

铜对神经系统影响的研究进展

李敏 彭西 崔敏* (四川农业大学动物科技学院, 四川雅安 625014)

摘要 从铜在神经系统中的分布、功能、相关酶活性、细胞凋亡、代谢障碍等方面综述铜对神经系统的影响。

关键词 铜; 神经系统; 影响

中图分类号 S852.3 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2008)01-00216-03

铜是人和动物的必需微量元素之一。铜在体内大部分以结合态存在, 如与蛋白结合形成铜蛋白, 铜还以酶辅助因子的形式参与体内30多种酶的组成和活化, 并通过酶的活性中心或激活剂的形式影响动物的造血、代谢、生长和免疫等生理功能。在神经系统的主要含铜酶有细胞色素氧化酶、铜锌超氧化物歧化酶和铜蓝蛋白, 这些酶都与肌体的抗氧化有关。目前的研究还发现铜能增强肌体促甲状腺释放激素、生长激素释放抑制激素等的分泌^[1], 影响儿茶酚胺代谢^[2]。在神经系统, 铜过量或不足都会引起神经系统结构和功能的改变。铜参与神经系统功能调节除了通过影响神经系统含铜酶的活性外, 还具有调节神经受体、内分泌和神经系统相关基因表达的作用。神经系统常见疾病如: 肝豆状核变性、帕金森病、阿尔茨海默病和 Menkes 综合症等都与肌体内铜的含量和代谢密切相关。

1 铜在神经系统中的分布

肌体内的铜在肝、肾、脑、心脏、眼的着色部分以及被毛中的含量最高。铜在脑中的分布, 以下丘脑和嗅觉区的髓鞘、突触体亚细胞结构中的浓度最高, 在延脑和脑桥的线粒体中浓度最低。过量摄入的铜或者铜在体内的代谢障碍使铜在脑组织沉积, 最常见沉积部位为壳核, 其次为苍白球、尾状核、丘脑、红核、小脑、人脑皮层、桥脑等处。在脑组织细胞中, 正常情况下铜主要储存在神经胶质细胞, 过量摄入的铜则蓄积在神经元内, 如在海马和皮质的锥体细胞。铜在体内蓄积过多会造成细胞不可逆损伤, 产生神经毒性。

2 铜对神经组织结构的影响

铜缺乏和铜中毒均可导致神经组织形态结构的改变, 并引起临床神经病变。研究发现, 铜缺乏在中枢神经系统的损伤特征是大脑皮层广泛的髓鞘脱失和进行性的脊髓脱髓鞘。超微结构观察发现进行性尼氏体丢失, 高尔基体异常, 神经元和星形胶质细胞突起改变, 轴索出现变性损伤。铜中毒引起铜离子在大脑广泛沉积, 造成大脑高级中枢严重损害, 沉积于脑基底神经节则引起神经细胞变性或萎缩, 从而发生肌张力增高、不自主活动、假面具症状和扑翼样震颤等锥体外系症状, 有时无锥体外系症状而出现智力减退、痴呆或性格改变精神异常等大脑萎缩表现, 小脑受累则发生共济失调^[3]。

3 铜对神经系统功能的影响

3.1 铜对神经受体的影响

现有的研究资料表明, 铜离子通过影响受体的位点数和配体的亲和力而影响受体与配体

的结合。体外试验证实铜离子能可逆性地抑制大鼠前脑分离的神经膜 M 胆碱受体与³H 标记的高亲和性配体 QNB 结合。用缺铜食物喂养造成体内铜缺乏的大鼠, 其大脑 M 胆碱受体对 QNB 的亲和力减弱。有关铜中毒怎样影响 M 胆碱受体与配体结合的报道尚未见到。³H spiperone 结合测定法测出, 铜、锌离子均能减少大鼠纹状体 D₂-多巴胺受体的特异性结合位点, 这与铜和锌离子与受体的巯基(SH) 结合有关^[4-5]。所以, 铜离子在脑内含量的升高会影响 D₂-多巴胺受体的活性。铜离子通过调节促性腺素释放激素(GnRH) 与受体的作用, 促进培养的大鼠垂体细胞释放黄体生成素(LH)^[6]。

3.2 铜对神经组织激素分泌和递质释放的影响 动物肌体内的铜通过调节神经肽的合成和释放而影响神经肽的水平。现有研究资料显示, 日粮中添加适量高铜可促生长, 其机理与铜促进神经组织分泌生长激素和神经肽有关^[7]。在断乳仔猪静脉中注射组氨酸铜, 得到了与饲料添加高剂量铜(250 ng/kg 铜) 类似的促生长效果, 2 种方式都增加了血清中生长激素 mRNA 含量^[8-9], 表明铜可影响生长激素分泌过程, 这与杨连玉等(2005)^[10]的研究结果一致。在脑内, 主要的含铜酶有单胺氧化酶(MAO), 多巴胺-羟化酶和酪氨酸羟化酶, 这些酶在儿茶酚胺的代谢中有重要作用。王伟等(1998) 研究报道日粮中铜缺乏可使猪和鼠心脏和脾脏中去甲肾上腺素(NE) 浓度降低、下丘脑多巴胺(DA) 浓度上升^[11]。但杨连玉等(2005) 研究发现, 日粮添加高剂量铜(125、250 ng/kg) 时, DA 和 NE 浓度显著升高而生长激素释放抑制激素(SS) 浓度显著降低^[10]。由此推测, 高铜抑制 SS 的分泌可能是通过 DA 和 NE 实现的。根据上述 DA 和 NE 在铜量不同间的变化规律和儿茶酚胺类物质的合成过程看, 铜可能影响了相关酶的活性而发挥对儿茶酚胺的代谢调节。然而, 有研究报道对缺铜而导致共济失调的羊静注一定剂量的 CuCl₂, 可增加脑前区 DA 和 NE 水平, 血浆单胺氧化酶的活性增加, 但脑单胺氧化酶的活性不受影响^[12]。因此, 目前关于铜对儿茶酚胺代谢调节的具体作用机理尚不清楚。

3.3 铜对神经系统相关酶活性的影响 神经系统对缺铜非常敏感, 一旦发生铜缺乏时, 动物脑组织的铜含量及含铜酶活性下降速度比其他组织要快^[13]。已有许多研究结果表明, 铜可影响神经组织中细胞色素氧化酶、铜锌超氧化物歧化酶、铜蓝蛋白等的活性, 造成结构和功能受损。

3.3.1 铜对细胞色素氧化酶活力的影响。 含铜的细胞色素氧化酶(COX) 是线粒体呼吸链中电子传递的受体, 缺铜后该酶活性降低, 脑中儿茶酚胺水平降低, ATP 生成减少, 磷脂和髓磷脂合成受阻, 赖氨酸转化黑色素的过程受阻, 脑细胞代

基金项目 国家自然科学基金资助项目(30471304); 教育部博士点基金项目; 四川省教育厅和科技厅资助项目。

作者简介 李敏(1983-), 女, 四川成都人, 硕士研究生, 研究方向: 动物病理。* 通讯作者。

收稿日期 2007-08-28

谢障碍,表现为运动失调。神经元是高度分化的高能耗细胞,富含线粒体。生物体90%分子氧的消耗过程都在COX处完成,COX在保证脑神经元正常能量代谢、维持神经元正常功能过程中起重要作用^[14-15]。COX活力与神经元活性呈正相关。曹琰等(2003)研究结果显示,铜在0.05、0.16、0.5 mmol/L 3个浓度梯度下COX活力呈线性降低,因此铜过量对神经元的能量代谢活动有明显的降低作用^[16]。

3.3.2 铜对铜锌超氧化物歧化酶(CuZn-SOD)的影响。铜是CuZn-SOD的辅助因子。CuZn-SOD是肌体阻止脂质过氧化损害的重要防御酶。通常认为CuZn-SOD活性的降低或完全失活将导致体内脂质过氧化物大量聚积,氧化损伤肌体,引起一系列相关的疾病。脂质过氧化可能会加重铜氧化还原反应,进一步参与外周神经的损伤。有人推测脑中25%的铜与SOD有关^[17]。张江苏等报道,猪血清CuZn-SOD含量随铜添加量增加而升高。铜缺乏时CuZn-SOD抗氧化活性下降。还有研究表明,老年痴呆症与CuZn-SOD的活性有紧密的联系^[18-20]。

3.3.3 铜对铜蓝蛋白(CP)的影响。CP是一种在所有脊椎动物血清中携带95%以上铜的 α_2 糖蛋白唾液酸酶,主要在肝脏中合成,其生理功能主要是作为铜的一种载体运输蛋白,清除体内的自由基,抑制脂质氧化过程,从而保护细胞膜结构。细胞内铜的浓度并不影响前CP的合成和分泌,但在CP合成过程中铜的缺乏可引起CP的合成障碍。有研究指出,人或动物缺铜时体内CP含量下降,肌体脂质过氧化作用增强而受损。Goodman等(2003)发现AD患者大脑皮层中铁的含量升高,催化自由基反应,导致神经细胞死亡。细胞内铁蓄积的直接原因是体内CP缺乏或活力下降导致铁运出障碍。研究表明,只有在铜蓝蛋白缺乏的情况下,才会引起中枢神经系统铁的蓄积及相应的神经功能退化^[21]。张苏江等(2003)报道,猪血清CP随铜添加量增加而升高。因此,在饲料中添加适量的高铜可提高肌体的CP含量增强肌体的抗氧化能力。同时,作为一种急时性的反应蛋白,CP可清除体内的自由基,所以在人医临床上检测脑脊液(CSF)CP的含量对中枢神经系统疾病的诊断有重要意义。例如:阿尔茨海默病患者脑脊液铜浓度增加达2.2倍时可显著的检测到CP的升高,在脑恶性肿瘤、脑膜白血病患者的CSF检查中发现CP的含量都较健康人群高^[22]。

3.3.4 铜对脑脊液乙酰胆碱酯酶(ACHE)同功酶和单胺氧化酶(MAO)同功酶谱变化的影响。铜能通过改变ACHE和MAO同功酶谱影响这两种酶的活性。ACHE在哺乳动物大脑内分布广泛,同时它也聚集在脊髓腹角运动神经元胞浆内。柴春彦等(2001)通过对铜缺乏乳牛脑脊液ACHE研究发现ACHE与ACHE活性比值较健康乳牛该比值显著升高。铜缺乏可影响MAO的合成过程中的翻译和转录过程,使MAO合成减少,MAO合成增加而引起脑脊液中MAO同功酶谱的变化改变,改变MAO的生理功能。铜缺乏还可造成神经细胞膜流动性及受体功能的改变,引起单胺类神经递质释放异常,负反馈性地影响MAO的活性。

3.4 铜诱导对原代神经元的基因表达图谱及铜转运相关基因的影响 铜通过参与原代神经元和铜转运相关基因的表

达,影响铜在体内的代谢。陈敏怡等(2004)采用cDNA微阵列技术观察到在铜诱导胚鼠皮层神经元的基因表达谱中铜转运相关基因,并推测这些基因表达的氨基酸醛酸酶、蛋白酶、蛋白衔接子和载脂蛋白参与铜在神经系统的代谢活动^[23]。

铜在体内排泄障碍将导致过多铜蓄积于重要脏器,影响体内重要脏器功能,尤其是神经系统和肝脏等。铜代谢在体内是一个复杂多环节过程,目前对肝细胞与高铜影响研究较多,而针对铜诱导的神经系统代谢途径尚不清楚。陈敏怡等(2004)以元素铜刺激SD大鼠原代培养神经元和正常对照,检出39条有差异表达基因片段,进行测序后经BLAST鼠基因数据库比对,得到已知基因18条,其中为L-半胱氨酸蛋白、载脂蛋白族、信号肽酶、前脑啡肽、鸟氨酸转移酶、醛缩酶等与果糖磷酸氢盐、葡萄糖苷酸酶及神经元特异性烯醇化酶基因的同源性为98%~100%。烯醇化酶(NSE)作为神经元特异性酶,是神经元损伤敏感标志。有报道提出,神经元在铜暴露下烯醇化酶(NSE)及人前脑啡肽原基因(HPPE)等基因表达增强,可推测这些基因可能参与铜在神经系统代谢^[23]。

4 铜与神经细胞凋亡

研究报道显示铜对神经细胞凋亡产生影响,参与神经细胞凋亡的主要基因有bcl-2和bax。吴洁等(2003)对铜缺乏大鼠脑的凋亡检测发现虽然皮质铜含量增加但TUNEL染色减少和caspase-3活性不能被测出,还有研究显示铜缺乏大鼠的心脏,有低Bcl-2现象^[24-25]。故缺铜不会增加神经细胞的凋亡。吴洁等(2003)通过观察铜诱导大鼠大脑皮层和海马组织bcl-2、bax凋亡基因和热休克蛋白70(HSP70)mRNA表达,发现经铜诱导大鼠的皮层和海马组织在mRNA水平显示bax表达增强,bcl-2的表达与正常对照无显著差异,HSP70基因表达降低。崔恒敏等(2006)研究报道,雏鸡日粮铜水平达到300 ng/kg以上时,TUNEL法检测,肝脏组织切片中凋亡细胞检出率随日粮铜水平的升高而升高^[26]。上述研究表明,铜过量促进基因bax的表达,引起细胞凋亡。

5 铜代谢障碍相关的神经系统常见疾病

最近一些研究结果把铜和某些严重的神经系统疾病联系起来,普遍认为由铜介导产生的自由基是导致神经损害的原因之一。例如:肝豆状核变性(HLD)是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病,患者可能因体内缺乏 α_1 -球蛋白,血清结合铜的能力降低,不能与铜形成血浆CP,血浆内呈游离状态铜增加进入组织沉积下来,过多的铜主要沉积在肝、脑、肾和角膜组织中引起全身病变,同时检测可以发现血清铜和血浆铜蓝蛋白浓度降低;另一方面,胆汁铜的排泄障碍,也会引起铜在肝、脑等组织的蓄积^[27]。阿尔茨海默病(AD)是发生在老年期和老年前期的神经系统退行性疾病,其发病机理是铜介导淀粉样前体蛋白(APP)的合成,APP又反过来指导铜代谢所致。在患者体内存在金属离子平衡的严重失调,脑神经纤维网中可检测到铜、铁、锌浓度升高,在淀粉样斑块中浓度更高,铜浓度达0.4 mM。因此认为铜离子的代谢紊乱,是AD发病的重要因素^[21]。帕金森病(PD)是原发于黑质—纹状体通路的锥体外系变性病,其发病机制复

杂。但铜在发病过程中也起一定作用,研究发现患者黑质中铜水平降低,脑脊液中铜浓度却升高。在PD患者的神经系统中检测到过量自由基的同时可检测到 Cu^{2+} 的含量增加^[28]。因此可以推测,铜作用于PD患者可能是其介导自由基的产生而产生的神经损伤。Menkes综合征是遗传性铜代谢病,患者由于基因缺陷不能使细胞中铜转运至细胞间液或入血,导致肌体铜缺乏,同时在肠粘膜上皮、肾小管和胎盘滋养层极化上皮细胞,铜输出障碍,故铜缺乏是Menkes综合征病因的假说。中枢神经系统疾病是临床的常见病、多发病,CSF检查是中枢神经系统疾病诊断、鉴别诊断的重要手段。如中枢神经系统白血病(CNSL)患者脑脊液铜(CSF-Cu)检测含量明显高于对照组及非中枢神经系统白血病组,其机制可能是由于患CNSL时脑脊液白细胞增高,使CSF-Cu的含量升高所致^[29]。此外,铜的缺乏或过量一旦损害神经系统必定会引起肌体的一系列其他临床病变^[27]。

6 结语

铜对神经系统影响作用机理主要是通过其参与组成和调节神经系统的酶,特别是抗氧化酶类活性而实现的。铜缺乏和过量引起的各种动物缺乏症与中毒症已有许多研究报道。有关铜对神经系统影响研究报道主要集中在铜缺乏和体内铜代谢障碍引起的病变,而高铜对神经系统的影响及其机理研究文献报道很少。自从Braud(1945)首次认识到高铜可以显著提高猪的生产性能后,由于其方便廉价,被广泛的应用为饲料添加剂。随着高铜作为添加剂在生产上的广泛使用,时有动物铜中毒发生,甚至造成环境污染和危害人类健康。有关铜中毒对其他组织系统影响的报道较多,但对神经系统影响的报道缺乏,尚需作深入研究,为高铜对肌体健康影响的机理研究提供依据,也为动物养殖生产中合理使用铜添加剂提供理论依据。

参考文献

- [1] 柴春彦,刘国艳,石发庆.铜缺乏奶牛脑脊液单胺氧化酶同功酶谱变化特征[J].黑龙江畜牧兽医,2001(9):9-10.
- [2] SUTRENF.Copper deficiency in ruminants recent developments[J].Veterinary Record,1986,119(21):519-522.
- [3] 吴清萍,毛洪兵.铜中毒误诊1例[J].中国误诊杂志,2004(4):636-639.
- [4] SCHENBAMMER A M.Effects of heavy metal cations, sulfhydryl reagents and other chemical agents on striatal D₂-dopamine receptors[J].Biochem Pharmacol,1985,34(19):3405-3406.
- [5] WONG Y W.Reversible inhibition of specific Hsp90α binding by heavy metal ions in rat striatum[J].Res Commun Psychol Psychiatry Behav,1985,10(3):221.
- [6] SCHWARZ L.Copper induces luteinizing hormone release and desensitization of pituitary gonadotrope[J].Biochem Biophys Res Commun,1986,136(1):417.
- [7] 刘国文,王哲.促生长激素轴与铜促生长的关系[J].动物医学进展,2000,21(3):22-24.
- [8] 夏枚生.不同化学形式铜对仔猪生长的影响及其作用机理探讨[J].浙江农业学报,2000,12(5):254-258.
- [9] ZHOU W,KORNEGAY E T,VAN L H.The role of feed consumption and feed efficiency in copper-stimulated growth[J].J Anim Sci,1994,72:2385-2386.
- [10] 杨连玉,杨文艳,李家奎,等.日粮铜源及其水平对猪下丘脑生长抑素分泌的影响[J].中国兽医学报,2005,25(3):198-200.
- [11] 王伟,李韦博.微量元素铜研究进展[J].黑龙江畜牧兽医,1998(9):33-36.
- [12] SMITH R M.Effect of copper status on brain neurotransmitter metabolism in the lamb[J].Neurochem,1976,26(3):451-452.
- [13] DAMS G K.Copper[C]//MERIS W.Face elements in human and animal nutrition.New York:Academic Press,1987:301-364.
- [14] MEENRICKS,ZORUMSKY C F.Glial contribution of excitatory neurotransmission in cultured hippocampal cells[J].Nature,1994,368:59-62.
- [15] KYOKOI, SERGE W,PARMIZ M.Cytochrome c oxidase defects of the human substantia nigra in normal aging[J].Neurobiol Aging,1996,17:843-848.
- [16] 曹琰,白雪涛.铜锌对大鼠神经元细胞色素氧化酶活力的影响[J].环境与健康杂志,2003,20(6):331-335.
- [17] 傅以同,何凤生.中枢神经系统与微量元素锌和铜[J].中国神经精神病杂志,1990(5):313-315.
- [18] FAMILARI A L,MARSCOFF E R,LLESUY S F,et al.The antioxidant enzymatic blood profile in Alzheimer's and vascular disease.Their association and a possible assay to differentiate subjects and controls[J].J Neurol Sci,1996,141(1/2):69-78.
- [19] SERRA J A,FAMILARI A L,KOHANS,et al.Copper-zinc superoxide dismutase activity in red blood cells in probable Alzheimer's patients and their first-degree relatives[J].J Neurol Sci,1994,122(2):179-188.
- [20] ZEMLAN F P,THENHAUS O J,BOGMANN H B.Superoxide dismutase activity in Alzheimer's disease:possible mechanism for paired helical filament formation[J].Brain Res,1989,476(1):160-162.
- [21] 向晓辉,赵晏.铜和阿尔茨海默病[J].国外医学:医学地理分册,2003,24(2):54-58.
- [22] 蒋杰球.脑脊液铜蓝蛋白、层粘连蛋白联合测定对中枢神经系统疾病的诊断价值[J].广西医科大学学报,2002,19(6):835-836.
- [23] 陈敏怡,陆江琴,潘骏,等.铜诱导胚鼠神经元相关基因表达谱初探[J].实用儿科临床杂志,2004,19(11):976-978.
- [24] GYBINA A A,PROHASKA J R.Increased rat brain cytochrome c correlates with degree of perinatal copper deficiency rather than apoptosis[J].J Nutr,2003,133(11):3361-3368.
- [25] 吴洁,刘晓青,潘骏,等.铜诱导大脑皮层和海马组织 bax、bd-2 热休克蛋白70 基因的表达[J].实用儿科临床杂志,2003,10:811-813.
- [26] 崔恒敏,朱奎成.高铜对雏鸡肝细胞周期和凋亡影响的研究[J].畜牧兽医学报,2006,37(9):908-913.
- [27] 杨克敌.微量元素与健康[M].北京:科学出版社,2003:100-106.
- [28] 阮喜云,张中波,马效霞,等.金属在不同疾病中的作用[J].国外医学地理分册,2003,24(3):125-129.
- [29] 陈占荣,王兴旺,邬瑞梅.中枢神经系统白血病患者脑脊液铜、锌及铜比值检查的临床意义[J].山西临床药杂志,1999(10):359-340.

(上接第215页)

- [2] 于洪贤,柴方营,邢东华.泥河水库鲢、鳙鱼生长规律的研究[J].水产学杂志,2000,13(2):58-62.
- [3] 黄飞鹤,陈琴,陈晓汉,等.斑x的含肉率及肌肉营养价值评定[J].广西科学,2001,8(2):156-166.
- [4] 黄峰,严安生,熊传喜,等.黄颡鱼的含肉率及鱼肉营养评价[J].淡水渔业,1999,29(10):3-6.
- [5] 王佳喜,胡少华,黄珍,等.大口胭脂鱼含肉率及肌肉营养成分的测定[J].淡水渔业,1997,27(2):12-15.
- [6] 陈意明,黄钧,蔡子德,等.光倒刺鲃的含肉率和肌肉营养成分分析[J].水利渔业,2001,(21)22-24.
- [7] 胡国宏,于铁梅,刘英,等.怀头鲇的含肉率和肌肉营养成分分析[J].大连水产学院学报,2000,15(4):310-312.
- [8] 谭德清,王剑伟,但胜国.黑尾近红鲃含肉率及肌肉营养成分分析[J].水生生物学报,2004,(28)3:240-246.
- [9] 司凤云,赵春刚,何久胜,等.黑龙江绥滨江段翘嘴鱼白渔业生物学研究[J].水产学杂志,2002,15(1):47-49.
- [10] 周秋白,李有根,陈云香,等.黄鳍含肉率及肌肉营养成分分析[J].淡水渔业,2000,30(11):41-43.
- [11] 陈定福,何学福,周启贵,等.南方大口鲶和鳊鱼的含肉率及鱼肉的营养成分[J].动物学杂志,1990,25(1):7-9,2.
- [12] 王银东,熊邦喜,马徐发.道观水库青梢鱼的肥满度[J].淡水渔业,2003,33(2):54-56.
- [13] 王德寿,杨松林.大鳍x的可量性状、长重关系和肥满度[J].西南师范大学学报:自然科学版,1992,17(4):510-515.
- [14] 徐忠法,李思发,姚爱琴,等.GB/T 18654.9-2002 养殖鱼类种质检验[S].北京:中国标准出版社,2002.
- [15] 李维贤,武德方,陈爱玲,等.大头金线鱼巴的生物学概述[J].淡水渔业,1999,29(4):23-24.