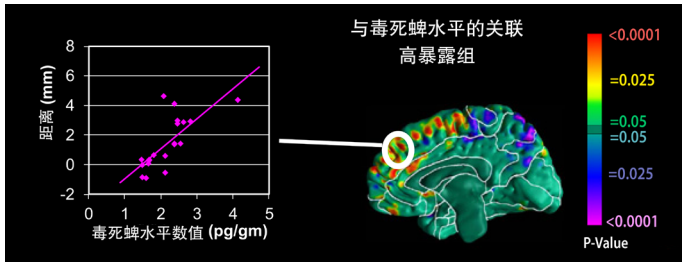
# 新发现的毒死蜱对神经发育的作用机制

有机磷杀虫剂毒死蜱（chlorpyrifos，CPF）会导致幼鼠脑细胞的流失，并且人们已将产前暴露于毒死蜱与儿童期智商值的显著下降联系起来。现在，一项非侵入性的磁共振造影 (MRI) 研究揭示，如果儿童在宫内暴露于毒死蜱，这种杀虫剂会改变他们大脑区域的结构，而这部分大脑区域支配着范围广泛的行为结果。这项研究为毒死蜱影响中枢神经系统的方式提供了新的见解。

毒死蜱曾被用于粮食作物、高尔夫球场、室内病虫害防治以及宠物项圈。2001年美国环境保护署（EPA）发布了一项对杀虫剂风险评估的修订报告，呼吁加强对儿童和从事有关工作的工人的保护，在此之后逐步停止了毒死蜱在居所的使用。然而，毒死蜱仍广泛用于农业，使农场工人以及居住在农场附近的居民受到潜在暴露的威胁。食用谷物、水果、蔬菜和其它含有残留毒死蜱的食物也能使人们受到很低水平的暴露。在最近美国农业部杀虫剂数据项目的调查中，农产品中检测出的毒死蜱水平比EPA对各个食物设定的耐受水平低3~500倍。

本研究是一项规模更大、正在进行中的队列研究的一部分。该队列研究由哥伦比亚大学的哥伦比亚儿童环境健康中心 (Columbia Center for Children's Environmental Health，CCCEH) 开展，对少数民族妇女及其子女进行研究。该项目始于1997年禁止毒死蜱用于居所之前。在儿童脐带中测量出的毒死蜱显示这些儿童宫内暴露于该杀虫剂的程度，主要是通过其母亲暴露于喷洒在公寓楼的毒死蜱而产生。

CCCEH调查人员以往的报告发现，毒死蜱暴露水平较高与出生体重较轻间存在关联性。到3岁时，宫内毒死蜱暴露水平较高的儿童比暴露水平低的儿童更可能在认知与精神运动发育测试中取得较低的分值，到7岁时他们智商与工作记忆的分值更可能较低。本研究评估了40名年龄在6～11岁儿童的MRI数据，他们中的一半人脐血中毒死蜱的水平为4.39 pg/g或以上，半数为4.39 pg/g以下。在所有儿童中，另一种与认知问题有关的环境毒物铅的暴露水平较低。




暖色表示脑部表面积增大和毒死蜱暴露之间呈正关联。冷色表示呈负关联。

高暴露水平组的儿童与低暴露水平组的儿童相比，脑部支配注意力、语言、社会认知（例如，面部辨识）、情绪和抑制，以及执行功能（例如，计划和推理）的区域发生明显增大的可能性更大。这些区别与毒死蜱暴露动物研究的结论一致。在低暴露组，脑部增大程度大的儿童往往智商分值较低，但是高暴露组中却未呈现这种关系。联合作者、负责这些MRIs扫描的哥伦比亚大学儿科医生Bradley Peterson表示，“当谈到大脑时，并不总是越大越好。”

扫描结果揭示，脑部增大的许多部分由神经胶质细胞或白质组成。在动物模型中，毒死蜱损伤神经元和神经胶质细胞，产生瘢痕组织，而且Peterson推测类似损伤能够说明儿童中发现的脑部增大。较高水平的CPF暴露还会使脑部发育中的正常性别差异发生减少或逆转。例如，女孩的右顶叶通常要比男孩的大，但是这种情况在高暴露的儿童中恰恰相反。这种改变带来的行为后果（如果有的话）尚且不明。

两组儿童的脑部差异是在毒死蜱暴露水平大大低于目前EPA膳食参考剂量（普通人群为0.005 mg/kg/day，妇女和儿童为0.0005 mg/kg/day）的情况下发现的。这一标准是水平最低的、能够产生伴随乙酰胆碱酯酶抑制的毒死蜱暴露值，这种抑制会瓦解神经递质乙酰胆碱。乙酰胆碱过量能够导致头晕、颤抖以及其它神经系统症状。

密执安州底特律市Wayne State University 医学院的精神病学教授Joseph Jacobson解释道，“到目前为止，确定这种杀虫剂可接受暴露值的指导标准是建立在毒死蜱对中枢神经系统的影响是由于神经递质失调这一假设基础上。”他说，新的MRI数据“非常清楚地表明一种十分不同的机制——一种比我们以往认为会导致风险增加的暴露水平低很多的水平下作用的机制。”因此，他补充道，这一研究表明，EPA对毒死蜱暴露的指导标准可能需要进行修改。

研究的联合作者、CCCEH副主任Robin Whyatt表示同意。她说，“我们的数据和其它的实验研究显示，很有可能，除了对乙酰胆碱酯酶的抑制机制以外，在剂量低于那些会对乙酰胆碱酯酶产生抑制的水平下，毒死蜱会对胎儿发育产生影响。”

目前EPA正在对毒死蜱的初步风险作最后评估，该评估草案已于2011年夏季公布征求公众意见，这是对在美注册使用的杀虫剂定期重新评估工作的一部分。2012年4月10~13日，联邦杀虫剂、杀真菌剂和灭鼠剂法案科学咨询委员会（Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act Scientific Advisory Panel）举行会议，审核有关毒死蜱暴露的健康问题的最新信息。EPA

© 2012 University at Buffalo/Sarbajit Banerjee

一名不愿透露姓名的发言人表示，MRI研究“将会与该局正在测评的其它数据一起评估，以完成人类健康风险评估。”

Peterson指出，该研究将流行病学和脑部影像学数据结合起来，提供了一些到目前为止最有力的证据，表明产前暴露于毒死蜱会导致儿童的神经发育问题。他表示，这种类型的研究程式“应该成为调查研究环境[毒性物质]对儿童神经性精神疾病影响的未来潮流。”

Carol Potera，定居蒙大拿州，自1996年起为《环境与健康展望》（*EHP*）撰稿。她还为《微生物》（*Microbe*）、《基因工程快讯》（*Genetic Engineering News*）以及《美国护理期刊》（*American Journal of Nursing*）撰稿。

译自*EHP* 120(7):A270–A271 (2012)
翻译：徐瑾真

***本文参考文献请浏览英文原文**

**原文链接**

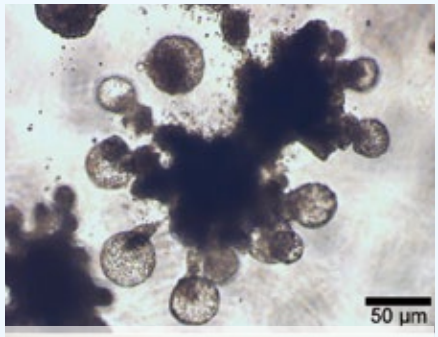
http://dx.doi.org/10.1289/ehp.120-a270a

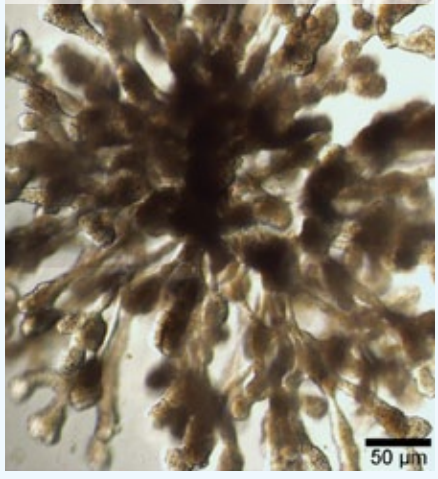
# 胰腺癌早期发展的一个潜在窗口

## 体外暴露于氯化镉后肿瘤干细胞生长的证据

肿瘤干细胞是一小部分被推断为构成肿瘤产生、生长和转移的肿瘤细胞。研究表明，这些细胞最初可能是正常干细胞，它们经历了基因突变或者其它扰乱细胞编程并改变生长控制路径的变化。一项新的研究对先前已经证实的镉暴露与胰腺癌之间的关联进行了调查，发现正常人类胰腺细胞慢性暴露于体外低水平的氯化镉后会获得肿瘤细胞的特征并产生肿瘤干细胞的表达[*EHP* 120(9):1265–1271 (2012)；Qu等]。

将正常的人胰腺导管上皮细胞分别在1.0 μM的氯化镉或没有氯化镉染毒的条件下培养29周。对染毒后的细胞定期取样并检测肿瘤细胞的特征，包括人基质金属蛋白酶9（MMP-9）分泌的增加、侵袭力的增强、锚定非依赖性生长（例如：在介质中自由悬浮时的生长能力）的增加，以及集落形成的改变。不同亚集的胰腺癌干细胞已显示出基因*CD44*、*CXCR4*、*OCT4*和*S100P*的过度表达，这些基因参与了肿瘤生长和扩散的各个方面。因此，研究人员对样本中这些基因的表达及其相关蛋白进行了分析。结果显示，与对照细胞相比，这些慢性暴露于镉的细胞（作者称其为CCE细胞）表现出典型的肿瘤细胞特征。




CCE细胞产生的细胞球（下图）迅速赶超对照细胞产生的细胞球（上图）。

干细胞和肿瘤干细胞，在进行体外研究时，往往形成自由悬浮的细胞球，其原因尚不完全为人所知。研究人员分离并进一步培养这些由对照细胞和CCE细胞产生的细胞球，然后将它们进行与早期样本相同的分析。CCE细胞培养基中产生的细胞球表现出肿瘤细胞特征，而且比较对照的细胞球，其数量更多、体积更大。它们还表现出*OCT4*、*CD44*和*CXCR4*转录与表达的增加。在胶质培养基中，CCE细胞球生长迅猛并形成比对照细胞球更为复杂精细的结构；显微镜下，这些结构呈恶性，带有各种形状、各种大小的低分化细胞。

研究显示，将正常人体胰腺细胞体外暴露于非毒性水平的氯化镉可以促使癌症特征的发展，由此进一步证实镉是人类胰腺癌的一种潜在致病因。此外，这项研究还能帮助调查人员确定非常早期的胰腺癌，对于这种通常只能在转移后确诊的疾病来说不啻是一大福音。

Julia R. Barrett，硕士，生命科学编辑。她自1996年起为*EHP*撰写文章。她是美国科学作家协会（National Association of Science Writers）会员和生命科学编辑委员会（Board of Editors in the Life Sciences）的成员。

译自*EHP* 120(9):A363 (2012)
翻译：徐瑾真

***本文参考文献请游览英文原文**

**原文链接**

http://dx.doi.org/10.1289/ehp.120-a363a

Qu et al., doi: 10.1289/ehp.1205082