

较指纹图谱是否具有同源性,来确定菌株的亲缘关系,从而确定传染源和流行范围。

## 参考文献

- [1] 刘秀梅,陈艳,王晓英,等. 1992—2001年食源性疾病暴发资料分析——国家食源性疾病预防网[J]. 卫生研究,2004,33(6):725-727.
- [2] PARSONS M B, COOPER K L F, KUBOTA K A, et al. PulseNet USA standardized pulsed-field gel electrophoresis protocol for subtyping of *Vibrio parahaemolyticus*[J]. Foodborne Pathog Dis, 2007,4(3):285-292.
- [3] KAM K M, LUEY C K Y, PARSONS M B, et al. Evaluation and validation of a PulseNet standardized pulsed-field gel electrophoresis protocol for subtyping *Vibrio parahaemolyticus*: an international multicenter collaborative study [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(8):2766-2773.
- [4] TENOVER F C, ARBEIT R D, GOERING R V, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing [J]. J Clin Microbiol, 1995, 33(9):2233-2239.
- [5] 陈苏云,张俊彦,王赞信,等. 海水产品副溶血性弧菌污染定量检测分析[J]. 中国卫生检验杂志,2007,17(2):336-338.
- [6] 李薇薇,王晓英,郭云昌,等. 中国部分水产品副溶血性弧菌毒力基因的分布特征[J]. 中国食品卫生杂志,2010,22(3):239-243.
- [7] CHAO Guoxiang, JIAO Xinan, ZHOU Xiaohui, et al. Distribution, prevalence, molecular typing, and virulence of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from different sources in coastal province Jiangsu, China [J]. Food Control, 2009, 20:907-912.
- [8] 李薇薇,裴晓燕,朱海明,等. 采用脉冲场凝胶电泳和自动化核糖体分型技术分析 MPN 法分离出的副溶血性弧菌的同源性[J]. 卫生研究,2010,39(3):239-243.
- [9] OKUDA J, JSHIBASHI M, HAYAKAWA E, et al. Emergence of a unique O3: K6 clone of *Vibrio parahaemolyticus* in Calcutta, India, and isolation of strains from the same clonal group from Southeast Asian travelers arriving in Japan [J]. J Clin Microbiol, 1997, 35(12):3150-3155.
- [10] CHOWDHURY A, ISHIBASHI M, THIEM V D, et al. Emergence and serovar transition of *Vibrio parahaemolyticus* pandemic strains isolated during a diarrhea outbreak in Vietnam between 1997 and 1999 [J]. Microbiol Immunol, 2004, 48(4):319-327.
- [11] WONG H C, LIU S H, KU L W, et al. Characterization of *Vibrio parahaemolyticus* isolates obtained from foodborne illness outbreaks during 1992 through 1995 in Taiwan [J]. J Food Prot, 2000, 63(7):900-906.
- [12] CHAO Guoxiang, JIAO Xinan, ZHOU Xiaohui, et al. Serodiversity, pandemic O3: K6 clone, molecular typing, and antibiotic susceptibility of foodborne and clinical *Vibrio parahaemolyticus* isolates in Jiangsu, China [J]. Foodborne Pathog Dis, 2009, 8(6):1-8.
- [13] NAIR G B, RAMAMURTHY T, BHATTACHARYA S K, et al. Global dissemination of *Vibrio parahaemolyticus* serovar O3: K6 and its serovariants [J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20:39-48.

## 论著

# 毒理学关注阈值方法的建立及其在食品接触材料评估中的应用

隋海霞,张磊,毛伟峰,李建文,刘爱东,刘兆平  
(国家食品安全风险评估中心,北京 100021)

**摘要:**目的 以邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)为模式化学物,建立可用于食品接触材料的毒理学关注阈值(TTC)风险评估方法。方法 建立基于Cramer结构分类的TTC决策树方法;利用Cramer结构分类流程和Toxtree软件对DEHP进行Cramer结构分类;利用2002年中国居民营养与健康状况调查数据和部分食物中DEHP的监测数据,估计我国不同年龄组人群通过饮料、植物油、发酵乳、方便面、果冻、果酱的DEHP暴露量,并按照TTC决策树方法对DEHP进行风险评估;同时,采用传统的风险评估方法进行验证。结果 DEHP属于Cramer I类结构,其对应的TTC阈值为30  $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ 。我国居民的DEHP最大暴露量为4.06  $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ ,4个年龄组的最大暴露量为11.10  $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ ,分别占DEHP TTC阈值的13.5%和37.0%。按照DEHP的健康指导值——每日耐受摄入量(TDI)(50  $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ )计算,全人群和4个年龄组的最大暴露量分别占TDI的8.1%和22.2%,两种方法的风险评估结果基本一致。结论 TTC决策树方法是一种有效的风险评估工具,可用于食品接触材料的优先筛选和初步评估。我国居民膳食DEHP的健康风险较低,不需要引起健康关注。

**关键词:**邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯;增塑剂;毒理学关注阈值;风险评估;Cramer分类

收稿日期:2011-11-28

基金项目:食品中化学危害健康风险表征与膳食暴露评估技术研究(2012BAK01B01)

作者简介:隋海霞 女 副研究员 研究方向为食品化学物的风险评估 E-mail:haixiasui@yahoo.com.cn

通信作者:刘兆平 男 研究员 研究方向为食品化学物的风险评估 E-mail:liuzhaoping2010@163.com

中图分类号:TQ414.1 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2012)02-0109-05

## Establishment of the threshold of toxicological concern with decision tree approach and its application in food contact materials

Sui Haixia, Zhang Lei, Mao Weifeng, Li Jianwen, Liu Aidong, Liu Zhaoping  
(China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

**Abstract: Objective** To establish the threshold of toxicological concern (TTC) approach and to apply it in the risk assessment of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as a model chemical for food contact materials. **Methods** TTC decision tree approach was established and DEHP was classified into Cramer systems based on both Cramer schematic diagram and Toxtree software to classify DEHP into Cramer systems. DEHP exposure in general population as well as in four age population groups was estimated by using data from the Chinese National Nutrition and Health Survey and data from DEHP surveillance on beverage, vegetable oil, fermented milk, instant noodle, fruit, vegetable-based jelly and fruit jam in China. TTC decision tree approach was used for risk assessment and the exposure was compared with the corresponding TTC value. Tolerable daily intake (TDI)-based risk assessment was also carried out to verify the results from TTC approach. **Results** DEHP belongs to class I Cramer and its TTC value was 30  $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ . The maximum dietary exposures of general population and four age groups were 4.06 and 11.10  $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ , respectively. These exposure values accounted for 13.5% and 37.0% of TTC for DEHP and accounted for only 8.1% and 22.2% of TDI for DEHP. Similar results can be derived from both TTC approach and TDI-based approach. **Conclusion** TTC decision tree approach is a useful tool for prior screening and primary risk assessment of food contact materials. Dietary exposure of DEHP in Chinese population is low and no health concern is required.

**Key words:** DEHP; plasticizer; TTC; risk assessment; Cramer classification

毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern, TTC)概念的基本观点是:所有膳食中的化学物质都有一个安全的暴露阈值,即使毒性未知,只要人体暴露量低于该阈值,就不会危害到健康<sup>[1]</sup>。TTC方法是基于化学物的毒性效应主要与其结构相关这一基本假设。TTC方法的应用和扩展是以化学物的Cramer结构分类系统为基础,该系统根据33个与化学结构相关的问题以及代谢产物的安全性,将化学物分为Cramer I、Cramer II和Cramer III类<sup>[2]</sup>,每类化学物对应的健康阈值分别为每人1800、540和90  $\mu\text{g}/\text{d}$ <sup>[3]</sup>。2004年,Kroes等<sup>[4]</sup>进一步提出了TTC决策树方法。

TTC方法原则上仅适用于评估化学结构明确、能够有效估计人体暴露量、在食品中浓度较低且缺乏毒性数据的化学物。目前该方法已被国际组织和欧美等国用于食用香料、农药/兽药残留代谢物、药物代谢产物等的风险评估<sup>[5-8]</sup>。该方法是对那些已有丰富毒理学数据物质风险评估程序的补充,可以避免不必要的毒性试验,还可以加速对低暴露量化学物的风险评估过程。

食品接触材料多为聚合物高分子材料,这些材料在生产加工过程中,往往会加入一些化学添加剂或助剂以改善其性能。鉴于食品接触材料及其添加剂种类繁多,且多数物质没有明确的毒理学资料,需要研究建立针对食品接触材料及其添加剂的

快速筛选和风险评估方法,为制定相关安全标准或管理措施提供科学依据。本研究根据国际通用原则和一般框架建立TTC决策树方法,对模式化学物邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯[bis(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP]进行初步评估,并采用传统的基于TDI的风险评估方法进行验证。

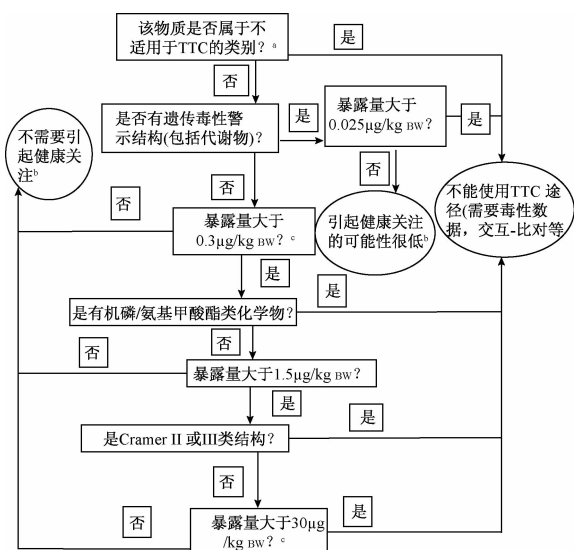
### 1 材料与方法

#### 1.1 TTC评估方法

参照欧洲食品安全局(EFSA)推荐的通用TTC方法,建立TTC评估方法与决策树<sup>[9]</sup>,见图1。总体来说,TTC评估方法主要分4步:(1)确定待评估化学物是否适用于TTC方法;(2)将待评估化学物进行归类(是否具有遗传毒性、是否为有机磷酸酯类和氨基甲酸酯类化学物以及Cramer结构分类);(3)计算膳食暴露量;(4)将待评估化学物的膳食暴露量与相应的TTC阈值进行比较。

##### 1.1.1 化学物的结构分类

本研究利用两种方法进行化学物结构分类。一是参照图2的化学物Cramer结构分类流程<sup>[2]</sup>进行化学物分类。从第1个问题开始,按序回答33个与结构相关同时考虑了代谢物安全性的问题,对每一个问题的回答,都会指向另一个问题或者最终的结构分类,最终可将化学物分入Cramer I、Cramer II或Cramer III类中。Cramer I类结构是具有简单的化学结构,代谢途径

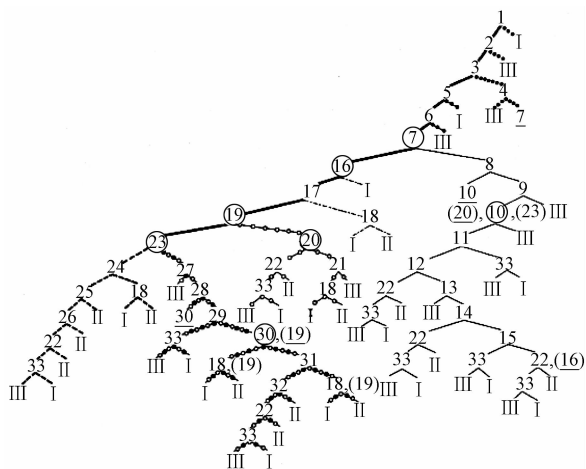


a 排除的类别:高潜能致癌物(黄曲霉毒素样化学物、氧偶氮类化学物、N-亚硝基化学物)、无机物、金属、蛋白质、已知或预知具有生物蓄积性的物质、不溶解的纳米材料、放射性物质、可能具有局部效应的物质。b 如果小于6个月婴儿的暴露量在TTC范围内,需要考虑TTC的实用性或者进行个案评估。c 如果是短期暴露,需要考虑人体暴露与TTC值之间的暴露边界

图1 TTC方法应用的通用流程

Figure 1 A generic scheme for the application of the TTC approach

明确,经口毒性很低的化学物。Cramer III结构是具有复杂的化学结构,提示可能具有明显毒性或活性功能基团的化学物。Cramer II类结构是介于其中的化学物。二是直接利用欧洲化学品局建立的Toxtree软件<sup>[10]</sup>对化学物进行Cramer结构分类。



应该从第1个问题开始,每个问题的答案是“是”或“否”。沿着树的结构往下走,符号代表如下基团:生物体内正常存在的基团(●●●),高毒和低毒(●●●),杂环(-),萜类(-...),脂肪族化合物(-○-○-○),芳香族化合物(-○-●-○),脂环族化合物(-...)

图2 Cramer分类决策树示意图

Figure 2 A schematic diagram applied to Cramer classification

### 1.1.2 基于TTC的健康阈值

本研究主要采用Munro等建立的阈值作为TTC

阈值标准,但为适用于人群中的不同组别,同时考虑Cramer II类结构化学物样本量(48种)太小,本文以EFSA推荐的基于公斤体重的TTC阈值<sup>[9]</sup>,见表1。

表1 各类不同结构化合物的TTC阈值

| TTC 类型      | TTC 值(µg/d) | TTC 值(µg/kg bw) |
|-------------|-------------|-----------------|
| 具有遗传毒性警示结构  | 0.15        | 0.0025          |
| 有机磷和氨基甲酸酯类  | 18          | 0.3             |
| Cramer III类 | 90          | 1.5             |
| Cramer II类  | 540         | 9.0             |
| Cramer I类   | 1800        | 30              |

注:基于TTC阈值设定是以60kg体重进行计算的。

### 1.1.3 结果判断

当化学物的暴露水平低于TTC值时,不需要引起健康关注;反之需要对此化学物进行进一步毒性评价和个案评估。

## 1.2 DEHP评估

### 1.2.1 DEHP的化学结构

DEHP为邻苯二甲酸与2-乙基己醇生成的酯类化合物,由邻苯二甲酸酐与2-乙基己醇在高温与催化剂条件下经酯化反应制得,其化学式 $C_{26}H_{42}O_4$  ( $CO_2C_8H_{17}$ )<sub>2</sub>,化学结构见图3。

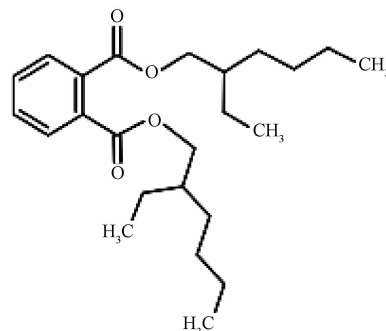


图3 DEHP的化学结构

Figure 3 Chemical structure of DEHP

### 1.2.2 DEHP暴露评估

#### 1.2.2.1 数据来源

利用我国2002年中国居民营养与健康状况调查数据库中饮料、植物油、发酵乳、方便面、果冻和果酱等6类食品的消费量数据,以及2011年对这6类食品中DEHP含量的监测数据,对我国居民膳食DEHP暴露量进行估计。

#### 1.2.2.2 人群分组

鉴于不同年龄组人群在基础体重和食物消费量上的差异,将人群分成2~6岁、7~12岁、13~17岁以及18岁以上共4组,分别计算各人群群的膳食DEHP暴露量。

#### 1.2.2.3 膳食DEHP暴露量的计算方法

膳食DEHP暴露量的来源主要包括食物及饮料

两部分,计算公式为:

$$\text{膳食 DEHP 暴露量} = \sum (Ci \times F Ci)$$

其中, $Ci$  为食物中的 DEHP 含量,mg/kg; $F Ci$  为食物的消费量,g 或 ml。

本报告中食品种类分为饮料、植物油、发酵乳、方便面油包及面饼、果冻和果酱等 6 种。

## 2 结果

### 2.1 DEHP 的 Cramer 结构分类及其 TTC 阈值

根据图 2 树形示意图,DEHP 不是杂环化学物、不是普通的萜类、不容易水解成普通的萜类、是环上有替代物的芳香族化学物、芳环上没有复杂的替代物、不含有增强毒性的功能基团,即 DEHP 对树形示意图问题的答案为 1“否”、2“否”、3“否”、5“否”、6“否”、7“否”、16“否”、17“否”、19“否”、23“是”、27“是”、28“否”、30“否”、18“否”,可以判断 DEHP 为 Cramer I 类结构。Toxtree 软件的分类结果与之相同。根据表 1 可知,其对应的 TTC 阈值为  $30 \mu\text{g}/\text{kg BW}$ 。

### 2.2 DEHP 暴露水平

#### 2.2.1 全人群膳食 DEHP 暴露量

全人群膳食 DEHP 暴露量见表 2。从表 2 可以看出,通过 6 种食物的 DEHP 平均暴露量和最大暴露量分别为  $1.05$  和  $4.06 \mu\text{g}/\text{kg BW}$ ,分别占 TTC 阈值的 3.5% 和 13.5%。其中植物油是平均贡献率最大的食品。

表 2 全人群膳食 DEHP 暴露量以及食物贡献率

Table 2 Dietary exposure of DEHP in whole population and the contribution from foods

| 食品种类 | 平均暴露量<br>( $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ ) | 最大暴露量<br>( $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ ) | 平均贡献率<br>(%) |
|------|---|---|--------------|
| 饮料   | 0.11                                    | 0.85                                    | 10.54        |
| 植物油  | 0.40                                    | 1.42                                    | 38.35        |
| 方便面  | 0.36                                    | 0.98                                    | 34.42        |
| 发酵乳  | 0.10                                    | 0.52                                    | 9.95         |
| 果冻   | 0.03                                    | 0.14                                    | 3.27         |
| 果酱   | 0.04                                    | 0.15                                    | 3.48         |
| 合计   | 1.05                                    | 4.06                                    | 100          |

#### 2.2.2 不同年龄组人群膳食 DEHP 暴露量

不同年龄组人群通过 6 种食物的 DEHP 平均暴露量和最大暴露量见表 3。从表 3 可以看出,无论是平均暴露量还是最大暴露量,2~6 岁年龄组人群 DEHP 暴露量均是最高的,分别为  $2.95$  和  $11.10 \mu\text{g}/\text{kg BW}$ ,分别占 TTC 阈值的 9.8% 和 37.0%。

#### 2.2.3 TTC 决策树方法评估结果

DEHP 不属于高潜能致癌物、无机物或者可能具有局部效应的物质等不适用于 TTC 评估方法的

表 3 不同年龄组人群膳食 DEHP 平均和最大暴露量

Table 3 Average and maximum dietary exposure of DEHP in different age groups

| 年龄(岁) | 平均暴露量( $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ ) | 最大暴露量( $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ ) |
|-------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 2~6   | 2.95                                | 11.10                               |
| 7~12  | 1.69                                | 5.86                                |
| 13~17 | 1.15                                | 3.95                                |
| >18   | 0.99                                | 3.64                                |

化学物<sup>[4,9]</sup>,因此,可以用 TTC 决策树方法对 DEHP 进行风险评估。

DEHP 不具有遗传毒性警示结构,不属于有机磷类和氨基甲酸酯类农药,按照图 1 的 TTC 流程图可以看出,需要将 DEHP 的膳食暴露量与其相应的 Cramer I 类阈值进行比较。从表 2 可以看出,全人群平均暴露量和最大值暴露量分别为  $1.05$  和  $4.06 \mu\text{g}/\text{kg BW}$ ,仅占相对应 Cramer I 类结构 TTC 阈值( $30 \mu\text{g}/\text{kg BW}$ )的 3.5% 和 13.5%。因此,通过上述 6 种食品暴露于 DEHP 所引起的健康风险较低,不需要引起健康关注。从表 3 可以看出,各年龄组的平均膳食暴露量和最大暴露量也均低于 DEHP 的 TTC 阈值,因此健康风险较低,不需要引起健康关注。

#### 2.2.4 基于健康指导值的风险评估结果

欧洲食品安全局(EFSA)以多代生殖毒性试验中的睾丸毒性和发育毒性为终点,得出 DEHP 的经口 NOAEL 为  $5 \text{mg}/\text{kg BW}$ <sup>[11]</sup>,采用 100 倍的安全系数,建立了 DEHP 的健康指导值(每日耐受摄入量,TDI)为  $0.05 \text{mg}/\text{kg BW}$ <sup>[12]</sup>。不同人群 DEHP 膳食暴露量占其 TDI 的比例见表 4。由表 4 可见,即使单位体重暴露量最大的 2~6 岁人群,其最大暴露量仅占 TDI 的 22.20%,因此,健康风险很低,不需要引起健康关注。

表 4 基于 TDI 对 DEHP 的风险评估结果

Table 4 The risk assessment based on TDI for DEHP

| 目标人群    | TDI<br>( $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ ) | 平均暴露量/TDI<br>(%) | 最大暴露量/TDI<br>(%) |
|---------|---------------------------------------|------------------|------------------|
| 全人群     | 50                                    | 2.09             | 8.11             |
| 2~6 岁   | 50                                    | 5.90             | 22.20            |
| 7~12 岁  | 50                                    | 3.37             | 11.72            |
| 13~17 岁 | 50                                    | 2.29             | 7.90             |
| >18 岁   | 50                                    | 1.99             | 7.28             |

## 3 讨论

本研究建立 TTC 通用决策树方法,对中国居民 DEHP 的膳食暴露量进行了初步评估。结果显示,全人群的 DEHP 平均暴露量和最大暴露量以及 4 个年龄组的最大暴露量均低于其 TTC 阈值( $30 \mu\text{g}/\text{kg BW}$ ),表明 DEHP 的健康风险较低。该结论与基于

健康指导值的传统风险评估方法得出的结论一致,表明 TTC 决策树方法可以作为一种优先选择和风险评估的有效工具。

需要指出的是, TTC 决策树途径不是对传统风险评估方法的替代,而是作为一种初步筛选的方法。TTC 决策树途径特别适用于对那些没有毒性数据的暴露量低的化学物进行风险评估,能够避免不必要的广泛的毒性研究,降低对体内动物实验的依赖,从而能够将有限的资源放到对人体健康有较大潜在危害的化合物毒性研究和安全性评价上,加速对低暴露量的化学物的风险评估过程,同时该方法也可以对大量化学物进行筛选,确定那些可能带来潜在健康风险并需要重点关注和精确评估的物质。如前所述, TTC 决策树途径并非适用于所有化学物的初步筛选。而且,使用 TTC 决策树途径的关键就是化学物结构已知,且暴露量很低。

随着对 TTC 方法的进一步研究,其应用已不仅仅局限于前述化学结构明确、暴露量低的化学物中。化学成份复杂的食品基质(CCFM)中有大量未知物质(通常简称为色谱分析中的“森林峰”),其中大量物质的化学成分结构信息是缺乏的。目前已有研究者制定了采用 TTC 流程进行 CCFM 评估的框架,主要是通过分析食品来源、检测技术信息、含有未知物质食品的消费量以及未知物质的定量信息等计算未知物质的膳食暴露量,利用 TTC 流程采用分步骤的方法进行评估<sup>[13-14]</sup>。

志谢:感谢中国疾病预防控制中心营养与食品安全所为本研究提供相关数据。

## 参考文献

- [ 1 ] FRAWLEY J P. Scientific evidence and common sense as a basis for food packaging regulations[J]. Food Cosmet Toxicol, 1967, 5: 293-308.
- [ 2 ] CRAMER G M, FORD R A, HALL R L, et al. Estimation of toxic hazard - a decision tree approach [ J ]. Food Cosmet Toxicol, 1978, 16(3) :255-276.
- [ 3 ] MUNRO I C, FORD R A, KENNEPOHL E, et al. Correlation of structural class with no-observed effect levels; a proposal for establishing a threshold of concern [ J ]. Food Chem Toxicol, 1996, 34:829-867.
- [ 4 ] KROES R, RENWICK A G, CHEESEMAN M A, et al. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet [ J ]. Food Chem Toxicol, 2004, 42: 65-83.
- [ 5 ] JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Safety evaluation of flavouring agents; Forty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series 35, Appendix 5 [ C/OL ]. Geneva: WHO, 1996 [ 2011-11-28 ]. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je21.htm>.
- [ 6 ] EFSA Panel on Food contact materials, Enzymes, Flavorings and Processing Aids. Guidance on the data required for the risk assessment of flavorings to be used in or on foods [ J ]. EFSA J, 2010, 8(6) :1623.
- [ 7 ] EMEA. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use ( CHMP ) Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, CPMP/SWP/5199/02, EMEA /CHMP / QWP /251344/2006 [ S ]. London, 2006.
- [ 8 ] EFSA. Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment [ R/OL ]. [ 2011-11-28 ]. <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/50e.htm>.
- [ 9 ] EFSA Scientific Committee. Draft scientific opinion on exploring options for providing preliminary advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern ( TTC ) [ R/OL ]. Parma: European Food Safety Authority, 2011 [ 2011-11-28 ]. <http://www.efsa.europa.eu>.
- [ 10 ] European Commission. Joint research centre [ R/OL ]. Varese: European Commission, 2011 [ 2011-11-28 ]. [http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_labs/computational\\_toxicology/qsar\\_tools/toxtree](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/qsar_tools/toxtree).
- [ 11 ] WOLFE G W, LAYTON K A. Multigeneration reproduction toxicity study in rats: Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment when administered to Sprague-Dawley rats in the diet [ R ]. Gaithersburg, Maryland: TherImmune Research Corporation, 2003.
- [ 12 ] Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food ( AFC ) on a request from the Commission related to Bis ( 2-ethylhexyl ) phthalate ( DEHP ) for use in food contact materials [ J/OL ]. EFSA J, 2005, 243: 1-20 [ 2011-11-28 ]. [http://www.efsa.eu.int/science/afc/catindex\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/science/afc/catindex_en.html).
- [ 13 ] RENNEN M A, KOSTER S, KRUL C A, et al. Application of the threshold of toxicological concern ( TTC ) concept to the safety assessment of chemically complex food matrices [ J ]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(4) :933-940.
- [ 14 ] KOSTER S, BOOBIS A R, CUBBERLEY R, et al. Application of the TTC concept to unknown substances found in analysis of foods [ J ]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(8) :1643-1660.