doi:10.11659/jjssx.09E018030

·综 述·

铀的生殖毒性效应及作用机制研究进展

王 双,冉永红,李 娟,郝玉徽 (陆军军医大学军事预防医学院复合伤研究所,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 铀作为一种重金属材料,虽然在民事和军事活动中得到应用,但同时也造成了环境污染和人员伤害。为了解以及减轻这种伤害,学者们通过构建动物模型,对其损伤效应进行了研究,发现铀进入动物体内后,会在体内蓄积,进而对机体产生损伤,其中主要的蓄积器官是肾、骨骼和生殖器官等。生殖器官作为铀作用的敏感器官,引起了专家们的注意,并对铀暴露的生殖毒性展开了研究,发现铀毒性作用的程度与铀暴露时间、剂量和方式有关,在一定暴露条件下,可通过改变体内性激素水平、紊乱生殖有关的基因或蛋白表达和过度产生氧化应激等机制,对机体产生毒性效应,使亲代的怀孕分娩率下降、相关生殖细胞发生病理组织学改变和对子代产生遗传生殖毒性等,进而影响其生殖系统功能,损害机体的健康。

[关键词] 铀;生殖毒性;效应;机制;致畸;放射毒性;重金属毒性

[中图分类号] R818.74 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-09-11

Advances in reproductive toxicity of uranium and its mechanism

WANG Shuang, RAN Yong-hong, LI Juan, HAO Yu-hui (Institute of Compound Injury, College of Military Preventive Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective Uranium, as a heavy metal material, has been used in civil and military activities in China, but it has also caused environmental pollution and human injury. In order to understand and mitigate this injury, scholars studied the damage effect of uranium through building animal models, and found that when uranium enters the animal body, it will accumulate in the body and cause damage to the body, among which the main accumulation organs are kidneys, bones, reproductive organs and so on. Sensitive organs of the role of reproductive organs is uranium, which attracted the attention of the experts, and expand the uranium exposed reproductive toxicity research. They found that the degree of toxicity of uranium is related to the time, dose and mode of uranium exposure, under certain exposure conditions, by changing the sex hormone levels in vivo, the expression of genes or proteins related to the reproductive disorders and excessive produce the mechanism, such as oxidative stress on the toxicity effect, decrease of childbirth pregnant, related to germ cell pathological histology change, and produce genetic reproductive toxicity to the offspring etc., which affect the reproductive system function, damage the health of the body.

Keywords: uranium; reproductive toxicity; effect; mechanism; teratogenesis; radiotoxicity; heavy metal toxicity

铀(uranium,U)存在于自然界的土壤、地表水和岩石中,具有放射毒性和重金属毒性的双重作用,但在自然条件下,其危害主要在于后者。天然铀由放射性同位素^{234}U、^{235}U、^{238}U组成,经过提炼浓缩铀(^{235}U)之后,可使^{235}U的浓度由低于1%提高到2%~4%,而剩下的产物(^{235}U一般为0.2%~0.3%)即为贫铀(DU)[1]。因此,铀可分为三类即天然铀、浓缩铀和DU。DU可发射高线性能量转移的α、β粒子,放射强度约为天然铀的60%,有良好的穿透性、密度大、强度高、韧性好以及原料廉价,广泛用于辐射防护服及军事活动中(如作为装甲材料及弹药成分)[2]。然而,在铀的开发生产和使用过程中,放射性铀元素会不规范地释放到环境中,而铀的物理半衰期长(约4.49×10^9年),一旦污染,将长期存在于环境,污染土壤、地下水和动植物,然后经呼吸道、消化道或皮肤等进入体内,长期沉积分布在肾、骨骼、肝和生殖器官等组织器官,导致接触人员慢性沾染,对人体产生严重损害作用[3]。生殖器官作为铀进入体内产生作用的敏感器官,铀对其的毒性不容忽视,因而引起学者们的关注,对其效应展开了研究,并对其作用机制进行了一定的探索。本文就铀生殖毒性效应及作用机制目前的研究成果作一综述,并对今后的研究方向进行了展望,以期为今后的铀生殖毒性作用和机制研究提供参考依据。

1 铀引起的生殖毒性作用

1.1 DU的生殖毒性

在对DU的毒理学性质的研究中,发现DU是一种潜在的生殖危险物质,可能是致畸剂。且DU生殖

[基金项目] 国家自然科学基金(81741112,81472913);重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2016jcyjA0408)

[通信作者] 郝玉徽,E-mail:yuhui_hao@126.com

毒性的严重性取决于其剂量、持续时间和暴露途径。有学者对 DU 作用的不同对象(如大鼠或小鼠等),使用不同剂量,通过不同摄入途径(如口服、吸入或植入)等产生的生殖毒性展开了研究(表1)。

1.1.1 食入含 DU 饲料产生的生殖毒性 大鼠长期饲喂不同剂量的DU后产生的生殖毒性研究,对两

表1 DU 诱发生殖毒性的研究成果

给药对象	给药方式	暴露时间	暴露剂量	结果	研究者
雄大鼠	饮用含 DU 水	3 个月	10 mg/kg	睾丸中铀水平升高,谷胱甘肽(GSH)含量降低,妊娠率下降	Linares et al. (2005-2006)
			20 mg/kg	睾丸中铀水平升高,超氧化物歧化酶(SOD)活力上升,GSH 含量降低,妊娠率下降	
			40 mg/kg	睾丸中铀水平升高,SOD 活力上升,过氧化氢酶(CAT)、的活性降低,妊娠率下降	
雌小鼠	饮用含 DU 水	30 d	0.5 mg/L	大型初级卵泡和幼崽卵巢的原始卵泡数下降	Raymond-Whish et al. (2007)
			2.5 mg/L	大型初级卵泡数下降	
			12.5 mg/L	次级卵泡数增加	
			60 mg/L	幼崽卵巢的原始卵泡数下降,阴道开口加速,阴道细胞角质化加重	
雌小鼠	饮用含 DU 水	49 d	20 mg/L	子宫角的累积物增加,子宫角的重量和健康的卵母细胞减少,卵母细胞异常加重	Feugier et al. (2008)
			40 mg/L	健康卵母细胞减少,异常卵母细胞增加,分裂的卵母细胞增加	
雌小鼠	饮用含 DU 水	15 周	5 mg/L	F_1 的大型卵泡减少,次级卵泡的百分比增加	Arnault et al. (2008)
			50 mg/L	F_0 和 F_1 的大型卵泡减少,次级卵泡的百分比增加	
			400 mg/L	F_0 的大型卵泡减少	
雌小鼠	饮用含 DU 水	40 d	2.5 mg/kg	卵母细胞先天畸形,微核和裂解卵母细胞增加	Kundt et al. (2009)
			5 mg/kg	卵母细胞先天畸形,微核和裂解卵母细胞增加,分裂指数降低	
			10 mg/kg	卵母细胞先天畸形,微核和裂解卵母细胞增加,分裂指数降低	
雄大鼠	食入含 DU 饲料	4 个月	4 mg/kg	F_0 和 F_1 代睾丸中铀含量均增加;F_1 妊娠率、幼仔出生时的成活率等下降,T、FSH 增加、Na^+-K^+-ATP 酶活性上升	Hao et al. (2012)
			40 mg/kg	F_0 和 F_1 代睾丸中铀含量均增加;F_1 妊娠率、幼仔出生时的成活率等下降,T、LH 上升,FSH、LDH 下降	
雄大鼠	食入含 DU 饲料	14 个月	4 mg/kg	F_0 代精曲小管萎缩,管壁增厚呈空虚网状,生精细胞层次减少,间质细胞增生,但仍见有精子生成;F_1 代 5 个月时就有上述变化且更为严重	艾国平等 (2007)
			40 mg/kg	F_0 代精曲小管萎缩,管壁增厚呈空虚网状,生精细胞层次减少,间质细胞增生,但仍见有精子生成,精子呈异型性改变,细胞核浓缩深染;F_1 代 5 个月时就有上述变化且更为严重	
雄小鼠	吸入 DU 气溶胶	14 d	731.52 ± 35.99 ng/g	小鼠睾丸初级精母细胞染色体数目畸变率为 17.2%;精子 DNA 损伤	白杨等 (2003)
			877.83 ± 43.19 ng/g	小鼠睾丸初级精母细胞染色体数目畸变率为 27.2%;精子 DNA 损伤	
雄大鼠两代	植入 DU 片	120 d	12 颗(1×2 mm)	F_0 尿铀含量增加	Arfsten et al. (2009)
			20 颗(1×2 mm)	F_0 尿铀含量增加,精子速度增加	
雄大鼠	植入 DU 片	150 d	12 颗(1×2 mm)	尿铀含量增加	Arfsten et al. (2005)
			20 颗(1×2 mm)	尿铀含量增加,精子速度增加	
		出生至 90 d	12 颗(1×2 mm)	尿铀含量增加,首次配对率上升,存活幼仔数提高	
雄大鼠	植入 DU 片	3 个月	0.2 ± 0.02 g	T、LH、FSH 含量增加;间质细胞增生	冷言冰 (2008)
		6 个月		T、LH、FSH 含量增加;曲细精管内生精细胞层次减少,管腔壁有皱褶,间质细胞少,部分区域则表现为增生	
		12 个月		T、LH、FSH 含量增加;部分大鼠表现为曲细精管萎缩,部分表现为曲细精管肥大,间质细胞增生明显	
		18 个月		T、LH、FSH 含量增加;大部分曲细精管萎缩,未见有精子生成,间质增生	

代的组织器官损伤发现,F_0 代的中剂量组大鼠摄入 DU 14 个月后可见雄性的精曲小管萎缩,生精细胞层次减少,但仍见有精子生成;高剂量组可见到精子呈异型性改变,且随着摄入时间延长改变愈趋明显;F_1 代大鼠摄入 DU 5 个月后就有上述改变且更为严重,认为长期食入 DU 对大鼠雄性生殖系统造成永久性的损伤[4]。李蓉等[5]通过对两代生殖毒性研究发现,整体生殖毒性,F_0 代中剂量组受孕率降低,F_1 代大鼠的中、高剂量组受孕率显著降低,且高剂量组显著低于中剂量组;血清性激素[促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)和睾酮(T)]含量的变化,F_0代大鼠血清性激素含量较正常组增加,但 F_1 代除 T 升高外,其余性激素均下降;精子生成或能量代谢相关酶的活性,F_0 代高剂量组睾丸中乳酸脱氢酶(LDH)含量降低,F_1 代中、高剂量组琥珀酸脱氢酶(SDH)和 LDH 含量降低,结果显示长期食入 DU 对 F_0 代大鼠未见明显生殖毒性,但 F_1 代大鼠的生殖毒性效应显著增加。

1.1.2 饮用含 DU 水产生的生殖毒性 Legendre 等[6]发现,大鼠长期饮用不同浓度 DU 水,DU 120 mg/L 组睾丸和附睾中铀含量显著;组织形态上,与对照组比较, DU 组除基底层空泡数目减少外,睾丸组织无明显缺损;DU 120 mg/L 组显著提高大鼠 FSH 和 LH 水平,DU 40 mg/L 组血浆和睾丸中 T 水平降低,与既往研究结果不一致,可能是接触时间和剂量不同而导致[5-6]。

1.1.3 吸入 DU 后产生的生殖毒性 白杨等[7]评价吸入不同剂量的 DU 气溶胶对诱导小鼠生精细胞和精子的遗传损伤程度,发现吸入(731.52 ± 35.99)ng/g 和(877.83 ± 43.19)ng/g DU 组小鼠睾丸初级精母细胞染色体数目畸变率比对照组显著升高;精子染色质结构分析(SCSA)试验中,DU 组 SCSA 各变量平均值与对照组比较均有显著增高,结果显示吸入 DU 气溶胶可诱导小鼠生精细胞和精子损伤。

1.1.4 注射 DU 后产生的生殖毒性 陈如松等[8]对雄性小鼠腹腔注射硝酸铀酰,评价动物生殖力及生精细胞染色体畸变情况。交配后观察母鼠的怀孕率,发现母鼠在各剂量组间怀孕率不同,对照组最高,低剂量组次之,高剂量组为最低,但这种现象仅存在第一、三次交配后;雄性小鼠生精细胞的染色体畸变,皆可见到染色体单桥、双桥及断片。说明注射 DU 可降低小鼠的怀孕率,产生生殖毒性。

1.1.5 嵌入 DU 片后产生的生殖毒性 DU 弹丸和弹片造成的战斗伤害是可能的,从身体中取出嵌入的 DU 碎片十分困难,因为其在身体中的位置特殊且体积很小。以前研究表明,植入的 DU 会移动并转移到性腺,对精子和雄性生殖道产生毒性,并有可能干扰雄性生殖。因此,冷言冰等[9]发现植入 DU 片后,大鼠的 FSH、LH 和 T 含量在 DU 接触后第 3 个月均有不同程度的增高;睾丸组织间质细胞增生,后期出现曲细精管的萎缩。结果显示低剂量 DU 植入对大鼠睾丸具有损伤效应,并可引发生殖系统的功能紊乱。先前的一项研究发现植入的 DU 易位于胎盘和胎儿,提示 DU 有可能与生殖器官和发育中的胎儿发生相互作用[10]。Arfsten 等[11]的研究发现在大鼠体内植入多达20 颗直径为 1 mm × 2 mm 的 DU 颗粒,不会对雄性生殖、精子浓度或精子速度产生不良影响;同时一项流行病学研究报告对因 DU 碎片受伤的退伍军人进行研究,发现其血清性激素水平没有变化,可能与 DU 进入体内作用时间和 DU 剂量等有关[12]。

1.2 *天然铀及浓缩铀诱发的生殖毒性*

有研究表明天然铀在高剂量时产生生殖毒性和/或致畸[13-15]。Linares 等[16]发现长期暴露于 10 ~ 80 mg/kg铀几乎没有睾丸组织病理学异常,但受孕率和精子细胞数减少。Angenard 等[17]通过体外研究表明,人胚胎睾丸对低剂量铀的敏感性高于小鼠胚胎睾丸,而对接触铀作业的职业性工作人员的调查表明,铀可造成染色体畸变率和染色体互换增加,但没有明显生殖力下降。

朱寿彭等[18]用浓缩铀($^{235}UO_2F_2$)对雄小鼠睾丸注射,观察到精子畸形,主要呈现双头和无钩精子;精原细胞染色体畸变,以染色体断片为主,对初级精母细胞可产生染色体断片和易位;研究还发现雄鼠生殖细胞的显性致死突变效应,随着雄鼠内污染$^{235}UO_2F_2$ 剂量的增高,孕鼠着床后死亡率也随之增加,表现为活胎数下降和死胎数上升,即小鼠睾丸注射$^{235}UO_2F_2$ 能造成睾丸组织损伤,降低孕成功率。此外,Grignard 等[19]发现雄性大鼠通过饮用含浓缩铀的水暴露 9 个月后,T、StAR(类固醇合成急性调节蛋白)、芳香化酶、甾体生成抑制剂含量均升高。

2 铀引起生殖毒性作用的机制

具有放射毒性和重金属毒性双重特征的铀,其生殖毒害作用比较明确,但目前为止对其作用机制的研究仍不够深入,多采用动物实验对其毒性机理进行探索,具有一定的创新性和实用价值,对于铀造成的生殖毒性,可能与以下机制有关:①激素引起的生殖系统损伤;②细胞凋亡引起的生殖细胞死亡;③影响某些基因和蛋白的表达。

2.1 激素引起生殖系统功能紊乱

男性表型和成年期生殖功能的发育高度依赖于雄激素和雌激素,因此在雄性发育过程中性激素平衡失调可能影响生殖功能[20]。DU 暴露间接影响中枢神经系统,通过下丘脑-垂体-性腺轴内分泌调节的功能紊乱,导致性激素或促性腺激素分泌,使其中某些性激素、性激素抑制剂或其相关受体含量变化[14]。

2.2 活性氧引起细胞凋亡

睾丸凋亡有两条不同途径,即受体介导的 Fas/FasL 途径和线粒体介导的途径,对维持生殖细胞的数量起着重要的作用。而活性氧(ROS)能诱导线粒体凋亡途径和 Fas/FasL 凋亡信号转导途径激活[21]。因此,ROS 的含量也可间接反映铀所造成的生殖毒性。

2.3 影响某些基因和蛋白表达

StAR 是一类胆固醇转运蛋白,可作用于线粒体外膜,介导并促进类固醇的底物胆固醇经线粒体外膜转运至内膜,转移至内膜的胆固醇在 P450scc(细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶)的作用下,发生羟化和侧链裂解,生成孕烯醇酮,然后再逐渐转变为 T 和其他类固醇激素[22]。因此,DU 通过抑制 StAR、P450scc mRNA 的表达而影响胆固醇的转运,从而干扰 T 合成途径来抑制雄性的生殖作用[23]。诱导性一氧化氮合酶(iNOS) mRNA 的表达情况可以反映组织受损的程度,DU 能使大鼠睾丸 iNOS mRNA 表达水平升高,进而控制生殖毒性作用,但是 DU 剂量增高到一定程度则使 iNOS mRNA 表达水平降低,可能与高剂量 DU 的放射性效应有关[24]。DU 能提高次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)突变频率,发挥其毒性作用,然而评估 HPRT 突变频率的增加对人类健康的影响尚需进一步的跟踪和研究[25]。

3 总结与建议

关于铀产生的生殖毒性效应,目前通过动物实验的大致表现是:铀暴露可诱发精子畸变、数量减少,生精细胞凋亡,性激素水平变化等;铀能通过胎盘屏障进入胎儿体内,通过母体对子代产生毒性。铀的生殖毒性作用研究中得到如下结论:长期食入 DU 对大鼠雄性生殖系统造成损伤,对 F_1 代大鼠的生殖毒性效应强于 F_0 代;吸入 DU 气溶胶可诱导小鼠生精细胞和精子损伤;注射 DU 可降低小鼠的怀孕率,产生生殖毒性;植入的 DU 可向睾丸组织迁移对睾丸产生损伤效应,引发生殖系统的功能紊乱,最终可能干扰雄性生殖;天然铀在高剂量时产生生殖毒性和/或致畸,$^{235}UO_2F_2$ 能造成小鼠睾丸组织损伤,降低孕成功率。

引起上述生殖毒性效应的机制主要是接触铀可引起血清性激素水平和活性氧含量增加,导致睾丸组织细胞凋亡,造成生殖系统功能紊乱;抑制 StAR、P450scc mRNA 的表达,影响胆固醇的转运或使睾丸 iNOS mRNA 表达水平升高,进而调控生殖毒性作用,抑制雄性的生殖,此外还存在其他造成铀生殖毒性的机制有待研究。然而目前,铀生殖毒性研究存在建模难,研究资料少,研究成果不一等问题,要解决上述问题,需在今后的研究中尤为关注以下几个方面:①加强铀生殖毒性的研究。通过慢性暴露后的实验模型,主要研究的是铀对肾、骨和大脑的化学毒性效应。然而,从胚胎到成年(即终生)体内长期暴露铀对生殖功能的影响缺乏研究,且有关铀对生殖功能影响的数据尚不多见[26-28]。此外,目前研究成果大都是 DU 的生殖毒性的研究,关于浓缩铀生殖毒性的研究资料比较少,应特别加强。②重视铀放射毒性的研究。铀既有重金属毒性,又有放射毒性[29]。目前对铀的中毒机制研究多重视其重金属毒性,但也有证据表明其放射毒性也发挥着重要的作用。③寻找合适的铀生殖毒性防治药物。铀促排药物的研究是铀中毒治疗研究最主要的方向[1]。现有铀促排药物或多或少都有其一定的局限性,且目前研究的铀促排化合物多是针对急性铀中毒而设计的螯合剂[30]。因此我们需继续探讨铀生殖毒性机制,以期研究出高效、专一且对人体少害的药物。④加强流行病学研究,筛选出生物标志物。虽然目前有一些关于铀生殖毒性的流行病学调查,但主要是针对退伍老兵和接触铀作业的工作人员进行的跟踪随访,而且与前人研究结果存在不一致性,存在样本量少且不具代表性等缺点[31-32]。因此目前亟需进行大量的铀生殖毒性流行病学追踪调查,以推进下一步的研究,获得更加全面的数据,为揭示铀生殖毒性作用机制和未来筛选理想的生物标志物奠定基础。

[参考文献]

[1] 郝玉徽,刘 聪,粟永萍,等. 铀的急性肾毒性及其救治方法研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志,2013,33(2):207-211. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2013.02.026.

[2] Priest ND. Toxicity of depleted uranium[J]. Lancet, 2001, 357(9252): 244-246. doi:10.1016/s0140-6736(00)03605-9.

[3] Hindi R, Brugge D, Panikkar B. Teratogenicity of depleted uranium aerosols: a review from an epidemiological perspective[J]. Environ Health, 2005, 4: 17. doi:10.1186/1476-069X-4-17.

[4] 艾国平,李 蓉,肖桃元,等. 大鼠长期摄入贫铀后的病理形态学特点观察[J]. 解放军医学杂志,2007,32(10):1036-1039. doi:10.3321/j.issn:0577-7402.2007.10.011.

[5] 李 蓉,粟永萍,徐 辉,等. 大鼠长期摄入贫铀污染食物后的生殖遗传毒性、靶器官损伤研究[J]. 生物物理学报,2009,25(S1):462.

[6] Legendre A, Elie C, Ramambason C, et al. Endocrine effects of lifelong exposure to low-dose depleted uranium on testicular functions in adult rat[J]. Toxicology, 2016, 368 - 369: 58 - 68. doi:10.1016/j.tox.2016.08.014.

[7] 白 杨,刘晋祎,曹 佳,等.贫铀对小鼠睾丸生精细胞和精子遗传损伤的初步研究[J].第三军医大学学报,2003,25(19):1722 - 1724. doi:10.3321/j.issn:1000 - 5404.2003.19.011.

[8] 陈如松,国爱英,赵永昌,等.慢性铀中毒对小鼠生殖力及生精细胞染色体畸变的影响[J].核防护,1976(3):91 - 98.

[9] 冷言冰.贫铀长期植入对大鼠生殖系统损伤效应的研究[J].现代预防医学,2008,35(9):1618 - 1620. doi:10.3969/j.issn.1003 - 8507.2008.09.007.

[10] Mc Clain DE, Benson KA, Dalton TK, et al. Health effects of embedded depleted uranium [J]. Military Medicine, 2002, 167(Suppl 1): 117 - 119.

[11] Arfsten DP, Still KR, Wilfong ER, et al. Two-generation reproductive toxicity study of implanted depleted uranium (DU) in CD rats[J]. J Toxicol Environ Health Part A, 2009, 72(6): 410 - 427. doi:10.1080/15287390802647344.

[12] Squibb KS, McDiarmid MA. Depleted uranium exposure and health effects in Gulf War veterans[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006, 361(1468): 639 - 648. doi:10.1098/rstb.2006.1823.

[13] Mitchell SE, Caldwell CA, Gonzales G, et al. Effects of depleted uranium on survival, growth, and metamorphosis in the African clawed frog (Xenopus laevis)[J]. J Toxicol Environ Health Part A, 2005, 68(11 - 12):951 - 965. doi:10.1080/15287390590912595.

[14] Domingo JL. Reproductive and developmental toxicity of natural and depleted uranium:a review[J]. Reprod Toxicol, 2001, 15(6):603 - 609. doi:10.1016/s0890 - 6238(01)00181 - 2.

[15] Arfsten DP, Still KR, Ritchie GD. A review of the effects of uranium and depleted uranium exposure on reproduction and fetal development[J]. Toxicol Ind Health, 2001, 17(5 - 10): 180 - 191. doi:10.1191/0748233701th111oa.

[16] Linares V, Albina ML, Bellés M, et al. Combined action of uranium and stress in the rat. II. Effects on male reproduction[J]. Toxicol Lett, 2005, 158(3): 186 - 195. doi:10.1016/j.toxlet.2005.03.015.

[17] Angenard G, Muczynski V, Coffigny H, et al. In vitro effects of Uranium on human fetal germ cells[J]. Reprod Toxicol, 2011, 31(4): 470 - 476. doi:10.1016/j.reprotox.2010.12.058.

[18] 朱寿彭,胡启跃,伦明跃. 浓缩铀诱发生殖毒性研究[J]. 中华预防医学杂志,1994,28(4):219 - 222. doi:10.3760/j:issn:0253 - 9624.1994.04.020.

[19] Grignard E, Gueguen Y, Grison S, et al. Contamination with depleted or enriched uranium differently affects steroidogenesis metabolism in rat[J]. Int J Toxicol, 2008, 27(4): 323 - 328. doi:10.1080/10915810802367057.

[20] Carreau S, de Vienne C, Galeraud-Denis I. Aromatase and estrogens in man reproduction: a review and latest advances[J]. Adv Med Sci, 2008, 53(2): 139 - 144. doi:10.2478/v10039 - 008 - 0022 - z.

[21] Chandra J, Samali A, Orrenius S. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2000, 29(3 - 4): 323 - 333. doi:10.1016/s0891 - 5849(00)00302 - 6.

[22] 张慧锋. 细胞色素 P450 的研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2005,6(3):174 - 177. doi:10.3969/j.issn.1673 - 2995.2005.03.024.

[23] 程天民,粟永萍,徐 辉,等. 大鼠长期摄入贫铀对睾酮合成及 StAR、P450scc 基因表达的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志,2009,29(1):13 - 16. doi:10.3760/cma.j.issn.0254 - 5098.2009.01.004.

[24] 李积胜,张 珩,王华仁. 贫铀对大鼠睾丸诱导型一氧化氮合酶基因表达的影响[J]. 中华男科学杂志,2005,11(9):655 - 657. doi:10.3969/j.issn.1009 - 3591.2005.09.004.

[25] McDiarmid MA, Engelhardt S, Oliver M, et al. Health effects of depleted uranium on exposed Gulf War veterans:a 10-year follow-up[J]. J Toxicol Environ Health Part A, 2004, 67(4): 277 - 296. doi:10.1080/15287390490273541.

[26] Poisson C, Stefani J, Manens L, et al. Chronic uranium exposure dose-dependently induces glutathione in rats without any nephrotoxicity[J]. Free Radic Res, 2014, 48(10): 1218 - 1231. doi:10.3109/10715762.2014.945441.

[27] Wade-Gueye NM, Delissen O, Gourmelon P, et al. Chronic exposure to natural uranium via drinking water affects bone in growing rats[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(7): 1121 - 1127. doi:10.1016/j.bbagen.2012.04.019.

[28] Dinocourt C, Legrand M, Dublineau I, et al. The neurotoxicology of uranium[J]. Toxicology, 2015, 337: 58 - 71. doi:10.1016/j.tox.2015.08.004.

[29] Sztajnkrycer MD, Otten EJ. Chemical and radiological toxicity of depleted uranium[J]. Mil Med, 2004, 169(3): 212 - 216. doi:10.7205/milmed.169.3.212.

[30] 张晓菲,赵长琦,刘丽宏. 贫铀的危害及铀促排剂的研究进展[J]. 北京师范大学学报,2010,46(4):517 - 521.

[31] McDiarmid MA, Engelhardt SM, Dorsey CD, et al. Longitudinal health surveillance in a cohort of Gulf War veterans 18 years after first exposure to depleted uranium[J]. J Toxicol Environ Health Part A, 2011, 74(10): 678 - 691. doi:10.1080/15287394.2011.539138.

[32] McDiarmid MA, Engelhardt SM, Dorsey CD, et al. Surveillance results of depleted uranium-exposed Gulf War I veterans: sixteen years of follow-up[J]. J Toxicol Environ Health Part A, 2009, 72(1):14 - 29. doi:10.1080/15287390802445400.

(编辑:陈庆利)