

doi:10.3969/j.issn.1671-6825.2013.06.010

# 饮水氟暴露对成年男性血清睾酮及雄激素结合蛋白的影响\*

崔蕊蕊<sup>1)</sup>, 丁中<sup>2)</sup>, 崔留欣<sup>1)</sup>, 杨如璞<sup>2)</sup>, 席豫<sup>3)</sup>, 程学敏<sup>1)</sup>, 任丽君<sup>2)</sup>, 段丽菊<sup>1)</sup>, 后加祥<sup>1)</sup>, 巴月<sup>1)</sup><sup>#</sup>

1) 郑州大学公共卫生学院环境卫生学教研室 郑州 450001 2) 开封市疾病预防控制中心地方病科 开封 475000 3) 通许县疾病预防控制中心地方病科 通许 475400

#通讯作者,女,1963年7月生,博士,教授,研究方向:环境相关疾病分子发病机制, E-mail: byyue@zzu.edu.cn

**关键词** 氟;雄激素结合蛋白;睾酮;男性

**中图分类号** R599

**摘要** **目的:**探讨男性睾酮(T)及雄激素结合蛋白(ABP)与饮水氟暴露的关系。**方法:**应用现况调查研究,在河南省某县随机选择7个村庄作为调查点,分别为高氟村2个、改水村2个和对照村3个采集各调查点生活饮用水。整群抽取所选调查点本地出生的18~50岁男性作为调查对象,分别采集晨尿和空腹静脉血应用氟离子选择电极法测定饮水和尿中氟含量,采用ELISA法测定血清ABP水平,采用化学发光免疫分析法测定血清T。**结果:**高氟组饮水氟浓度为(2.44±1.88) mg/L,高于对照组的(0.37±0.15) mg/L和改水组的(0.36±0.30) mg/L ( $F=12.289, P<0.001$ )。高氟组尿氟浓度为(2.49±1.40) mg/L,高于对照组的(1.04±0.49) mg/L及改水组的(1.38±0.67) mg/L ( $F=71.563, P<0.001$ ),改水组亦高于对照组( $P<0.05$ )。高氟组血清ABP含量为(16.01±10.83) nmol/L,低于对照组的(27.94±31.90) nmol/L及改水组的(22.42±28.12) nmol/L ( $F=28.807, P<0.001$ )。对照组、改水组、高氟组血清T含量为(4.31±1.30)、(4.42±1.37)和(4.74±2.17) nmol/L,差异无统计学意义( $F=0.268, P=0.765$ )。在对照组和改水组中,血清T含量与年龄呈负相关( $\beta=-0.238, -0.262, P$ 均 $<0.05$ )。**结论:**环境氟暴露可影响男性血清ABP水平。

## Influences of fluoride exposure in drinking water on serum androgen binding protein and testosterone of male adults

CUI Ruirui<sup>1)</sup>, DING Zhong<sup>2)</sup>, CUI Liuxin<sup>1)</sup>, YANGR upu<sup>2)</sup>, XI Yu<sup>3)</sup>, CHENG Xuemin<sup>1)</sup>, REN Lijun<sup>2)</sup>, DUAN Liju<sup>1)</sup>, HOU j axiang<sup>1)</sup>, BA Yue<sup>1)</sup>

1) Department of Environmental Health, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001 2) Department of Endemic Disease, Center for Disease Control and Prevention of Kaifeng City, Kaifeng 475000 3) Department of Endemic Disease, Center for Disease Control and Prevention of Tongxu County, Tongxu 475400

**Key words** fluoride; androgen binding protein; testosterone; male

**Abstract** **Aim:** To explore the relationship between environmental fluoride exposure and the concentration of serum androgen binding protein (ABP) as well as testosterone (T) of male adults. **Methods:** A cross-sectional study was conducted in 7 villages of Tongxu county including 2 endemic fluorosis villages (EFV), 2 EFV implemented with defluoridation project villages (DFPV) and 3 control villages (CV). Males who aged 18 to 50 years born in the villages were recruited using cluster sampling. Drinking water, urine and blood samples were collected. The fluoride levels of drinking water and urine samples were detected by fluoride-ion selective electrode method. ABP was determined using ELISA method and T was determined using chemiluminescence method. **Results:** The fluoride concentrations in drinking water were (2.44±1.88), (0.36±0.30) and (0.37±0.15) mg/L in EFV, DFPV and CV, respectively ( $F=12.289, P<0.001$ ). It was significantly higher in EFV than those in DFPV and CV ( $P<0.05$ ). Compared with DFPV [(1.38±0.67) mg/L] and CV [(1.04±0.49) mg/L], the urinary fluoride concentration of EFV [(2.49±1.40) mg/L] was higher ( $F=71.563, P<$

0.001), and there was a significant difference between DFPV and CV ( $P < 0.05$ ). Serum ABP level of adults from EFV [(16.01 ± 10.83) nmol/L] was significantly lower than that from DFPV [(22.42 ± 28.12) nmol/L] and CV [(27.94 ± 31.90) nmol/L] ( $F = 28.807, P < 0.001$ ). No significant differences were observed in serum T concentration among three groups ( $F = 0.268, P = 0.765$ ). There was a negative relationship between T and age of men who were investigated in CV and DFPV ( $\beta = -0.238, -0.262, P < 0.05$ ). **Conclusion:** Environmental fluoride exposure may affect serum ABP level in male.

高氟可影响精子数量和质量,破坏睾丸、附睾、前列腺的结构,进而影响雄性生殖能力<sup>[1-4]</sup>。研究<sup>[5-6]</sup>发现,氟能通过影响动物血清下丘脑-垂体-性腺轴多种激素水平,表现一定的生殖损伤和内分泌干扰作用。雄激素结合蛋白 (androgen binding protein, ABP) 作为睾丸支持细胞分泌的一种重要蛋白质,具有精细调节生精过程的功能<sup>[7]</sup>,可促进精子的生成和成熟。由于其功能上的重要性,ABP 常作为睾丸支持细胞功能状况的标志物之一<sup>[8]</sup>。已有动物实验<sup>[9]</sup>证实氟可损害大鼠睾丸支持细胞。但由支持细胞分泌的ABP 是否受到影响,目前少有报道。该研究通过测定不同氟暴露水平人群血清 ABP 和睾酮 (testosterone, T) 水平,探讨氟暴露对成年男性 ABP 的影响,为研究机体 ABP 在性激素调控中的作用提供依据。

## 1 材料与与方法

**1.1 调查点的选择** 在河南省开封市某县选择 7 个村庄为调查区,其中地方性氟病村 2 个、实施降氟改水工程村 2 个、对照村 3 个;所有调查地区经济水平、自然条件、农作物种类、生活习惯、人口构成基本相同,且均无工业氟污染。

**1.2 调查对象的选择** 整群抽取所选调查点 18 ~ 50 岁本地出生男性,排除有职业氟接触长期在外打工、患有消耗性疾病、长期或近期服用钙制剂者,纳入对象对照组 175 人、改水组 75 人、高氟组 65 人。

**1.3 标本采集** 在各个村庄采取水样:对照区采自来水(对照组) 16 份,高氟区采深井水(高氟组) 13 份,改水区采自来水(改水组) 8 份;征得调查对象同意并签署知情同意后,采集晨尿及空腹静脉血用于标志物测定。尿液 -20 °C 保存待测,血液当天分离血清后 -80 °C 低温保存。

**1.4 标志物测定** 水氟测定步骤严格按照标准方法 离子选择电极法, WS/T106-1999), 采用标准加入法测定。每个样品平行测定 2 次,相对误差均小于 2%,变异系数为 0.4% ~ 2.9%。尿氟测定步骤严格按照标准方法 (离子选择电极法, WS/T89-1996), 采用标准曲线法测定。血清 ABP 测定采用

ELISA 法,试剂盒由美国 R&D 公司提供,全自动酶标仪由美国伯乐公司提供。血清 T 测定采用化学发光免疫分析法,化学发光仪及测定试剂盒均由郑州安图公司提供。测定设置平行样,取均值,并按 10% ~ 15% 的比例抽样复检。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 12.0 分析数据。3 组间水氟、尿氟及血清 ABP、T 水平比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验血清 T、ABP 与年龄及尿氟水平的关系采用多重线性回归方法进行分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 3 组生活饮用水中氟水平比较** 结果见表 1。由表 1 可知,3 个调查点水氟水平比较差异有统计学意义,且高氟组饮用水氟水平分别高于改水组和对照组。

表 1 3 组生活饮用水中氟水平比较 mg/L

组别	n	饮用水氟
对照组	16	0.37 ± 0.15*
改水组	8	0.36 ± 0.30*
高氟组	13	2.44 ± 1.88

$F = 12.289, P < 0.001$ ; \*: 与高氟组比较,  $P$  均  $< 0.05$ 。

**2.2 3 组尿氟、血清 ABP 及 T 水平比较** 结果见表 2。由表 2 可知,3 组尿氟水平比较差异有统计学意义,且两两比较差异均有统计学意义。3 组血清 ABP 水平比较差异有统计学意义,且高氟组低于对照组和改水组。3 组血清 T 水平比较,差异无统计学意义。

表 2 3 组尿氟、血清 ABP 及 T 水平比较

组别	n	$\rho(\text{尿氟})/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})^*$	$c(\text{ABP})/(\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1})$	$c(\text{T})/(\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1})$
对照组	175	1.04 ± 0.49	27.94 ± 31.90 <sup>#</sup>	4.31 ± 1.30
改水组	75	1.38 ± 0.67	22.42 ± 28.12 <sup>#</sup>	4.42 ± 1.37
高氟组	65	2.49 ± 1.40	16.01 ± 10.83	4.74 ± 2.17
F		71.563	28.807	0.268
P		<0.001	<0.001	0.765

\*: 3 组间两两比较,  $P$  均  $< 0.05$ ; #: 与高氟组比较,  $P$  均  $< 0.05$ 。

2.3 血清 T、ABP 与年龄及尿氟水平的关系 结果见表3。由表3可知,在对照组和改水组中 T 与年龄呈负相关。

表3 血清 T、ABP 与年龄及尿氟水平的关系

组别	因变量	自变量	$\beta$	$t$	$P$
对照组	T	ABP	0.103	1.371	0.172
		尿氟	0.015	0.201	0.841
		年龄	-0.238	3.178	0.002
	ABP	尿氟	-0.087	1.148	0.253
		年龄	0.093	1.217	0.225
		尿氟	-0.072	0.632	0.529
改水组	T	尿氟	0.019	0.169	0.867
		年龄	-0.262	2.279	0.026
		尿氟	0.040	0.339	0.375
	ABP	年龄	0.066	0.561	0.576
		尿氟	0.050	0.383	0.703
		尿氟	0.201	1.578	0.120
高氟组	T	年龄	-0.024	0.187	0.852
		尿氟	-0.084	0.673	0.503
		年龄	0.221	1.775	0.081

### 3 讨论

3.1 氟暴露对男性血清 ABP 水平的影响 ABP 可以缓冲管内雄激素波动,使雄激素恒定释放,减少波动,利于精子生成;其次,ABP 与 T 结合后可随睾丸液到达附睾,促进精子的成熟,ABP 的缺乏不但影响精子的数量和质量,而且 ABP 正常合成与维持体内内分泌的平衡和生殖功能密切相关<sup>[10-12]</sup>。由于其功能上的重要性,ABP 常作为睾丸支持细胞功能状况的标志物之一。研究结果显示高氟组 ABP 水平低于对照组和改水组,提示长期饮水氟暴露可能导致 ABP 水平降低。ABP 作为一种分泌性蛋白质,其合成之后要进入内质网腔内进行多肽链的折叠及修饰,然后转运到细胞外发挥作用。氟含量增高可损伤内质网而引起氧化应激<sup>[13-14]</sup>,影响 ABP 的折叠和修饰过程,可能是 ABP 水平降低的重要原因。多个研究<sup>[15-16]</sup>发现,重金属等可对 ABP 表达产生影响。该研究结果提示高氟可影响 ABP 水平。尽管改水组血清 ABP 水平也低于对照组,但差异无统计学意义,提示这种影响是可逆的,当脱离了氟暴露环境,其损伤可能修复,且这种修复需要一定时间。

3.2 氟暴露对男性血清 T 水平的影响 间质细胞分泌的 T 具有广泛的生理作用,例如:促进和维持精子发生成熟,刺激附属性器官发育促进雄性副性征的出现并维持其正常状态。还有研究<sup>[17]</sup>发现,血

清 T 可以作为判断严重创伤颅脑损伤情况和预后的指标之一,T 升高可使重构性心脏病理反应恶化。T 水平主要受下丘脑和垂体分泌的促黄体生成素(LH)和促卵泡成熟激素调控。研究<sup>[18]</sup>发现,高氟可使血清 T 水平降低、LH 水平上升,且与氟含量呈剂量-反应关系。陈培忠等<sup>[19]</sup>发现,当给予大鼠氟化钠 28 d 后血浆 T 水平降低。该研究结果显示 3 组血清 T 水平比较差异无统计学意义,究其原因,可能是上述研究大多是动物实验或所调查地区水氟水平远远高于该次调查区域水氟水平,在水氟水平较高情况下,可能造成睾丸器质性病变,从而产生 T 随着尿氟水平的增加而降低的现象<sup>[7]</sup>。该次调查区域水氟水平可能还未使所调查人群血清 T 含量产生显著的变化;其次人体血清 T 含量受下丘脑-垂体-性腺轴系统的调节,多个正、负反馈通路可能对 T 的合成和分泌产生综合影响。在对照组和改水组中血清 T 与年龄呈负相关,符合人体正常生理情况<sup>[20-21]</sup>;但高氟组没有发现这种相关关系,提示氟暴露对男性血清 T 产生一定影响。

综上所述,环境氟暴露可能影响男性 ABP 水平。高氟组人群血清 ABP 水平明显低于对照组和改水组,提示氟可能通过影响 ABP 水平表现其生殖内分泌干扰作用。

致谢 感谢参与现场调查工作的郑州大学李仕群、李萍、唐春宇以及开封市疾病预防控制中心和通许县疾病预防控制中心地方病科的工作人员;感谢所有参与该项研究的调查对象。

#### 参考文献

- [1] Prystupa J. Fluorine: a current literature review. An NRC and ATSDR based review of safety standards for exposure to fluorine and fluorides [J]. Toxicol Mech Methods, 2011, 21(2): 103
- [2] Sun Z, Niu R, Wang B, et al. Fluoride-induced apoptosis and gene expression profiling in mice sperm in vivo [J]. Arch Toxicol, 2011, 85(11): 1441
- [3] Hu L, Ying J, Mu L, et al. Fluoride toxicity in the male reproductive system [J]. Fluoride, 2009, 42(4): 260
- [4] Luke J. Fluoride deposition in the aged human pineal gland [J]. Caries Res, 2001, 35(2): 125
- [5] 马晓英,程学敏,李富冉,等. 氟对雌性大鼠下丘脑-垂体-性腺轴内分泌干扰作用的实验研究 [J]. 卫生研究, 2008, 37(6): 733
- [6] 郝鹏飞,马晓英,程学敏,等. 氟对暴露人群下丘脑-垂体-性腺轴激素水平的影响 [J]. 卫生研究, 2010, 39(1): 53
- [7] Godet M, Sabido O, Gilleron J, et al. Meiotic progression of

rat spermatocytes requires mitogen-activated protein kinases of Sertoli cells and close contacts between the germ cells and the Sertoli cells[J]. Dev Biol, 2008, 315:173

[8] Griswold MD. Protein secretion of Sertoli cells [J]. Int Rev Cytol, 1988, 110:133

[9] 崔留欣,姜春霞,王锡林,等. 氟致雄性大鼠生殖功能损害的实验研究 [J]. 中国地方病学杂志, 2003, 22(3): 195

[10] Senthil Kumar J, Banudevi S, Sharmila M, et al. Effects of Vitamin C and E on PCB (Aroclor 1254) induced oxidative stress, androgen binding protein and lactate in rat Sertoli cells [J]. Reprod Toxicol, 2004, 19(2):201

[11] 王玉邦,宋玲,朱正平等. 邻苯二甲酸二丁酯对大鼠睾丸支持细胞的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2005, 39(3):179

[12] Chang C, Chen Y, Yeh SD, et al. Infertility with defective spermatogenesis and hypotestosteronemia in male mice lacking the androgen receptor in Sertoli cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(18):6876

[13] 于燕妮,蒙炳杰氟对体外培养软骨细胞内质网的影响及SOD对氟的拮抗作用 [J]. 中国地方病学杂志 2006, 25(5):507

[14] Sharma R, Tsuchiya M, Bartlett JD Fluoride induces en-

doplasmic reticulum stress and inhibits protein synthesis and secretion [J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(9):1142

[15] 苏晓东. 氯化汞对大鼠睾丸支持细胞雄激素结合蛋白和抑制素表达的影响 [J]. 郑州郑州大学, 2010.

[16] 宋中立,刘海东,王祚懿,等. 重铬酸钾对大鼠睾丸支持细胞中雄激素结合蛋白转铁蛋白和抑制素蛋白表达的影响 [J]. 郑州大学学报医学版, 2012, 47(4):479

[17] 武钢,王赞智,王阳,等. 创伤早期血清睾酮和雌二醇变化及临床意义 [J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(11):2262

[18] 刘巍,李为民, Sally A Huber. 性激素对心脏重构的影响 [J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(11):1035

[19] 陈培忠,云中杰,孙国栋,等. 高氟对机体内分泌激素水平的影响 [J]. 地方病通报, 2004, 19(2):14

[20] Sarkar SD, Maiti R, Ghosh D. Management of fluoride induced testicular disorders by calcium and vitamin-E co-administration in the albino rat [J]. Reprod Toxicol, 2006, 22(4):606

[21] 应俊,姚德鸿,张庆华. 血清睾酮、游离睾酮、双氢睾酮浓度与男性年龄关系的研究 [J]. 中国男科学杂志, 2000, 14(1):13

(2013-03-18 收稿 责任编辑姜春霞)