

4. 充分注意早产婴儿的哺乳护理。新生儿的肝、肾功能未成熟,药物的消除都较母体慢,药物继续从母乳中摄入而使浓度升高。尤其是早产儿的肝肾功能更不健全,药物消除能力更低,胎儿愈小,药物的半衰期愈长,更应引起注意。

5. 婴儿的个体差异。Yurchak 报道一母亲服用茶碱后哺乳,使婴儿产生烦躁不安的过敏症状,而另外5位母亲在相同条件下服用茶碱后的哺乳婴儿则无反应,可能这是由于婴儿对茶碱的敏感性差异的缘故。另外某些特异性体质,如G-6-PD缺乏的婴儿,对一些氧化性药物可引起溶血、黄疸等。

6. 如果哺乳期母亲需长期服药或所用药物对婴儿不利,就应忍痛停止哺乳,进行人工喂养。

* 药物对婴儿的影响,绝大多数药物与母体的血药浓度和婴儿“药物剂量”有关,剂量愈大,引起不良反应的可能性愈大。

本文承本校药理教研室雷启骏教授审阅、特此致谢。

参考文献

- (1) 健康世界(台湾), 1988, (4): 26~32
- (2) Findlay, JWA. Clin. Pharmacol. Ther. 1981, 20: 625~633
- (3) Nation, RL. Med. J. Aust. 1987, 146: 308-312
- (4) 费冲, 药物与妊娠, 1988: 17~18, 上海科技出版社
- (5) Berlin, CM. Obset. Gynecol. 1981, 58: 17~23
- (6) Yurchak, AM. Pediatrics 1976, 57: 518~520
- (7) Harley, JD. Aust. Ann. Med. 1962, 11: 148
- (8) Mckenna, WJ. Am. J. Cardiol. 1983, 51: 1231~1233
- (9) Coakley, AJ. Br. Med. J. 1985, 29: 159~160
- (10) Cobo, E. Am. J. Obstet. Gynecol. 1973, 115: 817~821
- (11) Mclean, AJ. Med. J. Aust. 1984, 141: 163~166
- (12) Curtis, EM. Obstet. Gynecol. 1964, 23: 295

微量元素与性功能障碍

上海铁道医学院中专部药理组

叶新 *王谦 **许士凯

摘要: 微量元素制剂在临床应用日益广泛,但是对其所引起的不良反应尚未得到重视。本文对各种微量元素引起人体、动物的内分泌、性功能、生殖功能障碍等进行综述。某些微量元素是维持正常功能的必需元素,缺乏可引起性功能障碍,而过量则具有毒性作用。

微量元素(Trace Elements)是生物体内酶、激素、维生素、核酸的重要组成部分

上海市普陀区卫生学校药理组

**上海铁道医学院药理教研组

份,参与维持和调节生命的代谢过程。晚近有关微量元素动物实验研究及临床观察的报道日见增多,而作为药品或营养补剂等也得到广泛应用,但产生的副作用亦屡见不鲜,值得重视。现将微量元素导致性功能障碍不良反应综述如下。

一、微量元素过量

1. 铁: 当人体含铁量过多时,对胰腺、性腺均有显著不良影响,引起胰腺内分泌功能不良,胰岛分泌不足,出现糖尿病,

且可继发阳痿、逆行性射精等；性腺及生殖系统受到严重干扰，可致生殖器发育不良、睾丸萎缩、性功能减退、第二性征发育不良、毛发脱落、月经过少或无月经^(1·2·3)。Jacobs进一步研究表明，体内铁过多可致胰岛萎缩、垂体前叶功能不良、促激素分泌量减少，有些人则可出现甲状腺机能减退、青春期发育延缓等。给豚鼠长期口服铁剂，可使其睾丸萎缩⁽⁴⁾。

2. 铅：铅为有毒元素，可降低甲状腺摄取碘及血浆蛋白结合碘的能力，降低垂体激素的分泌，且可损伤生殖细胞和性功能^(1·2·3)。有趣的是，历史上认为罗马帝国的灭亡与铅有关，因为铅可引起男子不育⁽⁵⁾。职业性接触铅的工人由于铅中毒致不育、流产和死胎发生率增高⁽⁶⁾发现铅中毒者精子质量下降，患精子过少、精子无力症及精子畸形率明显升高⁽⁵⁾。

3. 镍：镍是机体必需微量元素之一，镍过多有致癌危险。镍可促进下丘脑释放泌乳素释放抑制因子，通过下丘脑及垂体使催乳素的分泌量减少，镍还能干扰垂体的其它激素的释放及生殖能力，使动物产仔量减少^(1·3·6)。镍对睾丸有直接损伤作用，动物实验给雄性大白鼠皮下注射可溶性镍盐18小时后，睾丸中央小管收缩、小管间毛细血管充血、精子解体。再持续多次补镍，上述症状加重，精母细胞也发生崩解，并出现睾丸支持细胞损害。长期进食含镍饲料可致鼠不育，呈可逆性⁽⁶⁾。镍置入兔子宫内可避孕，其机理可能是镍的直接杀精作用或致子宫充血⁽⁷⁾。

4. 钼：钼过量在人类相当罕见，但可使牛、羊、兔等发生种种病变。如果动物摄入过多的钼可影响体内酶、激素的合成，影响生长发育、性和内分泌机能，可引起睾丸高度萎缩、性欲减退，导致生育能力降低；甲状腺素的分泌量减少，生长发育不良^(6·1)。钼与铜有相互拮抗作用，钼过多可干扰铜的

吸收及利用，引起缺铜样病变⁽¹⁾。

5. 镉：少量镉可对机体产生毒害作用，对生殖系统尤其明显。镉可损伤睾丸血供或抑制睾丸某种酶而对睾丸发生损害⁽⁶⁾。可抑制精子糖酵解和氧化反应，其中特异性抑制精子运动是其杀精的主因⁽⁷⁾。锌、锰、硒、钴对镉有拮抗作用，如注射前先给锌、锰等拮抗元素，则可防止睾丸坏死⁽⁶⁾。镉置入兔子宫内有避孕作用⁽⁷⁾。

6. 铜：整体或局部组织内铜离子浓度过高，能干扰女性生殖机能，使妇女不孕。铜能明显降低宫颈分泌物的粘稠度，并能溶解子宫颈粘液，从而干扰精子的运动及受精卵的着床。子宫内膜吸收一部份铜离子后，可干扰内膜其它微量元素如锌、锰的含量和代谢。铜对精子有毒害作用^(1·5)。我国用铜质宫内避孕器已作为计划生育的有效工具之一。

7. 硒：硒中毒或长期接触均可产生无性欲状态、乏力、胃肠功能紊乱、神经过敏、精神抑郁症。也可影响雌性动物的生育力及新生动物的成活率^(5·5)。

8. 锰：组织内含锰过多可抑制酪氨酸羟化酶及多巴胺脱羧酶的活性，使体内多巴胺及多巴胺合成减少、含量降低，产生震颤麻痹症，对人、动物精子有毒害作用。锰中毒可引起性欲减退。

9. 硼：能透过胎盘影响女性周期和生殖功能。动物实验表明硼可损伤小鼠睾丸，其损伤程度与硼的剂量大小，给予时间长短有关。大量摄取硼可致不育^(9·10)。

10. 氟：氟过多对甲状腺、肾上腺、胰腺及生殖腺的功能均不利⁽²⁾。有人认为氟和碘有拮抗作用，氟过多可影响甲状腺浓聚碘，继发性欲低下、精子质量降低。

11. 钴、银、锡、：均可抑制人精子活动度⁽⁷⁾，具有杀精作用，对睾丸也有毒性。皮下注射银、锡、钴盐后，暗视野下可见曲细精管固有膜中金属离子密度很高，曲细精

管萎缩、空化⁽⁵⁾。

二、微量元素缺乏

1. 锌: 体内锌主要集中于睾丸、附睾和前列腺等器官中, 其中精液中含有特别丰富。锌对性器官和性机能的正常发育十分重要。动物实验证实缺锌可致生长发育迟缓、睾丸萎缩、生殖功能降低或不育, 即使有精子发生并能受精, 其流产率也很高, 并易引起子代先天畸形⁽¹¹⁾。人类缺锌可产生类似性功能低下症状。一种以生长发育不全、骨骼发育障碍、性功能低下、肝脏肿大、贫血、皮肤粗糙、色素沉着、最后形成侏儒状态为特征的伊朗乡村病就因缺锌引起。经锌口服120mg/d治疗后, 可纠正缺锌性侏儒, 症状明显改善。

缺锌引起性功能低下、生殖系统障碍的机制尚未阐明, 归纳起来可能为: (1) 影响性腺发育, 缺锌可抑制下丘脑—垂体—性腺轴的功能, 促性腺激素分泌减少, 性功能发生障碍; (2) 缺锌能影响精子代谢和质量、活动度与密度; (3) 锌参与多种酶的组成, 缺锌可影响酶的活性, 也包括影响男性生殖系统及精子发生过程中一系列酶的活性。

近来又发现肾功能衰竭时可并发阳痿、性功能不全及不孕等症亦与缺锌有关, 用锌治疗也确能改善性功能状态, 治愈阳痿^(3·12·13)。

2. 硒: Gilles等人首次研究了人类精液硒与生育的关系。发现85%以上硒存在于精浆中, 精子计数与精液硒量呈显著正相关。在50-69 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间精子活力最大, 低于上述范围时精子数目减少, 活动度下降, 且精子无力症发生率增高。随访4~5年硒量 $\leq 35\mu\text{g}/\text{ml}$ 者仍然不育, 而 $\leq 80\mu\text{g}/\text{ml}$ 配偶流产率增高; 硒水平在40~70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 为最适范围⁽¹⁴⁾。怀孕率高, 流产率低。

硒在生物体内有拮抗镉、铅、铜、汞等元素的毒性作用, 可防止有毒元素对生殖

系统的损害。

3. 锰: 参与多种酶的合成和激活, 是氧化、磷酸化等生化过程中不可缺少的因子, 也参与胆固醇的合成。缺锰可使动物生长停滞、骨骼畸形及生殖系统异常、性功能障碍。雄性动物出现睾丸变性、曲细精管发生退行性变、附性器官萎缩、性欲减退、精子成熟受阻、精子减少, 甚至无精子, 致豚鼠失去交配能力, 出现雄性不育^(5·6·15)。雌性动物可致卵巢功能紊乱, 性周期不规则、生育力降低、习惯性流产及乳汁分泌不足等。缺锰引起的不育及性激素的影响均与锰能刺激胆固醇合成有关。性激素为胆固醇的衍生物, 缺锰可致胆固醇合成减少, 影响性激素的合成, 从而干扰性机能⁽¹⁵⁾。

4. 镍: 过少可使大鼠出现生长变慢, 并易引起死亡。猪则出现生殖障碍、子代生长不良等⁽³⁾。

5. 铜: 铜参与多种酶的合成及活化, 对体内电子传递、氧化还原、内分泌腺机能、激素及神经递质的形成等均有重要作用。缺铜能影响肾上腺皮质激素、孕酮的合成, 使鼠不孕。

6. 其它: 缺碘表现性欲低下, 精液质量降低, 补充碘可提高精液量和精子数⁽¹⁶⁾。铁含量与精子密度关系密切, 精浆中含量低时, 精子密度下降⁽⁵⁾。人体缺铬, 胰岛素的生物活性降低, 靶组织对胰岛素的效应降低, 糖耐量受损, 可发生糖尿病, 继发性功能障碍^(1·3)。镁不足可引起不育, 此时睾丸曲细精管界细胞皱缩, 细胞间隙增宽。生精细胞排列混乱, 精子细胞滑面内质网不规则, 支持细胞滑面内质网有广泛囊泡化现象⁽¹⁵⁾。

综上所述, 体内许多微量元素的缺乏或过量均可影响内分泌、性功能和生殖系统。有些微量元素对性功能、生殖功能的影响具有协同作用, 有的则表现为拮抗。作用机理至今尚不清楚。微量元素与人体健康、疾病

之间关系正受到人们的关注,今后尚需进一步的研讨,以使微量元素及其各种制剂得到合理应用。

参 考 文 献

1. 孔祥瑞:《国外医学》内科分册1980, (3): 117
2. 孔祥瑞:必需微量元素的营养、生理及临床意义, 1982.
3. 许士凯:长寿 1988, (1): 9
4. Jacobs A, Semi Hematol 1977, (14): 89
5. 曹英强等:西安医药 1988, (1): 18
6. Henkin RI, Med Clin N Am 1976, (60): 779
7. Holland MK, et al, Fertil Steril 1980, (34): 483
8. Underwood EJ, Molybdenum in the Animal Nutrition, and Molybdenum in the environment, Vol I P 9 1977
9. Jaffcoate SL, et al, Progress towards a male Contraceptive, P227 1982
10. 徐经采:微量元素 1985, (4): 1
11. Kvist U, et al, Acta Physiol Scand Supplement 1985, (542): 389
12. Antonion LD, Lancet 1977, (2): 895
13. Antonion LD, Dial Transpl 1977, (7): 912
14. Gilles Bleau, et al, Fertil Steril 1984, (42) 890
15. Burch RE, et al, Clin Chem Am 1975, (21): 501
16. 吴小侯等:《国外医学》泌尿系统分册1986, (6): 11

89 例 药 品 不 良 反 应 的 分 析

上海嘉定县中心医院 金循槐 朱蓓德 姚瑞锦

药品不良反应正日益受到世界各国的重视,许多发达国家从60年代开始先后建立了药品不良反应报告、登记和管理制度并成立了相应的机构。目的在于及早发现尚未被发现的药品不良反应,以保障用药安全。

我院自1985年开始采取“自愿呈报”的方法开展药品不良反应监测工作。可分为两个阶段,85年~87年参考英国黄卡自行设计药品不良反应报告表,收集较严重的不良反应,88年1月我院被卫生部指定为开展药品不良反应监察的试点单位,便使用卫生部统一制定的报告表,并在内、外、妇、儿、皮肤科进行监察。五年来共收到报告89份,现按卫生部制定的药品不良反应定义和有关规则,因果关系分析评价⁽¹⁾分为四级、即肯定、很可能、可能、可疑将89例药品不良反应报告总结如下:

表1 发生不良反应的药品及百分数

药 品 分 类	例 数	不良反 应 %
抗生素	46例	51.68
青霉素	2例	2.25
普鲁卡因青霉素	9例	10.11
氨苄青霉素	14例	15.73
氧哌嗪青霉素	2例	2.25
头孢拉定	2例	2.25
链霉素	1例	1.12
庆大霉素	10例	11.24
无味红霉素	1例	1.12
麦迪霉素	1例	1.12
洁霉素	2例	2.25
氯霉素	1例	1.12
葡萄糖输液(5%)	12例	13.48
生物制品	9例	10.11
糜蛋白酶	2例	2.25