



环境雌激素对动物和人体的影响及其作用机制

邱东茹 吴振斌

(中国科学院水生生物研究所, 武汉 430072)

EFFECTS OF ENVIRONMENTAL ESTROGENS ON ANIMALS AND HUMANS

Qiu Dongru and Wu Zhenbin

(Institute of Hydrobiology, The Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430072)

关键词 雌激素, 植物雌激素, 具雌激素活性的化合物, 雌激素受体, 协同作用, 雌性化

Key words Estrogen, Phytoestrogen, Estrogenic chemicals, Feminism, Synergism

激素是人和动物体内的主要化学信使, 对生长发育和生殖功能具有重要作用。随着环境污染的加剧, 对环境中雌激素和具有雌激素活性的环境污染物对人类健康和其他生物(如鱼类和鸟类)的影响引起了广泛的关注, 目前对这些“环境雌激素”(Environmental estrogens)的影响还不太清楚。本文对环境中雌激素和雌激素样物质对人体和其他生物的影响和作用机制作了初步述评。

1 环境雌激素的种类

雌、雄性动物体内均能产生雌、雄两种类固醇性激素, 雄性中以睾酮为主, 雌性中以雌二醇为主。人和动物从尿中排出一些性激素, 加之口服避孕药中的合成雌激素可能对水体造成污染。此外植物产生的一些天然物质和人工合成的环境污染物也具有雌激素活性, 这些异源活性物质被称之为环境雌激素、外源性雌激素(Xenogenous estrogen)、外来雌激素(Exo-estrogens)、激素干扰物质(Hormonedisrupting chemicals)、环境内分泌干扰物(Environmental endocrine disrupters)和激素样物质(Hormone like substances)等。这些环境污染物不仅能致癌, 还能与人和动物体内的雌激素受体结合, 影响甚至破坏内分

泌系统的功能,引起发育障碍和生殖系统疾病,甚至性变态。

1.1 雌激素(Proper estrogen)及合成雌激素(Synthetic estrogen)

早在 70 年代,即已开始研究水环境中的天然雌激素(17- β -雌二醇、孕酮、睾酮)和合成激素(如乙炔基雌二醇)及其对饮用水的污染问题^[1]。合成雌激素既包括与雌二醇结构相似的类固醇衍生物,如二甲基己烯雌酚(DES)、己烷雌酚、乙炔基雌二醇、炔雌醚等,也包括结构简单的同型物,即非甾体激素。这些物质主要用作口服避孕药和促进家畜生长的同化激素。Aherne 等采用放射免疫法对英国 9 条河流和 8 种饮用水样品进行了检测(检出限为 5ng / L),并没有检出乙炔基雌二醇,但在两个河水样品中检出了炔诺酮,浓度为 17ng / L,还在一个河水样品和饮用水样品中检出了孕酮,浓度为 6ng / L^[1]。Shore 等在以色列生活污水和处理厂出水中检出了低浓度的雌激素和睾酮^[2]。

1.2 植物雌激素及真菌雌激素(Mycoestrogen)

某些植物也产生能与雌激素受体结合、诱导产生弱雌激素活性的以非甾体结构为主化合物,称之为植物雌激素。有些无活性或活性较低的物质通过肠道微生物的作用可转变为活性较高的产物,如肠道微生物作用于 7-羟基-4'-甲氧异黄酮等前体物质可生成 equol,这种物质具有较弱的雌激素活性。这些化合物主要有异黄酮类(如染料木黄酮、染料木苷、黄豆苷原、黄豆苷、鸡豆黄素、 β -谷甾醇、equol 等)、Coumestans(如拟雌内醇)和木质素(如去甲二氧愈创木酚)^[3]。植物来源有豆科植物(大豆、黄豆和三叶草等,异黄酮)、茶(去甲二氧愈创木酚)和人参(人参皂苷)等。这些植物雌激素对内源雌激素和脂肪酸的代谢及其生物活性产生影响,如具有抗激素活性、抗癌和抗有丝分裂作用等。还可导致牛羊不育不孕(“三叶草病”)和肝脏疾病,其中 7-羟基-4'-甲氧异黄酮可能是导致羊不孕的主要因子。Nogowski 等发现拟雌内醇还影响碳水化合物和脂类的代谢,直接作用于胰岛素受体^[4]。日本和中国等食用豆制品较多的国家乳腺癌、冠心病和前列腺癌等激素依赖性疾病的发病率较欧美国家低,这可能是植物雌激素所诱导的免疫反应起作用的结果。植物雌激素摄入过多也可能引起生殖系统疾病,如月经不调等。植物性雌激素可能既具有雌激素活性,也具有抗雌激素活性^[3-5]。

也有一些真菌毒素具有雌激素活性,称之为真菌性雌激素,其中有代表性的物质有玉米赤霉烯酮(即二羟基苯甲酸内酯)。活植物体受到真菌感染时植物雌激素出现率和含量升高。真菌性雌激素也引起哺乳动物黄体减少、卵巢萎缩、死胎增加、流产、产后乳汁减少以及睾丸萎缩等。植物性雌激素和耻垢分枝杆菌(*Mycobacterium smegmatis*)可导致雌性食蚊鱼的雄性化^[6]。

1.3 具有雌激素活性的环境化学物质(Estrogenic chemicals)

许多人工合成的化学物质具有雌激素活性,如 DDT 和多氯联苯(PCBs)^[7-9],这些物质的雌激素活性通常比较微弱。DDT 中的异构体 *o*,*p'*-DDT 最早证明具有雌激素样活性,与胞液中的雌激素受体结合,并诱导产生雌激素效应,如小鼠子宫湿重和干重的增加、蛋白质和糖元含量的增加以及子宫 DNA 中掺入胸苷的增加,它还诱导鸟苷酸脱羧酶活性, DNA 合成和孕酮受体生成等。后来发现 DDT 中毒性最弱的异构体 *p*,*p'*-DDT 也具有雌激素活性^[10]。除 DDT 外,许多杀虫剂如氯丹、硫丹、毒杀酚、狄氏剂^[11]、开蓬^[12]等也具有雌激素活性。这些物质的雌激素活性约为雌二醇的千分之一或更低。

PCBs 是一类非常复杂的混合物, 共有 209 个异构体或同种物。其中有些成分在一定条件下则表现抗激素 (Antiestrogen) 作用, 可能其中具有雌激素活性的成分更多或活性更强, 因此多数 PCBs 混合物表现激素作用^[9]。某些羟基化 PCBs (如 2', 4', 6'-三氯-4-联苯醇和 2', 3', 4', 5'-四氯-4-联苯醇) 具有雌激素活性, 既对小鼠雌激素受体具有明显的亲和力, 也可引起海龟的性逆转。除雌激素活性外, 可能因为某些 PCB 分子结构与天然甲状腺素很相似, 对甲状腺素的作用产生干扰。由于胎儿发育初期, 激素浓度极低, 因此这些物质虽然对成年人危害, 但对胎儿发育产生重大影响。甲状腺素等激素对胎儿发育非常重要, 过多或过少都会运动功能障碍、智力发育迟缓及其他各种问题。许多研究表明, PCBs、二噁噁和多环芳烃 (PAHs) 对鱼类具有生殖毒性。PCB 可抑制卵巢发育, 降低性腺体重系数 (GSI), 降低鱼类血液中雌激素和卵黄蛋白原的含量。母体受 PCB 的影响可导致胚胎和幼体发育障碍。同系物之一 TCB (3, 3', 4, 4'-四氯联苯) 影响雌性成鱼的性成熟和后代的成活^[13]。多环芳烃如 3, 9-二羟基苯蒽也具有雌激素活性。

对表面活性剂的检测表明其本身都没有雌激素活性, 但发现非离子表面活性剂中的烷基苯酚聚氧乙烯醚类物质的降解产物也具有雌激素活性。烷基苯酚化合物具有雌激素活性, 如 4-壬基苯酚 (NP)、4-辛基苯酚 (OP)、4-壬基-苯氧基-双氧乙烯醚 (NP2EO) 和 4-壬基-苯氧基乙酸 (NP1EC), 它们不但可以诱导卵黄蛋白原的生成, 而且可能结合到与 17-β-雌二醇相同雌激素受体结合位点^[14, 15]。4-辛基苯酚可促进转染的 MCF-7 细胞报告质粒基因的表达, 活性约为雌二醇的千分之一^[16]。用重组酵母系统 (YES, 见后) 的检测表明 OP, NP, NP1EC, NP2EC 和 NP2EO 在促进 β-半乳糖苷酶的合成上具有剂量-效应反应, 但活性均不高, 分别较 17-β-雌二醇低 1.5×10^3 , 7×10^3 , 2.5×10^4 , 2.5×10^4 , 5×10^5 倍, 从其间活性看, 两个氧化乙烯基的存在可能降低雌激素活性。NP12EO 没有表现出明显的雌激素活性, 因此高度乙氧基化的烷基苯酚化合物没有雌激素活性。Soto 等发现聚苯乙烯塑料离心管和试管中游离出来的 β-壬基苯酚也具有雌激素活性^[17]。非离子表面活性剂大量用于洗涤剂、油漆、杀虫剂和化妆品中, 也是最常见的一类环境污染物, 对其雌激素活性影响应加强研究。

某些塑料添加剂, 如邻苯二甲酸酯类增塑剂也具有较弱的雌激素活性。其活性较烷基苯酚弱。邻苯二甲酸酯是许多塑料 (如聚氯乙烯) 生产过程中使用的增塑剂, 是最常见的污染物之一。与抗雌激素不同, 它们与雌二醇一起产生累积效应, 它们存在时可增强内源雌激素的活性。丁苄-邻苯二甲酸酯 (BBP) 在 10^{-6} — 10^{-4} mol / L 的浓度范围可促进报告质粒转染的 MCF-7 细胞的基因转录; 二正丁基-邻苯二甲酸酯 (DBP) 在 10^{-5} — 10^{-4} mol / L 浓度范围可促进报告基因转录, 另外一种相近物质双 (2-乙基己基) 邻苯二甲酸酯 (DEHP) 则几乎没有这种作用^[15]。塑料烧瓶中游离出来的双酚-A 也具有激素活性^[17]。在细胞培养中用作酸碱指示剂的酚红也具有较弱的雌激素活性^[18]。

食品添加剂 (抗氧化剂) 丁化羟基茴香醚也具有雌激素活性, 也可促进报告质粒转染的 MCF-7 细胞的基因转录。此外, Jobling 等的研究还发现二苯酮、丁苯、DEHP、双乙基己基己二酸 (DEHA)、4-硝基甲苯、2, 4-二氯苯酚等可降低标记 17-β-雌二醇与受体的结合, 但不能确定这种抑制作用是否是直接竞争的结果。进一步用细胞培养法证明这些物质没有促进细胞增殖的作用^[15]。这也说明单一的检测方法往往不能确定环境化合物

是否具有雌激素活性。

1.4 二噁噁的影响

二噁噁(Dioxin)是具有高环境持留性和毒性的三环有机氯化合物,如多氯苯并二噁噁(PCDDs)和多氯苯并呋喃(PCDFs),主要来源于有机氯化工生产中的副产品和杂质,城市固体废物焚烧以及纸浆漂白过程等,具有强烈的致畸和致突变性。研究表明,二噁噁对湖鳟幼体毒性强,导致发育迟缓、水肿和畸形^[19]。每个个体5ng以上剂量的2,3,7,7-PCDD可导致斑马鱼卵数量的降低和后代幼体致死性畸形(如水肿和脊椎变形)^[20]。某些造纸厂漂白废水(Bleached kraft pulp mill effluent,简称BKME)中鱼类雄性化或雌雄间性,食蚊鱼等的雄鱼性腺/体重系数明显降低,胞浆中甾体激素(睾酮和11-氧化睾酮)含量降低。雌性成鱼雄性化,即发育出生殖臀鳍,并表现出雄性生殖行为^[21]。可能因为废水中的二噁噁具有抗雌激素作用^[22],与雌激素竞争受体结合位点,影响内源雌激素的作用,可能是导致雌鱼雄性化的原因之一。

2 环境雌激素的影响

2.1 对人体的影响

美国国家健康研究所的研究表明,DDT、PCBs等环境雌激素与乳腺癌的发生有密切关系,它们能与乳腺细胞中的雌激素受体结合,促进乳腺细胞迅速分裂增生,是导致乳房恶性肿瘤增生的诱因之一。美国等发达国家妇女乳腺癌发生率较发展中国家为高,乳腺癌发病率以每年1%的速度增长。女孩青春期提前,子宫内膜异位症发病率增加。有些学者认为这种情况与产前产后早期的外源雌激素暴露水平增加和水中合成雌激素污染等因素有关。外来雌激素几乎可以引起各种形式的雄性生殖系统发育障碍,如性腺发育不良、睾丸萎缩、睾丸和附睾重量减轻、生精细胞、支持细胞和间质细胞数目减少、精子数目减少乃至无精子、睾丸肿瘤、隐睾、性欲降低和不育症等。近50年来,世界范围内男子精子数量下降现象与睾丸癌发生率都有所增加,人群中隐睾和尿道下裂发病率增加^[23-25]。生产氯丹的工人出现精子减少和不育症。

伦敦某些地区饮用水中雌激素水平高出可导致鱼类变性浓度的5倍。生活在泰晤士河流域的男子精子数量较此地区之外的男子明显降低,前者精子数量从每毫升1.05亿个下降到7600万个,活动型精子数量从6170万个下降到4080个^[25]。但实际情况非常复杂,如服用促性腺激素的260名妇女的丈夫精子异常情况也有所增加,再如妇女怀孕期间服用DES(防止流产)也可导致后代中男性精子异常,也可能导致女性后代不孕和阴道腺癌,DES已经禁止使用。目前对精子数量下降的原因和是否继续下降仍然存在争论。

2.2 对鱼类的影响

硬骨鱼类的性别分化过程复杂多变,因此性逆转(Sex reversal)的激素诱导成为研究性别分化的重要手段,在水产业上用来诱导单性种群的形成。研究表明目前可用31种类固醇激素(16种雄性激素和15种雌激素)诱导9科34种雌雄异体鱼类和6科13种雌雄同体鱼类的性逆转。性激素施用方式有口服(掺入饵料中)、浸渍和注射,前二者最为合适。如果剂量恰当,激素诱导性逆转鱼类生长快2—3倍,不过往往使得具同型配子鱼类(XX或ZZ基因型)死亡率较高。性逆转鱼类的生殖行为也较差^[26]。某些鱼类对外源性激素较

为敏感, 如浓度为 3ng / L 的乙炔基雌二醇即可导致雄性虹鳟卵黄蛋白原的生成。英国环境部对英国 31 条河流的调查发现变性鱼的产生与生活污水污染有关。污水处理厂排水口下游的虹鳟某些产生雌激素反应。雄鱼开始长出雌性器官, 丧失雄性生殖能力。大部分变性鱼生活在污水处理厂排水口附近, 更加令人担心。Purdom 等利用卵黄蛋白原形成法对遍及英国的 15 个污水处理厂出水进行检测, 结果表明虹鳟雄鱼胞浆中卵黄蛋白原含量明显增多(500 至 100 000 倍), 鲤雄鱼中也有卵黄蛋白原形成现象, 不过比虹鳟低得多。他们猜测可能是炔雌醇和烷基苯酚聚乙烯醚等两类物质起作用的结果^[27]。

非离子表面活性剂降解产物烷基苯酚和烷基苯酚聚乙烯醚等物质在培养条件下也可诱导虹鳟卵黄蛋白原的形成, 不过作用浓度比 17- β -雌二醇高 4 个数量级。这类物质还抑制雄鱼精巢发育^[28]。在苏格兰地区废水中已检出浓度范围为 0.2—2.3mg / L 的烷基苯酚烷基苯酚聚乙烯醚; 英国某两个污水处理厂的进水中烷基苯酚聚乙烯醚浓度为 126—410 μ g / L, 出水则为 40—228 μ g / L, 说明这类物质存在潜在的危害。

2.3 对其他动物的作用

许多野生动物性发育和雄性生殖器官异常(如睾丸和外生殖器变小)可能与环境雌激素有关, 如爬行动物中鳄阴茎变小; 鸟类中鲱鸥结成同性对、遗弃鸟卵^[29—31], 鸽鸽和鸽鸽等卵壳变薄, 导致繁殖成功率下降, 这些被认为与 DDT 污染有关。注射与环境中等量的 DDT 可诱导雄鸥胚胎的雌性化, 即畸形卵巢组织和输卵管的发育。南加州海岸鸽鸽繁殖状况的改善被认为与其捕食的鱼类体内 DDE 含量下降有关^[32]。鹰不营巢和哺育幼鸟, 雄鸟雌性化; 哺乳动物中水獭和大白熊种群严重下降, 水貂幼兽死亡率高, 山羊产生死胎等^[33]。某些爬行动物性别是由卵孵化时的温度决定的, 在本该孵化为雄性的温度下, 一定剂量的环境雌激素(如 PCB)可引起性逆转。

3 环境雌激素活性检测方法

3.1 动物试验

通过测定环境雌激素对性成熟前实验动物(如大鼠和小鼠)子宫生长的促进作用来评价其雌激素活性, 评价标准有子宫湿重和子宫湿重与体重之比。在鱼类中则为性腺与体重之比。本方法可检测多种雌激素、灵敏度较高、操作方便, 这种方法还可以检测需经体内代谢活化的物质和中间代谢产物的雌激素活性。

3.2 细胞培养

利用对雌激素敏感的细胞系检测环境雌激素活性。所用的细胞系有人乳腺癌 MCF7、T47D 细胞和 ZR-75-1 细胞、Hela 细胞、大鼠子宫原代细胞、大鼠垂体原代细胞、鼠淋巴细胞经基因转染的 LeC-9 细胞等。环境化合物的雌激素活性可通过细胞的增殖试验检测; 其活性也可以通过雌激素作用元件调控的基因表达(如氯霉素乙酰转移酶基因 CAT)和雌激素所诱导的孕激素生成来加以检测。目前使用最为广泛的是 MCF7 细胞系, 它的好处在于能反映对人体的作用, 并且操作简单、灵敏度较高。如孕酮受体的生成受雌激素的调节, 可通过测定 MCF-7 细胞中孕酮受体蛋白合成来检测环境雌激素活性^[18]。用含有人雌激素受体(hER) cDNA 的质粒 (PRSV) 和 / 或报告基因(如 lac-Z 编码 β -半乳糖苷酶)的质粒(如 ERET81 CAT、pTKLUC、pERE-TKLUC)转染 MCF-7 细胞、ZR-75 细胞、

HeLa 细胞和酵母细胞等, 通过环境雌激素与受体结合后诱导报告基因的表达来检测^[34, 35]。

3.3 雌激素受体结合试验

体外测定环境雌激素与雌激素受体的特异性亲和力来检测其活性大小。雌激素需与受体蛋白结合为复合物, 才能作用于相应的靶器官产生作用。受体亲和力与雌激素活性之间具有明显的相关性, 但激素与受体的结合并不一定激活雌激素受体和激素控制的基因表达。环境雌激素与受体的亲和力多通过对氟标记雌二醇的竞争性抑制反应测定^[18]。

3.4 雄性鱼类肝细胞中卵黄蛋白原诱导形成

由于现有大部分检测仪器不能检出水样中含量较低的性激素, 有些研究工作采用测定雄性鱼类(如虹鳟)肝脏细胞中卵黄蛋白原的形成。卵黄蛋白原由肝脏合成, 而且通常只有性成熟的雌鱼中才能产生。Jumpter 等建立了卵黄蛋白原放射免疫测定方法^[37]。不同鱼类对外来雌激素的敏感性不同, 如鲤比虹鳟更为敏感。

4 环境雌激素的作用机制和协同作用

雌激素与受体蛋白结合才能产生效应。Jensen 等发现了激素受体蛋白, 并提出了两步机理学说, 即激素在靶细胞中以高亲和力与特定的受体蛋白专一性结合, 然后进入细胞核与染色质结合, 从而导致某些特定基因的激活或抑制。目前几乎所有类固醇激素受体基因均得以克隆和测序, 它们是结构上具有很大同源性的类固醇受体超大家族(Superfamily)。目前认为激素诱导的基因转录增强作用模式为: 类固醇激素与靶细胞内受体结合形成复合物后与受体耦联存在的 90kD 热休克蛋白自受体分子上解离; 受体构象改变, 引起 DNA 结合区暴露; 不同受体的 DNA 结合域中专一的氨基酸“寻找”特异的 DNA 序列保守的氨基酸形成环状或指状结构与特异 DNA 序列结合。受体蛋白很可能是以二聚体(Dimer)形式起作用, 结合于受控靶基因 5' 段上游调控区的雌激素作用元件(Estrogen responsive element, HRE), 还与其他起反式作用的核蛋白因子相互作用, 促进了以 RNA 聚合酶 II 为中心的转录起始前复合机制的形成与稳定, 从而使转录作用迅速进行。因此, 受体蛋白可以说是需特定配基(激素)激活的转录因子^[38]。雌激素与不同器官受体作用机制可能不同, 尚不完全明了, 如抗雌激素可治疗乳腺癌, 但诱发子宫癌。服用雌激素和孕激素能降低绝经妇女心脏病的发病率。环境雌激素进入体内后不与性激素结合球蛋白(Sex hormone binding globulin, SHBG)结合, 游离状态下活性更强。

肝脏细胞核中具有雌激素受体(Hepatic estrogen receptor), 雌激素与受体结合, 受体被激活, 促进 DNA 的转录和蛋白质的合成, 如卵黄蛋白原、甾体结合蛋白(Steroid-binding protein, SBP)和卵壳蛋白等。类固醇激素和类似物质通过肠肝循环输送至肝脏中积累, 在肝脏中通过酶系统的作用可能转化为活性更高的物质。对外来雌激素(如植物性雌激素)在体内运输的途径尚不清楚, 特别是它们与特异性血清雌激素运输蛋白(如人体 SBP 和鼠 α -甲胎蛋白 AFP)和非特异性载体(如白蛋白)的结合具有特殊的意义, 在血管中可能与多种载体蛋白质产生特异性结合(如 SBP)和非特异性结合(如白蛋白等)。因此, SBP 的诱导合成具有重要意义, SBP-类固醇复合物可减少类固醇的分解和排泄, 从而产生一种正反馈效应, 进而促进 SBP 的合成, 雌激素由此可逐渐积累。Garreau 等发现植物性雌激素可抑制孕酮和雌二醇与鼠 AFP 的结合和不饱和脂肪酸与人、鼠 AFP 的结合, 并发

现它们所竞争的是同一位点。

雌激素受体的特异性在所有已知的类固醇激素受体中似乎是最低的,可以与许多雌二醇以外的物质结合,因此,许多类固醇物质和其他物质表现出雌激素活性而非雄性激素和皮质激素活性。不过,正如前文所提及,植物性雌激素和PCBs有时表现出抗激素活性、二噁英也表现抗激素作用。环境化合物的影响十分复杂。

一些研究表明,虽然环境雌激素活性很低,但两种或两种以上的物质共同作用时其活性大大提高,产生协同激活作用(Synergetic activation)。用人乳腺癌细胞培养法单独检测狄氏剂、硫丹和毒杀酚时仅表现微弱的活性,但混合在一起时所表现的活性高于叠加反应^[11]。采用鱼类卵黄蛋白原形成法检测壬基酚、辛基酚、DDT、Aroclor122和双酚-A等5种物质,混合物的活性也明显提高^[37]。美国新奥尔良生物环境研究中心用含有人雌激素受体(hER)质粒转染过的酵母细胞(酵母雌激素系统, Yeast estrogen system, 简称YES)检测了狄氏剂等多种环境雌激素的活性,任何两种物质共同作用时,其雌激素活性比单独作用时的活性高1000倍以上,甚至单独作用时未能检测到活性的氯丹与其他化合物也产生很强的协同作用(表1)。两种PCB同系物可产生协同作用,导致发育中的海龟卵的性逆转。在卵百分之百发育成雄性个体的温度条件下,两种物质共同作用时,在 1×10^{-6} 的剂量下即可引起卵巢发育;单独作用活性很低。而且,用人子宫内膜细胞(Ishikawa cells)检测时,两种PCB同系物也表现协同作用^[39]。环境雌激素协同作用机制尚不完全明了,其协同作用不仅表现在与雌激素受体结合的亲和力提高,也表现在雌激素所调节的生物反应活性提高,这意味着协同作用发生在hER水平。激素的协同作用可能有以下三种方式,首先,狄氏剂和硫丹的协同作用仅能抑制雌二醇与受体结合的60%,说明雌二醇受体可能具有两个结合位点,其中仅有一个能与狄氏剂等物质结合。对其他类固醇受体(视黄酸受体和甲状腺素受体)的X-射线衍射结构研究表明单一受体类固醇结合区域仅有一个结合配基。但雌激素受体单体上可能存在多个结合位点。其次,前面提及激素受体是以同型二聚体形式发生作用,因此狄氏剂等物质可能竞争性抑制雌激素与其中某一单体的结合,而且环境雌激素以这种方式发生协同作用的可能性最大。还有一种可能性就是环境雌激素与一种不同的蛋白质结合,再与ER结成异型二聚体,如果这种异型二聚体能提高转录复合机制的效率,那么也可以表现出协同作用效应^[38]。

表1 环境化合物对YES中 β -半乳糖苷酶的半活化浓度及对氯标记 17β -雌二醇与hER结合的半抑制浓度^[39]

Tab.1 Concentrations of environmental chemicals required to achieve 50% β -Galactosidase activity (EC_{50}) and 50% displacement or inhibition (IC_{50}) of hER binding of [3 H] 17β -estradiol.

环境化合物	β -Gal	hER结合	环境化合物	β -Gal	hER结合
	EC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)		EC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)
17β -雌二醇	0.0001	0.001	硫丹+毒杀酚	0.121	0.339
硫丹	>33	>50	硫丹+氯丹	0.189	0.363
狄氏剂	>33	>50	狄氏剂+毒杀酚	0.210	0.498
毒杀酚	>33	>50	狄氏剂+氯丹	0.286	0.514
氯丹	未检出	未检出	毒杀酚+氯丹	0.306	0.533
硫丹+狄氏剂	0.092	0.324			

5 展望

从已确定具有的雌激素活性的环境化合物看, 有的与雌激素结构相近, 大多数在结构上则与天然类固醇激素相差很大。因此, 不易从结构-效应关系预测化合物是否具有雌激素活性。现有检测方法各有缺陷, 还不可能较好反映环境化合物对人体潜在的危害, 通过这些方法测定的结果, 不能简单外推至人体内的作用。

尤其重要的是, 环境化合物具有协同作用的研究结果表明单独检测环境雌激素活性结果可能低估了其环境风险, 也给如何评价新型化合物环境风险的问题增加了难度。而且这些物质对哺乳动物细胞是否具有协同作用尚需研究。如果对人及动物存在同样的协同作用, 由于地球污染愈来愈严重, 动物, 包括人类生活在一个“环境雌激素海洋”之中, 给人类的未来提出了严重的挑战。最近, Kuiper 等克隆了一个新的雌激素受体, 某些雌激素倾向与这个受体而不是经典雌激素受体结合^[40]。因此仅仅检测化合物与经典受体的结合对评价其环境风险可能远远不够。此外, 环境中化合物降解产物的效应和环境雌激素的生物富集作用也有待于进一步研究。血液和乳汁中积累的环境雌激素可能对最为敏感的胎儿和婴幼儿产生严重影响。目前有些研究者或科普工作者根据现有不多、不够全面的实验证据, 发出严重的警告和骇人听闻的预言。虽然这些预言不够科学, 需在环境雌激素对哺乳动物特别是人体本身的影响进行深入研究之后才能得出更明确可靠的结论, 但可以引起社会公众的关注, 加强环境管理和科学的研究, 防患于未然。

参 考 文 献

- [1] Fawell J K, Wilkinson M J. Oestrogenic substances in water: a review. *J. Water SRT-Aqua*, 1994, **43**: 219—221.
- [2] Shore L S, et al. Estrogen as an environmental pollutant. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1993, **51**: 361.
- [3] Pelissero C, Sumpter J P. Steroids and “steroid-like” substances in fish diets. *Aquaculture*, 1992, **107**: 283—301.
- [4] Nogowski L, et al. Comparison of phytoestrogen-coumestrol and oestrone effects on the liver membranes insulin receptors in ovariectomized female rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1993, **51**: 219—225.
- [5] Garreau G, et al. Phytoestrogens: new ligands for rat and human α -fetoprotein. *Bioch. Biophys. Acta*, 1991, **1094**: 339—345.
- [6] Denton T E, et al. Masculinization of female mosquitofish by exposure to plant sterols and *Mycobacterium smegmatis*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1985, **35**: 627—632.
- [7] Bitman J, Cecil H C. Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J. Agr. Food Chem.*, 1970, **18**: 1108—1112.
- [8] Kupfer D, Bulger W H. Estrogenic properties of DDT and its analogs. In: J. A. McLachlan (Editor), *Estrogen in the Environment*. Amsterdam: Elsevier North Holland, 1980, 239—264.
- [9] Bergeron J M, et al. PCBs as environmental estrogens: Turtle sex determination as biomarker of environmental contamination. *Environ. Health Perspect.*, 1994, **102**: 780—781.
- [10] Bustos S, et al. *p, p'*-DDT is estrogenic compound. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1988, **41**: 496—501.
- [11] Soto A M, et al. The pesticide endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ. Health Perspect.*, 1994, **102**: 380—383.
- [12] Hammond B, et al. Estrogenic activity of insecticide chlordcone (kepone) and interaction with utrine

- estrogen receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**: 6641—6645.
- [13] Monoson E, et al. Effects of the planar PCB 3, 3', 4, 4'-tetrachlorobiphenyl (TCB) on ovarian development, plasma levels of sex steroid hormones and vitellogenin, and progeny survival in the white perch (*Morone americana*). *Aquatic Toxicology*, 1994, **29**: 1—19.
- [14] Jobling S, Sumpter J P. Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquatic Toxicology*, 1993, **27**: 361—372.
- [15] Jobling S, et al. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ. Health Perspect.*, 1995, **103**: 582—587.
- [16] Soto A M, et al. *P*-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environ. Health Perspect.*, 1991, **92**: 167—173.
- [17] Krishan A V, et al. Bisphenol-A: An Estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 1993, **132**: 2279—2286.
- [18] Benthos Y, et al. Phenol red in tissue culture media is a weak estrogen: Implications concerning the study of estrogen-responsive cells in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, **83**: 2496—2500.
- [19] Walker M, et al. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodiben-*p*-dioxin (TCDD) toxicity during early stage development of lake trout (*Salvelinus namaycush*). *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, 1991, **48**: 875—883.
- [20] Wannemacher R, et al. Effects of 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodiben-*p*-dioxin on reproduction and oogenesis in zebrafish (*Brachydanio rerio*). *Chemosphere*, 1992, **24**: 1361—1368.
- [21] Drysdale D T, Bortone S A. Laboratory induction of intersexuality in the mosquitofish, *Gambusia affinis*, using paper mill effluent. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1989, **43**: 611—617.
- [22] Safe S, et al. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodiben-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds as antiestrogens: characterisation and mechanism of action. *Pharmacol. Toxicol.*, 1991, **69**: 400—409.
- [23] Sharpe R M, Skakkebaek N E. Are oestrogen involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 1993, **341**: 1392—1395.
- [24] Ginsburg J, et al. Residence in the London area and sperm density. *Lancet*, 1994, **343**: 230.
- [25] Carlsen E, et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.*, 1992, **305**: 609—612.
- [26] Pandian T J, Sheela S G. Hormonal induction of sex reversal in fish. *Aquaculture*, 1995, **138**: 1—22.
- [27] Purdom C E, et al. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chemistry and Ecology*, 1994, **8**: 275—285.
- [28] Jobling S, et al. Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.*, 1996, **15**: 194—202.
- [29] Anderson D W, et al. Brown pelicans: Improved reproduction off the southern California Coast. *Science*, 1975, **190**: 806—808.
- [30] Hunt Jr G L, Hunt M W. Female-female pairing in Western gulls (*Larus occidentalis*) in Southern California. *Science*, 1977, **196**: 1466—1467.
- [31] Fry D M, Toone C K. DDT-induced feminization of gull embryos. *Science*, 1981, **213**: 922—924.
- [32] Dirksen S, et al. Reduced breeding success of cormorants (*Phalacrocorax carbo sinensis*) in relation to persistent organochlorine pollution of aquatic habitats in the Netherlands. *Environmental Pollution*, 1995, **88**: 119—132.
- [33] Colburn C, et al. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.*, 1993, **101**: 378—384.
- [34] Routledge E J, Sumpter J P. Estrogenic activity of surfactants and some of their degradation products assessed using a recombinant yeast screen. *Environ. Toxicol. Chem.*, 1996, **15**(3): 241—248.
- [35] White R, et al. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*, 1994,

- 135: 175—182.
- [36] McBlain W A. The levo enantiomer of *o, p'*-DDT inhibits the binding of 17 β -estradiol to the estrogen receptor. *Life Science*, 1987, 40: 215—221.
- [37] Sumpter J, Jobling S. Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment. *Environ. Health Perspect.*, 1995, 103(suppl.): 173—177.
- [38] Simon Jr S S. Environmental estrogens: can two "alrights" make a wrong? *Science*, 1996, 272: 1451.
- [39] Arnold S F, et al. Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. *Science*, 1996, 272: 1489—1492.
- [40] Kuiper G, et al. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93:5925—5930.