

综述

食品中化学物累积风险评估方法及应用

张磊, 李凤琴, 刘兆平

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100021)

摘要: 食品中存在的各种污染物、农药和添加剂等化学物可能会通过多种机制的联合作用对人体形成累积暴露,但传统的风险评估方法多以单一化学物暴露为基础。近年来,化学物累积暴露形成的健康风险受到越来越多的重视,一些累积风险评估方法,如类别每日可耐受摄入量(TDI)、危害指数(HI)、相对效能因子(RPF)、生理毒代动力学(PBTK)模型等也逐渐发展起来。本文对这些方法的特点及其应用进行了讨论。

关键词: 化学物; 累积暴露; 风险评估; 食品安全

中图分类号: G71; TS2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2011)04-0378-05

Cumulative risk assessment of chemicals in food

Zhang Lei, Li Fengqin, Liu Zhaoping

(National Institute for Nutrition and Food Safety, China CDC, Beijing 100021, China)

Abstract: Food chemicals, such as contaminants, pesticides and food additives, may cause cumulative exposure of human beings through four types of combined effect or interaction, but traditional risk assessment methodologies were mainly based on single-chemical scenarios. In the past decades, more attention has been paid to health risks caused by cumulative exposure to chemicals, and some cumulative risk assessment methods including group tolerable daily intake (TDI), hazard index (HI), relative potency factor (RPF) and physiologically based toxicokinetics (PBTK) models have been developed. The characteristics and application of these methods are discussed in this paper.

Key words: Chemicals; cumulative exposure; risk assessment; food safety

人体每天通过环境(包括食物)暴露于多种化学物之中,两种或两种以上可引起相同健康效应的化学物(如有机磷农药和胆碱酯酶抑制剂)通过不同途径和媒介共同引起的总暴露称作累积暴露(cumulative exposure)。美国国家研究委员会(NRC)^[1]于1993年首次提出化学物的累积暴露概念。世界卫生组织(WHO)在1997年强调,应重视具有相同毒性作用机制的化学物的联合暴露问题^[2]。此后,英国食品标准局(FSA)、荷兰健康委员会、美国环境保护署(EPA)和欧洲食品安全局(EFSA)等机构先后提出了食品中化学物(如食品添加剂、农药残留、化学污染物)的累积暴露风险评估方法^[3-6],为制定新的、更加科学的化学物限量标准提供了科学手段。

我国在化学物的累积风险评估上虽然才刚刚起步,但是却同样面临着对食品中化学物进行累积风险评估的需求,例如我国蔬菜、茶叶等食品中农药多残留问题仍比较严重,许多具有相同作用机制

的农药,如胆碱酯酶类农药各自的残留量可能不会对消费者构成风险,但同时摄入形成的累积暴露就可能会导致健康损害,而目前我国农作物中农药的残留限量多是以单一化学物单一暴露途径的风险评估为基础制定的,因而忽视了累积暴露造成的风险。粮食中真菌毒素也存在着同样的问题,如黄曲霉毒素、伏马菌素等都存在着多种具有相同的毒性的代谢产物,在风险评估和标准制定时也需要考虑累积暴露的问题。另外,人们日常接触的很多物质如大豆中的异黄酮、塑料容器中的双酚A、口服避孕药己烯雌酚、有机氯农药等都具有类雌激素样作用,它们的累积暴露对人体产生的危害不容忽视。因此,为进一步提高我国标准制定的科学性,更好地保障人民健康和国际贸易竞争力,迫切需要加强我国的累积风险评估工作。本文对一些重要的风险评估方法及其在食品中化学物累积风险评估中的应用进行了讨论。

1 化学物联合作用机制

对化学物联合作用机制的研究是进行累积风险评估的基础,化学物间的联合作用方式有 4

收稿日期:2010-09-07

作者简介:张磊 男 副研究员 研究方向为食品中污染物的监测与风险评估 E-mail: zhlecdc@gmail.com

种^[7]:剂量相加、效应相加、协同作用和拮抗作用。

剂量相加作用常发生在结构类似的化学物间^[8],当这些化学物通过相同的作用机制引起同样的健康效应(即简单相同作用)时,它们之间就会发生剂量相加作用。此时,可能每种化学物的单独暴露量都很低,不会引起健康效应,但各化学物的总暴露量却足以产生健康效应,其联合毒性作用是各化学物累积暴露引起的毒性总和。

对于作用机制不同但可引起相同健康效应(即简单不相同作用)的化学物,它们之间则会发生效应相加作用。与剂量相加作用不同的是,效应相加作用中的每种化学物都必须达到足以引起健康效应的暴露水平。也就是说,如果每种化学物的暴露量均低于其参考值,如每日允许摄入量(ADI)或每日可耐受摄入量(TDI),那么就不会产生这种联合作用。

协同作用和拮抗作用是作用方向正好相反的两重作用。发生协同作用时,化学物间的联合效应大于各化学物单独作用的效应总和,而拮抗作用时化学物间的联合效应小于各化学物单独作用的效应总和。协同作用的发生通常需要至少有一种物质的剂量达到其有效剂量水平之上,也就是说,对于浓度均低于其有效剂量水平的化学物组合通常不需考虑协同作用的发生。而拮抗作用通常需要各物质都处于有效剂量水平之上。拮抗作用会减少化学物的毒性,因此不会引起健康问题,但在进行累积暴露评估时如未考虑到拮抗作用,则会使暴露估计结果偏于保守。

2 化学物累积风险评估方法

由于现有证据不能支持化学物在低于各自未观察到有害作用剂量(NOEL)时会表现出明显的协同作用^[9],因此,目前的累积暴露评估方法通常是以剂量相加或效应相加为基本假设。

2.1 类别 ADI/TDI

如果几种化学物在结构或代谢上相关且显示出相似的毒性,那么就可为这组化学物建立一个 ADI/TDI 值,以限制它们的总摄入量。通常该方法的应用条件是这组化学物:(1)在化学上(结构、性质等)密切相关(如脂肪酸);(2)至少有一种化学物的毒理学资料足够充分;(3)组中各化学物的毒理学特征都具有统一的规律并可很好地进行预测;(4)各化学物的毒性能尽可能相近,从而无需对不同化学物的暴露量进行效能校正。该方法是以结构-活性关系为基础的,适用于毒理学资料有限但化学结构非常相近物质的评估。制定类别 ADI/TDI

时所依据的 NOEL 值非常重要。通常可采用该化学物组的平均 NOEL 值,也可采用更加保守的最低 NOEL 值来制定。在某些情况下,如果化学物组中各成员都具有相同的代谢产物,那么可依据代谢资料来制定。如作为食品香料的酯类的安全性可以根据它们在肠道分解产物酸和醇的毒理学资料进行评估;WHO 为 T-2 毒素及其主要代谢产物 HT-2 毒素制定了类别 TDI^[10]。有时类别 ADI/TDI 也可以用它们的共同代谢产物的形式来表示,例如斯替维醇和相关配糖类的 ADI 是以斯替维醇当量来表示的^[11]。

类别 ADI/TDI 也适用于某些在化学结构上关系并不密切但可引起相同生理或毒性作用的化学物。例如在肠道吸收很少但具有致泻作用的甜味剂,其类别 ADI 可根据组中的任何一种物质的 NOEL 来制定(以摩尔当量调整)。

2.2 替代方法

替代方法(surrogate approach)主要用于混合物的累积风险评估,是以混合物中某单一成份的浓度来衡量整个混合物的效应。该方法假设各成份引起的效应与替代成份的浓度呈比例关系,并要求各成份的化学结构和毒理学特征一致,而且至少有一种成份有详实的毒理学资料,可以作为替代化学物使用。

JECFA 曾以苯并[a]芘为指示物用替代方法对食品中 13 种致癌性多环芳烃(PAH)进行了评估,并认为替代方法简便易用,更适于评价通过经口途径暴露的 PAH 混合物,而且评估的精准性与毒性当量因子(TEF)法相当^[12]。

2.3 相对效能因子法

相对效能因子(relative potency factor, RPF)与毒性当量因子(toxicity equivalency factor, TEF)、效能当量因子(potency equivalency factor, PEF)均属同一类方法,被用于二噁英(PCDD/F)^[13]、有机磷^[5,14]、N-氨基甲酸甲酯^[15]等的累积评估中。这些方法都需要在一组具有共同作用机制的化学物中确定一个“指示化学物”,然后以各化学物的效能与指示化学物的效能的比值作为校正因子,对各化学物的暴露量进行标化,计算相当于指示化学物浓度的总暴露。因此指示化学物的选择很重要,通常依赖于毒理学资料和专家的判断,一般选择剂量-反应关系资料充分并且毒性相对较高的化学物,如 PCDD/F 中的 2,3,7,8-四氯代二苯并二噁英。

与替代方法相比,RPF 法考虑了各化学物的效能和浓度,对暴露的估计更加精确,但也更加复杂。它要求各化学物都要有可用的毒性和暴露数据,因

此 RPF 法评估结果依赖于指示化学物的选择和毒理学资料的质量,指示化学物数据的不确定性将会显著影响风险评估结果的不确定性。另外,当各化学物间存在着明显的协同作用时,不适合用本方法进行评估。

2.4 危害指数

危害指数 (hazard index, HI) 是各化学物危害商 (hazard quotient, HQ) 之和, HQ 为有害物质暴露量 (Exp) 与其参考值 (RV) 的比值。计算公式为:

$$HI = \sum_{i=1}^n HQ_i = \sum_{i=1}^n \frac{Exp}{RV_i}$$

当 $HI < 1$ 时,有害物质所造成的累积风险被认为是可接受的。HI 的概念清晰,相对易于理解,但由于 RV 在制定过程中考虑了不确定系数 (uncertainty factor, UF),除了受动物种间和种内差异因素影响外,也受政策和其它方面因素的影响,因而 HI 就不单纯是对化学物实际毒性的衡量。另外,由于在制定各化学物的 RV 时采用的毒理学终点可能不同,为了实现更精确的评估,就需要推算出各化学物基于该组共同毒性终点的 RV,从而计算出经共同毒性终点调整后的 HI。

作为一种快速简单的方法,HI 多用于初级的累积风险评估,如 EFSA 对三唑类农药的评估(详见后述)^[16]。HI 也可用于对单个食品中化学物的急性或慢性累积暴露风险的评价,如 Tsoutsis 等^[17]对多份希腊轻榨优质橄榄油样品中有机磷农药的累积暴露风险评估,评估中为每份样品均计算了急性和慢性 HI,对于 HI 超过 100% 的样品判定为具有较高的累积暴露风险。

类似 HI 的方法还有参考点指数 (RPI)、联合暴露边界 (MOE_T) 和累积风险指数 (CRI) 法^[9]。这些方法理解和应用起来比 HI 复杂,在食品化学物的评估中应用较少。

2.5 生理毒物代谢动力学模型

生理毒代动力学 (physiologically based toxicokinetics, PBTK) 模型是建立在生理学和解剖学上的一种整体模型,它将机体的每个组织单独作为一个通过血液相联系的房室,然后通过对机体中生物学组织和生理学过程的一系列数学描述,模拟化学物在各室 (机体) 中的吸收、分布、代谢和排泄过程。

PBTK 模型为累积风险评估提供了一种高度精确的方法。由于 PBTK 可以估计化学物在靶组织的浓度,即内部剂量或生物学有效剂量,因此可以将各化学物的内部剂量简单相加得到总的内部剂量。以内部剂量代替外部用药剂量可以显著提高剂量-反应关系的科学性,减少传统以用药剂量为基础的

累积风险评估本身固有的不确定性。PBTK 模型还可以进行各种暴露条件下的推算,如物种间剂量-反应关系的推算、不同暴露途径间的推算、不同人群间变异性的估计等,从而有利于多种化学物间累积暴露的估计。PBTK 模型不仅限于剂量相加作用的累积暴露评估,还可用于协同作用的研究^[18]。

由于 PBTK 模型的建立需要大量的资源和专业的经验,并且用于风险评估的模型有一定的条件限制,因此,在一般性的评估中很少使用。EPA 曾在其报告中探讨了 PBTK 模型在 N-氨基甲酸酯类农药累积风险评估中的应用^[19],Teuschler 等^[20]和 Lu 等^[21]也分别采用 PBTK 模型对有机磷农药和消毒副产品的联合作用进行了评估。虽然这些 PBTK 模型方法应用仍限于研究层面,尚未用于管理毒理学或风险管理领域,但该方法的应用前景将非常广阔。

2.6 概率风险评估

概率方法也是一种更精确的高级别累积风险评估方法。由于个体间食物消费量和食物间化学物浓度均存在着差异,因此个体的化学物暴露水平也存在着很大变异。另外,个体的敏感性也存在变异。这些变异都会导致风险评估中的不确定性。在统计学上,这些变异表现在各自数据的分布形式中。概率评估方法可将这些分布数据之间以一种概率的方式相结合,从而为风险评估提供一种不确定性更小的实用手段。

欧洲 SAFE FOODS 项目建立的整合概率风险评估 (integrated probabilistic risk assessment, IPRA) 模型,是整合了暴露和效应的新型评估方法,已成功应用在有机磷农药、抗雄激素类农药的累积风险评估上^[22]。该模型综合考虑了存在于暴露评估和危害特征描述中的变异和不确定性。Bosgra 等^[23]以有机磷农药为例说明了该模型的评估构架:采用蒙特卡洛模型对人群中大量个体食物的消费量、食品中化学物的浓度,食品加工习惯及个体对化学物的敏感性等进行了模拟。通过从数据库或特定分布的所有可变参数中抽出随机值计算个体暴露 (iEXP)、个体关键效应剂量 (iCED) 及其比值 (即个体暴露分布 iMOE)。在 iMOE 人群分布中,低于 1 的部分提示该部分人群处于风险中。评估中的不确定性通过多次重复蒙特卡洛模拟进行单独处理,每次为所有不确定性参数抽取随机值。在本框架中,通过 RPF 方法来估计人群的化学物累积暴露。

3 方法应用中需要考虑的因素

如前所述,每一种累积风险评估方法都有其优

缺点,在选择方法时要充分考虑每种方法的应用条件与限制,这些方法在应用时需要考虑如下因素:

3.1 化学物毒性作用的相似性

对于需要进行累积风险评估的化学物组,确定毒性作用的相似性是其风险评估过程中最重要的一步。判断化学物毒性作用相似性最基本的标准是:(1)引起的关键效应相同;(2)作用于同一靶器官上的同一靶分子;(3)生物化学作用机制相同,可能具有共同的毒性中间产物^[24]。

3.2 适宜的化学物组合

理论上确认对人体可能具有累积效应的化学物后,还需综合实际暴露的可能性及评估数据的可获得性,以选择用于评估的化学物组合,因此累积效应评估化学物组合(CAG)的选择是评估的关键。为促进全球数据共享和评估结果的对比,建立全球或区域性CAG选择标准十分重要。目前值得借鉴的是EFSA^[25]对农药组合的选择标准,即:(1)经常监测或经常使用的农药;(2)生物学监测证据表明人群暴露量较高;(3)HQ值高(如 $>0.25 \sim 0.5$)的农药;(4)其它累积风险评估显示可能具有不可接受的暴露;(5)含有大量化学物(如5个以上)的CAG;(6)对农药使用趋势的推测。该标准特别强调,当具有明显的生物学证据认为某些农药在低于各自NOAEL会发生协同作用时,那么就需要对该特定农药组合进行个案评估。

3.3 分级别的整合评估

现有的累积风险评估方法因其复杂性、对数据要求及评估精度等不同而存在差异,一般级别高的方法精度高,但对数据的要求也高。并不是所有评估都是级别越高的方法越好。低级别的评估虽然更保守但是更简便、对数据的要求简单。因此在满足评估目的前提下,应选择简便、经济、最有效利用资源的评估方式。

分级评估是先从低级别的方法对暴露和毒性进行评估,如不能满足需要再逐渐提高评估级别,综合利用各级评估方法的一种技术,是目前最有效利用数据的累积风险评估方法。EFSA在2009年推出了三唑类农药的累积风险评估工作范例^[16]。在该范例中,危害特征描述和暴露评估被分为4级,第I级采用农药的最大残留限量(MRL)计算HI或共同效应终点调整的HI,因此对数据要求不高。如初级评估结果提示存在风险则进入第II级,即使用监测数据代替MRL来计算调整HI。第III级是在第II级基础上同时考虑加工因子等因素,可继续采用调整HI法,或采用RPF法计算暴露量,以共同效应的NOAEL或基准剂量(BMD)值作为参考剂量点。前

3级都属于确定性评估方法,第IV级则是采用概率评估方法,以RPF法和BMD进行评估。可见,这4级对数据的要求逐级增加。

目前化学物的累积风险评估仍处于起步阶段,在应用之前尚需要解决并规范许多问题,如农药暴露时间的差异、背景暴露的计算方法、暴露个体一生中因农药使用模式改变造成的不确定性等。随着人类对化学物联合作用机制认识的深入和毒理学数据的积累,累积风险评估的方法将会日臻完善。

4 结语

食品中化学物的累积风险评估在国际上仍然是一个全新的课题,虽然美国EPA已将累积风险评估方法应用于农药评估,但总体来说该方法仍处于研究和初步应用阶段。我国在建立食品安全风险评估制度之后,需要借鉴国际先进风险评估理念和方法,逐步建立食品安全风险评估的技术体系和方法学体系,并在实践中提高我国食品安全风险评估的能力和水平。因此,我国需要在累积风险评估的方法学和应用方面进行系统研发,积累经验,以便在数据充分时对农药、真菌毒素、内分泌干扰物等进行评估,为我国食品安全标准的制定提供科学依据。

参考文献

- [1] National Research Council. Pesticides in the diets of infants and children[R]. Washington DC: National Academy Press, 1993.
- [2] World Health Organization. Food consumption and exposure assessment of chemicals: Report of FAO/WHO Consultation on Food Consumption and Exposure Assessment of Chemicals[R]. Geneva: WHO, 1997.
- [3] Food Standards Agency. Review of the Risk Assessment of Mixtures of Pesticides and Similar Substances: FSA/0691/0902. E231: E244 [R/OL]. London: UK Food Standards Agency, 2002 [2010-07-06]. <http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/cotreports/cotwgreports/cocktailreport>.
- [4] Health Council of the Netherlands. Pesticides in food: assessing the risk to children, no. 2004/11E[R]. Hague: Health Council of the Netherlands, 2004.
- [5] Environmental Protection Agency. Organophosphate Pesticides: Revised Cumulative Risk Assessment [EB/OL]. (2002-6-10) [2010-07-06]. http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/rra-op/Executive_Summary-pdf.pdf.
- [6] European Food Safety Authority. Cumulative Risk Assessment of Pesticides to Human Health: The Way Forward. European Food Safety Authority Scientific Colloquium 7, Summary report [R/OL]. Parma: EFSA, 2007 [2007-02-11]. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Document/comm_colloque_7_en.pdf.

- [7] Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food: Environmental Health Criteria 240 [R]. Geneva: WHO, 2009.
- [8] GROTEN J P, BUTLER W, FERON V J, et al. An analysis of the possibility for health implications of joint actions and interactions between food additives[J]. *Reg Toxicol Pharmacol*, 2000,31(1): 77-91.
- [9] BOOBIS A R, OSSENDORP B C, BANASIAK U, et al. Cumulative risk assessment of pesticide residues in food [J]. *Toxicol Lett*, 2008, 180(2):137-150.
- [10] World Health Organization. Evaluation of certain mycotoxins in food. WHO Technical Report Series, No. 906 [R]. Geneva: WHO, 2002.
- [11] World Health Organization. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: WHO Technical Report Series, No. 928 [R]. Geneva: WHO, 2005.
- [12] World Health Organization. Evaluation of certain food contaminants. WHO technical Report Series, No. 930 [R]. Geneva: WHO, 2006.
- [13] Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Safety evaluation of certain food additives and contaminants polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated, WHO Food Additives Series: 48 [R]. Geneva: WHO, 2002.
- [14] Environmental Protection Agency. Organophosphorus cumulative risk assessment-2006 update [EB/OL]. Washington, DC: EPA, 2006 [2010-07-06]. http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/2006-op/op_cra_complete.zip.
- [15] Environmental Protection Agency. N-methyl Carbamate Revised Cumulative Risk Assessment [EB/OL]. (2007-09-27) [2010-06-25]. http://www.epa.gov/oppsrd1/REDs/nmc_revised_cra.pdf.
- [16] European Food Safety Authority. Scientific opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure through food from these pesticides on human health [EB/OL]. (2009-06-19) [2009-10-30]. <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1167.pdf>.
- [17] TSOUTSI C S, KONSTANTINO I K, HELA D G. Organophosphorus pesticide residues in Greek virgin olive oil; levels, dietary intake and risk assessment [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2008, 25 (10):1225-1236.
- [18] Environmental Protection Agency. Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment [EB/OL]. (2006-09-22) [2010-05-30]. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=157668>.
- [19] Environmental Protection Agency. Physiologically-Based Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Modeling: Preliminary Evaluation and Case study for the N-Methyl Carbamate Pesticides [EB/OL]. (2003-11-20) [2010-06-20]. <http://www.epa.gov/scipoly/sap/meetings/2003/december11/pbpkapsfinal.pdf>.
- [20] TEUSCHLER L K, RICE G. E, WILKES C R. et al. A feasibility study of cumulative risk assessment methods for drinking water disinfection by-product mixtures [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2004, 67(8-10): 755-777.
- [21] LU C, HOLBROOK C M, ANDRES L M. The implications of using a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for pesticide risk assessment [J]. *Environ health Perspect*, 2010, 118(1): 125-130.
- [22] van KLAVEREN J D, BOON P E. Probabilistic risk assessment of dietary exposure to single and multiple pesticide residues or contaminants: summary of the work performed within the SAFE FOODS project [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(12):2879-2882.
- [23] BOSGRA S. An integrated probabilistic framework for cumulative risk assessment of common mechanism chemicals in food: An example with organophosphorus pesticides [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2009, 54(2):124-133.
- [24] TEUSCHLER L K. Deciding which chemical mixtures risk assessment methods work best for what mixture [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 223:139-147.
- [25] European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005 [J]. *EFSA J*, 2008, 704:1-84. <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/705.pdf>.