

关基因表达上调)是为了试图修复 DNA损伤和诱导细胞凋亡(bax与 c-myc基因表达上调)。但苯导致血液中毒过程中,基因表达失调的具体情况以及基因之间的相互影响目前还并不清楚,需进一步研究。

综上所述,尽管科学工作者进行了大量的研究,但目前苯中毒的机制仍然不清楚。在苯中毒过程中,启动的细胞信号转导通路很多,某些细胞信号转导通路被异常激活,而某些却受阻,形成了错综复杂的调控网络,人们对该领域的认识并不十分清楚,有待于进一步深入。进一步了解与苯中毒有关的细胞信号转导通路可以为研究苯中毒的机制提供线索,为预防和治疗苯中毒提供新的依据。但到目前为止,大部分对细胞信号转导通路的研究还存在一定局限性,研究对象大多为试验动物和细胞模型,结果外推到人的适用性还并不清楚,仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Ruben R R, Marjano E C, Efarin Garrido. Benzoquinone activates the ERK/MAPK signaling pathway via ROS Production in HL-60 cells [J]. Toxicology 2005 209: 279-287.
- [2] Zheng JH, Pyatt DW, Gross SA, et al. Hydroquinone modulates the GM-CSF signaling pathway in TR-1 cells [J]. Leukemia 2004 18 (7): 1296-1304
- [3] Joanne Wan, Louise M W. The effects of benzene and the metabolites Phenol and catechol on c-Myc and Pin-1 signaling in HD3 cells [J]. Toxicology and Applied Pharmacology 2004 201: 194-201
- [4] Yoon B, Hirabayashi Y, Kawasaki Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor mediates benzene induced hematotoxicity [J]. Toxicol Sci 2002 70: 150-156
- [5] Helen JB, Louise MW. Investigating the role of the aryl hydrocarbon receptor in benzene initiated toxicity in vitro [J]. Toxicology 2006 (1): 1-9
- [6] Evans W H, Martin P E. Gap junctions: structure and function

- (Review) [J]. Mol Membr Biol 2002 19: 121-136
- [7] Edgar Rivedal, Giselawitz. Metabolites of benzene are potent inhibitors of gap junction intercellular communication [J]. Molecular Toxicology 2005 79: 303-311
 - [8] Wang H, Bi Y, Tao N. Differentially expressed genes of cell signal transduction associated with benzene poisoning by DNA microarray [J]. Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases 2005 23 (4): 252-255
 - [9] Veronica C N, Grace E K, Carol S T, et al. Exposure of TG-AC transgenic mice to benzene suppresses hematopoietic progenitor cells and alters gene expression in critical signaling pathways [J]. Toxicology and Applied Pharmacology 2004 196 (1): 37-46
 - [10] Yates S, Rayner T E. Transcription factor activation in response to cutaneous injury: role of AP-1 in reepithelialization [J]. Wound Repair Regen 2002 10: 5-15.
 - [11] Gu Z, Fleming C, Chittenden T, et al. e24 a b3 response gene involved in growth suppression and apoptosis [J]. Mol Cell Biol 2000 20: 233-241
 - [12] Shou Y, Li N, Li L, et al. NF-kappaB mediated up-regulation of bcl-X (S) and bax contributes to cytochrome c release in cyanide induced apoptosis [J]. Neurochem 2002 81: 842-852
 - [13] Luft J C, Benjamin I J, Mestril R, et al. Heat shock factor-1 mediated thermotolerance prevents cell death and results in G2/M cell cycle arrest [J]. Cell Stress Chaperones 2001 6: 326-336
 - [14] Calannes E, Khan G, Aillet F, et al. Mutations in the Ikbalpha gene in Hodgkin's disease suggest a tumour suppressor role for Ikbalpha [J]. Oncogene 1999 18: 3063-3070
 - [15] Ito Y, Yoshida H, Nakano K, et al. Expression of p57/Kip2 protein in normal and neoplastic thyroid tissues [J]. Int J Mol Med 2002 9: 373-376
 - [16] Sears R C, Nevins J R. Signaling networks that link cell proliferation and cell fate [J]. J Biol Chem 2002 277: 11617-11620

锰的神经毒性机制

李秀菊 (综述), 闫永建* (审校)

(山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

摘要: 长期接触高浓度锰会引起锰中毒,但其神经毒性机制尚未完全清楚。本文就锰引起线粒体损伤、溶酶体损伤、细胞凋亡等方面的研究进展作一综述,探索毒性作用机制,为锰中毒的预防和治疗提供依据。

关键词: 锰; 神经毒性

中图分类号: O614.711 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2007)06-0396-03

Review on the neurotoxicity mechanism of manganese

LIX iu-ju YAN Yong-jian

(Shandong Provincial Institute of Occupational Health and Occupational Disease Jinan 250062 China)

Abstract: Manganese is one of the essential elements in human body while brain has the highest amount. Manganese often centralizes in mitochondria, playing an important role in human metabolism. Long-term over exposure to manganese can lead

收稿日期: 2007-03-16 修回日期: 2007-05-30

作者简介: 李秀菊 (1981-) 女, 硕士生, 研究方向: 职业病学。*: 通讯作者, 研究员, 硕士生导师, E-mail: yyj82003@163.com

©1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

to manganese, however, its neurotoxicity mechanism is still kept unclear. This paper will make an expatiation on various aspects such as mitochondrion damage, lysosome damage, free radical impairment, apoptosis, gene polymorphism and so on that should be helpful to explore manganese neurotoxic mechanism, improve its prevention and therapy.

Key words: Manganese; Neurotoxicity

锰是人的必需微量元素之一,在体内发挥重要作用。锰与酶形成金属结合酶,如丙酮酸羧化酶,参与体内物质代谢;锰还是多种酶的辅助因子或激活剂,如锰特异性地激活葡萄糖转苷酶,促进骨骼代谢。此外,锰还可以消除疲劳,增强记忆力^[1]等。锰缺乏动物会出现骨骼异常、运动失调、生殖功能障碍等,人类在合理膳食条件下无锰缺乏的报道。因锰的毒性很小,生理需要量与中毒量的比率约为 1:200^[1,2],故短期摄入锰引起的中毒报道较少,但若长期慢性接触可致中毒。

锰中毒与锰作业时间、锰烟尘浓度、防护措施有密切关系。锰主要以烟尘形式经呼吸道吸收,入血的锰与血浆中的 β -球蛋白结合为转锰素^[2]分布于全身,小部分进入红细胞形成锰卟啉,并迅速从血液中转移到富有线粒体的细胞中,以不溶性磷酸盐的形式蓄积于肝、肾、脑及毛发中,且细胞内的锰 2/3 贮留于线粒体内;少部分经胃肠道吸收的锰入肝,在血浆铜蓝蛋白作用下将 Mn^{2+} 氧化成 Mn^{3+} ,再经铁传递蛋白转运至脑毛细血管络丛^[3]。人工试验注射 $MnCl_2$ 后,多积聚在黑质塞梅林氏神经节、豆状核和小脑^[4]。锰的中枢神经系统损伤,早期以神经行为毒性为主,晚期则以锥体外系损害为主。锰中毒神经毒性机制尚未完全清楚,本文拟对锰引起线粒体损伤、溶酶体损伤、细胞凋亡等方面的研究进展作一综述。

1 线粒体功能失调

1.1 锰改变脑组织线粒体乌头酸酶活力

锰取代了顺乌头酸酶的第 4 个不稳定铁,在抑制酶的催化功能的同时提高了该酶与 mRNA 的结合能力,利于转铁蛋白复合体的表达及限制铁蛋白的形成,导致铁从血液向脑脊液流动,造成脑铁含量增高^[4,5],而外周血中铁代谢失常,脑细胞铁含量增加,使氧自由基形成过多,加重过氧化作用,进而诱导氧化应激及自由基生成过多,能量产生障碍,最终导致细胞凋亡。

1.2 锰作用于呼吸链复合体传递酶

细胞呼吸器的有氧呼吸链由位于线粒体内膜的还原型烟酰胺二核苷(复合体 I NADH)、脱氢酶琥珀酸脱氢酶(复合体 II)、细胞色素 bc 复合酶(复合体 III)和细胞色素氧化酶(复合体 IV)催化进行,这 4 种酶一起催化电子转移从线粒体细胞器向内膜间隙移位,酶复合体 I、II 是电子传递链的入口,酶复合体 III 则接受来自于酶复合体 I、II 的电子,并继续传递给复合体 IV,如果酶复合体 I、II、III 的活性降低,将阻断由三羧酸循环产生的 NADH 及 $FADH_2$ 还原当量进入线粒体呼吸链进行 α 磷酸甘油穿梭、苹果酸-天冬氨酸穿梭等后续的电子传递过程,从而导致 ATP 合成障碍。体外实验表明 $MnCl_2$ 对呼吸链酶复合体活性有影响,少量锰剂先影响琥珀酸脱氢酶,随着染锰剂量增加,4 种线粒体复合体活性都明显

降低^[6]。锰阻断能量转换,使线粒体膜电位下降,ATP 产生减少,细胞在无能量供给的情况下走向死亡。

1.3 自由基作用

锰能特异性地蓄积在线粒体中,在富有线粒体的神经细胞和神经突触中,锰以 Mn^{2+} 、 Mn^{3+} 和 Mn^{4+} 三种状态存在。锰中毒时,大量的锰被氧化成高价态,价态越高,毒性越强^[7],在价态转化过程中,可产生单电子转移,生成不配对电子自由基,引起线粒体自由基增加,而自由基能引起线粒体损伤及生物大分子改变,形成大量的过氧化物、超氧化物等细胞毒物,引起神经细胞变性;锰还通过抑制呼吸链的电子传递,使线粒体氧自由基负荷增加,后者又可反作用于呼吸链电子传递,产生抑制作用,形成恶性循环。线粒体自由基含量增加,使还原性过氧化物酶活性降低,且自由基可攻击酶蛋白和线粒体膜^[8],导致线粒体电子传递和呼吸功能受阻,细胞能量代谢障碍致细胞死亡。

总之,各种有毒有害因素作用于线粒体,影响细胞呼吸和能量代谢,可能是其神经毒性机制之一。

2 溶酶体自消化

溶酶体是由单层膜围绕、内含多种酸性水解酶类的囊泡状细胞器,其主要功能是对自身衰老凋亡的细胞、入侵的细菌、病毒、有害物质进行细胞内消化,是人体内的“清道夫”。锰中毒时自由基增多,可增加神经细胞的代谢,提高溶酶体活性,膜通透性增强,溶酶体酶逸出至胞质,即可引起细胞成分发生不可逆的损害,胞质内可见大量未能分解完全的脂类物质水化后形成的或由于溶酶体中膜性成分消化不全所致的髓鞘样结构,提示溶酶体的激活加速了细胞内退变崩解的细胞器的清除^[9],如果这种保护性反应过强,将导致溶酶体破裂,引起更大范围的死亡。电镜病理观察可见黑质和尾壳核中多数细胞的溶酶体数量增加而溶酶体减少的部分尾壳核神经细胞则出现核染色质边集和核膜双层结构消失^[10]。

3 多巴胺耗竭

锰中毒时,体内大量锰被氧化成高价态,锰可抑制超氧化物歧化酶(SOD),使其对超氧阳离子的歧化作用减弱,这一氧化过程可发生单电子的转移,产生带有不配对的电子自由基导致自由基在体内堆积^[11,12,15];过量锰也可通过激活细胞色素 P450 氧化酶,产生自由基。有研究表明^[12],自由基使巯基耗竭,降低细胞抵抗力,引发多巴胺(DA)自氧化,形成大量的过氧化物、超氧化物、醌类等细胞毒物^[13],多巴胺缺乏电子极易与氨基酸、谷氨酰胺及蛋白质上的巯基发生共价修饰形成半胱氨酰基-多巴结合物,缺乏游离巯基使细胞易受到氧化应激的攻击,使脑内还原型谷胱甘肽(GSH)浓度、还原型谷胱甘肽过氧化物酶、氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原酶活性降低,引起神经细胞变性,黑质纹状体

多巴胺能神经元变性死亡。

4 细胞膜结构功能改变细胞变性死亡

锰能选择性抑制神经末梢的突触释放神经介质,引起线粒体钙离子负载而使构成钙离子外流的通道开放,细胞变性,表现为 DNA碎片、凋亡小体等特征性变化^[14]。吴萍^[14-15]等通过染毒人神经母细胞瘤细胞探讨锰致神经细胞的氧化损伤机制,检测染毒神经细胞抗氧化酶活力、细胞凋亡情况,认为锰可导致细胞处于氧化应激状态,使抗氧化指数明显下降,丙二醛含量升高,产生的脂质过氧化的速度超过了抗氧化酶的防御作用,致细胞损伤。细胞膜结构功能发生改变;锰染毒后的细胞分裂均停留在 S期,而 S期是细胞 DNA合成期,造成了细胞遗传物质的合成障碍,引起细胞凋亡^[16],其机制可能与 JNK信号传导通路的激活及线粒体跨膜电位崩溃有关^[17]。

5 锰在神经突触传导中的作用

亚细胞微结构及组织化学研究证明^[118],高浓度的锰可影响突触的传递。锰能选择性抑制神经末梢的突触释放神经介质,破坏突触的传递功能。 Mn^{2+} 原子半径与 Ca^{2+} 原子半径接近,可取代 Ca^{2+} 激活钙调素,胞质钙调素的活性异常升高, Mn^{2+} 与 Ca^{2+} 竞争线粒体膜上的同一单向转运体进入线粒体,抑制 Ca^{2+} 移出线粒体,引起线粒体钙离子负载而使构成钙离子外流的通道开放,线粒体膜电位崩解,细胞色素 C从线粒体释放到胞质,激活半胱天冬酶,细胞变性,表现为 DNA碎片、凋亡小体等特征性变化^[19]。体内微量渗析实验表明^[20],由谷氨酸能神经元末梢释放锰入突触间隙,激活谷氨酸门控的阳离子通道,通过干扰酶的蛋白质代谢,导致神经细胞的功能紊乱和病理损伤,从而影响神经突触的传导能力。

6 基因易感性

尽管职业性锰中毒的致病因素业已明确,但是在同样接触水平,同工种、同工龄的工人中,仅有部分人发生中毒,提示对锰敏感性存在着个体差异^[21]。国内外研究学者尝试从基因水平研究对锰的易感性差异问题,动物实验表明细胞色素 P450 氧化酶主要亚族有 CYP1A1、CYP2C13/2C6、CYP2D1/2D4、CYP2E1,其中 CYP2E1 和 CYP2D 在多巴胺神经元表达最明显,研究报道也最多。郑玉新^[22]研究的 CYP2D 基因突变型可能是与锰中毒有关的易感基因之一。

总之,慢性锰中毒引起的神经毒性是有多种酶的参与,经过复杂的神经传导通路综合作用于神经系统靶点^[23],致神经细胞内有线粒体和溶酶体的相应病理改变,部分个体无临床症状,部分个体表现出锥体外系受损的症状。鉴于锰中毒晚期表现为不可逆的进行性肌张力障碍、神经精神病变,所以探索锰中毒机制是锰神经毒性研究中亟待解决的问题,期望能尽早揭示锰中毒发病机制,为锰中毒预防和治疗提供科学依据^[24]。

参考文献:

- [1] Atsushi T. Manganese action in brain function [J]. Brain Research Review, 2003 (41): 79-87.
- [2] Kessler K R, Wunderlich G, Hefer H, et al. Secondary progressive manganese associated with markedly decreased striatal D₂ receptor density [J]. Mov Disord, 2003 18 (2): 217-218
- [3] 朱方争, 姜岳明, 傅娟玲, 等. 亚慢性染锰对大鼠脑和血有核细

- 胞线粒体功能的影响 [J]. 工业卫生与职业病, 2002 28 (2): 107-109.
- [4] 王涤新, 周伟民, 王顺珍, 等. 职业性锰接触对电焊工人健康的危害 [J]. 中国工业医学杂志, 2001 14 (2): 114-115
- [5] 卢玲. 锰干扰铁代谢致神经毒性的作用机制 [J]. 国外医学卫生学分册, 2002 29 (3): 170-173
- [6] Gerber GB, Leonard A, Hanson P. Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of manganese compounds [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002 42 (1): 25-34
- [7] 杨文草, 高晓玲, 王培安, 等. 锰对人体必需元素干扰的研究 [J]. 中国职业医学, 2002 27 (1): 15-17.
- [8] 杜凤其, 姜岳明, 莫雪安, 等. 锰神经毒性机制的研究进展 [J]. 铁道劳动安全卫生与环保, 2006 33 (2): 109-111
- [9] Yekel R A, Crossgrove J S. Manganese toxicokinetics at the blood-brain barrier [J]. Res Rep Health Eff Inst, 2004 (119): 59-73
- [10] 张志红, 张兆诺, 徐明. 慢性锰中毒的神经毒性机制 [J]. 职业与健康, 2003 19 (1): 6-7
- [11] Stepniewski M, Kolażyk E, Pieczyńska A, et al. Antioxidant enzymes and pulmonary function in steel mill welders [J]. Int J Occup Med Environ Health, 2003 16 (1): 41-47.
- [12] Maher P, Schubert D. Signaling by reactive oxygen species in the nervous system. Cell Mol Life Sci, 2000 57 (8-9): 1287-1305
- [13] Dobson A W, Erikson K M, Aschner M. Manganese neurotoxicity [J]. Ann NY Acad Sci, 2004 10 (12): 115-128
- [14] 陈小霞, 陈醒觉, 朱长才. 电焊作业对工人血清抗氧化系统的影响 [J]. 工业卫生与职业病, 2006 32 (3): 136-138
- [15] 徐文, 陈景元, 王枫, 等. 锰对多巴胺能神经细胞 SN4741 生长及细胞周期分布的影响 [J]. 中国职业医学, 2003 30 (1): 12-14
- [16] 吴萍, 张杰, 李洁, 等. 锰的神经毒性机制探讨 [J]. 中国公共卫生, 2005 21 (7): 800-802
- [17] 陆彩玲, 郭松超. 锰与神经细胞凋亡 [J]. 中国药物与临床, 2004 4 (3): 173-175
- [18] Snaili S S, Hsu Y T, Carvalho A C, et al. Mitochondrial calcium and proapoptosis proteins as mediators in cell death signaling [J]. Med Biol Res, 2003 36 (2): 183-190
- [19] Kitazawa M, Wagner J R, Kirby M L, et al. Oxidative stress and mitochondrial mediated apoptosis in dopaminergic cells exposed to methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl [J]. Pharmacol Exp Ther, 2002 302 (1): 26-35
- [20] Oubrahim H, Chock P B, Stadman E R. Manganese induced apoptosis cell death in N18 T3 cells via caspase-12-path [J]. Biochem, 2002 27 (23): 20135-20138
- [21] Chang J Y, Liu L J. Manganese potentiates nitric oxide production by macrophages [J]. Brain Res Mol, 1999 68 22-28
- [22] 郑玉新. 锰的神经毒性研究进展 [J]. 国外医学卫生学分册, 1997 24 (3): 129-132
- [23] Roth J A, Garrick M D. Iron interactions and other biological reactions mediating the physiological and toxic actions of manganese [J]. Biochem Pharmacol, 2003 66 (1): 1-13.
- [24] 潘举升, 王晓江, 方梅芳, 等. 高炉锰铁冶炼工人锰中毒的三十五年防治研究与分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2001 19 (2): 118-121