

双酚 A 日常生活暴露与生殖中心就诊男性性功能关系的研究

冯美娟 武学清 李娟 丁玲 王振强 申彦 宋志超 王璐 杨倩
王仙萍 李强 王金桃

030001 太原,山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室(冯美娟、李娟、丁玲、宋志超、王璐、杨倩、王金桃); 030013 太原,山西省妇幼保健院(武学清、王振强、申彦、王仙萍、李强)

通信作者:王金桃, Email:wangjt59@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.027

【摘要】 目的 探讨双酚 A(BPA)日常生活暴露与男性性功能的关系。方法 选取 2014 年 9 月至 2015 年 4 月在山西省妇幼保健院生殖中心门诊部因不孕不育就诊的男性作为研究对象,收集其一般人口学特征、性功能状况资料和空腹静脉血标本。应用德尔菲专家评分法计算性功能总得分,采用高效液相色谱法测定研究对象血清 BPA 水平。采用 Spearman 秩相关、秩和检验,多因素 logistic 回归分析进行 BPA 水平、影响因素、性功能指标之间的关联性分析。结果 共纳入 353 名研究对象,总体性功能异常率为 45.0%,性欲低下(47.3%)为性功能异常的主要类型。研究对象血清 BPA 浓度范围为 0.38~21.93 ng/ml,中位数 5.79 ng/ml。血清 BPA 水平与总体性功能、性欲、勃起能力、射精力度均呈负相关,与早泄呈正相关。按 BPA 水平的四分位数分组,以低浓度组(0.38~3.79 ng/ml)为参照进行关联性分析,发现 BPA 水平增高可增加性功能障碍的发生风险。结论 性欲低下是男性性功能障碍的主要类型,日常暴露于较高水平的 BPA 可能增加男性性功能障碍。

【关键词】 双酚 A; 男性; 性功能障碍

基金项目: 山西省科技攻关项目(20140313013-9); 美国国立卫生研究院项目(1R01OH007580-01A2)

Relationship between daily exposure to bisphenol A and male sexual function—a study from the reproductive center Feng Meijuan, Wu Xueqing, Li Juan, Ding Ling, Wang Zhenqiang, Shen Yan, Song Zhichao, Wang Lu, Yang Qian, Wang Xianping, Li Qiang, Wang Jintao

Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Feng MJ, Li J, Ding L, Song ZC, Wang L, Yang Q, Wang JT); Shanxi Maternal and Child Health Hospital, Taiyuan 030013, China (Wu XQ, Wang ZQ, Shen Y, Wang XP, Li Q)

Corresponding author: Wang Jintao, Email: wangjt59@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between male sexual function and daily exposure to bisphenol A (BPA) at a reproductive center in Taiyuan. **Methods** Male patients who were seeking treatment of infertility due to problems caused by either of the spouse were selected from the Shanxi reproductive center between September 2014 and April 2015. Information on general characteristics, sexual function and fasting venous blood samples were collected. Total scores of sexual function were evaluated by Delphi expert scoring method. Levels of serum BPA were measured by high-performance liquid chromatography. Data was analyzed by Spearman rank correlation, rank sum test, multivariate logistic regression analysis and χ^2 trend test. Relationship between BPA and sexual function was presented as OR and corresponding 95%CI. **Results** Among the 353 participants, 45.0% was defined as sexual dysfunction with low sexual desire (47.3%) as the major reason. BPA was detected in all the 353 patients, with a range of concentration as 0.38–21.93 ng/ml and an average as 5.79 ng/ml. Results from the Spearman rank correlation analysis revealed significant negative correlations between serum BPA and sexual function, sexual desire, erectile ability and ejaculation intensity, while serum BPA was positively correlated with premature ejaculation. According to the four

percentile of BPA concentration (ng/ml), the subjects were divided into four groups. Compared with the low concentration group (0.38–3.79 ng/ml), the risk of sexual dysfunction significantly increased in the groups with higher BPA levels. Particularly, in the highest BPA group (8.68–21.93 ng/ml), more obvious effects were seen on sexual dysfunction ($OR=1.55$, $95\%CI:1.00-3.23$), reduced sexual desire ($OR=4.75$, $95\%CI: 2.44-9.22$), reduced erection ability ($OR=2.40$, $95\%CI: 1.18-4.88$), reduced ejaculation intensity ($OR=2.53$, $95\%CI: 1.25-5.16$) and premature ejaculation ($OR=1.95$, $95\%CI: 1.02-3.72$).

Conclusion Low sexual desire appeared as the main type of male sexual dysfunction, the exposure to higher levels of BPA in daily life might lead to male sexual dysfunction.

【Key words】 Bisphenol A; Male; Sexual dysfunction

Fund programs: Science and Technology Project of Shanxi Province (20140313013–9); National Institutes of Health (1R01OH007580–01A2)

双酚A (Bisphenol A, BPA)作为一种环境雌激素类物质,广泛存在于盛装食物或饮料的容器、婴儿奶瓶、牙科密封剂、保护涂层、阻燃剂、自来水管等日常生活用品中^[1-3]。研究发现,BPA是一种内分泌干扰化学物质,可通过雌激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体等多种生物学受体干扰机体正常的内分泌功能^[4],进而影响生殖功能,对男性生殖功能的影响尤为显著^[5-6]。动物实验研究显示,BPA可引起性激素紊乱和精液质量降低^[7]。前期基于BPA职业人群的队列研究发现,BPA职业暴露对男性生殖功能具有不良影响^[6,8],但是在非职业人群中BPA是否具有类似的生殖毒性目前尚未见报道。本研究旨在探讨BPA日常暴露与男性性功能的关系,以期为男性性功能的病因研究提供理论依据,为制定改善男性性功能质量的策略和措施提供新思路。

对象与方法

1. 研究对象:选取2014年9月至2015年4月在山西省妇幼保健院生殖中心门诊寻求治疗夫妇中的男性作为研究对象。纳入标准:①同居未采取避孕措施>2年而无生育者;②无论男女方因素或双方共同因素导致未育的夫妇中的男性;③在所在县(市)居住>1年。排除标准:①先天性生殖器官发育不全,有内分泌系统、生殖系统疾病患病史及肝肾功能异常者;②生殖系统肿瘤、输精管切除术者;③既往或目前从事直接接触BPA或以BPA为化工原料生产聚碳酸酯、环氧树脂等的职业人群或可疑BPA接触者,如从事生产聚氯乙烯(PVC)和环氧树脂的工人等。

2. 资料收集:

(1)一般人口学特征及相关因素:本研究在获得山西医科大学伦理审查委员会批准及研究对象知情同意的基础上,采用结构式问卷,由培训合格的调查员面对面询问研究对象。主要内

容包括人口学特征、生活方式、既往疾病史、BPA、有机溶剂、农药、重金属、放射线等有害物质的暴露情况。

(2)性功能状况及评分:对于性功能状况这类涉及个人隐私和敏感的问题,采用自填表方式,获得研究对象性欲、勃起功能、射精力度、早泄、性生活满意度、完成性生活自信程度等性功能状况各项指标得分。考虑到不同性功能指标在整体性功能中的重要性有所差别,本次采用德尔菲专家评分法,由10名生殖健康研究专家和10名泌尿外科专家就影响男性生育功能方面对性功能6个指标的重要性进行排序以获得各项性功能指标的权重系数^[9]。权重系数计算公式: $a_j=2[m(1+n)-R_j]/[mn(1+n)]$,其中m为评委人数,n为指标个数, R_j 为第j个指标的秩和。

性功能总得分按照公式 $S=\sum_{i=1}^n a_i \cdot b_i$ 计算(逆向指标早泄采用反向计分),其中 a_i 是各指标权重系数, b_i 是各指标得分。性功能各项指标的权重系数及评分见表1。

(3)血液采集:采集研究对象空腹静脉血3 ml, 3 000 r/min 室温离心 10 min,分离血清于EP管中,-80℃低温冰箱保存待检。

3. 血清BPA的检测:体内BPA主要以葡萄糖苷酸化结合型和游离型2种方式存在,其中游离型为体内BPA的生物活性形式。以血清BPA为暴露标志,采用灵敏度和特异度较高的高效液相色谱法(HPLC)测定研究对象血清BPA水平。主要步骤包括:采用酶水解法进行血样前期处理,使用反相C18

表1 性功能各项指标的权重系数及评分

性功能指标	权重系数	评分	注释
性欲冲动	0.156	0~10	0为最低分,10为最高分
勃起功能	0.202	1~4	1为根本不能,2为很少(<1/4),3为一般(1/4~1/2),4为通常都能(>1/2)
射精力度	0.052	0~10	0为射精无力,10为射精非常有力
早泄	0.081	1~4	1为没有,2为很少(<1/4),3为一般(1/4~1/2),4为经常(>1/2)
性生活满意度	0.107	0~10	0为不满意,10为很满意
完成性生活的自信程度	0.136	0~10	0为不满意,10为很自信

高效液相色谱柱(150 mm×4.6 mm×5 μm, Waters, USA)和配置有 2475 多波长荧光检测器的 Alliance E2695 高效液相色谱仪(Waters, USA),在激发波长 λ_{ex}=227 nm、发射波长 λ_{em}=310 nm 的条件下进行检测。利用保留时间定性,外标法定量结果。本次实验 BPA 的检出限为 0.139 μg/L,回收率为 90.2%~107.4%。

4. 统计学分析:采用 SPSS 21.0 软件建立数据库,定量资料采用 Spearman 秩相关、秩和检验,定性资料进行趋势 χ² 检验,采用多因素 logistic 回归分析 BPA 水平、影响因素与性功能之间的关联强度(OR 值及其 95%CI)。检验水准 α=0.05。

结 果

1. 一般人口学特征:本次研究对象为生殖中心门诊因不孕不育就诊夫妇中的男性,共 353 人。年龄(33.01±5.44)岁(23~52 岁)。研究对象以在企业事业单位工作(28.3%)、大专以上文化程度(53.0%)、BMI 为 24.00~35.92 kg/m²(61.8%)为主。

2. 血清 BPA 水平:353 名研究对象均在血清中检测到 BPA,浓度为 0.38~21.93 ng/ml,中位数 5.79 ng/ml(表 2)。

表 2 353 名研究对象血清双酚 A 的检测结果

指标	P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
双酚 A(ng/ml)	1.36	2.16	3.79	5.79	8.68	13.41	15.81

3. 性功能状况分析:353 名研究对象中总体性功能评分的 P₅₀(P₂₅, P₇₅)为 3.80(3.35, 4.18)。以性功能各项指标得分的 P₅₀为性功能水平的分界点进行定性描述,结果显示研究对象总体性功能异常率为 45.0%,其中性欲低下(47.3%)为性功能异常的主要类型(表 3)。

4. 性功能影响因素分析:在性功能各指标影响因素的单因素分析基础上进行多因素 logistic 回归分析,结果显示年龄、吸烟、泌尿系统疾病史、桑拿/电热毯、使用塑料餐具和水杯可能是男性性功能异常的危险因素(P<0.05)(表 4)。

5. 血清 BPA 水平与性功能的关系:对 BPA 浓度和性功能各指标得分进行 Spearman 秩相关分析,结果显示,血清 BPA 与总体性功能、性欲、勃起能力、射精力度呈负相关,与早泄呈正相关,差异均有统计学意义(P<0.05)。根据研究对象

表 3 353 名研究对象性功能分析

性功能指标	定量描述				定性描述	
	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₅	异常例数	异常率(%)
总体性功能	3.35	3.80	4.18	4.79	159	45.0
性欲	6	7	8	9	167	47.3
勃起能力	3	4	4	4	106	30.0
射精力度	6	8	8	10	96	27.2
早泄	1	1	2	3	110	31.1
性生活满意度	6	7	8	10	109	30.9
完成性生活的自信程度	6	7	8	10	100	28.3

性功能各项指标得分 P₅₀值,将性功能各指标划分为正常和异常。血清 BPA 水平呈偏态分布,秩和检验结果显示性功能异常组、性欲低下组、勃起能力低下组、射精力度低下组和早泄组中血清 BPA 水平均高于正常组,差异有统计学意义(P<0.05)(表 5)。

按 BPA 水平的 P₂₅、P₅₀、P₇₅ 值为分界点,将研究对象分为低浓度(0.38~3.79 ng/ml)、中低浓度(3.79~5.79 ng/ml)、中高浓度(5.79~8.68 ng/ml)和高浓度(8.68~21.93 ng/ml)4 组,以 BPA 水平低浓度组为参照,分析 BPA 水平与男性性功能的关联。结果显示,随着 BPA 水平的升高,相关性功能指标异常风险增加,尤其是高浓度 BPA 组在总体性功能异常、性欲低下、勃起能力低下、射精力度低下及早泄的作用更为明显。调整性功能影响因素后,其关联性差异有统计学意义(P<0.05)。而 BPA 水平与性生活满意度和维持勃起的自信程度方面未发现存在类似趋势(表 6)。

讨 论

BPA 是环境类雌激素的一种,可通过食品包装容器或塑料薄膜渗入食品或饮料中,进入体内进而影响生殖健康^[10-11]。前期基于 BPA 职业人群的研究显示,暴露于 BPA 的工人性欲下降和勃起困难的风险较非暴露者均增加了 4 倍左右,射精困难的风险

表 4 男性性功能的影响因素分析

性功能指标	影响因素	Waldχ ² 值	OR 值(95%CI)	P 值
总体性功能	年龄	25.57	1.01(1.77~14.99)	<0.001
	使用塑料水杯	4.27	1.02(1.78~17.56)	<0.001
性欲	年龄	19.81	1.60(1.14~2.26)	0.014
	吸烟	5.49	1.68(1.08~2.59)	0.019
勃起能力	泌尿系统疾病史	7.57	3.85(1.47~10.07)	0.006
	使用塑料餐具	5.21	2.12(1.11~4.06)	0.022
	年龄	6.17	1.50(1.04~2.16)	0.046
射精力度	使用塑料水杯	7.41	2.38(1.27~4.45)	0.006
早泄	吸烟	26.67	1.01(1.37~9.49)	<0.001
性生活满意度	桑拿	3.96	1.63(1.00~2.64)	0.046
	年龄	4.74	1.50(1.04~2.16)	0.029
	电热毯	22.82	1.05(1.02~3.17)	<0.001
完成性生活的自信程度	泌尿系统疾病史	21.69	1.04(1.48~9.87)	<0.001

表5 不同性功能状况者中血清双酚A(ng/ml)水平比较

性功能分组	例数	BPA浓度(M±Q) ^a	Z值	P值
总体性功能			-2.77	0.005
正常	194	5.60±4.70		
异常	159	6.90±5.83		
性欲			-5.22	<0.001
正常	186	5.19±4.49		
低下	167	6.90±6.08		
勃起能力			-2.99	0.003
正常	247	5.54±4.84		
低下	106	6.60±5.65		
射精力度			-2.76	0.006
正常	257	5.62±4.63		
低下	96	6.87±7.81		
早泄			-2.39	0.017
正常	243	5.44±4.42		
异常	110	6.30±6.25		
性生活满意度			-1.87	0.061
正常	244	5.62±4.64		
低下	109	6.76±5.49		
完成性生活的自信程度			-1.26	0.205
正常	253	5.66±4.73		
低下	100	6.63±5.29		

注:^a中位数±四分位数间距

增加了7倍^[6]。但是,非职业人群日常暴露于BPA是否具有类似的生殖毒性目前尚未见相关报道。

本研究排除了BPA职业人群的暴露情况,采用灵敏度和特异度较高的高效液相色谱技术,对可反映BPA长期慢性暴露的血清BPA进行检测^[12-13]。结果显示,研究对象血清BPA检出浓度的中位数为5.79 ng/ml,低于前期职业人群中血清BPA水平(12.57 ng/ml),接近国外一般人群中成年男性血清BPA水平(5.7 ng/ml)^[14]。

本研究选取山西省妇幼保健院生殖中心门诊寻求治疗夫妇中的男性为研究对象,采用德尔菲专家评分法从4个维度6个性功能方面获得男性性功能各指标的权重系数以较为客观的评价其性功能。本次研究发现年龄、吸烟、泌尿系统疾病史、桑拿/电热毯、使用塑料餐具和水杯可能是男性性功能异常的危险因素,与过往研究一致^[15-18]。本研究中,性功能异常的主要类型是性欲低下(占47.3%),低于韩晓峰等^[15]在1 539例>50岁男性中报道的性欲低下比例(58.0%),可能与本研究对象年龄较低(平均33.01岁)

表6 男性性功能与血清双酚A的关联性分析

性功能指标	BPA浓度	OR值(95%CI)	aOR值(95%CI) ^a	趋势 χ^2 值	P值
总体性功能	低浓度组	1.00	1.00	4.84	0.028
	中低浓度组	1.08(0.60 ~ 1.96)	0.88(0.50 ~ 1.86)		
	中高浓度组	1.48(0.81 ~ 2.69)	1.38(0.61 ~ 2.55)		
	高浓度组	1.83(1.00 ~ 3.33)	1.55(1.00 ~ 3.23)		
性欲	低浓度组	1.00	1.00	26.24	<0.001
	中低浓度组	1.92(1.02 ~ 3.60)	1.86(0.98 ~ 3.57)		
	中高浓度组	3.15(1.68 ~ 5.91)	3.13(1.63 ~ 5.96)		
	高浓度组	4.74(2.49 ~ 9.02)	4.75(2.44 ~ 9.22)		
勃起能力	低浓度组	1.00	1.00	6.72	0.010
	中低浓度组	1.90(0.94 ~ 3.85)	1.81(0.88 ~ 3.72)		
	中高浓度组	2.41(1.20 ~ 4.84)	2.27(1.12 ~ 4.60)		
	高浓度组	2.47(1.22 ~ 4.94)	2.40(1.18 ~ 4.88)		
射精力度	低浓度组	1.00	1.00	7.71	0.005
	中低浓度组	1.33(0.65 ~ 2.73)	1.31(0.62 ~ 2.76)		
	中高浓度组	1.37(0.67 ~ 2.81)	1.33(0.63 ~ 2.80)		
	高浓度组	2.64(1.33 ~ 5.23)	2.53(1.25 ~ 5.16)		
早泄	低浓度组	1.00	1.00	6.59	0.010
	中低浓度组	0.66(0.33 ~ 1.31)	0.59(0.29 ~ 1.21)		
	中高浓度组	1.04(0.54 ~ 1.99)	0.93(0.48 ~ 1.83)		
	高浓度组	2.01(1.08 ~ 3.78)	1.95(1.02 ~ 3.72)		
性生活满意度	低浓度组	1.00	1.00	3.60	0.058
	中低浓度组	1.21(0.61 ~ 2.37)	1.10(0.55 ~ 2.20)		
	中高浓度组	1.71(0.89 ~ 3.30)	1.57(0.80 ~ 3.07)		
	高浓度组	1.74(0.90 ~ 3.36)	1.60(0.81 ~ 3.14)		
完成性生活的自信程度	低浓度组	1.00	1.00	1.85	0.174
	中低浓度组	1.22(0.61 ~ 2.41)	1.13(0.56 ~ 2.28)		
	中高浓度组	1.56(0.80 ~ 3.05)	1.45(0.74 ~ 2.87)		
	高浓度组	1.51(0.77 ~ 2.96)	1.38(0.69 ~ 2.74)		

注:^a对年龄、吸烟、泌尿系统疾病史、桑拿/电热毯、长期使用塑料餐具和水杯调整后的OR值

有关,因为男性性功能障碍和性欲低下患病率可能随年龄增加而升高^[16]。吸烟可刺激机体分泌大量的儿茶酚胺,以及烟草中的尼古丁等生物碱会对生殖系统产生急性或慢性干扰作用,引起性功能减退和性欲下降^[17]。长期洗桑拿浴和使用电热毯会使男性的身体抵抗能力下降,从而诱发性功能障碍;而随着泌尿系统症状的出现,内皮一氧化氮合成酶(eNOS)表达下调,导致血管收缩进而引起性功能障碍和性欲降低^[18]。

职业暴露于 BPA 可增加男性性功能障碍的风险^[6],但非职业人群日常暴露于 BPA 是否具有类似的生殖毒性目前尚不清楚。本研究在调整性功能影响因素后发现,随着血清 BPA 水平的增高,总体性功能异常、性欲低下、勃起能力低下、射精力度低下及早泄发生的风险增加,尤其在 BPA 高暴露水平时,这种效应更为明显。相关机制尚无定论,但前期动物实验研究结果发现,低剂量 BPA 暴露可能会降低小鼠交配过程中的插入频率和射精力度^[19],也可引起性行为的改变,包括性欲减退和插入频率降低^[20],这与 BPA 是一种性激素受体拮抗剂,可通过介导 ERK 信号通路干扰雄激素受体结合,抑制内源性雄激素的活性,导致性欲降低和勃起功能障碍有关^[7,21-23]。

目前尚无法确定日常生活中 BPA 暴露是否对人类产生不良影响,也无法将动物试验中的发现直接推断到人类。本次研究发现 BPA 日常暴露与非职业人群男性性功能异常有关,可使男性性功能障碍的发生风险增加,为今后深入研究打下了基础。本研究存在一定局限性。血清 BPA 的影响因素较为复杂,可能受到机体肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)功能、内分泌功能、接触 BPA 的机会和时间长短等因素的影响^[13,24],尽管我们在选择研究对象时尽可能考虑了部分因素的干扰,但难免存在一些其他因素的干扰,有待后续研究时进一步关注。本次研究仅通过横断面研究发现体内 BPA 高水平与男性性功能障碍的发生有关,有待后续研究加以验证。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA) [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24(2): 139-177. DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.07.010.
- [2] Duty SM, Mendonca K, Hauser R, et al. Potential sources of bisphenol a in the neonatal intensive care unit [J]. *Pediatrics*, 2013, 131(3): 483-489. DOI: 10.1542/peds.2012-1380.
- [3] Ehrlich S, Calafat AM, Humblet O, et al. Handling of thermal receipts as a source of exposure to bisphenol A [J]. *JAMA*, 2014, 311(8): 859-860. DOI: 10.1001/jama.2013.283735.
- [4] Mustieles V, Pérez-Lobato R, Olea N, et al. Bisphenol A: human exposure and neurobehavior [J]. *Neuro Toxicology*, 2015, 49: 174-184. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.06.002.
- [5] Li DK, Zhou ZJ, Miao MH, et al. Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function [J]. *J Androl*, 2010, 31(5): 500-506. DOI: 10.2164/jandrol.110.010413.
- [6] Li D, Zhou Z, Qing D, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(2): 519-527. DOI: 10.1093/humrep/dep381.
- [7] Wisniewski P, Romano RM, Kizys MML, et al. Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic-pituitary-testicular axis [J]. *Toxicology*, 2015, 329: 1-9. DOI: 10.1016/j.tox.2015.01.002.
- [8] Zhou Q, Miao MH, Ran MM, et al. Serum bisphenol-A concentration and sex hormone levels in men [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(2): 478-482. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.017.
- [9] 余化刚. 介绍确定评估指标权重的一种新方法 [J]. *中华医学科研管理杂志*, 1996, 9(2): 88-89.
- [10] Yu HG. A new method for determining the weight of evaluation indicators [J]. *Chin J Med Sci Res Manage*, 1996, 9(2): 88-89.
- [11] Mínguez-Alarcón L, Hauser R, Gaskins AJ. Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: a review [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(4): 864-870. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1118.
- [12] Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, et al. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(9): 1286-1291. DOI: 10.1289/ehp.1002037.
- [13] Savastano S, Tarantino G, D'Esposito V, et al. Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population [J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 169. DOI: 10.1186/s12967-015-0532-y.
- [14] Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, et al. Low dose effects of bisphenol A: an integrated review of in vitro, laboratory animal, and epidemiology studies [J]. *Endocr Dis*, 2013, 1(1): e26490. DOI: 10.4161/endo.26490.
- [15] La Rocca C, Tait S, Guerranti C, et al. Exposure to endocrine disruptors and nuclear receptors gene expression in infertile and fertile men from Italian areas with different environmental features [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(10): 12426-12445. DOI: 10.3390/ijerph121012426.
- [16] 韩晓峰,任江玲,胡黎明,等. 平凉市中老年男性性功能调查报告 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2011, 16(2): 163-165. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2011.08.019.
- [17] Han XF, Ren JL, Hu LM, et al. Prevalence of sexual dysfunction in old and middle-aged males in Pingliang area [J]. *J Mod Urol*, 2011, 16(2): 163-165. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2011.08.019.
- [18] Wylie K, Kenney G. Sexual dysfunction and the ageing male [J]. *Maturitas*, 2010, 65(1): 23-27. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.10.018.
- [19] Harte CB, Meston CM. Association between smoking cessation and sexual health in men [J]. *BJU Int*, 2012, 109(6): 888-896. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10503.x.
- [20] 李路,王涛,刘继红,等. 第24届欧洲泌尿外科年会性功能障碍专题介绍 [J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(1): 93-95. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2010.01.024.
- [21] Li L, Wang T, Liu JH, et al. The 24th annual conference on sexual dysfunction of urology in Europe [J]. *Natl J Androl*, 2010, 16(1): 93-95. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2010.01.024.
- [22] de Catanzaro D, Berger RG, Guzzo AC, et al. Perturbation of male sexual behavior in mice (*Mus musculus*) within a discrete range of perinatal bisphenol-A doses in the context of a high-or low-phytoestrogen diet [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 55: 164-171. DOI: 10.1016/j.fct.2012.12.046.
- [23] Della Seta D, Minder J, Belloni V, et al. Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats [J]. *Horm Behav*, 2006, 50(2): 301-307. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2006.03.015.
- [24] Liu XQ, Miao MH, Zhou ZJ, et al. Exposure to bisphenol-A and reproductive hormones among male adults [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(2): 934-941. DOI: 10.1016/j.etap.2015.03.007.
- [25] Li J, Mao R, Zhou Q, et al. Exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of ERK signal pathway [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2016, 26(3): 180-188. DOI: 10.3109/15376516.2016.1139024.
- [26] Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, et al. *In vitro* molecular mechanisms of bisphenol A action [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24(2): 178-198. DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.05.010.
- [27] Taylor JA, Vom Saal FS, Welshons WV, et al. Similarity of bisphenol a pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: relevance for human exposure [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(4): 422-430. DOI: 10.1289/ehp.1002514.

(收稿日期: 2017-11-11)

(本文编辑: 李银鸽)