

# 镉对雌性动物生殖系统的影响

韩 波 荣福龙

(哈药集团·生物疫苗有限公司, 哈尔滨 150069)

中图分类号: S814.1

文献标识码: A

文章编号: 1004-7034(2012)01-0031-03

镉(Cd)是一种公认的对动物健康有害的金属元素。研究表明,镉中毒可引起家畜及人发生呼吸机能不全、运动失调、贫血、心血管疾病、骨质疏松、免疫力低下及癌症等多种疾病,甚至会出现急性中毒死亡,并且还具有明显的生殖内分泌干扰作用。镉作为高度可疑的具有雌激素样作用的物质已越来越受到人们的关注。工业和日常生活活动造成镉对自然界的污染有日渐严重的趋势。在我国,某些污染区生产的饲料中镉浓度较高,已严重超过了饲料中镉的允许浓度,由于镉有不可降解性和半衰期极长的特性,造成的污染对动物健康已经构成了巨大的潜在威胁。笔者仅就镉对雌性动物生殖系统的影响作一综述,旨在为有效控制镉污染提供参考。

## 1 镉对雌性动物生殖系统的影响

### 1.1 镉引起卵巢病理组织学的改变

镉入血后可迅速进入卵巢、子宫等脏器,并且有明显的蓄积性。长期给大鼠染镉可引起大鼠子宫和卵巢的小血管壁变厚、卵巢萎缩、坏死。用一定剂量的氯化镉水溶液皮下注射小白鼠,给药1年后处死,取其卵巢,连续石蜡切片,常规染色,光镜镜检。结果表明,间质细胞增生几乎充满整个卵巢,在增生的间质细胞之间充满大小团块不等的间质腺,并且间质细胞之间有大量闭锁的原始卵泡和少量闭锁的生长卵泡。镉可引起卵母细胞超微结构发生改变,给雌性小鼠皮下一次性注射氯化镉,电镜观察发现,初级和次级卵母细胞有明显的病理学变化,细胞核膜严重扩散,核基质电子密度增加,核仁凝聚成团,胞浆线粒体肿胀,嵴模糊、断裂甚至消失,高尔基复合体及内质网严重扩张与肿胀<sup>[1]</sup>。镉可抑制卵泡的生长发育,给大鼠染镉可影响正常卵细胞的生长,使闭锁卵泡数量明显增多<sup>[2]</sup>。研究表明,镉可致大鼠动情周期明显延长,通过亚慢性镉染毒试验发现,染毒组大鼠动情周期显著延长( $P < 0.05$ )。

### 1.2 镉对排卵和受精的影响

镉可抑制卵巢排卵功能,且排卵数目随剂量增加

而减少,呈剂量效应关系。丁训诚等<sup>[3]</sup>研究表明,镉可抑制大鼠排卵,注射促性腺激素释放激素后能部分恢复排卵功能。动情间期给大鼠皮下注射氯化镉,大鼠排卵过程被阻断,黄体重量减轻,黄体数减少,血清孕酮( $P_4$ )含量明显下降。给染毒大鼠在动情前期注射促黄体激素释放激素后孕酮水平明显升高,能部分恢复排卵功能。给家兔皮下注射镉盐,结果表明镉可抑制其排卵,使输卵管内卵子数目下降,下降的趋势随镉盐浓度升高而加快。分析原因主要是由于镉抑制了输卵管伞的功能;另外,在交配前短期给家兔皮下注射镉盐,可干扰雌兔交配,降低怀孕率。沈维干等<sup>[4]</sup>采用细胞体外培养、体外受精的方法研究了镉对小鼠卵母细胞的生发泡破裂(GVBD)、第一极体释放及体外受精(LVF)的影响。结果表明,镉对生发泡破裂没有影响,但可以抑制卵母细胞第一极体的释放,影响卵母细胞的存活率,并可降低体外受精率。

### 1.3 镉对卵巢内分泌的影响

镉对卵巢类固醇激素生成和分泌有直接影响。在动情前期、妊娠第6天或第16天处死大鼠,切除卵巢,置于介质中碾碎,从卵巢中取出的培养细胞分别与不同浓度的镉溶液共同孵育,整个卵巢在缺乏或存在人绒毛膜促性腺激素的培养介质中培养1h,测定其中的睾酮(T)含量,发现体外暴露镉对动情期睾酮的分泌有影响,这表明镉可干扰大鼠类固醇生成途径。大鼠在动情间期、妊娠第7天或第16天,一次性皮下注射镉,24h后培养全卵巢评价镉对睾酮产物的影响。结果表明,镉可能在类固醇生物合成的某个阶段干扰了正常类固醇的合成,镉对血清中雌二醇( $E_2$ )浓度和卵巢雌二醇生成影响最大。急性镉暴露对类固醇生成的影响在动情前期或妊娠早期最为严重<sup>[5]</sup>,而妊娠后期类固醇生成相对未受影响。

## 2 镉对卵巢颗粒细胞的作用

关于镉对雌性哺乳动物性腺的毒性作用的研究较少。目前,普遍认为镉可以引起卵巢组织病变,使卵泡闭锁,造成排卵和受精障碍,导致动物的暂时不育。体外研究表明,镉可以抑制卵巢颗粒细胞或黄体细胞类固醇激素的分泌,但镉对卵巢颗粒细胞在体内的研究尚未见报道。有人研究了镉对卵巢颗粒细胞的凋亡诱导作用。结果表明,镉能增加小鼠卵巢颗粒

收稿日期:2011-06-16;修回日期:2011-08-18

作者简介:韩 波(1964-),女,高级兽医师,专科,rongfulong2006@126.com.

细胞的凋亡。

### 3 镉的子宫增重作用及其机制

镉的拟雌激素样作用已得到越来越多学者的关注<sup>[6]</sup>。对去卵巢大鼠腹腔注射氯化镉可使子宫显著增重,并伴有子宫内膜厚度增加,孕酮受体和补体3(C<sub>3</sub>)表达增高。研究发现,去卵巢大鼠染镉时可引起子宫增重,并呈剂量效应关系。研究还发现,氯化镉染毒组大鼠子宫湿重与去离子水对照组间差异显著( $P < 0.05$ ),子宫的剥离重在更高剂量时差异显著( $P < 0.05$ )。研究表明,镉可能存在体内拟雌激素样效应。关于镉的子宫增重作用机制研究还不多见,子宫重量的增加究竟是由于细胞增殖还是由于细胞、细胞间质水肿或其他原因还不十分明确<sup>[7]</sup>。在研究镉对大鼠子宫细胞质雌激素受体结合能力的影响时发现,镉对雌二醇与雌激素受体结合容量方面未表现出任何作用,并且镉与雌激素受体的亲和力很弱,部分研究人员也报道镉并不影响雌激素受体与雌激素结合。

#### 3.1 镉的子宫增重作用

镉可在较大的剂量范围内引起大鼠子宫重量增加,但也有学者认为镉只有在较高剂量条件下才能产生此效应。研究人员通过氯化镉腹腔注射染毒,未检测到镉对未成年雌性小鼠子宫的增重作用。鉴于目前所用实验动物模型及试验条件的差异,镉引起子宫增重作用的剂量范围尚无定论。选用未成年大鼠建造去卵巢大鼠模型,设计了高、低2个剂量组进行子宫增重试验。低镉剂量组子宫湿重及脏器系数与阴性对照组比较,无统计学意义差别,高镉剂量组子宫湿重与脏器系数高于阴性对照组,有统计学意义差别,提示镉在较高剂量条件下有子宫增重效应。

子宫增重效应机制常有两种解释:一是子宫固有层和平滑肌增生所致,二是由蛋白合成增加和水肿所致的肥大。从病因学角度看,镉也有两种主要机制:一是雌激素样效应,二是毒性损害效应;因此,有必要进一步分析镉对子宫增重效应的毒理学机制。

#### 3.2 镉的子宫增重作用机制

镉可引起子宫组织的病理学改变,子宫内膜腔上皮细胞厚度是雌激素导致内膜形态学改变中应用最广泛的指标,子宫内膜腔上皮能在雌激素作用下增殖5倍,变为柱状上皮。另一方面,环境雌激素样作用引起的增殖主要是通过雌激素受体介导的,子宫内膜雌激素受体表达高于肌层,子宫内膜腔上皮雌激素受体在子宫内膜各层中又是最高;因此,子宫内膜腔上皮对雌激素或雌激素样物质的反应较高,子宫内膜腔上皮厚度的测定对甄别特异性雌激素样作用有重要意义<sup>[8]</sup>。子宫内膜厚度是检测化学物雌激素样作用的明确辅助终点,子宫肌层平滑肌细胞也能在雌激素作用下增生肥大,进而引起肌层厚度增加;因此,深

入研究化学物对了解子宫组织病理学的改变及弄清其子宫增重的机制十分必要。研究表明,高、低镉剂量组子宫内膜腔上皮厚度均高于阴性对照组,且有统计学意义;而仅高镉剂量组子宫内膜厚度显著高于阴性对照组( $P < 0.05$ );高镉剂量组子宫内膜腔上皮与子宫内膜核质比低于阴性对照组( $P < 0.05$ )。结合组织病理学研究,镉能导致子宫组织细胞水肿、炎症等毒性反应。另外,子宫不同部位的雌激素受体含量不尽相同,子宫内膜中的含量高于子宫肌层;因此,推测镉的作用虽然不是由于与雌激素受体直接结合引起,但与雌激素受体还是存在一定的关系。

### 4 镉对性激素分泌的影响

#### 4.1 镉对血清性激素雌二醇及孕酮水平的影响

对近似染毒剂量的急性动物试验结果表明,体内染镉可使血清性激素水平下降。血清性激素水平的下降反映了镉对卵巢分泌功能的影响,但这种影响机制比较复杂。雌激素对卵巢本身的发育是必需的,卵巢生发上皮的及在皮质各期卵泡的成长和发育均需要雌激素的存在,颗粒细胞和卵泡膜细胞既是分泌产生雌激素的部位,其本身也有雌激素受体,并接受雌激素的影响。雌激素还可以通过下丘脑垂体前叶,发生正反馈和负反馈两方面的调节作用,促进或抑制促性腺激素的释放,间接影响卵巢的功能和形态。这表明镉对卵巢内分泌功能的影响是一种恶性循环式的,镉导致的血清性激素水平的下降,可影响卵巢的发育和分泌激素的功能;同时,镉可抑制下丘脑-垂体系统分泌促性腺激素,从而间接地影响卵巢的功能和形态<sup>[9]</sup>,而这种恶性循环式的始动环节是在下丘脑-垂体系统还是在卵巢值得进一步研究。

#### 4.2 体内染镉对卵巢体外分泌性激素能力的影响

体内染镉,然后将卵巢取出进行体外切碎组织培养,研究其在暂时排除下丘脑-垂体系统的影响及相同的促性腺激素作用下,体内染镉对卵巢产生的毒性作用是否对其体外分泌性激素有影响。试验结果表明高剂量组大鼠卵巢体外分泌雌二醇水平显著低于对照组。高、低剂量组大鼠卵巢体外分泌孕酮水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。M. Piasek等<sup>[10]</sup>给处于动情期的大鼠皮下注射氯化镉,24 h后分析卵巢类固醇激素含量。结果发现,染毒组卵巢雌二醇和孕酮生成量均下降。结合上述血清雌二醇及孕酮的变化,可以推测镉导致的性激素分泌下降的毒性作用环节不能排除镉对卵巢分泌功能的抑制作用。

### 5 结语

迄今为止,镉对雌性性腺毒性的机理仍不清楚。研究表明,下丘脑-垂体-卵巢轴的神经内分泌失调可能是镉的雌性性腺毒性机理之一,关于镉对子宫和卵巢毒性效应的研究报道较少;因此,深入研究其机制对于进一步认识镉的雌激素样作用十分重要。

# $\gamma$ -氨基丁酸在动物生产中应用的研究进展

沈名灿<sup>1,2</sup>, 罗佳捷<sup>2</sup>, 张 彬<sup>2</sup>

(1. 丰瑞饲料有限公司, 江苏 连云港 222345; 2. 湖南农业大学 经济动物研究所, 长沙 410128)

中图分类号: S816.7

文献标识码: A

文章编号: 1004-7034(2012)01-0033-03

$\gamma$ -氨基丁酸(GABA)又称 $\gamma$ -氨基酪酸、4-氨基丁酸,是动物神经系统中主要的抑制性神经递质,也是广泛存在于植物体内的一种与逆境胁迫有关的非蛋白氨基酸。1950年,有学者发现 $\gamma$ -氨基丁酸存在于哺乳动物的大脑中,并且证明了它是由谷氨酸在谷氨酸脱羧酶作用下经 $\alpha$ -脱羧作用生成的。之后,发现 $\gamma$ -氨基丁酸在哺乳动物大脑中模仿内源性神经递质工作并被确认为是哺乳动物神经中枢的一种抑制性递质<sup>[1]</sup>。随着对 $\gamma$ -氨基丁酸研究的不断深入,人们逐渐发现 $\gamma$ -氨基丁酸具有抗惊厥、保护肝肾、调节激素分泌和降血压等多种生理功能,应用于畜牧生产中能有效地提高动物抗应激能力和抗缺氧能力,提高动物生产性能和动物产品品质。目前,随着 $\gamma$ -氨基丁酸合成制备技术的进步及生产成本的不断下降, $\gamma$ -氨基丁酸因其特殊的生理调节功能,被越来越广泛地应用于畜牧生产中,逐渐成为饲料工业研究的热点。

## 1 $\gamma$ -氨基丁酸的分布

$\gamma$ -氨基丁酸存在于自然界很多种类的植物之中,不同基因型的同种植物中所含 $\gamma$ -氨基丁酸的量也呈现出丰富的多样性。夏玉玲等<sup>[2]</sup>对23个桑树品种的 $\gamma$ -氨基丁酸含量进行了测定。结果发现, $\gamma$ -氨基丁酸含量在各品种间有所不同,其中火桑含量最

高,新鲜桑叶中 $\gamma$ -氨基丁酸的含量达到1.224 mg/g。郑少泉等<sup>[3]</sup>对龙眼种质资源中85个代表性基因型果实中的 $\gamma$ -氨基丁酸含量进行了测定。结果发现, $\gamma$ -氨基丁酸在基因型之间的含量差别达到3.5倍,平均为1.229 mg(每克果肉中)。而在动物体内, $\gamma$ -氨基丁酸则仅存在于神经组织中,在脑组织中的含量为0.1~0.6 mg(每克脑组织),免疫学研究表明,大脑中的黑质和苍白球是 $\gamma$ -氨基丁酸浓度最高的区域,其余依次为中脑的上丘、下丘,小脑的尺状核及中央灰质,大脑和小脑皮层含量较低,脑的白质含量最低。

## 2 $\gamma$ -氨基丁酸的生化代谢途径

L-谷氨酸经谷氨酸脱羧酶催化脱羧,是 $\gamma$ -氨基丁酸生物合成的主要途径,此过程需要辅酶磷酸吡哆醛、鸟氨酸和丁二氨,在某些情况下也可以转化为 $\gamma$ -氨基丁酸,但它们也都是由谷氨酸生成的,所以说生物体内 $\gamma$ -氨基丁酸的唯一来源就是谷氨酸。在哺乳动物的神经细胞内,首先 $\gamma$ -氨基丁酸在 $\gamma$ -氨基丁酸转氨酶的催化作用下形成琥珀酸半醛,然后在琥珀酸半醛脱氢酶的催化作用下生成琥珀酸,进入三羧酸循环,这一系列反应与谷氨酸脱羧酶催化谷氨酸脱羧的反应一起构成了 $\alpha$ -酮戊二酸氧化成琥珀酸的另一条支路,叫做 $\gamma$ -氨基丁酸支路<sup>[4]</sup>。

## 3 $\gamma$ -氨基丁酸的功能

### 3.1 提高动物采食量

动物采食是个相当复杂的行为活动,主要受中枢神经系统的调节,体液因素、代谢的变化、胃肠道功能及其他因素也能通过影响中枢神经参与调节。 $\gamma$ -

收稿日期:2011-02-28;修回日期:2011-09-12

作者简介:沈名灿(1985-),男,硕士研究生,shenmingcan@163.com.

通信作者:张 彬(1955-),男,教授,博士,博士生导师.

## 参考文献:

- [1] 杜卓民,牟肇龄,许庭良,等. 镉对小白鼠卵巢的毒害[J]. 贵阳医学院学报,1998,23(1):18.
- [2] 张桥. 卫生毒理学基础[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:161.
- [3] 下训诚,秦涌,李建新,等. 镉对雌性大鼠的排卵功能的影响[J]. 卫生毒理学杂志,1992,6(1):12.
- [4] 沈维干,李朝军. 镉对小鼠卵母细胞成熟和体外受精的影响[J]. 中国环境科学,1990,19(6):536.
- [5] 张文昌,李煌元,江一平,等. 镉对大鼠雌性腺毒性研究[J]. 中国职业医学,1999,26(5):7.
- [6] 杜卓民. 镉对小白鼠卵巢的毒害[J]. 贵阳医学院学报,1998,23(1):18.

- [7] 张辉,安飞云,高泽宣,等. 钙拮抗剂对染镉肾细胞的干预作用[J]. 中国公共卫生,2004,20(9):1048-1049.
- [8] PILLAI A, PRIYA L, GUPTA S, et al. Effects of combined exposure to lead and cadmium on the hypothalamic-pituitary axis function in proestrous rats[J]. Food Chem Toxicol, 2003, 41(3):379-384.
- [9] PREDKI P F, SARKAR B. Effect of replacement of "zinc finger" zinc on estrogen receptor DNA interactions[J]. J Biol Chem, 2004, 279(9):5842-5846.
- [10] PIASEK M, LASKEY J W. Effects of in vitro cadmium exposure on ovarian steroidogenesis in rats[J]. J Appl Toxicol, 2005, 19(3):211-217.

(006)