

文章编号: 1001-5914(2005)06-0494-04

环境中内分泌干扰物的作用机制

伍吉云¹, 万祎², 胡建英²

摘要: 随着对环境激素问题的关注, 对环境残留化合物的荷尔蒙效应研究已成为一个关系到人类今后生存与繁衍的热点问题。该文从内源性激素的生理学机制出发对当前环境内分泌干扰物的机制研究作了较系统综述。内容不仅阐述了已知的受体介导影响途径, 还讨论了环境激素通过破坏内源性激素及其受体的生成和代谢而产生内分泌干扰作用的非受体介导途径, 以及污染物对神经系统、免疫系统和内分泌系统的综合效应。同时, 该文提出了以环境激素作用机制为基础, 为进一步开发和发展新的生物筛选方法提供技术路线。

关键词: 激素; 内分泌系统; 雌激素类

中图分类号: R994.6

文献标识码: A

The Action Mechanism of Environmental Endocrine Disruptors WU Ji-yun, WAN Yi, HU Jian-ying. *Department of Physiology, Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi 343000, China*

Abstract: Research on effects of environmental endocrine disrupting chemicals (EDCs) is an important field in environmental science. The research progress on mechanism of EDCs in environment was present in this paper. Not only the action mechanism of EDCs mediated via receptor was expatiated, but also the interference influencing the synthesis and metabolism of endogenous hormone and the effects of EDCs on neural and immune system were discussed in this paper. This paper will conduce to the further studies on the mechanism of EDCs and the development of screening method for new EDCs.

Key words: Hormone; Endocrine system; Estrogens

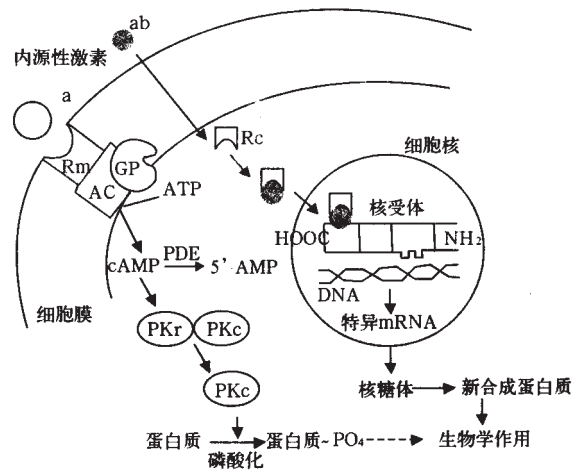
随着人类文明进入工业时代, 大量的化学物质给人们的生活提供了巨大的便利。但是, 由于化学品的使用导致的内分泌系统异常现象越来越引起了人们的重视。研究表明, 受影响的鱼类会出现生殖器官自始至终无法发育成熟, 雌雄同体率增加, 雄性退化及种群退化等现象^[1,2]。人类在某些化学品的暴露中会出现乳腺癌、人类隐睾症、子宫内腺异位、两性人、尿道下裂、发育不全等疾病发病率的提高, 以及男性生殖能力下降、女性青春期提前、青少年发育早熟和男性女性化等现象^[3,4]。而这些人工合成的化学品都是具有生物体内源性激素的生物效应, 能够通过模拟或抑制内源性激素, 影响激素受体家族, 干扰内源性激素的产生, 进而改变内分泌与生殖系统的正常功能。美国环境保护组织下属的内分泌干扰物筛选测试咨询委员会将这些可以通过干扰激素功能, 从而引起个体或人群可逆性或不可逆性生物学效应的环境合成物称之为环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disruptors)^[5]。

目前, 世界上生产和使用的化学物质有 8 万多种, 体外生物监测方法作为快速灵敏的筛选方法已经被成功地应用于这些物质的筛选^[6]。由于这些方法是建立在已知污染物作用机制基础上, 特别是依据受体作用机制建立的, 因此一些受体介导作用以外的内分泌干扰作用物质往往被遗漏。笔者在阐述内分泌系统的生理学机制的基础上讨论内分泌干扰物对内分泌系统的干扰机制, 为进一步开发和发展新的生物筛选方法提供技术路线。

1 环境内分泌干扰物质的作用机制

人体和大多数哺乳动物体内的内源性激素由内分泌系统产

生, 并与人类的生殖、骨骼和大脑的发育、生物效应的调控及稳态的维持等密切相关。内源性激素主要分为含氮激素和类固醇激素。含氮激素作为第一信使特异性地与靶细胞膜上相应的受体结合, 随即激活膜上的腺苷酸环化酶系统, 在细胞内产生 cAMP 作为第二信使, 从而调控细胞的生理活动。类固醇激素能直接透过靶细胞膜, 与细胞内的受体 (胞浆受体、核受体) 结合并使之活化, 进而调节基因表达, 引起相应的生物学效应 (图 1)^[7]。关于内源性激素的作用机制, 目前为学术界所普遍接受的是受体介导理论。当机体需要时, 内源性激素便由内分泌细胞释放出来随血液运送到靶细胞。环境激素能参与或影响上述内源性激素信号转导过程, 扰乱生物机体正常激素的作用, 进而导致各种病变。



a—含氮激素 (第二信使学说); ab—类固醇激素 (基因调节学说); Rm—细胞膜受体; Rc—胞浆受体; GP—G 蛋白; AC—腺苷酸环化酶; cAMP—环-磷酸腺苷; PDE—磷酸二酯酶; PKr—蛋白激酶调节亚单位; PKc—蛋白激酶催化亚单位; ATP—三磷酸腺苷

图 1 内源性激素作用机制

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20377002)

作者单位: 1. 井冈山学院生理教研室 (江西吉安 343000); 2. 北京大学环境学院 (北京 100871)

作者简介: 伍吉云 (1954-), 女, 副教授, 从事生理学研究。

通讯作者: 胡建英, TEL: (010) 62765520, E-mail: hujy@bjhu.cn

环境激素种类众多,彼此之间的结构差异也很大,但对于内分泌的干扰作用在细胞水平上主要通过 4 种途径:模仿内源性激素;拮抗内源性激素;破坏内源性激素受体的生成和代谢;破坏内源性激素的生成和代谢^[8]。目前,有关环境激素对于动物和人类内分泌系统的影响机制可以分为以下 3 类,各类作用机制都是内分泌干扰物质生物检测方法的理论基础。

1.1 受体介导反应

环境激素能通过模拟和拮抗内源性激素,介入内源性激素的介导反应,从而影响生物体的内分泌系统。对于不同种类的内源性激素,通过受体介导的作用机制是一致的。研究表明,当内源性激素受体同结构与内源性激素相似的环境化学物质结合时,就会产生两种迥然相异的效果,一种是使内源性激素作用受到强化并超过正常范围,从而表现为内源性激素亢进效应;另一种则是阻断内源性激素与受体的结合,表现为内源性激素拮抗效应。但由于各种激素功能不同,影响后产生的表达亦不同。现在大量报道的受环境激素影响的内源性激素受体主要包括雌性激素受体、雄性激素受体、甲状腺激素受体和细胞膜激素受体等。

雌激素是一种重要的类固醇激素,主要通过对其基因表达的调控(图 1,基因调节学说)而对机体产生重要的生物学效应。当环境激素与雌激素受体结合时,表现为雌激素亢进效应的物质有 4-壬基酚、杀虫剂十氯酮^[9],表现为雌激素拮抗效应的物质有某些 DDTs^[10]、多氯联苯(PCBs)^[11]、二噁英类物质^[12]等。同时,环境激素也能抑制内源性雌激素与雌激素受体结合从而达到内分泌干扰作用,如阿特拉津^[13]、邻苯二甲酸酯等^[14]。

雄激素与雌激素同属性激素,环境污染物还能通过相同途径作用于雄激素受体。例如:杀虫剂十氯酮能与雄激素受体结合;杀虫剂杀螟松是雄激素受体拮抗剂;阿特拉津和滴滴涕类物质阻止睾丸激素与雄激素受体结合;杀虫剂 Vinclozolin 能竞争性地与雄激素受体结合,继而阻止雄激素受体与 DNA 结合并改变内源性雄激素的基因表达^[9]。

甲状腺激素属于含氮激素,但其受体定位于细胞核,可通过基因表达的调控(图 1,基因调节学说)、线粒体的生物氧化作用以及膜的转运功能等作用机制,维持正常的生长和发育,特别是对骨和脑的发育尤为重要^[7]。研究表明,PCBs 与甲状腺激素结构相似,能根据剂量、同系物结构以及生物种的不同对甲状腺激素的生物效应表现出亢进或拮抗作用。如果这些干扰作用发生在生物体脑发育的关键时期,将造成体内的甲状腺激素浓度不当而导致永久性的脑发育障碍^[15]。另外,环境激素还可以同一些存在于细胞膜的蛋白质、肽类激素受体相结合,影响 cAMP 信号转导通路的正常运行(图 1,第二信使学说),进而影响人体或动植物的正常生理活动。

依照上述受体介导原理建立的生物体外测定法能直观、灵敏、快速简便地对环境中化学物质的内分泌干扰活性进行大规模筛检,已经成为国内外应用和研究的热点。如:将雌激素受体基因克隆到酵母中,待测物质在酵母培养中和受体结合,并在细胞内由发现基因传达情报,最后通过测定酶的诱导活性或细胞繁殖等与雌激素作用的信号测定化学品的雌激素效应^[16];利用雄鼠生殖组织的雄激素受体,在无细胞系中测定相对于睾酮等络合体待测物质的竞争、阻碍、协同等结合作用,从而求出其结合能^[17];利用芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)介导途径监测二噁英类化学物质毒性作用^[18];以及细胞培养 T-screen 方法能特异地检测对甲状腺激素受体(T3R)具有干扰作用的污

染物^[19]。所以,受体介导反应机制已经成为筛选和检测环境中具有内分泌干扰活性化学物质最为广泛和直接的生物监测方法。

1.2 非受体介导反应

除了受体介导反应模式之外,环境内分泌干扰物还能通过破坏内源性激素及其受体的生成和代谢等等,干扰动物和人类正常的内分泌活动。目前,大多数研究主要利用受体介导反应来检测环境中内分泌干扰物的活性,而对于非受体介导反应的机制研究较少,以下是环境激素如何影响内源性激素的合成、代谢及运输等的例子,借以说明非受体介导反应途径的影响作用。

1.2.1 睾酮的合成 睾酮对于雄性个体出现雄性发育特征起着非常关键的作用。研究表明,暴露于某些邻苯二甲酸酯(DBP 和 DEHP)的胎儿体内的睾酮浓度会减少 60%~85%,继而引起胎儿发育出现一系列不正常,如肛门与生殖器距离变短、尿道下裂和隐睾等现象。睾酮的合成途径如图 2 所示^[20],胆固醇是合成睾酮的原料。在睾丸间质细胞的线粒体内,胆固醇经羟化、侧链裂解形成孕烯醇酮,再进入滑面内质网经 17-羟化并脱去侧链,形成脱氢异雄酮,并进一步转变为睾酮。研究表明,某些邻苯二甲酸酯能抑制睾酮合成中所需关键酶的表达,如图 2 中所示的清道夫受体 B1(SR-B1)、类固醇激素合成急性调控蛋白(StAR)、细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶(P450_{scc})、3β-羟固醇脱氢酶(3β-HSD)和细胞色素 P450c17 羟化酶(P450c17),从而降低了胎儿体内睾酮的浓度,影响胎儿正常的性特征发育^[21]。

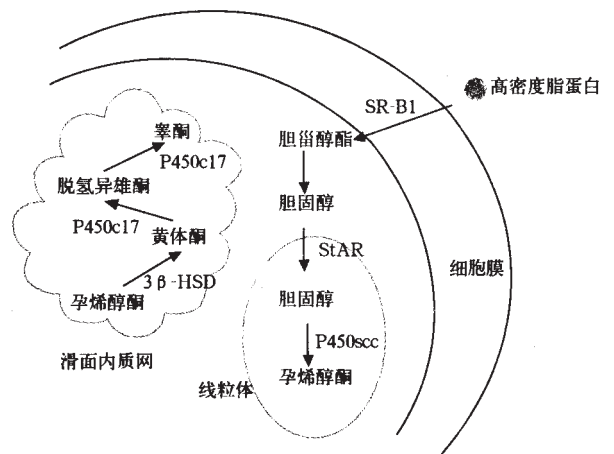


图 2 小鼠睾丸细胞中睾酮的合成^[20]

1.2.2 雌二醇的代谢 生物体内雌二醇的浓度主要由生物平衡反馈控制,对雌二醇具有代谢作用的酶有 P450 芳香化酶、葡萄糖醛酸化酶、甲基化酶和磺基转移酶(SULTs)等等。其中,磺基转移酶对雌二醇的生物活性的调节起了关键作用。雌二醇通过磺基转移酶作用和 1 个磺基结合形成硫酸盐,失去了原有的生物活性,然后随尿、粪排出体外。在这个平衡体系中,失活后的雌二醇浓度一般是雌二醇浓度的 10~30 倍^[22]。研究表明,短链烷基苯酚(C<8)能与某些磺基转移酶结合,长链烷基苯酚(C>8)能抑制磺基转移酶的活性,多卤芳香化合物(PHAHs)的生物代谢产物 PHAH-OH 也能抑制磺基转移酶的活性。上述干扰作用均延长了雌二醇在生物体内的半衰期,而过长时间的雌二醇暴露很容易导致乳腺癌的发生^[23,24]。

环境激素除了影响内源性激素的合成和代谢,也可能对内源性激素的运输起作用。由于内源性激素必须与血浆蛋白结合后才能运输抵达靶细胞发挥作用,环境激素可能与这些蛋白直

接发生作用而阻碍正常激素的运输。如:PCBs 与运输甲状腺激素的血浆蛋白(transthyretin, thyroid-binding globulin)结合,影响甲状腺激素的运输^[15]。

现阶段,利用非受体机制进行化学物质内分泌活性的检测非常少,但是非受体机制影响内分泌系统的作用是不能忽视的。例如:雌激素受体生物检测结果表明,无雌激素活性的物质很有可能通过抑制磺基转移酶的活性从而具有雌激素效应^[21]。因此,利用分子生物学和基因工程技术对影响内源性激素合成、代谢和运输的一些关键酶的表达定量描述可以建立起灵敏的监测方法。目前,已有一些研究利用参与激素合成、代谢以及运输的酶来检测化学物质的内分泌干扰活性,如正在开发的检测甲状腺激素干扰效应的方法正是利用了污染物能与运输甲状腺激素的血浆蛋白结合的原理^[15]。

1.3 影响内分泌系统与神经系统、免疫系统的综合效应

内分泌系统、神经系统、免疫系统是 3 个相互独立而又相互作用的体系,3 个系统通过共用的细胞因子、激素及其受体构成复杂的网络关系和相互调节作用,使机体在不同条件下维持稳态^[25]。一方面,环境激素进入人体或动物体内之后,如果通过模拟和拮抗内源性激素,介入内源性激素的介导反应,对内分泌系统具有扰乱作用,就会影响到免疫系统与神经系统;另一方面,当免疫系统与神经系统受到环境化学物质的直接影响时,又会促使内分泌系统发育异常。这一系列连锁影响使人或动物行为上产生不正常现象,包括繁殖行为、化学感知行为、种群行为、活动和反应能力以及认知行为等。近来,生态毒理学家已经开始将这种异常的行为作为研究终点,代替传统的毒性实验来研究环境激素对野生生物的影响。

已有的调查表明^[26],某些环境激素会导致两栖类动物对一些寄生类疾病的免疫能力下降;暴露过甲氧 DDT 或邻苯二甲酸酯的雄性小鼠在发情期对雌性小鼠没有任何繁殖行为和欲望;雄性大西洋大麻哈鱼在低浓度氯氰菊酯(cypermethrin)环境中,对雌性鱼排卵期排出信息素的嗅觉反应能力大大下降;接受过低剂量 DDT 和甲氧 DDT 暴露的胎鼠,会影响该小鼠成年后用体味给自己领地做记号的能力;由于外源性雌激素的影响,原本非常具有攻击性的雄性棘鱼变得非常温顺;由于杀毒剂西维因的影响,蝌蚪的反应和游泳能力大大降低;接受过 PCBs 暴露的猴和人类新生儿的的学习、注意力以及记忆能力都会受到削弱。

以上的调查结果显示,环境激素能影响多种脊椎动物的各种行为。一些科学家由此建议将行为作为一个评价指标有可能比传统的生物标记物或者受体水平上的生物检测方法更有效,因为行为测定方法成本低、不具有伤害性,并且是生物生理发育的整体终端反应,比一个或几个化学生理指标更全面。一些研究表明,行为测定的灵敏度也远高于一般监测方法,例如,在低浓度环境激素的环境中,鱼的游泳能力就能明显减弱,而此时其他生化指标没有任何明显变化;蝶螺的群居信息传递能力对环境激素浓度非常敏感,在极低浓度下就能产生异常^[26]。因此,行为研究学家和毒理学家合作从行为上研究内分泌干扰物质的毒理效应将是今后生态毒理学的新的方向。

2 结论与展望

从以上讨论中可以看出,环境内分泌干扰物能通过各种途径影响正常的内分泌系统信号转导,从而导致生物体机体本身内环境的稳态被打乱,产生一系列异常现象,而上述机制正是检

测污染物内分泌作用的基础。值得重视的是,通过机制研究毒性的同时也不能忽视暴露阶段对生物体的影响,如某些邻苯二甲酸酯对睾酮合成中所需关键酶的抑制作用随着邻苯二甲酸酯浓度的降低会逐渐减轻,但是如果生物体暴露在发育关键时期,则该作用将不可逆地直接导致生物体成年后发生尿道下裂和隐睾症等不正常现象^[21]。

目前,环境内分泌干扰物质的野外调查面临的重大难题就是不能直接将野外发现的生物不正常现象归因于某个或某些污染物影响。所以,如何从污染物作用机制出发,研究高灵敏度、专一性强的生物检测方法,开发分子水平上的生物标记物以及利用动物的行为指标监测环境激素的效应将成为以后研究的重点。

参考文献:

- [1] Harries JE, Sheahan DA, Jobling S, et al. A survey of estrogenic activity in United Kingdom inland waters [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 1996, 15:1993-2002.
- [2] Jobling S, Sheahan D, Osborne JA, et al. Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic chemicals [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 1996, 15:194-202.
- [3] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years [J]. *British Medical Journal*, 1992, 305: 609-613.
- [4] IEH. *Environmental estrogens: consequences to human health and wildlife* [R]. Leicester: University of Leicester, 1995.
- [5] US EPA. *Endocrine disruptor screening and testing advisory committee (EDSTAC) final report* [R]. Washington, DC: US Environment protection Agency, 1998.
- [6] 周启星,孔繁翔,朱琳. *生态毒理学* [M]. 北京:科学出版社,2004. 269-270.
- [7] 姚泰. *生理学* [M]. 北京:人民卫生出版社,2001.370-374.
- [8] Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health [J]. *British Medical Journal*, 2004, 328:447-451.
- [9] Sarah MZ, Dustin JP. Abnormal behaviours induced by chemical pollution: a review of the evidence and new challenges [J]. *Animal Behaviour*, 2004, 68:649-664.
- [10] Kelce WR, Stone CR, Laws SC, et al. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist [J]. *Nature*, 1995, 375: 581-585.
- [11] Cheek AO, Kow K, Chen J, et al. Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor, transthyretin, and thyroid-binding globulin [J]. *Environ Health Perspect*, 1999, 107: 273-278.
- [12] Klinge CM, Bowers JL, Kulakosky PC, et al. The aryl hydrocarbon receptor (AHR)/AHR nuclear translocator (ARNT) heterodimer interacts with naturally occurring estrogen response elements [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1999, 157: 105-119.
- [13] Danzo BJ. Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins [J]. *Environ Health Perspect*, 1997, 105: 294-301.
- [14] Moore RW, Rudy TA, Lin TM, et al. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate [J]. *Environ Health Perspect*, 2001, 109: 229-237.
- [15] Porterfield SP, Hendry LB. Impact of PCBs on thyroid hormone directed brain development [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 1998, 14:103-120.
- [16] 胡建英,谢国红. 酵母双杂交系统测定抗雌激素物质 [J]. *北京大学学报(自然科学版)*, 2003, 39(4):449-453.
- [17] Lee HJ, Lee YS, Kwon HB, et al. Novel yeast bioassay system for detection of androgenic and antiandrogenic compounds [J]. *Toxicology in Vitro*, 2003, 17: 237-244.

文章编号: 1001-5914(2005)06-0497-03

抑制消减杂交技术研究进展及其在环境医学上的应用

肖忠海, 洪欣, 尹昭云

摘要:抑制消减杂交技术(suppression subtractive hybridization, SSH)是基因克隆的新方法,具有简便易行、特异性高、背景低、重复性好、能分离出丰度较低的特异性片段等特点。该文主要介绍 SSH 的技术要点和该技术研究进展等及其在研究辐射、热、低氧、寒冷等环境因素对细胞基因表达水平影响中的应用。

关键词:基因;抑制消减杂交技术;克隆

中图分类号:R994.6

文献标识码:A

Improvement of Suppression Subtractive Hybridization and Applications on Environmental Medicine XIAO Zhong-hai, HONG Xin, YIN Zhao-yun. *The Institute of Hygiene and Environmental Medicine, PLA, Tianjin 300050, China*

Abstract: Suppression subtractive hybridization(SSH) is a good and highly effective method for gene cloning, which possesses some character, such as convenient operation, high specificity, low background, good replication etc, and it can separate lower specific fragment. This article principally introduced its main technical points, strength and shortcomings and improvement of SSH, and also reviewed its applications in detecting the effects of radiation, heat, hypoxia, coldness and other environmental factors on gene expression.

Key words: Genes; Suppression subtractive hybridization; Cloning

基因表达是调节细胞生物学行为的核心,其表达水平的变化驱动着生物体内主要生物过程。因此,研究不同细胞、同一细胞的不同分化阶段或同一细胞受到不同外界刺激时(如:辐射、热、低氧、寒冷)基因表达上的差异,有助于了解基因和蛋白质的功能,为分析生命活动过程提供重要信息。目前,筛选差异表达基因的方法主要有:mRNA 差异显示(DDRT-PCR),代表性差异分析(RDA),cDNA 微阵列(microarray),抑制消减杂交(SSH),RNA 任意引物 PCR(RAP-PCR),差异消减展示(DSD),交互式差减差异 RNA 显示(RSDD),基因表达系列分析(SAGE),综合基因鉴定分析(IPGI)等。相比较而言,SSH 具有简便易行、特异性高、背景低、重复性好、能分离出丰度较低的特异性片段等特点,是目前筛选差异表达基因较好的方法,近年来,得到广泛的应用。现就此技术研究进展及其在研究辐射、热、低氧、寒冷等环境因素对细胞基因表达水平影响中的应用作一综述。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30170354)

作者单位:军事医学科学院卫生学环境医学研究所(天津 300050)

作者简介:肖忠海(1977-),男,助理实验员,从事高原医学研究。

通讯作者:洪欣,E-mail: sinnhong@163.com

1 SSH 技术要点及其研究进展

1.1 SSH 技术要点

SSH 技术是 1996 年由 Diatchenko 等^[1]首先建立,是抑制性 PCR 与消减杂交技术相结合分离差异基因更简单、更快速的方法。它运用了杂交二级动力学原理,使得原来在丰度上有差别的单链 DNA 相对含量达到基本一致,使具有差别表达的 cDNA 检出率得以提高,保证了某些低丰度表达的 cDNA 可望被检出。美国的 Wan 等^[2]对 SSH 的动力学特征的数理计算及实验研究表明,要使 SSH 有效地扩增差异表达基因,必须符合 2 个条件:(1)在 tester 中差异表达基因所占的百分比必须超过 0.01%;(2)差异表达的 DNA 量超过正常表达的 5 倍以上,即差异表达基因在 tester 中的量最少是 driver 中的 5 倍以上。SSH 技术具有敏感性高、特异性高(真阳性率有时高达 94%^[3])、效率高、背景低、重复性好、操作简便等特点。另外,差减 cDNA 群体既能用作杂交筛选的探针,又能用来建库,用途非常灵活。

1.2 SSH 技术研究进展

1.2.1 mRNA 提取、接头连接、杂交时间和 PCR 参数改进 Xiao 等^[4]在反复实验的基础上,对常规 SSH 方法也进行了相应的改进:(1)mRNA 提取:采用直接从培养的细胞中提取 mRNA

[18] 王伟,胡建英,顾炜旻,等. 化学物质的 Ah 受体效应重组基因酵母检测法的优化[J]. 环境科学,2004,25(4):155-158.

[19] Gutleb AC, Meerts IAM, Bergsma JH, et al. T-Screen as a tool to identify thyroid hormone receptor active compounds[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2005, 19:231-238.

[20] Thompson CJ, Ross SM, Gaido KW. Di (n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism[J]. Endocrinology, 2004, 145:1227-1237.

[21] Fisher JS. Are all EDC effects mediated via steroid hormone receptors [J]. Toxicology, 2004, 205:33-41.

[22] Harris RM, Waring RH, Kirk CJ, et al. Sulfation of 'estrogenic' alkylphenols and 17 β -estradiol by human platelet phenol sulfotransferases[J]. J Biol Chem, 2000, 275: 159-166.

[23] Kirk CJ, Bottomley L, Minican N, et al. Environmental endocrine disruptors dysregulate estrogen metabolism and E α 1 homeostasis in

fish and mammals via receptor-independent mechanisms [J]. Comp Biochem Physiol, 2003, 135: 1-8.

[24] Kester MHA, Bulduk S, van Toor H, et al. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated metabolites of polyhalogenated aromatic hydrocarbons reveals alternative mechanism for estrogenic activity of endocrine disruptors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87: 1142-1150.

[25] Jiang CL, Lu CL, Liu XY. Multiple actions of cytokines on the CNS[J]. Trends in Neurosciences, 1995, 18:296-296.

[26] Ethan DC, Alison MB, Kate RL. The role of animal behaviour in the study of endocrine-disrupting chemicals[J]. Animal Behaviour, 2004, 68:665-676.

(收稿日期:2005-03-28)

(本文编辑:杜宇欣)