

TBBPA暴露的雄性生殖毒性研究进展

林誉强¹, 徐翰婷², 陈雪梅¹

¹重庆医科大学公共卫生学院卫生毒理教研室, 重庆

²重庆医科大学基础医学院组织胚胎学教研室, 重庆

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月19日

摘要

四溴双酚A (tetrabromobisphenol A, TBBPA)是全球使用最广泛的溴代阻燃剂, 常用于电子电器、塑料和纺织品等的生产过程。随着这些产品的生产、使用和废弃, TBBPA逐渐进入多种环境介质如土壤、水体、灰尘中。TBBPA已在人类血清和乳汁中被检出, 其在人体内蓄积可能造成的健康风险受到关注。随着科技发展, 生殖健康问题日益受到关注。其中, 雄性生殖系统作为TBBPA暴露的关键靶器官, 已成为环境毒理学研究的重要焦点。本文综述了TBBPA的暴露途径, 及其在睾丸内的蓄积证据、多层次生殖毒性及核心毒作用机制, 为风险评估和干预提供依据。

关键词

四溴双酚A, 雄性生殖毒性, 内分泌干扰性, 毒性表现, 毒性机制

Research Progress on the Male Reproductive Toxicity Induced by TBBPA Exposure

Yuqiang Lin¹, Hanting Xu², Xuemei Chen¹

¹Department of Health Toxicology, College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 27, 2026; accepted: March 6, 2026; published: March 19, 2026

Abstract

Tetrabromobisphenol A (TBBPA) is the most widely used brominated flame retardant, commonly employed in the production processes of electronics, plastics, textiles, and other goods. Through the manufacturing, use, and disposal of these products, TBBPA gradually enters various environmental media such as soil, water bodies, and dust. TBBPA has been detected in human serum and breast milk, raising concerns about potential health risks from its accumulation in the human body. With

文章引用: 林誉强, 徐翰婷, 陈雪梅. TBBPA暴露的雄性生殖毒性研究进展[J]. 生物医学, 2026, 16(2): 267-276.

DOI: 10.12677/hjbm.2026.162028

technological advancements, reproductive health issues have garnered increasing attention. Among these, the male reproductive system, as a key target organ for TBBPA exposure, has become a major focus in environmental toxicology research. This review summarizes TBBPA exposure pathways, evidence of its accumulation in testes, multilevel reproductive toxicity, and core toxic mechanisms, providing a basis for risk assessment and intervention strategies.

Keywords

TBBPA, Male Reproductive Toxicity, Endocrine Disrupting Properties, Toxicity Manifestations, Toxicity Mechanisms

Copyright © 2026 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

四溴双酚 A (TBBPA) 是一种广泛使用的溴化阻燃剂。目前, TBBPA 已在环境介质和人体组织中检测到, 提示其具有普遍的人体暴露风险。越来越多的研究显示, TBBPA 暴露与多种健康问题密切相关, 包括内分泌干扰、神经毒性、免疫毒性及生殖毒性等, 其中雄性生殖系统对其尤为敏感。然而, TBBPA 对雄性生殖功能损伤的毒性效应及其作用机制仍存在争议。因此本综述系统梳理了 TBBPA 暴露对雄性生殖系统的毒性效应及其机制, 以期评估其健康风险及制定相关防护策略提供科学依据。

2. TBBPA 暴露途径及暴露水平

相比传统的溴化阻燃剂, 四溴双酚 A 及其衍生物因其毒性更低、价格更便宜而被认为是一些持久性有毒溴化阻燃剂如十溴二苯醚和六溴环十二烷等的替代品[1]。自 2001 年以来, TBBPA 的产量大幅提高, 被广泛用于塑料、纺织品、电子或电气设备以及其他产品的生产过程[2]。TBBPA 因其在各类环境介质中频繁被检出, 相关生物毒性及生态健康风险已成为环境毒理学的研究焦点。

2.1. 暴露途径

TBBPA 的暴露是一个多途径的过程, 主要涵盖环境介质摄入与职业接触两大类。在非职业环境中, 公众主要通过三种方式持续暴露: 一是膳食摄入, 特别是食用在受污染水体中生长并富集了 TBBPA 的鱼类等水产品[3]; 二是室内灰尘吸入与无意摄入, 由于 TBBPA 广泛添加于电子产品、塑料和纺织品中, 会从这些消费品中缓慢释放并蓄积于室内灰尘, 成为日常暴露的重要来源[4]; 三是空气吸入, 环境中悬浮的颗粒物可能携带 TBBPA [5]。对于特定职业人群, 如电子电器制造、回收及拆解行业的工人, 则存在显著的职业暴露, 他们通过呼吸道和皮肤直接接触生产环境中的 TBBPA 粉尘或蒸汽, 其暴露强度和体内负荷通常远高于普通人群[6]。这些途径共同构成了 TBBPA 进入人体的完整暴露链条。

2.2. 环境暴露水平

TBBPA 作为广泛使用的溴化阻燃剂, 其环境暴露水平已呈现出广泛性和持久性的特征。在生产、使用和电子垃圾拆解回收过程中, TBBPA 持续释放进入环境。目前在全球多地的土壤[7]、地表水[8]、空气[9]、灰尘[10]和垃圾渗滤液[11]均检出了 TBBPA。由于其较高的辛醇/水含量分配系数($\log K_{ow} = 4.5 \sim 6.5$)以及在环境中较长的半衰期(平均 2 个月) [12], TBBPA 易于在食物链中传递, 并在人类及其他动物体内

产生显著的生物富集和累积效应。尤其是在电子垃圾拆解区等污染热点区域，其环境介质中的浓度显著高于普通地区。这种广泛的环境存在，构成了人体暴露的源头和基础。

2.3. 人体暴露水平

人体主要通过吸入受污染的空气与灰尘、摄入受污染的食物(特别是鱼类)以及职业接触等途径摄入 TBBPA [13]。生物监测研究已在其职业暴露人群(如电子垃圾拆解工人)和普通居民的多种生物样本中检出 TBBPA，证实其可被人体吸收并蓄积[14]。研究发现，人体头皮头发组织、乳汁和血清中均存在 TBBPA 的蓄积[15]。Cariou 等人[16]报道称，TBBPA 在母乳中的含量高达 37.34 ng/g，在脐带血清中的含量为 649.45 ng/g。表明 TBBPA 能够透过胎盘屏障，对胎儿造成直接暴露。这些数据揭示，人群已形成普遍且不容忽视的内暴露负荷，其健康风险值得深入关注。

3. TBBPA 的雄性生殖毒性

作为全球应用最广泛的溴代阻燃剂，TBBPA 因酚类结构而具备明确的内分泌干扰活性。其对雄性生殖的毒性，主要通过破坏激素稳态、诱导氧化应激与细胞凋亡等途径，损伤精子发生、睾丸发育及性腺功能，已成为环境与毒理研究热点。本节将从毒性效应与毒性机制两个层面系统阐述 TBBPA 的雄性生殖毒性。

3.1. TBBPA 暴露与内源性激素干扰

TBBPA 对雄性生殖系统的毒性，核心在于其内分泌干扰特性。雄性生殖功能的维持高度依赖于下丘脑-垂体-睾丸轴(HPT 轴)的精密调控以及睾丸局部得稳定激素微环境，而 TBBPA 可通过多种方式破坏这一平衡[17]。

3.1.1. 抗雄激素活性与雄激素合成抑制

多项体内外研究证实，TBBPA 具有明确的抗雄激素效应。它能以竞争性或非竞争性方式与雄激素受体(androgen receptor, AR)结合，抑制内源性雄激素双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)诱导的 AR 转录活性，从而干扰雄激素信号通路的正常转导[18]。这种对受体水平的直接干扰，是 TBBPA 影响雄性生殖的关键起点。更为重要的是，TBBPA 能直接打击睾酮的生物合成源头——睾丸间质细胞[19]。研究显示，TBBPA 暴露可显著降低大鼠血清睾酮水平[20]，其分子机制涉及对类固醇合成通路中关键酶和转运蛋白的抑制。

这种对受体水平的直接干扰并非偶然，其分子基础可从 TBBPA 的结构特征及其与核受体的结合模式中得到解释[21]。TBBPA 分子由双酚 A (Bisphenol A, BPA)骨架演化而来，其中心异丙基桥联的双苯环结构在空间构型上与多种甾体激素及甲状腺激素配体具有一定相似性，而苯环上多位溴取代显著增强了分子的疏水性和体积特征，被认为是其获得较高受体亲和力的重要结构基础[22]。

分子对接研究进一步证实，TBBPA 可稳定嵌入 AR 的配体结合结构域(ligand-binding domain, LBD)。其酚羟基能够与 AR 关键氨基酸残基(如 Gln711、Arg752 等)形成稳定的氢键相互作用，而溴取代的苯环则通过增强疏水相互作用，提高配体-受体复合物的整体稳定性，从而在空间和能量层面竞争性占据 DHT 的结合位点，削弱内源性雄激素诱导的 AR 激活效应[23]。与未溴化的双酚 A 相比，TBBPA 在对接评分和结合自由能方面均显示出更强的结合优势，提示溴原子的引入显著放大了其抗雄激素活性。

类似的结构-功能关系也体现在 TBBPA 对甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR α/β)的作用中[24]。分子对接模型显示，TBBPA 可占据 T4/T3 的经典配体结合位点，其双酚结构模拟了甲状腺激素的芳香环骨架，而溴取代在空间上对碘原子产生一定的“体积与极性替代效应”，从而增强其与 TR 配

体口袋疏水区域的匹配度[25]。这种“拟激素”特性使 TBBPA 在不同组织或暴露条件下既可能表现为部分激动剂,也可能发挥拮抗作用,进而扰乱甲状腺激素介导的下游信号转导。分子对接结果与体外功能实验相互印证,从结构层面解释了 TBBPA 为何能够同时靶向 AR、ER 及 TR 等多种核受体,并通过受体依赖方式引发 HPT 轴与甲状腺轴的交叉性内分泌干扰[26]。这种“多受体-多通路”的作用模式,为 TBBPA 雄性生殖毒性效应的复杂性及其低剂量、长期暴露风险提供了重要的分子机制解释。

3.1.2. 对下丘脑-垂体轴的潜在影响与甲状腺轴交叉干扰

除了直接作用于睾丸, TBBPA 还可以通过影响上游的下丘脑-垂体-睾丸轴(HPT 轴)间接干扰性腺功能[27]。垂体分泌的黄体生成素(luteinizing hormone, LH)是刺激间质细胞合成睾酮的主要信号。虽然具体机制尚未完全阐明,但长期或高剂量暴露可能干扰促性腺激素释放激素(GnRH)的脉冲分泌或垂体对 GnRH 的敏感性,从而影响 LH 水平,形成对睾酮合成的双重打击[28]。TBBPA 及其类似物(如双酚 A)主要通过核受体家族介导的“分子开关”效应扰乱 HPT 轴。其苯环-羟基骨架与甲状腺素 T4、雌二醇(E2)的空间结构高度相似,可高亲和力结合甲状腺激素受体(TR α/β)与雌激素受体(ER α/β),进而干扰下游信号通路[29]。研究证实, TBBPA 及其氯代衍生物可通过差异激活甲状腺激素和雌激素受体信号通路,在黑斑蛙雄性个体中引发 HPT 轴内分泌干扰[30]。

此外, TBBPA 对甲状腺系统的直接干扰作用也需重视。它能强力结合甲状腺激素转运蛋白(如转甲状腺素蛋白),竞争性抑制甲状腺激素 T4 的运输,并可能干扰甲状腺激素受体功能[25]。甲状腺激素不仅对全身代谢和发育至关重要,也与精子发生和睾丸功能密切相关[31]。甲状腺功能减退已被证实可导致性欲减退、精子发生障碍和睾酮水平下降[32]。因此, TBBPA 一方面可能通过扰乱甲状腺轴,构成其雄性生殖毒性的另一条重要间接通路;另一方面,在地中海贻贝等模型中的研究也显示, TBBPA 可通过激活 ER 和 TR 信号通路诱导生殖内分泌干扰效应,且该效应可被受体拮抗剂逆转,进一步证实了受体依赖路径的存在[33]。这些多重机制使得 TBBPA 的雄性生殖毒性效应更加复杂。

3.2. TBBPA 对精子发生的影响

分子和激素水平的紊乱最终会在细胞、组织和个体层面显现出明确的毒性表型[34]。

TBBPA 暴露可引起睾丸组织的显著病理损伤,主要靶向生殖细胞和支持细胞。睾丸支持细胞在睾丸发育和精子发生中起着核心作用。在出生后早期,支持细胞的快速增殖是生精小管正常发育所必需的[35],其最终数量直接决定了成年睾丸中生殖细胞和间质细胞的规模[36]-[38]。此外,支持细胞作为“母细胞”通过其独特的细胞骨架(特别是微管)在精子发生过程中为发育中的生殖细胞提供物理支撑和营养[39]。研究表明, TBBPA 暴露可导致小鼠生精小管面积减少、支持细胞与精原细胞数量下降,并引起细胞骨架损伤及相关标记基因表达下调[40]。这种早期暴露导致的细胞增殖减少,可能是成年期睾丸功能不良的关键诱因之一。

在精子发生层面, TBBPA 暴露可导致精子形态异常、活力降低、数量减少[41]。其作用机制是多方面的:一是通过干扰睾酮等关键激素的正常分泌,损害睾丸功能,从而影响精子发生[20];二是诱导氧化应激,破坏细胞内氧化还原平衡,导致 ROS 积累,从而造成精子 DNA 和膜结构损伤[42];三是对精子 DNA 产生直接的遗传毒性影响,可能导致精子遗传物质异常,进而损害精子形态和功能,影响受精及胚胎发育潜能[43];四是诱导各级生精细胞(包括精原干细胞)发生凋亡,直接减少功能性精子的产出[44]。

3.3. TBBPA 的生殖发育毒性

生命早期(胎儿期、哺乳期)是生殖系统分化和发育的关键窗口期,对内分泌干扰物尤为敏感[45]。研究表明,孕期母体暴露于双酚 A 等类似物,即使剂量较低,也可透过胎盘屏障影响雄性胎儿的生殖系统

编程[46]。暴露子代可能出现肛门生殖器距离(anogenital distance, AGD)缩短、睾丸下降延迟、乳头保留等雌性化表型。更严重的是,这种发育期暴露的影响可能是持久甚至不可逆的,导致成年后睾丸体积减小、精子发生永久性损伤和生育力低下[47]。作为 BPA 的溴化衍生物, TBBPA 同样具备明确的内分泌干扰活性,其发育期暴露可能对雄性生殖系统编程产生类似甚至更强的持久性危害。

4. TBBPA 的毒性作用机制

4.1. 细胞骨架与血睾丸屏障完整性破坏

支持细胞的微管、微丝及中间纤维共同构成了血睾丸屏障(blood-testis barrier, BTB)的骨架结构,对维持生精微环境的稳态至关重要[48]。TBBPA 可通过扰乱支持细胞微管网络,破坏紧密连接蛋白(如 Occludin、ZO-1)的正常定位,导致 BTB 完整性丧失,并延迟小鼠睾丸出生后发育[41]。研究表明,微管骨架是 TBBPA 最敏感的细胞内靶点之一,其解聚能直接触发紧密连接重塑与生精小管结构松散,成为早期生殖毒性关键事件[40] [41]。进一步研究揭示,支持细胞通过微管-肌动蛋白骨架的重塑来调控管周肌样细胞(peritubular myoid cell, PMC)的命运,并维持 BTB 的完整性,骨架破坏可直接导致屏障出现缝隙和 PMC 层松散[36]。此外,微管网络的破坏还会阻碍囊泡运输,导致雄激素结合蛋白(androgen-binding protein, ABP)分泌减少,使间质液中的雄激素浓度梯度消失,从而进一步抑制减数分裂进程[49]。由此可见,细胞骨架紊乱是 TBBPA 破坏 BTB 结构与功能的核心机制,也为开发靶向微管动力学的保护剂提供了理论依据。

4.2. 氧化应激与线粒体损伤

氧化应激是 TBBPA 诱导生殖毒性的重要核心机制。睾丸组织代谢活跃且富含多不饱和脂肪酸,对氧化损伤尤为敏感[50]。TBBPA 在细胞内代谢过程中产生 ROS,同时消耗谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化物质,从而打破氧化/抗氧化平衡[51]。过量的 ROS 会攻击脂质、蛋白质和 DNA,引发脂质过氧化、线粒体功能损伤和 DNA 断裂[52]。具体而言,氧化应激可通过抑制睾丸 SIRT3-FOXO3-MnSOD 轴,削弱线粒体抗氧化防御能力,导致线粒体膜电位崩溃、ATP 合成受阻,最终诱发生精细胞凋亡,直接损害精子发生过程,降低精子数量与活力[53]。研究表明,使用 MitoQ、Mito-TEMPO、SS-31 肽等线粒体靶向抗氧化剂可有效清除 ROS、恢复线粒体膜电位与 ATP 合成,显著改善精子运动能力、膜完整性和 DNA 完整性,这为干预氧化应激相关的雄性不育提供了直接证据[54]。TBBPA 诱导的线粒体损伤具有枢纽地位[55]。在人类精子发生模型中, TBBPA 处理可显著降低线粒体膜电位[17]。在精子中,位于中段的线粒体在 ROS 攻击下发生膜脂质过氧化,可导致鞭毛结构异常与活力下降[56]。此外, TBBPA 暴露能显著升高 CD1 小鼠睾丸 ROS 水平,抑制线粒体呼吸链及膜电位相关基因(如 Ndufs1、Cox4i2)的表达,从而触发线粒体途径的凋亡级联反应[44]。因此,氧化应激驱动的线粒体功能障碍已被确认为 TBBPA 诱导精原细胞凋亡的早期关键事件。

4.3. 细胞凋亡与程序性坏死

在睾丸中,生精细胞和支持细胞都可能发生程序性死亡。环境毒物诱导的精原细胞死亡是决定雄性生育力的关键节点[57]。Zhang 等人研究发现 TBBPA 暴露可上调小鼠睾丸组织中促凋亡蛋白(如 Bax、caspase-3/8)的表达,下调抗凋亡蛋白(如 Bcl-2)的表达并增加 TUNEL 阳性精原细胞数量[40]。Kawamura 等人也证实 TBBPA 能以剂量依赖性方式,升高 CD1 小鼠睾丸中 caspase-3/8 的活性,同时激活线粒体途径与死亡受体途径的凋亡级联。此外,它还能下调抗程序性坏死基因 Bcl2 与 Ripk3 的表达,提示 TBBPA 可能同时触发凋亡-坏死混合死亡模式,共同引起精原细胞的凋亡,导致生精细胞大量丢失[44]。有研究首次揭示, TBBPA 可诱导猪睾丸支持细胞系(swine testicular cell line, ST)发生凋亡-坏死混合死亡模式,

而褪黑素则能通过抑制 PTEN/PI3K/AKT 通路, 阻断 TBBPA 触发的线粒体凋亡级联和 RIPK1/RIPK3 介导的程序性坏死, 从而显著降低细胞死亡[58]。该发现为拮抗 TBBPA 的生殖毒性提供了新的干预靶点。

4.4. 表观遗传调控

环境内分泌干扰物可通过影响 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等表观遗传途径, 重塑精子发生程序, 实现“体细胞暴露 - 生殖细胞记忆 - 跨代传递”的效应。研究表明, TBBPA 可通过降低 DNA 甲基化酶表达(如 DNMT1/3A)的表达, 导致 TR 和 ER 启动子区域发生去甲基化, 使其 mRNA 水平持续下调[59]。这揭示了受体基因启动子甲基化状态是其表观遗传调控的敏感靶点。在人肝细胞癌细胞系 2 (human hepatocellular carcinoma cell line 2, HepG2)中, 低剂量长期暴露于 TBBPA 可降低 DNA 甲基化酶 (DNMT1/3A)的表达, 使甲状腺激素通路关键基因(DIO1、TR β)的启动子去甲基化并下调其转录, 表明表观遗传重编程是 TBBPA 干扰甲状腺轴的早期事件[60]。该研究将 TBBPA 诱导的雄性生殖发育阻滞与睾丸特异性 DNA 甲基化模式改变直接关联起来。综上, 表观遗传重编程是 TBBPA 低剂量长期暴露导致雄性生殖损伤的核心机制之一, 也为开发 DNA 甲基化调节剂或 miRNA 拮抗剂等新型干预策略提供了潜在靶点。

5. 讨论

作为一种全球性广泛应用的溴代阻燃剂, TBBPA 的环境残留与生物蓄积已对雄性生殖健康构成潜在且多层次的威胁。本综述系统梳理的现有证据表明, TBBPA 的雄性生殖毒性并非由单一机制驱动, 而是源于内分泌干扰、细胞骨架与血睾丸屏障破坏、氧化应激、程序性细胞死亡及表观遗传重编程等多种通路相互作用形成的复杂毒理网络。需要指出的是, 上述认识主要建立在啮齿类动物模型和体外实验研究的基础之上, 其向人类健康风险外推仍存在一定不确定性。

尽管关于 TBBPA 雄性生殖毒性的机制性证据相对充分, 近年来也仅有少量人群流行病学研究开始关注其与男性生殖健康指标之间的潜在关联[20] [61]。生物监测结果显示, TBBPA 可在成人男性血清、尿液及精液中被检出, 提示其具备直接作用于男性生殖系统的生物学可行性[62]。部分横断面研究在普通人群或职业暴露人群中发现, 体内 TBBPA 负荷升高与精子浓度、总精子数或精子活力下降存在一定相关性, 并伴随血清睾酮或黄体生成素水平的改变, 提示其可能通过内分泌干扰影响精子发生过程[61]。然而, 也有研究未观察到 TBBPA 暴露水平与精液参数之间的显著统计学关联, 或仅在高暴露分位人群或合并其他内分泌干扰物暴露的亚组中呈现弱相关[63]。

上述流行病学研究结果的不一致性, 可能与研究设计差异、样本量有限、暴露评估方法不统一以及混合暴露混杂因素难以充分控制等因素密切相关。尤其值得注意的是, 大多数研究依赖单次生物样本测定 TBBPA 水平, 难以准确反映个体长期内暴露负荷, 而精子发生具有较长的生物学周期, 这可能导致真实效应被低估。因此, 当前人群证据尚不足以建立 TBBPA 暴露与男性生殖损伤之间的明确因果关系, 但其趋势性结果在一定程度上支持了动物实验的发现, 并提示该领域仍存在显著的研究空白。

6. 总结

TBBPA 的雄性生殖毒性是一个涉及多系统、多通路相互作用的复杂公共卫生问题。现有研究表明, TBBPA 可通过内分泌干扰、破坏睾丸结构稳态、诱导氧化应激与细胞死亡以及重塑表观遗传程序等多重机制, 损害精子发生和雄性生殖功能, 且其影响可能具有低剂量效应和潜在的跨代风险。然而, 目前的风险评估仍主要依赖动物模型和单一化合物暴露假设, 人群流行病学证据及混合暴露情境下的毒性效应仍明显不足。

未来研究亟需整合从分子机制、动物模型到人群研究的多层次证据,重点加强前瞻性队列研究、长期暴露评估及真实环境混合暴露条件下的毒理学分析,以更准确地揭示 TBBPA 在现实暴露场景中的生殖健康风险。这将为制定科学合理的环境管控标准和干预策略提供坚实依据,并最终服务于男性生殖健康保护与人类种群可持续发展的长远目标。

参考文献

- [1] Covaci, A., Voorspoels, S., Abdallah, M.A., Geens, T., Harrad, S. and Law, R.J. (2009) Analytical and Environmental Aspects of the Flame Retardant Tetrabromobisphenol-A and Its Derivatives. *Journal of Chromatography A*, **1216**, 346-363. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.08.035>
- [2] Howard, P.H. and Muir, D.C.G. (2013) Identifying New Persistent and Bioaccumulative Organics among Chemicals in Commerce. III: Byproducts, Impurities, and Transformation Products. *Environmental Science & Technology*, **47**, 5259-5266. <https://doi.org/10.1021/es4004075>
- [3] Wang, J., Zhao, X., Wang, Y. and Shi, Z. (2019) Tetrabromobisphenol A, Hexabromocyclododecane Isomers and Polybrominated Diphenyl Ethers in Foodstuffs from Beijing, China: Contamination Levels, Dietary Exposure and Risk Assessment. *Science of The Total Environment*, **666**, 812-820. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.324>
- [4] Abdallah, M.A., Harrad, S. and Covaci, A. (2008) Hexabromocyclododecanes and Tetrabromobisphenol-A in Indoor Air and Dust in Birmingham, UK: Implications for Human Exposure. *Environmental Science & Technology*, **42**, 6855-6861. <https://doi.org/10.1021/es801110a>
- [5] Liu, D., Liu, J., Guo, M., Xu, H., Zhang, S., Shi, L., et al. (2016) Occurrence, Distribution, and Risk Assessment of Alkylphenols, Bisphenol A, and Tetrabromobisphenol a in Surface Water, Suspended Particulate Matter, and Sediment in Taihu Lake and Its Tributaries. *Marine Pollution Bulletin*, **112**, 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.08.026>
- [6] Wu, Y., Li, Y., Kang, D., Wang, J., Zhang, Y., Du, D., et al. (2016) Tetrabromobisphenol A and Heavy Metal Exposure via Dust Ingestion in an E-Waste Recycling Region in Southeast China. *Science of The Total Environment*, **541**, 356-364. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.038>
- [7] Lu, J., He, M., Yang, Z. and Wei, S. (2018) Occurrence of Tetrabromobisphenol a (TBBPA) and Hexabromocyclododecane (HBCD) in Soil and Road Dust in Chongqing, Western China, with Emphasis on Diastereoisomer Profiles, Particle Size Distribution, and Human Exposure. *Environmental Pollution*, **242**, 219-228. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.06.087>
- [8] Xiong, J., An, T., Zhang, C. and Li, G. (2014) Pollution Profiles and Risk Assessment of PBDES and Phenolic Brominated Flame Retardants in Water Environments within a Typical Electronic Waste Dismantling Region. *Environmental Geochemistry and Health*, **37**, 457-473. <https://doi.org/10.1007/s10653-014-9658-8>
- [9] Salapavidou, M., Samara, C. and Voutsas, D. (2011) Endocrine Disrupting Compounds in the Atmosphere of the Urban Area of Thessaloniki, Greece. *Atmospheric Environment*, **45**, 3720-3729. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.04.025>
- [10] Barghi, M., Shin, E., Kim, J., Choi, S. and Chang, Y. (2017) Human Exposure to HBCD and TBBPA via Indoor Dust in Korea: Estimation of External Exposure and Body Burden. *Science of The Total Environment*, **593**, 779-786. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.200>
- [11] Osako, M., Kim, Y. and Sakai, S. (2004) Leaching of Brominated Flame Retardants in Leachate from Landfills in Japan. *Chemosphere*, **57**, 1571-1579. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.08.076>
- [12] Li, F., Jiang, B., Nastold, P., Kolvenbach, B.A., Chen, J., Wang, L., et al. (2015) Enhanced Transformation of Tetrabromobisphenol a by Nitrifiers in Nitrifying Activated Sludge. *Environmental Science & Technology*, **49**, 4283-4292. <https://doi.org/10.1021/es5059007>
- [13] Kotthoff, M., Rüdell, H. and Jürling, H. (2017) Detection of Tetrabromobisphenol A and Its Mono- and Dimethyl Derivatives in Fish, Sediment and Suspended Particulate Matter from European Freshwaters and Estuaries. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **409**, 3685-3694. <https://doi.org/10.1007/s00216-017-0312-z>
- [14] Abdallah, M.A. and Harrad, S. (2011) Tetrabromobisphenol-A, Hexabromocyclododecane and Its Degradation Products in UK Human Milk: Relationship to External Exposure. *Environment International*, **37**, 443-448. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.11.008>
- [15] Barghi, M., Shin, E., Choi, S., Dahmardeh Behrooz, R. and Chang, Y. (2018) HBCD and TBBPA in Human Scalp Hair: Evidence of Internal Exposure. *Chemosphere*, **207**, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.05.032>
- [16] Cariou, R., Antignac, J., Zalko, D., Berrebi, A., Cravedi, J., Maume, D., et al. (2008) Exposure Assessment of French

- Women and Their Newborns to Tetrabromobisphenol-A: Occurrence Measurements in Maternal Adipose Tissue, Serum, Breast Milk and Cord Serum. *Chemosphere*, **73**, 1036-1041. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.07.084>
- [17] Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J.K., del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., *et al.* (2024) Update of the Scientific Opinion on Tetrabromobisphenol a (TBBPA) and Its Derivatives in Food. *EFSA Journal*, **22**, e8859. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8859>
- [18] Wu, H., Wang, J., Xiang, Y., Li, L., Qie, H., Ren, M., *et al.* (2021) Effects of Tetrabromobisphenol a (TBBPA) on the Reproductive Health of Male Rodents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Science of The Total Environment*, **781**, Article 146745. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146745>
- [19] Fu, S., Syu, M., Tang, C., Huang, C., Jeng, C., Tang, C., *et al.* (2025) Regulation of Testosterone Synthesis in Leydig Cells by Clc-2 Chloride Channel. *Reproduction*, **170**, e240432. <https://doi.org/10.1530/rep-24-0432>
- [20] Han, Y., Liu, Z., Lu, L., Wang, B., Li, W., Yuan, X., *et al.* (2024) Tetrabromobisphenol a Reduces Male Rats Reproductive Organ Coefficients and Disrupting Sexual Hormone by Causing Oxidative Stress. *Toxicology*, **505**, Article 153837. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.153837>
- [21] Sheikh, I.A. and Beg, M.A. (2020) Structural Binding Interactions of Tetrabromobisphenol a with Sex Steroid Nuclear Receptors and Sex Hormone-Binding Globulin. *Journal of Applied Toxicology*, **40**, 832-842. <https://doi.org/10.1002/jat.3947>
- [22] Zhang, J., Li, Y., Gupta, A.A., Nam, K. and Andersson, P.L. (2016) Identification and Molecular Interaction Studies of Thyroid Hormone Receptor Disruptors among Household Dust Contaminants. *Chemical Research in Toxicology*, **29**, 1345-1354. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00171>
- [23] Yang, S. (2025) Molecular Interacting Features in Bisphenol A-Binding Androgen Receptor Complex Comparing Testosterone-Binding Androgen Receptor Complex. *Endocrinology*, **166**, bqaf043.031. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaf043.031>
- [24] Yang, X., Liu, H., Yang, Q., Liu, J., Chen, J. and Shi, L. (2016) Predicting Anti-Androgenic Activity of Bisphenols Using Molecular Docking and Quantitative Structure-Activity Relationships. *Chemosphere*, **163**, 373-381. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.08.062>
- [25] Ren, X., Yao, L., Xue, Q., Shi, J., Zhang, Q., Wang, P., *et al.* (2020) Binding and Activity of Tetrabromobisphenol a Mono-Ether Structural Analogs to Thyroid Hormone Transport Proteins and Receptors. *Environmental Health Perspectives*, **128**, Article 107008. <https://doi.org/10.1289/ehp6498>
- [26] Lévy-Bimbot, M., Major, G., Courilleau, D., Blondeau, J. and Lévi, Y. (2012) Tetrabromobisphenol-A Disrupts Thyroid Hormone Receptor Alpha Function *in Vitro*: Use of Fluorescence Polarization to Assay Corepressor and Coactivator Peptide Binding. *Chemosphere*, **87**, 782-788. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.12.080>
- [27] Okeke, E.S., Feng, W., Song, C., Mao, G., Chen, Y., Xu, H., *et al.* (2023) Transcriptomic Profiling Reveals the Neuroendocrine-Disrupting Effect and Toxicity Mechanism of TBBPA-DHEE Exposure in Zebrafish (*Danio rerio*) during Sexual Development. *Science of The Total Environment*, **858**, Article 160089. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160089>
- [28] Tsutsumi, R. and Webster, N.J.G. (2009) GnRH Pulsatility, the Pituitary Response and Reproductive Dysfunction. *Endocrine Journal*, **56**, 729-737. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k09e-185>
- [29] Osimitz, T.G. and Droegge, W. (2025) Risk Assessment from Potential Exposure to Tetrabromobisphenol A (TBBPA) from Its Use in Electronics. *Food and Chemical Toxicology*, **206**, 115724. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115724>
- [30] Zhang, H., Liu, W., Chen, B., He, J., Chen, F., Shan, X., *et al.* (2018) Differences in Reproductive Toxicity of TBBPA and TCBPA Exposure in Male *Rana nigromaculata*. *Environmental Pollution*, **243**, 394-403. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.08.086>
- [31] Wagner, M.S., Wajner, S.M. and Maia, A.L. (2008) The Role of Thyroid Hormone in Testicular Development and Function. *Journal of Endocrinology*, **199**, 351-365. <https://doi.org/10.1677/joe-08-0218>
- [32] Alahmar, A., Dutta, S. and Sengupta, P. (2019) Thyroid Hormones in Male Reproduction and Infertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, **8**, 203-210. <https://doi.org/10.4103/2305-0500.268135>
- [33] Wang, S., Ji, C., Li, F., Zhan, J., Sun, T., Tang, J., *et al.* (2021) Tetrabromobisphenol a Induced Reproductive Endocrine-Disrupting Effects in Mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Journal of Hazardous Materials*, **416**, Article 126228. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126228>
- [34] Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J.J., Jacobs, D.R., Lee, D., *et al.* (2012) Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocrine Reviews*, **33**, 378-455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
- [35] Sharpe, R.M., McKinnell, C., Kivlin, C. and Fisher, J.S. (2003) Proliferation and Functional Maturation of Sertoli Cells, and Their Relevance to Disorders of Testis Function in Adulthood. *Reproduction*, **125**, 769-784. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1250769>

- [36] Rebourcet, D., O'Shaughnessy, P.J., Pitetti, J., Monteiro, A., O'Hara, L., Milne, L., *et al.* (2014) Sertoli Cells Control Peritubular Myoid Cell Fate and Support Adult Leydig Cell Development in the Prepubertal Testis. *Development*, **141**, 2139-2149. <https://doi.org/10.1242/dev.107029>
- [37] Hutchison, G.R., Scott, H.M., Walker, M., McKinnell, C., Ferrara, D., Mahood, I.K., *et al.* (2008) Sertoli Cell Development and Function in an Animal Model of Testicular Dysgenesis Syndrome. *Biology of Reproduction*, **78**, 352-360. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.064006>
- [38] Rebourcet, D., Darbey, A., Monteiro, A., Soffientini, U., Tsai, Y.T., Handel, I., *et al.* (2017) Sertoli Cell Number Defines and Predicts Germ and Leydig Cell Population Sizes in the Adult Mouse Testis. *Endocrinology*, **158**, 2955-2969. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00196>
- [39] Li, L., Gao, Y., Chen, H., Jesus, T., Tang, E., Li, N., *et al.* (2017) Cell Polarity, Cell Adhesion, and Spermatogenesis: Role of Cytoskeletons. *F1000Research*, **6**, Article 1565. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11421.1>
- [40] Li, Y., Dong, M., Xiong, Y., Chang, Q., Chen, X., Fu, X., *et al.* (2022) Effects of Postnatal Exposure to Tetrabromobisphenol a on Testis Development in Mice and Early Key Events. *Archives of Toxicology*, **96**, 1881-1892. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03259-5>
- [41] Li, Y., Xiong, Y., Zhang, S., Deng, J., Xue, Q., Hou, X., *et al.* (2023) Tetrabromobisphenol A-Bis(2,3-Dibromopropyl Ether) Impairs Postnatal Testis Development in Mice: The Microtubule Cytoskeleton as a Sensitive Target. *Environment & Health*, **1**, 168-179. <https://doi.org/10.1021/envhealth.3c00044>
- [42] Linhartova, P., Gazo, I., Shaliutina-Kolesova, A., Hulak, M. and Kaspar, V. (2014) Effects of Tetrabromobisphenol a on DNA Integrity, Oxidative Stress, and Sterlet (*Acipenser ruthenus*) Spermatozoa Quality Variables. *Environmental Toxicology*, **30**, 735-745. <https://doi.org/10.1002/tox.21953>
- [43] Zatecka, E., Castillo, J., Elzeinova, F., Kubatova, A., Ded, L., Peknicova, J., *et al.* (2014) The Effect of Tetrabromobisphenol a on Protamine Content and DNA Integrity in Mouse Spermatozoa. *Andrology*, **2**, 910-917. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00257.x>
- [44] Zatecka, E., Ded, L., Elzeinova, F., Kubatova, A., Dorosh, A., Margaryan, H., *et al.* (2013) Effect of Tetrabromobisphenol a on Induction of Apoptosis in the Testes and Changes in Expression of Selected Testicular Genes in CD1 Mice. *Reproductive Toxicology*, **35**, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.05.095>
- [45] Du, Z., Zhang, K. and Xie, W. (2021) Epigenetic Reprogramming in Early Animal Development. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **14**, a039677. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039677>
- [46] Yue, H., Tian, Y., Zhu, H., Wu, X., Xu, P., Ji, X., *et al.* (2024) Fetal Origin of Abnormal Glucose Tolerance in Adult Offspring Induced by Maternal Bisphenol A Analogs Exposure. *Environmental Science & Technology*, **58**, 10910-10919. <https://doi.org/10.1021/acs.est.3c09238>
- [47] Liu, X., Wang, Z. and Liu, F. (2021) Chronic Exposure of BPA Impairs Male Germ Cell Proliferation and Induces Lower Sperm Quality in Male Mice. *Chemosphere*, **262**, Article 127880. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127880>
- [48] Wen, Q., Tang, E.I., Li, N., Mruk, D.D., Lee, W.M., Silvestrini, B., *et al.* (2018) Regulation of Blood-Testis Barrier (BTB) Dynamics, Role of Actin-, and Microtubule-Based Cytoskeletons. In: Alves, M. and Oliveira, P. Eds., *Methods in Molecular Biology*, Springer, 229-243. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7698-0_16
- [49] Dallai, R., Paoli, F., Mercati, D. and Lupetti, P. (2016) The Centriole Adjunct of Insects: Need to Update the Definition. *Tissue and Cell*, **48**, 104-113.
- [50] Mattioli, S., Moretti, E., Castellini, C., Signorini, C., Corsaro, R., Angelucci, E., *et al.* (2023) Can Dietary N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Affect Apelin and Resolvin in Testis and Sperm of Male Rabbits? *Molecules*, **28**, Article 6188. <https://doi.org/10.3390/molecules28176188>
- [51] Zhang, Y., Xu, S., Li, K., Li, X., Yin, H., Li, S., *et al.* (2023) TBBPA Induced ROS Overproduction Promotes Apoptosis and Inflammation by Inhibiting Autophagy in Mice Lung. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **252**, Article 114607.
- [52] Klemmensen, M.M., Borrowman, S.H., Pearce, C., Pyles, B. and Chandra, B. (2024) Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Disorders. *Neurotherapeutics*, **21**, e00292. <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2023.10.002>
- [53] 魏冉, 郎哲涛, 王二辉. 肥胖对雄性生殖功能的影响及机制研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2025, 31(4): 357-362.
- [54] 刘娟, 许春荣, 刘念, 张争光, 赵文婧, 赵欢欢, 等. Mito-TEMPO 对猪精子冷冻保存效果的研究[J]. 西南农业学报, 2024, 37(6): 1370-1376.
- [55] Zorova, L.D., Popkov, V.A., Plotnikov, E.Y., Silachev, D.N., Pevzner, I.B., Jankauskas, S.S., *et al.* (2018) Mitochondrial Membrane Potential. *Analytical Biochemistry*, **552**, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.07.009>
- [56] Janse van Rensburg, H.C., Takács, Z., Freynschlag, F., Toksoy Öner, E., Jonak, C. and Van den Ende, W. (2020) Fructans Prime ROS Dynamics and Botrytis Cinerea Resistance in Arabidopsis. *Antioxidants*, **9**, Article 805. <https://doi.org/10.3390/antiox9090805>
- [57] Mustafa, M., Dar, S.A., Azmi, S. and Haque, S. (2022) The Role of Environmental Toxicant-Induced Oxidative Stress

- in Male Infertility. In: Roychoudhury, S. and Kesari, K.K., Eds., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, 17-32. https://doi.org/10.1007/978-3-031-12966-7_2
- [58] Sun, K., Wang, X., Zhang, X., Shi, X. and Gong, D. (2022) The Antagonistic Effect of Melatonin On TBBPA-Induced Apoptosis and Necroptosis via PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway in Swine Testis Cells. *Environmental Toxicology*, **37**, 2281-2290. <https://doi.org/10.1002/tox.23595>
- [59] Maur, G., Edwards, B., Habibi, H.R. and Allan, E.R.O. (2022) TBBPA Downregulates Thyroid Receptor and Estrogen Receptor mRNA Levels in Goldfish Gonadal Tissue. *Animal Reproduction Science*, **240**, Article 106990. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.106990>
- [60] An, T., Lu, L. and Li, G. (2023) Daily Exposure to Low Concentrations Tetrabromobisphenol a Interferes with the Thyroid Hormone Pathway in HepG2 Cells. *Fundamental Research*, **3**, 384-391. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2022.03.019>
- [61] Miao, B., Yakubu, S., Zhu, Q., Issaka, E., Zhang, Y. and Adams, M. (2023) A Review on Tetrabromobisphenol A: Human Biomonitoring, Toxicity, Detection and Treatment in the Environment. *Molecules*, **28**, Article 2505. <https://doi.org/10.3390/molecules28062505>
- [62] Ho, K., Yuen, K., Yau, M., Murphy, M.B., Wan, Y., Fong, B.M.-W., *et al.* (2017) Glucuronide and Sulfate Conjugates of Tetrabromobisphenol a (TBBPA): Chemical Synthesis and Correlation between Their Urinary Levels and Plasma TBBPA Content in Voluntary Human Donors. *Environment International*, **98**, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.018>
- [63] Ji, H., Miao, M., Liang, H., Shi, H., Ruan, D., Li, Y., *et al.* (2018) Exposure of Environmental Bisphenol a in Relation to Routine Sperm Parameters and Sperm Movement Characteristics among Fertile Men. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 17548. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35787-5>