



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.021

· 继续教育园地 ·

锌与脑卒中主要危险因素相关性的研究进展

成凯丽 吴丹红

[摘要] 脑卒中的主要危险因素包括高血压病、高胆固醇血症、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、肥胖等。锌不仅与脑卒中的发生发展密切相关,也与脑卒中多个危险因素相关。本文总结了锌的功能及其与脑卒中主要危险因素相互作用及机制的研究进展。

[关键词] 锌; 脑卒中; 危险因素

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

脑卒中是全球成年人致死致残的主要原因^[1-2],因此其防治十分重要。脑卒中的主要危险因素包括高血压病、高胆固醇血症、糖尿病、高同型半胱氨酸血症及肥胖等^[3]。作为人体必需的微量元素,锌在脑卒中的发生发展中发挥着重要作用^[4-5]。越来越多研究表明^[6-10],锌与脑卒中主要危险因素也密切相关。本文主要阐述了锌与脑卒中主要危险因素相关性的研究进展。

一、锌的功能

锌是人体第二大微量元素,参与组成 300 多种酶和 1 000 多种转录因子,在免疫、内分泌、神经、心血管及生殖系统的发育和功能中起重要作用^[11]。血清锌水平在很大程度上取决于锌的摄入量,膳食摄入的锌主要由空肠和十二指肠吸收。

血清锌的稳态对维持机体正常功能十分重要。以大脑为例,神经精神障碍和认知障碍均与锌缺乏有关^[12]。锌缺乏导致的机体损伤归因于活性氧自由基形成增加,并与所有重要生物分子的氧化损伤水平显著相关。过量的锌可能从蛋白质中置换铜,从而催化芬顿反应,造成生物大分子损伤^[13]。因此,过量的锌也可被视为间接促氧化剂。

二、锌与高血压

锌不足和过量都可能促进高血压病的进展。前瞻性队列研究提示,较高的血清锌与高血压病的发生呈正相关^[6]。一项 Meta 分析结果发现,锌补充剂可显著降低成人收缩压^[14]。而在青少年中,锌摄入量与高血压病患病率呈正相关^[15]。这些研究似乎表明,锌离子与高血压病之间存在“U 形”或“J 形”关系,即锌稳态的破坏都会对血压产生不利影响。

研究表明,锌主要通过铜/锌超氧化物歧化酶^[16]、调节细胞内钙离子稳态^[17]、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经压力^[18]影响血压。

三、锌与脂质代谢紊乱

作为 300 多种金属酶的组成成分,锌在机体代谢中起着重要作用。缺锌会导致物质能量代谢过程被打乱,从而促进超重肥胖的发展^[19]。

血清锌水平会影响血脂水平,主要通过锌-α2-糖蛋白(ZAG)参与糖脂代谢^[20]。有前瞻性队列研究发现,尿锌水平增加与美国中年女性代谢综合征风险增加有关^[7]。在脊髓性肌萎缩症患儿中,血清锌水平与高密度脂蛋白水平呈正相关^[21]。在 Wistar 大鼠中,补充锌可逆转高活性抗逆转录病毒疗法诱导的肝脏脂质积聚和损伤^[22]。这些研究表明,血清锌水平降低会引起血脂异常,而补充锌可改善血脂。

此外,血脂水平同样影响机体的锌平衡。在一项研究中,高脂饮食组大鼠与正常对照组相比,甘油三酯升高,脂肪酶活性降低,其脂肪组织中的锌水平降低了 34%^[23]。有临床研究表明,体脂较高的人,体内锌及 ZAG 水平均降低^[24]。

因此,维持机体锌稳态有助于降低脂代谢相关疾病的发生。

四、锌与糖代谢紊乱

越来越多的研究表明,锌在糖代谢中发挥了作用,但其潜在机制尚不清楚^[25]。

锌与糖尿病的相关性仍存在争议。与对照组相比,糖尿病组患者的血清锌水平明显降低^[26]。高尿锌水平对葡萄糖-胰岛素稳态产生不利影响,并进一步增加了糖尿病及其前期的患病风险^[27]。但也有研究表明,血清锌水平与糖尿病及其前期风险均呈正相关^[8]。这些结果在一定程度上说明了锌代谢在糖尿病发展中的重要性。

补充锌可有效改善糖代谢。在诱导的糖尿病大鼠中,增加膳食锌水平可延缓胰岛形态改变并改善胰腺功能^[28]。临床研究提示,补充锌可改善糖尿病前期血糖控制,延缓疾病进展^[29]。我国成年人膳食锌摄入量与新发糖尿病存在“U 形”关系,拐点约为 9.1 mg/天^[30]。

炎症反应可能在锌相关的糖代谢紊乱中起重要作用^[31]。补充锌可增加组织中金属硫蛋白的表达,以降低糖尿病患者的血糖水平并减轻伴随的氧化应激反应^[32]。

基金项目:上海市闵行区大学科建设项目(2020MWDXK01);上海市第五人民医院医学重点专科建设项目(2020WYZDZK04)

作者单位:200240 上海,复旦大学附属上海市第五人民医院神经内科

通讯作者:吴丹红,E-mail: danhongwu@fudan.edu.cn

不仅血清锌水平会影响糖代谢紊乱及糖尿病的发生发展, 临床研究发现, 糖尿病也会影响机体锌稳态(包括低锌血症、高锌血症和饮食锌的胃肠吸收受损)^[33]。

五、锌与高同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸是一种硫氨基酸, 在生理条件下血浆水平较低。研究表明, 高同型半胱氨酸血症与心血管疾病^[34]、阿尔茨海默病及其他神经系统疾病的风险增加密切相关^[35]。

与氧化应激一样, 锌也被认为在同型半胱氨酸代谢中发挥作用, 因为蛋氨酸合酶及调节胱硫醚合酶的转录因子特异性蛋白(Sp)1 均依赖于锌。缺锌会引起血清同型半胱氨酸水平升高, 补充适量的锌有利于降低其水平。缺锌时, Sprague-Dawley 大鼠的蛋氨酸合酶表达降低, 引起血清同型半胱氨酸水平升高^[9]。在高脂饮食小鼠模型中, 锌对同型半胱氨酸的代谢至关重要^[36]。临床研究也提示, 补充锌可降低锌缺乏患者的血清同型半胱氨酸水平^[37]。基础和临床研究均提示锌在同型半胱氨酸的代谢中发挥重要作用, 但其具体机制需要更多更深入的研究给出答案。

六、锌与肥胖

肥胖是一种慢性疾病, 其特征是体内脂肪过度积累, 与糖尿病、高血压病、心血管疾病和血脂异常等发展相关^[38]。肥胖人群的血清锌水平较低^[39]。此外, 肥胖小鼠的脂肪组织、肝脏和肌肉中的锌水平很高^[10]。这些研究表明, 肥胖可改变体内平衡和代谢活动, 使血液中的锌水平降低, 而锌可能沉积于肌肉、肝脏和脂肪组织等部位。

低血清锌水平^[40]及尿锌水平增加^[41]也与人类肥胖患病率增加相关。随机对照研究结果发现, 补充锌可降低受试者的体重、BMI 并改善血脂谱^[42]。补锌也可缓解肥胖带来的神经精神损伤。补锌部分恢复了饮食诱导肥胖的自助餐饮食(CAF)大鼠与肥胖相关的代谢功能障碍, 并减少了 CAF 引起的神经炎症和记忆缺陷^[43]。伊朗的一项随机对照研究发现, 补充锌可改善超重/肥胖患者的抑郁症^[44]。

锌可能通过 ZAG 在肥胖中发挥作用。ZAG 的主要生物学作用是脂质动员, 特别是白色脂肪组织^[20]。一项 Meta 分析表明肥胖患者的锌和 ZAG 血清水平均较低, 编码 ZAG 的基因表达降低^[22]。而 ZAG 缺乏是肥胖和糖尿病发展的重要影响因素^[45]。因此通过 ZAG, 锌与肥胖可能形成了一个恶性循环。

七、小结

锌与高血压病、高胆固醇血症、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、肥胖等脑卒中的主要危险因素均相关。过高或过低的血清锌均会促进危险因素的进展, 增加脑卒中风险。因此, 通过对膳食锌水平的干预以维持机体锌稳态十分必要。目前, 锌与脑卒中及其危险因素的具体机制还未阐明, 亟待更多的基础和临床研究来进一步探索。

参 考 文 献

[1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10):

795-820.
[2] 黄攀攀, 刘学文. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后预后不良危险因素的研究[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(2): 101-104.
[3] 孙丹丹, 韩柳, 巴馨悦, 等. 吉林地区居民缺血性脑卒中患病现状及危险因素分析[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(12): 1316-1318, 1322.
[4] Gringreiff K, Gottstein T, Reinhold D. Zinc Deficiency-An Independent Risk Factor in the Pathogenesis of Haemorrhagic Stroke? [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3548.
[5] Mattern L, Chen C, McClure LA, et al. Serum Zinc Levels and Incidence of Ischemic Stroke: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study [J]. *Stroke*, 2021, 52(12): 3953-3960.
[6] Yary T, Virtanen JK, Ruusunen A, et al. Association between serum zinc and later development of metabolic syndrome in middle aged and older men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study [J]. *Nutrition*, 2017, 37: 43-47.
[7] Wang X, Karvonen-Gutierrez CA, Herman WH, et al. Metals and risk of incident metabolic syndrome in a prospective cohort of midlife women in the United States [J]. *Environ Res*, 2022, 210: 112976.
[8] Zhang J, Hu J, Zhao J, et al. Serum zinc concentrations and prediabetes and diabetes in the general population [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(3): 1071-1077.
[9] Jing M, Rech L, Wu Y, et al. Effects of zinc deficiency and zinc supplementation on homocysteine levels and related enzyme expression in rats [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 30: 77-82.
[10] Begin-Heick N, Dalpe-Scott M, Rowe J, et al. Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse [J]. *Diabetes*, 1985, 34(2): 179-184.
[11] Chasapis CT, Ntouna PA, Spiliopoulou CA, et al. Recent aspects of the effects of zinc on human health [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(5): 1443-1460.
[12] Babić Leko M, Mihelčić M, Jurasović J, et al. Heavy Metals and Essential Metals Are Associated with Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 467.
[13] Jomova K, Makova M, Alomar SY, et al. Essential metals in health and disease [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 367: 110173.
[14] Mousavi SM, Mofrad MD, do Nascimento IJB, et al. The effect of zinc supplementation on blood pressure: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized-controlled trials [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(5): 1815-1827.
[15] Yao B, Wang Y, Xu L, et al. Associations Between Copper and Zinc and High Blood Pressure in Children and Adolescents Aged 8-17 Years: an Exposure-Response Analysis of NHANES 2007-2016 [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 198(2): 423-429.
[16] Yao J, Hu P, Zhang D. Associations Between Copper and Zinc and Risk of Hypertension in US Adults [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 186(2): 346-353.
[17] Martinez VR, Martins Lima A, Stergiopoulos N, et al. Effect of the structural modification of Candesartan with Zinc on hypertension and left ventricular hypertrophy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 946: 175654.
[18] Collister JP, Bellrichard M, Drebes D, et al. Over-expression of copper/zinc superoxide dismutase in the median preoptic nucleus attenuates chronic angiotensin II-induced hypertension in the rat [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 22203-22213.
[19] Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, et al. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism [J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(1): 19-31.
[20] Mota Martins L, Soares de Oliveira AR, Climaco Cruz KJ, et al. Influence of cortisol on zinc metabolism in morbidly obese women [J]. *Nutr Hosp*, 2014, 29(1): 57-63.
[21] Long Q, Feng Y, Chen F, et al. Association between serum zinc level and lipid profiles in children with spinal muscular atrophy [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 960006.
[22] Hamed MA, Akhigbe RE, Aremu AO, et al. Zinc normalizes hepatic lipid handling via modulation of ADA/XO/UA pathway and caspase 3 signaling in highly active antiretroviral therapy-treated Wistar rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 368: 110233.
[23] Motamed S, Ebrahimi M, Safarian M, et al. Micronutrient intake and the presence of the metabolic syndrome [J]. *N Am J Med Sci*, 2013, 5(6): 377-385.
[24] Severo JS, Morais JBS, Beserra JB, et al. Role of Zinc in Zinc-α2-Glycoprotein Metabolism in Obesity: a Review of Literature [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 193(1): 81-88.
[25] Mba CM, Jones KS, Forouhi NG, et al. The association between plasma zinc concentrations and markers of glucose metabolism in adults in Cameroon [J]. *Br J Nutr*, 2023, 130(7): 1220-1227.
[26] 叶蓉绍, 高宣春, 谢勉. 糖尿病人血锌、铜含量及锌代谢异常 [J]. *临床内科杂志*, 1993, 10(4): 42-43.
[27] Galvez-Fernandez M, Powers M, Grau-Perez M, et al. Urinary Zinc and Incident Type 2 Diabetes: Prospective Evidence From the Strong Heart Study [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(11): 2561-2569.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.022

· 继续教育园地 ·

炎症性肠病癌变的研究进展

万健 梁洁

【摘要】 炎症性肠病 (IBD) 是一组肠道慢性非特异性炎性疾病,其确切的病因不明。近年来,IBD 的发病率逐年增高,IBD 相关结直肠癌 (IBD-CRC) 是其中一种严重的并发症。本文就 IBD-CRC 的流行病学、癌变机制、危险因素、监测和预防等内容作一简要综述。

【关键词】 炎症性肠病; 结直肠癌; 危险因素

【中图分类号】 R574 **【文献标识码】** A

炎症性肠病 (IBD) 是一组肠道慢性非特异性炎性疾病,包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)。IBD 病程长、呈反复复发与缓解,其患病人群发生结直肠癌 (CRC) 的风险是普通人群的 2 ~ 6 倍^[1-2]。IBD 相关 CRC (IBD-CRC) 是 IBD 患者的一种严重并发症,占其死亡原因的 10% ~ 15%^[3],预后较散发性 CRC 更差^[4]。

一、流行病学

病程 10 年、20 年和 30 年的 UC 患者发生 CRC 的累积风险分别为 1.6%、8.3% 和 18.4%,而所有 UC 患者的整体癌变率为 3.7%^[5-6]。CD 患者发生 CRC 的风险与 UC 患者比较差异无

统计学意义,其病程 10 年、20 年和 30 年的累积风险分别为 2.9%、5.6% 和 8.3%^[7]。由于存在有效药物治疗控制炎症、内镜技术的发展及有效监测方案的实施等原因,文献报道的 UC-CRC 的发病率已有所下降。2015 年一项包括 1 375 例 UC 患者的大样本研究结果显示病程 10 年、20 年和 30 年的 UC 患者发生 CRC 的风险分别为 0.07%、2.9% 和 6.7%,并指出内镜监测在减少 CRC 的发病率上起了重要作用^[8]。我中心牵头的一项多中心回顾性研究结果显示,我国 UC 患者的癌变率为 0.81% (29/3 561),明显低于西方国家报道,其中华南地区的癌变率最高为 1.4% (10/710),其次分别为华北地区 (0.9%, 7/739)、西部地区 (0.6%, 5/851) 和华中地区 (0.6%, 4/670),而华东地区的癌变率最低为 0.5% (3/591)^[9]。

二、癌变机制

IBD 癌变过程主要与肠黏膜的反复炎症和修复相关,其发

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划集成项目 (92259302)

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京医院消化内科

通讯作者:梁洁, E-mail: liangjie@fmmu.edu.cn

- [28] Anton IC, Mititelu-Tartau L, Popa EG, et al. Zinc Chloride Enhances the Antioxidant Status, Improving the Functional and Structural Organic Disturbances in Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(11): 1620.
- [29] Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Galappathay P, et al. Zinc supplementation in prediabetes: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. J Diabetes, 2018, 10(5): 386-397.
- [30] He P, Li H, Liu M, et al. U-shaped Association Between Dietary Zinc Intake and New-onset Diabetes: A Nationwide Cohort Study in China [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(2): e815-e824.
- [31] Ye Z, Liang R, Wang B, et al. Cross-sectional and longitudinal associations of urinary zinc with glucose-insulin homeostasis traits and type 2 diabetes: Exploring the potential roles of systemic inflammation and oxidative damage in Chinese urban adults [J]. Environ Pollut, 2022, 314: 120331.
- [32] Barman S, Pradeep SR, Srinivasan K. Zinc supplementation mitigates its dyshomeostasis in experimental diabetic rats by regulating the expression of zinc transporters and metallothionein [J]. Metallomics, 2017, 9(12): 1765-1777.
- [33] Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes [J]. J Am Coll Nutr, 1998, 17(2): 109-115.
- [34] 惠汝太, 樊晓寒. 新的心脑血管病危险因素 [J]. 临床内科杂志, 2005, 22(1): 1-3.
- [35] Futschek IE, Schernhammer E, Haslacher H, et al. Homocysteine-A predictor for five year-mortality in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia [J]. Exp Gerontol, 2023, 172: 112045.
- [36] Wu L, Zhou X, Li T, et al. Improved Sp1 and Betaine Homocysteine-S-Methyltransferase Expression and Homocysteine Clearance Are Involved in the Effects of Zinc on Oxidative Stress in High-Fat-Diet-Pretreated Mice [J]. Biol Trace Elem Res, 2018, 184(2): 436-441.
- [37] Pakfetrat M, Shahroodi JR, Zolghadr AA, et al. Effects of zinc supplement on plasma homocysteine level in end-stage renal disease patients: a

double-blind randomized clinical trial [J]. Biol Trace Elem Res, 2013, 153(1-3): 11-15.

- [38] Koliaki C, Roden M. Alterations of Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity in Human Obesity and Diabetes Mellitus [J]. Annu Rev Nutr, 2016, 36: 337-367.
- [39] Gu K, Xiang W, Zhang Y, et al. The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis [J]. Eur J Nutr, 2019, 58(8): 2971-2982.
- [40] Rios-Lugo MJ, Madrigal-Arellano C, Gaytán-Hernández D, et al. Association of Serum Zinc Levels in Overweight and Obesity [J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 198(1): 51-57.
- [41] Fan G, Liu Q, Wu M, et al. Exposure to Metal Mixtures and Overweight or Obesity Among Chinese Adults [J]. Biol Trace Elem Res, 2022, 201(8): 3697-3705.
- [42] Payahoo L, Ostadrahimi M, Mobasser M, et al. Effects of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults [J]. Adv Pharm Bull, 2013, 3(1): 161-165.
- [43] de Oliveira S, Feijó GDS, Neto J, et al. Zinc Supplementation Decreases Obesity-Related Neuroinflammation and Improves Metabolic Function and Memory in Rats [J]. Obesity (Silver Spring), 2021, 29(1): 116-124.
- [44] Yosae S, Soltani S, Esteghamati A, et al. Effects of zinc, vitamin D, and their co-supplementation on mood, serum cortisol, and brain-derived neurotrophic factor in patients with obesity and mild to moderate depressive symptoms: A phase II, 12-wk, 2 × 2 factorial design, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Nutrition, 2020, 71: 110601.
- [45] Fukunaka A, Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 476.

(收稿日期: 2023-03-10)

(本文编辑: 李昊阳)