

- demiol Biomarkers Prev, 2011, 20(12): 2518 - 2523
- 16 Teneng I, Montoya - Durango DE, Quertermous JL, *et al.* Reactivation of L1 retrotransposon by benzo(a)pyrene involves complex genetic and epigenetic regulation[J]. Epigenetics, 2011, 6(3): 355 - 367
- 17 Perera F, Tang WY, Herbstman J, *et al.* Relation of DNA methylation of 5' - CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma [J]. PLoS One, 2009, 4(2): e4488
- 18 Herbstman JB, Tang DL, Zhu DG, *et al.* Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, benzo[a]pyrene - DNA Adducts, and genomic DNA methylation in cord blood[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(5): 733 - 738
- 19 Tang WY, Levin L, Talaska G, *et al.* Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and 5' - CpG methylation of interferon - r in cord white blood cells[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(8): 1195 - 1200
- 20 邓雯文, 杨沫, 张遵真, 等. 苯并[a]芘诱导的细胞恶性转化对 DNA 甲基化转移酶的影响[J]. 卫生研究, 2013, 42(6): 915 - 924
(收稿日期: 2014 - 03 - 20)
(修回日期: 2014 - 04 - 08)

电离辐射对男性生育力的影响

盛慧强 洪艳

摘要 电离辐射在日常生活中广泛存在,对人类健康产生各种不良影响。作为对电离辐射敏感的细胞之一,男性生殖细胞容易受到损伤,在受到不同程度的电离辐射后将引起精子浓度、活力、形态、精子染色体及 DNA 的一系列变化,导致男性生育力下降。因此,合理进行电离辐射损伤预防的同时,积极开展男性生育力保存工作显得尤为重要。

关键词 电离辐射 精子 生育力

[中图分类号] R321.1 [文献标识码] A

电离辐射是由能直接产生电离的粒子(如 α 粒子、 β 粒子、质子等带电粒子)或间接产生电离的粒子(如 X 射线、 γ 射线及中子等不带电粒子),或两者混合组成的任何射线所致的辐射。在日常生活中,电离辐射无处不在,如天然本底辐射,包括宇宙射线和自然界中天然放射性核素发出的射线,还有各种人工辐射源,包括核电站、物理探矿、医用诊断和治疗、辐射育种、辐射加工和灭菌、考古研究等。大量的研究证明,电离辐射所导致的生物学效应可损伤机体细胞,对人类的健康产生各种不良的影响,包括机体敏感组织或器官如骨髓、肺、甲状腺、眼晶体、生殖腺、皮肤等的损伤,以及诱发肿瘤和各种遗传疾患^[1-3]。近年来,人类生活的环境日趋恶化,自身繁衍及后代素质面临严重挑战,据统计,在世界范围内约有 15% 育龄夫妇患有不育症,其中男女双方因素各占 50%,也有诸多文献报道,最近几十年男性精液质量呈现逐年下降的趋势^[4,5]。伴随着生殖医学的兴起,男性生育力的各种影响因素也成为研究热点。本文就电离辐射

对男性生育力的影响做一综述。

一、电离辐射对男性生殖系统的生物学效应

机体受辐射作用时,根据照射剂量、照射方式以及效应表现的情况,在实际工作中常将生物效应分类表述。如按照照射方式可以分为外照射与内照射、局部照射与全身照射;按照照射剂量率可分为急性效应与慢性效应;按效应出现时间可分为早期效应与远期效应;按效应表现的个体可分为躯体效应与遗传效应;科学研究中最常使用的是按效应发生和照射剂量的关系分类,可以将电离辐射对生殖系统的生物学效应分为确定性效应和随机性效应。

1. 确定性效应:确定性效应是指效应的严重程度(不是发生率)与照射剂量的大小有关,取决于细胞群中受损细胞的数量或百分率。一般发生于高剂量急性照射时,此种效应存在阈剂量(通常大于 0.1Gy),如卵巢接受的照射剂量超过 0.85Gy 将抑制排卵,睾丸接受大于 0.46Gy 的照射将影响精子的浓度,剂量越大,产生的生物学效应越严重,但这是一种非线性的剂量 - 反应关系^[6]。

2. 随机性效应:随机性效应指效应的发生率(不是严重程度)与照射剂量的大小无关,这种效应在个别细胞损伤(主要是突变)时即可出现,几乎没有流

作者单位:310013 杭州,浙江省医学科学院(盛慧强、洪艳);
310012 杭州,浙江省计划生育科学技术研究所(盛慧强)
通讯作者:洪艳,电子信箱:Hongy1008@163.com

行病学或生物学的证据表明随机性效应存在阈值,遗传效应和辐射诱发癌变等属于随机性效应^[7]。男性精子作为遗传物质的载体,其电离辐射引起的遗传效应尤其需要得到重视。

二、电离辐射对男性生殖细胞的损伤

一般认为,电离辐射通过对靶分子的直接作用和间接作用生产自由基,生物分子自由基生成后迅速起化学反应,造成分子化学键的变化,引起生物分子破坏。从分子水平上来说,可以造成 DNA 分子损伤(碱基变化、DNA 断裂等)、DNA 合成抑制、DNA 分解增强、蛋白质和酶分子结构的破坏以及分解代谢增强等;从细胞水平来讲,可以造成染色体畸变、细胞凋亡等。精子由睾丸产生,经历了精原干细胞增殖分化、精母细胞减数分裂和精子形成 3 个阶段,在附睾中成熟,在此期间受到一定量的电离辐射可发生不同程度的损伤。

1. 电离辐射对精子浓度及活力的影响:生精细胞对电离辐射非常敏感,以精原干细胞最敏感,DO 值(DO 剂量:引起细胞或酶分子 100% 死亡或灭活的照射剂量)为 0.2Gy,其次为精母细胞,而精子细胞和成熟精子耐受力较高^[8]。由于电离辐射导致的直接损伤作用以及诱导生精细胞的凋亡,精子数量的减少在临床上较为常见,直接照射剂量 0.15~0.35Gy 即可导致少精症,剂量在 0.35~0.50Gy 之间可造成可逆性无精症,精液参数在受照后 4~6 个月通常达到最低点,并需要 10~18 个月才能完全恢复。剂量 \geq 1.2Gy 时精子发生的恢复有降低的风险,恢复时间可能也取决于剂量,当分段照射累积剂量 $>$ 2.5Gy 时,精子发生开始产生不可逆损伤;精子无法承受 $>$ 6Gy 的照射剂量,直接睾丸照射的剂量 $>$ 15Gy 会导致睾丸间质细胞受损;如果剂量 $>$ 20Gy,这种损害是不可逆的^[9,10]。不同学者的研究结果在引起相同程度损伤所需要的照射剂量有所不同,但普遍认为,电离辐射导致精子浓度降低存在阈值,照射剂量大于阈值时,精子数量开始减少并随着剂量的增加而加重,直到完全没有精子产生,在一定剂量范围内,这种情况可以恢复,而超过这个范围则将导致永久性的不育。精子活力也受到电离辐射的影响,有研究显示,小鼠精子在接受 0.5Gy 以上剂量的电离辐射后,与精子活力相关的蛋白如 HSP70-2、PLC、GPX4、 β -tubulin 及 GAPDHS 等差异表达^[11]。有研究者认为,在较低的水平,不利影响可能只限于运动模式的变化,而不显著影响生育。Kumar 等^[12]对职业暴露人群的研究

数据也验证了这一观点,他们认为长期暴露在低剂量辐射后精子的活力下降,而此时精子浓度并未出现明显变化。

2. 电离辐射对精子形态的影响:精子形态是受精潜力最好的预测指标,很多学者对此进行了深入研究并证实了精子形态在辅助生殖技术中的价值^[13]。在精子发生的后期即精子细胞阶段,精子形态开始有明显的变化并逐渐分化为具有正常形态的精子,此时的精子对电离辐射相对不敏感,受电离辐射的影响可能相对较小。关于电离辐射对精子形态影响的报道较少。Woon 等^[14]用黑线姬鼠进行研究,认为在接受超过 0.5Gy 的高剂量率照射下,精子异常形态率开始增加,以卷曲和短尾为主,而低剂量率照射时没有发现类似的变化。Kumar 等^[12]对职业暴露于电离辐射的人群研究显示,长期低剂量的电离辐射可导致精子形态异常,以头部畸形和空泡增加为主^[12]。而 Perreault 等研究认为,在较低的水平下,电离辐射对精子形态没有明显的影响。

3. 电离辐射对精子染色体及 DNA 的影响:有许多研究认为电离辐射对精子染色体畸变有一定的影响。Kamiguchi 等^[15]用不同剂量的 X 线(0.23、0.45、0.91、1.82Gy)对正常人的精子进行体外照射,采用去透明带仓鼠卵母细胞分析精子染色体核型,发现 X 射线导致的精子染色体畸变发生率与照射剂量呈正相关,其中断裂型畸变的发生率是重接型畸变的 9 倍多;傅宝华等分析了两名⁶⁰Co 事故性全身受照者照后 6.7 年的精子染色体,并模拟该剂量对健康人的精子进行体外照射,发现两者的精子染色体畸变率均增高,类型均以断裂型为主,在相同剂量点,离体照射诱发的染色体畸变率更高。随着分子生物学的发展,较多学者开展了电离辐射对精子 DNA 损伤的研究^[16,17]。目前认为电离辐射引起主要生物学效应的细胞内靶目标为 DNA,电离辐射能够引起各种 DNA 损伤,包括 DNA-蛋白质交联、DNA-DNA 交联、碱基损伤和单链断裂与双链断裂等,其中核 DNA 双链断裂被认为是电离辐射引起细胞程序性死亡的最主要原因。

三、电离辐射对子代的影响

电离辐射对男性生育最直接的影响可以导致男性生育力下降甚至不育,这可能是由于接受若干次大剂量的照射或者长期低剂量的辐射所导致的精液参数下降的结果,除非是不可逆的损伤,一般在停止辐射一段时间后这种不利影响有望得到恢复。值得注

意的是,携带 DNA 碎片的精子仍然有能力让一个卵母细胞受精,在辅助生殖技术的研究中发现,除了移植后胚胎发育异常,精子 DNA 碎片可能会损害怀孕的过程,导致人工辅助受孕后自然流产^[18]。而且辐射诱导的异常 DNA 修复过程携带子代基因组不稳定的风险^[19]。Agadzhanian 等对切尔诺贝利地区发生核电站事故后近 20 年内出生的儿童进行研究,发现父代在接受辐射事故照射后,其子代的染色体损伤发生率也明显升高。Baulch 等通过动物学实验发现,小鼠在经 0.1 Gy 的 ¹³⁷Cs γ 射线急性全身照射后 45 天的成熟精子能检测出染色体的损伤,这种损伤在第 3 代小鼠的成熟精子仍能检测出来,提示电离辐射所导致的精子损伤具有遗传性。

四、电离辐射对男性生育力损伤的预防

1. 辐射过程的防护:除非是辐射事故,一般接受电离辐射都有其可预知性,如放射诊断与治疗、职业性暴露等,做好辐射过程中的防护,对预防辐射损伤有积极的意义。目前国内对职业人群的自身防护意识较强,但放射检查的滥用、重复检查以及不重视受检者的正当防护这些情况仍很普遍,国际辐射防护委员会(ICRP)早期就提出了“可合理达到的尽量低原则”作为辐射防护的理想目标,并提出辐射防护有 3 个原则,分别是正当性原则、防护最优化原则和剂量限值的应用原则。在医疗实践和其他的辐射应用中应该尽可能的遵循以减少辐射导致的损伤,对于育龄的男性青年,更加要重视对生殖系统的保护。

2. 抗辐射药物的应用:有研究者对药物预防辐射损伤进行了探索性工作,Kaya 等^[20]观察雄性大鼠接受 4 Gy 的 γ 射线照射后与雌性大鼠交配产生的受精卵染色体畸变情况,发现照射前预防性使用维生素 E 可以降低染色体的畸变率。任世成等研究认为从海带中提取的海带多糖对急性辐射致雄性大鼠生殖系统损伤有良好的保护作用。Tutanc 等发现口服谷氨酰胺能够降低在胸部放疗时导致的放射性食管炎的严重程度。Kaya 等^[20]认为维生素 E 与己酮可可碱联合应用对辐射所致的肺部纤维化很有效果,在此基础上再添加维生素 C 并没有再增加抗氧化剂的活性,其他物质如天然 β 素、蜂胶凝胶等预防辐射损伤的研究也有文献报道。但上述药物预防辐射损伤的报道或是基于动物模型的研究,或是临床小样本研究的结果,其对人体的保护效果以及作用机制仍有待进一步明确。

3. 男性生育力保存:辐射过程中的正当防护固然

能降低电离辐射的受照剂量,但仍存在不可避免的损伤,抗辐射药物的应用也是如此,鉴于电离辐射导致的遗传损伤属于随机性效应,并不存在剂量的阈值,只有在接受电离辐射前保存才是最佳的选择。精子冷冻保存被认为是针对男性癌症患者最可靠并且有效的生育力保存手段,它对各种电离辐射导致的生育力受损同样具有重要意义,临床辅助生殖技术实践的结果显示,使用冷冻精液与使用新鲜精液相比,没有发现在妊娠结局、子代出生缺陷或子代发育情况上有明显的差异。尽管如此,自精保存在国内仍然是一个比较新的概念,大部分存在电离辐射损伤风险的人群没有事先保存自己精子的意识,这可能与相关信息的缺乏有关,目前国内的人类精子库基本上仍以保存供精者的精液为主,相对于存在生育力受损风险的人群来看,主动要求进行生育力保存的人数仍相当稀少。

电离辐射对人类是一把双刃剑,在对人类的生活起着积极作用的同时又对人类的健康产生威胁,大量的研究已经证实,电离辐射对人类的健康存在不良影响。近年来也有学者研究低剂量电离辐射的兴奋性反应与适应性反应,认为对机体可能存在有利的一面,本文未对此类研究进行综述,因为从生殖医学的角度来看,任何外界因素造成的生殖细胞的非自然改变都应视作存在潜在的风险,在没有完全排除其有害性之前,做好电离辐射的正确防护很有必要。笔者认为作为目前保存男性生育力的最佳手段,精子冷冻保存的概念应该得到普及,人类精子库的功能应得到更大的发挥。

参考文献

- 1 Kellie RB, Rzuicidlo E. Acute and chronic radiation injury[J]. J Vasc Surg, 2011, 53: 15 - 21
- 2 Chaparian A, Kanani A, Baghbanian M. Reduction of radiation risks in patients undergoing some X - ray examinations by using optimal projections: A Monte Carlo program - based mathematical calculation [J]. J Med Phys, 2014, 39(1): 32 - 39
- 3 Eken A, Aydin A, Erdem O, et al. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of hospital staff occupationally exposed to low doses of ionizing radiation[J]. Toxicol Ind Health, 2010, 26(5): 273 - 280
- 4 Barazani Y, Katz BF, Nagler HM, et al. Lifestyle, environment, and male reproductive health[J]. Urol Clin North Am, 2014, 41(1): 55 - 66
- 5 Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, et al. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study[J]. Hum Reprod, 2014, 29(2): 193 - 200
- 6 Little MP. Risks associated with ionizing radiation[J]. British Medical Bulletin, 2003, 68: 259 - 275
- 7 Masao S, Sasak I, Akira T, et al. Cancer risk at low doses of ionizing

- radiation: artificial neural networks inference from atomic bomb survivors[J]. J Radiat Res, 2013; 1 - 16
- 8 Gliki G, Ebnet K, Aurrand - Lions M, *et al.* Spermatid differentiation requires the assembly of a cell polarity complex downstream of junctional adhesion molecule - C[J]. Nature, 2004, 431 (7006) : 320 - 324
 - 9 Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, *et al.* Testicular function following chemo - radiotherapy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 113 (Suppl 1) : S2 - 6
 - 10 Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2005, 34 : 12 - 17
 - 11 Li HY, Zhang H. Proteome analysis for profiling infertility markers in male mouse sperm after carbon ion radiation[J]. Toxicology, 2013, 306: 85 - 92
 - 12 Kumar D, Salian SR. Semen abnormalities, sperm DNA damage and global hypermethylation in health workers occupationally exposed to ionizing radiation[J]. PLoS One, 2013, 8(7) : e69927
 - 13 Verstegen J, Ouada MI, Onclin K, *et al.* Computer assisted semen analyzers in andrology research and practice[J]. Theriogenology, 2002, 57: 149
 - 14 Woon JH, Shin SC, Kang YM, *et al.* Sperm abnormalities in high - and low - dose - rate Gamma - irradiated Korean dark - striped field mice, *Apodemus agrarius coreae* [J]. Radiat Prot Dosimetry, 2011, 146(1 - 3) : 280 - 282
 - 15 Kamiguchi Y, Tateno H, Mikamo K. Types of structural chromosome aberrations and their incidences in human spermatozoa X - irradiated in vitro[J]. Mutat Res, 1990, 228(2) : 133 - 140
 - 16 Adiga SK, Upadhy D, Kalthur G, *et al.* Transgenerational changes in somatic and germ line genetic integrity of first - generation offspring derived from the DNA damaged sperm [J]. Fertil Steril, 2010, 93 : 2486 - 2490
 - 17 Barratt CL, Aitken RJ, Björndahl L, *et al.* Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications - a position report[J]. Hum Reprod, 2010, 25 : 824 - 838
 - 18 Borini A, Tarozzi N, Bizzaro D, *et al.* Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post - implantation embryo development in ART[J]. Hum Reprod, 2006, 21 : 2876 - 2881
 - 19 Adiga SK, Upadhy D, Kalthur G, *et al.* Transgenerational changes in somatic and germ line genetic integrity of first - generation offspring derived from the DNA damaged sperm [J]. Fertil Steril, 2010, 93 : 2486 - 2490
 - 20 Kaya V, Yazkan R, Ylldrlm M, *et al.* The relation of radiation - induced pulmonary fibrosis with stress and the efficiency of antioxidant treatment: an experimental study[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 290 - 296

(收稿日期: 2014 - 03 - 04)

(修回日期: 2014 - 03 - 20)

创伤性脑损伤生物学标志物的研究进展

王 杨 温明哲 马延斌

[中图分类号] R6

[文献标识码] A

近年来由于车祸、高空坠落等意外事故导致的创伤逐渐增多,创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)的发生率不断上升,已成为导致青壮年死亡或永久性残疾的重要因素,是医疗卫生领域严重的世界性问题。根据流行病学调查显示,美国每年大约 170 万人罹患 TBI,其中约有 27.5 万人接受住院治疗,5.2 万人死亡,12.4 万人遗留长期损伤或者永久残疾^[1]。对于创伤性脑损伤的预后评估是神经外科多年来一直探讨的问题。近年来发现脑损伤生物学标志物可以用来特异性的评估脑损伤状况,受到广泛关注。

一、临床脑外伤评估的现状

格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)和格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)因评分方法简单实用,在国际上得到广泛应用,但其对神经损伤的量化评估尚显不足。用于 TBI 预后评估的影像学方法主要包括非 MRI 技术(CT、PET 等)及新型 MRI 技术(DWI、DTI 等)。虽然临床上 CT 和磁共振弥散成像等影像学检查对于颅脑外伤程度的临床评估准确率已有极大提高,但对于弥漫性及轻度颅脑损伤诊断的敏感度和特异性均不高,对 TBI 程度上的评估也缺乏精确、量化的指标。当前轻度创伤性脑损伤(mTBI)即出现一定神经功能、认知或行为的症状,而无阳性的影像学表现,在临床上引起广泛关注^[2]。其原因在于^[3]:①mTBI 的表现具有主观和非特异性,易与心理疾病混淆;②mTBI 患者经治疗后常

基金项目:上海交通大学医学院科技基金资助项目(12XJ10029)

作者单位:201900 上海交通大学医学院附属第三人民医院神经外科

通讯作者:马延斌,电子邮箱:mybj1026@aliyun.com