

• 综 述 •

铅对生殖内分泌的影响

上海医科大学附属华山医院职业病科 (200040) 吕 玲

早在 1860 年 Paul 报告英国陶器厂的女工患不孕、流产、死产的发病率明显高于其它工种的妇女,表明与铅接触有关。从 50 年代至 70 年代国外的一系列动物实验材料也得到了证明^[1]。80 年代职业因素对生殖机能的影响已成为卫生工业研究的新领域。本文就近年来有关铅对生殖内分泌的影响作一综述。

1 铅对性腺激素的影响

1977 年 Cicero 通过动物实验认为:铅化合物可直接影响下丘脑和大脑其它部位的神经活动,改变下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)及促性腺激素抑制激素(GRIF)的分泌^[2]。1987 年 Cooper 等动物实验认为,铅化合物可直接影响垂体促性腺激素的分泌,进而改变性腺类固醇激素的分泌^[3]。1993 年 Foster WG 等以含铅 1500mg/kg/天的饲料喂饲雄性猴子,根据接触期分为四组,第一组从出生开始连续喂饲至 9 岁,第二组从生后 300 天连续喂饲至生后 9 岁,第三组从出生开始连续喂饲至生后 400 天,第四组为对照组。作者发现第一组及第二组血清 INH/FSH(INH: 睾丸分泌的抑制素,FSH: 垂体分泌的促性腺激素)比例较对照组明显降低($P < 0.05$),而第三组上述指标较对照组无明显变化。这提示慢性铅接触损害垂体及睾丸细胞的功能^[4]。Wiebe 等进一步从生化角度阐明性腺类固醇细胞受损害机制。给妊娠 9 天大鼠皮下注射醋酸铅,每 3~4 天一次,直至仔鼠出生后第 13 或 21 天为止,以睾丸匀浆式分离柱细胞研究铅对类固醇激素的生成和 FSH 受体结合的影响。13 天大鼠的睾丸匀浆黄体酮代谢物如: 3α 羟- 5α 雄烷-17 酮(占黄体酮代谢物 80%), 5α 孕烷-3,20 二酮,铅处理组较对照组明显减低,21 天大鼠的睾丸匀浆上清液,经直接分光光度法测量酶的活性也显示出铅处理组的 3α 羟类固醇氧化还原酶和 3β 羟类固醇激素的一些关键酶的活性降低,从而干扰或减低了类固醇激素的生成。此外,铅也明显减低了 FSH 受体结合。作者认为铅作用于睾丸细胞,抑制类固醇合成酶的活性,进而使生殖机能减低。Sokol 等以年龄 42 天、52 天和 70 天的雄性小白兔为实验对象,分别给予含铅浓度为 0.1% 和 0.3% 饮水,连续 30 天后发现: 52 天及 70 天年龄组小白兔,其血清睾酮(T) 及精子浓度、精子生成比例较对照组明显降低,而 42 天年龄组的小白兔

其上述指标较对照组无明显变化,说明铅对生殖腺的毒作用和年龄相关^[5]。以上从动物实验角度说明了铅对性激素的影响。一系列人体资料也得到了证明。如国内江世强等对 10 例接触铅女工研究发现,与对照组比较,FSH、LH(垂体促性腺激素)、 E_2 (雌二醇)等生殖内分泌激素在月经周期中的分泌高峰降低甚至消失,而高峰前的基础起点增高,因此,整个周期中的分泌高峰相对高度降低明显^[6]。Rodamilans 调查了接触铅工龄 1 年、1~5 年及 5 年以上的三组男工 23 名,结果发现第二、第三组血清睾酮明显下降,第一组血清 LH 下降而以上三组血清 FSH 含量均无改变,认为铅的生殖毒性是由于铅对睾丸的直接作用^[7]。Ng 等调查了接触工龄小于 10 年及 10 年以上的二组男工 122 名,结果发现第一组 FSH 及 LH 血清含量较对照组明显升高,而血清睾酮含量无改变。第二组血清 FSH 及 LH 含量正常,而血清睾酮含量较对照组明显降低。作者认为铅直接损伤睾丸的内分泌功能。第一组工人由于接触期短,血清 LH 及 FSH 通过反馈机制代偿性增加,因而血清睾酮含量恢复正常。而第二组工人由于接触期长,下丘脑—垂体—睾丸轴的反馈机制受破坏,因而血清 FSH 及 LH 含量恢复正常,而血清睾酮含量下降,作者推测睾丸内分泌功能受损的机制可能是睾丸分泌睾酮减少或者是睾丸对促性腺激素的敏感性降低^[8]。

2 铅对生殖机能的影响

正是由于铅损伤了下丘脑—垂体—性腺轴,尤其是对生殖腺的直接损伤,导致了性腺激素的分泌变化,从而产生了男性及女性生殖机能改变。Winder 发现铅对女性生殖机能的影响主要表现为不孕、流产、早产、羊膜破裂、子痫、妊娠高血压和早产儿分娩^[9]。Weber 将性成熟的鱼配对分开,并连续给予 0.0 或 0.5ppm 的铅 4 周,发现铅抑制精母细胞的产生,并阻止卵巢的发育,铅能减少卵子的数目,并抑制胚胎生长^[10]。Lockitch 发现血铅 ($480 \sim 690 \mu\text{mol/L}$) 的怀孕女工容易发生不良的怀孕结果,包括损害胎儿的神经发育和行为发展,降低儿童身高^[11]。吴卫平等调查有毒、有害作业工厂已生育女工 1605 名,并以非有毒作业女工 1346 名为对照组,结果发现铅作业女工子代先天畸形发生率与对照组比较明显升高 (P

<0.01)^[12]。黄正林等见铅作业女工月经障碍、白带异常、腹痛、腰痛与对照组比较,有非常显著差异($P<0.01$)^[13],周仁报道制丹车间高铅组(空气铅浓度 $2.44\text{mg}/\text{m}^3$),铅作业女工流产死产率高达35.3%,低铅组(空气铅浓度 $0.047\text{mg}/\text{m}^3$)为20.8%,而对照组10%,明显看出这些与女工接触铅的浓度有关^[14]。Winber报道铅对男性生殖系统的损害表现为:性欲降低、精子生成不良(包括活力及数量下降、形态改变)、染色体异常、前列腺异常、血清睾酮水平的变化^[15]。动物实验指出:铅可存在于睾丸组织的任何部位(包括精子尾部)使生精上皮受损、睾丸功能减退、精子减少、畸形、活力降低和异常精子增多以及睾丸间质 Leyding 细胞异常等多种改变,造成不育^[15]。Lancranian等报道:职业接触铅的150名工人,按血铅值分为四组:铅中毒组(平均血铅 $3.574\mu\text{mol}/\text{L}$)、中度吸收组(平均血铅 $2.5599\mu\text{mol}/\text{L}$)、轻度吸收组(平均血铅 $1.9803\mu\text{mol}/\text{L}$)及生理吸收组(平均血铅 $1.1149\mu\text{mol}/\text{L}$),前二组的生育能力降低,表现为精子无力、精子数目减少、畸形增多显著、精子畸形率可高达86%和58%。赵荫槐等检查了铅接触组和对照组工人的精液各20例,结果显示:接触工人的血铅、精液铅显著地高于对照组工人,接触工人一次射精的精液量、精子数为 1.79ml 和 87.31×10^6 ,对照组工人 3.19ml 和 115.25×10^6 ,两组间有显著差异($P<0.05$),接触组精子活力分级百分比呈现反常,精子活力 α 级的百分比铅接触组为24.9%与对照组39.9%比较呈现高度显著性差异($P<0.01$)^[16]。胡文媛等调查了印刷厂、蓄电池厂接触铅工龄超过一年20~40岁之间已婚男工24名,同时选取同一地区年龄、生活条件相当的不接触铅的工人24名作为对照组,进行配对分析,结果发现接触组与对照组比较,确有精子数下降及畸形率增高、不育及子女先天性疾病,同时发现LDH-X相对含量明显低于对照组,铅接触组SDH活性受抑制,导致精子能量产生障碍,使精子活动能力下降^[17]。王丽莉等调查了某印刷厂、蓄电池厂已婚、年龄20~40岁之间,接触铅工龄超过一年的男工25名,同时选取同一地区年龄、工龄和生活条件相当的不接触铅的碎石工、建筑工24名为对照组,调查结果显示铅对生殖细胞有损伤作用。铅作业工人精子头变形、核染色质颗粒化及核溶表明遗传物质的损伤,大量残余胞质和一个残余胞质内多个精子尾的出现表明不成熟精子的增多和精子分化过程异常^[18]。

总之,铅影响性腺激素的分泌,并改变男性及女

性的生殖机能,这个论点已被大量文献资料证实,然而,铅对下丘脑—垂体—性腺轴的直接损伤部位及机制目前还存在许多争论,需要进一步研究证实。在研究方法上,生殖流行病学是基本研究方法,但往往受到各种条件限制,如需要足够的样本数,要注意混杂因素诸如妊娠年龄、胎次、文化水平、吸烟、饮酒、收入水平,配偶职业影响。动物实验可以较好地控制条件、观察剂量反应关系,因果关系明确,可补充人体流行病学研究不足,因此将生殖流行病学与生殖毒理学研究结合起来,对铅导致生殖损伤进行研究,是比较理想的研究方法。

3 参考文献

- 1 王化杰,王彩兰.铅对生殖系统的作用.劳动医学1986;3(2):51
- 2 Cicero TJ, Badger TM, Wilcox CE, Bell RD and Meyer ER. Morphine decreases luteinizing hormone by an action on the hypothalamic-pituitary axis. J. Pharmacol Exp Ther 1977;203:548
- 3 Cooper RL, Goldman JM, Rehnberg CL, McElroy WK and Hein JF. Effects of metal cations on pituitary hormone secretion in vitro. J. Biochem Toxicol 1987;2:241
- 4 Foster WG, et al. Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus monkey. Reprod Toxicol. 1993;7(3):203
- 5 Sokol RZ, Berman N. the effect of age of exposure on lead-induced testicular toxicity. Toxicology 1991;69:269
- 6 江世强,等.铅对作业女工生殖内分泌的影响.中华劳动卫生职业病杂志1992;10(3):162
- 7 Rodamilans M, et al. lead toxicity on endocrine testicular function on occupationally exposed population. Human Toxicol 1988;7:125
- 8 Ng TP, et al. Male endocrine functions in Workers with moderate exposure to lead. Br. J. Indust. Med. 1991;48:485
- 9 Winder C. lead, reproduction and development. Neurotoxicology 1993;14(2~3):303
- 10 Weher DN. Exposure to sublethal levels of waterborne lead alters reproductive behavior patterns in fathead minnows(pimephales promelas). Neurotoxicology 1993;14(2~3):347
- 11 Lockitch G. Perspective on lead toxicity. Clin. Biochem, 1993;26(5):371

- 12 吴卫平,等.妇女职业与子代先天畸形的关系.中华劳动卫生职业病杂志1989;7(2):68
- 13 黄正林,等.铅作业对女工健康及生殖功能影响的调查.职业医学1987;14(2):4
- 14 周仁,等.铅对女工及其子代健康影响.劳动医学1988;5(3):42
- 15 张书学,等.重金属对生殖内分泌的影响.劳动医学189;2:129
- 16 赵荫槐,等.铅接触对男工生殖功能影响的研究.中华劳动卫生职业病杂志1993;8(3):131
- 17 胡文媛,等.铅暴露的男性生殖毒理流行病学研究.中华劳动卫生职业病杂志1991;9(3):137
- 18 王丽莉,等.铅作业工人生殖功能的调查及精子超微结构观察.中华劳动卫生职业病杂志1991;9(5):294

苯 乙 烯 的 生 殖 毒 性

沈阳医学院预防医学系(110031) 金焕荣(综述) 杨文秀(审校)

苯乙烯是合成橡胶和塑料的重要原料之一,主要用于生产聚苯乙烯、ABS工程塑料、丁苯橡胶、离子交换树脂等。随着高分子工业的不断发展,苯乙烯的应用越来越广泛,接触苯乙烯作业的人数也日益增多。本文就苯乙烯单体对生物体的生殖系统及后代发育影响做一综述。

1 苯乙烯对动物的生殖毒性

大鼠接触苯乙烯 5mg/m³ 连续四个月,从第二个月起可见其动情周期延长,在染毒同时,大鼠生殖能力也有些增强,染毒时间延长,生育能力则显著降低,同时吸收胎的数量增加,胎仔体重和胎盘重量减低^[1]。如给大鼠 50mg/m³ 浓度的苯乙烯暴露,从染毒的第一个月起就有明显的动情周期延长,停止吸入后一个月仍不消失。大鼠在苯乙烯 15~30g/m³ 浓度的亚急性作用和2g/m³ 慢性作用均可引起动物非持久性的性周期紊乱。苯乙烯长期染毒尚可导致血管通透性的紊乱和睾丸生成激素障碍^[2]。

苯乙烯对性腺具有生殖毒性,可导致受精和受孕能力障碍,正常子宫内胎儿和后代发育变化,出现体细胞和胚胎细胞突变^[3]。Saomaa 等报道,小鼠吸入苯乙烯150及 300ppm 每天6小时,共5天或每天腹腔注射 175、350和 700mg/kg,共5天,经过3和5周,未见异常精子数明显增加。还有大鼠实验表明,成年雄鼠通过管饲法染毒苯乙烯共60天,发现高剂量组(400mg/kg/日)精子数目减少,标志睾丸功能的酶活性呈有意义地改变,精小管显著退化,管腔内精子缺乏^[4]。

2 致畸胎作用

Sprague-Dawley 大鼠,妊娠第6~15天,新西兰白兔,从妊娠第6~18天,每天分别吸入 300、600ppm 苯乙烯,对其子代无致畸胎作用。BMR/T₆ 小鼠从妊娠第6~16天,每天吸入 250ppm 浓度苯乙烯6小时,中国仓鼠,妊娠第6~18天,每天分别

吸入300、500、750及 1000 ppm 浓度本品6小时,观察到对 BMR/T₆ 小鼠和中国仓鼠均有一定的胚胎毒性,并可引起小鼠子代较高的骨骼畸形率,但对中国仓鼠则无致畸胎作用^[5]。

用雌性大鼠实验证明,苯乙烯浓度在 50、5 和 1.5mg/m³ 时,有致畸作用。这种现象表现在整个妊娠期的染毒,尤其出现在染毒头三个月。暴露于苯乙烯的母鼠,其胎鼠成活率降低。苯乙烯能通过胎盘屏障(染毒浓度 15~43mg/m³ 时,胚胎血液和羊水中可检出苯乙烯)^[6,7]。

Wistar 雌性大鼠每日吸入苯乙烯 100 ppm 7小时,每周5天,历时3周,然后交配,继续吸入本品至妊娠第18天,见大鼠受精卵植入率降低;新西兰雌兔,人工授精后,每日分别吸入本品15ppm和50ppm,至妊娠第24天,见胚胎吸收率增高,此可能是由于苯乙烯对母体的毒性所致^[5]。

3 苯乙烯对动物后代的影响

Wistar 大鼠在孕期7~17天每日给予6小时,60ppm 的苯乙烯吸入染毒,即可导致仔鼠的某些生理发育(如翻正反射、听惊吓反射)的延缓,以及引起神经运动协调功能紊乱和学习能力降低;如每日给予6小时 300ppm 的吸入染毒,仔鼠可出现情绪行为的轻微改变,自主活动量增加,以及神经行为发育延缓的表现等。孕鼠吸入苯乙烯后,仔鼠对新环境条件适应及应激状态也有明显改变^[8]。

大鼠饮用含浓度为 0、125 或 250ppm 的苯乙烯单体的水,然后每组的雄雌大鼠 1:2 进行交配,产生 F₁ 代,F₁ 代的这些大鼠再进行交配产生第三代。所有这几代鼠均给予含苯乙烯的饮水,历时2年,未出现与苯乙烯有关的生殖方面改变^[9]。Wistar 孕鼠于孕期7~21天,每日给予6小时,浓度为 0、50 或 300ppm 的苯乙烯染毒,其结果未出现明显的生殖毒性,但子代的体重明显降低,而且脑内的神经传导水