

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.052

环境内分泌干扰物对生殖健康影响的研究进展

俞健梅¹ 马艳萍^{2△} 李永刚² 武 泽² 唐 莉² 李云秀²

(1 昆明医科大学 云南省第一人民医院 云南 昆明 650031; 2 云南省第一人民医院生殖遗传一科 云南 昆明 650032)

摘要: 环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)是指环境中天然存在或污染的能够干扰机体内自然激素的合成、分泌、转运、结合、作用和消除等过程,表现出拟自然激素或抗自然激素的生理学作用的一类化合物。它们与人们的生活密不可分,比如邻苯二甲酸酯类(PAEs)和双酚 A(BPA),就广泛存在于食品包装、儿童玩具及生活用品中。大量实验证据以及流行病学的调查表明环境内分泌干扰物对动物雌激素、睾酮、甲状腺素、儿茶酚胺等呈现显著的干扰效应,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。本文归纳了环境内分泌干扰物(EEDs)对生殖健康影响的研究进展。

关键词: 环境内分泌干扰物; 生殖健康; 研究进展

中图分类号: R12; R994.6; R339.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)31-6197-04

The Research Progress on the Effect of the Reproductive Health by the Environmental Endocrine Disruptors

YU Jian-mei¹, MA Yan-ping^{2△}, LI Yong-gang², WU Ze², TANG Li², LI Yun-xiu²

(1 Kunming Medical University, the First People's Hospital of Yunnan, Kunming, Yunnan, 650031, China;

2 Department of 1st Reproductive Genetic, the First People's Hospital of Yunnan, Kunming, Yunnan, 650032, China)

ABSTRACT: Environmental endocrine disruptors (EEDs) are a group of natural or polluted chemical compounds which are interfering with the synthesis, secretion, transport, metabolism, binding, action, and elimination of the natural endocrine hormones. Therefore, they can make an active or antagonistic effect in body. They are existing around us, such as PAEs and BPA. They appear in the food packaging, children's toys and the articles for daily use. Many experimental evidences and epidemiological investigations demonstrate that EEDs make a remarkable interference effect on the estrogen, androgen, thyroxine and catecholamine. They are one of the reasons to be dysfunction in reproduction, birth defect, dysplasia, metabolic disorders and the increasing prevalence rate of cancer. This review makes a summary on the research progress of the effect that the Environmental endocrine disruptors make on the reproductive health.

Key words: Environmental endocrine disruptors (EEDs); Reproductive health; Research progress

Chinese Library Classification: R12; R994.6; R339.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6197-04

环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disruptors, EEDs)是环境中天然存在或污染的可模拟天然激素生理、生化作用,干扰或抑制生物体内分泌、神经、免疫和生殖系统功能,产生可逆性或不可逆性生物学效应的一类化合物,也称内分泌干扰化学物(endocrine disrupting chemicals, EDCs)^[1]。大量实验证据以及流行病学的调查表明 EEDs 对动物雌激素、睾酮、甲状腺素、儿茶酚胺等呈现显著的干扰效应,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,本文对其生殖健康产生的负面影响进行综述。

1 环境内分泌干扰物的来源与分类

1.1 环境内分泌干扰物的来源

EEDs 主要是现代工业污染的产物,主要来源于石油、电子、塑料、涂料、农药、医药等产品和某些食品中,在造纸、冶炼、

化工、垃圾处理、汽车尾气排放、吸烟和制药等过程中产生。在众多的 EEDs 中,研究报道比较多的还是邻苯二甲酸酯类(PAEs)和双酚 A(BPA),其广泛存在于食品包装、儿童玩具及生活用品中,与人们的生活密不可分。

1.2 环境内分泌干扰物的分类

目前被初步证实的 EEDs 已达数百种,其分类方法有:(一)按生物学效应划分为:(1)干扰雌激素的环境化学物:包括邻苯二甲酸酯类、多氯联苯化合物、烷基酚类、二苯烷烃/双酚化合物(BPs)、有机氯杀虫剂和除草剂、植物雌激素和真菌雌激素以及重金属铅、镍等。(2)干扰睾酮的环境化学物:包括氟他胺、利谷隆、苯乙烯、邻苯二甲酸酯、林丹和铅等。(3)干扰甲状腺素的环境化学物:包括二硫代氨基甲酸酯类和多卤芳烃类。(4)干扰其他内分泌功能的环境化学物。如某些 EEDs 可干扰儿茶酚胺、促性腺激素、催乳素等^[2]。(二)按化学物的性质划分为:(1)难降解有机卤(素):包括多氯联苯类、二恶英类[dioxins,如四氯二苯并对二恶英(TcDD)]、呋喃类。(2)农药:包括杀虫剂、除草剂、杀真菌剂等。(3)工业化学物:包括邻苯二甲酸酯类、烷基酚类、多环芳烃类等。(4)重金属:包括铅、镉、汞等。(5)有机溶剂:包括芳香烃类、氯化物类、脂族烃类等。(6)雌激素类:包括植物

作者简介:俞健梅(1989-),女,硕士研究生,生殖医学专业,

电话:13698768570, E-mail: yjm_yuyu@163.com

△通讯作者:马艳萍,生殖遗传科主任,云南省生殖医学研究中心主任,硕士生导师, E-mail: mayanpinghome@hotmail.com

(收稿日期:2013-11-21 接受日期:2013-12-20)

雌激素、合成雌激素等,如己烯雌酚(DES)等。(7)植物生长调节剂:包括烯效唑、多效唑与矮壮素等^[3]。

2 环境内分泌干扰物影响生殖健康的作用机制

2.1 与激素受体相结合产生模拟或拮抗作用

EEDs 模拟内源性激素,与激素受体结合,形成配体-受体复合物,再结合 DNA 反应元件,继而表现出拟激素作用,启动一系列的生理生化过程,也可与内源性激素竞争靶细胞上的受体,减少受体对内源性激素的吸附,从而增强内源性激素的作用,或阻碍内源性激素与受体的结合,拮抗内源性激素,进而影响激素信号在细胞、组织、器官的传递,导致机体功能失调。

2.2 直接调节细胞信号途径产生应答

农药林丹(endosulfan)可阻断 γ -氨基丁酸调控氯离子通道,双酚 A 可促进和加强有丝分裂,此外,有些 EEDs 还能通过第二信号途径的细胞机制产生作用。

2.3 受体-配体凋亡途径

Fas ligand(FasL)与靶细胞表面 Fas 受体(FasR)结合后,与含死亡结构域的 Fas 相关蛋白(FADD)结合,形成由 Fas/FADD/pro-Caspase-8(或 10)组成的 DISC(death inducing signal complex),pro-Caspase-8(或 10)可自身催化成活性异四聚体形式,继而激活下游的 pro-Caspase(凋亡级联反应过程),从而调节生殖细胞的凋亡^[2]。

2.4 影响 DNA 的甲基化状态

多项研究证实,EEDs 会影响 DNA 甲基化的水平,DNA 甲基化模式的改变主要通过 X 染色体的失活以及印记基因的清除和重建作用于胚胎发育期^[4,5]。

2.5 影响激素的生物合成途径

Feng Y 等^[6]报道认为被 EEDs 影响的大鼠是通过影响激素的生物合成途径,即基因和蛋白质的改变导致睾酮产生受到抑制。

2.6 对睾丸、卵巢组织的直接或间接损伤

例如有些 EEDs 能直接作用于睾丸细胞,通过抑制睾丸 Leydig 细胞激素酶的表达,从而抑制睾丸的生物合成,使睾丸发育停顿或延迟,并影响其下降。

2.7 致畸和致突变作用

Tiwari D 等^[7]研究发现,BPA 可能通过氧化应激导致 DNA 损伤,表明 BPA 可能有基因毒性活性。

2.8 内分泌紊乱

影响下丘脑-垂体-性腺轴^[8]、甲状腺轴、肾上腺轴及神经、免疫等其他系统而发挥生殖内分泌干扰作用^[9,10]。

2.9 其它

影响内源性激素合成过程中几种酶的活性或通过其他代谢途径影响内源性激素的合成;通过激活或阻断核受体,加速或阻断内源性激素或体内其他化学物质的代谢过程;通过调整蛋白酶体介导核受体的降解影响转录活性^[11];通过抑制组蛋白去乙酰化酶或激活丝裂原活化蛋白激酶产生类似激素致敏物的作用;影响脂类代谢促成肥胖等^[12]。

3 环境内分泌干扰物对生殖健康的影响

3.1 EEDs 引起生殖障碍

3.1.1 对男性生育力的影响 (一)引起精子质量、数量下降。Huang LP 等^[13]研究表明环境空气中的邻苯二甲酸二(2-乙基己

基)酯(DEHP)会对精子密度、活力、形态和染色质 DNA 完整性产生不利影响。Li DK 等^[14]研究发现,精子浓度、总量、活力与尿中 BPA 的水平呈明显的负相关。(二)诱导精母细胞凋亡^[15],对睾丸间质细胞、支持细胞产生毒性作用^[16],并损害精子的发生^[17]。研究显示,邻苯二甲酸酯类可引起大鼠睾丸和附睾严重萎缩,附睾尾精子数量显著减少,精子死亡率和畸形率显著升高。(三)引起男性功能障碍。Li D 等^[18]研究发现暴露于双酚 A 的工人比未暴露的工人在男性功能障碍(勃起困难、射精困难、和性生活的满意度下降)发生的风险要高。

3.1.2 对女性生育力的影响 (一)影响卵泡发育及卵母细胞成熟。Ambruosi B 等^[19]报道了 DEHP 影响卵母细胞减数分裂,阻碍了卵母细胞发育成熟。Grossman D 等^[20]以牛的卵母细胞为研究对象,发现 DEHP 减少了核成熟的卵母细胞,增加了卵母细胞的凋亡,降低了受精率,减少了卵裂率,增加了早期胚胎的丢失。(二)影响卵巢功能。Lang Podratz P 等^[21]研究有机杀虫剂显著减少了雌性大鼠的规律的卵巢周期和卵泡数量,组织学分析显示有增加的凋亡的颗粒细胞和颗粒细胞层细胞,且闭锁卵泡增加。Li N 等^[22]研究发现暴露于 DEHP 的小鼠卵巢颗粒细胞停止在 G0/G1 时相,增加了卵巢颗粒细胞的凋亡。一些环境化合物破坏原始卵泡或初级卵泡,导致了 POF 的发生^[2]。(三)影响胚胎着床率。Li R 等^[23]注意到 DEHP 通过影响激素受体和 E-粘钙蛋白的表达降低子宫内膜容受性和胚胎着床率。Ehrlich S 等^[24]对美国麻省总医院生殖中心接受体外受精手术的妇女进行了回顾性的队列研究,提示了体外受精妇女中尿液 BPA 浓度与着床失败呈正向的线性剂量反应关系。(四)不良妊娠结局。刘银梅等^[25]用 logistic 回归模型分析随着双酚 A 水平的升高,发生复发性流产的风险也在增加,结论认为双酚 A 的暴露与不明原因复发性流产可能有关联。

3.2 EEDs 导致出生缺陷

在围生期暴露于 EEDs,容易导致出生缺陷^[26],如诱发多种生殖器畸形。Yice 等^[27]提出,孕期接触邻苯二甲酸酯类可引起生殖器与肛门距离减小和尿道下裂,接触己烯雌酚将给胚胎期胚胎发育带来不可逆的影响,最终导致胎儿的泌尿生殖系统发育异常,如尿道下裂、隐睾、睾丸和精子异常等。Jie X 等^[28]将孕鼠以壬基酚染毒,测得其雄性子代在每天 80 mg/kg 和 200 mg/kg 染毒组中,附睾尾精子数、睾丸日生成精子数、精子活动度均降低;在 80 mg/kg 染毒组,大鼠子代的畸形精子率增高,大多为无定形精子,睾丸的组织病理可见曲细精管管腔内间质渗出,异常精子散布;在 200 mg/kg 染毒组,曲细精管中无精子生成。

3.3 EEDs 引起发育异常

在胚胎和胎儿发育时期与 EEDs 的接触对生殖系统的影响可以从出生,到青春期,一直持续到成年,甚至有时在成年后才表现出来。Deng F 等^[29]分析了年龄和性别相匹配的 78 名特发性性早熟(IPP)诊断患者和 100 名对照儿童,结果显示 EEDs 会增加 IPP 风险。Williams 等^[30]对 489 名 8~9 岁俄罗斯男童进行了一项队列研究,评估血铅水平与男童青春期启动的关系。结果发现,血铅水平 $>15 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的男童中,青春期延迟者占 24%~31%,较血铅水平 $<5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的男童平均推迟 6-8 个月。动物实验也发现,经 DEHP 染毒的雄性大鼠,其包皮分离时间较对照组明显延迟,而包皮分离是雄性大鼠青春期启动的一个标志^[31]。研究已经证实妊娠两个月内服用己烯雌酚可导致副中肾

管的发育缺陷,女性胎儿可发生子宫发育不良,如狭小 T 型子宫、子宫狭窄带、子宫下段增宽以及宫壁不规则。

3.4 EEDs 导致代谢紊乱

(一)EEDs 影响下丘脑 - 垂体 - 性腺轴^[8]、甲状腺轴、肾上腺轴及神经、免疫等其他系统而发挥生殖内分泌干扰作用^[9,10]。Xi W 等^[32]研究发现暴露于 EEDs 的孕鼠的雄性后代的睾丸体积减小,睾丸抗苗勒管激素、雄激素受体、GnRH、FSH 的表达水平均降低。Li S 等^[33]研究发现暴露于邻苯二甲酸盐的成年男性中血清催乳素升高。Wei J 等^[34]观察在大鼠在围产期暴露于双酚 A,那么子代若有高脂肪的饮食,就会诱发代谢综合征。(二)引发生殖内分泌疾病。多囊卵巢综合征的发生、发展也认为与 EEDs 有关,这是现在研究的热点。Kandaraki E 等^[35]报道了在 PCOS 的病理生理学中,BPA 扮演了一个潜在的因素,PCOS 患者体内的 BPA 呈明显的高水平,雄激素和胰岛素抵抗与 BPA 在统计上有显著的正相关关系。周娴颖等^[36]探讨大鼠妊娠期接触双酚 A (BPA) 对雌性子代卵巢发育和血管内皮生长因子(VEGF)蛋白表达的影响,发现母体妊娠期接触 BPA 可导致青春前期雌性仔鼠卵巢出现多囊样病变,但对成年雌性仔鼠卵巢无明显影响。李婷婷等^[37]通过检测多囊卵巢综合征(PCOS)患者血中 8 种内分泌干扰物,得出结论六种邻苯二甲酸酯类(PAEs)、BPA 对 PCOS 的发病及胰岛素抵抗无明显影响,辛基酚(OP)则可能对 PCOS 胰岛素抵抗有影响。

3.5 EEDs 诱发某些恶性肿瘤

Fucic A 等^[38]研究认为 EEDs 与生殖系统、乳腺、肺、肾、胰腺和脑部的肿瘤均相关。Fernandez SV 等^[39]研究结果表明暴露于 BPA 的正常人类乳腺上皮细胞为了克服 BPA 引发 DNA 损伤,就进行 DNA 甲基化,增加 DNA 修复基因的表达,支持 EEDs 容易诱发乳腺癌。再如孕期使用己烯雌酚(DES)保胎导致女性后代青春期以后出现了罕见的宫颈 - 阴道腺癌。Cohn 等^[40]测定了产后早期母亲血清中双对氯苯基三氯乙烷(DDT)相关化合物的浓度,并与其所产男婴成年后的睾丸癌发病风险进行探讨,发现在 9744 名活产男婴中,有 15 例于 30 岁后被诊断为睾丸生殖细胞瘤。

3.6 其它

1993 年,PLier 首次报道了二恶英与 EMT 发病的直接关联,慢性接触二恶英 4 年的恒河猴,在 10 年后子宫内膜异位症(EMT)发病率明显高于对照组,且病情严重程度与接触剂量呈正相关。经慢性接触二恶英 17 年后,所有恒河猴均有 EMT 的发生。Ballester M^[41]最近也阐述了 EEDs 与 EMT 发生发展的关系。比利时妇女 EMT 的发病率和病情严重程度为世界之最,与该国环境中严重的二恶英污染程度相一致。

4 小结与展望

由于日常生产、生活中接触 EEDs 的广泛性及其对人类生殖健康的负效应,对 EEDs 的研究已成为热点问题。特别近年来,生活中塑化剂无处不在,除了塑胶容器、餐具、日用品、玩具外,就连保鲜膜中也会含有塑化剂。塑化剂广泛用于食品包装、医疗卫生用品、油漆等工业产品中,环境、饮用水中也存在极微量 DEHP 等邻苯二甲酸酯类物质。邻苯类塑化剂用量巨大,使用范围广,污染面积和影响人数就都蔚为可观,目前邻苯二甲酸酯类可以说是全球分布最为广泛的一类人工合成环境污染物,在空气、水、土壤和灰尘中都可以检测到。邻苯二甲酸酯类在生

物体重还有富集作用,水生生物体内有明显的该类化合物的残留物,最终人们通过食物和空气等途径暴露其中。尽管人体毒性数据还不够充分,但是敬而远之、抛而弃之已经在世界范围内达成共识。

但由于实际接触环境不同以及 EEDs 的种类繁杂、作用机制多样,造成了研究的复杂性。目前,应该对此种状况有个充分、全面的认识,并探索积极的防治方案。随着科技的进步,各学科之间的相互渗透,相信人类对 EEDs 的研究将取得更大的进展,人类有能力在生产活动中更有效地防治 EEDs 带来的危害。

参考文献(References)

- [1] Balabani Ć D, Rupnik M, Klemen Ć i Ć AK. Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2011, 23(3): 403-416
- [2] 李力, 乔杰(主编). 实用生殖医学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 547-548
Li Li, Qiao Jie. Functional reproductive medicine [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 547-548(In Chinese)
- [3] 刘超. 环境内分泌干扰物对生殖健康的影响[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(23): 1811-1813
Liu Chao. the Effect of the Reproductive Health by the Environmental Endocrine Disruptors[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2007, 27(23): 1811-1813
- [4] 赵岩. 环境内分泌干扰物对胚胎发育调控基因 DNA 甲基化的影响 [J]. 复旦学报(医学版), 2011, 38(6): 560-564
Zhao Yan. Effect of environmental endocrine Disruptors on DNA methylation of embryonic developmental regulating gene [J]. *J Fudan University(medicine)*, 2011, 38(6): 560-564
- [5] Bromer JG, Zhou Y, Taylor MB, et al. Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response[J]. *FASEB J*, 2010, 24(7): 2273-2280
- [6] Feng Y, Yin J, Jiao Z, et al. Bisphenol AF may cause testosterone reduction by directly affecting testis function in adult male rats [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 211(2): 201-209
- [7] Tiwari D, Kamble J, Chilgunde S, et al. Clastogenic and mutagenic effects of bisphenol A: an endocrine disruptor [J]. *Mutat Res*, 2012, 743(1-2): 83-90
- [8] Maranghi F, Mantovani A. Targeted toxicological testing to investigate the role of endocrine disruptors in puberty disorders [J]. *Reprod Toxicol*, 2012, 33(3): 290-296
- [9] Berg C. An amphibian model for studies of developmental reproductive toxicity[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 889: 73-83
- [10] Pisapia L, Del Pozzo G, Barba P, et al. Effects of some endocrine disruptors on cell cycle progression and murine dendritic cell differentiation[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2012, 178(1): 54-63
- [11] Tabb MM, Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals[J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(3): 475-482
- [12] Hao CJ, Cheng XJ, Xia HF, et al. The endocrine disruptor 4-nonylphenol promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2): 382-394
- [13] Huang LP, Lee CC, Hsu PC, et al. The association between semen quality in workers and the concentration of di(2-ethylhexyl) phthalate in polyvinyl chloride pellet plant air [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(1): 90-94

- [14] Li DK, Zhou Z, Miao M, et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(2): 625-630
- [15] Lagos-Cabr   R, Moreno RD. Contribution of environmental pollutants to male infertility: a working model of germ cell apoptosis induced by plasticizers[J]. *Biol Res*, 2012, 45(1): 5-14
- [16] 李祥婷, 蔡德培. 环境内分泌干扰物的雄性生殖毒性及抗雄激素作用机制[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(6): 567-570
- Li Xiang-ting, Cai De-pei. The male reproductive toxicity of the Environmental Endocrine Disruptors and the mechanism of antiandrogen [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2012, 46(6): 567-570
- [17] Corradetti B, Stronati A, Tosti L, et al. Bis- (2-ethylhexyl) phthalate impairs spermatogenesis in zebrafish (Danio rerio)[J]. *Reprod Biol*, 2013, 13(3): 195-202
- [18] Li D, Zhou Z, Qing D, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(2): 519-527
- [19] Ambruosi B, Uranio MF, Sardanelli AM, et al. In vitro acute exposure to DEHP affects oocyte meiotic maturation, energy and oxidative stress parameters in a large animal model[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27452
- [20] Grossman D, Kalo D, Gendelman M, et al. Effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate on in vitro developmental competence of bovine oocytes [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2012, 28(6): 383-396
- [21] Lang Podratz P, Delgado Filho VS, Lopes PF, et al. Tributyltin impairs the reproductive cycle in female rats [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2012, 75(16-17): 1035-1046
- [22] Li N, Liu T, Zhou L, et al. Di- (2-ethylhexyl) phthalate reduces progesterone levels and induces apoptosis of ovarian granulosa cell in adult female ICR mice [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 34(3): 869-875
- [23] Li R, Yu C, Gao R, et al. Effects of DEHP on endometrial receptivity and embryo implantation in pregnant mice [J]. *J Hazard Mater*, 2012, 241-242: 231-40
- [24] Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, et al. Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(7): 978-983
- [25] 刘银梅, 沈月平, 梁红, 等. 双酚 A 与复发性流产的相关性[J]. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(4): 344-349
- Liu Yin-mei, Shen Yue-Ping, Liang Hong, et al. the Association between BPA and recurrent abortion [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2011, 45(4): 344-349
- [26] Marra ML, Zullo F, De Felice B, et al. Environmental pollution effects on reproductive health - clinical-epidemiological study in southern Italy[J]. *Transl Med UniSa*, 2012, 11(4): 39-56
- [27] Yiee JH, Baskin LS. Environmental factors in genitourinary development [J]. *J Urol*, 2010, 184(1): 34-41
- [28] Jie X, Yang W, Jie Y, et al. Toxic effect of gestational exposure to nonylphenol on F1 male rats [J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2010, 89(5): 418-428
- [29] Deng F, Tao FB, Liu DY, et al. Effects of growth environments and two environmental endocrine disruptors on children with idiopathic precocious puberty [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(5): 803-809
- [30] Williams PL, Sergeyev O, Lee MM, et al. Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys [J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): e1088-1096
- [31] Noriega NC, Howdeshell KL, Furr J, et al. Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production, and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans rats[J]. *Toxicol Sci*, 2009, 111(1): 163-178
- [32] Xi W, Wan HT, Zhao YG, et al. Effects of perinatal exposure to bisphenol A and di (2-ethylhexyl)-phthalate on gonadal development of male mice[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2011, 19(7): 2515-2527
- [33] Li S, Dai J, Zhang L, et al. An association of elevated serum prolactin with phthalate exposure in adult men [J]. *Biomed Environ Sci*, 2011, 24(1): 31-39
- [34] Wei J, Lin Y, Li Y, et al. Perinatal exposure to bisphenol A at reference dose predisposes offspring to metabolic syndrome in adult rats on a high-fat diet[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(8): 3049-3061
- [35] Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): E480- E484
- [36] 周颖娴, 郝树芳, 谢淑武, 等. 双酚 A 对大鼠雌性子代卵巢发育和血管内皮生长因子蛋白表达的影响 [J]. *生殖与避孕*, 2012, 32(5): 293-300
- Zhou Xian-ying, Hao Shu-fang, Xie Shu-wu, et al. the Effect of BPA on the development of ovary and the expression of vascular endothelial growth factor in female rats [J]. *Reproduction and Contraception*, 2012, 32(5): 293-300
- [37] 李婷婷, 许良智, 陈永亨, 等. 8 种环境内分泌干扰物对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(10): 1753-1777
- Li Ting-ting, Xu Zhi-liang, Chen Yong-heng, et al. Effects of eight environmental endocrine Disruptors on insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome: a preliminary investigation [J]. *J South Med Univ*, 2011, 31(10): 1753-1777
- [38] Fucic A, Gamulin M, Ferencic Z, et al. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain[J]. *Environ Health*, 2012, 28; 11 Suppl 1: S8
- [39] Fernandez SV, Huang Y, Snider KE, et al. Expression and DNA methylation changes in human breast epithelial cells after bisphenol A exposure[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(1): 369-377 (下接第 6173 页)
- (上接第 6200 页)
- [40] Noriega NC, Howdeshell KL, Furr J, et al. Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production, and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans rats [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 111(1): 163-178
- [41] Ballester M, Dehan P, B   liard A, et al. Role of genetic and environmental factors in the development of endometriosis [J]. *Rev Med Liege*, 2012, 67(5-6): 374-380