

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2025041901

CSTR:32061.14.hjhx.2025041901

罗爽, 吴帆, 李振宇, 等. ER α 拮抗剂与激动剂的生殖毒性差异: 从基础研究到环境健康风险[J]. 环境化学, 2026, 45(2): 1-13.

LUO Shuang, WU Fan, LI Zhenyu, et al. Differences in reproductive toxicity between ER α antagonists and agonists: From basic research to environmental health risks[J]. Environmental Chemistry, 2026, 45 (2): 1-13.

ER α 拮抗剂与激动剂的生殖毒性差异: 从基础研究到环境健康风险 *

罗 爽¹ 吴 帆² 李振宇² 刘雨洁² 曹梦西³ 李佳楠¹ 梁 勇³ **

(1. 江汉大学生命科学学院, 武汉, 430056; 2. 华中师范大学生命科学学院, 武汉, 430079; 3. 持久性有毒污染物
环境与健康危害湖北省重点实验室, 江汉大学环境与健康学院, 武汉, 430056)

摘 要 雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 是调控女性生殖系统发育与功能的关键核受体, 其激动剂与拮抗剂可通过差异化的作用模式干扰生殖健康. 本文系统综述了 ER α 激动剂 (如环境污染物双酚 A) 和拮抗剂 (如临床药物他莫昔芬) 的生殖毒性和分子机制, 重点探讨了低剂量环境暴露的毒性效应、性别二态性与跨代遗传风险, 为环境健康风险评估和临床用药策略提供了理论依据.

关键词 雌激素受体, 激动剂, 拮抗剂, 生殖毒性, 分子机制, 环境健康风险.

中图分类号 O6; X503 文献标识码 A

Differences in reproductive toxicity between ER α antagonists and agonists: From basic research to environmental health risks

LUO Shuang¹ WU Fan² LI Zhenyu² LIU Yujie² CAO Mengxi³
LI Jianan¹ LIANG Yong³ **

(1. College of Life Sciences, Jiangnan University, Wuhan, 430056, China; 2. College of Life Sciences, Central China Normal University, Wuhan, 430079, China; 3. Hubei Key Laboratory of Environmental and Health Effects of Persistent Toxic Substances, School of Environment and Health, Jiangnan University, Wuhan, 430056, China)

Abstract Estrogen receptor α (ER α) is a critical nuclear receptor that regulates the development and function of the female reproductive system. Both its agonists and antagonists can disrupt reproductive health through distinct mechanisms. This article systematically reviews the reproductive toxicity and molecular mechanisms of ER α agonists (such as the environmental pollutant bisphenol A) and antagonists (such as the clinical drug tamoxifen), with a focus on the toxic effects of low-dose environmental exposure, sexual dimorphism, and transgenerational inheritance risks. These conclusions can provide a theoretical basis for environmental health risk assessment and clinical drug use strategies.

Keywords estrogen receptor α , agonist, antagonist, reproductive toxicity, molecular mechanism, environmental health risk.

雌激素 (estrogen) 通过与雌激素受体 (estrogen Receptor, ER) 结合形成雌激素-受体复合物, 在生殖发育和生殖功能调控中发挥重要作用^[1-2]. 雌激素受体 (ER) 分为经典核受体 (nER) 和膜性受体 (mER),

2025 年 4 月 19 日收稿 (Received: April 19, 2025).

* 江汉大学一流学科建设重大专项资助计划 (2023ZKZ028, 2023ZKZ029) 资助.

Supported by Excellent Discipline Cultivation Project by JHUN (2023ZKZ028, 2023ZKZ029).

** 通信联系人 Corresponding author, Tel: 13986025835, E-mail: ly76@263.net

通常 ER 指的是核受体,包括雌激素受体 ER α (estrogen receptor alpha, ER α)和雌激素受体 ER β (estrogen receptor beta, ER β)^[3]. 其中 ER α 是核受体家族的重要成员,在下丘脑、垂体、性腺中均有表达,是雌激素反馈调节的核心靶点,在维持生殖功能、调节性激素合成及细胞增殖过程中发挥核心作用^[4,5]. 然而,除了识别天然配体,ER α 还可识别结合外源性化合物(如环境内分泌干扰物和临床药物),干扰生殖系统,引发毒性效应.

根据作用方式,可将 ER α 的外源化合物划分为激动剂和拮抗剂. 环境污染物双酚 A(bisphenol, BPA)是典型的 ER α 激动剂,可模拟雌激素与 ER α 结合,激活下游基因表达,导致卵巢激素失衡和子宫内膜异常增生^[6]. 而他莫昔芬(tamoxifen, TAM)作为 ER α 拮抗剂,在子宫内膜中却具有激动效应,因此被归类为选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)^[7]. 这种激动/拮抗效应的复杂性,使得 ER α 配体的生殖毒性评估面临两大挑战:其一,组织特异性导致同一化合物在不同器官中产生相反效应;其二,低剂量环境暴露可能通过非单调剂量反应曲线(non-monotonic dose-response, NMDR)诱发传统毒理学模型无法预测的危害. 鉴于此,ER α 介导的毒性机制成为环境毒理学与药理学领域关注的研究热点.

近年来,ER α 信号通路在生殖毒理学中的研究已从单一受体-配体相互作用,扩展到表观遗传调控和跨代遗传效应. 例如,孕期 BPA 暴露可通过改变胚胎印记基因的 DNA 甲基化模式,影响子代生殖发育^[8]. 此外,性别二态性进一步增加了毒性评估的复杂性——雄性生殖系统对 ER α 拮抗剂的敏感性显著高于雌性,这可能与 ER β 的代偿机制不足有关^[9]. 因此,深入解析 ER α 激动剂与拮抗剂的分子机制差异,不仅对优化临床药物设计(如减少他莫昔芬的子宫内膜副作用)至关重要,也为环境内分泌干扰物的风险评估提供了新思路.

1 ER α 激动剂的生殖毒性 (Reproductive toxicity effects of ER α agonists)

1.1 生理与超生理效应

生物体雌激素信号通路的调控具有高度敏感性,这种敏感性体现在多个层面,包括激素浓度的微小波动、受体表达水平的变化以及组织对激动剂或拮抗剂的反应差异. ER α 激动剂在生理浓度范围内通过精确调控生殖内分泌网络协调下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)分泌、垂体促性腺激素释放以及性腺类固醇合成这一反馈环路. 然而,当暴露剂量超过生理阈值时,这种精密的平衡将被打破,引发显著的生殖毒性. 研究表明,低剂量的外源性雌激素可能通过干扰内源性雌激素与受体之间的正常平衡,对细胞增殖、分化、代谢以及生殖功能产生显著影响^[10-13]. 而高剂量雌激素通过过度激活 ER α 信号通路引发下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic pituitary gonadal axis, HPG)轴的负反馈失调,进而干扰生殖内分泌稳态^[14].

在雌性中,长期或高剂量的 ER α 激动剂暴露与卵巢功能障碍密切相关,表现为卵泡耗竭与子宫内膜过度增生. 研究表明,妊娠母体暴露于具有雌激素活性的环境污染物,可扰乱卵子发生,破坏卵泡发育的正常节律,最终导致卵巢储备功能下降^[15]. 此外, Hu 等的研究表明,ER α 在子宫内膜癌早期表达较高,仅在晚期中表达降低. 提示 ER α 信号通路的过度激活会刺激子宫内膜持续增生^[16]. 双酚 AF(bisphenol AF, BPAF)作为一种有效的 ER α 激动剂^[17],可通过增加氧化应激和 DNA 损伤在体外破坏小鼠卵母细胞成熟^[18].

在雄性中,ER α 激动剂则主要通过干扰下丘脑-垂体-性腺轴的反馈调节,抑制睾酮(testosterone, T)合成和精子发生. 研究表明,高剂量雌激素可显著下调睾丸中类固醇生成相关酶的表达,进而降低 T 水平,导致精子数量减少及形态异常^[19]. 类似的, BPAF 可损害小鼠的血液睾丸屏障完整性和精子质量^[20]. Han 等^[21]的研究发现,丙基吡唑三醇(propylpyrazole Triol, PPT)作为一种 ER α 选择性激动剂,成年雄性小鼠注射高浓度 PPT 8 周,睾丸和附睾重量显著下降,生精管直径和附睾上皮细胞高度减小,精子发生受到抑制. 此外, Khurana 等^[22]的研究表明,雌性或雄性新生大鼠暴露于环境雌激素都会导致延迟或持续的高泌乳素血症,以及下丘脑和垂体 ER 表达的差异改变,提示早期暴露于环境雌激素可对干扰 HPG 轴,导致泌乳素调节障碍. 综上所述,ER α 激动剂在高剂量下对两性生殖功能均具有显著的不良影响,提示其在环境暴露和药物使用中需严格控制剂量与暴露时间,以降低潜在的生殖毒性风险.

1.2 分子机制

1.2.1 经典基因组通路

作为 ER α 激动剂发挥作用的核心途径, 经典基因组通路始于配体-受体复合物的形成. ER α 二聚化后转位至细胞核, 特异性识别靶基因启动子区域内的雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)^[23], 并通过招募转录共激活因子(如 SRC-1, CBP/p300 等)协助染色质重构, 激活下游靶基因的转录^[24]. 在女性生殖系统中, 该通路通过激活 VEGF、cyclin D1 等靶基因调控子宫内膜增殖和卵巢功能^[25]. 然而, 在环境类雌激素持续刺激下会导致病理改变, 动物实验显示暴露组小鼠囊性卵巢和囊性子宫内膜异位显著增加, 子宫产生更严重的病变, 包括子宫腺肌病、平滑肌瘤、非典型增生和基质息肉^[1,26]. Signorile 等的研究表明, 小鼠产前暴露于 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ BPA, 卵巢囊肿发生率显著增加 35% 和 40%, 而子宫内膜异位发生率显著增加 25% 和 30%^[27]. 进一步证实了 E2-ER α 通路在生殖调控中的潜在作用^[26]. 综上所述, E2 诱导的经典基因组信号通路在维持女性生殖系统健康中具有不可替代的作用, 其失调也可能成为疾病发生的关键驱动因素. 深入理解该通路的分子机制和生物学后果, 对于阐明雌激素相关疾病的发病机制、开展环境激素风险评估及制定干预策略具有重要意义.

1.2.2 非基因组通路

除了经典的基因组通路外, ER α 激动剂还可通过非基因组通路发挥其快速而多样的生物学效应. 近年研究发现, 膜结合型雌激素受体在生殖毒性中扮演关键角色. G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER), 也被称为 GPR30^[23], 通过快速激活 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号级联^[28-30] 调控卵泡存活和排卵功能等生理过程. 这些信号级联反应具有时间快、无需基因转录与翻译的特点, 通常在数秒至数分钟内即可触发细胞内第二信使(如 Ca^{2+} 、cAMP)浓度变化及蛋白激酶磷酸化, 从而调控多种生理功能. 环境雌激素通过异常激活该通路破坏这一精细调控, 例如 BPA 通过 GPER-EGFR-MAPK 信号通路抑制卵母细胞的减数成熟, 提示非基因组通路在环境雌激素介导的生殖毒性中发挥重要作用^[31]. 因此, 深入阐明 GPER 及其相关非基因组通路的生物学功能与干扰机制, 对于全面认识雌激素类激动剂的作用及其可能引发的生殖毒性具有重要理论意义和现实应用前景.

1.2.3 表观遗传调控机制

近年来, 随着表观遗传学研究的不断深入, E2 及其激动剂在表观遗传层面的调控作用逐渐受到关注, 尤其是在胚胎发育、性腺分化以及生殖细胞形成等关键时期的作用机制日益成为研究热点. ER α 激动剂可通过多种表观遗传方式调控靶基因表达. DNA 甲基化方面, 小鼠妊娠期间暴露于低剂量 BPA 会显著增加印记基因 H19 与 IGF2 的 DNA 甲基化状态, 干扰胚胎营养转运^[32]. 类似地, 雌性小鼠子宫暴露于 BPA 后, Hoxa10 基因中调控元件的异常 DNA 甲基化, 导致新生儿小鼠出生后 Hoxa10 表达的发育程序改变, 进而影响 ER 与 Hoxa10 ERE 的结合. 提示雌激素敏感性的永久性表观遗传改变可能是内分泌干扰物发挥作用的一般机制^[33]. 此外, E2 激动剂还可通过调控 miRNA 表达影响基因调控网络. E2 显著诱导人乳腺癌细胞中 miR-21 和 miR-200b 表达, 这些 miRNAs 参与调控细胞周期、凋亡及雌激素信号通路自身的负反馈, 提示 E2 不仅通过基因组路径, 也通过非编码 RNA 网络调节生殖相关功能^[34]. 值得注意的是, 这些表观遗传改变具有可遗传性与跨代传播潜力. 孕期暴露于环境雌激素后代小鼠在未直接接触的情况下, 也表现出生殖系统畸形和精子质量下降等表型, 并伴随多个基因启动子区域甲基化模式异常, 提示其具有跨代遗传效应^[35].

综上所述, ER α 激动剂通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰及 miRNA 表达等多条表观遗传通路调控生殖相关基因, 可能引发发育毒性、生殖障碍甚至肿瘤发生. 这些影响不仅作用于当前个体, 更可能传递至后代, 对群体健康构成长期隐性风险. 并且上述机制存在交叉调控, 这种基因组与非基因组通路的交互作用, 可能是 ER α 激动剂产生复杂剂量-效应关系的重要基础. 深入解析这些通路的时空特异性调控模式, 将有助于开发精准的风险评估策略.

2 ER 拮抗剂的生殖毒性(Reproductive toxicity effects of ER antagonists)

2.1 治疗剂量下的生殖系统影响

2.1.1 ER 拮抗剂对女性的影响

在临床治疗剂量下, ER 拮抗剂通过其独特的组织选择性效应发挥治疗作用的同时, 也可能对生殖

系统产生影响. 以 TAM 和氯米芬(Clomiphene Citrate, CC)为代表的 SERMs, 在乳腺癌、子宫内膜异位症及辅助生殖治疗等领域具有重要应用价值^[7,36]. 临床数据显示, TAM 在降低乳腺癌复发率的同时, 会引发一系列生殖系统不良反应. 长期使用 TAM 治疗可能导致不孕、潮热、子宫内膜增生、子宫内膜息肉、卵巢囊肿, 甚至增加子宫内膜癌的风险^[7,37-39]. 这与药物在子宫内膜组织中表现出的部分激动活性密切相关.

2.1.2 ER 拮抗剂对男性的影响

ER 拮抗剂常用于治疗男性不育症, 尤其是在低促性腺激素性性腺功能减退的患者中^[40]. 其通过阻断雌激素对下丘脑的负反馈, 增加促性腺激素的分泌, 从而刺激睾酮的合成和精子的生成^[41-42]. 然而, 部分研究指出, CC 的使用可导致精子数量减少、精子活力下降和非细菌性脓精子症^[43-44]. 此外, TAM 对睾丸间质细胞具有直接作用, 通过增加间质细胞对 LH 的敏感性, 促进 T 分泌及生精细胞增殖, 改善患者精子总数、精子浓度, 提高精子质量^[45].

2.2 ER 拮抗剂的作用机制差异

2.2.1 竞争性抑制 ER α 核转位:

ER α 拮抗剂的生殖毒性与其独特的作用机制密切相关. 在分子水平上, ER α 拮抗剂通过与 ER α 竞争结合位点, 诱导受体构象改变, 使其核定位信号被掩盖, 阻止雌激素介导的受体激活与核转位, 导致 ER α 在胞浆中滞留, 无法启动靶基因转录. 结构生物学研究显示, TAM 结合的 ER α 螺旋 12(Helix 12, H12) 发生约 20°—30° 的偏转, 这种构象阻碍共激活因子的募集. Shiau 等^[46] 的研究显示, TAM 与 ER α 配体结合域(LBD)结合形成 DES-LBD-肽复合物后, H12 通过模拟 NR 盒肽与 LBD 的相互作用来阻塞共激活因子识别槽发挥拮抗作用. 双酚 M(Bisphenol M, BPM)等 ER α 拮抗剂也具有类似的作用机制^[47]. 进而抑制下游基因的转录活性.

2.2.2 受体构象改变与共调节因子募集差异

SERMs 表现出显著的组织选择性, 其作用机制区别于经典激动剂引发的受体完全激活状态. 结构生物学研究表明, SERMs 结合 ER α 的配体结合域(LBD)时, 可诱导受体形成独特的“拮抗构象”, 影响共激活因子(co-activators)与共抑制因子(co-repressors)的招募^[48-49]. SERMs 在特定组织中表现出 ER 激动剂还是拮抗剂取决于几个因素, SERMs 与 ER 的结合导致受体发生特定的构象变化, 由此产生的三维结构决定了哪些辅激活子和/或辅阻遏物被募集到启动子上. 因此, 特定组织中辅阻遏物和辅激活物的相对水平是 SERMs 激动剂/拮抗剂活性的关键决定因素^[50]. 募集到特定启动子的特异性共调节子也取决于启动子中存在的 ER 依赖性调节序列的类型. 然而在生殖系统中, 受体构象的异常偏转可能导致转录复合体组成的动态失衡, 进而造成生殖发育过程中的信号紊乱.

2.2.3 内分泌轴反馈调控

ER α 拮抗剂的组织特异性效应与其对 HPG 轴的干预密切相关. TAM 治疗可以通过干扰正常的垂体负反馈机制来增加血浆 E2 浓度^[51]. 此外, TAM 可通过阻断 HPG 轴中雌激素受体结合位点, 干扰雌激素对 HPG 的负反馈调节, 可诱导 GnRH 的分泌, 促进促性腺激素(FSH、LH)升高, 用于诱导排卵或调节内分泌平衡^[52]. 但在长期干预或剂量不当的情况下, 这一反馈机制可能失调, 引发性腺功能抑制、激素紊乱及生殖细胞异常, 尤其在青春期或育龄期人群中更为敏感. 综上所述, 尽管 E2 拮抗剂在临床上具有重要治疗价值, 但其组织选择性、构象调控及内分泌反馈机制的复杂性, 使其在发挥治疗作用的同时也存在潜在生殖毒性风险, 亟需在药物设计与使用过程中权衡利弊, 并加强对长期使用群体的生殖健康监测.

3 关键差异的比较与机制解析(Comparative analysis of key differences and underlying mechanisms)

雌激素激动剂与拮抗剂在结构、结合方式及下游效应上存在本质差异. 尽管二者均作用于 ER α , 但所引发生殖毒性的分子机制存在本质区别. 系统地比较其毒性特点与核心机制, 有助于深入理解雌激素相关药物的作用模式与潜在风险.

3.1 毒性效应对比

根据对比分析, 雌激素受体激动剂与拮抗剂对小鼠生殖系统的毒性作用呈现一定差异(表 1 和表 2).

表 1 雌激素受体激动剂与拮抗剂处理对雌性小鼠生殖系统影响的比较分析

Table 1 Comparative analysis of the effects of ER agonist and antagonist treatments on the reproductive system of female mice

雌激素效应 Estrogen effect	化合物 Compounds	实验动物 Experiment animal	暴露方式 Exposure mode	暴露剂量 Exposure dose	暴露时间 Exposure time	影响 Effects	参考文献 References
激动剂	BPA	SD大鼠	灌胃	2.5、25、250、2500、25000 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	1、21、90、120、360 d	2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和250 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$: 减少了原始卵泡, 窦前卵泡和总健康卵泡的数量, E2水平降低	[62]
		CD-1小鼠	口服	0.0005、0.020、0.05 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	90、180、270 d	发情周期紊乱, 妊娠率降低、分娩问题和出生时死仔增加, 降低初级卵泡和次级卵泡的数量	[63]
	BPF	SD大鼠	腹腔注射	5、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	28 d	子宫重量降低, GSI减小(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$); 卵巢CAT活性下降, SOD、ROS、TBARS水平升高, T水平升高, E2、P、LH、FSH水平降低, 卵巢黄体、囊状卵泡数量减少、直径增大, 闭锁卵泡数量增加	[64]
		SD大鼠	腹腔注射	5、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	28 d	子宫重量降低, GSI减小, 卵巢CAT活性下降, SOD、ROS、TBARS水平升高, T水平升高, E2、P、LH、FSH水平降低, 卵巢黄体、囊状卵泡数量减少、直径增大, 闭锁卵泡数量增加	[64]
	BPS	CD-1小鼠	皮下注射	0.05、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 3\text{d}^{-1}$	60 d	高浓度暴露组备孕期延长, E2、T水平上升, 生殖能力下降	[65]
		CD-1小鼠	口服	0.0005、0.020、0.05 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	90、180、270 d	早熟, 发情周期异常, 交配困难, 怀孕率降低、幼鼠死亡增加, T水平增加, 类固醇生成相关基因表达异常, 生殖细胞巢分解受阻, 初级、次级卵泡数量减少	[63]
	BPB	ICR小鼠	口服	0.001、0.1、10、100 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	28 d	卵泡数量减少, 窦卵泡体积改变, 成熟卵母细胞细胞骨骼损伤, 卵母细胞表观遗传改变, 受精率降低(10、100 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)	[66]
		SD大鼠	腹腔注射	5、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	28 d	子宫重量降低, GSI减小, 卵巢CAT活性下降, SOD、ROS、TBARS水平升高, T水平升高, E2、P、LH、FSH水平降低, 卵巢黄体、囊状卵泡数量减少、直径增大, 闭锁卵泡数量增加	[64]
	BPE	CD-1小鼠	灌胃	300 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	14、28 d	降低卵巢指数, 卵巢萎缩, 闭锁卵泡增加, 卵巢储备减少	[67]
		CD-1小鼠	皮下注射	0.05、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 3\text{d}^{-1}$	60 d	备孕期延长, E2、T水平上升, 生育能力下降	[65]
	BPE	CD-1小鼠	口服	0.0005、0.020、0.05 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	90、180、270 d	F3代: 性早熟, 发情周期异常, 交配困难, 怀孕率降低, 幼鼠死亡增加, T水平增加, 卵巢类固醇生成酶相关基因表达异常, 生殖细胞巢分解受阻, 初级、次级卵泡数量减少, 生育能力降低	[63]
	BPZ	昆明小鼠	体外暴露	25、50、75 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	24、48、96 h	抑制小鼠的早期胚胎发育, 影响线粒体功能并增加氧化应激, 诱导早期小鼠胚胎DNA损伤并改变组蛋白修饰	[68]
拮抗剂	BPAF	CD-1小鼠	灌胃	300 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	14、28 d	降低卵巢指数, 卵巢萎缩, 原始卵泡数量显著减少, 窦卵泡和闭锁卵泡增加, 卵巢储备减少	[67]
		ICR小鼠	灌胃	300 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	18 d	孕酮水平升高, 增加了后代乳腺患乳腺疾病的风险	[69]
	BHPF	CD-1小鼠	灌胃	2、10、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	12 d	Cat、Gpx3、Sod2、Bax、Bcl-2和Cleaved-caspase 3表达上调, 闭锁卵泡数量增加	[70]
		昆明小鼠	体外暴露	50、100、150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	2、12 h	通过影响细胞骨架结构、干扰线粒体功能, 诱导氧化应激、细胞凋亡和组蛋白修饰来破坏小鼠卵母细胞成熟并降低卵母细胞质量	[71]
	TAM	BALB/C小鼠	腹腔注射	100 μg	1 d	扰乱卵母细胞分化, 抑制卵母细胞巢分解	[72]
		BALB/C小鼠	腹腔注射	0.1 mg	1 d	卵巢大小显著减小, 窦前卵泡、窦卵泡和黄体减少, 闭锁卵泡增加	[73]
		ICR小鼠	腹腔注射	1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	3 d	Pdgfra表达上调, 睾丸分化标志物Sox9和Amh表达上调, 卵巢分化标志物Foxl2表达下调	[74]
		Holtzman大鼠	灌胃	10 mg	1 d	LH和T水平下降	[75]

注: E2: 雌二醇; GSI: 性腺指数; CAT: 过氧化氢酶; SOD: 超氧化物歧化酶; ROS: 活性氧; T: 睾酮; P: 孕酮; LH: 黄体生成素; FSH: 促卵泡生成素; Gpx: 谷胱甘肽过氧化物酶。

Note: E2: Estradiol; GSI: Gonadosomatic index; CAT: Catalase; SOD: Superoxide dismutase; ROS: Reactive oxygen species; T: Testosterone; P: Progesterone; LH: Luteinizing hormone; FSH: Follicle-stimulating hormone; GPx: Glutathione peroxidase.

表 2 雌激素受体激动剂与拮抗剂处理对雄性小鼠生殖系统影响的比较分析

Table 2 Comparative analysis of the effects of ER agonist and antagonist treatments on the reproductive system of male mice

雌激素效应 Estrogen effect	化合物 Compounds	实验动物 Experiment animal	暴露方式 Exposure mode	暴露剂量 Exposure dose	暴露时间 Exposure time	影响 Effects	参考文献 References
激动剂	BPA	瑞士白化小鼠	腹腔注射	0.5、50、 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	60 d	亚硝酸盐水平,MDA水平和睾丸损伤升高,而精子计数,血清T水平和过氧化氢酶活性降低	[76]
		ICR小鼠	口服	20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	4 d	睾丸发育迟缓,睾酮水平降低,睾丸中StAR和P450scc的表达降低,组蛋白H3和H3K14乙酰化减少	[77]
		CD-1小鼠	灌胃	50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 5、 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	7 d	睾丸发育迟缓,降低精子数量,运动参数和细胞内ATP水平,PKA活性和酪氨酸磷酸化下降	[60]
		ICR小鼠	灌胃	5、 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	42 d	后代睾丸重量,精子数量下降,精子发生异常,ROS和DNA甲基化上升,ATP水平下降	[78]
		小鼠	腹腔注射	50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	7、35 d	精子数量减少,精子畸形率增加,后代雄性比例增加	[79]
	BPE	CD-1小鼠	口服	0.5、20、 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	妊娠第7天到出生	精子数量,活力降低,精子发生异常,E2水平升高,新生儿睾丸凋亡,自噬,氧化应激相关因子表达受扰	[80]
	BPF	SD大鼠	腹腔注射	1、5、25、 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	28 d	精子数量减少,精子发生异常,T水平降低,ROS和LPO增加	[81]
		大鼠	口服	5、25、 50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	336 d	50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 大鼠体重增加,绝对和相对生殖器官重量,精子数量,附睾重量,T、LH、FSH降低,E2升高,25和50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$:精子质量,DOES,POD水平显著降低 50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$: CAT、SOD降低,ROS增加	[82]
	BPB	大鼠	口服	5、25、 50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	336 d	50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理组精囊相对重量显著,精子质量和数量,SOD、ROS、T、LH、FSH降低,E2升高,25、50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$: CAT、POD降低	[82]
	激动剂	BPS	大鼠	口服	5、25、 50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	336 d	25和50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$: 精囊重量,精子质量,POD,T降低,50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$: 精子数量、CAT、SOD、ROS、LH、FSH降低,E2升高
ICR小鼠			口服	0.001、1、 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	56 d	降低精子质量,微管蛋白乙酰化降低, γH2AX 信号的增加	[83]
CD-1小鼠			口服	0.5、20、 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	妊娠第7天到出生	精子数量减少,精子活力降低,精子发生异常,E2水平升高	[80]
BPFL		SD大鼠	口服	10、100、200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	56 d	200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$: T水平下降,FSH和LH水平上升,增加Leydig细胞数量,但下调Leydig细胞中Cyp17a1的表达及其蛋白水平,增加Pcna和Cdk2表达并增加Leydig细胞增殖,抑制青春期成熟	[84]
CD-1小鼠		灌胃	10、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	28 d	精子浓度和活力降低,诱导睾丸损伤,导致血睾屏障功能障碍	[85]	
拮抗剂	BHPF	CD-1小鼠	口服	50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	7 d	降低小鼠着床部位的重量和出生体重,抑制胚胎发育和蜕膜化,抑制HB-EGF/EGFR/STAT3/Collagen III通路	[86]
		ICR小鼠	灌胃	2、10、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	35 d	降低精子质量和数量,干扰精子发生,损害睾丸细胞功能,T水平下降	[87]
		ICR小鼠	灌胃	2、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	35 d	小鼠体重下降,睾丸功能障碍,精子发生受损,类固醇激素合成中断	[88]
		CD-1小鼠	口服	0.4、2、10、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	60 d	诱导小鼠子宫重量低,子宫内膜萎缩和不良妊娠结局	[89]
		Wistar大鼠	灌胃	0.4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	60 d	降低了精原和附睾精子中的精子浓度和活力,生育能力下降	[90]
		TAM	Holtzman大鼠	灌胃	40、200、400 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	90 d	低剂量降低了着床数量,中高浓度的LH和T水平下降,降低睾丸重量,高浓度降低活仔数和窝产仔数

注: MDA: 丙二醛; T: 睾酮; CAT: 过氧化氢酶; ATP: 腺苷三磷酸或三磷酸腺苷; PKA: 蛋白激酶A; ROS: 活性氧; E2: 雌二醇; LPO: 脂质过氧化; DOES: 前列腺重量; POD: 过氧化酶; SOD: 超氧化物歧化酶; LH: 黄体生成素; FSH: 促卵泡生成素。
Note: MDA: Malondialdehyde; T: Testosterone; CAT: Catalase; ATP: Adenosine triphosphate; PKA: Protein kinase A; ROS: Reactive oxygen species; E2: Estradiol; LPO: Lipid peroxidation; DOES: Dorsal prostate weight; POD: Peroxidase; SOD: Superoxide dismutase; LH: Luteinizing hormone; FSH: Follicle-stimulating hormone.

在卵泡存活方面, 激动剂处理可加速卵泡闭锁进程, 导致卵巢储备快速耗竭; 而拮抗剂则通过干扰卵泡发育周期引发停滞现象. 激素反馈调控中, 激动剂通过抑制 HPG 轴负反馈回路显著降低促性腺激素分泌水平, 拮抗剂则因部分激动活性而引发 LH 或 FSH 代偿性升高. 长期暴露后果方面, 激动剂易造成卵巢功能不可逆损伤及生育力丧失, 而拮抗剂的生殖毒性在停药后表现出较高的可逆性, 提示二者作用机制及临床风险需差异化评估.

3.2 核心机制分歧点

3.2.1 转录活性的差异

配体调控雌激素受体激活/抑制的信号通路如图 1 所示, 当 ER α 激动剂与 ER α 结合时, 受体蛋白的螺旋 12(Helix 12, H12)折叠到配体结合位点上方并覆盖激动剂结合位点^[53]. 结合的受体二聚化形成活性复合物, 能够直接识别并结合 ERE 启动目标基因的转录, 例如上调细胞周期蛋白、促增殖因子等基因, 从而推动靶组织增殖^[54-55]. 一些 ER α 拮抗剂会经历相同的步骤, 但会阻止 H12 重定位, 防止复合物与共激活因子的结合, 形成的是拮抗性复合物, 该构象通常无法有效结合 ERE 或启动转录, 甚至可阻断雌激素的转录活性, 起到“沉默”基因表达的作用^[46,56].

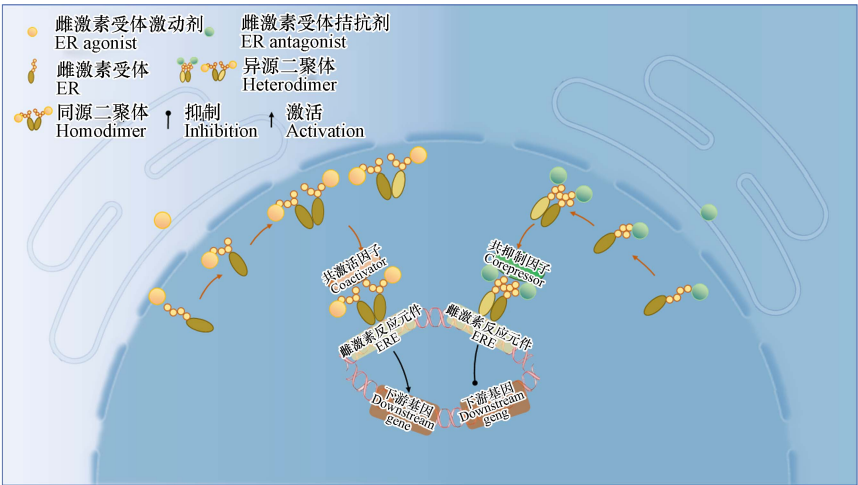


图 1 基于配体调控的雌激素受体激活/抑制通路示意图.

Fig.1 Schematic diagram of the ligand-dependent estrogen receptor activation/inhibition pathway.

雌激素受体激动剂与配体的结合域(LBD)结合, 诱导 LBD 的螺旋 12(AF-2 结构域)重新定位, 形成疏水口袋, 暴露共激活因子结合位点. 这一构象变化促使 ER α 释放抑制性伴侣蛋白, 并形成同源或异源二聚体. 激活的 ER α 二聚体通过 DNA 结合域(DBD)识别并结合靶基因启动子区的雌激素反应元件(ERE). ER α 的 AF-2 结构域招募共激活因子, 促进转录复合体的组装. 进而激活靶基因的转录, 促进细胞增殖、存活及分化. 而雌激素受体与拮抗剂结合后, 螺旋 12 的构象改变导致 AF-2 结构域无法正确暴露, 形成空间位阻, 使 ER α 无法招募共激活因子. 部分拮抗剂还可能诱导异源二聚体或招募共抑制因子, 抑制靶基因的表达.

3.2.2 受体降解与稳定性

许多短寿命转录因子的周转已被证明是由泛素-蛋白酶体通路介导的^[57], 并且这些蛋白的降解速率似乎与它们的转录活性直接相关^[58]. ER α 激动剂往往促进 ER α 的泛素化及蛋白酶体介导的降解过程, 是维持受体动态平衡的一种调节机制^[59]. 研究显示, 激动剂结合 ER α 后可引发构象变化, 暴露泛素化位点, 加速受体降解, 从而调控信号时间窗^[60]. 相反, 拮抗剂如 TAM 常诱导一种稳定构象, 减少泛素化程度, 延长受体在细胞内的半衰期^[61]. 这种差异不仅影响信号传导的持续性, 也决定了药物效应的组织特异性与持久性.

综上所述, ER α 激动剂与拮抗剂在毒性表现及其分子基础上呈现出系统性差异. 激动剂多以过度激活和组织增殖为特征, 造成不可逆的生殖损伤; 拮抗剂则主要通过受体拮抗与中枢反馈干预, 导致功能性抑制但具可逆性. 这些机制分歧为临床药物选择、安全剂量评估以及内分泌干扰物风险判定提供

了重要参考。

4 特定生理/暴露条件与争议问题(Specific contexts and controversial issues)

尽管雌激素激动剂与拮抗剂的作用机制及生殖毒性已有大量研究,但在某些特殊情境下,二者的效应表现出更为复杂和多样的生物学特征,且当前研究中仍存在诸多争议。其中,环境内分泌干扰物的低剂量效应、性别间的敏感性差异以及跨代遗传影响等问题,日益受到毒理学和临床领域的关注。

4.1 低剂量效应

近年来,拟雌激素类环境污染物(如 BPA)引发了公众与学界的广泛担忧。相较于传统激动剂在药理剂量下所表现出的直接毒性,这些环境内分泌干扰物在极低浓度下即可激活 ER 相关信号通路,诱发非经典毒性效应,表现出非单调剂量反应曲线(non-monotonic dose-response, NMDR)^[92]。BPA 等拟雌激素可干扰胚胎发育、卵泡形成与激素合成^[47,63,65]。低剂量敏感性使得环境暴露风险难以通过传统毒理学的“阈值模型”来评估,提示需要重新审视激动剂类化合物在环境风险评估时的模型。

4.2 性别二态性

环境激素引起的生殖毒性反应常呈现出性别二态性。在 ER α 拮抗剂的作用下,雄性个体通常比雌性更为敏感^[93]。这主要是由于雌雄两性在激素调控网络、靶器官敏感性、代谢途径和发育程序等方面存在系统性差异。具体表现为:1)性激素受体(如 ER α 、ER β 、雄激素受体(androgen receptor, AR))的分布和表达水平在生殖系统中具有性别特异性。雌性中 ER 水平高且在各组织中广泛分布,雄性主要在睾丸 Leydig 细胞中表达 ER β ^[94],ER α 水平较低,但是在调控雄性性腺发育、睾酮合成及精子发生过程中仍具有关键作用^[95-96]。ER 的雌雄分布差异导致环境雌激素/ER 拮抗剂对雌雄个体的干扰机制不同;2)HPG 轴的反馈调节存在性别差异,例如,环境雌激素可能抑制雌性排卵,但在雄性中可能通过抑制 GnRH 导致睾酮合成减少^[97]。3)胚胎期性分化关键窗口对激素干扰的敏感性不同。尤其是中肾管(Wolfian 管)和副中肾管(Müllerian 管)作为性分化关键窗口,对激素干扰的敏感性存在差异。4)肝脏代谢酶(如 CYP450)在雌雄个体中的性别二态性导致外源化合物的代谢速率差异。这些性别差异均会导致激动剂和拮抗剂的雌雄响应差异。

4.3 代际毒性

激动剂与拮抗剂的生殖毒性不仅影响暴露个体,也可能通过表观遗传调控和发育编程改变产生跨代效应、甚至多代效应。代际毒性的核心机制在于生殖细胞表观遗传修饰的稳定遗传以及关键发育窗口的不可逆干扰。研究发现,妊娠期雌性动物暴露于 ER α 激动剂或拮抗剂可显著改变子代的生殖器官发育、生殖激素水平与生育能力^[98-99]。该效应部分归因于雌激素信号对生殖系统发育窗口的关键调控作用,暴露时机越接近胚胎原始生殖细胞(primordial germ cell, PGC)形成阶段,毒性后果越严重。此外,表观遗传机制在这一过程中发挥重要作用,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰与非编码 RNA 表达的改变可稳定传递至子代甚至孙代^[35],导致跨代性别发育紊乱、卵泡数量减少、精子质量下降等表型^[100]。因此,评估环境激素风险需考虑多代效应,避免低估其危害。

5 展望与结论(Future perspectives and conclusions)

近年来,我国女性不孕不育的发生率显著升高,流行病学调查显示,育龄女性不孕症患病率已从 07 年的 11.9% 上升至 2020 年的 17.6%^[101]。这一趋势与环境中内分泌干扰物的广泛暴露密切相关,尤其是具有雌激素活性的化学物质(如 BPA 等)。本研究系统比较了 ER α 激动剂与拮抗剂的生殖毒性差异,为理解 EDCs 的作用机制及临床风险防控提供了重要依据。总体上看,不论是 ER 激动剂还是拮抗剂,都可能对生殖发育和生殖功能产生有害影响,包括卵泡发育停滞、精子发生障碍等,区别在于其对受体活性的影响和对 HPG 轴反馈调节作用机制的差别。整体上雌性对激动剂更敏感,且存在跨代效应,雄性由于生殖系统更新快,恢复更快,更关注不良结局,对其毒性机制的多样性与个体差异性的研究相对少,仍对研究方法与实践提出挑战。

未来,需要建立基于性别和发育窗口期的差异化评估模型,尤其应该关注低剂量激动剂的累积效应以及激动剂、拮抗剂共暴露的不良结局及其反馈调节机制。在体外模型、分子技术及转化医学等方

面取得突破, 以实现雌激素类化合物更全面、精准的毒性评估与风险管理。此外, 传统的细胞模型在模拟复杂组织结构与微环境方面存在局限, 难以真实反映雌激素类物质对卵巢、睾丸等器官的长期作用。近年来兴起的类器官技术, 尤其是来源于干细胞的人源生殖类器官, 为模拟激动剂或拮抗剂在体内的器官级反应提供了可能。其三维结构、生理功能和细胞异质性接近真实组织, 有望用于生殖毒性早期筛查与机制研究。与典型的细胞培养物相比, 类器官更好地再现了真实器官的结构复杂性, 重建了组织天然结构、形态和体内发生的几种生物相互作用^[102]。在对环境污染物的毒性研究中, 大多数实验依赖于动物模型, 根据 Avansino 等^[103] 人的说法, 不同的啮齿动物模型和物种之间存在相当大的差异, 一般来说, 类器官来源于人类细胞, 因此在进行药物筛选以及毒性测试时, 类器官可作为可靠的实验模型。在 Cao 等^[104] 的研究中, 通过建立前脑类器官系统来模拟早期人类皮层发育并评估神经毒性, 对类器官进行了 BPA 毒性检测, 结果表明 BPA 通过干扰神经祖细胞维持和促进其性早熟分化, 发挥其神经毒性并破坏人类前脑类器官发育。另外, 雌激素受体在不同细胞类型中的表达水平与功能活性差异, 决定了其对激动剂/拮抗剂的响应异质性。单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)等高通量工具的应用, 能够在细胞分辨率下揭示卵巢、睾丸等组织中各细胞亚群的应激模式、信号网络变化及表观遗传重塑, 极大推动了个体化毒理学的发展。在 Hu 等^[105] 的研究中, 采用单细胞 RNA 测序比较野生型和 ER α 敲除小鼠单个卵巢细胞的转录组, 确定了 ER α 缺失后的不同细胞群及其转录谱, 研究表明 ER α 缺失破坏了与卵巢不孕症、排卵周期和类固醇生成相关的基因的调节。不仅深化了对 ER α 调控机制的理解, 更通过识别细胞类型特异性靶点和通路, 为开发高选择性 ER α 激动剂/拮抗剂提供了理论依据与技术平台。

基于 ER α 拮抗剂可逆性机制的最新进展, 在实际应用方面, 未来可通过靶向调控受体构象动态平衡优化选择性雌激素受体调节剂(SERMs)的设计策略。具体包括: 利用分子动力学模拟与人工智能预测 SERMs-LBD 相互作用的热力学特征及 AF-2 构象偏好性, 以设计兼具组织选择性和动态可逆活性的新型分子; 同时, 建立跨尺度评价体系(从分子结合动力学到器官毒性预测)以解决临床转化中的脱靶效应与代谢稳定性挑战。在环境健康领域, 针对双酚 A(BPA)替代物的毒性风险, 建议整合基于 ER α 转录活性的高通量筛选数据与人群暴露组学信息, 构建多终点生物标志物驱动的动态风险评估模型, 并推动标准化的体外测试平台(如类器官与 ER α 报告基因系统)优先认证无雌激素活性的绿色替代物, 通过“计算毒理学预测-实验验证-监管反馈”闭环加速低风险材料的市场化进程。未来研究需突破受体亚型选择性机制解析不足、复杂暴露场景的毒性叠加效应预测等转化瓶颈, 通过强化结构生物学、计算化学与公共卫生学的跨学科协作, 构建从分子设计到环境监管的全链条创新体系, 为靶向药物研发与化学品风险管理提供科学支撑。

总体而言, 雌激素激动剂与拮抗剂均可通过干预 ER 信号通路对生殖系统产生相似的毒性效应。激动剂往往导致过度激活与组织增殖, 拮抗剂则倾向于功能性抑制与反馈失调, 两者在机制上呈现“双向调控”的复杂特征。环境暴露、性别差异与代际影响进一步加剧了评估的难度。因此, 未来研究应在机制层面加强对剂量-反应非线性规律、组织特异性信号转导及表观遗传调控网络的系统解析, 并在方法学上推动类器官、生殖毒理组学等新兴技术的融合应用。同时, 呼吁在临床与环境健康评估中引入“个体化毒理学”理念, 实现精细化、差异化的药物安全使用与环境风险控制。

参考文献 (References)

- [1] BURNS K A, KORACH K S. Estrogen receptors and human disease: An update[J]. *Archives of Toxicology*, 2012, 86(10): 1491-1504.
- [2] LEVIN V A, JIANG X, KAGAN R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era[J]. *Osteoporosis International*, 2018, 29(5): 1049-1055.
- [3] GIBSON D A, SAUNDERS P T K. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues - a role for estrogen receptors and estrogen related receptors[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012, 348(2): 361-372.
- [4] HELDRING N, PIKE A, ANDERSSON S, et al. Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets[J]. *Physiological Reviews*, 2007, 87(3): 905-931.
- [5] 刘晓霞, 翟曜耀, 赵越. 雌激素受体 ER α 的功能调控及相关疾病的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(1): 65-71.
LIU X X, ZHAI Y Y, ZHAO Y. Modulation of estrogen receptor α action and its related diseases[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*,

- 2011, 33(1): 65-71 (in Chinese).
- [6] 李楠, 范添博, 田义军, 等. 环境雌激素双酚 A 的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(7): 1353-1356.
LI N, FAN T B, TIAN Y J, et al. The research progress of environmental estrogen bisphenol A [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(7): 1353-1356 (in Chinese).
- [7] HONG J, HUANG J H, SHEN L L, et al. A prospective, randomized study of Toremifene vs. tamoxifen for the treatment of premenopausal breast cancer: Safety and genital symptom analysis [J]. BMC Cancer, 2020, 20: 1-10.
- [8] MAO Y P, LI D, YANG Q Q, et al. Prenatal BPA exposure disrupts male reproductive functions by interfering with DNA methylation and GDNF expression in the testes of male offspring rats [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2023, 30(18): 53741-53753.
- [9] CUMMINGS A M, STOKER T, KAVLOCK R J. Gender-based differences in endocrine and reproductive toxicity [J]. Environmental Research, 2007, 104(1): 96-107.
- [10] CHEN P, LI B, OU-YANG L. Role of estrogen receptors in health and disease [J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 839005.
- [11] 李洪亮, 司家文, 沈国芳. 骨代谢过程中雌激素的影响与作用 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(7): 1077-1081.
LI H L, SI J W, SHEN G F. Role of estrogen in bone metabolism [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2015, 19(7): 1077-1081 (in Chinese).
- [12] OKADA M, MAKINO A, NAKAJIMA M, et al. Estrogen stimulates proliferation and differentiation of neural stem/progenitor cells through different signal transduction pathways [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2010, 11(10): 4114-4123.
- [13] KERDVEL G, HABAUZIT D, PAKDEL F. Assessment and molecular actions of endocrine-disrupting chemicals that interfere with estrogen receptor pathways [J]. International Journal of Endocrinology, 2013, 2013(1): 501851.
- [14] GORE A C. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems [J]. Frontiers in Neuroendocrinology, 2008, 29(3): 358-374.
- [15] 石灵娟. 雌激素补充疗法对围绝经期综合征患者卵巢功能的影响 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(18): 78-80.
SHI L J. Effect of estrogen replacement therapy on ovarian function in patients with perimenopausal syndrome [J]. Electronic Journal of Practical Gynecological Endocrinology, 2023, 10(18): 78-80 (in Chinese).
- [16] HU G L, ZHANG J B, ZHOU X Y, et al. Roles of estrogen receptor α and β in the regulation of proliferation in endometrial carcinoma [J]. Pathology - Research and Practice, 2020, 216(10): 153149.
- [17] MATSUSHIMA A, LIU X H, OKADA H, et al. Bisphenol AF is a full agonist for the estrogen receptor ER α but a highly specific antagonist for ER β [J]. Environmental Health Perspectives, 2010, 118(9): 1267-1272.
- [18] DING Z M, JIAO X F, WU D, et al. Bisphenol AF negatively affects oocyte maturation of mouse *in vitro* through increasing oxidative stress and DNA damage [J]. Chemico-Biological Interactions, 2017, 278: 222-229.
- [19] SHAMHARI A A, ABD HAMID Z, BUDIN S B, et al. Bisphenol a and its analogues deteriorate the hormones physiological function of the male reproductive system: A mini-review [J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1744.
- [20] WU D, HUANG C J, JIAO X F, et al. Bisphenol AF compromises blood-testis barrier integrity and sperm quality in mice [J]. Chemosphere, 2019, 237: 124410.
- [21] HAN J Y, CHO Y K, CHO H W. Concentration effect of estrogen receptor- α selective agonist on the morphology of reproductive organs of the male mice [J]. Applied Microscopy, 2011, 41(1): 37-45.
- [22] KHURANA S, RANMAL S, BEN-JONATHAN N. Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens: Delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression [J]. Endocrinology, 2000, 141(12): 4512-4517.
- [23] 应桃, 赵越. 雌激素受体在卵巢癌中作用的研究进展 [J]. 生命科学, 2024, 36(8): 1049-1056.
YING T, ZHAO Y. Estrogen receptor-mediated transactivation in ovarian cancer [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2024, 36(8): 1049-1056 (in Chinese).
- [24] WADDELL A R, HUANG H J, LIAO D Q. CBP/p300: Critical co-activators for nuclear steroid hormone receptors and emerging therapeutic targets in prostate and breast cancers [J]. Cancers, 2021, 13(12): 2872.
- [25] CHENG J H, SHA Z Z, LI J Y, et al. Progress on the role of estrogen and progesterone signaling in mouse embryo implantation and decidualization [J]. Reproductive Sciences, 2023, 30(6): 1746-1757.
- [26] NEWBOLD R R, JEFFERSON W N, PADILLA-BANKS E. Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract [J]. Reproductive Toxicology, 2007, 24(2): 253-258.
- [27] SIGNORILE P G, SPUGNINI E P, MITA L, et al. Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring [J]. General and Comparative Endocrinology, 2010, 168(3): 318-325.
- [28] JIANG X F, YUAN Y Z, SHI M Q, et al. Bu-shen-zhu-yun decoction inhibits granulosa cell apoptosis in rat polycystic ovary syndrome through estrogen receptor α -mediated PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 288: 114862.
- [29] LIU Q F, LIU Y Z, LI X Y, et al. Perfluoroalkyl substances promote breast cancer progression *via* ER α and GPER mediated PI3K/Akt and MAPK/Erk signaling pathways [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2023, 258: 114980.

- [30] GOROWSKA-WOJTOWICZ E, DULIBAN M, KOTULA-BALAK M, et al. Modulatory effects of estradiol and its mixtures with ligands of GPER and PPAR on MAPK and PI3K/Akt signaling pathways and tumorigenic factors in mouse testis explants and mouse tumor leydig cells[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1390.
- [31] PROSSNITZ E R, ARTERBURN J B. International union of basic and clinical pharmacology. XCVII. G protein-coupled estrogen receptor and its pharmacologic modulators[J]. *Pharmacological Reviews*, 2015, 67(3): 505-540.
- [32] SUSIARJO M, SASSON I, MESAROS C, et al. Bisphenol a exposure disrupts genomic imprinting in the mouse[J]. *PLoS Genetics*, 2013, 9(4): e1003401.
- [33] BROMER J G, ZHOU Y P, TAYLOR M B, et al. Bisphenol-A exposure *in utero* leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response[J]. *FASEB Journal*, 2010, 24(7): 2273-2280.
- [34] BHAT-NAKSHATRI P, WANG G, COLLINS N R, et al. Estradiol-regulated microRNAs control estradiol response in breast cancer cells[J]. *Nucleic Acids Research*, 2009, 37(14): 4850-4861.
- [35] MANIKKAM M, TRACEY R, GUERRERO-BOSAGNA C, et al. Pesticide and insect repellent mixture (permethrin and DEET) induces epigenetic transgenerational inheritance of disease and sperm epimutations[J]. *Reproductive Toxicology*, 2012, 34(4): 708-719.
- [36] JORDAN V C. Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, 2(3): 205-213.
- [37] SEYEDOSHADAIE F, ZANDVAKILY F, SHAHGEIBI S. Comparison of the effectiveness of clomiphene citrate, tamoxifen and letrozole in ovulation induction in infertility due to isolated unovulation[J]. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2012, 10(6): 531-536.
- [38] MORTIMER J E, FLATT S W, PARKER B A, et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2008, 108(3): 421-426.
- [39] LORIZIO W, WU A H B, BEATTIE M S, et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 132(3): 1107-1118.
- [40] RAMBHATLA A, MILLS J N, RAJFER J. The role of estrogen modulators in male hypogonadism and infertility[J]. *Reviews in Urology*, 2016, 18(2): 66-72.
- [41] HUIJIBEN M, HUIJSMANS R L N, LOCK M T W T, et al. Clomiphene citrate for male infertility: A systematic review and meta-analysis[J]. *Andrology*, 2023, 11(6): 987-996.
- [42] SURAMPUDI P, SWERDLOFF R S, WANG C. An update on male hypogonadism therapy[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2014, 15(9): 1247-1264.
- [43] MATTHEWS G J, GOLDSTEIN M, HENRY J M, et al. Nonbacterial pyospermia: A consequence of clomiphene citrate therapy[J]. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies*, 1995, 40(4): 187-191.
- [44] PASQUALOTTO F F, FONSECA G P, PASQUALOTTO E B. Azoospermia after treatment with clomiphene citrate in patients with oligospermia[J]. *Fertility and Sterility*, 2008, 90(5): 2014. e11-2014. e12.
- [45] GUO L, JING J, FENG Y M, et al. Tamoxifen is a potent antioxidant modulator for sperm quality in patients with idiopathic oligoasthenospermia[J]. *International Urology and Nephrology*, 2015, 47: 1463-1469.
- [46] SHIAU A K, BARSTAD D, LORIA P M, et al. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen[J]. *Cell*, 1998, 95(7): 927-937.
- [47] CAO M X, WEI J B, PAN Y, et al. Antagonistic mechanisms of bisphenol analogues on the estrogen receptor α in zebrafish embryos: Experimental and computational studies[J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 857: 159259.
- [48] KLINGE C M. Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors[J]. *Steroids*, 2000, 65(5): 227-251.
- [49] KAYE A M, SPATZ M, WAISMAN A, et al. Paradoxical interactions among estrogen receptors, estrogens and SERMs: mutual annihilation and synergy[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2001, 76(1-5): 85-93.
- [50] SHANG Y F, BROWN M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs[J]. *Science*, 2002, 295(5564): 2465-2468.
- [51] BERLIERE M, DUHOUX F P, DALENC F, et al. Tamoxifen and ovarian function[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66616.
- [52] 陈丽, 孟昱时. 他莫昔芬在生殖领域的应用进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2020, 39(6): 509-513.
CHEN L, MENG Y S. Application of tamoxifen in reproduction: A review[J]. *Journal of International Reproductive Health/Family Planning*, 2020, 39(6): 509-513 (in Chinese).
- [53] BRZOZOWSKI A M, PIKE A C W, DAUTER Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor[J]. *Nature*, 1997, 389(6652): 753-758.
- [54] EVERS N M, VAN DEN BERG J H J, WANG S, et al. Cell proliferation and modulation of interaction of estrogen receptors with coregulators induced by ER α and ER β agonists[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2014, 143: 376-385.
- [55] SOTOGA A M, VAN DEN BERG H, VERVOORT J, et al. Influence of cellular ER α /ER β ratio on the ER α -agonist induced proliferation of human T47D breast cancer cells[J]. *Toxicological Sciences*, 2008, 105(2): 303-311.
- [56] SHOU J, MASSARWEH S, OSBORNE C K, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: Increased estrogen receptor-HER2/neu cross-

- talk in ER/HER2-positive breast cancer[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004, 96(12): 926-935.
- [57] CIECHANOVER A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway[J]. *Cell*, 1994, 79(1): 13-21.
- [58] WIJAYARATNE A L, MCDONNELL D P. The human estrogen receptor- α is a ubiquitinated protein whose stability is affected differentially by agonists, antagonists, and selective estrogen receptor modulators[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(38): 35684-35692.
- [59] EL KHISSIN A, LECLERCQ G. Implication of proteasome in estrogen receptor degradation[J]. *FEBS Letters*, 1999, 448(1): 160-166.
- [60] OKADA M, OHTAKE F, NISHIKAWA H, et al. Liganded ER α stimulates the E3 ubiquitin ligase activity of UBE3C to facilitate cell proliferation[J]. *Molecular Endocrinology*, 2015, 29(11): 1646-1657.
- [61] RAWAT A, GOPAL G, SELVALUXMY G, et al. Inhibition of ubiquitin conjugating enzyme UBE2C reduces proliferation and sensitizes breast cancer cells to radiation, doxorubicin, tamoxifen and letrozole[J]. *Cellular Oncology*, 2013, 36(6): 459-467.
- [62] PATEL S, BREHM E, GAO L Y, et al. Bisphenol A exposure, ovarian follicle numbers, and female sex steroid hormone levels: results from a CLARITY-BPA study[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(6): 1727-1738.
- [63] SHI M X, SEKULOVSKI N, MACLEAN J A, et al. Prenatal exposure to bisphenol a analogues on female reproductive functions in mice[J]. *Toxicological Sciences*, 2019, 168(2): 561-571.
- [64] IJAZ S, ULLAH A, SHAHEEN G, et al. Exposure of BPA and its alternatives like BPB, BPF, and BPS impair subsequent reproductive potentials in adult female Sprague Dawley rats[J]. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2020, 30(1): 60-72.
- [65] SHI M X, SEKULOVSKI N, MACLEAN J A, et al. Effects of bisphenol A analogues on reproductive functions in mice[J]. *Reproductive Toxicology*, 2017, 73: 280-291.
- [66] NEVORAL J, KOLINKO Y, MORAVEC J, et al. Long-term exposure to very low doses of bisphenol S affects female reproduction[J]. *Reproduction*, 2018, 156(1): 47-57.
- [67] YUE H F, YANG X W, WU X Y, et al. Identification of risk for ovarian disease enhanced by BPB or BPAF exposure[J]. *Environmental Pollution*, 2023, 319: 120980.
- [68] DING Z M, CHEN H L, CHENG H R, et al. BPZ inhibits early mouse embryonic development by disrupting maternal-to-zygotic transition and mitochondrial function[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2025, 289: 117693.
- [69] JI X T, LI J D, WANG W W, et al. Altered mammary gland development and pro-tumorigenic changes in young female mice following prenatal BPAF exposure[J]. *Environmental Research*, 2025, 264: 120371.
- [70] JIA Z Z, WANG H Y, FENG Z Y, et al. Fluorene-9-bisphenol exposure induces cytotoxicity in mouse oocytes and causes ovarian damage[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 180: 168-178.
- [71] JIAO X F, LIANG Q M, WU D, et al. Effects of acute fluorene-9-bisphenol exposure on mouse oocyte *in vitro* maturation and its possible mechanisms[J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2019, 60(3): 243-253.
- [72] ROSHANGAR L, RAD J S, AFSORDEH K. Maternal tamoxifen treatment alters oocyte differentiation in the neonatal mice: Inhibition of oocyte development and decreased folliculogenesis[J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2010, 36(2): 224-231.
- [73] AKDUMAN A T, ÖZERKAN K, ZIK B, et al. Effect of tamoxifen on ovarian reserve: A randomized controlled assessor-blind trial in a mouse model[J]. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 2014, 15(4): 228-232.
- [74] YU M X, WANG J Y, LIU W, et al. Effects of tamoxifen on the sex determination gene and the activation of sex reversal in the developing gonad of mice[J]. *Toxicology*, 2014, 321: 89-95.
- [75] BALASINOR N, PARTE P, GILL-SHARMA M K, et al. Mechanism delineating differential effect of an antiestrogen, tamoxifen, on the serum LH and FSH in adult male rats[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2006, 29(6): 485-496.
- [76] CHOUHAN S, YADAV S K, PRAKASH J, et al. Increase in the expression of inducible nitric oxide synthase on exposure to bisphenol A: A possible cause for decline in steroidogenesis in male mice[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, 39(1): 405-416.
- [77] HONG J, CHEN F, WANG X L, et al. Exposure of preimplantation embryos to low-dose bisphenol A impairs testes development and suppresses histone acetylation of StAR promoter to reduce production of testosterone in mice[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016, 427: 101-111.
- [78] RAHMAN M S, PANG W K, RYU D Y, et al. Multigenerational and transgenerational impact of paternal bisphenol A exposure on male fertility in a mouse model[J]. *Human Reproduction*, 2020, 35(8): 1740-1752.
- [79] LI Y H, DUAN F, YANG F, et al. Pubertal exposure to bisphenol A affects the reproduction of male mice and sex ratio of offspring[J]. *Journal of Reproduction and Contraception*, 2015, 26(1): 14-21.
- [80] SHI M X, WHORTON A E, SEKULOVSKI N, et al. Prenatal exposure to bisphenol A, E, and S induces transgenerational effects on male reproductive functions in mice[J]. *Toxicological Sciences*, 2019, 172(2): 303-315.
- [81] ULLAH A, PIRZADA M, AFSAR T, et al. Effect of bisphenol F, an analog of bisphenol A, on the reproductive functions of male

- rats[J]. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2019, 24: 1-11.
- [82] ULLAH A, PIRZADA M, JAHAN S, et al. Impact of low-dose chronic exposure to bisphenol A and its analogue bisphenol B, bisphenol F and bisphenol S on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: A focus on the possible hormonal mode of action[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 121: 24-36.
- [83] ŘIMNÁČOVÁ H, ŠTIAVNICKÁ M, MORAVEC J, et al. Low doses of Bisphenol S affect post-translational modifications of sperm proteins in male mice[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2020, 18: 1-10.
- [84] ZHANG S X, SUN B X, WANG D L, et al. Chlorogenic acid ameliorates damage induced by fluorene-9-bisphenol in porcine sertoli cells[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 678772.
- [85] FENG Q W, LIU Y M, ZOU L P, et al. Fluorene-9-bisphenol exposure damages the testis in mice through a novel mechanism of ferroptosis[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2024, 184: 114385.
- [86] JIN Z Y, LIU C K, HONG Y Q, et al. BHPF exposure impairs mouse and human decidualization[J]. *Environmental Pollution*, 2022, 304: 119222.
- [87] JIANG D N, YANG Y, HAN X J, et al. Fluorene-9-bisphenol impaired male fertility through disrupting the testicular function and local microenvironment[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024, 284: 116880.
- [88] JIANG D N, YANG Y, HAN X J, et al. Gut microbiota combined with metabolome dissects Fluorene-9-bisphenol exposure-induced male reproductive toxicity[J]. *Environmental Pollution*, 2025, 364: 125339.
- [89] ZHANG Z B, HU Y, GUO J L, et al. Fluorene-9-bisphenol is anti-oestrogenic and may cause adverse pregnancy outcomes in mice[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 14585.
- [90] MOTRICH R D, PONCE A A, RIVERO V E. Effect of tamoxifen treatment on the semen quality and fertility of the male rat[J]. *Fertility and Sterility*, 2007, 88(2): 452-461.
- [91] GILL-SHARMA M K, GOPALKRISHNAN K, BALASINOR N, et al. Effects of tamoxifen on the fertility of male rats[J]. *Reproduction*, 1993, 99(2): 395-402.
- [92] JENKINS S, WANG J, ELTOUM I, et al. Chronic oral exposure to bisphenol A results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in MMTV-erbB2 mice[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119(11): 1604-1609.
- [93] MAHATO D, GOULDING E H, KORACH K S, et al. Estrogen receptor- α is required by the supporting somatic cells for spermatogenesis[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2001, 178(1-2): 57-63.
- [94] NILSSON S, GUSTAFSSON J Å. Estrogen receptors: Therapies targeted to receptor subtypes[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 89(1): 44-55.
- [95] AKINGBEMI B T, GE R S, ROSENFELD C S, et al. Estrogen receptor- α gene deficiency enhances androgen biosynthesis in the mouse Leydig cell[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(1): 84-93.
- [96] LAZARI M F M, LUCAS T F G, YASUHARA F, et al. Estrogen receptors and function in the male reproductive system[J]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2009, 53(8): 923-933.
- [97] CARIATI F, D'UONNO N, BORRILLO F, et al. Bisphenol a: an emerging threat to male fertility[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2019, 17: 1-8.
- [98] PIVONELLO C, MUSCOGIURI G, NARDONE A, et al. Bisphenol A: An emerging threat to female fertility[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2020, 18: 1-33.
- [99] MA S, SHI W Y, WANG X D, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy alters the mortality and levels of reproductive hormones and genes in offspring mice[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017(1): 3585809.
- [100] CHIANESE R, TROISI J, RICHARDS S, et al. Bisphenol A in reproduction: Epigenetic effects[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2018, 25(6): 748-770.
- [101] 中华预防医学会生育力保护分会, 中国医师协会生殖医学专业委员会. 育龄人群不孕不育防治临床实践指南(2024)[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2024(12): 1215-1234.
Chinese Society for Fertility Preservation of Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Association of Reproductive Medicine. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of infertility in people of childbearing age(2024)[J]. *Chinese Journal of Reproduction and Contraception*, 2024(12): 1215-1234 (in Chinese).
- [102] HSIA G S P, ESPOSITO J, DA ROCHA L A, et al. Clinical application of human induced pluripotent stem cell-derived organoids as an alternative to organ transplantation[J]. *Stem Cells International*, 2021, 2021(1): 6632160.
- [103] AVANSINO J R, CHEN D C, HOAGLAND V D, et al. Orthotopic transplantation of intestinal mucosal organoids in rodents[J]. *Surgery*, 2006, 140(3): 423-434.
- [104] CAO Y Q, HU D Y, CAI C L, et al. Modeling early human cortical development and evaluating neurotoxicity with a forebrain organoid system[J]. *Environmental Pollution*, 2023, 337: 122624.
- [105] HU Q C, GUI Y Q, CAO C C, et al. Single-cell sequencing reveals transcriptional dynamics regulated by ER α in mouse ovaries[J]. *Plos one*, 2024, 19(11): e0313867.