

是什麼決定化合物是否表現出激素(賀爾蒙)活性?所有激素化合物都具有高活性(high potent)?

是什麼決定化合物是否表現出激素活性? 此問題是複雜的，不能經由任何簡單的或一組測試來解決。為了充分測試化合物表現出激素活性的潛力，須經廣泛研究，可能需很長時間(長達數年)才能完成。US EPA 有個廣泛的內分泌干擾物篩檢計劃(program)。該計劃是化合物經歷體外和體內測試(batteries of tests)的一個示例，確定是否表現出激素活性。即便如此，結果有時也會引起爭論，且往往沒有明確答案。對某些化合物，證明是否具激素活性，多年來一直備受爭議。

化合物結構不能決定激素活性 化合物結構不是“是否具激素活性”的良好指標。一個很好的示例：BPA (bis(hydroxyphenyl)propane, CAS 80-05-7) 雖看起來不太像類固醇，然於高濃度下，據報導會顯示出一些雌激素活性。然，BPA 不是有活性的雌激素化合物。就危害而言，不應與雌激素歸為同類。故，僅憑化合物結構不能決定是否具激素活性，但當結構(本質上)為類固醇時，仔細質疑此點，確實有其道理。同樣重要的是，需認識到，有時化合物看起來不像類固醇，卻表現出激素活性。示例：農化品產業中，發現看起來不像類固醇的化合物，表現出激素活性並不罕見。該產業(垂直領域)的許多研究中化合物，由於內分泌活性而無法開發。當考量激素活性時-estrogen, testosterone, progesterone 及其衍生物是可想而知。皆有重大影響內分泌系統的高活性激素化合物。通常，這類激素化合物具非常低的 OEL 和 PDE，處理時需廣泛的圍堵和關注(containment and care)。具這種 estrogenic, androgenic or thyroid 活性化合物(PC)，在實驗室和製造環境中都備受關注。另，這類化合物在製藥作業員中，具有悠久的不良健康影響歷史。

確定激素活性所需的大量測試 考量到這點，最初問題應從“確定激素活性需什麼測試?”修改為“這種化合物表現出高激素活性的可能性有多大?” 解決原始問題需大量測試，這些測試將遠遠超出化合物開發早期階段(通常)所需的測試。

將重點轉向風險評估和管理 可解決的是一個關聯風險導向的問題：化合物表現出高激素活性的可能性有多大? 低 OEL 和低 PDE 是在實驗室或製造環境中需關注的問題。以 BPA 為例：雖表現出低(low level)雌激素活性，然不需第 4 等級的處理規範或圍堵。大豆是另一個很好的示例：呈現植物雌激素(phytoestrogenic) 活性。大豆含有 isoflavones，可與體內的雌激素受體結合，但非常弱。大豆既不是高活性，也不具危害。解決這個問題，「化合物表現出高激素活性的可能性有多大?從實驗室或製造安全性的角度，解決 PC/API 是否表現出高激素活性的問題，可使用許多體外測定(assays)，如下：

- 第 1 類結合/功能活性測定：為 estrogenic, androgenic or thyroid 受體的結合和/或功能活性是否呈現顯著活性(demonstrate significant potency)? 典型的截止值(cutoffs)；示例：10umol 篩選活性百分比。測定稱為結合或功能活性測定。有些供應商以合理成本提供第 1 類服務。
- 第 2 類轉錄活化測定：測試並查看化合物是否能刺激(stimulate)激素相關(pertinent)亞型受體的表達(來自 DNA)。雖化合物可在如 estrogen 受體處具活性，然無轉錄活性。此測定已證明是有用的，且第 1 類的補強(complement)，而非取代。一系列激素相關受體上的低轉錄活性，認為是缺乏激素活性的支持證據。有些供應商提供第 2 類服務。

激素活性影響發育和生殖系統 臨床開發中，進行發育和生殖研究。通常，顯著的激素活性會影響胎兒發育或生殖。當暴露的可能性大於實驗室規模(體外研究)時，體內研究的結果是有用的。代謝、分佈等都在體內研究中發揮作用。示例：若代謝物呈現激素活性，會呈現(demonstrate)於研究中，然體外研究可能不會呈現。許多 PC/API，理所當然地進行這些研究，且有結果支持有用的安全性評估，其中暴露量可能大於實驗室或早期開發環境。當發育/生殖研究的結果未知時，可在 OEL 和 ADE 公式中帶入適當的調整因數(AF)，旨在保護作業員，以防最終發現 PC/API 會影響發育/生殖。由於激素可能影響發育/生殖，故 AF 旨在保護這些可能性。當實際上已知 PC/API 表現出影響發育或繁殖時，AF 可能調整為更大。總之，重點不應放在 PC/API 是否表現出激素活性，而應放在確保預防職業暴露和交叉污染的風險管理上。可經由瞭解 OEL 和 PDE 限值及管控和程序，實現整體風險最小化。

Reference: [What determines if a compound has hormonal activity and are all hormonal compounds highly potent? \(affyigility.com\)](https://www.affyigility.com/what-determines-if-a-compound-has-hormonal-activity-and-are-all-hormonal-compounds-highly-potent/)