

X503.1/

HXWZDEISZDWH



化学物质对人类生殖的危害

冯亚平 陈继岳 陈科文 编译

四川科学技术出版社

环境保护丛书

化学物质对人类生殖的危害

冯亚平 陈继岳 陈科文 编译

李寿祺

审校

四川科学技术出版社

一九八六年·成都

责任编辑：李世勋

封面设计：伍东

技术设计：杨璐璐

化学物质对人类生殖的危害

冯亚平 陈继岳 陈科文 编译 李寿祺 审校

四川科学技术出版社出版

(成都盐道街三号)

四川省新华书店发行

渡口市印制厂排版

温江人民印刷厂印刷

统一书号：13298·69

1986年8月第一版 开本 787×1092 1/32

1986年8月第一次印刷 字数190千

印数：1—3,000册 印张8.75

定价：1.70元

前 言

近半个世纪以来,随着化学工业的飞速发展,化学物质已成为人们生产及日常生活中常见的组成部分。在生活中,人们接触数以百万计的化学物质。这些物质在环境中以不同的组合形式存在于水、空气、食品、药物和化妆品中,它们通过呼吸道、消化道、皮肤,医疗用药以及职业接触而进入人体。有关化学物质对人体健康的影响问题,过去更多的集中在研究高浓度接触或事故性中毒后对人体健康的影响。近10余年来已开始注意某些化学物质的致突变及致癌研究。当前,美国毒理学研究在重视致癌及致突变研究的同时还研究连续低剂量接触多种化学物质所引起的人体反应,特别是对人的生殖功能的影响。这一进展揭示了当前公共卫生领域中,接触化学物质与人类生殖损伤关系这一重要课题。为了更好地了解日常生活与工作中接触各种化学物质对人体生殖的影响,贯彻我国“优生,优育”的计划生育方针,我们以美国 Noyes 公司1983年出版的《化学物质对人类生殖危害》一书为蓝本,编译了这本书。

本书共分六章,分述了人体生殖系统对化学物质的敏感性,药物及其它化学物质与人体生殖功能、化学物质对生殖功能影响的研究方法、人和动物实验研究的一致性、各类常见化学物质对人和实验动物生殖影响的研究等,以供高级及中级从事本专业或关心这方面问题的医药卫生人员参考。

本书在编译过程中承华西医科大学卫生系毒理学教研室

李寿祺教授对全书进行审校，特此表示感谢。

限于我们的经验不足，水平有限，错误之处，诚望读者批评指正。

编 者

1985.5.30

（此处为大量模糊不清的印刷文字，疑似为书籍正文或前言部分，因图像质量原因无法准确转录。）

目 录

第一篇 总 论

一、人体生殖系统对化学物质的敏感性.....	6
二、药物及其它化学物质与人体生殖功能的关系.....	14
三、化学物质对生殖影响的实验方法.....	29
四、人体研究与动物实验结果的一致性.....	63

第二篇 各 论

一、铅及其化合物.....	77
二、四乙基铅.....	89
三、汞及其化合物.....	94
四、砷及其化合物.....	101
五、镉及其化合物.....	109
六、锰及其化合物.....	122
七、铍及其化合物.....	129
八、硒及其化合物.....	131
九、硼及硼酸.....	136
十、一氧化碳.....	143
十一、二氧化氮.....	150
十二、臭氧.....	153
十三、乙醇(酒精).....	156
十四、二硫化碳.....	161

十五、苯	166
十六、甲苯	174
十七、二甲苯	178
十八、多氯联苯	180
十九、多溴联苯	190
二十、苯胺	198
二十一、四氯化碳	201
二十二、氯仿	206
二十三、二氯甲烷	211
二十四、二氯乙烯	213
二十五、二溴乙烷	216
二十六、氯乙烯	221
二十七、三氯乙烯	226
二十八、四氯乙烯	230
二十九、氯丁二烯	233
三十、二溴氯丙烷	238
三十一、苯乙烯	245
三十二、环氧乙烷	249
三十三、环氧氯丙烷	253
三十四、甲醛	257
三十五、丙烯腈	262
三十六、苯并(α)蒽	265
三十七、己烯雌酚	271

第一篇 总 论

半个世纪以来，大量的研究资料表明，人类接触某些物理、化学和生物因素，可引起生殖功能的损害。特别是人类经常接触的许多化学物质，它们对生殖的危害，是一个已经引起社会普遍关注的公共卫生问题。然而，世界上绝大多数化学物质对生殖的毒性，都还未研究过。据美国食品药品监督管理局统计，除药物、杀虫剂、食品添加剂外，尚有约55000种商业化学产品，几乎从未检测过它们对人类或实验动物的生殖毒性。此外，大量的工业毒物、环境污染物，对生殖危害的报导也很少见。因此，大多数化学物质的生殖危害问题，目前仍然所知甚少。

我们编译本书的目的：一方面是了解国外有关化学物质对实验动物和人类生殖毒性的研究；另一方面是想通过有关资料，指出化学物质对人类生殖危害的严重性，以期引起整个社会的关心和重视。此外，我们也简单介绍了测试化学物质生殖毒性的实验室方法，以及如何将动物试验结果外推，以预测对人的生殖危害问题。这些在评价化学物质对生殖的危害性时，都是必须加以考虑的。

本书所指的生殖危害，包括双亲接触化学物质以后对受精、怀孕、分娩，以及子代发育成为健康成人的整个过程中可能产生的一切影响。这也就包括了双亲性行为和生育力的

影响, 以及对子代成熟后方能表现出来的影响(如行为异常、不育和癌症等)。但通常不包括双亲体细胞的遗传学的即染色体的改变, 虽然出现这种作用, 预示对生殖细胞有潜在的影响, 但体细胞改变本身不至影响双亲的生殖。

本书论及的对人类生殖危害的因素, 不包括物理因素(如气候、压力、放射性物质、噪声、振动、高频、微波等)和生物因素(如风疹病毒等), 仅指我们在日常生活或生产劳动中、可能遇到的常见化学物质。例如工业化学物质、环境污染物质、轻工业产品中所含的化学物质、食品及饮料中所含的食品添加剂、酒精、农药、香烟、化妆品、药物, 等等。对于这些化学物质, 由于时间及资料来源的限制, 故无法对有关人类或动物生殖危害的调查或实验研究作出综合性意见, 也不可能有关这方面科技文献的综述, 而是以协助读者检索原始科技文献为基础。因此, 我们所利用的资料, 不论质与量, 彼此差异可能比较大, 这是必须向读者说明的。尽管如此, 这些初步的资料, 至少在论证所提到的化学物质的生殖危害时, 是非常重要的。

如前所述, 接触化学物质与人类生殖危害的关系, 是人们普遍关注的公共卫生问题。因此、应该大力加强研究, 特别是通过更为科学的人群调查, 期望能够对更多化学物质的生殖毒性作出评价。

本书内容, 主要参考 Lan C.T. Nisbet and Nathan J. Karch: *Chemical Hazards to Human Reproduction* (1983年出版)和S.M. Barlow and F.M. Sullivan: *Reproductive Hazards of Industrial Chemicals* (1982年出版)两书。考虑到我国的实际情况, 我们省略了国内没有或少见的化学物质, 但为方便起见, 有一些仍在第一部分总论的介

绍中作了讨论。第二部分的各论，分别列出37种我国较为常见的工业毒物、农药、环境污染物、药物和食品添加剂加以介绍。着重讨论在动物实验与人体研究中，与生殖过程有关的药理学或毒理学、对性腺的作用、对妊娠与生育的影响等。也简述了致突变和致癌研究。最后对该化学物质作出一个小结与评价。在评价中只能根据有限的资料，勾划出一个初步轮廓而已。

在编译本书过程中，我们还想强调下面一些重要问题。

(1) 揭示人类接触化学物质与生殖损害的关系，将是今后公共卫生研究工作中一个极为重要的领域。随着我国国民经济的发展和人民物质生活的改善与提高，它将会得到人们愈来愈多的重视。这不但是关系到我们这一代人、也是关系到子孙后代健康的重大问题。

(2) 有毒化学物质可能作用于男女生殖过程的不同阶段，且任何阶段都可以出现不良的结果。虽然生殖过程多半是在妇女身上完成，但并非仅仅是妇女才对化学因素的生殖危害作用敏感。

(3) 目前人们掌握的化学物质引起的生殖毒性的科学知识，与六十年代人们了解的化学物质致癌的知识范围相似。与环境因素致癌的研究相比，化学物质对生殖危害的证据要少得多，特别是化学因素致生殖毒性的剂量反应关系的研究。为确定这些化学因素的特征及环境阈值，应进行更加细致的研究，才可能提供评价低剂量接触的危险性、安全值和可接受值的资料。

(4) 对有关人群生殖毒性作用的频率及范围，研究是零星的，因而无法作出准确的估计。需要组织周密的系统研究。亦需要进一步研究早期自然流产率。

(5) 尽管有充分的证据证明, 高浓度化学物质对生殖机能不利, 但化学物质对人类生殖危害的成功研究, 多数是对药物的研究, 而职业接触化学物质或接触环境污染物的人群, 其生殖功能所受到的影响, 多数由于有争议而不能得出定论。用高浓度接触确定特别危险的化学物质可能是有效的, 但使用这种方法指导一般环境污染的研究却很困难。

(6) 目前用来筛选化学物质对生殖损害的方法, 常用的仅有三种, 即致畸试验、世代繁殖试验和哺乳动物显性致死试验。要想进一步研究化学物质的生殖危害, 需要改善和增加目前使用的这些筛选系统, 提高有效性、可靠性和敏感性。特别应研究切实有效的短期筛选试验的方法。

(7) 从列举的一些资料不难看出, 人体观察与动物试验的研究结果, 在多数情况下是一致的。然而很难确定用哪类动物更为恰当。任何一种以动物实验为基础的预测系统, 均可能产生“假阳性”。可靠的预测系统, 要求进行更为广泛的流行病学调查和比较毒理学研究。

(8) 根据本书所引证的研究资料, 促使我们需要提出的一些带有政策性或值得严重关注的问题。

1) 需确定生殖危害在公共卫生中的重要性。

2) 需确定化学因素在人类生殖危害中的重要作用。

3) 需确定目前使用的检测化学物质对生殖毒性方法的可靠性程度。

4) 全国应成立专门机构, 对化学物质的生殖危害问题进行研究与评价。

5) 需制定评价化学物质生殖危险性的有关程序和管理办法。

6) 需制定有损人类生殖功能的化学物质的生产、使

用和管理办法。

7) 研究制定化学物质对生殖损害的有关法规或政策的科学依据。

一、人体生殖系统对化学物质的敏感性

化学物质对人体生殖系统的影响，主要是研究母体妊娠期接触化学物质与子代先天缺陷之间的关系。特别是少数研究已涉及到化学物质对男性接触者的影响；这些研究主要集中在接触化学物质的男性精子及其妻子的妊娠结果的关系。本章主要叙述男女两性生殖过程中对化学物质敏感的各阶段，以及影响各阶段所造成的不良后果。

（一）男性生殖系统的敏感性

业已证明，有大量的化学物质能损害男性及雄性实验动物的生殖系统。如重金属、杀虫剂、某类溶剂类物质、食品添加剂及某些污染物、烷化剂、抗菌素、合成类固醇等，是损害男性生殖细胞，使之发生突变而致男性不育，以及不利于其妻妊娠。睾丸是男性的主要生殖器官，它在生殖上有两个独立而又相关的功能：（1）产生和储存有活力的精子；（2）合成和分泌雄性激素。睾丸的主要细胞组成是支持细胞、间质细胞和生精细胞。这些细胞对各种化学物质均很敏感。

支持细胞是生精上皮的组成部分，位于生精上皮中央，生精细胞围绕着它排列形成生精上皮的基本结构。精原细胞和精母细胞紧贴在支持细胞的质膜上，营养向心地通过支持细胞输送，支持细胞随着周围生精细胞的成熟和发育而有周期的变化。支持细胞调节生精细胞的变异。节育剂，垂体切除，甚至睾丸对类固醇激素的正常反应都首先影响支持细胞，继而影响生精细胞。

间质细胞位于曲细精管之间，与很多胶原纤维及丰富的

血管和淋巴管在一起。这些细胞产生雄激素(如睾丸酮)。睾丸酮可促进精子发生,控制男性生殖管道及附属腺的发育与功能,激发第二性征的发育,维持性功能等。

睾丸的功能至少受两种垂体激素的控制,一是促黄体素(简称LH),有时被称为间质细胞刺激素,其功能是刺激间质细胞的发育,合成类固醇激素,主要是合成睾丸酮;二是促滤泡素(简称FSH),主要功能是和LH一起刺激睾丸小管的发育和精子的生成。在精子形成初期,它影响支持细胞,使睾丸保持最佳功能状态。实验证明,垂体FSH的分泌在某种方式上是由生殖上皮所控制。曾有报导,用400伦琴射线照射男性睾丸后引起精子缺乏,血浆睾丸酮及LH分泌保持不变,而FSH分泌增加。因此认为血液中的FSH浓度升高可能预示生殖细胞受到损害,或精子量减少。毒物作用可能改变调节激素水平的过程,影响精子的生成及精子功能。

精子生成可分成明显的多个阶段,各阶段对毒物作用的敏感性不同。干细胞或精原细胞通过有丝分裂而增殖,产生新的干细胞,其中一些分化为精母细胞。精母细胞经过减数分裂后成为精子细胞。精子细胞失去大量细胞质,细胞核与细胞质继续地成熟,最终分化一个新生的精子。精子成熟后,在曲细精管中沿着管道前进。精子首先进入输出小管,进入弯曲的附睾导管;附睾的尾部是精子主要的贮存地方。附睾壁具有一层分泌上皮,具有不运动的纤毛柱状细胞,这些细胞分泌的液体促使精子成熟,成熟的精子进入输精管获得运动能力。

在上述精子生成的每一阶段中,男性生殖细胞对化学物质均很敏感。精子毒作用物质能杀灭发育中的精子,引起可遗传的变异,或不可遗传的形态及功能改变。对化学物质的

毒害,机体也有相应的防御机制,血液与睾丸之间的渗透屏障可防止某化学物质进入支持细胞,以保障精子的正常发育。另一方面,如果在精子发育成熟的过程中受到化学物质的影响,而产生诱变作用。发生突变的精子虽已发育成熟,但不参与受精。此时若停止接触这种诱变剂,8~10周以后,原来发生了突变的精子可完全清除,遗传危险也即消失。

化学物质能从精液中排泄,影响精子的活动及存活;其次,精液中排出的化学物质也可借性交的机会被女方的阴道粘膜吸收。这时如果女方正值妊娠期,则可受到影响,对胚胎发育不利。

精子数量的减少可引起不育。受化学物质影响而发生突变的精子,如与正常卵结合成孕卵,其妊娠结果不良。在此情况下,大多数是发生早期自然流产。在少数情况则可引起死胎、先天缺陷、新生儿死亡及子代的某些遗传性疾病。毒物也能降低性欲,产生阳痿而影响男性生殖功能。

(二) 女性生殖系统的敏感性

各种化学物质均能改变妇女卵细胞的生成,影响生殖过程的其它阶段。女性的性腺是卵巢。其主要功能是,通过激素的产生为生殖道发育作准备,卵子的释放,胚泡的运输,为着床和营养创造有利环境。为了完成这些过程,周期性地出现滤泡的发育,排卵和黄体形成,以及产生和分泌雌激素和孕激素。为此,卵巢在整个生命过程中经历着组织结构上的周期性改变。出生时卵巢充满了滤泡(15~50万),到青春后期,通过未知的过程数目明显减少,青春后期平均有卵母细胞34000个,到绝经期所剩不多。每个妇女整个生育年龄中,估计仅有400~500个以上的卵母细胞能成熟排卵,其余以闭锁形式消失,上述各阶段均可用某些化学物质,特别是多环芳

烃，加速87%以上的原始卵细胞成熟、破坏、也能造成过早停经。大鼠试验发现，某些化学物质可促使卵巢颗粒层细胞肿瘤提前发生。

初级卵母细胞受化学物质损害后，可出现细胞死亡，但在排卵前期遗传基因受损害的卵母细胞却能受精。如在排卵前次级卵母细胞受到烷化剂的作用，即可受精，但由这种孕卵形成的胚胎在发育的早期阶段就会流产。大多数遗传基因受损害的卵子，虽然能受精成为受精卵，但最终在着床时或着床后死亡，其中少数可存活到足月孕分娩，生下的婴儿多数有畸形或儿童先天性疾病。

化学物质也能改变激素调节过程。整个生殖过程受到很多激素的控制，这些激素以极微的量在血液中循环。激素水平的变化影响生殖功能，包括青春期开始的时间，卵巢的发育，月经周期，受孕前精子的活动能力及着床。其次，化学物质也可直接作用于胎盘，或者通过改变血液中激素水平影响胎盘的发育及功能。

（三）胎儿期对化学物质的敏感性

胎儿发育的各阶段，包括着床前期，胚胎期，胎儿期及围产期，对化学物质均很敏感。从卵子与精子结合成受精卵开始，出现胚芽，原肠胚形成，到子宫壁早期浸润为受精卵的着床作准备的整个过程，称为着床前期。若在这个阶段受到化学物质的损害，可使胚胎死亡，很少产生致畸作用。人胚的着床前期是由卵子受精开始计算的前三周，啮齿动物在前六天。

胚胎期，即器官形成期，是一个复杂的过程。人类大概发生在受孕后第三至第八周。啮齿动物发生在第七至第十六天。器官形成的特征是细胞和组织的结合与移动进入器官原

基。并逐渐形成功能与形态各异的器官。这一时期特别易受化学物质的作用而诱发胚胎畸形。因为各器官系统的基础类型在这一时期分化确定。此时发生的损伤既可能被修复，也可能引起新生儿缺陷或胚胎死亡。各种不同的器官形成期对化学物质的易感性相对很短。相同的致畸物质可诱发不同类型的畸形，这一点主要取决于毒物何时作用于胚胎。

胎儿期，主要包括组织发生，功能成熟及不断生长发育完善的整个过程。此时期受到化学物质危害，可出现生长发育迟缓，功能紊乱及经胎盘诱发癌症等各种不良影响。目前还很难测定由化学物质诱发的功能失调及癌症。因为诱发这些改变，需经历较长的潜伏期。胎儿对化学物质的致死作用抵抗力比胚胎强，如果这时接触一定量的化学物质能引起死胎。在生物体的自然防御系统中，胎盘起着部分屏障作用，以保护胎儿不受母体吸收的毒物影响，同时也能对化学物质进行代谢转化。一般是转化为毒性较低，减少对胎儿的毒性作用。但在某些情况下，通过代谢转化作用可生成比原始物质毒性更强的代谢产物，甚至是致畸或致癌物质。胎儿期代谢转化外来物质的酶系统发育迟缓且很不完全。

新生儿期：即胎儿出生后的一段时期，组织结构及功能不断的成熟，特别是神经系统，免疫系统，内分泌系统，生殖系统及药物代谢系统的发育更突出。新生儿（未滿一月的婴儿）对化学物质的作用很敏感，特别是经过哺乳吸收化学物质。研究得较广泛的化学物质危害是儿童期肿瘤及神经系统改变引起的神经行为缺陷。

化学物质作用部位与作用时期的关系及其后果：

上述讨论业已说明，化学物质可作用于男女生殖过程各阶段，虽然机制不完全清楚，但不同阶段暴露于毒物结果