维普资讯 http://www.cqvip.com

在感染土拨鼠肝炎病毒后的土拨鼠经饲养AFB_1后，与未饲养AFB_1的土拨鼠比较，肝癌发生率显著增高，肝癌发生时间显著缩短[30]，均表明AFB_1与肝炎病毒有协同作用，但感染鸭型肝炎病毒的北京鸭，AFB_1的协同致癌作用不明显[31]。在人类，McGlynn等[23]评估了HB,A_g和EPHX基因型变化发生HCC的危险度，结果在HB,A_g－/EPHX突变型危险度增加3.3倍，HB,A_g＋/EPHX正常型增加15倍，而HB,A_g＋/EPHX突变型HCC危险增加达77倍，表明HBV和AFB_1有协同作用。但这种AFB_1与HBV的协同作用还需进一步从分子水平来阐明。

HCC的发病机理涉及多病因、多基因的逐步发生、发展过程，单纯的HBV、AFB_1或P^{53}基因、Ras基因是不能概括HCC发生、发展的全貌。Gu曾提出肝脏癌变过程的两种模式[32]：第一种模式为，宫内HBV感染引起早期肝损害、细胞增殖，在此基础上接触化学诱变剂如AFB_1，使原癌基因激活，最终引起肝细胞恶变；第二种模式为，早期接触化学诱变剂，致使癌基因激活，再感染HBV后诱导细胞增殖，其结果是选择性突变细胞克隆增殖形成HCC。此模式基本反映HCC的多病因过程，对HCC发病机理研究有一定指导意义，但随着新的抑癌基因不断发现，该模式有待进一步完善。相信HCC发病的分子机理将会逐步阐明。

参考文献

1.Wogan GN,Cancer Res,1992;52:2114s
2.Foster PL,et al.Proc.Natl.Acad,Sci.USA.1990;80:2695
3.McMAahon C,et al.Proc.Natl.Acad.Sci.USA.1990;87:1104
4.Hsu IC,et al.Nature.1991;350:427
5.Bressac B,et al.Natwre 1991;350:429
6.Scorsone KA.et al.Cancer Res.1992;52:1635
7.Li D,et al,Carcinogenesis,1993;14:169
8.Fujimoto Y.et al.Cancer Res.1994;54:281
9.Coursaget P,et al.Br.J.Cancer.1993;67:1395
10.Qin LX.et al.Oncol.Rep.1995;2:117
11.Ozturk M.et al.Lancet.1991;338:1356
12.Unsal H.et al.Proc.Natl.Acad.Sci.USA.1994;91:822
13.Hayshi H.et al.Liver.1993;13:279
14.朱明华，等.第四军医大学学报.1993;14:241
15Diamanitis ID,et al.J.Hepatol.1994;20:553
16.NG IO,et al.Oncogene.1994;9:985
Imazeki F.et al.J.Gastrol.Hepatol.1995;10:646
18.Fujimoto.Y.et al.Cancer Res.1992;52:1044
19.Puisieux A.et al.Cancer Res.1991;51:6185
20.Aguilar F.et al.Proc.Natl.Acad.Sci.USA.1993;90:8586
21.Aguilar F.et al.Science.1994;264:1317
22.Livni N.et al.Cancer.1995;75:2420
23.McGlynn KA.et al.Proc.Natl.Acad.Scad.Sci.USA.1995;92:2384
24.ponchel F.et al.Cancer Res.1994;54:2064
25.Dumenco L.et al.Hepatology.1995;22:1279
26.Liang TJ.Hepatology.1995;22:1330
27.Greenblatt MS.et al.Caner Res.1994;54:4855
28.严瑞琪，等.中华病理学杂志.1989;18:19
29.Sell S,et al.Cancer Res.1991;51:1278
30.Bannasch P.et al.Cancer Res.1995;55:3318
31.Seawright AA.et al.Hepatology.1993;18:188
32.Gu JR.Carcinogencsis.1988;9:697

(收稿日期 1996—09—02)

173-176 精囊腺 超微结构 生殖

精囊腺的超微结构及在生殖过程中的作用

基础医学院超微结构实验室 徐 晨* 综述 李维信 审校

中图分类号 Q－336

R32.4 R339.21

精囊腺(seminal vesicles)是雄性生殖系统重要的附属性腺，其分泌物占精浆总量的60～70%。长期以来人们认为精囊腺只是为精子提供营养物质，故多把附性腺研究重点放在附睾、前列腺上，而对精囊腺的研究有所忽视。近年来随着生化分析技术的不断提高，人们能更深入地了解精囊腺分泌物的理化性质及其在生殖生理中的作用，精囊腺的结构和功能研究日益受到重视，人们从中不断提高对精囊腺的认识，并寻求通过干扰精囊腺功能与结构以达到避孕的目的。本文综述有关人和啮齿类动物精囊腺的超微结构、功能及其在生殖过程中的作用的近年研究结果。

* 男，1963—04出生，讲师

1 精囊腺的超微结构

维普资讯 http://www.cqvip.com

精囊腺位于直肠与膀胱之间，腺体呈囊状分两叶对称分布于左右两侧，管腔与输精管壶腹部及射精管相延续，三者上皮的超微结构形态相似，现被视为统一的功能单位[1]。不同种类的动物精囊腺的形态结构有所差异，有的特别发达(如豚鼠)，而有的无精囊腺(如狗)[2]。

人和啮齿类动物精囊腺上皮为假复层柱状上皮或单层柱状上皮，但即使在同一个体精囊腺上皮的不同区域上皮形态也有差异[3]。上皮由主细胞和基细胞组成，两者在出生后开始分化，人的基细胞在出生后至18岁逐渐减少。目前对基细胞的功能意义尚不清楚，有人认为它是未分化柱状上皮与分泌型柱状上皮之间的过程，也有人认为它可能是未分化柱状上皮在有丝分裂时退化的一部分细胞，而另一部分则分化为上皮主细胞[4]。

主细胞(principal cell)是精囊腺上皮的主要分泌细胞，呈柱状。细胞核为园形或椭园形，常染色质丰富，核仁明显，随着年龄增长，核形可变为不规则形。主细胞胞质内含有丰富的线粒体，嵴为板层状，也可见少量泡状嵴。核周区及核下区有密集排列的粗面内质网，池内有低电子密度絮状物。核上区的高尔基复合体发育良好，其膜囊的形态在不同种属动物有所差别，有的为扁平膜囊成层排列(如豚鼠)，而有的为短泡状成垛排列(如大鼠)[5]。胞质核上区含丰富的分泌颗粒，分为大、小两种类型。大分泌颗粒在光镜下可见到，电镜下大分泌颗粒内含有偏位的致密球形芯，颗粒间可融合而呈现2－3个致密芯。小分泌颗粒在光镜下不能分辨，仅在电镜下可见，其内也有一致密芯，多呈偏心位，但彼此间不融合。Clermon等认为大、小分泌颗粒的形成方式有所不同。大分泌颗粒的致密芯可出现在高尔基膜囊的各层内，由成熟面膜囊包裹致密芯形成大的初级颗粒，在向顶部胞质运输过程中互相融合。小分泌颗粒的致密芯一般只出现在高尔基复合体成熟面膜囊内，从膜囊周边芽生形成，形成后的小分泌颗粒不融合[6]。免疫电镜技术证明大颗粒核芯和空晕含有不同的成份，核芯含精囊腺特殊蛋白Ⅱ(SVSⅡ)，空晕含精囊腺特殊蛋白Ⅳ(SVSⅣ)[7]。目前对小分泌颗粒的性质尚不清楚。兔精囊腺分泌颗粒数量少，且电子密度很低，故不明显[8]。主细胞胞质内还可见少量溶酶体。细胞游离面可见疏密、长短不一的微绒毛，腺腔内可见释出的分泌物质，其电子密度与分泌颗粒的致密芯相似。基细胞内粗面内质网和线粒体稀少，高尔基复合体不发达，无分泌颗粒。上皮下方有较平整的基底膜，间质内可见丰富的毛细血管及少量胶原原纤维；平滑肌层发达，排列方向不一，其间可见神经末梢分布。

2 性激素对精囊腺的影响

2.1 雄激素

已有大量实验证明精囊腺为雄激素依赖性器官。雄激素断绝后，其总的效应是引起腺体萎缩、功能退化，超微结构上表现为主细胞由柱状上皮变为立方状；粗面内质网变短小、稀少、脱颗粒；高尔基复合体萎缩，分泌颗粒明显减少甚至消失；核直径变小，分叶增多；胞质内脂滴增多，间质胶原原纤维明显增生[5]。补充雄激素后上皮高度迅速增加，分泌功能恢复[5]。但不同的雄激素作用效果有所差异。Mann等用5α－双氢睾酮和睾丸酮分别局部注射牛活体精囊腺后，睾丸酮组精浆内果糖和柠檬酸含量明显大于5α－双氢睾酮组[9]。雄激素影响精囊腺上皮蛋白质合成方式之一是控制mRNA的转录水平，但此作用是非特异性的。Stephen等在体外实验中证实，大鼠阉割后1～2周内精囊腺上皮合成精囊腺基础蛋白S和F的mRNA分子活性降低10－20倍，补充睾酮后可迅速使mRNA分子活性恢复至正常水平[10]。Ortiz等采用电镜冷冻蚀刻技术研究表明，大鼠阉割后主细胞核孔密度明显降低，补充雄激素后核孔的数量和密度明显增加[11]。Zhuang报告精囊腺上皮含有丰富的雄激素受体，认为雄激素对精囊腺的作用是直接的[12]。

2.2 雌激素

由于雌激素类药物广泛用前列腺疾病的治疗，而雌激素又与前列腺的增生有关，从而导致雌激素对雄性附属性腺影响的研究广泛开展。实验证明雌激素可模拟阉割效应，使精囊腺出现退变，此退变主要是上皮的退变，而对基质及平滑肌有刺激增生效应[13]。Tilley等证实雌二醇受体主要分布于腺体基质、平滑肌[14]。对阉割豚鼠给予雌二醇后，可引起

维普资讯 http://www.cqvip.com

精囊腺上皮基细胞肥大，固有膜增生，间质细胞增多，平滑肌增生。同时进一步加重上皮主细胞退变[35]。

雌激素的抗雄激素作用机制可分为直接作用和间接作用。直接作用机制可能包括以下方面:(1)竞争雄激素代谢酶活动中心;(2)导致雌激素代谢复合因子的耗竭;(3)雌激素的产物抑制效应。所有这些都可使腺体体积和分泌活动降低[16]。间接作用即引起垂体释放促性腺激素。

但也有人发现雌激素对大鼠精囊腺上皮有刺激效应[16]，并认为此效应与催乳素有关。Thompson等用1.0mg/kg雌激素引起大鼠垂体重量增加1.5～2倍。免疫细胞化学研究表明催乳激素细胞数量和体积都增加。当切除阉割大鼠垂体后，再用雌二醇处理，则对精囊腺上皮的刺激效应不变存在[16]。免疫组化证实，精囊腺粘膜皱褶静脉丛血管周围有丰富的催乳素阳性产物，而在雄性生殖道其它部位未见分布[17]。有学者提出，催乳素作用机制至少有三方面:(1)直接作用于腺体，保持生长;(2)与血循环中的雄激素协同作用;(3)增加睾丸和/或肾上腺雄激素分泌[16]。

雌激素作用的不同效应可能与动物种属、用药剂量、种类不同有关，需进一步系统研究。

3 精囊腺在生殖过程中的作用

早期动物实验表明，从某些种属动物附睾尾部取出的精子已经成熟，完全具备受精能力，将此动物精子进行人工授精可获得很高的妊娠率，故认为精囊腺的分泌物只是起到为精子提供营养的作用，在生育过程中所起作用不大[19]。然而精囊腺切除实验证实并非如此。Queen等发现切除大鼠精囊腺后进行交配，全部动物生育能力无一尚存[20]。对于精囊腺切除后引起不育的原因有几种看法，一些学者认为切除精囊腺后无阴道栓形成，子宫保持闭合状态，精子不能运行到雌性生殖道与卵子结合[21]。还有人报告，正常射精后精子运动力可维持8小时，若精液凝集能力差，射精后精子一直保持液化或半液化状态，精子运动能力大大降低，从而导致不育[22]。Hans lilja等证实造成精液凝固的蛋白质主要来自精囊腺。精粘蛋白(Semenogelin,SN)，纤维连接蛋白 (fibronectin,FN) 和乳铁蛋白 (lactoferrin,LF)是精囊腺分泌的主要蛋白质，其中SN的浓度比LF和FN高出约10倍，而SN和FN是与精液凝固有关的主要结构蛋白[23]。另外，精囊腺分泌物呈碱性，对阴道和子宫内酸性物质起中和作用，从而维持精子在雌性生殖道的正常运行。分泌物中丰富的果糖为精子运动提供能量，如果先天性缺乏精囊腺或患慢性精囊炎，精浆分泌减少，精子质量差可导致不育[21]:精囊腺分泌物中含大量前列腺素(PGS)，其与精子运动的关系日益受到重视，人精浆中约有20种不同PGS的衍生物，分为A、B、E、F四类，最常见的是PGE_1、PGE_2及19－羟基化衍生物[24]。现发现各类PGS之间的比例改变可导致不育。正常人精液中PGE量高于$PGF_2\alpha$，而某些不育症患者精浆中两者比例正好相反，注射睾酮后，$PGF_2\alpha$的量降至正常，可恢复受孕。若人为改变$PGF_2\alpha$与PGE在精浆中的比例，也可导致不育，而达到避孕的目的[21]。因此，对PGS的研究有望成为男性避孕的一条新路。

除此以外，精囊腺分泌物在生殖免疫调节中的作用日益受到重视。目前已发现人精液中至少有6种精子包被抗原(sperm－coated antigens,SCA或Scafferrin)，其中有几种产生于精囊腺主细胞。lactoferrin(分子量80KDa)和ferrisplan(分子量15KDa)即是由精囊腺产生的SCA，两者均含铁质及糖蛋白[25]。Koyama等用免疫荧光和单克隆抗体技术显示人精囊腺分泌的ferrisplan抗原分布于精子的核仄帽及中段[26]。MHS－5抗原是精囊腺特异性分泌的一组SCA，其分子量为15～92KDa，其中以60～71KDa和58KDa为主要成分，用免疫荧光法将此抗原定位于精子的顶体后区，中段和尾区[27]。Evans等用免疫组化方法证实人MHS－5抗原只产生于精囊腺上皮细胞胞浆内，雄性生殖道其它部位未查见该抗原[28]。从附睾尾部获得的精子表面缺乏MHS－5抗原，但如将此精子与精囊液混合孵育后精子表面出现此抗原[28]。将MHS－5单克隆抗体与人血浆作交叉反应证实，抗体对精囊腺是特异性的[27]。这些SCA通过与精子膜上的磷脂特异性结合而包被于精子表面，使精子去能并阻止早熟的顶体反应。精子进入雌性生殖道后与高密度脂蛋白胆固醇(HDL－C)相遇并使SCA复合，精子膜通

维普资讯 http://www.cqvip.com

透性发生改变，触发顶体反应[29]。但确切机制尚待进一步研究。精囊腺还产生一系列免疫抑制物(IFs)，射精后一部分IFs可附着于精子表面，大部分IFs存在于精浆中，伴随精子进入雌性生殖道。Aumüller等采用单克隆抗体免疫电镜技术证明大鼠精囊腺上皮主细胞分泌颗粒上有两种分泌蛋白，一种是SVSⅣ，分子量16kPa，位于颗粒空晕区；另一种为SVSⅡ，分子量48KDa，位于分泌颗粒致密核芯中[7]。最近研究表明，大鼠SVSⅣ最有较强的非种族特异性免疫抑制作用、抗炎性、趋化性及抗吞噬活性，可在谷氨酰胺转移酶诱导下结合到附睾精子膜上[30]。精子免疫抑制的分子机制可能是与精子表面结合的SCA隐蔽了精子膜抗原有关。同时IFs可抑制雌性生殖道的免疫活性细胞活性，并直接作用于补体与抗体分子，保证精子在雌性生殖道的安全转运，受精及胚卵着床。可见，如果IFs的质量发生改变可使精子失去保护而成为免疫攻击靶标，导致不育。目前人们对于精液中IFs的种类、化学性质及其作用机尚了解很少，有的学者已开始研究将其作为新型避孕药的可能性[21]。

参考文献

1. Aumuller G,et al.Andrologia 1992;24:183
2. Shalev M,et al.J Androl 1983;4:58 abstract
3. Dahl E,et al.Z.Zellforsch 1973;137:345
4. Brewester S.F,et al.J Anat 1985;143:45
5. Cavazos L.F.Handbook of physiology.section 7:Endocrinology.vol V.Male reproductive system. Washinton DC:American Physiological Society 1975;353
6. Clermont Y,et al.Anat Rec 1992;232:349
7. Aumüller G,et al.Histochem J 1986;18:15
8. 李维信，等.解剖学报 1992;23(1):78
9. Mannt.J Reprod Fert 1971;37:179
10. Stephen J,et al.Biochem J 1978;174:543
11. Ortiz H.E,et al.Anat Rec 1990;226:129
12. Zhuang Y.H,et al.J Steroid Biochem Mol Biol 1992;41(3):693
13. Gaytan F,et al.Biol Reprod 1986;35:219
14. Tilly W.D,et al.J Steroid Biochem 1985;22:713
15. Tam C.C,et al.Acta Anat 1991;141:51
16. Thompson S.A,et al.Am J Anat 1979;154:525
17. Wahlstrom T,et al.Ferit Steril 1983;40(4):545
18. Negro-Vilar A,et al.Endocrinology 1977;100:729
19. Blandan R.J,et al.Fert Steril 1965;15:671
20. Queenk,et al.J Reprod Fert 1981;65:423
21. 王一飞.生殖医学，人民卫生出版社，1991
22. Gonzales G.F.Arch Androl 1989;22:1
23. Hans Lilja,et al.J Clin Invest 1987;80:281
24. Gerozissis K,et al.J Reprod Fertil 1982;65:401
25. Robert J.E,et al.Anat Rec 1986;214:372
26. Koyama K,et al.J Reprod Immunol 1983;5:135
27. Herr J.C,et al.Biol Reprod 1986;submitted
28. Evans R.J,et al.Anat Rec 1986;214:372
29. Desnoyers L,et al.J Biol Chem 1992;267:10149
30. Peluso G,et al.Biol Reprod 1994;50:593

(收稿日期 1996-09-11)

176-178 乳腺癌，致癌剂 2-甲基苯蒽，甲基亚硝胺 食物源性

乳腺癌致癌剂的研究进展

临床学院外科 杨光伦* 综述 姚椽祥 审校

中图分类号 R737.9○2

70年代初人们就开始用致癌剂诱导动物乳腺上皮细胞恶变，形成乳癌动物模型，为乳癌的实验和临床研究提供了理论和实验基础。致癌剂的类型包括化学致癌和食物源性致癌剂，现就有关致癌剂的种类、作用机理、使用方法予以综述

1 2—乙酰胺基

(N—2—fluorenylacetanide,2-AAF)及3—甲基胆蒽(3—methylcholanthrene,3—MC):用致癌性的烃喂养后可诱导出大鼠乳腺癌。通过这种方法发现了能诱导乳癌的第一个化合物为2—AAF,这种化合物搅拌于食物中喂养大鼠数月后即可诱导出乳腺肿瘤。每日重复地给予3—MC，对成年雌性大鼠能较快地确切诱导出乳

* 男，1963—09出生，主治医师