

环境内分泌干扰物与前列腺疾病的研究现状

陈皎 综述; 张蕴晖 审校

摘要: 前列腺疾病是男性泌尿生殖系统的常见病, 包括前列腺增生、前列腺癌等, 多发生于中老年男性。前列腺是性激素依赖器官, 其生长、分化等过程均需要性激素的调控。目前, 环境中存在多种内分泌干扰物, 可干扰体内正常内分泌激素的合成、释放、结合、代谢等, 从而影响机体内环境稳态、生殖、发育及行为。研究表明, 某些环境内分泌干扰物可影响前列腺疾病的发生和发展, 本文对影响前列腺疾病的常见环境内分泌干扰物进行分类阐述, 认为今后应加强相关人群资料的积累和人群流行病学研究, 探讨其发病机制, 明确各类内分泌干扰物与前列腺疾病之间的关联。

关键词: 内分泌干扰物; 前列腺增生; 前列腺癌; 泌尿生殖系统

Research Progress on Environmental Endocrine Disruptors and Prostate Diseases CHEN Jiao, ZHANG Yun-hui (School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China). Address correspondence to ZHANG Yun-hui, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Prostate diseases are common diseases of male urogenital system, such as benign prostate hyperplasia or prostate cancer, especially in middle-aged men. Because prostate is a sex hormone dependent organ, its growth, differentiation, and other processes require sex hormone involved regulation. Currently, a variety of endocrine disruptors in the environment are shown to interfere with the synthesis, release, combination, and metabolism of normal hormones in human bodies, and thus affect homeostasis, reproduction, growth, and behavior. Studies have also shown that some certain environmental endocrine disruptors may influence the occurrence and development of prostate diseases. Several common environmental endocrine disruptors affecting the prostate diseases were reviewed in this article. It is increasingly necessary to collect related data in population and strengthen epidemiological studies to understand the pathogenesis and ascertain the relationship between endocrine disruptors and prostate diseases.

Key Words: endocrine disruptor; benign prostate hyperplasia; prostate cancer; urogenital system

良性前列腺增生(benign prostate hyperplasia, BPH)是男性最常见的良性肿瘤之一, 在60岁男性中的患病率高达50%。BPH是老年男性常见的下尿路梗阻疾病, 其发病机制目前尚未完全阐明, 可能与遗传、饮食、环境等多种因素有关。此外, 前列腺癌是男性中最常见的实体癌, 是美国男性癌症死亡的第二大病因^[1]。中国男性的前列腺癌发病率近年来有上升趋势。以上海为例, 前列腺癌发病率由1974—1977年的0.8人/(万人·年)上升到1998—2002年的6.9人/(万人·年)^[2]。前列腺疾病发病率高, 发病机理尚不清楚, 但是目前认为性激素在前列腺增生、前列腺癌的发生发展中起重要作用。

随着现代化工业的不断发展, 环境中存在多种具有潜在内分泌活性的物质, 统称为环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs), 可干扰体内正常内分泌激素的产生、释放、转运、结合等, 从而影响机体的内环境稳态、生殖、发育及行为。前列腺是性激素的靶器官之一, 其发生发育都是依赖于雄激素受体(AR)介导的雄激素效应, 在前列腺分化过

程中也需要依靠雌激素来调节雄激素的效应。流行病学资料和动物实验研究表明某些EEDs可影响前列腺疾病的发生和发展。本文对与前列腺疾病有关的几种EEDs进行分类阐述。

1 双酚A

双酚A(bisphenol A, BPA)是一种合成多聚体, 应用于食品、饮料罐以及常见的家用消费品。BPA最初合成于1890年, 早在1936年就发现它具有雌激素效应^[3]。美国疾病预防控制中心在一次筛查中发现93%的美国人群尿样本中都能检出BPA^[4]。

PRINS等^[5]对长期动物实验研究的结果显示, 出生前后BPA暴露会导致前列腺表观遗传学改变, 增加致癌易感性。美国环境保护署(Environmental Protection Agency, EPA)和国立环境卫生科学研究所(National Institute of Environmental Health Science, NIEHS)曾联合召集专家评估BPA的潜在致癌效应。前列腺体外细胞培养和啮齿类动物模型的研究表明, BPA可以调控前列腺增殖, 增加前列腺对激素致癌效应的易感性^[6]。SALIAN等^[7]研究发现围产期孕鼠(F₀)用BPA灌胃(1.2、2.4 μg/kg bw), 不仅F₁雄鼠出现精子数目和活性明显降低, 睾酮激素受体表达水平降低, 这种影响还可波及到F₂代甚至F₃代动物。前列腺癌相关性的AR最常见的突变类型是AR-T877A。WETHERILL等^[8]用

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2014.0136

[作者简介] 陈皎(1990—), 女, 硕士生; 研究方向: 环境毒理学;

E-mail: 13211020013@fudan.edu.cn

[通信作者] 张蕴晖, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn

[作者单位] 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

动物模型研究 BPA 对 AR-T877A 突变型前列腺癌细胞的影响, 发现在缺乏雄激素情况下, 1 nmol/L BPA (普通人群暴露水平) 能结合并激活突变型受体, 诱导前列腺特异性抗原的表达, 促使细胞恶性增殖。在含有这种突变基因的肿瘤细胞中, 低剂量的 BPA 暴露会促使雄激素依赖细胞的增殖, 提示在突变型细胞中, BPA 暴露可能会降低前列腺癌治疗效果。一些研究显示出生前低剂量的 BPA 暴露会使前列腺增大并呈现剂量相关性, 而且这种改变会持续到成年期; 但 SANCHEZ 等^[9]的研究中并没有出现类似的结果, 出生前后 BPA 的暴露时间和选取动物的种系可能是其影响因素。目前关于 BPA 的研究很多, 但仍不能解答人群日常水平 BPA 暴露的有害效应是否是由其雌激素效应引起的。虽然已在人群母血、胎儿学及新生儿中检测到 BPA 的存在, 但其是否会造成类似动物的损伤尚无直接证据。

BPA 能同时激活雌激素受体 (ER) α 、ER β , 但明显比内源性雌激素的活性要低, BPA 在体内表现出的雌激素活性可能是通过非基因信号途径激活 ER 所致^[10-11]。BPA 又是雄激素受体 AR 拮抗剂, 其亲和力弱于与 ER α 、ER β 的结合。5 α -二氢睾酮 (5 α -dihydrotestosterone, DHT) 是由血液循环中的睾酮在 5 α -还原酶的作用下生成的, 主要是 5 α -R1 和 5 α -R2 同工酶参与该过程。睾酮可正向调控 5 α -R1 和 5 α -R2 同工酶的表达。但 SANCHEZ 等^[9]对阉割小鼠进行 BPA 短期暴露处理并补充睾酮, 发现小鼠前列腺 5 α -R1 和 5 α -R2 同工酶的 mRNA 水平降低并呈现剂量依赖效应, 而血液循环中睾酮的水平却保持稳定不变, 这可能需要考虑 BPA 对含有 5 α -R 同工酶的其他组织如肝、皮肤的影响。当 DHT 形成受阻时, AR mRNA 水平会下调^[12], 可能会引起 5 α -R 同工酶水平的下调^[13]。BPA 还可能通过以下多种机制影响 AR 的功能: 拮抗 AR 信号; 阻止 AR 与激活剂结合及反式激活^[14]; 降低前列腺基质细胞中 AR 的数目等。

2 邻苯二甲酸酯

邻苯二甲酸酯主要用于聚氯乙烯材料, 令聚氯乙烯由硬塑胶变为有弹性的塑胶, 起到增塑剂的作用。它被普遍应用于玩具、食品包装材料、医用血袋和胶管、乙烯地板和壁纸、清洁剂、润滑油、个人护理用品 (如指甲油、头发喷雾剂、香皂和洗发液) 等数百种产品中。李文兰等^[15]研究邻苯二甲酸丁苄酯 (butyl benzyl phthalate, BBP) 与前列腺之间的关系, 采用 1 000、500、250 mg/kg 剂量连续染毒大鼠 6 周、20 周, 发现染毒 20 周, 各剂量 BBP 均引起雄鼠前列腺缩小, 而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, 大量炎性细胞浸润。在该实验中还观察到 FSH 水平增高、睾丸支持细胞 (Sertoli 细胞) 超微结构的改变, 睾丸支持细胞是 FSH 的靶细胞, FSH 水平增高可能与 Sertoli 细胞受损有关, FSH 与 Sertoli 细胞膜上的受体结合受到影响, 从而引起细胞内第二信使——环磷酸腺苷水平降低以及雄激素结合蛋白合成受到影响, 睾丸中睾酮水平降低, 导致雄激素依赖的前列腺损伤。

SCARANO 等^[16]研究胚胎期和哺乳期邻苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate, DBP) 暴露, 对成年雄性大鼠前列腺的毒性效应, 孕期第 12 天到出生后第 21 天用 DBP (100 mg/kg) 处理, 发现 DBP 可干扰前列腺的发育, 可能是通过雄激素依赖或非雄激

素依赖机制促使 AR 表达和激活。此外, 邻苯二甲酸二异辛酯 [di-(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP] 被认为具有显著的抗雄激素活性, 可减轻雄激素依赖组织的质量。对孕 7 天到出生后 16 天的 Wistar 大鼠实施 3~900 mg/(kg·d) 不同水平 DEHP 暴露处理及 CHRISTIANSEN 等^[17]发现相对低剂量 [10 mg/(kg·d)] 的 DEHP 暴露, 会引起对雄性大鼠发育有害的抗雄激素效应, 如肛门与生殖器间距离缩短, 前列腺质量减轻等; 高剂量的 DEHP 暴露会导致睾丸的组织生理学改变、雄激素调控的基因表达减少。DALSENTER 等^[18]研究显示, 宫内和哺乳期 DEHP 暴露剂量至少要超过 500 mg/(kg·d), 才能观察到雄性小鼠生殖系统的功能和行为的长期危害。目前, 缺乏人群日常接触水平的 DEHP 暴露对生物体的影响方面的研究资料。

3 农药

农利灵是一种用于水果、蔬菜、观赏植物等农作物的二甲酰亚胺类触杀性杀真菌剂。大鼠孕晚期 (14~19 d) 短期实验, 与 2.5 mL/kg·bw 玉米油介质的对照组相比, 发现 100 mg/kg bw 的农利灵暴露组大鼠肛门与生殖器间距离明显缩短, 精细胞凋亡增加, 雄性子代青春期后均出现前列腺炎, 而青春期高剂量的雄激素 (25 mg/kg) 可逆转上述情况^[19]。ANWAY 等^[20]研究证实农利灵暴露效应可被遗传, 在 F₃ 代都能观察到精子数目和活力下降以及雄性不育发生率增加。此外, 还发现母鼠宫内农利灵的暴露是通过表观遗传学改变引起继代前列腺损伤, 如腺泡过早萎缩、年龄相关的前列腺炎^[21]。很显然, 在农利灵的表现遗传和传代效应中, 暴露时间非常关键, 与胚胎期 8~14 d 决定雄性发育的 DNA 的甲基化方式有关。农利灵通过抑制 AR 反式激活以及雄激素依赖基因的表达, 干扰雄激素受体活性, 表现出抗雄激素特性^[22]。

有机氯农药 DDT 曾作为杀虫剂被广泛使用, 具有抗雄激素效应及类雌激素样活性, 干扰雄性生物体内正常内分泌物质的合成、释放、代谢和结合等过程, 研究发现 DDT 暴露与许多生殖异常有关, 包括前列腺生长缓慢, 可能其与前列腺发病风险有关。JACOBSEN 等^[23]研究了氟环唑 (具有很好保护、治疗和铲除活性的广谱杀菌剂)、代森锰锌 (广谱保护性低毒杀菌剂)、咪唑胺 (广谱杀菌剂)、戊唑醇 (广谱内吸性三唑类杀菌剂) 和腐霉利 (低毒性杀菌剂) 等该 5 种具有内分泌干扰作用的农药对生殖系统的影响, 发现在单一农药未出现阳性结果的剂量水平, 该 5 种农药混合物可引起毒效应, 如生殖器官质量减轻, 精子数目减少等, 说明了该 5 种农药混合物的累积毒效应。

美国国家癌症研究所、NIEHS 和 EPA 联合进行了一项大型流行病学调查 (农业健康研究), 从 1993 年开始, 评估了来自北卡罗来纳州和爱荷华州超过 55 000 名的农药喷洒员, 发现杀真菌剂甲基溴的暴露和前列腺癌发病风险升高之间存在直接关联^[24]。在 45 种常用的农药中, 毒死蜱、地虫磷、蝇毒磷、甲拌磷、苄氯菊酯、丁草敌等 6 种农药与暴露相关, 有家族史的男性前列腺癌发病率升高, 提示了基因-环境相互作用^[24-25]。毒死蜱、地虫磷和甲拌磷能较强地抑制代谢雌二醇的 CYP1A2、CYP3A4, 意味着这些物质的暴露可能会干扰性激素代谢, 扰乱激素稳态, 最终导致前列腺癌患病风险增加。而 ARONSON

等^[26]进行了病例-对照研究,根据年龄将 329 名对照与 79 名前列腺癌患者进行频数匹配,利用气相色谱法测定血中 13 种有机氯农药,超过 70% 的患者检测到 7 种农药。对年龄和其他混杂因素进行调整后,运用多因素 logistic 回归分析,许多种农药的 OR 值都接近于 0,该研究认为普通人群中长期低剂量的有机氯农药暴露不会增加前列腺癌的发病风险。

4 多氯联苯

多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs) 是一类亲脂性的持久性污染物,在 20 世纪中期被广泛使用。尽管现在已经被禁用,但由于持久性、普遍性和食物链累积性导致人群仍继续接触。

SRIDHAR 等^[27]研究多氯联苯 [PCB (Aroclor 1254)] 对成年雄性大鼠的前列腺抗氧化系统的影响,发现 PCB 处理组 [2 mg/(kg·d), 30 d] 大鼠体质量和前列腺质量减轻,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 和脂质过氧化水平升高。此外,大鼠血清中雌二醇和睾酮含量也减少。SELVAKUMAR 等^[28]发现, 2 mg/(kg·d) 的 PCB (Aroclor 1254) 暴露 30 d, 可导致大鼠前列腺中 AR 和 ER- α mRNA 及蛋白表达水平降低, 而 ER- β mRNA 及蛋白表达水平升高, 此外, 还可引起脂质过氧化损伤, 影响前列腺的分泌功能。而维生素 C^[27] 和 α -生育酚^[28] 可有效逆转前列腺细胞损伤和促进其功能恢复。离体实验研究中, 10⁻⁸ 和 10⁻⁷ mol/L 浓度 PCB (Aroclor 1254) 处理组的促黄体素受体结合力、睾酮合成酶活性、酶系和非酶系抗氧化物的活性降低, 脂质过氧化物和活性氧水平明显升高, 影响了莱氏细胞 (Leydig cell) 中睾酮的生物合成, 抑制睾酮的产生^[29]。

HARDELL 等^[30]对瑞典前列腺癌的男性患者和非患者中脂肪组织 PCBs 的浓度进行分析, 发现高水平的 PCBs 与前列腺癌发病率之间有显著的关联, 其中以 PCB153 和反-氯丹为主。PRINCE 等^[31]对电容器制造厂工人进行流行病学调查, 通过吸入-皮肤工作暴露模型估计累积暴露量, 2 300 个单位年 PCBs 的高暴露水平与前列腺癌死亡率有着较强的暴露-效应关系。RITCHIE 等^[32]通过病例-对照研究, 探讨 PCBs 与前列腺癌之间的关系, 将 99 例对照与 58 例前列腺癌患者按照年龄进行频数匹配, 使用气相色谱技术测定血清中 30 种 PCBs, 运用多重 logistic 回归评价其相关性大小。所有研究对象中至少有 20% 的人都检测到了 PCB153 和 PCB180, 对资料中的年龄、体质指数和前列腺炎病史进行调整后, 发现 PCB180 与前列腺癌的发病风险增加是相关的。该研究表明, 普通人群中长期低剂量 PCBs 暴露可能会导致前列腺癌发病率增加。然而 ARONSON 等^[26]的病例-对照研究 logistic 回归分析认为, 普通人群中长期低剂量 PCBs 暴露不会增加前列腺癌的发病风险。因此, 对于 PCBs 与前列腺癌风险之间的关系仍需进一步研究。

许多 PCBs 有雌激素或抗雄激素效应, 可引起雄性生殖功能障碍。PCBs 也可能通过降低成年雄鼠前列腺抗氧化酶超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽转移酶等的活性, 升高脂质过氧化物和活性氧的水平, 诱导氧化损伤; 或影响促黄体素受体结合力、睾酮合成酶活性, 从而损伤前列腺, 导致相关疾

病的发生。

5 多溴联苯醚

多溴联苯醚 (polybrominated diphenyl ethers, PBDE) 作为塑化剂增加高分子聚合物的弹性, 多种柔软塑料产品中均含有。此外, 还作为化学添加剂应用于凝胶胶囊、化妆品和其他个人护理品。PBDE 显示出抗雄激素效应, 在母乳、脂肪组织、血清中都有检出。目前关于 PBDE 与前列腺损伤之间的研究较少。

PBDE 混合物 DE-71 (主要成分为四溴联苯醚、五溴联苯醚), 可影响雄激素合成及其功能。STOKER 等^[33]发现, 雄性 Wistar 大鼠青春前期 (出生后 23~53 d) PBDE 混合物 DE-71 (60 mg/kg) 的暴露会导致青春期滞后, 雄激素依赖的组织如精囊和前列腺生长受抑制, 可能是因为 DE-71 影响了性激素的代谢或者作为 AR 拮抗剂抑制了 AR 结合能力^[34]。此外, DE-71 可能通过诱导肝脏药物代谢动力学改变, 促进内源性雄激素的代谢^[35], 从而加强其抗雄激素效应。

6 二恶英

二恶英是一类毒性很强的三环芳香族有机化合物, 属于持久性有机污染物。四氯二苯并-p-二恶英 (tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) 是毒性最强的二恶英, 可产生一系列效应如免疫毒性、肝毒性、致畸性、诱发肿瘤等, TCDD 及相关物质通过与芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 结合, 改变基因的表达^[36], 激活的 AhR 通过一些机制抑制 ER 活性, 而 ER α 在 AhR 信号过程中发挥重要作用^[37]。TCDD 抑制前列腺芽形成, 却不损伤雄激素受体途径^[38]。

大鼠宫内或哺乳期 TCDD 暴露通常会导致前列腺质量减轻。而 VEZINA 等^[39]的研究发现, TCDD 能增加转基因 TRAMP 鼠 (自发形成前列腺癌) 的无瘤存活率, AhR 活化可减少淋巴结转移, 表明 TCDDs 在成年期对前列腺癌是一个保护因素。也就是说, 不同时间段的 TCDD 暴露可能对前列腺疾病有不同作用。

生产工人血清 TCDD 水平和睾酮水平呈负相关^[40], 普通成人 TCDD 暴露可降低 BPH 的发病风险^[41]。橙剂是一种含有 TCDD 的剧毒除草剂, AKHTAR 等^[42]调查了 1950—2000 年期间使用过橙剂的 1 189 名美国空军退伍军人的癌症发生率和死亡率, 然而并没有发现 TCDD 暴露与前列腺癌之间存在关联。PAVUK 等^[43]在 2003 年调查了该队列人群的前列腺癌发病率资料并进行分析, 同样也没有发现两者之间的关联。

7 结论

综上所述, 前列腺的发生发育离不开体内性激素的调控和作用, 而环境内分泌干扰物作为类雌激素、AR 拮抗剂或者少数显示出 AR 激动效应, 对雄性生殖系统健康产生毒性作用, 可引起前列腺疾病的发生。现有研究结果表明, BPA 能激活雌激素受体 ER α 、ER β 并表现出抗雄激素效应, BPA 暴露可导致前列腺表观遗传学改变, 增强前列腺对激素致癌效应的易感性, 还可激活突变型受体, 诱导前列腺细胞的恶性增殖。虽已在人群中检测到 BPA 的存在, 但 BPA 的人群日常接触水平是否

会对人体产生类似动物的损伤效应尚无直接证据。

作为增塑剂的一种, BBP 可能是通过损伤睾丸支持(Sertoli)细胞, 引起细胞内第二信使——环磷酸腺苷水平降低, 使雄激素结合蛋白合成受到影响, 睾酮水平降低, 导致雄激素依赖的前列腺损伤。雄性大鼠 DEHP 塑化剂暴露会产生抗雄激素效应, 发生前列腺质量减轻等改变, 目前缺乏人群 DEHP 日常接触水平暴露方面的研究资料。另外, 动物实验研究发现多种有机氯农药可抑制代谢雌二醇的 CYP1A2、CYP3A4, 干扰性激素代谢, 导致前列腺癌发病风险增加, 但人群中长期低剂量的有机氯农药接触是否导致前列腺癌发病率上升仍存在争议。

除此之外, 多氯联苯[PCB(Aroclor 1254)]暴露可导致大鼠前列腺中 AR 和 ER- α mRNA 及蛋白表达水平降低, 而 ER β mRNA 及蛋白表达水平升高, 还可通过抑制酶系和非酶系抗氧化物的作用, 引起脂质过氧化损伤, 影响前列腺的分泌功能。而 PBDE 显示出抗雄激素效应, 混合物 DE-71 可影响雄激素合成及其功能; TCDD 亦可激活人 AhR, 降低 ER 活性, 抑制前列腺芽形成。

因此, 迄今关于内分泌干扰物与前列腺的研究资料主要来源于体外试验和体内动物试验, 发病机制尚不明确, 而且人群流行病学资料也缺乏, 需要进一步深入研究以明确各类物质与前列腺疾病之间的关联及其可能作用机制, 特别是表观遗传学在前列腺疾病中的作用。

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [2] CULLEN J, ELSAMANOUDI S, BRASSELL SA, et al. The burden of prostate cancer in Asian nations[J]. J Carcinog, 2012, 11: 7.
- [3] DODDS EC, LAWSON W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrenenucleus[J]. Nature, 1936, 137(3476): 996-997.
- [4] CALAFAT AM, YE X, WONG LY, et al. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004[J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(1): 39-44.
- [5] PRINS GS, TANG WY, BELMONTE J, et al. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2008, 102(2): 134-138.
- [6] KERI RA, HO SM, HUNT PA, et al. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A[J]. Reprod Toxicol, 2007, 24(2): 240-252.
- [7] SALIAN S, DOSHI T, VANAGE G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring[J]. Life Sci, 2009, 85(21/22): 742-752.
- [8] WETHERILL YB, HESS-WILSON JK, COMSTOCK CE, et al. Bisphenol A facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(12): 3181-3190.
- [9] SANCHEZ P, CASTRO B, TORRES JM, et al. Bisphenol A modifies the regulation exerted by testosterone on 5 alpha-reductase isozymes in ventral prostate of adult rats[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 629235.
- [10] LEMMEN JG, ARENDS RJ, Van Der SAAG PT, et al. *In vivo* imaging of activated estrogen receptors in utero by estrogens and bisphenol A[J]. Environ Health Perspect, 2004, 112(15): 1544-1549.
- [11] WALSH DE, DOCKERY P, DOOLAN CM. Estrogen receptor independent rapid non-genomic effects of environmental estrogens on [Ca²⁺]_i in human breast cancer cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2005, 230(1/2): 23-30.
- [12] LIN MC, RAJFER J, SWERDLOFF RS, et al. Testosterone down-regulates the levels of androgen receptor mRNA in smooth muscle cells from the rat corpora cavernosa via aromatization to estrogens[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1993, 45(5): 333-343.
- [13] CASTRO B, SÁNCHEZ P, TORRES JM, et al. Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5 alpha-reductase isozymes in rat prostate[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55905.
- [14] LEE HJ, CHATTOPADHYAY S, GONG EY, et al. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor[J]. Toxicol Sci, 2003, 75(1): 40-46.
- [15] 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.
- [16] SCARANO WR, TOLEDO FC, GUERRA MT, et al. Long-term effects of developmental exposure to di-n-butyl-phthalate (DBP) on rat prostate: proliferative and inflammatory disorders and a possible role of androgens[J]. Toxicology, 2009, 262(3): 215-223.
- [17] CHRISTIANSEN S, BOBERG J, AXELSTAD M, et al. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats[J]. Reprod Toxicol, 2010, 30(2): 313-321.
- [18] DALSENTER PR, SANTANA GM, GRANDE SW, et al. Phthalate affect the reproductive function and sexual behavior of male Wistar rats[J]. Hum Exp Toxicol, 2006, 25(6): 297-303.
- [19] COWIN PA, GOLD E, ALEKSOVA J, et al. Vinclozolin exposure in utero induces postpubertal prostatitis and reduces sperm production via a reversible hormone-regulated mechanism[J]. Endocrinology, 2010, 151(2): 783-792.
- [20] ANWAY MD, CUPP AS, UZUMCU M, et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility[J]. Science, 2005, 308(5727): 1466-1469.
- [21] ANWAY MD, SKINNER MK. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the prostate transcriptome and adult onset disease[J]. Prostate, 2008, 68(5): 517-529.
- [22] KAVLOCK R, CUMMINGS A. Mode of action: inhibition of androgen receptor function-vinclozolin-induced malformations in reproductive development[J]. Crit Rev Toxicol, 2005, 35(8/9): 721-726.
- [23] JACOBSEN PR, AXELSTAD M, BOBERG J, et al. Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides[J]. Reprod Toxicol, 2012, 34(2): 237-250.

- photoaging[J]. Clin Dermatol, 2004, 22(3): 178-182.
- [29] RENDON MI, BERSON DS, COHEN JL, et al. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2010, 3(7): 32-43.
- [30] KARIMPOUR DJ, KARIMPOUR G, ORRINGER JS. Microdermabrasion: an evidence-based review[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 125(1): 372-377.
- [31] TIERNEY EP, HANKE CW, PETERSEN J. Ablative fractionated CO₂ laser treatment of photoaging: a clinical and histologic study[J]. Dermatol Surg, 2012, 38(11): 1777-1789.
- [32] BERLIN AL, HUSSAIN M, PHELPS R, et al. Treatment of photoaging with a very superficial Er: YAG laser in combination with a broadband light source[J]. J Drugs Dermatol, 2007, 6(11): 1114-1118.
- [33] YAMAUCHI PS. Soft tissue filler and botulinum toxin treatment techniques[J]. G Ital Dermatol Venereol, 2012, 147(1): 29-44.

(收稿日期: 2013-09-17)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 徐新春)

(上接第 564 页)

- [24] ALAVANJA MC, SAMANIC C, DOSEMECI M, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort[J]. Am J Epidemiol, 2003, 157(9): 800-814.
- [25] MAHAJAN R, BONNER MR, HOPPIN JA, et al. Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study[J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(8): 1205-1209.
- [26] ARONSON KJ, WILSON JW, HAMEL M, et al. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk[J]. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2010, 20(5): 434-445.
- [27] 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.
- [28] SELVAKUMAR K, SHEERIN BL, KRISHNAMOORTHY G, et al. Differential expression of androgen and estrogen receptors in PCB (Aroclor 1254)-exposed rat ventral prostate: impact of alpha-tocopherol[J]. Exp Toxicol Pathol, 2011, 63(1/2): 105-112.
- [29] MURUGESAN P, MUTHUSAMY T, BALASUBRAMANIAN K, et al. Polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) inhibits testosterone biosynthesis and antioxidant enzymes in cultured rat Leydig cells[J]. Reprod Toxicol, 2008, 25(4): 447-454.
- [30] HARDELL L, ANDERSSON SO, CARLBERG M, et al. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer[J]. J Occup Environ Med, 2006, 48(7): 700-707.
- [31] PRINCE MM, RUDER AM, HEIN MJ, et al. Mortality and exposure response among 14, 458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs)[J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(10): 1508-1514.
- [32] RITCHIE JM, VIAL SL, FUORTES LJ, et al. Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer[J]. Environ Res, 2005, 98(1): 104-113.
- [33] STOKER TE, LAWS SC, CROFTON KM, et al. Assessment of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture, in the EDSP male and female pubertal protocols[J]. Toxicol Sci, 2004, 78(1): 144-155.
- [34] STOKER TE, COOPER RL, LAMBRIGHT CS, et al. *In vivo* and *in vitro* anti-androgenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 207(1): 78-88.
- [35] XIE W, YEUEH MF, RADOMINSKA-PANDYA A, et al. Control of steroid, heme, and carcinogen metabolism by nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(7): 4150-4155.
- [36] KURODA M, OIKAWA K, OHBAYASHI T, et al. A dioxin sensitive gene, mammalian WAPL, is implicated in spermatogenesis[J]. FEBS Lett, 2005, 579(1): 167-172.
- [37] MATTHEWS J, GUSTAFSSON JA. Estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways[J]. Nucl Recept Signal, 2006, 4: e16.
- [38] KO K, THEOBALD HM, MOORE RW, et al. Evidence that inhibited prostatic epithelial bud formation in 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-exposed C57BL/6J fetal mice is not due to interruption of androgen signaling in the urogenital sinus[J]. Toxicol Sci, 2004, 79(2): 360-369.
- [39] VEZINA CM, LIN TM, PETERSON RE. AHR signaling in prostate growth, morphogenesis, and disease[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 77(4): 566-576.
- [40] EGELAND GM, SWEENEY MH, FINGERHUT MA, et al. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin[J]. Am J Epidemiol, 1994, 139(3): 272-281.
- [41] GUPTA A, KETCHUM N, ROEHRBORN CG, et al. Serum dioxin, testosterone, and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of Air Force veterans[J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(11): 1649-1654.
- [42] AKHTAR FZ, GARABRANT DH, KETCHUM NS, et al. Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War[J]. J Occup Environ Med, 2004, 46(2): 123-136.
- [43] PAVUK M, MICHALEK JE, KETCHUM NS. Prostate cancer in US Air Force veterans of the Vietnam war[J]. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2006, 16(2): 184-190.

(收稿日期: 2013-10-21)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 徐新春)