

胡建英, 狄娟, 曹亿会, 等. 空气污染对男性生育能力的影响及其机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 115-120.
Hu JY, Di J, Cao YH, et al. Effects of air pollution on male fertility and associated mechanisms [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(5): 115-120.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.05.017

空气污染对男性生育能力的影响及其机制

胡建英¹, 狄娟², 曹亿会³, 张瑞仙^{4*}

(1. 云南省疾病预防控制中心 免疫规划所, 昆明 650022; 2. 云南省疾病预防控制中心 环境卫生所, 昆明 650022; 3. 云南省疾病预防控制中心 急性传染病防制所, 昆明 650022; 4. 云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院 疾病预防控制科, 昆明 650034)

【摘要】 空气污染不仅影响精子质量, 如精子数量、浓度、活力、进行性运动、形态等物理特性, 同时影响精子基因组, 如 DFI、染色体畸形等; 而且, 空气污染还可能通过影响体内睾酮水平甚至睾丸组织细胞, 进而影响男性生育能力。本研究从流行病学的人群研究和实验室的动物研究进行总结, 并将空气污染物影响精子发育的机制归纳为 4 种: 作为内分泌干扰物、诱导活性氧产生、血睾屏障破坏和 DNA 突变、表观遗传修饰。同时, 最新研究也提出了具有保护精子发育作用的药物。

【关键词】 空气污染; 精子质量; 氧化应激; 表观遗传修饰

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 05-0115-06

Effects of air pollution on male fertility and associated mechanisms

HU Jianying¹, DI Juan², CAO Yihui³, ZHANG Ruixian^{4*}

(1. Institute for Immunization Program, Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650022, China.
2. Institute of Environment-related Health, Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650022.
3. Institute for Acute Infectious Diseases Control and Prevention, Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming, 650022. 4. Department of Disease Control and Prevention, the First People's Hospital of Yunnan Province, the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650034)

【Abstract】 Air pollution affects not only sperm quality, such as the amount of sperm, sperm concentration, motility, progressive movement, morphology and other physical characteristics, but also the sperm genome, such as DNA fragmentation index and chromosome integrity. Air pollution has also been shown to influence male fertility by affecting the testosterone level or even testicular tissue cells. This review summarizes these issues on two levels: epidemiologically at the population level and from findings in animal research. This review also presents four possible mechanisms by which air pollutants affect spermatogenesis and development: as endocrine disruptors, by inducing reactive oxygen species, by destroying the blood-testosterone barrier, and by causing DNA mutations and epigenetic modifications. Finally, this review surveys recent studies suggesting medicines that have protective effects on sperm development.

【Keywords】 air pollution; sperm quality; oxidative stress; epigenetic modification

世界卫生组织 (world health organization, WHO) 报道, 2016 年, 全球 91% 的人生活之处, 空气质量均未达到 WHO 空气质量指南水平^[1]。该指南指出, 空

气污染是威胁健康的重要环境风险因素, 不仅使中风、心脏病、癌症等多种疾病负担加重, 对生殖细胞的损害, 也是近年来生育率下降的重要原因^[2], 尤

【基金项目】 国家自然科学基金地区科学基金项目 (82060305); 云南省应用基础研究计划项目 (青年项目) (2017FD004)。

【作者简介】 胡建英 (1981—), 女, 主管技师, 学士, 研究方向: 微生物检验。E-mail: 84124341@qq.com

【通信作者】 张瑞仙 (1980—), 女, 副主任医师, 博士, 研究方向: 公共卫生。E-mail: 41250668@qq.com

其在工业化国家^[3-5]。本综述重点关注空气污染对男性不育的影响及其发生机制的研究进展,将从宏观流行病学和微观分子生物学两个层次着手,总结论述空气污染对男性不育的影响及其分子机制。

1 环境污染影响男性不育的流行病学研究

衡量男性生育能力最重要、最直接的指标是精子质量,也有研究关注体内激素水平、甚或睾丸相关细胞等。精子质量参数主要包括:精子数量和/或精子浓度(精子浓度=精子数量/精液量)、总活力、进行性运动(progressive motility, PrM)、非进行性运动(non-progressive motility, NPrM)、正常形态精子率;也有研究指向精子基因如 DNA 碎片指数(DNA fragmentation index, DFI)、染色质变化等。

1.1 PM 污染与精子质量

意大利一项为期 6 年的研究,将空气污染物监测数据与谷歌地图程序对研究对象的地理编码相结合,发现环境颗粒物(particulate matter, PM)浓度与精子的 PrM 能力呈负相。而 PM 与精子的 NPrM 和正常形态精子比例(normal, Nor)则呈正相^[6]。Bosco 等^[7]研究发现,职业性污染 PM_{2.5}和 PM₁₀环境中,育龄男性的精子数量、浓度、线性进行性运动精子比例并未发现差异,而静止精子比例则显著降低。

以上国外研究中,PM 对精子质量影响的研究结论存在争议,国内也类似。如香港大学 Lao 等^[8]利用基于卫星导出的气溶胶光学深度数据的时空模型,对台湾 6475 名 15~49 岁男性参与者精子质量研究,发现 2 年平均空气 PM_{2.5}每增加 5 μg/m³,精子正常形态率下降 1.29%、而精液浓度每毫升提高 1.03×10⁶ 个;3 个月的空气质量变化数据结果类似,精子正常形态率下降 0.91%、精液浓度变化量同前。因此认为,长期和短期 PM_{2.5}暴露,均与正常形态精子数减少、精液浓度升高相关。另外,武汉和淮安所进行的研究均提示,PM_{2.5}和 PM₁₀暴露与精子数量减少、浓度下降均呈负相关^[9-10];然而,此两项研究关于 PM 对精子活力的影响则不同,前者认为两者无关^[9],后者则认为 PM₁₀暴露与精子活力下降有关^[10]。相反,Zhou 等^[11]对不育男性患者的研究发现,PM 暴露对精子浓度有积极影响,然而,PM₁₀暴露与精子正常形态比例下降、活力下降有关。淮安市研究还发现,PM_{2.5}和 PM₁₀对精液质量不利影响的敏感期在精子形成的早中期;故鉴于空气污染的普遍存在,为促进生殖健康,提高精液质

量,提出采取预防措施应于受孕 90 d 前就开始,而不仅仅在精子形成阶段(如射精前 70~90 d)^[10]。

1.2 多种空气污染物与精子质量

国内外均有部分研究将时空结合,较为真实地反应了空气污染与精子质量的相关性;从研究设计来看,前瞻性研究可提高因果关系的可靠性,如一项在健康捐精者中进行的研究,发现 4 种空气污染物(O₃、NO₂、CO 和 PM₁₀)中,只有 O₃ 暴露对精子参数有显著影响,且暴露的不同阶段,对精子的影响也不同:精液收集前 0~9 d,若空气 O₃ 浓度增加,则精子浓度下降;若 10~14 d 或 70~90 d 时,O₃ 与精子浓度变化关系不明显^[12]。同样是多种空气污染物与精子质量参数的相关报道,Radwan 等^[13]在波兰进行的研究认为,暴露于空气污染物 PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂、NO_x、CO 均与精子形态异常相关,但对精子浓度和活力却均无影响^[13]。捷克学者则认为与非产煤地区相比,产煤地区空气对男性精子活动性有显著的负面影响,而且,空气污染与精子及其头部形态异常比例增高显著相关,但并未发现其对精子总数有影响^[14]。

我国有学者也持续关注该领域,多年来从不同维度报道了空气污染与精子质量的关系,首先比较了空气污染程度较轻的农村与污染较重的城市,发现农村居民精液质量较城市者更好,特别是精子形态;其次,不仅外暴露的 PM₁₀、SO₂、NO₂ 浓度与研究对象正常精子形态百分比分别显著负相关,而且,PM₁₀和 NO₂ 均与精子运动速率显著负相关,提示 PM₁₀、SO₂、NO₂ 可能是城市男性精液质量较差的重要影响因素^[11]。近年在同一地区的深入研究发现,较差的空气质量可能与精子氧化损伤有关,特别是在精子发育的特定时期暴露于 SO₂ 中^[15]。对此,如果能够持续追踪,并观察研究对象的生育能力,则可得出更有意义的结论。

1.3 特定空气污染与精子质量

空气污染的一个主要来源是汽车尾气,已有不少研究关注暴露于尾气中的职业人员,如高速公路上的收费员(暴露于汽车尾气中),与同一公司在室内工作的同事相比,前者在精子数量、活动性和形态(尤其是头部缺陷)方面均有显著下降或异常^[16-17]。类似研究 De Rosa 等^[18]报道,暴露于空气污染环境的收费员与年龄匹配的随机招募对照男性相比,其精子能动性、活力、核 DNA 完整性、宫颈粘液穿透能力均显著降低,但精子数量和浓度则无差异。

可见,空气污染可能改变精子数量、活力、形态等物理特性,究其原因,可能在精子 DNA 水平已发生可逆或不可逆性变化。这点在以上部分研究中已有报道:空气污染可能影响精子基因组^[13,19];Jurewicz 等^[20]在不育咨询者的精子研究中,发现其精子浓度正常,而 PM₁₀、PM_{2.5}暴露与精子某些染色体非整倍体率显著正相关; $r(\text{PM}_{10} \text{ vs. } 21 \text{ 号染色体畸形}) = 0.58$; $r(\text{PM}_{2.5} \text{ vs. } Y \text{ 染色体畸形}) = 0.68$;类似的,PM₁₀、PM_{2.5}与不成熟精子(精子不成熟表现在染色质浓缩不全)比例增高相关^[13];捷克学者则发现,暴露于空气污染严重的男性,其染色质异常的精子比例显著增加,DFI 增高^[19](DFI 是公认的临床不育和自然流产的重要直接原因);类似的,意大利学者在研究 PM 污染环境中的职业男性时,发现其平均 DFI 显著高于对照^[7]。

1.4 空气污染与雄性激素

有研究报道了空气污染对体内性腺轴中激素循环水平的影响。Radwan 等^[13]发现,空气中 PM₁₀、PM_{2.5}、NO_x、CO 含量与男性睾酮水平呈负相关;多种可挥发性化学污染物,如双酚 A、邻苯二甲酸酯等残留,可直接导致睾酮生成紊乱^[21];然而,暴露于汽车尾气的高速站收费工人,睾酮水平却与对照组无差异^[18]。对于形成并分泌睾酮的睾丸组织,主要在动物体内进行观察研究。

可见,从流行病学水平对人群进行研究时,空气污染对精子质量不同指标影响的程度不同,甚至截然相反。可能因为现有研究可比性局限,且各项研究的污染物来源或成分有差异,而且往往在研究对象、研究持续时间和暴露时间等方面有所不同。为此,进一步的研究需更为严格的课题设计,数据处理时需进行多因素统计分析、逐步寻找影响因素,并通过构建不同模型进行预测,以定量衡量其对精子质量的影响程度。

2 环境污染影响男性不育的实验室研究

由于伦理问题,对于更深入的体内研究,则需要在动物中进行。与在男性精子变化中观察到的结果类似,暴露于汽车尾气(尤其是柴油车尾气)的小鼠和大鼠中,精子的每日产生量显著下降,形态异常率也有所增加^[22-25];而且,空气污染对精子核质量的深入影响也有研究,如加拿大科学家于本世纪初报道,暴露于两家综合钢铁厂下风 1 公里处的小鼠,其串联重复 DNA 位点比 30 公里外小鼠相应

基因位点的遗传突变频率高 1.5~2.0 倍^[26]。Yauk 等^[27]进一步发现,暴露于环境污染空气中的小鼠,其精子 DNA 断裂和精子 DNA 高甲基化显著增加,这些均与精子 DNA 突变率显著增加相关,特别是在 DNA 序列重复位点上,后者又增加了精子 DNA 发生基因突变的可能性,并遗传给后代。

除上述指标,动物实验更便于观察和检测睾丸组织相关细胞和性激素水平的变化。Yoshida 等^[23]发现,暴露于柴油废气中的小鼠,睾丸间质细胞上黄体生成素(luteinizing hormone, LH)受体转录水平显著降低、间质细胞和生精细胞形态改变;同样条件下的大鼠,Watanabe^[22]发现其睾丸支持细胞数量减少($P < 0.05$)。关于激素的变化,Jeng 等^[24]已经证明,长期接触多环芳烃会导致血液睾酮水平下降,LH 水平上升,以上变化均有统计学意义;暴露于苯并(a)芘的大鼠,血液睾酮和 LH 变化同上^[28]。然而,Tsukue 等^[29]则观察到,暴露于不同浓度梯度柴油尾气的小鼠,血液睾酮和 LH 均较对照组显著升高,而这可能与副性腺(前列腺、精囊)的重量变化有关。另一组研究,同样暴露于柴油废气条件下,大鼠的雌激素和睾酮水平显著升高,LH 和卵泡刺激素则显著降低,此外,精母细胞和精子细胞间,变性细胞数量显著增加^[25]。近年,我国有学者发现,汽油尾气可使大鼠睾丸生精小管上皮细胞疏松、数量减少、生精小管内精子数量显著减少,附睾精子数减少、精子畸形率显著升高;分子水平上, $\alpha 6$ -整合素和 $\beta 1$ -整合素(鼠精原干细胞表面标记物)的 mRNA 和蛋白表达水平均显著降低^[30-31];另一方面,汽车尾气衍生的 PM_{2.5},可通过激活 ROS-MAPK-Nrf2 通路,诱导大鼠支持细胞凋亡、破坏血睾屏障、损伤其生育能力^[32]。

可见,不同形式空气污染在动物体内研究的结论,与流行病学在人群中所进行的研究结论基本一致,均给雄性生育能力带来不利影响。

3 环境污染影响男性不育的分子机制研究

近年,在空气污染对男性生育能力影响的发生机制研究中,环境、生物、医学等不同领域学者均进行了多角度深入探讨。本文将机制研究分为 4 类,然而,不同机制间也交互渗透,此处简要概述如下:

3.1 干扰内分泌

空气污染物,尤其是附着于 PM 上的多环芳烃,是具有雌激素、抗雌激素或抗雄激素活性的内分泌

干扰物^[33],多环芳烃通过结合雌激素受体或雄激素受体,发挥激动或拮抗作用;也可能进一步激活芳香烃受体下游通路,参与许多细胞过程,最终影响精子的生成、活力、形态等^[34]。

3.2 诱导产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)

大多数空气污染物(如 NO₂、PM)是 ROS 诱导剂,或者通过其(如 O₃ 或 PM)所含的重金属和多环芳烃,诱导 ROS 产生^[16,32,35]。虽然正常受精需要一定量的 ROS,而过量则会对精子造成损伤^[35];因为精子膜含有大量多不饱和脂肪酸,以维持胞膜流动性,使其对氧化应激高度敏感,然而,这些脂肪酸的过氧化作用会导致其流动性丧失、膜表面酶和离子通道活性降低,从而改变精子的活动能力和精卵融合能力。ROS 诱导的蛋白氧化,也可能通过分裂多肽链和聚合蛋白的积累,在精子分化的最后阶段,染色质重塑受损和精化不良,使精子功能改变。最后,ROS 可能引发导致细胞凋亡的连锁反应,尤其是通过改变线粒体膜的完整性。近年也有报道称,PM_{2.5}通过 PI3K/Akt 信号通路引发氧化应激,导致雄性大鼠生殖功能障碍^[36]。以上这些错误还可能同时或续惯发生、使损害叠加,最终导致精子数量、活性异常,影响男性生育能力^[35,37]。

3.3 血睾屏障破坏和 DNA 突变

多种环境污染物(如多氯联苯、二氯化铬等)均可引起睾丸免疫微环境变化,如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等致炎因子升高,NALP3 炎症小体形成,从而直接或间接破坏血睾屏障^[38-39];或通过诱导 ROS 的产生,经多种信号通路(如上述动物观察研究部分)引起血睾屏障损伤^[32,38];炎症微环境还可致精子 DNA 链断裂和基因突变,受精潜能下降,进而改变随后的胚胎发育^[2]。类似的,不同空气污染成分同时或先后使 DNA 位点遗传突变频率显著增高^[26],并增加细胞凋亡风险。其次,在生殖细胞中,一些空气污染物分子(尤其是 PM 中含有的多环芳烃)可通过共价键与 DNA 碱基结合,形成 DNA 加合物,从而改变基因表达^[24,40]。

3.4 表观遗传修饰

表观遗传修饰,如 DNA 甲基化的改变、RNA 和/或组蛋白修饰等,均可能在精子发育的不同阶段引起基因表达异常^[2]。暴露于交通相关空气污染的小鼠,其基因甲基化状态会发生变化^[41];长期暴露于对羟基苯甲酸丁酯,可致成年大鼠睾丸从有

丝分裂到减数分裂后 DNA 高甲基化^[42];PM_{2.5} 污染可影响线粒体(mt)DNA 甲基化^[43];附着于 PM 的重金属污染物影响体内多种 miRNAs 的表达水平,进而影响精子 RNA 的表达及其潜在功能,如依赖于靶向 FOXO1 的 miR-183/96/182 簇表达增加,均可诱发胎儿生长发育异常^[39,44];动物研究也表明,新生儿接触 PM 时,StAR(产生睾酮所必需的)蛋白 H3K14 乙酰化减少,降低了其精子数量和质量^[44]。可见,空气污染扰乱了参与不同表观遗传过程的细胞代谢物水平,更甚者认为,表观遗传学改变与精子发生失败有关^[2]。

4 小结

综上,尽管不同国家学者的研究中,空气污染物种类、生育能力相关检测指标并不完全一致,但所取得的结果基本一致,即空气污染可影响男性生育能力。通过机制研究,近年也有学者提出,维生素 C 和维生素 E 可通过减轻氧化应激损伤,部分恢复精子的发生^[32];如果联合限制热量摄入,可提高精子数量和质量^[45];姜黄素也可通过抗氧化作用,对苯并芘引起的精子运动和形态损伤具有保护作用^[46]。然而,对抗空气污染所致损伤的保护方法,虽然一定程度上奏效,但根本措施仍是保护环境、改善空气质量。

参考文献:

- [1] WHO. Ambient (outdoor) air pollution [M]. WHO: World Health Organization, 2018.
- [2] Vecoli C, Montano L, Andreassi MG. Environmental pollutants; genetic damage and epigenetic changes in male germ cells [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2016, 23(23): 23339-23348.
- [3] Rolland M, Le Moal J, Wagner V, et al. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26609 men close to general population between 1989 and 2005 in France [J]. Hum Reprod, 2013, 28(2): 462-470.
- [4] Auger J, Kunstmann JM, Czyzlik F, et al. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years [J]. N Engl J Med, 1995, 332(5): 281-285.
- [5] Deng Z, Chen F, Zhang M, et al. Association between air pollution and sperm quality: A systematic review and meta-analysis [J]. Environ Pollut, 2016, 208: 663-669.
- [6] Santi D, Magnani E, Michelangeli M, et al. Seasonal variation of semen parameters correlates with environmental temperature and air pollution: A big data analysis over 6 years [J]. Environ Pollut, 2018, 235: 806-813.
- [7] Bosco L, Notari T, Ruvolo G, et al. Sperm DNA fragmentation: An early and reliable marker of air pollution [J]. Environ Toxicol

- Pharmacol, 2018, 58: 243–249.
- [8] Lao XQ, Zhang Z, Lau AKH, et al. Exposure to ambient fine particulate matter and semen quality in Taiwan [J]. *Occup Environ Med*, 2018, 75(2): 148–154.
- [9] Wu L, Jin L, Shi T, et al. Association between ambient particulate matter exposure and semen quality in Wuhan, China [J]. *Environ Int*, 2017, 98: 219–228.
- [10] Guan Q, Chen S, Wang B, et al. Effects of particulate matter exposure on semen quality: A retrospective cohort study [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 193: 110319.
- [11] Zhou N, Cui Z, Yang S, et al. Air pollution and decreased semen quality: a comparative study of Chongqing urban and rural areas [J]. *Environ Pollut*, 2014, 187: 145–152.
- [12] Sokol RZ, Kraft P, Fowler IM, et al. Exposure to environmental ozone alters semen quality [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(3): 360–365.
- [13] Radwan M, Jurewicz J, Polanska K, et al. Exposure to ambient air pollution-does it affect semen quality and the level of reproductive hormones? [J]. *Ann Hum Biol*, 2016, 43(1): 50–56.
- [14] Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, et al. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108(9): 887–894.
- [15] Zhang G, Jiang F, Chen Q, et al. Associations of ambient air pollutant exposure with seminal plasma MDA, sperm mtDNA copy number, and mtDNA integrity [J]. *Environ Int*, 2020, 136: 105483.
- [16] Arbak P, Yavuz O, Bukan N, et al. Serum oxidant and antioxidant levels in diesel exposed toll collectors [J]. *J Occup Health*, 2004, 46(4): 281–288.
- [17] Guven A, Kayikci A, Cam K, et al. Alterations in semen parameters of toll collectors working at motorways: does diesel exposure induce detrimental effects on semen? [J]. *Andrologia*, 2008, 40(6): 346–351.
- [18] De Rosa M, Zarrilli S, Paesano L, et al. Traffic pollutants affect fertility in men [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(5): 1055–1061.
- [19] Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(10): 2776–2783.
- [20] Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, et al. The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2015, 56(1): 50–59.
- [21] Mima M, Greenwald D, Ohlander S. Environmental toxins and male fertility [J]. *Curr Urol Rep*, 2018, 19(7): 50.
- [22] Watanabe N. Decreased number of sperms and Sertoli cells in mature rats exposed to diesel exhaust as fetuses [J]. *Toxicol Lett*, 2005, 155(1): 51–58.
- [23] Yoshida S, Sagai M, Oshio S, et al. Exposure to diesel exhaust affects the male reproductive system of mice [J]. *Int J Androl*, 1999, 22(5): 307–315.
- [24] Jeng HA, Yu L. Alteration of sperm quality and hormone levels by polycyclic aromatic hydrocarbons on airborne particulate particles [J]. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2008, 43(7): 675–681.
- [25] Watanabe N, Oonuki Y. Inhalation of diesel engine exhaust affects spermatogenesis in growing male rats [J]. *Environ Health Perspect*, 1999, 107(7): 539–544.
- [26] Somers CM, Yauk CL, White PA, et al. Air pollution induces heritable DNA mutations [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(25): 15904–15907.
- [27] Yauk C, Polyzos A, Rowan-Carroll A, et al. Germ-line mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(2): 605–610.
- [28] Inyang F. Disruption of testicular steroidogenesis and epididymal function by inhaled benzo(a) pyrene [J]. *Reprod Toxicol*, 2003, 17(5): 527–537.
- [29] Tsukue N, Toda N, Tsubone H, et al. Diesel exhaust (DE) affects the regulation of testicular function in male Fischer 344 rats [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2001, 63(2): 115–126.
- [30] 罗连民. 汽车尾气损伤大鼠生殖功能及其机制研究 [D]. 广州: 广州医科大学, 2018.
- [31] Luo L, Li E, Zhao S, et al. Gasoline exhaust damages spermatogenesis through downregulating $\alpha 6$ - integrin and $\beta 1$ - integrin in the rat model [J]. *Andrologia*, 2018, 50(7): e13045.
- [32] Liu B, Shen LJ, Zhao TX, et al. Automobile exhaust-derived PM_{2.5} induces blood-testis barrier damage through ROS-MAPK-Nrf2 pathway in sertoli cells of rats [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 189: 110053.
- [33] Oh SM, Ryu BT, Chung KH. Identification of estrogenic and antiestrogenic activities of respirable diesel exhaust particles by bioassay-directed fractionation [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(1): 75–82.
- [34] Barouki R, Aggerbeck M, Aggerbeck L, et al. The aryl hydrocarbon receptor system [J]. *Drug Metab Pers Ther*, 2012, 27(1): 3–8.
- [35] Aitken RJ. Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage [J]. *Mol Reprod Dev*, 2017, 84(10): 1039–1052.
- [36] Cao XN, Yan C, Liu DY, et al. Fine particulate matter leads to reproductive impairment in male rats by overexpressing phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 237(3): 181–190.
- [37] Moazamian R, Polhemus A, Connaughton H, et al. Oxidative stress and human spermatozoa: diagnostic and functional significance of aldehydes generated as a result of lipid peroxidation [J]. *Mol Hum Reprod*, 2015, 21(6): 502–515.
- [38] Selvaraju V, Baskaran S, Agarwal A, et al. Environmental contaminants and male infertility: Effects and mechanisms [J]. *Andrologia*, 2021, 53(1): e13646.
- [39] Zhou L, Su X, Li B, et al. PM_{2.5} exposure impairs sperm quality through testicular damage dependent on NALP3 inflammasome and miR-183/96/182 cluster targeting FOXO1 in

- mouse [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 169: 551-563.
- [40] Jeng HA, Pan CH, Chao MR, et al. Sperm DNA oxidative damage and DNA adducts [J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2015, 794: 75-82.
- [41] Ding R, Jin Y, Liu X, et al. Characteristics of DNA methylation changes induced by traffic-related air pollution [J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2016, 796: 46-53.
- [42] Park C, Nah W, Lee J, et al. Butyl paraben-induced changes in DNA methylation in rat epididymal spermatozoa [J]. *Andrologia*, 2012, 44: 187-193.
- [43] Byun HM, Colicino E, Trevisi L, et al. Effects of air pollution and blood mitochondrial DNA methylation on markers of heart rate variability [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(4): e003218.
- [44] Shukla A, Bunkar N, Kumar R, et al. Air pollution associated epigenetic modifications: Transgenerational inheritance and underlying molecular mechanisms [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 656: 760-777.
- [45] Vahidinia A, Rahbar AR, Shakoobi Mahmoodabadi MM. Effect of astaxanthin, vitamin E, and vitamin C in combination with calorie restriction on sperm quality and quantity in male rats [J]. *J Diet Suppl*, 2017, 14(3): 252-263.
- [46] Seymen CM, Kaplanoglu I, Gülnur T, et al. The possible protective effects of curcumin in the case of benzo (a) pyrene administration on rat sperm motility and morphology [J]. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2020, 12(2): 241-250.

[收稿日期]2021-06-02

(上接第 90 页)

- [5] Zhang QS, Heng Y, Mou Z, et al. Reassessment of subacute MPTP treated mice as animal model of Parkinson's disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(10): 1317-1328.
- [6] Tao H, Liu Y, Hou Y. miRNA-384-5p regulates the progression of Parkinson's disease by targeting SIRT1 in mice and SHSY5Y cell [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(2): 441-450.
- [7] 蒙健林, 梁健芬, 张兴博, 等. 帕金森病实验动物模型的研究进展及评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(3): 399-404.
- [8] Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP [J]. *Cell Tissue Res*, 2004, 318(1): 215-224.
- [9] Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Animal models of Parkinson's disease [J]. *Bioessays*, 2002, 24(4): 308-318.
- [10] Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) [J]. *J Neurol*, 2002, 249(3): 1-5.
- [11] Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, et al. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983, 80(14): 4546-4550.
- [12] Melrose HL, Lincoln SJ, Tyndall GM, et al. Parkinson's disease: a rethink of rodent models [J]. *Exp Brain Res*, 2006, 173(2): 196-204.
- [13] Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(12): 1301-1306.
- [14] Gubellini P, Kachidian P. Animal models of Parkinson's disease: An updated overview [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2015, 171(11): 750-761.
- [15] Nisticò R, Mehdawy B, Piccirilli S, et al. Paraquat- and rotenone-induced models of Parkinson's disease [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(2): 313-322.
- [16] Songin M, Ossowska K, Kuter K, et al. Alteration of GSK-3 β in the hippocampus and other brain structures after chronic paraquat administration in rats [J]. *Folia Neuropathol*, 2011, 49(4): 319-327.
- [17] McNaught KS, Olanow CW. Proteolytic stress: a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. [J]. *Ann Neurol* 2003, 53(3): S73-S86.
- [18] Chung KK, Dawson VL, Dawson TM. The role of the ubiquitin-proteasomal pathway in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders [J]. *Trends Neurosci*, 2001, 24(11): S7-S14.
- [19] Kikuchi S, Shinpo K, Tsuji S, et al. Effect of proteasome inhibitor on cultured mesencephalic dopaminergic neurons [J]. *Brain Res*, 2003, 964(2): 228-236.
- [20] McNaught KS, Olanow CW. Proteasome inhibitor-induced model of Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(2): 243-247.
- [21] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models [J]. *Neuron*, 2003, 39(6): 889-909.
- [22] McCann H, Stevens CH, Cartwright H, et al. α -synucleinopathy phenotypes [J]. *Parkinsonism relat disord*, 2014, 20(1): S62-S67.
- [23] Zhu Y, Zhang J, Zeng Y. Overview of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(4): 350-358.
- [24] Bové J, Zhou C, Jackson-Lewis V, et al. Proteasome inhibition and Parkinson's disease modeling [J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(2): 260-264.
- [25] Bukhatwa S, Zeng BY, Rose S, et al. The effects of dose and route of administration of PSI on behavioural and biochemical indices of neuronal degeneration in the rat brain [J]. *Brain Res*, 2010, 1354: 236-242.

[收稿日期]2021-07-27