508残障人士无障碍阅读–本文有HTML支持代码 https://doi.org/10.1289/EHP6214-zh.

潜在的男性和女性生殖毒物：关键特征方法的应用

Wendee Nicole

https://doi.org/10.1289/EHP6214-zh

目前有超过 4 万种化学物质在美国使用，[1] 要全部确定它们如何影响人类健康，似乎是一项不可能完成的任务。在如此多的不确定因素下，调查人员应该如何优先选择哪些化学物质进行研究? 一种新的“关键特征” (key characteristics, KC) 方法可能会有所帮助。最近发表在《环境与健康展望》 *Environmental Health Perspectives* 上的两篇论文概述了这种方法，用于鉴定导致女性[2] 和男性[3] 生殖毒性的化学物质的关键特征。

确定关键特征使毒理学家能够标记出与特定毒性形式有相关特性的化学物质。2012 年，国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer) 组织的一个国际工作组，在确定了致癌化学物质共有的 10 个特性后编制了首份关键特征清单。[4] 加州环境保护署 (加州 EPA) 在最近公布的的 65 号提案评估中引用了实用而客观的致癌物关键特征。[5,6,7] 加州对这些会导致癌症、出生缺陷或其他生殖危害的化学药品进行了评估，以确定是否应将它们添加到第 65 号提案的化学品清单中。

为了确定男性和女性生殖毒物的关键特征， 2018 年 3 月，一个专家工作组在加州大学伯克利分校召开会议。这次会议是由加州 EPA 环境健康危害评估办公室主任 Lauren Zeise 和伯克利超级基金研究项目中心 (Superfund Research Program Center) 主任 Martyn Smith 共同组织的。该小组的成员是来自机制毒理学、妇产科、职业和环境医学、泌尿学、流行病学、风险评估和危险化学品监管和其它领域的专家。

“这个会议是…由几个参与者的报告开始的，” 加州大学欧文分校医学院 (University of California, Irvine, School of Medicine) 职业与环境健康中心主任 Ulrike Luderer 说，他是这篇关注女性生殖论文的合著者。[2] 最初的报告提出了男性和女性生殖毒物和内分泌干扰物的可能关键特征，并由参会的专家进行了探讨和辩论。“然后我们根据他们的专业领

由于两性生殖系统的巨大差异，两个专家小组分别列出了男性和女性生殖毒物的关键特征。但这两份清单有很多相似之处，比如导致基因毒性、改变激素产生和/或激素受体功能、诱发表观遗传变化和引起氧化应激的能力。图片：© iStockphoto/levkr。

域分成三组，去讨论提出来的关键特征，开始更仔细的推敲并确定化学样品示例，” Luderer 说。

研讨会之后紧接着的是一系列确定细节的会议。男性毒物组确定了 8 个关键特征，[3] 而女性组从之前的 12 个缩小到现在确定的 10 个。[2]

“在这两篇文章的开头几段...我们在某种程度上为生育能力和其他形式的生殖健康是如何被环境中的化学物质所损害奠定了基础，并且这方面的证据正在增加，” Smith 在最近的 *EHP* 的播客中说道。[8] Smith 是这两篇新的生殖毒性论文[2,3] 和早前的致癌物报告的共同作者。[4]

Smith 说，虽然有些人建议把重点放在种类繁多的化学药品上，但这种方法不能让大多数化学家满意。“他们知道只要稍微改变结构就会改变化学物质的性质，” 他在播客里表示。“我们只是希望关键特征的概念能帮助我们通过一种特定的、统一的、标准化的方式看待数千种化学物质。”[5]

起初，专家们考虑联合处理男性和女性的生殖特征，但鉴于两性生殖系统的巨大差异，他们选择将这两个群体分开。最终，尽管确实存在差异，但是所选择的特征还是有重叠的。

对于女性生殖组织来说，可能的生殖毒物或许会; 1) 改变激素受体信号和/或改变生殖激素的产生、分泌或代谢; 2) 有遗传毒性; 3) 诱导基因修饰; 4) 引起线粒体功能障碍; 5) 诱导氧化应激; 6) 改变免疫功能; 7) 改变细胞信号转导; 8) 改变细胞与细胞之间的直接相互作用; 9) 改变生存、增殖、细胞死亡或代谢途径;和/或10)改变微管和相关结构。

对于男性生殖组织来说，可能的生殖毒物或许会; 1) 改变生殖细胞的发育、功能或死亡; 2) 改变体细胞的发育、功能或死亡; 3) 改变生殖激素的分泌和水平; 4) 改变激素受体水平/功能; 5) 有遗传毒性; 6) 诱导表观遗传改变; 7) 诱导氧化应激; 和/或; 8)诱发炎症。

“KC[关键特征] 方法是一种开始网罗证据的方法，以便该领域的专家能够更容易地对其进行评估，从而判断[生殖毒性]证据是否有力且清晰，” 伊利诺伊大学芝加哥分校 (University of Illinois at Chicago) 泌尿学教授，这篇男性毒物论文的合著者 Gail Prins 说。[3] “这不是一个核对表，例如，当满足3到 4 个 KC，它就归为生殖毒物。如果有一种特定的化学物质只检测出一种 KC，但来自人类和动物研究的证据表明，它对男性(或女性)的生殖健康有负面影响，那么这就足以 [归为生殖毒物] 了。”

这种方法的另一个优点是， Prins 说，科研人员不需要知道作用机理。“例如，如果已经确定，某个化学物质会使更多的精子细胞死亡，则无需首先知道是什么触发了事件—和什么受体有关，是否直接作用于精子或间接通过首先影响其它控制精子形成的系统，等等，” Prins 说。“只要知道它会杀死精子，就足以把它加到 KC 的头号清单上。” 该方法还允许专家将来自人类流行病学研究、动物研究、细胞研究或高通量分析的证据汇总在一起。

“这个[框架]可能会有帮助，” 美国国立环境健康科学研究所国家毒理学项目健康评估和转化办公室 (Office of Health Assessment and Translation at the National Institute of Environmental Health Sciences National Toxicology Program) 的健康科学家 Kembra Howdeshell 说。这种方法甚至可能减少测试新化学品潜在毒性所需的动物数量。例如，关键特征可以被用来评估细胞培养、组织培养或短期体内试验等测试。然而， Howdeshell 说，这种方法的适用性对测试程序来说只能算是识别潜在生殖毒物的第一阶段，还将需要更深入的测试。

Howdeshell 还说，“虽然一些关键特征已经被充分地确定，其作用机制也已为人所知，但对其它特征的研究较少，需要更多的研究来更好地揭示它们对动物模型生殖效果下游的影响以及对人类健康的适用性。”

2017 年，美国国家科学院、工程院和医学院建议使用关键特征方法来识别导致其他终点的化学物质的特性。[9] 2018 年 3 月会议的第三组专家重点关注了内分泌干扰的关键特征，其结论于 2019 年 11 月发表在《自然综述：内分泌学》 *Nature Reviews Endocrinology* 上。[10] 专家们还将于 2019 年 9 月举行会议，以确定神经毒性和发育性神经毒性的关键特征，同时计划在 2020 年晚些时候召开会议，讨论心脏毒物和有毒生物活性化学物质。

Wendee Nicole, 曾为《发现》 *Discover*，《科学美国人》 *Scientific American* 和其它出版物撰稿。

References

1. U.S. Environmental Protection Agency. 2019. EPA Releases First Major Update to Chemicals List in 40 Years. [Press Release.] 19 February 2019. https://www.epa.gov/newsreleases/epa-releases-first-major-update-chemicals-list-40-years [accessed 11 February 2020].
2. Luderer U, Eskenazi B, Hauser R, Korach KS, McHale CM, Moran F, et al. 2019. Proposed key characteristics of female reproductive toxicants as an approach for organizing and evaluating mechanistic data in hazard assessment. Environ Health Perspect 127(7):075001, PMID: 31322437, https://doi.org/10.1289/EHP4971.
3. Arzuaga X, Smith MT, Gibbons CF, Skakkebæk NE, Yost EE, Beverly BEJ, et al. 2019. Proposed key characteristics of male reproductive toxicants as an approach for organizing and evaluating mechanistic evidence in human health hazard assessments. Environ Health Perspect 127(6):065001, PMID: 31199676, https://doi.org/10.1289/EHP5045.
4. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, et al. 2016. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. Environ Health Perspect 124(6):713–721, PMID: 26600562, https://doi.org/10.1289/ehp.1509912.
5. Hsieh JCY, Li K, Osborne G, Ricker K, Schmitz R, Sun M, et al. 2017. Proposition 65: Evidence on the Carcinogenicity of Coumarin. Sacramento, CA: Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. https://oehha.ca.gov/media/downloads/crnr/coumarinhid.pdf [accessed 11 February 2020].
6. Sun M, Ricker K, Osborne G, Marder ME, Schmitz R. 2018. Proposition 65: Evidence on the Carcinogenicity of Gentian Violet. Sacramento, CA: Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. https://oehha.ca.gov/media/downloads/crnr/gentianvioletthid081718.pdf [accessed 11 February 2020].
7. Hsieh JCY, Li K, Marder ME, Osborne G, Schmitz R, Tomar RS, et al. 2018. Proposition 65: Evidence on the Carcinogenicity of N-nitrosohexamethyleneimine.

Sacramento, CA: Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. https://oehha.ca.gov/media/downloads/crnr/nhexhid081718.pdf [accessed 11 February 2020].
8. Ahearn A. 2019. Key characteristics: a new approach to potential toxicants, with Martyn Smith. [Podcast.] Environ Health Perspect 2019(1); https://doi.org/10.1289/EHP5776.
9. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. *Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations*. Washington, DC: National Academies Press.
10. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. 2020. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. Nat Rev Endocrinol 16(1):45–57, PMID: 31719706, https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8.