

新一代风险科学的框架(续完)

Daniel Krewski^{1,2}, Margit Westphal¹, Melvin E. Andersen³, Gregory M. Paoli²,
Weihsueh A. Chiu⁴, Mustafa Al-Zoughool¹, Maxine C. Croteau¹, Lyle D. Burgoon⁴, Ila Cote⁴

5.2.5 暴露评估 目前,人类暴露评估主要基于人类环境中环境因素的测量水平(美国EPA, 2010);某些情况下,内部剂量测量值也可能通过生物监测(Hays和Aylward, 2008)或药代动力学模型(Barton等, 2007)获取。在NexGen方法中,暴露评估将更侧重通过先进的生物监测技术(NRC, 2012)结合新高通量方法,获得大量环境因素暴露指标(Jones等, 2012),从而直接测量人类关键的毒性通路扰动。

有关危害确认和剂量反应评估法、剂量测定和暴露评估法以及交叉评估法的更多信息参见补充材料表S1和阶段二:风险评估, pp.3-6, 这些方法是构成新一代框架的基本组成部分。

风险和不确定性的特征描述包括在危害确认、剂量反应评估以及暴露评估后估计与化学物质暴露有关的健康效应的发生率(NRC, 1983)。全面了解疾病机制和毒性通路如何交织和运行,将最终有助于体外实验单独描述毒性特征,与此同时体内试验的必要性将大大减少(Rhomberg, 2010)。应当重新定义化合物毒性,包括生物系统中分子水平基本的化学和(或)生物交互作用。风险评估方法论也将随着新方法的出现和验证而不断改进。表1(见本刊15年3期p.286)就这些方法论举了5个典型例子,下文详述。

5.2.6 负面效应 美国EPA将负面效应定义为“会影响整个机体表现或降低机体应对其他环境挑战的能

力的生物化学改变、功能障碍或病理性损伤”(美国EPA, 2013)。随着新一代框架将生物通路扰动作为风险评估的基础,我们可以在缺乏动物实验的末端反应信息的情况下,确定细胞反应网络的哪条通路可能具有负面效应(Boekelheide和Andersen, 2010)。在决定时要考虑可能的生物改变(可见通路扰动),下文讨论。

5.2.7 差异性 人类应对环境因素暴露的差异取决于传送环境因素到目标位置过程中的个体间差异(药代动力学差异)以及对母体化合物或到达靶组织的代谢物的反应强度(药效差异)(Zeise等, 2013)。个体在吸收、分布、代谢和排泄方面(ADME)间的差异,决定了与环境因素暴露有关的组织剂量范围。类似地、分子性质的差异——亲和力、保护分子浓度、受体浓度、传感器、特定通路的传感分子——会影响研究人群中的个体相对灵敏度(Simmons等, 2009)。尽管药代动力学参数的差异已受到相当多的关注,但是影响组织反应的因素还未得到重视。一旦研究人员了解影响因素如何控制毒性通路的反应模式后,这种差异将不复存在,取而代之的是更全面的药代动力学和药效方面差异的描述。

5.2.8 生命阶段和易感人群 易感人群是个体间差异的有力证明,已经并且还将继续在风险评估中受到关注。界定易感人群需要明确会使易感性增加的影响因素。生命阶段早期代谢酶浓度较低可能导致婴儿和儿童对于某些暴露的易感性增加。患有先天性疾病的人群对于那些影响已受损机能的暴露更敏感。例如,哮喘患者或患有心脏疾病、肺病的病人,暴露于刺激性气体或蒸气,比其他健康个体更令人担忧(NRC, 2001)。

5.2.9 混合物和多个应激源 常见混合物成分千变万化(如柴油机废气),检测这些多样的混合物花费高昂(美国EPA, 2001),这为复杂混合物的风险评估增加了难度。评估多种混合物的体外分析速度提高、成

[作者单位] 1. McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; 2. Risk Sciences International, Ottawa, Ontario, Canada; 3. Institute for Chemical Safety Sciences, The Hamner Institutes for Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA; 4. National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

[通信作者] Address correspondence to M. Westphal, McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, 1 Stewart St., Suite 318, Ottawa, ON, K1N6N5, Canada. Telephone: (613) 562-5381. E-mail: mgeister@uottawa.ca

本降低, 这为全面测试提供了可能。目前的q-HTS平台大大有助于更针对性地检测具有相似和不同标靶的化学混合物。尽管不是高通量, 但PBPK模型的发展为评价化学混合物之间的作用提供了另一种方法(Haddad等, 2010; Yang和Andersen, 2005)。

5.2.10 不确定性分析 NRC(2009)讨论的风险评估关键方法论之一是不确定性分析。对真正的不确定性和差异加以区别是很重要的, 真正的不确定性缺乏一个或多个危险因素的信息, 而差异反映了个体之间在影响风险的已知和易测因素方面的差异, 例如体重。复杂的定量方法有助于解决目前使用的风险模型中的参数, 也有助于解决模型自身构建中的不确定性; 行之有效的概率法也可能为合理风险的总体不确定性分布传播不确定性分量(见表1的不确定性分布, 本刊15年3期p.286), 并确认不确定性的主要和次要来源(NRC, 2009)。

5.3 阶段三

5.3.1 风险管理 风险管理是“一个为了降低人类健康风险和生态系统风险而进行的确认、评估、选择和实施行为的过程。风险管理的目标是科学地、具有成本效益地、集约化地降低或避免风险, 同时考虑社会、文化、民族、政治和法律因素”(总统/议会风险评估和管理委员会, 1997)。风险管理者可组合应用合适的策略, 力求达到风险、成本和收益的平衡, 并兼顾社会价值和政治因素。

基于风险的决策制定要考虑现行风险管理原则、经济性分析以及社会政治因素。公众对危险的认知也是在风险管理阶段要考虑的。

5.3.2 风险管理原则 可以从风险管理决策制定基本原则中找到风险管理决策制定的指导。Jardine等人(2003)曾描述了10条首要原则, 这些原则在过去的30年里不断发展: *a*)有益且无害(利大于弊), *b*)公平(决策制定过程的公平性), *c*)公正(确保风险共担), *d*)实用(寻求有限风险管理资源的最佳利用), *e*)诚信(明确降低风险过程中什么能做, 什么不能做), *f*)风险的可接受性(切勿施加社会不可承受的风险), *g*)预防措施(面对不确定性保持谨慎), *h*)自主性(告知所有利益相关者风险决策制定情况), *i*)灵活性(不断适应新的知识和见解), *j*)实际性(彻底消除风险是不可能的)。

尽管每条原则都有其优点, 但是参考某些原则可以使决策制定者做出完全不同的决策。例如, 原则*g*

是著名的预防原则, 单独看, 这条原则突出的是: 面对科学不确定性, 先发制人的风险管理措施也许可以避免重大的风险。而与此同时, 原则*d*——基于风险的决策制定原则——表明有限的风险管理资源应该按照最优原则分配, 即将现有的风险管理资源根据可干预风险的水平用于已知风险上。

平衡合理的决策制定原则所提供的指导, 取决于风险背景, 它始于新一代框架的阶段一。在某些风险背景下, 这些原则中的一些可能并不合适。比如原则*a*含蓄地建议风险和收益的平衡: 风险收益的权衡也被某些风险决策所采纳(比如, 在医患决策中, 关于同一种药, 要权衡严重药物副作用的风险和可能挽救生命的收益), 但是其他一些决策没有采纳[如在1958年《食品添加剂修正案》德莱尼条款下, 禁用已知或可能增加人类或动物癌症风险的食品添加剂, 而不考虑食物的感官和食品加工的收益(美国食品药品监督管理局, 1958)]。最终, 风险决策者不得不考虑所有科学和科学以外与风险决策有关的因素, 判断并做出合适的风险管理决策。

5.3.3 经济性分析 在制定风险管理决策时也应可对使用的风险管理方案进行经济型分析。经济性评估通常采用的是最一般的形式, 它是对行为过程进行比较分析, 要同时考虑成本和结果(Hoch和Dewa, 2005)。在最简单的情况下, 现状就可以表示一种方案, 不必多加考虑。Torrance和Krewski(1987年)建立了一种综合性的框架用来评估有毒物质控制项目的经济性, 这个框架包括一些常见的经济评估方法, 如成本效果、成本效益和成本效用。将经济分析纳入风险决策制定过程也依赖于风险背景。如果收益不受认可, 成本效益分析也就没用; 对于那些将货币收益作为决策制定过程一部分的风险背景而言, 卫生经济学家面对的主要挑战是评估所避免的健康危害的价值——如果未来的风险评估基于生物扰动而不是末端反应, 这个挑战更加困难。诸如成本效果分析这样的技术可避免健康收益货币化的问题, 但是仅提供了降低暴露成本最低的策略作参考, 没有衡量成本对应的收益。

5.3.4 社会政治因素考量 风险管理决策需要考虑社会、文化价值以及政治因素, 这些因素可能会影响决策制定过程。风险管理措施必须能为社会大众所接受, 且尊重社会群体之间的文化差异。社会心理后果在某些风险决策背景中(诸如朊病毒风险)的重要性越来越受重视(Lemyre等, 2009)。政治制约也会影响

风险决策。比如,从国家层面来说,政府的预算分配决策会支配法规制定和随后的监管和执行力度。从国际层面来说,多方达成的共识和协议可能会影响风险管理措施的选择。

5.3.5 风险认知 尽管风险的公众认知经常与专家对风险的评估不一致(Krewski等,2012),但它是风险管理的重要考量。不同性别、年龄、受教育程度的人对风险的认知各不相同,女性、老年受访者和学历较低的受访者具有较高的风险认知(Krewski等,2006,2009)。

专家和普通公众的风险认知差异,对于风险管理和为促进人群健康而制定的风险沟通策略有重大影响。了解公众是如何形成和改变对风险的态度和观点,对于拟定成功的风险沟通信息和公众对风险管理措施的接受性和依从性都至关重要。

5.3.6 风险管理措施 这个风险管理和人群健康框架由Krewski等人(2007年)建立,它侧重使用多种措施,而不是依赖于单一的风险管理策略。5种措施(涉及调控、经济、咨询、社区以及技术)构成了REACT风险管理方法。调控和非调控手段的使用大大提升了管理风险的应对策略。(提供给政府机构的决策组合受限于政府实施的调控行为的优点;这种决策组合可以扩展到机构内部,其他机构可以处理那些会影响或改变所研究的首要风险因素的因素。)REACT方法的应用表明这5种措施涵盖了大多数经过深入考量的风险管理措施,同时这5种措施也提供了一套降低风险的综合性策略。经过选择和应用多种措施后,接下来要做的是更好地通过人群健康促进的可测量指标,评估这些措施对人群健康风险的影响。有关REACT方法的更多信息参见补充材料,阶段三:风险管理,pp.9-11。

如图1(见本刊15年3期p.287)所示,新一代风险评估框架的3个阶段都需要具备开放性、透明度、利益相关者以及有效的沟通。

6 案例研究原型

NexGen项目包括一系列案例研究原型,可以评估风险科学中新技术(见补充材料表S1)的应用范围(表2)。层1中的原型包括上千种化学物质的筛选和优先级确立(Cote等,2012),通过确定生物途径改变剂量对数据质量差的化学物进行标记(Judson等,2011;Wetmore等,2012,2013),以及能够在灾情发

生时快速决策,如深水地平线石油泄漏事故(Anastas,2010)。结合编目数据与HTS,可以分析短期效应和解决哪种油污分散剂最环保的问题(Judson等,2010)。层1中其他例子包括使用HTS分析筛选内分泌干扰物(Reif等,2010)和使用计算机方法对大量的化学物进行筛选和排序(Rusyn等,2012;Wang NC等,2011,2012)。

层2包括啮齿类或非哺乳类动物的短期研究,以及人类疾病数据库中的数据挖掘。许多重要的通路在不同物种间共存,可以使用基于通路的方法进行风险评估,简单的黑头鲈鱼、斑马鱼或秀丽线虫体内研究可以作为毒性检测的模型。Perkins等(2013)描述了如何将不同的无脊椎动物用作层2风险评估的候选物种,作为啮齿类动物体内毒性检测的廉价替代物。发育阶段的斑马鱼暴露于ToxCast阶段I化学物库中的化学物,与毒性相关的终点具有良好的相关性,且具有跨物种的可比性(Padilla等,2012;Sipes等,2011)。然而,Warner等(2012)的研究表明斑马鱼和平头鲈鱼对化学物暴露的反应差异明显不同,这说明物种间存在敏感性差异。

使用啮齿类动物进行的短期体内研究也可以用于层2的风险评估(表2)。Thomas等(2012a)指出污染点中的许多化学物都缺乏数据,而较短期的研究和有害结局通路(AOP)方法可以解决这一问题。AOP的概念框架将具体的毒性通路扰动与不良效应联系起来,以毒性通路扰动的体外实验作为风险评估的基础。Thomas等(2011,2012a)把小鼠暴露于5种不同的化学物13周,通过比较传统的功能终点和功能基因微阵列确定AOP;研究结果表明具体的AOP与癌症和非癌症终点之间存在高度相关性。

层2风险评估中另一个例子研究了遗传和环境对疾病的联合影响。研究中把流行病学、毒理学和全基因组相关研究结合起来,挖掘影响2型糖尿病的风险因素和基因多态性的数据(Patel等,2013)。此为NexGen框架中应用人群健康方法的例证。

层3的评估通常是有关重点关注的环境因素,对数据的要求很多,包括流行病学、临床或传统动物研究以及确认疾病特异的毒性特征或其他机制信息(Cote等,2012;Wang IM等,2012)。层3中的原型包括肺部损伤和臭氧(Devlin,2012)以及白血病和苯(Godderis等,2012;McHale等,2011,2012;Thomas等,2014)。这两个原型都采用系统生物学方法,通过

比较体内和体外暴露的细胞组学分析来研究 AOP, 从而发现关键的分子通路扰动及导致有害末端健康效应的中间生物化学和病理生理改变。臭氧和苯的案例研究原型分别基于受控的人体实验数据以及观察性流行病学数据; 两者均采用环境暴露的测量水平。人体研究志愿者(暴露于臭氧)肺部上皮细胞和工人(暴露于苯)外周血单核细胞的转录组特征表明, 与炎症和肺部损伤(Devlin, 2012)及急性骨髓性白血病(Godderis 等, 2012; McHale 等, 2011, 2012; Thomas 等, 2014)相关的 AOP 中的改变具有暴露依赖性。这些数据可以提供有关生物作用机制的信息, 以及暴露

和生物反应标志的信息。此类稳健的 AOP 数据可用于筛选出数据匮乏的化学物, 并根据与数据丰富的化学物机制方面的相似性推论出其潜在的健康效应。层3的这两个风险评估都使用了全部或大部分 NexGen 的工具和技术(见补充材料表 S1)。据估计, 人类健康风险评估的 NexGen 框架将在未来几年内不断发展, 随着新科学工具和技术的成熟, 将不断应用至风险评估实践之中。目前一些必要的科学工具正在发生改变, 将从确认实验动物末端终点转变为确认关键的毒性通路扰动。本文中归纳的这些案例研究表明毒性检测已经开始朝此方向迈进。

表2 NexGen 案例研究原型中应用(+)或不应用(-)新科学工具和技术的情况

科学工具和技术	层1		层2		层3	
	烃类混合物与癌症	溢油分散剂与内分泌干扰	化学物暴露与癌症和生殖发育危害	多应激源与糖尿病	臭氧与肺部损伤	苯与白血病
危害确认和剂量反应评估方法						
定量构效关系模型	+	+	+	-	-	-
毒性通路分析	+	+	+	+	+	+
高通量体外试验	-	+	+	+	+	+
高含量组学分析	-	-	+	-	+	+
分子和基因人群研究	-	-	-	-	+	+
效应的生物标志	-	-	-	+	+	+
剂量测定和暴露评估方法						
体外至体内的外推	+	+	+	-	-	-
药代动力学模型和剂量测定	-	+	+	-	+	+
暴露的生物标志	-	-	-	+	+	+
暴露组学	-	-	-	-	-	-
交叉评估方法						
有害结局通路	+	+	+	+	+	+
生物信息学/计算机生物学	+	+	+	+	+	+
功能基因组学	-	-	+	+	+	+
系统生物学	+	-	+	+	+	+

7 实施过程中的挑战

NexGen 的实施并非一帆风顺。虽然现在毒性检测的新方法所基于的大部分科学都发展成熟可用于实践, 但还需要进一步的工作来充分描述毒性通路的特征, 开发具有敏感性和特异性的高通量分析来识别关键的通路扰动, 设计代谢物检测方法, 制定适用于这些研究的风险评估工具。目前有若干机构正在进行该领域的研究, 比如美国 EPA 的国家计算机毒理中心(Judson 等, 2011)。还有其他更广泛的方法比如“人类毒物研究”(Hartung 和 McBride, 2011)和针对性更强的案例研究工作(Andersen 等, 2011)。只有当该工作得出明确的结果, 与生物活性水平相关的(并非全都是不良反应)大量暴露限值才能提供安全

保证(Thomas 等, 2013)。在向 TT21C 过渡期间(NRC, 2007), 也需要依赖于传统哺乳类动物毒性检测的结果, 尤其是当预期的人体暴露/组织剂量并不比体外实验的活性浓度低很多的时候。

把体外系统的毒性通路扰动(而不是实验动物的末端结局)作为风险评估的基础, 这种转变意味使用传统的发病率和死亡率指标来预测潜在人体健康效应面临挑战。健康经济学家需要制定新的健康危害指标用于可选风险管理策略的成本收效分析。此外, 评估的终点可能更侧重安全性, 关注不存在毒性通路扰动的情况, 而非依赖基于观察所得末端反应的传统风险评估(Andersen 和 Krewski, 2010; Thomas 等, 2013)。应对这项挑战可以采用通路扰动分子标志的

人群研究,也许随着我们对于毒性通路了解的增加,还可以根据体外检测结果预测不良健康结局。如今我们可以采用高敏感分析技术来描述极低剂量的通路扰动,描述环境暴露水平的剂量反应曲线形状,减少由高剂量到低剂量的外推,应该可以实现。

在高通量毒性检测方法发展的同时,高通量质谱也有可能大幅增加我们评估人体同时暴露于大量环境因素的能力(Jones等,2012)。采用此类高通量方法不仅增加了可检测的环境因素的数量,也方便了对更多环境混合物进行评估。这一方面的挑战在于研发和验证具有敏感性和特异性、且同时包含暴露和反应的生物标志的通路扰动和环境暴露测量指标。

采用人群健康方法要求考虑多种会产生相关不良结局的健康决定因素,这将扩大风险管理干预的范围。但是,目前的法律规章通常针对某一特定的风险因素来降低风险,而不是诸多修饰因子。然而,也有可能开发出更广泛的风险管理策略,能针对多种健康决定因素,此时就有可能产生跨部门的管理方案。

8 结论

毒性检测正在向新模式转变,要求风险评估实践有所改变。NRC(2007)阐述了一个长期的毒理检测愿景并受到国内和国际的广泛支持。尽管NRC(2007)作为21世纪毒性检测的科学工具箱,其毒性检测方法将明显不同于目前所使用的方法,但他们仍然可以与1983年红皮书中所述的成熟的风险评估模式共存(Krewski等,2011;NRC,2007)。未来风险评估实践这一愿景的意义一直是建设性讨论的主题(Blaauboer,2010;Krewski等,2011)。我们对于这些意义的初步研究表明,将来会要求风险评估实践产生改变,从而正确评估NexGen框架背景下所产生的新的毒性数据类型。

2007年NRC对未来毒性检测的最初愿景是在

10~20年时间内完全转变为基于毒性通路的风险评估。从那时起,朝这一目标的进步远比预期得快,从而促进了本文中所述新一代风险科学框架的应用。最近,加拿大科学委员会(Council of Canadian Academies,2012)评估了NRC愿景相关的科学进展,研究了现有及未来不久即将上线的(2~10年)工具和技术。

本文阐述的NexGen框架综合了3种有关人类健康风险评估的观点,这3个观点相辅相成:a)NRC报告《21世纪毒性检测:愿景和策略》(NRC,2007);b)基于人群健康方法的风险评估(Chiu等,2013;Krewski等,2007);c)采用新的风险评估方法论,如NRC报告《科学与决策:推进风险评估》中所描述的方法(NRC,2009)。NexGen框架将把人类健康风险评估从一个关注少量化学物、主要利用末端终点的过程,转变为一个通过描述关键毒性通路扰动的特征来管理大部分化学物暴露的过程。随着近年来分子和基因流行病学的进展,基于人群的研究凭借其在环境暴露水平识别人群中毒性通路扰动的能力,在NexGen框架中也许更加突出。考虑多种健康决定因素的人群健康观点及其相互作用的结合,不仅增强了我们对病因和有害结局的理解,也扩大了应对关键健康风险问题的风险管理方案的范围。合理的风险管理决策制定原则可以制定出多种风险管理干预,降低NexGen风险科学框架背景下的人群健康风险。

翻译:王晓宇、张伊人、汪源;审校:金泰虞

参考文献(略)

本文原文刊登于EHP杂志,需要者务必引用英文原文,详见:
Krewski D, Westphal M, Andersen ME, et al. A Framework for the Next Generation of Risk Science. Environ Health Perspect, 2014, 122(8): 796-805.

本文原文及参考文献请浏览 <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307260>

(编辑:汪源;校对:张晶)