

p,p'-DDE 宫内暴露致雄性子代大鼠的生殖毒性

王思梦, 吴南翔, 高明, 谭玉凤, 宋杨

摘要: [目的] 探讨宫内暴露 p,p'-DDE 对雄性子代生殖毒性的影响。[方法] 母鼠交配成功后, 将其随机分为对照(玉米油)组和 100 mg/kg p,p'-DDE 染毒组, 每组 8 只。染毒组于孕第 8~15 d 采用灌胃方式给予 100 mg/kg p,p'-DDE 处理, 对照组孕鼠给予等容积玉米油。孕鼠自由分娩, 观察仔鼠个数和出生性别, 测量雄性仔鼠肛殖距及检查乳头存留情况; 计算辜丸的脏器系数; 利用计算机辅助精子分析系统测定雄性仔鼠的精子质量各相关指标; 酶联免疫吸附法测定雄性子代血清睾酮水平。[结果] 染毒组仔鼠肛殖距[(0.94±0.12)cm]较对照组仔鼠肛殖距[(1.11±0.13)cm]有所缩短, 乳头存留率(34%)较对照组(0%)明显上调, 精子数目[(50.00±4.62)×10⁶个/mL], 较对照组[(70.63±4.17)×10⁶个/mL]明显降低, 精子活力[(62.42±3.32)%], 较对照组[(76.75±2.68)%]明显下降, 差异均有统计学意义。2 组雄性仔鼠雌雄比例、辜丸脏器系数、血清睾酮水平、辜丸重量差异均无统计学意义。[结论] 宫内暴露 p,p'-DDE 可诱导雄性仔鼠出现雌性化特征, 精子数目和活力下降, 导致雄性子代生殖毒性。

关键词: p,p'-DDE; 雄性子代; 生殖毒性; 子宫内; 暴露

Reproductive Toxicity in Male Offspring Mice Following *in Utero* p,p'-DDE Exposure WANG Si-meng, WU Nan-xiang, GAO Ming, TAN Yu-feng, SONG Yang (Institute of Hygiene, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Zhejiang 310013, China). Address correspondence to SONG Yang, E-mail: sygp_0@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To examine the effects of *in utero* exposure to p,p'-DDE on reproductive toxicity in male offspring mice. [Methods] Pregnant rats were randomly divided into two groups of eight rats each and exposed to corn oil (control) or 100 mg/kg p,p'-DDE by gavage from gestation day (GD) 8 to 15. The pregnant rats were allowed natural delivery, and the counts and gender of pups in the two groups were observed. The reproductive indices in male pups were recorded including nipple retention, anogenital distance (AGD), testicular organ coefficient, and sperm parameters by computer assisted sperm analysis, as well as serum concentration of testosterone by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). [Results] The anogenital distance, sperm count, and sperm motility of the male pups in the p,p'-DDE-treated group were significantly lowered when compared with those of the control group [(0.94±0.12)cm vs. (1.11±0.13)cm; (50.00±4.62)×10⁶ sperm/ml vs. (70.63±4.17)×10⁶ sperm/ml; (62.42±3.32)% vs. (76.75±2.68)%, respectively], and the thoracic nipple retention was significantly increased (34% vs. 0%) (all *P*s<0.05). There were no significant differences in sex ratio of pups, testicular organ coefficient, serum testosterone level, and testicular weight. [Conclusion] The results demonstrate that *in utero* exposure to p,p'-DDE may lead to reproductive toxicity in male offspring and present estrogenic effects, including decreased sperm count and sperm motility.

Key Words: p,p'-DDE; male offspring; reproductive toxicity; *in utero*; exposure

据报道, 不育夫妇目前已占到已婚者的 15%, 其中男性原因引起的不育约占 50%^[1-2]。引起男性不育的原因很多, 包括环境因素、疾病因素和生活方式等, 精子数目及精子质量的下降可能是导致男性不

育的主要原因之一^[3]。尽管导致上述现象的原因尚不完全清楚, 但流行病学和动物实验研究均显示, 一些人工合成的具有激素特征的化学物, 即内分泌干扰物(endocrine disrupting chemicals, EDCs)与精液质量下降有关联^[4]。此类物质是指能改变机体内分泌功能并对机体、子代或(亚)群产生有害效应的环境物质。它包括药物、二恶英及二恶英类化合物、多氯联苯、有机氯农药等^[5]。其中 p,p'-DDE[1,1-dichloro-2,2 bis(p-chlorophenyl)ethylene]是有机氯农药 DDT 在环境和生物体内存在最持久、浓度最高的主要代谢产物, 是 DDT 类化合物在环境中长期残留的标志物。p,p'-DDE

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14293

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 81102161); 浙江省自然科学基金(编号: LY14H260004); 浙江省医药卫生科技计划(编号: 201475777)

[作者简介] 王思梦(1988—), 女, 硕士生; 研究方向: 生殖毒理学; E-mail: 125097661@qq.com

[通信作者] 宋杨, E-mail: sygp_0@163.com

[作者单位] 浙江省医学科学院卫生学研究所, 浙江 310013

不易降解,可在生物体内蓄积,并远距离迁移,在食物链金字塔顶端的哺乳动物体内残留量仍然很高。尽管如今暴露人群数量大幅度下降,但由于p,p'-DDE半衰期长,以及南非等一些发展中国家依旧在使用^[6],人们仍然面临着p,p'-DDE的危害。研究报道,p,p'-DDE可通过胎盘屏障,甚至在乳汁中被检出,对子代造成不可忽视的损害。澳大利亚墨尔本的母乳样本中p,p'-DDE浓度达0.38 mg/kg^[7],在印度金奈和越南河内的母乳样本中也分别检测到1.1、1.2 mg/kg p,p'-DDE,而且脐血和胎盘中也有检出^[8-9]。已有报道p,p'-DDE宫内暴露可导致雄性子代生殖毒性损害,但对精子质量影响的报道尚较少,也有一定的分歧。本研究旨在探讨宫内暴露p,p'-DDE对子代雄性个体生殖发育及精子质量的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器设备

p,p'-DDE及玉米油(购自美国Sigma公司),酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(购自美国RB公司),电子分子天平(FA1004N,购自上海精密科学仪器有限公司),低温高速离心机(Sigma-台式高速冷冻离心机1-15K型,购自德国Sartorius公司),恒温震荡水温箱(DKZ-450B,购自上海森信公司),超低温(-80℃)冰箱(DW-86L728,购自中国海尔电器有限公司),计算机辅助精子分析仪(IVOS,购自美国Hamilton-Thorne biosciences公司)。

1.2 动物前期处理

8~10周龄,体重220 g以上,性成熟SD雌性大鼠16只,雄鼠若干,购自浙江省实验动物中心,合格证号为SCXK(浙)2008-0033,实验动物许可证号为SYXK(浙)2011-166。实验前动物自由进食AIN-93G饲料(不含有植物雌激素成分的配方饲料),维持12h光照和12h黑暗的昼夜节律,实验室温度20~25℃,湿度(50±5)%。上述环境适应性饲养1周后,于晚上21:00按1:1雌雄同笼交配,第2天早晨检查阴栓,查到阴栓者为交配成功,定为孕0天。使交配成功鼠数能满足实验需要。

1.3 方法

母鼠交配成功后,将其随机分为两组,分别为p,p'-DDE染毒组和对照(玉米油)组,每组8只。染毒组于孕第8~15天采用灌胃方式给予100 mg/kg

p,p'-DDE处理,剂量设计根据预试验及出生后仔鼠血清中p,p'-DDE浓度与一些高暴露人群体内的p,p'-DDE浓度相比具有一定的可比性为基础;对照组孕鼠给予等容积玉米油。注射容积为5 mL/kg。足月孕鼠自由分娩,保留所有雄性仔鼠,保证每窝总数10只。给予出生后第90天(postnatal day 90, PND90)的雄性仔鼠100 mg/L水合氯醛3 mL/kg麻醉,剖杀。

1.3.1 观察雄性仔鼠雌性化的诱导效应 对PND1仔鼠性别进行计数;将PND13雄性仔鼠仰卧位固定,测量仔鼠肛门至生殖器的距离;观察雄性仔鼠的乳头存留情况并计数。

1.3.2 计算睾丸的脏器系数 称重并处死PND90雄性仔鼠(处死前一天晚上禁食不禁水),冰盘上迅速分离睾丸组织,称重并计算脏器系数。脏器系数=(脏器重量/体重)×100%。

1.3.3 测定精子质量 摘取右侧附睾,找到附睾尾剪开后,将附睾尾置于提前预温37℃的DEME培养基中(5 mL),随即有少量精液溢出,置37℃恒温水浴箱中,使精子自由扩散30 min。待精子充分扩散后,将精子悬液混匀,用定量移液器吸取5 μL精子悬液至预温的玻璃样品槽中,将计数板置于37℃显微镜载物台上,采用计算机辅助精子分析系统(×10反相物镜选取6个视野,用显微摄像机和DV录像机观察和记录精子的计数)进行分析。具体参数包括精子数目、精子活力、平均路径速度、直线运动速度、曲线速度、侧摆幅度及直线性。

1.3.4 血清睾酮水平的测定 取PND90雄性仔鼠腹主动脉血,收集血液,4℃静置2 h,593×g离心5 min得血清,血清-80℃冰箱保存。采用ELISA检测血清中睾酮的水平。血清用磷酸盐缓冲液稀释后直接按照试剂盒说明书测定。

1.4 统计学分析

用SPSS 13.0统计软件对数据进行统计分析,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 雄性仔鼠雌性化的诱导效应

如表1所示,p,p'-DDE宫内暴露后雄性仔鼠肛殖距明显缩短,乳头存留明显增多,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 p,p'-DDE 对雄性仔鼠雌性化的诱导效应 (n=8)		
指标	对照组	染毒组
窝数	8	8
同窝生存数		
雄鼠	86	67
雌鼠	73	75
同窝雄仔数		
存留	0	39
未存留	10	19
雌雄比例	0.85	1.12
乳头存留率 (%)	0	34*
肛殖距 (cm)	1.11 ± 0.13	0.94 ± 0.12*

[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 雄性仔鼠睾丸重量及其脏器系数

如表 2 所示, 染毒组与对照组相比, 雄性仔鼠的睾丸重量和睾丸脏器系数均无差异 ($P>0.05$)。

表 2 p,p'-DDE 对 PND90 雄性仔鼠睾丸重量及其脏器系数变化的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)		
指标	对照组	染毒组
重量 (g)	3.83 ± 0.46	0.91 ± 0.10
脏器系数	3.41 ± 0.30	0.87 ± 0.10

2.3 雄性仔鼠精子质量

由表 3 可知, 染毒组与对照组相比, 雄性仔鼠的精子数目、精子活力、平均路径速度、直线运动速度、曲线速度、侧摆幅度及直线性均下调, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 3 p,p'-DDE 对 PND90 雄性仔鼠精子质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)		
指标	对照组	染毒组
精子数目 ($\times 10^6$ 个/mL)	70.63 ± 4.17	50.00 ± 4.62*
精子活力 (%)	76.75 ± 2.68	62.42 ± 3.32*
平均路径速度 ($\mu\text{m/s}$)	216.40 ± 13.19	153.27 ± 12.88*
直线运动速度 ($\mu\text{m/s}$)	158.71 ± 11.27	101.52 ± 5.82*
曲线速度 ($\mu\text{m/s}$)	368.19 ± 13.92	297.86 ± 28.16*
侧摆幅度 (μm)	14.05 ± 0.52	11.44 ± 0.84*
直线性 (%)	44.50 ± 1.05	38.57 ± 1.64*

[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.4 雄性仔鼠血清睾酮水平

对照组和染毒组血清睾酮分别为 (11.94 ± 0.35) mg/L 和 (12.30 ± 0.76) mg/L, 两组血清睾酮水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

p,p'-DDE 作为 DDT 的代谢产物, 对于男性具有明显的生殖毒性。处于发育阶段的个体, 如胚胎期、新生儿及青春发育期, 对 p,p'-DDE 的敏感性很高, 摄入很低剂量就可能导致生殖器官功能的损害^[10]。本研究结果显示, 宫内暴露 p,p'-DDE 后仔鼠肛殖距有所缩短, 乳头存留明显增多, 精子数目和活力均明显降低。

本研究采用 p,p'-DDE 染毒剂量与高暴露人群体内的 p,p'-DDE 浓度有一定的可比性, 具文献报道大鼠宫内暴露 100 mg/kg p,p'-DDE 的母鼠, 其脂肪组织中 p,p'-DDE 浓度平均达 517 $\mu\text{g/g}$, 其仔鼠血清中 p,p'-DDE 水平为 $[(6 \pm 1) \times 10^{-3}]$ mg/L; 而在暴露工人的脂肪组织中 p,p'-DDE 浓度平均达 61 $\mu\text{g/g}$ ^[11-12], 1970 年代末南非地区人群血清中 p,p'-DDE 水平平均为 0.018 mg/L^[13]。有研究表明, 母鼠怀孕第 7~15 天, 雄性胎鼠会发生精索形成以及体细胞和生殖细胞的扩增, 不同的睾丸细胞类型需受迁移, 一些支持细胞从体腔上皮细胞迁移, 对环境化学物异常敏感^[14]。因而本实验选择在母鼠孕第 8~15 天给予 100 mg/kg p,p'-DDE 灌胃给药。

肛殖距和乳头存留目前被用于评价雄性化或雄性体征消失指标的检测标准。人群数据表明, 肛殖距和乳头存留可能是宫内暴露抗雄激素的一种应答^[15]。而在动物实验中, 肛殖距和乳头存留也可以用来衡量胎鼠的雄激素作用。本实验结果显示, 宫内暴露 p,p'-DDE 后, 雄性仔鼠的肛殖距有缩短趋势, 雄性仔鼠出现了乳头存留现象, 这些现象也是改变雄激素作用的敏感性指标^[16], 而雄性仔鼠乳头的增长与雄激素受到抑制有关。这与 You 等及 Jacobsen 等^[11, 17]研究结果相一致。

有研究指出, 青年男子精子数目和精子活力与精子质量密切相关, 直接决定精子的受精能力^[18]。本实验发现, 宫内暴露 p,p'-DDE 可使精子数目和精子活力降低。有关暴露 p,p'-DDE 是否会导致精子数目减少的说法不一, Makita 等^[19]对青春期雄性大鼠暴露 p,p'-DDE 进行研究, 结果发现精子数目没有明显变化。Hauser 等^[20]检测了人群暴露 p,p'-DDE 后的精子质量, 其中精子数目有所减少, 但样本量较少。周君等^[21]探讨了青春期雄性大鼠暴露 p,p'-DDE 的生殖毒性, 结果发现精子数目有所降低, 与本实验结果相一致。多项研究发现, p,p'-DDE 会导致精子活力下降, Pant 等^[22-23]指出, p,p'-DDE 可能影响精液参数, 精子

活力与暴露剂量呈负相关。Aneck-Hahn等^[24]指出,暴露于环境中的p,p'-DDE会使精子活力下降。Makita等^[25]发现,产前暴露p,p'-DDE可使精子活力降低。以上研究均与本研究结果相一致。

睾酮是一种雄性类固醇激素,主要通过睾丸分泌并在确定第二性征以及正常的性功能方面起到重要作用^[26]。而睾酮水平的波动是否是p,p'-DDE引起精子数目和活力变化的原因尚不确定。为此,本研究对睾酮水平进行了测定。结果显示,宫内暴露p,p'-DDE对雄性仔鼠血清睾酮水平无明显影响。Martin等^[27]对p,p'-DDE暴露的农耕人群的研究显示,暴露人群血清睾酮水平较低。而Cocco等^[28]指出,职业暴露DDT后,青年男子的血清睾酮水平变化不明显;Makita等^[25]也发现,孕鼠暴露p,p'-DDE后对子代雄性的血清睾酮水平无影响;均与本研究结果相符。导致睾酮水平无明显变化的原因可能是胚胎期睾丸间质细胞在缺乏功能性雄激素受体的情况下无法进行特异性表达^[29-30]。由此推测,尚无充分证据认为睾酮水平变化是p,p'-DDE引起精子数目和活力下降的重要原因。

导致精子数目下降的原因有很多。p,p'-DDE是雌激素类化合物,具有拟雌激素和抗雄激素作用的双重活性,是一种雄激素受体拮抗剂,与雄激素结合的同时作为配体和雄激素受体结合形成不与雄激素反应元件结合的混合二聚体^[31],从而抑制雄激素反应基因的转录激活,使睾丸组织中雄激素结合蛋白表达降低。而在p,p'-DDE作用下,睾丸支持细胞的减少和雄激素结合蛋白表达的降低影响着生殖细胞的发育和成熟^[32],导致一系列生殖功能的紊乱^[31],如导致精子畸形率升高、精液质量和精子数减少等^[33]。导致精子活力下降的原因可能是由于印记改变导致了精子发生障碍。胚胎期暴露环境化学物有特定的敏感期^[14, 34-35],这一敏感期与雄性生殖细胞印记基因重编程时间完全一致。所以胚胎期暴露p,p'-DDE可能通过影响生殖细胞印记基因重编程导致雄性生殖毒性。有研究报道,小鼠宫内暴露2,3,7,8-四氯-二苯并-对-二恶英(2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 2,3,7,8-TCDD)可使胚胎在早期发育过程中印记基因*H19/Igf2*的甲基化水平上调,并在整个胎儿时期维持这种甲基化的改变^[36]。改变宫内暴露环境会导致印记基因的甲基化模式发生变化,导致精子活力下降。还有研究指出,小鼠宫内暴露农利灵后发现印记基因*H19*、*Gtl2*甲基化水平下调^[37]。可见EDCs在精子发生方面的影响可能受印

记基因改变的调节,这可能是导致精子活力下降的原因之一。而对于宫内暴露p,p'-DDE可能还有其他导致精子数目和活力下降的机制,尚有待进一步的研究。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] 刘双林, 轩维存, 韩宝生, 等. 男性不育诸因素分析研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2001, 9(6): 17-18.
- [2] Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility[J]. Singapore Med J, 2009, 50(4): 336-347.
- [3] Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data[J]. Environ Health Perspect, 1997, 105(11): 1228-1232.
- [4] Luccio-Camelo DC, Prins GS. Disruption of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 127(1): 74-82.
- [5] Schug TT, Janesick A, Blumberg B, et al. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 127(3): 204-215.
- [6] Rogan WJ, Chen A. Health risks and benefits of bis (4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT)[J]. Lancet, 2005, 366(9487): 763-773.
- [7] Nagji NN, Wainman BC. Persistent organic contaminants in human milk-Les polluants organiques persistants (POP) dans le lait maternel[J]. CJMRP, 2013, 9(3): 6-25.
- [8] Kanja LW, Skaare JU, Ojwang SBO, et al. A comparison of organochlorine pesticide residues in maternal adipose tissue, maternal blood, cord blood, and human milk from mother/infant pairs[J]. Arch Environ Contam Toxicol, 1992, 22(1): 21-24.
- [9] Nanes JA, Xia Y, Dassanayake RM, et al. Selected persistent organic pollutants in human placental tissue from the United States[J]. Chemosphere, 2014, 106: 20-27.
- [10] Loeffler IK, Peterson RE. Interactive effects of TCDD and p,p'-DDE on male reproductive tract development in *in utero* and lactationally exposed rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1999, 154(1): 28-39.
- [11] You L, Casanova M, Archibeque-Engle S, et al. Impaired male sexual development in perinatal Sprague-Dawley and Long-Evans hooded rats exposed *in utero* and lactationally to p,p'-DDE[J]. Toxicol Sci, 1998, 45(2): 162-173.

- [12] Rivero-Rodriguez L, Borja-Aburto V H, Santos-Burgoa C, et al. Exposure assessment for workers applying DDT to control malaria in Veracruz, Mexico[J]. Environ Health Perspect, 1997, 105(1): 98-101.
- [13] Barquet A, Morgade C, Pfaffenberger C D. Determination of organochlorine pesticides and metabolites in drinking water, human blood serum, and adipose tissue[J]. J Toxicol Environ Health, 1981, 7(3/4): 469-479.
- [14] Cupp A S, Uzumcu M, Suzuki H, et al. Effect of transient embryonic *in vivo* exposure to the endocrine disruptor methoxychlor on embryonic and postnatal testis development[J]. J Androl, 2003, 24(5): 736-745.
- [15] Longnecker M P, Gladen B C, Cupul-Uicab L A, et al. In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, Mexico[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165(9): 1015-1022.
- [16] McIntyre B S, Vancutsem P M, Treinen K A, et al. Effects of perinatal loratadine exposure on male rat reproductive organ development[J]. Reprod Toxicol, 2003, 17(6): 691-697.
- [17] Jacobsen P R, Christiansen S, Boberg J, et al. Combined exposure to endocrine disrupting pesticides impairs parturition, causes pup mortality and affects sexual differentiation in rats[J]. Int J Androl, 2010, 33(2): 434-442.
- [18] Bonde J P. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards[J]. Asian J Androl, 2010, 12(2): 152-156.
- [19] Makita Y, Omura M, Tanaka A, et al. Effects of concurrent exposure to tributyltin and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE) on immature male wistar rats[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2005, 97(6): 364-368.
- [20] Hauser R, Altshul L, Chen Z, et al. Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study[J]. Environ Health Perspect, 2002, 110(3): 229-233.
- [21] 周君, 石玉琴, 王玉萍, 等. p,p'-DDE 对青春期雄性大鼠的生殖毒性[J]. 环境与健康杂志, 2011, 28(4): 283-287.
- [22] Pant N, Shukla M, Upadhyay A D, et al. Association between environmental exposure to p,p'-DDE and lindane and semen quality[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2014, 21(18): 11009-11016.
- [23] Pant N, Pant A B, Chaturvedi P K, et al. Semen quality of environmentally exposed human population: the toxicological consequence[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2013, 20(11): 8274-8281.
- [24] Aneck-Hahn N H, Schulenburg G W, Bornman M S, et al. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa[J]. J Androl, 2007, 28(3): 423-434.
- [25] Makita Y, Omura M. Effects of perinatal combined exposure to 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and tributyltin on male reproductive system[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2006, 99(2): 128-132.
- [26] Goncharov A, Rej R, Negoita S, et al. Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men[J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(9): 1454-1460.
- [27] Martin Jr S A, Harlow S D, Sowers M F, et al. DDT metabolite and androgens in African-American farmers[J]. Epidemiology, 2002, 13(4): 454-458.
- [28] Cocco P, Loviselli A, Fadda D, et al. Serum sex hormones in men occupationally exposed to dichloro-diphenyl-trichloro ethane (DDT) as young adults[J]. J Endocrinol, 2004, 182(3): 391-397.
- [29] O'shaughnessy P J, Johnston H, Willerton L, et al. Failure of normal adult Leydig cell development in androgen-receptor-deficient mice[J]. J Cell Sci, 2002, 115(17): 3491-3496.
- [30] Mu X, Liu K, Kleymenova E, et al. Gene expression profiling of androgen receptor antagonists in the rat fetal testis reveals few common gene targets[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2006, 20(1): 7-17.
- [31] 刘菲, 蒲力力. 环境内分泌干扰物对男性生殖健康影响的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2007, 15(6): 425-428.
- [32] 刘宏凯, 杨克敌, 王翀, 等. p,p'-DDE 对睾丸支持细胞雄激素结合蛋白表达的影响[J]. 环境与职业医学, 2006, 23(2): 108-111.
- [33] Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, et al. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function[J]. Hum Reprod, 2004, 19(9): 2066-2075.
- [34] Uzumcu M, Suzuki H, Skinner M K. Effect of the anti-androgenic endocrine disruptor vinclozolin on embryonic testis cord formation and postnatal testis development and function[J]. Reprod Toxicol, 2004, 18(6): 765-774.
- [35] Anway M D, Cupp A S, Uzumcu M, et al. Epigenetic

transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility[J]. Science, 2005, 308(5727): 1466-1469.

- [36] Wu Q, Ohsako S, Ishimura R, et al. Exposure of mouse preimplantation embryos to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters the methylation status of imprinted genes H19 and Igf2[J]. Biol Reprod, 2004, 70(6): 1790-1797.

- [37] Stouder C, Paoloni-Giacobino A. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the methylation pattern of imprinted genes in the mouse sperm[J]. Reproduction, 2010, 139(2): 373-379.

(收稿日期: 2014-04-14)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 王晓宇)

(上接第226页)

sulfonate[J]. Toxicol Sci, 2009, 110(2): 334-340.

- [24] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001, 409(6818): 307-312.

- [25] 李焱, 何娟, 李芳萍, 等. 抵抗素在肝脏胰岛素抵抗中的作用及其机制探讨[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(2): 190-193.

- [26] Rajala MW, Obici S, Scherer PE, et al. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production[J]. J Clin Invest, 2003, 111(2): 225-230.

- [27] Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, et al. Adenovirus-mediated

chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats[J]. J Clin Invest, 2004, 114(2): 224-231.

- [28] Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, et al. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood in diabetic and nondiabetic pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 188(23): 1326-1332.

- [29] Nakano M, Asakawa A, Inui A. Long-term correction of type 1 and 2 diabetes by central leptin gene therapy independent of effects on appetite and energy expenditure[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(Suppl 3): S556-561.

(收稿日期: 2014-06-24)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 汪源)

【告知栏】

《环境与职业医学》杂志郑重声明

近来,本刊陆续收到作者反映,有多家网站冒用本刊名义收稿并收取高额审稿费。对此,本刊郑重声明如下:我们从未委托任何机构或个人征文或代为修改稿件,本刊唯一投稿方式是通过登录《环境与职业医学》主页 <http://jeom.scdc.sh.cn:8081>,请广大作者特别留意,提高警惕,谨防上当。

本刊联系电话: 021-62084529(Fax); E-mail: jeom@scdc.sh.cn

《环境与职业医学》编辑部

2015年3月20日