目标精确的ToxCast

体外测定和计算机模拟为筛选化学品带来希望

依靠毒性数据的帮助，政府机构对环境中的农药和其它化学品做出关键的法规决策。但是成千上万的化学品，包括许多目前商用的化学品，还有待对其潜在毒性及对人类疾病的影响作出测试。这些测试耗时又昂贵；对单个化学品进行的一全套法规测试或许要用到成千的动物，耗费几百万的经费。为了帮助解决大量积压未检的化学品，近期美国环境保护署（U.S. Environmental Protection Agency，EPA）已经完成了大规模ToxCast项目的第一阶段。该项目对将更快、更便宜的体外测定与计算机模拟筛选及优选有人体毒性的化学品结合[参见 *EHP* 118:485–493 (2010)；Judson等人]的可能性进行研究。这种方法可减少动物测试，并加快法规程序。

ToxCast项目评估了体外测定法在研究化学暴露引起的分子和通路摄动的类型中的应用，以及体内毒性的计算机优选模型。在第一阶段，研究人员选择了309种已有毒性数据的化学品。运用横跨9种技术的467种体外测定方式，包括高通量无细胞测定和多人体原代细胞及细胞系的细胞测定，他们对分子和通路层面化学活性的广效性进行了调查。将这些体外结果与已有数据进行匹配，帮助研究人员建立了初始优选模型，对相似但未检化学品的毒性进行预测。

这一流程也提供了毒性潜在机制的相关信息，这些信息很难直接运用动物模型进行调查。使用人体细胞或人体细胞成分使得研究人员可以测量化学品对毒性通路的作用，这些作用可能与人类疾病有关。在第一阶段范例的基础上，ToxCast的研究人员充满信心，相信体外高通量数据有助于预测其它许多已经仔细研究的化学品的作用机制，并有助于指出其它哪些生物通路也可能被激活。这将为筛选未检化学品打下基础，并为今后的测试提供重要的指导。

作者希望分子和计算模型将有助于更好地指导环境污染物的定向测试。但是他们提醒，建立这种新模型将非常耗时，并需要多个政府机构的投入。他们正在启动项目的第二阶段，扩大并进一步确认体外测试可有助于预测人体毒性。第二阶段将于未来数年完成。

Rebecca Clay Haynes：自1993年起为《环境与健康展望》（*EHP*）撰稿。她的作品也出现在国立公共电台（National Public Radio）节目中以及《基督教科学箴言》（*Christian Science Monitor*）和《环境论坛》（*Environmental Forum*）上。此外，她还是两本关于天文学和太空探索儿童科普读物的作者。

译自 *EHP* 118:A172(2010)

胎儿期邻苯二甲酸盐暴露与儿童期行为问题

由于邻苯二甲酸盐（phthalates）的广泛商用，人体与它的接触无处不在。虽然根据报道，此类化合物可迅速代谢，但是由于不断的暴露，它们在人体中的浓度相当稳定。美国和欧洲已经禁止一些邻苯二甲酸盐用于消费类产品，主要以生殖毒性数据为依据。然而，并非所有的邻苯二甲酸盐都受到控制；与此同时，研究显示毒性可能会扩展到其它内分泌靶器官，例如对正常神经发育至关重要的甲状腺。如今，一项新的研究报道，胎儿期暴露于某些邻苯二甲酸盐与儿童行为和执行功能测试评分所显示的不良影响间有关联[参见 *EHP* 118:565–571；Engel等人]。

1998年至2002年间，西奈山儿童环境卫生研究项目（Mount Sinai Children's Environmental Health Study）招募了404名初次怀孕的妇女，建立了多种族队列，以此为基础进行前瞻性研究。每名妇女均完成医疗、社会人口统计学和生活方式调查问卷，并在妊娠25至40周间提供一份尿样，用来检测邻苯二甲酸盐代谢物。根据代谢物的分子量进行分组。

当她们的子女约为4.5～5.5岁、6～6.5岁和7～9岁大时，其中的188名妇女完成了执行功能行为评定量表（Behavior Rating Inventory of Executive Functioning，BRIEF）和儿童行为评估体系，家长评定量表（Behaviors Assessment System for Children–Parent Rating Scales，BASC–PRS）用于临床和研究使用、评估儿童执行功能和行为的标准表格。执行功能包括计划目标、调控注意和情绪、约束不当行为、以及根据生活经验进行推测。评估的问题行为包括多动性、攻击性、品行不当，以及焦虑、注意力和适应性问题。

高分子量的邻苯二甲酸盐，诸如那些在医用导管、乙烯地板和墙面材料中发现的化合物，与家长评定表中产生的评分变化无关，与情绪调控力的减弱有少量关联；然而，低分子量的邻苯二甲酸盐，诸如那些在香水、香波、化妆品和指甲油等个人护理用品中发现的化合物与攻击性、注意力和品行问题、以及沮丧的评分上升有极强的关联。

低分子量的邻苯二甲酸盐可在许多个人护理用品中发现。

diane39/iStockphoto

BASC-PRS包含一份量表，帮助研究人员清除不准确的评估。*F*值结果越高，评估就越可

能反映对该儿童的极度负面评价：不能遵从指示、反应任意或阅读困难。如果把家长评定表限于*F*值为0或1的儿童（剩下161名儿童进行分析），关联性强的多为男孩、而非女孩。唯一例外的是品行问题，男孩和女孩的关联性都有意义。

本研究评估的行为问题与一些情况相关，如对立违抗性障碍、品行障碍、注意力缺陷/多动症。判断这些情况需要进行大量的测试，超出了本研究的范围。此外，本研究不能肯定，邻苯二甲酸盐暴露通过甲状腺功能的改变 — 或其它任何功能，导致了这些问题。然而，生物学上，与甲状腺相关的邻苯二甲酸盐毒性似乎能解释它们的关联性。同时，本研究也强调，急需进一步研究邻苯二甲酸盐对神经发育的影响。

Julia R. Barrett，理科硕士，生命科学百科全书，是居住在威斯康星州麦迪逊市的作家兼编辑，自1996年起为《环境与健康展望》（*EHP*）撰稿。她是国家科学作家协会（National Association of Science Writers）会员及《生命科学》（Life Sciences）编委会委员。

译自 *EHP* 118:A172 (2010)

脑力流失?

多溴联苯醚改变人类脑细胞的发育

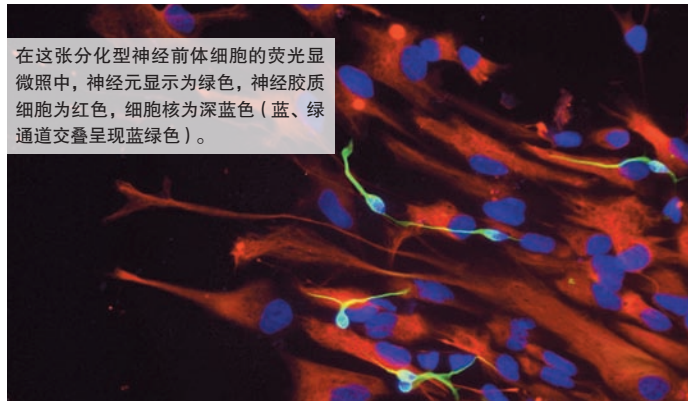
一项新的实验室研究证明，多溴联苯醚（polybrominated diphenyl ethers，PBDEs）能够改变人类胎儿的脑细胞。这至少可以部分解释神经毒性，这种毒性已在近期对暴露于PBDEs的幼儿进行的流行病学研究中得到证实，并在以往的动物模型中显示[参见 *EHP* 118:572–578；Schreiber等人]。该项新研究首次检验了人体细胞系统中的PBDE神经毒性，将脑细胞改变与内分泌干扰相关联。

大量的数据表明，婴儿在子宫内及通过母乳喂养时都能暴露于大量的PBDE阻燃剂。虽然所有三种PBDE剂型（五溴、八溴和十溴联苯醚）在欧洲都遭禁用，五溴和十溴联苯醚在美国终止使用（十溴联苯醚也在一些州禁用），但是PBDEs仍可能用于一些新型的美国产品及在它处制造的商品。它们也存在于种类繁多的旧塑料消费品中，仍在许多家庭、商户和汽车中使用。PBDEs可转移到室内灰尘中，而婴幼儿喜欢把手放入口中，这就给他们带来特别高的暴露风险。

为了研究PBDEs如何可影响胎儿的脑部发育，一组科学家使用了他们最近开发的、评估人类神经发育毒性的方法[参见 *EHP* 117:1131–1138 (2009)]来替代动物试验。这种方法使用原始的胎儿人类神经前体细胞（human neural progenitor cells，hNPCs）进行培养，产生称为“神经球”的三维细胞系统。神经球经历人类大脑正常发育早期所发生的基本过程：细胞繁殖、分化和迁移。用神经球进行的试验可以帮助识别干扰这些体内基本过程的外源物质。

研究人员重点研究在人体内聚集最多的两种PBDE化合物：四溴二苯醚（BDE-47）和五溴二苯醚（BDE-99）。浓度低于导致细胞死亡水平时，他们发现这些化合物可减少hNPCs的迁移，表明可能对脑部发育产生不良影响，PBDE的浓度越高、影响越大。达到试验最高浓度（10 μM）时，与未暴露的细胞相比，BDE-47使细胞迁徙距离缩短了25%以上；然而，当BDE-99浓度相同时，则将距离缩短了30%以上。进一步测试证实，两种化合物也能干扰未发育成熟的前体细胞分化为神经元和少突胶质细胞。

进一步的试验表明，PBDE化合物通过干扰甲状腺激素信号传递，影响细胞的迁移和分化。这一内分泌干扰作用可与其它影响一起伴随人的一生。作者表示，进行跟进研究，测定PBDEs是否会导致啮齿目动物的神经球产生同样的作用，将会加速从动物到人类的推断。



在这张分化型神经前体细胞的荧光显微照中，神经元显示为绿色，神经胶质细胞为红色，细胞核为深蓝色（蓝、绿通道交叠呈现蓝绿色）。

Timm Schreiber

其它的研究显示，PBDEs有在脑部和神经元细胞中聚集的趋势，研究人员使用经放射标记的BDE-47在试验细胞中测试到近60倍的聚集量。作者写道，考虑现有的人体暴露数据，这些数据表明目前的PBDE暴露水平可能会危害人类健康。近期的两项研究已将PBDEs与儿童智商和行为的细微变化相关联[参见 *EHP* 117:1953–1958 (2009) 及 *EHP* doi:10.1289/*EHP*.0901340]，作者表示需要进行其它研究来评价这些关联。

Kellyn S. Betts：十多年来一直为*EHP*和《环境科学与技术》（*Environmental Science & Technology*）等各种出版物撰写有关环境污染物、危害及解决环境问题的文章。

译自 *EHP* 118:A173 (2010)