

典型新型有机污染物对儿童肥胖和神经发育影响的研究进展

周钰涵, 王彭彭, 李佳琳, 罗燃燃, 黎锦鸿, 张蕴晖

复旦大学公共卫生学院/公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032

摘要:

新型有机污染物 (EOCs) 是指在环境中新发现或新近引起关注的一类污染物, 大多数具有持久性、生物蓄积性以及内分泌干扰性, 可以通过呼吸道、消化道及皮肤接触等方式进入人体。大多数 EOCs 可以通过胎盘和血脑屏障, 并通过激素扰乱等方式影响子代的生长及神经发育; 生命早期是特殊的发育阶段, 子代更易受到 EOCs 的影响。本文旨在对常见的 EOCs 如多溴联苯醚、多氯联苯、双酚 A、全氟及多氟烷基化合物对子代肥胖以及不良神经发育的流行病学研究结果进行综述。研究 EOCs 的健康效应, 改进 EOCs 暴露评估, 识别易感人群和敏感窗口期, 有助于阐明生命早期 EOCs 暴露对子代肥胖和神经发育的影响, 为公共卫生的干预提供科学依据。

关键词: 新型有机污染物; 肥胖; 神经发育; 多溴联苯醚; 多氯联苯; 双酚 A; 全氟及多氟烷基化合物

Effects of emerging organic contaminants on childhood obesity and neurodevelopment: A review ZHOU Yuhuan, WANG Pengpeng, LI Jialin, LUO Ranran, LI Jinhong, ZHANG Yunhui (School of Public Health/Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

Emerging organic contaminants (EOCs) are new or existing chemicals that their human risks are of concern. Most EOCs are persistent, bioaccumulative, and endocrine disrupting. Humans can be exposed to EOCs through inhalation, ingestion, dermal contact, ect. Most EOCs could pass through the placenta and blood-brain barrier and exert adverse health effects by interfering hormones. Offspring in early-life are susceptible to EOCs due to their special developmental stage. Herein, exposure to several ubiquitous EOCs such as polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs), bisphenol A (BPA), and poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) in early life and their relationships with obesity or neurodevelopment were summarized. Quantifying the health effects of EOCs mixtures, improving EOCs exposure assessment, and identifying susceptible populations and sensitive windows could help establish the causal effects of EOCs exposure in early life on childhood obesity and neurodevelopment and provide a scientific basis for public interventions.

Keywords: emerging organic contaminant; obesity; neurodevelopment; polybrominated diphenyl ether; polychlorinated biphenyl; bisphenol A; poly- and perfluoroalkyl substances

新型有机污染物 (emerging organic contaminants, EOCs) 是在环境中新发现或新近引起关注的对人体健康和生态环境可造成危害的污染物, 包括持久性有机污染物、环境内分泌干扰物、药品以及个人护理品等^[1]。大多数 EOCs 具有亲脂性、持久性及生物蓄积性, 可以通过食物链富集。目前广受关注的 EOCs 包括多溴联苯醚 (polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)、多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs)、双酚 A (bisphenol A, BPA)、全氟及多氟烷基化合物 (poly- and perfluoroalkyl substances, PFASs) 等。虽然人们已经意识到 EOCs 的巨大危害并禁用或限制使用部分 EOCs, 但由于其具有较长的半衰期, 环境中的 EOCs 仍可以通过呼吸、饮食和皮肤接触等途径进入人体, 从而产生

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21115

组稿专家

周志俊 (复旦大学公共卫生学院), E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn
陶芳标 (安徽医科大学), E-mail: fbtiao@ahmu.edu.cn

基金项目

国家自然科学基金面上项目 (81872581); 政府间国际科技创新合作重点专项 (2019YFE0114500)

作者简介

周钰涵 (1994—), 女, 博士生;
E-mail: 19111020022@fudan.edu.cn

通信作者

张蕴晖, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-03-23

录用日期 2021-07-21

文章编号 2095-9982(2021)09-1001-09

中图分类号 R12

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21115

►引用

周钰涵, 王彭彭, 李佳琳, 等. 典型新型有机污染物对儿童肥胖和神经发育影响的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (9): 1001-1009.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21115

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHANG Yunhui, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-03-23

Accepted 2021-07-21

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21115

►To cite

ZHOU Yuhuan, WANG Pengpeng, LI Jialin, et al. Effects of emerging organic contaminants on childhood obesity and neurodevelopment: A review[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(9): 1001-1009.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21115

生殖发育毒性、内分泌干扰作用、神经行为毒性以及致癌作用。

多哈理论认为,生命早期的不良环境因素会对儿童、青少年乃至成年的一些疾病或发育异常有明显的影响^[2]。生命早期 EOCs 暴露会导致儿童期肥胖、代谢功能障碍以及神经行为发育的异常。但是,目前相关人群研究大多数为单一污染物暴露与子代健康效应的关联,而人群在真实环境中往往处于多种 EOCs 联合暴露的情况,单一暴露以及单一时间点的研究忽略了敏感窗口期以及混合污染物的相互作用,无法有力证实环境污染物暴露与不良健康结局之间的因果关系^[3]。因此,本文旨在对生命早期 EOCs 单一或复合暴露对儿童肥胖及神经发育的流行病学研究结果进行综述,以明确环境水平的 EOCs 生命早期暴露的健康危害。

1 PBDEs

1.1 PBDEs 的用途及暴露途径

自 20 世纪 70 年代至 21 世纪初, PBDEs 因良好的阻燃性能和低廉的价格,被广泛添加进家具、电子材料及生活用品中以提高产品的防火性能。但由于其与聚合物基质非共价结合的性质,较易渗透、挥发进入环境中,且可以持久存在,因此环境暴露风险较高;环境中的 PBDEs 可以通过呼吸道吸入、经口摄入和经皮吸收等途径,最终进入人体。

PBDEs 在人体多种生物样本中均有检出。例如, PBDEs 在孕早期母亲血浆中即有检出, BDE-47 检出率为 66%, 质量分数范围在 $0.9\sim 727.3\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 之间^[4]。在美国加州一项终止妊娠的研究中发现, BDE-47 在孕妇血液、胎儿肝脏、胎盘以及脐带血中均有检出, 且检出率高达 100%, 平均质量分数在 $14.09\sim 67.08\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 之间, 且脐带血中最高, 说明 PBDEs 可以通过胎盘屏障进入胎儿体内, 进而对胎儿健康造成不良影响^[5]。

1.2 PBDEs 对儿童肥胖的影响

动物实验表明, PBDEs 是一种潜在的环境致肥因子, 可能通过干扰机体的脂质生成途径导致肥胖的发生^[6]。但在人群研究中, 生命早期 PBDEs 的接触与儿童肥胖之间的关联并不一致。例如, 中国江苏的一项研究表明, 脐带血中 BDE-154 的浓度与儿童 7 岁时肥胖风险呈负相关^[7]。在西班牙低收入家庭中, 一项病例对照研究并未发现新生儿出生时 PBDEs 暴露与出生体重及肥胖有关联^[8]。美国环境检测及健康结局队列 (Health Outcomes and Measures of the Environment,

HOME) 研究发现, 孕期及儿童期 BDE-153 暴露与肥胖指标均呈负向关联, 并随着年龄的增加而不断增强^[9], 且在男童中效应更加明显^[10], 类似的效应在美国萨利纳斯妇幼健康评估中心队列 (Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas, CHAMACOS) 研究中也有所体现: 孕期 PBDEs 暴露与男童 7 岁时体重指数 (body mass index, BMI) z 值有正向关联, 尽管效应并不具有统计学意义^[11]。现有的人群流行病学证据并未明确 PBDEs 为环境致肥因子, 其不同窗口期暴露的效应差别以及可能的性别修饰作用仍需进一步确认。见补充材料表 S1。

1.3 PBDEs 对儿童神经发育的影响

PBDEs 有明确的神经发育毒性^[12]。概括来说, 孕期、产前、儿童期 PBDEs 暴露水平均与各年龄段较低水平的神经发育/异常神经行为有关。例如, 加拿大环境化学品母婴队列 (Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals, MIREC) 发现^[4], 孕早期 BDE-47 的暴露与男童 3 岁时的认知发育有明显的负向关联; 2019 年中国上海一项出生队列研究表明, 即便是低水平的产前 PBDEs 暴露, 也与 2 岁和 4 岁儿童的神经行为问题存在正向关联, 包括女孩的躯体不适、孤僻、睡眠问题以及内化行为问题, 以及男孩的躯体不适和注意力问题^[12]。而出生后 BDE-153 的暴露与 8 岁时全量表智商 (full scale intelligence quotient, FSIQ) 降低^[13] 以及 5 岁和 8 岁时阅读能力降低、执行能力降低、多动与攻击性行为增加有关^[14]。但是 PBDEs 的神经发育毒性有明显的性别差异, 因此需要进一步关注 PBDEs 影响不同性别儿童神经发育的机制差异。见补充材料表 S1。

2 PCBs

2.1 PCBs 的用途及暴露途径

PCBs 是一组氯化碳氢化合物, 在 20 世纪 30—70 年代, 被广泛生产并应用于电气设备、建筑材料以及其他工业产品。PCBs 是一类已知的持久性有机污染物, 具有亲脂性、迁移性、高毒性以及抗生物降解等特性, 因此在各种环境介质中持续存在, 包括水、空气和土壤等, 通过饮食摄入、呼吸等途径进入人体, 并在机体的脂肪组织广泛蓄积, 最终对机体功能造成不良影响。

2.2 PCBs 对儿童肥胖的影响

PCBs 是一种代谢扰乱性物质。PCBs 暴露后引起

肝脏代谢损伤,进而可以引发慢性机体代谢紊乱,最终导致肥胖、2型糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病的发生^[15]。欧洲一项meta分析结果表明,产前PCB-153暴露与儿童出生体重的降低有关^[16],然而将低出生体重作为结局进行meta分析时,并未发现其与产前PCBs的关联有统计学意义^[17]。另一项欧洲的meta分析显示,产后PCB-153暴露与儿童生长有明显的负向关联^[18]。最近丹麦一项研究对健康及肥胖儿童体内PCBs的水平进行比较后发现,脂肪质量越高,血浆中PCBs的含量越低。脂解作用可能刺激脂肪组织中的PCBs释放进入血管系统,作为PCBs的贮存场所,脂肪组织可能在PCBs的健康风险中发挥双重作用^[19]。见补充材料表S2。

2.3 PCBs对儿童神经发育的影响

人群证据表明,生命早期PCBs暴露对儿童神经发育存在不良影响,且效应主要集中在PCB-153。美国的一项病例-对照研究发现,孕中期大部分PCBs同系物的暴露均与儿童自闭症的风险增加有关,且效应在PCB-153及PCB-138/158中更为明显;PCB-138/158也可以增加儿童智力障碍的发病风险^[20];即便是低水平的PCBs宫内暴露也与儿童期自闭症的风险增加有关^[21]。挪威一项研究分析孕期膳食中PCBs暴露与3岁儿童语言能力时发现,PCB-153与语言发育迟缓有统计学关联,表现为表达能力的降低,且在女童中更为明显^[22],但是与注意力缺陷与多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD)的发病风险并不具有统计学意义的关联^[23]。见补充材料表S2。

3 BPA

3.1 BPA的用途及暴露途径

BPA是合成聚碳酸酯塑料和环氧树脂的单体,广泛用于塑料的制造,如罐装食品的衬里和饮料的包装、奶瓶和水平等食品容器,随着上述材料的使用,BPA不断溶出、释放,并通过呼吸道吸入、皮肤吸收等方式进入人体。此外,BPA还可以通过膳食摄入,进而发挥其毒性作用。BPA的生物半衰期约为6h,主要是随尿排出,人群尿液中普遍检出BPA。此外,羊水中也检出BPA,提示BPA可能会通过胎盘屏障,对胎儿宫内生长产生不良的影响^[24]。

3.2 BPA对儿童肥胖的影响

尽管动物实验表明BPA可能是一种“环境致肥因子”,但是现有的流行病学证据对于生命早期BPA暴

露的致肥效应研究结果尚不一致。例如,中国上海一项队列研究发现孕期BPA暴露水平与2岁左右的儿童BMI以及血脂等指标均不存在关联^[25],然而美国CHAMCOS队列发现产前孕妇尿液中BPA浓度与9岁女童BMI的下降有关,而9岁时儿童BPA暴露与9岁时儿童的超重/肥胖的正向关联在男女童中均有体现^[26]。女性似乎对BPA的暴露更为敏感,例如,孕妇尿液中BPA的浓度与女童腰围及腰臀比有正向关联^[27-28],提示孕期BPA的暴露可能会增加女童中心性肥胖的风险。然而,也有证据显示,青春期男童BPA的暴露与其超重/肥胖的风险增加有关^[29]。因此,BPA对儿童的致肥效应可能存在敏感窗口,考虑到饮食及生活方式的混杂,应当谨慎地考虑其致肥效应。见补充材料表S3。

3.3 BPA对儿童神经发育的影响

孕期及分娩期BPA暴露对神经发育有持续性的影响。研究表明,孕早期的BPA暴露与3岁儿童,尤其是男童的工作记忆降低及更多的内化及躯体行为问题有关^[30]。日本的一项队列研究发现,脐带血中的BPA暴露虽与婴儿心理与精神发育无关,但是与3岁儿童的内化和外化行为问题有关联^[31]。除了行为发育的异常,BPA对认知发育也有不良影响。例如,丹麦的一项研究队列发现,孕晚期的BPA暴露与21月龄儿童语言发育降低有关,且该效应在男童中表现更为明显^[32]。除了孕期及围生期的暴露,产后BPA暴露对于子代神经发育同样有不良的影响。例如,产妇产后3个月BPA暴露浓度与儿童2~4岁的认知发育有关,尤其是降低女童自我控制能力^[33]。尽管目前BPA的效应在不同性别及不同暴露时期存在差别,但整体来说,生命早期BPA的暴露对子代神经发育存在不良影响。见补充材料表S3。

4 PFASs

4.1 PFASs的用途及暴露途径

PFASs是一大类分子通式为 $C_nF_{2n+1}-R$ 的化合物,由于其含有稳定的 C_nF_{2n+1} 基团,因此具有良好的热稳定性、化学稳定性、疏水疏油性和高表面活性,被广泛应用于消费品中,如一次性食品包装、炊具、户外用品、家具和地毯等。在使用的过程中,PFASs会被不断释放到周围的环境中。由于C与F原子的化学键比较强,因此在环境中降解缓慢且可以持久存在,最终在人体组织中不断累积。研究发现,孕妇、新生儿、儿

童体内均检出 PFASs^[34], 提示其可以穿过胎盘, 给胎儿及婴幼儿的生长带来持续性的影响。

4.2 PFASs 对儿童肥胖的影响

生命早期 PFASs 可能会对胎儿发育和随后的儿童体格生长产生影响。例如, 产前 PFASs 暴露可能会降低儿童出生体重^[35]。在儿童生长的不同阶段, PFASs 暴露对其肥胖的影响不尽相同。例如, 在儿童生长早期, 产前 PFASs 暴露可以增加儿童肥胖的风险^[36], 且女童更为敏感; 产前全氟辛酸 (perfluorooctanoic acid, PFOA) 的浓度与儿童 8 岁时腰围及 BMI 增长速度的增加有关^[37]。美国 HOME 队列最近对孕期 PFASs 暴露与儿童 12 岁之内的 BMI 生长轨迹进行分析后发现, 孕期 PFOA 与 BMI 轨迹有明显的交互作用。PFOA 的孕期暴露浓度与儿童 BMI 轨迹有统计学关联, 且为非线性关系^[38], 并且孕期 PFOA、全氟己烷磺酸 (perfluorohexane sulfonic acid, PFHxS) 与 12 岁儿童肥胖指标有正向关联^[39]。尽管流行病学研究发现了 PFASs 与肥胖之间的关联, 但是其敏感窗口及不同性别之间效应的差异仍需要结合实验室机制研究以及大规模前瞻性队列研究进一步确认, 以更好地评估这些相关性。见补充材料表 S4。

4.3 PFASs 对儿童神经发育的影响

流行病学证据提示生命早期 PFASs 暴露可能具有神经毒性。在 PFASs 损害认知方面, 美国 HOME 队列对孕早期母亲 PFASs 的暴露水平进行定量后发现, 孕早期 PFOA 和全氟壬酸 (perfluorononanoic acid, PFNA) 的暴露与工作记忆有正向关联, 孕期和儿童期 PFASs 暴露与儿童较低的视觉运动能力有关^[40]。3 岁儿童 PFNA 的暴露水平与 8 岁 FSIQ 有正向关联^[41], 但与 8 岁儿童注意力之间的关联并不明确^[42]。PFASs 生命早期暴露对儿童的行为发育也存在不良影响。例如, 儿童 8 岁时 PFNA 和 PFOA 的暴露水平与较低的执行能力有关^[43]。在儿童期 PFASs 暴露对神经发育影响的研究中发现, 儿童 5 岁和 7 岁时 PFOA、PFNA 以及全氟癸酸 (perfluorodecanoate acid, PFDA) 浓度与 7 岁时行为问题有关联^[44]。PFOA 与全氟辛基磺酸 (perfluorooctane sulfonate, PFOS); 孕期暴露与 ADHD 发病之间关联的结果并不一致, 一篇 meta 分析提示孕期 PFASs 暴露可能与儿童 ADHD 并不存在关联, 但是分层分析中却发现女童可能对 PFOA 及 PFOS 更加敏感^[45]。见补充材料表 S4。

5 EOCs 复合暴露评估及对肥胖及神经发育的影响

大多数 EOCs 通常被认为是环境致肥因子, 且生活中往往是多种 EOCs 的联合暴露^[46], 因此探索不同 EOCs 的联合暴露与肥胖之间的关联更具公共卫生意义。然而由于统计方法的限制, 过往大部分研究主要集中于单一污染物、单一时间点的暴露与效应的关联。随着统计学的发展, 贝叶斯核机器回归 (Bayesian kernel machine regression, BKMR) 模型、弹性网络回归 (elastic net regression, ENR)、加权分位数之和 (weighted quantile sum, WQS) 等分析方法正不断应用于环境健康研究领域。例如在美国国家健康与营养检查调查研究 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 中对人群 7 种外源性化学物质 (3 种邻苯二甲酸代谢物、2 种酚类、2 种杀虫剂) 与肥胖之间的关联进行分析, WQS 及 BKMR 均发现 BPA、单 (羧基辛基) 邻苯二甲酸酯及双酚 S 是与肥胖相关的最重要的因素, 提示应对这几类物质进行管控^[47]。对孕妇尿液中邻苯二甲酸酯 (phthalates, PAEs) 代谢物及酚类化合物的联合暴露与儿童 5 岁时超重/肥胖之间的关联进行分析, BKMR 以及分层贝叶斯模型筛选出邻苯二甲酸单乙酯 (mono ethyl phthalate, MEP) 及邻苯二甲酸单羧基异丁酯 (diisobutyl phthalate, DIBP) 与婴幼儿肥胖的关联具有统计学意义, 进一步提示这些 PAEs 的健康风险^[48]。

复合暴露的方法也被广泛用于神经发育的研究中, 例如, 采用 BKMR、ENR 等方法对孕期多种污染物暴露如重金属、农药代谢物以及酚类物质与儿童智商的关联进行研究, 发现铅及 BPA 是影响儿童神经发育的主要物质^[49]。一项挪威的队列采用 ENR 探索了生命早期有机氯农药、PBDEs、PCBs 以及 PFASs 四类 81 种 EOCs 的暴露对青春期 ADHD 的影响后发现, 生命早期 β -六氯环己烷及 PFOS 暴露可以增加青少年时期的 ADHD 发病风险, 且 PFOS 的效应在女性中更为明显^[50]; 而瑞典的一项队列采用 WQS 评估孕早期 26 种 EOCs 浓度与 7 岁儿童神经发育之间的关联, 发现孕早期 EOCs 暴露与 7 岁时较低的智力有关, BPA 的替代物双酚 F 对于儿童智力发育也存在不良影响^[51], 且效应主要集中在男童中。

由此可见, 基于复合暴露的统计模型可以更准确地评估 EOCs 的复合暴露情况, 筛选出具有明显致肥

效应或者神经毒性效应的EOCs, 确定EOCs控制的优先级; 量化EOCs的协同或拮抗效应、共污染物可能的混杂情况以及累积暴露的健康效应, 将有助于制定相关标准与限值。

6 EOCs暴露影响机体健康的可能机制

6.1 EOCs暴露影响子代肥胖的机制

EOCs可以通过多种途径影响子代肥胖, 扰乱脂质代谢是最直接的方式之一^[52]。例如PBDEs、BPA、PCBs等EOCs可以影响脂质的从头合成, 直接影响脂肪细胞分化、功能以及肥胖相关的基因及蛋白的表达, 对CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)、脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)、葡萄糖转运蛋白4 (glucose transporter 4, GLUT)、甘油-3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-phosphate acyltransferases, GPATs)、二脂酰甘油酰基转移酶2 (acyl CoA: diacylglycerol acyltransferase 2, DGAT2)、胆固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding proteins, SREBP)等核转录因子、脂肪酸合成相关的酶如乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)等表达产生影响, 进而影响机体脂肪生成^[53-56]; 此外, EOCs也可以通过影响3-磷酸葡萄糖(glyceraldehyde 3-phosphate, G3P)通路相关因子、脂肪酸 β 氧化以及甘油三酯的分泌, 导致脂肪的异常蓄积^[57]。

DNA甲基化是DNA化学修饰的一种形式, 在不改变DNA序列的前提下, 可以改变生物体遗传表征。研究发现EOCs暴露可以通过DNA甲基化对参与脂质代谢的基因进行修饰, 进而导致机体肥胖^[58]; EOCs也可以通过与激素相似的化学结构影响脂肪细胞的生成。例如, BPA、PFASs等EOCs的化学结构与雌激素类似, 因此可以模拟内源性雌激素, 与雌激素受体(estrogen receptor, ER)或者PPAR γ 等结合, 进而影响脂肪细胞的分化与形成^[59]。此外, 研究也发现BPA与一些炎症因子及与食欲有关的下丘脑神经通路信号改变有关, 进而导致肥胖的发生^[60]。

肠道菌群作为人体最大的代谢器官, 对于代谢稳态的作用不容忽视。最近研究发现, EOCs暴露与小鼠体重、脂肪含量的增加以及肠道菌群的失调有关。其中厚壁菌门/拟杆菌门比值的增加可能会影响能量吸

收效率, 进而导致机体肥胖^[61]。

6.2 EOCs暴露影响子代神经发育的机制

EOCs能够穿越胎盘屏障进入胎儿体内。大脑作为一种靶器官, EOCs可能会对胎儿、婴儿快速发展的神经系统产生不良影响。EOCs可以直接作用于神经细胞, 影响大脑发育。例如, PBDEs及其羟基化代谢产物、PCBs、BPA、PFASs等可以通过诱导细胞迁移分化为神经元和少突细胞, 干扰神经元钙信号通路和蛋白激酶C通路, 导致氧化应激、线粒体损伤和DNA损伤而引起细胞凋亡等方式, 直接影响神经元的迁移过程、髓鞘的形成、少突细胞的数量以及神经元的兴奋性^[62-69]。一些对神经发育有显著影响的细胞因子也可受到EOCs的影响。例如, BPA可以促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的产生, 这可能也是其干扰神经发育的途径之一^[70]; BPA也可以下调神经发育转录因子Sox2和Pax6的表达; 这些因子可以调节一系列的神经发育过程, 包括神经干细胞活化、神经突触的形成与延伸等^[71], 从而影响神经发育。

雌激素信号在大脑发育过程中发挥着重要的作用。例如, BPA能够与性腺激素受体结合, 破坏对大脑功能重要的雌激素信号通路, 使得神经发育受到影响^[72]。除了雌激素, 目前认为孕期甲状腺功能的稳定对胎儿神经发育至关重要, 且新生儿甲状腺功能的改变也与神经发育异常有关。PBDEs及其代谢物、PFASs与甲状腺激素有相似的结构^[73], 可以影响甲状腺激素稳态^[74]。甲状腺激素在机体生长及神经发育的过程中起着至关重要的作用, 其细微的改变即可以引起机体发育改变及神经系统长久的损伤。但是最新的人群研究中并未发现甲状腺激素在生命早期PBDEs暴露与神经发育之间明显的中介效应, 可能还需进一步的研究证实^[12]。

DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传标记的建立、维护和去除在神经发育过程中至关重要, 这些生物学过程受扰乱会对神经发育和认知功能产生重大影响^[75]。PCBs、BPA^[76]等EOCs均与神经发育相关基因的甲基化变化有明显的关联^[77], 提示DNA甲基化等表观遗传修饰是EOCs影响神经发育的可能机制之一。此外, 最近的研究开始探索肠道菌群在EOCs神经毒性中的作用。例如, 有研究总结了PCB暴露可以降低菌群的多样性, 改变变形菌门的丰度, 促进肠道炎症, 通过影响肠-脑轴来影响神经发育^[78]。

7 总结与展望

生命早期 EOCs 暴露对子代健康的影响正受到国内外的广泛关注。总的来说,生命早期各个阶段 EOCs 暴露与儿童不良的神经行为/神经认知受损以及肥胖的发病均有关。这些不良健康结局可能与成年后神经、精神疾病或肥胖等代谢综合征的发生有关。尽管本综述并未将动物实验与流行病学研究结果进行比较,但是流行病学证据强度较高,对于 EOCs 的健康风险有较强的提示作用。

EOCs 不仅可以直接作用于脂肪及神经细胞,还可以通过影响机体激素水平对机体脂肪生成及神经发育产生影响;此外,表观遗传及肠道菌群也是潜在的机制,但目前还需大样本量的人群流行病学及毒理学证据的支持。通过量化接触 EOCs 对儿童肥胖及神经发育的影响,改进 EOCs 的暴露评估,确定不良反应的敏感窗口期,并阐明 EOCs 健康影响的性别差异性,有利于确定易感人群,并采取合理的公共卫生措施以减少暴露与伤害的发生。

参考文献

- [1] RICHARDSON S D. Water analysis : emerging contaminants and current issues [J] . Anal Chem, 2009, 81 (12) : 4645-4677.
- [2] BARKER D J. The origins of the developmental origins theory [J] . J Intern Med, 2007, 261 (5) : 412-417.
- [3] BRAUN J M. Early-life exposure to EDCs : role in childhood obesity and neurodevelopment [J] . Nat Rev Endocrinol, 2017, 13 (3) : 161-173.
- [4] AZAR N, BOOIJ L, MUCKLE G, et al. Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and cognitive ability in early childhood [J] . Environ Int, 2021, 146 : 106296.
- [5] ZOTA A R, MITRO S D, ROBINSON J F, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and hydroxylated PBDE metabolites (OH-PBDEs) in maternal and fetal tissues, and associations with fetal cytochrome P450 gene expression [J] . Environ Int, 2018, 112 : 269-278.
- [6] GONZÁLEZ-CASANOVA J E, PERTUZ-CRUZ S L, CAICEDO-ORTEGA N H, et al. Adipogenesis Regulation and Endocrine Disruptors : Emerging Insights in Obesity [J] . BioMed Res Int, 2020, 2020 : 7453786.
- [7] GUO J, MIAO W, WU C, et al. Umbilical cord serum PBDE concentrations and child adiposity measures at 7 years [J] . Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 203 : 111009.
- [8] GROSS R S, GHASSABIAN A, VANDYOUSEFI S, et al. Persistent organic pollutants exposure in newborn dried blood spots and infant weight status : a case-control study of low-income Hispanic mother-infant pairs [J] . Environ Pollut, 2020, 267 : 115427.
- [9] VUONG A M, BRAUN J M, WANG Z Y, et al. Exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) during childhood and adiposity measures at age 8 years [J] . Environ Int, 2019, 123 : 148-155.
- [10] VUONG A M, BRAUN J M, SJÖDIN A, et al. Prenatal polybrominated diphenyl ether exposure and body mass index in children up To 8 years of age [J] . Environ Health Perspect, 2016, 124 (12) : 1891-1897.
- [11] ERKIN-CAKMAK A, HARLEY K G, CHEVRIER J, et al. *In utero* and childhood polybrominated diphenyl ether exposures and body mass at age 7 years : the CHAMACOS study [J] . Environ Health Perspect, 2015, 123 (6) : 636-642.
- [12] JI H, LIANG H, WANG Z, et al. Associations of prenatal exposures to low levels of Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) with thyroid hormones in cord plasma and neurobehavioral development in children at 2 and 4 years [J] . Environ Int, 2019, 131 : 105010.
- [13] LIANG H, VUONG A M, XIE C, et al. Childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) serum concentration and reading ability at ages 5 and 8 years : the HOME study [J] . Environ Int, 2019, 122 : 330-339.
- [14] VUONG A M, YOLTON K, POSTON K L, et al. Childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and executive function in children in the HOME Study [J] . Int J Hyg Environ Health, 2018, 221 (1) : 87-94.
- [15] SHAN Q, LI H, CHEN N, et al. Understanding the multiple effects of PCBs on lipid metabolism [J] . Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13 : 3691-3702.
- [16] GOVARTS E, NIEUWENHUIJSEN M, SCHOETERS G, et al. Birth weight and prenatal exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) : a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts [J] . Environ Health Perspect, 2012, 120 (2) : 162-170.
- [17] EL MAJIDI N, BOUCHARD M, GOSSELIN N H, et al. Relationship between prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and birth weight : a systematic analysis of published epidemiological studies through a standardization

- p>of biomonitoring data [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2012, 64 (1) : 161-176.
- [18] ISZATT N, STIGUM H, VERNER MA, et al. Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and infant growth : a pooled analysis of seven European Birth Cohorts [J]. Environ Health Perspect, 2015, 123 (7) : 730-736.
- [19] DOMAZET S L, GRØNTVED A, JENSEN T K, et al. Higher circulating plasma polychlorinated biphenyls (PCBs) in fit and lean children : the European youth heart study [J]. Environ Int, 2020, 136 : 105481.
- [20] LYALL K, CROEN LA, SJÖDIN A, et al. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples : association with autism spectrum disorder and intellectual disability [J]. Environ Health Perspect, 2017, 125 (3) : 474-480.
- [21] BERNARDO BA, LANPHEAR BP, VENNERS SA, et al. Assessing the Relation between Plasma PCB concentrations and elevated autistic behaviours using Bayesian predictive odds ratios [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16 (3) : 457.
- [22] CASPERSEN IH, HAUGEN M, SCHJØLBERG S, et al. Maternal dietary exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) is associated with language delay in 3 year old Norwegian children [J]. Environ Int, 2016, 91 : 180-187.
- [23] CASPERSEN IH, AASE H, BIELE G, et al. The influence of maternal dietary exposure to dioxins and PCBs during pregnancy on ADHD symptoms and cognitive functions in Norwegian preschool children [J]. Environ Int, 2016, 94 : 649-660.
- [24] IKEZUKI Y, TSUTSUMI O, TAKAI Y, et al. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure [J]. Hum Reprod, 2002, 17 (11) : 2839-2841.
- [25] OUYANG F, ZHANG GH, DU K, et al. Maternal prenatal urinary bisphenol A level and child cardio-metabolic risk factors : a prospective cohort study [J]. Environ Pollut, 2020, 265 : 115008.
- [26] HARLEY KG, SCHALL RA, CHEVRIER J, et al. Prenatal and postnatal bisphenol a exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort [J]. Environ Health Perspect, 2013, 121 (4) : 514-520.
- [27] GUO J, ZHANG J, WU C, et al. Urinary bisphenol A concentrations and adiposity measures at age 7 years in a prospective birth cohort [J]. Chemosphere, 2020, 251 : 126340.
- [28] BRAUN JM, LI N, ARBUCKLE TE, et al. Association between gestational urinary bisphenol a concentrations and adiposity in young children : the MIREC study [J]. Environ Res, 2019, 172 : 454-461.
- [29] MUSTIELES V, CASAS M, FERRANDO-MARCO P, et al. Bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort [J]. Environ Res, 2019, 173 : 443-451.
- [30] BRAUN JM, MUCKLE G, ARBUCKLE T, et al. Associations of prenatal urinary bisphenol a concentrations with child behaviors and cognitive abilities [J]. Environ Health Perspect, 2017, 125 (6) : 067008.
- [31] MINATOYA M, ARAKI A, NAKAJIMA S, et al. Cord blood BPA level and child neurodevelopment and behavioral problems : the Hokkaido study on environment and children's health [J]. Sci Total Environ, 2017, 607-608 : 351-356.
- [32] JENSEN T K, MUSTIELES V, BLESES D, et al. Prenatal bisphenol A exposure is associated with language development but not with ADHD-related behavior in toddlers from the Odense Child Cohort [J]. Environ Res, 2019, 170 : 398-405.
- [33] ENGLAND-MASON G, LIU J, MARTIN JW, et al. Postnatal BPA is associated with increasing executive function difficulties in preschool children [J]. Pediatr Res, 2021, 89 (3) : 686-693.
- [34] MAMSEN LS, BJÖRVANG RD, MUCS D, et al. Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies [J]. Environ Int, 2019, 124 : 482-492.
- [35] JOHNSON PI, SUTTON P, ATCHLEY DS, et al. The Navigation Guide-evidence-based medicine meets environmental health : systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth [J]. Environ Health Perspect, 2014, 122 (10) : 1028-1039.
- [36] MORA AM, OKEN E, RIFAS-SHIMAN SL, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and adiposity in early and mid-childhood [J]. Environ Health Perspect, 2017, 125 (3) : 467-473.
- [37] BRAUN JM, CHEN A, ROMANO ME, et al. Prenatal

- perfluoroalkyl substance exposure and child adiposity at 8 years of age : the HOME study [J] . *Obesity*, 2016, 24 (1) : 231-237.
- [38] BRAUN J M, ELIOT M, PAPANDONATOS G D, et al. Gestational perfluoroalkyl substance exposure and body mass index trajectories over the first 12 years of life [J] . *Int J Obes (Lond)*, 2021, 45 (1) : 25-35.
- [39] LIU Y, LI N, PAPANDONATOS G D, et al. Exposure to Per- and polyfluoroalkyl substances and adiposity at age 12 years : evaluating periods of susceptibility [J] . *Environ Sci Technol*, 2020, 54 (24) : 16039-16049.
- [40] HARRIS M H, OKEN E, RIFAS-SHIMAN S L, et al. Prenatal and childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and child cognition [J] . *Environ Int*, 2018, 115 : 358-369.
- [41] VUONG A M, YOLTON K, XIE C, et al. Prenatal and childhood exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and cognitive development in children at age 8 years [J] . *Environ Res*, 2019, 172 : 242-248.
- [42] VUONG A M, BRAUN J M, YOLTON K, et al. Prenatal and childhood exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and measures of attention, impulse control, and visual spatial abilities [J] . *Environ Int*, 2018, 119 : 413-420.
- [43] VUONG A M, YOLTON K, WANG Z, et al. Childhood perfluoroalkyl substance exposure and executive function in children at 8 years [J] . *Environ Int*, 2018, 119 : 212-219.
- [44] OULHOTE Y, STEUERWALD U, DEBES F, et al. Behavioral difficulties in 7-year old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances [J] . *Environ Int*, 2016, 97 : 237-245.
- [45] FORNS J, VERNER M A, ISZATT N, et al. Early life exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD : a meta-analysis of nine European population-based studies [J] . *Environ Health Perspect*, 2020, 128 (5) : 057002.
- [46] ROBINSON O, BASAGAÑA X, AGIER L, et al. The Pregnancy Exposome : multiple environmental exposures in the INMA-Sabadell Birth cohort [J] . *Environ Sci Technol*, 2015, 49 (17) : 10632-10641.
- [47] ZHANG Y, DONG T, HU W, et al. Association between exposure to a mixture of phenols, pesticides, and phthalates and obesity : comparison of three statistical models [J] . *Environ Int*, 2019, 123 : 325-336.
- [48] BERGER K, HYLAND C, AMES J L, et al. Prenatal exposure to mixtures of phthalates, parabens, and other phenols and obesity in five-year-olds in the CHAMACOS cohort [J] . *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18 (4) : 1796.
- [49] GUO J, WU C, ZHANG J, et al. Prenatal exposure to mixture of heavy metals, pesticides and phenols and IQ in children at 7 years of age : the SMBCS study [J] . *Environ Int*, 2020, 139 : 105692.
- [50] LENTERS V, ISZATT N, FORNS J, et al. Early-life exposure to persistent organic pollutants (OCPs, PBDEs, PCBs, PFASs) and attention-deficit/hyperactivity disorder : a multi-pollutant analysis of a Norwegian birth cohort [J] . *Environ Int*, 2019, 125 : 33-42.
- [51] TANNER E M, HALLERBÄCK M U, WIKSTRÖM S, et al. Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven [J] . *Environ Int*, 2020, 134 : 105185.
- [52] HOPPE A A, CAREY G B. Polybrominated diphenyl ethers as endocrine disruptors of adipocyte metabolism [J] . *Obesity*, 2007, 15 (12) : 2942-2950.
- [53] CHEVALIER N, FENICHEL P. Bisphenol A : Targeting metabolic tissues [J] . *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16 (4) : 299-309.
- [54] TUNG E W, BOUDREAU A, WADE M G, et al. Induction of adipocyte differentiation by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in 3T3-L1 cells [J] . *PLoS One*, 2014, 9 (4) : e94583.
- [55] CHI Y, LIN Y, LU Y, et al. Gut microbiota dysbiosis correlates with a low-dose PCB126-induced dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease [J] . *Sci Total Environ*, 2019, 653 : 274-282.
- [56] FLETCHER T, GALLOWAY T S, MELZER D, et al. Associations between PFOA, PFOS and changes in the expression of genes involved in cholesterol metabolism in humans [J] . *Environ Int*, 2013, 57-58 : 2-10.
- [57] SHEN X, CHEN Y, ZHANG J, et al. Low-dose PCB126 compromises circadian rhythms associated with disordered glucose and lipid metabolism in mice [J] . *Environ Int*, 2019, 128 (7) : 146-157.
- [58] TAYLOR J A, SHIODA K, MITSUNAGA S, et al. Prenatal exposure to bisphenol a disrupts naturally occurring bimodal DNA methylation at proximal promoter of *fggy*, an obesity-relevant gene encoding a carbohydrate kinase, in gonadal white adipose tissues of CD-1 Mice [J] . *Endocrinology*,

- 2018, 159 (2) : 779-794.
- [59] BENNINGHOFF AD, BISSON WH, KOCH DC, et al. Estrogen-like activity of perfluoroalkyl acids *in vivo* and interaction with human and rainbow trout estrogen receptors *in vitro* [J]. *Toxicol Sci*, 2011, 120 (1) : 42-58.
- [60] RODGERS A, SFERRUZZI-PERRI AN. Developmental programming of offspring adipose tissue biology and obesity risk [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2021, 45 (6) : 1170-1192.
- [61] LIANG Y, LIU D, ZHAN J, et al. New insight into the mechanism of POP-induced obesity : evidence from DDE-altered microbiota [J]. *Chemosphere*, 2020, 244 : 125123.
- [62] COSTA LG, DE LAAT R, TAGLIAFERRI S, et al. A mechanistic view of polybrominated diphenyl ether (PBDE) developmental neurotoxicity [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 230 (2) : 282-294.
- [63] YANG D, LEIN PJ. Polychlorinated biphenyls increase apoptosis in the developing rat brain [J]. *Curr Neurobiol*, 2010, 1 (1) : 70-76.
- [64] DONG L, LI P, YANG K, et al. Promotion of mitochondrial fusion protects against developmental PBDE-47 neurotoxicity by restoring mitochondrial homeostasis and suppressing excessive apoptosis [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (3) : 1245-1261.
- [65] KIMURA-KURODA J, NAGATA I, KURODA Y. Disrupting effects of hydroxy-polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on neuronal development of cerebellar Purkinje cells : a possible causal factor for developmental brain disorders? [J]. *Chemosphere*, 2007, 67 (9) : S412-S420.
- [66] ELSWORTH JD, JENTSCH JD, VANDEVOORT CA, et al. Prenatal exposure to bisphenol A impacts midbrain dopamine neurons and hippocampal spine synapses in non-human primates [J]. *Neurotoxicology*, 2013, 35 : 113-120.
- [67] LING W, ENDO T, KUBO K, et al. *In utero* bisphenol A exposure induces abnormal neuronal migration in the cerebral cortex of mice [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7 : 7.
- [68] XU XB, FAN SJ, HE Y, et al. Loss of hippocampal oligodendrocytes contributes to the deficit of contextual fear learning in adult rats experiencing early bisphenol A Exposure [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54 (6) : 4524-4536.
- [69] LEE I, VIBERG H. A single neonatal exposure to perfluorohexane sulfonate (PFHxS) affects the levels of important neuroproteins in the developing mouse brain [J]. *NeuroToxicology*, 2013, 37 : 190-196.
- [70] ARITA Y, PARK HJ, CANTILLON A, et al. Effect of bisphenol-A (BPA) on placental biomarkers for inflammation, neurodevelopment and oxidative stress [J]. *J Perinatal Med*, 2019, 47 (7) : 741-749.
- [71] YANG CW, CHOU WC, CHEN KH, et al. Visualized gene network reveals the novel target transcripts Sox2 and Pax6 of neuronal development in trans-placental exposure to bisphenol A [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7) : e100576.
- [72] ROSENFELD CS. Neuroendocrine disruption in animal models due to exposure to bisphenol A analogues [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2017, 47 : 123-133.
- [73] JACOBSON MH, BARR DB, MARCUS M, et al. Serum polybrominated diphenyl ether concentrations and thyroid function in young children [J]. *Environ Res*, 2016, 149 : 222-230.
- [74] PRESTON EV, WEBSTER TF, OKEN E, et al. Maternal Plasma per-and polyfluoroalkyl substance concentrations in Early Pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in a prospective birth cohort : project viva (USA) [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126 (2) : 027013.
- [75] MILLAN MJ. An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders : from pathogenesis to potential therapy [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 68 : 2-82.
- [76] WOLSTENHOLME JT, TAYLOR JA, SHETTY SR, et al. Gestational exposure to low dose bisphenol A alters social behavior in juvenile mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (9) : e25448.
- [77] DESAULNIERS D, XIAO GH, LEINGARTNER K, et al. Comparisons of brain, uterus, and liver mRNA expression for *cytochrome p450s*, *DNA methyltransferase-1*, and *catechol-o-methyltransferase* in prepubertal female Sprague-Dawley rats exposed to a mixture of aryl hydrocarbon receptor agonists [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 86 (1) : 175-184.
- [78] RUDE KM, KEOGH CE, GAREAU MG. The role of the gut microbiome in mediating neurotoxic outcomes to PCB exposure [J]. *Neurotoxicology*, 2019, 75 : 30-40.

(英文编辑：汪源；责任编辑：汪源)