

内分泌干扰化合物 (EDC) 研究的新工具

体内试验筛选雌激素效应

有毒物质管制法(Toxic Substances Control Act)目录中列有超过84000种化学物质, 但其中不少尚缺乏有效毒性数据, 因此很难找出潜在的内分泌干扰化合物。本月EHP [123(4):344–352 (2015)]发表的一项研究中, 研究者描述了一种新的体内筛选方法, 相信可以在未来研究中帮助识别出高优先级化合物。

高通量体外试验曾被美国环境保护署(U.S. Environmental Protection Agency)的毒性预报(ToxCast™)等项目用作为初筛工具, 然而通过这种方法并不能确定复合物如何影响机体, 本次研究第一作者、美国国家环境卫生科学研究所(National Institute of Environmental Health Sciences)的Sylvia Hewitt说道。一些体外筛选试验只是简单地评估化学物是否与雌激素受体的配体结合区结合, 但与受体结合的能力并不能说明结合的结果。

“这是一项非常浅显的研究。大自然把子宫塑造成一个真正的雌激素应答组织, 里面充满了雌激素受体”, Hewitt说, “所以我们想做一个能超越体外试验的筛选模型。”

筛选使用了被切除卵巢后小鼠的子宫。由于小鼠自身不再产生雌激素, 研究人员能够通过该模型区分出被测复合物产生的效应。筛选内容由一组生物标志物以及研究者用来反映雌激素活性的子宫应答所组成, 其中包括50种测试基因的上调及下调表达, 子宫湿重、DNA合成以及上皮细胞厚度和高度的改变。在完成操作后的2小时和24小时还需分别测量一次生物标志物和子宫应答, 来判断被测物质是长效还是短效的。

研究者对一种名为二芳基庚烷(D3)的复合物进行了筛选测试, 该复合物源于一种叫做*Curcuma comosa*的姜科植物。D3被认为具有雌激素性能, 常被泰国女性用于缓解更年期症状。此次研究中, D3的2小时和24小时子宫效应及基因转录活性都与短效雌激素相一致。

在ToxCast里使用高通量体外试验的方法是强有力也是必要的, 美国德克萨斯州农工卫生科学中心(Texas A&M Health Science Center)毒理学家Cheryl Walker说道, 但这并没有向我们说明一切。“有些效应你只有在体内试验中才能见到, 而体外试验中两种化学物之间观察到的差异也不总是是一样的”, 她解释道。Walker并未参与此次研究。

尽管体外筛选十分有效, “在体外试验中判别被测物有害还是有益或者有害的程度相当困难”, 并未参与此次研究的Silent Spring研究所环境科学家Ruthann Rudel说, “我认为我们需要用体内试验的方法来探究同一种雌激素受体如何与众多不同的配体结合, 并产生不同效应。”

新的筛选方法不仅能使研究者判别一种化学物是否具有雌激素效应, 同时可以令他们将物质分类成短效或长效雌激素。这对于预测不同人群的潜在应答十分重要。例如, 女孩和绝经后妇女由于其机体不产生长效雌激素, 而可能对短效雌激素更为敏感。

研究内分泌干扰物的下一个难点是如何将这些研究以及其他试验的结果转化成风险评估。Rudel认为, 找出不同环境雌激素的相似点和不同点是另一项亟待解决的重要问题。随着时间流逝, 她说, 科学家也许能够发展出比简单地区分短效长效更为精准的雌激素分类方法。

Carrie Arnold, 居住在弗吉尼亚州的自由作家。她的文章曾登载在《自然》(Nature)、《科学美国人》(Scientific American)、《发现》(Discover)、《新科学家》(New Scientist)、《史密森尼》(Smithsonian)以及其他杂志上。

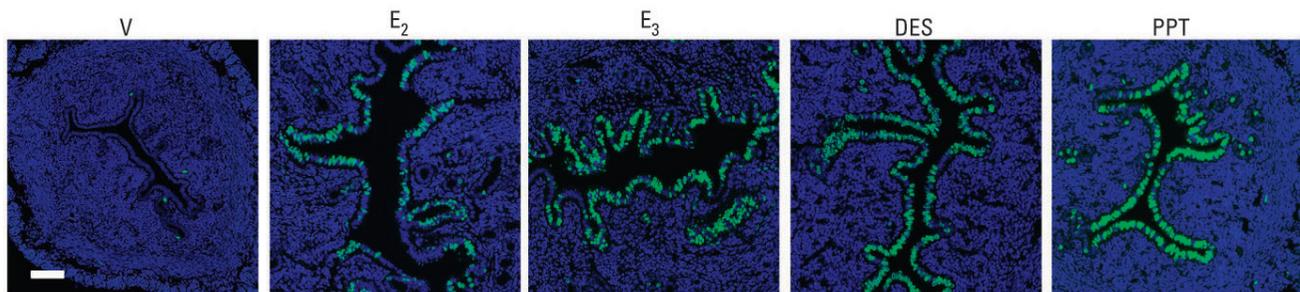
译自EHP 123(4):A95 (2015)

翻译: 孙蓉

本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.123-A95>



作为进行一项新的潜在内分泌干扰物体内筛选试验的一部分, 研究者比较并评估了暴露于天然雌激素(E_2 和 E_3)、合成雌激素(DES和PPT)以及未经处理(V)子宫组织的DNA合成情况。研究者观察的结果反映了雌激素复合物典型应答的特征, 有助于识别具有雌激素活性的化学物。

image: Hewitt et al. (2015)