

· 综 述 ·

前列腺素 E₂ 在环境内分泌干扰物对 雄性生殖健康影响中的作用

吴凤迪, 邓宇

(中国医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 辽宁 沈阳 110122)

摘要: 环境内分泌干扰物 (EEDs) 污染是一种新型地球环境污染问题, 近年来许多学者发现 EEDs 可能对雄性的生殖健康产生严重危害。前列腺素 E₂ (PGE₂) 由下丘脑星形胶质细胞产生并释放到相邻的促性腺激素释放激素 (GnRH) 神经元间接调控生殖。本文拟就 EEDs 对雄性健康的影响及 PGE₂ 在其中的作用加以综述。

关键词: 环境内分泌干扰物 (EEDs); 雄性生殖; 前列腺素 E₂ (PGE₂); 促性腺激素释放激素 (GnRH)

中图分类号: R994.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2018)03-0192-04 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2018.03.013

Role of PGE₂ in effect of environmental endocrine disruptors on male reproductive health

WU Feng-di, DENG Yu

(Department of Environmental Health, School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract: Environmental endocrine disruptors (EEDs) contamination is a new type of global environmental pollution problem, scholars have found that EEDs can cause serious damage to male reproductive health. Prostaglandin E₂ (PGE₂) is produced by hypothalamic astrocytes and released to adjacent GnRH neurons, which may indirectly regulate reproduction. This paper will give a brief review on the effect of EEDs to male health and the role of PGE₂ in the effect of EEDs on male health.

Key words: environmental endocrine disruptors (EEDs); male reproductive; prostaglandin E₂ (PGE₂); gonadotropin-releasing hormone (GnRH)

环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disruptors, EEDs) 污染是继臭氧层空洞和地球变暖之后又一新的地球环境污染问题。近年来许多学者发现 EEDs 可能对雄性的生殖健康产生严重危害。前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 由下丘脑星形胶质细胞通过环氧化酶 (cyclo-oxygenase-2, COX-2) 催化产生并释放到相邻的促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 神经元间接调控生殖。本文拟就 EEDs 对雄性健康的影响及 PGE₂ 在其中的作用加以综述。

1 EEDs 对雄性生殖健康的影响

1.1 EEDs 的性质、来源与分类

EEDs 又称环境内分泌干扰素, 是指存在于环境内具有干扰正常信号转导系统能力的化学物质。它可以模仿阻断或调解天然激素的合成、释放、运输和代谢过程, 进而对生物或人体的生殖、神经、内分泌和免疫系统等功能产生影响, 尽管存在于环境中的 EEDs 可能只有非常低的水平, 但仍可能对环境及其中生存的动植物产生危害, 特别是当几种不同的化合物共同作用时, 其危害更大^[1]。

EEDs 来源具有高度多样性, 总的来说可以分为天然和人

工化学合成^[2]两类。天然 EEDs 存在于人类和动物的饮食中, 如植物雌激素、染料木黄酮和拟雌内酯等。人工化学合成 EEDs 包括多氯联苯、二噁英、双酚 A、增塑剂、杀虫剂、杀真菌剂、己烯雌酚以及某些金属 (铅、汞、有机锡等) 等。

1.2 EEDs 对雄性生殖健康的危害

1.2.1 EEDs 对成年雄性生殖系统的影响 近年来流行病学调查发现, 在一些工业化国家男性睾丸癌和前列腺癌发生率逐年增高^[3], 精子质量下降^[4]。前列腺和睾丸的发育以及维持都依赖于体内雄性激素的局部活动和下丘脑—垂体—性腺轴的调节, 环境内分泌干扰物通过干扰体内雄性激素的正常功能而产生生殖毒性。更严重的是, EEDs 的暴露带来的影响会从婴儿时期一直持续到成人时期。

1.2.1.1 EEDs 与睾丸癌 睾丸是男性配子形成的部位, 分泌主要的雄性激素睾酮, 其发育和正常的功能需要适当的激素调控, 因此会对外源性激素干扰反应敏感, EEDs 可通过干扰睾丸正常发育, 增加肿瘤的发生的风险^[5]。Sharpe 等^[6]发现胚胎期雌激素水平过高或者雄激素水平过低是影响睾丸肿瘤的重要因素; Ohlson 等^[7]研究发现患有睾丸精原细胞瘤的患者中终生从事塑料制品工作的发病率为对照组人群的 6 倍, 提示塑料工业中常见的邻苯二甲酸酯类 (phthalate esters, PAEs) 等内分泌干扰物质是造成的内分泌系统紊乱及生殖毒性的可能影响因素。

1.2.1.2 EEDs 与前列腺癌 流行病学资料显示 2012 年大约有 307 500 位男性死于前列腺癌, 其在男性人群中已经成为

收稿日期: 2017-08-25; 修回日期: 2018-01-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号 81302406)

作者简介: 吴凤迪 (1995—), 女, 硕士研究生在读, 主要从事重金属中毒机制研究。

通信作者: 邓宇, 副教授, 博士生导师, 主要从事环境污染物质健康危害研究, E-mail: dengyu_cmu@163.com。

第5大恶性肿瘤^[3]。李文兰等^[8]采用1 000、500、250 mg/kg剂量邻苯二甲酸丁苄酯 (butyl benzyl phthalate, BBP) 对大鼠连续染毒6周、20周观察对前列腺的影响, 结果发现染毒20周后各剂量BBP均引起雄鼠前列腺缩小, 光镜下观察到前列腺增生性肥大, 腺体上皮增生, 内质纤维组织增生, 大量炎症细胞浸润。推测BBP暴露干扰了依赖于雄激素的前列腺的正常功能。Sridhar等^[9]研究多氯联苯 (polychlorodiphenyls, PCBs) 对成年雄性大鼠的前列腺抗氧化系统的影响, PCB处理组剂量为2 mg/(kg·d), 共干预30 d, 结果发现大鼠体重和前列腺重量减轻, 前列腺中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽转移酶和酸性磷酸酶活性降低, H₂O₂ 脂质过氧化水平升高, 血清中雌二醇和睾酮含量减少。证明了暴露于环境内分泌干扰物会对前列腺正常功能产生影响。

1.2.2 EEDs对青春期雄性生殖系统的影响 EEDs广泛存在于日常生活和工作的环境中, 可通过多种途径和方式主动或被动进入动物和人体内, 而有些EEDs还可通过脐带血进入胎儿和婴幼儿体内。成人可以通过DNA损伤修复、健全的免疫系统、解毒酶、肝脏代谢和血脑屏障等保护机制抵抗EEDs的损害, 而发育中的胎儿和新生儿这些保护机制并不完善, 因此对具有激素活性的EEDs更为敏感。新生大鼠暴露于100 mg/kg的辛基酚 (octylphenol, OP), 成年后体内促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、睾酮 (testosterone, T) 水平下降, 且睾丸、附睾、前列腺的重量减轻, 精子数量减少^[10]。EEDs可导致青春期男孩出现乳腺增生, 乳晕颜色变深, 睾丸小于正常同龄儿, 骨密度降低, 左腕骨骨龄落后, 血睾酮降低, FSH和促黄体素 (futeinizing hormone, LH) 正常或稍增高, 即青春期延迟^[11]。实验也证实暴露于邻苯二甲酸酯类 (di-n-butyl phthalate, DBP) 可导致幼儿时期肛殖距减小, 成年后隐睾症、附睾发育不全、睾丸生殖细胞萎缩, 尿道下裂, 精液量少^[12]。EEDs可能是造成青春期儿童发育异常的一个重要因素。

2 PGE₂在EEDs致雄性生殖健康中的作用

2.1 PGE₂的性质与作用机制

前列腺素 (prostaglandin, PG) 的分布十分广泛, 常见于哺乳动物的各种机体组织和体液中, 起重要的生物活性物质的作用, 在人体中含量最高的部位是精液。PG根据其五元脂肪环上对应基团的不同分成A、B、C、D、E、F、G、H、I等9种亚型^[13], 同时又根据其侧链上所含双键数目将每一型分成不同的类别 (如PGE₁, PGE₂), 但发挥主要生物功能的只是PGE₂。PGE₂具有羟基、酮基分别位于11位和9位碳上的分子结构特点, 是花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 常见的衍生物。机体内许多器官均能合成PG, 其中合成能力最强的是精囊腺。许多参与机体炎症反应的介质细胞同样能产生PG, 例如肥大细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等。当细胞膜受到各种刺激时 (如炎症反应), 膜磷脂在磷脂酶A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 或磷脂酶C (phospholipase C, PLC) 的作用下分解成游离氨基酸, 其在环氧合酶 (cyclooxygenas, COX)、前列腺素H₂ (prostaglandin H₂, PGH₂) 合酶以及前列腺素G₂

(prostaglandin, PGG₂) 合酶的共同作用下形成PGE₂^[14], 生理状态下的PGE₂含量很低, 但却具有很强的生理活性。

2.2 PGE₂的受体及其功能

EP受体共有4种亚型, 分别为EP1、EP2、EP3和EP4。其中EP3和EP4分布最广, 它们的mRNA几乎在人体内所有的组织中都可以被检测到。相比之下, EP1的分布只局限于几个器官, 如肾、胃和肺, EP2在体内的含量最少, 只在子宫、回肠和胃有少量的分布。

2.3 EEDs对PGE₂的干扰作用

PG是短链脂质信号复合物的一种, 由AA组成。它可以在局部通过旁分泌或者自分泌的方式, 参与早期男性发育和男性化的过程, 与性行为的发育以及激素调节有关^[15]。最近研究人员发现邻苯二甲酸盐类 (phthalates, PLA) 这类已知的EEDs与水杨酸盐类 (如阿司匹林) 在结构上具有高度相似性, 它可以阻碍COX调节AA转换为PG, 之前的研究也表明PLA确实能够干扰这一通路^[16]。

2.4 PGE₂在雄性生殖系统中的作用

2.4.1 直接作用 PGE₂可直接参与正常雄性生殖功能的调控, 其分泌异常会影响机体某些功能。前列腺炎综合征是很多未知病因的多因素病症。研究分析COX-2和PGE₂与慢性非细菌性前列腺炎 (chronic nonbacterial prostatitis, CNBP) 患病有关。CNBP是前列腺炎的一种, 症状表现为未显示尿检阳性以及未表达前列腺分泌物^[17], 会引起前列腺和其他泌尿生殖区域长期的疼痛或尿路症状。尽管很多CNBP的体检显示正常, 但前列腺可能是肿胀或代偿的, 尿液检查会发现白细胞或者红细胞, 精子培养显示白细胞更高, 精子活力低、精子计数少, 前列腺和尿液培养均未发现细菌。Yuan等^[18]通过观察172例CNBP病人和151例正常男性, 发现与对照组相比CNBP组显示出更高的白细胞计数以及COX-2水平和PGE₂水平, CNBP组前列腺分泌物中COX-2和PGE₂的含量正相关, 激活COX通路使PGE₂分泌增加可能对CNBP患者的疼痛症状和不适感有帮助。

PGE₂对精子的影响包括精子生成功能和精子运动性。精子缺乏症可呈现PGE与19-羟基PGE含量减少, 在精子同样减少的情况下, PG含量多者易于受孕^[24]; 在精子无力症患者的精液中, 19-羟基PGE含量少, 19-羟基PGF反而增多, 已确认适当的增加PGE₂可抑制19-羟基, 进而明显促进精子运动速度^[19]。

2.4.2 间接作用

2.4.2.1 促性腺激素释放激素的合成与分泌 人类生育能力依赖于中枢神经系统的调控。中枢神经系统通过自我调控以及神经网络的功能传输外部信息促使下丘脑神经系统释放GnRH。GnRH是一种10肽激素, 大量特定的神经元分泌GnRH来控制生殖活动。GnRH神经元主要位于啮齿动物的海马和视前叶区域^[4], 它们的神经分泌轴突到达下丘脑的中央隆起, 中央隆起释放GnRH经垂体门脉运输到垂体前叶, 引起腺垂体分泌FSH和LH, 进而通过血液循环调节外周靶性腺类固醇激素的产生和配子发生并调节动物的繁殖

活动^[19]。

2.4.2.2 PGE₂对GnRH激素调控生殖的影响 在下丘脑,星形胶质细胞调控神经内分泌性质神经元的分泌活动^[20-23],由神经元分泌的GnRH子集影响青春期的启动和成人生殖系统功能。下丘脑星形胶质细胞可通过PGE₂合成过程中一个重要的限速酶COX-2来催化PGE₂的产生^[9, 24, 25]。PGE₂介导星形胶质细胞和GnRH间的细胞通讯^[26, 27],星形胶质细胞在受到表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子-α(transforming growth factor-α, TGF-α)、神经调节蛋白(neuregulins, NRGs)、催产素等因子刺激后^[28]激活下游信号通路产生PGE₂。产生的PGE₂无法在细胞中储存,直接释放到细胞外,作用于与星形胶质细胞临近的神经元^[29]。Harms等^[30]将PGE₂注射到大鼠第三脑室,结果发现PGE₂能够诱导GnRH神经元产生GnRH, GnRH通过垂体门脉系统进入腺垂体,而且能够诱导垂体释放的LH进入体循环,证明了PGE₂与GnRH神经元的分泌有关。星形胶质细胞释放PGE₂后会与邻近的GnRH神经元上的PGE₂受体结合, GnRH神经元主要表达EP1和EP2受体^[29]。PGE₂诱导GnRH神经元神经末梢GnRH的释放,可能是通过激活EP1型受体和调节胞内Ca²⁺。研究表明EP2受体与Gs/cAMP/PKA通路相联系,采用PKA阻断剂干预检测PGE₂对GnRH的兴奋作用是否被抑制。结果证实了PGE₂对GnRH的兴奋作用是经由EP2-Gs-cAMP/PKA信号通路表达^[29]。

3 展望

近年来,随着二孩政策的开放,愈来愈多的家庭渴望新生命的加入,但是各种各样的原因所导致的不孕不育率逐年增加,而其中男性精子数量下降、密度降低成为一个不容忽视的问题。研究发现,男性日常生活以及职业接触环境内分泌干扰物可导致神经、生殖、免疫系统功能受损。EEDs对男性生殖系统的直接危害表现为慢性非细菌性前列腺炎、睾丸癌、精子缺乏症、精子无力症等,还可间接对下丘脑—垂体—性腺轴产生干扰。本综述探讨了EEDs对雄性生殖系统的危害, PGE₂在EEDs对雄性生殖健康影响中的作用。研究发现, EEDs通过影响星形胶质细胞旁分泌PGE₂干扰GnRH神经元间接对生殖系统产生危害。但是关于EEDs通过干扰GnRH神经元分泌进而影响动物生殖活动的具体机制还需进一步深入研究。

参考文献:

[1] 秦瑞. 早期生长环境内分泌干扰物暴露对健康的近远期影响 [J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23 (10): 1011-1012.

[2] Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 40 (1): 241-258.

[3] Global cancer facts & figures edn [R]. 3rd. Am Cancer Soc Atlanta. 2015.

[4] Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published 1934—1996 [J]. Environ Health Perspect, 2000, 108 (10): 961-966.

[5] Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, et al. Testicular dysgenesis syn-

drome: Possible role of endocrine disrupters [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006, 20 (1): 77-90.

[6] Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? [J]. The Lancet, 1993, 341 (8857): 1392-1396.

[7] Ohlson CG, Hardell L. Testicular cancer and occupational exposures with a focus on xenoestrogens in polyvinyl chloride plastics [J]. Chemosphere, 2000, 40 (9): 1277-1282.

[8] 李文兰, 季宇彬, 杨玉楠, 等. 邻苯二甲酸丁基苄酯的生殖毒性及其作用机制 [J]. 环境科学, 2004, 25 (1): 1-6.

[9] Sridhar M, Venkataraman P, Dhanammal S, et al. Impact of polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) and vitamin C on antioxidant system of rat ventral prostate [J]. Asian J Androl, 2004, 6 (1): 19-22.

[10] Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, et al. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction [J]. Reprod Toxicol, 2002, 16 (2): 117-122.

[11] 乔丽丽, 蔡德培. 环境内分泌干扰物对青春期儿童性发育的影响 [J]. 国外医学卫生学分册, 2005, 32 (6): 346-349.

[12] Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat [J]. Toxicol Sci, 2000, 58 (2): 339-349.

[13] 郭庆金. PGE₂与COX-2在结直肠癌中表达意义的研究 [D]. 宁夏医科大学, 2016.

[14] 李小平, 殷俊, 朱卫平. 前列腺素在肿瘤的发生与发展中的作用 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9 (8): 965-966.

[15] Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology [J]. Annual Review of Biochemistry, 2003, 69 (69): 145-182.

[16] Tavares IA, Vine ND. Phthalic acid esters inhibit arachidonate metabolism by rat peritoneal leucocytes [J]. Pharm Pharmacol, 1985, 37 (1): 67-68.

[17] Wagenlehner FM, Naber KG, Bschleipfer T, et al. Prostatitis and male pelvic pain syndrome: diagnosis and treatment [J]. Dtsch Arztebl Int, 2009, 106 (11): 175.

[18] Yuan Z, Liu X, Deng W. Correlation study of chronic nonbacterial prostatitis with the levels of COX-2 and PGE₂ in prostatic secretion [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46 (10): 1871-1875.

[19] Katzenwadel A, Wolf P. Androgen deprivation of prostate cancer: Leading to a therapeutic dead end [J]. Cancer Lett, 2015, 367 (1): 12-17.

[20] Hatton GI. Function-related plasticity in hypothalamus [J]. Annu Rev Neurosci, 1997 (20): 375-397.

[21] Ojeda SR, Prevot V, Heger S, et al. Glia-to-neuron signaling and the neuroendocrine control of female puberty [J]. Ann Med, 2003, 35 (4): 244-255.

[22] Prevot V, Hanchate NK, Bellefontaine N, et al. Function-related structural plasticity of the GnRH system: A role for neuronal-glia-endothelial interactions [J]. Front Neuroendocrinol, 2010, 31 (3): 241-258.

[23] Theodosis DT, Poulain DA, Oliet SH. Activity-dependent structural and functional plasticity of astrocyte-neuron interactions [J]. Physiol