

邻苯二甲酸二乙基己酯暴露致男性不育的研究进展

王厚云, 任正举, 唐纳贤, 林安龙, 王 凤*, 张唯力*

重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月11日

摘 要

邻苯二甲酸二乙基己酯(DEHP)作为一种在工业和日常生活中广泛应用的塑化剂, 其对人体健康的潜在影响备受关注。本文旨在综述DEHP暴露与男性不育之间关联的研究进展, 详细阐述DEHP暴露对男性不育的影响, DEHP暴露对男性精液质量的影响, DEHP暴露对男性不育的可能机制等内容, 为进一步深入研究和制定干预措施提供参考。

关键词

邻苯二甲酸二乙基己酯(DEHP), 男性不育, 研究进展

Research Progress on Male Infertility Caused by Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure

Houyun Wang, Zhengju Ren, Naxian Tang, Anlong Lin, Feng Wang*, Weili Zhang*

Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 11th, 2025

Abstract

As a plasticizer widely used in industry and daily life, Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) has drawn significant attention regarding its potential impacts on human health. This paper aims to review the research progress on the association between DEHP exposure and male infertility. It elaborates in

*通讯作者。

文章引用: 王厚云, 任正举, 唐纳贤, 林安龙, 王凤, 张唯力. 邻苯二甲酸二乙基己酯暴露致男性不育的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 704-708. DOI: 10.12677/acm.2025.153668

detail on the effects of DEHP exposure on male infertility, the impact of DEHP exposure on male semen quality, and the possible mechanisms of DEHP-induced male infertility, providing a reference for further in-depth research and the formulation of intervention measures.

Keywords

Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP), Male Infertility, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

男性不育定义为因男方问题导致无避孕措施正常性生活 1 年及以上女方无法怀孕。全球大约 15% 的夫妇受到不孕症的影响，男性不育症被认为在 50% 的不孕症夫妇中发挥作用，在 20% 的不孕症夫妇中，主要由男性不育引起，另外在 30% 的不孕症夫妇中，男性因素与女性因素共同发挥作用[1] [2]。最近的一项系统评价报告称，1973 年至 2011 年间，全球男性精子密度和精子总量呈显著下降趋势[3]，虽然关于男性精液质量下降的原因众说不一，越来越多的证据表明，环境内分泌干扰物可能部分导致了这些趋势[4]。多项研究报道了尿液或精液中邻苯二甲酸二乙基己酯(DEHP)代谢产物含量高与男性精液参数下降有关[5]-[7]。本文就 DEHP 暴露致男性不育作一综述，以期对男性不育临床和基础研究提供参考。

2. DEHP 暴露对男性不育的影响

DEHP 属于酞酸酯类化合物中重要成员，作为增塑剂广泛应用于食品包装材料、医疗用品、化妆品、装潢材料及其他制造业材料中[8]。在空气、土壤、河流甚至食物中也可检测出 DEHP 的存在[9]。DEHP 可通过呼吸道、消化道及人体皮肤等途径进入人体，对人类的健康造成很大影响[10]。2011 年爆出的中国台湾地区塑化剂事件使得 DEHP 再次成为人们关注的焦点。2020 年卓丽等[11]人的研究报道了长江流域重庆段与国内其他地区河流水体和沉积物中酞酸酯类化合物(PAEs)污染状况，结果提示各地水体中 PAEs 检出浓度值较高的污染物为 DEHP 和邻苯二甲酸二丁酯(DBP) [12]；DEHP 的环境生殖毒理学研究是国内研究的热点之一，大量的研究证实了 DEHP 具有致癌性、致畸性和生殖毒性等多种毒性[13]。DEHP 主要男性生殖系统的靶器官是睾丸，对男性生殖系统损伤主要包括发育畸形和生精功能障碍。Hond 等人报道了邻苯二甲酸盐暴露是否与男性生育能力低下增加有关的研究。通过四个生殖诊所收集检测了 163 名男性的 DEHP 暴露代谢标志物及精液质量。根据精液质量将患者分为病例组 and 对照组，研究表明体内 DEHP 暴露代谢标志物的浓度与生育能力低下的风险增加以及激素水平的改变有关[14]。Wang 等人探讨了精液中邻苯二甲酸盐水平是否与男性不育症有关，测定了 107 例不育男性和 94 例可育男性精液中 5 种邻苯二甲酸酯的存在和含量，分析邻苯二甲酸盐暴露与精液质量的相关性。结果提示男性不育症组的邻苯二甲酸酯累积水平明显高于对照组，邻苯二甲酸盐的存在可能导致研究人群中的男性不育[15]。Rozati 等人通过一项随机对照研究报道了邻苯二甲酸酯在无明显病因的不育男性精液参数下降中的潜在环境危害作用。21 例不育男性为病例组，32 例正常男性为对照组，采集精液和血液样本。结果不育男性的射精量、精子数、进行性活动率、正常形态和受精能力均显著低于对照组，不育男性活动精子总数与邻苯二甲酸酯浓度成反比，邻苯二甲酸酯可能是无明显病因的不育患者精液质量下降的原因之一[16]。

3. DEHP 暴露对男性精液质量的影响

人类邻苯二甲酸盐暴露最常通过尿液代谢物水平进行评估, 在一些研究中, 邻苯二甲酸盐暴露与精液质量受损有关, 但这主要是在不育男性中进行的研究。由于生殖系统更脆弱, 在不育男性中, 暴露与精液质量之间的关系可能与一般人群不同。近年来, 越来越多的研究报道了一般人群 DEHP 暴露与精液质量的相关性, Axelsson 等人研究报道了 314 名年轻男性, 在同一次访视中提供精液、尿液和血液样本, 分析了生殖激素和一些精液参数, 在尿液中分析了邻苯二甲酸酯的代谢物, 包括邻苯二甲酸二乙基己酯 (DEHP)。研究发现 DEHP 代谢物水平, 特别是尿邻苯二甲酸单(2-乙基-5-羧基戊基)酯(MECPP)与进行性精子活力呈负相关。结果提示 DEHP 代谢物水平与男性精子活力和成熟呈负相关[17]。Liu 等人报道了氧化应激反应在 1034 名中国男性邻苯二甲酸盐暴露与精液质量之间的潜在中介作用。结果提示邻苯二甲酸盐暴露可导致精子浓度、活力及正常形态率下降, 其中氧化应激可能在邻苯二甲酸盐暴露对精液质量受损的影响中起中介作用[18]。Cai 等人通过一项荟萃分析研究进一步探讨了邻苯二甲酸盐暴露与男性精液质量的关系, 14 项研究被纳入 meta 分析。结果提示邻苯二甲酸盐暴露与男性精液质量包括精子数量、活力、正常形态率下降有关[19]。在研究设计上, Axelsson 等人的研究针对年轻男性, 通过一次性采集多种样本, 实现多指标分析, 但样本量相对有限, 可能会影响结果。Liu 等人通过对中国男性进行研究, 样本量较大, 增加了研究的代表性, 但可能存在地域局限性。Cai 等人通过荟萃分析, 一定程度上克服了单一研究的局限性, 但纳入研究的质量可能参差不齐, 可能影响结论的可靠性。在研究方法上, Axelsson 等人主要通过检测生物样本中代谢物水平, 进行相关性分析; Liu 等人研究氧化应激反应的中介作用, 研究方法更为深入, 有助于揭示内在机制; Cai 等人进行了荟萃分析, 但纳入研究的异质性控制可能存在挑战。在研究结果上, 三者均表明 DEHP 暴露与精液质量下降有关, 但影响程度和机制略有不同。Axelsson 等人指出 DEHP 代谢物水平与精子活力和成熟呈负相关, Liu 等人强调了氧化应激反应的中介作用, Cai 等人阐述了邻苯二甲酸盐暴露对多种精液质量指标的影响。这些研究在样本选取、研究方法和结果呈现上各有特色与局限, 未来研究可在扩大样本范围、完善检测方法、深入研究机制等方面展开, 更全面、准确地揭示 DEHP 与精液质量的关系。

4. DEHP 暴露对男性不育的可能机制

DEHP 暴露对男性生育能力的影响逐渐受到关注, 流行病学研究报道显示, DEHP 浓度的增加与人类精子异常头部畸形百分比的增加有关[20]。DEHP 暴露导致男性不育的机制尚不明确, DEHP 可能通过一系列分子机制发挥其男性生殖毒性[21][22], 也可能是多重机制共同作用。DEHP 暴露可能干扰促性腺激素释放激素(GnRH)的正常分泌, 或影响垂体对 GnRH 的反应性, 使得促黄体生成素(LH)分泌减少, 最终导致睾酮水平降低, 从而影响睾酮对精原干细胞的刺激, 影响其增殖分化; 研究表明, DEHP 可降低睾丸乳酸脱氢酶-X 活性, 降低精子数量从而影响精子质量[23]。DEHP 暴露可导致支持细胞减少, 支持细胞在血睾屏障的完整性中起着重要作用, DEHP 暴露可导致连接蛋白在支持细胞中异常表达, 进而导致精原细胞不能进一步分化及减数分裂, 进而导致雄性不育[24]。DEHP 诱导精子畸形和精子蛋白损伤增加, 表明 DEHP 诱导的睾丸毒性与支持细胞损伤相关[25]。研究报道 DEHP 诱导细胞内活性氧的产生, 干扰细胞内环境的稳态, 进而影响精子生成[26]。动物研究表明, 暴露于 DEHP 后, 破坏支持细胞间连接后, 干扰生殖细胞迁移, 导致生殖细胞会从生精上皮中分离, 并且凋亡增加[27]。Angela 等[28]研究发现, DEHP 特异性刺激促炎细胞因子分泌, 改变免疫微环境, 诱发免疫反应, 这可能是 DEHP 导致青春期大鼠睾丸损伤的机制之一。DEHP 可增加 LC3-II、ATG5 和 Beclin-1 蛋白表达水平, 从而诱导睾丸组织自噬, 可能导致细胞内重要细胞器和生物大分子被过度降解, 从而引发细胞凋亡, 自噬可能在 DEHP 诱导的细胞凋亡中起到细胞毒性作用[29]。表皮生长因子(EGF)参与精子发生的调控, 通过与 EGF 受体(EGFR)

结合促进细胞增殖,促进精原细胞有丝分裂和精原细胞集落形成[30]。DEHP 暴露后抑制促生精细胞增殖分化相关细胞因子的表达,如 EGF、EGFR,使得 MAPK 通路和 PI3K-AKT 通路等无法正常激活,从而抑制生精细胞的增殖和分化[31];DEHP 通过促进炎症因子 IL-1 和 IL-6 的表达,诱发免疫反应[28]。

DEHP 暴露可降低男性精液质量,影响男性不育,其作用机制可能是从多个方面综合影响精子生成,降低精子质量及精子活力,从而导致男性不育发生。目前,DEHP 暴露已被大量研究认为是男性不育的危险因素之一,但其引起男性不育的机制仍需进一步探索。随着对 DEHP 暴露的控制以及 DEHP 暴露致生殖系统损伤的修复研究增加,DEHP 暴露相关的男性不育发生率会有所下降。

基金项目

重庆市博士后科学基金项目,项目编号 CSTB2022NSCQ-BHX0675。

参考文献

- [1] Choy Jeremy, T. and Eisenberg Michael, L. (2018) Male Infertility as a Window to Health. *Fertility and Sterility*, **110**, 810-814. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015>
- [2] Chen, J., Chen, J.Y., Fang, Y.W., et al. (2023) Microbiology and Immune Mechanisms Associated with Male Infertility. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1139450. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1139450>
- [3] Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., et al. (2017) Temporal Trends in Sperm Count: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Human Reproduction Update*, **23**, 646-659. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022>
- [4] Wang, Y.-X., Wu, Y., Chen, H.-G., Duan, P., Wang, L., Shen, H.-Q., Lu, W.-Q., Sun, B., Wang, Q., Zhang, B., Chavarro Jorge, E., Zhang, J. and Pan, A. (2019) Seminal Plasma Metabolome in Relation to Semen Quality and Urinary Phthalate Metabolites among Chinese Adult Men. *Environment International*, **129**, 354-363. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.043>
- [5] Axelsson, J., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Jönsson Bo, A.G., Lindh Christian, H. and Giwercman, A. (2015) Phthalate Exposure and Reproductive Parameters in Young Men from the General Swedish Population. *Environment International*, **85**, 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.07.005>
- [6] Herr, C., zur Nieden, A., Koch, H.M., Schuppe, H.-C., Fieber, C., Angerer, J., Eikmann, T. and Stilianakis Nikolaos, I. (2009) Urinary Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP)—Metabolites and Male Human Markers of Reproductive Function. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **212**, 648-653. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2009.08.001>
- [7] Axelsson, J., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Lindh Christian, H., Jönsson Bo, A.G. and Giwercman, A. (2015) Prenatal Phthalate Exposure and Reproductive Function in Young Men. *Environmental Research*, **138**, 264-270. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.02.024>
- [8] Mok, S., Jeong, Y.S., Park, M., et al. (2021) Exposure to Phthalates and Bisphenol Analogues among Childbearing-Aged Women in Korea: Influencing Factors and Potential Health Risks. *Chemosphere*, **264**, Article 128425. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128425>
- [9] Zhan, Y., Sun, J.T., Luo, Y.Z., et al. (2016) Estimating Emissions and Environmental Fate of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate in Yangtze River Delta, China: Application of Inverse Modeling. *Environmental Science & Technology*, **50**, 2450-2458. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b05824>
- [10] Li, N.X., Friedrich, R., Maesano C.N., Medda, E., Brescianini, S., Stazi Maria, A., Sabel Clive, E., Sarigiannis, D. and Annesi-Maesano, I. (2019) Lifelong Exposure to Multiple Stressors through Different Environmental Pathways for European Populations. *Environmental Research*, **179**, Article 108744. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108744>
- [11] 卓丽, 石运刚, 蔡凤珊, 等. 长江干流、嘉陵江和乌江重庆段邻苯二甲酸酯污染特征及生态风险评估[J]. 生态毒理学报, 2020, 15(3): 158-170.
- [12] Chou, C., Shu, K., Chen, H., Wang, M., Chang, C., Hsu, B., et al. (2021) Urine Phthalate Metabolites Are Associated with Urothelial Cancer in Chronic Kidney Disease Patients. *Chemosphere*, **273**, 127834. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127834>
- [13] Radke Elizabeth, G., Braun Joseph, M., Meeker John, D. and Cooper Glinda, S. (2018) Phthalate Exposure and Male Reproductive Outcomes: A Systematic Review of the Human Epidemiological Evidence. *Environment International*, **121**, 764-793. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.029>
- [14] Hond, E.D., Tournaye, H., De Sutter, P., Ombelet, W., Baeyens, W., Covaci, A., Cox, B., Nawrot, T.S., Larebeke, N.V. and D'Hooghe, T. (2015) Human Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Fertility: A Case-Control Study in

- Male Subfertility Patients. *Environment International*, **84**, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.07.017>
- [15] Wang, S., Wang, Y., Xie, F., Li, Y., Wan, X., Ma, W., Wang, D. and Wu, Y. (2014) Analysis of PAEs in Semen of Infertile Men. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, **21**, 40-48. <https://doi.org/10.1179/2049396714Y.0000000088>
- [16] Rozati, R., Reddy, P.P., Reddanna, P. and Mujtaba, R. (2002) Role of Environmental Estrogens in the Deterioration of Male Factor Fertility. *Fertility and Sterility*, **78**, 1187-1194. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04389-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04389-3)
- [17] Axelsson, J., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., et al. (2015) Phthalate Exposure and Reproductive Parameters in Young Men from the General Swedish Population. *Environment International*, **85**, 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.07.005>
- [18] Liu, C., Duan, P., Chen, Y., Deng, Y., Luo, Q., Miao, Y., Cui, S., Liu, E., Wang, Q. and Wang, L. (2019) Mediation of the Relationship between Phthalate Exposure and Semen Quality by Oxidative Stress among 1034 Reproductive-Aged Chinese Men. *Environmental Research*, **179**, Article 108778. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108778>
- [19] Cai, H.Q., Zheng, W.W., Zheng, P., et al. (2015) Human Urinary/Seminal Phthalates or Their Metabolite Levels and Semen Quality: A Meta-Analysis. *Environmental Research*, **142**, 486-494. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.008>
- [20] Wang, Y.X., et al. (2015) Phthalate Exposure and Human Semen Quality: Results from an Infertility Clinic in China. *Environmental Research*, **142**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.010>
- [21] Foster, P.M., Mylchreest, E., Gaido, K.W. and Sar, M. (2001) Effects of Phthalate Esters on the Developing Reproductive Tract of Male Rats. *Human Reproduction Update*, **7**, 231-235. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.3.231>
- [22] Dai, X.Y., Zhao, Y., Ge, J., Zhu, S.Y., Li, M.Z., Talukder, M. and Li, J.L. (2021) Lycopene Attenuates Di(2-Ethylhexyl) Phthalate-Induced Mitophagy in Spleen by Regulating the Sirtuin3-Mediated Pathway. *Food & Function*, **12**, 4582-4590. <https://doi.org/10.1039/D0FO03277H>
- [23] Abd-Ellah, M., Aly, H., Mokhlis, H. and Abdel-Aziz, A. (2016) Quercetin Attenuates Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate-Induced Testicular Toxicity in Adult Rats. *Human & Experimental Toxicology*, **35**, 232-243. <https://doi.org/10.1177/0960327115580602>
- [24] Saitou, M., et al. (2000) Complex Phenotype of Mice Lacking Occludin, a Component of Tight Junction Strands. *Molecular Biology of the Cell*, **11**, 4131-4142. <https://doi.org/10.1091/mbc.11.12.4131>
- [25] Zhao, Y., Zhang, H., Cui, J.G., Wang, J.X., Chen, M.S., Wang, H.R., Li, X.N. and Li, J.L. (2023) Ferroptosis Is Critical for Phthalates Driving the Blood-Testis Barrier Dysfunction via Targeting Transferrin Receptor. *Redox Biology*, **59**, Article 102584. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102584>
- [26] Onorato, T.M., Brown, P.W. and Morris, P.L. (2008) Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate Increases Spermatocyte Mitochondrial Peroxiredoxin 3 and Cyclooxygenase 2. *Journal of Andrology*, **29**, 293-303. <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.003335>
- [27] Yao, P.L., Lin, Y.C. and Richburg, J.H. (2010) Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate-Induced Disruption of Junctional Complexes in the Seminiferous Epithelium of the Rodent Testis Is Mediated by MMP2. *Biology of Reproduction*, **82**, 516-527. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.080374>
- [28] Stermer, A.R., Murphy, C.J., Ghaffari, R., Di Bona, K.R., Voss, J.J. and Richburg, J.H. (2017) Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate-Induced Sertoli Cell Injury Stimulates the Production of Pro-Inflammatory Cytokines in Fischer 344 Rats. *Reproductive Toxicology*, **69**, 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.02.013>
- [29] Sun, Y., et al. (2018) Role of Autophagy in Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP)-Induced Apoptosis in Mouse Leydig Cells. *Environmental Pollution*, **243**, 563-572. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.08.089>
- [30] Anjamrooz, S.H., et al. (2006) In Vitro Effects of Epidermal Growth Factor, Follicle Stimulating Hormone and Testosterone on Mouse Spermatogonial Cell Colony Formation. *Reproduction, Fertility and Development*, **18**, 709-720.
- [31] Zhang, X.F., et al. (2013) Effects of Diethylhexyl Phthalate (DEHP) Given Neonatally on Spermatogenesis of Mice. *Molecular Biology Reports*, **40**, 6509-6517. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2769-y>