DOI:10.16016/j.1000-5404.202009204

生殖损害和不良妊娠结局的环境、生活方式和心理危险因素研究进展及展望



曹 佳,陈 卿 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)军事预防医学系毒理学研究所

[摘要] 生殖损害和不良妊娠结局是我国卫生健康领域当前面临的重要挑战。识别、鉴定相关危险因素、阐明其作用机制对于制定有效的防控策略至关重要。本文从环境因素、生活方式因素、心理因素等方面,探讨相关危险因素的研究进展。当前的研究除了对环境内分泌干扰物、重金属等已知危险因素的认识在不断深入,也在逐渐揭示 $PM_{2.5}$、昼夜节律紊乱、慢性心理应激等为代表的大量新的潜在危险因素的损害效应及其机制。而对生殖系统发育和功能维持机制的新认识,以及多组学技术、毒性机制研究新范式和队列研究的兴起,可能为未来生殖损害和不良妊娠结局防治研究提供新的机遇和方向。

[关键词] 生殖损害;不孕;出生缺陷;疾病风险;危险因素

[中图法分类号] R339.2 [文献标志码] A

Progress and prospective of environmental, lifestyle and psychological risk factors for reproductive impairment and adverse birth outcome

CAO Jia, CHEN Qing Institute of Toxicology, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] Nowadays, reproductive impairment and adverse birth outcome are emerging major health challenges in China. Effective prevention strategies for these problems substantially depend on the identification of the related risk factors in the population and on the understanding of their underlying mechanisms. In this review, we discuss the potential risk factors in environmental, lifestyle and psychological aspects. Besides the further profound understanding of known risk factors, such as environmental endocrine disruptors and heavy metals, the roles and mechanisms of some novel factors, including $PM_{2.5}$, circadian disruption and chronic stress, were also unveiled. New knowledge and techniques, especially the findings in the mechanism of reproductive system development and functioning, multi-omics methods, novel toxicity testing strategy and cohort study may provide brand new opportunities and inspirations for future researches on the prevention and treatment of reproductive impairment and adverse birth outcome.

[**Key words**] reproductive damage; infertility; birth defect; health risk; risk factors

Supported by the Special Project of Technical Innovation and Application Demonstration Program of Chongqing (CSTC2018jscx-mszdX0021), the National Key R&D Program of China (2017YFC1002001), and the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81630087). Corresponding author: CAO Jia, E-mail: caojia1962@126.com

[基金项目] 重庆市技术创新与应用示范专项(CSTC2018jscx-mszdX0021);国家重点研发计划(2017YFC1002001);国家自然科学基金重点项目(81630087)

[通信作者] 曹 佳,博士,教授,博士生导师。担任中国环境诱变剂学会理事长、教育部全国医学专业学位研究生教育指导委员会委员、教育部预防医学专业教学指导委员会委员等学术职务。是国家杰出青年基金获得者、国家百千万人才工程一二层次人选、解放军育才金奖获得者、总后科技银星和总后优秀教师获得者、全国优秀科技工作者和全国首届公共卫生与预防医学突出贡献奖获得者。获得国家科技进步奖三等奖1项,中华医学科技一等奖1项,中华预防医学会科学技术奖一等奖1项,军队科技进步奖二等奖3项。主编、副主编专著8部,发表论文500余篇,其中在SCI收录期刊上发表论文150余篇,获得国家发明专利7项。主要从事遗传和分子毒理学、环境毒理学、军事毒理学及流行病学等方面的研究。E-mail:caojia1962@126.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

生殖损害是指生殖系统结构和功能受到的任何损害,可表现为不孕、精液质量降低、性激素紊乱、月经功能异常等。不良出生结局可包括但不限于早产、低出生体质量、小于胎龄儿、出生缺陷等。生殖损害与不良出生结局在致病因素上存在诸多共同点,因此存在密切联系。半个多世纪以来,随着经济和科技的高速发展,医疗和教育水平的显著提高,人类的健康状况得到明显改善,人均寿命得到显著提高,但人类的生殖健康水平和出生人口素质却面临严峻挑战。我国是人口大国,生殖损害和不良出生结局作为目前国民人口健康素质面临的突出问题,事关国家经济发展和社会稳定。在国务院颁布的《国家中长期科学和技术发展规划纲要》(2006-2020 年)中,我国已把生殖和发育列为 4 个重点研究领域之一,给予长期稳定支持,体现了国家对这一问题的高度重视。对生殖损害和不良出生结局的临床诊治固然重要,但采取适宜的预防措施,降低生殖损害和不良出生结局的发生率才是有效提高人群健康素质的关键所在,同时也是投出-产出比最高的卫生策略。而对危险因素的全面识别和深入了解是预防生殖损害和不良出生结局的关键基础。本文从环境因素、生活方式因素、心理因素等方面,探讨生殖损害和不良妊娠结局相关危险因素的研究进展,并对下一阶段的研究方向进行展望。

1 我国生殖损害和不良妊娠结局的现状

据 WHO 报告,全球育龄人群中,不孕夫妇有 4 500~5 260 万对[1]。不孕不育与肿瘤、心血管疾病并列成为当今影响人类健康的三大疾病。据人口协会公布的《中国不孕不育现状调研报告》,我国不孕不育率已高达 15%~25%[2]。其病因约 60%源自女方因素,而男性约占 40%。1992 年,丹麦学者 CARLSEN 等[3]研究了 1938-1990 年世界各地发表的有关男性精液质量分析的 61 篇文献,指出人类精子密度由 1940 年的 113×10^6/mL 下降到 1990 年的 66×10^6/mL,半个世纪下降了近 50%。我国国家计生委对 1981-1996 年公开发表的全国 39 个市县共 11 726 人次的精液数据进行分析,发现我国男性精液量也以每年 1%的速度下降,精子数量降幅达 40%以上[4]。本课题组对 1985-2009 年报告我国正常男性精液质量的 115 篇文献进行整理,涉及 69 个县市的 23 126 人,结果显示精子浓度和精子总数明显降低[5],这与国家卫计委的研究结论基本一致。

不良出生结局同样是我国面临的严峻挑战之一。以出生缺陷为例,我国是世界上出生缺陷的高发国家之一,出生缺陷发生率约为 5.6%,仅先天性心脏病的发生率就达到 4.9‰,且依然呈上升趋势;每年新增出生缺陷约 90 万例,数量约占全世界的 20%,成为 5 岁以下儿童主要死因与致残原因,给社会和家庭带来沉重的精神和经济负担[6-7]。

2 生殖损害和不良妊娠结局的影响因素

影响生殖健康的因素广泛而复杂,除先天的遗传因素以外,其余可大致可分为环境因素、生活方式因素和心理因素等几大类。以下对这几大类暴露因素的研究进展分别进行阐述。

2.1 环境因素

随着全球经济和社会的高速发展,人类创造的物质在数量上和潜在毒性上都大大超过了大自然的消解能力。这些有害物质或直接被排入大气、水体、土壤等环境中作用于人体,或借助食物链不断富集最终进入人体,对人类健康包括生殖功能产生很大的潜在危害[8]。

以环境内分泌干扰物(endocrine disrupters, EDs)为例,EDs 可以持续存在于环境中,并影响人和动物的激素代谢,干扰内分泌系统结构和功能,产生不良健康效应,尤其是对生殖健康产生影响[9]。本课题组以重庆市和三峡库区水污染和大气污染为背景,系统研究了 EDs 中典型污染物 B(a)P 和 DBP 对男(雄)性的生殖毒性及其机制[10]。结果发现其单独或联合作用均可诱导大鼠睾丸生精细胞、支持细胞、间质细胞和巨噬细胞产生细胞凋亡、细胞增殖阻滞,并初步揭示其毒性作用机制是通过对 MAPK 3 条信号通路(ERK1/2、JNK/SAPK、P38MAPK)而发挥作用。随后我们在三峡库区 6 个区县和大学生群体中开展了男性生殖健康现况流行病学调查,发现大气气态污染物二氧化硫(SO_2)、二氧化氮(NO_2)、臭氧(O_3)和一氧化碳(CO)的暴露对男性精液质量以及生殖激素水平可能造成影响[11-12],而大气细颗粒物多环芳烃组分尤其是高环多环芳烃暴露可能导致精子 DNA 损伤、加速精子细胞凋亡[13];而邻苯二甲酸酯类的暴露水平则与精子数量等多种精液参数及睾酮等多种性激素水平相关,并且这种关联的阈剂量远低于美国、欧盟和中国推荐的安全摄入限值[14]。双酚 A 也是常见的 EDs,本课题组基于比较毒理基因组学数据库(Comparative Toxicogenomics Database)对双酚 A 毒性相关基因进行系统筛查和富集分析,并对筛选出的信号通路的关键基因进行功能验证,揭示了 PI3K-Akt 通路在双酚 A 导致的 GC-2 生殖细胞系凋亡过程中的重要作用[15]。

近年来,空气污染物(尤其是细颗粒物 PM_{10}、$PM_{2.5}$、$PM_{0.1}$)等对人群健康的影响广受国内外关注。明鑫等[16]对 2017-2019 年重庆市空气污染物浓度与

自然流产之间的关系分析发现,重庆市环境空气污染物 $PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2 对自然流产的发生存在潜在的急性影响。HAMMOUD 等[17]在美国盐湖城地区对 2 500 余例精液样本进行了检测分析,发现精液采样前 2~3 个月的 $PM_{2.5}$ 浓度与精子运动力呈负相关。本课题组将 2007 年重庆 1 346 例精液标本按城乡进行分组,对当年的 PM_{10}、SO_2、NO_2 等重庆市空气质量监测数据进行分析,结果发现空气中 PM_{10}、SO_2、NO_2 浓度与精液质量、精子形态以及精子活力均有显著的负相关,3 个指标农村地区均好于城市地区[18]。在动物和细胞研究方面,$PM_{2.5}$ 经呼吸道染毒可导致大鼠精子数量下降、精子形态异常率升高,组织学观察可见明显的睾丸损伤[19]。YAUK 等[20]将 C57BL/CBA 小鼠置于靠近钢铁厂和高速公路等颗粒物浓度较高的地点,发现颗粒物浓度暴露水平高的小鼠精子质量明显降低,精子扩张性简单串联重复序列的遗传突变率比对照增高了 1.6 倍,精子 DNA 甲基化程度升高,电镜下可直接观察到存在细颗粒物并且影响了调控精子发生的关键蛋白 VASA 的表达和定位,在脱离暴露环境后亦未恢复。随着我国对空气污染的大力整治,$PM_{2.5}$ 污染已经明显改善,而臭氧污染成为新的关注焦点。本课题组对 8 945 例精液标本的分析显示:2017 年底北京地区对空气污染的整治行动中,$PM_{2.5}$、SO_2 等污染物与往年同期相比普遍出现明显下降,但 O_3 浓度却不降反升,同期采集的精液样本的精子浓度也出现降低,并与 O_3 浓度呈现负相关关系,提示 O_3 的生殖损害效应同样不容忽视[21]。

此外,本课题组还对重庆市大学生和社区居民尿液中铅、砷等 8 种重金属进行检测,发现即使铅暴露水平低于美国为儿童制定的中毒剂量,其仍与精子浓度、精子前向运动、睾酮水平等多项指标呈负相关[22]。

也有大量研究聚焦环境对不良妊娠结局的影响[23]。已有报道显示孕期大气颗粒物、氮氧化物、SO_2、CO 和 O_3 与不良妊娠结局的低出生体质量、早产、出生缺陷和婴儿期死亡之间均存在一定的关联[24-25]。此外还有阻燃剂、新型杀虫剂、氯化消毒副产物、全氟化合物等物质的生殖毒性也逐渐引起研究者的重视。值得注意的是,环境因素对子代生长发育的影响甚至可能起源于孕前阶段。首先,父方对出生结局的影响可能主要来自孕前。在形成配子后,父方不再为子代生长发育直接提供生物学支持。而对父方生殖细胞——精子的影响无疑发生于授孕之前。虽然目前估计人类的生精周期仅为 90 d 左右,但各种因素造成的男性生殖损害效应可能明显长于这一时间,甚至是不可逆的。最新的观点认为环境暴露会在精子的 DNA、RNA、组蛋白留下遗传或表观遗传学印迹并传递给子代。环境毒物可以增加父本来源的突变,也可以改变子代小非编码 RNA 的表达方式和表观遗传学调控方式。例如多环芳烃(可源自烟草燃烧、汽车尾气、厨房油烟等)致突变物质可导致生精干细胞的基因突变,并通过生精干细胞的自我更新将突变保留下来;也可能通过破坏生精环境,损伤睾丸支持细胞、基底细胞等造成长期的生精障碍。本领域近期的 1 项重要研究显示:冷环境刺激可能通过改变精子甲基化区域和基因表达,使子代动物表现出与亲代相似的棕色脂肪状态,并可抵抗由饮食诱导的肥胖;更为重要的是,在人群中能够观察到与之相似的现象[26]。这为我们了解环境因素如何通过父方的表观遗传方式实现跨代遗传提供了重要的线索。同样地,母方的孕前暴露也对生殖结局具有重要意义。孕前因素导致的卵子遗传损伤、子宫内膜损伤、内分泌紊乱等均可在孕期甚至出生后对子代造成影响。随着“健康和疾病的发育起源理论”(the developmental origins of health and development, DOHaD)的提出,生命早期暴露对成年后生殖系统的影响越来越受到重视。本课题组在重庆青年男性中对代表早期性激素暴露的指标肛殖距和指长比(digit ratio)进行了测量观察,并对其与精液参数和性激素水平的关联进行了分析[27-28]。

2.2 生活方式因素

越来越多的证据显示生活方式相关因素同样对生殖健康具有重要影响,吸烟、饮酒、久坐、长时间使用手机、睡眠不足或过量、吸食大麻等行为可能对生殖功能造成损害[29-34]。本课题组与德国慕尼黑大学合作,将睡眠与生物钟研究工具《慕尼黑睡眠时型问卷》(Munich Chronotype Questionnaire)开发为中文版,研究发现睡眠时间长度与精子数量及精子染色质完整性指标之间呈倒 U 型关联[33, 35]。我们利用全国性调查数据的分析还发现:育龄男性的睡眠时长与配偶的怀孕概率也呈现类似的关系,8 h/d 左右是曲线的拐点[36]。有趣的是,我们对 9 137 名美国育龄女性及 2 687 名中国育龄女性的分析却显示:女性睡眠时长与怀孕概率呈正 U 型关系,拐点也是 8 h/d 左右,其具体机制有待进一步研究[36]。

由工作安排或社会生活方式引起的昼夜节律紊乱对生殖系统的损害,近年来逐渐受到重视。大量证据提示从事倒班工作可造成女性月经周期紊乱和性激素改变,并可能与生殖系统肿瘤有关[37-39]。男性从事倒班工作也可能与精液质量损害和不孕有关[40-41]。全球范围内,劳动人口中从事倒班工作的约占 10%,其潜在影响不容忽视。本课题组的研究显示:由于周末

和工作日睡眠时间的不一致造成的社会性时差(social jetlag)与青年男性的精子数量呈负相关,对雄性小鼠施加模拟的社会性时差也可导致精子数量的减少,睾丸内生精细胞凋亡增加,昼夜节律基因表达发生改变,提示社会性时差对男性生殖的潜在损害应引起足够重视[40]。

医疗干预对生殖健康的影响近年来也受到研究者的关注[42]。例如,用于调节睾酮水平的5α-还原酶抑制剂可能对男性的精液质量存在不良影响[43-44]。也有研究提示部分抗抑郁药物可能对精液参数造成损害[45-46]。肿瘤的放化疗干预则具有明确的生殖损害效应[47-48],因此,未生育的肿瘤患者在治疗前往往选择冻存精液或卵巢等生育力保存技术,以减小生殖系统受到的损伤,相关技术受到高度重视[49-50]。

生育年龄的延后是我国社会发展现阶段和未来面临的重要问题。随着二胎生育政策的全面实施,巨大的生育需求正在短期内释放。我国二孩数量由2011年的470万(占当年出生人口的29%)激增至2017年的880万(占比51%),甚至超过了一孩数量。但近年来二孩出生数量的增速有所放缓,同时社会上形成的生育年龄的普遍延迟现象对我国人口的生殖健康造成严峻挑战[51]。KONG等[52]的研究认为,父本年龄每增加1岁,其子代DNA平均增加2个突变位点。女性生育年龄的延后则增大配子发生染色体异常的风险[53]。中国的传统文化因素也对生育行为造成影响。例如LI等[54]发现2015年是农历羊年,23个省市区的出生人口数量少于上年,原因可能是受羊年不吉利的风俗迷信思想影响。

2.3 心理因素

随着现代生活节奏加快,高工作压力、拥挤、噪音等因素导致的慢性心理应激状态,已经成为现代人类的一种生活常态,其身心损害效应也越来越受到重视[55-56]。心理应激对生殖损害的影响最早报道于1997年,研究者发现长期关押的死刑犯睾丸中仅存睾丸支持细胞和精原细胞[57]。近年来,大量的流行病学调查研究结果表明:知觉压力[58]、焦虑[59]、工作压力[60]、主观幸福度[58]、应激生活事件[61]、战争应激[62]和地震[63]等均与精液参数负相关。例如,GOLLENBERG等[61]发现高心理应激水平的成年男性其精子密度和精子活力低于WHO标准的概率分别是普通男性的2.06和1.18倍。本课题组的研究也显示:抑郁和工作压力与成年男性的精子密度和精子总数负相关,数据显示抑郁和高工作压力男性精子密度较正常男性分别下降18.9%和23.6%[64-65]。

心理应激诱导的下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)的异常激活和糖皮质激素水平的持久升高,被认为是心理应激致生殖损害效应的主要神经内分泌机制[66]。心理应激不仅在多个水平扰乱下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis,HPG),抑制GnRH、ACTH和睾酮的合成与分泌[67-68],还可激活睾丸细胞凋亡通路,诱导间质细胞和生精细胞凋亡[69]。本课题组的研究显示:心理应激可诱导大鼠糖皮质激素水平升高及生精细胞的凋亡和周期阻滞,并发现糖皮质激素及其受体通路介导损伤的发生[70]。

心理应激不仅对亲代具有生殖损害效应,还可对子代产生不利影响,表现为应激敏感性和心理疾病罹患率的增加[71]。NIKNAZAR等[72]发现心理应激造模的雌性和雄性大鼠,其子代血清糖皮质激素水平和焦虑样行为学评分均显著高于正常组。心理应激损害效应的跨带遗传机制被认为与DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA等表观遗传学修饰的改变有关。例如,RODGERS等[73]研究发现心理应激可诱导雄性小鼠精子microRNAs表达谱发生明显改变,并伴随其子代小鼠神经行为学的异常。此外,孕期心理压力的增加也被报道不仅与不良妊娠结局风险的增加有关,还可导致子代端粒长度的异常[74]。

需要指出的是,不同因素并非彼此完全独立,而是可能存在广泛的联合暴露效应和/或交互作用。例如某些遗传多态性可能通过对环境污染物的代谢差异造成个体的损伤易感性有所不同;某些职业可能受到有害化学物(环境因素)、不良作息规律(行为因素)和工作压力(心理因素)等多种暴露的联合作用。因此,未来研究中需要综合考虑真实世界多种因素共同暴露对生殖健康的影响,以便获得更加合理的研究结果。本课题组采用GFLASSO(graph-guided fused lasso)方法综合分析138项环境/行为/心理暴露因素与32项男性生殖表型之间的关系,发现各种生殖表型均与多种不同类型的暴露因素存在关联,呈现出复杂的相互作用关系,提示人群中的男性生殖系统损害是多种因素共同作用的结果。我们基于上述结果对796名男性进行聚类分析,发现其能够将该人群区分为5个显示出不同的损害特征的亚群,提示在人群中能够基于暴露因素信息识别具有不同生殖损害特征的个体,对于生殖损伤风险评估和防治策略的开发可能具有参考意义(待发表)。

3 趋势及展望

近年来,随着科学技术的进步和研究的深入,对生殖损害危险因素的识别、鉴定及机制研究获得了许多新的认识。下一阶段的研究热点可能主要聚焦在以下

几个方面。

3.1 生殖系统发育和功能维持的基本分子机制

近年来,单细胞分析等新技术的快速发展使得人们对合子早期发育过程、印记基因调控、精子表观遗传的跨代信息传递等生理过程有了更加深入的了解[75-76]。例如 ZHANG 等[77]在单细胞水平对卵泡发育过程中卵母细胞以及颗粒细胞的转录组动态变化进行了深入揭示;GUO 等[78]对人类精原干细胞发育过程中染色质和 RNA 的动态变化进行了系统分析;ZHU 等[79]对人类着床前胚胎进行单细胞甲基化组测序,对胚胎着床前的基因组甲基化重编程过程进行了动态解析。非编码 RNA 的作用也逐渐为人们所认识,特别是近年来研究者们发现高脂饮食等环境因素可通过精子 tsRNA 实现不良表型的跨代遗传[80];一组特定的 tsRNA 还在植入前胚胎的早期清除中扮演关键角色,与之相关的精液外泌体也成为新的研究热点[81]。这些工作为深入研究有害因素导致的生殖系统损伤提供了新的研究视角和技术手段。

3.2 多组学技术的系统整合

除了基因组学、转录组学、蛋白组学等组学技术日趋成熟,暴露组学、代谢组学、微生物组学、表型组学等技术也开始得到研究者的关注和应用,使得更高通量的暴露因素筛查和效应分子识别成为可能。对不同组学信息的联合分析的尝试已经开始[82]。然而,如何使用有限的样本实现尽量大范围的靶标检测,提高检测方法的灵敏度和准确性,目前仍需要进一步进行技术优化。同时,适用于多组学联合分析的统计分析方法也有待完善。

3.3 毒性机制研究新范式

传统的毒理学研究过于依赖动物实验来估计人体毒性效应和估算有害剂量,效率低下且不确定性大,已经不能满足当前爆发式增长的新型暴露因素带来的研究需求。针对这一问题,美国国家研究咨询委员会组织专家提出了毒理学研究新范式,又称“21 世纪毒性测试”,提倡采用高通量技术对人源化细胞进行毒理学研究,基于将分子起始事件(molecular initiating event)与最终有害效应和结局(adverse effect and outcome),通过导致有害效应系列关键事件(key events)重要环节联系起来,进行序贯的系统梳理,从而建立起暴露-机制-结局的因果联系,将其称之为有害结局路径(adverse outcome pathway,AOP)[83-84]。此外,基于机器学习等新的人工智能分析技术也使计算毒理学领域获得了新的发展,对有害物质的分布代谢、毒作用靶点、有害剂量等的预测能力可能在未来一段时间显著提高。

3.4 队列研究

由于队列研究在开始时暴露因素已经存在,而疾病发生在后,时间先后关系明确,具有较高的因果关系论证强度,近年来受到广泛和高度的重视。近年来,科技部和卫健委等部门在全国多地支持建立了一批出生队列研究项目。如国内由南京医科大学牵头的多中心出生队列(称为“中国国家出生队列”)、上海交通大学附属新华医院牵头的“上海优生儿童队列”、安徽医科大学牵头的“马鞍山优生优育队列”、广州市妇女儿童医疗中心组织的“广州出生队列”以及本课题牵头的“重庆市生殖健康与出生结局队列”等。国外类似的研究队列主要有日本环境和儿童研究(Japan Environment and Children's Study)、丹麦国家出生队列的男性子代队列研究[Fetal Programming of Semen Quality (FEPOS) Cohort]等。本领域当前研究需要克服的问题或挑战主要包括:研究对象往往局限于母方特别是孕期母方,而对男方特别是孕前阶段的男方考虑不足;“全生命周期暴露”的理念如何体现存在不小的工作难度;高通量技术的丰富信息和高昂成本在大规模人群中如何平衡;如何将各种表型和生物标志物进行整合,实现对生殖损害和不良出生结局的综合评价。本课题正在构建的“重庆市生殖健康与出生结局队列”,其独特之处是以孕前为研究起点,计划纳入 10 000 对育龄夫妇,重点关注环境-心理-行为等综合暴露因素对育龄人群生殖健康和子代出生结局影响。未来还可用于遗传因素对生殖健康的影响以及环境-基因交互作用的研究。其建立遵循暴露组学理念,期望尽可能充分测量真实人群的各种暴露因素并综合评估其对生殖健康的影响,最终目的是形成对于人群具有应用价值的生殖健康和出生结局风险预测模型。

总之,进入新世纪,人类的生产和生活方式正发生着深刻的变化,遗传、环境、社会-行为、心理等因素对人类生殖健康已造成巨大的挑战,而新的技术和认识也为未来研究提供了新的机遇和方向。新的时期需要不同学科交叉合作,从而更好地对生殖健康相关影响因素进行识别、鉴定,对相关损害作用机制进行阐释,并为生殖损害的防治提供理论依据。

参考文献:

[1] MASCARENHAS M N, FLAXMAN S R, BOERMA T, *et al*. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys[J]. PLoS Med, 2012, 9(12): e1001356. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356.

[2] ZHOU Z, ZHENG D, WU H, *et al*. Epidemiology of

infertility in China: a population-based study[J]. BJOG, 2018, 125(4): 432-441. DOI: 10.1111/1471-0528.14966.

[3] CARLSEN E, GIWERCMAN A, KEIDING N, *et al*. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years[J]. BMJ Clin Res Ed, 1992, 305(6854): 609-613. DOI: 10.1136/bmj.305.6854.609.

[4] 张树成, 王弘毅, 王介东. 1981-1996年我国有生育力男性精液质量的变化分析[J]. 生殖与避孕, 1999, 19(1): 27-33.
ZHANG S C, WANG H Y, WANG J D. Analysis of change in sperm quality of Chinese fertile men during 1981-1996[J]. Reprod Contracept, 1999, 19(1): 27-33.

[5] HUANG L P, LI Y F, XIONG H Y, *et al*. Changing tendency analysis of Chinese normal male's semen quality in recent 25 years: samples from Chinese documents[J]. J Reprod Contracept, 2010, 21(4): 229-241. DOI: 10.1016/s1001-7844(11)60005-9.

[6] ZHAO L, CHEN L, YANG T, *et al*. Birth prevalence of congenital heart disease in China, 1980-2019: a systematic review and meta-analysis of 617 studies[J]. Eur J Epidemiol, 2020, 35(7): 631-642. DOI: 10.1007/s10654-020-00653-0.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012)[EB/OL]. [2012-09-12]. http://www.gov.cn/gzdt/att/att/site1/20120912/1c6f6506c7f811bacf9301.pdf.
Ministry of Health of People's Republic of China. Report on prevention and treatment of birth defects in China (2012)[EB/OL]. [2012-09-12]. http://www.gov.cn/gzdt/att/att/site1/20120912/1c6f6506c7f811bacf9301.pdf.

[8] 曹佳. 环境有害因素对男性生殖健康的影响及其机制[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(7): 681-684.
CAO J. The adverse effects and the related mechanisms of environmental exposure on male reproductive health[J]. Chin J Prev Med, 2018, 52(7): 681-684.

[9] BASAK S, DAS M K, DUTTAROY A K. Plastics derived endocrine-disrupting compounds and their effects on early development[J]. Birth Defects Res, 2020, 112(17): 1308-1325. DOI: 10.1002/bdr2.1741.

[10] CHEN X, AN H, AO L, *et al*. The combined toxicity of dibutyl phthalate and benzo(a)Pyrene on the reproductive system of male Sprague Dawley rats *in vivo*[J]. J Hazard Mater, 2011, 186(1): 835-841. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2010.11.078.

[11] HAN X, ZHOU N, CUI Z, *et al*. Association between urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and sperm DNA damage: a population study in Chongqing, China[J]. Environ Health Perspect, 2011, 119(5): 652-657. DOI: 10.1289/ehp.1002340.

[12] 熊英, 王芙蓉, 陈卿, 等. 重庆市环境气态污染物暴露与男性精液质量及性激素水平的关联研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(1): 10-16. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202010001.
XIONG Y, WANG F R, CHEN Q, *et al*. Association of exposure to environmental gaseous pollutants in Chongqing with semen quality and sex hormone levels in Chongqing young men[J]. J Third Mid Univ, 2021, 43(1): 10-16. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202010001.

[13] 王芙蓉, 周妮娅, 陈卿, 等. 重庆市大气细颗粒物多环芳烃组分与男性精子DNA损伤的关联研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(1): 17-24. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202009206.
WANG F R, ZHOU N Y, CHEN Q, *et al*. Association between fine particulate matter bound polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage of male sperm in Chongqing[J]. J Third Mid Univ, 2021, 43(1): 17-24. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202009206.

[14] 王艺蒙, 陈卿, 刘坤, 等. 重庆市大学生PAEs低剂量暴露与精液参数、性激素水平的关联分析及安全限值比较[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(1): 31-37. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202009207.
WANG Y M, CHEN Q, LIU K, *et al*. Analysis of semen parameters and sex hormones under low-dose PAEs exposure in Chongqing college students and comparison with reference dose[J]. J Third Mid Univ, 2021, 43(1): 31-37. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202009207.

[15] 袁文博, 刘文斌, 陈洪强, 等. 双酚A致雄性生殖损害毒性通路的富集分析及关键凋亡信号通路的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(1): 38-44. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202009210.
YUAN W B, LIU W B, CHEN H Q, *et al*. Enrichment analysis and experimental study of BPA-induced male reproductive damage toxicity pathways and key apoptosis signaling pathways[J]. J Third Mid Univ, 2021, 43(1): 38-44. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202009210.

[16] 明鑫, 胡雅琼, 杨赟平, 等. 重庆市主城区2017-2019年环境空气污染对自然流产影响的病例交叉研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(1): 25-30. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202010002.
MING X, HU Y Q, YANG Y P, *et al*. Effect of environmental air pollution on spontaneous abortion in the main urban area of Chongqing from 2017 to 2019: a case-crossover study[J]. J Third Mid Univ, 2021, 43(1): 25-30. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202010002.

[17] HAMMOUD A, CARRELL D T, GIBSON M, *et al*. Decreased sperm motility is associated with air pollution in Salt Lake City[J]. Fertil Steril, 2010, 93(6): 1875-1879. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.089.

[18] ZHOU N, CUI Z, YANG S, *et al*. Air pollution and decreased semen quality: a comparative study of Chongqing urban and rural areas[J]. Environ Pollut, 2014, 187: 145-152. DOI:10.1016/j.envpol.2013.12.030.

[19] CAO X N, YAN C, LIU D Y, *et al*. Fine particulate matter leads to reproductive impairment in male rats by overexpressing phosphatidylinositol 3-kinase (PI_3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway[J]. Toxicol Lett, 2015, 237(3): 181-190. DOI:10.1016/j.toxlet.2015.06.015.

[20] YAUK C, YAUK C, POLYZOS A, *et al*. Germ-line mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(2): 605-610. DOI:10.1073/pnas.0705896105.

[21] ZHANG H T, ZHANG Z, CAO J, *et al*. Ambient ozone pollution is associated with decreased semen quality: longitudinal analysis of 8945 semen samples from 2015 to 2018 and during pollution-control period in Beijing, China [J]. Asian J Androl, 2019, 21(5): 501-507. DOI:10.4103/aja.aja_116_18.

[22] REN J, CUI J, CHEN Q, *et al*. Low-level lead exposure is associated with aberrant sperm quality and reproductive hormone levels in Chinese male individuals: Results from the MARHCS study low-level lead exposure is associated with aberrant sperm quality [J]. Chemosphere, 2020, 244: 125402. DOI:10.1016/j.chemosphere.2019.125402.

[23] 曾强, 李国星, 潘小川. 大气污染与不良妊娠结局关系的研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(10): 1172-1176.
ZENG Q, LI G X, PAN X C. Research progress on the association of ambient air pollution and adverse birth outcomes: a review[J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(10): 1172-1176.

[24] ZHAO Q G, LIANG Z J, TAO S J, *et al*. Effects of air pollution on neonatal prematurity in Guangzhou of China: a time-series study[J]. Environ Health, 2011, 10: 2. DOI: 10.1186/1476-069x-10-2.

[25] 亚库甫·艾麦尔, 王佳佳, 彭振耀, 等. 北京市大气污染对不良妊娠结局影响的病例对照研究[J]. 环境与健康杂志, 2013, 30(5): 389-393.
AIMAIER Y K F, WANG J J, PENG Z Y, *et al*. Case-control study of ambient air pollution and adverse pregnancy outcomes of women in Beijing[J]. J Environ Heal, 2013, 30(5): 389-393.

[26] SUN W, DONG H, BECKER A S, *et al*. Cold-induced epigenetic programming of the sperm enhances brown adipose tissue activity in the offspring[J]. Nat Med, 2018, 24(9): 1372-1383. DOI:10.1038/s41591-018-0102-y.

[27] ZHOU N, SUN L, YANG H, *et al*. Anogenital distance is associated with serum reproductive hormones, but not with semen quality in young men[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5): 958-967. DOI:10.1093/humrep/dew052.

[28] 李雪,何孟超,王艺蒙, 等. 重庆市大学生指长比与男性生殖表型的关联研究[J]. 第三军医大学学报,2021,43(1):45-51. DOI:10.16016/j.1000-5404.202009205.
LI X, HE M C, WANG Y M, *et al*. Correlation between second to fourth digit ratio and male reproductive phenotypes in college students in Chongqing[J]. J Third Mid Univ, 2021, 43(1): 45-51. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202009205.

[29] SHARMA R, BIEDENHARN K R, FEDOR J M, *et al*. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2013, 11: 66.

[30] HART K, TADROS N N. The role of environmental factors and lifestyle on male reproductive health, the epigenome, and resulting offspring[J]. Panminerva Med, 2019, 61(2): 187. DOI:10.23736/s0031-0808.18.03531-0.

[31] ZHANG G, YAN H, CHEN Q, *et al*. Effects of cell phone use on semen parameters: Results from the MARHCS cohort study in Chongqing, China[J]. Environ Int, 2016, 91:116-121.

[32] CHEN H G, SUN B, CHEN Y J, *et al*. Sleep duration and quality in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors[J]. Environ Int, 2020, 135: 105368. DOI:10.1016/j.envint.2019.105368.

[33] CHEN Q, YANG H, ZHOU N, *et al*. Inverse U-shaped association between sleep duration and semen quality: longitudinal observational study (MARHCS) in Chongqing, China[J]. Sleep, 2016, 39(1): 79-86. DOI:10.5665/sleep.5322.

[34] BRENTS L K. Marijuana, the endocannabinoid system and the female reproductive system[J]. Yale J Biol Med, 2016, 89(2): 175-191.

[35] WANG X G, CHEN Q, ZOU P, *et al*. Sleep duration is associated with sperm chromatin integrity among young men in Chongqing, China[J]. J Sleep Res, 2018, 27(4): e12615. DOI:10.1111/jsr.12615.

[36] SHI F Q, LIU C, LIU K, *et al*. Female and male sleep duration in association with the probability of conception in two representative populations of reproductive age in US and China[J]. Sleep Med, 2020, 74: 9-17. DOI:10.1016/j.sleep.2020.05.026.

[37] BUSTAMANTE-MONTES L P, FLORES-MEZA B, HERNÁNDEZ-VALERO M A, *et al*. Night shift work and risk of breast cancer in women[J]. Arch Med Res, 2019, 50(6): 393-399. DOI:10.1016/j.arcmed.2019.10.008.

[38] LAWSON C C,WHELAN E A,LIVIDOTI HIBERT E N, *et al*. Rotating shift work and menstrual cycle characteristics[J].

Epidemiology, 2011, 22(3): 305-312. DOI:10.1097/ede.0b013e3182130016.

[39] DAVIS S, MIRICK D K, CHEN C, *et al*. Night shift work and hormone levels in women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(4): 609-618. DOI:10.1158/1055-9965.epi-11-1128.

[40] LIU K, HOU G Z, WANG X G, *et al*. Adverse effects of circadian desynchrony on the male reproductive system: an epidemiological and experimental study[J]. Hum Reprod, 2020, 35(7): 1515-1528. DOI:10.1093/humrep/deaa101.

[41] EL-HELALY M, AWADALLA N, MANSOUR M, *et al*. Workplace exposures and male infertility-a case-control study[J]. Int J Occup Med Environ Health, 2010, 23(4): 331-338. DOI:10.2478/v10001-010-0039-y.

[42] KASMAN A M, DEL GIUDICE F, EISENBERG M L. New insights to guide patient care: the bidirectional relationship between male infertility and male health[J]. Fertil Steril, 2020,113(3): 469-477. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.01.002.

[43] SEMET M, PACI M, SAÏAS-MAGNAN J, *et al*. The impact of drugs on male fertility: a review[J]. Andrology, 2017, 5(4): 640-663. DOI:10.1111/andr.12366.

[44] OVERSTREET J W, FUH V L, GOULD J, *et al*. Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men[J]. J Urol, 1999: 1295-1300. DOI: 10.1097/00005392-199910000-00014.

[45] TANRIKUT C, SCHLEGEL P N. Antidepressant-associated changes in semen parameters[J]. Urology, 2007, 69(1): 185.e5-185.e7. DOI:10.1016/j.urology.2006.10.034.

[46] TANRIKUT C, FELDMAN A S, ALTEMUS M, *et al*. Adverse effect of paroxetine on sperm[J]. Fertil Steril, 2010, 94(3): 1021-1026. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.039.

[47] COHEN L E. Cancer treatment and the ovary: the effects of chemotherapy and radiation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1135: 123-125. DOI:10.1196/annals.1429.023.

[48] BUJAN L, WALSCHAERTS M, MOINARD N, *et al*. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network[J]. Fertil Steril, 2013, 100(3): 673-680.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.05.018.

[49] HARADA M, OSUGA Y. Fertility preservation for female cancer patients[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(1): 28-33. DOI:10.1007/s10147-018-1252-0.

[50] SINEATH R C, MEHTA A. Preservation of fertility in testis cancer management[J]. Urol Clin N Am, 2019, 46(3): 341-351. DOI:10.1016/j.ucl.2019.04.010.

[51] LI H T, XUE M, HELLERSTEIN S, *et al*. Association of China's universal two child policy with changes in births and birth related health factors: national, descriptive comparative study[J]. BMJ, 2019, 366: l4680. DOI:10.1136/bmj.l4680.

[52] KONG A, FRIGGE M L, MASSON G, *et al*. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk[J]. Nature, 2012, 488(7412): 471-475. DOI:10.1038/nature11396.

[53] MIKWAR M, MACFARLANE A J, MARCHETTI F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age[J]. Mutat Res, 2020, 785: 108320. DOI:10.1016/j.mrrev.2020.108320.

[54] LI H T, HELLERSTEIN S, KANG C Y, *et al*. The number of births in China in 2015: policy meets superstition[J]. Sci Bull, 2018, 63(19): 1235-1237. DOI:10.1016/j.scib.2018.08.007.

[55] KUO W C, BRATZKE L C, OAKLEY L D, *et al*. The association between psychological stress and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Obes Rev, 2019, 20(11): 1651-1664. DOI:10.1111/obr.12915.

[56] 邹鹏. 慢性心理应激致男(雄)性生殖损伤的流行病学调查和相关机制研究[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2019.
ZOU P. Epidemiological investigation and molecular mechanism of chronic psychological stress-induced male reproductive damage[D]. Chongqing: Army Medical University, 2019.

[57] AMELAR R, DUBIN L. Other factors affecting male fertility[M]//AMELAR R, DUBIN L, WALSH P C. Male Infertility. Philadelphia: WB Saunders, 1977:69-101.

[58] NORDKAP L, JENSEN T K, HANSEN Å M, *et al*. Psychological stress and testicular function: a cross-sectional study of 1, 215 Danish men[J]. Fertil Steril, 2016, 105(1): 174-187.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.09.016.

[59] ZORN B, AUGER J, VELIKONJA V, *et al*. Psychological factors in male partners of infertile couples: relationship with semen quality and early miscarriage[J]. Int J Androl, 2008, 31(6): 557-564. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00806.x.

[60] JANEVIC T, KAHN L G, LANDSBERGIS P, *et al*. Effects of work and life stress on semen quality[J]. Fertil Steril, 2014, 102(2): 530-538. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.021.

[61] GOLLENBERG A L, LIU F, BRAZIL C, *et al*. Semen quality in fertile men in relation to psychosocial stress[J]. Fertil Steril, 2010, 93(4): 1104-1111. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.018.

[62] ZORN B, SUCUR V, STARE J, *et al*. Decline in sex ratio

at birth after 10-day war in Slovenia: brief communication [J]. Hum Reprod, 2002, 17(12): 3173-3177. DOI:10.1093/humrep/17.12.3173.

[63] FUKUDA M, FUKUDA K, SHIMIZU T, *et al*. Kobe earthquake and reduced sperm motility[J]. Hum Reprod, 1996, 11(6): 1244-1246. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019365.

[64] ZOU P, SUN L, CHEN Q, *et al*. Social support modifies an association between work stress and semen quality: Results from 384 Chinese male workers[J]. J Psychosom Res, 2019, 117: 65-70. DOI:10.1016/j.jpsychores.2018.10.013.

[65] ZOU P, WANG X, SUN L, *et al*. Semen quality in Chinese college students: associations with depression and physical activity in a cross-sectional study[J]. Psychosom Med, 2018, 80(6): 564-572. DOI: 10.1097/psy.0000000000000595.

[66] HERMAN J P. Neural control of chronic stress adaptation [J]. Front Behav Neurosci, 2013, 7: 61. DOI:10.3389/fnbeh.2013.00061.

[67] CHANDRAN U R, WARREN B S, BAUMANN C T, *et al*. The glucocorticoid receptor is tethered to DNA-bound oct-1 at the mouse gonadotropin-releasing hormone distal negative glucocorticoid response element[J]. J Biol Chem, 1999, 274(4): 2372-2378. DOI:10.1074/jbc.274.4.2372.

[68] DUBEY A K, PLANT T M. A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male rhesus monkeys (Macaca mulatta) mediated by the interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone Release1[J]. Biol Reprod, 1985, 33(2): 423-431. DOI: 10.1095/biolreprod33.2.423.

[69] MAHMOUD H, MAHMOUD O, LAYASADAT K, *et al*. Dexamethasone effects on Bax expression in the mouse testicular germ cells[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2009, 47(2): 237-241. DOI:10.2478/v10042-009-0041-z.

[70] ZOU P, WANG X G, YANG W, *et al*. Mechanisms of stress-induced spermatogenesis impairment in male rats following unpredictable chronic mild stress (uCMS)[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4470. DOI: 10.3390/ijms20184470.

[71] RODGERS A B, BALE T L. Germ cell origins of posttraumatic stress disorder risk: the transgenerational impact of parental stress experience[J]. Biol Psychiatry, 2015, 78(5): 307-314. DOI:10.1016/j.biopsych.2015.03.018.

[72] NIKNAZAR S, NAHAVANDI A, NAJAFI R, *et al*. Parents' adulthood stress induces behavioral and hormonal alterations in male rat offspring[J]. Behav Brain Res, 2013, 252: 136-143. DOI:10.1016/j.bbr.2013.05.026.

[73] RODGERS A B, MORGAN C P, BRONSON S L, *et al*. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation[J]. J Neurosci, 2013, 33(21): 9003-9012. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0914-13.2013.

[74] ENTRINGER S, BUSS C, WADHWA P D. Prenatal stress, telomere biology, and fetal programming of health and disease risk[J]. Sci Signal, 2012, 5(248): pt12. DOI: 10.1126/scisignal.2003580.

[75] LI L, DONG J, YAN L, *et al*. Single-cell RNA-seq analysis maps development of human germline cells and gonadal niche interactions[J]. Cell Stem Cell, 2017, 20(6): 891-892. DOI:10.1016/j.stem.2017.05.009.

[76] LI L, GUO F, GAO Y, *et al*. Single-cell multi-omics sequencing of human early embryos[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(7): 847-858. DOI:10.1038/s41556-018-0123-2.

[77] ZHANG Y, YAN Z, QIN Q, *et al*. Transcriptome landscape of human folliculogenesis reveals oocyte and granulosa cell interactions[J]. Mol Cell, 2018, 72(6): 1021-1034.e4. DOI:10.1016/j.molcel.2018.10.029.

[78] GUO J, GROW E J, YI C, *et al*. Chromatin and single-cell RNA-seq profiling reveal dynamic signaling and metabolic transitions during human spermatogonial stem cell development[J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(4): 533-546.e6. DOI:10.1016/j.stem.2017.09.003.

[79] ZHU P, GUO H, REN Y, *et al*. Single-cell DNA methylome sequencing of human preimplantation embryos [J]. Nat Genet, 2018, 50(1): 12-19. DOI:10.1038/s41588-017-0007-6.

[80] CHEN Q, YAN M, CAO Z, *et al*. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder[J]. Science, 2016, 351(6271): 397-400. DOI: 10.1126/science.aad7977.

[81] CHEN X X, ZHENG Y, LEI A M, *et al*. Early cleavage of preimplantation embryos is regulated by tRNAGln-TTG-derived small RNAs present in mature spermatozoa[J]. J Biol Chem, 2020, 295(32): 10885-10900. DOI: 10.1074/jbc.ra120.013003.

[82] GAO Y, DASGUPTA C, HUANG L, *et al*. Multi-omics integration reveals short and long-term effects of gestational hypoxia on the heart development[J]. Cell, 2019, 8(12): 1608. DOI:10.3390/cells8121608.

[83] KNAPEN D, ANGRISH M M, FORTIN M C, *et al*. Adverse outcome pathway networks I: Development and applications[J]. Environ Toxicol Chem, 2018, 37(6): 1723-1733. DOI:10.1002/etc.4125.

[84] KREWSKI D, ACOSTA D, ANDERSEN M, *et al*. Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2010, 13(2/4): 51-138. DOI:10.1080/10937404.2010.483176.

(收稿:2020-09-24;修回:2020-10-01)

(编辑 张 维)