

## Tox21计划的最新进展

《环境与健康展望》杂志 (*Environmental Health Perspectives, EHP*) 近日发表的一篇综述对联邦政府主导的21世纪毒理学计划 (*Toxicology in the 21st Century, Tox21*) 第一阶段的研究进行了描述, 这一阶段的研究旨在为极其耗时且昂贵的化学品毒性动物实验找到替代方法。该综述详述了研究者在解读和利用高通量毒理学数据的过程中所取得的重大进展, 他们正利用这些数据筛选潜在的有害物质, 并对其优先级进行排序, 以判定哪些化合物需要接受更大范围的试验检测。这篇综述的主要作者, 美国国立环境卫生研究院 (NIEHS) 的国家毒理学项目 (National Toxicology Program, NTP) 生物分子筛检部的负责人Raymond Tice表示, 从长远来看, Tox21计划“在预防有害化学品人群暴露危害方面, 比现行的检测体系更具保护效力”。

早在2005年, 美国联邦政府就曾发起过利用高通量筛选项目数据的跨部门协作计划, 而于5年前才正式启动的Tox21计划正是上述项目不断推进的结果。美国国家毒理学项目 (NTP)、美国国立卫生研究院 (NIH) 其他部门, 以及美国国家环保署 (EPA) 下属国家计算毒理学中心的科学家均参与了Tox21计划。在2010年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 也加入了Tox21计划, 但这一新报告目前还仅仅关注了Tox21计划几个初始合作机构的研究成果。

约翰霍·普金斯大学布隆博格公共卫生学院动物实验替代研究中心 (Center for Alternatives to Animal Testing, CAAT) 的负责人Thomas Hartung表示: “就当下而言, 我认为Tox21很显然是推动毒理学发展的最重要举措”。他认为, Tox21计划的受检测化合物数目之多, 质控措施之严格, 以及数据资料对大众的开放程度都是独一无二的。

尽管Tox21计划也会使用斑马鱼和秀丽隐杆线虫等低等动物作为受试对象, 但体外实验主要是用基于细胞和生物化学的方法。Tox21计划第一阶段的研究在国立卫生研究院化学基因组学研究中心展开, 科学家们通过70次高通量试验筛选出了2800种化合物。Tice指出, 相较于最初数以万计的待筛选化合物, 这一数字已经非常小了。但他同时表示, 这一数字同时也足以证明该筛选体系是卓有成效的, 并还有助于发现该试验体系的一些特定缺陷。

第一阶段试验的主要目的在于评估整个试验流程, 进而明确其是否存在进一步优化的空间。研究者依据多种不同实验结果对化合物的生物活性进行了划分, 结果表明, 化合物的活性百分比范围介于0.07% (某项表观遗传学细胞实验) 到41% (与专门代

谢外源性化合物的细胞色素P450酶CYP1A2之间存在交互作用) 之间。

戈瑞迪 (Gradient) 环境咨询公司的负责人Lorenz Rhomberg表示, 他相信该综述的最重要结论在于它系统描述了Tox21计划第一阶段研究所存在的不足之处, 尤其是, 尽管每一项实验均能筛选出数以千计的化合物, 但是研究者们在对结果进行解读时却难以确定这些化合物的毒性作用模式, 即化合物究竟是通过哪些特定的信号通路产生了毒性。此外, Rhomberg还表示, Tox21计划选择的实验可能无法涵盖目前动物体内实验业已关注和评估的全部毒理学终点。

研究者目前正全力以赴推动Tox21计划第二阶段的研究, 这一阶段的研究将会着力解决第一阶段研究所发现的问题。该综述的作者表示, Tox21计划第一阶段的高通量化实验的最大不足之处在于, 目前每一项实验所得出的生物学结论大体上都还局限于检测1~2个“信号” (可测量的生物学反应)。研究者已经开始着手研发基于细胞实验的高通量检测体系, 这一体系将可以同时检测数百到数千种信号。此外, Tice及其同事发现, 他们购买回来用于检测分析的化合物中有一部分存在化证书信息有误, 或储存使用过程中性状不稳定的问题, 所以Tox21计划的第二阶



Tox21计划第一阶段的研究为探索高通量筛检的可能路径提供了重要参考意见。

段研究还会对受检化合物的性状、纯度和稳定性进行分析确认。

研究中暴露的另一大类问题被Tice称为“化合物转移”，即高通量量化筛选系统中使用的加样针头有时候会将一些化合物误加到另外一套细胞检测板中。为了弥补这一缺陷，研究者在第二阶段研究中会对每种化合物进行至少三轮筛检，并在每一轮筛检中都改变化合物的原有加样顺序和位置。

Tice及其同事还尝试在Tox21计划的下一阶段试验中对另一项重大缺陷进行补救，即大部分体外培养的细胞株都无法模拟化合物的体内代谢过程，而这一过程可能产生比母体化合物更具生物活性的中间代谢产物。鉴于肝脏是这类活性中间产物产生和代谢的主要器官，Tox21计划的研究者们正在对一些具备肝细胞功能的细胞系进行测试，并确定其是否能被用于检测化合物与多个细胞信号通路的交互作用能力。

研究者们强调，Tox21计划最终将为整个毒理学领域带来革命性的改变，但目前仍然面临着许多障碍。尽管如此，他们相信已经获取的数据和信息“预示着毒理学领域的未来”。

Kellyn S. Betts, 10多年来一直为EHP和《环境科学与技术》(Environmental Science & Technology)等刊物撰写有关环境污染物、危害及解决环境问题的文章。

译自EHP 121(7):A228 (2013)

翻译: 吕子全; 何懿

\*本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.121-a228>

## 关于21世纪暴露科学的讨论 愿景与战略

Paul J. Lioy<sup>1</sup> and Kirk R. Smith<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Environmental and Occupational Health Sciences Institute, UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School and Rutgers University, Piscataway, New Jersey, USA; <sup>2</sup>School of Public Health, University of California, Berkeley, Berkeley, California, USA

**背景:** 美国国家科学院国家研究理事会 (NRC) 最近发布了名为《21世纪暴露科学: 愿景与战略》(Exposure Science in the 21st Century: A Vision and a Strategy) 的报告。撰写该报告的专家委员会有来自生态学、化学、暴露科学、毒理学、公共卫生、生物伦理、工程、医药及政策等各专业的专家。

**目的:** 我们的目标是环境和公共卫生相关领域科学界人士提供信息, 使他们能更全面地认识这一愿景, 对为实现该愿景所制定的框架有深入理解。

**讨论:** 尽管该NRC报告受美国环境保护署和美国国家环境卫生科学研究所之委托, 但它完全是独立的志愿者委员会共同商讨的产物, 其结果通过了NRC的严格同行评审程序。该报告在回顾暴露科学的历史和现状之外, 还勾画出了未来的愿景, 提出了既包括短期也包括长期时间表的各种建议。

**结论:** 为实现NRC报告提出的愿景, 需要利用各种资源完成研究, 开发应用暴露分析, 建立个人和群体暴露相关数据库, 以及培养新一代的暴露研究科学家。尽管本评论引用了该报告的一些重要摘录及释义; 但总的观点和意见都是我们自己提出的。

**关键词:** 生态暴露组, 暴露组, 暴露评估, 暴露科学, 国家研究理事会。《环境与健康展望》121:405-409 (2013)。 <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1206170> [2013年1月31日在线]

不包括电离辐射在内的非职业暴露的概念最早引入于20世纪80年代初, 《联邦政府风险评估: 管理过程》(Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process) [National Research Council (NRC) 1983], 也称之为“红皮书”的文章就提到了该概念。该文将暴露评估描述为一种限于评估单一介质问题的分析工具。随后, 在取得了揭示群体暴露特点的一系列成功之后, 诞生了一门应用于基础领域研究、实验室研究以及基本方程开发的科学领域—暴露科学[Liroy 1990; Ott 1995; Smith 1988a, 1988b; U.S. Environmental Protection Agency (EPA) 2009; Wallace 1987]。首个NRC暴露委员会发表了《空气污染物的人体暴露评估: 进展与机遇》(Human Exposure Assessment for Airborne Pollutants: Advances and

Opportunities), 也称之为“白皮书”的报告(NRC 1991)。该报告与一个新的科学学会以及各种项目联邦基金一起, 为该领域铺设了一条通向21世纪的前进道路。现称之为“暴露科学”的该领域不断发展, 于1989年成立了国际暴露评估学会以及相关《暴露评估与环境流行病学杂志》(Journal of Exposure Assessment and Environmental Epidemiology)。该学会与杂志后来分别改名为国际暴露科学学会与《暴露科学与环境流行病学杂志》(Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology); 一篇题为“改革当其时: 从暴露评估到暴露科学”(Time for a Change: From Exposure Assessment to Exposure Science)的社论讨论了以上变革(Liroy 2008)。