

· 综述 ·

药物等理化因素对人精子染色体的影响

伏晓敏 乐俊仪

(浙江省医学科学院, 杭州 310013)

随着遗传科学的进展, 对体细胞遗传效应研究已建立了程序化和标准化的测试手段, 由于对人类生殖细胞研究起步较迟, 而且多数研究从动物试验推及人或从体细胞结果推及生殖细胞。因此存在着较大的局限性。

本文就药物和放射线等各种理化因子, 对人精子染色体影响作一概述。

1 精子染色体分析方法建立的回顾

从 Yanagimachi 等^[1](1976)建立了人精子穿透去透明带金黄地鼠卵的实验系统以来, Rudak(1978)^[2]成功地以体外异种受精、培养, 使人精子染色体 DNA 受地鼠卵激活进入复制周期, 在第一次卵裂时, 使染色体停留于细胞分裂中期相染色体螺旋化、褶皱、浓缩, 观察精子染色体, 从而建立了人精子染色体研究的新方法。以后许多研究者^[3]几经改进、完善, 在美国、加拿大、日本等几家实验室逐渐推广。我国从 1987 年黄天华等^[4]首次报道了此方法的制备技术。

2 化学物质对人精子染色体影响

Evans^[5]指出人遗传的和后天的疾病所引起的染色体结构改变或者整染色体丢失或增加, 能通过精子染色体分析检测人生殖细胞遗传损伤。

Wyrobek^[6-7]曾对 85 种职业、环境化合物和药物相关接触, 作了人生殖细胞损伤的研究。同时以精子染色体分析作为研究外源性因子与染色体不分离关系的研究, 认为双

Y 染色体是由于减数分裂不分离所造成的。

于永强等^[8]曾对铅、汞等重金属对男性生殖功能影响进行研究, 报道了对人精子活力及染色体畸变率的影响, 结果提示重金属化合物直接作用于生殖细胞, 使遗传物质受损而影响生殖功能。李双哲^[9]等作了镍对人精子染色体分析影响的系统研究。观察镍的生殖系统诱变作用以及对人精子受精和存活的影响, 发现镍仅引起人精子遗传物质的损伤, 而不影响精子的受精和生存能力。CS₂ 是一种影响多种系统的化合物, 引起脂质过氧化而致心血管毒性。Lancranjan^[10]又报道了接触 CS₂ 男性工人精子畸形率增高, Brandriff 曾以 ¹³⁷CS₂ 对离体人精子染色体畸变作过分析^[9]。化学物引起精子畸形, 可能是与精子形成有关基因发生突变有关^[11]。

黄天华等^[4]报道了抗肿瘤药物平阳霉素可诱导人精子染色体结构畸变, 出现了断片、微小体、缺失、环状、双着丝粒、单体交换等类型的畸变。

Jenderny 和 Rohrborn^[12], Genesca^[13]发现肿瘤病人接受抗肿瘤药物 Blemycin, vinblastin, methotrexate, Cisplatin 等治疗以后, 出现了生殖系统功能改变, 治疗后 26 个月病人精子染色体畸变率可达 33.4%, 单体型畸变为 6—7%, 染色体畸变为 20%, 大大超过了正常人群的自发率。

崔晓等^[14]对新一代用于节育的高分子聚合物水凝胶 HFMC 采用了人精子体外异

种受精后染毒方法进行染色体分析, 结果提示 HFMC 用作人输精管粘堵材料不具潜在的遗传风险, 为评价高分子聚合物对人精子的遗传效应提供了监测手段。

3 放疗病人的生殖系统的影响

Martin^[15-16]等(1986, 1989)报道了13名肿瘤病人(多数为睾丸肿瘤), 放疗前后精子染色体畸变比较, 年龄在19—47 a, 接受的总剂量为30 Gy, 睾丸照射剂量为0.4—5.0 Gy, 放疗后1、3、14、24、36、48及60个月, 分析原核染色体, 12个月后平均异常率为13%, 大多数为21%, 24个月出现无精子。剂量和异常明显相关, 结构畸变率和数目畸变率治疗后明显增加, 主要为断裂和断片, 而且持续时间很长。

Genesca 等^[13]从不同类型肿瘤病人放疗和/或化疗后发现精子染色体结构畸变率明显增加(39.3%), 大部分为断裂, 对照为9.4%。同时报道了长期接受放疗和化疗病人出现了相似结果, 认为抗肿瘤治疗主要影响精原细胞而产生异常精子。

Kamiguchi^[17]等以体外照射研究了剂量反应关系, 发现畸变率随剂量增加而增加, 呈线性关系 $y = 0.08 + 34.52D$, 即 x-ray 诱导染色体畸变精子率(y), 随剂量(D)而增加, 但仍保留受精能力, 主要出现断裂和交换, 断裂高于交换9倍, 染色体型高于单体型6倍。Brandriff^[18]也证实了剂量依从关系。

4 前景

人精子染色体分析是近年发展起来的新方法。该方法难度较大, 技术要求高, 在研究者的努力下, 在方法学上有所进步, 使可分析的核型已达40—70%, 并已建立了显带技术, 从细微结构分析染色体异常, 在药物等理化因子对生殖细胞遗传损伤的评价仅是起步, 有待进一步探索。

参 考 文 献

- 1 Yanagimachi R. The use of zona-free animal ova as a test system for the assessment of the fertilizing capacity of human spermatozoa. *J Biol Reprod*, 1976, 15:471.
- 2 Rudak E. Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoa. *Nature*, 1978, 274:911.
- 3 Kamiguchi Y, Mikano K. An improved efficient method for analyzing human sperm chromosomes using zona-free hamster ova. *Am J Hum Genet*, 1986, 38(5):742.
- 4 黄天华, 高晓平, 漆 著等. 人精子染色体研究——一种稳定的人精子染色体制备技术. *遗传与疾病*, 1987, 4(3):174
- 5 Evans HJ. Cytogenetic markers in detecting the effects of exposure to complex mixtures of chemicals. *IARC Sci Publ*, 1990, 104:385.
- 6 Wyrobek AJ. Method for evaluating the effect of environmental chemicals human sperm production. *Environ Health Perspect*, 1983, 48:53.
- 7 Wyrobek AJ. An evaluation of human spermas indicators of chemically induced alterations of spermatogenic function. *Mutat Res*, 1983, 115:73.
- 8 于永强, 李丽华, 张秀兰等. 铅、汞等重金属对男性生殖功能及其子代的影响. *卫生毒理学杂志*, 1992, 6(2):141
- 9 李双哲, 张桥, 郑履康. 镍对人精子染色体诱变, 受精和存活的影响. *卫生毒理学杂志*, 1992, 6(3):176
- 10 Lancranjan I. Alteration of spermatid liquid in patients chronically poisoned by carbon disulphide. *Medicina Del Lavoro*, 1972, 63(1):29.
- 11 黄幸纾, 陈星若主编. 环境化学物致突变、致畸、致癌试验方法. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1985:264.
- 12 Jenderny J, Rohrhorn G. Chromosome analysis of human sperm. I first results

(下转第52页)

(上接第50页)

- with a modified method. Hum Genet, 1987, 76(4):385.
- 13 Genesca A. Sperm chromosome studies in individuals treated for testicular cancer. Hum Reprod, 1990, 5(3):286.
- 14 崔晓, 罗自强, 黄天华等. 高分子聚合物水凝胶 HFMC 对人精子染色体的遗传毒性研究. 癌变、畸变、突变, 1991, 3(1):1.
- 15 Martin RH, Hildebrand K, Yamamoto J, et al. An increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy. Mutat Res, 1986, 174(3):219.
- 16 Martin RH, Rademaker A, Hildebrand K, et al. A comparison of chromosomal aberrations induced by in vivo radiotherapy in human sperm and lymphocytes. Mutat Res, 1989, 226(1):21.
- 17 Kamiguchi Y, Tateno H, Mikamo K. Dose-response relationship for the induction of structural chromosome aberrations in human spermatogonia after in vitro exposure to tritium beta-rays. Mutat Res, 1990, 228(2):125.
- 18 Brendriff BF. Chromosomal aberrations induced by in vitro irradiation: Comparisons between human sperm and lymphocytes. Environ Mol Mutagen, 1988, 12(2):167.

收稿日期, 1992-02-18