



环境中有些物质会损害神经系统，这个观点已经由来已久。两千多年前，古希腊医生 Dioscorides 就已经意识到了铅的神经毒性，他曾写道：铅使大脑思维崩溃。在随后的这两千多年间，又有许多其他物质被列入已知或可疑神经毒物。尽管对神经毒物的认识不断增加，但是它们究竟是以何种方式影响大脑发育，尤其是低剂量暴露的毒效应，这些问题至今仍未弄清。目前，研究人员正致力于胎儿期和儿童期神经毒物低剂量暴露的研究，以解开神经发育损害的一些奥秘。

1994年3月出版的《儿科学》杂志 (*Pediatrics*) 上发

的30~60/10000。同样，据2002年2月出版的《中枢神经系统药物》(*CNS Drugs*) 杂志上的报告，1990~1998年期间，被诊断为ADHD者增加了250%。据1998年出版的《学习和行为障碍新进展》(*Advances in Learning and Behavioral Disabilities*) 第12卷上的一篇文章，1977年至1994年间，在特殊教育项目中被归类为有学习障碍的儿童数量增加了191%。

原因是什么呢？这个问题的简短回答是：没有一个人能真正知道。甚至对于这些飞速增长的发病率和患病率的真正含义也没有达成共识。患者数量急剧增多的原

# 神经发育 的新透视

表了美国疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 一个研究小组的报告，指出大约17%美国的学龄儿童存在行为、记忆和学习能力之类的缺陷，其中涉及的疾病包括注意力不集中/多动症 (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)、自闭症、癫痫，抽动秽语综合症 (Tourette syndrome) 和其它一些状况，如弱智和脑瘫。由于大脑的发育主要发生在胎儿期或幼年期，上述所有疾病都被认为是这一时期某些异常的结果。

上述疾病对社会和家庭都造成了巨大的影响。在1996年《学习障碍：终身的问题》(*Learning Disabilities: Lifelong Issues*) 一书中，作者指出患有这些疾病的儿童，成年后患精神疾病和自杀的几率都较高，并且他们成年后更易沉溺于毒品和犯罪。据2001年12月出版的《环境与健康展望》(*Environmental Health Perspectives, EHP*) 增刊上的一个报告，每年美国由于神经发育不良性疾病造成的总经济支出估计为815~1670亿美元。

更令人担忧的是，一些流行病学研究报告提示某些神经性疾病的发病率正呈上升趋势。2003年8月《自闭症和发育障碍》杂志 (*Journal of Autism and Developmental Disorders*) 的一篇研究报告显示，在美国，诊断为自闭症的儿童从80年代的4~5/10000增加到90年代

因可能与公众意识的提高及医生对这类疾病的诊断水平提高有关。而一些自闭症研究人员认为，过去25年自闭症患病率增加的原因只是诊断标准改变的结果。而在另一方面，科学家们相信，神经发育不良性疾病的发病率和患病率确实在增加，环境中化学物质的不断增多可能起着重要的作用。

基于这一点，研究人员正在研究基因与环境的相互影响。一个有轻微神经发育障碍遗传倾向的儿童，在缺少环境触发因素条件下，他可能不会发展成为临床可观测到的异常状况。然而，生长在工业化国家的儿童，他们的生长发育期可以说真正是处在药物、杀虫剂、致癌物等各种物质的海洋之中，加利福尼亚大学戴维斯分校儿童环境卫生和疾病预防中心主任 Isaac Pessah 说：“幸运的是，我们中的大部分人的身体有防御机制，它能够保护自己，避免发生不良后果。而基因的多态性、复杂的基因上位效应和细胞基因学上异常能削弱这些防御机制，增加化学损害的后果，从而触发临床综合征一系列变化的加速发生。”

Pessah 引用自闭症作为例子。他指出自闭症的易感性很可能与一些基因缺陷相关，在这些基因中，没有任何一个能够单独解释社交无兴趣综合征中反复、极度地关注行为举止和沟通困难等所有核心症状。是否多种基

因缺陷和暴露在复杂的化学物环境下与这种疾病的发病率和严重性增高一致?

尽管基本的问题还没有弄清楚,但是许多科学家相信开始制订研究议程时应该保持谨慎,那样可以避免误入歧途。就如哈佛大学医学院的儿科神经学家 Martha Herbert 所提出,即使我们对自闭症是否流行还没有一致性意见,但是由于其病例的增加我们不能掉以轻心。环境因子导致自闭症的假设应该作为目前研究的核心。环境因

国第三次人体对环境化学品暴露报告》(Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals)中, CDC 环境卫生实验室副主任 Jim Pirkle 指出:对于儿童,没有一个安全的血铅水平界限。

有几个研究小组的研究证据也表明铅暴露可能会影响儿童的社会行为方式。发表在2000年5月《环境研究》(Environmental Research)杂志上的一篇论文报告,暴力犯罪与使用含铅油漆

默氏病的关键致病因子)表达增加。与此相反,年老的老鼠暴露于铅,其 APP 和  $\beta$ -淀粉样肽的表达并不增加。这项研究发表在2005年1月26日出版的《神经科学杂志》(Journal of Neuroscience)上,研究提示幼年铅暴露能“重调”(reprogram)生命后期的基因表达和调控。Zawia 的初步研究结果也显示了“猴子在婴儿时期接触铅,可以呈现出类似人类的分子变化,并且加速阿尔茨海默氏病的病理过程”。

汞:目前美国环境保护署(EPA)制订的甲基汞(一种有机物,汞的毒性形态)的参考值为  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 。人类主要是通过摄入受污染的鱼类而暴露于甲基汞。这类污染物中有70%来自人为污染源,如燃煤火力发电厂。宫内高剂量甲基汞暴露与许多缺陷有关联,包括智力发育延迟、脑瘫、癫痫、聋、盲、语障。2005年5月出版的 EHP 上的一篇文章指出,美国甲基汞所导致的中毒花费每年高达87亿美元(在劳动力丧失方面)。

低剂量暴露的危害没有这样明显。两项对法罗群岛(Faroe Islands)和塞舌尔(Seychelles)渔民的低剂量暴露影响的大型流行病学研究结果不一致。这两项研究均试图通过对母亲怀孕期间曾食用受污染海产食品的儿童研究,探索甲基汞暴露和神经系统发育的关系。

法罗群岛研究的主持者,哈佛大学公共卫生学院环境卫生客座教授 Philippe Grandjean 和他的



17

美国有17%的学龄儿童患有影响他们行为、记忆和学习能力的缺陷。参见1994年3月《儿科学》杂志

子对生理反应系统的损害或许能对治疗领域的研究提供指导,这也许是一条找出症结的好途径。

#### 神经毒物概述

在神经毒物中,研究最深入的包括金属(铅、汞和锰)、杀虫剂、多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)和多溴联苯(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)。这类化合物中许多种被认为是神经毒物。当人们由于工作中的意外事故或儿童期中毒,高剂量接触到这类物质时,可以引起神经毒性。如今,科学家们正在探索低剂量暴露,尤其是儿童和胎儿暴露后可能引发的后果。流行病学研究可以起到重要作用,动物实验和细胞培养可以作为研究的补充。目前,研究人员不但在探寻毒物和疾病之间的联系,而且还在研究潜在的细胞和分子机制。

铅:铅神经毒性的研究可以上溯到1970s,当时的一些研究显示接触铅的儿童,他们的IQ、注意力和语言功能减退。为此,美国疾病控制和预防中心(CDC)几次修订了血液中金属含量的正常值水平。在1991年制订的标准中,血铅浓度从1960s的  $60 \mu\text{g}/\text{dL}$  降低到目前的  $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ 。但是,许多科学家认为这个界限还是定得太高。2005年9月 EHP 发表的一项研究报告发现,即使血铅浓度低于  $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ ,它还是会影响儿童的IQ。在此之前,在2005年7月 CDC 发布的《美

及含铅汽油有重大关联,在这个研究中,他们所用的资料最早追溯到1900。匹兹堡大学医学院的精神病和儿科学家 Herbert Needleman 教授针对这项研究进行了一个补充研究,他发现,年轻男性骨铅水平与进攻性和犯罪行为相关。Needleman 教授认为“铅与行为不良有显著相关。”他的研究发表在2002年11~12月出版的《神

815 ~ 1670

每年美国支出815~1670亿美元用于因神经发育不良性疾病的费用。参见2001年12月《环境与健康展望》(EHP)增刊

经毒理学和畸形学》(Neurotoxicology and Teratology)以及1996年2月7日出版的《美国医学会杂志》(JAMA)上。

另一个研究领域是幼年铅暴露和大脑老化的关系。位于美国金斯顿市的罗德岛大学药理和毒物学副教授 Nasser Zawia 和他的同事们发现,出生后不久就接触铅的老鼠,在年老时淀粉样蛋白前驱蛋白(amyloid precursor protein, APP)及其产物  $\beta$ -淀粉样肽( $\beta$ -amyloid, 被认为是阿尔茨海

同事们在1997年11月出版的《神经毒理学和畸形学》(Neurotoxicology and Teratology)杂志上报告了研究结果,出生前暴露于甲基汞的7岁法罗群岛儿童人群,认知缺陷和神经系统异常发生率显著增高。Grandjean 的研究小组对儿童随访到14岁,根据2004年2月出版的《儿科杂志》(Journal of Pediatrics)上的一篇报道,这些儿童持续存在上述问题,包括神经系统改变和神经系统对心脏的调控作用下降。



与此相反,塞舌尔研究中,根据研究人员发表在1998年8月26日JAMA杂志上的研究报告,他们通过对一个由66个月大的幼儿组成的队列研究发现,持续损伤的证据几乎不存在。发表在2003年5月17日出版的《柳叶刀》(The Lancet)上的一项随访研究结果也有类似的发现,当儿童成长到9岁时,语言、记忆、肢体协调性或行为功能没有持续性的影响。

这两项研究结果的不同令人迷惑,因为这两个研究人群的甲基汞暴露剂量类似。目前有多种可能的解释,包括两个人群间可能存在遗传差异,从而改变了汞暴露损害的易感性;另外,这里两个人群甲基汞的来源存在差异,法罗群岛人群主要是由于食用领航鲸肉,而塞舌尔人群主要是由于食用海洋鱼类。塞舌尔研究的主要研究者之一,美国罗切斯特大学医学中心神经学和儿科学教授Gary Myers认为,鲸肉除甲基汞以外,还含有许多其它污染物质(包括PCBs),他说:“也有证据表明PCB和汞同时存在时,毒性作用呈现相加。”

态,有人怀疑在大脑中硫柳汞像甲基汞一样起作用。尽管2005年8月出版的EHP上发表的研究提示,这两种形式在大脑中的分布和清除差异都非常大。发展中国家目前还在继续使用含有硫柳汞的儿童疫苗。在美国,流感疫苗中还含有硫柳

神经元细胞和神经胶质细胞毒性两者均受抗氧化剂缩氨酸谷胱甘肽的调节。根据James的研究结果,两种细胞类型之中,尤其是神经元细胞易受乙基汞诱导的谷胱甘肽损耗和细胞死亡影响,经谷胱甘肽预处理后,乙基汞对细胞的影响会减

## 4~5到30~60

在美国诊断为自闭症的儿童从80年代的4~5/10000增加到90年代的30~60/10000。参见2003年8月《自闭症和发育障碍杂志》



汞, CDC推荐孕妇和年龄在6~23个月的孩子使用这种疫苗。

异议团体,如SafeMinds提出:长达数个年代的自闭症诊断率增加与含硫柳汞疫苗使用有关。然而,2004年5月,美国医学研究院(Institute of Medicine, IOM)发布了一份题为《免疫安全

小。James和同事在2004年12月《美国临床营养杂志》(American Journal of Clinical Nutrition)刊登了他们的另一个研究报告,结果显示与正常对照儿童相比,自闭症儿童谷胱甘肽水平较低,可能因此导致活性氧族(reactive oxygen species, ROS)解毒功能的显著下降。

James在2005年9月召开的第12届国际神经毒物学会议上提出:异常儿童的总体特征提示,这些儿童可能易受环境强氧化剂危害,并且他们耐受氧化神经毒物和免疫毒物的阈值较低。她阐述了基因多态性影响谷胱甘肽代谢路径的证据,各种影响因素可能相互作用引起慢性代谢不平衡,而慢性代谢不平衡可能导致自闭症的发展和临床症状出现。她在《美国临床营养杂志》上的论文中提出,通过有目标营养干预,许多自闭症儿童的低谷胱甘肽水平是可以逆转的,但是这项发现的代谢分支途径还不清楚。

**锰:**作为一种基本营养素,锰是人正常发育所必须的。锰的参考剂量为0.14 mg/kg/day。锰的高剂量慢性职业暴露与亚锰酸盐有关。锰中毒使人联想起帕金森氏病,帕金森氏病以震颤、僵化和精神上极度紧张为特征,这种疾病似乎主要在矿工中多见。

2005年8月出版的《神经毒物学》上发表了北卡罗莱纳州三角研究园(Research Triangle Park)健康研究CIIT中心生物科学部主任David Dorman的动物研究结果,提示,由于存在保护机制,孕妇吸入锰,胎儿在一定程度上会受到保护。根据Dorman的研究,儿童暴露于锰的主要原因是通过摄入,但他确信孩童时期暴露于锰与以后患帕金森氏病没有关联。

## 250

1990~1998年诊断为ADHD的患者增加了250%。参见2002年2月《中枢神经系统药物》杂志



研究人员正在继续探究由食用鱼摄入的甲基汞量是否存在危险。2005年10月出版的EHP上发表的一项研究,显示了另一层的不确定性,即该研究通过测量母亲头发中汞的含量,发现怀孕期间鱼的摄入似乎可以促进婴儿的认知发育,但是该结果仅仅限于汞的摄入量(母亲头发中汞的含量计算)不太高时。

使用含有硫柳汞(一种防腐剂,含乙基汞)的疫苗,使微量汞是否存在危害这个问题面临争议。根据2001年5月出版的《儿科学》上发表了一项研究表明,虽然自2001年起,许多疫苗中去除了硫柳汞成份,但是在此之前接受常规免疫接种的儿童,通过日常免疫已经接受了累计超过200 μg/kg的汞。硫柳汞的分子量几乎是甲基汞的一半。由于甲基汞是汞的有机物形

综述:疫苗和自闭症》(Immunization Safety Review: Vaccines and Autism)的报告,该报告声明:自2001年以来,数项已经发表的流行病学研究结果均提示含硫柳汞疫苗与自闭症之间没有关联。然而,IOM的报告受到了许多异议团体的激烈批评,包括美国自闭症协会(National Autism Association),批评者认为IOM的报告过分依赖一系列特定的流行病学数据,而忽视了临床证据以及其它显示有关联证据的流行病学研究。

尽管IOM认为含硫柳汞疫苗与自闭症之间无关联,一些科学家还是继续在探索硫柳汞潜在神经毒性作用机制。2005年1月阿肯色州大学医学系儿科教授S. Jill James和她的同事在《神经毒物学》(Neurotoxicology)报道了他们的研究,认为甲基汞和乙基汞(如同经由硫柳汞的剂量)对

尽管如此，因为锰可以影响成年人的大脑，人们怀疑发育中的大脑可能更加容易受到这种金属的伤害。新近的研究揭开这个广为关注问题的一个新原因：哥伦比亚大学儿童精神病学教授 Gail Wasserman 和他的同事们在 2006 年 1 月刊的 *EHP* 发表报告，孟加拉国儿童饮用自然状态下含高浓度锰的井水，他们的智力减弱。研究人员发现水中的锰的生物利用度较食物中的要高。他们也指出，在美国，大约 6% 的井水含有高浓度的锰，其浓度足以使一些孩子处于智力减退的危险之中。

锰神经毒性的细胞和分子机制尚未完全阐明，可能与基底核多巴胺能系统有关（帕金森氏病多巴胺能系统会受到影响），但是这个假设存在争议。约翰·霍普金斯大学彭博公共卫生学院的分子神经毒物学教授 Tomás Guilarte 在第 22 届国际神经毒物会议上描述了灵长类动物多巴胺能系统研究的结果，根据 Guilarte 的阐述，通过正电子发射断层扫描（positron emission tomography）对基底核的研究，锰确实对多巴胺能神经元有影响（研究结果尚未正式发表）。Guilarte 发现动物接触到的锰越多，通过安非他明（amphetamine，用于诱导神经递质释放）的作用而分泌的多巴胺就越少，这并不意味着锰引起帕金森氏病，仅仅表明锰对这些神经元有影

以后，这些化学制品的毒性被首次认识到。根据 1988 年 7 月 15 日《科学》（*Science*）上的一篇报道，在台湾地区，曾摄入被 PCBs 污染烹调油的妇女所生的孩子中许多有发育异常，包括精神运动迟缓和认知测验分数较低。

美国东南部样本人群、1999~2002 年期间西雅图和华盛顿样本人群的调查发现，血清 PBDEs 的浓度呈上升趋势。这项研究发表在 2004 年 5 月的 *EHP* 上。有几项研究也在人乳中发现了 PBDEs。目前 EPA 制订的 PBDEs 的参考剂量为 2 mg/kg/day。

83

CDC 制订的血铅可容许浓度，从 1960 年到 1991 年的现行标准已下降了 83%。参见 2005 年 9 月刊 *EHP*



自那些早期的观察以后，又有数项研究描述了出生前 PCBs 暴露与认知发育延迟以及 IQ 较低之间的关系。例如，发表在 2001 年 11 月 10 日《柳叶刀》上的一篇研究报道，通过吃母乳而暴露 PCBs 的婴幼儿精神运动和智力发育测试得分均较低。这项研究中，参与研究的母亲们生活在欧洲正常 PCBs 水平的环境中。作为这些研究的回应，美国食品和药品管理局（FDA）对许多消费品制订了 PCBs 的最高容许浓度，如牛奶和加工后的奶制品（1.5 ppm），家禽（3.0 ppm），和婴

至于杀虫剂，佛罗里达大学的动物学家 Theo Colborn 提出，在北半球的国家和地区，孩子们从胎儿妊娠期到以后的成长的整个过程，一直暴露于这些化学物质中。一些杀虫剂看起来较其它一些危害性更大，因此不同杀虫剂的参考浓度有一些差别。

人类流行病学研究和动物试验研究对杀虫剂影响发育大脑进行了探索。明尼苏达州大学环境医学教授 Vincent Garry 和他的同事们发现，那些使用磷化氢杀虫剂的喷洒者的孩子更易出现神经和神经行为发育不良反应。根据发表在 2002 年 6 月出版的 *EHP* 增刊上同一篇报告，除草剂草甘膦（glyphosate）也与神经行为作用有关联。另外一项流行病学研究，发表在 2005 年 3 月出版的《神经毒物学》上，该研究显示加利福尼亚一个农业区，接触有机磷酸酯杀虫剂的妇所生的孩子有神经发育方面的问题，母亲尿液中高剂量的杀虫剂代谢物与新生儿的异常反应有联系。

许多 PCBs、PBDEs 和杀虫剂在 2001 年斯德哥尔摩关于持久性有机污染物（2001 Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, POPs）公约中被称为污染物，斯德哥尔摩 POPs 公约在 2004 年 5 月成为国际法。根据联合国环境规划署意见，这个条约的目的是“让世界远离 PCBs、二氧芑、呋喃以及 9 种高危农药”。然而，条约在实际操作中面临严峻的挑战，包括如何在产生另外一种污染物质的前提下，清除现存的污染物质（例如，燃烧 PCBs 会产生副产品，如二氧芑和呋喃）。

#### 免疫不是元凶

对神经毒物的接触可能不是唯一破坏大脑正

191

1977~1994 年间，在特殊教育项目中被列为有学习障碍的儿童数量增加了 191%。参见 1998 年《学习和行为障碍新进展》第 12 卷



响，他说。这是首个锰对多巴胺释放影响的体外试验。

**PCBs、PBDEs 和杀虫剂：**许多化学物质由于其在环境中能持续存在以及在动物组织内有生物累积倾向而日益受到关注。它们是一些有代表性的人工合成分子，被用在每天生活中，如电力设备、计算机、家具和杀虫剂。

PCBs 似乎存在于食物链的所有部分，人类主要通过摄入动物脂肪暴露于这些分子之中。1968 年日本和 1979 年台湾发生大规模中毒事件

儿食品（0.2 ppm）。

PBDEs 被作为阻燃剂广泛用于消费品中。PBDEs 对人类的影响还不明确，但是，发表在 2004 年第 183 卷《环境污染物和毒物学综述》（*Reviews of Environmental Contaminants and Toxicology*）上的动物毒性研究显示，PBDEs 能够造成永久性的学习和记忆损害、听力损伤和行为改变。PBDEs 日益受到关注，因为 PBDEs 似乎能够在人体组织中积聚。CDC 的毒物学家 Andreas Sjodin 和他的同事们对 1985~2002 年期间

常发育的方式。科学家们正在寻找免疫毒物和感染媒介,研究它们对发育过程中细微的生理影响。

研究显示,怀孕期间患过感染的母亲,她们的孩子患神经发育不良性疾病,如自闭症和精神分裂症的风险会大大增加。例如,根据《生物精神病学》(*Biological Psychiatry*)杂志2001年3月上的一篇论文,出生前暴露于风疹病毒与儿童期神经肌运动和异常有关联,而且这些孩子成年后患各种精神分裂症的危险增加。风疹也与自闭症有关联,1967年3月《儿科杂志》上的一篇文章显示,出生于1964年全美风疹流行期的儿童,大约有8%~13%的人出现了异常。这项研究也注意到了风疹病毒和弱智有联系。

根据《神经生物学新观点》(*Current Opinion in Neurobiology*)2002年2月上的一篇文章,一些流行病学研究已经发现,在怀孕4个月至6个月之间,暴露于流感病毒的妇女所生的孩子精神分裂症的风险增加。哥伦比亚大学Mailman公共卫生学院流行病学系主任Ezra Susser和他的同事在2004年8月的《精神病学档案》(*Archives of General Psychiatry*)上发表论文,他们发现如果母亲在怀孕前3个月患流感,那么她的孩子患精神疾病的危险性将增加7倍。2001年4月《精神分裂症报告》(*Schizophrenia Bulletin*)上的一项前瞻性出生队列研究发现,母亲怀孕4个月至6个月暴露于白喉杆菌,她的孩子患精神分裂症的风险会显著增加。

大脑皮层神经元存活降低,大脑皮层神经分支的复杂性也降低。Gilmore说:“我相信研究数据提示母亲的免疫反应能产生有害的作用。”

母亲的炎症反应可能不仅仅影响到胎儿大脑的发育。加利福尼亚大学戴维斯儿童环境卫生和疾病预防中心在加利福尼亚开展了一项大规模的儿童自闭症研究,称为CHARGE(儿童自闭症遗传和环境风险, Childhood Autism Risks from

2005年1月出版的《神经病学年报》(*Annals of Neurology*),约翰·霍普金斯大学医学院神经学和病理学助理教授Carlos Pardo和他的同事们发现,自闭症患者脑脊髓液中的炎症细胞因子(白介素-6、白介素-8和干扰素- $\gamma$ )水平很高。神经胶质的细胞,作为大脑的先天免疫系统,是中枢神经系统细胞因子主要来源。所以,Pardo的研究小组在对自闭症病人的脑部解剖后发现神经胶

87

在美国,甲基汞导致的中毒在劳动力丧失方面的医疗花费每年高达87亿美元。参见2005年5月刊EHP



Genetics and the Environment)研究,这项研究建议儿童的免疫系统也应该包含在内。该研究的主要负责人Pessah认为自闭症患儿似乎有一个独特的免疫系统。“患自闭症儿童与其他儿童相比,血浆免疫球蛋白含量显著下降,细胞因子水平分布呈偏态。”他说,“我们认为免疫系统功能不全可能是导致自闭症的核心原因。”

Pessah继续说道:“我们知道,现在孩子们接触到的许多东西都是免疫毒性物质……,我们已

质在形态上和生理学均有变化,这也许并不太出乎人们的意料。

免疫系统与神经发育不良性疾病有关联的观点正在改变人们对这些疾病的传统认识。“以前,对于所有类型的神经性疾病,科学家把重点放在神经元所起的作用上。”Pardo说,“但是他们通常忽略了神经胶质。”他补充到,“在自闭症患者中,可能是神经胶质在对外部的刺激(如感染、宫内伤害或神经毒物)起反应。”

Pardo认为神经免疫反应是否与自闭症所造成的脑功能不全存在联系;是否神经免疫反应只是某些神经中枢异常的继发性反应,这些问题都还不清楚。“John Gilmore的工作显示‘细胞因子可以损伤大脑细胞’非常令人感兴趣,也非常重要。”他说,“然而,体外试验研究结果并不能反映体内条件下发生的情况,细胞因子如TNF- $\alpha$ 在低浓度时,可能对一些神经生物功能有益,但是在高浓度时,可能有极强的神经毒性。”

#### 凭借聪明才智作暴露评估

医学和科学研究机构均认识到要找到神经发育不良性疾病的根本原因,将会面临着巨大的挑战。彻底明确有多少种潜在的暴露与神经发育不良性疾病有关非常困难。根据美国环保协会1997年一份题为《未知毒物》(*Toxic Ignorance*)的分析结果,每年大约总计有3000种化学化合物生产或进口,重量超过100万磅,其中67%以上没有经过最基本的神经毒性检测。

6

在美国,大约6%的井水含有高浓度的锰,其浓度足以使一些孩子处于智力减退的危险之中。参见2006年1月刊EHP

感染媒介如何引起这些疾病?北卡罗莱纳大学教堂山分校精神病学教授John Gilmore的研究显示,母鼠孕期感染能改变胎鼠大脑皮层神经元的发育。其机制还远没有搞清楚,但是母亲免疫系统的信号分子细胞因子与此有关。在第22届国际神经毒物学会议 Gilmore的发言中,他表示体外试验显示了细胞因子中的白介素-1 $\beta$ 、白介素-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平增高,

已经有证据证明在纳摩尔(nanomolar)低浓度时,正常甲基汞和硫柳汞能改变抗原呈递细胞(称为树突状细胞)的信号物质。”由于每一个树突状细胞能够激活250个T细胞,任何失调均将被放大,他说:“免疫信息过程合并遗传异常,可能会出现问题。”

这些问题可能延伸到中枢神经系统。有神经发育不良性疾病患者的大脑有炎症存在的证据。

在过去的数年中, 提议了几项大型的研究方案, NIH的资助经费在增加。例如, NIH加强了自闭症研究方面的投入。从1997年的2200万美元到2004年的1亿美元。在2001年, NIEHS和EPA联合宣布成立4个新的儿童环境卫生研究中心(其中包括加利福尼亚大学戴维斯分校的1个中心), 这些中心主要集中研究神经发育不良性疾病。新近提议的美国儿童研究申请了数10亿美元的经费支持, 这项研究由美国联邦健康与人类服务部(Department of Health and Human Services)以及EPA共同资助, 研究计划在21年的研究期间, 随访近10万儿童。研究者计划研究环境因子对儿童成长和发育的影响, 包括对学习、行为、精神健康。研究者希望在2007年初纳入第1例研究对象。

科学家们也意识到需要设计比较好的研究。对于神经发育不良性疾病, 就如其它领域的研究一样, 研究质量与研究的所有其它组成部分一样重要, NIEHS神经毒物小组负责人Jean Harry说: “你可以对行为作一个有效性评估, 但是缺乏好的暴露数据, 可能会影响对环境因子和疾病之间因果联系的推断。”

为了明确在流行病学研究中, 探寻宫内化学制品暴露对神经发育影响会遇到哪些困难, 2005年9月, 由宾夕法尼亚州立大学 Hershey 医学中心主办, 与第22届国际神经毒物会议恰好同时召

并没有被认识到, 或者可能和许多其它化合物混在一起。”

小组因此推荐采用实际测量法, 虽然非直接, 但是和依据研究对象的回忆比较起来, 这种方法要好。小组还建议, 在宫内研究中, 良好的假设应该是评价神经发育结局的基础。“通过闻

中, 发现人们完全不知道环境毒物和他们的健康之间存在联系。”她说, “即使儿科医生, 通常也不知道这些事情。”她补充到。

对公众的健康教育是解决问题的手段之一。非盈利儿童环境卫生研究所执行主任 Elise Miller 认为, 联邦调整机构不适合保护儿童健康。“30年

## 7倍

如果母亲在怀孕1~3个月间患流感, 其孩子患精神分裂症的危险性会增加7倍。参见2004年8月《精神病学档案》



述促进研究间的比较方法, 将推动科学的发展, 并且他们提供了一个研究结果在科学和医学团体报告的途径。”专题讨论会筹划指导委员会成员之一, Hershey医学中心的小儿科专家, 客座副教授 Judy LaKind 说。这个专题讨论会的完整报告将发表在即将出版的《神经毒物学》上。

### 描绘蓝图

神经发育不良性疾病面临的挑战远不仅仅限于科学。知识交流、患者治疗以及潜在有毒性化

前通过的《有毒物质管理法》(Toxic Substances Control Act) 需要大改革, 以确保神经毒物和其它化学制品能够区分优先次序、筛查和作适当的检验。”她说, “目前, 市场上有太多的化学制品, 这些制品我们每天都在使用, 而它们没有毒性测试的数据。”

一些政治家赞同了这些观点。2005年7月, 参议员 Frank R. Lautenberg (民主党-新泽西州) 介绍了儿童、工人和消费者安全化学制品法案 (Child, Worker, and Consumer Safe Chemicals Act), 这个法案首次倡议化学制品制造商对应用于某些特定消费品领域的化学制品提供健康和信息安全信息, 包括婴儿使用的瓶子、水瓶和食品包装。如果这个法案通过并成为法律, 这个由参议员 James Jeffords (独立党-佛蒙特) 共同执笔的方案将要求所有商用化学制品符合2020年的安全测量标准。

人类大脑常常被吹捧为宇宙中最为复杂的结构。不寻常的大脑发育过程也可能是自然界中最精密的过程之一。就像一个科学家所指出: “大脑并不喜欢被牵来扯去。”它的脆弱使科学家要把遗传影响因素从通常认为的细微环境损害因素中区分出来非常困难。即使这样, 随着科学家们对大脑发育和环境相互作用的不断认识, 被收入目录的有害环境因子将毫无疑问地继续增加。希望我们能敏锐的头脑来识别有害环境因子, 使人大脑健康、父母们和社会各界人士不再为此忧心忡忡。

-Michael Szpiz

译自 EHP 114:A100-A107 (2006)

## 67

在美国国内生产和进口的67%高产量化学制品没有经过神经毒性检测。参见1997年《未知的毒性》



开, 20名专家组成的工作小组聚集在一起。为期一天的会议目标是制订一个从设计、实施到将来研究结果解释的最佳方案, 以及在实施过程中运用的新技术, 如成像技术。

在讨论中提到了一点, 专家小组认为宫内化学制品暴露对神经发育影响研究面临的最大挑战可能是如何评估环境化学制品的宫内暴露剂量。“通常, 流行病学研究的特点限制了做精确暴露评价的可能性。”专家小组成员之一 Harry 说, “因为暴露可能发生在很久以前, 当时可能

学制品条约制订均是摆在我们面前的难题。Herbert 说: “循证医学至今还没有完善慢性、多种化学制品、低剂量暴露影响的评价标准以及治疗实践的标准。”与其等待, 她说, 患者和患者的父母正转向寻求替代药物。

那并不总是一件好事, 尤其当患者和其父母可能会得到错误的信息。美国学习能力障碍协会儿童健康课题主任 Kathy Lawson 说, 在如何降低一些疾病发病率的方法上, 科学知识和公众知晓之间存在断层。“在我访问各种各样的机构过程