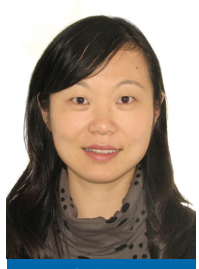
儿童环境健康与表观遗传学：进展和机遇

张蕴晖 陈秉衡
公共卫生安全教育部重点实验室，复旦大学公共卫生学院


张蕴晖

陈秉衡

儿童环境健康（Children's Environmental Health，CEH）涵盖了环境因素和儿童健康有关的多方面问题，是环境、公共卫生、儿科等多学科的交叉，也涉及科学研究、政府决策、预防控制等多个环节。据世界卫生组织（WHO）估计，环境因素占儿童全球疾病负担的比重超过30%，因此在评估化学物暴露的健康风险时，需要特别予以关注儿童期暴露的风险。国际化学品安全规划署（IPCS）分别于1986和2006年出版了*Principles for evaluating health risks from chemicals during infancy and childhood: the need for a special approach*和*Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals*，以指导评估环境化学物对儿童健康的影响（WHO/IPCS 1986; WHO/IPCS 2006）。作为一门新兴的分支学科，CEH取得了快速的发展，同时也已引起了学者、政府决策部门和公众的广泛注意。

儿童是人类生长发育必经的一个阶段，同时又是一个特殊的群体。与成人相比，儿童有一些特殊的暴露途径（如经胎盘暴露、经母乳或配方奶粉暴露、手-口途径暴露等），他们受环境影响的危险度与成人有明显的质和量的不同。处于快速发育阶段的儿童对环境有害因素的作用更敏感，受环境暴露的影响要比成人脆弱和易感得多。就单位体重而言，儿童吸入更多的空气，消耗更多的饮食和饮水，有较大的体表面积，因此，在同样的暴露环境下，儿童经呼吸道、消化道和皮肤所摄入的有害物质要比成人多。此外，取决于环境中化学物质的性质和暴露条件，儿童经皮肤、呼吸道和胃肠道对环境中物质的吸收率也和成人不同。

儿童对环境污染物的暴露主要分为两个阶段。一是在宫内发育过程中通过母体的暴露。此时的环境暴露会影响胎儿的发育编程或基因组印记，不仅会影响胎儿的生长发育，并可能产生持续永久的结构功能改变，导致将来一系列成年期疾病的发生（Morley 2006）。二是出生以后的暴露。尽管众多的环境流行病学的研究发现了宫内和儿童早期环境化学物暴露与胎儿不良出生结局、儿童发育认知障碍及儿童哮喘等一系列疾病的关联（Claus Henn et al. 2014; Perera et al. 2011），但相关的机制性研究较少。

近年来，越来越多的研究发现包括重金属、过氧化物增殖体、空气污染物和内分泌干扰物在内的多种环境化学物能够影响表观遗传学修饰（Baccarelli et al. 2009）。2012年5月，在洛杉矶召开的儿童环境健康联盟（Children's Environmental Health Network, CEHN）会议上，着重关注了表观遗传学对儿童环境健康研究的贡献。表观遗传学是研究基因的核苷酸序列不发生改变的情况下，基因表达发生了可遗传变化的一门学科，其机制主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰和微RNA等（Goldberg et al. 2007）。现该技术已越来越多地被用于CEH研究领域，特别是胎儿快速发育期的环境内分泌干扰物暴露与新生儿整体基因组和特定基因DNA甲基化关联的人群流行病证据逐渐增多。例如，有多项研究报道了宫内砷和铅的暴露水平与新生儿脐带血DNA甲基化的关联，发现产妇尿样中砷的水平与新生儿脐带血整体基因组DNA甲基化水平呈正相关（Pilsner et al. 2012），还有研究者发现宫内砷暴露水平与新生儿*p53*基因DNA甲基化水平存在关联（Intarasunanont et al. 2012）。此外，Pilsner 等人通过测定新生儿脐带血中*Alu*和*LINE-1*基因的甲基化水平评估胎儿整体基因组甲基化水平，结果发现新生儿母亲胫骨铅含量与脐带血*LINE-1*基因甲基化水平呈负相关，而髌骨铅含量则与脐带血*Alu*基因甲基化水平负相关（Pilsner et al. 2009）。

在表观遗传研究中，外周血白细胞是最常使用的生物材料，因为几乎不可能用人体靶器官或组织进行研究，这是该领域研究所面临的共同问题。脐带血基因组代表了胎儿的遗传学性状，其表观遗传学性状可用于预测儿童或成年期疾病易感性。例如，已有证据显示儿童哮喘的高发与机动车尾气中多环芳烃（PAHs）接触有关。Perera等人发现，新生儿脐带血*ACSL3*基因的高甲基化与母亲PAH暴露和父亲哮喘症状间存在关联，Tang等人则发现产妇孕期PAH的暴露水平与新生儿*IFNr*基因启动子区的甲基化水平也具有相关性，推测胎儿期PAH暴露可通过表观遗传学改变引起儿童期哮喘的发生（Perera et al. 2009; Tang et al. 2012）。

除脐血白细胞之外，胎盘组织和细胞在妊娠期起着许多重要的作用，能够影响环境化学物在母婴间的传递和胎儿各器官系统的发育，甚至作为靶器官成为了成年期疾病基础，因而在研究中也受到了广泛的认可。例如，两项对胎盘的研究发现产

妇孕期吸烟会影响胎盘组织整体基因组和特定基因的DNA甲基化水平（Suter et al. 2011; Wilhelm-Benartzi et al. 2012）。另有人群流行病学研究证据表明，宫内邻苯二甲酸酯（phthalates）暴露与新生儿低出生体重间存在关联（Zhang et al. 2009），进一步通过胎盘*HSD11B2*基因DNA甲基化水平的测定，发现该基因CpG岛特定位点DNA甲基化水平与新生儿宫内发育指标的相关性（Zhao et al. 2013），说明phthalates宫内暴露可通过胎盘特定基因位点的甲基化影响胎儿的发育，造成出生体重降低。

目前的表观遗传学是一个相对较新的领域，将该技术用于儿童环境健康领域，可能有助于解释胎儿期化学物暴露与成年后不良健康结局（如心血管疾病、肥胖、代谢综合征等）间的关系。如果宫内环境化合物的暴露与表观遗传学修饰的关联得到更多研究证据的确认，经过筛选的部分表观遗传学标志可作为环境化合物暴露新的生物学标志物。更为重要的是，儿童作为快速发育的个体，发育过程中的表观遗传状态处于动态变化过程。将表观遗传分析技术用于环境因素对儿童健康影响的研究，可以发现个体发育与表观遗传变化的不匹配现象，从而指导人们何时进行干预和如何进行干预，切实地保护儿童健康。

随着表观遗传学技术在儿童环境卫生中的应用越来越广泛，必将出现许多亟待解决的问题。例如，何种环境因素在何种剂量时对表观基因组产生不良影响？能否鉴定一些特异的表观遗传标志用于环境相关疾病的早期诊断？如何解释表观遗传变化存在的性别差异？另外，目前大多研究者关注的是病例和对照间表观遗传学指标的差异，而正常人群的表观遗传性状的基线数据尚未建立，因此，如何评估这些表观遗传变化差异以及这些差异的可重复性，如何与公众和决策者们交流这些研究结果，都值得深入地思考和商榷。

作者简介

张蕴晖，教授，硕导。复旦大学公共卫生学院。E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn Tel: 021-54237712。主要从事儿童环境健康研究，侧重于环境内分泌干扰物对儿童发育的健康风险评估及表观遗传学机制研究。承担多项国家自然科学基金项目，已发表论文60余篇，并以第一完成人身份获中华预防医学会科学技术奖三等奖和上海市科技进步三等奖。

陈秉衡，教授，博导。复旦大学公共卫生学院。E-mail: bhchen@shmu.edu.cn Tel: 021-64046351。长期从事环境卫生学、环境毒理学和环境化学物危险度评价的研究和教学工作。主要研究方向为环境化学物的健康危险度评价，主持出版了WHO环境卫生基准（Environmental Health Criteria）专著系列22部，并对环境化学物质卫生标准的研制（乙腈、偏二甲肼、亚硝酸盐、大气颗粒物等）做出了重要贡献。

参考文献

Baccarelli A, Bollati V. 2009. Epigenetics and environmental chemicals. Curr Opin Pediatr 21(2):243–251.

Claus Henn B, Coull BA, Wright RO. 2014. Chemical mixtures and children's health. Curr Opin Pediatr 26(2):223–229.

Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. 2007. Epigenetics: A landscape takes shape. Cell 128(4):635–638.

Intarasunanont P, Navasumrit P, Waraprasit S, Chaisatra K, Suk WA, Mahidol C, et al. 2012. Effects of arsenic exposure on DNA methylation in cord blood samples from newborn babies and in a human lymphoblast cell line. Environ Health 11:31.

Morley R. 2006. Fetal origins of adult disease. Semin Fetal Neonatal Med 11(2):73–78.

Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, et al. 2009. Relation of DNA methylation of 5'-cpg island of acsl3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. PLoS One 4:e4488.

Perera F, Herbstman J. 2011. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. Reprod Toxicol 31(3):363–373.

Pilsner JR, Hu H, Ettinger A, Sanchez BN, Wright RO, Cantonwine D, et al. 2009. Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood DNA. Environ Health Perspect 117(9):1466–1471.

Pilsner JR, Hall MN, Liu X, Ilievski V, Slavkovich V, Levy D, et al. 2012. Influence of prenatal arsenic exposure and newborn sex on global methylation of cord blood DNA. PLoS One 7:e37147.

Suter M, Ma J, Harris A, Patterson L, Brown KA, Shope C, et al. 2011. Maternal tobacco use modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression. Epigenetics 6(11):1284–1294.

Tang WY, Levin L, Talaska G, Cheung YY, Herbstman J, Tang D, et al. 2012. Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and 5'-cpg methylation of interferon-gamma in cord white blood cells. Environ Health Perspect 120(8):1195–1200.

WHO/IPCS. 1986. Principles for evaluating health risks from chemicals during infancy and childhood: the need for a special approach. Environmental Health Criteria 59.

WHO/IPCS. 2006. Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. Environmental Health Criteria 237.

Wilhelm-Benartzi CS, Houseman EA, Maccani MA, Poage GM, Koestler DC, Langevin SM, et al. 2012. *In utero* exposures, infant growth, and DNA methylation of repetitive elements and developmentally related genes in human placenta. Environ Health Perspect 120(2):296–302.

Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS. 2009. Phthalate levels and low birth weight: A nested case-control study of chinese newborns. J Pediatr 155(4):500–504.

Zhao Y, Gong X, Chen L, Li L, Liang Y, Chen S, et al. 2013. Site-specific methylation of placental hsd11b2 gene promoter is related to intrauterine growth restriction. Eur J Hum Genet 22(6):734–740.

欢迎登录《环境与健康展望》中文版网页

为方便广大读者第一时间阅读《环境与健康展望》中文版的最新文章，现已推出中文的网络版，您登录后即可实现轻松阅读。

请登录

http://cehp.niehs.nih.gov/