

微重力环境对生殖系统影响的研究进展

王春雨 周金莲 崔彦

地球上一切生命都在重力环境中起源、发展、进化和消亡。当各种生命体离开地球环境进入太空后,他们的形态、结构、代谢、遗传特性等都会受到不同程度的影响^[1]。近年来,随着航天技术的迅速发展,人类探索太空的活动日益频繁,航天医学越来越受到人们的重视。研究证实,空间环境对人体的各个生理系统都会产生影响,可导致心血管功能紊乱、肌肉萎缩、免疫功能低下、内分泌及消化系统紊乱等^[2-6]。研究失重状态对生殖系统的影响十分重要。本文对失重影响生殖系统的相关研究进行综述。

一、失重与空间环境

失重是物体对支持物的压力小于物体所受重力的现象。生物体进入空间环境后,重力几乎完全消失,处于一种失重状态。由于太空中重力变化、辐射、噪声、昼夜节律丢失等各种复杂因素共存且不断变化,在进行航天医学研究时,很难模拟出完全的太空环境。单就失重环境的动物实验,目前应用最为广泛的地面模拟法为 Morey-Holton 首先使用的后肢悬吊模型(hind limb suspension, HLS),这种模型是将老鼠尾部吊起,头体下悬,前肢着地,后肢完全解除负荷,一般与地面成 30°角,可以自由活动。回转器模型是用来对微生物、植物种苗、小动物和各种细胞进行模拟失重的机械装置,其作用原理是,样品在电机的带动下不停地绕水平轴匀速旋转,重力相对于样品的方向在连续改变,样品处于不断改变方向的力场中,这样,样品来不及对重力作出响应,从而达到模拟微重力条件的结果^[7-9]。人类进行太空探索和研究的最终目的是为了能够移居太空,而人类走向太空生活的重要条件之一,便是人类能够在太空中生活并繁衍后代。因此,为了人类向外星球迁移和生存作基础性探索,了解不同性别生命体在太空环境中的差异,研究并发现太空环境中生殖系统的潜在危害因素

就显得尤为重要。

已有研究证明,在空间环境中生命体的生殖系统发生一系列变化。高等植物难于开花结果,其生殖生长明显受抑制。微生物的细胞分化、形态结构同样发生很大变化,这种变化在酵母、芽孢杆菌和真菌中均得到了证实^[10,11]。李向高^[12]的太空实验表明,果蝇在太空能正常繁衍后代,寿命也未明显缩短,但其自带羽化产出数有近 3 天的停歇期。日本学者曾将鸡蛋分别在地面上孵化 0、7、10 天,然后搭乘“Endeavor”太空船,在失重条件下再孵化 7 天,结果在返回地面时 0 天组鸡胚只有 1 只成活,7 天和 10 天组鸡胚的孵化率与地面对照组接近^[13]。可见,重力因素确实影响生命体的生殖生理发育。

二、失重对男(雄)性生殖系统的影响

男(雄)性生殖器官主要包括睾丸、附睾、输精管、射精管、附属腺体。睾丸是最重要的生殖器官,主要由曲细精管和间质构成,是产生精子和分泌男性激素的器官。曲细精管由支持细胞和各级生精细胞组成,前者对生殖细胞具有支持、保护和营养作用,后者包括处于不同的发育阶段的精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞和精子。构成睾丸的间质包含有动、静脉血管和睾丸间质细胞,前者主要为睾丸提供营养、调节温度和排除代谢产物,后者分泌雄激素,为精子的发生提供一个合适的激素环境。

失重环境可使睾丸的生理结构产生明显的变化,以致造成明显的病理性损伤。马玉忠等^[14]利用回转器旋转模拟失重,研究鹌鹑胚胎生殖腺内原始生殖细胞的数目及内脏器官的组织学变化,发现模拟失重作用影响鹌鹑原始生殖细胞的迁移,使睾丸内生精小管数和精原细胞数减少。Strollo 等^[15]应用三维(3D)回转器对猪睾丸 Ste 细胞模拟失重 5、10、30min、1h 和 23h,发现模拟失重 5min 的睾丸细胞出现轻度的微管(α -微管蛋白)结构破坏,持续 23h 模拟失重后,微管蛋白完全断裂。Motabagani^[16]研究发现,尾部悬吊 6 周大鼠与地面对照组大鼠对照,前者的睾丸重量明显减轻,生殖细胞除少量的精原细胞外完全丢失,尾

基金项目:全军“十二五”后期科研重点项目

作者单位:100101 北京,安徽医科大学解放军 306 临床学院病理科(王春雨);解放军第 306 医院(周金莲、崔彦)

通讯作者:周金莲,电子信箱:drzhoujl@yahoo.com.cn

部悬吊严重抑制大鼠精子发生。周党侠等^[17]进行尾悬吊动物实验,选用性成熟期雄性大鼠,观察大鼠生殖系统的变化,也发现悬吊组大鼠睾丸重量与对照组相比明显下降,精子畸形率和凋亡率明显增加,睾丸组织生精小管萎缩,生精上皮细胞层数减少,尾悬吊 28 天组比悬吊 14 天组更为明显。

失重状态下,睾丸组织结构产生损伤,严重影响了男(雄)性生殖功能。睾丸是产生精子和分泌男性激素的器官,各种不同发育阶段的生精细胞(精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞、分化中的精子)顺次排列在曲细精管管壁中。支持细胞为各级生殖细胞提供营养,并起着保持与支持作用,为生精细胞的分化发育提供合适的微环境,保护生精细胞。睾丸分泌的雄性激素主要为睾酮,睾酮进入曲细精管后具有促进精子生成的作用,还具有刺激生殖器官生长发育,促进男性副性征出现并维持其正常状态的作用。精子活动率是预测生育力最有意义的指标,失重状态下精子数量大量减少,活动率降低,影响正常生育功能^[18]。周党侠等^[17]研究发现,悬吊雄性大鼠附睾精子数量和活动率明显减少,睾酮含量明显下降。Kamiya 等^[19]研究发现,悬尾小鼠的血清睾酮水平亦明显下降。Strollo 等^[20]研究 4 名宇航员的唾液、尿液和血液中雄性激素含量,同时对 7 名宇航员进行性能力问卷调查,发现航天飞行后宇航员的睾酮水平降低,性冲动减少。Strollo 等^[15]还利用回转器模拟失重猪睾丸 Sertoli 细胞,免疫组化发现模拟失重 15、30min、1h 和 23h 后 3β -羟基类固醇脱氢酶(3β -HSD)为阴性。 3β -HSD 是睾酮合成的关键酶之一,是评价睾丸间质细胞功能的经典指标,其缺失说明失重损害了睾丸间质细胞的功能,影响睾丸的生殖能力。悬吊雄性大鼠和小鼠的垂体细胞中所含的 LH- β 亚单位显著多于对照组,认为可能是由于失重影响睾丸间质细胞,使睾酮含量减低,低浓度睾酮反馈作用于下丘脑,从而使垂体 LH 分泌增强,LH- β 亚单位阳性率增加。一系列研究说明,失重状态下睾酮含量明显降低,会严重影响睾丸精子发生和生殖器官的生长发育。雄激素的生殖和影响其他代谢过程的作用必须通过特异的雄激素受体(AR)介导。因此,AR 的损伤同样影响雄性的生殖功能。有研究证实,悬吊大鼠睾丸组织中 AR 表达量极显著减低,进一步说明模拟失重可造成大鼠生殖功能障碍。

相关研究证明,失重对生殖系统的细胞水平和分子水平也造成明显影响。汤金等应用免疫组化方法

检测尾部悬吊大鼠睾丸组织中热休克蛋白 70 (HSP70)的表达,结果发现悬吊组大鼠与对照组相比 HSP70 表达量显著增多,并且随着悬吊时间的延长,其表达量急剧增多。在悬吊 14 天大鼠睾丸组织中组织间隙和间质渗出物中出现大量 HSP70。结果表明,HSP70 的大量表达和释放,可能参与了悬吊大鼠睾丸实质细胞的损伤过程。另有学者研究发现,模拟失重小鼠睾丸核因子- κ B (NF- κ B)、caspase-8 和 caspase-3 的表达水平均明显升高,认为失重环境导致 NF- κ B、caspase-8 和 caspase-3 过度活化进而激活了与细胞凋亡有关的信号通路。Kamiya 等^[19]应用 TUNEL 法研究亦证实,悬尾鼠睾丸组织的凋亡细胞明显增加。

失重环境造成的上述损伤是否可逆也是大家关注的重点。Motabagani^[16]研究发现,尾部悬吊 6 周大鼠的精子生成受到严重影响,但在地面恢复 6 周后精子生成能力部分得以恢复。另有学者研究尾部悬吊成年雄性大鼠 21 天后解除悬吊恢复重力 7、14、21 天,发现恢复期间睾酮含量逐渐升高,大鼠睾丸重量渐增,萎缩程度也降低。然而,杜忠民等研究长期悬吊对大鼠睾丸的影响,模拟失重 90 天后睾丸实质萎缩,体积缩小,重量减轻,生精上皮细胞显著减少,甚至完全消失。睾丸间质中出现大量水肿液,间质细胞显著增生,部分动物睾丸间质出现大量多核巨细胞。睾丸间质血管内皮细胞增生,血管壁增厚,官腔狭窄。汤金等研究发现,尾部悬吊 14 天大鼠睾丸组织在细精管的精原细胞和各级生精细胞呈渐进性变性、坏死,随着模拟失重时间的延长,大鼠睾丸精原细胞和各级生精细胞几乎全部消失,间质中可见纤维增生显现,认为曲细精管的病理损伤将不能恢复,可能以纤维化告终。上述研究结果提示,失重环境所造成的生殖系统的病理性损伤,逆转与否取决于损伤的程度、性质、时限乃至功能单元,至少是有条件的,这尚需进一步研究论证。

三、失重对女(雌)性生殖系统的影响

女(雌)性生殖系统主要包括卵巢、输卵管、子宫、阴道、前庭、阴门和相关腺体。卵子的发生、成熟、运输、受精、妊娠及胎儿的出生等功能均由女性生殖器官完成。卵巢是女性生殖系统中最为重要的生殖器官,人类的卵巢为扁椭圆形,内有许多卵泡(原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡和三级卵泡、成熟卵泡),能产生并排出卵子,分泌性激素,维持女性特有的生理功能及第二性征。卵巢表面无腹膜,由单层立方上

皮组成的生发上皮覆盖,内有一层纤维组织,为卵巢白膜。白膜内为卵巢实质组织,分为皮质和髓质,外为皮质,其中有原始卵泡和致密结缔组织;卵巢的中心部分为髓质,其内无卵泡,含有疏松结缔组织和丰富的血管、神经、淋巴管、少量平滑肌纤维。

自 1983 年首位女性航天员进入太空以来,越来越多的女性航天员陆续参与执行航天任务。这给航天医学研究及特殊保障提出了一个重要的研究课题,但截至目前,长时间的太空飞行及太空中的各种复杂因素对女(雌)性生殖系统影响的相关研究相对较少。Goncharova 等对 8 名女性志愿者进行头低位(-6°)120 天卧床试验,失重及运动功能减弱对女性生殖系统造成了明显的影响,志愿者出现黄体期缺陷症状,并发现卵巢内出现小的功能性包裹性积液。在卧床试验结束后 6 个月再进行测试,发现受试者的卵巢功能基本恢复。研究者认为卧床试验期间受试者的下丘脑-垂体-卵巢轴系统发生了明显的紊乱。

更多的研究则以动物实验为主。张小平研究发现,雌性小鼠悬吊失重后垂体细胞中所含的 LH- β 亚单位多于对照组,是由于失重导致雌激素分泌减少,低浓度的雌激素反馈性作用于下丘脑,从而使垂体 LH 分泌增强,造成 LH- β 亚单位阳性率显著增加,认为这与失重影响雄鼠的机制相同。另外的研究发现,失重状态下妊娠大鼠黄体细胞分泌孕激素水平明显下降。贾木天等进行尾部悬吊大鼠实验,发现卵巢组织卵泡数量明显减少,血清中雌二醇(E_2)水平下降,FSH 和 LH 水平明显上升。 E_2 是判断卵巢储备的指标之一,血清 E_2 下降,说明大鼠卵巢储备能力下降,大鼠卵巢生殖功能障碍。

卵巢功能受损的生物学效应是生育能力下降。有研究发现,悬吊妊娠小鼠妊娠后期出现流产,产仔率、出生仔鼠窝均重皆显著性降低,仔鼠早期均增重趋势较对照组缓慢,新生小鼠的存活率明显降低,死亡率随着失重强度的增加而增加。另有学者研究发现,尾悬吊模拟失重大鼠的卵巢组织发生细胞衰老现象,仔鼠数量较相应的对照组明显减少,仔鼠存活率显著下降,说明尾悬吊模拟失重导致雌性大鼠生殖功能下降,并认为该现象与模拟失重诱导卵巢组织细胞衰老和下丘脑-垂体-卵巢轴系统内分泌功能紊乱相关。

催乳素在母亲行为中有着极其重要的作用。失重状态下大鼠血清中催乳素含量减少。失重状态下母鼠乳房组织的代谢下降可能是新生小鼠死亡的一

个可能因素。大鼠发情周期为 4~5 天,分为发情前期、发情期、发情后期和发情间期。尾部悬吊小鼠发情周期各期时间长短不定,且周期性明显紊乱。一定强度的失重刺激,排卵周期会因发情周期的延长而被打乱。说明拟失重状态下动物的妊娠次数减少可能与失重情况下大鼠的发情周期紊乱有关。

四、展 望

微重力因素对生物体的生殖和发育有重要影响,但该领域的研究工作比较局限且有争议,失重对人类生殖和发育的影响亟需阐明。地球上的生命体离开地球环境,进入太空后,形态功能均会发生变化,以适应新的环境。当机体适应失重环境再返回地球时,又会出现不适应反应,还需要经过一个再适应的过程。生命体进入太空后如何调节自身机体以适应失重环境,恢复重力后生殖功能如何恢复,以及如何进行适当的介入调节,使人类能够更好的适应太空环境,将伤害程度降到最小,这些均需要大量的迫切的和更深入的研究。

参考文献

- Blaber E, Marçal H, Burns BP. Bioastronautics: the influence of microgravity on astronaut health[J]. *Astrobiology*, 2010,10(5):463-473
- Eckberg DL, Halliwill JR, Beightol LA, *et al.* Human vagal baroreflex mechanisms in space[J]. *J Physiol*, 2010,588(7):1129-1138
- Narici MV, de Boer MD. Disuse of musculo-skeletal system in space and on earth[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2011,111(3):403-420
- Suzuki S, Mizuno R, Ikomi F, *et al.* Head-down tilt posture elicits transient lymphocyte mobilization from the iliac, but not mesenteric, lymph nodes of rats[J]. *J Appl Physiol*, 2008,105(5):1595-1601
- Macho L, Koska J, Ksinantova L, *et al.* The response of endocrine system to stress loads during space flight in human subject[J]. *Adv Space Res*, 2003,31(6):1605-1610
- 崔彦,李成林. 我国航天医学概况和失重对消化系统的影响[J]. *总装备部医学学报*, 2009,11(2):112-116
- Tou J, Ronca A, Grindeland R, *et al.* Models to study gravitational biology of mammalian reproduction[J]. *Biol Reprod*, 2002,67(6):1681-1687
- Morey-Holten ER, Globus RK. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects[J]. *J Appl Physiol*, 2002,92(4):1367-1377
- 王欣敏,任清荣,傅世密,等. 模拟微重力生物效应回转器的研制与应用[J]. *生物物理学报*, 1997,13(4):691-694
- 危华. 模拟太空条件及微重力对禽类胚胎生长及原始甚至细胞迁移的研究[D]. 北京:中国农业大学,2001
- 顾薇玲,彭慧林,杨蕴刘,等. 微重力和宇宙射线对某些微生物的影响[J]. *植物生理学报*, 1989,15(4):397-402
- 李向高. 果蝇的空间繁育[J]. *航天医学与医学工程*, 1991,4(3):176-178
- Suda T, Abe E, Shinki T, *et al.* The role of gravity in chick embryo-

- genesis[J]. FEBS Lett, 1994,340(1-2):34-38
- 14 马玉忠,李赞东,宋永宏,等. 模拟微重力对鹌鹑胚胎原始生殖细胞及内脏器官发育的影响[J]. 农业生物技术学报, 2001,9(1): 86-88
- 15 Strollo F, Masini MA, Pastorino M, *et al.* Microgravity - induced alterations in cultured testicular cell[J]. J Gravit Physiol, 2004,11(2):187-188
- 16 Motabagani MA. Morphological and morphometric study on the effect of simulated microgravity on rat testis[J]. Chin J Physiol, 2007,50(4):199-209
- 17 周党侠,邱曙东,王志勇,等. 尾悬吊状态对性成熟期雄性大鼠生殖功能的影响[J]. 中华男科学杂志, 2004,12(4):326-329

- 18 陆金春,吕年青,黄宇烽,等. 3种精子计数池的质量评估[J]. 中华男科学杂志,2004,10(10):755-757,760
- 19 Kamiya H, Sasaki S, Ikeuchi T, *et al.* Effect of simulated microgravity on testosterone and sperm motility in mice[J]. J Androl, 2003,24(6):885-890
- 20 Strollo F, Riondino G, Harris B, *et al.* The effect of microgravity on testicular androgen secretion[J]. Aviat Space Environ Med, 1998,69(2):133-136

(收稿:2011-12-14)

(修回:2011-12-28)

多西环素抗肿瘤作用机制的研究进展

王丽娅 徐明娟 吴 薇

多西环素(doxycycline, DOX), 别名脱氧土霉素、强力霉素, 属于第三代半合成四环素类广谱抗生素, 多为盐酸盐, 易溶于水或甲醇, 微溶于乙醇或丙酮中, 不溶于乙醚、氯仿、苯。DOX具有四环素类药物共性, 可以络合金属离子如 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 。主要作用于细菌核蛋白体 30S 亚基, 干扰氨基酸 tRNA 与 30S 亚基上的作用位点结合, 阻断氨基酰 tRNA 与核糖体-mRNA 复合体结合, 抑制蛋白质合成而发挥抑菌作用。近年来研究发现, 除抗感染作用外, DOX 还可通过多种途径影响肿瘤细胞增殖凋亡、侵袭转移、血管生成等过程。有相当数量体内外实验已经初步证实 DOX 的抗肿瘤作用。研究报道, DOX 可抑制乳腺癌细胞、非小细胞肺癌细胞的增殖, 诱导癌细胞凋亡, 还可以抑制乳腺癌、黑色素瘤、口腔鳞癌的侵袭和转移^[1-4]。

一、多西环素对基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的作用

MMPs 家族由 23 种锌离子依赖性的内肽酶组成, 是体内重要的一类蛋白水解酶。 Zn^{2+} 是其活性中心, Ca^{2+} 是辅助离子。MMPs 通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的各种蛋白(包括胶原蛋白、纤连蛋白、蛋白聚糖等)促进肿瘤细胞的侵袭和转移, 还可促进新生血管生成, 刺激肿瘤生长。血

管内皮细胞、巨噬细胞、上皮细胞等利用一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)及辅助因子产生 NO, 可上调 MMPs 活性, 加速基质降解。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可刺激 MMP-9 mRNA 高表达^[5]。组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)是一组能够特异性抑制 MMPs 活性的抑制剂。生理状态下, TIMPs 与 MMPs 含量相对稳定, 使 ECM 中各种蛋白的合成与分解保持平衡。恶性肿瘤组织中 TIMPs 的表达往往随 MMPs 呈相关性增高, 但 MMPs 的高表达程度总要高于 TIMPs, 由于两者间的平衡被打破, 才促进肿瘤的侵袭和转移。

DOX 被广泛认为是高效的 TIMP。其抑制 MMPs 的作用机制有: ①与 MMPs 活性中心的 Zn^{2+} 结合, 直接阻断酶活性; ②与金属蛋白酶非活性部位 Ca^{2+} 结合, 使基质金属蛋白酶发生构象改变, 进而失活; ③从转录和(或)转录后水平下调 MMPs mRNA 表达, 上调 TIMPs mRNA 表达从而抑制酶解作用^[3,5]; ④同时还可抑制血管生成, 从而间接发挥抑制肿瘤生长和侵袭的作用; ⑤可加速 iNOS mRNA 降解, 减少 iNOS 的翻译表达, 降低 NO 产量, 抑制 MMPs 活性^[6]。MMPs 中与肿瘤侵袭转移关系最密切的是 MMP-2、MMP-9, 两者表达于肿瘤细胞膜及胞质。据文献报道, DOX 在不同细胞中, 可通过相同或不同途径调节 MMP-2、MMP-9 的表达, 对于同一种蛋白, DOX 的抑制作用与给药量呈剂量依赖性正相关^[4,7]。通过抑制

基金项目:上海市医学引导项目(10411960100)

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院妇产科

通讯作者:徐明娟, 电子信箱:mingxuanx68@yahoo.com