

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, 黄若酩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、 $1600 \mu g/mL$ COFs 体外染毒 24h 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,100~1600 μ g/mL 剂量组颗粒细胞生存率明显低于对照组 (P < 0.001);25~400 μ 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 μ 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 μ g/mL 剂量组 EGFR mRNA 均明显低于对照组 (P < 0.05 或 P < 0.01),100~400 μ g/mL 剂量组 EGFR mRNA 均明显低于对照组 (P < 0.05 或 P < 0.01),100~400 μ g/mL 剂量组 EGFR 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 granulose 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 $1600\,\mu\text{g/mL}$), the cell survival rate was measured by MTT method, apoptosis by flow cytometry, the levels of estrogen (E₂), progesterone (P₄), 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 100-1600 µg/mL groups were significantly lower than that in the control group (P<0.001); the apoptosis rates of granulosa cells in the 25-400 µg/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 µg/mL groups were significantly lower than those in the control group (P<0.01). The expression levels of *GPR30* mRNA in the 100-400 µg/mL groups and the level of *EGFR* mRNA in the 400 µg/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 µg/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,广泛存在干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/m³, 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,并导致大鼠卵巢脏器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、ERβ、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 transcripton 3, STAT3) 和 EGFR- 胞外信号调节激酶 (extracellularregulated 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 泸 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, 上海核所日光电仪器有限公司),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±5)°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30min更换一次;将滤膜剪碎,丙酮浸 泡,超声震荡20min,过滤,50℃水浴蒸干;干燥后称 重,用二甲亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 配成所需浓 度,-80℃保存,备用。活性炭管流量设定为0.1 L/min, 采样时间为30min,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)挤压 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 μ 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 (%) = $D_{\text{HAH}}/D_{\text{对网组}} \times 100\%$ 。

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0,25,100,400μg/mL)24h后,用胰蛋白酶消化,1000r/min(半径15cm)离心5min。用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗2次后,用300μL的结合缓冲液重悬。加入5μL AnnexinV-FITC,混匀后避光孵育10min,加入碘化丙啶5μL,混匀后避光孵育5min,1h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° C 孵育 $(E_2$ 和 P_4 孵育 1h,FSH和LH 孵育 20h),待反应平衡后,加入分离剂,3500r/min 离心 15 min (半径 5 cm),吸去上清游离部分,应用智能放免 Y 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: $E_2 \leq 2$ pg/mL, $P_4 < 2$ ng/mL,FSH或 LH< 1.0 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 24h 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,并存于 -70°C;按 Promega GoScript™ 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

21 31 10/3 7 3 2 4					
基因	序列	产物长度(bp)			
GPR30	正向:ATC GGC CTG TTC CTC TCG T 反向:CAT CTT CTC GCG GAA GCT GAT	105			
EGFR	正向:GAG AAA GAA TAC CAT GCA GAA GG 反向:TCT GGT GGG TAT AGA TTC TGT GT	88			
STAT3	正向:TCC ATC AGC TCT ACA GTG ACA GC 反向:TCC CAG GAG ATT ATG AAA CAC C	134			
ERK	正向:AAA ATT GAG CAG GTG ATC GG 反向:TCA CAG GTG TGC TCT TGG TC	223			
GAPDH	正向:AAA ATT GAG CAG GTG ATC GG 反向:CCT GCT TCA CCA CCT TCT TG	113			

1.3 统计学分析

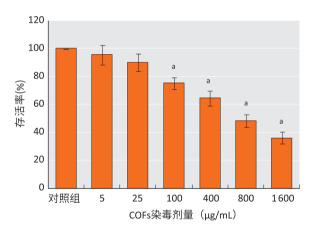
采用 SPSS 20.0 软件包对数据进行分析, 计数资

料凋亡率用行×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 α =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 100~1 600 μg/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 1 600 μg/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 μg/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。

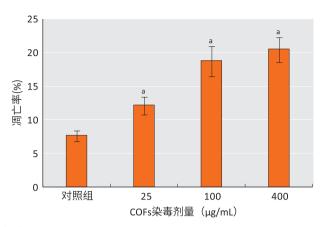
图 1 不同 COFs 剂量组颗粒细胞存活率

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(χ^2 =850.193,P<0.001),其中 25、100、400 μ 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 24h 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 μ 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

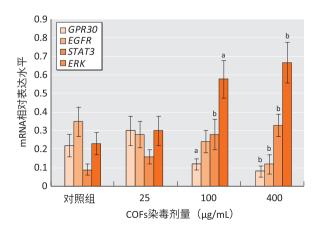
表2 COFs染毒24h后大鼠卵巢颗粒细胞激素水平(x±s)

———— 染毒浓度	n	垂体激素		卵巢激素	
(μg/mL)		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°	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 (x̄±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E。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干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Ga和Gas, G_B,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(heparinbinding 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 和力较雌激素受体 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 P_4 、 E_2 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 μ g/mL组 GPR30/EGFR mRNA 表达规律与 E_2 水平相适应,也提示 GPR30/EGFR mRNA 可能参与了 E_2 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致雌性仔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] 邬静. 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 E_2 、P 分泌功能的影响 [J]. 畜牧兽医 学报,2015,46(6):932-939.
- [16] HAZELL G G, YAO S T, ROPER J A, 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 E R, ROY SK. Expression of G proteincoupled 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 17β-estradiol and phytoestrogens in breast cancer cells [J].
 J Biol Chem, 2004, 279 (26): 27008-27016.
- [21] KANDA N, WATANABE S. 17β-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,《**44.6**45》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!

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。