加10-μg/m^3，分别减少：−11.8 g；95% CI：−20.9， −2.7及−10.7 g；95% CI：−19.0，−2.4)，但与胎盘/出生体重的比值无相关性。作者总结认为，孕妇空气污染暴露可能会影响胎盘生长和功能的标志物。将来需要研究证实这些结果，并探索空气污染暴露对孕妇和胎儿所产生的后果。

母乳中多溴联苯醚（PBDEs）与婴幼儿的神经心理发育

多溴联苯醚（PBDEs）对儿童神经心理发育的潜在影响日益受到关注，但只有少数几个小型研究对这种影响进行过评估。Gascon等[120(12):1760 (2012)]研究了初乳中PBDE浓度与婴儿神经心理发育之间的关联，并评估其他持久性有机污染物(POPs)对这种关联的影响。作者检测了西班牙出生队列研究招募的290名妇女的初乳样本中PBDEs和其他POPs的浓度，使用Bayley婴幼儿（12~18个月龄）发展量表测试儿童智力和精神运动发育，分析了7种最常见的PBDE同系物的总量（溴二苯醚47，99，100，153，154，183，209）及每一种同类物各自的浓度。研究结果显示，Σ_7PBDEs浓度增加与智力发育得分减少具有临界统计学意义的关联（β每 log ng/g 脂 = −2.25；95% CI：−4.75，0.26）。BDE-209是浓度最高的同系物，它似乎是这种关联性的主要原因（β = −2.40，95% CI：−4.79，−0.01）。PBDE与精神运动发育相关的证据很少。经其他POPs校正后，BDE-209与心理发育得分的相关性稍有减弱(β = −2.10， 95% CI：−4.66，0.46)。作者总结认为， 研究结果表明初乳中PBDE含量增加，特别是BDE-209含量增加，与婴幼儿心理发育较差之间存在关联，但需要更大规模的研究予以确认。这种关联性可能是由于不可测量的BDE-209的代谢产物，包括OH-PBDEs (羟基多溴联苯醚)，它们比BDE-209的毒性更大、更稳定、更容易穿过胎盘并更容易到达大脑。

翻译：曹 阳

2013年1月

环境述评

流行病学与毒理学中相互作用理论的对比

评估暴露之间的相互作用时，流行病学与毒理学面临着相似的问题，然而，它们看待问题的方式却大相径庭。流行病学中 “相互作用”的定义导致风险差异的可加性（RDA）作为生物学相互作用因果推断的根本标准。毒理学家定义“相互作用”为偏离基于行为模式的模型：浓度相加（CA；针对作用类似的化合物）或独立作用（IA；作用不同的化合物）。Howard和Webster[121(1):1 (2013)]比较并对比了在这两个领域中相互作用的理论框架。在流行病学和毒理学中，作者使用了同样的简单思维实验，以几乎相反的解释，形成“非交互作用”的定义。在流行病学中，“假组合”要求非交互式的剂量-反应曲线为线性，而在毒理学中，则导致CA模型。作者将流行病学工具用于浓度-增加组合的数学模型中，以评估其效用。结果显示，只有在线性剂量-反应曲线中，RDA等同于CA。简单模型显示，在流行病学框架内，即使是最低水平的暴露，浓度-加性组合可以产生强大的协同作用或拮抗作用。对于通过非相似途径的联合作用，在低效应水平，RDA近似于IA。作者总结认为，流行病学家认为，交互作用具有单一的逻辑上一致的定义，但是从毒理学角度而言，这种方法的生物信息少于CA或IA。因此，作者提出分析浓度-加性的流行病学数据的方法。这两个领域在有关交互作用方面，可以相互学到很多知识。

环境综述

采用体外高通量筛选实验识别潜在的内分泌干扰物

具有内分泌干扰作用的环境化学物质给健康带来不良影响的风险，在过去20年中，人们更加注重检测此类环境化学物质，从而推动了美国环境保护署（EPA）建立内分泌干扰物筛查计划（EDSP）。需要进行EDSP的化学品有数千种之多，而应用目前的成套测试方法处理这些化学品可能需要花费数百万美元、数十年时间。因此，对高通量和高效率的需求，激发了人们开展体外高通量筛选（HTS）检测方法，以确定优先筛选的第一层EDSP(T1S)化学品。在这项研究中，Rotroff等[121(1):7 (2013)]应用美国EPA ToxCast HTS 检测雌激素、雄激素、类固醇激素水平，以及干扰甲状腺的机制，对化合物进行分类，并将ToxCast的结果与来自EDSP T1S检测的体外和体内数据进行比较。作者采用一个迭代模型以优化内分泌相关的HTS 检测能力，以预测EDSP T1S的组成成份及相关结果，并使用平衡精度来衡量模型的性能。结果显示，ToxCast检测雌激素受体和雄激素受体，对EDSP T1S检测相关结果的预测平衡精度分别为0.91（$p < 0.001$）和 0.92（$p < 0.001$）。预测子宫增重实验和Hershberger分析结果的平衡精度分别为0.89 ($p < 0.001$)和1 ($p < 0.001$)。以目前公布的ToxCast数据，不能建立类固醇激素及甲状腺相关影响的模型。作者总结认为，总体而言，研究结果表明，目前ToxCast分析可以准确地识别与雌激素及雄激素通路具有潜在相互作用的化学品，并有助于确定优先检测的EDSP T1S化学品。

气候变化与美国老年人：科学现状

老年人占了美国人口的13%，预计到2040年，将达到20%。在这种人口结构变化的同时，气候变化的速度正在加快，造成气温升高，洪水、干旱和野外火灾的风险增加，带来更强的热带风暴和飓风，海

平面上升，以及其他与气候相关的灾害。美国老年人的预期居住地可能受气候变化的影响相对更大，包括沿海地区和大都市地区。这篇综述旨在评估老年美国人对气候变化的易感性，并寻找适应变化的可能性。Gamble等[121(1):15 (2013)]进行了大量文献调查，并总结与人口统计学相关的主要调查结果，与老年人相关的气候压力，影响暴露、敏感性及适应能力的因素，以及适应的策略。一系列生理和社会经济因素，使得老年人对热浪以及其他极端天气事件（如飓风、洪水、干旱等）、空气质量差和传染病等的暴露特别敏感和/或处于风险之中。气候变化可能会增加这些事件的频率和严重程度。

作者总结认为，美国老年人可能对气候变化相关的压力特别易感。尽管越来越多的证据报告炎热对老年人的健康具有不利影响，但在其他与气候相关的风险方面仍然存在研究空白。因此需要针对老年人对预期气候压力的易感性，以及易感性与应变能力、适应性反应的相互影响进行更多的研究

研究下一代环境化学物质在人类健康风险评估中的人类变异

对环境暴露的特征变异程度和自然反应是人类健康风险评估的一个重要方面。Zeise等[121(1):23 (2013)]探讨了在从源至果的统一体这一概念框架的背景之下，下一代人类健康风险评估如何能更好地刻画变异性。该综述的资料来自于国家研究委员会题为“个体对环境压力易感性的内在生物因素及其决策意义”的专题讨论会。作者认为，目前的实验方法和体外方法，以及新出现的数据流（如遗传背景明确的人类细胞系、遗传多样性的啮齿类动物模型、人类组学分析、全基因组关联研究），为评估个体差异性，并运用于环境化学物质对人体健康风险的评估提供了新型的信息和模型。刻画变异的第一个挑战是来源广泛的、存在于个体之中的固有生物学变异（例如，遗传和表观遗传变异）。第二个挑战是，每对特定的健康结局与化学品暴露包括了这些暴露源的联合作用，并且还可能受到外在因素（如饮食、心理压力、其他外源性化学暴露）的进一步受影响。第三个挑战是对于在人群中识别个体变异及其程度，不同的决策背景提出了不同的需求。作者总结认为，尽管存在这些固有的挑战，综合来自新兴数据流的证据为在决策背景下解决个体间变异问题提供了机遇。

环境研究

小鼠发育期暴露于浓缩环境颗粒与立即奖励偏好

最近的流行病学研究表明，不同类型的空气污染物与儿童和成人的认知能力、以及儿童注意力缺陷之间呈负性相关。神经炎症和氧化应激是空气污染物给大脑造成不良影响的两个公认的可能生物机制。Allen等[121(1):32 (2013)]研究了在出生后2周内单独暴露或在成年期再次暴露于浓缩的环境颗粒物质（CAPS）是否可能改变对延迟奖励的反应。延迟奖励是人类决策的重要组成部分。有研究提示，更加偏好于立即奖励是某些精神疾病、物质成瘾、肥胖和注意力缺陷的一个组成部分。作者采用哈佛大学浓缩环境粒子系统(HUCAPS)，将出生后（第4~7和10~13天）C57BL/6J小鼠暴露于超细颗粒物（空气动力学直径小于100 nm；CAPS）或过滤后的空气之中，伴有或无56~60天后的成年期暴露。在成年期，运用一个固定比率的等待-回报（FR等待）模式对延迟行为进行评估，在这个过程中，需要25个反应（FR25）来启动等待奖励行为，期间小鼠得到“免费”的蔗糖粒，但规则是发放这些“免费”糖粒的间隔时间不断地延长。结果显示，连同FR响应率增加，产后CAPS暴露的小鼠表现出恢复短延迟的FR复位增加，提示尽管增加了FR25响应成本，这种小鼠偏好仍更短地延迟。自发活动未观察到相关变化。作者总结认为，产后CAPS暴露导致对立即奖励的偏好增强，而立即奖励是某些中枢神经系统（CNS）疾病的危险因子。这种偏好的增加并不是多动症的结果。上述研究结果强调有必要进一步评估空气污染对CNS的影响，及其对促发CNS疾病和紊乱的潜在作用。

密歇根州米德兰市前氯酚工人二恶英同类物的消除率

对2,3,7,8-四氯二苯并-*p*-二恶英(TCDD)及其它二恶英的暴露重建和风险评估，有赖于对它们消除率的估算。除TCDD外，对二恶英同系物清除率的数据有限。Aylward等[121(1):39 (2013)]在前期研究人群反复采血的基础上，对选定的二恶英同系物采用简单的一阶一室模型来估算表观消除率。作者于2004~2005年间收集56名前氯酚工人的血液样本，并于2010年再次采集，用以分析二恶英同系物。他们分析了每个个体对每一种二恶英同系物的表观消除半衰期，并检测对消除率具有潜在影响的因素，以及估计的实时背景暴露对率估计的影响。结果显示，参加者的血液样品中，所有二恶英同系物的平均浓度在两次采样时间中均下降。预计体质量变化基础上的表观消除半衰期的中位数与以前的估计基本一致，范围从6.8年（1,2,3,7,8,9-六氯二苯-对-二恶英）到11.6年（五氯二苯-对-二恶英），TCDD毒性当量的复合半衰期为9.3年。在这一人群中，未检测以下任一因素，包括年龄、吸烟状态、体质指数或体质指数的变化、初始测定的浓度或氯痤疮诊断，与估计的消除率具有一致的相关性。实时背景暴露估计值可能使表观半衰期下降约10%。现有的TCDD浓度依赖性毒物代谢动力学模型对观察到的浓度消除率低估了<100 ppt。作者总结认为，从这个相对较大的序列抽样研究中得出的估计清除率能为有关二恶英化合物的职业和环境暴露及血清评价提供信息。

空气质量健康指数与哮喘发病率：一个基于人群的研究

已知空气污染暴露与呼吸系统疾病恶化相关。由加拿大开发的空气质量健康指数(AQHI)，是一种新型的健康风险衡量标准，用于报告空气质量和提供减少风险活动的建议。To等[121(1):46 (2013)]采用AQHI来评估空气质量对哮喘发病率的影响，校正了潜在的混杂因素。每日空气污染的监测数据来自于安大略省的14个区域监测站。每日因哮喘所致的住院、急诊科（ED）就诊、门诊就诊人数统计数字来自于省内150万哮喘患者的注册登记。作者采用Poisson回归评估健康服务率（RRs），作为衡量AQHI或个体污染物及健康服务利用之间的关联，以年龄、性别、季节、年份及居住地区进行校正。结果显示，根据具体的评估结果，同一天及随后2天的AQHI值与哮喘健康服务利用增加呈显著相关。AQHI值增加1个单位，同一天中与之相关的哮喘门诊就诊增加5.6%(RR = 1.056，95% CI：1.053，1.058)、住院率增加2.1%（RR = 1.021，95% CI：1.014，1.028），而随后2天的ED就诊率增加1.3% (RR = 1.013，95% CI：1.010，1.017)。作者总结认为，AQHI值与哮喘相关健康服务利用呈显著相关。及时的AQHI健康风险咨询以及综合降低风险的信息可以减少与空气污染相关的哮喘患者的发病率。

人类可能积极选择一种保护性砷单倍型基因

饮用水中的砷严重影响健康。生活在南美安第斯山脉的土著人饮用砷污染的水可能已有千百年历史。生活在阿根廷高地San Antonio de los Cobres (SAC)的居民普遍携带一种*AS3MT*单倍型基因（主要的砷代谢相关基因），由于能快速排出砷和尿单甲基代谢物成分较低，它与降低健康风险相关。Schlebusch等[121(1):53 (2013)]假设可能存在一种通过对保护性*AS3MT*变异的积极选择从而适应高砷生活条件，并比较了不同土著族群*AS3MT*单倍型的频率。作者评估的土著群体是：*a*) SAC和阿根廷北部Salta附近村庄的居民（n = 346）；*b*) 人类基因组多样性项目中三个美洲土著人群(HGDP，n = 25)，*c*) 5个秘鲁人群(n = 97人)。后两组人群的砷历史暴露可能较低。作者发现，SAC人群中保护性*AS3MT*单倍型频率（68.7%）显著高于HGDP（14.3%，p < 0.001, Fisher精确检验）和秘鲁人群(50.5%, p < 0.001) 。全基因组微卫星（n = 671）分析显示，SAC与秘鲁人群之间未检测出人群结构差异（人群差异指标F_{ST} = 0.006）， SAC与HGDP人群中存在低水平的结构差异(对于所有配对比较的人群F_{ST} < 0.055)。作者总结认为，由于人口分层似乎无法解释*AS3MT*单倍型频率的差异，他们的数据提出的可能性假设是，在几千年的时间里，对环境砷压力耐受性的自然选择可能增加了*AS3MT*的保护性变异频率。需要进一步的研究来验证这一假说。

切尔诺贝利清理工人遭受辐射和患慢性淋巴细胞性及其他白血病的风险

众所周知，急性高剂量电离辐射暴露增加患多种类型白血病的风险，但是与中长期暴露相关的风险以及辐射与慢性淋巴细胞白血病（CLL）之间的关联，尚不明确。Zablotska等[121(1):59 (2013)]评估了长期低剂量离子辐射暴露与CLL和非CLL的相对风险。作者采用巢式病例对照法对清理1986年切尔诺贝利核电站事故的110645名乌克兰工人队列进行了研究。一组血液学家/血液病理学家确诊了在1986~2006年间诊断的白血病病例。对照与病例按居住地和出生年份相匹配。作者通过现实分析剂量重建(RADRUE)的不确定性估计方法估计个体骨髓的辐射剂量。然后，他们采用条件Logistic回归模型评估每格雷(ERR/Gy)电离辐射剂量的白血病额外相对风险。作者发现，对于所有的白血病病例，存在显著的线性剂量反应[137例，ERR/Gy = 1.26 (95% CI：0.03，3.58)]。无论CLL和非CLL均未发现有意义的阳性剂量反应(分别为：ERR/Gy = 0.76和1.87)。在作者的初步分析中剔除了20例从化疗开始发现异常的ERR/Gy = −0.47 (95% CI：<−0.47，1.02)、直接访谈<2年的患者，余下的117例ERR/Gy为2.38 (95% CI：0.49，5.87)。对于CLL，ERR/Gy为 2.58 (95% CI：0.02，8.43)，非-CLL的ERR/Gy为 2.21 (95% CI: 0.05，7.61)。总体而言，16%的白血病病例（18%的CLL，15%的非-CLL）是由于辐射暴露所致。作者总结认为，切尔诺贝利后，清理工作中低剂量和低剂量率辐射暴露与白血病患病风险显著增加相关，这与对日本原子弹爆炸幸存者的估计值具有统计学一致性。在这些初步分析的基础上，作者得出CLL和非CLL均对辐射敏感的结论。

血压变化和空气污染微粒的化学成分

已知高血压与空气污染颗粒物（PM）相关，但是与PM化学成分的关联尚不明确。Wu等[121(1):66 (2013)]通过对一组39名大学生的460次反复访查，探讨血压与不同化学成分的细颗粒（$PM_{2.5}$）之间的关联。作者采用标准方法，测量了中国北京大学生校园搬迁前后的静息血压，这些学生的校园从郊区搬迁到市区，两个地区的空气污染程度不同。空气污染数据来自于靠近学生宿舍的中央监视器。作者使用混合效应模型来估计不同的$PM_{2.5}$成分与收缩压（SBP）、舒张压（DBP）和脉压的相关性。结果显示，$PM_{2.5}$中51.2 μg/m^{3}的四分位数间距增加，与次日SBP升高1.08-mmHg (95% CI：0.17，1.99)以及DBP升高0.96-mmHg (95% CI：0.31，1.61)相关。$PM_{2.5}$成分的一个亚组，包括含碳成分（有机碳和元素碳）、离子（氯化物和氟化物）和金属/金属元素（镍、锌、镁、铅和砷），与不同的血压变化具有很强的正相关，作者还观察到锰、铬和钼与SBP或DBP具有很强的负相关。作者总结认为，他们的研究结果

支持特定的$PM_{2.5}$成分与BP之间存在关联。这些发现对最大限度地保护公共健康利益的污染治理发展战略具有潜在的影响。

美国空气污染与死亡率的时间序列分析：二次抽样法

已往的论文中使用分层贝叶斯方法，估计时间序列分析中空气污染物对全国平均日死亡的影响。Moolgavkar等[121(1):73 (2013)]在来自≤108个美国大都市地区的时间序列数据基础上，得到标准污染物对全国死亡率共同影响的最大似然估计。作者运用bootstrap二次抽样方法，获得标准污染物对全国共同影响的最大似然估计和置信区间，以衡量每日死亡率增加的百分比与前一天24-hr平均污染浓度增加一个单位之间的关联，同时控制天气和时间趋势和影响。作者在单一以及多重污染分析中，考虑了5种污染物[PM_{10}、臭氧(O_3)、一氧化碳(CO)、二氧化氮(NO_2)和二氧化硫(SO_2)]，同时也考虑了可变的环境-浓度反应模型分析污染物的影响。作者用不同的自由度对时间趋势进行了有限的敏感性分析。结果显示，在单一污染物模型中，作者观察到日死亡与所有污染物显著相关。O_3系数对时间趋势的平滑度高度敏感。在这些气体中，SO_2和 NO_2与死亡率的相关性最强。O_3的可变环境浓度-反应曲线呈非线性，并存在约为30 ppb的阈值。作者总结认为，此研究分析得出的结果与那些采用贝叶斯方法所得研究结果之间的差异表明，估计污染物的量化影响取决于选择的统计方法，但是结果并不具有直接的可比性，因为它们是基于不同的数据。此外，估计O_3-死亡率系数取决于时间趋势平滑程度。

儿童期甲状腺放射性碘暴露与其后的不孕症

在内华达州试验场的地上和地下核武器爆炸（1951年至1992年），已经导致附近居民放射性碘暴露。尽管人们已经就环境放射性碘暴露对甲状腺疾病的长期影响进行过深入研究，但对儿童期放射性碘暴露对其成年后生育的影响知之甚少。Stone等[121(1):79 (2013)]研究了幼儿期甲状腺受到来自核试验放射性尘埃（主要是放射性碘的同位素）的辐射暴露与其自我报告的男性或女性不孕或不育发病率的关联。参加者为1965年山区放射性微尘队列研究中的成员，在放射性暴露时期他们是中小学生。作者在随后的两个研究阶段对他们进行复查，采集饮食情况和生育史，通过更新的剂量学模型计算甲状腺辐射暴露。作者运用具有稳健三明治估计量的多变量logistic回归来估计不孕不育的优势比，并校正潜在的混杂因素和（在单独的模型中）已为医学证实的甲状腺疾病史。结果显示，在1389名已知辐射剂量与生育史的参加者中，274名被列为不育，其中30名被列为无生育能力。儿童期甲状腺辐射的剂量可能与不育相关[中间和上三分位数 vs.第一三分位数的暴露校正优势比（AOR）分别为：1.17，95% CI: 0.82，1.67和1.35，95% CI: 0.96，1.90]。以甲状腺疾病调整后比值比下降(AOR = 1.08，95% CI：0.75，1.55和AOR = 1.29，95% CI：0.91，1.83，分别为中和上四分位)。儿童期辐射的剂量与不育无关联。作者总结认为，研究结果表明，源自核试验的儿童期放射碘暴露可能与成年后不孕不育相关。需要进一步研究来证实这一点。

金矿开采中汞蒸气暴露人群中编码潜在汞转运蛋白的基因多态性与尿汞浓度

元素汞(Hg^0)广泛应用于小规模金矿开采之中。在矿区工作或生活的人尿Hg (U-Hg)浓度高。编码潜在的Hg-转运蛋白的基因差异可能影响人体对Hg的摄取和清除。Engström等[121(1):85 (2013)]为了确定改变U-Hg的Hg-转运蛋白基因的单核苷酸多态性(SNP)，将来自印度尼西亚、菲律宾、坦桑尼亚和津巴布韦的1017名男性和女性分为对照组（无来自金矿开采的Hg暴露）或受到低度暴露（生活在采金矿区）或高度暴露（如金矿工人），通过冷蒸气原子吸收光谱法检测U-Hg，分析了8个Hg-转运蛋白基因的18个SNPs位点。结果显示，在所有人群中，*ABCC2/MRP2* rs1885301 A-等位基因携带者的U-Hg含量高于GG纯合子，尽管在大多数情况下，差异无统计学意义。在暴露度最高的亚组（津巴布韦的矿工）中*MRP2* SNPs 表现出与U-Hg特别强的相关性，而rs1885301 A-等位基因携带者U-Hg高于GG纯合子携带者[几何平均数（GM）：36.4 μg/g 肌酐 vs. 21.9；p = 0.027]，rs2273697 GG纯合子U-Hg高于A-等位基因携带者（GM：37.4 vs. 16.7; p = 0.001），rs717620 A-等位基因携带者U-Hg高于GG纯合子（GM: 83 vs. 28; p = 0.084）。在所有人群中，*SLC7A5/LAT1* rs33916661 GG基因型与较高的U-Hg相关（在合并了所有坦桑尼亚人后具有统计学显著性）。*SLC22A6/OAT1* (rs4149170) 和 *SLC22A8/OAT3* (rs4149182)的SNPs与U-Hg的相关性主要表现在坦桑尼亚研究组。作者总结认为，假定的汞转运蛋白基因SNPs可能会影响U-Hg浓度。

来自工业化养猪场的空气污染与周边居民的血压

工业化养猪场散发含臭气的化学物质，包括氨、硫化氢（H_2S）和挥发性有机化合物。以前的研究中已将恶臭和污染物浓度与自我报告的压力和情绪改变联系在一起。Wing等[121(1):92 (2013)] 对养猪场附近的空气污染、压力和血压进行了一个重复测量研究，让101名不吸烟的成年志愿者住在北卡罗来纳州东部工业猪场附近的16个社区中大约2周。这些志愿者每天两次在预先选定的时间坐在户外，每次10分钟。之后，他们在9分量表上报告猪臭味的水平，并用自动化脉冲式血压计测量两次血压。在同期，作者检测了每个社区附近中心位置环境中H_2S和 PM_{10}的水平。作者采用条件固定效应线性回归，来评估收缩和舒张血压（分别为：SBP和DBP）与污染物测

定值的相关性，并进行了时间校正。结果显示，PM_{10}与血压关联不大。在户外10分钟里报告的每单位猪臭味升高DBP [β (SE)] 0.23 (0.08) mmHg，同一时间内H_2S浓度每增加1-ppb，DBP升高0.12 (0.08) mmHg。每单位臭味升高SBP 0.10 (0.12) mmHg，同一时间内H_2S浓度每增加1-ppb，SBP升高0.29 (0.12) mmHg。报告中压力与BP具有很强的关联。经压力校正后，臭气-DBP的关联减弱，但H_2S-SBP关联的变化不大。作者总结认为，像噪声和其他重复性环境的压力一样，臭味气体可能引起急性血压升高，从而导致慢性高血压。

动物模型中重金属铅暴露、骨质疏松样表型及Wnt信号抑制

环境和工业污染源的铅（Pb）暴露仍然是一个被忽视的严重公共健康危害。因此，阐明铅对骨细胞功能的影响，对于认识它对低骨量性疾病的危害至关重要。Beier等[121(1):97 (2013)]检验了一个假设，即铅对骨量具有不利的影响。并且评估了铅影响骨信号转导通路的内在机制。作者使用一个低水平Pb暴露的啮齿类动物模型。暴露从怀孕前开始，持续超过18个月。作者采用双能量X-射线骨密度仪(DXA)、微型计算机体层摄影术、激光拉曼光谱以及组织学检查等测定Pb对骨质量的影响。作者通过矿物质沉积、脂滴形成、Western blot和RNA分析，评估Pb对骨骼和脂肪细胞形成的影响。结果显示，Pb暴露动物的骨量减少，更容易骨折。Pb减少成骨细胞数量从而抑制骨的形成。与此相伴，Pb暴露增加骨架中硬化蛋白的水平，并相应地减少骨髓基质前体细胞中β-连环蛋白(β-catenin)和Runx2水平。Pb还增加骨骼表达过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(*PPAR*-γ)。这些结果表明，骨髓间质分化转移，其中Pb促使脂肪细胞分化增强，并减少成骨细胞生成。作者观察了骨髓成分的主要差异，突出表现为脂肪细胞增加。作者总结认为，Pb对骨量和骨稳态的破坏主要是通过抑制Wnt/β-catenin途径，这可能为治疗Pb-引起的骨骼病变的新疗法提供分子基础。

共面多氯联苯损害瘦型C57BL/6小鼠葡萄糖稳态并削弱体重减轻对肥胖小鼠血糖稳态的有益作用

以往的研究表明，共面多氯联苯(PCBs)促进脂肪细胞促炎症基因表达。多氯联苯具有高度亲脂性并蓄积在脂肪组织中，而脂肪组织是2型糖尿病患者胰岛素抵抗的部位。Baker等[121(1):105 (2013)]探讨共面PCBs在体外和体内对脂肪细胞表达肿瘤坏死因子α(TNF-α)以及对瘦型和肥胖小鼠的血糖和胰岛素稳态的影响。作者给予一组雄性C57BL/6小鼠施以载体、PCB-77或 PCB-126并喂食低脂肪饮食（LF），然后定量检测小鼠的肝脏、肌肉和脂肪组织的葡萄糖及胰岛素耐量，以及TNF-α水平。另一组小鼠施以载体或PCB-77，并喂食高脂肪饮食(HF)共12周，然后将饮食从HF换为LF共4周以减轻体重。作者对这些小鼠的葡萄糖和胰岛素耐量以及脂肪组织中TNF-α的表达进行了量化。此外，作者应用体外和体内研究量化了PCB-77通过芳香烃受体（AhR）依赖效应对葡萄糖稳态参数的影响。结果显示，共面多氯联苯处理导致喂养LF饮食的小鼠持续葡萄糖和胰岛素耐量受损。在PCB-77处理的小鼠，脂肪组织表达TNF-α增加，肝脏或肌肉无改变。脂肪组织中PCB-77水平显著高于肝脏或血清中。AhR的拮抗作用消除了PCB-77的体外和体内影响。PCB-77对肥胖小鼠的葡萄糖稳态无影响，但当肥胖小鼠体重减轻后，则葡萄糖稳态受损。作者总结认为，共面PCBs损伤瘦型小鼠和减肥后肥胖小鼠的葡萄糖稳态。PCBs导致脂肪组织特异性TNF-α表达的升高可能导致糖稳态受损。

儿童健康

围青春期二恶英暴露与青春期启动相关性的遗传调节

流行病学和动物实验研究均证实二恶英暴露与青春期启动延迟具有相关性。然而目前尚不清楚基因多态性是否可以调节这一相关性。识别这种基因将有助于了解这一机制途径。这是首个评估二恶英遗传易感性的研究。Humblet等[121(1):111 (2013)]评估了常见的影响二恶英暴露分子反应或青春期启动的基因多态性是否影响围青春期血清二恶英浓度与男性青春期启动间的关联。在这项前瞻性俄罗斯青春期男童队列中（n = 392），作者从46个候选基因和两个基因间区筛选出337标记的单核苷酸多态性（SNPs）位点，评估基因与环境的相互作用。在男童8~9岁时测定血清中二恶英浓度。根据睾丸体积和生殖器的分期判定青春期启动。用统计学方法对多重检验进行了校正，对边际基因相关性使用或未使用了预先筛选。在考虑了多重检验后，作者发现糖皮质激素受体基因（*GR*/*NR3C1*）的两个标记SNPs和雌激素受体α(*ESR1*)的一个SNPs，这些基因显著（q < 0.2）调节围青春期血清二恶英浓度与男性青春期启动（通过生殖器分期来定义，而非睾丸体积）之间的关联。这些结果对是否将多重比较校正应用于所有基因-环境检验或仅用于那些边际基因关联性之中敏感。作者总结认为，糖皮质激素受体和雌激素受体-α基因中常见的基因多态性可能调节围青春期血清二恶英浓度与青春期启动之间的关联。需要进一步的研究来证实这些发现。

幼儿尿液样本中有机磷农药代谢物水平的变异性

点尿液样本中的二烷基磷酸盐（DAP）代谢产物常用于描述儿童的有机磷农药(OP)暴露。然而，暴露的可变性及OP农药的短生物半衰期可能导致测量出现非常大的变化，引起对暴露的错误分类。Bradman等[121(1):118 (2013)]为了研究1周内收集的儿童尿液样本中个体内和个体间DAP代谢产物的变异，收集了25名儿童（3~6岁）连续7天的点尿液样本，以及其中两天里24

小时的尿液。作者评估了尿DAP代谢物浓度的可重复性，并评估点尿样本作为每周DAP代谢物高平均浓度（最高20%）或升高平均浓度（最高40%）预测因子的敏感度和特异性。结果显示，根据代谢产物的分组，在2至8个因子中，儿童内的变异超过儿童间的变异。尽管在单一点尿液样本中总DAP浓度与同一日的24-hr尿样本浓度呈中度到高度相关($r \approx 0.6-0.8$；$p < 0.01$)，收集相隔1天的点样本浓度以及收集相隔3天的24-hr样本浓度呈弱相关($r \approx -0.21-0.38$)。单一点样本对全周平均总DAP排泄高（最高20%）和升高（40%）的预测仅有中等程度的敏感性（分别为：≈ 0.52 和 ≈ 0.67），但特异性相对较高（分别为≈ 0.88和≈ 0.78）。作者总结认为，研究中观察到儿童的DAP代谢物浓度具有高变异性，提示单日尿液样本仅仅描述了农药暴露的简单特征。敏感性分析提示，基于点样本的累计OP暴露分类容易导致2型分类错误。

子宫内二恶英及类二恶英化合物暴露与新生儿和婴儿的肛殖距

动物的肛殖距用于衡量胎儿的雄激素作用。啮齿类动物产前暴露于二恶英和类二恶英化合物，引起雄性后代的生殖变化和肛殖距减小。Vafeiadi等[121(11):125 (2013)]为了评估子宫内二恶英和类二恶英化合物暴露是否对新生儿和幼儿（年龄中位数为16个月，范围1~31个月）肛殖距产生不利影响，测量了巴塞罗那Crete和del Mar医院(HMAR)队列中“Rhea”母子队列研究参加者的肛殖距。他们测量119名新生男婴和239名男性幼童的肛门生殖器距离（AGD；肛门至阴茎上端）、肛门阴囊距离（ASD；肛门至阴囊），和阴茎的宽度(PW)；以及118名新生女婴和223名女性幼童的肛门阴蒂距（ACD；肛门至阴蒂）和肛门阴唇系带距离（AFD；肛门至阴唇系带）。作者收集产妇分娩时的血液样本，采用二恶英反应化学活化荧光素酶表达(DR CALUX®)生物检测，估计血浆中类二恶英的活性。结果显示，肛门与生殖器的距离存在性别差异，男性长于女性。血浆类二恶英活性与新生男婴的AGD呈负相关。校正混杂因素后，CALUX®-毒性当量/g脂质每增加10 pg，估计的AGD变化为-0.44 mm (95% CI：−0.80，−0.08)。在男性幼童中，作者观察到血浆类二恶英活性与AGD呈负向但较小的、无统计显著性的关联。在女性幼童中未发现相关性。作者总结认为，男婴可能对具有内分泌干扰作用的二恶英敏感。他们的研究结果与粮食及农业组织/世界卫生组织使用的设定人类二恶英摄入量建议的实验动物的证据一致。

从出生到45月龄血液中持久性有机污染物水平的毒理动力学模型

尽管有实验证据显示哺乳期持久性有机污染物（POPs）暴露会影响健康，流行病学的研究结果却并未得出结论。各个研究的不一致性可能反映出目前的方法无法估计特定敏感期儿童的血药浓度。Verner等[121(1):131 (2013)]开发了一个毒理动力学模型，在两个纵向出生队列研究中模拟儿童的血液POP水平，并用6、16和45月龄时测得的血药浓度对其进行验证。该模型包括产妇和孩子脂质间隔，二者通过胎盘扩散和哺乳连接起来，在个人生理参数、母乳喂养持续时间以及分娩时母体血液、脐带血或母乳中持久性有机污染物测量水平的基础上进行模拟。通过对模拟值与测得血药浓度的回归分析，对模型的有效性进行评估。结果显示，根据不同的模拟儿童血药浓度的队列、化合物和样品以及进行血药浓度测定时儿童的年龄，模拟的血药浓度可以解释10%到83%的血药浓度测量值。根据孕妇血或脐带血药浓度，通过模型估计血中POP浓度时，精度最高的是在6月龄。然而，对于大多数化合物而言，在第6与第45个月之间模型的精度损失并不大。作者总结认为，他们验证的毒理动力学模型可以用于估算处于儿童期早期到中期的幼童血液中POP水平。这种估算可用于流行病学研究之中，以评价在假设出生后的敏感期时暴露对健康的影响。

产妇孕期尿双酚A与产妇和新生儿甲状腺功能：CHAMACOS研究

双酚A（BPA）广泛用于制造聚碳酸酯塑料瓶、食品和饮料罐的内衬、热收据，以及牙科密封剂。动物和人类的研究提示，BPA可能破坏甲状腺功能。虽然甲状腺激素在人体生长和大脑发育中起着决定性的作用，但尚无研究探讨BPA暴露与孕妇或新生儿甲状腺功能之间的关系。Chevrier等[121(1):138 (2013)]为了评估是否孕期BPA暴露与孕妇和新生儿的甲状腺激素水平相关，测量了尿液样本中的双酚A浓度，这些样本来自于参加萨利纳斯母子健康评估中心（Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas，CHAMACOS）研究的476名孕妇，分别于孕期的前半期和后半期收集的尿液样本。作者还测量了这些妇女孕期的游离甲状腺素（T_4）、总T_4和促甲状腺激素（TSH）水平，以及新生儿TSH水平。结果显示，双酚A两次测量的平均值与母体甲状腺激素水平之间的关联无统计学意义。在双酚A的两个测量值中，只有在测定时间点上最接近TH测定的检测值，与总T_4减少显著相关（$\beta = -0.13$ μg/dL每 log2单位；95% CI：−0.25，0.00）。母体BPA平均浓度与男童TSH下降相关（−9.9% 每log2单位；95% CI：−15.9%,，−3.5%），但在女童中无相关性。在男童中，BPA与TH测定的相关性，在孕晚期检测BPA时相关性更强，但随着时间的推移，相关性减弱。作者总结认为，研究结果表明，孕期BPA暴露与孕妇总T_4降低以及男性新生儿TSH降低相关。这些发现对BPA对胎儿和新生儿发育影响有启示意义。

翻译：曹 阳