维普资讯 http://www.cqvip.com

镉对雄性生殖系统的损伤——与脂质过氧化的关系及防护

生殖医学超微结构实验室 廖晓岗 综述 李维信 审校

中图分类号 R135.1

在有毒重金属工业污染中，镉污染占有重要地位。镉多用于电镀、电池及半导体制造业。实验证明其主要经呼吸和消化道进入，在体内半减期长，可致肝、肾等多器官损害，为蓄积性有毒重金属。有关镉对雄性生殖器官的影响，50年代后期即发现有阴囊哺乳动物睾丸对镉很敏感[1]。镉对人生殖功能具有潜在性危害[2]。迄今镉的损伤机制尚未充分阐明，近来研究指出啮齿类动物接触镉后靶器官的脂质过氧化程度增高，缺锌，硒或维生素E(VE)会增加镉的急性毒性和靶器官的脂质过氧化[3]。为此本文综述镉对雄性生殖系统影响的有关资料，并探讨脂质过氧化作用与镉损伤的关系。

1 镉对雄性生殖系统的影响

1.1 **对有关形态结构的影响** 1957年Parízek首先报道镉对哺乳动物睾丸的损伤。过去的实验大多认为镉首先损伤睾丸血管，由于血液循环障碍继发引起生精上皮的退变。李维信等（1988）对腹腔注射氯化镉(2mg/kg)后不同时间大鼠睾丸组织进行电镜观察，结果则提示镉能直接损伤生精上皮和睾丸血管，在生精上皮和曲细精管周组织出现轻度损伤的基础上，血管损伤所致的循环障碍进一步加重和加快了睾丸退变，间质细胞退变致睾酮减少也可能是生精上皮进一步退变的原因[4]。镉对附睾的损伤一般认为较睾丸轻。Sacerdote指出镉对附睾血供的影响只有附睾头毛细血管通透性增加，体、尾部无明显改变[5]。镉处理1周后光镜下附睾管管腔内精子减少，上皮细胞变性，定量研究显示附睾管上皮体积相对减小，管间结缔组织相对增加[6]。我们对注射镉后不同时间大鼠附睾头部的电镜观察结果仍提示：镉对附睾的提伤包括直接损伤和由睾丸间质细胞受损所致雄激素减少及血管损伤而加重附睾退变等二个方面。此外有报道镉能损伤前列腺上皮，甚至可致癌变[7]。唐宜等(1991)认为雄性大鼠垂体促性腺细胞对镉不敏感，出现肥大、增生，合成分泌旺盛是由于镉对睾丸的化学去势而反馈引起[8]。最近徐晨等作了镉对大鼠精囊腺影响的超微形态计量学及TPP酶定量细胞化学与血清激素水平变化的研究。

1.2 **对有关生理功能的影响** 实验发现小鼠给镉后睾丸中锌，铜含量下降，镉含量升高，同时注射镉和锌则各元素含量均无明显改变。Laskey等报道微量镉即可引起大鼠血清睾酮水平明显降低[9]。Zylber－Haram指出大鼠镉中毒后睾酮水平明显降低并呈剂量效应关系，损害部位不在中枢神经系统而

维普资讯 http://www.cqvip.com

在睾丸本身[10]。镉可通过间质细胞刺激素或黄体生成素的影响，导致间质细胞过度增生形成睾丸间质细胞瘤。镉还能抑制许多含锌或巯基酶的活性，使睾丸等组织中碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)和过氧化氢酶(CAT)活性降低。Itoh报道小鼠小剂量镉处理后，睾丸中LDH－x活性迅速降低，并认为这是镉引起生精细胞损害的早期指标[11]。有人提出ALP在附睾管周组织也构成与睾丸类似的生化血附睾屏障，它与毛细血管和附睾上皮之间的物质转运和屏障作用有关[12]。我们有关实验中超微酶学图像分析证实，镉处理后大鼠附睾头小管周组织内ALP反应产物明显减少，特别是以上皮下基膜附近为甚，提示生化血附睾屏障的功能受损。镉加锌或镉加VE联合用药对ALP的活性均有一定的保护作用，锌的保护作用更明显。

2 镉致雄性生殖系统脂质过氧化及引发机制

2.1 镉引起的脂质过氧化反应 脂质过氧化理论是近代膜毒理学的重要观点之一。实验揭示镉对包括雄性生殖系统在内的多脏器损害与脂质过氧化作用有关。Shukla指出镉能降低组织中谷胱甘肽和VE水平，抑制超氧化物歧化酶(SOD)等氧自由基清除酶的活性，从而增加细胞脂质过氧化速率，导致组织内高浓度脂质过氧化物(LPO)和脂褐素增多[13]。Sajiki证实镉可使睾丸LPO含量显著增加[14]。用2.5mg/kg镉腹腔注射大鼠2天后，血镉和睾丸镉含量明显升高，血浆丙二醛(MDA)含量和LDH－X活性亦显著增高。在睾丸匀浆及线粒体MDA含量明显升高的同时，睾丸匀浆的LDH－X则随之降低。此外尚有实验显示镉能抑制大鼠或小鼠睾丸等组织中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH－PX)和CAT的活性，导致MDA含量升高[15-17]。镉诱发大鼠脂质过氧化作用与剂量有关[14]。

2.2 镉所致脂质过氧化作用的产生机理

对此问题目前看法不一。有作者认为镉通过抑制SOD活性，使活性氧中间体水平升高，间接诱发细胞膜的脂质过氧化。同位素标记发现SOD受抑制是由于镉与酶分子直接作用引起，镉置换CuZn－SOD中的Zn，形成$Cu^{111}Cd$－SOD，使SOD失活。Hussain等给大鼠连续30天镉处理后发现其肝、肾组织中SOD活性下降，LPO含量增高。体外实验不同浓度镉同样能抑制二种组织的SOD活性，故提示SOD被抑制是由于镉与酶分子直接作用所致。实验还表明镉诱导的LPO增加不仅是由于SOD受抑制后引起氧自由基增加所致，也由于镉对脂质过氧化反应的直接催化而引起[18]。有人认为镉并使蛋白质和类脂的相互关系产生抑制性影响，并使蛋白质变性。镉抑制定位于膜上的磷脂合成酶系，最终使膜上类脂构成发生改变并引起脂质过氧化，导致膜结构破坏和细胞损伤[3]。但Stacey等的体外培养结果提示镉诱发的脂质过氧化反应与细胞损伤不同步，某些抗氧化剂虽能阻止镉诱导的脂质过氧化，但不能同时阻止细胞内钾的丢失，故认为镉致肝细胞损伤的原发机制可能不是脂质过氧化[19]。另有实验也表明镉引起大鼠游离肝细胞脂质过氧化作用与细胞内谷胱甘肽含量降低无关，与镉所致细胞失活也无明显因果关系。

3 有关重金属和维生素对镉损伤的保护

3.1 锌、硒等的保护作用 Saksena(1983)认为总剂量80mg/kg的锌分三次注射能很好保护镉对生殖器官形态和功能的损伤[20]。李维信等报道锌对生精细胞及曲细精管周组织、毛细血管和间质细胞有显著的保护作用，但从形态学观察锌对早期精子细胞的保护较差，这可能与其对镉敏感结合较多而损

维普资讯 http://www.cqvip.com

伤较重有关[4]。近来有关锌、硒与自由基生成和脂质过氧化的关系越来越引起人们重视。锌是CuZn－SOD的成份之一，硒则为GSH－PX活性基团的组成部分。实验发现职业性镉接触者血清CuZn－SOD降低与锌减少有关[21]。Khan(1991)报道小鼠预先用锌处理能明显改善镉引起的肝和睾丸脂质过氧化，并提高睾丸CAT的活性[16]。用锌预处理后可使镉中毒小鼠睾丸SOD明显回升，并降低中毒鼠死亡率。硒也能拮抗镉所致睾丸脂质过氧化及组织损伤[17]。但有实验表明补锌500ppm反使缺锌小鼠LPO进一步增加，血液SOD活力下降。作者认为系大剂量补锌降低体内铜含量所致[22]。对于男性生殖器官中CuZn－SOD的定位，Nonogaki等(1992)的免疫组化结果是精原细胞核及胞质、附睾上皮主细胞静纤毛区和基细胞、输精管上皮等为较强免疫反应[23]。另外，Chvapil等报道锌离子能在体内外抑制脂质过氧化，稳定生物膜[24]。还有报道醋酸锌在磷酸缓冲液体系中对脂质过氧化的抑制作用为9种锌化合物中最强者。所以可认为锌硒等既能通过影响有关酶环节间接抗镉所致脂质过氧化，保护膜结构完整;又可能对膜有直接的保护作用。

3.2 维生素E、维生素C等的保护作用 VE(特别是α－生育酚)除具有维持正常生殖功能，提高机体免疫力和改善循环等多种作用外，更由于其脂溶性结构特点而在稳定生物膜、降低膜通透性和脆性以及清除自由基、抑制LPO形成方面起着不可忽视的作用。维生素C(VC)作为电子供体能与单态氧($\cdot O_2^-$)和过氧化氢(H_2O_2)起反应，生成脱氢VC。故高浓度VC有助于自由基的清除，并可帮助脱氢VE或称α－生育醌的还原，防止VE的消耗。硒能通过影响GSH－PX活性而与VE起协同作用。有人认为VE主要作用在打断脂质过氧化恶性循环的连锁反应，防止LPO形成，对活性氧本身并无明显清除作用。但也有人主张VE既是脂质过氧化作用的阻断剂，又是自由基的清除剂。Shukla曾报道VE对镉所致大鼠脑组织SOD和脂褐素变化的保护作用及VE和VC与镉毒性的关系[25,26]。实验表明VE(5mg/kg)与醋酸镉(0.4mg/kg)同时给大鼠腹腔注射30天，可使镉诱发的脑组织脂褐素增高恢复正常，同时明显拮抗镉对SOD的抑制。Sajiki指出VE(50mg/kg)连续预处理5天，可使注射氯化镉(5mg/kg)的大鼠睾丸LPO值近似正常对照水平，并对镉引起的睾丸血管内皮损伤有一定改善[14]。Khan的实验结果发现口服VE6周(250mg/kg，每周一次)后睾丸MDA含量比正常对照略有下降，而口服VE6周再给醋酸镉(0.4mg/kg，连续3天)后，脑组织MDA含量与对照相仿，但睾丸MDA并未明显降低[18]。我们有实验表明:VE(共50mg/kg，分二次注射)能很好降低镉所致大鼠附睾LPO含量增高，但对附睾头部上皮细胞及管周组织超微结构的保护不如锌理想。

4 结语

镉可造成雄性生殖系统，特别是睾丸、附睾结构和功能的严重损伤，且这种损伤与脂质过氧化反应关系密切。镉引发睾丸，附睾等的脂质过氧化作用机理有二:①通过抑制细胞内抗氧化酶系(如SOD、GSH－px、CAT等)的活性，使正常代谢过程中产生的活性氧不能及时被清除而引起不饱和脂肪酸的自由基反应。②可能直接催化脂质过氧化反应。镉致脂质过氧化增强既可能是镉对雄性生殖器官损伤的起因，也可能是镉直接损伤细胞后的继发表现。目前多数实验结果倾向于后者，认为脂质过氧化作用并非一定是镉对雄性生殖系统损伤的主要分子机制。但脂质过氧化作为其机制之一，或由脂质过氧化引起的继发反应肯定会增强镉对雄性生殖系统的损伤。锌在男性生殖系统发

维普资讯 http://www.cqvip.com

育和生精及精子成熟过程中发挥重要作用。动物实验表明锌能很好拮抗镉对雄性生殖器官的损伤。其作用途径包括:①通过竞争性抑制或诱导产生金属硫蛋白,使镉失去与细胞内生物活性部位的亲和力,从而降低镉诱发的脂质过氧化和其它损伤作用。②由于本身即为某些抗氧化酶的组成部分,甚至有直接的抗氧化能力,因而能在已发生的脂质过氧化反应中发挥对抗作用。故锌拮抗镉对雄性生殖系统损伤的作用优于VE。

随着现代工业的发展,人们长期接触镉而致多脏器损害的报道日渐增多。但镉对人类男性生殖系统的影响至今尚未进行深入研究,因此进一步探讨镉对生殖系统结构及功能的影响和确切机制,减少和预防镉对男性生殖系统的潜在危害,这对男性学及重金属毒理学的基础研究和临床实践无疑具有重要意义。

参 考 文 献

1.Pařízek J, J Endocrin 1957;15:56
2. Fowler AJ,et al. Bull Environm Contam Toxicol 1982;29:412
3.Gill KD, et al. Med Sci Res 1989;17:921
4. 李维信.等.解剖学报 1988;19(1):72
5. Sacerdote FL, et al. Int J Androl 1983; 6:533
6. 陈华岳,等.中华劳动卫生职业病杂志 1990;8(3):145
7. Hoffmann L, et al. J Cancer Res Clin Oncol 1988;114(3):273
8. 唐 宜.等.解剖学报 1991;22(2):203
9. Laskey JW, et al. Toxicol Appl Pharmacol 1984;73(2):250
10. Zylber-Haram EA, et al. J Endocr 1982;92(1):123
11.Itoh R. Toxicol Lett 1984;20(2):173
12. 李维信.等.解剖学报 1986;17(3):332
13. Shukla GS, et al. Industrial Health 1987;25:139
14. Sajiki J, et al. J Appl Biochem 1982; 4:339
15. Shukla GS, et al. Industrial Health 1989;27:59
16. Khan S, et al. Indian J Exper Biol 1991;29:823
17. Sugawara N, et al. J Appl Biochem 1984;6(4):199
18. Hussain T, et al. Pharmacol Toxicol 1987;60:355
19. Stacey NH, et al. Toxicol Appl Pharmacol 1980;53:470
20. Saksena S, et al. Contraception 1983;27:521
21. 王 实.等.中华劳动卫生职业病杂志 1992;10(3):168
22. 曹国华.等.中华医学杂志 1991;71(11):623
23. Nonogaki T, et al. Hum Reprod 1992;7(1):81
24. Chvapil M. Med Clin North Am 1976;60(4):799
25. Shukla GS, et al. Pharmacol Toxicol 1988;63:305
26. Shukla GS, et al. J Appl Toxicol 1989;9:119

(收稿日期 1996-03-20)