

• 综述 •

金属对女性生殖机能影响的研究近展

上海医科大学 王蓂兰

金属对女性生殖机能的影响主要表现在月经障碍、生育力降低、自然流产和死产。研究最早和较多的是铅,现就近年来铅、汞、锰、镉、铬、钒、钡对女性生殖机能的研究近展概述如后。

铅

早在古罗马和希腊时期已有铅的严重污染,并有专文述及“铅中毒与罗马帝国的衰落”,表明铅是一种种族毒物,对男性和女性生殖机能均有危害,而导致劣生^[1]。19世纪中叶英国陶器厂的女工患不育、流产、死产的发病率明显高于其他工种的妇女,此与铅接触有关。20世纪初意大利米兰的女印刷工流产率为24%,男工妻子14%,而一般妇女流产率为4~4.5%。1988年Winder报道血铅为40~60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 时,妇女出现月经障碍或排卵失调^[2]。

1990年国际铅、镉毒理学术研讨会有关铅的文章29篇,其中10篇与生殖机能有关,除以下6篇外,尚有铅对男性、小鼠、果蝇等的生殖影响^[3]。

1. 瑞典Berlin 给予5~8.5周受孕鼠猴

(squirrel monkey) 以醋酸铅水溶液,发现36只仔猴的围产期死亡率增高,且与剂量有关。仔猴呈现神经体征和永久性的行为改变。雄性仔猴在成长后,出现明显体重减轻^[3]。

2. 闭氏等用恒河猴在较低剂量醋酸铅水溶液时,亚慢性作用,见铅引起猴月经机能障碍,受孕率降低和流产。月经异常以周期延长和不规则为主。铅接触组母猴自然流产率20%,对照组未发生^[4]。

3. 盛氏等调查575名铅接触女工及736名对照组。前者月经先兆症状显著高于对照组,症状总分前者4.63,后者2.81。铅接触女工自然流产人数和次数(9.3%和4.7%)均显著高于对照组(5.1%和2.9%),提示铅接触对女性生殖机能有影响^[5]。

4. 万氏等检测31名蓄电池厂铅接触女工及32名对照组的生物样本中的含铅量,见表1^[3]。

5. 万氏等检测蓄电池厂铅接触女工血铅、乳汁铅及其子血铅以及34名对照组的生物样本中的含铅量,见表2^[3]。

表1 生物样本中的含铅量(几何均值)

	胎盘 $\mu\text{g}/100\text{g}$	母血 $\mu\text{g}/\text{dl}$	脐血 $\mu\text{g}/\text{dl}$	乳汁 $\mu\text{g}/\text{dl}$	脐带 $\mu\text{g}/\text{g}$	头发 $\mu\text{g}/\text{g}$
接触组	31.10**	11.31**	13.19*	1.15	1.53**	54.16**
对照组	20.81	8.13	9.72	1.14	0.83	10.18

* $P<0.05$, ** $P<0.01$

表2 母血铅、乳汁铅及子血铅(几何均值)

	母血铅		乳汁铅		子血铅	
	人数	$\mu\text{g}/\text{dl}$	人数	$\mu\text{g}/\text{dl}$	人数	$\mu\text{g}/\text{dl}$
接触组	14	40.86**	12	5.81**	11	49.60**
对照组	34	11.38	34	1.51	34	11.00

** $P<0.01$

由表2可见母血铅愈高,则乳汁铅和子血铅愈高。

6. 李氏等提出上海市区165名正常产妇生物样本中的含铅量参考值(中位数):血铅13.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、脐血铅6.90 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、胎盘组织铅17.85 $\mu\text{g}/100\text{g}$ 、乳汁铅4.74ppb。又见接触铅产妇产乳乳汁铅几何均值

52.68ppb, 高于正常产妇4.43ppb约12倍($P<0.01$)^[6],提示人体铅的胎盘转运和乳汁传递。

此外,吴氏和张氏调查铅接触女工,见月经周期不规则、痛经、自然流产显著高于对照组^[7,8]。李氏还发现铅接触女工的子女较对照组的生长发育迟缓($P<$

0.05), X线见前者的大多数子女长骨干骺端有明显铅线^[9]。

1989年 Dietrich 报道在辛辛那提铅污染地区, 当母血铅为 $8.0\mu\text{g}/\text{dl}$ ($1\sim 27\mu\text{g}/\text{dl}$) 时, 对其305名婴儿在3、6、12个月测试智力发育指数得分, 与母血铅呈反比。母血铅每增高 $10\mu\text{g}/\text{dl}$ 时, 则智力发育指数得分降低4分; 并发现社会经济状况低水平及男婴时, 智力发育指数得分更低^[10]。

汞

全世界每年工业用汞约10000吨, 职业接触汞工人有150000人。约20000吨金属汞及其无机化合物释放至环境。大气中汞浓度在未受污染的边远地区约数 ng/m^3 , 在城市约 $20\text{ng}/\text{m}^3$; 相比之下铅更为严重, 前者为 $0.01\mu\text{g}/\text{m}^3$, 后者约 $5.0\mu\text{g}/\text{m}^3$ ^[10]。

无机汞对女性生殖机能的影响, 国内外均有报道, 主要是月经异常及异常妊娠结局发生率增加^[11]。

1989年崔氏等调查日光灯厂, 车间空气汞浓度 $0.048\text{mg}/\text{m}^3$, 汞接触女工97名, 对照组319名。见接触组月经减少、痛经、月经不规则均明显高于对照组, 接触组的自然流产率及死胎率分别为8.33%及4.17%, 均明显高于对照组的1.49%及0% ($P<0.05$)^[12]。

1989年姜氏等同样调查日光灯厂, 车间空气汞浓度为 $0.023\sim 0.192\text{mg}/\text{m}^3$ 。汞接触女工116名, 对照组56名。见前者经血异常及性欲减退较后者有高度显著性 ($P<0.01$)^[13]。

19世纪中叶最早报告直接接触有机汞导致有机汞中毒。1953~1960年日本水俣湾附近约120名甲基汞中毒, 其中46名死亡; 孕妇接触甲基汞, 所出生的22名婴儿精神发育迟缓及大脑麻痹。1960~1970年在伊拉克, 由于食用含有机汞杀真菌剂的面包而导致中毒; 并发现当母体发汞浓度为20ppm时, 对胎儿有不良效应。1983年 McKeown 报道孕妇食用受甲基汞污染的鱼, 所出生的234名儿童有11%男婴出现腱反射异常。最近在新西兰研究母体发汞浓度9ppm时, 用丹佛发育筛检测试 (Denver Development Screening Test), 所出生的婴儿呈现发育迟缓率增高。

锰

锰的生殖毒性研究主要集中在动物实验, 人群资料甚少。国外在1987年报道高锰地区人群死产、畸胎发生率较对照人群为高。罗氏见锰中毒的女工性生活失调有上升趋势, 女工月经紊乱的发生率也较高^[14]。

1990年吴氏调查9个厂矿作业场所空气中二氧化锰浓度, 其几何均数为 $1.03\text{mg}/\text{m}^3$, 高于国家最高容许浓度 $0.2\text{mg}/\text{m}^3$ 的4.15倍。对照组环境空气中未检出二氧化锰。锰作业女工245名, 对照组166名; 见前者的性机能改变如性欲减退等均明显高于对照组 ($P<0.05$)。接触组月经异常频率为40.2%, 明显高于对照组23.3% ($P<0.05$)。接触组女工妊娠经过及结局以及锰对胎儿的影响, 与对照组相比无显著差异。父母职业性锰接触, 其子代先天畸形与对照组比较见表3。

表3 锰接触工人的子代先天畸形与对照组比较

	调查人数	出生数	畸形儿数	先天畸形发生率(%)	与对照组比较			母亲锰接触与父亲锰接触比较		
					RR	AR	P	RR	AR	P
母亲锰接触	245	361	5	13.85	3.40	9.78	<0.05	1.16	1.90	>0.05
父亲锰接触	500	837	10	11.95	2.94	7.88	<0.05			
对照组	741	1718	7	4.07						

表3可见锰能导致男、女工的子代先天畸形发生率增高, 至于其作用机理有待进一步探讨^[15]。

锰对胎儿的影响通过母体乳汁、胎盘进入子代体内的可能性及作用与剂量关系均需作大量研究^[14]。

镉

镉在自然界主要存在铅矿和锌矿内。通常镉在空气中浓度为 ng/m^3 范围, 但工业地区高达数 mg/m^3 。未污染的水含镉量极少约 $1\mu\text{g}/\text{L}$ 。谷类制品为镉的主要来源, 其他许多食品含镉量甚微^[16]。此外, 在蓄电池厂、矿物燃烧厂、精炼厂以及烟草中均含镉。

镉对人的肾脏毒性阈剂量为 $2000\text{nmol}/\text{g}$ 。镉对啮齿类动物在早期妊娠时有致畸效应, 晚期可致胎仔死亡及胎盘坏死。Wester提出镉在人和啮齿类动物中, 均可自母体经胎盘进入胎儿和胎仔。吸烟妇女的胎盘中心镉浓度较高^[10]。

国内周氏和史氏给受孕大鼠皮下注射氯化镉, 胚胎死亡率在 $2\text{mg}/\text{kg}$ 时为15.3%; $4\text{mg}/\text{kg}$ 时为24.0%; $8\text{mg}/\text{kg}$ 时为39.6%, 均明显高于对照组6.5%。且在 $8\text{mg}/\text{kg}$ 时的畸形发生率明显高于对照组, 胎盘重量减轻^[17, 18]。周氏调查碱性蓄电池厂镉

接触女工150名及对照组132名,见前者月经异常发生率27.7%,明显高于对照组3.3% ($P < 0.01$)^[19]。

铬

铬在自然界分布广泛。地壳中平均铬含量125mg/kg。在米、小麦、红糖、菌类中铬含量较多。在工业上铬作为合金及电镀应用极广。三价铬是动植物的必需元素,而六价铬有毒性。可干扰多种重要酶的活性和损伤肝、肾。

铬对人的致畸性报道,仅Morton见铬致人的中枢神经系统畸形,但此畸形与水中含铬量之间并未见相关。Suzuki等未检查出铬在胎儿组织内的蓄积^[20]。

铬对动物具有发育毒性及致畸性。Gale给予孕期第8天的金黄色地鼠一次静注铬化合物,见剂量-反应关系。在5mg/kg组出现4%胎仔外形异常诸如浮肿、脑外露,34%腭裂(对照组2%);7.5或10mg/kg组腭裂达85%。胎仔发育迟缓在7.5mg/kg组为31%,10mg/kg组达49%。在15mg/kg组中,有75%的母鼠死亡^[20]。

钒

钒在地壳中分布广泛。植物内平均钒含量1ppm。某些矿物油和煤中含钒量较多。钒主要用于炼制合金钢。五氧化二钒对人的危害最大。

钒对人的生殖和胚胎毒性效应资料,尚缺乏^[21]。

钒对动物具有性腺、胚胎毒性及致畸性。Roshchin用偏钒酸盐0.85mg/kg给大鼠皮下注射,出现性腺毒性及胚胎毒性效应。钒可在胎盘及乳腺内蓄积,每克授乳大鼠乳腺内钒含量为注入量的0.14%,乳汁中可检出钒。Carlton等用钒酸铵0.47、1.88或3.75mg/kg腹腔注入80只孕期5~10天的金黄色地鼠,其仔鼠均较对照组出现明显的骨骼异常^[21]。

钡

钡在地壳表面含量450ppm。金属钡用作消气剂,钡铝白为白色颜料。食入氯化钡、硝酸钡等可致严重中毒。

母体内的钡可经乳汁和胎盘屏障进入乳儿体内^[22]。迄今,人的流行病学研究,未见饮水中钡浓度与人类先天畸形及中枢神经系统畸形之间有联系^[23]。

雌性大鼠在妊娠前和妊娠时吸入碳酸钡3.1或13.4mg/m³24天,见动情期缩短,胎仔死亡率增高,出生低体重增多及幼鼠发育迟缓,未见致畸性^[23]。

参考文献

1. 王彩兰. 铅中毒与罗马帝国的衰落. 上海劳动保护技术

1990; (5):27.

2. 王彩兰. 铅对生殖系统和儿童的危害. 劳动医学 1989; 6(2):2.

3. 国际铅镉毒理学术研讨会会议文摘. 北戴河. 1990年8月.

4. 闭中强,等. 铅对恒河猴的月经和妊娠结局影响的观察. 工业卫生与职业病 1990;16(4):215.

5. 盛叶舟,等. 铅接触女工的月经状况和妊娠结局. 工业卫生与职业病 1990;16(4):211.

6. 李凭健,等. 人体铅的胎盘转运和乳汁传递. 工业卫生与职业病 1990;16(4):207.

7. 吴卫平,等. 五种毒物对女工生殖机能的影响. 职业医学 1990;17(5):279.

8. 张若扬. 铅对女工健康及其生殖机能的影响. 劳动医学 1990;7(3):24.

9. 李洪养. 铅作业对女工及其子代健康影响的调查. 职业医学 1990;17(2):122.

10. Bornchein RL. Behavioral effects of heavy metal exposure. In: Foulkes EC. Biological effects of heavy metals. Vol 1. CRC press. Inc. U.S.A. 1990; 2-28, 201~220.

11. 孙谷兰. 职业性汞接触对女工及子代的影响. 劳动医学 1989; 6(2):6.

12. 崔春楠,等. 职业性汞接触对女工的机体及生殖功能影响的探讨. 劳动医学 1989; 6(1):11.

13. 姜允申,等. 汞对女工子代影响的研究. 化工劳动保护 工业卫生与职业病分册 1990;11(1):4.

14. 周少英. 锰的生殖毒性. 劳动医学 1989;6(2):9.

15. 吴卫平,等. 锰对女工生殖机能影响的研究. 第二届全国妇女劳动卫生学术讨论会论文摘要(上). 中华预防医学会劳动卫生职业病学会 1990;12.

16. Lu FC. Toxicity of metals. In: Lu FC. Basic Toxicology. 2nd ed. Hemisphere Publishing Corporation. New York. 1991; 293~311.

17. 周树森,等. 镉对大鼠胚胎和仔鼠发育及肾功能影响的研究. 卫生毒理学杂志 1990;4(1):14.

18. 史祖民,等. 镉对大鼠胚胎发育的影响. 劳动医学 1990; 7(2):20.

19. 周树森,等. 镉的胚胎毒性研究. 第四届全国劳动卫生与职业病学术会议论文摘要汇编(一). 中华预防医学会. 天津. 1988; 12:143.

20. WHO. Chromium. Environmental Health Criteria 61. WHO Geneva 1988; 104~143.

21. WHO. Vanadium Environmental Health Criteria 81. WHO Geneva 1988; 96~129.

22. 王世俊. 金属中毒. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1988; 355页.

23. WHO. Barium. Environmental Health Criteria 107. WHO Geneva 1990; 73~92.