

邻苯二甲酸丁基苄酯的生殖毒性及其作用机制

李文兰¹, 季宇彬², 杨玉楠³, 杨波²

(1. 哈尔滨工业大学市政环境工程学院, 哈尔滨 150090; 2. 哈尔滨商业大学博士后工作站, 哈尔滨 150076; 3. 北京航空航天大学环境工程系, 北京 100083)

摘要:为评价邻苯二甲酸丁基苄酯在体内的慢性毒性, 以 1000 mg/kg、500 mg/kg、250 mg/kg 剂量连续染毒大鼠 6 周、20 周。结果表明: 邻苯二甲酸丁基苄酯能引起雄鼠睾丸 ($p < 0.01$)、附睾和前列腺重量的减少 ($p < 0.05$) 和肝脏肿大 ($p < 0.01$), 改变睾丸 ($p < 0.01$)、前列腺 ($p < 0.05$)、肝脏 ($p < 0.01$) 的组织病理学, 尤其引起睾丸曲细精管萎缩、变性, 各级生精细胞减少, 生精上皮内生精细胞和 Sertoli 细胞结构明显紊乱, 细胞间连接结构消失。降低血清中 γ -Gt ($p < 0.01$)、ALP ($p < 0.05$) 活性、睾酮水平 ($p < 0.01$), 增加 LDH 活性 ($p < 0.01$) 和 FSH 水平 ($p < 0.01$), 呈一定的量-效和时-效关系。结合组织病理和性激素及酶活性的改变, 揭示该化合物睾丸毒性的靶细胞是支持细胞, 其次是生精细胞, 作用的靶点是细胞内的线粒体。邻苯二甲酸丁基苄酯对雌鼠的损害只引起子宫的增大和轻微炎症表现及血清 ALP 酶活性的降低 ($p < 0.05$)。充分说明了邻苯二甲酸丁基苄酯对动物的干扰有明显的性别差异, 对雄性的危害要远远大于对雌性的损害。

关键词:环境激素; 邻苯二甲酸丁基苄酯; 生殖毒性; 性别差异

中图分类号: X18; R994.6 文献标识码: A 文章编号: 0250-3301(2004)01-0001-06

Reproductive Toxicity and Functional Mechanism of the Environmental Hormone Butyl Benzyl Phthalate

LI Wen-lan¹, JI Yu-bin², YANG Yu-nan³, YANG Bo²

(1. College of Civil Environmental Engineering, Harbin University of Technology, Harbin 150090, China; 2. Postdoctoral Programme, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 3. Department of Environmental Engineering, Beijing University of Aeronautics and Astronautics, Beijing 100083, China)

Abstract: Sustained toxicity of butylbenzyl phthalate *in vivo* of rat was evaluated at a dose of 1000, 500 and 250 mg/kg for 6 weeks and 20 weeks. The results show that butylbenzyl phthalate induce a decrease incidence of rats' testicle (p less 0.01), epididymides and prostate (p less 0.05). And tumefaction of liver (p less 0.01) is found. Histopathologic change is observed on testicle, prostate (p less 0.05) and liver (p less 0.01). Especially butylbenzyl phthalate can induce atrophy and denaturalization of convoluted seminiferous tubule and decreasing of spermatogenic cell on all levels. Configuration of spermatogenic cell and Sertoli cell is markedly in disorder. Conjunctive configuration between cells disappeared. In serum the activity of γ -G (p less 0.01) and ALP (p less 0.05) and the level of testosterone (p less 0.01) are reduced. In opposition the activity of LDH (p less 0.01) and the level of FSH (p less 0.01) are increased. The alterations present hypotaxis of dose-effect and time-effect. Combining with the alteration of histopathology and sex hormone, it shows butylbenzyl phthalate's target cell is Sertoli cell and the chondriosome is its target. Butylbenzyl phthalate induces female rats accretion of uterus, slight inflammation of histopathology and decreasing of ALP's activity (p less 0.05). All the evidences adequately prove that sexual difference exists for animals' disturbance. Butylbenzyl phthalate is more harmful for male than female.

Key words: environmental hormone; butyl benzyl phthalate; reproductive toxicity; sexual difference

工业时代的到来,给人类社会带来了高度的物质文明,也给人类的生存环境带来了种种问题。这其中化学品的污染问题尤其突出。近年来的研究表明,一些天然物质和人工合成化学物质能干扰生物体内分泌系统的正常机能,从而影响生物体的健康,导致人类和野生动物的生殖系统障碍与疾病^[1,2]。这些化学物质称为内分泌干扰物质或称“环境激素”,并被称为第三代环境污染物^[3,4]。

邻苯二甲酸酯类化合物(phthalate esters PAEs)作为增塑剂、软化剂、载体及添加剂,广泛用于塑料、

汽车、润滑剂、化妆品、服装和农药等行业,使各国的年生产量呈直线上升趋势,由于该类化合物的脂-水分配系数高,在环境中难以降解,普遍存在水、污泥及大气中,甚至存在于儿童和婴幼儿商品中^[5-9],对整个生态环境造成很大的污染,各国科学家对其污染与危害十分关注,目前欧盟及美日等国均已将

收稿日期: 2003-03-31; 修订日期: 2003-06-06

基金项目: 国家教育部重点科研项目(2048); 黑龙江省科学技术计划攻关项目(GC02C209)

作者简介: 李文兰(1967~),女,博士研究生,研究方向为环境科学与工程。

此类化合物列为优先控制污染物。

邻苯二甲酸丁基苄酯 (Butylbenzyl phthalate BBP) 作为 PAEs 的一种,被怀疑是 70 种环境激素之一^[10],目前有关 BBP 的污染及危害的研究有较少报道,认为 BBP 具有明显的睾丸毒性、致畸性、胚胎毒性、子宫增大,并改变性别分化等^[11~13],其作用机制还不清楚,并且由于研究范围的片面性和使用剂量的局限性,致使 BBP 对人类健康的影响还尚无定论。

为明确 BBP 在环境中的潜在毒性,确定该化合物的靶器官,探讨该化合物的致毒机制,本实验分别用多剂量研究评价其在体内的慢性毒性,以脏器的细胞形态学变化与体内的生化酶活性变化相结合,揭示了 BBP 在体内致毒的作用位点、作用方式和特点,为建立我国有毒化学污染物环境安全的理论与技术支持体系,建立污染预防与控制的技术及方法学体系提供坚实的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料与仪器

5 周龄的清洁级 Wistar 雄、雌性大鼠,平均体重为 80g,购于哈尔滨医科大学第二临床医学院实验动物中心(SCXK 黑 20020002);日立 7060 型全自动生化分析仪(日本);邻苯二甲酸丁基苄酯(无锡市有机化工厂,纯度为 98 %);甲醛(丹东化学试剂厂);睾酮(Te)、促卵泡素(FSH)、碱性磷酸酶(ALP)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -GT)、乳氨酸脱氢酶(LDH)、肌酐(Cr)、总胆红素(TBrr)、尿素氮(BuN)检测试剂盒(北京倍爱康生物技术有限公司);SEROZYMEI 磁分离免疫分析仪;研究用万能显微镜(日本 Olympus BS60 型);轮

转式生物切片机(德国莱卡 2135 型);全自动组织脱水包埋机(中国爱华 TSJ-1 型);JEM1220 型透射电镜(日本)。

1.2 动物分组及染毒

雌、雄大鼠随机分为高、中、低染毒组及对照组,经口染毒,染毒组给予 1000 mg/kg、500 mg/kg、250 mg/kg 剂量的 BBP 溶液,对照组给予生理盐水,实验期间每周称体重,并按重量重新调整给药剂量。

1.3 实验方法及指标

(1) 脏器系数的测定 不同剂量组连续染毒 6 ~ 20 周后,称重,眼眶取血后,脱颈椎处死大鼠,解剖大鼠取其心、肝、脾、胃、肾、睾丸、附睾、前列腺、子宫、卵巢等各脏器,称其湿重,计算脏器系数(脏器的湿重与体重的比值)。

(2) 血清中睾酮及各种生化酶的测定 眼眶取血,1000r/min 离心 10 min,分取上层血清于 - 20℃ 储存,置于全自动生化分析仪分别进行 ALT、AST、ALP、 γ -GT、LDH、Cr、TBrr、BuN 等相应指标的测定,采用放射性免疫方法,测定雄性大鼠体内的 Te、FSH 的含量。

(3) 大鼠各脏器组织形态学检查 取各脏器取出并以适量的生理盐水洗涤后,固定于 10 % 甲醛溶液中,石蜡包埋,切片,HE 染色,光镜观察,摘取睾丸,切取小块睾丸组织,2.5 % 戊二醛固定,1 % 四氧化锇再次固定,环氧树脂包埋,乙酸双氧铀和柠檬酸铅双重染色后于电镜观察。

2 结果与讨论

2.1 BBP 对大鼠体重及各脏器系数的影响

结果见表 1。
经统计学分析检验, BBP 对大鼠的体重没有影

表 1 BBP 对大鼠体重及脏器系数的影响¹⁾($\bar{X} \pm S$) ($n = 10$)

Table 1 Influences of BBP on weight and viscera coefficient of rat($\bar{X} \pm S$) ($n = 10$)

项目	对照组	实验组(6周)			对照组	实验组(20周)		
		高	中	低		高	中	低
体重(雄)	220.72±58.21	212.89±29.56	221.05±37.12	211.46±40.08	350.14±44.55	368.21±42.57	365.07±43.25	348.07±57.24
睾丸脏器系数	15.86±0.62	4.47±0.92**	13.10±1.9	12.96±3.17	10.33±0.69	6.63±1.01**	7.80±1.39**	9.23±0.89
附睾脏器系数	3.37±0.15	3.93±1.75	4.48±0.71	3.77±0.74	4.55±0.96	3.00±0.69*	3.19±0.51*	4.22±0.49
前列腺脏器系数	2.18±0.63	2.26±0.52	2.06±0.56	1.96±0.62	3.2±0.47	1.59±0.48**	1.98±0.56*	2.21±0.31*
肝脏脏器系数	36.26±1.50	42.25±6.3*	40.04±1.32*	40.65±2.36*	30.25±1.50	40.22±2.04**	38.45±2.20**	39.29±1.97**
体重(雌)	226.07±22.04	236.05±21.06	211.08±24.03	203.51±32.07	260.10±25.51	290.14±26.92	238.29±24.62	252.90±21.54
子宫脏器系数	1.4±0.385	2.35±0.563*	1.55±0.228	1.38±0.41	1.46±0.12	2.48±0.126*	2.33±0.45*	1.68±0.39

1) 与对照组比较 * $p < 0.05$; 与对照组比较 ** $p < 0.01$
响,染毒 6 周各剂量 BBP 可引起雄鼠的肝脏肿大($p < 0.05$),随着染毒时间的延长,肿大更加明显($p < 0.01$),而雌鼠则无明显改变。

染毒 6 周,1000 mg/kg 剂量的雄鼠明显的睾丸缩小($p < 0.01$)。500 mg/kg 和 250 mg/kg 剂量组的雄鼠睾丸有部分缩小现象,经统计学分析与对照组

比差异无显著性($p > 0.05$).染毒 20 周后,1000 mg/kg 剂量还引起附睾的萎缩($p < 0.05$),500 mg/kg 剂量亦引起雄鼠睾丸、附睾的缩小($p < 0.05$),而 250 mg/kg 剂量仍无改变,说明 BBP 产生的毒效与染毒剂量及染毒时间存在量-效关系和时-效关系.

染毒 20 周,各剂量 BBP 引起雄鼠前列腺缩小,1000 mg/kg 剂量更明显($p < 0.01$).

BBP 对雌鼠的损害相对轻得多,染毒 6 周 100 mg/kg 引发雌鼠子宫重量的增大($p < 0.05$),染毒 20 周时 500 mg/kg 剂量也出现子宫增大现象($p < 0.05$),而 250 mg/kg 剂量则无明显改变,除子宫增大外,没有引起其他脏器的脏器系数改变.

2.2 BBP 对大鼠脏器组织形态学影响

(1) 睾丸组织形态学改变 光镜下可见:在本实验条件下,睾丸的曲细精管呈不同程度的萎缩、变性,各级生精细胞减少或消失,大量精原细胞消失,部分精母细胞、支持细胞存在,间质细胞水肿,管腔内无精子或精子极少($p < 0.01$,采用四格表资料 Fisher 确切概率统计法,见图 1、2).

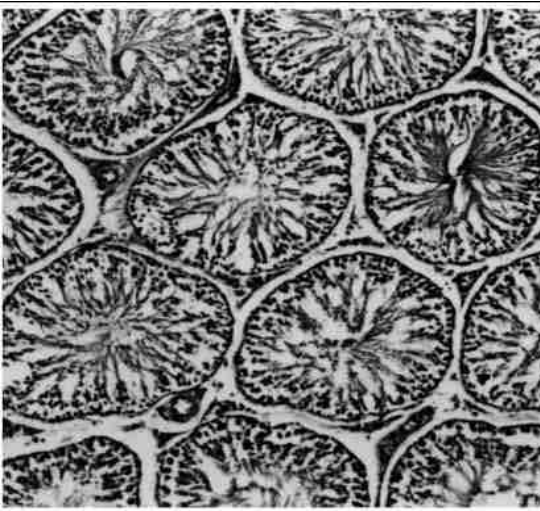


图 1 对照组睾丸曲细精管 (200 ×)

Fig.1 The seminiferous tubule of control (200 ×)

电镜下观察:生精上皮内生精细胞和支持细胞结构明显紊乱,细胞间连接结构消失,精原细胞出现细胞固缩,细胞间隙明显,各级精母细胞数量减少($p < 0.01$,见图 3).精母细胞核出现轻度固缩,染色质边集,细胞器、线粒体、内质网及高尔基复合体减少,部分线粒体伴有密度增大,嵴消失,胞浆内出现液泡($p < 0.05$,见图 4).Sertoli 细胞见较多的体积大而不规则的次级溶酶体,细胞器减少,细胞核表面有切迹,线粒体空泡变性,细胞内脂滴明显增多($p < 0.05$,见图 5).表明睾丸的 Sertoli 细胞和生精细

胞超微结构与对照组比较发生了明显改变.

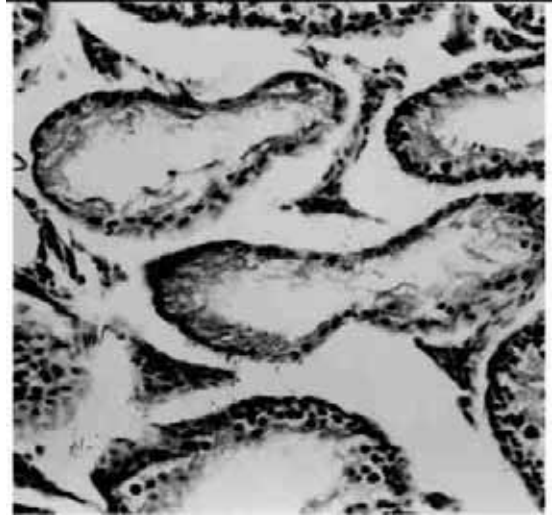


图 2 高剂量给药组睾丸曲细精管 (200 ×)

Fig.2 The seminiferous tubule following high lever administration

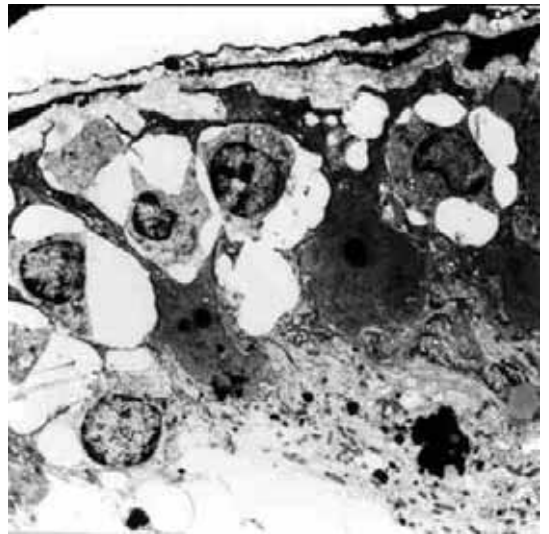


图 3 高剂量 BBP 组染毒 6 周后的精原细胞改变 (EM×2000)

Fig.3 Spermatogonia cell following high lever administration after six weeks

(2) 前列腺组织形态学改变 各种剂量的 BBP 染毒 20 周后,光镜下可见:前列腺增生性肥大,腺体上皮增生,内质纤维组织增生,内质内大量炎细胞浸润($p < 0.05$,见图 6、7).

(3) 肝脏组织形态学改变 各种剂量的 BBP 染毒雄鼠 6~20 周后均引起肝脏的肿大,光镜下可见:肝细胞点状坏死、肝突扩张充血、肝细胞内有炎细胞浸润,严重的肝小叶消失,大部分的肝细胞水肿,并呈病毒性及脂肪性的改变等现象,说明 BBP 对雄性肝脏有一定的损害($p < 0.01$,见图 8、9).而 BBP 对雌鼠的肝脏影响光镜下没有引起任何改变.

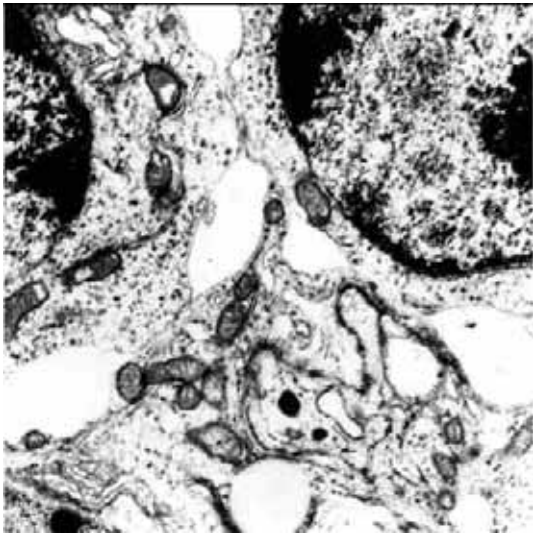


图 4 高剂量 BBP 组染毒 6 周后的精母细胞改变 (EM×12000)
Fig.4 Spermatocyte cell following high lever administration after six weeks

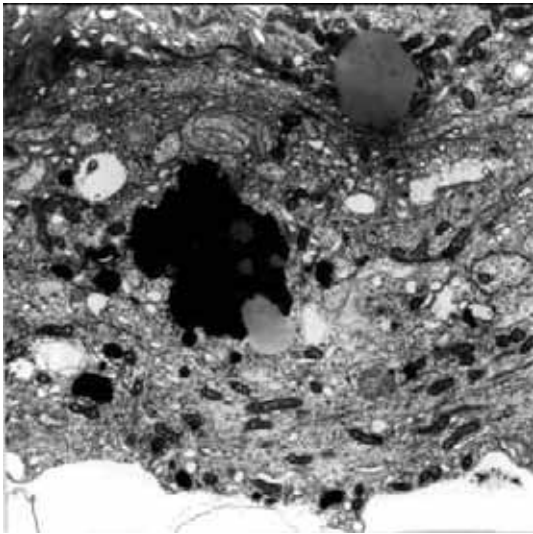


图 5 高剂量 BBP 组染毒 6 周后的支持细胞改变 (EM×5000)
Fig.5 Sertoli cell following high lever administration after six weeks

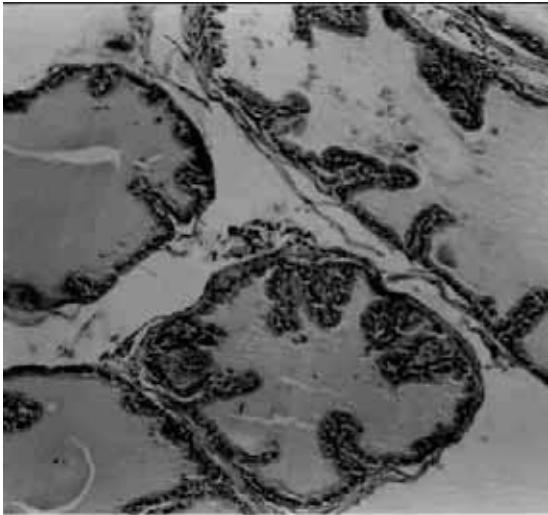


图 6 对照组前列腺 (200×)
Fig.6 Prostate of control(200×)

(4)子宫组织形态学改变 高、中剂量组 BBP 染毒一定时间,光镜下可见:子宫高度水肿,内膜疏松,内膜腺体减少,内质内见大量中性粒细胞浸润 ($p<0.01$, 见图 10、11)。

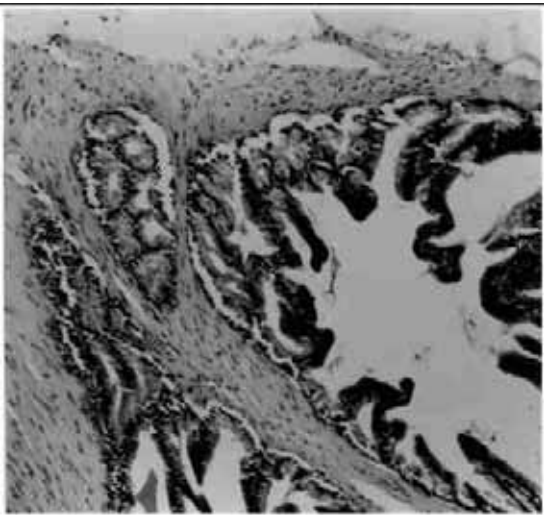


图 7 给药组前列腺 (200×)
Fig.7 Prostate following administration(200×)

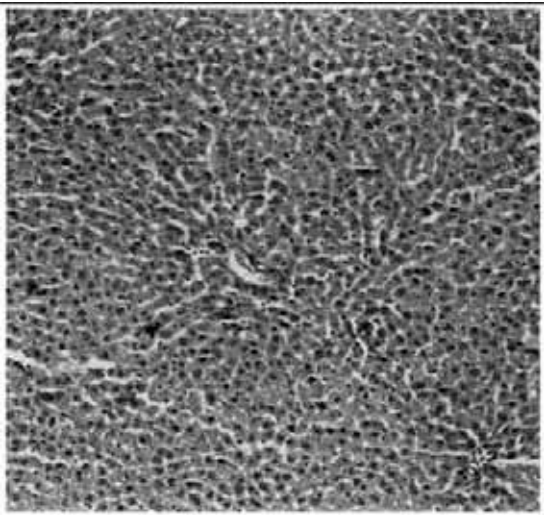


图 8 对照组雄鼠肝脏 (200×)
Fig.8 Liver of male control rat(200×)

2.3 BBP 对大鼠肝肾生化酶及性激素水平的影响

表 2 可见各种剂量的 BBP 可引起雄鼠 γ -G 活性的降低 ($p<0.01$) 和 LDH 酶活性的升高 ($p<0.01$);高剂量的 BBP 还可引发 ALP 酶活性减少 ($p<0.05$)、睾酮的降低 ($p<0.01$) 及 FSH 的增加 ($p<0.01$),随着染毒时间的延长(20 周),中、低剂量 BBP 亦引发了 ALP 酶活性减少 ($p<0.01$)、睾酮的降低 ($p<0.01$) 及 FSH 的增加 ($p<0.01$),存在明确的量-效和时-效的关系。

染毒 BBP20 周可引起雌鼠血清 ALP 酶活性的增高 ($p<0.05$),而未引起其他酶活性的改变,说明

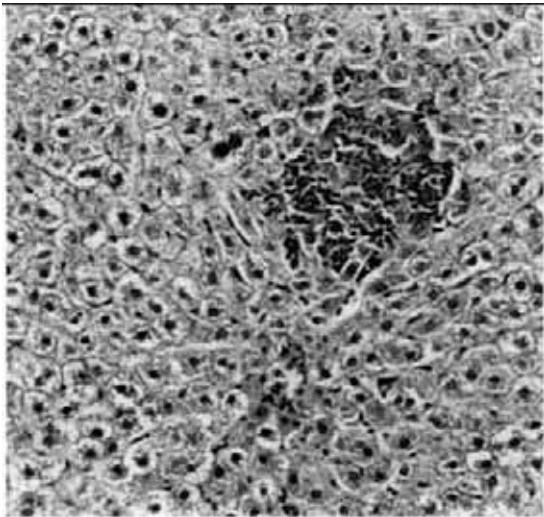


图 9 给药组雄鼠肝脏(200×)

Fig.9 Liver following administration BBP to male rat(200×)

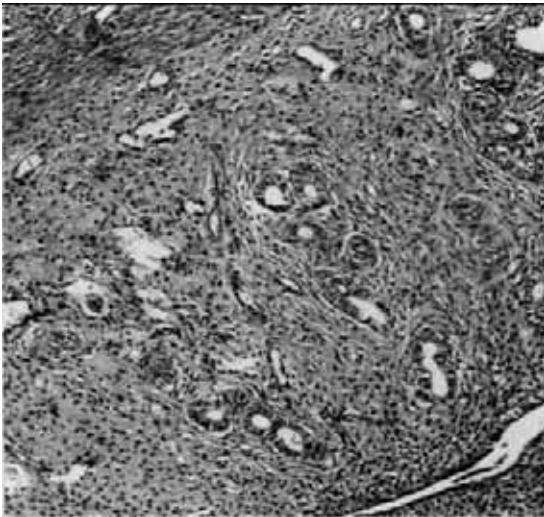


图 10 对照组子宫(200×)

Fig.10 Uterus of control (200×)

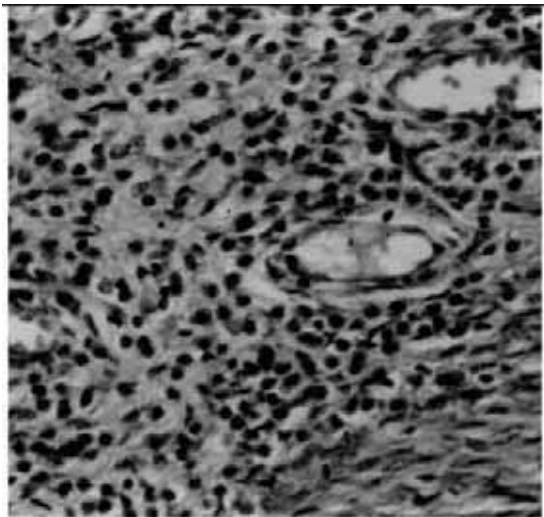


图 11 给药组子宫(200×)

Fig.11 Uterus following administration BBP(200×)

该化合物对雌性的危害非常小.

Sertoli 细胞是 FSH 的靶细胞,FSH 水平的增加可能与 Sertoli 细胞受损有关,Sertoli 细胞分泌的抑制素通过血液到达丘脑和垂体,对 FSH 的分泌起抑制作用,Sertoli 细胞的损害,使 FSH 水平呈上升趋势,导致 FSH 水平的增加,这与 Tetsuji 的研究较为一致^[14].FSH 对精子发生的启动是必不可缺的,FSH 与 Sertoli 细胞膜上的受体结合,激活 cAMP,进而激活磷酸化酶,促进雄激素结合蛋白 ABP 的形成,ABP 特异性地与睾酮结合,为生精细胞的发育成熟提供适宜的内环境,由于 Sertoli 细胞受损,ABP 的合成受到影响,引发 cAMP 的减少而导致睾丸中的睾酮降低.睾酮对睾丸间质细胞的生精作用和精子的成熟有一定的影响.前列腺和精囊对睾酮敏感^[15],认为前列腺和附睾的减重和睾酮水平的降低有关,所以血清睾酮的降低往往有前列腺脏器缩小的现象.

γ -GT 是睾丸支持细胞的特异性标志酶,其活性变化与支持细胞的功能息息相关, γ -GT 酶活性受到抑制更进一步证明了 BBP 对睾丸的损害主要作用于 Sertoli 细胞,虽然所测的是血清中的 γ -GT,血清中的 γ -GT 可来自许多组织,其中肝脏是主要的组织,肝脏受损可导致 γ -GT 酶活性的升高,而笔者所作的染毒 BBP 可引起 γ -GT 活性的降低,认为 BBP 主要损害是动物的睾丸.睾丸的 Sertoli 细胞在精子的发育过程中提供充足的营养,起支持和保护作用,并释放成熟精子.清除变性生精细胞及精子残余体.由于各级生精细胞发育成熟所必需的营养物质均有 Sertoli 细胞提供,所以 Sertoli 细胞受到损害,使精原细胞.精母细胞.精子细胞失去了发育营养的源泉,产生各级生精细胞的减少.结构紊乱.细胞核固缩,线粒体减少.密度增大.嵴消失现象,因此 BBP 的靶细胞是 Sertoli 细胞.

LDH 在新生大鼠睾丸中的含量很高,随着睾丸的发育活性降低,LDH 活性的增加表明了曲细精管内生精细胞的减少,LDH 广泛存在于各种组织中,组织中的酶活性约为血清的 1000 倍,故少量组织坏死而释放酶即可使血清中的 LDH 活性增高,结合组织病理学的改变,认为损害的脏器主要是雄鼠的睾丸和肝脏.

3 结论

(1)BBP 能引起雄鼠睾丸、附睾、前列腺生殖器的萎缩和肝脏的肿大,血清生化酶 γ -G、ALP、LDH

表 2 BBP 对鼠肝肾生化酶及睾酮、促卵泡素水平的影响¹⁾($\bar{X} \pm S$)($n=10$)

Table 2 Influence of BBP on the level of liver and kidney's biochemistry enzymes, testosterone and FSH of rat($\bar{X} \pm S$)($n=10$)

项目	对照组	实验组 (6 周)			对照组	实验组 (20 周)		
		高	中	低		高	中	低
雄								
ALT/ $u \cdot L^{-1}$	74.67 ±4.5	87 ±9.64	81 ±12.64	93 ±12.29	106.4 ±10.5	99.85 ±14.58	92.6 ±10.66	113.8 ±13.79
AST/ $u \cdot L^{-1}$	234 ±20.5	279 ±14	277 ±74.27	229 ±39.8	172 ±26	179 ±39.50	166 ±40.21	184 ±25.52
γ -G/ $u \cdot L^{-1}$	4.0 ±0.82	2.33 ±0.57 [*]	1.91 ±0.05 ^{**}	1.66 ±0.52 [*]	7.51 ±1.5	4.08 ±1.89 ^{**}	4.67 ±1.05 ^{**}	5.4 ±1.38 ^{**}
ALP/ $u \cdot L^{-1}$	237 ±49.03	331 ±19.55 [*]	223 ±25.53	294 ±16.56	193 ±20.3	341 ±33.25 ^{**}	337 ±42.5 ^{**}	322.6 ±40.83 ^{**}
TBIU/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	2.35 ±0.63	2.86 ±0.64	2.00 ±0.07	2.30 ±0.57	3.35 ±0.25	3.14 ±0.58	3.33 ±1.11	2.78 ±0.24
TP/ $g \cdot L^{-1}$	76.5 ±4.9	71 ±6.56	71 ±3.46	72.33 ±11.01	102.5 ±12.2	112.22 ±30.02	108.9 ±23.5	110.2 ±38.4
LDH/ $u \cdot L^{-1}$	1364 ±49.80	1523 ±12.70 ^{**}	1503 ±64.42 [*]	1538 ±20.66 ^{**}	552 ±50	1158 ±44.28 ^{**}	1079 ±97.5 [*]	1094 ±112.12 [*]
Cr/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	52.25 ±0.22	54.06 ±0.71	49.8 ±1.33	48.47 ±1.70	89.7 ±10.2	92.21 ±20.47	90.48 ±18.6	93.7 ±19.02
BUN/ $mmol \cdot L^{-1}$	6.27 ±1.57	6.47 ±1.17	5.47 ±1.54	4.66 ±0.18	7.54 ±1.00	8.01 ±2.04	7.99 ±1.25	8.07 ±1.65
Test/ $ng \cdot mL^{-1}$	2.436 ±0.66	1.073 ±0.103 ^{**}	2.875 ±0.98	2.25 ±1.02	4.8 ±1.09	1.89 ±1.35 ^{**}	1.8 ±0.98 ^{**}	2.35 ±0.78 ^{**}
FSH/ $miu \cdot L^{-1}$	3.541 ±0.57	8.86 ±0.720 ^{**}	4.012 ±0.821	3.962 ±0.978	4.125 ±1.02	10.244 ±1.38 ^{**}	9.87 ±1.51 ^{**}	9.59 ±1.69 ^{**}
雌								
ALP/ $u \cdot L^{-1}$	198 ±24.9	185 ±8.52	147 ±53.54	178 ±20.8	127 ±34.67	186 ±13.44 [*]	210.8 ±47 [*]	243 ±74.9 [*]
ALT/ $u \cdot L^{-1}$	72.66 ±5.8	76 ±2.94	77.33 ±8.18	70.69 ±5.67	82 ±0.82	79.67 ±13.69	80 ±6.13	84.5 ±7.83
AST/ $u \cdot L^{-1}$	232 ±55.15	206 ±43.70	207 ±12.47	221 ±30.02	191 ±23.51	195.67 ±26.96	180.8 ±27.83	160.25 ±9.55
γ -G/ $u \cdot L^{-1}$	1.33 ±0.47	1.66 ±0.94	1.66 ±0.47	1.58 ±0.86	1.67 ±0.94	2.00 ±0.82	2.20 ±0.75	2.25 ±1.09
TBIU/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	1.83 ±0.33	2.1 ±0.49	1.53 ±0.45	2.0 ±0.68	3.77 ±0.40	2.45 ±0.15	3.05 ±0.45	3.03 ±0.51
TP(g/L)	85.2 ±5.23	81 ±4.42	76 ±6.31	84.56 ±8.24	102.5 ±45.2	99.87 ±36.4	108.7 ±46.1	111.5 ±35.00
LDH/ $u \cdot L^{-1}$	1402 ±122.4	1609 ±211.32	1679 ±84.51	1528 ±148.52	799 ±9.8	839 ±208	1170 ±229	685 ±147.6
Cr/ $u \cdot L^{-1}$	50.27 ±1.40	58.21 ±0.89	52.23 ±2.61	49.68 ±3.21	95.4 ±21.5	89.6 ±37.00	90.33 ±19.51	88.31 ±11.42
BUN/ $mmol \cdot L^{-1}$	5.16 ±1.59	5.96 ±1.29	4.98 ±3.20	5.58 ±2.04	6.89 ±1.14	7.01 ±0.98	6.54 ±0.85	7.05 ±1.01

1) 与对照组比较^{*} $p < 0.05$; 与对照组比较^{**} $p < 0.01$

及激素睾酮和促卵泡素水平的改变,并呈一定的量效和时-效关系.还引起雄鼠前列腺、睾丸和肝脏组织学的明显损害.

(2) BBP 对雌鼠的干扰要轻得多,只引起子宫的增大和轻度的炎症表现及血清 ALP 酶的改变.

(3) BBP 对雄性的毒性主要表现为睾丸毒性,睾丸毒性的作用靶细胞是 Sertoli 细胞,其次是生精细胞,作用靶点是细胞内的线粒体.

(4) BBP 对动物的危害有一定的性别差异,对雄性的干扰大于对雌性的干扰.

参考文献:

[1] Crisp T M, Clegg E D, Cooper R L, *et al.* Environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis[J]. Environ Health perspect, 1998, **106**(1) :11 ~ 56 .

[2] Jobling S, Sheahan D, Osborne J A, *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] Rudel R. Predicting health effects of exposure to compounds with estrogenic activity: methodological issues[J]. Environ Health Perspect, 1997, **105**(3) :655 ~ 663 .

[4] Hutchinson T H, Matthiessen P. Endocrine disruption in wildlife :identification and ecological relevance[J]. The Science of the Total Environment, 1999, **233** :1 ~ 3 .

[5] Smith S R. Agricultural recycling of sewage and the environment [M]. Wallingford: CAB International, 1996 .207 ~ 236 .

[6] Cantreeds W, *et al.* Comparision Bet Ween the Organic Fraction of Suspended Matter at a Background and an Urban Station [J]. Total Environ, 1997, **8**(1) :79 ~ 88 .

[7] 莫测辉, 蔡全英, 吴后堂, 等. 我国城市污泥中邻苯二甲酸酯的研究[J]. 中国环境科学, 2001, **21**(4) :362 ~ 366 .

[8] 吴平谷, 韩关根, 王惠华, 等. 饮用水水中的邻苯二甲酸酯类的调查[J]. 环境与健康, 1999, **11**(16) :338 ~ 339 .

[9] Petersen J H, Breindahl T. Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae[J]. Food Addit Contam, 2000, **17** (2) :133 ~ 141 .

[10] Van Wezel A P, Van Vlaardingen, Posthumus R, *et al.* Environmental risk limits for two phthalates, with special emphasis on endocrine disruptive properties[J]. Ecotoxico Environ Safety, 2000, **46** :3205 ~ 3214 .

[11] 李文兰, 季宇彬, 杨波, 等. 环境中邻苯二甲酸丁基苄酯的雌激素生物活性[J]. 城市环境与城市生态, 2003, **16**(1) :22 ~ 24 .

[12] Gray L E Jr, Ostby J, Furr J, Furr J all. Perinatal exposure to the phthlates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat[J]. Toxicol Sci., 2000, **58**(2) :350 ~ 365 .

[13] Piersma A H, Verhoef A, Biesebeek J D, *et al.* Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design[J]. Reprod Toxicol, 2001, **14** :417 ~ 425 .

[14] Tetsuji Nagao, Ryo Ohta, Hideki Marumo, *et al.* Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study[J]. Reprod. Toxicol., 2001, **14** :513 ~ 532 .

[15] Rommerts F F C. How much androgen is required for maintenance of spermatogenesis[J]. Endocrinol., 1988, **8** :116 ~ 119 .