

儿童神经发育障碍疾病的环境病因识别

李媛媛*

(华中科技大学同济医学院公共卫生学院, 湖北 武汉 430030)

【摘要】 儿童神经发育障碍 (NDDs) 是由多种遗传性或者获得性病因导致的一类慢性发育性脑功能障碍疾病, 致残率高, 大部分缺乏有效的治疗手段。NDDs 病因复杂, 普遍认为由遗传和环境因素共同作用所致。识别 NDDs 的环境病因对控制 NDDs 风险有重要意义。本文综述了近年 NDDs 的环境病因识别方面的研究进展, 介绍了以流行病学为基础和以毒理学为基础的环境病因筛查方法, 探讨了各类方法的优势与缺陷, 并对未来的发展进行了展望。

【关键词】 神经发育障碍; 环境病因; 暴露组学; 系统毒理学; 化学品筛选技术

中图分类号: R114

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2025) 01-0058-04

Identification of environmental etiologies of neurodevelopmental disorders in children

Li Yuanyuan*

(School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,
Wuhan 430030, Hubei, China)

【Abstract】 Neurodevelopmental disorders (NDDs) are a group of chronic developmental brain dysfunctions caused by various genetic or acquired factors, characterized by high disability rates and a lack of effective treatments. The etiology of NDDs is highly complex, and it is widely believed that it arises from the interaction of genetic and environmental factors. Identifying environmental risk factors for NDDs is crucial for risk control and prevention. This review summarizes recent advancements in the identification of environmental etiologies of NDDs, introduces epidemiology-based and toxicology-based screening methods, discusses their advantages and limitations, and provides insights into future development.

【Keywords】 Neurodevelopmental disorders; Environmental etiology; Exposomics; Systems toxicology; Chemical screening technology

儿童神经发育障碍 (Neurodevelopmental Disorders, NDDs) 是指由多种遗传性或者获得性病因影响认知、运动、社会适应能力、行为等大脑功能区, 导致慢性发育性脑功能障碍性疾病, 主要包括智力发育障碍、孤独症谱系障碍、注意缺陷多

动障碍等, 其核心特征是发育期起病。NDDs 严重影响儿童健康, 致残率高, 表现异质性强, 但目前病因并不清楚, 也缺乏明确的靶向治疗手段, 主要为对症治疗。NDDs 病因复杂, 普遍认为是遗传和环境共同作用所致, 例如, 基于双生子队列的研

收稿日期: 2025-02-18; 修回日期: 2025-03-09

基金项目: 国家自然科学基金项目 (U23A20493)

通信作者: 李媛媛 (1978-), 女, 湖北人, 教授, 博士研究生导师, 主要从事生命早期环境暴露方面的研究, E-mail: liyuanyuan@hust.edu.cn

究^[1]表明, 遗传和环境因素对孤独症的贡献分别约为70%和30%。胎儿发育时期的不良因素暴露如母亲孕期吸烟^[2-4]、病毒感染^[5-7]是目前研究较多也较为公认的环境因素, 胎儿期的环境化学品暴露也对神经系统发育存在干扰效应。识别可导致或增加NDDs发生风险的环境化学品将有助于控制NDDs风险, 对改善NDDs患儿预后和减轻NDDs疾病负担具有重要意义。

1 基于流行病学的识别技术

人类生存的环境中化学品种类繁多, 传统的针对单个化学品的研究无法实现全面系统的NDDs环境病因识别。随着暴露组学概念的提出, 基于出生队列的全暴露组关联研究在复杂疾病的环境病因识别方面展现了一定优势。暴露组的概念在2005年由英国利兹大学Wild^[8]提出, 指从产前到死亡的生命全过程的暴露, 不仅包括外源暴露(如环境污染、饮食、生活习惯等), 也包括内源暴露(激素、新陈代谢等)。暴露组学则是研究暴露组及其对人类疾病过程影响的科学。全暴露组关联研究^[9]类似于全基因组关联研究策略, 是一种数据驱动的、无假设性地研究暴露与疾病关系的方法。基于出生队列的全暴露组关联研究, 以流行病学设计中的出生队列人群为研究对象, 通过测量母亲孕期的全暴露组, 包括来自环境化学品、食品、生活方式等方面的暴露, 随访观察儿童NDDs发生情况, 然后采用统计分析获得暴露与NDDs之间的关联。这一方法的优势是通过对人群的全面暴露测量及数据分析获得研究证据, 出生队列人群可提供明确的NDDs疾病诊断, 证据等级较高。例如 *Science* 于2022年发表的一项研究^[10], 基于瑞典的SELMA队列, 针对孕期内分泌干扰物进行筛选, 发现了对神经发育影响最大的双酚A、4种酞酸酯和3种全氟化合物。欧盟发起HELIX (Human Early-Life Exposome) 项目^[11], 旨在采用多种暴露评估手段描述生命早期的环境暴露特征, 并将这些因素通过代谢组、表观遗传组等组学生物标志物和儿童健康结局关联, 从而描述“生命早期暴露组”的特征。另一项欧盟的HEALS (Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys) 项目^[12]中, 也有专门针对生命早期暴露的研究。但该类识别技术也存在不足, 因为其中的人群暴露测量部分常用的靶向化学品分析技术, 可覆盖的化学品种类和数量有限, 其标准品的选择也受到研究者对化学品的认知和分析手段的限制。例如, 全球已注册的化学品超过两亿种, 但过去20年间有毒性研究报道的化学

品只有3 500多种, 且超过一半的文献报道只关注其中的65种化学品^[13]。2024年德国亥姆霍兹环境研究中心Escher等^[14]在 *Science* 发表的一种可能的改进办法, 即综合现有的人群暴露、环境污染及替代毒理学数据, 尽可能完整地确定待测化学品。该研究根据3项标准选择了1 199种化学品作为待测物: (1) 其他人群队列研究发现过的人群暴露化学品; (2) 在环境介质中频繁检测到的化学品; (3) 替代毒理学研究确定的具有神经毒性的化学品。在这1 199种化学品中, 1 012种可在孕妇血浆中检测出。近几年发展起来的基于高分辨质谱的非靶标分析技术可全面识别结构多样的未知化合物, 在发现具有特定特征的未知化学品方面具有不可替代的优势, 但由于其涉及质谱数据库建设、样品前处理、仪器分析、数据挖掘和结构解析等诸多流程, 在大样本量人群研究中应用的难度较高。

2 基于毒理学的识别技术

随着新的毒性测试策略的发展, 基于系统毒理学的特定效应化学品筛选技术成为NDDs环境病因识别的另一有效手段^[15]。此类技术基于系统毒理学理论, 以分子起始事件 (Molecular Initiating Event, MIE)、关键事件 (Key Event, KE)、毒性通路等为核心要素, 利用毒理学大数据并结合计算模型, 从整体扰动角度识别特定效应化学品。例如, 美国毒理学家Li等^[16]提出的神经发育毒性化学品分级筛选技术, 利用已建立的神经发育毒性相关有害结局通路 (Adverse Outcome Pathway, AOP) 中的MIE和KE, 首先根据化学品的物理化学特性采用计算模拟的方法对可能发生MIE和KE反应的化学品初筛, 然后再进行基于细胞或分子的体外试验, 通过体外试验中MIE和KE的变化对初筛得到的化学品进一步筛选, 最后基于整体动物试验(如斑马鱼或大鼠)对化学品的神经发育毒性进行确认。

目前, 可利用的毒理学大数据有化学物毒性机制信息, 例如美国国家环境健康科学研究所 (National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS) 开发的比较毒理基因组学数据库^[17], 提供化学物、基因、表型、疾病和暴露等要素间的交互作用信息, 已收录近295万条化学物-基因相互作用和近350万条化学物-疾病关联信息; 也有基于体外测试的化学物暴露数据, 例如Tox21&ToxCast数据库^[18]。Tox21&ToxCast项目是为响应美国国家研究委员会2007年发表的“21世纪毒性测试: 愿景与策略”报告而设计的高通量化学品筛选计划。该报告阐述了基于动物毒性测

试的风险评估方法所面临的挑战, 提出了基于人类细胞、细胞系或细胞组分等替代方法的, 以毒性通路和靶向测试为重点的新的毒性测试策略构建原则, 自此后高通量毒性测试技术快速发展。Tox21&ToxCast项目是使用自动化的高通量毒性筛选技术, 通过基于细胞、蛋白质或其他生物分子的体外测试方法, 以浓度响应的方式对化学品的毒性效应进行筛选。Tox21&ToxCast项目已对超过9 000种化学品进行了1 400多项体外测试, 产生了丰富的毒理学数据, 涉及的化学品、体外测试方法和测试结果均可公开获取。

基于Tox21&ToxCast数据库中的多毒性终点数据, 美国环境保护署的Reif等^[19]开发了毒性优先指数 (Toxicological Priority, ToxPi) 排序法, 可综合化学品的人群暴露和Tox21&ToxCast数据库中的体外测试数据等信息, 对化学品的特定效应进行排序。ToxPi是一个综合性指数, 已被开发为可视化软件, 可以综合多种数据来源, 包括化学品的人群暴露信息、物理化学性质、体外测试数据和毒性通路信息等。已有针对心脏毒性、致肥胖效应等特定效应化学品筛选的ToxPi, 例如美国NIEHS的Kleinstreuer教授^[20]基于心脏毒性的6个维度构建了心脏毒性TOXPI指数, 整合了Tox21&ToxCast数据库中针对40个靶标的314项体外测试。利用该指数对1 138种化学品进行了优先排序, 已知具有心脏毒性作用的药物均被筛选出来, 证明了其在心脏毒性化学品识别中的作用。

除了ToxPi指数的方法, 也有研究者将机器学习和Tox21&ToxCast数据结合, 用于特定效应化学品的初筛。例如哈佛大学Quintana教授^[21]构建的用于炎症性肠病环境病因识别的综合系统筛选技术, 首先采用斑马鱼实验确定若干种可导致炎症性肠病的化学品, 将这些化学品的Tox21&ToxCast数据作为训练集构建机器学习模型, 再利用该机器学习模型对Tox21&ToxCast数据库中的其他化学品进行计算筛选, 筛选出与炎症性肠病关联最强的20种化学品。类似的方法还有美国环境保护署Liu等^[22]建立的肝细胞毒性化学品筛选技术, 是在生物活性数据的基础上增加了化学结构描述符, 再结合机器学习法对肝细胞毒性化学品进行筛选。不过这类方法并不是严格意义上的基于系统毒理学的方法, 只是利用Tox21&ToxCast丰富的体外测试数据无差别表示化学品的生物活性, 再通过机器学习模型筛选与训练集中化学品具有相似效应的化学品。

以上这几种基于系统毒理学的特定效应化学品筛选技术, 结合了毒理学大数据和计算机模型, 具

有通量大、效率高的优点, 可在较短时间内完成对大量化学品的筛选, 也可以分析神经发育毒性不同分子事件之间的应答顺序, 进行因果关系推测。但同时这些技术也受已有神经发育毒性AOP和毒理学大数据的限制。与针对其他毒性终点的AOP相比, 已建立的针对神经发育毒性的AOP数量仍然较少。Tox21&ToxCast数据库中以神经系统相关分子为靶点的体外测试约占数据库中所有体外测试的40%, 但明确以神经发育相关分子为靶点的体外测试并不多。随着神经发育毒性AOP和靶向神经发育的体外测试数据逐渐丰富, 基于此类技术进行神经发育障碍疾病环境病因筛选会更准确高效。此外, 如果只依赖毒理学数据, 而不考虑实际的人群暴露水平, 将无法证实人群中化学品神经发育毒性效应的关联。

3 总结

由此可见, 单凭某一方面的手段或技术, 无法实现真正意义上的神经发育障碍疾病的环境病因识别。在神经发育障碍疾病病因尚不完全清楚的情况下, 从健康风险评估的角度, 建立涵盖暴露组学、计算模拟、毒理学大数据、模式动物筛查和人群队列验证的综合系统的识别策略, 例如结合基于高分辨质谱的非靶标分析技术、毒理学大数据和计算模拟等方法, 提高化学品筛查的范围、通量和神经发育靶向性, 利用模式动物如斑马鱼实验快速和通量高的优点进一步筛查, 最后结合人群队列证实筛选获得的化学品在神经发育障碍疾病中的作用, 是实现神经发育障碍疾病环境病因识别的发展方向。

参考文献

- [1] KOEPPEN-SCHOMERUS G, SPINATH F M, PLOMIN R. Twins and non-twin siblings: Different estimates of shared environmental influence in early childhood[J]. *Twin Res*, 2003, 6(2): 97-105.
- [2] GUTVIRTZ G, WAINSTOCK T, LANDAU D, et al. Maternal smoking during pregnancy and long-term neurological morbidity of the offspring[J]. *Addict Behav*, 2019, 88: 86-91.
- [3] DONG T, HU W, ZHOU X, et al. Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis[J]. *Reprod Toxicol*, 2018, 76: 63-70.
- [4] CHEN R, CLIFFORD A, LANG L, et al. Is exposure to secondhand smoke associated with cognitive parameters of children and adolescents? --A systematic literature review[J]. *Ann Epidemiol*, 2013, 23(10): 652-661.

- [5] ESTES M L, MCALLISTER A K. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders[J]. Science, 2016, 353(6301): 772-777.
- [6] YAMASHITA Y, FUJIMOTO C, NAKAJIMA E, et al. Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder[J]. J Autism Dev Disord, 2003, 33(4): 455-459.
- [7] LIBBEY J E, SWEETEN T L, MCMAHON W M, et al. Autistic disorder and viral infections[J]. J Neurovirol, 2005, 11(1): 1-10.
- [8] WILD C P. Complementing the genome with an "exposome": The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(8): 1847-1850.
- [9] PATEL C J. Analytic complexity and challenges in identifying mixtures of exposures associated with phenotypes in the exposome era[J]. Curr Epidemiol Rep, 2017, 4(1): 22-30.
- [10] CATORALE N, LEEMANS M, BIRGERSSON L, et al. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures[J]. Science, 2022, 375(6582): eabe8244.
- [11] VRIJHEID M, SLAMA R, ROBINSON O, et al. The human early-life exposome (HELIX): Project rationale and design[J]. Environ Health Perspect, 2014, 122(6): 535-544.
- [12] ANNESI-MAESANO I, MAESANO C N, BALDACCI S, et al. Greater risk of Asthma and Allergic Rhinitis, but not Eczema, associated with living close to green space in European children. The Heals Project[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201: A4613.
- [13] E KRISTIANSSON, J CORIA, L GUNNARSSON, et al. Does the scientific knowledge reflect the chemical diversity of environmental pollution? —A twenty-year perspective [J]. Environ Sci Policy, 2021, 126: 90-98.
- [14] BRAUN G, HERBERTH G, KRAUSS M, et al. Neurotoxic mixture effects of chemicals extracted from blood of pregnant women [J]. Science, 2024, 386(6719): 301-309.
- [15] STURLA S J, BOOBISA R, FITZGERALD R E, et al. Systems toxicology: From basic research to risk assessment [J]. Chem Res Toxicol, 2014, 27(3): 314-329.
- [16] LI J, SETTIVARI R, LEBARON M J, et al. An industry perspective: A streamlined screening strategy using alternative models for chemical assessment of developmental neurotoxicity[J]. NeuroToxicology, 2019, 73: 17-30.
- [17] DAVIS A P, WIEGERS T C, SCIAKY D, et al. Comparative toxicogenomics database's 20th anniversary: Update 2025[J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D1328-D1334.
- [18] US EPA. ToxCast & Tox21 Summary Files from invitrodb_v3[EB/OL]. (2025-01-07). <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-forecaster-toxcasttm-data>.
- [19] REIF D M, MARTIN M T, TAN S W, et al. Endocrine profiling and prioritization of environmental chemicals using ToxCast data[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118 (12): 1714-1720.
- [20] KRISHNA S, BERRIDGE B, KLEINSTREUER N. High-Throughput screening to identify chemical cardiotoxic potential[J]. Chem Res Toxicol, 2021, 34(2): 566-583.
- [21] SANMARCO L M, CHAO C C, WANG Y C, et al. Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation[J]. Nature, 2022, 611(7937): 801-809.
- [22] LIU J, MANSOURI K, JUDSON R S, et al. Predicting hepatotoxicity using ToxCast *in vitro* bioactivity and chemical structure[J]. Chem Res Toxicol, 2015, 28(4): 738-751.

· 作者与读者 ·

封面故事

封面以一位准妈妈为视觉焦点,她温柔地抚摸着微微隆起的小腹,那眼中闪烁着的,是对新生命降临的炽热期待,宛如夜空中最亮的星芒。然而,在这熠熠生辉之下,却又潜藏着一抹如乌云般难以驱散的忧虑。再看画面的背景中,香烟、颗粒物、重金属、持久性有机污染物、细菌、病毒等,仿若一层致命的“毒纱”,正悄无声息却又步步紧逼地向这对母婴笼罩而来。这,便是当下一个无比严峻的现实写照——形形色色的环境污染物,宛如一群“微观强盗”,悍然穿透胎盘这道天然屏障,肆意扰乱胎儿大脑、肝、心脏、肺等各脏器发育的精密“蓝图”,其“魔爪”更是一路延伸,给他们成年后的健康埋下一颗颗“定时炸弹”。