孕期不良环境暴露祸及子孙

——基金课题揭示成人疾病或可追溯至胎儿期

■本报记者 张双虎

虽然多种代谢性疾病（如脂肪肝、冠心病、高血压等）在成年或中老年才呈现明确的疾病状态，但其发生的根源往往可追溯至儿童、婴幼儿甚至胎儿时期。

在国家自然科学基金重点、面上及青年项目的支持下，武汉大学基础医学院教授汪晖团队近期多篇论文发表在《毒理学与应用药理学》、《毒理学通讯》、《科学公共图书馆·综合》等国际期刊上。

该团队提出的“糖皮质激素通过阻碍母体和胎儿肾上腺功能抑制胎儿生长发育”机制，为母源性糖皮质激素影响胎儿发育及成年疾病的发生提供了有力证据。



发育毒理被忽视

20世纪60年代，西德一家药厂生产了一种治疗早期妊娠反应的新药，许多有呕吐反应的妊娠妇女服用此药后，即迅速停止妊娠反应性呕吐，因而该药取名“反应停”。

由于止吐效果显著，该药在很短时间里风靡全球，在十几个经济较发达国家成为畅销药。但不久，这些国家不断出生许多无胳膊无腿，像海豹样的新生婴儿。仅在西德，10个月中，就出生5500多例这样的怪胎。英国短时间内登记到的这种怪胎有8000多个。日本也发现300多例。

后来的研究发现，“反应停”是造成胎儿畸形的主因，其致畸作用竟达用药孕妇胎儿的50%~80%。

“‘反应停’事件后，孕早期外源物的致畸性危害已受到人们高度重视。然而，围产期外源物的发育毒性却往往为人们所忽视，对其危害性明显认识不足，相关研究报道甚少。”汪晖对《中国科学报》说，“事实上，研究围产期发育毒性意义更大，因为其危害的人群更多，它不仅影响了人口素质，而且可带来一系列家庭和社会问题。”

外源物发育毒性研究是毒理学研究的重要内容，从1985年开始获得国家自然科学基金支持至今，汪晖团队在外源物发育毒理领域已获得国家自然科学基金项目14项，包括重大国际合作1项、重点项目1项、面上项目8项、青年项目4项。

近5年来，该团队在国家自然科学基金支持下，结合国际上发育毒理领域起步晚、研究难度大、发生机制复杂、需要多学科合作等特点，与国内外相关专业的专家合作，积极组建国际化、多层次的科研团队，并利用团队的整体优势，以流行病学调查为导向，在孕期外源物暴露所致胎儿宫内发育迟缓及其成年疾病易感的发生机制上，开展全面、系统、深入的研究。目前，武汉大学基础医学院药理学系在药理学与毒理学领域已形成研究特色鲜明的创新团队。

据2012年更新的ESI数据库显示，武汉大学“药理学与毒理学”学科成功进入了世界排名前1%(432名)，跻身药理学与毒理学研究领域“世界500强”行列。

老年疾病胎儿起

“基于我们的研究，母体孕期暴露于不良环境可增加子代成年后慢性疾病(如代谢性疾病)的易感性。”汪晖说。

传统观念认为，成人疾病的发生主要由遗传和成人期生活环境所致。然而，近几年来国际学术界通过大量的流行病学调查提出“健康与疾病发育起源”的新概念，认为多种在成年或中老年才发生的疾病，往往可追溯至儿童、婴幼儿甚至胎儿时期。

宫内发育迟缓属于出生缺陷病，主要表现为低出生体重。宫内发育迟缓胎儿成年后代谢性疾病的易感性增加。其病因除了遗传因素外，孕妇的身体状态及所暴露的环境对胎儿的生长发育及成年后慢性疾病的易感性起着重要作用。然而，至今国际上有关胎儿发育迟缓及成年疾病易感性的发生机制尚无系统的理论体系和研究报道。

“已有文献报道，孕期不良环境暴露所致的子代成年疾病易感现象已证明可跨代遗传至第三代。”汪晖说，“当然，由于跨代遗传现象及发生机制还不甚清楚，目前所提到的‘健康与疾病发育起源’概念主要还是指对胎儿成年后疾病易感性的影响。”

危险因素须避开

汪晖介绍说，母体所暴露的不良环境包括环境毒物(如环境有机挥发物)、药物(如可卡因、咖啡因、地塞米松)、不良饮食(如饮酒、咖啡等)和不良情绪对胎儿发育的影响最大，远远高于婴幼儿。

“因此，孕妇应有意识避开这些不良环境因素。”汪晖说。

该团队在前期发现孕期尼古丁、咖啡因和乙醇暴露导致宫内发育迟缓及胎肾上腺功能发育异常的基础上，近期又揭示了这些外源物所致胎儿宫内发育迟缓及成年后代谢综合征易感的“宫内神经内分泌代谢编程机制”。证实孕期咖啡因、尼古丁和乙醇摄入可引起胎儿宫内发育迟缓及成年期代谢性疾病的易感性增加，其发生与胎儿宫内“母源性糖皮质激素过暴露”有关。

如果胎儿在宫内过暴露于母源性糖皮质激素，其下丘脑—垂体—肾上腺轴和外周组织糖、脂代谢功能会出现糖皮质激素依赖性改变。这种“程序化”的胎儿宫内变化可一直延续到出生后甚至成年，表现为高应激敏感性和随之出现的糖、脂代谢功能异常。这种“宫内神经内分泌代谢编程改变”可增加子代成年后在各种慢性刺激(如高营养状态和高社会压力)下的代谢综合征发病率。进一步的研究发现，这些外源物也可透过胎盘直接引起胎儿下丘脑—垂体—肾上腺轴功能发育过程中多个重要基因的表观遗传修饰改变。

国际糖尿病—内分泌领域专家Antony教授认为，该团队的研究挑战了传统观念“孕期糖皮质激素暴露和成年疾病发育起源的相关性主要反映在促胎组织成熟作用”，提出了“糖皮质激素通过阻碍母体和胎儿肾上腺功能抑制胎儿生长发育”的观点，为母源性糖皮质激素影响胎儿发育及成年疾病的发生提供了有力的依据。

“由于我们对出生后婴幼儿的研究较少，因此目前还很难给出明确的保护时间。但我们认为，处于发育时期的婴幼儿甚至儿童，均有必要避免不良环境的影响。”汪晖说。

提高管理质量 服务基础研究

■李岩

科学基金围绕科学前沿和国家战略需求，发挥专家群体的智囊作用，发布和组织实施优先领域和学科发展规划，对高校的基础研究方向发挥着高水平指导作用。因此，中国海洋大学始终把获得更多科学基金的资助作为保持学校科研水平和学术地位的重要支撑。

过程管理 优化绩效

基于科学基金卓越与精细化的管理理念，中国海洋大学科学基金管理工作从宣传工作开始做起，让广大科研人员深入了解、全面领会申报指南的要求和相关管理规定。在每年的科学基金动员工作中，针对国家杰出青年科学基金、重点项目等大项目，帮助教师分析当年形势，发挥自身优势写好申请书，并组织专家单独对每个项目进行多轮预评审，修改后再上报；针对面上项目和青年基金项目申请中，学校通过每年年初定期召开申请动员大会和院学术委员会的把关组织实施，学术委员会从申请题目到立项依据、研究内容、技术路线等各个环节认真把关。对于第一轮评审通过的重点项目、国家杰出青年科学基金等项目，在正式答辩前组织校内预答辩，通过前期周密细致的工作保证了项目的质量。“十一五”期间，面上项目的获资助率稳定在29%左右，进入二审答辩的重点项目获资助率接近90%。

科学基金的管理不仅仅局限在申请阶段，对获资助项目的过程管理也同样重要。对于获资助项目，中国海洋大学通过多种形式对项目负责人和学术骨干进行各类项目管理办法、国际合作管理办法、财务管理办法等的宣传和培训，使他们了解科学基金的有关管理办法和要求，在项目执行过程中能自觉遵守科学基金的有关管理规定，按时上报各类表格。

在项目执行过程中，中国海洋大学每年定期地组织专家检查全校在研项目的执行情况，了解研究中遇到的问题，帮助科研人员解决困难。在检查中发现问题后，以专家组的名义发通知给项目负责人要求整改。如有些科研项目在仪器、科研用房等方面出现问题，学校会积极协调相关部处，尽可能快地满足他们的要求。

创新管理 提升能力

中国海洋大学努力营造宽松的学术环境，项目管理上不以文章数量论英雄，而是重视研究的内在质量和学术价值，让科研人员能发挥自身优势，创造丰硕成果。在职称评定、科研任务考核及科研奖励等方面实施激励机制，形成了有利于科技创新、人才成长的政策环境。

中国海洋大学围绕重要研究领域和方向建立“方向—平台—项目—人才”一体化互动发展的首席科学家负责制，形成分层有序、统筹协同的创新平台管理体制。通过创新团队建设，带动了学科的交叉和优势资源的整合，增强了源头创新和承担国家重大项目的能力。

为提高科研竞争力，学校资助40岁以下的青年教师和具有科研潜质的在校生开展基础性、战略性和前瞻性的科学研究工作，旨在增强青年人才争取科学基金等各类基金的竞争力，这类项目以获得科学基金作为考核的主要指标，近3年来40岁以下的科学基金项目负责人已占一半以上。

20余年来，在科学基金的持续资助下，中国海洋大学立足基础研究，通过集成交叉，整合优势资源，打造基础研究基地，稳定人才队伍，巩固特色优势，使基础研究水平不断提升，原始创新与知识创新能力不断提高。

成果

太阳能电池研究获新进展

本报讯 近日，在国家自然科学基金委员会、科技部和中国科学院的支持下，中科院化学所新材料实验室研究人员在染料敏化太阳能电池相关研究方面取得了一系列进展，日前相关研究研究在德国《应用化学》发表。

染料敏化太阳电池因其材料来源广泛、成本低廉、光电转化效率高而受到广泛关注。染料是染料敏化太阳电池中的关键组成成分，中科院化学所新材料实验室研究人员通过材料结构设计和合成，在联吡啶钌染料、有机染料以及无机量子点等研究方面取得重要进展。为解决电解质的腐蚀性和液体泄漏对电池长期工作稳定性的影响，他们在基于空穴传输材料的固态染料敏化太阳电池研究方面开展了研究。

为了提高染料敏化太阳电池对太阳光谱的充分利用，有效捕获太阳光谱中不同波长的光子，他们提出构筑染料敏化光阳极和无机半导体硒光阴极构成的叠层电池概念，实现单个电池“内串联”，克服了通过电池简单串联叠加带来的复杂工艺和效率降低，所制备的单个电池的开路电压达到940mV。上述研究为进一步提高染料敏化太阳电池的光电转换效率提供了新的思路。 （柯旺）

浙大合成多种微孔沸石晶体材料

本报讯 近日，在国家自然科学基金委资助下，浙江大学教授肖丰收和孟祥举团队成功将介孔孔道引入到ZSM-5沸石晶体的基础上，开拓了在无溶剂的条件下通过固相反应合成微孔沸石晶体的全新路线，相关论文发表在《美国化学会志》(JACS)上。

作为重要的工业催化、离子交换及吸附材料，微孔沸石晶体都是在水或其他溶剂存在条件下合成的，例如水热合成、溶剂热合成以及离子热合成等路线。在这些合成路线中，溶剂的使用一方面产生了大量的废水和废液，另一方面由于形成较高自生压，也造成了安全生产隐患以及相应的高压设备，还导致了生产效率的低下。该研究首次在无溶剂的条件下合成出多种微孔沸石晶体材料，这不仅可以有效降低废物的排放，减少高压安全隐患，而且可以大幅度提高沸石的产率，提高合成效率和降低能源消耗。 （柯伟）

第四纪黄土揭示气候变化趋势

北半球将经历持续4万年的温暖期

■郑见

上周，英国《自然》杂志发表了中国科学院地质与地球物理研究所副研究员郝青振等人的研究成果。在国家自然科学基金的持续资助下，郝青振团队根据对我国第四纪黄土的研究揭示，北半球每40万年会经历超长的温暖气候期，这与地球运转轨道变化具有40万年周期，引起北半球太阳辐射变化幅度减少有关。由于当前地球正开始经历新一轮的太阳辐射变幅最小期，即使不考虑人为增加的大气二氧化碳影响，北半球温暖的间冰期气候可能还会持续约4万年。

寻找环境相似型

长期以来人们一直希望找到地质历史时期的“环境相似型”来推测未来气候的发展趋势。

科学家们对古气候的研究发现，第四纪时期地球气候是冰期(寒冷期)、间冰期(温暖期)交替出现，这源于北极冰盖的增长与消融。如何获得更老时期高纬气候和北极冰盖演化的信息，成为地球古气候变化研究的重大命题，这方面的研究对认识北极冰盖的未来发展趋势也具有重要的现实意义。

被冬季风带来的粉尘降到黄土高原时，如果处于温暖的间冰期，黄土就会受到较强的风化作用，逐渐演化为古土壤，否则仍是黄土层，古土壤和黄土层的化学成分和其中包含的古生物遗存信息也不同。

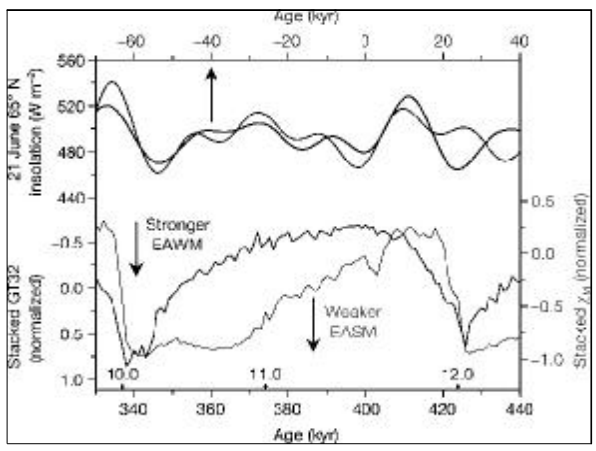
“刘东生院士对黄土的研究成果让我们有了一个认识黄土层的标尺，黄土层记录了不同时间尺度的古气候信息。”郝青振对《中国科学报》说，“我们的研究发现，如果从轨道尺度(万年、数万年)来看，北极冰盖大规模增厚，一定对应西伯利亚冬季风的增强，冬季风变强就会带来更大、更粗的黄土颗粒。”

地球绕太阳公转过程中，太阳辐射变化幅度有约40万年的周期，当前地球处在太阳辐射岁差周期性(约2万年)变化幅度最小的时期，这种状况每隔40万年出现一次，是地球轨道偏心率40万年长周期调控的结果。因此，本世纪初40万年前后的间冰期环境演化成为全球古气候研究的一个焦点。

“古气候研究领域最大的发现即太阳辐射周期性变化引起太阳能量在地球上不同区域和季节的分配变化，是气候变化的基本外部原因。根据这一原理，要推断未来的气候，可以研究太阳辐射相似的变化。”郝青振说。

气候冷暖 黄土知

全球古环境研究面临的重要任务之一是研究太阳辐射驱动与现今相似的地质历史时期北极冰盖的变化规律，来推测未来气候的变化趋势。但这些时期北极冰盖具有怎样的演化规律目前还不清楚，不同地区地质记录、模型模拟结果存在显著差异，至今没有对这个时期的温暖程度、间冰期长度等问题形成统一的认识。更为重要的是，这种太阳辐射变化的相似性是否在地球环境系统的演化过程中产生过重要的作用，并在地质记录中具有重现性和周期性，是运用相似型方法预测未来气候的关键。



40万年前后黄土粒度和磁化率显示北极冰盖滞后全球冰期发展至少2万年，指示北半球在这一时期至少持续了6万年。

郝青振及其合作者对黄土高原中部地区的西峰驿马关和洛川坡头黄土剖面开展研究，利用黄土粗颗粒含量和频率磁化率重建了高分辨率的冬、夏季风变化的历史。研究人员发挥我国黄土记录的优势，利用冬季风变化与北极冰盖的联系，详细研究了90万年以来不同冰期北极冰盖增长的规律，在距今约40万年附近，全球进入“冰期”后，黄土粒度指示北半球仍然处于间冰期的温暖状态，表明北极冰盖的增长滞后于全球冰期的发展，滞后时间长达2万年。这种现象不仅发生在40万前，也发生在80万前太阳辐射变幅最低的时期。

研究表明深海氧同位素显示的冰期实际上可能是南极冰盖率先发展的结果。这项工作对进一步深入理解第四纪时期全球气候变化过程和动力学机制等具有重要学术价值，对探讨未来海平面长期自然变化趋势也具有现实意义。

该研究进一步提出，太阳辐射变化幅度降低、驱动变弱是造成40万年前、80万年前北极冰盖滞后发展的根本原因。已有地质证据与气候模式研究发现，北极冰盖的演化受到地球轨道要素配置的综合影响，但是北纬夏季太阳辐射降低是冰盖增长的根本原因。在太阳辐射变幅减小的时期，其最低值高于冰期形成的阈值，这就使得在40万年前、80万年前北极冰盖难以和全球冰期同步发育。

上述结果为推断未来北半球冰期来临的时间提供了关键证据。与40万年前后相比，未来6万年太阳辐射的变率更低。根据北极冰盖响应太阳辐射变化的周期性规律，不考虑人为增加的大气二氧化碳浓度的影响，北半球目前温暖的间冰期气候可能至少还会持续约4万年的时间。

“我们研究40万年前和80万年前环境的相似型较高，北极冰盖对这种太阳辐射变化的响应是相同的。”郝青振说，“在120万年前至70万年前之间，地球气候主导周期逐渐向10万年左右变化，从70万年开始，地球正式稳定在10万年为周期的变化(冰期加间冰期)，因此40万年前的古气候信息，对今天更有指导意义。如果我们通过一些技术手段，把土层中40万年前的古气候环境信息解读出来，就可以推知未来的气候趋势。”

动态

联合基金关注区域经济社会发展需求

本报讯 近日，NSFC—广东联合基金、NSFC—云南联合基金和NSFC—新疆联合基金项目评审会暨管委会会议在昆明召开。国家自然科学基金委员会主任陈宜瑜、副主任孙家广和各联合基金管理委员会及管理委员会办公室成员、相关领域负责人出席了会议。

开幕式上，陈宜瑜发表讲话时指出，联合基金下一步工作要贯彻全国科技创新大会精神，关注区域经济社会发展需求，加强国家基础研究战略目标与地方经济社会发展需求有效衔接与良性互动，充分发挥联合基金的导向作用，为区域科技创新起到重要促进作用。

陈宜瑜强调，NSFC—广东联合基金、NSFC—云南联合基金及NSFC—新疆联合基金面向全国，是国家自然科学基金的组成部分，希望能吸引全国更多的科学家关注广东、云南和新疆等地区发展过程中遇到的科学难题，围绕共同感兴趣的问题开展合作研究，提高区域自主创新的能力，为区域经济社会发展提供有力的支持。

评审会上，来自全国各高等院校和科研院所的80余位专家，对3个联合基金的93个会议评审项目进行了认真评审。经过联合基金管委会审定，2012年度NSFC—广东联合基金资助项目32项，资助经费7725万元；NSFC—云南联合基金资助项目25项，资助经费5075万元；NSFC—新疆联合基金资助项目20项，资助经费2882万元。 （柯维）

脊髓损伤与修复关键科学问题论坛召开

本报讯 日前，由国家自然科学基金委员会医学科学部和政策局联合举办的第81期双清论坛“脊髓损伤与修复的关键科学问题”在上海召开，本次论坛由同济大学附属同济医院承办。同济大学教授孙毅、程黎明，中国科学院遗传与发育生物学研究所教授戴建武共同担任大会主席。来自第四军医大学、香港大学以及美国埃默里大学等国内外27个单位的40余名专家学者在论坛上各抒己见、畅所欲言。

论坛开幕式由基金委医学部副主任冯锋主持，同济大学附属同济医院院长王乐民，基金委医学部主任王红阳院士和同济大学副校长蒋昌俊分别在开幕式上致辞。

本次论坛围绕国内外脊髓损伤与修复领域的研究现状和发展趋势，重点就脊髓继发性损伤机制、脊髓损伤后神经环路可塑性变化、干细胞和组织工程技术与脊髓损伤后修复等科学问题进行了交流，对相关研究的前沿热点、发展趋势等多方面问题展开了广泛、深入的讨论，分析了我国的研究现状，凝炼并提出了该领域急需关注和解决的重要科学问题。 （柯旺）