

## 依立雄胺对大鼠、犬和人精子活力的影响

吴建辉, 朱 焰, 孙祖越\*

(上海市计划生育科学研究所计划生育药具国家重点实验室, 中国生育调节  
毒理检测中心, 上海 200032)

**摘要:**目的 用更敏感的指标评价依立雄胺的生殖毒性。方法 将精悬液与不同浓度的依立雄胺共育 1 h, 2 h 后, 借助计算机辅助分析系统录像分析精子活力参数的变化。结果 大鼠精子给予终浓度为 0.6, 6 和 60  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的依立雄胺 1 h 后, 精子活率 (MOT) 较对照组分别下降 19.0%, 18.0%, 16.0%; 2 h 后, 中高剂量组的 MOT 较对照组分别下降 9.0%, 10.0%, 且高剂量组的前向性降低。Beagle 犬给予终浓度 0.6, 6 和 60  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  依立雄胺 1 h 后 MOT 较对照组呈下降趋势, 但无显著性差异, 2 h 后 MOT 较对照组分别下降 31.0%, 24.9%, 28.3%。人精子体外给药实验中, 给予终浓度为 0.12, 0.24 和 0.96  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的依立雄胺 2 h 后, 曲线运动速度、直线运动速度较对照组呈下降趋势, 但无显著性差异, 而高剂量组的精子头侧摆幅度、精子尾摆动性及 MOT 较对照组分别下降 28.0%, 5.0%, 15.0%。结论 依立雄胺对精子具有一定的直接毒性, 这种毒性存在种属差异, 且不表现为剂量-反应关系。

**关键词:** 依立雄胺; 精子活率; 大鼠; 犬; 人类

中图分类号: R983

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2002)05-0363-05

良性前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是困扰中老年男性的常见病之一, 由于前列腺增大而导致一系列的临床症状。依立雄胺 (epris-

teride), 化学名 17 $\beta$ -(*N*-叔丁基-胺基-甲酰基)雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (17 $\beta$ -*N*-*t*-butylcarboxamide-androst-3,5-diene-3-carboxylic acid), 一种新型的反竞争性甾体 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂, 开发应用于 BPH 的治疗。依立雄胺特异性作用于前列腺, 同时对精囊、附睾存在一定的作用<sup>[1]</sup>。患者长期服用一种竞争性的甾体 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂非那雄胺出现精液量减少和性欲降低等副作用。依立雄胺是否存在男性生殖毒副作用, 目前还没有相关明确的报告。以往评价一种化合物对男性生殖系统的潜在危害一般通过检查大鼠或小鼠的生育率, 现在认为对啮齿类动物而言, 生育率并不是一个非常敏感的指标, 因为啮齿类动物产生的精子远高于基本生育的需要, 而人类产生的精子要少于啮齿类动物。考虑到此种情况, 已经修改及正在修改的测试程序都包含精子计数和精子质量评价两方面内容<sup>[2]</sup>, 其中, 精子质量评价包括精子活力和精子形态学的评价。精子数量和精子质量成为生殖毒理学评价中的重要观察指标。屠曾宏等<sup>[3]</sup>认为依立雄胺对大鼠的精子生成数量无明显影响, 王晓东等<sup>[4]</sup>则观察到依立雄胺减少 SD 大鼠精子数量。一种药具有男性生殖毒副作用, 最先反映为精子活力的改变, 本试验通过测试依立雄胺体外毒性, 为进一步的生殖毒性研究提供参考依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材料

SD 雄性大鼠 6 只, 体重 220~300 g, 约 90 d 龄, 购于 SIPPR/BK 公司。依立雄胺, 购于中国科学院有机化学研究所, 纯度 99.86%。M199 培养液, 取 M199 培养基 (Gibco 公司) 9.5 g,  $\text{NaHCO}_3$  2.4 g, HEPES (Sigma 公司) 4.76 g, 溶于 1000 mL 双蒸水中, 用滤菌器抽滤除菌, 分装后 -20 $^{\circ}\text{C}$  保存, 临用前加 0.5% (W/V) 小牛血清 (Gibco 公司), pH 值调至 7.35~7.45。WLJY-9000 型伟力彩色精子质量检测

收稿日期: 2002-01-07 接受日期: 2002-06-24

基金项目: 上海市科技启明星计划基金资助项目 (99QB14007)

作者简介: 吴建辉 (1976-), 男, 江西省吉安市新干县人, 硕士研究生, 主要从事前列腺疾病治疗药物的研究。

\* 联系作者 Tel: (021)64043044,

E-mail: sunzy64@163.com

系统,北京伟力新世纪科技发展有限公司。隔水式电热恒温培养箱,上海市跃进医疗器械一厂。

## 1.2 精悬液的准备

大鼠在标准的动物房适应性地饲养 1 周后,取 SD 雄性大鼠,颈椎脱臼法处死,按文献报道,采用扩散法获取精子<sup>[2]</sup>。精子悬液保存在恒温培养箱中备用。整个实验操作过程室温保持在 30℃。

## 1.3 给药

将精子悬液轻轻混匀,分别吸取 20  $\mu\text{L}$  精悬液加入到预温的盛有 1 mL M199 培养液的 Eppendorf 管中,调整精子浓度为每毫升  $(5.8 \sim 6.2) \times 10^5$  精子。将精液样品分成溶剂对照组,终浓度为 0.6, 6 和 60  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  依立雄胺组。充分混匀后,置于 37℃ 的隔水式恒温培养箱中孵育,分别于给药 1 h 和 2 h 后应用精子质量检测系统检测精子活力。

## 1.4 检测方法

吸取 5  $\mu\text{L}$  精子悬液至预温的血球计数板样品槽中(深度 100  $\mu\text{m}$ ),将血球计数板置于 37℃ 的显微镜载物台上,于  $\times 4$  物镜下通过摄像机和录像机记录精子运动图像,分析精子的运动轨迹。每个样品分析 10 ~ 12 个视野,每个视野 10 ~ 15 s,共记录 200 个精子。

## 1.5 Beagle 犬精子体外给药实验

6 只 2 年龄的性成熟的雄性 Beagle 犬(购于 SIPPR/BK 公司),体重 12 ~ 21 kg,参照扩散法<sup>[2]</sup>获取精悬液后,用粗的玻璃棒轻缓混匀精悬液,分别吸取 20  $\mu\text{L}$  精悬液至盛有 1 mL 预温的 M199(配制方法同前,临用前调 pH 至 6.6 ~ 6.8<sup>[5]</sup>)培养液的 Eppendorf 管中,调整精悬液浓度为每毫升  $(6.07 \pm$

$1.47) \times 10^6$  精子,将精液样品分成溶剂对照组,终浓度为 0.6, 6 及 60  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  依立雄胺组,混匀后,置 37℃ 隔水式恒温培养箱中孵育。分别于给药 1 h 和 2 h 后  $\times 10$  物镜下进行录像,检测方法同前。

## 1.6 人精子体外给药实验

志愿者禁欲至少 3 d,以手淫法采集的精液置 37℃ 隔水式恒温培养箱内液化后,按 WHO 标准检查正常,用于实验。将液化精液全部置入干净的 10 mL 离心管中,加预温至 37℃ 的简化输卵管液(simplified tubal fluid, STF)<sup>[6]</sup>, 600  $\times g$  离心(日本日立公司 HIMAC 高速离心机)5 min,弃精浆,加 STF 至 5 mL 混匀, 600  $\times g$  离心 5 min,去除上清液,留底部的精子沉淀,加入 STF 悬浮混匀,调整精悬液的浓度至每毫升  $5 \times 10^6$  精子,分别吸取 1 mL 精悬液至 Eppendorf 管中。将精液样品分成溶剂对照组,终浓度为 0.12, 0.24 及 0.96  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  依立雄胺组,溶剂对照组给予等量的溶剂。混匀,置 37℃ 隔水式恒温培养箱孵育。分别于给药后 1 h 和 2 h 于  $\times 10$  物镜下进行录像,检测方法同前。

## 1.7 数据的统计与分析

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,数据处理先进行 ANOVA 分析,然后采用 LSD 法比较两组间的差异。

## 2 结果

### 2.1 大鼠精子体外给药试验

大鼠附睾精子给药 1 和 2 h 后,测定的各项指标如表 1 所示。给予依立雄胺 1 h 后,各剂量组

Tab 1. Effect of epristeride treatment *in vitro* for 1 and 2 h on the motion of rat sperm

Epristeride / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	VCL / $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	VSL / $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	VAP / $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	MAD / $^\circ$	ALH / $\mu\text{m}$	BCF /HZ	LIN /%	WOB /%	STR /%	MOT /%
After 1 h										
Control	44 $\pm$ 11	16.7 $\pm$ 5.6	22.0 $\pm$ 5.7	66 $\pm$ 12	0.69 $\pm$ 0.17	5.06 $\pm$ 0.30	45.8 $\pm$ 15.5	61.7 $\pm$ 8.1	70 $\pm$ 17	74 $\pm$ 13
0.6	42 $\pm$ 5	14.7 $\pm$ 3.2	20.5 $\pm$ 3.3	72 $\pm$ 10	0.81 $\pm$ 0.18	5.08 $\pm$ 0.13	34.8 $\pm$ 4.9	53.3 $\pm$ 4.7	62 $\pm$ 5	55 $\pm$ 13*
6	44 $\pm$ 6	13.6 $\pm$ 2.3	20.6 $\pm$ 2.0	80 $\pm$ 10	0.69 $\pm$ 0.13	5.13 $\pm$ 0.10	31.2 $\pm$ 4.2	50.5 $\pm$ 3.7*	59 $\pm$ 5	56 $\pm$ 6**
60	41 $\pm$ 6	12.2 $\pm$ 1.5	19.3 $\pm$ 2.5	74 $\pm$ 10	0.72 $\pm$ 0.21	5.19 $\pm$ 0.17	31.7 $\pm$ 6.3	51.3 $\pm$ 4.2	59 $\pm$ 7	58 $\pm$ 10*
After 2 h										
Control	48 $\pm$ 4	16.3 $\pm$ 4.3	22.7 $\pm$ 3.5	83 $\pm$ 9	0.79 $\pm$ 0.19	5.12 $\pm$ 0.11	34.5 $\pm$ 7.4	50.3 $\pm$ 5.8	64 $\pm$ 6	63 $\pm$ 7
0.6	42 $\pm$ 7	14.1 $\pm$ 2.5	20.0 $\pm$ 3.2	80 $\pm$ 9	0.66 $\pm$ 0.20	5.24 $\pm$ 0.14	36.3 $\pm$ 7.2	52.8 $\pm$ 4.6	66 $\pm$ 8	59 $\pm$ 9
6	48 $\pm$ 8	13.1 $\pm$ 2.8	20.7 $\pm$ 3.4	82 $\pm$ 8	0.81 $\pm$ 0.35	5.26 $\pm$ 0.27	27.2 $\pm$ 4.7	47.5 $\pm$ 2.4	56 $\pm$ 10	54 $\pm$ 13*
60	45 $\pm$ 7	12.3 $\pm$ 2.6	20.1 $\pm$ 2.3	80 $\pm$ 12	0.76 $\pm$ 0.19	5.18 $\pm$ 0.23	29.7 $\pm$ 1.8	49.7 $\pm$ 4.2	57 $\pm$ 3*	53 $\pm$ 6*

VCL: curvilinear velocity, it refers to the actual velocity of sperm; VSL: straight-line velocity, it refers to the relative velocity of sperm; VAP: average path velocity; MAD: average moving degree; ALH: amplitude of lateral head displacement; BCF: beat/cross frequency; LIN: linearity; WOB: wobble; STR: straightness; MOT: percentage of motile sperm.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , compared with control group.

**Tab 2. Effect of epristeride treatment *in vitro* for 1 and 2 h on the motion of Beagle dog sperm**

Epristeride / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	VCL / $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	VSL / $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	VAP / $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	MAD / $^{\circ}$	ALH / $\mu\text{m}$	BCF /HZ	LIN /%	WOB /%	STR /%	MOT /%
After 1 h										
Control	27.7±2.2	13.2±1.9	16.9±2.0	51.7±1.7	0.59±0.14	5.08±0.04	48.4±2.1	65.9±1.7	71.4±1.4	81.5±10.0
0.6	27.4±1.0	12.5±1.1	16.2±0.6	50.8±1.4	0.55±0.07	5.00±0.22	49.8±5.0	67.1±3.1	71.4±4.9	65.2±6.4
6	35.1±1.8*	14.8±0.4	19.2±0.07	58.0±3.2*	0.61±0.02	4.89±0.22	46.3±4.1	62.7±4.3	70.5±2.7	63.6±5.4
60	33.7±2.0*	15.4±1.3	19.6±1.2	58.4±3.2*	0.70±0.17	5.02±0.24	47.3±3.6	64.2±4.2	71.2±2.9	65.9±8.8
After 2 h										
Control	26.9±3.4	12.8±0.9	16.9±1.3	44.5±4.1	0.57±0.07	4.96±0.09	49.7±5.6	68.7±1.8	69.1±5.6	80.8±13.6
0.6	30.5±4.7	13.9±4.2	17.9±4.2	50.5±7.8	0.58±0.27	5.04±0.27	48.0±5.3	65.8±4.8	70.3±5.0	49.8±2.7*
6	28.8±2.9	14.4±1.9	18.3±2.0	48.6±2.1	0.66±0.08	5.04±0.22	50.7±3.2	67.6±1.9	70.7±4.3	55.9±6.9*
60	29.3±8.1	13.5±1.8	17.4±2.4	49.3±15.1	0.56±0.08	4.98±0.18	49.4±7.0	66.8±7.4	70.9±2.7	52.5±3.0*

$\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ . \*  $P < 0.05$ , compared with control group.

**Tab 3. Effect of epristeride treatment *in vitro* for 1 and 2 h on the motion of human sperm**

Epristeride / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	VCL / $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	VSL / $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	VAP / $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	MAD / $^{\circ}$	ALH / $\mu\text{m}$	BCF /HZ	LIN /%	WOB /%	STR /%	MOT /%
After 1 h										
Control	53±15	38±14	42±14	46±9	2.1±0.7	6.1±1.5	64±11	78±8	83±7	72±10
0.12	54±15	38±15	43±14	46±3	2.1±0.7	6.3±1.9	63±12	77±6	81±10	71±12
0.24	56±15	42±16	45±15	46±11	2.1±0.8	6.1±2.0	67±14	77±9	84±10	71±14
0.96	59±10	44±9	48±9	46±10	2.2±0.8	5.8±1.6	67±10	77±9	85±5	70±11
After 2 h										
Control	57±10	43±9	47±9	44±6	2.5±0.7	6.2±1.2	68±7	79±5	85±5	75±11
0.12	54±12	40±12	43±12	47±7	1.8±0.5*	5.4±1.0	67±8	77±6	85±5	66±15
0.24	54±13	39±11	43±11	48±6	1.9±0.4	6.2±1.5	65±9	74±6	83±6	65±15
0.96	49±12	35±10	38±10	47±6	1.8±0.4*	6.5±1.6	62±7	74±5*	82±5	60±15*

$\bar{x} \pm s$ ,  $n=9$ . \*  $P < 0.05$ , compared with control group.

MOT明显下降( $P$ 值均 $<0.05$ ),其中,中剂量组MOT下降更甚( $P < 0.01$ ),但不表现为剂量-反应关系。2 h后,中高剂量组的MOT下降( $P < 0.05$ )。同时,高剂量组的STR在2 h后也下降( $P < 0.05$ )。

## 2.2 Beagle犬精子体外给药试验

经1, 2 h孵育后,结果如表2所示,1 h后,中高剂量组的VCL较对照组为大( $P < 0.05$ );中高剂量组MAD较对照组为高( $P < 0.05$ );而各剂量组MOT 2 h后较对照组显著下降( $P < 0.05$ ),但不表现为剂量-反应关系。

## 2.3 人精子体外给药试验

经1, 2 h孵育后,结果如表3所示,各剂量组的

VCL和VSL值2 h后较1 h时降低,并较对照组为低;各剂量组MOT 2 h后,均呈下降趋势,其中,高剂量组MOT 2 h后明显低于对照组( $P < 0.05$ )。同样,高剂量组的ALH与WOB 2 h后均降低( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

依立雄胺作为一种反竞争性甾体5 $\alpha$ -还原酶抑制剂,通过与甾体5 $\alpha$ -还原酶和NADP<sup>+</sup>形成三元复合物,抑制睾酮向双氢睾酮的转化,从而达到治疗BPH的目的<sup>[7]</sup>。尽管依立雄胺在体内外没有观察到

明显的直接致畸作用,其促进靶器官前列腺凋亡的同时,缩小输精管体积,减轻附睾重量,使输精管间质局部增生<sup>[1,8]</sup>。而且,依立雄胺会减少SD大鼠精子数量<sup>[4]</sup>。依立雄胺是否存在如非那雄胺所表现的诸如性欲减退、精液量减少等男性毒副作用<sup>[9]</sup>,乃至影响生育,临床还未见此类相关报道。

受精过程的完成很大程度上取决于精子活力,只有活动能力强的精子才能顺利穿过透明带和放射冠。VSL, ALH, VCL等运动参数与受精率呈明显相关关系<sup>[5,10]</sup>,而且精子活率和前向运动精子率是早期生殖毒作用指标<sup>[11]</sup>。作为评价精子生存力的观察终点之一的精子活力,其下降会导致生育率下降<sup>[5]</sup>,因此,精子的运动能力可作为男(雄)性生殖毒性评价的早期敏感指标。通过体外给药实验,可直观简便地观察依立雄胺对精子的活力是否存在直接影响。

在大鼠、犬及人精子体外给药实验中,给予依立雄胺后,各种属的MOT在1h及2h均呈下降趋势。大鼠精子体外给药实验中,0.6, 6, 60  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度的依立雄胺相当于大鼠按10, 100及1000  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ig后血清及前列腺体内的药物浓度<sup>[12]</sup>。人精子体外给药实验中,0.12, 0.24, 0.96  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度的依立雄胺则相当于人体按2, 4, 16  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  po该药后血清及前列腺体内药物浓度<sup>[7]</sup>,最低剂量按成人60kg体重换算,相当于临床使用剂量的20倍,大鼠精子给予的最低依立雄胺浓度相当于人的剂量。根据3种属精子体外实验结果,提示依立雄胺对精子可能具有直接毒性作用,并且这种作用表现为种属差异性,而MOT是这一作用的敏感观察终点。

依立雄胺的靶器官前列腺和精囊,是人体重要附属腺体,二者分泌物构成精浆的主要成分,并且具有维持精液pH值,渗透压和供给精子能量代谢物质的作用,体内缺乏附属腺体产物时生育力会下降<sup>[13]</sup>。同时,在5 $\alpha$ -还原酶抑制剂的临床应用及基础研究中发现,5 $\alpha$ -还原酶抑制剂可能影响患者的生精功能,提示双氢睾酮可能参与生精及精子成熟过程<sup>[14]</sup>。而依立雄胺治疗BPH是通过降低双氢睾酮水平实现的。因此,在双氢睾酮水平降低,依立雄胺对精子存在一定直接作用的情况下,二者联合作用的表现如何,需进一步的研究来阐述。

犬的精子形态和活力多变,本次研究中,除MOT外,其他一些参数的变化如同文献所述<sup>[15]</sup>,表

现不同于其他二种属精子。大鼠精子由于体积大,活力易受实验中操作的影响<sup>[15]</sup>,因此,本次研究中所获数据中有关大鼠的VSL较报道的略微偏低。但根据大鼠和人精子体外给药实验的结果,二者所反应的趋势相似。同时,精子质量检测系统作为一种较客观评价精子活力的工具,能使不同实验室间的实验结果具有可比性。这也提示精子体外毒性实验可以发展为一灵敏而简便的方法用于预见化学药物的可能存在的生殖毒性。

#### 4 参考文献:

- [1] Sun ZY, Feng J, Qi XD, Wu HY, Zheng WJ, Tu ZH. Reversible long-term toxicity of epristeride in beagle dogs [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, **154**(2):145-152.
- [2] Dostal LA, Faber CK, Zandee J. Sperm motion parameters in vas deferens and cauda epididymal rat sperm [J]. *Reprod Toxicol*, 1996, **10**(3):231-235.
- [3] Tu ZH, Wang MY, Zheng WJ, Qi XD, Feng J, Wu HY. The effect of epristeride on reproductive toxicity [J]. *Carcinog Teratog Mutag*(癌变·畸变·突变), 1998, **10**(5):286-289.
- [4] Wang XD, Jia Y, Cui YG, Di FS, Wang XH, Tong JS, et al. Effect of epristeride and finasteride on spermatogenesis in male rats [J]. *Prog Pharm Sci*(药学进展), 2002, **26**(1):58-60.
- [5] Toth GP, Stober JA, Zenick H, Read EJ, Christ SA, Smith MK. Correlation of sperm motion parameters with fertility in rats treated subchronically with epichlorohydrin [J]. *J Androl*, 1991, **12**(1):54-61.
- [6] Wang CN, Xie WY, Wang YF. Turbidimetric analysis of human sperm motility [J]. *Chin J Androl*(中国男性学杂志), 1991, **5**(4):214-216.
- [7] Audet PR, Baine NH, Benincosa LJ, Holt DA, Wier PJ, Rappaport EB, et al. Epristeride steroid 5 $\alpha$ -reductase inhibitor treatment for benign prostatic hyperplasia [J]. *Drug Fut*, 1994, **19**(7):646-650.
- [8] Disalle E, Giudici D, Biagini L, Cominato C, Briatico G, Panzeri A. Effects of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors on intraprostatic androgens in the rat [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1995, **53**(1-6):381-385.
- [9] Geller J, Sionit L. Basic studies and clinical experience with finasteride [J]. *J Endocrinol Invest*, 1994, **17**(Suppl 1-3):15.
- [10] Moore HD, Akhondi MA. Fertilizing capacity of rat spermatozoa is correlated with decline in straight-line velocity mea-

- sured by continuous computer-aided sperm analysis: epididymal rat spermatozoa from the proximal cauda have a greater fertilizing capacity *in vitro* than those from the distal cauda or vas deferens[J]. *J Androl*, 1996, **17**(1):50-60.
- [11] Hoyt JA, Fisher LF, Hoffman WP, Swisher DK, Seyler DE. Utilization of short-term male reproductive toxicity study design to examine the effect of A-chlorohydrin (3-chloro-1, 2-propanediol) [J]. *Reprod Toxicol*, 1994, **8**(3):237-250.
- [12] Benincosa LJ, Miller A, Knox S, Rappaport E, Morris R, Lamb Y. Pharmacodynamic analysis of plasma epristeride concentrations and dihydrotestosterone (DHT) levels in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH)[J]. *Pharm Res*, 1993, **10**(Suppl):362.
- [13] Cheng S, Li H. Sperm transferring ducts and appendicular glands[A]. In: Ding XC, Jiang XZ, Gu ZW, Li LH, eds. *Male Reproductive Toxicology* (男性生殖毒理学)[M]. Beijing: Chinese Population Publishing House, 1997. 29-36.
- [14] O'Donnell L, Pratis K, Stanton PG, Robertson DM, McLachlan RI. Testosterone-dependent restoration of spermatogenesis in adult rats is impaired by a 5 alpha-reductase inhibitor[J]. *J Androl*, 1999, **20**(1):109-117.
- [15] Seed J, Chapin RE, Clegg ED, Dostal LA, Foote RH, Hurt ME, *et al.* Methods for assessing sperm motility, morphology, and counts in the rat, rabbit, and dog: a consensus report[J]. *Reprod Toxicol*, 1996, **10**(3):237-244.

## Effect of epristeride on the motion of sperm in rats, dogs and humans

WU Jian-Hui, ZHU Yan, SUN Zu-Yue

(National Laboratory of Contraceptive and Devices Research, Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, National Evaluation Centre for the Toxicology of Fertility Regulating Drugs, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** **AIM** To evaluate the reproductive toxicity of epristeride with a more sensitive index. **METHODS** The sperm samples were treated with different concentrations of epristeride *in vitro*, then, computer-assisted sperm analysis system was used to detect sperm motion after 1 h and 2 h incubation. **RESULTS** The percentage of motile sperm (MOT) of rat sperm treated with epristeride (final concentrations were 0.6, 6 and 60  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively) were decreased 19.0%, 18.0%, and 16.0%, respectively, after 1 h, and MOT of rat sperm at middle dose and high dose levels were decreased 9.0%, 10.0, respectively, after 2 h. While straightness of rat sperm at high dose level was decreased after 2 h. In beagle dogs sperm *in vitro* test, MOT of epristeride groups (final concentrations were 0.6, 6 and 60  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively) were lower 31.0%, 24.9%, 28.3%, respectively, than that of control after 1 h ( $P = 0.07$ ), and differences

were significant after 2 h ( $P < 0.05$ ). In human sperm test *in vitro*, the curvilinear velocity and velocity straight line of epristeride treatment groups (final concentrations were 0.12, 0.24 and 0.96  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively) were slightly changed than that of control group after 2 h, but amplitude of lateral head displacement, wobble and MOT of human sperm at high dose level were decreased 28.0%, 5.0% and 15.0%, respectively, after 2 h. **CONCLUSION** Epristeride might have toxic effect on sperm in different species but there was no dose-response relationship.

**Key words:** epristeride; sperm motility; rats; dogs; human

**Foundation item:** The project supported by Qi Ming Xing Program Foundation of Shanghai(99QB14007)

(本文编辑 石涛)