

综 述

战场环境暴露对女兵生殖毒性及子代出生缺陷的研究进展

陈涣涣, 蔡 芬综述, 黄惠娟审校

【摘要】 现代战场环境暴露主要来源于战争因素和非战争地区军事演习、武器装备制造-试验-废弃等来源的放射暴露、化学暴露及电离辐射暴露。随着高科技作战及军队结构的调整,国际上更多国家的军事职位对女性开放,其年龄构成以育龄期女性为主。文章从战场特殊的化学暴露、放射污染暴露及高电磁辐射层面,针对当代战场环境对女兵的生殖毒性及其子代出生缺陷的影响,可能存在的遗传、表观遗传改变的机制等相关研究进行综述。

【关键词】 放射性污染;化学污染;电离辐射;生殖毒性;出生缺陷;表观遗传

【中图分类号】 R339.22 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)05-0496-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.05.011

Advances in research of battlefield environmental exposure on reproductive toxicity and birth defects of female soldiers

CHEN Huan-huan, CAI Fen reviewing, HUANG Hui-juan checking

(Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Medical School, Fuzhou General Hospital of Fujian Medical University, the 900th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA/East Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350025, Fujian, China)

【Abstract】 Modern battlefield environmental exposure is mainly caused by radioactive exposure, chemical exposure and ionizing radiation exposure from war factors and military exercises in non-war areas, such as weapon manufactures, trials and wastes. With the adjustment of high-tech combat and military structure, military positions in more countries are open to women, especially the child-bearing female. Therefore, we aim at reviewing the relative advanced researches about the relationship between battlefield environment and female reproductive toxicity and offspring birth defects, and the possible mechanisms in gene and epigenetics changing aspects from the chemical exposure, radioactive exposure and ionizing radiation exposure in the special war places.

【Key words】 radioactive exposure; chemical exposure; ionizing radiation exposure; reproductive toxicity; birth defects; epigenetics

0 引 言

二战后,各国女兵的数量不断增加。当前军队向女性开放更多的岗位已成为国际趋势,女兵不仅

服务于军队的医疗、后勤部门,更多的女性进入核潜艇、特种部队。

保障军人健康是保证军事任务胜利完成的重点,而战场环境污染可能对士兵生殖和子代健康产生长期影响。当前,战争地区的化学战争、常规战争,非战争地区的军事训练、演习及武器装备制造、试验和废弃,现代军事高科技技术为主导的高电磁环境,是威胁战士健康的三大主要战场环境暴露来源,分别以战场环境背景下的化学暴露、放射暴露

基金项目:国家自然科学基金(81771547)

作者单位:350025 福州,福建医科大学福总临床医学院 解放军联勤保障部队第九〇〇医院(厦门大学附属东方医院)妇产科(陈涣涣、蔡 芬、黄惠娟)

通信作者:黄惠娟, E-mail: hhj352@163.com

和电磁辐射暴露为特点。有流行病学调查追踪了自伊拉克、阿富汗及巴勒斯坦等战区的退伍士兵健康研究,发现战场环境急性、中低等程度的环境暴露即能对士兵的呼吸系统、心血管系统、肾系统及生殖等多系统有不良影响^[1-2]。然而,大多数的研究报道侧重于关注男性士兵的健康状况。

随着军队部署的调整及女兵比重的增多,尤其以育龄期女兵为主要结构,战场环境对女兵的健康亦至关重要。因此,文中通过检索“中国知网、万方、维普及 Pub-Med 数据库”的文献资料,收集战场环境暴露对女性的生殖毒性和子代出生缺陷的相关研究作一综述,以增强对战场环境与女性生殖毒性的深入认识。

1 化学暴露与女兵的生殖毒性

军事化学污染是战场环境污染最常见、最普遍的类型。战区炸弹轰炸、非战地区的军事活动(军事演练、军事武器制造试验及废弃等)产生的有毒有害化合物进入环境,造成主要的战场环境污染。据统计,美国 1600 个军事基地,1500 多处存在严重的化学污染^[3]。以常规的射击靶场为例,主要的化学污染为弹药爆炸及未爆炸弹药释放的化合物和重金属污染^[3];军事袭击地区以越南战争为例,除锈剂(橙剂、紫剂、蓝剂、白剂等落叶剂)的使用不仅对生态造成毁灭性破坏,同时对战区妇女的生殖健康产生长期影响^[4]。

1.1 重金属的生殖毒性 战场军事武器来源的重金属可被人体吸收,长期存在于人体并具有生殖毒性作用。巴勒斯塔加沙地区在 2008–2014 年经历了 3 次大型军事袭击,炸弹爆炸及战争遗留物是该地区主要军事重金属污染^[2]。Manduca 等^[5]对该地区的重金属污染与女性生殖毒性和出生缺陷进行了回顾性研究,应用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)对加沙地区 502 名孕产妇及此期间出生的儿童头发进行重金属测定,同时对比了战区外成年女性及战士伤口内的重金属含量和种类,发现母体及新生儿毛发的重金属(镉,汞,铅等)与战争暴露相关,其中 4.5% 有出生缺陷。研究推测,具有致畸作用的重金属汞和铊可通过母体蓄积——跨胎盘传播,引起女性生殖毒性及造成胎儿出生缺陷^[2,5]。重金属可通过胎盘传播、母乳喂养等宫内、宫外暴露方式对新生儿产生不良影响,但目前具体的机制仍需要进一步研究阐明。

妊娠前,育龄女性暴露于战场重金属污染是女

性生殖毒性和子代健康的长期风险因素。军事重金属暴露特点:①稳定存在于环境,暴露人群长期摄入;②不易及排泄、蓄积器官中;③不同重金属对器官亲和力不同,骨骼(铅、镉、铊),脑组织(镉、铅),肾(汞、镉、铅、铊、铬)^[2,6-7]。这些特性表明重金属对人体存在慢性毒性作用;体现在:①妊娠前,重金属对女性生殖系统的干扰作用即可发生,战士一旦暴露战场特殊重金属环境,通过呼吸道、皮肤即开始摄入,并在体内蓄积,易摄入和不易排泄产生的慢性生殖毒性作用可长期缓慢减弱女兵生殖能力,造成不孕或不易受孕的结局^[7];②妊娠期间,特殊母体系统状态改变,通过淋巴管及血管转运,蓄积的重金属重新分布可作用于卵巢、子宫及乳房等靶器官发挥生殖毒性作用^[7];③妊娠分娩后,孕前及孕中暴露战场环境污染物,可能会干扰乳汁成分。部分研究显示,母体暴露及吸收重金属物质及某些化学毒物后,通过自身重新分布和新陈代谢可出现在乳汁中^[7-8]。但这种“垂直传播”机制尚未阐明。

1.2 二恶英的生殖毒性 二恶英是目前发现具有生殖毒性的化学物质,也是越南“化学战”橙剂中的主要成分。另外,部分军事化学武器及“常规战”油库炼油厂燃烧的次生化学污染均可产生大量有毒的化合物——二恶英^[3]。北约空袭南盟期间,该战区空气中二恶英含量升高至正常的 14 倍[世界卫生组织规定日允许量 1~10 pg/(kg·d)],人体每日耐受量为 1~4 pg/(kg·d)^[9-10]。二恶英为化学混合物,其化学物质成分复杂,有 210 多种不同的分子构型,大部分具有很强的致毒和致畸作用^[10]。有研究报道,二恶英的毒性是氰化钾 1000 倍,被称为最毒的化学物质^[10]。二恶英气态扩散性好、影响范围广、难分解、高残留,通过呼吸道和皮肤接触进入人体,因其亲脂特性而在人体脂肪中积累,人体内蓄积的二恶英半衰期约 5~10 年^[9]。即使在超微量的情况下,长期或急性暴露特殊战场二恶英环境下有损害生殖器官功能、致癌及致畸的风险^[9],通过破坏体细胞及生殖细胞的基因稳定性,增加不孕及下一代先天缺损等风险。据越南政府官方数据显示,除锈剂使用后造成了近 50 万新生儿肢体严重畸形并伴智力障碍,战后流产、死产发生率远高于正常水平^[10]。

二恶英具有类雌激素作用,表现为雌激素样作用(早熟及卵巢早衰)或抗雌激素作用。小剂量的二恶英即能结合芳香烃受体(arylhydrocarbon receptor, AhR),影响正常激素调控的细胞分裂、生长发育及组织代谢。二恶英与 AhR 结合的机制类似

雌激素与雌激素受体结合,二恶英-AhR 复合体结合后由胞浆转入胞核,激活转录因子而上调以 CYP1A1 为主的细胞色素 P450 基因超家族,从而抑制雌二醇的正常功能,抑制细胞周期 S 期的启动,干扰细胞的有丝分裂^[11]。小鼠暴露二恶英实验,发现其二恶英抑制子宫内膜上皮细胞的有丝分裂,抑制雌激素生理性作用^[11]。另外,孕早期的暴露于二恶英 2~3 周后,猕猴体内猴绒毛膜促性腺激素显著低于正常水平,组织学证实胎儿-胎盘单位滋养细胞凋亡增加,通过胎盘转运的二恶英含量是母体的 0.5%~3.0%^[12]。实验推测,四氯二苯并-p-二恶英作用于胎盘而引起流产等不良妊娠结局。产后,二恶英可通过母乳喂养方式,对子代产生毒性作用,其乳汁转运的二恶英含量是母体的 7%~28%^[12]。

1.3 战场 PM_{2.5} 环境暴露 战场的特殊环境下,由于不同的武器装备,其重金属含量及化学物不同;未处理焚烧的弹药释放大量的氮氧化物及重金属汞污染物;常规战争中产生的一氧化氮、二氧化硫、氮氧化物、含碳类化合物以及大量的飘尘^[3],构成了特殊背景下的战场 PM_{2.5} 污染。战场 PM_{2.5} 是指特定战场环境下空气中微粒大小直径在 2.5 μm 以下的细颗粒物,包括具有生殖毒性及致畸毒性的重金属及二恶英、多环芳烃等成分,极易通过呼吸道、皮肤进入人体,甚至可通过影响卵巢功能而导致女性的骨量流失^[13]。

Falvo 等^[1]对 2006–2007 年的伊拉克和阿富汗战场地区的 15 个点进行 PM_{2.5} 含量检测,结果发现战场 PM_{2.5} 含量超过 10 000 μg/m³,远超 WHO 规定的 25 μg/m³ 的日暴露量。急性中等计量的战场 PM_{2.5} 暴露即可诱发一系列的不良心血管、呼吸疾病及生殖系统不良反应。我们的前期研究证明,暴露 PM_{2.5} 对卵巢功能及胎儿具有不良结局^[14-15]。目前,战场 PM_{2.5} 对士兵的生殖毒性影响未见报道,而研究战场环境 PM_{2.5} 对战士健康更具意义。

2 放射污染与女兵的生殖毒性

2.1 核泄漏与生殖毒性 由于国际社会及各国限制核武器使用条约的签署,发生核战争的概率不高。“常规战”对核化设施打击,可造成大量的放射性污染,大量的放射性物质喷团在短时间内迅速进入大气对人体造成严重损害^[3]。

2.2 贫铀弹与生殖毒性 现代战争的放射污染主要来自非核化武器贫铀弹使用。贫铀弹是核裂解后的废料,半衰期约为 45 亿年,放射元素铀不仅可

产生 γ 射线,亦可产生对人体影响更大的 α 射线^[16]。贫铀弹爆炸燃烧后,高温、高压下使氧化铀放射性微粒以气溶胶状态随风扩散,形成特定条件下的战场 PM_{2.5} 污染,可远距离和越境传播^[16]。调查研究显示,战后沙漠战场布满贫铀弹及贫铀污染,难以清除;而退伍士兵体内残留贫铀弹微粒,不易排出^[17]。1991 年海湾战争大量贫铀弹使用后,引起“巴尔干综合征”等不良结局,贫铀弹所产生的核辐射水平比正常高 35 倍^[9,17];某些贫铀弹中含有环元素,其放射性是铀的 20 倍^[16]。

战场环境下的贫铀弹微粒残留物通过吸入、沉积浓缩于人的肺部,并可向体内肝、肾、骨髓等器官转移和蓄积;亦可通过伤口进入体内。战场环境急性暴露和体内蓄积辐射,都可对女兵的卵巢功能、生育能力造成严重破坏^[7]。如贫铀弹主导作战的地区,出现高发生率的先天性畸形、流产、死产,甚至出现儿童白血病等癌症^[18-19];贫铀体内辐射的 α 射线可引起低生育力、卵子染色体畸变和基因突变,危害女性生殖健康及子代发育^[17-18]。

3 高电磁辐射对女兵的生殖毒性

高科技为特色的现代军事斗争是各国军事发展的重点。特定战场时空内不同频域、能量的雷达、通信侦查、电子干扰对抗、光电设备制导和致伤性微波武器构成复杂的战场高电磁环境,多样化的电磁辐射频源是信息化战争环境污染的主要特点^[20]。高电磁辐射对人体的危害特点:①波长长且与人体频率谐振;②电磁辐射功率大;③辐射时间长。电磁辐射具有累及效应,时间越长,辐射剂量越大,对机体的伤害越大。当前,新型电子武器的研究规模不断扩大及频繁应用,电磁辐射对战士的健康影响不断显露。长期、持续暴露于电磁辐射环境可引起神经行为异常、生殖功能弱化、心血管功能紊乱以及引发各系统的癌变。高电磁辐射所引发的负性生物学效应(增加心血管、神经、生殖、精神等多系统损伤的效应)亦引起医学界的关注^[20]。海湾战争由于电磁辐射引起出现海湾战争综合征等健康问题;阿富汗战争和伊拉克战争,全时全维电磁对抗,通过电磁干扰不仅影响战士的紧张、恐惧的心理,甚至引起心血管异常、生育力低下的器质性病变^[20]。

高磁场环境对女性有显著的生殖毒性作用。李晓岑等^[21]设计雌性 SD 大鼠暴露与 1.5~2.0 倍地球磁场的环境中,结果发现实验组大鼠的妊娠率显著

下降、着床率显著升高,母鼠乳汁分泌不足,仔鼠发育迟缓且死亡率增加。

4 战场环境的生殖毒性发生发展的可能机制

生殖毒性主要指有毒的致畸、致突变物质对卵巢功能、生育能力及后代发育的毒性作用。人类基因组稳定性的改变是生殖毒性产生的根本原因,主要体现在遗传物质改变和表观遗传学改变。任何一方面的改变,可干扰细胞基因表达,上调或抑制各种代谢和激素通路的信号转导,介导生殖细胞毒性作用的发生和发展。研究调查发现,战场环境下的高磁场电辐射、化学污染及放射性污染可通过短时间、急性高强度暴露,长时间、持续、慢性中低强度暴露方式,破坏卵巢功能,引起生殖细胞基因突变及表观遗传的改变,对暴露的亲本生育能力(不孕或生育能力减弱)和胎儿(出生缺陷或有害突变的遗传)造成长远不利影响^[22-23]。

4.1 遗传物质改变 DNA是生物遗传信息的载体,基因突变、碱基序列改变和染色剂畸变可引起生殖毒性,并将错误信息遗传给子代。研究证实,生殖毒性的发生及发展受到遗传物质改变的调控,蓄积于器官的重金属(铀镉汞硒)和致畸化学物(二恶英)可诱导体细胞的染色体畸变,体细胞基因的突变已被证实与多种癌症的发生有关^[22,24-25]。战场环境中主要的有毒致畸物质确实对女性生育功能和子代出生缺陷存在不利影响,已如前文所述。

然而,相对于体细胞而言,生殖细胞在有丝分裂和减数分裂过程中存在某种特定的DNA修复机制,可保证子代的正常发育。那么,生殖细胞的这种“自我修复”功能,以及污染物蓄积引起生殖细胞不可逆损伤的“阈值”的研究,将对阐明不同生殖毒性物质对生殖功能的作用机制有重要意义^[26]。然而目前未见相关研究报道。

4.2 表观遗传学改变 表观遗传学改变是指除DNA序列外的可将基因信息改变遗传给下一代的表型修饰,常见有DNA甲基化、组蛋白乙酰化和非编码RNA改变。环境因素是影响表观遗传改变的重要因素。①对于战士:研究已证实贫铀弹污染可通过表观遗传该表破坏人类免疫系统,具有致癌作用^[25]。而胚胎作为同种异体,母体的免疫系统改变,可能是流产、复发性流产的重要因素。有研究报道,PM_{2.5}暴露可通过改变表观遗传模式影响人体免疫系统表达^[27],战场PM_{2.5}的高水平急性暴露可能与战区女性异常增高的流产、死产率有关^[23],

其可能与PM_{2.5}对母体及胚胎的表观遗传学改变有关,但其具体机制尚未阐明。②对于子代:汞铅影响胎儿智力发育,铅镉减少胎儿出生体重;Cao等^[28]应用RT-PCR和原位杂交技术对暴露于重金属汞的斑马鱼胚胎的非编码RNA进行评估,证实重金属汞通过影响非编码RNA调控神经基因表达模式,造成神经行为功能的紊乱。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是胚胎神经元发育和活动的关键调节因子,参与神经生长发育、神经细胞分化和突触形成。BDNF表达异常与儿童智力、抑郁症及焦虑症有关。BDNF表达调控涉及多种转录因子和特异性受体结合的细胞内信号传导。Kertes等^[29]学者收集刚果经历战乱的27名孕产妇的母体血液、脐带血和胎盘组织,应用靶向测序方法等方法对各组织中BDNF的甲基化水平进行检测,发现BDNF上有67个CpG位点甲基化,证明产前暴露战场环境可通过表观遗传效应改变影响母体及子代发育,可能基于胎盘DNA甲基化的表观基因组改变。

5 结 语

战场环境暴露对女兵生殖功能及子代发育可造成长远的影响。随着军队结构调整和军事岗位对女兵开放的增多,针对战场化学、放射及电离辐射暴露的生殖能力保护的研究应得到重视,并积极探索防护措施:①预防性药物,橄榄苦甙等具有抑制辐射诱导的炎症反应^[30];②合适的防护装备研究^[20];③重视女兵孕前特殊检查。

[参考文献]

- [1] Falvo MJ, Osinubi OY, Sotolongo AM, *et al.* Airborne hazards exposure and respiratory health of Iraq and Afghanistan veterans [J]. *Epidemiol Rev*, 2015, 37: 116-130.
- [2] Manduca P, Al BN, Al BL, *et al.* Hospital centered surveillance of births in Gaza, Palestine, 2011-2017 and heavy metal contamination of the mothers reveals long-term impact of wars [J]. *Reprod Toxicol*, 2019, 86: 23-32.
- [3] 关彩虹,鲁艳英,王 瑾,等.军事特种化学污染的来源与现状[Z].中国山东蓬莱:20118.
- [4] Anh LT, Kido T, Honma S, *et al.* A relationship in adrenal androgen levels between mothers and their children from a dioxin-exposed region in Vietnam [J]. *Sci Total Environ*, 2017, 607-608: 32-41.
- [5] Manduca P, Diab SY, Qouta SR, *et al.* A cross sectional study of the relationship between the exposure of pregnant women to military attacks in 2014 in Gaza and the load of heavy metal con-

- taminants in the hair of mothers and newborns [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(7):e14035.
- [6] Orr SE, Bridges CC. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5):1039.
- [7] Rzymiski P, Tomczyk K, Rzymiski P, *et al.* Impact of heavy metals on the female reproductive system [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2015, 22(2):259-264.
- [8] Gate L, Disdier C, Cosnier F, *et al.* Biopersistence and translocation to extrapulmonary organs of titanium dioxide nanoparticles after subacute inhalation exposure to aerosol in adult and elderly rats [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 265:61-69.
- [9] 杨若明. 战争与化学污染 [J]. *化学世界*, 2001, 2:109-111.
- [10] Uesugi T. Toxic Epidemics: Agent Orange Sickness in Vietnam and the United States [J]. *Med Anthropol*, 2016, 35 (6):464-476.
- [11] Yoshizawa K, Brix AE, Sells DM, *et al.* Reproductive lesions in female Harlan Sprague-Dawley rats following two-year oral treatment with dioxin and dioxin-like compounds [J]. *Toxicol Pathol*, 2009, 37(7):921-937.
- [12] Chen J, Thirkill TL, Overstreet JW, *et al.* Effect of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on chorionic gonadotropin secretion by human trophoblasts [J]. *Reprod Toxicol*, 2003, 17(1):87-93.
- [13] 曾小娟, 杨帆, 黄惠娟. PM_{2.5}对绝经后骨质疏松症的影响研究进展 [J]. *东南国防医药*, 2018, 20(5):523-526.
- [14] 周娟. 大气颗粒物 PM_{2.5}暴露致 SD 大鼠卵巢功能异常研究 [D]. 福建医科大学, 2016.
- [15] 周惠玲, 洪新如, 黄惠娟, 等. PM_{2.5}对成人及胎儿心血管系统不良效应 [J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(1):30-34.
- [16] Sarap NB, Jankovic MM, Todorovic DJ, *et al.* Environmental radioactivity in southern Serbia at locations where depleted uranium was used [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2014, 65 (2):189-197.
- [17] Faa A, Gerosa C, Fanni D, *et al.* Depleted Uranium and Human Health [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(1):49-64.
- [18] Cappello F, Macario A. Depleted uranium induces human carcinogenesis involving the immune and chaperoning systems: Realities and working hypotheses [J]. *Med Hypotheses*, 2019, 124:26-30.
- [19] Salama E, El-Kameesy SU, Elrawi R. Depleted uranium assessment and natural radioactivity monitoring in North West of Iraq over a decade since the last Gulf War [J]. *J Environ Radioact*, 2019, 201:25-31.
- [20] 袁贵红, 陈刚, 崔庆华, 等. 战场复杂电磁环境对官兵健康的影响及其防护对策 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2012, 30(3):216-217.
- [21] 李晓岑, 刘英骏, 武鑫, 等. 高磁场环境对雌性 SD 大鼠的生殖毒性初步研究 [C]. 2017 年(第七届)药物毒理学会年会.
- [22] Khan F, Niaz K, Ismail HF, *et al.* An evidence-based review of the genotoxic and reproductive effects of sulfur mustard [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(3):1143-1156.
- [23] Hu J, Yu Y. Epigenetic response profiles into environmental epigenotoxicant screening and health risk assessment: A critical review [J]. *Chemosphere*, 2019, 226:259-272.
- [24] Ho SM, Cheong A, Adgent MA, *et al.* Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders [J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 68:85-104.
- [25] Cappello F, Macario A. Depleted uranium induces human carcinogenesis involving the immune and chaperoning systems: Realities and working hypotheses [J]. *Med Hypotheses*, 2019, 124:26-30.
- [26] Martin JH, Aitken RJ, Bromfield EG, *et al.* DNA damage and repair in the female germline: contributions to ART [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(2):180-201.
- [27] Gao X, Colicino E, Shen J, *et al.* Impacts of air pollution, temperature, and relative humidity on leukocyte distribution: An epigenetic perspective [J]. *Environ Int*, 2019, 126:395-405.
- [28] Cao M, Song F, Yang X, *et al.* Identification of Potential Long Noncoding RNA Biomarker of Mercury Compounds in Zebrafish Embryos [J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(5):878-886.
- [29] Kertes DA, Bhatt SS, Kamin HS, *et al.* BDNF methylation in mothers and newborns is associated with maternal exposure to war trauma [J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9:68.
- [30] 陈桂莲, 黄惠娟, 田黎明. 橄榄苦甙对卵巢辐射损伤的防治效果 [J]. *东南国防医药*, 2017, 19(6):576-580.

(收稿日期:2019-04-10; 修回日期:2019-05-10)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镗烽)