

169-53
26-2
781
(PP)

教师阅览室

8504701

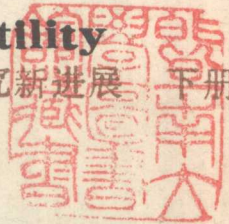
SELECTED PAPERS ON PLANNED PARENTHOOD

计 划 生 育 专 题 论 文 选 集

VOLUME
26

Recent Advances in
Andrological Research
Part 2 Research in Contraception
& Infertility

男性学研究新进展 下册 避孕与不育研究



(2)

169-53
E801
26.2

8504701

外文书库

3683

Selected Papers on Planned Parenthood

Vol. 26

**Recent Advances in
Andrological Research**

Part 2

**Research in Contraception &
Infertility**

1984



前 言

鉴于社会习惯势力的影响和男性生殖理论的匮乏,男性节育研究曾长期得不到应有的重视。近年来,随着男性学的建立和崛起,男性节育与不育的研究工作也逐渐开展起来了。尽管它还处于幼年时期,但已显示出活跃的生命力,并在这几年中取得了不少进展。当前,国外的有关文献已随研究工作的深入和扩展而数量日增,时见其分散地刊载于各种国外书刊中。为了使男性学的科研、教学工作免遭“大海捞针”之苦,我们特与有关专家合作,检索和筛选了近年的国外文献,并按抗精子发生药物、抗精子成熟药物、干扰精液组份与精子活力的药物、干扰精子获能药物、男性绝育术研究、避孕疫苗研究、男性不育研究,以及实验设计与新药评价的方法学等专题,将文献分门别类,择优汇编成册,以飨读者。

本卷选集承王—飞、吴明章同志参加选编,陶钧、张君慧、倪—玄、徐文灏、徐雄心等同志参加部分中文摘要的编译工作,特此致谢。

编 者

序

科学研究一般可分为“应用研究”和“纯理论研究”两种，有时又可将之分为开辟新领域的探索性研究和发展已建成领域的开展性研究。要在这些分类之间划出明显的界限是十分困难的。对于男性学这样一门正在崛起的新兴学科来说，理论研究和应用研究更是互相促进，相互渗透，互为补充和相得益彰的。男性学从诞生之日起就具有鲜明的实践性，阐明男性生殖活动的本质与规律、诊断和治疗男性不育症以及寻找安全、有效、理想的男性避孕方法是当前男性学工作者为之奋斗的明确目标。

与女性的生殖生理相比，男性的生殖活动有其独特的规律：(1) 女性每个月只排卵一次，而男性一旦发育成熟以后，每时每刻都在生产精子；(2) 每个月女性只排一个卵，而男性精子发生的日产量以 10^8 计算，两者不可同日而语；(3) 男性的精子形成以后还须经过漫长的发育与转运过程才能达到输卵管壶腹部等待受精，其间经历精子成熟、精子排放精子获能等一系列复杂变化；(4) 相对而言，男性的性功能是一个更为主动的复杂神经反射活动，受到神经、精神及内分泌等诸多因素的综合调节与控制。

正因为男性的生理活动是一个在神经与内分泌控制下的严格有序历时久长的过程，其中任何一个环节受到致病因子的干扰均可能造成不育；当然有目的地阻断或破坏任一正常步骤也可作为男用节育方法的可能途径。显然，只有在深刻阐明男性生殖活动变化规律的基础上，才有可能提高男性不育症的诊断与治疗水平，也才能在男性避孕方法的探索中不断有所创新，有所突破。但无数事实也雄辩地说明，只有在男性学的实践与应用研究中才能不断丰富理论研究并开拓崭新的途径。

本文集主要搜集了近年来男性学应用研究的国外文献，亦即男用避孕方法的探索研究以及男性不育症的临床观察，系前一集《男性学基础理论研究》的姐妹篇，通过这两本文集可以窥见当前男性学研究的动向与趋势。

男性避孕的可能环节有：

- (1) 干扰男性生殖活动的激素调节；
- (2) 直接破坏睾丸内的精子发生；
- (3) 阻止精子的功能成熟；
- (4) 影响男性附性腺的正常机能；
- (5) 阻断射精的正常反射；
- (6) 阻止精子与卵子相遇；
- (7) 阻挡精子穿过宫颈粘液；
- (8) 干扰精子获能；
- (9) 干扰受精；
- (10) 男性免疫避孕；

现在尚难预测其中哪个环节能率先突破，我们尽可能选择各个环节的代表性综述，以飨读者。综观这些材料，可看出如下几个值得注意的趋向：

抗精子发生的研究开始最早,故而材料丰富。但这个方法有其难以克服的缺点:起效慢,恢复慢並需经常服用维持量药物。当前的研究重点是研究精子发生中的特殊生化代谢及局部调节机制,尤其是 Sertoli 细胞及 Leydig 细胞的相互关系。不少学者试图选用 Sertoli 细胞作为攻击的靶标。

从理论上来说,功能性不育药物也即抗精子成熟药物有其明显的优点,所憾者至今仍在氯代甘油等有毒性药物的研究中徘徊。尽管此药不可能付诸实用,但它提供了一个研究抗精子成熟的良好模式。看来欲在此环节上有所突破,需进一步加强附睾生理的研究。

睾后环节的避孕途径是当前十分活跃的一个领域,它还包括干扰精子排放,干扰精子获能与受精,影响精子活力等环节,这些均是有希望的领域。

在现有的男性节育方法中,输精管结扎术应用十分广泛。对其节育效果已无可争议。近年来对其长期安全性问题有人持异议,症结在于绝育术以后引起对精子抗原的自身免疫反应的临床后果如何,这可能也是广大泌尿科医生关心的课题之一。此外,结扎技术的改进,以及研究新型的输精管内装置也有不少新的进展。

免疫学已闯入生殖生物学领域。精子既是一个自身抗原,又是一个同种异体抗原。在不少不育夫妇体内(血清、精浆或宫颈粘液内)均发现有抗精子抗体,体内及体外实验均证实抗精子抗体具有抗生育作用。抗生育疫苗是一个易被人们接受的避孕方法,精子特异抗原就有可能作为一种抗生育疫苗,是一个颇有希望的领域。

“不育”与“生育”是一个问题的两个方面。生育、不育与节育的研究应当密切结合、有机联系。从某种意义上来说,“不育”是自然界的“节育实验”。这个实验结果告诉我们,完全有可能找到一种毫无副反应的避孕方法。我们应对那些所谓“原因不明”的不育患者加以重点研究,因为这些患者性发育及性功能全部正常,唯一的缺陷是“不育”,这不正是男性计划生育研究工作者梦寐以求的目标吗?

一切科学上的进展都是以先前的知识为基础的。有的时候,决定一项研究的基本思想是来自应用或移植其它领域里发展的新原理或新技术。这种取得进展的方法作为科学研究中的“移植”法。这也许是科学研究中最有效、最简便的方法,也是在应用研究中运用最多的方法。有鉴于此,我们也选择了一些方法学的论文,並介绍了一些新的仪器,这将有助于加速研究进程和提高研究的学术水平。当然,精密仪器在现代科学中有重要作用。但我们应当始终牢记,科学研究中最重要的工具始终是人们的头脑。

今天的人类已能遨游太空驾驭自然,然而不得不指出人类还不能充分地认识自己,尤其还不认识人类的始基——两性生殖细胞活动的奥秘,这是对人类认识能力的挑战与讽刺。科学史的发展告诉我们,人们终将认识自然,改造自然,这也包括认识与改造人类自己。男性学便是人类认识改造自己的一个重要领域。

摘 要

男性生育力控制的回顾与展望

男用避孕片至今尚未问世,但回顾一下女用口服避孕药的发展史,可知产生一个理想的避孕药决非一蹴而成。目前对避孕药,尤其是男用避孕药研究的投资减少,这是不明智之举,应当看到男用药有极为广阔的市场需求。有人曾担心男用药不易被人们接受,经过调查研究,这种疑虑也是多余的。作者认为欲加速男用避孕药研究,应当做到: (1) 建立测试人精子受精能力的可靠指标; (2) 把男性不育的研究作为男性节育研究的补充; (3) 加强男性学的基础研究; (4) 男性学学会组织学术交流; (5) 广泛地在群众中与社会上宣传男性抗生育的重要性。

新避孕药的评价: 实验设计研究

本文对新型避孕药从化合物的发现到成为正式商品的过程作一鸟瞰式的评述。虽然引用的是美国新药研制过程,但其基本过程与其他国家相似,故有参考价值。

文章强调研制新型避孕药需要化学家、生殖生物学家、药物化学家等许多研究人员的合作。避孕药的特点是有效率要求达到 100%, 而副作用则需最低。在肯定避孕效果后,需进一步研究该药对其它脏器的影响。

作者详细讨论了新药研究过程中药理学、药物学和毒性分析的设计要求,介绍了美国在新药投入临床试验前需进行的实验动物种类、数量和给药时间等问题。

新药投入临床实验,按传统方法进行三期试验,各期所需的例数、疗程及研究目的均不相同。经临床试验后,需申请备案以后才可投入市场。备案应包括该药所引起的所有反应的资料。

文章介绍了早期决定取舍新避孕药研制的序列方法,并认为该方法对于特别有效或无效的药物尤为适宜。

评价避孕作用的方法

本文首先复习了男性生殖系统的组成及男性生殖活动的主要过程,并且回顾了过去十年中男性避孕的环节。作者强调了内分泌干扰和附睾在男性避孕中可能起的作用和优点。

文章明确提出了男性避孕药应达到的要求,以及治疗前后应进行的检查和随访病人的意义;详细介绍了评价避孕效果的方法:全身反应、实验室检查、激素测定、免疫学试验、粘液分析、精子受精能力的生物学测定;列举了精液分析中鉴别精子受精能力和附性腺功能的指标,以了介药物作用的方式和环节。在精子受精能力的生物学测定方面,作者介绍了精子在体外穿透宫颈粘液的试验以及体外受精能力的试验,后者是评价精子受精能力可靠而有前途的方法。

作者认为男性避孕药的研究是一薄弱环节, 值得大规模地进行多方面的研究。文中还阐述了双盲试验在避孕药研究中的优点。

评价男性抗生育剂的方法

通常以精子数目下降到零作为评价男性避孕药疗效的指标。然而一旦精子数目下降到零, 就有造成终生绝育的危险。此外有许多药物的效果也达不到无精子的程度。精子数目、精子的活力以及形态正常精子的百分率并不是十分可靠的指标。按其重要性排列为: 精子数目 > 精子活力 > 形态正常精子百分率。曾考虑用精液中的酸性磷酸酶、果糖及甘油磷酸胆碱的含量分别作为衡量前列腺、精囊与附睾生理机能的指标。所有这些指标的波动性很大, 须持续观察一个阶段才能确定是否真有变化。排卵期宫颈粘液穿透试验 (Kremer 试验) 较为可靠, 可客观地反映精子的生理机能。当前的主要进展是采用体外受精技术, 可以用死亡的人卵母细胞, 也可用去透明带的动物卵子作体外受精, 用此技术可以直接观察人精子的受精能力。

精子发生的调节和避孕作用的可能位点

本文首先介绍了哺乳类动物正常的精子发生的主要特点; 提出将精子发生一个周期划分四个阶段: 伸长期 (E), 成组期 (G), 成熟期 (M) 和释放前期 (R)。然后讨论了 FSH、LH、睾酮、hCG、hMG 对各种未成年的或成年的、切除垂体的或半阉割的雄性动物精子发生的调控作用。激素的作用机制可大致归纳为: FSH 作用于支持细胞; 雄激素作用于支持细胞和类肌细胞; LH 主要作用于间质细胞。本文还分析了在这些激素作用下, 支持细胞、生精上皮、间质细胞和类肌细胞之间的关系。精子发生在开始时和在进行时对 FSH、雄激素的需要量不同, 大剂量睾酮对精子发生有干扰作用。总之, 对精子发生的内分泌控制仍了解得很少, 至今尚未肯定能用于避孕的控制精子发生的途径。

脑肽和男性生育控制 (Brain Peptides and Fertility Control in the Male)

本文简述了丘脑下部分泌的 GnRH (促性腺激素释放激素) 的结构和生物功能。GnRH 是一种十肽, 如人工改变其结构, 可使其生物活性增加 144 倍, 成为 GnRH 的超激动剂。文章回顾了男性生殖轴 (中枢神经系统—下丘脑—垂体—睾丸—雄激素敏感的器官) 之间的相互作用和反馈机制。用实验证明 GnRH 超激动剂作用于男性生殖轴的不同部位, 可引起精子发生的抑制, 这种抑制作用与所用的 GnRH 超激动剂的剂量有关。最后提出 GnRH 超激动剂可能被用作男性避孕药, 若与睾丸酮合用, 可克服引起雄激素减少的副作用, 是一种有前途的男子避孕方法。

LH-RH 类似物: 对睾丸机能的抑制及其可能的临床应用

将两种 LH-RH 类似物 $[D\text{-亮}^6\text{-甘-NH}_2^{10}]$ 及 $[D\text{-丙}^6\text{-甘-NH}_2]$ 以小剂量 (约 50ng) 给大鼠注射, 2-3 天以后睾丸中 LH 及催乳素受体水平下降到最低点, 第 8 天恢复正常。在受体降低的同时可见睾丸、精囊及腹侧前列腺重量减轻。用药后雄激素合成被明显抑制, 主要表现为睾丸内 11 羟化酶及 17, 20 裂介酶活性下降。长期使用 LHRH 类似物, 可见曲细精管明显变性, 用药 4-8 周以后精子发生完全中止。停药以后, LH 受体数目

以及雄激素合成恢复很快,而精子发生的恢复则较迟。正常人用 LHRH 类似物后睾丸内激素合成减少,精子发生被抑制。这些结果提示有可能用于男用避孕药,也可用于治疗前列腺癌及前列腺肥大。

LHRH 抗体: 用于研究丘脑下部 LHRH 及睾丸内 LHRH 样物质以及作为避孕措施的可能性

对 LHRH 产生抗体有三种主要用途: ①研究 LHRH 的生理调节机能; ②探索用 LHRH 免疫作为一种男用避孕方法; ③寻找除下丘脑外,其它产生 LHRH 样物质的部位。尽管 LHRH 从下丘脑直接进入垂体门静脉而抵达垂体的路程很短,但用 LHRH 被动免疫或主动免疫方法均可使 LH 下降,睾丸酮下降,並出现垂体及睾丸的组织学改变。在 LH 下降的同时,FSH 並不明显改变,故而对于 FSH 分泌的调控有待进一步研究。由于用 LHRH 抗体后,睾丸酮下降,故单用此法不是理想的男用避孕方法。用下丘脑 LHRH 抗体去追踪其他部位的 LHRH 样物质,实验结果相互矛盾。看来得用特异的抗原制备抗体才能得出明确的结论。

恒河猴用 FSH 免疫,能否作为一种可能的男用避孕方法?

目前认为睾丸的两大生理机能: 精子发生与产生雄激素分别受垂体 FSH 及 LH 控制,故从理论上推测,针对 FSH 免疫有可能作为一种男用避孕方法。用绵羊 FSH 抗体对恒河猴作被动免疫可明显抑制精子发生,但不影响睾丸酮分泌。在作主动免疫时,最初一年内也可明显抑制精子发生;但在免疫后第三年,虽然此时抗体滴度仍很高,而恒河猴精子已可成功地使去透明带田鼠卵体外受精。在抗体滴度很高时精子受精能力恢复的确切机制还不明瞭。一种可能是 FSH 分泌量增加,另一种可能是 FSH 抗体的特异性下降。另一个值得重视的问题是主动免疫后的长期效应,有无副作用,这也是涉及此方法能否实用的一个关键。

甾体类男用避孕药

外源性甾体类药物可以通过其负反馈作用而达到抑制精子生成的目的。本文评述了用雄激素、孕激素、抗雄激素以及雄激素-孕激素复方作为男用避孕药的临床试验结果。无疑这是一种可逆性的避孕方法。但是在此类药物能被普遍采用前,应大力寻找给药途径方便(口服,埋植或置入肛门内)以及无副作用(体重增加、粉刺、性欲及性能力减退)的制剂。此外,还须不致引起乳房肥大、肝脏损害及肝癌。既使满足了这些要求之后,由于其起效迟,恢复慢,也难以成为一种满意的避孕药。

激素及药物用于男性避孕的讨论

在对男用避孕药的研究作一简单性回顾的基础上,重点讨论了下述问题: (1)评价不育的标准: 应将精子数目、精子活力及精子形态加以综合考虑; (2)用庚酸睾丸酮注射剂作避孕药后,有二例精子数目下降到 500 万/毫升以下仍然怀孕,应进一步研究其药代动力学; (3)棉酚的毒性: 至少有 6% 用药者血钾下降; (4)用超声或温热方法避孕: 有人对其在人类的可行性持异议,也有人认为可能引起 II 度烧伤; (5) LHRH 类似物与拮抗剂:

应着重进行长期用药的观察, 並合成长效制剂。真正用于男用避孕时, 应考虑与睾丸酮合用; (6) 男用避孕药的有希望的领域: 抗精子成熟环节被认为是比较理想的。只有加强男性生殖生理基础研究才有可能找到新的理想的男用避孕方法。

吡啶磺胺与男性不育症

这是一个 40 年前开始应用的治疗溃疡性结肠炎的老药, 1979 年发现此药物可引致男性不育。28 例患者每天口服 4-6 克, 二个月以后, 精子数目, 活力及正常形态百分率显著下降。停药以后, 可以恢复, 精子数目的复原先发生。复原后所生婴儿完全正常。从时间推测, 此药物可能作用于晚期精子细胞, 但曾作一例睾丸活检, 发现精子发生正常, 故也有可能作用于附睾内的精子成熟过程。服药者各种激素测定无明显改变, 也无严重的副反应。大鼠实验的结果也证实吡啶磺胺有抗生育作用。因此, 对于年青的溃疡性结肠炎患者应慎用此药, 但从另一角度来看, 也有可能将此类药物用作男用避孕药。

水杨酸偶氮磺胺吡啶对男性生育的可逆性毒性效应

溃疡性结肠炎患者服用水杨酸偶氮磺胺吡啶 (SASP) 后发现有不育现象。服药后有精子计数、动力和形态学上的变化, 但各种激素水平正常。停药后三个月, 精子计数, 动力和形态均有明显的改善, 并恢复生育力。SASP 作用的机制可能是对睾丸的直接毒性作用, 这种作用是可逆的。

3-吡啶羧酸作为男性抗生育剂: 临床和临床前期研究一览

3-吡啶羧酸可用作男性避孕药并用于其他各领域中。这类药物中, Lonidamine 是作用最强的一种。它能抑制精子发生, 作用于减数分裂及减数分裂以后的生精细胞, 对支持细胞也有可逆性损害, 但不影响睾丸内其他细胞。它还有胚胎毒性作用和抗肿瘤作用。抗精子发生的剂量低于中毒剂量, 作用机制可能是抑制线粒体的能量代谢。

直接作用于男性生殖道的男用避孕药

本文首先对现在使用的男性避孕药的筛选方法进行述评, 指出有建立新测试指标的必要时。然后介绍了四类药物: (1) 甾体及非甾体类的促性腺激素分泌抑制剂与促进剂; (2) 影响精子发生的药物, 包括直接作用于生精细胞的药物和干扰支持细胞的药物; (3) 作用于附睾影响精子成熟过程的药物; (4) 杀死胚胎的因子。前面三类药物中, 至今还未找到完全理想的化合物, 至于最后一类药物亦鲜有实用价值, 但能用于基础理论的探索。

α -氯代甘油: 作用于睾丸后环节的男用避孕药的一个模式

本文首先介绍了 α -氯代甘油的化学结构及其衍生物。它有明显的抗生育作用, 作用于睾丸后环节。从化学上来看, 这是一个烷化剂, 但与一般烷化剂作用不同。R 型者无效有毒而 S 型者高效低毒表明其作用的特异性。至今尚未找到比氯代甘油更为高效而低毒的衍生物。氯代甘油可抑制氧化磷酸化、糖酵解以及甘油的代谢, 还能抑制大鼠附睾上皮对水分的吸收。氯代甘油对精子及内分泌的影响有很大的种族差异性。到目前为止, 此药仅被用作一种杀鼠剂或鼠类化学绝育剂。但是这个药物是研究作用于睾丸后环

节的男用避孕药的理想模型,在此基础上有可能找到理想的影响精子成熟过程的功能性不育药物。

雄性附性器官的调节生理

雄性动物的生殖细胞-精子由曲细精管形成后,需要经过一系列复杂而连续的变化过程才能达到功能上的成熟,包括形态、生理、生化、生物物理和代谢等方面的变化,最终表现为精子活动能力和受精能力的获得。在精子成熟过程中,雄性附性器官的分泌液或神经支配所造成的特殊环境对精子的成熟起着广泛而重要的作用。由于影响精子成熟的因素众多,因此从分子水平进一步探索附性器官对精子成熟的作用及其调节对于寻找理想的男性避孕药物是很有意义的。

本文从附性器官生理功能的角度出发,围绕与精子成熟的关系,讨论了附睾、精囊、前列腺和输精管的生理功能以及精子在生精管道中的运输和精子活动能力、受精能力的获得与发展。

文章还指出性活动与精子活动力和受精能力之间的关系,附性腺分泌液在平时和性活动时的组成成份不尽相同。

精子活力的干扰

迄今,尚无理想的能干扰精子活力而达到避孕目的的男性避孕药。本文介绍了在精子形成和获得运动能力的过程中,通过药物可能达到制动精子的方法。

方法之一是通过药物干扰与精子活力有关结构的形成。小剂量的 Cyp.A 能在精子细胞水平干扰精子的形成及其由支持细胞释放的过程,从而降低精子的活力。但不能确定 Cyp.A 是否能造成不育。

更为有效的是药物诱导的在附睾水平抑制精子活力和受精能力。 α -氯代甘油可以干扰附睾内精子的成熟,但由于其致死量仅为治疗剂量的二倍而不能应用于人类。

欲以药物干扰附性腺功能而达到避孕,尚不能应用于实际,因为能有效地制动精子的药物对全身毒性太大。有些虽可用于局部,但效果也不理想。

总之,在制动精子方面,尚无可实际应用的理想药物,进一步研究有效的精子制动剂,特别是能与附性腺和附睾分泌液竞争的物质,是很有意义的。

文章还介绍并肯定了 Doppler 激光分光镜在研究精子制动剂的剂量和时间依赖性方面的用途。

干扰精子获能

通过影响精子而达到避孕目的的方法至少可能有七个互不相关的作用点,其中三个作用点位于男性,与抑制精子发生和/或干扰精子成熟有关;其余四个作用点位于女性,与抑制精子运输和/或干扰精子获能有关。

获能包括一系列连续的过程。第一步是激活,在此过程中,精子鞭毛活动的频率和形式发生了改变,代谢活动增强,以便于通过女性生殖道;第二步是获能,鞭毛、顶体、顶体后区等部位膜上嵌入蛋白分布起了微妙的变化,以便于顶体膜和精子浆膜融合;第三步是顶体反应;第四步是精-卵融合,精子染色体去浓缩。干扰上述任何一步均可能阻断受孕。

目前还存在的主要困难是这方面研究所获得的信息大都来自体外获能过程,因而要使抗获能成为一项实用的避孕技术,首先必须将体外获能的情况与体内的情况进行比较,其次要从实验动物中观察得到的信息去推知人体内的获能条件。

干扰获能可能达到避孕

哺乳类精子必须获能后才具有受精能力。获能的精子出现二种活动,一是获得了特异的活动能力,二是顶体反应。

本文围绕下列四个方面阐述了通过干扰获能,达到避孕目的:1.在获能过程中,精子膜某些成分的数量与分布的改变是顶体反应的必要条件。应用“去能因子”(DF)或设法使精子膜硫酸化固醇不发生变化,则能完全阻止获能。2.葡萄糖、丙酮酸和乳酸通过糖酵解和氧化代谢产生ATP为精子获能提供能量。应用糖酵解抑制剂,可干扰顶体反应和精子活动能力。3.环核苷酸特别是cAMP能缩短获能时间,促进精子活动。 Ca^{++} 促进cAMP的作用。在腺苷酸环化酶、钙调素或磷酸二酯酶的作用下,环核苷酸代谢抑制而使哺乳动物精子失去受精能力。4.精子顶体中的透明质酸酶和顶体蛋白酶使卵丘细胞分散,透明带分解。应用顶体酶抑制剂可干扰顶体基质的分散。

获能是在女性生殖道内进行的,把干扰获能作为避孕方法,应在女性采取措施。

用顶体蛋白酶抑制剂作为避孕药

顶体蛋白酶与精子穿过透明带的过程有关。从理论上来看抑制顶体蛋白酶有三个途径:天然抑制剂,人工合成抑制剂及抗顶体蛋白酶抗体。天然抑制剂量太少,故研究的重点应是合成一系列人工抑制剂。人精子顶体膜的通透性差,至今未找到高效而低毒的化合物。这种化合物需高度特异,分子量低,穿透力强,低毒而无抗原性,扩散快及性质稳定,可以给男方或女方口服,也可以置入宫内节育器中。理想的是合成分子量小的非肽类抑制剂给男性口服,若此物质能透过血睾屏障,则在晚期精子细胞阶段即可发挥作用。也可设法寻找能从附睾中大量排出的抑制剂,在精子成熟过程中奏效。对于穿透力强的抑制剂则可制成避孕药膏或置入宫内节育器中。

男性绝育术的评述

本文是作者十七年来所作八千例输精管结扎术及四百例结扎后吻合术的经验总结。在评述输精管结扎术的手术方法以后,重点讨论了并发症——精索肉芽肿、抗精子抗体、对睾丸精子发生的影响以及对受术者心理的影响。有关输精管吻合术方面,重点讨论了吻合的手术,并分析了吻合失败的各种原因以及吻合术后生育力恢复率不理想的原因。也附带讨论了神经损伤的并发症。作者还进行了输精管可复性绝育装置的动物试验。最后作者提出了今后有关男性绝育术的研究趋势及重点。

输精管结扎术:解剖学、生理学及外科学评述

本文是有关输精管结扎术的一篇全面评述,首先简述了输精管的解剖胚胎与生理,重点描述了输精管壁内的神经末梢的种类及输精管的收缩机理;然后评价了六种结扎的手术方法,分析了手术失败的原因及手术的主要并发症。文中着重讨论了输精管结扎术的

长期安全性研究,主要包括:1.对睾丸精子发生的影响;2.激素与精液生化的改变;3.抗精子抗体的产生及其后果;4.对心理以及性功能的影响。最后讨论了扎管后的吻合术。作者认为要使输精管结扎术成为一种理想的绝育方法必须解决下列四个问题:①精子在输精管内转运的生理,②抗精子抗体的意义,③长期安全性效应,④提高吻合术的成功率。

输精管堵塞绝育的新方法

本文首先评述了非手术输精管绝育手术的优点,主要是可接受性增加。然后在介绍可逆性输精管堵塞装置及输精管内埋植尼龙线以后,重点介绍在输精管管壁内多点注射乙醇及甲醛作为一种新的绝育方法。共作42例临床试验,达到无精子状态的有24例。技术改进后效果可望提高。本法的优点是:出血少,并发感染少,易被接受,无须特殊器械,方法简便易学。至于本法用后能否恢复生育力尚待长期观察和探索。失败率尚较高。

男性生育的免疫控制

本文介绍了自然不育与精子抗体的关系。精子的LDH C₄和顶体蛋白酶作抗原免疫可作为生育控制的措施,但因为有缺点(效率不高,须用佐剂)而不能实用。用睾丸匀浆主动免疫的方法,在8种哺乳动物可引起自身免疫性无精症——变应性睾丸炎,并已分离纯化部分无精症抗原。作者提出了一种获得无精症的替代疗法:卡介苗(BCG)在睾丸局部注射,可引起单个核的白细胞浸润,并引起生精障碍,6周起完全无精,可维持几个月,但效应可逆。该方法无全身性副作用,血液生化成分不变,唯一害处是注射部位肿痛(剂量小时可减轻)。睾丸内注入BCG后,不引起精子抗体产生,血清中也未测到免疫复合物。

抗精子抗体的避孕潜力

众所周知,用于预防疾病的疫苗是很受人们欢迎的。本文是探索利用精子抗原的免疫作为抗生育疫苗的可能性。

(1)男性自身免疫性睾丸炎是依赖精子抗原的,它可以造成精子缺乏。精子自身凝集、精浆中出现抗精子抗体可影响生育能力,女性生殖系统中同样可发生对精子或睾丸抗原的同种免疫,所产生的抗精子抗体也可能会引起不育。

(2)抗精子抗体在三个主要方面发挥其避孕效果:①直接抑制受精;②阻止精子运行到受精部位;③阻断受精卵的着床或干扰早期胚胎的分化。

(3)当前引人注目的精子抗原是顶体酶系,乳酸脱氢酶X及精子膜抗原。

(4)抗精子免疫除了在生育方面起作用外,还因血液循环中形成的抗原-抗体复合物有可能引起动脉硬化等疾病,此外还可造成细胞免疫水平的下降。

综上所述,抗精子抗体可以作为一种潜在的、有效的避孕剂,但对其分离、提纯以及具体使用部位等还有待进一步探索。

特异性精子自身抗原

本文的目的并非为了涉猎那些反对雌性动物具有抗原性的物质(如H-Y抗原)、同

种抗原(如 ABO、MNS、P 等血型物质, H-2、HLA 等主要组织相容性抗原, H-3、H-13 等次要组织相容性抗原)、异种抗原及精子表面抗原, 而是将重点放在特异性精子自身抗原上, 这些抗原均已通过实验得到确认并已知对雌性动物也具有抗原性, 主要分成三类: 1. 膜抗原, 如豚鼠 T 抗原、人精子凝集和细胞毒抗原等。2. 顶体酶, 如透明质酸酶、类胰蛋白酶等。3. 其他抗原, 如 LDH-X、细胞色素 C₁ 等。

多年来, 我们的兴趣主要集中在顶体和精子膜自身抗原上, 开始时以研究豚鼠和人精子顶体抗原的制备、生理生化性质和定位为主, 继而转向膜抗原, 并对这两类不同种属抗原进行比较, 以显现出其生物学作用, 最后对这些抗原的免疫病理性质进行探讨。本文正是分成这几部分来详述的。释手掩卷, 读者也许会和我们一样得出这样的结论: 欲在精子免疫学领域取得长足进展, 一方面固然要对精子抗原及相应抗体进行深入的生物化学和免疫化学的研究, 另一方面更要对雌性动物对精子抗原往往甚至于完全“视若无睹”的原因有一个较完美的解释。

男性生育的免疫控制: 临床方面

男女不育的原因之一是针对精子的自身抗体, 其机制是精子、精子抗体及宫颈粘液之间的相互作用, 阻止精子穿过宫颈粘液。男性精液中的精子抗体, 除来自血清(主要为 IgG, 约占血清 1%) 外, 主要是局部免疫产生的 IgA 类抗体。引起精子抗体产生的抗原刺激场所两个: ①睾丸, 附睾部位的抗原刺激, 产生循环精子抗体, 为 IgG 类, ②前列腺, 精囊区域的抗原刺激引起局部免疫, 产生分泌型 IgA 类抗体, 还产生循环 IgG 类抗体。此外, 精子抗原还可以通过输精管结扎的伤口处进入体内。本文描述了测定精子抗体的几种方法, 还提出了免疫不育的治疗措施: 若为前列腺炎引起的局部免疫, 可用抗生素, 否则可用宫腔内授精, 也可用皮质类固醇治疗。最后展望了引起精子抗体的产生来控制生育的前景, 认为某些微生物与精子有相似的抗原, 可大量培养、纯化, 作为免疫避孕疫苗是大有希望的。

男性不育中细胞介导的抗精子免疫

特异的免疫反应是由 T、B 淋巴细胞协作产生的。近年来发现除抗体外, 男性不育中也可能有细胞介导的免疫反应(CMAI)存在。

患前列腺癌的病人, 在自身或同源物致敏后, 用精子或睾丸抗原进行皮试证明有 CMAI 存在, 在睾丸的热损伤和变态睾丸炎等都证实有 CMAI 存在。采用淋巴细胞转化试验, H³-tdk 掺入试验及白细胞移动抑制试验均可证实有男性不育患者中有相当高的阳性率。细胞免疫与体液免疫的测试结果之间有一定的差异。

关于 CMAI 在男性不育中的作用及临床诊断中的价值还有待进一步探讨。

活动精子表面自身抗体的检测及自身免疫不育的机制

鉴于目前常用的精液分析方法难以区分自身抗体引起的精子凝集与非特异性凝集, 本文特介绍一种混合抗体反应试验(MAR), 该法能克服上述缺陷。在载玻片上相隔 0.5cm 处各滴一滴精液、一滴由抗 Rh 抗体(IgG)致敏的 Rh 阳性红血球悬液、一滴高效价抗人 IgG 的异种抗血清, 混合后盖上盖玻片, 在光镜下能看到自身抗体 IgG 致敏的活

动精子顶撞开搅动聚集成团的红血球。用同样方法只要将 IgG 换成 IgA 即可检测活动精子表面的自身抗体 IgA。MAR 还可被用来间接地检测血清或精浆中的抗体。总结各家报道,精子表面抗体的检出率 IgG 高于 IgA,而精浆中却反之,究其原因,无论正常人还是病人精液中 IgG 浓度约为血清浓度的 1%,大都被精子所吸收,游离量甚少,而分泌型的 IgA 在一般情况下可能不存在,一旦产生,其量可观,非精子所能完全吸收,这就造成了精子表面与精浆中检出的抗体类型不一致。

在讨论自身免疫不育机制的时候,必须区分二种情况:生精正常和生精障碍。前者比后者更易产生自身抗体,其中一部分人因极大部分精子凝集而患所谓功能性少精或无精症,另一部分人抗体滴度低,极大部分精子可自由活动,为何不育呢?近年来研究表明,宫颈粘液细胞表面具有 Fc 受体,当与附着在精子表面的自身抗体的 Fc 段结合后即可阻止精子通过。在生精障碍的病人中只有 5% 能检出抗精子抗体,这提示精子抗原引起的细胞免疫对睾丸和附睾有很大影响,抑制了生精和精子转运。检测细胞免疫功能技术的相继问世为进行深入的研究开辟了广阔的前景。

-- NOTES --

CONTENTS

目 次

Introduction

引 言

Perspectives and Prospectives in Male Fertility Control	3
男性生育力控制的回顾与展望 (In: "Progress towards a Male Contraceptive", p.245-250, [S.L. Jeffcoate & M. Sandler, Eds.], Wiley, 1982)	
Evaluation of New Contraceptives: A Study Design	9
新型避孕药的评价: 实验设计研究 (In: "Research Frontiers in Fertility Regulation", p.2-12, [G. I. Zatuchni, et al., Eds.], Harper & Row, 1980)	
New Drug Evaluation: Safety Assessment	20
新药安全性的评价 (In: "Research Frontiers in Fertility Regulation", p. 32-36, [G. I. Zatuchni, et al., Eds.], Harper & Row 1980)	
Methods for Evaluating Contraceptive Techniques	25
评价避孕技术的方法 (In: "Clinics in Andrology", Vol. 5. 'Regulation of Male Fertility', [G. R. Cunningham, et al., Eds.], p. 41-50, Martinus Nijhoff, 1980)	
Methods for Evaluation of Antifertility Agents in the Male	35
评价男性抗生育剂的方法 (In: "Endocrine Approach to Male Contraception", p. 659-679, [V. Hansson, et al., Eds.], Elsevier/N.-Holland, 1980)	
Discussion: Evaluation of New Contraceptives	56
关于评价新型避孕药的讨论 (In: "Research Frontiers in Fertility Regulation", p. 49-56, [G. I. Zatuchni, et al., Eds.], Harper & Row, 1980)	

Antispermatogetic & Antisperm Matured Approach

抗精子发生与抗精子成熟的途径

Regulation of Spermatogenesis and Possible Sites for Contraceptive Action	67
精子发生的调节和避孕作用的可能位点 (In: "Progress Towards a Male Contraceptive", p. 1-18, [S. L. Jeffcoate & M. Sandler, Eds.], Wiley, 1982)	

Brain Peptides and Fertility Control in the Male	85
脑肽与男性生育控制	
(In: "Research Frontiers in Fertility Regulation", p. 178-186,	
[G. I. Zatuchni, et al., Eds.], Harper & Row, 1980)	
LH-RH Agonists: Inhibition of Testicular Functions and Possible Clinical Applications.....	94
LH-RH 类似物: 对睾丸机能的抑制及其可能的临床应用	
(In: "Regulation of Male Fertility", p. 65-76, [G. R. Cunningham, et al., Eds.],	
Martinus Nijhoff, 1980)	
LHRH Antibodies: Their Use in the Study of Hypothalamic LHRH and Testicular	
LHRH-like Material, and Possible Contraceptive Applications	106
LHRH 抗体: 用于研究丘脑下部 LHRH 及睾丸内 LHRH 样物质以及作为避孕措施的可能	
性	
(In: "Progress Towards a Male Contraceptive", p. 41-78,	
[S. L. Jeffcoate & M. Sandler, Eds.], Wiley, 1982)	
Immunization Against FSH in Rhesus Monkeys: A Possible Approach to Male Fertility	
Control?	144
恒河猴用 FSH 免疫: 能否作为一种可能的男用避孕方法?	
(In: "Immunological Factors in Human Reproduction", p. 175-186,	
[S. Shulman, F. Dondero, et al., Eds.], Academic, 1982)	
The Role of Steroids as Male Contraceptives	156
甾体类的男用避孕药	
(In: "Progress Towards a Male Contraceptive", p. 135-144,	
[S. L. Jeffcoate & M. Sandler, Eds.], Wiley, 1982)	
Discussion: Pharmacologic and Hormonal Methods in Male Fertility Control	166
药物及激素用于男性避孕的讨论	
(In: "Research Frontiers in Fertility Regulation", p. 187-194,	
[G. I. Zatuchni, et al., Eds.], Harper & Row, 1980)	
Sulphasalazine and Male Infertility	174
吡啶磺胺与男性不育	
(In: "Progress Towards a Male Contraceptive", p. 209-220,	
[S. L. Jeffcoate & M. Sandler, Eds.], Wiley, 1982)	
Reversible Toxic Effect of Salicylazosulfapyridine (SASP) on Male Fertility	185
水杨酸偶氮磺胺吡啶对男性生育的可逆毒性效应	
(Archives of Andrology, Vol. 9, No. 1, p. 19-21, 1982)	
3-Indazole-Carboxylic Acids as Male Antifertility Agents: A Survey of Preclinical and	
Clinical Studies	188
3-吲哚羧酸作为男性抗生育剂: 临床与临床前期研究	
(Archives of Andrology, Vol. 9, No. 1, p. 11-12, 1982)	
Pharmacologic Agents Producing Infertility by Direct Action on the Male Reproductive	