

- [3] Di Minno M N, Ambrosino P, Ambrosini F, et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2016, 14 (5): 964-972.
- [4] Rabinovich A, Ducruet T, Kahn S R. Development of a clinical prediction model for the post thrombotic syndrome in a prospective cohort of patients with proximal deep vein thrombosis [J]. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2018, 16 (2): 262-270.
- [5] Jezovnik M K, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction [J]. *Int Angiol*, 2010, 29 (3): 226-231.
- [6] 李大千, 蒋云, 梅燕萍. 抗凝血酶Ⅲ、D-二聚体与纤维蛋白原在下肢静脉血栓形成中的临床应用 [J]. *医学信息*, 2019, 32 (17): 167-169.
- [7] Poort S R, Rosendaal F R, Reitsma P H, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis [J]. *Blood*, 1996, 88 (10): 3698-3703.
- [8] Aurshina A, Ascher E, Victory J, et al. Clinical correlation of success and acute thrombotic complications of lower extremity endovenous thermal ablation [J]. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2018, 6 (1): 25-31.
- [9] 李宏业, 张振蛟. 重型颅脑损伤并发下肢深静脉血栓形成的治疗 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15 (9): 72.
- [10] 谭慧. 重型颅脑损伤后并发下肢深静脉血栓形成原因与预见性护理 [J]. *血栓与止血学*, 2016, 22 (4): 450-456.
- [11] Zeng Z, Hu Z, Zhang J. Venous thromboembolism prevention during the acute phase of intracerebral hemorrhage [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015, 358 (1-2): 3-8.
- [12] Palareti G, Cosmi B, Antonucci E, et al. Duration of anticoagulation after isolated pulmonary embolism [J]. *The European respiratory journal*, 2016, 47 (5): 1429-1435.
- [13] 高颖. 彩超和血流检查诊断下肢深静脉血栓的对比研究 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17 (36): 102-103.
- [14] Dobbs T D, Aveyard N, Bratby M J, et al. Deep vein thrombosis: remember the mechanical causes [J]. *Emerg Med J*, 2015, 32 (4): 338.
- [15] 俞斌, 季英, 禹宝庆. 下肢深静脉血栓的诊断及治疗进展 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2017, 32 (1): 109-111.
- [16] Carr P, Ehredt Jr D J, Dawoodian A. Prevention of deep venous thromboembolism in foot and ankle surgery [J]. *Clinics in podiatric medicine and surgery*, 2019, 36 (1): 21-35.
- [17] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. *中华骨科杂志*, 2009, 29 (3): 602-604.
- [18] Macdonald R L, Amidei C, Baron J, et al. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy [J]. *Surgical neurology*, 2003, 59 (5): 363-372.
- [19] Xue G H, Huang X Z, Ye M, et al. Catheter-directed thrombolysis and stenting in the treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep vein thrombosis: outcome and follow-up [J]. *Annals of Vascular Surgery*, 2014, 28 (4): 957-963.
- [20] 张福先, 李晓强, 刘建龙, 等. 腔静脉滤器临床应用指南解读 [J]. *中国血管外科杂志: 电子版*, 2019, 11 (3): 168-175.

• 综述与讲座 •

内分泌干扰物的鉴别标准研究进展

福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室 (福州 350001) 余真¹ 综述 陈刚 审校

【关键词】内分泌干扰物；鉴别标准；国内外进展

【中图分类号】R114 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2020)06-0137-03

通过与工作、药物、消费品、自然资源和其他环境的接触，人类和其他动物会接触到各种各样的所谓内分泌干扰物^[1]。内分泌干扰物具有分布广、易富集、种类繁多及表现形式多样等特性，是对生物危害最大的环境污染物^[2]。大量实验证据以及流行病学的调查表明，环境中许多外源性化学物质能够干扰人类和动物的内分泌机能，进而影响健康和生殖^[3-7]。控制具有内分泌干扰物性质的化学品暴露是监管机构的职能之一，而其中一个重要关键步骤是鉴别内分泌干扰物的内在危害。尽管监管机构使用各种方法来评估内分泌干

扰物的内在危害的相关证据，但是它们在分析、收集以及阐释科学证据的方法上仍然存在很大的差异^[8-9]。为减少不同鉴别机构得出不同结论的可能性，需要在进行危害评估时使用标准化、系统化的方法来组织和评估给定化学品。为制定完善的内分泌干扰物鉴定标准，强化内分泌干扰物鉴定工作，有效促进内分泌鉴定研究工作标准化^[9-11]，笔者拟对内分泌干扰物的鉴定研究进展进行阐述。

1 欧盟的内分泌干扰物鉴别

1999 年，欧盟委员会制定了研究内分泌干扰物的短、

中、长期计划^[12]。他们的研究内容主要集中在环境内分泌干扰物的生殖、甲状腺、脂肪和肝脏毒性上^[13-16]。其中,短期计划的主要任务就是确定需要深入评价其内分泌干扰作用的优先名录,即优先进行研究、评价和管理一些危害较大的内分泌干扰物。具体方案为基于现有的科研成果、综述文章以及评价报告,总结并量化出内分泌干扰物的危害,以及人类、野生动物的暴露来源和途径。2000 年,欧盟对具有高产量或高持久性特征的优先名录的候选物质进行了进一步的分析,并根据产量、持久性、具有内分泌干扰作用的科学证据以及暴露程度,将这些物质进一步分成 3 组^[12]。

在多年环境内分泌干扰物研究的基础上,2016 年 6 月,欧盟委员会正式公布了《内分泌干扰物鉴定标准》的标准草案,对内分泌干扰物的鉴定方法进行了详细阐述,并将标准纳入了植保产品和杀虫剂产品法规。鉴于该标准出台后备受争议,2016 年 11 月修正了此标准草案。2016 年 12 月,欧盟委员会提交了第三版修正案,将植保产品法规分为鉴定标准和产品的潜在危害两部分^[17]。欧盟设定的内分泌干扰物的鉴定标准如下:1) 该化学物质对生物或其后代产生不利影响;2) 该化学物质具有内分泌干扰作用机制;3) 该化学物质对生物或其后代的不利影响是由于内分泌干扰作用导致的。但欧盟没有建立自己的内分泌干扰物筛选和测试方法体系,而是完全采用经合组织(OECD)验证的方法作为基本的筛选和测试依据^[18],相关的筛选和测试有:雌激素或雄激素受体结合亲和力、雄激素转录激活试验、子宫增重生物试验等^[18]。2018 年 6 月 7 日,由欧洲化学品管理局(ECHA)和欧盟食品安全局(EFSA)共同起草的内分泌干扰物鉴定标准配套指导文件发布,该文件通过设定一系列科学标准以用于对内分泌干扰物的识别和鉴定,进一步具体地说明了如何根据相关标准来判定一个物质是否属于内分泌干扰物,从而促进内分泌干扰物鉴定标准 Commission regulation (EU) 2018/605 的实施^[18]。

2 美国的内分泌干扰物鉴别

1995 年,美国联邦政府委托国家科学技术委员会(NSTC)把内分泌干扰物列为优先研究对象,并完成“破坏内分泌的化学成分的健康和生态影响计划大纲”。在该计划大纲中,NSTC 指出方法、模型和测量手段是对内分泌干扰物进行风险评价的三要素^[17]。为了有效确认和鉴定市售的上万种化学物质中哪些为内分泌物,美国环保局认为要先发展筛选测试和分析方法,并在 1996 年成立了内分泌干扰物质筛选及测定咨询委员会。当时 EDSTAC 的内分泌干扰物筛选项目计划将对 86 000 种以上的化学物质进行筛选和测试。1998 年 8 月,EDSTAC 在项目研究报告中提出通过起始分类、优先设定、第一筛选阶段及第二筛选阶段进行筛选及测试内分泌干扰物。在具体筛选和测试中,EDSTAC 主要以研究化学物质对雌性激素、雄性激素及甲状腺素 3 种激素的影响为目标,因为这 3 种内分泌干扰物对生殖、发育及生长等生理作用有影响,然后利用研究这 3 种内分泌干扰物所积累的数据去推测和估算其他内分泌干扰物可能受到的影响^[19]。第一筛选阶段的测试方法分为体内与体外生物测试,可判定某化学物或混合物属于影响上述 3 种激素的哪种,之后进入第二筛选阶段。第二筛选阶段是对第一阶段检

测筛选出的具有干扰效应的化学物质的干扰性质、可能性和剂量效应关系进行确定。第二筛选阶段的方法包括无脊椎动物生活周期毒性实验、哺乳动物、鸟类、鱼类、虾的两代生殖毒性实验及两栖类发育和生殖实验等^[19-20]。

2007 年,美国环保局列出可能的内分泌干扰物名单,包括 69 种杀虫剂和 4 种生产杀虫剂配方要用的物质,这类物质一半以上是已知能够影响内分泌系统,或者已被证明具有雌激素或抗雄激素活性的物质^[7]。

2019 年 11 月 12 日,英国《自然综述·内分泌学》杂志发表了一篇来自美国的 15 位科学家共同撰写的“共识声明”,专门用来评估内分泌干扰物对人类健康的潜在威胁^[10]。在这份科学家共识声明中,他们认为干扰激素作用的化学物质具有可识别的关键特征,这些物质与激素系统的关键调控步骤相互作用的能力有关,可用于识别内分泌干扰物。他们研究了包含所有激素系统属性的关键特征,确定了 10 个用于内分泌干扰物的关键特征,并以此代表了机械证据的组织类别^[10]。这些关键特征包括:1) 与激素受体相互作用或激活激素受体;2) 拮抗激素受体;3) 改变激素受体的表达;4) 改变激素反应细胞的信号转导;5) 诱导荷尔蒙分泌细胞或荷尔蒙反应细胞的表现遗传修饰;6) 改变激素合成;7) 改变激素在细胞膜上的转运;8) 改变激素的分布或循环水平;9) 改变激素的代谢或清除;10) 改变产生激素或激素反应细胞的命运^[10]。此外,在危害评估过程中,针对每个关键特征对证据的强度也进行了分类。同时,他们举例详细说明如何在识别内分泌干扰物危害的分析中,使用这 10 种关键特征来组织、整合人类和实验模型中不利于内分泌影响的机械数据。使用关键特征方法来收集关于假定的内分泌干扰物的机理数据是基于脊椎动物发育和成年阶段激素系统的共同特性。此方法不仅避免了“对特定路径和假设的狭隘关注”,而且“提供了对机械证据的广泛的、全面的考虑”^[10]。关键特征方法的一个特点是,它在基本内分泌框架上叠加了化学物质干扰这些系统的机制。随着我们对内分泌系统的化学作用了解得越来越多,关键特征应该更新,以反映这一新信息。他们建议:将一种化学物质确定为内分泌干扰物并进行分类时,应利用环境毒性化学物质关键特征方法和其他数据(包括流行病学和实验动物数据),如他们在“10 种关键特征的应用”第一节中举例说明的那样^[10]。总之,此方法为组织危害识别的机械证据提供了一个通用框架,它可以作为在全球范围内实施内分泌干扰物风险评估的基础。这种方法在内分泌干扰物领域是一个非常明显的进步。

3 中国的内分泌干扰物鉴别

中国内分泌干扰物的系统性研究尚处于起步阶段。我国于 1997 年派代表参加了在华盛顿召开的环境内分泌干扰物国际会议,强调在中国亟需建立环境内分泌干扰物的鉴别方法^[21]。国家自然科学基金委员会于 2000 年为重点项目“环境类激素影响人类健康的机理”招标,正式在我国启动内分泌干扰物的大规模研究。此后在国家的大力支持下,内分泌干扰物的研究不断得到推进^[21]。2015 年,我国颁布了行业标准《农药内分泌干扰评价方法》,这是我国目前唯一一部与内分泌干扰物鉴别相关的标准^[22]。该标准用于检测和评

价农药是否具有内分泌干扰作用,主要规范了用于检测和评价农药是否具有内分泌干扰作用的方法,包括体外和体内实验,以及体内验证实验;但是此标准并未涵盖所有激素系统的内分泌干扰属性,且仅适用于农药,大量的农药之外的潜在的内分泌干扰物的鉴定仍未得到规范。

4 小结

由于内分泌干扰物的广泛分布及其对人类和动物健康的负效应,内分泌干扰物的鉴定标准亟待完善。随着科技的进步,各学科之间的相互渗透,以及人们对内分泌干扰物的认识越来越深刻,我国一定能提出健全内分泌干扰物鉴定标准的相关对策,完善内分泌干扰物的鉴别管理体系,统一各鉴别机构的判定尺度,最终制定出符合我国国情的控制内分泌干扰物的政策。

参考文献

- [1] Veiga-Lopez A, Pu Y, Gingrich J, et al. Obesogenic endocrine disrupting chemicals: identifying knowledge gaps [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29 (9): 607-625.
- [2] 张玉彪, 刘明春, 赵刚, 等. 环境内分泌干扰物作用机制的研究进展 [J]. *现代畜牧兽医*, 2013 (1): 49-51.
- [3] Alfardan A S, Nadeem A, Ahmad S F, et al. Plasticizer, di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) enhances cockroach allergen extract-driven airway inflammation by enhancing pulmonary Th2 as well as Th17 immune responses in mice [J]. *Environ Res*, 2018 (164): 327-339.
- [4] Yu Z, Wang F, Han J, et al. Opposite effects of high- and low-dose di- (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) exposure on puberty onset, oestrous cycle regularity and hypothalamic kisspeptin expression in female rats [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2020, 32 (6): 610-618.
- [5] Wolff M S, Britton J A, Boguski L, et al. Environmental exposures and puberty in inner-city girls [J]. *Environ Res*, 2008, 107 (3): 393-400.
- [6] Rosenfeld C S. Gut dysbiosis in animals due to environmental chemical exposures [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 396.
- [7] Zhang Y H, Cao Y, Shi H J, et al. Could exposure to phthalates speed up or delay pubertal onset and development? A 1.5-year follow-up of a school-based population [J]. *Environ Int*, 2015, 83: 41-49.
- [8] Abass K, Carlsen A, Rautio A. New approaches in human health risk assessment [J]. *Int J Circumpolar Health*, 2016, 75: 33845.
- [9] Ruden C. What influences a health risk assessment? [J]. *Toxicol Lett*, 2006, 167 (3): 201-204.
- [10] La Merrill M A, Vandenberg L N, Smith M T, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16 (1): 45-57.
- [11] Ruden C. Principles and practices of health risk assessment under current EU regulations [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 44 (1): 14-23.
- [12] Bontoux L. The European strategy on endocrine disrupters: progress to date and EU/US cooperation [J]. *Folia Histochem-Cytobiol*, 2001, 39 (Suppl 2): 9-11.
- [13] Birks L, Casas M, Garcia A M, et al. Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth weight and length of gestation: a european meta-analysis [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (11): 1785-1793.
- [14] Miccoli A, Maradonna F, De Felice A, et al. Detection of endocrine disrupting chemicals and evidence of their effects on the HPG axis of the European anchovy *Engraulis encrasicolus* [J]. *Mar Environ Res*, 2017, 127: 137-147.
- [15] Legler J, Fletcher T, Govarts E, et al. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (4): 1278-1288.
- [16] Govarts E, Iszatt N, Trnovec T, et al. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and risk of being born small for gestational age: pooled analysis of seven European birth cohorts [J]. *Environ Int*, 2018, 115: 267-278.
- [17] 欧盟通过内分泌干扰物鉴定标准 [J]. *今日农药*, 2017 (008): 49.
- [18] 瑞欧科技. 欧盟发布农药内分泌干扰物识别标准配套指导文件 [EB/OL]. 厦门: 厦门技术性贸易措施信息网, 2018 [2018-06-12]. <http://swj.xm.gov.cn/xmtbt-sps/show.asp?id=57384>.
- [19] 张立实, 吴德生. 环境内分泌干扰化学物的甄别方法和评价体系 [J]. *中华预防医学杂志*, 2003, 37 (3): 147-149.
- [20] Kavlock R J. Overview of endocrine disruptor research activity in the United States [J]. *Chemosphere*. 1999, 39 (8): 1227-1236.
- [21] 刘先利, 刘彬, 邓南圣. 环境内分泌干扰物研究进展 [J]. *上海环境科学*, 2003, 22 (1): 57-63.
- [22] 本刊讯. 《农药内分泌干扰物评价方法》等三项行业标准通过审定 [J]. *营销界: 农资与市场*, 2015 (2): 21.