

[26] Genhardson D R, Richard P, Nisse C, et al. Kidney effects in long term exposed lead smelterworkers [J]. Br J Ind Med 1992; 49: 18-23

[27] 田琳, 赵春香, 李建国, 等. 铅作业工人肾损伤某些生化指标的变化 [J]. 卫生研究, 2004; 33 (3): 343-344

[28] 蔡燕侠, 田琳, 路小婷. 醋酸铅染毒大鼠的肾脏损害 [J]. 职业与健康, 2005; 21 (8): 1125-1126

[29] Bemario LA M, Bemard A, Begamaschi E, et al. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter [J]. Environ Res 1995; 68 (2): 91-95

[30] 席向红, 魏军, 张玉蓉. NAG活性检测在肾病诊断中的意义 [J]. 宁夏医学杂志, 2007; 29 (2): 168-169

[31] 于丽红, 孙胜菲. 尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 监测顺铂对肾脏早期损伤的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2006; 10 (8): 911-912

[32] 安飞云, 王翔朴. 铅中毒肾损害早期检测的实验研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1990; 8 (4): 209

[33] 王爱红, 王群利, 邵迪初, 等. 职业性接触铅引起血铅变化和肾损害及其关系的研究 [J]. 中国职业医学, 2008; 35 (4): 294-296

[34] 雷晓燕, 熊海金, 赵一方, 等. 儿童铅暴露与肾脏功能的相关关系 [J]. 中华儿科杂志, 2000; 38 (7): 455-456

[35] Kumar B D, Krishnaswamy K. Detection of occupational lead nephropathy using early renal markers [J]. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33 (4): 331-335

[36] 田琳, 路小婷, 李秋莹. 职业性铅接触尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶活性的变化 [J]. 中国职业医学, 2003; 3 (1): 21-22

[37] 王淑娟, 周惠平, 夏铁安. 现代实验诊断学手册 [M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1995; 354-355

[38] 宋志强, 霍萍, 李丽, 等. 尿液 γ-谷氨酰转肽酶测定及其临床应用 [J]. 中华医学检验杂志, 1998; 21 (2): 116

[39] 彭珊珊, 魏明至, 胡元, 等. 铅暴露工人尿液 γ-谷氨酰转肽酶测定 [J]. 中国工业医学杂志, 2001; 14 (5): 296-298

[40] 凌子琰, 胡建安, 陈广湘, 等. 铅作业工人尿中三种酶及低分子蛋白的变化 [J]. 湖南医科大学学报, 1992; 17 (增刊): 54

[41] 金文达, 雷义, 陈锋. 铅的肾脏毒性研究探讨 [J]. 实用预防医学, 2007; 14 (2): 597-600

[42] Daggert D A, Dutta H G, Kdubg F, et al. Effects of triethyl lead administration the expression of glutathione S-transferase isoenzymes and quinone reductase in rat kidney and liver toxicology [J]. Environ Res 1997; 117 (1): 61-71.

[43] Dart R C, Hurlbut H M, Majorino R M, et al. Pharmacokinetics, meso-2,3-dimercaptopropanoic acid in lead-poisoned patients and normal adults [J]. Pediatr 1994; 125: 309-316

[44] 吴一行, 鲍蓓, 张程. 慢性铅接触早期肾损害指标的分析 [J]. 中国职业医学, 2006; 33 (2): 88-90

铅暴露对雄性生殖系统毒性的研究进展

张秋玲, 戴雪松, 李刚

(辽宁省职业病防治院, 辽宁 沈阳 110005)

摘要: 铅具有生殖毒性。本文从铅对雄性的睾丸、附睾形态、精液质量、生殖内分泌、配偶妊娠及子代发育和有关基因易感性研究方面作了综述。

关键词: 铅; 雄性; 生殖毒性

中图分类号: R135.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2009)05-0362-03

Research progress on male reproductive toxicity induced by lead exposure

ZHANG Qiu ling, DAI Xue song, LI Gang

(Liaoning Provincial Treatment and Control Center for Occupational Diseases, Shenyang 110005, China)

Abstract: In this paper, the research progress in male reproductive toxicity induced by lead exposure was reviewed. It has been reported that lead exposure could affect the pathomorphological changes of testes and epididymides, sperm quality, reproductive endocrine, spouse gestation and offspring development.

Key words: Lead exposure; Male; Reproductive toxicity

铅作为现代工业最重要的原材料之一, 广泛应用于有色冶金、蓄电池、印刷、电力与电子、化工等行业。在生产过程中, 铅通常以蒸气、烟和粉尘形式经呼吸道、消化道等途径侵入人体, 引起职业性慢性铅中毒。在我国慢性职业中毒中铅中毒一直占首位。近年来的一些研究表明, 铅除了具有

神经、造血、消化等系统毒性外, 还具有生殖毒性^[1-4], 对生殖器官、精子和卵子的形成、胎儿的发育等都会产生影响, 因此随着优生优育越来越受到重视, 铅的生殖毒性, 特别是对以男工为主的接铅作业人群的雄性生殖毒性的研究已引起国内外学者的高度关注, 本文现就铅的雄性生殖毒性研究进展作一综述。

1 铅对睾丸和附睾形态的影响

在体内, 铅以稳定的氧化态 Pb²⁺形式存在。睾丸组织对 Pb²⁺的毒性作用敏感, 进入体内的 Pb²⁺可蓄积于睾丸的任何

收稿日期: 2009-03-10 修回日期: 2009-04-20
基金项目: 国家科研院所社会公益研究专项 (2005DE101439)
作者简介: 张秋玲 (1967-), 女, 主任医师。

部位, 包括间质细胞、曲细精管上皮及管腔的边缘、睾丸精子的尾部^[1]。曾对职业性无机铅中毒病人进行睾丸组织活检, 结果表明曲细精管中央发生玻璃样变, 间质细胞和支持细胞大量增生, 邻近组织由于间质和曲细精管钙化而融合在一起。动物实验研究表明, 雄性大鼠经口给予 3 mg/m 和 6 mg/m 的醋酸铅, 染毒 15 d 和 45 d 后, 可见睾丸重量明显下降, 睾丸曲细精管上皮细胞稀疏, 基膜增厚, 相邻的支持细胞膜呈指状镶嵌, 间质毛细血管充血、扩张、增生, 睾丸中凋亡细胞增多^[2,5]。

一般认为, 附睾也是 Pb^{2+} 的敏感部位。 Pb^{2+} 可蓄积在大鼠附睾头和体部, 使附睾的重量减轻^[2,6,7], 基膜和上皮损伤及细胞空泡化等^[9]。

2 铅对精液质量的影响

精液由睾丸产生的精子和雄性生殖管道及副性腺分泌的精浆组成。铅可对睾丸形态和功能造成损害而影响精子的发生, 还能损害男性副性腺功能而影响精浆生化特性, 导致精液质量下降, 表现为精子数量减少、畸形率增高和活动能力减弱^[8]。

Michele De Rose 等^[9]对接铅的 85 例公路收费站工人调查发现, 精子计数没有明显变化, 而功能参数、活力、功能试验和精子运动显著降低。 Pant N 等^[10]提出精子减少和活力不足的不育男性, 其精浆中的铅浓度增加, 而且铅的含量与精子活力和精子浓度之间有显著负相关。

铅对精子发生过程的影响已经在动物实验得到证实。 Munch 等^[11]报道铅可引起大鼠精细胞核肿胀、破碎, 并导致精子生成障碍。 马勇等^[12]研究发现长期接触低剂量铅的印刷工人精液化时间延长, 精子密度降低, 精子活力下降, 精子畸形率增高, 精子总数降低。 血铅 $\geq 1.5 \mu\text{mol/L}$ 接铅组工人的精子密度低于血铅 $< 1.5 \mu\text{mol/L}$ 接铅组工人, 而精子畸形率增高。 同样也有国外报道^[13], 长期血铅浓度低于职业卫生限值的铅接触者精子密度和精子总数明显低于非职业人群。

Pb^{2+} 不仅影响精液质量, 也影响精子的成熟。王丽莉等^[14]研究也发现铅损伤精子的生发功能, 不仅使精液质量下降, 降低精子密度, 并可导致精子畸形率升高。精子畸形表现为头部畸形(大头、小头、不定型头、双头)和尾部畸形(有尾和双尾)。对铅作业工人精子超微结构观察分析发现, 细胞核形状异常, 呈圆形、多角形、不规则形; 核染色质普遍凝集成团块状, 严重者发生核溶; 线粒体嵴减少或消失; 残余胞质明显增多, 且一个残余胞质内出现多个精子尾。

3 对生殖内分泌的影响

铅对男性体内激素的影响是双重的, 铅既能损伤睾丸组织, 影响睾酮 (T) 的分泌, 又能损伤下丘脑-垂体-睾丸轴 (HPT) 功能^[8,15]。在接触早期, 铅可直接损害睾丸间质细胞, 抑制类固醇合成酶的活性, 阻碍间质细胞利用胆固醇合成 T 导致睾丸、附睾中 T 水平下降, T 水平下降可反馈性引起卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 升高; 长期接触

铅, 可抑制 HPT 正常功能, 影响促性腺激素释放激素 (GnRH) 的释放和反馈机制, 导致血清 FSH 和 LH 含量异常。严茂良等^[16]按照接铅的时间分组研究发现, 接触铅 5 年以上的工人血清 T 浓度降低, 5~10 年组血清 LH、FSH 水平均有所增高, 其中 LH 增高与对照组比差异有统计学意义, 接触铅 10 年以上组的工人血清 LH、FSH 呈下降趋势, FSH 较 5~10 年组明显下降。结果提示铅对性激素的影响与接触铅的时间有关, 接触时间 < 5 年, 铅对接触工人 T 和促性腺激素影响较小; 接触 5~10 年, 因 T 分泌降低, 引起垂体促性腺激素代偿性增高; 长期接触, 则可能对垂体或/和下丘脑产生毒性作用, 致使垂体促性腺激素合成和释放受抑制。

何群等^[17]研究表明铅作业男工的 LH 明显高于非接铅工人, FSH 和 T 含量均低于非接铅工人, 而且随血铅浓度增高, LH 含量增高, FSH 和 T 的含量降低。李新建等^[18]观察了某蓄电池厂从事铅作业的男性工人, 发现低铅负荷组 ($20 \sim 40 \mu\text{g/d}$) LH 水平明显低于对照组, FSH 和 T 水平亦有同时降低的现象, 但无统计学意义。高铅负荷组 ($> 40 \mu\text{g/d}$) 无明显改变。

4 对配偶妊娠及子代发育的影响

人群资料表明, 男性铅作业者可通过多种途径影响其配偶的妊娠过程和结局, 使其配偶受孕时间延长, 不孕与自然流产发生率增高, 早产、分娩低出生体重儿的危险性增加。这主要由于最初的铅暴露虽然是在父亲, 但可通过其精液或对家庭环境污染间接引起母亲、胚胎和胎儿潜在的铅暴露, 再者铅所致精子染色体畸形、姊妹染色体交换及 DNA 损伤引起的遗传物质突变也与这些不良妊娠过程和结局有关。

Apasoli P 等^[19]用 COX 比例风险模型分析 251 例接铅工人和 119 名对照者, 研究结果表明接铅组和对照组生育能力无明显差异, 但受孕时间延长。说明一定剂量铅会引起男性生殖功能紊乱, 引起受精能力下降。

杨惠平^[20]对蓄电池厂等 126 例接触铅作业的男工和 172 例对照研究结果表明, 接触铅男工妻子的早期自然流产发生率明显高于对照组, 晚期自然流产发生率与对照组相比, 差异无统计学意义。

陈拽生^[21]报道在含铅高的精液中, 精子头部用来识别卵子的受体较少, 穿透卵子外层, 与卵子结合的能力更差, 而且在到达卵子之前发生自毁的情况更为普遍, 可能是由于铅取代了对精子功能非常重要的钙。金龙金等^[22]对动物实验研究显示, 铅染毒实验组受孕率低于对照组, 24 mg/kg 醋酸铅组合笼雌鼠异常胚胎率显著高于对照组, 说明体内铅达到一定剂量后可引起生殖结局的变化。

男(雄)性铅暴露远期危害主要累及子代生长发育和神经行为功能。动物实验表明铅可引起大鼠青春期生长抑制, 这可能与干扰垂体生长激素 (GH) 的分泌有关; 同时引起子代发育缺陷, 包括身长和体重减少、出生后死亡、出生缺陷、肿瘤、行为异常和神经功能改变, 这些影响可传递至第 2 代甚至第 3 代。研究者^[8]用铅染毒的雄兔与未染毒的雌兔进行交配, 结果 60 例中有 57 例生育了子代, 其中 2 例死产, 与

对照组比各处理组子代在出生后均有死亡, 体重增长缓慢, 25 d时“8”字型迷宫活动度减少。目前关于这方面的人群流行病学资料比较少见。

5 有关基因易感性方面研究

随着近年来分子生物学技术的发展, 有一些学者先后研究探讨基因易感性对男性生殖毒性方面影响。ALAD是血液中与铅结合力很强的蛋白, 编码 ALA的基因位于染色体 9^q34 长 6.5 kb 包含 11 个外显子。Wemur等^[21]发现 ALA基因第 4 外显子的 177 碱基发生 G→C 突变, 有 ALAD1 和 ALAD2 两个等位基因, 有 ALAD11、ALAD12 和 ALAD22 三种基因型。这个突变结果是带正电荷的赖氨酸被中性的天门冬酰胺代替, 进而使带有 ALAD2 的 ALAD 酶与铅离子的结合更为紧密, 从而导致 ALAD2 基因型个体在受到铅暴露时更容易导致铅中毒。

叶细标等^[21]报道选择血铅水平没有差异的 ALAD11 基因型和 ALAD12 基因型工人, 同时控制年龄、工龄等因素后发现 ALAD12 基因型工人的 LH 和 FSH 水平分别比 ALAD11 基因型工人高, 即 ALAD12 基因型工人性激素分泌受抑制的程度比 ALAD11 小。在血铅水平 $\geq 1.92 \mu\text{mol/L}$ 的铅接触工人中, ALAD12 基因型工人的血清 LH 水平明显高于 ALAD11 基因型工人, FSH 和 T 水平也比 ALAD11 基因型工人高。Alexander 研究^[24]发现当血铅 $< 1.92 \mu\text{mol/L}$ 时, ALAD12/22 和 ALAD11 两组精子浓度和精子数接近或几乎相等, 当血铅 $\geq 1.92 \mu\text{mol/L}$ 时, ALAD12 和 ALAD22 组的精子浓度和精子数均大于 ALAD11 组。由于性激素的分泌和功能受 HPT 调节, 因此推测 ALAD2 等位基因可能对铅生殖毒性具有保护作用, 但由于样本含量小, 还需要进一步研究。

目前劳动者在职业卫生标准所规定的铅接触限值下工作, 仍有铅生殖中毒的危险, 目前多限于动物实验, 尽管有关于接铅作业工人的研究, 但样本量都不大, 不足以说明问题。所以有关铅对男(雄)性生殖系统的损害和调节机制仍是此领域的研究热点, 从分子水平和遗传的角度来进行此方面的研究也初露端倪。随着新的研究技术和方法的创新和应用, 对铅的生殖毒性研究必将取得更大的发展。

参考文献:

[1] 任军慧, 朱伟杰. 铅离子对雄(男)性生殖系统的毒性影响 [J]. 生殖与避孕, 2005, 25(2): 107-110

[2] Gorbelf Boujelbene M, Makni Ayadi F. Cytotoxic effects of lead on the endocrine and exocrine sexual function of pubescent male and female rats [J]. Demonstration of apoptotic activity. CR Biol 2002, 325(9): 927-940

[3] Copas J, Castillo M, Marquina D et al. Lead in gestational and lactation periods alters the development of male reproductive organs [J]. Ecotoxicol Environ Saf 2002, 53(2): 259-266

[4] 张秋玲, 周桂侠. 国内铅对雌性生殖毒性的研究进展 [J]. 工业卫生与职业病, 2008, 34(2): 108-110

[5] Adhikari N, Sinha N, Narayan R et al. Lead-induced cell death in testes of young rats [J]. J Appl Toxicol 2001, 21(4): 275-278

[6] Bawa N, Nehru B, Bansal M P. Influence of lead and zinc on rat male reproduction: a biochemical and histopathological levels [J]. J Appl Toxicol 2001, 21(6): 507-512

[7] Salim M. Exposure to lead and male fertility [J]. Int J Occup Med Environ Health 2001, 14(3): 219-222

[8] 沈彤. 铅对男(雄)性生殖生育的影响研究现状 [J]. 国外医学卫生学分册, 2001, 28(6): 342-352

[9] Michele De Rose, Stefano Zarrilli, Luigi Paesano et al. Traffic pollutants affect fertility in men [J]. Human Reproduction 2003, 18(5): 1055-1061

[10] Pant N, Upadhyay G, Pandey S et al. Lead and cadmium concentration in the seminal plasma of men in the general population: correlation with sperm quality [J]. Reprod Toxicol 2003, 17(4): 447-450

[11] Murphy. Nuclear alterations during acrosomal cap formation in spermatozoa of lead-treated rats [J]. Reproductive Toxicology 1995, 9(5): 483

[12] 马勇, 陈晓霞. 低剂量铅接触对男工精液质量的影响 [J]. 新疆医学院学报, 1998, 21(1): 27-29

[13] Alexander B H. Semen quality of men employed at a lead smelter [J]. Occup Environ Med 1996, 53: 411

[14] 王丽莉, 胡文媛, 吴沈春. 铅作业工人生殖功能调查及精子超微结构观察 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1999, 9(5): 294-296

[15] Teljmal S, Cvitkovic P, Jurasovic J et al. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and copper in men [J]. Environmental Health Perspectives 2000, 108(1): 45-53

[16] 严茂良, 张晓敏. 铅接触男工血清中性激素水平变化的观察 [J]. 临沂医学专科学校学报, 2002, 24(1): 41-43

[17] 何群, 关吉, 刘树范, 等. 铅作业男工血中某些生殖激素水平的研究 [J]. 中国工业医学杂志, 1995, 8(3): 138-140

[18] 李建新, 唐琪妮, 刘春芳, 等. 男性铅作业工人生殖内分泌激素的变化 [J]. 劳动医学, 1997, 14(4): 193-194

[19] Apostoli P, Bellini A, Pomu S et al. The effect of lead on male fertility: A time to pregnancy (TTP) study [J]. Am J Ind Med 2000, 38(3): 310-315

[20] 杨惠平. 铅对男工生殖结局的影响 [J]. 职业与健康, 2003, 19(3): 12-13

[21] 陈拽生. 铅与男性生殖健康 [J]. 微量元素与健康研究, 2005, 22(4): 64-66

[22] 金龙金, 张军明, 董杰影. 醋酸铅对雄性小鼠生殖功能的毒性作用 [J]. 生殖医学, 2003, 12(5): 288-291

[23] Wemur J G, Kava A H, Plewinska M et al. Molecular characterization of the human δ -aminolevulinic acid dehydratase 2 (ALAD2) allele: implications for molecular screening of individual for genetic susceptibility to lead poisoning [J]. Am J Genet 1991, 49: 757-763

[24] 叶细标, 鲁翼雯, 吴翠娥, 等. ALAD 基因多态性对男性铅作业工人性激素水平的影响 [J]. 环境与医学, 2004, 21(2): 101-103