

药物对男女性细胞发育的影响

Kubrin, A. N. 等

有些药物能破坏胎儿在各阶段的发育。妊娠时胚胎的死亡和胎儿异常发育(畸形)是药物有害作用的标志。此外,药物对胎儿的不良影响还可能出现在妊娠前雌细胞(卵细胞)和雄细胞(精子)初期形成阶段。众所周知,某些药物能引起基因突变、卵细胞和精子染色体畸变以及破坏卵生成和精子发生的正常进展过程。

药物对精子和精子发生的影响 精子是在曲细精液管中生长发育的。营养物质和体外物质随同血液进入发育的精子 and 曲细精管的分支网内,就需要透过所谓血睾屏障,其结构如下:

- 1、由四层组成的曲细精管膜:内非细胞层,含于两层底膜之间的胶原纤维网,内细胞层,外非细胞层,外细胞层;
- 2、足细胞间特有的化合物。
- 3、血管壁。

对于形成精子和细胞营养必须的物质通透性的调节是血睾屏障主要功能之一。同时血睾屏障防护异物物质进入细胞的内环境,并保持性细胞发育的内环境的性质和组成的相对稳定。这样,一方面可以从血液中吸收必要的物质,另一方面又可从细胞中排泄代谢产物。因此血睾屏障具有调节和保护双重功能。

亲水性物质通过血睾屏障的运动 在研究亲水性非电介质运动时已确定,血睾屏障的通透性基本上决定于分子大小。例如血浆

中 $^3\text{H}_2\text{O}$ 的浓度与曲细精管分枝网中的浓度可迅速达到平衡。尿素在分枝网中蓄积较慢,与血浆达到相等浓度约须经过120分钟。葡萄糖通过血睾屏障很慢,而菊糖则完全不能通过。小分子量的物质和0.36nm大小的分子,像水和尿素均易通过血睾屏障。这些弱亲水性分子的转运,与滋养睾丸组织的血管孔大小和细精管壁0.2~0.4nm孔道大小相关。大分子量的物质通过血睾屏障速度较慢或完全不能通过。

亲脂性物质通过血睾屏障的运动(动力学) 根据易溶于脂类的药物(如硫喷妥、巴比妥、苯巴比妥、磺胺、磺胺脒、水杨酸等)的通透性研究结果表明,在分枝网中的含量常常少于血浆。肠胃外投药后经2小时,精细管中药物浓度只达到血浆浓度的20%。这些药物经过血睾屏障的通透性在生理值pH7.4时,与其在脂类的溶解度密切相关。这些亲脂性药物的分子量和解离度(pKa)并不影响它们通过血睾屏障的速度。

透过血睾屏障进入曲细精管的药物,蓄积在精液中形成精子发育的周围环境,药物从精细管的液体经膜进入精子内能引起精子死亡或损害其遗传的器官(诱变作用)。因此血睾屏障既能消除进入曲细精管中的潜在危险的物质,又能导致药物蓄积。由二甲基亚硝胺诱变物质的实验表明,这种物质能通过血睾屏障并在精细管中转变成毒性代谢

物，而无法朝相反方向（即由精细小管到血液）逆转。因此蓄积成高浓度。无法消除药物在精细管中的蓄积，即成为对性细胞的不良影响。

有些药物对正在精细小管内发育的各种类型的性细胞有直接毒性和诱变作用，同时在滋养着发育精子的足细胞内和在分泌性激素的睾丸间质细胞内药物经过新陈代谢变化后则有间接毒性和诱变作用。这种不良作用的后果破坏了生精过程，损害了成熟精子的遗传器官。即发生基因突变和染色体畸变。

甾体激素美利布尔、克罗米芬、睾丸酮等在临床实践中用于调节受孕作为男用避孕药物。对精子发生和分泌激素使精子正常发育的睾丸间质细胞有直接抑制作用。当动物给予利血平时，发现睾丸间质细胞和前列腺萎缩。吩噻嗪类可引起睾丸质量降低，特别在使用大剂量时，但不影响其形态结构。

烷化剂 甲苄胍（Procarbazine）、白消安、噻替哌影响DNA合成和精子的成熟分裂阶段。其结果使精细胞发生基因突变，发育的精子不能受精或成为遗传性疾病的传递者。

药物对性细胞的诱变作用 透过血睾屏障许多药物、都能引起性细胞的基因突变和染色体畸变，这就可能引起死胎和遗传性畸胎。当进入发育的性细胞的致变物达到细胞核时，可影响染色体结构和一定的核蛋白代谢酶。细胞静止态是最活泼的诱变状态。根据作者研究给雄鼠腹腔内剂量为 1 mg/kg (LD_{50} 的 $1/10$) 噻替哌时，引起了精子基因诱变和染色体畸变。当雄鼠与性成熟的处女雌鼠配偶时，胎儿发育发生改变。第一代50%的胎儿死亡。在评价药物对诱变活性的影响时，必须比较三种剂量：治疗的、致变的和毒性的剂量。如果引起致变作用的剂量超过或接近毒性剂量，那末使用这样的药物是比较安全的，因为它的毒性作用比致变

作用出现早。然而这些剂量明显超过平均治疗量，因而不能用于治疗。如果诱变剂量小于或等于治疗量，那末应用这样的药物是很危险的。使用这样药物的病人，主观上可能感觉不到生精过程的不良影响，但这样的精子是有潜在危险性的，因卵细胞与变异了的精子受精可以导致不良后果。

药物对卵细胞和卵细胞生成的影响 卵细胞是在卵巢内生长发育的。药物分子到达成熟的滤泡中卵细胞之前，需通过血管壁膜、结缔组织卵胞膜、粒膜细胞层，进入透明带的液体中，再经过卵细胞膜进入卵细胞。显然，此类细胞结构属于血卵屏障。

该屏障对某些物质有高度通透性。例如伊凡斯 ^{35}S ， ^{32}P 蓝色染料，注射用药后立即在滤泡液中被检出。青霉素和硫汞灵（mercaptomerin）可透入滤泡液。大分子量化合物 ^{131}I ， α -球蛋白进入滤泡液缓慢。血卵屏障本身类似分子筛，通过的速度与物质分子量成反比。小分子量物质按简单扩散机理进入卵细胞，而大分子量物质通过的速度则取决于在脂类中的溶解度。

药物像周围环境的其它化学物质一样，对人类性细胞可能有毒性的和诱变的作用，当前这正是药理学和毒理学的重要问题之一。必须加强对早已使用的和重新合成的药物的研究并设计出可以测定性细胞潜在的遗传和毒性作用的方法。

结 语

1、药物能透入男的或女的性细胞。

2、在药物从血液进入性细胞的通路上面临着血睾屏障和血卵屏障。药物是可以透过这些屏障的。亲水性药物运转的速度决定于它们的分子量和分子大小。亲脂药物运转的速度决定于它们在脂类的溶解度。

3、进入睾丸或卵巢中的药物对精子和卵细胞的整个生成过程都有影响，引起毒性

和诱变作用。这就导致不育甚至使得第一代出生的子女造成发育异常和其它遗传缺损并传至后代。

[Pharmacy 《药学》，(3): 43~47, 1982 (俄文)]

张清慎节译 张紫洞校

肝脏疾患与药物

P. F. D'Arcy (北爱尔兰, 贝尔法斯特 王后大学药理学系)

人们要得到有关药物不良反应 (ADRs) 的完整流行病学资料终究是困难的, 对于广大读者来说, 一旦这些资料报道出来则是值得引起注意和传阅的。因此, 有必要特别提到丹麦曾发表的一篇报道, 对1968~1978年十年期间自动向丹麦药物不良反应委员会报告的药源性肝细胞毒反应进行了论述和分析。这篇报道已由哥本哈根赫莱福 (Herlev) 大学医院发表。

在十年研究期间, 丹麦委员会共收到572篇关于肝细胞毒性的报道; 这相当于ADRs全部报告数量的6%。氟烷占肝细胞毒性病例的四分之一。诱发精神病的ADRs有94例, 其中54例由氯丙嗪引起, 10例由三环类抗抑郁药引起, 仅有2例是由苯二氮䓬类引起的。在肝脏损害中与服用甾体激素类有关的为73例, 与口服避孕药有关的则占52例, 而由激素和同化激素类所引起的肝细胞毒性报道了11例。

有53例反应与磺胺类药物有关, 其中41例明显地与甲氧苄氨嘧啶—磺胺甲基异恶唑 (co-trimoxazole 复方新诺明) 并用有关。

应用非甾体消炎药物所致的肝脏损害中有13例与保泰松有关, 9例分别与羟基保泰松和消炎痛有关。

40例由抗结核药所诱发的肝脏损害中有8例与异烟肼和利福平并用有关, 而有14例反_应是由于单独服用利福平所引起的; 因为在停止利福平的治疗而继续服用异烟肼后, 肝功能转为正常。

滥用缓泻药, 尤其是在老年人中是一个普遍的问题, 因此, 在肝脏损害的报道中有26例涉及到缓泻药是不足为奇的; 其中24例明显起因于双醋酚汀, 这就说明了为什么在1975年要从丹麦市场淘汰

此药的原因。

抗癫痫药引起的肝脏损害有18例, 在这类药物中酰胺咪嗪 (卡马西平) 占10例居于首位。

抗高血压药物也会造成麻烦, 总计有16例的肝脏损害是由抗高血压药引起的, 其中14例是与甲基多巴有关。此外, 共有49种其他药物引起116例肝脏损害, 但是在这份各类药物都有的名单上, 却没有由于单一品种药物所形成10例以上的肝细胞毒反应。

572例药源性肝细胞毒性的报道可细分为: 急性细胞毒型损害290例, 急性胆汁郁积型损害143例, 伴有肝硬化的慢性活动性肝炎28例, 有关其余的肝脏损害类型尚无充分的资料。因此, 肝脏损害中最常见的类型是细胞毒型反应, 这种类型几乎占全部可分类的急性反应的三分之二。

氟烷、双醋酚汀、利福平、甲基多巴、罂粟碱、苯妥英和缓脉灵几乎全部与细胞毒反应有关, 而氯丙嗪、保泰松以及雄激素和同化激素类主要与胆汁郁积型反应有关。细胞毒反应的死亡率 (相对死亡率: $29/290 = 10\%$) 明显地高于胆汁郁积型 (相对死亡率: $4/143 = 3\%$)。然而, 如果从资料中排除氟烷诱发的肝细胞毒反应, 则此两组间的相对死亡率没有显著差别。有13%的病人死于氟烷诱发的肝细胞毒反应。

此研究所报道的572例病人中有38人死亡; 其中19人死亡与氟烷有关, 5人死亡与氯丙嗪有关, 2人死亡与利福平有关, 而苯妥英、雄激素和同化激素类及复方新诺明分别造成1例死亡。其余9人死亡与其他药物 (报道中未详细说明) 有关。

这种类型的流行病学资料始终是有价值的, 如果能直接与其他国家发病的资料进行比较则更有价