

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20200414001

卫旭东, 王牧笛, 段俊, 等. 大气细颗粒物生殖毒性研究进展[J]. 生态毒理学报, 2021, 16(4): 93-106

Wei X D, Wang M D, Duan J, et al. Reproductive toxicity of fine particulate matters and its mechanism [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2021, 16(4): 93-106 (in Chinese)

大气细颗粒物生殖毒性研究进展

卫旭东^{1,2}, 王牧笛^{1,*}, 段俊³, 郑丽明¹, 吕正梅¹

1. 安徽医科大学基础医学院组织胚胎学教研室, 合肥 230032

2. 安徽医科大学生命科学院, 合肥 230032

3. 中国科学院合肥物质科学研究院安徽光学精密机械研究所, 中国科学院环境光学与技术重点实验室, 合肥 230031

收稿日期: 2020-04-14

录用日期: 2020-06-22

摘要: 大气污染已经成为中国最主要的污染问题。大气细颗粒物作为大气污染的主要成分, 具有生殖毒性。本文总结了大气细颗粒物生殖毒性的流行病学调查及其动物实验结果, 并主要从氧化应激、DNA 损伤、炎症反应和血睾屏障的完整性破坏等方面, 归纳了近年来大气细颗粒物生殖毒性作用机制的研究成果, 对现有研究中存在的问题进行了探讨, 这有助于深入推进大气细颗粒物的生殖毒性研究。

关键词: 大气细颗粒物; PM_{2.5}; 生殖毒性; 人类健康效应; 作用机制

文章编号: 1673-5897(2021)4-093-14 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Reproductive Toxicity of Fine Particulate Matters and Its Mechanism

Wei Xudong^{1,2}, Wang Mudi^{1,*}, Duan Jun³, Zheng Liming¹, Lv Zhengmei¹

1. Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

2. College of Life Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

3. Anhui Institute of Optics and Fine Mechanics, Hefei Institute of Material Science, Chinese Academy of Sciences, Key Laboratory of Environmental Optics and Technology of Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

Received 14 April 2020

accepted 22 June 2020

Abstract: The air pollution has become the main pollution problem of China. As the main component of air pollution, fine particulate matters have been shown by many studies to have toxic effects on reproductive system. This paper summarizes the epidemiological investigation and animal experiment results on the reproductive toxicity of fine particulate matters, which mainly focus on the reproductive toxicity of fine particulate matters mediated by oxidative stress, DNA damage, inflammatory response and the disruption of the integrity of blood-testis barrier. This review also discusses the existing problems of current study in order to help to promote the research on reproductive toxic effects of fine particulate matters.

Keywords: fine particulate matter; PM_{2.5}; reproductive toxicity; health effects; mechanisms

基金项目: 安徽医科大学校科学研究基金资助项目(2019xkj008); 安徽医科大学博士科研资助基金(XJ201923)

第一作者: 卫旭东(1998—), 男, 学士, 研究方向为大气颗粒物的生殖毒性研究, E-mail: hao0551tian@163.com

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: wangmudi@ahmu.edu.cn

随着经济持续快速发展与城镇化水平不断提高,我国主要大气污染物排放量已升至世界第一,远超出大气环境承载能力,导致以细颗粒物(fine particulate matter, PM_{2.5})为特征的区域性大气污染问题突出,严重影响人民的身心健康^[1]。根据最近的一篇全球疾病负担报告,大气细颗粒物污染被认为是全球范围内致死和致残的主要风险因素之一^[2]。流行病学和毒理学的大量研究证明,短期或长期暴露在 PM_{2.5} 中会对机体造成损害,引起与呼吸系统^[3]、心血管系统^[4]、神经系统^[5]、免疫系统^[6]以及生殖系统等相关的疾病。生殖系统作为健康生命体的重要组成部分,保证物种的延续和发展,本文在前人研究的基础上,结合近年来国内外关于 PM_{2.5} 生殖毒性效应的研究现状,重点探讨 PM_{2.5} 对人类和模型动物生殖系统的病理影响和毒性机制,并对现有研究热点问题进行讨论,旨在为探索 PM_{2.5} 在生殖毒理

学效应中的作用及其机制提供一定的参考。

1 流行病学研究 (Epidemiological study)

随着对 PM_{2.5} 毒性研究的不断深入,其生殖毒性逐渐受到广泛关注。国内外人群流行病学调查及毒理学实验表明,PM_{2.5} 接触可对男性、女性生殖和后代产生不利的影响,PM_{2.5} 对人体具有一定的生殖毒性。

1.1 PM_{2.5} 对男性生殖的影响

多项研究表明,PM_{2.5} 暴露对男性生殖具有一定的毒性作用。PM_{2.5} 暴露会导致精子质量下降,主要表现为精子质量、精子活力、精子数量和浓度的下降以及精子的形态学改变,PM_{2.5} 致男性生殖毒性的流行病学相关调查研究汇总于表 1^[7-14]。胡富宇等^[7]发现 PM_{2.5} 日均暴露浓度升高会导致精子密度下降、精子活率和活力不合格的风险增加。Guan 等^[8]发现 PM_{2.5} 暴露浓度与精子密度、精子数量和精子

表 1 PM_{2.5} 致男性生殖毒性的流行病学调查
Table 1 Epidemiological investigations of PM_{2.5}-induced male reproductive toxicity

研究方法 Methods	样本量(n) Sample size (n)	大气 PM _{2.5} 浓度 (μg·m ⁻³) Concentration of PM _{2.5} in atmosphere/(μg·m ⁻³)		主要发现 Main findings	参考文献 References
回顾性队列研究 Retrospective cohort	3 456	37.82		精子成熟前 PM _{2.5} 暴露可能降低男性精子质量 Exposure to PM _{2.5} before sperm maturation may reduce sperm quality	[7]
回顾性队列研究 Retrospective cohort	2 073	43.4		精子的质量和数量下降与 PM _{2.5} 暴露浓度存在相关性 The decrease of quality and quantity of PM _{2.5} -exposed sperm were correlated with PM _{2.5} concentration	[8]
回顾性队列研究 Retrospective cohort	1 081	36.5		PM _{2.5} 暴露与精子浓度下降存在相关性 There was a correlation between PM _{2.5} exposure and decreased sperm concentration	[13]
回顾性队列研究 Retrospective cohort	5 131	22		PM _{2.5} 暴露与精子活力下降存在相关性 PM _{2.5} exposure was associated with decreased sperm motility	[9]
暴露队列研究 Exposure cohort	6 475	25.8 26.1		PM _{2.5} 暴露和精子形态水平下降存在相关性 There was a correlation between PM _{2.5} exposure and sperm morphology level decline, but not sperm concentration	[10]
暴露队列研究 Exposure cohort	2 857	51.0 50.1 51.4 49.0		PM _{2.5} 暴露与精子活力下降之间存在显著关联 There was a significant association between PM _{2.5} exposure and decreased sperm motility	[11]
暴露队列研究 Exposure cohort	796 656 568	<50 50 ~ 60 >60		PM _{2.5} 暴露和精子活力之间无相关性 There was no correlation between PM _{2.5} exposure and sperm motility	[14]
回顾性队列研究 Retrospective cohort	195	30.15		PM _{2.5} 的暴露与 Y/X 染色体携带精子的比例呈负相关 PM _{2.5} exposure was negatively correlated with the proportion of sperm carried on the Y/X chromosome	[12]

活力之间呈负相关。Santi 等^[9]发现 PM_{2.5} 暴露浓度与精子活力和异常形态呈负相关。Lao 等^[10]分析了取精前 2 年内 PM_{2.5} 暴露对精子质量的影响,发现 2 年内 PM_{2.5} 暴露浓度和精子形态水平下降存在相关性。吴黎等^[11]发现 PM_{2.5} 暴露浓度与精子活力之间存在线性关联,呈显著下降趋势。Radwan 等^[12]发现 PM_{2.5} 污染有可能导致性别比例发生变化。

1.2 PM_{2.5} 对女性妊娠的影响

大量研究表明,PM_{2.5} 暴露对女性的生殖毒性主要表现为孕妇自然流产、胎儿生长受限、早产、死产

和出生缺陷的发生率增高,PM_{2.5} 致女性生殖毒性的流行病学调查相关研究汇总于表 2^[15-30]。Yang 等^[15]发现孕妇在妊娠期间接触 PM_{2.5} 会显著增加出现死产的风险。Green 等^[16]计算了死胎率与在妊娠期间 PM_{2.5} 暴露浓度的关系,发现 PM_{2.5} 与死产发生有关。Arroyo 等^[17]发现 PM_{2.5} 暴露浓度与早产风险增加呈正相关。Liu 等^[18]发现怀孕第 12 ~ 20 周之间的 PM_{2.5} 平均暴露浓度与早产发生风险呈正相关。但 Stieb 等^[19]和 Melody 等^[20]等的研究表明,妊娠期间的 PM_{2.5} 暴露未增加早产发生风险,并且不影响胎

表 2 PM_{2.5} 致女性生殖毒性的流行病学调查
Table 2 Epidemiological investigations of PM_{2.5}-induced female reproductive toxicity

研究方法 Methods	样本量(<i>n</i>) Sample size (<i>n</i>)	大气 PM _{2.5} 浓度/(μg·m ⁻³)		主要发现 Main findings	参考文献 References
		Concentration of PM _{2.5} in atmosphere	/(μg·m ⁻³)		
回顾性队列研究 Retrospective cohort	13 775	—		胎儿的生长与妊娠晚期 PM _{2.5} 暴露密切相关 Fetal growth is closely related to PM _{2.5} exposure in the third trimester	[26]
前瞻性队列研究 Prospective cohort	59 868	44.3		死产发生风险增加 Increased risk of stillbirth	[27]
前瞻性队列研究 Prospective cohort	95 354	70.6		死产发生风险增加 Increased risk of stillbirth	[15]
回顾性队列研究 Retrospective cohort	3 026 269	15.45		死产发生风险增加 Increased risk of stillbirth	[16]
回顾性队列研究 Retrospective cohort	298 705	17.1		妊娠中期 PM _{2.5} 暴露会增加早产发生风险 Exposure to PM _{2.5} in the second trimester increases the risk of premature birth	[17]
出生队列研究 Birth cohort	4 278	32.07		早产发生风险增加 Increased risk of preterm birth	[18]
回顾性队列研究 Retrospective cohort	2 709	51.11		早产发生风险增加 Increased risk of preterm birth	[28]
出生队列研究 Birth cohort	53 094	—		早产发生风险增加 Increased risk of preterm birth	[29]
横断面研究 Cross-sectional study	2 969 380	8.4		早产与 PM _{2.5} 负相关,低出生体质量与 PM _{2.5} 正相关 Preterm birth was negatively correlated with PM _{2.5} , while low birth weight was positively correlated with PM _{2.5}	[19]
出生队列研究 Birth cohort	1 455 026	34.92		低出生体质量风险增加 Increased risk of low birth weight	[21]
出生队列研究 Birth cohort	3 591	4.4		煤矿火灾引起的 PM _{2.5} 与胎儿生长发育无关 PM _{2.5} caused by coal mine fires has nothing to do with fetal growth and development	[20]
回顾性队列研究 Retrospective cohort	14 256	—		先天性心脏病发生风险增加 Increased risk of congenital heart disease	[22]
出生队列研究 Birth cohort	135 527	26.1		动脉导管未闭发生风险与 PM _{2.5} 相关 The risk of patent ductus arteriosus is associated with PM _{2.5}	[23]
出生队列研究 Birth cohort	90	—		脑源性神经生长因子及突触蛋白 1 表达水平下降 The expression levels of brain-derived nerve growth factor and synaptic protein 1 decreased	[24]
出生队列研究 Birth cohort	46 039	32.4 29.6		注意力问题及违法行为或攻击行为发生风险增加 Increased risk of attention problems and delinquent or aggressive behavior	[30]

注:“—”表示原文中浓度未提及。
Note: “—” means the concentration is not mentioned in the original text.

儿发育,结果差异的产生可能因研究对象的选取方式、暴露水平和暴露评估方法等因素不同所导致。

Liang 等^[21]发现 $PM_{2.5}$ 暴露会造成新生儿的出生体质量偏低。新生儿先天性畸形的研究显示,怀孕母亲在妊娠期暴露于高浓度 $PM_{2.5}$ 环境可导致新生儿主动脉缩窄、主动脉弓断离和全肺静脉回流异常等先天性心脏疾病的发生风险增加^[22-23]。Saenen 等^[24]发现怀孕早期 $PM_{2.5}$ 平均暴露浓度升高会导致胎儿神经系统发育缺陷。潘晓等^[25]通过染毒实验发现,高浓度 $PM_{2.5}$ 暴露会明显降低人卵巢颗粒细胞活性、减少激素分泌,阻碍女性生殖系统发育,并对胎儿的生长带来危害。

2 动物实验(Animal experimentation)

2.1 哺乳动物实验

除流行病学研究外,大量动物实验表明 $PM_{2.5}$ 暴露会对生物生殖系统造成不良影响。 $PM_{2.5}$ 对哺乳动物的生殖毒性集中体现在对生殖细胞的影响、生殖器的破坏、性激素的抑制,以及对后代的影响。对不同暴露条件下 $PM_{2.5}$ 对哺乳动物生殖系统毒性影响的研究结果汇总于表3。

2.1.1 $PM_{2.5}$ 对雄性生殖的影响

周逢海等^[31]发现, $PM_{2.5}$ 暴露会导致雄性小鼠睾丸组织出现炎症反应,精子浓度降低,交配实验中雌鼠受孕率明显降低。Yang 等^[32]发现小鼠暴露于高浓度 $PM_{2.5}$ 后精子浓度和活性下降,异常精子形态比例增加,并影响雄性内分泌,进而影响生殖。Qiu 等^[33]研究发现, $PM_{2.5}$ 通过抑制下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴影响雄性生殖,还使卵泡刺激素的靶基因在睾丸中的表达降低。严超等^[34]发现 $PM_{2.5}$ 可以通过破坏大鼠的血睾屏障完整性,使有毒有害物质进入生精小管损伤生精细胞,影响精子质量。

2.1.2 $PM_{2.5}$ 对雌性生殖的影响

Liao 等^[35]发现 $PM_{2.5}$ 促使雌性小鼠卵巢细胞凋亡,降低了卵巢的储备能力,从而降低雌性鼠的生殖潜力。张丰泉等^[36]研究发现 $PM_{2.5}$ 能够明显降低雌鼠妊娠前后血清中雌二醇、孕酮和绒毛膜促性腺激素等对于卵泡的发育与排卵有非常重要作用的激素含量,影响雌鼠体内内分泌激素的分泌水平,进而影响雌鼠的生殖系统。此外, $PM_{2.5}$ 能够促使子宫组织中炎性因子的释放,能够诱发大鼠的子宫炎症反应,造成子宫组织损伤^[37]。后续研究发现 $PM_{2.5}$ 对子宫的损伤作用可能与细胞凋亡有关,经过 $PM_{2.5}$ 短期

暴露后大鼠子宫组织形态发生改变,证明了 $PM_{2.5}$ 毒性机制可能与 PERK-eIF2 α -CHOP 信号通路介导的子宫组织发生内质网应激反应有关,进而使子宫组织发生细胞凋亡^[38]。

2.1.3 $PM_{2.5}$ 对哺乳动物后代的影响

$PM_{2.5}$ 暴露同样会导致子代的发育毒性。一些研究表明,空气污染能够影响神经系统的发育,胚胎期母体长期暴露于 $PM_{2.5}$ 中可导致子代神经系统发育出现异常。李久存等^[39]发现在妊娠期和哺乳期暴露于大气颗粒物中的雌鼠所产仔鼠海马体内单胺类神经递质含量减少,其主要表现为记忆和学习能力的下降。Klocke 等^[40-41]研究发现,妊娠期间小鼠暴露于 $PM_{2.5}$ 会导致子代胼胝体少突胶质细胞加快成熟,并使总少突胶质细胞的数量减少。在神经炎症方面,王婷婷等^[42]研究发现,7~8周龄小鼠在妊娠期暴露于 $PM_{2.5}$ 环境中,会导致子代小鼠脑中释放高水平的炎症因子和细胞毒性物质,对神经系统造成严重损伤。Ren 等^[43]的研究表明,经 $PM_{2.5}$ 暴露后的成年雄性子代精子浓度和精子活力下降,精子畸形率增加,以自噬的形式影响成年雄性小鼠睾丸组织。郑昕蕊等^[44]观察到 $PM_{2.5}$ 暴露使新生子代鼠心、肝、脾、肺和肾组织结构受损,各主要器官细胞的超微结构发生不同程度的细胞核周间隙增宽、自噬体增多、线粒体嵴模糊和断裂等变化。巩艳等^[45]发现新生小鼠肝脏蛋白表达量出现异常,表明 $PM_{2.5}$ 妊娠期暴露可通过抑制胚胎肝脏细胞的增殖并促进其发生细胞凋亡,对子代小鼠肝脏发育产生影响。林彬彬^[46]研究发现,大鼠母体妊娠期滴注暴露于 $3.68 \mu\text{g} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ $PM_{2.5}$,子代大鼠出现肾间质纤维化、肾间质炎症细胞浸润、肾小管上皮细胞坏死,尿液中蛋白量升高等病理学变化。汤雯婷等^[47]对妊娠期暴露于 $PM_{2.5}$ 的大鼠研究发现,仔鼠肺泡数和肺泡等效面积均减小、肺泡间隔等效厚度增大,引起肺功能下降。de Barros Mendes Lopes 等^[48]的研究证明了在出生前和出生后早期暴露于 $PM_{2.5}$ 会导致肺泡数量减少,肺泡空间增大,肺弹性增加。洪新如等^[49]研究发现母体 $PM_{2.5}$ 暴露可影响子代免疫系统的发育,导致子代免疫功能相关指标发生改变。

2.2 其他动物实验

除小鼠这些哺乳动物以外,斑马鱼和线虫等因结构简单也经常被用于生殖毒性研究,在表4中汇总了近年来有关 $PM_{2.5}$ 对斑马鱼和秀丽隐杆线虫生殖毒性的研究。

表 3 PM_{2.5} 致哺乳动物生殖毒性研究

Table 3 Mammalian studies on PM_{2.5}-induced reproductive toxicity

实验对象 Subjects	PM _{2.5} 暴露特征 Exposure characteristics of PM _{2.5}	暴露方式 Exposed way	主要发现 Main findings	参考文献 References
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	28 日龄, (150±10) μg·m ⁻³ , 6 h·d ⁻¹ , 12 周 28 days of age, (150±10) μg·m ⁻³ , 6 h·d ⁻¹ , 12 weeks	吸入 Breathe in	精子浓度明显减少, 精子畸形率升高, 睾丸 组织抗氧化能力明显降低, 雌鼠受孕率下降 Sperm concentration significantly decreased, sperm malformation rate increased, antioxidant capacity of testicular tissue significantly decreased, and female pregnancy rate decreased	[31]
C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	6 周龄, (153.05±33.58) μg·m ⁻³ , 125 d 6 weeks of age, (153.05±33.58) μg·m ⁻³ , 125 d	吸入 Breathe in	睾丸精子浓度和活性下降, 异常精子形态比例增加, 血清睾酮水平下降, 睾酮生物合成相关基因表达水平均降低 Testicular sperm concentration and activity decreased, the proportion of abnormal sperm morphology increased, serum testosterone level decreased, and the expression level of genes related to testosterone biosynthesis decreased	[32]
Sprague Dawley 大鼠 Sprague Dawley rats	28 日龄, 2 μg·(100 g) ⁻¹ 和 16 μg·(100 g) ⁻¹ , 60 d 28 days of age, 2 μg·(100 g) ⁻¹ and 16 μg·(100 g) ⁻¹ , 60 d	气管滴注 Tracheal drip	睾丸组织中 Cx43 蛋白表达下降, 血睾屏障破坏 The expression of Cx43 protein in testicular tissues decreased, and blood testis barrier was destroyed	[34]
C57BL/6J 小鼠 C57BL/6J mice	7 周龄, (71.6±33.2) μg·m ⁻³ , 6 h·d ⁻¹ , 5 d 每周, 4 个月 7 weeks of age, (71.6±33.2) μg·m ⁻³ , 6 h·d ⁻¹ , 5 d per week, 4 months	吸入 Breathe in	抑制下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴, 多种激素水平下降 Inhibit hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG), and a variety of hormone levels drop	[33]
昆明小鼠 Kunming mice	6 周龄, 0.36, 1.2 和 2.4 μg·μL ⁻¹ , 28 d 6 weeks of age, 0.36, 1.2 and 2.4 μg·μL ⁻¹ , 28 d	气管滴注 Tracheal drip	诱导卵巢颗粒细胞和卵母细胞的凋亡 Induction of ovarian granulosa cell and oocyte apoptosis	[35]
Sprague Dawley 大鼠 Sprague Dawley rats	4 周龄, 1.5 mg·kg ⁻¹ 和 37.5 mg·kg ⁻¹ , 10 d 4 weeks of age, 1.5 mg·kg ⁻¹ and 37.5 mg·kg ⁻¹ , 10 d	气管滴注 Tracheal drip	通过影响内分泌激素分泌水平而影响妊娠结局 Pregnancy outcome is influenced by the level of endocrine hormone secretion	[36]
Sprague Dawley 大鼠 Sprague Dawley rats	8 周龄, 1.5 mg·kg ⁻¹ 和 37.5 mg·kg ⁻¹ , 10 d 8 weeks of age, 1.5 mg·kg ⁻¹ and 37.5 mg·kg ⁻¹ , 10 d	气管滴注 Tracheal drip	雌鼠经 PM _{2.5} 暴露后, Nr2f2 信号通路被激活, 但 PM _{2.5} 依然 能诱发子宫炎症反应, 造成子宫组织损伤 After female rats are exposed to PM _{2.5} , the Nr2f2 is activated, but PM _{2.5} can still induce uterine inflammation and cause uterine tissue damage	[37]
Sprague Dawley 大鼠 Sprague Dawley rats	8 周龄, 3 mg·mL ⁻¹ 和 12 mg·mL ⁻¹ , 30 d 8 weeks of age, 3 mg·mL ⁻¹ and 12 mg·mL ⁻¹ , 30 d	气管滴注 Tracheal drip	通过 PERK-eIF2α-CHOP 通路诱导子宫组织细胞凋亡 Apoptosis in uterine tissue was induced by PERK-eIF2α-CHOP pathway	[38]

续表3

实验对象 Subjects	PM _{2.5} 暴露特征 Exposure characteristics of PM _{2.5}	暴露方式 Exposed way	主要发现 Main findings	参考文献 References
Sprague Dawley 大鼠 Sprague Dawley rats	12 周龄, 27.15 ~ 343.76 μg·m ⁻³ , 42 d 12 weeks of age, 27.15 ~ 343.76 μg·m ⁻³ , 42 d	吸入 Breathe in	子代大鼠的中枢神经系统受损 The offspring mice suffered lesion to their the central nervous system	[39]
B6C3F1 杂交小鼠 B6C3F1 mice	8 ~ 10 日龄, (92.69±19.16) μg·m ⁻³ 8 ~ 10 days of age, (92.69±19.16) μg·m ⁻³	吸入 Breathe in	子代小鼠脑室扩大、脑白质改变和微神经胶质激活 Ventricular enlargement, white matter change and microglial activation in offspring mice	[40]
B6C3F2 杂交小鼠 B6C3F2 mice	8 ~ 10 周龄, (92.69±19.16) mg·m ⁻³ 8 ~ 10 weeks of age, (92.69±19.16) mg·m ⁻³	吸入 Breathe in	子代小鼠总少突胶质细胞的数量减少 The number of oligodendrocytes in the offspring mice decreased	[41]
昆明小鼠 Kunming mice	7 ~ 8 周龄, 0.2592、1.56695 和 3.456 μg·μL ⁻¹ , 每 3 d, 1 次, 共 7 次 7 ~ 8 weeks of age, 0.2592, 1.56695 and 3.456 μg·μL ⁻¹ , once every 3 d, totally 7 times	气管滴注 Tracheal drip	子代小鼠脑部出现炎症, 脑细胞发育异常 The offspring had inflammation in the brain and abnormal brain cell development	[42]
C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	8 周龄, 4.8 mg·kg ⁻¹ 和 43.2 mg·kg ⁻¹ , 每 3 d, 1 次, 共 6 次 8 weeks of age, 4.8 mg·kg ⁻¹ and 43.2 mg·kg ⁻¹ , once every 3 d, totally 6 times	气管滴注 Tracheal drip	成年雄性子代精子活力和精子浓度下降, 精子畸形率增加 Sperm motility and sperm concentration of adult male offspring decreased, and sperm malformation rate increased	[43]
昆明小鼠 Kunming mice	6 ~ 8 周龄, 0.2592、1.56695 和 3.456 μg·μL ⁻¹ , 每 3 d, 1 次, 共 7 次 6 ~ 8 weeks of age, 0.2592, 1.56695 and 3.456 μg·μL ⁻¹ , once every 3 d, totally 7 times	气管滴注 Tracheal drip	子代小鼠心、肝、脾、肺和肾组织受损 The offspring mice suffered lesion to their heart, liver, spleen, lungs and kidney tissues	[44]
昆明小鼠 Kunming mice	0.259 μg·μL ⁻¹ 和 1.567 μg·μL ⁻¹ , 每 3 d, 1 次, 共 6 次 0.259 μg·μL ⁻¹ and 1.567 μg·μL ⁻¹ , once every 3 d, totally 6 times	气管滴注 Tracheal drip	子代小鼠肝脏组织中蛋白表达异常 Abnormal protein expression in the liver tissues of the offspring mice	[45]
Sprague Dawley 大鼠 Sprague Dawley rats	6 周龄, 0.55、1.10 和 3.68 μg·μL ⁻¹ , 每 3 d, 1 次, 合笼前 4 周至孕期末 6 weeks of age, 0.55, 1.10 and 3.68 μg·μL ⁻¹ , once every 3 d, 4 weeks before cage closure to end of pregnancy	气管滴注 Tracheal drip	子代大鼠肾脏出现病理学变化 Pathological changes were observed in the kidney of the offspring rats	[46]
Sprague Dawley 大鼠 Sprague Dawley rats	1、0.5、2.5 和 7.5 mg·kg ⁻¹ 溶于 5% 二甲亚砜, 每 3 d, 1 次, 整个孕期 1, 0.5, 2.5 and 7.5 mg·kg ⁻¹ dissolved in 5% dimethyl sulfoxide, once every 3 d, throughout pregnancy	腹腔注射 Intraperitoneal injection	子代大鼠肺形态结构改变, 肺功能下降 The lung structure were changed and the lung function was decreased	[47]
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	600 μg·m ⁻³ , 1 h·d ⁻¹ , 整个孕期 600 μg·m ⁻³ , 1 h·d ⁻¹ , throughout pregnancy	吸入 Breathe in	子代小鼠肺泡数量减少, 肺功能受损 The number of alveoli decreased and lung function was impaired in the offspring mice	[48]
Sprague Dawley 大鼠 Sprague Dawley rats	平均 30.7 g·m ⁻³ , 整个孕期 Average of 30.7 g·m ⁻³ , throughout pregnancy	吸入 Breathe in	影响胎儿的正常发育, 使仔鼠部分免疫指标发生改变 The development of fetal lung was affected and some immune indexes were changed	[49]

Rhee 等^[50]研究发现,随着 PM_{2.5} 浓度的增加,孵化出的斑马鱼出现心动过缓、毛细胞数量下降的现象,其中心动过缓和暴露浓度呈正相关。吴德生等^[51]发现斑马鱼胚胎孵化率随 PM_{2.5} 剂量增加而降低的趋势,这是因为 PM_{2.5} 造成了斑马鱼胚胎组织的氧化损伤和遗传基因的改变^[52]。Zhang 等^[53]发现斑马鱼幼仔炎症相关基因的表达增加,内质网应激和细胞自噬通路显著增加,这些变化使得斑马鱼幼仔的死亡率和畸形率增加。

王云彪等^[54]发现 PM_{2.5} 可能导致线虫生殖系统

表 4 PM_{2.5} 致其他动物生殖毒性研究

Table 4 Other animal studies on PM_{2.5}-induced reproductive toxicity

实验对象 Subjects	PM _{2.5} 暴露特征 Exposure characteristics of PM _{2.5}	暴露方式 Exposed way	主要发现 Main findings	参考文献 References
AB 斑马鱼 AB zebrafish	500 mg · L ⁻¹ 和 1 000 mg · L ⁻¹ , 整个孵化期 500 mg · L ⁻¹ and 1 000 mg · L ⁻¹ , whole incubation period	水中 In water	斑马鱼幼仔心跳减慢,毛细胞数量下降 Zebrafish hatchlings have a slower heart rate and a lower number of hair cells	[50]
AB 斑马鱼胚胎 AB zebrafish embryo	5、20、80、320、800 μg · mL ⁻¹ , 96 h	水中 In water	胚胎死亡率明显增高,孵化率降低 The embryo mortality increased obviously and the hatching rate decreased	[51]
AB 斑马鱼胚胎 AB zebrafish embryo	5、20 μg · mL ⁻¹ , 48 h	水中 In water	胚胎氧化应激和 DNA 甲基化相关基因表达增加 Increased expression of genes related to oxidative stress and DNA methylation in embryos	[52]
AB、Tg 斑马鱼胚胎 AB, Tg zebrafish embryo	200、300、400、500、600、 800 μg · mL ⁻¹ , 120 h	水中 In water	斑马鱼幼仔死亡率和畸形率明显增高 The mortality and deformity rate of zebrafish larvae increased significantly	[53]
野生型秀丽隐杆线虫, <i>hsp 70</i> 缺失型突变体 BC10060 <i>C. elegans</i> wild-type, <i>hsp 70</i> deletion mutant BC10060	1、10、25、50 mg · L ⁻¹ , 24 h	培养基 Culture medium	<i>hsp70</i> 缺失型突变体 BC10060 在 PM _{2.5} 处理后,繁殖率明显降低 The reproductive rate of <i>hsp70</i> deletion mutants BC10060 significantly decreased after PM _{2.5} treatment	[54]
秀丽隐杆线虫 <i>C. elegans</i>	0.01、0.1、1、10、100 mg · L ⁻¹ , 24 h	培养基 Culture medium	幼虫数量减少 Reduced larval population	[55]
野生型秀丽隐杆线虫 <i>C. elegans</i> wild-type	0.01、0.1、1、10、100 mg · L ⁻¹ , 24 h	培养基 Culture medium	高浓度的 PM _{2.5} 对线虫产生急性生殖毒性, 低浓度 PM _{2.5} 产生慢性生殖毒性 High concentration of PM _{2.5} produces acute reproductive toxicity to nematodes, while low concentration of PM _{2.5} produces chronic reproductive toxicity	[56]
野生型秀丽隐杆线虫,诱变株 <i>C. elegans</i> wild-type, mutant type <i>hus-1 (op241)</i> 、 <i>cep-1 (w40)</i> 、 <i>mek-1 (km54)</i> 、 <i>jnk-1 (gk7)</i> 、 <i>mkk-4 (ju91)</i> 、 <i>sek-1 (ag1)</i> 、 <i>pmk-1 (km25)</i> 、 <i>mpk1 (ku1)</i> 、 <i>unc-32 (e189)</i> 、 <i>jkk-1 (km2)</i>	DPM(0.01、0.1、1 μg · mL ⁻¹), 24 h	培养基 Culture medium	F0 代生殖细胞的凋亡增加, F2 后代数目减少 Apoptosis of germ cells in F0 increased, and the number of offspring in F2 decreased	[57]

注: DPM 表示柴油机尾气颗粒物。
Note: DPM stands for diesel particulate matter.

功能异常,但 $PM_{2.5}$ 对卵的孵化率没有影响。Sun 等^[55]和 Zhao 等^[56]均发现,对线虫进行高浓度 $PM_{2.5}$ 急性暴露或中低浓度 $PM_{2.5}$ 长期暴露均会导致后代数量显著减少。Wang 等^[57]用柴油机尾气颗粒物(DPM,一种重要 $PM_{2.5}$ 组分)对线虫进行了连续世代暴露,DPM 显著增加了 F0 代生殖细胞的凋亡,DPM 显著减少了 F2 代后代数目,表明 $PM_{2.5}$ 不仅能影响亲代的繁殖能力,甚至会对子代及后续世代产生影响;并通过一系列线虫缺陷型品系的暴露实验,发现 DPM 的不良影响在长期多代暴露后,仍有明显影响,这是通过影响 DNA 损伤检验点基因的表达来产生的。

3 机制研究 (Mechanism study)

$PM_{2.5}$ 化学组分复杂,包括碳质组分、无机组分、有机组分和生物组分等,且因地域因素、气象因素和季节不同而存在很大差异,目前 $PM_{2.5}$ 的生殖毒性作用机制尚未完全掌握,近年来国内外 $PM_{2.5}$ 生殖毒性机制研究主要集中在以下几点。

3.1 $PM_{2.5}$ 不同化学组分对生殖的影响

$PM_{2.5}$ 是多种无机和有机成分的混合物,其健康影响可能因其成分和来源的不同而不同。Ebisu 和 Bell^[58]的研究表明,在 $PM_{2.5}$ 化学成分中,不同成分对胎儿发育的影响效果有一定差异,锌、镍、钛、钒、有机碳、硝酸盐和元素碳这些与出生体质量呈明显的负相关。锌暴露量每增加 $10\text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 出生体质量下降 7.5 g ,钛暴露量每增加 $10\text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$,低出生体质量(LBW)风险增加 15.9% ^[59],这可能表明它们的毒性作用大于其他成分。Bell 等^[60]调查了 $PM_{2.5}$ 的质量、成分和来源与足月新生儿的出生体质量的关系,发现有下列元素影响新生儿的出生体质量,锌(LBW 风险增加 12%)、元素碳(LBW 风险增加 13%)、硅(LBW 风险增加 10%)、铝(LBW 风险增加 11%)、钒(LBW 风险增加 8%)和镍(LBW 风险增加 11%),其中,硅和铝与道路粉尘相关,元素碳和锌与汽车相关,钒和镍与石油燃烧相关。 $PM_{2.5}$ 还会导致母亲肺部炎症,从而降低胎儿可获得的氧气水平,而胎盘炎症也会损害气体和营养交换。特别是 $PM_{2.5}$ 中的某些成分,如金属和多环芳烃,可能会引起氧化应激,导致胎儿本身的 DNA 损伤。值得注意的是,金属也可以在胎儿组织中积累,可能影响胎儿生长。

3.2 $PM_{2.5}$ 诱导氧化应激

体外研究表明, $PM_{2.5}$ 通过呼吸系统进入体内,

其表面大量附着的有机化合物被代谢激活成为亲电反应代谢物,使得机体产生大量的活性氧自由基(ROS),在生殖器官如睾丸和卵巢中也可以检测到较多的 ROS 产生。线粒体通路是 $PM_{2.5}$ 引起细胞凋亡的主要途径,过多的 ROS 刺激引起 BH3-only 蛋白激活,通过 Bcl-2 家族调控线粒体,使线粒体外膜渗透,导致细胞色素 C 释放到胞质中,与凋亡蛋白酶激活因子 Apaf-1 结合,并聚集 Caspase-9 形成凋亡小体,进而裂解激活下游的凋亡调控蛋白 Caspase-3,引起细胞凋亡^[61]。

氧化应激对精子具有潜在的危害。人类精子对 ROS 特别敏感,过多的 ROS 可导致精子数量减少,精子质量和活力下降。商学军等^[62]选择具有正常生理功能的男性精子作为模型,发现在 ROS 的攻击后精子膜中的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,使精子膜失去完整性和流动性,对精子运动功能造成影响,最终使精子功能发生障碍导致男性不育。

正常情况下氧化反应为卵泡发育提供能量,卵泡液中的 ROS 主要来自于颗粒细胞^[63],但 $PM_{2.5}$ 会诱导机体产生过多的 ROS 导致细胞发生氧化应激,影响卵巢功能。潘晓等^[25]研究 $PM_{2.5}$ 对人卵巢颗粒细胞氧化损伤时发现,随着 $PM_{2.5}$ 浓度的升高人卵巢颗粒细胞上清液中丙二醛(MDA)含量、ROS 含量升高,超氧化物歧化酶活性明显下降,卵巢颗粒细胞的细胞活性下降,卵巢颗粒细胞氧化与抗氧化之间的平衡遭到破坏。

3.3 $PM_{2.5}$ 导致炎症反应

正常情况下,促炎因子和抗炎因子属于相互拮抗的关系,炎症过程中外界刺激使细胞或体液释放产生促炎因子,伴随着血管扩张通透性增加以及组织损伤,这时机体会产生抗炎因子来减轻炎症反应,帮助机体修复,而 $PM_{2.5}$ 的刺激会导致机体中一系列炎症相关因子的水平增高,使两者的平衡被打破,机体会出现自我损伤或免疫低下等症状。张丰泉等^[37]发现暴露在 $PM_{2.5}$ 中雌性大鼠的促炎因子 $TNF\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 和 $IL-6$ 表达水平显著升高,但抗炎因子不足以完全抵消 $PM_{2.5}$ 所产生的炎症因子,从而发生炎症反应造成子宫组织损伤。De Melo 等^[64]对怀孕的大鼠进行暴露处理,发现大鼠在怀孕期间胎盘中胎儿 $IL-4$ 含量升高,表明 $PM_{2.5}$ 的接触使大鼠产生了胎盘炎症反应。Zhou 等^[65]的研究表明, $PM_{2.5}$ 暴露明显导致睾丸 DNA 损伤和组织病理学改变,小鼠精子密度显著降低。 $PM_{2.5}$ 暴露显著增加

NACHT、LRR 和 PYD 域含蛋白 3(NALP3)炎性小体主要成分的表达,同时在睾丸中靶向 FOXO1 的 *miR-183/96/182* 表达增加。其分子机制依赖于 NALP3 炎性小体的激活以及靶向睾丸 FOXO1 的 *miR-183/96/182* 表达的增加。黄佳伟等^[66]和邹杨等^[67]发现 $PM_{2.5}$ 促进金黄色葡萄球菌肺炎和支气管上皮细胞炎症, $PM_{2.5}$ 诱导炎症反应是通过激活细胞内核因子 NF- κ B 信号通路,促使 TNF- α 、IL-6 等促炎因子表达与释放增加,导致炎症反应。

3.4 $PM_{2.5}$ 诱导 DNA 损伤

研究显示, $PM_{2.5}$ 中的某些成分具有基因毒性和致突变作用,其中,多环芳烃(PAHs)、金属成分和硝基化合物被认为是 $PM_{2.5}$ 携带的主要致癌物质。通过 DNA 加合物的形成诱导核酸链断裂、碱基错配、插入或缺失、嘧啶联合、交联和甲基化等,从而导致 DNA 的损伤^[68]。苯并[b]荧蒽、苯并[k]荧蒽等 PAHs 可在体内转化为二氢二醇环氧苯并芘(BPDE)并与 DNA 共价结合成 BPDE-DNA 加合物, $PM_{2.5}$ 中的一些金属成分也可引起 DNA 加合物的形成,例如 Fe^{2+} 介导形成的 8-OHdG 加合物^[68]等,这些加合物能够造成 DNA 的损伤,并诱导基因突变,最终可能带来细胞癌变^[69]。Topinka 等^[70]的研究表明, $PM_{2.5}$ 会导致大量的 DNA 加合物产生以及氧化性 DNA 损伤。这 2 种作用都通过微粒体细胞色素 P-450 酶的代谢激活而增强,且 c-PAHs 对这 2 种作用有显著影响。张琳等^[71]采用气管滴注对雄性大鼠进行用不同剂量的 $PM_{2.5}$ 染毒,并对睾丸组织细胞周期及核 DNA 量进行检测,发现大鼠睾丸二倍体细胞数显著减少,S 期细胞数量减少。

3.5 $PM_{2.5}$ 导致内质网应激

$PM_{2.5}$ 可以导致生殖细胞发生内质网应激。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是细胞和组织损伤的重要机制之一。其主要作用途径为未折叠蛋白反应(UPR),可促进蛋白正确折叠,使内质网恢复稳态,有利于细胞的正常存活。然而,当 UPR 持续时间过长或强度过高时,细胞便会启动凋亡程序^[72]。

Liu 等^[73]发现大鼠在 $PM_{2.5}$ 暴露后,精子的存活率以及活性显著降低,畸形率明显升高,曲细精管出现轻微的坏死、萎缩变形和中度出血;附睾中内质网分子伴侣 GRP78 mRNA 表达水平明显上升,是对照组的 4 倍,在进行蛋白水平检测后,发现大鼠睾丸中 ERS 的标志蛋白 GRP78 蛋白、X-盒结合蛋白-1、

CHOP 蛋白和 Caspase-12 蛋白表达水平升高。张丰泉等^[38]研究发现, $PM_{2.5}$ 暴露后大鼠子宫组织出现损伤,大鼠子宫组织细胞的凋亡率升高,免疫印迹(WB)法检测子宫 ERS 相关蛋白发现 GRP78、PERK、eIF2 α 和 CHOP 蛋白表达水平均明显升高,证明了 ERS 在 $PM_{2.5}$ 生殖毒性中的作用。

3.6 $PM_{2.5}$ 对血睾屏障完整性的破坏

生精小管与相邻的精细管支持细胞之间通过细胞连接形成的一种特殊结构,即血睾屏障(blood testis barrier, BTB),血睾屏障能够提供健康环境,使有毒有害物质不能进入生精小管,从而使精子得以正常形成,对精子的产生具有重要意义。严超等^[34]和 Cao 等^[74]前后进行了多次实验,对大鼠进行了 $PM_{2.5}$ 暴露处理,检测精子质量、附睾形态及睾丸组织表达和 BTB 连接蛋白表达等指标,发现 $PM_{2.5}$ 升高了大鼠睾丸 ROS 水平,导致 Sertoli 细胞氧化损伤,促进其发生细胞凋亡,从而破坏 BTB 的完整性;另外, $PM_{2.5}$ 暴露使 BTB 连接蛋白表达水平均明显下降,生精微环境保护缺失,精子产生中断,导致精子质量变差。Liu 等^[75]探究 $PM_{2.5}$ 对 Sertoli 细胞的细胞毒性,发现 $PM_{2.5}$ 暴露后,细胞内 ROS 增多,细胞凋亡增加,BTB 相关蛋白的表达明显减少,纤维形肌动蛋白完全无序,表明 BTB 受到了损伤; $PM_{2.5}$ 还会引起 Sertoli 细胞的细胞凋亡和血睾屏障的损伤,导致男性精子发生功能障碍。Liu 等^[76]研究发现 $PM_{2.5}$ 可通过 TGF- β 3-p38 MAPK 通路抑制 BTB 相关蛋白的表达, $PM_{2.5}$ 会通过影响睾丸激素对 BTB 造成损害,检测发现血清总睾酮和促黄体生成素浓度降低,并且其靶基因的 mRNA 表达也出现下降,性激素的生成与接受都受到阻碍使 BTB 出现损伤,并直接导致精子生成受损。

3.7 $PM_{2.5}$ 对内分泌的干扰

$PM_{2.5}$ 成分复杂,包含 PAHs 等内分泌干扰物^[77],其中睾丸是其重要靶点。睾酮在细胞黏附中起着重要的作用,使精细胞能够在生精上皮细胞上附着,睾酮水平的降低导致了精原细胞在生精上皮细胞上的分离^[78]。LH 是由垂体前叶分泌的糖蛋白激素,直接作用于睾丸,刺激细胞功能,支持精子形成。低 LH 浓度会导致精子生成受损^[79]。在正常生理条件下,睾丸间质部分在垂体分泌的 LH 的影响下产生睾丸激素^[80]。当睾酮降低时,血清 LH 水平被睾酮水平负调控。Qiu 等^[33]在研究中发现暴露于环境浓度的 $PM_{2.5}$ 显著降低了循环睾酮和促黄体

生成素靶基因 *P450scc*、*17bHSD* 和 *StAR* 的 mRNA 表达,表明 $PM_{2.5}$ 会通过内分泌干扰对生物造成生殖毒性。

$PM_{2.5}$ 通过氧化损伤直接导致卵巢颗粒细胞的损害并抑制性激素的分泌^[25]。长期暴露于 $PM_{2.5}$ 可显著降低雌二醇(E2)、孕酮(PROG)、绒毛膜促性腺激素(CG)、黄体生成素(LH)和促卵泡生成素(FSH)等激素水平^[36]。Qiu 等^[33]的研究证明了 $PM_{2.5}$ 会对机体 HPG 轴产生影响,暴露在 $PM_{2.5}$ 中的雄鼠脑垂体激素 FSH(HPG 轴的一个关键组成部分)的循环和睾丸水平明显降低,还伴随着促炎细胞因子 $TNF\alpha$ 和抗炎因子 IL-1b 在下丘脑中表达的增加,表明 $PM_{2.5}$ 暴露可通过局部炎症抑制下丘脑功能,降低了 GnRH 的下丘脑表达,从而抑制 HPG 轴。因此 $PM_{2.5}$ 被认为是一种内分泌干扰物。

4 总结与展望 (Summary and forecast)

在世界范围内, $PM_{2.5}$ 污染仍然是威胁人类健康的重要问题。除了能引起严重的呼吸系统及心血管系统等相关的疾病以外,国内外人群流行病学调查及动物实验研究表明, $PM_{2.5}$ 长期暴露对生殖系统及后代发育造成不利影响, $PM_{2.5}$ 具有一定的生殖毒性,但目前关于 $PM_{2.5}$ 导致生殖毒性的作用机制研究仍不够全面和深入,目前对于生殖的机制探究主要停留在氧化应激、炎症反应、DNA 损伤和内质网应激等方面,其中,氧化应激被认为是 $PM_{2.5}$ 对生殖系统产生一系列不良影响的核心机制,但对 $PM_{2.5}$ 生殖毒性的复杂信号通路的研究中仍存在较多空白。

对于研究对象的选择,除了小鼠、大鼠这些传统动物实验外,秀丽隐杆线虫、斑马鱼等结构简单的模式生物以及体外培养细胞实验也越来越多地用于探究 $PM_{2.5}$ 的毒性效应及机制,在今后的研究中,可以尝试开展多种生物体相结合的方式研究 $PM_{2.5}$ 的生殖毒性。

此外,目前 $PM_{2.5}$ 的来源、组分及致病机制复杂多样, $PM_{2.5}$ 的毒性作用主要取决于其化学成分,但是具体哪种成分发挥毒性效应是目前研究的热点和难点,目前毒性研究多针对颗粒物的混合组分,因此在今后的研究中,对于单一组分的 $PM_{2.5}$ 生殖毒性的致病机理、损伤机制和复杂信号通路有待进一步探讨,了解 $PM_{2.5}$ 的哪些化学成分对生殖毒性影响最大,制定统一的剂量响应指标及相关评价标准和体系,有助于为 $PM_{2.5}$ 的日常防护、政策制定和污染

控制方面提供科学依据,最终减少 $PM_{2.5}$ 对公共健康产生的不良影响。

通讯作者简介:王牧笛(1990—),女,博士,讲师,主要研究方向为环境毒理学。

参考文献 (References):

- [1] 孙广权,杨慧妮,刘小春,等.我国 $PM_{2.5}$ 主要组分及健康危害特征研究进展[J]. 环保科技, 2015, 21(1): 54-59
Sun G Q, Yang H N, Liu X C, et al. $PM_{2.5}$ in China: Chemical compositions and health effects [J]. Environmental Protection and Technology, 2015, 21(1): 54-59 (in Chinese)
- [2] Dicker D, Nguyen G, Abate D, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392 (10159): 1684-1735
- [3] 李继忠,边毓尧,郭文有,等. $PM_{2.5}$ 与呼吸系统疾病发病率关系流行病学调查研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(6): 805-808
Li J Z, Bian Y Y, Guo W Y, et al. Epidemiological survey on the incidence of respiratory diseases in high $PM_{2.5}$ area [J]. Shaanxi Medical Journal, 2018, 47(6): 805-808 (in Chinese)
- [4] 高丽云,聂林坤,李潇,等. 大气细颗粒物 $PM_{2.5}$ 对心血管疾病损害机制的研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(7): 551-553
- [5] Woodward N C, Pakbin P, Saffari A, et al. Traffic-related air pollution impact on mouse brain accelerates myelin and neuritic aging changes with specificity for CA1 neurons [J]. Neurobiology of Aging, 2017, 53: 48-58
- [6] Ibrionke O, Carranza C, Sarkar S, et al. Urban air pollution particulates suppress human T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019, 16 (21): 4112
- [7] 胡富宇,郭婷婷,朱珊珊,等. 台州市大气 $PM_{2.5}$ 对成年男性精液质量的影响[J]. 预防医学, 2019, 31(1): 20-22, 27
Hu F Y, Guo T T, Zhu S S, et al. Atmospheric $PM_{2.5}$ exposure on semen quality in adult men in Taizhou [J]. Preventive Medicine, 2019, 31(1): 20-22, 27 (in Chinese)
- [8] Guan Q Q, Chen S Y, Wang B Q, et al. Effects of particulate matter exposure on semen quality: A retrospective cohort study [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2020, 193: 110319

- [9] Santi D, Magnani E, Michelangeli M, et al. Seasonal variation of semen parameters correlates with environmental temperature and air pollution: A big data analysis over 6 years [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 235: 806-813
- [10] Lao X Q, Zhang Z L, Lau A K H, et al. Exposure to ambient fine particulate matter and semen quality in Taiwan [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 2018, 75 (2): 148-154
- [11] 吴黎, 张海, 彭哲, 等. 大气细颗粒物长期暴露对男性精子质量的影响[J]. *公共卫生与预防医学*, 2018, 29(6): 13-16
- Wu L, Zhang H, Peng Z, et al. Association between long-term exposure to ambient fine particulate matter and semen quality [J]. *Journal of Public Health and Preventive Medicine*, 2018, 29(6): 13-16 (in Chinese)
- [12] Radwan M, Dziewirska E, Radwan P, et al. Air pollution and human sperm sex ratio [J]. *American Journal of Men's Health*, 2018, 12(4): 907-912
- [13] Huang X J, Zhang B, Wu L, et al. Association of exposure to ambient fine particulate matter constituents with semen quality among men attending a fertility center in China [J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, 53 (10): 5957-5965
- [14] Zhou N Y, Jiang C T, Chen Q, et al. Exposures to atmospheric PM₁₀ and PM_{10-2.5} affect male semen quality: Results of MARHCS study [J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(3): 1571-1581
- [15] Yang S P, Tan Y F, Mei H, et al. Ambient air pollution the risk of stillbirth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China [J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2018, 221(3): 502-509
- [16] Green R, Sarovar V, Malig B, et al. Association of stillbirth with ambient air pollution in a California cohort study [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2015, 181 (11): 874-882
- [17] Arroyo V, Díaz J, Carmona R, et al. Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001-2009 [J]. *Environmental Pollution*, 2016, 218: 1154-1161
- [18] Liu X, Ye Y F, Chen Y, et al. Effects of prenatal exposure to air particulate matter on the risk of preterm birth and roles of maternal and cord blood LINE-1 methylation: A birth cohort study in Guangzhou, China [J]. *Environment International*, 2019, 133(Pt A): 105177
- [19] Stieb D M, Chen L, Beckerman B S, et al. Associations of pregnancy outcomes and PM_{2.5} in a national Canadian study [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2016, 124 (2): 243-249
- [20] Melody S M, Ford J, Wills K, et al. Maternal exposure to fine particulate matter from a coal mine fire and birth outcomes in *Victoria*, Australia [J]. *Environment International*, 2019, 127: 233-242
- [21] Liang Z J, Yang Y, Qian Z M, et al. Ambient PM_{2.5} and birth outcomes: Estimating the association and attributable risk using a birth cohort study in nine Chinese cities [J]. *Environment International*, 2019, 126: 329-335
- [22] Dadvand P, Rankin J, Rushton S, et al. Ambient air pollution and congenital heart disease: A register-based study [J]. *Environmental Research*, 2011, 111(3): 435-441
- [23] Agay-Shay K, Friger M, Linn S, et al. Air pollution and congenital heart defects [J]. *Environmental Research*, 2013, 124: 28-34
- [24] Saenen N D, Plusquin M, Bijnens E, et al. In utero fine particle air pollution and placental expression of genes in the brain-derived neurotrophic factor signaling pathway: An ENVIRONAGE birth cohort study [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2015, 123(8): 834-840
- [25] 潘晓, 邓美洲, 刘琳, 等. 大气 PM_{2.5} 对人卵巢颗粒细胞的毒性作用及氧化损伤研究[J]. *环境与健康杂志*, 2018, 35(3): 206-209
- Pan X, Deng M Z, Liu L, et al. Atmospheric PM_{2.5}-induced toxicity and oxidative damage to human ovarian granulosa cells [J]. *Journal of Environment and Health*, 2018, 35(3): 206-209 (in Chinese)
- [26] Clemens T, Turner S, Dibben C. Maternal exposure to ambient air pollution and fetal growth in North-East Scotland: A population-based study using routine ultrasound scans [J]. *Environment International*, 2017, 107: 216-226
- [27] Zang H Y, Cheng H, Song W Y, et al. Ambient air pollution and the risk of stillbirth: A population-based prospective birth cohort study in the coastal area of China [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2019, 26(7): 6717-6724
- [28] Li S S, Wang H Y, Hu H T, et al. Effect of ambient air pollution on premature SGA in Changzhou City, 2013-2016: A retrospective study [J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): 705
- [29] Zhu J M, Lee R W, Twum C, et al. Exposure to ambient PM_{2.5} during pregnancy and preterm birth in metropolitan areas of the state of Georgia [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, 26(3): 2492-2500
- [30] Yorifuji T, Kashima S, Diez M H, et al. Prenatal exposure to outdoor air pollution and child behavioral problems at school age in Japan [J]. *Environment International*, 2017, 99: 192-198
- [31] 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
- Zhou F H, Zhou C, Lv H D, et al. Effect of fine particles on reproductive function of male mice [J]. Hainan Medical Journal, 2019, 30(5): 545-548 (in Chinese)
- [32] Yang Y Y, Yang T T, Liu S X, et al. Concentrated ambient PM_{2.5} exposure affects mice sperm quality and testosterone biosynthesis [J]. PeerJ, 2019, 7: e8109
- [33] Qiu L L, Chen M J, Wang X K, et al. Exposure to concentrated ambient PM_{2.5} compromises spermatogenesis in a mouse model: Role of suppression of hypothalamus-pituitary-gonads axis [J]. Toxicological Sciences, 2018, 162(1): 318-326
- [34] 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
- 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]. National Journal of Andrology, 2016, 22(2): 104-109 (in Chinese)
- [35] 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]. Environment International, 2020, 135: 105338
- [36] 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
- 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 Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2017, 25(4): 455-460 (in Chinese)
- [37] 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
- 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 Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2018, 26(5): 639-643 (in Chinese)
- [38] 张丰泉, 董恩恒, 薛玉雪. PM_{2.5} 短期暴露对大鼠子宫组织的损伤及其作用机制[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 740-746
- Zhang F Q, Dong E H, Xue Y X. Effect and mechanism of short-term exposure to PM_{2.5} on the rat uterine injury [J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2019, 27(6): 740-746 (in Chinese)
- [39] 李久存, 魏永杰, 陈田, 等. 妊娠期和哺乳期暴露于大气颗粒物对仔鼠中枢神经系统的影响[J]. 环境与健康杂志, 2011, 28(5): 377-379
- Li J C, Wei Y J, Chen T, et al. Effects of maternal exposure to atmospheric particulates during pregnancy and lactation period on central nervous system of filial generation among rats [J]. Journal of Environment and Health, 2011, 28(5): 377-379 (in Chinese)
- [40] Klocke C, Allen J L, Sobolewski M, et al. Neuropathological consequences of gestational exposure to concentrated ambient fine and ultrafine particles in the mouse [J]. Toxicological Sciences, 2017, 156(2): 492-508
- [41] Klocke C, Allen J L, Sobolewski M, et al. Exposure to fine and ultrafine particulate matter during gestation alters postnatal oligodendrocyte maturation, proliferation capacity, and myelination [J]. NeuroToxicology, 2018, 65: 196-206
- [42] 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
- 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]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2018, 27(4): 313-320 (in Chinese)
- [43] Ren L H, Huang J, Wei J L, et al. Maternal exposure to fine particle matters cause autophagy via UPR-mediated PI3K-mTOR pathway in testicular tissue of adult male mice in offspring [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2020, 189: 109943
- [44] 郑昕蕊, 赵会, 田换兵, 等. 妊娠期 PM_{2.5} 暴露影响子代鼠主要脏器发育[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2017, 26(4): 366-372
- Zheng X R, Zhao H, Tian H B, et al. PM_{2.5} exposure during pregnancy causes abnormal development of major organs in offspring mice [J]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2017, 26(4): 366-372 (in Chinese)
- [45] 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
- 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]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2016, 25(5): 406-410 (in Chinese)
- [46] 林彬彬. 大鼠妊娠前及妊娠期福州地区 PM_{2.5} 暴露对子代肾发育及肾脏功能的远期影响[D]. 福州: 福建医科大学, 2016: 22-35
- Lin B B. Prenatal and perinatal exposure to ambient PM_{2.5} of Fuzhou on the renal development and long-term func-

- tion [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2016: 22-35 (in Chinese)
- [47] 汤雯婷, 匡丽云, 龚景进, 等. 母源性细颗粒物暴露对仔鼠生长发育及肺功能的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(2): 108-113
- [48] de Barros Mendes Lopes T, Groth E E, Veras M, et al. Pre- and postnatal exposure of mice to concentrated urban PM_{2.5} decreases the number of alveoli and leads to altered lung function at an early stage of life [J]. Environmental Pollution, 2018, 241: 511-520
- [49] 洪新如, 刘超斌, 黄惠娟, 等. 环境大气细颗粒物宫内暴露对大鼠子代免疫功能相关指标的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(2): 94-101
- [50] Rhee J, Han E, Nam K J, et al. Assessment of hair cell damage and developmental toxicity after fine particulate matter 2.5 μm (PM_{2.5}) exposure using zebrafish (*Danio rerio*) models [J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2019, 126: 109611
- [51] 吴德生, 王宏辉, 袁建辉, 等. 细颗粒物对斑马鱼胚胎发育的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(4): 307-309, 314
- Wu D S, Wang H H, Yuan J H, et al. Effect of fine particle exposure on development of zebrafish embryos [J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2018, 30 (4): 307-309, 314 (in Chinese)
- [52] 吴德生, 杨飞, 袁建辉, 等. PM_{2.5} 对斑马鱼胚胎发育早期氧化应激和 DNA 甲基化调控相关基因表达的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(5): 379-382
- Wu D S, Yang F, Yuan J H, et al. Effect of PM_{2.5} on expression of oxidative stress and DNA methylation genes during early development of zebrafish embryos [J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2017, 29 (5): 379-382 (in Chinese)
- [53] Zhang Y, Li S Y, Li J J, et al. Developmental toxicity induced by PM_{2.5} through endoplasmic reticulum stress and autophagy pathway in zebrafish embryos [J]. Chemosphere, 2018, 197: 611-621
- [54] 王云彪, 侯晓丽, 武海涛, 等. PM_{2.5} 对秀丽隐杆线虫的毒性效应[J]. 城市环境与城市生态, 2012, 25(6): 10-13
- Wang Y B, Hou X L, Wu H T, et al. Toxicological exposure effect test of using *C. elegans* as a model organism [J]. Urban Environment and Urban Ecology, 2012, 25(6): 10-13 (in Chinese)
- [55] Sun L M, Lin Z Q, Liao K, et al. Adverse effects of coal combustion related fine particulate matter (PM_{2.5}) on nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. Science of the Total Environment, 2015, 512-513: 251-260
- [56] Zhao Y L, Lin Z Q, Jia R H, et al. Transgenerational effects of traffic-related fine particulate matter (PM_{2.5}) on nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. Journal of Hazardous Materials, 2014, 274: 106-114
- [57] Wang M D, Nie Y G, Liu Y, et al. Transgenerational effects of diesel particulate matter on *Caenorhabditis elegans* through maternal and multigenerational exposure [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 170: 635-643
- [58] Ebisu K, Bell M L. Airborne PM_{2.5} chemical components and low birth weight in the northeastern and mid-Atlantic regions of the United States [J]. Environmental Health Perspectives, 2012, 120(12): 1746-1752
- [59] Sun X L, Luo X P, Zhao C M, et al. The associations between birth weight and exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) and its chemical constituents during pregnancy: A meta-analysis [J]. Environmental Pollution, 2016, 211: 38-47
- [60] Bell M L, Belanger K, Ebisu K, et al. Prenatal exposure to fine particulate matter and birth weight [J]. Epidemiology, 2010, 21(6): 884-891
- [61] 王芳, 李岩, 卢昕烁, 等. PM_{2.5} 对血管内皮细胞氧化应激和凋亡的影响及机制[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(3): 423-427
- Wang F, Li Y, Lu X S, et al. Oxidative stress and apoptosis in endothelial cells exposed to PM_{2.5} [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2017, 33(3): 423-427 (in Chinese)
- [62] 商学军, 叶章群, 熊承良, 等. 活性氧致人精子运动功能和存活力变化的分析[J]. 中华男科学, 2003, 9(6): 439-442
- Shang X J, Ye Z Q, Xiong C L, et al. Analysis of the changes of movement function and viability in human spermatozoa induced by reactive oxygen species [J]. Acta Andrologica Sinica, 2003, 9(6): 439-442 (in Chinese)
- [63] 陈霞. 活性氧在卵泡发育及胚胎发育中的作用[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(11): 2014-2015
- [64] de Melo J O, Soto S F, Katayama I A, et al. Inhalation of fine particulate matter during pregnancy increased IL-4 cytokine levels in the fetal portion of the placenta [J]. Toxicology Letters, 2015, 232(2): 475-480
- [65] 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]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 169: 551-563
- [66] 黄佳伟, 鲁嫋嫋, 崔海燕, 等. PM_{2.5} 通过 NF- κ B/NLRP3 途径促进金黄色葡萄球菌肺炎的研究[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(5): 133-143
- Huang J W, Lu X X, Cui H Y, et al. *Staphylococcus au-*

- reus* pneumonia aggravation by PM_{2.5} via NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2019, 14(5): 133-143 (in Chinese)
- [67] 邹杨, 李淑珍, 李新鸣, 等. PM_{2.5} 通过 ROS-Nrf2/NF- κ B 信号通路诱导人支气管上皮细胞炎症反应[J]. *中国公共卫生*, 2020, 36(10): 1438-1442
- Zou Y, Li S Z, Li X M, et al. PM_{2.5} induces inflammation in human bronchial epithelial cells through ROS-Nrf2 signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2020, 36(10): 1438-1442 (in Chinese)
- [68] 颜森波, 于国伟, 谌慧. PM_{2.5} 对 DNA 的损伤作用概述[J]. *职业与健康*, 2015, 31(6): 847-850
- Yan S B, Yu G W, Chen H. An overview on effect of PM_{2.5} on DNA damage [J]. *Occupation and Health*, 2015, 31(6): 847-850 (in Chinese)
- [69] Arlt V M, Zhan L, Schmeiser H H, et al. DNA adducts and mutagenic specificity of the ubiquitous environmental pollutant 3-nitrobenzanthrone in Muta Mouse [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2004, 43(3): 186-195
- [70] Topinka J, Rossner P Jr, Milcova A Jr, et al. DNA adducts and oxidative DNA damage induced by organic extracts from PM_{2.5} in an acellular assay [J]. *Toxicology Letters*, 2011, 202(3): 186-192
- [71] 张琳, 牛静萍, 徐佳, 等. 大气细颗粒物 PM_{2.5} 对大鼠睾丸组织细胞周期的影响[J]. *生态毒理学报*, 2009, 4(2): 271-275
- Zhang L, Niu J P, Xu J, et al. Effects of PM_{2.5} on the cell cycle of testis spermatogenic cells in rats [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2009, 4(2): 271-275 (in Chinese)
- [72] Scull C M, Tabas I. Mechanisms of ER stress-induced apoptosis in atherosclerosis [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2011, 31(12): 2792-2797
- [73] 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
- [74] 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]. *Toxicology Letters*, 2017, 266: 1-12
- [75] Liu B, Shen L J, Zhao T X, et al. Automobile exhaust-derived PM_{2.5} induces blood-testis barrier damage through ROS-MAPK-Nrf2 pathway in Sertoli cells of rats [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 189: 110053
- [76] 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]. *Environmental Toxicology*, 2018, 33(7): 711-719
- [77] Oh S. Disturbance in testosterone production in leydig cells by polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Development & Reproduction*, 2014, 18(4): 187-195
- [78] O' Donnell L, McLachlan R I, Wreford N G, et al. Testosterone withdrawal promotes stage-specific detachment of round spermatids from the rat seminiferous epithelium [J]. *Biology of Reproduction*, 1996, 55(4): 895-901
- [79] Ramaswamy S, Weinbauer G F. Endocrine control of spermatogenesis: Role of FSH and LH/ testosterone [J]. *Spermatogenesis*, 2014, 4(2): e996025
- [80] Corradi P F, Corradi R B, Greene L W. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male [J]. *The Urologic Clinics of North America*, 2016, 43(2): 151-162
- ◆