



持久性有机污染物(POPs)生殖毒理研究进展

——从实验动物生殖毒性到人类生殖健康风险

周京花^①, 马慧慧^①, 赵美蓉^②, 刘璟^{①*}

① 浙江大学环境与资源学院, 杭州 310058

② 浙江工业大学生物与环境工程学院, 杭州 310032

*通讯作者, E-mail: jliue@zju.edu.cn

收稿日期: 2012-12-05; 接受日期: 2012-12-30; 网络版发表日期: 2013-01-21

doi: 10.1360/032013-6

摘要 与常规污染物不同, 持久性有机污染物(Persistent Organic Pollutants, POPs)在环境中滞留时间长, 极难降解, 毒性强, 可在食物链中富集放大, 能通过各种环境介质进行全球性迁移, 对人类健康带来巨大危害. POPs 对健康的影响是多方面的、复杂的, 不仅具有“三致”效应(致癌、致畸、致突变性), 而且有内分泌干扰作用, 对生殖系统、免疫系统、神经系统等产生毒性. 生殖健康不仅关乎人类繁衍, 更能对人口素质乃至社会的发展产生深远影响, 因此, POPs 的生殖毒性以及对人类生殖健康的影响一直备受关注. 本文在回顾我国 POPs 环境污染与人类暴露的研究基础上, 结合近年来国内外的研究情况, 着重讨论几类典型 POPs 的生殖毒性和致毒机制以及对人类生殖健康的影响, 并对存在的问题和今后的关注点进行总结.

关键词

POPs

生殖毒理

人类生殖健康

1 引言

与常规污染物不同, 持久性有机污染物(Persistent Organic Pollutants, POPs)在环境中滞留时间长, 极难降解, 毒性强, 可在食物链中富集放大, 能通过各种环境介质进行全球性迁移. 由于其污染的严重性和对人类健康的巨大危害, 联合国环境规划署理事会于 1995 年开始着手研究 12 种 POPs, 即著名的“肮脏的一打(dirty dozen)”, 包括艾氏剂、氯丹、滴滴涕、狄试剂、异狄试剂、七氯、灭蚁灵、毒杀芬、六氯苯、多氯联苯、多氯代二苯并-对-二噁英和多氯代二苯并呋喃. 这 12 种 POPs 被列入了 2004 年生效的斯德哥尔摩公约, 受到各缔约国的严格控制与削减. 12 种经典 POPs 都属于氯化物, 有很强的毒性. 然而在最近数十年, 一些相对于经典 POPs 毒性较低, 但在环境

中持久性存在的溴化物和氟化物, 如溴代阻燃剂、全氟化合物也不断受到关注. 全氟辛基磺酸及其盐类、全氟辛基磺酰氟、商用五溴联苯醚、商用八溴联苯醚、开蓬、林丹、五氯苯、 α -六六六、 β -六六六、 γ -六六六和六溴联苯等 9 种新型 POPs 于 2009 年也被列入斯德哥尔摩公约的受控范围.

诸多研究发现, POPs 对健康的影响是多方面的、复杂的. POPs 不仅具有“三致”效应(致癌、致畸、致突变性), 而且有内分泌干扰作用, 对生殖系统、免疫系统、神经系统等产生毒性, 是生殖障碍、出生缺陷、发育异常、代谢紊乱以及某些恶性肿瘤发病率增加的潜在原因之一^[1]. 生殖健康不仅关乎人类繁衍, 更对人口素质乃至社会的发展产生深远影响, 因此 POPs 的生殖毒性以及对人类生殖健康的影响一直备受关注. 生殖毒性不仅是指对成年个体生殖系统的损害

和生殖力的不良影响,还包括对后代的发育毒性和致畸性。因此生殖毒性也是化学品风险管理中毒性评价的重要内容之一。本文在回顾我国 POPs 环境污染与人类暴露的研究基础上,结合近年来国内外的研究情况,着重讨论几类典型 POPs 的生殖毒性和致毒机制以及对人类生殖健康的影响,并对存在的问题和今后的关注点进行总结。

2 有机氯农药

有机氯农药在不同国家人群中检测率普遍很高,但由于自 20 世纪 70 年代起在欧盟、美国等相继被禁用,有机氯的人体负荷水平整体呈下降趋势^[2]。由于我国禁用有机氯农药比西方国家晚了约 10 年,目前我国有机氯的平均人体负荷水平相对欧盟、美国等仍较高。2004 年在广州市的孕妇外周血及分娩后的脐带血中检测到总滴滴涕(Dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT)的平均含量分别为 1676.0 ng/g 和 1287.8 ng/g,总六六六(Hexachlorocyclohexane, HCH)的平均含量分别为 43.7 ng/g 和 20.2 ng/g 脂肪^[3]。我国 2008~2009 年东南地区 4 个城市人体组织样品中总 DDT 平均含量为 969~3710 ng/g, HCH 平均含量为 191~428 ng/g^[4]。

有机氯农药是一类典型的内分泌干扰物,可以直接影响生殖系统。早在 20 世纪 60 年代就发现,高剂量的 *o,p'*-DDT、*p,p'*-DDT 和甲氧滴滴涕(Methoxychlor, MXC)暴露能够使雌性大鼠子宫增重,表明这些有机氯农药具有显著的类雌激素活性^[5]。Ulrich 等^[6]给小鼠在血液中注射浓度等同于人体负荷浓度的 *o,p'*-DDT 后,子宫和阴道上皮厚度都显著增加,表明人体暴露浓度下的 *o,p'*-DDT 仍具有雌激素活性。同时体外实验证明 *o,p'*-DDT、*p,p'*-DDT、 β -HCH、MXC 和林丹等都能与雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)ER α 和 ER β 结合^[7],因此一般认为有机氯农药的类雌激素活性是通过激活 ER 通路作用。然而,Frigo 等^[8]发现在人子宫细胞中 DDT 通过 ER 非依赖性(ER-independent)通路调节基因表达。MXC 可以诱导 ER α 基因敲除小鼠子宫中雌激素反应基因的表达,即使同时注射 ER 抑制剂也不能阻断 MXC 的作用^[9]。我们最近的研究也发现,*o,p'*-DDT 通过 ER 非依赖性途径干扰卵巢中前列腺素的合成^[10]。这些研究提示有机氯农药的类雌激素作用机制不同于天然雌激

素,而存在 ER 非依赖性途径,比如直接激活转录因子 AP-1^[8]或者影响激酶的信号传导^[10]。

卵巢是雌性生殖的重要器官,直接关系到女性生殖力,也是类固醇激素合成的内分泌器官。动物实验发现,有机氯农药影响卵巢的卵泡发育、排卵、类固醇激素合成等功能。雌性大鼠暴露高剂量的 *o,p'*-DDT、DDE 或 MXC 会影响动情周期,能导致多囊性卵巢或卵泡闭锁,引起排卵率下降,严重损伤生育能力^[11, 12]。目前关于有机氯农药对女性生殖力影响的研究还比较少,对女性排卵率也无法直接监测,因此流行病学研究通过评估女性怀孕时间来度量女性生殖力。两项调查结果显示 *p,p'*-DDE 的水平与女性怀孕延迟呈正相关,表明 *p,p'*-DDE 可能降低女性生殖力^[13, 14]。有机氯农药能抑制卵巢合成孕酮,对胚胎着床产生不良影响,导致妊娠失败和流产。用 MXC 饲喂妊娠期大鼠,导致血清中孕酮水平降低,且能增加胚胎着床失败和流产比例^[15]。用 DDT 暴露兔子,结果显示胚胎能显著积累有机氯化合物,且胚胎植入子宫前的死亡率提高,导致受精卵着床失败^[16]。与此动物实验结果相对应的是,调查发现有机氯和女性早期流产之间也有一定相关性。血清中高浓度的 DDE 能增加妊娠早期流产的风险^[17],林丹在血清中的水平与女性习惯性流产存在相关性^[18]。很多研究认为,有机氯对卵巢的毒理作用也是通过 ER 非依赖性途径激活凋亡通路或者氧化损伤。例如 MXC 能引起雌性大鼠卵泡中 Bax 和 Bcl-2 基因的表达^[19],诱导小鼠卵巢中活性氧的产生并抑制线粒体呼吸作用和抗氧化酶的活性^[20]。

有机氯农药还能导致雄性动物生殖器官畸形,影响精子浓度以及精子活力。林丹能减少大鼠睾丸间质细胞合成睾酮的水平,导致大鼠前列腺重量显著降低,睾丸组织解体,并影响精原细胞形态,精子数量下降^[21]。调查发现,男性血液中 DDE 含量越高,体内总睾酮水平和游离雄激素水平越低^[22],精液量减少以及精子活力降低,精子畸形率增加^[23]。如果亲代暴露有机氯农药,会影响到雄性子代的生殖力。动物实验显示,在兔子和大鼠妊娠期暴露 DDT,能导致雄性子代尿道下裂、隐睾症和附睾发育不完全^[24]。而人类流行病学调查也表明,母亲暴露于 DDT 会导致男性后代生育能力降低^[25],男性暴露有机氯农药会导致后代患隐睾症的风险上升^[26]。有机氯农药引起雄性生殖系统的氧化损伤反应和细胞凋亡,是其

生殖毒性的重要机制. DDE 暴露雄性大鼠, 能导致睾丸中超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性降低, 从而激活睾丸中的细胞凋亡途径^[27].

3 二噁英类

二噁英通过食物链的途径进入人体, 在脂肪组织(包括母乳)中富集. 在我国人体血浆、组织样本和母乳中都能检测到多氯二苯并-对-二噁英(Polychlorinated Dibenzo-*p*-dioxin, PCDDs)和多氯二苯并呋喃(Polychlorinated Dibenzofuran, PCDFs). 2006 年在浙江省人体脂肪组织中检测出总 PCDD/Fs 的浓度为 33.9~504 pg/g^[28]. 2008 年在浙江省儿童血液中第一次检测出 PCDD/Fs, 平均浓度为 206±157 pg/g^[29]. 在中国 12 个省的母乳中也检测出了 PCDD/Fs 的存在, 其毒性当量浓度为 1.82~6.67 pg/g 脂肪^[30].

二噁英的毒性效应主要是通过芳香烃受体(Aryl Hydrocarbon Receptor, AhR)介导, 能改变体内基因的表达, 产生多个毒性终点和内分泌干扰效应^[31]. 目前对二噁英中毒性最强的污染物 2,3,7,8-四氯代二苯并-对-二噁英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo *para* dioxin, 2,3,7,8 TCDD)的毒性效应研究得最多. 妊娠期的雌性大鼠暴露 TCDD, 母鼠及其子代血清中雌激素的水平都显著降低^[32], 而孕酮水平则显著增加^[33]. TCDD 本身并不影响孕酮的分泌, 但能通过抑制催乳素调节卵泡细胞产生孕酮^[34]. 雌性大鼠暴露 TCDD, 垂体中黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)水平降低, 减少后代子宫中调控甾类激素合成的应激调节蛋白(Steroidogenic Acute Regulatory protein, StAR)和 Cyp17a1 基因表达水平^[35]. 二噁英能透过血胎屏障, 有很强的生殖毒性, 不仅影响亲代的生育能力, 还影响其子代的生殖功能. TCDD 暴露雌性小鼠, 导致体重和卵巢重量显著降低, 产仔数减少^[36]; 在妊娠期或围产期暴露 TCDD 会造成子代雌性生殖器畸形、生育能力降低、动情周期紊乱和排卵作用延迟^[37]. 对人类的研究发现, 在胚胎期暴露 PCDDs/PCDFs, 女婴的脐带血中睾酮水平显著下降^[38], 女婴体内雌激素水平降低, 并损坏女孩的生殖系统的发育功能^[39].

二噁英既能干扰雄性动物的类固醇激素合成和雄性特征, 也能损伤睾丸的功能和精子活力. TCDD 能提高雄性大鼠血清中雌二醇的水平, 降低血清中睾酮的水平^[40]. TCDD 能诱导大鼠减少还原性谷胱甘

肽、过氧化氢酶、SOD 的水平, 引起氧化损伤, 最终导致大鼠的精子活力和精子浓度以及血清中睾酮水平都显著降低^[41]. 在妊娠期暴露 TCDD 能损伤雄性子代前列腺发育^[42], 导致雄性后代精子数量永久性的减少, 精子畸形率上升, 也能导致睾丸异位和雄鼠乳头保留等畸形, 且青春期发育延迟^[43]. 人类流行病学研究表明, 二噁英对男性生殖力有巨大危害, 而且在历史上有过惨痛的事故和教训, 例如著名的 1976 年意大利赛维索(Seveso)二噁英泄露事件. 2002~2003 年的一项调查发现, 当地女性在事故后 8 年内生育的男性后代在胚胎期和哺乳期尽管受到相对低浓度的二噁英暴露, 但是这些在 1977 年至 1984 年期间出生的男性后代的精子质量还是受到了永久性损伤^[44]. 还有调查发现, 男婴在哺乳期或婴儿期受到 TCDD 暴露, 成年后的体内卵泡刺激素(Follicle Stimulating Hormone, FSH)水平和抑制素 B(Inhibin B, IB)的水平都降低, 精子形成受到干扰, 精子浓度、精子总数和精子活力都显著降低^[45].

4 多氯联苯

虽然多氯联苯(Polychlorinated Biphenyls, PCBs)已于 1979 年在世界各国禁止生产和使用, 但 PCBs 能持久存在于环境中, 并能在食物链中富集. 人类暴露 PCBs 的主要途径是食用被 PCBs 污染鱼类、肉类以及乳制品等. 在血浆、组织样本和多种动物乳汁(包括人的乳汁)中都能检测到 PCBs. 2008 年, 在对香港居民的血液检测中发现, 90% 的血样中都检测到了 PCBs, 其中, PCB 180 在女性血液中浓度达 49.5 ng/g, 在男性血液中浓度达 43.8 ng/g^[46]. 更加令人堪忧的是在脐带血和母乳中也检测到了 PCBs 的存在. 2007 年在我国电子废弃物回收地区的产妇脐带血中, 总 PCBs 的毒性当量浓度为 0.022 pg/g^[47]. 2008 年浙江省城市产妇产乳中平均 Σ PCB 浓度为 42.7±27.8 ng/g, 农村产妇产乳中平均 Σ PCB 浓度为 26.5±11.3 ng/g^[48].

PCBs 能改变雌性体内的正常激素水平. PCB 77、PCB 126 和 PCB 153 暴露牛的粒层细胞和黄体细胞, 能促进粒层细胞分泌催产素^[49]. 牛在发情周期暴露 PCBs, 能显著抑制类固醇激素分泌, 促进催产素分泌, 刺激子宫肌宫缩, 导致流产和早产^[50]. 人类流行病学调查也发现 PCBs 与女性流产和不育有一定相关性. 母亲暴露 PCB 187、PCB 156、PCB 99、PCB 105、

PCB 138 和 PCB 183 能导致女儿怀孕延迟,怀孕延迟的女性患妊娠期流产和不育的比例升高^[51]。体外受精实验发现,PCB 188 能增加人受精卵着床失败几率,能诱导受精卵中细胞色素 P 450 的表达水平^[52]。

动物实验发现,雄性大鼠暴露 PCB 126,血清中睾酮的浓度显著降低,精子活力也降低^[53]。PCBs 对男性体内的激素水平和精子活力也有不良影响。Haugen 等人调查发现,挪威男性的血液中 PCB 135 的含量与精子浓度和性激素结合球蛋白(Sex Hormone Binding Globulin, SHBG)呈负相关^[54]。美国男性血清中 PCB 118 浓度和体内的 SHBG 水平呈负相关^[55]。印第安男性血清中的睾酮水平与 PCB 74、PCB 99、PCB 153 和 PCB 206 的水平呈负相关^[56]。在美国调查发现 PCBs 能降低男性精液中的精子浓度与精子活力^[57]。PCB 能在脂肪组织和母乳中富集,易穿过血胎屏障,因此哺乳动物在胎儿发育和母乳喂养过程中容易受到高浓度的 PCBs 暴露^[58]。小鼠在胚胎期和哺乳期暴露 PCBs, F1 代雄性表现出输精管直径变短、精子活性降低和睾丸重量减轻,甚至对 F3 代雄性仍有生殖毒性,表现出代际传递效应^[59]。妊娠期暴露 PCBs 对人类后代生殖力的危害也值得注意。针对 1979 年台湾米糠油受到 PCBs 和 PCDFs 污染事件的调查发现,在母亲怀孕期或出生后受到暴露的男婴,成年后部分男性表现出精子形态异常和精子活力降低^[60]。

5 多环芳烃

人类暴露多环芳烃(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs)主要有 3 条途径,包括呼吸吸入、食用被 PAHs 污染的食物以及饮用被 PAHs 污染的水。在有关对人类健康调查的研究中也发现 PAHs 存在于人体内。例如,2007 年对天津地区的孕妇外周血的检测中发现 BaP-DNA 的加合物浓度为 6.0 加合物/10⁸ 核苷酸^[61]。2008 年到 2009 年中国贵屿新生儿的脐带血中平均 Σ 7c-PAH 浓度为 108.05 ppb^[62]。

PAHs 具有诱变性和致癌性,PAHs 及其代谢产物可能会引起人类和哺乳动物的生殖毒性。苯并芘是 PAHs 家族中的典型代表,毒理学研究中常常把苯并芘作为研究 PAHs 的毒性效应的一种典型化合物。苯并芘对雌性生殖系统的卵巢和子宫、雄性的睾丸都有很强的毒性。苯并芘暴露雌性小鼠,能导致卵巢衰

竭,诱导卵母细胞凋亡,并且其雌性后代卵泡发育能力显著降低^[63]。苯并芘对子宫组织有毒性,能改变小鼠子宫细胞形态并诱导子宫细胞凋亡^[64],导致新生大鼠子宫重量降低,使子宫内 ER α 的表达水平显著降低,引起子宫形态改变且功能紊乱^[65]。苯并芘暴露能降低雄性大鼠血浆中睾酮水平,导致调节类固醇合成的 StAR 和 3 β -羟基类固醇脱氢酶(3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase, 3 β -HSD)基因表达降低,能引起睾丸中生殖细胞的凋亡,并降低睾丸生成精子的功能^[66]。PAHs 容易透过血胎屏障,损害胎儿发育以及后代生殖力。大鼠胚胎受到苯并芘的暴露出现心血管的发育功能性损伤,可能会造成其出生后表现出心血管功能性紊乱^[67]。用苯并芘暴露妊娠期和哺乳期小鼠, F1 代雄性小鼠精子功能异常,精子质量降低,而且 AhR、ER α 以及诱导凋亡的蛋白基因表达都显著上调^[68]。

PAHs 对人类生殖健康的影响主要表现为妊娠早期流产风险提高和胎儿的发育受到干扰。美国黑人在妊娠期暴露高剂量的 PAHs 导致新生儿出生体重降低,能导致新生儿头部周长变小^[69]。波兰的一项研究表明,妊娠期受到空气中 PAHs 的暴露会影响后代认知能力的发育^[70]。近几年来,我国学者也开展了一些 PAHs 对生殖健康影响的调查研究。中国武警医学院 Wu 等的调查发现,母亲血液中含有苯并芘-DNA 加合物的量高于中值水平,早期流产的风险提高 4 倍,因此母亲受到高水平 PAHs 暴露时,能导致妊娠早期流产的风险增加^[61]。朱彤等^[71]发现 PAHs 的在胎盘中的含量与患神经管畸形的风险呈正相关并存在剂量效应。王心如等^[72]报道男性尿液中 PAHs 代谢产物含量与精子浓度和数量有负相关性,而与男性体内雌二醇(Estradiol, E2)、FSH 和 LH 等激素有正相关性^[73]。在台湾调查发现职业暴露 PAHs 会导致男性精子畸形率增加^[74]。

6 多溴联苯醚

多溴联苯醚(Polybrominated Diphenyl Ethers, PBDEs)作为阻燃剂于 20 世纪 70 年代被广泛用于塑料、纺织品、泡沫以及电子产品。PEDEs 通过物理作用结合到高分子聚合物中,因此材料中的 PEDEs 容易释放到周围的环境中。近年来,已经在各种环境介质、生物和人体中发现 PBDEs 的存在。在我国山东检

测到女性血液中 PBDEs 的最高浓度达到 403 ng/g 脂肪, 当地居民母乳中也检测到较高 PBDEs 的含量^[75], 意味着幼儿在哺乳期也有暴露 PBDEs 的风险. 更令人担忧的是, 在人类的脐带血中已检测到 PBDEs^[76], 表明 PBDEs 可穿越母胎屏障, 直接对胎儿产生不利影响. 在中国南部检测了 21 对产妇及其婴儿脐带血中 PBDEs 的水平, PBDEs 中最主要的同系物 PBDE 47 和 PBDE 153 在所有样品中都检测到, PBDEs 在产妇血清中最高浓度为 17 ng/g 脂肪, 在婴儿脐带血最高浓度达到 2 ng/g 脂肪^[77].

PBDEs 对雌性实验动物具有生殖毒性, 母代暴露 PBDEs 不仅影响子代的生殖健康, 还影响子代的内分泌系统和免疫系统. 大鼠在妊娠期暴露高浓度的 PBDEs 能导致雌性后代青春期延迟, 也能导致次生卵泡减少, 甚至导致 F1 代雌鼠的胎鼠重吸收^[78]. 大鼠在妊娠期暴露低浓度的 BDE 47, 能导致其子代雌性的卵巢重量显著降低^[79]. 在大鼠妊娠期和哺乳期暴露 BDE 47, 结果显示 BDE 47 能增加雌性后代血浆中胰岛素生长因子-I (Insulin-like Growth Factor-I, IGF-I) 的水平, 也能增加子代雌性对葡萄糖的摄取和代谢^[80]. 在妊娠期和哺乳期暴露 BDE 209 能损伤大鼠子代的免疫系统^[81]. 目前关于 PBDEs 对女性生殖健康影响的研究还较少. 2010 年美国的调查发现, 女性血液中 BDE 47、BDE 99、BDE 100 和 BDE 153 浓度越高, 女性表现出怀孕延迟越长, 表明 PBDEs 可能降低女性生殖力^[82].

PBDEs 对雄性实验动物也具有生殖毒性. 低剂量 BDE 99 暴露妊娠期大鼠, 其子代雄鼠神经系统的发育受到干扰, 导致行为活动过度活跃, 也能永久性损伤精子的形成^[83]. 大鼠在妊娠期暴露 PBDEs, 其子代雄鼠表现出性类固醇循环减少和生殖器畸形^[78]. 雄性小鼠出生后每天暴露 BDE 209, 附睾精子中线粒体的膜势能减少, 诱导精子产生氧化损伤, 导致精子运动能力受损^[84]. 最近几项男性生殖健康的调查认为, PBDEs 可能降低男性精子质量. 日本男性血清中 PBDEs 的含量与精子浓度和睾丸大小呈负相关^[85]. 丹麦的研究者报道, 母亲乳汁中 PBDEs 的含量与其男性后代患隐睾症的发病率呈正相关^[86]. 加拿大调查发现, 成年男性血浆中 PBDEs 的含量与精子活力呈负相关^[87], 新生儿和儿童在胚胎期暴露 PBDEs 与男婴隐睾症有相关性^[88].

7 总结与展望

近年来, 国内外围绕 POPs 的生殖毒性与致毒机制开展了大量的研究工作, 为 POPs 的环境风险评价提供了重要的科学依据(表 1). 几类典型的 POPs 中, 有机氯农药的生殖毒性研究资料最多, 致毒机制的研究也相对较为深入, 相应的人类生殖健康的流行病学调查数据也较其他几类 POPs 更为全面. 从目前已有的研究结果看, 有机氯对生殖内分泌系统的影响不仅仅是通过 ER 通路作用, 还存在 ER 非依赖性作用途径; 有机氯对生殖系统器官的致毒机制主要是通过氧化损伤和凋亡途径. 有机氯的实验动物生殖毒性与人类流行病学调查的效应终点也有比较好的一致性, 比如有机氯暴露导致雌性实验动物胚胎着床失败和流产, 与女性早期流产也有显著相关性. 然而目前关于 POPs 的研究仍有一些问题尚待探讨: (1) 其他几类 POPs 虽然已有一些实验动物的生殖毒性数据, 然而关于人类生殖健康的研究仍然较少, 而且流行病学调查数据往往相互矛盾. 从实验动物数据到人类健康效应之间存在明显间断(gap). 因此还需要加大转化毒理学(Translational Toxicology)的发展, 将毒理学基础研究的发现转化为人体风险的度量指标. (2) POPs 生殖毒理机制研究还有待于进一步深入. POPs 的致毒可能通过多个分子作用靶点和途径, 这方面机制的深入研究即能更好地比较各种同系物的毒性大小, 也能筛选出敏感分子生物标志物, 有利于评价 POPs 对人类的不良健康效应. 例如 POPs 对神经内分泌系统影响的研究有待加强, 因为生殖过程受神经内分泌系统的直接调控. 最近发现内分泌干扰物双酚 A (Bisphenol A, BPA) 可抑制调控生殖的极为重要的神经肽分子 Kisspeptin 的合成, 从而导致生殖缺陷, 因此 Kisspeptin 可作为评价污染物生殖内分泌毒性的候选生物标志物. 这一发现为 POPs 的生殖内分泌毒性研究提供参考和启发. (3) 实际环境中污染物很少单独存在, 而是多种污染物共同作用于机体. 因此需要研究不同 POPs 之间、同类 POPs 的不同同系物之间、以及与其他污染物(例如重金属、双酚 A 等)之间的联合毒性. (4) 我国对 POPs 的污染状况和人群暴露的调查研究已经取得一定进展, 然而对于人群生殖健康效应的研究还较少, 尤其是新型 POPs 的健康效应数据还相当缺乏, 因此很有必要开展这方面的研究工作.

表1 POPs 对实验动物和人类的生殖毒性

POPs		实验动物	人类	致毒机制
有机氯	雌性生殖	子宫增重↑		类雌激素效应
		卵泡发育↓		氧化损伤↑
		排卵↓	妊娠延迟↑	细胞凋亡↑
		胚胎着床↓	早期流产↑	Bax、Bcl-2↑
	雄性生殖	睾酮↓	睾酮↓	氧化损伤↑
		精子数量↓	精子数量↓	细胞凋亡↑
		精子活力↓	精子活力↓	
		精子畸形↑	精子畸形↑	
二噁英	雌性生殖	雌激素↓	雌激素↓	激活 AhR 途径
		催乳素↓孕酮↑		芳香化酶基因表达↓
		排卵↓		
		阴道发育↓	阴道发育↓	
	雄性生殖	胚胎着床↓流产↑	子宫内膜异位↑	
		睾酮↓	睾酮↓	氧化损伤↑
		精子数量↓	精子数量↓	
		精子活力↓	精子活力↓	
		精子畸形↑	精子畸形↑	
PCBs	雌性生殖	催产素↑孕酮↓		子宫基底细胞凋亡↑
		早产↑流产↑	胚胎着床↓流产↑	
		排卵↓	妊娠延迟↑	
		睾酮↓	睾酮↓SHBG↓	氧化损伤↑
	雄性生殖	精子数量↓	精子数量↓	
		精子活力↓	精子活力↓	
		精子畸形↑	精子畸形↑	
PAHs	雌性生殖	卵泡发育↓		卵母细胞凋亡↑
		排卵↓		子宫细胞凋亡↑
		子宫重量↓	早期流产↑	激活 AhR 途径
		胎鼠心脏发育↓	新生儿体重↓	
	雄性生殖	睾酮↓	E ₂ 、FSH、LH↑	StAR、3β-HSD↓
		精子数量↓	精子数量↓	生殖细胞凋亡↑
		精子活力↓		Bax、Noxa、Bad、Bim↑
		精子畸形↑	精子畸形↑	DNA 损伤↑
PBDEs	雌性生殖	卵泡发育↓	妊娠延迟↑	
		卵巢重量↓		
		胚胎发育↓		
		精子活力↓	精子活力↓	氧化损伤↑
	雄性生殖	精子数量↓	精子浓度↓	
		睾丸重量↓	睾丸大小↓	
		生殖器畸形↑	隐睾症↑	

致谢 本文得到国家重点基础研究发展计划(2009CB421603)和国家自然科学基金(21007056, 21077094)资助, 特此致谢.

参考文献

1 Rostami I, Juhasz AL. Assessment of persistent organic pollutant (POP) bioavailability and bioaccessibility for human health exposure assessment: A critical review. *Crit Rev Environ Sci Technol*, 2011, 41: 623–656

2 Porta M, Lopez T, Gasull M, Rodriguez-Sanz M, Gari M, Pumarega J, Borrell C, Grimalt JO. Distribution of blood concentrations of

- persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002. *Sci Total Environ*, 2012, 423: 151–161
- 3 Qu W, Suri RP, Bi X, Sheng G, Fu J. Exposure of young mothers and newborns to organochlorine pesticides (OCPs) in Guangzhou, China. *Sci Total Environ*, 2010, 408: 3133–3138
- 4 Wang N, Shi L, Kong D, Cai D, Cao Y, Liu Y, Pang G, Yu R. Accumulation levels and characteristics of some pesticides in human adipose tissue samples from southeast China. *Chemosphere*, 2011, 84: 964–971
- 5 Welch RM, Levin W, Conney AH. Estrogenic action of DDT and its analogs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1969, 14: 358–367
- 6 Ulrich EM, Caperell-Grant A, Jung SH, Hites RA, Bigsby RM. Environmentally relevant xenoestrogen tissue concentrations correlated to biological responses in mice. *Environ Health Perspect*, 2000, 108: 973–977
- 7 Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect*, 2004, 112: 524–531
- 8 Frigo DE, Burow ME, Mitchell KA, Chiang TC, McLachlan JA. DDT and its metabolites alter gene expression in human uterine cell lines through estrogen receptor-independent mechanisms. *Environ Health Perspect*, 2002, 110: 1239–1245
- 9 Ghosh D, Taylor JA, Green JA, Lubahn DB. Methoxychlor stimulates estrogen-responsive messenger ribonucleic acids in mouse uterus through a non-estrogen receptor (non-ER) α and non-ER β mechanism. *Endocrinology*, 1999, 140: 3526–3533
- 10 Liu J, Zhao M, Zhuang S, Yang Y, Yang Y, Liu W. Low concentrations of o,p'-DDT inhibit gene expression and prostaglandin synthesis by estrogen receptor-independent mechanism in rat ovarian cells. *Plos One*, 2012, 7: e49916
- 11 Uzumcu M, Kuhn PE, Marano JE, Armenti AE, Passantino L. Early postnatal methoxychlor exposure inhibits folliculogenesis and stimulates anti-Mullerian hormone production in the rat ovary. *J Endocrinol*, 2006, 191: 549–558
- 12 Holloway AC, Petrik JJ, Younglai EV. Influence of dichlorodiphenylchloroethylene on vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor in human and rat ovarian cells. *Reprod Toxicol*, 2007, 24: 359–364
- 13 Axmon A, Thulstrup AM, Rignell-Hydbom A, Pedersen HS, Zvyevday V, Ludwicki JK, Jonsson BAG, Toft G, Bonde JP, Hagmar L. Time to pregnancy as a function of male and female serum concentrations of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE). *Hum Reprod*, 2006, 21: 657–665
- 14 Law DCG, Klebanoff MA, Brock JW, Dunson DB, Longnecker MP. Maternal serum levels of polychlorinated Biphenyls and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and time to pregnancy. *Am J Epidemiol*, 2005, 162: 523–532
- 15 Cummings AM, Laskey J. Effect of methoxychlor on ovarian steroidogenesis-role in early-pregnancy loss. *Reprod Toxicol*, 1993, 7: 17–23
- 16 Lindenau A, Fischer B, Seiler P, Beier HM. Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on reproductive tissues in female rabbits. *Hum Reprod*, 1994, 9: 772–780
- 17 Longnecker MP. Invited commentary: Why DDT matters now. *Am J Epidemiol*, 2005, 162: 726–728
- 18 Gerhard I, Daniel V, Link S, Monga B, Runnebaum B. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspect*, 1998, 106: 675–681
- 19 Borgeest C, Miller KP, Gupta R, Greenfield C, Hruska KS, Hoyer P, Flaws JA. Methoxychlor-induced atresia in the mouse involves bcl-2 family members, but not gonadotropins or estradiol. *Biol Reprod*, 2004, 70: 1828–1835
- 20 Gupta RK, Schuh RA, Fiskum G, Flaws JA. Methoxychlor causes mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the mouse ovary. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 216: 436–445
- 21 Simic B, Kmetec I, Murati T, Kniewald J. Effects of lindane on reproductive parameters in male rats. *Veterinarski Arhiv*, 2012, 82: 211–220
- 22 Martin SA, Harlow SD, Sowers F, Longnecker MP, Garabrant D, Shore DL, Sandler DP. DDT metabolite and androgens in African-American farmers. *Epidemiology*, 2002, 13: 454–458
- 23 Dalvie MA, Myers JE, Thompson ML, Robins TG, Dyer S, Riebow J, Molekwa J, Jeebhay M, Millar R, Kruger P. The long-term effects of DDT exposure on semen, fertility, and sexual function of malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa. *Environ Res*, 2004, 96: 1–8
- 24 Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, Veeramachaneni DN, Wilson V, Price M, Hotchkiss A, Orlando E, Guillette L. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Apmis*, 2001, 109: S302–S318
- 25 Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, Schwingi PJ, Cohen RD, Sholtz RI, Ferrara A, Christianson RE, van den Berg BJ, Siiteri PK. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet*, 2003, 361: 2205–2206
- 26 Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttmann RE, Weber RFA. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: A case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect*, 2004, 112: 1570–1576
- 27 Song Y, Liang XM, Hu YF, Wang YN, Yu HG, Yang KD. p,p'-DDE induces mitochondria-mediated apoptosis of cultured rat Sertoli cells. *Toxicology*, 2008, 253: 53–61

- 28 Shen HT, Han JL, Tie XW, Xu W, Ren YP, Ye CS. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue from Zhejiang province, China. *Chemosphere*, 2009, 74: 384–388
- 29 Shen HT, Ding GQ, Han GG, Wang XF, Xu XM, Han JL, Lou XM, Xu CJ, Cai DL, Song YH, Lu W. Distribution of PCDD/Fs, PCBs, PBDEs and organochlorine residues in children's blood from Zhejiang, China. *Chemosphere*, 2010, 80: 170–175
- 30 Li JG, Zhang L, Wu YN, Liu YP, Zhou PP, Wen S, Liu JY, Zhao YF, Li XW. A national survey of polychlorinated dioxins, furans (PCDD/Fs) and dioxin-like polychlorinated biphenyls (dl-PCBs) in human milk in China. *Chemosphere*, 2009, 75: 1236–1242
- 31 Okey AB. Special contribution—An aryl hydrocarbon receptor odyssey to the shores of toxicology: The deichmann lecture, international congress of toxicology-XI. *Toxicol Sci*, 2007, 98: 5–38
- 32 Myllymaki SA, Haavisto TE, Brokken LJS, Viluksela M, Toppari J, Paranko J. In utero and lactational exposure to TCDD; Steroidogenic outcomes differ in male and female rat pups. *Toxicol Sci*, 2005, 88: 534–544
- 33 Pesonen SA, Haavisto TE, Viluksela M, Toppari J, Paranko J. Effects of in utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on rat follicular steroidogenesis. *Reprod Toxicol*, 2006, 22: 521–528
- 34 Jablonska O, Piasecka J, Petroff BK, Nynca A, Siawrys G, Wasowska B, Zmijewska A, Lewczuk B, Ciereszko RE. *In vitro* effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on ovarian, pituitary, and pineal function in pigs. *Theriogenology*, 2011, 76: 921–932
- 35 Takeda T, Matsumoto Y, Koga T, Mutoh J, Nishimura Y, Shimazoe T, Ishii Y, Ishida T, Yamada H. Maternal exposure to dioxin disrupts gonadotropin production in fetal rats and imprints defects in sexual behavior. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329: 1091–1099
- 36 Huang L, Huang R, Ran XR, Liu HY, Zhang Y, Dai LJ, Li B. Three-generation experiment showed female C57BL/6J mice drink drainage canal water containing low level of TCDD-like activity causing high pup mortality. *J Toxicol Sci*, 2011, 36: 713–724
- 37 Wolf CJ, Ostby JS, Gray LE. Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) severely alters reproductive function of female hamster offspring. *Toxicol Sci*, 1999, 51: 259–264
- 38 Cao YG, Winneke G, Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm F, Furst P, Ranft U, Imohl M, Kraftg M, Oesch-Bartlomowicz B, Kramer U. Environmental exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls reduce levels of gonadal hormones in newborns: Results from the Duisburg cohort study. *Int J Hygiene Environ Health*, 2008, 211: 30–39
- 39 Su PH, Huang PC, Lin CY, Ying TH, Chen JY, Wang SL. The effect of in utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls on reproductive development in eight year-old children. *Environ Int*, 2012, 39: 181–187
- 40 Choi JS, Kim IW, Hwang SY, Shin BJ, Kim SK. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on testicular spermatogenesis-related panels and serum sex hormone levels in rats. *Bju Int*, 2008, 101: 250–255
- 41 Beytur A, Ciftci O, Aydin M, Cakir O, Timurkaan N, Yilmaz F. Protocatechuic acid prevents reproductive damage caused by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in male rats. *Andrologia*, 2012, 44: 454–461
- 42 Foster WG, Maharaj-Briceno S, Cyr DG. Dioxin-induced changes in epididymal sperm count and spermatogenesis. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 458–464
- 43 Faqi AS, Dalsenter PR, Merker HJ, Chahoud I. Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, 150: 383–392
- 44 Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG, Limonta G, Falbo R, Signorini S, Bertona M, Crespi C, Sarto C, Scott PK, Turner WE, Brambilla P. Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 713–718
- 45 Barrett JR. Window for dioxin damage sperm quality in men born after the seveso disaster. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 219
- 46 Qin YY, Leung CKM, Lin CK, Leung AOW, Wang HS, Giesy JP, Wong MH. Halogenated POPs and PAHs in blood plasma of Hong Kong residents. *Environ Sci Technol*, 2011, 45: 1630–1637
- 47 Zhang JQ, Jiang YS, Zhou J, Wu B, Liang Y, Peng ZQ, Fang DK, Liu B, Huang HY, He C, Wang CL, Lu FN. Elevated body burdens of PBDEs, Dioxins, and PCBs on thyroid hormone homeostasis at an electronic waste recycling site in China. *Environ Sci Technol*, 2010, 44: 3956–3962
- 48 Shen HT, Ding GQ, Wu YN, Pan GS, Zhou XP, Han JL, Li JG, Wen S. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans (PCDD/Fs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from Zhejiang, China. *Environ Int*, 2012, 42: 84–90
- 49 Mlynarczuk J, Wrobel MH, Kotwica J. The influence of polychlorinated biphenyls (PCBs), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and its metabolite-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) on mRNA expression for NP-I/OT and PGA, involved in oxytocin synthesis in bovine granulosa and luteal cells. *Reprod Toxicol*, 2009, 28: 354–358
- 50 Kotwica J, Wrobel M, Mlynarczuk J. The influence of polychlorinated biphenyls (PCBs) and phytoestrogens *in vitro* on functioning of reproductive tract in cow. *Reprod Biol*, 2006, 1: 189–194 (6 Suppl)

- 51 Cohn BA, Cirillo PM, Sholtz RI, Ferrara A, Park JS, Schwingl PJ. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Reprod Toxicol*, 2011, 31: 290–296
- 52 Meeker JD, Maity A, Missmer SA, Williams PL, Mahalingaiah S, Ehrlich S, Berry KF, Altshul L, Perry MJ, Cramer DW, Hauser R. Serum concentrations of polychlorinated biphenyls in relation to in vitro fertilization outcomes. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 1010–1016
- 53 Han DY, Kang SR, Park OS, Cho JH, Won CK, Park HS, Park KI, Kim EH, Kim GS. Polychlorinated biphenyls have inhibitory effect on testicular steroidogenesis by downregulation of P450(17 alpha) and P450(scc). *Toxicol Indust Health*, 2010, 26: 287–296
- 54 Haugen TB, Tefre T, Malm G, Jonsson BAG, Rylander L, Hagmar L, Bjorsvik C, Henrichsen T, Saether T, Figenschau Y, Giwercman A. Differences in serum levels of CB-153 and *p,p'*-DDE, and reproductive parameters between men living south and north in Norway. *Reprod Toxicol*, 2011, 32: 261–267
- 55 Ferguson KK, Hauser R, Altshul L, Meeker JD. Serum concentrations of *p,p'*-DDE, HCB, PCBs and reproductive hormones among men of reproductive age. *Reprod Toxicol*, 2012, 34: 429–435
- 56 Goncharov A, Rej R, Negoita S, Schymura M, Santiago-Rivera A, Morse G, Carpenter DO. Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in native american men. *Environ Health Perspect*, 2009, 117: 1454–1460
- 57 Bush B, Bennett AH, Snow JT. Polychlorobiphenyl congeners, *p,p'*-Dde, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1986, 15: 333–341
- 58 Colciago A, Negri-Cesi P, Pravettoni A, Mornati O, Casati L, Celotti F. Prenatal Aroclor 1254 exposure and brain sexual differentiation: Effect on the expression of testosterone metabolizing enzymes and androgen receptors in the hypothalamus of male and female rats. *Reprod Toxicol*, 2006, 22: 738–745
- 59 Pocar P, Fiandanese N, Secchi C, Berrini A, Fischer B, Schmidt JS, Schaedlich K, Rhind SM, Zhang ZL, Borromeo V. Effects of polychlorinated biphenyls in CD-1 mice: Reproductive toxicity and intergenerational transmission. *Toxicol Sci*, 2012, 126: 213–226
- 60 Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet*, 2000, 356: 1240–1241
- 61 Wu J, Hou HY, Ritz B, Chen YQ. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and missed abortion in early pregnancy in a Chinese population. *Sci Total Environ*, 2010, 408: 2312–2318
- 62 Guo Y, Huo X, Wu K, Liu J, Zhang Y, Xu X. Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in umbilical cord blood of human neonates from Guiyu, China. *Sci Total Environ*, 2012, 427–428: 35–40
- 63 Matikainen TM, Moriyaia T, Morita Y, Perez GI, Korsmeyer SJ, Sherr DH, Tilly JL. Ligand activation of the aromatic hydrocarbon receptor transcription factor drives bax-dependent apoptosis in developing fetal ovarian germ cells. *Endocrinology*, 2002, 143: 615–620
- 64 Gao ML, Li YF, Sun Y, Shah W, Yang SY, Wang YL, Long JA. Benzo[a]pyrene exposure increases toxic biomarkers and morphological disorders in mouse cervix. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 109: 398–406
- 65 Kummer V, Maskova J, Matiasovic J, Faldyna M. Morphological and functional disorders of the immature rat uterus after postnatal exposure to benz[a]anthracene and benzo[k]fluoranthene. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2009, 27: 253–258
- 66 Chung JY, Kim YJ, Kim JY, Lee SG, Park JE, Kim WR, Yoon YD, Yoo KS, Yoo YH, Kim JM. Benzo[a]pyrene reduces testosterone production in rat leydig cells via a direct disturbance of testicular steroidogenic machinery. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 1569–1574
- 67 Jules GE, Pratap S, Ramesh A, Hood DB. In utero exposure to benzo(a)pyrene predisposes offspring to cardiovascular dysfunction in later-life. *Toxicology*, 2012, 295: 56–67
- 68 Kim A, Park M, Yoon TK, Lee WS, Ko JJ, Lee K, Bae J. Maternal exposure to benzo[b]fluoranthene disturbs reproductive performance in male offspring mice. *Toxicol Lett*, 2011, 203: 54–61
- 69 Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu YH, Diaz D, Dietrich J, Whyatt RM. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect*, 2003, 111: 201–205
- 70 Edwards SC, Jedrychowski W, Butscher M, Camann D, Kiełtyka A, Mroz E, Flak E, Li ZG, Wang SA, Rauh V, Perera F. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and children's intelligence at 5 years of age in a prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 1326–1331
- 71 Ren AG, Qiu XH, Jin L, Ma J, Li ZW, Zhang L, Zhu HP, Finnell RH, Zhu T. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108: 12770–12775
- 72 Xia Y, Han Y, Zhu P, Wang S, Gu A, Wang L, Lu C, Fu G, Song L, Wang X. Relation between urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and human semen quality. *Environ Sci Technol*, 2009, 43: 4567–4573
- 73 Han Y, Xia Y, Zhu P, Qiao S, Zhao R, Jin N, Wang S, Song L, Fu G, Wang X. Reproductive hormones in relation to polycyclic aromatic

- hydrocarbon (PAH) metabolites among non-occupational exposure of males. *Sci Total Environ*, 2010, 408: 768–773
- 74 Hsu PC, Chen IY, Pan CH, Wu KY, Pan MH, Chen JR, Chen CJ, Chang-Chien GP, Hsu CH, Liu CS, Wu MT. Sperm DNA damage correlates with polycyclic aromatic hydrocarbons biomarker in coke-oven workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 2006, 79: 349–356
- 75 Jin J, Wang Y, Yang CQ, Hu JC, Liu WZ, Cui J, Tang XY. Polybrominated diphenyl ethers in the serum and breast milk of the resident population from production area, China. *Environ Int*, 2009, 35: 1048–1052
- 76 Guvenius DM, Aronsson A, Ekman-Ordeberg G, Bergman A, Noren K. Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenylols, and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect*, 2003, 111: 1235–1241
- 77 Bi XH, Qu WY, Sheng GY, Zhang WB, Mai BX, Chen DJ, Yu L, Fu JM. Polybrominated diphenyl ethers in South China maternal and fetal blood and breast milk. *Environ Pollut*, 2006, 144: 1024–1030
- 78 Lilienthal H, Hack A, Roth-Harer A, Grande SW, Talsness CE. Effects of developmental exposure to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats. *Environ Health Perspect*, 2006, 114: 194–201
- 79 Talsness CE, Kuriyama SN, Sterner-Kock A, Schnitker P, Grande SW, Shakibaei M, Andrade A, Grote K, Chahoud I. In utero and lactational exposures to low doses of polybrominated diphenyl ether-47 alter the reproductive system and thyroid gland of female rat offspring. *Environ Health Perspect*, 2008, 116: 308–314
- 80 Suvorov A, Battista MC, Takser L. Perinatal exposure to low-dose 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether affects growth in rat offspring: What is the role of IGF-1? *Toxicology*, 2009, 260: 126–131
- 81 Liu XB, Zhan H, Zeng X, Zhang CF, Chen DJ. The PBDE-209 exposure during pregnancy and lactation impairs immune function in rats. *Mediators Inflamm*, 2012, doi: 10.1155/20121692467
- 82 Harley KG, Marks AR, Chevrier J, Bradman A, Sjodin A, Eskenazi B. PBDE Concentrations in women's serum and fecundability. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 699–704
- 83 Kuriyama SN, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. Developmental exposure to low-dose PBDE-99: Effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring. *Environ Health Perspect*, 2005, 113: 149–154
- 84 Tseng LH, Lee CW, Pan MH, Tsai SS, Li MH, Chen JR, Lay JJ, Hsu PC. Postnatal exposure of the male mouse to 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decabrominated diphenyl ether: Decreased epididymal sperm functions without alterations in DNA content and histology in testis. *Toxicology*, 2006, 224: 33–43
- 85 Akutsu K, Takatori S, Nozawa S, Yoshiike M, Nakazawa H, Hayakawa K, Makino T, Iwamoto T. Polybrominated diphenyl ethers in human serum and sperm quality. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2008, 80: 345–350
- 86 Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, Vartiainen T, Skakkebaek NK, Toppari J. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect*, 2007, 115: 1519–1526
- 87 Abdelouahab N, AinMelk Y, Takser L. Polybrominated diphenyl ethers and sperm quality. *Reprod Toxicol*, 2011, 31: 546–550
- 88 Aleksa K, Carnevale A, Goodyer C, Koren G. Detection of polybrominated biphenyl ethers (PBDEs) in pediatric hair as a tool for determining in utero exposure. *Forensic Sci Int*, 2012, 218: 37–43

Health implications of POPs on mammal and human reproduction

ZHOU JingHua¹, MA HuiHui¹, ZHAO MeiRong², LIU Jing^{1*}

¹ Institute of Environmental Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

² Research Center for Environmental Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China

*Corresponding author (email: jliue@zju.edu.cn)

Abstract: Persistent organic pollutants (POPs) are organic compounds that are resistant to environmental degradation. POPs have been observed to persist in the environment, to be capable of long-range transport, bioaccumulate in human and animal tissue, biomagnify in food chains, and to have potential significant impacts on human health and the environment. Although some POPs have been banned or restricted to use, they still ubiquitously exist in the environment because of their long half-life. POPs are toxic to human and animals, and some compounds have been identified as carcinogenic, mutagenic, and teratogenic. POPs are also considered as endocrine disruptors, which interfere with the hormone system and can cause birth defects, reproductive and developmental disorders, as well as some cancerous tumors. There is ongoing concern over the risks to human and wildlife reproductive health of POPs. This review introduces the effects of POPs (organochlorine pesticides, dioxins, polychlorinated biphenyls, polycyclic aromatic hydrocarbons and polybrominated diphenyl ethers) on mammal and human reproduction.

Keywords: persistent organic pollutants, reproductive toxicology, human reproductive health