维普资讯 http://www.cqvip.com

乙醇的致畸作用探讨

计划生育系遗传优生教研室

王应雄综述　　郑增淳审校

在物质生活水平不断提高的今天，各类酒精饮料大量拥进市场，充斥于许多家庭，它对人体的有害性并非人们全然不知，但并未引起足够的重视和警惕。近年来，群体流行病学的调查，动物实验以及人体细胞体外实验结果再次向人们敲响警钟，提出忠告，乙醇（特别是大剂量或经常性接触）可诱发胚胎畸形和细胞遗传物质突变，并有潜在的致癌危险，应引起优生优育咨询和临床工作者的重视。本文就有关文献资料，对乙醇与胚胎畸形、自然流产及其染色体畸变问题作一简要综述。

一、乙醇与胚胎致畸

群体流行病学调查表明，妇女妊娠期间，若经常性小剂量饮酒或偶尔大剂量饮酒，后代易于发生“酒精胎儿综合征”(Alcohol fetal syndrome，简称AFS)，其症状主要表现为中枢神经系统异常，体重轻，面容特殊（如朝天鼻、下颌骨发育不全等）和不定的多发性先天畸形，症状的严重程度在不同个体中有较大的变异。

Eileen[1]对633名妊娠期饮酒孕妇子代的调查表明，妊娠期重度饮酒者（45ml纯酒精/天）所产42名子代中，71%的婴儿见有多发性先天畸形，而在轻度饮酒者（每月偶而饮酒一次）和中度饮酒者（饮酒量介于二者之间）中，其后代异常患儿发生频率则显著低于前者。而且还发现过去曾重度饮酒者若在妊娠期大大减少乙醇饮酒用量，其后代畸形发生的危险也随之降低。Jones[2]也曾在23名妊娠期重度饮酒者的后代分析中发现32%的AFS患儿，44%在七岁时智能明显较低。来自Clarren[3]对死婴（其母均在妊娠期有饮酒史）脑组织检查报告也对乙醇诱发脑发育异常给以支持和肯定。同样，Hanson[4]报道，有16名妇女曾在明确妊娠前一月内每天饮酒量大于72ml(纯乙醇量)，结果3名娩出AFS患儿。另有54名为同样情况的妇女，其每天饮酒量为36～72ml纯乙醇量，结果有6名生育AFS患儿。上述事实提醒人们于妊娠期若经常性或较大量(即使是中等量)饮酒会增加异常儿产生的危险，而这种危险的大小可能除与乙醇接触量以及妊娠的不同时期相关外，还受个体本身的遗传组成的影响，妊娠早期饮酒对胎儿的危害可能较妊娠后期的危害更大。但乙醇在母体内怎样危及胎儿发育仍不完全清楚，对胚胎的直接效应是一可能原因，而其它的致畸途径也可能是通过乙醇的裂解产物（如乙醛）或酒精饮料中某些尚不清楚的毒性物质所致[4]。过去曾有人认为AFS患儿生长迟缓、体重轻可能是受生长激素的影响，但大量的调查并不支持这一论点。因此，AFS患儿生长迟缓并非激素所致，更可能的原因是胚胎细胞增殖受到乙醇的抑制，进而导致胚胎细胞数量的增殖大为降低，最终限制了正常的胚胎发育[5]。

动物实验模型也证实乙醇诱发小鼠胚胎

维普资讯 http://www.cqvip.com

出现类似人类AFS患儿中所见症状。Obe[6]给妊娠5～10天的小鼠含有乙醇的饲料(其中乙醇占总卡的25%或30%)，第19天处死孕鼠，发现畸形胎数显著升高。作者认为致畸机制可能是乙醇透过胎盘进入胎儿体内，而胎儿肝中醇脱氢酶活性很低(仅为成人的3～4%)，使乙醇在胎儿肝中的降解速度十分缓慢，进而引起胚胎畸形。

目前人们尚难准确估计乙醇对胚胎致畸的诱发危险，尽管动物实验已获得了某些有用的资料，在人体是否也如此，还有待证实。Hanson[4]曾指出，如果孕期每日饮酒量少于36ml纯乙醇量，胎儿畸形危险相对较低，若超过36～72ml/天，则畸胎危险近于10%，若超过72ml/天，则近于19%。而更有甚者认为，妊娠期经常性饮酒，其后代有40%或更大的异常危险[7]。

二、乙醇与自然流产

饮酒者中高危险的流产现象实难用年龄、种族、婚姻状态、吸烟以及过去曾有流产史等因素来完全加以解释，至少这些流产者中的一部分人可能与接触乙醇相关，来自动物模型的间接证据也给予充分支持。因此，临床上认真考虑这一问题便显得十分重要。

Kline[8]曾对616名自发流产者和632名正常妊娠者中作了对比分析，结果发现自发流产者中有17%的妇女在妊娠中曾有饮酒史(大约72ml纯乙醇/周)，而对照组中仅为8.1%，妊娠前或妊娠中饮酒与自发流产率之间明显相关($P<0.025$；$P<0.0001$)。Harlap[9]也发现在妊娠15～27周时，每日饮酒2～3次，其自发流产率明显升高。Kline[8]强调，饮酒2次/周，平均36ml纯乙醇/次可能是引起自发流产的最低限度，这或许由于人类生殖过程对乙醇高度敏感，流产则是这种敏感性的必然结果。而那些孕前和孕中均有饮酒史的妇女，其自发流产的危险更大。鉴于人类自发流产事件贯穿于整个生殖年龄期，因而单纯的内源因素则不能视为流产发生的唯一原因。对此，Kaufman[10]等指出，受损卵子(也可以是精子)发生第一次卵裂时若与乙醇接触，可能是人类非整倍体胚胎流产的一个重要原因(不包括那些明显由其它因素引起的流产)，因此，所有妊娠期的妇女都应严肃地将乙醇视为可能的病原学因素加以认真考虑。

三、乙醇与染色体畸变

动物实验表明，小鼠排卵前的周期阶段，若将其配子与乙醇接触可诱发减数分裂中期染色体错误分离。这些结果激励着人们努力探索人类非整倍体细胞产生的可能机制，并对动物实验资料是否适合人类临床情况作出估价。Kaufman[11]发现用人绒毛膜促性腺激素(HCG)促小鼠排卵，并让其与雄鼠交配，在注射HCG后4h、13.5h和17h分别给饮乙醇(12.5%乙醇1.5ml)，后经分析其合子第一次卵裂中期染色体发现三个实验组的非整倍体频率为20%(15.3～22.8%)，而对照组中未见非整倍体细胞。在对乙醇作用过的胚胎桑椹期细胞分析时也同样观察到非整倍体细胞频率为13.6%(11.1～15.4%)，而对照组中仅见1.4%。此外，Kaufman[12]还发现在注入HCG前1.5h至注入HCG后17h范围内乙醇对染色体不分离的诱变活性较高，这提示乙醇影响染色体的正常分离机制。尽管人类非整倍体细胞的产生受多种因素的影响，但至少在某些非整倍体细胞的产生中乙醇是一不可忽视的潜在诱因，其作用机制可能是分离中期纺锤器或其前体成份遭到乙醇破坏，进而使染色体在赤道板上的正常迁移受阻而形成非整倍体产物。因而告诫人们在排卵周期或妊娠期(特别是临床上不明原因的自发流产者)避

维普资讯 http://www.cqvip.com

免饮酒是明智的。

外周血淋巴细胞染色体分析是检测诱导性染色体损伤的灵敏方法。在酗酒中毒者外周血淋巴细胞中发现染色体断裂，无着丝粒片段、易位、环状、双着丝以及臂间倒位的频率显著高于非酗酒者[6]。体外实验也揭示，若用1.2%乙醇处理外周血淋巴细胞4h和48h、染色体断裂明显增加，而以同样浓度处理人成纤维细胞48h，染色单体断裂竟提高5倍之多，这表明乙醇能引起染色体结构畸变。但Gadotte却指出乙醇在体外没有诱变活性，至少在乙醇浓度为0.5%时是如此[8]。显然，乙醇诱发染色体损伤的活性可能与其接触的浓度大小密切相关，或者还需要有其它的必须诱因同时存在。

鉴于乙醛是乙醇的最初代谢产物，因而有人用5μg/ml和10μg/ml浓度的乙醛处理中国地鼠卵巢（CHO）细胞8天，可见细胞SCE频率显著升高，当用不同浓度的乙醛分别处理CHO细胞时，亦见姊妹染色单体交换（SCE）频率随其浓度的增加而升高，因此有人认为，在乙醇的诱变活性中，除其本身能使染色体致畸外，其代谢产物乙醛也是一种较强的致畸剂[10]。

新近，Kawano[13]在人类脆性位点(Fra)的研究中还发现乙醇与阿非迪霉素对Fra的表达具有协同诱导效应。若单纯的乙醇处理细胞，不会提高Fra的表达，但若将其与阿非迪霉素合用，则使Fra的表达极显著的增强，并随乙醇浓度的升高而增强，这提示乙醇可能抑制阿非迪霉素所诱发的染色体断裂的修复。

综上所述，无论动物实验或流行病学调查均表明乙醇能使胚胎致畸和诱发染色体畸变，此观点在许多国家已为人们普遍接受，但就其致畸机制在理论上尚待进一步完善。在某些昆虫实验中虽然取得过乙醇致畸性研究的阴性结果。人类中也不尽其然，但人们绝不能由此而忽视这一问题。对于乙醇的致畸敏感性是否与个体差异、遗传构成不同或其代谢基础各异相关，还不十分清楚。但在临床上告诫那些曾生育死胎、染色体异常患儿以及原因不明自流产夫妇们，避免与大剂量乙醇接触（特别在妊娠期间）是优生优育及提高人口素质中不可忽视的一环。特别是我国妇女饮酒现象日趋普遍的今天和明天，乙醇问题可能成为胚胎畸形、自然流产以及染色体异常危险增高的一个潜在性诱因，对此作者呼吁人们（特别是医学工作者）对这一问题给予普遍关注。

参 考 文 献

[1] Eileen M, et al. N Engl J Med 1997; 297(10):528

[2] Jones KL, et al. Lancet 1974; I:1076

[3] Clarren SK, et al. J Peadiatrics 1978; 92(1):64

[4] Hanson JM, et al. J peadiatrics 1978; 92(3):457

[5] Clarren SK, et al. N Engl J Med 1978; 298(19):1063

[6] Obe G, et al (林懋慈节译). 国外医学（卫生学分册）1981; 2:70

[7] Tze WJ, et al. Nature 1975; 257:479

[8] Kline J, et al. Lancet 1980; ii:176

[9] Harlap S, et al. Lancet 1980; ii:173

[10] Kaufman MH, et al. J Med Genet 1985; 22(3):171

[11] Kaufman MH, et al. J Exp Zool 1984; 231:149

[12] Kaufman MH, et al. J Exp Zool 1984; 230:315

[13] Kawano A, et al. Hum Genet 1978, 75: 75