

· 学科进展与展望 ·

毒理学研究进展及热点

曹佳¹ 郑玉新² 周宗灿³ 张作文⁴

(1 第三军医大学军事预防医学院, 重庆 400038; 2 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050; 3 北京大学公共卫生学院毒理学系, 北京 100191; 4 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085)

[摘要] 近年来, 毒理学发展迅速, 在很多领域的研究中发挥着越来越重要的作用。本文根据研究领域分别介绍了描述毒理学、机制毒理学、管理毒理学和人群研究的最新研究进展, 并对主要研究热点进行分析, 同时对毒理学发展趋势进行了预测。

[关键词] 毒理学, 毒性测试, 化学物, 危险评定

随着大量外源化学物涌入我们的生产、生活及周围环境, 以及人类对化学物质毒性危害认识的日益深入, 21 世纪的毒理学正面临着前所未有的挑战。同时, 随着人类基因组计划的完成, 环境基因组计划和表观基因组计划的启动及科学技术的进步, 基础生命科学的大量新原理、新技术不断渗透到毒理学各个领域, 国际上毒理学学科正经历着又一次蓬勃发展的时代, 世界范围的毒理学领域正经历着巨大的变化^[1]。随着毒理学实验方法和技术的快速发展, 毒理学的发展将以毒理基因组学为先导, 整体地迈入分子毒理学时代, 并将呈现出以下几个发展趋势: 由被动毒理学向主动毒理学发展; 由高剂量测试向低剂量测试发展; 实验动物由单一性模型向特征性模型发展; 由低通量测试向高通量测试发展; 由单一用途向多用途、多领域发展等。面对国内外毒理学的迅猛发展, 国家自然科学基金委员会政策局与医学科学部于 2010 年 10 月 17—20 日在北京召开了“毒理学和健康危险度评定的关键科学问题”双清论坛。来自国内外 30 余所科研院校的 60 多名毒理学领域知名专家参加了会议。本文结合这次论坛主题和讨论情况, 从描述毒理学、机制毒理学、管理毒理学和人群研究 4 个研究领域入手, 对国内外毒理学研究进展和热点做一概述和分析。

1 描述毒理学

目前, 毒理学的研究对象包括各种外源性有害

因素, 如化学、物理和生物因素等。欧、美、日等发达国家通过多年的研究与积累, 对农药、有机溶剂和重金属的研究已日趋系统和成熟, 近年来已将重点转入对环境持久性有机污染物、环境内分泌干扰物、纳米材料的毒性研究^[2]。我国是发展中国家, 有着特殊的国情, 除了农药、工业“三废”等传统的毒理学问题外, 随着我国经济和社会的快速发展, 新型污染物、新型原材料、食品添加剂等因素对机体的有害效应也已敲响警钟。目前乃至今后一段时间内, 我们应逐步将视野从此前一直关注的农药和工业毒物上过渡和转移到分布广、危害性高或毒性不明并且与社会经济发展和大众健康密切相关的优先化合物中来, 包括重金属、纳米及其他新材料、持久性有机污染物、环境内分泌干扰物、营养素及营养补充剂等, 并对这些优先化合物对机体、环境和生态所造成的有害影响进行研究。

2007 年美国国家研究委员会(NRC)应美国环境保护署(EPA)和国家毒理学计划(NTP)的要求, 就毒性测试发展长期展望和关于实现展望的策略计划发表了一份题为《21 世纪的毒性测试: 展望和策略》的研究报告。该报告提出后, 在毒理学界引起了强烈反响。报告重点提出了毒性测试和危险性分析的总体框架, 包括化学表征、毒性测试(毒性途径和靶向测试)、剂量-反应和外推建模、人群和暴露资料、危险分析等等。Collins FS(NIH/NHGRI 主任)等提出, 毒性评定应从动物体内研究转移到体外试

本文于 2011 年 3 月 3 日收到。

验、低等生物体内试验和计算机建模,美国 NTP、美国 EPA 和 NIH/NCGC 对此开展了协作研究 TOX21^[3]。NRC 方案是试验策略的转变,而不是试验方法的替代。此策略可减少试验的经费和时间,与现代机制毒理学和系统毒理学的进展相结合。需要指出的是,该报告对于如何实施毒性测试的转变并未提出具体和可行的指南,因此具有很大的发展空间^[4]。

外源化学物的低水平、长期、慢性接触,将是新世纪中各种环境污染物对人体影响的基本方式。要解决这类接触的生物学效应问题并不容易。因为时间长,剂量低,容易被忽略,且存在大量混杂因素,难以准确认定是何种效应,因此必须研究每种新化合物的剂量-效应关系曲线。近年来,毒理学界提出了一种新的剂量-反应关系模型,即毒物兴奋效应模型,对过去公认的阈值模型和线性非阈值模型提出了挑战。研究发现 150 多种内源性兴奋剂,如药物、辐射和环境污染通过各种不同的机制对人体和其他动物产生毒物兴奋效应。对这种现象的认识将对未来的毒理学研究和生物医学发展产生重要影响。

随着国家经济建设的发展,大量的混合化学物制品进入人类生存环境,人们接触这类混合化学物的危险性与日俱增。除了每类化学物内部的相互作用外,化学物之间也会发生相互作用,其结果表现为各种效应的总和。此外,毒物低剂量的联合作用也开始受到毒理学家的高度关注。国内学者近年来也开展了大量外源因素低剂量长期暴露的毒作用研究,如在整体动物水平对汞、硝酸镉等外源因素的低剂量兴奋效应或慢性毒性效应进行了探讨,同时也开展了低剂量农药与杀菌剂、杀虫剂等联合暴露、多种有机溶剂联合暴露、多种环境内分泌干扰物联合暴露对机体的毒作用研究,并开展了农药、食品中内分泌干扰物的复合效应评估技术研究。

在毒物的安全性评价方法上,国外发达国家体现了从传统的整体动物实验到快速、灵敏、高效的替代试验的发展趋势。目前,国外许多毒理学替代法已通过权威机构验证并被欧盟、美国和经济与合作发展组织等推广应用。目前已在世界范围内得到认可的动物替代方法主要包括:急性毒性、刺激性和腐蚀性、致敏作用、光毒性检测、生殖毒性的检测等。可以预见,新方法新技术的不断发展必将极大推动使用替代试验和计算机模型进行毒性测试。近年来,国内已有很多实验室正在进行体外替代研究,包括人体细胞转化模型研究、体外重建皮肤替代模型

研究和眼刺激试验替代方法研究,并对一系列化合物进行了评价验证。但总体上来说,工作还缺乏系统性和严格的验证程序,只能说处于研究探索阶段。

由于待测化学物的数量快速增长、测试费用高昂、耗时长、种间差异、动物保护等原因,传统的描述毒理学正面临着很大的挑战。因此描述毒理学正经历着向预测毒理学的发展。预测毒理学的目标就是揭示化学物结构与毒性之间的关系,建立体外效应预测体内效应和种属间预测的模型。通过分析定量构效关系作为重要研究内容之一的计算机毒理学和毒物基因组学的发展将为这一目标的实现提供可能^[5]。目前,国外对单一化学物进行毒性预测的模型主要有 QSAR 模型及在此基础上发展的多种新模型。定量预测混合物联合毒性的数学模型主要有浓度加和模型(CA)、独立作用模型(IA)、相互作用模型(IAI)和两步预测模型(TSP)等。国内虽然在预测毒理学领域取得了一定进展,但总体而言自主创新不够,多数情况是在引用国外的预测模型。为此,我们应大力发展计算机毒理学和毒理基因组学,建立具有自主知识产权、高效准确的毒性预测模型和相应的数据库。

2 机制毒理学

随着生命科学新理论和新技术的飞速发展和不断渗透,机制毒理学研究领域得到不断发展。总体而言,国内外学者关注的热点领域有:参与细胞应激的信号通路及通路串话(cross-talk)在外源化学物产生毒性中的作用;毒物与机体交互作用对毒作用的影响以及生物标志物的研究;表观遗传学改变在产生毒性中的作用;化合物生殖毒性研究等。同时在进行机制研究时更加注重新技术和新方法的应用与开发。

近年来,细胞与分子生物学理论与技术的飞速发展赋予毒理学工作者新的启迪和工具,从而改变了传统毒理学研究的基本格局,真正实现了从整体和器官水平向细胞和分子水平的飞跃,在阐明毒物对机体损伤作用和致癌过程的分子机制方面取得了重要的突破,形成了一些新的研究热点,比如氧化应激损伤的信号通路及通路串话(cross-talk)。目前多数观点认为外源因素诱导的细胞氧化应激及随后启动信号通路在细胞损伤中发挥着重要作用,同时认为氧化应激可同时激活多种信号转导途径和核转录因子,它们之间相互串话,形成了一个复杂而精细的调控网络,共同决定氧化损伤最终引起何种生物

学效应。国内学者对多种因素(如病毒、乙醇、药物、射线、重金属等)引起的氧化损伤的信号通路进行了深入研究,发现多种信号途径参与了氧化应激损伤,同时发现氧化应激损伤的信号通路具有细胞种类和刺激因子特异性,并证实通路间存在串话,初步绘制出参与氧化损伤的信号通路及通路串话网络图。

生物标志物也是近年来毒理学研究的前沿性领域。它几乎包括反映生物系统与环境化学、物理或生物因素之间相互作用的任何测定指标,并用于阐明外源性物质与健康损害的关系。在发现低水平接触生物效应及深入探讨毒作用机制方面,均离不开生物标志物。我国毒理学工作者利用各种组学技术开展了参与毒作用的环境应答基因的表达、功能和多态性的研究,在识别外源化学物反应的个体和种族差异、寻找疾病和环境暴露的生物标志物方面取得了一系列重要成果^[6]。目前,我国已开展了包括数十种暴露、效应和易感性标志物的研究,其中有些标志物已应用于人群中。但是,与国外相比,国内尚未建立统一规划和管理的多中心、大规模的人群样本和队列,研究结果缺乏其他人群的验证。因此,在今后的工作中应采用系统生物学的理论和方法深入开展多终点、多靶位、多层次、多水平毒作用机制的研究,推动基因、蛋白表达技术及表观遗传学的应用,识别环境暴露与人类疾病易感的相互关系,寻找疾病和环境暴露相关联的效应生物标志物,建立高效的健康预警体系。

表观遗传学是近年来毒理学机制研究的又一热点。外源化学物引起可遗传的有害改变称为表观遗传毒性(epigenotoxicity)。可影响细胞应激,并是潜在可逆的。广义的概念也可以包括外源化学物引起的非遗传的表观遗传学改变中介的外源化学物毒效应。表观遗传毒性可以被分为有丝分裂的,减数分裂的或跨代遗传的3类。国际上,表观遗传学研究已被广泛运用于化学致癌、化学物及药物的安全性评价之中。作为一个刚出现的研究领域,环境表观基因组学是在基因组水平探讨环境因素的表观遗传效应及其对基因表达的影响。从环境-基因相互作用的角度看,它是环境基因组计划的延伸和深入^[7]。但是,还有许多根本问题仍待解答,其中核心领域包括表观遗传调控与人类疾病的易感性;表观基因组在生殖发育和疾病病因学中的作用;营养补充能否减少化学和物理因素对表观基因组的损害;表观遗传标志物的筛选及疾病的早期检测;表观基因组检测技术的研发;表观遗传学与系统生物学的整合

等等。

生殖发育毒性研究主要涉及工业毒物和环境污染物、计划生育的药品和器具、保健食品、中草药和高频电磁场、旋转强磁场、超声波、噪声、辐射等。目前主要是利用动物整体和细胞培养试验进行研究,还比较缺乏人群流行病学的资料。所涉及的分子机制包括细胞凋亡、细胞信号转导、基因表达及其调控等,其中以环境内分泌干扰物的生殖危害研究、雌性生殖内分泌干扰作用及其作用机制等研究特色最为明显。在对邻苯二甲酸酯类和双酚A等内分泌干扰物、有机磷和有机氯农药、拟除虫菊酯类农药、常见金属以及常用有机溶剂的生殖毒性的研究中,发现它们均在不同程度上造成对实验动物的生殖毒性、妊娠毒性以及对子代的发育毒性,其中部分影响在人群流行病学研究上得到了证实。但是,生殖发育毒性研究还存在诸多问题,包括环境化学物的生殖危害识别尚不明确;目前国内的研究还缺乏统一、规范的生殖毒性评价体系;缺乏系统的、规范的人群生殖流行病学研究;生殖毒性观察终点多、且相互之间关系不够密切等。

近年来,生命科学的新技术、新方法不断涌现,一系列“组学”(omics)应运而生,如基因组学、蛋白质组学、细胞组学等新学科不断涌现,使人们在对基因和基因组的认识,生命、健康的认识和对生命本质的认识手段上取得了重要的进展^[8]。其中毒理学已与某些学科产生交叉融合形成了新分支,例如毒物基因组学、环境基因组学、毒物蛋白质组学、毒物代谢组学、芯片毒理学等。这些交叉分支学科已成为当前毒理学中最活跃的研究领域。此外,将毒理基因组学,传统毒理学和生物信息学融合在一起还形成了一个体系“系统毒理学”^[8]。系统毒理学不仅要收集细胞成分的信息,而且要了解这些成分对毒物应答的对应信息,获取生物体对该应激的适应、生存或死亡等方面的资料。这些数据使特定的分子能反映正常和应激状态下的细胞、组织、器官或机体的生物学表征。

3 管理毒理学

近几十年来,为了安全使用化学品,有关国际机构如联合国环境规划署(UNEP)、世界卫生组织(WHO)、联合国粮农组织(FAO)、国际化学品安全规划署(IPCS)、国际潜在有毒化学物质登记中心(IRPTC)、经发组织(OECD)等,在化学物质安全评价、收集及提供化学品安全信息方面做了大量的工

作^[9]。一些发达国家制定了一系列有关安全使用化学物质的法规、标准和规范。然而,在我国化学品法律体系不断完善的过程中,也显露出一些不足和弊病,包括缺乏全面和系统的相关标准和法规的研究,在应对国际贸易壁垒方面,缺乏中国的管理毒理学资料和话语权等。因此,管理毒理学者应认真地借鉴国外经验,认真研究如何建立真正适合中国国情的化学品安全评估体系,使政府决策、部门管理等层面能更有效地通过管理来预防化学物对环境和人体健康的危害。研究机构则需要建立起系统的评价模型及方法,以便更加有效、经济、快捷地评价各种化合物对环境生态、人群健康的影响。

化学品风险评估是管理毒理学的研究重点和核心。当前,美国、加拿大、欧盟等发达国家都已将化学品风险评估结果作为化学品安全管理的依据^[10]。随着欧盟《化学品注册、评估、授权和限制》(REACH)法规的实施,化学品风险评估进一步引起了人们的重视。目前,国内已设立了多个专项,在化学品危害评估、暴露评价和风险评估方面开展了基础研究,并对食盐加碘和居民碘营养状况、部分地区农药、有害生物、重金属、多氯联苯和苯并芘等污染物进行了健康风险评估,为风险管理提供了重要依据。但是我国还没有建立起完整的化学品安全评估体系,环保部在《新化学物质环境管理办法》中借鉴了 REACH 中的一些思路,提出了对生态毒性和涉及环境的部分暴露场景的研究。其他方面,比如医药卫生、农药等领域都有各自不同的评估,但这些评估与欧盟提出的安全评估差距较大。对比欧盟,我国现有的化学品风险评估总体上处于较低水平,主要存在以下问题:综合评估较少;评估深度不够;缺乏完善的评估程序和方法;评估的普及程度低。基于上述存在的问题,在借鉴国外先进经验并结合国内实际情况的基础上,我们应从以下几个方面完善和促进国内化学品风险评估的发展:大力开展技术研究,完善评估技术;重点研究暴露评估,深化评估内容;推动重点化学品全面风险评估工作;明确评估的目的,推动评估的开展;国家出台相关政策,保障评估的开展。

风险管理是安全标准化实施过程中的关键。WHO 2003 年公布了《全球化学品统一分类和标签制度》(GHS),欧盟 2007 年推出了 REACH。这些政策的核心理念是对化学品实施风险管理,同时也充分体现了化学品管理的国际化趋势。国内经过长期实践,在化学品管理理念上已完成了从危害管理

向风险管理的转变。近几十年来以毒理学为依据的化学品管理法规正在普遍建立并不断完善,如先后制定和颁布了《药品管理法》、《食品卫生法》、《环境保护法》、《农药管理条例》、《工作场所有害因素职业接触限值》、《职业病防治法》等。此外,为了顺应化学品风险管理的国际化趋势,加快与国际接轨,我国在化学品风险管理方面加大了改革力度。但是总体上讲,我国风险管理仍然不够完善,主要体现在国家安全标准化实施过程中的风险管理分类不清,未能体现人-机-环-管系统的概念,应当将风险评价范围按照时间、空间体现人-机-环相互关系。此外,风险评价方法应更加具有针对性,管理机制也需要进一步理顺。

风险交流是食品安全风险分析框架的重要组成部分,关系到政府、学术界、食品行业、媒体和消费者之间对食品安全信息的及时、准确、透明的相互沟通,对于风险评估和风险管理有重要的促进作用。我国当前化学品安全风险交流比较薄弱,对公众化学安全科普力度低,许多科学信息没有能够在相关的机构、团体、个人之间及时沟通,造成了认识和行动上的不一致,不利于化学品安全问题的解决。美国 FDA 近期宣布成立了一个新的风险交流咨询委员会。该委员会将就如何加强与公众的风险、利益信息交流向 FDA 提供建议。因此,开展以人为本的风险交流意义重大。一方面,我国相关部门代表我国政府积极参与国际化学品管理政策的制定和国际组织举办的相关活动,在我国化学品管理的薄弱环节上,争取得到国际组织的理解和支持。另一方面,面对公众,化学品管理相关部门正在努力使其工作更加开放和透明,不仅通过媒体加强了和消费者直接的交流,而且加强了管理的透明度和公开化。

4 人群研究

研究环境化学因素与疾病和健康关系是毒理学的重要任务之一。虽然通过在因果关系研究和作用机制的探索方面的不懈努力,对其概况有了比较多的认识。但是,由于涉及的环境和人体两个因素均是复杂体系且存在交互作用,因此其过程和结果都表现为高度的复杂性。如很多人类疾病可以因多种环境因素而引发或诱发,而多数环境污染物又可以引起多种健康损害效应。多年来,在自然科学基金和科技部重大项目的支持下,我国在肿瘤、心血管疾病、代谢综合症等复杂疾病的探索研究中,从针对导致其发生发展的环境因素所开展的流行病学和临床

研究中取得了可喜的进展。而以环境污染为基点的健康效应研究课题中,对环境因素致病的机制也有了逐渐深入的认识。然而,两方面的研究之间存在较大的裂隙,缺乏将它们有机结合的理论和实践。

在解析环境化学污染与健康关系的研究中存在着两种研究对策,亦即:疾病导向的研究和环境因素导向的研究。前者从复杂疾病出发,回溯性地研究导致或者诱发疾病的环境因素和机制;后者从环境因素切入,追踪研究环境有害因素产生的健康效应、致病作用和机制。迄今,两者在解释为什么在相同环境污染条件下,人群中可以产生不同的健康损害和疾病,以及为什么很多疾病都可以由多种环境因素导致这些关键问题上,还有很多未解之题。

总体而言,21世纪整个毒理学呈现出蓬勃发展的态势。研究层次同时向宏观和微观两个方向深入并有机结合;从整体动物实验到替代试验;从阈剂量到基准剂量;从传统毒理学到系统毒理学;从构效-关系到定量-构效关系;从危险度评定到危险度管理。在研究理念和策略上,转化医学理念应始终贯穿毒理学研究工作的全过程;要注重多学科交叉联合,尤其是毒理生物信息学应得到高度重视;人群研究与实验室研究相结合,更加注重人群研究。因此,毒理学科工作者不仅要宏观把握国内外毒理学学科发展的趋势和前沿,更要关注公众和国家经济发展的需求,解决国家发展中存在的毒理学问题。同时也要更加注重利用自身在政府决策中的力量,引导媒体,告知民众,切实发挥毒理学在经济和社会可持续发展中的重要作用。

5 “十二五”我国毒理学应关注的重点

结合目前国内外毒理学研究的进展和热点,针对我国在今后一段时期,尤其是“十二五”期间应该关注的重大毒理学科学问题,参与此次论坛的专家展开了热烈的讨论。大家一致认为,我国今后一个时期内,毒理学要重点解决与社会经济发展和群众健康密切相关的优先化合物,包括纳米材料、新兴产业及材料、持久性有机污染物、营养素、重金属等等。在毒理学研究策略及方法方面,要注重人群流行病学的研究以及分析毒理学的发展,要将先进的生物学技术如基因组学、代谢组学、生物信息学、生物标志物等与毒理学研究紧密结合。在管理毒理学方

面,要进一步构建我国化学品管理法律法规体系、危险度评级体系,增强管理毒理学在国家经济发展中的实际应用。针对“十二五”自然科学基金在有关毒理学重大研究计划和重大研究项目的设置,专家们从多个层次和不同角度,向自然科学基金委提出了相关建议,包括:我国重要污染物的毒性机制、评价技术、健康危险度评价及预警的研究;我国环境和食品中微量污染物毒性评价技术及预警的研究;我国室内空气污染与人群健康危害的研究;我国农药长期低剂量联合毒性效应的研究;我国重要进出口产品主要毒性成份的毒理安全评价技术与指标体系;我国环境内分泌干扰物人群健康效应的危险度评估的研究;我国环境内分泌干扰物致生殖健康损害及出生缺陷的研究;我国环境化学污染物致人群健康损害的分子机制研究等等。与会专家一致认为应该就上述重大科学问题进行专题研讨,进一步凝练项目的科学问题,明确研究目标,同时组建研究队伍,积极争取自然科学基金委和其他相关部门的支持。

参 考 文 献

- [1] Krewski D, Acosta D Jr, Andersen M et al. Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2010, 13(2-4): 51-138.
- [2] 曹佳, 舒为群. 三峡库区水中持久性有毒物质的污染现状及变化趋势. *环境健康展望(中文版)*, 2010, 118(3C): 2-3.
- [3] Schmidt C W. TOX 21: new dimensions of toxicity testing. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(8): A348-A353.
- [4] 周宗灿. 发展毒性测试新策略和基于毒作用模式的健康危险评定. *中国药理学和毒理学杂志*, 2010, 24(6): 536-538.
- [5] Zhang Q, Bhattacharya S, Andersen M E et al. Computational systems biology and dose-response modeling in relation to new directions in toxicity testing. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2010, 13(2-4): 253-276.
- [6] 黄传峰, 郑玉新. 尿中多环芳烃的羟基代谢产物作为生物标志物研究进展. *中国职业医学*, 2010, 37(3): 251-254.
- [7] Jirtle R L, Skinner M K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*, 2007, 8(4): 253-262.
- [8] Waters M D, Fostel J M. Toxicogenomics and systems toxicology: aims and prospects. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(12): 936-948.
- [9] 陈军, 王磊, 李运才等. 欧盟化学品风险评估技术及其在我国的实施. *中国安全生产科学技术*, 2010, 6(4): 71-75.
- [10] Andersen M E, Krewski D. Toxicity testing in the 21st century: bringing the vision to life. *Toxicol Sci*, 2009, 107(2): 324-330.

(下转第 147 页)

- [21] Ajikumar PK, Xiao WH, Stephanopoulos G et al. Isoprenoid pathway optimization by a multivariate-modular approach for Taxol precursor overproduction in *Escherichia coli*. *Science*, 2010 Oct 1;330(6000):70—74.
- [22] Prunick P, Weiss R. The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Molecular Cell Biology*, 2009, 10; 410—422.
- [23] Lu T, Khalil A, Collins J et al. Next-generation synthetic gene networks. *Nature Biotechnology*, 2009, 27; 1139—1150.
- [24] Khalil AS, Collins JJ. Synthetic biology: applications come of age. *Genetics*, 2010 May;11(5):367—379.
- [25] Kwok R. Five hard truths for synthetic biology. *Nature*, 2010, 463; 288—290.

GENERAL SITUATION ON THE DISCIPLINARY DEVELOPMENT IN SYNTHETIC BIOLOGY

Du Jin Liu Duo Zhao Guangrong Yuan Yingjin
(Key Laboratory of Systems Bioengineering, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract Synthetic biology is an emerging multidisciplinary research field, which has been developed throughout the world and supported by many state governments and research institutes. Related research in China is still in its infancy, and faces many difficulties and challenges. At the same time, opportunities exist, which await domestic researchers holding opportunities and making breakthroughs.

Key words synthetic biology, frontiers and prospects, chassis organisms, functional modules

(上接第 142 页)

PROGRESS AND HOTSPOT ON TOXICOLOGY RESEARCH

Cao Jia¹ Zheng Yuxin² Zhou Zongcan³ Zhang Zuowen⁴

(1 Preventive Medical College, Third Military Medical University, Chongqing 400038;

2 National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050;

3 Department of Toxicology, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191;

4 Department of Medicine Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

Abstract In recent years, toxicology has developed rapidly and played an increasingly important role in many fields of scientific research. Based on the research area, this paper introduced the latest research advances on descriptive toxicology, mechanistic toxicology, regulatory toxicology and population study, analyzed the major research hotspots, and predicted the development trends of toxicology.

Key words toxicology, toxicity testing, chemicals, risk assessment

(上接第 192 页)

DISCUSSION ON STATUS AND ROLE OF HOME INSTITUTIONS IN SCIENCE FOUNDATION COMMUNITY

Cai Hui¹ Su Fen² Cao Kai² Liu Chao¹ Fan Shaofeng¹

(1 Office of Scientific Research, Peking University, Beijing 100871; 2 Office of Scientific R&D, Tsinghua University, Beijing 100085)