

镉的雌性生殖毒性研究进展

刘旻^{1,2}, 刘莉莉²

1. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510100

2. 广东省职业病防治院, 广东省职业病防治重点实验室, 广东 广州 510300

摘要:

伴随我国工业化进程的快速发展, 重金属镉对健康产生的危害引起社会的高度关注。随着对镉认识的不断深入, 镉的雌性生殖毒性也逐渐成为镉研究领域普遍关注的重点问题。研究表明, 镉可蓄积于卵巢和胎盘中, 从而影响卵巢和胎盘的结构和功能。镉具有雌激素样作用, 其内分泌干扰作用可能是镉雌性生殖毒性的重要机制之一。本文就近年来镉对雌性生殖系统影响及其作用机制的研究进行综述, 为维护妇女儿童的健康提供理论依据。

关键词: 镉; 雌性; 生殖系统; 卵巢; 胎盘; 生殖毒性

Research progress on female reproductive toxicity of cadmium LIU Min^{1,2}, LIU Li-li² (1.School of Public Health, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510100, China; 2.Guangdong Province Hospital for Occupational Disease Prevention and Treatment, Guangdong Provincial Key Laboratory of Occupational Disease Prevention and Treatment, Guangzhou, Guangdong 510300, China)

Abstract:

With the rapid development of industrialization process, the harmful health effects of cadmium become a public concern. With the deepening understanding of cadmium, the female reproductive toxicity of cadmium also becomes a focus of cadmium research. Studies have shown that cadmium can accumulate in ovary and placenta, thus affecting the structure and function of ovary and placenta. Cadmium has an estrogen-like effect and its endocrine interference may be one of the important mechanisms of its female reproductive toxicity. This paper reviewed the reproductive toxicity of cadmium on female and its action mechanism, aiming to provide a theoretical basis for safeguarding the health of women and children.

Keywords: cadmium; female; reproductive system; ovary; placenta; reproductive toxicity

重金属镉 (cadmium, Cd) 被广泛用于电镀、化工和核工业等领域, 容易通过废水、废气等环境介质释放到环境中, 是一种对人类和动物具有高度毒性的环境污染物^[1]。人类主要通过呼吸道和消化道暴露于镉环境中, 进入生物体内的镉排出缓慢, 生物半衰期长达10~30年, 极易在体内器官中蓄积^[2]。人类长期接触镉可导致肝、肾、骨骼, 生殖、心血管、神经和呼吸系统等的损伤^[3]。其中, 镉对生殖系统的毒害作用尤为明显, 这种污染物不仅可破坏血睾屏障, 降低精子质量^[2], 还可引起女性体内性激素紊乱, 影响子宫的发育及卵巢功能。研究发现, 镉是乳腺癌、子宫内膜癌等雌激素依赖性疾病的潜在致病因素^[4-6]。镉暴露的健康损害效应已引起人们的广泛关注, 且体内长期蓄积镉的生殖毒性及其对子代的远期影响都亟待研究和解决。本文就近年来镉对雌性生殖系统影响及其有关作用机制的研究进行综述, 为维护妇女儿童的健康提供理论依据。

1 镉的雌性生殖毒性

1.1 镉对子宫结构和功能的影响

人群流行病学调查显示, 镉能在妇女的子宫中长期蓄积, 且脱离镉接触

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18658

基金项目

广东省职业病防治重点实验室 (2017B030314152); 广东省科技计划项目 (2014A020212250); 广州市科技计划项目 (201804010005)

作者简介

刘旻 (1994—), 女, 硕士生;
E-mail: superwhite626@163.com

通信作者

刘莉莉, E-mail: 619028971@qq.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-10-09

录用日期 2018-12-17

文章编号 2095-9982(2019)01-0057-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

刘旻, 刘莉莉. 镉的雌性生殖毒性研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (1): 57-62.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18658

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LIU Li-li, E-mail: 619028971@qq.com

Competing interests None declared

Received 2018-10-09

Accepted 2018-12-17

To cite

LIU Min, LIU Li-li. Research progress on female reproductive toxicity of cadmium[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(1): 57-62.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18658

后, 子宫内的镉水平也无明显降低^[7-9]。Saroj等^[10]的研究发现, 大鼠血液及子宫组织内的镉含量呈剂量依赖性增高, 且与血液中镉的蓄积趋势相比, 子宫中镉的蓄积趋势更明显($P < 0.05$)。研究表明, 镉可引起子宫结构的明显改变, 包括上皮高度明显增加、间质水肿和毛细血管修饰等^[11]。此外, 镉会抑制子宫内膜细胞的血管生成, 导致子宫内膜功能障碍, 增加生育问题的风险^[12-13]。Nasiadek等^[8]的最新研究发现, 无论镉剂量多少, 都能引起大鼠子宫内膜水肿, 其前期研究还发现镉暴露可引起子宫脂质过氧化, 提示氧化应激可能是镉对子宫毒性的作用机制之一^[7]。Sapmaz-Metin等^[14]研究了镉暴露30d和60d对小鼠子宫的形态学影响, 结果发现, 镉暴露可降低发情阶段小鼠子宫内膜厚度和腺体数量; 且与对照组相比, 两个镉暴露组的子宫内膜上皮细胞的凋亡指数均增加, 增殖指数均下降, 这可能会影响着床时子宫的可受性。Li等^[15]研究发现, 雌性大鼠在妊娠期和哺乳期间持续暴露于镉会导致镉蓄积于雌性后代的子宫和卵巢中, 其结果也发现F1雌性后代的子宫内膜厚度及子宫重量均增加。镉的雌性生殖毒性不仅包括影响母体子宫的结构及功能, 其长期暴露还可对雌性后代的生殖系统产生不利影响。

1.2 镉对卵巢结构和功能的影响

除子宫外, 卵巢也是镉生殖毒性的重要靶器官。镉可直接作用于卵巢, 引起积液、出血、萎缩等病理性改变, 进而损害卵母细胞, 抑制卵泡发育并增加了闭锁卵泡的数量^[11]。Zhang等^[16]的动物实验研究也发现, 离体的新生大鼠卵巢经镉处理后卵泡发育受到抑制。有学者用0、0.5、2.0、8.0 mg/kg氯化镉对大鼠进行灌胃染毒, 结果发现大鼠的卵巢湿重、卵巢指数和原始卵泡的数量均明显降低, 而闭锁卵泡的数量有所上升^[17], 提示镉暴露可影响卵巢的正常发育。研究表明, 暴露于镉环境中可导致雌性小鼠超数排卵后卵母细胞的数量减少($P < 0.05$), 与对照组相比, 镉处理组中成熟卵母细胞所占比例下降, 且免疫荧光显示, 镉处理可导致成熟(MII期)卵母细胞染色体、纺锤体和细胞极性异常, 同时肌动蛋白帽出现丢失, 提示接触镉可影响MII期卵母细胞的质量, 从而影响卵母细胞的成熟^[18]。有学者利用小鼠模型研究了饮用水中的镉对卵母细胞减数分裂的影响, 及与卵母细胞成熟损伤有关的潜在机制, 研究结果发现, 与对照组相比, 体内和体外镉暴露均降低了卵母细胞的数量^[1]。此

外, 镉暴露可破坏减数分裂纺锤体形态和肌动蛋白的积累和分布, 降低ATP含量, 改变线粒体分布, 影响卵母细胞的减数分裂成熟^[1]。由此可见, 吸收入血的镉可于卵巢中蓄积并直接产生毒性作用, 影响卵巢的结构和功能, 进而影响生殖过程。

1.3 镉对胎盘的毒性作用

研究表明, 胎盘对镉具有明显的屏障作用^[19], 镉主要在胎盘中蓄积并影响胎盘的发育^[20-21], 但其毒性作用机制尚未明确。动物实验结果也表明, 孕期母鼠镉暴露可引起胎盘镉蓄积, 明显降低胎盘重量和胎盘大小, 导致胎盘结构与功能障碍, 并诱发胎鼠生长受限^[20, 22]。马合红等^[23]的实验结果表明, 镉暴露组孕鼠胎盘结构严重损伤, 电镜下可见合体滋养细胞微绒毛数量明显减少, 线粒体空化明显, 粗面内质网脱颗粒现象明显, 从而干扰胎盘功能, 影响胎儿发育导致宫内营养不良或发育分化障碍。本课题组前期实验研究也发现镉暴露可导致大鼠胎盘滋养层细胞退化, 组织充血及糖原细胞减少^[24]。最近一项体内研究表明, 经皮下注射镉(0.5 mg/kg)可引起不同孕期大鼠胎盘细胞的凋亡^[25]。此外, 动物模型和体外研究均表明, 母体孕期镉暴露可明显诱导胎盘组织的氧化应激^[26], 干扰胎盘糖皮质激素合成^[21], 并改变滋养层的增生和凋亡^[25]。胡隽等^[27]研究发现, 以较高浓度氯化镉处理人胎盘滋养细胞6h后可抑制胎盘细胞增殖, 凋亡检测结果也显示裂解型Caspase-3蛋白水平明显升高, TUNEL染色阳性细胞数明显增多, 提示镉能够促进人胎盘滋养细胞凋亡, 影响胎盘的结构和功能。胎盘对镉的屏障作用虽然能在一定程度上阻止镉对胎儿产生负面影响, 但蓄积在胎盘中的镉可造成胎盘结构损伤, 从而影响胎儿的健康。

1.4 镉与雌激素相关肿瘤

镉除了造成机体多种器官的功能损伤以外, 还具有较强的致癌作用。1994年, Gracia-Morales等^[28]首次提出镉是一种金属雌激素, 具有雌二醇类作用, 其研究表明镉能够影响雌激素受体(estrogen receptor, ER)的活性及其表达, 降低ER蛋白和mRNA的稳定性。流行病学研究显示, 长期接触镉会增加乳腺癌的发病风险^[29-30]。Liu等^[31]的研究表明环境长期低剂量环境镉暴露是乳腺癌的危险因素。Nagata等^[32]对178名确诊为乳腺癌的女性患者和431名健康女性进行病例对照研究, 结果发现乳腺癌患者的尿镉水平高于健康女性, 且尿镉水平越高, 患乳腺癌的风险

越大。Julin等^[33]对55987名绝经后的妇女进行了为期12年的前瞻性队列研究,结果发现,膳食中镉摄入量的增加是乳腺癌发生的危险因素,随着镉暴露的增加,乳腺癌的发生风险也增加。此外,Rahim等^[34]和Van Maele-Fabry等^[35]的Meta分析结果也均表明,经镉暴露可明显增加人群患乳腺癌的风险。目前虽有大量研究揭示了镉的摄入与乳腺癌发生发展的关系,但镉对乳腺癌的作用机制尚未阐明。凌晓斐等^[36]用E-screen检测法从体外实验的角度证明镉可以通过发挥雌激素样作用,促进人乳腺癌细胞MCF-7的增殖,促进细胞DNA复制及ER蛋白的表达。李碧云等^[37]研究结果表明镉可能通过雌激素信号通路调节乳腺癌细胞的增殖与凋亡。Ponce等^[38]探讨了慢性镉暴露对乳腺癌进展的影响,其研究结果表明长期接触镉可导致更具侵略性的乳腺癌癌症表型产生,以及乳腺癌细胞的生长、迁移和入侵增加。美国中西部地区一项大型病例对照研究的结果表明,尿镉含量与子宫内膜癌的发生风险存在正相关关系($OR=1.22$, 95%置信区间: $1.03\sim 1.44$)^[39]。上述研究结果表明,镉具有类雌激素作用,并且能增加雌激素相关肿瘤的发病风险,探究镉的雌性生殖毒性的作用机制对预防乳腺癌、子宫内膜癌等雌激素依赖性肿瘤的防治具有重要意义。

2 镉的生殖发育毒性作用机制

2.1 内分泌干扰作用

月经周期的正常与否取决于下丘脑-垂体-性腺轴的平衡调节,正常情况下,下丘脑产生促性腺激素释放激素,作用于垂体前叶,引起促卵泡生成素(folliclestimulating hormone, FSH)和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的释放,二者相互配合,促进卵巢合成并分泌雌激素、孕激素和雄激素^[40]。下丘脑-垂体-性腺轴是镉的作用靶点^[41-42],镉的生殖内分泌干扰效应主要表现为对性腺激素的干扰,长期暴露于镉环境中可扰乱女性体内性激素稳态^[2]。流行病学调查表明,接触镉作业女工的月经周期明显紊乱,未成年女工尤其突出^[43]。有研究发现,镉暴露可能会影响绝经前期妇女雌激素和雄激素的合成,当镉在体内累积到一定水平时,雌二醇(estradiol, E2)稳态也会受到影响^[44]。张纯等^[45]观察了镉亚慢性皮下注射染毒对未成年雌性大鼠卵巢组织中雌、孕激素分泌的影响,结果显示与对照组相比,染镉组未成年大鼠卵巢组织E2、孕酮(progesterone, P4)水平明显降低,

提示镉可抑制卵巢组织性激素的分泌从而影响其内分泌功能。Lu等^[46]研究发现,急性暴露于镉(3 mg/kg或5 mg/kg,皮下注射)可降低SD大鼠血清中E2和P4的浓度,引起大鼠性激素稳态的破坏。张俊峰等^[40]的实验结果显示,染镉组血清E2、P4含量明显低于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),表明镉对卵巢E2和P4分泌功能存在明显的抑制作用。Nagata等^[44]研究表明,绝经前妇女中,尿镉水平增加与总睾酮和游离睾酮水平的降低相关。由此可见,体内E2、P4等性激素水平都会受到长期镉暴露的影响,进而对女性的生殖健康产生影响。以上研究结果表明,镉具有明显的雌性生殖毒性,其对内分泌的干扰作用是镉的雌性生殖毒性的重要作用机制之一。

2.2 氧化应激

Nasiadek等^[7]研究发现,子宫内蓄积的镉能够明显改变过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性及增加脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量,提示镉能够诱导子宫内氧化应激和脂质过氧化,从而对生殖系统产生负面影响。王华^[22]的动物实验结果表明,孕期母体镉暴露可诱导胎盘滋养细胞内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。活性氧(reactive oxygen species, ROS)在镉诱导胎盘内质网应激中起关键作用,而内质网IRE1信号在镉损害胎盘滋养层细胞内分泌功能中也发挥着重要作用。有研究显示,斑马鱼卵巢中MDA的含量随镉浓度的增加而升高,引起卵巢细胞膜结构发生改变,提示镉能够引起斑马鱼卵巢的脂质过氧化,造成氧化损伤,从而导致斑马鱼的生殖能力降低^[47-48]。刘洋等^[49]的研究结果也表明,慢性低浓度镉暴露后斑马鱼卵巢组织中超氧化物酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)的活性均受到抑制,MDA含量均升高。Wang等^[26]研究发现,孕期母体镉暴露后,小鼠胎盘组织中ERS相关蛋白GRP78和ATF4 mRNA水平明显升高,且胎盘组织GRP78、pelf2 α 和CHOP蛋白表达上调,提示孕期镉暴露会诱导小鼠胎盘发生ERS。此外,还有研究发现镉暴露可使小鼠卵母细胞线粒体氧化活性明显增强,说明细胞内ROS水平增高,线粒体功能出现异常,导致ATP生成水平下降^[18]。氧化应激是镉毒性作用的重要机制,从上述研究结果可推测镉雌性生殖毒性的作用机制之一可能是镉暴露可引起组织氧化应激,造成卵巢组织过氧化

产物增多及抗氧化酶相关基因的表达量发生变化,从而导致卵巢和卵母细胞结构功能受到损伤。

2.3 表观遗传修饰

近年来表观遗传学的研究为镉所致疾病的病因分析提供了新的方向, DNA 甲基化是常见的表观遗传学修饰。研究发现,母体血液中增加的镉及胎盘中蓄积的镉有可能通过 DNA 甲基化等表观遗传修饰影响胎儿基因组,可遗传的表观遗传变异可能影响后代的激素水平^[50]。刘洋^[18]的组蛋白修饰检测结果显示,镉处理明显增强了 MII 期卵母细胞 H3K9 的甲基化水平和 H4K12 的乙酰化水平。吴中强^[51]的研究发现,镉暴露可引起小鼠胎儿宫内生长受限,可能与胎盘中葡萄糖转移载体 GLUT3 的表达量下调有关。通过采用亚硫酸氢盐 PCR 检测小鼠胎盘 DNA 甲基化水平发现, GLUT3 表达量下调可能是由于甲基转移酶 DNMT3B 和 DNMT3L 的过表达引起 GLUT3 基因启动子区序列低甲基化所造成。吴亭亭等^[52]的研究表明,镉暴露后卵巢组织甲基转移酶 DNMT1 和 DNMT3 α 蛋白的表达发生改变,直接影响增殖颗粒细胞内 DNA 甲基化模式的复制和基因组 DNA 新甲基化的形成,可能引起颗粒细胞异常增殖和卵母细胞的非正常生长。此外,在卵母细胞的成熟过程中,组蛋白的去乙酰化是染色体正确分离的关键,在缺乏组蛋白去乙酰化酶的卵母细胞中,组蛋白乙酰化程度增加且卵泡发育停滞于次级卵泡阶段^[53]。刘洋^[18]的研究结果发现,镉暴露组小鼠卵母细胞组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸残基甲基化水平和组蛋白 H4 第 12 位赖氨酸残基乙酰化水平均升高,说明卵母细胞的去乙酰化水平降低,影响染色体的正常分离,进而影响到受精后受精卵的正常发育。综上所述, DNA 甲基化等表观遗传学改变在镉引起生殖系统的损伤中也发挥着至关重要的作用,因此,从表观遗传学的角度揭示镉的雌性生殖毒性及其机制具有生物学意义。

3 展望

自从国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 将重金属镉归为 I 类致癌物以来^[54],有关镉的毒性研究一直受到人们的广泛关注,其中,环境镉暴露对生殖系统的影响已成为镉毒性研究中的一个重要方向。目前镉的雌性生殖毒性的毒理学研究虽取得了一定进展,但其毒性作用机制尚未完全阐明,应加强镉暴露对女性生殖系统影响的发生机制研究,从蛋白水平、基因水平等方面探究镉暴

露致雌性生殖毒性的分子机制,了解镉生殖毒性的作用靶点,寻找有效的早期暴露标志,为人群健康的风险筛查提供依据,以便采取更合理有效的预防措施,达到保护妇女儿童身体健康的目的。

参考文献

- [1] ZHU JQ, LIU Y, ZHANG JH, et al. Cadmium exposure of female mice impairs the meiotic maturation of oocytes and subsequent embryonic development [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 164 (1): 289-299.
- [2] 黄秋驰, 王燕燕, 杨燕, 等. 环境中镉暴露对生殖系统影响的研究进展 [J]. *环境卫生学杂志*, 2014, 4 (4): 413-417.
- [3] RAFATI-RAHIMZADEH M, RAFATI-RAHIMZADEH M, KAZEMI S, et al. Cadmium toxicity and treatment: An update [J]. *Caspian J Intern Med*, 2017, 8 (3): 135-145.
- [4] DE ANGELIS C, GALDIERO M, PIVONELLO C, et al. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility [J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 73: 105-127.
- [5] ZHAO LL, RU YF, LIU M, et al. Reproductive effects of cadmium on sperm function and early embryonic development *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0186727.
- [6] DE FRANCISCIS P, IANNIELLO R, LABRIOLA D, et al. Environmental pollution due to cadmium: measure of semen quality as a marker of exposure and correlation with reproductive potential [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42 (6): 767-770.
- [7] NASIADEK M, SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK M, DARAGÓ A, et al. Involvement of oxidative stress in the mechanism of cadmium-induced toxicity on rat uterus [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38 (2): 364-373.
- [8] NASIADEK M, DANILEWICZ M, SITAREK K, et al. The effect of repeated cadmium oral exposure on the level of sex hormones, estrous cyclicity, and endometrium morphometry in female rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25 (28): 28025-28038.
- [9] RZYMSKI P, RZYMSKI P, TOMCZYK K, et al. Metal status in human endometrium: relation to cigarette smoking and histological lesions [J]. *Environ Res*, 2014, 132: 328-333.
- [10] SAROJ VK, NAKADE UP, SHARMA A, et al. Dose-dependent

- differential effects of *in vivo* exposure of cadmium on myometrial activity in rats: involvement of VDCC and Ca²⁺-mimicking pathways [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 181 (2): 272-280.
- [11] WANG Y, WANG X, WANG Y, et al. Effect of cadmium on cellular ultrastructure in mouse ovary [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2015, 39 (5): 324-328.
- [12] TANRIKUT E, KARAER A, CELIK O, et al. Role of endometrial concentrations of heavy metals (cadmium, lead, mercury and arsenic) in the aetiology of unexplained infertility [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 179: 187-190.
- [13] POLLACK AZ, SJAARDA L, AHRENS KA, et al. Association of cadmium, lead and mercury with paraoxonase 1 activity in women [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e92152.
- [14] SAPMAZ-METIN M, TOPCU-TARLADACALISIR Y, KURT-OMURLU I, et al. A morphological study of uterine alterations in mice due to exposure to cadmium [J]. *Biotech Histochem*, 2017, 92 (4): 264-273.
- [15] LI Z, LI T, LENG Y, et al. Hormonal changes and folliculogenesis in female offspring of rats exposed to cadmium during gestation and lactation [J]. *Environ Pollut*, 2018, 238: 336-347.
- [16] ZHANG W, WU T, ZHANG C, et al. Cadmium exposure in newborn rats ovary induces developmental disorders of primordial follicles and the differential expression of SCF/c-kit gene [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 280: 20-28.
- [17] WENG S, WANG W, LI Y, et al. Continuous cadmium exposure from weaning to maturity induces downregulation of ovarian follicle development-related SCF/c-kit gene expression and the corresponding changes of DNA methylation/microRNA pattern [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 225 (3): 367-377.
- [18] 刘洋. 镉对小鼠卵母细胞成熟和早期胚胎发育的影响 [D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- [19] 刘莉莉. 低剂量镉暴露对大鼠生殖发育毒性及胎盘屏障相关的蛋白质组学研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [20] ZHANG GB, WANG H, HU J, et al. Cadmium-induced neural tube defects and fetal growth restriction: Association with disturbance of placental folate transport [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 306: 79-85.
- [21] WANG H, WANG Y, BO QL, et al. Maternal cadmium exposure reduces placental zinc transport and induces fetal growth restriction in mice [J]. *Reprod Toxicol*, 2016, 63: 174-182.
- [22] 王华. 孕期母体镉暴露与胎儿生长受限的关联及其机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [23] 马合红, 张俊峰, 杨双燕, 等. 镉对孕鼠生殖毒性及胎鼠发育毒性的作用研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33 (3): 405-408.
- [24] 刘莉莉, 周珊宇, 邓莹玉, 等. ABCB4 蛋白介导低剂量镉暴露对大鼠胎盘毒作用探讨 [J]. *中国职业医学*, 2016, 43 (5): 513-518.
- [25] ERBOGA M, KANTER M. Effect of cadmium on trophoblast cell proliferation and apoptosis in different gestation periods of rat placenta [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 169 (2): 285-293.
- [26] WANG Z, WANG H, XU ZM, et al. Cadmium-induced teratogenicity: association with ROS-mediated endoplasmic reticulum stress in placenta [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 259 (2): 236-247.
- [27] 胡隼, 朱华龙, 熊永伟, 等. 氯化镉对体外培养的人胎盘滋养细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *毒理学杂志*, 2018, 32 (4): 322-326.
- [28] GARCIA-MORALES P, SACEDA M, KENNEY N, et al. Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269 (24): 16896-16901.
- [29] STRUMYLAITE L, KREGZDYTE R, BOGUSEVICIUS A, et al. Association between cadmium and breast cancer risk according to estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2: epidemiological evidence [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145 (1): 225-232.
- [30] ITOH H, IWASAKI M, SAWADA N, et al. Dietary cadmium intake and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2014, 217 (1): 70-77.
- [31] LIU R, NELSON D O, HURLEY S, et al. Residential exposure to estrogen disrupting hazardous air pollutants and breast cancer risk: the California teachers study [J]. *Epidemiology*, 2015, 26 (3): 365-373.
- [32] NAGATA C, NAGAO Y, NAKAMURA K, et al. Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Japanese women [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138 (1): 235-239.
- [33] JULIN B, WOLK A, BERGKVIST L, et al. Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: a

- population-based prospective cohort study [J]. *Cancer Res*, 2012, 72 (6): 1459-1466.
- [34] RAHIM F, JALALI A, TANGESTANI R. Breast cancer frequency and exposure to cadmium: a meta-analysis and systematic review [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 (7): 4283-4287.
- [35] VAN MAELE-FABRY G, LOMBAERT N, LISON D. Dietary exposure to cadmium and risk of breast cancer in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Int*, 2016, 86: 1-13.
- [36] 凌晓斐, 胥可, 孙亚昕, 等. 镉通过类雌激素样作用促进人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖 [J]. *环境与职业医学*, 2018, 35 (4): 356-360.
- [37] 李碧云, 李志鹏, 蔡日东, 等. 镉对 MCF-7 细胞雌激素受体和 miRNA 表达作用研究 [J]. *中国职业医学*, 2018, 45 (1): 30-34.
- [38] PONCE E, AQUINO NB, LOUIE MC. Chronic cadmium exposure stimulates SDF-1 expression in an ER α dependent manner [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e72639.
- [39] MCELROY JA, KRUSE RL, GUTHRIE J, et al. Cadmium exposure and endometrial cancer risk: A large midwestern U.S. population-based case-control study [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (7): e0179360.
- [40] 张俊峰, 马合红, 郑新英, 等. 镉对雌性大鼠生殖系统损害的研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31 (14): 2947-2949.
- [41] RZYMSKI P, NIEDZIELSKI P, RZYMSKI P, et al. Metal accumulation in the human uterus varies by pathology and smoking status [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105 (6): 1511-1518.e3.
- [42] LAFUENTE A. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 59: 395-404.
- [43] LI S, WANG M, YANG B, et al. A novel method applied in determination and assessment of trace amount of lead and cadmium in rice from four provinces, China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107733.
- [44] NAGATA C, KONISHI K, GOTO Y, et al. Associations of urinary cadmium with circulating sex hormone levels in pre- and postmenopausal Japanese women [J]. *Environ Res*, 2016, 150: 82-87.
- [45] 张纯, 张帆, 何联, 等. 镉对未成年雌性大鼠卵巢组织激素分泌的影响 [J]. *山东医药*, 2013, 53 (7): 52-53.
- [46] LU CL, TANG S, MENG ZJ, et al. Taurine improves the spatial learning and memory ability impaired by sub-chronic manganese exposure [J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21: 51.
- [47] 李爽, 王瑞俭, 高凌. 镉对斑马鱼卵巢的毒性效应和子代响应 [J]. *北华大学学报 (自然科学版)*, 2018, 19 (4): 532-535.
- [48] LIU G, ZHANG S, YANG K, et al. Toxicity of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid to *Escherichia coli*: Membrane disruption, oxidative stress, and DNA damage induced cell inactivation and/or death [J]. *Environ Pollut*, 2016, 214: 806-815.
- [49] 刘洋, 王兰, 孙敏. 慢性镉暴露对斑马鱼卵巢组织的氧化损伤和子代发育的母源影响 [J]. *生物技术通讯*, 2017, 28 (3): 301-307.
- [50] DHARMADASA P, KIM N, THUNDERS M. Maternal cadmium exposure and impact on foetal gene expression through methylation changes [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 109: 714-720.
- [51] 吴中强. 妊娠期镉胁迫致小鼠胎儿宫内生长受限小鼠胎盘的 DNA 甲基化研究 [D]. 太原: 山西大学, 2017.
- [52] 吴亭亭, 谢美美, 罗凌凤, 等. 大鼠卵巢镉暴露对 DNA 甲基转移酶表达的实验研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2016, 17 (6): 401-404.
- [53] MA P, SCHULTZ RM. Histone deacetylase 2 (HDAC2) regulates chromosome segregation and kinetochore function via H4K16 deacetylation during oocyte maturation in mouse [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9 (3): e1003377.
- [54] SATARUG S, GARRETT SH, SENS MA, et al. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (2): 182-190.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 陈姣)