

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.20.020

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241018.1100.002\(2024-10-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241018.1100.002(2024-10-18))

## PM<sub>2.5</sub> 致男性生殖损伤分子通路的研究进展\*

王 操<sup>1</sup>, 刘 斌<sup>2△</sup>

(1. 遵义医科大学附属医院儿童外科, 贵州遵义 563000; 2. 深圳市龙岗区  
妇幼保健院儿童外科, 广东深圳 518172)

**[摘要]** 大气中的颗粒物 2.5 (PM<sub>2.5</sub>) 是空气污染的主要成分之一, 其危害已引起全球关注。PM<sub>2.5</sub> 不仅对呼吸系统、心血管系统和神经系统造成损伤, 还对生殖系统产生不良影响。男性生殖系统是维持人类生殖能力和繁衍后代的组成部分。随着全球不孕不育症发生率逐年递增, 人们对 PM<sub>2.5</sub> 对男性生殖系统的潜在危害给予了高度关注。PM<sub>2.5</sub> 能够进入男性生殖系统并累积其中, 对生殖细胞产生直接不良反应, 诱发细胞凋亡、氧化应激和 DNA 损伤等病理过程, 导致精子质量下降。PM<sub>2.5</sub> 还可干扰生殖激素的合成、释放和受体结合, 影响生殖激素的正常调节功能, 进而影响精子生成和生存环境。PM<sub>2.5</sub> 主要通过多种信号通路来诱导男性生殖系统损伤。该文从分子信号通路方面综合梳理已有的研究成果, 进一步阐明这些信号通路机制, 以深入了解 PM<sub>2.5</sub> 对男性生殖损伤的影响, 并为制订有针对性的预防和治疗策略提供参考。

**[关键词]** 颗粒物 2.5; 生殖损伤; 分子机制; 氧化应激; 细胞凋亡; 综述

**[中图分类号]** X171.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)20-3156-05

### Research progress on molecular pathways of PM<sub>2.5</sub>-induced male reproductive injury\*

WANG Cao<sup>1</sup>, LIU Bin<sup>2△</sup>

(1. Department of Pediatric Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Department of Pediatric Surgery, Longgang Maternal and Child Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 518172, China)

**[Abstract]** Particulate matter 2.5 (PM<sub>2.5</sub>) in the atmosphere is one of the main components of air pollution, and its harm has attracted global attention. PM<sub>2.5</sub> not only causes the damage of respiratory, cardiovascular and nervous systems, but also generates the adverse effect on the reproductive system. The male reproductive system is a component of maintaining human fertility and reproducing offspring. With the incidence rate of global infertility increasing year by year, people have paid great attention to the potential harm of PM<sub>2.5</sub> to the male reproductive system. PM<sub>2.5</sub> can enter the male reproductive system and accumulate in it, causing the direct adverse reactions to germ cells, inducing pathological processes such as apoptosis, oxidative stress and DNA damage, resulting in a decrease in sperm quality. PM<sub>2.5</sub> can also interfere with the synthesis, release and receptor binding of reproductive hormones, affecting the normal regulatory function of reproductive hormones, and then affecting spermatogenesis and living environment. PM<sub>2.5</sub> mainly induces the damage to the male reproductive system through a variety of signaling pathways. This paper further elucidates the mechanism of these signal pathways by comprehensively teasing the existing research results from the aspect of molecular signaling pathways, so as to deeply understand the impact of PM<sub>2.5</sub> on male reproductive injury and provide reference for formulating the targeted prevention and treatment strategies.

**[Key words]** particulate matter 2.5; reproductive injury; molecular mechanisms; oxidative stress; apoptosis; review

颗粒物 2.5 (particulate matter 2.5, PM<sub>2.5</sub>) 即直  
径 ≤ 2.5 μm 的细颗粒物, 包括硫酸盐、硝酸盐、铵盐、

碳颗粒、重金属和矿物等<sup>[1]</sup>, 常常通过呼吸道进入人  
体并深入肺部甚至血液循环系统, 从而对人体健康产

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82060277); 贵州省卫生健康委员会基金项目(gzwlkj2023-413); 遵义市科技计划项目[遵市科合 HZ 字(2023)238 号]。△ 通信作者, E-mail: 1402984021@qq.com。

生重大威胁<sup>[2-4]</sup>。PM<sub>2.5</sub> 的主要来源包括工业污染、汽车尾气及农用化学品。近年来,随着工业化和城市化的快速发展,空气污染已成为全球重点关注的公共卫生问题,严重威胁人类生命健康<sup>[5-6]</sup>。PM<sub>2.5</sub> 所致的大气污染已成为我国“十四五”规划最重视的问题之一<sup>[7]</sup>。PM<sub>2.5</sub> 可能引发多种健康问题,包括心血管疾病、呼吸系统疾病、免疫系统疾病等。

研究表明,PM<sub>2.5</sub> 与男性生殖功能损伤之间存在密切的关联<sup>[8-9]</sup>。试验结果显示,暴露于高水平 PM<sub>2.5</sub> 环境下,可以导致精子数量减少,精子质量和生精功能降低,甚至造成生殖细胞的 DNA 损伤<sup>[10-11]</sup>。PM<sub>2.5</sub> 还可以干扰男性性激素的平衡,对睾丸组织结构 and 功能产生不良影响。研究发现,PM<sub>2.5</sub> 导致组织细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量聚集,使机体处于氧化应激状态<sup>[12]</sup>,导致睾丸生精细胞、支持细胞及间质细胞凋亡或坏死。大量的 ROS 还可破坏血睾屏障(blood-testis barrier, BTB)的完整性,使 BTB 连接蛋白表达水平下调,BTB 功能受损<sup>[13]</sup>。此外,PM<sub>2.5</sub> 所致的大量 ROS 还可使生殖细胞线粒体损伤<sup>[14]</sup>,但导致生殖毒性的具体分子机制尚不完全清楚<sup>[15-16]</sup>。基于此,本文回顾总结近年来 PM<sub>2.5</sub> 对男性生殖系统损伤的信号通路研究进展,包括转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 3、p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、ROS 介导 MAPK-核因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路、内质网肌醇需求酶 1(inositol requiring enzyme1, IRE1)-c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路、线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, UPR<sup>m</sup>)通路、铁死亡信号通路、核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3, NLRP3)-叉头框蛋白 O1(forkhead box O1, FOXO1)通路等,以期更全面地了解 PM<sub>2.5</sub> 对男性生殖系统的毒性效应,揭示其作用机制,为预防和治疗相关疾病提供理论基础和指导,为有关部门制订更为有效的空气污染防控措施提供科学依据。

### 1 TGF- $\beta$ 3/p38 MAPK 信号通路

BTB 是睾丸曲细精管与血管之间的物理屏障,可防止各种外源性有害物质进入曲细精管损伤生精细胞,对精子发生、成熟非常重要<sup>[17]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和 TGF- $\beta$ 3 是调节睾丸中细胞连接和精子发生过程的信号分子<sup>[18-19]</sup>。MAPK 信号作为 TGF- $\beta$ 3 和 TNF- $\alpha$  的下游,在 BTB 重建和精子发生过程中被激活;连接蛋白(钙黏蛋白、

密封蛋白-11、闭合蛋白和缝隙连接蛋白-43)作为 BTB 的重要结构,对细胞的形成不可或缺。PM<sub>2.5</sub> 暴露后,大鼠睾丸中的 TGF- $\beta$ 3 表达水平上升,支持细胞的紧密连接、黏附连接和间隙连接完整性被破坏,BTB 的完整性也被破坏<sup>[20]</sup>;PM<sub>2.5</sub> 激活了睾丸中 p38 MAPK 信号通路,该通路已被证实参与细胞因子引起的 BTB 破坏机制<sup>[21]</sup>。这些结果表明,PM<sub>2.5</sub> 通过激活 TGF- $\beta$ 3/p38 MAPK 通路抑制 BTB 相关蛋白的表达,减少睾酮分泌,从而导致 BTB 损伤,导致精子质量下降,这可能是其对精子发生和男性生殖产生负面影响的潜在原因。

### 2 ROS 介导 MAPK-Nrf2 信号通路

支持细胞是精子发生的“哺乳细胞”,支持细胞之间的细胞连接是 BTB 的主要成分<sup>[22]</sup>,BTB 的完整性在构建精子发生的微环境中发挥着不可替代的作用。长期暴露于汽车尾气来源的 PM<sub>2.5</sub> 可以使组织细胞产生大量的 ROS,导致男性睾丸功能损伤<sup>[23]</sup>。研究证明,PM<sub>2.5</sub> 暴露后导致雄鼠精子数量下降,精子畸形率增加,生育能力下降;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、Nrf2 表达水平明显降低,氧化应激产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)表达升高,激活氧化应激反应,使 BTB 受到破坏,BTB 连接蛋白(闭锁小带蛋白-1、闭合蛋白、缝隙连接蛋白-43、 $\beta$ -连环蛋白、丝状肌动蛋白)表达明显降低;同时激活细胞凋亡程序,细胞凋亡指标 B 淋巴细胞瘤-2/B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白比值降低,胱天蛋白酶-3(剪切体)水平升高。MAPK(包括细胞外信号调节激酶、JNK 和 p38)磷酸化水平上调<sup>[24]</sup>。综合研究结果表明,PM<sub>2.5</sub> 暴露损伤雄性大鼠生殖功能,可能是因为 ROS 介导 MAPK-Nrf2 信号通路破坏了 BTB 的完整性。

### 3 内质网 IRE1-JNK 信号通路

内质网是细胞重要的细胞器,内质网应激对生殖细胞的存活和凋亡有非常重要的调节作用<sup>[25]</sup>,IRE1 是内质网应激的感应蛋白之一,激活 IRE1 通路也参与调节细胞的生存和凋亡。JNK 途径被多种细胞外信号激活,包括内质网应激、氧化应激、紫外线辐射和细胞因子<sup>[26]</sup>。当长时间或者严重受到内质网应激时,IRE1 的表达增加,活化的 IRE1 与凋亡信号调节激酶 I(recombinant apoptosis signal regulating kinase 1, ASK1)形成 IRE1-TRAF2-ASK1 复合物,进而激活 JNK 表达<sup>[27]</sup>,激活的 IRE1-JNK 通路介导细胞凋亡<sup>[28]</sup>。PM<sub>2.5</sub> 暴露可能激活 IRE1-JNK 自噬信号通路,导致雄性的生殖毒性损伤<sup>[29]</sup>;IRE1 表达和 P-JNK 蛋白表达明显增加,说明发生了内质网应激。PM<sub>2.5</sub> 暴露可能与雄性大鼠睾丸损伤密切相关,这可能是通过内质网 IRE1-JNK 信号通路介导的。

### 4 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是生物体内调节细胞生存和

死亡的重要途径。在缺氧、营养不良、外部压力等应激条件下,PI3K 的活性会受到抑制,导致下游的 Akt 活化受限,抑制细胞增殖并升高细胞自噬水平,最终导致细胞死亡<sup>[30]</sup>。PM2.5 暴露会增加 ROS,导致氧化应激损伤,而 PI3K/Akt 信号通路会破坏细胞内的氧化还原平衡,在氧化应激性损伤中发挥重要作用。有研究认为,PM2.5 会通过激活 PI3K/Akt 信号通路,增强支持细胞的氧化压力,进而破坏 BTB 的完整性,导致精子生成减少,最终引起雄性生殖功能损伤<sup>[31]</sup>。一项以 SD 大鼠为试验对象的研究发现,PM2.5 暴露会导致雄性大鼠生殖功能下降,包括生育能力降低、精子数量减少、精子畸形率增加及睾丸组织形态学受损等<sup>[32]</sup>。其中,缝隙连接蛋白-43 水平明显下降,SOD 水平在不同剂量下升高或降低;PI3K 和 p-Akt 蛋白表达明显增加。长期接触 PM2.5 可能通过 PI3K/Akt 信号通路增加支持细胞内的 ROS,从而影响支持细胞的生存和功能。缝隙连接蛋白-43 表达水平降低主要是因为缝隙连接被破坏,影响了 BTB 的完整性,因此导致男性生殖系统损伤。上述研究结果表明,PM2.5 可以通过 PI3K/Akt 信号通路破坏 BTB,从而影响精子质量。

## 5 UPR<sup>m</sup> 通路

线粒体为维持细胞内蛋白质平衡,会激活线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response,UPR<sup>m</sup>),一方面降解错误折叠而失活的蛋白质,另一方面恢复错误折叠和未折叠的蛋白质,维持细胞蛋白质平衡,使细胞处于稳态并得以存活<sup>[33]</sup>。汽车尾气来源 PM2.5 暴露后,生殖细胞线粒体会产生大量 ROS,激活氧化应激反应,MDA 产量增多,SOD、Nrf2 表达减少,这种氧化应激损伤导致线粒体内蛋白质未折叠或者错误折叠,最终损伤线粒体功能。氧化应激反应激活睾丸组织 UPR<sup>m</sup>,活化转录因子 4、活化转录因子 4、C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein,CHOP)、热休克蛋白 60(Hsp60)表达上调,抵抗氧化应激反应,保护线粒体功能,抑制组织细胞凋亡<sup>[34]</sup>;但遭受高强度或者长期汽车尾气来源 PM2.5 暴露,UPR<sup>m</sup> 相关核心蛋白活化转录因子 4、活化转录因子 4、CHOP 和 HSP60 表达水平降低,UPR<sup>m</sup> 耗竭,线粒体未折叠蛋白和错误折叠蛋白大量堆积,导致线粒体不可逆损伤,触发细胞凋亡程序,促进细胞凋亡,导致生殖细胞损伤和雄性不育<sup>[35]</sup>。

## 6 铁死亡信号通路

铁离子代谢紊乱可以导致铁死亡,铁死亡是一种新型细胞死亡模式,它与细胞凋亡、坏死和自噬有区别<sup>[36]</sup>。铁死亡的特征是细胞膜上脂质过氧化物的有毒积累超出了谷胱甘肽(glutathione,GSH)及以 GSH 为底物的磷脂氢过氧化物酶所维持的氧化还原平衡<sup>[37]</sup>。组织细胞中,转铁蛋白 1(ferroportin 1,

FPN1)、二价金属离子转运蛋白 1(dimethyl-tryptamine N-methyltransferase 1,DMT1)在维持铁离子平衡方面发挥关键作用<sup>[38]</sup>。研究数据表明,PM2.5 暴露后睾丸组织发生总铁离子水平及亚铁离子水平增加,从而扰乱铁代谢<sup>[39]</sup>。进一步发现指出,特别是在 PM2.5 暴露后,睾丸组织的 FPN1 表达明显降低,而 DMT1 表达明显增加。此外,无精症男性患者中,重要抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase 4,GPx4)表达明显降低<sup>[40]</sup>,胱氨酸-谷氨酸转运体抗铁死亡蛋白溶质载体家族成员 11(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)的表达亦有所降低。维生素 C 和维生素 E 的联合使用可能减轻氧化应激反应,阻止或逆转铁死亡过程<sup>[41]</sup>。上述研究提供了关于 PM2.5 导致的生殖系统损伤和铁死亡之间联系的新见解。

## 7 NALP3-FOXO1 通路

FOXO1 是重要的转录因子,具有多种功能,被认为是精子发生的必要条件,参与精原干细胞(spermatogonia stem cell,SSC)自我更新、精子发生、精子减数分裂和生殖细胞生存等<sup>[42]</sup>。FOXO1 是 miR-183/96/182 的潜在靶点,miR-183/96/182 同属于微小 RNA(microRNA)簇,结构相似且具有协同作用,miR-183/96/182 簇作为上游可直接抑制 FOXO1 的表达<sup>[43]</sup>。PM2.5 染毒后的大鼠睾酮降低,精子的数量减少、畸形增加、活力降低,而睾丸组织中细胞凋亡诱导蛋白 NALP3 炎性小体蛋白复合体核苷酸结合寡聚化结构域、亮氨酸重复序列和吡喃结构域表达增加,转录因子 FOXO1 表达增加,miR-183/96/182 的表达减低。其分子机制取决于 NALP3 炎症小体激活并伴有 miR-183/96/182 靶向睾丸 FOXO1 的表达<sup>[44]</sup>。该研究中,NALP3 炎症小体复合体核苷酸结合寡聚化结构域、亮氨酸重复序列和吡喃结构域表达增加,miR-183/96/182 簇表达降低,FOXO1 表达增加,表明 NALP3 炎症小体下调 miR-183/96/182 簇,激活 FOXO1 并表达使其增加。上述研究提示 PM2.5 暴露导致精子质量下降、睾丸损伤,可能与 NALP3-FOXO1 通路有关。

## 8 小结与展望

PM2.5 可能会通过不同的分子信号通路诱发男性生殖系统损伤。目前的研究已初步揭示了 PM2.5 对男性生殖系统的潜在毒性,其主要集中在细胞凋亡和自噬等通路上。不过,对这些信号通路的具体功能和调控机制了解仍相对有限,未能全面包含负面影响的所有方面。由于 PM2.5 的成分复杂及其随地域和季节变化的特性,不同种类的 PM2.5 及其具体毒理效应的识别变得困难。研究使用的 PM2.5 水平很多时候高于实际环境水平,这使得试验结果无法直接反映实际环境暴露状况。

面对现有的研究问题,未来工作的重点应当是对 PM<sub>2.5</sub> 的不同成分进行更详细的分析,并根据地区不同和季节变化评估其变化规律。这样可以更准确地了解污染物与男性生殖系统之间具体的相互作用,以及可能导致损伤的程度和类型。同时,与环境实际 PM<sub>2.5</sub> 水平相符的长期暴露研究对于评估 PM<sub>2.5</sub> 的真实生殖毒性风险尤为关键。这要求研究人员在以后的研究中探寻精准的生物标志物,以评估低剂量长期暴露的潜在风险。

如何评估并最终消除或减少 PM<sub>2.5</sub> 对未成年人群和未来后代的潜在影响,是未来研究亟须解决的问题之一。研究应考虑暴露后的长期效应和可能的逆转机制,是否存在某种恢复治疗或干预策略,有望缓解或消除这些损伤。同时,需要深入探讨潜在的病理机制,包括尚未广泛研究的细胞凋亡、铜死亡及铁死亡等过程,这可能为新的治疗靶点提供线索。

在实施上述研究的同时,公共卫生政策的改进对于降低 PM<sub>2.5</sub> 暴露量至关重要。科学研究应为政策制订者提供数据支持,推动相关环境监管措施和污染控制政策实施,可以降低 PM<sub>2.5</sub> 的整体暴露水平,提高公众的生殖健康水平。

## 参考文献

- [1] DONG Z S, SU F C, ZHANG Z Y, et al. Observation of chemical components of PM and secondary inorganic aerosol formation during haze and sandy haze days in Zhengzhou, China[J]. *J Environ Sci*, 2020, 88: 316-325.
- [2] DORINA G K, MICHAL S, MARIE F, et al. An indoor air filtration study in homes of elderly: cardiovascular and respiratory effects of exposure to particulate matter [J]. *Environ Health*, 2013, 12: 116.
- [3] GAO J, WANG K, WANG Y, et al. Temporal-spatial characteristics and source apportionment of PM<sub>2.5</sub> as well as its associated chemical species in the Beijing-Tianjin-Hebei region of China[J]. *Environ Pollut*, 2018, 233: 714-724.
- [4] LU H, WANG S S, WU Z L, et al. Variations of polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air during haze and non-haze episodes in warm seasons in Hangzhou, China[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(1): 135-145.
- [5] BUOLI M, GRASSI S, CALDIROLI A, et al. Is there a link between air pollution and mental disorders? [J]. *Environ Int*, 2018, 118: 154-168.
- [6] LI J, LIU C, HE X, et al. Aerobic microbial oxidation of hydrocarbon gases: implications for oil and gas exploration[J]. *Mar Petrol Geol*, 2019, 103: 76-86.
- [7] LIU J, MENG C, LI Y, et al. Application of AirQ+ software in air pollution acute health risk assessment in China[J]. *J Hyg Res*, 2019, 48(6): 993-997.
- [8] HANSEN C, LUBEN T J, SACKS J D, et al. The effect of ambient air pollution on sperm quality [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(2): 203-209.
- [9] ZHOU N, CUI Z, YANG S, et al. Air pollution and decreased semen quality: a comparative study of Chongqing urban and rural areas[J]. *Environ Pollut*, 2014, 187: 145-152.
- [10] NAJAFPOUR A, AGHAZ F, ROSHANKHAH S, et al. The effect of air dust pollution on semen quality and sperm parameters among infertile men in west of Iran[J]. *Aging Male*, 2020, 23(4): 272-278.
- [11] NASSAN F L, CHAVARRO J E, MINGUEZ-ALARCON L, et al. Residential distance to major roadways and semen quality, sperm DNA integrity, chromosomal disomy, and serum reproductive hormones among men attending a fertility clinic[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2018, 221(5): 830-837.
- [12] SNOW S, VIZCAYA-RUIZ A, OSORNIO-VARGAS A, et al. The effect of composition, size, and solubility on acute pulmonary injury in rats following exposure to Mexico city ambient particulate matter samples[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2014, 77(19): 1164-1182.
- [13] WEI Y, CAO X, TANG X, et al. Urban fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) exposure destroys blood-testis barrier (BTB) integrity through excessive ROS-mediated autophagy[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2018, 28(4): 302-319.
- [14] XU Y, WANG N, YU Y, et al. Exposure to silica nanoparticles causes reversible damage of the spermatogenic process in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101572.
- [15] LIAO B Q, LIU C B, XIE S J, et al. Effects of fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on ovarian function and embryo quality in mice[J]. *Environ Int*, 2020, 135: 105338.
- [16] GU X, LIU Q, DENG F, et al. Association between particulate matter air pollution and risk

- of depression and suicide: systematic review and meta-analysis[J]. *Brit J Psychiat*, 2019, 215(2):456-467.
- [17] BO D, JIANG X, LIU G, et al. Multipathway synergy promotes testicular transition from growth to spermatogenesis in early-puberty goats[J]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1):372.
- [18] WU H, JIANG X, GAO Y, et al. Mumps virus infection disrupts blood-testis barrier through the induction of TNF- $\alpha$  in Sertoli cells [J]. *Faseb J*, 2019, 33(11):12528-12540.
- [19] ITMAN C, MENDIS S, BARAKAT B, et al. All in the family: TGF-beta family action in testis development[J]. *Reproduction*, 2006, 132(2):233-246.
- [20] LIU J, REN L, WEI J, et al. Fine particle matter disrupts the blood-testis barrier by activating TGF-beta3/p38 MAPK pathway and decreasing testosterone secretion in rat[J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(7):711-719.
- [21] SHAW S K, PERKINS B N, LIM Y C, et al. Reduced expression of junctional adhesion molecule and platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) at human vascular endothelial junctions by cytokines tumor necrosis factor-alpha plus interferon-gamma does not reduce leukocyte transmigration under flow[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(6):2281-2291.
- [22] MRUK D D, CHENG C Y. The mammalian blood-testis barrier; its biology and regulation [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(5):564-591.
- [23] BISHT S, DADA R. Oxidative stress: major executioner in disease pathology, role in sperm DNA damage and preventive strategies [J]. *Front Biosci*, 2017, 9:420-447.
- [24] LIU B, WU S D, SHEN L J, et al. Spermatogenesis dysfunction induced by PM2. 5 from automobile exhaust via the ROS-mediated MAPK signaling pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 167:161-168.
- [25] 闫婷, 黄辉, 冯得敏, 等. IRE1 通路在染氟雄性大鼠生殖损伤中的作用[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52(4):403-407.
- [26] YAN D, AN G, KUO M T. C-Jun N-terminal kinase signalling pathway in response to cisplatin[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(11):2013-2019.
- [27] THANET S, WILAWAN M, YUKIO N, et al. Goniiothalamine induces mitochondria-mediated apoptosis associated with endoplasmic reticulum stress-induced activation of JNK in HeLa cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1):119-128.
- [28] YAN H, GAO Y, ZHANG Y. Inhibition of JNK suppresses autophagy and attenuates insulin resistance in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1):180-186.
- [29] YANG Y, FENG Y, HUANG H, et al. PM2. 5 exposure induces reproductive injury through IRE1/JNK/autophagy signaling in male rats [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 211:111924.
- [30] RASHID H O, YADAV R K, KIM H R, et al. ER stress: autophagy induction, inhibition and selection[J]. *Autophagy*, 2015, 11(11):1956-1977.
- [31] 杨阳, 刘福荣, 崔留欣, 等. PM2. 5 暴露对雄性大鼠生殖功能及 IRE1-JNK 通路相关蛋白表达的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(3):309-313.
- [32] GAO R, KU T, JI X, et al. Abnormal energy metabolism and tau phosphorylation in the brains of middle-aged mice in response to atmospheric PM exposure [J]. *J Environ Sci*, 2017, 62:145-153.
- [33] DENG X, RUI W, ZHANG F, et al. PM2. 5 induces Nrf2-mediated defense mechanisms against oxidative stress by activating PIK3/Akt signaling pathway in human lung alveolar epithelial A549 cells[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2013, 29(3):143-157.
- [34] SMYRNIAS I, GRAY S P, OKONKO D O, et al. Cardioprotective effect of the mitochondrial unfolded protein response during chronic pressure overload[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(14):1795-1806.
- [35] WANG C, LIU X, SHU Z, et al. Exposure to automobile exhaust-derived PM2. 5 induces spermatogenesis dysfunction by damaging UPR<sup>m</sup> of prepubertal rats[J]. *Ecotoxicol Environ Safety*, 2022, 245:114087.
- [36] YAO X, ZHANG Y, HAO J, et al. Deferoxamine promotes recovery of traumatic spinal cord injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(3):532-541.
- [37] GAO M, YI J, ZHU J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2):354-363.