

生命的印迹：在一个被污染的世界中生活

David Crews^{1,2}, Andrea C. Gore^{2,3}

摘要： [背景] 由于人为的化学污染，先天遗传和后天环境之间的关联需要重新进行认定。尽管污染治理行动已经在局部地域开展起来，但在全球层面上，这基本不可能。污染物会通过人群迁徙、食物链传递以及空气和水流而扩散，甚至能累及以前从未直接受到过这些环境危害暴露的地区。在认识并接受这一全球性变化的同时，我们必须做进一步研究并考虑各种可能作为后果的适应状态。 [目的] 综合各种有关环境污染研究的学科，提出了一种范式转换，以证明污染分布广泛性且不能在全球层面上进行治理。 [讨论] 必须投入更多的综合性及跨学科研究，因为这样的研究才能明确阐释相关过程的因果机制和功能性结果如何在各级生物组织产生作用，同时揭示各级之间的关系。 [结论] 要预测和了解未来，我们必须更多研究可能发生的事，较少研究已经发生的事。这样我们才能明白祖先的环境暴露如何在个体和后代层面起作用，影响生命周期的方方面面。

关键词： 内分泌干扰物；表观遗传学；进化生物学；可遗传的；后天效应；先天效应

自化学革命(1940年左右)算起，我们是第三代人，然而直到近期才认识到这个全球性问题的规模 and 影响。据预测，化学生产过程中的改变将继续予以抵制，没有经过充分测试的新化学制品的开发将有增无减，而且即使新的政策法规已开始实行，这些努力也不过是杯水车薪且受地域限制。全社会必须面对这样一个残酷的事实：世界在全球范围内都受到了污染，并且再也不可能恢复到原始状态；“点”清理的成功值得一提，但是环境治理进一步扰乱生态系统适应毒性的问题仍未解决。事实上，我们认为人类最多只能减缓污染的速度、减轻污染的性质。虽然环境和生命科学不断给环境政策和科学家们提供信息，但我们仍主张如果要应对这一不可避免的困境，新范式是必不可少的。

有观点认为对于过去的研究有助于预测未来，但是这样的观点却并不适用于当下现实世界中的生活。对于内分泌干扰物(EDCs)的研究是一个很好的例子，EDCs是造成内分泌系统紊乱的化合物，由不同成分组成，在环境中普遍存在。当今大多数关于EDCs的研究都关注于何种化合物在何地、何时及如何作用于分子、形态学、生理学、生殖系统和神经系统。此类研究大部分都是在实验室严格的试验控制下进行，而生态环境却经常被忽略。另一方面，有关野生动物的研究通常是群体或者偶尔是物种上记录EDCs造成的污染后果，但缺少对于自

然、混合物、接触史的准确了解，并且没有任何对照。除了极少数的特殊事件有证据明确显示出具有辨别性的化学特征，如有毒物质泄露或是食物饮水污染，通常情况下不能确定种群数量减少是由内分泌干扰导致(Hamlin和Guillette 2010)。人类和野生动物的暴露相似，因为暴露贯穿人们生命的始终，其因果和潜在机制难以确认。流行病学研究对于暴露和疾病表征的潜在关联提供了一些见解，但依然未得出明确清晰的因果关系(Colborn 2004；Landrigan和Miodovnik 2011)。

直到最近才有研究开始模拟现实生活。冬天在污水滤池中觅食蠕虫的棕鸟较其他在花园土壤中觅食的棕鸟，能获得更多的合成雌激素、天然雌激素以及其他EDCs(Markman 2008)。冬季，对捕获而得的雄性棕鸟喂食米虫，这些米虫与冬季受污染地区的蠕虫所含的EDCs混合物水平相当。次年春季，评估雄性和雌性棕鸟鸣声的次数和复杂性以及发声核团(高级发声中枢，HVC)的大小。接触混合物的雄性棕鸟的鸣声和HVC音量增大，免疫功能显著降低。雌性棕鸟较喜欢接触EDC混合物后鸣声更复杂的雄性棕鸟。因此，雌性棕鸟通过鸣声的复杂性来选择异性，就会选到免疫功能不全的雄性棕鸟。一项黑头呆鱼的多代研究表明，慢性(7年)暴露于与生态水平相当的乙炔雌二醇导致自然居群濒临灭绝(Kidd等2007)。

动物(包括人类)会在其生命周期的不同阶段暴露于EDCs，现已知晓该暴露会影响后代。最新研究已开始模拟EDCs跨代影响的情况(Skinner等2010)。这一点很重要，因为我们必须区分那些能对暴露个体及其后代产生永久性影响(即使未进一步暴露也有影响)的化学物质和那些通过教育、去污染及治疗后可减轻或逆转短暂效应的化合物。

因此，小至只想了解EDC具体分子靶标的研究，大到专注于对人群影响结果的研究，都必须有一个翻天覆地的变化。并非继续研究EDCs、其破坏机制或个体急性暴露的后果这些不重要；然而，为了能够在这个被污染的世界里生活，我们必须

[基金项目] 该项研究获得美国国立卫生研究院的资助(Andrea C. Gore, 1RC1 ES018139)(David Crews, 1R21 ES017538)

[通信作者] D. Crews, Section of Integrative Biology, University of Texas at Austin, 2400 Speedway, Patterson Building, Austin, TX 78712 USA. Telephone: (512) 471-1113. Fax: (512) 471-6078. E-mail: crews@mail.utexas.edu

[作者单位] 1. Section of Integrative Biology; 2. Institute for Cellular and Molecular Biology; 3. Division of Pharmacology and Toxicology, University of Texas at Austin, Austin, Texas, USA

实事求是地考虑未来。

EDCs 对生殖影响的研究十分具有启发性, 因为历来有许多关于野生动物、实验室动物和人类生育能力下降和生殖异常的文献。研究往往只关注那些受损的个体。然而, 在每一处受污染的环境中仍然有成功繁殖(具有生存能力、繁衍能力的后代)的现象发生, 鲜有例外(Crews 等 2000)。这不能归功于未经暴露的迁入种群, 因为许多受影响的物种是固定在一个地方或不迁移的。因此, 这些繁殖成功的个体都能以某种方式克服当地 EDC 污染的影响。尽管可以通过选择获得对化学物的耐受性(如 Ozburn 和 Morrison 1962; Poonacha 等 1973; 也可参见 Wirgin 等 2011), 如可通过类固醇激素受体起作用的农药 DDT (二氯二苯基三氯乙烷), 但连续几代具有耐受性的子代不会失去对具有调节生长发育和繁殖作用的内源性激素的敏感性, 否则他们就不可能继续繁殖。进化选择的是结果, 而不是机制; 目标分子(其中一些是激素受体)很有可能必须在 EDCs 慢性暴露的条件下作用, 经过一代又一代的遗传同化, 产生新的分子机制。

进化生物学中先天因素和后天因素间的区别长期存在(Baker 1938)。就遗传和环境而言, 先天因素是指选择(自然、

性或人为)如何造成人群和物种的差异, 而后天因素包括个体在生命过程中积累的经验。就繁殖而言, 先天因素是那些能决定何时最有利于幼仔生长的环境特征, 而后天因素指那些使个体能够调整或同步生殖过程的信号, 以便于其在适当的时间进行繁殖。因此, 先天因素负责繁殖季节的时间安排, 而后天因素可使机体与环境保持同步。先天因素在进化期产生作用, 而后天因素则影响整个生命周期。在现实中, 无论基因型如何, 遗传(“先天”)和环境(“后天”)共同作用都会形成成年的表型。

遗传因素使个体对环境因素做出不同反应。在发现遗传学之前的几个世纪, 人们一直认为环境决定基因表型的形成, 有两个现在盛行的概念——节俭表型假说(Barker 2006)和健康与疾病发展起源(Gluckman 和 Hanson 2004)即为例证。基因突变(单个或多个基因)显然与许多疾病状态有关。这种“基因 × 环境”(基因与环境)的交互作用将外部环境纳入考虑, 外部环境包括社会、生物、物理刺激以及胎儿母体的羊水环境, 这些都会影响基因的表达。(交互作用定义为两个或多个对象间共同或相互作用, 这些作用可以是累加效应、协同效应或突现效应, 表 1)。典型的例证是由先天性苯丙酮酸尿症导致的智力发育迟缓, 这种病可以通过控制膳食暴露量来预防(van Spronsen 2010)。

表 1 交互作用的类型

类型	描述	举例
累加效应	两个或多个因素的效应相加(正)或相减(负)。	$1 + 2 = 3$
协同效应	基本原理是指两个或两个以上因素共同作用的效果大于单独作用效果的和。除定义外, 毒理学家和流行病学家对此还存有争议, 他们研究剂量和频率, 经常使用累加交互作用(additive interaction)、反应累加(response addition)、剂量累加(dose additivity)这几个术语。但是, 我们更喜欢协同效应(synergism)这个词, 原因在于它在物理学、化学和生物学中的广泛应用。	$1 + 2 = 5$
突现效应	这个概念最初由亚里士多德提出(“整体大于且高于部分, 并不只是它们之和”), 现已成为哲学和科学中的基本概念(Corning 2010)。Paul Weiss(1939)也许是生物学中第一个一般系统理论家, 他相信这个概念是所有生物规律的基础。我们赞同 Mayr(1988)的定义: “当两个实体在更高层次上结合, 由此产生的新实体的特征并非都是符合逻辑或可预见的前体特征。”	两种气体结合生成一种液体

发育是一个展现过去因素的作用结果和揭示未来发展方向的过程。在发育的任何一个定义中都不能缺少的概念就是突现特征(Gilbert 和 Epel 2009)(表 1)。环境暴露可以同时或暂时分离。当刺激是混合物, 如具有相似或不同性质的化学混合物, 或者由物理、生物和社会信号组成的生物混合物, 最有可能出现同时暴露。连续暴露可以被不同时间间隔分开, 比如几秒、几分钟、几小时、几天、几个季度、几年或几代, 甚至可以跳过几代, 这是生命周期的一个基本属性。与此密切相关的是组织激活假设(organization-activation hypothesis)(Arnold 2009), 其最早出现于胚胎学, 随后扩展到内分泌学。在这个假设中, 发育早期阶段的初始暴露(例如, 雌激素)可以使靶组织“准备好”, 更容易应对后期出现的更高水平的相同激素暴露。同样, 癌症生物学中的“二次作用”理论也说明生命早期的损害可以调控个体对环境暴露甚至是内源激素“第二次作用”所导致的疾病发展的反应。我们推测在导致子代对第二次(或第三次)作用产生应答的第一次作用间也有相似的关系。

另一个必须明确的特征是交互作用的特异性(表 2)。例如, 由 EDC 暴露引起的生殖细胞改变, 可以影响个体在整个生命周期中对出现的暴露的反应。这些暴露可以是特异的; 例

如, 某种雌激素类 EDC 暴露可能对生殖细胞重新编码, 从而使其有暴露史的成年个体及其子代改变了对于雌激素类化合物的反应, 但不会改变对其他类型化合物的反应。在此情况下, 遗传因素决定个体对哪些类型的暴露易感。相比之下, EDCs 可能导致一种更普遍的“重新编码”: 经暴露的个体及其子代改变了对环境(后天)刺激的反应, 这些刺激并不局限于一个单一的系统(如, 雌激素类 EDCs), 并会影响更多的反应, 包括应激反应能力, 下文的例子即可说明。

最后, 先天因素和后天因素之间的交互作用能够影响截然不同的表观遗传机制(表 2)。在现实生活中, 引起表观遗传修饰的环境因素可能会继续存在。举例而言, 如果饮食、行为或铅等有毒环境的暴露跨代持续存在, 那么无论修饰特征是否通过生殖细胞传递, 表观遗传修饰都会在每一代身上出现。这种环境导致的表观遗传状态可以通过消除或改变因素、增加一种不同的环境因素或离开污染环境而得到改变。这种有丝分裂效应称为“依赖于情境的”表观遗传改变(Crews 2008; Walker and Gore 2011), 因为这种改变的形成需要不断地受到环境危害的暴露。换言之, 当生殖细胞中存在基因组改变(这一过程称为“依赖于生殖细胞的”表观遗传改变), 表观遗传修饰就可能发生。如此, 这种效应会体现在每一代身上, 甚至当病原体

消失后仍会出现。依赖于情境的表观遗传修饰不同于依赖于生殖细胞的表观遗传修饰。尽管两者都具有跨代的特性,但只有后者(生殖细胞)能在没有任何暴露或刺激的情况下将特征传给下一代。

目前的研究正在探索这两种表观遗传修饰形式(即生殖细胞和生命周期情境中的表观遗传修饰)可能会如何相互作用从而形成形态、生理机能、脑代谢、神经基因组和行为。例如,产前暴露于烯菌酮会对男性生育产生不利影响,促使成年产生疾病、跨代改变大脑和行为(Anway 等 2005; Crews 等 2007)。由

于这些表型是在后代无进一步烯菌酮暴露的情况下出现,这就证明了复杂性状依赖于生殖细胞遗传。这些动物如何应对生命历程关键阶段中的相似刺激,如青春期压力,将会阐明先天表观遗传学和后天表观遗传学之间的相互影响。我们设计了一个系统,把表观遗传现象分类为依赖于生殖细胞、情境或两者并存,并将效应的普遍性或特别性纳入考虑(表 2)。尽管有关依赖于生殖细胞和依赖于情境的表观遗传修饰的研究,就其本身而言,实用性强且信息量大,但只有将两种表观遗传修饰结合起来进行研究,才能反映并理解真实的世界。

表 2 表观遗传修饰及其与环境交互作用的例子(仅作参考用途)

效应	依赖于生殖细胞	依赖于环境	依赖于生殖细胞和环境
普遍	某种抗雄性激素类 EDC, 通过改变机体对其他环境 EDC 的反应, 在遗传层面改变男性生殖细胞 DNA 甲基化, 这种改变并不局限于雄性激素通路。	某种雌激素类 EDC 改变 DNA 甲基化, 这与男性生殖细胞无关, 因此子代不携带修饰过的表观遗传特征, 除非子代在同样的发育决定性时刻也暴露于该雌激素类 EDC。另外, 对其他环境 EDCs 的反应也会发生改变, 但是仅在最初损害存在的情况下。	某种抗雄性激素类 EDC, 通过改变机体对其他环境 EDC 的反应, 在遗传层面改变男性生殖细胞 DNA 甲基化, 这种改变并不局限于雄性激素通路。另外, 暴露于某种并不影响生殖细胞的雌激素类 EDC 可以导致影响其他 EDCs 易感性的表观遗传改变, 并不局限于雄性激素通路。依赖于生殖细胞的表观基因修饰和对大量 EDCs 易感性的修饰将被子代遗传, 但是独立于生殖细胞的特征将不会被遗传。
特异	某种抗雄性激素类 EDC, 通过改变机体对其他环境抗雄性激素的反应, 在遗传层面改变男性生殖细胞 DNA 甲基化, 但是对其他种类 EDCs 的反应不发生改变。	某种雌激素类 EDC 改变 DNA 甲基化, 这与男性生殖细胞无关, 因此子代不携带修饰过的表观遗传特征, 除非子代在同样的发育决定性时刻也暴露于该雌激素类 EDC。对其他种类的 EDCs 的反应不发生改变。	某种抗雄性激素类 EDC, 通过改变机体对其他环境抗雄性激素的反应, 改变男性生殖细胞 DNA 甲基化, 另外, 暴露于某种并不影响生殖细胞的雌激素类 EDC 可以导致进一步影响雌激素易感性的表观遗传改变。依赖于生殖细胞的表观基因修饰和对抗雄性激素的易感性将被子代遗传, 但是独立于生殖细胞的表观遗传修饰和对雌激素的易感性将不会被遗传。

正是由于这一特性, 内分泌干扰影响各级生物体。因此, 未来的研究应更侧重于综合性与跨学科性, 致力于证明基因、表观遗传、生理、行为、神经各层面的效应, 并阐释相关过程的因果机制和功能性结果如何在各级生物体产生作用。与此同时, 这类研究应阐明各级之间的关系, “使表型显形”(Waddington 1942)。这就意味着要综合运用生物学中不同领域的概念, 任一领域若要重新定义或因先入为主而忽视另一概念都是错误的, 因为构想的有效性正是在于概念的不同。我们已经探讨了不少概念, 尤其是进化生物学中的先天因素和后天因素, 发育生物学中的基因、环境和表观遗传效应, 以及生理学中的累加和协同相互作用。尽管研究人员常常在各自的研究领域中运用这些概念, 但却基本不会跨学科, 即使这些概念在原始学科中是标准无误的。换言之, 进化生物学、生态学和有机体生物学中的根本差别在于先天因素和后天因素的因果关系。同样, 行为发展或流行病学中的标准概念往往不同于行为生态学或分子生物学。此外, “表观遗传学”这个词的意义在不同

的学科中也不尽相同, 一些领域特指分子表观遗传学, 而另一些可能是代表“克分子”表观遗传学(Crews 2008)。最后, 非单调的剂量-反应曲线、远低于“安全的”无可见有害作用水平(NOAEs)的反应性(Shreehan 2006; vom Saal 等 2010)以及协同作用(Calabrese 2010; McEwen 2010)在内分泌生理学中得到充分阐释, 但在环境毒理学中往往不使用这些术语, 甚至对这些概念不予置之。这就表明不同学科间有必要进行合作并制定共同的词汇, 从而能够相互沟通、共同发展。

翻译: 汪源、王晓宇、张晶、郑轻舟; 审校: 金泰虞
参考文献(略)

本文原文刊登于 EHP 杂志, 需要引用请详见: CREWS D, GORE AC. Life imprints: living in a contaminated world. Environ Health Perspect, 2011, 119(9): 1208-1210.

本文原文及参考文献请浏览 <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1103451>
(编辑: 汪源; 校对: 徐新春)