



外源物发育毒性的代谢损伤机制 及其影响因素



- 武汉大学基础医学院 郭喻
- 发育源性疾病湖北省重点实验室
 - guoy@whu.edu.cn





提纲

1. 外源物发育毒性及代谢机制
2. 孕期PA_s暴露中的母-胎盘-胎儿因素
3. PA_s发育毒性的早期综合防治策略





外源物发育毒性

发育毒性:

亲代接触外源性理化因素对子代造成的有害作用，表现为致畸、功能不全或异常、生长迟缓、死亡。



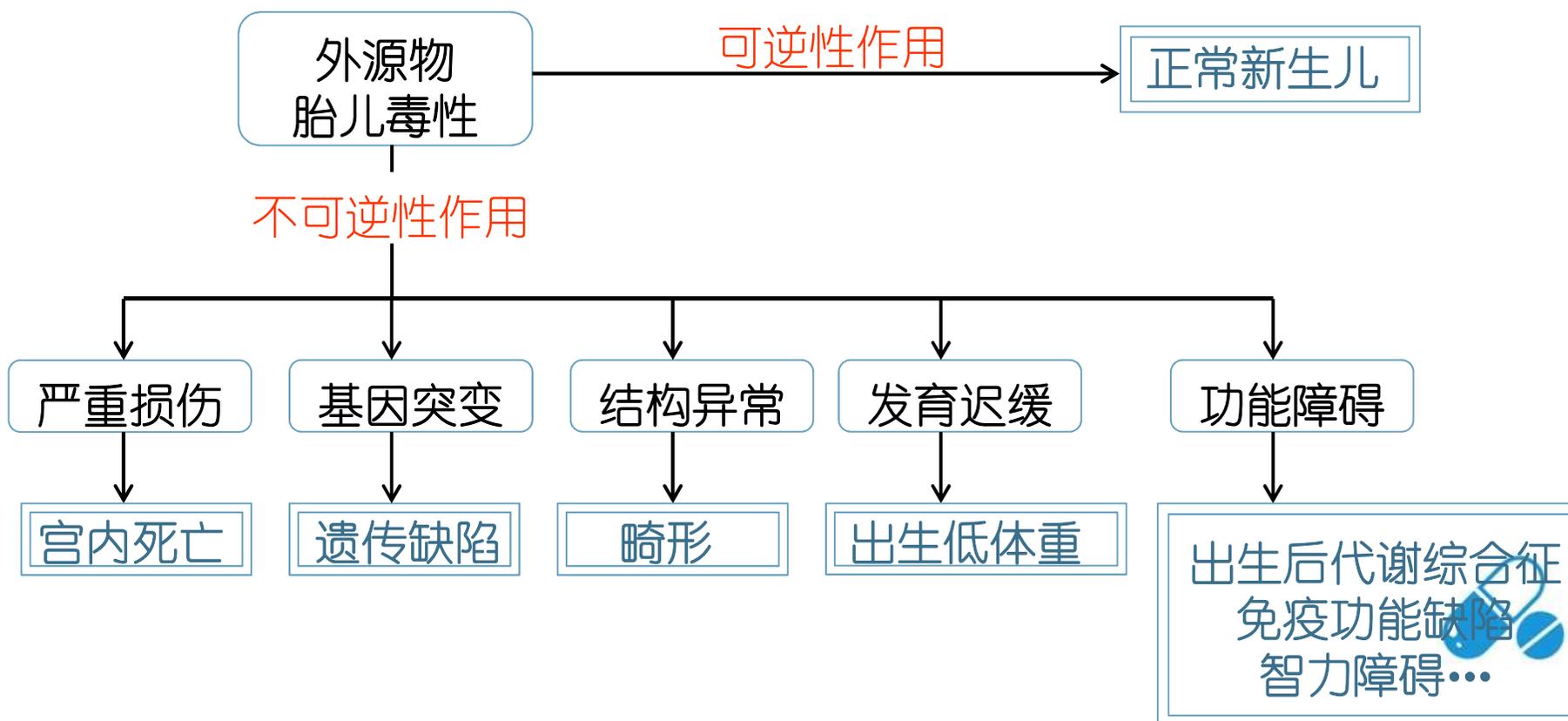
发育毒物外源物:

- 环境毒物类：如烟雾(尼古丁)、空气污染物
- 药物类：如甾体激素、抗甲状腺药、抗生素
- 食品及饮料类：如酒(乙醇)、咖啡、茶、可乐





外源物发育毒性的后果



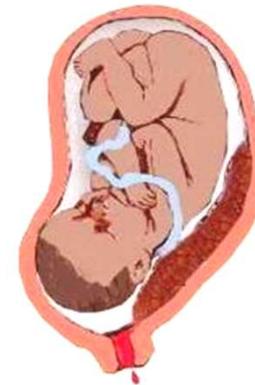


外源物致胎儿发育毒性的机制

多种机制：

- 神经内分泌发育编程改变
- 表观遗传修饰异常
- 宫内经代谢造成损伤

.....

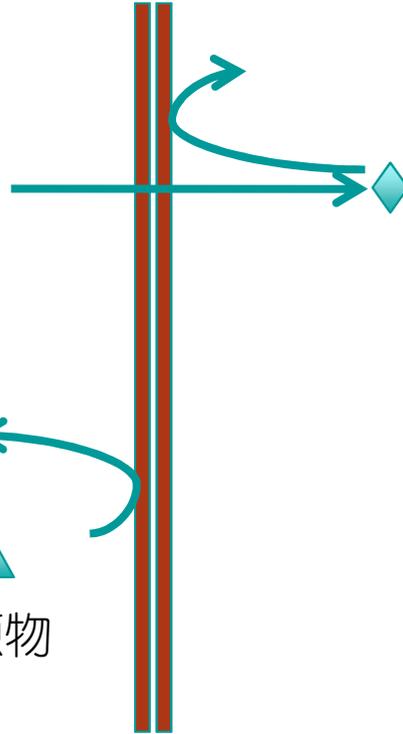
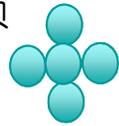




宫内外源物的代谢损伤



小分子、
脂溶性物质



代谢产物



极性外源物

胎盘屏障



Krauer B. Drug kinetics in pregnancy 1977

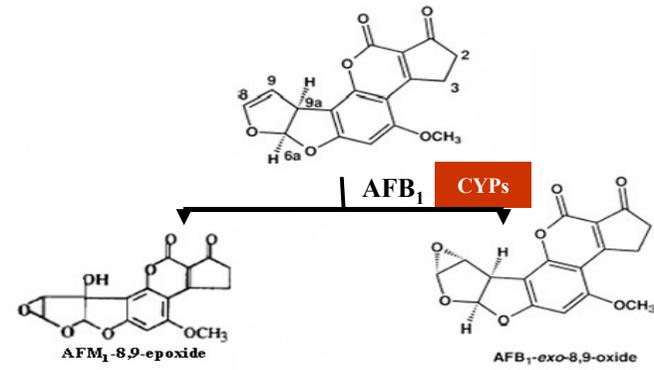


代谢损伤机制

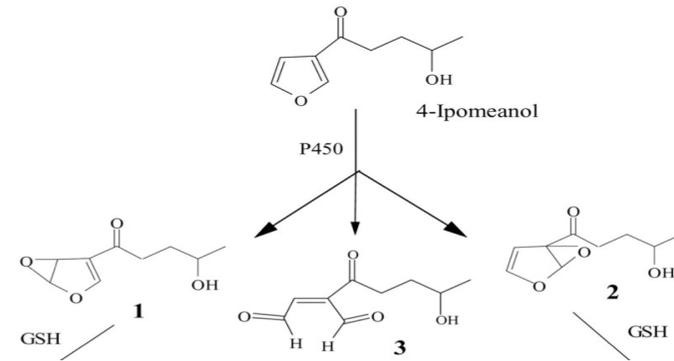


为什么发霉的花生不能吃？
变质的土豆对人体有害吗？





黄曲霉毒素

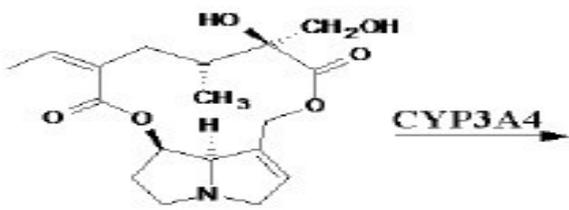


甘薯苦醇



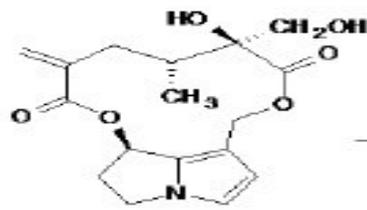


CYP酶介导的代谢活化



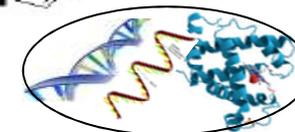
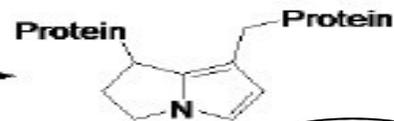
外源性毒物

CYP3A4



活性代谢产物

Protein



DNA/RNA/Protein



代谢活化

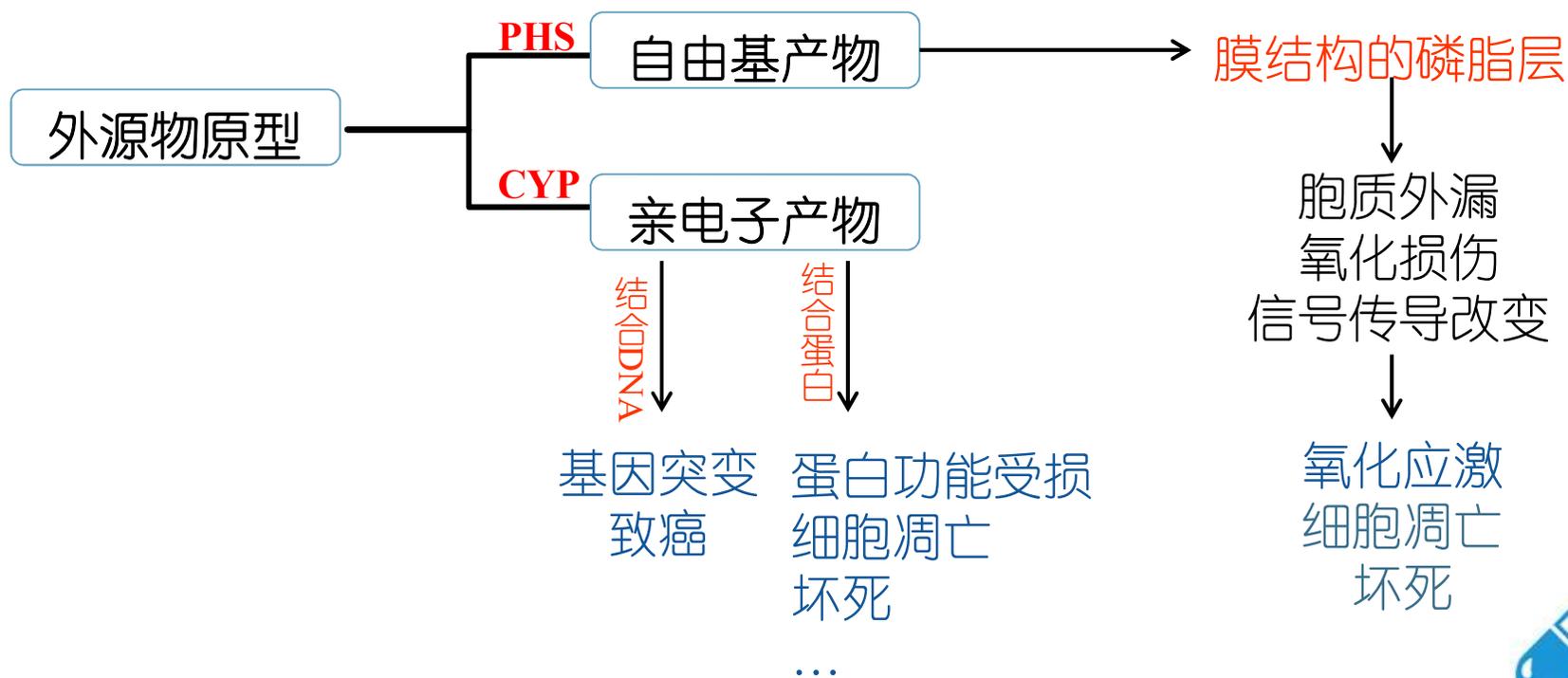


vivlan.com





活性代谢产物的类型





代谢损伤的解毒途径

- 还原型谷胱甘肽(**GSH**): 直接与亲电子产物结合
- 超氧化物歧化酶(**SOD**): 将超氧化物自由基还原成过氧化氢
- 过氧化氢酶(**CAT**): 还原过氧化氢为水和氧
- 谷胱甘肽氧化酶(**GPx**): 还原过氧化氢为水和氧
- 抗氧化物质(**Vit C, VitE, 槲皮素**)

.....





外源物代谢损伤中的母体因素

对胎儿的保护作用：

- 减少外源物进入胎儿
- 清除部分活性代谢产物



加重胎儿损伤：

- 妊娠期肝内胆汁淤积症 (ICP)
- 母源性高糖皮质激素





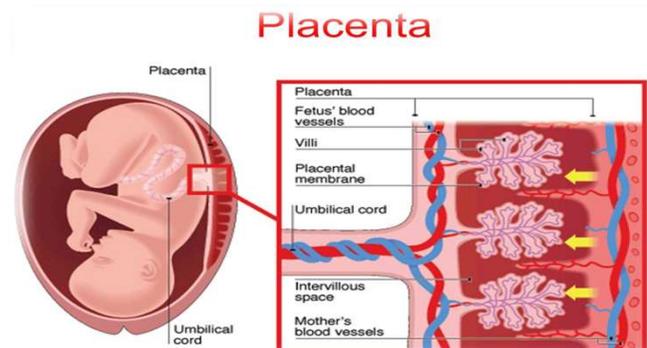
外源物代谢损伤中的胎盘因素

对胎儿的保护作用：

- 胎盘屏障
- 清除活性代谢产物

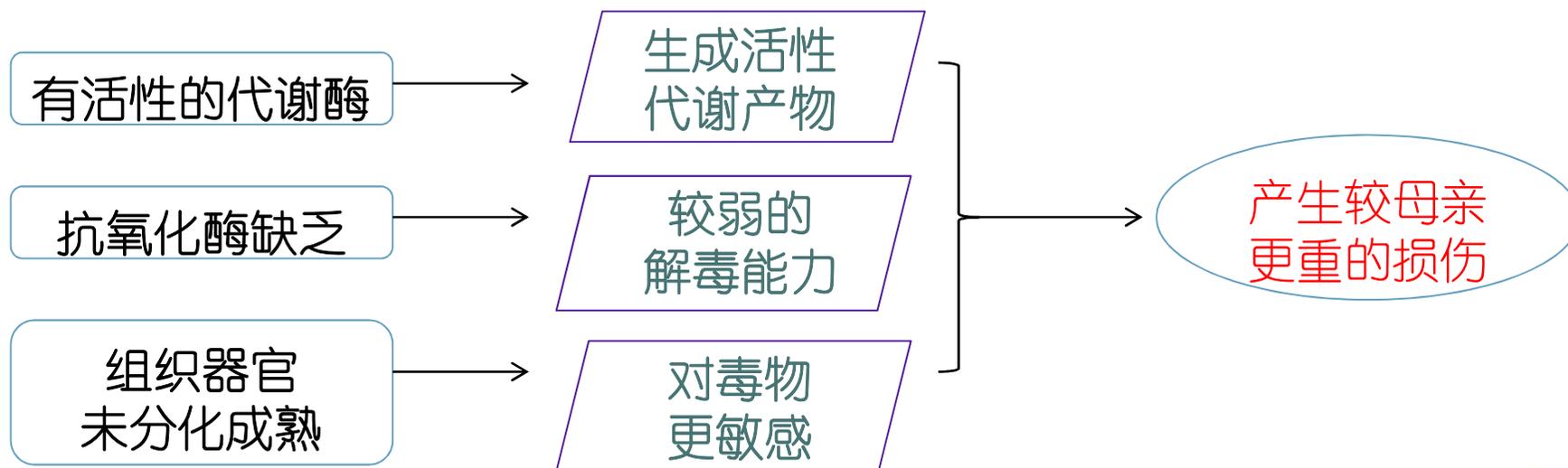
加重胎儿损伤：

- 胎盘功能受损
- 血管狭窄导致宫内缺血缺氧





外源物代谢损伤中的胎儿因素





吡咯里西啶生物碱类 (PAs)

吡咯里西啶生物碱类 (PAs) 一分布广泛

- 直接途径：含PAs的传统中药、补剂和茶
- 间接途径：食物污染

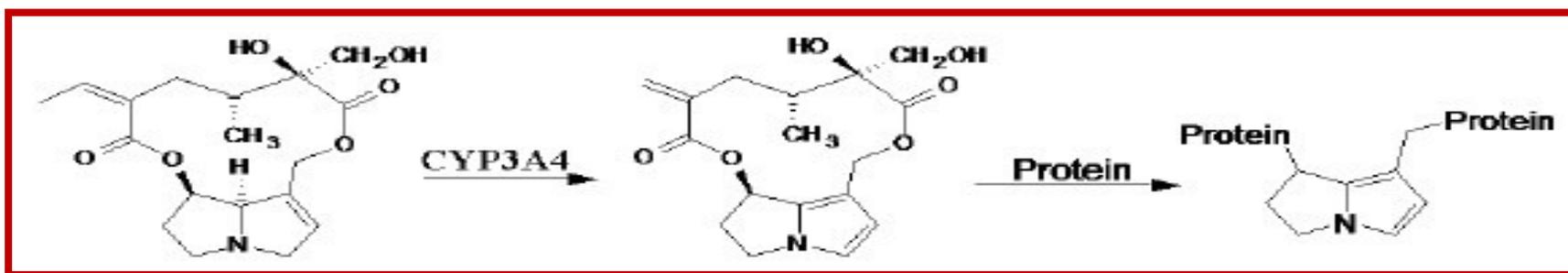
人体暴露于PAs的可能性极大





PAAs的肝毒性机制

PAAs本身并无毒性，但PAAs在成人肝脏经CYP3A4代谢后形成吡咯代谢物，后者具有很强的亲电子性，可与胞内多种重要的亲核物质（如蛋白质、DNA）形成加合物，导致细胞的凋亡或死亡。





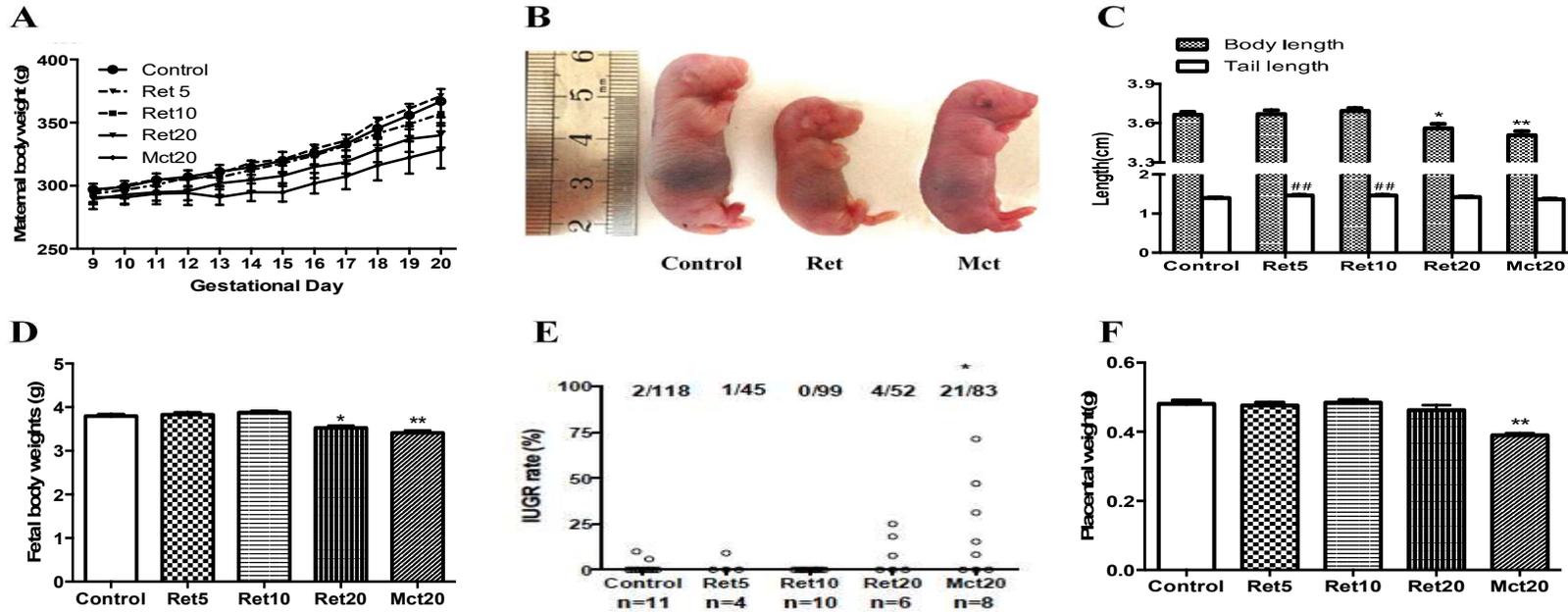
PAs对胎儿的毒性

- 1942年有报道关于PAs的胎儿毒性，主要表现为肝、肾损伤。
- 研究表明，孕期母亲PAs暴露后胎儿患有肝静脉阻塞综合症
- 大鼠孕12天以后给予倒千里光碱（一种PA）导致死胎发生
- 动物实验表明，孕期PAs暴露可以引起宫内发育迟缓（IUGR）

Peterson .et al , 1988; Sundareson et al , 1942



PAs的发育毒性

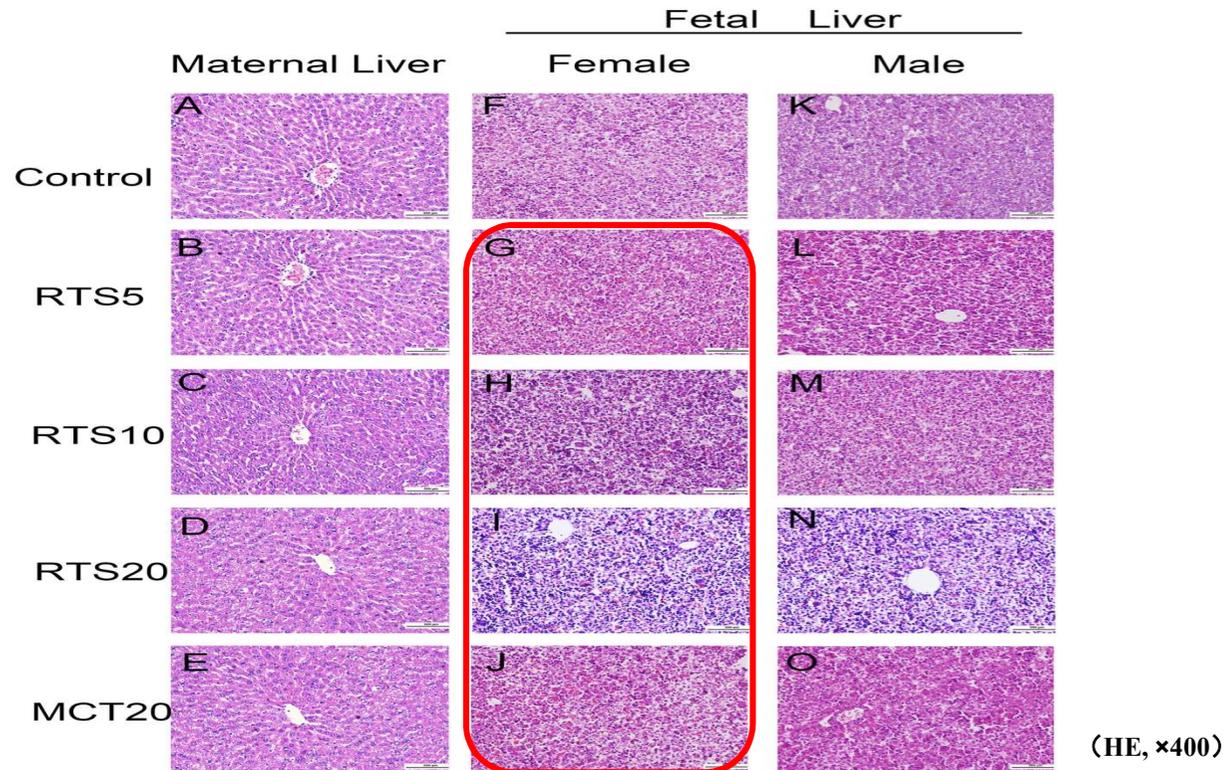


孕期倒千里光碱 (retrorsine, Ret)或野百合碱 (monocrotaline, Mct) 暴露可导致母鼠体重增长缓慢, 胎鼠宫内发育迟缓率增加。





PAs对母胎肝形态学的影响

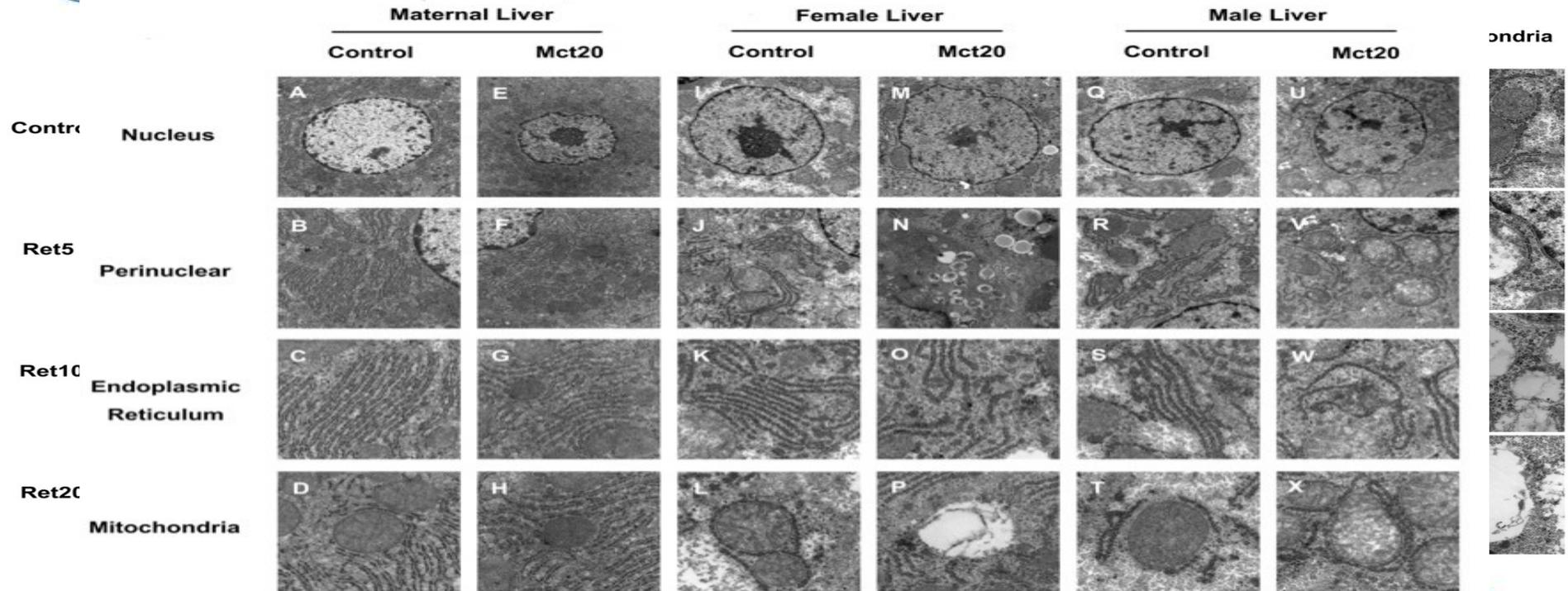


孕期Ret或Mct暴露可导致胎肝空泡样间质细胞增多，以雌性更为明显，但对母肝无明显影响





PAs对母胎肝超微结构的影响



孕期野百合碱 (孕中期) 暴露可导致胎肝内暴露导致胎肝内
 线粒体中空, 电子密度降低, 线粒体膜紊乱, 线粒体膜电势降低, 线粒体膜电势降低, 线粒体膜电势降低
 (透射电镜, ×4000-20000)





提纲

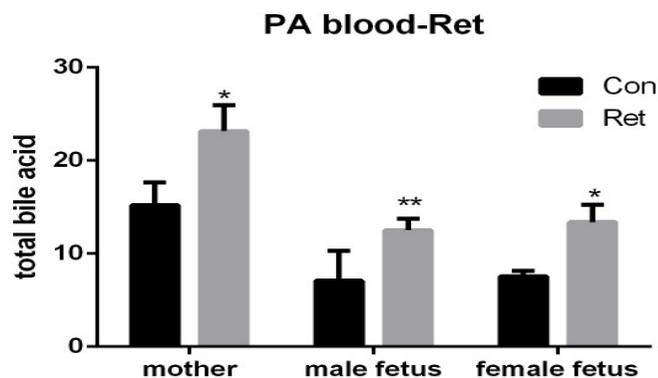
1. 外源物发育毒性及代谢机制
2. 孕期PA_s暴露中的母-胎盘-胎儿因素
3. PA_s发育毒性的早期综合防治策略



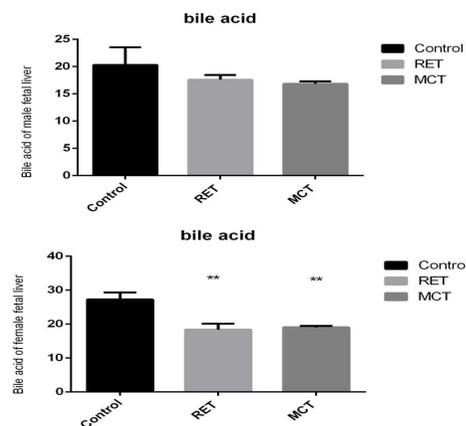


PA_s导致母鼠妊娠期胆汁淤积

血胆汁酸浓度



胎肝组织胆汁酸含量



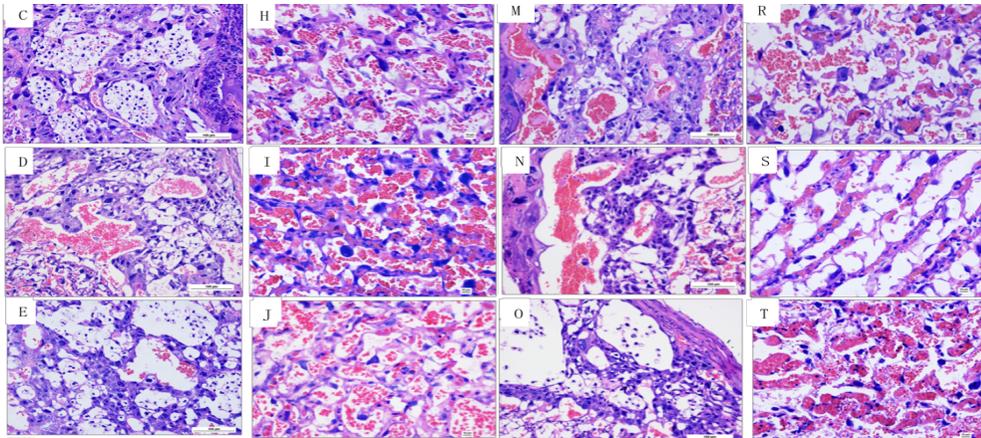
PA_s可导致母鼠发生ICP，增加胎血胆汁酸水平



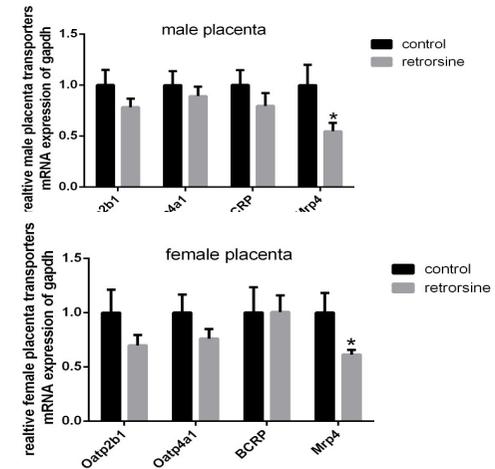


PAs导致胎盘形态、转运功能的影响

胎盘形态



胎盘转运体表达

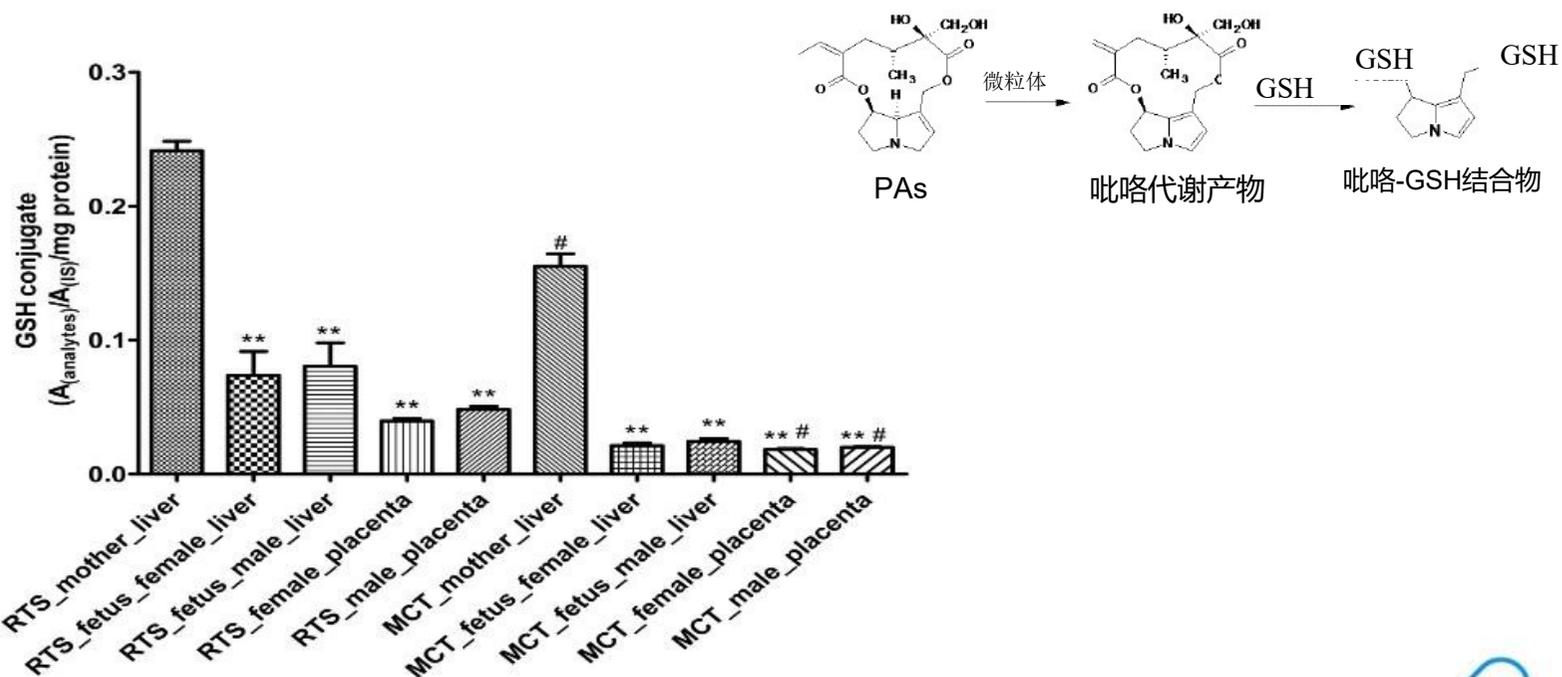


PAs可导致胎盘绒毛结构破坏，胆汁酸转运功能降低。





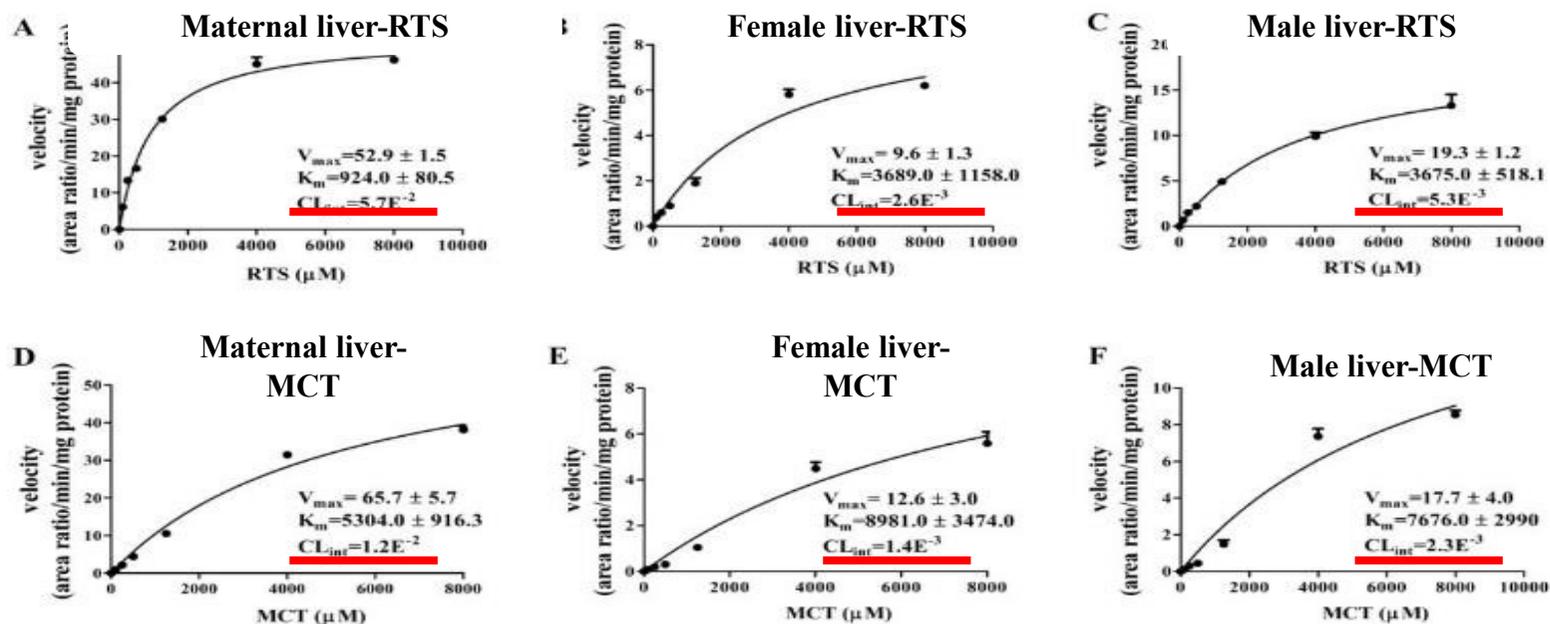
母胎肝及胎盘微粒体的吡咯-GSH结合物



胎肝及胎盘具有代谢PAs能力，但低于母肝。胎肝对PAs代谢有性别差异



PAs在母、胎肝微粒体中的酶促动力学

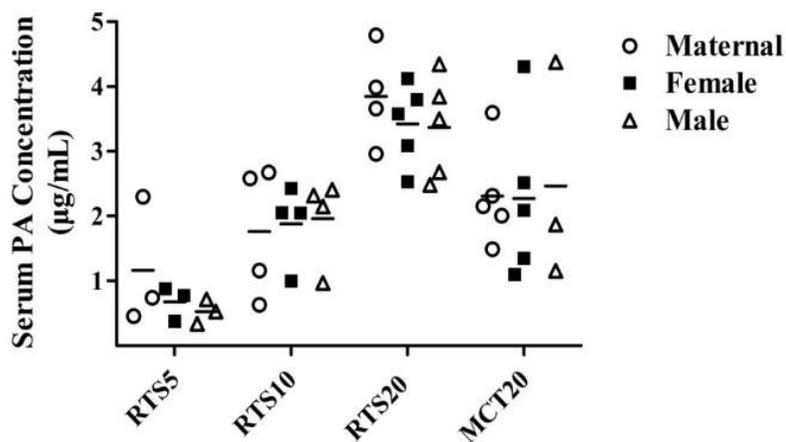


母肝微粒体对PAs的代谢活性高于胎肝，胎肝中雄性高于雌性

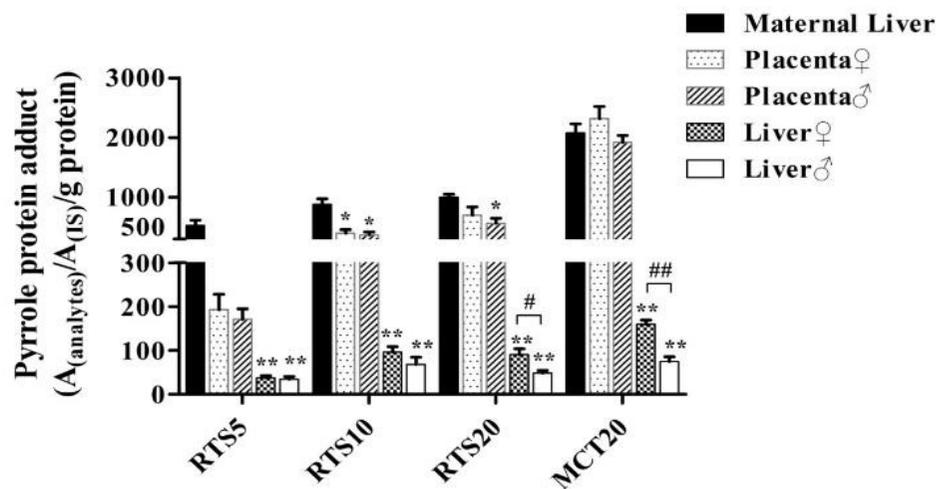


母、胎血PAs浓度及组织PAs代谢产物含量

血PAs浓度



组织吡咯结合物含量

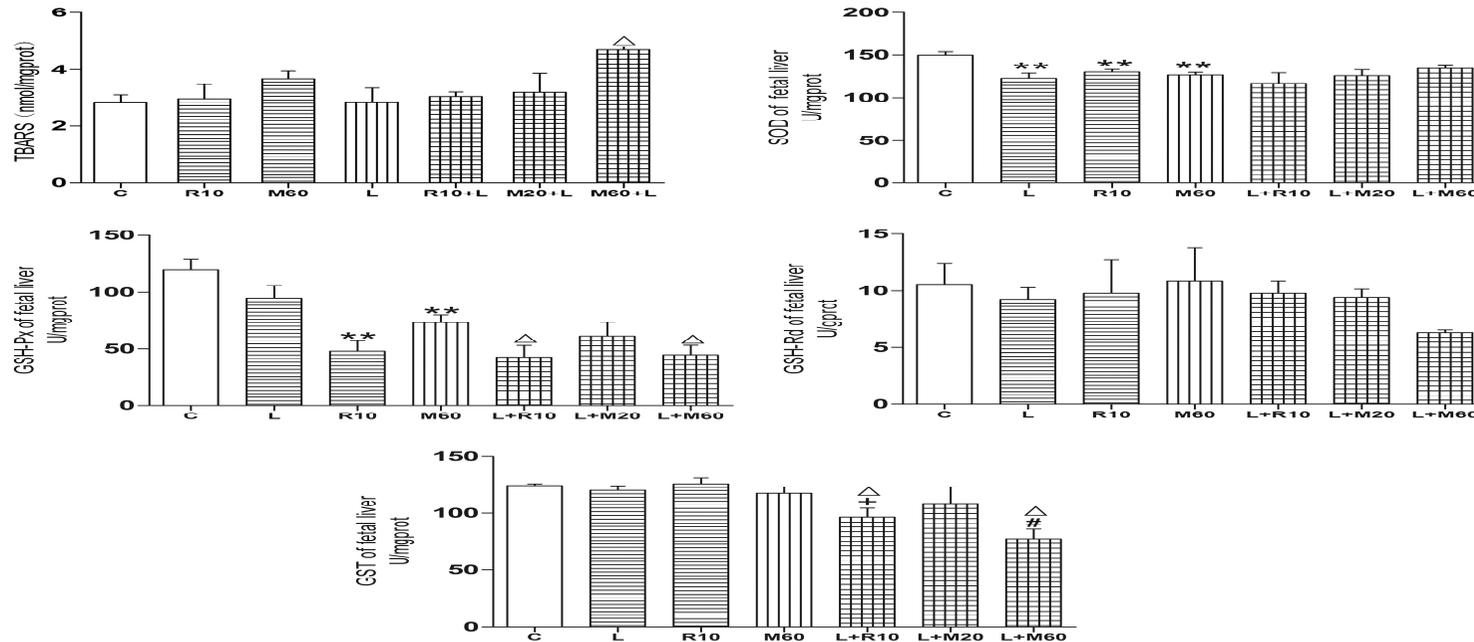


PAs可通过胎盘屏障，在胎肝及胎盘代谢。胎肝对PAs的代谢具有性别差异





PAs对胎肝氧化还原系统的影响



PAs可增加胎肝脂质过氧化物含量，降低抗氧化酶活性



提纲

1. 外源物发育毒性及代谢机制
2. 孕期PA_s暴露中的母-胎盘-胎儿因素
3. PA_s发育毒性的早期综合防治策略





PAs发育毒性的预测和治疗策略

各类抗氧化物质对吡咯里西啶生物碱毒性的保护作用

抗氧化物质	毒性保护作用
N-乙酰半胱氨酸	减轻线粒体损伤，抑制肝细胞凋亡
槲皮素	抑制细胞凋亡，改善氧化应激状态
柚皮素	联合精氨酸能改善野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压症，减轻氧化应激，还可抑制代谢酶活性
膳食鱼油	逆转野百合碱引起的肝肺炎症及纤维化，防止肝细胞空泡形成



Thank You

