

砷的生殖毒性研究

殷帼英¹, 曹德庆², 李耀妍¹, 刘娟³, 汤乃军¹, 张强¹

(1. 天津医科大学公共卫生学院, 天津 300070;
2. 天津医科大学公共卫生学院预防医学实验教学中心, 天津 300070;
3. 天津医科大学图书馆, 天津 300070)

摘要: 砷导致的生殖系统毒性已引起越来越多的关注, 流行病学资料和动物实验均证实了砷对暴露者的生殖毒性作用。本文从生殖细胞、胚胎及激素水平的变化等方面分析总结近几年砷导致的人类及动物生殖毒性研究, 包括砷暴露造成的精子数量及活力下降、精子畸形增加、睾丸组织结构受损、睾酮及黄体生成素等激素水平改变, 以及母亲孕期砷暴露造成的流产、畸形、死胎及低出生体重儿等生殖毒性作用, 从而能够对砷的生殖毒性效应有更深入的了解, 为今后砷生殖毒性研究的开展奠定理论基础。

关键词: 毒理学; 砷; 综述; 生殖细胞毒性; 胚胎毒性; 激素水平

中图分类号: R114 文献标识码: A 文章编号: 1674-2850(2017)17-1892-08

Study on reproductive toxicity of arsenic

YIN Guoying¹, CAO Deqing², LI Yaoyan¹, LIU Juan³, TANG Naijun¹, ZHANG Qiang¹

(1. School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;
2. Center Laboratory of Preventive Medicine, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;
3. Library of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract: Arsenic-induced reproductive system toxicity has attracted more and more attention. The study of epidemiological data and animal experiments have confirmed the effect of arsenic reproductive toxicity on exposure persons. This paper summarizes the arsenic-induced human and animal reproductive toxicity studies in recent years from the aspects of changes in germ cells, embryos and hormones, including decreased sperm counts and viability, increased sperm deformity, impaired testicular tissue structure, changed testosterone and luteinizing hormone levels, and miscarriage, deformity, stillbirth and low birth weight and other reproductive effects of children caused by maternal arsenic exposure, laying a theoretical foundation for the future study of arsenic reproductive toxicity.

Key words: toxicology; arsenic; review; germ cell toxicity; embryo toxicity; hormone level

0 引言

砷在自然界广泛存在, 已经成为影响人们身体健康的重要因素之一。自然界已发现的砷矿物共有数百种, 但以三价砷和五价砷为主。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 指出, 砷含量低于 10 $\mu\text{g/L}$ 对人体是安全的^[1]。砷常通过含砷农药杀虫剂的使用、污水灌溉及工厂废弃物排放等途径进入自然环境中, 通过食物链进入动物和人体, 最终对人体健康造成损害。流行病学资料及动物实验等研究显

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (81302390); 高等学校博士学科点专项科研基金 (新教师基金) (20131202120020); 中国博士后科学基金 (2014M551034)

作者简介: 殷帼英 (1990—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 职业与环境医学

通信联系人: 张强, 副教授, 主要研究方向: 环境砷污染及其健康效应. E-mail: qiangzhang@tmu.edu.cn

示，砷不仅能引起心血管系统、呼吸系统及泌尿系统等疾病，还可造成生殖毒性作用：生殖细胞受损、激素水平调节紊乱及胚胎毒性等^[2-3]。砷毒性作用强弱与暴露方式、剂量和时间有关^[4]。本文从生殖细胞、胚胎及激素水平变化等方面分别总结了砷对人类及动物的生殖毒性作用，并分析了维生素 C、维生素 E、百里香醌、二烯丙基三硫化物（DATS）及高蛋白饮食等对砷毒性的影响。

1 砷对生殖细胞的影响

1.1 砷对人类生殖细胞的影响

越来越多的研究表明，砷可对人体健康造成很大的影响：精子数量减少、精子活力减弱、精子畸形率增加及精液异常等，而且也可造成出生缺陷及生长发育疾病增加等不良后果^[5]。XU 等^[6]对环境砷暴露对男性精子质量的影响进行了研究，对 96 名不育男性患者进行问卷调查和精液质量分析后得出，砷的代谢产物多为一甲基砷（monomethylarsinic, MMA）和二甲基砷（dimethylarsinic, DMA），而砷甜菜碱（arsenobetaine, AsB）较少。此外，DMA 浓度的升高可能与精子浓度的降低有关，吸烟者体内 MMA 浓度较非吸烟者低。也有研究表明，吸烟可提高体内砷代谢产物水平^[7]。

SENGUPTA 等^[8]研究重金属砷、镉富集地区男性不育症患者的精子及精液成分变化时，根据 WHO 标准将精子浓度小于 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 者（少精子症和无精子症）列为病例组，将精子浓度大于 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 、无器质性病变、结婚 1~2 年并育有一个子代的男性列为对照组，研究发现精子数量与重金属浓度呈负相关，精子相关参数发生变化后将降低精液中果糖、酸性磷酸酶及中性 α -葡萄糖苷酶等附属生殖腺体标记物的表达，与对照组相比，低渗肿胀、顶体反应及核染色体去凝集等精子功能参数也发生异常。砷等重金属不仅可改变精子功能而且可抑制精液中相关酶的活性。WANG 等^[9]通过液相色谱-电感耦合等离子体质谱定量测定 5 种尿砷：五价砷酸盐[Asi(V)]、三价亚砷酸盐[Asi(III)]、甲基化至单甲基砷酸[MMA(V)]、二甲基砷酸[DMA(V)]及 AsB，同时测量精液质量、精子浓度、总运动能力和进行性运动能力，研究发现低水平砷暴露与不明原因的男性不育症之间存在正相关的关系。

1.2 砷对动物生殖细胞的影响

现已有多项研究表明，砷可通过饮水或腹腔注射等方式对生殖细胞造成影响，急慢性砷暴露可造成雄性生殖功能受损、精子生成受抑制和睾丸及其他附属生殖器的重量下降等^[10]。KESARI 等^[11]根据人类参考砷浓度分成 4 种剂量（最低 $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、最高 $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ）给瑞士白化小鼠染毒，结果发现染毒组精子头部畸形率均有明显增加，甚至人类参考标准砷浓度剂量组（ $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ）的精子头部畸形率也增高，而且各染毒剂量组精子数量也明显减少，有明显的剂量反应关系。PANT 等^[12]给小鼠饮含亚砷酸钠水 35 d 后，高剂量组（ $533.90 \mu\text{mol/L}$ ）可观察到精子数量和活力的下降及精子畸形率的升高。KAUSHAL 等^[13]给 Wistar 大鼠从出生后 1~14 d 用 1.5 mg/kg 亚砷酸钠腹腔注射染毒后，在出生后第 15, 21, 50 天时摘取睾丸进行观察分析，研究发现输精管发生形态学改变且伴随发生生精细胞退化分解、精子畸形率增加和精子数量减少，同时电子显微镜下可发现线粒体异常、精原细胞和精母细胞凋亡增加。这些现象均为生命早期砷暴露对大鼠睾丸造成的长期损害作用提供了依据。

FERREIRA 等^[14]为研究砷对雄鼠生殖功能的损伤作用，对 7 周龄的小鼠以 7.5 mg/kg 染毒 35 d，处死一组染毒小鼠、另一组染毒小鼠则换成蒸馏水继续喂养 35 d，以观察砷导致的精子毒性作用及生精细胞的恢复能力。研究发现，染毒组小鼠睾丸脏器系数降低、管径减小、精子活力和生存能力降低、精子畸形率增加以及明显的组织病理学改变，如未成熟精子细胞脱落等。在蒸馏水继续喂养一个生精周期后，精子活力恢复至正常水平，但是增加的精子畸形率尚未恢复，同时还发现顶体完整率降低。关于氧化应

激参数, 染毒组小鼠硒依赖谷胱甘肽过氧化物酶活性降低且继续喂养后未见恢复, 但是同期染毒组小鼠的整体谷胱甘肽过氧化物酶活性增高。LI 等^[15]针对慢性砷暴露引起 Y 染色体上 *Ddx3y* 基因的表达受抑制而引起生殖功能受损的机制进行研究, 结果显示染毒组小鼠睾丸及附睾重量下降、精子活力和生精上皮细胞中第 VII 阶段的细胞数量降低、精子畸形率增加及组织病理学改变等。与对照组相比, 染毒组小鼠睾丸和附睾组织 Y 染色体上 *Ddx3y* 基因的表达下降。因此, *Ddx3y* 可能是砷的重要靶基因, 砷暴露使 *Ddx3y* 表达受抑制可能会导致雄性生殖系统毒性。

PACHNANDA 等^[16]以 1, 2, 3 mg/kg 砷酸钠给大鼠染毒 30 d 后发现, 染毒组睾丸重量下降、睾丸组织结构发生变化且有明显的剂量反应关系, 输精管结构破坏导致精子生成障碍; 此外, 输精管腔内精子细胞缺乏, 填充着部分细胞残骸, 睾丸支持细胞和睾丸间质细胞被破坏。伴随着睾丸结构的改变, 实验动物的生育能力降低, 在停止砷染毒 30 d 后, 可发现低剂量组部分小鼠仍存在生育能力。除此之外, SANGHAMITRA 等^[17]在观察到输精管直径缩小的同时还发现精子生成各阶段生殖细胞(间歇期精母细胞与粗线期精母细胞等)的数量减少, 睾丸间质细胞脱落有所增加, 并观察到输精管基底膜增厚、睾丸支持细胞增多、血管塌陷及睾丸萎缩等砷毒性作用^[18]。有研究显示砷暴露导致的雄性生殖能力障碍主要是通过破坏类固醇的生成而造成的, ALAMDAR 等^[19]研究了小鼠 Leydig 细胞(MLTC-1)中组蛋白 H3 赖氨酸 9 (H3K9) 甲基化改变在砷暴露引起的类固醇发生障碍中的作用。研究结果表明, 3 β -羟基类固醇脱氢酶(3 β -HSD)的 mRNA 和蛋白表达水平均显著上调, 而其他涉及类固醇发生的关键基因下调; 此外, 砷暴露显著降低 MLTC-1 细胞中组蛋白 H3K9 二甲基化和三甲基化(H3K9me2/3)水平; 砷暴露通过抑制 H3K9me2/3 状态诱导 3 β -HSD 上调, 被认为是 MLTC-1 细胞中类固醇发生障碍的补偿机制。HUANG 等^[20]的研究结果表明, 砷暴露可降低睾酮水平及大鼠的精子质量, 通过进行综合蛋白质组学和代谢组学分析发现, 70 种蛋白(36 种上调、34 种下调)和 13 个代谢物(8 个增加、5 个减少)的表达水平发生明显改变, 其中 19 种蛋白质和 2 个代谢物与男性生殖系统发育和功能特异性相关, 包括精子发生、精子功能和受精及生殖力等; 同时发现砷暴露通过雄性生殖相关蛋白和代谢物的异常调节而损伤精子发生和受精, 这可能是由 ERK/AKT/NF- κ B 依赖性信号通路介导的。这些研究均为了解砷暴露引起的男性生殖能力损伤的机制提供了理论依据。

随着砷造成的生殖毒性效应逐渐明确, 关于缓解砷毒性效应的研究愈来愈多。LIN 等^[21]对公鸭染砷后发现, 经 1.2 μ g/L 三价砷处理后, 精子活动力、精子数量及受精率下降, 睾丸组织中脂质过氧化物浓度升高。同时研究还指出, 维生素 C 能够缓解砷造成的毒性效应。ZUBAIR 等^[22]对雄兔进行 10 mg/kg 亚砷酸钠染毒后, 与对照组相比, 睾丸重量、精子数量、精子活力、精子生存能力、组织形态及精子低渗肿胀实验评分均有明显下降, 但雄兔体重没有明显的组间差异。同时, 该研究还进行了单独维生素 E 处理及维生素 E 与砷共同作用的实验, 结果表明维生素 E 可以缓解亚砷酸钠对雄兔造成的睾丸重量及精子相关指标的损伤作用。而 MOMENI 等^[23]的研究除了发现砷能引起精子数量、活力及生存能力降低外, 还发现砷对精子 DNA 完整性和精蛋白暂无影响, 维生素 E 能抵消砷造成的精子损伤作用。此外, 与对照组及维生素 E 和砷共同处理组相比, 单纯维生素 E 处理组的精子生存能力和精子活力提高。维生素 E 还能增大输精管直径, 亦能抵消砷对输精管的毒性作用^[24]。百里香醌是栽培黑种草籽油的重要组成成分, 常作为抗氧化剂和抗炎药物。现研究发现, 百里香醌可减弱砷导致的精液睾酮减少、睾丸谷胱甘肽减少, 降低砷作用的睾丸脂质过氧化物及氮氧化物水平; 此外, 百里香醌还可缓解砷引起的睾丸组织损伤及降低砷导致的睾丸组织中氮氧化物酶和半胱天冬酶-3 的表达^[25]。PRABU 等^[26]在研究二烯丙基三硫化物(DATS)是否对砷导致的大鼠睾丸氧化应激反应有保护效应时指出, DATS 可保护机体对抗砷引起的生

殖器官重量及精子数量下降，恢复血浆中激素、抗氧化物酶、非抗氧化物酶和 ATP 酶水平以维持睾丸器官的正常组织结构。此外，MUKHERJEE 等^[27]研究了高蛋白饮食对砷造成的生殖毒性的缓解作用，结果显示高蛋白饮食（每 100 mg 食物中含 37 mg 豌豆和 9 mg 酪蛋白）可改善砷造成的精子数量、活力及生存能力降低等指标变化和生殖器官的组织形态学改变等。

2 砷对胚胎发育的影响

2.1 砷对人类胚胎发育的影响

越来越多的研究证实，砷可以通过胎盘屏障，高浓度含砷饮用水（ $>10 \mu\text{g/L}$ ）会增加自然流产、死胎、早产儿、低出生体重儿以及新生儿死亡的风险。而 BLOOM 等^[28]在罗马尼亚地区的病例对照研究表明，低剂量含砷饮用水与孕妇自然流产率没有明显关系。流行病学资料显示，宫内或生命早期砷暴露会对健康造成深远影响，不仅会引起癌症、心血管疾病及呼吸系统疾病死亡率的增加^[29]，而且会产生不良妊娠结果，如流产、死胎及生长发育受限等^[30]。同时孕期砷暴露还可引起母亲出现恶心呕吐和腹部夹压感，个别砷暴露水平可能会引起感冒头疼、感染及脚踝肿胀等不适感^[31]。

研究表明，宫内砷暴露可导致脐带血蛋白表达及胎盘免疫标记物发生改变：肿瘤相关因子 TNF、生长发育增殖相关的 TGF- β 、促细胞分裂蛋白激酶 MAPK、炎症信号通路相关因子 NF- κB 和 ERK1/2 等均与砷暴露导致的相关蛋白变化有关^[32]。此外，宫内砷暴露还会改变胎儿免疫系统，使免疫系统调节异常，研究表明砷暴露水平与 CD45RA⁺、CD4⁺、脐带血 CD69⁺及 T 细胞数量成负相关，与 CD69⁻、CD294⁺细胞数量及 IL-1 β 的表达成正相关^[33]。此外，早期宫内砷暴露会引起脐带血内 Leptin 浓度升高，对早生命早期生长发育产生潜在影响^[34]。CHOU 等^[35]对台湾地区 299 对孕妇-新生儿进行母亲砷暴露、氧化应激反应及 DNA 甲基化损伤与新生儿健康状况关系的队列研究中指出，母亲体内砷浓度和 N⁷-MeG（与新生儿身长有关）升高可引起新生儿不良出生的结果并伴随 1 min 内 Apgar 评分降低。且研究表明，对于砷暴露引起的 DNA 损伤，N⁷-MeG 比 8-oxodG 更加敏感。REMY 等^[36]采集了砷暴露区 183 名新生儿脐带血以研究砷与出生相关指标的关系及机制，结果显示砷剂量越高，新生儿体重越轻，且与 sFLT1 的表达有关。sFLT1 与血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的膜受体竞争结合 VEGF，起着天然的内源性血管生成抑制剂的作用，阻断了 VEGF 促血管生成的信号转导通路，从而抑制 VEGF 诱导血管生成的生物活性。砷暴露导致的 sFLT1 表达增多使胎盘血管形成受抑制，胎儿营养及生长受限制，新生儿体重相应降低。FEI 等^[37]对 133 名孕妇尿砷含量与胎盘基因表达及新生儿出生体重的关系进行检测分析后指出，胎盘中砷通路蛋白 AQP9 的表达与调控婴儿出生体重的磷脂酶 ENPP2 的表达成负相关关系，而且当 ENPP2 表达增加 10%时婴儿出生体重增加 27 g。同时，相关研究表明砷通路蛋白 AQP9 可增强砷对胚胎组织的毒性作用^[38]，但是砷暴露通过 AQP9 和 ENPP2 调控新生儿出生体重的具体分子生物学机制尚不明确，需要进一步研究证实。

WU 等^[39]对土壤中砷等 15 种化学元素进行检测并与婴儿出生缺陷关联分析后指出，农田土壤中砷水平与出生缺陷有关联，证实了砷是一种致畸剂，具体致畸机制有待进一步调查研究。GELMANN 等^[40]分析了低出生体重、井水、尿中砷及其代谢产物和足趾甲中砷含量的关系，研究发现与正常出生体重儿相比，低出生体重儿的母亲尿中砷含量大于 $9 \mu\text{g/L}$ （ $P=0.019$ ），且尿中砷及砷代谢产物浓度、足趾甲中砷含量及二次甲基化率明显升高（ $P<0.001$ ），即砷及其代谢产物可损害胎儿的正常生长发育，导致砷暴露母亲的新生儿体重降低。

2.2 砷对动物胚胎发育的影响

无机砷作为一种环境污染物具有多种毒性效应, 砷在体内以无毒有机砷化合物的形式存在, 但是自然界中含有的无机砷可对动物机体造成影响。DESESSO^[41]在关于最新致畸物——无机砷的报道中指出, 只有经静脉或腹腔注射砷的动物才出现胚胎发育畸形, 其他经口饮用或吸入砷的方式, 甚至是最大致死剂量砷染毒均未造成砷相关的胚胎畸形。NAVARRO等^[42]在研究砷对小鼠减数分裂期、胚胎发育期以及细胞凋亡的影响时, 在两周内, 每2 d给6周大的CD-1小鼠注射0, 8, 16 mg/kg的亚砷酸钠, 与对照组相比, 发现染毒组纺锤体断裂与染色体不重合等卵母细胞减数分裂异常的现象增多, 受精卵卵裂、桑椹胚及囊胚形成受抑制, 细胞凋亡增加, 胚胎成活率受影响。YU等^[43]则进一步研究了砷毒性的跨代遗传效应, 在这项研究中, 通过培养亚砷酸盐暴露的6代(F0~F5)秀丽隐杆线虫研究砷暴露的跨代生殖毒性, 在F0代亚砷酸盐暴露下, 秀丽隐杆线虫的胚胎明显减小, 即使在饮食中除去亚砷酸盐后, 后代(F1~F5)也能观察到同样的变化; 同时观察到F0代H3K4me2脱甲基酶LSD/KDM1、*spr-5*的mRNA水平显著降低, 在F1~F3代中, *spr-5*的mRNA水平也显著降低, 母体亚砷酸盐暴露会引起秀丽隐杆线虫的跨代遗传效应, 这可能与H3K4二甲基化作用和*spr-5*下调有关。

3 砷对性激素水平的影响

研究表明, 砷不仅可以造成生殖细胞损伤和胚胎毒性作用, 还可以作为一种环境内分泌干扰物, 影响垂体-性腺轴的调节, 使睾酮和促性腺激素水平降低^[44]。研究表明, 高砷水平可以通过提高糖皮质激素的血浆水平抑制促性腺激素细胞对GnRH的敏感性以及促性腺激素的分泌, 这些均会影响雄性生殖功能, 导致精子数量、精子活力和运动性的降低^[45]。SARKAR等^[46]以4, 5, 6 mg/kg亚砷酸钠给Wistar大鼠灌胃26 d后发现砷可降低大鼠体内睾酮、黄体生成素和促卵泡生成素水平, 并抑制精子生成, 降低睾丸及附属生殖器重量。经过砷处理后, 血浆中促卵泡生成素、睾酮及黄体生成素水平较对照组有明显降低, 而且砷和维生素E共同处理后发现, 维生素E能改善砷效应并使性激素水平有所修复^[22]。ALI等^[47]为研究砷对雄性生殖系统的影响, 分别以3 mg/kg和4 mg/kg给小鼠染毒8周, 在第2, 4, 6, 8周检测精子质量(数量和活力)和精液中睾酮、黄体生成素等激素的水平, 结果发现精子数量和活力降低、睾酮浓度下降及黄体生成素分泌异常, 黄体生成素分泌异常可导致睾酮生成通路被抑制, 进而影响睾丸功能, 导致雄性不育。

此外, 关于亚砷酸钠对F1代雄鼠体内类固醇合成酶的影响, REDDY等^[48]研究发现, 砷染毒组类固醇合成酶(3 β 类固醇脱氢酶和17 β 类固醇脱氢酶)活性降低, 由垂体-睾丸轴调控的睾酮水平降低伴随卵泡刺激素水平升高, 生命早期砷暴露会对雄性生殖系统造成损伤, 而且在胚胎期及哺乳期砷暴露对子代生殖系统也存在潜在的毒性作用。CELINO等^[49]用5-溴-2-脱氧尿苷免疫组织化学法检测到砷染毒组人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)诱导的生殖细胞增殖受砷抑制, 且有剂量反应关系; 时间分辨荧光免疫分析显示, 砷可抑制睾丸内HCG诱导的11-KT类固醇激素、孕酮以及3 β 类固醇脱氢酶的合成; 末端标记法显示, 高浓度砷(100 μ mol/L)可造成生殖细胞凋亡增加; 8-羟基-2-脱氧鸟嘌呤核苷酸(8-OHdG)免疫组织化学法检测到砷可引起氧化应激DNA损伤增加, 且与砷浓度有明显剂量反应关系。研究表明, 低剂量砷可通过抑制类固醇激素的合成来抑制精子的生成, 而高剂量砷则通过氧化应激反应调节生殖细胞的凋亡。JANA等^[44]研究发现, 砷在导致睾丸重量、附睾精子数量、血中卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)及睾酮等激素浓度、山梨醇脱氢酶与类固醇脱氢酶水平等降低的同时, 还可引起酸性磷酸酶、碱性磷酸酶及乳酸盐脱氢酶水平的升高。结果表明, 砷可通过影

响垂体促性腺激素的分泌来引起雄性生殖毒性，故研究提出使用雌激素疗法治疗砷毒性作用。

砷还可通过改变雌鼠性激素水平造成卵巢与子宫等生殖器官损伤，影响神经内分泌系统的正常功能^[50]。ISLAM 等^[51]研究了砷对雌性黑色孟加拉山羊血液学和生殖系统组织结构的影响，结果发现砷染毒组淋巴细胞数量降低，但中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞数增加。对卵巢、输卵管、子宫、宫颈和阴道进行病理组织学检查发现，卵巢滤泡细胞出现退化现象，且滤泡周围基质增厚；输卵管可见黏膜层皱褶减少和肌层增厚；子宫内膜腺体数量和尺寸均有所降低，黏膜细胞也出现退化；阴道黏膜和结缔组织增生；宫颈可见隐窝缩短、宫颈上皮腺体增厚等。

4 结论与展望

砷作为一种环境内分泌干扰物，其结构与内源性激素类似，可干扰体内激素的正常转运或代谢，对生殖系统造成损伤：精子数量和质量下降，导致雄性乳腺癌、隐睾病、雌性流产、子宫内膜异位症、月经紊乱甚至不孕不育等疾病^[52]。流行病学资料和动物实验均表明，通过饮水或腹腔注射等方式接触砷可引起生殖细胞数量、活力及生存能力的下降，精子畸形增加，睾丸质量降低，睾丸间质细胞与支持细胞破坏，睾酮及黄体生成素等激素水平改变，母亲孕期和/或哺乳期接触砷可造成流产、畸形、死胎及低出生体重儿等，生命早期砷暴露对后期生长发育也会造成易患病率增加等潜在影响。现在砷对人类及动物亲代生殖系统毒性作用及机制研究已较为明确，但砷对 F1 代及后代的生殖系统及其他系统指标的影响作用研究较少，需要进一步研究探讨。在未来的研究中，应更加关注于生命早期的砷暴露对成年期疾病效应的影响，可从人群流行病学调查和相关动物实验研究等方面进行探讨研究，从而为砷生殖毒性作用机制研究提供理论依据。

[参考文献] (References)

- [1] BAILEY K, FRY R C. Long-term health consequences of prenatal arsenic exposure: links to the genome and the epigenome[J]. *Rev. Environ. Health*, 2014, 29(1-2): 9-12.
- [2] HEMALATHA P, REDDY A G, REDDY Y R, et al. A study on arsenic-induced toxicity in rats[J]. *J. Chem. Pharm. Res.*, 2012, 4(10): 4459-4461.
- [3] KIM Y J, KIM J M. Arsenic toxicity in male reproduction and development[J]. *Dev. Reprod.*, 2015, 19(4): 167-180.
- [4] GANDHI D N, KUMAR R. Arsenic toxicity and neurobehaviors-a review[J]. *Innpharmacotherapy Com.*, 2013, 1(1): 1-15.
- [5] WEBB E, BUSHKIN-BEDIENT S, CHENG A, et al. Developmental and reproductive effects of chemicals associated with unconventional oil and natural gas operations[J]. *Rev. Environ. Health*, 2014, 29(4): 307-318.
- [6] XU W, BAO H, LIU F, et al. Environmental exposure to arsenic may reduce human semen quality: associations derived from a Chinese cross-sectional study[J]. *Environ. Health*, 2012, 11(1): 46.
- [7] LINDBERG A L, GOESSLER W, GURZAU E, et al. Arsenic exposure in Hungary, Romania and Slovakia[J]. *J. Environ. Monit.*, 2006, 8(1): 203-208.
- [8] SENGUPTA M, DEB I, SHARMA G D, et al. Human sperm and other seminal constituents in male infertile patients from arsenic and cadmium rich areas of Southern Assam[J]. *Syst. Biol. Reprod. Med.*, 2013, 59(4): 199-209.
- [9] WANG X, ZHANG J, XU W, et al. Low-level environmental arsenic exposure correlates with unexplained male infertility risk[J]. *Sci. Total. Environ.*, 2016, 571: 307-313.
- [10] PANT N, MURTHY R C, SRIVASTAVA S P. Male reproductive toxicity of sodium arsenite in mice[J]. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2004, 23(8): 399-403.
- [11] KESARI V P, KUMAR A, KHAN P K. Induction of sperm impairments in mice as a sensitive biomarker of arsenic toxicity[J]. *Environ. Monit. Assess.*, 2014, 186(5): 3115-3121.

- [12] PANT N, KUMAR R, MURTHY R C, et al. Male reproductive effect of arsenic in mice[J]. *Biometals*, 2001, 14(2): 113-117.
- [13] KAUSHAL P, DHAR P, SHIVAPRASAD S M, et al. Postnatal exposure to sodium arsenite (NaAsO₂) induces long lasting effects in rat testes[J]. *Toxicol. Int.*, 2012, 19(2): 215-222.
- [14] FERREIRA M, MATOS R C, OLIVEIRA H, et al. Impairment of mice spermatogenesis by sodium arsenite[J]. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2012, 31(3): 290-302.
- [15] LI Y, WANG M, PIAO F, et al. Subchronic exposure to arsenic inhibits spermatogenesis and downregulates the expression of *Ddx3y* in testis and epididymis of mice[J]. *Toxicol. Sci.*, 2012, 128(2): 482-489.
- [16] PACHNANDA R, SINGH S P. Histopathological alterations in testicular tissue of male rats exposed to arsenic[J]. *J. Appl. Nat. Sci.*, 2012, 4(2): 247-251.
- [17] SANGHAMITRA S, HAZRA J, UPADHYAY S N, et al. Arsenic induced toxicity on testicular tissue of mice[J]. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 2008, 52(1): 84-90.
- [18] AHMAD I, HUSSAIN T, AKTHAR K M. Arsenic induced microscopic changes in rat testis[J]. *Professional Med. J.*, 2008, 15(2): 287-291.
- [19] ALAMDAR A, XI G, HUANG Q, et al. Arsenic activates the expression of 3beta-HSD in mouse Leydig cells through repression of histone H3K9 methylation[J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2017, 326: 7-14.
- [20] HUANG Q, LUO L, ALAMDAR A, et al. Integrated proteomics and metabolomics analysis of rat testis: mechanism of arsenic-induced male reproductive toxicity[J]. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 32518.
- [21] LIN C C, HUANG C C, CHEN M C, et al. Arsenic toxicity on duck spermatozoa and the ameliorating effect of L-ascorbic acid[J]. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.*, 2002, 15(1): 19-25.
- [22] ZUBAIR M, AHMAD M, AHMAD N, et al. Toxic effects of arsenic on reproductive functions of male rabbit and their amelioration with vitamin E[J]. *Global Veterinaria*, 2014, 12(2): 213-218.
- [23] MOMENI H R, ESKANDARI N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats[J]. *Iran. J. Reprod. Med.*, 2012, 10(3): 249-256.
- [24] MOMENI H R, ORYAN S, ESKANDARI N. Effect of vitamin E on sperm number and testis histopathology of sodium arsenite-treated rats[J]. *Reprod. Biol.*, 2012, 12(2): 171-181.
- [25] FOUAD A A, ALBUALI W H, JRESAT I. Protective effect of thymoquinone against arsenic-induced testicular toxicity in rats[J]. *Int. J. Med. Dent. Pharm. Health Sci. Eng.*, 2014, 8(2): 98-101.
- [26] PRABU S M, SUMEDHA N C. Ameliorative effect of diallyl trisulphide on arsenic-induced oxidative stress in rat erythrocytes and DNA damage in lymphocytes[J]. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, 2014, 25(2): 181-197.
- [27] MUKHERJEE S, MUKHOPADHYAY P K. Studies on arsenic toxicity in male rat gonads and its protection by high dietary protein supplementation[J]. *Al Ameen J. Med. Sci.*, 2009, 2(1): 73-77.
- [28] BLOOM M S, NEAMTIU I A, SURDU S, et al. Consumption of low-moderate level arsenic contaminated water does not increase spontaneous pregnancy loss-a case control study[J]. *Environ. Health*, 2014, 13: 81.
- [29] SMITH A H, YUNUS M, KHAN A F, et al. Chronic respiratory symptoms in children following in utero and early life exposure to arsenic in drinking water in Bangladesh[J]. *Int. J. Epidemiol.*, 2013, 42(4): 1077-1086.
- [30] FARZAN S F, KARAGAS M R, CHEN Y. In utero and early life arsenic exposure in relation to long-term health and disease[J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2013, 272(2): 384-390.
- [31] KILEI M L, RODRIGUES E G, MAZUMDAR M, et al. A prospective cohort study of the association between drinking water arsenic exposure and self-reported maternal health symptoms during pregnancy in Bangladesh[J]. *Environ. Health*, 2014, 13: 29.
- [32] BAILEY K A, LAINE J, RAGER J E, et al. Prenatal arsenic exposure and shifts in the newborn proteome: interindividual differences in tumor necrosis factor (TNF)-responsive signaling[J]. *Toxicol. Sci.*, 2014, 139(2): 328-337.
- [33] NADEAU K C, LI Z, FARZAN S, et al. In utero arsenic exposure and fetal immune repertoire in a US pregnancy cohort[J].

- Clin. Immunol., 2014, 155(2): 188-197.
- [34] GOSSAI A, LESSEUR C, FARZAN S, et al. Association between maternal urinary arsenic species and infant cord blood leptin levels in a New Hampshire Pregnancy Cohort[J]. Environ. Res., 2015, 136: 180-186.
- [35] CHOU W C, CHUNG Y T, CHEN H Y, et al. Maternal arsenic exposure and DNA damage biomarkers, and the associations with birth outcomes in a general population from Taiwan[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e86398.
- [36] REMY S, GOVARTS E, BRUCKERS L, et al. Expression of the *sFLT1* gene in cord blood cells is associated to maternal arsenic exposure and decreased birth weight[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92677.
- [37] FEI D L, KOESTLER D C, LI Z, et al. Association between in utero arsenic exposure, placental gene expression, and infant birth weight-a US birth cohort study[J]. Environ. Health, 2013, 12(1): 58.
- [38] YOSHINO Y, YUAN B, KAISE T, et al. Contribution of aquaporin 9 and multidrug resistance associated protein 2 to differential sensitivity to arsenite between primary cultured chorion and amnion cells prepared from human fetal membranes[J]. Toxicol. Appl. Pharmacol., 2011, 257: 198-208.
- [39] WU J, ZHANG C, PEI L, et al. Association between risk of birth defects occurring level and arsenic concentrations in soils of Lüliang, Shanxi province of China[J]. Environ. Pollut., 2014, 191: 1-7.
- [40] GELMANN E R, GURZAU E, GURZAU A, et al. A pilot study: the importance of inter-individual differences in inorganic arsenic metabolism for birth weight outcome[J]. Environ. Toxicol. Pharmacol., 2013, 36(3): 1266-1275.
- [41] DESESSO J M. Teratogen update: inorganic arsenic[J]. Teratology, 2001, 64(3): 170-173.
- [42] NAVARRO P A, LIU L, KEEFE D L. *In vivo* effects of arsenite on meiosis, preimplantation development, and apoptosis in the mouse[J]. Biol. Reprod., 2004, 70(4): 980-985.
- [43] YU C W, LIAO V H. Transgenerational reproductive effects of arsenite are associated with H3K4 dimethylation and SPR-5 downregulation in *Caenorhabditis elegans*[J]. Environ. Sci. Technol., 2016, 50(19): 10673-10681.
- [44] JANA K, JANA S, SAMANTA P K. Effects of chronic exposure to sodium arsenite on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: possible an estrogenic mode of action[J]. Reprod. Biol. Endocrinol., 2006, 4: 9.
- [45] ZUBAIR M, AHMAD M, QURESHI Z I. Review on arsenic-induced toxicity in male reproductive system and its amelioration[J]. Andrologia, 2017, doi: 10.1111/and.12791.
- [46] SARKAR M, CHAUDHURI G R, CHATTOPADHYAY A, et al. Effect of sodium arsenite on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone in rats[J]. Asian J. Androl., 2003, 5: 27-31.
- [47] ALI M, KHAN S A, DUBEY P, et al. Impact of arsenic on testosterone synthesis pathway and sperm production in mice[J]. Innov. J. Med. Health Sci., 2013, 3(4): 185-189.
- [48] REDDY M V B, REDDY P S, SASIKALA P, et al. Transplacental and lactational exposure of arsenic to mice-effect on steroidogenic enzymes and hormones of male reproduction[J]. Int. J. Toxicol. Pharmacol. Res., 2010, 2(4): 95-98.
- [49] CELINO F T, YAMAGUCHI S, MIURA C, et al. Arsenic inhibits *in vitro* spermatogenesis and induces germ cell apoptosis in Japanese eel (*Anguilla japonica*)[J]. Reproduction, 2009, 138(2): 279-287.
- [50] CHATTOPADHYAY S, GHOSH S, DEBNATH J, et al. Protection of sodium arsenite-induced ovarian toxicity by coadministration of L-ascorbate (vitamin C) in mature Wistar strain rat[J]. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 2001, 41(1): 83-89.
- [51] ISLAM M T, PARVIN S, PERVIN M, et al. Effects of chronic arsenic toxicity on the haematology and histoarchitecture of female reproductive system of black Bengal goat[J]. Bangl. J. Vet. Med., 2011, 9(1): 59-66.
- [52] BALABANIČ D, RUPNIK M, KLEMENČIČ A K. Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health[J]. Reprod. Fertil. Dev., 2011, 23(3): 403-416.