他因素包括内分泌状况、年龄、体重、体力活动及钙吸收率等。补充钙剂的研究证明，补钙对骨的有益作用有赖于平日的钙摄入量、激素状况及钙盐的吸收效率。

参考文献

1. Matkovic V (1991) Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. Am J Clin Nutr 54:245S–260S
2. Matkovic V, Heaney RP (1992) Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. Am J Clin Nutr 55:992–996
3. Dhuper S, Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox R (1990) Effects of hormonal status on bone density in adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab 71:1083–1088
4. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, et al (1990) Spinal bone mineral density in children aged 5.00 through 11.99 years. Am J Dis Child 144:1346–1348
5. Grimston SK, Morrison K, Harder JA, Hanley DA (1992) Bone mineral density during puberty in western Canadian children. Bone Miner 19:85–96
6. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al (1991) Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. J Clin Endocrinol Metab 73:555–563
7. Lloyd T, Rollings N, Andon MB, et al (1992) Determinants of bone density in young women. I. Relationships among pubertal development, total body bone mass, and total body bone density in premenarchal females. J Clin Endocrinol Metab 75:383–387
8. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R (1991) Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab 73:1332–1339
9. Lu PW, Briody JN, Ogle GD, et al (1994) Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. J Bone Miner Res 9:1451–1458
10. De Schepper J, Derde MP, Van den Broeck M, et al (1991) Normative data for lumbar spine bone mineral content in children: influence of age, height, weight, and pubertal stage. J Nucl Med 32:216–220
11. Mora S, Goodman WG, Loro ML, et al (1994) Age-related changes in cortical and cancellous vertebral bone density in girls: assessment with quantitative CT. AJR Am J Roentgenol 162:405–409
12. Turner JG, Gilchrist NL, Ayling EM, et al (1992) Factors affecting bone mineral density in high school girls. N Z Med J 105:95–96
13. Rubin K, Schirduan V, Gendreau P, et al (1993) Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. J Pediatr 123:863–870
14. Kristinsson JO, Valdimarsson O, Steingrimsdottir L, Sigurdsson G (1994) Relation between calcium intake, grip strength and bone mineral density in the forearms of girls aged 13 and 15. J Intern Med 236:385–390
15. Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E (1992) Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. Bone Miner 17:75–85
16. Glastre C, Braillon P, David L, et al (1990) Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. J Clin Endocrinol Metab 70:1330–1333
17. Nieves JW, Golden AL, Siris E, et al (1995) Teenage and current calcium intake are related to bone mineral density of the hip and forearm in women aged 30–39 years. Am J Epidemiol 141:342–351
18. Tylavsky FA, Anderson JJ, Talmage RV, Tait TN (1992) Are calcium intakes and physical activity patterns during adolescence related to radial bone mass of white college-age females? Osteoporos Int 2:232–240
19. Valimaki MJ, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, et al (1994) Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass: Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. Br Med J 309:230–235
20. Welten DC, Kemper HC, Post GB, et al (1994) Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. J Bone Miner Res 9:1089–1096
21. Matkovic J, Fontana D, Tominac C, et al (1990) Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. Am J Clin Nutr 52:878–888
22. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al (1992) Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N Engl J Med 327:82–87
23. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al (1993) Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. JAMA 270:841–844
24. Miller JZ, Smith DL, Flora L, et al (1988) Calcium absorption from calcium carbonate and a new form of calcium (CCM) in healthy male and female adolescents. Am J Clin Nutr 48:1291–1294

25. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake (1994) Optimal calcium intake. JAMA 272:1942–1948
26. Reddy GS, Norman AW, Willis DM, et al (1983) Regulation of vitamin D metabolism in normal human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 56:363–370
27. Jaffe RB, Dell'Acqua S (1985) The endocrine physiology of pregnancy and the peripartal period. Raven Press, New York
28. Speroff L, Glass RH, Kase NG (1989) Clinical gynecology, endocrinology and infertility. Williams and Wilkins, Baltimore
29. Givens MH, Macy IG (1933) The chemical composition of the human fetus. J Biol Chem 102:7–17
30. Christiansen C, Rodbro R, Heinild B (1976) Unchanged total body calcium in normal human pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 55:141–143
31. Lamke B, Brundin J, Moberg P (1977) Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation. Acta Obstet Gynecol Scand 56:217–219
32. Sowers MF, Crutchfield M, Jannausch M, et al (1991) A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. Obstet Gynecol 77:841–845
33. Drinkwater BL, Chesnut III CH (1991) Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. Bone Miner 14:153–160
34. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, et al (1993) Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. Osteoporos Int 3(Suppl 1):S44–S47
35. Sowers MFR, Clark MK, Hollis B, et al (1992) Radial bone mineral density in pre- and perimenopausal women: a prospective study of rates and risk factors for loss. J Bone Miner Res 7:647–657
36. Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, et al (1993) Reproductive correlates of bone mass in elderly women. J Bone Miner Res 8:901–908
37. Nilsson BE (1969) Parity and osteoporosis. Surg Gynecol Obstet 129:27–28
38. Melton III LJ, Bryant SC, Wahner HW, et al (1993) Influence of breastfeeding and other reproductive factors on bone mass later in life. Osteoporos Int 3:76–83
39. Laitinen K, Valimaki M, Keto P (1991) Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy Finnish women. Calcif Tissue Int 48:224–231
40. Cox ML, Khan SA, Gau DW, et al (1991) Determinants of forearm bone density in premenopausal women: a study in one general practice. Br J Gen Pract 41:194–196
41. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Hollenbach KA (1992) Pregnancy and lactation as determinants of bone mineral density in postmenopausal women. Am J Epidemiol 136:1052–1059
42. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, et al (1993) Factors associated with appendicular bone mass in older women. Ann Intern Med 118:657–665
43. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE (1991) Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World Study. Epidemiology 2:16–25
44. Hoffman S, Grisso JA, Kelsey JL, et al (1993) Parity, lactation and hip fracture. Osteoporos Int 3:171–176
45. Kreiger N, Gross A, Hunter G (1992) Dietary factors and fracture in postmenopausal women: a case-control study. Int J Epidemiol 21:953–958
46. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, et al (1993) Risk factors for hip fracture. Bone 14:S77–80
47. Cumming RG, Klineberg RJ (1993) Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women. Int J Epidemiol 22:684–691
48. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, et al (1991) The efficiency of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation. Calcif Tissue Int 48:293–295
49. Duggin GG, Dale NE, Lyneham RC, et al (1974) Calcium balance in pregnancy. Lancet 2:926–927
50. Heaney RP, Skillman TG (1971) Calcium metabolism in normal human pregnancy. J Clin Endocrinol 33:661–670
51. Shenolikar IS (1970) Absorption of dietary calcium in pregnancy. Am J Clin Nutr 23:63–67
52. Laskey MA, Prentice A, Shaw J, et al (1990) Breast-milk calcium concentrations during prolonged lactation in British and rural Gambian mothers. Acta Paediatr Scand 79:507–512
53. Thomas ML (1991) Calcium uptake duodenal epithelial cells increased during lactation. Proc Soc Exp Biol Med 196:214–217
54. Specker BL, Vieira NE, O'Brien KO, et al (1994) Calcium kinetics in lactating women with low and high calcium intakes. Am J Clin Nutr 59:593–599
55. Baird DT, McNeilly AS, Sawers RS, Sharpe RM (1979) Failure of estrogen-induced discharge of luteinizing hormone in lactating women. J Clin Endocrinol Metab 49:500–506
56. Zarate A, Canales ES (1987) Endocrine aspects of lactation and postpartum infertility. J Steroid Biochem 27:1023–1028
57. Atkinson PJ, West RR (1970) Loss of skeletal calcium in lactating women. J Obstet Gynaecol Br 77:555–560
58. Chan GM, Slater P, Ronald N, et al (1982) Bone mineral status of lactating mothers of different ages. Am J Obstet Gynecol 144:438–441
59. Hayslip CC, Klein TA, Wray HL, Duncan WE (1989) The effect of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. Obstet Gynecol 73:588–592
60. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, et al (1990) Human lactation: forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. J Bone Miner Res 5:361–369
61. Sowers MF, Corton G, Shapiro B, et al (1993) Changes in bone density with lactation. JAMA 269:3130–3135
62. Specker BL, Tsang R, Ho ML (1991) Changes in calcium homeostasis over the first year postpartum: effect of lactation and weaning. Obstet Gynecol 78:56–62
63. Sowers MF, Eyre D, Hollis BW, et al (1995) Biochemical markers of bone tunover in lactating and non-lactating postpartum women. J Clin Endocrinol Metab 80:2210–2216
64. Sowers MF (1995) Bone mass in pregnancy after extended lactation. Obstet Gynecol 85:285–290
65. Aksnes L, Rodland O, Odegaard OR, et al (1989) Serum levels of vitamin D metabolites in the elderly. Acta Endocrinol (Copenh) 121:27–33
66. Komar L, Nieves J, Cosman F, et al (1993) Calcium homeostasis of an elderly population upon admission to a nursing home. J Am Geriatr Soc 41:1057–1064
67. Sowers MF, Wallace RB, Hollis BW, Lemke JH (1986) Parameters related to 25-OH-D levels in a population-based study of women. Am J Clin Nutr 43:621–628
68. Meuleman J (1989) Osteoporosis and the elderly. Med Clin North Am 73:1455–1470
69. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al (1992) Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcif Tissue Int 51:105–110
70. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al (1992) Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 327:1637–1642

71. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al (1991) Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. Ann Intern Med 115:505–512
72. Heaney RP (1993) Nutritional factors in osteoporosis. Annu Rev Nutr 13:287–316
73. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al (1990) A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. N Engl J Med 323:878–883
74. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al (1993) Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women N Engl J Med 328:460–464
75. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, et al (1994) Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. Osteoporos Int 4:245–252
76. Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR, et al (1990) The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. Ann Intern Med 112:29–34

第 46 章

肾脏疾病

Saulo Klahr

慢性肾脏疾病的突出特点是肾小球滤过率(GFR)下降。这种下降可通过三种主要机制发生：(1)单个肾单位滤过率下降(肾的总滤过率为 120ml/分，按每个肾有一百万个肾单位计算，人类每个肾单位的滤过率为 60nl/分)；(2)有功能的肾单位的数目减少；或(3)最多见的情况是上述两种情况合并存在。肾单位数目的进行性减少累及肾的大部分功能(表 1)。随着 GFR 的下降，主要经肾脏过滤排泄的溶质(尿素、肌酐)在体液内逐渐积累，并使血浆浓度上升[1]。测定血浆中尿素和肌酐浓度可以大致地反映 GFR 下降的程度。当 GFR 降到正常值的 25%以下(约 30ml/分)时，由肾小球过滤的其它溶质，以及由肾小管重吸收或排泄的其它溶质也会在体液中积累[1,2]。这些溶质包括磷酸盐、硫酸盐、尿酸、镁和氢离子。这些溶质在体液中的积累导致代谢性酸中毒。最后，当肾脏疾病进入晚期时，其它化合物也会在体液中堆积。这些化合物包括酚类、胍类、有机酸、吲哚类、多种代谢产物和某些肽类。其中某些在到达一定浓度时可能具有毒性，是造成晚期慢性肾功能不全(尿毒症)的症状和体征的原因之一。

随着肾功能的减弱，人体对膳食摄入的改变，尤其是钠、钾和水摄入的改变做出迅速反应的能力显著降低[1,2]。虽然当肾功能下降时，每个肾单位对溶质和水的排泄能力也随之增强，但有功能的肾单位减少得越多，肾脏能够排泄溶质或水的总幅度越窄。因此，肾功能不全的病人排泄各种溶质和水的能力的上限和下限均低于正常人。随着肾脏疾病的进展，身体对钠、其它溶质和水摄入量变化的应变能力逐渐降低[1,2]。因此，当肾功能减弱时，细胞外液的容量和成分会发生变化。

某些药物，尤其是那些其代谢主要依赖于肾脏排泄的药物，其应用剂量和给药频度也应受到肾功能减弱的限制[3,4]。在尿毒症病人中药物间的相互作用也可能会发生改变[3]。

肾脏的合成功能减弱也是造成肾功能不全时出现一些异常的原因之一。例如红细胞生成素是在肾脏合成的一种激素，对红细胞在骨髓内的成熟起着关键作用，它的合成减少是肾脏病人贫血的主要原因[5,6]。1，25-二羟胆钙化醇(钙三醇)是在肾脏合成的胆钙化醇的活性代谢产物；在肾脏有病时合成减少，导致其在血清中的浓度下降，从而发生胃肠道对钙的吸收减少[7]。钙三醇浓度的降低也是促使肾脏病人发生甲状旁腺机能亢进的因素之一[8]。

几种肽(β_2微球蛋白，轻链)、蛋白质、肽类激素(包括胰岛素、胰高血糖素、生长激素和甲状旁腺激素)等主要在肾脏降解[9]。肾脏也参与糖异生作用(从非碳水化物前体合成葡萄糖)和脂肪代谢[9]。因此，肾功能衰竭可导致多种异常以及对中间代谢、血循环中的激素浓度和某些营养素的吸收造成显著影响。此外，随着肾功能衰竭的进展，可能发生食欲不良、恶心、呕吐等症状，这会进一步减少能量的摄入。在下文中将对一些影响进行性肾脏疾病患者营养状况的某些异常表现和需要改变其膳食作概括的论述。

磷酸盐和钙

当 GFR 下降时，磷酸盐排泄的变化很小，因为与此同时肾小管对磷酸盐的重吸收也发生进行性下降，这主要是由于血浆中甲状旁腺激素的浓度升高的缘故[10]。然而，当 GFR 降到少于 30ml/分时，尽管肾小管对磷酸盐的重吸收显著减少，但仍不足以克服肾小球滤过率的大量降低，从而发生磷酸盐的蓄积。因此，GFR≤25ml/分的病人，除非其膳食磷

酸盐摄入受到限制，否则便会发生高磷酸盐血症[10]。GFR 降到这种低水平时，血清钙浓度也会发生变化，这可能与以下三个因素有关：(1)血清磷酸盐水平升高造成血清中离子状态钙水平下降；(2)GFR＜30ml/分时，钙三醇的浓度因其产生的减少而下降，使胃肠道对钙的吸收减少，这个现象见于有这种 GFR 水平的病人的文献报道[11]。(3)通过甲状旁腺激素从骨内动员钙的过程可能发生障碍，骨骼对这种激素的抵抗性可能是造成低钙血症的原因之一[12]。酸中毒有增高血浆中离子状态钙的倾向，从而有预防某些临床低钙血症后果的作用。给慢性肾脏疾病的患者迅速纠正酸中毒可能会降低钙离子的浓度，从而引起抽搐、惊厥等低钙血症的急性表现。

轻度肾功能不全的病人，减少其磷摄入量可降低甲状旁腺激素的浓度，从而改善骨骼对这一激素的反应[13]。服用与磷酸盐结合的药物可以减少胃肠道对磷的吸收。10 年前，一直用铝盐(氢氧化铝、碳酸铝)作为与磷酸盐结合的药物。但是铝可被吸收，并在血浆和组织内积累[14]。因为铝在体内积累是有毒的[11]，所以临床上已改用其它一些能与磷酸盐结合的药物，如碳酸钙[15]。碳酸钙在作为与磷酸盐结合的药物使用时，应在进餐时服用。肉类和乳制品是膳食磷的主要来源，减少蛋白质摄入量，特别是避免食用肉类和乳制品可将膳食磷摄入量降低到 600～900mg/d。

这种限制蛋白质的膳食常常也同时限制了钙的摄入，导致肾功能不全病人发生钙的负平衡。因此，对这样的病人应每日补充 500～1500mg 钙。补充的钙应在两餐之间服用以增加吸收，补充的剂量取决于病人的体重、血清钙浓度及胃肠道对钙的吸收能力。有几种钙盐(碳酸钙、葡萄糖酸钙、乳酸钙、柠檬酸钙和氧化钙)曾被用来作为补钙药物。对 GFR＜30ml/分的低钙血症病人可能需要给予小剂量的磷酸钙以增高血清钙水平。给予肾功能不全病人磷酸钙可通过提高血清钙浓度和抑制甲状旁腺内甲状旁腺激素的合成以降低血浆中甲状旁腺激素的浓度[11]。

总之，对肾功能不全病人用钙和磷治疗的目的是将血浆中磷和离子钙浓度维持在正常范围以内，预防发生继发性甲状旁腺机能亢进或在已发生甲状旁腺机能亢进时降低甲状旁腺激素的浓度；以及预防或改善骨骼疾病、软组织钙化、搔痒和其它钙-磷平衡失常的临床表现。

镁

在慢性肾功能不全病人中，临床上明显的高镁血症极为少见。虽然肾是排泄镁的主要途径，但随着肾衰竭的进展，每个肾单位重吸收镁的能力也下降，从而避免了血浆镁浓度的显著升高[16]。晚期肾功能不全病人常有轻度高镁血症。低蛋白膳食可将镁的总摄入量降低到每日 300mg 左右。除非以抗酸药的形式另外摄入镁或用镁含量高的药物灌肠或作为泻药服用，否则不会发生有临床意义的高镁血症(血清镁浓度＞1.7～2.1mmol/L)[17]。显著肾功能不全的病人应避免服用这些含镁的药品。

水的排泄

肾脏疾病引起肾浓缩尿的能力不断减弱[18]。在健康人中，尿的渗透性(克分子渗透压浓度)可高达 1200mmol/kg 水，但当肾功能不全时，尿的渗透性最高只能达到接近血浆的水平(300mmol/kg)。如果尿毒症病人排泄的溶质总量保持在 600mmol/d，而其最高尿渗透性为≦200mmol/kg 水，则病人每日必需强制性地排泄 2000ml 水才能解除渗透性负担。这种强制性排水限制了肾功能不全的病人，不能像正常人一样减少水的排泄。

肾功能不全病人水排泄量的上限也是降低的[19]。虽然肾脏疾病病人仍保留着相当好的稀释尿的能力(保留每 100ml 肾小球滤液中产生自由水的量)，但由于 GFR 减少，因而能够排泄的自由水的总量是减少的。例如用利尿剂使一个正常人和一个尿毒症病人利尿，两人的肾小球滤液每 100ml 中都含有 10ml 自由水，两人的尿量都有增加，但增加的量不同。正常人(GFR＝120ml/分钟)的尿量能够从每日 2.0L 等渗尿增加到每日 19.3L 稀释尿，而尿毒症病人(GFR＝4ml/分钟)的尿量则只能从每日 2.0L 增加到每日 2.6L。

慢性肾病患者的强制性水排泄增多可能导致多尿症和夜尿症，这是一种晚期肾功能不全的表现。少数情况下，特别是当试图用含葡萄糖和水的液体冲洗肾脏时，慢性肾功能衰竭的病人可能因排水的增多不当而发生低钠血症。

钠的排泄

随着肾脏疾病的进展，钠排泄的分数也增多以维持外平衡(图 1)。这种适应性变化保持细胞外液容量正常，直到病程的很晚期。然而，慢性肾功能衰竭的患者当钠摄入量发生改变时，钠排泄所占的分数必需发生很大的改变才能维持钠平衡[1]。例如，正常人钠摄入量加倍，从 3.5g/d 增加到 7g/d 时，钠排泄的分数只需要从 0.25%增加为 0.5%，而 GFR 为 4ml/分钟的病人增加同样多的钠摄入量时，其钠的排泄分数则需要从 8%增加为 16%。因此，慢性肾病患者的钠排泄量只能在相当有限的幅度内改变，随着 GFR 的逐渐下降，这一幅度变得越来越小[1,20]。慢性肾脏疾病患者的钠排泄量有上限和下限。下限很重要，因为它限制了慢性肾疾病患者最大程度地保留钠的能力，这时低盐膳食会导致钠的负平衡，同时丢失相应容量的水，从而导致细胞外液和血浆的容量减少、肾小球滤过率降低。

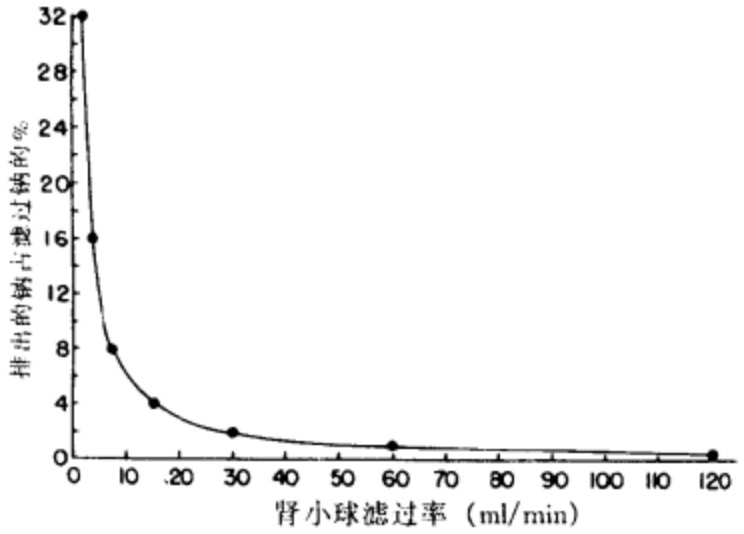


图 1　每日摄入氯化钠 7.0g 的肾功能正常者或慢性肾脏疾病患者，在肾小球滤过率不同时钠的排泄模式

肾功能不全晚期的病人也不能耐受高钠摄入。如果摄入过多的钠便可能发生钠堆积和细胞外液容量扩大，从而造成或加重已有的高血压、水肿、液体过度负荷增加、充血性心力衰竭和肺水肿。因此，在肾功能不全病人的膳食管理中，必需慎重考虑到病人对钠和水排泄应变能力的下降。

钾

在正常情况下，摄入的钾 90%～95%从尿中排泄，其余部分由粪便排出[21]。慢性肾功能衰竭时，经粪便排泄的部分增多，当 GFR 降到低于 5ml/分钟时经粪便排出的部分可达到 20%～25%[22]。每个肾单位的钾排泄量也增多，可接近甚至超过肾小球滤过的能力。在慢性肾功能衰竭时，醛固酮和其它一些因素(如肾小球滤液通过肾单位远侧部位时流速增快)是导致远侧肾小管钾排泄增多的主要因素。因此，甚至在钾摄入量正常(100mmol/d)时，除粪便中排钾量增加外，肾脏增加钾排泄的调节机制能维持血浆钾浓度正常直到 GFR＜10ml/分钟。

当慢性肾脏病人发生酸中毒时，由于钾在细胞内、外的分布发生改变，血浆钾浓度可能升高[23]。细胞内的钾移到细胞外，氢和钠进入细胞内。此外，激素缺乏(如低肾素血症病人的醛固酮浓度降低)可能在肾功能不全的早期便引起高钾血症。胰岛素的缺乏可能使胰岛素依赖型糖尿病病人在慢性肾脏疾病的早期便发生高钾血症[24]。最后，在 GFR 非常低的条件下，钾的分泌率可能已经接近维持血浆钾浓度稳定状态的最大程度。因此，此类病人对钾摄入的突然变化能够做出反应的储备功能是很小的。在晚期肾功能不全的病人中的某些情况，如少尿(钾摄入突然增多)及突然发生代谢性酸中毒或分解代谢状态，可导致有生命危险的高钾血症。

尽管慢性肾功能衰竭晚期的病人有发生高钾血症的倾向，但事实上病人体内钾的总量是减少的。这一表面上看来矛盾的情况是由于体内的钾大部分位于细胞内。晚期尿毒症病人的摄入减少、分解代谢增强及钠从细胞内向外转移的能力减弱等因素可导致细胞内钾浓度下降，从而导致一定程度的钾耗空，尽管这时细胞外液中的钾浓度是升高的。

对危及生命的高钾血症的紧急治疗包括通过给予葡萄糖和胰岛素或碳酸氢钠刺激细胞摄取钾，及通过肠道内应用阳离子交换树脂(kayexalate)或透析以除去细胞外液内的钾[23]。应该劝告晚期慢性肾功能衰竭病人少吃富含钾的食物，如柑橘类水果、鳄梨、豆类、无花果和香蕉等。长期进食低钠膳食并用食盐代用品的病人可能因某些食盐代用品中钾含量高而发生高钾血症。

酸碱平衡

正常人，为维持酸碱平衡需要肾脏每天从肾小

球滤液中重吸收约 4000 mmol 的碳酸氢盐，并以铵和可滴定酸(与磷酸盐和其它缓冲离子结合的 H^+)的形式排泄 50～100mmol 的氢离子[25]。当总的肾功能下降时，如同肾单位的许多其它功能一样，剩余的有功能的肾组织可对酸碱平衡的调节做出很明显的代偿反应。除了一小部分患有高氯性酸中毒的病人外，大多数肾脏病人在 GFR 降到低于正常值的 20% 以前，不会因肾脏疾病本身而发生明显的酸血症[25]。虽然在 GFR 较高时血浆中碳酸氢盐的浓度可能有所降低，但由于呼吸的代偿作用，血液的 pH 值仍能保持正常或仅有极轻微的下降。即使 GFR 降到低于 20ml/分时，各个病人的酸中毒的程度也有很大差异。造成这种差异的原因包括肾脏疾病的性质、膳食、酸性离子盐的摄入、细胞外液容量、钾的平衡及呼吸代偿的有效性[25]。

因为蛋白质代谢是氢离子的主要来源，所以低蛋白膳食或当存在内源性分解代谢时设法减轻分解代谢可显著减少氢离子的产生[26]。磷脂类对产生氢离子的作用较小。可给予患者口服碳酸氢盐以纠正肾功能不全时的代谢性酸中毒。血浆中磷酸盐浓度低时，可导致可滴定酸的排泄减少，以及加重尿毒症引起的代谢性酸中毒。

氮代谢和蛋白质摄入

本世纪早期已注意到进食蛋白质会加重肾功能衰竭病人的临床症状。L'Ambard[27]观察到尿毒症病人常是消瘦的，尤其是在进食有肉的一餐后不舒服。这些早年的观察提示，减少膳食中蛋白质的量可以减轻尿毒症的毒性症状。Volhard[28]曾说过“在慢性肾功能不全的病人中，将氮的摄入量减少到每日 3～5g(约 20～30g 蛋白质)的水平可以长时间地防止血液中尿素水平上升，使显著升高的尿素、尿蓝母和黄色蛋白的数值下降、原有的尿中毒表现消失”。上述发现及以后的观察结果清楚地证明，限制晚期肾功能不全病人膳食中的蛋白质摄入量可改善许多尿毒症症状。在过去的十来年里，研究者们对低蛋白膳食对肾功能及人类肾脏疾病的进展可能产生的效果也有很浓厚的兴趣[29]。然而还没有确切的证据证明限制膳食蛋白质能够改善或阻止人类肾脏疾病的进展。

过去常用血液中的尿素浓度，尤其是体内尿素的产生情况(通常以 24 小时尿中尿素氮的排泄总量表示)来估计蛋白质摄入量。然而，组织分解代谢增高和内源性蛋白质降解也可增加尿素的产生。能量摄入不足、酸中毒、间发感染、钠耗空或糖皮质激素分泌过多等均可引起肾功能不全病人体内尿素氮水平升高。代谢性酸中毒可能是尿毒症时支链氨基酸代谢不正常的原因[30,31]。代谢性酸中毒可显著降低血浆和肌肉中支链氨基酸的浓度，并增强缬氨酸和亮氨酸的氧化。用碳酸氢钠纠正酸中毒可减轻蛋白质分解代谢及尿毒症的支链氨基酸的代谢异常[31,32]。

目前还不清楚在肾功能不全进展到什么阶段应该开始限制蛋白质摄入。一种谨慎的作法是限制蛋白质摄入，使血液中尿素氮不超过 35.7mmol/L(最好是低于 25mmol/L)[33]。当然 GFR 小于 20～25ml/分时，应建议病人在一定程度上限制蛋白质摄入量以减轻尿毒症症状。蛋白质摄入量应限制在约 0.6g 蛋白质/kg 标准体重。然而，对 GFR 小于 10ml/分的病人，某些医生曾应用约 0.3g 蛋白质/kg 体重的膳食，并同时补充酮酸或氨基酸。GFR 小于 5ml/分时，单靠限制蛋白质摄入可能不足以防止发生尿毒症症状。还应该考虑到，长期的限制蛋白质可能引起营养不良，因而，应该对病人的营养状况定期进行仔细评估[34]。

当今严重的蛋白质营养不良已经不像 30 年前那么常见了，那时透析设施是很少的。因食欲不振和长时间地严格减少蛋白质摄入的联合作用而造成的能量摄入不足，使一些病人显著消瘦。在透析的早期，当水肿消除以后，病人的体重常常比一般人低 15%～30%。近年来，由于早期开始透析治疗和更好地应用营养知识，肾病终末期患者和那些接受透析治疗的患者的营养状况无疑已大大改善。但是几项观察显示，程度较轻但明显的蛋白质营养不良仍相当不少[35]。虽然血清白蛋白浓度保持正常，但血管外白蛋白代谢池可能有所缩小。血清运铁蛋白浓度可能是蛋白质营养状况的一个较敏感的指标。已经发现许多中度到重度肾功能衰竭的病人血清运铁蛋白水平是低的；在一些依靠透析的病人中，尽管蛋白质摄入量达到每日每公斤体重 1g 的水平，但其血清运铁蛋白浓度仍低于正常[36]。虽然蛋白质摄入不足以及能量摄入不足(或兼有二者)可能是慢性肾功能衰竭病人营养不良的主要原因，但肾功能衰竭本身干

扰蛋白质合成这一复杂过程中的一个或数个步骤的可能性尚未得到充分的研究[37]。在肾功能只呈中度不全的病人的肌肉中发现碱溶性蛋白质含量下降的事实支持，这种可能性。

能量需要

慢性肾功能不全病人的能量消耗和需要量与正常人相似。然而，肾脏疾病的患者当 GFR＜25 ml/分时，因逐渐开始食欲不振而其能量摄入趋于减少，因而能量营养不良在慢性肾功能衰竭的病人中是很常见的。按医嘱进食低蛋白膳食的病人，高能量摄入可改善病人对蛋白质的利用。大多数慢性肾功能衰竭的病人每日摄入 150kJ/kg(35kcal/kg)是适宜的；年龄超过 60 岁者可能每日 130kJ/kg(30kcal/kg)便够了。从事强体力活动的病人需要摄入更高的能量。

靠透析维持生命的终末期患者，其蛋白质和能量需要与上述有所不同[38,39]。曾有人提出，此种病人的蛋白质摄入量应达到每日 1.2g/kg。对于不卧床的持续接受腹膜腔透析的病人，透析液会带走蛋白质和氨基酸而造成损失。这样的患者的蛋白质摄入量应达到每日 1.5g/kg。这些病人的能量通常是够的，因为病人可以经腹膜从含葡萄糖的透析液中吸收足够的葡萄糖。一般说来，接受血液透析治疗的病人和接受透析治疗前的慢性肾功能衰竭病人的能量摄入应为每日 150kJ/kg(每日 35kcal/kg)。

脂质代谢

在慢性肾病患者，尤其是在肾病综合征患者中，脂质代谢异常是很常见的[41]。肾病综合征的特点是中度蛋白尿(主要是白蛋白尿)、低白蛋白血症、高浓度的血清胆固醇和不同程度的水肿。Ⅳ型高脂血症(高密度脂蛋白水平下降)在慢性尿毒症病人和正在接受维持性透析治疗的病人中是很常见的[42~44]。长期接受血液透析治疗病人的主要死亡原因是心血管疾病。大多数已知的发生动脉粥样硬化和冠状动脉疾病的危险因素在这些病人中都存在，包括高血压、吸烟、高密度脂蛋白胆固醇浓度降低、甘油三酯浓度升高、高胰岛素血症、葡萄糖不耐受、精神紧张和缺少体力活动的生活方式。

甘油三酯浓度升高是慢性肾功能衰竭病人中最常见的脂质异常表现[44,45]。病人表现为极低密度脂蛋白甘油三酯浓度升高、高密度脂蛋白胆固醇浓度降低和低密度脂蛋白与高密度脂蛋白胆固醇的比值增大。主要的缺陷是由于体内的脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶的活力下降，因而不能有效地去除富含甘油三酯的脂蛋白。减少膳食中碳水化物摄入量和增大多不饱和脂肪酸的比值可以有效地降低血浆甘油三酯浓度[43]。然而，也可能需要应用降脂药物安妥明或肉碱。对肾病综合征病人，给予 lovastatin 可有效地降低血清胆固醇浓度[46]。体育锻炼也可减轻慢性肾功能不全病人的高脂血症，而久坐的对照病人则表现为血清脂质模式情况恶化。

碳水化物代谢紊乱

尿毒症患者对碳水化物的耐受性下降。在口服或静脉注射葡萄糖后便明显表现出来。慢性肾功能衰竭时葡萄糖代谢异常的特点是空腹血糖正常而葡萄糖耐量不正常、葡萄糖对胰岛素的反应延迟、高胰岛素血症和高胰高血糖素血症[48,49]。虽然一些研究结果提示对葡萄糖的耐受性不正常是由于外周组织对胰岛素的对抗性，但骨骼肌中是否存在这种对抗性尚未得到证明[52,53]；也可能在血液循环中有某种因子诱发肌肉对胰岛素的对抗[54]。尿毒症者生长激素浓度增高也可能使外周组织对胰岛素产生对抗性。

发生进行性肾脏疾病的糖尿病病人，随着肾脏疾病的进展需要减少胰岛素的用量。能量摄入量减少、体重下降及胰岛素在体内的降解变慢等因素，在使这种病人对胰岛素需要量逐渐减少中或许起着某种作用。

维生素

关于肾脏病末期的维生素营养状况的研究资料很少[55~57]。已发表的文献报告中常常缺少膳食蛋白质摄入量、维生素补充情况、取样时间与透析治疗的关系、以及是否服用影响维生素代谢的药物等方面的资料，因而很难评估这些报告的价值。此类病人的血清、红细胞及白细胞中几种水溶性维生素的浓度降低。在某些医疗中心曾发现此类病人有叶酸缺乏的血液学表现，但另一些医疗中心则无此发现，这或

许反映膳食摄入量不同和用了维生素补充剂[55,56]。其中一项报告指出，未接受维生素补充剂的病人血浆和白细胞中维生素 C 的浓度低，少数病人有轻度的坏血病体征[57]。在大多数文献报告中，此类病人血浆中其它水溶性维生素的浓度正常[58]。因为肾脏是水溶性维生素及其代谢产物的唯一排出途径，所以肾脏排出的减少可能是一种保护机制，尤其是对依靠血液透析的病人更是如此，因为血液透析会从体内带走水溶性维生素。肾衰竭的病人血清中视黄醇(维生素 A)和视黄醇结合蛋白的浓度增高[59~61]。

微量元素

微量元素的代谢在肾功能衰竭期间发生改变[56]。这种改变的机制目前还不清楚，微量元素过多或缺乏对重症肾功能不全症状有多少影响目前也不知道。与蛋白质有高度结合性的元素(如铜和锌)随着蛋白尿的加重而大量丢失。目前还没有证据说明慢性肾功能衰竭的病人应常规地补充微量元素。有一些证据支持补充硒、锌和铁，但必需首先估计膳食中的能量和蛋白质含量是否足够。补充微量元素时必须细心监测以避免发生中毒，补充硒时尤其如此，因为硒的治疗剂量范围很窄。感染和类固醇治疗会降低血浆锌浓度，因此在补充锌以前应先除去这两种情况。

慢性肾功能衰竭的病人可能发生铝蓄积，尤其是为了减少磷酸盐吸收而服用与磷酸盐结合的含铝药物时更容易发生铝蓄积。铝蓄积可引起骨骼疾病、脑病和其它一些异常[63,65]。

致谢：得到 NIDDK 09976 号科研基金的支持。

参考文献

1. Bricker NS, Klahr S, Lubowitz H, Slatopolsky E (1971) The pathophysiology of renal insufficiency: on the functional transformation in the residual nephrons with advancing disease. Symposium on pediatric nephrology. Pediatr Clin North Am 18:595–611
2. Suki WN, Eknoyan G (1995) Pathophysiology and clinical manifestations of chronic renal failure and the uremic syndrome. In Jacobson H, Striker G, Klahr S (eds), The principles and practice of nephrology, 2nd ed. Mosby, St Louis, pp 603–614
3. Gambertoglio JE, Aweeka FJ, Blythe WB (1993) Use of drugs in patients with renal failure. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds), Diseases of the kidney, 5th ed. Boston, Little, Brown, pp 3211–3268
4. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA (1993) Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. American College of Physicians, Philadelphia
5. Eschbach JW (1989) The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. Kidney Int 35:134–148
6. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al (1987) Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med 316:73–78
7. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F (1985) Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)2D. Kidney Int 27:565–573
8. Madsen S, Olgaard K, Ladefoged J (1981) Suppressive effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on circulating parathyroid hormone in renal failure. J Clin Endocrinol Metab 53:823–827
9. Klahr S (1983) Nonexcretory functions of the kidney. In Klahr S (ed), The kidney and body fluids in health and disease. Plenum Medical, New York, pp 65–90
10. Delmez J, Slatopolsky E (1992) Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis 19:303–317
11. Feinfeld DA, Sherwood LM (1988) Parathyroid hormone and 1,25(OH)2D3 in chronic renal failure. Kidney Int 33:1049–1058
12. Llach F, Massry SF, Singer FR, et al (1975) Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. J Endocrinol Metab 41:339–345
13. Somerville PJ, Kaye M (1979) Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats is caused by phosphate retention. Kidney Int 16:552–560
14. Alfrey AC (1984) Trace metals. In Eknoyan G, Knochel JP (eds), The systemic consequences of renal disease. Grune and Stratton, Orlando, FL, pp 443–460
15. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al (1986) Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med 315:157–161
16. Steele TH, Wen SF, Evenson MA, Rieselbach RE (1968) The contribution of the chronically diseased kidney to magnesium homeostasis in man. J Lab Clin Med 71:455–463
17. Randall RE, Cohen MD, Spray CC, Rossmeisl (1964) Hypermagnesemia in renal failure: etiology and toxic manifestations. Ann Intern Med 61:73–88
18. Baldwin DJ, Berman IH, Heinemann HO, Smith HW (1955) The elaboration of osmotically concentrated urine in renal disease. J Clin Invest 34:800–807
19. Kleeman CR, Adams DA, Maxwell MH (1961) An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease. J Lab Clin Med 58:169–184
20. Klahr S, Slatopolsky E (1973) Renal regulation of sodium excretion. Arch Intern Med 131:780–791
21. Wright FS, Giebisch G (1985) Regulation of potassium excretion. In Seldin DW, Giebisch G (eds), The kidney: physiology and pathophysiology. Raven, New York, pp 1223–1249
22. Schultze RG (1973) Recent advances in the physiology and pathophysiology of potassium excretion. Arch Intern Med 131:885–897
23. Allon M (1993) Treatment and prevention of hyperkalemia in end-stage renal disease. Kidney Int 43:1197–1209
24. Bia MJ, DeFronzo RT (1981) Extrarenal potassium homeostasis. Am J Physiol 240:F257–F268
25. Hamm LL, Klahr S (1984) Alterations of acid-base balance.

In Klahr S (ed), Differential diagnosis in renal and electrolyte disorders, 2nd ed. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, CT, pp 231–250
26. Relman A, Lennon EJ, Lemman J Jr (1961) Endogenous production of fixed acid and the measurement of the net balance of acid in normal subjects. J Clin Invest 40:1621–1630
27. Ambard L (1920) Physiologie normale et pathologique des reins. Masson et Cie, Paris
28. Volhard F (1918) Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit). In Mohr L, Staehelin R (eds), Handbuch der Inneren Medizin. Springer, Berlin, pp 1149–1172
29. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al and Modification of Renal Disease Study Group (1994) The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med 330:877–884
30. May RC, Hara Y, Kelly RA, et al (1987) Branched-chain amino acid metabolism in rat muscle: abnormal regulation in acidosis. Am J Physiol 252:E712–E718
31. Hara Y, May RC, Kelly RA, Mitch WE (1987) Acidosis, not azotemia, stimulates branched-chain, amino acid catabolism in uremic rats. Kidney Int 32:808–814
32. Papadoyannakis NJ, Stefanidis CS, McGeown M (1984) The effect of the correction of metabolic acidosis on nitrogen and potassium balance of patients with chronic renal failure. Am J Clin Nutr 40:623–627
33. Kopple JD, Coburn JW (1974) Evaluation of chronic uremia: importance of serum urea nitrogen, serum creatinine and their ratio. JAMA 227:41–44
34. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Gutman RA, et al (1980) Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. Am J Clin Nutr 33:1567–1585
35. Hakim RM, Levin N (1993) Malnutrition in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 21:125–137
36. Ooi BS, Darocy AF, Pollak VE (1972) Serum transferin levels in chronic renal failure. Nephron 9:200–208
37. Kopple JD (1978) Abnormal amino acid and protein metabolism in uremia. Kidney Int 14:340–348
38. Bergstrom J (1993) Nutritional requirements of hemodialysis patients. In Mitch WE, Klahr S (eds), Nutrition and the kidney, 2nd ed. Little, Brown, Boston, pp 263–289
39. Kopple JD, Hirschberg R (1993) Nutrition and peritoneal dialysis. In Mitch WE, Klahr S (eds), Nutrition and the kidney, 2nd ed. Little, Brown, Boston, pp 290–313
40. Maroni BJ (1993) Requirements for protein, calories and fat in the predialysis patient. In Mitch WE, Klahr S (eds), Nutrition and the kidney, 2nd ed. Little, Brown, Boston, pp 185–212
41. Kaysen GA (1993) The nephrotic syndrome: nutritional consequences and dietary management. In Mitch WE, Klahr S (eds), Nutrition and the kidney, 2nd ed. Little, Brown, Boston, pp 213–242
42. Klahr S (1993) Management of lipid abnormalities in the uremic patient. In Mitch WE, Klahr S (eds), Nutrition and the kidney, 2nd ed. Little, Brown, Boston, pp 132–151
43. Okubo M, Tsukamoto Y, Yoneda T, et al (1980) Deranged fat metabolism and the lowering effect of carbohydrate-poor diet on serum triglycerides in patients with chronic renal failure. Nephron 25:8–14
44. Reaven GM, Swenson RS, Sanfelippo ML (1980) An inquiry into the mechanism of hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure. Am J Clin Nutr 33:1476–1484
45. Sanfelippo ML, Swenson RS, Reaven GM (1977) Reduction of plasma triglyceride by diet in subjects with chronic renal failure. Kidney Int 11:54–61
46. Vega GL, Grundy SM (1988) Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia: effects on lipoprotein metabolism. Kidney Int 33:1160–1168
47. Goldberg AP (1984) A potential role for exercise training in modulating coronary risk factors in uremia. Am J Nephrol 4:132–133
48. DeFronzo RA, Andres R, Edgar P, Walker WG (1973) Carbohydrate metabolism in uremia: a review. Medicine 52:469–497
49. Horton ES, Johnson C, Lebovitz AE (1968) Carbohydrate metabolism in uremia. Ann Intern Med 68:63–74
50. Hager SR (1989) Insulin resistance of uremia. Am J Kidney Dis 14:272–276
51. Westervelt FB (1969) Insulin effect in uremia. J Lab Clin Med 74:79–84
52. Davis TA, Klahr S, Karl IE (1987) Glucose metabolism in muscle of sedentary and exercised rats with chronic uremia. Am J Physiol 252:F138–F145
53. Garber AJ (1970) Skeletal muscle protein and amino acid metabolism in experimental chronic uremia in the rat: accelerated alanine and glutamine formation and release. J Clin Invest 62:623–632
54. McCaleb ML, Izzo MS, Lockwood DH (1985) Characterization and partial purification of a factor from uremia serum that induces insulin resistance. J Clin Invest 75:391–396
55. Dobbelstein H, Korner WF, Mempel W, et al (1974) Vitamin B6 deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses. Kidney Int 5:233–239
56. Gilmour ER, Hartley GH, Goodship THJ (1993) Trace elements and vitamins in renal disease. In Mitch WE, Klahr S (eds), Nutrition and the kidney, 2nd ed. Little, Brown, Boston, pp 114–131
57. Ihle BU, Gillies M (1983) Scurvy and thrombocytopathy in a chronic hemodialysis patient. Aust NZ J Med 13:523
58. Stein G, Schone S, Sperschneider H, et al (1988) Vitamin status in patients with chronic renal failure. Contrib Nephrol 65:33–42
59. Kopple JD (1981) Nutritional therapy in kidney failure. Nutr Rev 39:193–206
60. Smith FR, Goodman DS (1971) The effects of diseases of the liver, thyroid and kidney on transport of vitamin in human plasma. J Clin Invest 50:2426–2436
61. Vahlquist A, Peterson PA, Wibell L (1973) Metabolism of the vitamin A transporting protein complex. I. Turnover studies in normal persons and in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Invest 3:352–362
62. Zumkley H, Bertram HP, Lison A, et al (1979) Aluminum, zinc and copper concentrations in plasma in chronic renal insufficiency. Clin Nephrol 12:18–21
63. Alfrey AC, Legendre GR, Kaehny WD (1976) The dialysis encephalopathy syndrome—possible aluminum intoxication. N Engl J Med 294:184–189
64. Kaysen GA, Schoenfeld PY (1984) Aluminum homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int 25:107–114
65. McGonigle RJ, Parsons V (1985) Aluminum-induced anemia in haemodialysis patients. Nephron 39:1–9

第 47 章

肝病中的营养问题

Josef E. Fischer　Timothy D. Kane

肝脏是体内的中心代谢器官。肝的解剖构造、部位和功能使它能够代谢和清除来自门静脉的大多数营养素和毒素。很多内分泌的、神经的或细胞动力学的过程能够刺激和调整肝脏对这些物质的代谢和解毒能力，以及将这些物质再分配到外周组织的能力。肝脏疾病时出现的营养素代谢改变，使肝功能衰竭的治疗成为极复杂的问题。

在肝功能衰竭的治疗中目前可供选择的方法包括：肝移植、体外人工肝脏装置和全身性支持疗法。虽然肝移植可成功地用于晚期肝硬化和暴发性肝功能衰竭，但器官来源问题限制了这种治疗方式的应用[1,2,3]。人工肝脏装置曾被推荐作为肝移植前或在肝功能自然恢复前的过渡措施，为肝功衰竭期间提供暂时的支持[4~6]；虽然最近一些实验研究显示了令人兴奋的结果，但这一方法还有待进一步改进。

在各种内脏器官中肝脏是很独特的，因为它具有约每 50 天再生其全部细胞的能力[7,8]。因此，支持措施仍然是治疗肝功能衰竭的主要方式。在各种最能影响肝脏再生的措施(包括肝细胞生长因子、类固醇类激素和生长激素的应用)中，营养支持是对肝病病人最易处理的一种治疗性干预方式[9]。并不是所有这些因素都是令人鼓舞的，例如类固醇类激素便不能随便使用。

对肝功能衰竭病人提供营养支持中需要考虑的问题包括：肝功能衰竭的特殊疾病过程和病理生理、病肝的代谢改变及提供营养支持的目的和效果。

肝功能衰竭的病理生理

肝脏是人体最大的内部器官，重量在 1200g 至 1500g 之间[10]。它的血液供应有两个来源，门静脉提供肝总血流量的 65%～75%，但只提供肝耗氧量的25%～40%；肝动脉提供总血流量的25%～35%，但提供 60%～75%的氧。门静脉血中含有从胃肠道吸收的各种营养素、毒素和其它物质，在到达肝窦状隙水平与肝动脉血混和以前，它的含氧量比较少。肝脏构造的特点是所有的肝细胞都可直接接近肝窦状隙[10]。肝门三合体包括一个门小静脉、一个肝小动脉和一个引流到肝窦状隙的胆小管。血液从门静脉系统流向中央区，代谢底物在窦状隙被清除，代谢的产物被加入到窦状隙的血液中[10,11]。这些代谢底物和代谢产物可诱发肝细胞内一些酶系统的合成，并调节肝小叶细胞的功能。

肝功能衰竭可以是急性的也可以是慢性的，有些病人兼有二者的表现。急性和进行性暴发性肝功能衰竭通常是由病毒性或中毒性肝炎引起的，病人在发病前营养和肝功能往往正常[12]。虽然预后非常不好，但也必需考虑给予营养支持，因为在肝移植前营养支持很可能有帮助，它还可以减轻蛋白质缺乏和改善肝移植后的免疫状况。

慢性肝脏疾病(如酒精中毒性肝炎)需要长期的营养支持以增加其存活机率[13]。已经证明积极的营养支持可提高此类病人的存活率[14]。慢性肝功能衰竭的病人在受到一次急性打击后(如胃肠道出血、感染、饥饿或外科手术)可转变为急性肝功能衰竭，这些病人常常事前已有肝硬化的基础。营养支持对这类病人最有好处，可以增加存活机率。

人们越来越认识到，多系统器官衰竭是外科病人死亡的原因之一。关于在这种高代谢状态下发生肝功能衰竭的一种病因假说是，机体对长时间过度应激(如脓毒血症)的反应，是以牺牲维持生命必需的器官(尤其是肝脏)的结构性蛋白质和功能性蛋白质为代价来维持葡萄糖异生作用[15]。因此，同时存在脓毒血症和慢性肝功能衰竭急性发作的病人，需要

积极有力的营养支持。

肝脏在受到酒精或营养不良反复侵袭的情况下，肝小叶的正常结构因点片状坏死、连成桥状坏死和塌陷而发生扭曲，坏死的肝实质最终被纤维组织代替。有序地接触动脉血和门静脉血的单层肝细胞的正常结构发生改变[16]。再生的肝细胞结节不能获得门静脉血供应，使得硬化的肝脏特别容易受到肝动脉血流量变化影响[11,17]。脱水、麻醉、休克或脓毒血症引起的重度血管收缩可导致肝动脉血流量迅速减少，继之导致再生肝结节的急性坏死[3,18]。肝坏死和衰竭的表现是胆红素水平升高和肝的合成能力下降。凝血酶原时间和部分凝血激酶时间延长，是显示肝功能衰竭病人死亡危险增大的两项指标。血清白蛋白水平下降的原因是多因素的，不但与细胞因子介导的合成作用受抑制有关[19]，也与血管外的白蛋白降解增多有关。

肝脏除了起着身体代谢性“发电站”的作用以外，还对来自胃肠道的有害物质(包括细菌、孢子和内毒素)起过滤作用。肝脏疾病导致身体失去代谢性调节功能，使得一些通常由肝脏调节其浓度的氨基酸得以逸入血循环而产生不同的后果[20]。病肝中再生肝细胞功能的能力不同。按照肝脏疾病的程度，肝细胞可表现为正常功能、功能障碍或坏死。因此，已死亡的或正在死亡过程中的肝细胞不能将在正常情况下由门静脉血流经肝窦状隙时被清除的各种物质加以代谢清除，这一情况对整个机体有重大的代谢和生理性影响。

在做过门腔静脉分流术的病人及因肝脏疾病肝脏结构被破坏而发生门静脉高压的病人都可见到血液绕过肝脏的生理学分流[21]。当分流量的百分数增加到门静脉血不再流向肝脏时，便不能实现对门静脉血中的物质(如葡萄糖、氨基酸、胰岛素、胰高血糖素或内毒素)的清除，从而使这些物质在全身血浆中的浓度升高到中毒或不正常水平。

门静脉高压代表一种自身稳定过程，针对血流的阻力增高身体企图增高压力以维持其到达肝脏的血流量。于是，血浆容量扩大(可能是由于醛固酮和抗利尿激素水平增高及肾脏对心钠素的敏感性下降)[22]可以看作是身体企图增大血流量和灌注压力的表现。矛盾的是，为防止因出血而致死所做的分流手术，术后门静脉压力的正常化会导致肝血流量下降，常常最终导致长期的肝功能衰竭。最后，因肝性脑病而限制营养会使肝脏不再能够得到为修复损坏的肝实质所需要的足够蛋白质和能量，从而引起肝脏的进一步损害[23,24]。

代谢过程的改变

在讨论肝脏病人的营养支持以前，需要先复习一下与肝功能衰竭有关的碳水化物、脂肪和蛋白质的代谢失调。

碳水化物代谢涉及储存激素胰岛素和分解代谢激素胰高血糖素二者间的相互作用。已经证明，肝功能受损时，这两种激素的降解减少，在血液中的水平持续升高[25~27]。门静脉高压时，肝细胞与门静脉血中葡萄糖的接触减少，导致葡萄糖耐量异常[28]。门腔静脉分流常伴有高胰高血糖素血症，很可能高胰岛素血症也是由于上述同一机制所致[25,26]。肝硬化病人倾向于发生分解代谢，表现为典型的胰高血糖素与胰岛素不平衡。这时，有效的胰岛素/胰高血糖素的比值降低，因胰高血糖素占优势或因细胞对胰岛素不敏感，或此两种原因兼而有之[27]。在实验动物中，随着肝功能衰竭的进展，这一比值的减小更加突出[29]。Ziparo 等指出，当肝功能衰竭病人发生肝昏迷时，胰高血糖素的水平显著升高，而胰岛素水平稳定不变或下降[30]。在这些研究中还观察到分流术后的病人(尤其是并发肝性脑病的病人)，其真性 α-细胞功能亢进可能被生长激素释放抑制因子(somatostatin)所抑制。

高胰高血糖素血症的来源还不清楚，但可以推测它的目的是使衰竭的肝增加葡萄糖的产生，或是动员和释放肝脏的脂肪以供给外周组织能量。胰高血糖素对多种影响有反应，包括血液中氨和氨基酸(尤其是芳香族氨基酸)浓度过高[31]。Sherwin 等曾提出，在肾上腺素和类固醇增高(可能由于降解减少)的背景下高胰高血糖素血症产生一种持续的葡萄糖异生状态[25]。

低血糖症比较少见，但可发生于大量肝细胞坏死的病例(如暴发性肝功能衰竭)或酗酒者(慢性营养不良的模型，由于这时肝内糖原储备不足，短期禁食即可引起低血糖症)[11]。硬化的肝脏不能储存葡萄糖，但肝脏的葡萄糖异生作用仍存在。这可能与长期饥饿的情况一样，肾脏的葡萄糖异生作用发挥协助作用。其它的能量来源也可能减少对衰竭的肝脏生

产葡萄糖的要求。脂肪分解释放甘油(可用于葡萄糖异生作用)和脂肪酸。脂肪酸可直接被利用或被氧化成酮类。后一生化途径在肝功能衰竭的病人中可能发生障碍[33]。骨骼肌的蛋白质分解产生支链氨基酸;至少有一个碳原子在局部被氧化,而其氨基和碳骨架中的某些部分一起产生丙酮酸盐,继而形成丙氨酸(此即为葡萄糖-丙氨酸循环)[34]。

在肝硬化病人中,无论是口服或是静脉注射葡萄糖均表现为葡萄糖不耐受,并伴有胰岛素反应增强。后者或许是分流引起的;然而;高血糖症的原因可能是多因素的。外周组织摄取葡萄糖依赖于胰岛素;虽然肝细胞摄取葡萄糖并不依赖胰岛素,但肝细胞内的葡萄糖代谢也依赖于胰岛素。因此,胰岛素/胰高血糖素比值下降可能是引起此高血糖症的原因。

在碳水化物的代谢中,肝脏主要负责产生和储存葡萄糖并维持在血液中燃料浓度的稳定,及维持血浆渗透性的稳定。总之,硬化的肝脏只是失去了储存葡萄糖的功能,但还能有效地维持其它功能。然而,如果合并急性肝功能衰竭,便会最终丧失葡萄糖异生作用,而导致低血糖症。重度的低血糖症常会带来致命的后果。这时肝脏停止摄取用于葡萄糖异生作用的代谢底物,则可导致显著的高氨基酸血症和乳酸性酸血症。

脂质代谢的异常会延伸到脂肪酸的问题,在正常休息的饥饿状态下,脂肪分解是主要的能量来源,约占正常能量消耗的75%～85%。

肝脏在将长链脂肪酸代谢成酮体(外周组织的重要能量来源)方面及在维持血浆中短链脂肪酸的正常浓度方面起着重要作用。一种最近的假说认为,短链脂肪酸(连同氨和甲烷硫醇类物质)是与肝性脑病有关的重要物质之一[12]。然而有些研究者曾用较大剂量的此类物质作动物实验,未发现不良影响[35]。此外,在一些因先天性原因的昏迷病人中和一些涉及低血糖素A的昏迷病人中,短链脂肪酸的血液浓度比肝性脑病者要高出数百倍[36,37]。

当蛋白质营养不良时,肝脏可供输出的脂质多于可用于合成脂蛋白的蛋白质前体,导致肝脏的脂肪性改变[7]。供应过多是在妊娠、肥胖、用类固醇、糖尿病和全胃肠外营养中过多用葡萄糖时所发生脂肪肝的基础[1]。药物或毒素(如四环素或四氯化碳)可抑制蛋白质合成,从而引起肝脏脂肪变,其原因是肝脏失去了合成极低密度脂蛋白的能力[10]。

在血流中循环的未酯化的脂肪酸,至少有一部分与白蛋白结合。未酯化的脂肪酸在肝性脑病的形成中起重要作用,因为它们能够从白蛋白中置换出色氨酸[38]。因此,随着脂质的动员和继之发生的血循环中未酯化脂肪酸的增多,游离色氨酸的浓度也逐渐升高,使血循环中有更多的色氨酸通过血脑屏障输送到脑中[39]。总之,肝功能衰竭对脂质代谢总的影响是减少了身体的一种能量来源,从而使机体以葡萄糖异生作用作为主要的能量来源。

从膳食中获得的大量蛋白质,其蛋白质和氨基酸代谢有助于肝脏和其它组织的蛋白质合成作用。来自外周组织的氨基酸也在肝脏内再循环以便于降解、参与转氨基过程、或促进葡萄糖异生过程[40]。

在肝硬变时,葡萄糖异生的倾向要求有与之相等的形成尿素的能力以防止发生高氨血症。肝脏和肾脏的尿素生成作用有利于产生尿素,这是一种很容易排出体外的无毒氮代谢降解产物[41]。在慢性肝硬变性肝功能衰竭的病人中,通常还留存足够的产生葡萄糖的能力,这种能力因肝细胞功能障碍的程度而不等;但形成尿素的能力则大大下降。

由于尿素形成能力下降所引起的高氨血症难以与分流术后肠道产生的氨引起的高氨血症区分。肠组织中耗用谷氨酰胺的葡萄糖异生作用是很活跃的,由此产生的氨和来自肠腔内氨基酸的脱胺作用所产生的氨都需要成功地运输到肝脏以合成尿素。肝细胞功能障碍和门静脉血的大量分流会引起血浆中氨水平持续升高。

肝硬变和慢性肝功能衰竭急性发作时,血浆中的氨基酸模式具有特殊的重要性。这时支链氨基酸(BCAA)(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)的水平通常低于正常,而苯丙氨酸、酪氨酸、游离色氨酸、蛋氨酸、谷氨酸盐、天门冬氨酸盐等的水平则通常高于正常,组氨酸也有较小程度的升高。

在能量和氮代谢处于平衡状态的病人中,BCAA占内脏清除氨基酸的60%～100%,占外周组织氮积累的60%～100%[43]。在通常的能量底物(葡萄糖、脂肪酸和酮体)的产生和利用发生障碍时,BCAA可占能量需求的30%～40%以上。因此,慢性肝功衰竭急性发作病人血浆中BCAA浓度下降的一种合理的解释是外周组织消耗增多。在暴发性肝

功能衰竭的病人中，尽管所有其它氨基酸的水平均明显升高，但 BCAA 的水平仍相对正常；它们的浓度主要由外周组织维持，而肝脏的作用不大[42,44]。

如上文所述，色氨酸是与白蛋白结合的。在慢性肝功能衰竭急性发作的病人中，虽然色氨酸的总浓度正常或降低，但其未与白蛋白结合部分的浓度升高[38,39,45,46]；因色氨酸被浓度很高的未酯化脂肪酸和胆红素从白蛋白中置换出来。苯丙氨酸、酪氨酸、蛋氨酸、谷氨酸、天门冬氨酸和组氨酸等氨基酸浓度的升高并不明显。然而，在肝硬化时苯丙氨酸转化为酪氨酸发生障碍，其障碍的程度与估计的门腔分流程度呈明显的正相关[47]。由单一循环路径流经肝脏的各种氨基酸，其摄取量有相当大的差别。在初次通过有功能的肝脏时，80%～100%的组氨酸、天门冬氨酸、谷氨酸和芳香族氨基酸被清除；其它氨基酸，如丙氨酸、赖氨酸、脯氨酸和精氨酸，则只有20%～40%被清除。这一研究结果对解释肝硬化病人和慢性肝功能衰竭急性发作病人血液中氨基酸浓度为什么呈选择性升高提供了线索。当分流术使血液不能直接进入肝窦状隙时，对初次通过肝脏时摄取指数特别高的氨基酸的影响最大。

某些氨基酸(包括苯丙氨酸、酪氨酸、组氨酸、蛋氨酸和色氨酸)在体外实验中曾被认为参与控制其它氨基酸通过肝细胞膜[49]。血循环中氨基酸水平的升高可以使肝脏酶系统活力增强或发生相应反应，使肝脏成为这些氨基酸分解代谢的主要部位。

由饥饿、手术或创伤及脓毒血症而造成慢性肝功能衰竭急性发作的病人，可能发生广泛的肌肉蛋白质分解，从而成为多种氨基酸的共同来源。除了来自胃肠道的氨基酸(继发于血液降解)以外，肌肉蛋白质分解产生的氨基酸只会使这些外来打击之前业已存在的异常氨基酸模式更为严重。

血浆中的 BCAA 与芳香族氨基酸(异亮氨酸＋缬氨酸＋亮氨酸/苯丙氨酸＋酪氨酸)的比值曾被用来作为肝脏疾病期间蛋白质代谢异常的指标，并可用以指导这类病人的临床治疗。在正常人中，这一比值为 3.5～4.0。在肝脏病人中这一比值降低到小于 2.5，在肝昏迷病人中小于 1.2，在深度肝昏迷病人通常小于 0.8[50,51]。

肝性脑病

从营养角度看，供给充足的蛋白质对支持蛋白质合成和肝细胞再生以及为免疫系统提供代谢底物等方面都是必要的[52]。然而，由于肝脏病人的氮代谢存在显著异常，因而对蛋白质的耐受性大大下降，这一情况严重地限制其膳食蛋白质的摄入。

关于肝性脑病的病因曾提出一些不同的假说。比较一致的看法是肝性脑病是多种因素共同作用的结果，氨只是显示氮代谢不正常的一个标志[53]。肝性脑病的临床表现(情绪不稳定、判断力差、昼夜节律和位觉的轻度障碍)提示中枢和外周神经递质(尤其生胺系统的神经递质)出现失常。生胺神经元间的解剖关系提示存在着某种调节功能，因为它们的轴突和树突通常是在底物中游离，而不是形成典型的突触[54]。

按照此种假说，这种生胺系统紊乱的病因与肝硬化和慢性肝功能衰竭急性发作时的氨基酸不平衡有关。pH 中性的氨基酸，如苯丙氨酸、酪氨酸、游离色氨酸、蛋氨酸、组氨酸和各种 BCAA 均通过 L 系统转运以穿过血脑屏障[55,56]。一般认为，在这一过程中，各种氨基酸竞争地使用同一种载体。因而，脑中除 BCAA 以外的氨基酸浓度的增高是它们血浆浓度高的直接结果，同时也是血浆中的 BCAA 浓度低，与其竞争力下降的间接结果。此外还可能涉及通过 L 系统的转运速度的内在改变。

苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、蛋氨酸和组氨酸都是生胺性神经递质的前体。这些氨基酸在脑中浓度过高而引起的生胺性产物的不平衡是此多因素假说的基础。动物实验和人体研究均提示，去甲肾上腺素和多巴胺浓度下降与肝性脑病的发生密切相关[58,59]。肝性脑病病人脑脊液中存在 5-羟吲哚乙酸和同型香草酸进一步支持生胺系统的失常[60,61]。

已知高氨血症刺激胰高血糖素的释放，从而进一步促进葡萄糖异生作用，并需要相应地增强的尿素生成作用[31]。然而，脑中的氨是以谷氨酰胺为代表，而谷氨酰胺是迅速更新的谷氨酸代谢池的一种产物[62]。研究显示，脑脊液中的谷氨酰胺水平与肝性脑病的程度间有明显的相关性[63]。此外，动物实验还显示，脑脊液中谷氨酰胺的浓度与苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸等氨基酸的浓度间有良好的相关性。

由于谷氨酰胺也是 pH 中性的物质，因而其通过血脑屏障的转运也是通过 L 系统的。如果脑要通过血脑屏障输出谷氨酰胺，那么可以认为这时 L 系统的载体便可以较快的速度将其它中性氨基酸自由交

换进入脑内[53]。其它一些研究者在用取自正常动物和分流术后动物的离体脑毛细血管所作的实验中也得到了支持这一学说的证据[45]。蛋氨酸硫氧胺可抑制谷氨酰胺合成酶，这一作用抑制中性氨基酸通过血脑屏障的转运。这可能是由于降低了脑内的谷氨酰胺浓度所致[65]。这可能可以解释为什么给予实验动物这一物质可降低氨的毒性[66]。

门腔静脉分流术后的动物，其血浆中各种氨基酸浓度与脑中各种氨基酸浓度之间的关系也符合这一假说。Fernstrom 和 Faller 曾提出一些通过计算血浆中各种中性氨基酸的竞争比值来预测脑中各种中性氨基酸浓度的方程式[67]。实验显示，在肝病动物脑中实测的这些氨基酸浓度，大大高于根据血浆竞争比值计算的预测浓度，但两者间似乎呈线性相关关系，好像还受到其它因素的影响。有意思的是，当谷氨酰胺通过血脑屏障与血液中其它中性氨基酸交换时，其实测值高出预测值的多少，与脑中谷氨酰胺的浓度有相当密切的相关性。只有脑中谷氨酰胺浓度正常的动物，其脑中的中性氨基酸浓度才是正常的[65,68]。

总起来说，目前关于肝性脑病的多因素概念提出了下列有关因素：氨、胰岛素和胰高血糖素间的平衡紊乱、血浆中中性氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸、未结合的色氨酸、蛋氨酸和组氨酸)的浓度增高以及血浆中与中性氨基酸竞争通过血脑屏障的 BCAA 浓度降低。此外，肝性脑病的多因素假说还可以解释为什么一些互不相同的化合物(如 L-多巴，bromocriptine，BCAA，新霉素和乳果糖)用于肝性脑病的治疗都可以取得很好的效果。

肝功衰竭的营养支持

已经证明，在减轻由于肝损伤而引起的高代谢状态方面，在生理学上，经胃肠的营养支持优于胃肠外营养支持[52]。然而，在肝衰竭，肝功能障碍及其后有发生肝性脑病危险的病人不可能经胃肠补充蛋白质。因而，在这种情况下适于应用含有各种个别氨基酸的胃肠外营养。与经口摄入相当于这些氨基酸数量的蛋白质相比，病人常常能够更好地耐受这种胃肠外营养。

应用富含 BCAA 的营养溶液的有益效应 1976 年首次见于文献报道[72]。此类溶液用于肝功能衰竭病人可能是营养药理学的最早例证。此类溶液之所以有效可能是由于代谢方面的原因。

- BCAA 是一种有用的能量来源，可被肌肉、心脏、脑、肝脏(或许还有其它组织)直接利用。肝衰竭及肝性脑病病人糖原和脂肪的储备量减少。虽然此类病人处于高分解代谢状态并且对葡萄糖有抵抗性，但是由于病人从脂肪酸产生酮体的肝机制发生障碍，因而其形成酮体和利用脂肪酸的能力也间接地降低。正常情况下，BCAA 只占能量需要的 6%～7%；在高代谢及有葡萄糖抵抗和酮体形成能力下降的条件下，这一百分数可能上升到 30%，因为 BCAA 与葡萄糖互不相关。
- BCAA 通过有效地减少其它氨基酸经肌细胞膜的流出，从而减少循环系统中芳香族氨基酸的数量。
- 亮氨酸可减少肌肉蛋白质分解，并增加蛋白质合成[73～76]。
- 在人体中，所有氨基酸都可增加肝脏的蛋白质合成，但亮氨酸在这方面的作用可能是最强的[77]。
- 给予 BCAA 可通过减少肌肉蛋白质的分解[43]和增加蛋白质合成(利用芳香族氨基酸)使血浆氨基酸模式正常化。作为能量来源，葡萄糖优于脂肪，这很可能是由于胰岛素的影响[78]。
- 如上文所述，在通过 L 系统穿透血脑屏障的过程中，BCAA 既与中性氨基酸竞争也与芳香族氨基酸竞争。由于 BCAA 起主要的竞争作用，因而增高血浆中 BCAA 的浓度可以降低血浆中芳香族氨基酸的水平并阻止其通过血脑屏障。
- 在切除肝脏的动物中，给予 BCAA 可使脑的 7 个部位中的 3 个部位降低的去甲肾上腺素水平升高[79]。
- 从理论上讲，提供一个正常的前体代谢池可导致外周儿茶酚胺合成的正常化。
- BCAA 增强肌肉对氨的代谢，并为谷氨酰胺的合成提供胺基。

市售的富含 BCAA 但芳香族氨基酸含量低的溶液已有 20 多年了。有几项研究用此类溶液治疗肝衰竭和肝性脑病[82,83]。这些早期的令人鼓舞的研究结果导致几项在人类用富含 BCAA 的溶液进行的试验，其结论为：对有肝性脑病史或正在患肝性脑病的病人、或不能耐受传统的胃肠外营养溶液、或不能耐受经口摄食蛋白质的病人，给予这种溶液时，病人能很好地耐受高达 125g 的 BCAA 强化溶液[13]。这时尽管病人的氨基酸负荷很高，但肝性脑病却得到减

轻、精神状况也有改善。BCAA 强化溶液是为慢性肝功衰竭急性发作患者设计的，不适用于暴发性肝炎患者，后者的血浆氨基酸模式与前者有相当大的差别。在暴发性肝炎中，重度的高氨基酸血症反映肝脏正在死亡。然而，有些研究者曾报告，BCAA 强化溶液对暴发性肝炎也是有益的[82]。为了充分发挥 BCAA 的有益效应并获得对肝性脑病的显著疗效，要求使病人处于正氮平衡或接近正氮平衡状态。这可能是由于肝衰竭的病人处于高分解代谢状态，对氨基酸的需要量比正常人高出一倍。假定能量输入是 120～150kJ/kg/d(30～35kcal/kg/d)，则氨基酸需要量从 0.5g/kg/d 增加到 1.1g/kg/d。

有 7 项随机化前瞻性临床试验研究了 BCAA 在肝性脑病治疗中的效果[85~92]。其中以高张葡萄糖为主要能量来源的 5 项研究显示正面的效果[85~88,90]。另外两项研究以脂肪为主要能量来源，虽然结果不太明确，但这可能反映了能量来源不同，而并不反映所用氨基酸溶液的效果。Naylor 等[93]通过对前人研究结果的综合分析证明，BCAA 强化溶液在肝性脑病的治疗中有有益的作用。总起来说，可以确定用 BCAA 强化溶液在以下三个方面有有益的作用：苏醒时间、营养效应、转归及存活。

用 BCAA 强化溶液治疗肝性脑病时，大多数病人的苏醒时间至少与用乳果糖和新霉素这两种标准药物治疗时的苏醒时间相同，某些病人甚至苏醒得更快一些；与只接受高张葡萄糖的对照组相比更是显著较好[85,92]。在美国进行的一项涉及多个医疗中心的协作研究显示，用 BCAA 强化溶液治疗的病人，其苏醒程度达到 I 度脑病者为 77%，而用新霉素治疗的对照组病人中能苏醒到这一程度者只有 26%[85]。另一些临床研究显示，联合使用 BCAA 强化溶液和高张葡萄糖溶液治疗后，病人的苏醒早于单独使用高张葡萄糖或乳果糖治疗的病人[88,90]。Fiaccadori 等曾报告，到治疗结束时，只用 BCAA 或联合应用 BCAA 及乳果糖治疗的病人中苏醒率分别达到 94%和 100%，而只用乳果糖治疗的病人中苏醒率为 56%。Strauss 等报告，用 BCAA 强化溶液治疗的病人，平均苏醒时间为 33 小时，而用新霉素治疗的对照组病人的平均苏醒时间为 71 小时[92]。

衡量任何营养干预(包括用 BCAA 强化的溶液)对肝衰竭治疗有效性的经典方法是氮平衡法。遗憾的是，在上述各项研究中只有少数研究测定了氮平衡状况。只有美国的两项多医疗中心协作临床研究曾报告接受 BCAA 强化溶液治疗的病人接近于达到氮平衡[85]。相反，有一项临床研究报告，尽管给以营养支持，但病人仍呈负氮平衡(－10g/24 小时)[89]。这可以用来解释何以美国的多中心研究得到的正面(证明 BCAA 有效的)结果比其它研究多。

有两项临床研究显示，BCAA 强化溶液改善了肝性脑病病人的存活[85,87]。一项最近的随机化前瞻性研究观察因肝癌接受肝切除术的病人在围手术期内经静脉给予不含芳香族氨基酸的强化 35% BCAA 并同时含高张葡萄糖的溶液的疗效，并与围手术期内只给予经口营养支持的效果相比较。在这项研究中用脂质悬液及葡萄糖作为能量来源，脂质中的中链甘油三酯占 50%。结果显示，术前接受 BCAA 强化溶液支持的病人中手术后并发症的发生率显著低于对照组病人，二者差异有统计学显著性(35%比 55%，$P<0.05$)，主要是前者感染性并发症的发生率显著地较低(17%比 37%，$P<0.05$)；在前者中为控制腹水需要使用利尿剂的病人比对照组少(25%比 50%，$P<0.05$)；前者体重下降比对照组轻(0 kg 比 4kg，$P<0.05$)；前者肝功能下降(以靛蓝花青绿清除率衡量)比对照组轻(－2.8%比 4.8%，$P<0.05$)。两组病人的死亡率无明显差异。

因此，以手术后总的病情衡量，可以认为，与经胃肠的营养支持相比，用 BCAA 强化溶液进行围手术期的胃肠外营养支持可以更好地改善肝硬变病人做肝切除手术的效果。但在死亡率方面不能得出同样结论；根据这一研究还不能肯定用更多的病人做研究或用其它衡量指标是否会发现两组间存在差异。

有几项研究曾观察了经胃肠给予 BCAA 强化溶液的效果。只有用较多病例(>20 例)的研究才能显示这一治疗方式能改善肝衰竭病人的肝性脑病和氮平衡状况[95~98]。根据这些研究和在肝性脑病的治疗中联合应用 BCAA 强化溶液和葡萄糖(作为能量来源)的疗效提出的使用这一疗法的指征为：Ⅱ度或Ⅱ度以上的肝性脑病；BCAA/芳香族氨基酸比值小于 2.5 且原已有肝脏疾病的病人；神智状况无法判断已知有肝功障碍病人(如带有气管内插管的病人)；不能耐受多于 40～50g 市售多种氨基酸混合液的病人。已知在需要胃肠外营养的病人中 50%不能耐受标准的氨基酸配方液。由于 40～50g 蛋白质不能满

足长期营养支持的需要，因而应改用 BCAA 强化溶液。

应该尽可能通过肠胃途径应用 BCAA 强化的胃肠配方溶液＜Hepatic Aid＞。如果不适于应用经胃肠的营养支持，则可给予 BCAA 强化的胃肠外配方溶液＜Hepatamine＞。Hepatamine 含 4%氨基酸和 2.5%高张葡萄糖。开始时以每小时 40ml 的速度滴注，然后每日递增 20ml/小时。直至达到能量需要的目标。这时氨基酸的供给量通常为每日 75～80 g 以上。当病人不耐受 50%葡萄糖的情况下，可改用 15%葡萄糖溶液。

肝肾综合征

肝和肾联合衰竭是一个难题。在处理两个同时衰竭的器官中，营养支持可造成一些复杂的问题。一种特定的营养溶液可能满足一个器官对某些物质的需要，但同时却可能加重另一个器官的某些物质的缺乏。例如，在因外周血管阻力下降而不能接受透析治疗的肾衰竭病人中，高张葡萄糖加上必需氨基酸溶液＜Nephramine＞对病人有帮助；然而这一溶液中所含的氨基酸大部分是芳香族氨基酸，BCAA 很少。因而，病人升高的尿素氮水平虽可因使用此种溶液而下降，但如果存在肝性脑病则会因此而加重。用不含芳香族氨基酸而含高张葡萄糖的 BCAA 强化溶液治疗肝性脑病可有效地减轻脑病，但却会导致血液中尿素氮水平的剧烈升高。

肝和肾衰竭的合并存在常常是致命的。不改善肝功能便不可能挽救肝肾综合征病人的生命。因此，不论采用何种营养支持液，此类病人生存的改善都是肝功能改善的结果。

伴有脓毒血症和多器官衰竭的肝衰竭病人必须给以营养支持，这对临床医生是另一个难以应付的挑战。有脓毒症病人的神智状态有改变。这时可以用＜Hepatamine＞治疗肝功能障碍，因为脓毒血症时发生的一些代谢紊乱与肝衰竭时的代谢紊乱近似：包括葡萄糖不耐受和利用脂肪作为能量来源的能力下降。然而，用 BCAA 强化溶液治疗脓毒症病人的有效性尚未得到确认。

脓毒症病人呈现蛋白质的降解过度，也应使用氨基酸作为能量来源。脓毒血症一定导致多器官衰竭综合征，肝脏是被累及的主要器官。这时脓毒血症与肝衰竭的相似性变得更明显。Freud 等曾观察到，脓毒血症和脓毒性脑病病人的特殊血浆氨基酸模式与肝衰竭病人的血浆氨基酸模式有许多相似之处[99]。虽然脓毒血症患者血浆中苯丙氨酸、酪氨酸、蛋氨酸和半胱氨酸的水平是升高的，但 BCAA 的水平却是正常或略低于正常，而不像肝性脑病时是升高的。一些研究者曾用氨基酸模式来预测脓毒性脑病和病人的存活机率[100]。

小结

要想改善肝衰竭病人存活的机率或减轻他们的病情，必须考虑给予营养支持[101]。肝衰竭病人的高代谢状态和比正常人的蛋白质需要量(1.1g/kg/24 小时)高一倍，造成临床上一般性营养支持的困难，尤其是中枢神经系统对所给予蛋白质的耐受性方面的难题。

在过去的 25 年里，对肝衰竭的营养支持有了显著的进步。随着 BCAA 强化溶液的有效性被证实和利用 Nephramine，营养药理学已经成熟。由于我们已得到更多关于用生理学控制肝功能的资料，并对病人的营养需要有了更深入的甚至在分子水平方面的了解，营养药理学可能成为将来一切营养支持疗法的基础[102]。

参考文献

1. Iwatsuki K, Starzl T, Todo S, et al (1988) Liver transplantation in the treatment of bleeding esophageal varices. Surgery 104:697–705
2. Brems J, Hiatt J, Ramming K, et al (1987) Fulminant hepatic failure: the role of liver transplantation as primary therapy. Am J Surg 154:137–141
3. Chapman R, Forman D, Peto R, et al (1990) Liver transplantation for acute hepatic failure? Lancet 335:32–35
4. Rozga J, Podesta L, LePage E, et al (1994) A bioartificial liver to treat severe acute liver failure. Ann Surg 219:538–546
5. Sussman N, Chong M, Koussayer T, et al (1992) Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver device. Hepatology 16:60–65
6. Chari RS, Collins B, Magee J, et al (1994) Brief report: treatment of hepatic failure with an ex-vivo pig liver perfusion followed by liver transplantation. N Engl J Med 331:234–237
7. Meyers WC, Jones (1990) Physiology. In Meyers WC, Jones RS (eds), Textbook of liver and biliary surgery. JP Lippincott, Philadelphia, pp 39–50
8. Merrell RC (1988) Hepatic physiology. In Miller TA (ed), Physiologic basis of modern surgical care. CV Mosby, St Louis, pp 404–416
9. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, et al (1989) Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. Nature 342:440–443

10. Fischer JE, Bower RH, Bell RH (1987) Liver, biliary, and pancreatic function. In Drucker WR, Foster RS (eds), Clinical surgery. CV Mosby, St Louis, pp 265–277
11. Howard TK, Billiar TR (1992) The liver and biliary tree. In Simmons RL, Steed DL (eds), Basic science review for surgeons. WB Saunders, Philadephia, pp 246–255
12. Zieve FJ, Zieve L, Doizaki WM, et al (1974) Synergism between ammonia and fatty acids in the production of coma: implications for hepatic coma. J Pharmacol Exp Ther 191: 10–16
13. Freund H, Dienstag J, Lehrich JM, et al (1982) Infusion of branched-chain amino acid solution in patients with hepatic encephalopathy. Ann Surg 196:209–220
14. Nasrallah SM, Galambos JT (1980) Amino acid therapy of alcoholic hepatitis. Lancet 2:1276–1277
15. Sax H, Talamini M, Fischer JE (1986) Clinical use of branched-chain amino acids in liver disease, sepsis, trauma and burns. Arch Surg 121:358
16. Sherlock S (1975) Diseases of the liver and biliary system, 5th ed. Blackwell, Oxford, pp 425–444
17. Alison MR (1986) Regulation of hepatic growth. Physiol Rev 66:499–541
18. Saadia R, Schein M, MacFarlane C, et al (1990) Gut barrier function and the surgeon. Br J Surg 77:487–492
19. Mackiewicz A, Ganapathi MK, Schultz D, et al (1987) Monokines regulate glycosylation of acute-phase proteins. J Exp Med 166:253–258
20. Vallance P, Moncada S (1991) Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? Lancet 337:776–778
21. Reichen J (1990) Liver function and pharmocologic considerations in pathogenesis and treatment of portal hypertension. Hepatology 11:1066–1078
22. Brunkhorst R, Wrenger E, Malcharzik C, et al (1993) Renal effects of atrial natriuretic peptide in cirrhotic rats with and without captopril treatment. Nephron 64:275–281
23. Baldessarini RJ, Fischer JE (1967) S-adenosyl-methionine following portacaval anastomoses. Surgery 62:311–318
24. Fischer JE (1980) Portal hypertension and bleeding esophageal varices. Am J Surg 140:337–338
25. Sherwin R, Joshi P, Hendler R, et al (1974) Hyperglucagonemia in Laennec's cirrhosis: the role of portal-systemic shunting. N Engl J Med 290:239–242
26. Eigler N, Sacca L, Sherwin RS (1979) Synergistic interactions of physiologic investment of glucagon, epinephrine, and cortisol in the dog: a model for stress induced hyperglycemia. J Clin Invest 63:114–123
27. Soeters PB, Fischer JE (1976) Insulin, glucagon, amino acid imbalance, and hepatic encephalopathy. Lancet 2:880–882
28. Reichen J (1988) Etiology and pathophysiology of portal hypertension. Z Gastroenterol 26:3–7
29. Soeters PB, Weir GC, Ebeid AM, et al (1977) Insulin, glucagon, portal-systemic shunting, and hepatic failure in the dog. J Surg Res 23:183–188
30. Fischer JE, Jeppson B, James JH, et al (1980) A unified hypothesis on hepatic encephalopathy. In Orloff MJ, Stipa S, Ziparo V (eds), Medical and surgical problems of portal hypertension. Academic Press, London, vol 34, pp 205–222
31. Strombeck DR, Rogers Q, Stern JS (1978) Effects of intravenous ammonia infusion on plasma levels of amino acids, glucagon, and insulin in dogs [abstract]. Gastroenterology 74:1165
32. Capocaccia L, Angelico M (1991) Fulminant hepatic failure: clinical features, etiology, epidemiology, and current management. Dig Dis Sci 36:775–779
33. Biebuyck JF, Funovics J, Dedrick DF, et al(1974) Neurochemistry of hepatic coma: alterations in putative transmitter amino acids. In Williams R, Murray-Lyons IM (eds), Artificial liver support (Proceedings of an International Symposium on Artificial Support Systems for Acute Hepatic Failure). Pittman, London, pp 51–60
34. Felig P (1973) The glucose alanine cycle. Metabolism 22: 179–207
35. Morgan MH, Bolton CH, Morris JS, et al (1974) Medium-chain triglycerides and hepatic encephalopathy. Gut 15: 180–184
36. Budd MA, Tanaka K, Holmes LB, et al (1967) Isovaleric acidemia: clinical features of a new genetic defect of leucine metabolism. N Engl J Med 277:321–327
37. Tanaka K, Isselbacher KF, Shih V. (1972) Isovaleric and alphamethylbutyric acidemias induced by hypoglycin A: mechanism of Jamaican vomiting sickness. Science 175:69–71
38. McMenamy RH, Oncley JL (1958) The specific binding of L-tryptophan to serum albumin. J Biol Chem 233:1436–1447
39. Cummings MG, James JH, Soeters PB, et al (1976) Regional brain study of indoleamine metabolism in the rat in acute hepatic failure. J Neurochem 27:741–746
40. Fischer JE, Hasselgren PO (1991) Cytokines and glucocorticoids in the regulation of the "hepato-skeletal muscle axis" in sepsis. Am J Surg 161:266–271
41. Haussinger D (1990) Liver glutamine metabolism. J Parenteral Enteral Nutr 14:56S–62S
42. Fischer JE, Yoshimura N, James JH, et al (1974) Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy: effects on amino acid infusions. Am J Surg 127:40–49
43. Felig P (1975) Amino acid metabolism in man. Annu Rev Biochem 44:936–955
44. Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM, Fischer JE (1977) Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. Gastroenterology 72:483–487
45. Cardelli-Cangiano P, Cangiano C, James JH, et al (1981) Uptake of amino acids by brain microvessels isolated from rats after portacaval anastomosis. J Neurochem36:627–632
46. Ono J, Huston DG, Dombro RS, et al (1978) Tryptophan and hepatic coma. Gastroenterology 74:196–200
47. Levine RJ, Conn HO (1967) Tyrosine metabolism in patients with liver disease. J Clin Invest 46:2012–2020
48. Pardridge WM, Jefferson LS (1975) Liver uptake of amino acids and carbohydrates during a single circulatory passage. Am J Physiol 228:1155–1161
49. Jeejeebhoy KN, Phillips RJ (1976) Isolated mammalian hepatocytes in culture. Gastroenterology 71:1086–1096
50. Fischer JE, Baldessarini RJ (1971) False neurotransmitters and hepatic failure. Lancet 2:75
51. Fischer JE, Funovics JM, Aguirre A, et al (1975) The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. Surgery 78:276–290
52. Alexander JW, MacMillan BG, Stinnett JD, et al (1980) Beneficial effects of aggressive protein feeding in severely burned children. Ann Surg 192:505–517
53. James JH, Jeppson B, Ziparo V, et al (1979) Hyperammonemia, plasma amino acid imbalance, and blood-brain amino acid transport: a unified theory of portalsystemic encephalopathy. Lancet 2:772–775
54. Dismukes K (1977) A new look at the aminergic nervous system. Nature 269:557–558
55. Olendorf WH (1971) Brain uptake of radiolabelled amino acids, amines and hexoses after arterial injection. Am J Physiol 221:1629–1639
56. Pardridge WM, Oldendorf WH (1975) Kinetic analysis of blood-brain barrier transport of amino acids. Biochim Biophys Acta 401:128–136

57. James JH, Escourou J, Fischer JE (1978) Blood-brain neutral amino acid transport activity is increased after portacaval anastomosis. Science 200:1395–1397
58. Dodsworth JM, Cummings MG, James JH, et al (1974) Depletion of brain norepinephrine in acute hepatic coma. Surgery 75:811–820
59. Faraj BA, Camp VM, Ansley JD (1981) Evidence for central hypertyraminemia in hepatic encephalopathy. J Clin Invest 67:395–402
60. Levy LJ, Losowsky MS (1989) Plasma gamma aminobutyric acid concentrations provide evidence of different mechanisms in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute and chronic liver disease. Hepato-Gastroenterology 36:494–498
61. Knell AJ, Davidson AR, Williams R, et al (1974) Dopamine and serotonin metabolism in hepatic encephalopathy. Br Med J 1:549–551
62. Berl S, Takagaki G, Clarke DD, et al (1962) Metabolic compartments in vivo: ammonia and glutamic acid metabolism in brain and liver. J Biol Chem 237:2562–2569
63. Hourani BT, Hamlin EM, Reynolds TB (1971) Cerebrospinal fluid glutamine as a measure of hepatic encephalopathy. Arch Intern Med 127:1033–1036
64. Smith AR, Rossi-Fanelli F, Ziparo V, et al (1978) Alterations in plasma and CSF amino acids, amines and metabolites in hepatic coma. Ann Surg 187:343–350
65. Samuels S, Fish F, Freedman LS (1978) Effect of gamma-glutamyl cycle inhibitors on brain amino acid transport and utilization. Neurochem Res 3:619–631
66. Warren KS, Schenker S (1964) Effect of an inhibitor of glutamine synthesis (methionine sulfoximine) on ammonia toxicity and metabolism. J Lab Clin Med 64:442–449
67. Fernstrom JD, Faller DV (1978) Neutral amino acids in brain: changes in response to food ingestion. J Neurochem 30:1531–1538
68. Buse MG, Reid M (1975) Leucine, a possible regulation of protein turnover in muscle. J Clin Invest 56:1250–1261
69. Fischer JE, James JH (1972) Treatment of hepatic coma and hepatorenal syndrome: mechanism of L-dopa and aramine. Am J Surg 123:222–230
70. Parkes JD, Sharpstone P, Williams R (1970) Levodopa in hepatic coma. Lancet 2:1341–1343
71. Morgan M, Jakobovits A, Elithorn A (1977) Successful use of bromocriptine in the treatment of patients with chronic portasystemic encephalopathy. N Engl J Med 296:793–794
72. Fischer JE, Rosen EM, Ebeid AM, et al (1976) The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. Surgery 80:77–91
73. Butterworth RF, Lavoie J, Giguere JF, et al (1988) Affinities and densities of high affinity [^{3}H]muscimol (GABA-A) binding sites and of central benzodiazepine receptors are unchanged in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. Hepatology 8:1084–1088
74. Chua B, Siehl D, Morgan H (1980) A role for leucine in regulation of protein turnover in working rat hearts. Am J Physiol 239:E510–E514
75. Chua B, Siehl D, Morgan H (1979) Effect of leucine and metabolites of branched chain amino acids on protein turnover in heart. J Biol Chem 54:8358–8362
76. Goldberg AL, Odessey R (1972) Oxidation of amino acids by diaphragm from fed and fasted rats. Am J Physiol 223: 1384–1391
77. Bower RH, Fischer JE (1986) Hepatic indications for parenteral nutrition. In Rombeau J, Caldwell M (eds), Clinical nutrition: parenteral nutrition. WB Saunders, Philadelphia, pp 602–604
78. Gelfand RA, Hendler RS, Sherwin RS (1979) Dietary carbohydrate and metabolism of ingested protein. Lancet 1:65–68
79. Herlin P, James JH, Nachbauer C, et al (1983) Effect of total hepatectomy and administration of branched chain amino acids on regional norepinephrine, dopamine, and amino acids in rat brain. Ann Surg 198:172–177
80. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, et al (1979) The dynamics of ammonia metabolism in man: effect of liver disease and hyperammonemia. J Clin Invest 63:449–460
81. Riggio O, James JH, Peters JC, et al (1984) Influence of ammonia on leucine utilization in muscle and adipose tissue in vitro. Surg Forum 35:95–97
82. Fryden A, Weiland O, Martensson J (1982) Successful treatment of hepatic coma with balance solution of amino acids. Scand J Infect Dis 14:180
83. Watanabe A, Takesue A, Hihashi T, et al (1979) Serum amino acids in hepatic encephalopathy: effects of branched chain amino acids on serum amino gram. Acta Hepato-Gastroenterol 26:346–357
84. Marchesini G, Zoli M, Dondi C, et al (1982) Anticatabolic effects of branched-chain amino acid solutions in patients with liver cirrhosis. Hepatology 2:420–425
85. Cerra FB, Cheung NK, Fischer JE, et al (1985) Disease specific amino acid solution (F080) in hepatic encephalopathy: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. JPEN 9:288–295
86. Cerra FB, McMillan M, Angelico R, et al(1983) Cirrhosis, encephalopathy and improved results with metabolic support. Surgery 94:612–619
87. Fiaccadori F, Ghinelli F, Pedretti G, et al (1984) Branched chain amino acid enriched solutions in the treatment of hepatic encephalopathy: a controlled trial. In Capocaccia L, Fischer JE, Rossi-Fanelli F (eds), Hepatic encephalopathy in chronic liver failure. Plenum Press, New York, pp 323–333
88. Gluud C, Dejgaard A, Hardt F, et al (1983) Preliminary treatment results with balanced amino acid infusion to patients with hepatic encephalopathy [abstract]. Scand J Gastroenterol 18(suppl 86):19
89. Michel H, Pomier-Layrargues G, Aubin JP, et al (1984) Treatment of hepatic encephalopathy by infusion of a modified amino acid solution: results of a controlled study of 47 cirrhotic patients. In Capocaccia L, Fischer JE, Rossi-Fanelli F (eds), Hepatic encephalopathy in chronic liver failure. Plenum Press, New York, pp 301–310
90. Rossi-Fanelli F, Riggio O, Cangiano C, et al (1982) Branched chain amino acid vs lactulose treatment of hepatic coma: a controlled study. Dig Dis Sci 27:929–935
91. Wahren J, Denis J, Desurmont P, et al (1983) Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? a multicenter study. Hepatology 3:475–480
92. Strauss E, Santos WR, Cartapatti E, et al (1983) A randomized controlled clinical trial for the evaluation of the efficacy of an enriched branched chain amino acid solution compared to neomycin in hepatic encephalopathy [abstract]. Hepatology 3:862
93. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, et al (1989) Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Gastroenterology 97:1033–1042
94. Fan S-T, Lo C-M, Lai ECS, et al (1994) Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 331:1547–1552
95. McGhee A, Henderson JM, Millikan WJ, et al (1983) Comparison of the effects of Hepatic-Aid and a casein modular diet on encephalopathy, plasma amino acids, and nitrogen balance in cirrhotic patients. Ann Surg 197:288–293

96. Egberts SH, Schomerus H, Hamster W, et al (1985) Branched chain amino acids in the treatment of latent portasystemic encephalopthy: a double-blind placebo-controlled crossover study. Gastroenterology 88:887–895
97. Horst D, Grace N, Conn HO, et al (1984) Comparison of dietary protein with an oral branched chain enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Hepatology 4:279–287
98. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, et al (1990) Long-term oral branch chain amino acid treatment of chronic encephalopathy: a randomized double-blind casein-controlled trial. J Hepatol 11:92–101
99. Freund H, Ryan JA, Fischer JE (1978) Amino acid derangements in patients with sepsis: treatment with branched chain amino acid enriched infusions. Ann Surg 188:423–430
100. Freund H, Atamian S, Holroyde J, et al (1979) Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. Ann Surg 190:571–576
101. Anderson KE, Conney AH, Kappas A (1982) Nutritional influences on chemical biotransformation in humans. Nutr Rev 40:161–171
102. Andus T, Bauer J, Gerok W (1991) Effects of cytokines on the liver. Hepatology 13:364–375

第 48 章

癌与膳食

Michael C. Archer

化学物质诱发癌症机制的总过程如图 1 所示[1,2]。致癌物质经过代谢既可能变为无毒物质排出体外，也可能变为化学性质高度活跃的亲电子(electrophilic)中间产物，当与细胞的各种亲核物质(nucleophiles)(包括 DNA)发生反应时，在某些部位的反应可导致细胞死亡。含有致癌物加合物的 DNA，可经过酶的作用得到修复，从而恢复正常。然而，如果受致癌物质损害的 DNA 模板在得到修复前就进行复制，则可造成可继承的改变。如果这种损害导致癌基因的激活，则会造成一种起动细胞(initiated cell)。某些促进因素可刺激这些起动细胞进行克隆扩增，发展为灶性瘤前病变。大多数情况下，这些瘤前病变会退化消失，但在极少数情况下，瘤前病变的进行性发展导致瘤细胞的出现。在所有的人类癌瘤中，1/3 以上与膳食有关[3]。在图 1 所示的癌瘤形成过程的任何一个步骤中，膳食因素都可能起某种作用。一些研究结果显示这些膳食因素是怎样启动、促进或者抑制癌瘤发生发展的。本章将对这些研究结果进行回顾。

膳食中的致癌物质

在高温条件下烹调或加工的食物中含有高温分解的产物。只要有机物质经过高温分解就可形成有致癌性的多环芳烃类化合物(PAH)，如苯并芘(benzo[*a*]pyrene) 或苯蒽(benz [a]-anthracene)。用炭火烘烤富含脂肪或碳水化物的食物容易造成 PAH 污染[5,6]。富含蛋白质的食物(如肉、鱼等)的高温分解会产生杂环胺类物质，如 2-胺基-3-甲基咪唑(4,5-*f*)喹啉(IQ)和 2-胺基-1-甲基 6 苯咪唑(4,5-*b*)吡啶(PHIP)[7,8]。这些化合物是强致突变物质，在实验动物中可引起多种肿瘤，包括结肠瘤和乳腺瘤[9]。在较低温度条件下烹调食物(热分解)也可能造成蛋白质、脂肪和碳水化物的氧化或其它改变，使之产生致癌性，但对这些过程的了解还不十分清楚[10]。

在食物中，尤其是在用亚硝酸钠保存的食物(如腌肉)中可以发现致癌性的亚硝胺，如 N-二甲基亚硝胺和 N-亚硝基吡啶[11]。在食物中添加某些化合物(如抗坏血酸和生育酚)在大多数情况下可以抑制亚硝胺的形成。

PAH　杂环胺类和亚硝胺类物质在食物中的浓度一般在每公斤若干微克或更低的水平。目前还缺乏证据证明这种水平的致癌物质是引起人类肿瘤的重要原因。此外，其它一些化学物质，如残留的杀虫剂和除草剂、给予牲畜的药物、食品加工中应用的化学物质、包装材料、润滑剂、以及其它一些与食品加工设备有关的化学物质，也可能少量存在于食物中。然而，目前还没有发现接触任何一种此类物质与癌瘤发生间有关联。

黄曲霉毒素 B_1(afllatoxin B_1)是一种被比较肯定地认为是引起人类癌症的一种膳食致癌物。这种霉菌毒素污染东南亚和非洲地区的某些食物。流行病学研究显示，接触黄曲霉毒素同时感染乙型肝炎病毒是引发肝癌的危险因素。此外，还发现血清中与白蛋白结合的黄曲霉毒素水平及尿中黄曲霉毒素-DNA 加合物的排出量与患肝癌的危险程度之间存在显著的相关性[13]。最后，食物中(尤其是植物性食物中)含有许多天然致癌物，虽然现在还不明白这些食物在人类癌症发生中的意义。

膳食中的促癌物和抑癌物

脂肪　在各个国家间膳食脂肪摄入量存在很大差别，而此种差别与某些癌症(如乳腺癌、结肠癌和

前列腺癌)的发生率间存在相关性[15,17]。虽然这种国际的相关性十分显著(例如脂肪与乳腺癌间的相关系数约为 0.8)，但是，除脂肪摄入量之外的与经济发展水平有关的许多其它因素也可能牵涉在内。最近有人对 23 项关于脂肪摄入量与乳腺癌危险性间关系的病例-对照研究和队列研究的结果进行了二次综合分析，结果显示脂肪摄入量与患癌危险性之间的相关性并不强(总的相对危险度为 1.12)[18]。有人认为在大多数的这些研究中，实验组与对照组间膳食的差别不够大，不足以发现两者的相关性[19]。许多(但不是所有的)研究者报告，在动物性脂肪(或更特别的是饱和脂肪)的摄入量与结肠癌的发生率间呈正相关[20]。一项研究显示，在动物性脂肪摄入量与

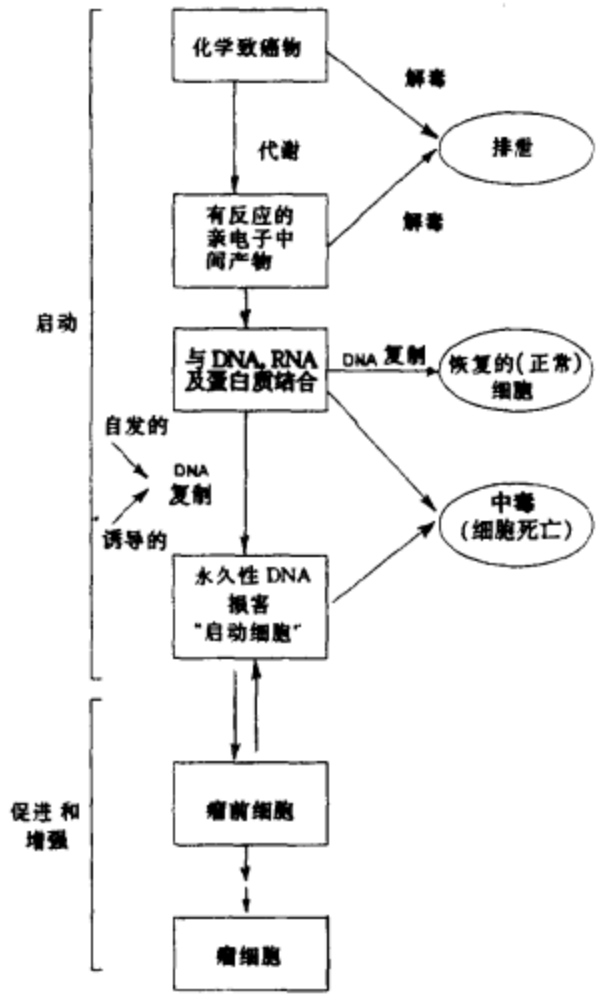


图 1　化学致癌作用的机制

结肠内癌前腺瘤样息肉的发生间存在相关性[21]。然而，结肠癌与红肉(red meat)摄入量间的相关性比与一般脂肪摄入量间的相关性更为恒定。(译者注：红肉多指猪肉，牛肉，羊肉等，而鸡，鸭肉不属于红肉)

动物实验一致地显示，高脂肪膳食促进用化学物质诱发的乳腺癌和结肠癌[24]。有的实验研究显示，n-6 多不饱和脂肪酸(PUFA)有促进癌瘤发生的作用，而 n-3 PUFA 则有抑制癌瘤发生的作用[25,26]。饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的效应则不像 n-6 PUFA 和 n-3 PUFA 的效应那么明确。膳食脂肪促进癌症生成的机制因肿瘤部位不同而有所不同。有证据表明，脂肪能刺激胆酸的释放，从而通过蛋白质激酶 C 的参与，以刺激结肠细胞增生[27,28]。膳食脂肪可能是通过改变性激素轮廓(profile)而影响乳腺癌的发生[29]。曾提出的其它机制包括膳食脂肪对花生四烯酸代谢的影响[30]。

如同乳腺癌和结肠癌一样，在富裕国家中前列腺癌的发生率很高[15,31]；曾报告这与摄入高水平的膳食脂肪有关[32]。此外，从一些病例-对照研究中发现的一些证据表明，在胰腺癌和子宫内膜癌的发生中，脂肪摄入也有重要作用[33,34]。

能量摄入与碳水化物　高脂肪膳食的能量密度很高，这种特性可能便是脂肪摄入与癌症之间的关联所在。的确，多年来已经知道限制啮齿动物的能量摄入可显著降低其诱发性肿瘤及自发性肿瘤的发生率或生长速度[35]。与自由进食的啮齿动物相比，限制能量摄入动物的瘤前细胞中有丝分裂较少，而细胞凋亡(apoptosis)较多，这些很可能便是限食动物肿瘤发生率较低的原因[36]。人类流行病学的证据虽然不多，但也提示能量摄入在人类癌症中起着某种作用[37,38]。在一项对胰腺癌的研究中发现能量摄入有重大的影响，其中碳水化物增加患胰腺癌危险性的作用最强[39]。摄入的能量高(表现为体重过重或肥胖)与几个部位癌瘤的发生率呈正相关；而能量消耗多(以体力活动衡量)则与上述癌瘤中的许多癌瘤的发生率呈负相关[30,40]。

曾报告蔗糖摄入量与乳腺癌死亡率呈正相关，而复杂的碳水化物则有与乳腺癌死亡率呈负相关的趋势[41]。在用二甲基苯蒽诱发大鼠乳腺癌的实验中，用简单糖饲养大鼠的乳腺癌发生率显著高于用含淀粉饲料饲养的大鼠，无论饲料中脂肪水平的高低均可观察到这一现象[41]。两项病例-对照研究发现蔗糖摄入量多而在摄入蔗糖时不同时摄入相应量的膳食纤维是发生结肠/直肠癌的危险因素，而复杂碳水化物的摄入量则与此种肿瘤的发生率呈负相关[42,43]。曾有人证明，蔗糖有促进小鼠结肠癌生成过程中启动步骤的作用[44]。有人曾提出一种假说，认为大量摄入简单糖的餐后高胰岛素血症对乳腺癌和结肠癌的发生有促进作用[45,46]。

关于多糖，Burkitt[47]最早提出膳食纤维摄入量

与结肠/直肠癌间可能存在负相关。的确，在对 13 项病例-对照研究的综合分析中发现，膳食纤维具有保护作用[48]。在一些以非淀粉性多糖为测量指标的对膳食纤维的研究中，发现膳食纤维摄入量与结肠癌的发生率之间呈显著的但较弱的负相关[49]。也有人报告膳食淀粉有某种保护效应[50]。

关于膳食纤维与结肠癌间关系的研究，虽然多数观察到随着脂肪摄入量的增多和膳食纤维含量的减少而肿瘤的发生率升高，但与动物实验得到的结果不太一致[51]。这一结果与流行病学研究所见到的脂肪与纤维关系的结果一致。

多糖有保护作用的一种可能机制是，进入结肠的碳水化物通过发酵而产生短链脂肪酸(醋酸、丙酸和丁酸)，从而使结肠内酸度升高，并降低二级胆酸的溶解度和毒性[52]。淀粉发酵时产生较大量的丁酸，而已知丁酸有抑制 DNA 合成及刺激细胞分化的作用[53]。

水果和蔬菜 癌症流行病学文献中最一致的发现是每日食用新鲜水果和蔬菜可降低大多数患癌瘤的危险性[54]。这类食物的保护作用有几种可能的机制；虽然其中的膳食纤维可能是保护机体对抗结肠癌的原因，但最近有证据提示，叶酸也可能降低患结肠癌的危险性[55]。胸腺嘧啶核苷的合成需要叶酸，因而叶酸缺乏会引起染色体断裂[56]。

对 DNA 的内源性氧化损伤可促使癌瘤发生，而水果和蔬菜中含有的抗氧化物质(如抗坏血酸、生育酚类、β-胡萝卜素和类黄酮)可防止对 DNA 的内源性氧化损伤，这也是水果、蔬菜有保护作用的部分原因[57]。维生素 C 还有抑制胃内亚硝酸盐和胺类形成亚硝胺的作用，一些作者曾提出维生素 C 对抗胃癌和食道癌有保护作用[58,59]。最近，一项在中国农村进行的研究显示，胃癌发病率的下降与同时补充数种抗氧化剂有关[60]。另几项研究得到不一致的结果。维生素 C 和维生素 E 及 β-胡萝卜素未能降低结肠腺瘤性息肉的复发率[61]。最近的一项大规模对吸烟者的研究显示，维生素 E 和 β-胡萝卜素似乎对这些人患肺癌的危险性没有影响，虽然此项研究进行的时间(6 年)对于看出补充维生素 E 和 β-胡萝卜素的效果来说可能还不够长[62]。

某些蔬菜(尤其是十字花科蔬菜)含有吲哚类化合物，可通过诱导肝脏的解毒酶活性而抑制化学物质的致癌作用[63]。许多水果和蔬菜也含有比较弱的雌激素木脂体类(lignans)，它可降低患乳腺癌的危险。

蛋白质 有几项流行病学研究显示，总蛋白质、动物性蛋白质或富含蛋白质食物的摄入量与几种癌症间存在相关性，包括结肠癌、乳腺癌、胰腺癌和胃癌[15,65~68]。然而由于膳食蛋白质与脂肪和能量具有高度相关性，因而很难确定蛋白质的单独作用。一项研究发现，患结肠癌的危险性与食用含高脂肪的红肉的确有关，而与食用低脂肪的鸡肉或鱼之间无相关性[69]，这一发现支持蛋白质摄入量只不过是其它膳食因素摄入量的一种标志物的看法[69]。为数不多的动物实验结果提示，膳食中的蛋白质水平能够影响致癌物质的代谢[70]。结肠癌的发病率随膳食蛋白质水平的增高而增加，可能与进入结肠的氨基酸通过发酵作用产生的氨有关[70]。如上文所述，蛋白质的高温分解产物和热分解产物或二者联合都可能有致癌性。

乙醇 饮酒是发生几种癌的危险因素，尤其是那些直接接触酒精的组织(如口腔和咽喉)，虽然其它一些部位(如结肠、直肠、乳腺和肝脏)发生癌的危险性也因饮酒而增高[72,75]。在某些部位，酒精与其它致癌因素起协同作用。在口腔癌和食道癌的发生中，乙醇和烟草的共同作用使危险性成倍增加[72]。在肝癌的发生中，乙醇与黄曲霉毒素 B_1 或乙型肝炎病毒间也存在协同性[75]。流行病学研究发现，饮用某些含酒精饮料与某些癌症的发生有关联。这一发现提示，患癌的危险性很可能不只与摄入乙醇的量有关，还可能与饮料中的其它成分有关[76,77]。关于乙醇在癌生成中的作用曾提出过几种机制，其中包括 DNA 加合物的形成、自由基的产生、乙醇的代谢产物乙醛对 DNA 修复酶的抑制，以及乙醇对致癌物代谢酶、对胆酸的排泄与再循环、以及对雌激素水平的影响[73,75,77,78]。此外，某些含酒精饮料中还含有 PAH 和亚硝胺类物质[79,80]。

其它膳食因素 许多研究者曾研究矿物质、维生素和其它次要膳食成分对几种癌的危险性的影响。这些危险因素中有一些具有潜在的重要性，而其中几种在上文中已经提到过。胃癌(尤其在日本)被认为与食物中含食盐过多(如咸鱼)有关[81]。食盐对胃粘膜有刺激作用，可引起胃粘膜层的破坏，导致胃上皮细胞直接接触胃内容物中的致癌物质和增加细胞复制[82,83]。膳食硒可能对抗某些癌症(尤其是乳腺

癌和结肠癌），具有保护作用[84]。硒可能是通过它对谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPx)活性的作用而发挥其保护作用。GSHPx 是一种能预防组织被氧化损伤的酶[85]。维生素 A 与 β-胡萝卜素不同，大量摄入维生素 A 不但没有 β-胡萝卜素对癌症的保护作用，反而会增加患几种癌的危险性[86]。还有少量流行病学证据提示，维生素 D 缺乏与患结肠癌或直肠癌的危险性间存在关联[87]。此外，曾认为膳食中核黄素与叶酸的临界性缺乏与患食道癌的危险性有关[88]。

小结

本文综述的资料提示，在癌症的发生发展中，膳食因素既有重要的病因性作用，也有重要的保护性作用。关于参与癌症发生过程的一些特定膳食因素，目前的认识显然是不一致和不完全的。到目前为止，唯一一致的发现是食用新鲜水果和蔬菜可降低患几种不同癌症的危险性。迫切需要进行更多的研究以了解常量营养素和微量营养素与癌瘤间在分子水平、细胞水平和生理学水平上的关系。

致谢　M. C. A. 接受加拿大企业研究主持的自然科学和理工研究委员会的资助，并感谢多伦多大学食物安全性计划的成员公司的支持。

参考文献

1. Archer MC (1992) Chemical carcinogenesis. In Tannock IF, Hill RP (eds), The basic science of oncology. McGraw-Hill, New York, pp 102–118
2. Yuspa SH, Poirier MC (1988) Chemical carcinogenesis: from animal models to molecular models in one decade. Adv Cancer Res 50:25–70
3. Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer. J Natl Cancer Inst 66:1191–1308
4. Schmelz I, Hoffmann D (1976) Formation of polynuclear aromatic hydrocarbons from combustion of organic matter. In Freudenthal R, Jones PW (eds), Carcinogenesis—a comprehensive survey, Vol 1, Polynuclear aromatic hydrocarbons, chemistry, metabolism and carcinogenesis. Raven Press, New York, pp 225–239
5. Lijinsky W, Ross AE (1967) Production of carcinogenic polynuclear hydrocarbons in the cooking of food. Food Cosmet Toxicol 5:343–347
6. Grasso P (1984) Carcinogens in food. In Searle CE (ed), Chemical carcinogens, Vol 2, ACS monograph 182. American Chemical Society, Washington, DC, pp 1205–1239
7. Sugimura T (1985) Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed during the cooking process. Mutat Res 150:33–41
8. Felton JS, Knize MG (1990) Heterocyclic amine mutagens/carcinogens in foods. In Cooper CS, Grover PL (eds), Handbook of experimental pharmacology, Vol 94. Springer-Verlag, Berlin, pp 471–502
9. Ito N, Hasegawa R, Sano M, et al (1991) A new colon and mammary carcinogen in cooked food, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP). Carcinogenesis 12: 1503–1506
10. Bruce WR, Archer MC, Corpet DE, et al (1993) Diet, aberrant crypt foci and colorectal cancer. Mutat Res 290:111–118
11. Tricker AR, Preussmann R (1991) Carcinogenic *N*-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanism and carcinogenic potential. Mutat Res 259:277–289
12. Busby WF Jr, Wogan GN (1984) Aflatoxins. In Searle CE (ed), Chemical carcinogens, Vol 2, ACS monograph 182. American Chemical Society, Washington, DC, pp 945–1136
13. Groopman JD, Kensler TW (1993) Molecular biomarkers for human chemical carcinogen exposures. Chem Res Toxicol 6:764–770
14. Ames BN, Profet M, Gold LS (1990) Dietary pesticides (99–90% all natural). Proc Natl Acad Sci U S A 87:7777–7781
15. Armstrong B, Doll R (1975) Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int J Cancer 15:617–631
16. McKeown-Eyssen CE, Bright-See E (1984) Dietary factors in colon cancer: international relationships. Nutr Cancer 6:160–171
17. Higginson J, Sheridan MJ (1991) Nutrition and human cancer. In Alfin-Slater RB, Kritchevsky D (eds), Human nutrition: a comprehensive treatise, vol 7, Cancer and nutrition. Plenum Press, New York, pp 1–50
18. Boyd NF, Martin LJ, Noffel M, et al (1993) A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. Br J Cancer 68:627–636
19. Goodwin PJ, Boyd NF (1987) Critical appraisal of the evidence that dietary fat intake is related to breast cancer risk in humans. J Natl Cancer Inst 79:473–485
20. Miller AB, Berrino F, Hill M, et al (1994) Diet in the aetiology of cancer: a review. Eur J Cancer 30A:207–220
21. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz E, Rimm EB, Willett WC (1992) Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. J Natl Cancer Inst 84:91–98
22. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al (1994) Intake of fat, meat and fiber in relation to risk of colon cancer in men. Cancer Res 54:2390–2397
23. Goldbohm RA, van der Brandt PA, van't Veer P, et al (1994) A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. Cancer Res 54:718–723
24. Rogers AE, Longnecker MP (1988) Dietary and nutritional influences on cancer: a review of epidemiologic and experimental data. Lab Invest 59:729–759
25. Fernandes G, Venkatraman JT (1992) Possible mechanisms through which dietary lipids, calorie restriction and exercise modulate breast cancer. Adv Exp Med Biol 322:185–201
26. Zhao LP, Kushi LH, Klein RD, Prentice RL (1991) Quantitative review of studies of dietary fat and rat colon carcinoma. Nutr Cancer 15:169–177
27. McMichael AJ, Potter JD (1985) Host factors in carcinogenesis: certain bile acid metabolic profiles that selectively increase the risk of proximal colon cancer. J Natl Cancer Inst 75:185–191
28. DeRubertis FR, Craven PA (1987) Relationship of bile salt stimulation of colonic epithelial phospholipid turnover and proliferative activity: role of activation of protein kinase C. Prev Med 16:572–579
29. Adlercreutz H (1990) Diet, breast cancer and sex hormone metabolism. Ann NY Acad Sci 595:281–290
30. Simopoulos AP (1987) Nutritional cancer risks derived from

energy and fat. Med Oncol Tumor Pharmacother 4:227–239
31. Rose DP, Boyer AP, Synder EL (1986) International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon and per capita food consumption. Cancer 58:2363–2371
32. Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH (1988) Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. Am J Epidemiol 127:999–1012
33. Ghadivian P, Simard A, Baillargeon J, et al (1991) Nutritional factors and pancreatic cancer in the francophone community in Montreal, Canada. Int J Cancer 47:1–6
34. LaVecchia C, Decarli A, Fasoli M, Gentile A (1986) Nutrition and diet in the etiology of endometrial cancer. Cancer 57:1248–1253
35. Tannenbaum A (1947) Effects of varying caloric intake upon tumor incidence and tumor growth. Ann NY Acad Sci 49:5–17
36. Grasl-Kraupp B, Bursch W, Ruttkay-Nedecky B, et al (1994) Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in the liver. Proc Natl Acad Sci USA 91:9995–9999
37. Potter JD, McMichael AJ (1986) Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. J Natl Cancer Inst 76:557–569
38. Lyon JL, Mahoney AW, West DN, et al (1987) Energy intake: its relation to colon cancer risk. J Natl Cancer Inst 78:853–861
39. Howe GR, Jain M, Miller AB (1990) Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: results of a Canadian population-based study. Int J Cancer 45:604–608
40. Albanes D (1987) Caloric intake, body weight and cancer: a review. Nutr Cancer 9:199–218
41. Carroll KK (1991) Carbohydrate and cancer. In Alfin-Slater RB, Kritchevsky D (eds), Human nutrition: a comprehensive treatise, vol 7, Cancer and nutrition. Plenum Press, New York, pp 97–102
42. Bristol JB, Emmett PM, Heaton KW, Williamson RCN (1985) Sugar, fat and the risk of colorectal cancer. Br Med J 291:1467–1470
43. Tuyus AJ, Haelterman M, Kaaks R (1987) Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are a risk factor, fats are not: a case-control study in Belgium. Nutr Cancer 10:181–196
44. Stamp D, Zhang X-M, Medline A, et al (1993) Sucrose enhancement of the early steps of colon carcinogenesis in mice. Carcinogenesis 14:777–779
45. Seely S, Horrobin DF (1983) Diet and breast cancer: the possible connection with sugar consumption. Med Hypoth 11:317–327
46. Giovannucci E (1995) Insulin and colon cancer. Cancer Causes Control 6:164–179
47. Burkitt DP (1971) Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer 28:3–13
48. Howe GR, Benito E, Castellato R, et al (1992) Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. J Natl Cancer Inst 84:1887–1896
49. Bingham S, Williams DRR, Cummings JH (1985) Dietary fiber consumption in Britain: new estimates and their relation to large bowel cancer mortality. Br J Cancer 52:399–402
50. Cassidy A, Bingham SA, Cummings JH (1994) Starch intake and colorectal cancer risk: an international comparison. Br J Cancer 6:937–942
51. Angres G, Beth M (1991) Effects of dietary constituents on carcinogenesis in different tumor models: an overview from 1975–1988. In Alfin-Slater RB, Kritchevsky D (eds), Human nutrition: a comprehensive treatise, vol 7, Cancer and nutrition. Plenum Press, New York, pp 337–485
52. Cummings JH (1981) Short chain fatty acids in the human colon. Gut 22:763–779
53. Young GP (1992) Butyrate and the molecular biology of the large bowel (1992) In Roche AF (ed), Short chain fatty acids: metabolism and clinical importance. Ross Laboratories, Columbus, OH, pp 39–45
54. Miller AB, Berrino F, Hill M, et al (1994) Diet in the aetiology of cancer: a review. Eur J Cancer 30A:207–220
55. Glynn SA, Albanes D (1994) Folate and cancer: a review of the literature. Nutr Cancer 22:101–119
56. Everson RB, Wehr CM, Erexson GL, MacGregor JT (1988) Association of marginal folate depletion with increased human chromosonal damage in vivo: demonstration by analysis of micronucleated erythrocytes. J Natl Cancer Inst 80:525–529
57. Ames BN, Gold LS, Willett WC (1995) The causes and prevention of cancer. Proc Natl Acad Sci USA 92:5258–5265
58. Mirvish SS (1986) Effects of vitamins C and E on *N*-nitroso compound formation, carcinogenesis and cancer. Cancer 58:1842–1850
59. Block G (1991) Vitamin C and cancer prevention: the epidemiological evidence. Am J Clin Nutr 53:2705–2725
60. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al (1993) Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 85:1483–1492
61. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al (1994) A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. N Engl J Med 331:141–147
62. Heinonen OP, Huttunen JK, Albanes D, et al (1994) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 330:1029–1035
63. Wattenberg L (1992) Inhibition of carcinogenesis by minor dietary constituents. Cancer Res 52:2085S–2089S
64. Thompson LU, Robb P, Serraino M, Cheung F (1991) Mammalian lignan production from various foods. Nutr Cancer 16:43–52
65. Drasar BS, Irving D (1973) Environmental factors and cancer of the colon and breast. Br J Cancer 27:167–172
66. Biddi E, Franceschi S, Talamini R, et al (1992) Food consumption and cancer of the colon and rectum in north-eastern Italy. Int J Cancer 50:223–229
67. Baghurst PA, McMichael AJ, Slavotinek AH, et al (1991) A case control study of diet and cancer of the pancreas. Am J Epidemiol 134:167–179
68. Maclure M, Willett WC (1990) A case control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. Cancer Causes Control 1:430–440
69. Willett WC, Sampfer MJ, Colditz GA, et al (1990) Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. N Engl J Med 327:1664–1672
70. Visek WJ, Clinton SK (1991) Dietary protein and cancer. In Alfin-Slater RB, Kritchevsky D (eds), Human nutrition: a comprehensive treatise, vol 7, Cancer and nutrition. Plenum Press, New York, pp 103–126
71. Macfarlane GT, Cummings JH (1991) The colonic flora, fermentation, and large bowel digestive function. In Phillips SF, Pemberton JH, Shorter RG (eds) The large intestine: physiology, pathophysiology, and disease. Raven Press, New

York, pp 51–92
72. Tuyns AJ (1991) Aetiology of head and neck cancer: tobacco, alcohol and diet. Adv Otorhinolaryngol 46:98–106
73. Keene GA, Vitetta L (1992) Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957–1991. Nutr Cancer18:97–111
74. Howe G, Rohan T, DeCarli A, et al (1991) The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis of six dietary case-control studies. Int J Cancer 47:707–710
75. Rogers AE, Conner MW (1991) Interrelationships of alcohol and cancer. In Alfin-Slater RB, Kritchevsky D (eds), Human nutrition: a comprehensive treatise, vol 7, Cancer and nutrition. Plenum Press, New York, pp 321–336
76. Shottenfeld D (1992) The etiology and prevention of aerodigestive tract cancers. Adv Exp Med Biol 320:1–20
77. Yamada Y, Weller RO, Kleihues P, Ludeke BI (1992) Effects of ethanol and various alcoholic beverages on the formation of O^6-methyldeoxyguanosine from concurrently administerd *N*-nitrosomethylbenzylamine in rats: a dose-response study. Carcinogenesis 13:1171–1175
78. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, et al (1993) Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. J Natl Cancer Inst 85:722–727
79. Masuda Y, Mori K, Hirohata T, Kuratsune M (1966) Carcinogenesis in the oesophagus. III. Polycyclic aromatic hydrocarbons and phenols in whiskey. Gann 57: 549–557
80. Riboli E, Cornee J, Macquart-Moulin G, et al (1991) Cancer and polyps of the colorectum and lifetime consumption of beer and other alcoholic beverages. Am J Epidemiol 134:157–166
81. Forman D (1991) The etiology of gastric cancer. IARC Sci Publ 105:22–32
82. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al (1975) A model for gastric cancer epidemiology. Lancet 2:58–60
83. Correa P (1992) Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. Cancer Res 52:6735–6740
84. Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ (1977) Cancer mortality correlation studies. III. Statistical associations with dietary selenium intakes. Bioinorgan Chem 7:23–31
85. Chow CK (1979) Nutritional influence on cellular antioxidant defense systems. Am J Clin Nutr 32:1066–1081
86. Mayne ST, Graham S, Zheng T (1991) Dietary retinol: prevention or promotion of carcinogenesis in humans? Cancer Causes Control 2:443–450
87. Garland C, Shekelle R, Barrett-Connor B, et al (1985) Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer. Lancet 1:307–309
88. van Rensburg SJ (1981) Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to esophageal cancer. J Natl Cancer Inst 67:243–251

第 49 章

胃肠道疾病

Linda V. Muir，Kathleen D. Sanders，Warren P. Bishop

从营养角度看，胃肠道是体内最重要的器官。它具有对食入的物质进行消化、吸收、排除和清除等人体必不可少的功能。因此，毫不奇怪，机体的营养健康在很大程度上有赖于正常的胃肠功能。许多肠道疾病会使正常的营养状况发生紊乱。本章将集中讨论几种较常见的肠道疾病，用以说明对消化和吸收功能紊乱的营养管理方法。最引人注意的肠功能紊乱是短肠综合征，在这种情况下，肠道长度的不足使吸收不能正常进行。由于膳食可影响肠的功能，本章还将讨论面筋肠病(gluten enteropathy)。患此症的病人当食入面筋时会对肠粘膜造成明显损伤。肠的炎症也可导致功能障碍。本章也将从营养后果及营养治疗两方面加以广泛讨论。胃肠道的许多其它情况也可受膳食影响，以至干扰正常的吸收功能；但受篇幅限制，不能在本章中一一讨论。然而，本章讨论的肠道与营养素相互作用和对肠道损伤与功能障碍的营养治疗等基本概念可广泛用于多种情况。

短肠综合征的营养支持

在短肠综合征中，小肠的长度不足以对营养素进行充分的吸收。其主要临床特征为腹泻、体重下降和营养不良。由于小肠的吸收有很大的储备能力，因而在切除长度不超过 50%时病人仍能耐受，而无须进行广泛的营养支持。然而，如果切除的长度超过 75%，便会引致严重的营养不良[1~3]。正常情况下，足月婴儿的小肠长度约为 250cm，而成人则为 400～600cm，因测量方法不同而有所差异[1,2,4]。虽然切除小肠长度超过 75%会引致消化和吸收能力的显著下降，但营养支持技术的进步已能使只残留一小段肠管的病人仍能存活。有几篇文章报告，一些只有 10～20cm 小肠的婴儿最终能在 2～3 岁时脱离全胃肠外营养而摄取正常饮食[1,2,5~11]。成人进行肠切除手术的主要原因包括：药物治疗无效的 Crohn 病、肠血管梗塞、创伤、放射性肠炎和肿瘤[1]。在婴儿中，做广泛肠切除的最常见原因是坏死性小肠结肠炎和先天性畸形(如腹裂、中肠扭转和小肠狭窄)[1,4,5,12,13]。

肠切除和吸收不良的生理学 肠切除引起的吸收不良的程度和累及营养素的范围，不仅取决于所切除的长度，而且也决定于切除的部位(表 1)[14]。近端小肠的绒毛最长，因而水解双糖和肽的能力最强，对大多数非选择性吸收的营养素的吸收能力也最强。切除上段小肠后，下段小肠因适应性反应而肥大。然而，各个不同肠段的缺失可分别导致某些营养缺乏。

表 1 短肠综合征的营养后果

切除部位	营养后果
十二指肠	铁，叶酸，钙
空肠、回肠	蛋白质-能量，铁，水溶性维生素，微量元素，电解质
回肠远段	维生素 B_{12}性脂肪痢和脂溶性维生素缺乏(由于胆酸丢失)
结肠	水、电解质

十二指肠是小肠最近端的一段，完全失去十二指肠后，钙、叶酸和铁会因吸收减少而缺乏[2]。幸而即使在做广泛肠切除时也极少需要切除十二指肠[2]。

空肠是主动吸收钠并同时摄取葡萄糖的部位；然而其它营养素的吸收是以被动扩散的方式进行的。空肠全切除引起的问题可由回肠代偿，这时回肠发生适应性变化而承担空肠的大部分吸收功能。空肠切除后，缩胆囊素和分泌素(secretin)的分泌减少，导致胆囊的胆汁淤滞和胆石形成。此外，一些正常情

况下由空肠分泌的激素(如有血管活性的肠肽、胃抑肽和 5-羟色胺)不再能发挥它们对促胃液素分泌的抑制效应，而导致胃液过度分泌[1,2]。这时可能需要用药物减少胃液的分泌。

回肠是吸收胆盐和维生素 B_{12} 最重要的部位。失去回肠后，大量未吸收的胆盐进入结肠，而刺激结肠粘膜。结肠内的细菌将胆盐分解，并使其脱羟基而形成胆酸。胆酸可诱发分泌性腹泻，导致液体大量丢失。如果胆盐的净丢失持续不止，便会大量消耗身体的胆盐储备，从而加重脂肪和脂溶性维生素 A、D、E、K 等的吸收不良[1,14]。

回盲瓣起着一种肠道阀门的功能，可延长物质在肠道内的通过时间。如果此瓣被切除，便会使肠道内通过时间缩短，从而导致腹泻。回盲瓣还是一个屏障，防止过度繁殖的结肠细菌进入小肠，消耗某些重要的营养素，如维生素 B_{12}。细菌过度繁殖还可引起 D-乳酸酸中毒。细菌既产生 D-乳酸，也产生 L-乳酸，但人体只能代谢 L-乳酸，因而 D-乳酸在体内积累，可引致酸中毒，还可引起神经系统症状[15,16]。此种酸中毒和细菌的发酵作用所产生的挥发性脂肪酸常常使病人需要补充碳酸氢盐、柠檬酸盐和醋酸盐。限制膳食中碳水化物的摄入可以减少发酵作用所需要的底物，从而对病人可能有帮助[1,2,16]。

当食糜通过结肠时，水、钠和钾被重吸收。在发生脂肪痢的情况下，结肠中的钙与未吸收的脂肪酸结合而形成钙皂。正常情况下，肠腔内的钙与草酸盐结合；然而，在脂肪酸过多的条件下，这种结合不再发生，而未与钙结合的草酸盐则被吸收到体内，以后经肾脏排泄，可形成草酸盐性肾结石。因此，在脂肪吸收不良的情况下，摄入低草酸盐膳食是有好处的[11,17]。

短肠综合征的营养治疗　恰当地应用经胃肠道喂养对短肠综合征病人有几方面的好处。小肠切除后，剩余的小肠，尤其是剩余的回肠，会发生明显的适应性变化[11,18-20]。上皮细胞增生导致粘膜的质量增加。引致绒毛长度增加、隐窝加深以及剩余肠管的直径和长度增加；从而使表面积增大和吸收能力增强[11,15]。经胃肠道的喂养可通过食物与粘膜细胞的接触直接促进这一适应过程，还可通过刺激促胃肠激素的分泌和肠液的分泌间接地促进这一适应过程[1,15,18,19,21]。为确定膳食成分对肠的营养作用，研究显示水解酪蛋白以及全蛋白质均有刺激适应的作用[22]。至少有一项研究表明，长链甘油三酯对肠的营养作用比中链甘油三酯强。然而如果没有经胃肠道喂养，则对剩余的肠功能十分有害。使用全胃肠外营养会引起肠粘膜萎缩、输液导管引起感染的危险增加和发生胆汁淤滞性肝病等问题[4,19]。手术后的肠道应过程可长达两年余[24]。

手术后的最初几个月，治疗的主要目的是在有大量经肠道丢失的情况下维持液体和电解质平衡。大段小肠被切除后，病人处于脱水、低钠、低钾、低镁、低钙和代谢性酸中毒等并发症的危险中[13,20,24]。需要细心监测病人的血液动力学指标和电解质水平；在这一期间常常应用全胃肠外营养。药物治疗可包括用 H2 受体阻断剂或 omeprazole 进行有力的抗酸治疗和用诸如可待因或 loperamide 等药物进行抗胃肠蠕动治疗。有时用消胆胺减轻回肠切除后胆酸吸收不良引起的分泌性腹泻。

一旦胃肠恢复运动，便应开始一定程度的经胃肠道喂养以促进肠的适应过程，减轻全胃肠外营养对肝脏的毒性。一般说来，用经胃肠道导管持续滴入喂养比分次喂养食物更容易吸收，病人更容易耐受。然而，经口进食比经导管喂养有许多其它优点。尤其是小儿，经口进食对促进进食技能的形成有重要作用。在婴幼儿中，如迟迟不给予经口进食会引起厌食和不正常的进食习惯。患者在只接收胃肠外营养期间，在喂养专家指导下进行非营养性口腔技能训练可能对患儿有帮助。无论是小儿或是成人，经口进食的乐趣都能大大提高生活质量，因此，除最特殊的情况以外，均不应加以禁止。即使是在带有鼻胃管的情况下，大多数食物也可经口摄入。

随着经胃肠喂养的逐渐进展，应逐渐减少胃肠外的营养支持。虽然在短肠综合征中应用要素膳是一种常见的做法，但是这种膳食的高渗性限制了病人对它耐受的程度；因而它们并不一定优于多聚性的膳食[25,26]。Woolf 等曾证明高脂肪膳食并不增加由粪便的丢失[27]。虽然中链甘油三酯可直接被近段小肠吸收，但长链甘油三酯更有利于促进肠的适应过程[18,23]。如果大部分空肠被切除，则可能需要使用低乳糖膳食[29]。经乳糖酶处理过的乳制品可能对患者有帮助，并可使患者有机会食用更正常的膳食。

应提高能量摄入的标准以补偿吸收不良引起的营养素丢失。按照吸收不良的程度，能量的需要量可能要增加到正常时的 150%～200%[27,29]。如果近段

小肠切除较多，则应补充叶酸和铁。监测维生素 B_{12} 和脂溶性维生素 A、D、E、K 在血液中的水平，并按需要给予补充。对失去末段回肠的病人，每月肌肉注射一次维生素 B_{12} 可保证这一营养素的供给。在胆盐不能经回肠充分重吸收时，体内的胆盐储备被耗空和导致腹泻，在此情况下二价阳离子与未被吸收的脂肪酸结合而由粪便排出。因此常常需要补充钙、镁、锌和其它一些微量矿物质[14,30]。应该常规地监测钙、锌、镁、维生素 A、维生素 B_{12} 和 25 羟维生素 D 等的血清水平[1~3,13,20]。

其它一些膳食补充物也可能有助于肠道的适应过程。果胶是一种水溶性的膳食纤维，它在结肠内经发酵作用形成短链脂肪酸，后者是结肠细胞的一种较好的能量来源。动物实验显示，在大鼠的要素膳中添加果胶可增强大鼠对切除肠道的适应能力。果胶的这一效应的详细机制尚不明。有些作者报道，短链脂肪酸对大鼠的肠道有营养作用[30~32]。此外，果胶可减慢胃肠蠕动，从而延长肠内容物与粘膜吸收表面的接触时间。这一点在果胶的效应中可能起一定作用[33~35]。果胶在人类营养支持中的有效性尚未得到公认。谷氨酰胺是一种非必需氨基酸，是组织间氮转运的一种载体和合成核苷酸的前体。某些(但不是所有的)研究显示，经胃肠道补充谷氨酰胺可促进肠道的适应作用[36]。

对肠切除后的顽固性腹泻，有时需要手术治疗，可以将一段小肠的方向倒转植回，使蠕动方向逆转，从而延长食物通过肠道的时间。也有人尝试将一段结肠嵌入小肠以降低肠内容物的运送速度，或在小肠内制造瓣膜起部分梗阻作用以图减慢小肠的运动模式。有几种延长小肠长度的手术方法，最常用的是 Bianchi 创用的方法[37,38]。最后的手段是进行小肠移植。此种手术后需要进行积极的免疫抑制治疗。目前只有少数医疗单位做这种手术，成功的例数也不多。

谷胶肠病(gluten enteropathy)

谷胶肠病(也称为口炎性腹泻)是一种由谷胶造成的小肠粘膜损伤综合征。谷胶是一种存在于某些谷类(包括小麦、大麦、黑麦和燕麦)中的蛋白质[39,40]。谷胶存在于小麦的可溶于乙醇的部分中[41]。这种疾病一般始于童年的早期，即当膳食中含有小麦谷胶后不久时；但其症状也可能延迟到老年时才出现[42]。从 70 年代初以来，在许多人群中似乎有一种发病年龄逐渐推迟的趋势[43,44]。有不少证据提示，人体对谷胶的反应是一种细胞介导的免疫反应，它需要肠粘膜与谷胶直接接触。二者的相互作用引起肠粘膜的炎症反应。这一炎症反应可能快速进展，仅历时数小时；也可能进展较慢，历时数月；后者更常见[45]。

病理学和流行病学 谷胶引起的小肠损伤的严重程度可有很大不同。轻者表现为上皮层的淋巴细胞浸润。这些上皮内的 T 淋巴细胞的特点为其中带有表面 γ/δ 受体的比例增加(20%～25%)。最严重的病变是典型的口炎性腹泻，其特点为严重的炎症、全部绒毛萎缩和隐窝增生[46,47]。这些严重病例的肠粘膜表面积显著缩小，从而造成吸收不良和消化不良。粘膜上皮，尤其是隐窝内的粘膜上皮人白细胞抗原第Ⅱ类分子的表达增强[48]。被激活的 T 淋巴细胞释放能够放大这一免疫反应的细胞因子，并使其它炎症细胞聚集[49]。绒毛的固有层因此扩张，充满淋巴细胞、浆细胞和肥大细胞以及嗜伊红细胞和嗜中性细胞[50]。不仅肠的总面积缩小，而且粘膜酶的量也同时减少[51]。由于小肠粘膜对进食后所分泌的缩胆囊素和分泌素的反应减弱，因而可能发生继发性胰腺功能不良[52]。这一损伤的后果是对摄入的营养素的全面吸收不良，其严重程度决定于病变所累及小肠的长度[53]。

某些人群患此病的危险性较大，北欧、英国、爱尔兰和地中海地区的人群中患病率程度不等地较高，而中国、日本和下撒哈拉非洲等地区的人群中这种情况很少见。此种疾病有明显的遗传性，先证者的家族中比一般人群中的发病率较高，同卵双生子的一致性约为 70%[54]。有人发现某些主要的组织相容性抗原标志物(HLAB8，DQw2，及 DR3 或 DR5/DR7)与此病有不同程度相关。然而，这种单基因型并不一定发病。因此，它们的作用虽然重要，但还不能完全解释这一疾病的发病机理[55]。

几乎可以肯定环境因素可影响这种损害的开始时间以及症状的严重程度，有人曾建议在婴儿的早期避免使用含小麦的食物作为一种保护措施；然而避免吃小麦的效果可能不及母乳喂养。与用配方食物喂养的婴儿相比，母乳喂养的婴儿发生此种不耐受的时间较晚[56]。在儿童早期的典型谷胶肠病患儿现在比本世纪早期较少见，是否母乳喂养和配方食

物可以解释这一现象目前还不清楚。也不清楚究竟是发病人数真正减少了，还是仅仅推迟了发病年龄。另一些环境因素也曾被认为有引发此病的可能。麦胶蛋白(gliadin)与 12 型腺病毒有一段氨基酸序列相同，因此有可能在接近感染此种病毒期间容易患谷胶肠病，但二者之间的因果关系尚有待证明[57]。

谷胶肠病的临床表现　谷胶肠病的严重程度不同，这部分地决定于发病年龄、治疗的及时性和病变累及的小肠长度[58]。临床表现包括腹泻、体重下降、胃肠胀气，腹胀和虚弱(表 2)。

表 2　谷胶肠病的临床所见

症状	物理检查
腹泻	体重下降
呕吐	生长迟缓不呈直线上升
易怒	腹胀
腹痛	四肢消瘦
肠胀气	

文献报告肠外表现的种类在继续增多。大多数肠外表现是一些重要营养素吸收不良的结果，包括顽固性贫血、骨质缺乏性骨病、闭经和神经系统症状[59]。有报告说此类患者中恶性肿瘤，尤其是淋巴瘤和鳞状细胞癌的发病率较高[60]。人群普查研究显示，肠道活检发现相当不少的人有组织学异常，但无症状。推测这些人是处于此病的潜伏期，为轻度营养素的吸收不良，处于症状随时可能加重的危险中[61]。因此，采用无谷胶膳食对这些人可能有好处，但对这些人的具体建议尚在研究中。

有几种疾病与谷胶肠病有关，包括疱疹样皮炎、1 型糖尿病和选择性免疫球蛋白 A(IgA)缺乏症[62~64]。近来发现的与谷胶肠病有关的自身免疫性疾病越来越多，其中包括溃疡性结肠炎和甲状腺疾病[65]。

谷胶肠病的诊断依据为符合吸收不良的病史和体检发现，一些化验检查可发现涉及多种营养素的吸收不良。确诊性的检查仍是小肠活体组织检查，它可发现符合此病的粘膜损伤和炎症性病理改变。在去除膳食中所有的谷胶来源几周后症状应有所减轻。临床症状的改善先于粘膜病变的好转，后者可滞后数月之久，但通过完全限制谷胶摄入，粘膜的异常最终能恢复正常。关于是否需要进行随访性活检的问题，现在的看法是可根据每个病人对限制谷胶摄入的效果是否完全来决定[66]。筛查患此病的高危人群的方法包括测定血清抗体(抗麦胶蛋白 IgG 和 IgA、抗网硬蛋白 IgA、抗肌内膜 IgA)，这些抗体在血清中的水平与此病的活动性呈正相关。这些血清学检查还不能完全代替作为确定性诊断手段的小肠粘膜活检，它们的可靠性和作用有待在不同人群中加以评估[67]。

谷胶肠病的膳食治疗　对谷胶肠病唯一的治疗方法是永久性地使膳食和服用的药物中完全不含谷胶。如果这样做了以后仍不能很快奏效，便应重新考虑诊断是否正确或病人对医生的嘱咐没有遵从或没有理解，后一情况更为常见。由于多种食物制成品中都加有小麦粉，因而病人必需得到关于谷胶及其别名的细致的膳食咨询和教育，并必需仔细阅读加工食品上的标签。各个病人对摄入小量谷胶的耐受性有相当大的差异，其表现可以从完全没有症状到持续的吸收不良[69]。然而，对于所有的病人(即使是有一定耐受性的病人)都应以膳食中完全不含谷胶为目标[70]。病人必需终生进食无谷胶膳食以避免吸收不良引起的各种并发症。无谷胶膳食是否有助于降低患恶性肿瘤的危险性，目前仍不清楚，但已有一些情况显示严格地避免摄入谷胶的确可降低这一危险性。如同对待所有营养不良的病人一样，对一些特定的营养素缺乏必需给予恰当的补充。

炎症性肠病

Crohn 病和溃疡性结肠炎是两种慢性炎症性疾病。这些疾病常伴有显著的营养不良；多数病人体重明显降低。生长障碍是儿童患者的一个主要特点，必须在患儿失去正常生长潜力以前迅速有效地加以处理。必须纠正蛋白质-能量营养不良，并防止其复发。患者可能存在微量元素和维生素缺乏。下列诸因素使患者难以获得足够的营养：食欲不良导致食物摄入量减少、肠切除和粘膜病变导致吸收减少、慢性腹泻造成营养素丢失、蛋白质丢失性肠病、药物的影响、以及由于发热或生长加速而引起的营养需要增加。Crohn 病和溃疡性结肠炎的病因仍然不明。膳食可能是诱发免疫反应紊乱的因素之一，从而导致慢性肠道炎症，处理好膳食因素对直接控制此类疾病可能是很重要的。

膳食是不是引起炎症性肠病的因素　关于炎症

性肠病的病因有多种学说。所提出的假说包括各种感染因子、遗传性危险因素和环境因素。工业化国家中这类疾病发病率增高不能不与这些国家中的某些膳食习惯有关，例如快餐食物、用配方食物喂养婴儿、吸烟及食用精制糖等[72~75]。由于炎症性肠病的特征为未控制的肠道免疫反应，因而对膳食中抗原的作用进行过很详尽的研究。有一种查找致病抗原的方法是，即先给予患者一种限制性的膳食，然后一种一种地试验怀疑有抗原作用的食物。在一项用这种方法进行的研究中，发现此类疾病的临床复发与下列各种食物有关：玉米、小麦、鸡蛋、马铃薯、茶、咖啡、苹果、蘑菇、燕麦、巧克力、乳制品和酵母[66]。在这一研究中，病人先进食排除所有可疑食物的膳食6周，然后每两天添加一种可疑食物。避免食用有反应的食物的病人病情缓解的时间长于进食不受限制的病人。然而，对这一研究及其它一些研究的严格分析显示，在所得数据的解释中存在一些问题[79]。此类炎症性肠病的复发性使得在症状与短期的膳食处理间作任何相关分析都是很困难的，并且分析的结果也是有疑问的。每次添加食物后观察时间很短，及未用可疑食物作重复试验也是令人关注的问题。有些研究对病人和研究者未作双盲处理，难免有偏差。尽管有上述这些问题，这一研究领域还是有希望的。例如，要素膳(即用结晶氨基酸或寡肽配制的膳食)对Crohn病的治疗有好处。尽管如此，膳食诱发炎症性肠病的看法仍未得到证实，而且近来在实践中并不推荐用限制膳食的办法治疗此类疾病。

与炎症性肠疾病有关的生长障碍 在青春发育前期患Crohn病的儿童中，高达85%的患儿存在生长障碍和体重下降，这在溃疡性结肠炎的患儿中也很常见[80]。营养不良是此种生长障碍的基本原因。体重下降是营养需要与供给之间不平衡的结果。大多数此类病人的能量需要量与正常人似乎相差无几，基础代谢率和每日能量总消耗也都与正常人相近[81]。但有发热和因有肠瘘或粘膜损害而吸收不良的病人不是这样，他们的能量摄入量可能需要增高50%才能满足其特殊需求[82]。然而，炎症性肠疾病患者能量摄入量不足已经反复得到证明。疾病复发的患者的能量摄入量约为RDA的54%～80%[80~83]。对乳糖不耐受的患者不能食用含乳制品的膳食，从而失去一种有价值的蛋白质、碳水化物和脂肪来源，这是造成某些病人营养不良的原因之一。体格生长的额外需要使小儿更易于受到摄入量不足的伤害，并使营养补偿更为困难。

炎症性肠病患儿的生长停滞几乎都是由于营养不良，而不是由于内分泌紊乱(表3)。用通常的激发试验测定患儿的生长激素水平的结果正常[84,85]。血清中类似胰岛素的生长因子Ⅰ(IGF-Ⅰ)的水平一般是低的，反映了患儿的营养状况。这一激素的分泌是身体对生长激素的反应，它是参与生长过程的重要物质。因营养不良而生长停滞的患儿体内此激素水平低，但在营养缺乏得到纠正时即迅速恢复正常[86]。提供足够的能量可使这些患儿的生长停滞迅速逆转，无论是经静脉或是经胃肠给予营养补充均有同样效果[87~90]。

表3 炎症性肠病中营养不良的原因

摄入减少
膳食限制
食欲不佳
腹痛
代谢率增高(发热等)
吸收不良
粘膜的炎症和损伤
肠切除
瘘
乳糖不耐受
细菌增生综合征

炎症性肠病中某些营养素缺乏 由于有症状、经肠道的丢失增多、吸收不良和药物的副作用、或特殊配方膳食的供给不足等因素的联合作用引起的摄入不足可导致矿物质和维生素缺乏(表4)。正常的创伤愈合、味觉、生长和免疫等必需锌；已发现Crohn病患者的血清中这一必需矿物质的水平低[91,92]。锌缺乏引起的食欲下降和正常味觉的丧失对加重营养不良可能起着重要作用。曾报告锌储备减少时伴有免疫功能紊乱[93]。还不清楚此种免疫性改变是否与肠的免疫损伤有关。锌与血清蛋白质(如白蛋白)水平有关。当血清蛋白因蛋白质丢失性肠病或营养不良而处于低水平时，可发现血清总锌水平也是低的[94]。一项详细的研究发现，免疫缺陷(如皮肤试验的反应性减弱、淋巴细胞对促有丝分裂素的反应减弱和吞噬细胞功能障碍等异常)与营养不良的一般测定指标的相关性高于它与血清锌及组织(红细胞或白细胞)锌状况的相关性[95]。这一情况提示，炎症

性肠病中常见的血清锌水平低并不都表明真正的锌缺乏，而有时只是反映血清携带锌的能力下降。测定 24 小时尿锌排泄量似乎是评估锌营养状况的一项更为准确的方法。在炎症性肠病活动性较低的病人中这一测定值多半正常，而在疾病活动性很高的病人中，24 小时尿锌排泄量常常是减少的，表明患者存在锌缺乏问题[94]。

表 4　炎症性肠病中的营养缺乏

蛋白质-能量
微量元素
锌
镁
硒
维生素
维生素 A
维生素 E
硫胺素
核黄素
维生素 B_6
尼克酸

其它的必需微量元素，包括镁和硒的水平在炎症性肠病中有时也是低的。镁缺乏时伴有肌肉痉挛、疲弱、精神不振和伤口愈合能力下降。如同锌一样，血清镁水平也不是一个指示是否存在镁缺乏的灵敏可靠指标。尿镁排泄量是临床上最实用的指标，应该用它来监测因腹泻、大段小肠切除或肠病范围广泛而可能大量失镁的病人[96]。小肠切除长度超过 200cm 时可能引起硒缺乏，这是一种有可能发生严重心肌病的危险情况。应该监测此种病人的血清硒水平，监测红细胞硒水平更好，或许还应对这种病人常规补充硒以预防硒缺乏[97]。测定红细胞谷胱甘肽过氧化物酶（一种含硒酶）也可能是显示是否存在硒缺乏的灵敏方法[97,98]。

膳食缺乏和失去正常肠道功能也可导致维生素缺乏，在肠切除过多时尤其如此（见短肠综合征）。在 Crohn 病中，维生素 A 和维生素 E 可能显著缺乏，同时硫胺素、核黄素、维生素 B_6 和叶酸等维生素的水平多半也较低[99]。尽管有证据显示这些病人维生素 A 和维生素 E 的吸收能力正常，但以上情况仍有可能发生[100]。曾报告此类病人的糙皮病（尼克酸缺乏）或许因缺乏核黄素和维生素 B_6 而加重[101]。如同微量元素的情况一样，血清中维生素水平低并不一定说明存在真正的缺乏。活动性 Crohn 病患者血清中视黄醇结合蛋白水平低可使人误以为血清中维生素 A 的水平低[100]。

膳食作为对 Crohn 病的主要治疗措施　发现膳食处理能直接影响 Crohn 氏病的进程，曾引起医疗界很大的兴奋，同时也引起很多争议（表 5）。早年观察到全胃肠外营养（TPN）与肠道完全休息相结合的方法可使病情减轻，引发了后来许多关于营养治疗的研究[102]。研究过的膳食治疗方法包括 TPN、肠内要素膳和肠内多聚性膳。虽然仍存在一些争议，但已经可以看出补充营养对此类病人有很多好处，并对此病的进程产生有利的影响。除某些特殊情况以外，所提供的各种不同的营养类型之间在效果上似乎没有显著差别。

表 5　对炎症性肠病的营养治疗

限制性膳食
胃肠外营养
外科手术前后
肠梗阻
瘘性疾病
要素膳
多聚性膳
鱼油（实验性）

胃肠外营养是一种使病情缓解的有效方法。然而，一些比较性研究发现经胃肠喂养与胃肠外营养有同等缓解病情的效果[103,104]。经胃肠喂养比 TPN 更安全，副作用更少，费用更低廉。因此，TPN 现今主要用于有肠梗阻、手术后肠麻痹或其它不能耐受经胃肠喂养的 Crohn 病病人[105,106]。

要素膳在 Crohn 病中也是很有用的。这些配方膳食是继 TPN 之后根据相同原理设计的。应用要素膳的依据是普通膳食中的抗原可能会激发疾病的活动。单纯食用要素膳而不进其它食物，可使 2/3 的病人病情缓解。这一效果略逊于用类固醇治疗[107~109]。然而，这些特殊的液态食物价格昂贵、味道不好，常常不得不经鼻胃管给予患者。

最近对多聚性膳作为 TPN 和要素膳之外的另一种可供选择的方法进行了评估。令人惊奇的是，多聚性膳似乎与要素膳的效果相等。最近有人对 13 项分别进行的研究的结果进行了二次综合分析，将这两种经胃肠营养治疗的效果与类固醇治疗的效果加

以比较[110]。结果显示，对活动性 Crohn 病，类固醇治疗的效果优于经胃肠的营养治疗，结果还提示，要素膳的疗效并不优于价格较低、味道较好的多聚性膳。

总起来说，对 Crohn 病进行膳食治疗得到的资料显示，经胃肠和胃肠外营养支持均可获得确定的有益效果。对大多数病人来说，膳食治疗不能代替药物治疗，但它对改善生长停滞、纠正营养素缺乏是必不可少的。恰当的营养治疗还可能有加强药物疗效以减轻活动性疾病症状的好处。新出现的一些膳食疗法还有希望具备其它优点。其中最引人注意的是鱼油的应用。鱼油中富含 n-3 脂肪酸能抑制白三烯的合成。还有几项研究显示，用鱼油治疗能减少类固醇的用量、增加体重和改善肠粘膜病变[111~113]。在炎症性肠病中，膳食治疗与药物治疗间的界限现在已开始不那么分明了。这一领域的未来发展无疑会继续给病人带来好处，也会给研究者提供更多的争论和研究的机会。

参考文献

1. Shanbhogue LKR, Molenaar JC (1994) Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. Br J Surg 81:486–499
2. Dudrick SJ, Latifi R, Fosnocht DE (1991) Management of short-bowel syndrome. Surg Clin North Am 71:625–643
3. ChrisAnderson-Hill D, Heimburger DC (1993) Medical mangement of the difficult patient with short-bowel syndrome. Nutrition 9:536–539
4. Warner BW, Ziegler MM (1993) Management of the short bowel syndrome in the pediatric population. Pediatr Clin North Am 40:1335–1350
5. Goulet OJ, Revillon Y, Jan D, et al (1991) Neonatal short bowel syndrome. J Pediatr 119:18–23
6. Ohkohchi N, Igarashi Y, Tazawa Y, et al (1986) Evaluation of the nutritional condition and absorptive capacity of nine infants with short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 5:198–206
7. Dorney SFA, Ament ME, Berquist WE, et al (1985) Improved survival in very short small bowel of infancy with use of long-term parenteral nutrition. J Pediatr 107:521–525
8. Kurkchubasche AG, Rowe MI, Smith SD (1993) Adaptation in short-bowel syndrome: reassessing old limits. J Pediatr Surg 28:1069–1071
9. Kurz K, Sauer H (1983) Treatment and metabolic findings in an extreme short-bowel syndrome with 11 cm jejunal remnant. J Pediatr Surgery 18:257–263
10. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al (1993) Extreme short bowel syndrome: a case for reviewing the guidelines for predicting survival. J Pediatr Gastroenterol Nutr 16:216–219
11. Surana R, Quinn FMJ, Puri P (1994) Short-Gut syndrome: intestinal adaptation in a patient with 12 cm of Jejunum. J Pediatr Gastroenterol Nutr 19:246–249
12. Wilmore DW (1972) Factors correlating with a successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. J Pediatr 80:88–95
13. Vanderhoof JA (1992) Short bowel syndrome: smoothing the road to recovery. Contemporary Pediatr 9:19–34
14. Allard JP, Jeejeebhoy KN (1989) Nutritional support and therapy in the short bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am 18:589–601
15. Vanderhoof JA, Langnas AN, Pinch LW, et al (1992) Short bowel syndrome: invited review. J Pediatr Gastroenterol Nutr 14:359–370
16. Ramakrishnan T, Stokes P (1985) Beneficial effects of fasting and low carbohydrate diet in D-lactic acidosis associated with short-bowel syndrome. J Parenter Enter Nutr 9: 361–363
17. Wright JK (1992) Short gut syndrome-options for management. Compr Ther 18:5–8
18. Lentze MJ (1989) Intestinal adaptation in short-bowel syndrome. Eur J Pediatr 148:294–299
19. Feldman EJ, Dowling RH, McNaughton J, et al (1976) Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small resection in the dog. Gastroenterology 70:712–719
20. Purdum PP, Kirby DF (1991) Short-bowel syndrome: a review of the role of nutrition support. West J Med 15:93–101
21. Williamson RCN, Chir M (1978) Intestinal adaptation: mechanisms of control. N Engl J Med 298:1444–1450
22. Vanderhoof JA, Grandjean CJ, Burkley KT, et al (1984) Effect of casein versus casein hydrolysate on mucosal adaptation following massive bowel resection in infant rats. J Pediatr Gastroenterol Nutr 3:262–267
23. Vanderhoof JA, Grandjean CJ, Kaufmann SS, et al (1984) Effect of high percentage medium chain triglyceride diet on mucosal adaptation following massive bowel resection in rats. J Parenter Enter Nutr 8:685–689
24. Green JH, Heatley RV (1992) Nutritional management of patients with short-bowel syndrome. Nutrition 8:186–190
25. Levy E, Frileux P, Sandrucci S, et al (1988) Continuous enteral nutrition during the early adaptive stage of the short bowel syndrome. Br J Surgery 75:549–553
26. McIntyre PB, Fitchew M, Lennard-Jones JE (1986) Patients with a high jejunostomy do not need a special diet. Gastroenterology 91:25–33
27. Woolf GM, Miller C, Kurian R, et al (1987) Nutritional absorption in short bowel syndrome: evaluation of fluid, calorie and divalent cation requirements. Dig Dis Sci 32:8–15
28. Messing B, Pigot F, Rongier M, et al (1991) Intestinal absorption of free oral hyperalimentation in the very short bowel syndrome. Gastroenterology 100:1502–1508
29. Bernard DKH, Shaw MJ (1983) Principles of nutrition therapy for short-bowel syndrome. Nutr Clin Pract 8:153–162
30. Roediger WEW (1990) The starved colon-diminished mucosal nutrition, diminished absorption and colitis. Dis Colon Rectum 33:858–862
31. Sakata T (1987) Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. Br J Nutr 58: 95–103
32. Kripke SA, Fox AD, Berman JM, et al (1989) Stimulation of intestinal mucosal growth with intracolonic infusion of short-chain fatty acids. J Parenter Enter Nutr 13(2):109–116
33. Thompson JS (1994) Management of the short bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am 23:403–420
34. Booth IW (1994) Enteral nutrition as primary therapy in short bowel syndrome. Gut 1(suppl):S69–S72
35. Koruda MJ, Rolandelli RH, Settle RG, et al (1986) The ef-

fect of a pectin-supplemented elemental diet on intestinal adaptation to massive small bowel resection. J Parenter Enter Nutr 10:343–350
36. Vanderhoof JA, Park JH, Mohammadpour H, et al (1990) Absence of trophic effect of glutamine on intestinal adaptation following massive small bowel resection. J Parenter Enter Nutr 14:85
37. Bianchi A (1980) Intestinal loop lengthening—a technique for increasing small intestinal length. J Pediatr Surg 15:145–151
38. Thompson JS, Pinch LW, Murray N, et al (1991) Experience with intestinal lengthening for the short-bowel syndrome. J Pediatr Surg 26:721–724
39. Dicke WM, Weijers HA, VanderKamer JH (1953) The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of Celiac disease. Acta Paediatr 42:34–36
40. Kasarda DD (1981) Proteins and peptides in celiac disease: relation to cereal genetics. In Food nutrition and evolution. Masson Publishing, New York, pp. 201–222
41. Gee S (1888) On the celiac affection. St Bartholomew's Hosp Rep 24:17
42. Langman MJS, McConnell TH, Spegelhalter DJ (1985) Changing pattern of coeliac disease frequency: an analysis of coeliac society membership records. Gut 26:175–178
43. Challacombe DN (1983) The incidence of coeliac disease and early weaning [editorial]. Arch Dis Child 58:326
44. Ciclitra PJ, Ellis HJ (1987) Investigation of cereal toxicity in coeliac disease. Postgrad Med J 63:767–775
45. Kumar P, O'Donoghue DP, Lancaster-Smith M (1979) Cellular changes in the jejunal mucosa following reintroduction of gluten in treated coeliac disease. In Pepys J, Edwards AM (eds.), The mast cell—its role in health and disease. Pitman Medical, Tunbridge Wells, pp 647–656
46. Marsh MN (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. Gastroenterology 102:330–354
47. Holm K, Maki M, Savilahti E, et al (1992) Intraepithelial gamma delta T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. Lancet 339:1500–1503
48. Scott H, Sollid LM, Fausa O, et al (1987) Expression of major histocompatibility complex class II subregion products by jejunal epithelium in patients with coeliac disease. Scand J Immunol 26:563–571
49. Howdle PD, Bullen AW, Losowsky MS (1982) Cell-mediated immunity to gluten within small intestinal mucosa in coeliac disease. Gut 23:115–122
50. Marsh MN, Hinde J (1985) Inflammatory component of coeliac sprue mucosa in mast cells, basophils, and eosinophils. Gastroenterology 89:92–101
51. Peters TJ, Heath JR, Wansbrough-Jones MH, et al (1975) Enzyme activity and properties of lysosomes and brush borders in jejunal biopsies from control subjects and patients with coeliac disease. Clin Sci Molec Med 48:259–267
52. Maton PN, Selden AC, Fitzpatrick ML, et al (1985) Defective gall bladder emptying and cholecystokinen-release in celiac disease: reversal by gluten-free diet. Gastroenterology 88:391–396
53. MacDonald WC, Brandborg LL, Flick AL, et al (1964) Studies of celiac sprue IV response of the whole length of the small bowel to gluten-free diet. Gastroenterology 47:573–578
54. Polanco I, Biemond I, VanLeeuwen A (1981) Gluten-sensibility enteropathy in Spain: genetic and environmental factors. In Genetics of coeliac disease: Proceedings of international symposium (1979). MTP Press, Lancaster, England, pp 211–231
55. Kagnoff MF (1990) Understanding the molecular basis of coeliac disease. Gut 31:497–499
56. Auricchio S, Follo D, DeRitis G (1983) Does breast feeding protect against development of clinical symptoms of coeliac disease in children? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2:428–433
57. Kagnoff MF (1989) Celiac disease: adenovirus and alpha gliadin. Curr Top Microbiol Immunol 145:67–78
58. Young WF, Pringle EM (1971) 110 children with coeliac disease, 1950–1969. Arch Dis Child 46:421–436
59. Trier JS (1988) Intestinal malabsorption: differentiation of cause. Hosp Prac 23:195–211
60. Selby WS, Gallagher ND (1979) Malignancy in a 19 year experience of adult celiac disease. Dig Dis Sci 24:684–688
61. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S (1993) Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. Gut 34:150–151
62. Otley C, Hall RP (1990) Dermatitis herpetiformis. Dermatol Clin 8:759–769
63. Collin P, Salmi P, Hallstrom O (1989) High frequency of coeliac disease in adult patients with type I diabetes. Scand J Gastroenterol 24:81–84
64. Crabbe PA, Heremans JF (1967) Selective IgA deficiency with steatorrhea. Am J Med 42:319–326
65. Trier JS (1991) Celiac sprue. New Engl J Med 325:1709–1719
66. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, et al (1993) Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. Lancet 342:1131–1134
67. Carrao G, Corazz GR, Andreani ML (1994) Serological screening of coeliac disease: choosing the optimal procedure according to various prevalence values. Gut 35:771–775
68. McNeish AS, Harms HK, Rey J (1979) The diagnosis of celiac disease: a commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterol Nutr (ESPGAN). Arch Dis Child 54:783–786
69. Walker-Smith J (1988) Coeliac disease. In Diseases of the small intestine in childhood. Butterworths, London, United Kingdom, pp. 88–143
70. Shmerling DH, Franckx J (1986) Childhood celiac disease: a long term analysis of relapses in 91 patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 5:565–569
71. Holmes GK, Prior P, Lane MR (1989) Malignancy in coeliac disease—effect of gluten free diet. Gut 30:333–338
72. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G (1992) Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. Epidemiology 3:47–52
73. Rigas A, Rigas B, Glassman M, et al (1993) Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. Ann Epidemiol 3: 387–392
74. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, et al (1991) Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. Biomed J 302:1580–1581
75. Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al (1989) Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease: an international cooperative study. Scand J Gastroenterol 22: 1009–1024
76. Stokes MA (1992) Crohn's disease and nutrition. Br J Surg 79:391–394
77. Katschinski B, Logan RFA, Langman EM (1988) Smoking and sugar intake are separate but interactive risk factors in Crohn's disease. Gut 29:1202–1206
78. Panza E, Franceschi S, La Vecchia C, et al (1987) Dietary factors in the aetiology of inflammatory bowel disease. Ital J Gastroenterol 18:205–209
79. Riordan AM, Hunter JO, Crampton JR, et al (1994) Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr 19:135–136

80. Kirschner BS (1990) Growth and development in chronic inflammatory bowel disease. Acta Paediatr 366:98–104
81. Kushner RF, Schoeller DA (1991) Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. Am J Clin Nutr 53:161–165
82. Sutton MM (1992) Nutritional needs of children with inflammatory bowel disease. Compr Ther 18:21–25
83. Thomas AG, Taylor F, Miller V (1993) Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 17:75–81
84. Tenore A, Berman WF, Parks JS, et al (1977) Basal and stimulated serum growth hormone concentrations in inflammatory bowel disease. J Clin Endocrinol Metab 44: 622–628
85. Chong SK, Grossman A, Walker-Smith JA, et al (1984) Endocrine dysfunction in children with Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 3:529–534
86. Unterman TG, Vazquez RM, Slas AJ, et al (1985) Nutrition and somatomedin. XIII. Usefulness of somatomedin-C in nutritional assessment. Am J Med 78:228–234
87. Layden T, Rosenberg J, Nemchausky B, et al (1976) Reversal of growth arrest in adolescents with Crohn's disease after parenteral alimentation. Gastroenterology 70:1017–1021
88. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME (1979) Home parenteral nutrition in children with Crohn's disease: an effective management alternative. Gastroenterology 77:272–279
89. Kirschner BS, Klich JR, Kalman SS, et al (1981) Reversal of growth retardation in Crohn's disease with therapy emphasizing oral nutritional restitution. Gastroenterology 80:10–15
90. O'Marain C, Segal AW, Levi AJ (1984) Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: a controlled trial. Br Med J 288:1859–1862
91. Solomons NW, Rosenberg IH, Sandstead HH, et al (1977) Zinc deficiency in Crohn's disease. Digestion 16:87–95
92. McClain C, Soutor C, Zieve L (1980) Zinc deficiency: a complication of Crohn's disease. Gastroenterology 78: 272–279
93. Van De Wal Y, Van Der Sluys Veer A, Verspaget HW, et al (1993) Effect of zinc therapy on natural killer cell activity in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 7:281–286
94. Fleming CR, Huizenga KA, McCall JT, et al (1981) Zinc nutrition in Crohn's disease. Dig Dis Sci 26:865–870
95. Ainley C, Cason J, Slavin BM, et al (1991) The influence of zinc status and malnutrition on immunological function in Crohn's disease. Gastroenterology 100:1616–1625
96. Galland L (1988) Magnesium and inflammatory bowel disease. Magnesium 7:78–83
97. Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, et al (1992) Selenium status in patients with Crohn's disease. Am J Clin Nutr 56:933–937
98. Rea HM, Thompson CD, Campbell DR, et al (1979) Relation between erythrocyte selenium concentrations and glutathione peroxidase activities of New Zealand residents and visitors to New Zealand. Br J Nutr 42:201–208
99. Kuroki F, Iida M, Tominaga M, et al (1993) Multiple vitamin status in Crohn's disease. Dig Dis Sci 38:1614–1618
100. Janczewska I, Butruk E, Tomecki R, et al (1991) Metabolism of vitamin A in inflammatory bowel disease. Hepato-Gastroenterology 38:391–395
101. Lifshitz AY, Stern F, Kaplan B, et al (1992) Pellagra complicating Crohn's disease. J Am Acad Dermatol 27:620
102. Fischer JE, Foster GS, Abel RM, et al (1973) Hyperalimentation as primary therapy for inflammatory bowel disease. Am J Surg 125:165–173
103. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al (1993) Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 88:227–232
104. Gonzalez-Huix F, de Leon R, Fernandez-Banares F, et al (1993) Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. Gut 34:778–782
105. Shiloni E, Coronado E, Freund HR (1989) Role of total parenteral nutrition in the treatment of Crohn's disease. Am J Surg 157:180–185
106. Cravo M, Camilo ME, Correia JP (1991) Nutritional support in Crohn's disease: which route? Am J Gastroenterol 86: 317–321
107. Teahon K, Smethurst P, Pearson M, et al (1991) The effect of elemental diet on intestinal permeability and inflammation in Crohn's disease. Gastroenterology 101:84–89
108. Gorard DA, Hunt JB, Payne-James JJ, et al (1993) Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone. Gut 34:1198–1202
109. Hirakawa H, Fukuda Y, Tanida N, et al (1993) Home elemental enteral hyperalimentation (HEEH) for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. Gastroenterol Jpn 28:379–384
110. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, et al (1995) Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology 108:1056–1067
111. Aslan A, Triadafilopoulos G (1992) Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Am J Gastroenterol 87:432–437
112. Stenson WF, Cort D, Rodgers J, et al (1992) Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. Ann Intern Med 116:609–614
113. Hawthorne AB, Daneschmend TK, Hawkey CJ, et al (1992) Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. Gut 33:922–928

第 50 章

膳食摄入量的估计

Eleanor M. Pao　　*Yasmin S. Cypel*

估计膳食摄入量需要收集各种食物的摄入量和应用食物成分数值，并对这些食物的能量及营养素含量进行计算。食物摄入量的数据可能是目前的、近期的或很久以前的。估计每日膳食摄入情况的适宜方法，取决于研究目的、所涉及的人群、对测量方法精确性的要求、费用及覆盖的时间长短。

估计膳食摄入量的用途很广。政府机构、学术界、企业以及很多其他组织对了解总人口和其亚人群膳食情况的需求日益增加。全国性调查是获得各种人群不同膳食模式的主要手段，这些资料是制定政策及决定项目所必需的。

美国农业部(USDA)和美国卫生部(HHS)这两个联邦政府机构进行了总膳食的膳食调查。USDA负责全国范围的食物消费量调查(NFCS)和个体的连续食物摄入量调查(CSFII)。HHS 负责健康与营养状况调查(NHANES)。表 1 列出了自 1960 年以来这两个机构所采用的膳食摄入量测量方法的变化。膳食数据的收集方法得到不断改进，并已引入自动化技术。本章描述获得个体膳食摄入情况的一些主要方法：食物记录法、24 小时食物回顾法、食物频率问卷，及膳食史。后两种方法的应用正日益增加，因它们似乎更能代表日常的膳食摄入情况，并且实行起来费用较低。本章综述了这些方法的优缺点、准确性、可靠性、以及与这些方法有关的近期研究进展。还简要地介绍了数据处理、数据分析和其它一些问题。

表 1　美国全国膳食调查方法的变迁

年代	调查名称	方法
USDA		
1965	HFCS	24 小时回顾
1977～1978	NFCS	24 小时回顾＋连续 2 天记录
1985～1986	CSFII	6 次 24 小时回顾，每两月一次 (1 次当面调查，5 次电话调查)
1987～1988	NFCS	24 小时回顾＋连续 2 天记录
1989～1991	CSFII	24 小时回顾＋连续 2 天记录
1994～1996	CSFII	两次非连续性的 24 小时回顾
HHS[a]		
1965、1967、1969	NHES	未收集膳食资料
1968～1970	10 个州	24 小时回顾
1971～1973	NHES	24 小时回顾
1974～1975	HANES I	24 小时回顾＋食物频率问卷法
1976～1980	HANES II	24 小时回顾＋食物频率问卷法
1982～1984	HHANES	24 小时回顾＋食物频率问卷法
1988～1994	NHANES III	24 小时回顾＋食物频率问卷法

注：HFCS：家庭食物消费调查；NFCS：全国食物消费调查；CSFII：个人食物摄入量连续调查；NHES：全国健康调查；NHANES：全国健康与营养检测调查；HHANES：西班牙裔人健康与营养调查。

[a] Sempos 等(见参考文献 91)

数据收集方法

虽然这里介绍了四种数据收集方法，研究者们对每种方法的分类和解释都不同。食物记录法是通过家庭对食物量称重或估计来获得的目前食物摄入情况；而膳食回顾法、食物频率问卷法及膳食史法则用于调查既往食物摄入情况。Anderson 注意到一日膳食记录和一日膳食回顾法可用于调查某一时期内每日食物的消费量[1]。为反映总的摄入量，在家及在外所吃食物都需包括在内。有时也包括零食在内，但在确定零食的数量时就遇到了麻烦，因为零食的花样可能实在太多，其配方频繁变化；而且在柜台可买到的零食缺乏可靠的资料。调查问卷也用于收集人口统计学方面的和个人的资料（例如，性别、年龄、民族、收入、地区、居住地的都市化程度）以便评价和比较不同人群膳食摄入情况的特点。对膳食摄入方法及有关题目的综述都可能得到[1~16]。

食物记录 食物记录（也称作食物日记）由调查对象或代理人（例如，母亲为孩子作记录）在一定时期内完成，一般为 1～7 天。最近，一项有关肥胖与非肥胖青少年能量摄入的研究中采用两周膳食记录法[17]。也有报道一项长达 1 年的称重记录[18]。

采用称重法时，食物在食用前经过称重，将剩余部分称重后加以扣除。在家庭外所吃的食物也按通常家用量具估算。由于称重法的费用高，对参加者的负担较重，以及难于保持对人群具有代表性的样本，在美国几乎没有大规模的研究或调查采用食物称重记录法。而且，由于称重干扰了惯常的饮食模式，可导致所记录的摄入量偏低[19]。为了减轻参加者及研究者的负担，建立了适于家庭和多个研究对象使用的对用户友好的计算机系统[20]。在英国，用便携式电子自动记录秤（PETRA）使称重记录变得较容易[21]。

为减少估计食物时的负担，向膳食记录应答者提问进食的食物和量。对食物的描述包括种类、制备方法、品牌及主要配料。在估测的记录中可能有几种准确度不同的测量方法。记录液体、半固体及碎块状食物的容积可用标准量的杯和匙，测定时应以水平线为准，不要装得过多。固体食物可以用尺子测量，并按形态（正方形、长方形、圆柱形、棱形）及尺寸（长、宽、高、直径）进行描述。象鸡蛋等计数食品可记录相应的大小（如，大、中、小等）。糖块或装在容器中的饮料等类型的食物可用食品标签上的重量或容积。对各种饼或蛋糕则可记录整个食物的重量或尺寸以及所吃部分所占的比例。肉类食物必须指出记录中的数量是生重还是熟重，带不带骨头，以及有没有皮或脂肪。

在美国农业部 1977～1978 年以及 1987～1988 年组织的全国食物消费情况调查（NFCS）中，发给每个参加家庭一套测量杯、匙和一把尺子，用于估计两日膳食记录。在 1987～1988 年 NFCS 及 1989～1991 年个体食物摄入连续调查（CSFII）中，给参加者提供一份详细的食物调查说明手册，帮助他们描述摄入食物的种类和数量[22,23]。

调查员或卫生工作者需给每位应答者、顾客或病人提供食物记录表格和填写表格的口头和文字说明。有些研究者要求调察对象利用预先编码的每日食物记录表[24]。测量装置的使用必需先进行示范，使用者应该有机会实践。要作出安排使调查员能回来收集和审核所完成的记录。

正确性是指所用的方法是否确实能测量出规定应该测量的内容。用食物记录法评估每日食物摄入量方法的正确性特别重要，因为食物记录常常被用来作为与其它方法进行比较时的参考。Krall 和 Dwyer[25]在一个代谢研究单位，用食物称重法与用日记报告的方法相比较以评价食物日记法的正确性，结果发现大约有 9%的食物种类被遗漏。另一项研究发现，与不称重的每周日记记录的摄入量相比较，在吃饭前称重食物使能量摄入平均降低 13%[18,26]。但是，当比较由食物日记法估计的与观测到的平均食物和营养素的摄入量时，两者间的大多数营养素没有或仅有很小的差别[27]。通过比较许多天的食物记录的结果可以发现有系统误差，最初几天的平均食物摄入量常常超过以后几天的摄入量[28]。在另一些研究中，将从食物记录中得到的能量摄入量与用双标记水方法测定的总能量消耗进行相关分析[29,30]。在将个体的估计能量摄入与更加客观的测定方法（如，用双标记水）测定的总能量摄入比较时，估计的结果明显偏低[31]。

可靠性常常是指所用的某种方法所得结果的重现性；可比较两个时期的消费量以评定方法的可靠性。在一项研究中，对 127 名男性在一年期间保持两组 7 天的记录，显示其变化很小；计算未校正的营养素摄入量的组内相关系数，其范围为 0.5（维生

素 E)～0.9(维生素 B_2)[32]。

食物记录法存在一些缺点。进行饮食记录的负担可能使应答者改变通常的饮食模式以达到简化记录的目的。再者，应答者可能因厌烦而放弃记录。这些不足可能使研究结果产生偏倚。表 2 列出了食物记录法的主要优点和缺点。此表中列出的食物记录法与其它方法的优缺点比较能得到有用的启示。

表 2　食物记录方法的优缺点

优　　点	缺　　点
1. 应答者不依赖其记忆	1. 一般而言，应答者必需有文化
2. 时间期限是规定的	2. 应答者必需能很好合作
3. 能测定食物份额的大小或称重，以增加准确性	3. 在家庭外进食的食物量，报告的准确性较差
4. 对较年长者，记录比回忆可能更准确	4. 记录过程可能影响或改变习惯的饮食模式
5. 摄入的食物可量化，能计算营养素摄入量	5. 对文化的要求可能引入偏倚，使受较高教育的个体所占比例太多
6. 多天记录能得到人群通常的摄入量	6. 长期记录增加应答者的负担
7. 两天或更多天的调查可提供有关个体的或个体间每日摄入量的变化	7. 增加应答者负担可能影响应答率 8. 自我记录比询问调查需要更多的回访和整理
8. 断续地进行整年中的某些一天记录，可能提供个体常年的摄入量的估计值	9. 一天记录对群组或个体摄入量的代表性不够 10. 随记录的天数增加，其正确性可能降低
9. 多天调查可提供不常吃食物的可靠资料	11. 记录的准确性可能受监测频率影响
10. 方法能自动化	12. 可能有明显的低报告情况

24 小时食物回顾法　24 小时食物回顾法是获得食物摄入量资料的一个非常常用的方法。不管是大型的全国膳食摄入量调查还是小型的研究，都采用这一方法来估计个体的膳食摄入量[22,23,34]。但是，几乎没有哪些研究采用完全相同的 24 小时回顾法。利用认知研究程序来重新设计调查方案可能有助于改善从 24 小时食物回顾法所得资料的质量[35]。

基本上，24 小时食物回顾法要求每个调查对象回顾和描述 24 小时内所摄入的所有食物(包括饮料)的种类和数量。膳食回顾调查表可以通过面对面、电话或自动询问的方法进行调查[33,34,36~38]。调查可以在家里、诊所或者某个其它方便的地点进行[23,33]。24 小时食物回顾调查大约需要 15～40 分钟完成。

24 小时回顾与 1 天回顾通常是同义的，是指调查的前一整天[23,33]。有时 24 小时是指从最后一次吃东西开始向前推 24 小时。有一个项目为了获得通常的摄入情况，在一年内对同一个人调查 6 次，对每两个月中一天的食物消费进行回顾[38]。但是，在调查中，一半以上的人未能完成 6 次回顾调查。

由于每个人的回忆、陈述以及对所吃食物定量的能力和意愿不同，调查者需接受训练来提出一些启发性的问题，以鼓励和帮助个体对饮食进行回顾。针对澄清或核实资料提出的启发性问题必需是中性的，并随食物种类而变化。遗忘可能导致对摄入量估计过低[6,39,40]。为了获得对有关食物的充分描述，调查者通常要问及食物的类型(例如，全脂奶或脱脂奶)、制备方法(如，烤鸡或油炸鸡)、品牌名称(如，即食谷物)、混合的主要配料、以及其他主要特征(例如，低能量或低钠)。在自动化询问时，应答选项显示在计算机荧光屏上，给调查者提醒必要的资料[33]。

如同在食物记录调查中，通常用一些测量辅助物(抽象的或真的，二维的或三维的)来作为参照物以帮助个体在 24 小时回顾调查中确定食物份额的大小。测量辅助物的例子包括标准的家庭用测量杯和匙、尺子、抽象的和逼真的食物模型、二维食物模式图及其它[23,33,41]。利用不同方法确定份额大小的准确性仍需作更多的试验。

在许多研究中，通过比较回顾摄入量和观测实际摄入量，或用其他方法得到的食物摄入量记录，对 24 小时食物回顾法的正确性进行评价。研究者们发现，当摄入量低时，回忆的摄取量比称重的摄取量倾

向于估计偏高，当摄入量充足时倾向于估计偏低[40,42]。Mullenbach 等[34]的结论为，通过电话进行的 24 小时回顾调查提供了以人群为基础的营养素摄入量的正确估计值。以面对面的方式进行的 24 小时回顾法得出相似的结论，并为观测调查所证实[43]。也有人认为对 24 小时回顾法的准确性可能估计过高，因为比较不同调查方法之间营养素摄入量可能掩盖了食物摄入量的差异[11]。这些研究表明在报告中存在误差，但是，不同的研究或不同营养素误差的趋势和程度均不一致。

影响 24 小时回顾法可靠性的误差来源已有研究[15,46]。有的研究着重评价学龄前儿童的双亲在不同天用 24 小时回顾法对营养素摄入量估计的可靠性。24 小时回顾法的优缺点列于表 3。

表 3 24 小时食物回顾法的优缺点

优　点	缺　点
1. 所用的时间短	1. 应答者的回顾依赖于记忆
2. 时间期限是规定的	2. 食物份额大小很难准确评估
3. 食物的摄入能够量化	3. 与其他方法比较，摄入量倾向于偏低
4. 不会改变个人习惯的饮食模式	4. 从 1 天的摄取量不能评估个体的通常摄取量
5. 当面调查能了解被遗忘的食物或不完整的资料；只需要较少回访	5. 需要培训调查者
6. 应答率较高	6. 调查者的差别可能影响程序的标准化
7. 要求单独接触	7. 对某些人群（如幼儿），用该方法可能有困难
8. 常用来评估大的人群组的膳食摄入量	
9. 对两天或更多天的回顾可提供个体的和个体间的膳食摄入量的变化	
10. 对摄入频率较低的食物需要多天调查以提供可靠资料	
11. 多天回顾可能评估经常的摄入量	
12. 一年中的多次回顾可能提供个体通常摄入量的估计值	
13. 应答者不依赖长期记忆	
14. 可用电话进行调查	
15. 对所吃食物及其制备方法能得到特殊的详细资料	
16. 能用计算机进行自动化调查	

食物频率问卷调查 应用食物频率问卷调查以测量个体的“经常”摄入量，在膳食与健康关系的流行病学研究中有显著发展[13,48]。在评价营养与慢性病的关系时，较长时期的经常膳食摄入量比最近某几天或一周中的摄入量更有意义[49]。通常根据此方法得到的食物和营养素摄取量将个体划分为不同等级，所以可比较高的和低的摄取量与疾病的关系。调查表随所列出的食物种类、随调查期的长短、各种频率的间隔、估计食物大小份额的方法、营养成分数据库、以及进行调查的方式各有不同。食物频率调查可以看成是一类比较准确的方法，但在不同的人群中方法和操作可以有很大变化。

食物频率调查表所列出的食物种类取决于研究者是对某些营养素还是对总的膳食感兴趣[50]，食物名单可以只包括富含某一种营养素（例如，钙）的食物，或者试图代表总的膳食[33,51,53]。为了计算营养素摄入量，需要列出每一类食物的代表性营养素含量。这种营养素数据可以基于该类中的主要食物，或者按使用频率的高低，或者根据其他相类似的方法来确定。

定性的食物频率调查，通常只是得到每种食物在特定时期内（例如，过去一个月）所吃的次数，而不收集食物份额大小的资料[33]。但是，对营养素摄入量的计算必需要有份额大小的资料，有时为了能计算营养素摄入量，用估计的平均份额大小来计算[54]。定量的方法要求受试者提供所吃食物的数量，通常借助于测量辅助物[52,55]。采用半定量方法时，研究者常常提供标准（或平均）的食物份额大小的种类，供受试者在回答时选择[53]。

调查期的长短可从短到几天、1 周、1 个月或 3 个月到 1 年以上。例如，在一份半定量调查表中列出

131 种食物，应答者指明在过去一年中平均所吃的通常份额大小[32]，有 9 种回答频率，从不吃或每月不到 1 次到每天 6 次或更多。食物频率调查表可以由调查员填写、受试者自己填写，或者用混合方法填写[32,55,56]；已建立了用计算机的调查表[57~59]。光学扫描技术也已用于加速资料处理[60]。众多的食物频率调查表引起了对当前用途和将来发展的广泛讨论[13,48,50,60~64]。

对各种食物频率调查表的可靠性，通过与其它方法得到结果的比较来进行评价。Pietinen 等发现得自一种包括 44 种食物的定性食物频率调查表的某些营养素摄入量，与得自一种有 12 种食物的膳食记录的营养素摄入量（各进行两天）相当接近[54]。Krall 和 Dwyer[25]在一项代谢研究中给志愿者使用一种半定量的食物频率调查表，利用称量的份额大小，发现他们的食物频率调查低估了能量和营养素的摄入。Rimm 和他的合作者[32]比较了两次有 131 项食物的半定量食物频率调查和两个一周的食物记录。在收集的 127 名男性的资料中，发现在第二次问卷调查与两个一周食物记录的平均值之间的 Pearson 相关系数范围从 0.28（铁）到 0.87（维生素 E），Stein 和合作者[53]比较了两次半定量食物频率调查与四次 24 小时食物回顾之间的差别，样本为西班牙裔儿童（由其父母报告孩子的摄入量），发现一致性和相对可靠性都很差。食物频率调查表法得到的平均能量和营养素摄入量比 24 小时食物回顾法的结果大 1.4～1.9 倍。这项研究表明，这种食物频率调查表对西班牙裔人或儿童可能不适用[53]。

在一项研究中，用两种不同的食物频率调查表与同一组参考数据（16 天的回顾/记录调查，覆盖一年四季及一周内各天）进行比较[56]。与回顾/记录的结果进行比较发现，一种调查表得到能量和营养素摄入量的估计值与参考值相似，而另一种调查表得到的估计值高于参考值。一项早期的研究结果也表明，食物频率调查法得出的能量和营养素估计值比回顾/记录法得到的要高[65]。

对食物频率调查法的可靠性曾用两次调查表的相关性来评价。调查的再现性受多种因素影响，例如，在重复调查之间所间隔的时间、对受调查者的指导是否充分、供回答的挑选项的多少和食物份额大小的信息[66]。Pietinen 等证明在对条件十分类似的一组中年芬兰男子实施的三次食物调查中，其营养素摄入量有很好的再现性（相关系数 0.48～0.86）[54]。最近，研究者发现，一种邮寄的自我填写的食物频率调查表用于成年男子时有很好的再现性[32]。但在另一研究中，较大孩子组和青春期少年组（平均年龄 14 岁）的结果再现性较差[67]。食物频率调查方法的优缺点列于表 4。

表 4　食物频率问卷调查方法的优缺点

优　　点	缺　　点
1. 能够得到通常的膳食摄入量	1. 需要对过去食物模式的记忆
2. 不需要训练有素的调查者	2. 回忆时期可能不精确
3. 可由调查者或调查对象填写	3. 因对食物份额或标准大小的估计不准，食物摄入量的估计可能不准确
4. 调查方法简单，费用少	4. 应答者的负担取决于所列食物的数量、复杂性和定量方法
5. 习惯饮食模式不受影响	5. 当前的饮食模式可能影响对过去膳食的回顾，而产生偏倚
6. 根据食物摄入量可将受调查个体排序或分类	6. 人群的多样性可影响本方法的可靠性
7. 应答率高	7. 对有些不摄取所列食物的人可能不适用
8. 应答者负担轻	8. 与其它方法相比，摄入量的估计偏高
9. 在流行病学研究中可以研究膳食与疾病之间的关系	9. 通常得不到对食物的特殊描述
10. 能获得总膳食的数据，或某些食物与营养素的数据	10. 对方法的正确性评价有困难
11. 可通过邮寄来调查	
12. 调查程序能自动化	

膳食史方法 膳食史的方法最初由 Burke[68]建立，是为了在人的生长和发育的纵向研究中得到有规律间隔期的膳食习惯和通常饮食的信息。此方法由三部分组成：对通常膳食模式的询问、一份食物摄入数量和频率的名单、及三天的食物记录[13,68]。最近，流行病学家对膳食史方法的设计作了修改，以探讨饮食与慢性病（如，癌症和心脏病）发病率的关系[69~73]。要求被调查者回顾前一个月、几个月、或一年的食物摄入量。在设计膳食调查表方面，Block等[74]建议用一种数据库的方法，即利用以前从目标人群收集的资料来构建食物品种表、份额大小和食物的各项营养素含量。1987 年在全国健康访问调查中使用的一种频率型膳食史方法，提供了对通常和习惯的食物摄入量[75]。迄今，文献中的方法种类很多，还没有一种公认的收集膳食史的方法。

膳食史方法可以得到一般食物的摄取频率和数量，并且常常与定量的食物频率调查方法相类似。膳食史方法可以获得有关食物制备方法的资料（如去皮的家禽）和受试者的饮食习惯（如盐的利用）[70]，膳食史方法通常注重于总的膳食中的食物，但有时专门调查膳食的某些组成[71,76]。青年人冠状动脉风险因素发生（CARDIA）的研究中应用的方法，是根据早期对冠心病研究（西方电气公司的研究）的一种膳食史调查模式[70,77]。随着许多研究者对膳食史方法的采用，CARDIA 的膳食史方法现在已计算机化[15,78]。

虽然训练有素的具有营养学背景的调查者常常是最需要的，不是营养学家和营养师也可以培训成为调查员，因为现在调查程序已标准化[79]。Hankin[80]提出按照在一个人群收集的食物消费频率和定量资料作为基础，以制定一种适宜的膳食史调查表（一种以数据为基础的的方法）。为了增加所报告的食物份额大小的精确性，她制作了每种食物的大、中、和小份额的照片。Byers 等[73]也利用食物图片帮助回忆，其他人则利用模型[71]。Jain[71]详细描述了在加拿大一个流行病学机构使用的方法。

一些研究者在评价膳食史方法的有效性时发现，覆盖一年的膳食史调查所得出的摄入量估计值比食物记录法高[69]。同样，在与用电话调查的一系列对 24 小时食物回顾的平均值比较时，用 CARDIA 膳食史方法得到的营养素摄入量的估计值较高[70]。利用 24 小时尿氮排出量作为一种验证方法，在覆盖一个月的用膳食史方法的调查中，不同人群氮的摄入量与排泄量没有差别[81]。重复进行膳食史调查的再现性是可接受的[82,83]。膳食史方法的优缺点列于表 5。

表 5 膳食历史调查方法的优缺点

优 点	缺 点
1. 在反映有代表性的膳食模式方面比其它方法好	1. 通常需要训练有素的调查者
2. 在慢性病的流行病学调查中对通常膳食情况的测量比较有用	2. 对回顾的时间难以有准确概念
3. 由调查者填写材料，不需要依靠应答者的文化程度	3. 应答者必需很好地合作
4. 这种方法通常用于评估总的膳食情况	4. 应答者和调查者的负担可能比较重
	5. 需要较多的时间和费用
	6. 与其它调查方法相比，所得结果偏高
	7. 目前的膳食对回顾过去的膳食模式有影响，而可能产生偏差

多种方法的组合 有时以两种或多种方法相互结合能提供更准确的结果，因为一种方法的缺点可为另一种方法的优点所克服[2,14]。例如表 1 中美国农业部的 1977～1978 年和 1987～1988 年全国食物消耗量调查就是利用 1 天的食物回顾和两天的食物记录相结合的方法进行的。

天数 用食物回顾或食物记录法所得到的食物摄入量的天数，决定了估计的膳食摄入量的用途[1,45]。大样本的一天摄入量可以提供一个人群组可靠的平均摄入量的估计值，但不能可靠地估计该组中个体的摄入量。一天的膳食资料中个体间变化较大，可能掩盖饮食与疾病的关系[46]，一个专家委员会认为，对这样的研究，一天资料不如多天资料可取[1]。

利用回顾和记录法收集多天的膳食资料，可减少个体间的变异，从而提高摄入量估计值的准确性[1]。Beaton 等[46]证明，均数的可信区间的大小会由于增加样本量或增加食物摄取的天数而减少。食物摄入信息每增加一天就使独立资料的渐变量变小[1]。已建立了一种统计方法，在一个人群中至少应对两次独立回顾的营养素摄入量的分布进行评估[84]。

测量误差　膳食摄入量的估计可能存在随机误差和系统误差。测量误差可能来源于膳食调查的方法、调查者、应答者或食物编码过程[4]。例如，当食物摄取量是根据应答者的报告，而应答者在陈述食物的种类和数量时精确度不确定时，就可能发生测量误差；另一误差来源是使用的食物成分表，它是由覆盖全国和覆盖各季节的食物代表值组成的，但可能不是某个人所吃的某项食物的真实成分。Gibson 讨论了这些和其他误差对膳食摄入量估计的影响[4]。

调查者　调查者的能力对在调查和在专题研究中取得可靠和正确调查资料是很重要的。因此，对调查者的资历、训练和监督必需细心注意。理想的调查者应具备面谈技巧和制备食物的知识。训练课程提供标准化的准备过程和实践。用参考手册可促进在操作时和在调查中的一致性，以保证能收集到高质量的资料[33]（美国农业部，"1994～1996 年美国人在吃什么"未发表的调查员手册）。用计算机辅助的调查可能需要另外的训练。现场工作的监督可保证遵循一致的程序和及时处理问题。电话调查者通常在一个中心地点操作，使监督简单化。

收集和整理大规模和小规模研究中的膳食资料的计算机化方法正在取得进展[15,20,22,23,58,59,78,85,86]。Weeks[87]讨论了几种已用于调查研究的电话采访方法、面对面的调查和自己填表方法的计算机程序。有些人认为自动化可能改善资料的准确性和减少资料收集和处理的费用[85,88,89]，所提到的优点包括改善提出问题的标准化、利用跳过模式（对一个问题作否定问答后，即可跳到另一个问题——译者注）、资料编辑和打印能力、与其他数据库相连、以及收集敏感的资料[57,58,86,89]。但是，Birkett 发现，用计算机的方法导致调查时间延长，以及受计算机硬件的限制（例如，显示器上的数字难于阅读）[58]。其他的限制包括所需的计算机知识水平，以及系统操作者所感到的容易程度。

资料整理和分析

在制定调查和研究计划时应包括资料的整理和分析，以保证收集到可用的资料。在食物摄取量资料收集到之后，必需整理成符合研究目的分析的变量和数据。通常，大规模调查得到的调查表在中心办公室整理。这些调查表在收到后要立即进行检查、整理和编码，以便补充其它资料。编码是用手工或计算机编号，为的是减少数据和便于分类。用食物编码表将食物按照研究设计分类。

'调查网络(Survey Net)' 是一个用计算机辅助的食物编码和营养素计算系统，用于当前美国农业部的全国膳食摄入调查中处理食物摄入资料。支撑'调查网络'的基础资料，包括食物描述、家庭计量、食物份额大小的说明和重量、配方、食物成分、以及营养素保留系数。'调查网络'能够迅速而有效地录入和取出食物摄入量数据，并具有联机编辑的特点，使用户可以修改原有的配方，以及将食物摄入量资料转化为营养素摄入量。美国农业部还建立了一种计算机系统以监测食物消费趋势的变化，以及食物成分和其他'调查网络'数据库的改进。

食物摄入调查的一个主要用途是估算按性别、年龄、收入、地区和其他特征分类的人群组的食物和营养素摄入量。对各人群亚组间的平均食物和营养素摄入量进行比较，可以确定最常吃的食物种类及膳食模式的变化情况。可以报告出不同种类食物的摄入量[23]。食物消费数据能转化为每天的摄入份数，以便于与膳食指南中推荐的食物摄入量进行比较。

小结

在选择估计个体膳食摄入量的方法时要考虑许多因素。没有一种方法对所有目的都合适，并且所有方法都各有长处和缺点，需要进行权衡。虽然本章介绍了四种资料收集方法，但是每种方法的花样很多，也可将几种方法组合以适合研究中的一些特殊要求。但是，方法上的每一种改变都可能影响其正确性和可靠性。用食物回顾或食物记录法获得短期的每天摄入量的定量和估计，在概念上明显不同于用食物频率或膳食史方法获得的较长期的通常食物的摄取量。为了达到研究目的，对食物摄取调查表资料的检查、整理、编码和数据库的质量、以及对结果的仔细分析和解释是同等重要的。但是，研究者和用户必需认识到这些资料和解释中的局限性。

参考文献

1. Anderson SA, ed (1986) Guidelines for use of dietary intake data. Life Sciences Research Office. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD

2. Burk MC, Pao EM (1976) Methodology for large-scale surveys of household and individual diets. Home Economic Research Report No. 40, US Government Printing Office, Washington, DC
3. Bingham SA, Nelson M, Paul AA, et al (1988) Methods for data collection at an individual level. In Cameron ME, Van Staveren WA (eds), Manual on methodology for food consumption studies. Oxford University Press, New York, NY, pp 53–106
4. Gibson RS (1987) Sources of error and variability in dietary assessment methods: a review. J Can Diet Assoc 48:150–155
5. Medlin C, Skinner JD (1988) Individual dietary intake methodology: a 50-year review of progress. J Am Diet Assoc 88:1250–1257
6. Block G, Hartman AM (1989a) Dietary assessment methods. In Moon TE, Micozzi MS (eds), Nutrition and cancer prevention: investigating the role of micronutrients. Marcel Dekker, Inc., New York, NY, pp 159–180
7. Pao EM, Sykes KE, Cypel YS (1989) USDA methodological research for large-scale dietary intake surveys, 1975–88. Home Economics Research Report No. 49, US Government Printing Office, Washington, DC
8. Samet JM (1989) Surrogate measures of dietary intake. Am J Clin Nutr 50:1139–1144
9. Willett W (1990) Nutritional epidemiology. Oxford University Press, New York, NY
10. Fox TA, Heimendinger J, Block G (1992) Telephone surveys as a method for obtaining dietary information: a review. J Am Diet Assoc 92:729–732
11. Hankin JH (1992) Dietary intake methodology. In Monsen ER (ed), Research: successful approaches. American Dietetic Association, Chicago, IL, pp 173–194
12. Sempos CT, Flegal KM, Johnson CL, et al (1993) Issues in the long-term evaluation of diet in longitudinal studies. J Nutr 123:406–412
13. Thompson FE, Byers T (1994) Dietary assessment resource manual. J Nutr 124(suppl):2245S–2317S
14. Dwyer JT (1994) Dietary assessment. In Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Chapter 52, Modern nutrition in health and disease, 8th ed, Vol 1. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 842–860
15. Kohlmeier L (1994) Gaps in dietary assessment methodology: meal- vs list-based methods. Am J Clin Nutr 59(suppl):175S–179S
16. Kohlmeier L (1993) Overview of validity, quality control and measurement error issues in nutritional epidemiology. Eur J Clin Nutr 47(suppl 2):S1–S5
17. Bandini LG, Schoeller DA, Cyr HN, Dietz WH (1990) Validity of reported energy intake in obese and nonobese adolescents. Am J Clin Nutr 52:421–425
18. Kim WW, Mertz W, Judd JT, et al (1984) Effect of making duplicate food collections on nutrient intakes calculated from diet records. Am J Clin Nutr 40:1333–1337
19. Dop MC, Milan C, Milan C, N'Diaye AM (1994) Use of the multiple-day weighed record for Senegalese children during the weaning period: a case of the "instrument effect." Am J Clin Nutr 59(suppl):266S–268S
20. Kretsch MJ, Fong AKH (1990) Validation of a new computerized technique for quantitating individual dietary intake: the Nutrition Evaluation Scale System (NESS) vs the weighed food record. Am J Clin Nutr 51:477–484
21. Bingham SA (1991) Limitations of the various methods for collecting dietary intake data. Ann Nutr Metab 35:117–127
22. US Department of Agriculture (1993) Food and nutrient intakes by individuals in the United States, 1, 1987–88. Nationwide Food Consumption Survey 1987–88, NFCS Rep. No. 87-I-1. US Government Printing Office, Washington, DC
23. US Department of Agriculture (1995) Food and nutrient intakes by individuals in the United States, 1, 1989–91. Continuing Survey of Food Intakes by Individuals 1989–91, NFS Rep. No. 91-2. US Government Printing Office, Washington, DC
24. Sempos CT, Johnson NE, Smith EL, Gilligan C (1984) A two-year dietary survey of middle-aged women: repeated dietary records as a measure of usual intake. J Am Diet Assoc 84:1008–1013
25. Krall EA, Dwyer JT (1987) Validity of a food frequency questionnaire and a food diary in a short-term recall situation. J Am Diet Assoc 87:1374–1377
26. Mertz W, Tsui JC, Judd JT, et al (1991) What are people really eating? the relation between energy intake derived from estimated diet records and intake determined to maintain body weight. Am J Clin Nutr 54:291–295
27. Karvetti RL, Knuts LR (1992) Validity of the estimated food diary: comparison of 2-day recorded and observed food and nutrient intakes. J Am Diet Assoc 92:580–584
28. Gersovitz M, Madden JP, Smiciklas-Wright H (1978) Validity of the 24-hr dietary recall and seven-day record for group comparisons. J Am Diet Assoc 73:48–55
29. Livingstone MBE, Prentice AM, Coward WA, et al (1992) Validation of estimates of energy intake by weighed dietary record and diet history in children and adolescents. Am J Clin Nutr 56:29–35
30. Black AE, Prentice AM, Goldberg GR, et al (1993) Measurements of total energy expenditure provide insights into the validity of dietary measurements of energy intake. J Am Diet Assoc 93:572–579
31. Mertz W (1992) Food intake measurements: is there a "gold standard"? J Am Diet Assoc 92:1463–1465
32. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al (1992) Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. Am J Epidemiol 135:1114–1126
33. US Department of Health and Human Services (1994) Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–94. National Center for Health Statistics, Vital Health Stat 1(32), (PHS) 94-1308. US Government Printing Office, Washington, DC
34. Mullenbach V, Kushi LH, Jacobson C, et al (1992) Comparison of 3-day food record and 24-hour recall by telephone for dietary evaluation in adolescents. J Am Diet Assoc 92:743–745
35. DeMaio TJ, Ciochetto S, Davis WL (1993) Research on the Continuing Survey of Food Intakes by Individuals. In Proceedings of the Section on Survey Research Methods, ASA, Vol 2. American Statistical Association, Alexandria, VA, pp 1021–1025
36. Achterberg C, Pugh MA, Collins S, et al (1991) Feasibility of telephone interviews to collect dietary recall information from children. J Can Diet Assoc 52:226–228
37. Dubois S, Boivin JF (1990) Accuracy of telephone dietary recalls in elderly subjects. J Am Diet Assoc 90:1680–1687
38. US Department of Agriculture (1987) Continuing survey of food intakes by individuals: women 19–50 years and their children 1–5 years, 4 days, 1985. NFCS, CSFII Report No. 85-4. US Government Printing Office, Washington, DC
39. Dwyer JT, Krall EA, Coleman KA (1987) The problem of memory in nutritional epidemiology research. J Am Diet Assoc 87:1509–1512
40. Madden JP, Goodman SJ, Guthrie HA (1976) Validity of the

24-hr recall. J Am Diet Assoc 68:143–147
41. Posner BM, Smigelski C, Duggal A, et al (1992) Validation of two-dimensional models for estimation of portion size in nutrition research. J Am Diet Assoc 92:738–741
42. Linusson EEI, Sanjur D, Erickson EC (1974) Validating the 24-hour recall method as a dietary survey tool. Arch Latinoam Nutr 24:277–294
43. Karvetti RL, Knuts LR (1985) Validity of the 24-hour dietary recall. J Am Diet Assoc 85:1437–1442
44. Baranowski T, Sprague D, Baranowski JH, Harrison JA (1991) Accuracy of maternal dietary recall for preschool children. J Am Diet Assoc 91:669–674
45. Beaton GH, Milner J, McGuire V, et al (1983) Source of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation: carbohydrate sources, vitamins, and minerals. Am J Clin Nutr 37:986–995
46. Beaton GH, Milner J, Corey P, et al (1979) Sources of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. Am J Clin Nutr 32:2546–2559
47. Treiber FA, Leonard SB, Frank G, et al (1990) Dietary assessment instruments for preschool children: reliability of parental responses to the 24-hour recall and food frequency questionnaire. J Am Diet Assoc 90:814–820
48. Willett WC (1994) Future directions in the development of food-frequency questionnaires. Am J Clin Nutr 59(suppl): 171S–174S
49. Sampson L (1985) Food frequency questionnaires as a research instrument. Clin Nutr 4:171–178
50. Zulkifli SN, Yu SM (1992) The food frequency method for dietary assessment. J Am Diet Assoc 92:681–685
51. Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA, Eisman JA (1989) A simple method for assessing calcium intake in Caucasian women. J Am Diet Assoc 89:209–214
52. Frank GC, Nicklas TA, Webber LS, et al (1992) A food frequency questionnaire for adolescents: defining eating patterns. J Am Diet Assoc 92:313–318
53. Stein AD, Shea S, Basch CE, et al (1992) Consistency of the Willett semiquantitative food frequency questionnaire and 24-hour dietary recalls in estimating nutrient intakes of preschool children. Am J Epidemiol 135:667–677
54. Pietinen P, Hartman AM, Haapa E, et al (1988) Reproducibility and validity of dietary assessment instruments. II. A qualitative food frequency questionnaire. Am J Epidemiol 128:667–676
55. Clapp JA, McPherson RS, Reed DB, Hsi BP (1991) Comparison of a food frequency questionnaire using reported vs standard portion sizes for classifying individuals according to nutrient intake. J Am Diet Assoc 91:316–320
56. Block G, Thompson FE, Hartman AM, et al (1992) Comparison of two dietary questionnaires validated against multiple dietary records collected during a 1-year period. J Am Diet Assoc 92:686–693
57. Vailas LI, Blankenhorn DH, Selzer RH, Johnson RL (1987) A computerized quantitative food frequency analysis for the clinical setting: use in documentation and counseling. J Am Diet Assoc 87:1539–1543
58. Suitor CW, Gardner JD (1992) Development of an interactive, self-administered computerized food frequency questionnaire for use with low-income women. J Nutr Educ 24:82–86
59. Block G, Coyle LM, Hartman AM, Scoppa SM (1994) Revision of dietary analysis software for the Health Habits and History Questionnaire. Am J Epidemiol 139:1190–1196
60. Kushi LH (1994) Gaps in epidemiologic research methods: design considerations for studies that use food-frequency questionnaires. Am J Clin Nutr 59(suppl):180S–184S
61. Liu K (1994) Statistical issues related to semiquantitative food-frequency questionnaires. Am J Clin Nutr 59(suppl):262S–265S
62. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al (1992) Authors' response to "invited commentary: some limitations of semiquantitative food frequency questionnaires." Am J Epidemiol 135:1133–1136
63. Sempos CT (1992) Invited commentary: some limitations of semiquantitative food frequency questionnaires. Am J Epidemiol 135:1127–1132
64. Briefel RR, Flegal KM, Winn DM, et al (1992) Assessing the nation's diet: limitations of the food frequency questionnaire. J Am Diet Assoc 92:959–962
65. Larkin FA, Metzner HL, Thompson FE, et al (1989) Comparison of estimated nutrient intakes by food frequency and dietary records in adults. J Am Diet Assoc 89:215–223
66. Block G, Hartman AM (1989b) Issues in reproducibility and validity of dietary studies. Am J Clin Nutr 50:1133–1138
67. Rockett HRH, Wolf AM, Colditz GA (1995) Development and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess diets of older children and adolescents. J Am Diet Assoc 95:336–340
68. Burke BS (1947) The dietary history as a tool in research. J Am Diet Assoc 23:1041–1046
69. Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN, Yoshizawa CN (1991) Validation of a quantitative diet history method in Hawaii. Am J Epidemiol 133:616–628
70. McDonald A, Van Horn L, Slattery M, et al (1991) The CARDIA dietary history: development, implementation, and evaluation. J Am Diet Assoc 91:1104–1112
71. Jain M (1989) Diet history: questionnaire and interview techniques used in some retrospective studies of cancer. J Am Diet Assoc 89:1647–1652
72. Bloemberg BPM, Kromhout D, Obermann-De Boer GL, Van Kampen-Donker M (1989) The reproducibility of dietary intake data assessed with the cross-check dietary history method. Am J Epidemiol 130:1047–1056
73. Byers T, Marshall J, Anthony E, et al (1987) The reliability of dietary history from the distant past. Am J Epidemiol 125:999–1011
74. Block G, Hartman AM, Dresser CM, et al (1986) A data-based approach to diet questionnaire design and testing. Am J Epidemiol 124:453–469
75. Block G, Subar AF (1992) Estimates of nutrient intake from a food frequency questionnaire: the 1987 National Health Interview Survey. J Am Diet Assoc 92:969–977
76. Howe GR, Harrison L, Jain M (1986) A short diet history for assessing dietary exposure to N-nitrosamines in epidemiologic studies. Am J Epidemiol 124:595–601
77. Shekelle RB, Shryock AM, Paul O, et al (1981) Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease—the Western Electric Study. N Engl J Med 304:65–70
78. Slattery ML, Caan BJ, Duncan D, et al (1994) A computerized diet history questionnaire for epidemiologic studies. J Am Diet Assoc 94:761–766
79. Hankin JH (1986) 23rd Lenna Frances Cooper Memorial Lecture: a diet history method for research, clinical, and community use. J Am Diet Assoc 86:868–875
80. Hankin JH (1989) Development of a diet history questionnaire for studies of older persons. Am J Clin Nutr 50:1121–1127
81. Van Staveren WA, de Boer JO, Burema J (1985) Validity and reproducibility of a dietary history method estimating the usual food intake during one month. Am J Clin Nutr 42:554–559

82. Hankin JH, Yoshizawa CN, Kolonel LN (1990) Reproducibility of a diet history in older men in Hawaii. Nutr Cancer 13:129–140
83. Jain M, Howe GR, Harrison L, Miller AB (1989) A study of repeatability of dietary data over a seven-year period. Am J Epidemiol 129:422–429
84. Nusser SM, Carriquiry AL, Dodd KW, Fuller WA (1995) A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distributions. Dietary Assessment Research Series Report 2, Staff Report 95-SR 74. Center for Agricultural and Rural Development, Iowa State University, Ames, IA
85. Levine JA, Madden AM, Morgan MY (1987) Validation of a computer based system for assessing dietary intake. Br Med J 295:369–372
86. Birkett NJ (1988) Epidemiologic programs for computers and calculators: computer-aided personal interviewing, a new technique for data collection in epidemiologic surveys. Am J Epidemiol 127:684–690
87. Weeks MF (1992) Computer-assisted survey information collection: a review of CASIC methods and their implications for survey operations. Journal of Official Statistics 8:445–465
88. Kretsch MJ (1989) New computerized techniques for assessing food intake. In Livingston GE (ed), Chapter 10, Nutritional status assessment of the individual. Food and Nutrition Press, Inc., Trumball, CT, pp 105–112
89. Arab L (1985) Computer-assisted dietary assessment. In Taylor TG, Jenkins NK (eds), Proceedings of the XIII International Congress of Nutrition. John Libbey, London, pp 702–706
90. Krebs-Smith SM, Cook DA, Subar AF, et al (1995) US adults' fruit and vegetable intakes, 1989 to 1991: a revised baseline for the Healthy People 2000 objective. Am J Public Health 85:1623–1629
91. Sempos CT, Briefel RR, Johnson C, Woteki CE (1992) Process and rationale for selecting dietary methods for NHANES III. In Dietary methodology workshop for the Third National Health and Nutrition Examination Survey. National Center for Health Statistics, Vital Health Stat 4(27), Hyattsville, MD, pp 85–90

第 51 章

营养流行病学

Valerie Tarasuk

流行病学是研究人群健康和疾病状态的分布及决定因素的一门卫生学科学。虽然，营养流行病学有其独特的方法学，但是该领域也与其它的营养研究的分支领域相交织。通过流行病学的研究，可以使在基础研究中所观察到的膳食与疾病的关系在自由生活的人群中和按临床划分的人群亚组中进行验证。同样，对流行病学发现的解释也可以采用来自营养研究其它分支的知识而得到加强。在本章中，作者将对在营养研究方面常用的流行病学方法进行概述，并将讨论在营养流行病学中三个重要的问题：膳食暴露的测定；流行病学数据在确定膳食与疾病状态的因果关系中的作用；以及从流行病学研究结果提出对膳食的建议。如要进一步了解这一广泛、复杂及不断进展的领域，读者可参考有关流行病学和营养流行病学的其他著作[1~3]。

流行病学的研究可分为两大类：描述性和分析性流行病学，以及实验流行病学。描述性和分析性流行病学阐述特定的膳食摄入模式的分布和决定因素与疾病的关系。其实验设计包括横断面调查、生态学比较、定群(cohort)研究和病例-对照研究。实验流行病学研究是通过用经典的实验方法来验证一些特定的假设，以确定造成某种健康或疾病现象的因素。

流行病学研究是为了阐明适用于全组或人群的疾病危险因素。支持传统流行病学方法的两个重要概念是“病例(caseness)”及“暴露(exposure)”。病例是指确定存在或不存在所关心的疾病或有关的健康后果变量，以便确定“病例”或“对照”。暴露是指测定与疾病的存在或不存在有关的变量。营养流行病学中，最重要的暴露变量就是膳食摄入。实验设计是通过比较不同人群之间的发病率及暴露水平来估计某种特定暴露因素与有关疾病的危险度之间的关系。通过组间比较可看出影响疾病发生的因素，但这与了解哪些因素使某个个体成为病例是不同的。因为分析的单位是组或人群，所得的结果也是群体水平的。把重点放在人群或亚人群而非个体这一点，是流行病学与其它医学学科的主要区别。下面将对分析和描述性流行病学，以及实验性流行病学的研究设计特点作一概述。(对这些设计的实例请参阅所引用的文章)。

描述性和分析性流行病学

横断面调查 营养流行病学横断面调查的最好例子可能就是美国和其它国家定期进行的有关全国人群食物和营养素消费模式及健康和营养状况指标的调查[4]。此类调查可提供在某个时期有关营养的描述性流行病学数据，以此确定人群的营养需求，并成为形成健康促进及疾病预防项目的基础。重复调查成为监测人群营养状况变化趋势的基础。如横断面调查包括对健康或疾病状态的测量时，就可分析人群的营养与食物消费模式与这些指标之间的联系。然而，通过分析所得出的一些相关性的结论是有限的，因为这种研究设计需要同时测定疾病状态和膳食暴露情况。

生态学研究 食物与营养素消费模式的横断面人群数据常用于生态学比较（也称作相关性研究）。在这种研究中，人群通常以地理位置的不同分组，而人群的膳食和疾病数据以国家为单位进行比较[5~7]。对食物摄入量的估计常根据全国食物消失数据，计算人均食物消费量。这种方法仅能对实际食物消费量提供一个粗略的估计，并不能说明食物在人群中的分配情况[8]。营养研究的生态学比较的长处在于国家间食物消费量的变异一般总比国内大，不同时间的全国性均值一般较个体消费模式稳定[9]。在测

量膳食变量和发病率或病死率的关系时所产生的随机误差不会对全国性均值产生偏差，这就是生态学比较的基础。

生态学研究也可比较同一人群在不同时期的膳食和健康或不同时期的疾病指标以观察变化趋势，或比较移民及其可比人群原居住国及迁入国的膳食摄入模式及发病率[10]。例如，曾有人应用生态学研究比较移居加州的日本人后裔、居住在日本国的日本人以及在美国加州出生的白种人之间的癌症发病率[11]。移民及时间趋势的研究对探索遗传因素在疾病病因学中的作用，及区别遗传及环境因素的影响有重要作用。

生态学比较对提出膳食和疾病关系的假设是重要的[5,12]。然而，这类研究常受到批评，因为在人群水平上观察到的膳食模式和发病率或死亡率之间的关系不能表明在个体水平上也有类似关系。例如，可以观察到人均脂肪消费与乳腺癌发病率有相关性，但不能推论患乳腺癌妇女个体的脂肪摄入量与估计的人均摄入值相等。此种研究常见的逻辑错误是把从群体数据所得到的因果关系推论到个体，通常称之为“生态学错误”。对生态学研究的第二点主要批评是研究设计不能调整其它已知的个体水平的危险因素（例如，月经初潮的年龄、经产状况、吸烟和肥胖）。然而，这些批评并不否定生态学比较的价值。Schwartz[13]认为不能把生态学研究中群体水平的比较看作是在个体水平上没有意义的资料。生态学比较可为了解环境、上下联系或社会学因素对疾病病因学和健康行为的影响提供线索。这些内容从个体资料中不易获得，但可能有重要的决策性意义。

定群研究 在定群研究中，受试对象是以他们暴露于可能的病因学因素或者对预后有重要意义的因素来确定的。根据他们的疾病状况对在长期追踪观察过程中的某一时间进行比较。定群研究常为前瞻性的或纵向性的，在预定的时期内对受试者追踪观察以判定其发病情况。定群研究也可以是回顾性的，对象的选择是以过去某时的暴露情况为基础，并从那时起一直追踪到现在以确定患或未患某病。该设计应用最简单的分析手段，即将某种暴露造成患病的危险性以相对危险度表示。并应用多变量模型技术控制其它已知危险因素的影响，来检验膳食与疾病的联系。

因为定群研究在发病前已掌握了暴露情况，所以可能确定事件发生的时间和方向性，从而能对暴露和疾病之间的因果关系提供线索。然而此类研究很昂贵，因需要大样本量和长时间随访以研究较罕见的疾病，或者暴露和发病的间隔较长的疾病，或两种情况均存在的疾病。大多数癌症都有这两种情况。虽然癌症是主要的死因，大多数部位癌症的恶变率还比较低，从暴露于致病因素到疾病的临床诊断可能会历时几年[14]。Hebert 和 Miller[14]指出，为比较营养素摄入量在最高 1/5 和最低 1/5 两组人群，要求两组患乳癌的风险相差 2 倍，其可信区间在 95% 和把握度为 80%，则需要对一个 18 000 名 40 岁妇女的群组随访 10 年。因定群研究所需的费用巨大，因此开展此类研究的数量比横断面和病例-对照研究要少得多。

病例-对照研究 以患或未患某病或有、无某种健康后果的变量为基础来确定病例-对照研究的对象。最理想的对照者是从选取病例的相同人群中随机选择，选入和剔除的标准两组都应相同[15]。对受试者的特定膳食暴露或其它有关病因学因素的了解，一般是通过调查或回顾医学记录的方法来获得。对暴露的测定可以是横断面的或回顾性的，根据所研究的问题而定。若某特定因素在病例组的发生频率比对照组高就可推断其与所研究的疾病之间有某种联系，表示这种联系的最简单的形式是比值比(odds ratio)。

病例-对照研究在研究设计和对照者选择的总体框架方面有几种备选方法[15~17]。例如，在个体水平上对照者的年龄、性别或其它认为可影响疾病危险度的变量等方面均应与病例相匹配。匹配可消除病例和对照在所匹配的变量上的差异，因此可以控制这些危险因素在可观察到的联系中的混杂作用。在一个或多个变量的基础上匹配病例及对照者的可能性取决于抽样总体的大小。匹配越精确，所需受试者的总体就越大。

病例-对照研究是目前在流行病学的分析研究设计中最实际可行的一种方法，但它们在营养学家所感兴趣的问题中应用时却受到膳食与疾病关系的特性所限制。一般认为，在慢性病病因学中膳食的最重要的作用，是在发病之前或发病初期(即有临床症状之前)。在横断面比较中所得到的病例与对照组之间膳食暴露差别的意义通常是有限的，因为病例目前的膳食模式可能已经改变了，而其过去的膳食模

式对疾病进程的影响则可能更重要。回顾性病例-对照研究是试图通过运用食物频率法或膳食史的方法来了解过去的膳食情况，从而克服这种局限性[18]。尽管有关个体回忆过去膳食摄入模式的准确性已有许多论著，但测定过去膳食摄入量的方法仍有待改进[19~21]。令人担心的一点是病人回忆过去的膳食情况可能受目前病情的影响[14,19]。若存在这种回顾偏差，则在在按某种膳食因素的不同暴露水平对病例分类造成错误，并使对与膳食有关的疾病危险度的估计产生偏倚。尽管有少数研究在报告过去膳食情况时存在回顾的偏倚性，这种错误分类不是一个主要问题，但是确实需要进一步研究[21]。

嵌套式病例-对照研究有时是取代回顾性测量膳食摄入的另一种方法。顾名思义，这是将病例-对照研究嵌套于正在进行的前瞻性定群研究之中。在定群研究进行一段时间后，被诊断出有特定症状或病情的实验对象就成为该研究的“新发病例”(incident cases)。将定群研究最初所测定的暴露情况，在“新发病例”与从同一定群中选出的对照者之间进行比较。因为所分析的暴露情况在诊断之前就已收集到，所以这样的设计克服了回顾性偏差的弊病。由于病例和对照两者均取自于同一人群，该研究设计具有使个体在发病时间上相匹配的优点，因而可以有效地控制混杂效应[17]。虽说嵌套式病例-对照研究受所嵌入的定群研究的抽样设计和所收集的基线数据限制，但是嵌套仍是研究某些营养问题的一种最经济的办法[22]。

实验流行病学

实验流行病学家象任何基础学科学家一样，试图进行可控制的研究。然而，人群实验不像动物试验，特别是在一个自由生活的人群中进行研究时涉及了许多研究者不能控制的内容。在实验流行病学中，控制潜在的混杂变量，主要是通过将接受不同暴露的研究对象采取随机分组的办法，然后比较不同组之间的健康或疾病状况的指标来确定暴露水平与疾病后果指标之间的关系。因为伦理及经济方面的原因，通常选择未发病前的终点指标作为结果变量。随机分组是为了确保潜在的混杂变量在各研究组间是随机分布的，以使研究结果不产生偏倚。该种流行病学研究有两种主要研究设计，即随机化对照试验(RCT)与交叉研究。

随机化对照试验　在这类研究中，将试验对象随机分配入暴露组或非暴露组，一般分别称作试验组及对照组或安慰组。采用与测试制剂外观无差异的安慰剂，使受试对象及研究者对试验方法处于双盲状况。双盲法可消除由于受试对象或研究者中先了解分组情况，而对暴露和非暴露组产生系统误差。实验结束时，比较两组间健康或疾病状况指标的变化以确定暴露的作用。

交叉研究　流行病学的交叉设计与基础科学研究中常用的重复性测量的设计原则类似。所有研究对象所接受测试制剂及安慰剂的时期长短相等，而在其间有一个“清洗”期(washout period)。每个试验对象所接受测试制剂和安慰剂的顺序是随机的。在每一周期开始及结束时，测定健康或疾病状态的有关指标，每个对象作为自己的对照进行配对分析来评估试验的效果。交叉设计只适用于无持续效应的试验，这种特点限制了它在营养流行病学中的应用。

一般来说，实验流行病学研究设计很适于确定特定暴露和健康或疾病状态指标之间的因果关系。但这种方法的应用是有局限性的，因为在控制暴露方面有困难，而且以改变慢性病风险为目的的人群干预试验的花费很大。有对照的干预试验要求使自由生活的成人样本在较大程度上改变其饮食习惯，并坚持相当长时间，这是很困难的。而试图研究较轻微的膳食及其它与健康有关的行为变化所产生的效果，有时因对照组对危险因素作出未曾预料到的改变而使试验遭到损失，常见的原因之一是由于公众对膳食与疾病的关系有了认识而改变其膳食[23,24]。将实验流行病学设计应用于研究药理学剂量的特定营养素药剂或食物成分的效果可能更可行，因为可以为这类试验制剂制造安慰剂，并且这种暴露是可控制的。然而对这种药物效果的研究，可能不能普遍用于自由生活的人群，因为不能肯定膳食摄入模式的相应改变是否也会产生同样的效果。

总之，流行病学领域包含多种不同的研究设计，包括实验性的，描述性和分析性的研究。把这些方法应用于营养研究对探讨膳食与疾病的关系有重要作用。对营养流行病学的三项挑战是：膳食暴露的测量；从流行病学资料确定因果关系；以及从流行病学研究结果中提出膳食建议。

膳食暴露的测量

应用流行病学研究方法来检验膳食因素与疾病发生之间的关系，常被食物消费的特征所混杂。如前所述，流行病学中暴露是指与某种疾病有联系或无联系的关键变量或所要检验的变量。营养流行病学中最主要的暴露是膳食摄入。膳食当然不是单一的暴露，而是一组综合性的暴露。再者，膳食暴露的性质随时间而改变，在估计长期的或连续的特定膳食变量（通常为摄入模式）的暴露水平时，常由于研究对象自身每天食物消费量的改变而变得复杂化。而多种膳食变量之间的相互关系，使得对某个因素作用的研究变得更复杂。还有，只有在研究人群中有关膳食暴露的变异足够大时才能观察到膳食对疾病或健康后果的影响。如果该人群中某些营养素的摄入没有明显差异，则是研究它们与疾病关系的一大障碍。下面将对这些问题逐一进行讨论。

日常摄入量的测量 在膳食与疾病关系的研究中，通常主要测定对某种膳食因素连续的或长期的暴露。急性暴露于单一的或不规则的一种高水平的可能引起某种健康后果的膳食变量则是例外。例如，某种致癌化合物可能有这种情况。然而，在疾病进程中通常认为长期的或日常水平的暴露更有重要意义。在这种模型中，每天摄入量的变化不具有病因学意义，却代表了真正有意义的变量的偏差，即平均的或持续相当长一段时间(若干周、月或年)的日常摄入水平的偏差。

在流行病学研究中，日常摄入量的调查通常运用重复的 24 小时膳食回顾法、多种食物记录或食物频率调查表（见 Thompson 和 Byers[18]对这些方法的综述）。膳食评估方法的选择取决于所感兴趣的某些营养素或食物成分、分析所需的精确度水平、以及与收集数据所需的费用。半定量的食物频率调查表一般优于膳食史或重复的 24 小时回顾调查，因为可以自我填写，并比其它方法在编码和分析方面费用低廉得多。当然也提出了一些问题，即用食物频率方法是否能满意地记录各种文化背景人群的饮食习惯[25,26]。

应认识到所有评价膳食摄入的方法都有误差，而这些误差会妨碍确定膳食暴露与疾病发生之间的关系[27~33]。近年来，有很多人研究膳食评估中误差的来源，包括膳食摄入数据的收集、编码、分析和解释中所产生的误差（Beaton[34]曾对此发表过全面的评论）。在不同的评估方法之间测量误差的性质和大小不同，并取决于所研究的特定膳食暴露变量[29,35]。这表示甚至在同一项研究中，检测各种膳食暴露与发病情况之间的明显联系的能力也有不同，部分地取决于对个别暴露测定的准确度[29]。

测量误差可以分为以下两大类：随机误差和偏差或系统误差。根据研究对象日常的膳食摄入情况进行分组所产生的随机误差，可能偏向于对危险性的估计趋于零，从而削弱本来可观察到膳食和疾病的显著相关性。系统误差是指个体或组系统地过低或过高报告其摄入量，这可能与报告过程有关或是用于编码食物摄入量数据的食物成分数据库有错误[34]。膳食数据的偏差不会影响检测相关性的能力（即研究的统计能力），但能夸大或缩小对危险性的估计，取决于数据中该误差的分布和它是否与所感兴趣的变量相关。例如，脂肪摄入量和肥胖都被认为与某些疾病的发生有关，而超重的研究对象常常系统性地低报他们的脂肪摄入量(因受到某些研究结果的提示)[36]。由于脂肪摄入量的报告偏差与肥胖有关，因而对脂肪摄入量与疾病之间关系的分析及解释会有严重影响。

在分析和解释膳食暴露与疾病发生之间的关系时，测量误差（无论是随机的或系统的）会有严重的影响。尽管测量方法在不断改进，但大家都承认测量误差可能永远也不会从膳食评估中消除[34,37]。一种对付误差影响的方法是在研究中同时设一个分题来评估用这种测量方法在整个研究中造成的误差的性质和大小。当运用 24 小时回顾法时，可使数据的收集设计成能估计个体自身膳食摄入量的变化（例如，重复测量有代表性研究亚群的摄入量），还可应用统计学手段减少误差对以后计算的影响[30]。对误差的估计可使分散的数据在分析前用统计学调整[30]。了解与某种膳食评估方法有关的测量误差有助于估计和修正这种误差对相关性和回归系数计算的影响[3,31,38]。校正或标化的研究分题(即在研究人群的一个有代表性的亚样本中用另一种膳食评估方法）可用来估计半定量食物频率问卷调查中的测量误差[39]。有人提出在一项多中心定群研究中比较不同文化背景组间的膳食暴露时，将校正法作为调整因错误所致偏差的一种方法[40]。

有人建议用测量膳食暴露的生化标志作为在观察研究中克服与准确地测量膳食摄入量有关问题的一种手段[41]。最近在人群研究中所用的标志包括血浆胡萝卜素、血浆 α-生育酚和脚趾甲硒水平。现只有少数的生化标志能反映膳食摄入量[14]。除膳食摄入水平外，这些生理学水平还受遗传、临床和环境因素的影响。由生化标志所代表的确切摄入时间常难以确定，但这对流行病学研究的设计和结果的解释很重要。例如，若目的在于了解膳食因素在疾病病因学中的作用，则反映近期摄入情况的标志在病例-对照研究中将不会提供任何有意义的信息。即使某种食物成分的生化水平与危险度增加有相关，缺乏了解摄入量水平和生化标志的确切关系，也会妨碍从研究结果提出膳食建议。

多种膳食暴露之间的相互联系　膳食中某些营养素或食物成分之间的相互关系，使单独分析出任一种因素所产生的影响很困难。一种看来是重要的变量可能仅仅是存在于同种食物中其它未测量的暴露变量的先证。在分析和解释结果中，试图从复合食物成分的一般作用中分离出某种特定成分的作用（如从碳水化物的整体作用中分出某个碳水化物的作用，或从总脂肪摄入量的作用中分出个别脂肪组分的作用）[42]也很困难。已有人提出用几种不同的分析方法来区别总能量摄入与某些宏量营养素对疾病危险度的影响[43~46]。然而，Wacholder 等[42]提出，在观察性研究中，从摄入量数据的分析中分离出个别膳食因素的影响是不可能的。Kushi 等[47]运用一项来自爱荷华州绝经妇女的大规模定群研究数据，对比四种不同分析方法所得结果来控制总能量摄入的影响，以检验膳食脂肪和乳腺癌之间的关系。但这些方法产生了不同结果。似乎从这些方法中所得的变量误差结构有所不同，而它们所代表的生物学意义之间也有微细的差别[48]。这些结果表明没有一种方法能够在分析中正确区分总能量和宏量营养素作用之间的差别，但所用的不同分析方法确实对解释研究结果有影响。

同一人群内膳食摄入的变异　在阐明膳食与疾病关系的流行病学研究中，另一个问题是有时同一人群中个体间膳食摄入量的变异不明显。若所研究人群的膳食摄入习惯的变异不够大，则很难觉察特定摄入模式或食物成分与疾病后果之间的联系。因为在研究中所得出的危险度不可能超出所观察到的膳食摄入暴露的范围。若其暴露仅存在少量或无变异，则该研究只能产生一些能反映个人敏感性的标志[49]。最近美国和加拿大在膳食脂肪和乳腺癌研究中对所得出的阴性结果所作解释的争议便是一个很好的例证[39]。在这些研究人群中，未能观察到膳食脂肪摄入与乳腺癌之间明显的相关性，目前尚不清楚这种结果究竟是由于在这些人群中脂肪摄入量的差异太小，还是膳食脂肪和乳腺癌之间确实不存在因果关系。

要觉一种与摄入水平范围很窄的变量有关的危险度，还受到个体摄入量测量不准确的限制[12,14]。如前所述，摄入量测量的随机误差会使对危险度的估计向零偏倚。然而与摄入量上、下端之间范围很窄有关的真实危险度可能很小，如果摄入测量又有随机误差，则所观察到的危险度会更小。在这种情况下，检测危险度需有极大的样本量。Hebert 和 Miller[14]估计，如果美国的 40 岁妇女对某种膳食暴露的最高 1/5 及最低 1/5 组的乳腺癌的真实危险度相差一倍，而膳食评估的不准确性又使可检测到的危险度减半，则为使检出这种危险度增加 50%，需要对 30 000 名妇女跟踪 10 年时间。若该人群摄入量的范围加大，在摄入量的最高 1/5 与最低 1/5 组之间的真实相对危险度为 4.0，则所需样本量将降至 18 000 人。若摄入量评估的准确性有所提高，而真实相对危险度为 4.0 时，样本量将降至 3 000 名妇女。

Kushi[39]评论了旨在增加观察膳食暴露差异性的三种研究设计方法。第一种增大对比度的方法是从遵循某种膳食制度的人群亚群中抽取对象（如素食者和具某种特殊饮食行为的宗教群体）。第二种方法是运用二级抽样设计，即先对个体的摄入水平进行筛选，多抽取一些分布在两个极端组的人作为样本。最后，可以从具有不同膳食模式的国家中抽样。鉴于国家间比较是生态学比较的传统特点，可作为扩大观察暴露范围的一种手段，多国家的定群及病例-对照研究设计已变得更为普及[40]。

从流行病学资料中确定因果关系

在营养流行病学中，确定膳食暴露与疾病后果之间的因果关系一般是一种推论，需要对多渠道来源的证据进行细致的汇总及周密的评估[5,50,51]。从流行病学数据推论因果关系已有很多准则[1]。这些准

则都强调所观察到的联系应与其它流行病学、临床和实验室研究的发现相一致。要确认其因果关系，特定膳食暴露与疾病发生之间的联系应在若干个人群研究中一致地得到证实。理论上，这些研究应由不同研究组在不同条件下进行。这种联系在生物学上应是可以解释的，并为对疾病过程的研究所支持。暴露应在疾病发病前这一点也是重要的。(这突出了定群研究的优点，及强调了从横断面研究结果推断因果关系的内在问题)。再者，如果疾病的后果是某种膳食暴露的特异作用，并可观察到生物梯度(剂量-反应关系)，即假定的致病因子的暴露增加时疾病危险度也增加，则可加强此因果关系的论据。然而应认识到，对因果关系的判别指标不能过分简单地当作一份验收清单；不符合某种指标不一定说明无因果关系。

对营养流行病学因果关系的推断，常由于与膳食因素有关的慢性病的多病因性质而变得复杂。人群亚组的膳食模式不一定是特异的，常常可同时由其它变量（如吸烟、收入、地区或民族等）所限定，而这些变量本身就可能与发病有关系。这些相互联系使观察到的膳食和疾病关系复杂化，产生了诸如膳食变量是否仅作为其它暴露(真正致果因素)的标志的问题。如果一开始就知道潜在的混杂因素，就有可能控制它们(如在病例-对照研究中用民族这一混杂因素作为匹配变量)，或先测定这些因素，再利用多变量方法来校正它们的影响。然而，只有在实验设计时能意识到有哪些可能的混杂因素才能采取这些步骤，而通常并非如此。

在营养流行病学中确定膳食暴露与疾病发生之间的因果关系是复杂的，否定其间因果关系的假设同样也是复杂的。膳食和疾病间没有可观察到的关系并不是没有关系的结论性证据。如前所述，膳食摄入测量的随机误差会使危险度的估计向零偏倚。同样，研究人群中的摄入水平缺乏变异也会察觉不到膳食因素的影响。若一项随机对照干预实验得出了模棱两可的结果，可能是因为该试验持续时间不够长，或研究人群中未包含足够的易感个体(即对所研究的那种膳食因素摄入量低的个体少)，以致未能观察到干预效果。总之，研究设计及测量中的问题使确定营养流行病学中的关系变得困难，同时，当研究不能得出具有显著相关性时，也不能否定已提出的膳食与疾病关系的假设。

提出膳食指南

营养流行病学的首要目标之一是确定膳食因素在主要慢性病病因学中的重要性。在因果关系建立之后，下一步就是将流行病学的发现转变成对大众健康的建议来预防疾病。这是一个充满争议的营养领域[52,53]。膳食建议可以以指南的形式提出定性的建议，也可以以膳食目标的形式提出定量的建议。从概念和分析上讲，形成减少慢性病危险的膳食建议与形成预防营养不良建议的过程是不同的。

根据膳食与疾病关系的流行病学资料形成建议时应考虑两个问题：1) 某膳食暴露因素与疾病发生之间所观察到的联系的强度；2) 在研究人群中发生该病的危险度。将这两个问题结合在一起考虑能估计出整个人群的膳食改变对疾病的预期影响。然而，用这些原则来提出建议并非如此直接了当。与某些膳食暴露因素有关的对慢性病的危险性一般较小。也许这反映了因膳食变量的测量误差而缩小了对危险性的估计，或许是研究人群中膳食暴露没有明显变异。另一方面，这些小的影响可能反映慢性病的病因是多因素的，而膳食仅是几种危险性因素之一。在这种背景下，营养学家受到挑战，需要决定在什么情况下才能有足够的证据提出一些特定的膳食建议。

在特定的膳食暴露和疾病危险性之间的关系达成共识时，通常采取膳食指南的形式提出建议(如，减少饱和脂肪酸的摄入，或增加新鲜水果和蔬菜的摄入)。这些指南通常是对与降低疾病危险性相关的膳食模式的描述。然而它们的非特异性限制其在评估、监测和干预中的应用。

在将流行病学资料转变成对人群的定量建议时，存在着概念上的和实际上的困难。提出定量的建议需要确定一个能减少慢性病危险度的最佳摄入量水平及范围。然而对危险性的估计系来自分析流行病学研究，特别是指与人群或组的平均暴露水平有关的危险性水平，它们不表示危险的绝对水平。于是要求确定最佳摄入水平的资料常不完全，因而提出定量建议变成了一种裁判(或争论)[53]。

根据流行病学证据提出的定量膳食建议，若这些证据是从食物频率表中得到的，则此问题就更复杂。食物频率问卷提供一系列经过挑选的食物的通常消费频率，主要用来按摄入水平将组内个体排序，

或将他们按频率分布分类(如四分位或五分位)。这种相对排序对大多数分析流行病学研究来说已足够了，但不能提供摄入水平多高能使危险增加的信息[51]。因在营养流行病学中普遍采用食物频率法，这是将流行病学数据转变成定量的膳食建议的主要难点。然而，若把膳食标准化的分题(也称为校正试验)包括在运用食物频率法的研究中，这个问题可能会解决[39]。

提出用于个体水平的对预防疾病膳食的建议，也有概念上的和分析上的困难。如上所述，流行病学研究主要提供在人群水平上的疾病危险性的信息。需要了解个体的摄入量与疾病关系的信息才能制定个体水平的建议。此类建议的提出不能照搬用于制定营养素需要量建议时的推理方法，因为疾病的危险度与缺乏的危险度不可类推[55,56]。不同个体之间的营养素需要量不同，虽然我们对于某些营养素需要量的个体差异的知识不全面，但很清楚，在必需营养素的摄入量减少时，其缺乏的危险度增加并最后达到 100%。如果某一必需营养素的摄入量降低到足够低的水平，则所有的人都将会发生缺乏。而与膳食有关的疾病就不是这样，因为整个人群的发病概率永远不会达到 100%。例如，无论维生素 A 预防肺癌效应的证据有多强，那些摄入维生素 A 较少的人不可能都患肺癌。同样，描述营养素摄入水平与营养素缺乏的危险性之间的概率密度(probability density)关系也不能直接应用于膳食与疾病的关系上。合理地运用流行病学资料，将在人群水平得出的膳食建议转变为适用于个体的建议，是一个需要在概念上和分析上进一步发展的领域。

将来的方向

膳食研究的方法学在营养流行病学中显然是一个中心论题。尽管数据收集的方法在不断改进，Beaton[34,48]提议将来的发展方向在于更好地发展估计误差的方法，并在统计上调整它们在流行病学分析中的作用。需要进一步建立概念基础和分析方法，以提出产生对人群适用的能减少疾病危险度的膳食建议，并将建议应用于个体水平。

另一个重要的方向是检验膳食模式与慢性病之间的关系。由于这些疾病的多因素性质，以及提示有多种营养素可能与疾病危险度有关，因而需要有一种更整体性的方法来研究膳食暴露。同样，需要有更精确的方法来研究膳食，同时应考虑其他危险因素和危险状况。在解释与健康行为有关的危险性方面，社会和经济学的重要性也在流行病学中日益引起关注，而且与营养有特殊的关系[13,57~59]。新的分析技术的发展使有互相关联的变量与个体水平的变量相结合来进行分析成为可能，为在众多因素中探索膳食因素的作用可能提供新的线索[60]。

参考文献

1. Rothman KJ (1986) Modern epidemiology. Little, Brown and Company, Boston
2. Streiner DL, Norman GR, Munroe Blum H (1989) PDQ epidemiology. BC Decker, Toronto, Ontario
3. Willett W (1990) Nutritional epidemiology. Oxford University Press, New York
4. Interagency Board for Nutrition Monitoring and Related Research (1992) Nutrition monitoring in the United States: the directory of federal and state nutrition monitoring activities. DHHS publication no. (PHS) 92-1255-1 US Public Health Service, Hyattsville, MD
5. Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 66:1191–1308
6. Hebert JR, Landon J, Miller DR (1993) Consumption of meat and fruit in relation to oral and esophageal cancer: a cross-national study. Nutr Cancer 19:169–179
7. Hertz E, Hebert JR, Landon J (1994) Social and environmental factors and life expectancy, infant mortality, and maternal mortality rates: results of a cross-national comparison. Soc Sci Med 39:105–114
8. Gibson RS (1990) Principles of nutritional assessment. Oxford University Press, New York, pp 21–25
9. Hebert JR, Wynder EL (1987) Dietary fat and the risk of breast cancer. N Engl J Med 317:165–166
10. United Nations Administrative Committee on Coordination—Subcommittee on Nutrition (1993) Second report on the world nutrition situation, vol II. Administrative Committee on Coordination—Subcommittee on Nutrition, Geneva
11. Dunn JE (1975) Cancer epidemiology in populations in the United States—with emphasis on Hawaii and California—and Japan. Cancer Res 35:3240–3245.
12. Prentice RL, Pepe M, Welf SG (1989) Dietary fat and breast cancer: a quantitative assessment of the epidemiological literature and a discussion of methodologic issues. Cancer Res 49:3147–3156
13. Schwartz S (1994) The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences. Am J Public Health 84:819–824
14. Hebert JR, Miller DR (1988) Methodologic considerations for investigating the diet-cancer link. Am J Clin Nutr 47:1068–1077
15. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS (1992) Selection of controls in case-control studies I. Principles. Am J Epidemiol 135:1019–1028
16. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS (1992) Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. Am J Epidemiol 135:1029–1041
17. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS (1992)

Selection of controls in case-control studies. III. Design options. Am J Epidemiol 135:1042–1050
18. Thompson FE, Byers T (1994) Dietary assessment resource manual. J Nutr 124(suppl):2245S–2317S
19. Coughlin SS (1990) Recall bias in epidemiologic studies. J Clin Epidemiol 43:87–91
20. Dwyer JT, Krall EA, Coleman KA (1987) The problem of memory in nutritional epidemiology research. J Am Diet Assoc 87:1509–1512
21. Friedenreich CM, Slimani N, Riboli E (1992) Measurement of past diet: review of previous and proposed methods. Epidemiol Rev 14:177–196
22. Day GL, Shore RE, Blot WJ, et al (1994) Dietary factors and second primary cancers: a follow-up of oral and pharyngeal cancer patients. Nutr Cancer 21:223–232
23. Burr ML, Gehily AM, Rogers S, et al (1989) Diet and reinfarction trial (DART): design, recruitment, and compliance. Eur Heart J 10:558–567
24. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (1982) Multiple risk factor intervention trial. JAMA 248:1465–1477
25. Briefel RR, Flegal KM, Winn DM, et al (1992) Assessing the nation's diet: limitations of the food frequency questionnaire. J Am Diet Assoc 92:959–962
26. Liu K (1994) Statistical issues related to semiquantitative food-frequency questionnaires. Am J Clin Nutr 59(suppl):262S–265S
27. Beaton GH, Milner J, Corey P, et al (1979) Sources of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. Am J Clin Nutr 32:2546–2559
28. Freudenheim JL, Johnson NE, Wardrop RL (1989) Nutrient misclassification: bias in the odds ratio and loss of power in the Mantel test for trend. Int J Epidemiol 18:2332–2338
29. Freudenheim JL, Marshall JR (1988) The problem of profound mismeasurement and the power of epidemiological studies of diet and cancer. Nutr Cancer 11:243–250
30. Liu K (1994) Statistical issues in estimating usual intake from 24-hour recall or frequency data. In Wright JD, Ervin B, Briefel RR (eds), Consensus workshop on dietary assessment: nutrition monitoring and tracking the Year 2000 objectives. US Department of Health and Human Services, Hyattsville, MD, pp 92–97
31. Liu K (1988) Measurement error and its impact on partial correlation and multiple linear regression analyses. Am J Epidemiol 127:433–444
32. Liu K, Stamler J, Dyer A, et al (1978) Statistical methods to assess and minimize the role of intra-individual variability in obscuring the relationship between dietary lipids and serum cholesterol. J Chronic Dis 31:399–418
33. McGee D, Rhoads G, Hankin J, et al (1982) Within-person variability of nutrient intake in a group of Hawaiian men of Japanese ancestry. Am J Clin Nutr 36:657–663
34. Beaton GH (1994) Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. Am J Clin Nutr 59(suppl):253S–261S
35. Bingham SA, Gill C, Welch A, et al (1994) Comparison of dietary assessment methods in nutritional epidemiology: weighed records v. 24 h recalls, food-frequency questionnaires and estimated-diet records. Br J Nutr 72:619–643
36. Schoeller DA (1990) How accurate is self-reported dietary energy intake? Nutr Rev 48:373–379
37. Willett WC (1994) Future directions in the development of food-frequency questionnaires. Am J Clin Nutr 59(suppl): 171S–174S
38. Rosner B, Willett WC (1988) Interval estimates for correlation coefficients corrected for within-person variation: implications for study design and hypothesis testing. Am J Epidemiol 127:377–386
39. Kushi LH (1994) Gaps in epidemiologic research methods: design considerations for studies that use food-frequency questionnaires. Am J Clin Nutr 59(suppl):180S–184S
40. Kaaks R, Plummer M, Riboli E, et al (1994) Adjustment for bias due to errors in exposure assessments in multicenter cohort studies on diet and cancer: a calibration approach. Am J Clin Nutr 59(suppl):245S–250S
41. Gey KF, Puska P (1989) Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. Ann NY Acad Sci 570:268–282
42. Wacholder S, Schatzkin A, Freedman LS, et al (1994) Can energy adjustment separate the effects of energy from those of specific macronutrients? Am J Epidemiol 140: 848–855
43. Howe G (1989) The first author replies. Am J Epidemiol 129:1314–1315
44. Howe G, Miller AB, Jain M (1986) Re: Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. Am J Epidemiol 124:157–159
45. Pike MC, Bernstein L, Peters RK (1989) Re: Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. Am J Epidemiol 129:1312–1313
46. Willett W, Stampfer MJ (1986) Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. Am J Epidemiol 124:17–27
47. Kushi LH, Sellers TA, Potter JD, et al (1992) Dietary fat and postmenopausal breast cancer. J Natl Cancer Inst 84: 1092–1099
48. Beaton GH (1995) Errors in the interpretation of dietary assessments. Am J Clin Nutr (in press)
49. Rose G (1985) Sick individuals and sick populations. Intl J Epidemiol 14:32–38
50. Block G (1992) The data support a role for antioxidants in reducing cancer risk. Nutr Rev 50:207–213
51. Willett WC (1990) Vitamin A and lung cancer. Nutr Rev 48: 201–211
52. Food and Nutrition Board (1986) Recommended dietary allowances: scientific issues and process for the future. J Nutr 116:482–488
53. Southgate DAT, Cannon G, Rolls BA, et al (1990) Dietary recommendations: how do we move forward [editorial]? Br J Nutr 64:301–305
54. Sempos CT (1992) Invited commentary: some limitations of semiquantitative food frequency questionnaires. Am J Epidemiol 135:1127–1132
55. Beaton GH (1991) Human nutrient requirement estimates. Food Nutr Agric 2/3 1:3–15
56. Harper AE (1987) Evolution of recommended dietary allowances—new directions? Annu Rev Nutr 7:509–537
57. Krieger N (1994) Epidemiology and the web of causation: has anyone seen the spider? Soc Sci Med 39:887–903
58. Wing S (1994) Limits of epidemiology. Med Global Survival 1:74–86
59. Davey Smith G, Bartley M, Blane D (1990) The Black report on socioeconomic inequalities in health 10 years on. Br Med J 310:373–377
60. Cebu Study Team (1991) Underlying and proximate determinants of child health: the Cebu longitudinal health and nutrition study. Am J Epidemiol 133:185–201

第 52 章

美国的营养监测

Ronette R. Briefel

营养监测就是“对人群(尤其是按社会经济情况划分的亚人群)的营养状况进行连续的描述，其目的是针对营养问题制定计划，和分析已制定的政策和计划所产生的影响，并预测其发展趋势”[1]。本章将对美国国家营养监测及相关研究项目(NNMRRP)的历史和所取得的成就作简要介绍，因为这是世界上最好的营养监测系统之一。本章同时将介绍 NNMRRP 目前和即将开展的活动、1990 年以来的工作进展、及今后在改善该项目方面所面临的挑战。

NNMRRP过去称为国家营养监测系统(NNMS)[2~6]，它由彼此相互有联系的联邦和州的一系列活动构成，旨在提供有关美国人群的膳食和营养状况、在美国存在的影响个体膳食和营养状况的因素、以及膳食与健康关系方面的信息。图 1 表示在五个调查组成部分中，膳食与健康间关系的总体模式。NNMRRP 的五个调查组成部分是：营养与有关的健康检查；食物与营养素摄入；知识、态度和行为的评价；食物成分与营养素数据库；以及食品供应的决定因素。在全国、州和地方水平收集的营养监测资料，均直接或间接地用于评价膳食和营养状况对美国人群健康的影响，及确定影响其膳食和营养状况的因素。

表 1　营养监测资料的用途*

公共卫生政策

营养监测

- 发现与营养有关问题的高危人群和地区，以便于公共卫生干预计划和食品援助计划的顺利执行
- 评价农业政策改变对美国食物供应的营养质量和对健康的影响
- 评价为达到 2000 年健康人的营养目标的进展[11]
- 评价对军队供给系统的营养计划所产生的效果
- 制定对营养与健康情况的预防、发现和处理的建议指南
- 监测食物的生产和市场销售

与营养有关的项目

- 制定营养教育和膳食指导原则(美国人的膳食指南)[10]
- 规划和评价食品援助项目
- 规划和评估营养干预项目和公共卫生项目

立法

- 制定食品标签政策
- 制定食品强化政策的必要性和监督的文件
- 制定食品安全性指南

科学研究

- 制定营养素需要量(如，推荐的膳食供给量)[14]
- 研究膳食与健康的关系，以及对膳食与健康的知识和态度的关系
- 酝酿和开展国内和国际的营养监测研究
- 开展食物成分分析
- 研究食物消费的经济方面
- 通报和评价营养教育项目

*：引自《十年计划》.

营养监测的目的和资料的使用

营养监测对制定政策和科研非常重要(图2)[1,2,7]，营养监测可为制定与营养教育有关的公共卫生政策、公共卫生营养规划、联邦食品援助计划、食品强化、安全性和标签法法规、以及食品生产和流通提供信息和资料[2~7]。营养监测也可为确定研究重点提供依据[8,9]，而营养研究又为制定政策和确定营养监测的需要性提供资料。表1提供了营养监测资料在政策和科研方面应用的范例。

NNMRRP的资料曾被用于制定《美国人的膳食指南》[10]和《促进健康的食物计划》[11]，评价国家1990～2000年健康目标的进展[12,13]，制定推荐的膳食供给量(RDA)[14]，建立指导预防、发现及处理营养问题的营养指南[15~17]；以及确定需要加强基础知识及修订人体营养素需要量的研究领域[14]。营养监测资料也用于跟踪国家健康目标和膳食指南的发展趋势及进展。

立法机构已使用监测资料来审查美国食品强化政策[2,16,18]，用于估计膳食中营养成分及非营养成分的摄入量[19]，并为制定食品标签提供依据[20]。第三次全国健康与营养调查(NHANES Ⅲ)收集到的营养监测资料，通过其膳食和血红蛋白的数据，已用来了解美国人群的叶酸营养状况。这些研究对制定政策、研究神经管畸形的病因学、以及心血管疾病危险因素，都是非常重要的。

监测资料也用来提供关于膳食、营养与健康关系的信息，如，医务总监关于《营养与健康的报告》[21]、美国科学院的报告《膳食和健康：在减少慢性病危险因素方面的作用》、以及《美国第三次营养监测报告》[22]。这些信息已用来确定对公众健康重要的食品与营养领域的研究重点，以及在军队食物供给系统方面营养工作的积极效果[24]。

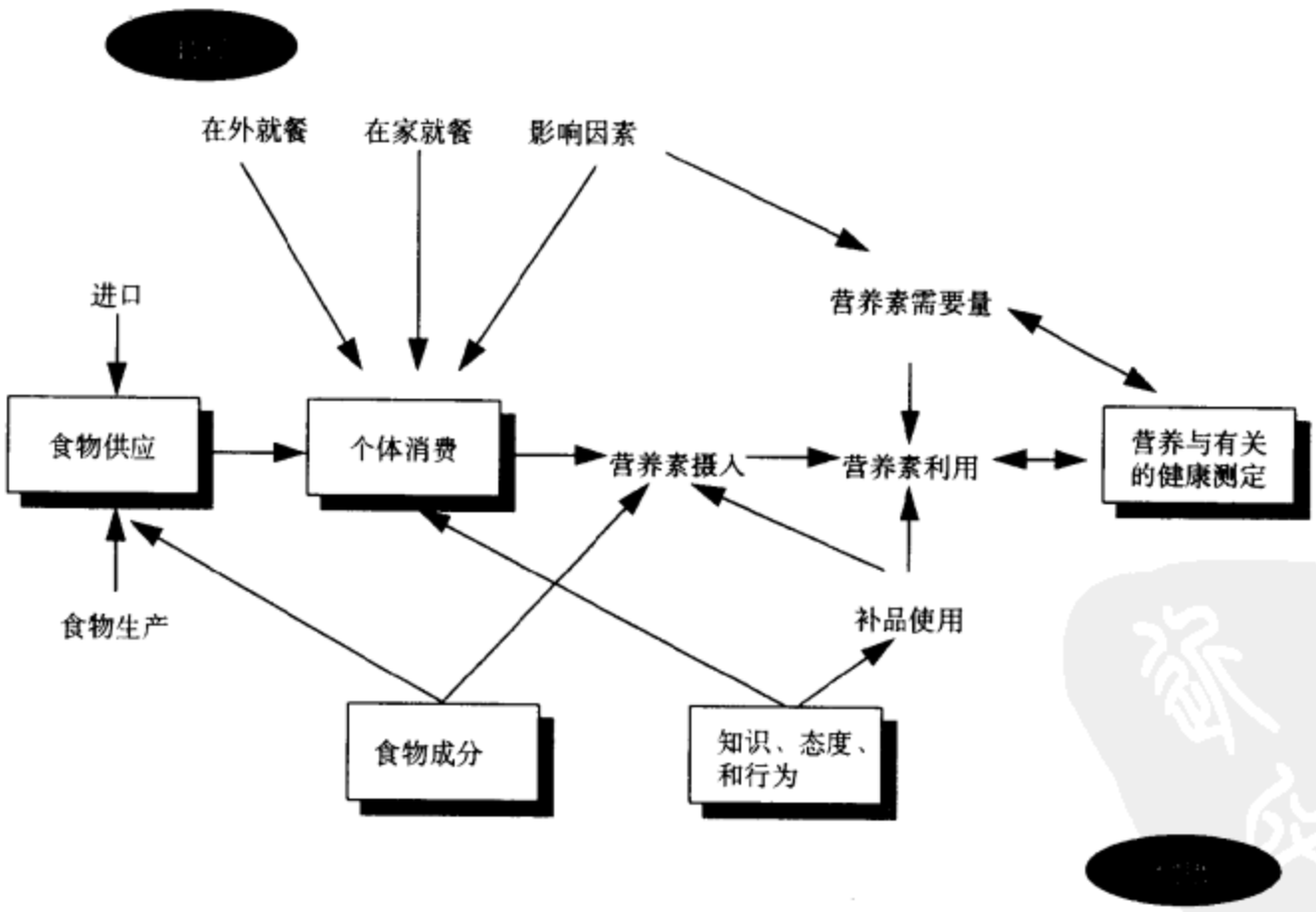


图1 食物与健康的关系。引自美国农业部和卫生部国家营养监测及相关研究项目十年综合计划

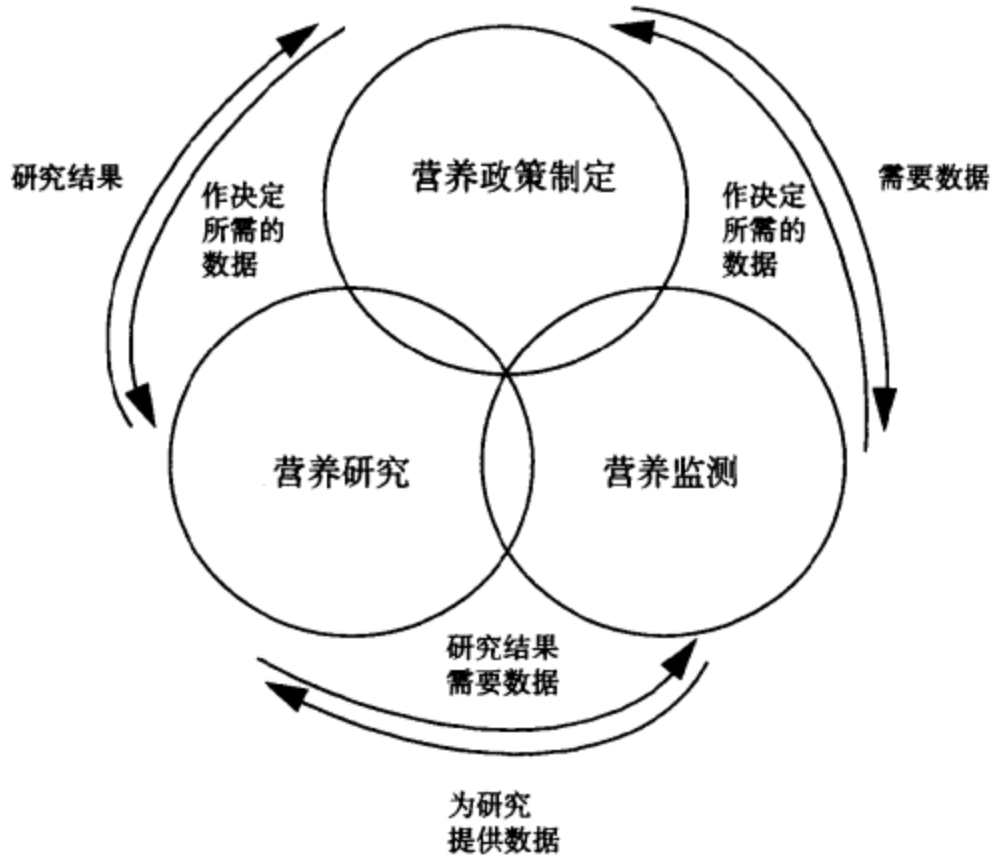


图 2　营养政策制定、营养研究与营养监测的关系。
引自美国农业部和卫生部 NNMRRP 十年综合计划

历史上的重大事件及出版物

表 2 列出了 NNMRRP 在 1977 年正式建立以后的重大事件及出版物。美国《食物与农业法》要求美国农业部长和卫生部长向国会递交一份关于建立一个全面的营养状况监测系统的建议书[25]。1981 年《NNMS 的联合实施方案》和 1987 年《NNMS 行动计划》相继发表[2,4,5,26]。这些规划介绍了各部门如何在 NNMS 的两个最大组分(即 NHANES 和全国食品消费调查)中尽可能合作，并建立一种报告制度，把这两项重要的全国调查及其他关于美国人群的营养状况监测活动定期向国会报告。1984 年由美国农业部和卫生部联合资助的和由美国科学院起草的一份报告介绍了食物消费资料的利用，并对调查设计提出建议，以便调查资料更易于广泛应用[27]。

作为联邦的一个咨询委员会的营养监测联合评审委员会于 1986 年提出了关于营养监测进展情况的第一次报告[28]。该报告对美国人群的膳食和营养水平进行了总结，并对改善 NNMS 提出了建议。

1988 年，政府各部门间的营养监测联合委员会成立，为加强各机构间的规划、合作和联系及顺利实现该系统的扩大目标提供正常途径。第一步是 1989 年公布了联邦营养监测行动指南[29]，1992 年重新修订和扩大，包括了各州的监测活动[30]。卫生界、学术界、私人团体、和政府机构，纷纷利用这一出版物作为得到营养监测资料、联系人和参考文献的来源。

1989 年向国会递交的第二份营养监测进展报告，是由农业部和卫生部的生命科学研究办公室的专家委员会撰写的[31]。这份报告更新了 1986 年报告中膳食和营养状况的信息，并进一步分析了 NNMS 对评价膳食和营养因素与心血管疾病的关系，以及评价铁营养状况方面所作出的贡献。

经过 1984～1990 年间几次失败的尝试之后，美国国家营养监测与相关研究法(P.L. 101-445)于 1990 年 10 月 22 日正式签署[32]。其目的是“……为加强国家营养监测，要求农业部长和卫生部长制定和贯彻执行一项十年计划，以评价美国人群的膳食和营养状况，并支持对营养监测工作的研究和发展……”[32]。这部法确定了多种机制，以保证在联邦、州、地方之间在营养监测工作方面的相互协作。

表 2　NNMRRP 的重大事件及出版物

1977	通过食物与农业法
1978	向国会提交一份建立全面的营养状况监测系统的建议
1981	综合的全国营养监测系统的联合实施计划
1983	成立联合营养监测评价委员会
1986	发表美国营养监测的第一次进展报告[28]

续表

1987	国家营养监测系统实施计划
1988	成立部门间营养监测委员会
1989	发表美国营养监测第二次进展报告[31]和发表《联邦营养监测活动指导》[29]
1990	通过全国营养监测及相关研究法[32]
1991	通过与ICNM的合作和扩大，建立了营养监测及相关研究的部门间联合委员会提出营养监测及相关研究项目十年全面计划草案征求意见稿
1992	成立全国营养监测咨询委员会，发表《联邦、州营养监测活动指导》[30]
1993	发表《全国营养监测及相关研究项目十年全面计划》[2]发表《国家营养监测及相关研究结果选编》(第一集)[33]
1995	发表第三次美国营养监测进展报告[23]

NNMRRP在联邦政府水平的合作　1990年法令中强调，卫生部长和农业部长共同负责执行这一合作项目，并通过总统向国会提交所要求的报告。卫生部副部长和农业部的科教及经济助理部长负责执行NNMRRP的工作，并由他们共同担任营养监测及相关研究部门间委员会(IBNMRR)的主席。IBNMRR成立于1991年，由部门间营养监测委员会扩大其成员和职能而建成，包括其他为NNMRRP提供资料或利用其资料的政府机构。

图3为NNMRRP在联邦机构间协作的略图。IBNMRR是联邦政府的NNMRRP协调中心，该委员会协调起草营养监测年度预算报告，并为总统准备向国会两年一次递交的关于科技成果的进展和对政策影响的报告。IBNMRR也定期向国会递交人群营养及健康状况的报告。

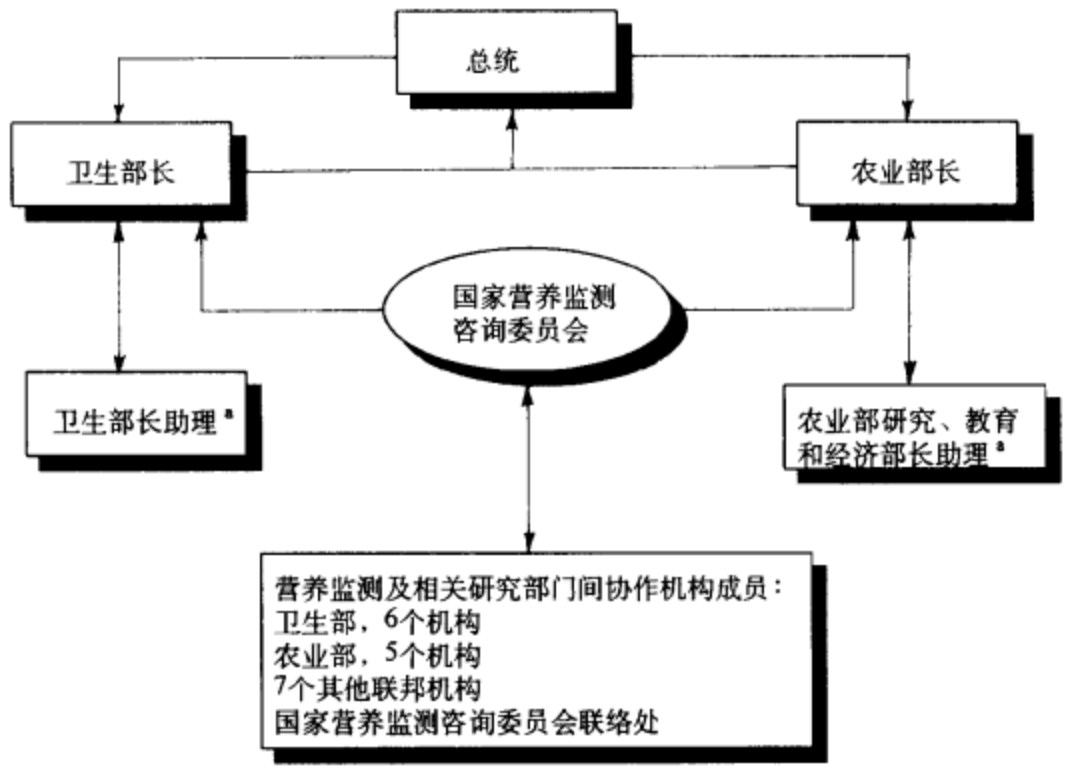


图3　国家营养监测及相关研究项目在联邦水平的协作结构

* 联合主席为营养监测及相关研究部门间联合委员会，国家营养监测顾问委员会

1993年IBNMRR发表了《NNMRRP结果选编图解(第一集)》，总结并修订了营养监测资料，作为科学报告之前的中间报告[33]。这本书包括使用户易理解的图表，并附有简短说明。营养监测的第三次进展报告于1995年发表，并送交国会[23]。IBNMRR每年总结在完成十年计划中所取得的进展，并对建议作出反应。该委员会准备吸取本项目外的意见，于1997年提出中期总结，并修订该计划。

为加强成员机构之间对重要问题的交流和协调，以及对十年计划活动提出展望，成立了三个工作组(调查的可比性、食物成分数据、以及联邦与州的关系和信息的分发和交流)。调查的可比性工作组于1992年写出了《关于对某些人群的描述性指标可比性的报告》，以便对关键的社会经济学指标的收集和报告统一标准，并加强整个项目中调查及监测体系资料的连接。联邦与州的关系及信息分发和交流工

作组修订了指导手册[29,30]，促进 NNMRRP 的信息及其出版物的分发，以及推动国家、州、地方营养监测活动的交流。食物成分数据工作组评价了食物成分数据的需求，协调食物成分的测定和研究，以及对加强食物成分数据以满足 NNMRRP 的需求提出建议。

美国国家营养监测咨询委员会　美国国家营养监测咨询委员会为 IBNMRR 提供科技指导，该委员会由 IBNMRR 两位主席及 9 名公共卫生、营养监测研究、以及食品生产和流通领域的专家组成，其中 5 名由农业部长和卫生部长推荐后由总统任命，另外 4 名由国会任命，根据法令的要求，委员会定期改组。

美国国家营养监测咨询委员会自 1992 年成立以来，每年在向卫生部长和农业部长的报告中评价十年计划的科技质量，并对 NNMRRP 的改进提出建议。该委员会有以下六项工作重点：

1. 确定能覆盖高危人群的最佳方案。
2. 评价资料的使用、资料用户的要求、并综合联邦、州和营养机构对资料的需求。
3. 评价设定工作重点和确定项目成本-效益的机制。
4. 及时发表与政策制定有密切联系的营养监测资料和信息。
5. 评价支持本项目的营养监测研究活动。
6. 确定该项目所收集数据的变化趋势，特别强调测量个体所能得到的食物供应和消费，以及针对营养和膳食忠告的知识和态度。

十年总体计划

十年计划是在 IBNMRR 指导下，由卫生部-农业部联合工作组制定的，它广泛吸取了美国国家营养监测咨询委员会、公共卫生界、以及其他营养监测资料用户(包括，各联邦机构的科技顾问、食品和营养研究人员、经济学家、以及食品企业和学术界人士)的意见。

这项计划确定了三项对一个协调的、全面的营养监测项目的整体目标取得的成功具有重要意义的全国性目标，即，通过连续的和协调的资料收集，开展综合性的 NNMRRP；提高 NNMRRP 各项数据的可比性和质量；以及加强营养监测的研究基础[2]。这些目标扩大了前述计划中的目的，并可以应用到 NNMRRP 的五个调查组分中。州和地方机构的目标是，增强为全国调查作补充的资料收集能力，提高州和地方收集的资料的质量，以及改进方法学，以提高全国、州和地方 NNMRRP 资料的可比性。

十年计划的活动反映在四个方面：基于法律的要求[32]；由负责营养监测和相关研究活动的联邦机构确定工作重点；对科学专家和团体提出的建议[28,31,34]和公众对项目计划的评议作出反应[35]；以及对营养监测资料用户的建议作出反应[27]。由于以联邦机构作为负责的、资助的和协作的组织，以及提出了为 70 项特别活动的时间表，这项计划显得更为重要。一份美国财会总署的评述提到最近在进行一个项目计划的方面所取得的成绩，但还没有一个稳定系统，因而需要密切监视，以保证 NNMRRP 的成功[36]。

营养监测的测量组分

美国全国性膳食调查始于 30 年代，此后应联邦机构及其他营养监测资料用户的要求，产生了 40 多项调查和监测系统。已公布了过去按年代的营养监测调查和活动[2,26,37,38]。表 3 列出了 1990 年立法以来按五个测量组分划分的主要调查和监测活动、资助机构、实施时间、和调查对象。下面是对这些活动的简单总结，详细情况可参考其他资料[2,26,30,38]。

表 3　1990 年以来的美国联邦营养调查和监测活动

日期(开始的)	部	机构	调查	调查对象
营养及相关的健康检查				
继续(1915)	HHS	CDC/NCHS	全国出生登记系统	全美国人口
每年(1957)	HHS	CDC/NCHS	全国健康访问调查	散居居民
定期(1973)	HHS	CDC/NCHS	全国家庭生育调查	15～44 岁妇女
继续(1973)	HHS	CDC/NCCDPHP	孕妇营养监测系统	低收入、高危孕妇
继续(1973)	HHS	CDC/NCCDPHP	儿童营养监测系统	0～17 岁低收入、高危儿童

续表

日期(开始的)	部	机构	调查	调查对象
1988～1994	HHS	CDC/NCHS	NHANES Ⅲ	2个月以上散居居民
1990～1991	HHS	IHS	美国印第安人学龄童的身高和体重调查	5～18岁学龄印第安裔儿童
1991～1992	HHS	IHS	Navajo健康与营养调查	亚利桑那州、墨西哥州和科罗拉多州的Navajo保留地12岁以上居民
1991	HHS	CDC/NCHS	美国母婴健康的纵向随访调查	1988年母婴健康调查的妇女和3岁活婴
1992	HHS	CDC/NCHS	NHANES Ⅰ追踪调查	25～74岁居民基线调查(1971～1974)
继续(1992)	HHS	CDC/NCHS	NHANES Ⅱ死亡追踪调查	35～75岁居民基线调查(1976～1980)
继续(1992)	HHS	CDC/NCHS	HHANES死亡追踪调查	20～74岁居民基线调查(1982～1984)
每年(1992)	HHS	CDC/NCHS	全国卫生保健调查，包括：全国家庭和济贫院保健调查(1963)，全国养老院调查(1963)，及其随访调查(1995)，全国医院出院者调查(1965)，全国急救医疗保健调查(1973)；全国医院的急救医疗保健调查(1992)，和全国急救外科调查(1994)	有记录的卫生保健提供者的调查：包括非联邦的、短期留看的、一般的和专科医院的急诊室和门诊以及急救外科手术中心的病人；非联邦的诊所医生的病人；和家庭卫生机构和养老院
继续(1992)	HHS	CDC/NCHS	NHANES Ⅲ死亡率随访调查	在NHANES Ⅲ基线调查时为20岁以上的个体的询问和检查
食物和营养素摄取				
继续(1917)	DOD	USARIEM	军队供给系统和军人的营养评价	在册的陆军、海军、舰艇和空军人员
继续(1980)	DOL	BLS	消费者支出调查	非集体居民和部分集体居民
继续(1983)	DOC	FCS	收入和项目参加调查(SIPP)	非集体居民
1995补充	USDA	人口普查	食物保障	见上述的NHANES Ⅲ
1988～1994	HHS	CDC、NCHS	NHANES Ⅲ和美国老年人补充营养的调查	在NHANES Ⅲ中的50岁以上个体用电话调查
1989～1991，每年 1994～1996，每年	USDA ARS[a]	HNIS	个体食物摄入连续调查	于1989～1991居住在48个相邻州和1994～1996全国家庭中的各年龄个体；对低收入个体采样过多
1989～1991	HHS	IHS	加强的心脏膳食调查	在南达科他、俄克拉何马和亚利桑那州的美国印地安裔成人，年龄45～74岁
1991～1992	DOC	NMFS/NOAA	建立一个全国海产品消费调查模式	居住在可以找到的、有娱乐设施居住地的渔民
1992	USDA	FNS	学校营养膳食评价研究	居住在48个邻近的州和华盛顿的1～12年级的学龄儿童
1992	USDA	FNS	成人日托项目研究	成人日托中心和参加儿童和成人看护食物计划中的成人
知识、态度和行为评定				
继续(1984)	HHS	CDC/NCCDPHP	行为危险因素监测系统	在参加的州中，有电话家庭的18岁以上个体

续表

日期(开始的)	部	机构	调查	调查对象
两年一次(1982)	HHS	FDA，NIH/NHLBI	健康与膳食调查	非集体居民，有电话家庭的 18 岁以上个体
1989～1991，每年	USDA	HNIS	膳食与健康知识调查	参加 1989～1991 和 1994～1996 CSFII 的家庭主餐制备者
1994～1996，每年	USDA	ARS[a]		
每年(1990)	HHS	CDC/NCCDPHP	青年危险行为调查	9～12 年级学生，12～21 岁，居住在各州、华盛顿、波多黎各、维尔京群岛的青年人
1990	HHS	NIH/NHLBI	全国护士和营养师关于心血管危险因素的知识、态度和行为的调查	正在从事其专业的注册护士和注册营养师
1990～1991	HHS	FDA	营养标签形式研究	主要食品采购者，18 岁以上
1991	HHS	FDA NIH/NHLBI	减肥方法调查	目前正在试行减肥，18 岁以上有电话的家庭
1991	HHS	NIH/NCI	为了健康每天吃五份蔬果的基线调查	18 岁以上，有电话的家庭
1992	HHS	FDA	婴儿喂养调查	有出生至一岁健康第一胎婴儿的母亲
1992	HHS	FDA	消费者对食物的处理以及对微生物危害的意识	18 岁以上，有电话的家庭
食物成分和营养素数据库				
继续(1892)	USDA	ARS[a]	全国营养素数据库营养成分实验室	NA
每年(1961)	HHS	FDA	总的膳食研究	某些性别、年龄组的代表性膳食
继续(1973)	HHS	FDA	Langual 调查	NA
两年一次(1977)	HHS	FDA	食物标签和包装调查	NA
继续(1977)	USDA	ARS[a]	调查的营养素数据库	NA
食物供应测定				
每年(1909)	DOC	NOAA/NMFS	美国渔业调查	NA
每年(1909)			美国食物和营养供应系列：	NA
	USDA	ERS	对可得到食物的估计	
	USDA	ARS	对营养素的估计	
继续(1985)	USDA	ERS，FCS	A. C. Nielsen SCANTRACK	NA

缩写：ARS：农业研究服务处；BLS：劳动统计局；CDC：疾病控制和预防中心；DOC：商业部；DOD：国防部；DOL：劳动部；FDA：食物和药品管理局；ERS：经济研究服务处；FCS：食物以消费者服务处(前称 FNS，食物与营养服务处)；HHS：美国卫生部；HNIS：人类营养信息服务处；IHS：印度卫生服务处；NCCDPHP：全国慢性病预防和健康促进中心；NCHS：全国卫生统计中心；NCI：美国国家癌症研究所；NHLBI：美国国家心、肺和血液研究所；NIH：美国国家卫生研究院；NA：不适用；NMFS：国家海产渔业服务处；NOAA：国家海洋和大气管理局；USARIEM：美国军队环境医学研究所；USDA：美国农业部。

[a]HNIS 于 1994 并入 ARS

营养及相关健康状况的检测　营养及相关的健康资料具有广泛的应用领域，包括，政策、科研、健康和营养教育、医疗实践和参考标准等。NHANES 作为 NNMRRP 调查的基石，提供了有关美国人群的营养状况、膳食摄入、以及各项健康指标的全国性数据[2,39]。物理检查(如体格测量、血压、牙科检查)以及生化和血液学试验资料可用以研究膳食摄入、营养状况与有关健康状况之间的关系。NHANES 的追踪性调查可以对营养和健康与死亡和致残的危险因素之间的关系进行流行病学研究。

主要由美国疾病控制和预防中心(CDC)组织的其它一些调查和监测系统也提供了与营养有关的健康信息，尤其是针对参加政府资助的健康、营养和食品援助项目的低收入孕妇、婴儿和儿童[30,38,40]。CDC监测系统提供参加调查州的研究对象的代表性资料，全国健康访问调查每年提供的自我报告健康情况资料，和定期的特殊营养与健康问题(如维生素、矿物质补充剂的使用与年轻人行为)的资料。

为了制定参考分配方案、监测发展趋势和追踪达到美国健康目标的进展情况，需连续收集客观的营养和健康资料[13,41]，如，1960～1991 年 NHANES 资料表明美国成人血清胆固醇升高[42]和高血压发生率下降[42]和超重的发生率增高[44]。

食物和营养素的摄入 食物和营养素摄入量调查不仅包括对个体的食物、饮料和营养补充剂摄入量的估计，还有非必需营养素(如，膳食纤维)的摄入。美国农业部的个体食物摄入量持续调查(CSFII)和卫生部的 NHANES 调查是 NNMRRP 调查的两项基石，提供了美国一般人群及各亚人群的食物和营养素摄入量的估计。CSFII 着重调查美国一般人群及不同社会经济状况亚人群的食物和营养素摄入量。NHANES 调查将同一对象的膳食摄入与健康状况相连系。这些调查也可能用于评价膳食中添加剂和杀虫剂的摄入量。

农业部的家庭食物消费调查是提供家庭食物消费、营养素摄入和食物费用的综合信息的唯一来源。这项曾在 1987～1988 年进行的全国食物消费调查已被建议在 90 年代后期再次进行。

在全国调查中，未对一些特殊人群的食物与营养素消费作评价。这种评价由另一些专题调查在军队、美国印第安裔人和学生中进行。如，学校营养膳食评价研究调查了美国学生的膳食，及美国国家学校午餐计划对学生总营养素摄入量的贡献[45]。

知识、态度和行为评价 过去 10～15 年中，关于膳食和营养的知识、态度、行为及其如何与健康相联系的全国调查也纳入到营养监测项目中。一般来说，健康与膳食调查强调对消费者的膳食与慢性病危险因素的关系，以及消费者对与健康有关的知识和态度的认识。

1989 年农业部组织的膳食与健康知识调查的重点是个体对膳食指南和对食物安全性的知识和态度与他们对食物选择和营养素摄入量的关系。CDC 于 1984 年开始的行为危险因素监测系统的重点是个人行为及其与营养和健康状况的关系。

对一些特殊问题(如，婴儿喂养方式、减肥方法、以及医疗卫生人员对胆固醇的了解)进行过定期调查，以满足特殊的资料需要。美国国家癌症研究所与食品企业协作进行了一项‘为了增进健康每天吃五份蔬果’的基线调查。评价了公众对水果和蔬菜的知识、态度和行为。

食物成分和营养素数据库 自 1892 年以来，为了得到有代表性的美国食物的营养素含量，美国农业部建立了美国营养素数据库(NNDB)。NNDB 的数据在《农业手册》第 8 册公布，作为农业部营养素数据参考标准的一部分。这些数值是美国为某些特殊目的制定的大多数营养素数据库的核心，用于一些商业上的膳食分析计划。农业部的调查用营养素数据库，每种食物包括 28 种食物成分及能量，用于全国膳食摄入量调查的数据分析。美国农业部建立了一个系统，利用 NNDB 得到的最新信息，定期更新该数据库。

根据 CSFII 和 NHANES 调查中消费频率最多的食物，美国食品和药品管理局(FDA)的总的膳食研究每年开展食物成分分析。在该项研究中，自零售商场和食品店收集代表性食物样品，在加工和烹调后，每种食物分别在总的膳食研究实验室进行分析，以估计某些营养素及其它有机的和元素的污染物的摄入量。

影响食品供应的决定因素 自本世纪初以来，美国食品供应的估计数表明可供消费的食品和营养素的量。美国农业部每年修订和发表这些资料，用来评价美国食品供应对满足人群营养需要的能力，和用来监测食品供应的时间变化。从 A. C. Nielsen 公司购得的资料被用来衡量所有可扫描的包装食品(包装上有条形码的食品--译者注)的销售情况。

改善营养监测工作的进展及挑战

一项重点的综合性营养监测项目，不仅仅涉及对五个测量组分的当前活动进行协调，还应包括改进资料收集的方法、数据的解释、资料的及时处理和公布、扩大所覆盖的监测人群亚组、以及提出当前的营养问题。十年计划包括了为达到一个协调的营养监测项目的主要目标和目的所需要开展的活动。

NNMRRP 的许多调查的设计是收集不同亚人群的资料，如低收入人群和少数民族。美国农业部食物消费调查对低收入人群调查的样本量较大，以便得到美国一般人群及低收入人群的更可靠数据。1987～1988 年的 NFCS 调查中的应答率较低(31%～38%)[30,36]，农业部已努力提高调查应答率。

最近一次 1988～1994 年的 NHANES 调查扩大了 6 岁以下儿童、60 岁以上老人、美国黑人、以及墨西哥裔美国人的调查样本量[39]。1995 年重新设计了全国健康访问调查，以改进对少数民族的调查。但是，NNMRRP 对某些人群的资料仍不足，包括集体居住的人群、美国印第安裔人、阿拉斯加土著人、移入的农场工人、无家可归者、以及孕妇和乳母。研究这些及其他少数人群，如亚洲和太平洋小岛上的居民，最经济的办法是进行重点调查[46]。

除了扩大亚人群的覆盖面外，也需要提高地区的覆盖面以提供州和地方水平的营养资料。如 NHANES 和 CSFII 的全国性调查提供代表整个美国及主要地区的资料，但不能提供代表州、县和市的资料。CDC 监测系统只提供参加州的资料。目前已采用一些统计方法，用全国性资料对州和较小地区进行模型估计。需要进一步研究以提高营养监测项目的能力，从而得到更多地区、州和较小地区的可靠资料。

连续的和协调的资料收集　在 NNMRRP 的监测系统，以及在横断面和纵向调查中，需要连续收集资料，以评价和监测膳食和营养状况对美国人群健康的影响，制定全国性措施，以鼓励和协助人们采取合理的膳食模式；既要满足营养监测需要，同时又要避免重复工作。目前努力的目标是使全国性调查(如 NHANES 和 CSFII)开展得更频繁，或者连续收集和及时公布与政策有关的营养资料。

1991 年由研究三角学会(Research Triangle Institute)合作完成的一份报告，建议在两项基本调查 NFCS 和 NHANES 中提高彼此间抽样设计及某些人群指标的可比性[34]。目前调查协作重点是制定下一项 NHANES 和 CSFII 的调查计划，包括研究出一个共同的样本设计，以提高今后 NHANES 和 CSFII 调查的亚人群的覆盖率[16]，以及在两项调查中采用相同的膳食调查方法[47,48]。1994 年召开了一个研讨会，以明确联邦的膳食资料需要，包括更详细的特殊描述(如品牌)。一个连续性的目标是扩大和改善食物营养成分数据库；并且为达到营养监测目的，使数据库的食物与营养素有充分的代表性。

营养监测数据的可比性和质量　为了使营养监测工作协调和整体化，必需用标化的或可比的方法进行收集、质控、分析和报告资料。应用基本的采样设计指标可使不同调查的资料(包括对食品和营养素消费，以及与营养有关的健康状况资料的饮食行为、知识和态度的评价)可以比较、连接和合并。

尽管 NNMRRP 的许多调查中都包括营养及相关的健康指标，但没有一致同意的或在每次调查中都使用的标准问卷、评价方法和程序用于衡量营养及有关的健康状况。由于没有共同的定义，使不同调查中得到的营养及有关健康的结果进行对比受到限制。

由生命科学研究办公室组织的一个专家委员会，对难于抽样的人群制定了一套评价营养状况的关键指标[49]，他们的报告仅形成一个概念性模型，但未提出具体的方法、问卷或营养状况的评价指标。IBNMRR 的调查可比性工作组已开始阐明各 NNMRRP 调查项目中某些关键性营养及相关健康指标有类似性和差别，并提出一套测量营养状况的最少指标。这些努力还包括修订曾作为美国全国和其他各国生长发育标准的美国卫生统计中心(ICHS)的生长曲线[50]、审查评定营养状况(如叶酸营养状况[51])的方法学和制定标准的膳食指标[52]。

随着测定膳食摄入量、食物编码和统计分析的数据收集方法更有可比性，连接各种膳食调查资料将可得到改善。自 1982 年以来，在 HANES、NFCS 和 CSFII 的膳食摄入量资料的分析和报告中已使用相同的食物编码和营养素数据库[47,48]。由于资料收集、编码和统计分析方法不同而造成的调查差异性已形成文件，可以为解释不同调查所得的膳食估计提供依据。1992 年 NCHS 组织了一次膳食评价统一标准研讨会，以指导营养监测中膳食方法的选择及使用，也为了跟踪‘2000 年健康人’目标中关于脂肪、钙、水果和蔬菜、以及酒精摄入量指标的进展[13,52]。在各项 NNMRRP 调查中实施这些指南将提高膳食资料的可用性及解释。

由美国农业部的食品和消费者服务处和 CDC 的 NCHS 领导的食品保障联合工作组于 1994 年召开了一次会议，以确定食品保障和饥饿的评价方法，以及需要研究的问题[53]。来自联邦机构、学术界和公

众咨询团体的代表参加了这次会议，他们对制定、验证和现场应用的一个标准食品保障手段提出了意见，这一手段是1995年4月由农业部提出补充到'当前人群调查'中的。正在计划将这些食品保障的核心指标用于1995年末至1996年初的'收入与项目参加调查'和其他全国性调查和州的监测系统中[53,54]。

营养监测研究 在调查设计、调查表设计、资料收集方法、实验室方法、资料处理和数据分析方面的研究，为NNMRRP提供了基本保证[2,8,9,38]。研究重点应在于找出和制定方法，以及利用计算机技术，提高对美国人群营养状况监测的水平，和有利于及时为用户解释和发表信息。

对营养状况的评价需要可靠的、有效的和费用不高的方法、还要有恰当解释的指标。要有适合于对营养高危亚人群的研究方法(如调查表、询问方法和体检)；对膳食、生化和临床变量的实用和有效的测量方法；以及对收集和解释NNMRRP数据的实用统计学方法。为了对知识、态度、行为进行有效和可信的估计，研究制定并标化调查表，能帮助联邦、州和地方政府制定公共卫生策略，以提高膳食水平、促进健康和预防与营养有关的疾病。

随着分析方法的完善和随时间的食物变化，食物成分表需要不断地评价和定期修改。虽然NNDB包括成千种食物成分，但对某些食物、食物组分和营养素仍缺乏数据。因为经费不足和对某些食物组分缺乏可信的测量方法。这种情况在可以预见的将来仍会持续。为了得到食物成分数据，需要制定计划来确定优先发展的准确、可行的检测体系。也需要制定营养补充剂的食物成分数据库，以便估计总的营养素摄入量和研究营养补充剂对营养状况和健康的影响。

州和地方的监测活动 为建立一个有效和综合性的NNMRRP，有必要增强州和地方监测营养状况及膳食实施情况的能力使之协调和补充全国营养调查。已制定的人群描述、食品保障、膳食、营养与相关的健康状况，以及知识、态度、行为评价的指标，应纳入现有的或正在计划的监测系统中。由于州和地方要努力完成《2000年健康人》[13]《2000年健康社区：标准模型》[55,56]中的营养目标，其基线和连续性资料对监测地方工作的进展是必要的。州的实验室要能够支持与全国配套的州和地方监测工作。

正在计划制定和实施两年一次的由CDC和食品消费者服务处领导的开始于1993年的学校监测计划。在制定监测工具(包括行为和体格测量)、教室中用的营养教育材料、以及资料处理和分析计划方面，已取得进展。将以美国国家和州的联合调查设计作为调查模式。实施该系统的进展取决于获得额外的资助。

1988年由美国州和领土公共卫生营养指导协会组织的'州营养监测调查'表明，80%的州认为参与营养监测是非常重要的。全面参与营养监测的主要限制因素是专业工作人员不足、资金有限、和非自动化的资料收集系统。

为维持州和地方水平资料的质量，定期进行营养监测资料的收集、分析和使用的培训是重要的。在评价营养监测的用途方面，州和地方营养监测资料的成功使用和交流是关键因素。应定期评价州和地方的监测系统，以确保满足州和地方的要求。州和地方监测系统也应利用电子资料传送的新技术。

信息交流和资料的及时性 为加强人们的认识、有利于协作、避免重复工作；并使医生、社区工作者、政策制定人员、记者、和研究人员更容易获得资料，需要有一个成本-效益机制。在不同机构调查结果的发表、调查执行和应答率方面，使用一致的统计方法和指导原则，可明显地促进各项NNMRRP调查营养信息的利用和连接[33]。在利用自动化资料收集和处理系统方面尽管已取得进展，仍需进一步提高，使全国调查资料报告更及时。协调和常规地收集和分析调查资料，有利于更及时公布，以满足公共卫生和营养政策对资料的要求。

发布和分发调查资料、调查报告和营养监测出版物、采用电子公告版、以及用各种电子形式(如磁带、磁盘、光盘)方面已取得进步。除了准备、宣传和分发调查报告和资料磁带外，还努力通过提供培训手册、调查方法和质量控质程序，以及召开全国和地区的信息用户会议等，以指导用户如何得到、处理和适当解释这些资料[57]。

小结

十年综合计划的主要目标是建立一个综合性的营养监测及相关研究项目，其主要途径是收集连续的、及时的和可靠的资料；使用可比的方法收集资料

和报告结果；开展相关的研究；以及与信息用户有效地交流信息[2]。鉴于国家资源和经费预算的限制和需求之间的矛盾，NNMRRP 的目标应与其它有竞争性的国家需要相衡量。对于旨在扩大和加强美国营养监测项目的有效和持续进展及进行研究，努力工作和资源特别重要的。

参考文献

1. Mason JB, Habicht J-P, Tabatabai H, Valverde V (1984) *Nutritional surveillance*. World Health Organization, Geneva
2. US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture (1993) Ten-year comprehensive plan for the national nutrition monitoring and related research program. Fed Regist 58:32752–32806
3. Calloway CW (1984) National Nutrition Monitoring System. J Am Diet Assoc 84:1179–1180
4. Ostenso GL (1984) National Nutrition Monitoring System: a historical perspective. J Am Diet Assoc 84:1181–1185
5. Brown GE Jr. (1984) National Nutrition Monitoring System: a Congressional perspective. J Am Diet Assoc 84:1185–1188
6. Forbes AL, Stephenson MG (1984) National Nutrition Monitoring System: implications for public health policy at Food and Drug Administration. J Am Diet Assoc 84:1189–1193
7. Food and Agriculture Organization of the United Nations. World Health Organization Joint Secretariat for the International Conference on Nutrition (1992) The International Conference on Nutrition: world declaration and plan of action for nutrition, FAO, Rome, WHO, Geneva
8. Woteki CE (1993) Nutrition monitoring research. In The research agenda for dietetics. American Dietetic Association, Chicago, pp 39–48.
9. Sims LS (1993) Research aspects of public policy in nutrition generating research questions to determine the impact of nutritional, agricultural, and health care policy and regulations on the health and nutritional status of the public. In The research agenda for dietetics. American Dietetic Association, Chicago, pp 25–38
10. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services (1995) Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans, 4th ed. US Government Printing Office, Washington, DC
11. Human Nutrition Information Service (1983) The thrifty food plan. US Department of Agriculture, Hyattsville, MD
12. US Department of Health and Human Services (1986) The 1990 health objectives for the nation: a midcourse review. US Government Printing Office, Washington, DC
13. US Department of Health and Human Service (1991) Healthy People 2000: national health promotion and disease prevention objectives. DHHS Publication No. (PHS) 91-50212. US Government Printing Office, Washington, DC
14. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
15. Food and Nutrition Board (1993) Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention, detection, and management among US children and women of childbearing age. Earl R, Woteki CE (eds). National Academy Press, Washington, DC
16. National High Blood Pressure Education Program (1993) The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 93-1088. National Institutes of Health, Bethesda, MD
17. National Cholesterol Education Program (1993) Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). NIH Publication No. 93-3095. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD
18. Pilch SM, Senti FR (eds) (1984) Assessment of iron nutritional status of the U.S. population based on data collected in the Second National Health and Nutrition Examination Survey (1976–1980). Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD
19. Anderson SA (ed) (1988) Estimation of exposure to substances in the food supply. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD
20. Food Labeling (1990) Serving sizes, proposed rule, docket no. 90N-0165. Fed Regist 55(139):29517–29533
21. US Department of Health and Human Services (1988) The Surgeon General's report on nutrition and health. PHS Publication No. 88-50210. DHHS, Washington, DC
22. National Research Council (1989) Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. National Academy Press, Washington, DC
23. Federation of American Societies for Experimental Biology, Life Sciences Research Office, prepared for the Interagency Board for Nutrition Monitoring and Related Research (1995) Third report on nutrition monitoring in the United States, vols 1 and 2. US Government Printing Office, Washington, DC, 365 and 354 pp
24. Committee on Military Nutrition Research, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (1991) Military nutrition initiatives. IOM Report-91-05. National Academy Press, Washington, DC
25. US Congress (1977) P. L. 95-113. The Food and Agriculture Act of 1997, Sec. 1428
26. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ (1994) Nutrition monitoring in the United States. In Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Modern nutrition in health and disease, 8th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 1506–1516
27. National Research Council (1984) National survey data on food consumption: uses and recommendations. National Academy Press, Washington, DC
28. US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture (1986) Nutrition monitoring in the United States: a progress report from the Joint Nutrition Monitoring Evaluation Committee. DHHS Publication No. (PHS) 86-1255. US Government Printing Office, Washington, DC
29. Interagency Committee on Nutrition Monitoring (1989) Nutrition monitoring in the United States: the directory of federal nutrition monitoring activities. DHHS Publication No. (PHS) 89-1255-1. US Government Printing Office, Washington, DC
30. Interagency Committee on Nutrition Monitoring (1992) Nutrition Monitoring in the United States: the directory of federal and state nutrition monitoring activities. DHHS Publication No. (PHS) 92-1255-1. US Government Printing Office, Washington, DC
31. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology (1989) Nutrition monitoring in the United States: an update report on nutrition monitoring. DHHS Publication No. (PHS) 89-1255. US Government Printing Office, Washington, DC
32. U.S. Congress (1990) P.L. 101-445. National Nutrition Monitoring and Related Research Act
33. Interagency Board for Nutrition Monitoring and Related

Research (1993) Nutrition monitoring in the United States. In Ervin B, Reed D (eds), Chartbook I: selected findings from the National Nutrition Monitoring and Related Research Program. DHHS Publication No. (PHS) 93-1255-2. Public Health Service, Hyattsville, MD
34. Research Triangle Institute (1991) Final report: sampling design and population descriptors of Nationwide Food Consumption Surveys and National Health and Nutrition Examination Surveys. Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC
35. US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture (1991) Proposed ten-year comprehensive plan for the National Nutrition Monitoring and Related Research Program. Fed Regist 91-25967:SS 716-55767
36. US General Accounting Office (1994) Nutrition monitoring: progress in developing a coordinated program. GAO/PEMD-94-23. General Accounting Office, Washington, DC
37. Kuczmarski MF, Moshfegh A, Briefel R (1994) Update on nutrition monitoring activities in the United States. J Am Diet Assoc 94:753–760
38. Woteki CE, Wong FL (1992) Interpretation and utilization of data from the National Nutrition Monitoring System. In Monsen ER (ed), Research: successful approaches. American Dietetic Association, Chicago, pp 204–219
39. US Department of Health and Human Services (1994) Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. DHHS Publication No. (PHS) 94-1308. Vital Health Stat [32] 1:1–407
40. Centers for Disease Control and Prevention (1994) CDC's public health surveillance for women, infants and children. Wilcox LS, Marks JS (eds). US Public Health Service, Washington, DC
41. Lewis CJ, Crane NT, Moore BJ, Hubbard VS (1994) Healthy People 2000: report on the 1994 nutrition progress review. Nutr Today 29:6–14
42. Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT, et al (1993) Declining serum total cholesterol levels among US adults. JAMA 269(23):3002–3008
43. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al (1995) Prevalence of hypertension in the adult US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. Hypertension 25:305–313
44. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL (1994) Increasing prevalence of overweight among US adults: NHANES 1960–91. JAMA 272(3):205–211
45. Burghardt JA, Devaney BL, Gordon AR (1995) The school nutrition dietary assessment study: summary and discussion. Am J Clin Nutr 61(suppl):252S–257S
46. Westat, Inc. (1994) Evaluation of design options in NHANES '97: a collection of first draft reports of selected topics. Westat, Inc, Rockville, MD
47. Briefel RR (1994) Assessment of the US diet in national nutrition surveys: national collaborative efforts and NHANES. Am J Clin Nutr 59(suppl):164S–167S.
48. Guenther PM (1994) Research needs for dietary assessment and monitoring in the United States. Am J Clin Nutr 59(suppl): 168S–170S
49. Life Sciences Research Office (1990) Core indicators of nutritional state for difficult-to-sample populations. J Nutr 120(suppl):1554–1600
50. National Center for Health Statistics (1994) Executive summary of the growth chart workshop, December 1992. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD
51. Raiten DJ, Fisher KD (eds) (1994) Assessment of folate methodology used in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988–94). Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD
52. Consensus Workshop on Dietary Assessment (1994) Nutrition monitoring and tracking the year 2000 objectives. Wright J, Ervin B, Briefel R (eds). National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD
53. Food and Consumer Service, US Department of Agriculture; National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services (1995) Conference on Food Security Measurement and Research. Food and Consumer Service, Alexandria, VA
54. Briefel RR, Woteki CE (1992) Development of food sufficiency questions for the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Nutr Educ 24:24S–28S
55. American Public Health Association (1991) Healthy communities 2000 model standards: guidelines for community attainment of the year 2000 national health objectives. American Public Health Association, Washington, DC
56. Centers for Disease Control (1991) Report of the state and local input meeting: National Nutrition Monitoring and Related Research Plan. US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA

第 53 章

肠内与肠外营养

Stephanie Brook　　*Patrick Kearns*

本章的重点是介绍通常局限于干预急性和慢性疾病状态的肠内营养(EN)与肠外营养(PN)治疗模式。在讨论临床应用之前，先叙述其历史背景。临床营养干预的模式(图 1)可用一个金字塔来表示，它强调需要经过筛选许多人以确定有营养不良并有并发症危险的病人。我们从这些病人中了解其生理、免疫、营养和代谢方面的信息，并据此提出营养策略以减少营养不良的患病率。这些信息要与当前用于肠内和肠外营养支持疗法的已有实践和技术相结合。这个结构，最顶部可检验每种干预措施的好处、危险和花费。最好能用随机的、有对照的干预试验(randomized，controlled trial，RCT)作为结果的最终判断。如果能从 RCT 得到足够证据，临床营养就能移向这个结构的顶端在制定一种综合改善病人营养状态而又对病人危害不大的计划时。这种形式使保健单位的有限资源用得更合理。为了强调这些资料是与临床有关的，本章的参考文献均来自涉及人类受试者的RCT以及有权威专家的评论。根据许多RCT的结果，本章强调在临床上应从肠外营养趋向肠内营养。

历史的回顾

在 2300 多年以前，埃及医生认为有些病人有营养缺乏[1]。这些治疗者给他们的病人用灌肠法和营养灌肠剂。希腊医生的习惯是用含有果酒、乳清、牛奶、大麦和小麦肉汤的直肠灌肠剂。Aquapendente[2]在 1617 年描述了强饲(forced feeding)法，并描绘了一种鼻胃管。Bliss[3]于 1879 年阐述通过一根管和注射器的装置经直肠喂食的好处。Bliss 对他的器械非常满意，以致他推测很难于“……想象我们现有的设备将会被进一步改善或需要改善”。所给予的营养物质包括牛肉提取物，牛肉的肽类和威士忌酒。这些物质在烹煮后用新宰杀动物的胰液混合进行预消化，生产出最早报告的一种经部分水解的肠内用溶液。应用传统直肠营养法的其它参考文献包括 1878 年 Brown-Sequard[4]通过这些方法对神经性疾病病人提供的营养支持。供应营养的其它部位包括，胃、小肠和静脉。在过去 200 年间，对每个部位都曾有过不同程度的应用。在 18 世纪 70 年代，John Hunter[5]喜欢用经胃的途径，因为当时有使营养素直接进入胃内的皮管的技术。Ewald[6]描述了一种有弹性的胃管，用一种按鲸鱼骨构形的探针使它易于进入胃中。

Einhorn 在 1910 年介绍将营养素注入十二指肠的方法。他的这种方法是用于不能耐受经胃或经结肠喂养的病人[7]。当 Rhoads[8]将预消化的蛋白胨水解物注入一种分离的结肠套圈，并表明有 25%的氮被吸收后，这种经结肠供应营养的概念被复活。这是发生在 1939 年，同年 Elman 和 Weiner[9]描述由静脉输注酪蛋水解物的一种肠外营养法。虽然上述两种方法中哪一种也不足以满足营养需要，但提出了将这两种方法联合使用的建议，而这一想法今天已得到实现。

Wilmore[10]等在 1968 年和 Daily[11]在 1970 年概述了将营养素注入高流量的静脉系统的方法。这一措施避免了因血管栓塞和硬化而阻碍临床医生由周围静脉供给酪蛋白水解物。虽然这些方法学的进展是重要的，但它们使营养保健措施改变得很慢。Bristrian[12]等指出需要对住院病人进行营养评价；它们的努力推动了较迅速的改变。他们的工作使人们认识到营养对病人的恢复有利。

联合使用各种技术来证明有需要的病人，使成功的干预成为设计临床营养研究框架的基础。在胃肠外途径营养支持有好处的基础上，现已进展成为认识到肠内营养在生理和营养上的优越性。静脉用

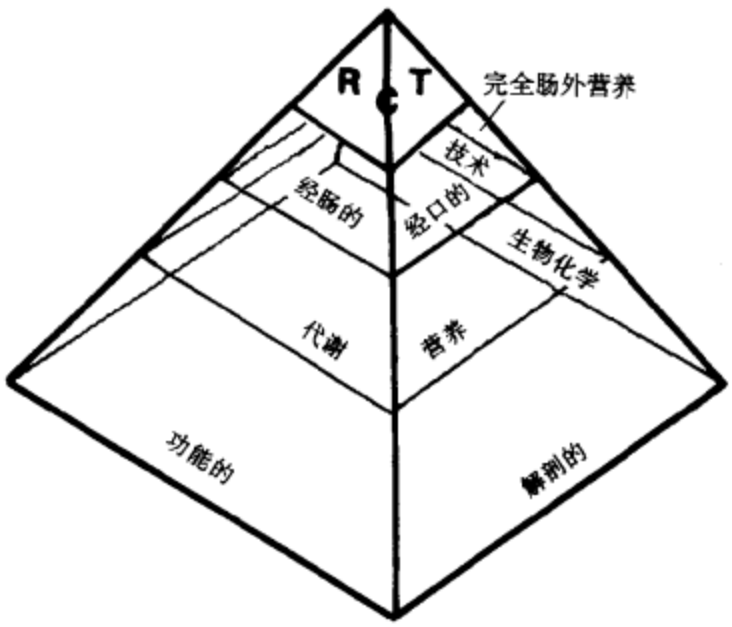


图 1 临床营养的金字塔结构模型

的水解蛋白质溶液几乎均被纯的氨基酸溶液所取代。但在肠内营养方面有一阵却认为复合的或寡肽肠用溶液比要素肠用配方更好。

现在看来，较早地接受营养干预不容质疑，在实施新的和停止业已建立的疗法以前，目前对病人的照料需要从 RCT 和二次综合分析(meta-anlysis)得到更精确的科学证据。成年人和儿童经肠外和肠内营养的指导原则依赖于高水平的证据，而且 42%的建议都得到随机的或有对照的临床试验的支持[13]，26%的建议得到无对照的试验支持，其它的推荐做法是依据专家或大家一致的意见而提出的。

临床营养评价

Bistrian 用简单的评价方法来证明住院病人中营养不良十分普遍[12,14,15]。这些方法提醒临床医生有可能发生可预防的并发症。在评价时的有关问题如下：营养缺乏是否存在？如果存在，达到何许程度？营养支持是否能有助于预防营养不良或使其进展逆转？哪种投给途径最适于这个目的[16]？第一个问题很难回答，因为用于确定营养不良程度和预测后果的方法还缺乏对其有效性、精确性和可靠性的一致意见[17,18]。用得最广泛的和经测试其特性最好的方法将在下面讨论。

人体测量学 体重(BW)是最主要的人体测量方法。测定体重比较容易、价廉，并有助于定量判定营养状况。尽管所用的测定方法高度准确，即使对营养状况的中等改变也不敏感。在一个月内丢失体重大于 5%，或在 6 个月期间丢失 10%体重可能会造成临床后果[19]。为了补偿遗传和地理上的差别，要对测量的体重进行标准化。有两种指标：即用占理想体重百分比(%IBW)和占经常体重百分比(UBW%)来表示：

$$\%\text{IBW}=\frac{\text{实际体重}\times 100\%}{\text{IBW}}$$

$$\%\text{UBW}=\frac{\text{实际体重}\times 100\%}{\text{UBW}}$$

在评价个体病人时，%UBW 更有用；但对没有体重史的病人，可以用 Hamwi 公式[20]和身高/体重表来估计理想体重。

男人：106 磅/5 英尺＋6 磅/每额外的英寸±10%

或 48.1 公斤/1.52 米＋2.72 公斤/(每额外的厘米÷2.54)±10%

女人：105 磅/5 英尺＋5 磅/每额外的英寸±10%

或 47.7 公斤/1.52 米＋2.27 公斤/(每额外的厘米÷2.54)±10%

测量的体重反映了许多区室(compartment)的综合影响。这些区室包括脂肪、骨骼肌、骨和实质性器官。用成分测量法可能难于确定任一体内区室的改变。Wang 提出一种易懂的分析方法，并提出测量体成分的概念[21]。我们用这个框架能确定体内区室的改变和营养状态与后果之间的相互关系。在这个概念的基础上，Royall 等[22]证明，患 Crohn 病的营养缺乏病人，喂以肠内膳食 3 周后产生了有利的改变。作者比较了在干预前、后对区室的测量结果来评价营养效果。他们的研究设计可作为评价营养治疗效果的一种模式。用一些较新的技术(如生物电阻抗分析法)，系统地比较治疗对体成分的影响是可行的[23]。

生物化学指标 可用于评价营养状况的生物化学指标，取决于身体合成蛋白质的能力，也取决于适当的营养。有两类内脏的蛋白质：血清蛋白质(如白蛋白和运铁蛋白)是基本的蛋白质，与营养状态有直接关系，并与应激和炎症呈负相关。第二类蛋白质有球蛋白和铁蛋白，都是急性期反应物，与炎症和应激有直接关系[24]。

在这些蛋白质中，血清白蛋白是预测营养状况的有用指标，而且测定的费用不高。可是，由于其半

减期为 20 天，由白蛋白反映营养的短期改变嫌太慢，并且对于适宜干预效果的反应也太慢。此外，在某些疾病(如败血症)时，白蛋白水平迅速下降，这种血清白蛋白的低水平，证明病人患病和死亡的危险性增加，但往往忽视营养不良是其病因[25]。血清白蛋白水平作为指标是有用的，但必须用得恰当[26]。某种白蛋白水平与营养不良相关性的概率能用实验方法进行定量，并称为"可能性比率(likelihood ratio)"。临床医生能把这种有可能性的或权重的因素用于主观估计营养状态，以达到更有力地预测营养不良的程度和有关的患病率，即后测试概率(posttest probability)。

除白蛋白外的其它内脏蛋白质也能用于类似的情况，但白蛋白用得最广，因其容易测定和价格低。可是，由于血清运铁蛋白的半减期为 8～10 天，具有作为生化评价标准指标的优越性。最近的一项前瞻性研究证实，运铁蛋白对预测手术后并发症比白蛋白更好[27]。不论怎样，因没有完善的试验方法可用，临床上有识之士用人体测量和主观的临床评价方法(包括病人的功能状态)来确定患营养不良的可能性。这种决定应在进行生化试验以前作出，在得到生化结果后再完善临床判断。

功能试验　研究者们强调需要能反映个体功能状态的营养评价方法[28]。功能试验除补充其它的评价方法外，还能更敏感地识别营养缺乏。典型的功能试验应是特异的和高度敏感的[29]。功能试验不仅能早期诊断营养缺乏，而且还能证明适当干预所产生的早期反应。在用传统方法能反映临床状态改善之前，Christie 等[30]发现用肌肉功能试验就可表明营养状态的改善[13,31]。

营养需要

能量需要量　营养性消瘦(蛋白质-能量营养不良)是医院病人中最常见的营养缺乏病[13]。一般在饥饿约 60 天后发生死亡。但代谢率高的住院病人，由于能量需要增加，使这个过程加速[13,31]。

预防营养不良所需的能量摄入，可以用间接热量计来估计。间接热量计测量消耗的氧和产生的二氧化碳，根据这些数值可计算出消耗的能量。可采用 Harris-Benedict 的公式*(A)或更简单和更实际的方程式(B)推测基础能量消耗(BEE)[32]。

(A) 男性　$BEE=[66+(13.7\times W)+(5\times H)-(6.7\times A)]\times SF$

女性　$BEE=[655+(9.6\times W)+(1.7\times H)-(4.7\times A)]\times SF$

(B) 通用 $W\times 30kcal\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}\times SF$

* W＝以 kg 表示的体重；　H＝以 cm 表示的身高；A＝年龄(年)；　SF＝应激因子。

支持测量能量消耗的人认为，在制定预测公式时所作的假设，经常不能用于个别病人，因而需要对病人进行准确测量。但对这种论点有不同看法。认为人类的代谢有高度的可适应性，因而怀疑是否需要进行这样准确的测量。没有人比较过测定的估计能量消耗与临床结果之间的关系。实际上，在具备仪器设备的机构中，工作人员经常用间接热量计进行测量。除非证明测量能量消耗的结果得到改进，不能认为进行实际测量比上述方程式和表 1 所得出的近似值更好。

蛋白质需要量　对蛋白质的推荐量一般是根据大家一致的意见(表 1)来制定的。对蛋白质的需要是通过给予蛋白质或氨基酸溶液来满足的。摄入高蛋白质所能证明的好处是能改善氮平衡，而不是改善临床后果。摄入高蛋白质对改善应激情况下的临床后果尚待证实。

关于蛋白质的需要量，争论的焦点是给予白蛋白来部分地满足病人对氮的需要是否有益。临床医生把预先形成的白蛋白溶液作为营养支持的一部分，使血清白蛋白水平迅速正常化。就减少并发症、降低死亡率和缩短住院时间而言，没有证据表明这种措施有好处。甚至用血清白蛋白纠正胶体渗透压后也不能改善对肠内营养的耐受性[33]。目前，所有的证据均是一些传闻，因而没有理由要求在营养支持中常规地给予白蛋白。

表 1　在特殊临床情况下从应激系数作为 Harris-Benedic 方程式的乘数预测能量和蛋白质需要

临床情况	应激系数	蛋白质需要量($g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)
脊髓损伤[79]	0.8～0.9	0.9
酒精中毒[44]	0.85～0.9	1.2
肝移植[80]	1.2	1.2
头部创伤[81]	1.35	1.5
烧伤[82]	2.0～2.5	1.7～2.4

营养支持的途径

给予蛋白质和能量的途径，随不同时期而其选择有改变。在古埃及和希腊，选择通过直肠给营养。早在 1589 年，用喂食管通过食道来提供营养[34]。Randall 对经肠喂食法的具有历史意义的综述，突出使各种途径转变为胃肠道(GI)途径[35]。最近的重点有所转移，临床医生现在认为肠外营养是在经口和管饲都失败时的主要疗法的观点[36,37]。

肠内营养

经肠道喂养途径的优点是其经济性和后果。Gonzalez-Haix 等[38]的研究表明肠内营养有优越性。在 42 名用类固醇治疗溃疡性结肠炎的研究中，随机选择接受肠内营养的病人比接受肠外营养病人不良事件的发生率少 75%(包括术后感染)。作者的结论认为肠内营养比肠外营养安全，并对维持营养状态同样有效。

Kudak 等[39]发现，在创伤病人中，经肠喂养也同样优于肠外营养。肺炎、腹内脓肿、积脓、脓毒病和筋膜炎等病的发生率，在用肠内营养的病人也比用肠外营养的病人少 73%。作者们注意到肠内营养对较严重创伤病人的优越性更大[39]。

指征 肠内营养的应用规则是“如果肠还能工作并能安全使用，就使用肠内营养”。这个规则可用来消除那些热衷于认为肠外营养提供营养支持有好处者的观点。现在有越来越多的证据(如上述的研究结果)支持肠内营养的优越性。

选择肠内配方和给予部位是研究的热点。肠内配方的选择依赖于病人的特点和临床医生的经验。还没有证据表明有哪种配方优于其它种配方。每个病人应进行个别评价以确定其病情、营养需要和可用的配方。

肠内配方的分类 肠内喂养的配方根据四种特点进行分类：能量密度、蛋白质含量、给予途径和营养素的分子复杂性[40]。本讨论用后一性质作为主要划分点，但其它突出的特性对临床的影响也同样重要，现一并摘要列于表 2。

葡萄糖多聚体作为碳水化物的来源 大多数重病人都能用含寡多糖的无乳糖配方进行肠内喂养。一种含大约 8 360kJ/d(2 000kcal/d)的标准多聚体配方，含有足够的维生素和矿物质以满足 100%的 RDA。这些葡萄糖多聚物是等张的，不经稀释就可注入胃或空肠。有些含纤维的配方，能延迟胃的排空，并增加通过肠道的时间。这些配方可用于解除或预防腹泻，以及减少血清葡萄糖水平的波动。某些纤维在结肠内被发酵成为可吸收的短链脂肪酸而增加能量来源[41]。

部分水解的蛋白质或要素膳 这种产品与 Bliss 在 1800 年代所描述者有极大的相似之处。经过部分水解的配方膳食在体内所需要的消化作用减少。它们被推荐用于包括空肠切除在内的某些情况；这种配方膳食比较昂贵，其碳水化物底物由双糖和单糖组成，而由游离氨基酸和寡肽作为氮的来源，由中碳链甘油三酯(MCT)和多不饱和脂肪酸提供脂肪。部分水解的配方膳食不含纤维，张力比较高，并在注入前需要稀释。没有明显的证据表明，用简单的糖和氨基酸比用低聚糖有更多的优越性[42,43]。

有目的的配方 有目的的配方是为治疗某种特定疾病状态或器官衰竭所设计的肠内营养制品。这些配方膳食的举例包括用于肝衰竭、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、糖尿病、呼吸衰竭和危重疾病(如烧伤和败血症)的制品。这些配方膳食大部分都很贵，而且很少有强有力的证据支持它们的用途。

表 2 根据临床应用特点的肠内营养产品的分类

	渗透性 (mOsmol/kg)	能量 (MJ/L) (kcal/mL)	蛋白质 (g/MJ) (g/1 000kcal)	脂肪 (g/MJ) (g/1 000kcal)	最佳给入途径
标准的多聚物	300～500	4.2～5.0 (1～1.2)	7～11 (30～45)	6～11 (25～45)	口，胃或肠
高能量密度的多聚物	>450	6.3～8.4 (1.5～2)	8～10 (35～42)	8～12 (33～52)	口，胃或肠
部分水解膳/要素膳	250～600	4.2～5.4 (1～1.3)	7～12 (30～50)	1～10 (3～40)	肠
有目的的配方	>450	4.2～8.4 (1～2)	2～14 (10～60)	1～14 (2～60)	各种

在肝病中应用有目的的配方膳食是得到 RCT 支持的。一直用特殊肠内配方的有肝衰竭的病人，脑病症状有改善，并且肝实质功能增强[44]。这种配方的最初设计包括支链氨基酸与芳香氨基酸的比例较高。基于简单的大豆蛋白和蔬菜膳食的配方比例，在与乳果糖(lactulose)合用时也有效[45]。

最近的配方膳食的目标着重于有应激的病人。这些溶液含有添加剂，如精氨酸(Arg)、谷氨酸(Gln)、核糖核酸(RNA)和 n-3 脂肪酸。初步的证据提示可使受监护的病人缩短住院时间和减少感染的发生频率[46]。这方面的证据仍在积累中。看来即将证明有一组病人由这种补充可能得到好处。

上面讨论的肠内配方膳食是作为食物进行监督管理的，因而必须符合对所有食物都要求有良好的生产工艺(GMP)[47]。可是，不像药物那样，肠内配方的生产者，只要在销售说明中不声称有医疗效果，可以不需要提呈产品效果的证据。如果一旦允许营养产品提供主要和次要的治疗效果时，可能要改变这种规定。

肠外营养

肠外营养涉及由静脉内给营养素。肠外营养的这个名词并不确切。完全肠外营养(TPN)在使用适当时可提供足够的营养素以维持健康和促进生长。部分肠外营养(PPN)是指这种溶液能提供低于 85% 的预防缺乏病所需的主要营养素。肠外营养溶液能通过中心静脉或周围静脉输注，因而出现了中央肠外营养和周围肠外营养的名词。高营养这一名词在历史上曾引起很大兴趣，现已成一种废弃的概念，已很少应用[48]。

能证明肠外营养效益的 RCT 比较少。当今有将肠外营养与肠内营养进行比较，或比较不同肠外营养溶液的研究。可是，有些情况不需要 RCT 来确定肠外营养的优越性。如短肠综合征(SBS)不用肠外营养通常会致死，而用了肠外营养，甚至可以生长和发育，更不用说维持生命。现在，由于移植技术的进展，很快会要求证明肠外营养在这些条件下的价值。成功的肠移植的优越性超过永久性的肠外营养，包括改善病人的生活质量和降低费用[49]。随着用这个方法的结果越来越好，可能需要一个比较肠外营养与肠移植效果的试验。

指征　肠外营养的主要用途是预防营养不良。主要指征是使肠吸收作用受限制的病人得到所需的营养支持。确定使用肠外营养指征的一项关键性 RCT，主要是比较在术前接受 7～15 天肠外营养和未接受营养干预的对照病人的术后并发症[50]。此研究表明，用肠外营养者比对照病人发生感染并发症的危险性大 2 倍($p<0.05$)，而用肠外营养者的非感染性并发症则有不显著的下降(危险性为 0.75)。在外科和肿瘤病人中未能证明肠外营养的总体优越性，促使将肠外营养的营养支持作用进行再评价[51]。

一项证明肠外营养优越性的研究，涉及给接受骨髓移植病人补充含谷氨酰胺(Gln)的肠外营养溶液[52]。虽然这项研究证明补充 Gln 有好处，但未能证明肠外营养优于肠内营养或未进行营养补充者。因在以前用肠外营养研究的结果较差，用这种有对照的研究是有必要的[53,54]。目前，对肠外营养重要性的评价工作仍在继续，在澄清肠外营养的作用时，可能会进一步将重点转向肠内营养。

脂肪　脂肪是预防必需脂肪酸缺乏所必需的，也是一种丰富的能量来源。为了预防必需脂肪酸缺乏，2%～4%的总能量需要应来自亚油酸。市售脂肪乳剂中的浓度为 10%和 20%，分别可提供 4.6MJ/L(1.1kcal/ml)和 8.4MJ/L(2.0kcal/ml)。

脂质乳剂由含长链甘油三酯(LCT)和小量胆固醇的微滴所组成，经磷脂乳化，并用甘油稳定。它们的颗粒大小与乳糜微粒相似，但可被网状内皮系统(RES)由循环系统中清除。因 RES 管理静脉内的细菌和脂质乳剂的消除，这导致关于脂质乳剂在肠外营养中安全性的争论。有力的证据提示，含有中碳链甘油三酯的肠外营养，可改善肝切除手术病人的结局[55]。患病率的相对危险度为 0.66，主要反映感染率低。含脂质的肠外营养使并发症增加，可能是由于输注的速度太快[56]。

矿物质(电解质和微量元素)　肠外营养中矿物质的需要量有很大不同，依赖于病人的状况。对电解质的需要量应该综合分析，并按实验室的测定值和身体水状态进行调整。1979 年美国医学会公布了肠外营养用的必需微量元素溶液的指南[57]，除了因疾病特点使微量元素丢失增加(如 Crohn 病)外，应按标准量供给微量元素。在这些情况下，应测定血浆锌和硒的浓度；如有必要，在肠外营养或肠内营养中应补充这些元素。

特殊疾病的营养

癌症 曾有70多项评价癌症病人使用营养支持的RCT。Klein和Koretz[51]对这些研究进行了综述，以住院时间、患病率和死亡率为指标来评价临床上的主要后果。这篇综述虽然不是一篇严格的二次综合分析，其结论认为这些研究不支持在癌症病人常规地使用营养疗法。如其它疾病一样，癌症病人的营养治疗必需按个别病人的特殊情况分别设计。

炎性肠病 营养干预作为一种治疗模式，为炎性肠病的治疗提供很大可能性。营养支持疗法在治疗Crohn病中的作用曾得到广泛的研究。肠外营养为病情经常恶化的儿童和青少年提供生长发育所需的能量和蛋白质。即使在用类固醇治疗失败时，也能很好地耐受肠内营养而使病情缓解。Lochs[58]和以后的Lindor[59]比较了对Crohn病的两种主要治疗方法，一种用含寡肽的肠内营养配方膳，和另一种用激素加水杨酸偶氮磺胺吡啶。作者们发现药物治疗比肠内营养更有效，使多数的病人更迅速地缓解。不论怎样，有53%用肠内营养治疗的病人在6周观察期内病情有缓减。

Gonzalez-Huix等[60]发现在两组急性Crohn肠炎病人，随机用类固醇或肠内营养治疗，其缓减率分别为88%和80%。与类固醇组相比，肠内营养组的复发率较少，其相对危险度减少36%。这些作者的结论认为，如Lochs所怀疑的那样，Crohn病病人中似有一个亚组，对肠内营养和药物治疗的效果一样好，但文中没有描述如何来确定这个亚组。

Royall等[42]试图确定哪种肠内营养配方膳对炎性肠病更有效。他们比较了要素膳和一种以肽为基础的膳食对Crohn病的治疗效果。不论那种配方膳，病人的结局相同。要素膳组的缓减率为84%，而以肽为基础的组为75%。虽然肽组的脂肪摄入高，仍有较高的缓减率。

短肠综合征 短肠综合征(SBS)的特点为消化不良、吸收不良、脱水、电解质异常和微量营养素缺乏。为了确定适于SBS病人的营养支持类型，临床医生需要知道剩下的肠的长度、位置和粘膜的完整性。小肠切除大于75%的病人，通常需要肠外营养以避免营养不良和脱水。病人能耐受切除33%的小肠而不需改变生活方式。切除50%者能不用肠外营养，但需要改变生活方式以避免营养缺乏和脱水[15]；其余的小肠可随时间而增生，使吸收能力增加。当吸收作用增加时，病人需要较少的肠外营养。对食物进行明智的选择、注意进食的量和频度、以及用药物治疗，都可以加速过渡到经口或管饲。

短肠综合征病人常见维生素B_{12}的吸收损害，需常规进行肠外补偿。经口补钙可以降低草酸盐的吸收，有助于预防高草酸尿症和肾结石。此外补钙可以改善钙的吸收，有助于避免骨质疏松症的致残作用。对于体液丢失过多的病人，需补钾、锌、硒和镁，以避免心律不齐、严重皮炎和感染。

设计营养素

免疫营养学 用营养来调节免系统，始于观察到饥饿病人的免疫能力下降与人类免疫缺陷病病毒(HIV)感染者相似。当免疫功能不全是由于营养不良所致时，营养性干预能改善体液和细胞免疫功能。可是如果免疫抑制是由感染、应激或创伤所致时，营养支持所起的作用很小[61,62]。

在营养良好的病人，难于评价营养素对免疫功能的影响。可是，在应激状况下的病人，观察到特定营养素的免疫学作用，推动进行有对照的试验。Daly等[63]证明用肠内配方膳食的病人在补充Arg、RNA和n-3脂肪酸后，其感染和伤口的并发症减少。Bower及同事们[46]发现败血症病人用补充Arg、RNA和n-3脂肪的肠内配方膳比用一种等氮、等热量的标准配方膳者的住院时间缩短。虽然这些发现是初步的，但确实提示，针对特殊免疫功能补充营养素的肠内营养是有好处的。

谷酰胺 谷酰胺(Gln)是肠道最好的燃料，在应激时，它是一种条件性必需氨基酸。Van der Hulst等[64]指出，接受肠外营养的病人，补充Gln对肠道有营养作用。在Gln补充组，可见到肠的通透性减少和绒毛高度增加。补充Gln的肠外营养能改善骨髓移植后和肠手术后病人的氮平衡[52,65,66]。

生长激素 生长激素(GH)能改善有分解代谢表现的危重病人的氮贮留、维持内脏蛋白质水平、促进脂质动员和蛋白质合成作用[67]。对烧伤或胃肠道功能不全的病人以及术后病人，也有类似效果[71]。有人提出GH的有利作用表现为一条剂量-反应曲线，并有阈值效应[71]。有人探索在HIV消耗综合征病人

中使用 GH，发现病人用 GH 后体重增加，并伴有瘦体质量增加[72,73]。当 GH 的治疗终止后，病人的体重又下降。GH 的副作用是高甘油三酯血症和高血糖[73,68,70]。短期的 GH 治疗能改善氮平衡，但还未有对长期作用的研究。

组织结构中的脂质　经肠或经胃肠外提供中碳链甘油三酯(MCT)均有助于治疗吸收不良。MCT 比长链甘油三酯(LCT)被清除和氧化得较快[74]。LCT 含有亚油酸，可预防必需脂肪酸缺乏。组织结构中的脂质，是长链和中链脂肪酸以 50：50 混合组成。由于结构脂质是由 LCT 和 MCT 合并组成，除提供必需脂肪酸外，它们还有易于吸收和清除迅速的优点。[75,76]

伦理道德

如果有能力用新的技术进展进行营养干预，并且接受关于营养支持的 RCT 的结论，临床医生必须回到临床金字塔的底层来确定适当的干预水平。对处于疾病晚期或植物人，以及对拒绝进行营养干预的病人进行强制干预时，选择适当的营养支持是特别重要的。特别是对将死的人，提供食物是照顾和安慰的象征。在过去二十年中，美国法院曾试图解决对给将死的或昏迷病人喂食在道义上和立法上的两难问题提出一项原则。1990 的 Cruzan 决议指出美国高级法院承认一个有能力的人有“受宪法保护拒绝救命的补水和营养的权利”。虽然它肯定了尊重病人自主性这一普遍的原则，但在许多情况下，病人的意愿并不明显。一项意见一致的指南，给临床医生规划出一种合理的途径[13]。这个指南强调要通过各种可利用的渠道来评价病人的愿望，特别是病人家属的愿望。在评价时，病人或其代理人应知道肠外营养和肠内营养是医学治疗方法，因此可能带来副作用，也可能有好处。应将正反两面的权衡告知病人，以便作出决定。鉴于不容易作出这种决定，在病人的自我决定法(1990)中规定必须给病人关于进一步选择的法律依据的书面信息，并告诉病人有拒绝治疗的权利[77]。最后，1891 年法院的一项决定提出了谨慎的指导原则，“每个人都有拥和控制自身的权利，并不受任何约束和干扰，只要不违反法律。这是法律所能赋予的神圣权利，并受法律保护”。

总结

本章试图给读者提供关于肠外或肠内营养的概述。对历史的回顾表明，过去是一个有用思路的贮存库；当新的技术在许多方面对过去认为是行不通的营养治疗，提供了解决办法时，这些思路就能被采用，并成功地应用。在临床方面，根据许多科学证据的支持，将肠内营养作为一种治疗方法，并带来营养上的好处。本章认为，成功地运用肠外营养和肠内营养，必须基于承认针对个别病人的营养状况和目标的营养学评价是首要的这一认识。

参考文献

1. Cary H, transl (1855) Herodotus. Harper & Brothers, New York
2. Pareira MD, Conrad EJ, Hicks W, Elman R (1954) Therapeutic nutrition with tube feeding. JAMA 156:810–816
3. Bliss DW (1882) Feeding per rectum: as illustrated in the case of the late President Garfield and others. Med Rec 22:64–69
4. Brown-Séquard CE (1878) Feeding per rectum in nervous affections (letter). Lancet 1:144
5. Hunter J (1776) Proposals for the recovery of people apparently drowned. Philos Trans R Soc Lond 66(2):51–52
6. Ewald CA (1874) A ready method of washing out the stomach. Irish Hospital Gazette, August 15, pp 254–255
7. Einhorn M (1910) Duodenal alimentation. Med Rec 78:92–95
8. Rhoads JE, Stengel A, Riegal C, et al (1939) The absorption of protein split products from chronic isolated colon loops. Am J Physiol 125:707–712
9. Elman R, Weiner DO (1939) Intravenous alimentation. JAMA 112:796–802
10. Wilmore DW, Dudrick SJ (1968) Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. JAMA 203:860–864
11. Daily PO, Griepp RB, Shumway NE (1970) Percutaneous internal jugular vein cannulation. Arch Surg 101:534–536
12. Bistrian BR, Blackburn GL, Hallowell E, Heddle R (1974) Protein status of general surgical patients. JAMA 230:858–860
13. American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (1993) Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 17:1SA–52SA
14. Bistrian BR, Blackburn GL, Bitale J, et al (1976) Prevalence of malnutrition in general medical patients. JAMA 235:1567–1570
15. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, et al (1977) Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. JPEN 1:11–22
16. Sitzmann JV, Pitt HA (1989) Statement on guidelines for total parenteral nutrition. Dig Dis Sci 34:489–496
17. Collins JP, McCarthy ID, Hill GL (1979) Assessment of protein nutrition in surgical patients—the value of anthropometrics. Am J Clin Nutr 32:1527–1530
18. Sullivan DH, Patch GA, Baden AL, Lipschitz DA (1989) An approach to assessing the reliability of anthropomentrics in

elderly patients. J Am Geriatr Soc 37:607–613
19. Roy L, Edwards P, Barr L (1985) The value of nutritional assessment in the surgical patient. JPEN 9:170–172
20. Hamwi, GJ (1964) Therapy: changing dietary concepts. In Danowski TS (ed), Diabetes mellitus: diagnosis and treatment. American Diabetes Association, Inc., New York, pp 73–78
21. Wang ZM, Heska A, Pierson RN Jr, Heymsfield SB (1995) Systematic organization of body composition methodology: an overview with emphasis on component-based methods. Am J Clin Nutr 61:457–465
22. Royall D, Greenberg FR, Allard JP, et al (1995) Total enteral nutrition support improves body composition of patients with active Crohn's disease. JPEN 19:95–99
23. Kushner RF (1992) Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. J Coll Nutr 11:199–209
24. Kudsk KA, Minard G, Wojtysiak SL, et al (1994) Visceral protein response to enteral versus parenteral nutrition and sepsis in patients with trauma. Surgery 116:516–523
25. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al (1993) The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 329:1001–1006
26. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL (1994) Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 271:703–707
27. Dannhauser A, van Zyland JM, Nel JC (1995) Preoperative nutritional status and prognostic nutritional index in patients with benign disease undergoing abdominal operations. Part I. J Am Coll Nutr 14:80–90
28. Jeejeebhoy KN, Baker JP, Wolman SL, et al (1982) Critical evaluation of the role of clinical assessment and body composition studies in patients with malnutrition and after total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 35:1117–1127
29. Brough W, Horne G, Blount A, et al (1986) Effects of nutrient intake, surgery, sepsis, and long term administration of steroids on muscle function. Br Med J 293:983–988
30: Christie PM, Graham LH (1990) Effect of intravenous nutrition on nutrition and function in acute attacks of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 99:730–736
31. Leiter LA, Marliss EB (1982) Survival during fasting may depend on fat as well as protein stores. JAMA 248:2306–2307
32. Harris JA, Benedict FG (1919) Standard basal metabolism constants for physiologists and clinicians: a biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institute of Washington, Washington, DC
33. D'Angio RG (1994) Is there a role for albumin administration in nutrition support? Ann Pharmacother 28:478–482
34. Capivacceus G (1598) Medicina practica. Sessae, Venice, pp 67–68
35. Randall HT (1984) Enteral nutrition: tube feeding in acute and chronic illness. JPEN 8:113–136
36. Howard L (1984) Parenteral nutrition. In Olson RE (ed), Present knowledge in nutrition, 5th ed. Nutrition Foundation, Washington, DC, pp 664–681
37. Ament ME (1990) Enteral and parenteral nutrition. In Brown ML (ed), Present knowledge in nutrition, 6th ed. International Life Sciences Institute, Washington, DC, pp 444–450
38. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al (1993) Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 88:227–232
39. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al (1992) Enteral versus parenteral feeding: effects on septic morbidity after blunt and penetrating trauma. Ann Surg 215:503–511
40. Heimburger DC, Young VR, Bistrian BR, et al (1986) The role of protein in nutrition, with particular reference to the composition and use of enteral feeding formulas: a consensus report. JPEN 10:425–430
41. Frankenfield DC, Beyer PL (1991) Dietary fiber and bowel function in tube-fed patients. J Am Diet Assoc 91:590–596
42. Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, et al (1994) Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. Gut 35:783–787
43. Rigaud D, Cosnes J, Le Quintree Y, et al (1991) Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease: elemental v polymeric diet. Gut 32:1492–1497
44. Kearns PJ, Young HS, Garcia G, et al (1992) Accelerated improvement in the treatment of alcoholic liver disease with protein supplementation. Gastroenterology 102:200–205
45. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, et al (1993) Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy: a randomized cross-over comparison. J Intern Med 233:385–392
46. Bower RH, Cerra FB, Bershadshy B, et al (1995) Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. Crit Care Med 23:436–449
47. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology (1991) Guidelines for the scientific review of enteral food products for special medical purposes. JPEN 15:99S–173S
48. Zaloga GP, Roberts P (1994) Permissive underfeeding. New Horiz 2:257–263
49. Asfar S, Zhong R, Grant D (1994) Small bowel transplantation. Surg Clin North Am 75:1197–1210
50. The VA total parenteral nutrition comparative study group (1991) Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. N Engl J Med 325:525–532
51. Klein S, Koretz RL (1994) Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? Nutr Clin Pract 9:91–100
52. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al (1992) Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. Ann Intern Med 116:821–828
53. American College of Physicians (1989) Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. Ann Intern Med 110:734–736
54. Klein S, Simes J, Blackburn GL (1986) Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. Cancer 58:1378–1386
55. Fan ST, Lo CM, Lai EC, et al (1994) Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 331:1547–1552
56. Miles JM (1991) Intravenous fat emulsions in nutritional support. Curr Opin Gastoenterol 7:306–311
57. Department of Foods and Nutrition, American Medical Association (1979) Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use: a statement by an expert panel. JAMA 241:2051–2054
58. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, et al (1991) Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease: results of the European Cooperative Crohn's Disease Study. IV. Gastroenterology 101:881–888
59. Lindor KD, Fleming CR, Burnes JU, et al (1992) A randomized, prospective trial comparing a defined formula diet, corticosteroids, and a defined formula diet plus cor-

ticosteroids in active Crohn's disease. Mayo Clin Proc 67:328–333
60. Gonzalez-Huix F, de Leon R, Fernandez-Banares F, et al (1993) Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. Gut 34:778–782
61. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al (1992) Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. Surgery 112:56–67
62. Daly JM, Reynolds J, Thom A, et al (1988) Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. Ann Surg 208:512–521
63. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, et al (1995) Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. Ann Surg 221:327–338
64. van der Hulst RR, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, et al (1993) Glutamine and the preservation of gut integrity. Lancet 341:1363–1365
65. MacBurney M, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW (1994) A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. J Am Diet Assoc 94:1263–1266
66. Stehle P, Zander J, Mertes N, et al (1989) Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. Lancet 1(8632):231–233
67. Jeevanandam M, Ali MR, Holaday NJ, Petersen SR (1995) Adjuvant recombinant human growth hormone normalizes plasma amino acids in parenterally fed trauma patients. JPEN 19:137–144
68. Ziegler TR, Rombeau JL, Young LS, et al (1992) Recombinant human growth hormone enhances the metabolic efficacy of parenteral nutrition: a double-blind, randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab 74:865–873
69. Wong WK, Soo KC, Nambiar R, et al (1995) The effect of recombinant growth hormone on nitrogen balance in malnourished patients after major abdominal surgery. Aust NZ J Surg 65:109–113
70. Hammarqvist F, Stromberg C, Decken A, et al (1992) Biosynthetic human growth hormone preserves both muscle protein synthesis and the decrease in muscle-free glutamine, and improves whole-body nitrogen economy after operation. Ann Surg 216:184–191
71. Tacke J, Bolder U, Lohlein D (1994) Improved cumulated nitrogen balance after administration of recombinant human growth hormone in patients undergoing gastrointestinal surgery. Infusionsther Transfusionsmed 21:24–29
72. Krentz AJ, Koster FT, Crist DM, et al (1993) Anthropometric, metabolic and immunologic effects of recombinant human growth hormone in AIDS and AIDS-related complex. J Acquir Immune Defic Syndr 6:245–251
73. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, et al (1993) Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immunodeficiency virus infection. J Clin Endocrinol Metab 77:956–962
74. Jiang Z, Zhang S, Wang X, et al (1993) A comparison of medium-chain and long-chain triglycerides in surgical patients. Ann Surg 217:175–184
75. Bell SJ, Mascioli EA, Bistrian BR, et al (1991) Alternative lipid sources for enteral and parenteral nutrition: long- and medium-chain triglycerides, structured triglycerides, and fish oils. J Am Diet Assoc 91:74–78
76. Heyland DK, Cook DJ, Guyatt GH (1994) Does the formulation of enteral feeding products influence infectious morbidity and mortality rates in the critically ill patient? a critical review of the evidence. Crit Care Med 22: 1192–1202
77. LaPuma J, Orentilicher D, Moss RJ (1991) Advanced directives on admission: clinical implications and analysis of the Patient Self-determination Act of 1990. JAMA 266:402–405
78. White M, Fletcher J (1991) The Patient Self-Determination Act. JAMA 266:410–412
79. Kearns PJ, Thompson JD, Werner PC, et al (1992) Nutritional and metabolic response to acute spinal-cord injury. JPEN 16:11–15
80. Plevak DJ, DiCecco SR, Wiesner RH, et al (1994) Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. Mayo Clin Proc 69:225–230
81. Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B, et al (1994) Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. J Trauma 37:459–468
82. Xie W-G, Li AN, Wang S-L (1993) Estimation of the caloric requirements of burned Chinese adults. Burns 19:146–149

第 54 章

营养素与药物间的相互作用

Howard R. Knapp

人体所摄入的化学物质作为微量营养素和作为药物之间常常没有明确的区别。近来，由于过分热衷于用维生素[1]和氨基酸[2]作为保健品，所导致中毒综合征的例子提醒我们，传统所强调的营养平衡仍具有重要性。另一方面，有些药物(如尼克酸)的处方为每天数克，能影响营养素在体内的代谢。本文的目的是将药物与营养素之间可能发生的相互作用的种类作一概述，并着重其与临床的联系。本文中偶尔也会对动物实验和理论方面作一些评论。由于篇幅所限，而且已有几本书和会议的论文集[3,4]发表过有关这个专题的文章，本文主要引用专题综述，而不是引用原始文献，希望这种方法对学生和临床医生有所帮助。

有些重要的领域在这样规模的篇幅中无法综述。有的已在本书的其它部分涉及，如用于癌症化学疗法的抗代谢药和某些针对微生物的抗菌素(即具有相对选择性的维生素拮抗剂)对营养状况的影响[5]。药物、营养素与酒精之间的相互作用已在其它章节综述；由利尿剂及轻泻剂所引起的电解质不平衡在本文中只列举了有限的参考资料[5~7]。最后，虽然在处理饮食性疾病中所用的主要刺激和抑制食欲的药物是药理学中非常感兴趣的领域，但本文不包括这一部分[5,8]。

营养素与药物的可用性和作用的各个方面都有相互作用，这些相互作用可以从简单地在物理上改变药物的吸收到对药物作用的代谢部位产生特殊影响。过去的许多关于营养素与药物间相互作用的描述，现证明在正常情况下在临床上几乎没有意义。可是，如果要找出营养素与药物之间的相互影响，必须把仔细观察和病史与高度可疑的指征相结合，否则会带来临床上的灾难。熟悉药物的可用性、作用和代谢对评价和了解个别病人可能发生的药物与营养素之间的相互作用是必要的[9]。

每个医学生都会认识到每个病人都有膳食癖好；因而，对高血压病人都要问是否大量吃甘草。因为甘草中含有的植物成分具有矿物皮质激素活性，能使血压增高[10]。本文将向读者介绍一些例子来说明膳食成分如何能改变药物治疗的反应和对药物的需要，以及一些有关的一般的药理学原则。

营养素与药物间的物理性相互作用

共同进入胃肠道的化学物质可能相互结合而显著改变各自的吸收作用(表1)。虽然文献中已报告了几种较重要的和有限几种成对的复合物分子的生物利用性有所降低，但可能还有其它影响。已知四环素与二价或三价阳离子形成复合物后不能被吸收；但实际上在严重病人中很少口服这种抗生素，并且通常也不会大量长期使用，以致于在临床上对铁和钙的平衡产生影响[11]。然而，在临床上偶尔发现用抗酸剂过多可引起显著的磷酸盐缺乏，这是由于形成了不溶性的磷酸铝或磷酸镁[12]。长期摄入大量植物来源的植酸盐，也会发生膳食来源的重金属丢失；因为，植酸是肌醇多磷酸盐的衍生物，能与金属迅速结合。对这种类型相互作用的其它例子也有所描述[13~15]。

新霉素(neomycin)与胆盐相互作用形成不能吸收的沉淀物，在临床上用于治疗高胆固醇血症。新霉素因其与最近推出的胆固醇合成抑制剂合并使用[16]而重新受到青睐；由于新霉素引起胆盐的选择性吸收不良而增加固醇的排泄和缩小体内的胆固醇代谢池。可是，其它的亲脂性化合物(包括维生素和药物)的吸收也减少[17]。消胆胺(cholestyramin)除与其它能与胆酸结合的树脂有类似作用外，还有能与其

它酸性药物结合的作用。

表 1　营养素与药物之间的物理性相互作用

因子	作用
四环素，植酸盐	结合重金属成为不能吸收的复合物
新霉素，消胆胺	结合胆酸并降低脂溶性维生素的吸收
矿物油	溶解和去除亲脂性药物和维生素
抗酸剂(铝或镁)	形成不溶性磷酸盐

在 1941 年已有人指出摄入矿物油(老人常用于帮助排便)能影响脂溶性维生素的吸收，并对具有这种化学特性的药物也有影响[18]，这种相互作用的另一些例子是当今强调增加麸皮和其它植物多聚体的摄入；虽然有些报告药物与麸皮之间的相互作用几乎没有临床上的意义，但有人提出不同植物来源麸皮的特性可能不同[19,20]。于是，当病人不能吸收某种药物时，应考虑这种相互作用的可能性。营养素与药物之间的不兼容性在接受管饲配方膳的年老虚弱病人中经常被忽视[21]。

虽然通常认为食物会减少药物的吸收，但在许多情况下，当摄入含脂肪较多的膳食时，亲脂性药物吸收得更完全[22]。这可能由于摄取的脂肪微粒增加，或在胆盐和卵磷脂浓度增加(由于脂肪的存在使胆汁排入十二脂肠)时药物的溶解度增加。脂肪性食物延迟胃排空，从而导致颗粒性药物制剂的扩散增加，使药物在胃的吸收增多。此外，如果药物由胃排出的速度减慢，由可饱和的转运过程而由十二指肠慢慢去除的药物可吸收得更完全[22]。最后，直接损害大部分胃肠道上皮的药物，可以引起吸收不良综合征。这些药物包括用于癌症化疗的抗代谢药和用于治疗痛风的秋水仙碱[23]。

营养素与药物间的代谢性相互作用

某些营养素和一般营养状况这两者对药物的生物利用性的影响(总结于表 2)始于胃肠道。膳食蛋白质对氨基酸衍生物(如甲基多巴；L-多巴)类药物在小肠的代谢或吸收有影响[21]。已知小肠细菌可代谢 L-多巴(L-dopa)和水杨酸偶氮磺胺吡啶(Sulfasalazine)，还可代谢其它药物。水杨酸偶氮磺胺吡啶以药物前体的形式达到其作用部位(结肠)，并由结肠细菌分裂成对炎性肠病有用的活性药物 5-氨基水杨酸[24]。可是，其原形药物似乎能损害小肠中叶酸的吸收[25]。

表 2　影响药物代谢的膳食因素

- 膳食蛋白质摄入量对血浆白蛋白水平、肠和肝的药物代谢酶、以及肠道菌群有影响。
- 膳食成分能改变小肠活动和血流量以加速或阻滞药物的吸收或代谢。
- 营养状态也影响肾和胆的药物清除率，从而能引起药理作用或毒性的某些改变。
- 体脂过多能增加亲脂性药物的分布容积。
- 将药物注入皮下脂肪组织可延缓药物吸收进入循环系统。

药物代谢受小肠细菌影响的重要性没有受到重视，因难于证明实际的膳食改变对人类小肠菌群有显著和持续的改变。能证明这个过程最常见的临床现象是当病人用一种药物已达稳定剂量时，如再给以一种抗菌素，结果使这种药物变得有毒或失去作用[26]。

虽然膳食的改变对肠道菌群的影响一般是可以恢复的，但大幅度或异常的膳食变动，如开始用一种纯配方膳食，或为了对心血管病可能有好处而吃大量多不饱和鱼油，对小肠菌群在代谢方面的作用可能有重要影响。据发现，某些药物的吸收和细菌代谢与其在小肠的通过时间有关，而通过时间则可受辛辣或刺激性食物、膳食纤维和其他食物成分的影响[21]。健康状况比较好的病人在一个长时期内小肠的通过时间不会有显著改变，但许多爱滋病病人的通过时间显著减少，导致口服药物的生物利用性差[27]。

在一些长期滥用某些种泻剂的病人也有类似问题。由于这个原因使药物吸收发生间断性的减少，可能使某些需要经常保持在治疗水平的代谢较迅速的药物(如治疗心律不齐的药物)在血浆中的水平忽高忽低。最后，已表明胃肠道本身对一些药物的代谢起“第一关”作用[28]。这些过程可能不仅受膳食蛋白质的影响，也受膳食脂肪的影响；因为膳食脂肪决定最终制造药物代谢酶的膜磷脂的脂肪酸类型。

已知膳食蛋白质也影响内脏的血液循环，这对主要由肝起“第一关”代谢的药物很重要的。肝的血流速度和药物吸收的快慢能决定哪一部分药物通过肝内时短路或去除途径的饱和作用而逃脱“第一关”的代谢作用[29]。膳食蛋白质对小肠和肝的药物代谢酶水平也有重要影响[30,31]。

有意义是，以前的研究表明膳食碳水化物或脂肪对由这些酶去除药物的作用几乎没有影响[32]。可是这些研究中没有包括鱼油，而最近鱼油受到相当重视，因为它们对心血管病可能有益处[33,34]。由于这些高度不饱和脂质可诱导鼠类过氧化小体的增生和改变脂肪酸的氧化作用；因而，在人类中，除延长出血时间外，如果最终未发现它们在临床上与某些药物有相互作用是令人惊奇的[33]。至今还没有这种相互作用的报告，这可能是因为对这些脂质的详细药理学研究还很有限。

药物代谢酶的活性可能受它们底物的食物成分影响；这些底物能诱导酶量的形成增加。有人曾注意到圆白菜和球芽甘蓝中存在吲哚；以及木炭烤肉(可能还有其它烟熏的肉和腌菜)含有大量由细胞色素P450酶所代谢的化学物质[21]。

迄今，关于营养素对药物代谢酶的影响，还没有专门对某些药物的研究；可是，不同的细胞色素P450酶(从体内除去药物的主要酶类)作用于不同类药物，与各种不同的营养素有某些相互关系[34,35]。结果，对能刺激或阻止体内产生激素或有活性形式的维生素的药物可见到其特殊的药物与营养素间的相互作用。例如，抗惊厥药二苯基乙内酰脲(diphenylhydantoin)和其它一些药物能减少维生素D和K的利用，从而导致钙吸收降低或出血性素质[5,21]。

营养素与药物代谢的相互作用

有的研究报告提到某些药物有增加或降低食欲的特殊作用。可是，许多药物疗法对病人进食的非特异性不良副作用却经常被忽视。在医院内，配膳和护理人员能仔细跟踪住院病人，但对门诊病人这样做就很困难。这种影响可以从病人主诉口中有怪味，以致对所有食物都觉不可口，直至感到恶心、过早的饱足感或其它胃肠道不适等不同表现。对于大多数病人，其结果仅是不按时服药，但对其它病人(特别是体弱的老人)，则他们的全面营养状态可能发生显著恶化。

体脂显著多于或少于平均水平的病人，对药物的代谢可能显著不同。在通过注射给药时，这个现象最明显；如给恶液质的病人皮下注射肝素，其吸收可能比正常人更快、更完全。相反的，注入脂肪的药物比注入肌肉的药物的吸收要慢很多。大多数静脉给药是按每单位体重计算的；对于不扩散到脂肪组织的药物，为了避免过量，用瘦体重来确定药物的剂量是非常重要的。另一方面，大量高度脂溶性的药物或毒素可能掺入肥胖病人的体脂，需要长期才能去除。

在血浆中不同药物与蛋白质结合的程度不同，从很少结合到近乎完全结合。这对通过代谢去除的药物非常重要，因未结合的部分容易进一步代谢[9]。大多数药物是与蛋白质结合的，虽然某些亲脂性药物和维生素是通过脂蛋白或其他运载蛋白来转运的。蛋白质摄入相对不足时可导致血浆白蛋白水平低，在手术后的分解代谢状态以及膳食不足或严重吸收不良时都可见到这一情况。爱滋病病人中的这种问题越来越多[5,27]。

血浆白蛋白水平低会影响许多药物的代谢，但这种影响的程度和临床重要性有很大不同。例如，在有蛋白质-能量营养不良儿童体内由于肾对青霉素的清除减少而排泄较慢；在这些病人中，肝对其它药物的清除也减慢[36,37]。有人提出餐后游离脂肪酸增加能暂时置换与白蛋白结合的药物，可是尚未见到这个现象在临床上具有重要意义的例子[30]。另一种重要的相互作用是由其它药物置换与白蛋白结合的某种药物或内源性代谢产物，可以导致某些维生素或其它营养素从血浆中迅速丢失。

营养素与药物间的特殊相互作用

曾报告过几种食物与药物之间在临床上有出乎意料的相互作用(表3)。其中最著名的一项是因在用抑制单胺氧化酶(MAO)的药物时食入含酪胺(包含成熟的奶酪和红酒)或其它含拟交感胺的食物而产生的高血压/高肾上腺素能危象[8,38]。目前与这种相互作用有关的药物，主要局限于那些治疗精神病的药物，有人曾综述这种病人在膳食方面应注意的事项。然而，偶尔在用通常只有微弱抑制MAO活性的药物(如异烟肼)时也会发生这种反应[39]。

营养素改变药物代谢的另一类例子是患巴金森氏病病人的L-多巴与吡哆醇的相互作用[9]。L-多巴在周围组织经脱羧作用成为多巴胺而产生严重副作用。因氨基酸脱羧酶以磷酸吡哆醛作为辅因子，而吡哆醇摄入增加可以使酶活性增加，使L-多巴治疗的副作用增强。在用一种脱羧酶抑制剂(甲基多巴肼，carbidopa)作为辅助治疗以减少L-多巴在周围组织

的脱羧作用后，这种合并症已不大成为问题；这种抑制剂与磷酸吡哆醛没有竞争作用。虽然，现在在治疗中单用 L-多巴而不用甲基多巴肼并不常见，但是这是一个很好的例子，可以说明接受中等量维生素补充剂的病人可能发生未预想到的营养素与药物的相互作用。

表 3　营养素与药物间的特殊相互作用

作用	药物	食物成分
抑制营养素代谢	单胺氧化酶抑制剂	拟交感胺
	戒酒硫	乙醇
增加药物丢失	锂	钠，咖啡因
使药物作用反向	利尿剂	钠
增加营养素丢失	n-3 脂肪酸	维生素 E
	二苯基乙内酰脲(Diphenylhydantoin)	维生素 D
	异烟肼	维生素 B_6
药物-营养素拮抗	香豆定(conmadin)	维生素 K
药物代谢增加	L-dopa	维生素 B_6

锂(lithium)现在常被用于治疗狂燥型抑郁症。长期以来已经知道摄入钠对锂的排泄有强烈影响。限钠使摄取锂的病人产生锂的积累和中毒，而增加钠的摄入则可增加尿锂的丢失[9]。据报道，咖啡因对肾的作用使锂排泄增加，服锂的病人如停止饮咖啡会导致锂排泄减少和中毒，使颤抖明显增加[40]。

虽然已有许多关于酒精、药物与营养素间相互作用的其它综述文章，但与此讨论有关的是服戒酒硫(disulfiram，Antabuse)或其它乙醛脱氢酶抑制剂时饮酒可发生的一种面部发红反应[6~8,41]。服乙醇后，使体内乙醛堆积，而发生面部发红、恶心和不同程度的胸腹不舒服。这种综合征非常难受，足以用来使酗酒者戒酒。有人报告其它药物也可产生类似症状，特别是灭滴灵和冬眠灵[9]。前者主要是给有毛滴虫阴道炎或前列腺炎病人的性对象的处方；可是由于无症状的性对象可能并未与开处方的医生直接交谈，因而不知道服药时饮酒的可怕后果。几种广泛应用的先锋霉素类抗菌素对某些病人也能产生 Antabuse 反应。

人和其它杂食动物的小肠菌群比草食动物的小肠菌群所提供的能量(如由碳水化物发酵产生的短链脂肪酸)少。可是，人类从肠道菌群得到大量的维生素，特别是维生素 K。在长期用抗菌素治疗而膳食又较差的病人中发生维生素 K 缺乏和出血性素质的并不少见[42]。

膳食和肠道菌群中维生素 K 来源的改变，能使那些用维生素 K 拮抗性抗凝剂(如新双香豆素)治疗的病人出现药物过量或不够[43,44]；因为新双香豆素的吸收、血浆结合和代谢受许多其它药物影响而产生严重临床反应，它的药物与药物间相互关系受到广泛关注[9]。服用这种抗凝药经常需要持续多年，因而需要避免维生素 K 的剧烈变化。在少数情况下，病人并未意识到服维生素 K 补剂(如在用经肠道配方膳时)，可能发生拮抗抗凝药的作用[2]。

维生素 K 能使在临床上用维生素 K 拮抗剂的病人产生副作用。用维生素 A 类似物合并补充大量维生素 A 时则可能引起维生素 A 中毒[9]。这些作用在儿童和患肝病的病人中尤为重要。

含高度不饱和 n-3 脂肪酸的海鱼油是当今医学研究中的热门课题，特别是关于它们可能的抗动脉粥样硬化和抗血栓形成作用[33]。如上所述，这些营养素(常常以药理学剂量进行研究)与药物间的相互作用尚不清楚，但关于这些补剂在体内所引起的氧化应激作用已经受到关注。诱导动物发生维生素 E 缺乏的经典方法是给动物喂以大量的这种多不饱和脂肪而不加抗氧化剂(包括生育酚)[45]。在摄取含有大量鱼油饲料即使同时补充维生素 E 的动物中，可见到无症状的黄脂病(由体内脂质过氧化作用引起)[46]。

在人类食用未精制鱼油的研究中未见到维生素 E 缺乏，但给予高纯度的 n-3 多不饱和脂肪酸后却见到维生素 E 缺乏[47]。虽然这可能是一种不良作用，但有些研究者利用鱼油能使血循环中红细胞缺乏维生素 E，而通过过氧化作用以破坏血中的寄生虫来治疗疟疾。这种作用在 30 年前首先在小鼠体内被注意到，但直到最近以前，它一直被人遗忘[48,49]。

已发现几种药物能与吡哆醇发生特殊的化学反应，在人体内导致这种维生素缺乏，进而产生神经性疾病。人们最熟悉的例子是异烟肼和肼苯酞嗪(hydralazine)；在用异烟肼作抗结核治疗时，通常同时给以吡哆醇。用肼苯酞嗪(降压药)时的问题较少，但在评价可能出现的医疗副作用时，这是应考虑的另一种相互关系。

营养素与药物间相互关系中最后一部分例子涉及钠在发生高血压和充血性心力衰竭中的作用，以及钾在调节细胞电活动中的作用。人群研究和临床试验均表明摄入钠过多可使一些敏感病人的血压升

高[30]；利尿剂被广泛用于增加高血压病人及伴有肾滤过率减少和钠贮留(心力衰竭及导致水肿)的心功能不全病人的钠排泄。节假日在急诊室常看到一些已完全代偿的心衰病人和在病史上血压已控制得较好的病人，由于吃了大量咸腌肉制品(如美国南方的乡村火腿)后发生临床上的急性恶化。同样，用洋地黄制剂来改善心脏收缩与抑制其 Na^+-K^+ 泵有关[9]。服利尿剂或长期腹泻而没有适当膳食补充的病人，其钾的损失达到一定程度时可导致洋地黄中毒[9]。如果通过摄入水果、蔬菜和果汁补充膳食钾还不够，或病人不能耐受，则应使用钾补充剂。

总结

适当的药理学治疗依赖于所处方药物的预期命运和作用。为了保证这一点，必需考虑病人营养状况的几个方面，并了解营养素与药物间的相互关系。这些包括：从营养素与药物的物理性相互作用、改变药物和营养素的吸收作用、直至影响药物代谢和药物的作用部位；以及药物对营养状况的影响、改变营养素的需要量、和拮抗维生素的作用。除讨论一般原则外，还提供了在临床上有意义的营养素与药物间的特殊相互作用的一些事例。这些作用包括营养素引起的药物毒性或失效，以及药物引起的营养素耗竭。

虽然本章没有提供大量参考文献目录，但试图说明大多数营养素与药物间相互作用的可能类型，使读者在评价临床上的问题时能考虑到这种相互作用的可能性。

最近强调对一些常见病(如高血压和心血管疾病)进行非药理学疗法。在这种治疗性干预变得更普遍时，在临床上具有重要意义的营养素与药物间的相互作用将会变得更为常见。希望这篇综述在说明各种可能的相互作用时会帮助读者在评价不同的疗法和结果时注意到这些作用。

参考文献

1. Schaumberg H, Kaplan J, Windebank A, et al (1983) Sensory neuropathy from pyridoxine abuse: a new megavitamin syndrome. N Engl J Med 309:445–448
2. Anonymous (1990) The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia-syndrome (EMS) in California. Morb Mortal Wkly Rep 39:89–91
3. Hathcock JN, Coon J, eds (1978) Nutrition and drug interrelations. Academic Press, New York
4. Hathcock JN, ed (1982) Nutritional toxicology. Academic Press, New York
5. Roe DA (1984) Nutrient and drug interactions. Nutr Rev 42:141–154
6. Seitz HK (1985) Alcohol effects on drug-nutrient interactions. Drug-Nutrient Interactions 4:143–163
7. Sexias FA (1975) Alcohol and its drug interactions. Ann Intern Med 83:86–92
8. Gray GE (1989) Nutritional aspects of psychiatric disorders. J Am Diet Assoc 89:1492–1498
9. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds (1990) The pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. Macmillan Publishing Co., New York
10. Epstein MT, Espiner EA, Donald RA, Hughes H (1977) Effects of eating licorice on the renin-angiotensin-aldosterone axis in normal subjects. Br Med J 1:488–490
11. Neuvonen PJ (1976) Interactions with the absorption of tetracyclines. Drugs 11:45–54
12. Baker LR, Ackrill P, Cattell WR, et al (1974) Iatrogenic osteomalacia and myopathy due to phosphate depletion. Br Med J 3:150–152
13. Ford JA, Colhoun EM, McIntosh WB, Dunnigan MG (1972) Rickets and osteomalacia in the Glasgow Pakistani community 1961–71. Br Med J 2:677–680
14. Berlyne GM, Ben Ari J, Nord E, Shainkin R (1973) Bedouin osteomalacia due to calcium deprivation caused by high phytic acid content of unleavened bread. Am J Clin Nutr 26:910–911
15. Welling PG (1977) Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: a review. J Pharmacokinet Biopharm 5:291–334
16. Jones PH (1992) A clinical overview of dyslipidemias: treatment strategies. Am J Med 93:187–198
17. Jacobson ED, Chodos RV, Faloon WW (1960) An experimental malabsorption syndrome induced by neomycin. Am J Med 28:524–533
18. Morgan JW (1941) The harmful effects of mineral oil (liquid petrolatum) purgatives. J Am Med Assoc 117:1135–1136
19. Woods MN, Ingelfinger JA (1979) Lack of effect of bran on digoxin absorption. Clin Pharmacol Ther 26:21–23
20. Kasper H, Zilly W, Fassl H, Fehle F (1979) The effect of dietary fiber on postprandial serum digoxin concentrations in man. Am J Clin Nutr 32:2436–2438
21. Roe DA (1994) Medications and nutrition in the elderly. Nutr Old Age 21(1):135–147
22. Melander A (1978) Influence of food on the bioavailability of drugs. Clin Pharmacokinet 3:337–351
23. Race TF, Paes IC, Faloon WW (1970) Intestinal malabsorption induced by oral colchicine. Am J Med Sci 259:32–34
24. Peppercorn MA, Goldman P (1972) The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine (1972) J Pharmacol Exp Ther 181:555–562
25. Franklin JL, Rosenberg IH (1973) Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: effects of salicylazosulfapyridine (azulfidine). Gastroenterology 64: 517–523
26. Hartiala K (1973) Metabolism of hormones, drugs and other substances by the gut. Physiol Rev 53:496–534
27. Gillin JD, Shike M, Alcock N, et al (1985) Malabsorption and mucosal abnormalities of the small intestine in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 102:619–622
28. George CF (1981) Drug metabolism by the gastrointestinal mucosa. Clin Pharmacokin 6:259–274
29. Routledge PA, Shand DG (1979) Presystemic drug elimination. Annu Rev Pharmacol Toxicol 19:447–468

30. Hathcock JN (1985) Metabolic mechanisms of drug-nutrient interactions. Fed Proc 44:124–129
31. Guengerich FP (1984) Effects of nutritive factors on metabolic processes involving bioactivation and detoxication of chemicals. Annu Rev Nutr 4:207–231
32. Anderson KE, Conney AH, Kappas A (1979) Nutrition and oxidative metabolism in man: relative influence of dietary lipids, carbohydrate and protein. Clin Pharmacol Ther 26:493–501
33. von Schacky C (1987) Prophylaxis of arteriosclerosis with marine omega-3 fatty acids: a comprehensive strategy. Ann Intern Med 107:215–221
34. Knapp HR (1993) Dietary omega-3 fatty acids and blood pressure control. In Drevon CA, Baksaas I, Krokan HE (eds), Omega-3 fatty acids: metabolism and biological effects. Birkhäuser Verlag, Basel, pp 241–249
35. Campbell TC, Hayes JR (1974) Role of nutrition in the drug metabolizing enzyme system. Pharmacol Rev 26: 171–197
36. Buchanan N, Robinson R, Koornhof HJ, Eyeberg C (1979) Penicillin pharmacokinetics in kwashiorkor. Am J Clin Nutr 32:2233–2236
37. Narang RK, Mehta S, Mathur VS (1977) Pharmacokinetic study of antipyrine in malnourished children. Am J Clin Nutr 30:1979–1982
38. McCabe BJ (1986) Dietary tyramine and other pressor amines in MAOI regimens: a review. J Am Diet Assoc 86:1059–1065
39. Smith CK, Durack DT (1978) Isoniazid and reaction to cheese. Ann Intern Med 88:520–521
40. Jefferson JW (1988) Lithium tremor and caffeine intake: two cases of drinking less and shaking more. J Clin Psychiatry 49:72–76
41. Hald J, Jacobsen E (1948) A drug sensitizing the organism to ethyl alcohol. Lancet 2:1001–1004
42. Ansell JE, Kuman R, Deykin D (1977) The spectrum of vitamin K deficiency. J Am Med Assoc 238:40–42
43. Kempin SJ (1983) Warfarin resistance caused by broccoli. N Engl J Med 308(20):1229–1230
44. Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB (1981) Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. Arch Intern Med 141:507–509
45. Dam H (1962) Interrelations between vitamin E and polyunsaturated fatty acids in animals. In Harris RS, Wool IG (eds), Vitamins and hormones, Vol 20. Academic Press, Orlando, FL, pp 527–540
46. Ruiter A, Jongbloed AW, van Gent CM, et al (1978) The influence of dietary mackerel oil on the condition of organs and on blood lipid composition in the growing young pig. Am J Clin Nutr 31:2159–2166
47. Sanders TA (1991) Effects of *n*-3 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins. In Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM (eds), Health effects of *n*-3 fatty acids in seafoods. Karger Verlag, Basel, pp 358–366
48. Godfrey DG (1957) Antiparasitic action of dietary cod liver oil upon plasmodium berghei and its reversal by vitamin E. Exp Parasitol 6:555–565
49. Levander OA, Ager AL, Morris VC, May OG (1989) Menhaden fish oil and a vitamin E deficient diet: protection against chloroquine-resistant malaria in mice. Am J Clin Nutr 50:1237–1239
50. Luft FC (1989) Salt and hypertension: recent advances and perspectives. J Lab Clin Med 114:215–221

第 55 章

酒精在医学和营养学方面的作用

Charles H. Halsted

乙醇是一种能量值为 29.7kJ/g(7.1kcal/g)的食物，其中等消费量约占美国成人每日能量摄入的 5%[1]。当消费过量时，乙醇是全世界滥用得最广泛的成瘾药，能损伤肝和其它器官，并造成每 20 个美国人中约 1 人的死亡[2]。14 岁以上的美国人，平均每人每年消费 9.5L 纯酒精，分别为啤酒(1/2)，白酒(1/3)，其余为果酒。大约 30%的美国人不喝酒，60%的人从偶尔饮酒到中等量饮酒，其余 5%～10%的人饮酒很多，有患酒精滥用性疾病的危险[3]。在加州(占美国人口的 12%)在 1989 年有 13 000 人以上死于与酒精有关的原因，主要有车祸、酒精性肝硬化、他杀、自杀和出血性脑卒中[4]。由这些死亡引起的经济损失超过 110 亿美元[4]。考虑到乙醇的使用和滥用这么广泛，在关于酒精与营养的讨论中，必须提到其对健康的危害；乙醇作为一种膳食成分，在中等摄取量时有好处；以及在乙醇摄取过量时和在酒精有关疾病的发病过程中与营养素利用和代谢的相互关系。

摄食乙醇对健康的危害和可能的好处

在不同国家的许多流行病学研究中发现乙醇消费量与死亡危险之间的关系呈一种 J 形曲线。在这些研究中，乙醇的消费量一般以每天饮酒的份数来表示，一份酒的量约为 12g 乙醇，相当于 270ml 啤酒，30ml40 度白酒或 100ml 果酒。一项连续 13 年在 12 321 名年龄在 48～78 岁的美国男性医生中的调查结果表明，在对吸烟、年龄和病史标化后，每天饮 3 份酒的人各种疾病病死率最低，而不喝酒和饮大量酒者的死亡率都较高[5]。一项在哥本哈根居民中进行的长达 12 年的前瞻性研究发现，在 30～79 岁的 13 285 名男、女中，每天消费 1～2 份酒者的死亡率最低。与此相比，不饮酒者的死亡相对危险性显著较大，而饮酒量大于 3 份者的危险性进行性地增加[6]。一项随访性调查表明死亡率随酒精摄入量的增加而增加，主要发生在饮白酒者，而每天饮丹麦果酒 3～5 份者的死亡率较低[7]。对美国第一次全国健康与营养调查(NHANES Ⅰ)的 8 000 名受试者随访 14 年的调查结果表明，对每天饮两份酒以下者有中等保护作用，而饮酒两份以上男、女的死亡危险都增加[8]。在对北加州 120 000 以上成人的分析发现，每天饮酒大于 6 份的男性非心血管病的死亡率增加，而女性超过每天 3 份者的死亡危险增加[9]。其他人发现，每天饮酒量超过 3 份的男性，由意外、肝硬化和食管癌所致的死亡危险增加[10]。最近一项对 85 000以上妇女的 12 年前瞻性研究表明饮少量酒(每周 1～3 份)者的死亡率降低，但每天饮酒两份以上者的死亡率增加[11]。总结这些数据，可以看出忌酒者的死亡危险性稍高，而饮酒每天不超过 2 份者则危险性降低；此外酒精的保护作用对妇女较不明显，而高于这个水平，则男、女的总死亡率都增加。乙醇消费对健康的危险是有疾病特异性的：对许多疾病死亡率的增加抵消了其对冠心病危险性的保护作用。这些材料总结于表 1。

乙醇消费与心血管系统性疾病 大量数据表明摄入各种水平乙醇者患严重冠心病的危险性减少(考虑到各种已知的心脏病危险因素)[12]。这类数据的来源包括：美国的护士健康研究发现每天饮酒 3 份以上者比忌酒者患非致死性心肌梗死的危险性少 40%[13]；在卫生专业人员的随访研究中男性非致死性心肌梗死的危险性与饮酒量的增加呈负相关，且不受各种已知心脏病危险因素的影响[14]；以及 Kaiser Permanente 研究表明饮酒不超过每天三份对男性和女性急性心肌梗死有保护作用[15]。可是，最近一项对护士健康的前瞻性随访调查中发现乙醇对冠

心病的保护作用仅限于饮酒不超过每天两份的闭经妇女[11]。此外，对各种心血管病的总死亡危险表现为一个 J 形曲线，每天饮酒超过 3 份者死亡危险增加，因乙醇对心肌病和明显的高血压有不利作用[16]。其它的研究表明，摄取不同水平乙醇妇女的蜘蛛膜下腔出血危险性均增加 3～4 倍，与每天消费 1～2 份酒对普通的缺血性脑卒中的保护作用的结果全然相反[13]。

表 1　饮酒的好处和危害

疾病	可能有好处		死亡危险性(阈值)增加	
	男	女	男	女
	饮酒的份数/d[a]			
全死因[5～11]	2	1～2	3	2
冠心病[12～15]	3	2[b]	—	—
缺血性脑卒中[13]	—	1～2	—	—
出血性脑卒中[13]	—	—	—	各种水平
高血压病[16]	—	—	全部	全部
口咽-食道癌[10,17]	—	—	2	2
乳腺癌[18]	—	—	—	2
结肠直肠癌[19,20][c]	—	—	2	3
肝硬化[9,21]	—	—	6	3

[a] 一份酒＝12g 乙醇。相当于 270ml 啤酒(4.5%)；100ml 果酒(12%)或 30ml 白酒(40%)。

[b] 仅对绝经的妇女有好处[11]

[c] 高叶酸膳食的保护作用[19,20]

中等量饮酒对动脉粥样硬化发生的保护作用的机制，包括对脂蛋白合成的影响、改变二十碳烷酸的代谢，从而减少血栓素和血小板的粘附性，以及果酒中有抗氧化作用的非乙醇成分[12]。最近一项对已知有冠心病的病人和与病例配对的对照者的比较研究表明，每天乙醇摄取量不超过 3 份时，高密度脂蛋白的两个组分(HDL_2 和 HDL_3)随乙醇摄取量的增加而增加，这两个组分均与心脏病发作的减少相关[22]。另一项研究提示中等量饮酒可通过刺激组织纤维蛋白溶酶原的激活而防止血凝块的形成[23]。

在法国有一项报告发现某些饮酒地区的冠心病较其它地区少，虽然其膳食饱和脂肪摄入量和血清胆固醇水平均类似[24]。这项有争议的报告引起了学者们很大兴趣。根据这些资料得出了一些令人信服的实验证据，即在稀释的红酒中加入酚类化合物抗氧化剂能防止低密度脂蛋白的氧化(而低密度脂蛋白的氧化是动脉粥样硬化斑块形成中的基本步骤)[24]。可是，心脏病危险性的减少不能全都归因于红酒中的抗氧化剂[25]，因为在法国红酒消费量高的地区蔬菜和水果的消费量也增加[24]，而已知蔬菜和水果也有较高的抗氧化潜力。此外，最近 Kaiser 健康问卷的分析结果表明，加州北部饮果酒的居民与饮啤酒或含酒精饮料者相比，其心血管病危险性的减少也可能与其它危险因素(如吸烟较少)有关；然而，饮红色果酒的好处与饮白色果酒的好处没有差别[26]。总而言之，这些资料表明是饮果酒者的生活方式导致了心血管病的危险性减少，而在红酒中有保护作用的酚类化合物抗氧化剂，其在非蒸馏的水果和健康膳食的其它成分中的含量也较高。

乙醇的消费与癌症危险　最近有一篇对全世界文献的综述，其结论认为鼻咽癌和食道癌的危险性随乙醇消费量水平的增加而有肯定的进行性增加；乙醇消费量与结肠直肠癌之间也可能有联系；胃贲门癌和胰腺癌也可能由于这些器官在过量饮酒中或以后发生慢性炎症而增加[27]。每天摄取两份以上的酒可使鼻咽癌和食道癌的危险性增加[10,17]，如同时吸烟则危险性大大加重[17]，但吃素食有可能减轻这种危险性[27]。在诱发的鼻烟癌中，乙醇与可能的致癌剂的相互作用机制和膳食中某些化合物的保护作用机制仍然不清楚。中等量饮酒使对雌激素敏感的乳腺癌的危险性几乎加倍，一项对闭经前妇女的前瞻性横断面研究表明，每天饮酒两份对雌激素分泌有灵敏的调节作用[18]。

两项大型流行病学研究资料提示在中等量饮酒时的结肠直肠癌危险性增加与膳食叶酸摄入量或代谢改变有联系[19,20]。一项病例-对照研究表明叶酸摄

入高对直肠癌有保护作用，在每天饮大量酒的男性中观察到，叶酸摄入量的高或低对癌危险性影响的差别最大[19]。利用美国护士健康研究和卫生专业人员跟踪研究的资料，其他作者报告用可弯曲的乙状结肠镜检查，每日饮酒两份以上者结肠直肠腺癌癌前病变的发生率增加。更显著的结果是在这个乙醇摄入水平上，低叶酸摄入者比高叶酸摄入者腺癌的发病率高三倍[20]。由于叶酸的主要作用是作为从同型半胱氨酸(homocystein)合成蛋氨酸，和从尿嘧啶合成胸腺嘧啶核苷的辅因子，因此，叶酸缺乏时癌症危险增加可能归诸于 DNA 甲基化作用减少和/或在 DNA 合成中核苷酸碱基的错误掺入。乙醇是一种已知的蛋氨酸合酶的抑制剂，最近一项研究表明在长期喂乙醇的 Yucatan 微型猪中，蛋氨酸合酶减少与血清同型半胱氨酸水平的升高有相关，同时肝中尿嘧啶与胸腺嘧啶的比例异常，以及有细胞凋亡和增生的癌前异常变化[28]。

乙醇消费与酒精性肝病的危险 由于肝的异常有不同阶段，确定酒精性肝病危险与乙醇消费量的关系是一个复杂问题。例如，脂肪肝是最早的和可逆的阶段，仅短期持续饮中等量酒就可能发生[29]，而酒精性肝炎及其后果肝硬化通常在大量饮酒至少 10 年后才发生。对肝病危险性的流行病学资料往往以肝硬化为典型指标，因为组织学和临床上最常见的酒精性肝损害是肝硬化。根据丹麦[30]和加拿大安大略省[31]的医院接诊记录，估计肝硬化的发病率为 10 万人中约 20 人，而美国肝硬化的死亡率为每 10 万人中约 10 人[3]。大量资料表明肝硬化的危险与饮酒量和时间长短呈直接相关。根据最近世界卫生组织的数据，法国和其它饮果酒的国家中，酒精性肝硬化的死亡率很高，而且全世界的肝硬化死亡率与全国平均每人乙醇消费量有相关(图 1)[32]。在一项对德国男性的研究中，将随意的肝穿刺资料与详细的回顾性饮酒史相比，发现每天饮酒为 160g 或以上达 15 年的人中，50%发生肝硬化[33]。一项对丹麦男性的 10 年前瞻性研究提出以每天 75g 乙醇(6 份酒)作为发生肝硬化阈值的最低危险水平[21]。在 Kaiser Permanete 研究中同样发现，每天饮酒超过 6 份有明显的肝硬化死亡危险，虽然每天摄入较少的酒在统计上也有危险性增加[9]。其它已知能促进肝硬化的因素包括性别(女性乙醇消费量的危险阈值只有男性的一半)[34]、遗传(有明确的家族模式)，以及将在下面讨论的膳食因素[35]。

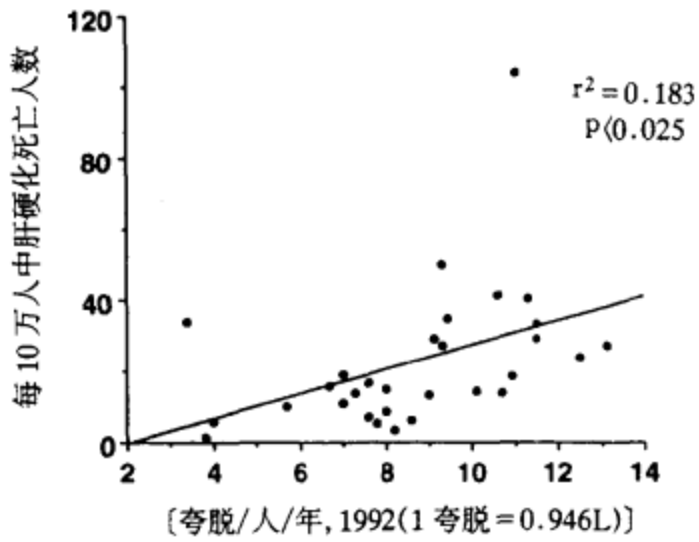


图 1 1992 年全世界男性肝硬化的死亡率与平均每人乙醇消费量的关系。每点代表一个国家。例如，美国每人一年的乙醇绝对消费量为 7.0L，而其每十万人中肝硬化的死亡率为 13.7 人，匈牙利每人的乙醇消费量为 10.5 L，其肝硬化的死亡率最高，十万人中 105 人死于肝硬化。法国平均每人乙醇消费量为 11.0L，十万人中 24 人死于肝硬化。挪威的肝炎发病率最低，每人每年消费乙醇 3.8L，其死亡率为每十万人中 5.6 人，资料来自世界卫生组织[30]

乙醇消费与能量平衡

长期饮酒可明显地影响能量的产生和消耗，以及体重随性别和乙醇消费量的不同而异。实验研究表明乙醇消费量对能量平衡和体重的净效果受饮酒方式的影响很大：用乙醇代替膳食中其它能量使体重降低，而外加乙醇则使体重增加[36]。

实验观察 对 NHANES Ⅱ 数据的分析表明中等量饮酒使男性体重仅有轻度下降，而却使妇女的体重显著减轻[37]。一项性别对比性调查发现，如用乙醇替代碳水化物的能量，则饮酒女性的体重低于忌酒女性；而饮酒男性的体重与忌酒男性相同，尽管他们膳食中酒的能量是另加的[38]。在其它观察中等饮酒对生热作用的影响的研究结果有矛盾。在志愿受试女性中，用中等量乙醇短期替代膳食中相等的能量，结果使休息时能量消耗增加[39]；而在一项长期(1 月)横断面调查中，每天用相等能量的 750ml 果酒(含 90g 乙醇或每天 7.5 份酒)或者用含等能量乙醇的水果汁，则使男性志愿受试者的体重下降和尿氮丢失增加[40]。用包括 750ml 红酒或相当量碳水化物

的等能量膳食，按交叉设计让健康男性进食 2 周，用间接热量计测定，结果发现对他们的休息能量消耗或餐后生热作用没有影响，但血清 HDL_2 水平有所升高[41]。另一些研究结果则与之相反，在代谢室连续居留 24 小时的男性受试者，其膳食中增加 90g 乙醇，或按等能量置换膳食中的其他成分，可使他们总能量消耗增加 7%和 4%，而同时膳食脂肪的氧化作用降低[42]。另一项用代谢室的研究证实，饮食中外加的乙醇对餐后脂肪氧化有抑制作用，而对碳水化物氧化作用的抑制较少[43]。

这些研究必须结合以前的观察；因为以前的观察发现体重下降是由于膳食的碳水化物被大量乙醇(占总能量的 50%)所取代；而膳食中增加少量乙醇使体重的增加比加入等热量碳水化物的体重增加要少[44]。虽然以前的解释认为乙醇提供的是“净热量(empty calories)”，而在代谢时还要消耗能量；但是以后的动物研究表明，在用高脂肪等能量膳食时，乙醇对体重增长有抑制作用[45,46]。另一些人推测在乙醇代谢中的净能量消耗是由于乙醇的最初代谢产物乙醛又变为乙醇而产生无效循环[47]。简言之，似乎是乙醇摄入量大于 90g/d(每天 7 或 8 份酒)时，可以增加能量消耗。女性中等量饮酒及女性和男性过量饮酒都促使体重下降，这是由于等能量的乙醇取代了碳水化物所致。相反，外加的乙醇抑制脂质氧化作用，可能有利于膳食脂质的贮存和增重(依赖于膳食中的脂肪量)，这是通过对抗脂肪酸氧化作用所致。膳食脂肪过多再加上乙醇可以加重肥胖是由于乙醇对膳食脂肪贮存的促进作用比对脂肪的氧化作用强。

乙醇代谢的小结　在弹式热量计中燃烧乙醇产生 29.7 kJ/g(7.1kcal/g)，但大多数含酒精饮料不含微量营养素。此外，乙醇被完全代谢而不在体内贮存，乙醇的代谢浪费能量并同时影响其它常量营养素的代谢。在志愿受试者摄入中毒剂量的乙醇(0.8g/kg 体重)后，胃中的乙醇水平达到约 1mol/L(4～6g/dl)，而在空肠中的水平为 0.24～0.72mol/L(1～3g/dl)，在小肠其余部位的乙醇水平能反映血液中的水平，这是由于在小肠吸收后又反扩散的结果[48]。

部分乙醇最初被胃的醇脱氢酶(一种 K_m 比较高的细胞溶质酶)所代谢，在男性约占乙醇“第一次通过(first pass)”代谢的 30%，而女性仅占其 10%[49]。胃的醇脱氢酶受不同 H_2 阻滞剂所抑制。长期酒精滥用也可抑制其活性，其活性也随老龄化而下降[49]。在肝内，中等量乙醇可由肝的醇脱氢酶〔一种细胞溶质酶，有几种遗传控制的异型，其 K_m 可达 2mmol/L(约相当于 10mg/dl 血乙醇)〕所代谢。肝的第二种酶〔纯化后称为细胞色素 2E1(CYT 2E1)〕，是许多可诱导的微粒体酶中的一种，以一种高 K_m(约 10mmol/L，约相当于 50mg/dl 血乙醇)起作用。因此它在高到中等至过量乙醇摄入时起作用[19]。虽然每种肝酶都产生乙醛，然后进一步由线粒体的醛脱氢酶代谢生成乙酸酯和乙酰 CoA，但这两种最初反应对中间代谢有不同影响，每种反应产生不同的营养后果。细胞溶质醇脱氢酶使尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)还原成 NADH，而同时使乙醇氧化。这种使 NADH 与 NAD 的比率增加的结果包括：抑制柠檬酸循环，使由丙酮酸产生的乳酸增加、糖异生减少、尿酸排泄减少、以及可能在临床上发生酸中毒、低血糖和高尿酸血症。增加的 NADH 也有利于脂肪酸、VLDL、HDL_2 和 HDL_3 的合成。通过 α-甘油磷酸盐的产生增加而促进脂肪酸和甘油三酯的合成。脂肪酸氧化作用的减弱有利于乙醇的氧化，导致 ATP 的能量生成净增。

CYT 2E1 微粒体反应主要发生在肝小叶的中部[50]，它不产生 ATP，而是由 2mol 的 NADPH 将 1mol 乙醇氧化成乙醛。这个反应的能量消耗可以引起小叶中心的相对缺氧，这种缺氧通过自由基生成增加而对肝产生损害。此外，乙醛的产生增加可阻滞线粒体呼吸，进一步抑制脂肪酸氧化和促进脂肪肝形成。产生乙醛所导致的另一些结果包括：儿茶酚胺释放增加而有利于周围脂解作用和酮酸中毒；与抗氧化剂谷胱甘肽结合并使之灭活，产生免疫源性乙醛蛋白质加合物；以及增加胶原合成。此外，乙醇对其它微粒体酶的诱导可加速某些药物(如新双香豆素、苯妥英、苯巴比妥和利福平)的代谢和排泄；产生一种醋氨酚的有毒促氧化代谢物；激活某些前致癌剂和外来化合物(如四氯化碳和苯)；以及分解和加速维生素 A 的极性代谢物由胆道排泄[49]。

乙醇的摄取与微量营养素缺乏

除少数例外，关于中等乙醇消费量对微量营养素状态的影响知之甚少。另一方面，对酗酒者和动物

模型研究的大量证据表明，过多摄入乙醇可能是美国成年人叶酸、硫胺素、吡哆醇、维生素 A 和锌缺乏的主要原因(表 2)。在大多数情况下是多种营养素缺乏并存，并且在酒精性肝硬化患者中更多见[51]。

表 2 与乙醇滥用有关的营养素缺乏

微量营养素	病因	后果
叶酸	膳食、吸收不良、氧化作用	贫血、腹泻、癌症
硫胺素	膳食、吸收不良	神经性疾病(Wernicke 病)、心肌病
维生素 A	膳食、吸收不良、胆汁排出增加	夜盲、免疫、癌症危险
锌	膳食、吸收不良、尿、粪排出增加	食欲不振、免疫、皮疹、创伤愈合不良
蛋白质	膳食、吸收不良、分解代谢	肌肉萎缩、免疫
脂肪	膳食、吸收不良	能量耗竭

酒精中毒者的叶酸缺乏 过量饮酒伴有肝病的患者中大约半数人的红细胞叶酸水平下降[52]，表明叶酸缺乏是酒精中毒者发生贫血的主要原因[53]。由于叶酸在小肠细胞复制中的作用，叶酸缺乏促使大量饮酒者发生腹泻，这个症状可造成水溶性营养素(包括叶酸和葡萄糖)的吸收不良[54]。此外，乙醇通过抑制蛋氨酸合酶而扰乱叶酸代谢[28]，导致核苷酸失调和癌的危险性增加[19,20]。慢性酒精中毒者叶酸缺乏的原因，包括膳食较差[52]、叶酸的单谷氨酰形式在小肠吸收不良[54]、肝胆代谢异常[55]，以及由于肾小管重吸收减少而尿的丢失增加[56]。这种多种病因学提示乙醇抑制已知的或可能存在小肠、肝、肾小管膜中的叶酸转运因子[52]。在体外实验中还表明乙醇的代谢产物乙醛可诱发叶酸分子的氧化分解[57]。这可能可以用来解释一项典型的观察，即酒精性贫血志愿受试者在快速大量摄入乙醇时可以抑制骨髓对治疗性叶酸的生血反应[58]。

慢性酒精中毒者的硫胺素缺乏 对慢性酒精中毒者硫胺素缺乏的患病率尚一无所知，但在连续性尸检中发现 2.2%的受检者中有神经病理学损害[59]。慢性酒精中毒者硫胺素缺乏的临床特征包括 Wernicke-Korsakoff 综合征，表现为眼肌麻痹、共济失调、记忆力改变和酒精性周围神经病[60]。硫胺素缺乏还可引起不明显的判断和集中注意力的功能障碍[61]。慢性酒精中毒者硫胺素缺乏的病因包括：饮食差和由于肠细胞基底膜Na，K-ATP酶受抑制[63]而使小肠吸收不良[62]。在碳水化物代谢中转酮酶的反应需要硫胺素，还假定转酮酶的合成或其活性(或二者都有)发生遗传缺陷，这可以解释为什么硫胺素缺乏在临床上的影响有选择性[64]。

慢性酒精中毒者的吡哆醇缺乏 大约 1/4 的酒精性贫血者的骨髓成高铁红细胞(sideroblastic)改变与吡哆醇缺乏有关[53]，并可能出现周围性神经病。因为丙氨酸转氨酶(ALT)的活性需要吡哆醇，所以在有酒精性肝病的营养不良病人中，可以用吡哆醇缺乏解释 ALT 比天门冬氨酸转氨酶(AST)的水平低这一众所周知的发现[65]。慢性酒精中毒者吡哆醇缺乏的部分原因是这种维生素的活性型式(吡哆醛-5-磷酸)由其与蛋白的结合物中被乙醛所取代，而使这种维生素由尿排泄增加[66]。

慢性酒精中毒者的维生素 A 缺乏 虽然长期酗酒者的血清维生素 A 水平变化不大，但是根据酒精性肝硬变的严重程度，肝中维生素 A 的水平呈进行性降低[67]。长期酗酒病人的胆汁和胰液分泌减少[68]，由于维生素 A 是一种脂溶性维生素而吸收不良；也可能由于乙醇诱导的氧化作用对维生素 A 代谢产物的更新和胆汁排泄有影响[69]。维生素 A 缺乏可以损害免疫功能、通过对口咽部上皮细胞的化生而有可能促使癌变、损害暗适应而增加发生车祸的危险、以及在肝的超微结构方面产生溶酶体异常[70]。

慢性酒精中毒者的锌缺乏 伴随肝病病人和肝病动物模型的病情进展，血清和肝组织的锌水平降低[71,72]。长期饮酒使锌缺乏的原因，包括膳食中由动物蛋白质来源的锌不足；由于小肠金属硫蛋白捕捉锌增加而使小肠对锌的吸收作用降低；以及血清中与锌结合的白蛋白水平低而由尿的排泄增加有关。由于酒精性肝损害对不同细胞因子介质的反应，锌代谢池重新分布并伴随锌与组织的结合增加[73]。慢性酒精中毒所致锌缺乏的可能后果包括：肢皮炎、味觉和嗅觉改变(进而可致食欲不振)、夜盲(由于视黄醇结合蛋白的合成及视黄醇转化为视黄醛都需要锌)、睾丸酮的产生减少、细胞介导免疫性改变(由于胸腺素产生减少)；以及创伤愈合受损[74]。

营养与酒精性肝病的发病机制及其与临床表现的关系

酒精性肝硬化是由于乙醇代谢改变所诱发的脂

肪酸和甘油三酯合成增加以及脂肪酸的氧化作用降低[75]，而在长期滥饮酒以后发生酒精性肝炎及其后果肝硬化，特别容易伴有蛋白质-能量营养不良和多种微量营养素缺乏[76]。虽然大量流行病学资料表明酒精性肝病的危险与饮酒的时间长短和饮酒量有关[32]，但在动物模型(如狒狒[77]、灌胃大鼠[78]和微型猪[79])的观察表明，肝病的发病机制与乙醇代谢及几种营养素的调节作用都有关系。

营养素在酒精性肝病发病机制中的作用　现已了解，酒精性肝病的发病机制包括细胞因子刺激内毒素的产生、氧化剂对肝细胞膜的损伤、以及肝小叶的中心静脉周围和窦状小管的 Ito 细胞所产生的胶原增加之间的复杂关系[49]。酒精性肝硬变的典型组织病理学表现包括：脂肪的堆积(脂肪变性)、局部炎症和中心周围的纤维化，这些病变可通过在膳食中以乙醇替代 35%～50%能量的碳水化物喂养狒狒四年[77]，在管饲大鼠 6 个月以上[78]和喂养微型猪 12 个月[79]而发生。在动物模型中肝损害的严重性依赖于膳食脂肪的量和组分。给大鼠喂以高多不饱和玉米油膳食时肝的损害加速[80]，因为可刺激小叶中心 CYT 2E1 微粒体氧化乙醇的酶的活性，并促进胶原的合成[81]。这个观察与在流行病学研究中所发现的酒精性肝硬化的发病率与膳食中的猪肉摄入量相关相符合，因已知猪肉中的多不饱和脂肪酸比牛肉中多[82]。

这些发现都与氧化剂所致的肝损害有关，因为膳食中不饱和脂肪酸含量高则可促进肝细胞膜的不饱和性，从而对脂质过氧化作用更敏感。矛盾的是微型猪饮酒导致肝细胞线粒体和微粒体膜的脂肪酸去饱和作用减弱，这似乎应有预防脂质过氧化的作用[83]。氧化剂所致的肝损害是由乙醛激发的自由基促氧化作用与抗氧化剂保护作用之间平衡的结果。营养素的抗氧化保护作用可以用在微型猪中所见到的肝 Zn-Cu-超氧化物歧化酶和依赖硒的谷胱甘肽过氧化物酶活性降低来说明[83]。长期喂乙醇可使大鼠血清中抗氧化剂维生素 E 和肝线粒体谷胱甘肽水平下降[84,85]，而给狒狒以 S-腺苷蛋氨酸(一种谷胱甘肽的代谢前体物)可使谷胱甘肽水平受到保护，而且肝损害减轻[86]。

其它资料指出在预防酒精性肝损害中需维持或增加膜的磷脂酰胆碱。因而，给喂酒精的狒狒以多不饱和卵磷脂可使酒精性肝损害减轻[87]，而给志愿者摄食缺乏胆碱的膳食可使红细胞膜磷脂酰胆碱降低，而使反映肝脏损害的血清氨基转移酶活性升高[88]。长期摄入酒精可发生膜磷脂酰胆碱的不平衡，而已知这种不平衡可以抑制磷脂酰胆碱合成途径中三种酶的活性，即蛋氨酸合酶[28,89]、S-腺苷蛋氨酸合成酶和磷脂酰乙醇胺-N-甲基转移酶[90]。长期摄入乙醇还可能通过甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶的活性增加来影响胆碱转变为蛋氨酸[89]。总之，这些资料提示长期摄入酒精可以扰乱甲基化作用，导致磷脂酰胆碱和谷胱甘肽生成的异常，而这些物质与膜对氧化作用的敏感性具有重要的作用。由于胶原形成而最终导致的肝硬化似乎是由乙醛引起的[91]，而乙醇引起的维生素 A 缺乏可产生肝细胞溶酶体异常[70]。已知外源性维生素 A 在其它情况下可抑制胶原的产生[92]，但在与乙醇一同给予时，则可加速胶原的产生[93]。

酒精性肝病对营养的影响　体成分、能量消耗和微量营养素的营养状况可明显地受酒精性肝炎和肝硬化(由于肝的炎症，肝细胞失去功能和门静脉高压所引起)的影响。在一项退伍军人多中心的研究中对 284 名酒精性肝炎的住院病人用不同指标来评价内脏和骨骼肌的蛋白质状态和平衡，证明几乎所有病人都有一种或多种蛋白质营养不良的表现[76]。此外，所发现的有蛋白质营养不良表现的人数与肝病的严重程度有相关。随访研究表明有一组综合的营养指标对 30 天和 12 个月的存活预测价值很大[94]。酒精性肝病病人营养不良的原因包括，膳食差、吸收不良以及能量和蛋白质消耗过多。虽然这些长期酗酒者摄入的能量在 14.6MJ(3 500kcal/d)以上，但其膳食中的能量有一半来自酒精，而蛋白质摄入只占能量的 8.1%[94]。

如前述，过多摄入乙醇需要通过消耗能量的 CYT 2E1 系统进行代谢[44]。含酒精的饮料几乎不含必需的微量营养素，而且长期饮酒可限制小肠摄取叶酸、硫胺素、吡哆醇和/或加速这些维生素的转换。此外，在有酒精性肝硬化的病人中，超过半数病人的膳食脂肪和脂溶性维生素的消化和肠吸收受损，这是由于胆酸的分泌减少[95]或胰腺的功能不全[96]。此外，肝硬化病人的门静脉高压使循环中的蛋白质由小肠大量丢失[97]。对稳定的肝硬化病人的体成分研究表明其瘦体质量显著减少。虽然这些病人的蛋白质转换正常，但如以有功能的瘦体质量来表示时，他

们的蛋白质降解是增加的[98]。另一些学者用间接热量计和用标记的底物更新法发现，稳定的非饮酒的肝硬化病人，在空腹状态下能量需要是正常的，但2/3以上的能量来自内源性脂肪酸，与正常人在饥饿时的代偿相类似[99]。虽然大量的资料证明蛋白质-能量营养不良在丧失代偿能力的酒精性肝病患者的临床表现中起重要作用，但是对积极的营养支持在治疗上的作用仍然有争议，这是由于各项研究的设计不一样，而且所设的对照组也不完善[100]。

参考文献

1. Mitchell MC, Herlong HF (1986) Alcohol and nutrition: caloric value, bioenergetics, and relationship to liver damage. Annu Rev Nutr 6:457–474
2. McGinnis JM, Foege WH (1993) Actual causes of death in the United States. JAMA 270:2207–2212
3. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (1993) Eighth special report to the US Congress on alcohol and health. US Department of Health and Human Services, Rockville, MD
4. Sutocky JW, Shultz JM, Kizer KW (1993) Alcohol-related mortality in California, 1980–1989. Am J Public Health 83: 817–823
5. Doll R, Peto R, Hall E, et al (1994) Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. Br Med J 309:911–918
6. Grönback M, Deis A, Sorensen TIA, et al (1994) Influence of sex, age, body mass index, and smoking on alcohol intake and mortality. Br Med J 308:302–306
7. Grönback M, Deis A, Sorensen TIA, et al (1995) Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. Br Med J 310:1165–1169
8. Serdula M, Loong SL, Williamson DF, et al (1995) Alcohol intake and subsequent mortality: findings from the NHANES I follow-up study. J Stud Alcohol 56:233–239
9. Klatsky AL, Armstrong MA, Freidman GD (1992) Alcohol and mortality. Ann Intern Med 117:646–654
10. Boffeta P, Garfinkel L (1990) Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. Epidemiology 1:342–348
11. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, et al (1995) Alcohol consumption and mortality in women. N Engl J Med 332: 1245–1250
12. Klatsky AL (1994) Epidemiology of coronary heart disease—influence of alcohol. Alcohol Clin Exp Res 18:88–96
13. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al (1988) Prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. N Engl J Med 319:267–273
14. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al (1991) Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary heart disease in men. Lancet 388:464–468
15. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD (1986) Relations of alcohol beverage use to subsequent coronary artery disease hospitalizations. Am J Cardiol 58:710–714
16. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA (1986) The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. Circulation 73:628–636
17. Tuyns AJ, Pequinot G, Gignoux M, Valla A (1982) Cancers of the digestive tract, alcohol, and tobacco. Int J Cancer 30: 9–11
18. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, et al (1993) Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. J Natl Cancer Inst 85:722–727
19. Freudenheim JL, Graham S, Marchall JR, et al (1991) Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. Int J Epidemiol 20:368–374
20. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al (1993) Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. J Natl Cancer Inst 85:875–884
21. Sorensen TIA, Orholm M, Bentsen KD, et al (1984) Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. Lancet 2:241–244
22. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL (1993) Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. N Engl J Med 329:1829–1834
23. Ridker PM, Hennekens CH (1994) Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. JAMA 272: 929–933
24. Renaud S, de Lorgeril M (1992) Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet 339:1523–1526
25. Frankel EN, Kanner J, German JB, et al (1993) Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. Lancet 341:454–457
26. Klatsky AL, Armstrong MA (1993) Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: do red wine drinkers fare best? Am J Cardiol 71:467–469
27. Doll R, Forman D, La Vecchi C, Woutersen R (1993) Alcoholic beverages and cancers of the digestive tract and larynx. In Verschuren PM (ed), Health issues related to alcohol consumption. ILSI Press, Washington, DC, pp 125–166
28. Halsted CH, Villanueva J, Chandler CJ, et al (1996) Ethanol feeding of micropigs alters methionine metabolism and increases hepatocellular apoptosis and proliferation. Hepatology 23(3):497–505
29. Lane BP, Lieber CS (1966) Ultrastructural alterations in human hepatocytes following ingestion of ethanol with adequate diets. Am J Pathol 49:593–603
30. Almdahl TP, Sorensen TIA (1991) Incidence of parenchymal liver disease in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. Hepatology 13:650–655
31. Hunter DJW, Halliday ML, Coates RA, Rankin JG (1989) Hospital morbidity from cirrhosis of the liver and per capita consumption of absolute alcohol in Ontario, 1978 to 1982: a descriptive analysis. Can J Public Health 79:243–248
32. Cronin A (1995) The tipplers and the temperate: drinking around the world. New York Times, News of the Week in Review, Jan 1, p 4
33. Leibach WK (1975) Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. Ann NY Acad Sci 252:85–105
34. Ashler MJ, Olin JS, leRiche WH, et al (1977) Morbidity in alcoholics: evidence for accelerated physical disease in women. Arch Intern Med 137:883–887
35. Sorensen TIA (1989) Alcohol and liver injury: dose-related or permissive effect? Br J Addiction 84:581–589
36. Gruchow HW, Sobocinski KA, Barboriak JJ, Scheller JG (1985) Alcohol consumption, nutrient intake and relative

body weight among US adults. Am J Clin Nutr 42:289–295
37. Williamson DF, Forman MR, Binkin NJ, et al (1987) Alcohol and body weight in United States adults. Am J Public Health 77:1324–1330
38. Colditz GA, Giovannucci E, Rimm EB, et al (1991) Alcohol intake in relation to diet and obesity in women and men. Am J Clin Nutr 54:49–55
39. Klesges RC, Mealer CZ, Klesges LM (1994) Effects of alcohol intake on resting energy expenditure in young women social drinkers. Am J Clin Nutr 59:805–809
40. MacDonald JT, Margen S (1976) Wine versus ethanol in human nutrition. I. Nitrogen and calorie balance. Am J Clin Nutr 29:1093–1103
41. Contaldo F, D'Arrigo E, Carandente V, et al (1989) Short-term effects of moderate alcohol consumption on lipid metabolism and energy balance in normal men. Metabolism 38:166–171
42. Suter PM, Schutz Y, Jequier E (1992) The effect of ethanol on fat storage in healthy subjects. N Engl J Med 326:983–987
43. Sonko BJ, Prentice AM, Murgatroyd PR, et al (1994) Effect of alcohol on postmeal storage. Am J Clin Nutr 59:619–625
44. Pirola RC, Lieber CS (1975) Energy cost of the metabolism of drugs, including ethanol. Pharmacology 7:185–196
45. Lieber CS, Lasker JM, DeCarli LM, et al (1988) Role of acetone, dietary fat and total energy intake in induction of hepatic microsomal ethanol oxidizing system. J Pharmacol Exp Ther 247:791–795
46. Lieber CS (1991) Perspectives: do alcohol calories count? Am J Clin Nutr 54:976–982
47. Lands WEM, Zakhari S (1991) The case of the missing calories. Am J Clin Nutr 54:47–48
48. Halsted CH, Robles EA, Mezey E (1973) The distribution of ethanol in the human gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr 26:831–834
49. Lieber CS (1994) Alcohol and the liver: 1994 update. Gastroenterology 106:1085–1105
50. French SW, Wong K, Ju L, et al (1993) Effect of ethanol on cytochrome P450 2E1 (CYT2E1), lipid peroxidation, and serum protein adduct formation in relation to liver pathology pathogenesis. Exp Mol Pathol 58:61–75
51. Leevy CM, Baker H, TenHove W (1965) B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. Am J Clin Nutr 16:339–346
52. Halsted CH (1995) Alcohol and folate interactions: clinical implications. In Bailey LB (ed), Folate in health and disease. M Decker Inc, New York, pp 313–327
53. Savage D, Lindenbaum J (1986) Anemia in alcoholics. Medicine 65:322–328
54. Halsted CH, Robles EA, Mezey E (1973) Intestinal malabsorption in folate-deficient alcoholics. Gastroenterology 64:526–532
55. Tamura T, Romero JJ, Watson JE, et al (1981) Hepatic folate metabolism in the chronic alcoholic monkey. J Lab Clin Med 97:654–661
56. McMartin KE, Collins TD, Shiao CQ, et al (1986) Study of dose-dependence and urinary folate excretion produced by ethanol in humans and rats. Alcohol Exp Ther Res 10: 419–424
57. Shaw S, Jayetilleke E, Herbert V, Colman N (1989) Cleavage of folates during ethanol metabolism: role of xanthine oxidase-generated superoxide dismutase. Biochem J 257:277–280
58. Sullivan LW, Herbert V (1964) Suppression of hematopoiesis by ethanol. J Clin Invest 43:2048–2062
59. Victor M, Laureno R (1978) The neurologic complications of alcohol abuse: epidemiologic aspects. Adv Neurol 19:603–617
60. Victor M (1992) The effects of alcohol on the nervous system. In Lieber CS (ed), Medical and nutritional complications of alcoholism. Plenum, New York, pp 413–457
61. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG (1985) Wernicke's encephalopathy. N Engl J Med 312:1035–1039
62. Thomson AD, Baker H, Leevy CM (1970) Patterns of ^{35}S-thiamine hydrochloride absorption in the malnourished alcoholic patient. J Lab Clin Med 76:34–45
63. Hoyumpa AM, Nichols SC, Wilson FA, Schenker S (1977) Effect of ethanol on intestinal (Na, K) ATPase and intestinal thiamine transport in rats. J Lab Clin Med 101:1086–1095
64. Blass JP, Gibson GE (1977) Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakiff syndrome. N Engl J Med 297:1367–1370
65. Diehl AM, Potter JJ, Boitnott J, et al (1984) Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. Gastroenterology 86:632–636
66. Veitch RL, Lumeng L, Li TK (1975) Vitamin B_6 metabolism in chronic alcohol abuse: the effect of ethanol oxidation on hepatic pyridoxal-5-phosphate metabolism. J Clin Invest 55:1026–1032
67. Leo MA, Lieber CS (1982) Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury in man. N Engl J Med 307:597–601
68. Mezey E, Kolman CJ, Diehl AM, et al (1988) Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. Am J Clin Nutr 48:148–151
69. Leo MA, Lasker JM, Raucy JL, et al (1989) Metabolism of retinol and retinoic acid by human liver cytochrome P450IIC8. Arch Biochem Biophys 269:305–312
70. Leo MA, Sato M, Lieber CS (1983) Effect of hepatic vitamin A depletion on the liver in humans and rats. Gastroenterology 84:192–205
71. Bode JC, Hanisch P, Henning H, et al (1988) Hepatic zinc content in patients with various stages of alcoholic liver disease and in patients with chronic active and chronic persistent hepatitis. Hepatology 8:1605–1609
72. Zidenberg-Cherr S, Olin KL, Villanueva J, et al (1991) Ethanol-induced changes in hepatic free-radical defense mechanisms and fatty-acid composition in the miniature pig. Hepatology 13:1185–1192
73. McClain CJ, Cohen DA (1989) Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. Hepatology 9:349–351
74. McClain CJ, Kasarskis EJ, Marsano L (1992) Zinc and alcohol. In Watson RR, Watzl B (eds), Nutrition and alcohol. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 281–308
75. Lieber CS, Jones DP, DeCarli LM (1965) Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets. J Clin Invest 6:1009–1021
76. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, et al (1984) Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Am J Med 76:211–222
77. Lieber CS, DeCarli LM, Rubin E (1975) Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. Proc Natl Acad Sci USA 72:437–441
78. Tsukamoto H, Towner SJ, Cioffalo LM, French SW (1986) Ethanol induced liver fibrosis in rats fed high fat diet. Hepatology 6:814–822
79. Halsted CH, Villanueva J, Chandler CJ, et al (1993) Centrilobular distribution of acetaldehyde and collagen in the ethanol-fed micropig. Hepatology 18:954–960
80. Nanji AA, Mendenhall CL, French SW (1989) Beef fat pre-

vents alcoholic liver disease in the rat. Alcohol Clin Exp Res 13:15–19
81. Takahashi H, Johansson I, French SW, Ingelman-Sundberg M (1992) Effects of dietary fat composition on activities of the microsomal ethanol oxidizing system and ethanol-inducible cytochrome P450 (CYT2E1) in the liver of rats chronically fed ethanol. Pharmacol Toxicol 70:347–351
82. Nanji AA, French SW (1985) Relationship between pork consumption and cirrhosis. Lancet 1:681–683
83. Zidenberg-Sherr S, Olin KL, Villanueva J, et al (1991) Ethanol-induced changes in hepatic free radical defense mechanisms and fatty-acid composition in the miniature pig. Hepatology 13:1185–1192
84. Kawase T, Kato S, Lieber CS (1989) Lipid peroxidation and antioxidant defense systems in rat liver after chronic ethanol feeding. Hepatology 10:815–821
85. Hirano T, Kaplowitz N, Tsukamoto H, et al (1992) Hepatic mitochondrial glutathione depletion and progression of experimental alcoholic liver disease in rats. Hepatology 16:1423–1427
86. Lieber CS, Casine A, DeCarli LM, et al (1990) S-Adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. Hepatology 11:165–172
87. Lieber CS, DeCarli LM, Mak, KM, et al (1990) Attenuation of alcohol-induced hepatic fibrosis by polyunsaturated lecithin. Hepatology 12:1390–1398
88. Zeisel SH, DaCosta KA, Franklin PD, et al (1991) Choline, an essential nutrient for humans. FASEB J 5:2093–2098
89. Trimble KC, Molloy AM, Scott JM, Weir DG (1993) The effect of ethanol on one-carbon metabolism: increased methionine catabolism and lipotrope methyl-group wastage. Hepatology 18:984–989
90. Duce AM, Ortiz P, Cabrero C, Mato JM (1988) S-Adenosyl-L-methionine synthetase and phospholipid methyltransferase are inhibited in human cirrhosis. Hepatology 8:65–68.
91. Casini A, Cunningham M, Rojkind M, Lieber CS (1981) Acetaldehyde increases procollagen type I and fibronectin gene transcription in cultured rat fat-storing cells through a protein synthesis-dependent mechanism. Hepatology 13:758–765
92. Davis BH, Pratt BM, Madri JA (1987) Retinol and extracellular collagen matrices modulate hepatic Ito cell collagen phenotype and cellular retinol binding protein levels. J Biol Chem 262:10280–10286
93. Leo MA, Lieber CS (1983) Hepatic fibrosis after long-term administration of ethanol and moderate vitamin A supplementation in the rat. Hepatology 3:1–11
94. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, et al (1986) VA cooperative study on alcoholic hepatitis, II: prognostic significance of protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 43:213–218
95. Roggin GM, Iber FL, Kater RMH, Tabon F (1969) Malabsorption in the chronic alcoholic. Johns Hopkins Med J 125: 321–330
96. Roggin GM, Iber FL, Linscheer W (1972) Intraluminal fat digestion in the chronic alcoholic. Gut 13:107–111
97. Bretagne JF, Lemee P, Esvant E, Gastard J (1982) Evaluation of protein-losing enteropathy in the cirrhotic patient by assessing the intestinal clearance of alpha 1 antitrypsin. Semin Hosp 58:575–577
98. McCullough AJ, Tavill AS (1991) Disordered energy and protein metabolism in liver disease. Semin Liver Dis 11:265–277
99. Owens OE, Trapp VE, Reichard GA, et al (1983) Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. J Clin Invest 72:1821–1832
100. Nompleggi DJ, Bonkowsky HL (1994) Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. Hepatology 19:518–533

第 56 章

营养与免疫：缺锌小鼠淋巴细胞生成作用的破坏 *Pamela Fraker*

从最近的以及早期的许多研究证明，锌缺乏可损害人和动物的宿主防御能力，从而导致患病率和死亡率增加[1~4]。缺锌小鼠可以代表营养与免疫相互关系的最好和最有全面特点的动物模型。由于证明小鼠是人类的可靠免疫学模型已有 20 年，本章将重点讨论最近用缺锌小鼠所作的研究。

淋巴细胞减少、宿主防御能力降低与锌摄入不足

由于锌缺乏对免疫系统的影响十分迅速而明显，因而需要探讨锌缺乏时防御能力降低的基本原因。根据作者对缺锌成年小鼠所进行的研究，缺锌小鼠的抗体和细胞介导应答能力的丧失往往与能参与免疫应答的淋巴细胞的绝对数减少有关[2~6]。例如，锌缺乏使青年小鼠体重下降 25%时，胸腺的重量减少 50%，而脾和周围血液中的淋巴细胞数则减少到几乎只有一半[6]。抗体和细胞介导的应答能力也大约只有这些小鼠正常值的一半，与淋巴细胞的绝对数减少呈相关[6]。重要的是，锌缺乏小鼠虽然脾细胞数减少了 50%，脾的 T 和 B 淋巴细胞的主群和亚群的表型分布或其比例仍维持正常[7]。从作者及其他几个实验室所得的结果表明，若以每个细胞为单位，则缺锌小鼠残留的脾细胞对某些抗原和促有丝分裂素的应答正常[6,8]。不论细胞是来自吃缺锌或适锌饲料的小鼠，每个 T 细胞所产生的白细胞介素 Ⅱ 以及每个 B 细胞所产生的抗体量都相同[6,8]。因此，在细胞水平上，由缺锌小鼠制备的淋巴细胞的许多功能仍能完整无缺。由于能参加免疫应答的淋巴细胞总数减少，缺锌小鼠对外来攻击所产生的应答的总强度也降低。这个发现，连同早期研究者所观察到动物和人在缺锌和许多其它型营养不良时都伴随有胸腺萎缩和淋巴细胞减少，表明淋巴细胞减少(周围免疫系统中淋巴细胞的绝对数减少)在宿主防御能力的降低中起重要作用[2,4,6,9]。下面将讨论的一些新的资料，为阐明淋巴细胞减少的基本原因提供了一些线索。

骨髓产生的 B 细胞

骨髓和胸腺是产生淋巴细胞的主要免疫组织。骨髓是体内最大的组织之一，通过所谓的淋巴细胞生成作用，每天必需生产几十亿个新淋巴细胞[10,11]。60%以上年幼淋巴细胞的死亡是由于免疫球蛋白链或 T 细胞受体重排错误。这些有错误的细胞发生一种称为细胞凋亡(apatosis)(由程序预定的细胞死亡)的细胞自杀，作为使它们从系统中清除的方法[12]。其它的淋巴细胞在被取代以前也只生存数日[10,11]。骨髓组织的庞大，以及其淋巴细胞的更新快和死亡率高，提示这个组织需要大量的营养素以维持其功能。在淋巴细胞生成过程中，其前体细胞不仅要成熟，而且要能增殖[10,11]。细胞分裂、生长和成熟当然都需要适量的锌[13]；当锌缺乏进展并且锌成为限制因素时，淋巴细胞生成的速度减慢。于是作者推论淋巴细胞生成的速率减慢可能是淋巴细胞减少的主要原因。

由于作者十分注意淋巴细胞的生成，本文将给读者提供一个简短的综述。图 1 说明现在用于监测鼠的骨髓 B 细胞发育的表型标志或细胞表面标志的示意图，从只具有未重排的生殖种系(germ line)免疫球蛋白基因的最早前体细胞到活泼表达 IgM 和 IgD 的成熟细胞[10,11,14]。由于具有进化上受调节的表面标志的序列可以用于研究正在发育的 B 细胞，作者最初把注意力放在缺锌时 B 淋巴细胞的生成过

程。成年哺乳动物B细胞的所有分化和成熟过程都在骨髓发生[10]。相反，T细胞的发育由骨髓开始，但在胸腺中完成，使研究T-细胞的淋巴细胞生成作用复杂化，这就是为什么作者最初把重点放在研究B-淋巴细胞的淋巴细胞生成的原因。据认为，Thy 1^{lo} Lin Sca^{+} $Rh123^{lo}$骨髓细胞是富含多功能的干细胞，而这些干细胞是血液中所有细胞(包括B-细胞在内)的前体[15]。研究这些最早的前体细胞比较困难，因为它们仅占骨髓中有核细胞的0.05%[15]。与B-细胞系统有关联的一种最早出现的细胞表面标志是B220，它是具有酪氨酸磷酸酶活性的一大族糖蛋白(CD45)中的一部分[10]。在B细胞发育全过程中，B220都留在B细胞的表面，在成熟的循环中的B细胞上仍可见到。携带B220的B细胞总共占鼠的骨髓有核细胞的25%～30%。有几个实验室的工作表明，有些B细胞的最早前辈，或称为前-原-B细胞(pre-pro B cell)，也带有$S7^{+}$或CD43(或白涎素；leukosialin)($B220^{+}$ $S7^{-}$)标志(图1)[10,14]。重链免疫球蛋白基本存在于非常不成熟的B细胞的种系构型中。原B(pro-B)细胞逐渐获得第三种HSA^{+}表面标志，并变为$B220^{+}HSA^{+}$ $S7^{+}$[14]。HSA是所谓的热稳定抗原。Hardy的实验室最近证明依赖锌的金属蛋白酶(BP-1)在“晚”原-B细胞以及所有的前-B(pre-B)细胞中都可以发现[14]。在晚原-B细胞中约80%进行DJ_H重排，但还没有完整的重链(表1)。所有的原-B细胞占骨髓有核细胞的4～6%。前-B细胞进行广泛的基因重排，最后表达胞浆的μ链，或在小或晚-前-B阶段的IgM重链($B220^{+}HSA^{+}S7$ $Bp\text{-}1^{+}$ $s\mu c\mu^{+}$)(图1和表1)。最后，这些细胞进化为未成熟B细胞，其表面表达IgM并能对某些抗原的攻击产生反应($B220^{+}IgM^{+}IgD^{-}$)。最后，生成表达IgM和IgD的成熟B细胞($B220^{+}IgM^{+}IgD^{+}$)，最终移出进入周围免疫系统。成熟的细胞仅构成骨髓有核细胞的3%～6%。很明显，各种表面标志能用于监测缺锌对骨髓B-细胞发育的影响，以及确定每一B-细胞群对缺锌的相对敏感性。

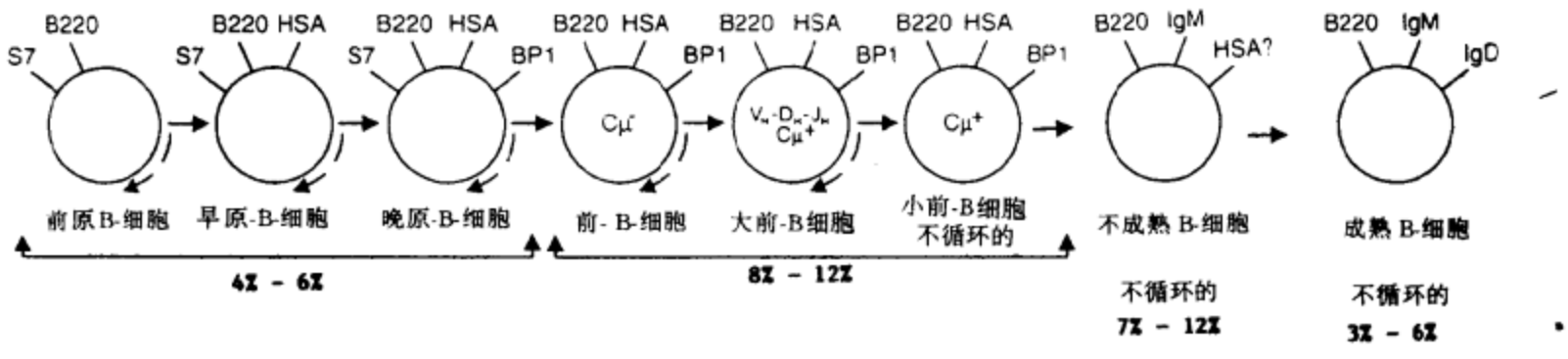


图1 描述细胞表型或细胞表面标志的示意图，这些标志可用于区别鼠类骨髓细胞中B-细胞发育的不同阶段

表1 pro-和pre-B细胞的表型标志和免疫球蛋白重链重排的状态

早-原-B细胞	晚-原-B细胞	前-B细胞	晚-前-B细胞
$B220^{+}S7^{+}BP\text{-}1^{-}$	$B220^{+}S7^{+}BP\text{-}1^{+}$ D至J_H	$B220^{+}S7^{-}BP\text{-}1^{+}$ V_H至DJ_H	$B220^{+}S7^{-}BP\text{-}1^{+}$ $c\mu$
占骨髓细胞的4%～6%		占骨髓细胞的8%～14%	

缺锌损害小鼠骨髓淋巴细胞的生成

据作者所知，尚未有人用现代免疫学手段研究营养不良和缺锌对淋巴细胞生成过程的影响。作者对所用的膳食分组在此只作一概述，详情可见最近发表的文章[6,16]。年轻的成年小鼠用以鸡蛋白并强化生物素为基础的合成饲料饲养。适锌和适锌限食组小鼠的饲料含锌30 mg/g。缺锌小鼠饲料的锌低于1 mg/g。在第30天，缺锌组小鼠的尾部有中度不全角化，而且体重只有适锌组小鼠的70%～75%者被设定为中度缺锌；有广泛尾部、爪、耳等不全角化和体重只有对照组的65%～68%者被认为是严重缺锌[6,16]。在中度缺锌和严重缺锌小鼠之间虽然看到显著的皮肤病学和免疫学方面的差异，但其血清锌水平两组之间只有轻度差别。这并不奇怪，因血清锌和组织锌水平只是锌状态比较粗略的指征[3]。在血清皮质酮(CS)水平方面，严重缺锌(1.88 μmol/L)小鼠比中等缺锌(0.73 μmol/L)小鼠高，适锌对照鼠为0.35 μmol/L。中等缺锌和严重缺锌小鼠的淋

腺重量分别为适锌小鼠的 50%和 20%，表明用体重和皮肤损害的程度来分组可以表现出免疫学上的区别。同样，缺锌使脾的淋巴细胞减少，中等缺锌者的淋巴细胞数只有正常数的 1/2，而严重缺锌者只有正常数的 1/3。如以吃限食含锌饲料的小鼠作为缺锌营养不良小鼠的对照，发现其体重、胸腺重和血清锌水平与适锌小鼠相似，在大多数实验中看不出有统计学的显著差别[6,16]。

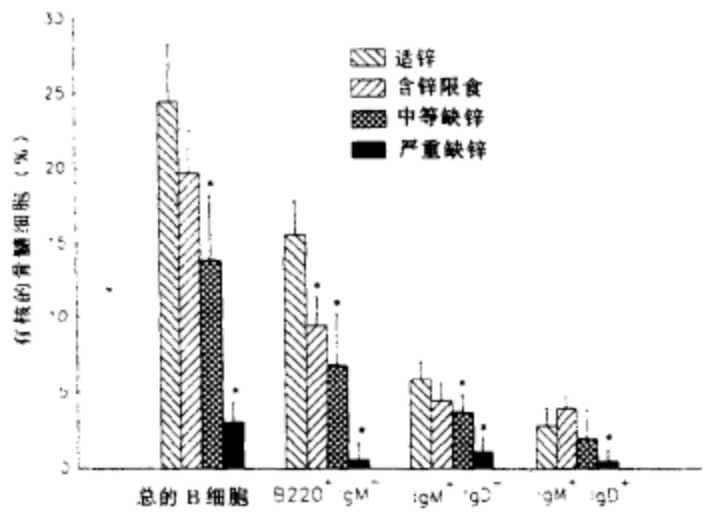


图 2　适锌、含锌限食、中等缺锌和严重缺锌年轻的成年 A/J 小鼠在摄取实验饲料 28 天后的骨髓 B 细胞系早($B220^+Ig^-$)、未成熟($B220^+IgM^+$)及成熟(IgM^+IgD^+)细胞的表型。用流动细胞计分析，每种膳食组有 6～8 只小鼠，均个别进行分析得出均数±SD。*p＝<0.05 表示与适锌组的比较。数据是两项实验的代表值。

中等和严重缺锌小鼠的骨髓都有明显改变。中度缺锌使年轻成年小鼠骨髓带 B220(骨髓 B 系统的所有细胞)的有核细胞的百分比降低 43%。严重缺锌者降低 91%(图 2)。尚未表达免疫球蛋白的早 B 细胞($B220^+Ig^-$)，在中等缺锌小鼠仅降低 60%，而在严重缺锌者几乎查不出来。未成熟 B 细胞($B220^+IgM^+IgD^-$)也受到类似损害，根据缺乏程度下降 35～80%；成熟的 B 细胞(IgM^+IgD^+)的抵抗力稍强，中等缺锌小鼠有中等度减少，而严重缺锌小鼠则有显著减少(图 2)。流动细胞计的散点图谱表明缺锌使小核骨髓细胞(含发育中的淋巴细胞百分比较高)显著下降[16]。由于所测定的任一 B 细胞亚群没有累积现象，表明缺锌对淋巴细胞发育没有特异的阻断作用。这一结论要在对比原-B 与 前-B 细胞的三色和四色分析，以及通过动力学研究对细胞亚群模式的改变进行更全面的检验后才能得出。

缺锌对原-B 和前-B 细胞的影响

另一系列研究是检验缺锌对原-B 和前-B 细胞发育的影响。这是一个非常关键的时相，因为在晚原-B细胞中生殖种系基因开始重排以形成免疫球蛋白重链(μ)，最后在晚前-B 细胞的胞浆中表达 cμ(图 1 和表 1)。表 1 中的标志-分子序列可区分获得 S7(或 CD43)的早原-B 细胞($B220^+S7^+$)与开始表达 BP-1($B220^+S7^+Bp\text{-}1^+$)的晚原-B 细胞。大多数晚原-B 细胞(约 80%)开始基因重排 (D 至 J_H)(表 1)[14]。在整个早前-B-细胞相($B220^+S7^+BP\text{-}1^+$)(V_H 至 DJ_H)均发生重排，使这些细胞变成表达 $c\mu^+$ 或胞浆 IgM 分子重链的小的不循环的前-B 细胞。

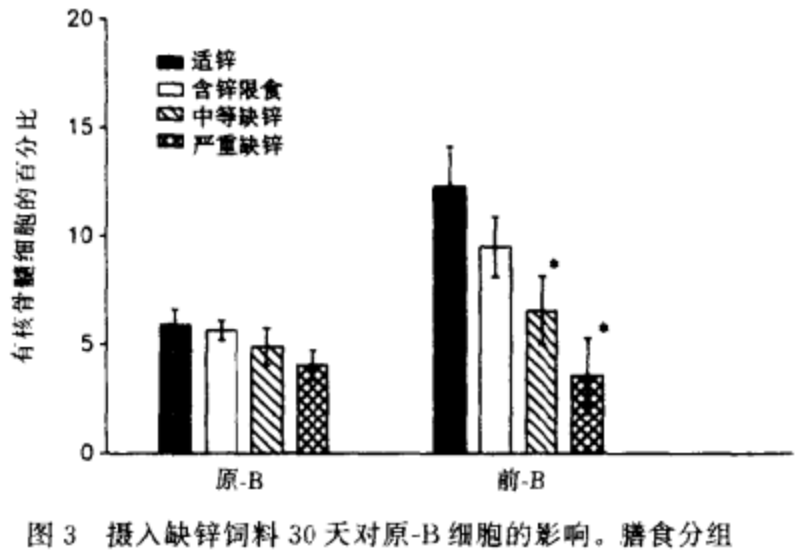


图 3　摄入缺锌饲料 30 天对原-B 细胞的影响。膳食分组如图 2 所示。大多数的原-B 细胞是以生殖种系构型或刚开始重排其免疫蛋白重链基因。前-B 细胞中进行广泛的重排，最后表达 cμ。以均数±SD 表示，有 * 为与适锌组有显著差别 P＝<0.05。每组有 8～10 只小鼠。

为了观察缺锌对原-B 和前-B 细胞的影响，再一次给年轻成年 A/J 小鼠以适锌、适锌限食或缺锌的饲料，缺锌小鼠再分为中等和严重缺锌[6,16]。作者的第一个三色方案(抗 B220,S7,IgM)的初步数据见图 3，中等和严重缺锌使正在受到基因重排的前-B 细胞群分别下降 50%和 70%。如前一研究，缺乏愈重，骨髓 B-细胞区室的减少愈多。重要的是，中等或严重缺锌都不影响骨髓中 B-细胞的百分比。原-B 细胞比其它 B-细胞谱系对缺锌有更大的耐受性。如果早原-B 细胞继续显示对锌缺乏有明显耐受性，这将是一个重要的发现。可能原-B 细胞比正在进行重链和轻链基因重排的前-B 和未成熟 B-细胞进入细胞凋亡状

态的可能性较小，有更好的“存活”机制[14]。因原-B细胞尚未作被清除时所需的非生产的或抗自身的重排，它们不像其它的B-细胞阶段，未发生细胞死亡的程序安排。前-B细胞作了许多无意义的或非生产性的重排，可能更容易发生细胞凋亡。这也可以解释为什么原-B细胞对缺锌的耐受性更大。最近观察到原-B细胞比其它B-细胞的前辈含有更多的bcl-2，这是一种肿瘤基因样蛋白质，在高水平时可以延长细胞寿命和对细胞凋亡有耐受性。这些结果也可用于解释我们的问题[17]，如果原-B细胞在以后的实验中仍显示对缺锌有耐受性，作者提出应观察这种特性是否有普遍性。换句话说，原-B细胞是否比其它B-细胞前体对糖皮质激素或放射线引起的细胞死亡有更大的耐受力?原-B细胞抗缺锌的这一发现，将会是营养学研究在促进我们对免疫学的基本了解方面所作重大贡献的一个实例。

总而言之，这些数据清楚表明，中等或严重缺锌使骨髓中正在发育的B细胞显著减少。缺锌可能损害淋巴细胞的生产，使淋巴细胞的丢失达到如此程度。需要进一步研究缺锌对淋巴细胞生成速率的影响和对增殖的原-和前-B细胞的细胞周期状态的影响来更清楚地证明这点。截至目前所收集到的资料，使作者进一步相信其假说，即在缺锌时所观察到的淋巴细胞减少，部分原因是由于淋巴细胞的生产减少。这些研究也清楚表明，营养不足能显著改变骨髓B-淋巴细胞的生成过程，使早期的和未成熟的B-细胞前体明显减少。

缺锌时糖皮质类固醇升高的可能作用

几年前，作者曾证明缺锌小鼠糖皮质类固醇(特别是皮质酮)长期升高，而且切除肾上腺以去除这种类固醇的来源可以预防缺锌时的胸腺萎缩[18,19]。最近的许多文献表明，皮质酮和其它糖皮质类固醇容易引起未成熟胸腺细胞的死亡[12,20]。的确，糖皮质类固醇诱导胸腺细胞的凋亡已成为研究细胞死亡的经典系统[12,20]。用肾上腺切除术可以证实缺锌小鼠糖皮质类固醇长期升高是否对发育中的骨髓B细胞缺失起任何作用[21]。在两项互不相关的实验中，给小鼠切除肾上腺或作假手术后休养10～14天，再给下列4种实验饲料：适锌假手术对照、适锌切除肾上腺、缺锌假手术或缺锌切除肾上腺。因考虑到肾上腺切除的小鼠较脆弱，可能不能存活到显著缺乏的程度，因而当小鼠仅有轻度缺锌(体重为适锌假手术小鼠的82%)时即终止实验。处死小鼠时，检查所有作过肾上腺切除术者以确定没有肾上腺残留、胸腺大小正常、并且血清皮质酮水平降低。缺锌假手术组小鼠的皮质酮水平升高达6倍，胸腺大小是切除肾上腺缺锌小鼠的65%。此外，缺锌假手术组小鼠比缺锌切除肾上腺组小鼠的前-B细胞减少50%[21]。的确，切除肾上腺的缺锌小鼠，其原-B细胞、未成熟和成熟B细胞均类似于假手术适锌小鼠的变异[21]。切除肾上腺以去除皮质酮在实质上保护了轻度缺锌小鼠骨髓B-系统细胞的发育和预防胸腺萎缩。这些结果提示，高度缺锌时所产生的皮质酮慢性升高对缺锌时所见到的淋巴减少和胸腺萎缩也起作用。

为了证实这些发现，作者后来证明，用植入法使皮质酮类固醇的水平与缺锌所致者类似，也可使骨髓B细胞减少，与在缺锌小鼠所见者相类似[22]。由于凋亡的细胞被迅速吞噬，在活体内难于测定细胞死亡的水平。可是，作者怀疑缺锌合并皮质酮长期升高会使淋巴细胞前体的细胞凋亡水平升高，促使淋巴细胞减少。作者用流动细胞计方面的最新进展来测定细胞凋亡，以期能评价缺锌和适锌小鼠骨髓前体细胞的细胞死亡水平[23]。

髓细胞生成

骨髓是产生包括髓样细胞系列在内的各种血细胞的场所[24]。髓样细胞系列包括吞噬细胞(如单核细胞，巨噬细胞，嗜中性细胞)以及嗜伊红和嗜碱性细胞。以往的实验数据表明，当缺锌而使B-细胞区室变为耗空时，用流动细胞计测定其散点图谱表明，缺锌小鼠骨髓中带髓样细胞标志的细胞积累或增加，以及大颗粒细胞百分比增加[16]。严重缺锌时，髓样细胞的百分比增加50%～70%。提示髓细胞生成不像淋巴细胞生成受缺锌的影响那么严重。确实，作者较早期的一项研究发现，中等及严重缺锌小鼠血中嗜中性细胞明显增加(未发表)。在长期骨髓培养物中加入糖皮质激素促进髓样系列细胞的发育[25]。事实证明，髓细胞生成对糖皮质激素的抑制细胞凋亡作用有耐受性。可是，应当承认，要解释为什么髓样细胞的产生受缺锌的影响较少比较困难，除非这些细胞内贮存较多的锌和/或金属硫蛋白。因吞噬细胞是免

疫防御的第一道防线，如果在缺锌时它们的产生较多和寿命较长则是很有意义的。这个系统可能代表一种保护或挽救机制，在缺锌不断加重和在其它免疫系统被抑制时，这个系统可提供最小的免疫保护作用。

展望

就迄今所收集到的资料，作者提出下列工作假说。当锌受限时，为了保留残余的锌用于真正重要的组织(如大脑、心、肝、肾等)，可能需要减少淋巴细胞的生成。当锌受限时，诱发下丘脑-垂体-肾上腺皮质内分泌轴，使糖皮质类固醇的水平长期升高[18,19]。作者曾指出类似于缺锌时所发现的糖皮质类固醇水平可以使胸腺萎缩，并在体内和体外实验中见到 B 细胞的前体减少[22]。无疑，锌水平低下也会使 B 和 T 细胞的增生和成熟减少，这是由于锌在细胞分化、生长和增生中有重要作用[3,13]。锌的中等度缺乏也可能协同地使 B 和 T 细胞前体更易于发生由糖皮质类固醇引起的细胞凋亡。虽然现在还不可能精确地比较锌不足与糖皮质类固醇对淋巴细胞生成的影响，但是作者证明两者都能够并确实在骨髓 B 细胞缺乏中起作用。这可能是一种下调机制，即在某些营养不良时淋巴细胞生成减少，从而可节约大量营养素。因髓样细胞是机体的第一线防御，它们对类固醇和细胞凋亡也可能有较大的耐受性。这可以解释骨髓的髓样细胞受缺锌影响较少的事实。继续生产和维持髓样细胞，能提供某些基本的或最低水平形式的免疫保护作用。

在今后当免疫治疗变得更实际时，对缺锌可改变淋巴细胞生成功能的认识将更为重要。已知某些细胞激素可促进 B 细胞和 T 细胞的成熟和增殖[11]。有可能在将来，这些细胞激素能用于刺激营养不良者骨髓 B-和 T 细胞的产生。虽然，还难于定量地评估缺锌小鼠的糖皮质激素长期升高在下调淋巴细胞生成中所起的作用，作者最近在固醇类植入和肾上腺切除的研究中表明，糖皮质类固醇在 B 细胞(以及 T 细胞)减少中起一定作用，因为它们在 B 细胞前体中可以迅速诱发细胞凋亡[22]。可以预见有可能用某些糖皮质激素拮抗物(如 RU40555 或其它类似物)通过减少破坏淋巴细胞前体而不改变其基本代谢功能以用于治疗营养不良[20,22]。已有人考虑将这种治疗用于爱滋病病人，因他们的皮质素水平也升高。

感谢

作者感谢 Farzaneh Osati 提供关于 B-细胞的数据，和 Teresa Vollmer 对本文的准备。本工作得到美国卫生研究所研究基金(HD10586-16)的资助。

参考文献

1. Kuvibidila S, Yu L, Ode D, Warrier RP (1993) The immune response in protein-energy malnutrition and single nutrient deficiencies. In Klurfeld DM (ed), Human nutrition: a comprehensive treatise. Plenum Press, New York, pp 121–157
2. Fraker PJ, King L, Garvy B, Medina, C (1993) Immunopathology of zinc deficiency: a role for apoptosis. In Klurfeld DM (ed), Human nutrition: a comprehensive treatise. Plenum Press, New York, pp 267–283
3. Endre L, Beck F, Prasad A (1990) The role of zinc in human health. J Trace Elem Exp Med 3:337–375
4. Chandra R, Newberne P (1977) Nutrition, immunity and infection. Plenum Press, New York
5. Falutz J, Tsoukas C, Gold P (1988) Zinc as a cofactor in human immunodeficiency virus-induced immunosuppression. JAMA 260:1881–1883
6. Cook-Mills J, Fraker PJ (1993) Functional capacity of residual lymphocytes from zinc deficient adult mice. Br J Nutr 69:835–848
7. King LE, Fraker PJ (1991) Flow cytometric analysis of the phenotypic distribution of splenic lymphocytes in zinc deficient adult mouse. J Nutrition 121:1433–1438
8. Dowd PS, Kellher J, Guillou PJ (1986) T-lymphocyte subsets and interleukin-2 production in zinc-deficient rats. Br J Nutr 55:59–69
9. Wing EG, Magee DM, Barczynski LK (1988) Acute starvation in mice reduces number of T cells and suppresses the development of T-cell mediated immunity. Immunology 63: 677–682
10. Rolink A, Melchers F (1991) Molecular and cellular origins of B lymphocyte diversity. Cell 66:1081–1094
11. Kincade P, Lee G, Pietrangeli C, et al (1989) Cells and molecules that regulate B lymphopoiesis in bone marrow. Annu Rev Immunol 7:111–143
12. Cohen J, Duke R (1992) Apoptosis and programmed cell death in immunity. Annu Rev Immunol 10:267–293
13. Chesters J, Boyne R (1991) Nature of Zn^{2+} requirement for DNA synthesis by 3T3 cells. Exp Cell Res 192:631–636
14. Hardy RR, Carmack CE, Shinton SA, et al (1991) Resolution and characterization of pro-B and pre-pro-B cell stages in normal mouse bone marrow. J Exp Med 173:1213-1225
15. Uchida N, Weissman IL (1992) Searching for hematopoietic stem cells: evidence that Thy-1.1^{lo} Lin- Sca-1+ cells are the only stem cells in C57BL/Ka-Thy-1.1 bone marrow. J Exp Med 175:175–184
16. King LE, Osati-Ashtiani F, Fraker P (1995) Depletion of cells of the B-lineage in the bone marrow of zinc deficient mouse. Immunology 85:69–73
17. Merino R, Ding L, Veis D, et al (1994) Development regulation of the Bcl-2 protein and susceptibility to cell death in B-lymphocytes. EMBO 13:683–691
18. DePasquale-Jardieu P, Fraker PJ (1979) The role of corticosterone in the loss in immune function in the zinc-deficient

A/J mouse. J Nutr 109:1847–1855
19. DePasquale-Jardieu P, Fraker PJ (1980) Further characterization of the role of corticosterone in the loss of humoral immunity in zinc-deficient A/J mice as determined by adrenalectomy. J Immunol 124:2650–2655
20. Schwartzman R, Cidlowski J (1993) Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. Endocr Rev 14:133–151
21. Fraker P, Osati-Ashtiani F, Wagner M, King LL (1995) Possible roles for glucocorticoids and apoptosis in the suppression of lymphopoiesis during zinc deficiency. J Am Coll Nutr 14:11–17
22. Garvy B, King L, Telford W, et al (1993) Chronic levels of corticosterone reduce the number of cycling cells of the B-lineage in murine bone marrow and induce apoptosis. Immunology 80:587–592
23. Telford W, King L, Fraker PJ (1991) Evaluation of glucocorticoid induced DNA fragmentation in mouse thymocytes by flow cytometry. Cell Prolif 24:447–459
24. Leenen P, deBruijn M, Voerman J, et al (1994) Markers of mouse macrophage development detected by monoclonal antibodies. J Immunol Methods 174:5-19
25. Dexter T, Allen T, Lajtha L (1977) Conditions controlling the proliferation of hemopoietic stem cells in vitro. J Cell Physiol 91:335–341

第 57 章

食品中的有毒物质

Michael W. Pariza

“食品毒理学”一词不是指食品本身的毒理学而言，而是指可能与食品有关的有毒物质(尤其是那些天然存在的有毒物质)的研究[1]。有些特殊食品，例如河豚鱼和蕨菜，含有浓度很高的天然毒素。一般食品(超级市场上常见的各种食品)只有极偶然的机会才会被浓度高得令人无法承受的天然毒素所污染，但这种情况并不常见。因此，食品毒理学工作者一般不关注食物本身，而是关注那些有时存在于食品中的有毒物质。天然存在的毒物有两大类：固有毒物(inherent toxicants)与污染物(contaminants)(见表 1)。

区分“有毒物质(toxic substance)”与“毒性作用(toxic effects)”有重要意义[1,2]。一种有毒物质可产生毒性作用，不过只有其浓度达到足够高才产生毒性作用。因此，有毒物质(毒物)与毒性作用两个词不是同义的。

这种区分法反映了毒理学科的一个原则。这种原则的最初描述如下：“每种物质都是有毒的，没有无毒的物质。只有剂量决定一种物质不是毒物。例如每种食物和每种饮料，如果食之或饮用过量，即会成为有毒的……”[3,4]。这种看法非常有价值，不过或许最令人吃惊的是炼金术士 Paracelsus 早在 1564 年就写下了这一原则！

我们在这 430 年中学到的毒理学知识只不过可用来强化 Paracelsus 的非凡见识。而今我们认识到所有化学物质都是潜在有毒的，而剂量本身决定是否会发生毒作用。确实，最近将毒物(或毒素)定义为，“人或动物摄入一定量时能表现出明显危险的物质”[5]。我们与 Paracelsus 不同的是只对最烈性(即接触水平在数毫克/公斤体重即产生有害作用)的物质使用“毒物”一词。

如果药物和家庭用化学品表现出某种程度的毒性，人们不会感到意外。但人们对待这些物质的态度则很不相同。然而，即使最有知识的人也难以接受一般食品中普遍存在潜在有毒物质的观点。有些必需营养素(例如维生素 A 和维生素 D)，在摄入水平并不比维持适度健康状态高很多的情况下即会产生毒性作用。这些营养素和食物中许多其它天然物质的安全系数远远小于通常用于食品添加剂的 100 倍安全系数[1]。

因此，本章的目的是就对食品有关的毒理学问题提出一些原则性见解。尽管所有食品化学物质(天然存在的及人工合成的)都是潜在有毒的，但是因食用一般食品而引起毒性作用的情况确属罕见。

食品毒理学与法律

食品安全与毒理学科的关系是复杂的。开展这方面的研究有两个重要原因：探求新知识和评价安全性。前者是真正的科学目标，而后者则是科学、政治和法律的混合体[5]。

根据法律，凡有意加到食品中的物质必须证明在预期的使用条件下是安全的。评价安全性的方法和程序是科学问题，然而科学范围之外的某些条件也在做最后决定时起作用。

例如，有些物质可能被分类为 GRAS(一般认为是安全的)。至于决定某物质是否是 GRAS，则应留由科学界中经过培训并有经验的专家们做出，而食品和药物管理局(FDA)则保留质疑或确认 GRAS 决定的权力[5]。

在美国食品、药物和化妆品法(FD&C 法)中有有关对色素添加剂、农药残留、以往许可的食物成分(1958 年 FD&C 法最后修订以前使用的食物成分)以及 FDA 已颁布的正式食品添加剂条例中的物质

的规定。同时还有不可避免的污染物的专门管理法规。

表 1 食品毒物的类型

固有毒物
● 在正常生长条件下，食品微生物通过生物合成而产生的代谢物
● 在应激条件下，食品微生物通过生物合成而产生的代谢物
污染物
● 直接污染食品的毒物
● 由生产食品的微生物从环境中吸收的毒物
● 由食品微生物吸收环境中的物质而产生的有毒代谢物
● 食品加工制备过程中形成的毒物

FD&C 法中最有名的条款或许是 Delaney 条款。该条款因主持将此修正案加到 FD&C 法中的国会分委员会的国会议员的姓氏而得名。Delaney 条款规定禁止使用已证明对人或动物致癌的食品添加剂。该条款在 FD&C 法中出现 3 次，即分别出现在第 409 款(食品添加剂)、第 706 款(色素添加剂)和第 612 款(动物饲料和兽药)。

原料农产品的农药残留不受 Delaney 条款约束，但食品经加工后残留的浓缩农药则要遵守此项条款。换言之，出售的苹果中含有微量由美国环保局(EPA)批准的致癌性农药是合法的，而出售用此苹果制作的苹果酱则是不合法的，甚至没有必要说明苹果酱中含有此种农药残留。根据此法律，只要从理论上可能存在此种浓缩的农药残留，就应禁售以这种食物为原料的加工食品。

相反，Delaney 条款却不用于在食品或食品添加剂中所存在的无法避免的污染物，即使这些污染物是致癌物。例如，花生中的微量黄曲霉毒素，或某些化学合成色素中的某些次要杂质。对于这类污染物，法院已责成 FDA 根据危险度评价方法，加上不受理小事的法律原则来处理[5,6]。

总之，在某些动物实验中呈极弱致癌性而对人无致癌证据的添加剂(如糖精)则会被禁用(实际上糖精没被禁用的唯一原因是由于国会的特别豁免)。同时，有些在理论上“更危险的”天然或合成致癌物不可避免地污染食品或色素添加剂均被 Delaney 条款豁免。为此，FDA 制定了污染物的可耐受限量。

实际上所有食品都含有微量致癌物质，且多为天然来源的[1,7,8]。例如发酵饮料中的尿烷(urethane)和香辛料中的某些天然成分，如黄樟、甜罗勒和桂皮中的黄樟素(safrole)(一种天然的食品香精，60 年代作为有意添加的食品添加剂而被禁用)[9]。该联邦法规的实际结果是，即使食品含有某些不允许有意添加的成分，但仍可在美国合法销售。

食品毒理学术语

像所有的学科一样，毒理学也有自己的词汇。食品毒理学工作者用的术语包括急性毒性、慢性毒性、亚慢性喂饲试验、最大耐受剂量(MTD)、无可见有害作用水平(NOAEL)和每日允许摄入量(ADI)。

急性毒性是指一次暴露引起的毒性反应，往往是立即发生的。一次致死剂量的氰化氢(50～60mg)可在数分钟内引起死亡。毒芹素(cicutoxin)是水毒芹(water hemlock)的毒性之所在，这种毒素往往能在牛吃的毒芹还没有通过食管口之前就迅速将牛毒死[10]。物质的急性毒性是以该物质一次杀死 50%的暴露动物的致死量(LD_{50})来确定的。

慢性毒性指的是需要相当时间才发挥作用的毒性，如癌症。慢性毒性试验需要给啮齿类动物持续喂饲受试物 20～24 个月。照 LD_{50}类推，引起 50%的暴露动物发生癌所需的致癌物剂量为半数致癌(肿瘤)剂量(TD_{50})[8]。

亚慢性喂饲试验是“用一种合适的动物品种进行的 90 日的毒理学试验”。亚慢性喂饲试验常用来确定 MTD 和非致癌物的 NOAEL。

MTD 是“最大耐受剂量(maximum tolerated dose)”的缩写。它是不引起明显毒性表现的最大暴露剂量[11]。在慢性毒性试验中，一般以 MTD 以及一个或两个更低的受试物剂量喂饲。MTD 的观点曾受到批评，因为它是完全建立在粗略的毒性指标(如体重下降)基础上的，而对于在更低剂量可能出现细胞毒性的精细生物化学指标却没有观察[12]。

NOAEL 是“无可见有害作用水平(no observable adverse effect level)”的缩写。对于在慢性喂饲试验中引起毒性反应(癌除外)的物质来说，NOAEL 可用于确定每日允许摄入量(ADI)[6,12]。

ADI 是“每日允许摄入量”(acceptable daily intake)”的缩写。按照常规，将非致癌物的 ADI 定为 NOAEL 的百分之一。

证明有可能引起癌症的食品添加剂当然要按

Delaney 条款处理。实际的结果是对这种物质不能制定 NOAEL，因此不得添加于食品之中(至于这种假设在科学上是否正确，尚需讨论)。

评价安全性的传统方法

啮齿类动物喂饲试验是用传统方法对新食物成分进行安全性评价的核心试验。一般用这些试验来评价单一化学物质，所投予受试动物的剂量要比推荐给人的摄入量大好多倍(100 倍或以上)。出自实际的考虑，做这类试验所用的试验动物数相对较少。为了弥补不足，只有用大剂量进行喂饲试验。(动物数少是指与可能暴露的总人群的相对数量而言。例如，美国的人口大约为两亿五千万，而我们所用的试验动物很难超过数百只，因此每只大鼠代表一个非常大数目的可能暴露的人群)。

喂饲相对少量的动物而投予相对大剂量的受试物，这种折衷方案需要解决的一个问题是：对受试物的暴露量究竟应该有多大？于是就产生了 MTD，即喂饲大鼠或小鼠以受试物而能不出现明显中毒表现的最大剂量。明显的中毒表现是以一组粗略的指标来确定的，例如，试验组动物的体重低于对照组的 90%[11]。

因此，这种传统的方法是先确定受试物的 MTD，然后以受试物的 MTD 喂饲啮齿类动物 2 年。如果试验组动物产生的癌超过对照组动物，则这种受试物就可能被判定为致癌物，并且可能根据 Delaney 条款被禁止用作食品添加剂。

如果未发现这种物质能诱发癌(或者通过与人无关的继发性机制诱发癌)，那么就可确定这种物质的 NOAEL。因此，就可能允许使用此种物质作为食品添加剂，不过其使用浓度应低得使人的摄入量不超过啮齿类动物 NOAEL 的百分之一。

评价安全性的新方法

这里所要讨论的评价步骤是用来评价那些拟以相对低的水平用于食品的物质(尤其是单一化学物质，有时是简单的混合物)的安全性。确定“相对低水平”是关键，因为要将受试物以给人的推荐摄入量的许多倍(往往是 100 倍或更多)喂饲试验动物。因此，按定义，预计人的接触量不得大于膳食的 1%，因为这样，接受人摄入量 100 倍的动物只能摄入纯受试物，而不能摄入其它食物(实际上预计人的膳食摄入量必须远远小于 1%，因为给动物喂饲的物质若大于其饲料的百分之几，则会有造成营养不平衡的危险)。显然需要有一种新方法来评价至少在某些人的膳食中可能会达到大于 1%的新型食品和“宏量成分”(例如用遗传工程技术生产的蕃茄和新型食用油)。

表 2　植物中固有毒物示例

毒　素	化学性质	主要食物来源	主要毒性症状
蛋白酶抑制剂	蛋白质(分子量 4 000～24 000)	豆类(大豆、绿豆、四季豆、菜豆、利马豆)；鹰嘴豆；豌豆；土豆(甜的、白的)；谷类	生长发育和食物的利用受损；胰腺肥大
血细胞凝集素	蛋白质(分子量 1 000～12 000)	豆类(蓖麻子、大豆、四季豆、黑豆、黄豆、矮刀豆)；小扁豆；豌豆	生长发育和食物的利用受损；体外红细胞凝集；对体外细胞培养物有促有丝分裂作用
皂角苷	糖苷	大豆；荷兰豆；花生；菠菜；芦笋	体外红细胞溶解
硫代葡萄糖苷酸	葡糖硫苷	甘蓝及相关品种；芜菁，芜菁甘蓝；萝卜；油菜子；芥菜	甲状腺机能减退和甲状腺肥大
氰	生氰葡糖苷	豌豆和豆类；豆类植物；亚麻子；亚麻皮；果仁；木薯	氰化氢中毒
棉子酚色素	棉子酚	棉子	肝损害；出血；水肿
山黧豆素原	β-氨基丙腈及衍生物	鹰嘴豆；巢菜	山黧豆中毒(中枢神经系统损害)
变应原	蛋白质?	几乎所有食物(尤其是谷类、豆类和坚果)	过敏者的变态反应
苏铁苷	甲基氧化偶氮基甲醇	苏铁属坚果	肝癌和其它器官癌

续表

毒　素	化学性质	主要食物来源	主要毒性症状
豆中毒	蚕豆嘧啶葡糖苷和伴蚕豆嘧啶葡糖苷(嘧啶-β-葡糖苷)	蚕豆(fava beans)	急性溶血性贫血
植物抗毒素	简单的呋喃（甘薯黑疤霉酮）	甘薯	肺水肿；肝、肾损害
	苯并呋喃(补骨脂灵)	芹菜；欧洲防风；	皮肤光过敏
	乙炔呋喃(蚕豆酮)	蚕豆(broad beans)	
	类异黄酮（豌豆素和云扁豆蛋白）	豌豆、嫩青刀豆	体外细胞溶解
吡咯双烷类生物碱	二氢吡咯	菊科和紫草科；草药汤	肝、肺损害；致癌剂
黄樟素	烯丙基取代的苯	黄樟；黑胡椒	致癌剂
α-蝇蕈素	双环八肽	毒蛾膏蕈	流延；呕吐；惊厥；死亡
苍术苷	甾类糖苷	蓟属(*Atractylis gummifera*)	糖原耗竭

引自参考文献 14。

在评价这类物质时需要用其它的可行方法来取代标准的大剂量动物喂饲试验。有一种试验原来是用来评价食品加工所用酶的安全性的[2]。

食品级的酶实际上是复杂的混合物，而不是单一物质。一般说来这种酶几乎没有经过纯化，源微生物所产生的每种物质实际上都可能存在于商品酶制剂中。若果真如此，我们就有理由提出应如何开展安全性评价的问题。究竟应该将重点放在这种活性酶上，还是应该对上市产品的所有成分都进行安全性评价？是否有必要考虑所有可能的有害作用，还是把重点放在由于使用此特定源微生物而可能产生的那些有害作用上，从而简化这项工作？

幸亏有大量微生物毒素的数据可作为建立评价系统的基础。因此，可能根据该微生物的作用来评价这种微生物酶制剂所预期可能产生的有害作用[2]。

基于这些考虑所建立的安全性评价系统，是先进行全面的文献述评以确定与源微生物或同种或同属的相关微生物的哪些有害作用(如果有的话)有关[2]。要特别注意经口摄入具有活性的毒素(肠毒素和某些神经毒素)的研究报告。如果确有这种报告，则有必要保证这种酶制剂不含这种有害物质。

通常情况下生产用的微生物是从那些既往在食品或食品配料生产中安全使用过的微生物中筛选出来的。在这种情况下，很可能没有该种微生物的有害作用的报告。不过可能仍需要做一些有限的动物试验以确保生产所选用的微生物不产生经口具有活性的未知肠毒素或其它有害物质。

稍加修改这种方法即可用来评价遗传工程微生物所生产的酶[5]。此外，主张着重于由源微生物可能产生的潜在有害物质(与实际上难以操作的通过大剂量的动物喂饲试验来泛泛探索可能的有害作用的方法不同)，也为政府和工业企业认可的遗传工程谷物的安全性评价系统奠定了基础[5,13]。

比较毒理学与固有毒物

安全性评价的传统方法是基于本世纪中叶所形成的观点提出的，其中某些观点目前看来并不合理[6,12]。特别是这种传统方法的一个基本设想(即“食物中的致癌物是罕见的，因而是可避免的”)显然是无根据的[7,8,12]。

相反，近来所提出的非传统方法则是将安全性评价与下述认识相结合，即要求绝对安全性不仅在科学上是天真的，而且，这种要求与由于资金紧张、需要把某些公共卫生目标放在首位的要求相抵触[7,8,12]。

由国际食品生物技术委员会和 FDA 所推荐的新方法的重点是比较毒理学[5,13]。从这个意义上来看，比较毒理学指的是对比新型食品中的固有毒素(即那些天然和内源性的毒素)的浓度与新型食品相对应的传统食品中固有毒素的浓度。这是一个与传统方法不同的基本观念的改变。传统方法强调通过很大的安全系数(人为地定为 100 倍)来保证无毒。这种新方法则允许新型食品中存在固有毒物，只不过其水平不得超过与新型食品相对应的传统食品所含的水平(对应的传统食品是即将为新型食品取代而目前正在使用的食品)。只要相对应的传统食品是被认为可安全食用的，固有毒物的安全性范围就不重要了。

表 3　食品中某些固有的天然致癌物

啮齿类动物的致癌物	植物性食品	浓度(ppm)
5-/8-甲氧补骨脂素	绉叶欧芹	14
	欧洲防风(熟的)	32
	芹菜	0.8
	芹菜(新品种)	6.2
	芹菜(应激的)	25
对肼基苯甲酸酯	蘑菇	11
谷氨酰胺对肼基苯甲酸酯	蘑菇	42
黑芥子苷	圆白菜	35～590
	鲜羽衣甘蓝	250～788
	菜花	12～66
	抱子甘蓝	110～1560
	芥菜(褐色)	16000～72000
	辣根	4500
对烯丙基茴香醚	罗勒	3800
	小茴香	3000
黄樟素	肉豆蔻	3000
	肉豆蔻衣	10000
	黑胡椒	100
丙烯酸乙酯	菠萝	0.07
芝麻酚	芝麻(加热的油)	75
α-甲基苄醇	可可	1.3
醋酸苄酯	罗勒	82
	茉莉花茶	230
	蜂蜜	16
	咖啡(烤咖啡豆)	100
咖啡酸	苹果、胡萝卜、芹菜、樱桃、茄子、苦苣、葡萄、生菜、梨、李子和土豆	50～100
	苦艾、大茴香、罗勒、香芹、莳萝、马郁兰、迷迭香、鼠尾草、欧洲薄荷、龙蒿和百里香	＞1000
	咖啡(烤咖啡豆)	1800
	杏、樱桃、桃和李子	50～500
绿原酸(咖啡酸)	咖啡(烤咖啡豆)	21600
新绿原酸(咖啡酸)	苹果、杏、硬花甘蓝、抱子甘蓝、圆白菜、樱桃、羽衣甘蓝、桃、梨和李子	50～500
	咖啡(烤咖啡豆)	11600

引自 Ames 等(文献 7)。

表 4　已证实存在于正常人类膳食中而能产生危害的植物毒物

物质(类别/名称/编号)	植物来源	减少危险的方法
蜂蜜毒物(7)		
乙酰梫木醇、雄枚豆醇、脱水雄枚豆醇	杜鹃花属/梫木属/杜鹃花科	有监测的禁止养蜂
钩吻碱	黄茉莉	
土　亭	新西兰马桑	
南非野葛素		

续表

物质(类别/名称/编号)	植物来源	减少危险的方法
牧草与肉类/乳毒物(4)		
毒芹素	水芹	合理放牧；回避
毒芹碱	毒芹	
甲基毒芹碱		
羟毒芹碱		
因对当地膳食选择、处理加工不当而产生的毒物(5+)		
甲叉环丙基丙氨酸	西非荔枝(未成熟)	回避
亚麻苦苷和百脉根苷	利马豆和木薯根	选种和育种(合理加工木薯)
β-N-草酰氨基-L-丙氨酸	鹰嘴豆	减少使用
(-)-鹰爪豆碱及有关生物碱	羽扁豆	合理加工
植物遗传因素/加工粗糙(1)		
茄碱	土豆	选种和育种、监测、合理加工
人类遗传因素(2)		
蚕豆嘧啶葡糖苷	蚕豆(fava bean)	减少使用
伴蚕豆嘧啶葡糖苷		
其它(2)		
葫芦素 E	西葫芦、黄瓜	育种分离
硝酸盐	菠菜和其它绿叶菜	合理施肥、合理加工；监测
总计 (21+)		

引自：国际食品生物技术委员会(参考文献 5)和 Hall(参考文献 15)。

显然，这些方法的可靠性取决于是否有日常食用的食品中天然毒物的可靠、完整的数据[5,13]。幸好由于大量的基础研究结果已形成了这些数据，而其中大多数的研究在研究时与食品毒理学的法律法规并无关系[5]。例如，我们知道植物中有许多种固有毒物(表 2)，还知道其中某些物质在动物试验中是致癌物(表 3)。不过，也知道只有少数这种固有毒物对食用普通膳食者有实际危害(表 4)。

固有毒物是天然存在的化学物质中的一个亚组，天然存在的化学物质很广泛，只是除外那些非生物合成的以及有意或无意地人为加入食物的物质[5]。按照此定义，霉菌毒素(即使是由于粮食储存不当使霉菌得以生长繁殖而产生的)也是天然存在的物质，而杀灭携带霉菌孢子的昆虫所用的合成农药残留物却不是天然存在的。海产食品中的砷是天然存在的(砷是海水的一种天然成分)，但将砷作为农药有意施用于农田中收获的农产品，则这种砷不是天然存在的(在美国已不再使用砷作为农药)。

环境中的大多数化学物质(当然也包括食物)都是天然存在的，因为它们并不是有意合成的化学产物。只有极少数的物质是纯粹合成的，因为不知道它们存在于自然界中。因此，食物中天然存在的化学物质的数量、品种和浓度远远超过合成物质的许多数量级。

食物中存在的天然化学物质数量极多。无人知晓一个一般的消费者一天究竟摄入多少种天然的化学物质，据保守的估计为 100 万种化学物质。毫无疑问，烹调会使膳食中化学物质的总数量增加，烹调的程度越强或时间越长，产生的化学物质越多。

前面我们已指出所有化学物质(无论是合成的还是天然存在的)，只要接触量达到一定水平就会表现出毒性。即使纯水饮用过量也会由于引起电解质失衡而导致死亡。实际上有一种老年人的疾病称作“水中毒”，其部分原因就是由于肾排水能力下降[16]。食物中存在的无数天然化学物质都有可能产生毒性作用，不过在通常情况下几乎没有什么化学物质能达到足以产生毒性作用的浓度[1,5]。

如果食物中存在的一种安全系数范围很窄的化学物质，则应引起关注。具体而言，即其摄入量不超过食物中常见量的 25 倍即产生毒性作用[5]；如按照这个标准，食物成分中只有极少部分(估计不足千分之一)可认为是“毒物”。

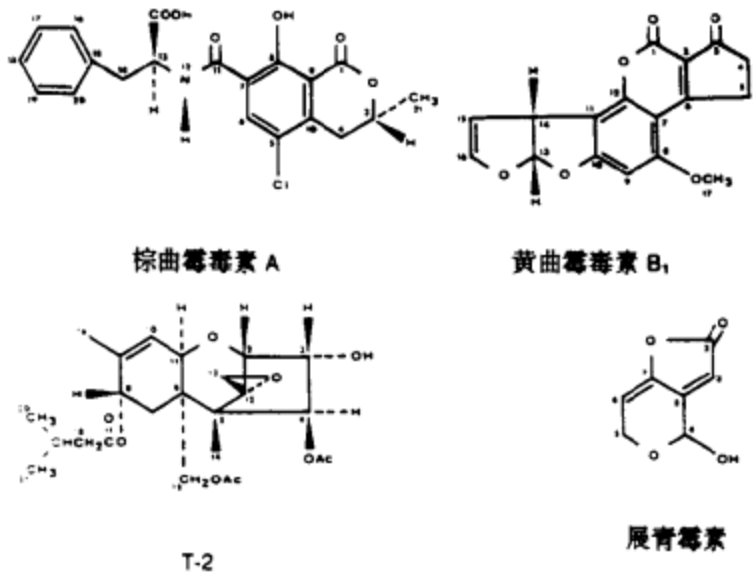


图 1　4 种重要的霉菌毒素的化学结构(引自农业科学技术委员会[171])。

即使这样，这类毒物的数量也是惊人的。表 2 中列举的只是 209 种被列为毒物和/或致癌物的植物性食物成分[5]。其中许多是比较毒理学安全性评价方案中的基本固有毒物[5,13]。

Hall[15]讨论了食用“普通”膳食造成危害的 21 种植物性毒物(包括有毒的草药或毒蘑菇，而这两者不是普通食物)。这 21 种毒物已列于表 4 之中，其中只有 5 种是西方国家日常食物中的固有毒物：土豆中的茄碱(最重要的)、西葫芦和黄瓜中的葫芦素 E、菠菜和其它绿叶菜中的硝酸盐，以及利马豆中的亚麻苦苷和百脉根苷。

污染物

食物中的固有毒物并不是唯一的不良食物成分。我们还必须注意可能是合成的或天然存在的污染物。FDA 并未从法规上对这两种污染物加以区分，但专家们普遍认为，天然存在的污染物更为重要，尤其是微生物产生的污染物[12]。这并不是轻视合成毒物造成食品污染的可能后果，而是强调致病性微生物及其毒素造成的食品污染远比前者更为常见。有两大类微生物毒素特别重要：霉菌毒素和细菌性食物中毒毒素。

霉菌毒素是分子量较小的有机分子，即几乎所有的分子量都小于 500 Da。在某些情况下，其常用名称(例如展青霉素)表示是一种单一物质，而在另外一些情况下，其常用名称(例如单端孢霉烯族化合物)却表示一类化学结构上相关的物质。图 1 中列出的是 4 种重要霉菌毒素的化学结构。

霉菌毒素可引起人、畜发生一系列急、慢性毒性作用，不过这要取决于化合物的种类或类别、接触水平高低和接触时间长短。不同霉菌毒素产生的毒性作用包括震颤、出血、免疫抑制、肾毒性、胎毒性或致癌[17,18]。

产毒霉菌可在许多环节(包括生产、加工、运输和储存)进入食物和饲料[17]。底物、湿度、pH 值、温度和作物应激是影响霉菌生长和霉菌毒素产生的主要环境因素[17]。在美国，谷物、花生和棉花是受霉菌毒素污染的主要作物[16]。

据报道，50 多个属的多种霉菌可产生有毒代谢物[5]。不过大多数有毒代谢物与人或动物的疾病无关[17]。已知属于曲霉、镰孢和青霉三个属的霉菌是能产生可致人畜发病的最重要的霉菌毒素[17]。

尽管已发现大量的霉菌毒素，但就其毒力强弱和人畜接触的可能性而言，这些霉菌毒素并不是同等重要的。表 5 中列举的是对人畜健康具有最大潜在危险的霉菌毒素[18]。

在美国和其它拥有先进食品生产系统的国家，由霉菌毒素引起的人类疾病极为罕见，并且实际上从未发现商业化加工食品引起的人类疾病[17]。由食品生产者制定的在食品生产用粮食和配料中霉菌毒素允许量的严格规范，部分是建立在法制管理机构确定的耐受量基础上的。霉菌毒素污染的允许水平是用极为保守的危险性评价分析确定的，因此公众的健康由很宽的安全系数得到保护。

表 5　天然存在的某些常见霉菌毒素

霉菌毒素*	主要产毒霉菌	自然界的典型基质	生物学作用
链格孢(AM)霉菌毒素	链格孢(*Alternaria alternata*)	谷类、西红柿、动物饲料	M，Hm
黄曲霉毒素(AF)B_1 及其它	黄曲霉(*A. flavus*)	花生、玉米、棉子、谷类、无花果、	H，C，M，T
黄曲霉毒素	寄生曲霉(*A. parasiticus*)	大多数树生坚果、奶、高粱、胡桃	
桔青霉素(CT)	桔青霉(*P. citrinum*)	大麦、玉米、大米、胡桃	Nh，C(?)，M
环匹阿尼酸(CPA)	黄曲霉、圆弧青霉(*P. cyclopium*)	花生、玉米、乳酪	Nr，Cv

续表

霉菌毒素*	主要产毒霉菌	自然界的典型基质	生物学作用
脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)	禾谷镰刀菌(*F. graminearum*)	小麦、玉米	Nr
环氯素(CC)	岛青霉(*P. islandicum*)	大米	H，C
伏马菌素(FM)	串珠镰刀菌(*F. moniliforme*)	玉米、高粱	N，Nr，C(?)，R
黄天精(LT)	岛青霉	大米、高粱	H，C，M
	皱褶青霉(*P. rugulosum*)		
串珠镰刀菌素(MN)	串珠镰刀菌	玉米	
棕曲霉毒素 A(OTA)	赭曲霉(*A. ochraceus*)	大麦、豆类、谷类、咖啡、饲料、玉	Nr，Cv
	疣孢青霉(*P. verruculosum*)	米、燕麦、大米、黑麦、小麦	Nh，T
展青霉素(PT)	展青霉(*P. patulun*)	苹果、苹果汁、豆类、小麦	Nr，C(?)，M
	荨麻青霉(*P. urtica*)		
	棒曲霉(*A. clavatus*)		
青霉酸(PA)	软毛青霉(*P. puberulum*)	大麦、玉米	Nr，C(?)，M
	赭曲霉		
penitrem A(PNT)	徘徊青霉(*P. palitans*)	饲料、玉米	Nr
娄地青霉素(RQF)	娄地青霉(*P. roquefoti*)	乳酪	Nr
红青霉毒素 B(RB)	红色青霉(*P. rubrum*)	玉米、大豆	H，T
	产紫青霉(*P. purpurogenum*)		
杂色曲霉素(ST)	杂色曲霉(*A. versicolor*)	玉米、谷类、乳酪	H，C，M
	构巢曲霉(*A. nidulans*)		
T-2 毒素	拟分枝孢镰孢(*F. sporotrichioides*)	玉米、饲料、干草饲料	D，ATA，T
T-2 毒素和 DON 以外的 12-13，环氧单端孢霉烯族化合物(TCTC)	雪腐镰孢(*F. nivale*)	玉米、饲料、干草饲料、花生、大米	D，Nr
玉米赤霉烯酮(ZE)	禾谷镰刀菌	谷类、玉米饲料、大米	G，M

引自：Chu(参考文献 18)

ATA：食物性毒性白细胞缺乏症；C：致癌性；C(?)：致癌作用仍可疑；Cv：心血管系统损害；D：皮肤毒素；G：生殖毒素和雌激素作用；H：肝毒性；Hr：出血；M：致突变性；Nh：肾毒素；Nr：神经毒素；R：呼吸道作用；T：致畸性。

*产生霉菌毒素的最适温度一般在 24℃与 28℃之间，但 T-2 毒素除外，一般在 15℃时产量最高。

相反，在美国和其它发达国家确有发生动物饲料被有害水平的霉菌毒素污染[17]。作物应激是一重要的促成因素。例如，干旱引起的应激增加了黄曲霉毒素污染玉米的可能性，而延缓作物收获的冷而潮湿的气候则会导致粮食污染有害水平的单端孢霉烯族化合物(trichothecenes)。被认定为人无法食用的粮食可能最后用来喂饲牲畜。这样一来，饲料中的霉菌毒素则可能通过动物性食品而进入人的体内。例如，已发现用被黄曲霉毒素污染的饲料喂饲的奶牛的牛奶中含有黄曲霉毒素 M。对于可食用的动物组织中的黄曲霉毒素 M 或其它霉菌毒素的代谢物对人造成危害的可能性或实际程度尚不清楚。

细菌性食物中毒毒素在三个重要方面有别于霉菌毒素。第一，除少数例外，细菌性食物中毒毒素都是蛋白质而不是有机小分子。第二，细菌性食物中毒毒素都是急性毒素，摄入后数小时或数日即会出现症状。在细菌性食物中毒毒素中没有如黄曲霉毒素 B1 那样能诱发大鼠肝癌的。第三，细菌性食物中毒毒素是人类疾病的重要病因，而这类毒素极少与动物饲料有关。(然而，饲料中可隐藏着可感染牲畜并且可传染给人的致病菌)。毫无疑问，饲料中没有细菌毒素与其水分含量较低有关。细菌在生长和合成毒素方面所需要的水分要比霉菌高[19]。

摄入体内后引起食物中毒的细菌毒素见表 6。

表 6　引起食源性疾病的细菌毒素

毒　　素	估计美国每年的病例数
葡萄球菌肠毒素	1 155 000
蜡样芽胞杆菌肠毒素	84 000
肉毒神经毒素	270
估计美国每年各种原因食源性疾病病例总数	12 581 270

引自：农业科学技术委员会(参考文献 20)。

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是最常见的产毒食源性细菌之一。据估计，美国每年有 100 万以上的食物中毒病例是由该种细菌造成的[20]。*S. aureus* 也是一种人和其它哺乳动物的重要感染因子，不过葡萄球菌食物中毒是由于摄入含有已形成肠毒素的食物引起的。(据估计沙门氏菌每年引起约 300 万例食源性疾病，但沙门氏菌是通过感染而不是产毒素引起食物中毒的。)

葡萄球菌肠毒素不是一种单一物质，而是一组 7 种以上分子量为 26 000～29 000 的单链蛋白质[21]。这种肠毒素具有抗原性，可用血清学方法检测。产毒的 S. aureus 菌株可产生一种以上的肠毒素。除腹痛、头痛、肌肉痉挛和出汗等中毒症状外，往往还有严重腹泻和呕吐。

对于葡萄球菌毒素引起疾病究竟需要多大的量尚不准确了解，但可能不会多于几百纳克[21]。一般来说，产生这么多的毒素需要 100 万或更多的葡萄球菌。营养丰富、湿润和加工温度不当的食品(牛奶蛋糊或奶油夹心面包、熟肉以及含有蛋、海味或肉的色拉)最容易有葡萄球菌生长和肠毒素产生。

最可怕的产毒食源性细菌是肉毒梭菌，肉毒梭菌是肉毒中毒的原因。幸亏这种中毒比较少见，估计美国每年有不到 300 例的肉毒中毒病例发生[20]。

肉毒梭菌食物中毒是由一系列神经毒素引起的，中毒症状包括麻痹和死亡。有 7 种不同型的肉毒神经毒素，都是分子量约为 150 000 和具有以二硫化物键连接的亚单位的蛋白质。肉毒神经毒素是已知毒力最强的急性毒物，其毒力强度为每毫克蛋白质 10^7～10^8 小鼠 LD_{50}单位[22]。

肉毒梭菌是一种厌氧产芽胞菌，因此可在杀死营养细胞的中等热处理条件下存活，而其神经毒素却可因加热而被破坏。早在本世纪初罐头工业即建立了确保完全消灭肉毒梭菌芽胞以生产安全罐头食品的工艺。当今在美国，肉毒中毒几乎总是与餐饮业或家庭加工不当有关[20]。

蜡样芽胞杆菌是一种产生两种不同肠毒素的食源性致病菌。一种肠毒素引起腹泻，另一种肠毒素则引起呕吐。对于这两种毒素的作用机理尚不清楚[23]。

正如其名称所指，蜡样芽胞杆菌(*B. cereus*)是一种经常污染谷类产物的常见土壤微生物。它不是美国食物中毒的主要原因，但在欧洲尤其是在英国比较多见[20]。

有些不常见的食物中毒是由非蛋白质的细菌代谢产物引起的，例如组胺中毒、亚硝酸盐中毒和米酵菌酸食物中毒，是由椰毒假单胞菌和酵米面黄杆菌产生的有毒脂肪酸引起的[24]。

有些食源性致病细菌产生与胃肠道感染有关的毒素，其中包括某些大肠杆菌和产气荚膜梭菌[25,26]。这些疾病完全或部分是由于摄入致病微生物后在体内合成毒素引起的。

食品毒理学与公共卫生：确定重点

据估计，美国每年有 1250 万例由食物引起的病例，由此造成的损失约为 85 亿美元[20]。其中大部分病例是由传染性病原体引起的，包括致病细菌(如沙门氏菌)、病毒(如甲肝病毒)和寄生虫(如鼠弓形体)。估计由食源性毒素引起的病例不足 150 万，其中有 100 多万是由葡萄球菌肠毒素引起的[20]。食品毒理学指出，我们应保持警惕预防食物免受天然存在的和人工合成的毒素污染，但迄今美国和其它发达国家最为常见的食源性毒理学危险则来源于某些细菌毒素，而且，已有大量科学资料可用来帮助控制这些污染。

公众对食品安全的认识具有两面性，即认为食品供应的毒理学危险远远大于基于科学指标的估测。而关注主要集中在可觉察的危险，如合成污染物、农药残留和食品添加剂[27]。

以一种系统性、科学的方式来对待这些问题的研究工作极少。Ames 等建立了一种方法[8]。该法用一种称为 HERP(人接触量/对啮齿类动物的毒力)的比值将致癌危险性分成不同等级。只要知道一种致癌物的人接触量与在啮齿类动物实验中显示的致癌强度，就可计算出其 HERP。计算 HERP 时将人接触量(mg/kg 体重)除以 TD_{50}(mg/kg 体重)，然后乘

以 100[8]。

表 7 中列举了某些食物化学物质常见接触量的 HERP 值。正如所证明的，食物中合成农药残留和污染物的危险远比许多天然存在的致癌物要低。Ames 等[7,8]估计，人们摄入的致癌物总量中有 99.99%的是天然来源的。

正确解释这些结论是很重要的。我们不应认为食物中天然存在的致癌物接触量(尤其是在发达国家中)必定太多，而应认为合成农药残留和污染物的接触量一般都很低，以致没有任何卫生学意义。

这些认识在正确运用食品毒理学科学知识以降低对公众健康的危险性方面具有重要意义。

表 7 首要常见致癌物的接触量

每日人接触量	HERP(%)
聚氯联苯(PCBs)，每日膳食摄入量	0.0002
二溴乙烯(EDB)，每日膳食摄入量	0.0004
丁酰肼(Alar)*，一个苹果(230g)	0.0002
自来水，1 升(氯仿)	0.001
熟咸猪肉，100g(亚硝胺类)	0.003
硅谷水质差的井水(二氯乙烯)	0.004
花生酱(一个三明治面包)(黄曲霉毒素)	0.03
一杯葡萄酒(乙醇)	4.7

Gold et al[8]。

* 因安全性问题而禁用；HERP 值是根据禁用前的接触量计算的。

参考文献

1. Coon JM (1973) Toxicology of natural food chemicals: a perspective. In Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council (eds), Toxicants occurring naturally in foods, 2nd ed. National Academy of Sciences, Washington, DC, pp 573–591
2. Pariza MW, Foster EM (1983) Determining the safety of enzymes used in food processing. J Food Prot 46:453–468
3. Deichmann WB, Henschler D, Holmstedt B, Keil G (1986) What is there that is not poison? a study of the Third Defense by Paracelsus. Arch Toxicol 58:207–213
4. Holmstedt B, Liljestrand G (1981) Readings in pharmacology. Raven Press, New York, p 29
5. International Food Biotechnology Council (1990) Biotechnologies and food: assuring the safety of foods produced by genetic modification. Regul Toxicol Pharmacol 12(3), part 2 of 2, pp S1–S196
6. Pariza MW (1992) Risk assessment. Crit Rev Food Sci Technol 31:205–209
7. Ames BN, Profet M, Gold LS (1990) Dietary pesticides (99.99% all natural). Proc Natl Acad Sci USA 87:7777–7781
8. Gold LS, Slone TH, Stern BR, et al (1992) Rodent carcinogens: setting priorities. Science 258:261–265
9. Miller EC, Swanson AB, Phillips DH, et al (1983) Structure-activity studies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occurring and synthetic alkenylbenzene derivatives related to safrole and estragole. Cancer Res 43:1124–1134
10. Smith RA (1994) Poisonous plants. In Hui YH, Gorham JR, Murrell KD, Cliver DO (eds), Foodborne disease handbook. Marcel Dekker, New York, pp 187–226
11. Chhabra RS, Huff JE, Schwetz BS, Selkirk J (1990) An overview of prechronic and chronic toxicology/carcinogenicity experimental study designs and criteria used by the National Toxicology Program. Environ Health Perspec 86:313–321
12. Pariza MW (1992) A new approach to evaluating carcinogenic risk. Proc Natl Acad Sci USA 89:860–861
13. Kessler DA, Taylor MR, Maryanski JH, et al (1992) The safety of foods developed by biotechnology. Science 256: 1747–1749, 1832
14. Wogan GN, Marletta MA (1985) Undesirable or potentially undesirable constituents of foods. In Fennema OR (ed), Food chemistry. Marcel Dekker, New York, pp 694–695
15. Hall RL (1992) Toxicological burdens and the shifting burden of toxicology. Food Technol 46(3):109–112
16. Chernoff R (1994) Thirst and fluid requirements. Nutr Rev 52 (8, part 2):s3–s5
17. CAST (Council on Agricultural Science and Technology) (1989) Mycotoxins: economic and health risks. Task Force Report No. 116. Council on Agricultural Science and Technology, Ames, IA
18. Chu FS (1995) Mycotoxin analysis. In Jeon IJ, Ilkins WG (eds), Analyzing food for nutrition labeling and hazardous contaminants. Marcel Dekker, New York, pp 283–332
19. Cliver DO, ed (1990) Foodborne diseases. Academic Press, San Diego, CA, 395
20. CAST (Council on Agricultural Science and Technology) (1994) Foodborne pathogens: risks and consequences. Task Force Report No. 122. Council on Agricultural Science and Technology, Ames, IA
21. Bergdoll MS (1990) Staphylococcal food poisoning. In Cliver DO (ed), Foodborne diseases. Academic Press, San Diego, CA, pp 85–106
22. Sugiyama H (1990). Botulism. In Cliver DO (ed), Foodborne diseases. Academic Press, San Diego, CA, pp 85–106
23. Johnson EA (1990) *Bacillus cereus* food poisoning. In Cliver DO (ed), Foodborne diseases. Academic Press, San Diego, CA, pp 127–135
24. Taylor SL (1990) Other microbial intoxications. In Cliver DO (ed), Foodborne diseases. Academic Press, San Diego, CA, pp 159–170
25. Johnson EA (1990) *Clostridium perfringens* food poisoning. In Cliver DO (ed), Foodborne diseases. Academic Press, San Diego, CA, pp 1229–240
26. Doyle MP, Cliver DO (1990). *Escherichia coli*. In Cliver DO (ed), Foodborne diseases. Academic Press, San Diego, CA, pp 209–215
27. Foster EM (1990) Perennial issues in food safety. In Cliver DO (ed), Foodborne diseases. Academic Press, San Diego, CA, pp 127–135

第 58 章

营养素与基因的相互作用

Carolyn D. Berdanier

生物体从受孕到死亡，都受到内在因子和外在因子的影响。生物体的重要内在因子是遗传物质DNA，它是由一系列嘌呤和嘧啶碱基以一种预先安排的模式通过磷酸和核糖基团连接起来的。DNA的这种预先安排的模式存在于人体的46条染色体上。这些染色体被划分为很多被称为基因的特定单元。这些基因决定了生命的每种特性和特征：种属、性别、寿命、新陈代谢功能、外部特征和对外界环境（包括营养）的多种反应。营养素与基因的相互作用对受孕、正常生长和发育及健康长寿都有潜在影响，可能还对造成死亡的疾病有决定性作用。本章的目的是讨论目前关于营养素与基因相互作用对营养素需要量和耐受量影响方面的知识。最终，随着对个体遗传特性方面知识的进一步扩展，营养学家将能够为人们推荐摄取一些营养素，促使人体能增进对良好健康有关的基因表达，而抑制与疾病有关的基因表达。

营养（或特定的营养素）虽然不能改变一个人的最终遗传学命运，但是它可以改变这些遗传学命运特征出现的时间框架。这就是本章的主题。我们将讨论某些营养素是如何启动或终止一些基因表达的，以及某些基因是如何影响一些营养素利用的。最后，要讨论年龄和膳食如何共同影响营养素与基因的相互作用；这可以用来解释为什么有些与遗传有关疾病的症候不明显，并且需要活几十年才表达，而有些则在出生时或出生前其症候就明显地表达出来。基因表达是一种尚处于研究中的过程，有些基因的序列已完全清楚，并且已知道这些基因在某些染色体中的定位，以及线粒体基因组的图谱。随着人类基因组项目的进展，其它一些基因将被发现、测序和定位。

营养、遗传、健康与疾病

尽管所有细胞中的DNA都携带表达人体所有特征的各种基因，但并不是所有这些基因在所有细胞中都随时表达。这表明存在控制基因表达的机制，它决定要转录哪些编码，并翻译成基因产物。但是，涉及激素、代谢产物、离子、第二信使系统等的代谢控制机制，以及修饰这些基因的表型表达。于是，当一种特殊基因产物的功能特征有异常时，由于代偿性的代谢控制机制或膳食的选择，或者两者共同作用，可能对机体健康不会有显著的影响。也就是说，有这种遗传学“异常”的个体可以完全表现正常。例如，已经证明有100多种遗传学异常与多种类型的糖尿病有关[1]。但新发的病例数随着每年的食物供应、经济状况或某些传染病流行情况的不同而有相当的变异[2]。

在经济大萧条时期，处于经济困难的人们用于购买食物的钱很少，使他们把有限的财力用于满足其它的基本需要。美国农业部（USDA）正在进行的食物消失量调查表明，美国人在这个期间每天所消费的脂肪、蛋白质和能量比萧条期前、后都少[3]。图1显示从1909年到1990年宏量营养素和能量消耗的平均值。在经济萧条以后的第二次世界大战期间，经济紧张虽已缓解，但是食物供应急剧下降，因为需要把食物运送给欧洲和亚洲战场。USDA的食物消失资料表明，此时期美国公民摄入的总能量降低[3]。但是，与萧条时期的食物消失量相应，不仅仅脂肪和蛋白质，所有主要宏量营养素都发生了变化。对食物摄入量的这些限制可能影响代谢和突变基因的表型表达；这些基因在食物摄入量丰富的情况下，将导致非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）、肥胖或两者的发

生。在经济萧条和第二次世界大战期间，肥胖和NIDDM的新发病例数可能有所下降。但是，由于当时诊断标准不全，这个时期的记录不可靠。

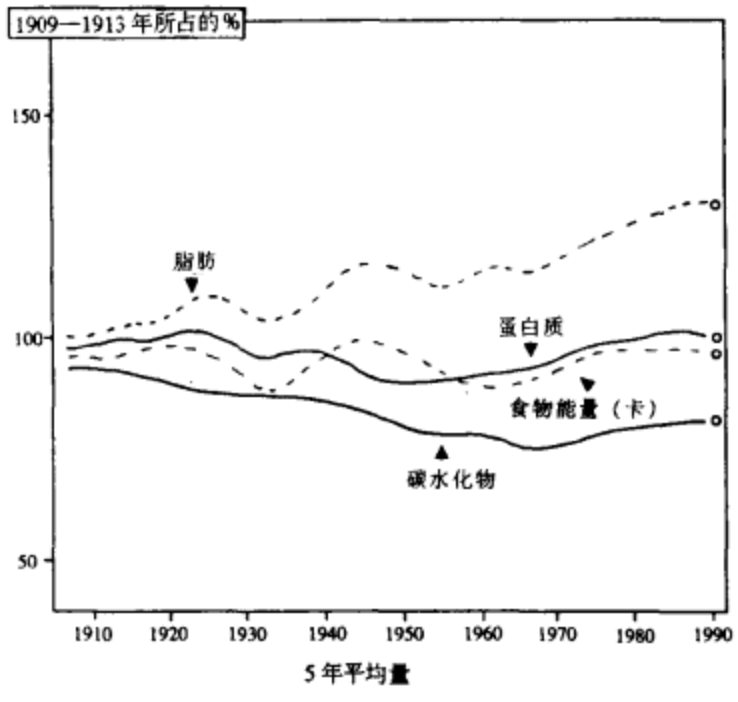


图1 美国食物供应中的食物能量、蛋白质、脂肪和碳水化物

更多的报道来自Cohen及其同事[4,5]。他们检查了新到以色列的也门犹太移民，与已在以色列居住20年或更久的也门人相比较，发现新移民很少有NIDDM，而已定居的也门移民的发病情况与其他文化背景的犹太人相同。居住在相同地区的阿拉伯人的发病率低于5%[5]。新来的和已定居的也门移民的膳食习惯与本地土生土长的以色列犹太人和阿位伯人的膳食习惯相仿，他们的宏量和微量营养素摄入量也相似。所不同的是，居住在也门的也门人消费精制的碳水化物很少，而当他们到达以色列后，精制碳水化物的消费量迅速增加，和久居在这里的也门人相近。新来移民的能量摄入量也增加了约10%。但是，他们的活动量大，并且大多从事重体力劳动，因此他们的能量的摄入量与消耗量相平衡。就我们所知，在过去的美国，肥胖并不是一个问题。Cohen等把他们的观察解释为NIDDM是由于年龄-营养素-基因相互作用的结果。他们认为也门人有易患糖尿病的遗传倾向，当也门人长期食用富含糖的食物后这种倾向就被表达出来。

Cohen等[4,5]的论文发表在人类基因组项目开始之前。他们的研究有力的表明某些人群从传统的低糖膳食改变为包含多种生的和加工的高糖食品所发生的变化。其他人群可能不会有这样的反应。

西方社会的人所消费食物的成分和数量与其高脂蛋白血症、动脉粥样硬化症和心脏病的发生有关。冠状血管疾病是一种复杂的疾病，其特点为由于动脉粥样硬化而引起的血管弹性逐渐丧失。虽然高脂肪膳食与动脉粥样化有关，但不是所有人(或动物)食用这样的膳食都死于冠心病。在患冠心病的人中，有一种明显的膳食-遗传-年龄依赖的连锁关系，而在没有患冠心病的人中则无这种关联[7]。因此，这些对膳食、年龄以及遗传因素的观察结果提示，冠状血管疾病的发生是营养素与基因相互作用的结果。这一说法似有道理。寻找支持这一假说的研究者，发现有许多与调节血脂水平作用有关的基因。如果其中有一个基因发生突变，则血脂水平可能会受影响。这些突变作用及其后果列于表1。但是，由遗传特征决定的血脂升高并不一定导致冠状血管疾病。并且，已知膳食对血脂的影响不仅涉及所消费脂肪的数量，还涉及脂肪的种类，以及碳水化物的种类和数量。膳食性质对与血脂有关基因表达的影响范围，可从影响基因转录到对基因产物翻译后的修饰。把这些影响与致动脉粥样硬化过程和随后的疾病联系起来，对这个领域的研究者是一种挑战。虽然在这方面已经取得了一些进展，但我们对这些过程的细节还不清楚。

表1 脂蛋白的基因突变及后果

基因	功能	染色体位点	突变频率	结果
apo B	乳糜微粒中的转运蛋白	2 P 23-24	$1/10^6$	无β-脂蛋白血症或低β-脂蛋白血症
LPL	作用于乳糜微粒的脂酶	8P22	$1/10^6$	乳糜微粒清除缺陷
apo C Ⅱ	乳糜微粒中的转运蛋白	19	$1/10^6$	乳糜微粒清除缺陷
HTGL	作用于肝脏中IDL的脂酶			
	减少HDL_2的大小成为HDL_3	15q21		LDL清除缺陷
apo E	乳糜微粒清除所需	19	1/5000	高脂蛋白血症Ⅲ

续表

基因	功　　能	染色体位点	突变频率	结　　果
LDL 受体	结合 LDL 的细胞表面蛋白质	19	1/5000	家族性高胆固醇血症
apo B-100	脂质转运蛋白	2	1/500-1/1000	家族性 apo B-100 缺陷
LCAT	从外周到肝的胆固醇反向转运	16q22.1	罕见	家族性卵磷脂:胆固醇转移酶缺陷
apo A1	HDL 和乳糜微粒的转运	11	$1/10^6$　罕见	HDL 的产生缺陷
				HDL 胆固醇和 apo A-1 水平降低

缩写：apo，载脂蛋白；LPL，脂蛋白酯酶；IDL，中密度脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白；HTGL，肝的甘油三酯脂酶；LDL，低密度脂蛋白；LCAT，卵磷脂胆固醇酰基转移酶

在冠状血管疾病中受关注的脂质是胆固醇和它的酯类，以及甘油三酯。已建立这些脂类的正常范围，作为判定血液检验结果的标准。超过正常范围的结果被认为是冠状血管疾病的危险因素，即血清甘油三酯或胆固醇(或这两者)超过正常水平的人，死于冠状血管疾病的危险性增高。随着研究的进展，人们很快认识到遗传因子支配着脂肪的内源性合成、转运和储存；因而，除了膳食以外，这些都是血脂水平的重要决定因素。例如，乳糜微粒加工过程的遗传缺陷(表 1)可导致血中甘油三酯和胆固醇水平非常高，但这种缺陷却很少与动脉粥样硬化形成有关联。有几种乳糜微粒残余物清除缺陷症同样有血脂升高的特征。这些缺陷在一般人群中(约 1/5000)比患有乳糜微粒加工缺陷症的患者中($1/10^6$)更常见。然而，有这些缺陷的人患冠状血管疾病的危险性也非常小。

相反，载脂蛋白(apoA-Ⅰ、apoA-Ⅱ、apoB、apoC-Ⅰ、apoC-Ⅱ、apoCⅢ、apoA-Ⅳ、apoD、apo(a)和 apoE)的遗传性缺陷，以及这些脂蛋白的细胞表面受体的紊乱，都与冠状血管疾病的危险性增加有关[8]。这种缺陷在一般人群中的发生率(5000 人中有 1 人)高于乳糜微粒清除和加工的缺陷(1 000 000 人中有 1 人)。各种遗传缺陷以及相关的突变列于表 1。编码心脏和血管树状结构成分的基因突变也会发生，并且也可能与冠状血管疾病有直接关系。尚未分离出这些结构成分的候选基因。心脏结构的先天性缺陷(例如，间隔缺损和血管畸形)可能是由于某些营养素与特异基因或基因产物的相互作用[9,10]。叶酸、视黄酸和锌只不过是在胚胎形态发生和分化过程中起重要作用的营养素中的几种。如果新近怀孕妇女的膳食中缺乏叶酸，则发生先天性神经管畸形的危险性增加。视黄酸受体的缺陷也可能解释几种先天性心脏缺陷。这些相互作用的细节还没有完全阐明。几乎每种疾病过程(不论是常见的如肥胖或脂血症，或是少见的如先天性出生缺陷或代谢异常)解决这些问题的方法是提出候选基因，通过分离和研究这些基因，试图了解是否以及如何可能用某些膳食成分来调控这些基因。这些研究需要全面了解基因转录、翻译以及最终基因产物的翻译后修饰的全过程。以下简述基因的表达过程。

基因表达的营养素调节

研究表明，从 DNA 到 RNA 到蛋白质的途径中的每一步，基因表达都受到调节。图 2 说明了这一途径。基因表达的调节包括：转录控制、RNA 加工控制，RNA 转运控制、翻译控制、信使 RNA 的稳定性控制以及翻译后控制。每一个控制点都以某种方式对营养素有反应。对于大多数基因，转录控制比翻译控制作用要强[11~14]。这种控制由 DNA 的所谓启动子部位所发挥作用的。这一 DNA 部位负责结合 RNA 聚合酶Ⅱ以及许多转录因子。启动子位于同一条 DNA 链上结构基因的 5′ 侧翼区上游(5′flanking region upstream)。它们被认为是顺式作用要素(cis-acting element)，并且通常位于距起始点 40 到 200 碱基对的位置。某些启动子(例如，TATA、GC 和 CCAAT)常见于许多被 RNA 聚合酶Ⅱ转录的基因。这些序列与转录因子相互作用，从而形成起始前复合物。最近，Semenza[15]和 Johnson[16]等综述了这种转录调节的机制。反式作用要素(trans-acting elements)是由那些影响转录的其它基因所产生的因子(通常为蛋白质)。它可能是蛋白质或肽类激素，是一种类固醇激素-受体蛋白复合物，一种维生素-受体蛋白质，一种矿物质，或一种矿物质-蛋白质复合物。

Freedman 和 Luisi[17]综述了 DNA 结合激素受体的机制。

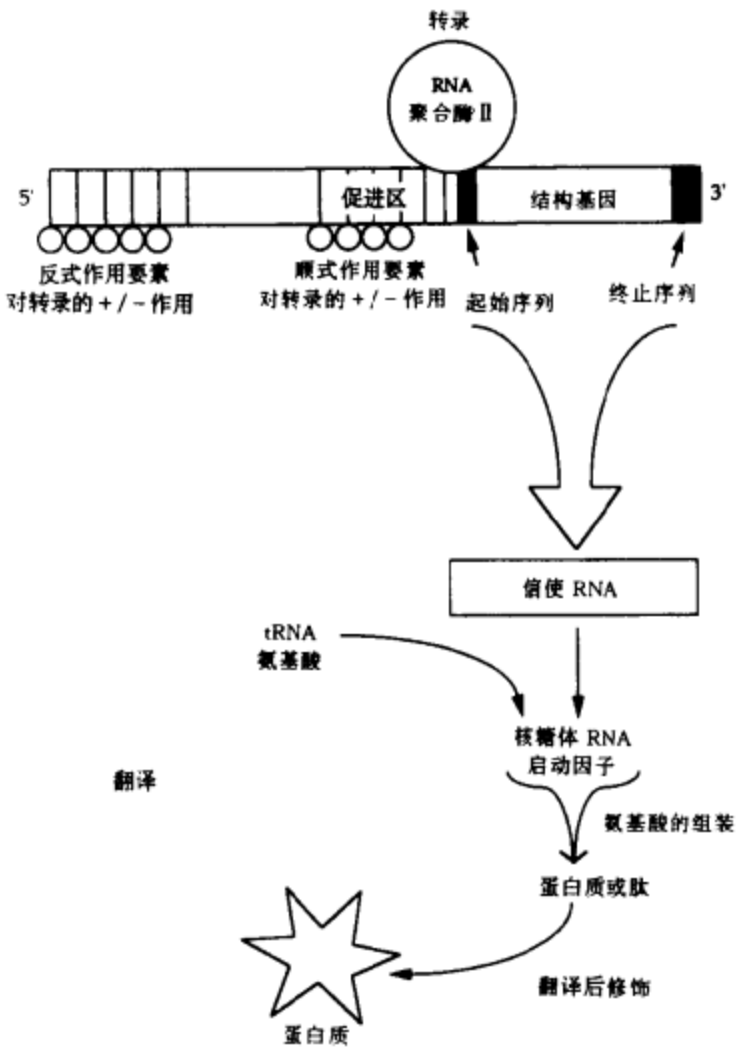


图 2 转录和翻译的基因表达示意图

启动子包括 RNA 合成的起始位点。当 RNA 聚合酶Ⅱ紧密地与这一特异的 DNA 序列结合在一起时，转录就开始。RNA 聚合酶Ⅱ打开 DNA 双螺旋链的局部区域，使被转录的基因暴露出来。两条 DNA 链中的一条起模板作用，通过碱基互补配对的原则与新来的核糖核苷三磷酸单体配对。当 RNA 聚合酶遇到 DNA 中被称为终止序列的特异序列时，核苷酸被连接。此时在这一点上转录完毕，并且 mRNA 已可用于翻译。这一关于转录的大纲省略了关于转录控制机制的许多重要细节。例如，转录的调节是由一组蛋白质发挥作用，这组蛋白质决定 DNA 中的哪一区要被转录。细胞中包含着各种不同的具有特殊序列的 DNA 结合蛋白质。营养素能与这些蛋白质结合，并以这种方式发挥作用。这些蛋白质含量低，它们通过与 DNA 的特定区域结合而发挥作用。这些 DNA 区域的大小不一，但通常含有 8～15 个核苷酸。根据结合的蛋白质和与蛋白质结合的营养素，转录可以被增强或受到抑制，而且由于这些蛋白质不同，所在细胞类型也可能有区别。因为所有细胞都含有相同的 DNA，在这一点上不同类型细胞的基因表达都简单地受与 DNA 结合的这些非常特异蛋白质所控制[12]。于是，例如参与糖异生酶的基因可能在肝细胞内启动而不在肌细胞或脂肪细胞中启动，因为肝细胞中有所需的特异 DNA-结合蛋白质，而其他类型细胞则缺乏此种蛋白质。在分化过程的某些环节，这些细胞可能得不到足够数量的这些蛋白质，因此就没有肝细胞那样的糖异生能力。

事实上，特异性 DNA-结合蛋白质作为基因表达的调节物只是这种调节作用的一部分。大多数基因受到多个调节要素的联合作用[1~17]。在一些基因调节中，由一组 DNA-结合蛋白质相互作用以控制转录的激活与抑制。不是所有这些蛋白质在所有的情况下都具有相同的能力。可能有一种主管调节的蛋白质来协调几种次要蛋白质的结合[11]。这在单向途径中的基因协调表达是重要的。例如，在脂肪生成途径中，编码脂肪酸合酶复合物的基因是协同表达的[18]。即不论增加或降低，所有酶合成的程度相同才能使这个合成途径有效地发挥作用。哺乳动物脂肪酸合酶是一种由七种不同酶组成的酶复合物。图 3 所示的是其反应的顺序，以及基因和其产物。虽然在脂肪酸合酶复合物中的每一种酶，在参加将甲基丙二酰辅酶 A 转化为棕榈酸的反应系列中都有其特异的催化功能，但是实际上这种合酶由两条多肽链组成，每条链都有不同的功能域[18]。这些域在排位上是头尾相连，这样脂肪酸的装配在亚单位的界面上形成两个分离的中心。这种域之间的空间接近性有利于将中间体从一种酶转移到另一种酶。

对这种多功能复合物的所有组成成分的转录与翻译的研究显示，脂肪酸合酶有一种编码七个基因产物(即脂肪酸合酶复合物的七种酶成分)的单基因代表。已知这种酶复合物在转录和翻译这两个水平均可被营养素调节。花生四烯酸是一种有四个双键的 20 碳脂肪酸，可以抑制基因转录[19]。其可能的机制是涉及一种脂肪酸结合蛋白质，而这种蛋白质以一种反式作用要素方式与 DNA 结合。这种结合在 DNA 中发生的位置还不清楚。但是，S14(一种似乎不仅在脂肪酸合酶，而且在许多糖代谢酶方面对 mRNA 转录的调节具有重要作用的蛋白质)也可被长链多不饱和脂肪酸抑制。S14 基因也有一种对碳水化物有反应的因子[20]。当摄入富含糖的膳食时，

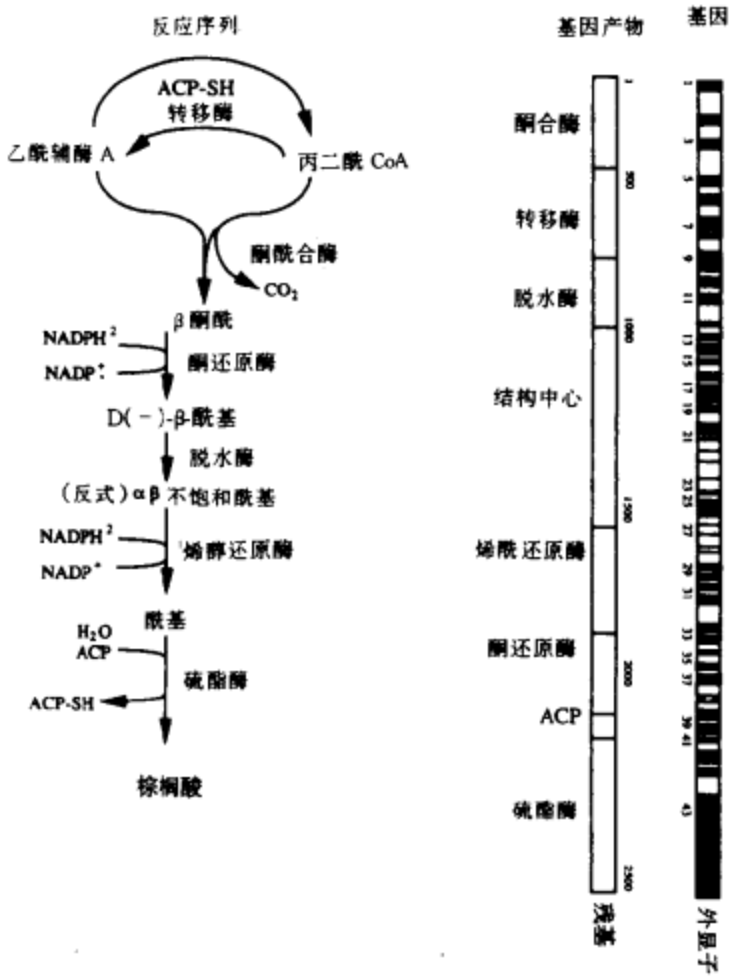


图 3　脂肪酸合酶：反应顺序、基因产物(脂肪酸合成酶复合物中的酶)和基因。摘自参考文献 18(经允许)。

S14 mRNA 增加，同时葡萄糖激酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶、苹果酸酶的 mRNA 也相应增加[21]。在这些例子中，营养素(葡萄糖、脂肪酸)均作为转录调控因子的一部分而积极参与。

编码任何一种这些转录因子的基因突变都可能导致疾病。编码转录因子的基因突变常有多效性作用，因为这些因子调节许多不同的基因。而这些转录因子成分所需的营养素也有这种多效性作用。另一个例子是，将成纤维细胞转化为肌细胞所必需酶编码的基因系列。哺乳动物骨骼肌细胞是大而多核的，它是由成肌细胞(肌细胞的前体细胞)融合而成，包含特征性结构蛋白和涉及能量代谢和神经肌肉信号中发挥功能的许多其他蛋白质。在肌肉合成时，所有这些蛋白质必须同时合成。在增殖的成肌细胞中，这些蛋白质极少，但是随着这些成肌细胞的融合，用于这些蛋白质的 mRNA 也随之增加，蛋白质合成也增加。这表明肌肉蛋白质基因的表达是在转录水平上协调和控制的，并且也表明这一过程对一种单一基因调节 DNA-结合蛋白质有反应。这种蛋白质(myo Dl)已被分离和鉴定，并且只存在于肌细胞中。如果将这一蛋白质插到其他类型的细胞(如皮肤细胞或脂肪细胞)，那么将会发生相同表达。也就是说，皮肤或脂肪细胞将看起来像一种肌细胞，它将具有成肌细胞的特征，并且成为一种肌细胞。

有意义的是，虽然肌细胞具有所有合成所必需的基因和它的主要调节子，如果膳食中一种或几种合成所必需的氨基酸缺乏或不足时，合成就不能发生或合成的速率非常有限。这里有一个基因与营养素相互作用控制肌蛋白质合成的例子，这种相互作用会最终影响生长的全过程。从另一角度，如果主要调节子(myo Dl)缺乏，或如果一种或几种在肌细胞中编码蛋白质合成所必需的酶基因发生突变，就会导致相应的酶没有功能或只有部分功能，肌肉发育将停止或受到抑制，这两种情况都会造成异常生长。

如上所述，接近上游的启动子区和其远端的增强子两者都可以调节转录。上游增强子约有 100 个碱基对，增强子片段进一步向上游结合多种蛋白质，继而可影响转录。这些蛋白质被标记为 jun、AP2、ATF 或 CREB、SP1、OTF1、CTF 或 NF1、SRF 等。对与类固醇激素相结合的一组蛋白质已研究得比较清楚[14]。它们被称为类固醇受体，能与被称为类固醇反应因子的特异 DNA 序列相结合。通过与 DNA 结合的这些蛋白质中的一种相结合，类固醇起到增强或损害转录的作用[13~15]。于是，这些因子能够使细胞对类固醇激素的刺激产生反应。这种类固醇反应因子已经被研究得比较清楚，它含有 100 个氨基酸和 Zn。如上所述，它能识别特异的 DNA 序列。对于这一因子家族中的某些成员，其转录增强结构域位于多肽链的氨基端。羧基端是结合类固醇激素的位置。

基因表达的转录后调节是控制许多基因的下一个阶段。RNA 转录可能在成熟前终止，导致形成比预期的基因为小的产物。mRNA 也可从同一基因分裂产生不同的蛋白质，这些蛋白质可能有相似的功能。事实上，大多数 RNA 比通过成熟的 RNA 拼接而形成者要大得多，并且只有 5%的这种 RNA 离开细胞核。剩余物被降解，而核苷酸被再利用或进一步降解。RNA 通过核膜孔离开细胞核。这是一种主动过程，其细节还不清楚。

不是所有离开核的 mRNA 都被翻译成蛋白质。翻译可以被结合在邻近分子的 5′ 端位点上的蛋白质所阻断。这种结合对基因表达行使负的翻译控制：

虽然产生了 mRNA，但没有产生蛋白质。铁蛋白合成的调节就是一个例子[22]。除非有一种铁反应要素与铁蛋白 mRAN 结合才能被翻译。这就使人考虑到当铁存在时，细胞中会很快合成铁蛋白；而当铁的供应不足时，铁蛋白合成就快速停止。当铁存在时，它与铁反应要素结合，导致暴露翻译起始位点，使之能被利用。当铁缺乏时，这一起始位点被铁反应要素所覆盖，作为负的控制因素，许多 mRNA 的翻译都以这种方式受到营养素控制。

与 DNA 和其他 RNA 相比，mRNA 的半减期非常短。如果 mRNA 的半减期缩短或延长，基因表达就会受到影响。许多非常不稳定的 mRNA 的半减期以分钟计算，包括编码短命调节蛋白的 mRNA，如原癌基因 *fos* 和 *myc*。这种不稳定性可能归因于一个富含 A 和 U 碱基的 3′ 非翻译区中。mRNA 的稳定性可受类固醇激素、营养完善状况和药物的影响。

一旦 mRNA 从细胞核转移到细胞质，并且附着在核糖体上，翻译就可开始。合成蛋白质所必需的所有氨基酸必须存在，并且附着到转运 RNA(tRNA)上。这些 tRNA-氨基酸根据碱基配对原则，再次与 mRNA 联接，而氨基酸则通过肽键彼此连接。这种新合成的蛋白质被释放出来，因为它在核糖体上合成，并发生构象和结构的改变。这些改变依赖于所组成的氨基酸及其序列。翻译后修饰包括许多变化。例如，呼吸链所需核编码的蛋白质的合成具有一个前导序列，它允许合成的蛋白质移入线粒体。这种前导序列随着氧化磷酸化系统的装配而被移去。另一个例子是凝血酶原，它含有大量谷氨酸残基；在有维生素 K 时，这些残基被羧化，这种翻译后的改变导致此种合成的蛋白质结合钙的能力显著增加。除非凝血酶能结合钙，它在凝血过程中就不能发挥作用，这是一种营养素如何影响基因表达的另一个例子；在这个例子中，有功能的凝血酶原得到了表达。营养素的作用位点就是蛋白质翻译后修饰的位点。从这一点推理，可以认为营养素的过剩或过多会通过改变基因产物发挥作用的周围环境来影响基因表达，例如，膳食脂肪摄入量能影响细胞膜的成分，继而影响镶嵌在膜中的蛋白质的活性以及构形结构，这些活性和构形又依赖于膜的流动性[23]。

最后，如果某些营养素供应缺乏，营养可能影响基因型的表型表达，这就是对许多遗传决定性疾病进行膳食治疗的基础。例如，在治疗苯丙酮尿症时限制膳食苯丙氨酸，以防止有缺陷的基因型(智力迟钝)的典型表型表达。许多遗传病可以按这种方式治疗，如乳糖-乳糖酶缺乏、半乳糖-半乳糖血症、碳水化物-糖尿病等。

单基因缺陷在新陈代谢作用中的知识，作为人类基因组项目的一个部分，促使了这方面知识的发展，并使之更加丰富。这项计划的目的是对人类基因组全部测序和定位。即使这种努力还在继续，在确认营养素与基因表达的相互作用方面也正在取得进展。表 2 列举的是某些营养素对某些基因影响的例子。其中一种营养素维生素 A 对多种重要蛋白质的合成有广泛的影响。这些不同的影响主要归因于维生素 A 与促进转录作用的一种或几种作为反式作用要素的核受体结合。已经确定了几种不同受体，并且每一种在生长与发育方面都有独特的作用模式。例如，要是在 α 受体上发生一种突变，将会导致视黄酸的结合降低，胚胎细胞的分化受到影响，结果导致胚胎发育不良或胎儿畸形。先天性心脏畸形就是由这种机制引起的。然而，是否这些情况会真正在人身上发生，还有待于证明。现已发现，在鸟胚胎和转基因小鼠胚胎中有可能发生这种现象。

表 2 某些营养素对某些基因的作用

营养素	基因	作用
葡萄糖	葡萄糖激酶	↑转录
视黄酸	视黄酸受体	↑转录
铁	铁蛋白	↑翻译
维生素 B_6	类固醇激素受体	↓转录
锌	锌依赖酶	↑转录
抗坏血酸	前胶原	↑翻译
		↑转录
维生素 K	凝血酶原	↓谷氨酸残基的翻译后羧化作用
胆固醇	HMG CoA 还原酶*	↑转录

* 胆固醇合成途径中的限速酶

结语

从前面的讨论可以看出，营养素不仅在新陈代谢过程中作为底物、辅酶或辅因子，而且还在调节编码各种蛋白质，如酶、载体、受体和生物体的结构成分的基因方面发挥作用。细胞类型和功能上的多样化取决于营养素的适宜摄入量。这些营养素可维持

新陈代谢，并支配个体基因型的表型表达。调节营养素摄入（某些个别营养素和全部营养素供给）能控制这种表达。虽然由于篇幅限制，只能讨论有限的几个例子，但是这几个例子说明了营养素是如何调节基因表达的。在迅速发展的营养素与基因相互作用的文献中还有更多的例子。

参考文献

1. Berdanier CD (1993) Diabetes mellitus: what have we learned from animals? Recent Progress Foods Nutr 17:261–285
2. Zimmet P (1983) Epidemiology of diabetes mellitus. In Ellenberg M, Rifkin H (eds), Diabetes mellitus: theory and practice, 3rd ed. Medical Examination Publishing Co, Hyde Park, NY, pp 451–469
3. USDA Food Disappearance Data, Human Nutrition Information Service, USDA, Hyattsville, MD
4. Cohen AM, Bavly S, Poznanski R (1961) Change of diet of Yemenite Jews in relation to diabetes and ischemic heart disease. Lancet 2:1399–1401
5. Cohen AM (1961) Prevalence of diabetes among different ethnic groups in Israel. Metabolism 10:50–58
6. Breguet D, Baczko A, Fabre J, et al (1981) Cardiovascular risk factors in headquarters staff of the World Health Organization. Schweiz Med Wochenschr 111:53–60
7. Barrett-Conner E, Khaw K-T (1984) Family history of heart attack as an independent predictor of death due to cardiovascular disease. Circulation 69:1065–1069
8. Breslow JL (1989) Genetic basis of lipoprotein disorders. J Clin Invest 84:373–380
9. Colbert MC, Robbins J (1996) Transgenic analysis of retinoic acid signaling in developing mouse heart. Cardiovasc Res, in press
10. Chien KR (1993) Molecular advances in cardiovascular biology. Science 260:916–917
11. Derman E (1981) Transcriptional control in the production of liver specific mRNA's. Cell 23:731–739
12. Maniatis T, Goodbourn S, Fischer JA (1987) Regulation of inducible and tissue specific gene expression. Science 236:1237–1245
13. Atchison ML (1988) Enhancers: mechanisms of action and cell specificity. Annu Rev Cell Biol 4:127–153
14. Yamamoto K (1985) Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks. Annu Rev Genet 19:209–252
15. Semenza GL (1994) Transcriptional regulation of gene expression: mechanisms and pathophysiology. Hum Mutat 3:180–199
16. Johnson PF, Sterneck E, Williams SC (1993) Activation domains of transcriptional regulatory proteins. J Nutr Biochem 4:386–398
17. Freedman LP, Luisi BF (1993) On the mechanism of DNA binding by nuclear hormone receptors: a structural and functional perspective. J Cell Biochem 51:140–150
18. Smith S (1994) The animal fatty acid synthase: One gene, one polypeptide, seven enzymes. FASEB J. 8:1248–1259.
19. Clark SD, Jump DB (1993) Regulation of hepatic gene expression by dietary fats: A unique role for polyunsaturated fatty acids. In Berdanier CD and Hargrove JL (eds), Nutrition and gene expression. CRC Press, Boca Raton, FL pp 227–246.
20. Shih H-M, Towle HC (1992) Definition of the carbohydrate response element of the rat S_{14} gene. Evidence for a common factor required for carbohydrate regulation of hepatic genes. J. Biol. Chem. 267:13222–13228.
21. Clarke SD, Abraham S (1992) Gene expression: nutrient control of pre and post transcriptional events. FASEB J 6: 3146–3152
22. Munro HN, Kikinis Z, Eisenstein RS (1993) Iron dependent regulation of ferritin synthesis. In Berdanier CD, Hargrove JL (eds), Nutrition and gene expression. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 525–545.
23. Berdanier CD (1992) Fatty acids and membrane function. In Chow CK (ed), Fatty acids in food and their health implications. Marcel Dekker, New York, p 531
24. Giguere V, Ong ES, Sigui P, Evans RM (1987) Identification of α receptor for the morphogen retinoic acid. Nature 330:624–630
25. Evans RM (1988) The steroid and thyroid hormone superfamily. Science 240:889–891
26. Jump DB, Lepar GJ, MacDonald OA (1993) Retinoic acid regulation of gene expression in adipocytes. In Berdanier CD, Hargrove JL (eds), Nutrition and gene expression. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 431–454

第 59 章

宏量营养素代用品

John W. Finley　　Gilbert A. Leveille

宏量营养素代用品包括多种加入食物中的物质，这些代用品对健康可能有益，例如，可降低食物的能量含量；另一个例子是用糖醇取代糖果中的糖以减少龋齿。随着工艺技术提供新的和独特的低能量配料，西方人的膳食正在发生变化。本文将对宏量营养素代用品进行综述，重点是其功能、优点以及营养学作用。

宏量营养素代用品是那些添加到食物中替代正常宏量营养素(即脂肪和碳水化物)，以取得特殊作用的成分，如降低脂肪含量或能量等。最常见的宏量营养素替代品是碳水化物和脂肪的替代物。碳水化物的替代物可取代淀粉或食糖。在取代食糖时，通常用一种强甜味剂提供甜味功能，而用体积膨胀剂来取代蔗糖或其它食糖的体积。取代淀粉也需要添加体积膨胀剂，但是其功能与取代蔗糖不同。

因为脂肪的能量密度高，所以取代脂肪对降低能量的潜在好处最大。已经开发出三种类型的脂肪代用品：1) 仿制品，通常是蛋白质或碳水化物，在水合后，具有某些脂肪的咀嚼特性；2) 脂肪代用品，基本按重量替换脂肪，但是所提供的能量非常低；以及 3) 低能量脂肪，是真正的甘油三酯，但提供的能量只有 38kJ(9kcal/g)以下。

用代用品取代食糖、复杂碳水化物或脂肪，需要考虑对产品和消费者有好处。许多代用品在口感方面与全能量产品类似，被用来生产低能量产品。消费者可以从中受益，因为降低了能量和增加了纤维，但不需要改变饮食质量。如同使用任何一种新的成分一样，必需考虑使用这种代用品的危险性和好处。

新的研究提示，这些食物可通过预防慢性疾病或改进对多种疾病的治疗而对健康产生肯定的好处。在开发新食品或食品成分时，必需进行适当试验以证明其功效，和保证新食品和成分不会显著增加消费者的危险。

对碳水化物的取代

使用碳水化物代用品的主要目的是降低能量，而不丧失其口感(甜味)。可以通过用具有类似甜味的低能量碳水化物取代通常有甜味的碳水化物(例如蔗糖)，或用高甜度甜味剂加体积膨胀剂取代碳水化物来达到上述目的。例如，在软饮料或咖啡等液体产品中可以用强甜味剂取代食糖。因为水的体积很大，这种代替作用比较简单。在饼干或蛋糕这样的固体食物中，食糖占体积的相当大部分。于是，当从配方中去除食糖时，强甜味剂代用品就不能填充该食物丢失的体积。因此需要体积膨胀剂以取代产品配方中的这部分体积。

体积膨胀剂可以是任何一种低能量的或无能量的从纤维素到糖醇(多元醇)的碳水化物。不同的体积膨胀剂在食物中具有不同功能。没有哪一种膨胀剂的作用能像蔗糖或淀粉一样。目前开发出许多种体积膨胀剂。

低分子量体积膨胀剂　最简单的体积膨胀剂是一组作为糖代用品的多元醇。多元醇是简单糖的氢化类似物。多元醇或简单碳水化物的糖醇主要是由相应的还原糖通过氢化产生的。商品多元醇的举例总结于表 1。多元醇主要用于口香糖、硬糖和糖果的外衣。食物中(特别是在液体中)多元醇的功能和物理特性与食糖类似。

糖醇存在于水果和蔬菜中，但是在工业上，可以对母体糖经催化的氢化作用而制备。这种氢化作用把糖的醛和酮分别转化成一级和二级醇。这样形成的糖醇比母体糖有更大的吸湿性，并且更难结晶。

在上胃肠道，糖醇的生物利用率显著低于糖。因

而，摄入的糖醇大部分可到达大肠和结肠，并容易被肠道微生物发酵(图 1)。在结肠内，糖醇发酵所产生的可利用能量低于其母体糖。糖醇通过微生物的无氧发酵生成甲烷、氢和短链脂肪酸。短链脂肪酸和乳酸(代谢途径的中间产物)使结肠的 pH 值降低，因此使结肠微生物的种类分布发生改变。不同糖醇的消化、吸收和代谢情况总结于表 2。

单体糖醇的吸收率范围从山梨糖醇的 50%到赤藓糖醇的基本上不能吸收。吸收后物质的代谢命运非常不同。例如，木糖醇吸收后 100%被代谢，而甘露醇吸收后几乎不被代谢。二聚糖醇的消化性和吸收率取决于其单体化合物。所有的糖醇都在结肠内发酵。于是，当糖醇达到结肠时，未被吸收的糖醇都被结肠的细菌转化成短链脂肪酸。

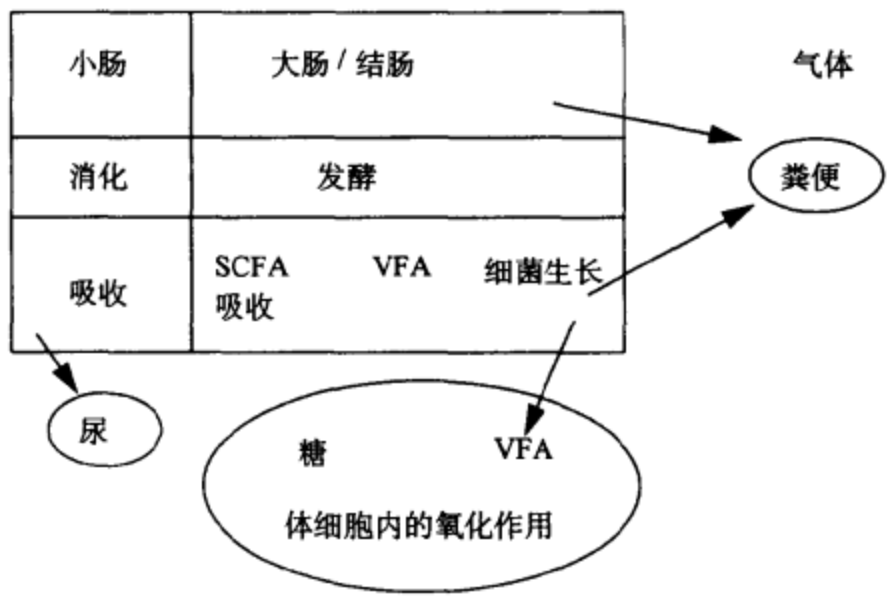


图 1　多元醇在胃肠道的代谢途径。SCFA＝短链脂肪酸，VFA＝可挥发性脂肪酸。

表 1　多元醇的能量、味觉和功能

化合物	能量(kJ/g)	干糖的味觉	与蔗糖的相对甜度	功能特征
山梨糖醇	7.53～13.81	凉	0.70	无蔗糖糖果，致龋性低于蔗糖
赤藓糖醇	0～1.67	凉	0.65	
甘露醇	6.6976	凉	0.50	
麦芽糖醇	11.72～14.65	无	0.75	
木糖醇	～10.05	非常凉	0.90	
还原的淀粉水解物	11.72～13.39	无	0.75	无蔗糖糖果，致龋性低于淀粉
乳糖醇	8.37 或更少	微凉	0.40	
异麦芽糖	8.37	无	0.60	
果糖低聚糖	8.37	接近蔗糖	0.30	
多葡聚糖	4.19	无	无	体积膨胀剂

表 2　糖醇的消化和吸收

糖醇	类型	消化	吸收	代谢	发酵
甘露醇	单元的	不	～25%	可忽略	+
山梨糖醇	单元的	不	～50%	吸收的部分可高达 40%	+
木糖醇	单元的	不	25%	100%吸收	+
赤藓糖醇	单元的	不	无	可忽略	+
异麦芽糖	二聚的	20%～75%	可达 20%	+	+
乳糖醇	二聚的	可忽略	可忽略	可忽略	+
麦芽糖醇	二聚的	部分	可达 40%	+	+
氢化淀粉水解物	低聚的	部分	不完全	+	+

已采用多种方法来估计糖醇的能量值(即生物利用率)[1~4]。为了营养标签的目的，荷兰和法国当局已经接受一种人体测试因素体系。这个方法包括估计达到结肠的试验样品的量(通过回肠插管法)，以及样品在粪便和尿中回收的数量。小肠吸收的部分可提供 17kJ/g(4kcal/g)，而在结肠发酵部分可提供 8kJ/g(2kcal/g)。在结肠发酵过程中所丢失的可回收的能量与形成气体和短链脂肪酸(乙酸、丙酸和丁酸)以及产生细菌和热有关。短链脂肪酸被吸收后可被肠道粘膜利用、或通过门静脉系统转运到肝脏，用于正常的能量代谢。Bornet[5]总结的数据证明，与进餐同时或餐后摄入糖醇，比禁食期间摄入糖醇可提供更多的能量。

在法规管理方面，美国食品和药品管理局(FDA)允许如下的能量值：山梨糖醇 2.6kcal/g、淀粉水解物 3.0kcal/g、木糖醇 2.4kcal/g、以及异麦芽糖 2kcal/g。1990 年欧洲共同体的营养标签处对所有多元醇的设定值为 2.4kcal/g。另一方面，日本对不同的多元醇已经设立了各个糖醇的值：异麦芽糖 1.9kcal/g、乳糖醇 1.6kcal/g、甘露醇、山梨糖醇和木糖醇为 2.8kcal/g、以及麦芽糖醇 1.8kcal/g。

糖醇的致龋性低于含能量的甜味剂(如葡萄糖和蔗糖)[6]。木糖醇和山梨糖醇比葡萄糖对口腔微生物发酵作用的抵抗力强，产生的斑块少于葡萄糖。麦芽糖醇、铂酸盐、铂糖(platinose)、山梨糖醇和 lycosin 都能被放线菌属、乳酸杆菌属和链球菌属发酵。尽管这些糖产生较多的酸，但是这些糖与链球菌变种作用似乎对啮齿类动物并没有致龋作用。在标准牙科试验中，糖醇、葡萄糖和蔗糖的与发酵作用有关的变化总结于表 3[7]。这些数据表明，葡萄糖和蔗糖导致龋齿的不利作用的可能性最大，而乳糖醇和木糖醇的这种不利影响的可能性最小。

表 3 标准牙科试验中给予不同碳水化物 24 小时后与发酵相关变化的顺序

pH 值降低	可滴定酸度	多糖形成	微生物生长	溶解钙盐	溶解磷酸盐
葡萄糖	葡萄糖	葡萄糖	葡萄糖	蔗糖	蔗糖
蔗糖	蔗糖	蔗糖	蔗糖	葡萄糖	葡萄糖
甘露醇	甘露醇	甘露醇	山梨糖醇	甘露醇	甘露醇
山梨糖醇	山梨糖醇	山梨糖醇	甘露醇	山梨糖醇	山梨糖醇
木糖醇	乳糖醇	乳糖醇	乳糖醇	乳糖醇	乳糖醇
乳糖醇	木糖醇	木糖醇	木糖醇	木糖醇	木糖醇

甘露醇的能量值范围为 6.3～16.7kJ/g(1.5～<4.0kcal/g)，其可计算的代谢能为 8.33kJ/g(1.99kcal/g)[8,9]。摄入 D-甘露醇后，一部分由被动扩散通过肠壁，在那里被甘露醇脱氢酶或 L-艾杜醇脱氢酶氧化成果糖，随后用于正常果糖代谢途径[10][]。因为 D-甘露醇的溶解度相对低于其它糖和糖醇，相当大部分甘露醇可到达结肠[11]。Bernier 和 Pascal[2]认为，口服甘露醇后 25%在肠道吸收，75%在结肠发酵，甘露醇的能量值为 6.3kJ(1.5kcal/g)。在大鼠的体重增长研究中，Karimzadegan 等[12]观察到在以甘露醇作为膳食碳水化物的唯一来源时，大鼠的体重几乎没有增长。在这个研究中，木糖醇和山梨糖醇的促进生长作用分别是葡萄糖的 60%和 48%。根据对回肠造口术病人的研究结果，美国实验生物学联合会(LSRO)的生命科学研究办公室[8]的一个专家小组认为，甘露醇的能量值约为 6.7kJ/g(1.6kcal/g)。然而，正常受试者的发酵作用可能比用回肠造口术病人的估计值大75%，如果情况真是这样，对能量的估计值可能稍偏低。

对山梨糖醇的估计能量值范围为 8.4～16.3kJ/g(2.0～3.9kcal/g)。对山梨糖醇的代谢命运已有广泛的研究，结果相当一致[11,13~15]。山梨糖醇在小肠通过被动扩散吸收，但是速度低于葡萄糖[16,17]。Griem 和 Lang[18]曾发现，喂饲山梨糖醇大鼠的盲肠增大，这是动物食用吸收缓慢食物的特征。Hyams[19]证明一次食用 10g 山梨糖醇的受试者，氢气的呼出量显著增加。增加的范围从背景值的 0%增加到 98%，反映个体对山梨糖醇反应的差异。吸收后的山梨糖醇在肝脏被 L-艾杜醇脱氢酶氧化成果糖。当给予空腹的受试者 20g 山梨糖醇时，观察到血清葡萄糖或胰岛素浓度没有增加[20]。这些观察表明，山梨糖醇直接被氧化成果糖。正常人和糖尿病受试者给予山梨糖醇后，3%的剂量在尿中以山梨糖醇的形式存在[21]。

11服的山梨糖醇 75%代谢成二氧化碳，且粪便中没有检出山梨糖醇。看来山梨糖醇的代谢相当完全。Schnell-Dompert 和 Siebert[22] 得到类似结果。Baugerie 等[23]发现摄入的山梨糖醇中 79%在小肠吸收，到达结肠的山梨糖醇实际上全部被发酵。他们估计山梨糖醇的能量值为 14.98kJ/g(3.58kcal/g)。Baugerie 等[24]报告，受试者能很好地耐受山梨糖醇。在 8 个小时内，66%的山梨糖醇剂量未吸收，但是未吸收的山梨糖醇全部在结肠被发酵。根据这些研究结果，他们计算出山梨糖醇的能量值为 11.3kJ/g(2.7kcal/g)。一个 LSRO 专家小组[8]认为，山梨糖醇可利用的净能量在很大程度上取决于实验条件。许多研究结果证明净能量值在 7.5～13.8kJ/g(1.8 到 3.3kcal/g)。

当食用大量山梨糖醇(25～50g/d)时，观察到有缓泻作用。这种作用主要是由于山梨糖醇在胃肠道的吸收缓慢[25,26]。一项剂量-反应研究发现，按每千克体重计，山梨糖醇的无可观察到作用的水平(NOEL)，男性为 0.15g，女性为 0.3g。麦芽糖醇的 NOEL 男女性均为 0.3g。山梨糖醇的 50%致缓泻剂量，男性为 0.4g，女性为 1.0g。麦芽糖醇的 50%致缓泻剂量，男女性均为 0.8g。

木糖醇在肠道通过简单扩散吸收[28～30]。其吸收范围为 13%～95%，取决于实验条件[20,31～35]。未吸收的木糖醇在结肠完全发酵(A. Bar，1988、1992 未发表的观察结果)[31]。吸收后的木糖醇大部分在肝脏代谢，小部分在肾脏和其它组织代谢[29,30,36]。木糖醇被 L-艾杜醇脱氢酶氧化成木酮糖。D-木酮糖激酶使木酮糖磷酸化，使其进入正常戊糖通路。根据 Livesey[9]的研究，LSRO 小组[8]认为，木糖醇的能量值约为 12.1kJ/g(2.9kcal/g)，净能量约为 10.0kJ/g(2.4kcal/g)。能量值的定义为能被机体利用的宏量营养素的能量，净能量是指某种营养素可用于体力或代谢活动的能量[8]。

赤藓糖醇基本上在小肠完全吸收，并且以等量未改变的形式从尿中排出[37,38]。这就起一种能量值为零的体积膨胀剂作用。赤藓糖醇的吸收以及随后的排出似乎对受试者没有可检测出的影响。然而，在广泛使用赤藓糖醇前，应当进行更多的实验以保证安全。

异麦芽糖是一种 α-D-吡喃葡萄糖-1-6-山梨糖醇(GPS)和 α-D-吡喃葡萄糖-1-5-甘露醇(GPM)的等克分子混合物。尽管这两种化合物都可被多种 α-葡萄糖淀粉酶(包括空肠粘膜的酶)缓慢水解，但是 GPS 和 GPM 的大部分能量来自在结肠内的发酵(A. Sentko，1992 未发表的观察结果)[39,40]。Kruger 等[41]证明异麦芽糖的能量利用率是依赖于剂量的，他们建议将能量值定为 13kJ/g(3kcal/g)。

乳糖醇通过微生物酶的作用，迅速水解成 D-半乳糖和 D-山梨糖醇。然而，在胃肠道通过 β-半乳糖苷酶的水解速度缓慢[42]。大多数研究认为，乳糖醇在上消化道吸收甚微或没有吸收。乳糖醇看来是在转运到结肠后很快被微生物发酵[8]。在一个以志愿受试者的交叉研究中，Van Es 等[43]发现食用乳糖醇受试者的呼气中有显著量的氢和甲烷，证明乳糖醇在结肠中发酵。可以认为乳糖醇产生的净能量为 6.7～7.1kJ/g(1.6～1.7kcal/g)。LSRO 专家委员会认为乳糖醇的能量值为 8kJ/g(2kcal/g)或稍低。

麦芽糖醇在胃中水解成葡萄糖和山梨糖醇。然而，有很大一部分到达结肠，被发酵成短链脂肪酸[15,20,44,45]。Hosoya(N. Hosoya1972 未发表的观察结果)发现在 24 小时内仅有小部分(0.1%～0.2%)标记的麦芽糖醇以二氧化碳形式呼出。最初，该研究中的大鼠发生明显腹泻，但是几天后即适应。Lian-Loh 等[46]认为，麦芽糖醇转化为短链脂肪酸是将这种糖醇变为可利用能量的关键。对麦芽糖醇可利用率的估计相差很大，但是，已很清楚，某些麦芽糖醇是以这种方式被利用，可以从二氧化碳的产生所证明，另一些麦芽糖醇由肠道微生物发酵成短链脂肪酸，随后作为能量被利用[23,24,37,47～56]。大多数研究把麦芽糖醇的净能量值设为 11.7～13.4kJ/g(2.8～3.2kcal/g)。然而，Tsuji 等[57]报告的净能量值比较偏低。LSRO[8]近来估计麦芽糖醇的净能量值为 11.7～13.4kJ/g；同时提出还应该进行更多的工作以解决 Tsuji 等提出的问题。

通过淀粉的部分水解然后进行氢化作用所制备的还原性淀粉水解物，是单元醇、二聚和低聚多元醇的混合物。其商品含有不同水平的山梨糖醇、麦芽糖醇和在还原末端被氢化的低聚糖。摄入体内后，这种还原性淀粉水解物水解成葡萄糖、山梨糖醇和麦芽糖醇，而抵达结肠的水解物不太多[20]。Moskowitz[45]在综述了人体数据后，建议可利用的能量约为 17kJ/g(4kcal/g)。Baugerie 等[23]估计的能量值为 13.0～14.6kJ/g(3.1～3.5kcal/g)，而同时 Bernier 和 Pas-

cal[2]提出的净能量值从11.7～14.6kJ/g(2.8～3.5kcal/g)。LSRO专家小组[8]认为净能量值可能低于13.4kJ/g(3.2kcal/g)。

还原性淀粉水解物的吸收和代谢速率类似于麦芽糖醇，但是比山梨糖醇要慢(Baugerie等[23])。这可能是由于聚合物中麦芽糖醇的水解缓慢。当氢化的淀粉水解物到达结肠时，就完全被发酵成短链脂肪酸，最终被吸收并用作能量。

天然的果糖低聚糖存在于多种植物中，包括从洋葱、芦笋、小麦、黑麦和黑小麦到耶鲁撒冷洋姜[58]。可以用蔗糖或菊糖通过果糖基呋喃糖苷酶的酶促反应制备类似的低聚糖。在功能上，果糖低聚糖的甜味约为蔗糖的30%，但是没有结晶蔗糖的‘清凉’感受。其水贮留特性稍强于蔗糖，但是与山梨糖醇类似。这种低聚糖在低pH时稳定，并且可以耐热约高达140℃[59]。

果糖低聚糖含有β(2→1)键，不能被小肠刷状缘的酶所消化[60]。因此，这些低聚糖不升高餐后血浆葡萄糖或果糖水平。Roberfoid[61]综述了膳食果糖低聚糖的作用。果糖低聚糖可使其它可消化的碳水化物的消化减慢[60,62～65]。因此，当膳食中含有较大量的菊糖或果糖低聚糖时，餐后血清葡萄糖的水平较低。结肠微生物容易和定量地水解和利用菊糖和果糖低聚糖。由于被结肠双歧杆菌迅速利用，导致结肠内容物的pH降低和粪便的体积增加，并且与果糖低聚糖或菊糖的摄入量成比例[66～69]。Hidakade等[69]证明，食用果糖低聚糖两周的病人有较多的双歧杆菌。这些改变伴随着腐败物质的产生降低。乳酸和短链脂肪酸的产生增加造成结肠内pH降低[68～70]。果糖低聚糖的能量值约为4.2～6.3kJ/g(1.0～1.5kcal/g)[61]。

像其它吸收较差并在结肠中发酵的成分一样，在食用果糖低聚糖后可能发生肠胃胀气和不适。Rusmessen等[53]报告受试者食用达50g/d时，有胃肠道轻度不适。其他工作者报告在低至15g/d的水平也出现轻度症状[70]。

多聚葡糖(Polydextrose®)是葡萄糖、山梨糖醇和柠檬酸的热聚合产物。这种水溶性的聚合体是由葡萄糖多聚体与各种类型的糖苷键随机交联所组成；但是，其中1→6糖苷键占优势。在商业上，多聚葡糖有粉末或液体形式。多聚葡糖溶液(Newtonian)比等量的蔗糖溶液稍粘稠些(粘稠度与切变率无关)。代谢研究表明，多聚葡糖在人体内的可利用能量是4.1kJ/g(1kcal/g)。当食用较多多聚葡糖时，可能发生缓泻；于是，如每份食品的量大于15g，则必须在包装上作出相应的标示。

多聚葡糖在人体内只有部分能被代谢；与糖醇和果糖低聚糖不一样，多聚葡糖不被结肠的微生物发酵。大约25%的多聚葡糖可被代谢，产生的净能量约为4.2kJ/g(1kcal/g)[71]。Allingham[72]综述了多聚葡糖的试验结果，并且报告在正常摄入水平时能很好地耐受。糖尿病病人食用这种产品后，其血葡萄糖水平并不增加。其致缓泻作用的平均阈值是90g/d，而山梨糖醇为70g/d。在标准的试验中多聚葡糖没有致龋齿作用。

复杂碳水化物体积膨胀剂(纤维) 通常称为膳食纤维的复杂碳水化物，也可被认为是低能量的体积膨胀剂。属于这一类的物质包括纤维素、半纤维素、果胶、树胶、植物粘液和木质素。与低分子量的体积膨胀剂不一样，这些物质是非常复杂的碳水化物聚合体的混合物。由于其复杂性，往往难以确定其化学特性。因为它们来自多种食物，许多在我们的膳食中是常见的。这些物质的天然存在使它们成为具有吸引力的体积膨胀剂替代品。这些物质的新的和不同的用途引起了当前的广泛兴趣。一些常见的聚合碳水化物体积膨胀剂的化学性质、来源和应用总结于表4。

表4 复杂碳水化物体积膨胀剂的特性

多糖	成分	特性	来源	应用
琼脂糖	β-D-半乳糖和3,6-脱水-βL-半乳糖键(1→3)	形成胶体，乳化作用，稳定作用	红藻门植物	烘烤食品、糖果、奶制品、甜点、肉类代用品
褐藻胶	β-(1,4)-D-甘露糖醛酸和α-(1→4)-古洛糖醛酸	形成胶体、乳浊液。增稠作用，水结合作用	红藻门植物	烘烤食品、啤酒泡沫稳定、糖果、奶制品、甜点、饮食治疗食品，造型食品、拌色拉的调味料

续表

多糖	成分	特性	来源	应用
角叉菜胶	含 α-D-半乳糖和 3，6-脱水-D-半乳糖的硫酸盐聚合体	形成胶体，复合蛋白质，增稠作用	红藻门植物	烘烤食品、奶制品、甜点、肉类代用品、果酱和果冻
纤维素	β-(1→4)-D-葡萄糖聚合体	增大体积	大多数植物	烘烤产品
半乳糖甘露聚糖 瓜尔胶，角豆胶	β-(1→4)-D-甘露糖主链连接 α-(1→4)-半乳糖	稳定剂，增稠剂	瓜尔胶，角豆	冰激淋，冰冻食品，拌色拉的调味汁，酱汁
D-葡聚糖	β-(1→4)-D-葡萄糖和 β-(1→3)-D-葡萄糖			
果胶	α-(1→4)-半乳糖醛酸部分酯化的酸	形成胶体、增稠剂	水果和蔬菜	奶制品，饮料，果胶和果冻
多聚葡糖	D-葡萄糖、山梨糖醇和柠檬酸	致湿剂，增稠剂，食糖的替代品	合成的	烘烤制品，饮料
黄原胶	β-(1→4)-D-葡萄糖连接 D-麦芽糖和 D-葡萄糖醛酸			

果胶是主要由 D-半乳糖醛酸聚合体组成的复杂半乳糖醛酸聚糖，是 α-D-半乳糖醛酸以 1→4 键直链连接的 α-D-半乳糖吡喃糖苷糖醛酸。通常，这种聚合体包括阿拉伯聚糖、阿拉伯半乳糖聚糖和半乳糖聚糖[73]。果胶主要存在于植物细胞壁，最丰富的天然来源是苹果、柑桔类水果、向日葵和甜菜。果胶在结肠中可被微生物缓慢降解。据报告，果胶能降低血清胆固醇，而不降低高密度脂蛋白胆固醇[71]。

β-葡聚糖是以不同比例的 β-(1→3)和 β-(1→4)键连接的葡萄糖聚合物，其比例取决于不同来源[74]。大麦和燕麦都是 β-葡聚糖的最好来源。β-葡聚糖的主要生理学作用是改善肠道活动和降低血清胆固醇。这些物质一般不直接添加到食物中，而是作为谷类麸皮的一部分。

半乳甘露聚糖是由 β-(1→4)-D-甘露吡喃糖苷链与 β-(1→6)-D-半乳吡喃糖苷单位以不同间隔(取决于来源)连接在甘露糖的第 6 位碳组成[75]。其主要来源是瓜尔胶和角豆胶。在商业上，半乳甘露聚糖来自于角豆种子[73]。角豆胶和瓜尔胶常用于低能量食物以模拟被去除的脂肪质地。半乳甘露聚糖与角叉菜胶联合可模拟某些脂肪产品的可涂抹性。

纤维素指的是一组主要结构为 β-(1→4)-葡聚糖的复杂碳水化物，也包括化学上改变的纤维素，例如，羧甲基纤维素、微结晶纤维素和甲基纤维素。这些纤维素衍生物可用于食品中作为功能性体积膨胀剂、结合剂、冰冻食品的稳定剂、以及增稠剂。在许多种食品中，纤维素的作用是作为无能量的、不溶解的体积膨胀剂。

抗性淀粉是在建立测定膳食纤维方法的过程中发现的，膳食纤维是非淀粉多糖(NSP)，即植物物质中的非 α-葡聚糖多糖[76]。出乎意料的是，加工食品(如白面包和土豆)中的 NSP 含量高于其相应的原料。进一步分析证明，当除去被称为抗性淀粉的一种葡聚糖部分后，原料和加工食品中的 NSP 含量即相同。某些淀粉类食物在热加工后引起一部分淀粉对消化酶有抵抗性。根据淀粉在小肠中的消化率，可以把淀粉分成三类：快速消化淀粉、缓慢消化淀粉和抗性淀粉。

根据使淀粉不易消化的内在因素，进一步把抗性淀粉分成三类。某些食物中存在的被部分碾磨的谷粒和种子，其未受到破坏的完整细胞壁从物理学上难以接近消化酶[78,79]。在植物中，淀粉被紧密包裹

成以特别结晶形式排列的颗粒。通过 x-射线衍射测定的颗粒中淀粉结晶形状的差别，决定了淀粉对酶消化的易感性。Fuwa 等[80]报告，表现为 B 或 C 类型 x-射线衍射模式的淀粉组分对胰淀粉酶的抵抗性最大，尽管这种抵抗的程度取决于植物来源。生香蕉和土豆中发现的 B 型淀粉的消化性较差就是一个例子[81]。烹调和加工过程破坏淀粉颗粒，导致水合作用和凝胶化。于是，熟土豆中的抗性淀粉晶体是可以消化的。然而，放凉后，这种淀粉再结晶，成为第三种不易消化的型式。已有人研究了谷类、土豆和豆类中这种类型抗性淀粉的形成。有意义的是，直链淀粉比支链淀粉回生的程度较大，并且键合更紧密[82~89]。在较高湿度下加工(例如，煮沸、烤或高压烹饪)的食物产品中抗性淀粉含量高[90~93]。

早先认为，α-糖苷键易被胰 α-淀粉酶水解的淀粉在小肠内能完全被消化。然而，许多研究清楚地证明，有大量膳食淀粉可能未在小肠内消化即进入结肠。在结肠中，淀粉被厌氧细菌发酵，产生挥发性脂肪酸而被吸收[94~99]。在大肠中的抗性淀粉可能具有归诸于膳食纤维的某些特征及对健康的益处，例如，可减轻糖尿病、心血管疾病和结肠癌。用抗性淀粉取代人类膳食中的易消化淀粉，可使餐后血糖、血胰岛素水平和饱食的主观感觉显著降低[100]。抗性淀粉可降低大鼠的血浆胰岛素水平、脂肪形成和吸收后的胆固醇水平[101]。在另一个研究中，富含抗性淀粉的饲料使大鼠的血清甘油三酯和胆固醇水平均低于对照组[102]。然而，大多数食物中抗性淀粉的百分比与血糖生成指数(glycemic index)(类似含碳水化物食物的胰岛素反应)并不相关[103]。由于某些含抗性淀粉的食物(例如香蕉)也含大量能增加血糖生成指数的其它简单碳水化物，所以其结果并不是结论性的。一篇综述性文章提出，淀粉发酵产生的短链脂肪酸使肠粘膜致癌剂浓度降低，并且丁酸盐对防止结肠细胞的恶性变有直接的保护作用[104]。Van Munster 等[105]报告，人类结肠细胞的增殖作用减少可能由于膳食抗性淀粉导致的继发性胆汁酸减少和短链脂肪酸增加。

到达大肠的淀粉量对决定发酵程度和对结肠功能的影响是重要的，反过来又可决定对健康的益处。通过测定呼气中排出的氢和插管技术，估计淀粉吸收不良的程度在 2.0%～30%[94,106]。淀粉的来源也影响吸收。据 Anderson 等[107]计算，100g 小麦面包中的淀粉有 10～20%不能被吸收。而来自燕麦面包、玉米面包、土豆面包和菜豆淀粉的吸收值分别为 8%、6%、13%和 18%。其它工作证明，小麦或土豆淀粉的吸收率也低于其它淀粉[108]。然而，Chapman 等[109]在回肠造口术的病人中发现小麦和土豆淀粉中未被吸收的仅占淀粉总摄入的 1.3%～5%。Muir 和 O'Dea[110]报告，食物中抗性淀粉的量随咀嚼的增加而降低，提示咀嚼的程度可影响不被消化淀粉的量。未被吸收的淀粉与摄入量和小肠通过时间也直接有关[94,109]。其他一些工作者研究了食物加工过程对葡萄糖和胰岛素对淀粉反应的影响[111,112]。淀粉酶抑制剂、NSP 的存在和植酸盐也影响淀粉的消化率[113~116]。

多糖体积膨胀剂的代谢途径 '不可消化的'多糖在食物中用作体积膨胀剂，因为它们或多或少能抵抗小肠内的消化。就如同短链的体积膨胀剂一样，多糖在结肠和大肠中由肠道微生物部分发酵。小肠中的内源性酶使淀粉中占不同比例的直链淀粉、支链淀粉、和组成淀粉的聚合体很快地降解。这些酶水解直链和支链淀粉的 α-(1→4)键，小肠中的其它的酶裂解支链淀粉的 α-(1→6)键。物理性的改变可以使淀粉的消化性变差(抗性淀粉)。化学性质改变的淀粉(例如丙氧基淀粉)能抵抗正常肠酶类的消化。表 5 总结了几种复杂碳水化物体积膨胀剂对胃肠道的影响。瓜尔胶、果胶和菊粉在小肠内不能消化，但是容易在结肠内发酵。这些可发酵的物质有轻度减轻胆固醇血症的作用。小麦、麸皮和纤维素中不可消化的碳水化物可引起粪便重量的增加，但对血清胆固醇水平几乎没有影响。

碳水化物进入大肠后，被肠道微生物以不同程度发酵，产生醋酸、丙酸和丁酸。Fleming 和 Rodriguez[117]报告，结肠发酵产生的醋酸、丙酸和丁酸脂肪酸的平均比例是 54∶29∶17。其他几位工作者也报告了类似结果[118~120]。复杂碳水化物发酵为脂肪酸的第一步是将复杂的聚合体水解成单糖。Saylers[121]证明人粪便中含有苔聚糖酶、半乳糖苷酶、木聚糖酶、β-葡萄糖苷酶、β-半乳糖苷酶、β-木聚糖酶、果糖苷酶活性。Bayliss 和 Houston[122]报告人的粪便中存在甘露聚糖酶、α-半乳糖苷酶和 β-葡萄糖苷酶的活性。

一般而言，多糖的水溶性越大，在结肠中的消化率越高。Cummings 和 MacFarlane[123]提出，复杂碳水

化物在结肠内的完全消化需要多种结肠微生物之间发挥相当大的协同作用。

Livesey[124]曾认为，膳食复杂碳水化物中约有70%能在结肠中发酵。他也计算了由简单糖到脂肪酸的能量转化系数约等于 0.7。于是，在结肠中从复杂碳水化物释放的每克简单糖，可产生 11.7kJ (2.8kcal/g)的代谢能。

进入结肠或在结肠内产生的单糖被细菌摄取，并且通过恩伯顿-迈耶夫(Embden-Meyerhof)途径(糖酵解作用)进行无氧代谢生成脂肪酸；开始产生丙酮酸，随后转化成短链脂肪酸(甲酸，醋酸、丙酸和丁酸)、琥珀酸、乳酸、乙醇、甲烷、二氧化碳和氧[125]。这种短链脂肪酸不能被肠道微生物所利用，而是释放出来被肠细胞利用。

抗性淀粉在结肠内发酵成短链脂肪酸[126]。据估计，抗性淀粉的能量产生为 9.2～9.6kJ/g(2.2～2.3kcal/g)，取决于其发酵的途径[126]。抗性淀粉的发酵模式与其它不可消化的多糖类和糖醇不同。Englyst 和 MacFarlane[99]报告在抗性淀粉发酵中形成丁酸的比例较大，同时因为丁酸可使微生物的量增加，从而导致通过时间减少，是一种抗增殖剂。因此，可以推测抗性淀粉具有潜在的防止结肠癌的保护作用[127,128]。

脂肪代用品

有三种类型的脂肪代用品：脂肪模拟品、脂肪代用品和低能量脂肪。一般说来，脂肪代用品是设计来取代正常情况下某种食品中所有的脂肪或部分脂肪的配料，而对食品的感官质量的影响达到最少。这样的例子包括把固体奶添加到低脂或脱脂奶及冰冻甜食中，把瘦肉添加到低脂和加工的肉制品中，以及用烤制而不是油炸小食品。在现有的许多烤制的低脂食品和其它低脂食品中用糖和淀粉取代脂肪。为了降低某种食品中的能量，最理想的脂肪代用品是水或空气。然而，脂肪和油对食物提供了许多重要的属性，包括香味、美味、口感、奶油状和润滑性。煎炸油是煎炸过程中的重要热传递媒介，使煎炸食物有松脆性。现有的脂肪代用品在不同程度上具有这些功能。总的目的是降低脂肪提供的能量。不管脂肪代用品的性质如何，它们的目的都是降低膳食中脂肪所提供的能量。

表 5　复杂碳水化物体积膨胀剂对胃肠道的影响

影响	瓜尔胶	果胶	纤维素	小麦麸	菊粉和低聚果糖
发酵	影响大	影响大	有限或没有	部分	影响大
改变肠内 pH	⇓	⇓	无	=	⇓
胃排空	延迟	延迟?	延迟?	0?	?
肠粘膜重量	⇑	⇑	?	?	?
胆汁酸结合力	−	+/−	0	0 或微弱	?
大便重量	0	0	⇑	⇑	⇑
胆固醇血症	⇓	⇓	0	0	⇓
葡萄糖吸收	耐量变平	延迟	0	?	耐量变平
肝脂和胆固醇	?	⇓	0	0	?

表 6　脂肪模拟品

模拟品	厂家	蛋白质	碳水化物
Amalean	American Maize		玉米淀粉
Avicel	FMC Corp.		纤维素
Caprenin			
Carageenan			海草
纤维素凝胶			纤维素
Dairylight	Pfizer(辉瑞公司)	乳清	
Dairy-lo	Pfizer(辉瑞公司)	乳清	
Enrich 301	Quest	乳	

续表

模拟品	厂家	蛋白质	碳水化物
Fibercel	α-βTechnology		酵母
瓜尔胶	Grinsted Products		瓜尔胶
阿拉伯胶			阿拉伯胶
Kelcogel	Kelco		Gellan 胶
Leanmaker	Quaker Oats(贵格燕麦)		燕麦麸
Lita	Opta Food Ingredients(Opta 食品配方)	玉米朊	
Litese	Pfizer(辉瑞公司)		多聚葡萄糖
角豆胶			角豆胶
Maltrin	Grain Processing(谷类加工)		麦芽聚糖(玉米淀粉)
Methocel	Dow Chemical(Dow 化学)		纤维素
N-lite	National Starch (国立淀粉)		淀粉
瓜尔胶			
N-oil	National Starch (国立淀粉)		淀粉
Notsofat C			麦芽聚糖
			纤维
Nutralean	Webb Technologies (Webb 加工)		燕麦麸
Oatrim	Quaker Oats(贵格燕麦)		燕麦糊精
Optagrad	Opta Food Ingredients(Opta 食品配方)		淀粉
Paselli sa2	Avebe America Inc. (Avebe 美国公司)		土豆淀粉
果胶			果胶
Rhodilean sd	Rhone-Poulenc		黄原胶燕麦加工品
Simplesse	Nutrasweet(纽特健康糖)	卵白蛋白	
		乳蛋白	
Slenderlean			
Slendid	Hercules, Inc		果胶
Solka-floc	James River		纤维素
Sta-slim	A. E. Staley		土豆淀粉
Stellar	A. E. Staley		玉米淀粉
Trailblazer	Kraft (卡夫) 食品	卵清	
		乳蛋白	
Trim choice	Conagra		燕麦加工品
Ultracreme			
Ultra-freeze	A. E. Staley	卵白	
		乳蛋白	
Veri-lo	Pfizer		乳化剂
Wonderslim	Natural Food Technologies(天然食品工艺)		李子
黄原胶	Merck		黄原胶

脂肪模拟品 脂肪模拟品取代脂肪的容积、体积和口感，而不是一比一地取代脂肪的能量。典型的脂肪模拟品是淀粉、纤维素、果胶、蛋白质、亲水胶体、糊精和多聚右旋糖。这些物质通常可分解成微粒，模仿脂肪颗粒的大小。许多模拟物质全部都可消化，例如淀粉、糊精和蛋白质。因为它们的高度水合性，使食品的能量降低。于是，脂肪模拟品提供了一种与脂肪的质地相似，并且能量含量较低的代用品。脂肪模拟品通常限用于高度水合的产品，例如甜点和食品涂抹物，而不适用于油炸食品。现有的商品性脂肪模拟品列于表 6。这个表中包括模拟品的主要碳水化物或蛋白质来源。以纤维素、海草和树胶为原料的模拟品无能量，而以淀粉和蛋白质为原料的模拟品含有 16.7kJ/g(4kcal/g)。然而，因为大多数这些

产品以水合形式使用的，所以提供的的能量较少。

低能量脂肪　低能量脂肪是纯甘油三酯，提供的能量低于 37.7kJ/g(9kcal/g)。低能量脂肪的商品有 Caprenin®和 Salatrim®。Caprenin 是特意设计作为糖果中可可奶油的代用品。Salatrim 用于烤制品、糖果、奶制品和涂抹品。Stepan 公司已经提出申请将中碳链甘油三酯(MCTs)作为一般认为是安全(GRAS)的食品。MCTs 是由 8～12 碳链的脂肪酸组成的甘油三酯，供给 29.3～33.5kJ/g(7～8kcal/g)。它们的代谢比较像碳水化物，并且迅速地作为能量被利用，而不作为脂肪贮存。

Caprenin 是一种低能量脂肪，其特性类似可可奶油。Caprenin 在结构上与正常的植物脂肪不同，其中两个脂肪酸(辛酸和己酸)是中碳链脂肪酸，而第三个是山嵛酸。辛酸和己酸主要由棕榈树籽或可可果油的分馏获得的。由菜籽油经完全氢化作用获得的山嵛酸吸收很差。因此，Caprenin 的能量值约为 21kJ/g(5kcal/g)。

Salatrim 代表一类具有不同功能特性通常用于食品的低能量脂肪。Salatrim 是一种由短链和长链脂肪酸随机排列的甘油三酯。其短链脂肪酸可以是醋酸、丙酸和丁酸，而长链脂肪酸主要是硬脂酸。这些油也含有少量的棕榈酸、花生四烯酸和山嵛酸。硬脂酸和长链脂肪酸的吸收差。根据大鼠生长研究，Finley 等[129]认为 Salatrim 系列产品的能量值是 21kJ/g(5kcal/g)。Hayes 等[130]使用放射标记的 Salatrim 获得相似结果，这个研究还指出短链脂肪酸可迅速水解，并且转化成二氧化碳。这些研究者证明吸收的硬脂酸主要转化成油酸。Finley 等在临床研究中证实了由大鼠研究得到的估计能量值[131]。

脂肪替代品　脂肪替代品在物理学方面类似脂肪和油，并且在理论上能以一对一的重量比取代食品中的脂肪。一般说来，这些产品对热稳定，并且提供 0～12.6kJ/g(0～3kcal/g)的能量。

蔗糖聚酯(Olestra)是宝洁公司(Procter & Gamber)用了 20 年才开发成功的，它是一种蔗糖的己、庚和辛酸脂肪酸酯的混合物。其脂肪酸的分布范围为 8～22 碳的饱和或不饱和脂肪酸。由于可利用的脂肪酸范围很广，这有可能开发出多种功能不同的蔗糖酯类。这些功能包括液态的、可塑的和硬的脂肪。其口感、粘稠性、热稳定性、功能性和外观都与通常的植物油相同。具有 6 个以上脂肪酸的蔗糖聚酯实际上不能被消化。这种不可消化性使它们在消化道起一种有机溶剂的作用。临床实验证明，当把脂溶性维生素与 Olestra 混合时，可降低这些脂溶性维生素的吸收。于是，在 Olestra 中可能需要强化维生素 E[132]。与其抑制脂溶性维生素吸收的特性相同的另一个优点是可在胃肠道螯合并移出胆固醇。Swanson 等[133]详细综述了 Olestra 的消化和吸收。液体形式的 Olestra 在到达肛门括约肌时不能很好被保留，因而已报告有某种程度的肛门渗漏。但开发出了熔点 37℃以上的 Olestra 品种，使之在通过肠道的全过程中保持固态。1996 年 1 月，FDA 批准 Olestra 可用于点心和饼干。含有 Olestra 的产品将标示关于有可能发生胃肠道不适的警告。

辉瑞公司(Pfizer)正在研究一种被称为 Sorbertrin®的无能量脂肪，它是一种山梨糖醇的六-脂肪酸酯。像 Olestra 一样，它不能被消化，由其脂肪酸成分决定其功能。

Arco 化学公司开发了一种酯化的丙氧基甘油酯(propoxylated glycerol ester，EPG)，是一组无能量的脂肪。EPG 是在天然存在脂肪的甘油和脂肪酸之间插入 1-4 环氧丙烯单位(1-4propylene oxide unit)。可以从任何一种通常的脂肪或油类生产 EPG，包括大豆油、棉籽油、玉米油、牛油、猪油或低芥酸菜籽油。其物理特性为油、半固体或固体脂肪。像 Olestra 一样，EPG 在胃肠道不能被显著消化或发酵。其可能的益处和副作用类似于 Olestra。

CPC 国际公司开发了一种以多羧酸酯为基础的脂肪替代品，以三烷氧基丙三羧酸酯(trialkoxytricarballylate，TACTA)为主要代表。提出的用途包括添加到蛋黄酱和人造奶油中。TACTA 基本上将甘油酯反向，在主链上挂长链脂肪醇。所产生的这种分子不被消化，并与其它无能量脂肪代用品一样，可能在胃肠道起一种有机溶剂的作用。液态形式可能引起肛门泄漏。

CPC 技术的一种副产品是 Klemann 和 Finley 取得专利的羧基羧酯(carboxy-carboxate ester)技术[134]。这些物质是低能量的，而不是无能量的脂肪替代品。分子的主链是丙二酸或酒石酸，将其脂肪酸与羟基酯化和脂肪醇与羧基酯化。其结果是形成一组功能范围从油样到硬的脂肪样的脂肪代用品。这些物质对热稳定，并可部分消化，其能量值范围为 4.2～12.6kJ/g(1～3kcal/g)，取决于挂在主链上的

脂肪醇和脂肪酸的特性。

宏量营养素代用品的安全性试验

取决于所提出的宏量营养素的性质，由 FDA 认可的两种方法可加以考虑。一种是完全的食品添加剂申请(FAP)，基本上按红皮书提出的所有要求。另一种方法是，在宏量营养素代用品与正常食品基本无改变时(例如，Salatrim)，可以申请这种产品是 GRAS 的。

对新的食品配料或食品添加剂进行安全性试验的基本指导是红皮书或新修订的红皮书 11[135]。这一 FDA 的出版物描述了传统的毒理学研究，包括遗传学的、毒理学的和动物试验，以找出一个没有观察到作用的水平或没有观察到不良作用的水平。根据这些水平可以得出一个以安全性数据和估计摄入量相结合的可接受的每日摄入量(ADI)。尽管一般试验的摄入量比预期的摄入量大几个数量级，但对于宏量营养素代用品，其测试的摄入水平通常仅稍超过平日的摄入水平。

评价宏量营养素代用品的一般流程图如图 2 所示。Borzelleca[136]曾提出一个更详细的评价宏量营养素的程序。这种程序不仅可帮助确定要进行哪些试验，而且可提供一个“决策树”，以帮助决定作为 GRAS 产品或申请作为食品添加剂进行测试。Nabisco 公司在低能量脂肪 Salatrim 的安全性测试中采取了一种稍加改良的方法。因为 Salatrim 是一种甘油三酯，除了存在短链脂肪酸外没有其它不平常的特征，所以确定进行 GRAS 申请是合适的。Nabisco 的试验程序列于图 3。图 2 中的 Borzelleca[136]方法是一个综合程序，包括宏量营养素代用品作为 GRAS 或作为食品添加剂来进行安全测试。Nabisco 方法提供了一种按照 Borzelleca 的建议仔细进行安全性试验的例子。

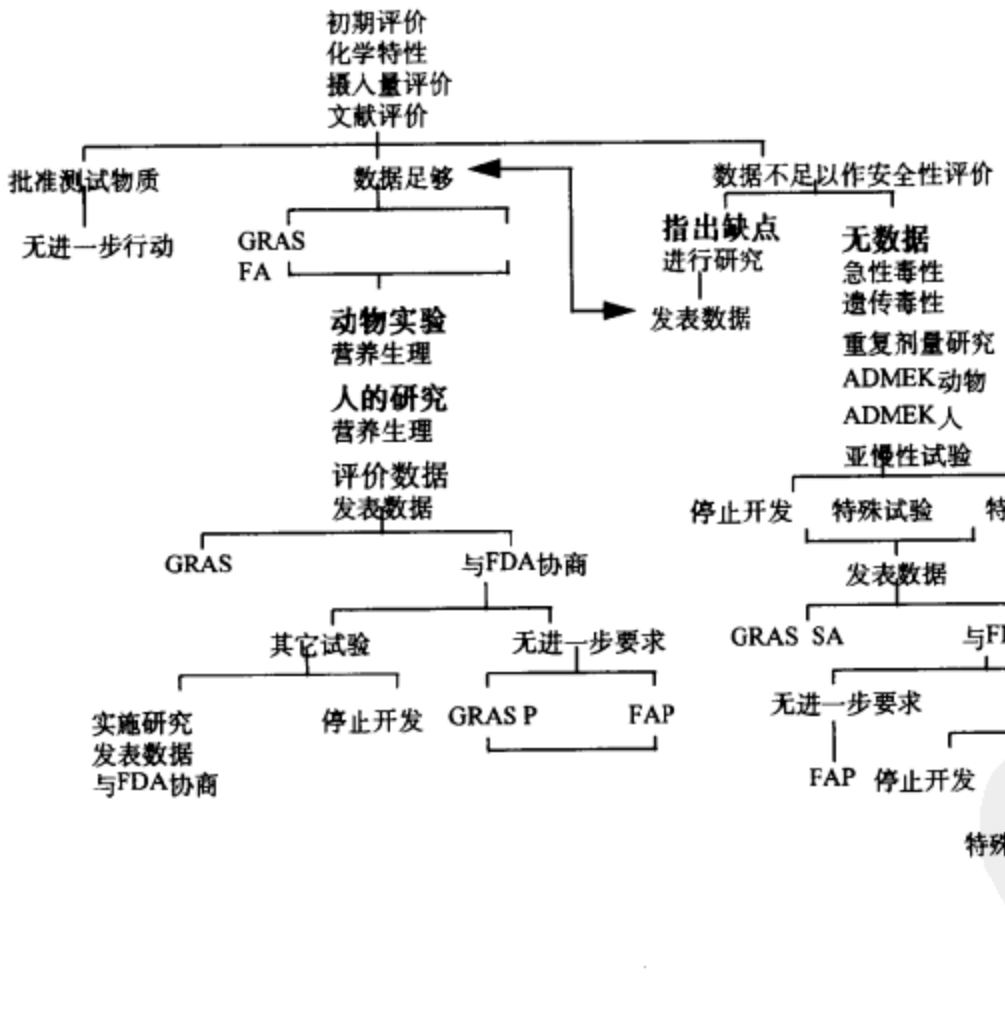


图 2 评价宏量营养素代用品安全性的步骤。FAP：食品添加剂申请=GRAS P=GRAS 申请；GRAS SA=GRAS 的科学评价。

假定成功地完成了基本的动物试验和初期临床安全试验，在向 FDA 提出 GRAS 申请或食品添加剂申请之前，需要考虑其它几个方面。一个是必需进行摄入量估计。这些估计不仅需要包括普通的使用量，

还要有第 90 百分位使用量。也要分别考虑不同年龄组的可能摄入量。例如，这种产品是否会为婴儿或幼儿所食用，因为婴幼儿按单位体重的摄入量大于在动物中的测试量。虽然往往难于预料，但必须考虑滥用这种食品原料的可能性。如果一种新的无能量的宏量营养素代用品，由于其容易得到而成为膳食的主要组成，那又该如何处理？有些人会因过量使用这些物质而产生膳食不平衡或必需营养素缺乏。还需要考虑特别敏感的亚人群。另一方面是必须考虑如何处理有吸收不良综合征或可能有食物过敏的人。如果这种新的宏量产品对这两种亚人群有不良作用，则可能有危险性。此外，对有肾脏病的病人应给以特殊考虑，无论此产品是有改变或无改变地由肾脏排泄。对这些对象应考虑进行测试或警告。

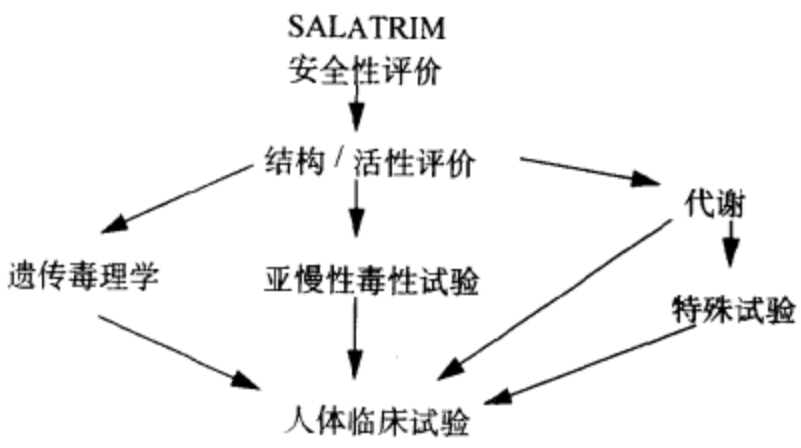


图 3　Salatrim®的安全性评价

当把宏量营养素代用品加入膳食时，必须考虑到对其它营养素吸收不良的可能性。例如，Olestra 的早期配方显示可降低脂溶性维生素（特别是维生素 E）的吸收。这些问题可以通过强化或改变配方而克服。

必须考虑新的宏量营养素对儿童、成人和胃肠道功能有改变者肠功能的影响。在这方面，宏量营养素可能有正面或反面的作用。例如，纤维和其它体积膨胀剂（如糖醇）对肠功能有正面作用；它们给结肠细菌的发酵作用提供底物，这种发酵作用给肠粘膜提供短链脂肪酸，这种发酵作用也导致粪便体积增大，因而缩短了在肠道的通过时间。对健康者，这些都是好的作用；但对特别敏感的对象，尤其在最初摄入时，可能发生致泄作用或腹部不适。

小结

现在已有许多种宏量营养素代用品，并且正在涌现出更多品种。这些产品为生产低能量食品提供很大的可能性。在一个 30%的人都肥胖的人群，需要用低能量密度的食物提供饱足感、能长期食用、并给健康带来好处。这些食物必需味道好，其质地为人们所熟悉。宏量营养素代用品帮助食品加工者达到这些目的。

参考文献

1. Bar A (1990) Factorial calculation model for the estimation of the physiological caloric value of polyols. In Hosoya N (ed), Caloric evaluation of carbohydrates. Japan Association of Dietetic and Enriched Foods, Tokyo, pp 209–257
2. Bernier J, Pascal G (1990) Valeur energetique des polyols (sucres alcools). Med Nutr 26:221–238
3. Voedingsraad (1987) The energy value of sugar alcohols: recommendations of the Committee on Polyalcohols. Netherland Nutrition Council, The Hague
4. Bornet FRJ (1993) Low calorie bulk sweeteners: nutrition and metabolism. In Khan R (ed), Low calorie foods and food ingredients. Blackie Academic & Professional, New York, pp 36–52
5. Bornet FRJ (1994) Undigestible sugars in food products. Am J Clin Nutr 59(suppl):763S–769S
6. Birkhed D, Kalfas S, Svensater G, Edwardsson S (1985) Microbiological aspects of some caloric sugar substitutes. Int Dent J 35:9–17
7. Grenby TH, Phillips A (1989) Dental and metabolic effects of lactitol in the diet of laboratory rats. Br J Nutr 51:17–24
8. Life Sciences Research Office (1994) The evaluation of the energy of certain sugar alcohols used as food ingredients. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD
9. Livesey G (1992) The energy values of dietary fiber and sugar alcohols for man. Nutr Res Rev 5:61–84
10. Senti FR (1986) Health aspects of sugar alcohols and lactose. NTIS, Springfield, VA
11. Dwivedi BK (1991) Sorbitol and mannitol. In Nabors LO, Gelardi RC (eds), Alternative sweeteners, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, pp 333–348
12. Karimzadegan E, Clifford AJ, Hill FW (1979) A rat bioassay for measuring the comparative availability of carbohydrates and its application to legume foods, pure carbohydrates and polyols. J Nutr 109:2247–2259
13. Allison RG (1979) Dietary sugars in health and disease. III. Sorbitol. PB-295 775. NTIS, Springfield, VA
14. Dwivedi BK (1977) Absorption, metabolism, and application of polyols. In Hood LF, Wardrip EK, Bollenback GN (eds), Carbohydrates and health. AVI, Westport, CT, pp 27–38
15. Sicard PJ (1982) Hydrogenated glucose syrups, sorbitol, mannitol, and xylitol. In Birch GG, Parker KJ (eds), Nutritive sweeteners. Applied Sciences Publishers, London, pp 145–170
16. Herman RH (1974) Hydrolysis and absorption of carbohydrates and adaptive responses of the jejunum. In Sipple HL, McNutt KW (eds), Sugars in nutrition. Academic Press, New York, pp 145–172
17. Wick AM, Almen MC, Joseph L (1951) The metabolism of sorbitol. J Am Pharm Assoc 40:542–544
18. Griem W, Lang K (1960) Versuche zur parenteralen Ernahrung mit Aminosauren-Sorbit- Losungen. Klin Wochenschr 38: 336–337

19. Hyams JS (1983) Sorbitol intolerance: an unappreciated cause of functional gastrointestinal complaints. Gastroenterology 84:30–33
20. Nguyen NU, Dumoulin G, Henriet MT, et al (1993) Carbohydrate metabolism and urinary excretion of calcium and oxalate after ingestion of polyol sweeteners. J Clin Endocrinol Metab 77:388–392
21. Adcock LH, Gray CH (1957) The metabolism of sorbitol in the human subject. Biochem J 65:554–560
22. Schnell-Dompert E, Siebert,G. (1980) Metabolism of sorbitol in the intact organism. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 361:1069–1075
23. Baugerie L, Flourie B, Marteau P, et al (1990) Digestion and absorption in the human intestine of three sugar alcohols. Gastroenterology 99:717–723
24. Baugerie L, Flourie B, Marteau P, et al (1991) Clinical tolerance, intestinal absorption, and energy value of four polyols ingested after fasting. Gastroenterol Clin Biol 15:929–32
25. Ellis FW, Krantz JC (1941) Sugar alcohols. XXII. Metabolism and toxicity studies with mannitol and sorbitol in man and animals. J Biol Chem 141:147–154
26. Peters R, Lock RH (1958) Laxative effects of sorbitol. Br Med J 5097:677–678
27. Koizumi N, Fuji M., Ninomiya R, et al (1983) Studies on transitory laxitive effects of sorbitol and maltitol. I. Estimation of 50% effective dose and maximum non-effective dose. Chemosphere 12:45–53
28. Bassler KH (1969) Adaptive processes concerned with absorption and metabolism of xylitol. In Horecker BL, Lang K, Takagi Y (eds), International symposium on metabolism physiology, and clinical use of pentoses and pentitols. Springer-Verlag, Berlin, pp 190–196
29. Bassler KH, Stein G, Belzer W (1966) Xylitstoffwechsel und Xylitresorption: Stoffwechseladaptation als Ursache fur Resorptionsbeschleunigung. Biochem Z 346:171–185
30. Muller F, Strack E, Kuhfahl E, Dettmer D (1967) Der Stoffwechsel von Xylit bei normalen und alloxandiabetischen Kaninchen Z Gesamte Exp Med 142:338–350
31. Schmidt B, Fingerhut M, Lang K (1964) Uber den Stoffwechsel von radioaktiv markiertem Xylit bei der Ratte. Klin Wochenschr 42:1073–1077
32. Dehmel KH, Forster H, Mehnert H (1969) Absorption of xylitol. In Horecker BL, Lang K, Takagi Y (eds), Pentoses and pentitols. Springer-Verlag, Berlin, pp 177–181
33. Asano T, Levitt MD (1973) Xylitol absorption in healthy man. Diabetes 22:279–281
34. Muller-Hess R, Geser CA, Bonjour JP, et al (1975) Effects of oral xylitol administration on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects. Infusionstherapie 2:247–252
35. Mehnert H (1976) Zuckeraustauschstoffe in der Diabetesdiaet. Int J Vitam Nutr Res (suppl 15):295–324
36. Wang MC, Meng HC (1971) Xylitol metabolism in extrahepatic tissues. Z Ernahrungswiss Suppl 11:8–16
37. Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P, Vantrappen G (1993) Metabolism of erythritol in humans: comparison with glucose and lactitol. Br J Nutr 69:169–176
38. Bornet F, Dauchy F, Chevalier A, Slama G (1992) Etude du devenier metabolique, aprPs ingestion chez l'homme sain, d'un nouvel edulcorant de charge basse calorie: lierythritol [abstract]. Gastroenterol Clin Biol 16:69
39. Grupp U, Siebert G (1978) Metabolism of hydrogenated palatinose, an equimolar mixture of alpha-D-glucopyranosido-1, 6-sorbitol and alpha-D-glucopyranosido-1,5-mannitol. Res Exp Med (Berl) 173:261–278
40. Strater PJ, Irwin WE (1991) Isomalt. In Nabors LO, Gelardi RC (eds), Alternative sweeteners, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, pp 309–332
41. Kruger D, Grossklaus R, Klingebiel L, et al (1991) Caloric availability of Palatinit (isomalt) in the small intestine of rats: implications of dose dependency on the energy value. Nutr Res 11:669–678
42. Linko P (1982) Lactose and lactitol. In Birch GG, Parker KJ (eds), Nutritive sweeteners. Applied Publishers, London, pp 109–131
43. Van Es AJH, de Groot L, Vogt JE (1986) Energy balances of eight volunteers fed on diets supplemented with either lactitol or saccharose. Br J Nutr 56:545–554
44. Oku T, Kim SH, Hosoya N (1981) Effect of maltose and diet containing starch on maltitol hydrolysis in rat. J Japan Soc Food Nutr 34:145–151
45. Moskowitz AH (1991) Maltitol and hydrogenated starch hydrosylate. In Nabors LO, Gelardi RC (eds), Alternative sweeteners, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, pp 259–282
46. Lian-Loh R, Birch GG, Coates ME (1982) The metabolism of maltitol in the rat. Br J. Nutr 48:477–481
47. Rennhard HH, Bianchine JR (1976) Metabolism and caloric utilization of orally administered maltitol-14C in rat, dog and man. J Agric Food Chem 24:287–291
48. Maranesi M, Gentili P, Carenini G (1984) Nutritional studies on maltitol. Part I. Acceptability, energy yield, effects on growth and blood biochemical parameters. Acta Vitaminol Enzymol 6:3–9
49. Felber JP, Tappy L, Vouillamoz D, et al (1987) Comparative study of maltitol and sucrose by means of continuous indirect calorimetery. JPEN J Parenter Enteral Nutr 11:250–254
50. Wursch P, Schweizer TF (1987) Sugar substitutes and their energy value for the human body. Dtsch Zahnarztl Z 42: S151–S153
51. Wursch P, Koellreutter B, Schweizer TY (1989) Hydrogen excretion after ingestion of five different sugar alcohols and lactulose. Eur J Clin Nutr 43:819–825
52. Baugerie L, Flourie, B, Franchisseur C, et al (1989) Absorption intestinale et tolerance clinique au sorbitol, maltitol, lactitol et isomalt [abstract]. Gastroenterol Clin Biol 13:102
53. Akiba M, Nakamura S, Hosoya N, et al (1990) Metabolism of 14C-U-maltitol in man. In Hosoya N (ed), Caloric evaluation of carbohydrates. Tokyo, Japan Association of Dietetic and Enriched Foods, pp 91–108
54. Oku T (1990) Evaluation of bioavailable energy of maltitol. In Hoysoya N (ed), Caloric evaluation of carbohydrates. Tokyo, Japan Association of Dietetic and Enriched Foods, pp 109–124
55. Oku T (1991) Caloric evaluation of reduced-energy bulking sweeteners. In Romsos DR, Himms-Hagen J, Suzuki M (eds), Obesity: dietary factors and control. S Karger, Basel, pp 169–180
56. Tamura Y, Furuse M, Matsuda S, et al (1991) Energy utilization of sorbose in comparison with maltitol in growing rats. J Agric Food Chem 39:732–735
57. Tsuji K, Osada Y, Shimada N, et al (1990) Energy evaluation of sorbitol and maltitol in healthy men and rats. In Hosoya N (ed), Caloric evaluation of carbohydrates. Tokyo, Japan Association of Dietetic and Enriched Foods, pp 77–90
58. Clevenger MA, Turnbull D, Inoue H, et al (1988) Toxicological evaluation of neosugar: genotoxicity and chronic toxicity. J Am Coll Toxicol 5:643–662
59. Drevon T, Bornet F (1992) Les fructo-oligosaccharides: ACTILIGHT. In Multon JL (ed), Le sucre, les sucres, les

édulcorants et les glucides de charges dans les IAA. TEC & DOC Lavoisier, pp 313–338
60. Oku T, Tokunaga R, Hoysoya N (1984) Non-digestibility of a new sweetener "Neosugar" in the rat. J Nutr 114:1574–1581
61. Roberfoid M (1993) Dietary fiber, inulin, and oligofructose: a review comparing their physiological effects. Crit Rev Food Sci Nutr 33:103–148
62. Stone-Dorshow T, Levitt MD (1987) Gaseous response to ingestion of poorly absorbed fructo-oligosaccharide sweetener. Am J Clin Nutr 46:61–65
63. Rusmessen JJ, Bode S, Hamberg O, Gudmand-Hoyer E (1990) Fructans from Jerusalem artichokes: intestinal transport, absorption, fermentation and influence on blood glucose, insulin and C-peptide response in healthy subjects. Am J Clin Nutr 52:675–681
64. Oku T, Tokunaga R (1986) Improvement of metabolism by "Neosugar": effect of fructo-oligosaccharides in rat intestine. In Proc. 2nd Neosugar Research Conf. Neosugar Res. Soc. Meiji-Seika Publ. 1986; 53
65. Tokunaga T, Oku T, Hoysoya N (1989) Utilization and excretion of a new sweetener, fructooligosaccharide (Neosugar), in Rats. J. Nutr. 119:553–559
66. Tsuji Y, Yamada K, Hoysoya N, Moriuchi S (1986) Digestion and absorption of sugars and sugar substitutes in rat small intestine. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 32:92–100
67. Tokunaga R, Oku T (1989) Utilization and excretion of a new sweetener, fructooligosaccharide (Neosugar), in rats. J Nutr 119:553–559
68. Hidaka H (1983) Fructosyloligosaccharides. A new material for dietary food. Attention to the improvement balance and the effect of lowering cholesterol in the blood. Kagaku to Seibustu 21:291–293
69. Hidaka H, Eida T, Takizawa T, et al (1986) Effects of fructooligosaccahrides on intestinal flora and human health. Bifido-bacteria Microflora 5:37–47
70. Hidaka H, Eida T (1988) Roles of fructo-oligosaccharides for the improvement of intestinal flora and suppression of production of putrid substances. Shokuhin-Kogyo (Food Engineering) 31:52–55
71. Annison G, Bertocchi C, Khan R (1993) Low-calorie bulking ingredients: nutrition and metabolism in low calorie foods and food ingredients. In Khan R (ed), Low calorie food and food ingredients. Blackie Academic & Professional, New York, pp 51–76
72. Allingham RP (1982) Polydextrose—a new food ingredient: technical aspects. In Charalambous G, Inglett G (eds), Chemistry of foods and beverages: recent developments. Academic Press, New York, pp 293–303
73. Khan R, Wold JK, Paulsen BS (1983) In Ansell MF (ed), Rodds chemistry of carbon compounds, Vol. I FG. Elsevier, pp 231–343
74. Aspinall GO, Carpenter KJ (1984) Structural investigations on the non-starchy polysaccharides of oat bran. Carbohydr Polym 4:271–278
75. Gidley MJ, McArthur AJ, Underwood DR (1991) ^{13}C-NMR characterization of molecular structure in powder, hydrates and gels of galactomannans and glucomannans. Food Hydrocolloids 5:129–140
76. Englyst HN, Trowell HW, Southgate DAT, Cummings JH (1987) Dietary fiber and resistant starch. Am J Clin Nutr 46:873–874
77. Englyst HN, Kingman SM, Cummings JH (1992) Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. Eur J Clin Nutr 46(suppl 2):S33–S50
78. Snow P, O'Dea, K (1981) Factors affecting the rate of hydrolysis of starch in food. Am J Clin Nutr 34:2721–2727
79. Wursch P, Vedovo SD, Koellreutter B (1986) Cell structure and starch nature as key determinants of the digestion rate of starch in legume. Am J Clin Nutr 43:25–29
80. Fuwa H, Takaya T, Sugimoto Y (1980) Degradation of various starch granules by amylases. In Marshall JJ (ed), Mechanisms of saccharide polymerization and depolymerization. Academic Press, New York, pp 73–100
81. Englyst HN, Cummings JH (1990) Non-starch polysaccharides (dietary fiber) and resistant starch. In Furda I, Brine CJ (eds), New developments in dietary fiber. Plenum Press, New York, pp 205–225
82. Berry CS (1986) Resistant starch: formation and measurement of starch that survives exhaustive digestion with amylolytic enzymes during the determination of dietary fiber. J Cereal Sci 4:301–314
83. Berry CS, Iíanson I, Miles MJ, et al (1988) Physical chemical characterization of resistant starch from wheat. J Cereal Sci 8:203–206
84. Ring SC, Gee JM, Whittam M, et al (1988) Resistant starch: its chemical form in foodstuffs and effect on digestibility in vitro. Food Chem 28:97–99
85. Siljestrom M, Eliasson AC, Bjorck I (1989) Characterization of resistant starch from autoclaved wheat starch. Starch/Staerke 41:147–151
86. Sievert D, Pomeranz Y (1990) Enzyme-resistant starch. II. Differential scanning calorimetry studies on heat-treated starches and enzyme-resistant residues. Cereal Chem 68: 86–91
87. Czuchajowska Z, Sievert D, Pomeranz Y (1991) Enzyme-resistant starch. IV. Effects of complexing lipids. Cereal Chem 68:537–542
88. Eerlingen RC, Crombez M, Delcour JA (1993) Enzyme-resistant starch. I. Quantitative and qualitative influence of incubation time and temperature of autoclaved starch on resistant starch formation. Cereal Chem 70:339–344
89. Sterling C (1978) Textural qualities and molecular structure of starch products. J Texture Stud 9:225–255
90. Kingman SM, Englyst HN (1994) The influence of food preparation methods on the in vitro digestibility of starch in potatoes. Food Chem 49:181–186
91. Eerlingen RC, Van Haesendonck IP, De Paepe G, Delcour JA (1994) Enzyme-resistant starch. III. The quality of straight-dough bread containing varying levels of enzyme-resistant starch. Cereal Chem 71:165–170
92. Lin P-Y, Czuchajowska Z, Pomeranz Y (1994) Enzyme-resistant starch in yellow layer cakes. Cereal Chem 71:69–75
93. Ranhotra GS, Gelroth JA, Eisenbraun GJ (1991) High-fiber white flour and its use in cookie products. Cereal Chem 68:432–434
94. Stephen AM, Haddad AC, Phillips SF (1983) Passage of carbohydrate into the colon: direct measurements in humans. Gastroenterology 85:589–595
95. Englyst HN, Cummings JH (1985) Digestion of polysaccharides of some cereal foods in the human small intestine. Am J Clin Nutr 42:778–787
96. Englyst HN, Cummings JH (1986) Digestion of the carbohydrates of banana (*Musa paradisiaca* sapientum) in the small intestine. Am J Clin Nutr 44:42–50
97. Englyst HN, Cummings JH (1987) Digestion of polysaccharides of potato in the small intestine of man. Am J Clin Nutr 44:423–431
98. Englyst HN, Cummings HN (1987) Fermentation in the human large intestine and the available substrates. Am J Clin

Nutr 45:1243–1255
99. Englyst HN, MacFarlane GT (1986) Breakdown of resistant starch and readily digestible starch by the human gut. J Sci Food Agric 37:699–706
100. Raben A, Tagliabue A, Christensen NJ, et al (1994) Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. Am J Clin Nutr 60:544–551
101. Morand C, Levrat MA, Besson C, et al (1994) Effects of a diet rich in resistant starch on hepatic lipid metabolism in the rat. J Nutr Biochem 5:138–144
102. deDecker EAM, Kloots WJ, Van Amelsvoort JMM (1993) Resistant starch decreases serum cholesterol and triacylglycerol concentrations in rats. J Nutr 123:2142–2151
103. Truswell AS (1992) Glycemic index of foods. Eur J Clin Nutr 46(suppl 2):S91–S102
104. Scheppach W (1994) Effects of short-chain fatty acids on gut morphology and function. Gut 35(1, suppl):S35–S38
105. Van Munster IP, Tangerman A, Nagengast FM (1994) Effect of resistant starch on colonic fermentation, bile acid metabolism, and mucosal proliferation. Dig Dis Sci 39:834–842
106. Levitt MD (1983) Malabsorption of starch: a normal phenomenon. Gastroenterology 85:769–770
107. Anderson IH, Levine AS, Levitt, MD (1981) Incomplete absorption of the carbohydrate in all purpose wheat flour. N Engl J Med 304:891–892
108. Levine AS, Levitt MD (1981) Malabsorption of starch moiety of oats, corn and potatoes. Gastroenterology 80:1209–1213
109. Chapman RW, Sillery JK, Graham MM, Saunders DR (1985) Absorption of starch by healthy ileostomates: effect of transit time and carbohydrate load. Am J Clin Nutr 41:1244–1248
110. Muir JG, O'Dea K (1992) Measurement of resistant starch: factors affecting the amount of starch escaping digestion in vitro. Am J Clin Nutr 56:123–127
111. Collings P, Williams C, Macdonald I (1981) Effects of cooking on serum glucose and insulin responses to starch. Br Med J 282:1093–1101
112. Jenkins DJA, Thorne MJ, Camelon K (1982) Effect of processing on digestibility and blood glucose response: a study of lentils. Am J Clin Nutr 36:1093–1101
113. Layer P, Carlson GL, DiMagno EP (1985) Partially purified white bean amylase inhibitor reduces starch digestion in vitro and inactivates intraduodenal amylase in humans. Gastroenterology 88:1895–1902
114. Levitt MD, Ellis CJ, Fetzer CA, et al (1984) Causes of malabsorption of flour. Gastroenterology 86:1162–1167
115. Wolever TMS, Jenkins DJA (1986) Effect of dietary fiber and foods on carbohydrate metabolism. In Spiller GA (ed), CRC handbook of dietary fiber in human nutrition. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 87–119
116. Yoon JH, Thompson LU, Jenkins DJA (1983) The effect of phytic acid on in vitro rate of starch digestibility and blood glucose response. Am J Clin Nutr 38:835–842
117. Fleming SE, Rodriguez MA (1983) Influence of dietary fiber on fecal excretion of volatile fatty acids by human adults. J Nutr 113:1613–1625
118. Rubinstein R, Howard AV, Wrong AM (1969) In vivo dialysis of faeces as a method of stool analysis. IV. The organic anion component. Clin Sci 37:549–553
119. Cummings JH, Southgate DA, Branch WJ, et al (1979) The digestion of pectin in the human gut and its effect on the absorption of calcium and large bowel function. Br J Nutr 41:477–482
120. Spiller GA, Chernoff MC, Hill RA, et al (1980) Effect of purified cellulose, pectin, and a low residue diet on fecal volatile fatty acids, transit time, and fecal weight in humans. Am J Clin Nutr 33:754–759
121. Saylers AA (1979) Energy sources of intestinal anaerobes. Am J Clin Nutr 32:158–169
122. Bayliss CE, Houston AP (1985) The effect of guar gum on microbial activity in the human colon. Food Microbiol 2:53–62
123. Cummings JH, MacFarlane GT (1991) The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. J Appl Bacteriol 70:443–459
124. Livesey G (1991) Determinants of energy density with conventional foods and artificial feeds. Proc Nutr Soc 50:371–382
125. Miller TL, Wolin MJ (1979) Fermentations by saccharolytic intestinal bacteria. Am J Clin Nutr 32:164–172
126. Mathers JC (1992) Energy value of resistant starch. Euro J Clin Nutr 46(suppl 2):S129–S130
127. Krih J (1982) Effects of sodium butyrate, a new pharmacolgical agent, on cells in culture. Mol Cell Biochem 42:65–82
128. Smith PJ (1986) n-Butyrate alters chromatin accessibility to DNA repair enzymes. Carcinogenesis 7:423–529
129. Finley JW, Leveille GA, Klemann LP (1994) Growth method for estimating the caloric availability of fats and oils. J Agric Food Chem 42:489–494
130. Hayes JH, Finley JW, Leveille GA (1994) In vivo metabolism of Salatrim in the rat. J Agric Food Chem 42:500–514
131. Finley JW, Leveille GA, Dixon RM, et al (1994) Clinical assesment of Salatrim, a reduced calorie triacylglycerol. J Agric Food Chem 42:581–596
132. LaBarge RG (1988) The search for a low-calorie oil. Food Technol 42:84–86
133. Swanson BG, Boutte TT, Akoh CC (1994) Digestion and absorption of carbohydrate polyesters. In Akoh CC, Swanson BG (eds), Carbohydrate polyesters as fat substitutes. Marcel Dekker, New York, pp 183–196
134. Klemann LP, Finley JW (1989) Low calorie fat mimetics comprising carboxy/carboxylate esters. US Patent 4,830,787
135. Bureau of Foods (1982) Toxicological principles for the safety assessment of direct food additives used in food. US Food and Drug Administration, Washington, DC
136. Borzelleca JF (1992) Macronutrient substitutes: safety evaluation. Regul Toxicol Pharmacol 16:253–264

第 60 章

抗氧化剂

Barry Halliwell

在临床和营养学的文章中，甚至在科普出版物里，都广泛讨论到自由基和抗氧化剂。一般都假设自由基是坏的，而抗氧化剂是好的。最近的一项临床试验结果与此相反，提出吸烟者服用“抗氧化剂”β-胡萝卜素后促进了肺癌的发展[1]。本文的目的是提供一些科学背景，以帮助营养学者来评价这些正、反两方面的论点。

为什么我们需要抗氧化剂?

当地球上首次出现有生命的生物体时，它们生活在含氧极少的大气环境中，意味着基本上不需要氧。厌氧微生物一直存活至今，但它们的生长受到抑制，当暴露于 21%O_2(即当今的大气含氧水平)的环境中即可死亡。当大气中的氧气量上升时(由于可进行光合作用生物体的进化，用光能分解水产生 O_2)，使许多原始生物体消亡。今天的厌氧生物体可能是这些原始生物体的后代，它们通过把自己局限在氧不能穿透的环境中进化，以适应于大气中 O_2 水平的升高。可是，其它的生物体开始发育抗氧化防御系统以预防 O_2 的毒性伤害。回顾起来，这是一条可遵循的有效途径，因为能耐受 O_2 的生物体能利用氧以进行代谢转化作用(如通过细胞色素 P450)，和在线粒体内通过电子传递链以氧作为最终的电子受体以有效地产生能量。80%以上人体所需的 ATP 由线粒体制造，以氰化物能抑制线粒体产生 ATP 而致死为例，说明线粒体的重要性[2]。

虽然，我们已经建立了抗氧化防御体系以抵御 21%的 O_2，但不能超过这种水平。所有的需氧生物体如果暴露于>21%O_2 浓度的环境中，都会有明显的损伤[2]。例如，在 20 世纪 40 年代早期，发现早产婴儿的眼损伤(甚至完全失明)突然增多。直到 1954 年才认识到这种早产儿的视网膜病与孵育箱中氧的浓度较高有关。仔细控制氧的浓度(持续经皮监测氧，仅在需要时补氧)，和给婴儿脂溶性抗氧化剂 α-生育酚，可使发病率降低。可是这个问题并未完全解决，因为许多早产儿需要较高的氧水平来维持生命[3]。

对氧毒性最早的解释认为，氧直接抑制酶而干扰代谢过程[2]。可是，在需氧生物体内几乎没有证据表明哪些是氧直接损害的靶子。1954 年 Gerschman 等[4]提出氧的损害作用是由于形成了氧自由基。在发现有专门去除超氧化物自由基的超氧化物歧化酶(SOD)以后，这种假说被推广，并转化成一种氧毒性的超氧化物假说[5]。这种假说认为 O_2 的毒性是由于超氧自由基($O_2^{\cdot-}$)的形成过多，并且，SOD 具重要的抗氧化防卫作用。

什么是自由基?

我们需要抗氧化剂以清除和预防形成如超氧化物这样的自由基，但什么是自由基?

在原子和分子结构中，电子通常是成对的，每对电子在一定的空间内环绕核移动。这个空间称为原子或分子的轨道。电子对中的一个电子的自旋量子数为+1/2，另一个为−1/2。任何含有一个或多个不成对的电子(即在轨道上仅有一个单独的电子)并能独立存在(因此称为“自由”)的基团就是自由基[6]。最简单的自由基是元素氢的原子，有一个质子和一个单独的电子。表 1 是其它种自由基的举例(用上标来标明自由基的种类)。

在人体内有哪些自由基生成?

人类暴露于环境中天然的(如有放射活性的氡

气和宇宙射线)和人为的电磁辐射。短波长的电磁辐射(如伽玛射线)能将体内的水裂解而产生羟自由基 $OH^{\cdot}$。一旦生成这种有害的有反应性的自由基,就会攻击邻近的任何物质[6,7]。

表 1 自由基举例

名 称	化学式	评论
氢原子	$H^{\cdot}$	最简单的自由基
三氯甲基	$CCl_3^{\cdot}$	一种以碳为中心的自由基(即位于碳原子上的未配对电子)。$CCl_3^{\cdot}$ 是四氯化碳溶剂在肝脏代谢时形成的,从而使这种溶剂产生毒性作用。以碳为中心的自由基通常与 O_2 很快起反应,产生过氧化自由基,如,$CCl_3^{\cdot}+O_2\rightarrow CCl_3O_2^{\cdot}$。
超氧化物	$O_2^{\cdot-}$	一种以氧为中心的自由基,反应性不强
羟基	$OH^{\cdot}$	一种反应性很强的以氧为中心的自由基。非常活跃,能攻击人体内的各种分子
过氧基、烷氧基	$RO_2^{\cdot}$,$RO^{\cdot}$	在有机过氧化物裂解过程中从其它途径形成的以氧为中心的自由基
氮氧化物	$NO^{\cdot}$,$NO_2^{\cdot}$	氮氧化物($NO^{\cdot}$)是在体内由氨基酸 L-精氨酸形成的。二氧化氮($NO_2^{\cdot}$)是在 $NO^{\cdot}$ 与 O_2 反应中产生的,存在于被污染的空气和有机物质燃烧产生的烟雾(如香烟的烟雾)中。

人体也产生超氧自由基 $O_2^{\cdot-}$[5]。体内许多分子直接与 O_2 反应生成 $O_2^{\cdot-}$,有些超氧化物是由意外的化学作用产生的。例如儿茶酚胺(包括肾上腺素、多巴胺)、四氢叶酸、以及存在于线粒体和内质网电子传递链中的一些化合物[5]。这些 $O_2^{\cdot-}$ 的产生是由于体内具有这些需氧分子的不可避免结果[5,8]。此外,一些 $O_2^{\cdot-}$ 是专门产生的。例如机体的吞噬细胞(嗜中性细胞、单核细胞、巨噬细胞和嗜酸性细胞)在防御细菌、病毒和真菌的过程中产生大量 $O_2^{\cdot-}$ 作为杀伤外来生物体机制的一部分[9]。这是抵御感染的一种基本防御机制。尽管如此,这一机制可能造成问题;在有些疾病(如风湿性关节炎和炎症性肠病)的情况下,吞噬细胞的活性过强。这种不恰当的吞噬细胞活性可导致氧自由基造成的组织损伤[6]。

据估计人体吸入的氧中有 1%～3%用来制造 $O_2^{\cdot-}$[5]。由于人体消耗许多氧,一项简单的计算表明人体每年要制造 2kg 以上的 $O_2^{\cdot-}$[8],慢性感染者可能产生得更多。

另一种生理性的自由基是氮氧化物($NO^{\cdot}$)。它有许多有用的生理功能,如调节血压和细胞间的信号传递[10]。但像 $O_2^{\cdot-}$ 过多一样,$NO^{\cdot}$ 过多可能产生毒性:在有些慢性疾病(包括慢性炎症、脑卒中和败血症性休克等)中,$NO^{\cdot}$ 产生过多被认为是重要的组织损伤机制[10]。

过氧化氢,一种非自由基

在体内产生的大多数 $O_2^{\cdot-}$ 可能通过一种非酶的或 SOD 催化的反应而产生 H_2O_2,其反应式如下:

$$2O_2^{\cdot-}+2H^+\rightarrow H_2O_2+O_2$$

过氧化氢没有未配对的电子,所以不是一种自由基。H_2O_2 分子的结构与水相似,并且在细胞内和细胞间很容易扩散[6]。除了在体内由 $O_2^{\cdot-}$ 生成外,H_2O_2 也可由几种氧化酶作用产生,包括氨基酸氧化酶和黄嘌呤氧化酶[11]。黄嘌呤氧化酶催化次黄嘌呤氧化生成黄嘌呤,再进一步氧化生成尿酸,而同时将氧还原成 $O_2^{\cdot-}$ 和 H_2O_2。一般哺乳动物组织中黄嘌呤氧化酶水平较低,但组织受到攻击(如外伤或缺氧)时,黄嘌呤氧化酶水平经常升高[12]。

已知 H_2O_2 的一些代谢作用,同时还提出了一些其它的作用。例如,在甲状腺中产生的 H_2O_2 被一种过氧化物酶用于碘化甲状腺激素[13]。H_2O_2 可能上调某些基因的表达:一种机制是直接或间接地从胞浆的基因转录因子 NF-κB 置换一种抑制亚单位[14]。这种抑制亚单位的置换使活性因子转移到细胞核并激活许多不同的基因。于是 H_2O_2 和其它过氧化物(如脂质过氧化物)可诱导由 NF-kB 控制的基因表达[15]。这非常重要,因为在细胞培养体系中 H_2O_2 能激活 NF-kB,并诱发人类免疫缺陷病毒-1 的原病毒(provirus)的表达。这种病毒是导致获得性免疫缺陷病的最常见原因,而这种病毒在细胞培养中的表达有时能被抗氧化剂防止[14]。

自由基是如何起反应的?

自由基的反应性取决于自由基与什么共同呈

现。当两个自由基相遇，两个未配对电子可连接形成共价键，于是原子氢形成双原子氢。一个在生物学方面更有意义的例子是 $NO^{\cdot}$ 和 $O_2^{\cdot -}$ 迅速反应形成一种非自由基的产物即，过氧化亚硝酸根(peroxynitrite)[16,17]。

$$NO^{\cdot} + O_2^{\cdot -} \rightarrow ONOO^-\text{(过氧化亚硝酸根)}$$

然而，当一个自由基与一个非自由基起反应时，会产生一个新的自由基，并形成一种链锁式反应。由于大多数生物分子是非自由基，像 $OH^{\cdot}$ 这种有反应性的自由基的生成，在体内通常可启动链锁反应。例如，有反应性的自由基对膜和脂蛋白上脂肪酸侧链进行攻击能使氢脱离，并留下以碳为中心的自由基，从而启动脂质过氧化过程[6,8]。越来越多的证据表明，在人类血管壁发生的脂质过氧化作用可造成动脉粥样硬化，往往导致脑卒中和心肌梗死[18]。

当 $OH^{\cdot}$ 在 DNA 附近生成时，它可攻击脱氧核糖及嘌呤和嘧啶碱，形成各种产物。$OH^{\cdot}$ 攻击的特点是产物的多样性，并可用于表明体内已经发生了这种攻击[19]。在人体组织 DNA 中这些产物的水平很低[19]，而在癌瘤的 DNA 中其含量较高[20,21]，这可能是由于癌中 $OH^{\cdot}$ 的形成增加。在健康的细胞中，修复酶不断移去受损伤 DNA 中的碱基[22]；在癌细胞中这个过程可能效果较差。

超氧化物、过氧化氢和氮氧化物的毒性

实验结果表明通过抗氧化剂防御系统(见下)消除 $O_2^{\cdot -}$ 和 H_2O_2 是生命必需的。为何在有机介质中 $O_2^{\cdot -}$ 非常活跃，但在水介质中却不这样，原因是它主要充当中等强度的还原剂[6]。然而，$O_2^{\cdot -}$ 可与少数的靶迅速起反应，这些靶包括一些细菌的铁-硫蛋白(如代谢必需的酶，如乌头酸酶)[23]。还未确定是否人体各种细胞内都有对 $O_2^{\cdot -}$ 同样敏感的靶。然而，在分离的亚线粒体颗粒中，有报告认为 $O_2^{\cdot -}$ 可使线粒体电子传递链中的 NADH 脱氢酶复合体失活[24]。

$NO^{\cdot}$ 是人体内与 $O_2^{\cdot -}$ 起反应的一个重要分子。$NO^{\cdot}$ 在人体代谢中很有用，但过多会造成细胞毒性；这种组织损伤的机制与人类的一些疾病有关[10]。$NO^{\cdot}$ 过多可以直接产生毒性，例如，通过损害铁-硫蛋白[10]和抑制二磷酸核苷还原酶[25]。可是，愈来愈多的证据表明也会发生 $NO^{\cdot}$ 与 $O_2^{\cdot -}$ 相互作用[10,17,26]。因为 $NO^{\cdot}$ 作用于血管壁的平滑肌产生舒张作用和使血压降低，可是，$O_2^{\cdot -}$ 通过消除 $NO^{\cdot}$ 而使血管收缩，在某些临床情况下是有害的。例如，血管中 $O_2^{\cdot -}$ 产生过多能导致高血压[27,28]，以及当 $O_2^{\cdot -}$ 与 $NO^{\cdot}$ 起反应而产生过氧化亚硝酸根时，能够促进动脉粥样硬化的形成[29]。过氧化亚硝酸根能氧化蛋白质的必需-SH 基，而导致芳香族氨基酸(如苯丙氨酸和酪氨酸)的硝化作用，这可能干扰细胞信号的传导[17,26,29,30]。

如同 $O_2^{\cdot -}$ 一样，H_2O_2 在微克分子水平时反应较弱，但在较高水平(>50μmol)时，能攻击某些细胞靶目标[31]。例如，H_2O_2 可氧化糖酵解酶(甘油醛-3-磷酸脱氢酶)的必需-SH 基，从而阻断糖酵解。H_2O_2 也干扰细胞能量代谢的其它方面[31]。

一般认为 $O_2^{\cdot -}$ 和 H_2O_2 的毒性与它们转化为 $OH^{\cdot}$ 有关[32]。已提出三种机制来解释 $OH^{\cdot}$ 的形成：一种是 $O_2^{\cdot -}$ 与 $NO^{\cdot}$ 作用形成 $ONOO^-$，进一步分解产生 $OH^{\cdot}$[30]。一项较早的提议是超氧化物驱动了 Fenton 反应：

$$O_2^{\cdot -} + Fe(III) \rightarrow Fe(II) + O_2$$

$$Fe(II) + H_2O_2 \rightarrow OH^{\cdot} + OH^- + Fe(III)$$

铜离子也可催化 $O_2^{\cdot -}$ 和 H_2O_2 形成 $OH^{\cdot}$[32]。产生 $OH^{\cdot}$ 的第三种机制是 $O_2^{\cdot -}$ 与次氯酸反应(一种由激活的嗜中性细胞产生的抗细菌产物)[33]。

$$O_2^{\cdot -} + HOCl \rightarrow OH^{\cdot} + OH^- + O_2$$

体内是否存在自由基反应的金属离子催化剂?

在体内能将 H_2O_2 分解成为 $OH^{\cdot}$ 的铁和铜离子的化学形式很少。人体确保尽可能多的铁和铜离子与转运蛋白质或贮存蛋白质相结合，以这种结合形式安全地贮存。这种金属螯合作用是一种重要的抗氧化防御机制[32,34]。

因此，在体内由 $O^{-\cdot}$ 和 H_2O_2 产生过多的损害，主要取决于是否存在催化形成 $OH^{\cdot}$ 自由基的金属离子，及其存在部位。例如，如果有催化作用的铁离子在一种细胞中与 DNA 结合，而在另一种细胞中与膜脂质结合；则在第一种情况下，H_2O_2 和 $O^{-\cdot}$ 的形成会损害 DNA，而在第二种情况下可以引起脂质过氧化作用。已证明用 H_2O_2 处理细胞核后形成 $OH^{\cdot}$，$OH^{\cdot}$ 攻击使所有四种碱基发生预期的改变[35]。如果

这种 $OH^{\cdot}$ 的形成是通过依赖于金属离子的反应，则这种起催化作用的金属离子必须是与 DNA 本身结合的，因为 $OH^{\cdot}$ 非常活跃，不会在细胞内移动，即只在它形成的部位起反应。

缺乏 SOD 活性的大肠杆菌变种对 H_2O_2 的损害很敏感[36]，如果 SOD 能进入细胞则能防御 H_2O_2 的损害[37]。以上这些资料，还有许多其它的资料均支持 $O_2^{-\cdot}$ 可加强 H_2O_2 所致的损害；由超氧化物驱动的 Fenton 反应为此提供了一种可能的解释。超氧化物对提供生成 $OH^{\cdot}$ 所需的铁中也起重要作用；$O_2^{-\cdot}$ 能从贮存铁的蛋白质铁蛋白中释放铁离子[38]。由于与铁蛋白结合的铁可释放 $O_2^{-\cdot}$ 的铁的量非常少，比等量的游离铁更安全[39]。如果超氧化物攻击铁－硫蛋白也可释放铁[23]，而且 H_2O_2 也可通过降解蛋白质（如肌球蛋白、细胞色素 c 和血红蛋白）的血红素环而释放铁[40,41]。

抗氧化剂的防御功能

所有生物体均在某种程度上接触 $OH^{\cdot}$，因为环境中离子辐射作用使水分子的 O-H 链断裂而产生 $OH^{\cdot}$[7]。羟自由基与各种分子的生物学反应都非常活跃，不可能形成一种专门对 $OH^{\cdot}$ 的清除剂。$OH^{\cdot}$ 一旦形成，损伤即不可避免，只能由修复系统（包括 DNA 修复酶）来处理[22]。人体的许多抗氧化防御机制可减少 $OH^{\cdot}$ 的产生。

酶 在 pH7.4 时 SOD 可以使 $O_2^{-\cdot}$ 转化为 H_2O_2 的速度约增加 40 倍。哺乳动物细胞的线粒体中有一种在其活性部位含锰的 SOD 酶（MnSOD）。也有一种活性部位含铜和锌的 SOD（CuZn SOD）位于细胞液中[5]。最近的研究表明家族性肌萎缩性侧束硬化症（一种致死性的大脑和脊索运动神经元变性）与影响 CuZn 酶蛋白的突变作用有些关系[42]。此种突变使这种在正常情况下有保护作用的蛋白质的活性降低，并不明原因地使其具有毒性[42,43]。一种可能性是这种突变的酶容易将铜（一种很强的促氧化剂）释放出来[44]。

因为 SOD 可产生 H_2O_2，它们往往与能消除 H_2O_2 的酶协同工作。将 H_2O_2 转变成水和 O_2 的过氧化氢酶位于哺乳动物细胞的过氧化小体，可破坏这些亚细胞器中的氧化酶所生成的 H_2O_2[11]。但是，在哺乳动物细胞中消除 H_2O_2 最重要的酶是谷胱甘肽过氧化物酶（GSHPX），其活性部位含硒[11]。

过渡金属的螯合作用 如前述，贮存和转运金属离子的蛋白质是另一种重要的抗氧化防御系统。例如与血浆蛋白质运铁蛋白结合的铁就不会催化有损伤作用的自由基反应[45]。与乳铁蛋白（出现于包括乳汁在内的分泌液中）结合的铁也是一样[45]。但是，在大部分早产儿和少数足月婴儿体内的运铁蛋白是铁饱和的，而且血浆中含有能催化有损伤作用的自由基反应（如形成 $OH^{\cdot}$）的铁[46~48]。这些婴儿可能对自由基损害处于高危状态。

人体也含有以非催化方式直接起反应的能去除自由基的分子（如还原型谷胱甘肽，α-生育酚和抗坏血酸）。

维生素 E 和维生素 C α-生育酚（脂溶性维生素 E 的主要成分）是膜和脂蛋白最重要的（但并不是唯一的）自由基清除剂[49~51]。α-生育酚通过在链锁反应中清除过氧化基自由基中间代谢物（表 1）来抑制脂质过氧化作用。

$$\alpha TH + LOO^{\cdot} \rightarrow \alpha T^{\cdot} + LOOH$$

产生的这种 α-生育酚自由基（$\alpha T^{\cdot}$）虽然不是完全无活性，但对脂肪酸侧链的攻击作用比过氧基自由基（$LOO^{\cdot}$）弱得多，因而 α-生育酚总的作用是减慢脂质过氧化作用的链锁反应[52]。可能存在几种将 $\alpha T^{\cdot}$ 又恢复为 α-生育酚的机制（还没有充分证明在人体内有这种作用）。类似的机制包括在膜的表面和脂蛋白的 $\alpha T^{\cdot}$ 与抗坏血酸所起的反应[49~51]。抗坏血酸可能还有多种其它抗氧化特性，特别是在呼吸道，可能帮助去除吸入的有氧化作用的空气污染物（如臭氧和二氧化氮）的毒性[53,54]。相反，在有过渡金属离子（如铁和铜）存在时，抗坏血酸能起还原剂作用并产生 $O^{-\cdot}$、H_2O_2 和 $OH^{\cdot}$ 而变为促氧化剂。通常因为这些金属离子在体内的量非常有限，抗坏血酸以其抗氧化剂特性为主[53,55]。但是，如果给有铁负荷过度的病人抗坏血酸则是有毒的，除非给这些病人抗坏血酸的同时给予铁离子螯合剂[56]。抗坏血酸对早产儿的净作用是抗氧化剂或是促氧化剂还有相当的争议。

其它膳食抗氧化剂 α-生育酚和抗坏血酸通常均由膳食获得。许多其它膳食成分据推测也有重要的自由基清除作用，但往往证据不足。表 2 总结了作者的观点。

表 2　膳食抗氧化剂目前的进展

1. 已知的重要抗氧化剂	
维生素 E(脂溶性)	一组化合物的通称，其中以 α-生育酚最重要。存在于膜和脂蛋白中。通过清除代谢中间物过氧基自由基，而阻止脂质过氧化作用的链锁反应。 $-\overset{O_2^{\cdot}}{\underset{|}{C}}- + TH \rightarrow -\overset{O_2H}{\underset{|}{C}}- + T^{\cdot}$ 生育酚自由基($T^{\cdot}$)对邻近脂肪酸侧链反应的攻击力较弱，并能被维生素 C 恢复为生育酚(TH)。对预防动脉粥样硬化和早产婴儿的视网膜病(可能还有颅内出血)很重要[60]。成人严重维生素 E 缺乏可致神经变性。
2. 广泛认为是重要的抗氧化剂	
维生素 C(抗坏血酸)	有几种代谢作用；如胶原合成和激素产生。抑制膳食中亚硝胺的致癌作用。通过将生育酚自由基 $T^{\cdot}$ + 抗坏血酸→TH + 抗坏血酸$^{\cdot}$，可能协助 α-生育酚抑制脂质过氧化作用。是许多自由基的有效清除剂，可能有助于使呼吸道的空气污染物(臭氧、氮氧化物、香烟的烟雾)去毒。可能有促氧化作用(见正文)。
3. 对人类健康可能重要，但不一定作为抗氧化剂起作用	
β-胡萝卜素，其它类胡萝卜素，有关的植物色素	愈来愈多的流行病学证据表明，它们在体内水平的增高可减少癌症和心血管疾病的危险性，特别是吸烟者[61]。经常将维生素 E 与胡萝卜素简单地归为一类抗氧化剂。虽然在某些条件下，许多类胡萝卜素在体外试验中具有抗氧化剂的作用[61]，但还有待证明它们在体内也有相同的作用机制。
4. 有可能是重要的抗氧化剂	
类黄酮，其它植物酚	植物含有许多能抑制体内脂质过氧化作用和脂氧酶的酚类化合物(如类黄酮)，它们(如抗坏血酸)在体内如果与铜或铁离子相遇，有时可起促氧化作用[62~64]。据推测，红酒中的黄酮可以部分地解释“法国怪事”(译者注：French paradox 是指法国人的膳食中脂肪含量很高，但冠心病较少)[63]。我们不知道有多少种植物酚类化合物可从肠道被吸收，并在体内作为抗氧化剂起作用。其中许多种被认为是抗氧化的食品添加剂。

富含水果、坚果、谷物和蔬菜的膳食可以预防某些人类疾病。这可能是由于它们含有抗氧化剂或其它许多化合物，或二者都有。

虽然有这些抗氧化剂，但人体内还有些自由基未被清除而造成损害。于是 DNA 经常受到氧化损伤而需要进行修复[22]。自由基攻击蛋白质，而这种受损的产物需要被降解。在人体体液、动脉粥样硬化病变、以及在老的组织中堆积的“老年色素”中，均可测到脂质过氧化作用的终产物[6,8]。

氧化应激

因为各种能起反应的氧与抗氧化防御作用差不多是平衡的，因而这种平衡很容易倾斜向有利于有反应的氧的一边，而造成氧化应激状况[65]。氧化应激可产生于：(1)营养不良(如膳食中摄入的 α-生育酚、抗坏血酸、含硫氨基酸[生成 GSH 所必需]、或核黄素[生成谷胱甘肽还原酶的 FAD 辅因子所需]不足)所致的膳食抗氧化剂耗竭。以及(2)$O_2^{-\cdot}$ 和 H_2O_2 产生过多；如接触高浓度的 O_2，存在可被代谢产生自由基的毒素，或天然的自由基产生系统的活性过高(如在风湿性关节炎和溃疡性结肠炎等慢性炎症时，吞噬细胞的不当激活)[6]。一个特别重要的方面是有些药物可能有增加氧化损害的副作用，因为这些药物往往可被代谢为自由基[66]。

细胞能耐受轻度的氧化应激，这种应激经常导致抗氧化防御系统的合成作用上调，以试图恢复这种平衡[67]。可是，严重的氧化应激能使细胞代谢发生重要失调，包括 DNA 损伤、细胞内“游离”钙和“游离”铁离子水平升高、对膜离子转运体和其它蛋白质的损害、以及脂质过氧化作用。从而可能发生细胞的损伤和死亡[6,65,68]。

氧化应激与人类疾病：可通过膳食预防吗？

受损组织比健康组织受到更多的自由基反应[69]。在大多数的人类疾病中，氧化应激是一种继发

现象，而不是疾病的原发原因[69]，但这并不意味氧化应激不重要。在不同的疾病状态下，其重要性不同。例如，血管壁的脂质氧化损害对动脉粥样硬化的形成有重要作用[18]。DNA 的氧化性损伤可能与年龄有关的癌症发生有关[70,71]。类风湿性关节炎、炎症性肠病（如，Crohn 病和溃疡性结肠炎）以及神经退行性疾病的组织损害可能与自由基产生过多密切相关[72]。

越来越多的证据表明主要的杀手（心血管疾病和癌症）能通过改变膳食（如减少脂肪以及增加水果、谷类和蔬菜的摄入）而被预防，或达到某种程度的延迟。我们可以从一种能（或可能）减少体内氧化损伤的健康膳食中得到几种化合物。表 2 总结了作者就现有知识得出的观点。因为内源性抗氧化防御机制并不能 100%有效，提出膳食抗氧化剂对降低人类在生命期间长期积累的氧化损伤更为重要，并且可解释水果、谷类和蔬菜的某些有益作用。例如，如果自由基连续损害 DNA 而不能总是有效地被修复，则可能与自发性癌的发生有关，于是膳食中抗氧化剂更多可能有帮助[70,71]。越来越多的证据表明，增加膳食维生素 E 摄入则死于心肌梗死者减少[73]。如果膳食中多不饱和脂肪酸的百分比增加，则也可能要增加膳食维生素 E 的需要量。

我们要知道些什么？

表 2 表明仍有许多问题未得到回答。维生素 E 似乎可以预防心血管病、早产儿的视网膜病；可能还有新生儿颅内出血。但最适的膳食摄入量是多少？这是否与膳食中的多不饱和脂肪含量有关？类胡萝卜素可能是重要的抗癌剂，但这种作用是否与抗氧化作用确实有关？每天摄入较多的维生素 C 可能可以预防心血管病和某些癌症（如胃癌），更高的摄入量是有益的或是有害的？其促氧化作用是否具有生物学意义？是否抗坏血酸对成人有益而对某些婴儿有害？铁的补充剂是否太多了？

幸好现在可以用实验方法来回答些问题。有些方法可以测定人体内正在进行的 DNA、蛋白质和脂质的氧化损害及其稳态（即损害和修复间的平衡）。这些方法可能帮助我们获得适宜营养素摄入量的信息。如果改变膳食能使癌症和血管疾病这些主要杀手的发生延迟几年，其社会和经济效益将是巨大的。

参考文献

1. α-Tocopherol, β-Carotene Prevention Study Group (1994) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 330:1029–1035
2. Balentine J (1982) Pathology of oxygen toxicity. Academic Press, New York
3. Ehrenkranz RA (1989) Vitamin E and retinopathy of prematurity: still controversial. J Pediatr 114:801–803
4. Gerschman K, Gilbert DL, Nye SW, et al (1954) Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. Science 119:623–626
5. Fridovich I (1986) Superoxide dismutases. Methods Enzymol 58:61–97.
6. Halliwell B, Gutteridge JMC (1989) Free radicals in biology and medicine, 2nd ed. Clarendon Press, Oxford
7. von Sonntag C (1987) The chemical basis of radiation biology. Taylor and Francis, London
8. Halliwell B (1994) Free radicals and antioxidants: a personal view. Nutr Rev 52:253–265
9. Babior BM, Woodman RC (1990) Chronic granulomatous disease. Semin Hematol 27:247–259
10. Moncada S, Higgs A (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 329:2002–2011
11. Chance B, Sies H, Boveris A (1979) Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiol Rev 59:527–605
12. Granger DN (1988) Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol 255:H1269–H1275
13. Dupuy C, Virion A, Ohayon R, et al (1991) Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane. J Biol Chem 266:3739–3743
14. Schreck R, Albermann KAJ, Baeuerle PA (1992) Nuclear factor κB: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). Free Radic Res Commun 17:221–237
15. Collins T (1993) Endothelial nuclear factor-κB and the initiation of the atherosclerotic lesion. Lab Invest 68:499–508
16. Huie RE, Padmaja S (1993) The reaction of NO with superoxide. Free Radic Res Commun 18:195–199
17. Beckman JS, Chen J, Ischiropoulos H, Crow JP (1994) Oxidative chemistry of peroxynitrite. Methods Enzymol 233: 229–240
18. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al (1989) Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 320:915–924
19. Halliwell B, Aruoma OI (eds) (1993) DNA and free radicals. Ellis-Horwood, Chichester, United Kingdom
20. Malins DC (1993) Identification of hydroxyl radical-induced lesions in DNA base structure: biomarkers with a putative link to cancer development. J Toxicol Environ Health 40:247–261
21. Olinski R, Zastawny T, Budzbon, et al (1992) DNA modification in chromatin of human cancerous tissues. FEBS Lett 309:193–198
22. Demple B, Harrison L (1994) Repair of oxidative damage to DNA: enzymology and biology. Annu Rev Biochem 63:915–948
23. Flint DH, Tuminello JF, Emptage MH (1993) The inactivation of Fe-S cluster containing hydrolyases by superoxide. J Biol Chem 268:22369–22376
24. Zhang Y, Marcillat O, Giulivi C, et al (1990) The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain com-

ponents and ATPase. J Biol Chem 265:16330–16336
25. Lepoivre M, Flaman JM, Bobé P, et al (1994) Quenching of the tyrosyl free radical of ribonucleotide reductase by nitric oxide. J Biol Chem 269:21891–21897
26. Darley-UsmarV, Wiseman H, Halliwell B (1995) Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. FEBS Lett 369:131–135
27. Laurindo FRM, Da Luz PL, Uint L, et al (1991) Evidence for superoxide radical-dependent coronary vasospasm after angioplasty in intact dogs. Circulation 83:1705–1715
28. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, et al (1991) Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? Proc Natl Acad Sci USA 88:10045–10048
29. Beckman JS, Ye YZ, Anderson PG, et al (1994) Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. Biol Chem Hoppe Seyler 375:81–88
30. Van der Vliet A, O'Neill CA, Halliwell B, et al (1994) Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxynitrite: evidence for hydroxyl radical production from peroxynitrite. FEBS Lett 339:89–92
31. Cochrane CG (1991) Mechanisms of oxidant injury of cells. Mol Aspects Med 12:137–147
32. Halliwell B, Gutteridge JMC (1990) Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. Methods Enzymol 186:1–85.
33. Candeias LP, Patel KB, Stratford MRL, Wardman P (1993) Free hydroxyl radicals are formed on reaction between the neutrophil-derived species superoxide anion and hypochlorous acid. FEBS Lett 333:151–153
34. Halliwell B, Gutteridge JMC (1991) The antioxidants of human extracellular fluids. Arch Biochem Biophys 200:1–8
35. Dizdaroglu M, Nackerdien Z, Chao BC, et al (1991) Chemical nature of in vivo DNA base damage in hydrogen peroxide-treated mammalian cells. Arch Biochem Biophys 285:388–390
36. Touati D (1989) The molecular genetics of superoxide dismutase in *E. coli:* an approach to understanding the biological role and regulation of SODs in relation to other elements of the defense system against oxygen toxicity. Free Radic Res Commun 8:1–9
37. Kyle ME, Nakae D, Sakaida I, et al (1988) Endocytosis of superoxide dismutase is required in order for the enzyme to protect hepatocytes from the cytoxicity of hydrogen peroxide. J Biol Chem 263:3784–3789
38. Biemond P, Van Eijk HG, Swaak AJG, Koster JF (1984) Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes: possible mechanism in inflammation diseases. J Clin Invest 73:1576–1579
39. Bolann BJ, Ulvik RJ (1990) On the limited ability of superoxide to release iron from ferritin. Eur J Biochem 193:899–904
40. Gutteridge JMC (1986) Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxides. FEBS Lett 201:291–295
41. Harel S, Salan MA, Kanner J (1988) Iron release from metmyoglobin, methaemoglobin and cytochrome c by a system generating hydrogen peroxide. Free Radic Res Commun 5:11–19
42. Robberecht W, Sapp P, Viaene MK, et al (1994) Cu/Zn superoxide dismutase activity in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem 62:384–387
43. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, et al (1994) Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. Science 264:1772–1775
44. Spencer JPE, Jenner A, Aruoma OI, et al (1994) Intense oxidative DNA damage promoted by L-DOPA and its metabolites: implications for neurodegenerative disease. FEBS Lett 353:246–250
45. Aruoma OI, Halliwell B (1987) Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron: are lactoferrin and transferrin promoters of hydroxyl-radical generation? Biochem J 241:273–278
46. Moison RMW, Palinckx JJS, Roest M, et al (1993) Induction of lipid peroxidation of pulmonary surfactant by plasma of preterm babies. Lancet 341:79–82
47. Evans PJ, Evans RW, Kovar IZ, et al (1992) Bleomycin-detectable iron in the plasma of premature and full-term neonates. FEBS Lett 303:210–212
48. Kaur H, Halliwell B (1994) Aromatic hydroxylation of phenylalanine as an assay for hydroxyl radicals: measurement of hydroxyl radical formation from ozone and in blood from premature babies using improved HPLC methodology. Anal Biochem 220:11–15
49. Burton GW, Traber MG (1990) Vitamin E: antioxidant activity biokinetics and bioavailability. Annu Rev Nutr 120: 357–382
50. Kagan VE, Serbinova EA, Packer L (1990) Antioxidant effects of ubiquinones in microsomes and mitochondria are mediated by tocopherol recycling. Biochem Biophys Res Commun 169:851–857
51. Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M (1989) Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. Free Radic Res Commun 6:67–75
52. Mukai K, Morimoto H, Okauchi Y, Nagaoka S (1993) Kinetic study of reactions between tocopheroxyl radicals and fatty acids. Lipids 28:753–756
53. Bendich A, Machlin LJ, Scandurra O, et al (1986) The antioxidant role of vitamin C. Adv Free Radic Biol Med 2: 419–444
54. Cross CE, Van der Vliet A, O'Neill CA, et al (1994) Oxidants, antioxidants and respiratory tract lining fluids. Env Health Perspec 102(suppl 10):185–191
55. Halliwell B (1990) How to characterize a biological antioxidant. Free Radic Res Commun 9:1–32
56. Burt MJ, Halliday JW, Powell LW (1993) Iron and coronary heart disease. Br Med J 307:575–576
57. Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, Rice-Evans CA (1994) Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. FEBS Lett 349:197–200
58. Powers HJ, Loban A, Silvers K, Gibson AT (1995) Vitamin C at concentrations observed in premature babies inhibits the ferroxidase activity of caeruloplasmin. Free Radic Res 22: 57–65
59. Berger HM, Mumby S, Gutteridge JMC (1995) Ferrous ions detected in iron-overloaded cord blood plasma from preterm and term babies: implications for oxidative stress. Free Radic Res 22:555–559
60. Fish WH, Cohen M, Franzek D, et al (1990) Effect of intramuscular vitamin E on mortality and intracranial hemorrhage in neonates of 1000 grams or less. Pediatrics 85:578–584
61. Krinksy NI (1993) Action of carotenoids in biological systems. Annu Rev Nutr 13:561–587
62. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, et al (1993) Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. Lancet 342:1007–1011
63. Kanner J, Frankel E, Granit R, et al (1994) Natural antioxidants in grapes and wines. J Agric Food Chem 42:64–69
64. Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, et al (1991) Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by

flavonoids and phenolic dietary additives: relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. Biochem Pharmacol 42:1673–1681
65. Sies H (ed) (1991) Oxidative stress, oxidants and antioxidants. Academic Press, London
66. Halliwell B, Evans PJ, Kaur H, Chirico S (1993) Drug derived radicals: mediators of the side effects of anti-inflammatory drugs? Ann Rheum Dis 51:1261–1263
67. Iqbal J, Clerch LB, Hass MA, et al (1989) Endotoxin increases lung Cu, Zn superoxide dismutase mRNA: O_2 raises enzyme synthesis. Am J Physiol 257:L61–L64
68. Orrenius S, McConkey DJ, Bellomo G, Nicotera P (1989) Role of Ca^{2+} in toxic cell killing. Trends Pharmacol Sci 10:281–285
69. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE (1992) Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? J Lab Clin Med 119:598–620
70. Totter JR (1980) Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 77: 1763–1767
71. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM (1993) Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA 90:7915–7922
72. Jenner P (1994) Oxidative damage in neurodegenerative disease. Lancet 344:796–798
73. Byers T (1993) Vitamin E supplements and coronary heart disease. Nutr Rev 51:333–345

第 61 章

对食物的不良反应

Jhon M. James

对进食后发生不良症状的讨论已有好几百年。在 20 世纪早期，发现有一种与食鱼发生过敏反应有关的血清学物质[1]，在此以前，几乎不了解这些反应的科学道理。这种物质在被转移到对鱼能耐受的人后，能使他对鱼也过敏。幸运的是，对食物及食品添加剂不良反应的了解，在过去 15 年间有了很大进展。这是科学的里程碑包括采用有严格对照的双盲食物攻击法，使我们对这些不良反应的了解有所进展[2]。

要弄清楚这些症状的发生是由于免疫学介导的反应，或者是继发于正常生理学过程的反应，对科学工作者是一种挑战。因而，若要把食物和食品添加剂作为这些不良反应的原因，需要依靠严格控制的科学观察，而不能依靠于传说中的经验。本章用实用和科学的方法来讨论食物和食品添加剂所致的不良反应。本文将对这些反应的发病率和患病率情况的流行病学资料进行综述；然后，将对食物过敏原的免疫学反应作一个基本的概述。其次，将详细描述食物过敏最常见的临床表现和诊断方法。并将讨论对这些反应的现代治疗和预防方法，还将对食物过敏自然史方面的现代看法进行讨论。

流行病学

把摄入食物后的各种症状都称之为过敏反应，一直是一个困扰和重复争论的问题。为此，制定了一个不良食物反应的统一定义[3,4]。一种对食物的不良反应是指在进食某种食物或食品添加剂后所发生的任何异常临床反应。不良的食物反应可分为两类：食物过敏（或超敏性 hypersensitivity）是一种免疫学介导的食物反应（如花生过敏），与食物或添加剂的任何生理学作用无关；而食物不耐受是对食物的一种异常生理学反应，没有免疫学反应的介导。食物不耐受反应包括：代谢反应（如乳糖不耐受）、食物中毒（如细菌性食物中毒）、药理学反应（如咖啡因）和特异质反应（idiosyncratic reaction）。这种命名法有助于将不良食物反应的临床处理标准化，并有利于对这个临床领域研究的设计和解释。

对食物过敏和对食物的其它不良反应，没有大家一致公认的患病率数字，但能根据设计得较好的流行病学研究资料进行推论。有一项调查报告，约 30％的家庭中至少有一名成员认为他（她）对某些食物成分过敏[5]。虽然有 10％以上的荷兰成人报告有对食物的不良反应，但用双盲食物攻击法检验临床史后，发现这种患病率只有约 2％[6]。在 6 岁以下儿童中用双盲食物攻击法证明有不良食物反应者占 8％。两个互不相关的报告证明，有食物过敏史的儿童中，经双盲食物攻击法证实，其中 1/3 的儿童有食物过敏[7,8]。总起来看，对食物和食品添加剂不良反应的发生率在一般人群中估计低于 2％[9]。

也有人研究食物过敏的真实发生率。有四项前瞻性研究观察 3 岁前儿童的牛奶过敏发生率[7,10~12]。用口服攻击法来判定这种蛋白质来源的临床反应。其发生率为 2.3％～2.8％，研究的各人群的发生率非常相似。大多数婴儿的牛奶过敏发生在出生后第一年，并且有 3/4 的病人在生长到三岁时就变得对牛奶能耐受。

免疫学发病机制

粘膜免疫性 食物过敏原通常可由胃肠道的各个水平进入体内，进入血液循环，并达到远方靶器官[13]。口服抗原后能产生各类抗体免疫球蛋白，但以

免疫球蛋白 A(IgA)的产生为主[14]。分泌型 IgA 与外来食物抗原形成复合物以防止吸收[15]。虽然在正常和过敏的人可测到低浓度的血清 IgG、IgG 亚群、IgM 和 IgA 抗体与某些食物抗原形成抗原-抗体复合物[16~20]，但这种复合物的意义尚不知[21,22]。同样，周围血单核细胞对食物抗原所产生的增生性反应的意义仍需确定[23]。

在所有的不良食物反应中，对食物的过敏反应(或 IgE 介导的反应)了解得最清楚。一个敏感的宿主能产生对食物特异的 IgE 抗体，这种抗体与肥大细胞和嗜碱性细胞上有高度亲和力的 IgE 受体相结合，也与在巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞、嗜伊红细胞和血小板上有低亲和力的受体相结。在以后接触抗原时，抗原与肥大细胞或嗜碱性细胞上的 IgE 抗体结合，刺激如组胺、前列腺素和白三烯这些介质的释放，导致血管舒张、平滑肌收缩和粘液分泌[24]。据报道，有过敏性皮炎的病人，在用阳性的盲样食物攻击剂时，血浆中组胺显著增加[25]。反复摄入食物过敏原，可使单核细胞受到刺激，而分泌一种依赖于 IgE 的细胞激素(cytokine)，通过表面结合的 IgE 以刺激嗜碱性细胞，而增加嗜碱性细胞的释放能力[26]。这些结果提示肥大细胞和嗜碱性细胞在过敏性皮炎的食物过敏反应机制中起一定的作用。

食物过敏原 食物过敏原由糖蛋白组成，这些糖蛋白对蛋白酶、酸和热的降解作用有耐受性[27]。它们是水溶性蛋白质，分子量小于 70 000。这些特性有利于它们穿过粘膜表面而被吸收。与 IgE 介导的食物过敏反应有关的最常见的食物包括蛋类、花生、乳类、黄豆、小麦、鱼、树果仁和贝壳类[7,9,28,29]。对多种食物产生过敏反应的情况较少见。鸡蛋是儿童常见的食物过敏原，含有几种主要的过敏原，包括卵白蛋白、类卵粘蛋白和卵运铁蛋白。牛乳是婴儿另一种常见的食物过敏原[31]，牛乳含有 20 种以上的蛋白质组分，可以归类为酪蛋白(70%～80%)和乳清蛋白两个组分，后者主要有 β-乳球蛋白，α-乳白蛋白和牛血清白蛋白[32]，可能激发人产生抗体[33]。已证明在花生中有多种抗原组分，但以两种抗原 Ara h Ⅰ和 Ara h Ⅱ为主[34,35]。

黄豆主要使儿童产生食物过敏反应。虽然已证明对不止一种豆类有广泛的免疫学交叉反应，但却只有很少人对一种以上的豆类产生有症状的反应[36]。树果仁也是主要的食物抗原，但对果仁过敏的病人并不一定要避免吃花生。鱼是成年人和儿童常见的另一种食物过敏原因。鳕鱼的主要抗原 Gad c Ⅰ是一种与钙结合的糖蛋白，存在于鳕鱼的肌肉组织中[37]。贝壳类包括许多种软体动物(蚶、牡蛎、扇贝)和甲壳类(蟹、龙虾和虾)，都与过敏反应有关。已分离出一种主要的虾过敏原(Pen a Ⅰ)，可能是一种原肌球蛋白(Tropomyosin)[38]。小麦和其它谷类含有对儿童最后一组重要的食物过敏原[39]。

食品添加剂 有几种不同类的食品添加剂与不良反应有关[40]。食品防腐剂中包括如苯甲酸盐和对羟基苯甲酸酯类(parabens)。亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢盐是通常加入食物的抗氧化剂。此外，有一些色素(包括多种偶氮和非偶氮染料)加入食物和药品以改善外观和加工。谷氨酸钠(味精)和阿斯巴甜(aspartame)分别是为增加风味和甜味最常用的食品添加剂。最后，许多食物制品中也加入乳化剂和填充剂。

常见食物过敏原的结构 一般与食物和吸入物的过敏原有关的常见过敏原结构已被确定。鳕鱼中的主要过敏原(Gad c Ⅰ)和其它鱼种中的同类物可能与多种鱼的过敏性有关[41,42]。如前所述，豆类间有广泛的免疫学交叉反应，但对一种以上食物产生有症状的临床反应者较少见[36]。主要的谷类在临床上也存在不明显的交叉反应[43]。经口服产生的过敏症状的研究证明，豕草与甜瓜以及桦木与生水果和蔬菜有共同的过敏原[44~46]。最后，有报告 latex(一种吸入性过敏原)与几种食物有免疫化学交叉反应，有关的食物包括香蕉、栗子和鳄梨(avocado)[47]。

耐受性 胃肠道系统对食物抗原的加工是产生口服耐受性的基本条件。在正常情况下，能够引发免疫应答的食物蛋白质进入循环而不产生临床症状，是因为产生了耐受性。在这个过程中，全身的 IgM、IgG 和 IgE 抗体反应和细胞介导的免疫反应受到抑制可能有重要作用[48]。小鼠进食卵白蛋白后可在血清中发现。这种经过加工的蛋白质，其分子量与天然卵白蛋白相似，诱导小鼠产生抑制天然卵白蛋白的细胞介导免疫反应[49]。如这个过程受损(包括胃肠道免疫系统不成熟)，会增加婴儿期发生食物过敏的机会。例如，分泌型 IgA 浓度过低，再加上摄入蛋白质的负荷量大，会导致对免疫系统造成极大的抗原负荷[50]。特别是有遗传性过敏倾向的婴儿，这些因素可能刺激 IgE 抗体产生过多。

临床表现

食物不良反应的临床症状主要涉及皮肤、胃肠道和呼吸系统。这些症状可能单独或合并发生，有些病例可能发生全身过敏。

IgE 介导的食物不良反应：食物过敏　食物过敏反应最常见的临床表现是皮肤反应，其范围可以从红斑、痒疹到重症过敏性皮炎。荨麻疹和血管性水肿是最常见的急性皮肤症状[9]，食物过敏很少引起慢性荨麻疹[51]。约有 30%门诊过敏性皮炎儿童的重要致病因素被证明是食物过敏[29]。

食物过敏中第二常见的临床症状是胃肠道反应，包括恶心、呕吐、腹痛和痉挛，腹泻较少见[52]。症状通常发生在进食后 1 小时内，也可能在进食几分钟后发生。粪便带血是指示可能有食物过敏的另一种临床体征。生长延迟和不健壮均是伴随食物过敏的临床表现。

口部的过敏综合征是一种由摄入过敏原所引起的接触性荨麻疹，主要限于口咽部[44~46]。唇、舌、颌和喉部的搔痒和血管性水肿，出现后很快消失。新鲜水果和生蔬菜的过敏反应常发生于对其它吸入性过敏原有特殊敏感性的病人。需要用病史和以新鲜水果或蔬菜作为测试物来作诊断[46]。

过敏性嗜伊红性胃肠病的特点是胃壁或/和肠壁有嗜伊红细胞浸润，并有外周血嗜伊红细胞增加，但未出现血管炎症。这种病人经常在餐后恶心、呕吐、腹痛、腹泻、体重下降；在婴儿则表现为不能健康成长。这种由食物诱发的 IgE 介导性疾病的特点是有过敏史、血清 IgE 水平升高，以及对一些食物和吸入物的皮肤针刺试验阳性[53]。

食物过敏反应作为婴儿急腹痛的激发机制，最近已由双盲交叉试验所证实[54~56]。通过用一种敏感的放射免疫分析法，在人乳和婴儿配方食品中检出一种牛的 IgG[57]。在有急腹痛婴儿母亲的乳中发现的牛 IgG 比非患儿母亲的乳中多，提示这种蛋白质在婴儿急腹痛中起一定作用。可是仅有 10%～25%的急腹痛可能是继发于 IgE 介导的食物过敏[58]。

在对食物过敏反应者用双盲食物攻击法时，据报道其上呼吸道和下呼吸道都可有反应，但以呼吸道症状作为食物过敏反应的唯一临床表现是不常见的[28,59]。可见到鼻充血、打喷嚏和流鼻涕。在一项对 140 名哮喘儿童的研究中，有 8(5.7%)人对食物攻击为反应阳性(包括支气管痉挛)[60]。在另一篇报告中，对 300 例哮喘病人用病史、皮肤试验和放射性变应原吸附试验法(radioallergosorbent tests，RAST)来筛选可能的过敏食物[61]。其中 25 人有食物过敏病史和皮试或 RAST 阳性，6 人用双盲食物攻击为阳性反应(包括喘鸣)。曾有人研究食物过敏反应对非特异支气管超强反应性加重，但结果不一致[62,63]。

摄入食物和食品添加剂之后可能发生严重过敏反应，甚至致死[64~66]。花生、牛奶、蛋类和树果仁与迄今报告的大多数 IgE 介导的反应有关。这些反应的共同表现为哮喘、以前吃这类食物时发生过敏事件、意识不到早期过敏症状、以及延迟或没有立即使用急救药(如皮下注射肾上腺素)来处理反应等。

有人报道一种与食物有关的由运动诱发的过敏反应[67,68]。这种严重反应的起始需要先摄入某种食物或用餐。有些病人的这种反应与一种特殊的食物抗原有关，这种病人有针对这种抗原的 IgE 抗体；而另一些病人只是在某次进餐后发生。这两组人，在摄入食物后进行运动就会触发全身反应。两种因素中单独任何一种都不会引起过敏反应。

不少食品添加剂一直被认为与不良反应有关[40,69]。酒石黄(tartrazine)是一种偶氮染料，可加重哮喘和荨麻疹反应[40,69,70]。在一大组人群中的双盲试验并未完全证实这种关联。抗氧化剂(如硫化物)使双盲食物攻击试验病人的哮喘加重[40,69,71]。此外，曾有人也研究过调味剂，但需要进一步作有对照的研究以评价谷氨酸钠(味精)对延迟性哮喘的影响。阿斯巴甜(aspartame)是一种常用的甜味剂，与任何一种显著的不良反应似乎都没有关系[72]。可能有些食品添加剂对某个亚组病人的行为有影响，但这个问题显然没有当初提出的那么严重[73]。

非 IgE 介导的不良食物反应　有几种不良食物反应表现与 IgE 介导无关。食物诱发的小肠结肠炎综合征，通常发生于 3 个月以下的婴儿，并经常由牛奶或黄豆蛋白所激发。这种综合征表现为喷射性呕吐和腹泻，伴有继发性脱水[74]。此反应通常在摄食这种蛋白质后数小时发生。对可疑食物抗原的针刺皮试和 RAST 通常为阴性。也有人报道一种继发于牛奶或大豆蛋白的由食物诱发的过敏性结肠炎[75]。患这种病的婴儿一般不表现有病，通常由于粪便中有隐性或肉眼可见的出血而发现。病人在儿童期通常

变得对侵犯的蛋白质有耐受性。腹腔病(celiac diseeae)是一种吸收不良综合征，由于对小麦、荞麦、燕麦和大麦的面筋敏感。这种小肠过敏反应的特殊机制尚未解决。终生不吃含面筋的食物对症状消除和减少恶性发作的危险都是必要的。

也有人报道其它与进食有关的症状[73]。有些贫血和隐性胃肠道失血与食入大量牛奶有关，但其机制尚不清楚。也有报道在婴儿期因吃水果或水果汁而引起反复腹泻，其机制可能与这些食物中所含的天然碳水化物的吸收不良有关。最后，有些疲劳和多动症被归诸于食物不良反应，但这些症状尚未在有很好对照的临床研究中证实。

诊断

详细的病史对鉴别食物过敏和食物不耐受有帮助。需要详细描述对食物摄入所引起的每种症状，特别是皮肤、胃肠道、呼吸道和全身症状与摄入食物有关的反应时间、诱发症状所需的最小食物量、症状的反复性、以及与以前发生反应的间隔时间长短等都是病史的要点。对反应的部位、曾接受的治疗方法和观察到的情况都非常有用。遗憾的是，一些慢性病(如过敏性皮炎和慢性荨麻疹)病人的病史并不都是可靠的。

膳食日记是前瞻性地按日期对所进食的食物与任何相关症状的记录。这种资料偶尔对证实与不良反应最有关的食物有帮助。偶然可发现一种未曾认识的不良食物反应。过敏性家族史对证明病人的食物过敏危险性增加是有用的。例如，如果父母中有一人有过敏史，其子女的过敏危险性约为20%～40%；如果父母都有过敏史，则危险性上升为50%～80%[76]。

体检对评价全面营养状况和发现任一种过敏性疾病的体征(如哮喘、过敏性鼻炎和过敏性皮炎)是有用的。此外，这种检查可帮助排除拟似食物过敏的其它情况。在食物不良反应的鉴别诊断之中应包括四类疾病：胃肠道疾病、污染物和添加剂、药物、以及对进食食物的心理学反应(表1)[77]。

表1 对食物不良反应的鉴别诊断

胃肠道疾病
结构异常
食管裂孔疝
幽门狭窄
先天性巨结肠(Hirschsprung's disease)
气管食管瘘管
代谢和酶的缺乏
乳糖不耐症
苯丙酮尿症
胰腺功能不全
胃溃疡病
污染物和添加剂
调味剂和保藏剂
染料
毒素和有传染性的微生物
意外污染物
药物
咖啡因
组胺
5—羟色胺
心理学反应

针刺皮肤试验经常用于筛选由IgE介导的食物过敏，以这种试验与标准化的解释标准相结合，可以很快得到有用的临床信息。针刺或划痕法是用食物过敏原的提取物，随同用阳性(组胺)和阴性(盐水)对照物。当荨麻疹块比阴性对照≥3mm时，可以解释为阳性[78]。有必要用新鲜的水果和蔬菜(苹果、甜瓜、胡萝卜和芹菜)来作针刺试验，因为用这些食物制备的提取物不稳定[46]。如果用高质量的提取物，针刺试验可以很好地排除IgE介导的食物过敏，因为95%以上的阴性结果是准确的。可是，阳性结果的准确性一般低于50%，限制了临床上对阳性皮肤试验的解释[79~81]。与针刺法相比，皮内皮肤试验诱发全身反应的危险性高；甚至在与双盲食物攻击法相比，皮内皮肤试验也较针刺试验的特异性差[79]。也可用吃排除膳食7～14天的方法来诊断食物过敏。其成功与否依赖于正确确认抗原，并从膳食中完全排除所有形式的抗原；可是，很少能单用排除膳食来诊断食物过敏。

食物过敏的实验室检查(包括测定血清中对食物的特异IgE)，可以提供与针刺试验类似的信息，但特异性较差[82]。嗜碱性细胞组胺释放分析法还没有被认为是一种食物过敏的可重复的诊断试验[9]。临床上对这些分析的可利用性仍有争论，主要限于研

究工作使用。曾有人在内窥镜下由胃内给食物过敏原进行客观观察[83]，但还需要进行研究来证实其价值。

双盲-安慰剂对照的食物攻击试验被认为是诊断食物过敏和对食品添加剂不良反应的“金标准”[28,29,80,81,84]。这种攻击试验应在门诊部或医院进行，特别是怀疑有 IgE-介导反应时，还需要有经过培训的、能治疗全身性过敏反应的人员和设备在场[86]。有一篇公开发表的指南是基于 6 个作双盲攻击试验中心经验的综述，并提出一些有用的信息，例如如何制备攻击剂、对反应的评分和作双盲试验的方法[87]。简言之，在进行攻击试验前，应从膳食中去掉可疑的食物，并停用抗组胺药物 1～2 周。需要有一个对临床症状的评分系统，和治疗过敏反应所必需的适当急救医疗设备。将食物攻击剂混在液体的或安全的食物中给空腹受试者，从首次剂量 500mg 开始，每 15～60 分钟加倍一次。如果能耐受 10g 攻击剂，即可排除临床反应。所有双盲食物攻击的阴性结果，必须经公开进食按通常方法制备的食物所证实。不大可能引起过敏反应的食物（病史阴性和皮试阴性）可以通过公开非盲的攻击法进行筛选。

对食物特异的 IgG 或 IgG_4 抗体浓度和食物抗原抗体复合物的诊断价值，尚未得到客观证据的支持。用仔细控制的皮下刺激和中和试验清楚地证明这种方法无效[88]。

总之，全部病史加上皮试或 RAST 资料、一个适当的排除膳食试验和双盲的食物攻击试验均有助于诊断食物过敏。单独根据病史和皮试或 RAST 对食物过敏的推测性诊断是不能成立的。如果在病史中没有相关的食物，而且如果针刺皮肤试验是阴性，一般主张进一步探求是否有 IgE-介导的过敏反应。如果皮试阳性，或有与食物有关的症状，应采用膳食排除试验 7～14 天。如果症状持续，可能除过敏性皮炎或慢性支气管哮喘外，不太可能是食物的问题。如果重新吃经常吃的膳食后症状反复，在找出少数几种最可能的食物后，应当用双盲安慰剂对照食物攻击试验来进行判定。

治疗

严格除去有关的食物过敏原或食品添加剂，是能治疗食物过敏反应的唯一方法[4,28,39,84]。限制性膳食应仅排除诱发食物过敏的食物[26,35,39]。一种适当的排除膳食能解决食物的过敏反应问题，并可避免营养不良和其它不良后果[89,90]。教育父母如何识别食物标签上有关过敏原的名词（如对吃牛奶者需要注意标签上的乳清、酪蛋白字样）非常重要，并要帮助避免摄入隐含的成分[91,92]。膳食咨询将保证病人摄取一种平衡的排除膳食，提供适当替代品以避免过敏源，并帮助预防可能发生的缺乏病（如排除乳类的膳食可能引起钙缺乏）。膳食表或能装在衣袋中的小卡片都对有食物过敏的病人有用[91]。最后，食物过敏网络（弗吉尼亚州 Fairfax 市）是一个非专业性组织，可作为食物过敏病人及其家人、护理者、医生和保健人员的信息资源。

牛奶蛋白水解物可供对牛奶有过敏反应的婴儿食用。对牛奶和豆类过敏的病人，这些配方食品可提供安全的代用品。曾在有牛奶过敏病人中试验过几种酪蛋白水解物，根据临床资料和水解后蛋白质的大小，这些水解物可标明为低致敏性的[93]。仅有少数几篇关于对酪蛋白水解物有反应的报告[94,95]；一种以氨基酸为基础的完全营养配方食品为这些临床情况提供另一条备选途径[96]。最后，有很多研究用口服的 cromolyn 钠作为一种对不良食物反应的治疗方法，但结果不一致[97,98]。

调整膳食对食物过敏发病率影响的研究也很多。在一项预防性研究中有过敏倾向的婴儿在 6 月龄以前吃固体食物，使他们在两岁时患过敏性皮炎和食物过敏反应增加[99]，在一项对过敏性疾病高危婴儿的大型前瞻性研究中，使母亲和婴儿避免吃主要的过敏食物（牛奶、蛋类和花生）与未避免吃同样主要食物过敏原的婴儿相比，其过敏性皮炎和牛奶过敏反应减少[100]。但最后的鼻炎和哮喘的发生却不受这些膳食改变的影响[100,101]。

自然史

对食物和食品添加剂有不良反应自然史的主题曾有一些讨论。通常没有必要长期排除食物，因儿童经常能“战胜”食物过敏，甚至是那些严重的反应。一项对食物不良反应的研究报道，80％有确凿证据的症状发生在出生后的第一年内[7]，几乎所有的病人在 3 岁时都恢复正常。另一研究组报道，在婴儿期出现的对牛奶过敏，80％～90％在 3 岁前消失[11]。早期

有 IgE 的致敏反应者，更倾向于长期对牛奶有敏感性，并对其它食物和吸入物发生过敏。发生与耐受性有关的关键因素包括所涉及的食物抗原[28,102,103]和完全限制食物中过敏原的能力[103,104]。总而言之，大约 1/3 的儿童和成人在避免过敏原 1～2 年后临床反应即消失[84]。遗憾的是，对花生、树果仁、鱼和贝壳类的过敏很少能"被战胜"[102,105]。

结语

专有的名词和有对照的研究有助于鉴别食物过敏反应与食物不耐受性，并且现已对不良食物反应有一个较好的全面了解。其主要临床表现已被一些研究者证实；也提出了一些由食物和食品添加剂所产生反应的新看法。双盲食物攻击法仍然是用于诊断食物超敏性的最佳诊断手段，同时严格排除有关的食物是唯一有效的治疗方法。进一步研究可更好地了解这些反应。

参考文献

1. Prausnitz C, Küstner H (1921) Studies on supersensitivity. Centralbl Bakteriol 86:160–161
2. Anderson JA (1994) Milestones marking the knowledge of adverse reactions to food in the decade of the 1980s. Ann Allergy 72:143–154
3. American Academy of Allergy and Immunology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; Anderson JA, Sogn DD (eds)(1984) Adverse reactions to foods. NIH Publication 84-2442. National Institutes of Health, Bethesda, MD, pp 1–6
4. Sampson HA (1989) Food allergy. J Allergy Clin Immunol 84:1062–1067
5. Sloan AE, Powers ME (1986) A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 78:127–133
6. Niestijl Jansen JJ, Kardinaal AFM, Huijbers G, et al (1994) Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. J Allergy Clin Immunol 93:446–456
7. Bock SA (1987) Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. Pediatrics 79:683–688
8. Kajosaari M (1982) Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. Acta Pediatr Scand 71:815–819
9. James JM, Sampson HA (1992) An overview of food hypersensitivity. Pediatr Allergy Immunol 3:67–78
10. Hide DW, Guyer BM (1983) Cow's milk intolerance in Isle of Wright. Br J Clin Prac 37:285–287
11. Host A, Halken S (1990) A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Allergy 45:587–596
12. Schrander JJP, van den Bogart JPH, Forget PP, et al (1993) Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiology. Eur J Pediatr 152:640–644
13. Walzer M (1941) Allergy of the abdominal organs. J Lab Clin Med 26:1867–1877
14. Gearhart PJ, Cebra JJ (1979) Differentiated B-lymphocytes: potential to express particular antibody variable and constant regions depends on site of lymphoid tissue and antigen load. J Exp Med 149:216–227
15. Kleinman RE, Walker A (1979) The enteromammary immune system: an important new concept in breast milk host defense. Dig Dis Sci 24:876–882
16. Johansson SGO, Dannaeus A, Lilha C (1984) The relevance of anti-food antibodies for the diagnosis of food allergy. Ann Allergy 53:665–672
17. Morgan JE, Daul CB, Lehrer SB (1990) The relationships among shrimp-specific IgG subclass antibodies and immediate adverse reactions to shrimp challenge. J Allergy Clin Immunol 86:387–392
18. James JM, Sampson HA (1992) Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow's milk allergy. J Pediatr 121:371–377
19. Paganelli R, Levinsky RJ, Brostoff J, et al (1979) Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. Lancet 1:1270–1272
20. Paganelli R, Quiti I, D'Offizi GP, et al (1987) Immune-complexes in food allergy: a critical reappraisal. Ann Allergy 59:157–161
21. Falth-Magnusson K; Kjellman NIM, Magnusson KE (1988) Antibodies IgG, IgA, and IgM to food antigens during the first 18 months of life in relation to feeding and development of atopic disease. J Allergy Clin Immunol 81: 743–749
22. Kemeny DM, Urbanek R, Amlot PL, et al (1986) Sub-class of IgG in allergic disease. I. IgG sub-class antibodies in immediate and non-immediate food allergy. Clin Allergy 16:571–581
23. Kondo N, Fukutomi O, Agata H, et al (1993) The role of T lymphocytes in patients with food-sensitive atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 86:253–260
24. Lemanske RF, Kaliner MA. (1988) Late-phase allergic reactions. In Middleton RE, Reed CE, Ellis EF, et al (eds), Allergy: principles and practice. CV Mosby, St. Louis, pp 12–30
25. Sampson HA, Jolie PL (1984) Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. N Engl J Med 311:372–376
26. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J (1989) Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. N Engl J Med 321:228–232
27. Lemanske RF, Taylor SL (1987) Standardized extracts, foods. Clin Rev Allergy 5:23–36
28. Bock SA, Atkins FM (1990) Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind placebo-controlled oral food challenges. J Pediatr 117:561–567
29. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA (1988) Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. J Pediatr 113:447–451
30. Holen E, Elsayed S (1990) Characterization of four major allergens of hen egg white by IEF/SDS-PAGE combined with electrophoretic transfer and IgE-immunoautoradiography. Int Arch Allergy Appl Immunol 91:136–141
31. Savilahti E (1981) Cow's milk allergy. Allergy 36:73–88
32. Swaisgood HE (1982) Chemistry of milk protein. In Fox PF (ed), Developments in dairy chemistry—1. Applied Science, London, pp 1–59

33. Bleumink E, Young E (1968) Identification of the atopic allergen in cow's milk. Int Arch Allergy 34:521–543
34. Burks AW, Williams LW, Helm RM, et al (1991) Identification of a major peanut allergen, Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. J Allergy Clin Immunol 88:172–179
35. Burks AW, Williams LW, Connaughton C, et al (1992) Identification and characterization of a second major peanut allergen, Ara h II, with use of sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. J Allergy Clin Immunol 90:962–969
36. Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA (1989) Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 83:435–440
37. O'Neil C, Helbling AA, Lehrer SB (1993) Allergic reactions to fish. Clin Rev Allergy 11:183–200
38. Daul CB, Slattery M, Lehrer SB (1993) Shared antigenic/allergenic epitopes between shrimp Pen a I and fruit fly extract [abstract]. J Allergy Clin Immunol 91:341
39. Sampson HA, McCaskill CM (1985) Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. J Pediatr 107:669–675
40. Weber RW (1993) Food additives and allergy. Ann Allergy 70:183–192
41. Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. (1992) Fish hypersensitivity. I. In vitro and oral challenge results in fish allergic patients. J Allergy Clin Immunol 89:730–737
42. Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA (1992) Fish hypersensitivity. II. Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. J Allergy Clin Immunol 90:622–629
43. Jones SM, Cooke SK, Sampson HA (1993) Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity [abstract]. J Allergy Clin Immunol 91:343
44. Enberg RN, Leickly FE, McCullough J, et al (1987) Watermelon and ragweed share allergens. J Allergy Clin Immunol 79:867–875
45. Calkhoven PG, Aalbers M, Koshte VL, et al (1987) Cross-reactivity among birch pollen, vegetables and fruits as detected by IgE antibodies is due to at least three distinct cross-reactive structures. Allergy 42:382–390
46. Ortaloni C, Ispano M, Pastorello EA, et al (1989) Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. J Allergy Clin Immunol 83:683–690
47. Slater JE (1994) Latex allergy. J Allergy Clin Immunol 94: 139–150
48. Mowat AM (1987) The regulation of immune responses to dietary protein antigens. Immunol Today 8:93–98
49. Bruce MG, Ferguson A (1986) Oral tolerance to ovalbumin in mice: studies of chemically modified and "biologically filtered" antigen. Immunology 57:627–630
50. Burgio GR, Lanzavecchia A, Plebani A, et al (1980) Ontogeny of secretory immunity: levels of secretory IgA and natural antibodies in saliva. Pediatr Res 14:1111–1114
51. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH (1969) Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. Br J Dermatol 81:588–597
52. Bock SA (1991) Food hypersensitivity. In Fireman P, Slavin RG (eds), Atlas of allergies. Lippincott, Philadelphia, pp 13.2–13.12
53. Kettlehut BV, Metcalfe DD (1988) Adverse reactions to foods. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al (eds), Allergy: principles and practice. CV Mosby, St Louis, pp 1481–1502
54. Jakobsson I, Lindberg T (1983) Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind cross-over study. Pediatrics 71:268–271
55. Lothe L, Lindberg T (1989) Cow's milk whey protein elicits symptoms of infantile colic in colicky formula-fed infants: a double-blind crossover study. Pediatrics 83:262–266
56. Forsyth BWC (1989) Colic and the effect of changing formulas: a double-blind multiple-crossover study. J Pediatr 115:521–526
57. Clyne PS, Kulczycki A (1991) Human breast milk contains bovine IgG: relationship to infant colic. Pediatrics 87:439–444
58. Sampson HA (1989) Infantile colic and food allergy: fact or fiction. J Pediatr 115:583–584
59. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA (1994) Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. Am J Respir Crit Care Med 149:59–64
60. Novembre E, de Martino M, Vierucci A (1988) Foods and respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol 81:1059–1065.
61. Silverman M, Wilson N. Clinical physiology of food intolerance in asthma. In Reed CE (ed), Proceedings of the XIIth International Congress of Allergology and Clinical Immnunology. CV Mosby, St Louis, pp 457–462
62. Zwetchkenbaum JF, Skufca R, Nelson HS (1991) An examination of food hypersensitivity as a cause of increased bronchial responsiveness to inhaled methacholine. J Allergy Clin Immunol 88:360–364
63. Sampson HA, James JM (1992) Respiratory reactions induced by food challenges in children with eczema. Pediatr Allergy Immunol 3:195–200
64. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, et al (1988) Fatal food-induced anaphylaxis. J Am Med Assoc 260:1450–1452
65. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP (1992) Fatal and near-fatal food anaphylaxis reactions in children. N Engl J Med 327:380–384
66. James JM, Burks AW (1995) Food-induced anaphylaxis. Immunol Clin North Am 15:477–488
67. Dohi M, Suko M, Sugiyama H, et al (1991) Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. J Allergy Clin Immunol 87:34–40
68. Novey HS (1993) Exercise-induced asthma and anaphylaxis. West J Med 158:613
69. Taylor SL, Bush RK, Nordlee JA (1991) In Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (eds), Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. Blackwell Scientific, Boston, pp 332–354
70. Bosso JV, Simon RA (1991) Urticaria, angioedema, and anaphylaxis provoked by food additives. In Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (eds), Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. Blackwell Scientific, Boston, pp 288–300
71. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, et al (1988) Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol 81:1159–1167
72. Garriga MM, Berkebile C, Metcalfe DD (1991) A combined single-blind, double-blind, placebo-controlled study to determine the reproducibility of hypersensitivity reactions to aspartame. J Allergy Clin Immunol 87:821–827
73. Bock SA, Sampson HA (1994) Food allergy in infancy. Pediatr Clin North Am 41:1047–1067
74. Powell GK (1978) Milk and soy induced enterocolitis of infancy: clinical features and standardization of challenge.

J Pediatr 93:553–560
75. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JG, et al (1984) Food allergy: the major cause of infantile colitis. Arch Dis Child 59:326–329
76. Fireman P (1991) Immunology of allergic disorders. In Fireman P, Slavin RG (eds), Atlas of allergies. Lippincott, Philadelphia, pp 1.2–1.24
77. Sampson HA. (1986) Differential diagnosis in adverse reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 78:212–219
78. Bock SA, Lee W-Y, Remigio LK, et al (1978) Studies of hypersensitivity reactions to foods in infants and children. J Allergy Clin Immunol 62:327–334
79. Bock SA, Buckley J, Holst A, May CD (1978) Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of food hypersensitivity. Clin Allergy 8:559–564
80. Sampson HA (1983) Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 71:473–480
81. Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD (1985) Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients. I. Correlation on demographic, laboratory, and prick skin test data with response to controlled oral food challenge. J Allergy Clin Immunol 75:348–355
82. Wraith DG, Merret J, Roth A, et al (1979) Recognition of food-allergic patients and their allergens by the RAST technique and clinical investigation. Clin Allergy 9:25–36
83. Reimann HJ, Ring J, Ultsch B, Wendt P. (1985) Intragastric provocation under endoscopic control (IPEC) in food allergy: mast cell and histamine changes in gastric mucosa. Clin Allergy 15:195–202
84. Pastorello EA, Stocchi L, Pravetonni V, et al (1989) Role of the elimination diet in adults with food allergy. J Allergy Clin Immunol 84:475–483
85. Sampson HA. (1988) Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. Ann Allergy 60:262–269
86. Executive Committee of the Academy of Allergy and Immunology (1986) Personnel and equipment to treat systemic reactions caused by immunotherapy with allergic extracts. J Allergy Clin Immunol 77:271–273
87. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al (1988) Double-blind placebo-controlled food challenge as an office procedure: a manual. J Allergy Clin Immunol 82:986–997
88. Jewett DL, Gein G, Greenberg MH (1990) A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. N Engl J Med 323:429–433
89. Lloyd-Still JD (1979) Chronic diarrhea of childhood and the misuse of elimination diets. J Pediatr 95:10–13
90. David TJ, Waddington E, Stanton RHJ (1984) Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic dermatitis. Arch Dis Child 59:323–325
91. Barnes-Koerner C, Sampson HA (1991) Diets and nutrition in food allergy. In Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (eds), Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. Blackwell Scientific Publications, Boston, pp 332–354
92. Gern J, Sampson HA (1991) Allergic reactions to milk-contaminated "nondairy" products. N Engl J Med 324:976–979
93. Drebord S, Bjorksten B, Sampson HA (1993) Use of hydrolyzed cow's milk formulae for prevention of early sensitization and signs of atopy must be further documented [editorial]. Pediatr Allergy Immunol 4:99–100
94. Bock SA (1990) Probable allergic reaction to casein hydrolysate formula. J Allergy Clin Immunol 84:272
95. Saylor JD, Bahna SL (1991) Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. J Pediatr 118:71–74
96. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J (1992) Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. Pediatrics 40:463–465
97. Sogn DD (1986) Medications and their use in the treatment of adverse reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 78:238–243
98. Burks AW, Sampson HA (1988) Double-blind placebo-controlled trial of oral cromolyn in children with atopic dermatitis and documented food hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 81: 417–423
99. Kajosaari M, Saarinen UM (1983) Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Arch Paediatr Scand 72:411–414
100. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, et al (1989) Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. J Allergy Clin Immunol 84:72–89
101. Hill DJ, Hosking CS (1993) Preventing childhood allergy. Med J Aust 158:367–369
102. Bock SA, Atkins FM (1989) The natural history of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 83:900–904
103. Sampson HA, Scanlon SM (1989) Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. J Pediatr 115:23–27
104. Businco L, Benincori N, Cantani A, et al (1985) Chronic diarrhea due to cow's milk allergy: a 4- to 10- year follow-up study. Ann Allergy 55:844–847
105. Daul CB, Morgan JE, Lehrer SB (1990) The natural history of shrimp hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 86:88–93

第 62 章

营养素状态与中枢神经系统功能

John Beard

本章主要讨论几种营养素缺乏状态对中枢神经(CNS)功能和发育的影响。这个专题所包括的内容比较肤浅，但着重于确定在大脑发育和维持时的营养素状态和营养素功能的联系，以及当得不到适宜量营养素时所产生的后果。所提到的一些营养素均是世界上缺乏病患病率最高的几种营养素。本文的结构包括目前所知的功能、定位和后果。

铁

功能 有关铁缺乏与认知功能的关系一直是近来许多综述文章的焦点[1~4]。个别组织和这些组织的细胞器发生真正铁缺乏的速度取决于含铁蛋白的更新速度、细胞内铁的再循环、以及铁从血浆代谢池释放到组织的速度[5]。体内的铁在缺乏时很容易表现出来。除贫血外，线粒体铁、硫含量、线粒体细胞色素含量和线粒体的总氧化能力均显著降低[5~8]。铁不仅是一种必需的元素和重要的营养素，而且也是一种很强的有毒物质。因为铁转运到大脑细胞有一个精确的系统在进行调控，包括大家所熟悉的运铁蛋白及其受体。铁是许多细胞普通功能的基本成分，并对神经系统有一些特殊的功能，如多巴胺、5-羟色胺和儿茶酚胺的合成，可能还有 γ-氨基丁酸(GABA)的合成和髓鞘形成[9~12]。铁以掺入铁蛋白的形式贮存，但在大脑中不同部位和不同类型细胞中的分布各异[1]。

大脑中缺铁所致的依赖于铁的电子传递改变，有关的文献很少；虽然发现缺铁的年轻大鼠大脑的铁含量降低，但似乎大脑对营养性缺铁有部分保护作用[13]。关于缺铁时大脑神经功能发育不全方面的信息很少；但研究者们注意到在成年期再补铁不能使大脑中已减少的铁恢复[13~16]。

铁是酪氨酸羟化酶、色氨酸羟化酶、黄嘌呤氧化酶和核糖核苷还原酶的辅因子[17]。于是，可以推测营养性缺铁会导致这些酶的活性降低。但当用限制铁的膳食使断乳大鼠的大脑铁水平减少 40%时，酪氨酸羟化酶、色氨酸羟化酶、单胺氧化酶、琥珀酸氧化酶或细胞色素 c 氧化酶的活性并无改变[18,19]。其它的研究表明缺铁并不改变全大脑去甲肾上腺素和多巴胺的浓度，而 5-羟色胺和 5-羟吲哚乙酸的浓度却降低[19~21]。作者最近在实验室用活体内微透析法证明，在清醒、自由活动的缺铁大鼠中，其尾状核豆状核间隙的多巴胺和去甲肾上腺素水平显著升高[22]。

定位 大脑基底节的铁水平最高，但在整个大脑(包括白质)都有铁分布[23]。的确，生物化学和组织化学研究都显示整个大脑白质是铁浓集的主要部位[24~28]。在大脑迅速生长期，摄取到大脑的铁最多，这个时期与髓鞘生成的高峰期相一致[29~32]。可是，在整个生命期，铁继续被摄入大脑[33,34]。据报告这种铁的摄取是均匀的，然后再分配到基底节[35]。在中枢神经系统(CNS)内铁的转运机制还不清楚；有人提出由运铁蛋白介导和由轴浆流动这两种方式转运。在文献中至少有一项研究提到脑脊液中的铁含量超过了其中运铁蛋白的铁结合能力[36]。于是，大脑中可能有其它蛋白质也起转运铁的作用，如同胎盘中的铁转运作用一样，可是这些非运铁蛋白的铁转运蛋白质的确切性质还不清楚。用运铁蛋白免疫染色法一般看不到用秋水仙碱处理的神经元中的运铁蛋白[37]。可能有一种不涉及运铁蛋白的细胞内铁的转运机制。关于铁转运和在基底节铁蓄积的问题，从临床上考虑是重要的，因为铁在这个脑区的蓄积与许多疾病状态，如老年性痴呆、多发性硬化症和巴金森病有关[38]。

Dallman 及同事[39,40]在 20 年前证明，出生后早

期缺铁的青年大鼠(出生后 28 天)全大脑的铁含量显著低于(低 27%)对照大鼠。补充铁对恢复大脑中铁的效果不理想，虽然由膳食大量补铁 45 天，大脑的铁仍比正常低 20%[39,40]。这个发现与补铁后肝铁含量和血红蛋白浓度迅速恢复正常的现象是不同的。尚未证明在这些情况下铁的区域性分布和不同大脑区对铁营养状况的反应性。最近有人用核磁共振成像术来绘制儿童和青少年大脑的铁分布图[41]，发现在苍白球、尾状核、豆状核和黑质的浓度最高，而在皮质和小脑则很低。

铁与神经性疾病的牵连(特别是它与氧化性损害的关系)正在受到更多的关注。最近有些关于巴金森病患者死后大脑铁含量的资料[38]。在黑质中总铁增加 176%，而三价铁增加 255%，但在皮质、海马、豆状核或苍白球中则无改变。大脑获取铁的时间表还不清楚。

后果 铁缺乏是世界上最常见的单一营养素缺乏病，并且是世界上约 15%的人口的重要营养问题[42~44]。世界卫生组织估计有 13 亿人患贫血，多数是由缺铁引起的。可能多达 40%～45%的儿童缺铁和贫血。最近的一些综述涉及铁营养对认知行为影响的研究正在增多[1~4,45,46]。这些研究一致证明缺铁儿童的注意力有改变，智商记分低，并有某种程度的认知理解紊乱。虽然有理由相信铁与认知的关系是与发育有联系的，但有些研究已表明成人大脑功能的改变与不同铁营养状态有关。成人也可能发生与长期铁缺乏儿童大脑所发生的类似生化变化，但这仍需探索。Oski[47]等首先观察到缺铁的 9～26 月龄婴儿尿中去甲肾上腺素排出增多。这些儿童智力测验的 Bayler 记分显著低于对照儿童。在短期补铁后 Bayler 记分和尿儿茶酚胺排泄量都恢复正常。

在年龄较大儿童中的研究表明注意力下降、注意力跨度变窄和理解力受限制[48~50]。Lozoff 及同事[48~50]观察到贫血对情感行为有显著影响。贫血儿童的感受能力低，与 Bayley 等提出的智力指数(Bayley Mental Index，BMI)较差有显著相关。如果婴儿的行为记录中至少有下列模式中的两项者则可考虑有情感异常：从检查者退缩或有迟疑、在整个检查过程中都很不愉快、容易疲倦或不安、以及身体的张力增加。在有中等度贫血的儿童中，大多数都被认为有异常的情感行为。在严重贫血者(<9g/dL)中，所有的儿童都被划分为异常。Lozoff 等[50]认为贫血儿童与母亲的靠近较多是情感、能量和活动异常的表现。他们在哥斯达黎加的研究和 Walter 及同事[51,52]在智利的研究却注意到许多贫血儿童用铁积极治疗后，虽然血液学的变化很快恢复到正常，但看不出行为有改善。此外，还发现有铁贮存缺乏而无贫血者并无行为异常。

在较大的儿童或青少年中进行的一项治疗性试验中，研究者发现贫血者的视觉分辨效率降低，但口服铁剂治疗使之显著改善[53~55]。不论如何，重要的一点是用这些着重成绩的试验(achievement-oriented test)来测定认知领域与在婴儿所用的发育结构有很大不同[46]。最近 Idjradinata 和 Pollitt[54]证明在婴儿期由缺铁所致的认知缺陷能用补铁使之恢复。这个发现如能在其他人群中证实，则表明认知缺陷不都是永久性的。

铁过多 铁与神经性疾病的关联，特别是铁与氧化性损害的关系正在受到愈来愈多的关注。这部分地是由于美国人口正在老化。人们所关心的一个方面是铁营养状态的增加可能与氧化性病理改变有关，如心血管疾病，老龄化和大脑异常[1,3,57]。

老年痴呆病人的大脑功能失常可能与铁含量有关，因铁是老年斑的重要成分，而且老年痴呆病患者的大脑血管常见有铁包裹现象[3,58]。老年痴呆病人大脑海马、小脑扁桃体、迈内特(Meynert)基底核仁以及大脑皮质的铁水平升高[59,60]。由于铁能与过氧化氢和氧起反应，大量铁能启动脂质过氧化作用，导致膜损害和最终细胞死亡[50,61]。中枢神经系统细胞膜流动性的降低被认为是老化发生机制的一个部分，而且证明在老年痴呆病人大脑组织中自由基的产生增加[3,58]。

碘

功能 从全世界来看，碘缺乏与铁缺乏的流行情况相似。胎儿期缺碘可导致大脑发育严重受损[62,63]。体内 70%以上的碘含量集中在甲状腺，并且以各种碘蛋白的形式存在，包括甲状腺激素(甲状腺素和三碘甲腺原氨酸)的储存形式或其前体形式以及其分泌形式。甲状腺激素对大脑的充分发育和功能都是必需的。在胎儿期和出生后大脑发育的早期如缺乏足够的甲状腺激素就会导致永久的神经系统损害[63~64]。胎儿甲状腺机能低下伴有神经递质代

谢的变化，表现为蛋白激酶 C、鸟氨酸脱羧酶、胆碱乙酰转移酶和二羟苯丙氨酸脱羧酶活性降低[61]。

定位　这些缺陷主要位于大脑皮质的有关区域、基底节和运动控制途径[65,66]，可表现为神经元数目减少、细胞排列不规则、脑室扩大、以及在皮质运动区锥体细胞的树状突数减少[66,67]、甲状腺激素对正常神经母细胞的生成作用是必需的；特别是连结大脑半球的前连合、胼胝体和胼胝体连结受影响[68,69]。在发育期甲状腺激素减少可导致连合轴突的成熟度下降，只有部分能够恢复。给有严重碘缺乏的孕牛一次注射碘油，可使小脑和大脑半球的轴突数和髓鞘形成量迅速恢复[70]。但在大脑皮质的突触密度仍持续较低。因此，一旦在重要时刻发生了营养损伤，不是所有功能上的改变都能在给碘后恢复。除了对甲状腺激素的功能外，碘的其它作用所知甚少。因而是继碘缺乏所引起的甲状腺激素缺乏后才导致中枢神经系统功能改变[64]。

碘缺乏时在大脑和其它组织有一种Ⅱ型 5′-脱碘酶发生上调作用，试图在局部维持有活性的激素三碘甲腺原氨酸的浓度[71]。这种在局部由甲状腺素产生三碘甲腺原氨酸的机制在大脑皮质中似乎在孕期的 15～18 周达到最大，这与神经母细胞生成的高峰期正好相应。大鼠缺碘可导致垂体、小脑、脑干和皮质的脱碘酶活性增加，但下视丘不增[72]。皮质中Ⅱ型脱碘酶活性的增加是对甲状腺机能低下的反应[73,74]。三碘甲腺原氨酸的产生似乎是神经元性的，但不完全取决于发育。

DeLong 等[64]提出了一个令人信服的论点，即如果神经发育改变的时间是在怀孕的第 10～18 周，胎儿甲状腺功能开始于怀孕的第 12～20 周，以及在怀孕的第 10 周大脑出现甲状腺受体，则人类的第二和第三孕期是碘缺乏的特别关键时期。因此，母亲的甲状腺和碘状态是胎儿大脑发育的重要决定因素[75]。母亲碘缺乏的严重性与妊娠结局(死胎或克汀病)之间相关[76～78]。在碘缺乏时，尽管胎儿大脑试图通过皮质Ⅱ型脱碘酶来局部增加三碘甲腺原氨酸的产生，但是胎儿的甲状腺不能代偿这种母亲的甲状腺素缺乏。

后果　神经型克汀病的特点为智力低下、聋、哑和动作失调，在某些有严重甲状腺机能低下的病人还伴有基底节钙化[79～81]。在极端严重的病例有孤独症和肌萎缩的报告[63,64]。有一种特殊的耳蜗损害；尽管还没有进行详尽的病理学研究，有人提出中颞部结构有改变(如海马和小脑扁桃体)。在发育期甲状腺机能低下发生的时间和长短在决定症状的严重程度上可能是关键的。最近，在中国，于每个孕期(每三个月)以及出生后 3 年中每年分阶段给碘进行干预试验，以检查营养性损害发生的时刻[82]。在第二孕期以后的治疗可以改善大脑的生长和发育，但不能改善神经学状态。发育晚期碘缺乏的临床后果一般为甲状腺肿大并伴有并发症(甲状腺功能低下)，有研究报告这些成人和青少年的智力功能受损[83]。由于没有专门针对视觉或听觉的敏度、原发或继发记忆、处理和注意力的特殊试验的报告，尚缺乏明确的因果关系。因而，如果把有某种程度的“冷漠”和疲倦看作为甲状腺功能低下病人的特征时，尚缺乏生物学依据。

全世界曾开展过许多形式的干预计划，但消灭碘缺乏仍然是国际营养学界的优先项目[84]。

蛋白质能量营养不良

功能　幼儿正在发育的神经系统很容易受蛋白质和能量缺乏所致的损害，不论这种缺乏发生于子宫内或出生后[85]。如所列举的文献所述，在现实世界不可能只有蛋白质-能量营养不良(PEM)而不同时伴有微量营养素缺乏状态；于是，要把大脑或 CNS 功能的某些特殊改变归因于 PEM 是非常困难的。但仍然可以作一般性的描述。PEM 伴有大脑总脂质、胆固醇、磷脂和神经节苷脂的减少[86～88]。Sastry[88]也报告脂质过氧化作用的增加可使髓磷脂减少 27%。正如所预期的那样，PEM 使细胞生长和分化减慢，以及整个大脑的 DNA 和 RNA 含量减少[89]，也有人报告 GABA 能、单胺能和 5-羟色胺能系统的神经递质有改变[88,90～92]。尽管这些改变的特点往往还不清楚，估计它们可能与膜的特点、受体表达和离子转运的能量依赖过程的改变有关[93]。近来对与兴奋作用有关的氨基酸(如谷氨酸)可能有改变感到兴趣[85]。尽管在当今的文献中还没有明确的阐明，但估计有兴奋作用的氨基酸可能受 PEM 影响而剧烈改变。结构的、器质性的和行为的功能都可能受 PEM 影响；受损害的时间、期限的长短和再补充的力度都决定这些改变的可恢复性[85]。

定位　在发育早期 CNS 的大部分都可以受

PEM 影响，虽然最易觉查到大脑皮质区的改变。水肿型和干瘦型 PEM 都常见神经肌肉功能不全的体征，提示运动神经元和感觉神经两者都受累。PEM 时神经传导速度下降 40%～50%，周围神经有显著的脱髓鞘，髓磷脂鞘折叠和轴索收缩[94,95]。有一项研究发现营养不良动物比对照动物的髓磷脂纤维直径较小和密度较低[96]。大多数损害发现于新皮质区和小脑，海马也受牵累[97]。发育健康的儿童从出生到 5 岁间髓磷脂纤维数通常增加 4 倍。这个过程在 PEM 时受到限制。在妊娠 13 周到出生后 1～2 岁之间，神经胶质的增殖以及神经元的生长和分化作用对 PEM 很敏感。在这个时期如不能提供足够的蛋白质或能量，或二者都不足，则可以导致明显的形态学改变[85]。

后果 细胞生长的各种重要情况，如迁移、树状突分枝、髓鞘形成和突触生成都受 PEM 的负性影响，导致运动控制、学习能力和智力功能的改变[85,97]。神情淡漠、易兴奋、注意力有缺陷和记忆力差都是早期 PEM 的功能后果[98～101]。Galler 等[101,102]反复认为运动协调和软神经学体征都是早期 PEM 的特点，而补充营养后，虽然精细的运动技巧仍然受损，其影响有所减轻。成绩记分差可能归因于儿童的注意力差，以及家庭和社区对正在发育儿童的兴趣刺激较少，也是一种重要的环境因素影响[103～106]。生物学的改变不限于突触的功能降低、新皮质区的锥体细胞减少、脑电图异常和以前提到的小脑和大脑皮质的改变[97,107～109]。对兴奋和认知(如注意力和加工)的特殊检查会提供另一些线索，虽然已经清楚早年严重的 PEM 通常会导致 CNS 功能有某种程度的不可逆改变。

硒

功能和后果 硒在大脑中的功能是一个较新的研究课题，一般围绕于依赖于硒的谷胱甘肽过氧化物酶(Se-GPX)和含硒半胱氨酸的酶(Ⅰ型甲状腺素脱碘酶)的功能[110～112]。最近在其它文章中已有关于各种硒蛋白的生物合成和功能的综述[113]。许多硒缺乏的影响都归因于 Se-GPX 活性的丢失，但不是所有的后果都清楚地与这种重要的氧化-损害保护系统有联系。细胞的 Se-GPX 异构酶均被认为在调节过氧化物浓度中起作用，因而在老化的生物学中可能起作用。大脑的 Se-GPX 随增龄而下降，虽然 Nistico 等[121]指出在老年大鼠(24 月龄)可以用给予神经生长因子保护大脑区 Se-GPX 的含量。因此，大脑 Se-GPX 的调控并不完全与硒营养状态有关。Se-GPX 活性在大脑的髓磷脂部分最高，接下来是突触小体。这也是硒浓度最高的亚细胞部分[122]。于是这种 Se-GPX 活性有效地防止了在突触膜间区大量多不饱和脂肪酸的过氧化作用。相反的，注射的^{75}Se 蛋氨酸均匀地分布在各亚细胞部分。其它的报告注意到 N-甲基-1，2，3，6 四氢吡啶和甲基汞的神经毒性与大脑的 Se-GPX 和硒营养状态有关[123～125]。这两种化合物的毒性都与氧化损害作用有牵连，前者是神经性疾病巴金森综合征的模型，而后者是一种强的环境毒物。

最近有人重新研究了硒在大脑发育和功能中的作用，因为观察到甲状腺素在周围转变为有活性的激素三碘甲腺原氨酸是依赖于含硒半胱氨酸的酶Ⅰ型 5′-脱碘酶[110,126,127]。在缺硒时，这种酶的活性(主要在肝和肾)下降，并导致前激素甲状腺素的浓度升高，而使有活性的激素三碘甲腺原氨酸减少。在大脑皮质和垂体前叶，有另一种形式的蛋白质Ⅱ型脱碘酶，它不含硒而且主要生产为局部消耗用的三碘甲腺原氨酸[110]。在胎鼠大脑和成年鼠大脑都是这种情况[128]。因此，在缺硒时虽然在身体其它部位发生甲状腺功能低下，大脑却可能受保护[126]。

在硒与碘缺乏同时存在时，硒营养状态可能在粘液水肿型克汀病的发病机制中起一定作用。如在本文前面关于碘代谢的一节中所述，当大脑发育时，甲状腺机能低下可导致神经元生长失常[129]。轴突的大小和树状突的复杂性减低，可能还包括神经细胞骨架的变化[130]。在有硒和碘同时缺乏的人群中用硒干预可能大大增加克汀病的临床表现[131]。大鼠缺硒伴有大脑Ⅱ型脱碘酶的活性下降，虽然这是继发于甲状腺素升高而不是硒的直接作用[71,132]。一项为测定早期发育对硒依赖性的研究，表明胎儿不受母亲缺硒影响[71]。可是，在出生后 14 天内，大脑Ⅱ型脱碘酶的活性显著下降，而血浆三碘甲腺原氨酸的浓度仍然接近正常。这提示大脑的Ⅱ型脱碘酶可能是防止胎儿大脑甲状腺低下状态和其所导致的不可恢复性神经发育不良的主要工具。在小鼠模型中，新生仔鼠的硒缺乏导致肝硒减少 95%，而大脑硒仅减少 40%[133]。还没有人报告硒的区域性或细胞性分布，

因而不清楚是否大脑的各个区域都同等受影响。

当膳食中的硒受限制时，存在一种等级关系，即维持 5′-脱碘酶的活性而牺牲 Se-GPX 的活性[127]。一项研究表明新生小鼠缺硒时伴有运动功能降低，虽然还没有人研究缺硒对运动器官的发育或功能的特殊影响[133]。

Castano 等[134]在最近的一篇文章中提出缺硒时神经介质代谢有改变，但具体变化尚未确定。缺硒成年大鼠的尾豆状核或黑质的多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺的更新增加。同时，这些大脑区 Se-GPX 活性显著下降。这些作者推测氧化损害与神经递质更新增加有关，虽然还缺乏证据表明这些神经递质的合成、释放和再摄取有直接改变。这个研究提出低硒状态的人可能有行为改变，因上面所提到的三种神经递质除对动作有影响外外，还对注意力、兴奋和记忆力过程都很重要。在另一项研究中，有两名低硒儿童有顽固性癫痫发作[135]。年龄较大的一名儿童给硒(3～5g/kg 体重)后发作的频度减少，表明硒状态在癫痫病人的神经生物学方面可能有一定作用。

定位　对硒和硒蛋白在大脑中的分布，除上面所提到的以外，近来的工作很少[121]。在小脑中硒的浓度最高，其次在白质和灰质以及在脊索中的分布较均匀[136]，当以标记的亚硒酸盐作为示踪子时，放射性标记的硒蛋白似乎比大脑的硒更新得更慢。尚不能确定是否标记物与更新较慢的大脑代谢池会达到平衡，因而硒在大脑中的动力学仍然还知道得很少。硒在大脑的摄取量多于其它组织；在大脑中，硒以一种选择性的螯合作用进入 7 个亚细胞硒蛋白带。硒蛋白在脑中的分布与细胞类型(少突神经胶质细胞、神经胶质细胞、星状细胞、神经元)在脑中的分布、以及它们对硒状态或年龄依赖性等方面的关系尚未确定[123]。硒蛋白 W 分布在大脑、肌肉、脾和睾丸；当大鼠喂以缺硒饲料时，其浓度下降[137]。它在大脑中的分布尚未见报告。此外，血浆硒蛋白 P 与大脑细胞的结合比与其它器官的结合更强[138,139]。增加膳食硒可导致结合增加。硒蛋白 P 在大脑功能中的作用尚不知，其分布的机制也不清楚。

锌

功能　与上述硒对 CNS 功能所起的作用较少相反，锌是最普遍存在的营养素之一；它是 200 多种酶的组成成分，并以不同形式广泛分布[140～143]。有些重要的酶类，如碳酸酐酶、碱性磷酸酶、铜-锌超氧化物歧化酶和核糖核苷聚合酶都是含锌的酶类。缺锌导致大脑发育和大脑生长的原发性和继发性改变。有些病例与其胸腺嘧啶掺入 DNA 减少、多核糖体减少和锌指调节基因转录的改变有关[144～146]。在发育中的胎儿，低锌对大脑和其它组织的发育有非常大的影响；最显著的改变之一是原发性神经管畸形[147]。正如 Keen 和同事们[144]综述和描述的那样，“锌缺乏的致畸作用可能是由于蛋白质或核酸合成减少、微管蛋白聚合反应的速度下降、氧化性损害、基因表达、细胞周期改变和形态调节分子的改变”。

定位　锌在大脑的分布不均，主要分布在神经元；灰质中的锌比白质丰富。锌有三个性质不同的代谢池，即游离锌、突触囊中的锌和与蛋白质结合的锌[142]。含锌的通路均位于大脑半球，对其特点了解得最多者为由海马颗粒细胞至 CA3 锥体神经元的苔状纤维突起[148]。其它富于通往大脑皮质途径的神经纤维突触也含锌。在下丘脑、桥脑和小脑也有染色[142]。这些神经元中的锌通常包含在突触囊中，而且其浓度可能高达 300μmol。对海马的苔状纤维系统的研究清楚表明锌是从这些神经元和突触囊释放的[149]。锌通过主动转运进入这些神经元[150]。一项研究表明锌的正常分布可能因缺镁而有改变，虽然这项研究未对大脑的细胞学进行仔细研究[151]。因为在大脑的海马、扁桃体和鼻周区锌的浓度与肢体系统动作有重要关系，推测适量的锌对可塑性和学习都是必需的[143]。大脑的富含金属硫蛋白区一般与大脑的富锌区相当。Hao 等[152]建立了两种大脑金属硫蛋白(Ⅰ和Ⅲ型)的 cDNA 探针，并用这些探针检查大脑中这种重要锌蛋白的分布。对大脑的 mRNA 用 Northern 印迹分析表明金属硫蛋白Ⅰ mRNA 含量对膳食锌增加有特别反应，并在小脑和海马的反应最大。金属硫蛋白Ⅲ在大脑皮质、海马、扁桃体和深部的小脑核较丰富，而且细胞定位相当于有锌的突触囊神经元[153]。原代的细胞培养表明金属硫蛋白Ⅲ存在于神经元和星形细胞中，对传统的诱导剂如锌、铜和糖皮质激素有反应[154]。

Takeda 等[155]用放射标记的锌和镁注入第三脑室，并与全身注射进行比较，以证明锌和镁在脑脊液区室自由通过。仅在 7 天后才由放射自显影发现在海马有特征性定位。Vera-Gil 和 Perez-Castejon[155]最

近综述用^{65}Zn作为工具研究在大脑中锌的分布和动力学。

后果 在海马中锌的浓度最高，但锌缺乏影响的主要是小脑和浦肯野(Purkinje)细胞的生长不良[142,157,158]。缺锌的间接影响也可由发育胎儿大脑中的脂质含量看出来，这可提示由于膜特点的变化而使功能改变[159]。锌在神经传导中的作用可以由以下观察进行推论：这个金属在神经元中的定位、被神经元的主动摄取、贮存在突触囊，以及由于Ca^{2+}的兴奋伴随极化作用而释放出来[141,143]。这些神经元现被认为是分泌谷氨酸神经元的亚群，并且对Ca^{2+}的兴奋有反应以进行神经传递。最近 Browning 和 O' Dell[145]的文章指出缺锌可损害豚鼠大脑突触小体对钙的摄取。锌与谷氨酸协同释放提供了一种调节突触后膜兴奋性的作用机制。兴奋性氨基酸受体，特别是 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体，把锌作为一种特别强的拮抗剂[160,161]。锌提供[58]控制膜兴奋性的窗口是通过在激动率非常高时抑制突触后作用[141,143]。有些作者提出锌可能通过与 NMDA 受体结合而进入神经元[162]。酒精性大脑功能不全可能与大脑锌低有关，从而增强了 NMDA 的兴奋毒性；因此用锌治疗慢性酒精中毒对缓解其癫痫病发作可能有益[163]。

最近也有文献描述锌在调节 GABA 受体和由神经元释放 GABA 的同步作用中的作用[141,143]。将锌加入培养液培养的神经元中，导致脉冲式释放 GABA。尽管许多因果关系尚未很好确定，在许多疾病，包括老年痴呆、Down 综合征、癫痫、多发性硬化病、视网膜萎缩和精神分裂症中，都观察到大脑的锌浓度有变化[164,165]。在用具有铜-锌超氧化物歧化酶改变的转基因小鼠进行的一项研究表明，在脊索、脑干和新皮质区的运动神经元很快发生神经变性[166]。Constantinidis[167]提出老年痴呆病的淀粉样蛋白变性与锌代谢紊乱有关。这个假说的基础是大脑毛细管中所形成的淀粉样蛋白改变了血脑屏障的通透性，然后对铝、铁和汞的通透性增加。这些金属能置换酶中的锌，导致 DNA 合成异常，从而产生异常的蛋白，如成对的螺旋丝和神经纤维缠结。此外，锌对突触后膜谷氨酸兴奋性的调节作用可能有改变，超氧化物歧化酶和碳酸酐酶的活性也可能有改变[167]。

小结

这篇简短的综述对这五种营养素中的任何一种都不够全面，而且也未能包括能影响 CNS 功能的其它营养素。其它对大脑发育和功能有重要影响的营养素还有叶酸和某些脂肪。实际上，所有必需营养素都影响大脑功能，而且对胎儿和出生后的适当发育和功能都起重要作用，其中某些营养素可能对预防神经性病变也有重要影响。每年都有许多关于个别营养素与脑功能的优秀综述和原始文章发表，我们鼓励读者去参考。本文只把重点放在缺乏病患病率较高的几种营养素，这并不会削弱其它营养素的重要性；这只不过反映我的时间和篇幅有限，并且只掌握了大脑的错综复杂关系中的一部分。

致谢

我非常感谢我的同事 James R. Connor，他在最近 4～5 年花了许多时间和我谈及关于铁与神经解剖学。我也感谢我的学生们，他们花了许多时间和我一起对本章中有关铁的问题做了大量工作。

参考文献

1. Sheard NF (1994) Iron deficiency and infant development. Nutr Rev 52:137–140
2. Beard JL, Connor JR, Jones BC (1993) Iron in the brain. Nutr Rev 51:157–170
3. Connor JR (1992) Proteins of iron regulation in the brain in Alzheimer's disease. In Lauffer RB (ed), Iron and human disease. CRC Press, Ann Arbor, MI, pp 365–393
4. Pollitt E (1993) Iron deficiency and cognitive function. Annu Rev Nutr 13:521–537
5. Dallman PR (1982) Manifestations of iron deficiency. Semin Hematol 19:19–30
6. Maguire JJ, Davies KJA, Dallman PR, Packer L (1982) Effects of dietary iron deficiency on iron-sulfur proteins and bioenergetic functions of skeletal muscle mitochondria. Biochim Biophys Acta 679:210–220
7. McKay RH, Higuchi DA, Winder WW, Fell RD, Brown EB (1983) Tissue effects of iron deficiency in the rat. Biochim Biophys Acta 757:352–358
8. McLane JA, Fell RD, McKay RH, et al (1981) Physiological and biochemical effects of iron deficiency on rat skeletal muscle. Am J Physiol 241:C47–C54
9. Wigglesworth JM, Baum H (1988) Iron dependent enzymes in the brain. In Youdim MBH (ed), Brain iron: neurochemical and behavioral aspects. Taylor & Francis, New York, pp 25–66

10. Youdim MBH (1990) Neuropharmacological and neurobiochemical aspects of iron deficiency. In Dobbing J (ed), Brain, behaviour, and iron in the infant diet. Springer-Verlag, London, pp 83–106
11. Hill JM (1985) Iron concentration reduced in ventral pallidum, globus pallidus, and substantia nigra by GABA-transaminase inhibitor, gamma-vinyl GABA. Brain Res 342: 18–25
12. Larkin EC, Rao CA (1990) Importance of fetal and neonatal iron: adequacy for normal development of central nervous system. In Dobbing J (ed), Brain, behaviour and iron in the infant diet. Springer-Verlag, London, pp 43–63
13. Dallman PR (1986) Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. Annu Rev Nutr 6:13–40
14. Beard JL, Finch CA (1984) Iron deficiency. In Clydesdale F, Weimer KL (eds), Iron fortification of foods. Academic Press, New York, pp 3–16
15. Baynes RD, Bothwell TH (1990) Iron deficiency. Annu Rev Nutr 10:133–148
16. Scrimshaw NS (1984) Functional consequences of iron deficiency in human populations. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 30:47–63
17. Sourkes TL (1973) Influence of specific nutrients on catecholamine synthesis and metabolism. Pharmacol Rev 24:359–379
18. Youdim MBH, Ben-Schachar D, Yehuda S (1989) Putative biological mechanisms on the effects of iron deficiency on brain biochemistry. Am J Clin Nutr 50:607–617
19. Youdim MBH, Green AR (1978) Iron deficiency and neurotransmitter synthesis and function. Proc Nutr Soc 37:173–179
20. Ben-Shachar D, Ashkenazi R, Youdim MBH (1986) Long term consequences of early iron-deficiency on dopaminergic neurotransmission. Int J Dev Neurosci 4:81–88
21. Ashkenazi R, Ben-Shachar D, Youdim MBH (1982) Nutritional iron deficiency and dopamine binding sites in the rat brain. Pharmacol Biochem Behav 17:43–47
22. Beard JL, Chen Q, Connor JR, Jones BC (1993) Altered monoamine metabolism in caudate putamen of iron deficient rats. Pharmacol Biochem Behav 48:621–624
23. Hallgren B, Sourander P (1958) The effect of age on the nonhaem iron in the human brain. J Neurochem 3:41–51
24. Rajan KS, Colburn RW, Davis JM (1976) Distribution of metal ions in the subcellular fractions of several rat brain areas. Life Sci 18:423–432
25. Levine SM, Macklin WB (1990) Iron-enriched oligodendrocytes: a reexamination of the spatial distribution. J Neurosci Res 29:413–419
26. Connor JR, Menzies SM, Martin SM, Mufson EL (1990) Cellular distribution of transferrin, ferritin and iron in normal and aged human brains. J Neurosci Res 27: 595–611
27. Francois C, Mguyen-Legros J, Percheron G (1981) Topographical and cytological localization of iron in rat and monkey brains. Brain Res 215:317–322
28. Dwork AJ, Schon EA, Herbert J (1988) Non-identical distribution of transferrin and ferric iron in human brain. Neuroscience 27:333–345
29. Taylor EM, Morgan THE (1990) Developmental changes in transferrin and iron uptake by the brain in the rat. Dev Brain Res 55:35–42
30. Jacobson S (1963) Sequence of myelinization in the brain of the albino rat. A. Cerebral cortex, thalamus and related structures. J Comp Neurol 121:5–29
31. Morris CM, Candy JM, Bloxham CA, Edwardson JA (1992) Distribution of transferrin receptors in relation to cytochrome oxidase activity in the human spinal cord, lower brainstem and cerebellum. J Neurol Sci 111:158–172
32. Morris CM, Candy JM, Oakley AE, Bloxham CA, Edwardson JA (1992) Histochemical distribution of non-haem iron in the human brain. Acta Anat (Basel) 144:235–257
33. Fishman JB, Rubin JB, Handrahan JV, Connor JR, Fine RE (1987) Receptor mediated uptake of transferrin across the blood brain barrier. J Neurosci Res 18:299–304
34. Partridge WM, Eisenberg J, Yang J (1987) Human blood brain barrier transferrin receptor. Metabolism 36:892–895
35. Dwork AJ, Lawler G, Zybert PA, Schon EA (1990) An autoradiographic study of the uptake and distribution of iron by the brain of the young rat. Brain Res 518:31–39
36. Bleijenberg BG, von Eijk HG, Leijnse B (1971) The determination of non-heme iron and transferrin in cerebrospinal fluid. Clin Chim Acta 31:277–281
37. Connor JR, Fine RE (1986) The distribution of transferrin immunoreactivity in the rat central nervous system. Brain Res 368:319–328
38. Sofic E, Riederer P, Heinsen H, et al (1988) Increased iron (III) and total iron content in postmortem substantia nigra of Parkinsonian brain. J Neural Transm 74:199–208
39. Dallman PR, Siimes MN, Manies EC (1975) Brain iron: persistent deficiency following short term iron deprivation in the young rat. Br J Haematol 31:209–215
40. Dallman PR, Spirito RA (1977) Brain iron in the rat: extremely slow turnover in normal rat may explain the long-lasting effects of early iron-deficiency. J Nutr 107:1075–1081
41. Aoki S, Okada Y, Nishimura K, et al (1989) Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence: MR imaging at 1.5 T. Radiology 172:381–385
42. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M (1985) The prevalence of anemia in the world. World Health Stat Q 38:302–316
43. Expert Scientific Working Group (1985) Summary of a report on assessment of the iron nutritional status of the United States population. Am J Clin Nutr 42:1318–1330
44. Seoane NA, Roberge AG, Page M, Allard C, Bouchard C (1985) Selected indices of iron status in adolescents. J Can Diet Assoc 46:298–303
45. Dobbing J (1990) Vulnerable periods in the developing brain. In Dobbing J (ed), Brain, behaviour and iron in the infant diet. Springer-Verlag, London, pp 1–17
46. Pollitt E, Metallinos-Katsaras E (1990) Iron deficiency and behavior: constructs, methods, and validity of the findings. In Wurtman RJ, Wurtman JJ (eds), Nutrition and the brain, vol 8. Raven Press, New York, pp 101–146
47. Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P (1983) Effect of iron therapy on behavioral performance in nonamenic, iron deficient infants. Pediatrics 71:877–880
48. Lozoff B, Brittenham GM (1986) Behavioural aspects of iron deficiency. Prog Hematol 14:23–53
49. Lozoff B, Brittenham GM, Viteri FE, Wolf AW, Urrutia JJ (1982) Developmental deficits in iron deficient infants: effects of age and severity of iron lack. J Pediatr 100:351–357
50. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, et al (1987) Iron deficiency anemia and iron therapy: effects on infant developmental test performance. Pediatrics 79:981–995
51. Walter T, Kowalskys J, Stekel A (1983) Effect of mild iron deficiency on infant mental development scores. J Pediatr 102:519–522

52. Walter T (1990) Iron deficiency and behaviour in infancy: a critical review. In Dobbing J (ed), Brain, behaviour and iron in the infant diet. Springer-Verlag, London, pp 133–150
53. Soemantri AG, Pollitt E, Kim I (1985) Iron deficiency anemia and educational achievement. Am J Clin Nutr 42:1221–1228
54. Pollitt E, Soemantri AG, Yunis F, Scrimshaw NS (1985) Cognitive effects of iron deficiency anemia. Lancet 1:158–162
55. Groner JA, Holtzman NA, Charney E, Mellits ED (1986) A randomized trial of oral iron on tests of short-term memory and attention span in young pregnant women. J Adolesc Health Care 7:44–48
56. Idjradinata P, Pollitt E (1993) Reversal of developmental delays in iron deficient anemic infants treated with iron. Lancet 341:1–4
57. Benkovic S, Connor JR (1993) Ferritin, transferrin and iron in normal and aged rat brains. J Comp Neurol 337:97–113
58. Olanow CW, Marsden D, Perl D, Cohen G, eds (1992) Iron and oxidative stress in Parkinson's disease. Ann Neurol 32(suppl 3):S17–S20
59. Thompson CM, Marksberry WR, Ehmann WD, Mao Y-Y, Vance DE (1988) Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease. Neurotoxicology 9:1–7
60. Zaleska MM, Floyd R (1985) Regional lipid peroxidation in rat brain in vitro: possible role of endogenous iron. Neurochem Res 10:397–410
61. Halliwell B (1991) Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role of human disease. Am J Med 91(suppl 3c):14S–22S
62. Hetzel B (1989) The story of iodine deficiency: an international challenge in nutrition. Oxford University Press, Oxford, pp 84–101
63. Delange F (1984) The disorders induced by iodine deficiency. Nutr Rev 4:107–128
64. DeLong GR (1993) Effects of nutrition on brain development in humans. Am J Clin Nutr 57(suppl):286S–290S
65. Ekins RP, Sinha AK, Pickard MR, Evans IM, al Yatama F (1994) Transport of thyroid hormones to target tissues. Acta Med Austriaca 21:26–34
66. Yan Y, Guan C, Leng L, Li J (1989) Quantitative histology study on brain nerve cells of neurological cretins. In Delong GR, Robins J, Condliffe PG (eds), Iodine and the brain. Plenum Press, New York, pp 359–377
67. Chaouki ML, Maoui R, Benmiloud M (1988) Comparative study of neurological and myxoedematous cretinism associated with severe iodine deficiency. Clin Endocrinol 28:399–408
68. Berbel P, Guadano-Ferraz A, Angulo A, Ramon Cerezo J (1994) Role of thyroid hormones in the maturation of interhemispheric connections in rats. Behav Brain Res 64:9–14
69. Berbel P, Guadano-Ferraz A, Martinez M, Quiles JA (1993) Organization of auditory callosal connections in hypothyroid adult rats. J Neurochem 5:1465–1478
70. Potter BJ, Mano MT, Bellin GB, et al (1984) Restoration of brain growth in fetal sheep after iodized oil administration to pregnant iodine-deficient ewes. J Neurosci 66:15–26
71. Chanoine JP, Safran M, Farwell AP, Tranter P (1992) Selenium deficiency and type II 5'-deiodinase regulation in the euthyroid and hypothyroid rat: evidence of a direct effect of thyroxine. Endocrinology 131:479–484
72. Serrano-Lozano A, Montiel M, Morell M, Morata P (1993) 5' Deiodinase activity in brain regions of adult rats modifications in different situations of experimental hypothyroidism. Brain Res Bull 30:611–616
73. Chanoine JP, Alex S, Stone S, et al (1993) Placental 5-deiodinase activity and fetal thyroid hormone economy are unaffected by selenium deficiency in the rat. Pediatr Res 34:288–292
74. Beckett GJ, Arthur JR (1994) Hormone-nuclear receptor interactions in health and disease: the iodothyronine deiodinases and 5'-deiodination. Baillieres Clin Endocrinol Metab 8:285–304
75. Escobar GM, Obregon MJ, Calvo R, Escobar de Rev F (1993) Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in fetal rats: the role of the maternal transfer of thyroxin. Am J Clin Nutr 57(suppl):280S–285S
76. Pharoah POD, Connolly KJ (1989) Maternal thyroid hormones and fetal brain development. In DeLong GR, Robins J, Condliffe PG (eds), Iodine and the brain. Plenum Press, New York, pp 333–354
77. Pharoah POD, Ellis SM, Ekins RP, Harding AG (1976) Maternal thyroid function, iodine deficiency and fetal development. Clin Endocrinol 5:159–166
78. Pharoah POD, Connolly KJ, Ekins RP, Harding AG (1984) Maternal thyroid hormones in pregnancy and the consequent cognitive and motor performance of the children. Clin Endocrinol 21:265–270
79. DeLong GR, Stanbury JB, Fierro-Benitez R (1985) Neurological signs in congenital iodine-deficiency disorder (endemic cretinism). Dev Med Child Neurol 27:317–324
80. Halphern JP, Boyages SC, Maberly GF, et al (1991) The neurology of endemic cretinism: a study of two endemias. Brain 114(Pt 2):825–841
81. Eastman CJ, Phillips DI (1988) Endemic goitre and iodine deficiency disorders—aetiology, epidemiology and treatment. Baillieres Clin Endocrinol Metab 2:719–735
82. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, et al (1994) Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. J Med 331:1739–1744
83. Dodd NS, Samuel AM (1993) Iodine deficiency in adolescents from Bombay slums. Natl Med J India 6:110–113
84. Dunn JT (1993) Iodine supplementation and the prevention of cretinism. Ann NY Acad Sci 678:158–168
85. Chopra JS, Arun Sharma (1992) Protein energy malnutrition and the nervous system. J Neurosci 110:8–20
86. Wiggins RC (1982) Myelin development and nutritional insufficiency. Brain Res Rev 4:151–175
87. Yusuf HKM, Mozaffar Z (1979) Raised level of cholesterol ester in the brain of protein undernourished mice. J Neurochem 32:273–275
88. Sastry PS (1985) Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. In Holman RT (ed), Progress in lipid research. Pergamon Press, Oxford, pp 69–176
89. Azzolin IR, Bernard EA, Trindade VMT, Ganmallo JLG, Penny MLS (1991) Effect of protein malnutrition on glycoprotein, protein and lipid synthesis in the rat cerebellum during the period of brain growth spurt. Ann Nutr Metab 35:82–88
90. Telang SD, Fuller G, Wiggins R, Enna SJ (1984) Early undernutrition and H-GABA binding in rat brain. J Neurol 43:640–645
91. Seidler FJ, Bell JM, Slotkin TA (1990) Undernutrition and overnutrition in the neonatal rat: long-term effects on noradrenergic pathways in brain regions. Pediatr Res 27: 191–197
92. Detering N, Collins RM, Hawkins RL, Ozand PT, Karahasan A (1980) Comparative effects of ethanol and malnutrition on the development of catecholamine neurons. J Neurochem 34:1587–1593
93. Olorunsogo OO (1989) Changes in brain mitochondrial

bioenergetics in protein-deficient rats. Br J Exp Pathol 70:607–619
94. Chopra JS (1991) Neurological consequences of protein and protein-calorie undernutrition. Crit Rev Neurobiol 6(2):99–118.
95. Chopra JS, Dhand UK, Mehta S, et al (1986) Electrophysiological, histopathological and morphometric studies in peripheral nerves of protein calorie malnourished (PCM) rhesus monkeys. Brain 109:307–323
96. Hedley-Whyte ET (1973) Myelination of rat sciatic nerve: comparison of undernutrition and cholesterol biosynthesis inhibition. J Neuropath Exp Neurol 32:284–302
97. Dobbing J, Smart JL (1974) Vulnerability of developing brain and behaviour. Br Med Bull 30:164–168
98. Lozoff B (1989) Nutrition and behaviour. Am Psychol 44:231–236
99. Galler JR, Ramsey F, Salt P, Archer E (1987) The long term effects of early kwashiorkor compared with marasmus. I. Physical growth. J Pediatr Gastroenterol Nutr 6:841–846
100. Galler JR, Ramsey F, Salt P, Forde V (1987) The long term effects of early kwashiorkor compared with marasmus: intellectual performance. J Pediatr Gastroenterol Nutr 6: 847–854
101. Vega-Franco L (1990) Behavioural development and nerve conduction velocity during recovery from malnutrition. Bol Med Hosp Infant Mex 47:85–90
102. Galler JR, Ramsey F, Salt P, Archer E (1987) The long term effects of early kwashiorkor compared with marasmus: fine motor skills. J Pediatr Gastroenterol Nutr 6:835–859
103. Galler JR, Ramsey F, Morley SD, Archer E, Salt P (1990) The long term effects of early kwashiorkor compared with marasmus. IV. Performance on the National High School Entrance Examination. Pediatr Res 28:235–239
104. Sigman M (1989) Cognitive abilities of Kenyan children in relation to nutrition, family characteristics and education. Child Dev 60:1463–1474
105. Waber DP, Christiansen L, Nelson O, Clement JR (1981) Nutritional supplementation maternal education and cognitive development of infants at risk of malnutrition. Am J Clin Nutr 34:797–803
106. Grantham-Mcgregor SG, Stewart ME, Schofield WN (1980) Effect of long term psychological stimulation on mental development in severely malnourished children. Lancet 11:785–789
107. Austin K, Bronzino JD, Morgane PJ (1986) Prenatal protein malnutrition affects synaptic potentiation in the dentate gyrus of rats in adulthood. Dev Brain Res 29:267–273
108. Medvedev DI (1989) Possibilities of restoring glial population of the neocortex after protein-energy insufficiency. Arkh Anat Gistol Embriol 97:25–30
109. Bronzino JD, Austin K, LaFrance RJ, Morgane PJ, Galler JR (1983) Spectral analysis of neocortical and hippocampal EEG in the protein malnourished rat. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 55:699–709
110. Arthur, JR, Nicol F, Beckett GJ (1993) Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases. Am J Clin Nutr 57(suppl):236S–239S
111. Burk RF, Hill KE (1993) Regulation of selenoproteins. Annu Rev Nutr 13:65–81
112. Behne D, Kyriakopoulos (1993) Effects of dietary selenium on the tissue concentrations of type I iodothyronine 5'-deiodinase and other selenoproteins. Am J Clin Nutr 57(suppl):310S–312S
113. Stadtman TC (1991) Biosynthesis and function of selenocysteine-containing enzymes. J Biol Chem 266:16257–16260
114. Burk RF (1983) Biological activity of selenium. Annu Rev Nutr 3:53–70
115. Burk RF (1989) Recent developments in trace element metabolism and function: newer roles of selenium in nutrition. J Nutr 119:1051–1054
116. Sunde RA (1990) Molecular biology of selenoproteins. Annu Rev Nutr 10:451–474
117. Arthur JR (1991) The role of selenium and thyroid hormone metabolism. Can J Physiol Pharmacol 69:1648–1652
118. Reiter R, Wendel A (1984) Selenium and drug metabolism. II. Independence of glutathione peroxidase and reversibility of hepatic enzyme modulations in deficient mice. Biochem Pharmacol 33:1923–1928
119. Reiter R, Wendel A (1985) Selenium and drug metabolism. II. Relation of glutathione peroxidase and other hepatic enzyme modulations to dietary supplements. Biochem Pharmacol 34:2287–2290
120. Arthur JR, Nicol F, Boyne R, et al (1987) Old and new roles for selenium. In Hemphill DD (ed), Trace substances in environmental health XXI. University of Missouri, Columbia, MO, pp 487–498
121. Nistico G, Ciriolo MR, Fiskin K, et al (1992) NGF restores decrease in catalase activity and increases superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in the brain of aged rats. Free Radic Biol Med 12:177–181
122. Clausen J (1991) Uptake and distribution in rat brain of organic and inorganic selenium. Biol Trace Elem Res 28: 39–45
123. Buckman TD, Sutphin MS, Eckhert CD (1993) A comparison of the effects of dietary selenium on selenoprotein expression in rat brain and liver. Biochim Biophys Acta 1163: 176–184
124. Glynn AW, Ilback NG, Brabencova D, et al (1993) Influence of sodium selenite on 203Hg absorption, distribution and elimination in male mice exposed to methyl-mercury. Biol Trace Elem Res 39:91–107
125. Moller-Madsen B, Danscher G (1991) Localization of mercury in CNS of the rat. IV. The effect of selenium on orally administered organic and inorganic mercury. Toxicol Appl Pharmacol 108:457–473
126. Corvilain B, Contempre B, Longombe AO, et al (1993) Selenium and the thyroid: how the relationship was established [review]. Am J Clin Nutr 57:244S–248S
127. Kohrle J (1992) The trace components—selenium and flavonoids—affect iodothyronine deiodinases, throid hormone transport and TSH regulation [review]. Acta Med Austriaca 19(suppl 1):13–17
128. Santini F, Chopra IJ, Hurd RE, Solomon DH, Teco GN (1992) A study of the characteristics of the rat placental iodothyronine 5-monodeiodinase: evidence that it is distinct from the rat hepatic iodothyronine 5'-monodeiodinase. Endocrinology 130:2325–2332
129. Garza R, Paymirat J, Dussault JH (1990) Influence of soluble environmental factors on development of fetal brain acetylcholinesterase-positive neurons cultured in a chemically defined medium: comparison with effects of L-T3. Brain Res 56:160–168
130. Stein SA, Kirkpatrick LL, Shanklin DR, Adams PM, Brady ST (1991) Hypothyroidism reduces the rate of slow component A (Sca). J Neurosci Res 28:121–133
131. Vanderpas JB, Contempre B, Duale NL, et al (1993) Selenium deficiency mitigates hypothroxinemia in iodine-deficient subjects. Am J Clin Nutr 57(suppl):271S–275S

132. Meinhold H, Campos-Barros A, Behne D (1992) Effects of selenium and iodine deficiency on iodothyronine deiodinases in brain, thyroid and peripheral tissue. Acta Med Austriaca 19(suppl)1:8–12
133. Watanabe C, Satoh H (1994) Brain selenium status and behavioral development in selenium-deficient preweanling mice. Physiol Behav 56:927–932
134. Castano A, Cano J, Machado A (1993) Low selenium diet affects monoamine turnover differentially in substantia nigra and striatum. J Neurochem 61:1302–1307
135. Ramaekers VT, Calomme M, Vanden Berghe D, Makropoulos W (1994) Selenium deficiency triggering intractable seizures. Neuropediatrics 25:217–223
136. Gronbaek H, Thorlacius-Ussing O (1992) Selenium in the central nervous system of rats exposed to 75Se L-selenomethionine and sodium selenite. Biol Trace Elem Res 35: 119–127
137. Yeh JY, Beilstein MA, Andrews JS, Whanger PD (1995) Tissue distribution and influence of selenium status on levels of selenoprotein W. FASEB J 9:392–396
138. Wilson DS, Tappel AL (1993) Binding of plasma selenoprotein P to cell membranes. J Inorg Biochem 51:707–714
139. Burk RF, Hill KE, Read R, Bellew T (1991) Response of rat selenoprotein P to selenium administration and fate of its selenium. Am J Physiol 261:E26–E30
140. Ebadi M, Elsayed MA, Aly MH (1994) The importance of zinc and metallothionein in brain. Biol Signals 3:123–126
141. Smart TG, Xie X, Krishek BJ (1994) Modulation of inhibitory and excitatory amino acid receptor ion channels by zinc. Neurobiology 42:393–441
142. Frederickson C (1989) Neurobiology of zinc and zinc-containing neurons. In Smythies J, Bradley R (eds), International review of neurobiology. Academic Press, New York, pp 145–238
143. Cousins RJ (1994) Metal elements and gene expression. Annu Rev Nutr 14:449–469
144. Keen CL, Taubeneck MW, Daston GP, Rogers JM, Gershwin ME (1993) Primary and secondary zinc deficiency as factors underlying abnormal CNS development. Ann NY Acad Sci 378:37–47
145. Browning JD, O'Dell BL (1993) Low zinc status in guinea pigs impairs calcium uptake by brain synaptosome. J Nutr 124:436–443
146. Dreosti IE (1983) Zinc and the central nervous system. In Dreosti IE, Smith RM (eds), Neurobiology of the trace elements: trace element neurobiology and deficiencies. Humana Press, Totowa, NJ, pp 135–162
147. Hurley LS, Gordon P, Keen CL, Merkhofer L (1982) Circadian variation in rat plasma zinc and rapid effect of dietary zinc deficiency. Proc Soc Exp Biol Med 170:48–52
148. Slomianka L (1992) Neurons of origin of zinc-containing pathways and the distribution of zinc-containing boutons in the hippocampal region of the rat. Neuroscience 48:325–352
149. Charlton G, Rovira C, Ben-Ari Y, Leviel V (1985) Spontaneous and evoked release of endogenous Zn^{2+} in the hippocampal mossy fibre zone of the rat in situ. Exp Brain Res 58:202–205
150. Howell GA, Welch MG, Frederickson CJ (1984) Stimulation-induced uptake and release of zinc in hippocampal slices. Nature 308:736–738
151. Planells E, Aranda P, Lerma A, Llopis J (1994) Changes in bioavailability and tissue distribution of zinc caused by magnesium deficiency in rats. Br J Nutr 72:315–323
152. Hao R, Cerutis DR, Blaxall HS, Rodriguez-Sierra JF, Pfeiffer RF, Ebadi M (1994) Distribution of metallothionein mRNA in rat brain using in situ hybridization. Neurochem Res 19:761–767
153. Masters BA, Quaife CJ, Erickson JC, et al (1994) Metallothionein III is expressed in neurons that sequester zinc in synaptic vesicles. J Neurosci 14:5844–5857
154. Hidalgo J, Gasull T, Giralt M, Armario A (1994) Brain metallothionein in stress. Biol Signals 3:198–210
155. Takeda A, Sawashita J, Okada S (1994) Localization in rat brain of the trace metals, zinc and manganese, after intracerebroventricular injection. Brain Res 658:252–254
156. Vera-Gil A, Perez-Castejon MC (1994) ^{65}Zn in studies of the neurobiology of zinc [review]. Histol Histopathol 9: 413–420
157. Buell SJ, Fosmire GJ, Ollerich DA, Sanstead HH (1977) Effects of postnatal zinc deficiency on cerebellar and hippocampal development in the rat. Exp Neurol 55:199–210
158. Dvergsten CL, Fosmire GJ, Ollerich DA, Sandstead HH (1983) Alterations in the postnatal development of the cerebellar cortex due to zinc deficiency: impaired acquisition of granule cells. Brain Res 271:217–226
159. Yang J, Cunnane SC (1994) Quantitative measurements of dietary and [1-14C] linoleate metabolism in pregnant rats: specific influence of moderate zinc depletion independent of food intake. J Physiol Pharmacol 72:1180–1185
160. Reynolds IJ (1992) Interactions between zinc and spermidine on the N-methyl-D-aspartate receptors: similarities to the action of zinc. Br J Pharmacol 95:95–102
161. Hollmann M, Boulter J, Maron C, et al (1993) Zinc potentiates against-induces currents at certain splice variants of the NMDA receptor. Neuron 10:943–954
162. Koh JY, Choi DW (1994) Zinc toxicity on cultured cortical neurons: involvement of N-methyl-D-aspartate receptors. Neuroscience 60:1049–1057
163. Menzano E, Carlen PL (1994) Zinc deficiency and corticosteroids in the pathogenesis of alcoholic brain dysfunction—a review. Alcohol Clin Exp Res 18:895–901
164. Ebadi M, Murrin LC, Pfeiffer RF (1990) Hippocampal zinc thioim and pyridoxal phosphate modulate synaptic functions. Ann NY Acad Sci 585:189–201
165. Ebadi M, Hama Y (1986) Zinc-binding proteins in the brain. Adv Exp Biol 203:557–570
166. Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, et al (1995) Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 92:689–693
167. Constantinidis J (1991) Hypothesis regarding amyloid and zinc in the pathogenesis of Alzheimer disease: potential for preventive intervention [review]. Alzheimer Dis Assoc Disord 5:31–35

第 63 章

先天性代谢缺陷

William J. Rhead

先天性代谢缺陷是由于与底物转换有关的酶缺乏所致的人类遗传性疾病。最早发现的这类代谢疾病是于本世纪之交由 Garrod[1] 所证明的黑酸尿症。从那时起，相继有数百种代谢性疾病被发现，有些是完全新的类别[2,3]。仅在最近的 2～15 年，新发现的疾病涉及线粒体内脂肪酸 β-氧化、过氧化小体功能和胆固醇生物合成代谢紊乱[4～8]。大体上只有涉及与全面的和中间代谢途径有关酶的疾病才用膳食治疗。已证明与分解复杂糖脂或糖脂蛋白的酶，特别是涉及中枢神经系统(如粘多糖、神经节苷脂、神经鞘脂类)的先天性代谢缺陷对膳食治疗无效。如要全面回顾这些疾病，包括其生化、发病机制、分子遗传学和治疗，读者可以参看《遗传病的代谢和分子学基础》(The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease，第七版，C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly 和 D. Valle)。

先天性代谢缺陷能影响同化代谢途径，这些途径与对细胞代谢和人体健康具有重要作用的化合物的合成有关，或与底物的相互转化有关；这些代谢缺陷也与必需和非必需营养素和分解代谢的代谢转换途径有关。但是，大多数涉及分解代谢途径的先天性代谢缺陷，在分解代谢途径中积累的有毒中间物可干涉或损坏某些组织或器官的基本功能。其治疗原则包括避免会产生有毒代谢产物的非必需营养素，例如遗传性果糖不耐症[9]和半乳糖血症[10]的治疗(表 1)。在其它一些代谢性疾病中，由于必需营养素在细胞中的浓度过高而变为有毒，或产生有毒的代谢中间产物，因而应限制这些必需营养素的摄入量在维持机体正常生长发育的最低水平。这方面的例子有高苯丙氨酸血症(苯丙酮尿症)和尿素循环紊乱导致的高氨血症等[11,12]。而另一些疾病则需要一些必需或非必需的营养素，只有这些营养素的摄入量高于正常才能满足机体的需要和具有疗效。例如，用碳水化物治疗糖原储积症 I 和用尼克酰胺治疗Hartnup病。

在某些代谢性疾病中，只有当营养素、辅因子或维生素的用量达到药理学水平(而不是生理学水平)的剂量时才有治疗效果，或是经非胃肠道(而不像在正常状态下经胃肠道吸收的途径)才具有疗效。这些例子包括对维生素有反应和对辅因子有反应的各种先天性代谢疾病，例如，对维生素 B_{12} 有反应的甲基丙二酸血症[15,16]；对维生素 B_6 有反应的同型胱氨酸尿症[17]；有关生物素代谢和利用的疾病[18](包括生物素酶和全羧化酶合成酶缺陷)以及某些叶酸代谢的疾病[19]。在许多疾病中，有效的膳食疗法要求尽量少含可能有毒的营养素，而用可以满足必需营养素需求的人工营养素混合物来取代天然的食物。这样的疾病包括：苯丙酮尿症、尿素循环紊乱、支链酮酸血症、甲基丙二酸血症和丙酸血症[11,12,15,16,20]。在某些疾病中，酶的缺失阻碍了同化代谢途径，因此，使通常并非必需的营养素成为必需营养素，或者为预防营养缺乏和临床疾病而需要提高膳食中某些营养素的。在此所考虑的营养素缺乏包括 Smith-Lemli-Optiz 综合征中的胆固醇[8]，尿素循环紊乱中的精氨酸[12]，在 Hartnup 病中的尼克酰胺[14]，和在生物素酶缺乏病中的生物素[18]。

在许多代谢性疾病的治疗中，给以药理剂量的某些特定营养素可以激活另一条代谢途径，从而使在被阻断的原来代谢途径中所聚集的中间代谢物得到处置。这方面的例子包括：甘氨酸用于治疗异戊酸血症[21]和肉碱用于治疗脂肪酸 β-氧化作用失调[4,5]。一些新型的营养治疗方法主要是改变正常的代谢途径，以避免有毒化合物的内源性合成和积累；例如，利用芥酸和油酸治疗肾上腺白质营养不良患者，是为了防止从较短链的脂肪酸前体合成有毒的链很长

的脂肪酸[7]。

氨基酸代谢性疾病

先天性氨基酸代谢缺陷是利用营养疗法成功地治疗和避免并发症的一个范例。这些成功的典型包括对苯丙酮酸尿症的治疗。这种病是由于缺乏苯丙氨酸羟化酶;或更为少见的是由于缺乏在合成或再循环还原型四氢生物喋呤(苯丙氨酸羟化酶功能必需的辅因子)时所需的酶[11]。自1950年以来,已经成功地利用含有各种必需的宏量和微量营养素,但其苯丙氨酸含量较低或无的膳食来治疗苯丙酮酸尿症。在这种膳食中添加能保证机体正常生长发育的含正常蛋白质的食物,但又调节其苯丙氨酸水平,以避免在细胞和组织中苯丙氨酸积累。限制膳食苯丙氨酸成功地防止了苯丙酮酸尿症患者的智力发育迟缓的进一步发展。未经治疗的苯丙酮酸尿症患者的智商分数在10～30范围内,而经过治疗的患者的智商分数只比其正常的未患病的同胞兄妹稍低几分。有些较为罕见的高苯丙氨酸血症的变异型(如涉及四氢生物喋呤辅因子合成或再循环异常的患者),可以通过给以药理剂量的生物喋呤或四氢生物喋呤,配合补充药理学的神经递质或其前体加以治疗。后一种疗法是为了纠正由于在神经递质合成中缺乏四氢生物喋呤介导的羟化反应所引起的中枢神经系统的功能性后果。

表1 先天性代谢缺陷的膳食疗法

原　理	疾　病	营　养　素
完全避免由于酶缺陷所致非必需营养素引起的毒性	半乳糖血症;遗传性果糖不耐症;尿素循环紊乱	半乳糖,果糖,非必需氨基酸
减少必需营养素的摄入量至最低水平,以避免毒性	高苯丙氨酸血症;尿素循环失调;支链酮酸血症	苯丙氨酸,蛋白质,必需氨基酸;亮氨酸,异亮氨酸,缬氨酸
增加必需或非必需营养素的需要量	Hartnup 症;尿素循环失调;生物素酶,Smith-Lemli-Optiz 综合征;脯氨肽酶缺乏症;遗传性乳清酸血症	烟酰胺;必需氨基酸,精氨酸;生物素;胆固醇;必需脂肪酸;甘氨酸,脯氨酸,羟脯氨酸;尿苷
对维生素和辅因子有反应的疾病	甲基丙二酸血症;同型胱氨酸尿;全羧化酶合成酶;脂肪酸氧化紊乱;高苯丙氨酸血症(少见)	钴胺素(维生素 B_{12}),吡哆醇(维生素 B_6),生物素,核黄素,生物喋呤和四氢喋呤
提供特定营养素以激活处理有毒代谢物的旁路	异戊酸血症;脂肪酸氧化紊乱	甘氨酸,肉碱
提供抑制正常代谢途径的营养素以防止有毒的代谢产物积累	尿素循环紊乱,肾上腺白质营养不良;遗传性乳清酸尿	精氨酸,瓜氨酸,苯酸和油酸,尿苷
提供由于酶缺乏而成为必需营养素的经过改变的生物化学物质	功能性蛋氨酸合成酶缺乏;谷胱甘肽合成酶缺乏	羟钴胺素,谷胱甘肽醇酯

类似的方法已也用于槭糖尿症(maple syrup urine disease)(更为准确的名称为支链酮酸血症)。这种病是由于缺乏在所有三种支链氨基酸代谢中所需的支链酮酸脱氢酶所引起[20]。因为代谢性不平衡和支链酮酸中间物的累积,导致全身性的代谢性酸中毒和威胁生命的危象。与苯丙酮酸尿症的毒性主要集中在中枢神经系统不同,在预防长期医学和神经病学的后遗症方面,对支链酮酸血症的治疗不如苯丙酮尿症的治疗成功。摄入适量的碳水化物和脂肪可以预防在禁食和疾病情况下发生的组织蛋白质的分解代谢,因此,改善了慢性酸中毒,使在疾病中涉及氨基酸分解代谢途径的代谢危象逆转。同样,当丙酸血症和甲基丙二酸血症[15]对维生素或辅因子无反应时[16],可以用低缬氨酸、低异亮氨酸、低苏氨酸和低蛋氨酸(甲基丙二酰辅酶A和丙酰辅酶A的前体)的膳食进行治疗。异戊酸血症是由于异戊酰辅酶A脱氢酶缺乏造成的,膳食中限制亮氨酸可以降低代谢失代偿和临床危象的频率和严重性[21]。

限制膳食中蛋白质对尿素循环缺陷所导致的高氨血症是一种主要的治疗方法[12]。这些病人尿素循环中酶的严重阻断也干扰精氨酸的合成，使一种非必需的氨基酸成为必需的氨基酸。尿素循环使膳食氮合成的过量尿素排出体外。补充精氨酸也有利于减少组织蛋白质的分解代谢，使通过尿素循环的氮流量减少。在氨甲酰磷酸合成酶和鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏时，补充瓜氨酸可以确保精氨酸的合成，使每摩尔尿素的排泄可排出1摩尔的组织废物氮，并且抑制组织蛋白质的分解代谢。补充必需氨基酸和合成的低蛋白质膳食有助于减少总氮摄入量和防止高氨血症危象。

在许多代谢失调中，补充生理或药理水平的必需或非必需营养素可以纠正后天获得性营养素缺乏，或者可转化、结合、限制其它有毒代谢中间产物。在 Hartnup 病中，α-单氨基-单羧基氨基酸在胃肠的吸收降低，并在尿中的排泄增加，导致几种必需氨基酸的全身缺乏，特别是合成尼克酰胺前体的色氨酸[14]。因此在这种代谢紊乱中，必须保证增加摄入必需氨基酸以确保正氮平衡，还需要补充尼克酰胺。在异戊酸血症中，补充甘氨酸有助于通过 N-甘氨酸酰基酶与累积的异戊酰辅酶 A 结合而产生异戊酰甘氨酸。后者可以有效地从尿中排出，有助于清除体内的异戊酰基[21]。

同样，脯氨肽酶缺乏症是由于缺乏裂解亚氨基二肽的二肽酶所致。体内甘氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸和其它必需、非必需氨基酸的总体平衡发生改变，是由于尿中甘氨酰脯氨酸和其它亚氨二肽化合物的丢失增加[23]。脯氨肽酶缺乏患者的胶元更新增加，可能反映了试图维持这些氨基酸前体在细胞内代谢池正常。但是，在理论上胶元更新增加可能与这种疾病的潜在严重皮肤病学表现有关。至今，补充必需和非必需氨基酸对这种罕见的常染色体-隐性遗传疾病的治疗中未显示出效果，虽然这种疗法还值得进一步研究。

碳水化物代谢性疾病

治疗碳水化物代谢性疾病涉及几种不同的营养学方法。对于由于半乳糖-1-磷酸尿甙转移酶缺乏而引起的半乳糖血症，摄入半乳糖或任何含半乳糖的双糖都可以产生半乳糖醇和其它有毒代谢物[10]。如果不停止摄入半乳糖，其毒性可表现为迅速的进行性肝功能障碍、导致肝坏死、还可以发展为白内障和肾小管机能障碍。其主要的治疗方法是终生避免摄入半乳糖，以防止发展为致死性肝并发症。但是，即使是对通过新生儿筛查方法检查出的半乳糖血症患儿，在出生后一周内即开始限制摄入半乳糖，仍能在以后表现出原因不明的后遗症，表现为特异性语言表达延迟、轻微的智力功能障碍、女性还表现为卵巢不成熟。细胞内尿苷缺乏是否对这种晚期并发症的发病机制起一定作用有广泛的争论。到目前为止，这种假设还没有被证明，关于用尿苷治疗半乳糖血症的意见也不一致。由果糖醛缩酶 B 缺乏所导致的遗传性果糖不耐症，其临床表现一般比半乳糖血症较慢，包括生长发育障碍、轻微的肝毒性、以及近端肾小管功能障碍[9]。遗传性果糖不耐症与半乳糖血症一样，应终生避免摄入果糖，以防止这些症状的发生。

最早发现的糖原储积症 I 型或 von Gierke 症，是由葡萄糖-6-磷酸酶缺乏所致的一种碳水化物代谢性疾病，对肝和全身的糖原和葡萄糖代谢有多种影响[13]。葡萄糖-6-磷酸酶是调节葡萄糖自身稳态的一种关键酶，几乎肝脏的所有葡萄糖产生和输出到循环系统都是通过这种微粒体酶所介导的糖原分解、糖异生或已糖相互转换作用。这种酶的缺乏所引起的主要生化后果是严重的、慢性的、和无法减轻的低血糖症，由生化机制直接或由内分泌机制间接导致激活脂肪分解途径和糖原无效合成和糖原分解作用。其后果是含碳分子大量进入肝脏，导致乙酰辅酶 A 和其它诸如乳酸、胆固醇、甘油三酯和尿酸等化合物的产生过多。

以前，患有 von Gierke 病的儿童，或在婴儿早期死于乳酸中毒，或者发展为十分严重的生长障碍，以及上述与代谢和生理有关的异常，以后也可能发生迟发性肾功能失调。起初的治疗方法是在清醒时不断喂饲碳水化物。后来，治疗中的主要改进方法是通过鼻胃管于夜间连续提供葡萄糖，使机体在睡眠时维持正常的血糖水平。血糖水平的正常化可降低乳酸的产生，抑制无效的糖异生和糖原分解，并使循环系统中与分解代谢有关激素的水平降低，例如糖皮质激素、肾上腺素和胰高血糖素。最近，间歇性经胃肠道给予玉米淀粉形式的碳水化物，使其剂量与正常肝所产生的葡萄糖的水平相近，可用于取代夜间

的鼻胃管治疗[24]。用这种方法使血糖水平昼夜都正常化，结果是血乳酸、尿酸、甘油三酯和胆固醇水平降低，肝肿大恢复，并且生长有改善。用营养素疗法使这一代谢性疾病的血糖水平正常化，虽然容易设想，但是经常很难实现。不过，对大多数患者的治疗是有效的。

糖元储积症Ⅲ型是由于缺乏淀粉-1,6-葡糖苷酶的脱枝酶。虽然从其它碳来源的糖异生作用仍然完好，但从肝糖原产生的葡萄糖大部分被阻断。在婴儿早期，这些患者的临床表现是不能茁壮成长、肝肿大和低血糖。这些症状与Ⅰ型糖原储积症的症状相似，但要轻些。在儿童后期和青少年时，通常这些症状会自发缓解和临床情况改善。但在成年后期，患者可能发生日渐虚弱的肌病。可能(至少部分地)是由于在空腹和睡眠时肌肉的蛋白质更新增加，导致氨基酸逸出，通过糖异生作用以维持血糖水平。这些患者应避免空腹，并用玉米淀粉以及蛋白质和氨基酸补充剂，在理论上能预防病程的发展，甚至使肌病逆转，但实际上这一疗法的效果尚未被证实。

对维生素和辅因子有反应的代谢性疾病

许多文献报道了依赖于辅因子的代谢性疾病。通常，这些代谢性疾病的特点为对口服超生理剂量的维生素或辅因子，或者对注射天然的或经过改变的辅因子后有明确的生化和/或临床反应。例如，对吡哆醇(维生素 B_6)有反应的高胱氨酸尿症[17]，对钴胺素(维生素 B_{12})有反应的甲基丙二酸血症[15,16]，对生物素有反应的丙酸血症[15,18]，对硫胺素有反应的支链酮酸血症[20]，对核黄素有反应的β-氧化作用紊乱[4,5]，以及其它非常罕见的缺陷，如血浆转运蛋白的缺陷(如转钴铵素Ⅱ缺乏)[25]。另一种有关的疾病是生物素酶缺乏症，其特点为组织中生物素功能性缺乏。这是由于与蛋白质共价结合的生物素释放缺陷所致的代谢性疾病，可用大剂量生物素进行有效治疗[18]。

在所有这些代谢性疾病中，或需用超剂量的正常维生素和辅因子，如对吡哆醇有反应的高胱氨酸尿症[17]；或必须提供生理剂量的但经过改性形式的维生素，如由于羟钴铵素转化为腺苷基-和甲基-钴铵素不全而引起的的甲基丙二酸血症[16]或叶酸循环紊乱[19]。这些代谢性疾病中大多数有显著的遗传学和生物化学方面的异质性。在许多情况下，很难区分对维生素有反应的与对维生素无反应的临床和生化方面的差别。在甲基丙二酸血症中。分子遗传学技术有助于区别对维生素有反应的及无反应的表型有关的特异性突变[26]。

对其它代谢性疾病的治疗比较困难；例如由于线粒体呼吸链中个别酶复合体的缺陷所致电子传递链的缺陷[27,28]。在这些疾病中，有许多甚至已确定了呼吸链上个别复合物的特异缺陷，其中最常见的是复合物Ⅰ(NADH:辅酶Q氧化还原酶)或复合物Ⅳ(细胞色素c氧化酶)的缺陷，只能合并用对线粒体电子传递过程中有主要或次要关系的维生素和辅因子的非特异性疗法，或者使有缺陷的复合物周围的电子传递短路，而这些疗法的有效性尚未证实。这些辅因子的混合体包括硫胺素、硫辛酸、生物素、核黄素、尼克酰胺、辅酶 Q_{10}、甲萘醌(维生素 K_3)、抗坏血酸，以及维生素E。在某些电子传递链缺陷症中，尽管有阻断但可尝试通过提供可能被代谢的营养素以绕过代谢障碍。例如，在复合物Ⅰ缺陷症中，曾尝试补充琥珀酸；在复合物Ⅲ缺陷症(辅酶 Q_{10}细胞色素C氧化还原酶)中，曾尝试用甲萘醌(维生素 K_3)和抗坏血酸进行治疗[29]。

曾用类似的疗法来治疗丙酮酸脱氢酶缺乏所致的乳酸酸血症[30]。这些代谢性疾病涉及碳分子从糖原分解途径进入三羧酸循环的主要入口。类似的方法还用于治疗有关糖异生紊乱的丙酮酸羧化酶缺陷和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶缺陷。补充核黄素、硫胺素和硫辛酸对治疗丙酮酸脱氢酶缺乏的效果不明显，补充生物素以治疗丙酮酸羧化酶缺乏也是这样。这些疾病也曾用低碳水化物以及高脂肪和高蛋白质的膳食来治疗，其效果不一致。但是，尽管在理论上，丙酮酸代谢酶和线粒体电子传递链上的酶在中间代谢和能量代谢中具有重要的生化作用，但是只在少数病例中用辅因子和膳食的疗法有少许效果。

先天性脂肪酸β-氧化缺陷

自1982年首先发现中链脂酰辅酶A脱氢酶缺陷以来，由酶缺陷引起的线粒体β-氧化作用缺陷已变得更为引人注目[31]。β-氧化作用紊乱性疾病在临床上有多种，甚至同一种酶缺陷也有不同表现[4,5]。例如，短链脂酰辅酶A脱氢酶缺陷可表现为临床正常或在新生儿期死亡，还可能表现为早发性神经肌肉

障碍。同样，棕榈酰肉碱转移酶 I 缺陷使线粒体完全不能转运长链(C16)脂肪酸和进行β-氧化，并且导致显著的生酮作用受损，以及空腹时间延长时产生低血糖。但是，有这种代谢缺陷的患者，如果在空腹时无严重低血糖，则临床表现正常。相反，非常长链的脂酰辅酶 A 脱氢酶缺陷，可导致明显的神经肌肉和心脏并发症[32]。

这类疾病中大多数(但并非全部)的临床特点是空腹时低血糖和生酮作用减弱。其膳食治疗包括给以低脂膳食，经常进食以避免低血糖，以及较少见的是，补充碳水化物或玉米淀粉。在仅影响长链脂肪酸β-氧化的紊乱中(例如非常长链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺陷)，对中链甘油三酯可能正常氧化，因而可用于治疗。在这类疾病中，往往用口服核黄素以增加线粒体内黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)的水平，从而提高β-氧化的黄素蛋白(如脂酰辅酶 A 脱氢酶)的活性。但是，在临床和生化上证明，对核黄素有反应的β-氧化失调的实例并不多[4,5,33]。膳食补充肉碱和甘氨酸可以促进在线粒体内积累的脂酰辅酶 A 变为脂酰肉碱或者脂酰甘氨酸[34]。补充肉碱似乎也可以治疗其它线粒体内脂酰辅酶 A 积累的疾病，如甲基丙二酸血症和丙酸血症[15]，可能还有支链酮酸血症[20]。在尿中排泄的脂酰-肉碱和脂酰-甘氨酸，通常可以反映积累在线粒体内的脂酰辅酶 A 链的长度。这些脂酰辅酶 A 的氧化由于酶的缺乏而被阻断，虽然，在尿中排出的酸常常是这些母体化合物被代谢改变后的衍生物[21]。

Smith-Lemli-Opitz 综合征是一种遗传病，其特点为小头、特征性面容、严重的精神运动性障碍、男性生殖器畸形和连皮的并趾畸胎[35]。该疾病长期以来被认为是由于胚胎发育受干扰所致，虽然其为常染色体隐性遗传，提示缺乏一种重要的酶，即催化多肽的酶。最近发现这种综合征是由于缺乏7-脱氢胆固醇还原酶使胆固醇合成有缺陷[8]，而证实了这种可能性。该酶的阻断导致7-脱氢胆固醇的积累和全身性胆固醇缺乏。对此病现在已开展了补充胆固醇、胆酸、必需脂肪酸以及脂溶性维生素 A、D、E 和 K[36]的治疗性试验。尽管对7-脱氢胆固醇积累的毒作用现在还很难解释，而 Smith-Lemli-Opitz 综合征是一种由于重要同化代谢(而不是分解代谢)途径阻断而引起的酶缺乏。

肾上腺白质营养不良是一种以 X-连锁隐性遗传的过氧化小体缺陷[7]。这种酶缺乏涉及非常长链脂肪酸穿过过氧化小体膜的转运和活化。在正常情况下，通过这一过程脂肪酸链被过氧化小体的β-氧化作用缩短。在患病病情轻重不等的男性中，全身性的长链脂肪酸积累可影响中枢神经系统和肾上腺的功能；甚至在同一家庭中兄弟间的程度也不同。如是早发(<10岁)、进展迅速并致死的疾病，则称为肾上腺白质营养不良；而迟发(成人)和进展缓慢者称为肾上腺髓质神经疾病。在生化缺陷相同并有血缘关系的男性中，其临床和表型异质性的原因不明。然而，提供含高芥酸和油酸及低长链脂肪酸的甘油三酯的膳食，可以阻碍膳食中长链(C16)脂肪酸延长为非常长链脂肪酸(C22-C23)。因此，甘油-三油酸酯和-三芥酸酯有希望用于治疗这一灾难性疾病。用这些化合物的治疗试验正在进行。这一使用异常高剂量的正常营养素以抑制同化合成代谢途径的疗法(如其终产物在体内积累有害)是很有意义的。

在其它代谢疾病中，例如谷胱甘肽合成酶缺乏症，也称5-羟脯氨酸尿症，需要提供在正常细胞内通常不必需的微量或宏量营养素代谢产物[32]。谷胱甘肽合成酶缺乏症者有进行性智力迟钝、视网膜受损和机能障碍、痉挛、慢性代谢性酸中毒、以及溶血性贫血，都是由于细胞内缺乏必需的三肽抗氧化剂谷胱甘肽。提高细胞内谷胱甘肽水平可以减轻许多(也可能是全部)临床症状。可是，谷胱甘肽自身不能在肠、细胞或者组织水平吸收。Meister 和同事们[38]的关于细胞可有效摄取简单的谷胱甘肽乙醇酯的开拓性工作，提出了一种可能的治疗方法，我们正在利用谷胱甘肽单乙基酯对此种病人进行临床治疗。这种治疗方法说明了用简单的必需生物化学化合物作为自身营养素的另一种治疗方法。虽然对谷胱甘肽没有规定的膳食需要量，但是从理论上一个成人应每天吸收50～200g 谷胱甘肽至细胞内区室以取代内源合成的谷胱甘肽。同样，由于尿苷酸合成酶缺陷可致遗传性乳清酸尿症，其特点为巨成红细胞性贫血和乳清酸结晶尿，补充这种嘧啶来纠正尿苷的缺陷一般可改善临床表现[39]。

总结

某些碳水化物、氨基酸和脂肪酸的代谢性疾病，以及涉及维生素和辅因子代谢的各种其它疾病，可

以用营养方法加以治疗。一般原则包括使用异常高或低剂量的传统营养素，或者是其经化学改变的形式。许多可能的疗法涉及提供药理剂量的通常不认为是微量或者宏量营养素的中间代谢物以纠正缺乏状态、防止合成潜在的有毒中间代谢物、或者绕过由酶缺乏所引起的代谢障碍。随着我们对代谢途径及代谢旁路的理解加深，还将采用其它一些治疗先天性代谢性疾病的方法。这些发展强调有必要在营养学家、生物化学家、遗传学家和分子生物学家之间进行密切合作，以阐明这些代谢性疾病的有关病因学问题，以及建立有效的营养疗法。

参考文献

1. Garrod AE (1908) The Croonian lecturers on inborn errors of metabolism. Lecture II. Alkaptonuria. Lancet 2:73
2. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Davlle D (1995) Genetics, biochemistry, and molecular basis of variant human phenotypes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 53–228
3. Childs B (1995) A logic of disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 229–258
4. Rhead WJ (1991) Inborn errors of fatty acid oxidation in man. Clin Biochem 24:319–329
5. Roe CR (1995) Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1501–1534
6. Lazarow PB, Moser HW (1995) Disorders of peroxisome biogenesis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 2287–2324
7. Moser HW, Smith KD, Moser AB (1995) X-linked adrenoleukodystrophy. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 2325–2350
8. Irons M, Elias E, Tint GS, et al (1994) Abnormal cholesterol metabolism in the Smith-Lemli-Opitz syndrome: report of clinical and biochemical findings in four patients and treatment in one other. Am J Med Genet 50:347–352
9. Gitzelmann R, Steinmann B, Van den Berghe G (1995) Disorders of fructose metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 905–934
10. Segal S, Berry GT (1995) Disorders of galactose metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 967–1000
11. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmsith RC, Woo SLC (1995) The hyperphenylalaninemias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1015–1076
12. Brusilow SW, Horwich AL (1995) Urea cycle enzymes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1187–1232
13. Chen Y-T, Burchell A (1995) Glycogen storage diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 935–968
14. Levy HL (1995) Hartnup disorder. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 3629–3642
15. Fenton WA, Rosenberg LE (1995) Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1423–1450
16. Fenton WA, Rosenberg LE (1995) Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 3129–3150
17. Mudd SH, Levy HL, Skovy F (1995) Disorders of transsulfuration. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1279–1328
18. Wolf B (1995) Disorders of biotin metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 3151–3180
19. Rosenblatt DS (1995) Inherited disorders of folate transport and metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 3111–3128
20. Chuang DT, Shih VE (1995) Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1239–1278
21. Sweetman L, Williams JC (1995) Branched chain organic acidurias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1387–1422
22. McInnes RR, Kaufman S, Warsh JJ, et al (1984) Biopterin synthesis defect: treatment with L-dopa and 5-hydroxytryptophan compared with therapy with a tetrahydropterin. J Clin Invest 73:458–469
23. Phang JM, Yeh GC, Scriver CR (1995) Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1125–1146
24. Chen Y-T, Cornblath M, Sidbury JB (1984) Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. N Engl J Med 31:171–175
25. Seligman PA, Steiner D, Allen RH (1980) Studies of a patient with megaloblastic anemia and an abnormal transcobalamin II. N Engl J Med 303:1209–1212
26. Wilkemeyer MF, Crane AM, Ledley FD (1991) Differential diagnosis of *mut* and *cbl* methylmalonic aciduria by DNA-mediated gene transfer in primary fibroblasts. J Clin Invest 87:915–918
27. Shoffner JM, Wallace DC (1995) Oxidative phosphorylation diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1535–1610
28. Frerman FE, Goodman SI (1995) Nuclear-encoded defects

of the mitochondrial respiratory chain, including glutaric acidemia type II. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1611–1630
29. Argov Z, Bank WJ, Maris J, et al (1986) Treatment of mitochondrial myopathy due to Complex III deficiency with vitamins K_1 and C: a 31P-NMR follow-up study. Ann Neurol 19:598–602
30. Robinson BH (1995) Lactic acidemia (disorders of pyruvate carboxylase, pyruvate dehydrogenase). In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1479–1500
31. Divry P, David M, Gregersen N, et al (1983) Dicarboxylic aciduria: evidence due to medium-chain acyl-CoA dehydrogenase defect: a cause of hypoglycemia in childhood. Acta Paediatr Scand 72:943–946
32. Aoyama T, Uchida Y, Kelley RI, et al (1995) A novel disease with deficiency of mitochondrial very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase. Biochem Biophys Res Commun 191: 1369–1372
33. Rhead W, Roettger V, Marshall T, Amendt B (1993) Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenation disorder responsive to riboflavin: substrate oxidation, flavin metabolism, and flavoenzyme activities in fibroblasts. Pediatr Res 33:129–135
34. Rinaldo P, Welch RD, Previs SF, et al (1991) Ethylmalonic/adipic aciduria: effects of oral medium-chain triglycerides, carnitine, and glycine on urinary excretion of organic acids, acylcarnitines, and acylglycines. Pediatr Res 30:216–221
35. Smith DW, Lemli L, Opitz JM (1964) A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. J Pediatr 64:210–217
36. Acosta PB (1995) Theoretical and practical aspects of dietary treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome. Int Pediatr 10:37–40
37. Meister A, Larrson A (1995) Glutathione synthetase deficiency and other disorders of the γ-glutamyl cycle. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1461–1478
38. Meister A (1991) Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal: applications in research and therapy. Pharmacol Ther 51:155–194
39. Webster DR, Becroft DMO, Suttle DP (1995) Hereditary orotic aciduria and other disorders of pyrimidine metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, New York, pp 1799–2160

第 64 章

营养素标准、膳食指南与食物指导

Susan Welsh

营养素标准(nutrient standards)、膳食指南(dietary guideline)和食物指导(food guide)各自以不同方式规定了健康膳食的各个方面(图 1)。自从 1990 年版的《现代营养学》中包括了这些题目的这一章以来,这些领域已经发生了许多显著变化[5]。对确定营养素标准的方法正在作较大的修改;针对一般人群的膳食指南已经过修订,并于 1995 年公布,还新制定了一个食物指导[1,2,6,7]。然而,在过去的五年中,最显著的变化是营养素标准、膳食指南和食物指导的制定和应用开始并轨。

膳食营养素标准的定义是根据现有的科学知识估计足以满足几乎所有健康人生理需要的平均每日必需营养素的摄入量。在本世纪的前半叶,必需营养素及其功能的发现有了长足的发展,才有营养素标准的制定。其研究的基础通常是通过实验研究测定支持生长、维持体重和预防营养缺乏病所需营养素的量。营养素标准是给专业营养学界作为计划膳食的参考,并作为评价人群膳食状况的基础。在美国,营养素标准通常被认为是推荐膳食供给量(RDA)的同义词,而 RDA 是由美国科学院食物与营养委员会自 1941 年提出的[8]。

膳食指南与营养素标准在以下几方面有区别:膳食指南是针对食物类型或食物成分提出的有公共卫生意义的建议;通常是针对那些未制定 RDA 的食物成分;也包括对非必需食物成分的建议。膳食指南通常以与总膳食的相对量和定性的术语表达(如,多吃一些……)。膳食指南通常直接或间接通过教育者、卫生工作者、政策制订者提供给公众。膳食指南的基础更多地依赖于临床和流行病学研究,这些研究主要是研究膳食组成(营养素、食物成分、或食物种类)与在公共卫生方面重要的与膳食相关疾病危险性的关系。尽管有些例外,大多数膳食指南是在过去的 15 年中公布的。美国农业部(USDA)和卫生部(DHHS)共同在 1980、1985、1990 和 1995 年分别公布了四版《美国人的膳食指南》[2]。这些膳食指南的重要性体现在以下两方面。首先,这是政府营养政策的陈述,它构成了针对一般健康人群的政府营养计划的基础。第二,它们被科技界广泛接受,作为对膳食与健康关系的一致意见,因此被各部门广泛应用。

食物指导就是把营养素标准和膳食指南转化成对每日食物摄入量的建议。食物指导就是从各类食物中选择食物品种和数量的一种观念,把对各类食物的选择加在一起就形成一种在营养上适宜的膳食。以科学为基础的食物指导依赖于几种类型的研究:包括制定营养素标准和膳食指南的研究;以及食物成分、食物摄入模式和影响人群按食物指导选择食物的因素的研究。需要进行另一种研究以便有效地传播食物指导,以使目标人群的膳食行为确实会发生改变。在美国,以科学为基础的食物指导于 1916 年首次发表,但是最为人知的可能就是四类基本食物和最近的食物指导金字塔[1,9,10]。

在上一个世纪中,营养素标准、膳食指南与食物指导之间的区别有时比它们之间的联系更明显。在本世纪初,基础的和应用的营养研究开始结合在一起。单篇的研究报告有:每日膳食中必需营养素含量的研究,避免营养过多的定性准则,食物成分和消费量的数据,以及对物美价廉食谱的实用性建议[11,12]。随着研究基础的壮大,由于营养素标准、膳食指南和食物指导的制定方法和专业要求不同;交流渠道不同和目标人群不同,这些主题均各自独立。当需要考虑营养适宜性与营养过剩的平衡时,最容易看出营养素标准、膳食指南和食物指导之间的关系。在经

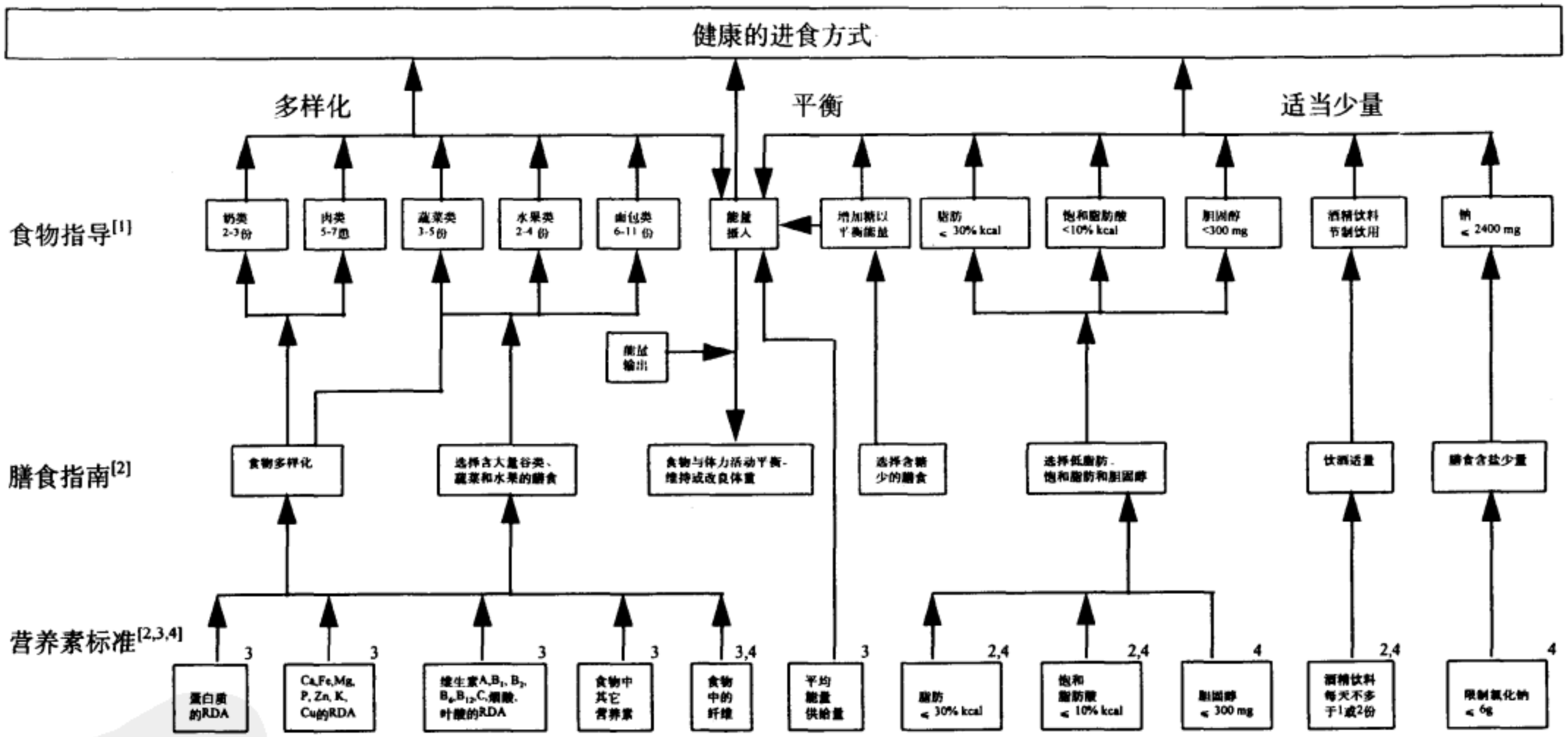


图 1 健康膳食的营养素标准、膳食指南和食物指导之间的关系。

济大萧条时期和第二次世界大战期间，食物的缺乏引起了人们对营养适宜性的关注，促进了营养素标准和食物指导的共同制定。例如 Hazel Stiebeling 及其同事[13,14]发表了营养素标准，和以这些标准为基础的家庭食物购买指导，以帮助消费者来应付萧条时期的经济压力；较早几版 RDA 包括了食物指导，以帮助消费者应付第二次世界大战期间的食物短缺。

在过去的五年中，有些因素再次导致营养素标准、膳食指南和食物指导的共同制定和应用。在讨论未来的 RDA 时，食物和营养委员会已经考虑扩大 RDA 的范围，包括对非必需食物成分的定量膳食推荐量，特别是在有足够依据证实这些成分与某种疾病有关时[6]。同时还考虑，在 RDA 中包括直接针对公众以食物指导形式的建议。在 1990 年和 1995 年出版的美国膳食指南中，至少包括了对两种营养素（脂肪和饱和脂肪酸）的限制量，和推荐三种食物（水果、蔬菜和谷类食物）。对于以营养素摄入量与功能关系为基础制定膳食指南的过程，也有人提出质疑。一些营养学权威人士建议将此过程逆转；也就是把处于理想健康状况的人群的食物消费模式的“天然实验”作为制定膳食指南的根据[15]。另一个使营养素标准、膳食指南和食物指导相结合的因素是消费者要求将最新的研究发现转换为实用的建议。电子学的手段已经并将继续显著提高各种信息交流的速度与广度，这会使相互矛盾的和不实用的建议变得非常明显。

营养素标准、膳食指南和食物指导之间的联系变得越来越重要，对水果、蔬菜和谷类产品摄入推荐量的发展过程也许是最好的例证。这些食物类是 RDA 中已包括的某些维生素和矿物质的重要来源，也是在美国膳食指南中提出的淀粉和纤维素的重要来源。1980 年版的 RDA 和膳食指南是 USDA 制定食物指导（以后成为食物指导金字塔）的基础[1,2,16,17]。食物指导中对水果、蔬菜和谷类的最低摄入份数，纳入了 1990 年版的膳食指南，也被食物与营养委员会作为推荐的最低的份数和 2000 年健康目标之一[4,18]。在关于制定未来 RDA 的方法的讨论中，人们已经认识到，根据食物和食物类别的摄入量与疾病流行关系的数据来制定某些营养素的 RDA 仍有困难[19]。有人建议“从食物金字塔开始计算 RDA，因为食物金字塔提供了一种好的膳食模式”[20]。实际上，当初食物金字塔的制定者是考虑将它作为实施 RDA 和膳食指南的一种途径，现在看来可反过来用于其本身的制定。这些建议的演变过程可以看作是需要将投入与产出区分开来，或看成是营养素标准、膳食指南和食物指导需要协同发展的证据。

营养素标准

美国现行的营养素标准于美国科学院食物与营养委员会 1989 年出版的第十版《推荐的膳食供给量》中发表（见图 1）[3]。自 1941 年首次出版以来，RDA 旨在规定一种必需营养素的摄入水平，既能覆盖个体间需要量的变异范围，又能提供一种超过最低需要量的安全范围[6,8]。RDA 所规定的营养素和所针对的亚人群的数目随着研究基础广度的扩展而增加。现在已经建立了蛋白质、11 种维生素（维生素 A、D、E、K、C、B_6、B_{12}、硫胺素、核黄素、尼克酸和叶酸）和 7 种矿物质（钙、磷、镁、铁、锌、碘、和硒）的 RDA。能量的推荐摄入量不同，在于它是以需要量平均水平来制定的，没有安全范围。这一差别的理论基础是，即使一个需要量较低的个体也不会因为摄入 RDA 水平的营养素而有害，而经常摄入超过需要量的能量则会导致肥胖。现行的必需营养素和能量的 RDA 分为 15 个性别、年龄组和孕妇、乳母制定的。对于某些必需营养素，已有足够的数据以估计其需要量范围，而不足以确定一个特定的推荐摄入量；这些推荐量称为估计的安全和适宜的每日摄入量（例如维生素中的生物素和泛酸）。对包括在这一类中的微量元素（铜、锰、氟、铬和钼）要格外注意，不要使摄入量经常超过其上限，因为这些元素可能具有潜在的毒性。对三种电解质（钠、钾和氯）已经制定了最低需要量，没有推荐摄入量或摄入量的上限，但是，第十版 RDA 指出，没有证据表明摄入较多的钠或氯对健康有益。

制定 RDA 的理想方法是，首先估计某一性别、年龄组中有代表性的健康个体对营养素吸收后的平均生理需要量。对某种营养素需要量的定义为能够维持正常功能和健康的最低摄入量。为了弥补个体间营养素需要量的差异，以及普通食物间营养素生物利用率的差异，通常在需要量的基础上再增加一定量（有时称为安全系数）。制定 RDA 所使用的指标

取决于各种营养素的功能；机体贮存营养素的能力；RDA 所针对的亚人群的年龄、性别和生理状态；以及研究者的科学判断。用来制定 RDA 的证据多种多样，包括：(1)营养素耗空和补充试验，即受试者持续食用含低水平或缺乏某种营养素的膳食，然后测量纠正缺乏所需该营养素的量；(2)用营养素平衡研究测量与摄入量有关的营养素状态；(3)用生物化学方法测定营养素组织饱和度或分子功能适宜性与营养素摄入量的关系；(4)完全母乳喂养婴儿的营养素摄入量；(5)人群营养状况与营养素摄入量关系的流行病学观察；(6)在某些情况下，用动物实验的结果外推。对大多数营养素而言，上述各种类型数据中实际上只有某些类型可作为估计营养素需要量的基础。

大多数 RDA 的修订是根据新的科学数据，而不是修改定义或建立新指标。例如，第十版与第九版的各种 RDA 相比，叶酸和维生素 B_{12}的 RDA 有相当大的变动，并且首次建立了维生素 K 和硒的 RDA。第十版 RDA 的另一个主要变化是各年龄、性别组的参考成人的身高和体重与美国第二次全国健康与营养普查中所报告的实际中位数相同。而在前几版的 RDA 中，参考身高和体重是按人为的理想标准设定的。方法学上的这种变化可能影响到与体重或能量摄入量(或两者)有关的 RDA；但实际上这种影响是很小的。

在 19 世纪 40 年代早期，最初以 RDA 作为与国防有关的食品供给适宜性指南的应用以来，RDA 已成为营养素摄入量最著名的常用标准。最可能是用于设计膳食。另一个重要用途是作为评价膳食的基础。其它特殊用途包括作为人群的亚群(如军队等)获取食物供给；解释个体与人群的食物消费记录；为食物补给计划制定标准；评价食物供给是否足以满足国民营养需要；设计营养教育计划；食品工业开发新产品；以及作为制定食物营养标签的指南。

RDA 表示的是由膳食摄入营养素的量。其原理是：由不同食物类别的各式各样食物组成的膳食，与由补充剂或少数由高度强化而达到 RDA 的膳食不同。前一种膳食中，未被确定 RDA 的营养素和其它的食物成分可能也是适宜的。当通过普通美国膳食达到 RDA 时，几乎不可能摄入中毒剂量的营养素；只有摄入大量补充剂或摄入强化过量的食品时，才可能发生营养素的药理学作用或一些不良的毒性作用。此外，在制定 RDA 的过程中，往往是将需要量水平上调，以补偿由于不同来源食物的生物利用率的差异。对某种营养素所需调整的水平，取决于这种营养素在食物中的形式对其消化、吸收的影响，或受膳食中其它成分的影响。在美国，假定人们摄取的是普通的美国混合膳食；如果显著偏离这种模式，就可能影响营养素的生物利用率和膳食的适宜性。

尽管对于几种重要的膳食成分(如碳水化物和脂肪)没有制定 RDA，但是仍建议以 RDA 和由食物与营养委员会的报告“膳食与健康”[4]提出的膳食指南综合一起为基础来计划膳食。尽管 RDA 是按每天表示的，但应代表一段时间内的平均摄入量。需要对多长的时间进行平均，取决于营养素的种类、人体内代谢池的大小、以及该种营养素在体内更新的速率。因此，不必要求在每日膳食中各种营养素都完全达到 RDA，也不必要求每餐都达到 RDA 的一个固定百分比。大多数营养素的摄入量可以按三天进行平均，而某些营养素(如维生素 A 和维生素 B_{12})的摄入量可以按几个月平均。第十版 RDA 中实际的推荐量是为了所计划的食谱可于 5～10 天期间满足 RDA。

在用 RDA 评价膳食中有一些特殊问题[21]，通常认为达到 RDA 的膳食在这些营养素方面是适宜的；如果以后膳食摄入量低于 RDA，则营养缺乏的危险性增加。然而，定量地评估这种危险性很复杂。因为，为了保证满足所有健康人的实际需要，所设定的 RDA 高于平均需要量。RDA 的设定值应超过需要量多少，要依个别营养素而定，因为各种营养素的生物利用率和需要量的变异均不同。因此，用低于 RDA 的某一固定临界点不能指示各种营养素缺乏的危险程度相同。在估计缺乏的危险性时，除了需要关于营养素需要量的个体变异的数据外，还需要营养素通常摄入量分布的数据。几天的膳食摄入量数据可以用来合理估计一个人群平日的摄入量。另一方面，要估计一个个体某一种营养素的平日摄入量，需要收集长期的数据，特别是那些营养素含量较高，但不常食用的少数食品的摄入量数据。一项研究发现，30～50 天的膳食记录可以准确估计(其定义为与 365 天中 95%的时间的平均数的误差小于 10%)一个个体的能量、蛋白质、碳水化物、磷和钾的摄入量[22]。然而，以同一精确水平估计维生素 C，需要 200 天以上，维生素 A 则需要 400 天或更多。由于摄入量低的个体可能需要量也低，因此只能称为产生缺

乏的机率。诊断某种营养素缺乏则需要生理或生化的数据。

对于食品消费量调查，即使应答率高到足以忽略未应答者的偏差，以及摄入量数据的样本大小和天数足够用来估计通常的摄入量，在报告食物摄入量方面潜在的系统偏倚对结果的评价仍可能造成一些问题。通常人们认为成年人会低报食物，特别是酒精饮料的消费量[3,4,21]。全国性调查显示，能量摄入仅略高于基础能量需要，而同时资料又显示肥胖的发生率高，则应引起人们的关注[23]。即使在严密控制的条件下，据估计，总能量摄入低报的程度平均约为20%[24]。对营养素摄入量的数据进行统一修正是不可取的，因为由于所报告的食物种类、受试者的性别、年龄和生理状态不同，所导致偏倚的数量和方向是不同的。实际上，不能掌握营养素需要量和食物摄入量的随机变异，以及在报告食物摄入量方面潜在的系统偏差，可能会夸大摄入不足的问题，而缩小摄入过度的问题[21]。

未来的RDA版本 在第十版《推荐的每日膳食供给量》出版以前，关于制订RDA的基本目的和使用的科学指标进行了一场剧烈的争论，这场争论仍在学术界持续。食物与营养委员会希望就此机会从营养学界寻求有关RDA的用途和制定方法的意见。可能产生最大影响的决策是是否要把以防止营养缺乏的传统重点扩大到把考虑降低与营养有关的慢性病危险性的建议包括在内。如果这个委员会决定这样来扩大RDA的概念，将需要提出一些有关确定食物成分，如脂肪、饱和脂肪酸或钠摄入量上限的问题；因为美国科学院的其它科学委员会和一些联邦机构过去曾提到过这些问题。在考虑必需营养素有预防缺乏病的作用时，是否也需要作出决定考虑必需营养素在减少慢性病危险中的作用。对所有的RDA，最重要的技术决定将是关于营养适宜性与慢性病要用什么作为功能性终点或指标。例如，用什么指标来确定抗氧化营养素、纤维、或其它食物成分(如生物类黄酮和类胡萝卜素)的推荐摄入量？此外，按照美国现有的食物供应状况，也需要考虑能同时满足所有RDA的可能性。

食物与营养委员会在1994年曾报告试图扩展RDA的概念以降低包括慢性病的危险性[6]。正在考虑制定多种参考点，例如缺乏、平均需要量、RDA和安全水平的上限。英国采用了一种相似的方法[25]。现在的观点是应组织专家组来研究相关营养素的组合，而不是试图同时研究所有的营养素。第一批计划之一是把重点放在四种相关的营养素：即钙、维生素D、镁和磷。随着数据得到批准，会有一批文章发表，正在讨论一篇由政策制订者和从事膳食计划和评价人员撰写的如何正确使用推荐量的文章。关于把营养素标准和食物成分转化为针对一般人群和亚人群的以食物为基础的膳食指南和食物指导的一份报告，也在讨论之中。

毫无疑问，正在考虑的对RDA的这些变化，增加了对营养研究的需要和复杂性。在1993年，成立了国家科学技术委员会，这是一个内阁级别的咨询机构，随后发表了一份总统的声明，强调在基础科学研究和教育中有长期对公共事业投资的必要性，以及为了能解决跨学科课题方面而加强合作的必要性[26]。在确定全国研究重点工作的基础上，确定了三个营养研究的基本课题：有关基因表达和代谢过程营养调节的基础研究；能量平衡及其对肥胖和相关状况的影响，以及如何改善与营养和健康有关行为的研究[27]。有两份报告可能与将来的营养学研究有关：一份是食物与营养委员会的报告，强调了营养学研究的新机遇和对训练有素科学家的需要；另一份是全国州立大学联合会的报告，认为食品生产和消费是以增进健康为唯一目标的整体系统的一部分[28,29]。后一份报告是试图作为未来食品和农业立法的参考，特别是将来的农场法案。这些活动和报告均强调一般的科学，特别是营养学研究的重要性，及它们在提高国民健康水平并降低医疗保健费用方面的作用。

膳食指南

从本世纪60年代初开始，美国心脏学会的一系列出版物把膳食与心脏病联系起来[30]。在以后的20年中，在几种慢性病的病因学中，把膳食的作用作为一种可控制的危险因素，将引起人们强烈的兴趣。关于对研究结果的解释，以及对适宜膳食指南作出结论，引起了科学文献中的广泛争论。新闻媒体对这些争论进行了大量报道，公众的兴趣与困惑随之高涨。在1977年，国会采取了行动，发布了《美国的膳食目标》这一里程碑文献[31]。所制定的总脂肪、饱和与多不饱和脂肪酸、钠和蛋白质的定量标准都是有

争议的。1980年，美国农业部(USDA)和卫生部(DHHS)出版了第一版《营养与你的健康：美国人的膳食指南》，并在 1985 年出版了相似的第二版[2]。这些指南包括一些已取得相当一致的意见，以及人们认为对公共卫生有巨大潜在影响的问题。这些指南是为公众写的，并且用定性的术语表达些指导意见，如“避免过量……”。然而争议依然持续，并有很多机构提出新的膳食指南方案。如不能理解这些指南有时是有意的某些细微差异，还以为新的膳食指南是对过去指南的否定。尽管科学的争论还在持续，但关于膳食的书和产品却在增多。

1980 年代后期，发表了两份面向大众的膳食指南和证明膳食与健康及疾病关系的主要综述，分别是美国医务总监和美国科学院食物与营养委员会的一个分委员会的报告[4,32]。这两份报告在针对大众的膳食指南方面得出了相同的结论。这些报告是制定 1990 年版《美国人的膳食指南》的基本资料，因此增加了科学界对这些指南的接受程度[2]。另一个在支持 1990 年版膳食指南方面有主要影响的因素是 1990 年通过的《国家营养监测与相关研究法案》(PL101-445)。此法案要求 DHHS 和 USDA 的部长至少每隔五年联合发布膳食指南，并且所有政府机构对公众发布的膳食指南都要与此保持一致。此外，制定膳食指南也是美国政府对联合国粮农组织和世界卫生组织联合召开的世界营养大会的《世界营养宣言》提出的承诺之一[33]。

正如法律所规定的那样，USDA 和 DHHS 在 1995 年对 1990 年版的《美国人的膳食指南》进行了修订，并重新公布[7]。出于这一目的，在 1994 年成立了一个由 11 位营养学家组成的顾问委员会，对 USDA 和 DHHS 的膳食指南修订进行咨询[7]。这个委员会的会议对公众公开，并且收集公众的书面意见。尽管对早期膳食指南的主要内容仍然没有改变，但仍建议作几点变动。该委员会关心的是在新版膳食指南中，应更多强调总的膳食而不是某些特定的食物，以及强调膳食的积极影响而不是消极作用。这个委员会建议新版指南应包括关于使用食物指导金字塔和以食物营养成分标签作为实施指南工具的信息；并且在补充宣教材料中，也应包括这样的信息。在新指南中，着重强调了体力活动的益处；强调了任何年龄组都应维持适宜体重，不要让体重随年龄增长而增长。指南中非常突出谷类产品、蔬菜和水果；指南中首次包括了素膳也能符合膳食指南的陈述；保留了对脂肪(不超过能量的 30%)和饱和脂肪酸(低于能量的 10%)的定量指导。实际上，通过参考食物营养成分标签上的定量信息，食物指导首次对胆固醇和钠进行定量建议。胆固醇的限值是 300 mg/d，钠是 2400 mg/d。

从膳食指南的 1990 年版到 1995 年版的 5 年中，美国仅发表了几份包括新膳食指南的主要报告。全国胆固醇教育计划的报告提供了在成年人和儿童中控制血胆固醇水平的人群对策；全国高血压教育计划提出了高血压的一级预防对策[34~36]。一份关于适宜钙摄入量的报告中的推荐摄入量高于现行 RDA，并且比一般美国人膳食中的钙高得多[37]。除了提供与某些疾病和食物成分相关的膳食建议以外，这些报告表明他们的建议与总的美国人的膳食指南相一致。其它国家制定的膳食指南一般与美国膳食指南相一致(表 1)。

在 1990～1995 年之间，营养与卫生界的焦点似乎更关注膳食指南的实施，而不是制定新的或不同的指南。膳食指南中表达的概念被纳入 21 项营养相关目标中，而这些目标则是 2000 年卫生综合目标的一部分[18]。同时，为努力达到某些指南或一般的指南设定了目标。例如，有一个目标要求学校午餐食谱符合膳食指南要求的比率至少提高到 90%。在 1991 年，食物与营养委员会的一个特别委员会提出了使政策制定者、医疗卫生工作者、食品企业、教育者和其它人员能用于实施膳食指南的策略[67]。1995 年，食物与营养委员会的另一个特别委员会发表了一份关于预防和治疗肥胖症的报告[68]。国立癌症研究所将其营养教育研究和促进工作的努力集中在“一天五份(five a day)”的计划，计划的目的在于增加水果与蔬菜的消费量。1995 年 6 月，USDA 发布了一项最后法令，要求到 1996～1997 年时，学校午餐计划要达到与膳食指南一致[69]。

未来的膳食指南　为了制定 1995 年版膳食指南的推荐内容所成立的顾问委员会也提出了对未来膳食指南的制定、用途以及实施的建议。该委员会认为医务总监和美国科学院关于膳食与健康的主要科学报告是制定膳食指南的基础，并且建议这样的报告在必要时应当更新[4,32]。他们还特别提出了需要研究的项目：儿童时期脂肪摄入量对长期健康的影响；体重降低对比体重维持；以及酒精饮料消费与心

表 1　其他国家的一般膳食推荐量

	足够性	平衡		适度						其它建设
	食物的多样性	高复杂 CHO 和纤维	能量/活动/体重	脂肪，总	饱和脂肪酸	胆固醇	糖，外加	盐/钠	酒精	
奥地利[38]	+	+	+	+	+	−	+	+	+	a
加拿大[39,40]	+	+	+	+	+	−	−	+	+	b
中国[41]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	c
捷克斯洛伐克[42]	−	+	+	+	−	−	+	+	+	−
法国[43]	+	+	+	+	+	+	−	+	+	d
德国[44]	+	+	+	+	−	−	+	+	+	e
希腊[45]	−	+	+	+	−	−	+	+	−	f
匈牙利[46]	+	+	+	+	−	−	+	+	+	g
爱尔兰[47]	−	+	+	+	+	−	+	+	+	−
意大利[48]	+	+	+	+	−	+	+	+	+	−
日本[49,50]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	h
朝鲜[51]	+	−	+	−	−	−	−	+	−	i
墨西哥[52]	+	+	+	+	+	−	+	+	+	j
荷兰[53,54]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	k
新西兰[55]	+	+	+		+	+	+	+	+	l
北欧国家[56]（芬兰、丹麦、冰岛、挪威、瑞典）	+	+	+	+	+	+	+	+	+	m
巴拿马[57]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−
菲律宾[58]	+	−	+	−	−	−	−	−	−	n
葡萄牙[59]	−	+		+	+	+	+	+	+	o
新加坡[60]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	p
斯洛文尼亚[61]	−	+	+	+	−	+	+	−	+	−
南非[62]	+	+	+	+	+	−	+	+	+	q
瑞士[63]	+	+	+	+	+	+	+	+	−	r
英国[64]	+	+	+	+	+	−	+	−	+	s
前苏联[65]	+	+	−	+	+	−	+	+	-	t
委内瑞拉[66]	+	+	+	−	+	−	−	+	+	u

a 促进母乳喂养。吃含钙和铁的食物。
b 限制咖啡因。氟化水。
c 三餐分配能量
d 知道你的危险因素，胆固醇。不吸烟。
e 少动物蛋白。少吃多餐。烹调好，保留营养素
f 少吃红肉，多吃鸡、鱼。愉快进餐。
g 多喝奶。每天 4～5 餐。不吸烟。
h 足够钙。愉快家庭进餐。不吸烟。
i 多吃豆、鱼、奶。愉快家庭进餐
j 促进母乳喂养。少量添加剂。不吸烟
k 用顺式构型的多不饱和脂肪酸替代饱和脂肪酸
l 大量饮水
m 足够必需脂肪酸。蛋白质占能量 15%。三餐和小吃间分配能量
n 促进母乳喂养。食物安全性。健康生活方式。
o 促进母乳喂养。氟化水。多吃奶、鱼
p 促进母乳喂养。减少盐腌、烟熏食物。改变食物摄入以平衡饱和、单不饱和、和多不饱和脂肪酸。
q 至少饮 1 升水、限制咖啡因。
r 多喝牛奶。多饮水。烹调好。
s 愉快进餐。注意食物中的维生素和矿物质。
t 每天至少吃三餐
u 促进母乳喂养。食物安全性。少量动物脂肪。在家进餐。喝水。

血管疾病的关系。还提到了其它一些需要研究的问题，包括电解质平衡与高血压的关系；对健康具有重要作用的植物性食物中化合物的功能和生物利用率；以及教育公众和实施膳食改变的最佳方式。该委员会极力建议制定包括 2 岁以下儿童在内的儿童膳食指南。另一个建议研究消费者对这些指南中信息的理解程度。

该顾问委员会还就膳食指南的制定过程提出意见，建议在将来由两个不同的委员会提出两份报告。第一份报告着重于膳食指南的科学依据，主要对象是政策制定者和卫生工作者；第二份报告着重于把膳食指南中的信息提交给消费者。预计这两份报告将在 2000 年公布。其它计划在 1996 年公布的主要报告有：医务总监关于膳食脂肪与健康的报告，以及美国心脏学会的一份对指南的综述和修订报告。预期这两份报告将提供与总脂肪、某些脂肪酸(包括反式脂肪酸)和胆固醇摄入量有关建议的科学依据。尽管这个指南要采取的方向似乎是清楚的，但是对于要达到的目标和这些指南适用于什么人的问题仍有争议。例如，加拿大儿科学会建议来自脂肪的能量应低于 30%的目标要到青春期后期才适用[70]。

在可预见的将来，膳食指南在总体上的统一将允许政策制订者和卫生工作者把注意力集中在指南实施的问题上。这方面的例子包括，为了实施 1994《健康美国人的健康饮食法案》(PL103-448)，而需要改变学校的食物服务，这一法案要求学校提供的午餐要达到美国膳食指南的要求，包括对总脂肪和饱和脂肪酸的限值。可望食物指导金字塔将继续作为实施膳食指南的措施，能继续广泛用于公立和私立机构的营养教育和促进计划。在美国国际发展署(USAID)、DHHS 和 USDA 的领导下，正在制定一个旨在改善营养的国家行动计划，并且将与其它国家的行动计划一同呈交联合国粮农组织和世界卫生组织，作为对《世界宣言》和《营养行动计划》的后续[33]。

食物指导

在约 100 年以前，Atwater 开始了以科学为依据制定食物指导的工作[11,12]，在其工作中提出了健康、膳食与食物成分之间的基本联系。随着研究基础的发展，食物指导也发生了变化[64,65]。表 2 显示了美国使用的一些较著名的食物指导的某些特点。在 1916 年，Caroline Hunt 发表了第一份食物指导，其中包括了一些熟悉的食物种类[9]。在此后十年中，又发表了几个类似的食物指导，在 30 年代发表的食物指导实际上是食物采购指南，对在一个特定时段内采购和利用食物的数量提出建议。在 1940 年代发表的《七种基本食物指导》和 1950 年代发表的人们熟悉的《四种基本食物指导》中，提出了摄入食物量的建议[10,74~76]。与当时的其它食物指导一样，《七种基本食物指导》或《四种基本食物指导》都是对基本膳食提出的准则，就是说，这种设计只满足一部分(虽然是绝大部分)的能量和营养素的需要。《四种基本食物指导》的设计能够满足 1953 年 RDA 中九种营养素(蛋白质、维生素 A、C、D、硫酸素、核黄素、尼克酸、钙和铁)的 80%[79]。这是设想人们会进食超过指南推荐的食物量以满足其全部需要。指南的目的在于避免营养缺乏。

到 19 世纪 70 年代，膳食建议的目的开始转向关注膳食过剩。在 1977 年，随着美国参议院营养与人类需要委员会(通常称为“McGovern 委员会”)膳食目标的发表[31]，食物指导发生了转折。相应地，USDA 发表了《Hassle-Free 每日食物指导》，该指导对《四种基本食物指导》作了一些小的但是重要的修改[77]。由于主要由脂肪和添加的糖提供能量的食品几乎不含其它营养素，而被分开列为第五类食品，称为脂肪、糖类和酒精。其目的是强调这些食物的摄入需要适量，然而却没有对如何平衡充足与适量提出建议。随着 USDA 和 DHHS 在 1980 年联合发布了《美国人的膳食指南》，USDA 开始着手设计新的食物指导。人们深信如果一个新的食物指导要能被消费者接受，首先需要由专业人士评价并被接受。因此，认为有必要把指导的制定过程形成文件，并且公开征求意见，而且这种文件应包括食物指导的目的和预期目标；某些营养目的；使用的食物成分与食物消费量数据；以及证明能够达到这些特定目的和目标的数据[17,72,78,80,81]。

USDA 的新食物指导所制定的目标是基于 1983 年进行的一项对食物指导演变过程的研究和对专业人员需求的评估研究[82,83]。在被调查的营养学家中，约 3/4 希望《四种基本食物指导》被取代。对《四种基本食物指导》的批评主要是由于它不能覆盖 1980 年 RDA 所列的所有营养素，没有提出对食物成分摄入过多的营养问题进行关注，并且不能有效地交流。有

表 2　主要的美国食物指导和份数(每天)

食物指导	食物份数	富含蛋白质的食物				面包	蔬菜　水果				其它		
		牛奶	肉								脂肪		糖
1916 Caroline Hunt[9,73] 购买指导	5	肉和其它富含蛋白质的食物 10%能量,奶,10%能量,其它 1 杯奶+2－3 份其它 (平均 3 英两)				谷类和其它含淀粉食物 (20%能量) 9 (根据每份 1 英两或 3/4 杯干谷类)	蔬菜和水果(30%能量) 5 (平均 8 英两)				含脂肪多的食物 (20%能量) 9 (根据 1 平匙)		糖(10%能量) 10 (根据 1 平匙)
1933 Stiebeing[13,14] 购买指导	12	牛奶 2 杯	瘦肉,鸡,鱼 9-10/周	干成熟豆、豌豆、和果仁 1/周	蛋 1	面粉,谷类 按需要 每天	黄绿叶菜 11-12/周	土豆,甜薯 1	其它蔬菜和水果 3	蕃茄和橙 1	黄油 —	其它脂肪 —	糖 —
1943 七类食物[74,75] 基本膳食	7	奶和奶制品 3 杯或更多		肉、禽、鱼、蛋、干豆、豌豆、果仁 1-2		面包,谷类 4 或更多(1 英两干,1 片;1/2～3/4 杯,煮熟的)	黄绿叶菜 1 或更多		土豆和其它水果和蔬菜 2 或更多	柑桔类,蕃茄,圆白菜,沙拉,绿叶菜 1 或更多	强化的黄油 人造黄油 每天一些		
1956 四类食物[10,76] 基本膳食	4	奶类 2 杯或更多		肉类 2 或更多 (每份 2-3 英两)		面包,谷类 4 或更多 (1 英两干,1 片; 1/2-3/4 杯,煮熟的)	蔬菜水果类 4 或更多 包括经常吃深绿/黄蔬菜和每天吃柑桔类; (1/2 杯或普通大小块)						
1979 Hassle-Free[77] 基本膳食	5	奶-奶酪类 2 (1 杯,1-1/2 英两奶酪)		肉、禽、鱼和豆类 2 (每份 2-3 英两)		面包-谷类 (1 英两干,1 片; 1/2～3/4 杯,煮熟的)	蔬菜水果类 4 或更多 包括经常吃深绿/黄蔬菜和每天吃柑桔类; (1/2 杯或普通大小块)				脂肪,糖,酒类 根据能量需要使用		
1985 食物指导金字塔[17,78] 总膳食	6	奶,酸奶 2～3 (1 杯,1～½英两奶酪)		肉、禽、鱼、蛋、干豆,果仁 2～3 (共 5～7 英两/天)		面包,谷类,米饭,面食 6～11 强化的全谷 (1 片;1/2 杯,煮熟的)	蔬菜 3～5 深绿/深黄 多淀粉/豆类 其它 (1 杯生,1/2 煮熟)		水果 2～4 柑桔类 其它 (1/2 杯或普通大小)		脂肪,油,糖 总脂肪不超过 30%能量, 甜食根据能量的需要而不同		

2/3 被调查的营养学家表示更喜欢一种针对总的膳食的食物指导，而不是只针对一些基本的食物。其它的研究表明，人们对《四种基本食物指导》非常熟悉，影响了其交流能力[84]。消费者认为它已过时并已为人们所熟知。在广泛综述文献的基础上，一致认为新食物“指导”目标应如下：

- 针对全面的健康，而不是针对个别的疾病；以当前的科学研究资料为基础；
- 针对总的膳食，包括考虑充足与适量两方面；
- 从现实出发，用普通食物来满足营养目标；
- 有灵活性，允许消费者作最充分的选择；
- 有可用性，可反映消费者关于食物和利用食物的想法；
- 实用性，考虑到要喂饱整个家庭或其它人群组；
- 可进一步发展和能预见未来膳食建议的方向。

食物指导营养目标的制定和更新是与现行的 RDA、膳食指南和其它权威机构的建议相一致的(见图 1)[78,81]。《指导》表达了对充足和适量两方面的关注。就充足而言，对 2 岁及以上年龄组健康人群的能量、蛋白质、维生素和矿物质摄入量的目标是达到 RDA 的 100%。对于碳水化物和膳食纤维的目标是通过增加蔬菜、水果和谷类(特别是全谷类制品)的食用达到高于通常的摄入量。就适量而言，对总脂肪的摄入限量是占能量的 30%或更低，饱和脂肪酸的限量是占低于能量的 10%。胆固醇的限量为 300mg，钠为 2400mg。对于添加的糖类，其目的是达到能量需求平衡而不要超过通常的摄入量。总能量的目标是，推荐量能够覆盖 2 岁以上中等活动强度的个体。

食物的类别基本上是依据营养素含量划分的，但也参考在进餐时食物的通常食用方式和在过去食物指导中的食物分类方式。在一些主要食物类别中，也进一步分成亚类，以强调某些被关注的营养素。例如，将蔬菜分成五个亚类以表示它们对维生素、矿物质和膳食纤维的特殊贡献；将谷类产品又划分为强化和全谷类产品，以表示它们的膳食纤维含量。同 Hassel-Free 食物指导一样，富含脂肪或添加糖而同时含维生素和矿物质很少的食物单独列为一类；这类食物被称为脂肪、油和糖。尽管这类食物中也包括含酒精饮料，但没有在这一类食物的名称中反映出来，其目的是为了使指南可以更容易地用于那些讨论到不适用酒精饮料的对象。

在设定每份食物量的大小时考虑了四个因素：按典型食物消费调查报告中的每份食物大小；使用方便(例如，容易加倍或相除的家用基本单位)；营养素的含量相近(例如半杯面食、半杯大米和一片面包提供大约相同量的营养素)；以及用传统的(在其它食物指导中所使用的)每份食物的大小。有时确定每份食物的大小因素之间造成了相反的结果。例如在全国调查中所报告的一份典型的谷类制品大约相当于两片面包或一杯面食。然而在传统的教育材料和过去的食物指导中使用的大小是一片面包和半杯谷类或面食。如果在新食物指导中使用较大的每份量，则谷类的最低份数将是 3 份而不是 6 份。这可能会给人以新食物指导提倡减少谷类食物消费的错误印象，因为与《四种基本食物指导》相比，新食物指导推荐谷类食物的摄入量为 4 份。有鉴于此，决定仍保留一片面包作为一份谷类食物的大小。对于脂肪、油及糖类食物，没有规定一份的大小，因为指导要求少食用这些食物。

确定在总的膳食中各类食物的份数以及脂肪与添加糖的允许量是一个两阶段的过程。首先是建立营养素轮廓，以确定一个人从食物类别或亚类中获得一份食物预期能得到营养素的平均量。因此，每类食物的营养素轮廓基本上反映了该类别中最频繁消费的食物。例如美国人消费的谷类产品的主要形式是面包；强化的和全谷的两个谷物亚类的营养素轮廓都反映了这一点。为了符合原有制定一个具有高度灵活性的食物指导的目标，只采用有没有添加脂肪或糖的瘦的或低脂食物来制定营养素轮廓。例如奶类制品的营养素轮廓仅包括脱脂奶；肉类只包括去除全部脂肪的瘦肉和去皮禽肉；水果和蔬菜是没有添加脂肪和糖的。用这种方式可以使人们确定达到营养充足目标的各类食物的份数，同时使那些担心会消费过量的食物份数保持在一个低水平。建立了各类食物份数的范围以覆盖不同性别和年龄组的 RDA 范围，这些由低脂、瘦的和不添加脂肪和糖的食物构成的食物类别，所提供的能量范围为 1220～1990kcal(5.104～8.326MJ)。

在这一过程的第二阶段，计算来自第一阶段的营养素密集型食物类别的能量与由食物与营养委员会推荐的能量供给量(约 1300～3000kcal 或 5.439～12.552MJ)间的差数，以此来确定能添加到

膳食中的脂肪和糖的量[3]。添加的可分离的脂肪量，应限制在保持总脂肪量(包括来源于瘦肉、禽肉、鱼、甚至少量来源于谷类、蔬菜和脱脂奶的"不可分离的脂肪")不超过总能量的30%。制定了一个可分离脂肪的营养素轮廓以反映消费者可以从脂肪、油和糖类中，或从其它含脂肪较多的食物类别(如排骨、干酪和松饼)中选择一些食物的愿望。因此，脂肪的组成为1/3动物脂肪(包括肉类脂肪、禽类脂肪、黄油和猪油)，1/3人造奶油和其它植物起酥油，以及另1/3植物油。允许摄入添加的糖是能量平衡中的剩余量。添加糖的营养素轮廓反映了碳水化物和蔗糖的能量。脂肪、油和糖类不被认为是蛋白质、维生素或矿物质的主要来源，但维生素E除外。

如果食用了各类食物中的各样常见食物，并且至少保证食用了适合其年龄和性别组能量水平的最低食物份数(表2)，则由食物指导提供的营养素水平(包括蛋白质、维生素和矿物质)可达到100%RDA的目标(表3)。例如，4～6岁儿童的推荐能量摄入量为1800kcal(7.531MJ)，接近食物指导中最小份数食物提供的能量；成年女性为2200kcal(9.205MJ)，大约相当于中等份数食物提供的能量；以及成年男性为2900kcal(12.134MJ)，接近于最高份数食物提供的能量。例外的是孕妇铁的RDA为300mg/d，即使摄入了食物指导推荐的食物份数的上限，也不能满足；然而，通常建议孕妇应补充铁剂[3]。对纤维的估计是基于假定谷类食物的最低份数的一半为全谷类制品。对胆固醇的估计基于限制每周为3或4个蛋黄。对钠的估计是假定在家庭制备食物时或在餐桌上不加盐，但是这些估计值包括了在食物加工过程中添加的钠，例如面包、人造黄油和腌瘦肉。在能量摄入水平较高时，由于摄入较大量的食物，因而保持胆固醇和钠在限值内较困难。

表3 由食物指导金字塔提供的营养素和其他食物成分水平

食物成分	食用份数[1]	
	最低	最高
能量(kcal)	1600	2800
宏量营养素(占热量的百分比)		
蛋白质	20	16
脂肪	30	30
饱和脂肪	9	9
单不饱和脂肪	10	10
多不饱和脂肪	8	8
碳水化物	52	55
矿物质(mg)		
钙[2]	880	1095
铁	11.5	19.2
镁	273	399
磷	1244	1654
锌	11.4	16.1
钾	2780	4130
钠	1350	2210
铜	1.1	1.9
维生素		
维生素A(视黄醇当量;RE)	1973	3059
维生素E(mg)	7.6	13.7
硫胺素(mg)	1.3	2.2
核黄素(mg)	1.8	2.5
已形成的烟酸(mg)	15.8	25.8
维生素B_6(mg)	1.5	2.4
维生素B_{12}(μg)	7.2	9.4
抗坏血酸(mg)	104	191
叶酸(μg)	256	423
其它成分		
胆固醇(mg)	256	348
膳食纤维(g)	17	27.5

续表

[1]最低和最高食用份数，见食物指导金字塔图形。

[2]按两份牛奶计算；三份牛奶将提供8英两脱脂牛奶中更多的其它营养素，如，302mg钙。

在1988年，开始了一项与一家市场研究公司(Porter Novelli)的合作计划，出版和试验一份关于专门为新食物指导的消费者公告，包括对指导基本原则的阐述。已制成几种图表，并已经以美国普通成年人为目标群众进行测试。一种圆形图被认为是无想像力的、老式的、或所提供的信息都已知道。参加者认为两种用来描述食物类别的最少份数的方块图不能传达足够的信息，因为既没有食物类别的份数范围，也没有表示脂肪、油和糖。有一种图形是一个倒置的金字塔，在顶部显示的是一条代表谷类的宽带；而脂肪、油和糖类在底尖部。很多人不喜欢这一图形，因为它给人们以不稳定或失去平衡的感觉。最后，金字塔形的设计被广泛认可；它使人感到新颖、有趣、和容易记忆(图2)。这幅图被选定作进一步完

善，因为它被认为能最好地传达指导原则的三个关键，即多样化、平衡和适量。通过各种食物类别的名称和金字塔各个部分显示食物类别。每类食物中的食物品种则通过食物图形来表示。各类食物之间的平衡或比例则是通过各类食物图形在金字塔中所占面积的大小和食用份数来表达。含高脂肪和添加糖的食物的摄入要适量，则是通过金字塔顶部的最小部分来表示，并标明“要少用”。在各类要节制选择的食物中，以添加的脂肪和糖符号的密度来表示。

1991 年对金字塔图案和其它备选方案做了进一步测试，应答者超过 3000 人，包括黑人、白人、西班牙裔人、低收入成年人、教育程度低于高中的成年人、食物援助计划的参加者、以及从二年级到高中的儿童、教师、消费提倡者、食品企业和商贸社团也参加了这项调查。对两项设计进行了最终测试，一幅是碗，另一幅是金字塔。在传达平衡与适量的概念方面，这两种设计的差异大且很明显。仅通过一个相对简单的问题来测试对食物类别的概念，即要求参加者阅读食物类别名称。这个问题未能显示出碗和金字塔设计的差别。起初人们担心消费者会误以为位于塔顶的食物比位于底部的食物更重要，但这一担忧在测试中没有被证实。事实上，人们发现碗的设计会传达更多的错误信息。在对所有亚人群的测试中，一致的结论是金字塔的设计更有效。

在 1992 年，USDA 和 DHHS 联合发布了食物指导金字塔的图形，随后公布了一份消费者简报和研究报告[1,72,74]。在 1993 年，美国营养师学会为这一制定过程获得了营养教育方面的总统循环奖。至今，营养与卫生专业人员、教育者、新闻媒体和食品企业对食物指导金字塔的广泛使用，已经使它成为一种有效的教育工具。食物指导金字塔被广泛地应用在食品标签上，并且被编入许多健康促进和教育材料。在 USDA 的国家农业图书馆有一个数据库，可帮助专业人员了解使用金字塔的研究工作和教育材料，这些资料也可以通过国际互联网络(Internet)获得。

未来的食物指导　建立食物指导金字塔的目的之一是使其具有可演变性，也就是使它可适应 RDA 和膳食指南的将来改变。因为制定食物指导是为了同时满足多种营养目的，而且因为食物指导提供了营养素的模式，所以食物金字塔较其它形式更容易适应 RDA 或膳食指南将来的改变。然而，重要的是要记住，可以被食物指导适应变化的类型并不表示消费者愿意或容易实行此指导。



图 2　食物金字塔

对于某些营养素，RDA 可以作相当大的改动才需要对食物指导作出改动，例如，食物指导可提供足够的蛋白质、抗坏血酸、叶酸、维生素 A、硫胺素、核黄素、尼克酸、维生素 B_{12} 和磷以适应于 RDA 至少增加 50%的变动。任何一种营养素 RDA 的降低也不大可能影响食物指导，因为影响各类食物份数的因素很多。例如，降低抗坏血酸的 RDA 不会降低水果的推荐食用份数，因为水果是低能量、低脂肪、高维生素 A、高叶酸和高纤维素的食品。然而，对某些营养素设定摄入量上限会造成一些问题。例如，关于蛋白质摄入量的上限，在青年女性的食物指导模式中很容易被超过。在这种情况下，作为蛋白质主要来源的肉、奶和谷类的摄入份数实际上取决于蛋白质以外的其它因素，如锌、铁、钙和维生素 B_6 的 RDA。用豆类代替肉类作为矿物质的来源不能解决此问题，因为肉类和豆类两者的蛋白质含量都很高。与膳食纤维相关的推荐量的改变比较容易包括在食物指导中，因为可以特别强调在各类食物中选择高纤维食物。在估计食物指导提供的膳食纤维水平时(见表 3)，是假定每周食用几次高纤维食物(如豆类)，并且面包类食物的最低推荐份数中至少有一半是全谷类制品。这些食物摄入量的增加会对纤维摄入量有显著影响；例如，如果所有摄入的 6～11 份的谷类食品都是全谷类，则食物指导膳食的总膳食纤维水平可能升高到 21～35g。

对于某些性别-年龄组来说，只有当现行的食物指导提供的某些营养素水平与 RDA 很接近时，RDA 的改变才必须改变食物指导金字塔；特别是在某类

食物中某些营养素含量较高，而不是均匀地分布于各种食品时。因 RDA 的改变而比较难于适合现行食物指导的例子包括，增加某些性别、年龄组的铁、锌、维生素 E 和维生素 B_6 的 RDA，或增加钙的 RDA 超过 1 400mg 时，即使是这些营养素，也可通过选择几种良好来源的主要食物亚类而比较容易地适合食物指导。例如，可以强调增加谷类、蔬菜和肉类食品中富含铁和维生素 B_6 的亚类的消费。另一方面，钙(主要集中于奶类食品)或维生素 E(主要集中于高脂食物)可能因 RDA 的大幅度提高而需要对食物的分类作较大的变动，或推荐的食用份数需要改变。

在制定食物指导时，一个主要考虑的问题是可能改变与适量有关的膳食指南。对于某些参数，只要当前的食物指导不作重大改变，膳食指南就可能适应而无需改变。当假定按食物指导选择所有低脂的、瘦的和不加糖的食物时，就可达到最低的能量摄入水平。根据这种假设，金字塔中食物的最低推荐份数能提供 1200kcal(5.021MJ)的能量，最高推荐份数可提供约 2 000kcal(8.368MJ)的能量。这些膳食中大约有 16%的能量来自脂肪。假如按食物指导从主要食物类别中均选择低脂肪、瘦的食物，并且用非脂肪物质(如糖类)来平衡能量，就可能得到最低脂肪供能百分比。根据这种假设，提供 1 600～2 800kcal (6.694～11.715MJ)能量的膳食将有约 12%的能量来源于脂肪。如果是另一极端，膳食中的能量全部用脂肪来平衡，则将有约 37%的能量来源于脂肪。若要使来源于脂肪的能量达到低于 12%，则需要改变食物类别中的食物组合。例如，用禽肉和鱼肉取代肉、禽、鱼类食物中的全部牛肉，可进一步使脂肪占能量百分比从 12%降低到 9%，但是由牛肉提供的某些营养素(如锌)则会低于 RDA。用豆类取代所有的肉、禽和鱼类可进一步使脂肪占能量的百分比降低至 6%，但是纤维摄入会升高到 44～65g。

关于脂肪酸在膳食中的分布情况，膳食指南的某些改变可以通过改变不同来源的外加(可以分离的)脂肪来适应。在现行的食物指导中，假定总脂肪摄入量中约半数来源于主要食物类中低脂肪的、瘦的食物中不能分离的脂肪，而另 1/2 来源于可以分离的脂肪(假定为动物脂肪、植物起酥油和油的混合物)。这样，由饱和、单不饱和及多不饱和脂肪酸供能的百分比估计分别为 9%、10%及 8%。如果目标是进一步降低饱和脂肪酸，则可将可以分离的脂肪改变为仅包括植物油(如玉米油和人造黄油)，就可使饱和脂肪酸的供能比例降低到 6%～7%，而同时多不饱和脂肪酸的供能比则相应升高。如果目的是提高单不饱和脂肪酸(假设的地中海膳食)，则可以把所有的外加脂肪来源改变为橄榄油[15,85]。根据这种假设，由饱和、单不饱和及多不饱和脂肪酸供能的百分比分别为 7%、18%及 4%。如果目的是在使用食物指导金字塔的前题下尽可能降低脂肪的摄入，则可以用糖来代替所有的外加脂肪。其结果将会使估计的脂肪酸供能比分别为 4%、4%和 2%。

可以通过改变胆固醇主要来源的建议使现行的食物指导适应于膳食指南中与胆固醇有关的改变。现行食物指导规定每周食用蛋黄不超过 3 或 4 个。如果完全不吃蛋黄，估计食物指导膳食模式中的胆固醇水平会减低约 90mg/d。在食物指导中，如果用植物油取代动、植物油混合所构成的可以分离的脂肪，则可以再减少胆固醇 20～35mg。这些改变合在一起将会使食物指导金字塔膳食模式中估计的胆固醇水平降低到 150～230mg/d。因为已经规定人们在奶类食品中选择脱脂奶，在肉类中选择低脂肪瘦肉和无皮禽肉，如要使胆固醇摄入量降到更低水平，则可能需要对现行食物指导作出较大改变。膳食指南中如要进一步限制钠的摄入量，则现行的食物指导将难以适应。尽管食物指导膳食模式中钠水平的估计值不包括外加的盐、调味品和大多数加工食品，其钠的范围已达 1350～2210mg/d。

评论

最近关于膳食、基因和疾病相互关系的研究提示，会有一天可将健康膳食的建议修改得更适合于个体，但这恐怕在不远的将来还不会实现。在今后的十年中，关于解决对 RDA 的定义和指标，以及如何把营养素标准、膳食指南与食物指导结合起来的政策性争论，可能对以人群为基础的健康饮食建议产生重大影响。与现行的建议相比，未来的建议可能会提高某些维生素和矿物质的推荐摄入量和降低总脂肪和饱和脂肪酸的摄入量。然而，不论推荐值的高或低，在实施中的基本困难仍然在于如何平衡两个有相互竞争性的目标，即既要营养足够，而又要避免营养过度；而且应是美味、方便、安全和价廉的膳食。膳食的摄入量数据和偶然的观察结果均表明，实施

这些建议的进展很慢。制定将来对营养素标准、膳食指南和食物指导所需要进行哪些研究已比较明确。对今后工作的更大挑战在于将已知的健康饮食方式找出付诸实施的途径。

表 2 主要的美国食物指导：食物类别及食用份数(除特殊标明外均指每日量)

参考文献

1. US Department of Agriculture, Human Nutrition Information Service (1992) The Food Guide Pyramid. Home and Garden Bulletin No. 252. US Government Printing Office, Washington, DC
2. US Department of Agriculture/Department of Health and Human Services (1990) Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans, 4th ed. Home and Garden Bulletin No. 232. US Government Printing Office, Washington, DC
3. Food and Nutrition Board (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC
4. Food and Nutrition Board (1989) Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. National Academy Press, Washington, DC
5. Harper AE (1990) Dietary standards and dietary guidelines. In Brown ML (ed), Present knowledge in nutrition. International Life Sciences Institute, Washington, DC, pp 491–501
6. Food and Nutrition Board (1994) How should the recommended dietary allowances be revised? National Academy Press, Washington, DC
7. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services (1995) Dietary guidelines for Americans, 4th ed. US Government Printing Office, Washington, DC
8. Food and Nutrition Board (1941) Recommended dietary allowances. National Research Council, Washington, DC
9. Hunt CL (1916) Food for young children. US Department of Agriculture Farmers' Bulletin No. 717. US Government Printing Office, Washington, DC
10. Page L, Phipard EF (1956) Essentials of an adequate diet...facts for nutrition programs. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service Bulletin No. 62-4. US Government Printing Office, Washington, DC
11. Atwater WO (1894) Foods: nutritive value and cost. US Department of Agriculture, Farmers' Bulletin No. 23. US Government Printing Office, Washington, DC
12. Atwater WO (1902) Principles of nutrition and nutritive value of food. US Department of Agriculture Farmers' Bulletin No. 142. US Government Printing Office, Washington, DC
13. Stiebeling HK (1933) Food budgets for nutrition and production programs. US Department of Agriculture Misc. Publication No. 183. US Government Printing Office, Washington, DC
14. Stiebeling HK, Ward M (1933) Diets at four levels of nutrition content and cost. US Department of Agriculture Circular No. 296. US Government Printing Office, Washington, DC
15. World Health Organization, Regional Office for Europe, Nutrition Unit (1994) Background to the WHO regional office for Europe's involvement in the development of the traditional healthy Mediterranean diet pyramid [statement distributed at Oldways symposium, June 20–25]. Changing American Appetites, San Francisco
16. Food and Nutrition Board (1980) Recommended dietary allowances, 9th ed. National Academy Press, Washington, DC
17. US Department of Agriculture, Human Nutrition Information Service (1985) Developing the food guidance system for better eating for better health, a nutrition course for adults. USDA, Human Nutrition Information Service Administrative Report No. 377. US Government Printing Office, Washington, DC
18. Department of Health and Human Services (1990) Healthy people 2000: national health promotion and disease prevention objectives. Public Health Service No. 91-50 212. US Government Printing Office, Washington, DC
19. Block G (1993) Impact of new research on optimal health on the RDAs. In Proceedings of a workshop on future recommended dietary allowances. Rutgers, New Brunswick, NJ, pp 45–55
20. Willett W (1993) Commentary. In Proceedings of a workshop on future recommended dietary allowances. Rutgers, New Brunswick, NJ, p 100
21. Food and Nutrition Board (1986) Nutrient adequacy: assessment using food consumption surveys. National Academy Press, Washington, DC
22. Basiotis PP, Welsh SO, Cronin FJ, et al (1987) Number of days of food intake records required to estimate individual and group nutrient intakes with defined confidence. J Nutr 117:1638–1641
23. Van Itallie TB, Woteki CE (1985) Health implications of overweight and obesity. In Health implications of obesity [National Institutes of Health consensus development conference, program and abstracts]. Department of Health and Human Services, Washington, DC
24. Mertz W, Tsui JC, Judd JT, et al (1991) What are people really eating? the relation between energy intake derived from estimated diet records and intake determined to maintain body weight. Am J Clin Nutr 54:291–295
25. Committee on Medical Aspects of Food Policy, United Kingdom (1991) Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Department of Health Report on Health and Social Subjects No. 41, HMSO, London
26. National Science and Technology Council (1994) Science in the national interest. Office of Science and Technology Policy, Executive Office of the President, National Science and Technology Council, Washington, DC
27. Committee on Health, Safety and Food, National Science and Technology Council (1994) Meeting the challenge: health, safety and food for America [forum]. Office of Science and Technology Policy, Executive Office of the President, National Science and Technology Council, Washington, DC
28. Food and Nutrition Board (1994) Opportunities in nutrition and food sciences, research challenges and the next generation of investigators. National Academy Press, Washington, DC
29. National Association of State Universities and Land-Grant Colleges (1994) Food systems for consumer health workshop. Washington, DC.
30. American Heart Association (1961) Dietary fat and its relation to heart attacks and strokes. Circulation 23:133–135
31. US Senate Select Committee on Nutrition and Human Needs (1977) Dietary goals for the United States, 2nd ed. US Government Printing Office, Washington, DC
32. Department of Health and Human Services (1988) The Surgeon General's report on nutrition and health. Public Health Service No. 88-50210. US Government Printing Office, Washington, DC

33. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization (1992) International conference on nutrition: world declaration and plan of action for nutrition. FAO/WHO, Rome
34. National Cholesterol Education Program (1990) Report of the expert panel on population strategies for blood cholesterol reduction. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health Publication No. 90-3046. NIH, Bethesda, Md
35. National Cholesterol Education Program (1991) Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health Publication No. 91-2732. NIH, Bethesda, MD
36. National High Blood Pressure Education Program (1993) Working group report on primary prevention of hypertension. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health Publication No. 93-2669. NIH, Bethesda, MD
37. National Institutes of Health Consensus Statement (1994) Optimal calcium intake. Department of Health and Human Services, NIH Consensus Statement 12:4. NIH, Bethesda, MD
38. National Health and Medical Research Council, Commonwealth of Australia (1992) Dietary guidelines for Australians. Commonwealth Department of Human Sciences and Health. Australia Government Publishing Service, Canberra, Australia
39. Health and Welfare Canada (1990) Nutrition recommendations: the report of the scientific review committee. Minister of Supply and Services, Ottawa, Canada
40. Health and Welfare Canada (1990) Action towards healthy eating...Canada's guidelines for healthy eating and recommended strategies for implementation. Report of the Communications/Implementation Committee. Minister of Supply and Services, Ottawa, Canada
41. Chinese Nutrition Society (1990) Recommended dietary allowances for nutrients and dietary guidelines of China. Acta Nutrimenta Sinica 12:10–17
42. Berger S (1989) Dietary guidelines in East European countries. In Dietary guidelines: proceedings of an international conference. Cornell International Nutrition Monograph Series No. 21. Cornell University, Ithaca, NY, pp 112–157
43. Conseil National de l'Alimentation (1990) Eat well for better health—ten guidelines. Conseil National de l'Alimentation, Paris, France
44. German Society of Nutrition (1991) Recommendations on nutrient intake, 5th ed. German Society of Nutrition, Federal Republic of Germany, Franfurt, Germany
45. Greek Society of Nutrition (1989) Dietary guidelines for Greece. Greek Society of Nutrition, Athens, Greece
46. Hungarian Society of Nutrition (1987) Dietary guidelines for Hungarians. National Institute of Food, Hygiene and Nutrition, Budapest, Hungary
47. Food Advisory Committee (1984) Guidelines for preparing information and advice to the general public on healthy eating. Department of Health, Dublin, Ireland
48. Italian Society for Human Nutrition (1986) Livelli di assunzione giornalieri raccomandati di engeria e nutrienti per la popolazione Italiana Revisione 1986–87. Nutrition Foundation of Italy, Milan
49. Japanese Ministry of Health and Welfare (1985) Dietary guidelines for health promotion. Health Promotion and Nutrition Division; Health Services Bureau, Tokyo, Japan
50. Japanese Ministry of Health and Welfare (1990) Dietary guidelines for preventing chronic disease. Health Services Bureau, Tokyo, Japan
51. Korean Nutrition Institute (1988) Korean dietary guidelines. Seoul, Korea
52. Chavez M, Chavez A, Madrigal H, Rios E (1993) Guias de Alimentacion Mexico. Instituto Nacional de la Nutricion, Mexico
53. Food and Nutrition Council, Netherlands (1986) Guidelines for a healthy diet. Ministry of Health, Welfare and Culture, Ministry of Agriculture, and the Ministry of Economics, The Hague, Netherlands
54. Netherlands Nutrition Council (1991) Reassessment of the advice on fat consumption contained in guidelines of a healthy diet 1986. Minister of Welfare, Health and Cultural Affairs, Minister of Agriculture, and Nature Management and Fisheries, The Hague, Netherlands
55. New Zealand Food and Nutrition Policy Taskforce (1991) Food for health. Department of Health, Te Tari Ora, Wellington, New Zealand
56. Nordisk Ministerrad (1989) Nodic nutrition recommendations, 2nd ed. Standing Nordic Committee on Food (PNUN); Updated: Expert Group for Diet and Health 1992, Stockholm
57. Asociacion Nurticionistas de Panama (1994) Guias de Alimentacion Panama (version preliminar). Asociacion Nutricionistas de Panama, Panama
58. Interagency Committee on Nutrition (1990) Nutritional guidelines for Filipinos. Interagency Committee on Nutrition, The Phillipines
59. Nutrition Research Centre of National Institute of Health, Portugal (1982) Revista do Centro de Estudos de Nutricao. Ministry of Health, Portugal. Eur J Clin Nutr (1990) 44(suppl 2):95–96
60. National Advisory Committee on Food and Nutrition, Training and Health Education Department, Ministry of Health, Singapore (1989) Guidelines for a healthy diet. Ministry of Health,Singapore
61. Ministrstvo za Zdravstvo (1993) Zdravstvenega Varstva Republike Slovenije do leta 2000. Ministrstvo za Zdravstvo, Ljubljana, Zaloska
62. Nutrition Services Subcommittee, Health Matters Advisory Committee, Department of Health, South Africa (1992) Sensible diet-guidelines for South Africa. Department of Health, South Africa
63. Swiss Federal Office of Public Health (1990) Dietary recommendations for the general population of Switzerland. Swiss Federal Office of Public Health, Berne, Switzerland
64. Health of the Nation—Nutrition Panel (1992) Eight guidelines for a healthy diet. Health Education Authority, London
65. Institute of Nutrition, USSR Academy of Medical Sciences, Ministry of Health (1990) Dietary guidelines. Eur J Clin Nutr 44(suppl 2):99–100
66. Instituto Nacional de Nutricion, Fundacion Cavendes (1991) Guias de Alimentacion para Venezuela. Fundacion Cavendes, Caracas, Venezuela
67. Food and Nutrition Board (1991) Improving America's diet and health, from recommendations to action. National Academy Press, Washington, DC
68. Food and Nutrition Board (1995) Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. National Academy Press, Washington, DC
69. US Department of Agriculture, Food and Nutrition Service (1995) Nutrition guidance for child nutrition programs. USDA: school meals initiative for healthy children (final rule). Fed Register 60:31188–31222

70. Health and Welfare Canada (1993) Nutrition recommendations update...dietary fat and children. Report of the Joint Working Group of the Canadian Paediatric Society and Health Canada. Minister of Supply and Services, Ottawa, Canada
71. Welsh S, Davis C, Shaw A (1992) A brief history of food guides in the United States. Nutrition Today, Nov/Dec, pp 6–11
72. Welsh S (1994) Atwater to the present: evolution of nutrition education. J Nutr 124(9S):1799S–1807S
73. Hunt CL (1921) A week's food for an average family. US Department of Agriculture Farmers' Bulletin No. 1228. US Government Printing Office, Washington, DC
74. US Department of Agriculture, War Food Administration (1943) National Wartime Nutrition Guide. USDA Leaflet. US Government Printing Office, Washington, DC
75. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service (1946) National food guide. USDA Leaflet No. 288. US Government Printing Office, Washington, DC
76. US Department of Agriculture (1958) Food for fitness—a daily food guide. USDA Leaflet No. 424. US Government Printing Office, Washington, DC
77. US Department of Agriculture, Science and Education Administration (1979) Food, Home and Garden Bulletin No. 228. US Government Printing Office, Washington, DC
78. Welsh S, Davis C, Shaw A (1992) Development of the Food Guide Pyramid. Nutrition Today 27:12–23
79. Food and Nutrition Board (1953) Recommended dietary allowances, revised 1953. Publication No. 302. National Research Council, Washington, DC
80. Cronin FJ, Shaw A, Krebs-Smith SM, et al (1987) Developing a food guidance system to implement the dietary guidelines. J Nutr Educ 19:281–302
81. US Department of Agriculture, Human Nutrition Information Service (1993) USDA's food guide, background and development. Human Nutrition Information Service Misc. Publication No. 1514. US Government Printing Office, Washington, DC
82. Light L, Cronin F (1981) Food guidance revisited. J Nutr Educ 13:57–62
83. Gillespie AH (1987) A survey of nutritionists' opinions on objectives of a dietary guidance system. J Nutr Educ 19: 220–224
84. Shepherd SK, Sims LS, Cronin FJ, et al (1989) Use of focus groups to explore consumers' preferences for content and graphic design of nutrition publications. J Am Diet Assoc 89:1612–1614
85. American Dietetic Association (1994) ADA supports USDA Food Guide Pyramid, not Mediterranean diet pyramid [press release]. June 20. American Dietetic Association, Chicago

[General Information]
书名=现代营养学（第七版）
作者=（E.E.齐格勒）Ekhard E. Ziegler,（L.J.小法勒）L.J. Filer, Jr.著；闻芝梅, 陈君石主译
页数=615
出版社=人民卫生出版社
出版日期=1998
SS号=10148692
DX号=000002114865
URL=http://book.szdnet.org.cn/bookDetail.jsp?dxNumber=000002114865&d=0872294C650F462D5960675 7AF4A55F7

封面
书名
版权
前言
目录
译者序
序言
第１章　能量需要
第２章　人体体成分
第３章　饥饿、食欲与进食
第４章　肥胖
第５章　碳水化物
第６章　膳食脂肪
第７章　必需的膳食脂肪
第８章　蛋白质与氨基酸
第９章　膳食纤维
第１０章　水
第１１章　维生素Ａ
第１２章　维生素Ｄ
第１３章　维生素Ｅ
第１４章　维生素Ｋ
第１５章　维生素Ｃ
第１６章　硫胺素
第１７章　核黄素
第１８章　维生素Ｂ６
第１９章　烟酸
第２０章　维生素Ｂ１２
第２１章　叶酸
第２２章　生物素
第２３章　泛酸
第２４章　钙和磷
第２５章　镁
第２６章　盐、水与细胞外容积的调节
第２７章　钾及其调节作用
第２８章　铁
第２９章　锌
第３０章　铜
第３１章　硒
第３２章　氟
第３３章　锰
第３４章　铬
第３５章　其它微量元素
第３６章　碘缺乏与碘缺乏病
第３７章　妊娠与哺乳
第３８章　婴儿期的营养需要量
第３９章　青少年
第４０章　老化与营养
第４１章　运动
第４２章　动脉粥样硬化
第４３章　营养与高血压
第４４章　糖尿病
第４５章　骨质疏松症和骨软化病的营养学进展

第４６章　肾脏疾病
第４７章　肝病中的营养问题
第４８章　癌与膳食
第４９章　胃肠道疾病
第５０章　膳食摄入量的估计
第５１章　营养流行病学
第５２章　美国的营养监测
第５３章　肠内与肠外营养
第５４章　营养素与药物间的相互作用
第５５章　酒精在医学和营养学方面的作用
第５６章　营养与免疫：缺锌小鼠淋巴细胞生成作用的破坏
第５７章　食品中的有毒物质
第５８章　营养素与基因的相互作用
第５９章　宏量营养素代用品
第６０章　抗氧化剂
第６１章　对食物的不良反应
第６２章　营养素状态与中枢神经系统功能
第６３章　先天性代谢缺陷
第６４章　营养素标准、膳食指南与膳食指导