

环境内分泌干扰物与 卵巢内分泌疾病

主 编◎胡 颖 吴 怡 雍 毅

副主编◎袁东智 李佳川



西南交通大学出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

环境内分泌干扰物与卵巢内分泌疾病 / 胡颖, 吴怡,
雍毅主编. —成都: 西南交通大学出版社, 2020.12
ISBN 978-7-5643-7920-9

I. ①环… II. ①胡… ②吴… ③雍… III. ①卵巢疾
病—研究 IV. ①R711.75

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2020) 第 255390 号

Huanjing Neifenmi Ganraowu yu luanchao Neifenmi Jibing

环境内分泌干扰物与卵巢内分泌疾病

责任编辑 / 牛 君
主 编 / 胡 颖 吴 怡 雍 毅 助理编辑 / 姜远平
封面设计 / 原谋书装

西南交通大学出版社出版发行
(四川省成都市金牛区二环路北一段 111 号西南交通大学创新大厦 21 楼 610031)
发行部电话: 028-87600564 028-87600533
网址: <http://www.xnjdcbs.com>
印刷: 四川煤田地质制图印刷厂

成品尺寸 170 mm × 230 mm
印张 8.75 字数 105 千
版次 2020 年 12 月第 1 版 印次 2020 年 12 月第 1 次

书号 ISBN 978-7-5643-7920-9
定价 68.00 元

图书如有印装质量问题 本社负责退换
版权所有 盗版必究 举报电话: 028-87600562

前 言

环境内分泌干扰物(Environmental Endocrine Disruptors, EEDs) 又称环境激素, 是一类干扰人体正常激素合成、贮存、分泌、体内运输、结合及清除等过程的外来物质。EEDs 广泛应用于塑料、化妆品、食品、医疗器械等多个行业的生产加工环节, 近年来发现其不仅在饮品、食物中均有检出, 还大量存在于大气、工业废水、城市生活污水和土壤环境中。该类物质具有亲脂性、易挥发、生物毒性和残留期长等特点, 并可通过生物富集和食物链的放大作用在人体内富集, 能干扰激素功能、引起个体或人群可逆性或不可逆性生物学效应, 对人类的生活环境与健康有直接和间接影响。

目前已鉴定或疑似的 EEDs 有 800 余种, 典型的包括双酚 A (Bisphenol A, BPA)、邻苯二甲酸酯 (Phthalate Esters, PAEs) 和多溴联苯醚 (Poly Brominated Diphenyl Ethers, PBDEs) 等, 常见的还包括重金属类无机污染物。环境介质中的 EEDs 可能通过饮食摄入、空气吸入、皮肤接触等不同途径进入人体并富集, 表现出拟自然激素或抗自然激素的作用, 干扰正常性激素的作用, 表现出生殖毒性、致癌作用、致畸作用、免疫毒性和神经毒性等, 其中以生殖毒性最为显著。基础和流行病学研究表明, 双酚 A、

邻苯二甲酸酯、多溴联苯醚等环境内分泌干扰物与女性生殖功能损伤密切相关，EEDs 具有持久性、半挥发性的特点，可通过低剂量、长时期以及隔代作用等方式对女性的生殖及内分泌功能造成严重损害，与早发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征等女性卵巢内分泌疾病发生相关。此外，EEDs 可能是生殖障碍、出生缺陷、发育异常、代谢紊乱以及某些恶性肿瘤的发病率增加的原因之一。因此深入探讨环境内分泌干扰物与卵巢内分泌疾病的关系，具有重要的科学和现实意义。

本书分为两章。第 1 章重点介绍双酚 A、邻苯二甲酸酯、多溴联苯醚、重金属类环境内分泌干扰物以及环境和生物样品的分析方法；第 2 章首先介绍两种重要的女性生殖相关卵巢内分泌疾病：早发性卵巢功能不全和多囊卵巢综合征，然后重点介绍双酚 A、邻苯二甲酸酯、多溴联苯醚与早发性卵巢功能不全和多囊卵巢综合征的相关流行病学和基础研究。

本书第 1 章主要由吴怡（博士、高级工程师、四川省生态环境科学研究院土壤与地下水所副所长）、胡颖（博士、四川大学华西第二医院妇产科副主任医师）、雍毅（研究员、国务院政府特殊津贴获得者、四川省生态环境科学研究院固废所所长、四川省环境科学学会固废专委会主任）组织撰写、审校，其具体分工为：张力（工程师、四川省生态环境科学研究院固废所）、彭晓曦（工程师、四川省生态环境科学研究院固废所）完成部分内容的撰写和方法实验，黄祥（工程师、四川省生态环境科学研究院固废所）、张韵洁（工程师、四川省生态环境科学研究院固废所）、韩雨岐

(助理工程师、四川省生态环境科学研究院固废所)完成审校。第2章由胡颖撰写,吴怡、袁东智(博士、四川大学华西基础医学与法医学院副教授、硕士研究生导师)、李佳川(中药学博士、药理学博士后、西南民族大学药学院副教授、硕士研究生导师)参与第2章的审校。

本书的顺利出版首先要感谢四川大学华西第二医院和四川省生态环境科学研究院的大力支持,同时本书得到了国家自然科学基金青年基金(项目批准号21507094)和四川省科技厅科研院所公益性基本科研项目的支持,在此一并表示感谢。

衷心感谢四川大学华西第二医院、四川省生态环境科学研究院各位领导和老师们对本书的支持和指导,衷心感谢四川大学华西第二医院生殖内分泌科全体老师及笔者的恩师许良智教授课题组。

本书在编写过程中,除部分内容来自作者的课题研究外,还参考了国内外许多著作和论文,在此表示衷心的感谢。

由于作者水平和经验有限,加之时间仓促,书中缺点和错误在所难免,望读者批评和指正。

胡 颖

2020年10月

目 录

1 环境内分泌干扰物 (EEDs)	001
1.1 环境内分泌干扰物总论	002
1.2 双酚 A	005
1.2.1 双酚 A 的理化性质	005
1.2.2 双酚 A 的生物毒性	006
1.2.3 双酚 A 的内分泌干扰机制	008
1.2.4 双酚 A 污染现状与研究进展	009
1.3 邻苯二甲酸酯 (PAEs)	015
1.3.1 邻苯二甲酸酯的理化性质	015
1.3.2 邻苯二甲酸酯的生物毒性	016
1.3.3 邻苯二甲酸酯的污染现状与研究进展	018
1.4 多溴联苯醚	024
1.4.1 多溴联苯醚的理化性质	025
1.4.2 多溴联苯醚的生物毒性	027
1.4.3 多溴联苯醚的内分泌干扰机制	031
1.4.4 多溴联苯醚的污染现状与研究进展	034
1.5 其他环境内分泌干扰物	040
1.5.1 重金属类环境内分泌干扰物	040
1.6 环境和生物样品分析方法	045
1.6.1 样品的前处理技术	045
1.6.2 分析测试技术	050
本章参考文献	058

2 环境内分泌干扰物与早发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征	067
2.1 两种重要的女性生殖相关卵巢内分泌疾病	068
2.1.1 早发性卵巢功能不全	068
2.1.2 多囊卵巢综合征	076
2.2 环境内分泌干扰物与早发性卵巢功能不全、 多囊卵巢综合征	085
2.2.1 双酚 A 与早发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征	085
2.2.2 邻苯二甲酸酯与早发性卵巢功能不全、多囊卵巢 综合征	099
2.2.3 多溴联苯醚与早发性卵巢功能不全、多囊卵巢 综合征	107
本章参考文献	112

1

环境内分泌
干扰物 (EEDs)

1.1 环境内分泌干扰物总论

环境内分泌干扰物 (Environmental Endocrine Disruptors, EEDs) 又称环境激素, 是一类干扰人体正常激素合成、贮存、分泌、体内运输、结合及清除等过程的外来物质, 影响人体新陈代谢和生长发育。这类物质主要包括邻苯二甲酸酯类、多氯联苯等有机物污染物和 Cd、Pb、As、Cr、Zn 等重金属, 具有亲脂性、易挥发、生物毒性和残留期长等特点, 并可通过生物富集和食物链的放大作用在人体内富集, 具有长期的环境累积性和潜在风险性。人们已经意识到环境内分泌干扰物的暴露可增加罹患某些疾病的风险。已有多项研究提示环境内分泌干扰物暴露可诱发不同种类的生殖发育障碍。基础和流行病学的研究表明, EEDs 对动物雌激素、雄激素、甲状腺素、儿茶酚胺等呈现显著的干扰效应, 与人类卵巢早衰、生殖系统肿瘤、性早熟、月经紊乱、子宫内膜异位症等女性生殖系统疾病有一定关系, 可能是生殖障碍、出生缺陷、发育异常、代谢紊乱以及某些恶性肿瘤的发病率增加的原因之一。近年来发现其不仅在饮品、食物中均有检出, 还大量存在于大气、工业废水、城市生活污水和土壤环境中。常见的 5 类环境内分泌干扰物见表 1-1, 其中分布最广的是环境有机污染物双酚 A、邻苯二甲酸酯和重金属类无机污染物。

表 1-1 环境内分泌干扰物的分类

分类	包含物质	来源
天然雌激素	雌二醇、雌酮、雌三醇	生物体内细胞分泌

续表

分类	包含物质	来源
植物性雌激素和 真菌性雌激素	异黄酮类、香豆雌 酚和玉米赤霉烯酮	大部分来源于豆科植物和环 境中霉菌毒素
人工合成雌激素	己烯雌酚、己烷雌 酚、炔雌醇、炔雌醚	口服避孕药或促进家畜生长 的同化激素
环境污染物	邻苯二甲酸酯类 (PAEs)	聚乙烯塑料的增塑剂和软化 剂、驱虫剂以及合成橡胶、润 滑油的添加剂等
	烷基酚类包括壬基 酚、塑料增塑剂、乳 化剂、漂洗剂、环氧 树脂、辛基酚等和双 酚 A	聚丙烯酸酯
	DDT 等有机氯杀虫 剂和除草剂	合成农药
金属类	铅、镉、砷等	

双酚 A (Bisphenol A, BPA) 是一种环境类雌激素, 会导致人和动物生殖系统、组织器官、神经系统、免疫系统、生长发育等的异常^[1, 2], 属于一种严重的环境内分泌干扰物。随着全球经济和社会的发展, 这类物质对环境的污染日趋严重, 其对环境和生物的危害越来越受到科学界和公众的广泛关注^[3]。

双酚 A 具有一定的水溶性, 低挥发性, 易于生物降解^[2]。双酚 A 是重要的精细化工原料, 主要用于生产多种高分子材料, 如聚碳酸酯、聚砜树脂、聚苯醚树脂等; 还可作为聚氯乙烯热稳定剂、橡胶防老剂、农用杀虫剂、增塑剂等; 在医药方面, 也被用作一种杀真菌药物。其下游产品广泛应用于生产罐头内包装、食品包装材料、牙科填充剂、婴儿用品等塑料行业^[4]。近年来, 受下游需求影响, 世界双酚 A 的生产能力迅猛增长。2010 年, 世界的双酚 A 总生产

能力为 558 万吨/年，2015 年，中国 8 家双酚 A 生产企业产能达到 115 万吨/年，供应量达到 79.5 万吨/年，2016 年增加到 687.4 万吨/年，预计未来需求量更大^[5, 6]。中国内地是目前世界上最大的双酚 A 生产地，其生产能力为 121 万吨/年，约占世界双酚 A 总生产能力的 17.60%；其次是美国，其生产能力为 105.2 万吨/年，约占总生产能力的 15.30%；再次是韩国，生产能力为 98 万吨/年，约占总生产能力的 14.26%^[6]。双酚 A 生产、使用数量大，使用范围广，在生产、使用和废弃处理的过程中，极有可能通过各种途径和方式进入环境中。

邻苯二甲酸酯 (Phthalic Acid Esters, PAEs) 俗称塑化剂，是一类重要的环境激素，也是重要的化工原料，作为塑料制品生产必需的增塑添加剂而广泛应用于化妆品、涂料、化肥、农药、服装、润滑剂等行业。我国既是 PAEs 的生产大国也是其消费大国，据报道，我国每年产生的 PAEs 量高达数百万吨。这类化合物在生产、使用和废弃处理的过程中，极有可能通过各种途径和方式进入环境中，不仅会严重影响大气、水环境和土壤质量，还可通过人体暴露等方式影响身体健康与生殖功能。因此，美国国家环保局 (Environmental Protection Agency, EPA) 将 6 种邻苯二甲酸酯化合物列入 129 种重点控制的污染物名单中，包括：邻苯二甲酸二甲酯 (DMP)、邻苯二甲酸二乙酯 (DEP)、邻苯二甲酸二丁酯 (DBP)、邻苯二甲酸二辛酯 (DOP)、邻苯二甲酸丁基苄基酯 (BBP) 和邻苯二甲酸 (2-乙基己基) 酯 (DEHP)，其土壤环境控制标准分别为：0.020、0.071、0.081、1.125、4.350 和 1.200 mg/kg，污染治理标准为 2.0、7.1、8.1、50.0、50.0 和 50.0 mg/kg，并将每日允许经过口摄入的 DBP 最大参考剂量定为每日 0.01 mg/kg。在 PAEs 污染的巨大环境压力下，欧盟于 2005 年通过玩具等产品中限制使用 PAEs 的禁令；我国在 2008 年也将 DMP、DBP、DOP 这 3 种邻苯二甲酸酯类化合物列入我国优

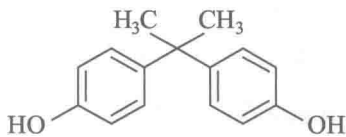
先控制的环境污染物名单中，并且在全国土壤污染现状调查中将 PAEs 列为必测项目之一。虽然 PAEs 类环境激素比二噁英 (Dioxin)、多氯联苯 (PolyChlorinated Biphenyls, PCB)、多环芳烃 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs) 等持久性有机污染物 (Persistent Organic Pollutants, POPs) 毒性低，残留期较短，但因其生产量巨大，适用范围广，几乎所有的人每天都会接触，在大气、土壤、饮用水、蔬菜、水果、水产品及其包装中均含有 PAEs，对人体的暴露影响极大。

环境内分泌干扰物问题在 20 世纪末集中爆发，在全世界范围内引起强烈关注，各国政府部门、研究机构针对这类新型的污染物，积极采取行动，美国国家环保局开始着手建立并开发环境内分泌干扰物的筛选办法；日本环境省于 1997 年召开风险性对策讨论会并发布《关于外因性扰乱内分泌化学物质的研究中期报告》，发表“环境荷尔蒙战略计划 SPEED 98”。由此，有关环境激素在环境中的分布、迁移、富集及对人体暴露等问题引起了全世界的高度重视和深入研究。

1.2 双酚 A

1.2.1 双酚 A 的理化性质

双酚 A (Bisphenol A, BPA)，即 2, 2-双对羟基丙烷，是由刚性平面芳环和可塑的非线性脂肪侧链组成，分子式为 $C_{15}H_{16}O_2$ ，其化学结构如右所示，它的正辛醇/水的分配系数 ($\lg K_{ow}$) 为 3.4，水中溶解度为 120 ~ 300 mg/L，属于难挥发、



疏水性有机污染物，稍溶于氯化烷烃和苯类，易溶于醇、酮。在催化剂催化条件下由丙酮和苯酚缩合生成，高酯溶非水溶化合物，常温条件下为白色固体，市售双酚 A 为晶体、球状或片状^[7]。

表 1-2 为 BPA 的部分理化参数。

表 1-2 BPA 的部分理化参数

物质名称	分子 量	熔点 /°C	沸点/°C (kPa)	比重	p _{ka}	蒸气压 /Pa	溶解度 /mg·L ⁻¹	lgK _{ow}	亨利常数 /Pa·m ³ ·mol ⁻¹
BPA	228.29	150~ 155	398 (101.3)	1.06~ 1.195	9.6~ 11.3	5.3× 10 ⁻⁶	120~ 300	2.20~ 3.82	4.03× 10 ⁻⁶

1.2.2 双酚 A 的生物毒性

1.2.2.1 BPA 的一般毒性作用

BPA 属低毒性化学物，大鼠经口半数致死剂量 (LD₅₀) 为 3 250 mg/kg，吸入暴露 LD₅₀ 为 0.02%，小鼠经口 LD₅₀ 为 2 400 mg/kg^[8]。在职业生产和日常生活中，BPA 可通过皮肤呼吸道、消化道等途径进入人体。BPA 对皮肤、呼吸道、消化道和角膜均有中等强度刺激性。据报道，根据移民群研究资料，估计每天人类摄入 BPA 最大量是 1 μg/kg。

1.2.2.2 BPA 的生殖毒性

据报道，BPA 能对雌性和雄性动物均造成负面生殖影响。Mathews 等人^[7]报道 BPA 与苯甲酸雌二醇有类似作用，可增厚大鼠平滑肌，增高宫腔上皮高度，子宫增重，阴道开口时间提前，有明

显的剂量-效应关系。VomSaal 等人发现 BPA 可透过血睾屏障影响精子的生长和发育，孕期小鼠被低剂量的 BPA 作用后产下的雄鼠生殖器较小，精子数量减少。此外，BPA 还可使切除卵巢的小鼠子宫糖原浓度升高，阴道角质化。Ysutsui 等人发现双酚 A 能诱导乳腺癌细胞 MCF-7 的运通受体表达，刺激 MCF-7 细胞增殖。

1.2.2.3 BPA 对遗传物质的影响

有报道显示，BPA 能对遗传物质造成损伤，可直接对 DNA 造成损伤或对染色体造成损伤。张江华^[9]等研究发现，在体外，BPA 可使染色体断裂和畸变，具有一定的遗传毒性效应；在体内，BPA 因被代谢，其代谢产物无活性，不会对细胞或机体产生遗传毒性，但低剂量（10 μmol/L）BPA 暴露具有 DNA 氧化损伤作用（ $P < 0.05$ ），随着双酚 A 剂量增加，DNA 损伤效应相应增加，损伤可引发机体释放多种 DNA 损伤修复酶修复双酚 A 造成的 DNA 损伤。BPA 对染色体的损伤效应研究结果见表 1-3。

表 1-3 BPA 对染色体的损伤效应

测试系统	细胞株/菌株/动物	代谢活化系统/S9	结果
体外实验			
染色体畸变实验/结构畸变	CHO 细胞	-	+
染色体畸变实验/数量畸变	SHE 细胞	-	+
微核试验	V79 细胞	-	+
体内试验			
显性致死试验	雄性 SD 大鼠		-

1.2.2.4 BPA 的胚胎发育毒性

BPA 对大、小鼠均具有胚胎发育毒性，会导致妊娠小鼠死亡，

死亡率高达 18%，进行体外培养的胚胎会出现形态异变^[8]。

1.2.2.5 BPA 对免疫系统的影响

研究发现 BPA 能影响非特异性免疫防御系统，4 周龄雌性 BALB/c 变种实验室小鼠连续 5 天皮下注射 5 mg (kg · d · bw) 的双酚 A 后，小鼠脾脏内 T 细胞、B 细胞以及巨噬细胞数量明显降低。主动感染后发现，小鼠淋巴细胞和巨噬细胞在感染部位的迁移、聚集受到一定程度的抑制，血清白介素 6 (IL-6) 水平和中性粒细胞的吞噬活性减弱，小鼠非特异性免疫防御系统机能降低。

1.2.2.6 其他影响

BPA 可对人体的肝、肾、脾、肺等多器官产生损害作用^[10]；对动物主要有诱导脊椎前凸反应、假早熟青春期、两栖类性逆转和对前列腺的低剂量效应，有研究表明，双酚 A 也可提高虹鳟鱼和蟾蜍的异性化及雄体内卵黄素水平^[8]。

1.2.3 双酚 A 的内分泌干扰机制

BPA 进入机体后与细胞内雌激素受体结合，通过多种机制产生拟雌激素或抗雌激素作用，从而干扰内分泌系统的正常功能，对机体产生多方面的影响。

1.2.3.1 雌激素受体结合

双酚 A 可在进入机体后与雌激素核受体 ER- α 和 ER- β 结合，结

合方式与雌二醇 (E_2) 相似, 活化的雌激素受体与细胞核中雌激素反应元件结合, 使生长因子等蛋白转录表达。Klotz 等人用双酚 A 作用于小鼠, 发现双酚 A 与雌激素相似, 通过激活子宫胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 信号通路, 使小鼠子宫 IGF-I 的 mRNA 水平增高, 受体磷酸化。

1.2.3.2 胚胎发育干扰

龙鼎新等人研究发现 BPA 的胚胎发育毒性与其对脏层卵黄囊 (VYS) 的影响密切相关。当作用于大鼠胚胎的双酚 A 含量大于 60 mg/L 时, 大鼠胚胎 VYS 血管分化将受到负面影响, 影响胚胎造血功能, 削弱胚胎发育的营养物质和血氧供应, 引起胚胎新陈代谢紊乱, 进而使胚胎发育不良, 产生畸形胚胎。

1.2.3.3 基因表达抑制

甲状腺激素 (TH) 是人和动物正常脑发育所必需的, TH 轻微和一过性不足对人的认知有影响, 脑发育阶段 TH 一过性不足还会导致不同的认知缺陷。有报道 BPA 能与 TR 结合, 影响 TH 的信号传导, 抑制 TR 介导的基因转录活动。

1.2.4 双酚 A 污染现状与研究进展

1.2.4.1 大气污染现状

BPA 主要存在于水体及沉积物中, 大气中的含量很少。释放到环境中的 BPA 除了与水体混合外, 还历经悬浮物、沉积物或污泥的

吸附、光降解、生物降解等过程，这些过程直接影响到其在环境中的存在状态及其生态和毒理效应。

BPA 在大气中的污染主要包括含 BPA 垃圾的焚烧、加工或制造释放到环境中。Rudel^[11]报道了居室内和办公室空气中 BPA 浓度为 $0.002 \sim 0.003 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，而灰尘中的 BPA 浓度为 $2.3 \sim 7.82 \mu\text{g}/\text{g}$ ，在塑料车间内空气中 BPA 浓度为 $0.208 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。Berkner^[12]测得大气气溶胶 BPA 的浓度为 $5 \sim 15 \text{pg}/\text{m}^3$ 。Kamiura^[13]测得日本空气中 BPA 的浓度为 $2.9 \sim 3.6 \text{ng}/\text{m}^3$ 。在美国，仅 2008 年超过 577 吨 BPA 通过制造或加工释放到环境中，同时 1 226 吨 BPA 通过异地转移焚毁或转移到市政污水处理厂排放^[1]，佛罗里达沿海水域室内空气中达 $0.1 \sim 1.8 \text{ng}/\text{m}^3$ 。

1.2.4.2 水环境污染现状

水是污染物在环境中迁移转化的重要介质，BPA 在水体中可通过迁移、吸附、沉降等作用及食物链对不同种类水生生物的生长、发育及生殖产生影响^[14]。关于 BPA 在水环境中的迁移转化和生态毒性研究，国内已有相关的综述性报道^[15,16]。水环境中的 BPA 污染与人为排放有关，污水处理和垃圾填埋是水环境中 BPA 污染的主要途径。受污染的土壤经过雨水冲刷或地表径流形式将 BPA 释放汇入水环境，也是水环境中 BPA 的一大来源。研究表明，污水中的 BPA 并不能完全被降解，将随污水排放等途径进入水环境^[17]，而 BPA 在垃圾渗滤液中的含量则更高。

世界各地不同类型的水环境样品中均有双酚 A 检出的报告。有研究表明，不同季节荷兰的海洋、河口、淡水中双酚 A 含量为 $11 \sim 330 \text{ng}/\text{L}$ ^[18]；葡萄牙地表水中双酚 A 含量为 $0.07 \sim 4.0 \mu\text{g}/\text{L}$ ^[19]。Fromme^[20]报道地表水中的双酚 A 浓度为 $0.0005 \sim 0.41 \mu\text{g}/\text{L}$ 。