

G 蛋白偶联受体 30 在烹调油烟诱导大鼠卵巢颗粒细胞毒性中的作用

徐幽琼^{1,2}, 张晓阳^{1,2}, 李红¹, 刘建华¹, 曹祥玉¹, 黄若酷¹

1. 福州市疾病预防控制中心地方病与慢性病防治科, 福建 福州 350004

2. 福建医科大学公共卫生学院, 福建 福州 350004

摘要:

[目的] 分析 G 蛋白偶联受体 30 (GPR30) 在烹调油烟 (COFs) 诱导大鼠卵巢颗粒细胞毒性中的作用, 为 COFs 预防控制提供基础数据。

[方法] 提取雌性 Wistar 大鼠的卵巢颗粒细胞, 5、25、100、400、800、1 600 $\mu\text{g/mL}$ COFs 体外染毒 24 h 后, MTT 法检测细胞生存率, 流式细胞术检测细胞凋亡, 放射免疫检测雌激素 (E_2)、孕酮 (P_4)、卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 水平, RT-PCR 检测 *GPR30*、表皮生长因子受体 (*EGFR*)、信号传导与转录激活因子 3 (*STAT3*) 和胞外信号调节激酶 (*ERK*) mRNA 表达水平。

[结果] COFs 染毒 24 h 后, 100~1 600 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组颗粒细胞生存率明显低于对照组 ($P < 0.001$); 25~400 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组颗粒细胞凋亡率明显高于对照组 ($P < 0.05$), 而 100~400 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组 P_4 、 E_2 激素水平均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。100~400 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组 *GPR30* mRNA 及 400 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组 *EGFR* mRNA 均明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 100~400 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组 *STAT3*、*ERK* mRNA 均明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

[结论] 一定剂量 COFs 可导致卵巢颗粒细胞凋亡率上升和 P_4 、 E_2 激素水平下降。COFs 这些不利影响与 *STAT3* 和 *ERK* mRNA 的表达水平上升有关。*GPR30* 可能参与了雌激素对卵巢颗粒细胞调节作用。

关键词: 烹调油烟; G 蛋白偶联受体 30; 卵巢颗粒细胞; 凋亡; 性激素水平

Role of G protein-coupled receptor 30 in cooking oil fumes-induced ovarian cytotoxicity in rats
XU You-qiong^{1,2}, ZHANG Xiao-yang^{1,2}, LI Hong¹, LIU Jian-hua¹, CAO Xiang-yu¹, HUANG Ruo-ming¹
(1. Department of Endemic and Chronic Diseases, Fuzhou Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou, Fujian 350004, China; 2. School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350004, China)

Abstract:

[Objective] To analyze the role of G protein-coupled receptor 30 (GPR30) in the cytotoxicity to rat ovarian granulosa cells induced by cooking oil fumes (COFs), and provide basic data for prevention and control of potential COFs-related negative health effects.

[Methods] Ovarian granulosa cells were extracted from female Wistar rats. After 24 hours of exposure to different doses of COFs (5, 25, 100, 400, 800, and 1 600 $\mu\text{g/mL}$), the cell survival rate was measured by MTT method, apoptosis by flow cytometry, the levels of estrogen (E_2), progesterone (P_4), follicle stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) by radioimmunoassay, and the expression levels of *GPR30*, epidermal growth factor receptor (*EGFR*), signal transducers and activators of transcription 3 (*STAT3*), and extracellular regulated protein kinase (*ERK*) mRNA by RT-PCR.

[Results] After 24 hours of COFs exposure, the survival rates of granulosa cells in the 100-1 600 $\mu\text{g/mL}$ groups were significantly lower than that in the control group ($P < 0.001$); the apoptosis rates of granulosa cells in the 25-400 $\mu\text{g/mL}$ groups were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); the P_4 and E_2 hormone levels in the 100-400 $\mu\text{g/mL}$ groups were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). The expression levels of *GPR30* mRNA in the 100-400 $\mu\text{g/mL}$ groups and the level of *EGFR* mRNA in the 400 $\mu\text{g/mL}$ group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the expression levels of *STAT3* and *ERK* mRNA in the 100-400 $\mu\text{g/mL}$ groups were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$).

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18564

基金项目

福建省自然科学基金 (2016J01418); 福州市科技计划项目 (2009-S-90)

作者简介

徐幽琼 (1971—), 女, 博士, 主任医师, 教授; E-mail: joancoco@163.com

通信作者

徐幽琼, E-mail: joancoco@163.com

利益冲突

无申报

收稿日期 2018-09-03

录用日期 2018-11-02

文章编号 2095-9982(2019)03-0248-06

中图分类号 R122.7

文献标志码 A

引用

徐幽琼, 张晓阳, 李红, 等. G 蛋白偶联受体 30 在烹调油烟诱导大鼠卵巢颗粒细胞毒性中的作用 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (3): 248-253.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18564

Funding

This study was funded.

Correspondence to

XU You-qiong, E-mail: joancoco@163.com

Competing interests

None declared

Received 2018-09-03

Accepted 2018-11-02

To cite

XU You-qiong, ZHANG Xiao-yang, LI Hong, et al. Role of G protein-coupled receptor 30 in cooking oil fumes-induced ovarian cytotoxicity in rats [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(3): 248-253.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18564

[Conclusion] A certain dose of COFs can lead to an increase in the apoptosis rate and a decrease in the P_4 and E_2 hormone levels of ovarian granulosa cells. These adverse effects of COFs are associated with increased expression levels of *STAT3* and *ERK* mRNA. *GPR30* may be involved in the regulation of estrogen on ovarian granulosa cell growth and development.

Keywords: cooking oil fumes; G protein-coupled receptor 30; ovarian granulosa cell; apoptosis; sex hormone level

烹调油烟 (cooking oil fumes, COFs) 是室内主要空气污染物之一, 广泛存在于居民家庭和餐饮业厨房内, 本课题组前期研究结果显示不同食用油、不同烹调方式 (除煮菜) 所产生油烟浓度均超过《饮食业油烟排放标准》所规定的标准 2.0 mg/m^3 , 超标倍数有的达 10 倍以上^[1]。COFs 化学成分复杂, 有 300 多种化合物, 其中苯及同系物、邻苯二甲酸酯类、多环芳烃类等对女性生殖系统有影响^[2-4]。目前国内外研究表明, COFs 是肺腺癌和肺鳞癌的共同危险因素, 具有遗传毒性和潜在致癌性, 并对雄性有性腺毒性, 但雌性性腺毒性报道较少^[5-6]。前期人群调查^[7]和大鼠体内实验^[8]提示 COFs 对女性和雌性生殖系统有影响, 长期暴露于 COFs 的女工月经经量异常、妊娠高血压发生率增加, 并导致大鼠卵巢脏系数明显下降和卵巢闭锁卵泡上升等。卵巢是雌性生殖系统的主要器官, 卵泡是卵巢的主要功能单位, 卵巢颗粒细胞是卵泡内最大的细胞群, 也是主要的功能细胞, 颗粒细胞的增殖、凋亡和激素分泌均与卵泡发育、卵母细胞成熟密切相关。大鼠卵巢颗粒细胞体外生殖毒性试验是目前比较好的一种雌性生殖毒性试验评价系统^[9], G 蛋白偶联受体 30 (G protein-coupled receptor 30, GPR30) 是除雌激素受体 (ER) α 、ER β 、外已被鉴定为第三雌激素受体。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是激活 GPR30 后发挥主要作用的主要途径, EGFR-信号传导与转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 和 EGFR-胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路在细胞异常增殖与凋亡有重要作用。为进一步评价 COFs 雌性生殖毒性, 观察 GPR30 与 COFs 诱导大鼠卵巢细胞毒性中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

60 天龄健康 Wistar 雌性大鼠 20 只 (清洁级, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 批号: SCXK 沪 2016-0006)。某品牌市售菜籽油 (购自沃尔玛超市), 雌激素 (estrogen, E_2)、孕酮 (progesterone, P_4)、卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和黄

体生成素 (luteinizing hormone, LH) 放免试剂盒 (批号 100120, 北京北方生物制品研究所), 孕马血清促性腺激素 (1000 IU, 杭州动物药品厂), RPMI 1640 细胞培养基 (美国 HyClone), 胎牛血清 (美国 Gibco), 细胞凋亡检测、RNA 提取、RT-PCR 试剂盒 (均为美国 Promega)。

粉尘采样仪 (BFC-35D, 江苏建湖中子仪器仪表厂), 大气采样器 (QC-1S, 北京市琅东保护科学研究所), 智能放免 γ 测量仪 (SN-695B 型, 上海核所日光电器有限公司), 流式细胞仪 (FACSCalibur, 美国 BD), 解剖镜 (S2*9-3122, 日本 Olympus), 倒置显微镜 (IX51-A11PH, 日本 Olympus), 电泳仪 (EPS-300, 上海天能科技有限公司), 紫外分光光度计 (ND-1000 型, 美国 NanoDrop), PCR 扩增仪 (PTC-200 型, 美国 BIO-RAD)。

1.2 方法

1.2.1 油烟颗粒物的采集与提取 取菜籽油 200 mL 加热, 油温控制在 $(270 \pm 5)^\circ\text{C}$; 用装有玻璃纤维滤膜的粉尘采样器和装有活性炭管的大气采样器距油面 30 cm 处收集油烟, 粉尘采样器流量设定为 15 L/min , 玻璃纤维滤膜每 30 min 更换一次; 将滤膜剪碎, 丙酮浸泡, 超声震荡 20 min, 过滤, 50°C 水浴蒸干; 干燥后称重, 用二甲亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 配成所需浓度, -80°C 保存, 备用。活性炭管流量设定为 0.1 L/min , 采样时间为 30 min, 活性炭管分析 COFs 成分作为质控。

1.2.2 卵巢颗粒细胞培养 60 天龄健康 Wistar 雌性大鼠每只皮下注射孕马血清促性腺激素 100 IU。48 h 后处死, 75% 酒精浸泡 2~3 min, 无菌条件下剖腹取卵巢, 用针头刺破卵泡, 再将卵泡液 (含颗粒细胞) 挤入培养基中, 收集卵泡液。1000 r/min (半径 15 cm) 离心 5 min 后, 弃去上清液, 得沉淀物, 即颗粒细胞。将颗粒细胞用适量的培养基稀释, 制成颗粒细胞悬浮液, 待用。

1.2.3 MTT 法测定细胞存活率 将颗粒细胞悬液, 平均接种于含有 15% 胎牛血清的 DMEN/F12 培养基的 6 cm 培养皿内, 置于 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养。取处于对数生长期的细胞, 以每孔 1000 个细胞的密度接种于 96 孔培养板, 置于 5% CO_2 、 37°C 条件下培养。

设COFs染毒剂量(5、25、100、400、800、1600 $\mu\text{g/mL}$)及DMSO溶剂对照组(90%胎牛血清+10%DMSO)^[10],每个剂量组设6个复孔,染毒24 h后酶标仪492 nm处测光密度 D 值,计算其平均值。细胞存活率(%) = $D_{\text{样品组}}/D_{\text{对照组}} \times 100\%$ 。

1.2.4 流式细胞仪检测细胞凋亡率 AnnexinV-FITC/PI双染后应用流式细胞仪检测细胞凋亡。取对数生长期细胞染毒(COFs剂量0, 25, 100, 400 $\mu\text{g/mL}$) 24 h后,用胰蛋白酶消化,1000 r/min(半径15 cm)离心5 min。用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗2次后,用300 μL 的结合缓冲液重悬。加入5 μL AnnexinV-FITC,混匀后避光孵育10 min,加入碘化丙啶5 μL ,混匀后避光孵育5 min,1 h内采用流式细胞仪测定结果。实验重复3次。

1.2.5 放射免疫法测定激素水平 将被测培养液和 ^{125}I 标记的 E_2 、 P_4 、FSH和LH的衍生物与定量的相应抗体加在一起,混匀后37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育(E_2 和 P_4 孵育1 h,FSH和LH孵育20 h),待反应平衡后,加入分离剂,3500 r/min离心15 min(半径5 cm),吸去上清游离部分,应用智能放免 γ 测量仪测定各管沉淀部分的放射性计数,同时做两管质控。灵敏度: $\text{E}_2 \leq 2 \text{ pg/mL}$, $\text{P}_4 < 2 \text{ ng/mL}$,FSH或LH $<1.0 \text{ mIU/mL}$ 。精密度:批内变异系数(coefficient of variation, CV) $<10\%$,批间CV $<15\%$ 。

1.2.6 RT-PCR法检测大鼠卵巢颗粒细胞中GPR30、EGFR、STAT3和ERK mRNA表达水平 染毒24 h后收集培养液以及细胞并离心,用PBS洗2次。按Promega试剂盒说明书提取细胞内总RNA,微量紫外分光光度计检测RNA纯度,并贮存于-70 $^{\circ}\text{C}$;按Promega GoScriptTM Reverse Transcription System试剂盒提供方法进行mRNA逆转录成cDNA;引物均由Invitrogen公司合成,引物序列如表1。PCR反应体系根据GoTaq[®] Colorless Master Mix试剂盒提供方法略加以修改。

表1 引物序列表

基因	序列	产物长度(bp)
GPR30	正向: ATC GGC CTG TTC CTC TCG T	105
	反向: CAT CTT CTC GCG GAA GCT GAT	
EGFR	正向: GAG AAA GAA TAC CAT GCA GAA GG	88
	反向: TCT GGT GGG TAT AGA TTC TGT GT	
STAT3	正向: TCC ATC AGC TCT ACA GTG ACA GC	134
	反向: TCC CAG GAG ATT ATG AAA CAC C	
ERK	正向: AAA ATT GAG CAG GTG ATC GG	223
	反向: TCA CAG GTG TGC TCT TGG TC	
GAPDH	正向: AAA ATT GAG CAG GTG ATC GG	113
	反向: CCT GCT TCA CCA CCT TCT TG	

1.3 统计学分析

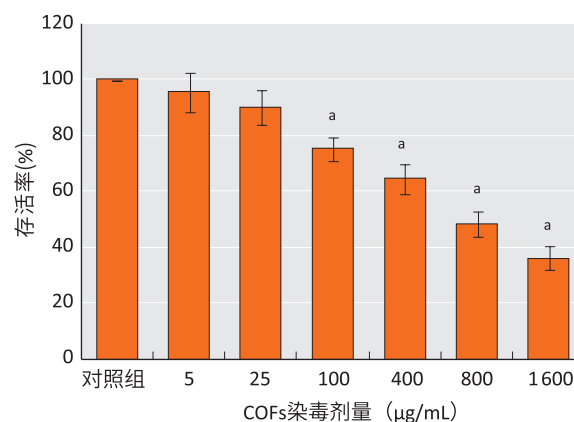
采用SPSS 20.0软件包对数据进行分析,计数资

料调亡率用行 $\times$ 列表资料的 χ^2 检验;计量资料方差齐性,采用单因素方差分析,多个实验组与一个对照组的均值比较方差齐时采用Dunnett- t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 细胞存活率

COFs染毒颗粒细胞24 h后,溶剂对照组细胞贴壁生长良好,呈梭形或椭圆形,随着染毒剂量的升高,呈圆形细胞或死细胞数量增多。COFs各剂量组的 D 值比较差异有统计学意义($F=417.311$, $P<0.001$),且100~1600 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组均明显低于对照组,以对照组存活率为100%,其他各剂量组存活率见图1,随COFs剂量增加,细胞存活率(%)逐渐降低($r=-0.917$, $P=0.000$);当染毒剂量达到1600 $\mu\text{g/mL}$ 时,细胞存活率最低为36.29%。选择存活率大于60%的3个剂量组(25、100、400 $\mu\text{g/mL}$)和溶剂对照组为最终实验剂量。



[注] a: 与对照组相比, $P<0.001$ 。

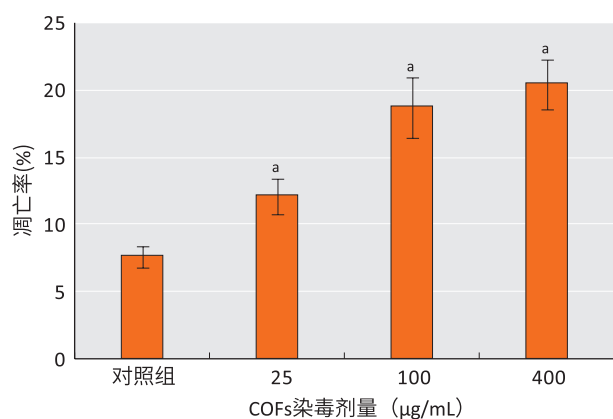
图1 不同COFs剂量组颗粒细胞存活率

2.2 细胞凋亡率

COFs染毒颗粒细胞24 h后,颗粒细胞凋亡率见图2,各剂量组颗粒细胞凋亡率比较差异有统计学意义($\chi^2=850.193$, $P<0.001$),其中25、100、400 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组颗粒细胞凋亡率明显高于对照组。

2.3 细胞激素水平

染毒24 h后,各剂量组FSH/LH激素水平比较差异无统计学意义;各剂量组 P_4 、 E_2 激素水平比较差异有统计学意义($F=57.106$, $P<0.01$; $F=20.478$, $P<0.01$),其中100、400 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组 P_4 、 E_2 激素水平均明显低于对照组,见表2。



[注] a : 与对照组相比, $P < 0.05$ 。

图2 COFs 染毒 24 h 后大鼠卵巢颗粒细胞凋亡率

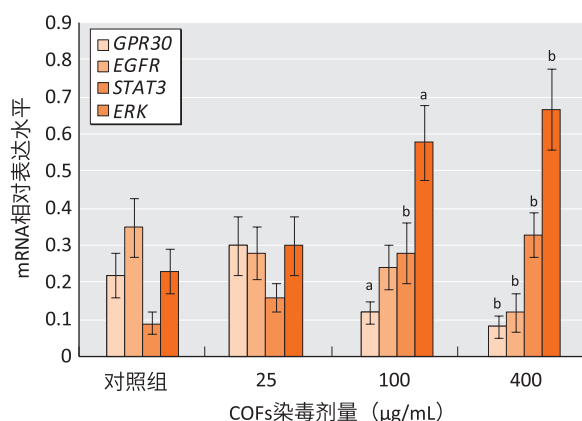
表2 COFs 染毒 24 h 后大鼠卵巢颗粒细胞激素水平 ($\bar{x} \pm s$)

染毒浓度 (µg/mL)	n	垂体激素		卵巢激素	
		FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	P ₄ (ng/mL)	E ₂ (pg/mL)
对照组	6	0.53±0.21	4.52±0.48	9.72±0.91	5.36±2.151
25	6	0.65±0.41	3.93±0.25	6.33±1.16	5.98±1.42
100	6	0.41±0.12	3.85±0.05	4.31±1.55 ^a	2.72±1.10 ^a
400	6	0.40±0.03	2.78±0.23	4.04±0.52 ^b	1.39±0.66 ^b

[注] 与对照组相比, a : $P < 0.05$; b : $P < 0.01$ 。

2.4 细胞 GPR30、EGFR、STAT3 和 ERK mRNA 表达水平

染毒 24 h 后, 各剂量组 GPR30、EGFR mRNA 的表达水平比较差异有统计学意义 ($F=30.102$, $P < 0.01$; $F=19.224$, $P < 0.01$), 其中 100、400 µg/mL 剂量组 GPR30 mRNA 及 400 µg/mL 剂量组 EGFR mRNA 均明显低于对照组。各剂量组 STAT3、ERK mRNA 的表达水平比较差异有统计学意义 ($F=34.656$, $P < 0.01$; $F=50.879$, $P < 0.01$), 其中 100、400 µg/mL 剂量组 STAT3、ERK mRNA 均明显高于对照组, 见图 3。



[注] 与对照组相比, a : $P < 0.05$; b : $P < 0.01$ 。

图3 COFs 染毒 24 h 后大鼠卵巢颗粒细胞 GPR30、EGFR、STAT3 和 ERK mRNA 的表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

由于我国传统的高温烹调饮食习惯, COFs 已成为我国室内生活环境中最常见的空气污染物之一。COFs 含有大量的有害物质, 如脂肪酸、烷烯烃等芳香化合物和杂环化合物等, 它们大多为脂溶性物质, 经呼吸道吸入后能经肺泡吸收进入血液循环到达卵巢, 导致卵巢细胞损伤。本实验结果显示随 COFs 剂量增加卵巢颗粒细胞存活率呈下降趋势, 提示 COFs 对颗粒细胞有毒性作用。

外来毒物对性腺毒性作用可表现为激素合成与分泌异常、酶学代谢异常及细胞出现坏死和凋亡^[11-12]。作为一种生理性细胞消亡方式, 凋亡普遍存在于生物界, 而机体受到环境因素影响如热处理、缺氧、毒物等均可诱发病理性的细胞凋亡, 如丙烯酰胺可以导致体外培养的小鼠颗粒细胞凋亡并呈剂量和时间依赖性^[13]。本实验发现 100、400 µg/mL COFs 剂量组颗粒细胞凋亡率明显高于对照组, 提示一定剂量 COFs 可诱导颗粒细胞凋亡。

动物体内实验提示, 动物动情周期正常与否有赖于下丘脑-垂体-卵巢轴正常的调节, 性腺轴存在直接调节关系, 又有着正负反馈作用, 而 COFs 对卵巢颗粒细胞分泌激素毒性作用受到性腺轴神经内分泌正负反馈调节作用的影响^[14]。本课题组前期实验提示, 低剂量 COFs 导致大鼠体内 E₂ 激素水平上升, 高剂量组 COFs 可导致 E₂、P₄ 激素水平下降^[8]。为进一步确定 COFs 毒性效应是直接作用于卵巢组织或是通过下丘脑-垂体-卵巢轴调控的结果, 本次实验采取卵巢颗粒细胞体外染毒, 在排除下丘脑-垂体内分泌调节作用的情况下, 观察 COFs 对卵巢颗粒细胞分泌激素的毒性效应。结果显示, 高剂量 COFs 组 E₂、P₄ 激素水平均下降, 提示 COFs 对卵巢颗粒细胞有直接毒性作用, 可能与 COFs 诱导颗粒细胞凋亡与损伤, 使颗粒细胞存活率下降, E₂、P₄ 激素水平合成与分泌减少有关。FSH、LH 激素由垂体前叶合成分泌, 调节卵巢 E₂、P₄ 激素水平, 有研究认为 FSH、LH 激素加入体外培养牦牛颗粒细胞可抑制颗粒细胞凋亡, 促使 E₂、P₄ 分泌增加, 在调控卵泡发育及排卵的过程中发挥重要作用^[15]。本研究结果显示各剂量组离体颗粒细胞染毒后, FSH、LH 激素水平比较差异无统计学意义, 进一步提示 COFs 对颗粒细胞有直接毒性作用。

GPR30 是重要、新型的雌激素膜性受体, 是 G 蛋白偶联受体超家族的成员之一。GPR30 分布于大鼠卵

巢各级卵泡的颗粒细胞中^[16],介导雌激素快速非基因组效应及基因组转录反应,在细胞增殖和凋亡中发挥重要作用^[17]。E₂、4-羟他莫昔芬等^[18-19]配体与GPR30结合后,使G蛋白异三聚体解离为G_α和G_{βγ},G_{βγ}激活Src磷酸化,后者激活细胞膜表面的基质金属蛋白酶,导致肝素结合性表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF)的释放。HB-EGF作为EGFR的配体与EGFR结合,随后激活促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK),快速活化胞内的ERK,从而增加原癌基因*c-fos*的表达,最终促进细胞增殖和延长细胞周期进展^[20]。EGFR是激活GPR30后发挥作用的主要途径,主要介导MAPK-ERK途径、JAK-STAT途径等,EGFR-STAT3和EGFR-ERK信号通路在卵巢细胞异常增殖^[21]与异常凋亡^[22]中有重要作用。有研究表明,很多可与雌激素受体α、β结合的环境雌激素可同时与GPR30结合,如双酚A、壬酚及开蓬、鸢尾黄酮苷等,与GPR30的亲合力较雌激素受体α、β高,主要通过GPR30和ERK介导的快速非基因组雌激素信号通路发挥其雌激素作用^[23-25]。本研究结果显示,高剂量COFs组的GPR30、EGFR mRNA的表达水平明显低于对照组,COFs染毒剂量为25、100、400 μg/mL组GPR30、EGFR mRNA表达水平与E₂激素水平变化一致,因此推测GPR30、EGFR mRNA可能参与了E₂对卵巢颗粒细胞生长和发育调节作用;而研究结果还显示,随着COFs剂量上升,STAT3和ERK mRNA的表达水平也呈上升趋势,且与对照组比较差异均有统计学意义,因此推测COFs在剂量较高时可能通过直接上调STAT3和ERK mRNA的表达水平诱导了颗粒细胞凋亡或损伤。

综上所述,本研究提示一定剂量的COFs可诱导卵巢颗粒细胞凋亡与损伤,使细胞生存率和P₄、E₂激素水平下降;这些不利影响与上调STAT3、ERK mRNA的表达水平有关;COFs染毒剂量为25、100、400 μg/mL组GPR30/EGFR mRNA表达规律与E₂水平相适应,也提示GPR30/EGFR mRNA可能参与了E₂对卵巢颗粒细胞生长和发育的调节。但COFs对颗粒细胞不利影响是否由GPR30/EGFR介导,或是否还有其他相关机制还需进一步研究。

参考文献

[1] 徐幽琼, YU TS, 林捷, 等. 不同食用油和烹调方式的油烟成分分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(10): 2271-2274.

- [2] 徐效清, 火忠礼. 接触苯及其同系物女工生殖机能状况调查[J]. 中国公共卫生, 2003, 19(2): 195.
- [3] 李雨颖, 李群锋, 闻晓旭, 等. DBP致雌性小鼠卵巢的氧化应激及VC的干预作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2018(2): 2650-2654.
- [4] 许川. 邻苯二甲酸酯类和多环芳烃类代表物质联合雌性生殖毒性与健康风险评价研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2009.
- [5] WANG CK, CHANG LW, CHANG H, et al. Pulmonary changes induced by trans, trans-2, 4-decadienal, a component of cooking oil fumes[J]. Eur Respir J, 2010, 35(3): 667-675.
- [6] CHIANG TA, WU PF, KO YC. Prevention of exposure to mutagenic fumes produced by hot cooking oil in Taiwanese kitchens[J]. Environ Mol Mutagen, 1998, 31(1): 92-96.
- [7] 林权惠, 徐幽琼, 陈国兴, 等. 烹调油烟对女工生殖健康的影响[J]. 职业与健康, 2012, 28(3): 303-305.
- [8] 林权惠. 烹调油烟对女(雌)性的性腺毒性作用[D]. 福州: 福建医科大学, 2012.
- [9] 郭静. 大鼠卵巢颗粒细胞体外生殖毒性评价替代模型的建立与应用[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2011.
- [10] 李喜艳, 王加启, 魏宏阳等. 奶牛乳腺上皮细胞体外培养条件优化的初步研究[J]. 华北农学报, 2010, 25(S1): 80-85.
- [11] 徐幽琼. 高频电磁场对女(雌)性生殖毒性、机制及异黄酮保护效应研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2008.
- [12] 欧阳江. 正己烷对卵巢雌、孕激素合成干扰及其机制研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2010.
- [13] 陈晓丽, 魏泽锋, 于春娜, 等. 丙烯酰胺对小鼠卵母细胞成熟及发育潜能的研究[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(1): 71-75.
- [14] TANDON OP, CHINTALA R. Hypothalamo-pituitary-gonadal axis in control of female reproductive cycle[J]. Indian J Physiol Pharmacol, 2001, 45(4): 395-407.
- [15] 徐庚全, 樊江峰, 杨世华, 等. FSH、LH对体外培养的牦牛卵泡颗粒细胞凋亡及E₂、P分泌功能的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2015, 46(6): 932-939.
- [16] HAZELL GG, YAO ST, ROPER JA, et al. Localisation of GPR30, a novel G protein-coupled oestrogen receptor, suggests multiple functions in rodent brain and peripheral tissues[J]. J Endocrinol, 2009, 202(2): 223-236.
- [17] WANG C, PROSSNITZ ER, ROY SK. Expression of G protein-coupled receptor 30 in the hamster ovary: differential

- regulation by gonadotropins and steroid hormones [J]. Endocrinology, 2007, 148 (10) : 4853-4864.
- [18] PROSSNITZ ER, MAGGIOLINI M. Mechanisms of estrogen signaling and gene expression via GPR30 [J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 308 (1/2) : 32-38.
- [19] TSAI CL, WU HM, LIN CY, et al. Estradiol and tamoxifen induce cell migration through GPR30 and activation of focal adhesion kinase (FAK) in endometrial cancers with low or without nuclear estrogen receptor α (ER α) [J]. PLoS One, 2013, 8 (9) : e72999.
- [20] MAGGIOLINI M, VIVACQUA A, FASANELLA G, et al. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates *c-fos* up-regulation by 17 β -estradiol and phytoestrogens in breast cancer cells [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (26) : 27008-27016.
- [21] KANDA N, WATANABE S. 17 β -estradiol inhibits oxidative stress-induced apoptosis in keratinocytes by promoting Bcl-2 expression [J]. J Invest Dermatol, 2003, 121 (6) : 1500-1509.
- [22] DESCHAMPS AM, MURPHY E. Activation of a novel estrogen receptor, GPER, is cardioprotective in male and female rats [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297 (5) : H1806-H1813.
- [23] HOFFMANN M, GOGOLA J, KOTULA-BALAK M, et al. Stimulation of ovarian cell proliferation by tetrabromobisphenol A but not tetrachlorobisphenol A through G protein-coupled receptor 30 [J]. Toxicol in Vitro, 2017, 45 : 54-59.
- [24] THOMAS P, DONG J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens : a potential novel mechanism of endocrine disruption [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2006, 102 (1/2/3/4/5) : 175-179.
- [25] KANG K, LEE SB, JUNG SH, et al. Tectoridin, a poor ligand of estrogen receptor α , exerts its estrogenic effects via an ERK-dependent pathway [J]. Mol Cells, 2009, 27 (3) : 351-357.

(英文编辑：汪源；编辑：陈非儿，邱丹萍；校对：王晓宇)

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》杂志 2019 年全新改版



自 1984 年创刊起,《环境与职业医学》杂志始终坚持以环境医学与职业医学为主体,融合相关学科的内容;以维护人群尤其是职业人群的健康为目标;以突出报道学科前沿研究成果为方向;以立足国内学术前沿,汲取国际研究精华,推进环境与职业医学学科发展,提高职业和全体人群健康水平为宗旨。

2019 年起,《环境与职业医学》杂志全新改版!

此次改版给《环境与职业医学》杂志注入了焕然一新的活力,更突出环境医学与职业医学的跨学科发展,更顺应媒体融合发展新趋势,更聚焦热点研究,更好地发挥学科引领作用,以科学可信的数据为政府决策提供依据,保障公众健康。

新封面设“本期推荐”,介绍本期的专栏、原创精选或重点推荐文章。内页全新布局,伦理审批、利益冲突、引用、链接等文章信息一目了然。此外,新的视觉效果兼顾舒适的纸质和电子阅读体验。

欢迎广大读者、作者订阅,或登录本刊官方网站 www.jeom.org 免费阅读、下载。