

双酚A暴露对kisspeptin系统影响的研究进展

陈雅菲^{1,2}, 王子亮², 袁伟²

1. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

2. 上海市计划生育科学研究所生殖流行病学与社会医学研究室, 上海 200237

摘要:

双酚A (BPA) 是一类环境内分泌干扰物 (EDCs), 具有弱雌激素和抗雄激素作用。近年来BPA对生殖系统的影响得到了广泛的研究, 包括干扰性分化、性成熟、配子发生、激素生成等。kisspeptin是一组由*Kiss-1*基因编码的神经多肽, 可以通过作用于下丘脑-垂体-性腺轴, 调控生殖系统功能。研究提示, kisspeptin系统可能是EDCs干扰性发育与生殖功能的作用靶点。本文总结了BPA对生殖系统的影响、kisspeptin系统的生殖调控功能及性激素在其中的重要作用, 并在此基础上综述了BPA暴露对kisspeptin系统影响的研究结果, 为未来研究BPA影响生殖系统的作用机制和潜在靶点提供参考依据。

关键词: 双酚A; *Kiss-1*; kisspeptin; 环境内分泌干扰物; 生殖系统

Research advances on effects of bisphenol A on kisspeptin system CHEN Ya-fei^{1,2}, WANG Zi-liang², YUAN Wei² (1.School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2.Department of Reproductive Epidemiology and Social Medicine, Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai 200237, China)

Abstract:

Bisphenol A (BPA), with weak estrogenic and anti-androgenic effects, is a kind of environmental endocrine disrupting chemicals (EDCs). In recent years, the effects of BPA on reproductive system have been widely studied, including disrupting sexual differentiation, sexual maturity, gamete production, and steroidogenesis. Kisspeptin, a polypeptide encoded by *Kiss-1* gene, is able to regulate reproductive function through hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Studies have reported that kisspeptin system may be a potential target of EDCs to disrupt sexual development and reproduction. Based on the effects of BPA on reproductive system, the regulation of kisspeptin on reproduction, and the roles of sexual hormones in the regulation, this review summarized the effects of BPA on kisspeptin system, aiming to provide insights for further studies on the potential mechanism and targets through which BPA disrupts reproductive system.

Keywords: bisphenol A; *Kiss-1*; kisspeptin; endocrine disrupting chemicals; reproductive system

环境内分泌干扰物 (endocrine disrupting chemicals, EDCs) 是一类能够干扰生物体内分泌系统功能, 对生物体健康造成不利影响的外源性物质。EDCs种类繁多, 其中双酚A (bisphenol A, BPA) 由于其广泛地应用和潜在的健康危害受到社会关注。已有研究表明BPA具有弱雌激素和抗雄激素效应^[1], 其对生殖系统的潜在影响引起了人们的担忧。目前, 有关BPA生殖毒性的人群研究仍较为欠缺且未形成一致结论, 尤其缺乏作用机制方面的研究证据, 而BPA对生殖调控系统的干扰是其产生生殖毒性的一个重要环节。其中, kisspeptin是由*Kiss-1*基因编码的一组神经多肽, 和G蛋白偶联受体54 (G protein-coupled receptor 54, GPR54) 共同组成kisspeptin系统或称*Kiss-1*/GPR54系统。kisspeptin通过作用于下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 轴, 在调控生殖系统功能中发挥重要作用。kisspeptin系统的形成和功能在不同生命阶段都受到性激素的影响, 由于这一生理特性, kisspeptin系统也同样容易受到外源性激素的影响。研究提示, kisspeptin系统可能是EDCs干扰性发育与生殖功能的

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19413

基金项目

国家自然科学基金 (81903346); 国家卫生健康委员会计划生育药具重点实验室科技创新导向项目 (CX2017-06); 上海市青年科技英才扬帆计划 (18YF1420500, 17YF1416100)

作者简介

陈雅菲 (1995—), 女, 硕士生;
E-mail: 18211150002@fudan.edu.cn

通信作者

王子亮, E-mail: wangziliang1986@126.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-06-15

录用日期 2019-09-12

文章编号 2095-9982(2020)01-0080-07

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

陈雅菲, 王子亮, 袁伟. 双酚A暴露对kisspeptin系统影响的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (1): 80-86.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19413

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WANG Zi-liang, E-mail: wangziliang1986@126.com

Competing interests None declared

Received 2019-06-15

Accepted 2019-09-12

To cite

CHEN Ya-fei, WANG Zi-liang, YUAN Wei. Research advances on effects of bisphenol A on kisspeptin system[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(1): 80-86.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19413

作用靶点^[2]。本文在总结了BPA对生殖系统的影响、kisspeptin系统的生殖调控功能及性激素在其中的重要作用的基础上,重点介绍了BPA暴露对kisspeptin系统影响的研究进展,为研究BPA对生殖系统的影响提供生物学机制方面的参考。

1 BPA对生殖系统的影响

1.1 BPA概述

BPA主要用于聚碳酸酯和环氧树脂的生产,进而用于生产各类产品,如食品和饮料的塑料容器、油漆、黏合剂、饮水管涂层和牙科密封剂^[3]。日常用品或食品包装材料中的BPA可释放或溶出,经消化道或皮肤进入人体,也可通过空气经呼吸道进入人体。有研究表明,由于食物包装材料中BPA易迁移到食物中,人体每天从食物中摄入的BPA可以占到每日BPA暴露量的90%以上^[4]。另外,使用塑料玩具会增加儿童对BPA的暴露^[5]。美国国家健康与营养调查显示,6岁以上普通人群的尿液样本中BPA的检出率为92.6%^[6]。BPA还被报道在血液、精液、乳汁等多种生物样本中被检出^[7]。人体长期暴露于BPA环境中,摄入的BPA含量会更高,可对健康产生多种影响^[8]。目前已经有研究提示BPA暴露可能危害生殖系统健康,如改变性激素水平、降低精子质量、影响性功能、增加复发性流产风险和干扰儿童青春期发育等^[9]。

1.2 BPA与生殖系统

BPA化学结构与雌激素相似,研究表明BPA可以通过结合雌激素受体、拮抗雄激素受体、诱导氧化损伤以及促进生殖细胞凋亡等途径导致动物HPG轴功能紊乱^[10]。发育关键期BPA暴露能干扰雌性小鼠下丘脑雌激素受体和促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)的表达水平^[11];促进雌性小鼠垂体促性腺激素细胞增殖,影响黄体生成素和卵泡刺激素表达水平^[12-14];改变雌鼠的卵巢形态,影响血清雌二醇和孕酮水平,干扰动情周期^[14-16];诱导雌鼠子宫基质增生,形成息肉,改变子宫形态,甚至导致子宫颈肉瘤^[17]。BPA暴露还可以影响雄性睾丸功能,导致精子DNA损伤,使得顶体膜和精子膜的完整性降低,精子向前移动能力降低,正常形态精子数目减少,凋亡精子数量增加^[18]。

目前,关于环境BPA暴露对人类生殖系统影响的研究相对有限。有明确的证据支持BPA暴露会影响女性卵巢功能以及增加复发性流产的风险^[9, 19]。一些研

究证据提示,BPA暴露可能与女性不孕、多囊卵巢综合征、儿童性早熟等有关^[20-22];还有流行病学证据提示,BPA暴露可能会影响男性精子质量、性激素水平和性功能^[23-25],但相关研究结果并不一致或尚未有充分证据以形成结论。关于作用机制方面的人群研究证据较少,有研究发现BPA暴露可以干扰人卵母细胞减数分裂,损伤精子DNA以及影响雌激素核受体基因和雄激素受体基因等生殖相关基因的表达^[26-27]。总的来说,关于BPA生殖毒性的人群研究还比较欠缺且存在不一致的结果^[9],尤其缺乏作用机制方面的研究证据。

2 kisspeptin系统对生殖系统的调控

2.1 kisspeptin系统概述

kisspeptin是一组由*Kiss-1*基因编码的神经多肽,其前体是一条包含145个氨基酸的多肽链,在体内可经蛋白酶水解成kisspeptin-13、kisspeptin-14以及kisspeptin-54。人工合成的含10个氨基酸的短肽kisspeptin-10是能激活kisspeptin受体并发挥功能的最短片段^[28]。不同长度的kisspeptin具有相同的羧基末端,对其受体GPR54有同等的亲和力和作用活性。*KISS-1*基因和*GPR54*基因表达不具有组织特异性,二者在多种组织均有表达。人*KISS-1*神经元在下丘脑中主要位于漏斗区和延髓部视前区,在外周器官如胎盘、睾丸、胰腺和小肠等也有存在,*GPR54*基因在胰腺和胎盘表达最高,其次在脑、睾丸、甲状腺和肾上腺也有表达^[29]。小鼠*KISS-1*基因在脑组织表达水平最高,尤其是在弓状核(arcuate nucleus, ARC)和前腹侧室周核(anteroventral periventricular nucleus, AVPV);*GPR54*基因在胰腺、胎盘和脑组织中呈高表达^[30]。kisspeptin具有调控机体能量代谢和抑制肿瘤生长转移等多种功能^[31]。此外,kisspeptin可以通过HPG轴对生殖内分泌系统发挥重要调控作用^[32]。

2.2 kisspeptin系统的生殖调控功能及性激素在其中的重要作用

kisspeptin系统是生殖系统的关键调控者,且kisspeptin信号通路的形成和功能在生命周期不同阶段均受到性激素的影响,可实现对个体生殖内分泌系统的调控。

生命早期下丘脑kisspeptin系统在性激素的影响下呈现结构和功能的性别差异并最终实现大脑的性分化。与雄性相比,雌性啮齿类动物下丘脑AVPV中有更多的*KISS-1*神经元,更多的*KISS-1*基因表达;而在

ARC中雌性和雄性 *Kiss-1* 基因表达差异不大^[33]。有研究显示, 新生期暴露于高剂量雄激素的雌性大鼠成年后, 其下丘脑 AVPV *Kiss-1* mRNA 水平下降, 接近于成年雄鼠 AVPV 中 *Kiss-1* mRNA 水平^[34], 这提示生命早期性激素暴露异常, 会影响大脑 kisspeptin 系统的结构和功能。

青春期启动过程中, 动物下丘脑 *Kiss-1* 基因表达增加^[35], 表达 GPR54 的 GnRH 神经元数量增加, GPR54 对 kisspeptin 的反应性也增加^[36]。*Kiss-1* 表达信号不断放大, 最终激活 GnRH 神经元, 启动青春期。人群研究表明, 血浆 kisspeptin 浓度在青春发育不同阶段呈现规律性变化, 提示 kisspeptin 系统对人青春发育的调控作用^[37]。另一方面, 雌激素对 kisspeptin 系统的反馈调节机制意义重大。动物研究显示, ARC 中的 *Kiss-1* 神经元受雌激素负反馈调节, 介导 GnRH 的基础脉冲式释放, AVPV 中的 *Kiss-1* 神经元受到雌激素正反馈调节, 介导排卵前 LH 峰形成, 促进排卵^[38-39]。敲除雌激素受体的小鼠, 下丘脑 AVPV 中 *Kiss-1* 神经元活性降低, ARC 中 *Kiss-1* 神经元活性增加, 不能完成青春期过渡, 也不会出现排卵^[40]。

在妊娠期, kisspeptin 主要在合体滋养层细胞中表达, 参与调节滋养层细胞的迁移浸润和血管重塑, 以维持妊娠^[41]。在妊娠过程中, 随着孕周增加, 孕妇血清 kisspeptin 逐渐升高, 直至足月妊娠^[42]。一项采用大鼠胎盘组织进行的体外试验显示, 雌激素作用于胎盘组织会上调 kisspeptin 的表达, 进而可能参与调节人绒毛膜促性腺激素表达水平^[43]。

kisspeptin 还与性衰退过程有关。动物研究显示, 随着生殖机能衰退, 大鼠下丘脑 AVPV 以及 ARC 的 kisspeptin 免疫反应阳性神经元数量下降, AVPV 的 *Kiss-1* 神经元对雌激素正反馈调节作用的敏感性下降, 血清 LH 水平下降, 提示大鼠生殖机能的衰退可能与 kisspeptin 系统调控功能有关^[44-45]。不同于啮齿动物, 绝经后妇女 ARC 的 *Kiss-1* 神经元数量、大小以及 *Kiss-1* 基因表达水平均明显增加, kisspeptin 系统的这种改变可能与围绝经期卵巢功能衰退、雌激素水平下降有关^[46]。

3 BPA 与 kisspeptin 系统

kisspeptin 系统受到性激素的重要影响, 由于这一生理特性, kisspeptin 系统也同样容易受到外源性激素的影响。以往关于 BPA 影响 kisspeptin 系统的证

据大多来自于啮齿动物研究。研究显示, 不同时期 BPA 暴露可能对啮齿动物大脑 kisspeptin 系统造成长期损害。孕期第 10 天到出生后 7 d 对 SD 母鼠皮下注射 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BPA, 其雄性子代大鼠青春前期、青春期、成年期 AVPV 的 kisspeptin 免疫反应阳性细胞数量持续性增加^[47]。徐耿^[48]的研究显示, 孕期 1~18 d 暴露于 BPA (8、40、200 mg/kg) 的雌性 CD 小鼠的子代青春期启动提前, 血清 kisspeptin、GnRH 水平升高, 而且暴露剂量越低则效果越显著。Naulé 等^[49]、Xi 等^[13] 和 Johnson 等^[50] 都在啮齿动物中发现了类似结果, 但是也有研究显示, 孕期 15 d 到出生后 21 d 暴露于 BPA 并未对 C57BL/6J 小鼠的 kisspeptin 系统产生影响^[51]。

还有研究揭示了啮齿动物出生早期暴露于 BPA 对其下丘脑 kisspeptin 系统的影响。出生后 1~3 d 暴露于 BPA (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、50 mg/kg) 的雌鼠和雄鼠, 第三脑室 *Kiss-1* 表达增加, 雄鼠 ARC 的 *Kiss-1* 表达水平升高, 但雌鼠 ARC 的 *Kiss-1* 表达水平并未发生明显变化^[52]。周文文^[53] 的研究表明, 出生后 1~7 d 暴露于 BPA (25、50、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 的雄性 SD 大鼠青春前期下丘脑 *Kiss-1* 的表达有升高趋势, 高剂量暴露组 *Kiss-1* 的表达水平明显增加, 但是成年后大鼠下丘脑 *Kiss-1* 的表达水平却明显下降。Navarro 等^[54] 的研究显示, 出生后 1~5 d 暴露于 BPA (100、500 $\mu\text{g}/\text{只}$) 导致青春前期和成年期大鼠下丘脑 *Kiss-1* 表达水平下降。另外, 还有研究显示出生后 1~7 d BPA 暴露 (25、50、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 导致雌性 SD 大鼠阴道开口时间提前, 但未改变下丘脑 *Kiss-1* 表达水平^[55]。

青春前期 BPA 暴露可能影响雄性啮齿动物青春前期大脑 kisspeptin 系统的表达。一项研究显示, 出生后 21~34 d 暴露于 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BPA 的雄性 SD 大鼠青春前期 ARC 的 *Kiss-1*、*GnRH* 表达和 kisspeptin 免疫反应阳性细胞数量均增加^[56]。

刘丽霞等^[57] 的研究显示, 成年期 BPA 暴露 (10、100 mg/kg) 可下调雌性大鼠间脑 *Kiss-1* 的表达水平, 上调雄性大鼠间脑 *Kiss-1* 的表达水平, 提示成年期 BPA 暴露对大脑 kisspeptin 系统的影响有性别差异。另外, 与动情间期、动情期相比, 动情前期暴露于 BPA 可以明显上调雌性小鼠下丘脑 AVPV 的 *Kiss-1* 表达水平, 但是对 ARC 的 kisspeptin 系统无明显影响^[58]。也有研究发现, 成年期 BPA 暴露并未对小鼠 AVPV 中 kisspeptin 系统产生影响^[51]。

另外, 有两项水生动物研究提示, BPA 暴露可

以导致 kisspeptin 系统异常。第一次产卵期内暴露于 10 $\mu\text{g/L}$ BPA 的硬骨鱼大脑 *Kiss-1*、*GPR54a*、*Kiss-2*、*GnRH2* mRNA 水平均上调^[59]。暴露于 BPA 的斑马鱼胚胎孵化速度明显加快,下丘脑 *Kiss-1*、*Kiss-1r*、*GnRH3* mRNA 水平均上调^[60]。还有一项关于恒河猴的研究显示,雌性恒河猴在卵泡期暴露于 2 $\mu\text{g/L}$ BPA,其血清 kisspeptin 和 GnRH 的脉冲幅度和表达水平在 6 h 内受到明显抑制,提示低剂量 BPA 暴露可以对下丘脑 kisspeptin 系统造成急性损伤^[61]。

目前还鲜见关于 BPA 对人类 kisspeptin 系统影响的研究。Xu 等^[62]在两百余例孕妇中开展的研究发现,脐血 BPA 浓度与胎盘 *Kiss-1* 基因表达水平呈正相关。两项临床观察性研究发现,性早熟女童血清 kisspeptin 水平高于正常女童,但未发现 BPA 暴露与血清 kisspeptin 水平有关,而且这两项研究样本量均较小,仅几十例^[63-64]。

4 总结与展望

综上所述, kisspeptin 对生殖系统起到关键调控作用,且在这一过程中受到性激素的影响,而 BPA 具有类雌激素和抗雄激素效应,可能通过 kisspeptin 系统对生殖系统产生不良影响。动物研究证据提示, BPA 暴露可能对 kisspeptin 系统造成影响,但是由于研究对象、暴露窗口、暴露剂量、观察时间和观察位点的不同,各项研究的结果并不一致。关于 BPA 暴露对人类 kisspeptin 系统影响的研究还十分欠缺,仅见 BPA 暴露上调胎盘 kisspeptin 表达的人群研究证据,但其研究样本量较小。因此,未来需要更多的研究对 BPA 暴露影响人类 kisspeptin 系统及其作用机制进行探讨,为进一步研究 BPA 对人类的生殖内分泌毒性和潜在作用靶点提供依据,为探讨相应的干预策略提供一定参考。

参考文献

- [1] WETHERILL YB, AKINGBEMI BT, KANNO J, et al. *In vitro* molecular mechanisms of bisphenol A action [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24 (2) : 178-198.
- [2] TENA-SEMPERE M. Kisspeptin/GPR54 system as potential target for endocrine disruption of reproductive development and function [J]. *Int J Androl*, 2010, 33 (2) : 360-368.
- [3] FERNÁNDEZ M, BOURGUIGNON N, LUX-LANTOS V, et al. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (9) : 1217-1222.
- [4] VON GOETZ N, WORMUTH M, SCHERINGER M, et al. Bisphenol A : how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure [J]. *Risk Anal*, 2010, 30 (3) : 473-487.
- [5] ĆWIEK-LUDWICKA K. Bisphenol A (BPA) in food contact materials - new scientific opinion from EFSA regarding public health risk [J]. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 2015, 66 (4) : 299-307.
- [6] CALAFAT AM, YE X, WONG LY, et al. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol : 2003-2004 [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 (1) : 39-44.
- [7] MILEVA G, BAKER SL, KONKLE AT, et al. Bisphenol-A : epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11 (7) : 7537-7561.
- [8] HE Y, MIAO M, WU C, et al. Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers [J]. *J Occup Health*, 2009, 51 (5) : 432-436.
- [9] PERETZ J, VROOMAN L, RICKE WA, et al. Bisphenol A and reproductive health : update of experimental and human evidence, 2007-2013 [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122 (8) : 775-786.
- [10] 周玉芝, 洛若愚. 双酚 A 对生殖系统的影响及其机制研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34 (2) : 467-473.
- [11] MONJE L, VARAYOUD J, MUÑOZ-DE-TORO M, et al. Exposure of neonatal female rats to bisphenol A disrupts hypothalamic LHRH pre-mRNA processing and estrogen receptor alpha expression in nuclei controlling estrous cyclicity [J]. *Reprod Toxicol*, 2010, 30 (4) : 625-634.
- [12] BRANNICK KE, CRAIG ZR, HIMES AD, et al. Prenatal exposure to low doses of bisphenol A increases pituitary proliferation and gonadotroph number in female mice offspring at birth [J]. *Biol Reprod*, 2012, 87 (4) : 82.
- [13] XI W, LEE CK, YEUNG WS, et al. Effect of perinatal and postnatal bisphenol A exposure to the regulatory circuits at the hypothalamus-pituitary-gonadal axis of CD-1 mice [J]. *Reprod Toxicol*, 2011, 31 (4) : 409-417.
- [14] GÁMEZ JM, PENALBA R, CARDOSO N, et al. Exposure to a low dose of bisphenol A impairs pituitary-ovarian axis

- in prepubertal rats : effects on early folliculogenesis [J] . Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 39 (1) : 9-15.
- [15] ADEWALE H B, JEFFERSON W N, NEWBOLD R R, et al. Neonatal bisphenol-A exposure alters rat reproductive development and ovarian morphology without impairing activation of gonadotropin-releasing hormone neurons [J] . Biol Reprod, 2009, 81 (4) : 690-699.
- [16] DELCLOS K B, CAMACHO L, LEWIS S M, et al. Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90 [J] . Toxicol Sci, 2014, 139 (1) : 174-197.
- [17] NEWBOLD R R, JEFFERSON W N, PADILLA-BANKS E. Prenatal exposure to bisphenol A at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life [J] . Environ Health Perspect, 2009, 117 (6) : 879-885.
- [18] KALB A C, KALB A L, CARDOSO T F, et al. Maternal transfer of bisphenol A during nursing causes sperm impairment in male offspring [J] . Arch Environ Contam Toxicol, 2016, 70 (4) : 793-801.
- [19] 李园园, 赵峰, 张文丽, 等. 双酚A对生殖健康影响的研究进展 [J] . 环境卫生学杂志, 2019, 9 (1) : 73-77, 84.
- [20] LA ROCCA C, TAIT S, GUERRANTI C, et al. Exposure to endocrine disrupters and nuclear receptor gene expression in infertile and fertile women from different Italian areas [J] . Int J Environ Res Public Health, 2014, 11 (10) : 10146-10164.
- [21] KONIECZNA A, RACHOŃ D, OWCZAREK K, et al. Serum bisphenol A concentrations correlate with serum testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome [J] . Reprod Toxicol, 2018, 82 : 32-37.
- [22] CHEN Y, WANG Y, DING G, et al. Association between bisphenol A exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school-aged girls in Shanghai, China [J] . Environ Int, 2018, 115 : 410-416.
- [23] LI D K, ZHOU Z, MIAO M, et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality [J] . Fertil Steril, 2011, 95 (2) : 625-630.e4.
- [24] RADWAN M, WIELGOMAS B, DZIEWIRSKA E, et al. Urinary bisphenol A levels and male fertility [J] . Am J Mens Health, 2018, 12 (6) : 2144-2151.
- [25] LIU X, MIAO M, ZHOU Z, et al. Exposure to bisphenol-A and reproductive hormones among male adults [J] . Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 39 (2) : 934-941.
- [26] HUO X, CHEN D, HE Y, et al. Bisphenol-A and female infertility : a possible role of gene-environment interactions [J] . Int J Environ Res Public Health, 2015, 12 (9) : 11101-11116.
- [27] MATUSZCZAK E, KOMAROWSKA M D, DEBEK W, et al. The impact of bisphenol A on fertility, reproductive system, and development : a review of the literature [J] . Int J Endocrinol, 2019, 2019 : 4068717.
- [28] KOTANI M, DETHEUX M, VANDENBOGAERDE A, et al. The metastasis suppressor gene KISS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54 [J] . J Biol Chem, 2001, 276 (37) : 34631-34636.
- [29] MUIR A I, CHAMBERLAIN L, ELSHOUBAGY N A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1 [J] . J Biol Chem, 2001, 276 (31) : 28969-28975.
- [30] 宋薇, 陈冠宜. KiSS-1/GPR54 系统对性腺轴的作用 [J] . 中国儿童保健杂志, 2016, 24 (4) : 384-386.
- [31] 王建发, 张旭, 徐丹丹, 等. Kisspeptin/GPR54 系统功能研究进展 [J] . 中国畜牧杂志, 2015, 51 (19) : 85-90.
- [32] JAVED Z, QAMAR U, SATHYAPALAN T. The role of kisspeptin signalling in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis—current perspective [J] . Endokrynol Pol, 2015, 66 (6) : 534-547.
- [33] KAUFFMAN A S. Sexual differentiation and the Kiss1 system : hormonal and developmental considerations [J] . Peptides, 2009, 30 (1) : 83-93.
- [34] KAUFFMAN A S, GOTTSCH M L, ROA J, et al. Sexual differentiation of *Kiss1* gene expression in the brain of the rat [J] . Endocrinology, 2007, 148 (4) : 1774-1783.
- [35] NAVARRO V M, CASTELLANO J M, FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ R, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide [J] . Endocrinology, 2004, 145 (10) : 4565-4574.
- [36] HAN S K, GOTTSCH M L, LEE K J, et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty [J] . J Neurosci, 2005, 25 (49) : 11349-11356.
- [37] 马晓宇, 倪继红, 刘玥隽, 等. 女童特发性中枢性性早熟

- 及正常女性青春发育各期血浆 kisspeptin 水平研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27 (1): 36-39.
- [38] MILLAR R P, ROSEWEIR A K, TELLO J A, et al. Kisspeptin antagonists: unraveling the role of kisspeptin in reproductive physiology [J]. *Brain Res*, 2010, 1364: 81-89.
- [39] PINILLA L, AGUILAR E, DIEGUEZ C, et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92 (3): 1235-1316.
- [40] MAYER C, ACOSTA-MARTINEZ M, DUBOIS S L, et al. Timing and completion of puberty in female mice depend on estrogen receptor α -signaling in kisspeptin neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (52): 22693-22698.
- [41] 袁媛. 多肽类激素 kisspeptin 的生殖内分泌功能研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2016, 12 (4): 489-492.
- [42] HORIKOSHI Y, MATSUMOTO H, TAKATSU Y, et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (2): 914-919.
- [43] ORIDE A, KANASAKI H, MIJIDDORJ T, et al. Regulation of kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone expression in rat placenta: study using primary cultures of rat placental cells [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13: 90.
- [44] LEDERMAN M A, LEBESGUE D, GONZALEZ V V, et al. Age-related LH surge dysfunction correlates with reduced responsiveness of hypothalamic anteroventral periventricular nucleus kisspeptin neurons to estradiol positive feedback in middle-aged rats [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 58 (1): 314-320.
- [45] KUNIMURA Y, IWATA K, ISHIGAMI A, et al. Age-related alterations in hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin neurons and in pulsatile LH release in female and male rats [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 50: 30-38.
- [46] RANCE N E. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback [J]. *Peptides*, 2009, 30 (1): 111-122.
- [47] BAI Y, CHANG F, ZHOU R, et al. Increase of anteroventral periventricular kisspeptin neurons and generation of E2-induced LH-surge system in male rats exposed perinatally to environmental dose of bisphenol-A [J]. *Endocrinology*, 2011, 152 (4): 1562-1571.
- [48] 徐耿. 孕期双酚 A 暴露对子代雌鼠青春发育提前与下丘脑 PcG 蛋白关键基因甲基化和相关激素水平的影响及其关键期研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [49] NAULÉ L, PICOT M, MARTINI M, et al. Neuroendocrine and behavioral effects of maternal exposure to oral bisphenol A in female mice [J]. *J Endocrinol*, 2014, 220 (3): 375-388.
- [50] JOHNSON S A, ELLERSIECK M R, ROSENFELD C S. Hypothalamic gene expression changes in F1 California mice (*Peromyscus californicus*) parents developmentally exposed to bisphenol A or ethinyl estradiol [J]. *Heliyon*, 2018, 4 (6): e00672.
- [51] PICOT M, NAULÉ L, MARIE-LUCE C, et al. Vulnerability of the neural circuitry underlying sexual behavior to chronic adult exposure to oral bisphenol A in male mice [J]. *Endocrinology*, 2014, 155 (2): 502-512.
- [52] CAO J, MICKENS J A, MCCAFFREY K A, et al. Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus [J]. *NeuroToxicology*, 2012, 33 (1): 23-36.
- [53] 周文文. 新生期不同剂量双酚 A 暴露对雄性大鼠下丘脑—垂体—睾丸轴的影响 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [54] NAVARRO V M, SÁNCHEZ-GARRIDO M A, CASTELLANO J M, et al. Persistent impairment of hypothalamic KISS-1 system after exposures to estrogenic compounds at critical periods of brain sex differentiation [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (5): 2359-2367.
- [55] 杨帆, 陈临琪, 金美芳, 等. 新生儿期不同剂量双酚 A 暴露对雌性大鼠青春发育的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16 (7): 754-758.
- [56] 常菲. 青春前期低剂量环境雌激素双酚 A 对雄性发育的影响及其机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2012.
- [57] 刘丽霞, 殷宏, 田世民, 等. 双酚 A 对雌性大鼠间脑组织 Kisspeptin/GnIH 基因表达的影响 [J]. 山东医药, 2013, 53 (11): 12-14.
- [58] WANG X, CHANG F, BAI Y, et al. Bisphenol A enhances kisspeptin neurons in anteroventral periventricular nucleus of female mice [J]. *J Endocrinol*, 2014, 221 (2): 201-213.
- [59] FAHEEM M, JAHAN N, KHALIQ S, et al. Modulation of brain kisspeptin expression after bisphenol-A exposure in a teleost fish, *Catla catla* [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2019, 45 (1): 33-42.
- [60] QIU W, ZHAO Y, YANG M, et al. Actions of bisphenol A and

bisphenol S on the reproductive neuroendocrine system during early development in zebrafish [J]. Endocrinology, 2016, 157 (2) : 636-647.

- [61] KURIAN JR, KEEN KL, KENEALY BP, et al. Acute influences of bisphenol A exposure on hypothalamic release of gonadotropin-releasing hormone and kisspeptin in female rhesus monkeys [J]. Endocrinology, 2015, 156 (7) : 2563-2570.

- [62] XU X, CHIUNG YM, LU F, et al. Associations of cadmium, bisphenol A and polychlorinated biphenyl co-exposure in

utero with placental gene expression and neonatal outcomes [J]. Reprod Toxicol, 2015, 52 : 62-70.

- [63] ÖZGEN IT, TORUN E, BAYRAKTAR-TANYERI B, et al. The relation of urinary bisphenol A with kisspeptin in girls diagnosed with central precocious puberty and premature thelarche [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29 (3) : 337-341.

- [64] 吴海瑛. 双酚A与女童单纯乳房早发育及中枢性早熟关系的临床观察研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 陈姣, 龚士洋; 校对: 葛宏妍)

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》再次入选 “中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”

由上海市卫生健康委员会主管, 上海市疾病预防控制中心、中华预防医学会主办的《环境与职业医学》于2019年11月再次入选“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。在此, 编辑部全体工作人员谨向全体编委、专家及广大作者和读者表示衷心的感谢, 希望大家一如既往地关心、支持杂志的发展, 并提出宝贵的意见与建议。

《环境与职业医学》杂志编辑部

2020-01-25

