

# 环境内分泌干扰物的女性生殖毒性及其在妇科肿瘤发生发展中的作用

徐嘉蔚<sup>1</sup>, 吴一华<sup>2</sup>, 夏大静<sup>1</sup>

1. 浙江大学公共卫生学院, 浙江 杭州 310058

2. 浙江大学附属妇产科医院, 浙江 杭州 310058

## 摘要:

环境内分泌干扰物是一类广泛存在于环境中, 进入机体后可以干扰机体内分泌系统和天然激素的功能, 进而导致器官损害和疾病发生的外源性物质或混合物。近年来, 乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等女性雌激素依赖性肿瘤发病率逐年增加。研究表明, 环境内分泌干扰物对女性生殖系统具有毒性作用, 且环境内分泌干扰物的暴露可以增加激素敏感性器官的肿瘤发生率。本文就环境内分泌干扰物中具有代表性的三类物质邻苯二甲酸酯 (PAEs)、多氯联苯 (PCBs) 和双酚 A (BPA) 对生殖系统的影响及其在妇科肿瘤发生发展中的作用进行综述, 以期预防妇科肿瘤、环境内分泌干扰物的毒作用研究及污染防控提供依据。

**关键词:** 环境内分泌干扰物; 邻苯二甲酸酯; 多氯联苯; 双酚 A; 生殖毒性; 乳腺癌; 卵巢癌; 子宫内膜癌

**Female reproductive toxicity of environmental endocrine disruptors and their roles in development and progression of gynecological tumors** XU Jia-wei<sup>1</sup>, WU Yi-hua<sup>2</sup>, XIA Da-jing<sup>1</sup> (1.School of Public Health, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310058, China; 2.Women's Hospital, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310058, China)

## Abstract:

Environmental endocrine disruptors (EEDs) refer to a class of exogenous substances or their mixtures widely present in environment that are known to interfere with human endocrine system and the function of natural hormones, leading to organ/tissue damage and diseases. In recent years, there are evident increasing incidences of female estrogen-dependent tumors such as breast cancer, ovarian cancer, and endometrial cancer. A great number of studies indicate that exposure to EEDs is toxic to female reproductive system and one of the underlying etiological factors for developing tumors in hormone-sensitive organs. This paper systematically reviewed phthalates (PAEs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and bisphenol A (BPA) about their effects on female reproductive system and their implications in developing gynecological tumors, aiming to provide evidence for further studying gynecological tumor prevention, EEDs toxicity, and pollution prevention and control.

**Keywords:** environmental endocrine disruptor; phthalate; polychlorinated biphenyl; bisphenol A; reproductive toxicity; breast cancer; ovarian cancer; endometrial cancer

随着社会的发展和工业化进程的加快, 人们每天接触越来越多的外源性化学物。环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disruptors, EEDs) 是其中含量较高的一种。它能干扰人体内分泌系统的正常功能, 损害人体健康。目前, 研究发现的对人类生殖系统具有干扰作用的 EEDs 已有 800 多种<sup>[1]</sup>。持续暴露于低剂量 EEDs 会导致女性生殖器官发育障碍, 生殖系统功能紊乱以及代谢性疾病, 甚至癌症的发生<sup>[2-3]</sup>。

近年来, 女性雌激素依赖性肿瘤的发病率逐年上升<sup>[4]</sup>。肿瘤的发生发展是一个受多种因素影响的复杂过程, 而 EEDs 能通过多种途径促进妇科肿瘤的发生发展。目前, 细胞模型和动物毒理学实验已经证实 EEDs 会对女性生殖系统产生有害影响<sup>[5-6]</sup>。流行病学研究也表明人群 EEDs 暴露和多种妇科肿瘤的发生发

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18690

## 基金项目

浙江省自然科学基金 (LY18C060001); 国家自然科学基金 (81773016, 31471297)

## 作者简介

徐嘉蔚 (1994—), 女, 硕士研究生; E-mail: 21718629@zju.edu.cn

## 通信作者

夏大静, E-mail: dxia@zju.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-10-17

录用日期 2018-11-11

文章编号 2095-9982(2019)01-0050-07

中图分类号 R114

文献标志码 A

## 引用

徐嘉蔚, 吴一华, 夏大静. 环境内分泌干扰物的女性生殖毒性及其在妇科肿瘤发生发展中的作用 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (1): 50-56.

## 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18690

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

XIA Da-jing, E-mail: dxia@zju.edu.cn

**Competing interests** None declared

**Received** 2018-10-17

**Accepted** 2018-11-11

## To cite

XU Jia-wei, WU Yi-hua, XIA Da-jing. Female reproductive toxicity of environmental endocrine disruptors and their roles in development and progression of gynecological tumors[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(1): 50-56.

## Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18690

展具有相关性<sup>[7]</sup>。

邻苯二甲酸酯 (phthalates, PAEs)、多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs) 和双酚 A (bisphenol A, BPA) 是三种重要的环境内分泌干扰物。本文拟对 PAEs、PCBs 和 BPA 对生殖系统的影响以及其在妇科肿瘤的发生发展中的作用及相关机制进行综述, 并提出对未来的一些展望。

## 1 PAEs, BPA 和 PCBs 简介

### 1.1 PAEs

PAEs 是具有亲脂性的一系列人工制造的化学品, 其中最具有代表性的物质是邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯 (diethylhexyl phthalate, DEHP)。它是目前使用最广泛的增塑剂<sup>[8]</sup>。DEHP 在人体内的半衰期很短, 可以迅速代谢生成邻苯二甲酸-单-2-乙基己酯 [mono (2-ethylhexyl) phthalate, MEHP]。MEHP 经过氧化应激反应以及多个羟基化侧链修饰, 会生成单(2-乙基-5-羟基己基)邻苯二甲酸酯 [mono- (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate, MEHHP], 单(2-乙基-5-氧己基)邻苯二甲酸酯 [mono- (2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate, MEOHP] 等物质<sup>[9]</sup>。人体接触 PAEs 主要是通过饮食, 也可以通过吸入和皮肤接触暴露。PAEs 在人体内的代谢过程主要包括水解反应和结合反应。目前, PAEs 已经是造成全球大气、水体和土壤严重污染的主要有机污染物之一。

### 1.2 BPA

BPA 是烷基类化合物, 具有良好的弹性和抗热性, 主要用于聚碳酸酯塑料和环氧树脂的合成, 被广泛用于塑料袋、婴儿奶瓶、食品器皿等家用产品的生产。目前, 全世界每年 BPA 的使用量已经超过一千万吨<sup>[10]</sup>。BPA 具有拟雌激素样作用, 可以竞争性结合雌激素受体, 从而调节靶基因的表达。此外, BPA 也可以和胎盘上高表达的激素相关  $\gamma$  受体 (estrogen-related receptor gamma, ERR $\gamma$ ) 结合。因此, 其对孕期妇女的不良影响可通过胎盘传给胎儿<sup>[11]</sup>。

### 1.3 PCBs

PCBs 是一种脂溶性环境激素, 具有很好的绝缘性, 主要用于生产电子变压器, 电容器和冷却液。2013年, 国际癌症研究中心 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 将 PCBs 纳入人类致癌物目录。PCBs 在环境中可以稳定存在, 其代谢产物主要蓄积在人体的脂肪组织中。代谢产物在人体内不容易消

除, 半衰期大约为 10~15 年<sup>[12]</sup>。由于 PCBs 具有苯酚结构, 其在人体内可以和雌激素、雄激素及黄体酮受体竞争性结合, 进而影响人体生殖系统的功能<sup>[13]</sup>。此外, PCBs 可以通过胎盘对胎儿产生毒性。

## 2 EEDs 对女性生殖系统的影响

### 2.1 EEDs 对卵巢的影响

EEDs 对卵巢的影响主要是指其对卵泡发育的影响。其可以通过直接作用于卵泡或者通过作用于下丘脑-垂体-卵巢轴, 从而影响卵泡的发育。PAEs 对卵巢的影响主要包括对卵泡形成与发育的影响, 对初级卵泡聚集的影响, 对排卵过程的影响及对卵巢形态发育的影响。

Xu 等<sup>[14]</sup> 在实验研究中发现, 大鼠持续 60d 600 mg/kg DEHP 暴露会导致初级卵母细胞和次级卵母细胞的数目减少以及闭锁卵泡数目增加。Bonilla 等<sup>[15]</sup> 通过实验研究发现, 妊娠期小鼠持续 24h 250~500 mol/L 的 MEHP 暴露可以改变卵母细胞的氧化应激水平, 进而使子代小鼠卵母细胞数量减少。Zhang 等<sup>[16]</sup> 通过体外实验研究发现, 刚出生的小鼠卵巢持续 72h 10~100 mol/L DEHP 暴露会使初级卵母细胞的数目减少; 此外, DEHP 也会影响初级卵母细胞的聚集。Liu 等<sup>[17]</sup> 通过动物实验发现, 持续 6 周给刚断奶的小鼠饲喂 0、100、400 和 1600 mg/kg 的 DEHP, 通过 RT-PCR 实验检测发现小鼠中一些与卵泡发育有关的基因 (*c-kit*, *kitl*, *gdf9*) 的表达量明显降低。同时, 一些抑制卵泡粒层细胞扩增的 miRNA (*let-7b*, *miR-17-5p*, *miR-181a* 和 *miR-151*) 的表达量也下降。此外, MEHP 也会影响人类卵巢的发育。Muczynski 等<sup>[18]</sup> 的研究表明, 妊娠期 7~12 周的妇女连续 72h 10<sup>-4</sup> mol/L 的 MEHP 暴露会导致体内脂质和磷脂的合成紊乱; 进一步研究发现, MEHP 能通过影响核受体信号通路从而影响卵巢的形态发育过程。

PCBs 的暴露也会对卵巢的发育和女性生殖系统产生一定的影响。Murati 等<sup>[19]</sup> 通过细胞实验发现仓鼠卵巢细胞系 (CHO-K1) 暴露于不同浓度的 PCBs 会导致细胞膜发生不同程度的损坏; PCBs 也会影响卵巢细胞的增殖、代谢能力和粘附力。多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是由体内雄激素水平升高而引起的一系列症候群。Yang 等<sup>[20]</sup> 在北京大学生殖中心的一项病例对照研究中发现, PCOS 病例组妇女血清中的 PCBs 含量明显高于对照组妇女。Sara 等<sup>[21]</sup> 在加利福尼亚洛杉矶的城市学术医疗中心的一

项病例对照研究中,分别检测了52名PCOS患者和50名对照人员血清中PCBs的含量,发现PCOS患者血清中几种PCBs同系物的含量均明显高于对照组。

Kandaraki等<sup>[22]</sup>通过流行病学研究发现人体BPA暴露会使窦性卵泡及卵母细胞的数量减少,进而导致不孕。此外,BPA暴露还会导致受精卵植入困难,降低女性受孕的概率。

## 2.2 EEDs对子宫的影响

EEDs也可以影响子宫的结构和功能,导致子宫内膜异位症和子宫肌瘤等疾病的发生。子宫内膜异位症是一种好发于育龄期妇女的激素依赖性疾病;流行病学研究表明,子宫内膜异位症的患者血清中DEHP、MEHP和PCBs的水平均明显高于健康妇女<sup>[23]</sup>。目前,EEDs引起子宫内膜异位症的机制尚不明确,但是体外实验表明,MEHP通过增加子宫内膜基质细胞的活性,从而引起子宫内膜异位症的发生<sup>[24]</sup>。子宫肌瘤是女性生殖器官的一种常见肿瘤, Kim等<sup>[25]</sup>通过实验和流行病学研究相结合的方法,发现PAEs可以通过促进子宫肌层平滑肌细胞的增殖,抑制细胞凋亡,以及增加细胞中的胶原成分,从而促进子宫肌瘤的发展。

研究发现,BPA可以通过促进人类子宫肌瘤间质干细胞的增殖,加速细胞集落的形成,从而促进子宫肌瘤的发生<sup>[26]</sup>。Pollack等<sup>[27]</sup>在一项流行病学研究中发现,子宫肌瘤患者血清中BPA的浓度明显高于对照人群,并且血清中BPA的浓度与患子宫肌瘤的风险呈正相关。

## 3 EEDs与妇科肿瘤发生发展的关系

近年来,EEDs在肿瘤发展中的作用越来越引起人们的重视。研究发现,EEDs可以作为有丝分裂原影响正常细胞DNA的稳定性,导致细胞形态异常,促进肿瘤的发生。卵巢、子宫及乳腺等器官都是激素敏感器官,PAEs和PCBs可以在生物体内发挥类似天然雌激素的作用,使激素敏感器官的肿瘤发生率增加。此外,PAEs可以影响肿瘤组织的生长和分化,而PCBs可以影响肿瘤细胞的氧化还原反应过程。但由于肿瘤发生原因的复杂性以及EEDs作用的多样性,目前仍难以建立不同的EEDs与肿瘤发生发展之间的直接关联。

### 3.1 EEDs与乳腺癌

乳腺癌是妇科肿瘤中最常见的恶性肿瘤。近年来,乳腺癌的发病率在逐年上升。研究表明,遗传因素、肥胖、社会压力过大以及不良饮食习惯是乳腺癌

发生的危险因素<sup>[28-31]</sup>。EEDs在生长发育的不同时期可以通过不同的机制促进乳腺癌的发展,主要包括调控乳腺导管的生长,增加组织对致癌物的敏感性以及通过作用于内分泌信号途径控制乳腺癌的发展等<sup>[32-33]</sup>。Chen等<sup>[34]</sup>通过体外细胞培养实验发现,在乳腺癌细胞MCF-7中加入DEHP可以通过作用于PI3K-Akt通路促进细胞的增殖,在MCF-7细胞中同时加入DEHP和17-β雌二醇可以抑制癌细胞的凋亡。Liu等<sup>[35]</sup>通过细胞实验,利用PCB中几种同族物质的混合物处理乳腺癌细胞,发现低浓度(<60 nmol/L)的PCB混合物在表达雌激素受体的MCF-7细胞中和不表达雌激素受体的MDA-MB-231细胞中,都可以产生轻微的刺激细胞生长的作用,而在浓度大于60 nmol/L时却对乳腺癌细胞产生毒性作用而诱发细胞死亡。在同样的研究中,小鼠乳腺癌模型暴露于PCBs后,促进了癌细胞发生肺转移和肝转移。Soto等<sup>[36]</sup>的研究发现,在妊娠期BPA暴露会引起胎儿乳腺的基质和上皮细胞的形态发生变化,在胎儿成年之后会出现乳腺导管的肿瘤病灶。目前,也有很多流行病学研究验证了EEDs与乳腺癌风险的关系。如Holmes等<sup>[37]</sup>在最近的一项流行病学研究中发现,阿拉斯加原住妇女尿液中MEHP的浓度与卵巢癌的风险呈正相关;Parada等<sup>[38]</sup>在长岛乳腺癌研究这个流行病学研究项目中检测了11种PAEs代谢产物与乳腺癌的发生率及其死亡率的关系,经过17年的随访研究,作者发现在BMI<25 kg/m<sup>2</sup>的妇女中,MEHHP、MEOHP的暴露与乳腺癌的死亡率呈正相关,然而在BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>的妇女中却并没发现这样的作用;Sprague等<sup>[39]</sup>在流行病学研究中发现,绝经期妇女尿液中邻苯二甲酸盐的浓度与乳腺癌的发病风险成正相关。Donat-Vargas等<sup>[40]</sup>在瑞典的一项关于中老年妇女饮食中多氯联苯的暴露与乳腺癌关系的队列研究中发现,当调整了年龄、家族史、BMI、能量摄入情况等混杂因素后,饮食中多氯联苯的暴露水平与乳腺癌的风险无关。Wielsøe等<sup>[41]</sup>在2018年因纽特人的一项病例对照研究中调查了血清中PCBs与乳腺癌风险的关系,结果表明,血清中PCBs的含量与乳腺癌的风险呈正相关。关于EEDs的暴露与乳腺癌风险关系的大量流行病学研究结论不一致,未来还需要更多的研究进一步验证EEDs与乳腺癌风险的关系。

### 3.2 EEDs与卵巢癌

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一。由于卵巢癌细胞表面表达了大量的雌激素受体,因此,

雌激素在卵巢癌的发生发展中起到了非常重要的作用。EEDs可以通过影响人体内的激素合成,引起人体激素水平紊乱从而影响卵巢功能<sup>[42]</sup>。但是直到目前,胎儿期和新生儿期EDCs暴露对卵巢的影响与未来患卵巢癌风险的关系尚未明确。卵巢囊性化是卵巢癌的早期病变标志。Newbold等<sup>[43]</sup>通过动物实验研究表明,在刚出生的Wistar大鼠中持续60d暴露于20mg/kg的BPA会改变大鼠卵巢的形态,出现卵巢囊性化,也会减少卵巢中初始卵泡的数量。在成年CD-1小鼠中长期100g/kg BPA暴露会导致卵巢囊性增生,这些改变与EDCs作用于雌激素通路而增加卵巢细胞的增殖率有关。EEDs还可以诱导上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)有关蛋白的表达,从而促进肿瘤细胞的迁移。Kim等<sup>[44]</sup>通过研究发现在卵巢癌细胞BG-1中BPA暴露可以增加vimentin的表达,减少E-cadherin的表达,促进卵巢癌细胞的迁移。但目前关于EEDs和卵巢癌发生风险的流行病学研究仍然不多。

### 3.3 EEDs与子宫内膜癌

子宫内膜癌是绝经妇女中最好发的一类妇科恶性肿瘤,促进其发生的危险因素与促进其他激素相关的恶性肿瘤的危险因素相似<sup>[45]</sup>。EEDs可能会通过影响子宫内膜上皮细胞的生存能力从而促进子宫内膜癌的发展。Li等<sup>[46]</sup>通过动物实验发现DEHP会增加子宫内膜间质细胞的生存能力,也可以通过干扰MAPK及NF- $\kappa$ B信号通路从而影响子宫内膜的发育。Chen等<sup>[47]</sup>通过细胞实验发现,0.3  $\mu$ mol/L和3  $\mu$ mol/L的PCBs明显促进子宫内膜恶性腺瘤细胞的增殖,此外PCBs也影响癌细胞中炎症因子的表达,Helgestam等<sup>[48]</sup>通过体外实验发现BPA会影响子宫内膜的血管生成。Bromer等<sup>[49]</sup>的动物实验结果表明,小鼠宫内BPA暴露会影响子宫基质细胞的激素敏感性,也可能会增加控制子宫内膜的生长发育有关基因*Hoxa10*的表达。Reich等<sup>[50]</sup>发现,在子宫内膜癌患者的腹部脂肪组织中可以检测到大量PCB同系物的表达。这些证据都表明EEDs对子宫内膜的发育过程产生了有害作用。

## 4 EEDs对女性生殖毒性的作用机制

### 4.1 酶和受体调节机制

EEDs通过干扰体内正常激素的稳态,进而影响组织器官的生长,从而发挥毒性作用。EEDs对生殖系统的典型作用是通过与激素相关的受体结合,发挥拟雌

激素作用。PAEs在卵巢癌中可以和细胞膜表面的受体结合,引起细胞周期素D1蛋白上调和p21蛋白下调,从而促进卵巢癌细胞的增殖<sup>[51]</sup>。

除了作用于激素相关的受体,EEDs还可以作用于与类固醇激素合成和代谢相关的酶,通过控制酶的合成或改变酶活性,从而发挥毒性作用。生物体内类固醇激素的水平受到稳态反馈回路的控制,磺化作用对于调节类固醇激素的稳态发挥着非常重要的作用。在磺基转移酶的作用下,磺酸基团-SO<sub>3</sub>与类固醇激素结合从而使激素的活性被抑制;而在硫酸酯酶的作用下,磺酸基团-SO<sub>3</sub>从类固醇激素上面解离从而使激素恢复活性。BPA可以通过抑制磺基转移酶的活性,使类固醇激素在生物体内的半衰期延长,增加激素的活性,从而引起人体内分泌系统紊乱<sup>[52]</sup>。卤代芳香烃类物质的羟基化代谢产物(PHAH-OHs)也可以通过抑制磺基转移酶的活性,抑制雌二醇和特定靶组织的结合,从而延长雌二醇在体内的作用时间。

### 4.2 表观遗传机制

表观遗传修饰主要指DNA甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑和非编码RNA。EEDs对表观遗传的影响主要是指在不改变DNA序列的情况下引起的基因功能的可遗传的改变,受抑制或增强特殊基因转录的转录因子所控制。EEDs对表观遗传中基因表达的影响与雌激素受体及磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt等上游细胞信号通路有关。BPA可通过表观遗传的调节作用调控基因的表达,从而对人体产生生殖毒性,在人体生命早期BPA暴露可以影响内分泌信号通路及一些重要信号通路的表观遗传过程,在妊娠30~90d时BPA暴露,可以使子代个体子宫中的甾体激素合成基因以及与性腺分化和卵泡合成有关的microRNA发生改变。

### 4.3 其他

除了上述机制外,部分EEDs还可以通过间接作用对女性生殖系统及功能产生损伤。MEHP通过诱导ROS的生成,进而产生一系列的氧化应激,同时干扰超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)的表达,从而影响卵泡的功能<sup>[53]</sup>。邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)可以通过抑制细胞周期素E1、E2及B1的表达,抑制细胞周期从而抑制窦性卵泡的生长。此外,一些EEDs的代谢过程也会对人体产生不良影响;如二噁英和DDT等有机氯化物,由于含有大量不易代谢消除的未结合状态的氯原子,因此会

对机体造成长期的影响。

## 5 总结与展望

近年来随着环境污染的加重, EEDs 对人体的危害作用也在日渐加重。PAEs 是全球分布最为广泛的一类环境污染物, 当今社会塑化剂的大量使用使得人们接触 PAEs 的机会大大增加。PCBs 是持久性有机污染物中的一类, 因其具有生物蓄积性和长期残留性而成为研究热点。细胞实验、动物实验及流行病学实验都表明 EEDs 可以通过多种途径危害女性生殖系统的健康, 促进妇科肿瘤的发生发展。大量实验研究在细胞和动物水平上揭示了 EEDs 的毒作用机制, 但是这些结论是否能够外推到人体还有待进一步确认。目前, 关于 EEDs 对妇科肿瘤发生发展的作用机制研究不够完善, 仍需要进一步进行研究。此外, 政府和社会需要采取措施, 减少 EEDs 在人群中的暴露, 特别是在女性的胎儿期、青春期、孕期等激素敏感期。

## 参考文献

- [ 1 ] BERGMAN A, HEINDEL JJ, KASTEN T, et al. The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (4): A104-A106.
- [ 2 ] LEGLER J, FLETCHER T, GOVARTS E, et al. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (4): 1278-1288.
- [ 3 ] NOHYNEK GJ, BORGERT CJ, DIETRICH D, et al. Endocrine disruption: fact or urban legend? [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 223 (3): 295-305.
- [ 4 ] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394-424.
- [ 5 ] FERNANDEZ SV, HUANG Y, SNIDER KE, et al. Expression and DNA methylation changes in human breast epithelial cells after bisphenol A exposure [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41 (1): 369-377.
- [ 6 ] LANG PODRATZ P, DELGADO FILHO VS, LOPES PF, et al. Tributyltin impairs the reproductive cycle in female rats [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2012, 75 (16-17): 1035-1046.
- [ 7 ] FUCIC A, GAMULIN M, FERENCIC Z, et al. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain [J]. *Environ Health*, 2012, 11 (s1): s8.
- [ 8 ] BERGÉ A, CLADIÈRE M, GASPERI J, et al. Meta-analysis of environmental contamination by phthalates [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2013, 20 (11): 8057-8076.
- [ 9 ] FU Z, ZHAO F, CHEN K et al. Association between urinary phthalate metabolites and risk of breast cancer and uterine leiomyoma [J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 74: 134-142.
- [10] LEE HS, PARK EJ, OH JH, et al. Bisphenol A exerts estrogenic effects by modulating CDK1/2 and p38 MAP kinase activity [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 78 (8): 1371-1375.
- [11] POIDATZ D, DOS SANTOS E, BRULÉ A, et al. Estrogen-related receptor gamma modulates energy metabolism target genes in human trophoblast [J]. *Placenta*, 2012, 33 (9): 688-695.
- [12] RITTER R, SCHERINGER M, MACLEOD M, et al. Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (2): 225-231.
- [13] KEZIOS KL, LIU X, CIRILLIO PM, et al. Prenatal polychlorinated biphenyl exposure is associated with decreased gestational length but not birth weight: archived samples from the Child Health and Development Studies pregnancy cohort [J]. *Environ Health*, 2012, 11: 49.
- [14] XU C, CHEN JA, QIU Z, et al. Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female Sprague-Dawley rats following combined oral exposure to benzo [a] pyrene and di- (2-ethylhexyl) phthalate [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 199 (3): 323-332.
- [15] BONILLA E, DEL MAZO J, et al. Deregulation of the Sod1 and Nd1 genes in mouse fetal oocytes exposed to mono- (2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) [J]. *Reprod Toxicol*, 2010, 30 (3): 387-392.
- [16] ZHANG T, LI L, QIN XS, et al. Di- (2-ethylhexyl) phthalate and bisphenol A exposure impairs mouse primordial follicle assembly *in vitro* [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2014, 55 (4): 343-353.
- [17] LIU J, WANG W, ZHU J, et al. Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) influences follicular development in mice between

- the weaning period and maturity by interfering with ovarian development factors and microRNAs [J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33 (5): 535-544.
- [18] MUCZYNSKI V, LECUREUIL C, MESSIAEN S, et al. Cellular and molecular effect of MEHP involving LXR $\alpha$  in Human Fetal testis and ovary [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10): e48266.
- [19] MURATI T, ŠIMIĆ B, BROZOVIC A, et al. PCB 77 action in ovary cells-toxic effects, apoptosis induction and cell cycle analysis [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2015, 25 (4): 302-311.
- [20] YANG Q, ZHAO Y, QIU X, et al. Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): a case-control study [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30 (8): 1964-1973.
- [21] VAGI S J, AZZIZ-BAUMGARTNER E, SJÖDIN A, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol a in polycystic ovary syndrome: a case-control study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14: 86.
- [22] KANDARAKI E, CHATZIGEORGIOU A, LIVADAS S, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (3): E480-E484.
- [23] GORE A C, CHAPPELL V A, FENTON S E, et al. EDC-2: the endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36 (6): E1-E150.
- [24] KIM S H, CHO S, IHM H J. Possible role of phthalate in the pathogenesis of endometriosis: In vitro, animal, and human data [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (12): E1502-1511.
- [25] KIM J H, KIM S H, OH Y S, et al. *In vitro* effects of phthalate esters in human myometrial and leiomyoma cells and increased urinary level of phthalate metabolite in women with uterine leiomyoma [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107 (4): 1061-1069.e1.
- [26] CRAIN D A, JANSSEN S J, EDWARDS T M, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90 (4): 911-940.
- [27] POLLACK A Z, BUCK LOUIS G M, CHEN Z, et al. Bisphenol A, benzophenone-type ultraviolet filters, and phthalates in relation to uterine leiomyoma [J]. *Environ Res*, 2015, 137: 101-107.
- [28] ISHIHARA H, YAMASHITA S, FUJII S, et al. DNA methylation marker to estimate the breast cancer cell fraction in DNA samples [J]. *Med Oncol*, 2018, 35 (11): 147.
- [29] KANG C, LEROITH D, GALLAGHER E J. Diabetes, obesity, and breast cancer [J]. *Endocrinology*, 2018, 159 (11): 3801-3812.
- [30] CORMANIQUE T F, ALMEIDA L E, RECH C A, et al. Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer [J]. *Einstein (São Paulo)*, 2015, 13 (3): 352-356.
- [31] SHRIDHAR K, SINGH G, DEY S, et al. Dietary patterns and breast cancer risk: a multi-centre case control study among north indian women [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15 (9): 1946.
- [32] SIFAKIS S, ANDROUTSOPOULOS V P, TSATSAKIS A M, et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 51: 56-70.
- [33] HALL J M, KORACH K S. Endocrine disrupting chemicals promote the growth of ovarian cancer cells via the ER-CXCL12-CXCR4 signaling axis [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52 (9): 715-725.
- [34] CHEN F P, CHIEN M H, CHERN I Y. Impact of low concentrations of phthalates on the effects of 17 $\beta$ -estradiol in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55 (6): 826-834.
- [35] LIU S, LI S, DU Y. Polychlorinated biphenyls (PCBs) enhance metastatic properties of breast cancer cells by activating rho-associated kinase (ROCK) [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (6): e11272.
- [36] SOTO A M, BRISKEN C, SCHAEBERLE C, et al. Does cancer start in the womb? Altered mammary gland development and predisposition to breast cancer due to *in utero* exposure to endocrine disruptors [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2013, 18 (2): 199-208.
- [37] HOLMES A K, KOLLER K R, KIESZAK S M, et al. Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women [J]. *Int J Circumpolar Health*, 2014, 73: 25760.

- [38] PARADA H J R, GAMMON M D, CHEN J, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations and breast cancer incidence and survival following breast cancer: the long island breast cancer study project [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126 (4): 047013.
- [39] SPRAGUE B L, TRENTAM-DIETZ A, HEDMAN C J, et al. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15 (3): R45
- [40] DONAT-VARGAS C, ÅKESSON A, BERGLUND M, et al. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in a prospective cohort [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115 (9): 1113-1121.
- [41] WIELSØE M, KERN P, BONEFELD-JØRGENSEN EC. Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study [J]. *Environ Health*, 2017, 16 (1): 56.
- [42] YANG O, KIM L H, WEON J I, et al. Endocrine-disrupting chemicals: review of toxicological mechanisms using molecular pathway analysis [J]. *J Cancer Prev*, 2015, 20 (1): 12-24.
- [43] NEWBOLD R R, JEFFERSON W N, PADILLA-BANKS E. Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol a on the murine female reproductive tract [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24 (2): 253-258.
- [44] KIM Y S, HWANG K A, HYUN S H, et al. Bisphenol A and nonylphenol have the potential to stimulate the migration of ovarian cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via an estrogen receptor dependent pathway [J]. *Chem Res Toxicol*, 2015, 28 (4): 662-671.
- [45] YONEOKA Y, YOSHIDA H, ISHIKAWA M, et al. Prognostic factors of synchronous endometrial and ovarian endometrioid carcinoma [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30: e7.
- [46] LI R, YU C, GAO R, et al. Effects of DEHP on endometrial receptivity and embryo implantation in pregnant mice [J]. *J Hazard Mater*, 2012, 241-242: 231-240.
- [47] CHEN Y, HUANG Q, CHEN Q, et al. The inflammation and estrogen metabolism impacts of polychlorinated biphenyls on endometrial cancer cells [J]. *Toxicol in Vitro*, 2015, 29 (2): 308-313.
- [48] HELMESTAM M, DAVEY E, STAVREUS-EVERS A, et al. Bisphenol A affects human endometrial endothelial cell angiogenic activity *in vitro* [J]. *Reprod Toxicol*, 2014, 46: 69-76.
- [49] BROMER J G, ZHOU Y, TAYLOR M B, et al. Bisphenol-A exposure *in utero* leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response [J]. *FASEB J*, 2010, 24 (7): 2273-2280
- [50] REICH O, REGAUER S, SCHARF S. High levels of xenoestrogens in patients with low-grade endometrial stromal sarcoma--report of two cases [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010, 31 (1): 105-106.
- [51] PARK M A, HWANG K A, LEE H R, et al. Cell growth of BG-1 ovarian cancer cells is promoted by di-n-butyl phthalate and hexabromocyclododecane via upregulation of the cyclin D and cyclin-dependent kinase-4 genes [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5 (3): 761-766.
- [52] EL-HEFNAWY T, HERNANDEZ C, STABILE L P. The endocrine disrupting alkylphenols and 4, 4'-DDT interfere with estrogen conversion and clearance by mouse liver cytosol [J]. *Reprod Biol*, 2017, 17 (3): 185-192.
- [53] WANG W, CRAIG Z R, BASAVARAJAPPA M S, et al. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate induces oxidative stress and inhibits growth of mouse ovarian antral follicles [J]. *Biol Reprod*, 2012, 87 (6): 152.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 邱丹萍)