

风险评估专栏

食品安全风险评估中的不确定性

刘兆平, 刘飒娜, 马宁

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100050)

摘要: 食品安全风险评估的整个过程始终伴随着不确定性, 其来源大致可分为两类, 即结果外推和数据局限性。不确定系数是处理这些不确定性的常用方法, 相关组织或机构均推荐了用于制定健康指导值的默认不确定系数, 但基准剂量法和化学物特异性调整系数法等方法可更好地处理风险评估中的不确定性。

关键词: 风险评估; 不确定性; 不确定系数; 化学物特异性调整系数

中图分类号: R15; X820.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2011)01-0026-05

Uncertainties in food safety risk assessment

Liu Zhaoping, Liu Sana, Ma Ning

(National Institute of Nutrition and Food Safety, China CDC, Beijing 100050, China)

Abstract: Uncertainties, existing all along with food safety risk assessment, can be fallen into two broad categories. The first is related to the extrapolation of key data and the second is related to limited database. Uncertainty factor (UF) approach is the widely-used and typical method to deal with these uncertainties. Similar UFs in setting health-based guidance values have been recommended by many international or national bodies. Most of them recommended that fewer uncertainties in risk assessment can be processed by several developing methods, such as benchmark dose (BMD) approach and chemical-specific adjusting factor (CSAF) approach.

Key words: Risk assessment; uncertainty; uncertainty factor; chemical-specific adjusting factor

自1983年美国国家研究委员会(NRC)在《联邦政府风险评估管理》中首次提出健康风险评估的初步框架以来^[1], 风险评估在概念、框架和方法上都有了很大进展。但由于受诸多条件(尤其是数据不足甚至缺失)的限制, 风险评估的整个过程, 尤其在暴露评估和危害特征描述两个步骤中, 始终伴随着不确定性。在暴露评估过程中, 一般通过提高采样的代表性、增加样本数量、提高检测的精确度等途径来降低不确定性。在危害特征描述过程中, 常用一个数量化的系数(即不确定系数, uncertainty factor)来处理因数据缺失等造成的不确定性。

如何处理不确定性或者说如何选择不确定系数将对整个风险评估结果产生重大影响, 因为不确定系数是制定日容许摄入量(ADI)或每日耐受摄入量(TDI)等健康指导值的关键。以2008年的三聚氰胺评估为例, 以啮齿动物试验的无作用剂量水平63 mg/kg BW为依据, 美国食品药品监督管理局(FDA)采用100倍的不确定系数, 得出TDI为0.63

mg/kg BW; 我国专家考虑婴幼儿的敏感性, 采用200倍的不确定系数, 得出TDI为0.32 mg/kg BW。TDI降低一半虽然预示着人群暴露水平所引起的健康风险增加, 但是在制定临时管理限量值时对健康的保护力度更大。

为了保证风险评估方法的科学、透明, WHO国际化学品安全规划署(IPCS)等相关国际组织一直在致力于不确定性处理原则和方法的全球协调工作, 目前国际组织和各国风险评估机构不确定性的处理原则上基本相似。

1 不确定性的来源

在进行食品安全风险评估时, 理想的情形是能够获得人体暴露于化学物的所有信息和资料。对于那些可以获得人体试验资料的化学物, 危害特征描述过程中的不确定性仅仅涉及到两个方面, 一是用人体试验中所得的未观察到不良作用水平(NOEL)或者基准剂量(BMD)作为化学物实际阈值的可靠程度, 二是将少量受试者的试验结果外推到更大人群的代表性如何。但是, 上述情形并不多见, 大多数物质因无法获得人体试验资料而必须依赖动物试验数据或其他试验资料(如体外试验、结

收稿日期: 2010-08-11

作者简介: 刘兆平 男 研究员 研究方向为食品毒理和风险评估

E-mail: liuzhaoping2010@163.com

构活性分析等),其不确定性的涉及面更广。

不确定性的来源主要分为两大类,一类来自试验结果的外推,其中包括从实验动物外推到一般人群以及从一般人群外推到特定人群(敏感人群)。研究发现,化学物在试验动物和人体内的代谢差异远大于在两个种属内所引起的效应差异,因此种属间毒代动力学所引起的不确定性更大。但是,对于由遗传、年龄、性别、环境(如营养状况)等因素导致的人类个体变异,目前几乎没有资料可以表明人体组织对外源化学物(药物除外)的敏感性存在差异,更无法说明代谢和效应在不确定性中的贡献^[2]。

另一类不确定性来源是数据的局限性,主要包括无法获得 NOAEL、暴露途径存在差异、暴露时限存在差异以及数据缺失等。(1)有的试验仅能得出可观察到不良作用的最低水平(LOAEL)而无法获得 NOAEL,此时最科学的做法是利用基准剂量法计算基准剂量低限值(BMDL),否则必须考虑用 LOAEL 代替 NOAEL 可能带来的不确定性。(2)当试验采用的暴露途径与风险评估关注的暴露途径不同时,最好的做法是利用两种暴露途径之间的转化系数进行计算(如欧洲食品安全局在 2009 年进行的野生菌中尼古丁风险评估时,利用转化系数将尼古丁静脉注射试验得出的 NOAEL 转化成经膳食暴露的 NOAEL^[3]),否则也要考虑化学物质经过不同途径暴露所产生的代谢差异。(3)动物试验的暴露时限最好能够根据不同种属的寿命长短,按比例地反映人类的暴露时限,但是在有些情况下,无法获得终生或长期慢性毒性试验数据,只能用相对短期(如 90 天喂养试验)的动物试验数据代替。当评估对象是人类长期(包括终生)和规律接触的物质时,必需考虑短期试验带来的不确定性。此时,短期试验中得到的机体蓄积性和排出率对于确定此步骤中的不确定系数很有价值^[4]。

2 不确定系数的发展

多年来,不同组织或机构在不同文本中所使用的安全系数(safety factor)、评估系数(assessment factor)、外推系数(extrapolation factor)等术语,基本上与不确定系数具有相同的含义。不确定系数是一种增加健康指导值保护水平的系数,以动物试验中得到的或者估计出的 NOAEL,或者其他参考剂量点除以该系数,可以得到一个认为是安全的或无可觉察风险的参考剂量或者标准^[5]。

早在 20 世纪 50 年代中期,美国 FDA 就运用不确定系数来制定食品添加剂和环境污染物的法规指南。首次提出该概念的研究者认为,100 倍的不确定系数可以适用于膳食暴露途径,并能够涵盖多种不确定性来源,其中包括种属间差异、种属内变异、以及人体同时暴露于食品添加剂和污染物时可能发生的协同作用^[6,7]。1961 年,FAO/WHO 食品添加剂联合专家委员会(JECFA)和 FAO/WHO 农药残留联席会议(JMPR)正式采用不确定系数方法来制定化学物的 ADI^[8]。

世界卫生组织(WHO)在 1987 年提出,可将 100 倍的安全系数分成 10×10 ,分别代表从动物外推到人类的种属间差异以及人类的种属内变异^[9]。1993 年,Renwick^[2]将每个 10 进一步细分成 4×2.5 ,分别反映动物或人类个体间毒代动力学(toxicokinetics)和毒效动力学(toxicodynamics)的差异。但 IPCS 于 1994 年将反映人类个体毒代动力学和毒效动力学变异的不确定系数修订为 3.16×3.16 ^[10]。这种概念一直沿用至今,其主要目的是有助于在动物试验或人体数据充足的情况下,用科学数据推导的系数替代相应部分的不确定系数,降低风险评估中的不确定性,见图 1。

虽然将上述不确定系数运用于大多数物质看似简单和随意,但是很多研究分析表明,种属内的

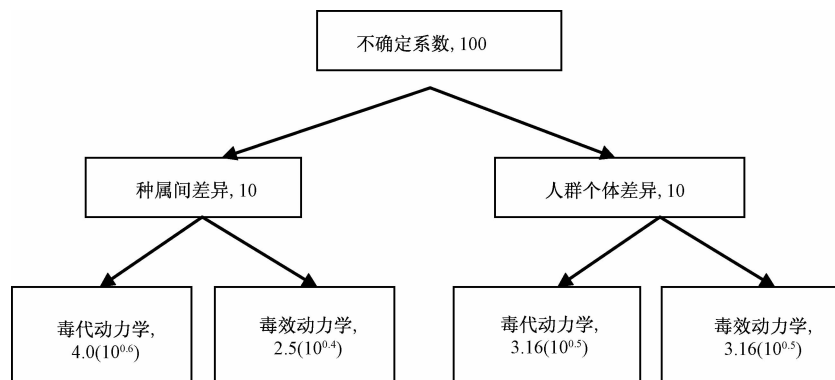


图 1 风险评估中默认不确定系数(100 倍)的组成

Figure 1 The separation of default uncertainty factor (100) in risk assessment

不确定系数(10 倍)可以覆盖绝大多数个体间的变异^[11],反映人群毒代动力学变异的系数(3.16 倍)也足以覆盖 99% 以上的成人人群^[12]。总体来说,默认的不确定系数可以保证大多数化学物的健康指导值具有足够的保护作用。

但是,这些不确定系数仅涵盖了结果外推时的不确定性,研究者认为,风险评估时不能忽视因数据局限性所产生的不确定性。目前相关组织或机构也推荐了针对这类不确定性的不确定系数。

3 相关组织或机构推荐的不确定系数

风险管理者和风险评估者在制定风险评估政策时应明确规定不确定系数及其使用指南,这是保证风险评估透明和公正的前提。表 1 列出了 JECFA、JMPR、IPCS、美国环保署(US-EPA)、加拿大卫生部(Health Canada)、欧洲生态毒理学和化学品

毒理学中心(ECETOC)、英国化学品健康风险部门联席组织(IGHRC)、荷兰应用科学研究组织(TNO)和丹麦环保署(D-EPA)等不同组织或机构在制定有阈值效应健康指导值时所推荐的默认不确定系数^[13,14]。但 WHO 认为,即使一个物质的评估数据严重不足,其最大不确定系数也不应超过 10 000,否则没有任何实际意义。

从表 1 可以看出,多数组织或机构均推荐的反映人群个体间变异的不确定系数为 10,但是瑞典化学品检验局(KEMI)认为该系数的保护力度不足,可能会低估化学品的潜在危害,并建议该系数至少应为 10~16。KEMI 同时还提出,可以用概率评估(probabilistic assessment)计算出的不确定系数取代以前确定性评估(deterministic assessment)常用的不确定系数,见表 2^[15]。但目前以概率分布计算不确定系数的理论和方法尚未被各组织或机构采用。

表 1 相关组织使用或推荐的默认不确定系数(针对有阈值效应)

Table 1 Default uncertainty factors (for threshold effects) used or recommended by international organizations or agencies

系数	使用说明	JECFA 或 JMPR	US-EPA (2002)	Health Canada (1994)	Renwick (1993)	WHO-IPCS (1994)	ECETOC (2003)	IGHRC (2003)	TNO (1996)	D-EPA (2006)
种属间	一般在人体暴露数据缺乏或不足、需要从有效的长期动物试验结果外推至人时使用。该系数旨在处理从动物外推到人类时的不确定性。	10	10	1~10				10		10
毒代动力学			A		4	4	A			
毒效动力学			3.16		2.5	2.5	1			
种属内	一般在从有效的人体长期暴露试验结果外推至普通健康人群时使用。该系数旨在处理人类个体间变异(包括敏感性)。	10	10	1~10			5	10	10	10
毒代动力学						4	3.16			
毒效动力学					2.5	3.16				
暴露时限	一般在从亚急性或亚慢性试验(包括人体试验)所得的 LOAEL 或 NOAEL 外推至慢性 LOAEL 或 NOAEL 时使用。		10						10	
亚急性到亚慢性								6		
亚急性到慢性								2	10	10
亚慢性到慢性							3	1	10	10
LOAEL 到 NOAEL	一般在从亚急性或亚慢性试验(包括人体试验)所得的 LOAEL 或 NOAEL 外推至慢性 LOAEL 或 NOAEL 时使用。		10							
毒性严重程度	一般根据化学物质的特性、副作用及其严重程度等酌情使用。							1~10	1	≤10
数据可信度	一般根据试验条件(如试验动物数量等)评价数据的可信度后使用。		10	1~100				2~10	1	1~10

注:A,计算的校正系数,说明能量需要的差异。JECFA: FAO/WHO 食品添加剂联合专家委员会, JMPR: FAO/WHO 农药残留联席会议, US-EPA: 美国环保署, Health Canada: 加拿大卫生部, WHO-IPCS: WHO 国际化学品安全规划署, ECETOC: 欧洲生态毒理学和化学品毒理学中心, IGHRC: 英国化学品健康风险部门联席组织, TNO: 荷兰应用科学研究组织, D-EPA: 丹麦环保署。

4 儿童人群的不确定系数

目前,国际上对于儿童人群是否需要额外增加不确定系数尚未达成一致意见。美国早在 1996 年颁发的《食品质量保护条例》(FQPA)中规定,鉴于

婴幼儿和儿童时期的内分泌、免疫、神经和视觉等系统对化学物质易感,EPA 在评估农药对这类人群的健康风险时应额外增加 10 倍的不确定系数。但是当发育毒性资料充足时,原有的反映人群个体间

表 2 瑞典化学品检验局推荐的不确定系数
Table 2 Uncertainty factors recommended by Sweden Chemical Agency

系数	不确定系数	
	确定性评估	概率性评估
种属间		
大鼠外推到人	4 × 2.5 = 10	28 (90 th); 48 (95 th); 132 (99 th)
小鼠外推到人	-	49 (90 th); 84 (95 th); 231 (99 th)
种属内	3 ~ 5 × 3.16 = 10 ~ 16	-
暴露时限		
亚急性(1月)到亚慢性(3月)	3	-
亚急性(1月)到慢性(24月)	24	25 (90 th); 39 (95 th); 92 (99 th)
亚慢性(3月)到慢性(24月)	8	10 (90 th); 16 (95 th); 37 (99 th)
LOAEL 到 NOAEL	3 ~ 10 或 BMDL ₅	-
暴露途径(从口服外推到经皮和吸入)	100% 或个案分析	-
毒性严重程度	1 ~ 10	-
毒理学数据	10	-
相关性、有效性、可靠性	1 ~ 5	-
儿童	1 ~ 10	-

注: - 未推荐。

变异的 10 倍不确定系数足以保护婴幼儿和儿童的安全;如果针对儿童的资料缺失或不足,应考虑额外增加 10 倍以内的不确定系数,具体数值(一般为 3 ~ 10 倍)取决于其他信息以及所缺失的资料在判断农药毒性中的重要性^[16]。瑞典和挪威在儿童人群的不确定系数问题上的观点和做法与美国一致。

但是 Dourson^[17] 和 Renwick^[18] 等研究者认为,虽然新生儿和婴幼儿对某些化学物较成人更为敏感,但是较大儿童对化学物的抵抗力更强。人群研究结果表明,原有的反映人群个体间变异的 10 倍不确定系数可以保护近 100% 的人群,包括儿童。因此,对于 6 个月以上的人群,额外增加一个不确定系数并不能提供更大的保护作用。

5 处理不确定性的新方法

上述不确定系数的设定主要基于安全考虑,对于某些物质可能过于保守。近几年来,在大量研究和实际应用中,研究者们已逐步建立了更好的方法来处理和降低风险评估中的不确定性,如 BMD 方法和化学物特异性调整系数(CSAF)方法等。

BMD 法是一种能够获得化学物质参考剂量点的更科学、更先进的方法,它利用实验数据进行剂量-反应关系模拟,通过选择最优的拟合模型和统计学分析,得出可以推导出健康指导值的 BMD。BMDL 可直接反映出整个数据不确定性的尺寸,试验数据质量越差,不确定性越大,则所得出的 BMDL 越低,那么以其推导出的健康指导值也相应下降,相当于是增加了传统意义上的不确定系数。此外,

对于那些未获得 NOAEL 的试验数据,BMD 法可以避免从 LOAEL 外推到 NOAEL 的不确定性^[19]。Bokkers 等^[20] 的研究表明,分别以 BMDL 和 NOAEL 作为离散点进行风险评估,前者的种属间不确定系数(2.0)明显低于后者(3.4)。

CSAF 法是一种直接利用现有数据计算不确定系数的方法。默认的 100 倍不确定系数可以根据不同种属和人群个体在毒代动力学和毒效动力学上的差异,分成 4 部分,即 4 × 2.5 × 3.16 × 3.16。如果某化学物的数据充分,可以利用现有数据计算出特定系数来代替其中的相应系数,从而得出某一化学物的 CSAF。例如,可以用实验动物毒代动力学和毒效动力学的某个参数的平均值与人类相同参数进行比较,获得种属间毒代动力学和毒效动力学的特定系数;用预先设定的人群覆盖率(如 95th 百分位数)或特定人群(如孕妇)的参数值(如代谢指标或效应终点),除以人群的平均值或中位数,得出反映人群个体间变异的特定系数。很显然,这种方法更科学,但对数据的要求更高^[21]。

美国 EPA 2004 年利用 CSAF 原则制定了硼的参考剂量。利用动物和人体的硼清除率数据,计算出反映种间毒代动力学的不确定系数是 3.3(默认值为 4.0),利用健康孕妇的肾小球滤过率数据计算出反映人类个体间毒代动力学的不确定系数是 2(默认值为 3.16),最终计算出的 CSAF 为 66,而不是默认的 100^[22]。

虽然这些新方法短期内尚不能取代传统的不确定系数法,但随着研究的深入和数据的积累,他

们在风险评估领域中的应用日益广泛。美国 EPA 和加拿大卫生部已逐步将 BMD 法和 CSAF 法用于制定健康指导值。欧洲食品安全局已经对 BMD 法的应用提出了科学意见。随着在实际应用中的不断完善,这些方法将逐步成为处理风险评估中不确定性的首选。

参考文献

- [1] National Research Council. Risk assessment in federal government: Managing the process [M]. Washington, DC: National Academy Press, 1983.
- [2] RENWICK A G. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants [J]. Food Addit Contam, 1993, 10: 275-305.
- [3] EFSA. EFSA statement: Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms [J]. The EFSA Journal, 2009, RN-286: 1-47
- [4] RUBERY E D, BARLOW S M, STEADMAN J H. Criteria for setting quantitative estimates of acceptable intakes in chemicals in food in the UK [J]. Food Addit Contam, 1990, 7: 287-302.
- [5] International Programme on Chemical Safety. Harmonization project. IPCS risk assessment terminology [R/OL]. [2010-08-11]. <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf>.
- [6] LEHMAN A J, FITZHUGH O G. 100-fold margin of safety. Assoc. Food Drug Off [J]. US Q Bull, 1954, 18: 33-35.
- [7] VERMEIRE T, STEVENSON H, PEITERS M N, et al. Assessment factors for human health risk assessment: A discussion paper [J]. Crit Rev Toxicol, 1999, 29: 439-490.
- [8] TRUHAUT R. The concept of the acceptable daily intake: An historical review [J]. Food Addit Contam, 1991, 8: 151-162.
- [9] WHO. Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Environmental Health Criteria. 70 [R]. Geneva: World Health Organization, 1987.
- [10] WHO. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits (International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria, 170) [R]. Geneva: World Health Organization, 1994.
- [11] RENWICK A G, LAZARUS N R. Human variability and noncancer risk assessment — an analysis of the default uncertainty factor [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1998, 27: 3-20
- [12] DORNE J L C M, WALTON K, RENWICK A G. Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment [J]. Food Chem Toxicol, 2003, 41: 201-224.
- [13] IGHRC. The interdepartmental group on health risks from chemicals. Uncertainty factors: their use in human health risk assessment by UK government [R]. Leicester: University of Leicester, 2003.
- [14] NIELSEN E. Toxicological risk assessment of chemicals: A practical guide [M]. New York: informa healthcare USA, 2008: 213-229.
- [15] KEMI. Human health risk assessment. Proposals for the use of assessment (uncertainty) factors. Report No. 1/03 [R]. Solna, 2003.
- [16] U. S. EPA (1999a) The Office of pesticide program's policy on determination of the appropriate FQPA safety factor (s) for the use in the tolerance-setting process. Draft 5/10/99 [S]. Office of Pesticide Programme. U. S. Environmental Protection Agency.
- [17] DOURSON M L, PARKER A L. Past and future use of default assumptions and uncertainty factors: default assumptions, misunderstandings, and new concepts [J]. Hum Ecol Risk Assess, 2007, 13: 82-87.
- [18] RENWICK A G, DORNE J K, WALTON K. An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2000, 31: 286-296.
- [19] EFSA. Use of the benchmark dose approach in risk assessment [J]. The EFSA J, 2009, 1150: 1-72.
- [20] BOKKERS B G H, SLOB W. Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach [J]. Crit Rev Toxicol, 2007, 37: 355-373.
- [21] IPCS. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: Guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment [S]. Geneva: World Health Organization, 2005.
- [22] U. S. Environmental Protection Agency. Toxicological review of boron and compounds (EPA 635/04/052) [R/OL]. [2010-08-11]. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0410tr.pdf>.