

砷暴露与雄(男)性生殖功能

徐伟攀, 申河清*

中国科学院城市环境研究所, 厦门 361021

* 联系人, E-mail: hqshen@iue.ac.cn

2013-03-29 收稿, 2013-08-12 接受

国家自然科学基金(21177123)、中国科学院“百人计划”项目、厦门市科技项目(3502Z20122003)资助

摘要 砷是地球上广泛分布的一种有毒类金属元素, 氧化胁迫是其主要毒性。目前, 砷也被证明具有内分泌干扰作用。本文简要综述了环境砷的人群暴露和代谢情况, 总结了砷影响男性精子质量和不育症的流行病学证据, 结合动物模型的研究结论, 探讨了砷通过氧化胁迫途径干扰激素合成和代谢, 进一步引发雄(男)性生殖毒性的机制。

关键词

砷
氧化胁迫
精液质量
男性不育

砷是一种有毒类金属元素, 在地球上分布广泛。其中被污染的地下饮用水源是人类砷暴露的主要途径 (即地理因素造成的人群暴露)。此外, 采矿、燃煤、玻璃加工以及农业(兽药)的生产和使用等人类活动所造成的土壤和食品污染也是砷暴露的主要来源 (即普通环境因素造成的人群暴露)^[1]。我国的新疆、山西、内蒙古以及台湾等地区都存在地下水砷含量过高的问题 (>1500 $\mu\text{g/L}$)^[2]。根据卫生部 2011 年统计年鉴数据, 我国地下水砷污染问题涉及 9 个省的 1500 多万人口, 燃煤型砷污染涉及 500 多万人。此外, 食品污染造成的砷暴露更具有普遍性。有研究显示, 我国人均饮食砷摄入量约为 42.46 $\mu\text{g/d}$ (表 1), 南方沿海人群砷暴露量要高于全国平均水平^[3]。砷在自然界中常以三价态或五价态的无机形态存在。砷在生物体的代谢涉及一系列的氧化还原和甲基化反应, 具体代谢途径可归结为: $\text{Asi}^{\text{V}} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Asi}^{\text{III}} + \text{CH}_3^+ \rightarrow \text{MMA}^{\text{V}}((\text{CH}_3)\text{AsO}(\text{OH})_2) + 2\text{e}^- \rightarrow \text{MMA}^{\text{III}} + \text{CH}_3^+ \rightarrow \text{DMA}^{\text{V}}((\text{CH}_3)_2\text{AsOOH}) + 2\text{e}^- \rightarrow \text{DMA}^{\text{III}} + \text{CH}_3^+ \rightarrow \text{TMAO}(\text{trimethylarsine oxide})$ ^[4,5]。砷的甲基化过程曾经被认为是一个解毒过程, 但是, 代谢过程中产生的甲基化的三价砷毒性却远远高于无机的三价砷^[6-8]。在人体内, 这一系列的反应并不能完全进行, 无机砷(Asi^{III} 和

Asi^{V})和一甲基砷(MMA)都会一直存在于体内, 而大部分砷会以二甲基砷(DMA^{V})的形态排出体外^[9,10]。

砷在与细胞膜结合或穿过膜的过程中可能造成膜结构的改变; 在细胞内, 可与蛋白质或 DNA 结合, 从而影响细胞的生物功能。砷在生物体内的代谢也会诱导产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 进而产生氧化胁迫。流行病学研究表明, 长期砷暴露可能导致心血管病、糖尿病、生殖系统异常及癌症等^[11-14]。目前, 已经证明砷具有内分泌干扰作用^[15-17]。

早期, 砷的生殖发育毒性大多关注于雌性, 长期的砷暴露可使孕妇流产和死胎, 增加妊娠期高血压症的风险^[18,19]。近年来, 砷暴露引起雄性生殖毒性也引起了广泛关注。20 世纪 90 年代以来, 比利时、丹麦、法国、英国和美国等国家先后报道了男性人群精子质量的下降^[20-22]。与此同时, 睾丸癌、尿道下裂和隐睾等疾病发生率则呈上升趋势^[23]。中国男性精子质量虽高于同期国外水平, 但下降速度却明显增加^[24]。越来越多的研究表明, 许多生产生活中接触到的化学物质(包括砷在内)均可以损害男性生殖健康^[25-27]。环境内分泌干扰物对雌激素、睾丸酮、甲状腺激素等有显著影响, 可导致代谢紊乱、生殖障碍, 婴儿出生缺陷和发育异常以及某些恶性肿瘤的发生^[28-31]。

引用格式: 徐伟攀, 申河清. 砷暴露与雄(男)性生殖功能. 科学通报, 2014, 59: 238-244

Xu W P, Shen H Q. Arsenic exposure induced male reproductive effects: A brief review (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2014, 59: 238-244, doi: 10.1360/972013-357

表1 中国普通人群日均饮食无机砷摄入量($\mu\text{g}/\text{d}$)^[3]

品种	区域			区域			
	全国	城市	农村	北方	南方	沿海	内陆
大米	24.54	22.43	25.36	12.75	33.65	24.21	25.20
面粉	2.10	1.98	2.15	3.74	0.84	1.76	2.27
粗粮	1.42	0.98	1.58	2.34	0.79	1.34	1.50
豆制品	0.58	0.56	0.59	0.47	0.71	0.62	0.60
蔬菜	7.02	6.40	7.25	5.91	7.85	6.61	7.28
水果	0.61	0.94	0.48	0.69	0.53	0.89	0.47
肉类	1.89	2.51	1.65	1.18	2.53	2.26	1.85
牛奶	0.56	1.38	0.24	0.70	0.47	0.69	0.54
鸡蛋	0.43	0.60	0.36	0.56	0.41	0.57	0.43
水产品	3.32	5.03	2.65	2.23	4.73	7.08	2.13
总量	42.46	42.81	42.32	30.57	52.50	46.03	42.26

1 环境砷暴露和男性精子质量

环境流行病学方面的证据表明：普通环境条件下，砷暴露和男性精子质量存在一定的相关性。Meeker 等人^[32]分析了美国不孕症患者的血砷和精子质量，结果显示血液中总砷含量与精子运动能力呈显著负相关。Li 等人^[33]使用 ICP-MS 方法测定了男性人群精浆 (seminal plasma) 中的重金属含量，并探讨了重金属含量与精子浓度之间的关系；结果表明总砷浓度和精子浓度具有显著性负相关。

聂继盛等人^[34]调查了饮水型砷暴露对男性精液质量的影响。结果表明，接触组 (暴露剂量 0.05~0.20 mg/L) 人群血砷和精液砷含量增高，且二者具有很强的相关性，说明砷可通过血睾屏障对男性生殖细胞产生损害。精液质量参数表明，接触组人群精子活率、A 级精子百分率及顶体完整率显著低于对照组，精子畸形率高于对照组；且精液中砷含量与以上参数均具有显著相关性。

在非地质因素造成的暴露中，我们也发现砷可能影响男性精子质量^[14]。研究分析了不孕症夫妇尿液样品中 5 种不同形态砷 (As^{III} , As^{V} , AsB , MMA^{V} 和 DMA^{V}) 的含量，并检测了男性患者的精子质量 (精液量、精子活率、精子浓度及精子形态等)；统计分析显示，砷的代谢物 DMA^{V} 与精子浓度呈负相关，暗示环境剂量下的砷暴露可能导致男性精子浓度下降。另外，吸烟人群与非吸烟人群尿样中 MMA^{V} 的含量存在显著性差异，暗示吸烟可能会加速砷的代谢过程。

尽管砷导致男性精子质量异常的机制尚不明确，

但有报道表明，砷在人体内的甲基化过程与氧化应激有关^[35,36]。Xu 等人^[35]报道，中国高砷暴露地区中成人和儿童尿液中的 DNA 氧化损伤标志物 8-羟基鸟苷 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG) 和血液中氧化应激标志物谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的含量与尿砷含量和砷甲基化率呈现较强相关性。结合动物实验结果，我们认为氧化应激机制在砷暴露导致男性精子质量异常的过程中起到了重要作用。

2 环境砷暴露和男性不育

除了影响精子质量，一些流行病学数据也表明环境中砷暴露也可引起其他症状，从而增加不育风险，这些症状包括人体内性激素水平下降、性功能障碍和染色体病变等。Meeker 等人^[37]测定了美国 219 名不育男性血液中激素水平和血砷含量 (平均血砷浓度为 8.10 $\mu\text{g}/\text{L}$)，发现血砷浓度与黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 含量呈显著负相关；而 LH 可刺激睾丸间质细胞合成和分泌睾酮 (testosterone)，其功能异常可导致男性不育^[38]。有流行病学研究证明砷暴露会增加前列腺癌的患病风险^[39]。台湾地区长期饮用砷浓度大于 0.6 饮水的人群，患前列腺癌的风险比普通人群高近 6 倍，且饮用水砷含量与前列腺癌死亡率具有显著的剂量-效应关系^[40]。Safdar Ali 和 Sher Ali^[41]研究了印度高砷地下水地区砷暴露与男性 Y 染色体遗传完整性关系，结果表明砷在染色体重复区域可能对人类 Y 染色体产生一定的影响。Hsieh 等人^[42]的报道认为，砷暴露可能增加勃起功能障碍的

风险: 研究对象选取了台湾地区 177 名 50 岁以上男性. 实验结果表明, 饮用水高砷含量地区(>50 $\mu\text{g/L}$) 人群患有勃起功能障碍的风险比低砷地区(<50 $\mu\text{g/L}$) 增加 3.4 倍. 在严重勃起功能障碍患者中, 砷暴露也大大增加了患病风险. 统计排除了糖尿病、心血管病和性激素水平的影响, 氧化应激则可能是主要的诱导机制.

通过病例-对照研究, 我们发现普通环境条件下五价无机砷暴露的男性不育风险有明显剂量-效应关系, 四分法的逻辑回归分析表明, 与低暴露剂量的人群(第一个 25%, 暴露剂量<0.24 $\mu\text{g/g}$ 肌酐)相比, 暴露浓度高于中位数(median, 1.83 $\mu\text{g/g}$ 肌酐)的人群(第三和第四个 25%, 暴露剂量为 1.83~14.38 $\mu\text{g/g}$ 肌酐和>14.38 $\mu\text{g/g}$ 肌酐)的不育风险分别增加 4.9 和 13.6 倍^[43].

3 砷的雄性生殖毒性机理

砷的生殖发育毒理研究, 较多使用动物模型实验, 且集中于无机砷暴露, 如亚砷酸钠、砷酸钠和三氧化二砷. 仓鼠、大鼠和小鼠等物种的实验数据表明, 无机砷暴露可导致胚胎发育畸形、死亡和生长停滞^[44~46]. 对于雄性, 中长期砷暴露可导致睾丸组织萎缩和生精细胞损伤、精子生成异常、精子数量和精子活力下降. Kaushal 等人^[47]通过 Wistar 大鼠幼仔腹腔注射亚砷酸钠, 在 1.5 $\text{mg kg}^{-1} \text{d}^{-1}$ 剂量下连续 14 d 暴露后, 分析发现曲细精管形态异常, 生精细胞退化、脱落, 精子数量减少, 异常形态精子数增加. 电子显微镜观察到精母细胞存在异常线粒体和凋亡的细胞核. 雄性 Wistar 大鼠口服砷酸盐, 在每天 3 $\text{mg kg}^{-1} \text{d}^{-1}$ 剂量下给药 28 d 后发现, 大鼠的各项精子质量参数均显著性降低, 其中精子数量减少 9.5%, 精子存活率 46%, 精子活力降低约 10%^[48]. 在较长时间(60 d)下, 雄性成年大鼠通过饮水暴露三氧化二砷(浓度分别为 1, 2, 4 mg/L)后, 睾丸和附睾重量降低, 精子活力降低, 生精上皮细胞数目减少, 畸形精子比例增加; 通过病理切片可以观察到睾丸组织病变^[49], 我们未发表的数据也支持以上结论.

进一步的研究表明, 在生殖器官和精子质量发生变化的同时, 砷暴露可降低促性腺激素和睾丸激素水平^[50,51], 表现出明显的内分泌干扰效应. Sarkar 等人^[52]对 4 月龄的雄性 Wistar 大鼠腹腔注射亚砷酸钠, 发现大鼠副生殖器官重量下降, 附睾精子数和 VII

期生精细胞数量显著性下降; 相应地, 血浆中的黄体生成素、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和睾酮浓度大幅度降低. 其机理可能是砷暴露导致肾上腺皮质功能亢进, 使血清中肾上腺皮质激素含量升高, 进而降低了血清中促性腺激素和睾丸激素水平. 此外, 砷也会在脑垂体细胞中对糖皮质激素(如 LH)分泌有抑制作用, 糖皮质激素可通过减少睾丸中 LH 受体来抑制睾丸激素的合成和分泌. Pant 等人^[17]进行小鼠饮水型亚砷酸钠暴露实验, 发现最高剂量组小鼠精子活力和附睾精子数显著下降, 异常形态精子的比例显著增加. 同对照组相比, 各剂量组睾丸、附睾、贮精囊和前列腺组织中的砷含量显著性增加; 同时, 一些内分泌相关酶类的活性发生了变化. 这些结论表明: 砷能引起促性腺激素和性激素分泌紊乱, 影响精子发生. 在基因水平上也有证据证明上述结论: Chiou 等人^[53]对远交系小鼠进行皮下注射三氧化二砷, 三周后的组织病理分析发现砷暴露抑制了精子发生, 精子活力和生存能力显著下降; 血清中 LH 和睾酮的水平显著性下降, 与激素合成相关的基因(*P450sc*, *3-HSD* 和 *Cyp17*)的 mRNA 表达量也发生了显著性下降.

常见的内分泌干扰物作用机制有两种: 一种是与激素受体结合, 模拟正常激素的功能, 导致受体异常激活; 另一种是与受体结合, 通过破坏内源性激素及其受体的合成和代谢等, 干扰分泌功能. 但砷的作用模式不同于以上两种, 有可能是激素受体在信号传导方面出现了功能异常, 比如不能激活某些开关基因, 导致激素不能与受体结合^[54]. 一方面, 有观点认为哺乳动物精子细胞核中富含硫醇基团, 鞭毛中富含硫基; 而砷可与蛋白质巯基发生亲电结合, 或同酶的硫醇活性位点结合, 抑制酶活性^[10]; 另一方面, 有研究认为是砷代谢过程中的氧化应激诱导机制影响了内分泌系统, 从而损伤雄性生殖功能(图 1). Chang 等人^[55]使用雄性 8 周龄 ICR 小鼠进行亚砷酸钠饮水暴露, 发现小鼠附睾精子数减少, 睾丸重量降低, 类固醇合成酶 3-HSD 和 17-HSD 活性降低, 睾丸中 GSH 和巯基蛋白质含量降低. 在砷暴露同时加入维生素 C 后, 各种效应均有所缓解, 且存在一定的剂量-效应关系. 而维生素 E、半胱氨酸等抗氧化剂也有类似作用^[56,57].

我们发现, 不育人群的尿液代谢生物标志物, 如一系列的脂酰肉碱、天冬氨酸、羟基化雌酮、尿嘧啶

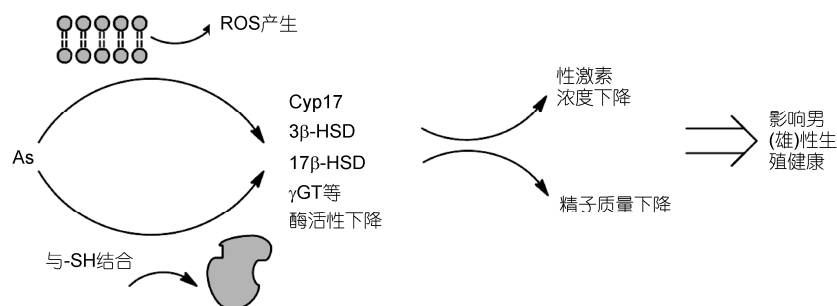


图1 砷(As)的两种雄性生殖毒性机理：与蛋白质的亲电结合和诱导氧化应激

(-SH: 蛋白质中的巯基基团; cyp-17: 17 α -羟化酶; 3 β -HSD: 3 β -羟基类固醇脱氢酶; 17 β -HSD: 17 β -羟基类固醇脱氢酶; γ GT: γ -谷氨酰转移酶)

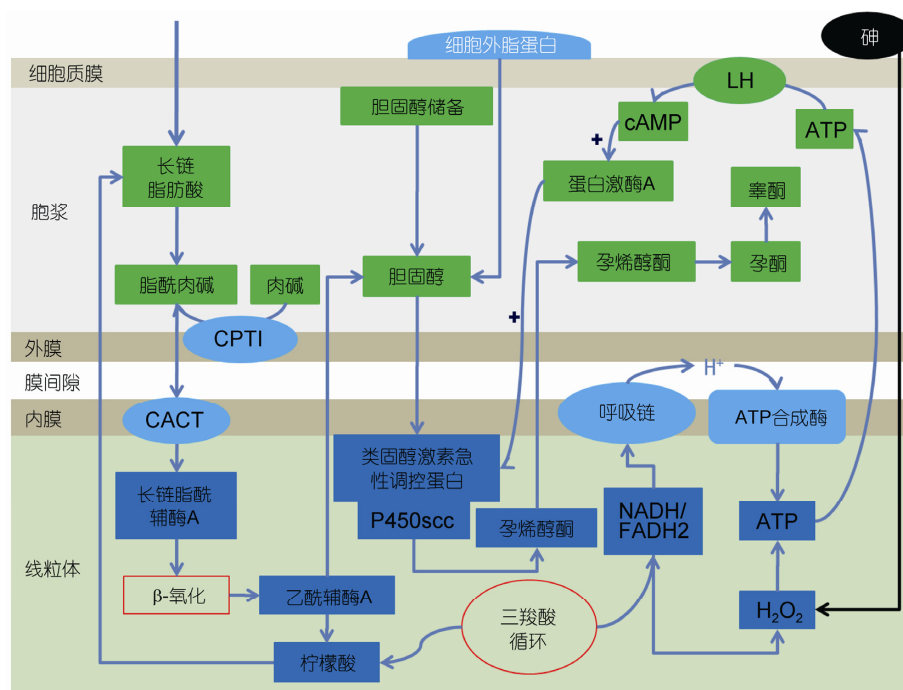


图2 砷通过氧化胁迫影响Leydig细胞类固醇激素生成的可能机理

以及甲基黄嘌呤等和砷暴露浓度以及不育风险相关^[43]。因为砷通过诱导线粒体内膜上一系列参与电子转移的蛋白会产生大量活性氧^[58]，我们怀疑这些代谢标志物所反映的氧化胁迫和激素代谢失常可能暗示砷影响男性不育内在机制(图2)。

4 总结和展望

砷是一种确定的环境内分泌干扰物，表现出了多方面的雄(男)性生殖毒性：砷是一种细胞毒物。三价砷易与蛋白质的巯基基团发生亲电结合，形成稳定的络合物，对多种酶有抑制作用，可能造成精子质量下降。另外，砷诱导的氧化应激也有可能直接破坏染

色体，使精子畸形率增加。近年来，砷暴露引起的表观遗传修饰改变，尤其是DNA甲基化过程的改变，正逐渐成为了研究热点。尽管砷诱导的生殖细胞DNA甲基化异常现象尚未有报道，但重金属Cd可以降低新生大鼠睾丸组织DNA的总甲基化水平和DNA甲基转移酶(DNMT)的活性^[59]。在精子质量低下的不育人群中也发现了雄性生殖细胞的不完全甲基化和DNMT基因表达量异常^[60]。在人体中，砷甲基化和DNA甲基化共用同一个甲基供体S-腺苷甲硫氨酸(SAM)，因此砷甲基化和DNA甲基化的偶合作用机制，以及由此产生的生殖健康效应问题，值得今后进一步研究。

参考文献

- 1 Mead M N. Arsenic: In search of an antidote to a global poison. *Environ Health Persp*, 2005, 113: A378–A386
- 2 Rahman M M, Naidu R, Bhattacharya P. Arsenic contamination in groundwater in the southeast asia region. *Environ Geochem Health*, 2009, 31: 9–21
- 3 Li G, Sun G X, Williams P N, et al. Inorganic arsenic in Chinese food and its cancer risk. *Environ Int*, 2011, 37: 1219–1225
- 4 Ren X, McHale C M, Skibola C F, et al. An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis. *Environ Health Persp*, 2011, 119: 11–19
- 5 Villa-Bellosta R, Sorribas V. Role of rat sodium/phosphate cotransporters in the cell membrane transport of arsenate. *Toxicol Appl Pharm*, 2008, 232: 125–134
- 6 Vasken A H, Zakharyan R A, Avram M D, et al. A review of the enzymology of arsenic metabolism and a new potential role of hydrogen peroxide in the detoxication of the trivalent arsenic species. *Toxicol Appl Pharm*, 2004, 198: 327–335
- 7 Némethi B, Gregus Z. Reduction of arsenate to arsenite in hepatic cytosol. *Toxicol Sci*, 2002, 70: 4–12
- 8 Watanabe T, Hirano S. Metabolism of arsenic and its toxicological relevance. *Arch Toxicol*, 2013, 969–979
- 9 Steinmaus C, Yuan Y, Kalman D, et al. Individual differences in arsenic metabolism and lung cancer in a case-control study in cordoba, argentina. *Toxicol Appl Pharm*, 2010, 247: 138–145
- 10 Valenzuela O L, Borja-Aburto V H, Garcia-Vargas G G, et al. Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Persp*, 2005, 113: 250–254
- 11 Shi H, Shi X, Liu K J. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Mol Cell Biochem*, 2004, 255: 67–78
- 12 Engel R R, Hopenhayn-Rich C, Receveur O, et al. Vascular effects of chronic arsenic exposure: A review. *Epidemiol Rev*, 1994, 16: 184–209
- 13 Tseng C H, Chong C K, Chen C J, et al. Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis*, 1996, 120: 125–133
- 14 Xu W, Bao H, Liu F, et al. Environmental exposure to arsenic may reduce human semen quality: Associations derived from a Chinese cross-sectional study. *Environ Health Persp*, 2012, 11: 46
- 15 Kaltreider R C, Davis A M, Lariviere J P, et al. Arsenic alters the function of the glucocorticoid receptor as a transcription factor. *Environ Health Persp*, 2001, 109: 245–251
- 16 Bloom M S, Fitzgerald E F, Kim K, et al. Spontaneous pregnancy loss in humans and exposure to arsenic in drinking water. *Int J Hyg Envir Heal*, 2010, 213: 401–413
- 17 Pant N, Kumar R, Murthy R C, et al. Male reproductive effect of arsenic in mice. *Biometals*, 2001, 14: 113–117
- 18 Rahman A, Vahter M, Ekström E C, et al. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: A cohort study in bangladesh. *Am J Epidemiol*, 2007, 165: 1389–1396
- 19 Kwok R K, Mendola P, Liu Z Y, et al. Drinking water arsenic exposure and blood pressure in healthy women of reproductive age in Inner Mongolia, China. *Toxicol Appl Pharm*, 2007, 222: 337–343
- 20 Jouannet P, Wang C, Eustache F, et al. Semen quality and male reproductive health: The controversy about human sperm concentration decline. *Apmis*, 2001, 109: S48–S61
- 21 Swan S H, Elkin E P, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published 1934–1996. *Environ Health Persp*, 2000, 108: 961–966
- 22 Younglai E V, Collins J A, Foster W G. Canadian semen quality: An analysis of sperm density among eleven academic fertility centers. *Fertil Steril*, 1998, 70: 76–80
- 23 Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, et al. Declining semen quality and increasing incidence of testicular cancer: Is there a common cause? *Environ Health Persp*, 1995, 103: 137–139
- 24 杨东, 鲜红, 滕文顶, 等. 对 836 名育龄男性的精子质量调查. *现代临床医学*, 2010, 36: 23–24
- 25 Toppari J, Larsen J C, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Persp*, 1996, 104: 741–803
- 26 Rozati R, Reddy P, Reddanna P, et al. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil Steril*, 2002, 78: 1187–1194
- 27 Guo Y L, Hsu P C, Hsu C C, et al. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *The Lancet*, 2000, 356: 1240–1241
- 28 Bodwell J E, Gosse J A, Nomikos A P, et al. Arsenic disruption of steroid receptor gene activation: Complex dose-response effects are shared by several steroid receptors. *Chem Res Toxicol*, 2006, 19: 1619–1629

- 29 Bodwell J E, Kingsley L A, Hamilton J W. Arsenic at very low concentrations alters glucocorticoid receptor (gr)-mediated gene activation but not gr-mediated gene repression: Complex dose-response effects are closely correlated with levels of activated gr and require a functional gr DNA binding domain. *Chem Res Toxicol*, 2004, 17: 1064–1076
- 30 Davey J C, Bodwell J E, Gosse J A, et al. Arsenic as an endocrine disruptor: Effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression *in vivo* and in cell culture. *Toxicol Sci*, 2007, 98: 75–86
- 31 Davey J C, Nomikos A P, Wungjiranirun M, et al. Arsenic as an endocrine disruptor: Arsenic disrupts retinoic acid receptor—and thyroid hormone receptor-mediated gene regulation and thyroid hormone-mediated amphibian tail metamorphosis. *Environ Health Persp*, 2008, 116: 165–172
- 32 Meeker J D, Rossano M G, Protas B, et al. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: Human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. *Environ Health Persp*, 2008, 116: 1473–1479
- 33 Li P, Zhong Y, Jiang X, et al. Seminal plasma metals concentration with respect to semen quality. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 148: 1–6
- 34 聂继盛, 裴秋玲, 韩光, 等. 饮水中无机砷对男性精液质量的影响. *环境与职业医学*, 2006, 23: 189–190
- 35 Xu Y, Wang Y, Zheng Q, et al. Association of oxidative stress with arsenic methylation in chronic arsenic-exposed children and adults. *Toxicol Appl Pharm*, 2008, 232: 142–149
- 36 Xu YY, Wang Y, Li X, et al. Variations in arsenic methylation capacity and oxidative DNA lesions over a 2-year period in a high arsenic-exposed population. *Int Arch Occ Env Hea*, 2009, 82: 251–258
- 37 Meeker J D, Rossano M G, Protas B, et al. Environmental exposure to metals and male reproductive hormones: Circulating testosterone is inversely associated with blood molybdenum. *Fertil Steril*, 2010, 93: 130–140
- 38 Ramanujam L, Liao W X, Roy A, et al. Association of molecular variants of luteinizing hormone with male infertility. *Hum Reprod*, 2000, 15: 925–928
- 39 Benbrahim-Tallaa L, Waalkes M P. Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Persp*, 2008, 116: 158–164
- 40 Chen C J, Kuo T L, Wu M M. Arsenic and cancers. *The Lancet*, 1988, 331: 414–415
- 41 Ali S, Ali S. Genetic integrity of the human y chromosome exposed to groundwater arsenic. *BMC medical genomics*, 2010, 3: 35. Doi: 10.1186/1755-8794-3-35
- 42 Hsieh F I, Hwang T S, Hsieh Y C, et al. Risk of erectile dysfunction induced by arsenic exposure through well water consumption in taiwan. *Environ Health Persp*, 2008, 116: 532–536
- 43 Shen H, Xu W, Zhang J, et al. Urinary metabolic biomarkers link oxidative stress indicators associated with general arsenic exposure to male infertility In a Han Chinese Population. *Environ Sci Technol*, 2013, 47: 8843–8851
- 44 Carpenter S J. Developmental analysis of cephalic axial dysraphic disorders in arsenic-treated hamster embryos. *Anat Embryol*, 1987, 176: 345–365
- 45 Burk D, Beaudoin A R. Arsenate - induced renal agenesis in rats. *Teratology*, 1977, 16: 247–259
- 46 Domingo J, Bosque M, Llobet JM, et al. Amelioration by bal (2,3-dimercapto-1-propanol) and dmpps (sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid) of arsenite developmental toxicity in mice. *Ecotox Environ Safe*, 1992, 23: 274–281
- 47 Kaushal P, Dhar P, Shivaprasad S M, et al. Postnatal exposure to sodium arsenite (naaso2) induces long lasting effects in rat testes. *Toxicology International*, 2012, 19: 215–222
- 48 Mukherjee S, Mukhopadhyay P K. Studies on arsenic toxicity in male rat gonads and its protection by high dietary protein supplementation. *Al Ameen J Med Sci*, 2009, 2: 73–77
- 49 Li Y, Wang M, Piao F, et al. Subchronic exposure to arsenic inhibits spermatogenesis and downregulates the expression of ddx3y in testis and epididymis of mice. *Toxicol Sci*, 2012, 128: 482–489
- 50 Pant N, Murthy R, Srivastava S. Male reproductive toxicity of sodium arsenite in mice. *Hum Exp Toxicol*, 2004, 23: 399–403
- 51 Jana K, Jana S, Samanta PK. Effects of chronic exposure to sodium arsenite on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: Possible an estrogenic mode of action. *Reprod Biol Endocrinol*, 2006, 4: 1–13
- 52 Sarkar M, Chaudhuri G R, Chattopadhyay A, et al. Effect of sodium arsenite on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone in rats. *Asian J Androl*, 2003, 5: 27–32
- 53 Chiou T J, Chu S T, Tzeng W F, et al. Arsenic trioxide impairs spermatogenesis via reducing gene expression levels in testosterone synthesis pathway. *Chem Res Toxicol*, 2008, 21: 1562–1569
- 54 Rosenblatt A E, Burnstein K L. Inhibition of androgen receptor transcriptional activity as a novel mechanism of action of arsenic. *Mol Endocrinol*, 2009, 23: 412–421
- 55 Chang SI, Jin B, Youn P, et al. Arsenic-induced toxicity and the protective role of ascorbic acid in mouse testis. *Toxicol Appl Pharm*, 2007, 218: 196–203

- 56 Momeni HR, Oryan S, Eskandari N. Effect of vitamin e on sperm number and testis histopathology of sodium arsenite-treated rats. *Reprod Biol*, 2012, 12: 171–181
- 57 Reddy PS, Rani GP, Sainath S, et al. Protective effects of n-acetylcysteine against arsenic-induced oxidative stress and reprotoxicity in male mice. *J Trace Elem Med Bio*, 2011, 25: 247–253
- 58 Flora SJ. Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility. *Free Radical Bio Med*, 2011, 51: 257–281
- 59 李克勇. DNA 甲基化在新生 SD 大鼠暴露化学物致精子形成障碍中的作用. 硕士学位论文. 上海: 复旦大学, 2009
- 60 Oakes C, La Salle S, Smiraglia D, et al. A unique configuration of genome-wide DNA methylation patterns in the testis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 228–233
-

Arsenic exposure induced male reproductive effects: A brief review

XU WeiPan & SHEN HeQing

Key Laboratory of Urban Environment and Health, Institute of Urban Environment, Chinese Academy of Sciences, Xiamen 361021, China

Arsenic is a widely distributed element in the earth, and oxidative stress is its main toxicity. Now, arsenic has been proved to have endocrine disruption function. We briefly reviewed the human exposure routes to arsenic and its metabolism, and summarized the epidemiology evidence of the arsenic effects on male semen quality and infertility. In further, based on the *in vitro* and *in vivo* results, we discussed the mechanisms of arsenic disturbed the synthesis and metabolism of hormone through oxidative stress and damaged male reproduction function, and finally resulted in male infertility.

Arsenic, oxidative stress, semen quality, male infertility

doi: 10.1360/972013-357