

BaP 暴露对女性生殖系统的影响及致病机理的研究进展

高倩倩¹, 冯晓玲²

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150000

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150036

摘要:

苯并[a]芘(BaP)是多环芳烃中含量最高的环境污染物,广泛分布于空气、水、土壤、烧烤及油炸食品中。生活中人类不可避免的接触 BaP。研究表明 BaP 具有生殖毒性,通过影响卵巢激素分泌,干扰卵巢线粒体功能(影响卵母细胞成熟),影响胚胎发育(干扰滋养层细胞迁移、侵袭、增殖、凋亡),影响蜕膜化进程,参与女性生殖系统相关疾病。本文将基于近年来国内外相关研究,对 BaP 暴露如何影响女性生殖功能及其与流产、生殖系统肿瘤中的研究进展进行总结,以期对未来研究提供依据与新方向。

关键词: 苯并[a]芘; 女性生殖; 滋养细胞; 蜕膜化; 流产

Progress on effects of BaP exposure on female reproductive system and pathogenic mechanisms

GAO Qianqian¹, FENG Xiaoling² (1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150000, China; 2. The First Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150036, China)

Abstract:

Benzo[a]pyrene (BaP) is the most abundant environmental pollutant among polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), and is widely distributed in air, water, soil, barbecue, and fried foods. Human beings are inevitably exposed to BaP. Studies have shown that BaP is reproductively toxic and is involved in diseases related to the female reproductive system by affecting the secretion of ovarian hormones, interfering with the function of ovarian mitochondria (affecting oocyte maturation), affecting embryo development (interfering with the migration of trophoblast cells, invasion, proliferation, apoptosis) and the process of metaplasia. This article summarized the research progress on the associations between BaP exposure and female reproductive function, miscarriage, and reproductive system tumors based on relevant studies at home and abroad in recent years, with a view to providing a basis and new direction for future research.

Keywords: Benzo[a]pyrene; female reproduction; trophoblast; decidualization; miscarriage

苯并[a]芘(benzo[a]pyrene, BaP)有五个苯环,属多环芳烃。已有人群研究表明,在母体和胎儿血液、母体卵泡液以及妊娠期间的胎盘中检测到 BaP 并观测到早产、胎儿低出生体重及神经管缺陷风险等不良生殖结局^[1]。胎盘的发育约在受精后五天从滋养层开始,滋养层细胞是最重要的胎盘细胞之一,子宫内膜发生蜕膜反应使滋养层细胞与母体建立紧密联系以保证母亲和胎儿之间进行有效的物质交换,同时成功的蜕膜化利于胚胎着床、保护胚胎免受母体免疫攻击。研究表明 BaP 暴露会扰乱卵巢功能、影响胚胎发育、促使滋养层细胞功能障碍、影响子宫内膜蜕膜化,危害女性生殖健康。本文主要综述 BaP 暴露在女性生殖系统中的研究现状并对未来研究进行展望。

1 BaP 接触途径及代谢活化

多环芳烃广泛分布于水、空气和土壤中,主要由工业或家庭用煤、香烟、化石燃料、有机物和食品等的不完全燃烧产生,是一种广泛传播的持久性环



DOI 10.11836/JEOM24142

基金项目

国家自然科学基金项目(82174421); 黑龙江省自然科学基金项目(ZD2021H006)

作者简介

高倩倩(1997—),女,硕士生;
E-mail: gqq5191129@163.com

通信作者

冯晓玲, E-mail: doctorfxl@163.com

作者中包含编委会成员 无

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2024-04-06

录用日期 2024-10-16

文章编号 2095-9982(2024)12-1432-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

高倩倩, 冯晓玲. BaP 暴露对女性生殖系统的影响及致病机理的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2024, 41(12): 1432-1437.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM24142

Funding

This study was funded.

Correspondence to

FENG Xiaoling, E-mail: doctorfxl@163.com

Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2024-04-06

Accepted 2024-10-16

To cite

GAO Qianqian, FENG Xiaoling. Progress on effects of BaP exposure on female reproductive system and pathogenic mechanisms[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2024, 41(12): 1432-1437.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM24142

境毒物。BaP 是多环芳烃的典型代表,主要通过摄入、吸入、皮肤接触三种途径进入人体。据统计,吸烟妇女卵泡液中 BaP 含量为 $(1.32\pm 0.68)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,高于不吸烟妇女 $(0.03\pm 0.01)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ [12],进一步研究发现每天吸烟 12~24 支女性的血清中 BaP 的浓度是非吸烟者的两倍[3]。2010 年冬季 Qi 等[4]在中国各地采集了 45 个私人住宅和 36 个公共建筑的室内灰尘样本,检测得出样本中每克室内灰尘含 BaP $0.014\sim 41.3\ \mu\text{g}$ 。BaP 被国际癌症研究机构列为人类致癌物,经人体吸收后,在细胞色素 P450 1A1(cytochrome P450 1A1, CYP1A1)和芳香烃受体诱导的环氧化物水解酶的作用下发生代谢活化,最终代谢为苯并[a]芘-7,8-二氢二醇-9,10-环氧化物(benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide, BPDE),BPDE 则进一步与 DNA 中的腺嘌呤或鸟嘌呤发生反应,形成 BPDE-DNA 加合物,从而产生遗传毒性,导致 DNA 损伤、突变和致癌。BaP 可透过胎盘屏障,暴露于 BaP 的孕妇,其胎盘、脐带血中 BaP 及其代谢物 BPDE 含量增加[2],母体和新生儿白细胞中的 BPDE-DNA 加合物含量也增加,而这种异常增加参与调控卵巢及滋养层功能、胚胎植入、胎盘血管生成、蜕膜化等进程,继而导致流产、子痫前期、胎儿生长受限、肿瘤等女性生殖系统疾病。

2 BaP 暴露与女性生殖的关系

2.1 干扰卵巢功能

2.1.1 影响颗粒细胞功能 卵巢是合成与分泌雌、孕激素的器官,卵巢黄体主要由排卵后的颗粒细胞组成,卵巢黄体颗粒细胞维持正常黄体化状态是妊娠期卵巢持续分泌雌、孕激素的关键所在,对于维持正常妊娠意义重大。李南燕等[5]研究发现,BaP 暴露会引起孕早期小鼠血清中雌激素、孕激素及雌、孕激素合成限速酶水平降低,提示 BaP 暴露影响卵巢黄体功能。同时该研究还发现 BPDE 暴露可通过降低细胞周期调节因子水平,抑制卵巢颗粒细胞增殖。由于细胞增殖离不开能量供给,而线粒体是卵巢黄体合成类固醇激素和提供能量的主要细胞器,线粒体受损会影响类固醇激素的产生。Yang 等[6]揭示了 BaP 及其代谢物 BPDE 通过抑制线粒体膜褪黑激素受体的表达,破坏线粒体形态,影响卵巢雌、孕激素合成。此外,BaP 及其代谢物 BPDE 还可通过肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TNFR-associated factor 2, TRAF2)/核因子 kappa B(nuclear factor kappa B, NFkB)/半胱天冬酶 1(caspase 1)信号通路促进线粒体内促凋亡基因剪切,导致卵巢颗粒细

胞凋亡,从而抑制妊娠早期卵巢雌、孕激素的合成与分泌[7]。线粒体吞噬作为一种高度选择性的自噬过程,可消除受损线粒体,这种自我保护机制有助于细胞维持能量平衡。腺嘌呤核苷酸转运体 1(adenine nucleotide translocator 1, ANT1)是磷酸酶和张力蛋白同源物诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)依赖性有丝分裂的关键介质,泛素蛋白连接酶是清除受损线粒体的必须介质。研究证实妊娠早期 BaP 暴露会降低 ANT1 表达,导致与线粒体外膜结合的 PINK1 减少,削减泛素蛋白连接酶对线粒体的招募,抑制黄体有丝分裂[8]。综上所述,BaP 暴露可通过调节卵巢颗粒细胞的细胞周期、促进卵巢颗粒细胞凋亡、破坏线粒体形态及功能、抑制卵巢黄体有丝分裂影响卵巢功能。

2.1.2 影响卵母细胞成熟 卵母细胞成熟需经历减数分裂恢复、生殖泡消失、极体排出等一系列精细过程,使得卵母细胞终获受精和维持胚胎发育的能力。近年研究逐渐揭示 BaP 应激显著降低雌性菲律宾红鲷成熟卵母细胞数量[9]、螃蟹卵母细胞直径[10],显著提升小鼠后代卵母细胞成熟异常率[11]。BaP 同时存在于香烟烟雾的主烟气及副烟气中。1995 年,Zenzen 等[12]通过细胞遗传学分析表明,吸烟会破坏卵母细胞减数分裂过程。基于此,推断 BaP 可能参与香烟烟雾对卵母细胞减数分裂的抑制,Li 等[13]进一步研究发现 BaP 暴露显著降低第一极体排出率、精子与透明带结合数量,验证 BaP 暴露会扰乱卵母细胞减数分裂过程,继而降低其受精和发育潜能。这一过程还可能与降低类固醇生产基因的表达相关[9]。相反,Sadeu 等[14]认为无论是否处于 BaP 暴露环境,受试者的卵母细胞减数分裂成熟度相差无几。推测这两种结论的产生可能与测量方式敏感度相关。综上,目前研究表明 BaP 暴露可降低卵母细胞质量,而关于该暴露因素是否影响卵母细胞减数分裂进程则有待进一步厘清。

2.2 影响胚胎生长发育

2.2.1 影响胚胎植入 胚胎发育为高度协调的生命过程,涉及复杂的细胞分化、组织形成过程。滋养细胞在这一过程中提供营养物质支持,以确保胚胎细胞的正常分裂与生长。现有研究表明 BaP 及其代谢物 BPDE 可通过影响滋养层细胞迁移、侵袭,导致胚胎发育受损[3]。胚胎的成功植入需要两次滋养层细胞生理侵袭,即妊娠初期和妊娠 14~16 周,因此滋养层侵袭在空间和时间上都有严格限制。有学者以 HTR-8/Svneo 细胞系为实验模型,揭示 BaP 暴露可通过激活细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、

应激活蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)、局部粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/非受体酪氨酸激酶/磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)等信号通路抑制滋养层细胞的迁移和侵袭^[3]。在 Swan 71 细胞系中, BaP 及其代谢物 BPDE 通过下调 PI3K/AKT/细胞分裂周期蛋白 42(cell division cycle 42, CDC42)/激活激酶 1(extracellular signal-regulated kinase 1, ERK1)、PI3K/AKT/基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)等信号通路,抑制迁移和侵袭^[15-16]。众所周知,多种微小 RNA(microRNA, miRNA)的异常表达与滋养层细胞功能障碍相关。国内学者以此为切入点研究发现 BPDE 上调 miRNA-hz01 表达,下调侵袭迁移关键蛋白 AKT 表达,进而抑制滋养层细胞迁移和侵袭^[17]。由此可见, BaP 及其代谢物 BPDE 可通过抑制滋养层细胞迁移和侵袭,干扰胚胎植入进程。

2.2.2 干扰胎盘通道建立 胚胎成功植入后,随着时间推移,胎盘发生序列性发育。胎盘血管腔和分支的形成母胎间建立营养沟通信号,适度的凋亡在其中发挥重要作用。Swan 71 细胞系中, BPDE 显著上调促凋亡蛋白——肿瘤蛋白 53(tumor suppressor protein, p53)表达,下调抗凋亡蛋白——B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)表达。同时随着暴露于 BPDE 时间和浓度增加,线粒体融合蛋白的表达水平降低,导致细胞色素 C(cytochrome c, Cyt-C)释放和 caspase 3 激活,从而不可逆地诱导滋养层细胞凋亡^[18]。可见, BPDE 可通过诱导滋养层细胞过度凋亡干扰母胎对话。

2.2.3 产生发育毒性 BaP 可透过胎盘屏障已被广泛证实。研究发现孕鼠吸入 BaP 会导致出生的活幼崽数量减少;孕鼠接受 BaP 注射,引起胚胎体重减轻,死亡率增加;而孕鼠摄入 BaP 则会增加死产幼鼠的数量^[19]。早前美国新泽西州的一项研究显示,产前 BaP 暴露量较高的女性后代死亡、早产和低出生体重的风险明显增加^[3]。Yamaguchi 等^[20]揭示暴露于 0.1 和 1 mg·L⁻¹ 的 BaP 中 2 h 后,胚胎出现典型的致畸和发育毒性,如心血管发育异常以及脊柱弯曲。DNA 微阵列分析揭示出心血管疾病和神经元发育有关的基因,提示 BaP 可能具有潜在致畸和发育毒性。最近一项出生队列研究证实孕期 BaP 暴露影响子代神经行为发育。该研究检测孕妇脐带血白细胞中 BPDE-DNA 的含量,招募孕期接触 BaP 的 221 名女性并于其子代 2 岁时进行随访,发现脐带血 BPDE-DNA 含量与儿童的运动、适应、语言

和个人社交得分呈负相关,即脐带血 BPDE-DNA 含量越高,儿童 2 岁时神经行为发育越落后^[21]。动物实验揭示其机制可能为孕期 BaP 暴露上调大鼠大脑皮质内芳香烃受体表达水平,增强芳香烃受体与芳香烃受体核转运蛋白 2(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2, ARNT2)的相互作用,从而影响脑源性神经营养因子表达^[22]。此外,学者还发现宫内 BaP 暴露影响子代鼠胰腺发育,导致子代鼠成年后糖代谢异常^[23]。然而另有学者则认为正常组和出生缺陷组在 BPDE-DNA 加合物形成方面没有显著差异^[24],因此值得进一步研究以确定这是普遍现象还是特殊情况。以上研究确证孕期 BaP 暴露可透过胎盘屏障,影响子代出生率及心血管、骨骼、神经等系统发育结局。

2.3 阻碍蜕膜化进程

子宫内膜蜕膜化和蜕膜血管生成是妊娠早期胚胎植入和妊娠维持的关键。易婷等^[25]研究发现孕早期 BaP 暴露损害小鼠子宫内膜形态同时诱导蜕膜化缺陷。胰岛素样生长因子结合蛋白-1(insulin-like growth factor binding protein-1, IGFBP-1)是公认的子宫内膜蜕膜化标志物,研究提示暴露于 BaP 会以剂量和时间反应的方式降低细胞活力,导致胰岛素样生长因子-1 表达减少,继而影响蜕膜化进程^[26]。血管生成是一个多因素、级联、整体、动态的过程,受缺氧、自噬、凋亡等多种途径调节,血管形成过程中任一环节的障碍或异常均能导致胚胎丢失的风险增加。叉头框蛋白(forkhead box, FOX)O1 是蜕膜化过程中孕激素受体转录核心调节因子,动物研究表明小鼠接触 BaP 降低 FOXO1 及血管内皮生长因子受体的表达,损害孕激素受体,减少植入点的数量,并损害早期蜕膜化和蜕膜血管生成^[27]。此外,自噬是蜕膜化过程中能量供应的关键来源。趋化因子(chemokine ligand, CXCL)广泛表达于母胎界面,参与子宫内膜蜕膜化、血管重塑等过程。自噬是蜕膜化过程中能量供应的关键来源。学者构建 BaP 暴露的孕鼠模型发现, BaP 暴露可抑制 CXCL12 表达,激活 PI3K/AKT 信号通路同时诱导自噬,影响子宫内膜蜕膜化过程^[28]。由此可见, BaP 暴露可通过干扰母胎界面血管生成、能量代谢等方式阻碍蜕膜化进程。

3 BaP 暴露与女性生殖系统疾病的关系

近年来,学者对 BaP 暴露与女性生殖系统疾病之间的关系进行了大量研究。然而,相关研究仍处于起步阶段。本文主要综述 BaP 暴露与流产、不孕症、生殖系统肿瘤的相关性,希望为进一步研究提供借鉴。

3.1 BaP 暴露与流产

流产是最常见的不良妊娠结局之一,其复杂的发病机制为临床诊治带来困难^[29]。病例对照研究表明流产妇女的组织 and 血液样本中 BPDE-DNA 加合物的水平高于健康对照组,提示 BaP 暴露与流产相关^[30],其代谢物 BPDE-DNA 加合物水平与受试者经历的流产次数呈正相关^[31]。近来研究发现孕早期接触 BaP 可通过干扰程序性细胞死亡、细胞周期等途径诱发流产。

3.1.1 铁死亡途径 铁死亡由脂质代谢、氨基酸代谢和铁代谢共同调控,作为一种新型的程序性死亡方式参与各类疾病的发生发展^[32]。现有研究表明 BaP 暴露可诱导人类滋养层细胞发生铁死亡,从而引起妊娠相关疾病^[33]。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是铁死亡氨基酸代谢途径中的一种关键抗氧化酶,Zhang 等^[4]研究发现,BaP 暴露上调游离铁离子和 E3 连接酶——膜相关环-CH 型手指 1 (membrane associated ring-CH-type finger 1, MARCH1) 水平,促进脂质过氧化和 GPX4 泛素化降解,诱导铁死亡,抑制胎盘血管生成,最终诱发复发性流产。该研究还发现补充 GPX4 可有效缓解暴露于 BaP 怀孕小鼠的流产现象,然而该研究未探讨其作用机制,进一步研究有望对临床有益。此外,目前尚缺乏相关研究进一步探索非 GPX4 依赖的铁死亡途径是否在 BaP 诱发流产过程中发挥调控作用。

3.1.2 细胞焦亡途径 细胞焦亡是一种新型的程序性促炎性细胞死亡方式,可由 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体启动,引起细胞肿胀,质膜快速破裂以及促炎细胞因子大量释放。研究发现,流产患者绒毛组织中存在高水平的焦亡,敲低 NLRP3 可有效减少胎盘焦亡并缓解 BaP 诱导的小鼠流产,血清白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 水平可作为预测流产风险的有希望的指标^[34]。由此可见,寻找潜在的焦亡相关炎症分子将丰富流产的风险预测网络。

3.1.3 细胞凋亡途径 凋亡是细胞在接触刺激后为维持内环境稳定而激发的程序性细胞死亡过程。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 和 miRNA 在细胞凋亡中的作用已被广泛证实。二者可通过多种途径相互调控,包括但不限于 lncRNA 作为竞争性内源性 RNA 与 miRNA 竞争性结合,进而削弱 miRNA 对下游转录因子的抑制。学者研究发现 BPDE 处理的人类滋养层细胞中上调的 lnc-HZ04 和下调的 miR-hz04 竞争性结合,降低 miR-hz04 对 P13K 的抑制作用,进而激活

钙离子介导的 P13K/磷酸化-钙调素依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)/鸟苷酸环化酶 (guanylate cyclase, GC) 通路,促进滋养层细胞凋亡,导致流产^[35]。类似地, lnc-HZ03/miR-hz03/p53/十二烷基硫酸酯转移酶 1 (spermidine-acetyltransferase 1, SAT1) 通路也可促进滋养层细胞凋亡诱发流产^[36]。可见, BaP 及其代谢物 BPDE 可通过作用于 lncRNA 和 miRNA 的竞争性结合调控网络促进细胞凋亡,导致流产。

3.1.4 细胞增殖途径 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 作为目前研究的热点,也是 RNA 最普遍的表现生物学修饰,广泛参与 RNA 翻译、降解等生物过程。研究发现暴露于 BaP 的复发性流产患者 Swan 71 和 HTR-8/SVneo 细胞中甲基化转移酶 14 (methyltransferase-like protein 14, METTL14) 表达上调,催化 m6A 修饰,上调 lnc-HZ01 表达,进一步促进真核翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E) 转录,抑制滋养层细胞增殖,最终诱发流产^[37]。另有学者发现 lncRNA 和 miRNA 竞争性结合可通过 FOXO3a/ERK1/细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 通路抑制滋养层细胞增殖^[38]。可见,表观遗传学修饰可作为上游分子调控下游网络,抑制滋养层细胞增殖,导致不良妊娠结局。

3.2 BaP 暴露与不孕症

女性不孕症为生殖领域一个常见且尚未解决的难点问题,影响着约 8%~12% 的生育期女性,发病率逐年上升^[29]。不孕症病因复杂,越来越多研究表明,环境因素可能是不孕症的重要诱因之一。Rekhadevi 等^[39]分别将 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BaP 与女性卵巢组织亚细胞孵育 15 min,通过高效液相色谱分析孵育产物,鉴定出不孕症的高危因素——BaP-3,6-二酮, BaP-6,12-二酮、BaP-7,8-二醇等代谢物,表明通过香烟烟雾、饮食等途径暴露于 BaP 的女性人群患不孕症的风险显著上升。DNA 损伤被认为是女性不孕的主要原因,而因烷基化、脱氧或氧化受损的 DNA 可使用碱基切除途径恢复,该途径涉及 X 线修复交错互补基因 1 (X-ray repair cross complementing protein 1, XRCC1) 介导的多种酶活性的激活。Sahota 等^[40]通过病例对照研究发现, XRCC1 基因多态性与印度西北部女性不孕症相关。进一步使用计算机方法分析得出 BaP 与 XRCC1 亲和力最高,其次是 BPDE,揭示 BaP 及其代谢物为不孕症的风险因素。然而, BaP 暴露导致不孕症的分子调控机制仍待进一步研究。

3.3 BaP 暴露与生殖系统肿瘤

迄今为止, BaP 的致癌特性已在多种细胞类型中得到证实。由人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染引起的宫颈癌是一种关乎全球女性健康的疾病。学者将 HPV 阳性的人宫颈癌 HeLa 细胞和 HPV 阴性的人宫颈癌 C33A 细胞同时暴露于浓度为 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BaP 中 24 h, 检测得出 HeLa 细胞中 BPDE-N2-脱氧鸟苷加合物含量为 (124 ± 5) 个加合物/106 个碱基, 而 C33A 细胞中则未检出该加合物^[41], 提示 BaP 与 HPV 协同作用导致 DNA 损伤可能是宫颈癌的发生机制之一。子宫内膜癌是危害妇女生命健康的常见恶性肿瘤, 子宫内膜存在 BaP 生物活化所需的酶。研究证实当 BaP 代谢为 BPDE 后, 易导致子宫内膜腺癌细胞凋亡, CYP1A1 则是 BPDE 诱导细胞凋亡的关键酶^[42]。Qi 等^[43] 揭示 BaP 的 3-羟基衍生物和 (+)-anti-BPDE 是 BaP 暴露的潜在生物标志物, 有助于评估 BaP 暴露的致癌风险, 对于临床预防意义重大。综上所述, BaP 暴露是导致女性生殖系统肿瘤的高危因素。

4 结语与展望

综上所述, BaP 及其代谢物 BPDE 具有生殖毒性, 主要通过影响卵巢功能、调控蜕膜化进程、干扰胚胎发育等途径导致女性生殖系统疾病, 尤其在流产及肿瘤中研究广泛。其中表观遗传学为当前研究的热点, m6A 甲基化、lncRNA 和 miRNA 在 BaP 生殖毒性机制研究中越来越被重视。然而距今为止学者们主要使用 HTR-8/SVneo、Swan 71 细胞系研究 BaP 暴露对滋养层细胞功能的影响, 未来可以以细胞滋养细胞、合体滋养细胞为实验模型进一步探究 BaP 暴露在生殖领域的生物学功能。当前尚缺乏动物实验和临床研究揭示 BaP 暴露在子痫前期、胎儿宫内生长受限等疾病中的分子作用机制, 未来有必要开展研究以期揭示 BaP 及其代谢物 BPDE 对各类妊娠并发症的具体影响。此外 BaP 检测技术及生物标志物的研究也初露锋芒, 未来需要进一步探索更多生物标志物及精确度、灵敏度更高的检测方法以服务于临床预防和靶向治疗。

参考文献

- [1] DAI Y, XU X, HUO X, et al. Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) on pregnancy, placenta, and placental trophoblasts[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 262: 115314.
- [2] NEAL MS, ZHU J, FOSTER WG. Quantification of benzo[a]pyrene and other PAHs in the serum and follicular fluid of smokers versus non-smokers[J]. *Reprod Toxicol*, 2008, 25(1): 100-106.
- [3] WANG R, HUANG X, MA C, et al. Toxicological effects of BPDE on dysfunctions of female trophoblast cells[M]//ZHANG H, YAN J. *Environment and Female Reproductive Health*. Singapore: Springer, 2021: 151-160.
- [4] ZHANG Y, YANG Y, CHEN W, et al. BaP/BPDE suppressed endothelial cell angiogenesis to induce miscarriage by promoting MARCHF1/GPX4-mediated ferroptosis[J]. *Environ Int*, 2023, 180: 108237.
- [5] 李南燕, 徐翰婷, 杨节, 等. B(a)P 暴露干扰细胞周期调控蛋白影响孕早期小鼠卵巢黄体功能[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(3): 508-518. LI NY, XU HT, YANG J, et al. Exposure to Benzo(a)Pyrene in early pregnant mice impairs ovarian corpus luteum function by interfering with cell cycle regulation proteins[J]. *Chin J Cell Biol*, 2021, 43(3): 508-518.
- [6] YANG J, XU H, GAO R, et al. Exposure to Benzo(a)pyrene damages mitochondrial function via suppressing mitochondrial melatonin receptors in ovarian corpus luteum during early pregnancy[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110085.
- [7] 徐翰婷. B(a)P 通过 TRAF2-NFkB-Caspase 1 轴诱导妊娠早期卵巢颗粒细胞凋亡[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021. XU H T. B(a)P induces ovarian granulosa cell apoptosis via the TRAF2-NFkB-Caspase 1 axis during early pregnancy[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2021.
- [8] LI N, XU H, LIU X, et al. Exposure to benzo(a)pyrene suppresses mitophagy via ANT1-PINK1-Parkin pathway in ovarian corpus luteum during early pregnancy[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 814: 152759.
- [9] ZHENG X, TANG J, SONG A, et al. Study on reproductive endocrine disturbance and DNA damage mechanism of female *Ruditapes philippinarum* under Benzo[a]pyrene stress[J]. *Environ Pollut*, 2024, 340(Pt 2): 122844.
- [10] WEN J, PAN L. Short-term exposure to benzo[a]pyrene disrupts reproductive endocrine status in the swimming crab *Portunus trituberculatus*[J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2015, 174-175: 13-20.
- [11] 隋鲁曼. 苯并芘抑制小鼠卵母细胞成熟和早期胚胎发育及罗汉果甜苷 V 的缓解作用研究[D]. 南宁: 广西大学, 2020. SUI L M. Inhibition effects of BAP and alleviation effects of mogrosin V on mouse oocytes maturation and early embryo development[D]. Nanning: Guangxi University, 2020.
- [12] ZENZES MT, KRISHNAN S, KRISHNAN B, et al. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers[J]. *Fertil Steril*, 1995, 64(3): 599-603.
- [13] LI WD, YU S, LUO SM, et al. Melatonin defends mouse oocyte quality from benzo[ghi]perylene-induced deterioration[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6220-6229.
- [14] SADEU JC, FOSTER WG. Effect of *in vitro* exposure to benzo[a]pyrene, a component of cigarette smoke, on folliculogenesis, steroidogenesis and oocyte nuclear maturation[J]. *Reprod Toxicol*, 2011, 31(4): 402-408.
- [15] YE Y, JIANG S, DU T, et al. Correction: environmental pollutant Benzo[a]pyrene upregulated long non-coding RNA HZ07 inhibits trophoblast cell migration by inactivating PI3K/AKT/MMP2 signaling pathway in recurrent pregnancy loss[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(2): 728.
- [16] YE Y, JIANG S, ZHANG C, et al. Environmental pollutant benzo[a]pyrene induces recurrent pregnancy loss through promoting apoptosis and suppressing migration of extravillous trophoblast[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8983494.
- [17] 杨阳, 张莹, 陈维娜, 等. 一种新微小RNA在BPDE抑制滋养层细胞侵袭迁移中的作用和调控机制[J]. *现代预防医学*, 2023, 50(6): 1105-1110. YANG Y, ZHANG Y, CHEN WN, et al. Role and regulatory mechanism of a novel miRNA in BPDE-suppressed invasion and migration of human trophoblast cells[J]. *Mod Prev Med*, 2023, 50(6): 1105-1110.

- [18] WANG W, WANG R, ZHANG Q, et al. Benzo(a)pyren-7, 8-dihydrodiol-9, 10-epoxide induces human trophoblast Swan 71 cell dysfunctions due to cell apoptosis through disorder of mitochondrial fission/fusion[J]. *Environ Pollut*, 2018, 233: 820-832.
- [19] BUKOWSKA B, MOKRA K, MICHALOWICZ J. Benzo[a]pyrene-environmental occurrence, human exposure, and mechanisms of toxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6348.
- [20] YAMAGUCHI A, UCHIDA M, ISHIBASHI H, et al. Potential mechanisms underlying embryonic developmental toxicity caused by benzo[a]pyrene in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [J]. *Chemosphere*, 2020, 242: 125243.
- [21] 王丽洁, 王慧敏, 孟亚清, 等. 脐血BPDE-DNA与0岁和2岁儿童神经发育关系的出生队列研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2022, 40(6): 412-418.
- WANG LJ, WANG HM, MENG YQ, et al. Association between cord blood BPDE-DNA and neurodevelopment of children aged 0 and 2 years: a birth cohort study[J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2022, 40(6): 412-418.
- [22] 韩隽韬, 张宇, 聂继盛. 孕期苯并[a]芘暴露对子代大鼠大脑皮质芳香烃受体表达及其与芳香烃受体核转运蛋白2相互作用的影响[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(4): 332-335,341.
- HAN JT, ZHANG Y, NIE JS. Effects of benzo[a]pyrene exposure during pregnancy on expression of aryl hydrocarbon receptor and its interaction with aryl hydrocarbon receptor nuclear transporter 2 in offspring rat cortex [J]. *J Environ Occup Med*, 2021, 38(4): 332-335,341.
- [23] 崔蓉, 郑玉建, 鲁英, 等. 子宫内B[a]P暴露与子代鼠BPDE-DNA加合物及胰腺功能损伤的关系[J]. *预防医学*, 2022, 34(4): 335-339,345.
- CUI R, ZHENG YJ, LU Y, et al. Association of intrauterine benzo[a]pyrene exposure with benzo[a]pyrene diolepoxide(BPDE)-DNA adduct levels and pancreatic functional impairment in offspring rats[J]. *Prev Med*, 2022, 34(4): 335-339,345.
- [24] GUO L, JIANG X, TIAN HY, et al. Detection of BPDE-DNA adducts in human umbilical cord blood by LC-MS/MS analysis[J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(2): 518-525.
- [25] 易婷. 苯并[a]芘暴露促进小鼠蜕膜化过程中基质细胞增殖并抑制分化[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- YI T. Exposure to benzo[a]pyrene promotes proliferation and inhibits differentiation of stromal cells in mouse during decidualization [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2019.
- [26] JO YS, KO HS, KIM AY, et al. Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons on the proliferation and differentiation of placental cells[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 47.
- [27] LI X, SHEN C, LIU X, et al. Exposure to benzo[a]pyrene impairs decidualization and decidual angiogenesis in mice during early pregnancy[J]. *Environ Pollut*, 2017, 222: 523-531.
- [28] 黄佳颖. 苯并(a)芘通过抑制CXCL12/CXCR4轴促进自噬影响妊娠早期子宫内膜蜕膜化过程[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- HUANG J Y. Benzo[a]pyrene promotes autophagy to impair endometrial decidualization via inhibiting CXCL12/CXCR4 axis during early pregnancy[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2022.
- [29] 李路豪, 王清仪, 涂许许, 等. p53基因与女性生殖关系的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(11): 1302-1307.
- LI LH, WANG QY, TU XX, et al. Advances in research on the relationship between p53 gene and female reproduction[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2023, 48(11): 1302-1307.
- [30] LIU S, HAN M, ZHANG J, et al. Interactions between Benzo(a)pyrene exposure and genetic polymorphisms of AhR signaling pathway on missed abortion [J]. *Int J Environ Health Res*, 2023, 33(9): 881-893.
- [31] EL-SIKAILY A, HELAL M, NSONWU-ANYANWU AC, et al. Impacts of PAH accumulation on reproductive hormones, indices of oxidative stress and BPDE-albumin adduct in women with recurrent pregnancy loss [J]. *Toxicol Res*, 2023, 39(3): 517-531.
- [32] 熊姚西, 陈超, 刘金钰, 等. 铁死亡在妊娠相关疾病中的研究进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2023, 26(2): 164-168.
- XIONG YX, CHEN C, LIU JY, et al. Progress on ferroptosis in pregnancy-related diseases [J]. *Chin J Perinat Med*, 2023, 26(2): 164-168.
- [33] TIAN P, XU Z, GUO J, et al. BPDE induces human trophoblast cell ferroptosis by up-regulating iron metabolism and promoting GPX4 proteasomal degradation [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 228: 113028.
- [34] WANG R, XU X, YANG J, et al. BPDE exposure promotes trophoblast cell pyroptosis and induces miscarriage by up-regulating lnc-HZ14/ZBP1/NLRP3 axis [J]. *J Hazard Mater*, 2023, 455: 131543.
- [35] HUANG W, DAI M, QIU T, et al. Novel lncRNA-HZ04 promotes BPDE-induced human trophoblast cell apoptosis and miscarriage by upregulating IP₃R₁ / CaMKII/SGCB pathway by competitively binding with miR-hz04 [J]. *FASEB J*, 2021, 35(9): e21789.
- [36] LIANG T, XIE J, ZHAO J, et al. Novel lnc-HZ03 and miR-hz03 promote BPDE-induced human trophoblastic cell apoptosis and induce miscarriage by up-regulating p53/SAT1 pathway [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(6): 951-970.
- [37] XU Z, TIAN P, GUO J, et al. lnc-HZ01 with m6A RNA methylation inhibits human trophoblast cell proliferation and induces miscarriage by up-regulating BPDE-activated lnc-HZ01/MXD1 positive feedback loop [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 776: 145950.
- [38] MI C, CHEN W, LIANG T, et al. lnc-HZ05 regulates BPDE-inhibited human trophoblast cell proliferation and affects the occurrence of miscarriage by directly binding with miR-hz05 [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(6): 1137-1157.
- [39] REKHADEVI PV, DIGGS DL, HUDERSON AC, et al. Metabolism of the environmental toxicant benzo(a)pyrene by subcellular fractions of human ovary [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(2): 196-202.
- [40] SAHOTA J S, GULERIA K, SAMBYAL V. *XRCC1* polymorphisms p. Arg194Trp, p. Arg280His, and p. Arg399Gln, polycyclic aromatic hydrocarbons, and infertility: a case-control and in silico study [J]. *Biochem Genet*, 2024, doi: 10.1007/s10528-024-10743-3.
- [41] 庄琢琛, 贾帅楠, 李劲涛, 等. HPV与多环芳烃协同导致DNA损伤的研究[J]. *化学试剂*, 2019, 41(10): 1002-1010.
- ZHUANG ZC, JIA SN, LI JT, et al. Synergistic effect on DNA damage induced by HPV and polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Chem Reagents*, 2019, 41(10): 1002-1010.
- [42] KIM JY, CHUNG JY, PARK JE, et al. Benzo[a]pyrene induces apoptosis in RL95-2 human endometrial cancer cells by cytochrome p450 1A1 activation [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(10): 5112-5122.
- [43] QI L, LIU XC, YANG B, et al. Quantitative analysis of 3-OH[a]P and (+)-anti-BPDE as biomarkers of B[a]P exposure in rats [J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30(3): 474-483.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 张晨晨, 王晓宇)