Journal of Xenobiotics：环境内分泌干扰物与复发性种植失败：机制与临床关联

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43116.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

Journal of Xenobiotics：环境内分泌干扰物与复发性种植失败：机制与临床关联。论文标题：The Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals on Embryonic Recurrent Implantation Failure: A Narrative Review

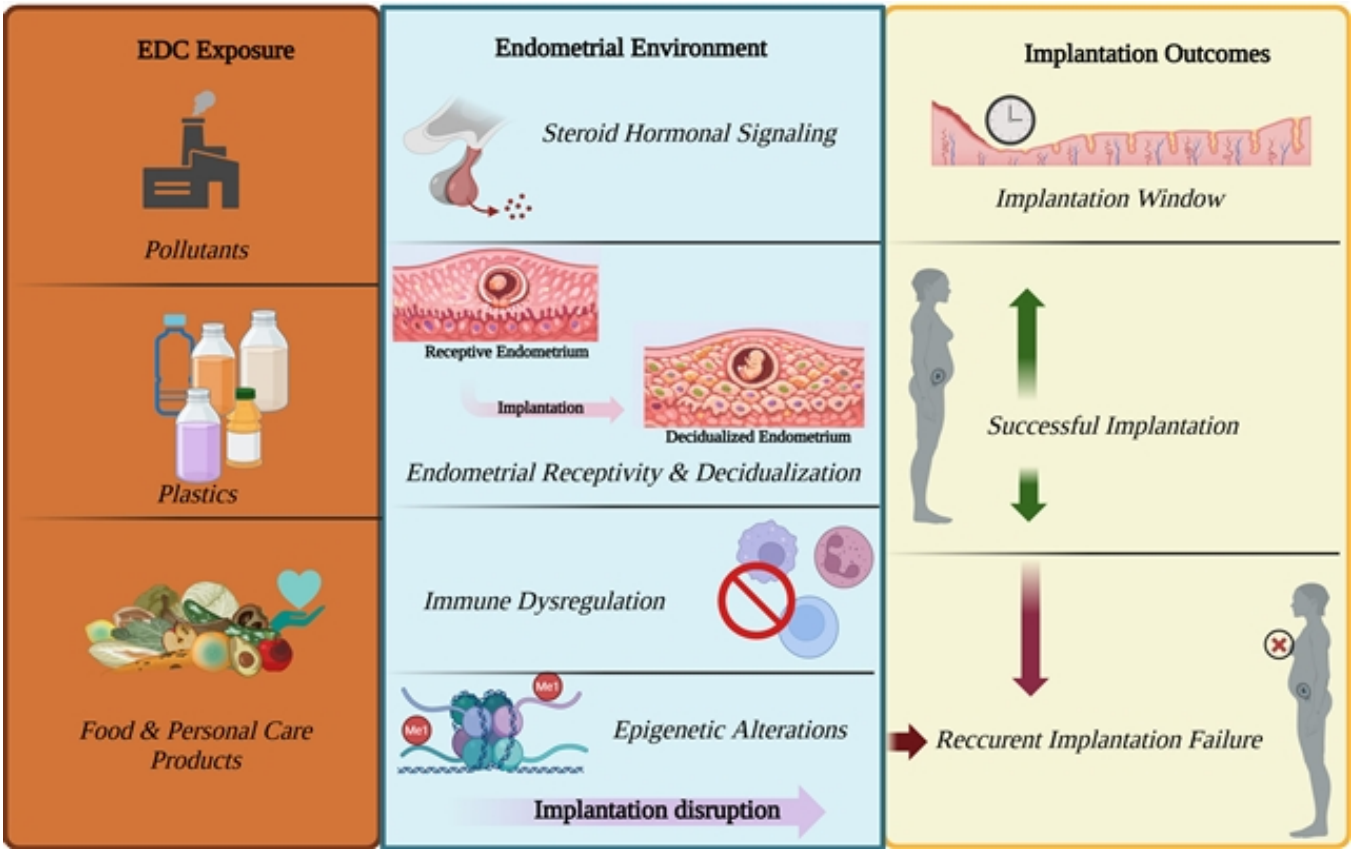
论文链接：https://www.mdpi.com/2039-4713/16/1/30

期刊名称：Journal of Xenobiotics

期刊主页：https://www.mdpi.com/journal/jox

一、前言

复发性种植失败（RIF）是辅助生殖技术（ART）中一个持续存在且尚未解决的临床问题，即使在移植形态学优质和/或遗传学正常的胚胎后仍可发生。RIF通常定义为反复移植优质胚胎后未能获得临床妊娠，但学界对其定义尚未达成普遍共识。尽管子宫病变、染色体异常、血栓倾向及免疫紊乱等因素与RIF相关，但经过常规诊断评估后，相当比例病例的病因仍不明确。近年来，环境与生活方式因素作为不孕的潜在原因受到更多关注，其中具有内分泌干扰效应的化学物质（EDCs）尤为引人注目。实验研究显示，EDCs可影响子宫内膜容受性、类固醇激素信号、母胎界面免疫耐受及表观遗传调控等种植关键环节。本文旨在综述EDCs与复发性种植失败之间关系的近期实验与临床数据，并探讨其潜在的生物学机制与临床意义。



图文摘要

二、EDCs的暴露特征

EDCs是一类外源性化合物或混合物，可干扰正常内分泌功能，可能对暴露生物体及其后代产生不良健康影响。其化学结构多样，广泛用于消费品、工业过程和农业应用，包括双酚类和邻苯二甲酸酯类增塑剂、农药和杀菌剂、持久性有机污染物（POPs）、全氟及多氟烷基物质（PFAS）以及某些具有内分泌干扰特性的重金属。人类主要通过摄入受污染的食物和饮料、吸入污染空气和室内灰尘、经皮吸收个人护理品以及职业暴露等途径广泛且常常难以避免地接触EDCs。生物监测研究显示，多种EDCs可在血液、尿液、卵泡液和生殖组织中被系统检出，表明暴露具有慢性特征。

与经典危险化合物不同，EDCs具有非单调剂量-反应关系，即使在极低浓度下也可能产生生物学效应，且效应高度依赖暴露持续时间和时机。部分化合物具有亲脂性、抗环境降解性和生物蓄积性，即使外源暴露减少或消除后，体内暴露仍可持续。此外，越来越多证据表明，EDCs可诱导表观遗传修饰，包括组蛋白修饰、DNA甲基化改变及非编码RNA表达变化，这些改变可能在暴露结束后持续存在，影响生殖结局，并在某些情况下传递给后代。

三、种植的生理基础与内分泌敏感性

成功种植需要具有发育潜能的胚胎与激素容受性子宫内膜在种植窗口期精确同步。这一过程并非被动事件，而是发生在黄体中期的严格限时事件，基于母体与胚胎组织之间动态的双向通讯。由于这一时间窗口狭窄，该过程特别容易受到内分泌信号扰动的干扰。

卵巢类固醇激素是子宫内膜容受性的主要调节者，孕激素和雌激素依次协调其增殖和分化阶段。孕激素在子宫内膜基质细胞蜕膜化中发挥核心作用，这一过程对于创建功能性容受环境以及调节血管适应、上皮重塑和局部免疫反应至关重要。类固醇激素受体作为转录调节因子，与多种信号通路相互作用，介导这些作用。因此，即使激素可用性、受体信号或下游基因表达的微小波动，也可能对种植能力产生不成比例的影响。

同时，种植需要建立一种特殊的免疫环境，既促进对半同种异体胚胎的耐受，又维持可控的炎症活性。子宫自然杀伤细胞、巨噬细胞和调节性T淋巴细胞是支持血管生成、滋养层侵入和子宫内膜组织重塑的关键免疫细胞群。在分子水平上，种植由协调的基因表达程序决定，这些程序调控细胞黏附、细胞外基质重塑、血管生成和细胞分化。这些程序的表观遗传控制构成了子宫内膜快速响应激素刺激并保持高度功能可塑性的基础。总体而言，种植是一个严格调控且时间有限的生物学过程，对扰动的耐受性有限，这一固有敏感性为理解具有内分泌干扰活性的外源性化学物质如何影响种植成功并增加RIF风险提供了生物学基础。

四、EDCs干扰种植的机制

调控胚胎种植的分子机制本质上对免疫、内分泌和表观遗传控制敏感。许多与RIF相关的通路与具有内分泌干扰活性的化学物质所影响的通路直接重叠，提示机制趋同而非偶然关联。实验模型和体外研究提供了有力证据，表明EDCs暴露可干扰种植相关过程，如子宫内膜反应性、类固醇激素信号、免疫耐受和表观遗传调控。

子宫内膜容受性与蜕膜化受损。 子宫内膜基质细胞蜕膜化和严格调控的孕激素信号是建立子宫内膜容受性的必要前提。许多具有内分泌干扰活性的化学物质可干扰下游转录活性、孕激素受体表达或其信号效能，从而限制子宫内膜向容受态转化的能力。在实验模型中，EDCs暴露与子宫内膜成熟异常、容受性相关基因表达改变以及基质与上皮细胞间通讯紊乱相关。此类扰动可能缩小或偏移种植窗口，在ART背景下尤为明显，因为此时子宫内膜时序本身已发生改变，从而可能促进复发性种植失败。

类固醇激素信号通路改变。 EDCs可通过直接与雌激素和孕激素受体相互作用，或通过改变类固醇激素的合成和代谢，模拟、竞争或以其他方式干扰内源性类固醇的正常功能。在此背景下，非单调剂量-反应关系尤为重要，因为低水平暴露可能产生生物学显著效应而无明显毒性。类固醇激素受体信号紊乱可导致子宫内膜成熟不同步、基因表达模式异常以及胚胎与子宫内膜同步化不足，这些特征在反复种植失败病例中常被观察到。实验研究显示，双酚A可改变子宫内膜基质细胞中孕激素受体表达及下游蜕膜化相关基因转录，提供了内分泌干扰物质阻碍种植的代表性分子机制。

母胎界面免疫失调。 成功种植需要精细调节的免疫环境，既允许可控的炎症活动，又促进对胚胎的免疫耐受。积累的数据表明，EDCs暴露可影响生殖器官中免疫细胞功能、细胞因子分泌和炎症信号传导。过度炎症和免疫激活不足均与种植过程不相容。EDCs引起的免疫稳态改变可能构成一个重要但被低估的环境风险因素，因为免疫功能障碍已在相当比例RIF患者中被关联。

表观遗传修饰与效应持久化。 表观遗传过程在种植期间控制子宫内膜基因表达和细胞可塑性方面发挥主要作用。实验数据显示，EDCs可引起表观遗传修饰，包括异常DNA甲基化模式、非编码RNA表达改变和组蛋白修饰。即使暴露停止，这些改变仍可能继续影响后续周期的子宫内膜反应。在RIF背景下，当失败在治疗方案改变或胚胎质量提高后仍反复出现时，此类表观遗传改变的持久性变得尤为重要，提示存在稳定的潜在子宫内膜功能障碍。

与RIF的相关性。对子宫内膜容受性和成功种植至关重要的通路，是EDCs机制效应的汇聚点。这些物质似乎主要通过累积性和环境依赖性效应发挥作用，削弱种植过程的功能韧性，而非通过单一主导机制。慢性或反复EDCs暴露可在易感个体中加剧轻微但具有临床意义的内膜容受性、免疫耐受或表观遗传调控紊乱，尤其在接受ART治疗的女性中。在此条件下，即使移植高质量胚胎也可能导致反复种植失败。

五、临床与转化医学启示

RIF是一种多因素疾病，其病因常无法通过既定临床诊断工具充分确定。越来越多研究数据表明，一部分患者，尤其是接受辅助生殖治疗者，可能因环境因素——特别是具有内分泌干扰活性的物质暴露——与关键种植通路相互作用而经历种植失败。然而必须强调，人类EDCs暴露与RIF之间的直接因果关系尚未被证实，目前大多数可用证据来自机制性实验室模型和观察性人类研究。因此，观察到的生殖与毒理学机制趋同应被视为支持生物学合理性，而非证明因果关系。

目前，环境暴露评估尚未系统纳入生育力评价，也没有既定标准评估RIF患者的EDCs总暴露负荷。然而，关联性发现提示，即使低水平暴露也可能与较不理想的治疗结局相关，这是由于许多内分泌干扰物的持久性和累积性，以及种植过程对内分泌扰动的有限生理耐受。从转化医学角度，患者咨询旨在减少饮食、职业环境和消费品中可避免的环境暴露，可作为现代RIF管理中的低风险且务实的补充。此类干预应被视为预防性和支持性而非治疗性，并在实施时谨慎沟通当前因果证据的局限性。

需要明确承认，大多数将EDCs暴露与不良种植结局关联的人类证据来自异质性辅助生殖队列，而非符合严格RIF诊断标准的人群。许多临床研究评估临床妊娠、种植率或总体ART成功率，而未区分经历随机或首次周期种植失败的患者与经历反复种植失败的患者。因此，专门针对明确定义RIF人群的直接证据仍然有限，未来研究需聚焦于具有精确特征的RIF队列。

六、结语

本综述表明，具有内分泌干扰活性的物质能够与种植涉及的关键生物学过程相互作用，包括免疫调节、激素信号和子宫功能的表观遗传控制。实验模型提供了令人信服的机制性见解，但EDCs暴露与人类RIF之间的直接因果关系尚未建立。当前人类数据最好被解读为关联性证据，支持生物学合理性而非确定性因果。鉴于种植过程对内分泌信号的内在敏感性以及环境暴露的广泛且常常慢性的特征，即使轻度的内分泌扰动也可能与种植效率降低相关，尤其在辅助生殖背景下。为推动该领域有意义的进展，环境健康指标应系统纳入临床实践和生殖研究，精心设计的前瞻性研究，将环境暴露评估与种植特异性结局及机制研究相结合，是从简单关联走向临床有用应用的必要条件。

期刊介绍

主编：Prof. Dr. Fran ç ois Gagn é , Environment and Climate Change Canada, Canada

Journal of Xenobiotics (ISSN 2039-4713)是一个国际性、同行评审、开放获取的期刊，期刊为外源性物质以及其各方面有关的文章提供发表平台。期刊主题涵盖但不限于：外源毒素、外源药理学、环境外源性物质、内分泌干扰物、氧化应激、抗生素、生物标记物、纳米颗粒、微塑料、农药、除草剂等。期刊现已被 Scopus, ESCI (Web of Science), PubMed, PMC等多个数据库收录。

2025 Impact Factor：4.6

2025 CiteScore：5.1

Time to First Decision：14.9 Days

Acceptance to Publication：3.7 Days

来源：Journal of Xenobiotics

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发