

## 综述

## 氟的雄性生殖毒性研究进展

郎哲涛<sup>1</sup>,魏冉<sup>1</sup>,王二辉<sup>1,2</sup>

(1. 绍兴文理学院医学院,浙江 绍兴 312000;2. 海南医学院生殖健康及相关疾病研究与转化教育部重点实验室,海南海口 571199)

**摘要:** 氟是一种在自然界广泛分布的元素,是人体必需的微量元素,同时也被认为是一种普遍的环境污染物。近年来许多研究表明,氟具有雄性生殖毒性,表现为睾丸和附睾结构异常、生殖激素分泌异常、睾丸抗氧化酶活性减弱、精子质量下降等。本文就氟对雄性生殖系统的毒性及相关调控机制进行综述,以期对氟诱导的雄性生殖损伤防治提供依据。

**关键词:** 氟; 雄性; 生殖毒性; 毒理学

**中图分类号:** R155 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2024)08-0989-06

**DOI:** 10.13590/j.cjfh.2024.08.015

**Research advance on reproductive toxicity of fluoride in males**LANG Zhetao<sup>1</sup>, WEI Ran<sup>1</sup>, WANG Erhui<sup>1,2</sup>

(1. School of Medicine, Shaoxing University, Zhejiang Shaoxing 312000, China; 2. Key Laboratory of Reproductive Health Diseases Research and Translation (Hainan Medical University), Ministry of Education, Hainan Haikou 571199, China)

**Abstract:** Fluorine is an element widely distributed in the environment, an essential trace element for human body, and also considered as a common environmental pollutant. In recent years, many studies have shown that fluoride exerts male reproductive toxicity, which is characterized by abnormal testicular and epididymis structure, decreased sperm quality, abnormal secretion of reproductive hormones, and weakened antioxidant enzyme activity in testis. In this paper, the toxicity of fluoride exposure to male reproductive system and related regulatory mechanisms are reviewed, so as to provide evidence for the prevention and treatment of fluoride-induced male reproductive damage.

**Key words:** Fluorine; male; reproductive toxicity; toxicology

氟是一把双刃剑,摄入量过多或不足都会危害健康。适量的氟在维持骨骼和牙齿结构稳定性、防治龋齿等方面发挥着重要作用;过量摄入氟是导致地方性氟中毒(简称地氟病)的主要原因。氟中毒导致骨相损害改变在既往研究中已得到充分的阐述;近年来研究发现氟对脑、肝、肾和睾丸等非骨相器官亦能造成严重危害,但其毒作用调控机制尚未阐明。在人类生存与发展过程中,生殖健康占据着核心地位。目前,由于环境污染和生活方式剧变等多种原因,不孕不育已然成为严重的社会问题,越

来越多家庭面临生育难题。根据调查显示,15%的育龄夫妇存在不孕不育问题,其中男方因素约占50%<sup>[1-2]</sup>。精子数量减少、精子形态异常和精子活力低下是男性不育的常见潜在原因<sup>[3]</sup>。大量人群和动物实验研究均发现氟可导致雄性生殖毒性<sup>[4-5]</sup>,因此,氟对雄性生殖系统的毒性日益引起人们的普遍关注。雄性生殖的调控涉及生殖器官的发育、性激素调节、精子的形成和性行为等多个环节,是一个十分复杂的调控过程。尽管人们为此付出了巨大的努力,仍然没有完全明确氟致雄性生殖毒性的调控机制<sup>[6]</sup>。本文就过量氟摄入引起的雄性生殖毒性及其相关机制进行综述,以期对氟的雄性生殖毒性的防治和机制研究提供新的思路和参考。

收稿日期:2024-03-30

基金项目:海南省人类生殖与遗传重点实验室开放课题(SZLAB202307);绍兴文理学院博士启动基金(20210036)

作者简介:郎哲涛 硕士研究生 研究方向为营养与生殖健康

E-mail:1198387193@qq.com

通信作者:王二辉 男 副教授 研究方向为营养与生殖健康

E-mail:weh1985@126.com

## 1 氟的雄性生殖毒性

### 1.1 氟对睾丸和附睾的毒性作用

睾丸是雄性动物的主要生殖器官,承担着生精

和内分泌功能,保持其结构的完整性对确保精子发生和性激素分泌等重要生理功能至关重要,其结构的改变必然会引起睾丸功能损伤。附睾是精子成熟、获得受精能力、存储的重要场所。睾丸和附睾是氟毒性作用的靶器官,近年来人们已经注意到氟可以通过血睾屏障和血附睾屏障对睾丸和附睾产生毒性作用<sup>[7]</sup>。研究表明只有较高剂量的氟才能引起睾丸明显的组织结构改变。PAL等<sup>[8]</sup>通过口服给予3组大鼠连续30d,分别为10、15和20mg/kg/d剂量的NaF,结果发现与对照组相比,低剂量组(10mg/kg/d)睾丸组织并没有明显改变,但随着氟剂量的增加,在中、高剂量(15、20mg/kg/d)组发现大鼠睾丸发生退行性改变,即生精小管紊乱、基底膜扭曲和精原细胞缺乏连续发育阶段,此外,研究还发现各剂量NaF均能导致大鼠睾丸重量下降,但其附睾、前列腺和精囊的重量没有明显改变。HAN等<sup>[9]</sup>也发现,氟处理组小鼠经过60d高氟(100mg/L)暴露后,可以直接观察到睾丸生精细胞排列紊乱,睾丸间质细胞空泡增多,并且分子检测显示睾丸中FSHR、LHR、INH $\alpha$ 、INH $\beta$ B和SHBG mRNA的相对表达发生水平下降,提示氟暴露可导致睾丸结构破坏和功能受损。至于氟对附睾的毒性作用,CHINOY等<sup>[10]</sup>研究发现小鼠按照10和20mg/kg暴露于NaF,可导致附睾上皮细胞核固缩、细胞脱落并且附睾中精子数量大幅减少。韩永利和张建海<sup>[11]</sup>用100mg/L氟化钠构建大鼠饮水氟中毒模型,染氟56d后发现附睾管内的上皮细胞发生了松散的现象,上皮变矮,胞质疏松;管腔内的精子空虚,主细胞之间的间隙明显增加,排列不精密,表明氟暴露会导致附睾管内精子的数量减少,附睾管形态发生改变。

### 1.2 对内分泌功能的影响

下丘脑-垂体-睾丸轴通过负反馈机制调控雄性生殖系统功能,在维持性激素分泌过程中起着关键性的作用,是雄性生殖的主要调控路径。下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)控制垂体激素、卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)的合成和释放,从而对睾丸的发育、睾酮的合成和精子的产生进行调控<sup>[12]</sup>。氟主要通过降低睾酮分泌量破坏雄性生殖功能,并且生殖毒性随着染氟剂量的增加和时间的延长而加剧<sup>[8]</sup>。CHAITHRA等<sup>[13]</sup>研究发现,经过氟处理或含氟地下水处理的小鼠,其睾酮含量明显下降且差异具有显著性。ORTA等<sup>[14]</sup>也发现,即使在低浓度氟(0.1mg/L)的影响下,依然出现睾丸间质细胞中的环磷酸腺苷(Adenosine Cyclophosphate, cAMP)水平降低的现象,从而下调了

参与类固醇生成的转录因子,又进一步抑制了在类固醇生成中起关键作用的基因和蛋白质的表达水平,对睾酮的生成产生了不良影响。至于氟对FSH和LH的影响,目前文献较少,且尚存在争议。资料显示,氟中毒会导致雄性FSH、LH水平升高<sup>[15-16]</sup>。然而也有学者研究发现,氟对FSH、LH水平并未造成明显改变<sup>[9,17-18]</sup>。因此氟对FSH、LH水平的影响仍有待进一步研究。

### 1.3 对睾丸和附睾氧化应激能力的影响

睾丸和附睾组织对氧化应激损伤非常敏感,大量研究发现氧化应激是雄性生殖功能损伤发生的重要机制之一<sup>[19]</sup>。精液中的酶在抗氧化应激中发挥着重要作用<sup>[20]</sup>,而氟是一种酶的抑制剂,能够降低酶的活性及作用,尤其是以二价金属离子为辅基的酶。杨阳等<sup>[21]</sup>将大鼠睾丸支持细胞分别暴露于0、6、12和24 $\mu$ g/mL的NaF中,经过24h的染氟后发现,与对照组相比,氟暴露组的睾丸支持细胞活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和丙二醛(Malondialdehyde, MDA)含量明显增加,但超氧化物歧化酶(Superoxidedismutase, SOD)水平降低。孙子龙<sup>[6]</sup>通过构建25、50、100mg/L小鼠饮水型氟中毒模型研究发现,随着染毒剂量增加各染氟组总抗氧化能力呈现下降趋势,且在100mg/L组明显下降,随着氟浓度增加染氟组体内抗氧化物质如SOD、CAT GSH-Px和GST活力逐渐下降;同时附睾中ROS和MDA含量逐渐升高。也有研究显示,生活在氟暴露地区的成年男性,其SOD、CAT和GPX等抗氧化酶活性与正常成年男性相比降低且差异存在显著性,易造成过氧化氢的累积,从而抑制睾丸间质细胞激素的合成<sup>[22]</sup>。上述研究证实睾丸内氧化-抗氧化系统的失衡导致的氧化应激损伤对雄性生殖系统的损伤有促进作用。

### 1.4 对精子的影响

良好的精子质量是成功受精的关键,精子质量是评价雄性生殖功能最主要的指标。人群与动物实验的证据均证实,氟可导致精子质量下降。一项来自斯里兰卡的病例对照实验研究显示,与居住在非流行地区的男性相比,居住在氟中毒流行地区的男性的精液质量明显下降且差异具有显著性<sup>[23]</sup>。裴雪静等<sup>[24]</sup>通过饮水的方式对小鼠进行为期50d的50、100mg/L NaF染毒,结果显示攻毒两组小鼠精子活力,活率和密度降低,精子畸形率上升,且氟浓度与生殖毒性呈正相关。CHAITHRA等<sup>[25]</sup>使用低浓度NaF(0.1mg/mL)对雄性小鼠进行染毒,发现在5、10、15、30min的时间间隔内均能降低精子活性,证明低浓度氟亦会对精子质量产生不良影响。

## 2 氟的雄性生殖毒性机制

### 2.1 抑制睾酮的合成

睾丸发育和生精的完成受到包括睾酮等多种性激素的调控。睾酮是一种重要的雄性激素,具有促进睾丸曲细精管发育、促进附睾等附属性器官发育、促进与维持精子的发生和成熟的作用。睾酮的合成主要受下丘脑-垂体-睾丸轴调控。马晓英等<sup>[26]</sup>研究发现氟可导致睾酮合成减少并呈现出明显的量-效关系。睾酮主要由间质细胞合成和分泌,其过程受到 StAR、P450<sub>scc</sub>、 $3\beta$ -HSD 和  $17\beta$ -HSD 等多个关键酶的调控作用。为探究睾酮合成减少的原因,董春光<sup>[27]</sup>选用豚鼠 150 mg/L NaF 染毒,结果发现氟可下调睾丸中 StAR 和 P450<sub>scc</sub> 蛋白表达水平,导致睾酮水平下降,精子活力减弱。

### 2.2 睾丸炎症反应

炎症反应有许多有益影响,然而持续或慢性炎症是有害的。睾丸是机体的免疫豁免器官,具有一定的免疫特异性,能够在一定程度上避开免疫系统的攻击,然而炎症会破坏睾丸的免疫抑制,导致自我免疫的发生。ZHANG 等<sup>[28]</sup>通过研究证明氟可以长期诱导睾丸炎症反应,表现为染氟组大鼠睾丸组织中主要炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  的表达增加,iNOS 和 COX-2 等炎性酶的基因表达水平上调。过量的 TNF- $\alpha$  和 iNOS 均可诱导生殖细胞凋亡,并破坏支持紧密连接完整性和生殖细胞附着<sup>[29]</sup>。COX-2 可诱导睾丸管周细胞肥大和收缩力丧失,导致精子产量减少<sup>[30]</sup>。在 WU 等<sup>[31]</sup>的进一步研究中,100 只健康雄性 BALB/cJ 系大鼠被随机分为对照组、实验性自身免疫睾丸炎症(Experimental autoimmune orchitis, EAO)组和氟暴露组,饲养 150 d 后,发现与对照组相比,EAO 组与氟暴露组的 IL-17A、IL-6、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等 13 种睾丸细胞因子水平均升高,证明氟暴露会引起睾丸炎症反应,且其机制可能与 EAO 存在一定的相似性。这一结果也与吕晓倩等<sup>[32]</sup>先前的研究结果相似。

血睾屏障(Blood-testis barrier, BTB)是生精小管与睾丸血液之间的一层屏障,其特有的超微建构能够防止精子作为抗原的自身免疫反应<sup>[33]</sup>。氟化物的暴露可能会导致 BTB 结构和功能损伤,精子内部的免疫原性被释放,使机体产生抗精子的抗体,导致睾丸自身免疫的发生,从而对精子的发生及成熟造成危害,对男性生殖产生不良影响<sup>[34-35]</sup>。综上所述,氟可能会破坏 BTB 的结构,激活炎症反应,引起睾丸自身免疫,干扰精子发生,导致雄性不孕的发生。

### 2.3 睾丸线粒体损伤

线粒体是细胞主要的供能细胞器,其功能异常是引发细胞凋亡的重要因素。既往研究表明,氟暴露会干扰线粒体呼吸链复合体的表达,减少 ATP 的生成,造成 ROS 的大量堆积和氧化应激反应<sup>[36]</sup>。过量 ROS 的产生能够通过脂质过氧化、线粒体膜去极化和凋亡导致线粒体膜损伤<sup>[37]</sup>。线粒体外膜的破坏会释放细胞色素 C(Cyt C),导致 ROS 的产生,能够进一步打开线粒体渗透过渡孔,进一步破坏线粒体膜电位,引发 Cyt C 的释放和 caspase-3 的裂解,从而导致细胞凋亡<sup>[36]</sup>。LIANG 等<sup>[38]</sup>对氟暴露引起小鼠睾丸细胞线粒体损伤的机制进行了进一步的研究,结果发现氟可以诱导睾丸细胞中线粒体膜电位的降低、线粒体质量减少等线粒体损伤,特别是睾丸间质细胞,同时氟可以诱导蛋白激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)表达水平的增加,导致帕金森蛋白 2 募集和线粒体外膜蛋白泛素化,随后导致线粒体膜破坏和抗增殖蛋白 2 暴露,可直接与吞噬细胞结合,并触发线粒体自噬。

### 2.4 氧化应激损伤诱发睾丸生殖细胞凋亡

ROS 是指在生物体在有氧代谢情况下产生的一类高度活跃的氧化性分子或含氧自由基。正常情况下,机体的 ROS 与抗氧化物质保持着动态平衡。但当机体内 ROS 生成过多,氧化物的生成多于清除时,会造成一种失衡的状态,称为氧化应激<sup>[39]</sup>。研究发现,氟诱导的雄性生殖毒性与睾丸氧化应激密切相关。氟可以诱导睾丸组织产生过量的 ROS,使脂质过氧化中间代谢产物 MDA 含量升高,SOD、CAT 等抗氧化酶活性降低,导致睾丸氧化应激<sup>[13,40-41]</sup>。ROS 能够造成精子膜的破损,从而降低精子活力和与卵母细胞融合的能力;此外,活性氧还可以直接对精子造成损伤<sup>[13]</sup>。同时,研究还发现氟会导致睾丸支持细胞线粒体跨膜电位下降和 ATP 减少,极大地提高了睾丸细胞凋亡率<sup>[41]</sup>。综上所述,氟会诱导睾丸氧化应激的发生,造成大量氧自由基的释放,诱导睾丸生殖细胞凋亡,对精子质量产生不利影响。

### 2.5 激活内质网应激 UPR 信号通路

内质网是真核细胞中负责合成、折叠、组装和修饰大多数分泌和跨膜蛋白的重要亚细胞器。在环境刺激、生理状态等因素的影响下,内质网的稳态会受到影响,导致内质网中未折叠或错误折叠的蛋白质积累,这种情况称为内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)。为了应对内质网应激造成的不利影响,细胞逐渐进化出了一种自我保护机制——促进错误折叠或未折叠蛋白的降解,抑制一

般蛋白质的翻译,定义为未折叠蛋白反应(Unfolded protein response, UPR)<sup>[42]</sup>。在哺乳动物中,UPR由三种内质网跨膜蛋白传感器介导:肌醇需求酶1、双链RNA激活激酶样内质网激酶和活化转录因子6<sup>[42]</sup>。如果应激持续时间过长,或者适应性反应失败,严重或慢性的UPR激活会将适应性反应转向促凋亡反应。

既往研究发现氟诱导的ERS会引起睾丸生殖细胞的凋亡<sup>[28,43]</sup>。张佳勇等<sup>[43]</sup>将30只小鼠随机分配,分别饮用自来水、5、30 mg/L氟化钠水溶液,经过90 d亚慢性染氟后,染氟两组睾丸细胞凋亡均增多,该结果可能是由于睾丸细胞抗氧化能力下降,内质网应激过强导致内质网分子伴侣GRP78基因表达增加,下游凋亡信号分子Caspase-12、Caspase-3基因表达上调。ZHANG等<sup>[28]</sup>也通过饮水染毒的方式对小鼠进行染氟实验,实验贯穿整个孕前到妊娠期产期及子代青春期,对雄性后代进行研究,发现氟中毒大鼠睾丸组织内质网分子伴侣GRP78(ATF6靶标)以及跨膜蛋白IRE1的mRNA表达水平上调,CHOP经过免疫组织化学染色分析后发现其表达和分布与TUNEL阳性细胞的基本一致,表明氟能够诱导内质网应激,激活睾丸中的UPR信号通路,引起睾丸生殖细胞的凋亡,此外,他们还发现,空泡支持细胞的蛋白质分泌可能会受到内质网应激和UPR的影响,从而对精子发生产生危害。

### 3 讨论

氟中毒是一个世界性的公共健康问题,加之近年来人类生育能力总体呈下降趋势,氟与雄性生殖的研究日益引起人们的关注。虽然人们从睾丸、附睾、精子以及下丘脑-垂体-睾丸轴等多角度探讨了氟致雄性生殖功能损伤的作用机制,内质网应激及线粒体凋亡机制等研究更是将氟诱导的雄性生殖毒性研究水平延伸到分子领域,但雄性生殖是一个十分复杂的调控过程,氟对雄性生殖毒性的分子调控机制研究尚未完全明确,尤其缺乏从信号通路角度探讨氟的雄性生殖毒性的调控机制,还有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] YANG X, LIU P, CUI Y, et al. Review of the reproductive toxicity of T-2 toxin[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(3): 727-734.
- [2] LEE L K, FOO K Y. Recent insights on the significance of transcriptomic and metabolomic analysis of male factor infertility[J]. Clinical Biochemistry, 2014, 47(10-11): 973-982.
- [3] KUMAR N, SINGH A K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature[J]. Journal of Human Reproductive Sciences, 2015, 8(4): 191-196.
- [4] PERVEZ A, SINHA K, YADAV M. Implications of fluoride toxicity on the male reproductive system: A review[J]. Journal of Mountain Research, 2016, 11: 1-7.
- [5] LONG H, JIN Y, LIN M, et al. Fluoride toxicity in the male reproductive system[J]. Fluoride, 2009, 42(4): 260-276.
- [6] 孙子龙. 氟中毒动物生殖毒性研究[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2016.  
SUN Z L. Reproductive toxicity studies in fluoride-poisoned animals[M]. Beijing: China Light Industry Press, 2016.
- [7] 孙子龙, 牛瑞燕, 王俊东. 氟对雄性小鼠生长发育及性腺中氟含量的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2012, 39(3): 227-229.  
SUN Z L, NIU R Y, WANG J D. Effect of fluoride on growth and fluoride content of gonads in male mice[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2012, 39(3): 227-229.
- [8] PAL P, MUKHOPADHYAY P K. Fluoride induced testicular toxicities in adult Wistar rats[J]. Toxicology Mechanisms and Methods, 2021, 31(5): 383-392.
- [9] HAN H, SUN Z, LUO G, et al. Fluoride exposure changed the structure and the expressions of reproductive related genes in the hypothalamus-pituitary-testicular axis of male mice[J]. Chemosphere, 2015, 135: 297-303.
- [10] CHINOY N J, SEQUEIRA E. Effects of fluoride on the histoarchitecture of reproductive organs of the male mouse[J]. Reproductive Toxicology, 1989, 3(4): 261-267.
- [11] 韩永利, 张建海. 氟对雄性大鼠附睾组织形态学的影响[J]. 山西农业科学, 2017, 45(5): 743-745.  
HAN Y L, ZHANG J H. Effect of fluoride on morphology of epididymis in Male Rats[J]. Journal of Shanxi Agricultural Sciences, 2017, 45(5): 743-745.
- [12] KIM N N, SHIN H S, CHOI Y J, et al. Kisspeptin regulates the hypothalamus-pituitary-gonad axis gene expression during sexual maturation in the cinnamon clownfish, Amphiprion melanopus[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology, 2014, 168: 19-32.
- [13] CHAITHRA B, SARJAN H N, SHIVABASAVIAH. Sodium fluoride and fluoride contaminated ground water induced altered reproductive performances in male rats[J]. Biological Trace Element Research, 2020, 195(2): 544-550.
- [14] ORTA YILMAZ B, KORKUT A, ERKAN M. Sodium fluoride disrupts testosterone biosynthesis by affecting the steroidogenic pathway in TM3 Leydig cells[J]. Chemosphere, 2018, 212: 447-455.
- [15] 闫婷, 黄辉, 冯得敏, 等. IRE1通路在染氟雄性大鼠生殖损伤中的作用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(4): 403-407.  
YAN T, HUANG H, FENG D M, et al. Role of IRE1 pathway in fluoride-exposed male rat reproductive system injury[J]. Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences), 2017, 52(4): 403-407.
- [16] 孙发, 李崇斌, 肖跃海, 等. 燃煤型氟中毒对雄性大鼠生殖内分泌激素的影响[J]. 基础医学与临床, 2011, 31(10): 1077-1081.  
SUN F, LI C B, XIAO Y H, et al. Effects of fluorosis of coal burning on reproductive and endocrinology of male rats[J].

- Basic and Clinical Medicine, 2011, 31(10): 1077-1081.
- [17] TONG Z, DUAN L, ZHONG D, et al. Environmental fluoride exposure and reproductive hormones in male living in endemic fluorosis villages in China [J]. Life Science Journal, 2012, 9(4): 1-7.
- [18] NIU R, WANG J, SUN Z, et al. Transcriptional regulatory dynamics of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in male mice exposed to fluoride [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2015, 40(2): 557-562.
- [19] 樊华, 李文. 雄性生殖氧化应激损伤的研究进展[J]. 中国临床医学, 2016, 23(2): 242-246.
- FANG H, LI W. Research progress of oxidative stress injury in male reproduction [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2016, 23(2): 242-246.
- [20] 宫雅雯, 崔彤, 李圆龙, 等. 精液中生殖相关酶的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(12): 2127-2130.
- GONG Y W, CUI T, LI Y L, et al. Research progress of reproduction related enzymes in semen [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2020, 28(12): 2127-2130.
- [21] 杨阳, 黄辉, 袁伟, 等. 氟对原代培养大鼠睾丸支持细胞氧化应激和凋亡的影响[J]. 卫生研究, 2013, 42(6): 1004-1007.
- YANG Y, HUANG H, YUAN W, et al. Effects of fluoride on oxidative stress and apoptosis in primary culture of rat sertoli cells [J]. Journal of Hygiene Research, 2013, 42(6): 1004-1007.
- [22] WANG Q, CUI K, XU Y, et al. Coal-burning endemic fluorosis is associated with reduced activity in antioxidative enzymes and Cu/Zn-SOD gene expression [J]. Environmental Geochemistry and Health, 2014, 36(1): 107-115.
- [23] GULEGODA CR, DISSANAYAKE C B, AMARASEKARA D S, et al. Impact of fluoride exposure on male reproductive parameters: A pilot case-control study in Sri Lanka [J]. Exposure and Health, 2022, 14(2): 447-457.
- [24] 裴雪静, 吴盼红, 吕晓倩, 等. 氟中毒对小鼠睾丸间质组织细胞中IL-17相关基因的影响[J]. 山西农业大学学报(自然科学版), 2018, 38(6): 17-21.
- PEI X J, WU P H, LYU X Q, et al. Effects of fluorsis on IL-17 related genes in testicular interstitial cell of mice [J]. Journal of Shanxi Agricultural University (Natural Science Edition), 2018, 38(6): 17-21.
- [25] CHAITHRA B, SARJAN H N, SHIVABASAVIAIAH. Dose and time-dependent effects of sodium fluoride on sperm motility: An in vitro study [J]. Toxicology and Industrial Health, 2018, 34(12): 813-818.
- [26] 马晓英, 程学敏, 李富冉, 等. 氟对雄性大鼠下丘脑-垂体-性腺轴内分泌干扰作用的实验研究[J]. 卫生研究, 2008(6): 733-735.
- MA X Y, CHENG X M, LI F R, et al. Experimental research on endocrine disturbing effect of fluorin on hypothalamus-hypophysistestis axis in male rats [J]. Journal of Hygiene Research, 2008(6): 733-735.
- [27] 董春光. 氟铝及其联合对豚鼠睾丸中StAR和P450<sub>sc</sub>表达的影响[D]. 晋中: 山西农业大学, 2009.
- DONG C G. Effect of fluoroaluminum and its combination on the expression of StAR and P450<sub>sc</sub> in guinea pig testis [D]. Jinzhong: Shanxi Agricultural University, 2009.
- [28] ZHANG S, JIANG C, LIU H, et al. Fluoride-elicited developmental testicular toxicity in rats: Roles of endoplasmic reticulum stress and inflammatory response [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2013, 271(2): 206-215.
- [29] LI M W M, XIA W, MRUK D D, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  reversibly disrupts the blood-testis barrier and impairs Sertoli-germ cell adhesion in the seminiferous epithelium of adult rat testes [J]. The Journal of Endocrinology, 2006, 190(2): 313-329.
- [30] SCHELL C, ALBRECHT M, SPILLNER S, et al. 15-Deoxy-delta 12-14-prostaglandin-J2 induces hypertrophy and loss of contractility in human testicular peritubular cells: Implications for human male fertility [J]. Endocrinology, 2010, 151(3): 1257-1268.
- [31] WU P, SUN Z, LYU X, et al. Fluoride induces autoimmune orchitis involved with enhanced IL-17A secretion in mice testis [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(48): 13333-13343.
- [32] 吕晓倩, 裴雪静, 吴盼红, 等. 氟对小鼠睾丸间质组织中炎症细胞因子mRNA表达的影响[J]. 山西农业大学学报(自然科学版), 2018, 38(6): 8-12.
- LYU X Q, PEI X J, WU P H, et al. Fluoride influence the mRNA expression of inflammatory cytokines of testicular interstitial cells in the mouse [J]. Journal of Shanxi Agricultural University (Natural Science Edition), 2018, 38(6): 8-12.
- [33] 孟志翔, 吕金星. 血睾屏障与男性避孕[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(2): 112-116.
- MENG Z X, LYU J X. Blood-testis barrier and male contraception [J]. Chinese Journal of Andrology, 2018, 38(6): 8-12.
- [34] 孙玮奇, 周志俊. 致血睾屏障损伤的化学物及其作用机制研究进展[J]. 环境与职业医学, 2020, 37(8): 821-825.
- SUN W Q, ZHOU Z J. Research progress on chemicals and their mechanisms of action that cause blood-testis barrier injury [J]. Journal of Environmental & Occupational Medicine, 2020, 37(8): 821-825.
- [35] WEN Q, TANG E I, LI N, et al. Regulation of blood-testis barrier (BTB) dynamics, role of actin-, and microtubule-based cytoskeletons [J]. Methods in molecular biology, 2018, 1748: 229-43.
- [36] 郭东光, 张凯波, 邱骏峰, 等. 氟暴露对线粒体损伤的研究概况[J]. 动物医学进展, 2023, 44(11): 117-122.
- GUO D G, ZHANG K B, QIU J F, et al. General Situation of Mitochondrial Damage Induced by Fluoride Exposure [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2023, 44(11): 117-122.
- [37] BARBIER O, ARREOLA-MENDOZA L, DEL RAZO L M. Molecular mechanisms of fluoride toxicity [J]. Chemico-Biological Interactions, 2010, 188(2): 319-333.
- [38] LIANG C, GAO Y, HE Y, et al. Fluoride induced mitochondrial impairment and PINK1-mediated mitophagy in Leydig cells of mice: *In vivo* and *in vitro* studies [J]. Environmental Pollution, 2020, 256: 113438.
- [39] 张雨欣, 周小杰, 于浩然, 等. 内质网应激与氧化应激[J]. 农业生物技术学报, 2022, 30(10): 2009-2024.
- ZHANG Y X, ZHOU X J, YU H R, et al. Endoplasmic

- Reticulum Stress and Oxidative Stress[J]. Journal of Agricultural Biotechnology, 2022, 30(10): 2009-2024.
- [40] 黄大敏, 曾维德, 苏建伟, 等. 氟化钠慢性染毒致雄性大鼠多脏器损伤效应的初步研究[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(8): 8-14, 74.
- HUANG D M, ZENG W D, SU J W, et al. Preliminary study on the effects of subchronic exposure to sodium fluoride on multiple organ injury in male rats[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2023, 33(8): 8-14, 74.
- [41] LIU Y, SUN B, ZHANG S, et al. Glycine alleviates fluoride-induced oxidative stress, apoptosis and senescence in a porcine testicular Sertoli cell line[J]. Reproduction in Domestic Animals, 2021, 56(6): 884-896.
- [42] RON D, WALTER P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2007, 8(7): 519-529.
- [43] 张佳勇, 唐乐, 阮琴, 等. 内质网应激在氟暴露致小鼠睾丸损伤中的作用[J]. 环境科学学报, 2020, 40(5): 1865-1872.
- ZHANG J Y, TANG L, RUAN Q, et al. Role of endoplasmic reticulum stress on testicular injury induced by fluoride exposure in male mice[J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 2020, 40(5): 1865-1872.

[上接第975页]

**著作或编著:**[序号] 主要责任者. 文献题名[文献类型标志]. 其他责任者. 版本项(版次为第一版的不用标明). 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页.

举例 图书:[3] 吴阶平, 裘法祖, 黄家驹. 外科学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 82-93.

译著:[4] ZIEGLER E E, FILER L J. 现代营养学[M]. 闻之梅, 陈君石, 译. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 126-129.

**著作中的析出文献:**[序号] 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志]//原文献主要责任者. 原文献题名. 版本项. 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页.

举例 [5] 白书农. 植物开花研究[M] // 李承森. 植物科学进展. 北京: 高等教育出版社, 1998: 146-163.

**会议文献中的析出文献:**[序号] 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志/文献载体标志]//会议文献主要责任者. 会议文献题名: 其他题名信息. 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页[引用日期] 获取和访问路径.

举例 [6] 董家祥, 关仲英, 王兆奎, 等. 重症肝炎的综合基础治疗[C]//张定凤. 第三届全国病毒性肝炎专题学术会议论文汇编, 南宁, 1984. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 203-212.

**科技报告:** 著录格式同著作或编著。

举例 [7] World Health Organization. Factors regulating the immune response: report of WHO Scientific Group [R]. Geneva: WHO, 1970: 1-74.

**法令、条例:**[序号] 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 公布日期.

举例 [8] 中华人民共和国全国人民代表大会. 中华人民共和国著作权法[A]. 2012-03-31.

**标准:**[序号] 主要责任者. 标准名称: 标准编号[文献类型标志]. 出版地: 出版者, 出版年.

举例 [9] 全国文献工作标准化技术委员会第七分委员会. 科学技术期刊编排格式: GB/T 3179—1992 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1992.

**电子文献:**[序号] 主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径.

举例 [10] 肖钰. 出版业信息迈入快道 [EB/OL]. (2001-12-19) [2002-04-15]. <http://www.creader.com/news/20011219/200112190019.html>.

**专利文献:**[序号] 专利申请者. 题名: 专利国别, 专利号[P]. 公告或公开日期.

### 3 声明

本刊已进入中国所有主要期刊数据库, 本刊所付稿酬已包含这些数据库的稿酬。编辑部对来稿将作文字性修改, 若涉及内容修改会与作者商榷。编辑部收到稿件后, 于3个月内通知处理意见。投稿6个月未收到修稿或录用通知, 作者可自行处理稿件, 所收稿件纸质版概不退还。来稿一经采用, 即收取版面费, 按规定向作者支付稿酬, 并赠送杂志。

### 4 投稿

投稿请登录《中国食品卫生杂志》网站 <http://www.zgspws.com>, 并同时邮寄单位介绍信和稿件纸版1份(需第一作者、通信作者和副高以上作者签名)。来稿中应有清楚完整的作者通信地址、联系电话和E-mail地址。编辑部地址: 北京市朝阳区广渠路37号院2号楼802室《中国食品卫生杂志》编辑部 邮政编码: 100021 电话: 010-52165596 E-mail: spws462@163.com