

广州地化所在血铅影响儿童智力降低的血铅安全阈值界定和特异性生物标志物筛选方面取得进展

发布时间：2020-12-22

重金属污染是我国面临的重要环境与健康问题，比如在我国约有五分之一的耕地面积遭到重金属污染。重金属是指比重大于5的金属，包括砷、汞、镉、铅、铜、铁等，由于具有富集性，在环境中难以降解。砷、铅、汞和镉在2019年的美国国家毒物和疾病登记署（ATSDR）的危害人体健康的有毒化合物清单中分列第一、第二、第三和第七位。这四种重金属都具有神经等多种毒性。以往研究往往关注单一金属暴露对人体健康的影响，然而，多种金属长期低浓度的联合暴露更接近我国同时受多种重金属污染的真实环境。

目前，我国把血铅浓度大于100 $\mu\text{g/L}$ 界定为铅中毒，然而近期的研究暗示浓度低于100 $\mu\text{g/L}$ 的血铅也严重损害了儿童智力的发育。儿童因为具有吸收多、排泄少的不成熟代谢系统，成为重金属污染的易感人群。根据我国国情，筛选出适合儿童的血铅安全阈值对降低血铅带来的健康风险和疾病负担十分重要。

特异性生物标志物的筛选和鉴定有利于血铅诱导儿童智力降低的精准预防和治疗。DNA甲基化作为关联环境污染与人体早期健康效应的重要桥梁，具有稳定、易检测、可逆等优势，是理想的生物标志物。然而，目前尚缺乏血铅影响儿童智力的特异性DNA甲基化生物标志物。

针对以上问题，中国科学院广州地球化学研究所博士研究生万聪在马慧敏副研究员的指导下，与广东省疾控中心潘尚霞等合作，分析了中国南方地区一个重金属污染区学龄儿童血样和尿样中四种重金属浓度及其交互作用对儿童智力的影响；采用高通量测序筛选差异甲基化片段，并采用中介分析方法鉴定出显著介导血铅与儿童智力的DNA甲基化生物标志物；界定了血铅影响儿童智力和标志物DNA甲基化的浓度阈值（图1）。该研究的主要结论如下：

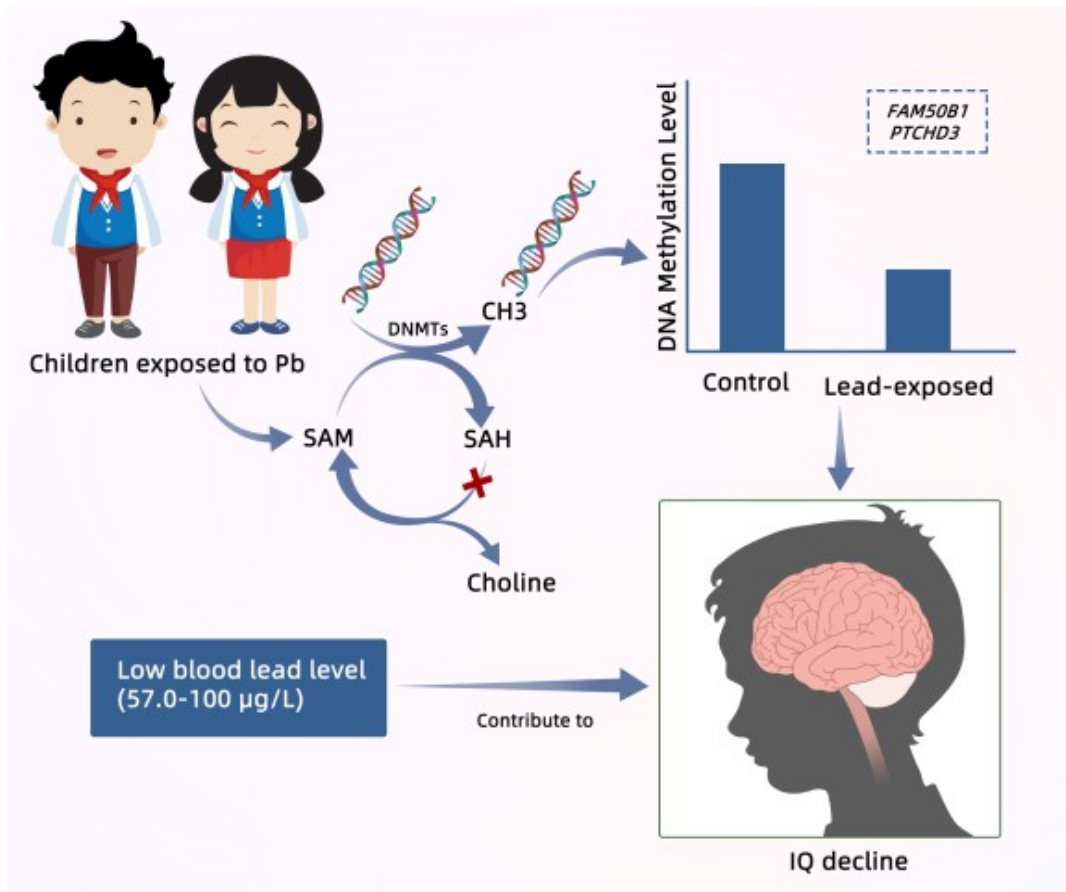


图1 主要研究内容

1. 砷、铅、汞和镉四种重金属的联合暴露中只有血铅与儿童智力显著负相关，而砷、铅、汞、镉和四种重金属之间的交互项与儿童智力没有显著相关性，说明四种重金属中铅对神经系统的毒害最大。

2. 筛选出FAM50B1和PTCHD3两个DNA甲基化生物标志物。在暴露组和对照组间筛选出了582个差异甲基化位点 (DMCs) 和43个差异甲基化区域 (DMRs)，整体甲基化率下调 (图2)。富集分析发现这些DMRs主要与黑色素生成通路和无知觉等神经系统疾病有关。经过大样本测序验证出了12个差异片段，绝大多数属于印记基因，表明印记基因对环境扰动更为敏感。以这些差异片段的DNA甲基化为中介变量，通过4-way分解中介分析和传统中介分析方法共同鉴定出FAM50B1和PTCHD3这两个生物标志物显著介导血铅与儿童智力。

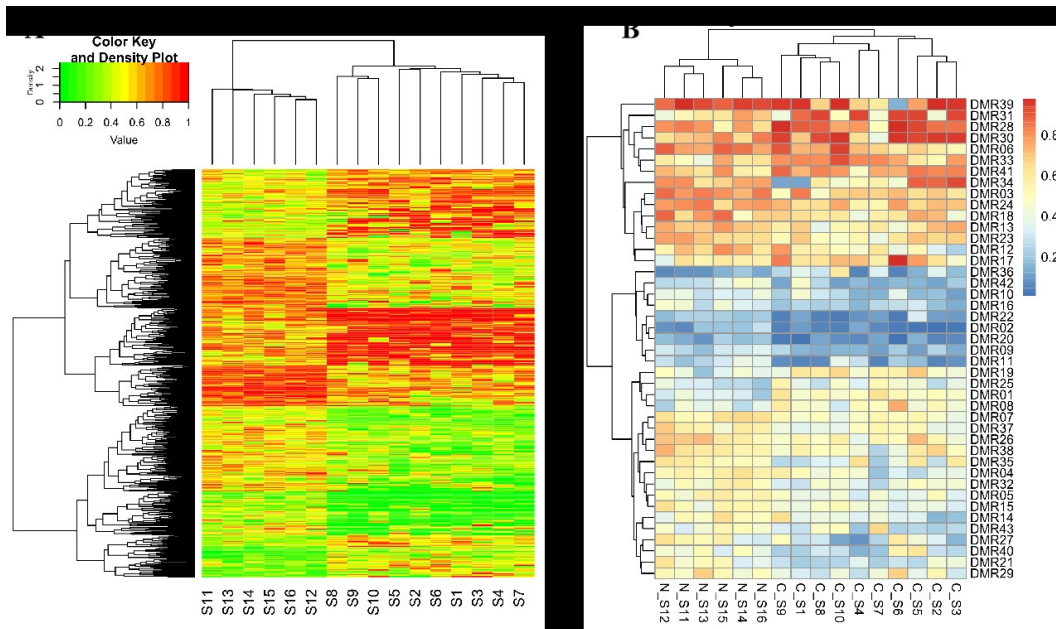


图2 血铅暴露组与对照组儿童间的差异甲基化位点和区域

3. 浓度低至57.0 $\mu\text{g/L}$ 的血铅依然显著影响儿童智力和标志物基因的DNA甲基化水平，尤其是FAM50B1比较敏感，浓度低至37.1 $\mu\text{g/L}$ 的血铅仍然显著影响该基因的DNA甲基化水平，提示有关部门需要对学龄儿童血铅标准修订至57.0 $\mu\text{g/L}$ 或以下（图2）。

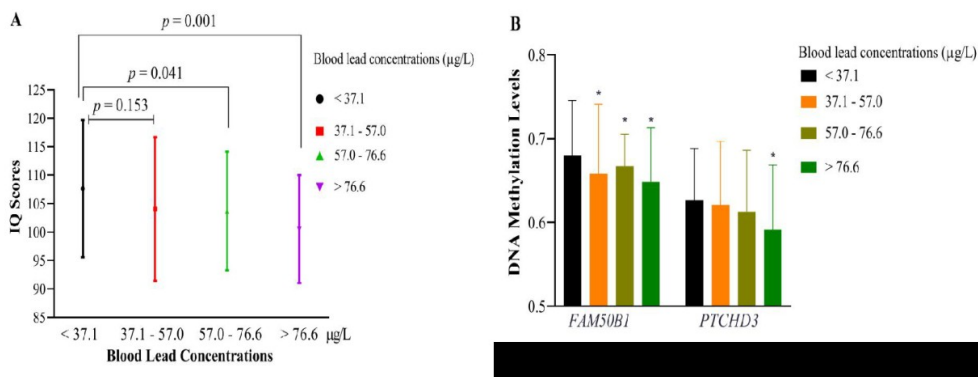


图3 血铅浓度各个分位上儿童智力和标志物DNA甲基化水平

4. FAM50B和PTCHD3均为印记基因，而FAM50B1和PTCHD3都具有CTCF和RAD21（调控印记基因基因表达的因子）的结合位点；体外细胞实验发现铅暴露后两个标志物的DNA甲基化下调，同时基因表达上调，表明这两个片段的DNA甲基化负调控其所在基因的基因表达。鉴于DNA甲基化具有可逆性和易检测性，本研究筛选的生物标志物可作为潜在的靶点用于铅暴露引起的神经系统疾病早期筛查和精准治疗。

以上研究结果为血铅的安全阈值的制定提供关键数据，筛选出的生物标志物为儿童铅中毒的预防和治疗工作提供精确靶点。本研究受国家重点研发计划、国家自然科学基金，以及广东省自然科学基金等的资助，相关成果已发表在Environmental Science & Technology上。

Wan, C.; Pan, S.; Lin, L.; Li, J.; Dong, G.; Jones, K. C.; Liu, F.; Li, D.; Liu, J.; Yu, Z.; Zhang, G.; Ma, H., DNA Methylation Biomarkers of IQ Reduction are Associated with Long-term Lead Exposure in School Aged Children in Southern China. Environ Sci Technol 2020.

链 接 : <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.0c01696>
(<http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.0c01696>).

(有机地球化学国家重点实验室供稿)



中国科学院
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES



([//bszs.conac.cn/sitename?
method=show&id=095E4B02F8297743E053022819AC2942](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=095E4B02F8297743E053022819AC2942)).

版权所有 © 2020 中国科学院广州地球化学研究所 粤ICP备05004659号

联系电话: 85290702 传真: 85290130 邮编: 510640

地址: 广州天河区科华街511号 通讯地址: 广州1131信箱