

有害结局路径的研究进展和现状

石磊磊^{1,2}, 张元元¹, 王菲菲¹, 郭少娟¹, 杨立新¹

1. 中国环境科学研究院环境基准与风险评估国家重点实验室, 北京 100012

2. 包头医学院公共卫生学院, 内蒙古 包头 014040

摘要:

为了满足日益增长的化学物质毒性风险评估及安全性管理的需求, 2012 年经济合作与发展组织 (OECD) 正式启动了有害结局路径 (AOP) 开发计划, 2014 年推出 AOP 数据库。AOP 是一种将分子起始事件 (MIE) 与有害结局联系起来形成的概念性框架, 核心内容在于将分子、细胞、组织、器官、个体及群体的一系列毒性事件模块化, 并在这些毒性特征与分子、细胞、组织、器官、个体及群体之间建立逻辑关系。AOP 作为毒性测试替代方法开发及未来环境健康风险评价的重要理论框架, 利用 MIE 与有害结局之间建立的定性/定量关系, 能够对一系列关键事件通过新型毒性测试策略和风险评估进行评价, 以促进管理决策及法律法规的发布实施。本文在分析总结 AOP 发展进程、基本概念、结构、AOP 知识库及其主要模块功能的基础上, 根据 MIE 对现有 AOP 进行梳理, 并分别选择以二噁英及类二噁英激活芳香烃受体 (AhR) 介导的定性 AOP 和溴酸钾 (KBrO₃) 诱导慢性肾脏疾病的定量 AOP 为例, 对 AOP 的应用情况进行分析并探讨 AOP 发展现状及应用前景。期望为我国新型化学品和复合污染物的毒性测试及风险评价提供新的思路 and 方案, 并促进化学品的安全性管理。

关键词: 有害结局路径; 分子起始事件; 替代毒理; 联合毒性; 风险评价

Research progress of adverse outcome pathways SHI Leilei^{1,2}, ZHANG Yuanyuan¹, WANG Feifei¹, GUO Shaojuan¹, YANG Lixin¹ (1.State Key Laboratory of Environmental Criteria and Risk Assessment, Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing 100012, China; 2.School of Public Health, Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014040, China)

Abstract:

The Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) officially launched a new project on the development of Adverse Outcome Pathway (AOP) in 2012 and released an AOP database in 2014 in order to meet the increasing demand of chemical toxicity risk assessment and safety management. AOP is a conceptual framework that connects molecular initiating events (MIE) with adverse outcomes. The core of AOP is to modularize a series of toxic events related to molecules, cells, tissues, organs, individuals, and groups, and to establish a logical chain through the above modularized process. As an important theoretical framework for the development of alternative toxicity testing methods and future environmental health risk assessment, AOP can be used to evaluate a series of key events by establishing qualitative/quantitative relationships between MIEs and adverse outcomes, and further to promote the release and implementation of relevant administrative decisions, regulations, and laws. The paper summarized the AOP developmental process, basic concepts, structure, knowledge base and its main module functions, and classified AOP by MIE. To describe the development status and evaluate the application prospect of AOP, the qualitative AOP mediated by dioxin/dioxin-like activated aromatic hydrocarbon receptor (AhR) and the quantitative AOP of chronic kidney disease induced by oxidative stress were described as examples. This review is expected to provide new ideas and strategies for toxicity testing and risk assessment of new chemicals and compound pollutants, and improve safety management of chemicals in China.

Keywords: adverse outcome pathway; molecular initiating event; alternative toxicology; combined toxicity; risk assessment

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20471

基金项目

国家重点研发计划课题 (2020YFC1909502)

作者简介

石磊磊 (1995—), 女, 硕士生;
E-mail: 692030420@qq.com

通信作者

王菲菲, E-mail: wangff@craes.org.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-10-10

录用日期 2021-02-04

文章编号 2095-9982(2021)06-0559-07

中图分类号 R99

文献标志码 A

引用

石磊磊, 张元元, 王菲菲, 等. 有害结局路径的研究进展和现状 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (6): 559-565.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20471

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WANG Feifei, E-mail: wangff@craes.org.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2020-10-10

Accepted 2021-02-04

► To cite

SHI Leilei, ZHANG Yuanyuan, WANG Feifei, et al. Research progress of adverse outcome pathways[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(6): 559-565.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20471

传统毒理学方法难以满足日益增长的化学物质毒性评估,现有的评估程序对于复合污染也可能不够完善,再加上动物实验“减少、优化、替代”的“3R”原则日渐深化,导致现阶段开发建立更为科学合理的模型或工具来预测现有研究资料较为匮乏的化合物或者复合污染物的毒性效应及风险变得尤为重要^[1]。近年来,将系统生物学和毒理机制研究相结合的研究思路增加了人们对环境污染物暴露和健康风险之间联系的理解^[2]。一百多年以来,毒理学家们一直很清楚将分子起始事件(molecular initiating event, MIE)(例如DNA损伤)与有害结局(例如癌症)联系起来的重要性。在2010年之前,这类机制通常被称为毒性机制、作用方式或毒性途径,但是如何在分子毒性机制与有害结局之间建立因果联系一直是难以解决的问题。有害结局路径(adverse outcome pathway, AOP)概念的出现正是在毒性机制的基础上,通过不断探究其作用方式及毒性途径,将MIE与有害结局联系起来形成概念性框架^[3]。在世界卫生组织/国际化学品安全规划署讨论作用模式的同时^[4],2010年美国环境保护署研究小组的Gerald T. Ankley首次提出了AOP的概念^[5]。之后,2012年经济合作与发展组织(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)正式启动并开始实施AOP开发计划,2013年OECD发布了AOP指南^[6]。2014年,OECD与欧洲委员会联合研究中心、美国环境保护署和美国陆军工程师研发中心共同推出AOP知识数据库(adverse outcome pathway-knowledge base, AOP-KB; <https://aopkb.oecd.org/>)^[7]。自2010年建立以来,AOP框架旨在提高化学品安全评估的效率和透明度^[8]。近年来,AOP的发展涵盖了一系列新的端点和化学品,包括纳米粒子和其他类型的压力源,如微塑料和辐射^[9-10]。

作为毒性测试替代方法开发及未来环境健康风险评估的重要理论框架,AOP是一个以毒性通路为基础,使用计算生物学新方法和基于人体生物学的体外测试组合为手段,围绕对具有法律法规及管理决策意义的毒性作用终点,开展对一系列关键事件(key events, KEs)进行评价的一种新型毒性测试策略和风险评估体系。AOP有定性和定量两种类型。尽管AOP通常是用定性语言描述的,但可以通过数学模型来量化,通常采用经验剂量-反应模型、系统生物学模型、贝叶斯网络来定量^[6]。本文将从AOP概

念、结构、应用及展望等方面进行综述,以期新型化学品和复合污染物的毒性测试及风险评价提供新的思路 and 方案。

1 AOP 基础概念

1.1 AOP 的定义及发展

AOP是将MIE与有害结局联系起来的机制,通常是通过KEs,以关键事件关系(key event relationships, KERs)将MIE与有害结局联系起来的一系列连续事件^[1](见图1)。AOP整合了各种KEs,将分子或细胞水平上的生物扰动与毒性事件联系起来,分析在生物和人群水平上的有害结局。AOP最核心的内容在于将分子、细胞、组织、器官、个体及群体水平的一系列毒性事件模块化,并在这些毒性事件之间建立逻辑推理链条。在AOP概念提出之前,毒理学研究的关注点是相对孤立的。OECD近几年先后发布了《AOP开发计划》《AOP研发和评估指导文件》《AOP用户手册》,以及《对AOP开发指导文件的增补》等一系列指导文件,并对国际统一的AOP知识库进行推广,推进了AOP的开发、评估和使用,促进了AOP概念的不断发展和成熟,促使了毒性试验管理和风险评估模式发生转变^[12]。

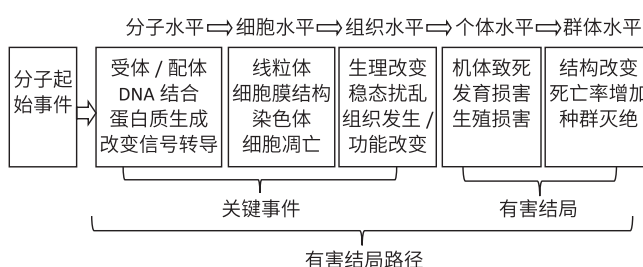


图1 有害结局路径示意图^[11]

Figure 1 Schematic representation of adverse outcome pathways^[11]

1.2 AOP 的结构

随着生态毒理学、计算机毒理学、生物信息学及系统生物学等学科的发展,AOP以毒性通路及作用模式为理论基础,逐渐发展成为一项独立的指导框架。一个完整的AOP是通过KEs将MIE与有害结局联系起来(见图2),一个AOP中只能包含唯一的MIE和有害结局,MIE是所有步骤的先决条件^[13]。有时一个MIE会造成多种不同的有害结局。还有可能多个MIE会最终导致同一个有害结局。因此,化学物质及复合污染物的毒性机制及健康风险评估可能会由多条AOP构成。

KEs是可测量的、可观察到的和可重复的生物或生化事件^[14]。因为KEs可以影响有害结局^[12]，故在AOP框架中是必要且至关重要的存在。KEs本质上是对生物变化的检测或观察。AOP则是从化学物质与生物系统的分子相互作用开始，最后再到影响种群生存能力的有机体反应，通过在不同生物水平上识别可测量的KEs来描述的，因此提高KEs的准确性和精确性十分重要^[15]。

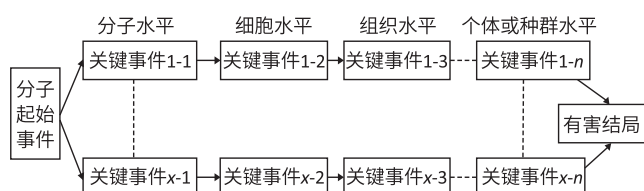


图2 有害结局路径结构

Figure 2 Structure of adverse outcome pathways

2 AOP-KB

AOP-KB (<https://aopkb.oecd.org/>) 是OECD用于AOP开发的一个工具，可通过识别共享AOP来自动生成AOP网络，因此越来越多的AOP被描述和储存于AOP-KB中。AOP-KB包含四个独立的模块，即AOP Xplorer、Effectopedia、中间作用数据库 (intermediate effects database, IEDB) 和AOP-Wiki^[16]，来连接基础数据中心的服务器，见图3。

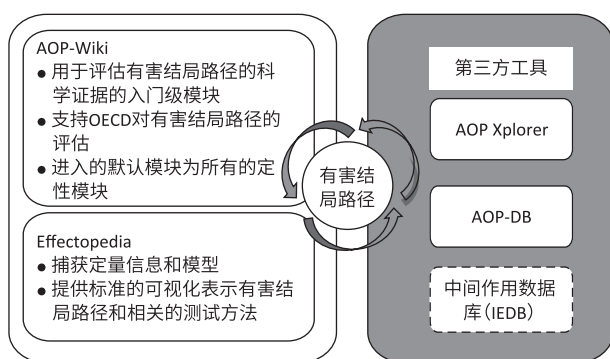


图3 有害结局路径知识库

Figure 3 Knowledge base of adverse outcome pathways

2.1 主要模块功能

AOP-KB用于支持和向科学界共享信息，并协调生成新AOP模式^[17]。其中，AOP-Wiki (<https://aopwiki.org/>) 于2014年9月发布，目前是维护最活跃、填充最密集的AOP-KB模块，它提供了一个开源接口，作为AOP的中央存储库，便于AOP知识的共享和协作性AOP开发。截至2020年7月，共有349个AOP，但其

中有一百多个仍然被OECD认为是处于“发展中”，在正式批准之前可能会发生变化。随着AOP-KB的成熟，AOP开发将越来越关注于填补AOP-Wiki中的数据和知识空白，已识别的AOP存储在AOP-Wiki在线数据库中，它可以根据KEs的证据来洞察机制信息^[18]。

另外，AOP-Wiki还可以与其他数据库资源关联。例如与AOP-DB (<https://aopdb.epa.gov/>) 的关联，它可以将存储在AOP-Wiki中的信息与疾病、化学基因关联，分类信息和其他生物实体相关联，这些关联与AOP-Wiki中的AOP信息集成在一起，从而可以在生物信息的多个区域下自动表征AOP，并为每个AOP提供更广泛的相关生物学背景，扩展研究人员对化学应激源和毒理学结果的预测^[19]。

Effectopedia (<https://effectopedia.org/>) 是2016年发布的侧重于分子结构关系的模型平台，应用于AOP的结构化和计算机化的详细开发^[20]。它提供了一种图形模式，可以直接整合AOP网络和架构用于研究和帮助形成法规决策，以及进行AOP信息的共享和评议。Effectopedia目前仅作为一个独立的应用程序使用，但预计未来将作为一个在线工具，收集所有支持KERs的定量数据^[14]。Effectopedia平台的目标之一是通过整合和比较各种建模方法的结果来促进定量AOP的建立。

AOP Xplorer是2016年发布的能够利用可视化网络生成AOP关联图形的软件工具，研究者可以根据已知KEs及其相互关系，整合AOP推论性信息，利用生物信息学工具进行AOP研究。当AOP-Wiki捕获通过专家审查后的AOP时，AOP Xplorer将自动收集AOP网络，并采用图形网络展示，方便专家后续探索研究^[21]。

IEDB是法规框架内与化学相关的AOP组分，该模块通过国际统一化学资讯数据库软件构建AOP-KB和OECD化学品筛选信息数据集的联系，并将AOP与特定的化学信息相连接，以促使AOP在法规中的应用。目前该模块仍在开发中，该软件的第6个发行版将提供此模块。

2.2 根据MIE对AOP进行分类

截至2020年7月在AOP-Wiki中，共有349个AOP被纳入AOP-KB中。根据MIE对AOP进行分类总结，其中完整AOP中有46种MIE，具有MIE的AOP有84个。按照AOP数量排序，排名前5的MIE分别为乙酰胆碱酯酶、芳烃受体、雌激素受体、环氧合酶以及钠通道 (见表1)。

表 1 根据分子起始事件对现有有害结局路径分类
Table 1 Classification of adverse outcome pathways based on molecular initiating events

分子起始事件	有害结局路径
乙酰胆碱酯酶	1) 烟碱型乙酰胆碱受体激活导致蜂巢温度调节受损和蜂群损失/衰败； 2) 烟碱型乙酰胆碱受体激活促进受损线粒体 DNA 堆积和蜂群损失/衰败； 3) 乙酰胆碱酯酶抑制导致急性死亡； 4) 烟碱型乙酰胆碱受体激活导致工蜂种系异常、角色转变和蜂群损失/衰败； 5) 烟碱型乙酰胆碱受体活化导致异常觅食和蜂群损失/衰败； 6) 烟碱型乙酰胆碱受体活化导致异常觅食和通过种系异常角色转变导致蜂群损失/衰败； 7) 脱敏导致烟碱型乙酰胆碱受体活化，引起异常觅食和蜂群损失/衰败； 8) 烟碱型乙酰胆碱受体激活导致工蜂种系异常、角色转变和蜂群损失/衰败； 9) 葡萄糖氧化酶活性降低导致食物中抗菌剂减少和蜂群损失/衰败。
芳烃受体	1) 芳烃受体活化通过增加氧化还原酶引起生命早期死亡； 2) 芳烃受体激活导致肝脂肪变性； 3) 持续芳烃受体活跃导致啮齿动物肝肿瘤； 4) 雄激素受体活化导致生殖功能障碍（重复产卵鱼类）； 5) 芳烃受体活化通过降低血管内皮生产因子导致生命早期死亡； 6) 芳烃受体活化导致尿卟淋症。
雌激素受体	1) 雌激素受体活跃导致生殖功能障碍； 2) 雌激素受体活跃引发男性性别差异改变，导致性别比例偏差； 3) 雌激素受体活跃引发肾衰竭，导致生存期缩短； 4) 雌激素受体激活与女性性早熟； 5) 雌激素受体激活与女性性早熟 2。
环氧合酶	1) 通过抑制雌性产卵行为抑制环氧合酶，引起生殖功能障碍； 2) 通过抑制信息素释放，抑制环氧合酶，导致生殖功能障碍； 3) 通过干扰减数分裂前期 I / 中期 I 转变过程，抑制环氧合酶，导致生殖功能障碍； 4) 通过干扰纺锤体装配检查点，抑制环氧合酶，引起生殖功能障碍； 5) 环氧合酶抑制导致生殖功能障碍。
钠通道	1) 钠通道抑制导致存活率降低； 2) 钠通道抑制导致捕食增加； 3) 钠通道抑制导致先天性畸形； 4) 轴突钠通道调节导致急性死亡。

3 AOP 应用及展望

目前，AOP 框架被广泛运用于不同领域化学物质风险评估，例如复合污染物毒性评估、食品安全及环境风险等^[22-23]。鉴于 AOP 的结构特性，化学物质及复合污染的毒性机制及环境风险评价可能会由多条 AOP 构成，需要使用结合单个 AOP 的 AOP 网络^[24]。虽然目前 AOP 仍然处于发展初级阶段，但 AOP 为解析多种化学物联合毒性效应机制及风险提供了逻辑框架和理论基础。AOP 可以作为整合测试与评估方法 (integrated approach to testing and assessment, IATA) 的基础来进行环境风险评估^[25]。IATA 是目前 OECD 正在开发的一种实用的、基于科学的化学品危险特征描述方法，它依赖于对现有信息的综合分析，并通过使用测试策略生成新信息。IATA 能够整合包括定量构效关系、化学、体内、体外、毒物基因组学及转录组学等方法的毒性研究结果，再结合包括暴露信息在内的其他类型信息，对化学品及化学品复合污染风险评价提供指导策略^[26-27]。

随着越来越多的 AOP 被开发和描述，共享一个

或多个 KEs 的互连 AOP 的系统或组合，使 AOP 网络逐渐形成^[28]。AOP 网络可以将许多不同的 MIE 连接到不同的有害结局，描述向有害结局进展所需的 KEs 的特定组合或途径，并可用于更现实地描述混合毒性反应和环境风险评价。AOP 对于化学物的风险评估主要包括定性分析和定量分析两种类型。目前在 AOP 数据库中大多数 AOP 通常是用定性分析，只有少量的 AOP 完成了定量分析。AOP 的定量分析通常通过数学模型来量化，还需要收集大量的毒性数据，因此开发适用于毒理学领域的创新计算方法对研究者具有重要意义^[29]。下文分别选择以二噁英及类二噁英激活芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 介导的定性 AOP 和溴酸钾 (KBrO₃) 诱导慢性肾脏疾病的定量 AOP，对 AOP 的应用情况进行分析。

3.1 AOP 的定性分析

大多数的 AOP 都是用定性语言描述的，在环境风险监测和管理、食品安全、水体复合污染物的毒性评估等许多方面已经开展了 AOP 定性分析研究。例如，二噁英及类二噁英首先激活 AhR，导致 AhR/芳烃受体核转位因子的二聚及 I 相和 II 相代谢酶的诱导，然后引起细胞、器官、个体水平上的一系列效应，最终对整个种群产生影响。AhR-AOP 框架可把二噁英及类二噁英通过 AhR 介导的分子效应和在细胞、器官、个体或者群体水平上观察到的有害结局联系起来，进行一系列生物毒性的研究及风险评估，可以指导探索新型物质及物种敏感性方面的新观点和发现，同时也可展望二噁英及类二噁英在生态毒理学及风险评估领域的未来研究方向，如图 4。目前该 AOP 正在录入到 AOP-Wiki 网络中。

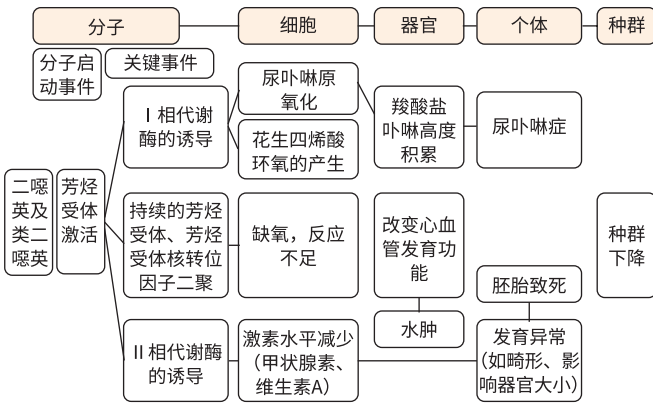
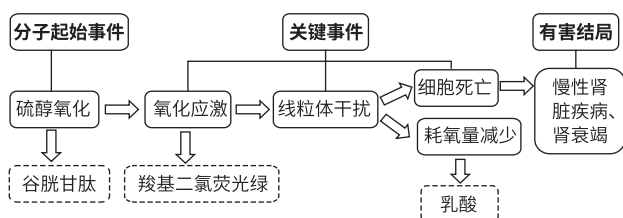


图 4 芳烃受体介导的有害结局路径示意图^[30]
Figure 4 Adverse outcome pathways mediated by activated aryl hydrocarbon receptor^[30]

3.2 AOP 的定量分析

定量风险评价是化学品和环境风险评估的核心需求,因此需要明确KEs之间的定量关系。量化KERS是一项复杂的任务,特别是所讨论的KEs在不同的生物水平,例如一个在转录水平而另一个在酶活性或细胞器功能水平^[31]。为了更好地定义两个KEs的定量关系,可能需要更详细的实验证据。为了充分阐明分子间的相互作用,需要利用简单的方程式或者更复杂的数学模型来建立AOP。2019年一项基于KBrO₃人肾近端小管上皮细胞体外毒性数据的氧化应激诱导慢性肾脏疾病的AOP(见图5)研究比较了经验剂量-反应模型、贝叶斯网络校准和系统生物学模型(三种建立定量AOP的方法)^[6]。该研究使用Effectopedia将实验数据和开发的模型统一存储,以便比较和进一步分析。该研究对以上三种AOP量化方法进行分析并比较了这三种方法的优缺点,研究认为基于剂量-反应关系的定量AOP最容易开发,但是其推论和解释能力有限;贝叶斯网络比剂量-反应模型更精确,比系统生物学模型更简单,但是需要更多的使用经验,实验设计要有一定限制,并且统计处理较为复杂;系统生物学模型的开发较为复杂,但是分析出的信息更详细^[6](见图6)。



[注] 虚线框内是测试指标。

图5 慢性肾脏疾病的有害结局路径^[6]

Figure 5 Adverse outcome pathways of chronic kidney disease^[6]

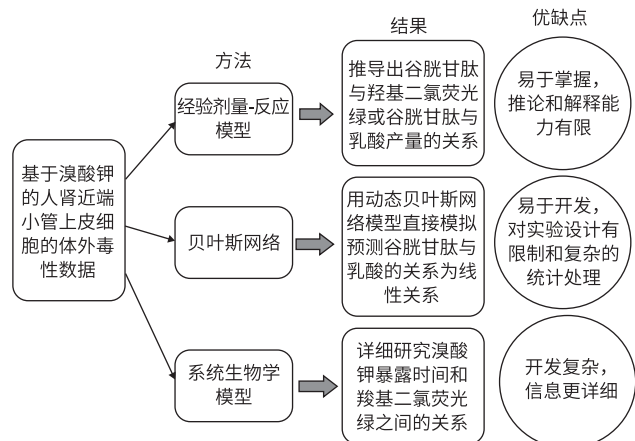


图6 氧化应激诱导慢性肾脏疾病的有害结局路径量化方法比较

Figure 6 Comparative analysis of quantitative adverse outcome pathways induced by oxidative stress in chronic kidney disease

3.3 AOP 应用前景

对研究人员和监管机构来说,AOP是一种从数据中生成知识和降低化学和生物学复杂性的新方法。随着AOP及其计算工具的进一步发展和利用,它可能已成为监管机构用于建立监督定义及新方法学的最简单的一种方法^[32]。例如,研究者开发了一种人工智能文本挖掘和发表摘要的评分方法来识别物质与AOP事件的联系,称之为AOP-helperfinder,利用这种方法不仅能够将双酚F链接到一个单独的AOP,而且还能够将这些异构体关联到一个复杂的AOP网络,来加速物质与有害结局的连接,并识别潜在关键步骤,这对于表示一种混合物的有害结果以及一种物质的多种结果是特别关键的^[33]。

在风险评估和法律法规决策制定中,AOP的实际应用是至关重要的。AOP作为一种毒性测试替代方法,用于构建环境健康风险评价的重要理论框架,它以毒性通路为基础,使用计算生物学新方法和基于人体生物学的体外测试组合为手段,围绕对具有法律法规及管理决策意义的毒性作用终点,对一系列KEs开展毒性测试和风险评估。例如,为配合《化妆品监督管理条例》的发布实施,王雪梅等^[34]研究了应用基于AOP原理研发的IATA来评价皮肤的致敏性及致敏效力,对比研究了OECD在IATA指导文件中列举的12种致敏整合测试与评估策略的方案,与小鼠局部淋巴结试验或人类数据的准确率及优缺点。AOP中KEs越多,数据信息越全面,其预测准确率越高,但同时成本也越高。整合策略的局限性仍受各单个方法检验能力及局限性的影响。

尽管在利用AOP进行化学物质风险评估的过程中,将MIE与有害结局联系起来进行全面深入的分析,能够为化学物的毒性危害鉴定及生态环境风险评价提供新思路。但因AOP仍然处于发展的初级阶段,研究者对于一些基础概念的理解可能还会存在不确切的地方,AOP方法学本身也还存在一些尚待解决的问题。此外,AOP在很多方面也面临着巨大的挑战,比如如何节约评估成本,降低评估的复杂度,如何对混合化学物进行联合风险评估,与传统毒性评价比较的优势以及如何实现兼容,大量数据需要模拟预测和实验佐证不确定性如何定量等问题。考虑到全世界对AOP的需求和兴趣^[35-36],未来AOP领域将会有长足的进步和发展。技术管理指南方法是否需要引入关于AOP开发和评估的指导文件、AOP框架及AOP知识库

等, 都是我国毒理学及环境科学领域研究人员需要关注和思考的问题。

参考文献

- [1] BRADBURY SP, FEIJTEL TC, VAN LEEUWEN CJ. Meeting the scientific needs of ecological risk assessment in a regulatory context [J]. *Environ Sci Technol*, 2004, 38 (23) : 463A-470A.
- [2] ANKLEY GT, BENNETT RS, ERICKSON RJ, et al. Adverse outcome pathways : a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment [J]. *Environ Toxicol Chem*, 2010, 29 (3) : 730-741.
- [3] LEIST M, GHALLAB A, GRAEPEL R, et al. Adverse outcome pathways : opportunities, limitations and open questions [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91 (11) : 3477-3505.
- [4] HAINES JA. World Health Organization/International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) [M] //WEXLER P. *Encyclopedia of Toxicology*. 3rd ed. Amsterdam : Elsevier, 2014.
- [5] OECD. Users' Handbook supplement to the Guidance Document for developing and assessing Adverse Outcome Pathways [R]. Paris : OECD, 2016.
- [6] ZGHEIB E, GAO W, LIMONCIEL A, et al. Application of three approaches for quantitative AOP development to renal toxicity [J]. *Comput Toxicol*, 2019, 11 : 1-13.
- [7] SPINU N, CRONIN MT, ENOCH SJ, et al. Quantitative adverse outcome pathway (qAOP) models for toxicity prediction [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94 (5) : 1497-1510.
- [8] CHAUHAN V, SAID Z, DAKA J, et al. Is there a role for the adverse outcome pathway framework to support radiation protection? [J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95 (2) : 225-232.
- [9] JEONG J, CHOI J. Adverse outcome pathways potentially related to hazard identification of microplastics based on toxicity mechanisms [J]. *Chemosphere*, 2019, 231 : 249-255.
- [10] JEONG J, SONG T, CHATTERJEE N, et al. Developing adverse outcome pathways on silver nanoparticle-induced reproductive toxicity via oxidative stress in the nematode *Caenorhabditis elegans* using a Bayesian network model [J]. *Nanotoxicology*, 2018, 12 (10) : 1182-1197.
- [11] EDWARDS SW, TAN YM, VILLENEUVE DL, et al. Adverse outcome pathways-organizing toxicological information to improve decision making [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356 (1) : 170-181.
- [12] 周宗灿. 毒作用模式和有害结局通路 [J]. *毒理学杂志*, 2014, 28 (1) : 1-2.
- ZHOU ZC. Mode of action and adverse outcome pathway [J]. *J Toxicol*, 2014, 28 (1) : 1-2.
- [13] VILLENEUVE DL, CRUMP D, GARCIA-REYERO N, et al. Adverse outcome pathway (AOP) development I : strategies and principles [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 142 (2) : 312-320.
- [14] MEEK ME, BOOBIS A, COTE I, et al. New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis [J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34 (1) : 1-18.
- [15] ROVIDA C, ALÉPÉE N, API AM, et al. Integrated Testing Strategies (ITS) for safety assessment [J]. *ALTEX*, 2015, 32 (1) : 25-40.
- [16] VINKEN M, KNAPEN D, VERGAUWEN L, et al. Adverse outcome pathways : a concise introduction for toxicologists [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91 (11) : 3697-3707.
- [17] CARVAILLO JC, BAROUKI R, COUMOUL X, et al. Linking bisphenol s to adverse outcome pathways using a combined text mining and systems biology approach [J]. *Environ Health Perspect*, 2019, 127 (4) : 047005.
- [18] BOPP SK, BAROUKI R, BRACK W, et al. Current EU research activities on combined exposure to multiple chemicals [J]. *Environ Int*, 2018, 120 : 544-562.
- [19] PITTMAN ME, EDWARDS SW, IVES C, et al. AOP-DB : a database resource for the exploration of Adverse Outcome Pathways through integrated association networks [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 343 (1) : 71-83.
- [20] THOMAS RS, PHILBERT MA, AUERBACH SS, et al. Incorporating new technologies into toxicity testing and risk assessment : moving from 21st century vision to a data-driven framework [J]. *Toxicol Sci*, 2013, 136 (1) : 4-18.
- [21] MITCHELL R. OECD chemical assessments could focus on fracking substances, nanomaterials [J]. *Int Environ Rep*, 2013, 36 (15) : 994-995.
- [22] 张家敏, 彭颖, 方文迪, 等. 有害结局路径 (AOP) 框架在水体复合污染监测研究中的应用 [J]. *生态毒理学报*, 2017, 12 (1) : 1-14.
- ZHANG JM, PENG Y, FANG WD, et al. Application of adverse outcome pathways framework in monitoring of toxic chemicals from aquatic environments [J]. *Asian J*

- Ecotoxicol, 2017, 12 (1) : 1-14.
- [23] 李子琪, 郑唯韩, 刘颖, 等. 食品用纳米材料的管理、安全性评价现状与展望 [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52 (10) : 1082-1088.
- LI ZQ, ZHENG WW, LIU Y, et al. Management and safety assessment of nanomaterials in food : status and prospects [J]. Chin J Prev Med, 2018, 52 (10) : 1082-1088.
- [24] BURDEN N, SEWELL F, ANDERSEN ME, et al. Adverse outcome pathways can drive non-animal approaches for safety assessment [J]. J Appl Toxicol, 2015, 35 (9) : 971-975.
- [25] DELRUE N, SACHANA M, SAKURATANI Y, et al. The adverse outcome pathway concept : a basis for developing regulatory decision-making tools [J]. Altern Lab Anim, 2016, 44 (5) : 417-429.
- [26] PATLEWICZ G, KUSEVA C, KESOVA A, et al. Towards AOP application-implementation of an integrated approach to testing and assessment (IATA) into a pipeline tool for skin sensitization [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2014, 69 (3) : 529-545.
- [27] TOLLEFSEN KE, SCHOLZ S, CRONIN MT, et al. Applying adverse outcome pathways (AOPs) to support integrated approaches to testing and assessment (IATA) [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2014, 70 (3) : 629-640.
- [28] KNAPEN D, ANGRISH MM, FORTIN MC, et al. Adverse outcome pathway networks I : development and applications [J]. Environ Toxicol Chem, 2018, 37 (6) : 1723-1733.
- [29] RICHARD AM, JUDSON RS, HOUCK KA, et al. ToxCast chemical landscape : paving the road to 21st century toxicology [J]. Chem Res Toxicol, 2016, 29 (8) : 1225-1251.
- [30] 魏凤华, 张俊江, 夏普, 等. 类二噁英物质及芳香烃受体 (AhR) 介导的有害结局路径 (AOP) 研究进展 [J]. 生态毒理学报, 2016, 11 (1) : 37-51.
- WEI FH, ZHANG JJ, XIA P, et al. Research progress on dioxin-like compounds and AhR-mediated Adverse Outcome Pathway (AOP) [J]. Asian J Ecotoxicol, 2016, 11 (1) : 37-51.
- [31] Chauhan V, Stricklin D, Cool D. The integration of the adverse outcome pathway framework to radiation risk assessment [J]. Int J Radiat Biol. 2021 ; 97 (1) : 60-67.
- [32] FITZGERALD RE. Adverse outcome pathway bridge building from research to regulation [J]. Chem Res Toxicol, 2020, 33 (4) : 849-851.
- [33] RUGARD M, COUMOUL X, CARVAILLO JC, et al. Deciphering adverse outcome pathway network linked to bisphenol f using text mining and systems toxicology approaches [J]. Toxicol Sci, 2020, 173 (1) : 32-40.
- [34] 王雪梅, 罗飞亚, 邢书霞, 等. 皮肤致敏整合测试与评估策略研究进展及思考 [J]. 香料香精化妆品, 2020 (5) : 79-85.
- WANG XM, LUO FY, XING SX, et al. Research progress and analysis on integrated strategies for alternative tests of skin sensitization [J]. Flavour Fragr Cosmet, 2020 (5) : 79-85.
- [35] BECKER RA, ANKLEY GT, EDWARDS SW, et al. Increasing scientific confidence in adverse outcome pathways : application of tailored Bradford-Hill considerations for evaluating weight of evidence [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2015, 72 (3) : 514-537.
- [36] OECD. Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways : series on testing and assessment No. 184, ENV/JM/MONO (2013) 6 [R]. Paris : OECD, 2013.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 丁瑾瑜)