

内分泌干扰物对雄激素受体功能的干扰^{*}

旷毓婵, 李英文, 谭 号, 郭学鸣, 吴 迪, 刘智皓

(重庆师范大学 重庆市动物生物学重点实验室 重庆市高校生物活性物质工程研究中心, 重庆 401331)

摘要: 内分泌干扰物(Endocrine disrupting chemicals, EDC)是指干扰内源激素的生物合成、代谢和功能,从而干扰动物内分泌系统的外源活性物质。本文特别介绍了做为 EDC 类物质之一的雄激素干扰物(Androgen disruptors, AD)的不同种类和生理效应。AD 可与雄激素受体(Androgen receptor, AR)结合发挥 AR 激动剂或拮抗剂作用,其中做为激动剂的 AD 主要有 1,2-二溴-4-环己烷(TBECH);做为拮抗剂的 AD 主要有氟他胺类、有机氯杀虫剂类、二苯甲烷类、双酚 A、邻苯二甲酸酯、烷基酚类等。它们通过多种分子机制干扰 AR 的功能,进而对动物的生殖和发育等功能产生严重影响。本文认为在国内应加强对 AD 的深入研究,并重视 AD 对鱼类等非哺乳类动物的影响的研究;同时应注重从源头上阻止 AD 在环境中的扩散和二次污染,并大力发展生物植被降解技术、光催化技术、新型纳米材料吸附、人工生态系等生态修复技术,建立无毒、无内分泌干扰效应的 AD 高通量筛选技术,以消除 AD 对生态系统的不良影响。

关键词: 内分泌干扰物;雄激素干扰物;雄激素受体;干扰效应

中图分类号: Q959.4;Q7

文献标志码: A

文章编号: 1672-6693(2014)02-0016-07

内分泌干扰物(Endocrine disrupting chemicals, EDC)指能通过改变动物内源激素的合成、转运、代谢或与激素受体的结合,影响激素功能,从而干扰动物内分泌系统的化合物^[1]。EDC 广泛存在于环境中,且因难于降解,它易向食物链顶层富集,能严重影响动物的生殖和免疫等诸多功能,进而导致生物种群数量的减少,甚至引起物种的灭绝^[2]。根据 EDC 产生的生理效应不同,可将它分为雌激素干扰物(Estrogen disruptors, ED)、雄激素干扰物(Androgen disruptors, AD)、甲状腺素干扰物(Thyroid disruptors, TD)及其它环境化合物^[3]。目前对于 EDC 的研究主要集中在 ED^[4],而对 AD 的研究则相对较少。

众多研究表明,大部分 EDC 为 ED,能通过雌激素核受体(Estrogen receptor, ER)^[5]和新发现的雌激素膜受体(GPER)途径对动物产生雌激素干扰效应^[6]。而最近的研究表明,除特异结合雄激素受体(Androgen receptor, AR)的 1,2-二溴-4-环己烷(Tetrabromoethylcyclohexane, TBECH)和氟他胺(Flutamide)外,部分 ED 还能作为 AD,通过与 AR 结合,产生类/抗雄激素效应,从而导致雄性动物的生殖和发育紊乱^[7-8]。本文将阐述主要的 AD 种类及它们分别作为雄激素受体(Androgen receptor, AR)激动剂(Agonist)或拮抗剂(Antagonist)干扰雄性正常生理功能的途径和可能的分子机制,为进一步研究 AD 对雄性动物生殖发育影响提供依据。

1 雄激素受体

AR 属核受体超家族成员,全长 90 kb,由以下结构域(Domain)组成:转录激活区(有反式激活功能的 A/B 域)、DNA 结合区(C 域)、铰链区(D 域)和配体结合区(E 域)^[9](图 1a)。它们的功能分别为:转录激活、与靶基因结合、与配体结合等^[10-12]。AR 的配体结合区是 AR 与雄激素的主要结合区,进化上高度保守,因此大量结构相似的分子与 AR 均有一定亲和性(图 1b)。

2 雄激素干扰物的分类

2005 年,Araki 等人^[14]首次对环境化合物的 AR 干扰效应进行了较为系统的研究。根据其中的生理效应,

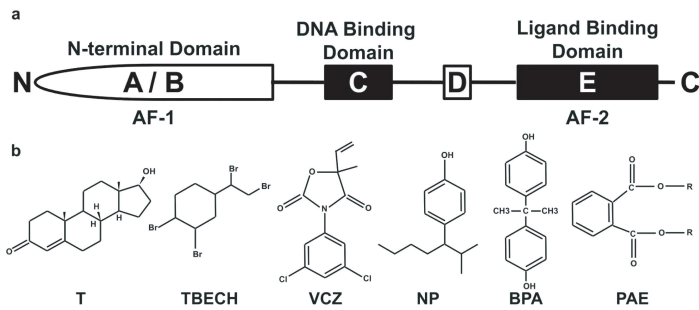
* 收稿日期:2013-10-14 修回日期:2014-01-17 网络出版时间:2014-03-10 19:23

基金项目:重庆市科委项目(No. cstc2012jjA20006);重庆市教委项目(No. KJ130622);重庆师范大学校级基金项目(No. 12XLB005)

作者简介:旷毓婵,女,研究方向为鱼类生理学,E-mail:kuangyu0409@163.com;通讯作者:刘智皓,E-mail:minenut@163.com

网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1165.N.20140310.1923.004.html

AD 可分为 AR 激动剂和 AR 拮抗剂,分别能激活或拮抗 AR 活性,产生干扰效应。已有研究表明,AD 大部分为 AR 拮抗剂,包括氟他胺类、有机氯杀虫剂、二苯甲烷类、双酚 A、邻苯二甲酸盐和烷基酚等;而 AR 激动剂较少,如 1,2-二溴-4-环己烷(TBECH)^[13]。



注: T: 睾酮; TBECH: 1,2-二溴-4-环己烷; VCZ: 农利灵; NP: 壬基酚; BPA: 双酚 A; PAE: 邻苯二甲酸盐。本图改自文献^[12-13]。

图 1 雄激素受体(a)、雄激素和几种雄激素干扰物(b)的分子结构

Fig. 1 Schematic structure of androgen receptor (a), androgen and androgen disruptors (b)

的血清激素水平,还能抑制雌性正常的繁殖能力。更严重的是,对斑马鱼(*Danio rerio*)的研究表明,TBECH 还能通过繁殖行为从母体转移到幼体^[18]。尽管 TBECH 是否对雄性动物的繁殖能力造成影响尚未见报道,但从上述的研究结果看来,这种影响很可能是持续而长期的。

2.2 拮抗剂

2.2.1 氟他胺类 1) 农利灵(Vinclozolin, VCZ)。农利灵是一种二甲基亚胺杀真菌剂,广泛用于治疗由灰葡萄孢菌(*Botrytis cinerea*)、核盘菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)等引起的疾病,对于哺乳类动物而言是学者公认的 AR 拮抗剂。它通过与雄激素竞争结合 AR 产生抗雄激素效应^[19]。有研究表明,它可导致雄性大鼠发育延迟和性腺生长停滞^[20]。对于非哺乳类动物,VCZ 不仅能竞争性结合 AR,产生拮抗效应,而且对 11-KT(11-酮基睾酮)的生物合成、精子质量和数量都有潜在影响,从而影响它们的生殖能力^[21-23]。

2) 利谷隆(Linuron)。利谷隆是一种选择性苯基脲类物质,与 AR 的亲和力相对较低^[24]。但最近的研究发现,利谷隆通过与 AR 结合,从而抑制雄性刺鱼(*Gasterosteus aculeatus*)的 *Spiggin* 基因的表达(雄性特异表达),还能抑制雄激素诱导下的雌性 *Spiggin* 基因的表达^[25]。而对黑头呆鱼(*Pimephales promelas*)的研究表明,利谷隆并不是单纯的抗雄激素,它对脊椎动物生殖的影响还存在多种潜在的作用方式^[26]。

2.2.2 有机氯杀虫剂类 六六六(Hexachlorocyclohexane, HCH)是一种常用的有机氯杀虫剂,目前已被列为持久性有机污染物(Persistent organic pollutants, POPs),并严格禁用。它包括 4 种同分异构体(α 、 β 、 γ 和 δ)。 γ -HCH 毒性最强,且易在哺乳动物脂肪中积累^[27]。有研究表明,HCH 能够与大鼠(*Rattus norvegicus*)前列腺 AR 结合从而抑制 DHT 与 AR 的结合,并导致大鼠睾丸结构畸形^[28]。但由于对低等脊椎动物的研究开始较晚,且 HCH 目前已被广泛禁用,因此相关研究较少。

2.2.3 二苯甲烷类 二苯甲烷类 AD 拮抗剂主要代表为 DDT(Dichloro-diphenyl-tricloroethane)。DDT 同分异构体主要包括 p,p-DDT、o,p-DDT 及它的衍生物 p,p-DDE 等。由于 DDT 分布广泛、难降解、危害大,已被列入持久性有机污染物名单。DDT 对哺乳类有着广泛而严重的影响。尽管有研究显示,后代隐睾症及尿道下裂与母亲血液中的 DDT 和 p,p-DDE 仅有微弱联系^[29],但当男性幼儿暴露于含 DDT 的环境中时,则会导致第二性征丧失和睾丸及附睾疾病的发生^[30]。高剂量 DDT 还可造成自然流产和早产,这可能也是它造成婴幼儿死亡率增加的原因之一^[31]。此外,DDT 还能抑制大鼠的精子活力^[13]。

DDT 也会对非哺乳类动物的发育和生殖能力造成显著影响。最新研究发现,高剂量 DDT 能影响鸡(*Gallus domestica*)的蛋壳质量、孵化能力和雏鸡的健康^[31]。另外有研究表明,以 DDT 和多氯联苯(Polychlorinated biphenyl, PCB)按 1:1 比例混合处理后,能显著减少斑马鱼精子的数量、活力和存活周期^[32]。

2.1 激动剂

TBECH 是一种溴化阻燃剂,常用作家具的隔热材料。有研究表明,纳摩尔级别的 TBECH 即可产生干扰效应,是生态系统中最有害的十大化合物之一^[15]。TBECH 存在 4 种异构体: α 、 β 、 γ 和 δ 型。有研究显示, γ 和 δ 型 TBECH 比 α 和 β 型的激活效应更强,TBECH- $\gamma\delta$ (50:50)与 AR 亲和力相当于双氢睾酮(Double hydrogen testosterone, DHT)的 22%^[13]。对美洲隼(*Falco sparverius*)的研究表明,TBECH- β 能降低该物种卵的产量及重量^[16]。而对棕鲟(*Salmo trutta*)的研究则表明,TBECH- β 能上调雌雄鱼血清中的雌激素和雄激素水平^[17]。上述研究表明,TBECH 不仅能干扰雄性的

关于 DDT 发挥生理毒性的具体途径,当前有研究表明,DDT 能增加幼鱼的畸形和卵母细胞闭锁^[33],促进罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)卵黄蛋白原的合成,而这一过程主要通过 ER 介导^[34]。有趣的是,对哺乳类动物的研究证实,DDT 还能通过结合 AR,抑制 DHT 的代谢,从而产生拮抗作用^[15]。对孔雀鱼(*Poecilia reticulatus*)的研究同时发现,尽管 p,p-DDE 对雄性的生殖能力并没有直接影响^[35],但它能作为抗雄激素干扰雄性的繁殖行为,从而间接影响雄性的繁殖能力^[21]。

2.2.4 双酚 A(bisphenol A,BPA) BPA 是一种重要的有机化工原料,常用于制作聚碳酸酯塑料及环氧树胶。对哺乳类动物的研究表明,BPA 暴露能导致精子数量减少和勃起功能障碍等问题^[36-37]。在有关非哺乳类动物的研究中,高剂量的 BPA 对鸡的胚胎发育起负调控作用,它能严重影响精小叶和精子的形成,且呈剂量依赖效应,从而导致雄性动物发育障碍^[38-40]。此外对于宽吻鳄(*Caiman latirostris*)而言,BPA 可导致该物种雄性性腺的形态改变,甚至诱导该物种性逆转^[41]。对于鱼类的研究表明,BPA 能通过抑制睾酮合成影响其精子的质量和活性^[42-43];在雌性则导致孵化延误,并抑制幼鱼的生长和应激反应^[44]。

传统上认为 BPA 是一种典型的环境雌激素,因此它可作为 ER 激动剂产生干扰效应^[45-46]。进一步的研究表明,BPA 干扰减数分裂和诱导生殖障碍也通过 ER 介导^[47]。此外有报道认为,除 ER 途径外,BPA 还可通过雌激素膜受体(gpr30)快速介导雌激素效应。研究发现,gpr30 能介导 BPA 诱导的雄性生殖细胞增生过程,其表达量则是 BPA 诱导癌细胞增生过程的重要指标之一^[48-49]。同时,gpr30 和 ER 还能共同介导 BPA 诱导的小鼠生殖细胞增生^[48,50]。

有趣的是,最新的研究发现,BPA 除了能与 ER 结合外,还能与 AR 结合^[51]。早在 2003 年,就有研究发现 BPA 不仅能与 AR 结合^[24],而且还具有抗雄激素活性^[52]。此外,对黑头呆鱼的研究也发现 BPA 能与 AR 结合,缓解 TB(17 β -trenbolone,AR 激动剂)所诱导的雄激素效应^[53]。

2.2.5 邻苯二甲酸酯(Phthalic acid esters,PAEs) PAEs 常被作为增塑剂广泛用于建筑、食品、医疗和个人护理产品。其中邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)是 2011 年“台湾塑化剂事件”的罪魁祸首。目前,邻苯二甲酸甲苯基丁酯(BBP)已被证实能与哺乳类 AR 结合,产生抗雄激素效应。研究表明 BBP 处理后的大鼠雄性后代发生生殖器畸形和少精,甚至出现乳头发育等雌性特征^[54]。对于刺鱼,邻苯二甲酸二丁酯(DBP)能抑制该物种雄性 *Spiggin* 基因的表达,从而间接影响繁殖能力^[55]。而对斑马鱼的研究表明,高浓度的 DEHP 还能抑制雄性减数分裂,干扰斑马鱼的精子发生^[56]。由于 PAEs 衍生物种类繁多,且对雄性生殖健康影响严重,中国已将 PAE 的部分衍生物,如邻苯二甲酸二甲酯(DMP)、邻苯二甲酸二正丁酯(DNNP)、邻苯二甲酸二辛酯(DOP)等列入优先污染物黑名单^[57]。

2.2.6 烷基酚类 烷基酚类(Alky phenols,APs)是一种非离子表面活性剂,广泛用作洗涤剂、抗氧化剂、增塑剂及农业杀虫剂等^[58]。该类化合物广泛存在、极难降解,且在环境中的含量较高,是中国主要的有机污染物之一。近些年来,烷基酚类在中国水环境中的污染相对严重。研究表明,壬基酚(Nonyl phenol,NP)在长江水体中的浓度高达 2.73 $\mu\text{g/L}$ ^[59]。已有研究表明,NP 等 APs 具有一定的雌激素效应,能干扰类固醇的合成途径,从而可能对动物性别分化、繁殖能力和生殖周期产生影响^[60]。同时,NP 还能导致幼鱼雄性率下降、间性鱼增加,并造成成体生殖功能障碍和精子质量降低^[61]。最近的酵母重组实验发现,NP 和正辛基酚(n-octylphenol,nOP)有微弱的雄激素拮抗剂活性^[62]。另有研究表明,nOP 还可通过 AR 影响 Leydig 细胞的功能^[63],而 Leydig 细胞是雄激素合成和分泌的主要内分泌细胞^[64]。更有研究表明,NP 可通过多个步骤影响 AR 的功能,从而抑制内源雄激素与 AR 的结合^[65]。

综上所述,除氟他胺类外,多数 AD 均为传统的环境雌激素,已被证实能与 ER 或/和 gpr30 结合,发挥雌激素效应。但越来越多的证据表明,包括 DDT、BPA、PAEs 和 APs 在内的多种环境雌激素均可与 AR 结合,发挥雄激素拮抗剂功能。尽管上述 EDC 究竟是通过 ER 还是 AR 发挥作用仍有很大争议,且可能具有明显的物种差异性;但不可否认的是,在对上述 AD 的生理毒性进行探讨时,应对其中的雌激素和雄激素效应进行综合考虑,以评估它们作为 AR 拮抗剂对雄性生殖健康的不良影响。

3 展望

随着现代生物技术的发展,国际上对 AD 的研究已经逐渐转向深入,从过去的形态学、行为学和生理生化指

标向蛋白和分子水平快速转变。国内对 AD 的研究起步较晚,而且由于基础资料的缺乏,发展速度较慢。随着近年来国家和社会对环境污染和生态保护的关心,对 EDC(包括 AD)的研究逐渐成为热点;然而遗憾的是,限于薄弱的基础和较为落后的技术,发展速度仍远落后于多数国外同行。此外,国内对 AD 的研究基础数据极度匮乏。由于各地区 AD 的分布、种类和含量等存在较大差异,而实验室研究针对性较弱,因而研究结果的相关性难免受到质疑。因此,有必要对中国各地水体、土壤和空气中存在 AD 的分布、种类和含量进行普查,为深入研究 AD 及它们对动物的干扰效应奠定基础。

目前,对 AD 的研究主要集中在哺乳类动物,而对低等脊椎动物的研究较少。由于 AD 主要通过工业废水和生活污水直接排放入水中,因此对终身生活在水中的鱼类危害更为直接,可对它们生殖、发育等产生重大影响,导致鱼类种群和繁殖结构的改变,甚至物种灭绝。因此,深入研究 AD 对鱼类的影响迫在眉睫。

研究 AD 的最终目的是消除 AD 对生态系统的不良影响。目前,对 AD 污染的生态修复方法也逐渐成为相关研究的一个热点,并逐渐发展出一系列降解催化技术,如生物植被降解技术、光催化技术、新型纳米材料吸附以及人工生态系等。但要从根本上解决这一问题,仅靠生态修复远远不够,更应从源头上阻止 AD 在环境中的扩散和二次污染。因而如何利用现代分子生物学方法,建立无毒、无内分泌干扰效应的 AD 高通量筛选技术,必将成为生态毒理学和分子生物学的研究重点之一。但考虑到 AD 污染在国内的现状,如何对 AD 的生产、减毒和排放进行严格监管,从而减少乃至消除它们给环境以及生态系统造成的压力才是当务之急。

参考文献:

- [1] Ropero A B, Alonso-Magdalena P, Ripoll C, et al. Rapid endocrine disruption: environmental estrogen actions triggered outside the nucleus[J]. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2006, 102(1/2/3/4/5): 163-169.
- [2] 贾向阳, 刘智皓, 李英文, 等. EDCs 对鱼类种群与生物多样性的影响[J]. 水生生态学杂志, 2012, 33(4): 148-152.
Jia X Y, Liu Z H, Li Y W, et al. The impact of EDCs on fish population and biodiversity[J]. Journal of Hydroecology, 2012, 33(4): 148-152.
- [3] 石莹, 张宏伟. 环境内分泌干扰物的研究进展[J]. 国外医学卫生册分册, 2006, 33(6): 342-347.
Shi Y, Zhang H W. The research progress of environmental endocrine disruptors[J]. Foreign Medical Sciences (Section Hygiene), 2006, 33(6): 342-347.
- [4] 李卫华, 吴向东, 顾祖维, 等. 环境内分泌干扰物毒理研究的现状及展望[J]. 卫生毒理学杂志, 2000, 14(1): 13-15.
Li W H, Wu X D, Gu Z W, et al. The toxicology research situation and prospects of environmental endocrine disruptor[J]. Journal of Health Toxicology, 2000, 14(1): 13-15.
- [5] 范琰妍, 张烨. 环境内分泌干扰物对机体的影响[J]. 江苏医药, 2007, 33(5): 508-510.
Fan Y Y, Zhang Y. The influence of environmental endocrine disruptor on organism[J]. Jiangsu Medical Journal, 2007, 33(5): 508-510.
- [6] 胡光民, 许浩, 申国明. 雌激素膜受体 GPR30 的研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(4): 1-2.
Hu G M, Xu H, Shen G M. The progress in the study of estrogen membrane receptor GPR30[J]. China Journal of Modern Drug Application, 2008, 2(4): 1-2.
- [7] 刘璐, 徐莉春. 雄激素受体信号通路介导抗雄激素效应[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(12): 1598-1599.
Liu L, Xu L C. Anti-androgenic effects mediated by androgen receptor signaling pathway[J]. China Journal of Public Health, 2010, 26(12): 1598-1599.
- [8] 朱威, 朱心强. 农药的抗雄激素作用及其机制[J]. 国外医学卫生册分册, 2005, 32(1): 14-19.
Zhu W, Zhu X Q. The mechanism and anti-androgen effect of pesticides[J]. Foreign Medical Sciences (Section Hygiene), 2005, 32(1): 14-19.
- [9] Bennett N C, Gardiner R A, Hooper J D, et al. Molecular cell biology of androgen receptor signaling[J]. The International of Biochemistry & Cell Biology, 2010, 42(6): 813-827.
- [10] Gelmann E P. Molecular biology of the androgen receptor[J]. Journal of Clinical Oncology, 2002, 20(13): 3001-3015.
- [11] Laudet V, Gronemeyer H. The nuclear receptor factsbook[M]. San Diego: Academic Press, 2002.
- [12] 黄宝锋, 刘智皓, 吴凤瑞, 等. 雄激素受体的结构和功能[J]. 四川动物, 2008, 27(2): 307-308.
Huang B F, Liu Z H, Wu F R, et al. The structure and function of androgen receptor[J]. Sichuan Journal of Zoology, 2008, 27(2): 307-308.
- [13] Luccio-Camelo D C, Prins G S. Disruption of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals[J]. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology

- gy, 2011, 127(1/2): 74-82.
- [14] Araki N, Ohno K, Nakai M, et al. Screening for androgen receptor activities in 253 industrial chemicals by *in vitro* reporter gene assays using AR-EcoScreen cells[J]. *Toxicology in Vitro*, 2005, 19(6): 831-842.
- [15] Arsenaault G, Lough A, Marvin C, et al. Structure characterization and thermal stabilities of the isomers of the brominated flame retardant 1,2-dibromo-4-(1,2-dibromoethyl) cyclohexane[J]. *Chemosphere*, 2008, 72(8): 1163-1170.
- [16] Marteinson S C, Letcher R J, Graham L, et al. The flame retardant β -1, 2-dibromo-4-(1, 2-dibromoethyl) cyclohexane: fate, fertility, and reproductive success in American kestrels (*Falco sparverius*) [J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(15): 8440-8447.
- [17] Gemmill B, Pleskach K, Peters L, et al. Toxicokinetics of tetrabromoethylcyclohexane (TBECH) in juvenile brown trout (*Salmo trutta*) and effects on plasma sex hormones [J]. *Aquatic Toxicology*, 2011, 101(2): 309-317.
- [18] Nyholm J R, Norman A, Norrgren L, et al. Maternal transfer of brominated flame retardants in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Chemosphere*, 2008, 73(2): 203-208.
- [19] El Sheikh Saad H, Toullec A, Vacher S, et al. In utero and lactational exposure to vinclozolin and genistein induces genomic changes in the rat mammary gland[J]. *The Journal of endocrinology*, 2013, 216(2): 245-263.
- [20] Anway M D, Memon M A, Uzumcu M, et al. Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis[J]. *Journal of Andrology*, 2006, 27(6): 868-879.
- [21] Baatrup E, Junge M. Antiandrogenic pesticides disrupt sexual characteristics in the adult male guppy *Poecilia reticulata* [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2001, 109(10): 1063-1070.
- [22] Hatef A, Alavi S M, Milla S, et al. Anti-androgen vinclozolin impairs sperm quality and steroidogenesis in goldfish [J]. *Aquatic Toxicology*, 2012, 122/123: 181-187.
- [23] Gazo I, Linhartova P, Shaliutina A, et al. Influence of environmentally relevant concentrations of vinclozolin on quality, DNA integrity, and antioxidant responses of sterlet *Acipenser ruthenus* spermatozoa[J]. *Chemico-biological interaction*, 2013, 203(2): 377-385.
- [24] Fang H, Tong W, Branham W S, et al. Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor[J]. *Chemical research in toxicology*, 2003, 16(10): 1338-1358.
- [25] Hogan N S, Gallant M J, Van den Heuvel M R. Exposure to the pesticide linuron affects androgen-dependent gene expression in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2012, 31(6): 1391-1395.
- [26] Marlatt V L, Lo B P, Ornostay A, et al. The effects of the urea-based herbicide linuron on reproductive endpoints in the fathead minnow (*Pimephales promelas*) [J]. *CBP*, 2013, 157(1): 24-32.
- [27] Toppari J, Larsen J C, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens[J]. *Environmental Health Perspectives*, 1996, 104(Suppl. 4): 741-803.
- [28] Jonsson B A, Richthoff J, Rylander L, et al. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men[J]. *Epidemiology*, 2005, 16(4): 487-493.
- [29] Bhatia R, Shiao R, Petreas M, et al. Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113(2): 220-224.
- [30] You L, Brenneman K A, Heck H. In utero exposure to antiandrogens alters the responsiveness of the prostate to p, p-DDE in adult rats and may induce prostatic inflammation[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1999, 161(3): 258-266.
- [31] Milto M, Ambrose K, Abraham C, et al. Dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT) and its observed effects on body functions in vertebrates[J]. *East African Journal of Public Health*, 2011, 8(4): 271-274.
- [32] Njiwa J R, Müller P, Klein R. Binary mixture of DDT and Arochlor1254: effects on sperm release by *Danio rerio* [J]. *Ecotoxicology Environmental Safety*, 2004, 58(2): 211-219.
- [33] Mlambo S S, Van Vuren J H, Barnhoorn I E, et al. Histopathological changes in the reproductive system (ovaries and testes) of *Oreochromis mossambicus* following exposure to DDT[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2009, 28(1): 133-139.
- [34] Leañes-Castañeda O, Van Der Kraak G, Lister A, et al. O, p'-DDT induction of vitellogenesis and its inhibition by tamoxifen in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Marine Environmental Research*, 2002, 54(3/4/5): 703-707.
- [35] Kristensen T, Baatrup E, Bayley M. p, p'-DDE fails to reduce the competitive reproductive fitness in Nigerian male guppies[J]. *Ecotoxicology Environmental Safety*, 2006, 63(1): 148-157.
- [36] Meeker J D, Ehrlich S, Toth T L, et al. Semen quality and

- sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic[J]. *Reproductive Toxicology*, 2010, 30(4): 532-539.
- [37] Li D, Zhou Z, Qing D, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction[J]. *Human Reproduction*, 2010, 25(2): 519-527.
- [38] Furuya M, Sasaki F, Hassanin A M, et al. Effects of bisphenol-A on the growth of comb and testes of male chicken[J]. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 2003, 67(1): 68-71.
- [39] Furuya M, Adachi K, Kuwahara S, et al. Inhibition of male chick phenotypes and spermatogenesis by Bisphenol-A [J]. *Life Sciences*, 2006, 78(15): 1767-1776.
- [40] Yigit F, Daglioglu S. Histological changes in the uterus of the hens after embryonic exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol[J]. *Protoplasma*, 2010, 247(1/2): 57-63.
- [41] Stoker C, Rey F, Rodriguez H, et al. Sex reversal effects on *Caiman latirostris* exposed to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol A [J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2003, 133(3): 287-296.
- [42] Hulak M, Gazo I, Shaliutina A, et al. *In vitro* effects of bisphenol A on the quality parameters, oxidative stress, DNA integrity and adenosine triphosphate content in sterlet (*Acipenser ruthenus*) spermatozoa[J]. *CBP*, 2013, 158(2): 64-71.
- [43] Hatef A, Alavi S M, Abdulfatah A, et al. Adverse effects of bisphenol A on reproductive physiology in male goldfish at environmentally relevant concentrations[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2012, 76(2): 56-62.
- [44] Aluru N, Leatherland J F, Vijayan M M. Bisphenol A in oocytes leads to growth suppression and altered stress performance in juvenile rainbow trout[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10741.
- [45] Delfosse V, Grimaldi M, Pons J L, et al. Structural and mechanistic insights into bisphenols action provide guidelines for risk assessment and discovery of bisphenol A substitutes[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 2012, 109(37): 14930-14935.
- [46] Kim S M, Jung E M, An B S, et al. Additional effects of bisphenol A and paraben on the induction of calbindin-D (9K) and progesterone receptor via an estrogen receptor pathway in rat pituitary GH3 cells[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, 63(5): 445-455.
- [47] Liu C, Duan W, Li R, et al. Exposure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity[J]. *Cell Death & Disease*, 2013, 4: e676.
- [48] Sheng Z G, Huang W, Liu Y X, et al. Bisphenol A at a low concentration boosts mouse spermatogonial cell proliferation by inducing the G protein-coupled receptor 30 expression[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 267(1): 88-94.
- [49] Pupo M, Pisano A, Lappano R, et al. Bisphenol A induces gene expression changes and proliferative effects through GPER in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(8): 1177-1182.
- [50] Sheng Z G, Zhu B Z. Low concentrations of bisphenol A induce mouse spermatogonial cell proliferation by G protein-coupled receptor 30 and estrogen receptor- α [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119(12): 1775-1780.
- [51] Sun H, Si C, Bian Q, et al. Developing *in vitro* reporter gene assays to assess the hormone receptor activities of chemicals frequently detected in drinking water[J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2012, 32(8): 635-641.
- [52] Xu L C, Sun H, Chen J F, et al. Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of bisphenol A, octylphenol and nonylphenol *in vitro* [J]. *Toxicology*, 2005, 216(2/3): 197-203.
- [53] Ekman D R, Hartig P C, Cardon M, et al. Metabolite profiling and a transcriptional activation assay provide direct evidence of androgen receptor antagonism by bisphenol A in fish[J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(17): 9673-9680.
- [54] Atanassova N, Mc Kinnell C, Turner K J, et al. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(10): 3898-3907.
- [55] Aoki K A, Harris C A, Katsiadaki I, et al. Evidence suggesting that di-n-butyl phthalate has antiandrogenic effects in fish[J]. *Environmental toxicology and chemistry*, 2011, 30(6): 1338-1345.
- [56] Uren-Webster T M, Lewis C, Filby A L, et al. Mechanisms of toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate on the reproductive health of male zebrafish[J]. *Aquatic Toxicology*, 2010, 99(3): 360-369.
- [57] 马宁, 徐海滨. 邻苯二甲酸二异丁酯的毒理学研究进展[J]. *中国食品卫生杂志*, 2010, 22(5): 467-470.
- Ma N, Xu H B. Progress of Toxicology of diisobutyl Phthalate[J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2010, 22

(5):467-470.

- [58] Krüger T, Long M, Bonefeld-Jørgensen E C. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor[J]. *Toxicology*, 2008, 246 (2/3): 112-123.
- [59] 邵兵, 胡建英, 杨敏. 重庆流域嘉陵江和长江水环境中壬基酚污染状况调查[J]. *环境科学学报*, 2002, 22(1): 12-13.
- Shao B, Hu J Y, Yang M. A survey of nonylphenol in a aquatic environment of Chongqing valley[J]. *Acta Scientiae of Cirmustantiae*, 2002, 22(1): 12-13.
- [60] Shanthanagouda A H, Patil J G, Nugegoda D. Effects of exposure to oestrogenic compounds on aromatase gene expression are gender dependent in the rainbowfish, *Mel-anotaenia fluviatilis*[J]. *CBP*, 2013, 157(2): 162-171.
- [61] Popek W, Dietrich G, Glogowski J. Influence of heavy metals and 4-nonylphenol on reproductive function in fish[J].

Reproductive Biology, Reprod Biol, 2006, 6(Suppl 1): 175-188.

- [62] Li Y, Wang Y, Ding J, et al. *In silico* prediction of androgenic and nonandrogenic compounds using Random Forest QSAR & Combinatorial[J]. *Science*, 2009, 28 (4): 396-405.
- [63] Kotula-Balak M, Pochec E, Hejmej A, et al. Octylphenol affects morphology and steroidogenesis in mouse tumor Leydig cells[J]. *Toxicology in Vitro*, 2011, 25 (5): 1018-1026.
- [64] 林浩然. 鱼类生理学[M]. 广州: 中山大学出版社, 2011.
- Lin H R. *Fish Physiology*[M]. Guangzhou: Sun-Yat Sen University Press, 2011.
- [65] Lee H J, Chattopadhyay S, Gong E Y, et al. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor[J]. *Toxicological Sciences*, 2003, 75 (1): 40-46.

Animal Sciences

Interference of the Endocrine Disrupting Chemicals on Androgen Receptor Function

KUANG Yu-chan, LI Ying-wen, TAN Hao, GUO Xue-ming, WU Di, LIU Zhi-hao

(Chongqing Engineering Research Center of Bioactive Substances,

Chongqing Key Laboratory of Animal Biology, Chongqing Normal University, Chongqing 401331, China)

Abstract: Endocrine disrupting chemicals (EDC) are exogenous active substances which have been proved to be responsible for disruption of endocrine system in animals through interfering the biosynthesis, metabolism and function of endogenous hormones. This paper specially described the different types and physiological effects of AD, which is one of the EDC. This article particularly described the different types and physiological effects of AD, which is one of the EDC. AD act AR agonist or antagonist though binding with AR, which are mainly used as agonist TBECH; as AD main antagonist flutamide amines, organochlorine pesticide, diphenyl methane, bisphenol A, phthalic acid esters, alkyl phenols and the like. They interfere with AR function through multiple molecular mechanisms, and thus have serious impact on the reproductive and developmental functions of animals. This paper argues that the country should strengthen in-depth study of AD, and the importance of research AD effects on fish and other non-mammals; while AD should focus on the proliferation and prevent secondary pollution in the environment from the source, and to develop vegetation degradation, photocatalytic technology, new nanometer material absorption and artificial ecosystem, such as to establish non-toxic, non-endocrine disrupting effects of AD high-throughput screening (HTS) technology of to eliminate the adverse impact of AD on the ecosystem.

Key words: endocrine disrupting chemicals; androgen disruptors; androgen receptor; disrupting effects

(责任编辑 方 兴)