

推进新一代健康风险评估

Ila Cote^{1,2}, Paul T. Anastas³, Linda S. Birnbaum⁴, Rebecca M. Clark¹, David J. Dix²,
Stephen W. Edwards², Peter W. Preuss¹

摘要: [背景] 过去 20 年间,基因组及其功能的知识急剧增加,而应用这些知识进行风险评估的方法并未取得相应进展。[目的] 本评论介绍联邦和州政府机构为推进新一代风险评估而开展的合作。NexGen 计划的目的是开创分子生物学和系统生物学最新进展与风险评估实践相结合的工作。该计划最终成功的基础是纳入促进更快速、廉价和(或)准确公共健康风险评估的新实践。[方法] 开发模型风险评估方法,对传统的基于详细数据的风险评估结果与基于新型分子生物学和系统生物学数据的剖析进行比较。应用这种方式可以验证新方法,改进传统方法,更好地理解不同类型新科学信息的价值。[讨论与结论] 这些新方法将有多种用途,如评估现有和新型商用化学物以及化学产品及其生产工艺,以减少有害物质的使用或消除其产生。此外,该工作的成果还可能促进深入研究和开发测试方法。新方法的全面实施可能需要 10~20 年。

关键词: 生物信息学; 分子生物学; NexGen; “组学”; 风险评估; 系统生物学

风险评估是用于鉴别和评估科学信息的重要公共政策工具,以完成美国环境保护署(EPA)及其它机构通过提供法规和技术决策情报,确定优先研究领域和支持成本效益分析的任务[美国国家研究委员会, National Research Council, NRC 2009]。然而,目前的风险评估方法效果欠佳,也不够及时。因而我们无法对大量的现有和新型化学物以及诸如纳米材料和生物聚合物等新兴材料的上市进行评估(NRC 2007, 美国 EPA 2009)。同时,人们越来越重视危害性较小的化学物和工艺的设计与合成,以避免许多环境问题和促进可持续性(Anastas 与 Eghbali 2010; Anastas 等 2010; NRC 2011)。我们期待开发和应用新的高通量风险评估方法,对较安全与毒性较强的化学物进行鉴别。

几项大型的、新开展的健康研究项目正在应用新技术使毒性试验满足现代化需求。例如 Tox21(Collins 等 2008; Kavlock 等 2009; 美国 EPA 2012a, 2012b)、美国国立卫生研究院(NIH)国家环境健康科学研究所(NIEHS 2011)、美国国家毒理学计划(总部设在 NIEHS 的多机构合作项目)(Bucher 等 2011)、美国 EPA 化学安全可持续发展研究计划(见附件 1)、ToxCast™(Dix 等 2007; Judson 等 2010a)以及最终取代动物试验安全

评估法(SEURAT)研究计划(欧盟委员会和欧洲化妆品协会 2011)。特别值得注意的是,仅 Tox21 计划一项就将在今后几年中使用 100 多种分析法,得到 10000 种化学物的大通量新数据。

此外,旨在确保化学品安全性的欧洲《化学品注册、评估、授权和限制(Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, REACH)》法规,将会产生大量新的“非标准”体外数据(欧洲委员会 2007; 欧盟委员会和欧洲化妆品协会 2011)。REACH 法规要求行业提供公共健康风险评估的必要信息,以回应欧洲约 12 万种商用化学品的相关问题,提高评估效率并减少对动物体内试验的依赖性。尽管 REACH 目前得到的多数为传统数据,但欧盟委员会希望迅速转变为使用新型分子生物学与系统生物学数据,而他们花费 5000 万欧元的 5 年 SEURAT 研究计划志即在此(欧盟委员会与欧洲化妆品协会 2011)。REACH 涵盖的约 12 万种化学品与美国生产或使用的化学品间有大量的重叠。

尽管正在进行的新方法和数据开发工作成效显著,但尚不完全了解如何在风险评估中纳入这些新信息。因此,美国 EPA 制定了“推进新一代风险评估(NexGen)”计划,该计划的重点是如何将这些新信息用于危害识别与剂量-反应评估。推进暴露评估所需的相应工作另外阐述(Cohen Hubal 等 2010; Egeghy 等 2011)。

1 目的与方法

NexGen 计划的目的是,开创分子生物学和系统生物学最新进展与风险评估实践相结合的工作。一系列在考虑之列的新数据和新方法包括基因组学、表观基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学。首先,这项工作要确保风险评估包含最尖端科学信息。然而,该计划的最终成功将有赖于促进更快速、廉价和(或)准确的评估公共健康风险新方法的纳入。我们预

[通信作者] I. Cote, U.S. Environmental Protection Agency, 1200 Pennsylvania Ave., NW, MD 8601P, Washington, DC 20460 USA. Telephone: (202)288-9539. E-mail: cote.ila@epa.gov

[作者单位] 1.U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA; 2.U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina, USA; 3.Yale University, New Haven, Connecticut, USA; 4.National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA

期这些新方法将有多种用途,如评估现有和新的商业化学品以及化学品和生产工艺的设计,减少有害物质的使用或消除其产生。本述评简要介绍该计划,反映了风险评估的发展过程和从策略向实际应用的转变。

NexGen 计划是美国 EPA 牵头的多机构合作项目,参与的机构有美国 EPA、NIEHS、全国转化科学推进中心、疾病控制中心/有毒物质和疾病登记局、食品和药物管理局国家毒理学研究中心、国防部、加利福尼亚州环境保护局。这些机构共享信息、数据和分析,探讨新科学在风险评估中的应用并向美国 EPA 国家环境评估中心提供建议。

通过 NexGen 计划,我们寻求解决的一系列问题是:

- 这些新数据和新方法如何从实质上提高我们对风险的认识?
- 使用这些新方法能更快、更廉价和(或)更精确地进行科学合理的评估,更好地解决各种环境管理的挑战(风险方面)吗?
- 怎样才能将这些新信息最好地纳入风险评估,并向风险管理者及公众提供信息?
- 实现一致、合理和有效的评估,需要什么新政策和程序?

具体而言,NexGen 的目标是开发:(a)由 NRC 框架提供信息的 NexGen 框架,进行风险决策(NRC 2009);(b)生物信息系统,进行信息挖掘、创新与整合,并服务于风险评估;(c)模型风险评估方法,并通过与科学家、风险管理者及利益相关者的讨论不断提高。以下仅就这三项目标进行深入讨论。

1.1 风险决策框架

风险评估新方法的开发与实施需要利益相关者广泛参与。NRC 风险决策框架为利益相关者的参与提供了一个体系。该框架的主要内容是公众利益相关者参与风险评估问题的制定、范围和规划步骤的讨论;提高整个过程的透明度;以及修正风险评估,使之更接近风险状况。该框架程序为促进透明度和广大利益相关者公开讨论提供了机会。这一工作确保利益相关者(不仅仅是技术领域专家)具有广泛代表性,提高他们所需的认识水平,满足他们对特定信息的需求,并向弱势群体提供资源,以保证信息获取的公平性。2011 年 2 月,美国 EPA 及其 NexGen 合作伙伴举行了一次公开会议,开始在 NexGen 开展过程中纳入利益相关者(美国 EPA 2011a)。此外,美国国家科学院环境卫生新兴科学决策委员会(Emerging Science for Environmental Health Decisions Committee)于 2012 年 6 月 14 日至 15 日举办了向公众开放的专家研讨会。

NexGen 的一个重要任务是使风险状况与具体方法和决策所需科学确定度相适应。在开始制定适合风险状况的风险评估方法时,NexGen 计划制定了一个三级方案(图 1)。图 1 显示使用不同评估方法的几个级别;在实践中,这些不同方法是连续的,即可按不同情况改变。评估的时间、资源成本及所用动物数随一级到二级继而三级的渐进而增加;科学确定性也随之增加。

1.2 生物信息学:信息挖掘、创新与整合

在当今信息飞速膨胀的世界中,富有成效地利用现有的和

新的信息取决于各种来源不同类型信息的有效和高效整合。有关 NexGen 的信息见之于公开文献报告的非结构化信息,诸如美国国立医学图书馆(National Library of Medicine)的分子生物学数据电子“图书馆”和以严格结构化形式向美国 EPA 报告的法定授权测试结果。这里的“非结构化”指的是信息在公开文献中的展现形式(例如,未以提交测试数据的标准格式发表)(Blake 2010)。因此,我们与其他人正在开发信息学系统,以支持面临综合多种来源信息之艰巨任务的科学家。例如,除见于公开文献中论述健康终点的上百篇论文外,诸如美国 EPA 的计算毒理学资源总数据库、NIH 比较毒理基因组学数据库以及医学基因表达文集国家图书馆等多种资源相结合,都可能包含说明风险评估中危害与暴露-反应特征的必要信息。信息学可从更多人性关怀方面,帮助识别、总结和分析大量不同来源的数据,还能够促进新发现和减少对已知关联的依赖。正如 NRC (2009)所述,通过信息学方法所获得的数据量及广度将有助于不确定性(例如,测量误差)与变异性(例如,物种间,人群中)的评估。然而需要强调的是,信息学是一种帮助科学家的工具,并不能替代人类的专业知识和判断力。

1.3 模型评估

NexGen 计划的一个重要特点是开发有针对性的模型评估方法,帮助从策略到实际应用的转变。我们试图利用这些初步的评估原型,展现概念验证,说明信息价值的特点,并确定风险评估中应用新型数据和知识的判定规则。我们预期数据丰富的模型将:(a)帮助我们了解如何应用分子生物学和系统生物学数据评估数据有限的化学品;(b)对于应用传统数据(例如,对低暴露程度的反应,敏感亚群的特征)无法解决的棘手问题进行深入了解。作为这一工作的一部分,我们正在探索数据的定性和定量应用、预测方法及模型(Chiu 等 2010; Edwards 与 Preston 2008; Felter 等 2011; Judson 等 2011; Wetmore 等 2012)。

尽管联邦人类健康评估准则明确鼓励使用机理信息,但这些准则很大程度上反映的是 20 世纪 80 年代和 90 年代初的认识与观点。目前,尽管在评估时可能会作为支持信息定性讨论有关组学 × 环境相互关系的信息,但迄今尚未从有害性方面(即有害或无害)对这类数据进行过普遍定义。因此,在风险评估与管理决策中已很少使用“组学”数据(Judson 等 2010a; 美国 EPA 2011b)。

分子生物学和系统生物学科学认识的最新进展,支持环境化学物可通过多种毒性途径起作用进而导致不良健康结局的观点(Edwards 与 Preston 2008; Guyton 等 2009; Judson 等 2010b, 2011; Miller 等 2009)。此外,剂量与个体某特定结局间的关系可有多种形式,这取决于遗传背景、靶组织以及作用机制以外的其它因素。反过来,个体差异与原先存在的反应背景是人群剂量-反应曲线的重要决定因素(NRC 2009)。从目前的风险评估实践向基于现代疾病观的风险评估转变需要思考模式的转变。

对于人类健康模型评估,我们正从复杂性的三个层次或级别上评估几个健康终点/疾病(图 1)。

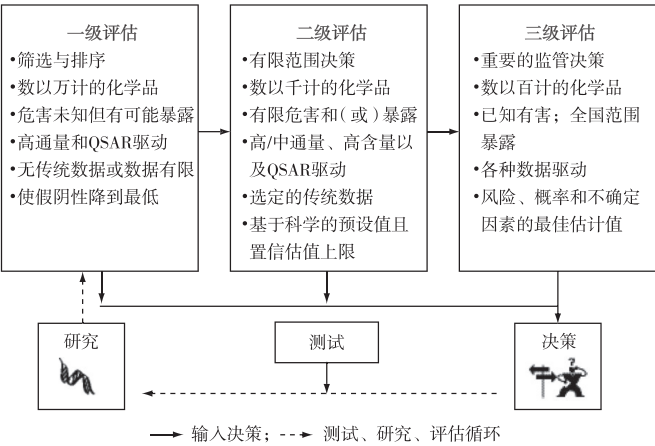


图1 经修订后适合不同类型环境问题特定风险管理需求的评估模式

由图1可见,从左至右,一级评估用于评估美国公众所暴露的、但我们对其危害知之甚少的数以万计的化学品。一级评估主要是快速、廉价、高通量生物技术测定法,结合可筛选与排序化学品的定量构效关系(QSAR)分析。二级评估用于评估我们曾评估过其影响、但传统数据有限的成百上千种化学物,旨在支持有限范围决策。二级评估重点应用高、中高通量生物测定数据,帮助我们对组织和器官水平的风险有一定的了解,同

时也应用有限的传统数据。三级评估针对的是重要监管决策中有全国意义的化学物。三级评估应用所有政策相关数据,并由纳入分子生物学与系统生物学知识而更可靠。

表1显示,目前开发中的模型风险评估方法。这些模型方法试图确定与反映化学物暴露与诱导人健康终点间因果关系相一致的分子和细胞类型,并使用这些方法评估暴露或剂量关系。目的是利用体内传统数据,进一步探索体内和体外“组学”数据的预测潜力。将观察到的关联性归类为证据权重,说明可将观察到的影响归因于某特定化学品的确定性。此外,每一模型试图尽可能评估人类变异、健康终点背景发生率、适应性和类似化学品暴露风险。应用这一结构,可在工作后期评估混合物暴露与非化学应激源(如社会经济因素、生活方式等)的影响。选择初始化学物开发这些模型的准则是人类暴露,通常这种暴露的基本机制已了解,并已得到该化学物体外分子生物学数据和体内传统数据。我们特别强调有可利用的人体内数据,包括处于或接近环境浓度时观察到的反应及传统上游事件。用于说明各级方法的初步工作已经发表(Judson等2011;McHale等2012;Thomas等2011;Villeneuve等2012)。在与NIEHS的合作中,我们还在模型中增加了糖尿病/代谢性疾病(表1未显示)(Thayer等2012)。随着时间的推移,将开发更多的化学品和健康终点或疾病的组合。

表1 按项目排列的模型风险评估

项目	肺损伤及相关呼吸疾病	内分泌干扰		癌
		雄激素	甲状腺素	
初始原型化学品	臭氧、氯	邻苯二甲酸盐	双酚 A、高氯酸盐	苯、苯并(a)芘及其它多环芳烃
其它相关在研化学物	乙醛、颗粒物、硫及氮氧化物 硝酸过氧化乙酰	其它生物监控的雄性激素干扰物	其它生物监控的甲状腺素激素干扰物	其它致突变或非致突变致癌物
健康终点/疾病	肺损伤及相关呼吸疾病	睾丸发育不全 生殖功能障碍 胎儿生殖细胞影响 畸形	神经发育不全	癌症
作用机制	↑炎症 ↑呼吸道反应	↓睾酮 ↓胰岛素3	↓甲状腺激素	↑基因突变 ↑表观遗传变异 ↑修复改变
敏感亚群	臭氧敏感亚群、哮喘患者、儿童	胎儿、儿童	胎儿、儿童	胎儿、儿童
暴露途径	空气	空气、土壤、水、食物	空气、土壤、水、食物	空气、土壤、水、食物
其它应激物	致敏原、原有疾病	其它抗雄激素、原有疾病	其它干扰物、原有疾病	联合暴露、原有疾病

模型主要考虑以下几个问题:

- 当结合体内数据或缺乏体内数据的情况下,分子生物学和系统生物学如何帮助深入了解对人的潜在不良影响,或无影响?
- 这些数据如何反映预测人体内反应的相对效力估计或暴露/剂量-反应关系?
- 剂量测定或基于生理学的药代动力学模型在体外数据的使用中起什么作用?
- 这些数据是否可以告诉我们
 - 人群具有变异性和敏感性吗?

- 混合因素存在相互作用吗?

- 这些评估人群风险的新方法的优缺点是什么?
- 怎样才能更好地表征公众健康危害,包括非癌症健康影响的概率,以及怎样确定不确定性和变异性的特点?

此外,开发评估模型的工作结果,可能促进研究的深入和测试方法的开发。

2 讨论与结论

风险评估的状况正在发生巨大变化,因此有必要对风险评估进行重大改革(NRC 2007, 2009, 2011; 美国EPA 2009)。这

些变化主要受基因环境认知的重大进展、NRC 新近发表的一些重要报告以及美国 and 欧洲大量新的测试数据工作的推动。这些情况促使我们对风险评估进行重新审视。我们希望通过本述评所介绍的工作,开始认真定位美国 EPA 的未来,为更大风险评估范围内有意义的变革做出贡献。为此,我们正在对可纳入目前新兴风险评估及今后风险评估的新科学和新方法进行探讨。

我们在这里介绍一种通过分子生物学和系统生物学研究新进展与风险评估相结合,推进新一代风险评估的计划。这是由美国 EPA 牵头的几个联邦与州合作伙伴的合作计划。工作重点是在互动式开发新一代风险评估模型,在开发中学习,再将学到的新知识改进以后的工作。产生的模型将指导美国 EPA 国家环境评估中心开发改进评估方法的工作。我们认为这些新方法将促进现有和新化学品的评估,促进“绿色”化学品的设计,以实现更加可持续发展的未来。

NRC 与其它机构表示,主要依靠科学新进展的风险评估可能需要 10~20 年。然而从现在开始就应进行新一代风险评估所需的改革。

附件 1:

NexGen 是美国 EPA 化学品安全性可持续发展研究计划的一部分

化学品安全性是美国 EPA 的一个重要优先研究项目。更安全、更可持续环境的实现,需要以更安全的方法生产现有的以及新的化学品。这意味着对于尚未进行过全面潜在风险评估的许多化学品,要有更知情、更及时化学品决策所需的信息与

方法。美国 EPA 关于化学品安全性的研究正是为了迎接这一挑战。

美国 EPA 的科学家及其合作伙伴正在坚持绿色化学的原则,应用创新方法生产更安全的化学品。他们还在整合多种学科开发新预测技术,率先采用新技术进行化学品毒性测试,以及设计推进化学品风险管理的工具。可持续化学品安全性包括计算毒理学、纳米技术、内分泌干扰物、人类健康与农药方面的研究。

化学品安全性可持续发展研究集中在三个主要领域(美国 EPA 2012a):

- 提供综合评价策略的科学知识、工具和模型
- 改进化学品安全性评估和提供化学品安全管理信息
- 以即时和重点关注的高优先研究需求为目标。

该研究结果将作为可持续评估工具提供风险评估的信息,并为可持续决策提供重要内容,从而提高“从社会、环境与经济指标全方位分析替代决策选项对当前和今后影响的能力”(NRC 2011)。

翻译:王仁礼;审校:李卫华

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: Ila Cote, Paul T. Anastas, Linda S. Birnbaum, et al. Advancing the Next Generation of Health Risk Assessment. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(11): 1499-1502.

本文原文及参考文献请浏览 <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104870>

(编辑:汪源;校对:徐新春;英文编辑:金泰虞)

【精彩预告】

广州主城区土壤 As 元素污染及健康风险评估

黄庆熙,陈海珍,彭雪云,等

为了了解广州市主城区土壤中 As 含量、空间变异性及其影响因素,评价土壤 As 污染程度和人体健康风险。广东药学院公共卫生学院的研究人员采用网格布点法选择广州主城区土壤为研究对象,使用原子荧光光谱法测定土壤 As 的含量;基于 ArcGIS 地统计模块,研究土壤中 As 元素含量及其空间变异性;采用单因子污染指数评价 As 污染程度,采用美国 EPA 风险评价模型评价人体健康风险。结果显示,广州市主城区土壤 As 的平均含量(23.40 mg/kg)高于广州市、广东省和中国土壤背景值($P < 0.05$),不同城区土壤 As 分布差异无统计学意义($P > 0.05$);土壤 As 呈中等空间相关关系,主要受结构性因素和随机性因素的影响;土壤 As 含量与土壤有机质、pH 不呈相关关系($P > 0.05$);土壤 As 污染程度从无污染到中度污染范围变化,66.13% 的土壤样本遭受污染,平均污染程度为轻度污染;广州市主城区土壤 As 的儿童平均非致癌风险值大于风险限值 1,成人平均非致癌风险值小于风险限值 1;土壤 As 对儿童和成人致癌风险指数在 10^{-5} ~ 10^{-6} 范围,致癌风险均在阈值范围(10^{-6} ~ 10^{-4})。说明广州市主城区土壤遭受不同程度的 As 污染,其对儿童非致癌风险存在潜在健康风险,对儿童和成人致癌风险均在致癌风险阈值 10^{-4} ~ 10^{-6} 范围内,对人体健康不会造成明显危害。

此文将于近期刊出,敬请关注!