产前暴露于母亲吸烟与DNA甲基化：一个发现性青少年样品中和一个从出生到17岁的独立复制队列中的表观基因组范围关联

已经有研究把产前暴露于母亲吸烟（产前吸烟暴露）与出生时的DNA甲基化（DNAm）改变关联在一起。Lee等[123(2):193–199 (2015)]研究了这种改变是否从出生直到青春期都出现。他们在一个发现性队列（n = 132）的青春期期间和一个复制队列（n = 447）的出生、儿童期和青春期期间，使用Infinium人类甲基化450K BeadChip芯片，搜索了横跨473395个CpG岛，寻找与产前吸烟暴露有关的差异性DNAm。结果显示：在发现队列中，作者发现*MYO1G*和*CNTNAP2*中的5个CpGs岛（排名靠前的CpG：cg12803068，$p = 3.3 \times 10^{-11}$；cg25949550，$p = 4.0 \times 10^{-9}$）在青春期的暴露和非暴露个体之间的甲基化存在差异。暴露的与非暴露的青少年相比较，*MYO1G*和*CNTNAP2*中的CpG分别与较高和较低DNAm有关联。在复制队列中的出生、童年期和青春期时，同样的CpG也呈现出差异性的甲基化。在这两个队列中以及所有的发育时间点，差异的DNAm都是在相同的方向并具有类似程度，而且在校正了参与者或他们的父母现在是否吸烟之后，结果没有发生明显的改变。此外，5个EWAS（表观基因组范围关联研究）中的4个——那些在青少年发现队列中显著的CpGs，同样是以前一个出生队列中排名靠前的差异性甲基化位点，而在那一研究中发现的*CYP1A1*、*AHRR*和*GFI1*中的差异性甲基化CpGs，在我们的发现队列中也同样明显。作者总结认为，他们的研究结果表明，DNAm的改变与产前母亲吸烟相关可能会在暴露的后代中持续多年，至少会持续到青春期。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408614

翻译：曹 阳

2015年3月

环境综述

拉丁美洲的儿童健康：环境暴露的影响

在拉丁美洲，儿童中的慢性疾病不断增加。为了检验拉丁美洲儿童中与慢性疾病有关的环境危险因素，并制定一项战略举措以控制对这些危险因素的暴露，世界卫生组织（WHO），包括泛美洲卫生组织（PAHO）、拉马齐尼的执行管理委员会和拉丁美洲科学家们回顾了区域性和全球性的相关数据。结果表明，拉丁美洲的工业发展和城市化是进展迅速，环境污染已经成为一种普遍现象。对儿童健康造成威胁的环境因素包括室内空气污染和饮用水污染等传统危险因素、新出现的城市空气污染的风险、有毒的化学物质（如铅、石棉、汞和砷）和农药、危险的电子废弃物，以及气候变化等。传统与现代的风险混杂在一起，在国家内和国家间存在着很大的变化，反映了各国工业化、城市化和社会经济力量的差异。Laborde等[123(3):201–209 (2015)]总结认为，要控制对拉丁美洲儿童健康产生影响的环境威胁，WHO包括泛美洲卫生组织，要将重点放在流行程度最高、危害最严重的风险，即室内和室外空气污染、水污染和有毒化学品。控制这些风险的策略包括建立有关儿童环境健康（CEH）区域趋势的跟踪数据，建立合作中心网络，推动CEH方面的生物医学研究，加强区域能力，支持发展循证预防政策，研究患有慢性疾病儿童的经济成本，以及开发与利益相关者的对话平台。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408292

环境研究

尿邻苯二甲酸酯代谢物和孕妇氧化应激的生物标志物：一个重复测量分析

对邻苯二甲酸酯的环境暴露随时都有可能，已有研究把它与一系列健康终点指标，包括不良生育结局等关联在一起。其中一些结局可以通过氧化应激介导，有人认为这是邻苯二甲酸的一个作用机制。Ferguson等[123(3):210–216 (2015)]研究了在怀孕期间多个时间点的尿液样本中测得邻苯二甲酸代谢产物与氧化应激的生物标记物之间的关联性。研究对象是参加一个关于早产的巢式病例对照研究中的妇女（病例n = 130；对照n = 352）。每位妇女都是在怀孕早期招募的，并随访直至分娩，提供的尿液样本最多有4次。作者测量了9个邻苯二甲酸代谢物测定以估计暴露，并测定了尿中的8-羟基脱氧鸟苷和8-异前列腺素作为氧化应激的标记物。作者采用线性混合模型来评估关联性，以考虑个体内的相关性，模型中采用基于个体状态的选择概率的倒数作为权重，以使结果具有更大的普遍性。结果显示，在这一研究人群的怀孕妇女中，邻苯二甲酸酯的代谢产物增加1个四分数间距与两种生物标志物的浓度升高有显著性关联。与二（2-乙基己基）邻苯二甲酸酯（DEHP）的代谢物相比较，与单苄基邻苯二甲酸酯（MBzP）、单-正丁基邻苯二甲酸酯（MBP）及单异邻苯二甲酸酯（MiBP）关联性估计值的差异更大。作者总结认为，在他们所研究的孕妇人群中，尿邻苯二甲酸酯代谢产物与氧化应激的生物标志物的增加有关联。对于把邻苯二甲酸酯暴露与出生结局联系在一起的研究来说，这些关联可能是尤其有意义的相关。虽然还需要在其他

人群中复制这些结果，它们对于一系列与邻苯二甲酸酯相关联的其他健康结局来说也是非常重要的。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307996

尿中的金属和心率变异性：中国武汉城市地区成年人的一个横断面研究

流行病学研究已经表明，对空气颗粒物中金属的外部暴露估计值和改变心脏心率变异性（HRV）之间存在关联。然而，对金属内部暴露的估计值和HRV之间的关联研究仍然十分有限。Feng等[123(3):217–222 (2015)]的研究检验了中国武汉一个城市社区中居民的尿金属和HRV之间的潜在联系。作者使用武汉市2004成年居民的基线数据，对23种尿金属和5分钟HRV指标（SDNN，正常到正常时间间隔的标准差；r-MSSD，邻近正常到正常时间间隔连续差值的均方根；LF，低频；HF，高频；TP，总功率）进行了一个横断面分析。结果显示，在调整了其他金属、肌酐以及其他影响因素之后，自然对数转化的尿钛浓度与所有HRV指数呈正相关（p均 < 0.05）。此外，在调整了其他金属、肌酐和协变量的模型中，作者估计尿镉和r-MSSD、LF、HF、TP之间，铅和r-MSSD、HF、TP之间，以及铁、铜、砷和HF、SDNN、LF之间分别存在负向关联（所有$p < 0.10$）。根据心血管疾病的危险因素不同，几种关联表现出差异。例如，镉和r-MSSD之间的负向关联在年龄 $\leqslant$ 52岁的参与者（相对于年龄 > 52岁的参与者）、当前吸烟者（相对于非吸烟者）、体质指数 $< 25\ kg/m^2$ 者（相对于 $\geqslant 25\ kg/m^2$ 者）以及那些没有患有高血压的人中较强。作者总结认为，在他们的横断面人群研究中，几种金属在尿液中的浓度与HRV参数相关联，这些发现需要在其他具有足够样本量的研究中加以重现。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307563

邻苯二甲酸二丁酯暴露对大鼠和人类胎儿睾丸异种移植物中胎儿生殖细胞发育的比较效应

邻苯二甲酸酯暴露会对胎鼠睾丸生殖细胞产生影响。虽然实验模型已经表明，人类胎儿睾丸对邻苯二甲酸酯的类固醇效应并不敏感，对生殖细胞影响的研究则相对较少。van den Driesche等[123(3):223–230(2015)]试图在一个动态模型中估计邻苯二甲酸酯暴露对人类胎儿生殖细胞的影响，并确定对于研究这一效应，大鼠是否是一个合适模型。他们使用免疫组织化学、免疫荧光和实时定量聚合酶链式反应检验暴露于载体或（正基）邻苯二甲酸二丁酯（DBP）之后，大鼠睾丸和人类胎儿睾丸异种移植物中的塞尔托利和生殖细胞标记物。他们的研究中包括了生殖细胞分化标志物、增殖标志物和细胞粘附蛋白。结果显示，在大鼠和人类胎儿睾丸中，DBP暴露引起相似的生殖细胞效应，即生殖细胞缺失（主要是未分化的细胞）、多核生殖母细胞（MNGs）诱生和分化的生殖细胞的聚集，尽管后者很少发生在人类的睾丸中。生殖细胞聚集和MNG诱生似乎是塞尔托利生殖细胞的细胞膜粘附性缺失的机制，这可能与塞尔托利细胞微丝再分配有关。作者总结认为，他们的发现第一次比较了DBP对人类睾丸异种移植物和大鼠体内的生殖细胞数目、分化和聚集的效应。我们观察到这两个物种中对生殖细胞的效应具有可比性，但是与在大鼠中的效应相比，在人类中的效应较弱。然而，邻苯二甲酸酯对生殖细胞的影响可能会对下一代产生潜在影响，这值得做进一步研究。他们的结果表明，对于探索生殖细胞效应的机制来说，大鼠是一个与人类相关的模型。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408248

人支气管上皮细胞中SRC介导的EGF受体活化调控臭氧诱导的白细胞介素8的表达

人体暴露于臭氧（O_3）会导致肺功能下降和呼吸道炎症，而人们对这些不利效应的潜在机制仍不清楚。表皮生长因子受体（EGFR）在肺部炎症的发病机制中起着重要的作用。Wu等[123(3):231–236 (2015)]检验了人支气管上皮细胞（HBEC）中EGFR活化对O_3诱导的趋化因子白介素8（IL-8）表达的作用。他们使用免疫印迹检测EGFR磷酸化，使用交联反应和免疫印迹检测EGFR二聚化，并使用ELISA测量了IL-8蛋白水平。结果显示，暴露于O_3（0.25~1.0 ppm）诱导自身磷酸化位点Y1068和磷酸转移位点Y845出现快速和显著的EGFR磷酸化增加，提示Src激酶可能参与其中。进一步的分析表明，O_3刺激诱导Src在Y416磷酸化的，提示Src的激活。Src激酶活性的药理学抑制阻止了O_3诱导的EGFR在酪氨酸1068和845处的磷酸化。此外，用EGFR或Src激酶活性抑制剂预处理的BEAS-2B细胞，显著阻碍了O_3诱导的IL-8表达。作者总结认为，O_3暴露增加IL-8的表达是通过Src介导HBEC中的EGFR转录。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307379

多样性远交小鼠确定基于人群的暴露阈值和影响苯诱发遗传毒性的遗传因素

吸入低于目前暴露水平的苯会导致职业性暴露的工人发生血液毒性。French等[123(3):237–245 (2015)]试图评估多样性远交（DO）小鼠作为暴露阈值评估工具的适用性，并确定影响苯

诱发的遗传毒性的遗传因素。作者把雄性DO小鼠暴露于苯（0、1、10或100 ppm；每个暴露组75只小鼠），暴露方式为吸入，时间为28天（每于6小时、每周5天）。作者用各为300只动物的两个独立的组群进行了重复研究，他们测量了外周血和骨髓中网织红细胞的微核频率，并采用基准浓度建模来估计暴露的阈值。作者确定了小鼠的基因型，并进行了连锁分析。作者观察到苯诱导染色体损伤呈现剂量依赖性增加，并用DO小鼠估计出苯的基准浓度限值为0.205 ppm。这个估计值比使用B6C3F$_1$小鼠得出的估计值低一个数量级。作者发现了在CHR 10（31.87 Mb）上有一个位点包含一对过度表达的硫酸基转移酶，它与遗传毒性有负向关联。作者总结认为，遗传多样化的DO小鼠为给苯暴露提供了可再现的响应。DO小鼠显示出在毒性反应上的个体差异，因此可以更准确地反映出在人类群体中观察到的反应的范围。使用DO小鼠进行研究，能够以更高的精度定位的遗传关联性。发现硫酸基转移酶作为候选基因表明，DO小鼠可以对苯诱发的遗传毒性提供更多的认识。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408202

苯并[*a*]芘暴露对人肝癌细胞血管生成、转移和NF-κB信号作用的影响

苯并[*a*]芘（B[*a*]P）是一种常见的环境和食源性污染物。尽管高剂量B[*a*]P的致癌性已经被广泛报道，人们对较低的环境剂量下长期暴露于B[*a*]P对癌症发展的影响仍然不太清楚。Ba等[123(3):246–254 (2015)]研究了各种浓度的B[*a*]P暴露对人类肝细胞癌（HCC）发展的影响，并确定了一个潜在的干预目标。作者使用一个基于人类HCC细胞的模型，暴露于各种浓度的B[*a*]P（即0.01、1或100 nM）1个月，以检验B[a]P对细胞生长、迁移、侵袭和血管生成的影响。他们建立了一种生物发光小鼠模型，以评估体内肿瘤转移。结果显示，虽然慢性B[*a*]P暴露并没有改变肝癌细胞的生长，但是无论在体外还是体内都促进细胞的迁移和侵袭。B[*a*]P暴露和荷瘤小鼠的生存之间的存在负相关。此外，B[*a*]P处理的HCC细胞招致血管内皮细胞，并促进肿瘤血管生成，这一作用可能是通过提高血管内皮生长因子的分泌而实现。此外，NF-κB通路可能是与B[*a*]P对HCC转移的累积效应有关的一个不良效应途径。作者总结认为，这些结果表明1）B[*a*]P对HCC发展有影响；2）确定了一个可能的不良效应途径；以及3）有助于更好地理解B[*a*]P慢性暴露对人类健康的不良效应。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408524

儿童健康

协调欧洲类生物监测的第一步：在欧洲范围内进行人体生物监测的示范项目

欧洲作为一个整体来说，关于环境化学品内部暴露的数据仍然缺失。人们期待刻画个体化学物的体内环境特征，以更好地理解健康的环境威胁。Den Hond等[123(3):255–263 (2015)]开发并应用了统一的协议，以收集欧洲各地具有可比性的人类生物监测数据。作者在欧洲的17个国家测量了1844名儿童（5~11岁）和他们的母亲头发中的汞和尿中的可丁宁、邻苯二甲酸酯代谢物和镉。标本是在2011~2012年间5个月的时间里收集的。作者获得的个体特征、环境和生活方式的信息，采用最终所得到的数据库比较欧洲范围内暴露生物标志物的浓度，以确定暴露的决定因素，并比较了健康指南上所列出的暴露生物标志物。结果表明，欧洲人群中生物标志物的浓度有很大的变异性。然而，儿童和母亲的标志物水平存在高度相关，大多数生物标志物浓度均低于健康指南中的参考值。作者总结认为，对于把欧洲作为一个整体，评价个体化学品暴露，他们已经迈出了第一步。关键的成功因素是开发统一的协议，强化培训和提高现场工作、化学物分析和交流的能力，以及化学和数据分析中执行了严格的质量控制程序。他们项目显示了在欧洲范围内建立整体的人类生物监测架的可行性，从而支持环保措施的决策过程以及保护公众健康。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408616

自闭症谱系障碍和怀孕之前、期间和之后空气颗粒物污染：护士健康研究II队列中的一个巢式病例对照分析

自闭症谱系障碍（ASD）是世界范围内日益流行的一种发育障碍，但其发病原因仍然不明。Raz等[123(3):264–270(2015)]研究了母亲暴露于空气污染的颗粒物（PM）和她们的孩子发生ASD可能性之间的关联。作者在护士健康研究II（NHS II）中进行了一个巢式病例对照研究，这是一项对116430名美国女护士进行的前瞻性队列研究，研究对象是在1989招募的，随后进行了每两年一次的邮寄问卷调查。受试者是NHS II参与者在1990~2002年生出的有ASD的儿童（n = 245）和没有ASD的儿童（n = 1522），这些儿童是随机选择的，并使用出生年份进行频率匹配。ASD的诊断是依据母亲的报告，并在部分样本中用修订版的ASD诊断访谈进行了验证。作者用美国本土一个时空模型对PM直径 ≤ 2.5 μm（$PM_{2.5}$）和2.5~10 μm（$PM_{10-2.5}$）的月平均值进行了预测，并与住址联系在一起。结果显示，怀孕期间$PM_{2.5}$暴露与ASD的可能性增加有关联，在那些怀孕前后具有相同住址的妇女中（160例病例，986例对照），

$PM_{2.5}$每升高一个四分数间距（IQR）（4.42 μg/m^3），ASD校正的比值比（OR）升高1.57（95% CI的ASD：1.22，2.03）。在独立的模型中，ASD的可能性与怀孕9个月前或怀孕9个月后的$PM_{2.5}$暴露的关联较弱，在包括了所有3个时间段时，则没有关联，但与怀孕9个月时的暴露的关联性仍然存在（OR = 1.63；95% CI：1.08，2.47）。在怀孕晚期ASD和$PM_{2.5}$之间的关联更强，进行了相互校正之后，最后3个月暴露的关联（$PM_{2.5}$每增加1个IQR的OR = 1.42；95% CI：1.09，1.86）比前2个3月期（ORs值 = 1.06和1.00）要强。$PM_{10-2.5}$和ASD之间几乎没有关联性。作者总结认为，母亲在怀孕期间暴露于较高的$PM_{2.5}$，尤其是在第3个3月期，与儿童发生ASD的可能性有更强的关联。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408133

韩国学龄儿童一个社区样本中的环境铅暴露与注意缺陷/多动症症状

低水平环境铅暴露已经与智力降低和注意力缺失/多动症（ADHD）症状联系在一起。然而，却很少有研究分析了铅与独立于之外ADHD的智力的关联，以前的研究尚不清楚铅是否同时与注意力不集中和冲动性ADHD症状有关联。Hong等[123(3):271−276(2015)]估计了相互调整之后的环境铅暴露与智力和多动症症状间的关联，以及铅和具体的ADHD范畴之间的关联。作者测定了一般人群中1001名8~11岁儿童的血铅浓度，采用多变量线性回归模型来估计血铅浓度与智商分数、老师和父母对多动症的症状评级以及注意力不集中和冲动指标间的关联。模型中校正了人口统计变量和其他环境风险因素（汞和锰的血液浓度、可丁宁、邻苯二甲酸酯代谢物和双酚A的尿浓度）。结果显示，在校正了多种协变量之后，血铅与较低的智商和较高的冲动呈现稳健的关联性。在校正了人口特征、其他环境暴露和多动症症状或智商之后，血液中铅浓度增加10倍与较低的全量表智商存在关联（−7.23；95% CI：−13.39，−1.07），与较高的父母-和教师-多动/冲动评级得分存在关联（ADHD评定量表分别为1.99；95% CI：0.17，3.81和3.66；95% CI：1.18，6.13），并与较高的任务错误存在关联（连续执行能力测试，12.27；95% CI：−0.08，24.62）。在校正的模型中，血铅与注意力不集中没有显著性关联。作者总结认为，低水平铅暴露与学龄儿童的智力有不良的关联，ADHD，在有临床特征的ADHD儿童中，环境中的铅暴露选择性地与冲动症状有关联。http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307420

翻译：曹 阳