

出生性别比例的改变



据联合国的人口数据,平均每出生100名女婴就有105名男婴出生。随着时间和人口的变化,男性的出生比例为0.515,这个数字会因年份和人口数字的变化有微小偏差。但是这些影响的因子无法很好地解释在过去几十年来一些工业化国家男女出生比率的不断改变。日本和美国进行了一个新的研究,这一研究调查了出生婴儿的性别比例和胎死婴儿的性别比例,并揭示了在这些国家中有不可忽略的男女比例的改变。[参见 EHP 115:941-946 (2007); Davis等人]

研究组根据1949~1999日本生命统计局的数据,计算出日本出生的和胎死的性别比例。男性出生比例自从1970年起每年都在变化,但却是稳定地下降,从0.5172降到了0.5135。在1960~1999年间,男性胎死的比例从56%增加到了67.7%。日本的男性胎死率大约比美国的男性胎死率大四倍。

为计算美国的国内情况,研究人员从国家健康统计中心抽提了1983~1995年间的胎死率和1970~2002年间的出生率。结果美国的男性出生比例从1970年的0.5134降到了2002年的0.5117。这其中有不可忽略的人种差异,然而:1970~2002年间,非拉丁裔男性出生比例从0.5143降到了0.5122,而黑人男性出生率却是微小上升,从0.5076到0.5079。黑人中的男性胎死率由53.5%增加到54.5%;白人的这一比例增加了不到0.5%。

为什么白人妇女和黑人妇女的所生的婴儿性别比例差异会如此不同我们不得而知,但其中的原因可能包括由于人种不同和过度肥胖而导致的激素荷尔蒙的差异。有一种说的通的解释,黑人出生率的增加源于产前检查和分娩护理的普遍改进,以及胎死数量的下降。

研究人员推测道,父母暴露于内分泌干扰物,包括金属雌激素如甲基汞,可能是破坏女性怀孕和男婴存活的因素。他们建议通过特别详细对日本人体内含汞和其他金属雌激素进行检查来弄清楚这一差别。另外,未来对性比例下降的调查研究应该考虑到受孕的时机以及父母对内分泌干扰物的暴露。研究人员做出假设,怀孕前父亲暴露于内分泌干扰物可能会影响到SR Y基因在Y染色体上的表达。

-Julia R. Barrett

译自 EHP 115:A312 (2007)

雌激素袒护乳腺癌

在癌细胞中比较具潜伏性的一方面是它逃避寄主的抗癌防御。新的研究显示,一些雌激素可能会进一步破坏这种逃避寄主免疫的能力,正如那些同样的激素刺激癌细胞应答激素的生长和扩散。据伊利诺大学香槟分校的一位医学和生物化学教授David Shapiro介绍,新的发现突显了雌激素相关的干预免疫细胞的功能可能在乳腺癌的发生和进程中所起的作用。

Shapiro和他的同事,在一份于2007年1月22号在《癌基因》(Oncogene)发行之前的邮寄的一份报告中说道,观测到雌激素诱导了一个在人体中新发现的PI-9蛋白酶基因的表达。当雌激素结合到癌细胞的受体上后,产生的复合物引起PI-9表达蛋白产物,这种复合物能反过来结合粒酶B,然后NK细胞利用初级蛋白酶杀死被感染的或感染的细胞。

NK细胞通常在对癌细胞的转移扩散的免疫监督方面起重要的作用。之前出自荷兰莱登大学医学中心,发表在2001年9月25号的《美国国家科学院院刊》(Proceedings of the National Academy of Sciences)的文章中的研究已经显示,在一些肿瘤和肿瘤衍生细胞系中PI-9含量的增加可能会加强这些肿瘤避免细胞凋亡的能力,这种细胞凋亡是由NK细胞和细胞毒T细胞传达信息的。

在这份报告中,研究者们把雌激素浓度的增加和PI-9含量的增加以及NK细胞逐渐阻止细胞死亡联系起来。Shapiro说道:“雌激素用于诱导乳腺癌细胞中的PI-9所需的含量很低。”此外,增加表皮生长因子和雌激素受体- α 含量时,不管是由雌二醇或者是乳腺癌细胞药它莫西芬来诱导PI-9,他们都能有效地阻断NK细胞杀死癌症细胞。许多得乳腺癌的妇女体内的表皮生长因子的含量都增加了,这会对预后产生不利影响。在诊断时若存在雌激素受体- α ,则是一种使用它莫西芬或其他激素治疗的指征。它莫西芬是能作用于雌激素的起激动剂/拮抗物的作用的药,很少的剂量它就能刺激或抑制子宫癌,对其他的雌激素-反应的癌症要用更大的剂量。相反的,雷洛西芬没有免疫干扰效果,它广泛地用于预防骨质疏松并且显示也能很好的降低得乳腺癌的风险。

Shapiro的发现也带来以下一些告诫:大多数雌激素-反应的乳腺肿瘤含量低,它减少雌激素受体的含量,在这些肿瘤中它莫西芬不会诱导PI-9,PI-9可以使乳腺癌细胞逃避免疫细胞的猎杀。只有在相对小的乳腺肿瘤子集中它莫西芬能有效地阻止肿瘤被免疫细胞攻击,这些肿瘤中含有很高量的雌激素受体。

确实,在2006年6月21《美国医学会杂志》(JAMA)的

一篇学术文章中——一个很有前景的，双盲设计，随即化的临床实验在近200所贯穿北美的癌症治疗中心实行——直接比较它莫西芬和雷洛西芬，发现这两种药都有化学预防性。“在那个试验中，它莫西芬在非扩散性乳腺癌的控制中（似乎起）更好的作用。”福克斯医学科学部癌症追踪中心的科学顾问，V. Craig Jordan说，“因此尽管这些（伊利诺州立大学）数据是很重要和有深刻见解的，我们也不应该忽视临床数据所告诉我们的事实。”

像DDT和二噁英这样的雌激素可能也会阻碍免疫系统保护机体，对乳腺癌细胞的防御。“这一研究提供的在NK细胞功能中雌激素信息传递的减少的机制，可能在对NK功能的减弱上也有效，这一情况已经在某些环境产生的雌激素比如DDT上发现。”Margaret Whalen说，他是田纳西州立大学的化学副教授，研究各种有机氯杀虫剂的免疫抑制作用。许多人暴露在包括含量相对低的混合物的外雌激素下，Whalen补充道，同时暴露于多种化学物质下可能会改变特殊化学物质的免疫毒性。

Shapiro和他的同事们现在正在绝经后的妇女体内寻找对PI-9调控起作用的因素。他说：“阻碍这种蛋白的产物的产生可能会是一种治疗乳腺癌的新方法。”

—M. Nathaniel Mead
译自 EHP 115:A297 (2007)

强化配方奶的后遗症

低出生体重婴儿常常会以含额外营养物质和蛋白质的配方奶喂养，这样有助于他们赶上正常的体重，并保证他们有充足的脂肪储备。在2007年1月16日出版的《循环》(Circulation)杂志中，一项研究对初生9个月内接受强化配方奶、常规配方奶或者母乳喂养的新生儿作调查。在6岁至8岁时，接受强化配方奶喂养的儿童血压明显高于其他组。作者注意到儿童升高的血压将可能延伸至成年期，而降低人群收缩压仅2 mm Hg就可能预防美国一年几乎10000例心脏病发作和中风。

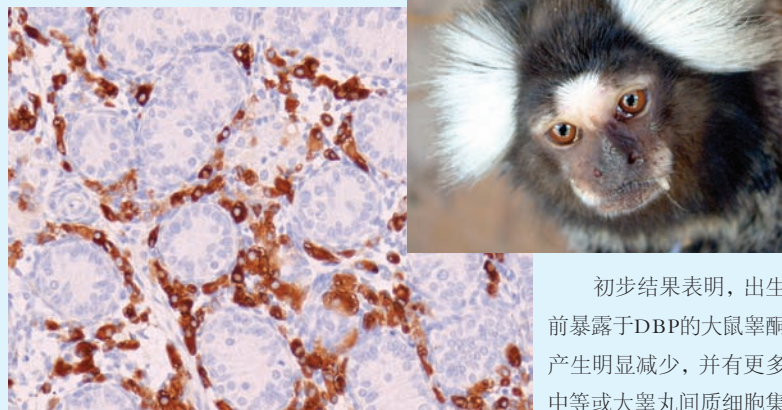
—Erin E. Dooley
译自 EHP 115:A243 (2007)

睾酮测试

邻苯二甲酸酯类抑制睾丸间质细胞聚集

睾丸癌和精子数低是成年疾病，但越来越多的证据表明它们的成因源于胎儿时期。出生时可见的隐睾病和尿道下裂，似乎也与出生前的事件相关。根据睾丸发育不全综合症(TDS)的假设，经报道的该4种疾病数十年来愈加普遍，部分是源于胎儿睾酮生成Leydig细胞异常。当前一项在大鼠和灵长类动物中进行的实验显示，邻苯二甲酸二丁酯(DBP)及其代谢产物邻苯二甲酸丁酯(MBP)能抑制睾酮产生。[参见 EHP 115:390-396 (2007); Hallmark 等人]然而，建立体外模型的尝试均未成功。

大鼠实验时，出生前DBP暴露可诱导睾丸间质细胞发生变化和类TDS效应。人群中常见长期、低水平暴露于DBP及其他邻苯二甲酸酯类——被广泛用作增塑剂的物质，但是否会引发同样的效应则不得而知。当前研究的首要目的是确定大鼠实验所见的效应是否可以通过胎鼠和人类睾丸活组织培养物（提取的组织维持在培养基中）在体外进行复制。研究小组还在雄性猕猴幼体上进行了试验，其新生儿睾酮生成与人类的男性相同。



睾酮效应：MBP处理组猕猴的Leydig细胞的数量和大小（上图棕色部分）均有所增加。

初步结果表明，出生前暴露于DBP的大鼠睾酮产生明显减少，并有更多中等或大睾丸间质细胞聚集。这值得注意，因为大型集落与睾丸发育缺陷相关。然而大鼠胚胎睾丸活组织培养物仅显示轻微MBP相关效应，而与之相比较的人体活组织培养结果更为不确定。

因已知的体内反应无法在体外复制——提示可能存在方法问题，或者是在猕猴试验中对活性代谢产物判定错误。研究小组就在五对猕猴双胞胎中，将双胞胎其中一个暴露于MBP两周，另一个则作为对照。结果血睾酮水平无显著差异，而MBP暴露组睾丸间质细胞数量和大小明显增加。

由于低睾酮引起黄体激素分泌增加，该激素刺激睾丸间质细胞产生睾酮，研究者检验在睾酮生成过程中是否有初始MBP-相关抑制机制。他们发现，对新生猕猴使用单一剂量MBP能在数小时内显著降低睾酮水平。该发现引起了一个假设，即黄体激素分泌的增加补偿了初始时MBP-相关的对睾酮生成的抑制，在今后的动物实验中应考虑研究者的这一推断。他们还得出结论，猕猴体内实验是现阶段研究人类DBP相关副作用类效应的最好方式。

—Julia R. Barrett
译自 EHP 115:A153 (2007)