

DOI: 10.11934/j.issn.1673-4831.2018.02.002

杨先海, 刘会会, 刘济宁, 等. 国外环境内分泌干扰物管控现状及我国的对策[J]. 生态与农村环境学报, 2018, 34(2): 104-113.

YANG Xian-hai, LIU Hui-hui, LIU Ji-ning, et al. Status Quo of Management of Endocrine Disrupting Chemicals in Abroad and Corresponding Strategies for China[J]. Journal of Ecology and Rural Environment, 2018, 34(2): 104-113.

国外环境内分泌干扰物管控现状及我国的对策

杨先海¹, 刘会会², 刘济宁¹, 王 蕾¹, 汪 贞¹, 吴晟旻¹, 石利利^{1①} (1. 环境保护部南京环境科学研究所, 江苏 南京 210042; 2. 南京理工大学环境与生物工程学院江苏省化工污染控制与资源化高校重点实验室, 江苏 南京 210094)

摘要: 人工合成化学品引发的环境内分泌干扰效应引起了全世界的广泛关注。系统总结了美国环境保护局、欧盟、日本环境省、经济合作与发展组织、世界卫生组织和联合国环境规划署等有关环境内分泌干扰物(EDCs)的环境管理措施与进展,它们根据各自的情况制定了国家层面的实施计划,建立了EDCs测试与评估策略及识别标准,发展和验证了大量EDCs测试方法,并对相关法律法规进行修订补充以实现EDCs的管理等。根据我国关于EDCs的研究管理现状及国外研究管理进展,提出了我国采取相关EDCs管制措施的几点建议。

关键词: 内分泌干扰效应; 内分泌干扰物; 测试与评估框架; 识别标准; 测试方法

中图分类号: X327; X592 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-4831(2018)02-0104-10

Status Quo of Management of Endocrine Disrupting Chemicals in Abroad and Corresponding Strategies for China. YANG Xian-hai¹, LIU Hui-hui², LIU Ji-ning¹, WANG Lei¹, WANG Zhen¹, WU Sheng-min¹, SHI Li-li¹ (1. Nanjing Institute of Environmental Sciences, Ministry of Environmental Protection, Nanjing 210042, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Chemical Pollution Control and Resources Reuse, School of Environmental and Biological Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)

Abstract: Worldwide concerns have arisen over the potential endocrine disrupting effects of synthetic chemicals on the endocrine system of wildlife and human. Strategies for environmental management of endocrine disrupting chemicals (EDCs) adopted by the U. S. Environmental Protection Agency, the European Union, the Ministry of Environment of Japan, the Organization for Economic Cooperation and Development, the World Health Organization and the United Nations Environment Program, and their progresses were reviewed and summarized. It was found that they had worked out national implementation plans for EDCs, established strategies for testing and assessment and criteria for identification of EDCs, developed and validated a large number of testing methods, adapted and amended relevant laws and regulations for EDCs management, respectively, in the light of their own specific situations. Based on the current situation of EDCs management in China and progresses in researches of this field abroad, some suggestions on strategies for EDCs environmental management were hereby brought forth.

Key words: endocrine disrupting effect; endocrine disrupting chemicals; framework for testing and assessment; identification criteria; test method

内源激素又称为荷尔蒙(hormone),是由生物体内分泌腺或组织分泌的一种化学信号传导物质。内源激素在生物体整个生命周期中具有不可或缺的作用^[1]。激素产生正常生理调控功能的前提是机体具有功能完善的内分泌系统和正常的激素体内水平。然而,流行病学调查、野外监测和体内实验结果都表明,一些人工合成化学品能影响生物体内分泌系统的发育和生理功能,影响激素体内平衡,进而引发内分泌相关的疾病^[2-6],这类物质被称

为内分泌干扰物(endocrine disrupting chemicals, EDCs)^[7]。

鉴于EDCs可对人群健康和生态安全造成严重威胁,欧美发达国家及部分国际组织自20世纪90

收稿日期: 2017-03-04

基金项目: 国家自然科学基金(21507038, 41671489); 2017年中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(GYZX170202)

① 通信作者 E-mail: sll@nies.org

年代初就开始研究如何采取行动以控制和消除 EDCs 对人群和生态的不利影响。20 多年来, 他们已从多个层面针对 EDCs 进行了大量研究和探索, 取得了重要进展。而我国关于 EDCs 的科学研究虽然开始于 20 世纪末, 但对于 EDCs 的管理考量却刚刚起步。因此, 有必要在充分了解国外 EDCs 管理现状的基础上, 针对我国国情制定 EDCs 的管理措施与政策。目前, 国内已有文献就 EDCs 作用机制、检测方法、EDCs 名录筛选和 EDCs 管理法规等内容的进展进行了介绍^[8-18], 但针对国外 EDCs 管理举措还缺乏系统总结。基于此, 笔者系统总结分析了美国环境保护局 (USEPA)、欧盟、日本环境省、经济合作与发展组织 (OECD)、世界卫生组织 (WHO) 和联合国环境规划署 (UNEP) 针对 EDCs 所采取的管理举措及其主要进展, 以期对我国开展 EDCs 相关研究及采取管制措施提供借鉴。

准确定义 EDCs 对于潜在 EDCs 的筛选鉴别以及相关政策法规的制定和实施等都具有重要意义^[19-21]。目前, 比较公认的定义是 WHO 给出的^[4, 22]; EDCs 指能改变机体内分泌功能, 并对生物体、后代或种群产生不良影响的外源性物质或混合物; 而潜在 EDCs 指可能对生物体、后代或种群内分泌系统产生干扰效应的外源性物质或混合物。

1 国外环境内分泌干扰物管控进展

1.1 美国环境内分泌干扰物管控措施与进展

美国自 20 世纪 90 年代初就开始关注 EDCs 对人群健康和生态系统的影响。1996 年美国国会通过《联邦食品、药品和化妆品法案》(FDCA 法案) 和《安全饮用水法》(SDWA 法案) 修正案, 要求 USEPA 建立有效的测试体系和筛选程序, 用于检测和筛选农药和饮用水源中潜在的 EDCs。这是 USEPA 开展 EDCs 相关工作的法理依据。据此, USEPA 于 1996 年成立了环境内分泌干扰物筛选和检测顾问委员会 (EDSTAC)。EDSTAC 的成员主要来自 USEPA 及其他联邦当局、各州相关部门、工业界代表、环境团体、公共健康团体和学术界专家等。EDSTAC 于 1998 年提交了研究报告^[23], 建议 USEPA 主要关注以下 4 个方面: (1) 人群和生态环境暴露 EDCs 后的不利影响; (2) 针对雌激素、雄激素和甲状腺素 3 个系统进行危害测试和研究; (3) 针对杀虫剂、非杀虫剂、污染物和混合物进行研究; (4) 发展包含 2 个层级的筛选和测试策略, 即内分泌干扰物筛选计划 (EDSP)。

根据 EDSTAC 的建议, USEPA 设立了 EDSP, 投

入大量资源和经费着手建立食品、饮用水中 EDCs 的筛选方法。EDSP 采用分级原则对 EDCs 进行筛选和测试, 即 I 级筛选 (Tier 1 screening) 和 II 级测试 (Tier 2 testing)。I 级筛选包括 5 种体外 (*in vitro*) 和 6 种体内 (*in vivo*) 筛选方法^[24], 这些方法主要用于测定化学品与雌激素受体、雄激素受体及类固醇生成酶活性的相互作用; 根据 I 级筛选结果, 部分化学品将进入 II 级测试。II 级测试主要利用长期动物实验, 包括两栖类、鸟类、哺乳类的两代毒理试验以及糠虾和鱼类生命周期实验, 建立浓度-效应关系用于风险评估。建立筛选和测试策略后, USEPA 着手建立对应的测试导则。由联邦杀菌剂、杀真菌剂和杀虫剂法案科学顾问小组评审层级 I 和层级 II 所涉及的测试方法, 于 2008 年 3 月完成外部同行评议。根据同行评议结果, USEPA 发布了 890 系列测试导则用于实施层级筛选测试。目前, 针对层级 I 和 II 分别发布了 11 和 3 种测试导则^[25]。需进入 EDSP II 级测试的物质名单见表 1。

表 1 需进入内分泌干扰物筛选计划 (EDSP) II 级测试的物质名单

Table 1 Chemicals listed for Tier 2 testing of the EDSP screening plan

序号	中文名称	CAS 号	备注
1	甲萘威 ¹⁾	63-25-2	雄激素干扰物
2	百菌清 ²⁾	1897-45-6	甲状腺素干扰物
3	氯氰菊酯 ¹⁾	52315-07-8	雄激素干扰物
4	氯酞酸甲酯 ^{2), 3)}	1861-32-1	甲状腺素干扰物
5	敌草腈 ¹⁾	1194-65-6	雄激素干扰物
6	氟酰胺 ¹⁾	66332-96-5	鱼类性激素干扰物
7	灭菌丹 ¹⁾	133-07-3	鱼类性激素干扰物
8	异菌脲 ¹⁾	36734-19-7	雌、雄激素干扰物
9	利谷隆 ^{1), 2), 3)}	330-55-2	雄激素、甲状腺素干扰物
10	甲霜灵 ¹⁾	57837-19-1	雌激素干扰物
11	啶草酮 ²⁾	21087-64-9	甲状腺素干扰物
12	腈菌唑 ¹⁾	88671-89-0	雌、雄激素干扰物
13	邻苯基苯酚 ¹⁾	90-43-7	鱼类雌激素干扰物
14	五氯硝基苯 ¹⁾	82-68-8	甲状腺素干扰物
15	克螨特 ²⁾	2312-35-8	甲状腺素干扰物
16	丙环唑 ¹⁾	60207-90-1	雌、雄激素干扰物
17	戊唑醇 ¹⁾	107534-96-3	雌激素、雄激素、甲状腺素干扰物
18	乐果 ³⁾	60-51-5	甲状腺素干扰物

1) 推荐的 II 级测试项目为日本青鳉延长的一代繁殖毒性试验; 2) 推荐的 II 级测试项目为两栖类幼体生长发育试验; 3) 推荐的 II 级测试项目为甲状腺测试。

USEPA 针对《联邦食品、药品和化妆品法案》和《安全饮用水法》关注的化学品, 于 2009 年和 2013 年分别发布了 2 批化学品测试名单^[26]。其中, 第 1 批 67 种化学品测试名单 (针对《联邦食品、药品和

化妆品法案》)包括农药的活性成分及生产农药的高产量化学品;第 2 批 134 种,包括 41 种农药活性中间体和 68 种饮用水中关注化学物质(针对《安全饮用水法》)。到 2013 年,第 1 批化学品的筛选结果全部提交给 USEPA 进行评估,结果显示,有 29 种物质在第 I 层级试验中呈现阳性。根据测定结果和证据权重分析,USEPA 于 2015 年 9 月 23 日发布了分析结果,其中,有 18 种物质需要进入 II 级测试^[27]。

除了上述 2 批物质外,根据《联邦食品、药品和化妆品法案》和《安全饮用水法》管控的化学品清单估计,需要进行进一步测试评估的化学物质约有 6 000~9 700 种^[28]。但是,实践证明,现有层级 I 的测试方法通量低(每年 50~100 种物质)、成本高(每种物质需耗费 100 万美元),导致很难按现有测试体系对上述化学物质进行一一测试。因此,USEPA 于 2012 年提出了《21 世纪的内分泌干扰物筛选计划》(EDSP21)^[29]。EDSP21 主要依赖高通量体外测试技术、计算毒理学技术和其他最新的科学技术进行潜在 EDCs 筛选,且在当前阶段主要针对雌激素干扰效应开展相关研究工作。目前,USEPA 已开发雌激素受体模型来替代雌激素受体结合试验、雌激素受体转录激活试验和子宫增重试验,其他模型也正在开发中(表 2)。这些方法将应用于第 2 批 134 种物质的筛选评估。在未来几年(至 2019 年)内,EDSP21 主要全力采用新技术,如新的基于风险的计算工具(计算毒理学和计算暴露科学方法),以更有效地进行筛选,测试,数据的收集、存储和审核,并将应用该新技术筛选评估第 3 批物质(1 800 种物质已采用新技术进行雌激素受体测试)。

表 2 美国环境保护局 21 世纪的 EDSP 层级 I 测试项目

Table 2 Items for EDSP Tier I testing specified by the USEPA for the 21st century

层级 I 涉及的测试项目	高通量测试和计算毒理学模型
雌激素受体结合	雌激素受体模型(已开发)
雌激素受体转录激活	雌激素受体模型(已开发)
子宫增重	雌激素受体模型(已开发)
雌性大鼠发育	雌激素受体、类固醇生成、甲状腺模型(将来)
雄性大鼠发育	雄激素受体、类固醇生成、甲状腺模型(将来)
雄激素受体结合	雄激素受体模型(将来)
Hershberger 测试	雄激素受体模型(将来)
芳香酶重组	类固醇生成模型(将来)
类固醇生成 H295R	类固醇生成模型(将来)
鱼类短期繁殖	雌激素受体、雄激素受体、类固醇生成模型(将来)
两栖动物变态	甲状腺模型(将来)

1.2 欧盟环境内分泌干扰物管控措施与进展

1996 年,欧盟委员会资助了一个 EDCs 相关的国际会议,该会议讨论了 EDCs 对人群和野生动物的影响及如何进一步开展研究和环境监测。1998 年欧盟议会采纳了关于 EDCs 的议案,同意欧盟委员会改进立法框架、加强研究和进行公众宣传。1999 年,欧盟委员会下的毒理学、生态毒理学和环境科学委员会(SCTEE)发布了题为“Human and Wildlife Health Effects of Endocrine Disrupting Chemicals With Emphasis on Wildlife and Ecotoxicology Test Methods”的报告。为了应对公众的关切和上述报告提出的问题,欧盟委员会于 1999 年制订了内分泌干扰物战略计划[COM(1999)706]^[30]。

内分泌干扰物战略计划的目标一是揭示内分泌干扰效应问题的产生原因和主要危害;二是基于预防原则,采取适当的措施。该计划拟从“开展更多研究”、“开展国际交流”、“与公众交流”和“采取政策行动”4 个方面入手,具体而言,将通过短期、中期和长期战略计划逐步实施:

(1)短期计划。a.确定需要进一步评估的优先化学品名单(EDCs 优先列表);b.立法指令;c.建立监测计划,以估计优先列表中 EDCs 的暴露和效应;d.识别敏感人群(如儿童);e.建立国际交流及合作研究机制;f.与公众及利益相关方沟通。

(2)中期计划。a.发展和验证国际认可的内分泌干扰效应测试和评估方法。b.开展研究。c.寻找内分泌干扰物的替代品等。

(3)长期计划。主要是修订法律法规,以增列管理 EDCs 的相关条款。

从 1999 年欧盟制订内分泌干扰物战略计划开始,分别在 2001、2004、2007 和 2011 年发布 4 份进展报告^[31-34]。

在 EDCs 清单方面,欧盟于 2015 年 12 月通报了 4 种邻苯二甲酸类物质具有内分泌干扰特性^[35]。此外,欧盟《化学品的注册、评估、授权和限制》(1907/2006)法规下的高关注物质(SVHC)清单也确认 11 种/类物质具有内分泌干扰特性(表 3)(截至 2017 年 7 月 16 日)^[36]。

在法律法规方面,欧盟在《化学品的注册、评估、授权和限制》(1907/2006)、《植物保护产品指令》(1107/2009)和《生物杀灭剂指令》(528/2012)法规中,将 EDCs 列为等同于具有三致效应(CMR)、持久性生物富集性生物毒性(PBT)和极高持久性极高生物富集性(vPvB)等高危害或高关注物质。此外,欧盟的化妆品法规(1223/2009)和水框架法规

(2000/60) 等也已经将 EDCs 作为重点关注物质^[34]。

在 EDCs 的识别标准方面, 与美国不同, 欧盟没有建立自己的 EDCs 筛选和测试方法体系, 而是完全采用 OECD 验证的方法作为基本的筛选和测试依据。欧盟将重点放在如何建立 EDCs 的识别标准上, 而且要求这些识别标准能广泛应用于欧盟的不同法规中。2014 年 6 月欧盟委员会发布了关于确定 EDCs 识别标准的路线图^[37]。经过两年的讨论评估, 欧盟委员会于 2016 年 6 月 15 日向欧洲议会提交了植物保护产品指令 (1107/2009) 和生物杀灭剂指令 (528/2012) 框架下的 EDCs 识别标准授权法案草案。从内容上看, 植物保护产品指令和生物杀灭剂指令框架下的 EDCs 识别标准相同, 只是对物质的表述不同。对授权法案草案进行多次讨论后, 欧盟成员国代表大会于 2017 年 7 月 4 日表决并通过了《植物保护产品法框架下内分泌干扰物识别标准》^[38]。下一步将把该标准提交欧盟理事会及欧盟议会进行最终表决。

表 3 欧盟确认的环境内分泌干扰物

Table 3 EDCs specified by European Union

序号	中文名称	CAS 号
1	邻苯二甲酸丁苯酯	85-68-7
2	邻苯二甲酸二丁酯	84-74-2
3	邻苯二甲酸二异丁酯	84-69-5
4	邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯	117-81-7
5	直链和支链的 4-庚基苯酚	—
6	4-叔戊基苯酚	80-46-6
7	直链和支链的 4-壬基苯酚乙氧基醚	—
8	直链和支链的 4-壬基苯酚	—
9	对特辛基苯酚乙氧基醚	—
10	对特辛基苯酚	140-66-9
11	邻苯二甲酸丁苯酯	85-68-7
12	邻苯二甲酸二丁酯	84-74-2
13	邻苯二甲酸二异丁酯	84-69-5
14	邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯	117-81-7

“—”表示无 CAS 号。第 1~4 种/类物质为 2015 年 12 月欧盟 G/TBT/N/EU/329 号通报具有内分泌干扰特性物质, 第 5~13 种/类物质和第 14 种/类物质分别为欧盟高关注物质清单确认的对环境生物及对人及环境生物均具有内分泌干扰特性物质。

为了实施基于危害的 EDCs 识别标准, 欧盟委员会要求欧洲化学品管理局 (ECHA) 和欧洲食品安全局 (EFSA) 于 2016 年 12 月底前起草 1 份配套的指导文件框架。目前, ECHA 和 EFSA 已完成配套的指导文件框架^[39], 正处于征求意见阶段。

1.3 日本内分泌干扰物管控措施与进展

自 EDCs 问题提出以来, 日本政府就高度重视,

迅速指派环境省制定了国家应对 EDCs 问题的策略 (SPEED 98)。该策略制定后, 日本政府给予了大力支持和持续资助, 目前已执行了 3 个 5 年计划^[40-42], 分别是 1998—2004 年的内分泌干扰物战略计划 (SPEED 98)^[40]、2005—2009 年的延展计划 (ExTEND2005)^[41] 和 2010—2015 年的延展计划 (ExTEND2010)^[42], 并已制定第 4 个 5 年研究计划 (即 ExTEND 2016) (目前仅发布了日文版, http://www.env.go.jp/chemi/end/extend2016/HP_EXTEND-2016re3.pdf)。这 4 个 5 年计划具有政策延续性好、研究内容全面和层次性强的特点。总而言之, 日本关注的方向包括: 环境浓度文献调研及实际监测、野生动物危害效应观测、内分泌干扰效应相关基础研究、测试方法开发与验证、效应评估和暴露评估、EDCs 评估框架、风险评估和风险管理、信息共享和风险交流、国际合作等。经过约 20 a 的实施, 取得了大量成果^[40-42]。

在环境浓度实际监测方面, 进行了大量实际监测工作。例如, 第 1 个 5 年计划内, 在约 100 个河流、湖泊和池塘监测了 18 种物质, 其中, 在一半以上的样点均检出多氯联苯、烷基酚、双酚 A、17β-雌二醇; 在约 20 个样点, 分析了空气样品中 13 种化学物质浓度, 其中, 在一半以上的样点均检出 4-硝基甲苯和反式九氯。在第 2 个 5 年计划内, 监测了 257 个/组化学物质在环境中的检出情况, 其中可检出 131 个/组化学物质。

在野生动物危害效应观测方面, 观测了大量野生动物, 以确定化学品暴露与野生动物危害效应之间是否具有关联。对有反常现象的野生动物, 会通过模拟实验验证该现象。例如, 针对日本海岸线上岩螺 (*Thais clavigera*) 的调查, 发现其具有生殖器官异常现象。通过室内试验研究证实了有机锡暴露会导致该现象。近年来, 通过结合分子生物学等新技术, 还探讨了 EDCs 引发野生动物反常现象的分子机制。

在内分泌干扰效应相关基础研究方面, 针对内分泌干扰效应相关问题, 开展了大量基础研究。例如, 在第 2 个 5 年计划就资助了 38 个研究主题。在研究主题的选择上, 前 2 个 5 年计划是根据各单位提交再由专业委员会审核的方式确定的。而从第 3 个 5 年计划开始, 研究主题是否反映管理的目的和需求, 已成为选择的重要指标, 特别是对涉及 EDCs 的风险评估研究主题更是采用由环境省设定的方式确定。

在测试方法开发与验证方面, 日本是 OECD 成

员国,也是负责参与内分泌相关测试方法开发的国家之一。自 1998 年开始,日本就发展了鱼、爬行动物和无脊椎动物的测试方法,许多方法经国际比对和验证后,成为 OECD 化学品测试导则的标准方法。例如,鱼类 21 d 筛选试验(OECD TG 230)、非洲爪蟾形变试验(OECD TG 231)和大型蚤繁殖毒性试验(OECD TG211)。此外,还开发了针对哺乳动物的内分泌相关测试方法,如子宫增重法(OECD TG 440)和人雌激素受体 α 激动剂的转录激活测试方法(OECD TG 455)等。

在 EDCs 评估框架方面,在第 3 个 5 年计划内,对 EDCs 评估框架进行研究,提出采用分级原则对 EDCs 进行筛选和测试,即一级筛选(Tier 1 to assess actions to endocrine systems)和二级测试(Tier 2 to characterize adverse effects)。目前,针对生殖、发育和生长等毒性效应分别提出了 EDCs 评估框架。

在风险评估和风险管理方面,由于测试化学品选择和效应评估均未找到满意的途径,因此,还未实质性地开展包括内分泌干扰效应的风险评估及管理。

在信息共享和风险交流方面,环境省建立了专门的 EDCs 网站,进行相关知识宣传、相关研究成果信息发布等。同时,环境省还会举办面向公众的研讨会,围绕内分泌干扰效应相关知识进行公众宣传,以提升公众对内分泌干扰效应问题的认识。

在国际合作方面,主要关注 4 个方面:(1)自 1998 年以来,日本环境省每年均会组织“EDCs 国际研讨会”。在研讨会上,来自世界各国的杰出专家会交流各自在 EDCs 方面的认识、技术和方法,同时公众也可通过演讲、墙报等方式参与讨论。在 1998—2004 年的 6 a 内,累计有 1 万多人参加了该活动,其中包括 500 多名来自国外的专家。(2)与英国、美国开展双边合作研究。日本-英国双边合作开始于 1999 年,第 2 阶段合作研究开始于 2004 年(2004—2009 年),主要涉及废水雌激素效应的评估、开发基于三刺鱼的雄激素效应评估方法、鱼睾丸-卵巢诱导机制及鱼雌激素受体的种间差异性和开发两栖动物形变效应的评估方法 4 个主题。在 2009 年,日本和英国同意将研究时间延长 5 a。日本-美国双边合作研究开始于 2004 年,主要通过会议交流活动交流生态效应评估方面的信息,开发用于评估鱼、爬行动物和无脊椎动物生殖和繁殖毒性的方法。(3)通过参加 OECD 会议的形式进行交流。同时,日本还承担了 OECD 关于 EDCs 测试与评估项目,参与了 WHO 关于 EDCs 研究进展报告(如

Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors)的编制工作。

经过 3 个 5 年计划的实施,日本初步掌握了 EDCs 污染状况及其对野生动物的危害情况,并通过大量公众宣传逐步提升了日本民众对 EDCs 的认识,减轻了民众对该问题的恐慌情绪。此外,通过大量基础研究,日本开发了系统的 EDCs 测试方法,构建了 EDCs 筛选评估框架及测试策略。上述研究成果为日本进一步针对 EDCs 采取风险评估和风险管理提供了技术支撑。基于此,新制定的 ExTEND 2016 计划的内容基本延续了 ExTEND 2010 的框架,但是将更加强调针对内分泌干扰效应的危害测试以及尝试开展针对内分泌干扰物的风险评估与风险管理。这意味着日本除继续开展 EDCs 环境监测、开发测试方法和基础研究以外,还将重点依据构建的筛选评估框架和测试策略,采用发展的测试方法,对选择的目标清单进行危害效应评估。同时,日本也将切实推进 EDCs 风险评估和风险管理,例如,会将针对 EDCs 的风险评估方法加入化学品风险评估体系中。

1.4 OECD 环境内分泌干扰物的工作进展

OECD 关于 EDCs 的工作主要侧重于发展和评估测试方法和工具。早在 1996 年,应成员国及工业界的要求,OECD 就开始进行 EDCs 测试方法的开发和评估工作。从此,OECD 几乎将“测试导则项目”50%的资源用于发展和评估 EDCs 的测试方法和工具。OECD 开展相关工作的机制是总体工作由 OECD 化学品测试导则国家协调员工作组(WNT)监督,具体工作由内分泌干扰物测试与评估顾问组(EDTA)、生态毒理测试验证管理组、非动物测试验证管理组和哺乳动物试验验证管理组(几乎未工作)4 个工作专家组负责实施。经过 10 多年测试方法的开发和验证后,OECD 于 2009 年 9 月在丹麦哥本哈根召开了名为“EDCs 测试、评估和管理活动”的 OECD 国家工作会议^[43]。该会议明确了 OECD 今后涉及 EDCs 的工作主要聚焦于:(1)发展 EDCs 的测试评估导则文件;(2)修订 2002 年提出的 EDCs 的测试和评估框架;(3)组织编写详细的文献调研报告,描述现有测试导则文件还未涵盖的靶标。

到目前为止,OECD 已发布 20 余个与 EDCs 测试相关的导则文件^[44]。其中,有 12 项测试导则是专门用于筛选或测试化学品的潜在内分泌干扰效应的;有 11 项测试导则虽不是专门开发用于筛选或测试化学品的潜在内分泌干扰效应的,但仍可提供有用的信息。此外,还有 16 项测试方法正在组织验

证工作,将在未来几年内发布。当前的这些测试方法主要是针对下丘脑-垂体-性腺轴和下丘脑-垂体-甲状腺轴的相关靶标,即雌激素、雄激素、甲状腺素系统和类固醇生成酶(EATS)。值得一提的是,OECD 内分泌干扰物测试评估专家组还报告了其他内分泌系统,如下丘脑-垂体-肾上腺轴(肾上腺素系统)、生长激素系统、类维生素 A 信号通路、维生素 D 信号通路和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路。有关上述内分泌系统的测试和筛选方法仍在开发或评估中^[45]。与此同时,OECD 内分泌干扰物测试评估专家组同时开发了指南文件,提供关于如何解释测试结果和如何增加证据以证明某一化学品是否可能是一种内分泌干扰物^[46]。

OECD 内分泌干扰物测试与评估顾问组于 2002 年提出了 EDCs 的测试和评估框架,以指导各成员国筛查 EDCs。随着越来越多的 EDCs 测试导则的发布,OECD 内分泌干扰物测试评估专家组于 2012 年对 EDCs 的测试和评估框架进行了修订^[46]。具体而言,该框架包含 5 个层级^[5],即化学品现有信息和采用非测试方法获取的信息(一级)、采用体外测试获取特定靶标或通路毒性效应数据(二级)、采用体内实验获取特定靶标或通路毒性效应数据(三级)、采用体内测试获取激素效应相关的危害数据(四级)、采用体内测试获取更广泛的激素效应相关的危害数据(五级)。该框架的核心思想是充分利用已有化学品理化信息、环境迁移转化信息、毒理学信息或基于计算毒理学模型预测的相关信息对化学品进行优先级设定;然后采用体外实验和简单且机理明确的体内实验对潜在作用靶标或通路进行验证;最后,采用复杂的体内实验测定危害效应。

1.5 WHO 环境内分泌干扰物的工作进展

从 1997 年第 50 届世界卫生大会开始,WHO 就关注环境内分泌干扰效应问题。WHO 涉及 EDCs 的工作主要包括以下方面:(1) 组织出版了 3 个 EDCs 的科学研究进展报告;(2) 制作宣传材料,大力宣传 EDCs 的危害效应;(3) 与其他国际组织一起推动各国对 EDCs 的管理。

1997 年第 50 届世界卫生大会之后,WHO 要求国际化学品安全规划署(IPCS)全面评估全球关于环境内分泌干扰效应的研究进展。IPCS 于 2002 年发布了名为“Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors”的报告^[22],该报告全面总结了当时全球关于化学品环境内分泌干扰效应方面的认识,通过大量科学证据确认化学品对野生动物产生的许多危害效应是通过干扰内分泌

系统而产生的。随后,在 2011 年,WHO 组织专家历时 1 a,对 IPCS 文件 2002 年发布后的 10 a 中 EDCs 对人体健康及生态的影响进行综述,列举了化学品环境暴露与人体内分泌危害效应及生态影响相关联的证据。在 2013 年,WHO 和 UNEP 联合发布了名为“State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals, 2012”的报告^[4]。此外,针对儿童等敏感人群,WHO 在儿童环境健康项目框架下开展了大量研究,并组织编写了 EDCs 对儿童健康危害的研究进展报告(Endocrine Disruptors and Child Health: Possible Developmental Early Effects of Endocrine Disruptors on Child Health)^[47]。

WHO 组织制作了 EDCs 相关的宣传材料,如“Endocrine Disorders and Children”、“Developmental & Environmental Origins of Adult Disease”等^[48]。WHO 和 UNEP 还于 2012 年共同推动国际化学品管理战略方针(SAICM)框架下的国际化学品管理大会第 3 届会议通过 III/2F 号决议,将 EDCs 作为一项新兴政策议题,建议相关方提出联合行动方案及行动建议^[49]。

1.6 UNEP 环境内分泌干扰物的工作进展

如前所述,UNEP 前期关于 EDCs 的工作主要是与 WHO 一起组织编写了 EDCs 危害的科学研究进展报告及推动国际化学品管理大会第 3 届会议通过 III/2F 号决议,将 EDCs 作为一项新兴政策议题。2015 年,在国际化学品管理大会第 4 届会议上,仍将 EDCs 作为一项新兴政策议题,介绍了有关 EDCs 的工作进展;同时,会议决定制定 UNEP-WHO-OECD 联合工作计划,以进一步推动国际上针对 EDCs 的管制行动^[50]。2012 以后,UNEP 在 EDCs 方面的行动包括:

(1) 制作专门的网页介绍相关工作。

(2) 于 2014 年 5 月,成立 EDCs 环境暴露与影响咨询组,向 UNEP 提供实施 EDCs 环境暴露与影响相关行动过程中的战略和政策建议。该咨询组主要由国际化学品管理战略方针(SAICM)框架的成员组织组成,包括政府、主要组织团体及其他利益相关方,如非政府组织(NGO)、学术团体及工业界,此外,一些个人也被邀请。

(3) 组织编写 5 个方面的 EDCs 报告:一是编制已确认的 EDCs 清单(根据 WHO 的定义)及各利益相关方建议的潜在内分泌干扰物清单;二是编制已确认的 EDCs 及潜在 EDCs 生命周期认识的进展报告;三是编制已确认的 EDCs 及潜在 EDCs 不同地区的环境暴露水平和趋势报告;四是编制已确认的

EDCs 及潜在 EDCs 的危害效应报告;五是编制内分泌干扰物相关的现有管理框架和政策举措。目前, UNEP 委托 IPCS 编制了已确认的 EDCs 清单及潜在内分泌干扰物清单初稿,并于 2016 年 7 月 21 日至 2016 年 9 月 20 日进行全球意见征集。在这份报告中,共有 24 个清单和数据库中物质将接受评估^[51]。

(4) 组织开展 EDCs 相关的国际研讨会,如在国际化化学品管理战略方针(SAICM)框架下组织召开“第 1 届亚洲及太平洋地区环境激素类化学品研讨会(2014 年 3 月 24 日,泰国)”。

(5) 设立了专门的 EDCs 项目。

1.7 国外内分泌干扰物管控举措及进展总结

综上所述,为了有效应对 EDCs 引发的问题及实现有效管控,欧美发达国家已进行 20 多年的研究和探索。主要工作包括:

(1) 制定国家层面的实施计划。USEPA 制定了 EDCs 筛选计划,欧盟制定了 EDCs 研究及管理战略计划,日本则制定了 EDCs 战略计划。

(2) 建立 EDCs 评估框架。OECD 建立了 5 级评估框架,美国和日本分别建立了 2 个层级的评估框架。

(3) 修改完善法律法规,实现对 EDCs 的管理。美国国会通过《联邦食品、药品和化妆品法案》和《安全饮用水法》修正案,要求 USEPA 建立 EDCs 评估筛选框架;欧盟在《化学品的注册、评估、授权和限制》(1907/2006)、《植物保护产品指令》(1107/2009)和《生物杀灭剂指令》(528/2012)法规中,将内分泌干扰物列为等同于三致效应、持久性生物富集性生物毒性和极高持久性极高生物富集性的高危害或高关注物质。此外,欧盟的化妆品法规(1223/2009)和水框架法规(2000/60)等也已经将 EDCs 作为重点关注物质。

(4) 建立 EDCs 识别标准。在植物保护产品指令(1107/2009)和生物杀灭剂指令(528/2012)框架下欧盟正在建立 EDCs 的识别标准。

(5) 发展和验证 EDCs 测试技术。OECD 各成员国负责开发 EDCs 测试方法,OECD 负责 EDCs 测试方法验证及发布(已有 20 余项)。

(6) 提升国际社会对 EDCs 危害的认识和推动各国针对 EDCs 采取一致行动。WHO 和 UNEP 组织编写了多份关于 EDCs 危害科学研究进展报告。此外,它们在国际化学品管理战略方针框架下的国际化学品管理大会上积极推动各国针对 EDCs 采取一致行动。

(7) 积极制定并发布确认 EDCs 清单。如,欧盟

发布的高关注物质清单、UNEP 正组织评估的清单等。

(8) 开展区域 EDCs 环境暴露水平及野生动物危害性观测。

(9) 支持基础研究、新技术和新方法开发等。如支持内分泌干扰效应机制研究、计算毒理学技术研究和有害结局路径等。

2 我国内分泌干扰物管控现状及建议

我国对 EDCs 的关注也比较早。在 1997 年,我国学者参加了在华盛顿召开的 EDCs 国际会议^[52]。自 20 世纪 90 年代中期以来,国内有关期刊就开始刊载 EDCs 相关文章^[53]。2000 年以后,在国家高技术研究发展计划(863 计划)和国家自然科学基金等项目的支持下,我国学者针对 EDCs 测试方法、作用机制和监测技术等开展了一系列研究,并取得了大量研究成果^[54-56]。例如,程燕等^[57]探索了建立 EDCs 类农药优先名录的筛选原则和方法,并根据建立的原则和方法,对我国常用的近 200 种农药进行筛选,获得了我国环境激素类农药优先名录(含 125 种农药有效成分)。此外,我国学者也参与起草了 EDCs 相关的测试导则。

相比科学研究而言,我国环保部门在 EDCs 的环境管理领域还刚刚起步,目前仅在《水污染防治行动计划》(国发〔2015〕17 号)中提出“到 2017 年底前完成 EDCs 生产使用情况调查,监控评估水源地、农产品种植区及水产品集中养殖区风险,实施 EDCs 淘汰、限制、替代等措施”的管控要求^[58]。与国外相比,我国还未制定国家层面的 EDCs 战略计划和 EDCs 环境管理制度,更未制定 EDCs 评估框架和未形成系统的测试与预测技术体系等。EDCs 监测评估技术标准也有待进一步建立。

因此,根据我国关于 EDCs 的研究管理现状及国外研究管理进展,建议我国采取下列措施:

(1) 制定战略和建立制度。一方面,从我国化学品环境管理的实际情况出发,在参考欧美国家经验的基础上,研究制定国家层面的 EDCs 战略计划、EDCs 评估框架和 EDCs 管理制度;另一方面,建立国家层面不同部委或部委内不同部门之间的 EDCs 管理研究联合机制,以集中力量、资源以更好地发挥各部门各自优势实施国家管理战略。

(2) 摸清家底。一是摸清我国正在生产使用的化学品,为后续的筛选评估潜在 EDCs 提供基础;二是摸清我国重点地区环境及人群,特别是儿童等敏感人群的 EDCs 暴露情况;三是摸清我国重点地区

人群内分泌干扰相关的疾病发病情况及野生动物内分泌干扰相关的危害效应状况。

(3) 夯实基础。由于内分泌干扰效应的复杂性,需要大力开展基础科学研究及面向管理的应用技术研究。在基础科学研究方面,可加强内分泌干扰效应机制研究,分析野生动物危害效应与环境内分泌干扰物的相关性等;在面向管理的应用技术研究方面,研发内分泌干扰物筛选、测试和预测技术以及内分泌干扰物监测监控与风险评估技术体系,内分泌干扰物清单及风险控制/替代技术等。

(4) 建设队伍。一是加强专业型管理队伍建设,以适应我国管理及与国际交流的需要;二是加强技术支撑单位专业技术队伍建设,以满足我国管理及与国际交流的技术需求。

(5) 加强国际合作与交流。一是加强学习、引进,转化国际上成熟的筛选、测试和预测技术;二是加强国际合作研究新技术新方法;三是积极参与 UNEP、WHO 等国际组织涉及 EDCs 的项目、活动。

(6) 做好公众宣传。通过建立官方的网络平台介绍相关知识,宣传国家战略及相关行动计划,发布相关进展,使公众具有获取内分泌干扰效应信息的渠道。

参考文献:

- [1] 王镜岩,朱圣庚,徐长法.生物化学:上册[M].3版.北京:高等教育出版社,2002:550-554.[WANG Jing-yan, ZHU Sheng-geng, XU Chang-fa. Biochemistry: I [M]. 3rd ed. Beijing: Higher Education Press, 2002:550-554.]
- [2] DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON J P, GIUDICE L C, *et al.* Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement [J]. *Endocrine Reviews*, 2009, 30(4): 293-342.
- [3] 时国庆,李栋,卢晓坤,等.环境内分泌干扰物质的健康影响与作用机制[J].环境化学,2011,30(1):211-223.[SHI Guo-qing, LI Dong, LU Xiao-shen, *et al.* The Health Effects and Related Mechanism of Environmental Endocrine Disruptors [J]. *Environmental Chemistry*, 2011, 30(1):211-223.]
- [4] BERGMAN Å, HEINDEL J, JOBLING S, *et al.* State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals, 2012[J]. *Toxicology Letters*, 2012, 211(Suppl. 1):S3.
- [5] 杨先海.可电离性卤代化合物与甲状腺素运载蛋白相互作用的计算模拟[D].大连:大连理工大学,2014.[YANG Xian-hai. Computational Simulation on the Interactions of Ionizable Halogenated Compounds With Thyroid Hormone Transport Proteins [D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2014.]
- [6] COLBORN T, DUMANOSKI D, MYERS J P. Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival?: A Scientific Detective Story[M]. New York: Dutton, 1996:68-86.
- [7] COLBORN T, VOM SAAL F S, SOTO A M. Developmental Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals in Wildlife and Humans [J]. *Environmental Health Perspectives*, 1993, 101(5):378-384.
- [8] 余文三,刘玉清,岑小波,等.美欧环境内分泌干扰物研究框架[J].重庆环境科学,2002,24(1):58-61,65.[YU Wen-san, LIU Yu-qing, CEN Xiao-bo, *et al.* US and EU Framework for Research on Endocrine Disruptors [J]. *Chongqing Environmental Science*, 2002, 24(1):58-61, 65.]
- [9] 丁剑,张剑波.国际环境内分泌干扰物研究策略与现状[J].环境保护,2004(12):54-58.[DING Jian, ZHANG Jian-bo. International Research Strategy and Current Status for Endocrine Disruptors [J]. *Environmental Protection*, 2004(12):54-58.]
- [10] 石莹,张宏伟.环境内分泌干扰物的研究进展[J].国外医学:卫生学分册,2006,33(6):342-347.[SHI Ying, ZHANG Hong-wei. Study Progress of Environmental Endocrine Disrupting Chemicals [J]. *Foreign Medical Sciences: Section of Hygiene*, 2006, 33(6):342-347.]
- [11] 史熊杰,刘春生,余珂,等.环境内分泌干扰物毒理学研究[J].化学进展,2009,21(2/3):340-349.[SHI Xiong-jie, LIU Chun-sheng, YU Ke, *et al.* Toxicological Research on Environmental Endocrine Disruptors [J]. *Progress in Chemistry*, 2009, 21(2/3):340-349.]
- [12] 丁晓妹,李向阳,张明泉.环境激素浅析[J].环境科学与技术,2010(增刊1):144-149.[DING Xiao-mei, LI Xiang-yang, ZHANG Ming-quan. Preliminary the Environmental Endocrine Disruptors [J]. *Environmental Science and Technology*, 2010(Suppl. 1):144-149.]
- [13] 谭彦君,李宁.国内外内分泌干扰物筛选评价体系研究进展[J].卫生研究,2011,40(2):270-272.[TAN Yan-jun, LI Ning. Research Progress of Endocrine Disrupting Chemicals on Screening and Testing [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2011, 40(2):270-272.]
- [14] 张天龙.欧盟内分泌干扰物监管法规研究[J].标准科学,2012(2):89-91,96.[ZHANG Tian-long. Study on the EU Regulations for Endocrine Disrupting Chemicals [J]. *Standard Science*, 2012(2):89-91,96.]
- [15] 刘一非,黄昆仑,贺晓云.美国内分泌干扰物筛选策略及进展[J].卫生研究,2014,43(4):671-674,679.[LIU Yi-fei, HUANG Kun-lun, HE Xiao-yun. US Endocrine Disruptor Screening Program and Progress [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2014, 43(4):671-674,679.]
- [16] 程燕,谭丽超,王蕾,等.国外环境激素类农药优先名录筛选研究[J].农药科学与管理,2014,35(5):22-28.[CHENG Yan, TAN Li-chao, WANG Lei, *et al.* Progress on the Screening of Priority List for Pesticide Endocrine Disruptors of Other Countries [J]. *Pesticide Science and Administration*, 2014, 35(5):22-28.]
- [17] 李敏,傅桂平,吕宁,等.EPA内分泌干扰物研究进展[J].农药科学与管理,2016,37(4):16-24.[LI Min, FU Gui-ping, LÜ Ning, *et al.* Research Progression Disruptor Screening Program (EDSP) in US EPA [J]. *Pesticide Science and Administration*, 2016, 37(4):16-24.]
- [18] 雷晓宁,修光利,王震东,等.国内外内分泌干扰物管理和筛选体系及优先名录的建立[J].化学世界,2017,58(1):51-56.[LEI Xiao-ning, XIU Guang-li, WANG Zhen-dong, *et al.* Management

- and Screening System of Endocrine Disruptor Compounds in Foreign Countries and Establishment of Priority List [J]. *Chemical World*, 2017, 58(1): 51-56.]
- [19] 戴树桂. 环境化学进展 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 346-363. [DAI Shu-gui. *Advances in Environmental Chemistry* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005: 346-363.]
- [20] KAVLOCK R J, DASTON G P, DEROSA C, *et al.* Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A Report of the U. S. EPA-Sponsored Workshop [J]. *Environmental Health Perspectives*, 1996, 104 (Suppl. 4): 715-740.
- [21] AMADASI A, MOZZARELLI A, MEDA C, *et al.* Identification of Xenoestrogens in Food Additives by an Integrated in Silico and in Vitro Approach [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2009, 22 (1): 52-63.
- [22] DAMSTRA T, BARLOW S, BERGMAN A, *et al.* Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors [R]. Geneva: World Health Organization, 2002.
- [23] U. S. Environmental Protection Agency. Addendum Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee [R]. Washington: U. S. Environmental Protection Agency, 1998.
- [24] WILLETT C E, BISHOP P L, SULLIVAN K M. Application of an Integrated Testing Strategy to the U. S. EPA Endocrine Disruptor Screening Program [J]. *Toxicological Sciences*, 2011, 123 (1): 15-25.
- [25] U. S. Environmental Protection Agency. Series 890: Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines [EB/OL]. [2017-03-04]. <https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/series-890-endocrine-disruptor-screening-program>.
- [26] U. S. Environmental Protection Agency. U. S. Environmental Protection Agency Endocrine Disruptor Screening Program Comprehensive Management Plan 2014 [R]. Washington DC: Office of Chemical Safety & Pollution Prevention and the Office of Water, 2014.
- [27] U. S. Environmental Protection Agency. Endocrine Disruptor Screening Program Tier 1 Screening Determinations and Associated Data Evaluation Records [EB/OL]. <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-tier-1-screening-determinations-and>.
- [28] U. S. Environmental Protection Agency. U. S. Environmental Protection Agency Endocrine Disruptor Screening Program Universe of Chemicals and General Validation Principles [R]. Washington DC: Office of Chemical Safety & Pollution Prevention, the Office of Water and the Office of Research and Development, 2012.
- [29] U. S. Environmental Protection Agency. Endocrine Disruptor Screening Program for the 21st Century: EDSP21 Work Plan [R]. Washington DC: Office of Chemical Safety and Pollution Prevention, 2011.
- [30] Commission of the European Communities. Communication From the Commission to the Council and the European Parliament, Community Strategy for Endocrine Disruptors, a Range of Substances Suspected of Interfering With the Hormone Systems of Humans and Wildlife [R]. Brussels: Commission of the European Communities, 1999.
- [31] Commission of the European Communities. Communication From the Commission to the Council and the European Parliament, on the Implementation of the Community Strategy for Endocrine Disruptors: A Range of Substances Suspected of Interfering With the Hormone Systems of Humans and Wildlife [COM (1999) 706] [R]. Brussels: Commission of the European Communities, 2001.
- [32] Commission of the European Communities. Commission Staff Working Document, on the Implementation of the Community Strategy for Endocrine Disruptors: A Range of Substances Suspected of Interfering With the Hormone Systems of Humans and Wildlife [COM (1999) 706] [R]. Brussels: Commission of the European Communities, 2004.
- [33] Commission of the European Communities. Commission Staff Working Document, on the Implementation of the Community Strategy for Endocrine Disruptors: A Range of Substances Suspected of Interfering With the Hormone Systems of Humans and Wildlife [COM (1999) 706], [COM (2001) 262] and [SEC (2004) 1372] [R]. Brussels: Commission of the European Communities, 2007.
- [34] European Communities. Commission Staff Working Paper, 4th Report on the Implementation of the Community Strategy for Endocrine Disruptors a Range of Substances Suspected of Interfering With the Hormone Systems of Humans and Wildlife [COM (1999) 706] [R]. Brussels: European Communities, 2011.
- [35] 中国 WTO/TBT-SPS 通报咨询网. 四种邻苯二甲酸类物质确认具有内分泌干扰特性的通报 (G/TBT/N/EU/329) [EB/OL]. [2017-03-04]. <http://www.tbt-sps.gov.cn/tbtTbcx/getTbcxContent.action?mid=21810&TBType=1>. [WTO/TBT-SPS Notification and Enquiry of China. Notification for General Information of Four Phthalates (NO. G/TBT/N/EU/329). [EB/OL]. [2017-03-04]. <http://www.tbt-sps.gov.cn/tbtTbcx/getTbcxContent.action?mid=21810&TBType=1>.]
- [36] European Communities. Candidate List of Substances of Very High Concern for Authorisation [EB/OL]. [2017-03-04]. <https://echa.europa.eu/candidate-list-table>.
- [37] European Commission. Defining Criteria for Identifying Endocrine Disruptors in the Context of the Implementation of the Plant Protection Product Regulation and Biocidal Products Regulation [R]. Brussels: European Communities, 2014.
- [38] European Commission. Draft Commission Delegated Regulation (EU), Setting out Scientific Criteria for the Determination of Endocrine-Disrupting Properties Pursuant to Regulation (EU) No 528/2012 [R]. Brussels: European Communities, 2016.
- [39] European Food Safety Authority and European Chemicals Agency. Outline of Draft Guidance Document for the Implementation of the Hazard-Based Criteria to Identify Endocrine Disruptors [EB/OL]. [2017-03-04]. <https://echa.europa.eu/-/endocrine-disruptors-efsa-and-echa-outline-guidance-plans>.
- [40] Ministry of the Environment of Japan. Environment Agency's Basic Policy on Environmental Endocrine Disruptors, Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors SPEED'98 [R]. Tokyo: Environmental Policy Bureau, 1998.

- [41] Ministry of the Environment of Japan. MOE's Perspectives on Endocrine Disrupting Effects of Substances EXTEND 2005 [R]. Tokyo: Environmental Health and Safety Division, 2005.
- [42] Ministry of the Environment of Japan. Further Actions to Endocrine Disrupting Effects of Chemical Substances EXTEND 2010 [R]. Tokyo: Environmental Health and Safety Division, 2010.
- [43] Organization for Economic Co-operation and Development. Workshop Report on OECD Countries Activities Regarding Testing, Assessment and Management of Endocrine Disruptors [R]. Technical Report for OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 118. Paris: OECD, 2010.
- [44] Organization for Economic Co-Operation and Development. OECD Work Related to Endocrine Disruptors [EB/OL]. [2017-03-04]. <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm>.
- [45] Organization for Economic Co-Operation and Development. Detailed Review Paper on the State of the Science on Novel *in Vitro* and *in Vivo* Screening and Testing Methods and Endpoints for Evaluating Endocrine Disruptors [R]. Technical Report for OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 178. Paris: OECD, 2012.
- [46] Organization for Economic Co-Operation and Development. Guidance Document on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption [R]. Technical Report for OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 150. Paris: OECD, 2012.
- [47] World Health Organization. Endocrine Disruptors and Child Health Possible Developmental Early Effects of Endocrine Disruptors on Child Health [R]. Geneva: WHO, 2012.
- [48] World Health Organization. Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) [EB/OL]. [2017-03-04]. <http://www.who.int/ceh/risks/cehemerging2/en/>.
- [49] 国际化学品管理大会第三届会议. 国际化学品管理大会第三届会议工作报告 [R]. 内罗毕: 国际化学品管理大会第三届会议, 2012. [International Conference on Chemicals Management Third Session. Report of the International Conference on Chemicals Management on the Work of Its Third Session [R]. Nairobi: International Conference on Chemicals Management Third Session, 2012.]
- [50] 国际化学品管理大会第四届会议. 新出现的政策问题及其它关切问题(秘书处报告) [R]. 日内瓦: 国际化学品管理大会第四届会议, 2015. [International Conference on Chemicals Management Fourth Session. Emerging Policy Issues and Other Issues of Concern (Report by the Secretariat) [R]. Geneva: International Conference on Chemicals Management Fourth Session, 2015.]
- [51] IPCP. Overview Report I: A Compilation of Lists of Chemicals Recognised as Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) or Suggested as Potential EDCs [R]. Geneva: The International Panel on Chemical Pollution (IPCP), 2016.
- [52] 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. [LIU Xian-li, LIU Bin, DENG Nan-sheng. Study Progress of Environmental Endocrine Disruptors [J]. Shanghai Environmental Sciences, 2003, 22(1): 57-63.]
- [53] 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. [ZHANG Li-shi, WU De-sheng. Screening and Testing System of Environmental Endocrine Disrupting Chemicals [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2003, 37(3): 147-149.]
- [54] 周庆祥, 江桂斌. 浅谈环境内分泌干扰物质 [J]. 科技术语研究, 2001, 3(3): 12-14. [ZHOU Qing-xiang, JIANG Gui-bin. Introduction of Environmental Endocrine Disruptors [J]. Chinese Science and Technology Terms Journal, 2001, 3(3): 12-14.]
- [55] 姜成哲, 张乾坤, 许正斗, 等. 环境内分泌干扰物的安全性评价研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(7): 426-428, 446. [JIANG Cheng-zhe, ZHANG Qian-kun, XU Zheng-dou, et al. The Current Progression on Safety Evaluation of Endocrine Disruptors [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2006, 16(7): 426-428, 446.]
- [56] 江桂斌, 蔡亚岐, 张爱茜. 我国环境化学的发展与展望 [J]. 化学通报, 2012, 75(4): 295-300. [JIANG Gui-bin, CAI Ya-qi, ZHANG Ai-qian. The Development and Prospect of Environmental Chemistry in China [J]. Chemistry, 2012, 75(4): 295-300.]
- [57] 程燕, 谭丽超, 周军英, 等. 我国环境激素类农药优先名录筛选 [J]. 农药科学与管理, 2014, 35(4): 28-35. [CHENG Yan, TAN Li-chao, ZHOU Jun-ying, et al. Screening of the Priority List of Pesticide Endocrine Disruptors in China [J]. Pesticide Science and Administration, 2014, 35(4): 28-35.]
- [58] 国务院. 水污染防治行动计划 [EB/OL]. [2017-03-04]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-04/16/content_9613.htm. [The State Council. Action Plan to Tackle Water Pollution [EB/OL]. [2017-03-04]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-04/16/content_9613.htm.]

作者简介: 杨先海(1985—),男,重庆市人,助理研究员,博士,主要从事计算毒理学、内分泌干扰效应和生态毒理学方面的研究。E-mail: xhyang@nies.org

(责任编辑:李祥敏)