

育提供科学的实验依据。 **材料和方法** 成年 Balb/c 雄鼠随机分为 5 组,分别为正常对照组、20 mg/kg·bw 4 μ mPS-MPs 暴露组、40 mg/kg·bw 4 μ mPS-MPs 暴露组、20 mg/kg·bw 10 μ m PS-MPs 暴露组和 40 mg/kg·bw 10 μ m PS-MPs 暴露组,通过灌胃的方式给予 PS-MPs,1 次/天,连续暴露 28 天。Sertoli 细胞随机分为 5 组,分别为正常对照组、50 mg/L 4 μ mPS-MPs 暴露组、100 mg/L 4 μ mPS-MPs 暴露组、50 mg/L 10 μ mPS-MPs 暴露组、100 mg/L 10 μ mPS-MPs 暴露组,暴露 24 h。对睾丸组织进行 RNA 测序。HE 染色检测睾丸和附睾的组织形态学变化,分析精子数量和质量;生物素示踪实验检测睾丸 BTB 完整性;WB 和 IF 睾丸组织和 Sertoli 细胞中 BTB 相关连接蛋白(ZO-1、occludin、N-cadherin、 β -catenin、Cx43)的表达水平和定位;IHC 和/或 IF 检测睾丸组织和 Sertoli 细胞中细胞骨架(F-actin 和 tubulin)的结构改变;WB 检测肌动蛋白结合蛋白(actin binding proteins, ABPs)Arp3 和 Eps8、mTORC1 及 mTORC2 信号通路相关指标(Rictor、p-rps6、rps6、Akt、p-Akt、MMP9)的表达改变。Sertoli 细胞在 PS-MPs 暴露的同时给予 NAC 处理,再次检测 BTB 相关连接蛋白、细胞骨架、Arp3 和 Eps8、mTORC1 及 mTORC2 信号通路相关指标的表达改变。 **结果** PS-MPs 暴露后损伤生精功能(精子数量减少,畸形率增加)是源于血睾屏障(blood-testis barrier, BTB)完整性受损。PS-MPs 暴露可导致睾丸组织和 Sertoli 细胞的细胞骨架破坏,肌动蛋白丝的截短和 BTB 完整性的破坏,归因于 Arp3 和 Eps8(两种最重要的肌动蛋白结合蛋白)的差异表达。结合转录组测序结果,我们证实 PS-MPs 暴露导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,破坏了 mTORC1 和 mTORC2 之间的平衡(mTORC1 活性升高, mTORC2 活性降低)。NAC 干预后, Sertoli 细胞中的连接蛋白表达以及 mTORC1 和 mTORC2 之间的活性恢复正常。 **结论** PS-MPs 通过 ROS 爆发诱导 mTORC1 和 mTORC2 的失衡,改变肌动蛋白结合蛋白的表达谱,导致 F-actin 结构紊乱,破坏 BTB 完整性,最终造成生精功能障碍。

关键词: MPs; 血睾屏障; mTOR; ROS

T13-0003

槲皮素抑制邻苯二甲酸酯类混合物暴露致大鼠睾丸组织氧化损伤的机制研究

刘丽兰, 邓儒雅, 周稳进, 林 敏, 夏玲姿, 高海涛*

(温州医科大学公共卫生与管理学院预防医学系, 浙江 温州 325035)

摘要:研究背景 邻苯二甲酸酯类(Phthalate esters, PEs)塑化剂是公认的环境内分泌干扰物,可导致睾丸、肝脏、脾脏等组织氧化损伤,影响其正常生理功能。人群不可避免的长期暴露于 PEs,面临氧化损伤风险。槲皮素(Quercetin, Que)是黄酮类化合物,具有强抗氧化性性能。 **目的** 研究槲皮素(Que)对 3 种邻苯二甲酸酯类混合物(MPEs)暴露致大鼠睾丸组织氧化损伤的抑制作用及机制。 **材料和方法** 40 只雄性 SD 大鼠随机分对照组、MPEs 组、MPEs+L-Que 组、MPEs+M-Que 组、MPEs+H-Que 组。MPEs 经口暴露剂量为 900 mg/kg/d, Que 的干预剂量分别为 10-、30-、90 mg/kg/d, 对照组大鼠灌胃等容量的赋形剂(0.5%羧甲基纤维素钠)。连续干预 30d 后,采血,取血清;测量肛殖距,解剖动物,取睾丸、附睾等雄性生殖器官,称重。试剂盒检测血清睾酮、促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及睾丸组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT);H&E 染色,观察睾丸组织病理结构;Western Blot 及免疫荧光检测睾丸组织中 Nrf2、Keap1 和 HO-1 等蛋白的表达水平。 **结果** 与对照组相比, MPEs 组大鼠肛殖距、睾丸、睾丸系数、附睾及附睾系数均显著减小($P<0.05$);血清睾酮、FSH 和 LH 水平显著下降($P<0.01$);睾丸组织曲细精管萎缩,精细胞发育停滞,睾丸间质细胞增生等;睾丸组织中 Nrf2、MDA、SOD、CAT 和 HO-1 均显著升高($P<0.01$),而 Keap1 显著降低($P<0.01$);与 MPEs 组相比, MPEs+H-Que 组大鼠睾丸、睾丸系数、附睾、附睾系数,血清睾酮、LH 和 FSH 均显著升高($P<0.05$);睾丸组织病理结构明显改善;MPEs+M-Que 组和 MPEs+H-Que 组睾丸组织中 MDA、SOD、CAT、Nrf2 和 HO-1 水平显著下降($P<0.05$),而 Keap1 显著升高($P<0.05$)。 **结论** 槲皮素可抑制 MPEs 暴露所导致的大鼠睾丸组织氧化损伤,其机制可能与槲皮素直接清除自由基,降低 MPEs 诱导的睾丸氧化应激,恢复 Nrf2 信号通路的调节有关。

关键词: 槲皮素; 邻苯二甲酸酯; 睾丸; 氧化损伤; Nrf2 信号通路

基金项目: 国家自然科学基金(81903321); 浙江省自然科学基金(LY22H260002); 温州市科技局项目(Y2020098)

作者简介: 刘丽兰, 硕士研究生

T13-0005

多氯联苯 138 哺乳期暴露对小鼠子宫发育的影响及机制研究

阮金鹏, 马文溯, 肖敏, 唐晨, 何承勇, 左正宏

(厦门大学, 细胞应激生物学国家重点实验室, 福建 厦门 361102)

摘要: **目的** 多氯联苯(PCBs)是一种持久性有机污染物和环境内分泌干扰物,虽然已经被禁止生产和使用,但其在环境及人体中仍广泛存在,对人类健康造成重大威胁。研究表明,PCBs暴露会导致内分泌紊乱,但有关PCBs哺乳期暴露对子宫发育的影响鲜有报道。本研究使用环境及人体中最为常见的3种PCBs单体中的PCB138对哺乳期雌性小鼠进行暴露,探究环境水平PCB138在生命早期暴露是否会影响小鼠子宫发育。**方法** 选择10-12周龄C57BL/6小鼠,交配后产生子代,对出生后第3天(PND3)至PND21雌性仔鼠进行颈部皮下注射处理。处理组给予PCB138(0.5, 5, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)颈部皮下注射,对照组给予玉米油注射。仔鼠断奶后分笼饲养至6个月,在发情间期进行收样。①取小鼠血清检测雌激素、孕激素水平;②HE染色观察子宫组织病理变化、炎性细胞浸润情况;③天狼星红和Masson染色观察子宫组织纤维化情况, WB检测子宫组织中纤维化相关蛋白表达水平;④WB检测子宫组织中雌激素受体 α (ER α)和孕激素受体(PGR)信号通路相关蛋白表达水平;⑤WB检测子宫组织中NF- κ B信号通路相关蛋白表达水平;⑥WB检测子宫组织中TGF β /Smad信号通路相关蛋白表达水平。**结果** 与对照组小鼠相比,①暴露组小鼠子宫腔上皮细胞变薄,腺体膨大;②HE染色显示暴露组小鼠子宫组织出现炎性细胞浸润;③天狼星红和Masson染色显示暴露组小鼠子宫出现纤维化,胶原沉积相关蛋白 α -SMA和Collagen I表达水平升高;④血清激素水平检测结果显示暴露组小鼠血清雌激素水平明显下降, WB结果显示暴露组小鼠子宫ER α 、PGR信号通路相关蛋白表达水平异常;⑤WB结果显示暴露组小鼠子宫NF- κ B信号通路激活;⑥WB检测子宫TGF β /Smad信号通路被激活。**结论** PCB138哺乳期暴露可引起小鼠激素紊乱,干扰ER α 和PGR的表达,引起子宫腔上皮细胞变薄、子宫腺体膨大,诱发子宫炎症和纤维化。

关键词: 多氯联苯; PCB138; 子宫; 腺体; 炎症; 纤维化

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No.3197110088, No.42177411)

T13-0006

环境内分泌干扰物暴露引起心脏发育毒性的研究进展

杨晓莲, 许洁, 俞捷

(遵义医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生教研室, 遵义 563006)

摘要: 环境内分泌干扰物(EDCs)可结合机体中的不同受体,因其能模拟或拮抗内源性激素活性,又称为环境雌激素,主要由人类的生产和生活活动排放到环境中,通过空气、饮食或皮肤等途径进入人体,干扰各组织器官正常功能而引发免疫、生殖、发育和神经等毒性效应,从而导致机体病变。心脏是脊椎动物胚胎发育过程中形成的第1个器官,提供机体全部生命活动所需的能量。EDCs暴露可影响心脏发育的整个过