

大气细颗粒物 PM_{2.5} 暴露动物模型建立方法及在生殖毒性研究中的应用进展

田芳^{1,2}, 潘滨^{1,2}, 史佳怡¹, 徐燕意², 李卫华¹

(1. 上海市生物医药技术研究院, 国家卫生健康委员会生育调节药械重点实验室, 上海生殖健康药具工程技术研究中心, 上海 200237; 2. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032)

[摘要] 大气细颗粒物 (particulate matter 2.5, PM_{2.5}) 是雾霾的主要成分, 对人类生殖健康的潜在影响已成为公共卫生领域的关注焦点。建立合适的动物模型对于深入开展 PM_{2.5} 暴露所引起的生殖毒性及其机制研究尤为关键。本综述基于近年来发表的相关文献, 总结了当前 PM_{2.5} 生殖毒性研究的动物模型建立方法和应用评价指标。PM_{2.5} 暴露的建模方法主要有全身吸入暴露和气管内滴注暴露。其中, 全身吸入暴露虽然能较好地模拟人体实际吸入环境, 但对实验设备要求高; 而气管内滴注方法虽然成本较低、操作简单, 却难以精确模拟 PM_{2.5} 在自然吸入过程中的分布和沉积。因此, 研究者在选择暴露方式时需综合权衡, 以提高造模的严谨性并尽可能真实地模拟人类暴露条件。本综述进一步总结 PM_{2.5} 暴露生殖毒性的应用评价指标, 发现雄性生殖毒性的评价指标主要有精子质量降低、睾丸组织结构损伤和激素水平失衡; 雌性生殖毒性的评价指标主要有卵巢储备功能降低、内分泌功能失衡、子宫内膜受损和围产期不良反应等。此外, 本综述提出: 需要关注 PM_{2.5} 的化合物成分分析, 探索含有不同化学成分如重金属和多环芳烃等颗粒物对生殖系统的作用靶点及机制; 还需要开展长期研究, 评估 PM_{2.5} 暴露对动物及其后代生殖健康的影响, 以预测人类可能面临的长期风险; 另外还应进行跨学科合作, 鼓励环境科学、毒理学、生殖医学等多学科间协作, 以综合评估 PM_{2.5} 的环境健康风险并为制定综合性的防治策略提供科学依据。本综述通过总结 PM_{2.5} 导致生殖功能异常的动物建模方法及其应用评价, 可为 PM_{2.5} 的生殖毒性研究提供方法学参考。

[关键词] 大气细颗粒物; PM_{2.5}; 生殖毒性; 动物模型

[中图分类号] R994.6; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2024)06-0626-10



Advances in Development of PM_{2.5}-Exposed Animal Models and Their Application in Reproductive Toxicity Research

TIAN Fang^{1,2}, PAN Bin^{1,2}, SHI Jiayi¹, XU Yanyi², LI Weihua¹

(1. National Health Commission Key Lab of Reproduction Regulation, Shanghai Engineering Research Center of Reproductive Health Drug and Devices, Shanghai Institute for Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Shanghai 200237, China; 2. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LI Weihua (ORCID: 0000-0003-4596-9088), E-mail: iamliwehua@foxmail.com;

XU Yanyi (ORCID: 0000-0003-0270-2017), E-mail: yanyi_xu@fudan.edu.cn

[ABSTRACT] Atmospheric fine particulate matter (particulate matter 2.5, PM_{2.5}) is a major component of haze, and its potential hazards to human reproductive health have garnered widespread attention. Establishing appropriate animal models is crucial for in-depth research into the reproductive toxicity of PM_{2.5} exposure and its underlying mechanisms. This paper, based on recent literature, summarizes current

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目“线粒体蛋白疏基化修饰对精子运动的调控机制”(32270910); 上海市科技计划项目“乙酸避孕凝胶的 I 期临床研究”(22S11904900)

[第一作者] 田芳 (1985—), 女, 高级实验师, 博士研究生在读, 研究方向: 化学物的生殖发育毒性研究及新型生育调节药物的研发。E-mail: 376616808@qq.com;

潘滨 (1992—), 男, 博士研究生在读, 研究方向: 生殖相关药物的临床前药理与毒理学研究。E-mail: 18211020079@fudan.edu.cn

[通信作者] 李卫华 (1973—), 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 化学物的生殖发育毒性研究和新型生育调节药物的研发。E-mail: iamliwehua@foxmail.com。ORCID: 0000-0003-4596-9088;

徐燕意 (1988—), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 大气污染物的毒性机制及跨代效应。E-mail: yanyi_xu@fudan.edu.cn。ORCID: 0000-0003-0270-2017

methods for establishing PM_{2.5}-exposed animal models and the evaluation criteria for reproductive toxicity research. The primary modeling methods for PM_{2.5} exposure include whole-body inhalation exposure and intratracheal instillation exposure. While whole-body inhalation exposure effectively simulates real-life human inhalation environments, it requires sophisticated experimental equipment. Conversely, intratracheal instillation exposure is more cost-effective and easier to operate but faces challenges in accurately mimicking the distribution and deposition of PM_{2.5} during natural inhalation. Therefore, researchers must carefully weigh these exposure methods to enhance model rigor and achieve the most realistic simulation of human exposure conditions. When summarizing the application evaluation indicators of PM_{2.5}-induced reproductive toxicity, this review finds that the main indicators of male reproductive toxicity include reduced sperm quality, testicular tissue damage, and hormonal imbalances. For female reproductive toxicity, the primary indicators are reduced ovarian reserve, endocrine dysfunction, endometrial damage, and adverse perinatal reactions. Additionally, this review highlights the need for detailed chemical composition analysis of PM_{2.5}, exploring the reproductive toxic targets and mechanisms of particles containing different chemical components, such as heavy metals and polycyclic aromatic hydrocarbons. Long-term studies are also necessary to assess the effects of PM_{2.5} exposure on reproductive health and transgenerational effects, to predict potential long-term risks for humans. Additionally, interdisciplinary collaboration should be encouraged, involving cooperation between environmental science, toxicology, reproductive medicine, and other disciplines, to comprehensively assess the environmental health risks of PM_{2.5} and provide scientific support for the development of integrated prevention and control strategies. This review summarizes animal modeling methods, evaluation criteria, and their applications, providing valuable methodological references for future reproductive toxicity research on PM_{2.5}.

[Key words] Atmospheric fine particulate matter; PM_{2.5}; Reproductive toxicity; Animal model

大气细颗粒物 (particulate matter 2.5, PM_{2.5}), 是指空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物, 它能够深入人体肺部并进入血液循环, 对多个器官产生影响, 从而导致全身健康问题。PM_{2.5}被认为是全球范围内致死和致残疾病负担的主要风险因素之一。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 报告, 全球有超过 90% 的人口 (约 73 亿人) 生活在 PM_{2.5} 浓度超过 WHO 规定可长期安全暴露水平的环境中^[1]。大量的流行病学数据和动物实验结果显示, 长期暴露于 PM_{2.5} 会导致呼吸系统、心血管系统、神经系统和生殖系统等相关疾病^[2-3]。PM_{2.5} 暴露导致的生殖毒性包括精子质量下降、卵巢功能受损以及围产期不良反应等^[4]。此外, PM_{2.5} 暴露还可以通过损伤精子或卵细胞对子代产生有害影响。因此, 近年来越来越多的研究聚焦于 PM_{2.5} 对生殖系统产生的毒性作用及其机制。

构建适宜的动物模型对研究 PM_{2.5} 引起的生殖毒性至关重要。目前, 研究 PM_{2.5} 生殖毒性的动物模型有小鼠、大鼠、斑马鱼和秀丽隐杆线虫等。暴露方式主要是采用 PM_{2.5} 全身暴露和气管内滴注。全身暴露是模拟人体吸入方式, 而气管内滴注是将 PM_{2.5} 悬液注入气管

后吸入肺内, 这两种暴露方式均是通过呼吸系统使 PM_{2.5} 进入体内。研究人员可根据实验目的和设备条件, 选择不同的暴露方式和合适的动物模型。本文以“细颗粒物”或“PM_{2.5}”和“生殖”或“睾丸”或“精子”或“卵巢”或“子宫”及相应英文为检索词, 在 PubMed、Web of Knowledge、CNKI 数据库中进行检索, 主要对近 10 年发表的 PM_{2.5} 生殖毒性文献中的暴露方式和评价终点指标进行了归纳总结, 以期为今后 PM_{2.5} 生殖毒性研究的方案设计提供参考。

1 PM_{2.5} 暴露动物模型的建立方法

在动物实验中, 研究 PM_{2.5} 对呼吸系统、心血管系统、神经系统和生殖系统的影响时, 需要选择合适的暴露方式, 最常见的暴露模式为全身吸入暴露和气管滴注暴露。吸入暴露浓度单位为 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 滴注暴露浓度单位通常为毫克每千克体重 (mg/kg) 或微克每千克体重 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)。每只小鼠的肺泡通气量约为 $24 \text{ mL}/\text{min}$, 并且吸入的颗粒物大约 70% 会沉积在气管和肺泡^[5], 据此可以对 PM_{2.5} 暴露吸入浓度和滴注浓度进行适当换算。小鼠肺泡中 24 h PM_{2.5} 沉积量的计算公式是: $N=$

$24 \text{ mL/min} \times A \text{ } \mu\text{g/m}^3 \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h} \times 70\%$ (式中, N 为 24 h $\text{PM}_{2.5}$ 的沉积量, A 为 $\text{PM}_{2.5}$ 吸入暴露的浓度)。

1.1 吸入暴露模型

吸入暴露模拟人体呼吸道吸入的暴露方式, 可以保持 $\text{PM}_{2.5}$ 的原始理化特性和复合成分, 进而评估 $\text{PM}_{2.5}$ 中不同成分之间的协同毒性。因此, 吸入暴露方式被认为是评估 $\text{PM}_{2.5}$ 急性和慢性暴露的最佳选择。吸入暴露通常分为全身吸入暴露和口鼻吸入暴露。这两种吸入方式所使用的 $\text{PM}_{2.5}$ 均来源于环境空气, 采用空气浓缩系统对空气中颗粒物进行不同倍数的浓缩, 并进行实时浓度监测。该暴露方式有助于提高研究结果的准确性和可靠性。然而, 这两种暴露方式都需要通过特殊的实验室设备来实现。

1.1.1 全身吸入模型

全身吸入暴露被认为是实验室条件下模拟人群接触 $\text{PM}_{2.5}$ 的最佳方式, 能够较好地模拟人群的真实暴露环境。目前, $\text{PM}_{2.5}$ 生殖毒性的动物实验多采用多功能气溶胶浓缩系统 (versatile aerosol concentration enrichment system, VACES) 进行全身吸入暴露, 尤其是针对长期暴露研究^[6-11]。全身吸入暴露系统通常分为清洁仓和浓缩仓, 可以对环境中的 $\text{PM}_{2.5}$ 进行高效的过滤和浓缩。清洁仓是在动物饲养笼的进气阀上安装高效空气过滤器 (high efficiency particulate air filter, HEPA), 可以有效地过滤掉空气中的颗粒物; 浓缩仓可以将空气中的 $\text{PM}_{2.5}$ 浓缩 1~10 倍, 以此来模拟高浓度的 $\text{PM}_{2.5}$ 环境。动物在暴露仓内可以自然吸入颗粒物, 同时可以自由活动和进食。该系统最多可支持 64 只小鼠同时进行吸入暴露^[12], 且配备相应的在线计算机控制系统, 可以实时监测暴露仓内空气的温度、湿度、流速、稳定性和可重复性, 以及颗粒物的浓度、粒径。研究者可根据研究目标选择合适的暴露时间和浓度。

1.1.2 口鼻吸入模型

口鼻吸入暴露是将含有 $\text{PM}_{2.5}$ 的空气送入实验动物的口鼻, 模拟人类的鼻或口腔吸入过程。实验动物通常被固定在一个特制的暴露系统中, 该系统能够控制和调节进入动物呼吸道的 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度、粒径分布和流速, 从而精确地模拟 $\text{PM}_{2.5}$ 在呼吸道中的沉积和吸收。在 $\text{PM}_{2.5}$ 毒性研究中, 口鼻吸入暴露也是一种较为常用的染毒方法^[13-14]。与全身吸入暴露相比, 口鼻吸入暴露可以避免或限制皮肤和其他非呼吸暴露途径产生的影响, 对动物的暴露剂量实现精确控制。经多种物质暴露测试发现, 口鼻吸入暴露方式的效果优于全身吸

入暴露方式^[15]。但是口鼻吸入暴露装置引起的动物行动受限是否会干扰研究结果, 尚存在很大的争议。有研究显示, 使用相同材料染毒, 在暴露浓度和时间相同的条件下, 口鼻吸入暴露和全身吸入暴露引起颗粒物在肺部的颗粒沉积和组织病理学表现没有差异^[16]。但也有研究认为, 口鼻暴露会引起较严重的呼吸系统病变和全身应激反应, 如体重减轻、血液中淋巴细胞减少等表现^[17]。目前, 在 $\text{PM}_{2.5}$ 的生殖毒性研究中, 口鼻吸入暴露方式的应用较少。

表 1 列出了用于生殖毒性研究的 $\text{PM}_{2.5}$ 吸入暴露动物模型的造模方法和相关表型研究情况^[18-22]。

1.2 滴注暴露模型

滴注暴露也是一种常见的研究 $\text{PM}_{2.5}$ 毒性效应的建模方法。该方法将 $\text{PM}_{2.5}$ 与生理盐水或磷酸盐缓冲液混合制成混悬液, 并通过鼻腔或气管滴注的方式使其吸入肺部。滴注暴露主要分为气管滴注和鼻内滴注两种方式。滴注的 $\text{PM}_{2.5}$ 来源主要有两种: 第一种是使用滤膜收集环境中 $\text{PM}_{2.5}$, 然后从滤膜上回收颗粒物用于实验^[23]; 第二种是使用标准参考材料 (standard reference material, SRM) 进行实验, 这些材料具有已知的化学和物理特性, 可用于不同研究之间的比较^[24]。

1.2.1 气管滴注模型

受试动物在麻醉状态下, 通过给药装置 (如导管、移液器枪头或无针头注射器等) 插入气管, 并将测试物质注入气管进行实验。与吸入暴露相比, 气管滴注不需要专用的实验设备或设施, 并且所需测试物质质量较少^[25-26]。根据给药过程是否插管, 气管滴注可以分为吸入式气管滴注和插管式气管滴注。

吸入式气管滴注又称为口咽吸入滴注, 该方法广泛应用于 $\text{PM}_{2.5}$ 的生殖毒性研究中, 特别是在大鼠和小鼠模型中^[27-30]。改良版的吸入式气管滴注通常是用镊子将麻醉的小鼠或大鼠的舌头拉出, 捏住鼻腔, 将一定体积的 $\text{PM}_{2.5}$ 混悬液滴入其咽部, 从而迫使鼠用嘴呼吸, 使 $\text{PM}_{2.5}$ 混悬液进入气道, 在至少完成两次呼吸后, 将其松开。小鼠的滴注体积通常是 $50 \text{ } \mu\text{L}$, 而大鼠的滴注体积一般为 $200 \text{ } \mu\text{L}$ 。吸入式气管滴注的操作时间较短, 对动物的侵入性伤害较小, 可以使药物在肺部分布更为均匀, 更接近自然吸入的情况; 但需要操作者具备一定的技术和经验, 以确保滴注的准确性和一致性。

$\text{PM}_{2.5}$ 生殖毒性实验中采用的插管式气管滴注均为无创性气管滴注^[5,31-34]。该方法是将特制的导管插入

表1 用于生殖毒性研究的PM_{2.5}吸入暴露模型的造模方法和相关表型

Table 1 Modeling methods and associated phenotypes of PM_{2.5} inhalation exposure models for reproductive toxicity studies

动物 Animal	PM _{2.5} 暴露浓度 Exposure concentration of PM _{2.5}	PM _{2.5} 暴露时间 Exposure duration of PM _{2.5}	生殖毒性相关表型 Associated phenotypes of reproductive toxicity
C57BL/6 小鼠, 雄性, 8周龄 C57BL/6 mouse, male, 8 weeks old	FA: 60 µg/m ³ ; CAP: 488 µg/m ³	6 h/d, 共8周	精母细胞存在明显的病理损伤 ^[18]
C57BL/6 小鼠, 雄性, 6~8周龄 C57BL/6 mouse, male, 6-8 weeks old	FA: 0.39 µg/m ³ ; UA: 59.75 µg/m ³ ; CAP: 483.61 µg/m ³	6 h/d, 5 d/周, 共5周	精子活力降低 ^[19]
C57BL/6 小鼠, 雄性, 6周龄 C57BL/6 mouse, male, 6 weeks old	UA: 94.84 µg/m ³ ; CAP: 900.21 µg/m ³	6 h/d, 分别暴露8周和16周	精子数量减少, 活力降低, 睾丸支持细胞空泡化, 生精细胞变性 ^[6]
C57BL/6 小鼠, 雄性, 8周龄 C57BL/6 mouse, male, 8 weeks old	FA: 0 µg/m ³ ; CAP: 75.78 µg/m ³	60 d	子代出生数量减少, 睾丸重量减轻, 精子数量减少, 睾酮水平下降 ^[7]
C57BL/6 小鼠, 雄性, 8周龄 C57BL/6 mouse, male, 8 weeks old	FA: 4.5 µg/m ³ ; CAP: 72.26 µg/m ³	8 h/d, 5 d/周, 连续暴露16周	精子数量减少, 精子活力下降, 睾酮水平下降 ^[20]
SD 大鼠, 雄性, 6周龄 SD rat, male, 6 weeks old	FA: 0.70 µg/m ³ ; CAP: 16.7 µg/m ³	暴露8个月	睾丸内脂质紊乱 ^[10]
Wistar 大鼠, 雄性, 6周龄 Wistar rat, male, 6 weeks old	对照组: 0.02 ~ 0.18 mg/m ³ ; 4倍浓缩组: 0.06 ~ 0.81 mg/m ³ ; 8倍浓缩组: 0.11 ~ 1.60 mg/m ³	8 h/d, 连续3个月	间质水肿, 生精精管细胞层次减少, 各级生精细胞排列紊乱甚至缺失 ^[11]
C57BL/6 小鼠, 雌性, 8周龄 C57BL/6 mouse, female, 8 weeks old	FA: 2.4 µg/m ³ ; CAP: 49.4 µg/m ³	孕前每天暴露12 h, 7 d/周, 暴露4周, 孕期继续暴露直到子代出生	母代卵巢储备降低, 子代小鼠在出生后第3天和出生后第7天的原始卵泡和总卵泡数量均减少 ^[21]
C57BL/6 小鼠, 雌性, 4月龄 C57BL/6 mouse, female, 4 months old	FA: < 5 µg/m ³ ; CAP: 110 ~ 130 µg/m ³	5 h/d, 4 h/周, 持续12周	生长卵泡凋亡, 卵巢储备降低 ^[9]
C57BL/6 小鼠, 雌性, 4周龄 C57BL/6 mouse, female, 4 weeks old	FA: 3.93 µg/m ³ ; CAP: 128.1 µg/m ³	8 h/d, 5 d/周, 共9周	卵巢闭锁 ^[22]

注: PM_{2.5}, 空气动力学直径≤2.5 µm 的细颗粒物; FA, 过滤空气; UA, 未过滤空气; CAP, 浓缩环境。
Note: PM_{2.5}, fine particulate matter with an aerodynamic diameter≤2.5 µm; FA, filtered air; UA, unfiltered air; CAP, concentrated atmosphere.

动物的气管内, 然后通过导管将一定浓度的PM_{2.5}混悬液直接输送到肺部。插管式气管滴注可以实现对剂量的精确控制, 小鼠滴注体积一般为30 µL, 而大鼠滴注体积多为300~500 µL。相较于开放性气管滴注, 插管式气管滴注无需手术切口暴露气管, 在一定程度上减少了对动物呼吸道的损伤^[35], 在特殊的辅助设备配合下, 可以更好地简化操作流程。插管式气管滴注造模方式需要较高的技术水平和经验, 以确保插管的准确性, 同时要避免对动物造成不必要的伤害。尽管该方法减少了手术切口, 但插管操作本身可能会给动物带来不适, 而且可能需要特殊设备, 如光纤、喉镜等。

1.2.2 鼻内滴注模型

受试动物在局部麻醉或非麻醉状态下, 操作者将动物头部进行固定, 鼻尖朝上, 将一定体积的溶液或悬浮液滴入鼻腔, 等待动物自动抽吸, 给药后立即监测动物的恢复情况。鼻内滴注的操作简便、对设备要

求低, 适用于多种实验环境; 但是PM_{2.5}容易沉积在上呼吸道, 若需要观察下呼吸道或者全身效应, 应加大暴露剂量。此外, 给药的混悬液容易从鼻腔流失, 这会导致作用剂量不精确。

1.3 其他暴露方法

在PM_{2.5}的生殖毒性研究中, 除了上述常见的全身吸入暴露和滴注两种造模方式外, 还有采用雾化吸入的方式进行建模。在密闭容器中, 将一定剂量的PM_{2.5}混悬液加入自动雾化器中, 小鼠通过雾化吸入PM_{2.5}进行染毒, 以此来研究PM_{2.5}的生殖毒性^[8]。此外, 在采用斑马鱼和秀丽隐杆线虫作为研究对象进行生殖毒性研究时^[36-38], 研究者将PM_{2.5}溶解在水和培养基中, 让斑马鱼在含有PM_{2.5}的水体中饲养, 而秀丽线虫则在含有PM_{2.5}的培养基中生长和繁殖。

表2列出了用于生殖毒性研究的PM_{2.5}滴注暴露动物模型的造模方法和相关表型研究情况^[39-51]。

表2 用于生殖毒性研究的PM_{2.5}滴注暴露模型的造模方法和相关表型

Table 2 Modeling methods and associated phenotypes of PM_{2.5} instillation exposure models for reproductive toxicity studies

动物模型 Animal model	PM _{2.5} 暴露浓度 Exposure concentration of PM _{2.5}	PM _{2.5} 暴露时间 Exposure duration of PM _{2.5}	生殖毒性相关表型 Associated phenotypes of reproductive toxicity
C57BL/6 小鼠, 雌性, 8周龄 C57BL/6 mouse, female, 8 weeks old	低剂量组: 4.8 mg/kg; 高剂量组: 43.2 mg/kg	孕期每3 d 1次, 共滴注6次	F1代精子数量和活力下降, 畸形率增加; 支持细胞形态异常, 精子发生异常 ^[39]
C57BL/6 小鼠, 雄性, 5周龄 C57BL/6 mouse, male, 5 weeks old	1.0 mg/kg	每周一、三、五暴露, 共29周	生育能力下降, 精子数量和活力明显降低 ^[40]
SD大鼠, 雄性, 8周龄 SD rat, male, 8 weeks old	低剂量组: 4.3 mg/kg; 高剂量组: 12.9 mg/kg	每2 d 1次, 共滴注4周	睾丸重量及睾丸系数减低, 曲细精管管壁变薄, 各级生精细胞排列松散紊乱, 管腔中成熟精子数量减少, 睾酮水平下降 ^[31]
SD大鼠, 雄性, 4周龄 SD rat, male, 4 weeks old	1.5 mg/kg	每周5 d, 共4周	精子质量和血清睾酮水平显著降低。生精细胞结构松散, 生精细胞和成熟精子的数量减少 ^[41]
SD大鼠, 雄性, 6周龄 SD rat, male, 6 weeks old	低剂量组: 10 mg/kg; 高剂量组: 20 mg/kg	每天1次, 共4周	精子质量降低, 睾丸血睾屏障损伤, 生育力降低 ^[42-43]
SD大鼠, 雄性, 8周龄 SD rat, male, 8 weeks old	25 mg/kg	每周1次, 连续3个月	睾丸代谢组紊乱 ^[44]
SD大鼠, 雄性, 6~8周龄 SD rat, male, 6-8 weeks old	低剂量组: 1.8 mg/kg; 中剂量组: 5.4 mg/kg; 高剂量组: 16.2 mg/kg	每3 d 1次, 共30 d	精子存活率和密度显著降低, 畸形率显著增加, 睾酮和促黄体生成素水平下降, 血睾屏障的超微结构发生改变 ^[45-46]
SD大鼠, 雄性, 6周龄 SD rat, male, 6 weeks old	低剂量组: 9 mg/kg; 高剂量组: 24 mg/kg	每天1次, 共7周	大鼠生育力明显降低, 精子数量显著减少, 精子畸形率增加, 睾丸组织形态损伤, 生精细胞减少并脱落, 生精小管直径减少 ^[47]
SD大鼠, 雄性, 180~220 g SD rat, male, 180-220 g	夏季: 0.2、0.6、1.5 mg/kg; 冬季: 0.3、1.5、2.7 mg/kg	每3 d 1次, 共2个月	睾丸组织损伤, 睾丸生殖细胞凋亡 ^[32]
SD大鼠, 雄性, 4周龄 SD rat, male, 4 weeks old	低剂量组: 20 μg/kg; 高剂量组: 160 μg/kg	每天1次, 连续60 d	精子数量和质量明显下降, 生精小管结构紊乱, 管腔精子数减少 ^[48]
昆明小鼠, 雌性, 6~7周龄 Kunming mouse, female, 6 to 7 weeks old	低剂量组: 0.259 2 μg/μL; 中剂量组: 1.566 95 μg/μL; 高剂量组: 3.456 μg/μL	妊娠第1天开始 每3 d 1次, 孕期暴露7次	孕鼠体重增长缓慢, 妊娠天数减少 ^[34]
昆明小鼠, 雌性, 4周龄 Kunming mouse, female, 4 weeks old	低剂量组: 0.36 μg/μL; 中剂量组: 1.2 μg/μL; 高剂量组: 2.4 μg/μL	每3 d 1次, 共4周	窝仔数减少, 颗粒细胞核膜、染色体和线粒体超微结构改变, 囊胚形成率低 ^[5]
SD大鼠, 雌性, 成年 SD rat, female, adult	低剂量组: 0.5 mg/kg; 中剂量组: 2 mg/kg; 高剂量组: 8 mg/kg	孕前滴注15 d, 孕期6 d, 每天1次	雌鼠的交配指数及GD6.5受孕指数下降, 胚胎个数减少, 子宫连胚质量下降 ^[49]
SD大鼠, 雌性, 8周龄 SD rat, female, 8 weeks old	低剂量组: 1.5 mg/kg; 高剂量组: 6 mg/kg	每天1次, 连续30 d	子宫脏器系数、内膜上皮细胞厚度和腺上皮高度增加 ^[29]
C57BL/6, 雌性 C57BL/6, female	3 mg/kg	孕期每隔1 d滴注1次	胎盘细胞增殖受到抑制, 胎盘营养物质的运输能力受损 ^[27]
ICR小鼠, 雌性, 成年 ICR mouse, female, adult	对照组: 1 mL/kg; PM _{2.5} 组: 15 mg/kg	妊娠期第3、6、9、12、15天及哺乳期第5、10、15天滴注	F1代小鼠体重下降或体重增长缓慢, 且具有跨代遗传效应, 并可能通过F2代生殖系统传递给F3代小鼠 ^[50]
ICR小鼠, 雌性, 4周龄 ICR mouse, female, 4 weeks old	10 mg/kg	鼻内滴注, 每2 d最多滴注11次, 连续3周	卵巢组织出血和血管出血, 卵泡细胞凋亡增加 ^[51]

2 PM_{2.5}导致生殖功能异常的动物模型应用评价

2.1 雄性生殖毒性的应用评价

空气污染被认为是导致男性生殖损害的重要原因之一。用于评价PM_{2.5}暴露的雄性生殖毒性指标包括：精子质量降低、睾丸组织损伤以及雄激素水平改变等。这些影响可能与PM_{2.5}引发的氧化应激反应、炎症反应以及细胞凋亡等生物过程有关。

2.1.1 精子质量下降

精子有较高的表面积与体积比，需要维持更大面积的细胞膜。当精子受到损伤时，修复能力比较有限。因此，精子比体细胞更容易受到外源性化学物、氧化剂等应激因素的损伤。

有研究表明，雄性C57BL/6J小鼠在PM_{2.5} (94 µg/m³) 中连续吸入暴露8周，会导致精子数量减少，活力降低，并且畸形率增加^[6]。另外，有学者通过气管滴注方式，对雄性SD大鼠进行连续4周的PM_{2.5} (1.5 mg/kg) 暴露，以及对雄性C57BL/6小鼠进行为期29周的PM_{2.5} (1.0 mg/kg) 暴露，结果发现附睾内的精子数量和活力均有明显降低^[40-41, 52]。此外，母体PM_{2.5}暴露也会引起子代雄性小鼠的精子数量和活力下降^[39]。

2.1.2 睾丸生殖细胞毒性

睾丸内生殖细胞从精原细胞增殖分化为精母细胞，经过减数分裂形成精细胞，这一过程受到多种因素调控。多项研究结果显示，生殖细胞是PM_{2.5}导致睾丸毒性的主要靶细胞。在全身吸入暴露模式中，有学者对雄性C57BL/6小鼠分别进行连续8周 (488 µg/m³) 和16周 (71.6 µg/m³) 的PM_{2.5}暴露实验，结果显示PM_{2.5}暴露会导致精母细胞变性和数量减少^[7, 18]；也有学者发现，PM_{2.5}慢性暴露会引起雄性Wistar大鼠生精小管内细胞层减少，生精细胞排列紊乱甚至缺失^[11]。在气管滴注暴露模式下，有学者对雄性SD大鼠进行4~8周 (1.5~24 mg/kg) 的PM_{2.5}滴注实验，发现此方法能引起睾丸生精细胞排列紊乱、脱落以及数量减少^[31-32, 41, 43, 47, 52]；对雄性C57BL/6小鼠进行连续29周 (1.0 mg/kg) 的PM_{2.5}滴注，发现会影响精母细胞的减数分裂^[40]。此外，研究还揭示，生精细胞数量减少可能和PM_{2.5}诱发的氧化损伤、炎症和自噬相关^[8, 11, 31, 41]；而生精细胞的变性、脱落可能是由于血睾屏障的连接蛋白表达异常所致^[47-48]。

2.1.3 血睾屏障损伤

血睾屏障由紧密连接 (tight junctions, TJs)、外质

特化 (ectoplasmic specialization, ES)、桥粒样连接和缝隙连接共同组成，其功能是将生殖细胞和免疫系统隔离，可以阻止外源性有害物质进入生精小管，为精子发生提供免疫豁免的微环境，其完整性对精子发生和生育力至关重要^[53]。血睾屏障受损会影响生殖细胞的正常增殖和分化，导致精子异常和精子质量下降，从而降低男性生育能力。

有研究显示，通过气管滴注方式对雄性SD大鼠进行PM_{2.5}暴露，会导致大鼠睾丸的血睾屏障超微结构发生改变，以及紧密连接和基底膜外质特化结构受损，并在支持细胞的细胞质内形成大量自噬小体^[43, 46]。此外，还有大量动物实验发现，PM_{2.5}暴露会引起连接蛋白 (ZO-1, occludin, connexin 43) 表达水平下降，从而损伤血睾屏障^[43, 47-48]。

2.1.4 雄激素水平失衡

雄激素在维持正常精子生成的过程中起着至关重要的作用。PM_{2.5}暴露可能会通过干扰体内雄激素正常水平，从而影响精子发生。有学者发现，在对C57BL/6小鼠进行PM_{2.5}全身吸入暴露后，会引起小鼠睾酮水平下降^[6, 20]。当通过气管滴注方式进行PM_{2.5}染毒时，同样也会导致SD大鼠睾酮水平降低^[31, 46]。

2.2 雌性生殖毒性的应用评价

多项研究显示，PM_{2.5}中的多环芳烃和重金属成分会通过干扰雌激素合成、氧化应激、炎症反应和表观修饰改变等产生明显的雌性生殖毒性^[54]，主要表现为卵巢储备功能降低、内分泌功能受到干扰、子宫内膜受损和围产期不良反应的发生。PM_{2.5}的雌性生殖毒性研究多采用滴注暴露模式。吸入暴露和滴注暴露均导致雌性生殖毒性的指标包括卵巢储备功能降低和激素水平改变，而滴注暴露还引起子宫内膜改变和卵巢出血。

2.2.1 卵巢储备功能下降

卵巢储备是指卵巢可产卵子数量和质量的潜能，可用于评价女性的生殖能力。流行病学研究发现，窦状卵泡的数量下降与PM_{2.5}暴露密切相关^[55]。当卵巢中剩余卵泡的数量和质量降低时，女性的生殖健康就会受到影响。

多项动物实验研究表明，PM_{2.5}暴露会降低卵巢储备功能。C57BL/6雌性小鼠全身吸入暴露PM_{2.5}会导致其生长卵泡凋亡、原始卵泡减少和闭锁卵泡增加，从而降低卵巢储备^[9, 22]。有研究发现，通过气管滴注方式对小鼠进行PM_{2.5}暴露后，其卵巢颗粒细胞和卵母细

胞凋亡, 并影响生育力和胚胎发育^[5]。此外, 研究者对 C57BL/6 小鼠进行孕前 PM_{2.5} 暴露 4 周 (49 μg/m³), 交配后雌鼠在孕期继续进行 PM_{2.5} 暴露, 结果发现雌性子代小鼠在 3 日龄和 7 日龄的原始卵泡和总卵泡数量均减少^[21]。这些研究表明, PM_{2.5} 暴露不仅会对亲代的卵巢储备功能造成影响, 同时也会影响子代的卵泡数量。

2.2.2 生殖激素水平失衡

PM_{2.5} 中的重金属成分 (如铅、镉) 和多环芳烃等, 可能会通过干扰雌激素的产生, 引起内分泌失调, 进一步对雌性生殖系统造成负面影响。有研究发现, 将雌性 C57BL/6 小鼠进行全身吸入暴露 PM_{2.5} (128 μg/m³) 后, 会引起血清中抗苗勒氏管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 和卵泡雌激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 水平降低, 雌二醇 (estradiol, E₂) 和孕酮 (progesterone, P4) 水平升高^[22]。此外, 有学者通过鼻腔滴注的方式对雌性小鼠进行 PM_{2.5} 染毒, 发现小鼠血清中 AMH 水平降低^[51]。

2.2.3 子宫内膜异常

子宫内膜异常可能会使受精卵难以着床, 从而增加早期流产的风险。PM_{2.5} 暴露可能会导致子宫内膜异常生长, 影响子宫环境。研究发现, 通过气管滴注的方式对雄性 SD 大鼠进行 PM_{2.5} 暴露后, 大鼠的子宫脏器系数、内膜上皮厚度和腺上皮高度受到影响, 并可能与核因子-红血细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf-2) 信号通路和含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3 (NOD-like receptors family pyrin domain containing 3, NLRP3) /半胱天冬氨酸特异性蛋白酶-1 (Caspase-1) 信号通路激活, 以及子宫炎症反应有关^[29-30]。

2.2.4 围产期不良反应

PM_{2.5} 对妊娠的影响包括流产、早产、低出生体重、胎膜早破和出生缺陷等^[56]。研究发现, 孕期 PM_{2.5} 暴露会导致孕鼠体重增长速度缓慢, 妊娠天数缩短, 并引起胎仔数量减少, 胎儿体重降低^[34]。有学者对 SD 大鼠进行孕前 15 d 和孕期 6.5 d 的 PM_{2.5} 暴露, 结果显示, PM_{2.5} 暴露组大鼠的交配指数和受孕指数均下降, 并导致胚胎数量减少和子宫连胚重量降低^[49]。也有研究发现, PM_{2.5} 暴露除了会导致胎鼠的活胎率降低外, 还会引起孕鼠 E₂、P4、绒毛膜促性腺激素 (chorionic gonadotropin, CG) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平降低^[28]。此外, 孕期

PM_{2.5} 暴露还会导致胎盘细胞增殖被抑制, 胎盘营养物质转运能力受损^[57], 这可能与母体 PM_{2.5} 暴露所引起的子代低体重和活胎率降低有关。

3 小结与展望

为了研究 PM_{2.5} 的生殖毒性及其作用机制, 选择合适的动物模型是至关重要的。本综述总结了近年来关于 PM_{2.5} 暴露导致生殖毒性的动物造模方法, 并对这些模型的应用进行了评价, 旨在为未来 PM_{2.5} 生殖毒性研究提供方法学参考。目前, 最常见的 PM_{2.5} 生殖毒性动物建模方法包括全身吸入暴露和吸入式气管滴注两种。每种方法都有其优点和局限性, 研究者应根据实验室条件和研究需求进行选择。

全身吸入暴露能够较好地模拟人体在真实环境中的暴露状态, 可以研究 PM_{2.5} 在呼吸道中的沉积和分布以及对其他系统的影响, 为研究 PM_{2.5} 的毒理学效应及其机制提供了重要的实验手段。但是全身吸入暴露对实验室的设备条件要求较高, 需要较多的材料来搭建暴露平台。吸入式气管滴注是一种成本较低且高效的造模方法, 比较容易控制暴露剂量, 操作相对简便快速, 对动物损伤较小, 而且更接近自然吸入的状态, 但这种方法无法完全模拟自然吸入过程中颗粒物在呼吸道中的分布和沉积。

未来的 PM_{2.5} 生殖毒性研究建议重点关注以下几个方面: 第一, 需要进一步优化动物模型, 提高其准确性和可靠性, 包括改进 PM_{2.5} 的暴露方法并严格控制实验条件, 使其更真实地模拟实际人群的暴露情况; 第二, 由于 PM_{2.5} 的化学成分和生物活性复杂多样, 不同地区和季节的成分及含量也有所不同, 因此需要深入研究其化学成分 (如重金属、多环芳烃等) 对生殖系统的作用机制和靶点; 第三, 尽管已有研究发现 PM_{2.5} 暴露可影响子代的精子活力和雄性激素水平^[7], 但大多数研究集中于其对动物个体的直接影响, 而对其跨代影响的研究较少, 这是一个有待深入探索的新领域; 第四, 尽管当前的毒理学研究提供了一些关于 PM_{2.5} 对生殖健康影响的证据, 但动物模型的评价标准并不统一, 因此需要建立统一的 PM_{2.5} 生殖毒性动物模型评价标准和方法; 第五, 跨学科的合作尤为重要, 鼓励环境科学、毒理学、生殖医学等多学科间的合作, 以全面评估 PM_{2.5} 的环境健康风险, 并为制定综合性的预防和治理策略提供科学依据。

[作者贡献 Author Contribution]

田芳负责文献检索、文献数据提取和撰写论文；
潘滨负责文献检索、文献数据提取和论文修改；
史佳怡协助文献检索；
徐燕意和李卫华负责提出研究思路、修订稿件和基金支持。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] GBD RISK FACTORS COLLABORATORS. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440):2162-2203. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4.
- [2] THANGAVEL P, PARK D, LEE Y C. Recent insights into particulate matter (PM_{2.5})-mediated toxicity in humans: an overview[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(12):7511. DOI: 10.3390/ijerph19127511.
- [3] ZHENG S K, ZHAO N N, LIN X J, et al. Impacts and potential mechanisms of fine particulate matter (PM_{2.5}) on male testosterone biosynthesis disruption[J/OL]. *Rev Environ Health*, 2023, Sep 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37651650/>. DOI: 10.1515/reveh-2023-0064.
- [4] WANG L J, LUO D, LIU X L, et al. Effects of PM_{2.5} exposure on reproductive system and its mechanisms[J]. *Chemosphere*, 2021, 264(Pt 1): 128436. DOI: 10.1016/j.chemosphere. 2020. 128436.
- [5] LIAO B Q, LIU C B, XIE S J, et al. Effects of fine particulate matter (PM_{2.5}) on ovarian function and embryo quality in mice [J]. *Environ Int*, 2020, 135: 105338. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105338.
- [6] ZHOU L X, SU X, LI B H, et al. PM_{2.5} exposure impairs sperm quality through testicular damage dependent on NALP3 inflammasome and miR-183/96/182 cluster targeting FOXO1 in mouse[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 169: 551-563. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.10.108.
- [7] WEI X Y, ZHANG Z H, GU Y Y, et al. Inter- and trans-generational impacts of real-world PM_{2.5} exposure on male-specific primary hypogonadism[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1):44. DOI: 10.1038/s41421-024-00657-0.
- [8] 周逢海, 周川, 吕海迪, 等. 细颗粒物对雄性小鼠生殖功能的影响[J]. *海南医学*, 2019, 30(5):545-548. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.05.001.
ZHOU F H, ZHOU C, LV H D, et al. Effect of fine particles on reproductive function of male mice[J]. *J Hainan Med Univ*, 2019, 30(5):545-548. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.05.001.
- [9] LUDERER U, LIM J, ORTIZ L, et al. Exposure to environmentally relevant concentrations of ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) depletes the ovarian follicle reserve and causes sex-dependent cardiovascular changes in apolipoprotein E null mice[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2022, 19(1): 5. DOI: 10.1186/s12989-021-00445-8.
- [10] LIN C Y, CHEN W L, CHEN T Z, et al. Lipid changes in extrapulmonary organs and serum of rats after chronic exposure to ambient fine particulate matter[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 784:147018. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.147018.
- [11] 丁素素, 刘焕亮, 林本成, 等. PM_{2.5}长期动态低浓度恒定及高浓度间隔吸入暴露对雄性大鼠睾丸的损伤效应[J]. *环境与健康杂志*, 2020, 37(1):11-15, 封 2. DOI: 10.16241/j.cnki.1001-5914.2020. 01.003.
DING S S, LIU H L, LIN B C, et al. Effects of long-term dynamic inhalation of PM_{2.5} with constant low concentration and interval high concentration on testis damage in male rats[J]. *J Environ Health*, 2020, 37(1): 11-15, second cover page. DOI: 10.16241/j.cnki.1001-5914.2020.01.003.
- [12] CHEN L C, LIPPMANN M. Inhalation toxicology methods: the generation and characterization of exposure atmospheres and inhalational exposures[J]. *Curr Protoc Toxicol*, 2015, 63: 24.4.1-24.424.4.23. DOI: 10.1002/0471140856.tx2404s63.
- [13] CAO X W, WANG M, LI J W, et al. Fine particulate matter increases airway hyperresponsiveness through kallikrein-bradykinin pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 195: 110491. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.110491.
- [14] FENG S, DUAN E H, SHI X J, et al. Hydrogen ameliorates lung injury in a rat model of subacute exposure to concentrated ambient PM_{2.5} via Aryl hydrocarbon receptor[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105939. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105939.
- [15] PAULUHN J. Overview of testing methods used in inhalation toxicity: from facts to artifacts[J]. *Toxicol Lett*, 2003, 140-141: 183-193. DOI: 10.1016/s0378-4274(02)00509-x.
- [16] OYABU T, MORIMOTO Y, IZUMI H, et al. Comparison between whole-body inhalation and nose-only inhalation on the deposition and health effects of nanoparticles[J]. *Environ Health Prev Med*, 2016, 21(1):42-48. DOI: 10.1007/s12199-015-0493-z.
- [17] KOGEL U, WONG E T, SZOSTAK J, et al. Impact of whole-body versus nose-only inhalation exposure systems on systemic, respiratory, and cardiovascular endpoints in a 2-month cigarette smoke exposure study in the ApoE^{-/-} mouse model [J]. *J Appl Toxicol*, 2021, 41(10):1598-1619. DOI: 10.1002/jat.4149.
- [18] WANG J K, ZHANG Z H, SHI F Q, et al. PM_{2.5} caused ferroptosis in spermatocyte via overloading iron and disrupting redox homeostasis[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 872: 162089. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.162089.
- [19] SHI F Q, ZHANG Z H, WANG J K, et al. Analysis by metabolomics and transcriptomics for the energy metabolism disorder and the aryl hydrocarbon receptor activation in male reproduction of mice and GC-2spd cells exposed to PM_{2.5}[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 807374. DOI: 10.3389/fendo.2021.807374.
- [20] ZHENG S K, JIANG J C, SHU Z H, et al. Fine particulate matter (PM_{2.5}) induces testosterone disruption by triggering ferroptosis through SIRT1/HIF-1 α signaling pathway in male mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 221:40-51. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.026.
- [21] CHEN Y Y, XI Y Y, LI M L, et al. Maternal exposure to PM_{2.5}

- decreases ovarian reserve in neonatal offspring mice through activating PI3K/AKT/FoxO3a pathway and ROS-dependent NF- κ B pathway[J]. *Toxicology*, 2022, 481: 153352. DOI: 10.1016/j.tox.2022.153352.
- [22] YANG M J, TIAN F, TAO S M, et al. Concentrated ambient fine particles exposure affects ovarian follicle development in mice[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 231:113178. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113178.
- [23] WANG H Y, WANG T H, RUI W, et al. Extracellular vesicles enclosed-miR-421 suppresses air pollution (PM_{2.5})-induced cardiac dysfunction via ACE2 signalling[J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(5): e12222. DOI: 10.1002/jev2.12222.
- [24] SMYTH T, VEAZEY J, ELISEEVA S, et al. Diesel exhaust particle exposure reduces expression of the epithelial tight junction protein Tricellulin[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17(1): 52. DOI: 10.1186/s12989-020-00383-x.
- [25] MORIMOTO Y, IZUMI H, YOSHIURA Y, et al. Usefulness of intratracheal instillation studies for estimating nanoparticle-induced pulmonary toxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 165. DOI: 10.3390/ijms17020165.
- [26] MORIMOTO Y, IZUMI H, YOSHIURA Y, et al. Significance of intratracheal instillation tests for the screening of pulmonary toxicity of nanomaterials[J]. *J UOEH*, 2017, 39(2):123-132. DOI: 10.7888/juoeh.39.123.
- [27] ZHU N, JI X T, GENG X L, et al. Maternal PM_{2.5} exposure and abnormal placental nutrient transport[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 207:111281. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111281.
- [28] 张丰泉, 董恩恒, 王茂, 等. PM_{2.5}对雌鼠生殖内分泌水平和妊娠结局的影响[J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(4):455-460. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.019.
- ZHANG F Q, DONG E H, WANG M, et al. Effects of PM_{2.5} on reproductive hormone levels and pregnancy outcome in female rats[J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2017, 25(4):455-460. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.019.
- [29] 张丰泉, 赵杉, 董恩恒. PM_{2.5}通过激活 NLRP3/Caspase-1 通路诱导大鼠子宫炎症反应[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(9):1234-1241. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.07.1064.
- ZHANG F Q, ZHAO S, DONG E H. PM_{2.5} induces uterine inflammation via activating of NLRP3/caspase-1 pathway[J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2022, 38(9):1234-1241. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.07.1064.
- [30] 张丰泉, 赵杉, 董恩恒, 等. 核转录因子 NF-E2 相关因子 2 信号通路在 PM_{2.5} 致雌性大鼠生殖损伤中的作用[J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(5): 639-643. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.05.016.
- ZHANG F Q, ZHAO S, DONG E H, et al. Effect of NF-E2 related factor 2 pathway activation on PM_{2.5} induced reproductive injury in female rats[J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2018, 26(5): 639-643. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.05.016.
- [31] 邱娟娟, 安妮妮, 江克华, 等. PM_{2.5} 暴露通过 NF- κ B 信号通路致雄性大鼠生殖功能障碍[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(7):836-840, 847. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.07.011.
- QIU X X, AN N N, JIANG K H, et al. Reproductive dysfunction induced by PM_{2.5} exposure through NF- κ B signaling pathway in male rats[J]. *J Pract Med*, 2022, 38(7):836-840, 847. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.07.011.
- [32] LIU X N, JIN X T, SU R J, et al. The reproductive toxicology of male SD rats after PM_{2.5} exposure mediated by the stimulation of endoplasmic reticulum stress[J]. *Chemosphere*, 2017, 189: 547-555. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.09.082.
- [33] 王婷婷, 郑昕蕊, 李文燕, 等. 母源性 PM_{2.5} 暴露致子代鼠大脑皮层神经炎症与星形胶质细胞和小胶质细胞激活[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2018, 27(4):313-320. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2018.04.002.
- WANG T T, ZHENG X R, LI W Y, et al. Maternal PM_{2.5} exposure induces the activation of astrocytes and microglia and subsequent neuroinflammation in the cerebral cortex in mouse offspring[J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2018, 27(4): 313-320. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2018.04.002.
- [34] 赵会, 谭金峰, 刘德文, 等. 妊娠期大气细颗粒物暴露损伤孕鼠多种器官并抑制妊娠及胎儿发育[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2016, 25(1): 42-48. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2016.01.008.
- ZHAO H, TAN J F, LIU D W, et al. Exposure to Atmospheric fine particulate matter damages multiple organs of pregnant mice and inhibits pregnancy and fetal development during pregnancy[J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2016, 25(1):42-48. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2016.01.008.
- [35] 余伊翔, 曹珊珊, 冯怡, 等. 大鼠气管滴注方法的改良及效果评价[J]. *实验动物与比较医学*, 2021, 41(6): 543-546. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2021.031.
- YU Y X, CAO S S, FENG Y, et al. Improvement and effect evaluation on method of tracheal instillation in rats[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2021, 41(6): 543-546. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2021.031.
- [36] LIU X M, GE P X, LU Z Y, et al. Reproductive toxicity and underlying mechanisms of fine particulate matter (PM_{2.5}) on *Caenorhabditis elegans* in different seasons[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 248: 114281. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.114281.
- [37] YANG R Y, GE P X, LIU X M, et al. Chemical composition and transgenerational effects on *Caenorhabditis elegans* of seasonal fine particulate matter[J]. *Toxics*, 2023, 11(2): 116. DOI: 10.3390/toxics11020116.
- [38] RHEE J, HAN E, NAM K J, et al. Assessment of hair cell damage and developmental toxicity after fine particulate matter 2.5 μ m (PM_{2.5}) exposure using zebrafish (*Danio rerio*) models[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019, 126: 109611. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109611.
- [39] HUANG J, LU H, DU J W, et al. Effects of exposure to PM_{2.5} during pregnancy on the multigenerational reproductive outcomes of male mouse offspring and the role of Sertoli cells[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(47):103823-103835. DOI: 10.1007/s11356-023-29751-8.
- [40] YANG W, XU Y Y, PAN H J, et al. Chronic exposure to diesel exhaust particulate matter impairs meiotic progression during spermatogenesis in a mouse model[J]. *Ecotoxicol*

- Environ Saf, 2020, 202: 110881. DOI: 10.1016/j.ecoenv. 2020. 110881.
- [41] YANG Y, FENG Y J, HUANG H, et al. PM_{2.5} exposure induces reproductive injury through IRE1/JNK/autophagy signaling in male rats[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 211: 111924. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.111924.
- [42] LIU B, WU S D, SHEN L J, et al. Spermatogenesis dysfunction induced by PM_{2.5} from automobile exhaust via the ROS-mediated MAPK signaling pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 167:161-168. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.09.118.
- [43] CAO X N, SHEN L J, WU S D, et al. Urban fine particulate matter exposure causes male reproductive injury through destroying blood-testis barrier (BTB) integrity[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 266:1-12. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.12.004.
- [44] 王晓飞, 蒋守芳, 张维冰, 等. 利用代谢组学研究大气细颗粒物的生殖毒性效应[J]. *分析化学*, 2017, 45(5):633-640. DOI: 10.11895/j.issn.0253-3820.170020.
- WANG X F, JIANG S F, ZHANG W B, et al. Study on reproductive toxicity of fine particulate matter by metabolomics[J]. *Chin J Anal Chem*, 2017, 45(5):633-640. DOI: 10.11895/j.issn.0253-3820.170020.
- [45] ZHANG J, LIU J H, REN L H, et al. PM_{2.5} induces male reproductive toxicity via mitochondrial dysfunction, DNA damage and RIPK1 mediated apoptotic signaling pathway[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 634: 1435-1444. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.03.383.
- [46] LIU J H, REN L H, WEI J L, et al. Fine particle matter disrupts the blood-testis barrier by activating TGF- β 3/p38 MAPK pathway and decreasing testosterone secretion in rat[J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(7):711-719. DOI: 10.1002/tox.22556.
- [47] WEI Y, CAO X N, TANG X L, et al. Urban fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure destroys blood-testis barrier (BTB) integrity through excessive ROS-mediated autophagy[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2018, 28(4): 302-319. DOI: 10.1080/15376516.2017.1410743.
- [48] 严超, 曹希宁, 沈炼桔, 等. 汽车尾气来源PM_{2.5}颗粒物长期暴露导致SD雄鼠生殖功能损害[J]. *中华男科学杂志*, 2016, 22(2):104-109. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2016.02.002.
- YAN C, CAO X N, SHEN L J, et al. Long-term exposure to PM_{2.5} from automobile exhaust results in reproductive dysfunction in male rats[J]. *Natl J Androl*, 2016, 22(2):104-109. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2016.02.002.
- [49] 吴思雨, 侯海燕, 张利文, 等. 大气细颗粒物PM_{2.5}对雌性大鼠生育力损伤作用的研究[J]. *国际妇产科学杂志*, 2016, 43(3): 258-262.
- WU S Y, HOU H Y, ZHANG L W, et al. Impairment of airborne fine particulate matters PM_{2.5} to the fertility of female rats [J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2016, 43(3):258-262.
- [50] 周雅琳, 张敏佳, 刘伟, 等. 孕期及哺乳期PM_{2.5}暴露致子代小鼠低体重的跨代遗传效应[J]. *环境与健康杂志*, 2019, 36(2):111-115. DOI: 10.16241/j.cnki.1001-5914.2019.02.005.
- ZHOU Y L, ZHANG M J, LIU W, et al. Transgenerational effects of offspring low body weight induced by maternal exposure to PM_{2.5} during pregnancy and lactation[J]. *J Environ Health*, 2019, 36(2):111-115. DOI: 10.16241/j.cnki.1001-5914.2019.02.005.
- [51] GAI H F, AN J X, QIAN X Y, et al. Ovarian damages produced by aerosolized fine particulate matter (PM_{2.5}) pollution in mice: possible protective medications and mechanisms[J]. *Chin Med J*, 2017, 130(12): 1400-1410. DOI: 10.4103/0366-6999.207472.
- [52] 杨阳, 刘福荣, 崔留欣, 等. PM_{2.5}暴露对雄性大鼠生殖功能及IRE1-JNK通路相关蛋白表达的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(3):309-313. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2020.04.024.
- YANG Y, LIU F R, CUI L X, et al. Effects of PM_{2.5} exposure on reproductive function and expressions of IRE1-JNK pathway related proteins in male rats[J]. *J Zhengzhou Univ Med Sci*, 2021, 56(3):309-313. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2020.04.024.
- [53] CHENG C Y, WONG E W, LIE P P, et al. Regulation of blood-testis barrier dynamics by desmosome, gap junction, hemidesmosome and polarity proteins: an unexpected turn of events[J]. *Spermatogenesis*, 2011, 1(2):105-115. DOI: 10.4161/spmg.1.2.15745.
- [54] MESQUITA S R, VAN DROOGE B L, OLIVEIRA E, et al. Differential embryotoxicity of the organic pollutants in rural and urban air particles[J]. *Environ Pollut*, 2015, 206:535-542. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.08.008.
- [55] GASKINS A J, MÍNGUEZ-ALARCÓN L, FONG K C, et al. Exposure to fine particulate matter and ovarian reserve among women from a fertility clinic[J]. *Epidemiology*, 2019, 30 (4):486-491. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001029.
- [56] YUAN L, ZHANG Y, WANG W D, et al. Critical windows for maternal fine particulate matter exposure and adverse birth outcomes: the Shanghai birth cohort study[J]. *Chemosphere*, 2020, 240:124904. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.124904.
- [57] 巩艳, 李文燕, 郑昕蕊, 等. 妊娠期大气细颗粒物暴露对新生小鼠肝脏发育的影响[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2016, 25(5): 406-410. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2016.05.005.
- GONG Y, LI W Y, ZHENG X R, et al. Effects of gestational exposure to atmospheric fine particulate matter on liver development of newborn mice[J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2016, 25(5):406-410. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850. 2016.05.005.
- (收稿日期: 2024-05-11 修回日期: 2024-08-01)
(本文编辑: 张俊彦, 富群华, 丁宇菁, 吴昊晟)

【引用本文】

田芳, 潘滨, 史佳怡, 等. 大气细颗粒物PM_{2.5}暴露动物模型建立方法及在生殖毒性研究中的应用进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2024, 44(6): 626-635. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.068.

TIAN F, PAN B, SHI J Y, et al. Advances in development of PM_{2.5}-exposed animal models and their application in reproductive toxicity research[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2024, 44(6): 626-635. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.068.