综述
Review

双酚A对精子发生影响及机制的研究进展

李丹，马明月

沈阳医学院公共卫生学院毒理学教研室，辽宁 沈阳 110034

摘要：

双酚 A（BPA）是一种环境内分泌干扰物，主要用于日常用品中聚碳酸酯塑料和环氧树脂的制造，人们可以通过皮肤、饮水、饮食等途径接触 BPA。大量动物实验和人群研究证实 BPA 暴露可以对男性生殖功能产生不利的影响，包括精子发生、精子质量，甚至影响后代的生殖功能。但是 BPA 对雄性生殖影响的机制尚不清楚。本文介绍了 BPA 的暴露情况、BPA 对睾丸和附睾以及对精子发生过程的影响及相关机制，得出 BPA 通过在精子发生的不同阶段损伤精原干细胞、各级精细胞，影响激素分泌，从而减少精子数量及干扰精子的成熟。因此，在发育的关键时期应减少和避免 BPA 暴露，以保障男性生殖系统的正常发育。最后，本文提出建立精准的孕期暴露体内实验模型、体外细胞分子机制研究、开展更为广泛的流行病学研究是未来研究的主要方向。

关键词：双酚 A；生殖毒性；精子发生；睾丸；生殖激素

Research progress on effects and mechanisms of bisphenol A on spermatogenesis *LI Dan, MA Ming-yue* (*Department of Health Toxicology, School of Public Health, Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning* 110034*, China*)

Abstract:

Bisphenol A (BPA) is an environmental endocrine disruptor mainly used in the manufacture of polycarbonate plastics, epoxy resins, and a variety of everyday products. People are exposed to BPA through skin, water, and diet. A large number of animal experiments and population studies have confirmed that BPA has adverse effects on male reproductive function, such as spermatogenesis and sperm quality, and even the reproductive function of offspring. However, the mechanism of BPA male reproductive toxicity is still not clear. This paper introduced the status of BPA exposure, the effects of BPA on testis, epididymis, and spermatogenesis, and the related mechanisms; concluded that BPA could reduce sperm quantity and interfere with sperm maturation by damaging spermatogonial stem cells and sperm cells at different stages of spermatogenesis and affecting hormone secretion. Therefore, the review pointed out that reducing and avoiding BPA exposure during critical period of development would ensure the development of male reproductive system. Future research directions should include establishing *in vivo* experimental models with accurate exposure during pregnancy, studying the cellular and molecular mechanisms *in vitro*, and carrying out more extensive epidemiological studies.

Keywords: bisphenol A; reproductive toxicity; spermatogenesis; testis; reproductive hormone

双酚 A（bisphenol A，BPA）是一种环境内分泌干扰物，具有拟雌激素样作用[1]。Cooper 等[2]和 Skakkebeak 等[3]一致认为雌激素的环境暴露可能是导致精子数量降低的原因。Levine 等[4]对最近精子浓度和总精子数的趋势进行系统回顾和 meta 回归分析，并根据生育力和地理分组对其进行修正，发现在 1973 年至 2011 年间，北美、欧洲、澳大利亚和新西兰地区男性精子数量显著下降，导致生育率下降了 50%~60%。动物实验表明，妊娠期暴露于 BPA 会导致子代精子功能改变[5]，损害精子发生[6]。人群研究表明，BPA 暴露影响精子质量和精子的生成[7]；同时，澳大利亚的队列研究结果显示精子浓度和活力与母亲血清 BPA 浓度显著相关[8]。

本文从 BPA 的暴露情况，BPA 对睾丸结构、精子的发生过程、生殖激素

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18466

基金项目
辽宁省自然科学基金项目（2015020397）；沈阳医学院科技基金项目（20145065，20151001）

作者简介
李丹（1992—），女，硕士生；
E-mail：2817067737@qq.com

通信作者
马明月，E-mail：mymacmu@163.com

利益冲突 无申报
收稿日期 2018-07-14
录用日期 2019-01-24

文章编号 2095-9982(2019)03-0272-05
中图分类号 R114
文献标志码 A

▸引用
李丹，马明月．双酚 A 对精子发生影响及机制的研究进展［J］．环境与职业医学，2019，36（3）：272-276.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18466

Funding
This study was funded.

Correspondence to
MA Ming-yue, E-mail: mymacmu@163.com

Competing interests None declared
Received 2018-07-14
Accepted 2019-01-24

▸To cite
LI Dan, MA Ming-yue. Research progress on effects and mechanisms of bisphenol A on spermatogenesis[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(3): 272-276.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18466

等方面的影响，综述BPA对精子发生的影响及可能机制。

1 BPA的暴露

BPA属于双酚类化合物，具有两个羟基苯基，是研究最多的内分泌干扰物之一，也是世界上产量最高的化学物之一[9-11]。BPA主要用于日常用品中聚碳酸酯塑料和环氧树脂的制造，例如食品和饮料包装，铝制食品罐头的内衬等[8]，在牙科材料中使用的聚合物也含有BPA[12]。根据美国环境保护署（EPA）的数据，全球范围内每年BPA排放量超过100万磅。在室内空气、灰尘、土壤、水、沉积物和工业废料以及食品中都能发现BPA[13]。在美国2003—2004和2011—2012国家健康与营养调查（NHANES）中发现，超过90%的尿液样品中BPA浓度已经在检出限之上[14-16]。

2 BPA对精子发生的影响

2.1 BPA对睾丸和附睾的影响

睾丸具有产生精子和分泌雄性激素的功能。睾丸的正常发育对男性生殖健康至关重要。在胎儿早期发育过程中，睾丸已经开始生成配子和类固醇。这对于成人期的生殖干细胞数量、精子数量和雄性激素水平有重要作用[17]。动物实验研究表明，生命早期BPA暴露对睾丸功能有负面的影响[18]。母鼠孕期暴露于BPA，其子代雄性睾丸组织出现管腔扩大、管壁变薄的不规则生精上皮，未成熟的生殖细胞向管腔渗出，睾丸支持细胞空泡化，导致精子的产生发生异常[19]。但人群研究没有发现任何证据表明胎儿期BPA暴露对成熟后的睾丸功能有不利的影响[8]。

附睾位于睾丸后缘外侧，精子只有通过附睾内的运行和贮存才能达到成熟，获得运动和受精能力。研究表明，BPA对附睾脏器系数和精子有一定损害作用，可能与脂质过氧化有关[20-21]。但有研究者将SD大鼠孕期暴露于BPA，发现其F1雄性子代附睾脏器系数与对照组相比差异无统计学意义[22]。孟沅等[23]将怀孕小鼠暴露于BPA，同样发现其子代小鼠的双侧睾丸、附睾重量及脏器系数与对照组相比无统计学意义。Takahashi等[24]研究表明，BPA对性腺的生殖毒性可能与染毒途径有关，通过皮下注射或腹腔注射方式给予大鼠BPA暴露后，大鼠的睾丸、精囊、附睾和前列腺的功能下降，且睾丸的每日产精量也降低，而通过灌胃途径给予同等剂量的BPA后，BPA对性腺的影响相对不明显。

2.2 BPA对精子发生过程的影响

2.2.1 BPA通过影响精原干细胞的生成减少精子形成

精原干细胞是唯一的生殖系干细胞，参与精子形成过程[25]。精原干细胞起源于出生后睾丸的生殖母细胞，而生殖母细胞起源于胚胎发育期间原始的生殖细胞。它们通过平衡自我更新和分型维持精子形成[26]。有研究通过BPA染毒体外培养精原干细胞，发现高浓度的BPA（100 μmol/L）能增加促凋亡基因mRNA的表达，并且通过诱导细胞凋亡，从而降低精原干细胞的生存能力[27]。同样，也有报道显示短暂的BPA染毒会导致精原干细胞发生微小变化，从而导致精子发生永久性改变[28]。

2.2.2 BPA通过影响生殖细胞减少精子数量

生殖细胞凋亡调节是维持正常精子产生的关键。BPA能引起生殖细胞凋亡，导致精子数量下降[29-30]。2005年的一项报道表明，BPA能引起睾丸生殖细胞凋亡，特别是降低VII和VIII阶段生精上皮细胞的数量[31]。最近Rahman等[5]做了进一步研究，发现妊娠期每天暴露于5、50 mg/（kg·d）的BPA会显著降低F1代小鼠睾丸VIII阶段生精上皮细胞数量，但没有发现VII阶段生精上皮细胞数量有显著改变，VIII阶段生精上皮细胞数量的降低可能与精子数减少有直接关系。国内研究者用200 μg/（kg·d）的BPA经口染毒雄性大鼠60 d，发现成年大鼠的输精上皮细胞在VII阶段增加，在VIII阶段降低，表明减数分裂早期BPA暴露可能会延迟减数分裂开始的时间并且导致染色体异常和减少分裂后期DNA双链断裂[6, 32]。

生命早期BPA暴露在第一波精子发生过程中诱导减数分裂并增加生精细胞凋亡，这可能与*Boule*表达抑制和雌激素受体α/β表达增加有关[30]。*Boule*是DAZ基因家族的成员，表现出男性主导的表达模式，而且是精子发生所必需的。*Boule*在调控精子发生中是一种保守的关键调节器[30]。在果蝇中，*Boule*突变的雄性是不育的，他们的生精细胞在精母细胞阶段停滞[33]。*Boule*纯合突变小鼠也是不育的，减数分裂停滞在精子细胞阶段[34]。在不育男性的精子发生期间，*Boule*表达不足与减数分裂停滞有关[35-36]。

2.2.3 BPA通过干扰支持细胞影响精子发生

支持细胞是生精小管内唯一的体细胞，通过与各类生精细胞直接接触，维持生精细胞形态发育及迁移运动，在精子发生过程中扮演重要角色[37]。在精子发生过程中，支持细胞为生殖细胞提供能量和营养。有研究表明BPA可能通过影响支持细胞的糖代谢过程，引起生精

细胞的凋亡，进而影响精子发生[38-39]。支持细胞的数量决定精子的数量。大量数据表明，BPA 可能通过激活 JNKs/p38MAPK、NF-κB 易位以及 Fas/FasL 途径诱导睾丸支持细胞过度凋亡，影响精子发生[40-41]；BPA 可引起支持细胞内氧化应激水平升高，导致细胞凋亡[42]；BPA 还可通过 Pten/Akt 信号通路诱导支持细胞凋亡[42]。此外，BPA 可以引起雄性仔鼠支持细胞发育及形态学发生改变，影响精子发生[43]。BPA 诱导支持细胞骨架发生改变，导致细胞核质固缩，细胞质裂解，最终凋亡[44]。BPA 可通过引起支持细胞与生精细胞分离，使支持细胞骨架发生改变[45]。此外，BPA 可直接作用于支持细胞，引起波形蛋白消失，导致支持细胞体型变小，形态狭长，最终引起支持细胞数量减少，影响精子发生[46-48]。以 BPA 离体培养青春前期大鼠睾丸支持细胞，同样发现 BPA 可以影响支持细胞内相关蛋白的表达，如 N- 钙黏蛋白、波形蛋白和卵泡刺激素受体蛋白，进而影响精子发生[49]。血睾屏障由睾丸中的紧密连接组成，紧密连接是相邻的支持细胞基底部细胞膜间构成的无法穿透的屏障，为精子发生提供适宜的微环境，研究表明 BPA 可能通过影响支持细胞的紧密连接相关蛋白 Occludin 的表达损伤紧密连接屏障的渗透性，破坏血睾屏障的完整性，影响精子发生[50]。但 Wistuba 等[51] 发现孕期 BPA 暴露可使子代支持细胞数量增加，而对精子生成没有影响。

2.2.4 BPA 通过激素的调节影响精子发生 BPA 具有类雌激素样作用，可调控下丘脑 – 垂体 – 性激素反馈系统影响精子生成[7, 52]。下丘脑分泌促性腺激素释放素刺激垂体分泌促滤泡生成素和黄体激素。黄体激素可以刺激睾丸中的间质细胞分泌睾酮，调节精子的发生。精子的形成依赖于雄激素，并且睾丸内分泌环境的改变对精子的发生和精子的质量有不利的影响[53]。BPA 对生殖过程的调节是通过对睾酮分泌造成直接影响，其代谢产物对血浆雌二醇、双氢睾酮产生间接影响。高浓度的雌二醇破坏精子发生和类固醇激素合成，刺激睾丸间质细胞增生，并通过抑制合成睾酮的酶活性，减少雄激素的合成[54]。

BPA 对生殖激素的影响存在不一致的报道。动物实验表明，大鼠暴露于 BPA 能显著降低雌二醇的血清浓度[55]。母鼠孕期暴露于 BPA 会提高子代成熟小鼠的雌二醇的水平，降低子代成年小鼠的雄性睾酮、黄体激素和促滤泡生成素[19]。人群研究表明，青年男性尿液 BPA 与血浆雌二醇浓度呈正相关[7]。另一个研究报道不育的男性尿液中 BPA 与血浆雌二醇浓度之间呈负相关[56]。而 Galloway 等[57] 发现两者之间没有联系。

3 结论

据统计，不孕不育夫妇中 25%~40% 是由于男性因素所致，在男性不育症中 85% 的患者的精子发生障碍，表现为精液质量异常、精子发生低下、生精过程停止等病理变化[58]。BPA 可以影响精子发生，相关分子机制非常复杂，目前仍然不是很清楚。目前研究主要通过检测血液、尿液等体液中的 BPA 含量与实验动物或人群效应之间的相关性来探讨其危害，但相关解释仍缺乏可靠证据。生命早期接触 BPA 较成年期接触 BPA 更为敏感，且对生殖系统有更深远的影响。因此，在发育的关键时期应减少和避免暴露于 BPA，以保障男性生殖系统的正常发育。建立精准的孕期暴露体内实验模型、体外细胞分子机制研究、开展更为广泛的流行病学研究是未来研究的主要方向。此外，探讨多种环境雌激素联合暴露对生育功能的影响及机制是今后的研究方向之一。

参考文献

[1] PERETZ J，VROOMAN L，RICKE W A，et al. Bisphenol A and reproductive health：update of experimental and human evidence，2007-2013 [J]. Environ Health Perspect，2014，122 (8)：775-786.

[2] COOPER T G，HANDELSMAN D J. Falling sperm counts and global oestrogenic pollution：postscript [J]. Asian J Androl，2013，15 (2)：208-211.

[3] SKAKKEBAEK N E，RAJPERT-DE MEYTS E，BUCK LOUIS G M，et al. Male reproductive disorders and fertility trends：influences of environment and genetic susceptibility [J]. Physiol Rev，2016，96 (1)：55-97.

[4] LEVINE H，JØRGENSEN N，MARTINO-ANDRAD A，et al. Temporal trends in sperm count：a systematic review and meta-regression analysis [J]. Hum Reprod Update，2017，23 (6)：646-659.

[5] RAHMAN M S，KWON W S，KARMAKAR P C，et al. Gestational exposure to bisphenol A affects the function and proteome profile of F1 spermatozoa in adult mice [J]. Environ Health Perspect，2017，125 (2)：238-245.

[6] LIU C，DUAN W，ZHANG L，et al. Bisphenol A exposure at an environmentally relevant dose induces meiotic abnormalities in adult male rats [J]. Cell Tissue Res，2014，355 (1)：223-232.

[7] LASSEN T H，FREDERIKSEN H，JENSEN T K，et al. Urinary

bisphenol A levels in young men：association with reproductive hormones and semen quality [J]. Environ Health Perspect，2014，122 (5)：478-484.

[8] HART R J，DOHERTY D A，KEELAN J A，et al. The impact of antenatal Bisphenol A exposure on male reproductive function at 20-22 years of age [J]. Reprod Biomed Online，2018，36 (3)：340-347.

[9] SKINNER M K. Endocrine disruptors in 2015：epigenetic transgenerational inheritance [J]. Nat Rev Endocrinol，2016，12 (2)：68-70.

[10] RICHTER C A，BIRNBAUM L S，FARABOLLINI F，et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies [J]. Reprod Toxicol，2007，24 (2)：199-224.

[11] WETHERILL Y B，AKINGBEMI B T J，KANNO，et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action [J]. Reprod Toxicol，2007，24 (2)：178-198.

[12] CHAPIN R E，ADAMS J，BOEKELHEIDE K，et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A [J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol，2008，83 (3)：157-395.

[13] MICHALOWICZ J. Bisphenol A-Sources，toxicity and biotransformation [J]. Environ Toxicol Pharmacol，2014，37 (2)：738-758.

[14] CALAFAT A M，YE X，WONG L Y，et al. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol：2003-2004 [J]. Environ Health Perspect，2008，116 (1)：39-44.

[15] CDC. Fourth National Report on human exposure to environmental chemicals，updated tables [R]. Atlanta，G A，USA：Centers for Disease Control and Prevention，2015.

[16] VANDENBERG L N，HAUSER R，MARCUS M，et al. Human exposure to bisphenol A (BPA) [J]. Reprod Toxicol，2007，24 (2)：139-77.

[17] JEFFERSON W N，COUSE J F，BANKS E P，et al. Expression of estrogen receptor β is developmentally regulated in reproductive tissues of male and female mice [J]. Biol Reprod，2000，62 (2)：310-317.

[18] HASS U，CHRISTIANSEN S，BOBERG J，et al. Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats [J]. Andrology，2016，4 (4)：594-607.

[19] MA S，SHI W，WANG X，et al. Bisphenol A exposure during pregnancy alters the mortality and levels of reproductive hormones and genes in offspring mice [J]. Biomed Res Int，2017，2017：3585809.

[20] 王强，钱文溢，刘景丽，等. 应用ERKO小鼠观察双酚A对雄性小鼠睾丸与附睾的影响及雌激素受体的作用特点 [J]. 毒理学杂志，2013，27 (6)：416-419.

[21] 孙延霞，刘基芳，宋祥福，等. 双酚A对雄性小鼠生殖毒性的影响 [J]. 中国比较医学杂志，2008，18 (7)：33-35.

[22] 王佳. 双酚A对SD大鼠雄性生殖发育毒性及机制的研究 [D]. 重庆：重庆医科大学，2006.

[23] 孟沅，杨洪梅，林任，等. 妊娠期和哺乳期双酚A暴露对子代雄性小鼠青春期启动及生精能力的影响 [J]. 环境与健康杂志，2018，35 (5)：405-407.

[24] TAKAHASHI O，OISHI S. Testicular toxicity of dietarily or parenterally administered bisphenol A in rats and mice [J]. Food Chem Toxicol，2003，41 (7)：1035-1044.

[25] DE ROOIJ D G，GRISWOLD M D. Questions about spermatogonia posed and answered since 2000 [J]. J Androl，2012，33 (6)：1085-1095.

[26] PHILLIPS B T，GASSEI K，ORWIG K E. Spermatogonial stem cell regulation and spermatogenesis [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci，2010，365 (1546)：1663-1678.

[27] GONG X W，XIE H，LI X Y，et al. Bisphenol A induced apoptosis and transcriptome differences of spermatogonial stem cells in vitro [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)，2017，49 (9)：780-791.

[28] VROOMAN L A，OATLEY J M，GRISWOLD J E，et al. Estrogenic exposure alters the spermatogonial stem cells in the developing testis，permanently reducing crossover levels in the adult [J]. PLoS Genet，2015，11 (1)：e1004949.

[29] URRIOLA-MUÑOZ P，LAGOS-CABRÉ R，MORENO R D，et al. A mechanism of male germ cell apoptosis induced by bisphenol-A and nonylphenol involving ADAM17 and p38 MAPK activation [J]. PLoS One，2014，9 (12)：e113793.

[30] XIE M，BU P，LI F，et al. Neonatal bisphenol A exposure induces meiotic arrest and apoptosis of spermatogenic cells [J]. Oncotarget，2016，7 (9)：10606-10615.

[31] D'SOUZA R，GILL-SHARMA M K，PATHAK S，et al. Effect of high intratesticular estrogen on the seminiferous epithelium in adult male rats [J]. Mol Cell Endocrinol，2005，241 (1/2)：41-48.

[32] 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：e676.

[33] EBERHART C G，MAINES J Z，WASSERMAN S A. Meiotic cell cycle requirement for a fly homologue of human Deleted in

Azoospermia [J]. Nature，1996，381（6585）：783-785.

[34] SHAH C，VANGOMPEL M J，NAEEM V，et al. Widespread presence of human BOULE homologs among animals and conservation of their ancient reproductive function [J]. PLoS Genet，2010，6（7）：e1001022.

[35] LUETJENS C M，XU E Y，REJO PERA R A，et al. Association of meiotic arrest with lack of BOULE protein expression in infertile men [J]. J Clin Endocrinol Metab，2004，89（4）：1926-1933.

[36] VANGOMPEL M J，XU E Y. A novel requirement in mammalian spermatid differentiation for the DAZ-family protein Boule [J]. Hum Mol Genet，2010，19（12）：2360-2369.

[37] HAI Y，HOU J，LIU Y，et al. The roles and regulation of sertoli cells in fate determinations of spermatogonial stem cells and spermatogenesis [J]. Semin Cell Dev Biol，2014，29：66-75.

[38] 张继强，秦达念. 睾丸支持细胞与生精细胞凋亡的关系 [J]. 中华男科学杂志，2014，10（9）：688-691.

[39] 黄巍，黄红梅，王红，等. 双酚A对大鼠睾丸支持细胞糖代谢的影响 [J]. 中华男科学杂志，2015，21（2）：119-123.

[40] QI S，FU W，WANG C，et al. BPA-induced apoptosis of rat Sertoli cells through Fas/FasL and JNKs/p38 MAPK pathways [J]. Reprod Toxicol，2014，50：108-116.

[41] 付文娟，王承敏，全超，等. 双酚A对大鼠睾丸支持细胞P38丝裂原活化蛋白激酶及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3表达的影响 [J]. 环境与健康杂志，2013，30（6）：481-485.

[42] 王承敏. Pten/Akt与线粒体信号通路在BPA诱导大鼠睾丸组织细胞凋亡中的作用 [D]. 武汉：华中科技大学，2014.

[43] 肖维华，马海芬，李君强，等. 双酚A对SD仔鼠睾丸形态学、CD117及波形蛋白表达的影响 [J]. 医学研究杂志，2011，40（10）：31-35.

[44] IIdA H，MAEHARA K，DOIGUCHI M，et al. Bisphenol A-induced apoptosis of cultured rat Sertoli cells [J]. Reprod Toxicol，2003，17（4）：457-464.

[45] 邓茂先，吴德生，陈祥贵，等. 双酚A对大鼠睾丸支持细胞波形蛋白影响的体外实验研究 [J]. 环境与健康杂志，2002，19（1）：14-16.

[46] SNÁŠEL J，SHOEMAN R，HOŘEJŠÍM，et al. Cleavage of vimentin by different retroviral proteases [J]. Arch Biochem Biophys，2000，377（2）：241-245.

[47] 刘乾. 环境雌激素双酚A对雄性小鼠生殖功能的影响 [D]. 长春：吉林大学，2006.

[48] 王佳. 双酚A对SD大鼠雄性生殖发育毒性及机制的研究 [D]. 重庆：重庆医科大学，2006.

[49] 陈威，段鹏，唐莎，等 双酚A对大鼠睾丸支持细胞N-钙黏蛋白和波形蛋白及卵泡刺激素受体表达的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2017，35（2）：101-105.

[50] 冯友亮. 双酚A对大鼠睾丸紧密连接蛋白Occludin的体外影响 [D]. 青岛：青岛大学，2012.

[51] WISTUBA J，BRINKWORTH M H，SCHLATT S，et al. Intrauterine bisphenol A exposure leads to stimulatory effects on Sertoli cell number in rats [J]. Environ Res，2003，91（2）：95-103.

[52] JIN P，WANG X，CHANG F，et al. Low dose bisphenol A impairs spermatogenesis by suppressing reproductive hormone production and promoting germ cell apoptosis in adult rats [J]. J Biomed Res，2013，27（2）：135-144.

[53] AKINGBEMI B T，SOTTAS C M，KOULOVA A I，et al. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells [J]. Endocrinology，2004，145（2）：592-603.

[54] ABNEY T O. The potential roles of estrogens in regulating Leydig cell development and function：a review [J]. Steroids，1999，64（9）：610-617.

[55] LEE S G，KIM J Y，CHUNG J Y，et al. Bisphenol A exposure during adulthood causes augmentation of follicular atresia and luteal regression by decreasing 17β-estradiol synthesis via downregulation of aromatase in rat ovary [J]. Environ Health Perspect，2013，121（6）：663-669.

[56] MEEKER J D，CALAFAT A M，HAUSER R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic [J]. Environ Sci Technol，2010，44（4）：1458-1463.

[57] GALLOWAY T，CIPELLI R，GURALNIK J，et al. Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations：results from the InCHIANTI adult population study [J]. Environ Health Perspect，2010，118（11）：1603-1608.

[58] ISIDORI A M，POZZA C，GIANFRILLI D，et al. Medical treatment to improve sperm quality [J]. Reprod Biomed Online，2006，12（6）：704-714.

（英文编辑：汪源；编辑：汪源；校对：邱丹萍）