

双酚 A 对女性生殖健康的影响及其跨代效应

周朝玉¹⁾, 陈柯新¹⁾, 晏家骢²⁾, 李永刚²⁾

(1)昆明理工大学医学部, 云南 昆明 650500;

2)云南省第一人民医院生殖医学科, 云南 昆明 650100)

[摘要] 双酚A(bisphenol A, BPA)是一种类雌激素化合物, 广泛存在于生活环境中, 也是对人体危害较为广泛的一种环境内分泌干扰物。近年来, BPA 对女性生殖健康的负面影响日益受到关注。现有证据表明, BPA 通过干扰激素信号通路、诱导氧化应激与炎症反应、破坏表观遗传调控等多种机制, 损害子宫内膜容受性、卵巢储备功能及卵母细胞质量, 并且具有跨代遗传效应。从 BPA 的来源与代谢特点、对子宫内膜容受性的影响、对卵巢与卵母细胞的损害及其跨代效应等方面进行综述, 为 BPA 对女性生殖健康的研究提供新的思考。

[关键词] 双酚 A; 子宫内膜; 蜕膜化; 卵巢储备; 卵母细胞; 跨代效应

[中图分类号] R711 [文献标志码] A [文章编号] 2095 - 610X(2026)07 - 0142 - 11

Impacts of Bisphenol A on Female Reproductive Health and Its Transgenerational Effects

ZHOU Zhaoyu¹⁾, CHEN Kexin¹⁾, YAN Jiacong²⁾, LI Yonggang²⁾

(1) Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan 650500;

2) Department of Reproductive Medicine, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650100, China)

[Abstract] Bisphenol A (BPA) is an estrogen-like compound widely present in daily life and is one of the compounds extensively studied for its harmful effects on human health. In recent years, increasing attention has been paid to the negative impact of BPA on female reproductive health. Accumulating evidence indicates that BPA impairs endometrial receptivity, ovarian function, and oocyte quality through multiple mechanisms, such as interfering with hormone signaling, inducing oxidative stress and inflammation, and disrupting epigenetic regulation. Furthermore, BPA has been shown to exert transgenerational effects. This article summarizes the sources and metabolism of BPA, its effects on endometrial receptivity, its damage to the ovaries and oocytes, and its transgenerational effects. Provide novel insights into the effects of BPA on female reproductive health.

[Key words] Bisphenol A; Endometrium; Decidualization; Ovarian reserve; Oocyte; Transgenerational effect

双酚 A(bisphenol A, BPA)是一种合成有机化合物, 1891 年俄国化学家亚历山大·狄宁用苯酚和丙酮在酸催化的条件下进行缩合反应合成了 BPA^[1]。在 19 世纪 50 年代由于 BPA 具有耐冲击、耐腐蚀、耐热、易于成型的特性, 被广泛用于聚

碳酸酯塑料和环氧树脂的生产, 成为塑料工业中产量最高的单体之一^[2]。因此, BPA 广泛存在于食品和饮料包装、儿童玩具、医疗器械、牙科材料及许多日常用品中。此外, BPA 还存在于热敏纸(如收据、小票)中^[3]。在日常生活中可通过饮

[收稿日期] 2026 - 02 - 03

[基金项目] 国家自然科学基金(82560307); 云南省科技厅科技计划项目(202501AY070001-023)

[作者简介] 周朝玉(2000~), 男, 陕西商洛人, 在读硕士研究生, 主要从事早期胚胎发育与辅助生殖研究工作。

[通信作者] 李永刚, E-mail: 756029726@qq.com

食、皮肤接触和呼吸道吸入等途径暴露于 BPA。

已有研究发现, 人类尿液、羊水、血液、胎盘组织和母乳中均可检出 BPA^[4-8]。BPA 具有类雌激素作用^[9-10], 可干扰内分泌系统功能, 危害生殖健康, 如影响子宫内膜蜕膜化、原始卵泡形成^[11-12], 以及导致卵巢储备功能减退^[13]。鉴于 BPA 在环境中的广泛存在及其对人体健康的潜在危害, 本文围绕 BPA 的暴露与代谢特点、对子宫内膜容受性的影响、对卵泡-颗粒细胞-卵母细胞轴的作用机制、表观遗传与跨代效应以及干预与治疗策略进行综述。

1 BPA 暴露与代谢特点

1.1 环境暴露的普遍性

BPA 广泛存在于生活当中。研究表明, 聚碳酸酯婴儿奶瓶在 95℃ 条件下 BPA 释放浓度可达 18.47 ppb ($\approx 18.47 \mu\text{g/L}$), 并且随使用时间增长其释放量逐渐增加, 对婴幼儿构成潜在健康风险^[14]; 食品器皿涂层在高温灭菌时可将 BPA 释放到食物中^[15]; 环境监测显示, BPA 是中国北部湾地表水和沉积物中双酚类似物的主要成分^[16]; 欧洲不同水域 BPA 浓度从 $< 0.03 \text{ ng/L}$ 到 $588 \mu\text{g/L}$ 不等^[17]; 每个口罩中 BPA 含量高达 $2 \mu\text{g}$ ^[18]; 热敏纸中 BPA 的估计每日摄入量为 62.5 ng/d ^[19]。这些数据表明, 人类在日常生活中通过饮食、皮肤接触等多种途径持续摄入 BPA^[20]。

1.2 人体生物监测与代谢

目前已在人体多种体液中检测到 BPA。日本 36 名男性受试者的尿液 BPA 每日排泄量呈对数正态分布, 中位数为 $1.2 \mu\text{g/d}$ ^[21]; 孕妇每日 BPA 摄入量在 $0.3 \sim 7.9 \mu\text{g}$ 之间^[22], 并且可通过母乳传递给后代^[23]; 人体血清和卵泡液中均存在 BPA, 浓度为 $(2.0 \pm 0.8) \text{ ng/mL}$ ^[5]; 母亲和婴儿脐带血中含量则分别为 10.92 ng/mL 和 12.66 ng/mL ^[24]。欧盟食品安全局提出每日耐受摄入量为 $0.2 [\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ ^[25], 而德国联邦风险评估研究所提出每日耐受摄入量为 $200 [\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ ^[26], 可以看出不同国家和地区对 BPA 的每日耐受摄入量规定有所不同。

BPA 被肠道迅速吸收, 在肝脏脲苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 的作用下生成无雌激素活性的 BPA-葡萄糖醛酸结合态, 增加其水溶性后主要经尿液排出, 部分游离型 BPA 则从粪便中排出^[27]。此外, BPA

还可形成硫酸盐结合态及葡萄糖醛酸/硫酸盐双结合物^[28-29], 因此在尿液样本中也存在一定的 BPA-硫酸盐结合态^[30-31]。然而, 人体中的 β -葡萄糖醛酸酶和芳基硫酸酯酶 C 可使结合态 BPA 重新转变游离态 BPA^[32-33]。游离态 BPA 可更高效地与雌激素受体- β (estrogen receptor β , ER- β) 结合^[9], 但其雌激素效力远低于雌二醇^[10]。此外, BPA 具有一定的抗雄激素作用^[34-36]。BPA 在生活环境中广泛存在, 且具有类雌激素作用, 因此对女性生殖健康的影响值得关注。

2 BPA 对子宫内膜容受性的影响

胚胎着床依赖于容受性良好的子宫内膜。BPA 可通过内膜基质细胞的损伤和阻碍蜕膜化的双重作用损害子宫内膜功能, 见图 1。BPA (1 nmol/L) 可结合人子宫内膜基质细胞 (endometrial stromal cells, ESCs) 中的 ER- α , 诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加; 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和血红素加氧酶 (heme oxygenase 1, HO-1) 等关键抗氧化酶的 mRNA 表达降低, 激活 MAPK/Akt 和 NF- κ B 信号通路, 促进炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达^[37]。高浓度 BPA 浓度 ($10 \mu\text{mol/L}$) 可导致 ESCs 内质网应激, caspase-3 和 caspase-7 表达升高, 出现凋亡^[38]。

BPA (10 nmol/L) 通过 ER- α 以浓度依赖性地降低蜕膜化标志基因 *HOXA10*、*PRL* 和 *IGFBP-1* 的 mRNA 及蛋白表达水平^[11]。这一过程与两种组蛋白甲基转移酶 (mixed lineage leukemia 1, MLL1)、(enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 相关, 其中 MLL1 (负责 H3K4me3 修饰, 可促进基因转录) 的表达随 BPA 浓度升高而下降; EZH2 (负责 H3K27me3 修饰, 可抑制基因转录) 的表达随 BPA 浓度升高而上升, 其磷酸化失活形式 (p-EZH2) 也减少。因此蜕膜化标志基因启动子区域 H3K4me3 修饰不足而 H3K27me3 修饰增加, 共同导致蜕膜化标志基因表达降低。

提取人子宫内膜上皮细胞并在体外进行 BPA 处理, $0.1 \mu\text{mol/L}$ 浓度可显著促进孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 的表达, $1 \mu\text{mol/L}$ 浓度可显著抑制雌激素受体 ER- α 、GPR30 的表达, $10 \mu\text{mol/L}$ 浓度可显著抑制 PR 的表达并显著降低 Jeg-3 spheroids (胚胎类似物) 的附着^[10]。由于 PR 是受 ER- α 调控的强雌激素反应基因^[39], BPA

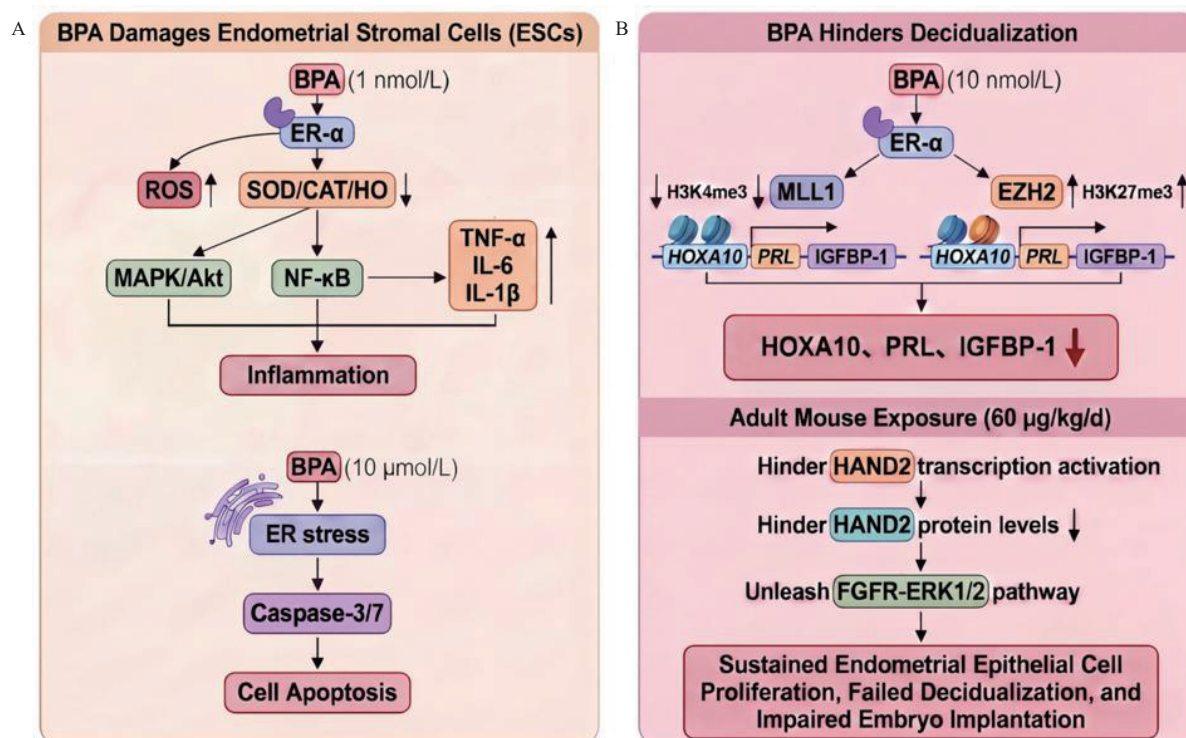


图 1 BPA 通过内膜基质细胞的损伤和阻碍蜕膜化的双重作用损害子宫内膜功能

Fig. 1 Dual effects of BPA on endometrial function through impairment of endometrial stromal cells and inhibition of decidualization

A: BPA 通过 ER- α 引起炎症以及通过内质网应激引起细胞凋亡; B: BPA 通过表观遗传修饰阻碍蜕膜化相关基因的表达, 以及通过阻碍抗增殖因子的表达使子宫内膜上皮细胞持续增殖无法蜕膜化, 最终导致胚胎植入失败。

作为一种雌激素类似物, 可能通过 ER- α 促进 PR 的表达; 但在较高浓度时 (1 $\mu\text{mol/L}$) 降低 ER- α , 则 PR 表达随之下降。内膜停止生长受孕激素与 PR 结合后下游的抗增殖因子 (heart and neural crest derivatives expressed 2, HAND2) 的调控^[40], 成年期小鼠暴露于 BPA 60 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], 会阻碍抗增殖因子 HAND2 的转录激活, HAND2 的下调使得 FGFR-ERK1/2 通路处于持续激活状态, 使内膜上皮细胞持续增殖, 无法完成蜕膜化, 从而导致胚胎无法植入^[41-42]。因此, BPA 导致内膜容受能力降低由内膜基质细胞的损伤和阻碍蜕膜化的双重作用影响。然而, 部分临床研究未发现尿 BPA 浓度与胚胎种植率显著相关^[43], 可能原因是人体将游离态 BPA 转化为无活性的结合态 BPA, 因此在相关研究中应考虑 BPA 的游离态与结合态的区别。

3 BPA 对卵巢储备与卵母细胞质量的损害

研究发现 BPA 可诱导颗粒细胞凋亡^[44]。BPA 通过上调 miR-204 表达, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 导致颗粒细胞自噬增强和细胞活力下

降^[45-46]。颗粒细胞作为卵泡的重要结构, 在卵泡发育的调节中起关键作用, 因此颗粒细胞凋亡是卵泡发育障碍的主要因素^[47-48]。抗苗勒氏管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 由颗粒细胞产生, 可抑制原始卵泡过度募集和窦卵泡发育, 防止卵泡过早耗竭, 被认为是卵巢储备最可靠的指标之一^[49]。在缺乏 AMH 的情况下, 从原始卵泡到生长卵泡的转变增强, 无法有效抑制卵泡过度募集, 导致原始卵泡池提前耗尽^[50], 见图 2。多项研究发现尿液 BPA 浓度与窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC) 及卵巢储备 (diminished ovarian reserve, DOR) 呈显著负相关^[51-54], 其机制可能与颗粒细胞凋亡导致 AMH 分泌减少有关。

BPA 使颗粒细胞凋亡则雌激素合成减少、卵泡闭锁加剧以及黄体提前退化^[55]。若卵泡无法发育成黄体, 则孕激素分泌减少。雌激素和孕激素减少无法对下丘脑及垂体形成有效负反馈抑制, 从而促进卵巢在 FSH 的作用下过度募集卵泡, 最终导致 DOR; 并且孕激素的减少无法促进子宫内膜的蜕膜化, 进而导致内膜容受性降低。此外, BPA 破坏颗粒细胞的间隙连接蛋白 Cx-43 的表达^[56], 导致卵泡发育受阻, 见图 2。与野生型相

比, 纯合 Cx-43 缺陷小鼠表现为性腺明显偏小, 生殖细胞数量减少以及发育初级阶段以后的卵泡生长受损^[57]。因此, BPA 通过诱导颗粒细胞凋亡和破坏颗粒细胞之间的通讯连接的双重机制阻碍卵泡发育。

BPA 对卵母细胞的危害在于影响减数分裂过程、细胞器损伤、减少 ATP 生成、降低受精能力, 见图 3。BPA 可促进生发泡破裂, 但细胞周期蛋白 cyclin B1 表达显著升高使卵母细胞停滞于中期检查点, 导致大量卵母细胞无法排出第一极体, MII 期卵母细胞比例降低^[58]。同时 BPA 破坏卵母细胞的纺锤体形态和染色体排列^[59], 即便排出极体, 极体也无染色体, 提示 MI 期染色体不分离^[60]。对 BPA 处理的绵羊卵巢外植体进行转录组分析发现, GO 和 KEGG 通路主要富集在细胞周期进程与转换、减数分裂、纺锤体组装与染色体分离且下调; 同时减数分裂启动因子 STRA8 及纺锤体组装和染色体正确分离相关基因 *KIF18A*、*BUB1B*、*AURKA*、*TPX2* 均下调^[61]。BPA 还可降低卵母细胞低线粒体膜电位影响 ATP 生成, 损害卵母细胞的能量代谢^[59], 以及造成内质网、高尔基体、溶酶体的损伤^[62]。BPA 可能与皮质颗粒的过早胞吐有关, 导致透明带在受精前就被修饰硬化以及

Juno 蛋白丢失^[63], 从而降低卵母细胞的受精能力^[64-65]。临床研究显示, 辅助生殖患者血清 BPA 浓度较高 (≥ 150 ng/mL) 时, GV 期卵母细胞和退化卵母细胞数量显著增加 (对应的卵泡液中的 BPA 浓度则不应高于 50 ng/mL)^[66]; 尿液 BPA 浓度对临床妊娠率的研究结果各不一致^[67-68], 可能与患者生活环境中的 BPA 浓度不同及体内代谢差异有关。

以上关于 BPA 对女性生殖健康的相关研究中, 不同研究采用不同的 BPA 浓度 (包括浓度单位) 和实验材料各不相同, 为了方便比较现将相关研究汇总如下, 细胞和动物的研究见表 1, 人群流行病学研究见表 2。

4 表观遗传与跨代效应

亲代暴露会对后代生殖健康造成危害, 且这种跨代效应可能与表观遗传有关。对孕鼠进行 BPA 灌胃, 待其产仔后研究 F_1 性成熟的雄鼠, 发现该雄鼠睾丸间质细胞凋亡增加, 血睾屏障成分 Vimentin 蛋白表达减少, 偶线期精母细胞比例异常累积, 且向粗线期的过渡受阻, 无头精子数量

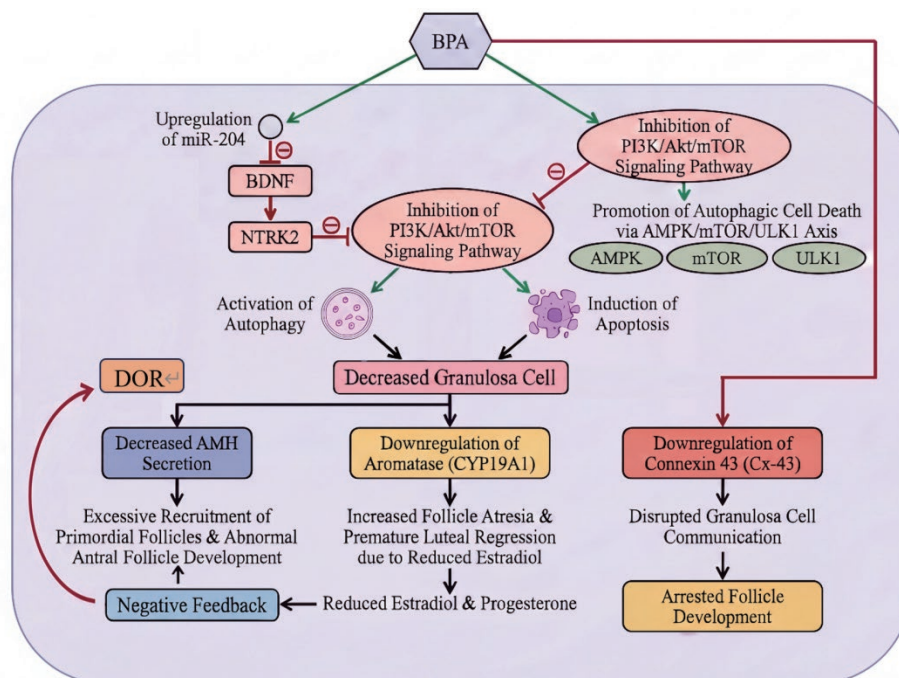


图 2 BPA 对颗粒细胞和卵泡的影响

Fig. 2 Effects of BPA on granulosa cells and ovarian follicles

注: BPA 通过激活自噬和诱导凋亡使颗粒细胞减少, AMH、雌激素和孕激素均减少。当雌激素和孕激素减少时, 负反馈抑制随之减弱, 从而促进卵巢在 FSH 的作用下过度募集卵泡, 最终导致 DOR; 当 AMH 减少时, 从原始卵泡到生长卵泡的转变增强, 无法有效抑制卵泡过度募集, 导致原始卵泡池提前耗尽, 最终导致 DOR; BPA 破坏颗粒细胞之间的通讯连接蛋白 Cx-43, 影响卵泡正常发育。

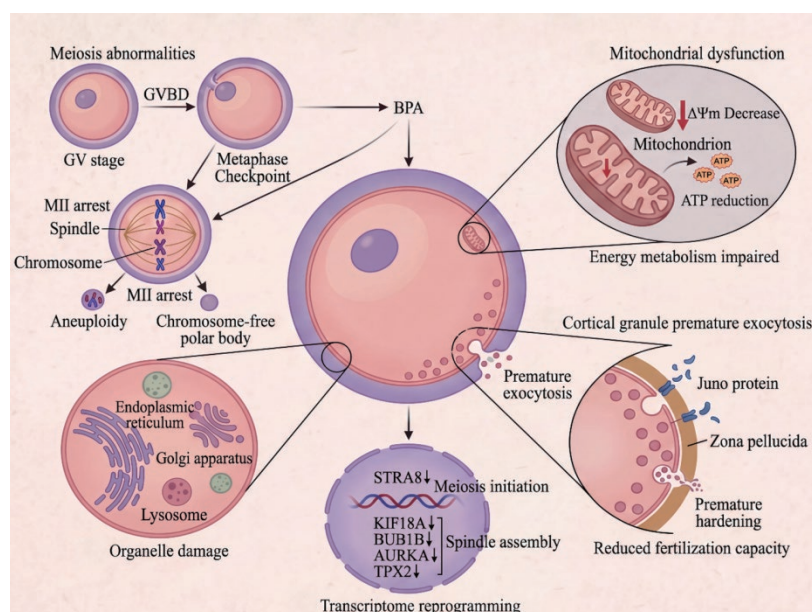


图 3 BPA 对卵母细胞的影响

Fig. 3 Effects of BPA on oocytes

注：BPA 通过影响减数分裂相关基因表达，造成减数分裂异常，导致非整倍体；同时造成细胞器损伤、促进生发泡破裂、减少 ATP 合成影响卵母细胞质量，以及 Juno 蛋白丢失导致受精能力下降。

增多，每日精子产量显著下降，睾丸体积萎缩，睾酮合成相关基因表达下调^[69]，对 F_2 同样有显著影响，增加 F_2 雄鼠生异常精小管的频率，并且诱导生殖细胞凋亡，直到 F_3 得以恢复^[70]；降低 F_1 和 F_2 雌性小鼠维持妊娠的能力，延迟 F_3 发情及损害受孕能力^[71]。对父本 F_0 小鼠在幼年期进行 BPA 灌胃处理，待其成年后与未处理母鼠交配发现， F_1 精子数量和活力减少，精子异常增加，表现出生精小管的扭曲和精子发生的停滞^[72]。总之无论是对父本还是母本做处理，BPA 产生的危害均有跨代效应。

在斑马鱼中的研究发现，亲代 F_0 (直接暴露)、 F_1 和 F_2 (未暴露)，三代的 DNA 甲基转移酶 *DNMT1*、*DNMT3*、*DNMT6*、*DNMT7*、*DNMT8* 的表达情况各不相同，每一代都出现独特的 *DNMTs* 表达谱，造成不同基因的不同位点被修饰，进而影响相关基因表达，在卵巢中 F_0 上调基因 *AMH*、*DDX4*、*CYP19A1*、*STAR*、*FSHR*、*ESR2B*、*LHCGR*、*CASPASE3*、*DNMT1*，下调基因 *DNMT3*、*DNMT6*、*DNMT8*； F_1 上调基因 *DNMT8*，下调基因 *AMH*、*LHCGR*、*MPRB*、*DNMT1*、*STAR*、*CYP11A1*、*FSHR*； F_2 上调 *DNMT6*、*DNMT8*、*CYP19A1*、*STAR*、*FSHR*、*ESR2B*、*CASPASE3*、*TP53*，下调基因 *DNMT1*、*DNMT3*、*AMH*、*LHCGR*、*BMP15*^[73]。此外，孕鼠 BPA 暴露导致其后代当中的雌性个体在胎儿期增加 *STRA8* 的

DNA 甲基化使 *STRA8* 表达下调，从而抑制卵母细胞的减数分裂进程^[74]； F_1 、 F_2 、和 F_3 雄鼠通过 DNA 甲基化模式的改变以降低精子的运动能力和 ATP 浓度以及增加活性氧水平^[75]。但是，当前人类跨代效应证据尚不明确。人类生育周期较长，因此跨代效应的研究周期较长，且人类生活环境并非固定不变，实验跟踪较为困难。因此，关于 BPA 人类的跨代效应研究可能需要在灵长类动物中实施。

5 保护性干预策略

鉴于 BPA 通过诱导氧化应激、细胞凋亡、自噬及表观遗传重编程等多种途径损害女性生殖健康，寻找有效的保护性化合物成为研究热点。目前，多种天然产物和内源性分子在实验模型中展现出对抗 BPA 生殖毒性的潜力，其主要机制集中于抗氧化、抗凋亡、恢复自噬流及调节激素信号通路。

5.1 抗氧化与抗凋亡类化合物

褪黑素是一种强效的内源性抗氧化剂。研究发现，褪黑素能有效减轻 BPA 诱导的卵巢颗粒细胞氧化应激，降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平，恢复超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione Peroxidase, GPx)

表 1 细胞和动物实验的研究
Tab. 1 Design of cellular and animal experiments

实验对象	BPA 浓度/剂量		主要发现(结果)	参考文献
人原代子宫内膜基质细胞(ESCs)	10、100、1 000 pmol	(0.01 ~ 1 nM)	BPA 诱导 ROS 生成, 下调抗氧化酶(SOD、HO-1、CAT), 激活 MAPK/NF-κB 通路, 上调促炎因子(TNF-α、IL-6、IL-1β), 效应由 ERα 介导	Cho YJ et al ^[37]
St-T1b 细胞	10 μM(实验); 范围 1 nM ~ 20 μM		BPA 诱导凋亡(激活 caspase-3/7)。	Ferreira R et al ^[38]
人原代及永生化子宫内膜基质细胞(ESCs/ HESCs)	10 pM ~ 10 μM		BPA 通过 ER 抑制蜕膜化, 下调 HOXA10/PRL/IGFBP-1; 下调 MLL1(H3K4me3)、上调 EZH2(H3K27me3), 改变关键基因启动子区组蛋白修饰	Xiong Y et al ^[11]
Ishikawa 和 Jeg-3 球体	1 ~ 100 μM		BPA (10 ~ 100 μM) 抑制球体附着; 下调 ERα/ERβ/GPR30, 上调 PR	Fan H et al ^[10]
成年雌性 C57BL/6 小鼠(整体)	60 [μg/(kg·d)] (经口灌胃)		增加子宫重量和腺体/基质比例, 诱导腺上皮异常增殖; 通过 Hand2 启动子 CpG 高甲基化下调 HAND2; 激活 MAPK 通路。	Neff AM et al ^[41]
CD-1 雌性小鼠(整体, 延迟着床模型)	60、600 [μg/(kg·d)] (经口灌胃)		BPA 60 [μg/(kg·d)] 损害着床和蜕膜化; 下调子宫基质 PGR 和 HAND2, 激活 FGF/MAPK 通路, 上皮持续增殖, 基质细胞蜕膜化受阻	Li Q et al ^[42]
人原代颗粒细胞	0.001、0.1、100 μM		100 μM BPA 降低细胞活力、抑制 E2 和 P4 合成; 0.001 和 0.1 μM 改变类固醇生成和凋亡相关基因表达	Celar Sturm D et al ^[44]
人颗粒细胞系(KGN)	0.1-100 μM		100 μM BPA 抑制增殖、诱导自噬(LC3-II↑、p62↓), 通过 miR-204 靶向 BDNF 抑制 NTRK2/PI3K/Akt/mTOR 通路; miR-204 抑制剂可逆转	Li C et al ^[45]
小鼠+KGN 细胞	小鼠: 1 ~ 100 [μg/(kg·d)]; 细胞: 1 ~ 100 nM		小鼠: E2、P4、AMH 下降, 卵泡囊性扩张; 细胞: BPA 通过 AMPK/mTOR/ULK1 通路诱导自噬和凋亡	Lin M et al ^[46]
成年雌性 Sprague-Dawley 大鼠	0.001、0.1 [μg/(kg·d)]		BPA 降低 E2 和 T, 增加 LH; 下调颗粒细胞 P450arom(芳香化酶)和膜间质细胞 StAR; 加剧卵泡闭锁和黄体退化(caspase-3 凋亡)	Lee SG et al ^[55]
小鼠窦前卵泡	10 μg/mL (≈43.8 μM)		促进晚期颗粒细胞增殖(PCNA↑、E2/P4↑), 但损害卵丘扩展和缝隙连接(Cx37↓); 促进 GVBD 但导致 MII 成熟率下降(cyclin B1 异常升高)	Li Y et al ^[58]
人原代颗粒细胞(GC/M-AO 细胞)	10 ⁻⁷ M (=0.1 μM)		BPA 通过 ER 和 MAPK 通路下调 Cx43 表达, 抑制颗粒细胞间缝隙连接通讯(GJIC)	Lin TC et al ^[56]
绵羊胎儿卵巢组织块(器官培养)	3×10 ⁻⁷ M、3×10 ⁻⁵ M		下调减数分裂标志基因(<i>STR48</i> 、 <i>DMC1</i> 、 <i>SYCP1</i> 、 <i>SPO11</i>); 30 μM 改变 677 个探针表达, 富集于细胞周期、减数分裂、纺锤体组装通路	Loup B et al ^[61]
小鼠卵母细胞(IVM)	50、100、200 μM		100 μM BPA 降低极体排出率; 线粒体分布异常、膜电位下降; 内质网应激(GRP78↑)	Pan MH et al ^[62]
雌性 ICR 小鼠(整体)	100 [μg/(kg·d)]		BPA 降低极体排出率, 破坏纺锤体/染色体, 增加非整倍体; 降低受精率(Juno 丢失→膜融合受阻)	Zhang M et al ^[63]
雌性 C57BL/6J 小鼠(整体)	50 [μg/(kg·d)] (经口灌胃)		BPA 不影响排卵, 但显著降低 IVF 和体内受精率; 去除卵丘细胞后效应仍存在, 靶点为卵母细胞本身; 不影响早期胚胎发育	Moore-Ambiriz TR et al ^[64]
小鼠卵母细胞(IVM)	20、50、100 μg/mL (50 μg/mL ≈ 219 μM)		50 μg/mL BPA 抑制极体排出、降低 IVF 率和囊胚率; ROS↑、GSH↓	Li Q et al ^[65]

表 2 人群流行病学研究
Tab. 2 Population-based epidemiological study

实验对象	BPA浓度/剂量	主要发现(结果)	参考文献
256名IVF女性(EARTH队列, 多种不孕病因)	尿BPA SG校正几何均数1.87 μg/L, 约8.19 nM	BPA与获卵数、受精率、优质胚胎率、着床率、临床妊娠率、活产率均无显著关联(仅年龄交互作用影响内膜厚度)	Mínguez-Alarcón L et al ^[43]
106名IVF女性	尿BPA中位0.743 μg/L, 约3.25 nM	高BPA组(>0.743μg/L)取卵率、成熟率、着床率降低	Lin M et al ^[46]
511名不孕女性(波兰, 生育诊所)	尿BPA几何均数1.38 ng/mL(SG校正1.60 ng/mL, 约7.01 nM)	BPA与AMH($P=0.02$)和AFC($P=0.03$)显著负相关; 与FSH、E2无关联	Czubacka E et al ^[51]
154~209名IVF女性(EARTH队列早期, 美国)	尿BPA SG校正几何均数1.5-1.7 μg/L, 约6.57~7.44 nM	BPA与AFC显著负相关(趋势 $P<0.001$), Q3和Q4分别降低22%和17%; 与FSH、卵巢体积无关联	Souter I et al ^[52]
111名辅助生殖女性(中国沈阳)	BPA: 4.22 μg/g Cr; (Cr校正几何均数)	BPA与AFC负相关	Zhang N et al ^[53]
307名育龄女性(韩国, 普通志愿者)	尿BPA: DOR组1.89 vs 非DOR组1.58 μg/g Cr($p=0.009$)	BPA与DOR(AMH<25百分位)显著相关; 高BPA暴露组不孕风险OR=4.248(调整后); 高卵泡液BPA与GV和退化卵母细胞增多相关;	Park SY et al ^[54]
90名IVF女性(伊朗)	卵泡液BPA≥150 ng/mL, 血清BPA≥150 ng/mL, 约657 nM	血清BPA≤50 ng/mL组MII卵数显著更多; 血清BPA≥150 ng/mL组GV卵数显著增多	Poormoosavi SM et al ^[66]
351名输卵管因素不孕IVF女性(中国)	尿BPA Cr校正中位数0.720 μg/g Cr	BPA高浓度组获卵数减少($P=0.02$); 着床率和临床妊娠率显著降低; 冻融周期中无关联, 提示BPA主要靶点为子宫内膜容受性	Shen J et al ^[68]

的活性^[76]。在卵母细胞中, 褪黑素通过减少 BPA 诱发的线粒体超氧化物生成, 保护线粒体膜电位, 从而提高卵母细胞成熟质量和后续胚胎发育率^[77]。此外, 褪黑素还能逆转 BPA 对卵泡刺激素受体和间隙连接蛋白 Cx43 表达的下调, 从而保护颗粒细胞间的通讯功能^[78]。白藜芦醇作为一种天然多酚, 能够减轻 BPA 引起的小鼠发情周期紊乱, 恢复血清雌二醇和孕酮水平, 其机制与抑制卵巢组织中的氧化应激(降低ROS 和 MDA)、下调自噬相关蛋白(LC3B-II、Beclin1)和抑制凋亡通路(降低 caspase-3、Bax, 升高 Bcl-2)密切相关^[79]。

N-乙酰半胱氨酸(N-Acetylcystein, NAC)是谷胱甘肽(glutathione, GSH)的前体, 可以补充细胞内 GSH 储备。在小鼠卵母细胞体外成熟过程中, NAC 的加入有效逆转了 BPA 引起的 ROS 水平升高和 GSH 含量下降, 进而恢复了 BPA 抑制的卵母细胞核成熟率、受精率和囊胚形成率^[65], 表明 NAC 通过增强细胞自身抗氧化能力对抗 BPA 的毒性。虾青素能显著缓解 BPA 对小鼠卵泡发育的抑制作用, 提高卵泡存活率、窦形成率和卵母细胞成熟率。其作用机制包括: 降低卵泡培养液中 MDA 含量、减少卵母细胞内 ROS 水平、升高线粒体膜电位, 并上调抗氧化基因(*CAT*、*SOD1*、*SOD2*)和抗凋亡基因Bcl-2 的表达^[80]。

5.2 信号与代谢通路调节类化合物

在 BPA 处理的人 KGN 颗粒细胞中, 胸腺噻

酮通过抑制 TRPM2 通道的过度激活, 减少钙离子内流, 从而降低线粒体和胞质中 ROS 的产生, 恢复 GSH 水平和 GPx 活性, 并显著抑制 caspase-3/8/9 介导的细胞凋亡^[81]。这一研究揭示了靶向离子通道在缓解 BPA 毒性中的重要性。鹅去氧胆酸是卵泡液中的一种游离胆汁酸, 能激活 BPA 抑制的 EGFR-ERK1/2 信号通路, 继而降低卵丘细胞中的 cGMP 水平和卵母细胞中的 cAMP 水平, 从而有效促进卵母细胞恢复减数分裂。鹅去氧胆酸的保护作用依赖于卵丘细胞的存在, 并能逆转 BPA 诱导的线粒体功能障碍和纺锤体异常, 提高胚胎发育潜能^[82]。菟丝子黄酮作为传统中药菟丝子的活性成分, 可逆转 BPA 引起的糖酵解关键酶(Hk1、Pkm)的上调, 同时恢复 Sirt3、Sirt6 等线粒体调控因子的表达, 从而改善卵泡发育、减少颗粒细胞凋亡并恢复激素分泌^[83]。

6 小结

BPA 对人类生殖健康的影响主要表现为, 使相关分泌激素的细胞受到损失, 以及相关基因的表达受到抑制, 诱导体内激素代谢紊乱, 使各种生命活动受到干扰。但部分研究存在一定的局限性, 自然环境中地表水 BPA 浓度为 0~1.95 μg/L、大气 1.74 ng/m³、工业区沉积物 13.37 mg/kg、垃圾渗滤液 17.2 mg/L^[84], 不同实验所采取

不能完全代表环境中的浓度, 无法反映出环境中 BPA 浓度所产生的影响; 同时人体不同生物样本 BPA 浓度远低于细胞或动物实验所用浓度。但表 2 中所涉及研究未涉及患者的生活环境或工作暴露量调查, 不能反应人体接触量与体内浓度的关系, 在后续研究中应探究环境暴露量与体内浓度的关系。有研究发现女性对 BPA 的代谢主要以硫酸盐形式为主, 男性则以葡萄糖苷酸偶联物为主^[85], 在研究中也应考虑男女性别差异引起的代谢差异。综上, BPA 对女性生殖健康的影响是不容忽视的, 在日常生活中应尽可能避免接触含有 BPA 的物品。

[参考文献]

- [1] Moreno-Gómez-Toledano R. Bisphenols – New Environmental, Pathophysiological and Social Perspectives[M]. 978–1–83769–299–6. UK: Intech Open, 2025: 190–210.
- [2] Geens T, Aerts D, Berthot C, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(10): 3725–3740.
- [3] Pivnenko K, Pedersen G A, Eriksson E, et al. Bisphenol A and its structural analogues in household waste paper[J]. *Waste Manag*, 2015, 44: 39–47.
- [4] Vandenberg L N, Chahoud I, Heindel J J, et al. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A[J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(8): 1055–1070.
- [5] Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, et al. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(11): 2839–2841.
- [6] Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, et al. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal–fetal–placental unit[J]. *Environ Health Perspect*, 2002, 110(11): A703–A707.
- [7] Cao X L, Zhang J, Goodyer C G, et al. Bisphenol A in human placental and fetal liver tissues collected from Greater Montreal area (Quebec) during 1998–2008[J]. *Chemosphere*, 2012, 89(5): 505–511.
- [8] Kuruto-Niwa R, Tateoka Y, Usuki Y, et al. Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum[J]. *Chemosphere*, 2007, 66(6): 1160–1164.
- [9] Matthews J, Twomey K, Zacharewski T R. *In vitro* and *in vivo* interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors α and β [J]. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14: 149–157.
- [10] Fan H, Fernando S R, Jiang L, et al. Bisphenol a analogues suppress spheroid attachment on human endometrial epithelial cells through modulation of steroid hormone receptors signaling pathway[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2882.
- [11] Xiong Y, Wen X, Liu H, et al. Bisphenol a affects endometrial stromal cells decidualization, involvement of epigenetic regulation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 200: 105640.
- [12] Zhang H Q, Zhang X F, Zhang L J, et al. Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(5): 5651–5657.
- [13] Zhang N, Zhao Y, Zhai L, et al. Urinary bisphenol A and S are associated with diminished ovarian reserve in women from an infertility clinic in Northern China[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 256: 114867.
- [14] Nam S H, Seo Y M, Kim M G. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use[J]. *Chemosphere*, 2010, 79(9): 949–952.
- [15] Shi Y J, Gong F, Hu C Y, et al. Binding mechanism and safety assessment of BADGE from epoxy-coated cans and protein[J]. *Food Chem*, 2025, 476: 143347.
- [16] Gao Y, Xiao S K, Wu Q, et al. Bisphenol analogues in water and sediment from the Beibu Gulf, South China Sea: Occurrence, partitioning and risk assessment[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 857: 159445.
- [17] Swansborough C, Soto J, Shapland I, et al. Trend analysis of environmental concentrations of Bisphenol A in European waters and sediments[J]. *Environ Res*, 2025, 282: 121946.
- [18] Tse H T, Au C K, Chan W. Bisphenol a in disposable face masks: A novel human exposure pathway and impact on the aquatic environment[J]. *Chem Res Toxicol*, 2025, 38(2): 347–352.
- [19] Russo G, Barbato F, Grumetto L. Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: A pilot study[J]. *Sci Total Environ*, 2017, 599: 68–75.
- [20] Vandenberg L N, Colborn T, Hayes T B, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses[J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(3): 378–455.
- [21] Arakawa C, Fujimaki K, Yoshinaga J, et al. Daily urinary excretion of bisphenol A[J]. *Environ Health Prev Med*, 2004, 9(1): 22–26.

- [22] Fujimaki K, Arakawa C, Yoshinaga J, et al. Estimation of intake level of bisphenol A in Japanese pregnant women based on measurement of urinary excretion level of the metabolite[J]. *Jpn J Hyg*, 2004, 59(4): 403–408.
- [23] Kalb A C, Kalb A L, Cardoso T F, et al. Maternal transfer of bisphenol A during nursing causes sperm impairment in male offspring[J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2016, 70(4): 793–801.
- [24] Yuan K Y, Gu Y H, Pei Y H, et al. Comprehensive analysis of transplacental transfer of environmental pollutants detected in paired maternal and cord serums[J]. *J Hazard Mater*, 2025, 486: 136970.
- [25] Ramírez V, Merkel S, Tietz T, et al. Risk assessment of food contact materials[J]. *EFSA J*, 2023, 21(Suppl 1): e211015.
- [26] German Federal Institute for Risk Assessment. Bisphenol A: BfR proposes health based guidance value, current exposure data are needed for a full risk assessment: BfR Opinion[EB/OL]. (2023-04-19) [2026-05-15]. https://www.openagrar.de/receive/openagrar_mods_00086771.
- [27] Kurebayashi H, Harada R, Stewart R K, et al. Disposition of a low dose of bisphenol A in male and female *Cynomolgus* monkeys[J]. *Toxicol Sci*, 2002, 68(1): 32–42.
- [28] Pritchett J J, Kuester R K, Sipes I G. Metabolism of bisphenol A in primary cultured hepatocytes from mice, rats, and humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(11): 1180–1185.
- [29] Suiko M, Sakakibara Y, Liu M C. Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267(1): 80–84.
- [30] Ye X, Kuklenyik Z, Needham L L, et al. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for the determination of nine environmental phenols in urine[J]. *Anal Chem*, 2005, 77(16): 5407–5413.
- [31] Ye X, Kuklenyik Z, Needham L L, et al. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2, 5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction – high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2005, 383(4): 638–644.
- [32] Richard K, Hume R, Kaptein E, et al. Sulfation of thyroid hormone and dopamine during human development: ontogeny of phenol sulfotransferases and arylsulfatase in liver, lung, and brain[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6): 2734–2742.
- [33] Ginsberg G, Rice D C. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A?[J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(11): 1639–1643.
- [34] Sohoni P, Sumpter J P. Several environmental oestrogens are also anti-androgens[J]. *J Endocrinol*, 1998, 158(3): 327–339.
- [35] Sun H, Xu L C, Chen J F, et al. Effect of bisphenol A, tetrachlorobisphenol A and pentachlorophenol on the transcriptional activities of androgen receptor-mediated reporter gene[J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(11): 1916–1921.
- [36] Lee H J, Chattopadhyay S, Gong E Y, et al. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor[J]. *Toxicol Sci*, 2003, 75(1): 40–46.
- [37] Cho Y J, Bin Park S, Park J W, et al. Bisphenol A modulates inflammation and proliferation pathway in human endometrial stromal cells by inducing oxidative stress[J]. *Reprod Toxicol*, 2018, 81: 41–49.
- [38] Ferreira R, Amaral C, Correia-da-Silva G, et al. Bisphenols A, F, S and AF trigger apoptosis and/or endoplasmic reticulum stress in human endometrial stromal cells[J]. *Toxicology*, 2022, 478: 153282.
- [39] Schultz J R, Petz L N, Nardulli A M. Estrogen receptor alpha and Sp1 regulate progesterone receptor gene expression[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, 201(1–2): 165–175.
- [40] Li Q, Kannan A, DeMayo F J, et al. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2[J]. *Science*, 2011, 331(6019): 912–916.
- [41] Neff A M, Blanco S C, Flaws J A, et al. Chronic exposure of mice to bisphenol-a alters uterine fibroblast growth factor signaling and leads to aberrant epithelial proliferation[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(5): 1234–1246.
- [42] Li Q, Davila J, Kannan A, et al. Chronic exposure to bisphenol A affects uterine function during early pregnancy in mice[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(5): 1764–1774.
- [43] Mínguez-Alarcón L, for the EARTH Study Team, Gaskins A J, et al. Urinary bisphenol A concentrations and association with *in vitro* fertilization outcomes among women from a fertility clinic[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(9): 2120–2128.
- [44] Celar Šturm D, Režen T, Jančar N, et al. Bisphenol a disrupts steroidogenesis and induces apoptosis in human granulosa cells cultured *in vitro*[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9): 4081.
- [45] Li C, Cui Z, Liu Z, et al. miR-204 regulates autophagy and cell viability by targeting BDNF and inhibiting the NTRK2-dependent PI3K/Akt/mTOR pathway in a human granulosa cell line exposed to bisphenol A[J]. *Ecotoxicol En-*

- viron Saf, 2024, 287: 117304.
- [46] Lin M, Hua R, Ma J, et al. Bisphenol A promotes autophagy in ovarian granulosa cells by inducing AMPK/mTOR/ULK1 signalling pathway[J]. *Environ Int*, 2021, 147: 106298.
- [47] Buratini J, Price C A. Follicular somatic cell factors and follicle development[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2010, 23(1): 32–39.
- [48] Matsuda F, Inoue N, Manabe N, et al. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: Regulation by survival and death of granulosa cells[J]. *J Reprod Dev*, 2012, 58(1): 44–50.
- [49] Broer S L, Broekmans F J M, Laven J S E, et al. Anti-Müllerian hormone: Ovarian reserve testing and its potential clinical implications[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(5): 688–701.
- [50] Durlinger A L L, Gruijters M J G, Kramer P, et al. Anti-müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(11): 4891–4899.
- [51] Czubacka E, Wielgomas B, Klimowska A, et al. Urinary bisphenol A concentrations and parameters of ovarian reserve among women from a fertility clinic[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(15): 8041.
- [52] Souter I, Smith K W, Dimitriadis I, et al. The association of bisphenol-a urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments[J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 42: 224–231.
- [53] Zhang N, Zhao Y, Zhai L, et al. Urinary concentrations of bisphenol A and its alternatives: Potential predictors of and associations with antral follicle count among women from an infertility clinic in Northern China[J]. *Environ Res*, 2024, 249: 118433.
- [54] Park S Y, Jeon J H, Jeong K, et al. The association of ovarian reserve with exposure to bisphenol A and phthalate in reproductive-aged women[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(2): e1.
- [55] Lee S G, Kim J Y, Chung J Y, et al. Bisphenol a exposure during adulthood causes augmentation of follicular atresia and luteal regression by decreasing 17 β -estradiol synthesis via downregulation of aromatase in rat ovary[J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(6): 663–669.
- [56] Lin T C, Wang K H, Chuang K H, et al. Downregulation of gap junctional intercellular communication and connexin 43 expression by bisphenol A in human granulosa cells[J]. *Biotech And App Biochem*, 2021, 68(3): 676–682.
- [57] Juneja S C, Barr K J, Enders G C, et al. Defects in the germ line and gonads of mice lacking Connexin43[J]. *Biol Reprod*, 1999, 60(5): 1263–1270.
- [58] Li Y, Liu S, Gao F, et al. BPA interferes with granulosa cell development and oocyte meiosis in mouse preantral follicles[J]. *Exp Biol Med*, 2023, 248(13): 1145–1158.
- [59] Campen K A, Kucharczyk K M, Bogin B, et al. Spindle abnormalities and chromosome misalignment in bovine oocytes after exposure to low doses of bisphenol A or bisphenol S[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(5): 895–904.
- [60] Can A, Semiz O, Cinar O. Bisphenol-a induces cell cycle delay and alters centrosome and spindle microtubular organization in oocytes during meiosis[J]. *Mol Hum Reprod*, 2005, 11(6): 389–396.
- [61] Loup B, Poumerol E, Jouneau L, et al. BPA disrupts meiosis I in oögonia by acting on pathways including cell cycle regulation, meiosis initiation and spindle assembly[J]. *Reprod Toxicol*, 2022, 111: 166–177.
- [62] Pan M H, Wu Y K, Liao B Y, et al. Bisphenol A Exposure Disrupts Organelle Distribution and Functions During Mouse Oocyte Maturation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 661155.
- [63] Zhang M, Dai X, Lu Y, et al. Melatonin protects oocyte quality from Bisphenol A-induced deterioration in the mouse[J]. *J Pineal Res*, 2017, 62(3): e12396.
- [64] Moore-Ambriz T R, Acuña-Hernández D G, Ramos-Robles B, et al. Exposure to bisphenol A in young adult mice does not alter ovulation but does alter the fertilization ability of oocytes[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(3): 507–514.
- [65] Li Q, Zhao Z. Influence of N-acetyl-L-cysteine against bisphenol A on the maturation of mouse oocytes and embryo development: *in vitro* study[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 43.
- [66] Poormoosavi S M, Behmanesh M A, Janati S, et al. Level of bisphenol A in follicular fluid and serum and oocyte morphology in patients undergoing IVF treatment[J]. *J Fam Reprod Health*, 2019, 13(3): 154–159.
- [67] Radwan P, Wielgomas B, Radwan M, et al. Urinary bisphenol A concentrations and *in vitro* fertilization outcomes among women from a fertility clinic[J]. *Reprod Toxicol*, 2020, 96: 216–220.
- [68] Shen J, Kang Q, Mao Y, et al. Urinary bisphenol A concentration is correlated with poorer oocyte retrieval and embryo implantation outcomes in patients with tubal factor infertility undergoing *in vitro* fertilisation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 187: 109816.

- [69] Zhang W, Liu J, Wang Y, et al. Prenatal bisphenol A exposure causes sperm quality and functional defects via Leydig cell impairment and meiosis arrest in mice offspring[J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 9810.
- [70] Karmakar P C, Ahn J S, Kim Y H, et al. Gestational exposure to bisphenol A affects testicular morphology, germ cell associations, and functions of spermatogonial stem cells in male offspring[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8644.
- [71] Ziv-Gal A, Wang W, Zhou C, et al. The effects of *in utero* bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 284(3): 354–362.
- [72] Al-Griw M A, Alghazeer R O, Salama N M, et al. Paternal bisphenol A exposure induces testis and sperm pathologies in mice offspring: Possibly due to oxidative stress?[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(1): 948–955.
- [73] Santangeli S, Consales C, Pacchierotti F, et al. Transgenerational effects of BPA on female reproduction[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 685: 1294–1305.
- [74] Zhang X F, Zhang L J, Feng Y N, et al. Bisphenol A exposure modifies DNA methylation of imprint genes in mouse fetal germ cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9): 8621–8628.
- [75] Rahman M S, Pang W K, Ryu D Y, et al. Multigenerational and transgenerational impact of paternal bisphenol A exposure on male fertility in a mouse model[J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(8): 1740–1752.
- [76] Anjum S, Rahman S, Kaur M, et al. Melatonin ameliorates bisphenol A-induced biochemical toxicity in testicular mitochondria of mouse[J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(11): 2849–2854.
- [77] Park H J, Park S Y, Kim J W, et al. Melatonin improves oocyte maturation and mitochondrial functions by reducing bisphenol A-derived superoxide in porcine oocytes *in vitro*[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3422.
- [78] Lin T C, Wang K H, Chuang K H, et al. Melatonin reverses bisphenol A-induced toxicity in granulosa cells: Restoration of FSHR and connexin 43 expression[J]. *Taiwanese J Obstet Gynecol*, 2025, 64(3): 469–476.
- [79] Jiao J H, Gao L, Yong W L, et al. Resveratrol improves estrus disorder induced by bisphenol A through attenuating oxidative stress, autophagy, and apoptosis[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(9): e23120.
- [80] Li Y, Dong Z, Liu S, et al. Astaxanthin improves the development of the follicles and oocytes through alleviating oxidative stress induced by BPA in cultured follicles[J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 7853.
- [81] Bucak M, Nazıroğlu M. Thymoquinone reduces bisphenol A-induced increases in apoptosis and oxidative toxicity through the modulation of TRPM2 channel signaling pathways in human granulosa cells[J]. *J Appl Toxicol*, 2026, 46(7): 2457–2474.
- [82] An Z Y, Zhang T, Lu G J, et al. Chenodeoxycholic acid improves oocyte maturation and embryo quality during bisphenol A exposure by activating the EGFR–ERK1/2 signaling pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 302: 118725.
- [83] Zhao Q, Liu Y, Chuo Y, et al. *Cuscuta chinensis* flavonoids alleviate ovarian damage in offspring female mice induced by BPA exposure during pregnancy by regulating the central carbon metabolism pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 275: 116253.
- [84] Gorini F, Bustaffa E, Coi A, et al. Bisphenols as environmental triggers of thyroid dysfunction: Clues and evidence[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(8): 2654.
- [85] Kim Y H, Kim C S, Park S, et al. Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(2): 441–448.