

# 令人担忧 的生育问题

环境因素  
对人类生殖  
的影响

当今世界人口总数超过65亿，生育率的下降看起来似乎不是什么很重要问题，毕竟人口的过度增长已成为本世纪全球关注的话题。当今社会，在许多发达国家，女性角色发生了很大的变化，越来越多的女性走向了工作岗位。生育能力下降部分源于现代化趋势导致的生育年龄推迟。但是这并不能完全解释这一事实，据美国疾病控制中心（CDC）在2005年12月《全国家庭增长调查》（National Survey on Family Growth, NSFG）的报告，全美有生育障碍（指受孕及足月妊娠）的女性中，25岁年龄段的妇女增长速度最快。健康因素诸如肥胖在低生育能力发病率的上升过程中起了很大作用。通过对环境污染物暴露的分析，对野生动物调查以及对人和动物的研究，我们推测可能还有其它一些危险因素，如低水平的环境污染物如邻苯二甲酸酯、多氯联苯（PCBs）、二噁英、杀虫剂的暴露以及其他一些环境化合物会对人类的生育能力产生一些微妙的变化。

美国生殖医学协会指出,不育症是一种生理性疾病,损伤女性的受孕能力。它可由激素、卵巢、子宫、泌尿系统以及其它病变引起。现在已知的危险因素包括高龄、肥胖或低体重,缺少运动、吸烟、酗酒、滥用药物、性传播疾病和营养不良。

据美国生殖医学协会资料显示,大概90%的

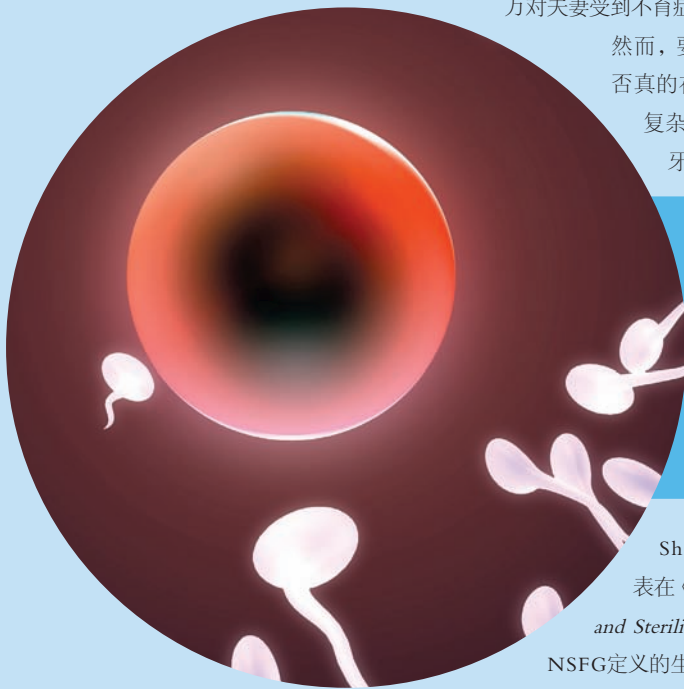
*Assisted Reproduction*) 报告估算,全世界至少有8000万人受到不育症的困扰。由于地区差异和不育症定义的不同,不育症的患病率从不到5%~30%以上不等,高患病率与医疗保护措施的缺乏有关。根据2005年的NSFG报告,2002年美国大概有12%的夫妻受到不育症的困扰,与1995年相比增加了20%(据报道1995年美国大约有610万对夫妻受到不育症的困扰)。

然而,要确定不育症的患病率是否真的在增加远比看这些数字要复杂。Rochester大学医学与牙学院的David Guzick和

产生危害,但却没有降低流产率,反而使流产率显著上升,并同时诱导改变了女性胎儿的生殖道的发育过程。

发表在《新英格兰医学杂志》(*New England Journal of Medicine*) 1971年4月15日的一篇论文报道,在母亲产前服用过DES的女孩中,阴道癌的发病率明显上升。正常情况下,阴道癌是一种罕见的疾病,而且在DES问世之前,年轻女性几乎不知道这种病。近一步的调查研究发现这些女性的生殖道结构异常,她们的男性后代也会受到影响,如患隐睾症(睾丸没有下降)和精子量减少。

内分泌干扰物的研究使人们更加关注那些



**女性角度:** 不孕症问题在女性可能是由于排卵问题、甲状腺功能异常、多囊卵巢综合症、输卵管堵塞等原因。同时妇女中出现推迟生育的趋势也是影响生育率的一个原因。

Shanna Swan在2006年9月发表在《生育和不育症》(*Fertility and Sterility*) 杂志上的论文中指出,NSFG定义的生育障碍含有生育能力下降的意思,如果将生育能力定义为已婚妇女在一年内能怀孕,他们的研究显示不育症比例在上升。

权威性资料的缺乏困扰着患有不育症的夫妻,也困扰着相关方面的专家,“除传统因素对它的影响外,还有其它的影响因素和机制,”RESOLVE(国家不孕不育协会)主席和CEO的Joseph Isaacs说,“作为一个为患者争取权益的组织,我们认为研究环境因素的影响是很必要的,我们担心我们的后代早在子宫内就受到暴露毒素的影响。”

#### 生育的基础

人类的生殖潜在在受孕后不久就开始了。由于胚胎的染色体上携带有遗传物质,激素信号在生殖系统的结构和功能的形成中发挥作用。正常的发育取决于雌激素和雄激素信号在合适的阶段发挥作用,而且它们两者之间的作用应达到某种平衡。

外来因素如人工合成的雌激素DES(己烯雌酚)可以影响胎儿的发育,在1947年至1971年之间人们用DES来预防流产,这种药物对母亲不会

环境化合物暴露对生殖能力的影响,他们能通过雌激素、雄激素、抗雄激素、抗甲状腺等机制影响内分泌系统。一个重要的报告发表在1992年9月12日《英国医学杂志》(*British Medical Journal*) 上,表明1938~1990年间许多国家男性精子数目都出现明显的减少。但这个结果尚存争议,因为这一回顾性研究前后应用了不一致的设计和方法。然而,1997年10月,Swan等人发表在*EHP*上的一篇综述证实这一结论在美国男子中是成立的,并且指出欧洲男子精子数有更加急剧的减少。另有一些研究发现在特定地区精子数有所减少或维持不变。

“我认为这些研究的证据是混杂的,”哈佛大学公共卫生学院环境和职业流行病学副教授Russ Hauser说,“既往的研究不是用来探讨这个问题,四十或五十年前,人们没有设计一种研究用于观察精液质量随时间而发生的变化。”他解释道,由于这个原因,其数据有局限性,因此也难以确定这一现象是否具有时间趋势。“但是,”他进一步补充说,“资料提示精液质量在不同国家以及不同国家的不同地区间确实有明显的地理差异。”

根据哥本哈根的Rigshospitalet的Niels Skakkebaek及其同事在2006年2月出版的《国际男科

不育症可以找到明确的病因,或者提示病因,其中25%的病例是多因素作用的结果。常见的男性因素为精子数量减少和精子异常,如精子形态异常及精子活力下降等。女性因素主要是卵巢问题,如卵巢早熟(绝经提前)、甲状腺功能失调、多囊卵巢综合症和输卵管不通畅等引起。

大概有10%以上的不育症无法在医学上寻找原因。生育问题不仅仅只涉及生殖系统,位于Gainesville的佛罗里达大学动物学教授Louis Guillette说:“当你讨论不育症时,你其实是在讨论几乎所有的系统——它涉及到体内不同的系统,是不同系统综合信息的反映。我们要找出是哪个系统或哪几个系统发生改变后导致了不育症的发生,这是一项艰巨的工作。”

不育症是指夫妻双方同居至少一年,而且有正常的性生活,一年后女方仍未怀孕,如果女方年龄在35岁以上,时间期限为半年。根据2001年世界卫生组织发表的《辅助生殖技术的现状和争论》(*Current Practices and Controversies in*

学杂志》(*International Journal of Andrology*)中论述,通过比较欧洲男性精子的质量,发现30%的丹麦男性精子数量较低,10%的人可能有不育症。丹麦人睾丸癌的患病率也非常高。在过去的50年里,睾丸癌的患病率在许多国家都有所升高,但丹麦升高得尤其显著,高出芬兰人四、五倍。

这一差异促使研究者检测尿道下裂(尿道沿着阴茎轴的下面而不是末端裂开)和隐睾症的发生率。不仅这两种病的发病率在丹麦男孩中高于芬兰男孩,而且丹麦的发病率近几十年来有所升高。所有这些结果促使Skakkebaek和他的同事们在2001年5月的《人类生殖》(*Human Reproduction*)上发表的文章提出,一个非常重要的机能缺陷,睾丸发育不全综合症(TDS),干扰了胎儿期睾丸的发育,是以后出现的尿道下裂、隐睾症、睾丸癌和精子质量下降的根由。

我们有理由认为这可能是女性因素导致了TDS。Jens Peter Bonde是哥本哈根Århus大学医院的职业医学教授,他说:“我们认为女性像男性一样对环境化学因素非常敏感。”他指出,由于男性可较易地提供精液标本,研究男性不育比

较容易。“这也是男性不育得到这么多关注的一个基本原因,但是从生物学角度,我们必须明确地认识到女性生殖系统也很脆弱。”Bonde说。

较容易。“这也是男性不育得到这么多关注的一个基本原因,但是从生物学角度,我们必须明确地认识到女性生殖系统也很脆弱。”Bonde说。

根据Guillette的说法,另一阻碍是一个已被接受但没有被证实的理论,即胚胎在不接受发育为男性的激素信号的情况下会自然发育为女性。他说:“目前这一领域还没有做大量实质性研究工作。虽然已做了一些有益的研究,但远不如我们对有关睾丸发育和男性生殖这类课题已做的大量类似研究。”

在少数几个流行病学研究中,Swan和他的同事们开展的“产前邻苯二甲酸酯暴露调查”研究了人群低水平环境污染暴露与特定的研究终点的关系。这篇文章发表在2005年EHP 8月刊上。调查显示了男孩发育过程中的一种细微变

#### 动物研究结果与人类的担忧

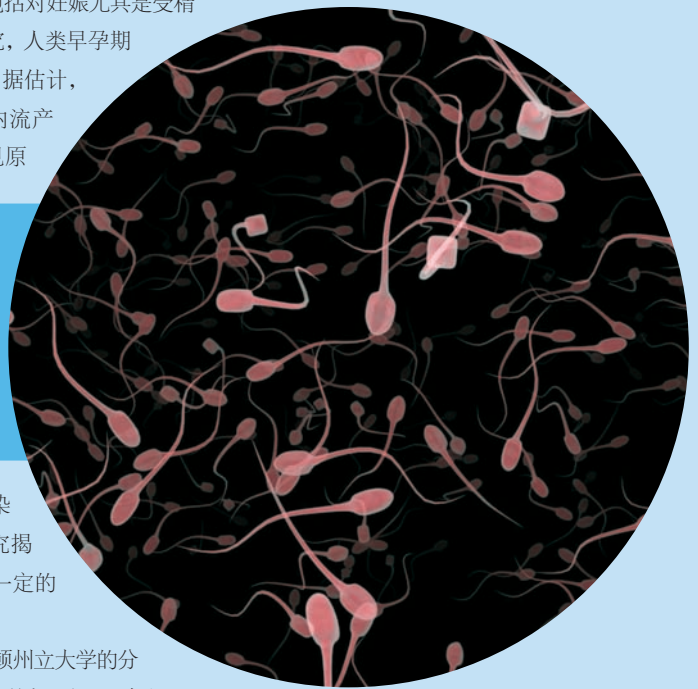
我们也观察到野生动物正常激素水平被干扰的结果。Guillette等人对佛罗里达州北部受污染的湖中的鳄鱼进行检测,发现卵巢和睾丸功能的改变,小阴茎以及甲状腺、肝脏、免疫系统的异常。大量权威的文献详细论述了内分泌干扰因子的暴露对鱼类、两栖动物、爬行动物生殖功能的影响。从北极熊、海豹等野生哺乳动物身上也发现了这一影响的证据。实验室动物实验验证了这些野生动物中的发现,表明这些效应并不一定是由类固醇受体异常引起,而可能是内分泌激素的合成和控制发生改变后引起。

对不育症的研究还包括对妊娠尤其是受精后几周的早期妊娠的研究,人类早孕期流产的几率是相当高的,据估计,人类30%的妊娠以六周内流产而告终。流产的一个常见原

此研究的进一步展开也取得了令人惊奇的结果(但尚未发表),Hunt希望这一研究线索可以推断到人体。她说:“对BPA的一项研究让我非常困惑是否环境中存在某种效应,可以使非整倍体发生率改变或者可使特定人群引发明显不同的非整倍体。”

Hunt认为我们难以确定人类非整倍体的确切例数。她说:“我们无法观察到受精卵植入以前就已丢失的情况,但是基于可以观察到的和可以肯定其发生的一些情况,我们可以推测植入前异常的现象相当多。”但是我们尚不知道非整倍体的发生率是否会随着时间而增高。Hunt说:“人类非整倍体的研究基本上是在70年代和80年代早期。非整倍体的发生率在所有人群中是相同的吗?据我们所知,曾经是相同的,至少在以往的那些研究中是的。但这一发生率还和以前相同吗?我们不知道。我们无法了解染色体异常所致

**男性角度: 男性不育症可能是由于精子数量少、精子异常,包括形态异常或活动力减弱。无法从医学角度来解释的不育症所占比例高达10%。**



因是非整倍体,即胚胎染色体数目异常,小鼠研究显示环境因素在其中发挥一定的作用。

Patricia Hunt是华盛顿州立大学的分子生物学教授和生殖生物学家,在1998年的一项“年龄相关性非整倍体发生率增高”的研究中,她和她的同事们惊奇地发现他们的小鼠这一比率突增,调查揭示了塑料鼠笼的损坏与染色体异常的关系。进一步观察发现,双酚A(BPA)即塑料制品中的一种疑似环境性雌激素可能是潜在的致病因素。据2003年4月1日发表在《当代生物学》(*Current Biology*)杂志上的一篇文章报道,研究者们重复暴露实验,发现BPA可使卵母细胞减数分裂时特定染色体的分离出现异常。

的自发流产是否急剧增加,因为目前这种研究还没有进行。”

尽管把动物研究推断到人体是一个挑战,但从遗传学上讲,不同种属间的生殖系统是高度守恒的,因此在人类很有可能获得与动物实验相似的结果。但是不同种属在暴露、代谢和解剖上的不同使其不能与人类进行比较。

“野生动物研究结果不能与人类一一对应,”Guillette说,“如果我们观察卵巢的功能、大

脑的功能、激素的功能以及与子宫增殖生长或卵细胞发育相关的基因，就会发现它们都是非常守恒的。”他解释道，如果这些动物在一定程度上中出现这些问题，而且研究者们可以确定由于这些机制的紊乱可以导致那些异常，人类可能就应该小心了，即使人类与动物的暴露方式略有不同。

### 全球的关注

Swan在2006年2月的《生殖医学报告》(Seminars in Reproductive Medicine)上发表的一篇文章中指出，由于存在地域之间的差别，需要开展环境因素暴露研究。例如在由Swan负责的由EPA(美国环保署)资助的有关未来美国家庭的第1阶段的调查中，Swan和她的同事发现来自哥伦比亚和密苏里州的男性精液中精子的密度、运动能力以及运动精子的总量与来自纽约、明尼阿波利斯和洛杉矶的男性相比有明显下降。研究人员接着对来自哥伦比亚和明尼阿波利斯的男性进行深入的随访比较后，结果发现来自哥伦比亚的男性有更高的农业杀虫剂的暴露机会。进一步的研究发现精子数量下降的男性尿液中有高含量

极圈的人，包括瑞典的渔民，北美和格陵兰的爱斯基摩人，他们长期暴露在有机污染物环境中，例如，那里是世界上PCBs和DDT的代谢产物量最高的地区。“许多动物实验和野生动物研究表明环境暴露对生殖功能有影响，但人群调查研究几乎没有获得相关证据说明其对人也有同样的影响。”INUENDO协调员Bonde说。

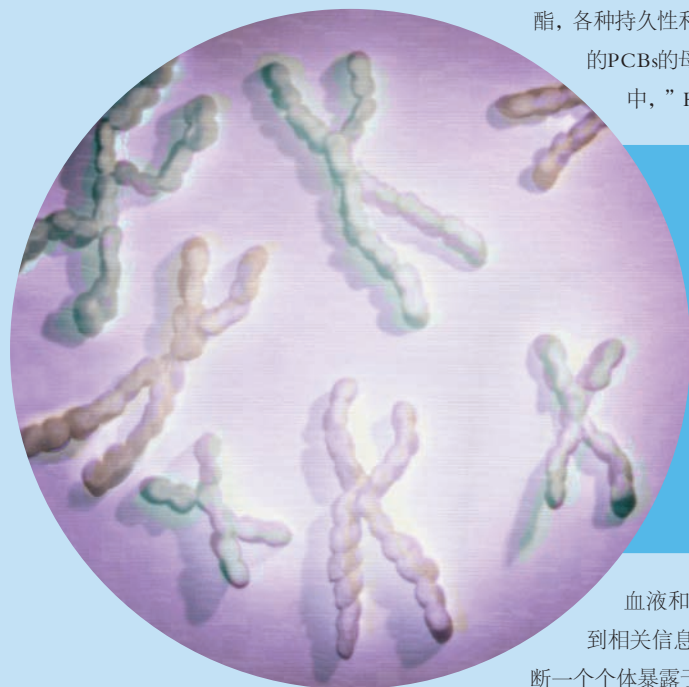
“INUENDO的基本理念是对我们已知的环境高暴露地区进行生殖能力环境影响因素调查。”BONDE说，“这就是我们要去格陵兰和瑞典的原因，那里的渔民环境危险因素的暴露机会很高，当然，我们也去了环境暴露机会很低的地区，以便进行比较研究。”这项研究结果发表在2006年5月出版的《人类生殖》(Human Reproduction)杂志中。结果表明，受孕所需的时间长短取决于夫妻双方血清中PCBs和DDT的浓度，另一些结果发表在2006年5月出版的EHP上，这些结果表明性别比例的失调(男孩人数少于预期值)与PCBs和DDE的暴露有关。

研究多种化学物的环境暴露是环境流行病学的又一大挑战。“我们暴露在各种邻苯二甲酸酯，各种持久性和非持久性农药，不同形式的PCBs的母体物和各种各样的化合物中，”Hauser说，“我们如何利用

研小组调查研究了由雌激素调节的Hox基因的作用，这个基因的主要功能是调节子宫的发育。研究人员集中研究了DES(己烯雌酚)的作用，最终发现在小鼠体内这种化合物可以改变Hoxa10基因的表达，影响了在子宫，子宫颈和阴道中表达的组织类型。这种暴露影响只存在于发育的过程中，对成人没有影响。以后的研究发现杀虫剂甲氧氯也有相似的影响。

“最重要的是这些因素好像对基因的表达形式进行了标记，即使这些因素已经去除或者不再暴露于某种环境中，”Taylor说，“当我们有了明确的动物模型而且知道哪些基因受影响后，我们就可以根据早期基因表达的情况来推测暴露量，研究它是否在早期产生重要影响，而不是在胚胎发育的整个过程。”

在没有改变DNA碱基序列的情况下，基因如何通过甲基化或其他方式进行表达，这是研究人员在表观遗传学方面的研究目标。例如，南加州大学的Rebecca Sokol以及同事目前在研究精子中DNA甲基化是否可以作为环境暴露的生物学标志，是否可以作为评估男性生育力的一种方法。美国华盛顿大学和NIEHS(国立环境卫生科学研究所)进行的初步研究表明，一代人的表观遗传学改变可以“重新编码”一个种系，并能够



**动物研究：**关于实验动物及野生动物的生殖健康影响的研究，包括小鼠非整倍体的研究数据，可能有助于增加人们对环境因素对人类生殖能力影响的知识。尽管遗传学上不同种属间生殖系统是高度守恒的，但不同种属在暴露、代谢和解剖方面的不同，不能直接类推。

农业杀虫剂的代谢产物，诸如二噁农、甲草胺、除莠剂以及重氮化合物。

另一项有关此课题的地域性研究INUENDO调查了环境中持久存在的有机氯化物对生殖能力的影响。欧洲委员会调查了生活在北

血液和尿液中化合物的检测来得到相关信息？如何利用这些信息来判断一个个体暴露于多少种化合物中？十种？十二种？还是更多？”EHP在2006年4月发表的一篇文章中，Hauser及其科研小组证实PCBs及邻苯二甲酸酯与精子运动能力的关系，可能的机制是在邻苯二甲酸酯代谢中，PCBs抑制了关键酶。

基因为调查提供了另外一个平台。耶鲁大学生物繁殖研究中心的主任Hugh Taylor带领的科

影响后代。重要的是，如果一个人的祖辈暴露于某种环境中，这种影响可以延续到几代人。

### 研究的延伸

祖辈的暴露信息对我们是非常有用的，Hunt认为：“我们真正需要的是祖辈的暴露信息，但我们没有这方面的信息，”她说，“我们必须花时间去研究新一代，我们必须等到已被暴露的男性年幼的儿童长大成人后，我们才能研究他们的精子数量。”

探究早期暴露的影响,需要前瞻性的研究。“如果你想研究生殖力——这是一件困难的工作,你最好先确定受孕前环境暴露因素,” Hauser说,“你得确定打算怀孕的夫妻,调查他们的环境暴露情况,对他们进行随访。”

究环境因素对生育能力的影响,需要人口统计学家、流行病学专家、临床专家、生物学家、野生生物研究人员、遗传学家、分子生物学家、暴露测量专家、毒物学家以

**我们研究: 生殖健康可能与非常早期的暴露有关, 甚至可能与受孕前父母亲的环境化学污染物暴露有关, 这提示迫切需要进行深入的研究来揭示环境化学污染物对健康的影响。**

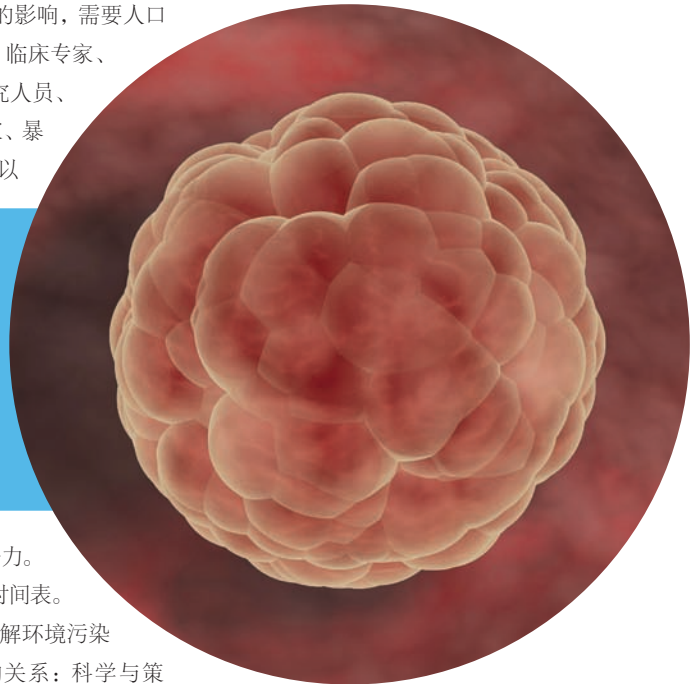
Alison Carlson, 位于加州Bolinas的环境与健康合作研究室(CHE)的一位资深研究员认为,追踪调查不孕不育症的病例,并了解其常见病因是一项需要做的基本工作。“我们想在环境因素对生育的影响方面作前瞻性的研究,如果没有足够的基线数据,做这项研究是很难的。”她说,“我们不知道卵巢早衰、多囊卵巢综合症的患病率及其普遍性,我们也不知道其他人的研究结论,那么,我们如何研究不孕不育的发病趋势?如何研究环境对它的影响?” Carlson说,研

及其它相关人员的共同努力。Carlson说,这需要设立时间表。2005年2月一份题为《了解环境污染与人类生殖能力下降的关系: 科学与策略》(*Understanding Environmental Contaminants and Human Fertility Compromise: Science and Strategy*)文件呼吁多学科共同研究这个课题。另一个富有深远意义的“环境因素对人类生育健康和繁衍的挑战”高峰会议由CHE和加州大学旧金山分校共同主办并在2007年1月28至30日召

开。“生殖问题是一个深层次的,涉及到心理因素的问题,” Carlson说,“它很难不引起人们的关注。”

—Julia R. Barrett

译自 *EHP* 114:A644-A649 (2006)



## 有关叶酸的错误假设 孕前和孕期补充叶酸不一定是好主意

育龄妇女进行膳食叶酸补充可谓是公共卫生领域一大成功的举措,据估计它使神经管缺陷(NTD)的发病率降低了50~70%。目前疾病预防控制中心建议所有育龄妇女每天需摄入含高叶酸的食物或每日服用含0.4 mg叶酸复合维生素,从孕前至孕初的三个月需要摄入更多的叶酸。然而,根据一项新的有关神经管缺陷(NTD)和叶酸通路基因的分析,大力提倡育龄妇女服用叶酸补充剂的提议也许还有待修改。[参看*EHP* 114:1547-1552; Boyles 等人。]

如果这些结果被证实,看来可能会有一小部分补充叶酸的妇女实际上却正是在诱使其胎儿罹患神经管缺陷症,连作者都承认这一令人震惊的发现有悖于人们的直觉。无论是否真的违背了直觉,这项研究可能揭示了部分易感人群在胚胎神经发育的关键期易受叶酸代谢途径

过度活跃而产生不良后果。

研究人员分析了304户家庭的基因组,在这304户家庭中,至少有一人患有神经管缺陷症。他们着重分析了参与叶酸代谢途径的11个基因的28个单核苷酸的多态性,并根据潜在的基因与基因间的交互作用和怀孕前母亲是否服用过含叶酸的营养补充剂对基因组结果进行分层排列。

结果表明,甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶(BHMT)基因上的特定单核苷酸多态性明显与神经管缺陷有关,其中怀孕前母亲服用过叶酸补充剂的表现最为显著。研究人员还发现了相关的基因与基因间的交互作用:把数据根据特定的MTHFR等位基因从母体优先遗传给胎儿进行分层排列时,发现甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶基因上的rs3733890单核苷酸的多态性显著增加。然而,在有关神经管缺陷症的研究中研究最多的基因,MTHFR,却未曾被认为是引起神经管缺陷的单独显著的危险因子。

笔者猜测,他们使用的分层分析法,可能不

经意地组合了与叶酸补充剂有关的一种或多种未认定的辅助基因,或是BHMT多态性可能产生基因变体,这些基因变体促进了叶酸过于活跃的新陈代谢周期,其前提是已补充了高叶酸剂量。此过于活跃的叶酸代谢周期可能不适宜地抑制了神经管正常发育完善所需的生长基因。究竟这种具有潜在重要性的多态性异常,应归类于分析方法学或是实践生物学,还有待进一步研究。

神经管缺陷是一种复杂的多因子遗传疾病,是遗传因素和环境因素综合作用的结果。从各种生理现象看,神经管缺陷可严重致残或致命。虽然叶酸补充剂的预防作用不可否认,但此措施的保护机制目前仍知之甚少。如果此研究结果重复可得,并被进一步确证后,公共卫生领域有关叶酸补充的指导性建议可能需要修订。

—Ernie Hood

译自 *EHP* 114:A601 (2006)