

· 综 述 ·

环境因素对雌鼠卵巢损害的研究进展

郑德燕 综述, 黄惠娟 审校

【摘要】 当前生殖、发育功能障碍已严重影响人类健康, 已发现环境因素影响雌鼠卵巢功能, 使生殖能力下降。明确影响生殖功能的因素及其作用机制, 对于防治生殖发育功能障碍具有重要意义。本文综述多种环境因素对雌鼠卵巢损害的研究进展, 根据其来源进行分类, 并探索可能的机制及防治研究的展望。

【关键词】 生殖系统; 雌鼠; 环境因素; 卵巢

【中图分类号】 R711.75; R-332 【文献标志码】 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.05.020

卵巢是雌性动物的生殖器官, 主要功能是产生并排出卵子及分泌类固醇激素。当前生殖、发育功能障碍已严重影响人类的健康, 并受到广泛关注。许多研究发现多种环境因素可以引起卵巢的损害, 从而导致女性的月经异常、不孕不育、流产、胎儿生长受限及先天畸形等后果。Béranger 等^[1] 针对 140 种化学物质进行实验研究, 发现其中 20 种对卵巢的储备功能有极大的潜在危害作用, 对人类、动物等的卵泡数有明显的影响。其他研究也发现一些环境因素作用于雌性大鼠使其生殖系统可能出现卵巢功能紊乱、排卵功能障碍, 导致不孕、自发性流产等, 甚至造成其子代发育异常、生育力下降等, 因此可以认为这些环境因素损害了雌性大鼠生殖系统。现就各种环境因素对大鼠生殖系统影响的研究进展进行综述。

1 环境污染

乙二醇甲醚 (ethyleneglycolmonomethylether, EGME) 是除草剂醚磺隆的中间体, 广泛用于日常生活工作中, 可用于制造印刷油墨、清洗剂及涂料等。许多研究发现其严重影响动物及其子代的生殖能力。Weng 等^[2] 在大鼠的动物实验研究中, 发现 EGME 诱导 F0 代母鼠的卵丘细胞-卵母细胞复合体 (cumulus-oocyte cell complexes, COC) 凋亡, 同时发现凋亡的出现呈剂量依赖性, 即随着 EGME 的剂量增大, F1 代大鼠的对 COC 发生凋亡的概率也逐渐上升, 考虑是 EGME 对卵巢的毒性作用, 并引起

COC 凋亡细胞的堆积, 可能影响其未来雌性后代的生育功能。

氯化物类的除草剂在农作物的耕种过程中不可缺少, 并与饮食密切相关。Zorrilla 等^[3] 通过研究发现, 此类物质可以调节雌性生殖内分泌功能。研究发现雌性大鼠在使用氯化物类除草剂西玛津 (simazine) 21、41 d 后, 明显影响了大鼠的发育及动情周期。主要表现在可以推迟动情周期, 并降低血清催乳素 (prolactin, PRL) 的水平。谭文溪等^[4] 将除草剂阿特拉津 (atrazine) 以 5、25、125 mg/kg 分别给雌性 C57 小鼠灌胃, 每天 1 次, 共 28 d, 结果表明, 阿特拉津浓度越高, 小鼠卵巢中发育卵泡比例越少, 大型闭锁卵泡比例增加明显, 干扰了卵巢中卵泡的成熟。

强致癌化学物质如苯并芘和邻苯二甲酸二辛酯 (DOP) 的联用也对生育功能有显著影响。Xu 等^[5] 进行动物实验研究, 发现其对雌性大鼠的卵巢有毒害作用, 明显抑制了雌性激素等的分泌, 并延长了大鼠的发情周期, 卵巢卵泡数目明显减少, 导致颗粒细胞的凋亡。赵力军等^[6] 将卵巢颗粒细胞分别置入不同浓度邻苯二甲酸二辛酯中 (40、8、1.6 $\mu\text{g/mL}$), 培养 24 h, 结果显示染毒浓度越高其孕酮、雌二醇含量越低, 表明 DOP 对大鼠卵巢颗粒细胞分泌功能有抑制作用。

2 噪 音

噪音在生活、工作、学习中随处可见, 已受到广泛关注。有许多研究发现噪音可以使大鼠的大脑皮层及中枢神经系统经长期处于紧张状态, 并影响了大鼠体内的分泌功能, 导致内分泌功能紊乱, 进一步造成卵巢的损害, 影响生殖功能。较多的动物实验得到类似的结果。Rasmussen 等^[7] 将小鼠在植入胚胎后的整个妊娠期间暴露于 70 ~ 90 分贝的混凝土

基金项目: 福建省重点项目 (2014y5101); 南京军区医学科技自主创新项目 (11MA111)

作者单位: 350008 福建福州, 福建医科大学福总临床医学院 (南京军区福州总医院) 妇产科

通讯作者: 黄惠娟, E-mail: 200302138@163.com

切割噪音环境中,结果使大鼠的生育能力明显下降,死产仔数增加。可能是由于噪音使啮齿动物的皮质脂酮分泌水平明显升高^[8],然而较高的皮质脂酮水平可能导致受精卵的着床难以成功^[9],且在孕中期母体的血液中可以检测到皮质脂酮水平波动使胎盘及胎儿的生长发育受限^[10]。有研究表明,噪声还可以通过降低小鼠的存活率,减少小鼠的出生率,增加小鼠的死亡率,进而降低小鼠的繁殖率。

3 电磁辐射

Cecconi 等^[11]将鼠窦前卵泡置于极低频电磁场中体外培养,发现体外成熟卵子正常减数分裂的数目较对照组明显降低,可以发现卵泡窦腔的形成受损,导致雌激素分泌减少及颗粒细胞 DNA 合成减少,考虑可能由于暴露于极低频电磁场损伤卵子的发育,降低女性生殖功能。Beraldi 等^[12]发现较极低频电磁场对自然受精的胚胎从胚胎发育早期就开始受到影响,在接触更高的电磁场,胚胎受到的影响显然更早,胚胎存活率减少也更为明显。马惠荣等^[13]将 10 只 SD 雌性大鼠每天暴露于 900 MHz 手机辐射源 4 h、连续 30 d,与对照组进行比较,辐射组大鼠血清 E2 水平较正常组显著降低,卵泡和黄体直径、颗粒细胞层数和数量均小于正常组,影响了大鼠的卵巢形态和功能,损害生殖功能。

4 X 线电离辐射

Adriaens 等^[14]发现累计接受辐射总量 14.3 Gy,可发生卵巢早衰。胡凌云等^[15]将大鼠置于不同剂量的 X 线辐射下照射,用 HE 染色观察各级卵泡数目,发现大于 0.2 GyX 线电离辐射会导致始基卵泡的数目减少,颗粒细胞凋亡。随着 X 线电离辐射的吸收剂量增加,颗粒细胞凋亡数目增多,影响卵巢的分泌和排卵功能。

5 重金属

铅(Pb)和镉(Cd)在日常生活中常可接触。Nampoothiri 等^[16]研究发现,铅、镉完全可以蓄积在卵巢的颗粒细胞中。将醋酸铅和醋酸镉植入雌性大鼠的腹腔内,剂量为以单独或组合的 0.05 mg/kg,为期 15 d,在大鼠发情前期予处死,并分离颗粒细胞,检测黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH),发现铅可以导致促性腺激素的明显下降,同时提出铅可能是通过细胞表面的受体发挥作用。Priya 等^[17]用 0.03 mmol/L 的铅与大鼠的颗粒细胞同时在体外培养 1 h,将其与对照组进行比较,结果发现 LH 降低

了 84%,FSH 下降到 85.5%,17-羟类固醇激酶的酶活性减少了 31%。曹卉等^[18]将小鼠分别注射不同浓度的醋酸铅溶液(0、0.5、1、2 mg/kg)连续 1 周,结果表明,小鼠卵泡颗粒细胞出现不同程度的凋亡现象,其中 2 mg/kg 组小鼠的细胞凋亡率最高,2 mg/kg 浓度的铅可使细胞凋亡率呈逐渐上升的趋势。贾海梅等^[19]将未成年 Wistar 大鼠皮下注射孕马血清促性腺激素(PMSG)100 IU,48 h 后取出卵巢颗粒细胞体外培养,分别置入染镉剂量为 0、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$,孵化 30 min 后测孕酮含量,结果表明染镉剂量增加孕酮含量下降。

6 吸烟

近年来,吸烟及被动吸烟对妇女生殖健康的危害引起广泛关注。Siddique 等^[20]研究了香烟烟雾冷凝物,并将其植入培养基中,大鼠的卵泡细胞培养 13 d,发现卵巢的卵泡发生氧化应激反应,并呈剂量依赖型,浓度的增加导致氧化应激反应加重,可以推断吸烟可以导致卵泡发育不良,并最终导致卵巢功能早衰。阚菲菲等^[21]将大鼠置入自制被动吸烟箱,每天燃烧 10 只芙蓉香烟,每支燃烧约 12 min,停 5~6 min,共约 3 h,每天 2 次,每周 5 d,连续 3 个月。3 个月 after 在动情前期处死吸烟动物和相应的对照动物,取大鼠血清及卵巢组织标本进行相关实验,实验结果表明吸烟大鼠血清中的性激素水平明显低于对照组,大鼠卵巢组织的各级生长卵泡的颗粒细胞的细胞核内的棕黄色颗粒状分布明显低于对照组。可以认为吸烟主要导致了大鼠体内的循环雌激素、孕激素减少及对卵泡发育的影响,从而造成了雌性大鼠的卵巢损害。徐绍业等^[22]将大鼠予以 6 h/d 的被动吸烟处理,处理 8 周后按比例进行合笼受孕,孕 18 d 剖腹取胎。结果显示,被动吸烟严重影响大鼠卵巢的卵泡发育和胚胎发育,且孕后戒烟不能完全消除被动吸烟对胚胎发育的影响。

7 汽车尾气

柴油机尾气颗粒物(diesel exhaust particle,DEP)是城市中悬浮颗粒物之一,严重影响人类的健康。Januario 等^[23]将促排卵受精后的小鼠置于不同 DEP 浓度(0、0.2、2.0、20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)中培养 5 d,发现培养浓度越高、培养天数越多,囊胚的完整性明显下降,通过细胞凋亡的细胞死亡明显增多,可以说明 DEP 在此发挥了重要的作用,破坏了卵巢细胞及早期胚胎,严重影响了小鼠未来的生存和生长发育。洪新如等^[24]通过咽后壁滴注柴油机尾气颗粒物,以染毒

的方法(0、0.8、3.0、12.0 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 的 DEP 混悬液滴注,第 1、4、7、10 天重复暴露,3 d 后处死动物)研究大鼠的卵巢及其生育功能,结果发现染毒组的大鼠细胞浆内细胞器明显退变,较多卵母细胞发生凋亡,卵母细胞的存活率、第一极体的释放明显较对照组下降,受精成功率亦明显下降,且随着浓度增高,这种现象越明显。可以认为 DEP 影响了卵巢的功能,造成了卵巢的损害。

综上所述,人类及所有生物赖以生存的环境中存在多种危险因素,影响卵巢的功能,严重损害了生殖健康。相关研究尚不够深入,研究方法尚存在许多不足之处,多是采取一次或多次染毒的方式。但是实际生活中,环境与我们的生活紧密不可分,是长期接触的过程,而非一次性侵入,实验研究不能发现有害的环境因素的长期累积效应。大鼠和人类存在物种的差异,而目前大多数研究还停留在对大鼠或其他动物的研究阶段,许多动物实验结果不能直接推广至人类,可能一些环境因素只对实验动物有害,但对人体无害,反之亦然。今后尚需临床、预防医学、流行病学、基础等各界研究人员相互协作,发现更多的对人类有害的环境因素,做好隔离、预防等工作,并找到可以对抗或拮抗的药物或食品,以防止其对人体造成损害,特别是对女性生殖系统的损害。

【参考文献】

- [1] Béranger B, Hoffmann B, Sophie CM, et al. Vincent bonnettereo-occupational exposures to chemicals as a possible etiology in pre-mature ovarian failure: a critical analysis of the literature[J]. Reprod Toxicol, 2012, 33(3): 269-279.
- [2] Weng SP, Wu TC, Chen SU, et al. The impact of ethylene glycol-monomethyl ether on ovarian function may extend to the next generation in female mice: a preliminary study[J]. Reprod Toxicol, 2012, 29(4): 452-457.
- [3] Zorrilla LM, Gibson EK, Stoker TE. The effects of simazine, a chlorotriazine herbicide, on pubertal development in the female Wistar-rat[J]. Reprod Toxicol, 2010, 29(4): 393-400.
- [4] 谭文溪, 刘 剑, 上官梦原, 等. 除草剂阿特拉津对健康雌性小鼠血清性激素的影响及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2013, 39(6): 1169-1172.
- [5] Xu C, Chen JA, Qiu ZQ, et al. Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female Sprague-Dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate[J]. Toxicol Lett, 2010, 199(3): 323-332.
- [6] 赵力军, 沈 晟, 王 静, 等. 邻苯二甲酸二辛酯对大鼠卵巢颗粒细胞分泌功能的影响[J]. 中国工业医学杂志, 2012, 25(4): 278-280.
- [7] Rasmussen S, Glickman G, Norinsky R, et al. Construction noise decreases reproductive efficiency in mice[J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2009, 48(4): 363-370.

- [8] Jensen K, Hahn NE, Palme R, et al. Vacuum-cleaner noise and acute stress responses in female C57BL/6 mice (Mus musculus)[J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2010, 49(3): 300-306.
- [9] Golub MS, Campbell MA, Kaufman FL, et al. Effects of restraint stress in gestation: Implications for rodent developmental toxicology studies[J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2004, 71(1): 26-36.
- [10] Jensen E, Wood CE, Keller WM. Chronic alterations in ovine maternal corticosteroid levels influence uterine blood flow and placental and fetal growth[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004, 288(1): R54-R61.
- [11] Cecconi S, Gualtieri G, Di Bartolomeo A, et al. Evaluation of the effects of extremely low frequency electromagnetic fields on mammalian follicle development[J]. Hum Reprod, 2000, 15(11): 19-25.
- [12] Beraldi R, Sciamanna I, Mangiacasale R, et al. Mouse early embryos obtained by natural breeding or in vitro fertilization display a differential sensitivity to extremely low-frequency electromagnetic fields[J]. Mutat Res, 2003, 538(1-2): 163-170.
- [13] 马惠荣, 陈景伟, 栗晶晶, 等. 900MHz 拟手机电磁辐射对大鼠卵巢组织形态和功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(10): 39-41.
- [14] Adriaens I, Smits J, Jacquet P. The current knowledge on radiosensitivity of ovarian follicle development stages[J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(3): 359-377.
- [15] 胡凌云, 陈亚琼. X 线辐射对大鼠卵巢形态与功能的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(5): 439-442.
- [16] Nampoothiri LP, Gupta S. Simultaneous effect of lead and cadmium on granulosa cells: A cellular model for ovarian toxicity[J]. Reprod Toxicol, 2006, 21(2): 179-185.
- [17] Priya PN, Pillai A, Gupta S. Effect of simultaneous exposure to lead and cadmium on gonadotropin binding and steroidogenesis on granulosa cells: an in vitro study[J]. Indian J Exp Biol, 2004, 42(2): 143-148.
- [18] 曹 卉, 李 霖, 朱志飞, 等. 铅对小鼠卵泡颗粒细胞凋亡的影响[J]. 上海畜牧兽医通讯, 2010, 6(1): 23-24.
- [19] 贾海梅, 张文昌, 陈 昱, 等. 镉对大鼠卵巢颗粒细胞孕激素合成的影响研究[J]. 中国预防医学杂志, 2007, 8(4): 345-348.
- [20] Siddique S, Sadeu JC, Foster WG, et al. In vitro exposure to cigarette smoke induces oxidative stress in follicular cells of hybrid mice[J]. J Appl Toxicol, 2014, 34(2): 224-226.
- [21] 阚菲菲, 李若葆, 尹崇高, 等. 被动吸烟对雌鼠卵巢功能的影响[J]. 潍坊医学院学报, 2011, 33(5): 350-353.
- [22] 徐绍业, 曹山虎, 张大红, 等. 被动吸烟对大鼠卵泡发育和胚胎发育的影响[J]. 现代预防医学, 2014, 41(17): 3194-3203.
- [23] Januario DA, Perin PM, Maluf M, et al. Biological effects and dose-response assessment of diesel exhaust particles on in vitro early embryo development in mice[J]. Toxicol Sci, 2010, 117(1): 200-208.
- [24] 洪新如, 方 芳, 宋岩峰, 等. 咽后壁滴注柴油机尾气颗粒物对雌性小鼠生殖功能的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(11): 1026-1030.

(收稿日期: 2015-01-07; 修回日期: 2015-06-27)

(本文编辑: 齐 名)