

铝的毒性(综述)

张 兵 天津市食品卫生监督检验所 (300011)

铝普遍存在于自然界,是地壳中最为丰富的元素之一,⁽¹⁾约占地壳的8%,⁽²⁾因此,人们与铝的接触广泛。七十年代以前,铝和铝盐被认为是不能吸收的,无急慢性毒性,很安全,故铝盐和铝广泛地用于食品添加剂、药物、处理水的混凝剂及各种炊具、容器等。自七十年代中期以来,随着分析技术的发展及铝系统毒性报道的增加,人们逐渐加深了铝生物学作用的研究。^(1,2)

1 生活环境中铝的主要来源

饮食中铝的来源有四个方面:(1)饮水;(2)天然食物;(3)食品添加剂;(4)烹调、存放食物的炊具、容器。^(3,4)天然水中铝含量低,一般认为不是铝的主要来源,⁽¹⁾但铝盐广泛用作水的混凝剂,使经过处理的水铝含量增高,⁽³⁾如美国环境保护机构调查报告一些城市饮用水铝含量可超过2~4 mg/L。⁽¹⁾有的地区因水氟含量高,用铝盐除氟,致水中也有相当量的铝残留。⁽⁵⁾此外,地面水如因酸雨影响而呈酸性时,可促使土壤中铝析出而增加水中铝含量。⁽⁶⁾大部分食物,特别是谷物、蔬菜都含有少量的铝,其量多少与植物品种、土壤状况及pH有关。一般食物含铝量在10 mg/kg以下。天然含铝高的食物为茶叶及一些草药,如有的茶叶含铝可达17 g/kg。估计每人每天从天然食物中摄入铝量在西方国家为2~10 mg。⁽⁴⁾含铝的食品添加剂在美国和加拿大允许使用的有8种,⁽³⁾美国用量最大的是酸式磷酸铝钠,1982年仅这种食品添加剂就提供了 4.59×10^5 kg铝,从食品添加剂摄入铝量每人每天即达21.5 mg。用发酵粉制成的焙烤食物及加工制造的干酪是美国膳食中铝的一个重要来源,⁽⁴⁾目前正在逐渐被含钙的食品添加剂所取代。⁽⁵⁾最近一些研究认为铝制饮具、容器也是膳食中铝的来源之一,从饮具、容器中转移出来的铝量受很多因素的影响,如食物的pH、烹饪时间的长短、炊具、容器的类型及怎样使用等。^(4,7)尤其在用铝锅加热酸性食物如西红柿时,可将大量铝溶出转移到食物中去,有人报告每次增加可高达4 mg Al。⁽³⁾美国估计成人饮食每日铝的总摄入量为20~40 mg。⁽⁴⁾

此外,含铝药物的应用也是铝摄入的一个来源。含铝药物主要是抗酸药和止痛剂(加入含铝缓冲剂)

等。⁽⁴⁾这些药物含铝量高,Lion估计按常规服用以上两种药的病人每天可能摄入890~5 000 mg Al和126~728 mg Al,通过这些药物摄入的铝是饮食摄入的20~200倍。^(3,4)医源性铝的来源还包括被铝污染的透析液、静脉营养液及防治高磷酸盐血症所用的磷酸结合剂。⁽⁸⁾

2 铝的代谢

铝的吸收率很低,一般认为小于1%,^(8~10)很多因素都影响其吸收,如pH、维生素D、甲状旁腺素及铝盐的种类等。^(1,8)酸性环境有利于铝吸收,因此铝在胃和接近十二指肠部位的酸性环境吸收较多。^(8,11)Gerger等研究提出人体对氯化铝吸收比氢氧化铝、碳酸铝等都高得多。⁽¹⁾从动物实验可见枸橼酸、乙酸、乳糖、维生素D、甲状旁腺素、低钙、低锌膳食都能增加铝吸收及在组织中存留。^(12~14)现已证实饮食中铝含量的增加能够增加组织和血清中铝含量。⁽¹⁶⁾Gerger和Baier进行铝的平衡试验发现正常受试者每天摄入中等量的铝125 mg,通过机体的调整作用,仅血清铝略有增加,组织中不存留。^(4,9)只有每天摄入的铝大于1 g时,铝可在人体内存留。^(4,16)

至于氟化物的影响,结果报告不一。铝与氟化物形成紧密的化合物,增加铝的溶解性,因此饮食中氟化物增加铝的吸收。相反的看法认为铝降低氟化物的吸收,事实上口服铝已经被用于治疗氟中毒。^(1,11)

吸收的铝大部分与血浆蛋白结合,特别是运铁蛋白和白蛋白。⁽⁸⁾在机体内主要蓄积在骨、甲状旁腺和脑皮质。⁽³⁾

铝主要排泄途径是肾脏。^(1,8)随着铝摄入量增多,尿铝排出量随之增加,一般尿铝排出每日约为15~55 μ g。^(1,8,9)目前还不能肯定正常肾功能的机体在大量口服铝后,是否能排出所有吸收的铝。有学者提出当摄入铝超过肾脏排泄能力时,铝即能在机体内滞留,肾功能有损害的病人不能排出经口摄入吸收的铝。^(1,11)胆汁是排泄许多微量元素的主要途径,但对于铝起码在急性状态不是主要排泄途径。^(1,8)

大部分研究者认为正常受试者血清铝的浓度低于30 μ g/L,^(9,17)而肾衰病人一般大于100 μ g/L。^(17,18)Alfrey认为血清铝并不是反映机体总铝

负荷状态的良好指标,因为血清铝与其他组织中铝的关系仍未肯定,如 Denveq 研究发现肾衰病人血清铝与骨铝之间并不存在相关。^(19,20)Gilli(1983)认为用血清铝评价铝中毒是不适宜的。⁽²¹⁾尽管如此,血清铝一般还是可以反应机体接触铝的程度。⁽¹⁾对于肾病人来讲,如果血清铝大于 200 $\mu\text{g/L}$,将出现明显铝超负荷症状,故一般认为血清铝大于 100 $\mu\text{g/L}$ 时,即应密切注视。^(8,22)

研究中发现机体内有大量铝时发铝含量增高,因此认为发铝可以作为反映机体铝负荷的指标。⁽²³⁾Takagi 等人报道美国人发铝含量为 5.90 mg/kg,波兰为 7.29 mg/kg,加拿大为 17.4 mg/kg,日本为 13.3 mg/kg,印度为 32.0 mg/kg。⁽²⁴⁾发铝含量变异很大,与其他组织中含铝量无相关关系,⁽²³⁾并受到很多因素影响,如发的洗涤方法、使用洗发剂、每周洗发次数等。^(23,24)对于诊断铝中毒,虽然发铝不是一个很好的指标,但对一些高铝负荷又无症状的患者可作为咨询监测时应用。⁽⁸⁾一些学者研究指出反映机体铝负荷状况的最佳指标是骨铝含量,⁽²⁰⁾但在人的生活中一般不容易了解到。

3 铝的毒性

3.1 铝的神经毒性

1972 年 Crapper 等人首先应用原子吸收光谱分析了生物组织中的铝含量,⁽²⁵⁾1973 年又研究发现 Alzheimer 型老年性痴呆(SDAT)和早老性痴呆病人的神经原纤维变性(NFD)同铝导致哺乳动物神经原纤维变性的病理学改变相似,即产生神经原纤维缠结(NFTs)。⁽²⁶⁾正常人的脑铝含量低于 4 $\mu\text{g/g}$ 干重,而 Alzheimer 病病人的脑铝含量是正常人的 1.5~30 倍,在 NFTs 区域显示脑铝含量明显升高,而且病变区域的铝浓度与 NFTs 密度呈正相关。^(26,27)人从中年后期到老年期脑铝含量随年龄的增加而增加,且在海马回的铝含量最高。⁽¹⁰⁾分析亚细胞结构中的铝,认为 SDAT 病人的脑铝蓄积在细胞核内,与神经原的核部分结合,⁽²⁸⁾特别是核的异染色质。^(2,3)1982 年 Perl 等人发现与铝相关的其它慢性脑病,如肌萎缩侧索硬化症(ALS)和帕金森神经机能障碍性痴呆病人的神经原核有铝蓄积,同时发现神经原内有 NFTs 存在,^(14,29)而且各种慢性脑病病人及正常受试者具有 NFTs 的神经原内都有较高水平的铝。⁽³⁰⁾这些发现认为铝与 NFTs 可能存在一定的关系,但还不能证实是一种病因学的关系。⁽⁸⁾

动物实验在猫、兔、狗颅内注射铝可以产生与人

类相似的 NFTs,且脑铝水平也升高,^(2,26,34)但大、小鼠不很敏感,⁽¹⁾如 6 倍于能使猫产生脑病的脑铝浓度,对大鼠不产生任何脑病影响。^(2,31)动物不同种属,不同年龄对铝的神经毒性反应不尽相似。⁽³¹⁾超微结构研究发现铝导致的动物 NFTs 是由单个直径为 10 nm 的细丝组成,而 SDAT 病人的 NFTs 是由成对直径为 10 nm 的细丝组成双螺旋结构,螺距为 80 nm。^(2,14)化学和免疫学试验认为这两种 NFTs 是由不同的蛋白质组成,铝导致的 NFTs 是由正常的神经原细丝多肽组成,SDAT 病人的 NFTs 是由细胞骨架蛋白组成。⁽²⁾SDAT 的病因尚未阐明,铝在脑组织中蓄积,引起神经原退行性病变是老年性痴呆病因学说的几种假设之一。⁽³²⁾

1972 年 Alfrey 首次报导了 35 例透析性脑病,其临床表现是言语困难、惊厥、运动障碍、癫痫发作、脑电图不正常等。⁽³³⁾随后研究发现透析性脑病病人组织中尤其是脑皮质的铝含量是正常人的许多倍,⁽³⁴⁾而且血清铝浓度明显高于正常人。^(17,18)大量流行病学研究显示在透析中心,当透析液中铝含量高或患者口服铝盐时,透析性脑病的发病率就高。^(34,35)当除去透析液中的铝污染,限制口服铝的摄入,则透析性脑病病人的临床症状得到改善,⁽⁸⁾应用铝的螯合剂去铁胺(DFO)能够改善或治愈透析性脑病。⁽³⁶⁾最近一些学者建议应用纯水做透析液,使用透析液的铝含量不应超过 10~15 $\mu\text{g/L}$,最好小于 10 $\mu\text{g/L}$ 。^(8,14)但组织学检查发现透析性脑病的脑组织不具有上述特征的病理学变化。⁽⁸⁾透析性脑病病人的脑铝含量是 SDAT 病人的 5 倍,而非痴呆性透析病人的脑铝也高于 SDAT 病人。Crapper 等人发现透析性脑病和非痴呆透析病人的脑铝主要蓄积在细胞浆内。⁽¹⁵⁾

铝的神经毒作用机制研究指出铝干扰机体各种生物学过程和酶的活性等,如铝与脑钙调节蛋白结合,影响其功能。⁽¹⁾铝蓄积在神经原内,与染色质结合,刺激 RNA 和增加蛋白质的合成。铝可以干扰和抑制轴突运输,由此可能造成神经原内神经纤维的堆积。⁽²⁾从实验可见铝能增加神经递质的崩解或降低神经介质的重吸收。动物实验铝能降低脑组织中胆碱乙酰化酶(CAT)和乙酰胆碱酯酶(AchE)的活性,^(2,41)尤其在神经原纤维缠结的邻近部位 CAT 明显下降,此外也抑制突触体对儿茶酚胺类神经递质的摄取及对某些氨基酸类递质的摄取。⁽³⁸⁾铝还抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶,干扰糖的代谢和磷酸化过程,抑制己糖激酶活性等。^(1,8)尽管有以上各种报导,但迄今对铝的神经毒性机理仍不是很清楚。

3.2 铝的骨骼毒性

在七十年代末期一些学者观察到铝负荷高,有神经系统病症的透析病人产生抗维生素 D 性骨软化,⁽⁴⁰⁾这些病人骨铝含量明显升高。⁽⁴¹⁾1983 年 Ott 等人报道铝中毒性骨软化病人骨铝含量与骨的形成率呈负相关,⁽⁴²⁾而与类骨质呈正相关,⁽⁴³⁾并证实铝蓄积在矿化前沿损害矿化作用,而且对成骨细胞有直接毒害作用。^(44,45)当除去透析液中的铝或限制口服铝盐的摄入,则铝性骨软化的临床症状得到改善。⁽⁸⁾1997 年 Recker 等人报道一例具有正常肾功能而患有消化道溃疡的病人,由于长期服用含铝的抗酸药而产生铝性骨营养不良。⁽⁴⁶⁾随后几位临床医生先后报道长期使用含铝抗酸药病人骨营养不良,并且骨中有铝蓄积。^(47,48)长期接受静脉高营养的病人,由于应用铝污染的酪蛋白营养液而产生骨软化,这些病人骨铝含量升高,改用低铝营养液,病人的骨组织学改变和临床症状得到改善。⁽⁴²⁾应用铝的螯合剂去铁胺(DFO),能够改善或治愈这些与铝相关的骨软化。⁽⁴⁹⁾

动物实验对大鼠和狗用非肠道或口服方式给铝均能导致骨软化,而且组织学改变与人类相似。^(50,51)其病理学的共同特征为:骨铝含量升高,铝沉积在矿化前沿影响矿化,骨形成率下降,非矿化类骨质增多,骨细胞类骨质减少,骨细胞的功能和数量降低。^(8,49,51,52)目前研究认为铝对骨的直接毒作用可能有两个机制:(1)铝沉积在成骨细胞内抑制其功能,降低了骨细胞数量,造成新骨质形成下降,产生骨软化;(2)铝直接抑制矿化作用,如抑制磷酸钙形成羟磷灰石结晶和这种结晶的增长,从而导致骨软化。^(45,51,52)这两种作用同时发生,互不排斥。⁽⁵¹⁾高铝摄入,增加磷的粪便排出。降低尿磷、增加尿钙、降低氟吸收,长期摄入铝可以造成磷酸盐缺乏、钙磷代谢紊乱、严重磷缺乏并影响骨基质形成,矿化速率减慢,骨内膜破骨细胞的骨吸收率增加。⁽³⁾此外还影响维生素 D 的代谢。⁽⁸⁾

3.3 铝的其它毒性

3.3.1 贫血 现已证实铝是小红细胞性贫血和肾疾病晚期病人恶性贫血的一个因素。^(1,8,53)铝显示抑制亚铁氧化酶的活性。⁽¹⁾并与运铁蛋白结合,影响铁的利用。⁽⁵³⁾但目前铝导致贫血的机理仍不清楚。

3.3.2 甲状旁腺 在动物和人体发现铝蓄积在甲状旁腺并抑制它的分泌。^(3,8)

从铝的毒作用可见,铝与下列疾病可能有关:(1)神经系统疾病,包括 SDAT,早老性痴呆,ALS 和帕金森神经机能障碍性痴呆;(2)骨营养不良,包括透析性

骨软化,正常肾功能骨软化及矿物质代谢紊乱;(3)贫血,小红细胞性贫血等。^(1,8,12)

综上所述,由于铝有一定毒作用,人们日常生活中摄入不等量铝,可以在胃肠道中吸收,并存留在组织中,^(3,4)因而日常摄入的铝能否引起神经和骨骼毒性,铝与老年性痴呆和衰老的关系,以及人体摄入多少铝就会有安全问题,已成为亟等解决的研究课题。⁽⁴⁾

4 参考文献

- 1 Alfrey A C. Aluminum. In: Mertz W. Trace element in human and animal nutrition. Academic Press Inc, 1986, 2: 399~413
- 2 Boegman R J, Bates L A. Neurotoxicity of Aluminum. Can J Physiol Pharmacol, 1984, 62: 1010
- 3 Lion A. The prophylactic reduction of Aluminum intake. Fd Chem Toxic, 1983, 21(1): 103
- 4 Gerger J L. Aluminum content of the american. Food Technology, 1985, 5: 73
- 5 刘凤贞,等.环境铝的生物学作用研究近况.环境与健康杂志, 1987, 4(6): 37
- 6 Lion A. The reduction of Al intake in patients with Alzheimer disease. J Environ Pathol Toxicol, 1985, 6 (1): 21
- 7 Trapp G A, et al. Aluminum pots as a source of dietary aluminum. N Engl Meds, 1981, 304(3): 192
- 8 Lion A. Aluminum toxicology and the aluminum - containing medication. Pharmac Ther, 1985, 29: 255
- 9 Greger J L, Baier M J. Excretion and retention of low or moderate levels of aluminum by human subject. Fd Chem Toxic, 1983; 21(4): 473
- 10 Ott S M. Aluminum accumulation in individuals with normal renal function. Am J Kidney Dis, 1985, 6 (5): 297
- 11 Ihle B U, et al. Gastrointestinal absorption of aluminum. Am J Kidney Dis, 1985, 6(5): 302
- 12 Slanina P, et al. Aluminum concentration in the brain and bone rats fed citric acid, aluminum citrate or aluminum. Fd Chem Toxic, 1984; 22(5): 391
- 13 Anthoy J, et al. Absorption, deposition and distribution of dietary aluminium in immature rats: Effects of dietary vitamin D3 and food - born chelating agent. J Environ Sci Health, 1986, 2(B 21): 191
- 14 Perl P D. Relationship of aluminum to Alzheimer's disease. Environmental Health Perspectives, 1985, 63: 149
- 15 McDermott J R, et al. Brain aluminum in aging and

- Alzheimer disease. *Neurology*, 1979; 29: 809
- 16 Greger J L, et al. Mineral metabolism of rats fed moderate levels of various aluminum compounds for short period of time. *J Nutr*, 1985, 115: 1708
- 17 Crapper D R, et al. Aluminum and other metals in senile (Alzheimer) dementia. In: Robert Katzman M D, Bick K L. *Alzheimer's disease: Senile dementia and related disorders*. Raven Press, New York, 1978: 471~485
- 18 Oster O. the aluminum content of human serum determined by atomic absorption spectroscopy with a graphite furnace. *Clinica Chimica Acta*, 1981, 114: 53
- 19 Mayor G H, et al. The metabolism of aluminum and aluminum - related encephalopathy. *Seminar in Nephrology*, 1986, 6(4, suppl 1): 1
- 20 Alfrey A C. Aluminum metabolism. *Kidney Int*, 1986; 29 (Suppl 18): 8
- 21 Gilli P. Is serum aluminum monitoring useful in evaluating aluminum intoxication? *Lancet*, 1983, I : 656
- 22 Savory J, et al. Summary report of an international workshop on the role of biological monitoring in the prevention of aluminum toxicity in man: aluminium analysis in biological fluid". *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 1983, 13(5): 444
- 23 Yokel R A. Hair as an indicator of excessive aluminum exposure. *Clin Chem*, 1982, 28(4): 662
- 24 Takagi Y, et al. Trace element in human hair: an international comparison. *Bull Environ Contam Toxicol*, 1986, 36: 793
- 25 Krishan S S, et al. Determination of aluminum in biological material by atomic absorption spectroscopy. *Analy Chem*, 1972, 44: 1469
- 26 Grapper D R, et al. Brain aluminum in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science*, 1973, 180(4): 511
- 27 Trapp G A, et al. Aluminum levels in brain in Alzheimer's disease. *Biol Psych*, 1978, 13: 709
- 28 DeBoni U, et al. Intracellular aluminum binding: a histochemical study. *Histochemistry*, 1974, 40: 31
- 29 Perl D P, et al. Intraneuronal aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism - dementia of Guam. *Science*, 1982, 217: 1053
- 30 Perl D P, Brody A R. Alzheimer's disease: X - ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle bearing neurons. *Science*, 1980, 208: 297
- 31 Petit T L. Aluminum in human dementia. *Am J Kidney Dis*, 1985, 6(5): 313
- 32 Deboni U, et al. Senile dementia and Alzheimer's disease: A Current view. *Life Sci*, 1980, 27: 1
- 33 张国禾,等. 铝与透析性脑病. *天津医药*, 1982, 5: 318
- 34 Alfrey A C, et al. Metabolism and toxicity in renal failure. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33: 1509
- 35 Alfrey A C, et al. The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxication. *N Engl J Med*, 1976, 294(4): 184
- 36 Ackrill P, et al. Role of desferrioxamine in the treatment of dialysis encephalopathy. *Kidney Int*, 1986, 29 (suppl 18): 104
- 37 Crapper - Mclachlan D R. Calcium - aluminum interaction in brain disease. In: *Normal aging Alzheimer's disease and senile dementia aspection etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment*, 1985: 105 - 110
- 38 Yates C M, et al. Cholinergic enzymes in neurofibrillary degeneration produced by aluminum. *Brain Research*, 1980, 197: 269
- 39 Kim Y S, et al. Aluminum induced reversible change in permeability of the blood - brain barrier to (¹⁴C) source. *Brain Research*, 1986, 377: 286
- 40 Parkinson I S, et al. Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. *Lancet*, 1979, I : 406
- 41 Cournot - Witmer G, et al. Aluminum localization in bone from hemodialyzed patients: relationship to matrix mineralization. *Kidney Int*, 1981; 20: 375
- 42 Ott S M, et al. Aluminum is associated with low bone formation in patients receiving chronic parenteral nutrition. *Ann inter Med*, 1983, 98: 910
- 43 Cournot - Witmer G, et al. Aluminum and dialysis bone disease. *Lancet*, 1979, II : 795
- 44 Ihle B, et al. Aluminum associated bone disease: clinicopathologic correlation. *Am J kidney Dis*, 1982, 2(2): 255
- 45 Faugere M C, et al. Stainable aluminum and not aluminum content reflects bone histology in dialyzed patients. *Kidney Int*, 1986, 30: 717
- 46 Recker R R, et al. Evidence from aluminum absorption from the gastrointestinal tract and bone deposition by aluminum carbonate ingestion with normal renal function. *J Lab Clin Med*, 1977, 90: 810
- 47 Spencer H, et al. Effect of small doses of aluminum - containing antacids on calcium and phosphorus metabolism. *Am J Clin Nutr*, 1982, 36: 32

[下接第 42 页]