

• 综述 •

锰的神经行为毒性

上海医科大学劳动卫生教研室 (200032) 林洁 (综述) 陈自强 (审校)

锰的毒作用主要表现在神经精神系统方面,慢性锰中毒以锥体外系神经障碍为主,并伴有精神症状。关于锰中毒机理国内外有大量报道,但尚未完全阐明。本文拟对近几年来国内外有关文献作一综述。

1 锰的神经毒作用

锰中毒早期多表现为情绪或性格的改变。应用WHO推荐的神经行为核心测试组合(NCTB),发现锰作业工人在临床体检、脑电图、尿锰等均无明显异常的情况下,已出现情感、反应速度和运动协调等方面改变^[1]。Chia等报道,锰接触工人早期可出现运动功能改变,主要表现为运动速度、视觉扫描、视觉运动协调性、视觉运动反应速度及视觉运动协调稳定性等均有明显下降^[2]。在记忆方面,锰接触工人在未出现明显神经衰弱症候群时,即可出现记忆商(MQ)下降,其中指向记忆、联想记忆、图象自由记忆有明显下降^[3]。在情绪方面,可表现出紧张焦虑、抑郁、慌乱、易于疲劳、敌意增强^[4]。

锰中毒中、晚期病人表现为一系列锥体外系神经障碍,类似帕金森综合症。Newland等用MnCl₂给猴染毒,当累积剂量大于40mg/kg体重时出现运动性震颤,但未出现肌张力障碍,核磁共振研究揭示锰的行为效应与苍白球及黑质内锰含量增高一致^[5]。Duncan等应用Tc-99m-HMPAO SPECT研究1例长期接触锰的病人,发现其右侧尾状核和双侧丘脑的局部血流量(RCBF)明显减少,而同时核磁共振检查显示正常^[6]。

2 锰神经毒性的病理学改变

锰进入脑组织后,主要分布在大脑皮层、下丘脑、脊髓,并随时间延长在脑内积蓄增加^[7]。锰能选择性地贮留在纹状体神经细胞的突触内,并使纹状体的神经元数减少。另外,大鼠染锰后,神经元树突棘数量随剂量增加而减少,高剂量下锥体细胞树突分枝则明显减少。电镜观察可见黑质和尾壳核中多数细胞的溶酶体数量增加,部分大脑皮质神经细胞出现核仁边移或核膜内陷,而溶酶体减少或消失的部分尾壳核神经细胞则呈核染色质边集和核膜双层结构消失^[8]。

3 锰的神经毒作用机理

锰的神经毒作用机理尚未完全阐明,可能涉及以下几个方面。

3.1 多巴胺自氧化和细胞保护机制受损

锰可通过氧化多巴胺而产生毒作用。锰对天然黑色素及合成多巴胺的黑色素有吸附性,长期接触可使锰在含黑色素组织中堆积,并自动氧化多巴胺,结果形成自由基和细胞毒醌。儿茶酚胺自氧化不需要酶蛋白参与,并能被金属离子促进,而儿茶酚胺自氧化过程中产生的氧自由基可能是神经元变性的一个因素^[9]。另一方面,锰可破坏脑细胞保护机制。锰可使脑的GSH浓度、GSH过氧化物酶、过氧化氢酶、GSSG还原酶活性降低,而γ-谷氨酰半胱氨酸转肽酶活性增强。锰还可通过可逆性竞争机制抑制人脑谷胱甘肽-S-转移酶。另外,过氧化物酶活性降低很可能与锰诱导的脑内血红素代谢活性改变有关。总之,这些细胞保护机制受损后,就使多巴胺能神经元内积累过量的氧自由基(OH⁻, O²⁻, OH)和H₂O₂,随之产生氧化应激和神经元变性^[10]。

3.2 锰可直接影响神经细胞

锰可影响神经元酸性磷酸酶和三磷酸腺苷酶的活性,破坏溶酶体和线粒体,使神经细胞发生退变。对染锰小鼠的酶组化研究发现,酸性磷酸酶发生扩散及活性增高,而硫胺焦磷酸酶和双氢烟酰胺腺嘌呤二核苷酶-四唑还原酶活性下降,说明锰使神经细胞发生氧化作用及高尔基体功能紊乱^[11]。

在体外细胞培养研究中发现,锰可使PC-12细胞(一种多巴胺能细胞系)发生形态学和代谢改变,表现为三酰基甘油(TG)脂肪酸转运过程受到抑制而引起细胞营养不良,诱发轴突生长过快并加速了细胞变性的过程^[12]。另外,在PC-12细胞培养基内加入锰可使细胞外DA和DOPAC(3,4-双羟苯乙酸)明显减少,而LDH浓度相应增高,说明细胞功能受损。用不含锰的培养基取代含锰培养基后,儿茶酚胺释放仍持续消失,此效应不能被过氧化物酶、还原型GSH、GSH过氧化物酶、SOD等还原剂所逆转。说明锰可直接导致多巴胺能神经元损伤,而产生“生理去神经”效应,使儿茶酚胺释放消失^[13]。

3.3 锰影响能量代谢

锰对线粒体有特殊亲和力。锰可抑制线粒体内三羧酸循环、氧化磷酸化及呼吸链等一系列重要酶系,干

扰能量合成,从而阻碍生物代谢过程,引起细胞损害。 Mn^{3+} 氧化脑内儿茶酚胺产生细胞毒醌类时可减少脑细胞的氧气供应^[14]。Brouillet 等在大鼠纹状体内注射 2 μ ml $MnCl_2$ 后 3 小时,ATP 水平降至对照组的 51%。而乳酸水平增加了 97%。注射一周后进行神经生化分析,发现伴有持续的 NMDA (N-甲基-D-门冬氨酸) 兴奋性毒性损伤,多巴胺、 γ -GABA 和 P 物质浓度降低,而类生长抑素和类神经肽 Y 的免疫反应性不变。认为锰的毒性包含了一个 NMDA 受体介导的过程,锰可能通过破坏有氧代谢而产生间接的兴奋性毒性作用,导致神经元变性^[15]。

3. 4 锰对其他金属元素的影响

过量的锰可影响体内铜、铁、锌、钙的含量。纹状体、中脑和丘脑摄取锰的同时,杏仁核、丘脑下部的镁、锌减少,而铜在大脑皮质、纹状体、丘脑和小脑等脑区的含量却增加。锰在中枢神经系统的迅速蓄积破坏了体内的离子稳态作用,机体为了维持其正常状态,必须重新进行调整,从而导致了微量元素的平衡紊乱。结果,依赖于这些金属离子激活或以这些金属离子作为活性中心的酶的活性因此而降低,另外,酶结构中某一特定金属结合位点被另一含量升高的金属离子所竞争而封闭,也可使该酶的功能受到影响。锰可使线粒体内细胞色素 P450 活性增加,并抑制氧化磷酸化作用,从而破坏线粒体内的钙平衡状态^[16]。亚急性锰中毒使大鼠脑内铜含量明显增高,而铜可以激活 DA- β 羟化酶,使去甲肾上腺素的合成增加,导致脑内去甲肾上腺素含量的增加。因此,锰中毒使脑内的去甲肾上腺素含量增加可能是铜水平增高所致,而不是锰的直接效应^[17]。

4 参考文献

- 1 郑玉新,等. 电焊作业对工人神经行为功能影响的研究. 中国工业医学杂志 1994; 7 (3) : 145~146
- 2 Chia SE, et al. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. Scand J Work Environ Health 1993; 19 : 264~270
- 3 董宣. 锰对作业工人记忆力损害的调查. 中国公共卫生 1994; 10 (3) : 123~124
- 4 李成,等. 电焊作业对机体神经行为功能的影响. 宁夏医学杂志 1993; 15 (1) : 13~16
- 5 Newland MC, et al. Persistent effects of manganese on ef-

- 6 Duncan WL, et al. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT evaluation of neurotoxicity due to manganese toxicity. J Nucl Med. 1994; 35 : 863~866
- 7 吴卫平,等. 锰在小鼠睾丸和脑分布及对氨基水杨酸钠驱锰实验的研究. 中华劳动卫生职业病杂志 1993; 11 (3) : 143~146
- 8 黄波,等. PAS-Na 治疗锰中毒大鼠中枢神经系统病变的观察. 中华劳动卫生职业病杂志 1994; 12 (4) : 205~207
- 9 Parenti M, et al. Role of dopamine in manganese neurotoxicity Brain Research 1988; 473 (2) : 236~240
- 10 Liccion JJ, et al. Selective vulnerability of glutathione metabolism and cellular defense mechanism in rat striatum to manganese. J Pharmacol Exp Ther 1988; 247 (1) : 156~161
- 11 Gavin C, et al. Mn^{2+} Sequestration by mitochondria and inhibition of oxidative phosphorylations. Toxicol Appl Pharmacol 1992; 115 : 1~5
- 12 Tai SS, et al. Manganese exposure to PC-12 cells alters triacylglycerol metabolism and promote neurite outgrowth. Life Sci. 1993; (52) : 1565~1575
- 13 Vescovi A, et al. Dopamine metabolism alterations in a manganese-treated pheochromocytoma cell line (PC-12). Toxicology 1991; 67 (2) : 129~142
- 14 Monline TJ, et al. Fibroblasts that express aromatic acid decarboxy lase have increased sensitivity to the synergistic cytotoxicity of L-dopa and manganese. Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 128 (1) : 116~122
- 15 Brouillet EP, et al. Manganese injection into the rat striatum produces excitotoxic lesions by impairing energy metabolism. Exp Neuro 1993; 120 (1) : 89~94
- 16 Aschner M, et al. Manganese neurotoxicity: cellular effects and blood-brain barrier transport. Neurosci Biobehav Rev. 1991; 15 : 333~340
- 17 姜丘明,等. 对氨基水杨酸钠对锰中毒大鼠体内锰、铜水平的影响. 中国药理学与毒理学杂志 1992; 6 (3) : 185~187

(收稿: 1995-07-10) 修回: 1995-09-19)