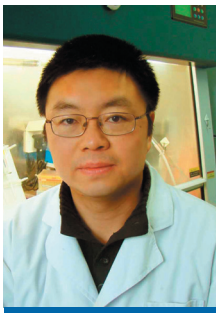
二恶英类持久性有机污染物与老年痴呆可能存在相关性

赵 斌，谢群慧
中国科学院生态环境研究中心


赵 斌

谢群慧

近年来，随着我国人口期望寿命的增加和生育率的下降，人口老龄化的趋势逐渐加快。预计2050年我国65岁以上的人口数目将占总人口的四分之一[1]。老年痴呆症(Alzheimer's disease)是一种神经退行性疾病，是由于神经细胞的渐进性和进行性缺失而引起的神经系统的功能障碍，它已成为排在肿瘤、心脏病及脑血管病之后引起老年人死亡的第四大病因。它不仅严重影响患者的生活质量甚至危及生命，给患者的家庭带来沉重的经济和精神负担，也给整个社会带来了极大的经济负担。以美国为例，根据2001年的文献报道，美国估计有400万人被诊断为老年痴呆，约占65岁以上人口的7%[2]；据估计美国每年与老年痴呆症相关的花费以及经济损失高达1000亿美元[3]。而近期陆续在我国各地开展的不同规模的流行病学相关调查的结果表明我国并非老年痴呆症的低发区，发病率已接近欧美国家的水平。且由于老年痴呆症发病及患病率随年龄增长呈现指数增加的趋势，随着社会老龄化的进程，估计我国每年有近百万痴呆新增病例，这无疑使我国社会及经济的发展和老年群众的保健工作面临十分严峻的考验。

目前公认与老年痴呆症发病相关的危险因素包括年龄和载脂蛋白E（ApoE）的基因多态性；另外还有一些生理、心理及社会因素也可能导致发病，包括性别、教育程度低、氧化应激、炎症反应等；一些疾病也可能和老年痴呆症相关，如高血压、糖尿病等；需要特别指出的是虽然目前的流行病学数据还不能为环境因素与老年痴呆症发病之间的相关性提供确凿的依据，但是环境因素与老年痴呆症发病之间的因果关系是不容忽视的[4]。这里所指的环境因素包括铝、汞等金属、有机磷农药以及电磁场暴露等等[4,5]。而除此以外有一类持久性有机污染物——二恶英类污染物与神经退行性疾病发病的关系也逐渐引起了注意。

二恶英类是典型的持久性有机污染物，主要来自于有机物的焚烧过程，是农药、化工生产过程中产生的副产物；也是《斯德哥尔摩公约》中规定的需要首先消除的对人类健康和生态环境特别有害的持久性有机污染物；其对生物体可以产生致癌、免疫毒性、肝毒性、皮肤毒性、内分泌干扰、生育障碍、神经毒性等多方面的健康威胁。由于这类污染物具有环境持久性和生物累积性的特征，其对人体所造成的健康威胁是长期性的。以神经系统为例，根据对高暴露人群的流行病学研究以及对模式动物的毒理学研究结果，人们发现二恶英类污染物可以对脑高级功能，如学习、记忆及认知功能造成长期的影响；并发现越战中“橙剂”（除草剂/二恶英）的暴露可能与暴露人群进入高危年龄后神经退行性疾病的发病有关[6,7]。

我国作为经济快速增长的发展中国家，目前正面临比工业发达国家更加复杂的环境问题。我国存在几乎所有《斯德哥尔摩公约》附件C列出的17类有可能产生二恶英类的工业来源。据初步估算，我国二恶英类的年排放量高达10 kg TEQ，在目前公开报告二恶英类排放量的国家中居首位[8]。但是，针对我国二恶英类暴露风险人群的毒性相关疾病的详细的流行病学研究还十分欠缺。由于以老年痴呆症为代表的神经退行性疾病严重影响老年人及其家庭的生活质量，建议针对这类疾病，在我国17种可能的二恶英类工业来源的职业暴露人群及周边居民中进行详尽的发病与环境暴露相关的流行病学研究，一方面可以为环境健康效应的监测提供数据，另一方面还可能为环境因素与老年痴呆症等神经退行性疾病发病的相关性研究提供流行病学依据。

在进行宏观的疾病流行特征与环境因素相关性的描述的同时，我们还需要从微观的角度对具体的发病机制加以阐述，为最终寻找有效的干预手段提供科学依据。尽管目前针对二恶英类与老年痴呆症发病相关性的研究非常有限，但是如果结合二恶英类污染物神经毒理学机制以及老年痴呆症病理及发病机制两方面的研究成果，我们或可找到一些新的结合点，以便为今后对发病机制的研究提供新的方向和思路。故此，我们将根据文献报道及我们课题组的一些新的研究成果，从不同角度探讨二恶英类环境暴露促成老年痴呆症等神经退行性疾病发病的可能的生物及分子基础。目前认为二恶英类的分子毒理机理主要是通过激活芳香烃受体（AhR）信号通路以及一系列下游的分子进程而产生的。因此，我们在此将着重分析与AhR相关的毒理及生物效应。

（1）二恶英类与衰老及机体代谢功能的关系：老年痴呆症发病率随年龄的增长而明显增加，此外代谢功能障碍如糖代谢紊乱和胰岛素抵抗常常与老年痴呆症等神经退行性疾病并存。2011年，Lin等对不同年龄大鼠的海马组织的代谢组学与二恶英暴露

的关系进行了研究，结果提示二恶英暴露所导致的代谢组学的改变与衰老相关[9]。然而，二恶英所致代谢紊乱与老年痴呆等年龄相关神经退行性疾病的发生和发展的关系还有待进一步的研究。

（2）二恶英类与血脑屏障的关系：维持血脑屏障的完整性和正常的脑-血外流转运功能十分重要，其关系到大脑正常功能的行使、脑内环境的稳态及对有害物质的有效清除。有研究显示，老年痴呆症的发病机制可能与血脑屏障的完整性遭到创伤或脑血管意外等因素的破坏或主动外流转运清除毒物的功能受损有关，如P糖蛋白的表达及功能异常等[10,11]。而无论是血脑屏障中的胶质细胞还是脑血管内皮细胞都有AhR的表达并可作为二恶英类的靶细胞[12,13]。因此，二恶英是否可能通过影响血脑屏障功能而促进老年痴呆的发病也将是一个值得注意的研究方向。

（3）二恶英类与神经细胞毒性的关系：通过氧化应激和影响细胞内钙离子的稳态而对神经元造成细胞毒性，进而导致神经元的丢失和神经功能的障碍是二恶英神经毒理研究和老年痴呆症致病机制研究都十分关注的一个方面，同时也可以结合起来用于环境因素与发病相关性的研究。

（4）二恶英类与神经传导的关系：胆碱能神经传导障碍是造成痴呆症病人记忆力及认知能力障碍的原因之一[14]。而我们课题组近期的研究发现，二恶英暴露可以对胆碱能神经传导中的重要功能酶——乙酰胆碱酯酶的活性产生抑制作用，并可能对胆碱能神经传导过程中其他重要的分子，如乙酰胆碱受体的表达产生直接的影响。这一发现提示，二恶英暴露可能加剧衰老所引发的脑内胆碱能神经功能的退化。

综上所述，在初步的流行病学及微观领域机制研究的基础上，我们提出二恶英类污染物可能与老年痴呆症有关。这一理念提示在关注二恶英类污染物对神经系统发育影响的同时，也应关注其在神经系统衰老过程的作用。

作者简介：赵斌，研究员、博士生导师；谢群慧，副研究员。环境化学与生态毒理学国家重点实验室，中国科学院生态环境研究中心。E-mail: binzhao@rcees.ac.cn 电话: 010-62842865

赵斌教授所带领的分子环境毒理学研究组主要致力于从分子、细胞、生物个体以及生态群体等各个水平深入研究环境污染物的毒理学以及健康效应。研究组目前承担的主要科研项目包括中科院重要方向项目、国家自然科学基金委面上项目、环保公益性行业科研专项项目、国家973课题等。

参考文献

1. 仇成轩, 施侣元. 进一步重视我国老年痴呆流行病学研究. 中华流行病学杂志. 2005, 12: 931−933.
2. McCullagh CD, Craig D, McIlroy SP, Passmore AP. Risk factors for dementia. Adv Psychiatric Treatm. 2001, 7:24−31.
3. Meek PD, McKeithan K, Schumock GT. Economic considerations in Alzheimer's disease. Pharmacotherapy. 1998, 18(2):68−73.
4. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. Environ Health Perspect. 2005, 113(9):1250−1256.
5. 解恒革, 王鲁宁. 电磁场暴露与老年痴呆的流行病学研究进展. 中华流行病学杂志. 2003, 11:108−110.
6. Michalek JE, Akhtar FZ, Arezzo JC, Garabrant DH, Albers JW. Serum dioxin and peripheral neuropathy in veterans of Operation Ranch Hand. Neurotoxicology. 2001, 22:479−490.
7. Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Hsu MML. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. Int Arch Occup Environ Health. 2004, 77:153−158.
8. 郑明辉, 孙阳昭, 刘文彬. 中国二恶英类持久性有机污染物排放清单研究. 北京: 中国环境科学出版社. 2008.
9. Lin S, Yang Z, Zhang X, Bian Z, Cai Z. Hippocampal metabolomics reveals 2,3,7,8-tet rachlorodibenzo-*P*-dioxin toxicity associated with ageing in Sprague-Dawley rats. Talanta. 2011, 85(2):1007−1012.
10. Rosenberg GA. Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2012, 32(7):1139−1151.
11. Bartels AL. Blood-brain barrier *P*-glycoprotein function in neurodegenerative disease. Curr Pharm Des. 2011, 17(26):2771−2777.
12. Filbrandt CR, Wu Z, Zlokovic B, Opanashuk L, Gasiewicz TA. Presence and functional activity of the aryl hydrocarbon receptor in isolated murine cerebral vascular endothelial cells and astrocytes. Neurotoxicology. 2004, 25(4):605−616.
13. Chang CC, Lee PS, Chou Y, Hwang LL, Juan SH. Mediating effects of aryl-hydrocarbon receptor and RhoA in altering brain vascular integrity: the therapeutic potential of statins. Am J Pathol. 2012, 181(1):211−221.
14. Woolf NJ, Butcher LL. Cholinergic systems mediate action from movement to higher con sciousness. Behav Brain Res. 2011, 221(2):488−498.

《环境与健康展望》英文版最新影响因子

据Thomson Reuters最新公布的数据，*Environmental Health Perspectives*（《环境与健康展望》英文版）的影响因子从6.09上升到7.036。在全球157个环境职业健康杂志中名列第二，在205个环境科学杂志中排名第三。

衷心感谢广大读者长期以来给予我们的关爱和支持！

请登录我们的英文网页：

请登录

http://ehp.niehs.nih.gov