

内分泌干 扰化学品 科学现状

2012

决策者纲要

编者

Åke Bergman

Jerrold J. Heindel

Susan Jobling

Karen A. Kidd

R. Thomas Zoeller

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS

A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECI

此出版物是在IOMC背景下完成的。出版物内容并不代表IOMC参与机构的观点或政策。

跨组织化学品无害化管理计划（IOMC）于1995年根据1992年联合国会议关于加强化学品安全领域合作和国际协调的环境与发展建议而成立。参与机构是联合国粮食和农业组织（FAO）、国际劳工组织（ILO）、联合国开发计划署（UNDP）、联合国环境规划署（UNEP）、联合国工业发展组织（UNIDO）、联合国训练研究所（UNITAR）、世界卫生组织（WHO）、世界银行和经济合作与发展组织（OECD）。IOMC目标是促进参与机构政策和活动的协调，以实现与人类健康和环境相关的化学品的无害化管理。

WHO图书馆在版编目数据

2012内分泌干扰化学品科学现状/编者有：Ake Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd 和 R. Thomas Zoeller。

1. 内分泌干扰物 2. 环境暴露 3. 动物, 野生生命 4. 内分泌系统 5. 抗雄激素药物 I. Bergman, Ake. II. Heindel, Jerrold J. III. Jobling, Susan. IV. Kidd, Karen. V. Zoeller, R. Thomas. VI. 世界卫生组织. VII. 联合国环境规划署. VIII. 跨组织化学品无害化管理计划.

© 联合国环境规划署和世界卫生组织, 2013

此总结报告（UNEP工号：DTI/1554/GE）主要是以主报告“内分泌干扰化学品科学现状—2012”——国际标准书号：978-92-807-3274-0（UNEP），978 92 4 150503 1（WHO）（美国国立医学图书馆分类：WK 102）。

版权所有。

本出版物的获得方式有：联合国环境规划署（UNEP）（电子邮件：unep.tie@unep.org）；世界卫生组织出版社，地址是瑞士1211日内瓦27阿皮亚大道20号（电话：+41 22 791 3264，传真：+41 22 791 4857，电子邮件：bookorders@who.int）。复制或翻译本出版物的请求（用于出售或非商业性传播）须发送到UNEP（电子邮件：unep.tie@unep.org）或WHO出版社（传真：+41 22 791 4857，电子邮件：bookorders@who.int）。

本出版物所采用的名称和材料的陈述并不代表UNEP或WHO成员方对于国家、领土、城市、地区或其官方机构法律地位的观点，也不代表对于边界或界限划定的观点。由于有的国家或地区还没有就边界问题达成一致协议，因此地图上的虚线代表近似边界。特定公司或厂商的提及并不表示这些公司或厂商被UNEP或WHO认可或推荐。本出版物中可能会有一些错误或遗漏，敬请谅解。专利产品名称通过大写字母进行区分。UNEP和WHO已经采取了合理措施核实本出版物所包含的信息，但是，未经授权（明示或默认）的已公布的材料正在各地传播，材料的利用和解释责任在于读者，UNEP和WHO对于任何由材料利用所引起的损害不负责任。

此文件不是联合国规划署和世界卫生组织的正式出版刊物，文中观点是工作组中国际专家观点的集合，而不是UNEP和WHO组织的观点。

无论是在全球各地，
还是在其内部活动中，
环境署都一贯倡导无害环境
的做法。本出版物系采用植物油
墨和其他有益生态的做法以 100%
的再生纸张印刷而成。我们的分发
政策旨在减少环境署的碳足迹。

内分泌干扰化学品 科学现状 2012

决策者纲要

An assessment of the state
of the science of endocrine disruptors
prepared by a group of experts
for the United Nations Environment Programme
and World Health Organization.

编者

Åke Bergman
Jerrold J. Heindel
Susan Jobling
Karen A. Kidd
R. Thomas Zoeller



1972-2012:
Serving People
and the Planet

目录

序言	v
1. 简介	1
2. 关键问题	2
3. 内分泌系统和内分泌干扰	4
4. 内分泌干扰物和人类健康	7
5. 为什么要引起关注? ——人类疾病趋势	8
6. 内分泌干扰物和野生生物健康	10
7. 为什么要引起关注? ——野生生物数量效应	11
8. 对内分泌干扰化学品的敏感时期——暴露的时期	12
9. 内分泌干扰物的出现和暴露	14
10. 冰山一角	18
11. EDCs的测试	19
12. 以往的经验	20
13. 主要结论和自2002年知识的发展	22
14. 结束语	27
15. 参考文献	29

序言

这个总结与文件《内分泌干扰化学品科学现状—2012》为决策者提出了内分泌干扰物方面的信息和关键问题，也对世界卫生组织（WHO）和联合国环境规划署（UNEP）就关于解决化学品对人类和野生动物潜在的不良影响的合作做出了贡献。文中的三章对信息和关键问题作了详细描述。

当前，人造化学品已经成为人们日常生活的一部分。很明显，一些化学污染物会影响内分泌（激素）系统，并且其中有些内分泌干扰物也可能干扰人类和野生物种的生长过程。

根据1997年化学安全和关于内分泌干扰化学品（EDCs）八国环境领导人政府间论坛的国际建议、WHO和国际化学安全计划（IPCS），WHO、UNEP和国际劳工组织联合计划于2002年做出了题为《内分泌干扰物科学现状全球评估》的报告。

国际化学品管理战略（SAICM）由国际化学品管理大会（ICCM）于2006年2月成立；其总体目标是实现化学品整个生命周期的无害化管理，至2020年，化学品的利用和生产对人类健康和环境所带来的不利影响能够最小化。

SAICM认为需要改进风险降低措施以防止化学品对儿童、孕妇、肥胖人群、老人、穷人、工人、其他弱势群体和易受破坏的环境的不良影响。SAICM认为，保护妇女儿童健康的一种措施是在怀孕前、孕期、婴儿期、儿童期、青春期将化学品暴露降到最低。

此外，SAICM还指出优先进行评估和相关研究的化学品，如安全有效替代物的发展和利用，包括那些对生殖、内分泌、免疫和神经系统有不利影响的化学品。ICCM于2012年9月在其第三次会议上采用将EDCs视为新兴问题。

EDCs暴露的水平和时间不同所导致的影响也不相同，尤其生长期出现EDCs暴露极为危险，这意味着EDCs是一项挑战。EDCs有着广泛的应用，如杀虫剂、不同产品中的阻燃剂、塑料添加剂和化妆品，这可能会成为食物和其他产品中的残留物或污染物。因此，EDCs可能会从这些产品中释放。

保护最弱势群体免受环境威胁是千年发展目标的关键部分。随着实现现有目标的挑战难度增加，并且发展中国家在解决贫穷、营养不良和传染病问题的同时还要防止新兴问题变成传统环境的威胁，因此，应当尽早解决已出现的问题以避免其演变成将来的传统环境威胁。内分泌干扰是一项严峻的挑战，利用我们知识的进步解决这个问题。

UNEP、WHO和国际专家工作组合作做出了关于内分泌干扰物的一些文件，内容包括内分泌干扰物对人类和野生生物健康影响的科学信息和决策者所关心的问题等等，这是EDCs研究的一大进步。未来人类和野生生物后代的幸福建立在安全的环境基础之上。

2010年底至2012年中期，工作组通过三次独立会议和电话会议做出了主文件并对其进行了修改。Ake Bergman教

授领导工作组工作，并与编辑一起协调工作组、UNEP和WHO，共同完成了此总结。

做出此文章的工作组成员国家科学专家有：

- Georg Becher, 挪威公共卫生研究院, 挪威;
- Ake Bergman, 斯德哥尔摩大学, 瑞典 (工作组领导人);
- Poul Bjerregaard, 南丹麦大学, 丹麦;
- Riana Bornman, 比勒陀利亚学术医院, 南非;
- Ingvar Brandt, 乌普萨拉大学, 瑞典;
- Jerrold J. Heindel, 国立环境健康科学研究所, 美国;
- Taisen Iguchi, 国立自然科学研究所, 冈崎, 日本;
- Susan Jobling, 布鲁内尔大学, 英国;
- Karen A. Kidd, 纽布伦斯威克大学, 加拿大;
- Andreas Kortenkamp, 伦敦大学和布鲁内尔大学, 英国;
- Derek C.G. Muir, 加拿大环境部, 加拿大;
- Roseline Ochieng, 阿迦汗大学医院, 肯尼亚;
- Niels Erik Skakkebaek, 哥本哈根大学, 丹麦;
- Jorma Toppari, 图尔库大学, 芬兰;
- Tracey J. Woodruff, 圣弗朗西斯科加利福尼亚大学, 美国;
- R. Thomas Zoeller, 麻省大学, 美国。

本项目UNEP/WHO秘书处人员包括：

- Marie-Noel Bruné Drisse, 公共卫生和环境部门, 世界卫生组织, 日内瓦, 瑞士;
- Carlos Dora, 公共卫生和环境部门, 世界卫生组织, 日内瓦, 瑞士;
- Ruth A. Etzel, 公共卫生和环境部门, 世界卫生组织, 日内瓦, 瑞士;
- Agneta Sundén Byléhn, 技术、产业和经济分部, 化学分支, 联合国环境规划署, 日内瓦, 瑞士;
- Simona Surdu, 公共卫生和环境部门, 世界卫生组织, 日内瓦, 瑞士。

Susan Jobling负责初步编辑, Athanassiadis, Ake Bergman和Hans von Stedingk负责文献整理。Kathy Prout (WHO)和Marla Sheffer负责进一步编辑。John Bellamy负责设计图纸和文件的布局。UNEP秘书处顾问Nida Besbelli提供组织支持, 并且负责文献、图表、缩写表和物种表的定稿。Derek C.G. Muir和Ake Bergman负责包括缩略语/通用名称和化学文摘登记号码的化学品清单。Nida Besbelli、Ake Bergman、Poul Bjerregaard和Susan Jobling负责总结报告和主文件中的类别清单。此项目还收到了来自Heli Bathija (WHO)、Timothy J. Kasten (UNEP)、

Desiree Montecillo Narvaez (UNEP)、Maria Neira (WHO)和 Sheryl Vanderpoel (WHO)的支持。

工作组成员、科学家和贡献者都是个人，并不是任何组织、政府或行业的代表。所有参与这些文件准备工作的个人都在凭借个人能力进行工作，并且被要求签署声明，以防有关人员在其工作中出现利益冲突。经过这样的程序，在工作中就不会出现利益冲突。

两份文件的撰写和出版资金由挪威政府、瑞典环境部、瑞典研究理事会（FORMAS）和瑞典环境保护局提供给UNEP。进一步的支持由美国国家环境健康研究所（NIEHS）通过1 U01 ES02617合作协议提供给WHO。文件内容全部由作者负责，并不代表NIEHS的官方观点。

1. 简介

此文件为决策者提供了关于所有题为内分泌干扰化学品—2012的报告中内分泌干扰化学品（EDCs）的主要信息和关键问题，其是联合国环境规划署（UNEP）和世界卫生组织（WHO）持续合作，解决化学品潜在不利影响的一部分。

我们居住在一个人造化学品的世界。一些化学污染物会影响内分泌（激素）系统，并且会干扰人类和野生生物的发展过程。

根据1997年化学安全和关于内分泌干扰化学品（EDCs）八国环境领导人政府间论坛的国际建议、WHO和国际化学安全计划（IPCS），WHO、UNEP和国际劳工组织联合计划于2002年做出了题为《内分泌干扰物科学现状全球评估》的报告（图1）（IPCS，2002）。

根据此项研究工作可以得出以下结论：虽然已经明确特定化学品能干扰正常的内分泌过程，但是内分泌活性化学品暴露会对人类健康有不利影响这种说法缺乏足够的证据；然而，足够的证据表明，不良内分泌介导效应已经出现在很多野生生物物种中，实验室研究也证明了这些结论。

IPCS（2002）文件进一步指出了广泛、协作和国际的研究计划的必要性，并且提出了研究需求列表。

自2002年，大量的科研工作拓展了我们关于EDCs对人类和野生生物健康影响的理解。近期由内分泌协会（Diamanti-Kandarakis等，2009）、欧洲委员会（Kortenkamp等，2011）和欧洲环境署（2012）出版的科学评论和报告说明了对问题的科学兴趣以及此问题的复杂性。这些文件得出的结论是，有新证据证明EDCs暴露能够导致不利的生长后果（不育、癌症、畸形），并且也有越来越多的证据证明这些化学品对甲状腺功能、脑部功能、肥胖与新陈代谢和胰岛素与葡萄糖平衡的影响。

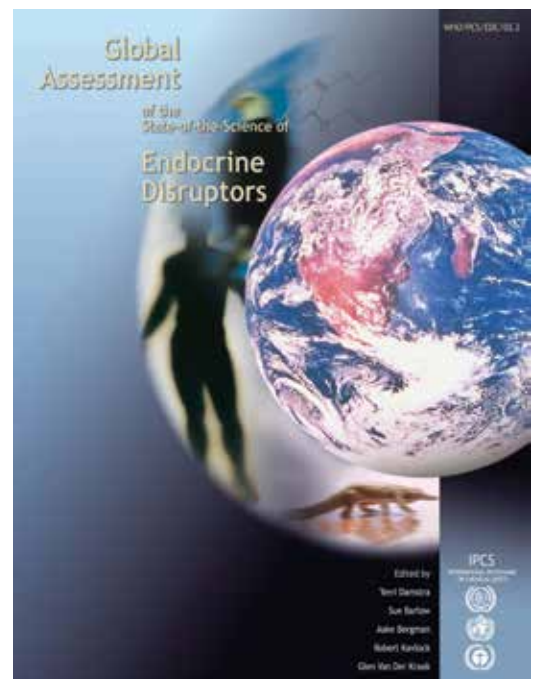
内分泌学会呼吁立即采取行动预防伤害（Diamanti-Kandaraki等，2009），欧洲儿科内分泌学会和总部设在美国（USA）的儿科内分泌学会提出共识声明，呼吁针对内分泌干扰物及其影响采取行动（Skakkebaek等，2011）。

UNEP、WHO和国际专家合作完成了关于内分泌干扰物的一些文件，内容包括内分泌干扰物对人类和野生生物健康影响的科学信息和自IPCS（2002）报告与关键问题出版几十年来的科学发展，这是EDCs研究的一大进步。此次合作也包括总结报告的改进，此总结报告旨在为决策者提出一些关于人类和野生生物未来健康问题。此总结报告也涵盖了主文件前三章的关键问题和主要内容。

假设特定条件表明内分泌活性化学品是主要因素，主文件对支持这一假设的证据的充分性进行了评估。

报告《内分泌干扰物化学品科学现状—2012》首先对内分泌干扰的含义进行解释，然后对关于内分泌干扰对人类和野生生物影响的文献进行回顾，最后对EDCs的来源和暴露进行综述。决策者总结报告指的是包括主文件（UNEP/WHO，2012），包括其中提到的参考文件等详细信息。

图1. 《内分泌干扰物科学现状全球评估》，2002年由IPCS出版。



2. 关键问题

- 人类和野生生物的健康取决于正常的繁殖和发育能力，没有健康的内分泌系统是不可能实现的。
- 以下三点增加了研究人员对内分泌干扰物的担忧程度：
 - 人类内分泌失调高发并且持续增长趋势；
 - 内分泌影响野生生物数量；
 - 实验室研究发现具有内分泌干扰特性的化学品的致病性。
- 与内分泌相关的疾病和失调呈增长趋势。
 - 一些国家的很大比例（高达40%）的年轻人精液质量低，这降低了其生育能力。
 - 男婴生殖器畸形（如隐睾症和尿道下裂）的发生不断增加或持续在很高比例。
 - 很多国家孕妇不良妊娠后果（如早产和出生体重低）的发生不断增加。
 - 与甲状腺失调相关的神经行为障碍影响了一些国家很大比例的儿童，并且在过去几十年里这种影响在不断扩大。
 - 与内分泌相关的癌症（乳腺、子宫内膜、卵巢、睾丸、前列腺、甲状腺）全球比例在过去四五十年持续增长。
 - 研究证实所有国家年轻女孩乳腺发育较早，这是一个趋势。乳腺发育较早是患乳腺癌的一个危险因素。
 - 过去40年里，肥胖和2型糖尿病的患病率急剧增加。WHO预计当前全世界有15亿成年人超重或肥胖，并且在1980年至2008年间，患有2型糖尿病的人数从1.53亿增长到3.47亿。
- 目前已知或可能有800种化学品能够干扰激素受体、激素合成或激素转化。但是，其中只有一小部分的化学品进行了完整有机体内内分泌影响识别的试验。
 - 目前商业所使用的绝大多数化学品还没有进行试验。
 - 数据缺乏导致了对潜在影响内分泌系统的化学品风险范围的重大不确定性。
- 全世界的人类和野生生物都经受着EDCs暴露。
 - 自然过程和贸易活动会出现很多已知或潜在的EDCs全球转移，这导致全球暴露。
 - 与10年前不同，目前我们知道人类和野生生物EDCs暴露远远多于持久性有机污染物（POPs）暴露。
 - 人类和野生生物的一些新出现的POPs的水平持续增长，并且人类也野生生物同时也暴露于持久性低、生物累积性低却普遍存在的化学品。
 - 除食物和饮用水以外，人类新的EDCs暴露和潜在EDCs暴露来源已被识别。
- 与成年人相比，儿童会有更高的化学品暴露水平，例如通过手到口的活动接触和高代谢率。
- 近几十年疾病率增长速度的合理解释必定要排除遗传因素，环境和其他非遗传因素（包括营养、母亲年龄、病毒性疾病和化学品暴露）也起作用，但是这很难识别。尽管有这些困难，但是一些联系已经很明显：
 - 年轻男孩隐睾症与乙烯雌酚（DES）和多溴联苯醚（PBDEs）暴露有关，并且也与妊娠期间职业性农药暴露有关。近期研究也表明这与止痛药扑热息痛有关。然而，几乎没有证据表明多氯联苯（PCBs）或二氯二苯二氯乙烯（DDE）和双对氯苯基三氯乙烷（DDT）与隐睾有关。
 - 体内缺乏一些解毒酶的女性在高水平多氯二噁英和特定PCBs暴露的情况下更易患乳腺癌。尽管乳腺癌与天然和合成雌激素有关，但是现在没有证据表明雌类激素环境化学品与疾病有关。
 - 前列腺癌与农药（不明待定）职业暴露、PCBs暴露和砷暴露有关。一些流行病学研究已经证明镉暴露与前列腺癌有关，虽然这种联系很微弱。
 - 对脑部发育有不利影响的发育神经毒性与PCBs有关。注意力缺陷障碍（ADHD）已经有大量数据证明与有机磷农药暴露有关。其他化学品还没有进行试验。
 - 农药工人和他们的妻子患甲状腺癌的风险非常之高，尽管所使用的农药特性还没有识别。
- EDCs暴露和其他内分泌疾病之间的联系还存在重大的知识空白，如下所示：
 - 很少的流行病学证据能够证明EDCs暴露与不良妊娠后果、早期乳腺发育、肥胖或糖尿病之间存在联系。
 - 几乎没有关于EDCs暴露和子宫内膜癌或卵巢癌关系的信息。
 - 发育过程PCBs的高频率暴露或儿童期二噁英高频率暴露增加了成年后精液质量降低的风险。这些研究以外，并没有其他的包括胎儿EDCs暴露和成人精液质量控制措施的数据。
 - 没有关于探讨胎儿EDCs暴露和20-40年后睾丸癌风险之间潜在联系的研究。
- 大量的实验研究表明，化学品暴露与人类和野生生物内分泌失调有关。EDCs暴露的最敏感时期是特殊的发育时期，如胎儿发育和青春期。
 - 成长暴露会导致一些可以证明不是由出生缺陷引起的变化，这些变化可能会导致终身患病率增加。
 - 由动物内分泌干扰物研究得出的一些观点对当前毒理试验有一定影响。暴露影响不仅要研究成年时期，同时也要对暴露的敏感时期如胎儿发育期、围产期、儿童期和青春期进行谨慎研究。

- 当前全世界并没有找出内分泌疾病和失调的潜在环境原因。
 - 卫生保健系统没有机制解决内分泌失调的环境风险因素。采用主要预防措施解决这些疾病和失调的效果还未实现。
- 野生生物的生长和繁殖已经受到内分泌干扰物的影响。这些影响非常广泛，干扰物主要是POPs。禁止这些化学品使用已经减少暴露并且使一些野生生物得到了恢复。
 - 额外的EDCs（即环境中新增加的EDCs，并且成为近期的担忧）加剧了野生物种数量锐减，这种说法是合理的。同时也受到其他环境压力的野生生物数量在EDCs暴露面前尤其脆弱。
- 内分泌干扰物识别的国际认证和试验验证方法只得出有限的内分泌干扰物影响的范围。这增加了人类和野生生物有害影响被忽视的可能性。
 - 对于很多内分泌干扰物影响来说，虽然科学工具和实验方法都可利用，但是有关的认证和试验验证方法并不存在。
- 对于人类健康影响范围来说，如女性生殖疾病和内分泌肿瘤，并没有可行的实验模型。这严重阻碍了人们全面认知风险的进程。
- 由EDCs暴露导致的疾病风险可能极大地被低估。
 - 只关注把一种EDCs暴露与一种疾病联系起来，这严重低估了来自混合EDCs暴露的疾病风险。人类和野生生物同时面临很多种EDCs暴露，因此，混合EDCs暴露与疾病或机能失调之间联系的检测就更加偏重与生理学。另外，一种EDC暴露可能会引起疾病综合征或多发性疾病，此领域还没有得到充分的研究。
- 通过多种机制降低暴露应该是一个研究重点。降低暴露的政府行动虽然有限，但是已经在一些案例（如，铅、毒死蜱、三丁基锡、PCBs和一些其他的POPs禁令和限制）中证明其发挥着有效的作用。
- 虽然我们对EDCs的理解已经取得了重大进步，但是我们不能忽视不确定性和知识空白。这些知识空白阻碍对公众和野生生物更好保护的进程。我们需要一个完整协作的国际努力来确定EDCs对人类和野生生物健康状况下降和野生生物数量减少所起的作用。

3. 内分泌系统和内分泌干扰

考虑到此份报告的目的，我们采用了在IPCS（2002）文件中对内分泌干扰物（EDCs）的定义（见文本框）。简单来说，内分泌干扰物是干扰正常荷尔蒙功能的化学品，或者化学混合物。

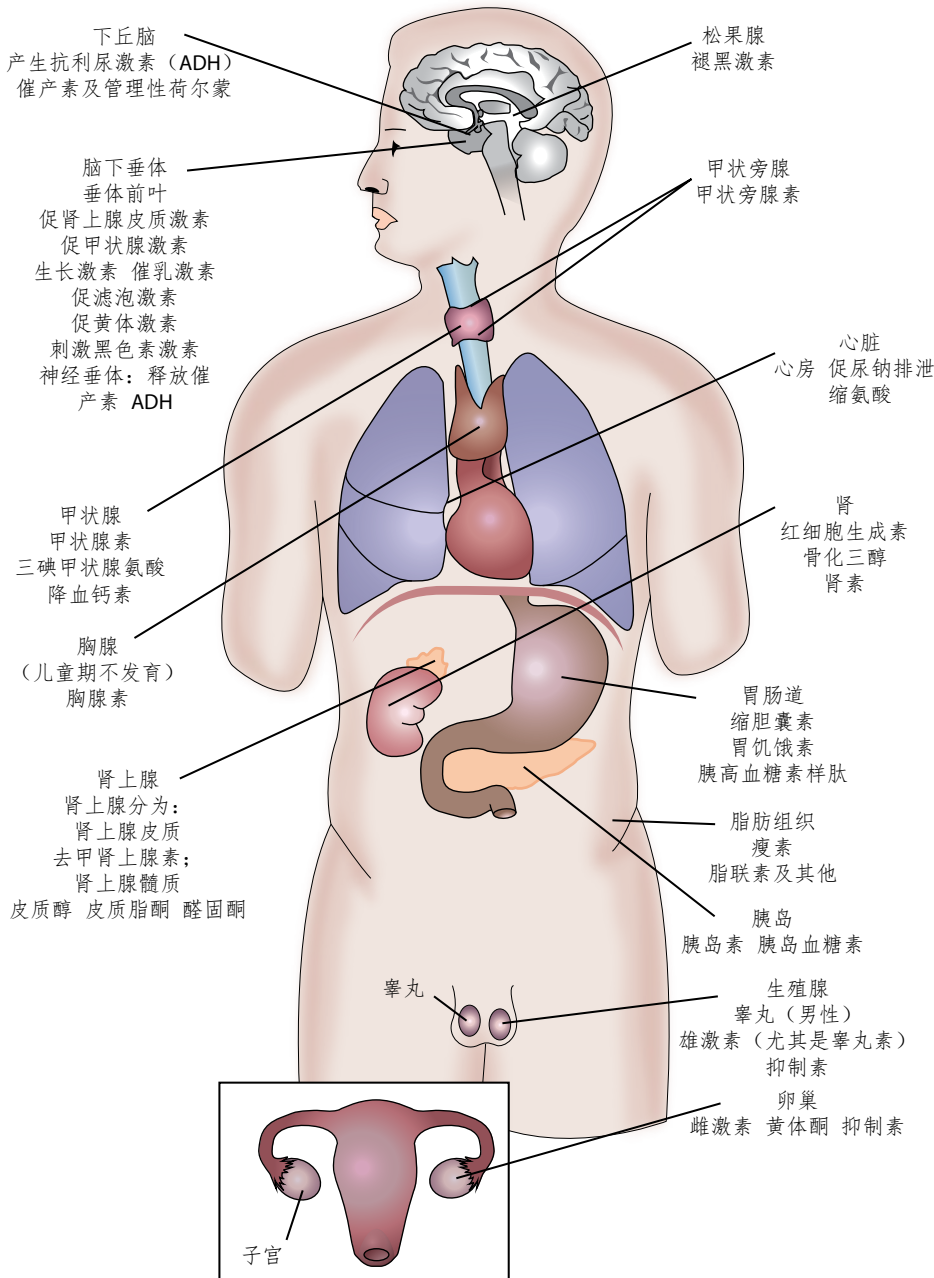
想要了解内分泌干扰，我们必须先了解内分泌系统的基本特征，它是由许多相互作用的组织构成，这些组织之间以及和身体其他部分的交流通过荷尔蒙发射信号。人体内分泌系统见图2。内分泌系统负责控制身体中大量的过程，包括早期过程，比如在早期器官形成时的细胞分化；整个成年时期组织和器官功能（图3）。荷尔蒙是一种由内分泌腺产生的分子，通过血液运输，通过复杂的交互信号对遥远的细胞和组织产生影响，这一过程通常涉及荷尔蒙受体。人体中含有50个以上不同荷尔蒙和荷尔蒙相关

分子（细胞激素和神经传导物质），在整个生命周期中通过组织和器官控制机体功能。这种情况也出现在野生生命体中。对于脊椎和非脊椎动物来说，荷尔蒙及其信号通路在维持器官功能中起到了重要作用，此外，在不同的物种中荷尔蒙及信号通路是相同的。

内分泌干扰物在某种程度上干扰激素功能，这样可干扰内分泌功能，给人类和野生动物健康带来的不利影响。

有许多荷尔蒙系统被EDCs影响，其中包括控制生殖系统的器官和组织、控制新陈代谢和饱腹感的器官和组织。这些影响包括肥胖、不育、生育能力下降、学习和记忆障碍、糖尿病和心血管疾病等其他疾病。最近的研究表明EDCs可以干扰控制脂肪和增加体重的系统。这是个很好的例子，是多年前我们还未知的被EDCs干扰

图2. 内分泌系统总览
图片中显示出一些内分泌腺体及其产生的一些荷尔蒙



内分泌干扰物定义 (IPCS,2002)

“内分泌干扰物”是一种外生物物质或混合物，它干扰内分泌系统并导致有机体自身、其子孙后裔或总数出现健康异常效应的物质。

“潜在内分泌干扰物”是一种外生物物质或混合物，具有一下性能：可能干扰内分泌系统并导致有机体自身、其子孙后裔或总数出现健康异常效应的物质。

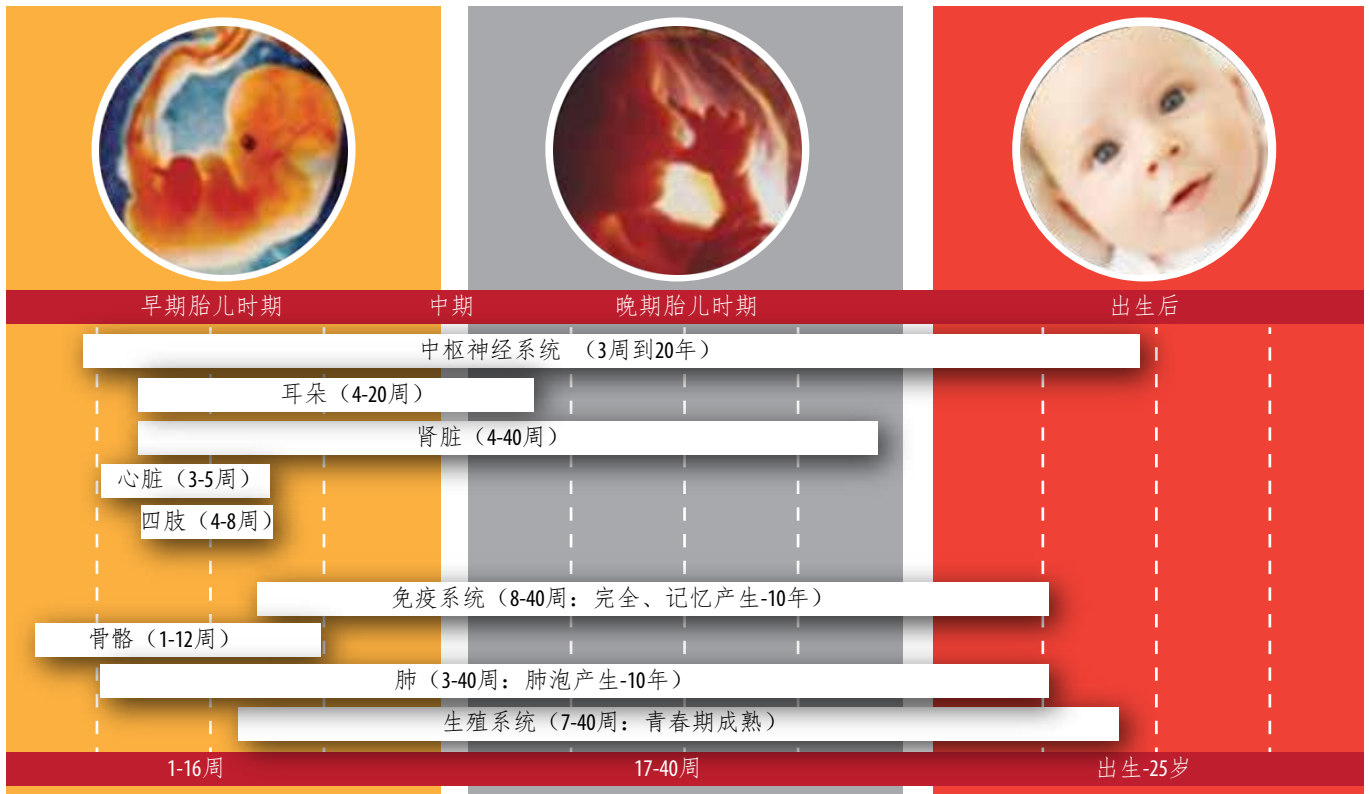


图3. 人体发育敏感期。

每种组织在形成时都有特殊时期，这个时期内分泌干扰物就会影响机体机能。

能，应注意到，有些组织在出生后仍会继续在婴幼儿期发育，这为内分泌干扰物影响机体提供了更长的时期。

表1. 荷尔蒙和化学品干扰物的比较

荷尔蒙	化学品干扰物
通过荷尔蒙受体活动	部分活动通过荷尔蒙受体和多种多样受体
- 有些有多样受体	- 引起受体功能异常
- 特定受体级别和子类型	- 很可能同类型特殊相互作用
- 荷尔蒙通常与相同类型子类型受体绑定	
小剂量即可产生作用	某些可小剂量产生作用，其他则不同
- 血液中浓度通常不反映活跃性	- 血液中浓度通常不反映活跃性
- 可能同血液中血清蛋白绑定，有较小比例的自由度	- 荷尔蒙血液效应可能不反映荷尔蒙功能
- 无生物体内积累	- 可能生物体内积累
非线性剂量-反应关系	非线性剂量-反应关系
- 总是按动态变化到达饱和	- 总是按动态变化到达饱和
- 非单一的剂量-反应关系	- 非单一的剂量-反应关系
高剂量和低剂量效应不相同	高剂量和低剂量效应不相同
特定组织和特定生命周期效应	特定组织和特定生命周期效应
永久性	永久性
为成人功能安排大脑及内分泌系统	- 干扰规划过程
不同终点在敏感性上有差异	不同终点在敏感性上有差异

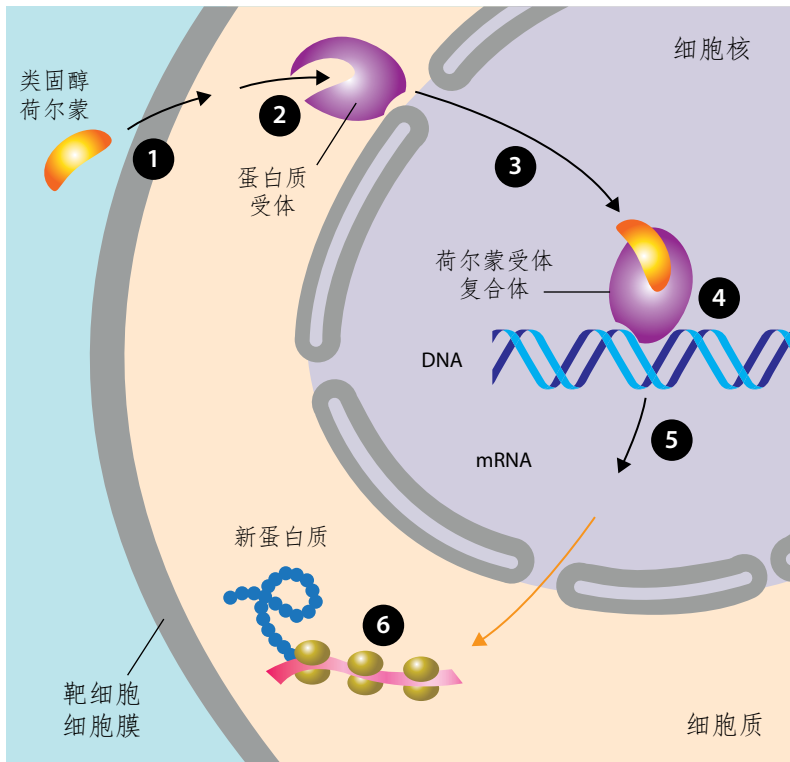


图4. 荷尔蒙反应图。

许多荷尔蒙反应通过绑定特殊受体 (2) 以促进形成新的蛋白质 (6)，新的蛋白质继而控制组织功能。一些荷尔蒙也通过细胞膜上的受体反应，这样的话，在自然中这些反应是即时发生的。

的系统。通常来说，有两种干扰荷尔蒙功能的途径：直接干扰——受体蛋白质复合体或在某时间地点控制荷尔蒙传递的特定蛋白质 (图3)。EDCs有着和荷尔蒙相同的性质 (表1)，他们可以干扰一切由荷尔蒙控制的过程。化学品干扰物对荷尔蒙受体和亲和力不等同于它的影响力量。化学品对荷尔蒙系统的影响取决于很多因素。

因此，EDCs在行为上与荷尔蒙类似，像荷尔蒙一样，他们通过与受体 (图4) 绑定、极低的含量即可产生反应，极低含量的EDCs即可产生作用，这些含量许多都在人体和野生生命体的暴露范围内。EDCs不仅仅影响雌激素、雄激素、甲状腺激素，一些EDCs还可即时干扰多样荷尔蒙受体。EDCs可以相同作用产生单独化学品无法产生的副作用或协同作用。EDCs同样可以干扰一系列生理学过程，一些反应通过剂量-反应曲线 (非线性) 产生。的确，正如荷尔蒙一样，很难从高剂量EDCs所造成的影响推断出低剂量的EDCs所造成的影响。暴露的时间同样重要，如果是在发育期暴露，就会产生不可逆的影响，但是，如果是成人，当EDCs清除后，暴露可能就停止了。在组织发育期，对于EDCs是最敏感的。当评估一个化学品有潜在EDCs的活动时，就该考虑EDCs的这些特殊性能。

4. 内分泌干扰物和人类健康

与2002年相比，关于EDCs暴露于人类健康关系的数据越来越确凿。因为目前的研究不仅可以显示出因果关系，还可以显示出相互之间的联系，所以运用人类和动物的数据研究EDCs

暴露和人类疾病的关系是十分重要的。即便如此，因为在生命周期中暴露和病理学的复杂性，还是很难确定某种疾病或功能失调确实是由某种EDCs暴露引起的（图5）。

- 生殖系统/内分泌**
 - 乳腺癌/前列腺癌
 - 子宫内膜异位
 - 不孕不育
 - 糖尿病/代谢综合征
 - 性早熟
 - 肥胖
- 免疫系统/自身免疫**
 - 对传染病的敏感性
 - 自身免疫疾病

- 心肺系统**
 - 哮喘
 - 心脏疾病/高血压
 - 中风
- 大脑/神经系统**
 - 老年痴呆症
 - 帕金森疾病
 - ADHD/学习障碍

图5. 在医学研究和动物模型中，因EDCs暴露引起的疾病

在过去十年中，医学研究的方向发生了重大变化，从研究EDCs暴露和引起的疾病到EDCs暴露与疾病之间的联系。根据下文所呈现的数据（第八节），这是目前研究内分泌相关疾病或功能失调的最适合方法。儿童是最易受伤害的群体（图6）。

人类和动物模型数据一起证实这一观点，即在胎儿发育和青春期EDCs暴露

会增加以下疾病的发病率，生殖疾病、内分泌相关的癌症、行为和学习问题，包括小儿多动症、感染、哮喘和肥胖和糖尿病。

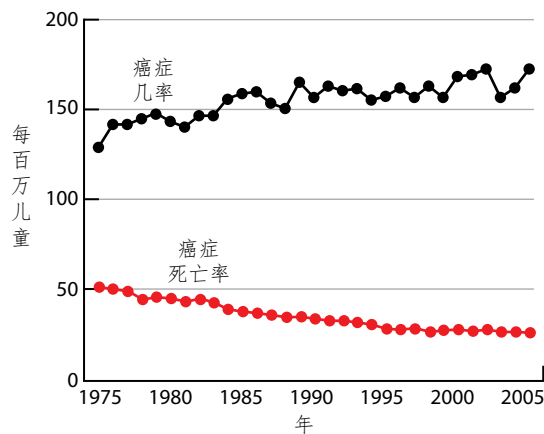


图6. 儿童是最易受伤害的群体

这些数据显示了美国20岁以下的儿童癌症发生的几率和死亡率。（数据来源于美国国家癌症监控中心，流行病学和最终结果项目）

内分泌干扰化学品暴露可能损害我们的孩子和他们的孩子的健康。

5. 为什么要引起关注? ——人类疾病趋势

- ◆ 在过去的几十年, 在世界一些地区, 在生殖系统疾病显著增加, 这一现象强有力地指明尚未确认的环境因素在疾病致病源中产生巨大影响。
- ◆ 内分泌癌症的发病率, 如图7、图8所示, 像睾丸癌和乳腺癌, 在同一时期, 都有明显增长。
- ◆ 在世界某些地区, 在一代人的时间内, 人类生育率明显下降, 值得注意的是, 人工协助受孕服务显著增加。
- ◆ 在工业地区, 越来越多的化学品暴露显示对人体荷尔蒙合成、作用、新城代谢产生干扰。
- ◆ 动物实验和细胞培养实验显示: 许多化学品可以对哺乳动物内分泌系统的发育和功能产生干扰。

对成人来说, EDC暴露与肥胖、心血管疾病、糖尿病和代谢综合征有密切关系(图9)。这些疾病或功能失调的发病率有显著增加, 有些是全球化的。2010年全球糖尿病的治疗支出至少有3760亿美元, 预计2030年增加到4900亿美元, 每人的健康治疗支出增加12%(Zhang et al., 2010)。

儿科健康也不容乐观, 举例来说, 一些EDCs可以干扰人类和动物的甲状腺系统, 正常的甲状腺功能对于大脑发育, 尤其在怀孕期及出生后, 发挥着重要作用。EDCs暴露与神经行为失调, 包括阅读障碍、智力迟钝、多动症、自闭症密切相关。在许多国家, 5-10%的新生儿受此失调影响(http://www.medscape.org/viewarticle/547415_2)。自闭症的病发率达到1% (<http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/addm.html>)。

图7. 北欧睾丸癌发病率
(数据来源Richiardi et al., 2004)

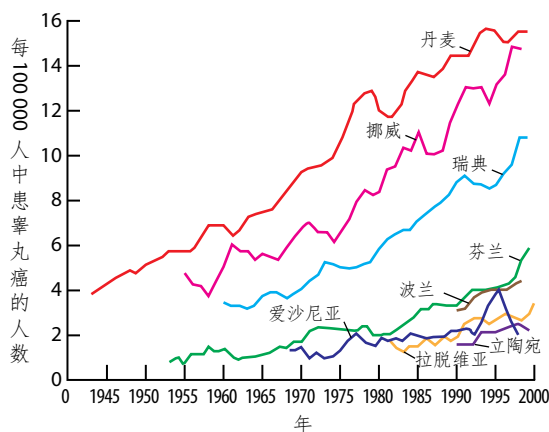
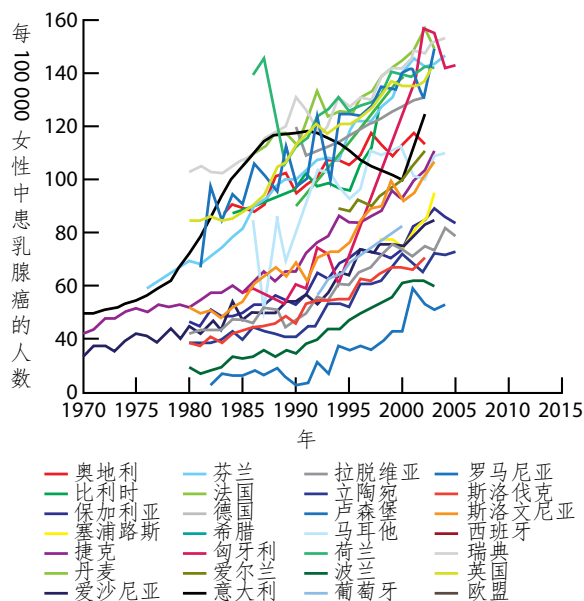


图8. 欧洲乳腺癌发病率
(数据来源<http://data.euro.who.int/hfad/b/>)



与过去20年相比，儿科的哮喘发病率增加了两倍，而且是儿童住院和学校请假的主要原因。某些新生儿出生缺陷，比如男性生育疾病（隐睾病）增高，小儿白血病、脑肿瘤和睾丸癌的疾病率增高，这些数据相当严酷。所有这些非传染性疾病既有遗传因素也有环境影响，此外，普遍的发病率增高不能完全归咎于遗传因素，研究清楚环境因素与这些慢性病的关系是十分重要的。

根据估计，至少有24%的人类疾病和失调是由于环境因素引起的（Prüss-Üstün & Corvalán, 2006）。识别这些环境影响既有挑战也有机遇，研究清楚这些对健康有影响的环境因素，可以极大地改善人体健康。这些机遇、挑战以及这些普遍发生的疾病与内分泌失调相关的事实，都将引导人们重视EDCs的研究。

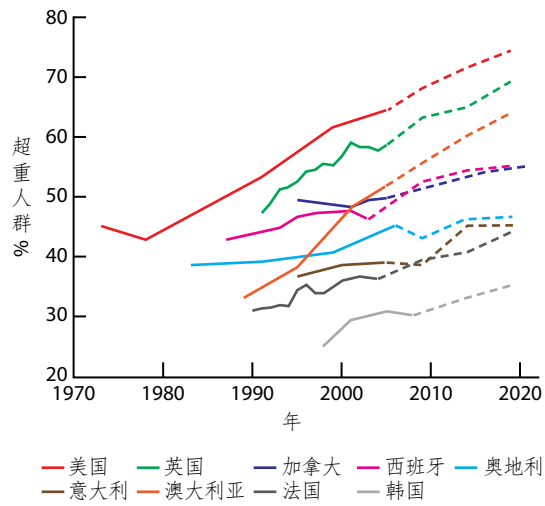


图9. 经济合作与发展组织国家的肥胖发病率
(实线指过去情况，虚线指项目调查情况)

6. 内分泌干扰物和野生生物健康

化学品暴露在野生生物健康退化中扮演重要角色，但是了解EDCs如何影响全球生物多样性及物种种类的减少，这是个挑战。而且，有其他自然或人类因素影响我们对EDCs的认知过程。此外，也很难全盘掌握对野生生物产生影响的化学品在环境中的所有信息。EDCs对野生生物总数影响的最好证据来源于长期的监测，例如，化学品（杀虫剂滴滴涕和防污剂三丁基锡）暴露减少地区的鸟类和软体动物的总数都有显著增加。

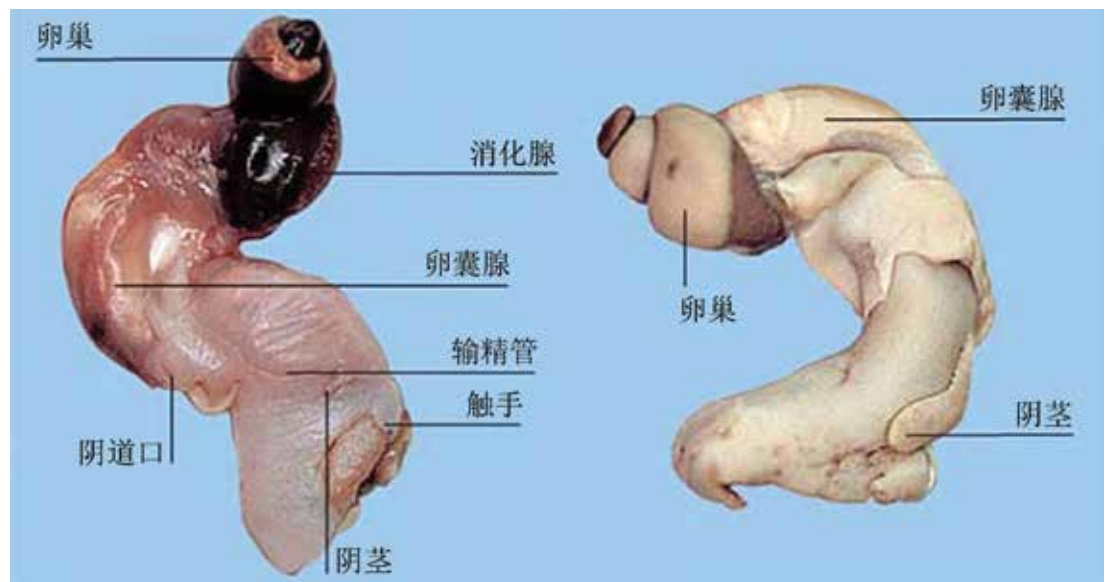
目前，全球野生生物的内分泌系统正常工作和健康都受EDCs影响。有研究表明，1970年代和1980年代，在高度污染的波罗的海地区，雌性海豹的生育缺陷发病率高，这与多氯联苯（PCB）污染有关。目前PCB污染下降，生育缺陷变得罕见。由于持久性有机污染物（POP）浓度高，引起了灰海豹的甲状腺和骨异常（图10）。荷兰和比利时的燕鸥，POPs含量高的蛋孵化时间更长，而且雏鸡体型较小。在其他地区，尤其在英国，水中污染物含有的雌激素和抗雄激素极大地干扰鱼类：雄鱼体内出现雌鱼蛋黄蛋白、睾丸内出现卵子的现象增加。船体的涂料防污剂三丁基锡能够干扰世界软体动物的性发育（图11）。到20世纪70年代，因为重污染，许多物种，比如牡蛎数量锐减。减少化学品使用和暴露可以帮助恢复数量。

人类和野生生物机能的失调同步发生。例如，在美国阿拉斯加，68%的黑尾鹿出现隐睾症；同样的情况也发生在美国蒙大拿州。最近有证据显示，靠近居民区的动物都有体重增加现象。此外，研究PCB暴露的野生动物提供了大量数据，即这些化学品能够引起早起或亚临床、临床神经中毒。化学品暴露的机制与结果与人类相似。



图10. 高度腐蚀的灰海豹头骨（Hans Lind 摄）1970和1980年代，由于持久性有机污染物（POP）浓度高，引起了灰海豹的骨异常。

图11. 普通海螺（北峨螺）雌、雄生殖器的性畸变



7. 为什么要引起关注? ——野生生物数量效应

- ◆ 全球范围内的两栖动物、哺乳动物、鸟类、爬行动物、淡水和海洋动物（图12）、无脊椎动物数量都有显著下降。
- ◆ EDCs对野生生物身体系统产生负面影响，健全的身体系统对野生生物的健康和生存产生重要作用。
- ◆ 目前身体负荷的POPs，例如以鱼为食的鸟类、海洋哺乳动物体内的PCBs，有机氯杀虫剂，甲基水银，都对其繁殖和免疫系统产生危害（图13）。其中一些物种受到极大危害甚至濒临灭绝。
- ◆ 法律、技术、道德层面对野生生物研究工作的约束，尤其是濒临灭绝的生物，阻碍了研究化学品对这些生物数量降低的影响。
- ◆ 越来越多的化学品暴露可以干扰野生生物的荷尔蒙和免疫系统。在生态系统中，化学品和野生动物暴露都没有被监测。
- ◆ 动物实验数据显示很多化学品都可以干扰功能及内分泌系统的发育，影响行为、繁殖、生长、疾病抵抗能力。这极大地增加了EDCs可以导致野生生物的数量效应的可能性。

从长期来看，微小的EDCs都会对野生生物数量产生毁灭性的打击，当数

量下降显著的时候，已经很难拯救这些生物了。

EDCs影响野生生物的繁衍，但是很少有研究表明这样EDCs如何影响数量水平。尽管研究不表明，与EDCs低暴露的动物相比，EDCs高暴露的动物生殖问题的出现率更高。当EDCs水平降低时，一些野生生物的数量开始恢复。EDCs影响免疫功能，导致脊椎动物，尤其是海洋哺乳动物极易感染传染疾病。总而言之，内分泌干扰化学品干扰暴露严重影响野生生物健康。

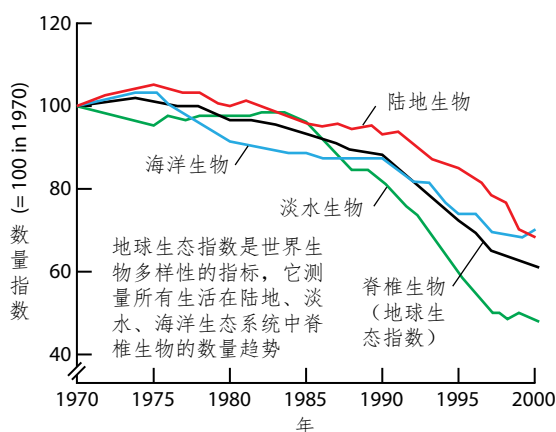


图12. 过去30年终野生生物（脊椎生物）数量下降（来源：World Wide Fund for Nature [WWF] and the World Conservation Monitoring Centre of UNEP）

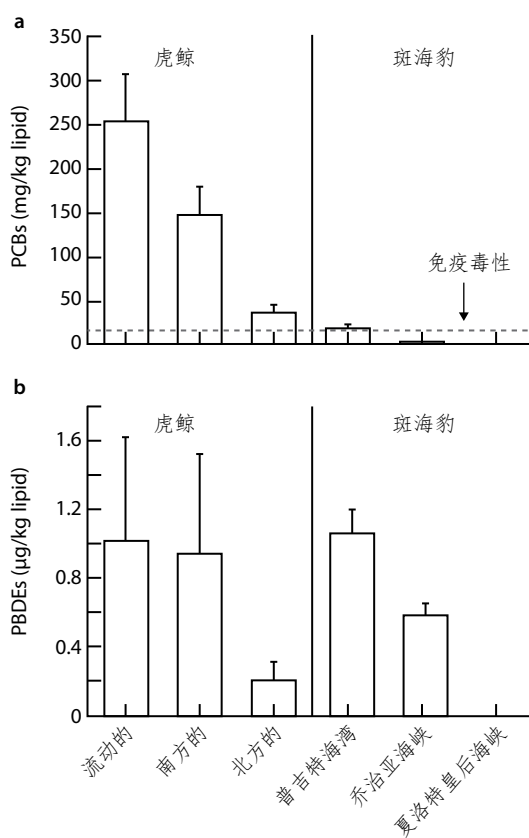


图13. 加拿大不列颠哥伦比亚省的虎鲸和斑海豹体内含有管制的PCBs和中等浓度的PBDEs（数据来源Krahn et al. (2007), Rayne et al. (2004) and Ross et al. (2000, 2012)）

内分泌干扰化学品影响全球野生生命繁衍

8. 对内分泌干扰化学品的敏感时期——暴露的时期

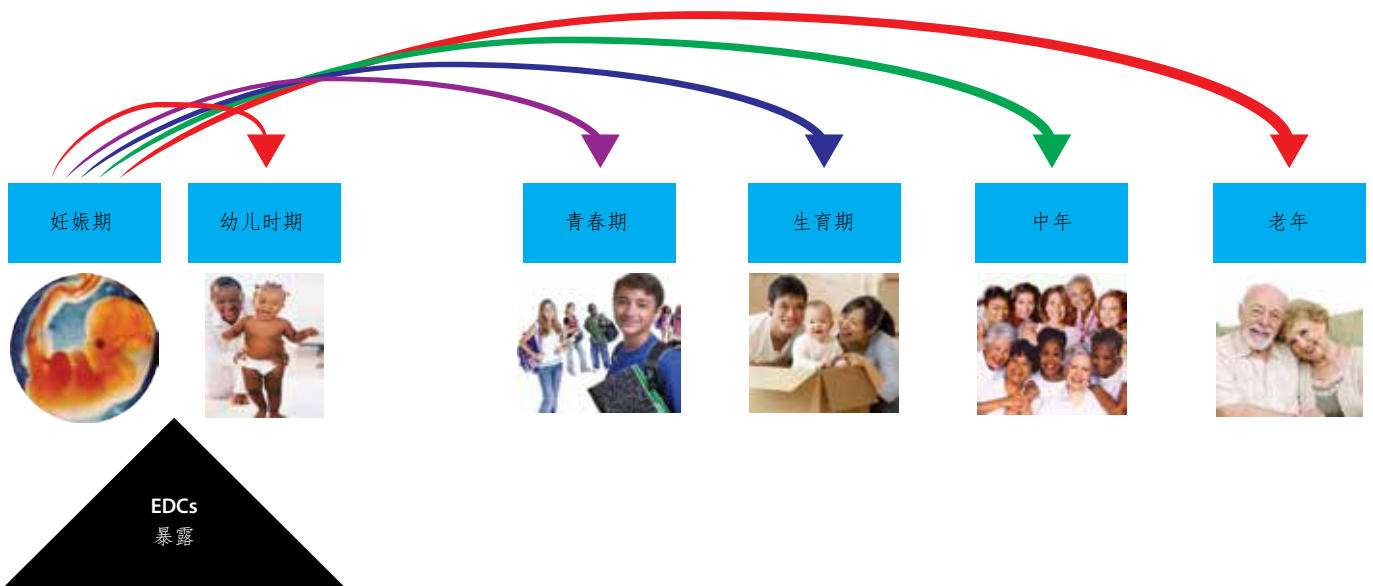
荷尔蒙和EDCs可以在全生命周期改变荷尔蒙活动，胎儿时期，婴儿时期，幼儿时期，青春期，成年和老年。在不同时期荷尔蒙或EDCs的活动可以决定他们的影响强度。在成年时间，荷尔蒙或EDCs出现时会产生影响，但是荷尔蒙或EDCs消退时，影响会消失，这与血糖和胰岛素的关系类似：当血糖升高时，胰岛素含量升高，当血糖降低时胰岛素含量也降低。

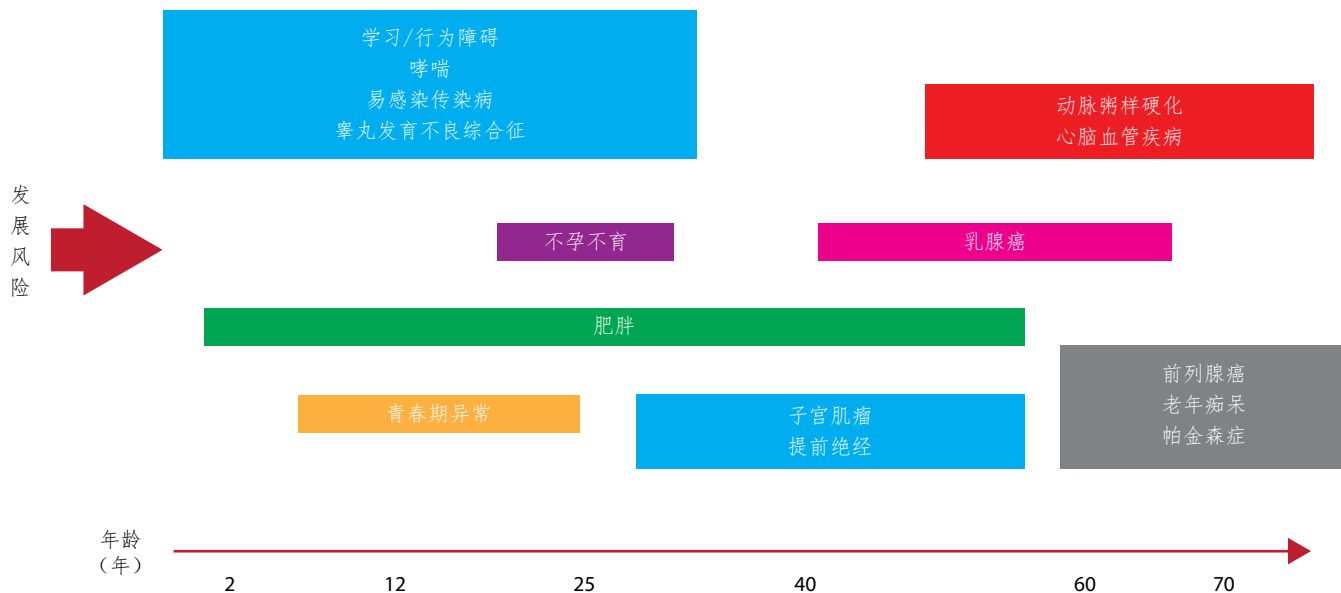
与此相反的是，如果是在胚胎期或婴幼儿期EDCs暴露，如果在这些特殊时期，某些组织正在发育，那么造成的影响就是永久的。而且这些影响只有在之后的几十年内才会表现出来。这叫做发育程序。荷尔蒙控制着从受精卵到胚胎期间组织的发育。有些组织是出生后持续生长，比如大脑和生殖系统，这些组织的敏感期就被延长了，甚至到了出生后几十年。当

一种组织正在发育时，荷尔蒙和EDCs对其的影响也愈显著。

在发育期间，EDCs暴露可以改变特定组织的发育过程，导致在未来的日子里更易感染疾病，这一机制正在渐渐被人们了解。很明显，荷尔蒙在细胞分化，乃至组织和器官的形成中起着重要作用。当组织和器官发育成熟后，荷尔蒙又扮演另一个角色：为更好的发挥机体功能，管理组织和器官系统的联系和整合。早期发育（当荷尔蒙控制细胞生长为组织和器官）期间是对EDC相当敏感的时期。如果EDC出现在发育过程中，它可扰乱正常的荷尔蒙含量，导致组织在发育过程中变化，这一变化横跨这个生命周期并使机体患病。很可能这一影响在出生后并不明显，但是会逐渐显现，从几个月到几十年的时间。（图14和图15）。这一影响说明了婴儿和儿童并不是“小成人”。

图14 早期对EDCs暴露的影响可体现在整个生命周期内





某些EDCs甚至可以影响几代人（继代影响），比如，孕妇或者怀孕的野生生物EDCs暴露，不仅影响下一代的发育甚至影响几代的发育。也就是说，我们现在所看到的高病发率，部分原因可能是由于祖父一代EDCs的暴露，因为继代影响和持续的暴露，对每一代的影响将会大大增加。

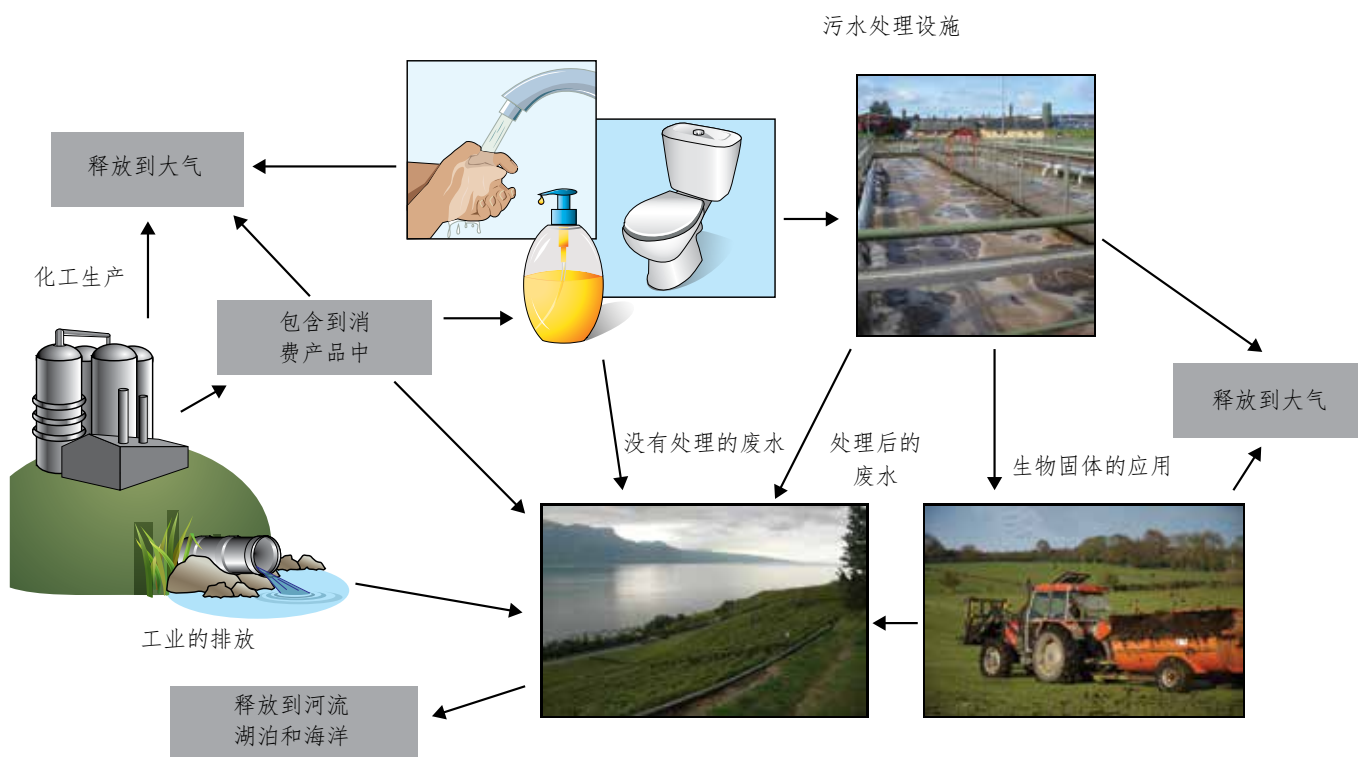
图15. 早期EDCs暴露可能引发的疾病和功能失调

9. 内分泌干扰物的出现和暴露

自02年以来，大量的化学物品（POPs除外）被确认为内分泌干扰物（EDCs），这类化学品同POPs相比，在环境中表现出不同的特性、来源和命运。内分泌干扰物多是合成的或天然的。其中一些大量存在于在材料、产品、物品和商品中，还有一些是生产过程和废弃物焚烧的副产品。这类化学品可能在生物和环境的影响下，转换成其它的EDCs。目前EDCs广泛存在于不同种类的化学品当中，包括POPs、目

前使用的农药、植物雌激素、金属、药物活性成分、食品添加剂、个人护理产品、化妆品、塑料、纺织品及建筑材料中。一旦这些EDCs释放到环境中，更多的持久性化学品可以伴随空气和水迁移到很远的地方，部分可以通过生物扩大的作用通过食物链影响人类和顶级捕食者。其它的化学品在环境中的存在时间较短，大部分来自农业径流和城市环境，导致靠近源的地方呈现高的浓度水平。

图16. EDCs通过点源和扩散进入到环境



动物和人类接触EDCs有几种不同的方式。空气、水、土壤、底泥和食品是动物接触EDCs的途径。人类接触EDCs往往是通过食物的摄取、灰尘、水、吸入的气体和空气中的颗粒物（图17）。EDCs的传播可以通过怀孕的女性通过胎盘和母乳传播给后代，这也同样发生在野生动物当中。孩子们通常有“爱吃手”的习惯，这导致了他们更容易接触到EDCs。多种途径EDCs暴露意味着人类和动物受EDCs污染的复杂性。在这种情况下，并没有数据表明在低浓度的情况下暴露在成百上千的EDCs下，对人类和动物健康的影响。但是动物研究表

明，暴露在复杂的EDCs的条件下能够产生叠加效应。当单一的化学品在低浓度的情况下没有显现出单独的性质时，通常产生叠加效应。这就意味着，许多化学品，在一起能够引起健康的问题。

即使地处遥远的北极，也能从人体和动物身上检测出很多环境污染物。人体和动物体内的EDCs浓度随着地点的不同而有所不同，在城市、高度工业发展地区或电子废物处置的地方，EDCs的浓度相对较高。由于伴随空气、洋流和食物链等长距离迁移，在偏远的环境地区也较高。

图17. EDCs 的多个来源可以通过食品摄取、吸入和皮肤接触等途径进入人体





图18. EDCs发现在野生动物中 这个图说明海洋哺乳动物肝脏中全氟辛烷磺酸 (PFOS) 的浓度 (ng/g湿重) (Houde et al.,2011)

图18和19说明了在动物中发现EDCs。目前没有任何地方不受污染。此外，体内化学品的浓度和使用的趋势有很大的关系。所以当禁止和减少使用化学品时，人类和动物受污染的程度也相应减少。事实上，随着全球对持久性有机污染物使用的禁止或限制，已经淘汰许多污染物，这些持久性有机污染物对人类和动物的污染也逐渐下降。但是，EDCs用途的范围扩大，在人体和动物体内的浓度水平也上升。值得注意的是，产品和暴露途径如何相互对应，图20说明了这个问题。

目前已经商业化的成百上千的化学品对内分泌都有干扰效应。但是，仍有许多化学品目前尚未被找到或被测试。很可能这些未被找到或被测试的化学品使动物和人类受到EDCs的污染。具体的情况在图21有所阐述。由于极少数的化学品被测试过都对内分泌有干扰效应，可以推测很多种化学品都具有此种效应。但是，EDC代谢物或环境转换产品以及副产品和废物处理后的产品不包括在内，这些物质对内分泌的干扰效应还不可知。

图19. 在化学品大量使用的地方，一些EDCs的浓度在野生动物体内非常高 此图说明在鸟类组织中溴联苯醚（BDE-209）的浓度（ng/g 脂肪）（Chen and Hale,2010）

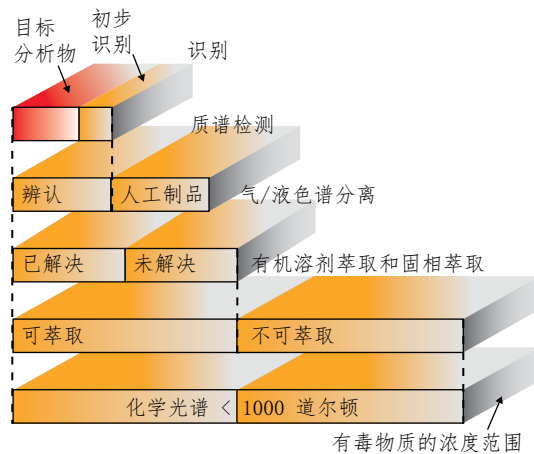
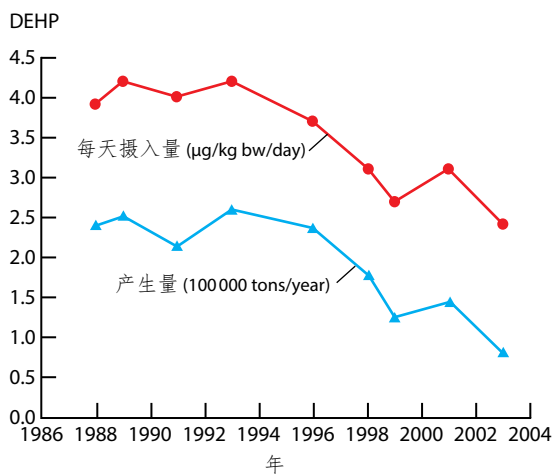
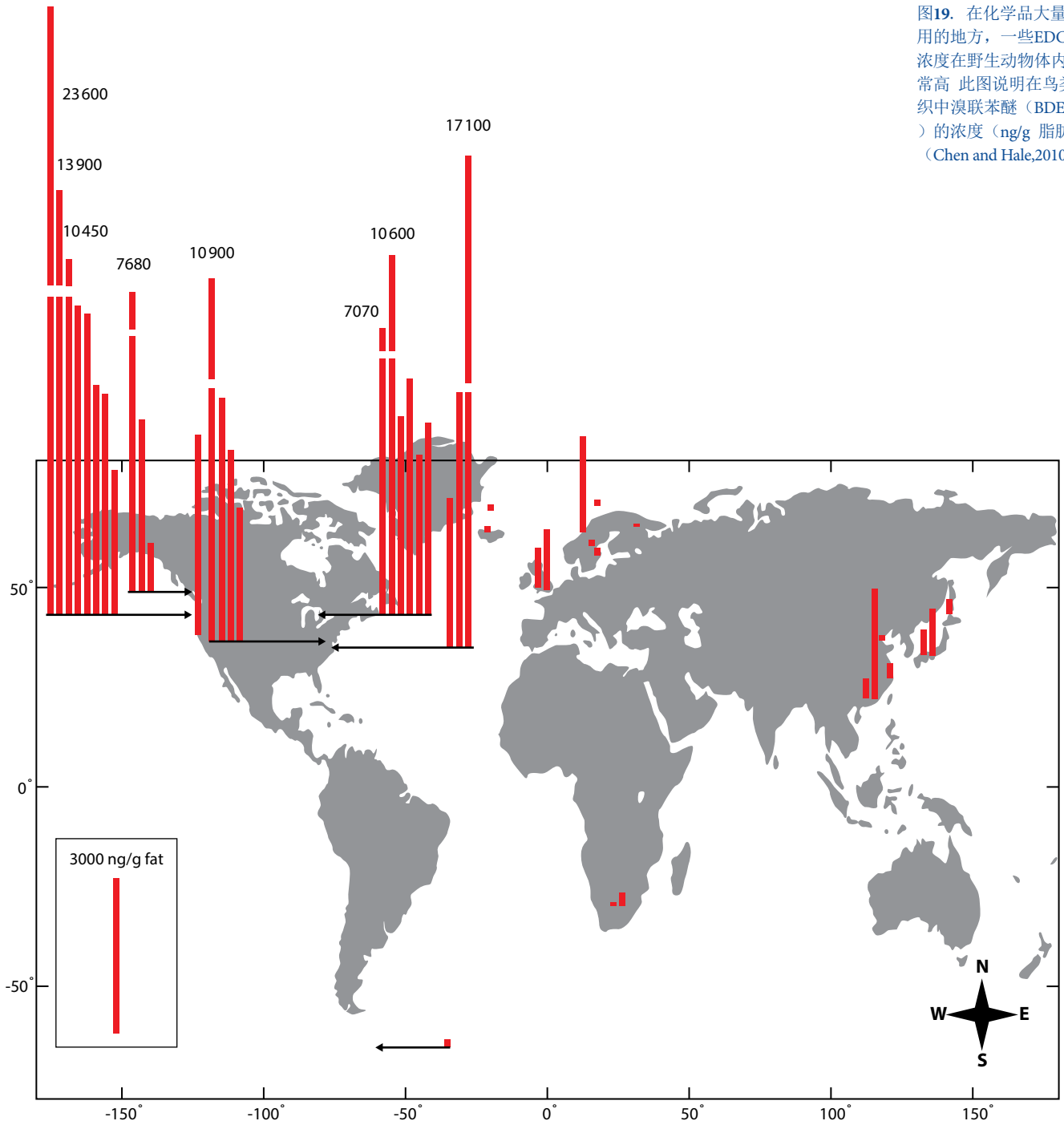


图20（左）德国大学生每天摄入的工业类2-乙基己酯DEHP的均值随着时间的变化（Helm,2007）

图21（右）解释了在环境媒介中检测化学品，包括潜在的EDCs的复杂程度

10. 冰山一角

由于在成百上千种的化学品当中，仅有部分物质被认为含有对人体和动物有内分泌干扰的作用。大部分化学品并没有被供应商所标明，而且我们只是看到了冰山一角。EDCs有多少种？它们来自哪里？人类和动物接触这些

EDCs会产生什么后果？在发展阶段、成熟阶段还是跨代，这些EDCs以单独的形式存在还是混合物存在？它们的机理是什么？如何提高这些EDCs的测试？这些问题都需要解决。

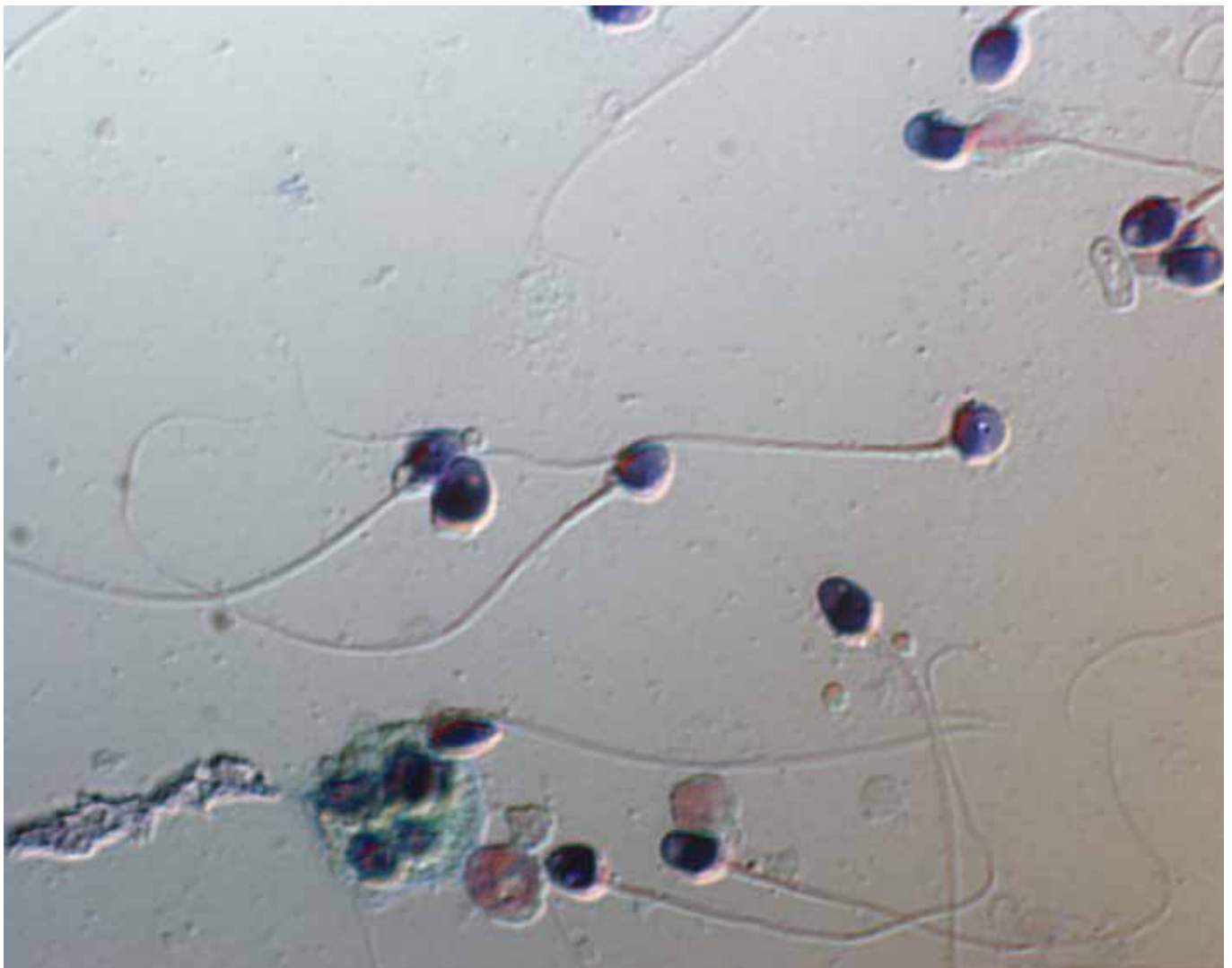


11. EDCs的测试

大量流行病学的的数据表明，人类疾病的症状和EDC的暴露途径有某种关联。很可能内分泌疾病和当前干扰物暴露浓度有联系。换句话说，在有些情况下EDCs的安全风险达到了相对有害的水平或者认为浓度水平不安全。

在相关已被验证的研究指南下，被测试的化学品是否含有内分泌干扰活动是按照惯例检查和可观察的结果没有明显相关性三个剂量水平。这种水平被称为无有观测到的副作用水平，然后除以安全或不确定因子（例如，100）来推断这种浓度是否在人类和动物体安全范围内。这种剂量的安全性既没有实际测试过，又不是混合物。这些研究推测EDC效应有临界

值，低剂量时无影响；也推测出当剂量-反应曲线上升时伴随着剂量增加。上述表明，由于活跃荷尔蒙路径出现导致没有EDC效应的阈值，EDCs不大可能在低剂量下有效。因此，这些剂量的反应曲线不会按剂量成比例变化。指南研究关注终点时组织病理学和器官以及人体重量。EDCs可以引起多种疾病且影响疾病的终点，这些在标准研究中都没有评估。上述研究还表明，在发育时期，风险评价的方法不一定评价毒性，这一时期是对EDC最敏感的时期，而且没有评价动物的整个生命范围，这需要评估产生的疾病。



12. 以往的经验

如何保护人类的健康和我们的后代免受EDC的影响？我们能从过去的经验中得出什么？

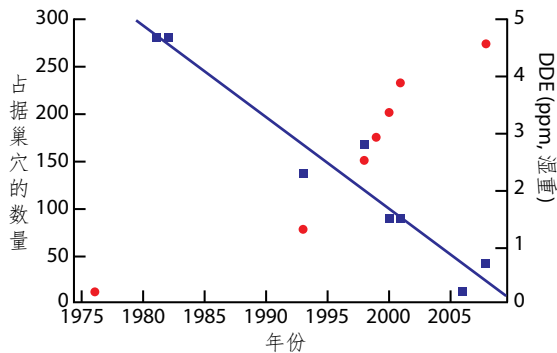
一个选择就是禁止使用有毒和传染性的化学品。过去的40年，仅有少数化学品在一些国家禁用，例如，铅、POPs、三丁基锡、2-乙基己酯邻苯二甲酸盐、壬基酚和毒死蜱，但是有些情况下限制使用。此外，拒绝使用这些化学品对人类和动物的健康有明显的好处。

一个最好的例子就是美国在2000年禁止居民使用杀虫剂。杀虫剂被认为是潜在的神经毒素，容易引起孩子发展迟缓、注意力不集中等。

如今供应商淘汰了这类化学品的住宅使用。但是这类化学品仍广泛用于农业产品的水果和蔬菜中。随着美国禁止居民使用这类化学品，孩子的血液中浓度降低很多，和2年前比减少了一半。

由于怕对软体动物产生影响，船舶外壳禁止使用三丁基锡。在港口地带，三丁基锡的使用也逐渐下降，相应的浓度降低，所以EDCs对野生动物的影响也减少。但是，作为植物杀菌剂及聚氯乙烯塑料的组成的有机锡仍被广泛使用。

图22. 通过禁止使用化学物品，被EDCs影响的野生动物的数量恢复
这张图说明了在美国俄勒冈州，随着鱼鹰蛋中DDE（蓝色正方形）浓度（ppm 湿重）的下降，鱼鹰巢（红点）被占据的数量呈上升趋势。



由于持久性有机物污染，如PCBs和DDT具有持久性和毒性，早在20年前许多国家已禁止其使用。于是这类污染物质的浓度在人体和动物体内的浓度含量很低。19世纪50年代到70年代的北美和欧洲，鸟类长期暴露在高浓度的DDT下，特别是在持久性的代谢物DDE下。但是从1975年后，DDT和DDE的浓度较低，鸟类有恢复的迹象（图22）。然而有研究表明，尽管这类物质已经被禁止使用了很长时间，但由于这类化学品本身或其分解产物能够在环境中长期存在，所以这些持久性的化学品仍旧引起伤害作用。

铅就是一个很好的例子。自从罗马时代，铅就被认为是一种神经毒素，被广泛应用在汽油和涂料当中。由于铅对骨骼和脑组织有不可逆的损伤，其对儿童的影响是极其严重的。通

过对上百万儿童的分析结果显示，最直接的伤害结果是铅在汽油中的使用，导致儿童智商（IQ）损失了5分。

当可替代品出现时，在汽油中禁止使用四乙基铅才不过数十年的时间。随着铅在美国的禁止使用，儿童体内的铅含量急剧下降。图23显示了铅的禁止使用对改善人类健康的巨大影响。这只是一个成功的案例，在政策的改变和化学品的禁止使用之前，已经公布了科学的数据。在那时，儿童的健康已经受到了伤害。所以问题就是，这些可靠的数据是什么时候开始起作用的？也许答案是：为了避免减少早期的暴露时间，在遭受到巨大甚至是长期的伤害之前，应广泛采取预防措施或者禁止或限制使用此类化学品，甚至是数据不全面时。

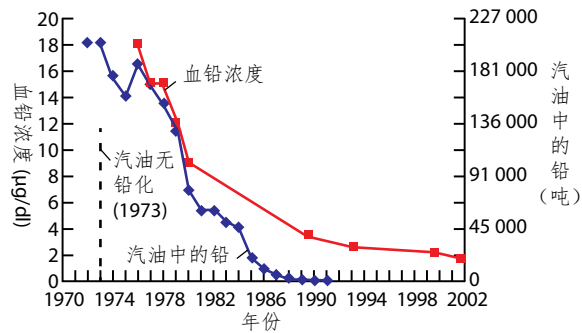


图23. 禁止铅在汽油中的使用和影响儿童血铅的浓度 数据来源：美国国家健康和营养调查

13. 主要结论和自2002年知识的发展

内分泌干扰物的一般性质：一些内分泌干扰物能作为类激素或激素阻滞剂直接对激素受体产生作用。其他内分泌干扰物能直接作用于许多蛋白质，这些蛋白质控制激素向正常靶细胞或组织的运输过程。此外，内分泌干扰物对激素受体的亲和力并不完全等同于该干扰物的化学效力，作用于激素系统的化学效力取决于很多因素。同时，在解释EDCs研究结果时，或者是设计针对EDCs影响的研究和定量EDCs对人体和野生动物健康的风险时，应考虑到内分泌干扰物是一种特殊形式的有毒物质。

环境中的化学物质不仅能在雌激素、雄激素和甲状腺激素上发挥内分泌干扰作用。众所周知，有些化学物质能与多种激素受体产生相互作用。组织发育时期对内分泌干扰最为敏感。同让成人产生同等效果的剂量相比，更小的剂量就可以对发育中的组织产生影响。因此，测试内分泌干扰必须包含发育时期并跟踪完整生命阶段以评估其潜在的影响。

在过去的十年，人们已发现内分泌干扰物能一起作用产生累加效应，即使是小剂量组合，剂量小到在单一作用时无法产生可观察的效应。可以确定的是，内分泌干扰物可能通过各种机制同时在体内或体外产生非线性剂量反应曲线。

雌性生殖健康：动物实验表明，早期发育时期接触内分泌干扰物质（EDC）能导致雌性动物乳腺和子宫发育异常、提前或推迟青春期、干扰生育周期、子宫肌瘤或出现子宫内膜异位类症状。这些都类似于人类的症状，因此可以合理怀疑EDCs危害女性生殖健康。少量研究探索了EDCs和潜在EDCs对女性生殖健康疾病的影响。大部分现有证据来源于对成人而不是对婴儿或儿童的研究，且通常研究的是与持久性有机污染物（POPs）的接触。最近才得以拓展针对更多现代化学品对女性生殖疾病影响的认识。

有大量流行病学的冲突证据关于EDCs干预女性青春期早熟、乳腺发育、月经周期以及不良妊娠（包括早产）。考虑到暴露方式对健康结果影响的复杂性，包括暴露的时间点和期限，以及混杂的其他因素，如孕妇的年龄和体重、产前护理的质量，这不足为奇。目前，对EDC暴露与女性多囊卵巢综合征或子宫肌瘤的关系研究并不充足。有限的证据将邻苯二甲酸盐暴露与子宫肌瘤患病率增加联系起来。大量研究调查了化学品暴露与子宫内膜异位的关系，其中大部分研究测量的是成年时代对化学品的暴露程度。虽然有些

研究有时候互相冲突，但涉及到了多氯联苯（PCBs）、二噁英和邻苯二甲酸盐。

历史上波罗的海的海豹群中也出现过子宫肌瘤的发病率高，这与污染物（特别是多氯联苯和有机氯农药）暴露有关。随着它们体内化学品浓度的降低，这一群体目前正在恢复。更多现存证据表明雌性鸟类、鱼类、腹足类动物的繁殖成功率降低与PCBs、二噁英暴露相关。随着这些EDCs暴露降低，其在野生动物群生殖的不利影响也在降低。

雄性生殖健康：孕妇职业暴露或意外接触能干扰男性荷尔蒙活动（如抗雄激素农药）的雌性激素（DES）或EDCs混合物会增加她们儿子睾丸不育（隐睾症）的风险，导致精液质量降低，并增加成年后生育能力低下或患睾丸癌的风险。还没有在单一的化学品上发现这种关联性，这强调了流行病学和实验调查中混合物评估的重要性。

隐睾症有时伴随着阴茎畸形（尿道下裂）。有限的证据显示内分泌干扰杀虫剂的混合物暴露轻微增加了尿道下裂或精液质量下降的风险。同样，有限证据表明了孕妇接触邻苯二甲酸盐与男性婴儿肛殖距降低（造成精液质量下降）。对于大部分化学品，胎儿暴露与儿童或成年男性的生殖健康之间的关系尚未被研究。只有少量数据集包含了对孕妇化学品暴露以及她们的儿子们在20-40年后精液质量的测量。

对大鼠的实验和流行病学研究明确表明隐睾症、尿道下裂、睾丸生殖细胞肿瘤以及精液质量受损的同时出现是胎儿发育时期雄激素作用降低的结果，造成了睾丸发育不良的综合征。通过模拟大鼠实验，大量有说服力的文献表明抗雄性激素的或雌性激素的内分泌干扰物EDCs会造成实验大鼠睾丸发育不良综合征。模拟实验中，化学品监测呈阳性的包括增塑剂、抗雄性激素的杀菌剂和杀虫剂。有限证据表明止痛药扑热息痛也存在这样的作用。邻苯二甲酸盐对大鼠产生的作用并未在小鼠和人类体外睾丸观察到，对于双酚A（BPA），人类睾丸模型比大鼠模型对毒性更为敏感。化学品检测过程中需要利用更好的人类睾丸模型。

除了睾丸生殖细胞肿瘤（从计算上难以察觉）外，雄激素缺乏和雌激素暴露的症状在城市和农村环境中各种野生生命中也出现了，并且在某些区域，这些症状与有限种类的化学品暴露相关。20世纪90年代，首先报道了来自城市生活废水中的雌性激素对雄性鱼类的雌化影响，如今很多国家、很多种鱼类都发现了这种情况，这表明它已成为一种普遍现象。雌化的（双性的）雄鱼精子减少、繁殖成功率降低。这一系列观测到的对野生动物的影响可在实验研

究中重现，在这些实验中，实验动物暴露在雌性和抗雄性的内分泌干扰物（EDCs）中。

性别比例：内分泌干扰物相关的性别比例失衡确实存在，如2,3,7,8-四氯二苯并二恶英（TCDD）和1,2-二溴-3-氯丙烷，可造成了人类男性后代减少，尽管还未了解潜在的作机制。另外，可在野生鱼类和软体动物类中检测到内分泌干扰物相关的性别比例失衡，其中一些物种中EDCs对性别比例的影响有实验证明。

人类生育率：全世界的人口出生率都在下降，尤其是在工业化国家。尽管目前日本和欧洲人口数量稳定，但是由于人口老龄化，此外，这些国家的人口出生率一直低于置换水平将近20至40年，人口数量应该很快锐减。虽然逐渐增加的人类生殖问题是非常重要的因素，但避孕和家庭结构的变化也能帮助解释这些变化。

野生动物数量下降：由于过度开采、失去栖息地、气候变化以及化学污染等若干因素，在全球范围内野生动物的种类和数量持续减少。对内分泌干扰物及其对生殖系统影响的了解，极有可能许多野生动物（猛禽、海豹和蜗牛）种群减少是由于化学品（分别是DDT，PCBs，三丁基锡）的影响。由于这些种群数量随着限制这些化学品使用而增长，与2002年相比，证明“POPs是引起种群数量下降的原因”的证据也在增加。现代商业中EDCs与POPs的作用机制类似，这也被认为是现在野生物种减少的一个因素。影响个体与种群减少的内分泌原因或其他原因，通过实验证明二者是否具有明显的关联性，这将一直是一项有挑战性的工作，因为很难将化学品从其他应激源和生态因素的作用中分离。当前，对野生物种减少的内分泌机制很有可能存在，但尚未证明。

甲状腺健康：流行病学证据表明有几类常见污染物如PCBs、溴化阻燃剂、邻苯二甲酸盐、双酚A、全氟化物与人体中血清甲状腺激素水平下降相关。此外，还有更多的化学品使实验动物的甲状腺激素的循环水平下降、以及直接干预甲状腺激素。严重缺乏甲状腺激素会导致重度脑损伤，所以现在全世界开始对血清中甲状腺激素水平进行普遍筛查。儿童出现智商（IQ）降低，注意力缺陷多动障碍（ADHD），甚至自闭症、成人甲状腺疾病都与怀孕期稳定的（25%）或短暂性缺乏甲状腺激素相关。而且，尽管在一定人口范围内，降低的血清甲状腺激素水平被临床诊断为“正常”，但已确认它能增加绝经妇女患血清胆固醇、高血压和骨质疏松风的风险，这将成为研究疾病和化学品暴露之间关系的重要信息。

由于很难标准化暴露方式以及界定激素水平（相对于暴露时间和期限），并不是所有研究都能在暴露和疾病后果之间发现完全相同的关联性。对于甲状腺激素，个体间的激素水平是多

变的，因此对同一个体多次测量时要求估计一个精确度在5%以内的“设定值”。这个已知的可变性应包含在研究设计中。问题是，污染物暴露与各种内分泌功能的相关性是否与人口健康（通过激素活动调节）相一致。通过解读潜藏在这些数据的复杂性表明：目前没有令人信服的证据证明化学品可干预人体的甲状腺激素行为。考虑到已存在有力证据表明甲状腺激素水平与不良后果相关，尤其是针对儿童，那么，采取预防措施是必要的。

根据有利证据可得出结论：在动物和人类的脑部发育中，甲状腺激素扮演着同样的角色。因此，啮齿动物是用来检测化学品的有效模型，以保护人类免受额外暴露危险。然而，目前的一套经过验证的检测手段和临床方法仅考虑甲状腺激素水平的变化，还需包含甲状腺激素行为的变化。这就意味着甲状腺干扰化学品暴露与人类的甲状腺工作方式可能存在不一致，但是，仍有确凿的动物实验的证据表明化学品能干预甲状腺激素的活动，尤其是PCBs。

在过去的十年里，已进一步完善野生物种中化学品暴露与甲状腺激素干扰的关系的依据，尤其是关于阻燃剂PBDEs暴露和PCBs暴露方面，但其他化学品的相关研究还不充足。野生动物中EDCs可干扰甲状腺功能的真实依据提升了EDCs干扰人类甲状腺功能的假设的可信度。

目前，经济合作与发展组织（OECD）概念框架中列出的化学品测试中没有完全涉及甲状腺干扰问题。遗传标记老鼠的广泛使用，能帮助阐明化学品暴露干扰甲状腺激素活动的机理。

神经发育：人们并未有普遍认识到荷尔蒙在神经发育（包括控制性别相关行为和生理机能的神经内分泌循环方面）发挥的关键性作用，以及内分泌干扰物可引起一系列社会上显见的行为问题和精神失常。动物研究数据充分表明，内分泌干扰物子宫暴露会影响动物的认知，有限的证据表明他同样会影响性二态的行为。尽管已开发一些发育神经毒性的检测指南，但目前没有任何检测策略要求对化学品影响进行评估。

已有充足的人类种群数据表明，胎儿发育期间甲状腺干扰物质PCBs高度暴露（如儿童的母亲食用了产自密歇根湖或Yu-Cheng的被污染鱼类，或者患有“石油疾病”的鱼类，孩子的母亲就暴露于PCBs），胎儿发育期暴露于潜在的内分泌干扰物（如铅、汞等），会导致一般认知困难和性行为改变。即使暴露程度相对较低，也与认知功能下降相关。一贯观察到的首先是执行职能受损，然后是处理速度、语言能力、视觉识别以及记忆力受损。儿童的母亲如在怀孕前三个月甲状腺激素水平低，或是暴露于有机磷杀虫剂（在某些人群中），则儿童患注意力缺陷多动障碍的概率越高。现在几乎没有关于神经内分泌干扰物混合物的作用方面的

信息，即使我们知道这些物质在人体组织中是共存的。现有的数据表明不同的化学物质会产生累加效应。

由于野生动物与人类EDCs暴露的各种影响和后果的作用机制相似，那么通过研究接触过EDCs的野生动物可以获取关于EDCs的暴露水平、早期和亚临床效果以及临床神经毒性的重要信息。数据显示PCBs、汞对部分野生动物生长、发育以及行为产生影响，但其他EDCs的影响数据很少或不存在。

与激素相关的癌症：尽管有大量相关研究，但大部分内分泌癌症的原因仍是谜团。虽然已确定癌变组织的生长需要激素，但并不清楚它们在早期癌发生时的参与情况（也许是通过表观遗传效应）。目前动物研究表明一些内分泌腺早期发育时，激素（合成的或天然的）或内分泌干扰物（如多氯联苯、多溴二苯醚、二噁英、一些有机氯杀虫剂、双酚A）暴露会改变它们的发育，也许是通过干细胞作用，可能造成癌症易感性。一些案例中已证明动物出现癌症。已经推测出甲状腺中存在干细胞，但还未被证实。虽然研究表明已有多种化学品能导致动物的甲状腺癌，但目前对于甲状腺癌的了解还没有将其与任何内分泌机制联系起来。

直到最近，由于缺乏以下方面的认知，比如，暴露必须考虑混合物、在胎儿发育以及多个案例中要在癌症发生前进行对暴露进行检测等，出现了一些缺乏设计且相矛盾的研究。这意味着，尽管越来越多的证据表明激素是造成多种内分泌癌症的风险因素，很少有流行病学研究显示这些癌症与内分泌干扰物相关。对于乳腺癌，最可信的依据似乎来自于EDCs与雌激素缺乏的关联性，比如二噁英和呋喃，这种关联性有充分的证据支撑。对于子宫内膜癌和卵巢癌，相关研究较少，且相互冲突。对于前列腺癌，有充分的证据证明其与农业杀虫剂混合物暴露、杀虫剂生产过程中的暴露、镉和砷暴露有某种关联，然而其与多氯联苯和有机氯农药暴露的关联性的证据是相矛盾的。许多杀虫剂都是乙酰胆碱酯酶抑制剂，也能干预激素的代谢转化。还有很多化学品没有开展研究。对于甲状腺癌，有限的研究表明杀虫剂使用人员患癌几率更高，尽管其中有些人同样存在碘缺乏现象。

在野生物种（一些物种是海洋哺乳动物和无脊椎动物）和家养宠物的内分泌器官，尤其在生殖器官中，发现了类型相似的癌症。对于野生动物，比起生活在原始自然的环境中的动物，生活在污染区域的动物患内分泌肿瘤更常见。

EDCs的常规检测方法还有很多缺陷。为测试致癌物质而开发的啮齿类动物并未被设计成用于乳腺癌演示的模型。动物的乳腺致癌物

可能也是某种人类的致癌物，但并不一定将乳腺作为靶器官。其他不常被用于检测的鼠类可能将更适合用于测试，但至今只试验过一小部分化学品。

肾上腺疾病：许多可能影响肾上腺结构和功能化学品，主要是POPs，都使用离体测试过，但是没有EDCs与人体内肾上腺激素分泌的关联的研究。在动物试验中曾进行少量相关研究。绝大部分商用化学品还未被试验过。

骨骼疾病：目前已确认骨骼是一种雌激素的靶组织，雌激素影响骨骼的矿化和成熟。然而，很少有内分泌干扰物如何作用于这些过程的证据，除了部分案例：如严重暴露于六氯代苯、多氯联苯以及多氯代二苯并呋喃的偶然事件，以及食用过污染过的波罗的海鱼类的人们。

代谢障碍：新陈代谢的控制包括内分泌系统的许多组成部分：脂肪组织、大脑、骨骼肌、肝脏、胰腺、甲状腺和胃肠道。目前，有动物实验数据表明胚胎暴露于内分泌干扰物或潜在的内分泌干扰物（如三丁基锡、双酚A、一些有机氯和有机磷杀虫剂、铅、全氟辛酸、邻苯二甲酸盐）改变胆固醇代谢，并有可能导致成年后体重增加以及二型糖尿病。虽然一些化学品能影响胰腺中产生胰岛素的β细胞的功能，如双酚A、多氯联苯、二噁英、砷和一些邻苯二甲酸盐，但目前还没有关于一型糖尿病与化学品暴露相关的令人信服的动物数据。许多这种化学品在动物模型中也具有免疫毒性，所以很有可能这些化学品会通过免疫和内分泌作用引发一型糖尿病。化学品暴露同样可能导致代谢综合症，尽管相关的研究很少。

怀孕期间暴露于内分泌干扰物会使得婴儿和儿童的体重增加，有限的流行病学研究数据支撑这一观点。有限的流行病学研究数据表明成人暴露于某种内分泌干扰物（主要是持久有机性污染物、三丁基锡、双酚A）与患二型糖尿病有关，但没有关于一型糖尿病的数据，关于内分泌机制的依据也不充足，总之这方面的研究尚不充分。

免疫紊乱：愈加清楚的是，内分泌干扰物可能在人类和野生动物免疫相关的紊乱增加方面发挥作用。许多免疫紊乱都与内分泌系统有明确的联系，如干扰特定的内分泌路径可能会干扰免疫反应，并可能导致过敏、子宫内膜异位、骨骼疾病、自身免疫甲状腺疾病以及免疫癌症。这些都是通过某种激素受体和免疫信号通路的交叉效应，免疫系统与内分泌系统相互关联。如今，有足够的证据证明脂质X受体（LXR）、类固醇和外源性受体（SXR）发挥控制白血细胞增殖的作用，也有数据将EDCs与炎症、免疫紊乱以及免疫癌症联系起来。

部分动物研究表明受体信号通道的激活或抑制涉及到了免疫-内分泌的相互作用，交互作用通过有机氯杀虫剂、多氯联苯、有机锡、烷

基酚、邻苯二甲酸盐、阿特拉津以及双酚A引起。有限的实验依据和流行病学研究依据表明一些多氯联苯、雌激素、阿特拉津以及邻苯二甲酸盐是有发展的免疫毒性的物质，会增加生物体患炎症和自身免疫性疾病的风险。动物实验表明邻苯二甲酸盐暴露与哮喘的发病率升高有很强的关联性。内分泌机制看起来非常合理，但未被证明或研究。总之，这些新的思考强调了关键需求，即，了解内分泌干扰物是如何影响免疫功能和引起免疫紊乱，及化学品暴露如何影响疾病的发生率（尤其是儿童呼吸疾病）。

人类和野生动物的EDCs暴露：现在人类对于EDCs暴露方面的认知已经远超十年前的水平。这可适用于多样化的化学品认为是EDCs，以及在人类和野生动物中的暴露路径和暴露水平。比如，10年前在IPCS关于EDCs的文件（IPCS，2002）中只是简要提到溴化阻燃剂，没有提到全氟化合物，除此之外，目前在人类和野生动物体内发现了更多的EDCs。与EDCs暴露最相关的主要信息总结如下。

与十年前不同，现在人们意识到人类和野生动物更多的是暴露于EDCs而不仅仅是POPs。内分泌干扰物具有化学多样性，且主要是合成化学品，广泛应用于材料和产品中。内分泌干扰物存在于食物、自然界（野生动物）以及人体中。它们同样可能是环境中对人体内、野生动物体内以及植被中其他合成化学品的分解产物。人类和野生动物同时暴露于多种内分泌干扰物，且有理由怀疑不同的内分泌干扰物同时作用，增加人类和野生动物的健康的负面影响

风险。EDCs暴露发生在人类和野生动物发育的脆弱时期，从受精阶段到胎儿发育，到养育幼儿，这尤其引人关注。儿童更易暴露于EDCs，因为经常手一口接触以及有较高的代谢速率。

当前，只有很小范围的化学品和少数几类EDCs被检测，这只是“冰山一角”。亟需更多关于人类和野生动物暴露于多种混合EDCs的综合评估。全球应优先考虑开展检测任何潜在EDCs的能力建设活动。理想情况下，人类应开发出“暴露组”或人类一生中可能出现的环境暴露的高度详细的清单。须鉴别EDCs暴露的新源头，除食物外，还须包含室内环境以及电器回收场和垃圾场，后者以成为发展中国家和经济转型国家特别关注的问题。由于很多材料和商品缺乏化学成分声明，并不能完全了解所有的EDCs暴露源。

EDCs传播可以通过自然过程（如海洋和空气运动），也可以通过商业贸易在全球范围内传播，导致全球范围人类和野生动物EDCs暴露。为理解暴露的趋势和水平，时间和空间检测尤为关键。这种监测应包括人类和野生动物（代表一系列的物种）的组织，以及水和其他环境介质，以捕捉持久性相对较低的EDCs。人类和野生动物中EDCs的水平与化学品的使用量是相关的。多种POPs禁用使得环境和人体中POPs水平下降。相反，一些新的EDCs在环境以及人体中的水平不断增加，如：全氟烷基化合物以及已被禁止的溴化阻燃剂的替代品。

14. 结束语

EDCs能干扰组织和器官的发育及其活动，并导致在整个生命周期内，这些组织和器官对不同疾病类型的易感性。这是一个亟需解决的全球威胁。

进展

人类逐渐认识到：大量的非传染性的疾病在发展阶段都有它们的起源，且环境因素与人类的基因背景交互作用增加了对各种疾病和紊乱失调的易感性。同样明确的是，对于内分泌疾病，其中一种重要的环境风险因素就是发育时期的EDCs暴露。通过人体研究同样可以确定，在任一时期，人类都被暴露在约上百种环境化学品中。事实上，全球目前几乎找不到未曾接触过EDCs的种群。目前的趋势表明世界范围内的某些内分泌疾病持续增加，这可能是EDCs引起的，后代也可能受此影响。

对EDCs认识的进展主要是基于在发达区域的研究所获得的信息。2002年，世界大部分区域仍缺乏大量数据，尤其是在非洲、亚洲、中美洲及南美洲。

未来需求

需获取更全面准确的信息关于EDCs是何时作用、怎样作用，以减少在发育时期的暴露并做到疾病预防。比如，化学物质铅，就是最初通过控制暴露而成功预防的例子。我们鉴定了以下未来需要关注的方面，以便利用现有的认识，通过预防环境诱发疾病，提高人类和野生动物的健康水平。

A. 强化对EDCs的认知：重要的是超越碎片式的认知和研究，如使用动物、人类和野生生命模型每次只研究一种化学品、一种疾病、一种剂量法。认识到混合化学品暴露对人类和野生动物影响越来越大。科学家评估EDCs活动需要考虑受到干扰的内分泌系统的特征，包括整个生命周期内组织暴露的特异性和暴露敏感窗口期。虽然对于EDCs的小剂量作用和非单调剂量-响应曲线的重要性存在不同的观点，但这一问题对于目前鉴定EDCs的检测方案是否充分起着决定性的作用。为提供更加全面的化学品（可导致内分泌相关疾病和功能障碍发病率上升）的鉴别方法，需要结合野生动物、实验动物以及人体的研究和认知的跨学科工作。由于针对内分泌干扰的许多暴露评估和检测手段很少关注含卤化学品，已知的EDCs并不能代表所有的分子结构和性能。因此，需要更多其他鉴定可疑EDCs的研究。内分泌干扰也不仅仅是通过雌激素、雄激素和甲状腺干扰。化学品同样能干扰新陈代谢、脂肪储存、骨骼发育以及免疫系统，这就意味着所有的内分泌系统都能受到EDCs的干扰。总之，这些新的发现强调了

人类亟需更好了解内分泌系统以确定EDCs如何影响正常的内分泌功能，暴露窗口期如何影响发病率（特别是儿童的呼吸系统疾病），以及这些影响如何传给后代。

此外，检测内分泌干扰物混合物对于疾病易感性和致病源的作用需要更多的新方法，因为每次检测一种内分泌干扰物可能会低估同时与多种内分泌干扰物暴露的综合风险。评估EDCs对人类健康的影响需要将混合化学品暴露对某单一疾病的作用和某一种化学品暴露对多种疾病的影响包含在内。人体研究尽管重要，却不能说明因果关系，因此在动物试验中建立因果关系的数据对于支持人体研究非常重要。

B. 改善对EDCs的检测：一些政府已经建立了经过验证的筛选和检测体系，这要求足够多的时间和经历保证其平稳运行。这些体系包括了体外和体内终点及其他种类，包括鱼类、两栖类和哺乳动物类。正在研究通过一组高通量的体外测试探索的新方法，可通过它们预测毒性，得到的结果可以用于危险物质的鉴定和风险评估。这些新方法很重要，为缺乏信息的化学品提供了参考，这些高通量实验可以提供重要的信息，虽然不完整。在研究过程中出现的新挑战是，十年前关于EDCs的研究显示一些化学品对内分泌系统存在复杂的交互作用，这可能会被当前经过验证的测试体系忽略。最终，重要的是，建立证据权衡法以多层次考虑，包括从体外实验数据到人类流行病学研究数据。

C. 减少暴露以降低疾病易感性：须了解人类和野生动物暴露时EDCs的性质，以及他们在血液、羊水以及其他组织中的浓度，且跨越生命周期、性别、种族（或野生动物的种类）以及区域。目前在人类和野生动物的组织中存在什么有很多信息障碍，这些障碍在发展中国家和经济转型国家以及体内生物累积性相对较弱的物质更为明显。有助理解化学品暴露变化的长期记录仅针对持久性有机污染物，且只存在于少数国家。

另外，扩展现已检测出的化学品并包括含有此类物质的材料和物品以及化学副产品很有必要。如果不明确目标化学品，不可能进行暴露评估。与在特定的时间进行的生物监测相反，需要在整个生命周期对暴露事件进行综合的测定，这就要求纵向取样，尤其是在重要的人生阶段，如胚胎发育时期，儿童时期的早期以及生育期。

人类和野生动物暴露于多种多样的内分泌干扰物，这些干扰物的物理化学性质区别很大。而且，通常这些化合物含量低，且存在形式复杂，需使用选择性强且灵敏度高的分析方法。不同化合物的分类涉及范围广，因此要求

多种分析方法和技术，这就使了解环境中、人类和野生动物组织中所有的不同化学品更具挑战性。亟需研发新的分析技术和方法以优先考虑EDCs评估。EDCs通过自然过程（海洋和空气运动）以及商业贸易在全球范围内传播，导致全球范围的EDCs暴露。须鉴别EDCs暴露的新源头，除食物外，还须包含室内环境以及电器回收场和垃圾场，后者以成为发展中国家和经济转型国家特别关注的问题。EDCs暴露的来源和路径需要进一步的研究。

D. 鉴定内分泌活性化学品：从世界各地使用和释放的化学品中鉴定潜在内分泌干扰性质的化学品是一个重要挑战，而且很可能目前已有的评估只是“冰山一角”。也许能检测到高产量的化学品，但是很难检测到许多添加剂和操作助剂。在化学品生产、燃烧过程中或者环境变化过程中形成的未知化学品或无意产生的副产品增加了环境中的化学品的复杂性和化学品含量。虽然必须记录药物和杀虫剂的最终产品中所含的活性成分，但是产品、材料、商品中所含化学品却没有记录。个人护理用品和化妆品要求列出所含成分，在这个范围内使用的化学品有数千种。由于很多材料和商品缺乏化学成分说明，需要了解EDCs的暴露源。

E. 为科学发展、创新和疾病预防创造环境：EDCs暴露及其对人类和野生动物健康的影响是一个全球问题，需要全球解决方案。需要更多的项目来促进科学家、政府机构以及国家之间的合作和数据分享。为了保护人类健康免受EDCs暴露、营养缺乏以及生活条件恶劣的综合影响，需要在发达国家和发展中国家以及经济转型国家支架开展更多项目和合作。同样，需要激发更多新方法打破机构间和传统的科学壁垒，促进跨学科的和多学科的团队科研合作。

F. 评价各种依据的方法：目前，尚没有公认的、评估化学品（包括EDCs）暴露与不良健康后果之间关联依据可信度的体系。同样缺乏的还有透明的方法学。目前公认需要开发更好的证据力度的评估方法，以及改善风险评估方法。临床领域已经研发出将科学融入以证据-基础的决定的方法，并得以验证。然而，由于环境科学和临床健康科学之间的差异，这些方法的证据基础和决策背景并不适用于环境污染（包括EDCs）暴露领域。为面对这一挑战，有必要探索新的方法和措施。同样迫切的是，进一步研发目前并不明朗的EDCs暴露和健康后果之间的关系。

15. 参考文献

- Chen D, Hale RC (2010). A global review of polybrominated diphenyl ether flame retardant contamination in birds. *Environment International*, 36:800–811.
- Diamanti-Kandarakis E et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30(4):293–342.
- European Environment Agency (2012). *The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments—The Weybridge+15 (1996–2011) report*. Copenhagen, Denmark, European Environment Agency, 112 pp. (Technical Report No. 2/2012).
- Helm D (2007). Correlation between production amounts of DEHP and daily intake. *Science of the Total Environment*, 388:389–391.
- Henny CJ et al. (2010). North American osprey populations and contaminants: historic and contemporary perspectives. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 13(7–8):579–603.
- Houde M et al. (2011). Biological assessment and biomagnification of polyfluoroalkyl acids (PFAAs) in aquatic ecosystems: an updated review. *Environmental Science and Technology*, 45(19):7962–7973.
- IPCS (2002). *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.
- Kortenkamp A et al. (2011). *State of the art assessment of endocrine disruptors. Final report*. European Commission, Directorate-General for the Environment (Project Contract No. 070307/2009/550687/SER/D3).
- Krahn MM et al. (2007). Persistent organic pollutants and stable isotopes in biopsy samples (2004/2006) from Southern Resident killer whales. *Marine Pollution Bulletin*, 54(12):1903–1911.
- Prüss-Üstün A, Corvalán C (2006). Analysis of estimates of the environmentally attributable fraction, by disease. Chap. 5 in: *Preventing disease through healthy environments: towards an estimate of the environmental burden of disease*. Geneva, Switzerland, World Health Organization (http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease/en/, accessed 10 November 2011).
- Rayne S et al. (2004). PBDEs, PBBs, and PCNs in three communities of free-ranging killer whales (*Orcinus orca*) from the northeastern Pacific Ocean. *Environmental Science and Technology*, 38(16):4293–4299.
- Richiardi L et al. (2004). Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 13(12):2157–2166.
- Rolland et al. (2012). Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Journal of human reproduction*. Dec 4. [Epub ahead of print].
- Ross PS et al. (2000). High PCB concentrations in free-ranging Pacific killer whales, *Orcinus orca*: effects of age, sex and dietary preference. *Marine Pollution Bulletin*, 40(6):504–515.
- Ross PS et al. (2012). Declining concentrations of PCBs, PBDEs, PCDEs and PCNs in harbor seals from the Salish Sea. *Progress in Oceanography*, in press.
- Skakkebaek NE et al. (2011). The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10):3056–3058.
- UNEP/WHO (2012). *State of the science of endocrine disrupting chemicals—2012*. Geneva, Switzerland, United Nations Environment Programme/World Health Organization.
- Zhang P et al. (2010). Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(3):293–301.



内分泌干扰物
有许多来源

