

◇ 综述 ◇

# 双酚 S 暴露致生殖系统损伤及其机制的研究进展

雷连曼<sup>1</sup>, 孙 姝<sup>1</sup>, 陈 晨<sup>1</sup>, 张 超<sup>2</sup> 综述 郝加虎<sup>1</sup> 审校

(安徽医科大学公共卫生学院<sup>1</sup> 儿少卫生与妇幼保健学系、<sup>2</sup> 健康促进与行为科学系, 合肥 230032)

**摘要** 双酚 S 作为双酚 A 的替代物被广泛应用于工业生产, 但多项研究表明双酚 S 同样具有多种毒性效应。目前已有研究发现双酚 S 可对神经系统、内分泌系统、生殖系统等造成不良影响, 尤其是在生殖系统方面, 相关研究更为深入且广泛。双酚 S 暴露可引起雄性精子数量减少、活动率下降和畸形率增加, 并降低睾酮水平; 另一方面, 双酚 S 暴露引起雌性卵巢体积和相对质量显著减少, 并影响卵母细胞质量, 降低促性腺激素(促卵泡激素、促黄体生成素)水平。双酚 S 作用于机体的机制复杂多样, 涉及氧化应激、细胞凋亡、表观遗传修饰等, 其中不同研究中双酚 S 的生殖毒性存在差异。该文对双酚 S 致生殖毒性表现及其机制进行综述。

**关键词** 双酚 S; 睾丸; 卵巢; 生殖毒性; 氧化应激; 促性腺激素

**中图分类号** R 114

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2025)01-0180-06

**doi**: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.01.026

双酚 A (bisphenol A, BPA) 是常见的双酚类化合物, 被广泛应用于包括奶瓶、塑料食品容器和收银机收据等日常消费品<sup>[1-2]</sup>。越来越多的研究<sup>[3-4]</sup>表明 BPA 存在生殖毒性、神经内分泌毒性、免疫系统失调等多种毒性效应, 因此, 衍生出 BPA 类似物逐渐替代 BPA, 双酚 S (bisphenol S, BPS) 是其中主要的替代物, 被广泛应用于环氧胶、热敏收据纸等生活物品制造, 欧洲化学品管理局报告称 2015 年欧洲经济区每年生产或进口的 BPS 高达 1 000 ~ 10 000 吨。然而, BPS 并不比 BPA 安全, 其化学性质更稳定不易分解, 可在人体皮肤中长期存在而引起全身暴露, 并且 BPS 同样会造成神经系统、内分泌系统、生殖系统、呼吸系统等多系统损害, 其中生殖系统是 BPS 的重要靶点<sup>[5-8]</sup>。人群可通过呼吸道、皮肤接触和饮食摄入等多种途径暴露于 BPS, 日常生活中可能通过接触个人护理产品、纸制品和食品而暴露, 此外婴儿通过母乳摄入 BPS 的平均每日摄入量仅次于 BPA<sup>[9]</sup>。大多数研究<sup>[10-11]</sup>通过检测发现 BPS

存在于多种环境介质: 地表水、土壤、沉积物、室内环境及食物, 并且其在环境中浓度正逐渐增加, 甚至部分地区超过 BPA。多项研究均表明人群广泛暴露于 BPS: 一项收集多个国家人群尿液样本检测 BPS 水平的研究<sup>[12]</sup>显示: 日本 > 美国 > 中国 > 科威特 > 越南, 各年龄组、不同性别、不同种族人群间差异无统计学意义。有学者收集中国长江流域四个城市人群血清样本检测 BPS 水平: 南京 (0.65 ng/ml) > 杭州 (0.22 ng/ml) > 武汉 (0.12 ng/ml) > 镇江 (0.09 ng/ml), 并且不同性别间差异无统计学意义, 但 18 ~ 45 岁组 BPS 高于 46 ~ 60 岁组<sup>[13]</sup>。该研究就 BPS 致生殖毒性的表现及其可能机制进行综述。

## 1 BPS 对生殖健康的影响

**1.1 BPS 致雄性生殖毒性表现** 流行病学研究<sup>[14]</sup>表明 BPS 暴露与男性隐睾症、精液质量下降相关。与对照组相比, 男性隐睾症患者血浆中 BPS 浓度增高 ( $P < 0.05$ ), 睾丸收缩力下降 ( $P < 0.05$ )。Chayda et al<sup>[15]</sup>研究发现, 与尿液中未检出 BPS 组相比, BPS 检出组男性精子浓度及活力降低 ( $P = 0.03$ ), 且尿液中 BPS 浓度越高者精子浓度及活力下降更显著。动物实验<sup>[16]</sup>进一步证实 BPS 暴露可导致睾丸直径减小, 睾酮水平失调, 精子活动率降低、畸形率增加、数量减少等。Molangiri et al<sup>[17]</sup>研究提示, 孕期 BPS 剂量组雄性子代大鼠精子 DNA 甲基化程度增加, 精子活力下降。Shi et al<sup>[18]</sup>研究提示, 孕期 BPS 剂量

2024-10-24 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 82273644, 82304160); 安徽省自然科学基金 (编号: 2308085QH287); 安徽省高校科研项目 (编号: 2023AH050574)

作者简介: 雷连曼, 女, 硕士研究生;

郝加虎, 男, 教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: haojiahua@ahmu.edu.cn

组第三代雄鼠睾酮水平失调,17 $\beta$ -雌二醇失调,精子数量和活力下降,生殖细胞的发育进程异常并且出现表观遗传修饰改变。动物实验均提示孕期 BPS 暴露可能改变遗传信息的表达,引起雄性后代生殖系统损伤。

**1.2 BPS 致雌性生殖毒性表现** 流行病学研究<sup>[19-20]</sup>提示 BPS 暴露引起的生殖毒性在临床上可能表征为女性卵巢储备功能减退 (DOR) 和多囊卵巢综合征 (PCOS), 并且育龄期妇女尿液中 BPS 水平与卵巢储备功能指标抗缪勒管激素 (AMH) 和窦卵泡计数 (AFC) 水平呈负相关, 高暴露组发生卵巢储备功能减退风险是低暴露组的 6.85 倍 (95% CI: 1.241 ~ 37.818)。此外有研究<sup>[21]</sup>表明女性多囊卵巢综合征发生率与尿液 BPS 浓度之间正相关, 存在剂量 - 反应关系。多项动物实验<sup>[22-23]</sup>结果表明 BPS 暴露导致机体子宫、卵巢总体积和相对质量显著减少, 主要表现为黄体体积的减少和成熟卵泡数量减少。BPS 暴露也会干扰雌性机体促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 的合成与释放, 引起卵巢生殖功能异常<sup>[24]</sup>。此外, 母鼠 BPS 暴露引起子代雌性小鼠发情周期不规则、交配延迟、妊娠中断、分娩和哺乳不足导致子代死亡等生育问题<sup>[18]</sup>。

## 2 BPS 暴露导致生殖功能受损的相关机制

动物实验研究<sup>[19,25]</sup>表明, 生物体暴露于 BPS 会

导致其机体及子代生殖功能受损, 其机制复杂多样, BPS 暴露可能引起类固醇激素合成与分泌相关基因、蛋白水平变化, 从而造成类固醇激素水平降低。BPS 也造成机体生殖细胞氧化应激, 诱导细胞凋亡造成生殖器官形态和功能异常, 并且通过表观遗传修饰遗传信息表达 (图 1)。值得注意的是, 不同剂量和持续时间不同的 BPS 暴露对机体的影响存在差异<sup>[26]</sup>。

**2.1 BPS 引起氧化应激** 氧化应激是由于细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 含量过高而引起胞内氧化还原反应失衡的一种细胞应激状态, 氧化应激可导致胞内 DNA 大分子等遗传物质氧化受损甚至诱发细胞死亡。Asad et al<sup>[16,26]</sup>研究表明, 体内实验中 50 mg/kg BPS 处理组小鼠睾丸组织中 ROS 显著增加, 体外实验部分将小鼠睾丸组织体外培养后检测发现 100 ng/ml BPS 处理组组织中存在 ROS 过量和脂质过氧化, 而过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化酶活性降低, 其中生精细胞 (如精母细胞和精子细胞) 对 ROS 的损伤非常敏感, 其细胞膜含有大量不饱和脂肪酸, 脂质过氧化导致细胞膜无法维持正常形态, 进而带来生精细胞激素合成功能受损, 甚至坏死。一项研究<sup>[27]</sup>通过对雌鼠连续 21 d 皮下注射不同剂量的 BPS (0、1、5、10、50、100  $\mu$ g/kg) 后, 检测结果显示所有 BPS 处理组血清中 FSH、LH 水平均低于对照组, 同时剂量组小鼠卵

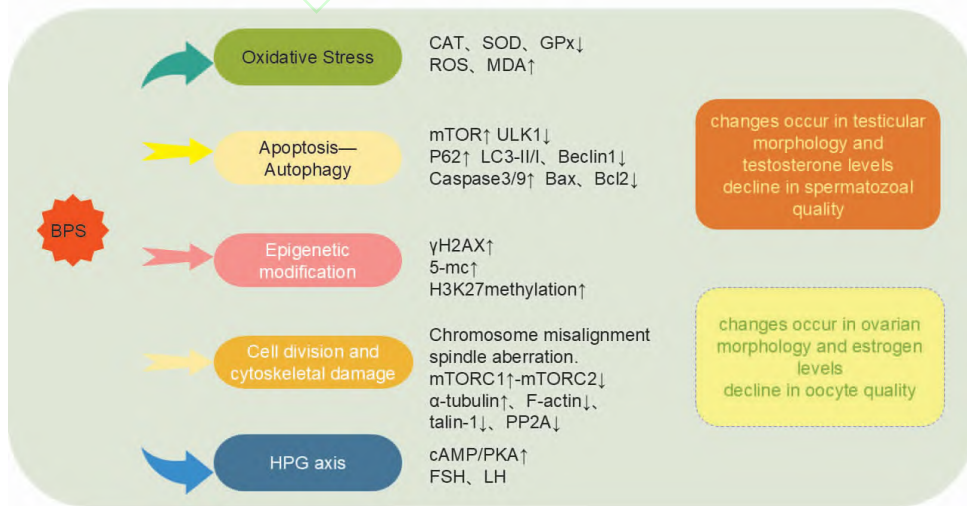


图 1 BPS 暴露导致生殖功能受损相关机制

Fig. 1 The mechanisms underlying the impairment of reproductive function induced by BPS exposure

巢组织中过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶等抗氧化酶水平均低于对照组,提示 BPS 暴露可能通过引起卵巢氧化应激从而降低 LH 和 FSH。

**2.2 BPS 引起生殖细胞凋亡与自噬** 氧化应激与细胞凋亡、自噬均存在关联。细胞凋亡涉及多个通路,在外源性凋亡途径中跨膜蛋白 Fas 与其受体 FasL 结合后与另一蛋白 FADD 的死亡结构域结合, FADD 蛋白与半胱氨酸蛋白酶 8 酶原发生同嗜性交联并激活多种半胱氨酸蛋白酶(Caspase-8、Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7)等,引起细胞凋亡;另一方面, B 细胞淋巴瘤因子 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 与 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)两者的动态水平在线粒体介导的细胞凋亡中起着关键作用, Bcl-2 作为一种抗凋亡蛋白,能够延缓细胞色素 c 从线粒体向细胞质的释放,而 Bax 通过促进该过程来抵消 Bcl-2 的细胞保护作用。Bax 首先启动 Caspase-9 的活化,其下游蛋白 Caspase-3 水平也随着显著升高,进而引起细胞凋亡<sup>[28]</sup>。Gao et al<sup>[29]</sup> 将孕鼠经饮用水暴露(水中 BPS 浓度为 3.33  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 等同于 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), 检测子代雌鼠卵巢功能,结果提示 BPS 暴露抑制了新生小鼠卵巢中抗氧化相关酶的活性和表达水平,导致丙二醛(MDA)和 ROS 的大量积累。增加的氧化负荷促进细胞内凋亡信号传导,表现为促凋亡标志物(Bax、Caspase-3 和 Caspase-9)的表达水平增加和抗凋亡标志物 Bcl-2 的表达水平降低。Dai et al<sup>[26]</sup> 的研究同样表明 BPS 可能通过激活两种途径诱导生精细胞凋亡:死亡受体(Fas/FasL)信号通路以及线粒体凋亡信号通路。BPS 暴露组(2、20、200  $\text{mg}/\text{kg}$ )小鼠睾丸组织中 Fas、FasL 蛋白和 Caspase-8 蛋白水平均显著上调;另一方面引起 Bcl-2/Bax 比值的降低。但也有研究者认为 BPS 并不一定同时引起两种途径诱导细胞凋亡,细胞实验<sup>[30]</sup>提示不同浓度 BPS ( $10^{-14}$   $\text{mol}/\text{L}$  BPS 和  $10^{-8}$   $\text{mol}/\text{L}$  BPS)暴露 4~24 h 均可激活 Caspase-8,然而只有  $10^{-14}$   $\text{mol}/\text{L}$  BPS 暴露 24 h 组激活内源性细胞凋亡途径所需的酶 Caspase-9,并且 BPS 暴露引起细胞凋亡效应并非随剂量增大而加剧。

自噬是一种高度保守的过程,细胞质中形成类似双层脂质体的吞噬泡,吞噬泡不断延伸,并将受损细胞器、蛋白质聚集体和核糖体等包裹起来,形成自

噬体,自噬体与溶酶体融合后降解其中的物质再转运至细胞质,用于新陈代谢。自噬被认为是响应应激条件的关键自我保护机制,如过度凋亡和 ROS 介导的氧化应激<sup>[31]</sup>。Gao et al<sup>[29]</sup> 的研究提示, BPS 通过增加 p-mTOR/mTOR 和降低 p-ULK1/ULK1 来抑制自噬,随后下调自噬通量相关生物标志物(LC 3b/LC 3a 和 Beclin-1)并阻止自噬底物 p62 的降解,自噬功能受损可能是 BPS 诱导的卵巢发育毒性的主要原因,从而导致新生小鼠卵巢中自噬、凋亡和氧化应激稳态之间的相互干扰。

**2.3 BPS 引起表观遗传修饰改变** 表观遗传修饰是指在不改变 DNA 序列的情况下改变基因的表达,包括 DNA 修饰、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 mRNA 调控、核小体定位等多种调节机制<sup>[32]</sup>。BPS 可能通过引起组蛋白修饰、DNA 甲基化等多种方式改变精子和卵细胞中生物遗传信息的表达。与对照组相比,每天暴露于 BPS 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体质量的小鼠睾丸中成熟精子较少,进一步发现其中磷酸化的组蛋白  $\gamma\text{H2AX}$  水平较高,提示 BPS 暴露引起 DNA 双链断裂增加,并且观察到每天暴露于 BPS 浓度 0.001  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体质量的小鼠精子中组蛋白乙酰化和磷酸化的水平也增加,提示 BPS 可能通过引起精子组蛋白翻译后修饰模式的改变进而影响精子发生和精子获能过程<sup>[33]</sup>。另一方面,有研究<sup>[22]</sup>收集低剂量 BPS 暴露后的卵巢组织进行检测,结果显示,在每天 10 和 100  $\text{ng}/\text{g}$  处理组观察到卵母细胞组蛋白 H3 上赖氨酸 K27(H3K27)的二甲基化,表明 BPS 可通过组蛋白修饰卵母细胞遗传信息表达。体外实验<sup>[34]</sup>结果显示,  $10^{-8}$   $\text{mol}/\text{L}$  BPS 暴露可通过调节小鼠精母细胞 DNA 甲基转移酶(DNMTs)上调 5-甲基胞嘧啶(5-mC)水平( $P < 0.05$ ),可能影响精子发生过程,但该研究未明确精子发生的变化。由此可见, BPS 暴露可通过组蛋白修饰、DNA 甲基化等多种方式改变其中遗传信息的表达,进而危害及子代。

**2.4 BPS 干扰细胞分裂并损伤细胞骨架** 对雄性生殖系统而言, BPS 可能通过破坏支持细胞连接功能对精子发生产生不利影响。睾丸支持细胞中以肌动蛋白和微管为基础的细胞骨架在支持连接蛋白附着、生殖细胞和细胞器(如吞噬体)运输、精子极性和精子发生方面发挥着关键作用<sup>[35]</sup>。动物实验<sup>[36]</sup>结果表明 50  $\text{mg}/\text{kg}$  和 100  $\text{mg}/\text{kg}$  BPS 暴露通过扰乱 mTORC1 和 mTORC2 之间的平衡介导细胞骨架

连接,诱导生精小管中的 F-肌动蛋白和  $\alpha$ -微管蛋白紊乱,并且扰乱肌动蛋白结合蛋白 Arp3 和 Eps8 表达多个途径引起肌动蛋白丝和微管的截断。

BPS 干扰卵母细胞减数分裂过程,并且改变细胞骨架相关因子表达造成卵母细胞的细胞骨架损伤,从而减少成熟卵母细胞生成。一项体外实验设置 3 个剂量(300 pmol/L、30 nmol/L、3  $\mu$ mol/L) BPS 暴露,结果提示,所有暴露组中猪卵母细胞完成减数分裂和形成成熟卵母细胞的能力显著下降( $P < 0.05$ ),进一步发现在分裂过程中出现减数分裂纺锤体异常和染色体错位的频率增加( $P < 0.01$ ),并且改变线粒体在卵母细胞中的分布<sup>[37]</sup>。体内实验研究发现 0.1 ng/g BPS 暴露导致卵母细胞细胞骨架相关因子表达( $\alpha$ 1A、talin-1、PP2A)受到影响,导致细胞骨架损伤<sup>[22]</sup>。该研究中未探究 BPS 如何作用于卵母细胞细胞骨架形成的上游因子,需要基因、蛋白等多水平研究明确其分子机制。

## 2.5 BPS 通过 HPG 轴干扰 FSH、LH 的合成与分泌

在脊椎动物中 FSH、LH 的合成与释放是由促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)通过 HPG 轴调节,其通路复杂多样,包括激活蛋白激酶 C 异构体(PKC $\alpha$ )和丝裂原激活蛋白激酶(MAPKs)等,最终干扰 FSH、LH 的合成和分泌<sup>[38]</sup>。有学者<sup>[39]</sup>将斑马鱼胚胎在含 100  $\mu$ g/L BPS 和雌激素受体、芳香化酶、甲状腺激素受体三种受体拮抗剂的培养基中进行培养,结果表明受体拮抗剂可阻断 BPS 暴露引起下丘脑中 GnRH3 神经元的数量增加以及 FSH、LH 的合成和分泌基因如 *gnrh3*、*era*、*lh $\beta$* 、*fsh $\beta$*  等表达增加,提示 BPS 暴露可能是通过雌激素受体、芳香化酶、甲状腺激素受体多通路引起 HPG 轴激素改变。此外也有研究<sup>[23]</sup>表明机体暴露于更低水平 BPS(0.5 ~ 50  $\mu$ g/L)可能会影响 HPG 轴的反馈调节回路,从而影响 FSH、LH 的生成,但缺乏进一步分子机制研究验证这一可能性。

## 3 结语

BPS 暴露会导致生物体及其子代生殖功能受损,其机制复杂多样,并且存在性别差异。BPS 暴露通过引起机体细胞氧化应激,诱导细胞凋亡,损伤细胞骨架干扰细胞分裂等机制导致生殖系统组织形态和功能异常,激素水平变化,并且通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰等方式改变遗传信息表达。目前有关

BPS 暴露对动物生殖系统的不良影响相关研究较多,但不同剂量、不同实验动物种类之间结论存在差异,需要进一步研究探索其与人群环境暴露之间的差异和相似性,同时探索暴露剂量-反应关系,明确暴露的敏感期。虽然有队列研究表明 BPS 暴露与人群睾丸、卵巢功能下降相关,但有关人体中 BPS 暴露可能带来不良生殖结局的机制研究较少,需要进一步研究明确 BPS 影响人体生殖系统健康的作用通路。明确 BPS 暴露对生殖系统的损伤及其机制有助于防范其危害。人群可能通过多种途径暴露于 BPS,其中通过饮食摄入途径最为常见。公共卫生部门应与其他部门协作,改善人群饮食饮水环境,阻断 BPS 的多种暴露途径从而减少人群暴露,进而促进人群生殖健康。

## 参考文献

- [1] Bousoumah R, Leso V, Iavicoli I, et al. Biomonitoring of occupational exposure to bisphenol A, bisphenol S and bisphenol F: a systematic review[J]. Sci Total Environ, 2021, 783: 146905. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.146905.
- [2] Czarny-Krzywińska K, Krawczyk B, Szczukocki D. Bisphenol A and its substitutes in the aquatic environment: occurrence and toxicity assessment[J]. Chemosphere, 2023, 315: 137763. doi:10.1016/j.chemosphere.2023.137763.
- [3] 葛晓蕾, 陆晓桐, 张小飞, 等. 双酚 A 对高脂饮食小鼠肝损伤与 GSK3 表达的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(3): 433-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.03.019.
- [3] Ge X L, Lu X T, Zhang X F, et al. Effect of bisphenol A on liver injury and GSK3 expression in mice with high fat diet[J]. Acta Univ Med Anhui, 2019, 54(3): 433-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.03.019.
- [4] Frenzilli G, Martorell-Ribera J, Bernardeschi M, et al. Bisphenol A and bisphenol S induce endocrine and chromosomal alterations in brown trout[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 645519. doi:10.3389/fendo.2021.645519.
- [5] Varma S, Molangiri A, Mudavath S, et al. Exposure to BPA and BPS during pregnancy disrupts the bone mineralization in the offspring[J]. Food Chem Toxicol, 2024, 189: 114772. doi:10.1016/j.fct.2024.114772.
- [6] Hu F, Liang W, Zhang L, et al. Hyperactivity of basolateral amygdala mediates behavioral deficits in mice following exposure to bisphenol A and its analogue alternative[J]. Chemosphere, 2022, 287 (Pt 1): 132044. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.132044.
- [7] Qu J, Mao W, Liao K, et al. Association between urinary bisphenol analogue concentrations and lung cancer in adults: a case-control study[J]. Environ Pollut, 2022, 315: 120323. doi:10.

- 1016/j. envpol. 2022. 120323.
- [8] Hercog K, Maisanaba S, Filipič M, et al. Genotoxic activity of bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF and their mixtures in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 687: 267 – 76. doi:10.1016/j. scitotenv. 2019. 05. 486.
- [9] Jin H, Xie J, Mao L, et al. Bisphenol analogue concentrations in human breast milk and their associations with postnatal infant growth[J]. *Environ Pollut*, 2020, 259: 113779. doi:10.1016/j. envpol. 2019. 113779.
- [10] Liu J, Zhang L, Lu G, et al. Occurrence, toxicity and ecological risk of bisphenol A analogues in aquatic environment - a review [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111481. doi:10.1016/j. ecoenv. 2020. 111481.
- [11] Liao M, Gan Z, Sun W, et al. Spatial distribution, source identification, and potential risks of 14 bisphenol analogues in soil under different land uses in the megacity of Chengdu, China[J]. *Environ Pollut*, 2024, 352: 124064. doi:10.1016/j. envpol. 2024. 124064.
- [12] Liao C, Liu F, Alomirah H, et al. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures[J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46(12): 6860 – 6. doi:10.1021/es301334j.
- [13] Wan Y, Xia W, Yang S, et al. Spatial distribution of bisphenol S in surface water and human serum from Yangtze river watershed, China: implications for exposure through drinking water [J]. *Chemosphere*, 2018, 199: 595 – 602. doi:10.1016/j. chemosphere. 2018. 02. 040.
- [14] Komarowska M D, Grubczak K, Czerniecki J, et al. Identification of the bisphenol A (BPA) and the two analogues BPS and BPF in cryptorchidism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 694669. doi:10.3389/fendo. 2021. 694669.
- [15] Ghayda R A, Williams P L, Chavarro J E, et al. Urinary bisphenol S concentrations: potential predictors of and associations with Semen quality parameters among men attending a fertility center [J]. *Environ Int*, 2019, 131: 105050. doi:10.1016/j. envint. 2019. 105050.
- [16] Ullah A, Pirzada M, Jahan S, et al. Bisphenol A and its analogs bisphenol B, bisphenol F, and bisphenol S: comparative *in vitro* and *in vivo* studies on the sperms and testicular tissues of rats[J]. *Chemosphere*, 2018, 209: 508 – 16. doi:10.1016/j. chemosphere. 2018. 06. 089.
- [17] Molangiri A, Varma S, Satyavani M, et al. Prenatal exposure to bisphenol S and bisphenol A differentially affects male reproductive system in the adult offspring[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 167: 113292. doi:10.1016/j. fct. 2022. 113292.
- [18] Shi M, Whorton A E, Sekulovski N, et al. Prenatal exposure to bisphenol A, E, and S induces transgenerational effects on female reproductive functions in mice[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 170(2): 320 – 9. doi:10.1093/toxsci/kfz124.
- [19] 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. doi:10.1016/j. envres. 2024. 118433.
- [20] 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. doi:10.1016/j. ecoenv. 2023. 114867.
- [21] Zhan W, Tang W, Shen X, et al. Exposure to bisphenol A and its analogs and polycystic ovarian syndrome in women of childbearing age: a multicenter case-control study [J]. *Chemosphere*, 2023, 313: 137463. doi:10.1016/j. chemosphere. 2022. 137463.
- [22] Nevorál J, Kolinko Y, Moravec J, et al. Long-term exposure to very low doses of bisphenol S affects female reproduction[J]. *Reproduction*, 2018, 156(1): 47 – 57. doi:10.1530/rep – 18 – 0092.
- [23] Ji K, Hong S, Kho Y, et al. Effects of bisphenol s exposure on endocrine functions and reproduction of zebrafish[J]. *Environ Sci Technol*, 2013, 47(15): 8793 – 800. doi:10.1021/es400329t.
- [24] Ahsan N, Ullah H, Ullah W, et al. Comparative effects of bisphenol S and bisphenol A on the development of female reproductive system in rats; a neonatal exposure study [J]. *Chemosphere*, 2018, 197: 336 – 43. doi:10.1016/j. chemosphere. 2017. 12. 118.
- [25] Gaggi G, Di Credico A, Barbagallo F, et al. Bisphenols and perfluoroalkyls alter human stem cells integrity: a possible link with infertility[J]. *Environ Res*, 2023, 235: 116487. doi:10.1016/j. envres. 2023. 116487.
- [26] Dai W, He Q Z, Zhu B Q, et al. Oxidative stress-mediated apoptosis is involved in bisphenol S-induced reproductive toxicity in male C57BL/6 mice[J]. *J Appl Toxicol*, 2021, 41(11): 1839 – 51. doi:10.1002/jat. 4170.
- [27] Nourian A, Soleimanzadeh A, Shalizer Jalali A, et al. Bisphenol-a analogue (bisphenol-S) exposure alters female reproductive tract and apoptosis/oxidative gene expression in blastocyst-derived cells [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(5): 576 – 85. doi:10.22038/ijbms. 2020. 40893. 9664.
- [28] Lossi L. The concept of intrinsic versus extrinsic apoptosis [J]. *Biochem J*, 2022, 479(3): 357 – 84. doi:10.1042/bcj20210854.
- [29] Gao Z, He W, Liu Y, et al. Perinatal bisphenol S exposure exacerbates the oxidative burden and apoptosis in neonatal ovaries by suppressing the mTOR/autophagy axis[J]. *Environ Pollut*, 2024, 349: 123939. doi:10.1016/j. envpol. 2024. 123939.
- [30] Vinas R, Watson C S. Bisphenol S disrupts estradiol-induced non-genomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(3): 352 – 8. doi:10.1289/ehp. 1205826.
- [31] Kumariya S, Ubba V, Jha R K, et al. Autophagy in ovary and

- polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective [J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 2706–33. doi:10.1080/15548627.2021.1938914.
- [32] Peixoto P, Cartron P F, Serandour A A, et al. From 1957 to nowadays: a brief history of epigenetics[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7571. doi:10.3390/ijms21207571.
- [33] Řimnáčová H, Štiavnická M, Moravec J, et al. Low doses of Bisphenol S affect post-translational modifications of sperm proteins in male mice[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 56. doi:10.1186/s12958-020-00596-x.
- [34] Sidorkiewicz I, Czerniecki J, Jarząbek K, et al. Cellular, transcriptomic and methylome effects of individual and combined exposure to BPA, BPF, BPS on mouse spermatocyte GC-2 cell line [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 359: 1–11. doi:10.1016/j.taap.2018.09.006.
- [35] Chen H, Mruk D D, Lee W M, et al. Regulation of spermatogenesis by a local functional axis in the testis: role of the basement membrane-derived noncollagenous 1 domain peptide[J]. *FASEB J*, 2017, 31(8): 3587–607. doi:10.1096/fj.201700052r.
- [36] Wu H, Wei Y, Zhou Y, et al. Bisphenol S perturbs Sertoli cell junctions in male rats *via* alterations in cytoskeletal organization mediated by an imbalance between mTORC1 and mTORC2 [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 762: 144059. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.144059.
- [37] Žalmanová T, Hošková K, Prokešová Š, et al. The bisphenol S contamination level observed in human follicular fluid affects the development of porcine oocytes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1145182. doi:10.3389/fcell.2023.1145182.
- [38] Feng K, Cui X, Song Y, et al. Gnrh3 regulates PGC proliferation and sex differentiation in developing zebrafish [J]. *Endocrinology*, 2020, 161(1): bqz024. doi:10.1210/endo/bqz024.
- [39] Qiu W, Zhao Y, Yang M, et al. Actions of bisphenol A and bisphenol S on the reproductive neuroendocrine system during early development in zebrafish [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(2): 636–47. doi:10.1210/en.2015-1785.

## Research progress on the damage to the reproductive system and the mechanisms induced by bisphenol S

Lei Lianman<sup>1</sup>, Sun Shu<sup>1</sup>, Chen Chen<sup>1</sup>, Zhang Chao<sup>2</sup>, Hao Jiahu<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>*Department of Maternal, Child and Adolescent Health*, <sup>2</sup>*Department of Health Promotion and Behavioral Sciences, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032*)

**Abstract** Bisphenol S is commonly utilized in the industry as a substitute for bisphenol A. However, numerous studies have indicated that bisphenol S also exhibits a wide range of toxicity. Bisphenol S has been found to cause adverse effects on the nervous system, endocrine system, reproductive system, etc., with more extensive studies on the reproductive system. Specifically, bisphenol S exposure causes a decrease in sperm count, decreases motility and increases malformations, and decreases testosterone levels in males; on the other hand, bisphenol S exposure causes a significant reduction in ovarian volume and relative weight, affects oocyte quality, decreases gonadotropins follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in females. The mechanisms by which bisphenol S affects the body are complex and varied, involving oxidative stress, cell death, and epigenetic modifications. Notably, the reproductive toxicity of bisphenol S varies in different studies. As a result, this paper reviews the reproductive toxicity of bisphenol S and its underlying mechanisms.

**Key words** Bisphenol S; testis; ovary; reproductive toxicity; oxidative stress; gonadotropins

**Fund programs** National Natural Science Foundation of China (Nos. 82273644, 82304160); Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2308085QH287); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2023AH050574)

**Corresponding author** Hao Jiahu, E-mail: haojiahu@ahmu.edu.cn