维普资讯 http://www.cqvip.com

镉对男性生殖系统的影响

电镜室

唐 宜 综述 李维信 审校

镉是一种在机体内半减期很长（长达20年以上）的有毒重金属。联合国环境规划局(UNEP)和国际劳动卫生重金属委员会把镉列为重点环境污染物，世界卫生组织(WHO)也把它列为优先研究的食品污染物。体内外研究表明，镉对机体的众多系统有严重的损伤，如肾、肺、骨等，其中生殖系统对镉较敏感，组织破坏出现早、损伤严重且持续时间很长。Alsbrg 早在 1919 年就发现镉能导致动物睾丸破坏，但是直到1956年这一问题才受到了人们的重视。目前关于镉对男性生殖系统影响的研究绝大多数来自于动物实验，而镉对人生殖系统有何影响，目前了解甚少。一般认为具有潜在性危害[1]。

镉对动物睾丸的损伤

1956年Parizek 报告了镉对动物生殖系统的损伤，此后30多年的有关研究涉及到病理生理、生化、病理以及镉在生殖系统中的微量分布等多方面领域。研究对象多集中于对睾丸的影响，而对附性腺研究较少，对脑垂体的研究则更少。

同位素研究表明[2]，大鼠皮下注射镉后10min血中镉浓度即可达到最高水平，若腹腔内注射则 2.5min 在多数组织可达最高水平，在生殖系统中已能查到镉的存在。镉在各器官中浓度高低依次为肾、肝、胰、垂体、肾上腺、甲状腺、睾丸、心脏……[3]。由此可见睾丸中镉含量虽不如一些器官高，但是睾丸对镉远比其它器官敏感。Saksena[4]等以小剂量(2mg/kg)注射大鼠能致睾丸精子数量减少，附睾内少精甚至无精。Fowler[5]报告此剂量不引起其它组织病变。有人指出[5]，虽然肝脏中镉浓度高于睾丸100倍，但肝脏损伤程度远较睾丸为轻。

国外从生理、生化方面对镉引起睾丸损伤作了大量的研究。Johnson[6]等发现镉注射大鼠和鸡后 2.5min即见有睾丸温度升高，Waits 等以小剂量(6.8mg/kg)皮下注射大鼠3h后，睾丸血供明显减少，12h 后减少到正常组的2～9%，半月后仍只有正常组的31%[7]。Gupta 和 Koskimies[8-9]的免疫和蛋白电泳研究表明，镉注射10min 后大鼠睾丸毛细血管的通透性增加。许多体内外研究指出，镉能抑制精原细胞 DNA 的合成和间质细胞睾丸酮的合成[10-13]，且镉能影响睾丸间质细胞的羟甾体脱氢酶和睾丸内碳酸酐酶、赖氨基硫过氧化酶以及一些含锌酶的活性[12-16]。

[17] Radstone DJ,et al,Br J Radiol 1979; 52:238
[18] Corson JM,et al,Hum pathol 1984; 15: 615
[19] Levene A,J Clin Pathol 1980; 33:101
[20] Harry L E,et al,Cancer 1985; 55:912

维普资讯 http://www.cqvip.com

1957年Parizek[17]对镉所致睾丸损伤的形态学变化作了较为详细的研究。镉注射大鼠后，睾丸很快出现肿胀、淤血、继而重量减轻、体积缩小、质地变硬、颜色发黄。6h后光镜下可见睾丸间质充血、水肿，生精细胞和精子细胞损伤，48h后整个生精上皮完全破坏，间质出血，血栓形成和轻微的炎症反应。10天后睾丸组织嗜酸性变，仅见少量残存的染色质团块。Parizek的研究引起人们的关注，在继后的研究中，人们在探讨镉所致睾丸损伤的机制方面作了大量的研究。许多作者把注意力集中在睾丸血管改变上，通过光镜和电镜观察提示，在生精上皮出现损伤之前，血管首先出现改变。因而认为镉首先损伤睾丸血管，继发引起生精上皮的退变[18-19]。如Fende报告，在镉注射3～6h后，睾丸毛细血管内皮细胞连接装置打开，基板不连续，24h后才见到生精上皮和间质细胞的严重损伤[19]。有的学者则认为镉能直接损伤生精上皮。总的说来，以往的超微结构研究，对血管的影响研究较多，而对生精上皮影响的研究较少[20]。李维信等[21]对此作了较详细的超微结构研究，他们以小剂量(2mg/kg)腹腔内注射大鼠，10min后即见有部份早期精子细胞出现超微结构损伤，以头帽期精子细胞损伤最为明显，表现为顶体帽外形不规则，顶体帽外膜局部破裂及顶体下间隙局部扩大等。10min后还见少数初级精母细胞内层核膜处染色质呈局部空化现象，随后还可见线粒体等改变。30min后见部份精原细胞核膜局部破裂，线粒体出现内室肿胀，以后退变加重。镉注射后4h，部份支持细胞核肿胀，滑面内质网显著扩大、崩解，线粒体肿胀，24h后退变加重。镉注射10～30min，曲细精管间毛细血管和微静脉形态仍正常，1h后才见部份毛细血管内皮细胞胞质出现空泡，但细胞间连接形态正常。2～4h后内皮细胞核和细胞器均出现明显退变，部份间质细胞也出现超微结构改变。这一结果提示，镉能直接损伤生精上皮和睾丸血管，生精上皮对镉比睾丸血管敏感，在生精上皮已出现轻度损伤的基础上，以后出现血管损伤所致的血液循环障碍进一步加重了睾丸的退变。此外，间质细胞退变引起睾丸酮产生减少可能也是生精上皮进一步退变的原因。上述研究的不同结果可能与注射剂量、观察时间阶段及观察的侧重方面不同有关。

镉对睾丸损伤不但出现快，退变严重而且持续时间长。有人报告[21-23]镉注射280天后生精上皮仍未恢复，但睾丸间质细胞的损伤比生精上皮出现慢，恢复也较快。几周后睾丸间质细胞呈现肥大、增生、继而可形成睾丸间质细胞瘤[24-25]。Reddy对此作了较为详细的描述，认为该瘤细胞分化好，具有合成固醇类激素的超微结构特征，即滑面内质网丰富，线粒体多，能够分泌睾丸酮[26]。

为什么生殖系统对镉远比其它系统敏感？这一问题尚不清楚。已知镉能引起细胞膜脂类的过氧化，损伤膜结构，使膜通透性增加，导致细胞器崩解[27]。Omaye等猜测生殖系统对镉敏感可能与睾丸抗过氧化能力比其它器官弱有关[28]。此外，不同动物对镉的敏感性不同[29]，甚至同种不同系也存在着差别，Chiquoine把这种敏感性差异归咎于睾丸对镉的亲合力不同而致[30]。就睾丸而言，生精上皮比血管敏感，生精上皮比间质细胞敏感，生精上皮中又以早期精子细胞更为敏感[21]。产生这些现象的原因值得进一步研究。

关于镉的注射剂量，文献报告差异很大。小的可为2mg/kg，大的可至22g/kg，相差上万倍，多数研究注射剂量在几个mg/kg。Webb证实睾丸破坏程度和恢复快慢与镉的注射剂量有关[14]。在毒理学研究中，所用剂量愈小，观察时间愈早，对于研究损伤的发生、发展，揭示中毒机理愈有利。

镉对附性腺的损伤

动物附性腺对镉的敏感性不如睾丸。注

维普资讯 http://www.cqvip.com

射镉后附性腺出现的损伤包括镉的直接破坏和因睾丸酮合成减少而致的继发性改变。从大体上看，注射镉后附睾、精囊腺、前列腺体积缩小和重量减轻。Waits[7]的研究表明，镉对附睾血供的影响明显不同于睾丸，只有附睾头部有短暂、少量的血供减少和毛细血管通透性增加，而体、尾部无明显改变。还有研究表明，注射镉后，开始附睾头部毛细血管通透性增加，血供减少，1天后头部完全退变[31]。为什么附睾各段出现对镉的敏感性不同，Gunn认为这可能与精囊内动脉—蔓状丛复合体中支配附睾头部的上附睾动脉和静脉对镉敏感而支配附睾体、尾部的下附睾动脉和静脉不敏感有关[31]。Sacerdote[32]以68mg/kg体重注射大鼠后90min，发现附睾头部毛细血管内皮细胞连接打开，形成裂隙。有的间隙很宽可与管周组织直接相通。在附睾上皮和管周组织中未见有超微结构改变。所以他们认为附睾头部毛细血管损伤是最早出现的原发性改变，毛细血管是镉作用的靶子。Sacerdote还进一步指出，毛细血管破坏的机制可能是镉干扰了一些酶的作用，如碱性磷酸酶，琥珀酸脱氢酶等。

镉对前列腺损伤的研究很少。Chandler等[33]以4.5mg/kg皮下注射大鼠，5天后发现前列腺侧叶有明显的超微结构改变，内质网扩大，分泌颗粒减少和微绒毛严重退变，20天后上皮细胞坏死。他的另一前列腺器官培养实验表明，小剂量镉能引起上皮细胞严重坏死，这项研究表明，镉能直接损伤前列腺[34]。

镉对精囊腺有何影响，除了很少文献提到有重量减轻外[32]，目前尚未见有较细的报道。

镉对脑垂体的影响

镉损伤睾丸后引起垂体去势改变的现象也是由Parizek首先报告。垂体促性腺细胞与睾丸的关系极为密切，睾丸形态和功能的维持受垂体促性腺细胞分泌的LH和FSH的调节，而睾丸分泌的睾丸酮等对垂体促性腺细胞又起负反馈调节。

Allanson分别用镉和阉割去势大鼠，镉注射后6～55天垂体促性腺细胞的改变与相应阉割组相似，出现功能旺盛的表现，即垂体中央和周边的促性腺细胞数量、细胞体积和细胞内糖蛋白含量均呈进行性增加。80天时，垂体中央促性腺细胞的活动不再增加。在142天时，大多数垂体中央的促性腺细胞处于恢复阶段，细胞中等大小，分泌颗粒较少，印戒细胞少见。一些生精上皮出现早期恢复的大鼠，其垂体周边的促性腺细胞也开始恢复。镉注射229～266天，整个垂体促性腺细胞的分泌活性都降低了，中央的促性腺细胞形态已基本恢复正常，但仍有少量肥大的促性腺细胞，偶见印戒细胞。周边的促性腺细胞也呈进一步恢复，但仍具有去势特点[22]。有关镉所致垂体的形态学研究，目前仅见少量光镜报道[35]，至今尚未查见有关超微结构的研究。我们以2mg/kg注射雄性大鼠，观察了7～50天4个时间阶段垂体促性腺细胞和血浆中FSH的变化。电镜下见促性腺细胞数目增多，体积增大。高尔基复合体发达，数目增多，有的融合成大环状，分泌面见很多未成熟和成熟的颗粒。电镜立体定量表明，糙面内质网增生，扩张成泡状，其内充满低电子密度物质，从7天起，促性腺细胞的大、小分泌颗粒数量开始减少，直径缩小，到15天最明显，30天开始恢复，血浆中FSH浓度也表现出相应的由高到低的变化过程。Zylber—Haran等的研究还表明，垂体和血中的LH和FSH都增加，但FSH高峰的持续时间比LH长，恢复也比LH慢[23]。已知LH分泌主要受睾丸酮的负反馈调节，FSH的分泌主要受生精上皮支持细胞产生的抑素的负反馈调节。镉注射后，间质细胞的恢复快于支持细胞，所以产生了上述提到的垂体中央的促性腺细胞和LH的分泌比垂体周边的促性腺细胞和FSH的分泌先恢复的现

维普资讯 http://www.cqvip.com

象。在上述的活体实验中，垂体促性腺细胞不但受到强烈的去势效应的影响，而且还可能受到镉的影响。虽然促性腺细胞呈功能旺盛表现，但不能排除镉对垂体有直接损伤的可能性。鉴于垂体中镉含量较高以及镉对各种器官的非特异性损伤，确实有必要进行镉对离体促性腺细胞影响的研究。

对抗镉损伤男性生殖系统的保护作用机理

许多研究表明，锌对镉引起的睾丸损伤有良好的保护作用[37][21]。锌与镉都是二价阳离子，它们具有许多相同的理化性质，但是二者在生物学上有极大的差别。它们在体内的吸收、分布、排泄差别很大。此外，锌是体内一些酶的成份，是机体生长和维持功能所必须的，而镉是有毒重金属[38]。有人指出[37]，锌：镉按40:1的体积克分子浓度注射能完全保护睾丸。Saksena进一步指出，锌分为三次注射，即在镉注射前、与镉同时注射和在镉注射后再注射，其保护效果最佳[4]。李维信等在注射镉的前、后和同时，分3次注射锌，1天和7天的电镜观察结果基本相似，即精原细胞、初级精母细胞和晚期精子细胞的形态基本正常，但早期精子细胞仍见有改变，小管周组织和毛细血管损伤轻微。这些结果与单纯注射镉形成明显差别[21]。锌与镉的这种拮抗作用，一般认为是二者对一些酶存在着竞争性抑制[38]。除锌外，硒也能对抗镉对睾丸的损伤。Niewenhuis[39]等在镉注射前10min注射硒，发现睾丸毛细血管损伤轻微，未见有单纯注射镉所见到的内皮细胞连接完全分离等改变，内皮细胞连接部份分离也极少见到。硒的这种保护机制是血中形成镉—硒蛋白复合体，从而降低了镉的毒性。还有一些研究指出，更小剂量的镉、锌、铜、银、汞等有毒重金属预先注射能诱导体内肝脏金属硫蛋白的合成，它与以后注射的镉结合成复合物，而对这种游离镉起到“封闭”作用，这在急性镉中毒中起一种保护剂作用[4][40][41]。另外，一些螯合剂如二巯基丙醇等在短时间内能明显加速镉从体内的排出，这在治疗急性镉中毒方面也有一定参考价值[36][42]。

临床上，慢性镉中毒以肾、肺和骨的损害为主要特点，其中又以肾损伤较常见[43]。究竟镉对人生殖系统有何影响？这方面的报告极少。Umeyama[44]最近的报告值得注意，一些男性不育症患者精液中镉浓度高于正常人，而且差别具有高度显著性。鉴于目前化学物质对睾丸损伤的研究还很薄弱[45]，以及生殖系统对镉特别敏感，而我国某些地区和行业镉污染又严重的情况[46]，确实有必要进行镉对人生殖系统影响的研究。

参 考 文 献

[1] Fowler AJ, et al. Bull Enviro Contam Toxicol 1982; 29:412

[2] Johnson AD, et al. J Reprod Fertil 1970; 21:395

[3] Berlin M, et al. Arch Environ Health 1963; 7:686

[4] Saksena S, et al. Contraception 1983; 27:521

[5] Pařizek J. J Reprod Fertil 1960; 1:294

[6] Johnson AD, et al. J Reprod Fertil 1970; 21:383

[7] Waits GM, et al. J Endocrin 1966; 34:329

[8] Gupta RK, et al. Am J Path 1967; 51:191

[9] Koskimies AI, et al. Ann Med Exp Biol Fenn 1973; 51:74

[10] Saksena S, et al. Biol Reprod 1977; 16:609.

[11] Sangalang GB, et al. Biol Reprod 1973; 9(4):394

[12] Favino A, et al. J Endocrin 1966; 35(2):185

[13] Hodgen GD, et al. J Reprod Fertil

维普资讯 http://www.cqvip.com

1968; 18:156
[14] Webb M. J Reprod Fertil 1972; 30:83
[15] Dimow G, et al. Virch Arch Path Anat 1967; 342(3):252
[16] Johnson AD, et al. J Reprod Fertil 1970; 23:463
[17] Pařizek J. J Endocrin 1957; 15:56
[18] Aoki A, et al. Biol Reprod 1978; 18:579
[19] Fenda P, et al. Biol Reprod 1977; 16:298
[20] Bercliner AF, et al. Biol Reprod 1975; 13:240
[21] 李维信，等. 解剖学报 1988; 19(1):72
[22] Allanson M, et al. J Endocrin 1962; 24:453
[23] Zylber-Haran EA, et al. J Endocrin 1982; 92:123
[24] Gunn SA, et al. J Nat Cancer 1963; 31(4):745
[25] Roe FJ, et al. Brit J Cancer 1964; 18:674
[26] Reddy J, et al. J Nat Cancer Inst 1973; 51:891
[27] Muller L, et al. Toxicology 1982; 25:141
[28] Omaye ST, et al. Res Comm Chem Path Pharmacol 1975; 12:4
[29] Johnson AD, et al. J Reprod Fertil 1971; 24(1):115
[30] Chiqnoine AD, et al. J Reprod Fertil 1965; 10(3):455
[31] Gunn SA, et al. Am J Pathol 1963; 42:685
[32] Sacerdote FL, et al. Int J Androl 1983; 6(6):533
[33] Chandler JA, et al. J Endocrin 1976; 69(3):21
[34] Chandler JA, et al. J Endocrin 1976; 69(3):22
[35] David GF, et al. Experientia 1971; 27:342
[36] Shaikh ZA, et al. Arch Environ Health 1972; 24:410
[37] Webb M. Biol Pharmacol 1972; 21:2767
[38] 冯兆良. 国外医学卫生分册 1979; 6:257
[39] Niewenhuis RJ, et al. Biol Reprod 1978; 19:1
[40] 徐兆发. 国外医学卫生分册 1983; 2:71
[41] Terhaar CT, et al. Toxicol Pharmacol 1965; 7:500
[42] Cautilena LR, et al. Toxicol Appl Pharmacol 1977; 39:51
[43] 黄世超. 国外医学卫生分册 1983; 10(5):264
[44] Umeyama T, et al. Fertility and Sterility 1986; 43(3):494
[45] Steinberger E. Enviro Health Perspectives 1981; 38:29
[46] 冯兆良. 工业卫生与职业病 1984; 10(6):333