

2013年3月

## 环境述评

### 双酚A和其他无处不在的有机环境化学品的潜在外部污染：生物监测分析中难以对付的实验室挑战

进行生物监测研究是为了评估环境化学品的内部剂量（例如身体负荷）。然而，由于环境中某些化学品如双酚A (BPA) 无处不在，在处理和采集的生物样本进行生物监测评估的过程中，此类化学品的报告浓度可能会受到外部污染影响。在配备有最先进的分析仪器的生物监测实验室中，Ye等[121(3):283 (2013)]检测了生物样本分析过程中，目标分析物的受污染情况。作者提出了若干案例研究，这些研究定量测定了人的尿液、乳汁和血清中双酚A及其他有机化学品（例如：二苯甲酮-3、三氯生、对羟基苯甲酸酯）的浓度，以期当环境中普遍存在拟测定的目标生物标志物污染时，识别潜在的污染源。作者总结认为：在生物监测分析过程中，目标分析物污染可能来自于溶剂和试剂、所使用的实验装置、实验室环境和（甚至是）分析员。对于有效的生物监测数据，即使是通过高品质的分析方法和良好的实验室操作规范所获得的数据，在分析生物标本的过程中，也必须遵循以下操作规范，以识别和跟踪目标分析物中的非预期污染。严格的质量控制措施包括：采用实验室空白对照；重复分析；工程控制（例如，洁净室、生物安全柜）；以及在研究样品的预期浓度范围内、基于同类基质的质量控制材料。

## 环境综述

### 在风险评估背景下评价来自CDC国家暴露报告的生物监测数据：化学品的全面展望

来自人体环境化学品暴露国家报告[NER；疾病预防和控制中心（2012年）]中的生物监测数据提供了超过400种在人体血液和尿液中存在的化学品及其浓度信息。如今，生物监测当量（BEs）和其他基于风险评估的估计值，使得人们能够在公共卫生风险方面对这些生物监测数据进行解读。Aylward等[121(3):287 (2013)]对NER中测定的生物标志物浓度与BEs和类似的风险评估值进行比较，以期NER中约130种分析物的测量水平提供一个全面的化学品风险评估视角。作者确定了现有的基于风险评估的生物标志物筛选值，包括BEs和人类生物监测-I（HBM-I）值（来自德国人类生物监测委员会）。作者将来自NER的人群生物标志物浓度的几何平均值和第95百分位数与现有的筛选值进行比较，以得出特定化学品危害商数（HQs）或癌症风险估计值。NER中大多数分析物的HQ值 $< 1$ ；然而，部份分析物（包括丙烯酰胺、二恶英类化学物、苯、二甲苯、几种金属、邻苯二甲酸二（2-乙基己）酯，和一些传统的有机氯农药）的HQ值接近或超过1，或几何平均数或第95百分位的癌症风险 $> 1 \times 10^{-4}$ ，提示暴露水平可能超过了公布的人类健康基准。作者总结认为，这种分析方法首次为在多种环境化学品风险评估的背景下，检验这些化学品的人群生物监测数据提供了一种手段。这些比较的结果可用于聚焦更详细的化学品特异性检测数据，并告知化学品风险管理和研究重点。

### 慢性砷暴露对健康的广泛影响：最新全球公共健康问题

人们对砷暴露的关注并不局限于有毒废弃物的处置场所和大规模中毒事件。慢

性暴露仍然是一个重大的全球公共卫生问题，影响了数以百万计的人。Naujokas等[121(3):295 (2013)]回顾了近年来有关全球关注的砷暴露和公共健康资讯，以提高对当前砷暴露范围与健康结局以及对于减少暴露的重要性的认识，特别在孕期和生命早期。作者综合了大量目前有关砷暴露与健康结局的相关研究，重点为最近发表的文献。结果显示，通过饮用水途径的高度砷暴露地区，涵盖了从孟加拉国、智利和台湾直到美国。美国环境保护署制定饮用水中最高污染物水平（MCL）是 $10 \mu\text{g/L}$ ；然而，在美国的井水中，人们已发现污染物浓度 $> 3000 \mu\text{g/L}$ 。此外，通过饮食的暴露日益受到关注。人们已经认识到，砷对健康的影响范围广泛，基本上涉及身体所有的系统。已知砷是一种致癌物质，与皮肤、肺、膀胱、肾脏和肝脏的癌症发生相关。对皮肤、发育、神经系统、呼吸系统、心血管系统、免疫和内分泌的影响也很明显。最突出的是，生命早期砷暴露可能与成年期几种类型的癌症和其他疾病的患病风险增加相关。作者总结认为，这些数据要求人们在比以前认为的更广的范围内提高对砷相关疾病的认识。鉴于发育过程中砷暴露的潜在终身影响，为了减少暴露，特别是对于孕妇和儿童，首要进行的工作是检测食品和饮用水中的砷，包括个体私营井。

### 三氯乙烯对人体的健康影响：主要研究结果和科学问题

在综合风险信息系统（IRIS）支持下，2011年9月美国环境保护署（EPA）完成了一项对三氯乙烯（TCE）毒理学的审查，这是一个跨越了20年的努力结果。在这项评估中，Chiu等[121(3):303 (2013)]综合了成千上万的流行病学、动物实验和机制学研究，并归纳其特点；通过TCE毒代动力学模型、流行病学研究的meta分析以及对机

制数据的分析, 总结出几个主要的科学问题。毒代动力学模型有助于人们总结TCE的复杂代谢过程和多种代谢产物毒理学作用的特点。流行病学数据的meta分析强烈支持TCE引起人类肾癌这一结论, 并且, TCE也可能导致肝癌和非霍奇金淋巴瘤。作者对机制的分析支持致突变作用在TCE诱导的肾癌发生中起着关键作用。来自人类和动物实验研究的最新证据指出, TCE暴露参与自身免疫性疾病和过敏性疾病的发生。由于来自流行病学和啮齿类动物的研究结果不同, 有关TCE的发育心脏毒性存在实质性的争论, 最近禽流感体和体外机制研究为这一问题提供了生物合理性。作者总结认为: 所有途径的TCE暴露对人体都具有致癌性, 并且其非致癌性毒对人类健康也构成潜在的危害, 影响中枢神经系统、肾脏、肝脏、免疫系统、男性生殖系统和发育中的胚胎和胎儿。

## 环境研究

### 监测臭氧暴露的气道上皮细胞内氧化还原变化

人们认为, 许多生物外源性化合物的毒性涉及细胞的氧化损伤。对外源性诱导的氧化应激事件的机制进行直接评估比较困难。开发设计用于监测细胞内氧化还原变化的基因编码探针, 代表了一种方法学的进步, 在毒理学研究中具有潜在的应用前景。Gibbs-Flournoy等[121(3):312 (2013)]测试了在毒理学研究中, 以氧化还原敏感性绿色荧光蛋白(roGFP)为基础的氧化还原传感器的效用, 来实时监测外源性化学物质诱导的细胞内氧化还原变化。roGFP2是谷胱甘肽氧化还原潜力( $E_{GSH}$ )的报告者, 用来监测暴露于0.15~1.0 ppm臭氧( $O_3$ )中培养的人气道上皮细胞(BEAS-2B细胞)内的 $E_{GSH}$ 。作者采用一个定制的 $O_3$ 暴露系

统耦合激光共聚焦显微镜对细胞进行实时成像。结果显示:  $O_3$ 暴露诱导胞浆内 $E_{GSH}$ 呈剂量和时间依赖性增加。另外的实验证实, roGFP2没有被直接氧化, 但与谷胱甘肽氧化还原耦连形成适当的平衡: 抑制内源性谷氧还蛋白1(Grx1)对于roGFP2对 $O_3$ 反应的干扰, 并且Grx1-roGFP2融合蛋白对 $O_3$ 暴露的反应更为迅速。亚硒酸钠诱导GPx(谷胱甘肽过氧化物酶)表达上调, 增强roGFP2对 $O_3$ 的反应, 提示(氢)过氧化物是连接 $O_3$ 暴露与谷胱甘肽氧化的中间体。作者总结认为,  $O_3$ 暴露引起气道上皮细胞胞浆内 $E_{GSH}$ 显著增加, 表明了谷胱甘肽氧化还原稳态的氧化剂依赖性损伤。这些研究表明, 使用基因编码的氧化还原报告者, 对细胞暴露于具有强氧化性的外源性化学物质时, 做出可靠的评估具有实用性。

### 一个受污染社区的全氟辛酸暴露与癌症结局: 一项地缘分析

职业死亡率研究和动物毒理学研究已证实, 全氟辛酸(PFOA)与癌症相关。Vieira等[121(3):318 (2013)]研究了在西弗吉尼亚州(WV)Parkersburg市, 居住在杜邦公司特富龙生产厂附近的居民PFOA暴露与癌症之间的关系。作者分析了俄亥俄州(OH)的5个县市和西弗吉尼亚州的8个县市中, 1996年到2005年间诊断的18例癌症新发病例。在动物或人类的研究中, 已知肾脏、胰腺、睾丸癌和肝癌与PFOA相关联。为了分析每例癌症的结局, 作者在研究的数据集中控制了除外上述癌症的所有其他癌症类型。作者采用logistic回归模型, 计算个人水平的数据调整后优势比(AORs)和可信区间(CIs)。作者对OH和WV的数据进行联合分析, 感兴趣的PFOA暴露源是居民的用水区域。在OH, 作者将地理编码地址与PFOA暴露模型进行整合, 以观察癌症的几率与估算的PFOA血清分组之间的关系。作

者最终的数据集包括7869个OH病例和17238个WV病例。结果显示, 与无暴露组相比, 肾癌与非常高和高血清暴露组之间存在正相关[分别为AOR = 2.0 (95% CI: 1.0, 3.9)  $n = 9$  和 2.0 (95% CI: 1.3, 3.2)  $n = 22$ ], 与其他血清水平暴露组之间无相关性。最大的AOR是睾丸癌, 在非常高暴露组为2.8 (95% CI: 0.8, 9.2)  $n = 6$ 。但是, 在较低暴露组呈负相关。由于病例数少, 所有的估计并不精确。作者总结认为, 该研究结果提示较高PFOA血清水平可能与睾丸、肾脏、前列腺和卵巢的癌症以及非霍奇金淋巴瘤相关。这项研究的优势包括对州内居民中几乎全部病例都进行了确认, 并对来自6个受污染水源的血清PFOA水平预测值进行了良好特征对比。

### 城市空气污染长期暴露与死亡率: 罗马超过一百万成年人的一项队列研究

为数不多的欧洲研究已经探讨了长期细颗粒物( $\leq 2.5 \mu m$ ;  $PM_{2.5}$ )和二氧化氮( $NO_2$ )暴露对死亡率的影响。Cesaroni等[121(3):324 (2013)]探讨 $NO_2$ 、 $PM_{2.5}$ 暴露和交通流量指标与特定原因死亡率的关联, 以评价浓度-响应关系的模式。作者分析了以人群为基础的队列研究, 这项研究在2001年意大利人口普查时入组, 随访9年。研究基线是参加者在罗马至少生活5年、 $\geq 30$ 岁, 共1,265,058名。住宅暴露包括年度 $NO_2$ (来自土地利用回归模型)和年度 $PM_{2.5}$ (来自Eulerian分散模型), 以及距流量 $> 10,000$ 辆机动车/日的道路距离和交通强度。作者采用Cox回归模型来估计上述因素与原因特异性死亡率的关联, 以每个个体的特点(性别、年龄、出生地、居住史、婚姻状况、教育、职业)和地区(社会经济状况、集群)进行调整。结果显示, 长期 $NO_2$ 和 $PM_{2.5}$ 暴露与非意外死亡率增加相关[风险比(HR) = 1.03 (95% CI: 1.02, 1.03) 每 $10^{-6} \mu g/m^3 NO_2$ ; HR = 1.04 (95% CI:

1.03, 1.05) 每 $10^{-6}$   $\mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{2.5}$ ]。作者发现与缺血性心脏病 (IHD) 的关联性最强[HR = 1.10 (95% CI: 1.06, 1.13) 每 $10^{-6}$   $\mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{2.5}$ ]，其次是心血管疾病和肺癌。NO<sub>2</sub>与IHD之间唯一的关联显示某些偏离线性。在一个双向污染模型，估计NO<sub>2</sub>对死亡率的影响独立于PM<sub>2.5</sub>。作者总结认为：这个大型研究强烈支持NO<sub>2</sub>和PM<sub>2.5</sub>长期暴露会对死亡率产生影响，尤其心血管疾病所致的死亡。这些结果与未来欧洲有关空气质量的政策相关。

#### 系统生物学与出生缺陷预防：阻断糖皮质激素受体防止砷诱导的出生缺陷

人们对环境中的金属与出生缺陷相关联的生物学机制知之甚少。以系统生物学为基础的方法可能有助于人们确定介导金属诱导出生缺陷的主要途径以及潜在防治靶点。Ahir等[121(3):332 (2013)]首先采用新的计算方法，确定金属与出生缺陷相关联的优先生物学途径。第二，在实验室环境中，作者试图确定是否抑制所确定的途径能够预防发育缺陷。7种环境金属被选定列入计算分析：砷、镉、铬、铅、汞、镍、硒。作者使用硅片矩阵来预测与金属暴露和发育缺陷相关的基因和通路。他们确定了最重要通路，并采用卵内整鸡胚培养法进行检验；采用体外中脑微团培养实验进一步评估介导金属诱导的毒性作用的途径。作者经过计算预测，发现糖皮质激素受体途径是介导多种金属诱导出生缺陷的一个关键环节。在鸡胚模型中，阻断糖皮质激素受体信号通路防止了无机砷 (iAs) 诱导的结构畸形。此外，在体外实验中，抑制糖皮质激素受体显示出对iAs- 和镉诱导的神经发育毒性具有部分至完全性保护作用。作者总结认为，上述研究结果表明，通过计算有目标性地进行生物学通路识别，为预防出生缺陷研究提供了一种重要的新方法。

#### 甲醛和表观遗传改变：非人灵长类动物鼻腔上皮细胞中微RNA的变化

甲醛是一种室内和室外环境中存在的空气污染物。由于甲醛广泛存在，因此，人们有必要了解它的毒性作用机制和致癌机制。微RNA (miRNAs) 可以影响环境暴露导致的疾病，但是，miRNAs与甲醛之间的关系尚未得到充分研究。Rager等[121(3):339 (2013)]先前的研究表明，体外人类肺细胞甲醛暴露导致miRNA表达谱中断。作者采用体内模型，旨在验证一个假设：即甲醛吸入暴露显著改变非人灵长类动物鼻腔上皮细胞内miRNA的表达谱。作者令食蟹短尾猿吸入浓度约0、2或6 ppm的甲醛 (6 hr/天，连续2天) 进行暴露。从鼻腔样本中抽提小分子RNAs，并评估全基因组miRNAs的表达水平。他们通过计算，预测被甲醛改变的miRNAs转录靶目标，采用实时逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 在系统水平进行分析与评估。表达分析显示：当甲醛浓度分别为2和6 ppm时，3和13 miRNAs的表达失调。作者在系统水平预测并分析miRNA的转录靶点，表现为miR-125b的表达显著增加、miR-142-3p表达下降。作者发现富含miR-125b的靶基因参与细胞凋亡的信号。他们通过RT-PCR检测凋亡相关靶基因的功能后，发现在甲醛暴露样本中，所有靶基因的表达均下降。作者总结认为，甲醛暴露显著破坏鼻腔上皮细胞内的miRNA表达谱，这些改变可能影响细胞凋亡信号。

#### 尿中砷代谢物的遗传和初步全基因组连锁分析

在相关性研究中，已知砷 (III) 甲基转移酶 (*AS3MT*) 与尿中砷代谢产物相关。其他基因也可能在砷的代谢和排泄中发挥作用。Tellez-Plaza等[121(3):345 (2013)]评估了Strong Heart Study (SHS) 研究中，美国印第安

成人尿砷代谢产物的遗传决定因素。SHS研究有2907名参加者，队列中至少包含一位亲属。作者通过测量尿砷，评估了尿砷代谢产物的遗传可能性[无机砷百分比 (%iAs)，单甲基砷酸盐百分比 (%MMA)，和二甲基砷酸盐百分比(%DMA)]。他们对于一个共487人的亚组进行初步的连锁分析，这个亚组具有约400个短串联重复序列标记的基因型，用普通家系方差分析方法进行数量性状位点(QTL) 定位。结果显示，%iAs、%MMA和%DMA的中位数 (四分位数) 分别为7.7% (5.4%~10.7%)、13.6% (10.5%~17.1%)和78.4% (72.5%~83.1%)。%iAs、%MMA和%DMA估计遗传力分别为53%、50%和59%。经过性别、年龄、吸烟、体质指数、饮酒、地区和总尿砷浓度调整后，LOD (以10为底机率的对数) 评分显示遗传连锁的提示性证据，QTL影响染色体5 (%iAs的LOD = 2.03%)、9 (%iAs的LOD = 2.05、%MMA为2.10 %MMA) 和11 (%iAs的LOD = 1.94) 上的尿砷代谢产物。10号染色体上*AS3MT*在2 Mb之内的%DMA峰值的LOD 等于1.80。作者总结认为，这个在美洲印第安人社区进行的以人群为基础的家庭研究，支持基因参与尿中砷代谢物分布的变化，并可能涉及除*AS3MT*以外的其他基因。

#### 双酚S扰乱大鼠垂体细胞系雌激素诱导的非基因组信号：对细胞功能影响

已知双酚A (BPA) 是一种内分泌干扰物，通过膜结合雌激素受体 (mER $\alpha$ 、mER $\beta$  和GPER/GPR30) 不完全性模仿生理性雌激素的作用，从而启动非基因组信号。双酚S (BPS) 是一种在塑料类消费性产品和热敏纸中BPA的替代品。为了探讨BPS非基因组作用活性的特点，Vahl和Watson[121(3):352 (2013)] 研究BPS单独以及与生理性生理雌激素雌二醇 (E<sub>2</sub>) 共同对GH<sub>3</sub>/B<sub>6</sub>/F<sub>10</sub>大鼠垂体细胞信号通路的激动作

用。作者研究了细胞外信号调节激酶(ERK)和c-Jun-N-末端激酶(JNK)特异性磷酸化,探讨它们对3种功能反应的相互关系:增殖、凋亡激活和催乳素(PRL)释放。作者通过固定后细胞免疫检测ERK和JNK磷酸化,采用选择性抑制剂确定启动信号的主要mER,结晶紫测定估计细胞数,荧光半胱氨酸蛋白酶底物裂解测定半胱氨酸蛋白酶的活性,以及采用放射免疫法测定PRL的释放。结果显示,BPS在2.5分钟内,以一种非单一剂量依赖性方式( $10^{-15} \sim 10^{-7}$  M)磷酸化激活ERK。当与浓度为 $10^{-9}$  M  $E_2$ 联合作用时,生理性雌激素的ERK反应减弱。BPS不能激活JNK,但它能大大地增强 $E_2$ 诱导的JNK活性。BPS在低浓度诱导细胞增殖(毫微微摩尔至纳摩尔),类似于 $E_2$ 的作用。两种雌激素联合作用则细胞数减少(低于用载体的对照组),并且激活半胱氨酸蛋白酶。相对于半胱天冬酶9,较早激活半胱天冬酶8显示BPS通过外源性途径启动细胞凋亡,与通过细胞膜受体激活的作用一致。BPS还抑制 $E_2$ -诱导的PRL快速释放( $\leq 1$ 分钟)。作者总结认为:BPS一度被认为是BPA的一种安全替代物,然而研究结果显示BPS扰乱细胞膜启动的 $E_2$ 诱导的细胞信号转导,从而改变细胞增殖、细胞死亡和PRL释放。

### 致肥胖三丁基锡产前暴露诱导小鼠跨代遗传增加的脂肪体积、干细胞重新编程与肝细胞脂肪变性

Chamorro-García等[121(3):359 (2013)]先前的研究显示,三丁基锡(TBT)暴露通过RXR/PPAR  $\gamma$ 调节脂肪细胞分化的关键步骤,并且产前TBT暴露通过表观遗传学印迹存入MSC间充质,诱导多功能间充质干细胞(MSCs)转化成为脂肪细胞。在本研究中,作者探讨产前TBT暴露是否影响F2和F3代的遗传。作者通过饮水,将

C57BL/6J雌性小鼠(F0)在整个孕期中,暴露于DMSO载体、具有致肥胖作用的药物罗格列酮(ROSI),或TBT(5.42、54.2或542 nM)。饲养F1子代生产F2,饲养F2小鼠生产F3。F1动物在子宫内受到暴露,F2小鼠作为F1的生殖细胞受到潜在的暴露,但F3动物从未受到化学品暴露。作者分析了这些暴露对三代小鼠脂肪蓄积重量、脂肪细胞数量、脂肪细胞大小、MSC编程、肝脏脂质积聚和肝脏基因表达的影响。结果显示,在所有的三代小鼠中,产前TBT暴露增加的主要是白色脂肪组织(WAT)蓄积的重量、脂肪细胞体积和脂肪细胞数量,并使得MSCs重新编程、由成骨细胞系转向脂肪细胞系。产前TBT暴露导致所有三代小鼠的肝脏脂质蓄积,并上调肝脏表达参与脂肪储存/运输、脂肪生成和脂肪分解的基因。作者总结认为,产前TBT暴露对脂肪蓄积产生跨代影响,诱导出现一种类似非酒精性脂肪肝病的表型,至少影响至F3代。这些结果表明,生命早期致肥胖原的暴露可产生持久的影响。

## 儿童健康

### 母亲空气污染微粒暴露与足月出生体重:效应与异质性的多国评估

越来越多的证据显示,母亲空气污染暴露与对胎儿生长产生不利影响之间存在关联;但是,现有的文献并不一致。Dadvand等[121(3):367 (2013)]研究了来自9个国家14个中心的数据,旨在量化母亲空气污染微粒暴露与足月出生体重和低出生体重(LBW)之间的关联;探讨在这种关联中,观测地点特征和暴露评估方法对中心之间异质性的影响。空气污染与妊娠结局的国际合作中心(ICAPPO)采用一种共同的分析方案,对PM<sub>10</sub>和PM<sub>2.5</sub>(颗粒物 $\leq 10$ 和 $2.5 \mu\text{m}$ )与足月LBW和连续出生体重的

关联进行影响评估。作者采用meta分析,将各个中心(~300万例出生)的影响评估结合起来,并采用meta回归分析在报告的影响评估中,中心特征和暴露评估方法对中心之间异质性的影响。结果显示,在随机效应meta分析中,调整母亲的社会经济地位后,在整个妊娠期间污染物暴露中,足月LBW与PM<sub>10</sub>和PM<sub>2.5</sub>增加一个 $10\text{-}\mu\text{g}/\text{m}^3$ 呈正相关[分别为:比值比(OR)=1.03;95%CI:1.01,1.05;和OR=1.10;95%CI:1.03,1.18]。在充分调整随机效应的meta分析中,作为一个连续性的结果,PM<sub>10</sub>暴露增加一个 $10\text{-}\mu\text{g}/\text{m}^3$ 也与足月出生体重呈负相关(-8.9g;95%CI:-13.2,-4.6g)。Meta回归分析显示,具有较高平均PM<sub>2.5</sub>水平和PM<sub>2.5</sub>:PM<sub>10</sub>比率为中心,以及采用时间暴露评估(与时空相比)的中心,倾向于报告更强的关联。作者总结认为:在研究人群中,母亲颗粒物污染暴露与足月LBW相关联。他们发现,三个地点特征和暴露评估方法学方面的不同,导致各个中心在报告关联性时出现差异。

### 孕期膳食摄入丙烯酰胺与胎儿生长——挪威母子队列研究结果(MoBa)

已知丙烯酰胺具有动物发育和生殖毒性,并且职业暴露对人类具有神经毒性作用。由于丙烯酰胺广泛存在于食物中,并且可以通过人类胎盘,关于膳食丙烯酰胺暴露对发育的潜在影响引起人们的关注。Duarte-Salles等[121(3):374 (2013)]评估了产前饮食中丙烯酰胺暴露与小于胎龄儿(SGA)和出生体重的关联。这项研究包括了挪威母子队列研究(MoBa)中的50,651名妇女。在一个样本量为 $n=79$ 的亚组中,基于食物频率问卷(FFQ)的摄入量估计,作者对丙烯酰胺暴露进行评估,并与血红蛋白(Hb)加合物测量值(反映丙烯酰胺暴露)进行比较。婴儿出生体重与孕周数据来自挪威医学出生登记。作者应用多变量回归分

析估计产前丙烯酰胺暴露与出生结局之间关联。结果显示, 孕期丙烯酰胺摄入与胎儿的生长发育呈负相关。丙烯酰胺摄入量在最高四分位数的女性与在最低四分位数的女性相比, 对于SGA多变量调整的比值比 (OR) 为 1.11 (95% CI: 1.02, 1.21), 出生体重系数为 -25.7 g (95% CI: -35.9, -15.4)。剔除孕期吸烟的母亲后, 仍得到相似的结果。母亲丙烯酰胺和环氧丙酰胺-Hb加合物水平与估计饮食中丙烯酰胺摄入量相关 (Spearman 相关系数分别为: 0.24, 95% CI: 0.02, 0.44; 和 0.48, 95% CI: 0.29, 0.63)。作者总结认为: 孕期减少丙烯酰胺膳食摄入可能会改善胎儿的生长发育。

#### 加利福尼亚州洛杉矶县空气污染与自闭症

自闭症 (AD) 是一种严重的发育问题, 在过去20年中它的患病率急剧升高。但是, 以人群为基础的高质量研究在解决自闭症的发病原因方面作用有限。Becerra 等[121(3):380 (2013)]采用来自空气监测站数据, 研究了孕期交通相关的空气污染暴露对自闭症形成的影响, 通过土地利用回归 (LUR) 模型来估算暴露情况。作者研究的儿童出生在加利福尼亚州洛杉矶。这些儿童在3~5岁时 (于1998~2009年期间) 被诊断为原发性AD, 并得到加州发展服务部的确诊, 作者将他们与1995~2006年加州出生证明联系起来。作者对7603名自闭症儿童的每一例设10名对照者, 以性别、出生年份、最低胎龄相匹配, 在地图上标识出生地址, 并与最近的空气监测站和LUR模型联系起来。作者使用条件logistic回归, 以孕妇和围产儿特点 (包括SES指标) 进行调整。结果显示, 当两种污染物相互调整后, 臭氧和 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 颗粒物每增加一个四分位数间距 (IQR), 作者估计自闭症的患病率相对增加12%~15% [分别为: 臭氧每增加11.54-ppb, 比值比 (OR) = 1.12,

95% CI: 1.06, 1.19; 和 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 颗粒物每增加4.68- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , OR = 1.15, 95% CI: 1.06, 1.24)。此外, 作者估计基于 LUR 的一氧化氮和二氧化氮暴露估计值每增加一个IQR, 患病优势相对增加3%~9%。那些母亲受教育的程度低于高中的儿童, 基于 LUR 的关联最强。作者总结认为: 从环境污染监测和LUR模型得出的测量值和暴露估计提示, 自闭症与产前空气污染暴露存在关联, 主要与交通来源的污染相关。

#### 生命早期室外空气污染暴露与婴幼儿呼吸系统健康、耳部感染和湿疹: INMA研究

产前和生命早期的时段可能是空气污染对婴幼儿健康造成有害影响的重要窗口。Aguilera等[121(3):387 (2013)]研究了西班牙生队列中的2199名婴儿, 观察他们在孕期和出生的第一年空气污染暴露与年龄在12~18个月时的呼吸系统疾病、耳部感染和湿疹的关联。作者从父母的报告中获得医生诊断下呼吸道感染 (LRTI)、喘息、湿疹和耳部感染等信息。他们通过时间调整土地利用回归模型估计个体二氧化氮 ( $\text{NO}_2$ ) 和苯暴露情况。作者在4个研究地点, 采用对数二项式回归模型和联合随机效应meta-荟萃分析, 评估空气污染暴露对健康结果的影响。结果显示: 在孕期 $\text{NO}_2$ 平均增加一个10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 与LRTI相关联 [相对危险度 (RR) = 1.05, 95% CI: 0.98, 1.12], 与耳部感染相关联 (RR = 1.18, 95% CI: 0.98, 1.41)。 $\text{NO}_2$ 增加一个四分位距 (IQR), LRTI的RR为1.08 (95% CI: 0.97, 1.21), 耳部感染的RR为1.31 (95% CI: 0.97, 1.76)。与 $\text{NO}_2$ 相比, 平均苯暴露增加一个IQR, 其与LRTI具有类似的关联性 (RR = 1.06, 95% CI: 0.94, 1.19), 与耳部感染的关联性稍低 (RR = 1.17, 95% CI: 0.93, 1.46)。婴儿母亲孕期大多数时间在家里时, 关联性稍强。由于出生第一

年的空气污染暴露与产前暴露高度相关, 所以作者无法分辨各个暴露时期的相对重要性。作者总结认为: 上述研究结果支持这一假设, 即生命早期环境空气污染暴露可能增加婴幼儿上呼吸道和下呼吸道感染的风险。

#### 胎儿生长发育与产前双酚A暴露: R世代研究

已知产前双酚A (BPA) 暴露与不良的分娩结局相关联, 但以往的研究结果并不一致。Snijder等[121(3):393 (2013)]探讨产前BPA暴露与胎儿宫内生长迟缓的相关性, 并评估每例研究对象检测的数量对关联性的影响。这是一项嵌入在荷兰以人口为基础的前瞻性队列之中的研究, 收集妊娠早、中和晚期的尿液样本。研究中共有219名妇女, 她们接受尿液中的BPA检测。这些妇女中, 99名测量1次、40名测量2次, 80名测量3次。在孕期, 作者通过多次超声波检查测量胎儿的生长特性, 并与出生时的测量相结合。作者采用线性回归模型分析多次测得的BPA与胎儿生长发育状况, 评估尿液中以肌酐为基础的BPA浓度 ( $\text{BPA}_{\text{CB}}$ ) 与胎儿宫内发育之间的关联。结果显示:  $\text{BPA}_{\text{CB}}$  与胎儿生长发育之间的关系与每位妇女检测BPA的次数具有敏感性。在BPA检测3次的80名妇女中,  $\text{BPA}_{\text{CB}} > 4.22 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$  (肌酐) 的妇女与 $\text{BPA}_{\text{CB}} < 1.54 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$  的妇女相比, 胎儿的体重和头围的增长率较低, 出生时估计差异平均值分别为-683 g (均数的20.3%) 和-3.9 cm (均数的11.5%)。当每位妇女可测量的次数较少时, 暴露-反应关系逐步减弱, 不具有统计显著性。作者总结认为, 上述研究结果提示, 母亲尿液内的BPA可能会损害胎儿的生长发育。因为以往的研究显示矛盾的结果, 需要在普通人群中获得进一步的证据来证实这些发现。

翻译: 曹阳