

成人疾病的发育和环境起源

Children's Health and the Environment

WHO Training Package for the Health Sector

World Health Organization

www.who.int/ceh

October 2011

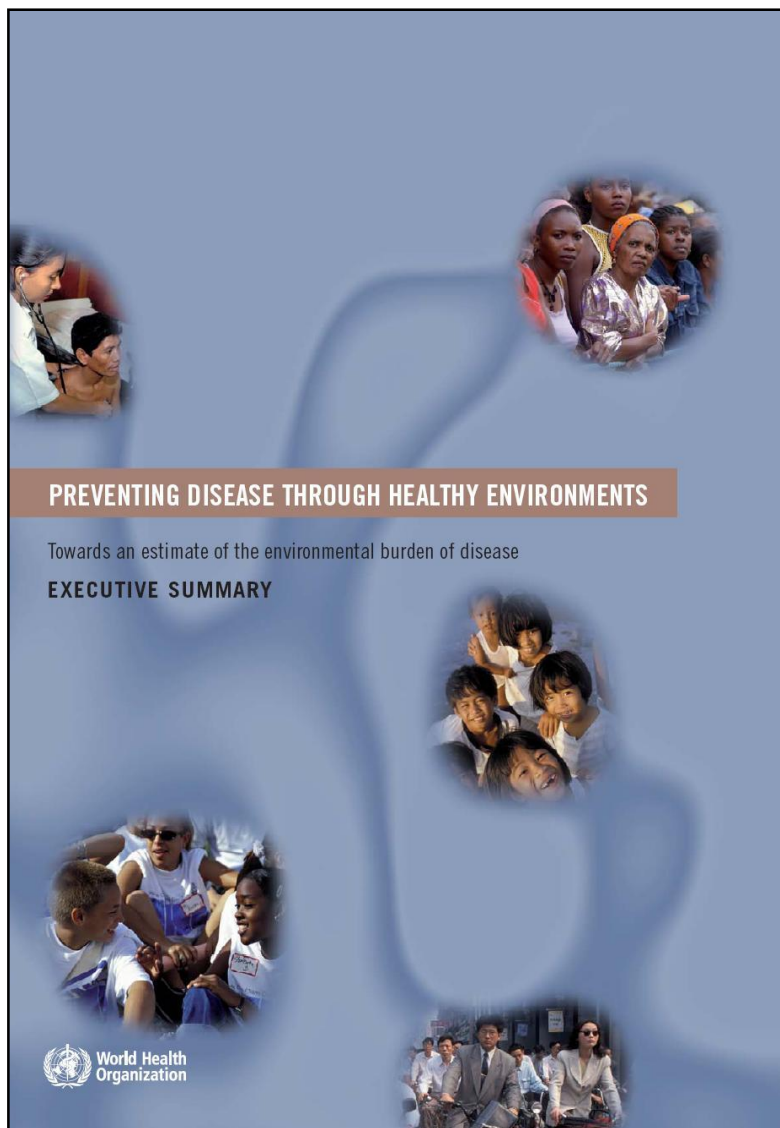
Developmental & environmental origins of adult disease

学习目的

学习之后，学员将能够：

- ❖ 解释为什么环境对未出生的孩子和婴儿造成的威胁是独特的
- ❖ 解释由环境挑战和威胁造成的胎儿和婴儿独特脆弱性，以及这些如何导致未来疾病的发生
- ❖ 提出补救和预防措施

Developmental & environmental origins of adult disease



WHO

归因于环境因素:

- 24% 的全球疾病**负担**(健康生命年损失)
- 23% 的死亡(过早死亡率)
 - 在发展中国家是**25%**
 - 在发达地区是**17%**
 - 在0-14岁儿童中是**36%**

Developmental & environmental origins of adult disease

今天的儿童 – 以下发生率增加:

- ❖ 哮喘&肺部疾病
- ❖ 肥胖、糖尿病、心脑血管疾病
- ❖ 学习能力、IQ下降
- ❖ 生殖系统疾病
- ❖ 某些癌症
- ❖ 其它

疾病的早期环境起源?

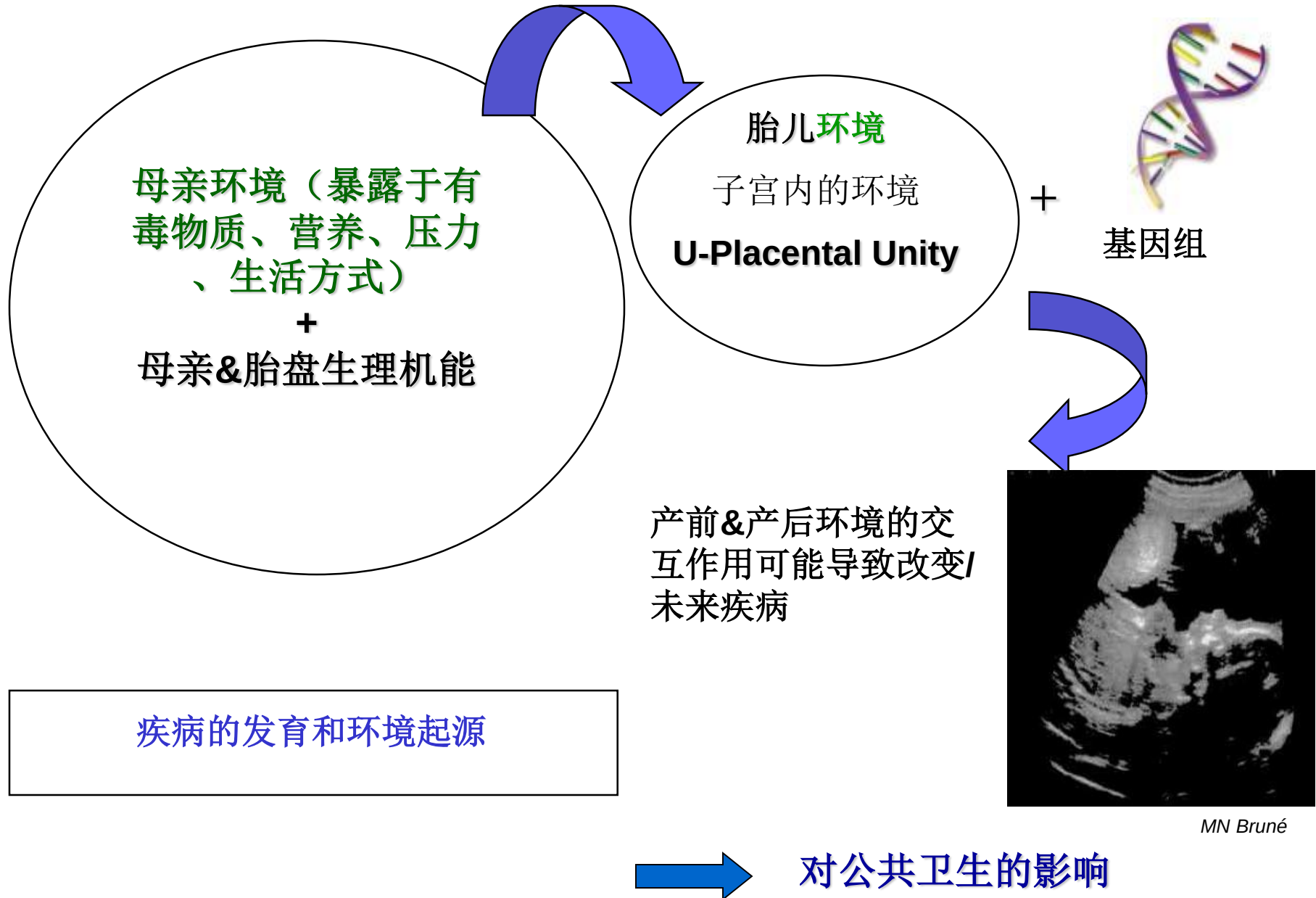
Developmental & environmental origins of adult disease

健康和疾病的发育起源

本概念认为发育环境的组成：母亲营养、身体成分、压力水平、生活方式和化学物质与有害物质，通过发育的可塑性来改变胚胎、胎儿和婴儿的发育。

这些过程的结果影响后代对环境挑战和非传染性疾病危险因素的反应。

Developmental & environmental origins of adult disease



基因改变

表观遗传学:

那些不能由**DNA**序列改变解释的基因表达的改变

3种主要的表观遗传信息:

- ❖ DNA甲基化
- ❖ 组蛋白修饰
- ❖ 非编码小RNA

- 变化可以是永久或暂时的
- 其中有些是正常发育的一部分
- 一些受到环境的影响→ 改变基因表达(抑制/激活基因)

胎儿如何对有害环境作出反应

“节约表型假说”认为，这对发育造成不可逆的改变

- ❖ 胰腺发育与胰岛素分泌
- ❖ 改变血管分布和心血管反应
- ❖ 减少肾单元数量
- ❖ 脂肪、肌肉和骨骼沉积的改变
- ❖ 改变很多器官如肝脏的生长与发育
- ❖ 改变调控点的设定比如下丘脑-垂体-肾上腺轴
- ❖ 改变代谢功能和控制，比如通过线粒体功能

Developmental & environmental origins of adult disease

预知适应性反应(Predictive Adaptive Responses, PARs)

- ❖ 发育中的有机体预测它将来所处环境的理论
- ❖ 胚胎/胎儿根据母亲/胎盘传递的信息来评价/预测现在和将来的环境
- ❖ 预知适应性反应(PARs): 为了未来的优势从而决定改变发育过程
 - 适宜的 PARs
 - 不适宜的 PARs



Developmental & environmental origins of adult disease

❖ 重要概念：匹配/不匹配预知适应性反应

真实的和预知的产后环境之间的关系可能决定疾病风险

✓ 匹配：降低疾病风险

✓ 不匹配：增加疾病风险

❖ 举例 – 营养信号：

低食物供给 $\longrightarrow$ 胰岛素抵抗

Developmental & environmental origins of adult disease

❖ 非常不利的环境 →

胎儿死亡

❖ 较少不利的环境 →

改变

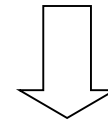
其他因素:

- 传染
- 遗传

- 成熟度

- 大小

- 生长



小新生儿(早产儿)
或没有明显的影响

长期结果

补偿性生长



Developmental & environmental origins of adult disease

这些模式的含义

❖ “生活方式” 疾病

❖ 改善母亲和儿童健康

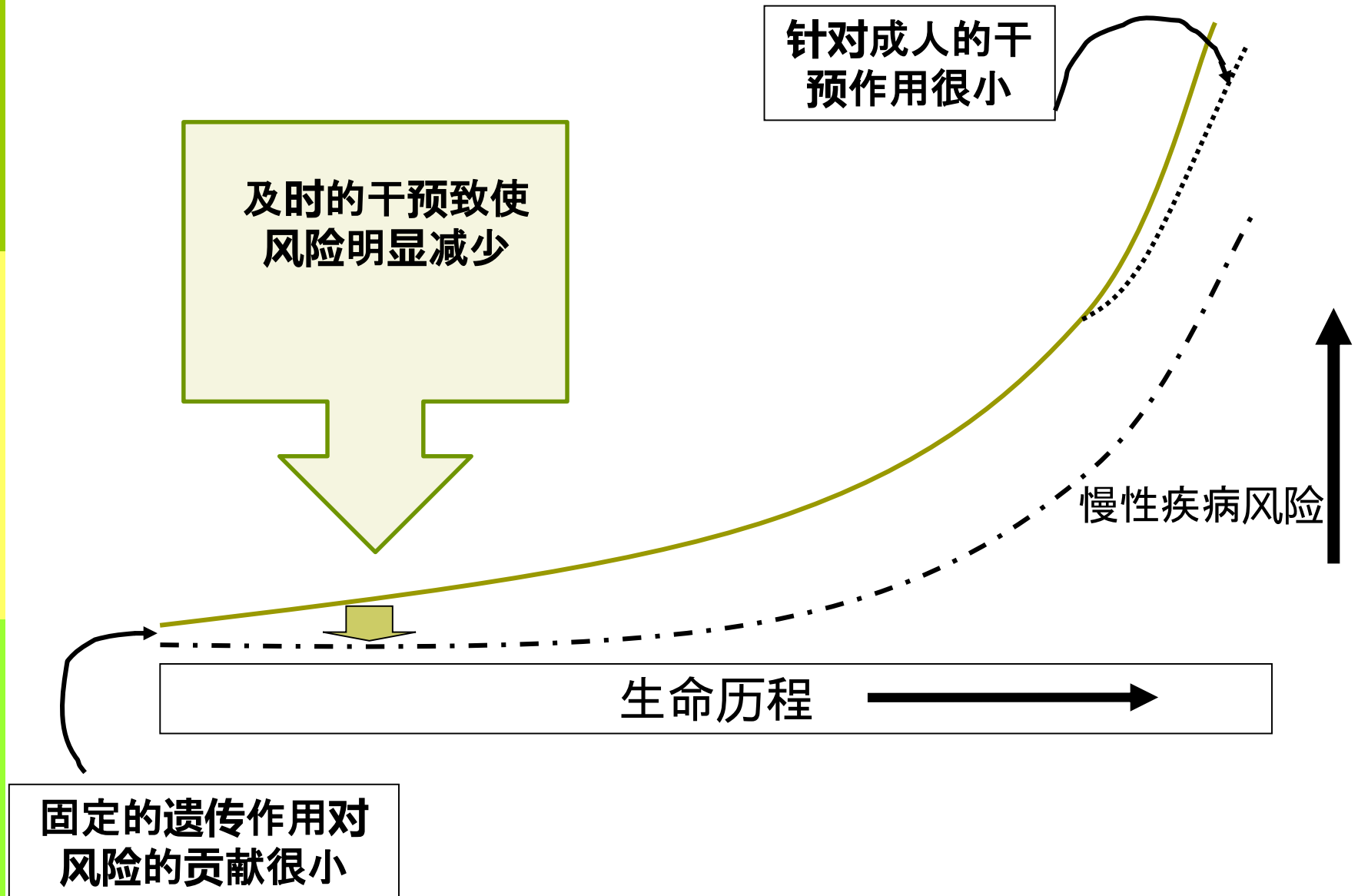
❖ 需要更多的研究：

- 基因&表观遗传改变
- 可塑时期的窗口期及机会的多少？
- 围产期
- 父亲和母亲暴露
- 母亲营养
- 代谢、心血管、骨骼&其它系统

但是，现在就应该采取行动！



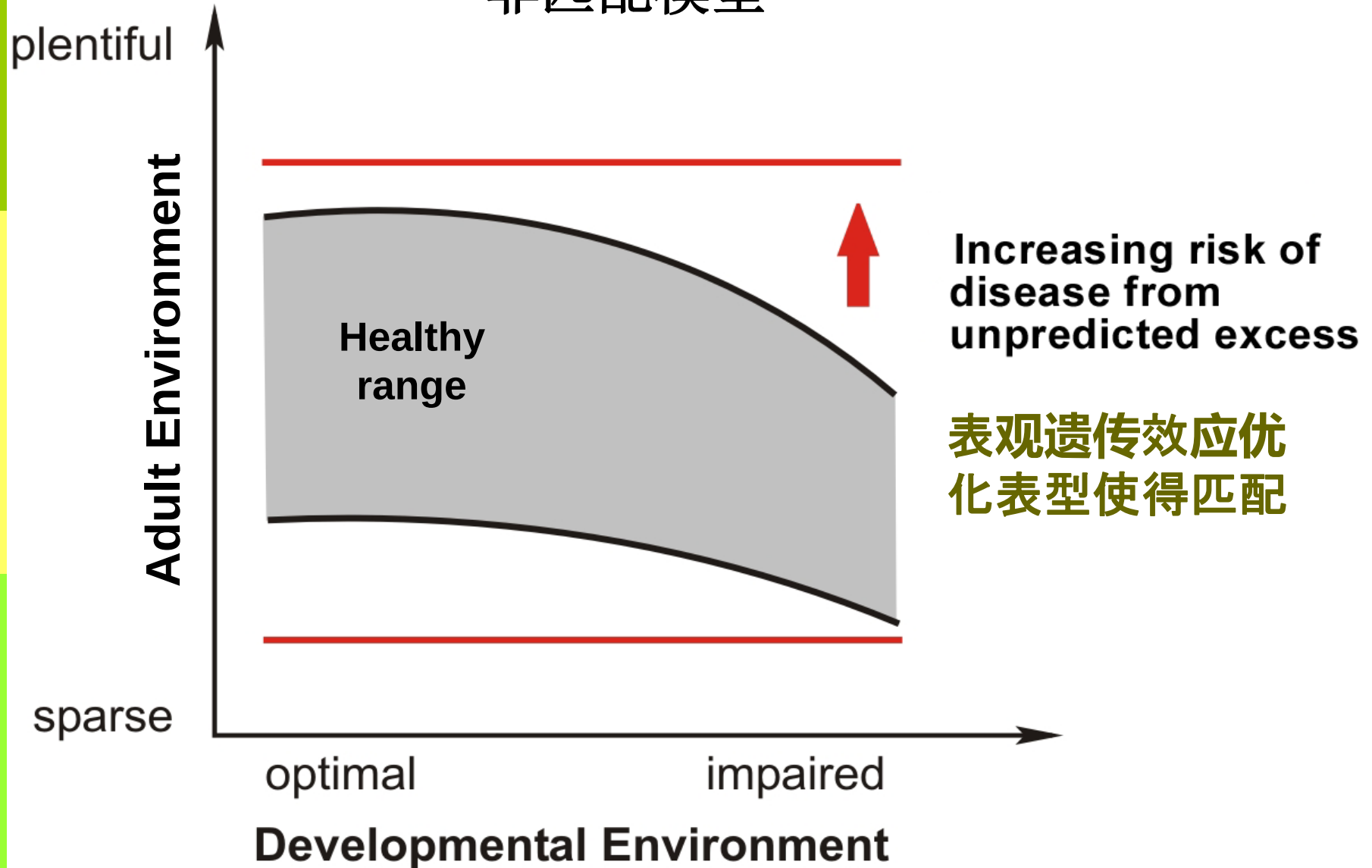
Developmental & environmental origins of adult disease



Hanson, Gluckman

Developmental & environmental origins of adult disease

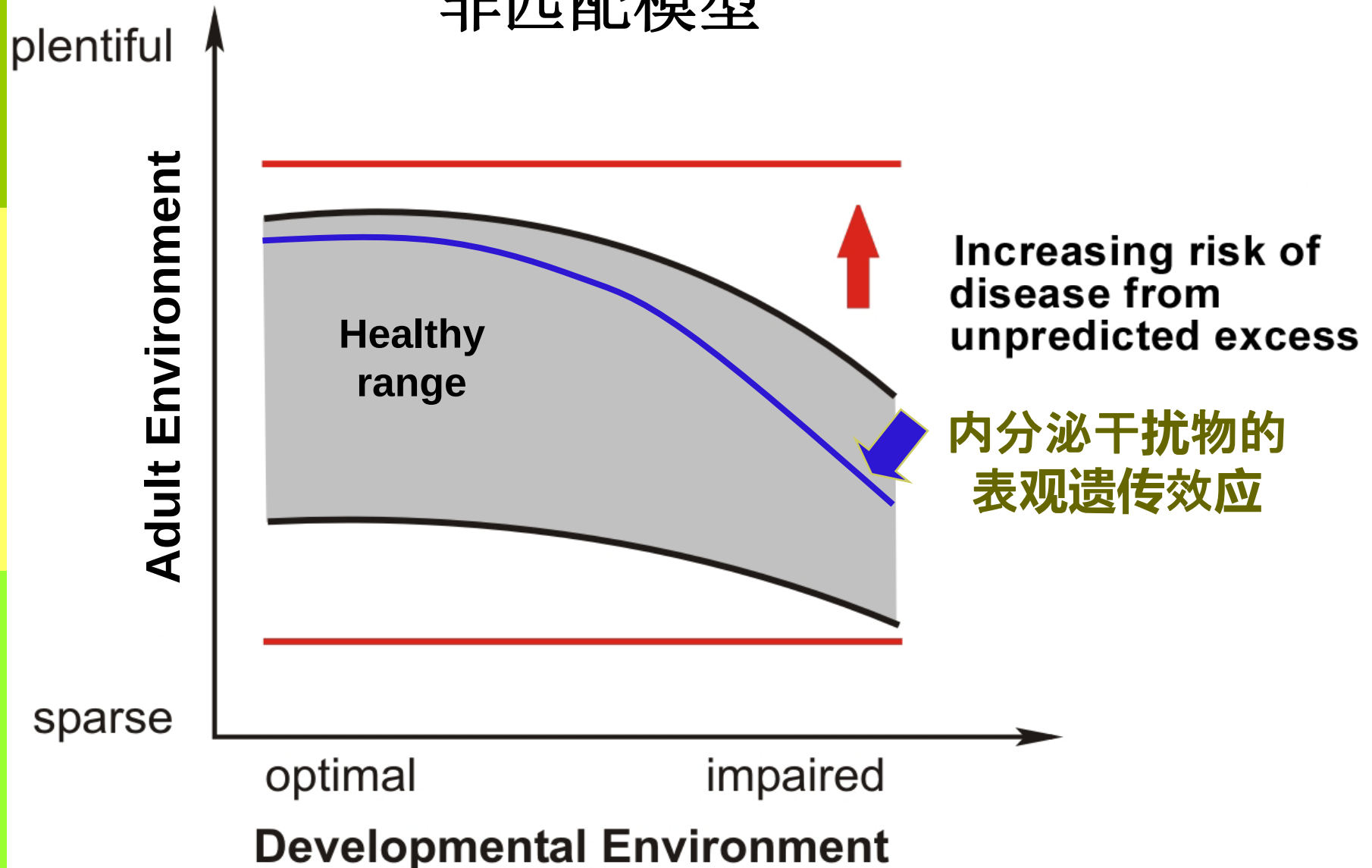
非匹配模型



Modified from Gluckman PD, Hanson MA (2004) *Science* 305 (5691):1733-6

Developmental & environmental origins of adult disease

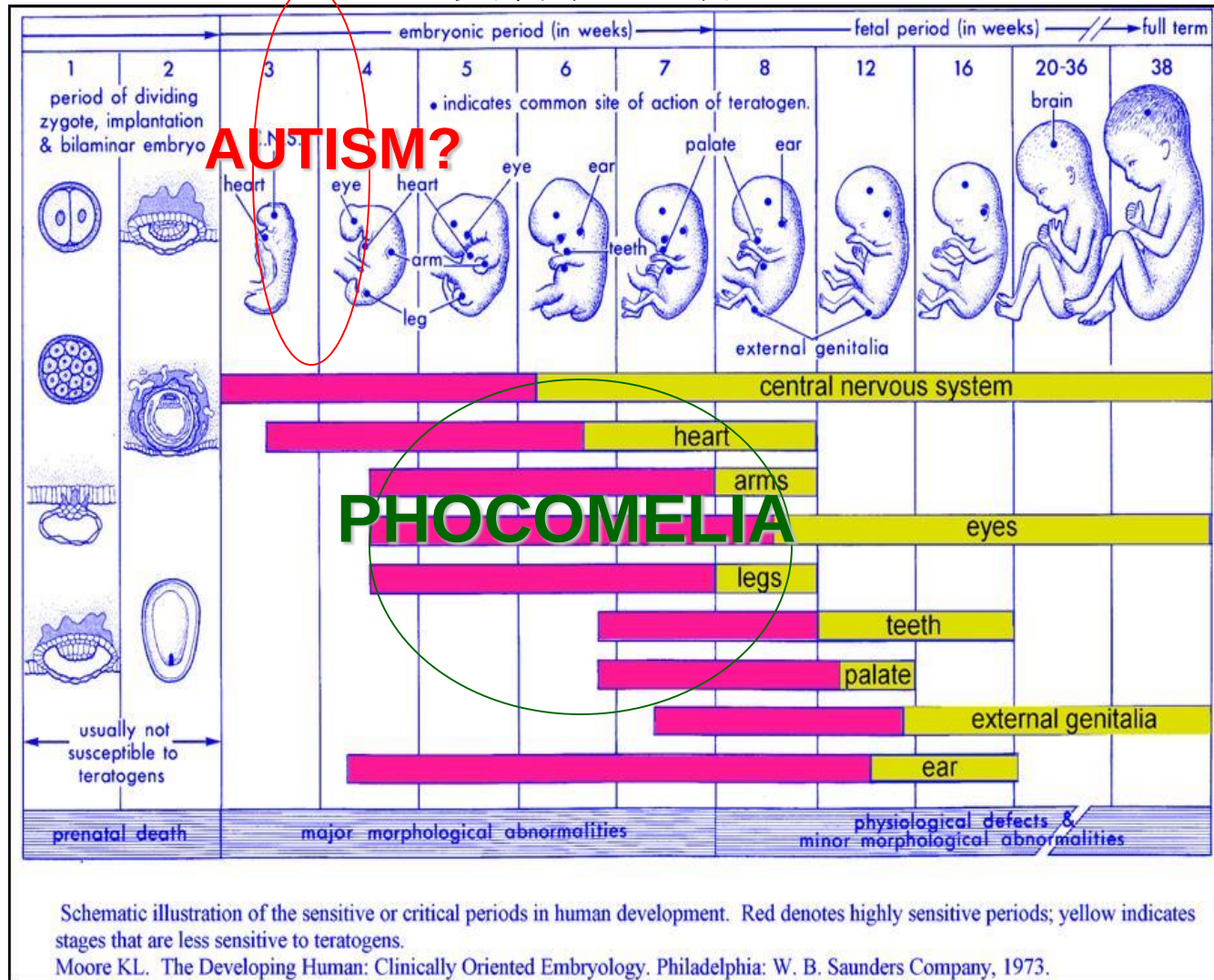
非匹配模型



Modified from Gluckman PD, Hanson MA (2004) *Science* 305 (5691):1733-6

Developmental & environmental origins of adult disease

动态发育生理学 发育窗口期



Developmental & environmental origins of adult disease

孕期生理和毒物动力学改变

吸收	生理改变	毒物动力学改变
胃排空时间	增加	吸收增加
胃肠动力	降低	吸收增加
肺功能	增加	肺暴露增加
心输出量	增加	吸收增加
皮肤的血液循环	增加	吸收增加
皮肤水合作用	增加	吸收+/-

Selevan et al, 2005. Modified from Silvaggio & Mattison

Developmental & environmental origins of adult disease

孕期生理和毒物动力学改变

吸收机制	生理改变	毒物动力学改变
肝代谢	+/-	代谢 +/-
肝外代谢	+/-	代谢 +/-
血浆蛋白	降低	代谢 +/-
排泄		
肾血流量	增加	增加肾脏清除
肾小球滤过率	增加	增加肾脏清除
肺功能	增加	增加肾脏清除
血浆蛋白	减少	清除 +/-

Selevan et al, 2005. Modified from Silvaggio & Mattison

Developmental & environmental origins of adult disease

发育毒物

发育毒物作用:

证实的:

- ❖ 金属汞
- ❖ 铅
- ❖ 电离辐射
- ❖ 多氯联苯
- ❖ 多环芳烃
- ❖ 烃类
- ❖ 可吸入颗粒物
- ❖ 二手烟

高度怀疑的:

- ❖ 有机溶剂
- ❖ 一些杀虫剂
- ❖ 一些空气污染物
- ❖ 其它

自然流产

死胎

低出生体重

低头围

早产

出生缺陷

视听障碍

染色体异常

智力障碍

其它

Developmental & environmental origins of adult disease

发育窗口：父亲及其后代

- ❖ 父亲暴露于：汞、环氧乙烷、橡胶化工、溶剂
与自然流产有关联
- ❖ 父亲职业：油漆工 – 先天无脑畸形
(Brender. *Am J Epidemiol*, 1990, 131(3):517)
Mechanics, welders – Wilms tumour
(Olshan. *Cancer Res*, 1990, 50(11):3212)
Textiles – stillbirth, pre-term delivery
(Savitz. *Am J Epidemiol*, 1989, 129(6):1201)

可能的机制：破坏了婴儿正常生长和发育所需的来自父亲的基因

“The special and unique vulnerability of children to environmental hazards” Bearer, *Neurotoxicology*, 2000, 21(6):925

无机化学品举例 砷 (As)

- ❖ 来自于自然侵蚀、杀虫剂径流、煤炭燃烧、冶炼、玻璃和电子产品垃圾
- ❖ 皮肤损害和癌症、血管和神经系统疾病、癌症风险增加
- ❖ **WHO指南: 0.01 mg/L (ppm)**
- ❖ 砷可通过胎盘
- ❖ 既往的研究: 宫内暴露于砷与死胎和自然流产风险上升有关联

Developmental & environmental origins of adult disease

举例：砷与安托法加斯塔研究

- ❖ 1958年至1970年在安托法加斯塔的（智力）高水平砷暴露
- ❖ 关于暴露儿童的研究(1958 – 1971): 宫内和儿童时期饮用水砷暴露导致肺癌和支气管扩张死亡率上升

- 暴露:

儿童早期暴露

宫内和儿童早期暴露

- 死亡率:

癌症SMR=7

SMR=6.1

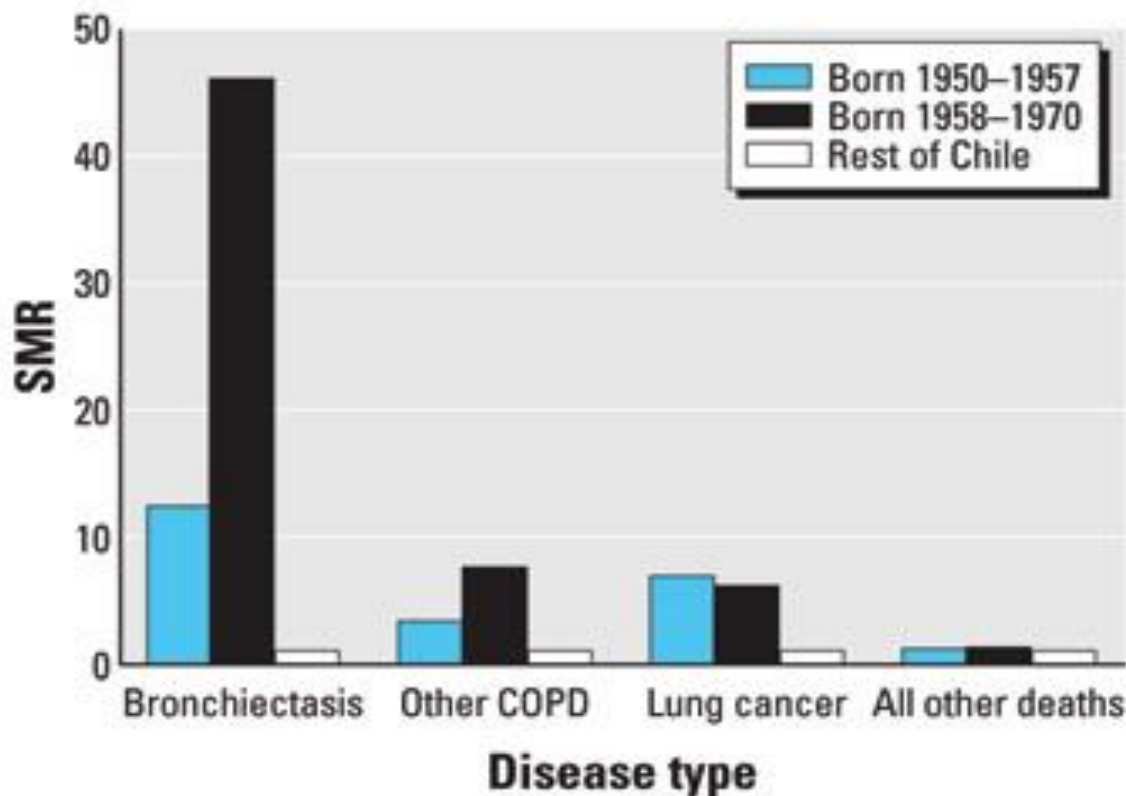
支气管扩张SMR=12

SMR=46.2

标准死亡比（Standard Mortality Ratio）

Developmental & environmental origins of adult disease

宫内和儿童早期暴露于砷引起的年轻人肺癌和支气管扩张死亡率上升



宫内和儿童早期通过饮用水暴露于砷引起明显的肺部影响，在年轻人中极大地增加了恶性和非恶性肺部疾病的死亡率

COPD SMRs for Antofagasta/Mejillones for individuals 30-49 years of age, pooled.

Smith A et al *Environ Health Perspectives*, 2006 114:1293-6

Developmental & environmental origins of adult disease

举例：香烟烟雾

- ❖ 肺部发育是一系列事件的过程，从妊娠第一个月开始，直到出生后
 - 肺发育毒物：二手烟、生物活性化合物和气体氧化剂
 - 靶细胞：成熟和/或增殖过程中的上皮细胞
- ❖ 发育中的胎儿比成人更易受到多环芳烃致癌性的影响
 - 胎儿DNA损坏的易感性较高
 - 二手烟成分清除能力较低
- ❖ 胎儿体内的烟草代谢：毒性作用

Developmental & environmental origins of adult disease

举例：香烟烟雾

❖ 母亲吸烟是危险因素：

肺功能低下、低出生体重、早产、猝死、下呼吸道疾病、儿童喘息和哮喘、阻塞性肺病、成人癌症

❖ 胎儿DNA损坏易感性增加，且清除烟草成分能力降低

❖ 对肺部发育的影响：

- 减少气道和肺泡增长
- 结构变化
- 呼吸调控和免疫系统发育相互干扰
- 减少胎儿呼吸运动：烟草点燃之后即使是1小时也可导致缺氧
- 改变CNS对血气的敏感性-呼吸调节功能障碍
- 减少胎盘血流，减少胎儿营养和氧气供给，生长停滞-胎源性疾病

Developmental & environmental origins of adult disease

举例：香烟烟雾

❖ 二手烟+城市空气污染:

- 共同作用大于单独作用的总和
- 减慢胎儿生长，降低体重
- 学习和学校表现问题

❖ 孕期戒烟的妇女和暴露于二手烟的妇女：出生的婴儿出现更多的基因突变（脐带血研究）

❖ 高剂量的VC可能有益

Developmental & environmental origins of adult disease

举例：香烟烟雾和空气污染

小于胎龄儿（**SGA**）与胎儿期暴露于多环芳烃有关联

孕期吸烟的妇女：多环芳烃和一氧化碳（暴露）与出生体重下降**200g**有关

911中暴露于世界贸易中心（大楼）附近高浓度多环芳烃的孕妇，之后生育的婴儿较小

*Lederman et al
Effects of the World Trade Center event on birth outcomes EHP, 2004.*

Developmental & environmental origins of adult disease

空气污染与哮喘

- ❖ 基于加拿大人群关于孕期和生后1年暴露于周围空气污染与哮喘风险的巢式病例对照研究(n=37,401)
- ❖ 早期暴露于CO、NO、NO₂、PM₁₀、SO₂和炭黑的增加与哮喘风险的上升有关
- ❖ 交通相关的污染与高风险有关联
- ❖ 儿童早期暴露于空气污染物对哮喘的发展起到很大的影响

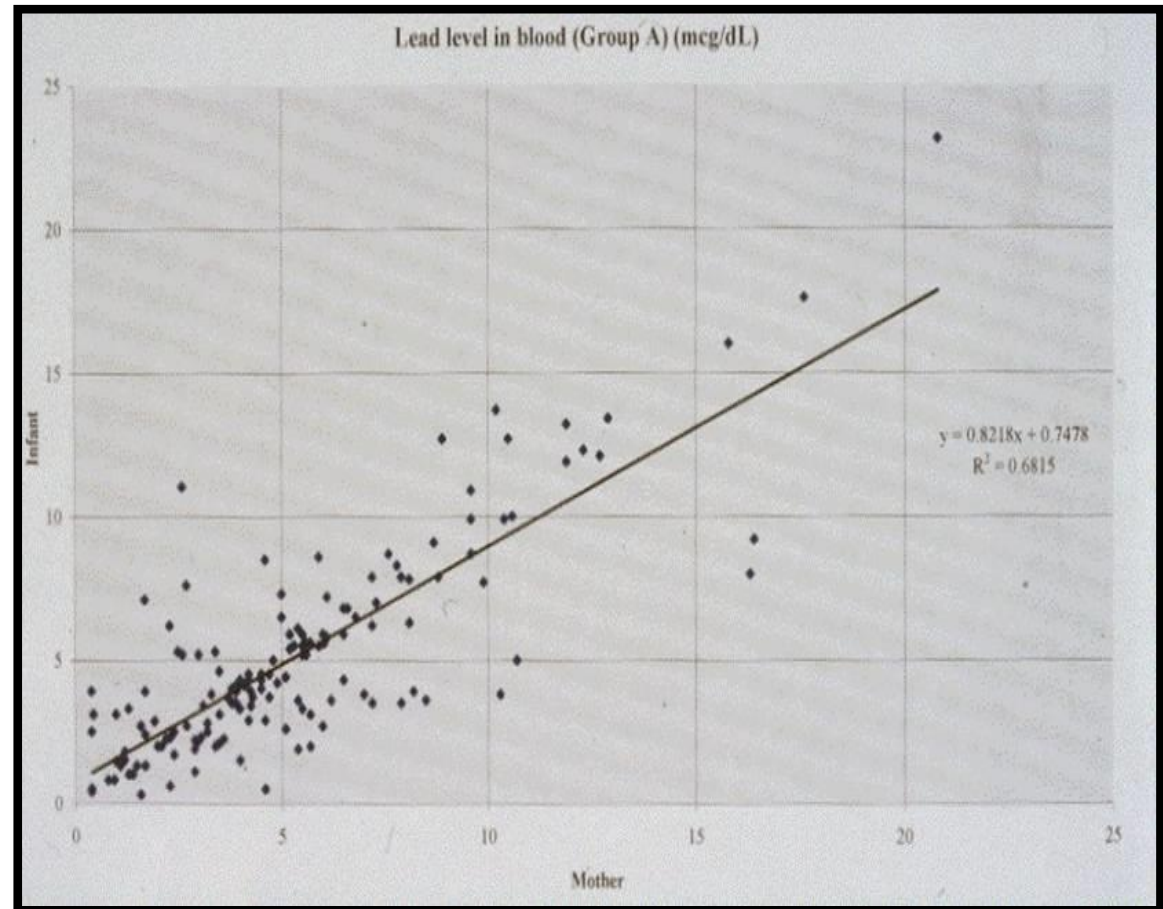
Clark et al, Environ Health Perspectives, 2009

Developmental & environmental origins of adult disease

举例：铅&宫内暴露途径

❖ 铅通过胎盘

❖ 胎儿/母亲铅比例
0.9



Graph with data of maternal-newborn (cord blood) blood lead level pairs

Developmental & environmental origins of adult disease

举例：铅

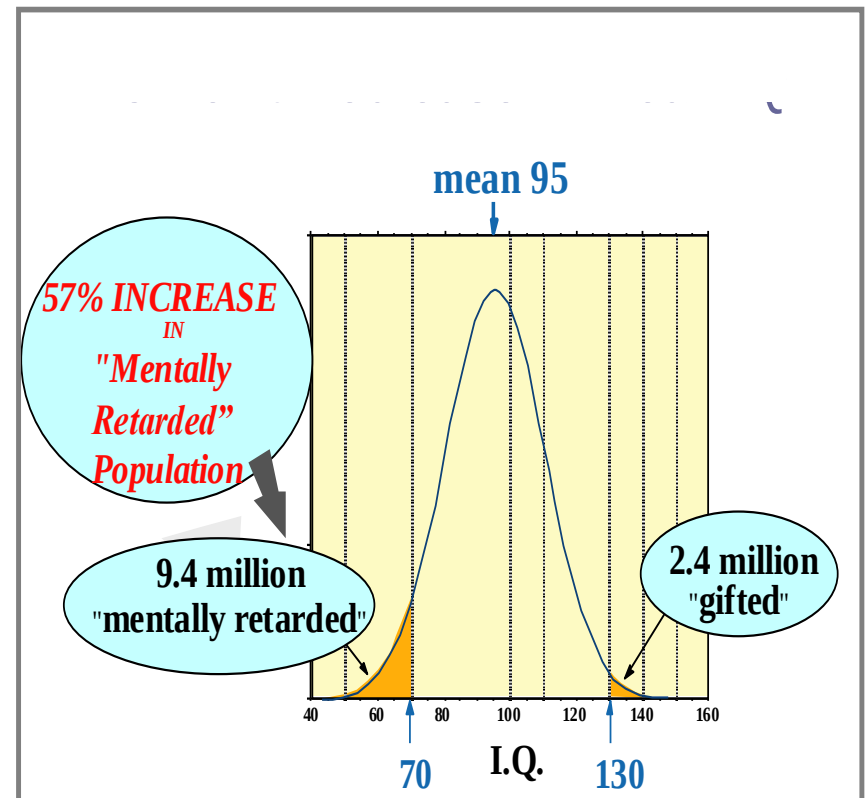
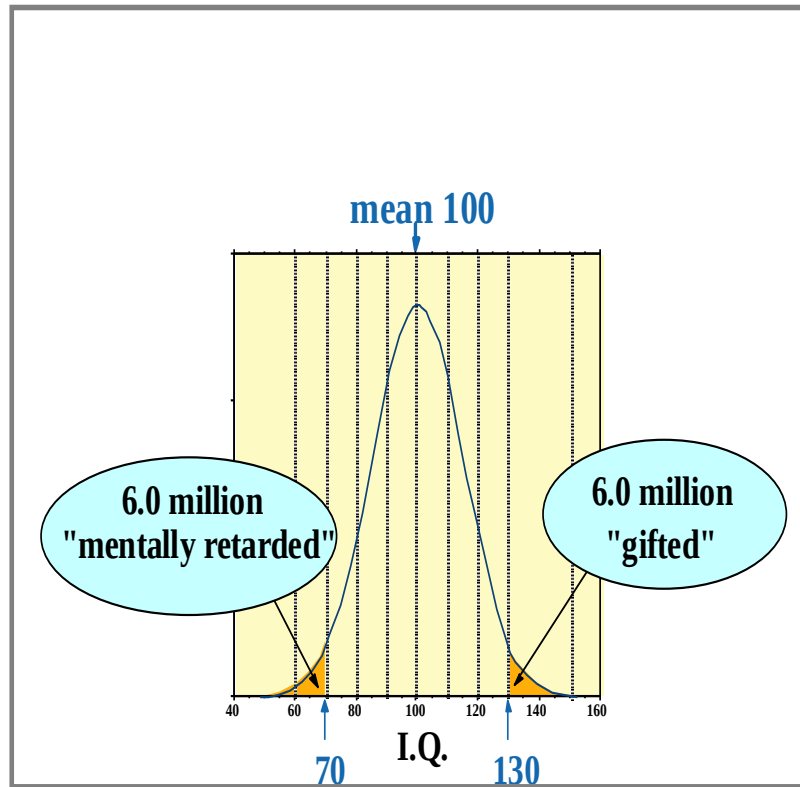
母亲不同血铅水平的自然流产风险

- 评估中低量铅暴露导致的自然流产风险
- 墨西哥668名孕妇的巢式病例对照研究(1994-1996)
- 血铅浓度每上升5 microg/dL的自然流产的比值比 (OR) 是1.8 (95% 置信区间 1.1, 3.1)

Borja-Aburto VH, et al. Am J Epidemiol 1999;150:590-597.

Developmental & environmental origins of adult disease

举例：铅-智商下降5分



www.preventingharm.org/execsum.html

Schettler, Greater Boston Physicians for Social Responsibility, 2000

Developmental & environmental origins of adult disease

甲基汞: 极强的神经发育毒性

- ❖ 阻碍神经细胞分裂和迁移
- ❖ 与神经发育所需的微管结合
- ❖ 绑定并扭曲**DNA & RNA**

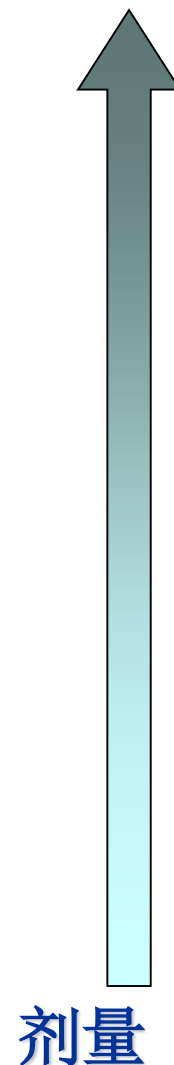


EHP

Developmental & environmental origins of adult disease

宫内甲基汞暴露的影响

- ❖ 精神发育受阻
- ❖ 共济失调和脑瘫
- ❖ 痉挛
- ❖ 视觉和听力损失
- ❖ 发育迟缓
- ❖ 语言障碍
- ❖ 精细运动功能缺失
- ❖ 视觉空间障碍
- ❖ 记忆问题
- ❖ 低心率
- ❖ ?血压



Developmental & environmental origins of adult disease

水俣病： 孕期甲基汞暴露

- ❖ 母亲常常没有症状
- ❖ 小头畸形
- ❖ 脑瘫/痉挛状态
- ❖ 心理障碍
- ❖ 耳、心脏、骨骼、眼畸形



Minamata Bay, Japan

Courtesy of Dr. Stephan Boese-O'Reilly 2001

Developmental & environmental origins of adult disease

其它例子

- ❖ 辐射: 在长崎, 宫内暴露导致智力迟滞和小头围
- ❖ 乙醇: 饮酒母亲的孩子中出现大量先天畸形儿- 胎儿酒精综合征
 - 智力迟滞
 - 头小畸型
 - 睑裂狭小
 - 宫内和产后生长迟缓
- ❖ 噪音、高热: 对母亲健康的损害可能间接对胎儿造成极大的伤害

内分泌干扰物化学物

改变机体内分泌系统功能，并可对机体及其后代产生不良影响的外源性物质或混合物。

自然的：

- 植物雌激素
- 真菌雌激素

人造的：

- 激素
- 一些杀虫剂
- 工业生产副产品（“二恶英类似物”）
- 药物
- 一些持久性有机污染物(POPs)

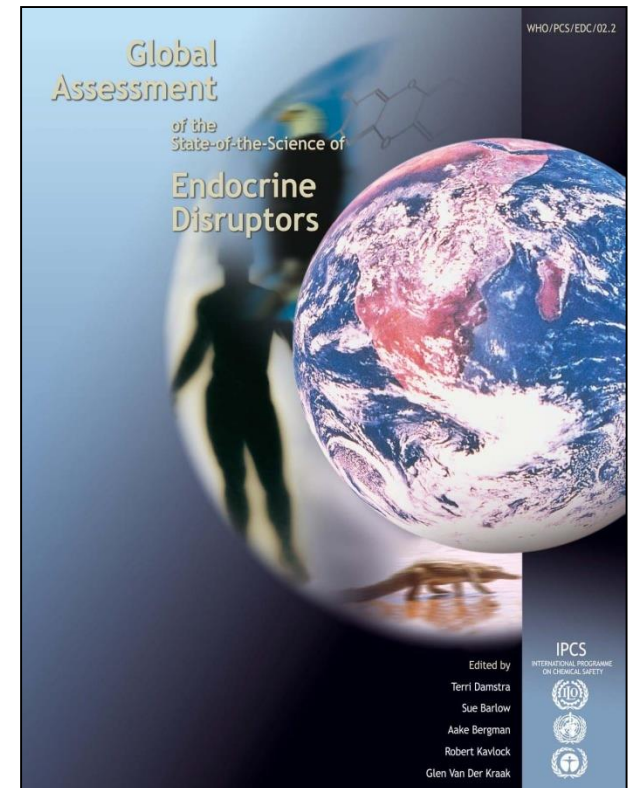
Developmental & environmental origins of adult disease

野生动物影响举例

爬行动物:三氯杀螨醇、DDT、DDE出现之后，鳄鱼数量下降90%

- ❖ 阴茎变小
- ❖ 性腺形态学异常
- ❖ 改变性类固醇浓度

鱼:暴露于污水处理废物之后，生殖能力发生改变

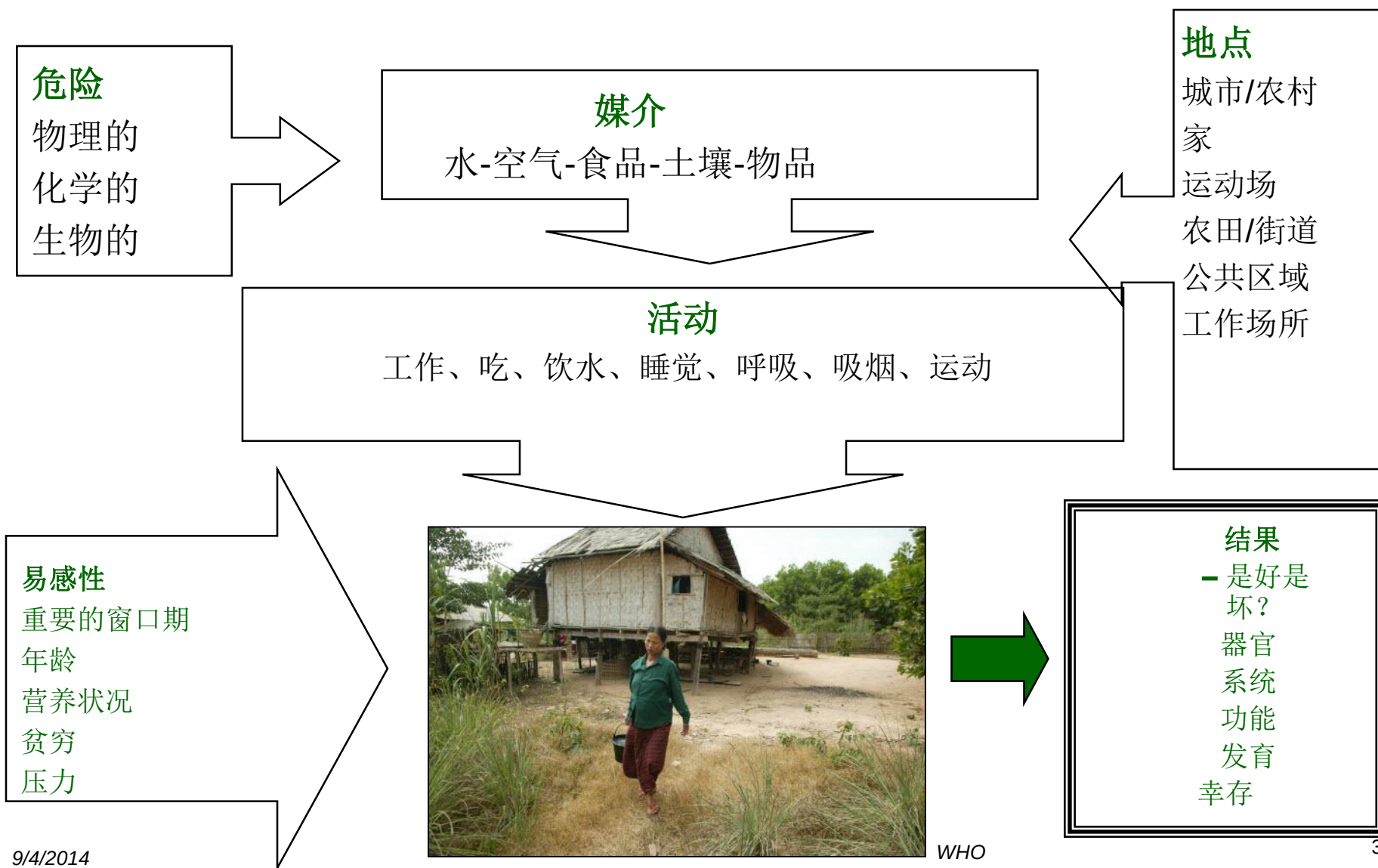


环境内分泌干扰物对人类健康影响作用举例

- ❖ 免疫系统
- ❖ 神经系统
- ❖ 生殖
- ❖ 发育

Developmental & environmental origins of adult disease

孕妇所处的复杂环境



如果怀孕

许多孕期/生育问题可以通过以下方式避免：

- 计划生育
- 均衡、有机饮食
- 孕产妇健康问题管理
- 避免母亲感染

通常的建议：

- ✓ 面粉中加入叶酸预防神经管畸形
- ✓ 盐中加碘预防先天性甲状腺功能低下
- ✓ 怀孕期间补充Vit B12 (甲基供体对DNA和蛋白质修饰很重要)
- ✓ 风疹疫苗接种预防先天风疹综合症

Developmental & environmental origins of adult disease

怎样减少暴露？ 给患者的建议举例

- ❖ 不要吸烟！不要呆在吸烟者旁边
- ❖ 孕期不要饮酒
- ❖ 不使用药物
- ❖ 使用药物之前咨询医生
- ❖ 吃没有添加剂的食物.....有机食品（无杀虫剂和防腐剂）；如果不能实现，清洗水果和蔬菜
- ❖ 避免食用带有持久性有机污染物和汞的鱼类（大鱼）
- ❖ 查看鱼中汞的含量提示
- ❖ 不要使用溶剂-避免油漆
- ❖ 减少家里的化学清洁剂
- ❖ 避免加热塑料食品容器



WHO

Developmental & environmental origins of adult disease

卫生保健提供者



Developmental & environmental origins of adult disease

为妇女提供安全健康的环境

解决方案有很多-或多或少可行-有可使用的工具

- ❖ 决策——使用新的信息进行决策和捐赠: 妇女健康&环境——证据在哪——哪些工具可以使用? 怎样行动起来?
- ❖ 产前产后——具备新知识的大学毕业生— 促进研究 – 新信息!
- ❖ 社区—— 妇女团体: “不要躲避, 不要害怕”
- ❖ 建立战略合作行动关系: 研究单位、科研团体、非政府组织.....
- ❖ 改善和适应环境——牢记“个人”概念

1

Developmental & environmental origins of adult disease

ACKNOWLEDGEMENTS

WHO is grateful to the US EPA Office of Children's Health Protection for financial support that made this project possible and for some of the data, graphics and text used in preparing these materials for a broad audience. Further support was kindly provided by the UK Department of Health.

First draft prepared by Marie-Noel Bruné, MSc. (WHO)

With the advice of the Working Group Members on the Training Package for the Health Sector: Cristina Alonzo MD (Uruguay); Yona Amitai MD MPH (Israel); Stephan Boese-O'Reilly MD MPH (Germany); Stephania Borgo MD (ISDE, Italy); Irena Buka MD (Canada); Ernesto Burgio (ISDE, Italy); Lilian Corra MD (Argentina); Ligia Fruchtengarten MD (Brazil); Amalia Laborde MD (Uruguay); Jenny Pronczuk MD (WHO) Christian Schweizer TO (WHO/EURO); Kathy Shea MD (USA).

Reviewers: Prof. Dr. Michael Hanson (UK), Prof. Dr. Sir Peter Gluckman (New Zealand), Prof. Dr. Oriol Vall Combelles (Spain) Dr Huw Brunt (UK), Prof Gary Coleman (UK), Dr Raquel Duarte-Davidson (UK), Dr Elaine Lynch Farmery (UK), Alison M Good BSc Dip Med Tox MSc (UK), Dr Mark Griffiths (UK), Dr John Thompson (UK), Dr Laura Yates (UK)

**WHO Project coordination: Ruth A. Etzel, MD PhD
Marie-Noël Bruné, MSc**

Developmental & environmental origins of adult disease

DISCLAIMER

- ❑ The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
- ❑ The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.
- ❑ The opinions and conclusions expressed do not necessarily represent the official position of the World Health Organization.
- ❑ This publication is being distributed without warranty of any kind, either express or implied. In no event shall the World Health Organization be liable for damages, including any general, special, incidental, or consequential damages, arising out of the use of this publication
- ❑ The contents of this training module are based upon references available in the published literature as of its last update. Users are encouraged to search standard medical databases for updates in the science for issues of particular interest or sensitivity in their regions and areas of specific concern.
- ❑ If users of this training module should find it necessary to make any modifications (abridgement, addition or deletion) to the presentation, the adaptor shall be responsible for all modifications made. The World Health Organization disclaims all responsibility for adaptations made by others. All modifications shall be clearly distinguished from the original WHO material.

Developmental & environmental origins of adult disease

本翻译工作受国际儿科学会（IPA）、中国女医师协会儿童健康专业委员会以及中华医学会儿科学分会委托

此部分内容由首都儿科研究所附属儿童医院

李涛 翻译

由北京大学第一医院

李珊 校对

2014年8月