

TRAINING FOR THE HEALTH SECTOR
[Date ...Place ...Event...Sponsor...Organizer]

内分泌疾病

Children's Health and the Environment

WHO Training Package for the Health Sector

World Health Organization

www.who.int/ceh

October 2011

学习目标

- ❖ 了解内分泌系统的结构及功能
- ❖ 描述可能与环境因素有关的内分泌疾病
- ❖ 了解目前内分泌干扰剂的研究进展

概述

- ❖ 内分泌系统的结构及生理功能
- ❖ 儿童常见的内分泌疾病, 如:
 - ❖ 甲状腺功能异常
 - ❖ 糖尿病
 - ❖ 肥胖症
 - ❖ 性早熟
 - ❖ 尿道下裂和隐睾
 - ❖ 内分泌系统肿瘤
- ❖ 内分泌干扰化学物

内分泌系统

内分泌系统的主要腺体:

- ❖ 下丘脑
- ❖ 垂体
- ❖ 甲状腺
- ❖ 甲状旁腺
- ❖ 肾上腺
- ❖ 松果体
- ❖ 生殖器官, 包括卵巢和睾丸

胰腺同样也有分泌激素的功能, 同时它也可以产生和分泌消化酶, 参与消化过程

Endocrine disorders

激素

- ❖ “激素”这个词源于希腊语“*hormao*”，意思是“刺激或唤起”
- ❖ 激素通过其分子的特有结构与靶细胞受体识别、通过它们在全身或局部血液循环中的分泌方式和浓度，来行使其功能。



C Alonzo



C Alonzo

Endocrine disorders

激素的作用

- ❖ 生殖和性分化
- ❖ 生长发育
- ❖ 维持内环境稳定
- ❖ 调节新陈代谢和营养供给



WHO

激素的作用

- ❖ 内分泌系统可保持机体内环境的稳定和平衡，维持正常的生长发育
- ❖ 一种激素可有多种功能，这些功能同时也受到其他激素的调节

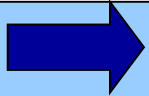


内分泌系统面临的挑战

- ❖ 任何激素的过量或缺乏，都会对机体造成损伤
- ❖ 如果生长激素分泌过多，孩子会长得特别高
- ❖ 但如果生长激素分泌量很少，孩子会出现不正常的矮小

甲状腺功能障碍和环境化学物质

从宫内胎儿到生后2岁内，甲状腺素对婴幼儿的大脑发育都有重要作用



对脑发育的影响

甲状腺功能亢进

- ❖ 血循环中甲状腺激素过量称为甲状腺功能亢进症候群
- ❖ 症状可包括:
消瘦, 焦虑, 震颤, 多汗, 心动过速、高血压, 突眼, 由于甲状腺肿大造成的颈前区肿胀

甲状腺功能减退

- ❖ 血循环中甲状腺激素缺乏称为甲状腺功能减退症候群，甲状腺激素的缺乏可导致身体机能减退
- ❖ 症状包括 疲乏, 心动过缓, 皮肤干燥
- ❖ 儿童常表现为生长发育过缓和青春期延迟
- ❖ 桥本甲状腺炎是一种自身免疫性疾病，是自身免疫过程导致甲状腺破坏、甲状腺激素分泌减少，是儿童期甲状腺功能减退的最常见病因。

地方性克汀病 环境疾病

儿童地方性克汀病是由于地方性的膳食碘缺乏而造成的甲状腺激素减少

症状包括:

- ❖ 严重的智力落后
- ❖ 痉挛性瘫痪
- ❖ 锥体和锥体外系损伤造成的大运动和精细运动异常

甲状腺功能和内分泌干扰剂

- ❖ 围产期接触过卤化物（如，多氯联苯和二恶英类物质）暴露的动物可出现甲状腺功能异常和神经系统受损
- ❖ 尽管同时有种属变异，大部分报道均指出，围产期的这种暴露可造成甲状腺的增大、血浆中 T_4 水平下降，而 T_3 水平正常。

糖尿病

- ❖ 由于胰岛素生成减少和（或）胰岛素功能降低所致的以血糖增高为特点的一系列疾病
- ❖ 糖尿病可造成严重并发症和早产儿死亡
- ❖ 全世界超过2亿2千万人患有糖尿病
- ❖ 超过80%的糖尿病死亡发生在低收入和中等收入国家

I型糖尿病

- ❖ 以往称为胰岛素依赖性糖尿病或青少年糖尿病
- ❖ I型糖尿病的发病机理为胰腺 β 细胞被机体的免疫系统破坏，这型糖尿病多发于儿童和青少年。
- ❖ 危险因素包括自身免疫、基因或环境因素

I型糖尿病和化学因子

- ❖ 化学因子和药物可能为I型糖尿病的病因
- ❖ 可能包括:
 - ❖ 四氧嘧啶
 - ❖ 灭鼠药
 - ❖ 药物链霉素和喷他脒
- ❖ 这些因素可能引起免疫反应而造成胰岛素分泌细胞的损伤

II型糖尿病

- ❖ 以往称为非胰岛素依赖性糖尿病或者成人期糖尿病
- ❖ 90%的糖尿病人为II型糖尿病， 病因主要为超重和缺乏锻炼.
- ❖ 症状和I型糖尿病相似, 但常缺乏特异性. 因此常在发病多年后， 出现并发症时才得到诊断。
- ❖ 既往此型糖尿病仅在成年期出现， 但近来也发现了儿童期II型糖尿病的病例。

II型糖尿病在儿童中发病率的增高和儿童期肥胖症的增多一致

儿童和青少年肥胖症的流行病学概况

- ❖ 目前肥胖症的发病率达到惊人水平
- ❖ 它影响到发达国家和发展中国家的所有社会阶层，且影响与性别、年龄或种族无关。



WHO

在2010年，约有4千3百万5岁以下儿童 超重

肥胖症的病因

- ❖ 基因因素
- ❖ 行为因素
- ❖ 环境因素

家庭, 儿童养育, 学校和社区环境
可能影响儿童饮食和体力活动行
为方式



WHO

儿童期肥胖为什么被认为是健康问题？

- ❖ 心脏病, 病因为:
 - ❖ 高胆固醇 和（或）
 - ❖ 高血压
- ❖ II型糖尿病
- ❖ 哮喘
- ❖ 睡眠呼吸暂停
- ❖ 社会歧视

肥胖和化学制剂?

- ❖ 内分泌干扰物(EDCs) 指的是能模仿或干扰人体正常内分泌激素功能的一类物质
- ❖ 某些内分泌干扰物为亲脂性的，抵抗代谢, 和（或）能在食物链上生物聚集.
- ❖ 这些物质在人体脂肪组织中累积，并可通过胎盘传播给胎儿
- ❖ 尽管对肥胖的流行病学已积累大量证据, 但环境因子如何造成超重，以及人类和野生动物对这些环境因子的暴露程度，我们仍知之甚少。

预防: 如何保持正常体重?

政策和环境变迁使健康行为，如营养摄取和体育锻炼变得可行，这也可能是对抗肥胖的最有效办法。

热量平衡

- 帮助儿童形成健康饮食习惯
- 让儿童多吃有机食物
- ❖ 鼓励儿童多运动，少静坐

性早熟

- ❖ 青春期是以生长速度增快和第二性征出现为表现的机体成熟的过程。
- ❖ 通常认为性早熟是指女童在8岁前、男童在9岁前性发育（第二性征发育）即可诊断为性早熟。
- ❖ 它包括身高增长和骨成熟加速，这可以造成骨骺提早融合和成年期的身高矮小。

性早熟和环境暴露

- ❖ 霉菌毒素-由镰刀菌分泌的真菌雌激素真菌玉米烯酮被认为是女童性早熟的一种诱因。
- ❖ DDT, DDE, PCBs 及磷苯二甲酸盐与性早熟有关
- ❖ 药物暴露: 某些药物中可能含有雌激素, 如口服避孕药

性早熟和环境因素

动物实验和人类数据提示，内分泌干扰物及体型可能与男童和女童青春期的开始及发育有关。

Buck Louis GM et al, 2008



WHO

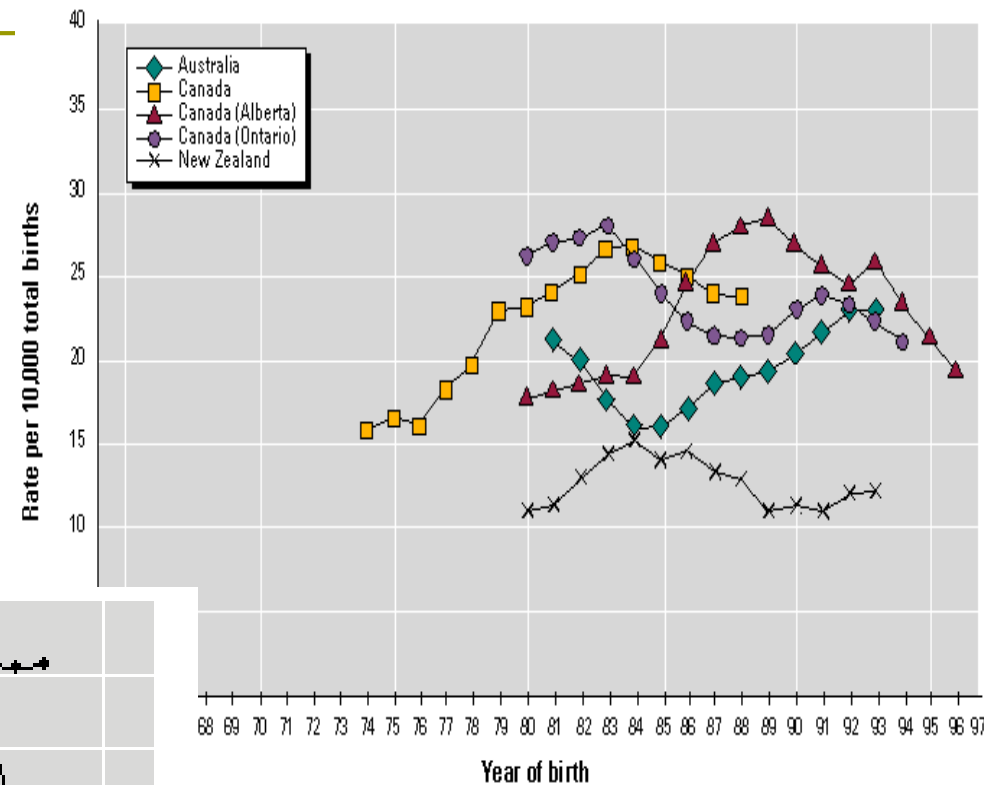
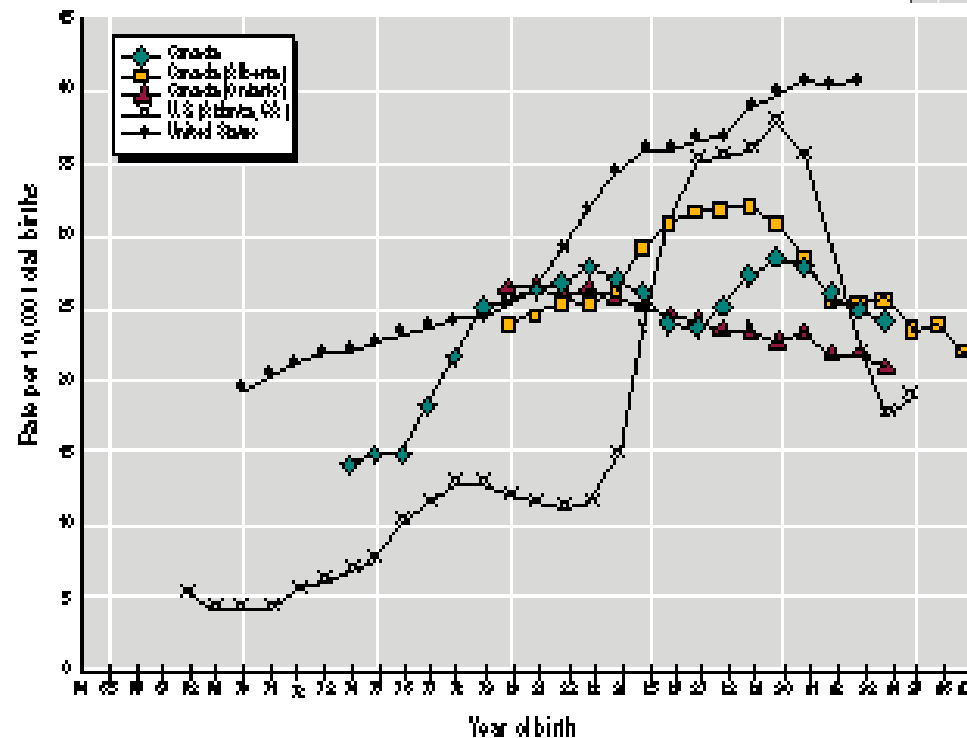


尿道下裂

- 一种常见的先天性缺陷
- 发病率: 新生男童发病率为1/250; 这个数字在过去30年中翻了一倍 (Paulozzi,1997)
- 病因学: 仍不明确, 但可能与母亲的环境因子及内分泌干扰物暴露有关

Endocrine disorders

尿道下裂和隐睾的发病率增高



Paulozzi L. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. Env Health Perspect. 1999, 107:297-302

尿道下裂和隐睾的母源性、父源性危险因素

- ❖ 父亲的农药暴露 – 隐睾
- ❖ 父亲吸烟-尿道下裂
- ❖ 小于胎龄儿- 尿道下裂
- ❖ 早产- 隐睾

Pierik et al, 2004

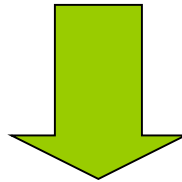
己烯雌酚（DES）和隐睾

- ❖ 产前的DES（一种人工合成雌激素）的暴露，能增加男婴泌尿生殖系统的异常，在孕早期这种作用尤其明显。
- ❖ 研究已证实了近年来隐睾病发病率的增高与内分泌干扰物相关的假说

Palmer et al, 2009

己烯雌酚（DES）和内分泌肿瘤

在1981年，Herbst和Bern 首次发现了在人体中存在内分泌干扰物



8例患阴道内透明细胞癌的年轻女性，在10-20年前有DES（一种合成雌激素，曾在50和60年代作为孕期防止流产的处方药）的接触史。

Landrigan et al, 2003

什么是内分泌干扰物? (endocrine disrupting chemical, EDC)

是一类干扰内分泌系统功能的外源性物质或混合物，可对机体或后代造成不利影响

作用

- 多重、复杂
- 多种作用机制
- 多条通路
- 最终效应可能是功能改变，而非产生毒性

内分泌干扰物 (EDCs)

天然

- 植物性雌激素
- 真菌性雌激素

合成

- 激素
- 一些杀虫剂
- 工业副产品（二恶英类）
- 生物制剂
- 一些持续性有机污染物(POPs)



背景

- ❖ 1962年, Rachel Carson 在*Silent Spring* 中首次提出二氯二苯三氯乙烷(DDT)为天然内分泌干扰物。
- ❖ 1997年Theo Colburn 等在*Our Stolen Future* 中对内分泌干扰物对机体健康可能存在的效应进行描述
- ❖ 胎儿期少量的激素变化可能对后代造成影响

关于内分泌干扰物的几个要点

- ❖ 暴露年龄
- ❖ 潜伏期
- ❖ 混合作用
- ❖ 非传统剂量-效应关系
- ❖ 隔代和表观遗传学作用



内分泌干扰物及其对生殖的不良作用

- 在陆地和海洋物种及实验动物中已有充分证据证实，在人类也已有新证据来证实这种不良作用
- 内分泌干扰物可以启动，终止或修改激素信号，继而影响组织和器官的正常功能
- 主要关注的方面是，内分泌干扰物对生殖的作用可能在对性分化方面有重要影响

内分泌干扰物可能的作用机制

- ❖ 模仿内分泌激素作用
- ❖ 拮抗内分泌激素作用
- ❖ 破坏内分泌激素的合成和代谢
- ❖ 破坏激素受体的合成
- ❖ 改变靶细胞活性
- ❖ 活体动物模型有局限性

多氯联苯(PCBs) 和二恶英

- ❖ 通过多种机制来表现其神经毒性作用
- ❖ 经典的作用机制为与芳基烃（Ah）受体的相互作用
- ❖ 此外，许多PCBs和二恶英的同族物能改变甲状腺功能

潜在激素干扰物的几个例证

- ❖ 莠去津: 常用除草剂, 因污染地下水问题而被欧盟禁止使用
- ❖ 双酚A (BPA)
 - 日常用品中常用的合成雌激素 (婴儿奶瓶, 运动水壶, 婴幼儿配方食品和罐头内衬)
 - 在动物实验中证实其与性早熟和早期乳腺发育有关

潜在激素干扰物的几个例证

❖ 二氯苯基三氯乙烷 (DDT)

- 常用的杀虫剂，自70年代起被禁止使用
- 与性早熟、女性生育能力下降和乳腺癌相关

❖ 邻苯二甲酸酯

- 常用作聚氯乙烯增塑剂（PVC），化妆品，香料，其他
- 在2008年，部分邻苯二甲酸酯化合物被禁止在儿童用品中使用
- 研究表明其与乳房早期发育有关

潜在激素干扰物的几个例证

❖ 多氯联苯(PCBs):

- 常用作冷却剂和电器设备的绝缘剂.
- 因其有毒性在70年代就被禁止使用
- 大鼠实验表明, 早期的PCBs暴露可产生神经毒性, 这种毒性能对其后两代造成影响, 并可引起行为改变
- 通过雌激素受体和神经递质受体起作用

❖ 二恶英

- 产品制造过程和焚烧过程中的副产物
- 大鼠宫内暴露与乳房发育异常有关, 对乳腺癌的易感性也增加

Endocrine disorders

持久性有机污染物(POPs)

杀虫剂

Aldrin
Dieldrin
Chlordane
DDT
Endrin
Heptachlor
Mirex
Toxaphene
Chlordecone
Hexachlorocyclohexanes
Lindane,
Pentachlorobenzene

化学物质

Hexachlorobenzene
Polychlorinated biphenyls
Hexabromobiphenyl
Hexabromodiphenyl ether
Heptabromodiphenyl ether
Pentachlorobenzene
Perfluorooctane sulfonic acid, its salts
Perfluorooctane sulfonyl fluoride
Tetrabromodiphenyl ether
Pentabromodiphenyl ether

副产品

Dibenzodioxins
Dibenzofurans
alpha hexachlorocyclohexane, beta
hexachlorocyclohexane and
pentachlorobenzene

Stockholm Convention: global treaty ratified by international community lead by UNEP – calls for the elimination and/or phasing out of POPs

Endocrine disorders

DDT濫用...



Norsk Barnemuseum

Endocrine disorders

内分泌干扰物的影响

雌激素活性	dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT), dieldrin, endosulfan, methoxychlor, polychlorinated biphenyls (PCBs), alkylphenols, phthalates, mycotoxins, phytoestrogens
抗雌激素活性	dioxin, PCBs, phytoestrogens
抗雄激素活性	DDT, vinclozolin
抗甲状腺素活性	PCBs, dioxin
抗孕激素活性	PCBs, DDT

为何关注内分泌干扰物

- ❖ 胎儿及婴幼儿早期决定了后期的内环境稳态
- ❖ 一旦激素的稳态建立后将很难改变
- ❖ 稳态的建立过程可被环境中的内分泌干扰物所影响

对人类健康的影响

❖ 免疫系统

❖ 神经系统

❖ 生殖

❖ 发育



Endocrine disorders

对野生动物的影响

- 影响生育，并可造成畸形
- 免疫系统敏感性
- 肿瘤危险性增加



National Oceanic and Atmospheric Administration

哺乳类动物:

- ❖ 多氯联苯(PCBs) 暴露后，水貂数量明显减少
- ❖ PCB和DDT的暴露除对海豹的生殖、免疫造成影响外，还有其他内分泌毒性

鸟类:

- ❖ DDT, PCBs和有机氯的暴露可造成多种鸟类蛋壳变薄，生育力下降，卵形成受到抑制，育雏行为发生改变
- ❖ 后代：死亡率增加，有致畸作用

Endocrine disorders

对野生动物的影响

爬行动物: difocol（一种杀虫剂）,DDT,DDE的化学泄露使鳄鱼数量减少

- ❖ 阴茎短小
- ❖ 性腺异常
- ❖ 性激素浓度改变

鱼类: 污水处理废弃物使鱼类的繁殖能力改变



National Oceanic and Atmospheric Administration

对人类的影响

氯化烃可能模仿雌激素的生物效应，并且这种效应广泛且持久

过量的雌激素暴露是妇科恶性肿瘤和良性增生性疾病的重要危险因素，例如，子宫内膜异位症和子宫肌瘤

同时，对激素依赖性生理过程也有影响

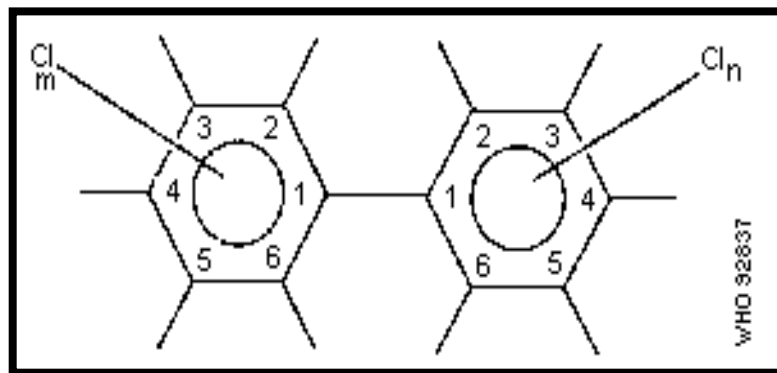
- 例如：怀孕和胎儿发育
- 可导致骨质疏松和心血管疾病

多氯联苯

在母亲有较高水平的PCBs暴露的儿童中观察到一系列广泛、持久的影响 (例如“Yusho” 和 “Yu-Chen” 事件).

儿童可表现为

- 低出生体重
- 生长缓慢
- 皮肤色素沉着
- 牙龈增生
- 眼肿
- 出生时出牙
- 异常钙化



- 男性20年前的暴露： 后代男孩的几率降低

Endocrine disorders

Seveso, 意大利 – 1976年7月10日, 由化学爆炸释放的高浓度的2,3,7,8-四氯-p-二恶英 (TCDD) 产生了污染。

Seveso Women's Health Study: 在1996年, 对女性进行的一项回顾性研究

- ❖ 绝经年龄: 早期绝经风险增加
- ❖ 乳腺癌: 与TCDD高水平暴露相关
- ❖ 月经周期: 时间缩短
- ❖ 子宫内膜异位症: 翻倍, 但危险性不显著
- ❖ 平滑肌瘤: 在子宫基层似乎有对抗雌激素效应
- ❖ 卵巢功能: 尚不明确
- ❖ 月经初潮: 尚不明确
- ❖ 效应不明确: 在某些组织 (乳房组织), TCDD有类似雌激素效应, 但在其他组织 (子宫), 却是抗雌激素。
- ❖ 暴露时间很重要。
- ❖ TCDD有毒化学品泄漏的区域, 初生新生儿以女婴居多

Endocrine disorders

另一种类型的肿瘤: 环境雌激素, 如己烯雌酚 (DES)

- ❖ 40-60年代, DES为高危妊娠妇女的处方药, 后期也为促进“健康宝宝”而应用
- ❖ 女性后代易患阴道透明细胞癌的阴道, 阴道腺体病, 宫颈外翻, 及出现其他异常
- ❖ 男性: 生殖道异常

人类癌症与DES的高暴露相关? DES暴露的女儿正在接近绝境后期, 这是出现子宫内膜癌的年龄.....

- ❖ DES对其他可能具有雌激素作用的环境物质来说是一个典型的化合物

Endocrine disorders

DDE, DDT & PBBs

- ❖ 经母乳的DDE暴露可通过雌激素受体来改变哺乳期长短
- ❖ 产前的DDE暴露可能对个体生长和性成熟造成影响
- ❖ DDT可能与乳腺癌相关
- ❖ PBBs与性早熟相关

DDT 滴滴涕（苯基三氯乙胺）

DDE: 1,1-二氯-2,2-二[4-氯苯基]乙烯

PBBs: 多溴化联苯

塑料制品与内分泌失调？邻苯二甲酸盐

- ❖ 邻苯二甲酸盐是一类广泛应用于制造软聚氯乙烯塑料增塑剂的人造化学品
- ❖ 常用产品：地板，墙面，食品包装，医疗设备，个人护理产品（如香水，护肤，化妆品），油漆，清漆，涂料，药物添加剂用来提供延时释放

塑料制品与内分泌失调？邻苯二甲酸盐

- ❖ 高水平暴露的特殊人群
- ❖ 高水平暴露常源于用含邻苯二甲酸盐的医疗器械进行静脉注射
- ❖ 动物: 对生殖和发育有毒性
- ❖ 人类实验: 可能与下列疾病或症状相关
 - ❖ 精液质量改变
 - ❖ 早产
 - ❖ 男婴的肛门与生殖器距离缩短
 - ❖ 乳房早发育
 - ❖ 肥胖

*Hauser, Occupational and
Environmental Medicine 2005*

Endocrine disorders

更多的塑料制品

- ❖ 双酚A是在罐衬和婴儿奶瓶中被发现的，它可以在塑料被加热，或酸-酸碱平衡发生变化时释放。
- ❖ 可能与肥胖相关
- ❖ 一些文献表明，在人类和动物中，双酚A的剂量可使内分泌失调
- ❖ 另一些文献也证实了，相同剂量的双酚A可使后代发生前列腺癌和乳腺癌

Endocrine disorders

康涅狄格州在美国首先禁止**BPA**的使用，除了禁止其在婴儿配方奶粉和婴儿食品包装中的使用，还禁止其用于可重复使用的食品和饮料的容器，这项禁令在**2011年10月1日**生效

因担心其对大脑发育的影响，丹麦已暂时禁止双酚**A**在儿童食品包装中的使用。从**2010年7月1日**起，销售含双酚**A**的婴儿奶瓶、杯子、食品包装袋等行为视为违法

加拿大政府渥太华在周五颁布禁令禁止聚碳酸酯婴儿奶瓶的销售，并正式宣布其含有有毒的化学成分，在此之前这种奶瓶为市场上最受欢迎的品种。

日前这一问题得到成员国的关注及询问，WHO已组织专家进行评审

城市污水中的内分泌干扰物

- ❖ 持续性的药品污染
- ❖ 个人护理产品的污染
 - 含炔雌醇口服避孕药代谢物污染废水
 - 这种强雌激素可不通过代谢而经尿液排出体外，同时污水中的细菌也不能对其进行完全清除
 - 炔雌醇在污水中的浓度具有生物活性，其排放入河流可对水生生物产生影响

如何处理药品

- ❖ 美国:丹佛地区 – 丹佛地区的大部分区域通过地铁污水处理区域来进行污水处理。
- ❖ 2007年2月颁布的药品处理准则中涉及到公共卫生及环境问题。
- ❖ 地铁污水处理区域倡导，未经使用的药物不要冲入马桶。

如何处理药品

❖ 首选

- ❖ 采用社区药品回收程序来进行药品处理，该程序允许居民将未使用的药品放入特定回收区。不同的药品要根据不同的程序来回收，详询当地药店。

❖ 其他方法

- ❖ 拆除药物的原包装，把不用的药物和其他没用的东西混合在一起，例如咖啡渣和猫砂。
- ❖ 把混合物放在一个不显眼，且不会泄露的容器里，例如空罐或密封袋。这样可以确保药物不会被孩子或宠物服用，也能确保这些药物不再作为医疗物品来应用。
- ❖ 将这些容器置入垃圾堆。

www.metrowastewater.com/Pages/default.aspx

为何要关注儿童

新的认识

- ❖ 发育中的儿童和胎儿对物理和化学毒物特别敏感
- ❖ 当遭遇不良环境和社会因素时，这些影响会加剧
- ❖ 内分泌干扰物对发育有潜在影响



Endocrine disorders

暴露途径

- ❖ 消化道
- ❖ 呼吸道吸入
- ❖ 皮肤接触吸收
- ❖ 胎盘传播
- ❖ 母乳传播



WHO

为何要关注儿童

- ❖ 某些特定的途径可能导致暴露增加:
 - ❖ 胎盘传播
 - ❖ 母乳传播
- ❖ 在发育过程中的关键时期
 - ❖ “易感窗口期”
- ❖ 不完善的代谢途径
- ❖ 早期接触引发的潜在风险

暴露时间—一个重要因素

- ❖ “发育期”的暴露—持续性改变
- ❖ 成人期暴露—稳态, 无效应
- ❖ 不同阶段经历同水平暴露产生的效应不同
- ❖ 暴露时间将影响效应性质及严重程度

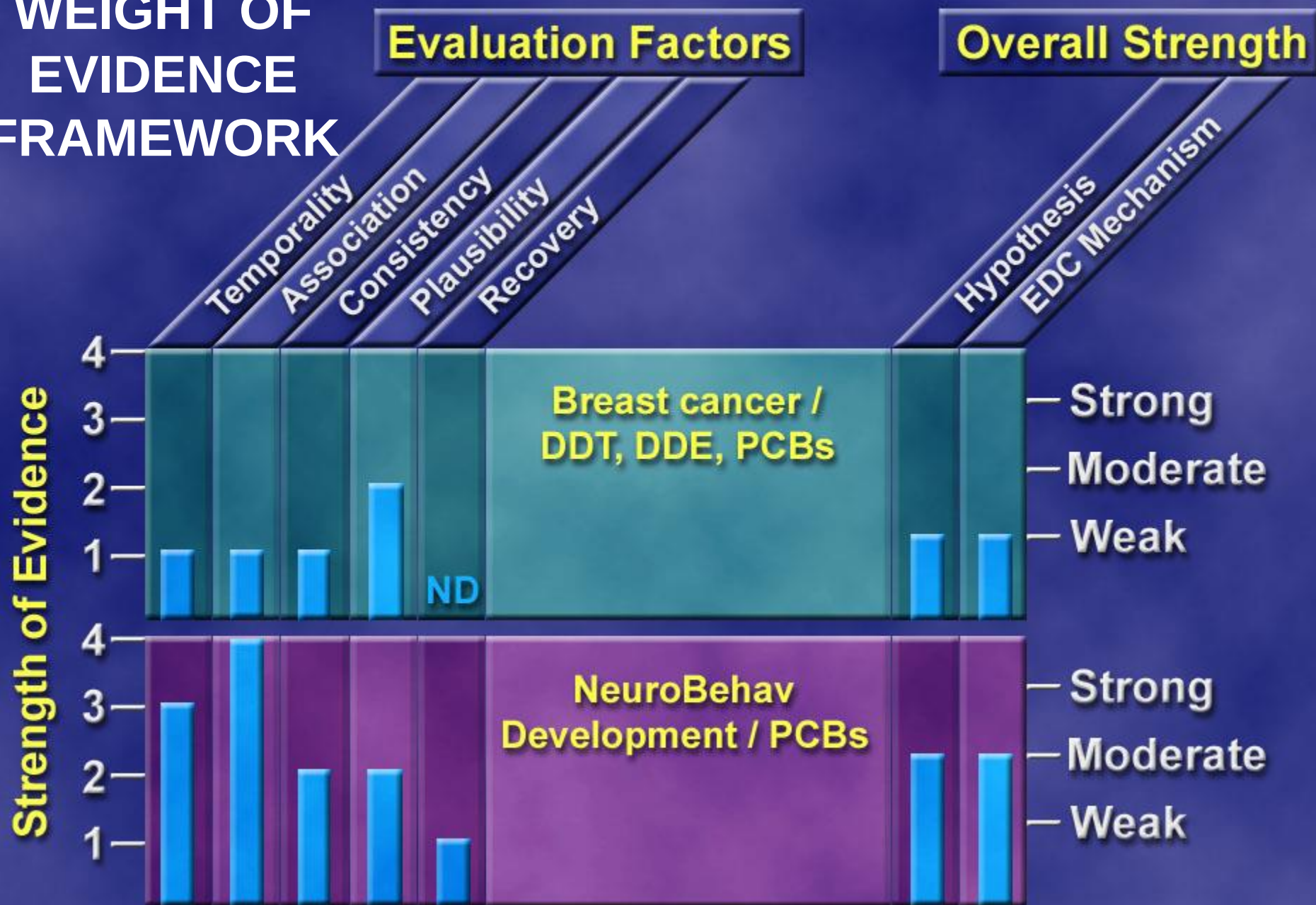
为何对其关注日益增多

- ❖ 大量化合物有激素效应
- ❖ 野生物中已发现了其对生殖和发育的影响
- ❖ 在动物实验中已证实了该效应
- ❖ 越来越多的激素相关性肿瘤被发现
- ❖ 儿童出现神经行为障碍
- ❖ 儿童中发现越来越多异常：尿道下裂, 隐睾病, 性早熟

新的观点很难被提出

- ❖ 内分泌效应是功能性的 (并非毒性)
- ❖ 可以出现多种效应
- ❖ 通过多种机制来起作用
- ❖ 发育敏感性- 对下列情况尤其敏感:
 - 发育中的胎儿
 - 儿童发育期
- ❖ 对暴露的认识非常有限

WEIGHT OF EVIDENCE FRAMEWORK



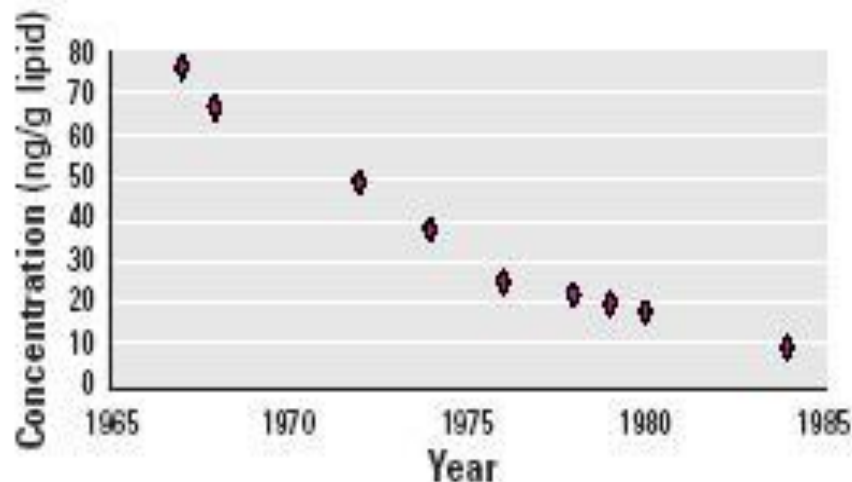
法罗群岛居民母乳中发现了持续性有机污染物 (POPs)

- ❖ 母乳中PCBs (聚氯联苯) 和 PBDEs (二苯醚) 的浓度日益增加，自1999年开始，他们的浓度是全欧洲最高的，个体浓度从 4.7 到 13 nanograms/g fat 不等。
- ❖ 尽管远离污染源，法罗群岛居民的母乳中PCBs和PBDEs的浓度仍然很高。

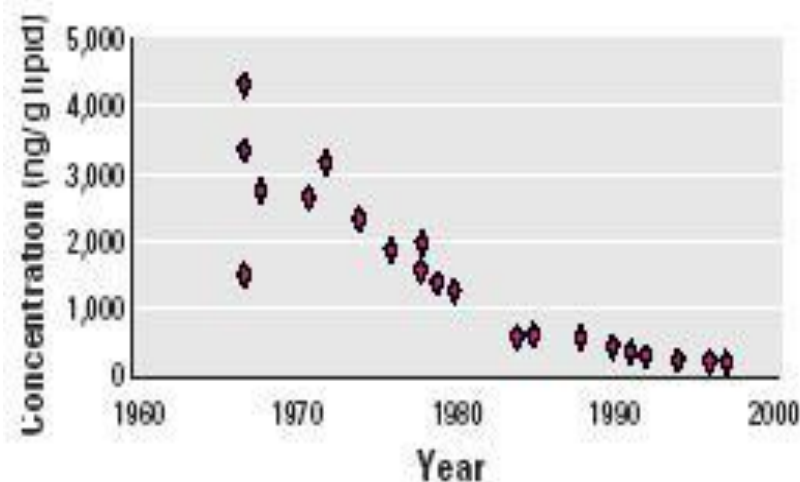
Endocrine disorders

母乳中持续性有机污染物

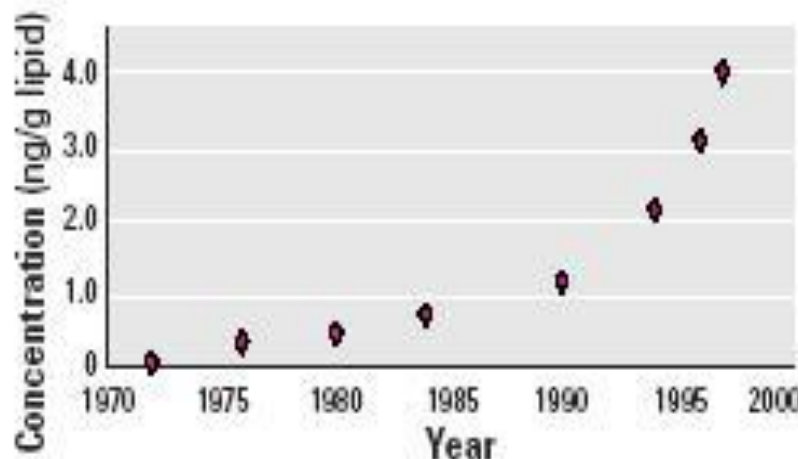
An example of the efficacy of interventions



Dieldrin in breast milk – Sweden



DDT in breast milk – Sweden



PBDE in breast milk – Sweden

表观遗传学与疾病

经多年的调查,学者们发现, 雌激素及其他激素的作用机制, 是在不改变DNA序列的情况下改变靶细胞的遗传程序, 尤其是在生长发育阶段。

表观遗传学机制和内分泌失调

- ❖ 胎儿易受到内、外环境变化的影响，这些变化可影响胎儿发育，造成即刻和长远影响。
- ❖ 这些环境介导的变化可发生在生物组织的任何生长阶段，从细胞分子到生物学行为，到社会阶层，并可通过这些阶段逐级对效应进行放大。
- ❖ 最终，这些影响在不改变DNA序列的情况下，改变细胞的表观遗传学，诱导基因表达中的有丝分裂。

未来需优先研究的关键内容

- ❖ 病因研究：集中在环境中与正常和异常青春期相关的内分泌干扰物和体型
- ❖ 在人发育的敏感期对相关内分泌干扰物的检测
- ❖ 基础性研究：确定启动促性腺激素释放激素-中枢性性成熟，和促性腺激素释放激素-外周性性成熟的始动因素

医疗人员和环境工作者的关键作用

- ❖ 内分泌疾病的诊断和治疗
- ❖ 关注病人及其家庭成员的环境接触史
- ❖ 与环境因素暴露相关的病例一经发现就应报道，因这些病例可能是始发病例
- ❖ 加强对于环境因素相关的内分泌疾病的研究
- ❖ 提倡保护妇女和儿童免受污染物暴露

Endocrine disorders

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 Cristina Alonzo MD (Uruguay)

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: 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**

Latest update: October 2011

Endocrine disorders

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.

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