

常见农药及工业化合物对雄性生殖系统的影响

张祖辅¹ 孙 发^{通讯作者}

(贵州医科大学附属医院 泌尿外科 贵州贵阳 550001)

摘要:化学制品与人们生活息息相关,长期与人接触后逐渐出现生殖系统相关的畸形。近些年研究发现人们在接触农药、工业化合物后子代畸形率增加并且出现相关个体的生殖损伤。寻找有效预防措施,降低畸形率,提高生活质量已成为迫切需要。

关键词:农药;生殖系统损伤;工业化合物

生殖毒性常见的有阴茎畸形、睾丸畸形、尿道下裂等,从而影响繁殖能力,甚至累及后代。雄性生殖毒性主要表现为内在或外在因素对睾丸和精子的结构损伤和功能影响。随着生殖毒性相关学科的发展,相关研究证实,雄性生殖毒性的发生及发展既受经典遗传因素调控,又受环境因素影响。化学制品与人们生活息息相关与其他因素相比为接触最多的影响因素。本文就常见农药及工业化合物对生殖系统的影响进行综述。

1. 化学物质的分类

化学物质是指任何有特定分子标识的有机物质或无机物质,它是能干扰体内天然激素的合成、分泌、转运、结合、利用,它们表现出拟天然激素或抗天然激素的作用,与机体正常激素发生竞争或拮抗作用,致使机体内分泌出现异常,从而产生可逆性或不可逆性生物学效应,引起结构或功能的变化。

化学物质总体可分为两大类:农业类、工业化合物类。农业类常见包括除草剂、杀虫剂等;工业化合物类常见的包括树脂原料及增塑剂、工业副产品等。

2. 农药类

目前,人工合成的化学农药约 500 余种,这些农药的广泛使用,不仅造成环境的严重污染,同时对人体健康造成危害。环境中大量的残留农药可通过食物链经生物富集作用,最终进入人体从而影响神经系统,破坏肝脏功能,造成生理障碍,影响生殖系统,产生畸形怪胎^[26]。

2.1 杀虫剂

2.1.1 有机磷农药 常见的农药如乐果、杀螟硫磷、敌百虫及敌敌畏等。早期研究表明,DDV 可使新生雄性仔鼠睾丸 Leydig cell 数量降低及滑面内质网减少,可能使其合成雄激素的功能降低^[1],影响小鼠精子畸形率并可引起雄性小鼠生殖细胞的遗传损伤,导致生殖毒性效应^[2]。长期接触有机磷农药会影响人体正常生殖功能,引起生殖相关功能障碍,增加不孕风险。对男性而言,主要影响其精子质量,降低精子受精能力,氰戊菊酯暴露人群中,Clock 基因遗传多态性可增加男性不育风险,并与原发性男性不育之间存在交互作用^[3]。近些年 Miyake M 等研究发现杀螟硫磷及其主要代谢产物 3-甲基-4-硝基苯酚可诱导附睾管上皮细胞的细胞质空泡化和精囊中粘膜皱襞及上皮乳头状瘤病的增生。

2.1.2 拟除虫菊酯类农药 一种人工合成农药(醚菊酯、苄氯菊酯、丙烯菊酯、溴氰菊酯等)具有高效、低毒和广谱等特性,被广泛应用。近年来,越来越多的研究表明,拟除虫菊酯类农药具有潜在的雄性生殖毒性,溴氰菊酯可通过提高 AR 磷酸化水平来抑制 AR 的活性,导致大鼠睾丸组织损伤及生精能力下降。表现为干扰生殖激素水平、诱发精子畸形、损害睾丸组织、导致生殖细胞凋亡等。丙烯菊酯在精子发生和类固醇生成中引起一些重要基因(Scf, c-Kit, StAR, 3 β -HSD 等)的表达下调从而影响精子发生和精子功能^[4]。近些年研究

数据表明氰戊菊酯通过影响细胞内 Ca²⁺ 和节律基因(Bmal1, Rev-Erb α , Ror α)以及 TM3 细胞中 StAR mRNA 表达的途径抑制睾酮合成^[5]。

2.1.3 有机氯农药类 使用最早、应用最广的杀虫剂为 DDT 和六六六。DDT 的代谢产物主要是 DDE 和 DDD。研究表明 DDE 是一种环境雌激素,可模拟雌激素效应从而干扰内分泌系统的正常功能,可模仿雌激素效应,造成对健康特别是生殖功能的影响。早期研究发现,DDT 的生殖毒性主要是与雄激素受体的相互作用来拮抗雄激素,从而干扰正常的生殖、发育。Prasad 等连续 120 经皮给予六六六研究对大鼠睾丸和精子的毒性表现。结果表明, HCH 通过真皮途径暴露可导致标记物睾丸酶活性的改变,从而提示长期暴露于该农药下会对男性生殖功能产生不利影响^[6]。近年研究残留农药对孕妇的影响发现有机氯农药体内代谢产物具有干扰内分泌功能,产生生殖和发育毒性作用,表现为拟雌激素作用为主。

2.2 除草剂

2.2.1 三氮苯类除草剂 生活中运用、接触最多的为阿特拉津(ATR)、特丁津等,其中 ATR 是目前世界范围内运用最广的一种除草剂之一。在 Fischer 大鼠中研究了 ATR 暴露会引起睾丸精子、附睾精子运动能力减弱以及附睾中 α -葡萄糖苷酶活性的影响的降低。Barakat 等进一步研究发现 ATR 通过对影响内固醇的生成而引起成年大鼠睾丸结构和功能得改变是不可逆的^[7]。吴意光等人研究发现,当 ATR 为 200mg/kg 剂量下可使 SD 大鼠出现尿道下裂并有肛门生殖距的缩短,从而得出 ATR 是对 SD 大鼠的一种胚胎致畸物。除此之外, Linlin Sai 等研究首次证明 ATR 可以通过调节非洲爪蟾中功能基因的长非编码 RNA(lncRNA)的表达来引起睾丸变性。

2.2.2 酰胺类除草剂 丁草胺、乙草胺及草甘膦是我国生产最多的除草剂^[8]。Swan SH 等人通过研究调查发现人长期与乙草胺接触会引起睾丸损伤,引起精子数量减少以及出现排放障碍并且还会出现输精管猥琐与退化^[9]。孙雪照等流行病学调查发现职业性接触乙草胺的农药厂工人的精子总数及活动能力明显下降,精子畸形率明显增加,从而影响生殖功能。

2.2.3 有机磷除草剂 运用较多的是草甘膦、草硫磷、草铵膦等。赵文红等研究发现随着草甘膦实验量的增加对小鼠 sertoli 细胞的毒性也随之增加且诱导细胞凋亡及抑制细胞增殖,同时能抑制 ABP 和波形蛋白 mRNA 的表达。

3. 工业化合物类

3.1 邻苯二甲酸酯类 属于环境内分泌干扰物中较常见的一种,作为增塑剂被广泛应用,可干扰人体的内分泌系统,对儿童性腺发育产生危害,导致包括尿道下裂在内的生殖畸形发生,目前研究主要集中于啮齿类动物尿道下裂模型的建立。研究结果表明,邻苯二甲酸酯类物质具有抗雄激素作用,可导致生物繁殖能力下降和生殖器官畸形。

(下转第 46 页)

(上接第 32 页)

Kim 等利用抗雄激素药物氟他胺与 DBP 干预怀孕的 SD 大鼠,发现两者皆可显著增加尿道下裂的发生率,特别是 DBP 高剂量组^[10]。对睾丸的毒性可能与其对 Leydig 细胞的损害有关,Foster 等研究发现,在雄鼠胚胎发育的关键时期接受 DBP、DEHP、BBP 等物质的干扰,在发现 Leydig 细胞数量明显增加的同时还可造成睾丸内睾酮水平下降及生殖畸形。近些年研究还发现,DEHP 和丁草胺可能通过 *boule* 基因的表达阻止减数分裂而抑制雄性精子发生的进程 Barakat R 等研究发现,产前接触与环境相关的邻苯二甲酸酯混合物会干扰子代成年雄性小鼠睾丸类固醇生成,从而对繁殖产生终身影响。

3.2 多溴联苯醚 目前共有 209 种同系物,是一类持久性的有机污染物,在环境中非常稳定,难于降解并具高亲脂性,水溶性低,有生物累积性并沿着食物链富集。研究表明,PBDES 能够通过饮食、呼吸及母乳等进入人体,并发生蓄积,而且同时高溴联苯醚会在体内代谢为低溴联苯醚而产生神经毒性、致癌性、免疫毒性和生殖毒性。另外有研究报道如果孕妇生活半径 3 公里范围内有较多的工业区、焚化炉和废物区,尿道下裂出现的概率会增加。

3.3 多氯联苯 多氯联苯(PCBs)是一类广泛运用的持久性有机污染物。它极难溶于水而易溶于脂肪和有机溶剂,并且极难分解,污染大气、水、土壤后,通过食物链的传递,富集于生物体内,因而能够在生物体脂肪中大量富集。在最初研究中发现,不育男性精子活动度下降的相关性与其中 PCBs 含量的增加有关。近些年大量流行病学及动物实验得出的研究结论主要是 PCBs 的影响集中于出生前或哺乳期暴露对雄性子代精子质量、精子活动度、生殖能力等^[11]。

4 结语

常见的化学物质常归为环境内分泌干扰物,其对人类生存环境和生殖健康造成的影响是值得重视的,目前很多结论来自于以大鼠为主的实验动物,因伦理等问题,以人为对象的研究报道较少,还没系统和深入讨论对人造成的影响。应该拟定以哺乳类实验为主的相关研究计划探索其对人生殖发育健康造成的影响,还可利用流行病学调查揭示 EEDs 与人群生殖健康之间的联系,从而有依据制定相关法规和卫生标准等对策,达到保护生殖功能免受损害的作用。EEDs 引起生

殖毒性,引起后代的生殖发育畸形大量增加,目前已成为一个全球性的问题,阐明其影响机制、寻找有效的预防措施,提高出生人口质量,降低生殖畸形发生率,对社会的健康发展具有重要意义。

参考文献:

- [1] 龚学德. 有机磷农药—敌敌畏对大鼠睾丸 Leydig 细胞影响的研究 [M]. 四川大学 临床医学 2008-03-31.
- [2] 周好乐,刘桂荣,苏秀兰. 敌敌畏和氧乐果对小鼠精子畸形的影响 [J]. 环境与健康杂志 [J]. 2007 年 24 卷 3 期 167-168.
- [3] 沈欧玺. 农药氰戊菊酯对男(雄)性生殖功能的时间毒性及其机制 [M]. 苏州大学 公共卫生与预防医学 2017-02-28.
- [4] 余红民,吴桂梅,潘智华等. 溴氰菊酯对成年大鼠睾丸组织的毒性作用 [J]. 环境与健康杂志 [J]. 2015 年 32 卷 2 期 108-111.
- [5] 张晶晶,户宜,高宇. 拟除虫菊酯类农药对雄性生殖功能的影响及机制 [J]. 《环境与职业医学》2017 年 34 卷 4 期 367-372.
- [6] Miyake M, Ito Y, Suzuki H, et al. Epididymal phospholipidosis is a possible mechanism for spermatotoxicity induced by the organophosphorus insecticide fenitrothion in rats [J]. Toxicol Lett. 2018;285:27-33.
- [7] Madhubabu G, Yenugu S. Allethrin toxicity causes reproductive dysfunction in male rats [J]. Environ Toxicol. 2017;32(6):1701-1710.
- [8] Sai L, Qu B, Zhang J, et al. Analysis of long non-coding RNA involved in atrazine-induced testicular degeneration of *Xenopus laevis* [J]. Environ Toxicol. 2019;34(4):505-512.
- [9] Barakat R, Seymore T, Lin PP, et al. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts testicular steroidogenesis in adult male mice [J]. Environ Res. 2019 May;172:194-201.
- [10] Swan SH, Kruse RL, Liu F, et al. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure [J]. Environ Health Perspect. 2003;111(12):1478-84.
- [11] Kim TS, Jung KK, Kim SS, et al. Effects of in utero exposure to Di(n-Butyl)phthalate on development of male reproductive tracts in Sprague-Dawley rats [J]. Toxicol Environ Health A. 2010;73:1544-1559.