小鼠出生前铅暴露

观察到的年龄相关、性别特异效应

低水平出生前铅暴露的儿童会遭受认知功能的降低、运动能力受损以及视觉听觉处理问题。虽然很少有研究验证暴露的长期后果，但是其他效应例如加速的年龄相关功能减退或迟发性神经毒性在成年期会变得明显。一个新的动物模型如今揭示了与低水平出生前铅暴露相关的年龄相关、雄性特异且非单调性剂量反应作用。[参见 *EHP* 116:355–361; Leasure 等人].

为了制作妊娠铅暴露（GLE）模型，一组母鼠从交配前2周到仔鼠出生后第10天接受自来水或含有低（27 ppm）、中（55 ppm）、高浓度（109 ppm）铅的饮用水。为了测定出生后铅暴露（PLE），另一组母鼠从仔鼠出生到断奶接受含有低或中水平铅的水。在两组子代出生时和接下去几年的几个时间点测定其体重和血铅浓度。

在出生后第10天子代的血铅水平范围从低剂量GLE组的小于等于10 μg/dL到高剂量GLE组的42 μg/dL，在出生后第21天的血铅水平范围从低剂量PLE组的10 μg/dL到高剂量PLE组的27 μg/dL。GLE子代到出生后第30天，PLE子代到出生后第60天，血铅水平与对照组无差别。

在1年时，雄性和雌性子代被评估了探索活动性及内肢平衡和协调性。因为人类发育研究证实男性处于与早期铅暴露有关的缺陷高危，所有雄性子代另加的试验包括测定前脑和纹状体的多巴胺水平以及它的主要代谢产物，3,4-二羟苯乙酸。

铅暴露对PLE小鼠或雌性GLE小鼠的体重没有影响，但是在铅暴露与雄性低剂量和高剂量GLE小鼠间有显著负相关作用（分别比对照组高26%和13%）。雄性GLE小鼠也呈现出明显地低探索活动性，在低剂量组中再一次看到较强的效应。这组也有显著地较差平衡性和协调性，前脑多巴胺水平较低以及前脑和纹状体3,4-二羟奔乙酸水平较高。

出现在妊娠发育过程中的多种内分泌物和代谢机制可解释1年时观察到的迟发性肥胖。减少的探索活动性可反映一种改变的应激反应，这种反应由下丘脑-垂体-肾上腺轴和多巴胺能系统内的铅相关改变产生的。由于额前皮质的异常是病症的基础，前脑的改变也成为注意缺陷/多动症的暗示。需要多学科行为、生物化学和分子研究来测试和解释被被告的新发现，这些发现强调了现实的毒物终生剂量反应评价的必要性。

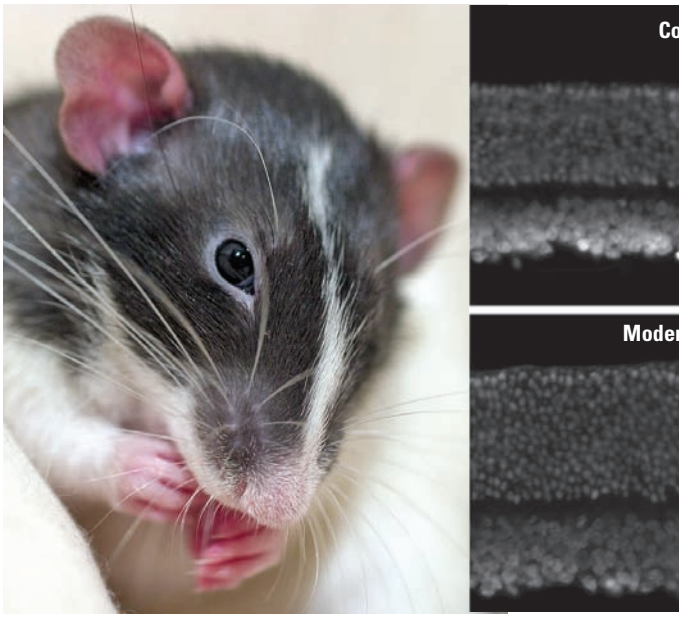
–Julia R. Barrett

译自 *EHP* 116:A129 (2008)

铅与视网膜功能

低出生前暴露促成未来的异常

低水平铅暴露对儿童认知、听觉和视觉运动功能的发育产生的不良作用已被很好地证实了，但是很少报道关注低水平铅暴露对视网膜和视觉功能的作用。一项研究报道的啮齿类动物研究提供新证据证实低水平妊娠期铅暴露（GLE）可能引起子代成年后的永久视网膜异常，同时这项研究也支持现有的证据表明出生前铅暴露也可影响人视网膜的发育和功能，即使血中铅水平低于10 μg/dL，这是由疾病预防控制中心设定的作用剂量。[参见 *EHP* 116:618–625; Fox等人].



Left to right: Alexey Krasavin; Fox et al.

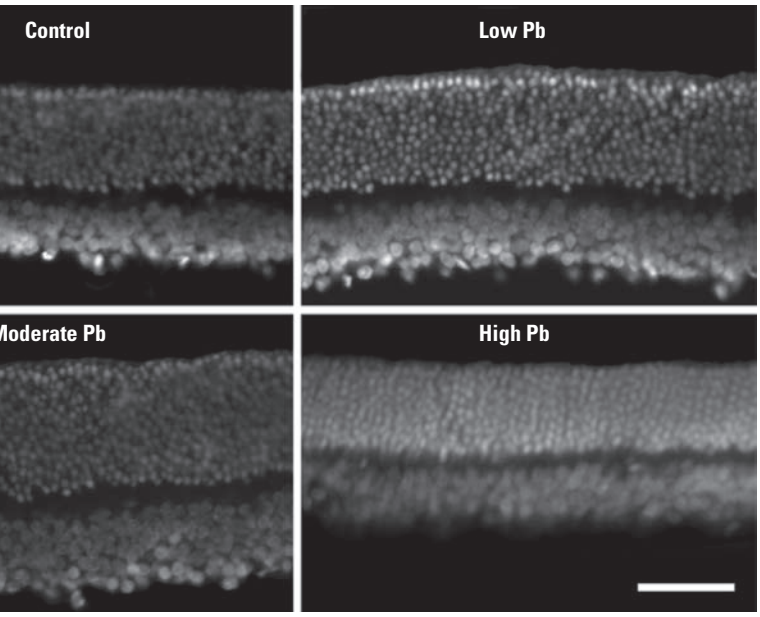
研究者将铅放在饮用水中给两组雌性大鼠饮用。GLE组的铅暴露从交配前2周到出生后第10天，PLE组从分娩到仔鼠断奶。每个组被分成四个亚组分别接触不同剂量的铅（0 ppm[对照]、27 ppm、55 ppm和109 ppm）。GLE组母鼠的血铅水平与有过出生前铅暴露儿童的母亲的血铅水平相似。

研究者也对PLE组进行了比较因为在先前的研究中PLE引起了杆-选择性细胞死亡（凋亡）并降低了用视网膜电流图（ERG）测定的视网膜电活动性。先前的研究证明了铅暴露人群和动物出生后血铅水平大

于20 μg/dL会引起ERG幅度减少（“低常状态”），然而妊娠期或出生后接触铅且血铅水平为6~16 μg/dL的儿童则呈现ERG幅度变大（“超常状态”）。

在近期研究中，当GLE组的子代到达成年期时，研究者用ERG测试了动物的杆视网膜功能，然后计数大鼠眼中的杆细胞和锥细胞。（杆细胞是光感受器在弱光下活跃；锥细胞提供色觉。）最后，研究者测定了视网膜多巴胺的合成，这是一种调节部分视网膜过程包括细胞寿命和眼发育的神经递质。

GLE组的结果显示铅神经毒性特有的反向剂量反应曲线。在成年的子代中，低中水平GLE产生超常暗视ERGs、杆细胞和杆体双极细胞数量增加，以及在没有视网膜损伤情况下的多巴胺合成和释放减少，这可能提高迟发视网膜变性的可能性。高水平GLE产生相反的结果。



随着低水平或中等水平的暴露成年田鼠视网膜的增厚首先表达在细胞数目的改变。

作者注意到暗视的超常ERG可能是GLE的一个非侵入性的生物标志物。他们也将反向剂量反应曲线解释为怀孕期低水平铅暴露导致的视网膜长期易损性现象。他们承认他们的数据可能提高危险度评估的复杂性并提示剂量和状态依赖效应在神经毒性危险度评估中很重要。

–Valerie J. Brown

译自 *EHP* 116:A214 (2008)

砷与勃起机能障碍

饮用砷污染的井水增加危险度

年龄是勃起功能障碍（ED）—持续或再发的达到和/或保持阴茎充分勃起以进行性行为的无能—最通常的一种危险因素。年龄和ED之间的相关归因于睾酮水平的下降；越来越多的证据也将这种状况与心血管疾病（CVD）相联系。目前，来自台湾的研究者已经发现了ED、睾酮水平下降和通过井水接触砷（对全世界数百万饮用被自然存在的砷污染的地下水的男性的潜在忧虑而产生的一种联系）的直接关联。[参见 *EHP* 116:532–536; Hsieh 等人].

抛开与ED的联系，CVD也可能通过砷降低一氧化氮（NO）的合成与慢性砷接触相关，NO参与控制血管平滑肌。在阴茎中，NO活化可扩大血管的环状单磷酸鸟(嘌呤)核苷，使得阴茎充血。睾酮可调节产生NO的一氧化氮合成酶的活性。

研究者检测了129名患有ED的男性和48名未患者血液中的游离睾酮浓度。研究参与者的平均年龄约67岁。66名参与者来自台湾东北部砷地方性流行的地区。在这一地区，居民已饮用砷污染的自流井水超过了50年。砷接触水平通过参与者饮用井水的分析确定。

随着参与者砷接触水平的提高，ED的危险度也增加。来自砷地方性流行的区域的男性中ED的患病率为83.3%，与之相比，来自这一区域之外的男性中ED的患病率为66.7%。而且，随着参与者砷接触水平的提高，睾酮水平降低。

颈动脉粥样硬化的危险度随着砷接触水平的提高而增加，但仅在饮用了砷污染水平高于50 ppb的井水的男性中。即使在调整了睾酮水平之后，这些男性较之饮水中砷浓度低于50 ppb的男性ED的危险度显著升高。ED的其他危险因素未影响这种联系。依照作者的观点，砷接触看起来通过降低睾酮水平增加ED危险度。然而，由于睾酮水平下降并不能解释具有高的砷接触水平的男性中发现的所有ED，他们推测其他因素也在起作用。氧自由基的存在可抑制NO的合成并损伤血管功能。因此，研究者提示，由高水平砷接触引起的氧化应激也可能增加ED的危险度。

–Kris Freeman

译自 *EHP* 116:A172 (2008)