综述
Review

全氟与多氟烷基物质的生殖毒性研究进展

张善宇，姚谦，施蓉，田英

上海交通大学公共卫生学院环境与健康系，上海 200025

摘要：

全氟与多氟烷基物质（PFAS）是一类用于工业生产并广泛存在于环境中的氟代有机化合物，是一类环境内分泌干扰物，对人体具有多种毒性作用。近年来，PFAS所产生的生殖毒性受到越来越多的关注。在男性中，PFAS与精子质量下降、睾酮水平降低有关；在女性中，PFAS与女性体内异常的性激素水平、不孕风险增加有关，还与女性不正常的生理周期有关。机制研究表明，PFAS可能通过影响下丘脑-垂体-性腺轴，干扰性激素生成，诱导生殖细胞氧化应激等途径产生生殖毒性。本文主要从人群流行病学、动物研究及其机制方面概述PFAS的生殖毒性，有助于进一步了解其毒性效应及机制。

关键词：全氟与多氟烷基物质；环境暴露；内分泌干扰物；生殖毒性

Research progress on reproductive toxicity of per- and polyfluoroalkyl substances

ZHANG Shanyu, YAO Qian, SHI Rong, TIAN Ying (Department of Environmental Health, School of Public Health, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract:

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are a class of fluorinated organic compounds that are used in industrial production and widely exist in the environment. As one of the environmental endocrine disruptors, PFAS have a variety of toxicities. In recent years, more and more studies focus on its reproductive toxicity. In men, PFAS are related to decreased sperm quality and testosterone levels. In women, PFAS are related to abnormal levels of sex hormones, increased risks of infertility, and irregular menstrual cycle. Mechanism studies have shown that PFAS may produce reproductive toxicity through affecting hypothalamic-pituitary-gonadal axis, interfering with sex hormone synthesis, and inducing oxidative stress in germ cells. This article summarized the reproductive toxicity of PFAS from the aspects of epidemiological, laboratory animal, and related mechanism studies, aiming to further understand its toxic effects and mechanisms.

Keywords: per- and polyfluoroalkyl substances; environmental exposure; endocrine disruptor; reproductive toxicity

全氟与多氟烷基物质（per- and polyfluoroalkyl substances，PFAS）是一类由氟原子和特定官能团结合在碳链骨架上所构成的人造有机化合物，化学性质稳定，被广泛应用于工业生产，因此在水、空气、土壤等多种环境介质中均有检出。PFAS半衰期长，容易在生物体内蓄积，产生多种毒性作用，其中全氟辛烷磺酸（perfluorooctane sulfonate，PFOS）、全氟辛酸（perfluorooctanoic acid，PFOA）、全氟壬酸（perfluorononanoic acid，PFNA）在环境中约占PFAS总含量的80%，有较强的生物活性，也是研究最多的物质。从2008年开始，欧盟、日本、美国相继制定了有关PFAS使用的相关标准，美国于2015年全面淘汰PFOA，但PFOA的全球产量仍逐年攀升，中国也是全球PFAS的主要生产地之一。近年来，多项研究发现人群生育力下降与环境有害物质暴露有直接联系，人群和动物研究也发现PFAS暴露与不良生殖状态有关，因此，综述PFAS的生殖毒性对于进一步了解其毒性效应，以及深入探索其毒性机制有重要的意义。

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21082

基金项目
上海交通大学“医工交叉基金”（YG2019ZDA29）；上海市公共卫生体系建设三年行动计划重点学科建设（GWV-10.1-XK11）；国家自然科学基金委员会和韩国国家研究基金会联合资助合作交流项目（81911540485）；上海市自然科学基金面上项目（19ZR1428900）

作者简介
张善宇（1993—），男，博士生；
E-mail：zshanyu@sjtu.edu.cn

通信作者
田英，E-mail：tianmiejp@sjtu.edu.cn

伦理审批 不需要
利益冲突 无申报
收稿日期 2021-03-07
录用日期 2021-07-15

文章编号 2095-9982(2021)10-1161-08
中图分类号 R114
文献标志码 A

▸引用
张善宇，姚谦，施蓉，等.全氟与多氟烷基物质的生殖毒性研究进展[J].环境与职业医学，2021，38（10）：1161-1168.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21082

Funding
This study was funded.

Correspondence to
TIAN Ying, E-mail: tianmiejp@sjtu.edu.cn

Ethics approval Not required
Competing interests None declared
Received 2021-03-07
Accepted 2021-07-15

▸To cite
ZHANG Shanyu, YAO Qian, SHI Rong, et al. Research progress on reproductive toxicity of per- and polyfluoroalkyl substances[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(10): 1161-1168.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21082

1 PFAS 污染现状与人群暴露特征

PFAS 性质稳定，迁移能力强，已在世界各处的多种环境介质中广泛检出。由于 PFAS 的碳链越短，水溶性越强，所以在水体中，短链 PFAS 的含量较高，如全氟丁烷磺酸盐（perfluorobutane sulfonate，PFBS）和全氟丁酸（perfluorobutyric acid，PFBA）。阿姆斯特丹的环境水样中，PFBA 和 PFBS 质量浓度（后称浓度）的算术均数分别为 33、35 ng·L^{-1}，且较难通过水处理工艺去除。美国一个 PFAS 工厂附近的河流中，总 PFAS 浓度均值达到 1 863 ng·L^{-1}，主要污染物是全氟 -2-（全氟甲氧基）丙酸和六氟环氧丙烷二聚酸[1]。在空气中，Yao 等[2] 在天津收集了不同场所（如酒店、电影院等）的室内空气和灰尘，检测发现主要 PFAS 为含氟调聚物醇，由此估计人体每天通过空气吸入和粉尘吸入的总 PFAS 质量分数分别为 1.04~14.1、0.10~8.17 ng·kg^{-1}。此外，PFAS 容易在土壤中蓄积，以垃圾填埋场和氟化物工厂附近的土壤污染最为严重[3]。PFAS 可以通过土壤向农作物迁移，研究人员用含 PFAS 的土壤种植玉米，发现玉米秸秆和玉米中的 PFAS 浓度均大幅升高[4]，其他植物中也均有不同程度的 PFAS 检出[3]。由此可见，人群会多途径暴露于 PFAS，带来严重的健康威胁。

人血液、尿液、精液、卵泡液、指甲、头发等生物样本中均能检出 PFAS。PFAS 代谢转化缓慢，不易排出体外，因此血液是常用的检测 PFAS 的生物样本。但由于短链的替代物水溶性增加，更有利于排出体外，所以尿液可能是未来检测短链 PFAS 的更好的样本。不同地区的人群之间 PFAS 暴露水平差异较大，西方国家主要以 PFOS 暴露为主，而中国上海和山东以 PFOA 高暴露为特点[5]。男性的 PFAS 暴露水平比女性高[6]，母亲体内的 PFAS 还可以通过胎盘和母乳进入新生儿体内，对新生儿的生长发育造成影响[5]。目前用于工业生产的 PFAS 已多达千种，但能够被实验室检测到的 PFAS 不到百种，因此持续关注这一类物质的影响尤为重要。

2 PFAS 的雌性生殖毒性

2.1 PFAS 对女性生殖功能影响的流行病学研究

PFAS 暴露与女性生育力降低，卵巢疾病的发生风险增加有关。加拿大一项大样本队列研究发现，血浆中的 PFOA 和全氟己烷磺酸（perfluorohexane sulfonic acid，PFHxS）浓度每增加 1 个标准差，生育力就会降低 11% 和 9%，不孕的风险增加 31% 和 27%，而 PFOS 则没有明显的相关性[7]。Wang 等[8] 对 180 例因多囊卵巢综合征而不孕的女性进行病例对照研究，发现全氟十二酸（perfluorododecanoic acid，PFDoA）血浆浓度与多囊卵巢综合征相关的不孕风险增加有关。Zhang 等[9] 在原发性卵巢功能不全的病例对照研究中也发现，暴露于 PFOA、PFOS 和 PFHxS 与女性发生原发性卵巢功能不全风险增加有关。

女性的生殖功能与卵巢状态息息相关，而女性的月经周期是卵巢状态的直接体现。PFAS 与月经周期紊乱有关，如初潮时间推迟，月经量减少，周期时间延长等。美国俄亥俄州的一项 2 931 名 8~18 岁女性的横断面研究发现，PFOA 和 PFOS 高暴露女性比低暴露女性的月经初潮时间分别延迟了 130、138 d[10]。丹麦的出生队列研究发现，宫内 PFOA 高暴露组比低暴露组月经初潮时间推迟 5.3 月，但 PFOS 则无类似发现[11]。但是，英国一项巢式病例对照研究发现初潮年龄提前与接触 PFAS 没有关联[12]。此外，PFAS 还与月经周期不正常有关。Lyngsø 等[13] 对格陵兰、波兰、乌克兰共 1 623 名女性研究发现：PFOA 高暴露与更长的月经周期有关。随后，Zhou 等[14] 在上海的横断面研究（950 名女性）发现，PFOA、PFOS、PFNA、PFHxS 暴露与月经周期不规律、更长以及月经量减少有关。对美国国家健康和营养调查参与者的研究发现，较高的 PFAS 浓度与更年期提前有关，与血清中 PFHxS 低浓度组的女性相比，中浓度组和高浓度组的自然绝经风险是其 1.42 倍和 1.70 倍[15]。八碳健康项目中的 42~65 岁女性绝经的风险随着 PFOA 和 PFOS 水平的增加而增加[16]。但 Dhingra 等[17] 采用回顾性队列，研究了 2005—2006 年招募的女性，发现 PFOA 暴露与更年期提前之间无关联。

女性的卵巢状态受到性激素的直接调控，PFAS 作为环境内分泌干扰物，对性激素有明显的影响。八碳健康项目显示 PFOS 暴露与 42~65 岁没有使用避孕药历史的女性血清中雌二醇（estradiol，E_2）水平呈负相关[16]；挪威的一项横断面研究在 25~35 岁健康且未孕的女性中发现，血清 PFOS 水平与血清 E_2 和孕酮（progesterone，P_4）水平呈负相关[18]。同样地，Zhang 等[9] 发现 PFOS 暴露可能会导致原发性卵巢功能不全病人的 E_2 和催乳素水平降低，卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）水平增加。Mccoy 等[19] 在 50 名进行辅助生殖的女性体内发现 PFOS 浓度与 E_2 水平呈负相关。此外，Heffernan 等[20] 在无多囊卵巢综

合征的健康女性中观察到，PFOS暴露与游离雄激素指数呈负相关。然而，上述研究中均未观察到PFOA与性激素水平的关联。相反地，Lewis等[21]在2011年和2012年美国国家健康和营养调查的12~80岁女性中，发现PFOA、PFOS与血清睾酮（testosterone，T）水平无相关性。Kritensen等[11]在丹麦出生队列研究中发现宫内PFOA和PFOS暴露对后代成年女性体内的多种生殖激素均无影响。与成年人相比，青少年可能更容易受到PFAS的干扰：中国台湾青少年女性（12~17岁）血清PFOA、PFOS和全氟十一酸与血清性激素结合球蛋白、FSH、T呈负相关[22]。类似地，6~9岁女孩PFOS暴露与更低的血清T浓度相关[10]。丹麦欧登塞儿童队列中发现孕早期母体血清PFDA浓度升高与4月龄女婴血清脱氢表雌酮降低有关[23]。

由此可以看出，尽管人群资料中显示PFAS与女性生殖功能的关联并不一致，但在PFAS与E_2降低的相关性上结果较为一致，这可能也是PFAS推迟月经初潮和提前更年期的原因之一。但PFAS与人群不同性激素水平的关联可能因人群遗传背景、PFAS暴露水平、生理状态等因素而呈现出不同的趋势。

2.2 PFAS雌性生殖毒性的动物研究

在实验模型中也证实了PFAS对雌性生殖功能的不利影响，主要涉及PFOS、PFOA、PFBS、PFNA以及PFDoA。

PFOS是环境中含量最为丰富的PFAS，也是目前被研究得最多的PFAS之一。Feng等[24]给予成年雌鼠PFOS暴露（0.1 mg·kg^{-1}·d^{-1}）4个月，发现排卵前卵泡减少，闭锁卵泡增加，间情期延长，这可能是由于类固醇急性调节蛋白（steroidogenic acute regulatory protein，StAR）组蛋白乙酰化减少，下调*Star*基因表达，使得E_2合成减少；同时发现下丘脑Kisspeptin神经元数量减少，前室旁核中*Kiss1* mRNA水平降低。Wang等[25]研究也证明了成年雌鼠暴露于10 mg·kg^{-1}·d^{-1} PFOS两周会延长间情期和减少排卵，这是由于PFOS抑制了雌激素受体α（estrogen receptor α，ERα）诱导的Kisspeptin神经元活化。新生大鼠（出生后1~5或26~30 d）暴露于PFOS或PFOA，下丘脑中Kisspeptin信号被破坏，*Kiss1*、*Kiss1r*和*ERα* mRNA表达下调，新生大鼠卵泡减少，阴道开放和初次发情时间均提前[26]。此外，PFOS体外染毒还会抑制体外培养的猪卵母细胞的活力（半数致死浓度=32 μmol·L^{-1}）和成熟（半数致死浓度=22 μmol·L^{-1}），进一步研究发现，22 μmol·L^{-1} PFOS破坏卵母细胞和颗粒细胞间的缝隙连接，但连接蛋白43（connexin 43，*Cx43*）、*Cx45*和*Cx60*的基因表达并没有改变[27]。

PFOA与PFOS对雌性生殖功能的影响在某些方面有一定的相似性。例如，1.2 μmol·L^{-1}的PFOA或PFOS均会抑制黄体生成素（luteinizing hormone，LH）刺激的猪卵巢膜细胞中雄烯二酮和P_4分泌，以及FSH刺激的颗粒细胞中E_2、P_4分泌[28]。除此之外，PFOA还会诱导氧化应激反应：Chen等[29]在母鼠孕1~7 d或孕1~13 d给予10 mg·kg^{-1} PFOA，发现PFOA抑制孕鼠卵巢抗氧化酶活性，增加活性氧产生，以及P53和Bax蛋白表达，从而抑制黄体的功能。胎鼠卵母细胞暴露于28.2、112.8 μmol·L^{-1} PFOA会破坏卵丘细胞-卵母细胞复合物中细胞间隙连接，产生活性氧并引起卵母细胞凋亡和坏死[30]。

PFBS作为长链PFAS的替代物，近年来得到广泛的使用，虽然PFBS在体内的半衰期短，但其毒性仍然值得关注。小鼠全孕期给予PFBS（200或500 mg·kg^{-1}·d^{-1}），雌性后代青春期阴道开放和初发情期延迟，间情期延长，成年时卵巢缩小和重量减轻，卵泡数量减少，E_2、P_4浓度降低。研究者认为这是由低甲状腺素血症介导的[31]。Cao等[32]研究发现成年雌性小鼠暴露于PFBS（200 mg·kg^{-1}·d^{-1}）两周会诱导甲状腺激素缺乏，下调颗粒细胞和卵丘细胞中AKT-mTOR信号，从而抑制细胞增殖，促进细胞自噬，破坏卵泡发育和卵巢激素的生物合成。

与PFOS、PFOA和PFBS相比，PFDoA和PFNA的生殖毒性报道较少。断乳的青春期前雌性大鼠暴露于PFDoA（3 mg·kg^{-1}·d^{-1}，28 d）后下调了卵巢绒毛膜促性腺激素受体（lutropin/chorionic gonadotropin receptor，LHCGR）、*Star*和胆固醇侧链裂解酶的mRNA表达，导致E_2的产生减少，卵巢中的*ERα*和*ERβ* mRNA水平也降低[33]。Hallberg等[34]用10 mg·L^{-1} PFNA体外处理牛卵母细胞22 h，随后进行体外受精并观察胚胎发育情况，发现胚胎发育受到负面影响，表现为脂质分布异常，这可能与PPAR异常激活导致的脂质代谢紊乱有关。

就目前已有的研究而言，PFOS和PFOA可以通过干扰下丘脑-垂体-性腺轴和阻碍卵丘-卵母细胞间的通讯诱发生殖毒性，PFOA还可以诱导氧化应激反应。PFBS诱发的生殖毒性主要是通过低甲状腺素血症介导，而关于PFDoA和PFNA的研究较少，可能与性激

素合成以及脂质代谢异常有关。

3 PFAS的雄性生殖毒性

3.1 PFAS对男性生殖影响的流行病学研究

PFAS与男性生殖影响的人群研究不多，并且结果并不一致。广州的一项横断面研究发现男性精液中多种PFAS浓度与精子活力呈负相关[35]。Louis等[36]在美国收集了501对计划怀孕的夫妻中男性血液和精液样本，检测发现包括PFOS和PFOA在内的6种PFAS浓度与精液质量下降有关，如精子头部面积和周长降低、双头精子和未成熟精子比例升高等。丹麦奥胡斯队列中169名男性后代（19~21岁），其母亲孕30周血中PFOA水平与后代较低的精子浓度和总精子计数相关[37]。多项研究表明，男性体内PFAS水平与T浓度降低[38-40]、LH和FSH浓度升高有关[37, 41-42]。但也有研究结果显示PFAS对精液质量无明显的影响[39, 42-43]，Vested等[37]研究结果也仅显示精子质量与PFOS相关，而不是PFOA。此外，还有学者认为，PFAS会影响精子DNA的甲基化水平[44]，干扰精子减数分裂和DNA完整性等[45]。这些结果的差异可能是研究人群的遗传背景、暴露水平不同，样本的代表性，研究方法不同等因素造成的。

3.2 PFAS对雄性生殖毒性的动物研究

PFAS对动物的生殖毒性研究主要集中于PFOS、PFOA、PFDoA和PFNA这4种物质。

研究表明，大鼠宫内暴露PFOS会降低胎鼠睾丸组织T水平，降低胎鼠Leydig细胞数量，损伤胎鼠的生殖系统[46]。PFOS还会影响成年雄性大鼠下丘脑-垂体-睾丸轴，如下丘脑去甲肾上腺素浓度增加，GnRH浓度降低，LH和T受到抑制，FSH受到刺激，此外还观察到促性腺激素细胞变性、睾丸水肿等形态学改变[47]。Wan等[48]发现PFOS（40或80 μmol·L^{-1}）会干扰Sertoli细胞紧密连接的渗透性屏障，导致细胞质溶胶中的肌动蛋白微丝破裂，从而干扰细胞连接蛋白（ZO-1、N-cadherin）的定位，10 μmol·L^{-1}的白藜芦醇（抗氧化剂）预处理可以防止PFOS引起的毒性。Li等[49]认为这可能是由于PFOS下调Cx43蛋白所导致的，Cx43过表达可以阻止PFOS的作用。Qiu等[50]发现PFOS会剂量依赖性地增加小鼠血睾屏障的通透性，增加p38/ATF2磷酸化和基质金属蛋白酶9（matrix metalloproteinase 9，MMP9）的表达，降低血睾屏障接头蛋白Occludin和Cx43的表达；体外Sertoli细胞模型也与体内结果相似，抑制p38、MMP9和敲低*ATF2*均会减弱PFOS对Sertoli细胞的影响。小鼠青春期PFOS暴露下调Leydig细胞中*Lhcgr*、*Cyp11a1*和*Cyp17a1*的mRNA和蛋白质水平，PFOS在体外浓度≥ 50 nmol·L^{-1}时抑制未成熟的Leydig细胞中T分泌，≥500 nmol·L^{-1}时会下调*Lhcgr*，抑制*Bcl-2*，增加*Bax*水平，从而导致Leydig细胞凋亡[51]。此外，PFOS体外处理小鼠Leydig细胞会诱导活性氧产生并降低线粒体膜电位，通过抑制*Bcl-2*和上调*Bax*诱导细胞凋亡[52]。

成年雄性小鼠给予PFOA（1.25、5或20 mg·kg^{-1}·d^{-1}）处理28 d，PFOA以剂量依赖的方式积累在附睾中，并导致附睾重量减少，多不饱和脂肪酸组成改变，附睾中的蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated kinase，AMPK）信号激活，说明附睾是PFOA的潜在靶标[53]。Lu等[54]的研究发现，5 mg·kg^{-1}·d^{-1}的PFOA处理28 d会改变小鼠睾丸内吞相关蛋白的表达模式，改变小鼠睾丸miRNA谱。PFOA下调Leydig干细胞特异性基因（*Lhcgr*、清道夫受体B1基因、*Star*、*Cyp11a1*、*Hsd3b1*、*Hsd11b1*和*Cyp17a1*）的表达水平及其蛋白水平，降低血清T水平，减少增殖细胞核抗原阳性Leydig干细胞数量[55]，说明PFOA会抑制SLC细胞增殖。此外，小鼠体内PFOA暴露或体外PFOA处理mLTC细胞系均会刺激Leydig细胞特异性表达的糖皮质激素结合球蛋白（corticosteroid-binding globulin，CBG），而CBG参与诱导类固醇生成蛋白，包括StAR、CYP11A1、CYP17A1、3β-羟类固醇脱氢酶，从而促进P_4的增加[56]。但Zhao等[57]认为PFAS对小鼠Leydig肿瘤细胞孕激素产生的抑制作用可能部分归因于活性氧水平的增加和线粒体膜电位的降低，还发现PFAS的碳链越长，抑制率越高，半数抑制浓度排序为PFBA（C4）>全氟己酸（C6）>全氟庚酸（C7）>PFOA（C8）> PFNA（C9）=全氟癸酸（C10）>全氟十一酸（C11）>PFDoA（C12）=全氟十四酸（C14）[57]。

未成年大鼠（出生后21~35 d）暴露于0、5、10 mg·kg^{-1}·d^{-1}的PFDoA，PFDoA降低血清中T、LH、FSH浓度，下调类固醇合成相关基因表达，但不影响Leydig细胞数量和增殖，进一步研究发现，PFDoA降低NAD-依赖性去乙酰化酶Sirtuin-1和过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α蛋白水平，降低AMPK和AKT2磷酸化[58]。10 μmol·L^{-1} PFDoA体外处理Leydig祖细胞会降低细胞活力，刺激细胞内活性氧生成并诱导Leydig细胞凋亡[58]。Shi等[59]给予成年大鼠PFDoA灌胃（1、5、

10 mg·kg^{-1}·d^{-1}）14 d，PFDoA 降低睾丸绝对重量和血清 T 水平，中、高剂量组 *Scarb1*、*Star*、*Cyp11a1*、*Hsd3b1*、*Cyp17a1* 和 *Hsd17b3* 的表达下调，高剂量组血清 LH 水平降低，总胆固醇水平升高，不影响 FSH 水平；此外，中、高剂量组 Leydig 细胞、Sertoli 细胞、生精细胞表现出凋亡特征。成年雄性大鼠长期（110 d）暴露于 PFDoA（0.02、0.2、0.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）会降低睾丸 StAR、CYP11A1 蛋白水平，但不影响类固醇 5α- 还原酶 1、3-α 羟基类固醇脱氢酶和 CYP19A1 [60]。0.2、0.5 mg·kg^{-1} PFDoA 还会通过增加脂质过氧化和降低超氧化物歧化酶活性来诱导睾丸组织发生氧化应激，并通过抑制 H-ATP 酶和细胞色素 C 氧化酶来破坏线粒体呼吸 [61]；进一步研究发现细胞分裂周期基因 2 的磷酸化活性降低可能与 PFDoA 诱导的睾丸毒性有关 [62]。使用小鼠原代 Leydig 细胞和 mLTC-1 细胞，发现 PFDoA 通过增加活性氧水平抑制 *Star* 启动子活性及其 mRNA 和蛋白表达 [63]。

给予怀孕 Parkers 小鼠（孕 12 d 至分娩）PFNA（0、2、5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）并留取雄性后代至出生后第 3 天，发现 PFNA 通过下调睾丸 *Star*、*Cyp11a1*、*Hsd3b1*、*Hsd17b3*、*Wt1* 和 *Nr5a1* 表达抑制 T 合成，并降低出生后 3 d 雄性后代的胰岛素样因子 3 的表达 [64]。Singh 等 [65-67] 在随后的进一步研究中发现，短期（出生后 25~38 d）和长期（出生后 25~114 d）的 PFNA 暴露，均会诱导 Parkers 小鼠睾丸发生氧化应激反应，抑制抗氧化反应以及类固醇激素合成，从而抑制生殖细胞增殖，促进细胞凋亡。Feng 等 [68] 研究证明，5 mg·kg^{-1}·d^{-1} PFNA 处理大鼠两周会降低血清 T 水平，升高 E_2 水平，生精细胞有显著的凋亡特征，且认为这种凋亡可能与 Fas 死亡受体依赖性凋亡途径有关。

由此可见，PFAS 可以通过不同机制在雄性动物体内诱发生殖毒性。主要机制涉及诱导细胞氧化应激反应，影响脑 - 垂体 - 性腺轴，影响支持细胞紧密连接蛋白，以及多途径影响类固醇合成酶等，导致雄性生殖系统细胞凋亡，血睾屏障通透性增加，睾酮水平降低等。然而，动物研究主要集中在 PFOS、PFOA、PFNA、PFDoA 4 种物质上，没有考虑化学物之间的联合作用。

4 总结与展望

目前，PFAS 普遍存在各种环境介质中，人群通过多种途径接触 PFAS。尽管我国生态环境部在 2019 年 3 月发布公告，禁止 PFOS 及其盐类和全氟辛基磺酰氟除可接受用途外的生产、流通、使用和进出，该措施仍未严格限制 PFOS 的生产使用，且没有关于 PFOA 的相关限制举措，所以人群对于 PFAS 的认知水平非常有限。在人群流行病研究中，尽管研究结果并不完全一致，但大多数研究发现 PFAS 会对女性生殖功能产生不利影响，包括扰乱月经周期，干扰激素正常水平，增加不孕风险；对于男性，研究表明 PFAS 与男性精子质量下降、T 水平降低有关。但目前的研究大多限于几类常用的 PFAS，对于 PFAS 的替代产品的研究较少，也没有考虑 PFAS 共暴露的影响，并且大样本队列研究均来自国外，国内的相关研究还较为有限。因此，在以后的研究中应该更加关注本国的污染情况以及人群的暴露水平，扩大研究多种类的 PFAS 以及新型替代物与人群生殖功能的关联，同时探索 PFAS 共暴露对生殖健康的影响。

在动物研究中，机制的探讨主要涉及诱导细胞氧化损伤，影响下丘脑 - 垂体 - 性腺轴，通过多种途径影响类固醇激素的合成等，但由于动物实验往往是单物质暴露（多是 PFOS 和 PFOA），以及 PFAS 在体内发挥毒性作用的阈值没有明确的界定，所以不同研究的剂量有所区别。因此，在往后的研究中应扩大剂量范围，深入研究效应机制，探讨是否具有联合毒性作用、多代效应以及可行的干预保护措施。

参考文献

[1] PÉTRÉ M A，GENEREUX D P，KOROPECKYJ-COX L，et al. Per- and polyfluoroalkyl substance（PFAS）transport from groundwater to streams near a PFAS manufacturing facility in north Carolina，USA [J]. Environ Sci Technol，2021，55（9）：5848-5856.

[2] YAO Y，ZHAO Y，SUN H，et al. Per- and polyfluoroalkyl substances（PFASs）in indoor air and dust from homes and various microenvironments in China：implications for human exposure [J]. Environ Sci Technol，2018，52（5）：3156-3166.

[3] LIU Z，LU Y，SONG X，et al. Multiple crop bioaccumulation and human exposure of perfluoroalkyl substances around a mega fluorochemical industrial park，China：implication for planting optimization and food safety [J]. Environ Int，2019，127：671-684.

[4] KRIPPNER J，FALK S，BRUNN H，et al. Accumulation potentials of perfluoroalkyl carboxylic acids（PFCAs）and perfluoroalkyl sulfonic acids（PFSAs）in maize（*Zea mays*）

[J]. J Agric Food Chem，2015，63（14）：3646-3653.

[5] LIU Y，LI A，BUCHANAN S，et al. Exposure characteristics for congeners，isomers，and enantiomers of perfluoroalkyl substances in mothers and infants [J]. Environ Int，2020，144：106012.

[6] HAN W，GAO Y，YAO Q，et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in matched parental and cord serum in Shandong，China [J]. Environ Int，2018，116：206-213.

[7] VÉLEZ M P，ARBUCKLE T E，FRASER W D. Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity：the MIREC study [J]. Hum Reprod，2015，30（3）：701-709.

[8] WANG W，ZHOU W，WU S，et al. Perfluoroalkyl substances exposure and risk of polycystic ovarian syndrome related infertility in Chinese women [J]. Environ Pollut，2019，247：824-831.

[9] ZHANG S，TAN R，PAN R，et al. Association of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances with premature ovarian insufficiency in Chinese women [J]. J Clin Endocrinol Metab，2018，103（7）：2543-2551.

[10] LOPEZ-ESPINOSA M J，FLETCHER T，ARMSTRONG B，et al. Association of perfluorooctanoic acid（PFOA）and perfluorooctane sulfonate（PFOS）with age of puberty among children living near a chemical plant [J]. Environ Sci Technol，2011，45（19）：8160-8166.

[11] KRISTENSEN S L，RAMLAU-HANSEN C H，ERNST E，et al. Long-term effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances on female reproduction [J]. Hum Reprod，2013，28（12）：3337-3348.

[12] CHRISTENSEN K Y，MAISONET M，RUBIN C，et al. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort [J]. Environ Int，2011，37（1）：129-135.

[13] LYNGSØ J，RAMLAU-HANSEN C H，HØYER B B，et al. Menstrual cycle characteristics in fertile women from greenland，poland and ukraine exposed to perfluorinated chemicals：a cross-sectional study [J]. Hum Reprod，2014，29（2）：359-367.

[14] ZHOU W，ZHANG L，TONG C，et al. Plasma perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances concentration and menstrual cycle characteristics in preconception women [J]. Environ Health Perspect，2017，125（6）：067012.

[15] TAYLOR K W，HOFFMAN K，THAYER K A，et al. Polyfluoroalkyl chemicals and menopause among women 20-65 years of age（NHANES）[J]. Environ Health Perspect，2014，122（2）：145-150.

[16] KNOX S S，JACKSON T，JAVINS B，et al. Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons [J]. J Clin Endocrinol Metab，2011，96（6）：1747-1753.

[17] DHINGRA R，DARROW L A，KLEIN M，et al. Perfluorooctanoic acid exposure and natural menopause：a longitudinal study in a community cohort [J]. Environ Res，2016，146：323-330.

[18] BARRETT E S，CHEN C，THURSTON S W，et al. Perfluoroalkyl substances and ovarian hormone concentrations in naturally cycling women [J]. Fertil Steril，2015，103（5）：1261-1270.e3.

[19] MCCOY J A，BANGMA J T，REINER J L，et al. Associations between perfluorinated alkyl acids in blood and ovarian follicular fluid and ovarian function in women undergoing assisted reproductive treatment [J]. Sci Total Environ，2017，605-606：9-17.

[20] HEFFERNAN A L，CUNNINGHAM T K，DRAGE D S，et al. Perfluorinated alkyl acids in the serum and follicular fluid of UK women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing fertility treatment and associations with hormonal and metabolic parameters [J]. Int J Hyg Environ Health，2018，221（7）：1068-1075.

[21] LEWIS R C，JOHNS L E，MEEKER J D. Serum biomarkers of exposure to perfluoroalkyl substances in relation to serum testosterone and measures of thyroid function among adults and adolescents from NHANES 2011-2012 [J]. Int J Environ Res Public Health，2015，12（6）：6098-6114.

[22] TSAI M S，LIN C Y，LIN C C，et al. Association between perfluoroalkyl substances and reproductive hormones in adolescents and young adults [J]. Int J Hyg Environ Health，2015，218（5）：437-443.

[23] JENSEN R C，GLINTBORG D，TIMMERMANN C A，et al. Prenatal exposure to perfluorodecanoic acid is associated with lower circulating concentration of adrenal steroid metabolites during mini puberty in human female infants. The Odense child cohort [J]. Environ Res，2020，182：109101.

[24] FENG X，WANG X，CAO X，et al. Chronic exposure of female mice to an environmental level of perfluorooctane sulfonate suppresses estrogen synthesis through reduced histone H3K14 acetylation of the StAR promoter leading to deficits in follicular development and ovulation [J]. Toxicol Sci，

2015，148（2）：368-379.

[25] WANG X，BAI Y，TANG C，et al. Impact of perfluorooctane sulfonate on reproductive ability of female mice through suppression of estrogen receptor α-activated kisspeptin neurons [J]. Toxicol Sci，2018，165（2）：475-486.

[26] DU G，HU J，HUANG Z，et al. Neonatal and juvenile exposure to perfluorooctanoate（PFOA）and perfluorooctane sulfonate（PFOS）：advance puberty onset and kisspeptin system disturbance in female rats [J]. Ecotoxicol Environ Saf，2019，167：412-421.

[27] DOMÍNGUEZ A，SALAZAR Z，ARENAS E，et al. Effect of perfluorooctane sulfonate on viability，maturation and gap junctional intercellular communication of porcine oocytes in vitro [J]. Toxicol in Vitro，2016，35：93-99.

[28] CHAPARRO-ORTEGA A，BETANCOURT M，ROSAS P，et al. Endocrine disruptor effect of perfluorooctane sulfonic acid（PFOS）and perfluorooctanoic acid（PFOA）on porcine ovarian cell steroidogenesis [J]. Toxicol in Vitro，2018，46：86-93.

[29] CHEN Y，ZHOU L，XU J，et al. Maternal exposure to perfluorooctanoic acid inhibits luteal function via oxidative stress and apoptosis in pregnant mice [J]. Reprod Toxicol，2017，69：159-166.

[30] LÓPEZ-ARELLANO P，LÓPEZ-ARELLANO K，LUNA J，et al. Perfluorooctanoic acid disrupts gap junction intercellular communication and induces reactive oxygen species formation and apoptosis in mouse ovaries [J]. Environ Toxicol，2019，34（1）：92-98.

[31] FENG X，CAO X，ZHAO S，et al. Exposure of pregnant mice to perfluorobutanesulfonate causes hypothyroxinemia and developmental abnormalities in female offspring [J]. Toxicol Sci，2017，155（2）：409-419.

[32] CAO XY，LIU J，ZHANG YJ，et al. Exposure of adult mice to perfluorobutanesulfonate impacts ovarian functions through hypothyroxinemia leading to down-regulation of Akt-mTOR signaling [J]. Chemosphere，2020，244：125497.

[33] SHI Z，ZHANG H，DING L，et al. The effect of perfluorododecanonic acid on endocrine status，sex hormones and expression of steroidogenic genes in pubertal female rats [J]. Reprod Toxicol，2009，27（3-4）：352-359.

[34] HALLBERG I，KJELLGREN J，PERSSON S，et al. Perfluorononanoic acid（PFNA）alters lipid accumulation in bovine blastocysts after oocyte exposure during *in vitro* maturation [J]. Reprod Toxicol，2019，84：1-8.

[35] SONG X，TANG S，ZHU H，et al. Biomonitoring PFAAs in blood and semen samples：investigation of a potential link between PFAAs exposure and semen mobility in China [J]. Environ Int，2018，113：50-54.

[36] LOUIS GM，CHEN Z，SCHISTERMAN EF，et al. Perfluorochemicals and human semen quality：the LIFE study [J]. Environ Health Perspect，2015，123（1）：57-63.

[37] VESTED A，RAMLAU-HANSEN CH，OLSEN SF，et al. Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men [J]. Environ Health Perspect，2013，121（4）：453-458.

[38] DI NISIO A，SABOVIC I，VALENTE U，et al. Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances：clinical and experimental evidence [J]. J Clin Endocrinol Metab，2019，104（4）：1259-1271.

[39] JOENSEN UN，VEYRAND B，ANTIGNAC JP，et al. PFOS（perfluorooctanesulfonate）in serum is negatively associated with testosterone levels，but not with semen quality，in healthy men [J]. Hum Reprod，2013，28（3）：599-608.

[40] LOPEZ-ESPINOSA MJ，MONDAL D，ARMSTRONG BG，et al. Perfluoroalkyl substances，sex hormones，and insulin-like growth factor-1 at 6-9 years of age：a cross-sectional analysis within the C8 health project [J]. Environ Health Perspect，2016，124（8）：1269-1275.

[41] PETERSEN MS，HALLING J，JØRGENSEN N，et al. Reproductive function in a population of young faroese men with elevated exposure to polychlorinated biphenyls（PCBs）and perfluorinated alkylate substances（PFAS）[J]. Int J Environ Res Public Health，2018，15（9）：1880.

[42] RAYMER JH，MICHAEL LC，STUDABAKER WB，et al. Concentrations of perfluorooctane sulfonate（PFOS）and perfluorooctanoate（PFOA）and their associations with human semen quality measurements [J]. Reprod Toxicol，2012，33（4）：419-427.

[43] EMERCE E，ÇETIN Ö. Genotoxicity assessment of perfluoroalkyl substances on human sperm [J]. Toxicol Ind Health，2018，34（12）：884-890.

[44] LETER G，CONSALES C，ELEUTERI P，et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and sperm DNA global methylation in Arctic and European populations [J]. Environ Mol Mutagen，2014，55（7）：591-600.

[45] GOVERNINI L，GUERRANTI C，DE LEO V，et al. Chromosomal

aneuploidies and DNA fragmentation of human spermatozoa from patients exposed to perfluorinated compounds [J]. Andrologia, 2015, 47 (9): 1012-1019.

[46] ZHAO B, LI L, LIU J, et al. Exposure to perfluorooctane sulfonate in utero reduces testosterone production in rat fetal leydig cells [J]. PLoS One, 2014, 9 (1): e78888.

[47] LÓPEZ-DOVAL S, SALGADO R, PEREIRO N, et al. Perfluorooctane sulfonate effects on the reproductive axis in adult male rats [J]. Environ Res, 2014, 134: 158-168.

[48] WAN HT, LAI KP, WONG CK. Comparative analysis of PFOS and PFOA toxicity on sertoli cells [J]. Environ Sci Technol, 2020, 54 (6): 3465-3475.

[49] LI N, MRUK DD, CHEN H, et al. Rescue of perfluorooctane sulfonate (PFOS) -mediated sertoli cell injury by overexpression of gap junction protein connexin 43 [J]. Sci Rep, 2016, 6: 29667.

[50] QIU L, QIAN Y, LIU Z, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) disrupts blood-testis barrier by down-regulating junction proteins via p38 MAPK/ATF2/MMP9 signaling pathway [J]. Toxicology, 2016, 373: 1-12.

[51] LI L, LI X, CHEN X, et al. Perfluorooctane sulfonate impairs rat leydig cell development during puberty [J]. Chemosphere, 2018, 190: 43-53.

[52] ZHANG DY, XU XL, SHEN XY, et al. Analysis of apoptosis induced by perfluorooctane sulfonates (PFOS) in mouse Leydig cells in vitro [J]. Toxicol Mech Methods, 2015, 25 (1): 21-25.

[53] LU Y, PAN Y, SHENG N, et al. Perfluorooctanoic acid exposure alters polyunsaturated fatty acid composition, induces oxidative stress and activates the AKT/AMPK pathway in mouse epididymis [J]. Chemosphere, 2016, 158: 143-153.

[54] LU Y, WANG J, GUO X, et al. Perfluorooctanoic acid affects endocytosis involving clathrin light chain A and microRNA-133b-3p in mouse testes [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 318: 41-48.

[55] LU H, ZHANG H, GAO J, et al. Effects of perfluorooctanoic acid on stem Leydig cell functions in the rat [J]. Environ Pollut, 2019, 250: 206-215.

[56] SUN S, WANG J, LU Y, et al. Corticosteroid-binding globulin, induced in testicular Leydig cells by perfluorooctanoic acid, promotes steroid hormone synthesis [J]. Arch Toxicol, 2018, 92 (6): 2013-2025.

[57] ZHAO W, CUI R, WANG J, et al. Inhibition effects of perfluoroalkyl acids on progesterone production in mLTC-1 [J]. J Environ Sci (China), 2017, 56: 272-280.

[58] CHEN Y, LI H, MO J, et al. Perfluorododecanoic acid blocks rat Leydig cell development during prepuberty [J]. Chem Res Toxicol, 2019, 32 (1): 146-155.

[59] SHI Z, ZHANG H, LIU Y, et al. Alterations in gene expression and testosterone synthesis in the testes of male rats exposed to perfluorododecanoic acid [J]. Toxicol Sci, 2007, 98 (1): 206-215.

[60] SHI Z, DING L, ZHANG H, et al. Chronic exposure to perfluorododecanoic acid disrupts testicular steroidogenesis and the expression of related genes in male rats [J]. Toxicol Lett, 2009, 188 (3): 192-200.

[61] SHI Z, ZHANG H, DING L, et al. Proteomic analysis for testis of rats chronically exposed to perfluorododecanoic acid [J]. Toxicol Lett, 2010, 192 (2): 179-188.

[62] SHI Z, HOU J, GUO X, et al. Testicular phosphoproteome in perfluorododecanoic acid-exposed rats [J]. Toxicol Lett, 2013, 221 (2): 91-101.

[63] SHI Z, FENG Y, WANG J, et al. Perfluorododecanoic acid-induced steroidogenic inhibition is associated with steroidogenic acute regulatory protein and reactive oxygen species in cAMP-stimulated Leydig cells [J]. Toxicol Sci, 2010, 114 (2): 285-294.

[64] SINGH S, SINGH SK. Effect of gestational exposure to perfluorononanoic acid on neonatal mice testes [J]. J Appl Toxicol, 2019, 39 (12): 1663-1671.

[65] SINGH S, SINGH SK. Prepubertal exposure to perfluorononanoic acid interferes with spermatogenesis and steroidogenesis in male mice [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 170: 590-599.

[66] SINGH S, SINGH SK. Chronic exposure to perfluorononanoic acid impairs spermatogenesis, steroidogenesis and fertility in male mice [J]. J Appl Toxicol, 2019, 39 (3): 420-431.

[67] SINGH S, SINGH SK. Acute exposure to perfluorononanoic acid in prepubertal mice: effect on germ cell dynamics and an insight into the possible mechanisms of its inhibitory action on testicular functions [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 183: 109499.

[68] FENG Y, SHI Z, FANG X, et al. Perfluorononanoic acid induces apoptosis involving the fas death receptor signaling pathway in rat testis [J]. Toxicol Lett, 2009, 190 (2): 224-230.

（英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣）