

环境内分泌干扰化学物诱发的生殖毒性和生殖系统肿瘤的研究进展

刘佳豪^{1a}, 金英姬², 魏琴琴^{1a}, 金祉延³, 韦姐^{1b}, 金玉姬^{1c}

1. 吉林医药学院 a. 检验学院 b. 临床医学院 c. 基础医学院, 吉林 吉林 132013
2. 延边大学附属医院皮肤科, 吉林 延吉 133000
3. 延边大学农学院, 吉林 延吉 133000

摘要:

环境内分泌干扰化学物是一类普遍存在于环境中的外源性化学物质, 进入机体后可干扰内分泌稳态, 对机体的生殖、免疫、神经等功能产生不利影响, 其中对生殖系统的损害最为显著。研究证实机体长期暴露于环境内分泌干扰化学物会对原始生殖细胞生长、生殖器官发育、生殖内分泌调节等产生不可逆有害影响, 且与各种生殖系统肿瘤的发生发展也具有明显的相关性。本文综述了常见的环境内分泌干扰化学物在发育期和生殖期所诱发的各种生殖毒性及其在生殖系统肿瘤中发生发展的作用机制。

关键词: 环境内分泌干扰物; 双酚 A; 多氯联苯; 邻苯二甲酸酯; 廿基苯酚; 生殖毒性; 生殖系统肿瘤

Research progress on reproductive toxicity and reproductive system tumors induced by environmental endocrine disrupting chemicals LIU Jiahao^{1a}, JIN Yingji², WEI Qinjin^{1a}, JIN Zhiyan³, WEI Da^{1b}, JIN Yuji^{1c} (1.a. Department of Laboratory Medicine b. Department of Clinical Medicine c. Department of Basic Medicine, Jilin Medical University, Jilin, Jilin 132013, China; 2. Department of Dermatology, Yanbian University Hospital, Yanji, Jilin 133000, China; 3. Department of Agriculture, Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China)

Abstract:

Environmental endocrine disrupting chemicals are a kind of exogenous chemicals that generally exist in the environment, and can disturb the endocrine homeostasis and adversely affect reproductive, immune, neurological, and other functions after entering the body, among which the damage to the reproductive system is the most significant one. Studies have confirmed that the long-term exposure to environmental endocrine disrupting chemicals have irreversible and harmful effects on primordial germ cell growth, reproductive organ development, and reproductive endocrine regulation, and also have obvious correlations with the occurrence and development of various reproductive system tumors. This paper reviewed various reproductive toxicities induced by common environmental endocrine disrupting chemicals in the developmental and reproductive stages, and associated mechanisms involved in the occurrence and development of reproductive system tumors.

Keywords: environmental endocrine disrupting chemicals; bisphenol A; polychlorinated biphenyl; phthalate; nonylphenol; reproductive toxicity; reproductive system tumor

随着社会工业化进程的快速发展, 日趋严重的环境污染已成为人类亟待解决的巨大难题。从 20 世纪末开始, 学者们陆续在环境中发现一类外源性化学物质, 它们通过某些途径进入机体后可干扰内分泌稳态^[1], 破坏内环境协调, 对机体的生殖、免疫、神经等功能产生不良影响, 损害机体健康^[2-3], 这类化学物质被命名为环境内分泌干扰化学物(environmental endocrine disrupting chemicals, EEDCs)。

机体的生殖发育是一个受多激素、多系统共同调控的复杂过程, 细胞模型和动物毒理实验已证实持续暴露于低剂量的 EEDCs 会诱发各种生殖毒性, 对原始生殖细胞、生殖器官、内分泌稳态、受精过程和早期胚胎发育等



DOI 10.11836/JEOM21438

基金项目

吉林省医疗卫生指导性计划(201900991);
吉林省大学生创新训练项目(s202113706041)

作者简介

并列第一作者。
刘佳豪(2001—), 男, 本科生;
E-mail: 2948488091@qq.com
金英姬(1968—), 女, 博士, 教授;
E-mail: yingji_0218@126.com

通信作者

金玉姬, E-mail: yujijin90@163.com

伦理审批 不需要
利益冲突 无申报
收稿日期 2021-09-20
录用日期 2021-12-09

文章编号 2095-9982(2022)07-0833-07
中图分类号 R12
文献标志码 A

▶ 引用

刘佳豪, 金英姬, 魏琴琴, 等. 环境内分泌干扰化学物诱发的生殖毒性和生殖系统肿瘤的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(7): 833-839.

▶ 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21438

Funding

This study was funded.

Correspondence to

JIN Yuji, E-mail: yujijin90@163.com

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-09-20

Accepted 2021-12-09

▶ To cite

LIU Jiahao, JIN Yingji, WEI Qinjin, et al. Research progress on reproductive toxicity and reproductive system tumors induced by environmental endocrine disrupting chemicals[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(7): 833-839.

▶ Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21438

产生不可逆有害影响^[4]。流行病学调查也显示长期接触 EEDCs 人群罹患生殖系统肿瘤的概率较常人高^[5-6], 表明 EEDCs 与多种生殖系统肿瘤的发生发展具有相关性^[7]。由于 EEDCs 在环境中分布广泛且机体随时处于一定暴露水平, 故其对机体生殖健康的影响不容忽视。

1 常见的 EEDCs 简介

目前生活中常接触的 EEDCs 包括在化工生产中广泛应用的双酚 A(bisphenol A, BPA)、双酚 B(bisphenol B, BPB)、多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)、邻苯二甲酸酯(phthalates, PAEs)、壬基苯酚(nonylphenol, NP), 还包括有机磷农药中的有机氯、有机磷、阿特拉津等^[8]。这些物质的共同特点是在环境中广泛稳定存在, 有类激素作用, 易被人体吸收, 在体内可代谢出有害产物等^[9]。本文将介绍目前研究较多、生活中最容易接触、分布最为广泛的四种 EEDCs: BPA、PCBs、PAEs、NP。

1.1 BPA 简介

BPA 是一种酚类物质, 20 世纪 90 年代首次在医学上被用于合成雌激素, 随后发现其具有雌激素效应, 可竞争性结合雌激素受体从而调节相关靶基因的表达^[10]。由于其具有良好的抗热性和弹性, 工业上主要用于合成环氧树脂和聚碳酸酯来生产医疗器械和塑料制品, 如婴儿奶瓶、塑料袋、牙科密封剂等。BPA 在一定的温度和 pH 条件下, 可迁移至食物、水源、空气中, 人体可通过直接摄入和直接接触等途径暴露于 BPA^[10], 这会对机体的生殖和发育产生不可逆损害, 特别是婴幼儿和儿童体内的药物代谢系统尚未成熟, 更易受到 BPA 的不良影响^[11]。

1.2 PCBs 简介

PCBs 的理化性质极为稳定, 高度耐酸碱腐蚀, 具有良好的电绝缘性和耐热性, 被广泛用于生产绝缘油、热载体、冷却液等。由于它还具有低水溶性和半挥发性, PCBs 可从土壤和水体中以蒸汽形式向大气环境迁移, 又可通过雨水等途径返回至地面, 如此循环使之富集于食物链顶端, 因此人类很容易通过日常呼吸、饮食、皮肤直接接触等暴露于 PCBs^[12]。PCBs 进入机体后主要蓄积于脂肪组织, 且半衰期非常长, 约 10 年以上^[9], 目前 PCBs 已被国际癌症研究中心纳入人类致癌物目录。PCBs 具有苯酚结构, 在体内可竞争性结合雌激素、雄激素及孕酮受体, 影响生殖器官的正常发育和性激素水平的稳态调节^[13]。

1.3 PAEs 简介

PAEs 又称酞酸酯类, 约含 30 多种化合物, 在我国常用的种类包括邻苯二甲酸双酯 [di(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP]、邻苯二甲酸一丁酯 (monobutyl phthalate, MBP)、邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP) 等, 作为使用最广泛的增塑剂, PAEs 被描述为目前产量最大的环境污染物之一, 美日等发达国家已将其列为优先控制污染物^[14]。由于其在工业生产中使用量大且与树脂结合不牢固, 在适当条件下可向外界释放, 造成土壤、空气以及水源等的广泛污染, 并可通过饮食、皮肤直接接触等途径侵入人体。PAEs 被认为有抗雄激素活性, 妊娠期大鼠暴露于 PAEs 会导致雄性 F1 代大鼠的内外生殖器官发育不良^[15], 并可通过胎盘屏障产生胚胎毒性^[16]。

1.4 NP 简介

NP 的理化性质较稳定, 其来源主要是壬基酚聚氧乙烯醚的生物降解, 在工业生产中被用于制备增塑剂、洗涤剂等。NP 在环境中分布范围广, 分布浓度会受到工业排放、环流体系、陆源输入等因素的影响, 在长江流域、黄河流域、渤海海域等均可检测到 NP 的存在, 且在各类食物如水果、海产品中也存在 NP。由于 NP 可在鱼类和蚯蚓等低等生物体内蓄积, 因此饮食和水源摄入成为人类获得 NP 的主要来源^[17]。研究证实 NP 具有模拟雌激素作用, 可致雌性动物早熟^[18]。

2 EEDCs 的生殖毒性

2.1 EEDCs 的女性生殖毒性及其作用机制

女性生殖系统主要由卵巢、输卵管、子宫和阴道等组成, 其结构和功能稳态受到多激素多系统的共同调控。由于 EEDCs 中许多物质都具有类雌激素效应^[16-17], 可竞争性结合相应受体, 使激素分泌紊乱进而影响下丘脑-垂体-卵巢轴功能, 诱发各种生殖毒性^[19-20]。

2.1.1 EEDCs 对卵巢的影响 EEDCs 可通过转导异常信号、参与细胞异常增殖分化等途径, 影响卵泡的形成与发育、初级卵泡的聚集和排卵过程, 还会伴有卵巢形态的改变。DEHP 持续暴露可减少初级卵母细胞和次级卵母细胞数量, 并伴有闭锁卵泡数目的增加, 同时会影响初级卵母细胞的聚集^[21]; DEHP 可作用于卵巢颗粒细胞影响卵巢功能, 如 DEHP 可导致甾体激素分泌异常从而显著抑制雌二醇产生, 使大鼠自然排卵周期改变, 动情周期延长^[22-23]; 此外, Muczynski 等^[24]也证实了 DEHP 的体内代谢产物邻苯二甲酸-单-2-

乙基己酯 [mono(2-ethylhexyl) phthalate, MEHP] 可影响核受体信号通路, 使妊娠期妇女体内脂质和磷脂的合成与代谢紊乱, 进而造成卵巢的形态发育异常。

Zhu 等^[25]研究发现高浓度的 BPA 可抑制原始卵泡、初级卵泡和黄体的发育, 并使凋亡相关蛋白表达上调, 引起卵泡闭锁, 同时伴随雌性生殖干细胞凋亡, 影响卵泡发育; 此外, 流行病学调查显示不孕妇女血清中 BPA 水平高于可生育妇女^[26], 因此推测 BPA 与女性不孕之间存在联系, 这可能是其影响卵泡发育所造成的结果; 还有流行病学调查显示多囊卵巢综合征患者血清中 PCBs 及其同系物含量均明显高于对照组妇女^[27], 目前其机制尚未阐明, 推测 PCBs 及其同系物可通过干扰下丘脑-垂体-卵巢轴, 影响激素的稳态调节, 进而导致该病的发生。

2.1.2 EEDCs 对子宫的影响 EEDCs 可通过其类雌激素作用影响子宫的结构和功能, 导致各种子宫疾病和不孕症的发生。研究发现 DEHP 暴露于子宫内膜间质细胞后会增强其生存能力, 上调小鼠子宫内膜雌激素受体(estrogen receptor, ER)- α 和 E-钙黏蛋白表达^[28-29], 进而使子宫内膜容受性降低并损害胚胎着床; 还有学者发现年轻成年小鼠暴露于 BPA 后, 与对照组相比其受精率降低, 且受精后胎儿发育延迟^[30], 这些都说明 EEDCs 会损害雌性小鼠子宫的接受能力, 导致子宫孕育功能受损。此外, 长期低剂量 BPA 暴露于子宫内会导致输卵管进行性增生性病变^[31], 对输卵管也会产生生殖毒性。

2.2 EEDCs 的男性生殖毒性及其作用机制

多项细胞模型和动物毒理学实验均证实 EEDCs 可通过干扰信号通路、调控细胞周期、促进细胞凋亡、氧化损伤、表观遗传等机制, 使生精细胞和支持细胞损伤、睾丸发育和功能出现异常, 进而导致精子数目减少、活性下降、畸形率增高和相关疾病的发生^[32]。

2.2.1 EEDCs 对生精细胞和支持细胞的影响 研究发现成年雄鼠生精细胞暴露于 BPA 后, 早期会出现细胞损伤和骨架紊乱, 随后生精上皮停滞在第 7 时相, 初级精母细胞 DNA 持续断裂, 精子的释放过程被抑制, 且可检测到半胱天冬酶-3(caspase-3)^[33], 提示生精细胞出现凋亡; 学者用 BPA 对雄性大鼠灌胃 2 周后, 发现精子和睾丸组织的过氧化水平明显升高, 且抗过氧化酶减少, 精子的数量和活性均下降, 畸形率增高, 表明精子和睾丸内的氧化平衡被打破^[34]。

支持细胞间的紧密连接(tight junctions, TJs) 在血-睾屏障(blood-testis barrier, BTB) 的构建中发挥了重要

功能, 先前已有学者证实支持细胞是 NP 和 MBP 的靶细胞^[35], Hu^[36]等发现 NP 和 DBP/MBP 单独或联合作用于支持细胞可使其形态发生明显变化及功能受损, 并破坏其细胞间 TJs。NP 的化学结构包括一个苯环、一个亲水性羟基和一个类似于磷脂分子的疏水侧链, 类似于细胞膜。研究表明 NP 可以嵌入支持细胞的胞膜中, 改变细胞的膜电位、流动性、渗透性及形态结构。MBP 也含有一个疏水侧链, 允许它插入细胞膜, 但是 NP 作为一种非离子表面活性剂比 MBP 更容易插入细胞膜, NP 嵌入胞膜后使其结构变化进一步促进 MBP 的高度亲脂性非线性侧链嵌入胞膜, 且二者不易再分离出来^[37]。跨内皮电阻(trans-endothelial electrical, TEER) 测量是测定细胞膜解离最敏感的方法^[38], 通过该方法检测胞膜解离程度发现支持细胞的 TEER 显著下降, 反映了 TJs 的功能完整性已丧失^[36], 进一步发现由 NP 和 DBP/MBP 处理支持细胞后会降低闭锁小带蛋白 1(zonula occludens protein 1, ZO-1)、密封蛋白(claudin-11)和闭合蛋白(occludin)等 TJs 蛋白的表达, 增加膜通透性^[36]。Hu 等^[36]的研究结果还表明支持细胞在暴露于 NP 和 MBP 后可迅速导致丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT) 信号通路中的关键蛋白的磷酸化, 最近的一项研究表明构成 BTB 的生殖细胞和支持细胞可分泌转化生长因子-3 β 和和肿瘤坏死因子- α , 诱导 BTB 发生可逆破坏, 其机制是使 p38 MAPK 信号通路激活, 进而降低 ZO-1 和 occludin 的稳态水平^[39], 这可能给我们提供了关于男性不育分子机制研究的新方向。

2.2.2 EEDCs 对睾丸发育和功能的影响 雄性动物的睾丸组织对 EEDCs 较为敏感, 研究证实睾丸组织对不同剂量和不同种类的 EEDCs 反应不相同, 如注射高剂量 PCBs 可使大鼠睾丸重量明显增加, 而持续低剂量 PCBs 给药则会导致大鼠睾丸、附睾及精囊腺变小^[40], 但无论如何变化均会引起生精小管萎缩、支持细胞和生精细胞排列紊乱以及精子质量的下降。Greasy 等^[41]将大鼠睾丸暴露于 DEHP 6 h 后发现其睾丸间质出现炎性渗出物, 且生精细胞发生变性改变, 故推测 DEHP 或其代谢产物可刺激机体炎症因子释放引起睾丸组织的炎性损伤, 该推测还需要更严密的体内和体外实验证实。

Pocar^[42]通过给妊娠和哺乳期的母鼠喂食含有 PCBs 的食物, 检测发现其子代 PCBs 水平明显高于母

鼠,且雄性 F1 代小鼠睾丸重量减少、生精小管分布,精子活力也伴有一定下降。Manikkam^[43]将 BPA 作用于孕期大鼠后也发现其雄性 F3 代小鼠睾丸疾病发生率增加,通过对其精子表观基因组进行分析,发现了新的甲基化位点,表明 EEDCs 可通过表观遗传机制,调控相应基因表达,对子代产生生殖毒性。

3 EEDCs 与生殖系统肿瘤的相关性

由于 EEDCs 在环境中的广泛存在,机体时常处于一定的危险浓度暴露水平,且 EEDCs 进入机体后可发挥类雌激素和抗雄激素作用,而女性的卵巢、子宫和男性的前列腺等都是激素敏感性器官,因此近年来 EEDCs 与生殖系统肿瘤的相关性一直是国内外学者研究热点^[44-45],多项研究也证实 EEDCs 可使生殖器官的形态结构和生理功能发生改变,最终可发展为恶性肿瘤。

3.1 EEDCs 与子宫内膜癌

子宫内膜癌是一种发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤,最好发于绝经妇女中,研究显示其发病风险与长期持续暴露于多种 EEDCs 相关^[46]。Wang 等^[47]发现 BPA 可呈剂量依赖性诱导环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)相关基因表达,增强人子宫内膜癌细胞系 RL95-2 的迁移力和侵袭力;同源框基因(homeoboxa10, HOXA10)是多基因家族的转录调节基因之一,可决定子宫内膜容受性,参与胚胎着床控制及内膜蜕膜化,现已证实通过抑制 HOXA10 表达可以抑制子宫内膜癌的发展^[48],Bromer^[49]发现 BPA 暴露于小鼠宫内会增加子宫基质细胞的激素敏感性,并上调 HOXA10 表达,导致其启动子和内含子低甲基化,促进子宫内膜癌的发展。此外,学者通过体外实验还发现 BPA 也可通过影响子宫内膜新生血管^[50],这可能成为今后抑制子宫内膜癌发展的研究新方向。

子宫内膜癌具有雌激素依赖性,超生理性的雌激素与 ER 结合后会引起子宫内膜细胞的过度增殖,在子宫内膜癌的发生发展中发挥着重要的作用。Chen 等^[51]通过研究发现子宫内膜恶性腺瘤细胞暴露于 0.3、3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PCBs 时其增殖能力显著增强,且由于 PCBs 与雌激素或类雌激素物质具有相似的分子结构^[13],推测 PCBs 可通过与 ER 结合以促进子宫内膜癌细胞的增殖;还有学者通过对子宫内膜癌患者腹部脂肪组织进行检查发现了大量 PCBs 表达,这些都表明 PCBs 与子宫内膜癌的发生发展关系密切^[13]。但很多临床病例对照研究结果表示不支持 PCBs 与子宫内膜癌

发生发展具有明显关联性,因为子宫内膜癌细胞的胞膜上会表达芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor, AhR)和 ER 两种受体,研究发现 PCBs 可与 AhR 结合^[52],且 AhR 和 ER 信号通路之间存在相互抑制作用^[53],故 PCBs 与 ER 的结合应该存在特定的条件限制,目前对此尚存争议。我们认为 PCBs 在子宫内膜癌的不同发展阶段与两种受体的亲和力是不同的,这或许在一定程度上解释了这些有争议的结果,但还需要设计更严密的实验进行验证。

3.2 EEDCs 与子宫肌瘤

子宫肌瘤是一种依赖于雌激素生长、在育龄期发病率增加的良性妇科肿瘤,但由于其无自觉临床症状,故临床报道发病率远低于实际发病率。研究证实生活中长期接触或摄入外源性雌激素可能是刺激子宫肌瘤形成的主要原因^[54]。

早期 2 因子(early 2 factor, E2F)家族是调节细胞周期的关键转录因子,周期蛋白 D1(cyclinD1, CCND1)是一种与细胞增殖和细胞周期调节相关的原癌基因,其过表达会导致细胞增殖不受控制^[55]。Li 等^[56]发现子宫肌瘤细胞暴露于 BPA 和 NP 后其 E2F1、CCND1 的表达会上调,子宫肌瘤细胞从 G1 期向 S 期的转变过程增强,但对 ER- α 和 ER- β 的表达进行检测发现无明显变化^[57],说明该效应是由非基因组 ER 信号传导的;BPA 可使 G 蛋白偶联雌激素受体 30(G protein-coupled receptor 30, GPR30)表达上调,该受体亲和力高于 ER- α 和 ER- β ,并通过与 GPR30 结合启动快速信号传导^[58],进而促进子宫肌瘤的发生发展。

缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是肿瘤细胞生长过程中的重要调节因子,可发挥信号传导作用,且多种炎症反应中产生的细胞因子能激活 HIF-1 α 的转录,研究发现与对照组相比经 DEHP 暴露处理后的子宫肌瘤细胞存活率升高,且 HIF-1 α 和 COX-2 的表达量更高^[59];增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是 DNA 复制和修复以及细胞周期调节的关键因子,B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)是程序性细胞死亡的调节者,Kim 等^[40]发现 PCNA 和 Bcl-2 在子宫肌瘤中表达上调,故 DEHP 导致的细胞异常增殖和凋亡抑制也是促进子宫肌瘤发生发展的重要因素之一。

3.3 EEDCs 与卵巢癌

卵巢癌是常见的恶性妇科肿瘤之一,由于其症状不典型,复发率与癌变率高,死亡率一直居妇科肿瘤之首。前述体内激素紊乱会导致卵巢形态和功能异常,

由于卵巢癌细胞表面有大量的雌激素受体,而 EEDCs 中许多物质均具有类雌激素作用,因此 EEDCs 的类雌激素作用在卵巢癌的发生发展中具有重要作用^[60]。

BPA 具有模拟雌激素作用^[61],可和雌二醇均能通过 ER-趋化因子(chemokine 12, CXCL12)信号通路促进卵巢癌细胞生长^[62]。学者研究发现经 BPA 诱导卵巢癌细胞系(ovarian carcinoma cell lines-3, OVCAR-3)后,其迁移相关因子基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)和 N-钙黏蛋白表达上调,同时会触发 EMT 进程,使肿瘤迁移力和侵袭性增强。若用 MAPK 和 PI3K 抑制剂预处理细胞后发现可消除 BPA 对细胞迁移的刺激作用^[63],说明该效应是通过激活 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路完成的,使用该通路特异性抑制剂或许可以抑制肿瘤的侵袭进程。

Park 等^[64]发现当卵巢癌细胞系 BG-1 暴露于邻苯二甲酸二正丁酯(di-n-butyl phthalate, DBP)6 h 后会上调 ER 的下游靶基因表达,如细胞周期蛋白 D、细胞依赖性激酶-4 等,刺激 ER 通路阳性癌细胞的生长。与之很接近的是, Yu 等^[65]在研究 EEDCs 对卵巢癌细胞株 PEO4 暴露于 DBP 后发现可上调肿瘤细胞增殖相关基因 PCNA mRNA 表达,且 Bcl-2 结合 X 蛋白(Bcl-2-associated X, Bax)/Bcl-2 降低,癌细胞的凋亡受抑制。由此我们不难发现 DBP 可通过调节相关基因表达,对癌细胞的增殖、凋亡等进行调控。

3.4 EEDCs 与前列腺癌

前列腺癌是一种进展非常缓慢的男性生殖恶性肿瘤,其病因并未完全阐明,许多科学家推测可能与年龄、种族、遗传、环境、肥胖和激素水平有关。流行病学调查显示饮食中经常摄入鱼类和番茄的男性对前列腺癌具有易感性,且在前列腺癌患者体内和尿液中均检测到了高于正常剂量的 BPA 和 PCBs^[66],提示一定的 EEDCs 暴露可能与前列腺癌的发生发展具有密切联系。

学者将成年大鼠暴露于低剂量的 BPA 一段时间后发现大部分大鼠出现前列腺癌的癌前病变,且体内雌激素水平升高,后续逐渐发展为前列腺癌,说明前列腺癌的发生与体内雌激素水平具有相关性,临幊上使用抗雌激素治疗前列腺癌并取得一定疗效的事实也印证了该观点^[67]。前述 BPA 具有类雌激素作用,研究表明 BPA 可直接与 ER- α 和 ER- β 结合来促进前列腺癌细胞的增殖,同时发现在 BPA 与 ER- β 相互作用期间,可间接激活雄激素受体(androgen receptor, AR) -

T877 A 发生突变,可刺激前列腺癌细胞增殖与分化^[68];中心体数量和完整性异常是许多恶性肿瘤的标志,被认为可以启动肿瘤的恶性转化^[69]。Tarapore 等^[70]发现当前列腺癌细胞系 C4-2 暴露于低剂量 BPA 时其中心体扩增的细胞百分比增加了 28 倍,并增强其非锚定生长。此外,AR 和 BPA 均可直接与微管蛋白相互作用,由此可以推测 BPA 和 AR 可能竞争微管蛋白,从而影响 AR 的功能。

MMP-9 和 MMP-2 被认为是肿瘤细胞侵袭转移的成熟标志物,研究结果表明前列腺癌细胞系和前列腺干细胞暴露于六氯联苯(2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl, PCB153)一定时间后可诱导其产生 MMP-9 和 MMP-2,同时还发现上述细胞的正常形态也会发生变化,使正常上皮细胞向间充质细胞转化,即发生 EMT 过程^[71]。还有学者探讨了 NP 和六溴环十二烷对前列腺癌细胞系 LNCaP 的影响,发现二者均可通过 AR 依赖的机制促进 LNCaP 细胞的增殖和迁移,其机制是通过下调 p21 和 p27,上调细胞周期蛋白 D1 或细胞周期蛋白 E 促使细胞完成 G1/S 过渡,增强体外 LNCaP 细胞的侵袭力^[18]。

4 小结与展望

随着近年来社会工业化的迅速发展,增塑剂、润滑油、有机磷农药等的大量使用,环境迅速恶化,无疑使 EEDCs 成为现代社会威胁人类健康的潜在因素。许多学者通过细胞实验、动物毒理实验及流行病学调查都表明 EEDCs 可通过多种途径危害机体的生殖系统健康,尤其是对妊娠期妇女、婴幼儿及某些特殊职业人群的健康造成巨大威胁,增加了他们不孕不育的概率和罹患生殖系统肿瘤的可能性。有关 EEDCs 与各种生殖系统肿瘤的相关性还有待学者进行更多流行病学调查,且其诱发的各种生殖毒性和生殖系统肿瘤的机制并未完全阐明,仍有待进一步研究。此外,也希望政府和社会能采取措施,增加工业上对 EEDCs 的管控,减少不必要的排放,为全人类的生命健康提供基础的保障。

参考文献

- [1] BERGMAN A, HEINDEL JJ, KASTEN T, et al. The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(4): A104-A106.
- [2] LEGLER J, FLETCHER T, GOVARTS E, et al. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1278-1288.

- [3] NOHYNEK GJ, BORGERT CJ, DIETRICH D, et al. Endocrine disruption: fact or urban legend[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 223(3): 295-305.
- [4] GORE AC, CHAPPELL VA, FENTON SE, et al. EDC-2: the endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(6): E1-E150.
- [5] FERNANDEZ SV, HUANG Y, SNIDER KE, et al. Expression and DNA methylation changes in human breast epithelial cells after bisphenol A exposure[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(1): 369-377.
- [6] PODRATZ PL, FILHO VS D, LOPES PF I, et al. Tributyltin impairs the reproductive cycle in female rats[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2012, 75(16/17): 1035-1046.
- [7] FUCIC A, GAMULIN M, FERENCIC Z, et al. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain[J]. *Environ Health*, 2012, 11 Suppl 1(Suppl 1): S8.
- [8] VASSEUR P, COSSU-LEGUILLE C. Linking molecular interactions to consequent effects of persistent organic pollutants (POPs) upon populations[J]. *Chemosphere*, 2006, 62(7): 1033-1042.
- [9] RITTER R, SCHERRINGER M, MACLEOD M, et al. Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(2): 225-231.
- [10] LEE HS, PARK EJ, OH JH, et al. Bisphenol A exerts estrogenic effects by modulating CDK1/2 and p38 MAP kinase activity[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 78(8): 1371-1375.
- [11] POIDATZ D, DOS SANTOS E, BRULÉ A, et al. Estrogen-related receptor gamma modulates energy metabolism target genes in human trophoblast[J]. *Placenta*, 2012, 33(9): 688-695.
- [12] HOWELL NL, SUAREZ MP, RIFAI HS, et al. Concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs) in water, sediment, and aquatic biota in the Houston Ship Channel, Texas[J]. *Chemosphere*, 2008, 70(4): 593-606.
- [13] KEZIOS KL, LIU X, CIRILLIO PM, et al. Prenatal polychlorinated biphenyl exposure is associated with decreased gestational length but not birth weight: archived samples from the Child Health and Development Studies pregnancy cohort[J]. *Environ Health*, 2012, 11: 49.
- [14] BERGÉ A, CLADIÈRE M, GASPERI J, et al. Meta-analysis of environmental contamination by phthalates[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2013, 20(11): 8057-8076.
- [15] MYLCHREEST E, WALLACE DG, CATTLEY RC, et al. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation[J]. *Toxicol Sci*, 2000, 55(1): 143-151.
- [16] FU Z, ZHAO F, CHEN K, et al. Association between urinary phthalate metabolites and risk of breast cancer and uterine leiomyoma[J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 74: 134-142.
- [17] MORTAZAVI S, BAKHTIARI AR, SARI AE, et al. Phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) in Anzali Wetland, Iran: elevated concentrations of 4-nonylphenol, octylphenol and bisphenol A[J]. *Mar Pollut Bull*, 2012, 64(5): 1067-1073.
- [18] KIM SH, NAM KH, HWANG KA, et al. Influence of hexabromocyclododecane and 4-nonylphenol on the regulation of cell growth, apoptosis and migration in prostatic cancer cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 32: 240-247.
- [19] ROY JR, CHAKRABORTY S, CHAKRABORTY TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans-a review[J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(6): RA137-RA145.
- [20] SHI Y, QI W, XU Q, et al. The role of epigenetics in the reproductive toxicity of environmental endocrine disruptors[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2021, 62(1): 78-88.
- [21] XU C, CHEN JA, QIU Z, et al. Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female sprague-dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate[J]. *Toxicol Lett*, 2010, 199(3): 323-332.
- [22] DAVIS BJ, MARONPOT RR, HEINDEL JJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1994, 128(2): 216-223.
- [23] LASKEY JW, BERMAN E. Steroidogenic assessment using ovary culture in cycling rats: effects of bis (2-diethylhexyl) phthalate on ovarian steroid production[J]. *Reprod Toxicol*, 1993, 7(1): 25-33.
- [24] MUCZYNSKI V, LECUREUIL C, MESSIAEN S, et al. Cellular and molecular effect of MEHP Involving LXRx in human fetal testis and ovary[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48266.
- [25] ZHU X, TIAN GG, YU B, et al. Effects of bisphenol A on ovarian follicular development and female germline stem cells[J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(4): 1581-1591.
- [26] CASERTA D, BORDI G, CIARDO F, et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(5): 444-447.
- [27] YANG Q, ZHAO Y, QIU X, et al. Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): a case-control study[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(8): 1964-1973.
- [28] CRAIN DA, JANSEN SJ, EDWARDS TM, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(4): 911-940.
- [29] WILLIAMS GP, DARBBRE PD. Low-dose environmental endocrine disruptors, increase aromatase activity, estradiol biosynthesis and cell proliferation in human breast cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 486: 55-64.
- [30] MOORE-AMBRIZ TR, ACUÑA-HERNÁNDEZ DG, RAMOS-ROBLES B, et al. Exposure to bisphenol A in young adult mice does not alter ovulation but does alter the fertilization ability of oocytes[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(3): 507-514.
- [31] NEWBOLD RR, JEFFERSON WN, 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.
- [32] PRUSINSKI L, AL-HENDY A, YANG Q. Developmental exposure to endocrine disrupting chemicals alters the epigenome: identification of reprogrammed targets[J]. *Gynecol Obstet Res*, 2016, 3(1): 1-6.
- [33] LIU C, DUAN W, LI R, et al. Exposure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(6): e676.
- [34] EL-BESHIBISHY HA, ALY HA A, EL-SHAFFEY M. Lipoic acid mitigates bisphenol A-induced testicular mitochondrial toxicity in rats[J]. *Toxicol Ind Health*, 2013, 29(10): 875-887.
- [35] HOWDESHELL KL, FURR J, LAMBRIGHT CR, et al. Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes[J]. *Toxicol Sci*, 2007, 99(1): 190-202.
- [36] HU Y, WANG R, XIANG Z, et al. Mixture effects of nonylphenol and di-n-butyl phthalate (monobutyl phthalate) on the tight junctions between Sertoli cells in male rats *in vitro* and *in vivo*[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2014, 66(9/10): 445-454.
- [37] GONG Y, PAN X, HUANG Y, et al. NP-induced biophysical and biochemical alterations of rat testicular Sertoli cell membranes related to disturbed intracellular Ca²⁺ homeostasis[J]. *Toxicol Lett*, 2008, 183(1/2/3): 10-20.
- [38] GUMBINER B, STEVENSON B, GRIMALDI A. The role of the cell adhesion molecule uvomorulin in the formation and maintenance of the epithelial junctional complex[J]. *J Cell Biol*, 1988, 107(4): 1575-1587.
- [39] XIA W, WONG EW P, MRUK DD, et al. TGF-β3 and TNFα perturb blood-testis barrier (BTB) dynamics by accelerating the clathrin-mediated

- endocytosis of integral membrane proteins: a new concept of BTB regulation during spermatogenesis [J]. *Dev Biol*, 2009, 327(1): 48-61.
- [40] KIM JH, KIM SH, OH YS, et al. *In vitro* effects of phthalate esters in human myometrial and leiomyoma cells and increased urinary level of phthalate metabolite in women with uterine leiomyoma [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(4): 1061-1069.
- [41] CREASY DM, FOSTER JR, FOSTER PM D. The morphological development of di-n-pentyl phthalate induced testicular atrophy in the rat [J]. *J Pathol*, 1983, 139(3): 309-321.
- [42] POCAR P, FIANDANESE N, SECCHI C, et al. Effects of polychlorinated biphenyls in CD-1 mice: reproductive toxicity and intergenerational transmission [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 126(1): 213-226.
- [43] MANIKKAM M, TRACEY R, GUERRERO-BOSAGNA C, et al. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55387.
- [44] PIAZZA MJ, URBANETZ AA. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive health [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2019, 23(2): 154-164.
- [45] SIFAKIS S, ANDROUTSOPOULOS VP, TSATSAKIS AM, et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 51: 56-70.
- [46] MALLOZZI M, LEONE C, MANURITA F, et al. Endocrine disrupting chemicals and endometrial cancer: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(3): 334.
- [47] WANG KH, KAO AP, CHANG CC, et al. Bisphenol A-induced epithelial to mesenchymal transition is mediated by cyclooxygenase-2 up-regulation in human endometrial carcinoma cells [J]. *Reprod Toxicol*, 2015, 58: 229-233.
- [48] LIU J, LI C, JIANG Y, et al. Tumor-suppressor role of miR-139-5p in endometrial cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 51.
- [49] BROMER JG, ZHOU Y, TAYLOR MB, et al. Bisphenol-A exposure *in utero* leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response [J]. *FASEB J*, 2010, 24(7): 2273-2280.
- [50] HELMESTAM M, DAVEY E, STAVREUS-EVERS A, et al. Bisphenol A affects human endometrial endothelial cell angiogenic activity *in vitro* [J]. *Reprod Toxicol*, 2014, 46: 69-76.
- [51] CHEN Y, HUANG Q, CHEN Q, et al. The inflammation and estrogen metabolism impacts of polychlorinated biphenyls on endometrial cancer cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29(2): 308-313.
- [52] 汝少国, 郭琳琳. 环境污染物的抗雌激素效应及机制研究进展 [J]. *科技导报*, 2015, 33(9): 93-99.
- RU SG, GUO LL. Research progress on antiestrogen effects and mechanism of environmental pollutants [J]. *Sci Technol Rev*, 2015, 33(9): 93-99.
- [53] CASTRO-RIVERA E, WORMKE M, SAFE S. Estrogen and aryl hydrocarbon responsiveness of ECC-1 endometrial cancer cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, 150(1/2): 11-21.
- [54] CASERTA D, MANTOVANI A, MARCI R, et al. Environment and women's reproductive health [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(3): 418-433.
- [55] CHEN Y, HUANG Y, GAO X, et al. *CCND1* amplification contributes to immunosuppression and is associated with a poor prognosis to immune checkpoint inhibitors in solid tumors [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1620.
- [56] LI Z, YIN H, SHEN Y, et al. The influence of phenolic environmental estrogen on the transcriptome of uterine leiomyoma cells: a whole transcriptome profiling-based analysis [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 211: 111945.
- [57] KANG SY, KIM MR, KIM JH, et al. Gene expression profiles of the normal myometrium after 48 and 96 hours of exposure to BPA [J]. *BioChip J*, 2015, 9(4): 293-299.
- [58] KATZ TA, YANG Q, TREVIÑO LS, et al. Endocrine-disrupting chemicals and uterine fibroids [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(4): 967-977.
- [59] KIM JH. Analysis of the *in vitro* effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure on human uterine leiomyoma cells [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 4972-4978.
- [60] KIM YS, HWANG KA, HYUN SH, et al. Bisphenol A and nonylphenol have the potential to stimulate the migration of ovarian cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via an estrogen receptor dependent pathway [J]. *Chem Res Toxicol*, 2015, 28(4): 662-671.
- [61] DUMITRASCU MC, MARES C, PETCA RC, et al. Carcinogenic effects of bisphenol A in breast and ovarian cancers (Review) [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(6): 282.
- [62] HALL JM, KORACH KS. Endocrine disrupting chemicals promote the growth of ovarian cancer cells via the ER-CXCL12-CXCR4 signaling axis [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(9): 715-725.
- [63] PTAK A, HOFFMANN M, GRUCA I, et al. Bisphenol A induce ovarian cancer cell migration via the MAPK and PI3K/Akt signalling pathways [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 229(2): 357-365.
- [64] PARK MA, HWANG KA, LEE HR, et al. Cell growth of BG-1 ovarian cancer cells is promoted by di-n-butyl phthalate and hexabromocyclododecane via upregulation of the cyclin D and cyclin-dependent kinase-4 genes [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3): 761-766.
- [65] 余增丽, 张立实, 吴德生. 三种环境雌激素对卵巢癌PEO4细胞增殖及凋亡相关基因表达的影响 [J]. *卫生研究*, 2004, 33(4): 404-406.
- YU ZL, ZHANG LS, WU DS. Effects of three environmental estrogens on expression of proliferation and apoptosis-associated genes in PEO4 cells [J]. *J Hyg Res*, 2004, 33(4): 404-406.
- [66] PRINS GS, HU WY, XIE L, et al. Evaluation of bisphenol A (BPA) exposures on prostate stem cell homeostasis and prostate cancer risk in the NCTR-sprague-dawley rat: an NIEHS/FDA CLARITY-BPA consortium study [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(11): 117001.
- [67] PRINS GS, YE SH, BIRCH L, et al. Prostate cancer risk and DNA methylation signatures in aging rats following developmental BPA exposure: a dose-response analysis [J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(7): 077007.
- [68] SHAFEI A, RAMZY MM, HEGAZY AI, et al. The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer [J]. *Gene*, 2018, 647: 235-243.
- [69] LINGLE WL, LUKASIEWICZ K, SALISBURY JL. Derelegation of the centrosome cycle and the origin of chromosomal instability in cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2005, 570: 393-421.
- [70] TARAPORE P, YING J, OUYANG B, et al. Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90332.
- [71] ALI I, JULIN B, GLYNN A, et al. Exposure to polychlorinated biphenyls and prostate cancer: population-based prospective cohort and experimental studies [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(12): 1144-1151.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)