



硼污染

对男性生殖健康的影响

魏复盛 W. A. Robbins 等著

THE **E**FFECTS OF
BORON POLLUTION
ON MALE
REPRODUCTIVE
HEALTH

中国环境科学出版社

硼污染对男性生殖健康的影响

魏复盛 W. A. Robbins 等著

中国环境科学出版社·北京

图书在版编目 (CIP) 数据

硼污染对男性生殖健康的影响/魏复盛等著. —北京:
中国环境科学出版社, 2008.5

ISBN 978-7-80209-743-8

I. 硼… II. 魏 III. 硼—化学污染—影响—男性—
生殖医学—研究报告 IV. X503.1 R339.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 074369 号

责任编辑 丁 枚 孟亚莉

责任校对 扣志红

封面设计 陈 莹

出版发行 中国环境科学出版社
(100062 北京崇文区广渠门内大街 16 号)
网 址: <http://www.cesp.cn>
联系电话: 010-67112765 (总编室)
发行热线: 010-67125803

印 刷 北京市联华印刷厂
经 销 各地新华书店
版 次 2008 年 5 月第一版
印 次 2008 年 5 月第一次印刷
开 本 787×1092 1/16
印 张 12
插 页 4
字 数 270 千字
定 价 39.00 元

【版权所有。未经许可请勿翻印、转载, 侵权必究】

如有缺页、破损、倒装等印装质量问题, 请寄回本社更换

前言

环境污染导致人体的健康问题，越来越受到广泛的关注，特别是那些有毒有害的污染物质，通过各种环境介质和食物链最终进入人体，不仅有“三致”（致畸、致癌、致突变）毒性，还有生殖毒性和免疫毒性等。这方面的研究在国内相对比较薄弱，亟待加强。

硼污染与男性生殖健康的关系在国外已有少量研究，其结果互相矛盾。在美国国家职业安全健康研究所的资助下，美国加州大学洛杉矶分校与中国环境监测总站合作开展“硼污染对男性生殖健康的影响”研究。中美双方专家真诚合作，优势互补，成果共享。该项研究在国内学术刊物上已发表论文 20 余篇，还有部分论文待发表。通过本项研究，中美双方培养了 5 位博士。

本书执笔人综合了研究团队的主要成果和大量翔实的科学数据，完成了初稿，又进行了多次的修改。2007 年 11 月提交本书的缩写本，通过了专家的评审鉴定。特别是王文兴院士、蔡道基院士、任阵海院士、江桂斌、李国刚、何兴舟、张金良、邱长春、李发生、李宏军等研究员提出了许多宝贵的意见。为了给相关研究人员提供一份详细的研究报告作参考，执笔人再次进行修改和完善，写成本书。在此对各位领导和专家对本项工作的关心、指导与帮助，表达我们由衷的感谢！本书所反映课题设计方案的制订、研究的方法学及开展实质性的国际合作等方面，若能对相关的研究人员有某些参考，是我们出版本书的目的。

通过多年的科研实践，特别是一些重大科研课题，使我深感科学研究也是一门遗憾的艺术。开始课题设计时力求十全十美，但在实施过程中会发现有不少设想与实际不符，需要不断调整和修改；在课题总结时，又会发现研究还有一些缺陷和遗漏，由于时间和经费的限制，不可能再进行补充或重作，就留下了遗憾。但可为以后的研究工作积累更多的教训和经验。由于我们专业背景和水平的限制，本书尚存诸多不足，甚至错误之处，恳请诸位同仁和读者批评指正。希望今后能有更多学科的交叉与结合，扬长避短，联合攻关，共同努力，在环境与健康研究方面作出更好的成果。

魏复盛

2008 年元旦于北京

摘 要

动物试验结果表明,硼酸对雄性小鼠、大鼠生殖健康影响剂量较低,可能存在阈值。有关职业硼暴露对男性生殖健康的影响有三项研究发表,其结果互相矛盾,其中两项研究认为硼对男性生殖健康没有影响,仅是所生子女中女性多于男性;另一项研究则认为硼暴露会造成男性睾丸萎缩及少精、无精症。国内尚未见有关硼暴露对生殖效应研究的报道。美国科学家认为硼暴露的人群较多(约 10 万人),现在又缺少人体健康的相关研究数据,故在 2000 年将硼酸(硼砂)列入需要优先开展研究的 4 种化学品之一。

针对过去研究设计的诸多缺陷,如流行病学调查不规范,没有硼暴露定量测定数据,没有精液常规指标的数据,没有精细胞学及血清生殖激素水平的数据,因此无法进行评价。本研究选择辽宁省宽甸县的硼矿及硼产品(硼砂、硼酸)加工区作为研究现场,开展了流行病学调查,包括各种环境介质硼污染现状调查、监测与评价。在预研究的基础上,进一步完善了研究方案,选择硼职业暴露、社区对照和背景对照 3 组人群作为研究对象。对个人硼暴露及代谢状况进行了采样分析,采集并分析了研究对象的血清、精液中的硼及其他元素的含量,测定了精液的常规指标、精子形态学指标、精子 X 和 Y 染色体单倍体率及 Y/X 值以及精细胞 DNA 损伤程度,测定了血清中多种生殖激素水平等。经过多种统计方法的分析和研究,获得主要结果如下所述。

1. 研究分组

通过各种环境介质的调查与监测,发现硼矿区、硼砂和硼酸生产各道工序车间空气的粉尘及硼污染严重;矿区和硼作业区的地表水、地下水和饮水硼浓度及土壤、食品硼含量比背景对照区高一倍至数倍;硼作业工人经空气颗粒物的日硼摄入量占总日硼摄入量的 31.2%,通过饮食摄入量占总量的 68.8%。因此,在预研究的基础上,进行全面研究时,增设社区对照组(空气粉尘硼暴露低,但有饮食高硼暴露)。即设立了 3 组:硼职业暴露组(高空气粉尘硼暴露+饮食暴露)、社区对照组(饮食硼暴露)和背景对照组。

2. 日硼摄入量分析

通过个体日硼摄入量的定量测定,结果表明职业暴露组(不包括硼翔化工厂)日摄入量为 2.06~52.8 mg/d,算术均值 11.9 mg/d,分别是社区对照组和背景对照组男性工人日硼摄入量算术均值的 2.79 倍和 8.44 倍,呈现出显著的梯度变化。硼翔化工厂因井水受到严重污染(食堂饮水硼浓度达 4.21~140 mg/L),在该食堂就餐的工人日硼摄入量范围值为 90.0~469 mg/d,算术均值为 180 mg/d。硼暴露组男性(所有研究对象)的日硼摄入量范围为 2.06~469 mg/d。

3. 体液硼含量分析

通过对个体尿液、粪便、血清、精液硼的定量测定,发现人体吸收的硼平均有 93.9% 从尿液中排出,仅有 6.1% 从粪便中排出。硼职业暴露组、社区对照组和背景对照组经肌酐校正尿液硼(以班后尿液硼为代表)的算术均值浓度分别为 6.52 mg/g 肌酐、3.87 mg/g 肌酐和 1.68 mg/g 肌酐;血清硼平均浓度分别是 131 ng/mL、89.2 ng/mL 和 45.0 ng/mL;精液硼平均浓度分别为:453 ng/mL、241 ng/mL 和 144 ng/mL。3 组男性工人体液硼浓度呈明显的梯度变化。本项研究首次报道了人体精液中硼的浓度。精液硼相对于血清硼有明显的富集,富集倍数达 2.85。

经肌酐校正尿液硼、血清硼、精液硼浓度与个体日硼摄入量呈极显著的对数正相关关系。三种体液硼浓度两两之间也有极显著的对数正相关关系。

4. 硼暴露的生物标志物选择

经过尿液硼、血清硼、精液硼浓度与日硼摄入量相关性研究的比较和优选,认为班后尿液肌酐校正硼浓度作为硼暴露的生物标志物是较好的,因为它与日硼摄入量相关性最好,而且样品易采集、保存和分析测定。用尿液硼与日硼摄入量建立了对数线性方程。用生物标志物尿液硼浓度可以预测个体日硼摄入量,也可预测血清硼、精液硼浓度,与实测值吻合得较好。WHO 公布的成人日硼最高允许摄入量为 13 mg/d,将此值代入所建立的对数线性方程,即可推测此日硼摄入量所对应的尿液硼肌酐校正浓度为 10 mg/g 肌酐,此值可用于硼暴露风险评价时参考。

5. 硼暴露对男性及其配偶生殖健康的影响

开展了流行病学调查,问卷涉及人口统计学、生活习惯、工作污染、一般健康、生殖健康及男性工人配偶生育状况共 265 个问题。调查了硼暴露男性工人 957 人,对照组 251 人。暴露组男性的配偶有异位妊娠 3 例,新生儿死亡 5 例,先天性心脏病(4 岁死亡)1 例,死胎死产 3 例,共 12 例,占研究对象的 1.27%,对照组未发现此类异常;暴露组中男性配偶自然流产率为 8.00%,比对照组的 5.08% 高,控制混杂因子后 OR 值为 1.50 (95% CI : 0.79~2.84);暴露组中男性不育率为 8.20%,比对照组的 4.78% 高,控制混杂因子后 OR 值为 2.01 (95% CI : 1.03~3.94),说明硼暴露对男性不育有明显不良影响。在生殖研究中有自然流产、死胎死产、不育或异位妊娠、子女先天缺陷及早亡等任一现象定义为不良生殖健康事件,暴露组中不良生殖健康事件发生率为 16.6%,高于对照组的 11.4%,其 OR 值为 1.57 (95% CI : 1.01~2.45)。

本研究受经费和时间限制未按 1:1 的样本量来设计暴露一对照组,但经过研究功效估计,对不育率和不良生殖健康事件的研究功效分别为 72% 和 97%,基本能满足要求(要求功效为 >75%),自然流产率的研究功效略低,为 62%。

6. 硼暴露对男性精液质量指标的影响

本研究采用计算机辅助精子综合光学可视分析(IVOS)的方法,测定了 3 组成年男性(20~45 岁)精液的精子密度、精子总数、精子活动率、快速运动精子数、中速运动精子数、慢速和静止精子数以及精子运动参数等指标,结果表明硼暴露组、社区对照组、背景对照组 3 组间这些精子常规指标没有显著差异,即在现有硼暴露水平(0.43~469 mg/d,全部研究对象)下,未发现硼暴露对精液常规指标有负面影响。

将精子各项指标进行分析聚成 4 类综合指标：即精子数量、精子活动率、精子运动速度、精子直线运动能力。将这 4 类综合指标与日硼摄入量，与血清硼、精液硼浓度作相关分析，在现有硼暴露水平下未发现对这 4 类综合指标有显著影响。

在进行混杂因子筛选分析时，发现硼暴露组的睾丸大小（体积）显著低于对照组；月均食用豆类量、干果量对精液常规指标有负面影响，可能与这类食品中含有较高浓度植物性雌激素有关。

7. 硼暴露对生殖遗传和内分泌的影响

经细胞和分子生物学分析结果表明，硼暴露组的精细胞染色体 Y/X 值较对照组的略低。这与文献中报道的男性硼职业工人中生女孩的概率略高的结果相一致。硼暴露组、社区对照组和背景对照组男性间 X、Y 染色体单倍体率及 Y/X 值存在显著差异，其 Y/X 值与精液硼、尿液硼浓度呈显著对数负相关；彗星试验结果说明精细胞 DNA 损害的程度顺序大体上呈硼暴露组>社区对照组>背景对照组，但其差异没有显著性。本研究测定了血清中 5 种生殖激素和性激素结合球蛋白（SHBG）含量水平，发现雄烯二酮浓度在 3 组间的顺序是：硼暴露组<社区对照组<背景对照组。LH 浓度顺序是：硼暴露组>社区对照组>背景对照组，且 3 组之间存在显著差异。总睾酮浓度有暴露组<社区对照组<背景对照组的趋势，但其差异没有统计显著性意义。其他两种生殖激素（FSH、雌二醇）和 SHBG 浓度在 3 组间没有显著差异。

8. 人体 12 种元素的摄入与代谢

本研究用 ICP-MS 和 ICP-AES 测定了血清和精液中近 20 种元素，经统计处理得到了该地区成年男性血清和精液中 12 种元素的正常浓度范围，为今后相关的科学研究积累了基础科学数据。研究发现穿过血睾屏障，一些元素相对于血清在精液中有明显的蓄积，其富集倍数中位值为：Zn, 154; Pb, 14.3; P, 9.7; K, 7.5; Mg, 6.2; As, 4.5; B, 2.85。在控制诸多混杂因子后，经多元 Logistic 回归分析，发现血清和精液中 Se、P、Mg 含量与精液质量指标合格率（精子总数、精子密度、精子活动性、a 级精子）呈显著正关联。As、Ge 含量升高与精液合格率呈显著负关联。这对于适当补充营养元素，防止有害元素污染有参考作用。

综上所述，通过本项目建立了硼酸（硼砂）对男性生殖健康影响研究的一套方法学，可为类似的研究提供借鉴。初步结论是：硼酸（硼砂）对人类是一种毒性较低和对生殖健康影响较弱的化学污染物，即对人类生殖健康效应而言，硼酸（硼砂）既不是一种灵敏的，也不是完全没有影响的化学污染物，而是一种较弱的环境雌激素。为此，本研究提供了大量的基础科学数据，对推进此领域的研究有积极作用。本结论只是初步的，硼酸（硼砂）的生殖健康效应还需要通过对高硼暴露人群的长期跟踪研究来进行验证和完善。

（执笔：魏复盛）

ABSTRACT

The animal experiments show that there are observed adverse reproductive effect on male mice and rats at low dose of boric acid exposure and there may be threshold. There are only three studies on the effects of occupational boron exposure on human male reproductive health, but the results of these studies are inconsistent. Two of them indicate that there are no male reproductive effects with boron exposure, while the other shows that boron exposure leads to testicular atrophy, less sperm, or aspermia. There are few reports on the effects of boron exposure to reproductive health in China. According to the estimation of American scientists, there are about 100 000 people exposed to boron in the U.S.A. However because there is not enough related data of its effect on human health, boric acid is listed as one of the 4 chemicals which will be studied with higher priority in 2000.

Aiming at overcoming the flaws of the previous studies, such as nonstandard epidemiologic survey, lack of quantitative measurement data on boron exposure, no conventional index data on semen measurement, and no data on sperm cytology and serum reproductive hormone level, which are the reasons of failing to carry out assessment, this study chooses boron mines and boric product manufacturing areas in Kuandian County, Liaoning Province as the study sites, where epidemiologic survey was administrated; investigation, monitoring and assessment are carried on the current situation of boric pollution conducted by various environmental mediums based on the study in advance, this study design was further improved by choosing three groups of people as objects: occupational boron exposure, community control group and background control group. Personal boric exposure and metabolic status were also analyzed, including collecting and analyzing the amount of boron and other elements in serum and semen, measuring the conventional semen parameters, sperm morphologic data, X and Y haploid rate and Y/X ratio, DNA damage in sperm, as well as productive hormone level in serum. With the help of various statistical analysis researches, the main findings are as follows:

1. Groups of the study: Through investigation/monitoring on various environmental mediums, boron mine areas, worksites of borax/boric acid production were found with severe particulate and boron pollution; the amount of boron in surface water, ground water and drinking water, soil and food are much higher than that of the background control areas; daily boron intake through particulate and food/drinking water of workers in the boric working areas account for 31.2% and 68.8% of the total daily boron intake respectively. Thus, based on the results from the pilot study, community control group with low boron exposure from particulate

but high boron exposure from drinking and food was added in the full-scaled study. In total, three comparable groups were set in the final study: boron exposure group (air particle boron exposure + food/drinking water exposure), community control group (food/drinking water exposure) and background control group.

2. Daily boron intake: By quantitatively measuring personal daily boron intake, we found that the average daily boron intake of boron exposure group (excluding those from Pengxiang chemical plant) is 11.9 mg/d (2.06~52.8 mg/d), which is respectively 2.75 and 8.30 times of that of community control and background control groups. Because of severe pollution of the well water (boron level in drinking water used by the dining hall is 4.21~140 mg/L), the daily boron intake of the workers who have meals there is 90.0~469 mg/d, with the arithmetic mean of 180 mg/d. The daily boron intake of the overall male subjects in exposure group is 2.06~469 mg/L.

3. Boron level in body fluid: By measuring boron level in personal urine, excrement, serum, semen samples, it was found that 93.9% of the boron intaken into body is excreted from urine, and only 6.1% from faeces. Creatinine-adjusted after-shift urine boron level of the exposure group, community control group and background control group are 6.52 mg/g crea, 3.87 mg/g crea, and 1.68 mg/g crea, respectively; 131 ng/mL, 89.2 ng/mL, and 45.0 ng/mL for serum boron respectively; 453 ng/mL, 241 ng/mL, and 144 ng/mL for semen boron respectively. The data all shows significant differences in boron level in body fluid of three male groups. This study reported boron level in human semen for the first time, and it was found that boron in semen had significant higher enrichment than boron level in serum, with the enrichment factor of 2.85.

Logged creatinine-adjusted urine boron, serum boron and semen boron levels show very significant positive correlation with logged daily boron intake. Among the three body liquid boron levels, it shows very significant logged relationship between two of them each other.

4. Selection of biomarker for boron exposure: By studying the relationship between urine boron, serum boron, semen boron levels and daily boron intake, it shows that creatinine-adjusted after-shift urine boron is the best bio-marker for boron exposure. It has the best correlation with daily boron intake and is convenient for sample collection, storage and analysis. Logged linear model is established for urine boron and daily boron intake. Daily boron intake could be calculated by using the model from the bio-marker in urine boron level, and it can be also used for calculating serum boron and semen boron levels, which match the real data very well. The allowed highest daily boron intake for adults WHO has published is 13 mg/d. By using this datum in the logged linear model, it can be assumed that the corresponding creatinine-adjusted urine boron level is 10 mg/g crea, which could be referenced in boron exposure risk assessment.

5. Effects of boron exposure on reproductive health of male workers and their spouses: Epidemiologic survey has been administered, which involves 265 questions about demography, life habits, worksite pollution, general health status, reproductive health status and the bearing situation of the workers and their spouses. 957 male occupational boron-exposure workers and

251 controls were interviewed. In exposure group, 3 cases of ectopic pregnancy, 5 cases of neonatal death, 1 case of congenital heart disease, 3 cases of dead fetus/stillbirth were found in the spouses and the 12 cases takes 1.27% of the total; no aberrance were found in the control group. In exposure group, there were 8.00% for spontaneous abortion among spouses of the male workers, which is higher than that of the control group, 5.08%. Controlling confounding factors, OR is 1.50 (95%CI: 0.79~2.84) for spontaneous abortion. The infertility in exposure group is 8.20%, higher than that of the controls, 4.78%. Controlling confounding factors, OR is 2.01 (95%CI: 1.03~4.95) for infertility, which indicates that boron exposure has negative effect on infertility. By defining bad reproductive health event as any occurrence of spontaneous abortion, death fetus, stillbirth, infertility, ectopic pregnancy, congenital defect, and early death, the rate is 16.6% in the boron exposure group and 11.4% in the control group, with OR=1.57 (95%CI:1.01~2.45).

Though due to limitation of time and funds, 1:1 sample size was not adopted in this study, assessment of the study power shows that the efficacy is basically satisfying, which is, 72% for infertility and 97% for bad reproductive event, and 62% for spontaneous abortion, which is slightly lower.

6. Effects of boron exposure on male semen quality: Sperm density, total sperm counts, motile, rapid sperm counts, medium velocity sperm counts, low velocity sperm counts and still sperm counts, as well as movement parameters of the three adult groups (20~45 age) were measured by adopting Computerized Semen Analysis System, IVOS. The results show no significant differences of these routine indices among the three groups. It indicates that under current boron exposure level, 0.43~469 mg /d, no negative effects on routine semen indices were observed.

In cluster analysis, these routine indices were grouped into 4 integrated indices: sperm amounts, sperm motile rate, sperm velocity, and sperm linear movement ability. The correlation analysis between the four cluster factors and daily boron intake, serum boron, semen boron concentration found no significant association under the current boron exposure level.

When screening confounding factors, the testicle size (volume) of boron exposure group were found significantly smaller than that of control group; monthly consumption of legume and dry fruit are negatively associated with routine semen indexes, which is possibly due to high content of phytohormone in these food.

7. The effect of boron exposure on reproductive inheritance and incretion: Results of cellular and molecular biological analysis show that sexual chromosome Y/X ratio of boron exposure group is lower than that of control group, which is consistent with the results of previous published reports in which occupational boron-exposure workers are reported to be more likely to have female than male offsprings. X, Y haploid rate and Y/X ratio is significantly different among boron exposure, community control and background control groups; and logged Y/X ratio is significantly negatively correlated with semen boron or urine boron levels. Results of comet assay show that DNA damage degree is basically following the order of exposure

group>community control group>background control group, but the difference is not significant. 5 reproductive hormones and sexual hormone binding globulin levels in serum are measured in this study and it was found that androstenedione level of the three groups is significantly different, and is in the order of exposure group<community control group<background control group, and the order for LH levels is reverse. Total testosterone level is exposure group<community control group<background control group, but the difference is not significant. There are no significant differences among the three groups for FSH, E_2 , and SHBG levels.

8. Intake and metabolism of the 12 elements: 20 elements in serum and semen were measured by ICP-MS and ICP-AES. Normal range of the 12 elements in male adult serum and semen in this region were statistically obtained, which provides fundamental scientific data for relevant studies. It was found that some elements are apparently enriched in semen compared with serum by penetrating blood-testis barrier. Medians of the enrichment factors are Zn: 154, Pb: 14.3, P: 9.7, K: 7.5, Mg: 6.2, As: 4.5, B: 2.85. By controlling various confounding factors, the results of multivariate logistic regression analysis show that Se, P, Mg concentrations are positively associated with semen quality (sperm total counts, sperm density, sperm motile rate, a-grade sperm count). While the concentrations of As and Ge are negatively associated with semen quality. These findings provide useful reference for properly adding nutrition elements and preventing harmful element pollution.

In conclusion, this project established a set of methodology for studying the effects of boric acid/borax on male reproductive health, which could serve as a reference for future relevant studies. The primary conclusion is that boric acid/borax is a chemical with low toxicity and with weak effects on human reproductive health. In other words, speaking of the effects on human reproductive health, boric acid/borax is neither a sensitive nor non-effective chemical pollutant, but a kind of weak environmental estrogen. This study provided abundant fundamental scientific data which would play a positive role in advancing future study in this field. However, the conclusion is tentative and more efforts should be made to carry out long-term and high-exposure studies on reproductive effects of boric acid/borax so as to confirm the findings.

(胡伟译、张金良审校)

目 录

第 1 章 项目研究背景、进展及目标	1
1.1 立项研究背景	1
1.2 国内外砷的环境污染、生物效应研究进展	2
1.3 研究的目标及预期结果	14
第 2 章 研究方案的设计与调查、测量方法	20
2.1 研究方案的总体设计	20
2.2 环境和厂矿的调查与样品采集	22
2.3 研究区域和对象的选择	24
2.4 流行病学问卷调查	25
2.5 个体暴露样品和生物样品的采样计划	25
2.6 个体暴露样品的采集和处理	26
2.7 个体生物样品的采集和处理	27
2.8 男性生殖系统体检	30
2.9 环境和生物样品的实验室检测分析	30
第 3 章 质量保证/质量控制及数据库建立	31
3.1 问卷调查的质量控制	31
3.2 样品采集与运输过程中的质量控制	31
3.3 男性生殖系统体检的质量控制	33
3.4 样品实验室检测分析的质量控制	34
3.5 数据库的建立与检查	36
第 4 章 数据的统计分析方法	38
4.1 描述性统计	38
4.2 异常值的剔除	39
4.3 单因素分析	40
4.4 多因素分析	41
4.5 聚类分析	47

第 5 章 环境介质中硼的监测与结果分析	48
5.1 水中硼的分布情况	48
5.2 土壤及食品中硼的分布	52
5.3 空气颗粒物硼的含量	54
5.4 小结	59
第 6 章 个体硼的暴露水平调查结果与评价	60
6.1 预研究两次测量数据的可比性检验	61
6.2 硼摄入量评价	64
6.3 人体体液的硼浓度	71
6.4 硼进入人体后的排泄	75
6.5 日硼摄入量及个体因素对生物样本硼水平的影响	76
6.6 生物样本与日硼摄入量的定量关系	77
6.7 小结	79
第 7 章 硼暴露生物标志物的筛选与应用	81
7.1 人体硼暴露生物标志物的优选	81
7.2 用生物标志物评估硼的暴露水平	82
7.3 小结	88
第 8 章 流行病学问卷调查结果的分析与评估	89
8.1 Logistic 回归模型协变量的分布	90
8.2 硼暴露对自然流产率的影响	91
8.3 硼暴露对男性不育率的影响	93
8.4 硼暴露对异位妊娠、死胎或死产及胎儿情况的影响	95
8.5 硼暴露对不良生殖健康事件综合指标的影响	95
8.6 硼暴露对子女性别比的影响	97
8.7 研究的功效	97
8.8 小结	98
第 9 章 精液常规指标测定结果与评估	99
9.1 精液常规指标测量方法的比较和选择	99
9.2 硼暴露与精液常规指标的关系	102
9.3 硼暴露对精液综合指标的影响	109
9.4 暴露效应随时间变化关系初探	111
9.5 精子形态学检测结果	112
9.6 小结	117

第 10 章 染色体异倍性、DNA 损伤与血清生殖激素的分析.....	119
10.1 精子染色体异倍性分析结果.....	119
10.2 SCSA 试验结果.....	123
10.3 TUNEL 试验结果.....	124
10.4 彗星试验结果与评估.....	126
10.5 血清生殖激素分析结果与评估.....	129
10.6 小结.....	132
第 11 章 人体其他 12 种元素的摄入与代谢.....	134
11.1 人体血清及精液中 12 种元素的含量.....	134
11.2 人体精液中元素含量与精液质量指标的相关性.....	139
11.3 小结.....	142
第 12 章 结论与建议.....	144
12.1 主要研究结果.....	144
12.2 研究结论.....	146
12.3 研究的创新点.....	146
12.4 建议.....	146
附录 I 问卷调查表.....	148
附录 II 环境和生物样品的实验室检测方法.....	156
附录 III 男科学体检表.....	175

第 1 章

项目研究背景、进展及目标

1.1 立项研究背景

2000 年, Moorman 等^[1]根据动物试验所得的最低可见有害作用水平 (LOAEL) 和暴露人群数量, 对 43 种可能危害人类生殖健康的化学品进行了评估。根据暴露人群数量 (超过 100 000)、动物试验所得的 LOAEL ($<250 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$), 以及还缺少对人体研究的数据等条件作为需要优先研究的评估标准, 硼酸被列为优先研究的 4 种化学品之一。由动物试验的结果显示, 硼酸对雄性小鼠、大鼠生殖健康的影响剂量较低, 并且可能存在阈值。有关硼的职业性暴露对人类生殖健康的影响已有三项研究的论文发表。其中, 两项研究发现对受孕和发育无影响, 只是被研究工人的子女中存在女多于男的现象; 而第三项研究报告发现硼污染会造成男性睾丸萎缩及少精、无精症。这三项研究的结论不同, 所涉及的研究方案、方法都不够完善, 暴露评价上所得的数据也不够充分, 因此不能就硼酸、硼砂对人类生殖健康有无影响做出定论。硼是否对人类生殖健康有影响, 要回答这个问题, 需要进行定量的硼暴露评价, 同时引入更多的高新技术来全面地研究男性生殖健康, 从而为评估硼暴露对男性生殖健康的影响积累基础科学数据, 因此, 开展本项研究很有必要。

美国加利福尼亚大学洛杉矶分校 (UCLA) 的流行病学、男性生殖健康学家 Wendie A. Robbins 博士全面总结分析有关硼研究的资料后, 向美国职业安全健康所 (NIOSH) 提交了“硼的职业暴露对男性生殖健康的影响”研究课题申请, 并于 2001 年获得批准。同年 11 月, UCLA 派专家 Xun Lin 访华, 与中国环境监测总站魏复盛院士前往辽宁省丹东市考察了宽甸县硼矿开采和硼砂、硼酸生产的几个厂矿。2002 年 1 月, 美方项目首席专家 Wendie A. Robbins 率团考察了现场, 与中方首席专家魏复盛院士讨论后, 认为宽甸县硼矿资源较丰富, 硼矿开采及硼砂、硼酸生产企业较多, 规模不大, 生产工艺比较简单, 粉尘污染严重, 是一个适合开展本项研究的实验基地。双方就合作有关事项达成一致, 并签订了为期五年的合作意向书。中国环境监测总站随即向国家环保总局科技标准司申请进行此项中美两国的民间组织科技合作 (业务单位对业务单位), 于 2002 年 6 月获得批准, 并在国家环保总局科技标准司立项, 项目名称为“硼污染对男性生殖健康的影响”, 合同号 2002-E-08。此后, 中国环境监测总站与 UCLA 签订科技合作合同, 合同号 Subaward No.: 1900 G EC681。在取得阶段性成果的基础上国家环保总局向国家科技部推荐申请国际科技合作重点项目的资助, 在 2005 年获准立项并得到支持, 项目编号为: 2005DFA90950。

根据项目的要求,在中国环境监测总站成立了人类伦理审查委员会(IRB),并在美国注册。对参加课题的研究人员就研究中保护志愿者的健康、隐私及相关权益的法律法规和业务进行了培训与考核,其主要研究人员取得进行人类健康研究的合格证书。

按照合作项目的要求,需将志愿者的部分精液和血液样品出境到美国 UCLA 实验室测试精子形态学、精子染色体异倍性、DNA 损伤及血清生殖激素含量水平等。根据国家《有关中国人类遗传资源管理办法》的规定,中国环境监测总站向中国人类遗传资源管理办公室报告了本国际合作项目需要出境的人体生物样本的种类、数量及用于本项研究的目的,并申请出境许可证。2003 年初获得批准,文号为国科遗办审字[2003]007 号。

1.2 国内外硼的环境污染、生物效应研究进展

1.2.1 硼在环境中的分布

硼是一种普遍存在于环境中的元素,占地壳质量的 0.001%,通常以低浓度存在于土壤(一般为 10~30 mg/kg)、海洋沉积物和水成岩中。在自然界中,硼并非以原子形态存在,而是以各种氧化物(例如硼酸和硼砂等大分子无机硼酸盐)的形态存在^{[2][5]}。硼矿物大多出现在有火山爆发史和地热喷发活动的干旱地区,以钠和钙的硼酸盐形式存在^[6]。

从 20 世纪 70 年代开始,人们就开始研究硼在自然环境中的分布情况,但是多数研究都集中在欧美发达国家,发展中国家的研究资料很少。

1.2.1.1 水中的硼

(1) 地表水中的硼

硼通过岩石和土壤进入自然环境中。海水中硼的平均浓度为 4.6 mg/L,淡水中的硼浓度从<0.01 mg/L 一直到 1.5 mg/L,在高硼土壤地区浓度会更高^[7]。

美国地表水中硼的浓度一般从 0.01 mg/L 到>2 mg/L。1997 年,Dyer 等^[8]报道了对美国环境保护局(EPA)STORET 数据库(1984—1993 年)的分析结果。该数据库包括了不同地区的地表水样品 55 146 个,分析结果发现硼浓度中位值的第 10、50 和 90 百分位数值分别为 0.010 mg/L、0.076 mg/L 和 0.387 mg/L。还发现中位值大于 0.4 mg/L 的地区有 4 个:加利福尼亚中部和南部、俄勒冈州东部和内华达州西部、北部平原(蒙大拿州东部和北达科他州)、南部平原(俄克拉何马和得克萨斯州)。研究人员还对加利福尼亚州河水的调查结果进行了分析,结论是他们的分析结果与以往对地表水中硼浓度的调查结果一致。

加拿大联邦或各省环保局也分析了加拿大水中硼的含量。1986 年,国家水质资料库报道^[9],加拿大地表水中硼的总体平均浓度为 0.16 mg/L,有些监测点的浓度超过 2.0 mg/L。此次调查中各省中位值的范围从 0.01 mg/L(不列颠哥伦比亚)到 0.15 mg/L(马尼托巴和萨斯哈彻温),最高水平为 2.9 mg/L。

20 世纪 70 年代,欧洲各国就开始研究其河水、地表水、地下水和饮用水中的硼含量。表 1-1 总结了对其中五个国家的几个早期(20 世纪 70 年代和 80 年代初期)研究结果^[10]。另外一项对 1983—1992 年英国和意大利北部淡水河水源的研究表明^[11],硼含量与上述早期结果一致,最小浓度在检出限以下或附近,最大浓度小于 1.0 mg/L。

表 1-1 欧洲地表水的硼浓度

国家	年份	样品数	硼浓度/ (mg/L)
德国	1974	300	0.100~2.000
	1982	15	0.078~0.272
意大利	1972	17	0.100~0.330
	1975	6	0.400~1.000
荷兰	1981	3	0.040~0.090
瑞典	1972	147	0.001~1.046
	1978	20	0.060~0.650
英国	1980	63	0.046~0.822

Abke 等^[12]对德国河水中硼浓度进行了研究, 1992—1995 年, 他们每年在 Main 河和 Nidda 河采集一次样品进行分析。结果表明, Main 河河水各年硼浓度的第 50 和 90 百分位数值分别为 0.10~0.21 mg/L 和 0.12~0.37 mg/L; Nidda 河河水各年硼浓度的第 50 和 90 百分位数值分别为 0.19~0.31 mg/L 和 0.27~0.48 mg/L。

(2) 地下水中的硼

对地下水(包括温泉、冷泉、蓄水层和矿泉)的硼含量还没有代表性的资料可供参考。但是, 地下水中的硼是自然存在的, 而且随水的来源、地质环境的不同有很大变化。由于地下水是一个重要的饮用水源, 因此对地下水中硼的监测是非常重要的。

Abke 等^[12]对德国法兰克福周围水库地区的硼分析结果表明, 地下水的平均值为 0.07 mg/L。地下水的近似中位值在检出限以下 (<0.02 mg/L)。198 个监测点中只有 5 个监测点的浓度高于 0.3 mg/L。

(3) 饮用水中的硼

在世界上的大多数地区, 饮用水既有地表水也有地下水。

1987 年, 美国国家无机物和放射性核素调查(NIRS)的结果表明^[13], 989 个公共供水系统中硼的浓度为 0.005~2.0 mg/L, 总体平均值为 0.15 mg/L。美国水卫生公共健康服务局在 1969 年对 969 个社区供水系统(测试了 2 500 个样品)进行了调查, 研究表明, 硼浓度的第 99 百分位数为 1.0 mg/L, 最大值为 3.28 mg/L^[14]。对加利福尼亚饮用水(76 个点)的调查结果表明, 加利福尼亚的河水与饮用水中硼浓度的中位值相同, 均为 0.10 mg/L^[8]。

1989 年, 加拿大安大略省环境部对 51 个安大略社区的 3 842 个饮用水水样的硼浓度进行了分析, 硼浓度为 0.042~0.235 mg/L^[15]。此外, 1989 年魁北克环境部也报道了 1988 年对魁北克 803 个市政供水系统的调查结果^[16], 其中 83%的供水系统硼浓度<0.5 mg/L, 最大值为 3.0 mg/L。

据 Barr 等 1993 年的报道^[17], 智利北部人群供水系统中的硼异常高。这片干旱地区有丰富的含硼矿物和天然盐, 土壤中的硼浓度高达 900 mg/kg。采集了 7 个地区的饮用水样品, 发现硼浓度为 0.31~15.2 mg/L。

德国对饮用水硼浓度的研究也从 20 世纪 70 年代就开始了。1995 年的调查是对 1974 年的重复; 1991 年的研究还建立了饮用水硼浓度与城市人口之间的关系, 发现人口小于 20 000 和大于 100 000 的城市, 饮用水中硼浓度的几何平均值分别为 0.011 mg/L