



毒理学与交叉学科的共融发展与创新

刘倩¹, 王希玮¹, 翁振坤¹, 徐进¹, 顾爱华^{1,2}

1. 南京医科大学公共卫生学院, 2. 科研院, 江苏 南京 211166

摘要:文章从毒理学与环境科学、生物医学、组织工程学以及人工智能等的交叉融合中, 深入挖掘并详尽阐述了交叉学科在毒理学领域的发展现状和广阔应用前景, 以期为该领域的进一步创新和发展提供有力的理论支撑和实践指导。结果显示, 多学科的交叉融合不仅在解决科研难题方面起到双向促进作用, 而且为改善生态环境和保护人类健康提供了新的思路和方法。因此, 在现代毒理学基础教学中, 应注重培养学生的交叉应用思维, 拓宽教学内容的广度, 为毒理学的未来发展培养出更多高层次的复合型人才。

关键词:毒理学; 交叉学科; 环境科学; 组织工程学; 人工智能

中图分类号: R99

文献标志码: A

文章编号: 1671-0479(2024)04-427-006

doi: 10.7655/NYDXBSS240061

现代毒理学是一门研究所有外源有害因素(生物、化学和物理因素)对生物系统的损害作用和生物学机制, 进行安全性评价和风险的科学。毒理学拥有悠久的历史, 可以追溯到古代原始人使用有毒武器进行战争和狩猎的时代。而到了20世纪初, 随着现代毒理学的诞生, 这门学科经历了飞速的发展。其中, “磺胺事件”和“反应停事件”等著名事件成为其发展的重要驱动力。除了毒理学研究范围广泛、应用价值高之外, 其注重多学科交叉融合的特点也起到了关键作用。交叉学科源于基础学科, 而毒理学在其发展过程中面临了许多单一学科无法解决的问题。为了更好地应对这些挑战, 必须充分利用交叉学科的方法, 融合各学科的应用技术, 以拓宽研究思路。只有这样, 才能进一步推动毒理学的发展。同时, 与毒理学交叉应用, 也可以推进其他学科重大科研问题的研究进程, 实现互利共赢。因此, 毒理学教学需涵盖基础学科与信息学、数学、物理学等相关学科, 培养学生的交叉学科应用意识和能力, 提高其科研素养。这种跨学科的教育方法将有助于培养出更具有创新性和全面性的毒理学研究人员, 为未来的科研发展做出更大的贡献。

在毒理学的发展中, 学科交叉融合的核心实质就是创新的追求和实践。这种创新不仅体现在新理论、新技术的不断涌现, 更在于多学科知识的交汇与融合, 以破解单一学科难以攻克的难题。通过学科交叉融合, 毒理学能够汲取其他学科的智慧与资源, 拓宽研究视野, 深化对毒物作用机制、风险评估和预防策略的理解。这种创新性的融合不仅推动着毒理学的进步, 也为其他相关学科的发展提供了新的思路和方法。因此, 在毒理学的发展中, 重视并加强学科交叉融合, 是推动整个领域持续创新发展的关键所在。

一、现代毒理学概况

现代毒理学通过创新经典实验技术, 如细菌突变试验(预测化学物质致癌性)^[1]、小鼠骨髓细胞微核和染色体畸变试验(评估药物毒性), 以及生殖、细胞和免疫毒性试验, 全面评估化学物质对生物体的影响^[2]。这些技术进步推动了毒理学发展, 为预防和治疗疾病提供了科学依据, 对人类健康事业有重要贡献。

毒理学当前也面临着发展不足的困境。首要问题在于, 作为一个跨学科领域, 毒理学的学科

基金项目:南京医科大学教育研究课题“‘双一流’学科背景下公共卫生与预防医学本科生科研能力提升模式的探索”(2023LX032)

收稿日期:2024-02-22

作者简介:刘倩(1989—), 女, 辽宁大连人, 博士, 讲师, 研究方向为环境毒物与健康; 顾爱华(1977—), 女, 江苏南通人, 教授, 研究方向为环境污染的健康效应研究, 通信作者, aihuagu@njmu.edu.cn。

定位和发展方向尚不够清晰,这可能引发研究资源和力量的分散,进而掣肘其整体发展。此外,尽管毒理学在理论层面有所突破,但应用毒理学技术的进展却相对缓慢,这无疑限制了其在实践中的应用潜力。另一个不可忽视的问题是,现有的毒物安全评价体系尚未健全与完善。为了克服这些挑战,毒理学必须积极寻求与其他学科的交叉融合,同时应用创新技术,共同推进学科的进步与发展。

随着科技的飞速进步和多学科深度融合,毒理学将迎来前所未有的革新。这些革新背后的驱动力,正是那些被统称为“新方法”(NAMs)的风险评估技术^[3]。新方法结合了诸如细胞生物学、计算机科学等多个领域的前沿科技,使得毒理学的研究更加系统、全面和深入。例如,高通量筛选(HTS)就是一种代表性技术,它能够迅速地对大量化合物进行毒理评估,极大提升了研究效率^[4]。而在体外毒理学研究中,高含量筛选(HCS)则发挥了重要作用,该技术结合自动显微镜和定量图像分析,使研究人员能够在微观层面精确地观察和分析化学物质对生物体的影响^[5]。此外,定量结构-活性关系(QSAR)预测等技术的应用,使得毒理学研究从经验驱动转向数据驱动,更加科学和精确。结构警报等大数据技术,更让毒理学研究如虎添翼,能够帮助研究者快速、准确地识别有毒化学物质^[6]。这些新技术的涌现和应用,得益于多学科的深度融合。它们如同赋予毒理学强大力量的“机械臂”,极大地拓展了研究范畴,打破了传统技术的桎梏,进一步完善了毒物安全评价体系,为毒理学指明了发展方向,推动了学科向更宽广、更深入的领域迈进。

二、毒理学与环境科学的交叉应用

(一)评估环境污染物对生物体的危害

环境科学与毒理学密切相关,毒理学方法在评估环境污染物对生物体的健康危害方面具有重要作用。例如,双酚S(BPS)曾被认为是双酚A(BPA)的更安全替代品,但最新毒理学研究发现,BPS也是一种内分泌干扰物(EDC),具有生殖毒性,能破坏仓鼠的生殖系统,并显示神经、肝和肾毒性^[7]。另有研究发现,广泛用于消防泡沫和食品包装的多氟烷基物质(PFAS)具有持久性、生物蓄积性和抗降解性。特别是全氟烷基磺酸(PFOS),具有神经毒性,可影响斑马鱼小胶质细胞的发育和功能,使其呈现高反应性^[8]。诸如此类的毒理学研究数量众多,这些研究不仅深入探索了环境污染物对生物体的危害,而且为环境保护提供了重要依据。更重要的是,这些研究成果在一定程度上可以应用于人类,为研究人

类长期暴露于环境污染物可能产生的不良结局提供理论支撑。

(二)研究环境污染物在环境中的转化和归趋

尽管自然环境具有强大的自我修复能力,但仍有一些环境污染物,如持久性有机污染物(POPs),由于其分子量小和持久性强,长期存在于环境中。这些污染物通过污染食物链对人类健康造成损害,因此,它们在环境中的转化和归趋问题值得密切关注。比如PFAS在环境中会经过多种转化过程,如水解、氧化、还原等,增强稳定性,其主要的迁移方式是大气和水流运输,人类接触这类物质的最常见途径是饮用水和被污染的食物^[9]。另一篇有关潜在有毒元素(PTE)的研究深入探索了其在环境中的迁移模式和影响因素,结果发现PTE主要呈现扩散模式,并可以被土壤胶体吸附或与土壤溶液发生离子交换,植物也能吸收这些元素,更为重要的是,有机碳(SOC)对金属元素在土壤中的吸附和迁移具有显著影响^[10]。由此可见,将毒理学与环境科学进行交叉应用,不仅可以深入探索环境污染物的转化与迁移模式,为环境治理提供新的思路和策略,还能发现其转化过程中可能产生的中间产物和终产物。这不仅有助于更好地了解环境污染物对人体的潜在危害,还能为预防和减轻环境污染对人类健康的负面影响提供有力的科学依据。

(三)预测环境污染物对人类健康的潜在影响

不管是毒理学还是环境科学,最终的落脚点都是人类健康,因此预测环境污染物对人群健康的潜在影响是重中之重。发现并揭露环境污染物对人体的健康损害,降低污染物的环境浓度,改善环境污染现状不仅是毒理学和环境科学的共同目标,也是二者交叉融合的最大驱动力。想要预测环境污染物对人类健康的潜在影响,需进行综合分析,不仅要了解环境污染物的性质,如浓度、稳定性、持久性、生物可利用性以及环境中的归趋,还要了解人类对该污染物的暴露程度、暴露途径和暴露时间等因素,对其进行毒性评价,分析影响个体易感性差异的因素。以镉为例,可充电镍镉电池的使用和锌、铜、铅等化学物冶炼时产生的副产品是镉污染的主要来源,在中国贵州西北部,当地土壤中的镉浓度范围高达0.94~11.97 mg/kg。镉主要通过摄食和吸烟的途径进入人体,在人体内的生物半衰期极长,易沉积于器官中变成累积性毒素,引发骨质疏松症、高血压、神经功能障碍、肿瘤等疾病,其中镉暴露与骨密度的负相关水平存在性别、种族差异^[11-13]。由此可见,预测环境污染物对人类健康的潜在影响仅凭单一学科是无法完成的,多学科交叉融合、灵活运用是必要的。

三、毒理学在医药领域的应用

(一) 药物毒理学的应用

作为医学的分支学科,毒理学在医药领域中占据重要地位。药物毒理学是毒理学与药学的交汇点,专注于研究药物对生物体的毒性作用。在药物的开发和应用过程中,安全性、有效性和不良反应是首要关注的问题。因此,在新药研发阶段,通过毒理学进行药物毒性筛选至关重要,这有助于深入探究药物的毒理学机制,从而降低其不良反应并减少开发成本。同时,药物毒理学也为药物设计、开发、质量控制以及临床用药的安全性监控提供了重要的理论基础和实践指导。

在药物分布模式的检测中,传统方法包括定量全身放射自显像(QWBA)、液相色谱-质谱分析(LC-MS)和荧光标记等。近年来,质谱成像(MSI)技术逐渐成为一种被广泛应用的检测方法。例如,MSI技术被用于检测药物产生肾毒性时所生成的结晶沉淀物,以及验证肝毒性药物的毒性机制^[14]。相比传统方法,MSI技术具有更高的灵敏度和特异性,能够更准确地反映药物在体内的分布和代谢情况。

在药物上市前,利用毒理学进行安全性评价至关重要。以Onasemnogene Aporovector疗法为例,这是一种用于治疗脊髓性肌萎缩症(SMA)的基因替代疗法。其安全性评价涉及临床前研究和临床试验两个阶段。在临床前研究阶段,通过静脉注射方式模拟药物的使用,分析实验动物的血栓形成情况和神经元病变,以评估其潜在的安全风险。在临床研究阶段,则分析临床研究患者的肝毒性、血小板减少情况和心脏毒性等指标,进一步评估药物的安全性^[15]。通过这些研究,可以全面了解药物的毒理学机制和潜在安全风险,为药物的安全性评价和风险评估提供科学依据。

药物毒理学不仅关注药物的安全性和有效性,还致力于监测药物不良反应和指导临床用药剂量。以抑制布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)为例,BTK抑制剂(BTKis)在临床治疗中广泛应用,通过收集并分析多种BTKis的不良不良反应发生率,以及明确发生不良反应的原因,药物毒理学为临床用药提供了重要的指导和参考^[16]。只有建立健全的药物毒性管理体系,才能确保临床用药的安全性和有效性,为患者带来更好的治疗效果。

(二) 临床毒理学的应用

临床毒理学是毒理学与临床医学紧密结合的学科,专注于研究毒物对人体的影响。其主要任务是检测和鉴定中毒症状,并为患者提供合适的治疗

方案。在进行中毒诊断时,了解有毒化学物的性质和毒性作用方式是非常关键的。这些信息不仅有助于识别中毒症状,还为临床医生提供了关于如何采取有效治疗措施的重要依据。因此,临床毒理学在保护人类健康和促进中毒患者康复方面发挥着至关重要的作用。以巴西近期的一项研究为例,该研究旨在收集施用农药的烟草种植户的农药急性中毒发生率,在评估急性中毒症状时,研究团队参考了毒理学评估的结果作为判定标准^[17]。这一实例突显了毒理学在保护人类健康和评估农药风险中的关键作用。

在处理急性有毒化学物中毒时,制定临床实践指南至关重要,这需要医生和毒理学专家紧密合作。以对乙酰氨基酚中毒为例,这种中毒可能导致急性肝损伤、肝衰竭甚至死亡。为了有效应对,美国和加拿大的4个毒理学组织合作2年,制定了对乙酰氨基酚中毒的临床实践指南^[18]。该指南为医生提供了标准化治疗方案,有助于提高救治成功率并降低死亡率。这展示了毒理学在制定治疗方案和应对中毒事件中的关键作用。诸如此类的合作不胜枚举,毒理学与临床医学的结合,不仅可以加速毒理学研究成果在实际应用中的转化,而且有助于临床医生更有效地救治患者,从而全面提升人类的健康水平。

四、毒理学与组织工程学的交叉应用

(一) 构建新型体外实验模型

传统的毒理学实验方法主要包括二维(2D)细胞培养的体外实验和动物模型体内实验,然而这两种方法均存在一些问题。2D细胞模型无法准确模拟体内环境,而动物实验则存在物种差异和伦理限制^[19]。为了解决这些问题,结合组织工程学的三维(3D)细胞技术应运而生。与2D细胞培养相比,3D细胞培养更能模拟体内微环境和组织结构,而磁性3D(m3D)细胞培养技术作为新兴的3D细胞模型,可用于构建肺癌、肾癌、乳腺癌的同型m3D培养物^[20],为毒理学研究提供更准确、更人道的实验模型。

3D细胞技术的另一重要应用是类器官的构建。类器官是由多能干细胞或体组织干细胞在体外自发形成的三维结构,具有广泛的应用价值。在毒理学研究、药物开发以及再生医学等领域,类器官都发挥着重要的作用。例如,利用3D肝类器官进行毒性筛选,可以预测药物性磷脂病;构建自组织人肝类器官进行高通量毒性筛选;利用人类胚胎干细胞(hESCs)制备的3D脑类器官,有助于探究丙烯酰胺的发育神经毒性等^[21]。这些研究不仅有助于深入了解药物和化学物的毒性和作用机

制,也为药物开发和化学物毒性评价提供了重要的实验模型。

基于3D细胞培养技术的器官芯片(OOAC)技术正在迅速发展,这一技术结合了微流控技术,能够模拟人体器官功能。它具有调节浓度梯度、剪切力、细胞模式、组织一边界和组织一器官的能力^[22],其体系结构与人体内复杂微环境相似。因此,该技术受到毒理学、药学等领域的高度关注和青睐。目前已经成功研制出多种器官芯片,这些芯片模拟了不同器官的功能,包括但不限于肠道芯片、肺芯片、皮肤芯片、血脑屏障芯片、胎盘芯片、肝脏芯片、肾脏芯片、心脏芯片、女性生殖系统芯片等。更有甚者,科研人员还成功研发出能够模拟人体器官之间复杂相互作用的多器官芯片,将多个器官芯片单元连接起来,以更全面地模拟人体内的微环境。这些创新的器官芯片技术能够模拟化学物质对人体的毒性反应,以及药物在人体内的吸收、代谢、分布和排泄过程^[23]。这些小小的芯片为毒理学体外实验提供了更多的可能性和更准确的模拟,使研究更接近真实的生理环境。通过这些技术,科学家们能够更好地了解物质对人体的影响,为药物研发和毒理学研究提供更为精准的数据和实验模型。

(二)组织工程产品或生物材料的安全性评价

组织芯片作为毒理学与组织工程学结合的产物,具有广泛的应用前景。然而,其安全性和有效性仍需进一步验证。特别是对于需要植入人体的生物材料,需要考虑诸多因素,如生物相容性、是否会引起人体的不良反应、是否存在免疫排斥反应,以及是否具有急性或慢性毒性等。这些问题都需要在研发阶段进行充分研究和解决,以确保组织芯片的安全性和有效性。因此,对于组织芯片的研发和应用,必须持谨慎态度,并进行严格的毒理学测试和评估。例如,在将人工肾脏应用于临床治疗之前,必须确保其不会引发致癌转化细胞的关键特性^[24]。为此,毒理学检测方法在人工肾脏的安全性评价中发挥着至关重要的作用。这也再次证明了多学科交叉融合的重要性,为人工肾脏等生物技术的安全性和有效性提供了有力支持。

五、计算机科学与人工智能等新兴学科在毒理学方面的应用

近年来,ChatGPT等语言模型越来越受到关注,人们也由此感受到大数据和人工智能等新兴领域的迅猛发展,以及给我们日常工作、学习和生活带来的改变,在毒理学界,也有学者尝试将计算机科学、机器学习和人工智能技术应用于学术研究中。例如传统的毒理学实验多采用体内实验和体外实验相结合的方法,往往费时费力且干扰因素过多,

且存在较大误差。此外,随着生物信息学和组学技术的发展,毒理学研究产生了大量的数据。计算机科学和人工智能提供了强大的数据处理和分析工具,如机器学习、深度学习等,可以处理这些大规模、高维度的数据,挖掘其中的模式和规律,可以快速构建药代动力学模型或定量构效关系模型,进行不良结果通路分析或高通量筛选,大大提高效率与准确性,为毒理学研究提供新的视角和思路^[25]。

基于大量的实验数据和毒理学知识,计算机科学与人工智能可以构建预测模型,用于预测化合物的毒性、生物活性等。这些模型可以大大提高毒理学研究的效率,减少实验成本,为毒物风险评估和药物开发等提供决策支持。人工智能在毒理学安全性评价方面具有广阔的应用前景,例如人工智能药物安全模型(DeepDILI),若在研发药物前使用该模型进行药物安全性评价,预测其可能造成的肝损伤,可以大大减少企业的研发成本,提高研发效率^[26]。另外,脑机接口也是目前毒理学的前沿热点之一,使用脑机接口捕捉脑电图的特征来诊断神经病变,可以大幅度减轻实验动物的痛苦,也为未来毒理学研究提供了更多可能^[27]。

除此之外,随着精准医学和个性化治疗理念的兴起,毒理学研究也向个性化方向发展。计算机科学和人工智能可以帮助研究人员分析个体差异对毒物敏感性的影响,为个性化治疗和毒物风险评估提供科学依据。计算机科学和人工智能也可助力设计开发智能实验系统,如自动化平台和智能机器人,能自主完成实验操作、数据采集分析,提升实验效率、精度,降低人为误差。因此,计算机科学和人工智能在毒理学中的应用,为毒理学研究带来新的机遇与挑战,推动其深入发展和创新。

六、毒理学在更多领域的应用

除了上文提到的环境化学因素以外,物理因素和生物因素也会对生物体造成影响。例如,我们正身处5G时代,新兴的网络通信技术已得到广泛应用,但有研究发现,5G技术所使用的无线辐射对人体具有潜在的不良效应,可能引发皮肤癌、白内障等严重疾病^[28]。物理因素是毒理学关注的外源有害因素之一,若能加强两学科间的交叉合作,一方面可以指导发射基站的选址与建设,为通信技术的未来发展提供新方向,另一方面也可以更好地避免不良因素危害人类健康。此外,细菌、病毒、寄生虫等有害生物因素同样也是外源有害因素,多学科交叉合作在防控有害生物因素的工作中发挥着越来越大的作用。以新冠病毒为例,在防控疫情的工作中,毒理学与流行病学通力合作,识别、管理在治疗中出现的急性、慢性毒性;预测并减轻可能出现的

药物之间的不良相互作用;优化实践标准、减轻医疗保健系统的压力^[29],为抗击疫情提供了独属于毒理学的一份力量。

增强毒理学与对生物体有害的化学因素、物理因素和生物因素学科间的交叉融合迫在眉睫。首先,要整合研究资源和数据,建立跨学科的研究平台和数据库,实现资源共享和优势互补,提高研究效率和成果质量。利用大数据分析、机器学习、人工智能等先进技术手段,整合来自不同学科的数据集,以揭示有害因素暴露与生物体响应之间的复杂关系。其次,开展综合性研究项目是加强毒理学与相关学科交叉融合的关键手段。通过集结不同学科领域的专业知识和方法,可以更加全面地探讨生物体有害因素的毒性机制及危害程度,并在此基础上提出更为精准和有效的防护与治理策略。同时建立跨学科评价体系,制定能够全面评价跨学科研究成果的评价体系,以激励更多研究人员参与跨学科研究。再次,构建多学科融合的研究团队是推动毒理学领域发展的核心举措。鉴于毒理学的跨学科性质,集结毒理学、化学、物理学、生物学等领域的研究人员,有助于促进学科间的深度交流和协同合作,分享实验资源和技术经验。另外,共同研发创新技术,鼓励不同学科背景的研究团队共同研发新技术和方法,如开发用于监测和评估有害因素暴露的新传感器或模型系统。最后,为了促进学科间的深度交流和合作,应举办跨学科的学术会议、研讨会和培训活动,提升研究人员的跨学科素养和能力。同时,在高等教育和职业培训中,也应加强跨学科教育和培训,培育学生的跨学科思维 and 创新能力,从而为毒理学领域注入更多跨学科的研究人才。

七、毒理学教学

随着科技的飞速进步,毒理学教学中对交叉学科思维的需求变得愈发迫切。然而,现实教学中,这种思维的培育却遭遇多重阻碍,诸如学科间的沟通障碍、缺乏综合性教学案例、实验设计的局限性、教学方法的单一性、学生主动性的不足、教师跨学科能力的欠缺、评估机制的不完善以及实践应用的缺乏等。为克服这些挑战,必须从多个层面着手:更新教学理念,创新教学方法,优化课程设置,提升教师跨学科素养,打破学科壁垒,强化实践教学,以培养学生跨学科思维和能力,从而更好地适应科技与社会的发展。

八、总结与展望

尽管毒理学已在人类科学发展历程中留下了浓墨重彩的一笔,但单一学科的力量终究有限,长

此以往,不仅实验方法得不到改进,研究思路受限,其成果也无法转化为实际应用,使毒理学科的研究失去现实意义。因此,毒理学唯有多尝试跨学科交流合作(图1)才能打破僵局,才能得到长足发展。

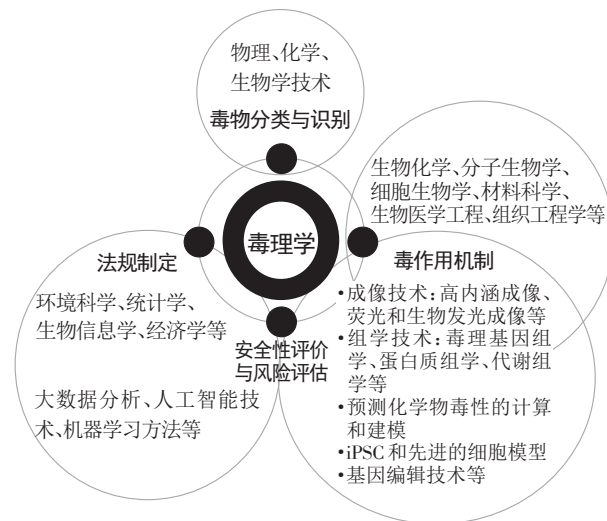


图1 毒理学与相关学科间交叉融合示意图

在毒理学的发展中,除了文中已经提及的几个方面,还有很多新技术和新应用正在蓬勃发展。例如,纳米技术在毒理学中的应用,转录组学、蛋白质组学、代谢组学和脂质组学的应用等。这些新技术和新应用推动了毒理学领域的进步和发展。毒理学与这些交叉学科的深入合作,将进一步深化我们对有毒化学物质的认识,推动生物材料的研发,实现更高的生物相容性和低毒性。此外,这种跨学科合作还将推动精准医学的发展,为人类健康带来更大的福祉。多学科交叉融合将为毒理学和相关领域提供更广阔的研究视野和更深入的理解,促进人类健康的进步。

参考文献

- [1] THOMAS D N, WILLS J W, TRACEY H, et al. Ames test study designs for nitrosamine mutagenicity testing: qualitative and quantitative analysis of key assay parameters[J]. *Mutagenesis*, 2024, 39(2): 78-95
- [2] GAO M, MA H, LIU T B, et al. Acute toxicity and genotoxicity studies on new melatonergic antidepressant GW117[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e14026
- [3] SCHMEISSER S, MICCOLI A, VON BERGEN M, et al. New approach methodologies in human regulatory toxicology-Not if, but how and when![J]. *Environ Int*, 2023, 178: 108082
- [4] SAILI K S, FRANZOSA J A, BAKER N C, et al. Systems modeling of developmental vascular toxicity [J]. *Curr Opin Toxicol*, 2019, 15(1): 55-63

- [5] LI S Z, XIA M H. Review of high-content screening applications in toxicology[J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(12): 3387–3396
- [6] YANG H B, LOU C F, LI W H, et al. Computational approaches to identify structural alerts and their applications in environmental toxicology and drug discovery[J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(6): 1312–1322
- [7] PAL S, SAHU A, VERMA R, et al. BPS-induced ovarian dysfunction: Protective actions of melatonin via modulation of SIRT-1/Nrf2/NFκB and IR/PI3K/pAkt/GLUT-4 expressions in adult golden hamster[J]. *J Pineal Res*, 2023, 75(1): e12869
- [8] PAQUETTE S E, MARTIN N R, RODD A, et al. Evaluation of neural regulation and microglial responses to brain injury in larval zebrafish exposed to perfluorooctane sulfonate[J]. *Environ Health Perspect*, 2023, 131(11): 117008
- [9] EVICH M G, DAVIS M J B, MCCORD J P, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances in the environment[J]. *Science*, 2022, 375(6580): eabg9065
- [10] TAN M, DONG J H, QU J F, et al. The patterns of migration of potentially toxic elements from coal mining subsidence areas and associated soils to waterlogged areas[J]. *Toxics*, 2023, 11(11): 888
- [11] DUAN Z B, ZHENG Y, LUO Y, et al. Evaluation of cadmium transfer from soil to the human body through maize consumption in a cadmium anomaly area of southwestern China[J]. *Environ Toxicol Chem*, 2021, 40(10): 2923–2934
- [12] PEANA M, PELUCELLI A, CHASAPIS C T, et al. Biological effects of human exposure to environmental cadmium[J]. *Biomolecules*, 2022, 13(1): 36
- [13] XIE R J, LIU Y L, WANG J S, et al. Race and gender differences in the associations between cadmium exposure and bone mineral density in US adults[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(9): 4254–4261
- [14] JIANG H Y, GAO S S, HU G, et al. Innovation in drug toxicology: Application of mass spectrometry imaging technology[J]. *Toxicology*, 2021, 464: 153000
- [15] DAY J W, MENDELL J R, MERCURI E, et al. Clinical trial and postmarketing safety of onasemnogene abeparvovec therapy[J]. *Drug Saf*, 2021, 44(10): 1109–1119
- [16] LIPSKY A, LAMANNA N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1): 336–345
- [17] FARIA N M X, MEUCCI R D, FIORI N S, et al. Acute pesticide poisoning in tobacco farming, according to different criteria[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(4): 2818
- [18] DART R C, MULLINS M E, MATOUSHEK T, et al. Management of acetaminophen poisoning in the US and Canada: a consensus statement[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(8): e2327739
- [19] WANG H B, BROWN P C, CHOW E C Y, et al. 3D cell culture models: Drug pharmacokinetics, safety assessment, and regulatory consideration[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(5): 1659–1680
- [20] MARQUES I A, FERNANDES C, TAVARES N T, et al. Magnetic-based human tissue 3D cell culture: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12681
- [21] MATSUI T, SHINOZAWA T. Human organoids for predictive toxicology research and drug development[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 767621
- [22] WU Q R, LIU J F, WANG X H, et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects[J]. *Biomed Eng Online*, 2020, 19(1): 9
- [23] YANG S, CHEN Z Z, CHENG Y P, et al. Environmental toxicology wars: Organ-on-a-chip for assessing the toxicity of environmental pollutants[J]. *Environ Pollut*, 2021, 268(Pt B): 115861
- [24] MIHAJLOVIC M, HARIRI S, WESTPHAL K C G, et al. Safety evaluation of conditionally immortalized cells for renal replacement therapy[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(51): 5332–5348
- [25] LIN Z M, CHOU W C. Machine learning and artificial intelligence in toxicological sciences[J]. *Toxicol Sci*, 2022, 189(1): 7–19
- [26] CONNOR S, LI T, ROBERTS R, et al. Adaptability of AI for safety evaluation in regulatory science: a case study of drug-induced liver injury[J]. *Front Artif Intell*, 2022, 5: 1034631
- [27] MRIDHA M F, DAS S C, KABIR M M, et al. Brain-computer interface: advancement and challenges[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(17): 5746
- [28] KOSTOFF R N, HEROUX P, ASCHNER M, et al. Adverse health effects of 5G mobile networking technology under real-life conditions[J]. *Toxicol Lett*, 2020, 323: 35–40
- [29] NEUMANN N R, CHAI P R, WOOD D M, et al. Medical toxicology and COVID-19: our role in a pandemic[J]. *J Med Toxicol*, 2020, 16(3): 245–247

(本文编辑:姜鑫)