环境内分泌干扰物与女性生殖健康研究：现状与挑战

张 军
上海交通大学医学院附属新华医院

张 军

环境内分泌干扰物（environmental endocrine disruptors，EEDs）是指可干扰体内激素合成、分泌、转运、结合、作用及清除的外源性物质。目前已鉴定或疑似的EEDs有800余种，人们可通过食物、饮用水、空气、室内灰尘及使用个人护理品等频繁暴露。从性腺发育、生殖器官成熟到孕育新生命，女性生殖过程各个环节均受到内分泌系统的精细调节，若该系统受到外来化学物干扰或损害引发调节失衡，就可能导致生殖功能损伤或生殖系统疾病。下面主要以流行病学证据阐述EEDs对女性生殖健康的影响。

生育力损伤或不育：美国五大湖曾受多氯联苯（polychlorinated biphenyls，PCBs）和有机氯杀虫剂污染，美国纽约州钓鱼者队列以1991~1993年间食用安大略湖的鱼类为暴露指标，发现女性食用鱼类3~6年可降低受孕概率，而男性则不受影响（Buck et al. 2000）。Law等（2005）利用美国围产期协作项目（Collaborative Perinatal Project，CPP）生物样本库检测了1959~1965年美国育龄期妇女血清PCBs和滴滴涕（dichlorodiphenyltrichloroethane，DDT）代谢物DDE浓度，发现高暴露者待孕时间有所延长，但差异无统计学意义。在丹麦国家出生队列研究中，女性的待孕时间延长与血浆中全氟辛烷磺酸盐（perfluorooctanesulphonate，PFOS）水平有显著关联，PFOS高暴露组生育能力降低了30%（Fei et al. 2009）。但最近也有研究并未证实这一相关性。因此，普通人群EEDs环境暴露与女性生殖能力的关系仍存在诸多争议，值得进一步探讨。

自然流产：多项研究对DDT暴露与流产的关系取得了较为一致的结果。Longnecker等（2005）分析了CPP项目1717名妇女血清DDE浓度与她们的流产史，发现DDE水平升高导致流产风险增加。一项关于安徽省纺织女工DDT暴露与流产关系的前瞻性研究发现相对于低暴露者，DDT高暴露（36.6~113.3 ng/g）女工早期流产（< 42 d）相对风险度为2.12（Venners et al. 2005）。近期一项样本量较小（n = 55）的前瞻性研究则未观察到PCBs和DDE暴露与流产之间的关系（Pollack et al. 2011）。

宫内生长迟缓和早产：Govarts等（2012）综合分析1990年以来12个出生队列资料，发现孕期PCBs暴露水平与出生体重呈负相关，脐带血PCB-153每升高1 μg/L，出生体重降低15 g。有研究指出塑化剂邻苯二甲酸酯类（phthalate esters，PAEs）和双酚A（bisphenol A，BPA）可降低出生体重，但和另外一些报道的结果并不一致（Meeker et al. 2012）。丹麦出生队列显示，妊娠早期PFOS暴露可引起婴儿出生身长和腹围的显著降低（Fei et al. 2008）。

生殖系统疾病：多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）、子宫肌瘤和子宫内膜异位症是女性不孕的高危因素。日本病例对照研究显示，PCOS患者血清BPA显著增高，且BPA浓度与睾酮水平显著相关，提示BPA可能促进睾酮生成，从而增加PCOS风险（Takeuchi et al. 2004）。美国钓鱼者队列和台湾病例对照研究指出DDT、PCBs以及塑化剂PAEs暴露可能是子宫肌瘤的危险因素（Lambertino et al. 2011；Huang et al. 2010）。有趣的是，意大利研究者发现受二恶英暴露的女性，其发生子宫肌瘤的风险反而降低，可能与二恶英具有抗雌激素作用有关（Eskenazi et al. 2007）。动物模型证实二恶英可诱发猴类子宫内膜异位症（Rier et al. 2001），但人群研究结果却仍有争议（Guo. 2004）。

随着研究不断深入，人们对EEDs的认知和管理都取得了长足进步，然而，在EEDs与女性生殖健康研究方面仍然存在巨大挑战，主要包括以下几点。

新兴内分泌干扰物（Emerging EEDs）：与处于应用中的数万种化学物相比，当前经内分泌干扰效应筛选和鉴定过的物质只是冰山一角。另一方面，新化工产品不断涌现，EEDs的种类也不断增加，如日常接触到的广谱杀菌剂三氯生、高效阻燃剂多溴二苯醚等均有内分泌干扰效应。此类新兴EEDs对女性生殖健康的影响如何，无论流行病学研究还是机制探讨目前均处于初步阶段。

长期低剂量混合暴露：人体内激素水平在低浓度即可发挥其正常生理调节作用，成年女性血中游离雌二醇浓度约0.5~9 pg/mL，游离睾酮为9~150 pg/mL。虽然EEDs与受体的亲和力通常低于生理激素，但研究发现许多EEDs在极低浓度即可发挥不良生物学作用，该浓度往往与其在环境介质中浓度一致或更低（Vandenberg et al. 2012）。研究者还观察到EEDs的低浓度联合作用，将数种具有雌激素效应的EEDs混合作用于雌激素效应检测系统，单独一种物质的浓度均检测不到任何效应，而

混合物却产生明显雌激素效应，这一现象被称为“无中生有”（something from nothing）效应（Rajapakse et al. 2002）。由此可见，研究一种或几种EEDs可能无法准确评估人群所受环境中各种EEDs的综合健康影响。

胚胎敏感期和跨代遗传效应（Transgenerational effect）：多数EEDs可透过胎盘屏障。有学者认为胚胎期EEDs暴露是女性生殖健康影响的关键时期，现已发现孕期DDT或PCBs暴露可导致女儿成年后生育力下降（Cohn et al. 2003; Gennings et al. 2013）。EEDs不仅可透过胎盘屏障作用于F1代，而且可影响F2代甚至更远代系的健康，称为EEDs的跨代遗传效应。典型例子是孕期烯菌酮染毒导致F1-F3代雌鼠子宫出血和妊娠后期贫血（Nilsson et al. 2008），其原因可能与F1代胚胎期生殖原细胞表观遗传学改变有关。在胚胎生殖系统形成过程中，生殖干细胞迁移过程发生了DNA去甲基化和重新甲基化，若此过程受EEDs干扰，将影响F1代生殖细胞表观遗传学状态，并在F2代甚至更远后代出现不良生物学效应。因此，EEDs人群研究必须重视胎儿期暴露评估。

我国EEDs污染状况和女性生殖健康现状均不容乐观，亟需公共卫生、环境科学以及基础医学、临床医学各领域工作者进行跨学科合作，共同应对挑战。今后应加强以下几个方面工作：（1）加强EEDs筛选和鉴定工作，重点关注用量大、暴露广、具有潜在不良生殖效应的EEDs；（2）暴露评估方面，积极探索能够反映EEDs低剂量暴露的敏感生物标志，建立更为有效的混合暴露评估方法，以改善EEDs健康风险评估和风险管理策略；（3）人群研究方面，应充分重视质量控制良好、样本量充足的前瞻性流行病学研究。当前我国已有实验室着手建立出生队列，从孕前招募志愿者，进行孕期和出生后随访，建立生物样本库和信息库，研究将有助于揭示EEDs暴露对我国女性生殖健康的远期影响。

作者简介：张军，上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室主任，国家“千人计划”特聘专家、上海交通大学讲席教授、研究员、博士生导师。同时担任美国NIH新生儿研究网顾问委员会委员、世界卫生组织生殖健康研究部顾问、中华预防医学会出生缺陷预防与控制专委会委员、上海市医学会儿科专科分会委员会委员、《英国妇产科杂志》和《美国流行病学杂志》编委。主要从事生殖、围产流行病学研究。主持科技部国家重大科学研究计划以及国家自然科学基金等多项重要科研项目。目前主要开展“上海优生儿童队列”前瞻性队列研究。E-mail: zhangjunjim@gmail.com。

参考文献

Buck GM, Vena JE, Schisterman EF, Dmochowski J, MendolaP, Sever LE, Fitzgerald E, Kostyniak P, Greizerstein H, Olson J. 2000. Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability. Epidemiology 11:388–393.

Law DC, Klebanoff MA, Brock JW, Dunson DB, Longnecker MP. 2005. Maternal serum levels of polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene (DDE) and time to pregnancy. Am J Epidemiol162:523–632.

Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. 2009. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. Hum Reprod 24:1200–1205.

Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, Guo X, Chen Z, Zhou H, Brock JW. 2005. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. Environ Res 97:127–133.

Venners SA, Korrick S, Xu X, Chen C, Guang W, Huang A, Altshul L, Perry M, Fu L, Wang X. 2005. Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker ofpregnancy. Am J Epidemiol 162:709–716.

Pollack AZ, Buck Louis GM, Lynch CD, Kostyniak PJ. 2011. Persistent Organochlorine Exposure and Pregnancy Loss: A Prospective Cohort Study. J Environ Prot (Irvine, Calif)2:683–691.

Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de Boer M, Chevrier C, Eggesbø M, Guxens M, Krämer U, Legler J, Mart í nez D, Palkovicova L, Patelarou E, Ranft U, Rautio A, Petersen MS, Slama R, Stigum H, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Weihe P, Kuperus NW, Wilhelm M, Wittsiepe J, Bonde JP; OBELIX; ENRIECO. 2012. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. Environ Health Perspect 120:162–170.

Meeker JD. 2012. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. Arch PediatrAdolesc Med166:E1–7.

Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. 2008. Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort. Am J Epidemiol 168:66–72.

Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. 2004. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction.Endocr J 51:165–169.

Lambertino A, Turyk M, Anderson H, Freels S, Persky V. 2011. Uterine leiomyomata in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. Environ Res111:565–572.

Huang PC, Tsai EM, Li WF, Liao PC, Chung MC, Wang YH, Wang SL. 2010. Association between phthalate exposure and glutathione S–transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma an d endometriosis. Hum Reprod25:986–994.

Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Young J, Gerthoux PM, Needham L, Patterson D, Olive D, Gavoni N, Vercellini P, Mocarelli P. 2007. Serum dioxin concentrations and risk of uterine leiomyoma in the Seveso Women’s Health Study. Am J Epidemiol 166:79–87.

Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. 2001. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. ToxicolSci 59:147–159.

Guo SW. 2004. The link between exposure to dioxin and endometriosis: a critical reappraisal of primate data. GynecolObstet Invest 57:157–173.

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vomSaal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. 2012. Hormones and endocrine–disrupting chemicals: low–dose effects and nonmonotonic dose responses. Endocr Rev33:378–455.

Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. 2002. Combining xenoestrogens at levels below individual no–observed–effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. Environ Health Perspect 110:917–921.

Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, Schwingl PJ, Cohen RD, Sholtz RI, Ferrara A, Christianson RE, van den Berg BJ, Siiteri PK. 2003. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. Lancet 361:2205–2206.

Gennings C, Carrico C, Factor-Litvak P, Krigbaum N, Cirillo PM, Cohn BA. 2013. A Cohort study evaluation of maternal PCB exposure related to time to pregnancy in daughters. Environ Health 12:66.

Nilsson EE, Anway MD, Stanfield J, Skinner MK. 2008. Transgenerational epigenetic effects of the endocrine disruptor vinclozolin on pregnancies and female adult onset disease. Reproduction 135:713–721.