

关注环境内分泌干扰物，保护妇女儿童健康

高宇¹, 田英^{1, 2}

1. 上海交通大学医学院公共卫生学院环境与健康系, 上海 200025

2. 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室, 上海 200092

摘要：

环境中的化学物在我们日常生活中无处不在。其中环境内分泌干扰物 (endocrine disrupting chemicals, EDCs) 是一类具有干扰机体内源性激素特点的外源化学物, 可增加众多健康风险。特别引人注意的是, 动物实验已经证实 EDCs 具有生殖毒性, EDCs 对于处在发育关键期和敏感期的胎儿、婴幼儿, 以及孕妇等易感人群的危害作用更加不容忽视。尽管我们在了解 EDCs 对健康的危害性上取得了长足的进步, 但如何全面评价其生殖健康的风险尚处于起步阶段。本文就未来研究需要进一步关注的方面进行综述, 并提出相关建议。

关键词：环境内分泌干扰物；生殖健康；儿童；公共卫生

Concerns over environmental endocrine disrupting chemicals and protection for women and children's health GAO Yu¹, TIAN Ying^{1, 2} (1. Department of Environmental Health, School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. MOE-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract:

Environmental chemicals are omnipresent in our daily life. Among them, endocrine disrupting chemicals (EDCs) are exogenous chemicals that interfere with hormone action, thereby increasing the risk of adverse health outcomes. As it has already been proved by numerous laboratory and epidemiology studies, EDCs have a profound and life-long impact on human reproduction, especially for those at critical and sensitive developmental stages such as fetuses, infants, children, and women in reproductive age. Despite we have made progress in acknowledging the adverse effects, it is still at the beginning stage to comprehensively evaluate the reproductive risks of EDCs. The purpose of this paper is to provide an overview of future research directions and some recommendations.

Keywords: environmental endocrine disrupting chemical; reproductive health; child; public health

随着城市化和工业化进程的推进, 近几十年来, 全球的化工生产不断加速, 预计 2030 年之前年均增长速度约为 3.4%^[1]。目前全球生产的大约 7 万~10 万种的化工产品中, 约有 5 000 种年均产量超过 100 万 t^[1]。有报道美国 2012 年工业生产化学物为 4.31 亿 kg, 相当于人均 1.3 万 kg^[2]。目前, 化工生产的地理区域正在从发达国家转移到发展中国家, 预计 2020 年之后发展中国家的生产增长率先于世界, 世界贸易中所用化学品约三分之一为发展中国家生产^[1]。经济合作与发展组织 (Organization for Economic Co-operation and Development, OECD) 展望 2030 年环境污染物的发展趋势, 将环境化学物标记为“红灯”问题, 即管理不善, 处于不良或恶化状态, 亟待关注^[3-4]。普通人群可通过食品、水、空气、消费产品、土壤和灰尘等多途径暴露于这些化学物, 其健康危害已引起广泛关注。

在众多的化学污染物中, 环境内分泌干扰物 (endocrine-disrupting chemicals, EDCs) 是一类具有干扰机体内源性激素特点的外源化学物, 可导致

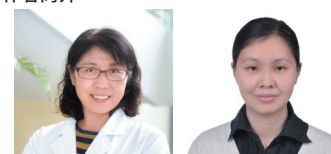
DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20287

组稿专家

田英, E-mail: tianmiejp@sjtu.edu.cn

高宇, E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

作者简介



田英

高宇

田英 (1962—), 女, 医学博士, 上海交通大学公共卫生学院环境与健康系系主任、教授, 环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室副主任, 《环境与职业医学》杂志常务编委。主要研究方向为环境污染物的宫内暴露对子代生长发育的毒性效应。获“上海市公共卫生优秀学科带头人”称号; 入选上海市浦江人才计划。

高宇 (1978—), 女, 医学博士, 上海交通大学公共卫生学院环境与健康系教授。担任《环境与职业医学》杂志青年编委, 上海市环境诱变剂学会和上海市微量元素学会理事。研究方向为环境化学物暴露对女性生殖及子代发育影响。

基金项目

国家自然科学基金项目 (41991314, 81773387, 81872629)

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-06-11

录用日期 2020-09-16

文章编号 2095-9982(2020)11-1037-05

中图分类号 R17

文献标志码 C

► 引用

高宇, 田英. 关注环境内分泌干扰物, 保护妇女儿童健康 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (11): 1037-1041.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20287

Funding

This study was funded.

Competing interests None declared

Received 2020-06-11

Accepted 2020-09-16

► To cite

GAO Yu, TIAN Ying. Concerns over environmental endocrine disrupting chemicals and protection for women and children's health [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(11): 1037-1041.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20287

多种健康风险,如肿瘤、生殖功能异常、认知缺陷和代谢性疾病^[5]。EDCs既包括具有生物蓄积性的化学物质,如多氯联苯、全氟烷基物质、多溴二苯醚、有机氯农药(如氯二苯基三氯乙烷)、重金属,也包括易于降解的化合物,如有机磷类及拟除虫菊酯类农药、酚类(如双酚A、三氯生、对羟基苯甲酸酯、邻苯二甲酸酯)^[6]。

特别引人注意的是,EDCs具有生殖毒性。在雄性和雌性动物模型中,EDCs暴露都可明显降低其生育力,而EDCs对于处在发育关键期和敏感期的胎儿、婴幼儿,以及孕妇等易感人群的危害作用更加不容忽视^[7-8]。越来越多的证明表明,EDCs可影响类固醇的生成、卵泡的发育和生长以及精子的发育和成熟,从而导致人类的生育力下降和不良妊娠结局^[9-10]。EDCs还可通过胎盘进入胎儿体内,孕前和出生前的暴露可导致未来几代人的“预暴露”,产生远期影响,不仅使子代儿童的生长发育异常、神经发育异常、代谢性疾病等风险增加,甚至可能延续多代。因此,减少环境化学物质,尤其是EDCs的暴露,对全世界人类的生殖健康意义重大^[11]。

尽管我们在了解EDCs对健康的危害性上取得了长足的进步,但如何全面评价其生殖健康的风险尚处于起步阶段。与药物上市需要规范的体内、外毒性实验和人群临床试验不同的是,现有的和新合成的化合物仅需要有限的,甚至缺乏生殖毒性及其他相关毒性的评估,就可以进入市场、家庭、学校和工作场所,且严重缺乏环境及人体暴露水平的数据,亟须公共卫生领域开展更多的研究和政府决策部门的关注^[12]。本文就未来研究需要进一步关注的方面综述如下。

1 人群暴露水平监测

目前,全球多个国家都已经建立了长期、系统的环境有害物质人群生物检测项目。美国疾病预防控制中心从1999年开始,开展了国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES),监测了人体内包括金属、农药、多氯联苯、多溴联苯醚、挥发性有机化合物、烟草烟雾、多环芳烃代谢产物、全氟烷基物质、邻苯二甲酸酯及代谢产物等约265种环境污染物的水平^[13]。NHANES 2003—2004年的监测数据发现美国几乎所有孕妇都暴露于至少43种不同的化学物质^[14]。人体生物监测在我国起步较晚,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所于2015年起,在全国范围内启动人体生物

监测项目现场调查,旨在评价我国居民人体生物组织中环境化学物质暴露水平及分布特征^[15]。人群生物监测可以提供EDCs不同暴露途径整合的体内暴露水平,系统了解人群环境暴露特点和变化规律,但不能提供相关的暴露源信息,环境监测(例如空气、水、土壤和食品等)研究可以弥补这一不足,识别暴露源对于预防至关重要。

2 复合暴露的健康效应

由于各种环境化学物的广泛应用,人类不是暴露于单一化学品或单一类别的化学品,而是不同类别的化学混合物。人体会暴露于成千上万种化学物质,但是对其中绝大多数都了解甚少甚至一无所知^[2, 16]。当前研究的化学物质只是冰山一角。传统使用的是靶标检测方法,根据已知的化学物列表选择特定的污染物;而新的方法,如非靶标暴露组的筛选法,可以用于识别“冰山之下”众多未知的化学物,可能是将来重要的研究手段^[17]。研究发现,同时暴露于多种化学物可能对健康产生交互作用,特别是对于相似类别的不良健康结局的影响^[18]。一次对一种化学物质进行的分析,可能低估了同时存在其他化学物质时对健康的潜在影响。评估多种化学物和其他环境压力因素的累积风险对健康造成的影响,是未来研究的热点之一。

3 同时关注父母双方暴露的健康效应

目前关注环境污染物在生命早期暴露对子代健康的影响,绝大多数研究侧重于测量母亲孕期暴露水平,而忽略了父亲的暴露情况。父体接触环境化学物质对子代健康也有关键作用。特别是对于多氯联苯、多溴二苯醚和铅等持久性EDCs,胎儿暴露可能是受孕前父母双方共同暴露的结果^[19]。父亲暴露于EDCs可引起精子的突变和表观遗传改变,从而增加胎儿的健康风险,此外化学物质也可能通过精液携带造成胎儿的直接暴露^[20]。此外,父母亲由于生活环境和饮食习惯近似,同时关注父母双方暴露对子代健康效应的影响,可以更有效预测未知混杂因素的干扰作用,对流行病学的因果推断十分有利^[21]。

4 基因与环境化学物之间的交互作用

由于个体存在遗传易感性,环境-基因交互作用在子代健康效应中所起的作用受到越来越多重视。基因的遗传多态性影响人体对外源化学物的解毒能力,

如有研究发现孕妇有机磷农药暴露与 *PON1* 基因的交互作用对儿童神经行为发育可产生影响^[22]，另一项研究发现，具有 *GSTM1* 基因多态性的孕妇血液中有有机氯农药水平与早产呈正相关^[23]。遗传多态性也改变胎盘化学物质的转移，导致胎儿暴露水平的差异^[24]。环境-基因的关系不是单向的，而是双向的。有毒的环境化学物质暴露也可能导致基因发生突变或表观遗传改变，这种变化与疾病发生（例如癌症、不孕症、代谢性疾病）密切相关^[25]。在风险评估中纳入基因-环境的相互作用可能有助于识别并保护易感人群。

5 多代/跨代效应

近年来，动物实验表明孕期 EDCs 暴露可导致基因突变以及表观遗传学改变，继而影响子代的健康，甚至延续多代^[11]。尽管大部分研究来自动物实验，但有限的流行病学证据也开始出现。人群的多代效应首先是药物己烯雌酚建立的，母亲在怀孕期间服用己烯雌酚的女儿发生不良生殖结局的风险较高，包括罕见的阴道癌和子宫功能不全，而其孙子出现尿道下裂的风险增高，提示 EDCs 可引起跨性别的多代效应^[26]。此外，美国最近一项队列研究表明祖母在怀孕期间摄入己烯雌酚与孙女的注意缺陷/多动症诊断有关^[27]。英国一项出生队列研究发现，祖母吸烟与孙女的孤独症发病风险有关^[28]。未来随着生命历程流行病学研究的进展，在环境污染物的跨代/多代效应上将会有更多的发现，具有重要的研究前景。

6 多学科融合，大数据共享

全球健康是未来的发展趋势^[29]，而国内和国际的合作，多学科融合，建立和共享大数据是关键所在。完善的风险评估，需要包括估计每个个体整个生命周期中经历的环境暴露情况；利用计算机、器官芯片技术、体外或动物试验，系统生物学平台开展预测毒理学，以预测环境中暴露的众多化学物的毒性；开展生命历程流行病学调查，全面探索影响健康的风险因素；以及各国健康体系的建立和完善。人群数据、各种组学数据（暴露组学、蛋白质组学、代谢组学等）和毒理学数据需要进一步整合，并在此基础上建立大数据的共享平台，是未来全球健康计划中不可或缺的一环^[30]。

7 重视预防和转化应用

为了将科学研究转化为更好地促进孕妇、儿童

以及子孙后代健康的政策、措施和行动，需要社会各个层面的合作，包括政府决策部门、科学研究人员、临床医生以及社区工作者的共同努力。国际妇产科联合会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 在关于接触有毒环境化学物质对生殖健康影响的文章中，敦促包括妇产科医生、助产士、护士、妇女保健护士等从业人员及其他人员在内的生殖健康专业人员采取及时行动，以减少孕妇和儿童接触有毒的环境化学物质^[31]。FIGO 还建议让生殖相关的卫生专业人员参与制定政策，以防止易感人群暴露于有害的环境化学物质，确保食品安全，使环境卫生成为卫生保健的一部分，并促进环境资源利用的公正合理^[31-32]。因为很多暴露个人无法控制（比如空气、水、土壤和食物的污染），推进全社会的重视，倡导以预防为主的策略行动至关重要。

《环境与职业医学》2020 年 11 月刊推出的“环境内分泌干扰物与生殖健康”专栏，包括 3 篇研究论文——《孕晚期母血多溴二苯醚水平与 8 岁儿童生长发育的关联性研究》《2 岁幼儿双酚 A 暴露与体格发育的关联：基于莱州湾出生队列研究》《全氟化合物暴露对美国 12~20 岁人群性激素水平的影响》^[33-35]，以及 2 篇综述——《新烟碱类杀虫剂人群暴露水平及生殖毒性的研究进展》和《孕期双酚 A 暴露与不良妊娠结局的流行病学研究进展》^[36-37]。本专栏旨在和环境与职业医学界的同道们共同探讨环境内分泌干扰物与生殖健康的关系，希望可以借此专栏抛砖引玉，引起更多的重视。此外，我们应积极行动起来，为各级政府制定有效的应对措施和相应的公共卫生政策献计献策，将研究成果转化到实际应用，为减少我国人群的环境内分泌干扰物暴露，保护生殖健康作出积极贡献。

参考文献

- [1] OECD. OECD environmental outlook to 2050: the consequences of inaction [EB/OL]. (2012-03-15) [2020-06-01]. <https://doi.org/10.1787/9789264122246-en>.
- [2] United States Environmental Protection Agency. Chemical data reporting: Fact sheet: chemicals snapshot [EB/OL]. [2020-06-01]. <https://www.epa.gov/chemical-data-reporting/chemical-data-reporting-fact-sheet-chemicals-snapshot>.
- [3] World Health Organization. Strategic approach to international chemical management [EB/OL]. (2006-05-27) [2020-06-01]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/21442>.

- [4] OECD. OECD work on chemical safety and biosafety [EB/OL]. [2020-06-01]. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/work-on-chemical-safety-and-biosafety.pdf>.
- [5] WANG A, PADULA A, SIROTA M, et al. Environmental influences on reproductive health : the importance of chemical exposures [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106 (4) : 905-929.
- [6] LA MERRILL M A, VANDENBERG L N, SMITH M T, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16 (1) : 45-57.
- [7] MARQUES-PINTO A, CARVALHO D. Human infertility : are endocrine disruptors to blame? [J]. *Endocr Connect*, 2013, 2 (3) : R15-R29.
- [8] RICE D, BARONE S J R. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system : evidence from humans and animal models [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (Suppl 3) : 511-533.
- [9] SWEENEY M F, HASAN N, SOTO A M, et al. Environmental endocrine disruptors : effects on the human male reproductive system [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16 (4) : 341-357.
- [10] RATTAN S, ZHOU C, CHIANG C, et al. Exposure to endocrine disruptors during adulthood : consequences for female fertility [J]. *J Endocrinol*, 2017, 233 (3) : R109-R129.
- [11] BREHM E, FLAWS J A. Transgenerational effects of endocrine-disrupting chemicals on male and female reproduction [J]. *Endocrinology*, 2019, 160 (6) : 1421-1435.
- [12] SUTTON P, GIUDICE L C, WOODRUFF T J. Reproductive environmental health [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010, 22 (6) : 517-524.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. About the national health and nutrition examination survey [EB/OL]. (2017-09-15) [2020-06-01]. https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm.
- [14] WOODRUFF T J, ZOTA A R, SCHWARTZ J M. Environmental chemicals in pregnant women in the United States : NHANES 2003-2004 [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (6) : 878-885.
- [15] 曹兆进, 曲英莉, 赵峰, 等. 国家人体生物监测项目抽样方法及误差估计 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39 (12) : 1642-1647.
- [16] ADAMKIEWICZ G, ZOTA A R, FABIAN M P, et al. Moving environmental justice indoors : understanding structural influences on residential exposure patterns in low-income communities [J]. *Am J Public Health*, 2011, 101 (Suppl 1) : S238-S245.
- [17] Use of metabolomics to advance research on environmental exposures and the human exposome [M]. Washington, DC : National Academies Press, 2016.
- [18] MORELLO-FROSCH R, ZUK M, JERRETT M, et al. Understanding the cumulative impacts of inequalities in environmental health : implications for policy [J]. *Health Aff (Millwood)*, 2011, 30 (5) : 879-887.
- [19] GARCÍA-ESQUINAS E, ARAGONÉS N, FERNÁNDEZ M A, et al. Newborns and low to moderate prenatal environmental lead exposure : might fathers be the key? [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2014, 21 (13) : 7886-7898.
- [20] CORDIER S. Evidence for a role of paternal exposures in developmental toxicity [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 102 (2) : 176-181.
- [21] ZHU J L, OLSEN J, LIEW Z, et al. Parental smoking during pregnancy and ADHD in children : the Danish national birth cohort [J]. *Pediatrics*, 2014, 134 (2) : e382-e388.
- [22] WANG Y, ZHANG Y, JI L, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides, maternal paraoxonase 1 genotype, and childhood neurodevelopment at 24 months of age in Shandong, China [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27 (2) : 1969-1977.
- [23] MUSTAFA M D, BANERJEE B D, AHMED R S, et al. Gene-environment interaction in preterm delivery with special reference to organochlorine pesticides [J]. *Mol Hum Reprod*, 2013, 19 (1) : 35-42.
- [24] KARWOWSKI M P, JUST A C, BELLINGER D C, et al. Maternal iron metabolism gene variants modify umbilical cord blood lead levels by gene-environment interaction : a birth cohort study [J]. *Environ Health*, 2014, 13 : 77.
- [25] TABREZ S, PRIYADARSHINI M, PRIYAMVADA S, et al. Gene-environment interactions in heavy metal and pesticide carcinogenesis [J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2014, 760 : 1-9.
- [26] KALFA N, PARIS F, SOYER-GOBILLARD M O, et al. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy : a multigenerational national cohort study [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95 (8) :

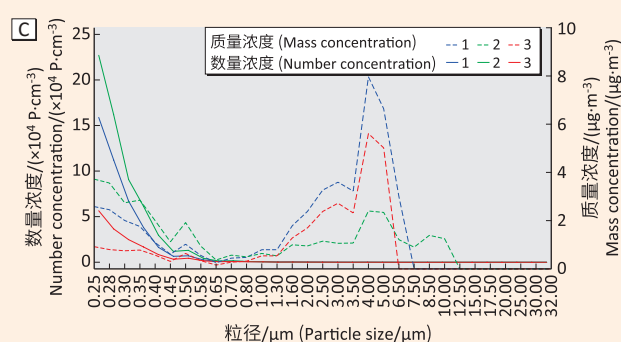
- 2574-2577.
- [27] KIOUMOURTZOGLOU MA, COULL BA, O'REILLY É J, et al. Association of exposure to diethylstilbestrol during pregnancy with multigenerational neurodevelopmental deficits [J]. JAMA Pediatr, 2018, 172 (7) : 670-677.
- [28] GOLDING J, ELLIS G, GREGORY S, et al. Grand-maternal smoking in pregnancy and grandchild's autistic traits and diagnosed autism [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1) : 46179.
- [29] SALAS-VEGA S, HAIMANN A, MOSSIALOS E. Big data and health care : challenges and opportunities for coordinated policy development in the EU [J]. Health Syst Reform, 2015, 1 (4) : 285-300.
- [30] MÄHLMANN L, REUMANN M, EVANGELATOS N, et al. Big data for public health policy-making : policy empowerment [J]. Public Health Genomics, 2017, 20 (6) : 312-320.
- [31] DI RENZO GC, CONRY JA, BLAKE J, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 131 (3) : 219-225.
- [32] ZLATNIK MG. Endocrine-disrupting chemicals and reproductive health [J]. J Midwifery Womens Health, 2016, 61 (4) : 442-455.
- [33] 潘承谕, 卢婧, 姚谦, 等. 孕晚期母血多溴二苯醚水平与8岁儿童生长发育的关联性研究 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (11) : 1042-1049.
- [34] 吕钺, 余晋霞, 卢婧, 等. 2岁幼儿双酚A暴露与体格发育的关联: 基于莱州湾出生队列研究 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (11) : 1050-1056.
- [35] 汪子夏, 姚谦, 秦凯丽, 等. 全氟化合物暴露对美国12~20岁人群性激素水平的影响 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (11) : 1057-1063.
- [36] 潘承谕, 余晋霞, 田英, 等. 新烟碱类杀虫剂人群暴露水平及生殖毒性的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (11) : 1064-1069.
- [37] 陈振烈, 文雪, 张元珍. 孕期双酚A暴露与不良妊娠结局的流行病学研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (11) : 1070-1077.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)

· 告知栏 ·

关于《打印机释放颗粒物的特征与影响因素》一文的更正

《环境与职业医学》2020年第9期《打印机释放颗粒物的特征与影响因素》一文第836页图1C, 作者误将质量浓度和数量浓度的图标标反了, 正确图片如下。特此更正, 并向读者致歉。



《环境与职业医学》编辑部
2020年11月25日