

是稀土矿的 γ 外照射起主要作用。湖南冶金所对稀土作业人员的体检表明,职业性受照使得人体淋巴细胞染色体畸变率明显比对照组高,冶炼工人工龄在15年以上者,淋巴细胞染色体断裂、单体断裂和总畸变率与正常对照组比较有非常显著性差异。血象观察,白细胞总数均值都低于该地区成人正常值。包钢劳研所研究表明,稀土作业人员最常见的职业损伤,是上呼吸道疾患和皮肤病,其患病率分别在11.1—47%和23.9—58.2%,长期外周血象观察,血小板和血红蛋白有下降趋势,且维持在正常值的下限水平。

2. 危害的预测 从上述调查结果看,稀土工业中的小剂量电离辐射,对作业人员产生了一定的危害。稀土对环境的污染是否对居民带来同样的危害影响,目前还没有更多的调查材料说明这一问题。但是核工业的废物对居民的影响,根据从事核工业的生产人员的危害材料做了充分的估计。我们可根据这样一些估计来考虑稀土工业的环境污染危害,因为稀土工业与核工业的环境污染有相似之处,主要是放射性废渣和放射性废气。稀土工业的尾矿渣同铀矿冶尾矿渣一样,它是一个大氡源,氡将不断地从尾矿渣中释放出来,向周围扩散污染大气,使周围居民遭受吸氡的危害。尤其是当尾矿渣存放不善,流失或掺入建材,进入住房,可使室内氡明显增高,危害居民更大。氡对环境大气污染情况由表3调查结果得到说明。根据流行病学

资料估计,尽管尾矿渣析出氡向周围扩散稀释较快,但它是长期污染源,可引起居民肺癌发病率增加。当居民距尾矿渣0.16km时,氡引起的肺癌发病率比正常地区高一倍,只有当距离大于1.6km时,释放的氡才不会对居民造成明显危害。但必须看到,稀土工业尾矿渣同铀尾矿渣释放的氡危害有不同之处,铀尾矿渣已将铀提出,所以氡的减少是以 ^{230}Th 的半衰期77000年衰减,而稀土尾矿渣未提出铀,它的氡减少是以铀的半衰期 4.5×10^9 年衰减。因此,稀土尾矿渣释放氡的危害比铀尾矿渣大得多,同时稀土尾矿渣中还有钍,氡的短寿命子体同氡子体一样,同样可以引起肺癌。从表3可以看到,氡子体浓度还高于氡子体,考虑到这一点,稀土尾矿渣环境污染引起的危害远大于铀矿渣。

根据表5的调查,两矿产生的废渣和废渣铀的含量,每年将有190—640t和1.98万t铀排放到地面,它们带来的危害也是十分可观的。因此,对稀土工业的污染应予以重视。

致谢:刘鸿忠、廖亦武同志及包钢劳研所、湖南冶金防护所给本文写作提供了宝贵的资料。

参 考 文 献

- [1] 张智慧,中华放射医学与防护杂志,5(3),219(1985).
- [2] 王其亮,中华放射医学与防护杂志,5(增刊),74(1985).
- [3] 李琳等,中华放射医学与防护杂志,6(6),399(1986).

雄性生殖毒性的检测及评价

黄 勤 黄 幸 纾

(浙江医科大学)

环境化学物质对哺乳类雄性生殖系统产生的毒理学效应,近年已逐渐地引起了关注。

由于哺乳类(包括人)雄性生殖细胞对环境毒物较为敏感,它们受损后不仅可引起不育、流

产、死胎、死产等生殖障碍,而且与致癌、诱变、致畸密切相关^[1]。在美国,1977年发现接触农药二溴氯丙烷(DBCP)的男工人中出现不育症,而且该农药对实验动物有致癌性,是动物和人类的诱变剂,引起体细胞和生殖细胞的突变,生殖细胞突变能导致遗传性缺陷传给子代。因而,生殖毒性的检测已被视为对化学物质作全面安全性评价一个不可缺少的内容。国家颁布的食品卫生法和药品管理法中,均对生殖毒性的检测作了规定。用雄性小鼠作受试动物,具有简便快速等优点,已被广泛采用。

一般而言,化学物对雄性哺乳类的生殖毒性应该包括两个方面:(1)直接抑制或损害生殖功能,主要表现为生育力的下降;(2)对生殖细胞产生遗传毒理效应,其结果不仅在本代而且在子代生殖细胞亦产生可遗传的损伤。因而,生殖毒性的检测应该包括这两方面的内容。目前,毒理学家正在努力寻找更好的试验方法和评价指标来检测化学物对雄性哺乳类的生殖毒性。

一、小鼠精子试验

1. 精子计数与活动力观察

精子计数和活动力观察是检查化学物质对精子发生及运动功能影响的常规方法。足够的精子数量是维持正常生育功能的前提。Wyrobek等^[2](1983)认为一些烷化剂如环磷酰胺;抗代谢物如胞核嘧啶;影响转录和纺锤丝形成的药物如阿霉素,长春新碱等都可使受试小鼠发生少精症(oligospermia)和无精症(azoospermia)。无精症导致不育,少精症则导致半不育。有些烷化剂尚可引起子代雄鼠产生某种程度的不育。精子数量的减少往往是化学物质对精原细胞致毒作用的结果。精子运动是精子通过雌性生殖管道到达受精部位所必须的。是生育功能最有预测性的指标之一^[3]。Ficsor等^[4](1982)采用丝裂霉素C染毒雄性小鼠作了精子活动力检测,结果发现在给药后第1,3,10周出现了精子活动

力下降。

Makler等^[5](1978)首先采用一种同时进行精子计数和活动力观察的快速检测方法。用一仅10 μ m深的测量小池代替常规的血球计数器。其优点为:(1)可同时作精子计数和活动力观察,(2)精子样本不需要稀释,(3)简便快速,受时间干扰小,(4)便于比较多个不同样本。活动力观察可以计算运动精子的百分率,亦可用分级方法将精子运动分为螺旋运动(E),活动(G),中等活动(F),缓慢移动(S)和不活动(N)。Maklar和Ficsor等采用此法对多例进行了比较,结果表明它具有良好的准确性,可靠性和重复性。

2. 精子形态学检查

精子形态学检查由Wyrobek等^[6](1975)首先提出,目前已广泛地用于评价化学物质对生殖细胞的遗传损伤。迄今,大约已对近200种化合物进行了小鼠精子畸形试验。包括工业化学物质;农药;医药;麻醉品以及其他的个人消费品。精子畸形是化学物质对精子发生过程不同环节综合作用的结果。一般认为,精子的发生是由多基因控制的,当化学物质使与精子形成的有关基因突变或干扰了基因表达(转录和翻译)过程,就有可能导致精子畸形的发生。并且,这种畸形有时可遗传给子代,使雄性子代亦出现相同类型的精子畸形^[7]。

Topham等^[7](1980)和Wyrobek等(1983)对在小鼠精子畸形试验和致癌试验中获得阳性结果的化学物作了比较,发现较高的相符率,即许多阳性致癌物亦可诱发精子畸形增加,而绝大多数阴性致癌物在小鼠精子畸形试验中亦为阴性。因而人们有可能利用精子畸形试验作为环境致癌物的一种筛选试验。

精子头部的畸形可严重影响其所携带的遗传物质的完整性,还可造成顶体结构的缺陷。精子尾部畸形可明显影响精子的运动能力。两者均可造成生育能力的下降。有人认

为精子畸形率 $>40-50\%$ 其生育力明显下降。

可引起哺乳类雄性产生不育的化学物质如环磷酰胺, 丝裂霉素 C 和二溴氯丙烷等均可诱发小鼠精子畸形率的增加。

F₁ 代小鼠精子畸形试验在确定精子畸形的可遗传性; 精子形态遗传控制; 畸形精子的发生方面具有较高的实用价值。

3. 精子顶体 (acrosome) 活性测定

精子顶体是人类和其他哺乳类雄性生殖细胞的特有结构。顶体是在精子发育过程中由高尔基复合体演变而来的。其中含有多种蛋白溶解酶。精子顶体溶蛋白酶的释放, 是与卵子融合成受精卵所必需的。因而, 顶体活性测定是衡量精子有无受精能力的重要指标。

Propping 等^[8] (1978) 首先用一简单快速的方法作了顶体蛋白溶解酶活力测定。此实验将精子样本加在一预先涂有明胶蛋白膜的载玻片上, 经孵化、固定、染色后观察。具有顶体酶活力的精子头部可出现由于明胶蛋白被溶解而遗留下的光环, 若无顶体酶活力, 则不出现光环。实验结果表明正常精子的 90% 以上都存在这种反应。

Ginsberg 等^[9] (1981) 用环磷酰胺和丝裂霉素 C 对小鼠精子进行顶体酶活力测定, 并同时作精子计数和活动力观察, 发现该两药引起的顶体酶活力下降与同时伴有的运动力减弱相平行。他们认为这种顶体酶活力下降可能是由于精原细胞基因突变或染色体异常所致, 亦有可能是化学物质干扰精子发育所引起。

Tso 等 (1982) 发现低浓度的棉酚可以抑制精子顶体酶活力从而有效地阻止受精。他们认为, 顶体酶对棉酚的抑制作用是高度敏感的。

由于环磷酰胺和丝裂霉素 C 是已知的诱变剂, 因而造成精子顶体酶活性降低可能是由于基因突变的原因。精子计数、活动能力

观察、形态学检查以及顶体酶活力测定, 已被视为评价化学物质对雄性小鼠生殖毒性的必要指标, 具有简便、快速、终点明确的优点。

二、小鼠生殖细胞遗传学检查

化学物质对雄性小鼠生殖细胞的遗传毒理效应, 可以表现为不育, 显性致死以及子代生殖细胞的可遗传变化。

1. 显性致死试验

1953 年 Kaplan 等首先将显性致死试验用于检测化学物质对雄性生殖细胞的诱变作用。雄性小鼠生殖细胞染色体发生突变时, 往往不能与卵细胞结合, 并易出现受精卵在着床前死亡或胚胎早期死亡, 显性致死突变的机理可能是生殖细胞染色体的断裂和易位。

精子的整个形成过程一般为六周, 因而根据不同时期出现的显性致死可了解化学物作用于精子发生的那一期。

Topham^[10] (1983) 对 36 种化学物作了小鼠显性致死试验, 其中阳性结果的 15 种在精子畸形试验中亦为阳性, 相符率达 100%, 提示两者发生基础可能出于同一原因。

2. 特殊位点试验

主要为鉴定哺乳类生殖细胞可遗传的基因突变, 此测定需要两套小鼠, 在主宰其外形如毛发、眼色、耳、尾等 7 个基因位点上, 一套为野生型的纯合子: AA、BB、CC……, 另一套为隐性突变的纯合子 aa、bb、cc……。给野生型小鼠以测试物, 然后与异性变异型小鼠交配, 若测试物为致变物, 则可引起野生型小鼠上述特异基因位点的突变: Aa、Bb、Cc……, 而在其子代中突变的表型比例也将增加 ($Aa \times aa \rightarrow Aa + aa$, 只有突变基因的纯合子才是显性的)。该法特别适用于评价化学物对人类遗传的危险性。环磷酰胺、甲磺酸乙酯、甲磺酸甲酯, 丝裂霉素 C、三乙撑亚胺三嗪、甲基苄胍等在小鼠特异位点试验中呈阳性。

3. 可遗传的易位试验

雄性小鼠生殖细胞染色体的大小和增删的失衡,均可导致胚胎过程中的死亡,只有非同质性染色体间染色节段的交互易位是可以遗传的。可遗传的易位试验是对雄性小鼠于不同生殖细胞期受处理后交配所生雄仔鼠中观察易位,因此可明确地了解受试物对那一类生殖细胞的影响。而小鼠的自发易位率很低而稳定,故有人认为其意义相当于对化学物致癌性的长期动物测定^[11]。

Cattanach (1957) 首先报道了三乙撑亚胺三嗪 (TEM) 能引起小鼠的可遗传易位。精子、精子细胞或精母细胞期经 TEM 处理后均可引起易位。而后,大约有近 30 种化学物进行了可遗传的易位试验,获得阳性结果的大都是直接或间接的烷化剂,其中包括三乙撑磷酸胺,环磷酸胺、甲磺酸乙酯,甲基苄肼,丝裂霉素 C 等^[12]。

4. 小鼠睾丸染色体畸变试验

利用秋水仙素预处理,改变细胞内粘度,抑制细胞分裂时纺锤体形成,使细胞分裂停留在中期,增加处于减数分裂染色体的比例。从而可制得小鼠睾丸染色体分裂相,进行化学物质的染色体畸变效应测定。国内目前业已开展这方面的工作^[13]。

三、生化代谢测定

化学物质对雄性哺乳类生殖系统的毒性,可首先反映在其对生殖生理生化的代谢扰乱。某些酶及激素的改变,可出现在形态学改变之前。

有机氯农药林丹可使小鼠睾丸组织中琥珀酸脱氢酶活性下降及精液中果糖含量下降,并可使乳酸脱氢酶同工酶发生改变。DDVP 和马拉松可抑制脂酶的活性^[14]。醋酸铅可使精液中 β 半乳糖苷酶的活性下降。其作用特点为 β 半乳糖苷酶活性降低与精子活动时间减少及机体抵抗力下降显著相关。

近年来,国内外不少人对乳酸脱氢酶同工酶 x(LDH-x) 发生兴趣,认为 LDH-x 很可能成为估计雄性哺乳类生育力的一个客观

指标。Ressler 指出精子中 LDH 总活性的 80—100% 在 x 区带,其与睾丸生殖上皮的生精过程以及精子成熟过程密切相关。

Krause 等^[15](1977)发现 DDT 可减少大鼠血清和睾丸组织中睾丸酮的水平。因而 DDT 对精子发生的影响可能是由于体内雄激素缺乏之故。Whorton 对接触二溴氯丙烷的不育工人进行血清激素测定,结果发现血清 FSH 和 LH 显著增高,可能是性腺功能低下反馈使垂体 FSH 和 LH 释放增加所致。

四、生殖病理检查

精子发育的过程,是由精原细胞分化为初级精母细胞,经两次减数分裂成次级精母细胞,精子细胞,最后经变形而形成精子。精子发育的不同阶段若受到损害,则可在睾丸生殖细胞形态学上呈现可见的病理改变。因而,睾丸生殖病理学的资料可作为睾丸生精状况的评价指标。

多种细胞毒物,烷化剂、金属、农药等可选择性地引起雄性哺乳类生殖细胞的损伤,导致睾丸萎缩和输精管退行性变。对服用男性避孕药棉酚的人进行睾丸病理学检查,发现有生精上皮的萎缩和退行性变。用六六六处理的小鼠,睾丸组织萎缩,空泡样变,局部坏死及出现多量多核巨细胞^[16]。

综上所述,雄性小鼠生殖毒性的检测和评价,不能单靠一项指标,一个参数,常常需将结构和功能变化联系起来综合分析。尤其要重视化学物质引起的可遗传毒理效应。加强这方面工作,对于全面评价化学物的生殖毒理是有意义的。

参 考 文 献

- [1] Hayes, A. W. ed., *Principles and Methods of Toxicology* pp. 107 Raven Press, New York, 1982.
- [2] Wyrobek, A. J. et al., *Mutation Research*, **115**, 1 (1983).
- [3] Frederick, J., *Mutation Research*, **130**, 73(1984).
- [4] Ficsor, G. et al., *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, **2**, 13(1982).
- [5] Makler, A., *Fertility and Sterility* **30**, 313(1978).
- [6] Wyrobek, A. J. et al., *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of USA* 72(11), 4425(1975).
- [7] Topham, J. C., *Mutation Research*, 69, 149(1980).
- [8] Propping D., *International Journal of Fertility*, 21, 45(1978).
- [9] Ginsberg, L. C. et al., *Mutation Research*, 91, 413 (1981).
- [10] Topham, J. C. et al., *Chemical Mutagens Principles and Methods for Their Detection*, Vol. 8, p. 201, Plenum, New York 1983.
- [11] Walderico, M. et al., *Mutation Research* 76: 191 (1980).
- [12] 徐惟安, 国外医学卫生学分册, (3), 160(1983).
- [13] Huang Xing-shu, *American Industrial Hygiene Association Journal*, 10(44), 699(1983).
- [14] Krause, W. et al., *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 18(2), 231(1977).
- [15] Pandey et al., *Geobios*, 7(6), 251(1980).

• 环境信息 •

美国环保局公布“全国二噁英研究”结果

美国环保局已完成一项为期两年、旨在研究美国二噁英污染程度的“全国二噁英研究”。这项研究是在密苏里州泰姆斯沙滩、纽约州拉弗运河和阿肯色州杰克逊维尔的污染事件之后应国会要求进行的。

这项研究在环保局的“全国二噁英战略”指导下进行。研究重点是2,4,5-三氯酚(2,4,5-TCP)生产与应用所使用的设施,及其有关的废物处置场所。此外,还包括与2,4,5-TCP有关的农药配制设施,农药使用区,某些其它有机化学品生产设施及某些燃烧设施。从全国各地采集了几百个土壤样品和鱼样品。

研究发现,多数污染局限于2,4,5-TCP生产或应用时使用的设施以及接纳其生产废物的场所。这类场所堆放大量高度污染的材料,对高度污染的场所已采取紧急行动,以控制人体接触。前已证实,在某些化工厂附近鱼受到相当程度污染。这项研究的采样表明,其它许多河流可能也有受二噁英(尤其2,3,7,8-TCDD)污染的鱼,并提出一项关于造纸制浆厂的跟踪研究。

对鱼进行随机采样和有目标采样。虽然绝大多数鱼样“未检出”二噁英,但鱼受污染显然是许多地区关心的原因。在五大湖中一些与工业活动有关的区域进行有目标采样,发现29个样品中23个有污染。因此,已发布了许多关于鱼消费的建议。

环保局已确认了100个生产设施及有关的二噁英污染场所,比原来预计的400—500个少得多。这些区域绝大多数在密苏里州,因为这里用来控制道路、停车场和赛马场灰尘的废油混有受二噁英污染的生产废弃物。

对农药配制设施样品的研究,发现在300至600个配制器中大约10%可能受某种程度污染。检出了二噁英的设施中少数有严重污染,而污染程度较高的两个配制器是大型设施。因此,环保局正在对其余大型配制设施进行跟踪。对农药使用区如森

林、稻田、牧场及道路沿线土地也采集少数样品,虽然检测值略高于背景水平,但一般低于10ppt。大多数城乡土壤样品二噁英检出值在ppt级,而一般认为,在住宅区土壤中1ppb是可以接受的水平。

环保局检测了12个燃烧设施,其中包括硫酸盐法纸浆废液碱回收锅炉、下水污泥焚烧炉和二级铜冶炼厂,取得的烟囱排放数据,全都检出二噁英及与二噁英有关的物质,而且其中七个排放源检出2,3,7,8-TCDD。二噁英排放量最高的一家二级铜冶炼厂已被永久关闭。1987年7月,环保局宣布了制订市政废弃物焚烧炉空气排放标准的计划,并指导各州在新规定制订之前能在新设施上使用现有最佳控制技术。

环保局还根据此项研究期间得到的信息,与美国造纸协会合作开展一项造纸制浆厂二噁英污染研究,采集分析国内5个厂的废水和污泥样品。其中3个厂的排放废水中,5个厂的废物处理污泥中和4个厂的漂白纸浆中检出二噁英。目前仍在继续研究这个问题,包括这些厂生产的产品是否会受污染以及对公众健康是否会产生危害。由于对这一问题的研究,三个州已发布关于钓鱼的建议,三个州已考虑对于在土地上施用污泥作出规定。环保局也帮助各州制订鱼消费建议和污泥处置规定,并将开始对纸厂的二噁英排放作出规定,以期尽快降低它在排水中的水平。此外,也在研究减少排放以及减少或消除二噁英产生的途径。

环保局已颁布或提出许多关于控制和防止二噁英导入环境的规定。对于潜在受二噁英高度污染的工业废物的处理和位置,已做了严格规定。环保局正继续进行和支持关于二噁英对人体、鱼及其它动物的健康效应的研究。

陈定茂摘译自 *JAPCA*, 37(11), 1262~1263, 1341~1342(1987)。