

相表面游离的硅醇基发生的相互作用,头孢噻肟和舒巴坦的色谱峰形均较好。经试验甲醇与1 g/L 三乙胺水溶液比例分别为68:32及84:16时,头孢噻肟和舒巴坦的保留时间分别为5.8 min和4.5 min,保留时间长短适宜于生物样本的大规模分析的需要。

流动相中水相的pH值在4~7范围内时,舒巴坦保留时间变化不大,而头孢噻肟保留时间则随pH升高而延长,在pH6.2左右时各峰保留时间合适,且峰型较好,无明显拖尾,故以pH6.2±0.1作为水相的pH值,实际效果理想。

紫外扫描测得头孢噻肟的最大吸收波长为240 nm,但254 nm处吸收也较高,并且254 nm处干扰更少,故选254 nm为检测波长。舒巴坦最大吸收波长为210 nm,但系末端吸收,干扰较大,选择220 nm为检测波长较适宜。

【参考文献】

[1] 耿燕, 张王刚, 王香玲, 等. 泌尿系感染产超广谱β内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌的耐药表型和基因分型[J]. 第四军医大

学学报 2005 26(7) 622-624.

[2] 彭道荣, 杨爱龙, 徐修礼, 等. 肠杆菌科细菌中超广谱β-内酰胺酶的携带率及其耐药性的变迁[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(3) 254-257.

[3] Dutta BP, Debnath SC, Mandal TK, Chakraborty AK. Modification of pharmacokinetics of cefotaxime in uranyl nitrate-induced renal damage in black bengal goats[J]. J Vet Sci 2004 5(1) 1-3.

[4] Casal J, Aguilar L, Jado I, et al. Effects of Specific Antibodies against *Streptococcus pneumoniae* on Pharmacodynamic Parameters of β-Lactams in a Mouse Sepsis Model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002 46(5) 1340-1344.

[5] Rodriguez-Hernandez MJ, Cuberos L, Pichardo C, et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains[J]. J Antimicrob Chemother, 2001 47(4) 479-482.

[6] 曲福军, 于景翠, 孙华, 等. 阿莫西林舒巴坦酯片人体药代动力学及相对生物利用度研究[J]. 中国药房, 2003, 14(4): 225-227.

[7] 林彩, 刘松青, 代青, 等. HPLC测定烧伤患者肾脏透析排出液中头孢噻肟钠的含量[J]. 华西药学期刊, 2003, 18(1): 60-61.

编辑 黄良田

· 综述 · 文章编号 1000-2790(2005)22-2109-03

邻苯二甲酸酯类对雄性生殖系统的毒性作用

石维佳, 保庭毅

(第四军医大学唐都医院泌尿外科, 陕西 西安 710038)

【关键词】邻苯二甲酸酯类化合物, 生殖器, 男(雄)性, 基因

【中图分类号】R691.1 【文献标识码】B

0 引言

对邻苯二甲酸酯类的生殖毒性研究,始于上世纪80年代。通过近20 a的大量研究,包括动物及体外实验,证实了邻苯二甲酸酯类的生殖毒性,并得出相应的结论,如剂量-效应关系(最小无影响剂量-NOAEL),毒性机制(抗雄性激素物质作用),以及对基因表达的影响等等。而对基因表达作用的研究,主要集中于20世纪90年代末期至今。本文则对此进行相关的回顾。

1 邻苯二甲酸酯类化合物的雄性生殖系统毒性研究现状

邻苯二甲酸酯(phthalate esters, PEs)是一类脂溶性人工

合成有机化合物,主要有邻苯二甲酸二异辛酯(DEHP),邻苯二甲酸二正酯(DBP),邻苯二甲酸丁基苯酯(BBP),是全球性的环境污染物,广泛存在于空气、水体、土壤及生物体内。该类化合物与我们的日常生活密切相关,可通过饮水、进食、皮肤接触(化妆品)和呼吸进入人体,对人体健康产生不同程度的危害作用。在对啮齿类动物的研究中发现PEs具有致癌、致畸、致突变的作用^[1],研究表明该类化合物具有抗雄性激素作用,而这类作用却和已知的经典抗雄性激素有一定的区别,主要表现在其或其代谢产物均不与雄激素受体(androgen receptor, AR)发生直接的激活或是拮抗作用,因而认为其可能具有类雌激素的活性,从而可导致对雄性生殖系统的毒性作用。

目前国外对PEs类化合物的研究已得到了相当的重视,从最初的毒理学研究、生态学调查,发展到目前的生化学、分子生物学水平的研究,具有成系统、范围广、层次深的特点,而我国的研究主要集中在一些生态学的调查取样,以及基础的毒理及毒性研究,如剂量-效应研究^[2]。

2 PEs类化合物对雄性生殖系统毒性作用

2.1 对雄性胚胎的生殖系统发育的影响 对雄性胚胎的毒性的研究主要集中于对啮齿类动物(大鼠、小鼠、兔)的研究^[3-4],发现在雄性生殖系统发育的关键期给予PEs类化合物,会造成雄性生殖系统发育的毒性,主要表现在对睾丸的毒性作用,其显著特征为Leydig细胞的增生,然而此时睾酮的分泌及浓度却明显降低。通过对AR及3β-类固醇脱氢酶的分析,认为PEs类可能是引起了胚胎内雄激素的缺乏及AR的减少,从而引起了Leydig细胞的代偿性增生。同时亦发现PEs类化合物对二氢睾酮及类胰岛素肽类激素依赖的生殖系统发

收稿日期 2006-03-09; 接受日期 2006-05-10

通讯作者:保庭毅. Tel: (029)84777438 Email: real_montecristo77@sina.com

作者简介:石维佳, 硕士生(导师保庭毅). Tel: (029)84777728

Email: real_montecristo77@sina.com

育有不利影响,表现为外生殖器的畸形,泌尿生殖道距离的改变,乳头保留及睾丸下降的障碍。

2.2 对出生后雄性生殖系统的影响 实验发现 DEHP 仅能诱导未成年大鼠的睾丸毒性,且对 PE_s 诱导的睾丸毒性,处于发育期的雄性大鼠的敏感程度高于成年雄性大鼠。PE_s 诱导的睾丸毒性,其优先靶细胞为 Sertoli 细胞,并发现大剂量、快暴露时(6~12 h)即可发生。体外研究发现 PE_s 类不能诱导出与体内类似的睾丸毒性,而其单酯类的代谢产物则可以。研究^[5]表明某些 PE_s 类化合物,如 BBP 可使小鼠睾丸曲细精管和各级生精细胞产生萎缩、变性,各级生精细胞减少或消失,精子活动率下降。在另外一些研究中^[6],利用 DEHP 饮食饲喂 SD 大鼠,发现 F₀ 代在生育率及同窝仔数量上并无明显差别。而 F₁ 代在高剂量时,则表现出明显的生育率下降(实验中 20 对只有 1 对例外),另可观察到明显的附睾和阴茎的畸形。

2.3 抗雄性激素作用 PE_s 类化合物具有抗雄性激素作用,通过对 AR 转录活性的测定,发现其作用机制与 flutamide 不同,并非 AR 的拮抗剂。其对 3 种主要激素(抗穆勒氏管激素、睾酮、类胰岛素样肽类激素)依赖的雄性生殖系统发育均可产生不利影响。

3 PE_s 类化合物对雄性生殖系统相关基因表达的作用

3.1 PE_s 类化合物处理后睾丸内基因表达的研究^[7] 某些 PE_s 类化合物(DEHP)处理过的成年雄性动物睾丸中,与细胞凋亡、萎缩相关的基因,以及顶体核酸酶、结缔组织生长因子、细胞粘连酶等均与正常组织有表达差异。其中由于 PE_s 类化合物引起睾丸组织学的变化,最明显的为睾丸的萎缩,而目前认为这种萎缩机制则是由于影响了正常的细胞凋亡过程。因此,对细胞凋亡相关基因则有了详细的研究。

细胞凋亡过程包括以下级联:

Fas/FasL/FADD/caspase-8/ caspase-3

Apaf-1/ caspase-9/ caspase-2

caspase-11/ caspase-3

FADD/ caspase-10/ caspase-6

由于该试验使用的 DEHP 剂量为口服、一次性剂量,因此未在受试动物中发现明显的组织病理学改变,然而细胞凋亡过程发生变化。实验发现,低剂量 DEHP(20 mg/kg)引起 bcl-2(凋亡过程的关键基因)的增量调节,抑制了 Apaf-1/ caspase-9/ caspase-2 级联,而与低剂量 DEHP 处理后相对应的睾丸组织学改变几乎不可见。但当口服 DEHP 剂量增为 2000 mg/kg 时,凋亡过程的级联反应活跃,发现 Fas/FasL/FADD/caspase-8/ caspase-3 以及 Apaf-1/ caspase-9/ caspase-2 级联反应增加,而 bcl-2 表达减少。同时某些级联反应无明显变化, FADD/ caspase-10/ caspase-6 和 caspase-11/ caspase-3, 因此认为这两个级联反应与 DEHP 引起的正常细胞凋亡过程变化无关。对基因的单个表达检测中,看出 caspases-2, -3, -9, 以及 bcl-2 的表达发生了明显的变化,并在 DEHP2000mg/kg 处理组中检测到 10 个与凋亡相关的基因,它们分别是 caspases-2, -3, -6, -8, -9, -11, bcl-2, bcl-2 联系的 protein X (bax), Fas, 和

FasL。检测结果为 caspases-2, -3, -8, -9, bax, Fas 和 FasL 的表达明显增加,而 bcl-2 明显减少。

3.2 PE_s 类化合物对基因表达的影响 这方面的研究集中于对影响雄性胚胎生殖系统发育的激素,影响性别分化的 3 种相关激素分别为抗穆勒氏管激素(AMH-sertoli 细胞分泌),睾酮(Ts-leydig 细胞分泌)类胰岛素样肽类激素(leydig 细胞分泌)。首先,通过对 PE_s 类化合物对这 3 种激素影响的研究,认为 PE_s 类化合物主要具有类似于雌激素的作用,和经典的 AR 抗体相比,可同时引起 T 和 insl-3 的改变。而引起 insl-3 的改变则是经典的 AR 抗体所不具备的。insl-3 在雄性胚胎生殖系统发育中的主要作用为影响睾丸引带的发育。

其次,在一些实验中^[8],对妊娠 14~18 d(GD14~18) 的母鼠给予 PE_s 类化合物 DEHP, DBP, BBP 口服,并与 GD18 d 时检查胎鼠睾丸中雄性激素的生成及 insl-3 的表达。实时 RT-PCR 检测发现这些 PE_s 类化合物同时影响了雄激素和 insl-3 依赖的雄性生殖器官的发育,表现为雄性大鼠引带的完全不发育或是低常增生(延长或成丝状)-insl-3 依赖, GD 距离(泌尿生殖道距离)缩短、乳头保留、性附属器官发育不全或低常增生、尿道下裂等-雄激素依赖,隐睾症-insl-3, 雄激素共同依赖。在另外的研究中^[9],对 GD 18 d 到出生后 3 d 的雄性大鼠持续给予 PE_s 类化合物,发现大约 50% 的雄性后代出现引带的异常,虽然这种异常的发生低于附睾及睾丸异常发生率,然而却发现某些引带的异常发生时,并不伴有睾酮和 AMH 的异常。由上认为 PE_s 类化合物对 insl-3 的影响可能是抑制了其基因的表达,并在 PE_s 类化合物对 insl-3 基因表达影响的研究中证实了这一点。

3.3 PE_s 类化合物对睾酮合成中的基因表达作用^[10] 用实时 RT-PCR 技术检测了睾酮生物合成中的一些基因,发现 DBP 处理后, SRB1, StAR, P450_{scc}, 3β-HSD, c-kit, P450c17 的 mRNA 表达发生变化。其中睾酮合成的起始基因 P450_{scc}, 3β-HSD, P450c17 的表达明显减少,而 17β-HSD 则明显增长。

4 PE_s 类化合物对人群危害的预防

PE_s 类化合物主要应用于增塑剂(如 PVC 材质)及化学溶剂(如化妆品、清洁剂等)某些医疗制品(如肾透析患者使用的透析袋以及医疗上使用的聚氯乙烯血袋)也含有一定量的该类化合物。因此应当尽量避免使用含 PE_s 类化合物的制品,使用这些含有 PE_s 类化合物的制品时需要注意防护,使用后应妥善处理,对于长期接触 PE_s 生产工艺的高危人群应重点加强防护,尤其是孕产妇及婴幼儿,更应该注意避免接触或使用含 PE_s 类化合物的制品。

5 展望

PE_s 类化合物对雄性生殖系统的毒性研究,目前还处于探索阶段,仍有许多问题尚待解决,如 PE_s 类化合物在毒性作用过程中是否具有特异性的基因表达影响、对基因表达影响的剂量-效应关系、对基因表达影响和生物组织学变化的对应关系、预防的药物途径等等,尤其是目前的研究多为动物或体外研究,对人类的影响基本上是通过评估或预测而得,因此

PEs 对人类生殖系统影响的具体途径、机制等都需要进一步的研究证实。

【参考文献】

- [1] Rochelle W, Christina B, Melissa C, et al. Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats [J]. *Reprod Toxicol*, 2004, 18: 241-264.
- [2] Zhang YH, Jiang XZ, Chen BH. Reproductive and developmental toxicity in F1 Sprague-Dawley male rats exposed to di-n-butyl phthalate in utero and during lactation and determination of its NOAEL [J]. *Reprod Toxicol*, 2004, 18: 669-676.
- [3] Higuchi, Jennifer S, Palmer L, et al. Effects of Dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 72: 301-313.
- [4] Gray J, Ostby J, Furr J, et al. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 58(2): 350-365.
- [5] Janet YU, Kevin CR, Lan KN, et al. Effect of butyl benzyl phthalate on reproduction and zinc metabolism [J]. *Toxicology*,

2001, 159: 55-68.

- [6] Tanaka T. Reproductive and neurobehavioural toxicity study of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) administered to mice in the diet [J]. *Food Chem Toxicol*, 2002, 40: 1499-1506.
- [7] Kazuyasu K, Kaoru T, Masashi Y, et al. Gene expression analysis of the rat testis after treatment with di(2-ethylhexyl) phthalate using cDNA microarray and real-time RT-PCR [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 38: 117-124.
- [8] Vickie SW, Christy L, Johnathan F, et al. Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced insl3 gene expression in the fetal rat testis [J]. *Toxicol Lett*, 2004, 146: 207-215.
- [9] Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, et al. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 58(2): 350-365.
- [10] Norman JB, Suzanne LP, Duncan GW, et al. Quantitative changes in gene expression in fetal rat testes following exposure to di(n-butyl) phthalate [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 73: 431-441.

编辑 吴涛

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2006)22-2111-01

罕见布卡氏征 II 型合并门静脉系统栓塞 1 例的护理

杨华, 李嶸, 屈宏英

(第四军医大学西京医院血管外科, 陕西 西安 710033)

【关键词】布卡氏征 II 型, 门静脉, 栓塞

【中图分类号】R544 【文献标识码】B

0 引言 布卡氏综合征(Budd-Chiari Syndrome)是由肝静脉和/或其开口上段下腔静脉阻塞性病变引起的一种肝后性门脉高压症。布卡氏征 II 型指下腔静脉弥漫性狭窄或阻塞^[1]。我科 2006-09-18 急诊收治 1 例布卡氏征 II 型合并门静脉系统栓塞患者, 查阅文献发现, 该病十分罕见, 且治疗困难、预后差。Murad 等^[2]报道西方国家 1984/2001 的 17 a 间仅发生 18 例, 5 a 生存率仅为 48%。现将该病例的护理体会报道如下。

1 临床资料 患者男性, 38 岁, 因腹痛、腹胀 3 d 急诊入院。查体发现肝脾肿大、腹水、腹壁静脉曲张、双下肢浅静脉曲张并重度色素沉着、足靴区皮肤溃疡。MRI 及 B 超检查提示下腔静脉全段狭窄, 右房入口处内径 11 mm, 肾静脉水平内径 7 mm, 双侧髂总静脉、髂外静脉、股静脉广泛狭窄合并少量血栓形成, 门静脉、脾静脉、肠系膜上静脉全段闭塞。实验室检查

提示白细胞、转氨酶、胆红素升高。经以上症状、体征及检查确诊为布卡氏征 II 型合并门静脉、脾静脉、肠系膜上静脉栓塞。因该患者下腔静脉至股静脉广泛狭窄、门静脉系统全段闭塞, 手术或介入治疗均无法进行, 经科室讨论后决定采用溶栓、抗凝、祛聚及对症治疗, 建立两路静脉通道, 其中一路生理盐水 60 mL + 尿激酶 10 万 U + 肝素 1000 U 微量泵持续静滴, 每 2 h 一次, 24 h 总量为尿激酶 120 万 U、肝素 12 万 U。另一路给予祛聚、抗炎、保肝及对症治疗。

2 护理体会 向患者介绍药物溶栓治疗的目的、方法与可能出现的并发症, 使其对此治疗有比较详细的了解, 以解除紧张情绪, 减轻心理负担。溶栓及抗凝过程中严密观察患者病情变化, 观察尿量及尿液颜色。注意呼吸、脉搏氧变化, 询问有无胸闷、气短等不适, 以尽早发现治疗期间由于下肢血栓脱落引起的肺栓塞。因患者门脉系统完全闭塞, 小肠血液主要通过奇、半奇静脉等侧支回流, 肠道食物吸收后失去肝脏解毒作用, 可能引发肝昏迷, 所以应密切注意患者神志变化, 并叮嘱患者进清淡、低蛋白食物。普通输液通道每日拔针时注意针眼渗血情况, 询问有无齿龈出血、尿色发红、皮肤瘀斑等出血表现, 进行血压监测并保持血压正常稳定。

【参考文献】

- [1] 汪忠镐. 布加综合征 [A] // 段志泉, 张强. 实用血管外科学 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1999: 603-612.
- [2] Murad SD, Valla DC, de Groen PC, et al. Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari Syndrome combined with portal vein thrombosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 83-90.

编辑 袁天峰

收稿日期 2006-10-25; 接受日期 2006-10-31

作者简介 杨华, 护师. Tel: (029) 84775271 Email: vsular4@fmmu.edu.cn