DOI:10.16016/j.2097-0927.202302014

环境因素与男性生殖损害研究进展与展望



夏彦恺[1],陈 卿[2] 211166 南京,南京医科大学生殖医学国家重点实验室,南京医科大学公共卫生学院[1];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,电磁辐射医学防护教育部重点实验室[2]

[**摘要**] 男性生殖损害是我国和国际面临的重大卫生健康挑战。环境因素是当前导致男性生殖损害的重要原因之一。识别这些环境因素,阐明其损伤机制并研发针对性的防治策略,对于维护男性生殖健康,提升国家人口安全具有重要意义。本文概述近期环境因素导致男性生殖损伤相关研究进展:在有害因素识别方面,电磁辐射、新兴环境污染物、新冠病毒等物理、化学和生物因素的男性生殖损害效应正逐步被认识;在生殖损害的发生机制方面,铁死亡、昼夜节律与生物钟、表观遗传与染色质特征以及肠道菌群介导的环境因素致男性生殖损害机制成为新的研究热点。未来本领域将紧跟环境变化新形势,借助基础理论研究新进展及多学科交叉融合,深入探索复杂暴露等关键问题,人群与实验室研究相结合推动研究成果向卫生防控实践转化。

[**关键词**] 环境因素;男性;生殖损害

[**中图法分类号**] R698.2; R994.6 [**文献标志码**] A

Progress and prospect of environmental factors and male reproductive damage

XIA Yankai[1], CHEN Qing[2] [1]State Key Laboratory of Reproductive Medicine, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province, 211166; [2]Key Lab of Medical Protection for Electromagnetic Radiation of Ministry of Education, Institute of Toxicology, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] Male reproductive damage is a major health challenge China and the world are facing. Environmental factors are one of the most important causes of male reproductive damage. Identifying these environmental factors, elucidating their damage mechanisms and developing targeted prevention and control strategies are of great significances in maintenance of male reproductive health and improvement of national population security. In this article, we summarize the recent progress on male reproductive damage caused by environmental factors. In male-reproductive toxicity, physical, chemical and biological factors, including electromagnetic radiation, emerging environmental contaminants and corona virus disease 2019 (COVID-19) *etc.*, have been recently recognized. On the other hand, ferroptosis, circadian rhythm & circadian clock, epigenetics & chromatin characteristics, as well as microbiota have been noticed to play important roles in the

[**基金项目**] 国家重点研发计划(2022YFC2702900);国家自然科学基金重点项目(82130097)

[**通信作者**] 夏彦恺,二级教授,博士生导师,国家重大人才计划特聘教授、国家优青、教育部新世纪优秀人才、江苏省杰青及多个创新团队带头人。环境与人类健康国家级国际联合研究中心副主任,生殖医学国家重点实验室和现代毒理学教育部重点实验室方向带头人。兼任国家卫生应急体系建设指导专家、国家食品安全风险评估专家委员会委员,入选中国学术影响力公共卫生与预防医学领域百强、妇产与生殖医学领域百强。担任中华预防医学会、中国医促会等多个学会的常务理事和分会副主委;国际暴露科学学会、亚洲出生队列联盟学术委员会委员。担任 *Environ Int*、*Food Chem Toxicol* 等期刊编委、副主编。先后主持国家重点研发计划,国家自然科学基金重点、国合、优青等十余项国家级项目。获国家科学技术进步奖二等奖、省部级科技进步奖一等奖。在 *Nat Genet*、*Environ Health Persp*、*Environ Sci Technol*、*Environ Int*、*J Hazard Mater* 等期刊以第一/通信作者发表论著 100 余篇。主要从事环境与健康方面的研究。E-mail: yankaixia@njmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2023, 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/)

mechanism of the damage caused by environmental factors. In the future, we should focus on the new challenges of environmental changes, make full use of the advances in basic research and interdisciplinary integration, profoundly explore the key issues such as combinative exposure, and promote the transformation of research results into health prevention and control practices by combining population and laboratory research.

[**Key words**] environmental factors; male; reproductive damage

Supported by the National Key Research and Development Program of China (2022YFC2702900) and the Key Program of National Natural Science Foundation of China (82130097). Corresponding author: XIA Yankai, E-mail: yankaixia@njmu.edu.cn

我国的总和生育率偏低,出生人口规模持续下降,联合国人口司预测,我国人口总量在2022年达到峰值,人口增长很快转入零增长或负增长区间。除了适龄人口生育意愿的降低外,生殖系统损害也是影响生育率的重要因素[1]。据不完全统计,不孕不育影响着全球8%~12%的夫妇,其中男性因素的贡献约占一半[2]。据调查显示,1940-2013年,全球人类的精子数量和质量均出现了明显的下降[3],这一过程可能还在持续[4],我国的情况与之基本一致[5]。许多危险因素会导致男性生殖损害,包括先天性、后天性和特发性因素。随着工业化和社会经济的快速发展,环境因素成为诱发男性生殖损害的重要因素,识别这些环境因素,阐明其损伤机制并研发针对性的防治策略,对于维护男性生殖健康,提升国家人口安全具有重要意义。本文总结近期环境因素导致男性生殖损伤相关研究进展,并对未来的研究方向进行展望。

1 环境来源的男性生殖损害因素的识别研究进展

影响男性生殖健康的环境因素种类庞杂,并且随着研究的深入,不断有新的因素被发现可能导致男性生殖损害。按照其性质进行区分,大致可分为物理因素、化学因素、生物因素三大类。

1.1 致男性生殖损害的物理因素识别研究

作为现代社会中无处不在的外源性物理因素,辐射对男性生殖影响不容小觑。电离辐射能够释放电子,因此具有一定危险性[6];而非电离辐射能够激发电子产生热量,进而刺激活性氧的产生,可间接产生损害作用[7-8]。有研究表明,受到辐射的个体其精子微管可能发生修饰,并且线粒体由于活性氧的累积而发生损害[9]。过量的活性氧主要通过影响支持细胞、睾丸间质细胞和生殖细胞,从而造成睾丸组织损伤,最终导致精子发生障碍,致使生成的精子形态和功能受损,甚至DNA也受到损伤[10-12]。同时,睾丸间质细胞数量的减少进一步影响睾酮的分泌,从而破坏整个下丘脑-垂体-性腺轴[13]。但目前的损伤机制尚不明确,亟需联合生物学与物理学开展交叉研究加以阐明。此外,最近的文献提示,夜间光照等其他物理因素也可能与男性生殖损害有关[14-15]。例如以色列的一项横断面人群研究发现,在116名接受生殖检查的志愿者中,夜间电子屏幕暴露(手机、平板电脑)与精子活动力指标以及精子浓度呈负相关[14]。而在埃及开展的一项两样本研究也显示,不论在少弱畸精子症患者中还是在可育男性中,夜间光照暴露均与血液和精液中褪黑素水平负相关,而褪黑素水平与精子总活力在少弱畸精子症患者中呈正相关[15]。这些现象背后的分子机制可能涉及最近较受关注的生物钟。随着全球变暖受到更多关注,热暴露导致的雄性生殖损害也成为重新审视的研究问题[16]。

1.2 致男性生殖损害的化学因素识别研究

随着社会发展与技术革新,大量具有内分泌干扰潜力的化学物被释放到环境中,对男性生殖健康构成威胁。近年来,国际上提出的新兴环境污染物(emerging environmental contaminants,EECs)的概念引起各界广泛关注,意指已在环境中明确存在,危害人体健康和生态环境,但因使用历史较短或发现危害较晚、尚无法律法规和标准予以控制的化合物。新近的研究显示,EECs中的多种类型都可能具有男性生殖毒性,如全氟烷基化合物暴露与睾丸功能障碍之间存在关联[17];微塑料暴露导致小鼠附睾存活精子数量显著减少,精子畸形率增加,睾丸生精细胞萎缩、脱落和凋亡[18-20]。纳米颗粒暴露导致大鼠睾丸氧化应激增加,诱发自噬和凋亡,出现性激素和精子畸形改变[21]。特别值得注意的是,除了对亲代的雄性生殖损害以外,环境化学物通过父系暴露导致的传代效应正逐渐受到关注,突破了过去对传代效应的研究主要关注雌性的传统视角[22]。此外,邻苯二甲酸酯、双酚系、杀虫剂和阻燃剂等也是与男性不育风险有关的重要化学物[23-25]。尽管现有研究已经表明许多常见的单一化学物对男性生殖系统具有危害,但要准确评估环境化学物综合暴露的健康效应仍存在较大挑战[26]。

1.3 致男性生殖损害的生物因素识别研究

生物污染一词涵盖了由环境中生物体的生物活动而引起的所有污染的情况。就生殖系统而言,最常见的生物污染物是微生物。男性生殖器官容易受到微生

物感染并产生炎症反应,而精液则被认为可能是病毒感染的载体[27]。据报道,精液是大约 27 种病毒的宿主,包括埃博拉病毒、乙型和丙型肝炎病毒、寨卡病毒、人类免疫缺陷病毒等[28-30]。这些病毒都可能对男性生育力造成直接影响:一方面,一些病毒如乙型肝炎和丙型肝炎病毒、新型冠状病毒可改变精子的活力[31];另一方面,人类免疫缺陷病毒等多种病毒以睾丸和附睾为目标,诱发严重的炎症反应[32-33]。2019 年底暴发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)迅速成为了全球范围内的重大流行病。由于新冠病毒的关键作用靶点 ACE2 在睾丸中生理性高表达,新冠感染是否导致男性生殖损害成为关注热点。新冠肺炎患者的尸检结果显示,睾丸组织中可检出新冠病毒 DNA[34]。该病毒可能引起睾丸和男性生殖道等的组织病理学或功能变化,继而通过免疫或炎症反应造成睾丸生精功能障碍[35-37]。需要注意的是,关于新型冠状病毒感染对男性生殖系统的影响特别是长期影响,目前的研究证据仍比较缺乏,且结论并不完全一致。接种新型冠状病毒相关疫苗是否对男性生殖健康产生影响也是目前受到关注的问题[38]。

2 环境因素致男性生殖损害的机制研究进展

环境因素导致男性生殖损害的作用机制一直是本领域的研究重点。既往的研究大部分聚焦于如细胞氧化应激、DNA 甲基化水平改变、生殖激素代谢紊乱等方面。而新的研究表明,铁死亡、生物钟、染色质特征和跨代遗传以及肠道微生物等分子机制与环境因素导致的男性生殖损害也存在密切联系。

2.1 铁死亡

铁死亡(ferroptosis)是近年来发现的一种铁依赖性的细胞程序性死亡方式,与细胞凋亡、坏死和自噬有所区别。其主要机制是过量铁导致的芬顿反应或细胞内的抗氧化功能异常,诱发脂质过氧化,最终导致细胞死亡[39]。线粒体功能受损是铁死亡的标志性事件[40]。维持哺乳动物睾酮合成和精子发生均需要适当含量的铁参与[41],而铁超载会引发睾丸氧化应激、脂质过氧化甚至铁死亡,进而导致男性生殖损害[42]。一项体外实验发现,培养液中加入低浓度的亚铁/抗坏血酸使精子内氧自由基增多,精子线粒体膜电位降低,体外受精能力受损[43]。有研究发现,苯二甲酸二(2-乙基己基)酯会引起线粒体形态受损和脂质过氧化,诱发睾丸细胞铁死亡,使小鼠血睾屏障功能受损[44]。亚砷酸盐暴露使小鼠睾丸内铁积累,诱发细胞氧化应激和线粒体损伤,并激活与铁死亡相关的信号通路使睾丸内生精细胞大面积凋亡[45]。鉴于铁死亡相关分子机制与男性生殖系统特别是精子生理功能存在的密切联系,预计未来一段时间将有较多研究揭示各种环境因素通过铁死亡通路导致男性生殖损害的分子机制。

2.2 昼夜节律与生物钟

昼夜节律是由内源性生物钟调控的周期性生理振荡,其以 *Clock*、*Bmal*1 等核心生物钟基因构成的转录-翻译负反馈环路为基础,一方面可自发性振荡,并调控下游大量钟控基因产生节律变化,从而影响各种生理功能;另一方面其还可对光照等环境因素产生响应,使自身节律与环境变化相适应[46]。近年来研究显示,睾酮合成、精子发生等多种男性生殖系统的重要生理功能均有生物钟基因的参与,特别是其对睾酮合成的调控机制研究较为深入[47-48]。研究发现,生物钟基因 *Nr*1*d*1 可结合到睾酮合成关键基因 *StAR* 的启动子 RORE 元件区域并抑制其表达,从而调控后者对胆固醇的转运,最终影响睾酮合成,而双酚 A 等环境污染物干扰睾酮合成的分子机制与之有关[49]。夜间光照是干扰昼夜节律的常见环境因素[50-51],其也可改变生殖激素轴,暴露于夜间光照的鲈鱼和蟑螂的雌性和雄性个体的 17β-雌二醇和 11-酮睾酮血清浓度均显著降低[52]。此外,能量摄入的时机等因素是调控昼夜节律的重要环境因素[53],其对男性生殖功能的影响及分子机制值得深入研究。

2.3 表观遗传与染色质特征

表观遗传异常引起的雄性不育问题一直是生殖医学领域关注的焦点。近年来研究显示 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及染色质重塑等机制均可能参与其中。动物实验显示大鼠暴露于邻苯二甲酸酯后,睾丸间质细胞的从头甲基转移酶和维持甲基转移酶基因转录水平和蛋白表达水平上调,从而损害雄性生殖功能[54]。PM2.5 暴露导致雄性小鼠性激素和精液损伤的动物模型中,同样发现其睾丸 5-甲基胞嘧啶的总体甲基化水平显著改变,特别是 *Cyp*11*a*1 和 *Pax*8 等参与睾酮合成和精子发生的关键基因甲基化水平升高[55]。人群研究中也发现,PM10 暴露与精子羟甲基化水平存在关联[56]。而对农药草铵膦的雄性生殖毒性研究则发现,草铵膦导致的小鼠精子 H3K4me3 和 H3K27ac 组蛋白变化图谱与子代胚胎植入前的基因表达图谱变化一致,提示其雄性生殖毒性可能通过组蛋白表观遗传机制形成传代损害效应[57]。

多种环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors,EDCs)可与人体内多种激素协同或拮抗靶向核受体,这类受体和一些具有组蛋白乙酰转移酶活

性的共激活因子一起调节特定靶基因的转录[58]。例如有机锡化合物的雄性生殖毒性可能是由组蛋白乙酰化改变后的异常基因表达引起的[59]。精子染色质中的组蛋白保留可能是表观遗传中跨代遗传的另一种机制,如雄性大鼠暴露于有机农药 7 d 后,发现组蛋白 H3K27me3 仍保留于 F3 代的精子中。

精子变形进程中,大多数组蛋白被鱼精蛋白取代,染色质随之发生剧烈变化,这也是雄性表观遗传调控的重要形式[60]。有研究通过对雄性小鼠气管内滴注纳米二氧化硅,发现其抑制了 RNF8-ubH2A/ubH2B 途径,使组蛋白与鱼精蛋白不完全交换,引发 DNA 损伤,影响精子发生[61]。在精子发生过程中,染色质包装和重塑的缺陷引起的 DNA 损伤在不同程度上影响男性生殖健康[62]。最新研究显示,线虫经受辐射暴露后,其 F2 代的死亡率出现有性别差异的上升(仅见于雄性),机制研究发现其原因是雄性生殖细胞通过易错的 DNA 损伤修复机制聚合酶 θ 介导的末端连接(theta-mediated end joining,TMEJ)将损伤的 DNA 片段随机融合,而这些染色体受到组蛋白 H1 紧密包裹,难以接受正确修复,最终导致基因组不稳定性增加并不断累积[6]。

2.4 肠道菌群

肠道菌群是生活在人类胃肠道中的复杂而动态的微生物种群,在维持人类健康和疾病发展中发挥着重要作用。最近的证据表明,肠道菌群与男性生育能力之间存在密切联系,由肠道菌群易位引起的免疫系统激活会导致睾丸和附睾炎症,还会引发胰岛素抵抗和胃肠道激素分泌紊乱,进而影响性激素生成和精子发生异常[63]。肠道微生物还与睾丸微生物共同影响雄性生殖,其中肠道菌群通过改变胆汁酸水平影响肠道维生素 A 的吸收,而后者生理上可通过血液循环转移到睾丸,这最终导致精原细胞分化水平的下降[64]。EDCs 也可引起肠道菌群的生态失调,影响免疫系统的激活,引发机体代谢紊乱进而影响精子发生。一些 EDCs 还会损害血睾屏障的完整性使精子的数量和质量下降,而肠道菌群又可以保护生殖细胞免受环境有害物质的影响[65]。近来还有研究提示,产前 EDCs 暴露和随之而来的肠道-生殖器微生物群损伤可能是男性不育症发病机制的起源[66]。例如,妊娠期接触邻苯二甲酸二丁酯使孕妇机体内拟杆菌、普雷沃氏菌和普氏菌的丰度增加,引起后代肠道菌群失调,生精细胞萎缩和凋亡,导致子代睾丸损伤[67]。

3 未来的研究趋势展望

3.1 关注新型环境因素

当前,自然环境和社会环境均经历剧烈变化,一些新型环境因素需研究者引起重视。前文所述的新兴环境污染物,如微塑料、新型农药、消毒副产物、全氟化合物等已被发现广泛存在于人类接触环境中,而其男性生殖毒性仍亟待评估。值得注意的是,随着新能源产业等带有环保宗旨的行业兴起,太阳能电池板的生产、新能源电池的临期报废等又带来了新的环境挑战,这些新型环境因素对男性生殖健康的影响不容忽视。气候变化对健康的影响日益受到国际关注,其伴随的各类环境暴露,如热浪、寒潮、山火甚至冻土和冰川融化导致的远古病原体复苏等对男性生殖健康的威胁呈现出许多与以往不同的特点,亟需开展新研究加以评估。对我国而言,2030 年碳达峰和 2060 年碳中和的重大国际承诺必将伴随着巨大时空尺度上环境因素暴露的深刻变化,这为研究环境因素对男性生殖健康的影响,特别是环境治理/改善的正面影响提供了全新的研究契机。

3.2 借助多学科交叉推动研究理论和技术进步

生殖系统生理研究、医学和生物学基础研究乃至其他各学科基础研究的进展是环境生殖健康领域前行的重要推动力。可以预见本领域下一阶段的发展仍将继续受益于基础理论研究新进展和多学科交叉融合。例如,健康与疾病的父系起源理论(the paternal origins of health and disease, POHaD)提示了环境因素暴露可能通过干扰雄性生殖细胞的发育进而影响子代健康,为环境与男性生殖损害相关研究提供了新思路[68]。随着宏基因组、代谢组学、表观遗传学等基础研究领域的发展,精子发生、跨代遗传、辅助生殖过程中的基础生物学机制得到深入解读,为男性生殖损害的相关机制研究指明方向。各种新的研究技术也正被逐渐应用于环境与健康领域研究。例如,基于人工智能技术可实现胚胎监测,从而探究环境因素对胚胎发育全过程的影响[69]。大数据分析技术的应用也使得研究者可在庞杂的环境与健康数据中寻找到潜在的关键病因链[70]。同时,多组学技术、类器官技术在环境因素致男性生殖损害的机制研究方面发挥着重要作用。总而言之,关注基础理论研究的新进展、加强环境健康与多学科交叉将为本领域注入活力、指明方向。

3.3 优化环境暴露评估、风险因子识别和关键窗口识别的方法

目前的研究多探究单一环境因素与男性生殖损害之间的关联,这与真实世界中的复杂暴露情形存在差距。为了克服这一缺陷,暴露组的概念被提出,并促进环境暴露评估手段不断丰富,例如基于电感耦合等离子体质谱可对人血清中多种金属元素水平进行测定[71],基于卫星采集的大气气溶胶数据进行反演可对

个体颗粒物暴露情况进行评估[72],基于微生物扩增子16s测序技术可对肠道微生物群落进行测定[73]。随着人工智能及机器学习算法的不断更新,混合暴露的分析方法也不断丰富。例如基于加权分位数之和回归模型和贝叶斯核机器回归等,可对多种环境不良因素的风险贡献度进行评估,有利于识别关键风险因子[74]。计算毒理学和毒性通路研究领域的进步也为我们更高效地探索环境因素复杂暴露下的雄性生殖毒性提供了新的研究工具[75]。同时,多报告模型、分布滞后模型也逐渐被接受,成为明确关键时间窗的重要手段[76],这对于精准预防策略的制定有重要的指导意义。

3.4 开展高水平人群队列研究

鉴于队列研究在因果时序上的合理性,人群队列在探究环境与健康关联、验证干预效果上发挥着重要作用。当前,国内外已建立多个一般人群队列及辅助生殖队列,如北美孕前队列、美国纽约上州出生队列、北欧丹麦国家出生队列等,为明确环境与男性生殖损害之间的关系提供了丰富的人群证据。但当前仍存在一些问题,如相关人群证据主要来自单中心队列,而由于环境差异、种族差异、生活习惯差异以及暴露水平差异,基于单中心有限样本进行暴露评估及效应评价的外推性受到较大限制。未来应以大规模的人群数据作为基础,在更广泛的地区和更多样的人群中开展多中心或区域对比研究。同时,由于项目时间短、关注内容局限、经费有限等原因,一些队列规模有限且难以长期维护,造成信息损失与资源浪费,在今后的队列统筹建设中应更加注重规模化、标准化、信息化、系统化、长远化。

3.5 从基础研究走向防控实践

男性基础科学研究与卫生防控实践的紧密结合是当前迫切的现实需求,也是检验科学研究结论的重要途径。为保护男性生殖健康,主要围绕环境保护和人群干预两方面开展防控实践。在环境保护方面,环境质量的监测、相关排放标准的制定、环境健康风险的评估、高危易感人群的识别等环节环环相扣、缺一不可。近年来我国在科学研究指导空气污染治理和健康维护等方面取得了引人注目的成就,为其他环境因素与男性生殖健康的研究提供了可供参考的范例。在人群干预方面,高危因素的早期识别、人群防治指南的制定、个性化防治措施的开发等是防控的主要路径。在未来的相关研究过程中,应更加注重研究结果的转化,特别是生殖损害风险预警技术、靶向性防治策略及个性化治疗手段的开发等,最终建立男性生殖损害的早期防治体系。

近年来,环境因素导致的男性生殖损害已成为公共卫生领域的热点之一,在损伤因素识别及损伤机制研究等方面连续取得重大突破。随着自然与社会环境不断变化,本领域将紧跟环境变化新形势,持续关注多种潜在环境威胁,借助基础理论研究新进展及多学科交叉融合,深入探索复杂暴露等关键问题,借助高质量人群数据与实验室研究,推动基础研究成果向卫生防控实践转化。

参考文献:

[1] VOLLSET S E, GOREN E, YUAN C W, *et al*. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1285-1306. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30677-2.

[2] AGARWAL A, BASKARAN S, PAREKH N, *et al*. Male infertility[J]. Lancet, 2021, 397(10271): 319-333.

[3] LEVINE H, JØRGENSEN N, MARTINO-ANDRADE A, *et al*. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis[J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(6): 646-659. DOI: 10.1093/humupd/dmx022.

[4] LEVINE H, JØRGENSEN N, MARTINO-ANDRADE A, *et al*. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries[J]. Hum Reprod Update, 2022: dmac035. DOI: 10.1093/humupd/dmac035.

[5] LV M Q, GE P, ZHANG J, *et al*. Temporal trends in semen concentration and count among 327 373 Chinese healthy men from 1981 to 2019: a systematic review[J]. Hum Reprod, 2021, 36(7): 1751-1775. DOI: 10.1093/humrep/deab124.

[6] WANG S Y, MEYER D H, SCHUMACHER B. Inheritance of paternal DNA damage by histone-mediated repair restriction[J]. Nature, 2023, 613(7943): 365-374. DOI: 10.1038/s41586-022-05544-w.

[7] TIRPAK F, SLANINA T, TOMKA M, *et al*. Exposure to non-ionizing electromagnetic radiation of public risk prevention instruments threatens the quality of spermatozoids[J]. Zuchthygiene, 2019, 54(2): 150-159. DOI: 10.1111/rda.13338.

[8] HAVAS M. When theory and observation collide: can non-ionizing radiation cause cancer?[J]. Environ Pollut, 2017, 221: 501-505. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.10.018.

[9] KESARI K K, BEHARI J. Evidence for mobile phone radiation exposure effects on reproductive pattern of male rats: role of ROS[J]. Electromagn Biol Med, 2012, 31(3): 213-222. DOI: 10.3109/15368378.2012.700292.

[10] PANDEY N, GIRI S. Melatonin attenuates radiofrequency

radiation (900 MHz) - induced oxidative stress, DNA damage and cell cycle arrest in germ cells of male Swiss albino mice[J]. Toxicol Ind Health, 2018, 34(5): 315-327. DOI: 10.1177/0748233718758092.

[11] NAEIMI R A, TALEBPOUR AMIRI F, KHALATBARY A R, *et al*. Atorvastatin mitigates testicular injuries induced by ionizing radiation in mice[J]. Reprod Toxicol, 2017, 72: 115-121. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.06.052.

[12] JI H J, WANG D M, WU Y P, *et al*. Wuzi Yanzong pill, a Chinese polyherbal formula, alleviates testicular damage in mice induced by ionizing radiation[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 509. DOI: 10.1186/s12906-016-1481-6.

[13] KESARI K K, AGARWAL A, HENKEL R. Radiations and male fertility[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 118. DOI: 10.1186/s12958-018-0431-1.

[14] GREEN A, BARAK S, SHINE L, *et al*. Exposure by males to light emitted from media devices at night is linked with decline of sperm quality and correlated with sleep quality measures[J]. Chronobiol Int, 2020, 37(3): 414-424. DOI: 10.1080/07420528.2020.1727918.

[15] HASSAN M H, EL-TAIEB M A, FARES N N, *et al*. Men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia exhibit lower serum and seminal plasma melatonin levels: comparative effect of night-light exposure with fertile males[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(1): 235-242. DOI: 10.3892/etm.2020.8678.

[16] WAN X Y, HE X M, LIU Q, *et al*. Frequent and mild scrotal heat stress in mice epigenetically alters glucose metabolism in the male offspring[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(2): E291-E304. DOI: 10.1152/ajpendo.00038.2020.

[17] CALVERT L, GREEN M P, DE IULIIS G N, *et al*. Assessment of the emerging threat posed by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances to male reproduction in humans[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 799043. DOI: 10.3389/fendo.2021.799043.

[18] HOU B L, WANG F Y, LIU T, *et al*. Reproductive toxicity of polystyrene microplastics: *in vivo* experimental study on testicular toxicity in mice[J]. J Hazard Mater, 2021, 405: 124028. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124028.

[19] JIN H B, YAN M H, PAN C, *et al*. Chronic exposure to polystyrene microplastics induced male reproductive toxicity and decreased testosterone levels via the LH-mediated LHR/cAMP/PKA/StAR pathway[J]. Part Fibre Toxicol, 2022, 19(1): 13. DOI: 10.1186/s12989-022-00453-2.

[20] DENG Y F, YAN Z H, SHEN R Q, *et al*. Enhanced reproductive toxicities induced by phthalates contaminated microplastics in male mice (*Mus musculus*)[J]. J Hazard Mater, 2021, 406: 124644. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124644.

[21] CHEN H L, WANG Y Y, LUO J, *et al*. Autophagy and apoptosis mediated nano-copper-induced testicular damage[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 229: 113039. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.113039.

[22] VAN CAUWENBERGH O, SERAFINO A D, TYTGAT J, *et al*. Transgenerational epigenetic effects from male exposure to endocrine-disrupting compounds: a systematic review on research in mammals[J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1): 65. DOI: 10.1186/s13148-020-00845-1.

[23] JIAN J M, CHEN D, HAN F J, *et al*. A short review on human exposure to and tissue distribution of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)[J]. Sci Total Environ, 2018, 636: 1058-1069. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.04.380.

[24] JUREWICZ J, RADWAN M, WIELGOMAS B, *et al*. Environmental exposure to parabens and sperm chromosome disomy[J]. Int J Environ Health Res, 2017, 27(5): 332-343. DOI: 10.1080/09603123.2017.1339784.

[25] INGLE M E, MÍNGUEZ-ALARCÓN L, CARIGNAN C C, *et al*. The association between urinary concentrations of phosphorous-containing flame retardant metabolites and semen parameters among men from a fertility clinic[J]. Int J Hyg Environ Health, 2018, 221(5): 809-815. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.05.001.

[26] HOWDESHELL K L, HOTCHKISS A K, GRAY L E. Cumulative effects of antiandrogenic chemical mixtures and their relevance to human health risk assessment[J]. Int J Hyg Environ Health, 2017, 220(2): 179-188. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.11.007.

[27] TIRPÁK F, GREIFOVÁ H, LUKÁČ N, *et al*. Exogenous factors affecting the functional integrity of male reproduction[J]. Life (Basel), 2021, 11(3): 213. DOI: 10.3390/life11030213.

[28] PEELING R, EMBREE J. Screening for sexually transmitted infection pathogens in semen samples[J]. J Can Des Maladies Infect De La Microbiol Med, 2005, 16(2): 73-76. DOI: 10.1155/2005/958374.

[29] SALAM A P, HORBY P W. The breadth of viruses in human *Semen*[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(11): 1922-1924. DOI: 10.3201/eid2311.171049.

[30] GACCI M, COPPI M, BALDI E, *et al*. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19[J]. Hum Reprod, 2021, 36(6): 1520-1529. DOI: 10.1093/humrep/deab026.

[31] DEJUCQ N, JÉGOU B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2001, 65(2): 208-231. DOI:

10.1128/MMBR.65.2.208-231.2001.

[32] MARTORELL M, GIL-SALOM M, PÉREZ-VALLÉS A, *et al*. Presence of human papillomavirus DNA in testicular biopsies from nonobstructive azoospermic men[J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(9): 1132-1136. DOI: 10.5858/2005-129-1132-POHPDI.

[33] ROYCHOUDHURY S, DAS A, JHA N K, *et al*. Viral pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and male reproductive health[J]. Open Biol, 2021, 11(1): 200347. DOI: 10.1098/rsob.200347.

[34] MA X X, GUAN C H, CHEN R, *et al*. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(2): 487-489. DOI: 10.1038/s41423-020-00604-5.

[35] SEYMEN C M. The other side of COVID-19 pandemic: effects on male fertility[J]. J Med Virol, 2021, 93(3): 1396-1402. DOI: 10.1002/jmv.26667.

[36] HE Y F, WANG J, REN J L, *et al*. Effect of COVID-19 on male reproductive system—A systematic review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 677701. DOI: 10.3389/fendo.2021.677701.

[37] LI H G, XIAO X Y, ZHANG J, *et al*. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients[J]. EClinicalMedicine, 2020, 28: 100604. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100604.

[38] GONZALEZ D C, NASSAU D E, KHODAMORADI K, *et al*. Sperm parameters before and after COVID-19 mRNA vaccination[J]. JAMA, 2021, 326(3): 273-274. DOI: 10.1001/jama.2021.9976.

[39] XIE Y, HOU W, SONG X, *et al*. Ferroptosis: process and function[J]. Cell Death Differ, 2016, 23(3): 369-379. DOI: 10.1038/cdd.2015.158.

[40] OH S J, IKEDA M, IDE T, *et al*. Mitochondrial event as an ultimate step in ferroptosis[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 414. DOI: 10.1038/s41420-022-01199-8.

[41] KURNIAWAN A L, LEE Y C, SHIH C K, *et al*. Alteration in iron efflux affects male sex hormone testosterone biosynthesis in a diet-induced obese rat model[J]. Food Funct, 2019, 10(7): 4113-4123. DOI: 10.1039/c8fo01870g.

[42] D'HERDE K, KRYSKO D V. Ferroptosis: Oxidized PEs trigger death[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 4-5. DOI: 10.1038/nchembio.2261.

[43] MOJICA-VILLEGAS M A, IZQUIERDO-VEGA J A, CHAMORRO-CEVALLOS G, *et al*. Protective effect of resveratrol on biomarkers of oxidative stress induced by iron/ascorbate in mouse spermatozoa[J]. Nutrients, 2014, 6(2): 489-503. DOI: 10.3390/nu6020489.

[44] ZHAO Y, ZHANG H, CUI J G, *et al*. Ferroptosis is critical for phthalates driving the blood-testis barrier dysfunction *via* targeting transferrin receptor[J]. Redox Biol, 2023, 59: 102584. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102584.

[45] MENG P, ZHANG S S, JIANG X J, *et al*. Arsenite induces testicular oxidative stress *in vivo* and *in vitro* leading to ferroptosis[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 194: 110360. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.110360.

[46] TAKAHASHI J S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock[J]. Nat Rev Genet, 2017, 18(3): 164-179. DOI: 10.1038/nrg.2016.150.

[47] 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.

[48] LI T, BAI Y J, JIANG Y T, *et al*. The potential impacts of circadian rhythm disturbances on male fertility[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1001316. DOI: 10.3389/fendo.2022.1001316.

[49] LI C M, ZHANG L L, MA T T, *et al*. Bisphenol A attenuates testosterone production in Leydig cells *via* the inhibition of NR1D1 signaling[J]. Chemosphere, 2021, 263: 128020. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.128020.

[50] RUSSART K L G, NELSON R J. Light at night as an environmental endocrine disruptor[J]. Physiol Behav, 2018, 190: 82-89. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.08.029.

[51] COPE K L, SCHOOK M W, BENARD M F. Exposure to artificial light at night during the larval stage has delayed effects on juvenile corticosterone concentration in American toads, *Anaxyrus americanus*[J]. Gen Comp Endocrinol, 2020, 295: 113508. DOI: 10.1016/j.ygcen.2020.113508.

[52] BRÜNING A, KLOAS W, PREUER T, *et al*. Influence of artificially induced light pollution on the hormone system of two common fish species, perch and roach, in a rural habitat[J]. Conserv Physiol, 2018, 6(1): coy016. DOI: 10.1093/conphys/coy016.

[53] PAOLI A, TINSLEY G, BIANCO A, *et al*. The influence of meal frequency and timing on health in humans: the role of fasting[J]. Nutrients, 2019, 11(4): 719. DOI: 10.3390/nu11040719.

[54] SEKARAN S, JAGADEESAN A. *In utero* exposure to phthalate downregulates critical genes in Leydig cells of F1 male progeny[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(7): 1466-1477. DOI: 10.1002/jcb.25108.

[55] ZHANG Z H, WANG J K, SHI F Q, *et al*. Genome-wide alternation and effect of DNA methylation in the impairments of steroidogenesis and spermatogenesis after $PM_{2.5}$ exposure [J]. Environ Int, 2022, 169: 107544. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107544.

[56] CHENG Y T, TANG Q Q, LU Y W, *et al*. Semen quality and sperm DNA methylation in relation to long-term exposure to air pollution in fertile men: a cross-sectional study[J]. Environ Pollut, 2022, 300: 118994. DOI: 10.1016/j.envpol.2022.118994.

[57] MA X, FAN Y, XIAO W W, *et al*. Glufosinate-ammonium induced aberrant histone modifications in mouse sperm are concordant with transcriptome in preimplantation embryos [J]. Front Physiol, 2021, 12: 819856. DOI: 10.3389/fphys.2021.819856.

[58] WADDELL A R, HUANG H J, LIAO D Q. CBP/p300: critical Co-activators for nuclear steroid hormone receptors and emerging therapeutic targets in prostate and breast cancers[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(12): 2872. DOI: 10.3390/cancers13122872.

[59] OSADA S, NISHIKAWA J, NAKANISHI T, *et al*. Some organotin compounds enhance histone acetyltransferase activity[J]. Toxicol Lett, 2005, 155(2): 329-335. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.10.009.

[60] RIBAS-MAYNOU J, NGUYEN H, WU H W, *et al*. Functional aspects of sperm chromatin organization [J]. Results Probl Cell Differ, 2022, 70: 295-311. DOI: 10.1007/978-3-031-06573-6_10.

[61] LIU J H, LI X Y, ZHOU G Q, *et al*. Silica nanoparticles induce spermatogenesis disorders *via* L3MBTL2-DNA damage-p53 apoptosis and RNF8-ubH2A/ubH2B pathway in mice[J]. Environ Pollut, 2020, 265: 114974. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114974.

[62] OLESZCZUK K, AUGUSTINSSON L, BAYAT N, *et al*. Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples[J]. Andrology, 2013, 1(3): 357-360. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00041.x.

[63] WANG Y, XIE Z G. Exploring the role of gut microbiome in male reproduction[J]. Andrology, 2022, 10(3): 441-450. DOI: 10.1111/andr.13143.

[64] ZHANG T, SUN P, GENG Q, *et al*. Disrupted spermatogenesis in a metabolic syndrome model: the role of vitamin A metabolism in the gut-testis axis[J]. Gut, 2022, 71(1): 78-87. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323347.

[65] AL-ASMAKH M, STUKENBORG J B, REDA A, *et al*. The gut microbiota and developmental programming of the testis in mice[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103809. DOI: 10.1371/journal.pone.0103809.

[66] HAMPL R, STÁRKA L. Endocrine disruptors and gut microbiome interactions[J]. Physiol Res, 2020, 69(Suppl 2): S211-S223. DOI: 10.33549/physiolres.934513.

[67] ZHANG T T, ZHOU X, ZHANG X, *et al*. Gut microbiota may contribute to the postnatal male reproductive abnormalities induced by prenatal dibutyl phthalate exposure [J]. Chemosphere, 2022, 287(Pt 1): 132046. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.132046.

[68] SOUBRY A. POHaD: why we should study future fathers [J]. Environ Epigenet, 2018, 4(2): dvy007. DOI: 10.1093/eep/dvy007.

[69] SCIORIO R, MESEGUER M. Focus on time-lapse analysis: blastocyst collapse and morphometric assessment as new features of embryo viability[J]. Reproductive Biomed Online, 2021, 43(5): 821-832. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.08.008.

[70] BARRATT C L R, DE JONGE C J, ANDERSON R A, *et al*. A global approach to addressing the policy, research and social challenges of male reproductive health[J]. Hum Reprod Open, 2021, 2021(1): hoab009. DOI: 10.1093/hropen/hoab009.

[71] PRISKORN L, NORDKAP L, BANG A K, *et al*. Average sperm count remains unchanged despite reduction in maternal smoking: results from a large cross-sectional study with annual investigations over 21 years[J]. Hum Reprod, 2018, 33(6): 998-1008. DOI: 10.1093/humrep/dey090.

[72] VAN DONKELAAR A, HAMMER M S, BINDLE L, *et al*. Monthly global estimates of fine particulate matter and their uncertainty[J]. Environ Sci Technol, 2021, 55(22): 15287-15300. DOI: 10.1021/acs.est.1c05309.

[73] JOHNSON J S, SPAKOWICZ D J, HONG B Y, *et al*. Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5029. DOI: 10.1038/s41467-019-13036-1.

[74] SHI Y S, WANG H C, ZHU Z B, *et al*. Association between exposure to phenols and parabens and cognitive function in older adults in the United States: a cross-sectional study[J]. Sci Total Environ, 2023, 858(Pt 3): 160129. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.160129.

[75] CIALLELLA H L, ZHU H. Advancing computational toxicology in the big data era by artificial intelligence: data-driven and mechanism-driven modeling for chemical toxicity [J]. Chem Res Toxicol, 2019, 32(4): 536-547. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.8b00393.

[76] LUO D, LIU W Y, WU W X, *et al*. Trimester-specific effects of maternal exposure to organophosphate flame retardants on offspring size at birth: a prospective cohort study in China[J]. J Hazard Mater, 2021, 406: 124754. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124754.

(收稿:2023-02-02;修回:2023-02-25)

(编辑 张 维)