

典型污染物的环境暴露与健康危害机制

1 立项背景及意义

随着全球快速增长的人口规模以及物质消耗水平，各类环境污染物排放量持续增加，环境污染已成为影响人类健康最主要的因素之一。世界卫生组织（WHO）报道指出，约24%的全球疾病以及23%的死亡可能应归咎于环境因素。更为严重的是，环境污染的远期效应，可对数代人的健康构成危害，关系到人类的长远发展。环境污染的多元性给环境健康研究提出了新挑战。污染与健康需要环境、生物和医学等多学科的交叉。虽然污染导致健康危害已获得共识，但环境污染引发相关疾病的分子机制仍是一个国际性科学难题，机体损伤机理至今尚未阐明。WHO认为通过预防不安全水和空气污染等环境风险，每年可拯救约400万5岁以下儿童的生命。同时，伴随环境的改善，每年可预防全世界1300万人死于各类疾病。但由于该领域总体研究基础薄弱，目前还无法实现环境技术干预下的健康保障。

我国正处于工业化中后期和城镇化加速发展的阶段，环境问题集中显现，人群全方位暴露于严重复合污染的风险正在增加。据世界银行统计，我国环境恶化造成的经济损失约占GDP的10%左右，而居民的健康代价更是无法估算。我国与环境污染密切相关的疾病显著上升，多地出现的“癌症村”均与环境污染密切相关，WHO指出我国居民疾病的医疗负担中21%来自环境污染因素。目前我国该领域总体研究基础薄弱，难以支撑

相关防治政策法规的制订，更无法实现环境技术干预下的健康保障。另一方面，由于经济的快速发展，发达国家百年间经历的不同污染阶段的健康问题在我国短期集中显现，独有的环境污染特点决定了我国健康问题的特殊性，不能照搬国外研究模式和成果解析污染与相关疾病的因果关系，我国环境与健康研究需要理论与方法创新。开展环境污染与健康危害研究已成为改善民生、建设美丽中国和实现中华民族永续发展的重大需求。

2014年中科院启动战略性先导科技专项（B类）“典型污染物的环境暴露与健康危害机制”，拟通过交叉合作研究，揭示区域环境污染的人群暴露机制，以期在暴露与效应生物标志物、毒性通路干扰和表观遗传等污染所致健康危害的分子机理上取得突破。专项的主要研究内容包括以下4个方面：典型区域与疾病高发人群的污染暴露组学、污染物的环境过程与生物有效性、污染物与生物分子的交互作用机制以及典型污染物的毒性与健康危害机制（图1）。

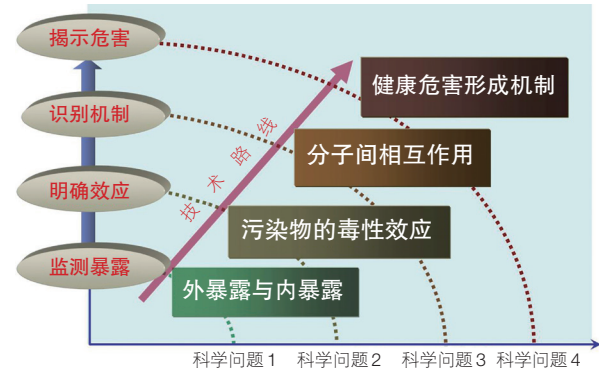


图1 “典型污染物的环境暴露与健康危害机制”先导专项研究的思路与内容

2 主要研究进展

专项执行两年来，在典型区域人群的污染暴露组学、污染物与生物分子的交互作用、污染物的毒性与健康危害机制等方面取得了一批原创性的成果。两年期间共发表SCI论文345篇，影响因子大于5的论文125篇，包括Cell 2篇，Nat. Nanotech.、Cell Stem Cell、Nat. Commun. 各1篇，ES&T 36篇。

(1) **基础研究方面取得重要进展。**以卤代苯酚、多氯联苯、多溴联苯醚、全氟烷基羧酸等代表性卤代有机化合物为研究对象，从分子、细胞、活体、理论计算等多个层面，系统研究了卤代有机污染物致癌与发育毒性的分子机制。在DNA氧化损伤机制研究中，首次获得醌碳自由基加合物的确凿证据，为卤代苯酚的致癌毒性提供了一个全新的分子毒理机制。研究还发现该机制适用于其他通过体内代谢或化学脱卤转化成卤代醌的许多卤代有机污染物，是一个具有普适性的致癌新机制，得到国际同行的高度关注。

(2) **关键技术及应用方面不断取得突破。**针对《斯德哥尔摩公约》新增和高关注的污染物，如短链氯化石蜡(SCCPs)、多氯萘(PCNs)、得克隆(DCRP)、六氯丁二烯(HCBD)、毒杀芬(Toxaphene)、四溴双酚A(TBBPA)及其衍生物、甲基硅氧烷等，建立了多环境介质中灵敏可靠的分析方法和样品前处理技术，填补了这些污染物在分析方法上的空白。率先在国内建立了符合国际标准的二噁英、PCBs和PBDEs同时测定的方法体系，系统研究了从环境样品的前处理、分离纯化到检测的新原理、新技术和新方法，为环境监测技术进步提供有力保障。

(3) **建立了表面增强拉曼光谱原位快速测定砷浓度及价态的方法。**基于便携式光谱仪，方法测试精度达到饮用水指标要求，检测时间仅需5秒。此方法不仅适用于地下水基质，还适用于土壤、果汁及红酒，极大地提高了现场研究的效率和精度。研发出具有高效吸附容量

及化学稳定性，并可循环使用的新型纳米材料，应用于处理回收高砷污水以及含砷地下水。专项设计合成的活性纳米TiO₂(图2)，除砷效率(>95%)远高于市售国产及美国生产的TiO₂吸附剂(<50%)。吸附了砷的活性纳米TiO₂经过碱洗再生后，可重复利用。另外，再生液加热结晶生成亚砷酸钠，可作为工业原料，实现了砷的回收。该技术在我国典型砷污染地区得到应用，专项研究人员设计的小型家用滤水器的滤芯，可将该区域原水的砷浓度从600 μg/L降至小于10 μg/L，达到饮用水指标。饮用结果表明，当地居民尿样中砷的含量浓度均有明显下降，说明使用TiO₂小型处理器后，村民摄入的砷含量明显减少，砷的毒害得到了有效控制。

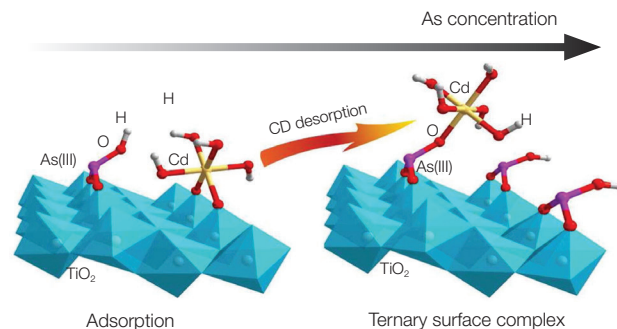


图2 TiO₂表面阳离子与砷界面络合构型

3 独创性

(1) **通过效应导向技术在环境中发现了若干新型有毒污染物，并由逐一化合物发现发展到效应导向的高通量筛选，由偶然的个别发现向系统的规律性发现转变(图3)。**例如，专项发现了两种从未报道的氯代多氟烷基取代醚基磺酸盐(CI-PFAES)化合物，并在国际上首次获得了两种典型CI-PFAES的高纯度标准样品，相关研究得到了国际同行的高度关注。2015年7月，专项首席科学家江桂斌院士应邀作为美国Fluoros 2015大会的组织委员(organizing committee)，主持了风险评估部分的讨论。专项研究人员与美国国家标准与技术研究院和日本国立环境研究所达成了CI-PFAES标准样品的共享和合作协议。著名环境标准样品生产商Wellington Laboratories

Inc. 将根据专项提供的技术资料生产天然和同位素标记的 Cl-PFAES 商品化标准样品。

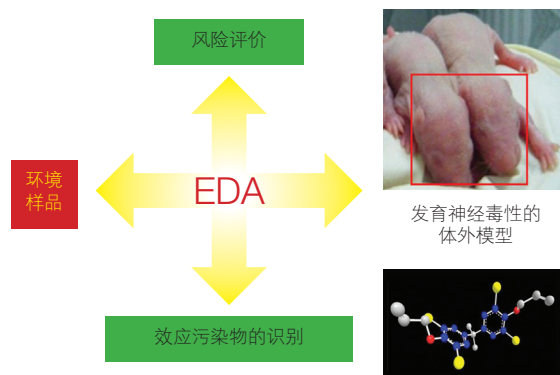


图3 通过效应导向技术途径发现新型有毒化合物

（2）发现了环境中汞的甲基化新机理（图4）。

发现天然水体中二价汞以及低价态的一价汞、零价汞均可被碘甲烷甲基化，该反应依赖于日光照射。而在去离子水中，仅低价态的一价汞、零价汞可被碘甲烷甲基化。基于此，提出了碘甲烷对无机汞的光化学甲基化的两步机制：①二价汞光还原生成一价汞与零价汞；②碘甲烷光解生成甲基自由基与甲基正离子，进一步与一价汞与零价汞结合，生成高毒性的甲基汞。随着新型熏蒸剂农药碘甲烷的大量使用，将会使天然水体中甲基汞浓度显著增加，从而对生物体健康产生影响。成果在 *Nat. Commun.* 发表后，*Nature* 网页以“Common fumigant found to methylate mercury”（《常用熏蒸剂可使汞甲基化》）为题对这一工作进行了重点介绍。

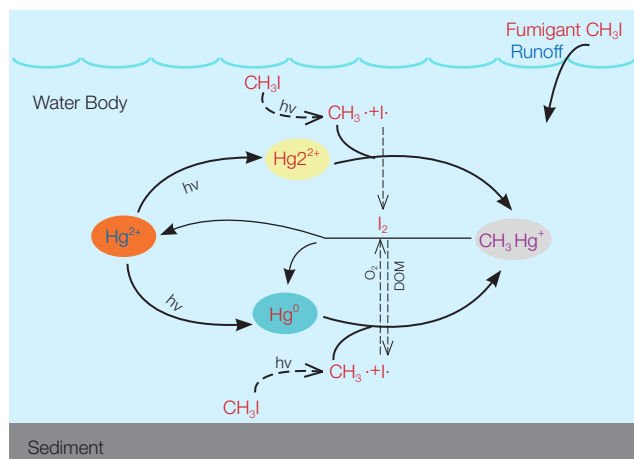


图4 环境中汞的化学甲基化新机理

（3）在表观遗传学研究方面取得原创性突破。首次证明了果蝇基因组中存在 6mA 修饰，并且证明该修饰在胚胎发育的早期阶段受到去甲基化酶 DMAD（果蝇 Tet 同源蛋白）的精确调控。同时，证明了 DMAD 在体内具有催化果蝇基因组 6mA 的去甲基化的功能。体外实验也表明 DMAD 具有直接催化 6mA 去甲基化酶的活性。此外，通过进一步对 DMAD 突变体及野生型果蝇卵巢基因组 DNA 的 MeDIP 高通量测序，发现果蝇卵巢基因组中的 6mA 修饰经常发生于转座子区域，特别是在 DMAD 突变体中，位于转座子区域的修饰显著增加。表明 DMAD 可能通过降低转座子区域的 6mA 修饰来调控转座子的表达。该项研究揭示了真核生物 DNA 新修饰形式，相关成果发表在 *Cell* 上（图5）。

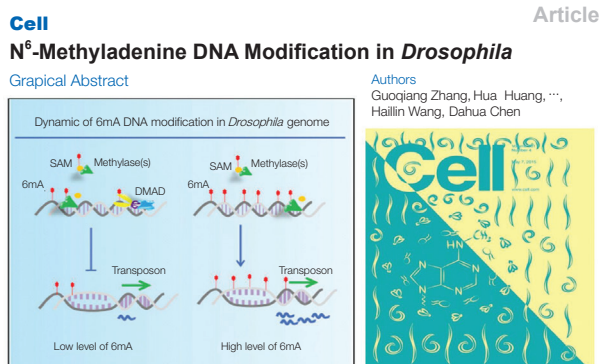


图5 在高等生物中发现 N_6 -甲基腺嘌呤 DNA 新修饰

4 专项对学科发展和人才队伍建设的推动

专项的实施将形成我国环境与健康领域优势集群，培育具有国际影响的学术团队，提出我国环境与健康研究的路线图，引导和推动我国环境与健康学科的发展。

针对一些有关环境与健康的重要问题，专项提出和组织了多次高层研讨会，如以“环境污染的毒理与健康研究方法学”为题的国家自然科学基金委第 111 期双清论坛、以“持久性有毒污染物的环境暴露与健康效应”为题的第 515 次香山科学会议。通过这些会议的召开，有力地推动了国内相关研究的投入和发展。

在专项前期的推动下，由环境化学与生态毒理学

国家重点实验室提出的国家自然科学基金重大研究计划“大气细颗粒及相关污染物的毒理评价与健康效应”已获基金委立项，并于2015年初启动。该计划将整合环境化学、环境毒理、生命、医学及地学知识背景的队伍，在大气污染的毒理机制、暴露评价方法及表观遗传影响等健康危害方面开展深入研究，促成我国环境污染与健康研究的跨越发展。

环境与健康既是典型的多学科交叉研究领域，又是亟需从实验室基础研究走向实际疾病预防与风险防范的转化科学典型范例。为推动专项的实施，专项依托单位和参加单位组织了一支优势的研究队伍，覆盖了环境科学、毒理学和医学三大学科领域，核心团队目前拥有研究骨干170多人，包括1位院士和10位国家杰出青年科学基金获得者。项目执行期间，专项人才队伍不断调整和扩大，专项2014—2015年间引入“千人”1名，“青千”2名。同时，专项也不断加强青年人才的培养，2014—2015年期间，研究团队中有5人获得“杰青”，8人获得“优青”，1人入选中组部“万人”。Francesco Faiola是专项引进的一位外籍研究员，长期从事胚胎干细胞多能性分子机制及体细胞重编程机制的研究，在*Nature*、*PNAS*等国际著名杂志发表了一系列文章。作为课题负责人，Francesco Faiola结合干细胞生物学与环境毒

理学的交叉发展趋势，提出了干细胞毒理学的新研究方向，并领导建立了国际上第一个专门研究污染物对干细胞影响的毒理学实验室。

5 未来展望

如上所述，由于经济的快速发展，发达国家百年发展过程经历的不同污染阶段所产生的健康问题在我国集中显现。由于我国环境污染的自身特点，污染的环境暴露与健康危害与发达国家差异显著，无法照搬国外研究模式与结论。“典型污染物的环境暴露与健康危害机制”先导专项的设立，将奠定我国在环境与健康研究领域的学科发展和人才队伍基础，为解决中国环境污染导致的健康问题提供理论和方法的支撑。

未来专项将以环境污染导致的健康危害问题为目标，整合环境、毒理、医学、流行病学和生命科学等知识背景的队伍，按照“多元知识结构的团队集中攻关”的研究思路，协同开展环境污染导致健康危害的分子机制、风险预报预警、干预与消除、新技术方法及仪器开发等研究，提升环境与健康研究的理论和技术水平，引导领域研究从被动追源向主动防御转变。

（依托单位：中科院生态环境中心）

专家点评

环境污染导致的健康危害已经引起了世界各国的广泛关注，但污染物引发相关疾病的分子机制仍是一个国际性的科学难题。中国正处于经济快速发展的时期，经济发展带来的环境污染和健康问题是中国现在和未来所要面对的一个重大社会问题。中科院设立的“典型污染物的环境暴露与健康危害机制”战略性先导科技专项将开创中国环境与健康研究新领域，奠定学科发展和人才队伍基础，为解决中国环境污染导致的健康问题提供理论和方法的支撑。

该项目具有以下4个特点。（1）特色鲜明，研究路线清晰。通过污染物的毒理效应分子机制研究，将环境暴露组与区域健康问题有效“桥”联。（2）基础研究成果突出。在污染物诱发DNA损伤以及表观遗传变化的分子机理研究方面取得重要进展，成果在*Cell*、*Cell Stem Cell*、*PNAS*等高水平杂志上发表。（3）全链条设计。研究内容涵括了暴露组学、分子相互作用、健康机制等研究内容，并延伸到风险预报预警和危害干预与消除等研究方向。（4）

多元知识结构的研究团队。研究团队包括了环境科学、化学、毒理学、生命科学、医学及流行病学等领域的专家和研究人员，充分体现学科交叉。

由于环境与健康问题的高度复杂性，该领域的研究需要稳定的队伍和长期的支持，通过培育具有国际竞争力的学术团队，引导和推动中国环境与健康学科的发展。

点评专家

乐晓春（X. Chris Le） 加拿大皇家科学院院士，加拿大自然科学与工程研究院 E.W.R. Steacie Memorial Fellowship 奖获得者。加拿大阿尔伯塔大学杰出教授（Distinguished University Professor）、分析和环境毒理研究室主任，加拿大生物分析技术和环境健康领域首席科

学家，主要从事生物分析化学、环境健康、环境毒理、基因损伤和修复等研究，在 *Science*、*PNAS* 等高水平期刊发表研究论文200余篇，担任 *Journal of Environmental Sciences*、*Environmental Health Perspectives*、*Analytical Chemistry* 等杂志的主编或副主编。

专家点评

由于中国环境污染的自身特点，污染的暴露剂量及所产生的健康危害与发达国家差异显著，无法照搬国外研究模式与结论，需要在理论和方法学上开展创新性的研究。“典型污染物的环境暴露与健康危害机制”先导专项联合了环境化学、毒理学和流行病学等领域的高水平专家，针对国内环境污染的特点，聚焦典型污染物的环境暴露与健康危害机制这一核心科学问题，在新型污染物的识别、污染物的暴露组学、污染物与生物分子的相互作用，以及污染物毒性与健康危害机制等方面取得了一系列原创性的研究成果。例如，通过效应导向技术在环境中发现新型有毒污染物，由逐一化合物发现向效应导向的高通量筛选发展，由偶然性的个别发现向系统的规律性推导及验证转变；首次证明了果蝇基因组中存在 6mA 修饰，以及该修饰在胚胎发育的早期阶段受到去甲基化酶 DMAD 的精确调控，在表观遗传研究领域取得了重要突破。项目的完成将引导和推动国内环境与健康学科的发展，并为区域疾病高发环境污染寻因和保障技术的研发提供有力的科学支持。

点评专家

李向东 香港理工大学土木及环境工程学系讲座教授（Chair Professor），香港理工大学建设及环境学院副院长（研究）。国家杰出青年科学基金（海外 B 类）获得者，中科院海外评审专家，国际著名杂志 *Environ.*

Sci. Technol. 副主编。已发表 *SCI* 论文 160 余篇，*SCI* 他引 9 000 多次，其中 5 篇成为环境及地学领域引用率最高 1% 的论文。主要研究领域包括毒害污染物的区域污染、城市环境地球化学和污染土壤的植物修复等。