DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250106

环境污染物引发不明病因流产的新途径和新机制

林晏冰，孙义，张慧东*

（中山大学附属第八医院，广东 深圳 518033）

【摘要】环境污染物可能是导致不明病因流产的重要风险因素。研究发现多种环境污染物，如多环芳烃、纳米塑料、金属物质、缺氧环境和自来水消毒副产物等，均与不明病因流产相关。本文致力于探讨环境污染物导致滋养层细胞功能障碍引发的不明病因流产的调控机制和干预措施，为保护女性生殖健康提供了重要的科学依据。

【关键词】不明病因流产；环境污染物；多环芳烃；纳米塑料；缺氧；消毒副产物

中图分类号：R114 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2025）01-0043-07

New pathways and mechanisms of unexplained miscarriage induced by environmental pollutants

Lin Yanbing, Sun Yi, Zhang Huidong*

(The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, Guangdong, China)

【**Abstract**】Environmental pollutants may be an important risk factor for unexplained miscarriage. Studies have shown that various environmental pollutants, such as polycyclic aromatic hydrocarbons, nanoplastics, metallic substances, hypoxic conditions, and disinfection by-products in tap water, are associated with unexplained miscarriage. This study aims to explore the regulatory mechanisms and intervention measures of trophoblast cell dysfunction induced by environmental pollutants that leads to unexplained miscarriage, thereby providing important scientific evidence for protecting women's reproductive health.

【**Keywords**】Unexplained miscarriage; Environmental pollutant; Polycyclic aromatic hydrocarbon; Nanoplastics; Hypoxia; Disinfection by-product

0 前言

2022年，中国人口自然增长率首次变为负增长（−0.60‰）；2023年，自然增长率进一步降低至−1.48‰，已引起社会广泛关注。据推算，中国育龄女性约为3亿，其中约15%~25%（4 500万~7 500万）可能发生自然流产；约1%~5%（300万~1 500万）可能发生复发性流产（即连续≥2次的自然流产），严重影响中国生育力[1]。流产对家庭和社会造成十分严重的影响，41.2%的复发性流产患者长期焦虑，8.6%的严重抑郁，甚至威胁生命安全[2]。并且，流产率呈逐年上升趋势，给中国带来严重的生育力危机，尤其是对有迫切生育需求却无法生育的女性群体。因此，迫切需要探索流产可能

收稿日期：2024-12-18；**修回日期**：2025-02-11

基金项目：国家自然科学基金项目（82073589；82373602）

通信作者：张慧东（1978-），男，山西文水人，研究员，博士研究生导师，主要从事环境和女性生殖健康领域的研究，E-mail：zhanghd29@mail.sysu.edu.cn

的发病原因和潜在的干预措施。

流产病因十分复杂，除了常见的遗传因素、染色体异常、感染、血栓前状态、子宫解剖异常、内分泌、代谢和生殖免疫疾病等，仍有50%的流产原因不明[3]。临床上对此也束手无策[4]。因此，深入研究不明原因流产的发病机制和新途径，对开发有效治疗方法具有重要意义。

人类妊娠是一个非常复杂的过程。其中，绒毛膜外滋养层细胞是保证子宫螺旋动脉的重塑和妊娠顺利进行的关键。胚泡成功植入子宫内膜后，滋养层细胞迅速增殖，形成绒毛膜，用于物质交换。滋养层细胞分为3个亚群：细胞滋养层、合体滋养层和绒毛膜外滋养层。在胎盘发育早期，绒毛膜外滋养层细胞迁移至蜕膜和子宫肌层的内部三分之一[5]。同时，合体滋养层细胞分泌激素和蛋白质，促进母体与胎儿之间的气体和营养交换，并调控胚胎发育[6]。如果滋养层细胞的侵袭、增殖等功能出现异常，便会造成血管重塑不完全，胎盘血液灌注不足，胎儿缺氧，严重时将会导致流产[7-8]。因此，研究滋养层细胞功能障碍并揭示其相应的调控机制，是理解不明病因流产发生机制的重要切入点。

研究[9-10]显示，环境因素可能是引发不明病因流产的新型的、重要的风险因素（见图1）。2022年，中国生态环境部提出4大类新污染物：持久性有机污染物、内分泌干扰物、抗生素和微塑料。因此，本文将重点探讨这些新污染物是否会导致滋养层细胞功能障碍，以及是否与不明病因流产的发生有关。

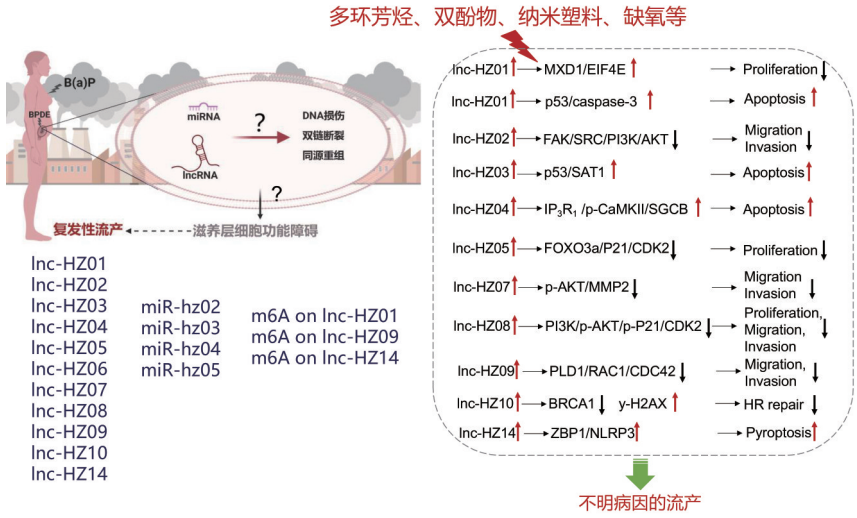


图1　环境污染物导致滋养层细胞功能障碍进而引发流产

Figure 1　Trophoblast cell dysfunction induced by environmental pollutants that leads to miscarriage

1　环境污染物

1.1　多环芳烃

多环芳烃是一类典型的持久性有机污染物和内分泌干扰物，它们在环境中长期广泛存在，易于接触且难以避免。苯并[a]芘（Benzo[a] Pyrene，BaP）是多环芳烃的典型代表，其在体内的最终代谢产物是苯并[a]芘-7,8-二氢二氧-9,10-环氧化物（Benzo[a] Pyrene-7,8-Diol-9,10-Epoxide，BPDE）。BaP及BPDE具有强烈的致癌、致畸、致突变的作用，多项研究[11-14]表明，BaP/BPDE暴露与流产的发生密切相关。因此，揭示BaP或BPDE如何引发流产及其中潜在的分子机制对保护女性妊娠具有重要意义。

研究[15]表明，BPDE通过调节细胞内游离Fe^{2+}水平和谷胱甘肽过氧化物酶4（Glutathione Peroxidase，GPX4）表达，诱导滋养层细胞铁死亡。类似机制也在人脐静脉内皮细胞中被观察到，BPDE通过调控Fe^{2+}/GPX4轴，诱导铁死亡并抑制血管形成，最终导致流产[16]。

在表观遗传非编码RNA调控方面，发现多个关键通路：BaP/BPDE诱导lnc-HZ01表达，通过抑制p53降解和MEST/Vimentin信号通路，导致滋养层细胞凋亡及侵袭迁移能力下降[14,17]。BPDE还可通过lnc-HZ03/miR-hz03正反馈环路激活p53/SAT1通路，其中lnc-HZ03通过调控TRBP介导miR-hz03的生物合成[18-19]。此外，BPDE通过p53/lnc-HZ04轴激活IP3R1/CaMKⅡ/SGCB信号通路[20]，并通过lnc-HZ05/miR-hz05调控FOXO3a/P21/CDK2通路抑制细胞增殖[21]。进一步研究[11]发现，BaP/BPDE不仅上调lnc-HZ06增强白介素1β（Interleukin-1 Beta，IL1β）表达，还通过lnc-HZ08促进钙调磷酸酶B蛋白（Calcium B-Like Protein，CBL）介导的PI3K泛素化降解，以及多个途径抑制同源重

组[22-23]，另外，BaP/BPDE还通过lnc-HZ09抑制细胞侵袭迁移能力[24]。值得注意的是，绒毛膜组织中BPDE-DNA含量与流产风险呈现显著相关性。在DNA损伤修复方面，BaP/BPDE通过AhR/BRCA1/lnc-HZ10信号轴抑制同源重组修复[25]。另外，lnc-HZ12抑制p53上调凋亡调控因子的分子伴侣自噬降解，上调BBC3的表达水平，促进滋养层细胞凋亡而引发流产[26]，而lnc-HZ14则通过ZBP1/NLRP3轴诱导细胞焦亡[12]。研究[10,27]揭示了外泌体介导的远程调控机制：BaP/BPDE诱导产生携带lnc-HZ11的外泌体，从而实现对滋养层细胞功能的远程调控。

综上所述，多环芳烃通过表观遗传修饰、非编码RNA调控网络（见表1）以及中心法则等多层次机制协同调控滋养层细胞功能及流产的分子病理过程[28]，为理解环境因素导致流产的分子机制提供了新的理论基础。

表1 非编码RNA调控网络

Table 1 Non-coding RNA regulatory network

非编码RNA	主要分子机制	滋养层细胞表型
lnc-HZ01	A.抑制p53降解	促进凋亡
	B.抑制MEST/Vimentin通路	抑制侵袭迁移、促进凋亡
lnc-HZ03	A.与miR-hz03形成正反馈，上调p53/SAT1通路，促进精胺代谢	促进凋亡
	B.促进TRBP的转录进而促进miR-hz03的生成	促进凋亡
lnc-HZ04	上调IP3R1/CaMKII/SGCB通路	促进凋亡
lnc-HZ05	下调miR-hz05，下调FOXO3a/P21/CDK2通路	抑制增殖
lnc-HZ06	促进IL1β转录和mRNA稳定性	抑制侵袭迁移、促进凋亡
lnc-HZ08	A.促进CBL介导的PI3K泛素化降解	抑制增殖、侵袭迁移
	B.（1）下调FOXA1的表达水平，从而抑制FOXA1介导的BRCA1和CtIP的mRNA转录；（2）通过lnc-HZ08的第一个片段与CtIP竞争性结合，从而削弱BRCA1和CtIP蛋白的相互作用；（3）抑制BRCA1介导的CtIP泛素化	抑制同源重组修复
lnc-HZ09	BPDE促进lnc-HZ09的转录并增强其稳定性	抑制侵袭迁移、促进凋亡
lnc-HZ10	BaP/BPDE上调AhR，抑制BRCA1转录，同时促进lnc-HZ10转录，两者形成正反馈循环	抑制同源重组修复
lnc-HZ11	BaP/BPDE上调新lnc-HZ11，促进细胞分泌EV-HZ11（外泌体含lnc-HZ11）	抑制侵袭迁移
lnc-HZ12	抑制BBC3的分子伴侣自噬降解，上调BBC3	促进凋亡
lnc-HZ14	促进ZBP1转录，增强NLRP3的mRNA稳定性	促进焦亡

1.2 纳米塑料

当前，塑料污染已成为全球面临的最紧迫的公共卫生问题之一，塑料碎片会在物理、化学和生物作用下进一步分解成为更微小、影响更严重的纳米塑料。在自然环境中，塑料垃圾，比如纺织品、化妆品、个护产品、一次性的口罩和手套、实验室废物、塑料容器，以及其他产品可以被分解为直径<100 nm的纳米塑料[29]。目前，聚苯乙烯在人类日常生活有广泛应用。聚苯乙烯纳米塑料颗粒已在世界各地的海洋、淡水、空气和陆地中被陆续检测到[30-31]，它们可以通过饮用水、食物和空气进入人体[32]，这在很大程度上造成了广泛的纳米塑料的污染。然而，人们对聚苯乙烯、纳米塑料对女性生殖健康的影响知之甚少。

研究[33]发现，聚苯乙烯、纳米塑料存在于女性流产的绒毛膜组织中，并与流产相关；动物实验证实，纳米塑料可诱导小鼠流产。从机制上看，纳米塑料通过激活自噬促进SOX2的降解，同时抑制ROCK1的转录，进而削弱滋养层细胞的侵袭、迁移和迁移体形成能力，最终导致流产[33]。进一步研究[34]表明，不明病因复发性流产患者的绒毛膜组织中存在纳米塑料。这些纳米塑料通过激活线粒体途径，导致滋养层细胞凋亡，从而引发流产。

1.3 缺氧

高海拔、药物、空气污染、压力、焦虑和女性肥胖均可引起组织缺氧，而缺氧与女性不良妊娠结局密切相关[35]。研究[36]发现，组织缺氧通过上调lnc-HZ06与HIF1a-SUMO形成正反馈循环，增强NCOA4转录，促进滋养层细胞铁死亡引发流产，同时敲低lnc-HZ06或NCOA4可显著缓解缺氧导致的小鼠流产。

1.4 金属

1.4.1 铜

铜在环境中广泛分布，铜污染已成为全球关注

的环境问题。铜的过量暴露可以抑制多种细胞功能，然而其是否及如何影响滋养层细胞功能尚不明确。研究[37]发现，小鼠孕期铜暴露导致小鼠胎盘组织铜死亡，进而引发流产；采用四乙烯五胺（铜死亡抑制剂）抑制胎盘组织铜死亡水平可以显著降低铜暴露小鼠的流产率。在细胞水平，铜暴露通过上调lnc-HZ11导致滋养层细胞铜死亡[38]，说明铜暴露可能通过导致滋养层细胞功能障碍引发流产。

1.4.2 镉

镉是一种具有显著生物累积性和毒性的重金属，广泛分布于环境中。近年来，由于其对人体健康，特别是生殖系统的严重危害而引起广泛关注[39-40]。研究[41]显示，接触镉的人群流产风险较高（个体在妊娠期间流产的可能性），并且自然流产率（在一定人群中妊娠发生后因为自然原因而终止妊娠的比例）增加[42]。流行病学调查发现，各个国家的孕妇在镉暴露后与流产显著相关。中国自然流产患者血液镉浓度（0.32 μg/L）明显高于正常妊娠（0.22 μg/L），且血液镉浓度超过0.4 μg/L与流产风险相关[43]。另一项研究[44]显示，12例流产患者中镉含量较高（35 ng/g），占28.57%，显著高于正常妊娠。美国一项研究[45]中，血液镉浓度超过0.65 μg/L时，5 208例妊娠中有1 123例流产（21.5%）。另一项研究[46]中，当血液镉浓度达到1.08 μg/L时，流产风险增加28%。研究[47]显示，98例孕妇中，流产患者的血液镉浓度显著较高。日本一项研究[48]中，57例经历不良妊娠结局的患者尿液中镉浓度升高。尼日利亚复发性自然流产患者的平均镉浓度（4.58 μg/dL）明显高于正常妊娠（2.49 μg/dL）[49]。另外，关于哺乳动物的研究[50]表明，镉暴露可以诱导小鼠，大鼠、牛、羊和短尾猿等多种动物流产。表明流产率与镉暴露之间存在显著关联。

1.4.3 锂

近年来，锂暴露已成为能源和环境领域新出现的重要问题。从全球看，2021年锂产品将达到10万吨，比2016年增加256%，并且将在未来20年内继续增加[51]。在中国，锂电池产品自2015年出现爆发式增长，第一波锂电池报废高峰将出现在2026年。此外，锂也存在于全球煤炭中（12 mg/kg），通过燃烧释放到大气中[52]。因此，锂暴露成为全社会日益关注的话题。锂可存在于土壤和水中，进入食物链[53]，影响人体健康。人类和动物研究[54]表明，锂会进入胎盘。在发育生物学领域，研究[55]表明，当分别用313 μmol/L、1 250 μmol/L和10 000 μmol/L浓度的氯化锂处理秀丽隐杆线虫时，其生长、成熟和繁殖能力均显著下降；使用碳酸锂处理也出现了类似的效果。另外，接触锂会导致卵巢类固醇激素合成障碍、毛囊发育不良、卵巢过早衰竭，即使停止接触也无法恢复[56-58]。产前接触锂也会导致胚胎发育异常[59]。另外，一项近期的荟萃分析[60]显示，妊娠前3个月暴露锂与自然流产的几率较高相关。

1.5 自来水消毒副产物

自来水消毒副产物（Disinfection By-Products，DBPs）是由消毒剂与水中天然有机物反应产生，一些DBPs可能导致癌症、细胞毒性和遗传毒性等不良健康影响[61-62]。在氯化净水系统中，卤代乙酸（Haloacetic Acids，HAAs）是主要的非挥发性DBPs，而二氯乙酸（Dichloroacetic Acid，DCAA）和三氯乙酸（Trichloroacetic Acid，TCAA）是公共供水系统中最普遍的两种HAAs[63]。研究[64]发现，DCAA和TCAA具有生殖内分泌干扰物效应。≥10^3倍最大污染物浓度的DCAA（每天26.4 mg/kg）或TCAA（每天52.7 mg/kg）浓度暴露导致雄鼠血清中睾酮水平和睾丸雄激素受体水平下降。在妊娠雌鼠中，≥10^4倍最大污染物浓度的DCAA（每天264 mg/kg）或≥10^3倍最大污染物浓度的TCAA浓度暴露均增加流产率[64]。

2 展望

面对中国人口自然增长率持续下降的严峻形势，深入研究环境因素与不明病因流产的关系显得尤为迫切。未来的研究应着重于开发有效的预防和干预措施，例如通过靶向调控非编码RNA或表观遗传修饰的方式，缓解环境污染物对滋养层细胞的损害。此外，建立更完善的环境污染物监测体系，加强对新污染物（如微塑料、内分泌干扰物和抗生素等）的监管力度，将为制定相关政策提供科学依据。

同时，不明病因流产的研究仍需在多个方向深入探索。首先，除了已发现的环境污染物（如多环芳烃、纳米塑料、金属铜、缺氧和消毒副产物等）（见表2）外，还需关注内部环境因素（如肥胖、高糖）或新型环境因素（如焦虑、抑郁、压力和噪声等）对生殖健康的影响。研究重点应扩展至整个生殖过程，深入探究环境因素对胚胎着床、胚胎发育和卵子发育等关键生殖环节的影响机制，特别是环境污染物如何通过表观遗传修饰、非编码RNA调控网络以及外泌体介导的远程调控机制，影响滋养层细胞功能并引发流产。

此外，针对不同类型的环境污染物（如纳米塑料、金属铜和缺氧等）的具体作用机制，未来研究

表2 污染物导致滋养层细胞的表型和机制

Table 2 Phenotypes and mechanisms of trophoblast cell dysfunction induced by pollutants

污染物类型	主要细胞表型	作用机制
多环芳烃	上调细胞内游离Fe^{2+}，下调GPX4导致铁死亡	通过多个lnc RNA调控通路
	影响滋养层细胞增殖、凋亡和侵袭迁移	影响DNA损伤修复
	调控细胞焦亡和自噬	通过外泌体实现远程调控
纳米塑料	抑制滋养层细胞侵袭迁移和迁移体形成，进而引发流产	激活自噬
	导致细胞凋亡引起小鼠流产	线粒体途径导致细胞凋亡
缺氧	与不良妊娠结局相关	通过lnc-HZ06与HIF1a-SUMO形成正反馈
	促进滋养层细胞铁死亡	增强NCOA4转录
金属（铜、镉、锂）	铜：导致胎盘组织铜死亡	上调lnc-HZ11
	镉：血液镉浓度与流产风险相关	影响内分泌系统
	锂：可能影响胚胎发育、与流产风险相关	研究相对较少
自来水消毒副产物	DCAA和TCAA具有生殖毒性	影响激素水平

应进一步揭示其在细胞凋亡、自噬、焦亡及铁死亡等方面的分子调控路径。例如，探索纳米塑料通过线粒体途径诱导滋养层细胞凋亡的过程。同时，研究还应关注环境污染物对胚胎发育早期关键基因表达的影响，尤其是通过m6A修饰、非编码RNA调控网络等多层次机制对胚胎发育的干扰。

最后，跨学科合作将是未来研究的重要方向。通过整合分子生物学、环境科学、公共卫生学和临床医学的研究成果，可以更全面地揭示流产的分子病理过程，为不明病因流产的预防和治疗提供理论支持。有望为育龄女性创造更健康的生殖环境，缓解中国生育力危机，最终实现人口与社会的可持续发展目标。

参考文献

[1] GREEN D M, O'DONOGHUE K. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child[J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(6): 816-821.

[2] KOLTE A M, OLSEN L R, MIKKELSEN E M, et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss[J]. Hum Reprod, 2015, 30(4):777-782.

[3] TURESHEVA A, AIMAGAMBETOVA G, UKYBASSOVA T, et al. Recurrent pregnancy loss etiology, risk factors, diagnosis, and management. Fresh look into a full box[J]. J Clin Med, 2023, 12(12): 4074.

[4] UMEHARA N, TANAKA T. The incidence of various antiphospholipid antibodies, measured by commercial-based laboratory, with recurrent spontenous abortion and the impact of their profiles on reproductive outcome with active anticoagulant therapy[J]. ISRN Obstet Gynecol, 2012, 2012: 819356.

[5] MALTEPE E, FISHER S J. Placenta: The forgotten organ [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2015, 31: 523-552.

[6] XIAO Z, YAN L, LIANG X, et al. Progress in deciphering trophoblast cell differentiation during human placentation [J]. Curr Opin Cell Biol, 2020, 67: 86-91.

[7] RUGG-GUNN P J. Epigenetic features of the mouse trophoblast[J]. Reprod Biomed Online, 2012, 25 (1): 21-30.

[8] PIRES K S N, SUN S Y, GONÇALVES C M, et al. Versican silencing in BeWo cells and its implication in gestational trophoblastic diseases[J]. Histochem Cell Biol, 2019, 151(4): 305-313.

[9] KRIEG S A, SHAHINE L K, LATHI R B. Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage [J]. Fertil Steril, 2016, 106(4): 941-947.

[10] WANG X, WAN S, MI C, et al. Regulatory roles of extracellular vesicles in adverse pregnancy outcomes exposed with environmental toxicants[J]. Crit Rev Toxicol, 2022, 52(10): 867-880.

[11] GUO J, ZHAO J, TIAN P, et al. BaP/BPDE exposure causes human trophoblast cell dysfunctions and induces miscarriage by up-regulating lnc-HZ06-regulated IL1β[J]. J Hazard Mater, 2024, 476: 134741.

[12] WANG R, XU X, YANG J, et al. BPDE exposure promotes trophoblast cell pyroptosis and induces miscarriage by up-regulating lnc-HZ14/ZBP1/NLRP3 axis[J]. J Hazard Mater, 2023, 455: 131543.

[13] WANG R, WANG W, AO L, et al. Benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide suppresses the migration and invasion of human extravillous trophoblast HTR-8/SVneo cells by down-regulating MMP2 through inhibition of FAK/SRC/PI3K/AKT pathway[J]. Toxicology, 2017, 386: 72-83.

[14] CHEN W, DENG Y, LI Y, et al. Environmental BaP/BPDE suppressed trophoblast cell invasion/migration and induced miscarriage by down-regulating lnc-HZ01/MEST/

VIM axis[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 278: 116409.
[15] TIAN P, XU Z, GUO J, et al. BPDE induces human trophoblast cell ferroptosis by up-regulating iron metabolism and promoting GPX4 proteasomal degradation [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 228: 113028.
[16] ZHANG Y, YANG Y, CHEN W, et al. BaP/BPDE suppressed endothelial cell angiogenesis to induce miscarriage by promoting MARCHF1/GPX4-mediated ferroptosis[J]. Environ Int, 2023, 180: 108237.
[17] HUANG X, MA C, HUANG W, et al. Environmental BPDE induced human trophoblast cell apoptosis by up-regulating lnc-HZ01/p53 positive feedback loop[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 237: 113564.
[18] LIANG T, XIE J, ZHAO J, et al. Novel lnc-HZ03 and miR-hz03 promote BPDE-induced human trophoblastic cell apoptosis and induce miscarriage by upregulating p53/SAT1 pathway[J]. Cell Biol Toxicol, 2021, 37(6): 951-970.
[19] ZHAO J, CHENG L, LIU Q, et al. Lnc-HZ03 promotes TRBP-mediated splicing of pre-miR-hz03 to generate miR-hz03 in human trophoblast cells[J]. Toxicol Sci, 2023, 191(2): 332-342.
[20] HUANG W, DAI M, QIU T, et al. Novel lncRNA-HZ04 promotes BPDE-induced human trophoblast cell apoptosis and miscarriage by upregulating IP(3) R(1)/CaMKⅡ/SGCB pathway by competitively binding with miR-hz04 [J]. Faseb J, 2021, 35(9): e21789.
[21] MI C, CHEN W, LIANG T, et al. Lnc-HZ05 regulates BPDE-inhibited human trophoblast cell proliferation and affects the occurrence of miscarriage by directly binding with miR-hz05[J]. Cell Biol Toxicol, 2022, 38(6): 1137-1157.
[22] XIE J, LIANG T, ZHAO J, et al. Lnc-HZ08 regulates BPDE-induced trophoblast cell dysfunctions by promoting PI3K ubiquitin degradation and is associated with miscarriage[J]. Cell Biol Toxicol, 2022, 38 (2): 291-310.
[23] CHEN W, MA C, WANG M, et al. BaP/BPDE suppresses homologous recombination repair in human trophoblast cells to induce miscarriage: The roles of lnc-HZ08[J]. Environ Int, 2024, 191: 108975.
[24] DAI M, HUANG W, HUANG X, et al. BPDE, the migration and invasion of human trophoblast cells, and occurrence of miscarriage in humans: Roles of a novel lncRNA-HZ09[J]. Environ Health Perspect, 2023, 131 (1): 17009.
[25] CHEN W, MI C, ZHANG Y, et al. Defective homologous recombination repair by up-regulating Lnc-HZ10/Ahr loop in human trophoblast cells induced miscarriage[J]. Adv Sci, 2024, 11 (13): e2207435.
[26] ZHAO J, XU Z, XIE J, et al. The novel lnc-HZ12 suppresses autophagy degradation of BBC3 by preventing its interactions with HSPA8 to induce trophoblast cell apoptosis[J]. Autophagy, 2024, 20 (10): 2255-2274.
[27] MI C, CHEN W, ZHANG Y, et al. BaP/BPDE suppresses human trophoblast cell migration/invasion and induces unexplained miscarriage by up-regulating a novel lnc-HZ11 in extracellular vesicles: An intercellular study[J]. Environ Int, 2024, 188: 108750.
[28] WANG R, WAN S K, WANG X Q, et al. Regulatory roles of non-coding RNAs and m6A modification in trophoblast functions and the occurrence of its related adverse pregnancy outcomes[J]. Crit Rev Toxicol, 2022, 52(8): 681-713.
[29] BROWNE M A, CRUMP P, NIVEN S J, et al. Accumulation of microplastic on shorelines woldwide: Sources and sinks[J]. Environ Sci Technol, 2011, 45(21): 9175-9179.
[30] ERIKSEN M, LEBRETON L C, CARSON H S, et al. Plastic pollution in the world's oceans: More than 5 trillion plastic pieces weighing over 250,000 tons afloat at sea[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e111913.
[31] KIK K, BUKOWSKA B, SICIŃSKA P. Polystyrene nanoparticles: Sources, occurrence in the environment, distribution in tissues, accumulation and toxicity to various organisms[J]. Environ Pollut, 2020, 262: 114297.
[32] KHAN A, JIA Z. Recent insights into uptake, toxicity, and molecular targets of microplastics and nanoplastics relevant to human health impacts[J]. iScience, 2023, 26 (2): 106061.
[33] WAN S, WANG X, CHEN W, et al. Polystyrene nanoplastics activate autophagy and suppress trophoblast cell migration/invasion and migrasome formation to induce miscarriage[J]. ACS Nano, 2024, 18(4): 3733-3751.
[34] WAN S, WANG X, CHEN W, et al. Exposure to high dose of polystyrene nanoplastics causes trophoblast cell apoptosis and induces miscarriage[J]. Part Fibre Toxicol, 2024, 21(1): 13.
[35] MA C, ZHENG Z, SHEN Y, et al. The effects of hypoxia on female reproductive system diseases[J]. Genome Instability & Disease, 2022, 3(6): 295-310.
[36] TIAN P, XU Z, GUO J, et al. Hypoxia causes trophoblast cell ferroptosis to induce miscarriage through lnc-HZ06/HIF1α-SUMO/NCOA4 axis[J]. Redox Biol, 2024, 70: 103073.
[37] ZHAO J, XU Z, WANG X, et al. Environmental copper exposure, placental cuproptosis, and miscarriage[J]. Environ Pollut, 2024, 348: 123847.
[38] ZHENG Z, FANG J, SHEN Y, et al. Copper exposure induces trophoblast cell cuproptosis by up-regulating lnc-HZ11[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 281: 116641.
[39] POLLACK A Z, RANASINGHE S, SJAARDA L A, et al. Cadmium and reproductive health in women: A systematic

review of the epidemiologic evidence[J]. Curr Environ Health Rep, 2014, 1(2): 172-184.

[40] KUMAR S, SHARMA A. Cadmium toxicity: Effects on human reproduction and fertility[J]. Rev Environ Health, 2019, 34(4): 327-338.

[41] KAUR M, SHARMA P, KAUR R, et al. Increased incidence of spontaneous abortions on exposure to cadmium and lead: A systematic review and meta-analysis[J]. Gynecol Endocrinol, 2022, 38(1): 16-21.

[42] PIZENT A, TARIBA B, ŽIVKOVIĆ T. Reproductive toxicity of metals in men[J]. Arh Hig Rada Toksikol, 2012, 63(Suppl 1): 35-46.

[43] JIE O, PENG P, QIU L, et al. Biomarkers of metal toxicity in embryos in the general population[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(8): e22974.

[44] ZHAO R, WU Y, ZHAO F, et al. The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman: A case control study in Chinese women[J]. Medicine, 2017, 96(51): e9388.

[45] GONZALEZ-MARTIN R, GRAU-PEREZ M, SEBASTIAN-LEON P, et al. Association of blood cadmium and lead levels with self-reported reproductive lifespan and pregnancy loss: The national health and nutrition examination survey 1999-2018[J]. Environ Res, 2023, 233: 116514.

[46] BUCK LOUIS G M, SMARR M M, SUNDARAM R, et al. Low-level environmental metals and metalloids and incident pregnancy loss[J]. Reprod Toxicol, 2017, 69: 68-74.

[47] SMARR M M, MIRZAEI SALEHABADI S, BOYD BARR D, et al. A multi-pollutant assessment of preconception persistent endocrine disrupting chemicals and incident pregnancy loss[J]. Environ Int, 2021, 157: 106788.

[48] NISHIJO M, NAKAGAWA H, HONDA R, et al. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk[J]. Occup Environ Med, 2002, 59(6): 394-396, discussion 397.

[49] AJAYI O O, CHARLES-DAVIES M A, ARINOLA O G. Progesterone, selected heavy metals and micronutrients in pregnant Nigerian women with a history of recurrent spontaneous abortion[J]. Afr Health Sci, 2012, 12(2): 153-159.

[50] LI Y, LIU J, RAN N, et al. Potential pathological mechanisms and pharmacological interventions for cadmium-induced miscarriage[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 273: 116118.

[51] WANG Y. White gold and its green challenges[EB/OL]. [2023-06-15]. https://dialogue.earth/en/pollution/lithium-white-gold-green-challenges/.

[52] KETRIS M P, YUDOVICH Y. Estimations of clarkes for carbonaceous biolithes: World averages for trace element contents in black shales and coals[J]. International Journal of Coal Geology, 2009, 78(2): 135-148.

[53] SHAHZAD B, MUGHAL M N, TANVEER M, et al. Is lithium biologically an important or toxic element to living organisms? An overview[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2017, 24(1): 103-115.

[54] GILES J J, BANNIGAN J G. Teratogenic and developmental effects of lithium[J]. Curr Pharm Des, 2006, 12(12): 1531-1541.

[55] INOKUCHI A, YAMAMOTO R, MORITA F, et al. Effects of lithium on growth, maturation, reproduction and gene expression in the nematode *Caenorhabditis elegans*[J]. J Appl Toxicol, 2015, 35(9): 999-1006.

[56] BAI L, CHANG H M, CHENG J C, et al. Lithium chloride inhibits StAR and progesterone production through GSK-3β and ERK1/2 signaling pathways in human granulosa-lutein cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 461: 89-99.

[57] GÓMEZ B I, GIFFORD C A, HALLFORD D M, et al. Protein kinase B is required for follicle-stimulating hormone mediated beta-catenin accumulation and estradiol production in granulosa cells of cattle[J]. Anim Reprod Sci, 2015, 163: 97-104.

[58] SANCHEZ A M, GIORGIONE V, VIGANÒ P, et al. Treatment with anticancer agents induces dysregulation of specific Wnt signaling pathways in human ovarian luteinized granulosa cells in vitro[J]. Toxicol Sci, 2013, 136(1): 183-192.

[59] CHIOU S Y, KYSENIUS K, HUANG Y, et al. Lithium administered to pregnant, lactating and neonatal rats: Entry into developing brain[J]. Fluids Barriers CNS, 2021, 18(1): 57.

[60] FORNARO M, MARITAN E, FERRANTI R, et al. Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177(1): 76-92.

[61] MANASFI T, COULOMB B, BOUDENNE J L. Occurrence, origin, and toxicity of disinfection byproducts in chlorinated swimming pools: An overview[J]. Int J Hyg Environ Health, 2017, 220(3): 591-603.

[62] CORTÉS C, MARCOS R. Genotoxicity of disinfection byproducts and disinfected waters: A review of recent literature[J]. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2018, 831: 1-12.

[63] RODRIGUEZ M J, SERODES J, ROY D. Formation and fate of haloacetic acids (HAAs) within the water treatment plant[J]. Water Res, 2007, 41(18): 4222-4232.

[64] CHEN W, WANG X, WAN S, et al. Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid as disinfection by-products in drinking water are endocrine-disrupting chemicals[J]. J Hazard Mater, 2024, 466: 133035.